

인삼(Panax Ginseng)주정추출액이 기관지 평활근의 수축력에 미치는 영향*

연세대학교 의과대학 생리학교실

하 종 식 · 이 명 호 · 강 두 희

=Abstract=

Effect of Panax Ginseng Alcohol Extract on the Contractility of Isolated Guinea Pig Tracheal Muscle

Jong Sik Hah, Myoung Ho Lee and Doo Hee Kang

Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

It has been reported that administration of Ginseng powder to the Guinea pig reduces anaphylactic shock induced by horse serum (Lee, 1939). However, Lee et al. (1960) and Paik et al. (1976) have demonstrated that Ginseng increases capillary permeabilites and histamine release from the mast cell. These facts suggest that Ginseng acts directly on the bronchial muscle causing it to dilate.

Recently, a number of investigators(Kidakawa & Iwasiro 1963; Takagi et al. 1973) have reported that Ginseng reverses acetylcholine- or histamine- induced contraction in the isolated Guinea pig ileum. We, therefore, undertook the present study to examine if Ginseng relaxes the spasm of bronchial muscle induced by acetylcholine or histamine. We have also attempted to identify the mechanism of the Ginseng effect.

Male Guinea pig was sacrificed by a blow on the head. The trachea was removed and sectioned with scissors into about 12 rings. After the "C" shaped ring of cartilage was sectioned the one end of ring was tied to the bottom of the incubation bath and the other end was connected to a force transducer (FTO 3C) to record tension on a polygraph. When the antispasmodic action of Ginseng effect was first examined in the normal trachea which was not treated by the drug. And then the Ginseng effect was tested in the muscle treated by histamine hydrochloride, acetylcholine hydrochloride or barium chloride.

The results indicate that Ginseng alcohol extract relaxes the contraction of isolated tracheal muscle induced by histamine (1 μ g/ml~10 μ g/ml), acetylcholine (1 μ g/ml~5 μ g/ml) and barium chloride (1.5 mg/ml). The mechanism of this action is in part due to nonspecific antimuscarinic and antihistaminic effect and in part by predominant action in the adrenergic β -receptor although the α -receptor is also involved.

We, therefore, conclude that Ginseng can be act as a bronchodilator.

I. 서 론

이(1939)에 의하면 Guinea pig 에 horse serum 을

*본 연구는 1977년도 유한연구비의 지원으로 이루어 졌음.

투여하여 혈청과민증(anaphylactic shock)을 유발시킬 때 실험전에 인삼분말을 경구적으로 투여하면 혈청과민증이 어느정도 경감된다는 보고가 있다.

그러나 이등(1960)에 의하면 인삼은 histamine 유리

와 모세관투과성을 높인다고 하였고, 백동(1976)에 의하면 인삼주정추출액이 시험관내에서 분리된 백혈구세포로부터 histamine의 유리를 증가시킨다는 보고가 있어 위의 이동(1960)의 보고와 상이한 실험결과를 나타내고 있다. 이와같이 인삼이 histamine의 유리를 증가시키는데도 불구하고 혈청과민증을 억제하는 작용이 있다면 이는 아마도 인삼주정추출액이 기관지근육에 직접 작용할 가능성이 있다. 한편 北川 및 岩城(1963)와 Takagi et al. (1972)등에 의하면 Guinea pig 적출장관 및 쥐 적출장관에서 인삼의 ether-extract, alcohol-extract 및 水性 extract 등이 atropine, 抗 histamine, 抗 adrenaline 과 같은 작용을 나타낸다고 하였으므로 인삼주정추출액이 histamine 등에 의해서 유발된 기관지경축(spasm)을 이완시키는 작용이 있을 것인지를 규명코저 본 실험에 착수하였다.

II. 실험재료 및 방법

실험동물로는 체중 300 g 내외의 Guinea pig 숫컷을 사용하였으며 두부강타로 희생시킨 후 기관지와 폐를 적출하였다. Castillo & Beer (1947)의 방법으로 기관지 환을 분리시킨후 "C"자 모양의 양끝에 부착되어 있는 기관지평활근(또는 기관연골사이의 평활근)을 분리하여 표본을 제작하였다. 이 muscle strip 을 산소가 충분히 공급되는 van Dyke-Hasting (1927) 용액이 차 있는 incubation bath 에 담그어 한 끝은 밑에서 고정시키고 다른 한 끝을 force transducer (FTO 3C)에 연결하여 Fig. 1과 같이 근육의 수축운동을 polygraph에 기록할 수 있도록 하였다.

