

人蔘成分의 血壓降下機轉에 관한 研究

金 洛 斗·金 仁 喆

서울대학교 藥學大學

Studies on Hypotensive Mechanism of Ginseng Components

Nak Doo KIM and In Chulll KIM

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

Total saponins and ether extracts of red and white ginseng were obtained and their effects on blood pressure in cat and their histamine liberating activities in rabbits were measured. 1) Ether extract of red ginseng showed a transient hypotensive effect and subsequently showed a remarkable and persistent hypotensive effect, whereas other three fractions, such as saponin fractions of red and white ginseng and ether extract of white ginseng showed only a initial transient hypotensive effects. 2) Histamine levels liberated into blood after administration of each fractions measured by the bioassay with guinea pig ileum. Ether extract of red ginseng immediately increased histamine contents in plasma but the histamine levels decreased to normal level within 10 min in spite of decreased blood pressure was sustained. Although white ginseng saponin lowered blood pressure immediately when it is administered, histamine release was observed after 10min. The results suggest that hypotensive effects of ginseng seems to have no correlation with the histamine liberating activity. Ginseng appears to show hypotensive effect via some other mechanisms.

서 론

人蔘은 一般的으로 血壓降下作用이 있으며¹⁻³⁾ 또한 人蔘의 血壓降下作用은 人蔘의 histamine 遊離作用과 관련이 있는 것으로 알려져 있다⁴⁻⁶⁾.

그러나 人蔘의 어느 成分이 현저한 血壓降下作用이 있으며 이러한 血壓降下作用과 histamine 遊離效果와의 상관성에 對해서는 決定的인 結論

을 얻지 못하고 있다.

또한 紅蔘과 白蔘의 藥效의 差異나 一般的인 成分의 差異에 對해서도 아직 불확실한 형편이다. 따라서 저자들은 紅蔘과 白蔘의 血壓降下效果를 比較檢討하고 또한 종래의 histamine關聯說의 타당성 여부를 규명할 목적으로 紅蔘및 白蔘으로부터 ether 엑기스와 총인삼 saponin을 分離하여 이들 各 分획의 血壓降下效果와 histamine 遊離作用과의 相關性을 검토하였다.

실 험 방 법

實驗材料

紅蓼은 江華產 六年根 水蓼 750g을 autoclave 內에서 常壓下에 30분간 서서히 溫度를 올려 95°~100°C에서 1시간 30분동안 蒸熱하고 다시 30분동안에 溫度를 60°C로 서서히 낮춘 後 30시간 동안 60°~70° 에서 통풍건조하고 2주일간 日乾한 後 374g의 紅蓼을 얻어 實驗에 使用하였다.

白蓼은 市中에서 구입한 錦山產 六年根 白蓼 570g을 使用하였다.

紅蓼 및 白蓼을 柴田⁷⁾, 難波⁸⁾ 등의 方法을 應用하여 ether액기스 및 총 saponin을 抽出하여 紅蓼 ether액기스 3.7g, 白蓼 ether액기스 3.1g 紅蓼 總 saponin 15.0g, 白蓼 總 saponin 14.2g을 얻었다.

紅蓼 ether액기스 및 白蓼 ether액기스의 TLC 紅蓼과 白蓼의 ether액기스를 ether에 용해하여 TLC-plate에 석유 ether-ether(3:1)을 展開溶媒로 하여 전개하였다.

試料 紅蓼 및 白蓼 ether액기스는 ether액기스 0.3%에 해당하는 tween 80으로 현탁시킨 후 生理的 食鹽水로 희석하여 使用하였고 紅蓼 및 白蓼 saponin은 生理的 食鹽水에 용해하여 使用하였다.

實驗動物 體重 2.0kg 以上되는 健康한 白色 家兔와 體重 250g 前後의 健康한 guinea pig 및 體重 3.0kg 前後의 健康한 고양이를 性的 區別 없이 使用하였다.

