

# 상표초, 백모근, 금앵자 추출물이 2K1C 고혈압 백서의 혈압에 미치는 영향

김혜음<sup>1,2,3</sup> · 안유미<sup>1,2,3</sup> · 고민철<sup>3</sup> · 박지훈<sup>3</sup> · 이재윤<sup>2</sup> · 이수호<sup>4</sup> · 박승혁<sup>4</sup> · 김병숙<sup>5</sup> · 강대길<sup>1,2,3</sup> · 이윤정<sup>1,2,3\*</sup>

1: 원광대학교 한의과대학 생리학교실, 2: 원광대학교 한의학전문대학원 천연물개발학,  
3: 원광대학교 한방체액조절연구센터, 4: 원광대학교 한의과대학 한방생리학교실, 5: 전북과학대학교 호텔조리영양과

## Effects of the Water Extracts of *Mantidis Ootheca*, *Rosa Laevigata*, and *Imperata Cylindrica* on Blood Pressure in Renovascular Hypertension Induced by 2K1C

Hye Yoom Kim<sup>1,2,3</sup>, You Mee Ahn<sup>1,2,3</sup>, Min Chul Kho<sup>3</sup>, Ji Hun Park<sup>3</sup>, Jae Yun Lee<sup>2</sup>,  
Soo Ho Lee<sup>4</sup>, Sueng Hyuk Park<sup>4</sup>, Byung Sook Kim<sup>5</sup>, Dae Gill Kang<sup>1,2,3</sup>, Yun Jung Lee<sup>1,2,3\*</sup>

1: Department of Physiology, College of Korean Medicine,  
2: Department of Herbal Resources, Professional Graduate School of Korean Medicine,  
3: Hanbang Body-fluid Research Center, 4: Department of Korean Physiology, School of Korean Medicine, Wonkwang University,  
5: Department of Hotel Culinary Arts & Nutrition, Jeonbuk Science College

The aim of the present study is to investigate the hypotensive effect of *Mantidis ootheca* (WMO), *Rosa laevigata* (WIC), and *Imperata cylindrica* (WRL) in renovascular hypertension rats. Experimental hypertension model is 2-kidney and 1-clip (2K1C) induced rats. 2K1C rats were treated with WMO, WIC, and WRL at dose of 100 mg/kg/day orally for 3 weeks, respectively. Treatment groups with WMO, WIC, and WRL significantly lowered blood pressure. Interestingly, WMO, WIC, and WRL ameliorated endothelium-dependent and independent vascular relaxation in the phenylephrine-precontracted thoracic aorta in hypertension models. In addition, 2K1C-induced hypertension model increased plasma renin activity, however, WMO, WIC, and WRL attenuated those activities. These results suggest that WMO, WIC, and WRL ameliorates vascular dysfunction in 2K1C-induced hypertension models via the regulation of nitric oxide and renin-angiotensin-aldosterone system.

keywords : *Mantidis ootheca*, *Rosa laevigata*, *Imperata cylindrica*, 2-kidney and 1-clip, Nitric oxide, Renovascular hypertension, Renin-angiotensin-aldosterone system

### 서 론

고혈압은 신장과도 매우 밀접한 관계가 있으며, 고혈압을 초래하는 병태생리학적 인자들 중 하나가 신장 내 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (renin-angiotension system, RAS)임을 밝혔다. 고혈압이 오래 지속되면 신장 질환이 생길 수 있으며, 신장 질환이 원인이 돼 2차적으로 고혈압이 발생한다. 대한신장학회에 따르면 2005년 신장질환 원인으로 ‘당뇨병성 신증 (38.5%)’, ‘고혈압성 사구체 경화증 (16.9%)’, ‘만성 사구체신염 (14.5%)’의 순으로 나타났으며 노령인구 증가, 식생활 서구화 등으로 고혈압과 관련된 신장

질환은 계속 증가추세이다<sup>1)</sup>.

혈관의 구조적인 변화와 기능적인 변화로 인하여 혈압의 상승이 일어나는데 이는 혈관의 이상을 초래한다. 혈압과 혈류의 변화로 인한 동력학적 변화와 세포 내외의 신경혈액학적 요인에 의해 비대형 혈관 재형성 (hypertrophic remodeling)이 일어난다. 또한 미세 혈관에서는 혈관 비대 없이 혈관 내경의 감소 (eutrophic remodeling)가 일어난다<sup>2)</sup>. 신장질환에서는 고혈압이 많이 동반되는 이유는 신장에 이상이 생기는 경우 수분과 염분 배설이 저하되고, 신장의 호르몬 이상에 의한 RAS가 부적절하게 자극되어 이차적인 혈관수축을 유발하기 때문에 고혈압이 동반된다고 알려져 있

\* Corresponding author

Yun Jung Lee, Department of Physiology, College of Korean Medicine, 460, Iksan-daero, Iksan-si, Jeollabuk-do, Korea