1) Histamine, Acetylcholine 및 Barium 으로 서 유도한 기관지 경축에 대한 작용

근육절편을 고정시킨후 37°C에서 30분동안 담가 두었다가 histamine-HCl 1 µg/ml~10 µg/ml를 투여하여 기관지 경축을 유도시키고 이때 antihistamine 투여로 근육이 이완되는지를 관찰하였다. 1회 실험이 끝나면 이를 세척하고 다시 histamine 으로 수축을 유도시킨 후에 이번에는 인삼주정추출액을 투여했을 때 수축력의 변화를 관찰하였다. 또한 histamine-induced contraction 이 atropine 에 의해서도 영향을 받는지를 알기 위하여 같은 방법을 반복하였다.

다른 표본을 이용해서 acetylcholine-HCl 1 µg/ml~5 µg/ml를 투여하여 기관지 경축을 유도하고 이때 인삼주정추출액, atropine 및 antihistamine 등이 이에 미

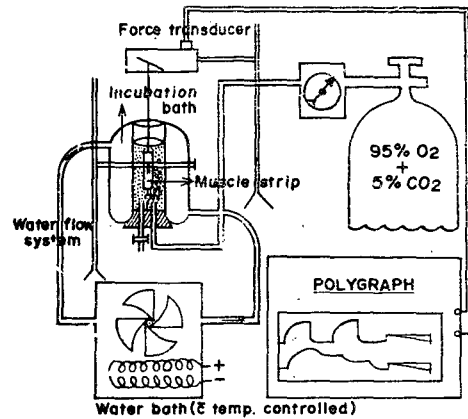


Fig. 1. Schematic diagram of system to record the change of tracheal muscle contractility at polygraph (Grass Model 7).

치는 영향을 관찰하였다. BaCl₂ 1.5 mg/ml를 투여했을 때 기관지 경축이 유도됨을 관찰하고 여기에 역시 인삼주정추출액, atropine 및 antihistamine 을 첨가하여 이들의 영향을 관찰하였다.

이때 인삼추출물의 작용기전을 분석하기 위하여 Geddes et al. (1974)등의 방법에 의해서 기관지근육에서의 인삼의 작용이 antihistaminic 인지, antimuscarinic 인지를 역학적으로 분석하였다. 즉 atropine 과 인삼의 작용을 비교하기 위하여 acetylcholine 을 10⁻⁸M에서 3×10⁻³M 까지 증가시키면서 수축고를 그리고, 여기에 atropine 이나 인삼을 투여했을 때 변화하는 수축고의 모양을 비교하여 atropine 과 같은 작용이 있는지를 비교하였고, histamine 을 10⁻⁸M에서 10⁻³M 까지 증가시키면서 수축고를 그리고, 여기에 antihistamine 인 avil 과 인삼추출물을 투여했을 때 변화하는 수축고의 모양을 비교하여 antihistamine 과 같은 작용이 있는지를 관찰하였다. 또한 인삼주정추출물은 아래에서 논하는대로 adrenergic α 및 β-receptor 에도 작용하는 것이 밝혀졌으므로 α 및 β-blocker (phenoxybenzamine 및 dichloroisoproterenol)을 동시에 투여한 후 위의 실험을 반복하였다.

2) Adrenergic receptor 와의 관계

고래로 기관지 확장제로 알려져 있는 epinephrine 이 기관지에서는 adrenergic β-receptor 에 더욱 효과적으로 작용하기 때문에 기관지 근육을 이완시키는 것으로 알려져 있으므로 인삼도 adrenergic receptor 에 작용

하는지를 보기 위하여 adrenergic blocking agents (α -blocker 또는 β -blocker)를 전처치후에 인삼주정추출액을 투여하여 나타나는 양상을 관찰하였다. 즉 histamine, acetylcholine 및 Ba^{++} 으로 기관지 경축을 유도시킨후 α -blocker로 알려져 있는 phenoxybenzamine ($5 \times 10^{-6}M$)을 전 처치한 후 각 농도의 인삼주정추출액을 첨가하여 근육이 이완되는지를 관찰하였고 같은 방법으로 기관지 경축을 유도시킨후 β -blocker인 propranolol($20 \mu g/ml$)이나 dichloroisoproterenol($10 \mu g/ml \sim 100 \mu g/ml$)을 전 처치한 후 인삼주정추출액을 첨가하였을 때 근육의 경축이 더욱 가세되는지를 관찰하였다. 또한 α -blocker와 β -blocker를 동시에 투여한 후 인삼주정추출액을 첨가하였을 때 수축현상이 어떻게 변하는지를 관찰하였다.

