

# 大柴胡湯이 고혈압과 수축혈관에 미치는 영향

여운홍 · 조학준<sup>1</sup> · 김호현\*

세명대학교 한의과대학 생리학교실, 1:세명대학교 한의과대학 원전외사학교실

## Effects of *DaeSiHo-Tang* extract on Hypertension and Arterial Contraction

Un Hong Yeo, Hak Jun Jo<sup>1</sup>, Ho Hyun Kim\*

Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Semyung University,  
1: Department of Korean Medical Classics, College of Oriental Medicine, Semyung University

This study was undertaken to define the effect of *DaeSiHo-Tang* extract on the hypertension in spontaneous hypertensive rat and norepinephrine-induced arterial contraction in rabbit. Systolic blood pressure and blood velocity were significantly attenuated by administration of *DaeSiHo-Tang* extract. but blood flow and renin-angiotensin-aldosterone system unaffected by *DaeSiHo-Tang* extract. The relaxation effect of *DaeSiHo-Tang* extract was dependent on the presence of endothelium, showing that *DaeSiHo-Tang* extract-induced relaxation was not observed in the strips without endothelium. The endothelium-dependent relaxation induced by *DaeSiHo-Tang* extract was decreased by the pretreatment of N $\omega$ -nitro-L-arginine or methylene blue, but it was not observed in the strips pretreated with indomethacin or tetraethylammonium chloride. When Ca<sup>2+</sup> was applied, the strips which were contracted by norepinephrine in a Ca<sup>2+</sup>-free solution, arterial contraction was increased. But pre-treatment of *DaeSiHo-Tang* extract inhibited contractile response to Ca<sup>2+</sup>. These results indicate that antihypertensive effect of *DaeSiHo-Tang* extract is due to descend arterial resistance by the arterial relaxation through the formation of nitric oxide in the vascular endothelial cells.

Key words : *DaeSiHo-Tang*, Hypertension, Nitric Oxide, Endothelium, Arterial Relaxation

### 서 론

고혈압은 심박출량의 증가나 말초혈관의 수축 등으로 인하여 동맥혈압이 상승되는 순환기계 질환<sup>1)</sup>으로, 주로 肝風內動·肝陽上亢 및 心火上炎등 肝·心의 病態生理와 연계되어 발생하는 것<sup>2,3)</sup>으로 인식하고 있다.

心은 血脈을 주관하므로 혈액을 推動하여 각 臟腑·經絡으로 혈액을 순환시키고, 肝은 藏血하므로 臟腑·經絡으로의 혈류량을 조절하는 기능을 담당하고 있기에<sup>4,5)</sup>, 혈액순환의 생리기능과 혈액순환장애로 인한 발병에 肝·心이 중요한 위치를 차지하고 있다<sup>6,7)</sup>.

혈압의 조절에 관여하는 인자로는 심장의 박출량과 박동수 및 말초혈관의 저항<sup>8)</sup>, 자율신경계로부터 유리되는 신경전달물질<sup>9)</sup>,

신장과 관련한 renin- angiotensin-aldosterone system<sup>10,11)</sup>, 혈관 내피세포에서 생성된 혈관긴장성 조절물질과 같은 다양한 인자<sup>12)</sup>에 의해 결정된다.

한편 大柴胡湯은 少陽病이 陽明病으로 轉變되어 身熱·便堅·尿赤·譫語·潮熱의 증상이 발생할 때 사용하는 처방<sup>13,14)</sup>으로 알려져 있으며, 肝火上升으로 인한 頭痛·卒中風·耳鳴·耳聾 등의 증상에도 사용이 가능하고, 영양상태가 양호하고 활동적인 환자의 고혈압에도 치료효과가 있는 것으로 보고<sup>16)</sup>되었다.

이에 저자는 大柴胡湯이 고혈압을 비롯한 혈액순환의 개선에 효과를 나타낼 것으로 기대하여 大柴胡湯이 고혈압 백서의 혈압과 혈액순환 및 renin, aldosterone에 미치는 영향을 측정하였고, 토끼의 혈관을 적출하여 제작한 실험절편을 이용한 organ bath study를 통하여 大柴胡湯이 수축혈관에 미치는 영향과 혈관내피세포성 이완인자와의 관계를 중심으로 이완효과의 기전에 대하여 연구하였다.

\* 교신저자 : 김호현, 충북 제천시 신월동 21-1, 세명대학교 한의과대학

· E-mail : binbae@semyung.ac.kr, · Tel : 043-649-1343

· 접수 : 2005/11/02 · 수정 : 2005/12/05 · 채택 : 2005/12/14

## 재료 및 방법

### 1. 한약 추출물의 제조

大柴胡湯 10첩을 round flask에 넣고, 증류수 2000ml을 가하여 2시간 동안 가열 추출하였다. 추출액을 여과한 후 rotary evaporator로 감압 농축한 다음 동결 건조하여 67g의 분말을 얻었다(Table 1).

Table 1. Prescription of *DaeSiHo-Tang*

構成藥物	生藥名	重量
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	15.00g
黃芩	<i>Picrorrhizae Rhizoma</i>	9.37g
芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	9.37g
大黃	<i>Rhei Undulati Rhizoma</i>	7.50g
枳實	<i>Ponciri Fructus</i>	5.62g
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	3.75g
合計		50.61g

### 2. 혈액순환에 미치는 영향 측정

#### 1) 실험동물의 처치

Spontaneous hypertensive rat(SHR)는 (주)샘타코에서 구입하였으며, 9주령 9마리를 1군으로 하여 대조군, 실험군으로 구분하였다. 실험군에는 大柴胡湯 분말을 증류수에 용해하여 800mg/kg/day씩 1일 1회 7일간 경구투여 하였고, 대조군은 증류수만 7일간 경구투여 하였다.