E-mail : shrons@wku.ac.kr ·Tel : +82-63-850-6447

Received : 2016/01/20 ·Revised : 2016/02/15 ·Accepted : 2016/03/09

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2016.04.30.2.95

Available online at http://www.hantopic.com/kjopp/KJOPP.htm

다<sup>3)</sup>. 또한, 혈관내피세포의 기능이 상실되면 결과적으로 혈관손상이 일어나게 된다. 혈관 내피 세포는 혈관 이완 인자 nitric oxide (NO)를 생성하여 endothelium-driven relaxing factor (EDRF), endothelin-1 (ET-1), angiotensin II (Ang-II)와 같은 혈관 수축 인자와 균형을 이루게 된다<sup>4)</sup>. NO는 혈관 이완작용에서 중요한 역할과 혈관 평활근 세포의 증식과 이동의 억제작용을 한다고 알려져 있다<sup>5)</sup>. 이러한 NO는 L-arginine으로부터 nitric oxide synthase (NOS)에 의해 합성되는 물질이다<sup>6)</sup>. endothelial NOS (eNOS)는 내피 세포에서 첫 번째로 확인되었고, 상피세포, 평활근세포, T림프구세포에서도 나타난다<sup>7)</sup>. 따라서 고혈압은 혈관 이완 및 혈압의 변화에 중요한 영향을 미친다. 본 연구에서는 신혈관성 고혈압에 있어 혈압강화와 혈관 이완 개선 효과를 알아보기 위하여 동물모델을 제작했다.

신혈관성 고혈압이란 신동맥 또는 그 부근의 분지에서 협착에 의하여 발생하는 고혈압을 말한다. 죽상 경화성 신동맥 협착증은 흡연, 당뇨병, 이상지질혈증, 심부전, 관상동맥 경화성 협착이 있을 때 많이 발생한다<sup>8)</sup>. 신혈관성 고혈압에 대한 동물모델은 1934년 Goldblatt 등에 의해서 'two-kidney, one-clip (2K1C)', 'one-kidney, one-clip (1K1C)' 두 모델이 개발되었다<sup>9)</sup>. 양쪽 신동맥을 협착 시키거나 혹은 한쪽 신장을 제거한 후에 나머지 신장으로 가는 신동맥을 협착시킴으로써 지속적인 고혈압을 유발시키는 방법이다. 본 실험은 연구의 제한성을 극복하고 효율성을 기하기 위해 인간의 신혈관성 고혈압 모형과 가장 유사하다고 알려진 2K1C goldblatt hypertensive rat을 실험동물모델로 선정했다.

본 연구는 신혈관성 고혈압 모델 (2K1C)에서 상표초, 백모근, 금앵자 추출물의 투여로 인한 항 고혈압 효과를 알아보기 위하여 실시했다. 상표초 (桑螵蛸, *mantidis ootheca*)는 뽕나무에 붙은 사마귀의 알이 들어 있는 벌레집을 찢것으로 성질이 평(平)하고 맛이 짜면서 달며 독이 없다. 효능으로는 요통(腰痛), 산증(疝症), 유뇨(遺尿), 유정(遺精)에 사용한다. 익신고정 (益腎固精), 고정축뇨(固精縮尿), 지한(止汗)작용을 한다고 알려져 있다. 단백질이 풍부한 상표초는 임상에서는 남성의 불임증에 효과가 있으며, 기력이 감퇴될 때 좋은 한약재로 쓰인다고 알려져 있다<sup>10)</sup>. 상표초의 경우 보고된 기초연구가 미미 하여 본 연구가 중요한 역할을 할 것으로 보인다. 백모근 (白茅根, *Imperata cylindrica Beauvois*)은 벼과에 속한 다년생 본초인 띠의 가는 뿌리 및 비늘 모양의 잎을 제거한 뿌리 줄기를 말한다. 맛은 달고, 독이 없으며, 혈을 식히고, 이뇨하는 효능이 있어, 토혈, 폐열 천식, 위열구토 등의 치료에 쓰인다고 알려져 있다<sup>11)</sup>. 또한 백모근은 지혈작용<sup>12)</sup>과 적출장관<sup>13)</sup> 및 알레르기 질환<sup>14)</sup>에 효과가 있다고 보고 됐다. 금앵자 (金櫻子, *Rosa laevigata Michaux*)는 장미과 금앵자 나무의 성숙한 과실을 건조한 것으로, 성질은 평(平)하고 따뜻하고 맛은 시고 떼으며 독이 없다. 한방에서는 만성설사, 다뇨 (多尿), 유정 (遺精), 유뇨 (遺尿), 식은땀, 만성장염, 대하 (帶下), 자궁출혈 등의 치료에 사용되고 있다<sup>15)</sup>. 또한 최근에 발표한 논문에 따르면 발기부전<sup>16)</sup>에 효과가 있다고 알려져 있다.