한편 본 실험에 사용한 주요 시약은 다음과 같다.

Acetylcholine-HCl(독일 Merck 회사 제품), histamine-HCl(독일 Merck 회사제품), atropine sulfate(日本和光純藥工業株式會社제품), isoproterenol(미국 sigma 회사제품), propranolol(미국 sigma 회사제품), phenoxybenzamine(미국 research laboratories, smith, kline & french labs. 제품), dichloroisoproterenol(미국 sigma 회사제품), epinephrine(미국 sigma 회사제품), $BaCl_2$ (日本和光純藥工業株式會社제품), avil(독일 Merck 회사 기술계휴 한독약품 주식회사제품) 등임.

III. 실험결과

1) 인삼주정추출액이 histamine으로 유도시킨 기관지근육의 경축에 미치는 영향

방법에서 논한 바와 같이 근육전열을 고정시킨후 histamine ($1 \mu g/ml \sim 10 \mu g/ml$)을 투여하면 Fig.2와 같이

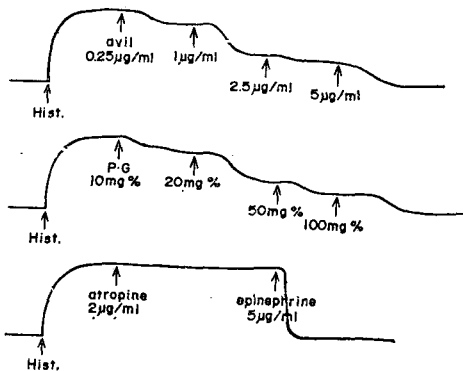


Fig. 2. Effect of antihistamine (avil), p-ginseng and atropine on histamine induced-spasm of the isolated tracheal muscle of the Guinea pig.

spasmodic contraction이 일어난다. 이때 antihistamine의 일종인 avil을 첨가하면 $0.25 \mu g/ml$ 로 17%, $1 \mu g/ml$ 로 59%, $2.5 \mu g/ml$ 로 64%, 그리고 $5 \mu g/ml$ 로 완전히 이완하였고, 이를 세척한 후 histamine으로 다시 수축을 일으킨 후 이번에는 인삼주정추출액을 첨가하였더니 인삼주정추출액 10 mg%로 22.5%가 이완되고 20mg%로 58.3%, 50 mg%로 77.3%, 그리고 100 mg%로 완전히 이완하였다. 또한 histamine-induced contraction이 atropine 첨가시에도 이완하는지를 보기 위하여 $1 \mu g/ml \sim 2 \mu g/ml$ (이 농도는 acetylcholine-induced contraction을 완전히 이완시키는 농도임)첨가하였으나 아무 영향이 없었다.

2) 인삼주정추출액이 acetylcholine으로 유도시킨 기관지근육의 경축에 미치는 영향

Acetylcholine ($1 \mu g/ml \sim 5 \mu g/ml$)으로 기관지근육의 경축을 유도시킨 후 atropine을 투여하면 근육이 이완된다. $2.5 ng/ml$ 로 22.5%가 이완되고, $5 ng/ml$ 로 34%, $7.5 ng/ml$ 로 58.5%, $10 ng/ml$ 로 92%, 그리고 $15 ng/ml$ 로 완전히 이완되었다. 인삼에 atropine과 같은 작용이 있는지를 보기위하여 기관지근육의 경축을 유도시킨 후 인삼주정추출액을 투여하였더니 근육이 이완되었다. 이완되는 정도도 인삼주정추출액의 농도에 따라 10 mg%로 10%, 20 mg%로 39%, 50mg%로 82%, 그리고 100 mg%로 완전히 이완하였다(Fig. 3). Acetylcholine으로 유도시킨 기관지근육의 경축이 antihistamine에 의해서도 이완되는지를 보기위하여 avil ($2 \mu g/ml$)을 첨가하였으나 아무 영향이 없었다. 즉 acetylcholine-induced contraction은 atropine과 인삼에 의해서는 이완되었지만 antihistamine에 의해서는 아무 영향이 없었다.