#### 2) 혈압 측정

혈압은 大柴胡湯 투여 후 1, 3, 5, 7일째에 SHR을 37°C 항온기에서 30분간 방치하여 일정체온을 유지하게 한 다음 physiograph(PowerLab, Australia)를 이용하여 미동맥에서 측정하였으며, 각각 5회 이상 반복 측정된 값의 평균을 측정혈압으로 취하였다.

#### 3) 혈류량 및 혈류속도 측정

실험 8일째 흰쥐에 urethane(1.25g/kg)을 복강내에 주사하여 마취를 유도한 후 복강을 절개하여 복부 대동맥을 노출시킨 다음 laser doppler blood flowmeter(Omegaflow, Japan)를 이용하여 혈류량과 혈류속도를 측정하였으며, 각각 3분간 측정된 값의 평균을 취하였다.

### 3. renin과 aldosterone 함량에 미치는 영향 측정

#### 1) 실험동물의 처치

Spontaneous hypertensive rat(SHR) 흰쥐 9주령 6마리를 1군으로 하여 대조군, 실험군으로 구분하였다. 실험군에는 大柴胡湯 분말을 증류수에 용해하여 800mg/kg/day씩 1일 1회 7일간 경구투여 하였고, 대조군은 증류수만 7일간 경구투여 하였다.

#### 2) renin과 aldosterone 함량 측정

실험 8일째 SHR에 urethane(1.25g/kg)을 복강 내 주사하여 마취를 유도한 후 복강을 절개하여 복부 대동맥에서 채혈하여

혈장을 분리한 다음 cobra II 5005  $\gamma$ -counter(Packard, USA)를 이용하여 RIA(radioimmunoassay)법으로 측정하였다.

### 4. 혈관의 등장성 수축 측정

#### 1) 실험절편의 제작

체중 2kg 내외의 newzealand white 토끼를 chloral hydrate(0.6g/kg, 정맥주사)로 마취하여 실험시키고 희생시킨 다음, 즉시 경부를 절개하여 총경동맥을 적출하였다. 적출한 총경동맥을 modified krebs-ringer bicarbonate solution(NaCl 125.4, KCl 4.9, CaCl<sub>2</sub> 2.8, MgSO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 15.8, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, glucose 12.2mM, pH 7.4)에 넣고 실온에서 혈관주위의 연조직과 지방을 제거한 다음 2mm 크기의 고리형태 혈관절편을 제작하였다. 실험절편은 내피세포가 존재하는 절편과 내피세포가 제거된 절편으로 구분하여 제작하였으며, 내피세포의 제거는 가는 슝 막대로 문질러 제거하였다.

#### 2) 등장성 수축 측정

실험절편은 95%의 O<sub>2</sub>와 5%의 CO<sub>2</sub> 혼합가스로 포화된 37°C의 modified krebs-ringer bicarbonate solution이 peristaltic pump를 통하여 3ml/min의 속도로 흐르고 있는 organ bath(용량 1.5ml)에 현수하여 한쪽 끝은 organ bath의 저부에 고정시키고 다른 쪽 끝은 근 수축변환기에 연결하여 등장성 수축의 변화를 기록하였다. 실험절편은 organ bath에서 1시간 회복시킨 후 micromanipulator (Narishige N<sub>2</sub>, Japan)를 이용하여 피동장력 1g을 부하하고 다시 1시간 회복시킨 다음 실험에 사용하였다. 연속되는 실험에는 실험 종료 후 1시간 회복시킨 다음 실험을 시행하였으며, 수축의 변화는 physiograph(PowerLab, Australia)로 연속 기록하였다.

① 大柴胡湯이 norepinephrine(NE)으로 수축된 혈관에 미치는 영향

실험절편에 NE 10 $\mu$ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 大柴胡湯을 농도별로 투여하여 수축의 변화를 기록하였다.

#### ② 혈관내피세포가 大柴胡湯의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편과 혈관내피세포가 제거된 실험절편에 NE 10 $\mu$ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 大柴胡湯 3.0mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

③ Indomethacin(IM)의 전처치가 大柴胡湯의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 IM 10 $\mu$ M을 15분간 전처리하고 NE 10 $\mu$ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 大柴胡湯 3.0mg/ml을 투여하여 IM을 전처리하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

④ Tetraethylammonium chloride(TEA)의 전처치가 大柴胡湯의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 TEA 100 $\mu$ M을 15분간 전처리하고 NE 10 $\mu$ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 大柴胡湯 3.0mg/ml을 투여하여 TEA를 전처리하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

#### ⑤ N $\omega$ -nitro-L-arginine(L-NNA)의 전처치가 大柴胡湯의 혈관

이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 L-NNA 100μM을 15분간 전처리하고 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 大柴胡湯 3.0mg/ml을 투여하여 L-NNA를 전처리하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

⑥ Methylene blue(MB)의 전처치가 大柴胡湯의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 MB 10μM을 15분간 전처리하고 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 大柴胡湯 3.0mg/ml을 투여하여 MB를 전처리하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

⑦ 大柴胡湯의 전처치가 세포의 Ca<sup>2+</sup>의 유입에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편을 Ca<sup>2+</sup>-free solution에서 大柴胡湯 3.0mg/ml으로 15분간 전처리하고 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 Ca<sup>2+</sup> 1mM을 투여하여 大柴胡湯을 전처리하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

4. 통계처리

실험결과를 실제 수축의 크기와 최고 수축에 대한 백분율을 평균과 표준편차로 나타내었다. 실험군 사이의 비교는 sigma plot 4.1을 이용하여 student's t-test를 시행하였고, 유의성은 P<0.05로 판정하였다.