상표초, 백모근, 금앵자는 한의학에서 사용된 약물들이나 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증 등의 혈관성 질환의 예방과 치료에 대한

연구가 아직 미미한 상태이다. 그러므로 본 연구에서는 신혈관성 고혈압 모델인 2K1C 백서에 있어 상표초, 백모근, 금앵자 추출물을 이용하여 혈압강화 및 혈관이완 개선 효능을 확인하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 추출물의 제조

상표초 (310 g, 중국 하북성 한단시) 백모근 (300 g, 중국, 미릉생약, 제품번호: MK 130218) 금앵자 (300 g, 중국, 미릉생약, 제품번호 : KAJ 120710)을 금오당 (전주, 전라북도)을 통하여 구입하여 각각 2250 ml의 증류수에 시료가 충분히 추출될 수 있도록 상온에서 2시간가량 담궈 뒀다가 1시간 반 동안 열탕 추출했다. 그 이후 추출된 추출물을 1차적으로 무명베를 이용하여 잡질과 찌꺼기를 걸러주었고, 2차적으로 분리된 맑은 전탕액 만을 취하여 회전식 감압농축기를 사용하여 농축했다. 농축시킨 후 동결 건조하여 만들어진 조성물은 상표초 20.3 g(HBG161-01), 백모근 65.3 g(HBF171-03), 금앵자 57.9 g(HBA091-01)을 각각 수득했다.

### 2. 병태동물모델 구축 및 혈압 측정 - 신혈관성 고혈압 (2K1C)

실험동물로는 체중 150~200 g의 백서 (Sprague-Dawley, ♂)를 선택하고 ((주) 샘타코바이오키리아, 오산, 한국)에서 구입하여 사용했으며, 온도 23±1, 습도 50±10%, 환기횟수 10-15 회/hr 및 조명 (06:00-18:00 light on)의 환경조건을 유지했다. 신혈관성 고혈압 병태 모델을 만들기 위해서 염산케타민 (isoflurane; 유한양행, Korea)과 림폰 (BayerKorea, Korea) 혼합액을 복강주사하여 마취했으며, 개복한 후 좌측 신동맥에 직경 0.2 mm의 silver clip을 장치하고 신속히 봉합했다. 마취에서 깨어난 후 사료와 물을 충분히 공급하면서 1주 간격으로 꼬리혈압을 간접법으로 측정하여 고혈압 유발과정을 확인했다. 그 방법으로는 백서의 꼬리에 pneumatic sensor를 부착하여 pneumatic pulse transducer에 연결한 후 (BP monitor for rat. MK-2000A, Muromachi kikaico., LTD, Japan). 이를 sphygmo-manometer preamplifier에 연결하고, polygraph (Grass Model 7E, Quincy, MA, USA) 상에 기록하여 심박동수, 수축기 혈압을 측정했다. 4주 후 수축기혈압이 160 mmHg 이상인 개체를 대상으로 실험을 진행했고, 수축기혈압이 160 mmHg 이하인 경우는 실험대상에서 제외했다(동물 윤리 승인번호: WKU15-68).

### 3. 실험군의 구성 및 투여

실험군은 1) Sham, 2) Sham + 상표초 (100 mg/kg/day), 3) sham + 백모근 (100 mg/kg/day), 4) Sham + 금앵자 (100 mg/kg/day), 5) 2K1C, 6) 2K1C + 상표초 (100 mg/kg/day), 7) 2K1C + 백모근 (100 mg/kg/day), 8) 2K1C + 금앵자 (100 mg/kg/day)로 sham 그룹은 각 그룹 당 6마리씩 진행했으며, 2K1C군의 경우 각 군당 8마리씩 진행하여 총 8개의 실험군으로 분류했다. 2K1C 그룹의 경우 고혈압 유발이 확인된 동물을 선정할 때 수축기 혈압이 160 mmHg 이상인 것으로 선별했으며 sham 군을 정상혈압 대조군으로 설정했다. 약물군은 상표초, 백모근, 금앵

자를 각각 100 mg/kg/day 농도로 일정시간대에 경구용 주사기를 이용하여 3주간 투여했으며, 대조군의 경우 같은 양의 증류수를 투여했다.

4. 흉부 대동맥의 분리 및 고정

각 그룹의 백서의 흉부대동맥을 분리 후 4°C Krebs 용액(118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.1 mM MgSO<sub>4</sub>, 1.2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 25 mM NaHCO<sub>3</sub>, 10 mM glucose, pH 7.4)에서 지방을 제거한 후 3 mm의 크기로 일정하게 자른다. 준비된 흉부대동맥 절편을 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> 혼합가스로 포화시킨 37°C의 Krebs 용액이 들어있는 organ bath에 한쪽 끝을 고정시킨다. 다른 쪽 끝은 forcedisplacement transducer (Grass FT 03, GRASS Instrument, M, USA)에 연결하여 isometric tension을 생리기록계 (Grass Model 7E, Grass Instrument, MA, USA)를 이용하여 측정했다. 이때 heat/circulator (Model CW-10GL, JEIO TECH, Korea)에 의해 일정한 온도를 유지했다.