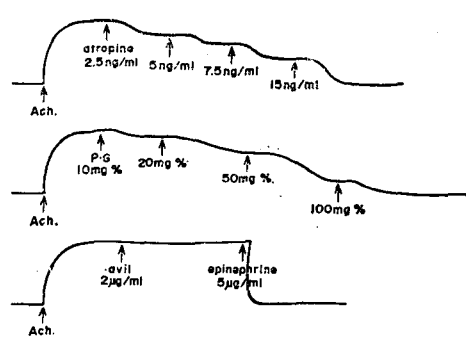


Fig. 3. Effect of atropine, p-ginseng and antihistamine (avil) on acetylcholine induced-spasm of the isolated tracheal muscle of the Guinea pig.

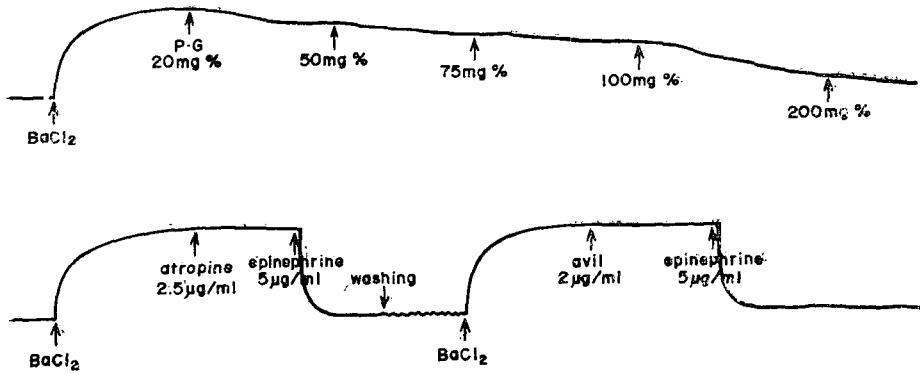


Fig. 4. Effect of p-ginseng, atropine and antihistamine (avil) on barium chloride induced-spasm of the isolated tracheal muscle of the Guinea pig.