실험성적

1. 大柴胡湯이 고혈압에 미치는 영향

흰쥐의 수축기 혈압은 증류수를 경구 투여한 대조군에 비하여 大柴胡湯을 경구 투여한 실험군에서 7일째에 유의성 있는 혈압감하효과를 나타내었다(Table 2).

Table 2. Effects of *DaeSiHo-Tang* extract on the blood pressure of the spontaneous hypertensive rats.

Measured time during administration period(day)	Systolic blood pressure(mmHg)	
	Control	Test
0	185.2 ± 17.0	179.1 ± 14.4
1	181.5 ± 21.2	189.4 ± 17.6
3	189.1 ± 13.3	180.8 ± 12.4
5	182.2 ± 17.5	178.2 ± 13.5
7	182.7 ± 7.7	170.8 ± 11.7*

Values are mean±standard deviation(n=9). Control: Administration of distilled water for 7 days. Test: Administration of *DaeSiHoTang* extract 800mg/kg/day for 7 days. \* P<0.05, significantly different from the value with control.

2. 大柴胡湯이 혈류량과 혈류속도에 미치는 영향

혈류량과 혈류속도는 증류수를 경구 투여한 대조군에 비하여 大柴胡湯을 경구 투여한 실험군에서 혈류량은 유의한 변화가 관찰되지 않았으나 혈류속도는 유의성있는 감소를 나타내었다(Table 3).

Table 3. Effects of *DaeSiHo-Tang* extract on the blood flow and blood velocity of the spontaneous hypertensive rats.

Group	Blood flow(ml/min/100g)	Blood velocity(Hz)
Control	21.9 ± 2.8	4.8 ± 1.0
Test	22.3 ± 5.3	3.1 ± 1.1 **

Values are mean±standard deviation(n=9). Control, Administration of distilled water for 7 days. Test, Administration of *DaeSiHoTang* extract 800mg/kg/day for 7 days. \*\* P<0.01, significantly different from the value with control.

3. 大柴胡湯이 혈중 renin 과 aldosterone 함량에 미치는 영향

혈중 renin과 aldosterone 함량은 증류수를 경구 투여한 대조군과 大柴胡湯을 경구 투여한 실험군 사이에 유의한 변화는 나타나지 않았다(Table 4).

Table 4. Effects of *DaeSiHo-Tang* extract on the renin and aldosterone contents of the spontaneous hypertensive rats.

Group	Renin(ng/ml/hr)	Aldosterone(pg/ml)
Control	12.3 ± 1.8	331.7 ± 71.7
Test	13.1 ± 1.6	455.7 ± 186.7

Values are mean±standard deviation(n=6). Control, Administration of distilled water for 7 days. Test, Administration of *DaeSiHo-Tang* extract 800mg/kg/day for 7 days.

4. 大柴胡湯이 NE로 수축된 혈관에 미치는 영향

大柴胡湯은 NE에 의한 수축 1.62±0.14g에 비하여 0.1mg/ml에서 1.78±0.16g, 0.3mg/ml에서 1.75±0.18g의 수축을 나타내어 각각 9.6%, 7.9% 혈관의 수축이 증가되었다. 그러나 1.0mg/ml에서는 1.46±0.16g, 3.0mg/ml에서는 0.84±0.14g의 수축을 나타내어 각각 9.9%, 47.3% 수축이 억제되었고, 특히 3.0mg/ml에서는 NE에 비하여 유의성 있는 혈관이완효과를 나타내었다(Fig. 1).

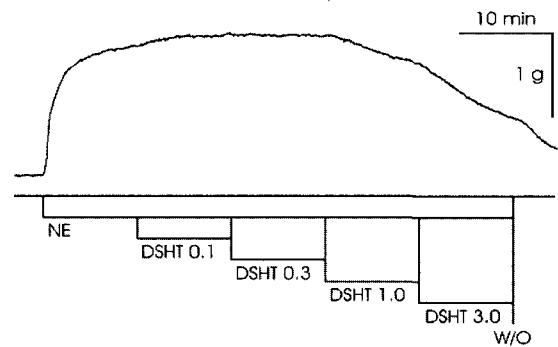


Fig. 1. Representative recordings showing the effects of *DaeSiHo-Tang* extract on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE. NE, norepinephrine 10μM. DSHT, *DaeSiHo-Tang* extract(mg/ml). W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

5. 혈관내피세포가 大柴胡湯의 혈관이완에 미치는 영향

大柴胡湯은 혈관내피세포가 존재하는 경우 NE에 의한 수축 1.33±0.16g에 비하여 3.0mg/ml에서 0.63±0.19g의 수축을 나타내어 53.4% 혈관이 이완되었다. 혈관내피세포가 제거된 경우에는 NE에 의한 수축 1.39±0.30g에 비하여 3.0mg/ml에서 1.32±0.32g의 수축을 나타내어 5.5% 혈관이 이완되었다. 大柴胡湯의 혈관이완 효과는 혈관내피세포가 존재하는 경우에 비하여 내피세포가 제

거된 경우 이완효과가 유의성 있게 억제되었다(Fig. 2).