5. 흉부대동맥에 대한 혈관 장력의 측정

Organ bath에 고정된 혈관을 1 g의 힘까지 당겨준 후 일정한 안정기에 들어서면 phenylephrine (PE)으로 최대한 수축시키고 혈관 이완반응을 보기 위해 5분 후 acetylcholine (ACh) 또는 sodium nitroprusside (SNP)을 용량 의존적으로 첨가하여 혈관의 이완효과를 관찰 했다. 이완율은 PE에 의한 수축에 대해 백분율로 계산했다.

6. 혈장의 renin 활성화 측정 (Plasma renin activity)

혈장 renin 활성화는 Kang 등<sup>17)</sup>이 발표한 radioimmunoassay (RIA) 방법에 의하여 측정했다. 상표초, 금앵자, 백모근 추출물 100 mg/ml을 3주간 투여한 후 각 군의 실험동물을 12시간 동안 절식 시키고 guillotine에 의해 sacrifice한 후 혈액을 얻었다. 혈액은 EDTA를 처리하여 4°C 3,000 rpm으로 15분간 원심분리 하여 혈장을 분리했다. 분리한 혈장의 renin 활성화는 50 µl의 시료에 대량의 renin 기질을 사용하여 생성된 angiotensin I을 측정하는 plasma renin concentration (PRC)으로 측정했다. angiotensin I의 RIA는 BSA를 포함하는 Ris-acetate buffer (pH 7.4, 0.1 M)을 사용하는 일반적인 방법에 따랐다. 4°C에서 18-20시간 방치후 charcoal suspension으로 bound form을 분리하여 gamma counter를 사용하여 radioactivity를 측정했다. 결과는 ng/ml의 angiotensin I 농도가 된다.

7. 통계 처리

실험 결과의 유의성은 검증은 Sigma Plot 10.0 프로그램을 이용했으며, 실험 결과는 Students t-test를 통하여 p-value가 0.05 이하인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판정했다.

결 과

1. 신혈관성 고혈압 모델 (2K1C)에서 상표초, 백모근, 금앵자 추출

물의 투여에 의한 혈압 강하 효과

백서의 신혈관성 고혈압의 유발을 위하여 왼쪽 신동맥에 클립을 삽입하는 외과적 수술 이후 4주 동안 매주 1회 혈압을 측정했다. 그 결과, 2K1C군은 4주간 꾸준히 혈압이 증가됐다. Sham 백서과 혈압이 오른 2K1C 백서를 무작위로 선택하여 총 8그룹으로 그룹을 나누었다. 군을 나눈 이후 3주간 각각의 약물군은 상표초 (100 mg/kg/day), 백모근 (100 mg/kg/day), 및 금앵자 (100 mg/kg/day)를 투여했고, 대조군은 saline을 투여했다. 이때 약물에 따른 효과를 살펴보고자 각 군은 3주간 매주 혈압을 측정했다. 총 7주간의 실험 결과, 꾸준히 혈압이 증가하던 2K1C 그룹은 상표초(A), 백모근(B) 및 금앵자(C)를 투여함으로써 혈압강하 효과를 보이는 것을 확인했다(Fig. 1).

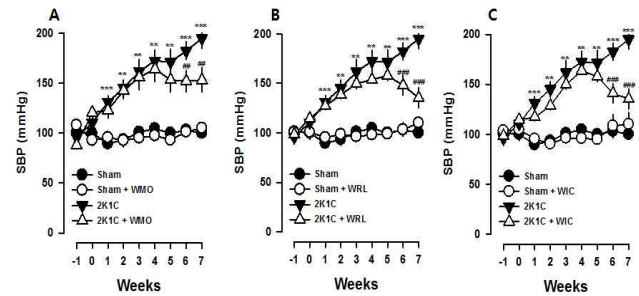


Fig. 1. Effect of extracts on weekly systolic blood pressure levels in sham and 2K1C groups. Values are expressed as mean ± S.E. \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs. Control; ##p<0.01, ###p<0.001 vs. 2K1C.

2. 신혈관성 고혈압 모델 (2K1C)에서 신장의 변화

신혈관성 고혈압의 유발을 확인 할 수 있는 2K1C 모델의 특징 중 하나인 좌측신장의 축소와 우측 신장의 비대 현상을 확인하기 위하여 실험이 완료된 이후 신장을 적출하여 무게를 측정했다. 그 결과, sham군에 비하여 2K1C군의 좌측신장이 현저하게 작아짐을 확인 할 수 있었으며(Fig. 2A), 우측신장은 sham군에 비하여 2K1C군이 현저하게 비대해 지는 것을 확인 할 수 있었다(Fig. 2B). 그러나, 각 약물군과 2K1C군간의 차이는 보이지 않았다.