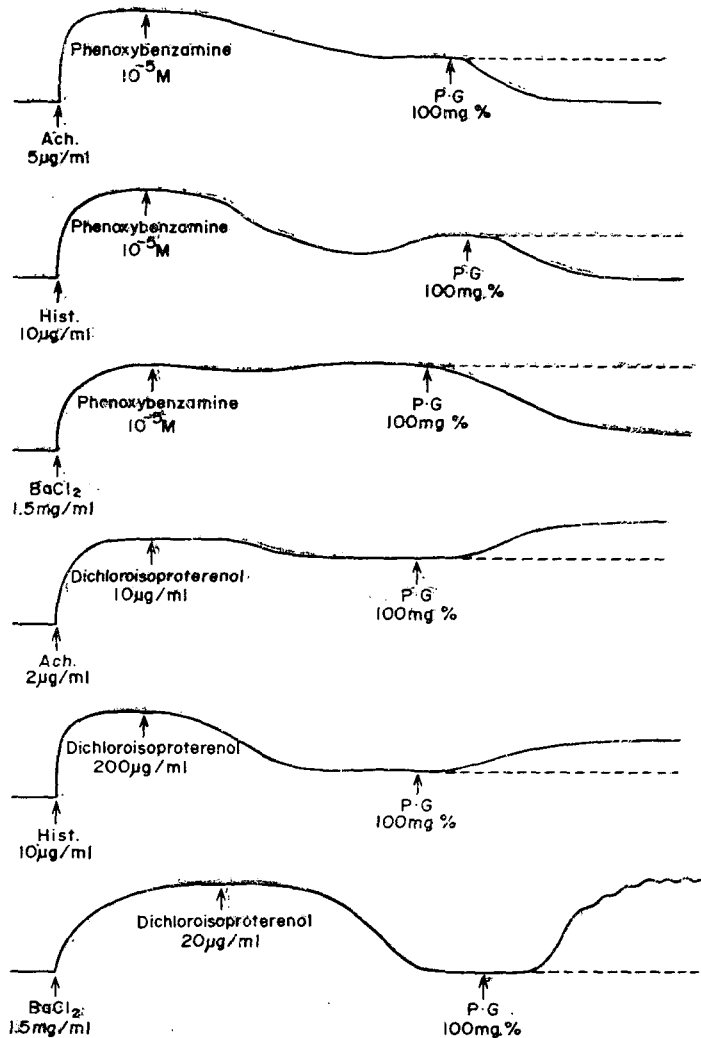


Fig. 5. Effect of p-ginseng after treatment of the adrenergic receptor blockade(α or β) on acetylcholine histamine and barium chloride induced-spasm of the isolated tracheal muscle of the Guinea pig.

3) 인삼주정추출액이 Ba⁺⁺으로 유도시킨 기관지 근육의 경축에 미치는 영향

BaCl₂ (1.5 mg/ml)를 투여하면 기관지근육의 경축이 일어난다. 이때 atropine (2.5 μg/ml)이나 avil (2 μg/ml)을 첨가하면 아무 영향이 없었고 인삼주정추출액을 첨가하면 근육의 이완이 일어난다. 20 mg%로 19%가 이완되고, 50 mg%로 35%, 75 mg%로 45%, 100 mg%로 83%, 그리고 200 mg%로 거의 100%가 이완되었다(Fig. 4).

4) Adrenergic receptor에서의 인삼의 작용

Histamine, acetylcholine 및 Ba⁺⁺으로 기관지근육

의 수축을 일으킨 후 adrenergic α-blocker로 알려진 phenoxybenzamine 을 5×10⁻⁶ M 되게 첨가한 후 인삼주정추출액을 투여하면 Fig. 5와 같이 근육의 이완이 일어난다. 그러나 adrenergic β-blocker로 알려진 dichloroisoproterenol (10 μg/ml~100 μg/ml)이나 propranolol (20 μg/ml)로 전 처치한 후 인삼주정추출액을 투여하면 Fig. 5에서 보는 바와 같이 근육의 수축도가 더