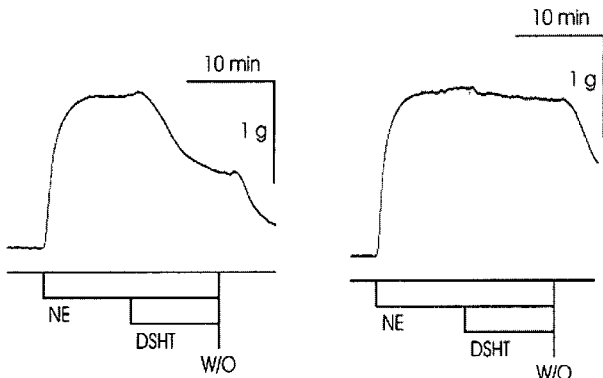


Fig. 2. Representative recordings of the effects of *DaeSiHo-Tang* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium(left) and damaged endothelium(right) induced by NE. NE, norepinephrine 10 $\mu$ M. DSH, *DaeSiHo-Tang* extract 3.0mg/ml. W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

6. IM의 전처치가 大柴胡湯의 혈관이완에 미치는 영향

大柴胡湯은 IM을 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.16 $\pm$ 0.43g에 비하여 3.0mg/ml에서 0.76 $\pm$ 0.30g의 수축을 나타내어 34.3% 혈관이 이완되었다. IM을 전처치한 경우에는 NE에 의한 수축 1.17 $\pm$ 0.45g에 비하여 3.0mg/ml에서 0.67 $\pm$ 0.28g의 수축을 나타내어 42.1% 혈관이 이완되었다. 大柴胡湯의 혈관이완효과는 IM을 전처치하지 않은 경우에 비하여 IM을 전처치한 경우 이완 효과에 유의한 영향을 미치지 않았다(Fig. 3).

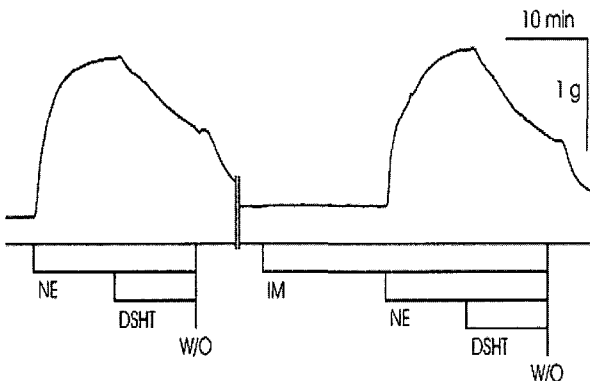


Fig. 3. Representative recordings of the effects of pretreatment of IM on the endothelium-dependent relaxation induced by *DaeSiHo-Tang* extract. NE, norepinephrine 10 $\mu$ M. DSH, *DaeSiHo-Tang* extract 3.0mg/ml. IM, indomethacin 10 $\mu$ M. W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

7. TEA의 전처치가 大柴胡湯의 혈관이완에 미치는 영향

大柴胡湯은 TEA를 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.38 $\pm$ 0.11g에 비하여 3.0mg/ml에서 0.82 $\pm$ 0.06g의 수축을 나타내어 40.0% 혈관이 이완되었다. TEA를 전처치한 경우에는 NE에 의한 수축 1.42 $\pm$ 0.28g에 비하여 3.0mg/ml에서 0.79 $\pm$ 0.22g의 수축을 나타내어 42.0% 혈관이 이완되었다. 大柴胡湯의 혈관이완효과는 TEA를 전처치하지 않은 경우에 비하여 TEA를 전처치한 경우 이완효과에 유의한 영향을 미치지 않았다(Fig. 4).

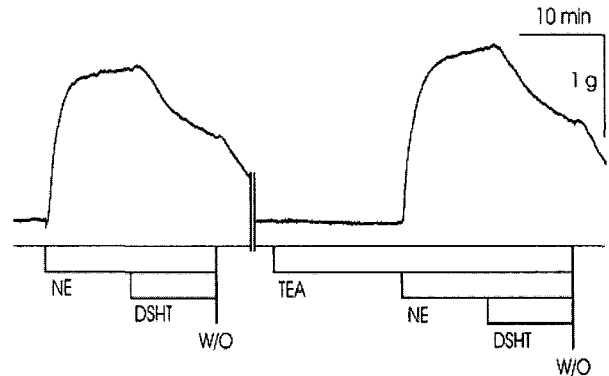


Fig. 4. Representative recordings of the effects of pretreatment of TEA on the endothelium-dependent relaxation induced by *DaeSiHo-Tang* extract. NE, norepinephrine 10 $\mu$ M. DSH, *DaeSiHo-Tang* extract 3.0mg/ml. TEA, tetraethylammonium chloride 100 $\mu$ M. W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

8. L-NNA의 전처치가 大柴胡湯의 혈관이완에 미치는 영향

大柴胡湯은 L-NNA를 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.39 $\pm$ 0.16g에 비하여 3.0mg/ml에서 0.76 $\pm$ 0.26g의 수축을 나타내어 46.0%의 이완효과가 있었다. L-NNA를 전처치한 경우에는 NE에 의한 수축 1.70 $\pm$ 0.28g에 비하여 3.0mg/ml에서 1.34 $\pm$ 0.41g의 수축을 나타내어 22.4%의 이완효과를 나타내었다. 大柴胡湯의 혈관이완효과는 L-NNA를 전처치하지 않은 경우에 비하여 L-NNA를 전처치한 경우 이완효과가 유의성 있게 감소되었다(Fig. 5).

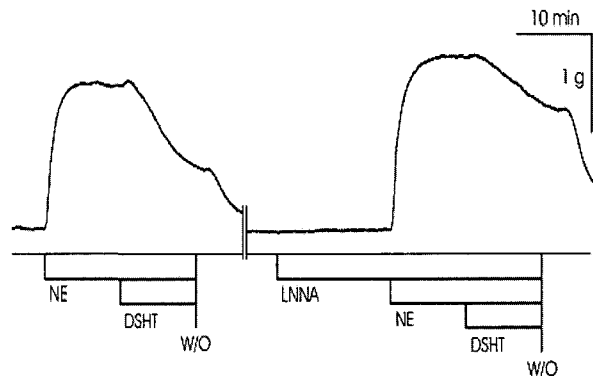


Fig. 5. Representative recordings of the effects of pretreatment of L-NNA on the endothelium-dependent relaxation induced by *DaeSiHo-Tang* extract. NE, norepinephrine 10 $\mu$ M. DSH, *DaeSiHo-Tang* extract 3.0mg/ml. L-NNA, N $\omega$ -nitro-L-arginine 100 $\mu$ M. W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