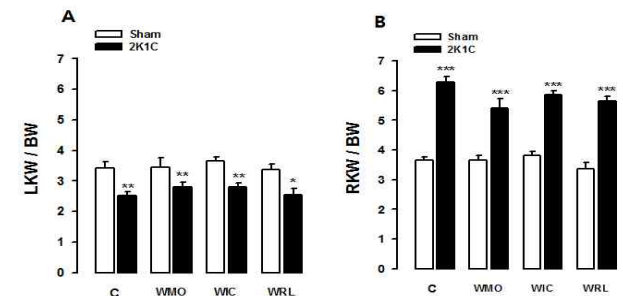


Fig. 2. Effect of WMO, WIC, and WRL on left (A) and right (B) kidney weights in sham and 2K1C groups. The data of values shows mean ± S.E. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs. Control

3. 혈장레닌활성도 (Plasma Renin Activity : PRA) 측정

혈장 레닌활성도를 측정하기 위하여 수득한 혈장을 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA)을 이용하여 레닌의 기질인

angiotensinogen에 의하여 형성된 angiotensin I을 측정했다. 그 결과, sham군에 약물군간의 차이를 보이지 않았으나, 2K1C군간의 PRA 측정량이 현저하게 증가했다. 또한 2K1C에 의하여 증가된 PRA 측정량이 상표초, 백모근, 금앵자를 100 mg/kg/day를 투여한 군에서의 유의성 있는 감소효과를 보였다(Fig. 3).

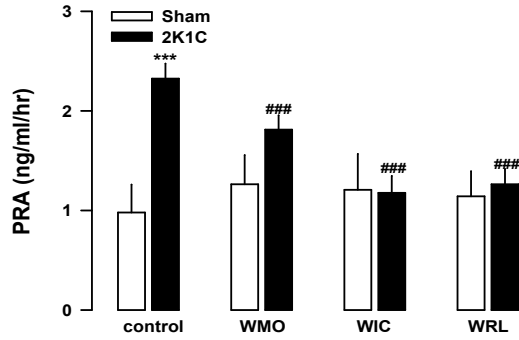


Fig. 3. Average values for plasma renin activity (PRA) level in sham and 2K1C groups. Values are mean  $\pm$  S.E. (n=4 per group). \*\*\*p<0.001 vs. Control; ###p<0.001 vs. 2K1C

#### 4. 혈관이완 개선 효과

상표초, 백모근, 금앵자 추출물 투여가 2K1C의 혈관 내피 세포 및 평활근 세포 손상을 억제하는 효과를 보이는지 측정하기 위하여 각 군의 흉부 대동맥을 적출하여 혈관 장력을 측정했다. 흉부 대동맥에서 내피 세포 의존성 혈관 이완 인자인 acetylcholine (ACh, 1  $\mu$ M)을 처리 했을 때 혈관 이완 반응을 살펴본 결과, sham군은 87.59 $\pm$ 4.19%, 2K1C군은 47.75 $\pm$ 8.78%로 2K1C군에서 이완효과가 현저하게 감소됨을 확인 할 수 있었다. Sham에 상표초, 백모근, 금앵자를 100 mg/kg/day 씩 투여한 군의 이완율은 90.20 $\pm$ 5.06%, 90.25 $\pm$ 4.64%, 90.73 $\pm$ 6.36%로 각각 나타났으며 sham군과의 유의적인 차이는 보이지 않았다. 2K1C에 상표초, 백모근, 금앵자를 100 mg/kg/day 씩 투여한 군의 이완율은 71.28  $\pm$  8.59%, 76.26 $\pm$ 7.22%, 71.18 $\pm$ 8.99%의 이완효과를 보이면서 2K1C군과의 유의한 차이를 보임으로 혈관 개선 효과가 있는 것으로 확인되었다(Fig. 4). 또한 NO donor인 Sodiumnitroprusside (SNP, 0.1  $\mu$ M)에 대한 혈관 이완 반응을 살펴본 결과, sham군은 83.81 $\pm$ 8.18%, 2K1C군은 56.43 $\pm$ 7.18%로 2K1C군에서 이완효과가 현저하게 감소됨을 확인 할 수 있었다. Sham에 상표초, 백모근, 금앵자를 100 mg/kg/day 씩 투여한 군의 이완율은 83.71 $\pm$ 5.11%, 87.22 $\pm$ 4.01%, 89.82 $\pm$ 10.38%로 각각 나타났으며 sham군과의 유의적인 차이는 보이지 않았다. 2K1C에 상표초, 백모근, 금앵자를 100 mg/kg/day 씩 투여한 군의 이완율은 79.34 $\pm$ 7.80%, 87.36 $\pm$ 5.47%, 73.93 $\pm$ 2.71%의 이완효과를 보이면서 2K1C군과의 유의한 차이를 보임으로 혈관 개선 효과가 있는 것으로 확인되었다(Fig. 5).