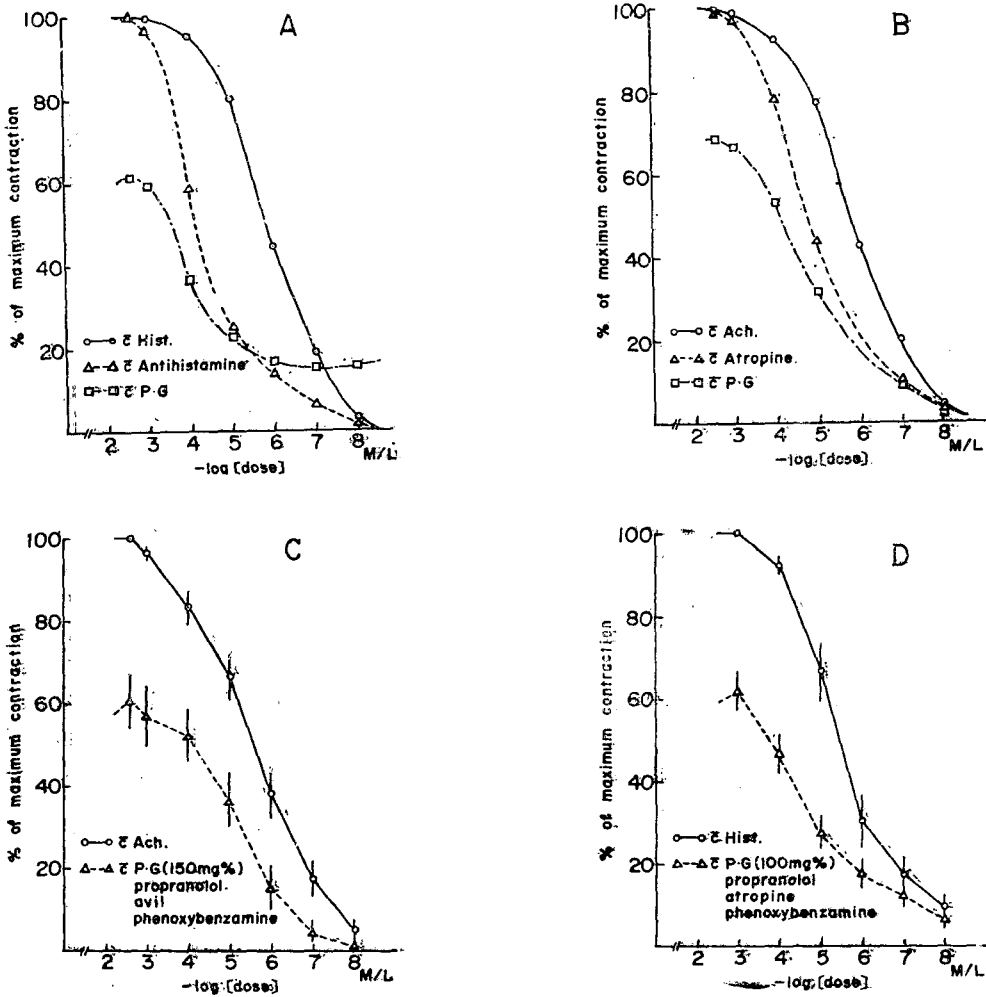


Fig. 6. A,D. Cumulative dose response curves for histamine in the absence and presence of p-ginseng on the isolated tracheal muscle of the Guinea pig,
 B,C. Cumulative dose response curves for acetylcholine in the absence and presence of p-ginseng on the isolated tracheal muscle of the Guinea pig.

속 증가하는 것을 볼 수 있다. 이를 보아 교감신경의 지배를 받는 다른 기관에서의 같이 두 가지의 receptor 가 있어 기관지근육에서 α -receptor 가 작용을 받으면 수축이 일어나고 β -receptor 가 작용을 받으면 이완 되는데 인삼주정추출액은 adrenergic α 와 β -receptor 에 공히 작용하나 정상에서는 β -receptor 에 더욱 효과적으로 작용하므로 근육의 이완작용을 나타낸다고 볼 수 있다.

5) 인삼과 atropine 및 antihistamine 과의 길항 작용.

acetylcholine 이나 histamine 으로 유도된 기관지근육의 경축이 인삼주정추출액에 의해 이완되었으므로 인삼에는 抗 histamine 및 抗 acetylcholine 작용이 있다고 볼 수 있다. 이때 인삼의 작용이 specific 한지를 보기 위하여 Geddes et al. (1974)의 방법으로 실험하고 Fig. 6과 같은 결과를 얻었다.

여기서 볼 수 있는 바와 같이 인삼은 acetylcholine 이나 histamine 으로 유도된 기관지근육의 수축을 non-specific 하게 이완시킴을 알 수 있다.

IV. 고 찰

서론에서 논술한 바와 같이 인삼주정추출물이 histamine 의 유리를 항진시키는 데도 불구하고 혈청과민증(anaphylactic shock)이 인삼투여로 억제될 수 있다면 아마도 인삼이 근육의 수축을 이완시키리라는 것을 짐작할 수 있다. 따라서 근육의 수축을 실험적으로 유도하기 위하여 Guinea pig 기관지근육의 절편을 방법에서 논한 바와 같이 incubation bath 에 담고어 그 수축변화를 기록할 수 있도록 장치하고 acetylcholine, histamine, Ba⁺⁺등을 첨가하여 경축을 유도시킨 후에 인삼을 투여하면 근육이 이완됨을 볼 수 있었다. 이러한 인삼의 근육이완작용은 그 기전을 몇 가지로 생각할 수 있는데 acetylcholine 에 의해서 유도된 기관지근육의 수축이 atropine 에 의해서 이완 되듯이 acetylcholine 의 receptor 에서 작용함을 생각할 수도 있고, histamine 에 의해서 유도된 근육의 수축이 antihistamine 에 의해서 이완되듯이 H₁ receptor 나 H₂ receptor 등의 histamine receptor 에서 작용함을 생각할 수도 있다.