9. MB의 전처치가 大柴胡湯의 혈관이완에 미치는 영향

大柴胡湯은 MB를 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.63 $\pm$ 0.37g에 비하여 3.0mg/ml에서 0.93 $\pm$ 0.34g의 수축을 나타내어 44.5%의 이완효과가 있었다. MB를 전처치한 경우에는 NE에 의한 수축 1.89 $\pm$ 0.41g에 비하여 3.0mg/ml에서 1.39 $\pm$ 0.55g의 수축을 나타내어 28.2%의 이완효과를 나타내었다. 大柴胡湯의 혈관이완효과는 MB를 전처치하지 않은 경우에 비하여 MB를 전처치한 경우 이완효과가 유의성 있게 감소되었다(Fig. 6).

10. 大柴胡湯의 전처치가 세포의 Ca<sup>2+</sup>의 유입에 미치는 영향

大柴胡湯을 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축  $0.35 \pm 0.13g$ 에 비하여  $Ca^{2+}$ 을 투여하였을 때  $0.81 \pm 0.22g$ 의 수축으로 유의성있는 수축의 증가를 나타내었고, 大柴胡湯을 전처치한 경우 NE에 의한 수축  $0.15 \pm 0.08g$ 에 비하여  $Ca^{2+}$ 을 투여하였을 때  $0.28 \pm 0.14g$ 의 수축으로 유의성있는 수축의 증가를 나타내었다. 그러나 大柴胡湯을 전처치하지 않은 경우에 비하여 전처치한 경우  $Ca^{2+}$ 의 첨가에 따른 수축이 유의성있게 감소하였다(Fig. 7).

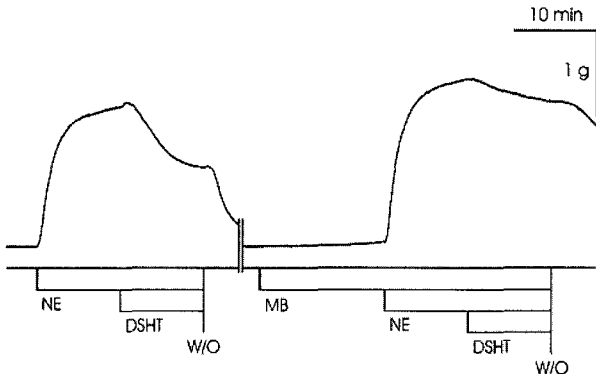


Fig. 6. Representative recordings of the effects of pretreatment of MB on the endothelium-dependent relaxation induced by *DaeSiHo-Tang* extract. NE, norepinephrine  $10\mu M$ . DSHT, *DaeSiHo-Tang* extract  $3.0mg/ml$ . MB, methylene blue  $10\mu M$ . W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

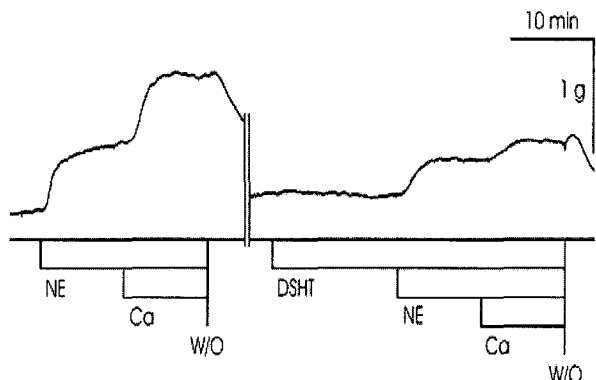


Fig. 7. Representative recordings of the effects of pretreatment of *DaeSiHo-Tang* extract on contractile response to additive application of  $Ca^{2+}$  in the strips which were contracted by NE in  $Ca^{2+}$ -free solution. NE, norepinephrine  $10\mu M$ . Ca, calcium chloride  $1mM$ . DSHT, *DaeSiHo-Tang* extract  $3.0mg/ml$ . W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

## 고찰

고혈압은 심박출량의 증가나 말초혈관의 수축 등으로 인하여 동맥혈압이 상승되는 순환기계 질환<sup>1)</sup>으로, 심장에서는 심근 경색·심부전증을 유발하고, 신경계통에는 뇌경색·뇌출혈·일과성 뇌 허혈발작을 일으키며, 신장에서는 신부전 등의 합병증을 유발하는 심각한 질환<sup>17)</sup>이다.

한의학에서 고혈압을 비롯한 순환기계 질환은 주로 肝風內動·肝陽上亢·肝腎陰虛·心血虛·心陰虛 및 心火上炎등 肝·

心の 病態生理와 연계되어 발생하는 것으로 인식하고 있다<sup>2,3)</sup>. 心은 血脈을 관장하므로 직접 혈액을 推動하여 각 臟腑·經絡으로 혈액을 순환시키고, 肝은 藏血하므로 臟腑·經絡으로의 혈류량을 조절하는 기능을 담당하고 있기에<sup>4,5)</sup>, 肝氣의 極盛 또는 陰血의 부족으로 발생하는 肝陽上亢·肝風內動이나 肝腎의 陰虛로 인한 心火上炎에 의하여 혈액순환장애가 발생한다<sup>6,18,19)</sup>. 따라서 風과 火가 혈액순환의 장애나 고혈압의 주요한 病因으로 인식되고 있으며<sup>6,20)</sup>, 치료에 있어서도 涼肝·清熱·瀉火의 治法과 이에 상응하는 약물이 활용되고 있다<sup>18)</sup>.