따라서 흉부대동맥에서의 ACh와 SNP에 의한 혈관 이완은 2K1C군에서 현저하게 감소함을 확인 했고 상표초, 백모근, 금앵자 추출물 100 mg/kg/day 투여함으로써 개선된다는 것을 확인 할 수 있었다.

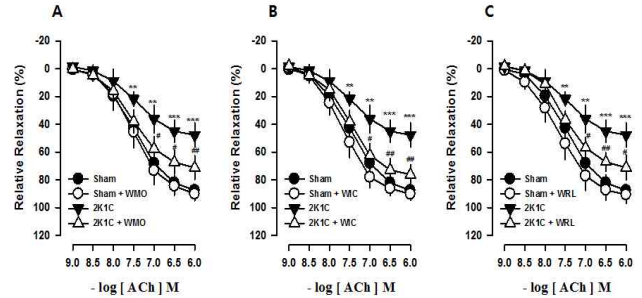


Fig. 4. Effects of WMO, WIC, and WRL on the ACh-induced relaxation of thoracic aorta from sham and 2K1C groups. Values are expressed as mean  $\pm$  S.E. \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs. Control; #p<0.05, ##p<0.01 vs. 2K1C

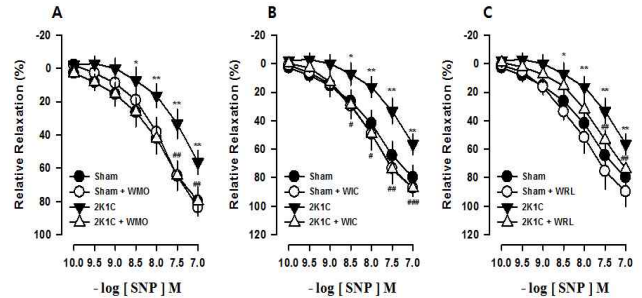


Fig. 5. Effects of WMO, WIC, and WRL on the SNP-induced relaxation of thoracic aorta from sham and 2K1C groups. Values are expressed as mean  $\pm$  S.E. \*p<0.05, \*\*p<0.01 vs. Control; #p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001 vs. 2K1C

## 고 찰

이차성 고혈압은 신혈관성 고혈압 (renovascular hypertension), 신장염 (nephritis), 신부전 (renal failure), 내분비질환, 갑상선질환 등과 같은 주요 원인이 있다<sup>18,19</sup>. 이들은 신기능 저하가 고혈압 발생에 있어 중요한 원인이 된다. 신장질환에서 고혈압이 많이 동반되는 이유는 신장에 이상이 생기는 경우 수분과 염분 배설이 저하되고, 신장의 호르몬 이상에 의한 RAS가 부적절하게 자극돼 이차적인 혈관수축을 유발하기 때문이다. 신혈관성 고혈압의 경우 신동맥을 부분적으로 축소시킴으로써 신장으로 가는 혈류량을 감소시키고, 그로인해 많은 양의 레닌이 분비되는 원리로 혈압의 상승을 초래 하여 고혈압이 지속적으로 유지된다고 알려져 있다<sup>20</sup>.

이러한 신혈관성 고혈압에 있어 한약재에 의한 효능을 알아보기 위하여 신혈관성 고혈압 동물모델 (2K1C)를 제작했으며 이때, 대조군을 함께 제작하여 비교분석했다. 2K1C에서의 수술 후 4주동안 혈압상승을 확인했으며 상표초, 백모근, 금앵자를 각각 투여하여 그 변화를 매주 1회씩 수축기혈압 (systolic blood pressure, SBP)을 측정하여 살펴보았다. SBP는 심근 수축에 의해 혈액이 대동맥으로 방출되는 혈관 내 최고 압력을 나타내는 것으로써 고혈압을 측정하는데 중요한 지표가 된다. 2K1C군에서 SBP는 꾸준히 상승했으며, 2K1C + 약물군에서는 유의성 있는 개선효과가 보이는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 sham군과 sham + 약물군간의 차이는 보이지 않았다. 따라서 신혈관성 고혈압을 유발했을 경우

SBP이 꾸준히 증가하며, 이때 상표초, 백모근, 금앵자를 각각 투여함으로써 개선효과를 보이는 것으로 보아 혈압강하 효과가 있을 것으로 사료된다.

2K1C 모델의 경우 한쪽 신동맥을 결찰시킴으로 왼쪽 신장의 기능을 감쇠시키는 역할을 한다. 따라서 왼쪽 신장이 제 기능을 하지 못하여 크기가 작아지고 왼쪽 신장의 기능을 보상하기 위하여 오른쪽 신장이 비대해 지는 것이 특징이다. 본 연구를 통하여 제작된 2K1C군의 경우 sham군에 비하여 좌측 신장의 경우 현저하게 작아졌으며 우측 신장의 경우는 유의성 있는 비대효과를 보이는 것을 확인 할 수 있었다. 그러나 이 효과가 상표초, 백모근, 금앵자에 의하여 차이를 보이지 않았다.