그러므로 acetylcholine 이나 histamine 으로 유도된 기관지근육의 수축을 atropine 이나 avil 등과 같이 acetylcholine 이나 histamine receptor 에 competition 을 일으키는 antagonist 로서의 작용이 있는지를 보기 위하여 Geddes et al. (1974)등의 방법에 의해서 역학적으로

로 분석해본 결과 실험성적에서 볼 수 있는 바와 같이 진정한 antihistamine 이나 atropine 같은 작용은 볼 수 없었다.

한편 Ahlquist (1948)에 의해서 α 와 β 수용체설이 처음으로 발표되자 교감신경지배기관에도 α 와 β -receptor 가 존재한다는 것이 밝혀졌고 기관에 따라 다소 차이는 있지만 α -receptor 가 자극을 받으면 근육이 수축하거나 혈압이 상승하고 β -receptor 가 자극을 받으면 그 반대현상이 나타난다. 기관지근육도 다른 내장기관과 마찬가지로 자율신경의 지배를 받고 있는 것으로 알려져 있고, epinephrine 이나 isoprotèrenol 같은 catecholamine 은 β -receptor 에 더욱 효과적으로 작용하므로 기관지 확장제로 사용될 수 있는 것이다. 따라서 인삼도 이와 같이 adrenergic receptor 에서 작용하리라는 것도 생각할 수 있다. 이를 밝히기 위해서 먼저 histamine, acetylcholine 그리고 Ba⁺⁺등으로 기관지근육의 수축을 일으킨 후 adrenergic α -receptor blocker 로 알려진 phenoxybenzamine (dibenzylin)을 전 처치하고 인삼주정추출액을 투여하였더니 근육이 이완되었다. 이것은 인삼이 epinephrine 의 작용처럼 adrenergic β -receptor 에 작용하므로 기관지근육의 이완작용이 나타나는 것 같고, 그리고 같은 방법으로 근육의 수축을 일으킨 후 이번에는 adrenergic β -blocker 로 알려진 dichloroisoproterenol 또는 propranolol 로 전 처치한 후에 인삼주정추출액을 투여하였더니 수축도가 더욱 증가하였다. 이것은 아마도 정상상태에서는 주로 β -receptor 의 효과가 컸던 것이 β -receptor 가 봉쇄됨으로써 α -receptor 의 효과 즉 수축현상이 나타난 것으로 보인다.

이상의 실험결과로 보아 인삼이 여러 원인에 의해서 유발된 기관지근육의 수축을 이완시킬 때 nonspecific 한 antimuscarinic, antihistaminic 작용외에 adrenergic α -receptor 와 β -receptor 에도 공히 작용되 β -receptor 에 대한 효과가 커서 이완작용을 나타내는 것 같다.

따라서 인삼을 기관지확장제로 응용할 수 있을 것으로 생각하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 153:586, 1948.
- 2) 백광세, 이철영, 이경남, 송선옥, 강두희 : 인삼추출물이 생체세포막 및 artificial lipid monolayer 에 미치는 영향. *대한생리학회지* 10(1):1 1976.

- 3) 北川晴雄. 岩城利一郎: 藥用人蔘의 藥理學的 研究. 日本藥理學雜誌, 59:348-354, 1963.
- 4) Castillo, J.C and E.J. de Beer.: I.A preparation for the study of antispasmodics with particular reference to bronchodilator drugs. *J. Pharmacol.* 90:104, 1947.
- 5) van Dyke H.B and A.B. Hastings.: *The response of smooth muscle in different ionic environments.* *Am. J. Physiol.* 83:563, 1928.
- 6) Geddes, B.A., Jones, T.R., Dvosky, R.J. and N.M Lefcoe.: *Interaction of glucocorticoids and bronchodilators on isolated guinea pig tracheal and human bronchial smooth muscle.* *Am. Rev. Resp. Disease,* 110:420-427, 1974.
- 7) 이병희 : 조선인삼이 혈청과민증에 미치는 영향. 조선의학회잡지, 29(12):2431, 1939.
- 8) 이우주, 장운섭, 이세규 : 인삼의 histamine 유래 작용에 관한 연구. 최신의학, 3:37, 1960.
- 9) Takagi, K., Saito, H. and H. Nabata.: *Pharmacological studies of panax ginseng root: Estimation of pharmacological actions of panax ginseng root.* *Japan J. Phamacol.,* 22:245-259, 1972.