大柴胡湯은 少陽病이 陽明病으로 轉變되어 身熱·便堅·尿赤·譫語·潮熱의 증상이 발생할 때 사용하는 처방<sup>13,14)</sup>이지만, 肝火上升으로 인한 頭痛·卒中風·耳鳴·耳聾 등의 증상에도 사용이 가능하고, 영양상태가 양호하고 활동적인 환자의 고혈압에도 치료효과가 있는 것으로 밝혀졌다<sup>16)</sup>. 또한 大柴胡湯의 효능에 대한 실험연구에 의하면 소화기계 평활근을 이완시키고<sup>21)</sup>, 大柴胡湯 加味方은 자발성 고혈압 백서에 대하여 혈압강하작용을 하는 것으로 보고되었다<sup>22,23)</sup>.

大柴胡湯의 구성 약물을 살펴보면 柴胡는 苦·微寒하면서 退熱升陽시키는 약리작용<sup>38)</sup>과 혈압강하·심박동수 감소·혈관 수축억제의 효능<sup>39,40)</sup>이 있고, 黃芩은 苦·寒하면서 中焦의 實火를 제거하는 약리작용<sup>38,39)</sup>과 혈압강하·혈관확장효과<sup>39,40)</sup>가 있고, 大黃은 大苦·大寒하면서 血分의 實熱을 제거하는 약리작용<sup>38,39)</sup>과 혈압강하효능<sup>39,40)</sup>이 있어 심혈관계에 효과를 나타내고 있다. 또한 白芍藥은 微苦甘·微寒하면서 肝火를 제거하는 약리작용<sup>38,39)</sup>이 있고, 枳實은 苦辛·性微寒하면서 破氣시키는 약리작용<sup>38,39)</sup>이 있어, 苦寒한 약물의 性味가 清熱과 瀉火의 약리작용을 통하여 혈압을 강하시키는 효능을 나타낼 수 있을 것으로 보인다.

혈압의 조절에는 심장의 박출량과 박동수 및 말초혈관의 저항<sup>8)</sup>, 자율신경계로부터 유리되는 신경전달물질<sup>9)</sup>, 신장과 관련한 renin-angiotensin-aldosterone system<sup>10,11)</sup>, 혈관내피세포에서 생성된 혈관긴장성 조절물질과 같은 다양한 인자<sup>12)</sup>에 의해 결정되므로 大柴胡湯의 강압효과 역시 혈압을 조절하는 인자에 영향을 미칠 것으로 판단된다.

이에 저자는 大柴胡湯의 고혈압 백서의 혈압과 혈액순환 및 renin, aldosterone에 미치는 영향을 측정하였고, 토끼의 혈관을 적출하여 제작한 실험절편을 이용한 organ bath study를 통하여 大柴胡湯이 수축혈관에 미치는 영향에 대하여 혈관내피세포성 이완인자를 중심으로 연구함으로써 대시호탕의 혈압강하효능의 기전을 규명하고자 하였다.

자발성 고혈압백서에 大柴胡湯을 투여한 후 7일째에 유의성 있는 혈압강하효과를 나타내었고, 이러한 효과는 이 등<sup>22)</sup>과 박 등<sup>23)</sup>의 연구와 동일한 결과를 나타내어 大柴胡湯의 강압효과를 확인할 수 있었다. 혈류량과 혈류속도에 미치는 大柴胡湯의 영향을 알아보기 위하여 大柴胡湯을 7일간 경구 투여한 후 측정하 바, 혈류량에는 영향을 미치지 않았으나 혈류속도는 유의성 있는 감소를 나타내었다. 이 결과는 혈류속도가 혈류량에 정비례하고 단면적에 반비례하는 관계<sup>9)</sup>에 있는 점을 고려하면 大柴胡湯에 의하여 전체 혈관의 단면적 증가, 즉 혈관이 확장되었을 가능성

이 있는 것으로 생각된다.

大柴胡湯을 투여한 자발성 고혈압백서의 혈중 renin과 aldosterone 함량에는 유의한 변화를 나타내지 않아 renin-angiotensin-aldosterone system을 통한 강압효과는 아닌 것으로 판단되지만 각 실험군의 개체수가 적고 측정된 값의 편차가 심하여 명확한 결론을 내리기에는 무리가 있을 것으로 보인다. 大柴胡湯을 수축된 혈관에 투여하였을 때 1.0mg/ml과 3.0 mg/ml의 농도에서 이완효과를 나타내었고, 혈관의 내피세포가 제거된 경우에 이완효과가 감소되는 것으로 보아 大柴胡湯은 내피세포의존성 혈관이완작용이 있는 것으로 밝혀졌다.

이 결과에 따라 大柴胡湯의 혈관이완효과에 내피세포성 이완인자 즉 prostacyclin, nitric oxide(NO), endothelium derived hyperpolarizing factor(EDHF)가 관계되는지의 여부에 대하여 검증하였다.

Prostacyclin은 혈관내피세포의 arachidonic acid로부터 cyclooxygenase에 의해 생성되어 혈관평활근을 이완시키는 인자이고<sup>12,14</sup>, IM은 cyclooxygenase의 활성을 억제하여 prostacyclin의 생성을 차단하는 것으로 알려져 있다<sup>24,25</sup>. 실험결과 IM을 전처치하여 prostacyclin의 생성을 차단시킨 후 NE로 수축된 혈관에 大柴胡湯을 투여한 경우에도 동일한 혈관이완효과를 나타내어 大柴胡湯의 이완작용은 prostacyclin과 관계가 없는 것으로 나타났다.

EDHF는 내피세포의 epoxyicosatrienoic acids(EETs)와 같은 물질로 평활근에서 Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup>-channel을 활성화시켜 막전압의 과분극을 유발함으로써 수축을 억제하는 인자이고<sup>26,27</sup>, TEA는 potassium-channel blocker로서 작용하여 막전압의 과분극을 억제하는 것으로 보고되어 있다<sup>28,29</sup>.