레닌은 신장사구체세포에서 분비되는 단백분해효소로서 혈중 안지오펜시노젠을 안지오펜신I으로 활성화시키며, 폐의 전환효소의 작용을 받아 안지오펜신I은 안지오펜신II로 전환된다. 안지오펜신II는 직접 동맥을 수축하거나, 신장에서 수분과 염분의 재흡수를 촉진하여 혈압을 상승시킨다. 출혈이 있거나 갑자기 혈압이 떨어졌을 때 레닌-안지오펜신 시스템은 생명을 구하는 장치가 되지만, 순환되는 안지오펜신이 지속적으로 높으면 고혈압의 원인이 된다. 따라서 레닌-안지오펜신 시스템의 가장 상위 단계인 혈장 레닌 효소 활성은 혈압조절과 관련된 대표적인 바이오마커로 사용된다<sup>21)</sup>. 본 연구에서는 레닌의 기질인 안지오펜시노젠에 혈장을 첨가하여 형성된 안지오펜신 I을 radioimmunoassay로 검사하는 방법을 이용하여 2K1C에서 레닌의 활성을 측정했다. 2K1C군에서의 레닌 활성은 sham군에 비하여 유의성 있는 증가를 보여주었고, 3주동안 상표초, 백모근, 금앵자를 100 mg/kg/day 투여한 군에서 레닌의 활성도가 컨트롤 수준으로 개선됨을 확인 할 수 있었다. 따라서 신혈관성 고혈압모델에서 상표초, 백모근, 금앵자는 투여는 레닌 활성의 감소를 통해 개선 효과가 있음이 사료된다.

혈압은 말초혈관의 저항과 심장의 박출량에 관여하고, 혈관 평활근에 분포하는 자율신경계<sup>22)</sup>와 활성물질에 대한 반응성 및 혈관 내피세포에서 유리되는 인자들에 의하여 혈관 저항은 조절된다<sup>23)</sup>. 따라서 동맥경화 및 고혈압에 있어서 혈관 내피의 기능 이상은 혈관의 항상성에 있어 주요 인자이며 질병의 진행과정에 있어 중요하다. 이에 따라 혈압 상승 억제 원인을 알아보기 위하여 상표초, 백모근, 금앵자 투여의 효과를 살펴보기 위하여 각 군의 흉부 대동맥을 적출하여 혈관 장력 실험을 진행했다. Organ bath에 고정된 혈관은 phenylephrine으로 수축시키고 내피 세포 의존성 혈관 이완 인자인 ACh과 NO donor인 SNP를 농도별로 투여하여 혈관의 이완효과를 비교했다. 본 연구에서 상표초, 백모근, 금앵자를 투여한 군에서 내피의존성 혈관이완 반응이 개선되었고 또한 내피 비의존성 혈관이완 반응도 개선되었다. 혈류가 증가하게 되면 혈관 확장반응을 위해 내피세포에서 산화질소가 분비되는데 이를 혈류가 증가됨으로서 유발되는 내피 세포 의존성 혈관 반응이라고 하며, 위의 실험 결과가 상표초, 백모근, 금앵자 의한 내피세포의 보호가 효과가 혈관이완에 기여했음을 확인했다.

본 연구 결과를 요약하면, 상표초, 백모근, 금앵자는 신혈관성 고혈압 백서의 혈압을 감소시키고, 고혈압에 의한 내피세포 및 평활근의 보호 작용을 함으로써 혈관 이완 효과를 보이는 것으로 사

료된다.

## 결 론

본 실험에서는 상표초, 백모근, 금앵자의 항 고혈압 효과를 알아보기 위하여 신혈관성 고혈압 모델인 2K1C를 이용하여 혈압에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 2K1C에서의 상표초, 백모근, 금앵자 투여에 의한 혈압 강하 효과는 뚜렷하게 나타났으며, 혈장내 레닌의 활성 또한 개선효과를 보였다. 2K1C 백서의 흉부대동맥에서의 ACh과 SNP에 의한 혈관 이완의 개선 효과는 상표초, 백모근, 금앵자를 각각 투여한 군에서 농도 의존적인 회복을 보였다. 이와 같은 결과로 볼 때 상표초, 백모근, 금앵자에 의한 혈압 감소는 혈관 장애에 의한 신혈관성 고혈압을 완화시키며, 내피세포 및 평활근의 보호 효과에 작용하는 것으로 보인다. 그러므로 상표초, 백모근, 금앵자는 혈관질환에 대한 새로운 치료 방향을 제시하는데 유용할 것으로 사료된다

## 감사의 글

본 연구는 한국연구재단의 지원 (2013R1A1A2009928), (2014R1A1A2008960)에 의해 이루어진 것이며 이에 감사드립니다.