실험결과 TEA를 전처치하여 potassium-channel 차단을 통한 과분극을 억제시킨 후 NE로 수축된 혈관에 大柴胡湯을 투여한 경우에도 동일한 혈관이완효과를 나타내어 大柴胡湯의 이완작용은 EDHF와 관계가 없는 것으로 나타났다.

NO는 내피세포의 L-arginine으로부터 nitric oxide synthase (NOS)에 의해 생성되어 혈관평활근을 이완시키는 인자이고<sup>12,30</sup>, L-NNA는 내피세포에서 NOS를 억제하여 NO의 생성을 차단시키는 것으로 알려져 있다<sup>31,32</sup>. 실험결과 L-NNA를 전처치하여 NO의 생성을 차단시킨 후 NE로 수축된 혈관에 大柴胡湯을 투여한 경우에는 혈관이완효과가 감소되어 大柴胡湯의 이완작용에 NO가 관계하는 것으로 나타났다. NO는 혈관평활근에서 soluble guanylate cyclase를 활성화시켜 cyclic GMP 농도를 상승시키는 NO-cGMP cascade와 연관되어 혈관을 이완시키고<sup>33,34</sup>, MB는 guanylate cyclase를 활성을 억제하여 NO의 작용을 차단시키는 것으로 알려져 있다<sup>34,35</sup>. 실험결과 MB를 전처치하여 NO의 작용을 차단시킨 후 NE로 수축된 혈관에 大柴胡湯을 투여한 경우에는 혈관이완효과가 감소되어 大柴胡湯의 이완작용은 NO-cGMP cascade와 연관되어 있는 것으로 나타났다.

大柴胡湯이 Ca<sup>2+</sup>의 작용에 미치는 효과를 검증하고자 세포 외액의 Ca<sup>2+</sup>를 제거한 Ca<sup>2+</sup>-free solution에서 NE로 수축을 유발시킨 후 Ca<sup>2+</sup>을 투여하였을 때 혈관의 수축이 크게 증가하는 것

을 관찰할 수 있었으나, 大柴胡湯을 전처치한 후 동일한 실험을 하였을 때는 혈관수축의 증가가 억제되었다. 혈관평활근은 평활근 세포내의 sarcoplasmic reticulum과 mitochondria 등에서 유리되는 Ca<sup>2+</sup>과 세포 외에서 유입되는 Ca<sup>2+</sup>에 의하여 수축이 유발되므로<sup>36,37</sup> 大柴胡湯의 전처치로 수축의 증가가 억제된 것은 大柴胡湯이 세포외 Ca<sup>2+</sup>의 유입을 차단한 것으로 생각된다.

이상의 실험결과 大柴胡湯은 혈관내피세포에서 NO의 생성을 통하여 평활근에서 cyclic GMP를 활성화시킴으로써 세포외 Ca<sup>2+</sup>의 유입을 차단되는 경로로 혈관을 이완시켜 혈관의 저항을 감소시키는 것이 강압효과의 기전이 될 것으로 판단된다.

## 결론

大柴胡湯이 수축혈관에 미치는 영향과 작용기전을 규명하고자 토끼의 혈관을 적출하여 제작한 실험절편을 이용한 organ bath study를 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

大柴胡湯을 SHR에 투여하였을 때, 실험 7일째에 유의성있는 혈압강하효과가 나타났다. 大柴胡湯을 SHR에 투여하였을 때, 혈류량에는 영향을 미치지 않았으나 혈류속도는 유의성있게 감소되었다. 大柴胡湯은 SHR 흰쥐의 혈중 renin과 aldosterone 함량에 유의한 영향을 미치지 않았다. 大柴胡湯은 NE로 수축된 혈관에 대하여 3.0mg/ml의 농도에서 유의성있는 혈관이완효과를 나타내었다. 大柴胡湯의 혈관이완효과는 내피세포가 존재하는 혈관에 비하여 내피세포가 제거된 혈관에서 이완효과가 유의성있게 억제되었다. 大柴胡湯의 혈관이완효과는 IM과 TEA의 전처치에 영향을 받지 않았으나, L-NNA와 MB의 전처치로 이완효과가 유의성있게 억제되었다. Ca<sup>2+</sup>-free solution에서 大柴胡湯의 전처치는 Ca<sup>2+</sup>의 첨가에 따른 수축의 증가를 억제하였다.

실험결과 大柴胡湯은 혈관내피세포에서 NO의 생성을 통하여 평활근에서 cyclic GMP를 활성화시킴으로써 세포외 Ca<sup>2+</sup>의 유입을 차단되는 경로로 혈관을 이완시켜 혈관의 저항을 감소시키는 것이 강압효과의 기전이 될 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- Gross, F., Robertson, J.I.S., Arterial Hypertension, G.K. Hall & Co., 5:1-6, 1980.
- 何紹奇, 現代中醫內科學, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp 263-268, 1991.
- 上海中醫學院, 中醫內科學, 香港, 中華商務聯合印刷有限公司, pp 453-454, 1975.
- 金完熙 外, 東醫生理學, 서울, 慶熙大學校 出版局, pp 99-100, 322-323, 1993.
- 許 浚, 東醫寶鑑, 서울, 大成出版社, p 106, 1984.
- 金完熙, 高血壓治療의 辨證에 關한 研究, 大韓韓醫學會誌, 3(2):3-13, 1982.
- 盛增秀, 王琦, 臟象概說, 上海, 上海科學技術出版社, pp 24-27, 36-40, 104-105, 123-133, 1980.

8. Levi, R. Therapies for perioperative hypertension: Pharmacodynamic considerations, *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.*, 37(99):16-19, 1993.
9. 성호경, 김기환. 생리학, 도서출판 의학문화사, 서울, pp 176, 202-207, 1996.
10. Matthew, R., Weir Victor, J., Dzau. The renin-angiotensin-aldosterone system : A specific Target for hypertension management, *Am. J. of Hypertension*, 12:205S-213S, 1999.
11. Jon, D., Blumenfeld John, H., Largh. Renin system analysis : A rational method for the diagnosis and treatment of the individual patient with hypertension, *Am. J. of Hypertension*, 11:894-896, 1998.
12. Gloria Segarra, Pascual Medina, Francisco Revert, Salvador Masiá, José M. Vila, Luis Such, Martín Aldasoro, Modulation of adrenergic contraction of dog pulmonary arteries by nitric oxide and prostacyclin, *General Pharmacol.*, 32:583-589, 1999.
13. 黃度淵, 對譯 證脈方藥合編, 南山堂, 서울, pp 128-129, 1985.
14. 汪詡庵, 醫方集解, 圖書出版 成輔社, 서울, pp 95-96, 1983.
15. 陳潮祖, 中醫治法與方劑, 人民衛生出版社 北京, pp 701-704, 1995.
16. 稻木一元, 高血壓症, 治療, 77(6):1779-1784, 1995.
17. 해리슨 번역 편찬위원회, HARRISON'S 내과학(I), 도서출판 정담, 서울, pp 1202-1220, 1997.
18. 何紹奇, 現代中醫內科學, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp 263-268, 1991.
19. 趙光勝, 高血壓, 上海, 上海科學技術文獻出版社, pp 123-125, 1991.
20. 金世吉, 風의 病理的 意味糾明과 中風의 原因 및 治療에 대한 東西醫學的 比較, 大韓韓醫學會誌, 16(1):96-117, 1995.
21. 加藤正秀, 柴胡劑의 抽出平滑筋에 對する作用, 日本藥學雜誌, 102(4):371-380, 1982.
22. 이영준, 지규용, 엄현섭, 대시호탕합오령산이 고혈압백서 및 Cholesterol 식이 백서에 미치는 영향, 대한동의병리학회지, 14(2):47-69, 2000.
23. 박치상, 박창국, 한승동, 박순달, 대시호탕가미방이 고혈압 및 고지혈증에 미치는 영향, 대한한방내과학회지, 19(2):159-184, 1999.
24. Paul, M., Vanhoutte, Gabor, M., Rubanyi, Virginia, M., Miller, Donald, S., Houston, Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium, *Ann. Rew. Physiol.*, 48:307-320, 1986.
25. Victoria, L., Lamb, Annette, J., Schwartz, William, R., Rohn, Lana Kaiser, Cyclooxygenase inhibitors depress norepinephrine constriction of rat abdominal, but not thoracic aorta, *European J. of Pharmacol.*, 256:221-226, 1994.
26. Ingrid Fleming, Cytochrome P540 2C is an EDHF Synthase in Coronary Arteries, *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:166-170, 2000.
27. Markus Hecker, Endothelium derived hyperpolarizing factor-Fact or Fiction?, *News Physiol. Sci.*, 15:1-5, 2000.
28. E., Demirel, J., Rusko, R., E., Laskey, D.J. Adams, C., Van Breemen. TEAinhibits ACh-induced EDRF release : endothelial  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^{+}$ -channels contribute to vascular tone, *Am. J. Physiol.*, 267(heart Circ. Physiol. 36:H1135-H1141, 1994.
29. Donald, W., Cheung, Guifa Chen, Calcium activation of hyperpolarization response to acetylcholine in coronary endothelial cells, *Journal of Cardiovascular Pharmacol.*, 20(12):S120-S123, 1992.
30. Roger, A. Johns, Endothelium-derived relaxing factor : Basic review and clinical implications, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 5(1):69-79, 1991.
31. Kunio Ishii, Bing Chang, James, F., Kerwin, Jr., Zei-Jing Huang, Ferid murad, N $\omega$ -nitro-L-arginine : a potent inhibitor of endothelium-derived relaxing factor formation, *European J. of Pharmacol.*, 176:219-223, 1990.
32. José, A., Santiago, Etoi, A., Garrison, Philip, J. Kadowitz, Comparative of N $\omega$ -nitro-L-arginine and N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester on vasodilator responses to acetylcholine, bradykinin, and substance P, *European J. of Pharmacol.*, 254:207-212, 1994.
33. Louis, J., Ignarro, Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein, *Circ. Res.*, 65(1):1-21, 1989.
34. Ignarro, L.J., Harbison, R.G., Wood, K.S., Kadowitz, P.J. Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein : Stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid, *The J. of Pharmacol. and Experimental therapeutics*, 237(3):893-900, 1986.
35. Bernd Mayer, Friedrivh Brunner, Kurt Schmidt, Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue, *Biochemical Pharmacology*, 45(2):367-374, 1993.
36. Deth, R., Breemen, C. van, Relative contributions of  $Ca^{++}$  influx and cellular  $Ca^{++}$  release during drug induced activation of the rabbit aorta, *Pflügers Arch.*, 348(1):13-22, 1974.
37. Fabiato, A., Fabiato, F., Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from adult human, dog, cat, rabbit, rat, and frog hearts and from fetal and new-born rat ventricles, *Annals New York Academy of Sciences*, pp 491-521, 1978.
38. 李尙仁, 本草學, 圖書出版 修書院, 서울, pp 103-105, 198-200, 295-298, 354-356, 505-507, 1981.
39. 江蘇新醫學院, 中藥大辭典(上), 大城出版社, 大邱, pp 102-108, 706-709, 1508-1511, 1832-1837, 2018-2021, 1984.
40. 王浴生, 中藥藥理與應用, 人民衛生出版社, 北京, pp 67-78, 886-898, 956-965, 1983.