## References

1. Kang, H.T., Lee, J., Linton, J.A., Park, B.J., Lee, Y.J. Trends in the prevalence of chronic kidney disease in Korean adults: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey from 1998 to 2009. *Nephrol Dial Transplant*. 28(4):927-936, 2013.
2. Park, J.B., Schiffrin, E.L. Effects of antihypertensive therapy on hypertensive vascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2: 280-288, 2000
3. Wickman, A., Andersson, I.J., Jia, J., Hedin, L., Bergström, G. Endothelial nitric oxide synthase protein is reduced in the renal medulla of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *J Hypertens*. 19(9):1665-1673, 2001.
4. Hsueh, W.A., Quinones, M.J., Creager, M.A. Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Rev*. 5: 343-352, 1997.
5. Ruslan, R., Fabio, V., Sanjiv, K., Daniel, P., Charles D., Shawn, E., David, F., Stephen, M. eNOS activation and NO function: Structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity. *J Endocrinol*. 210(3):271-284, 2011.
6. Iwatani, Y., Kosugi, K., Isobe-Oku, S., Atagi, S., Kitamura, Y., Kawasaki, H. Endothelium removal augments endothelium-independent vasodilatation in rat mesenteric vascular bed. *Br J Pharmacol*. 154(1):32-40,

- 2008.
7. Richard, C., Joseph, L. Vascular nitric oxide: formation and function. *J Blood Med.* 1: 147-162, 2010.
  8. de Mast, Q., Beutler, J.J. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens.* 27: 1333-1340, 2009.
  9. Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R.F., Summerville, W.W. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med.* 59(3):347-379, 1934.
  10. Kim, C.M., Shin, M.K., Ahn, D.K., Lee, K.S. Chinese medicine dictionary Chapter 5. Jungdam, Seoul, pp 2184-2186 2006.
  11. Kim, C.M., Shin, M.K., Ahn, D.K., Lee, K.S.. The Encyclopedia of oriental herbal medicine, Seoul, Jungdam, pp 1600-1601, 1999.
  12. Kim, S.K., Hong, N.D., Choi, J.H. Studies on hemostatic effects of Imperatae Rhizoma. *Kor J Pharmacogn.* 15(1):45, 1984.
  13. Choi, J.H., Hong, N.D., Rho, Y.S., Kim, S.K. Studies on hemostatic activity and effects on isolated intestine of imperatae rhizoma. *Kyunghee Pharma Sci.* 12(1):49-55, 1984.
  14. Kim, B.K., Lim, J.S., Kil, K.J. Effects of Imperatae Rhizoma Extract on T helper 2 cell differentiation. *The Korea Journal of Herbology,* 29(6):27-33, 2014.
  15. Jung, B.S. and Shin M.K. Traditional drugs of the east color edition, seoul, Yunglimsa, pp 646-647, 2002.
  16. Kim, K.D., Jeong, J.C. Effect of the Rosae laevigatae Fructus extract on the nitric oxide synthase activity and antioxidan action in Rat's corpus cavernosum penis *Journal of korean oriental internal medicine* 19(1):452-465, 1998.
  17. Kang, D.G., Yun, Y.G., Ryoo, J.H., Lee, H.S. Anti-hypertensive effect of water extract of danshen on renovascular hypertension through inhibition of the rennin angiotensin system. *Am J Chin Med.* 30: 87-93, 2002.
  18. Taler, S.J. Secondary causes of hypertension. *Prim Care.* 35: 489-500 2008.
  19. Moser, M., Setaro, J.F. Clinical practice. Resistant or difficult-tocontrol hypertension. *N Engl J Med.* 355: 385-392, 2006.
  20. Haefliger, J.A., Bergonzelli, G., Waeber, G., Aubert, J.F., Nus sberger, J., Gavras, H., Nicod, P., Waeber, B. Renin and angiotensin II receptor gene expres sion in kidneys of renal hypertens ive rats. *Hypertension* 26: 733-737, 1995.
  21. Morishita, R., Higaki, J., Okunishi, H., T anaka, T., Ishii, K., Nagano, M., Mikami, H., Ogihara, T., Murakami, K., Miyazaki, M. Changes in gene expres sion of the renin- angiotensin s ys tem in two- kidney, one clip hypertens ive rats . *J Hypertens* 9: 187-192, 1991.
  22. Guyton, A.C., *Medical Physiology.* 20th ed. Philadelphi a : W.B. Saunders Company. pp 230-243, 1986
  23. Vanhoutte, P.M., Houston, D.S. Platelets and vascular occlusion, Platelets, endothelium, and vasospasm. *Circulation.* 72: 728-743, 1985.