實驗方法

血壓에 對한 實驗 體重 3.0kg 內外의 고양이에게 thiopental sodium 30mg/kg, phenobarbital sodium 100mg/kg을 복강내주사하여 麻醉시킨 後 cannula를 頸動脈에 삽입결찰하고 血壓의 變化를 水銀 manometer를 使用하여 kymograph에 기록하였다. 항응고제로 15% sodium citrate 溶液을 가압병에 넣어 使用하였다.

각 검체의 투여는 대퇴정맥으로 하였다.

血中 histamine유리에 對한 實驗 體重 2.0kg 以上の 家兔를 토끼고정대에 고정시키고 左側耳

靜脈으로 紅蓼 ether액기스 10mg/kg 및 총 saponin 50mg/kg, 白蓼 ether액기스 10mg/kg 및 총 saponin 50mg/kg을 投與한 後 1分, 10分, 20分, 40分後에 右側耳靜脈으로부터 一定量의 血液을 oxalate bottle에 채취하였다. Histamin의 抽出은 Shore等⁹⁾의 方法을 應用하였다.

抽出한 sample은 진공감압하에서 50°C에서 증발건조시키고 일정액의 Tyrode's solution(pH=7.4)에 희석하여 bioassay하였다.

各 組織으로부터 histamine 遊離測定¹⁰⁾ 家兔를 失血致死시킨 後 각 조직을 적출하여 Tyrode's solution (pH=7.4)中에서 血液을 세척하였다.

紅蓼 및 白蓼 ether액기스 33.3mg/g tissue, 紅蓼 및 白蓼 saponin 100mg/g tissue를 Tyrode's solution 6ml(4°C, pH=7.4)에 넣고 여기에 細切한 조직 30mg을 넣어 37°C에서 30分間 incubation하였다. Incubation 後에 원심분리여과하고 상등액 3ml를 取하여 다음과 같은 方法으로 guinea pig을 使用하여 histamine을 bioassay한 後 총유리 histamine量을 산출하였다.

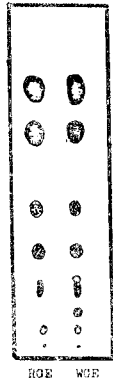
Histamine의 生物學的 檢定은 24시간 절식시킨 guinea pig을 경동맥으로 失血致死시키고 ileum을 적출한 後 이中 2~3cm의 ileum을 利用하였으며. 37°C에서 공기를 吸入하면서 Tyrode's solution을 使用하여 Magnus장치로 histamine을 定量하였다¹¹⁾.

標準 histamine液은 3 μ g/ml의 histamine dihydrochloride(G.R. grade, Merck社)를 使用하였으며 檢定方法은 4點法에 依하여 histamine量을 계산하였다¹²⁾.

실 험 결 과

紅蓼 ether액기스 및 白蓼 ether액기스의 TLC Fig. 1과 같은 相異한 pattern을 보였다. 즉 白蓼 ether액기스가 紅蓼 ether액기스에 비해 2개의 spot가 더 많았다.

血壓에 對한 效果 紅蓼 ether액기스(RGE)는 2mg/kg에서 血壓降下度는 20mmHg정도이었으며 1分後에 正常으로 회복되었다. RGE 10mg/kg을 投與했을 때는 初期血壓降下도가 40mmHg



Solvent: pet. ether: ether (3:1)
 Coloring reagent: anisaldehyde sulfuric acid
 Plate: Silca gel G

Fig. 1. TLC pattern of ether extracts of red and white ginseng.

이였으며 2分後에 정상 血壓으로 회복되었으나 곧 다시 血壓이 떨어지기 시작하여 50mmHg정도 血壓이 下降하여 1時間이상 지속하였다(Fig. 2).

白蔘 ether 엑기스(WGE)는 Fig. 3에서와 같이 10mg/kg에서 初期血壓下降 정도는 20mmHg로 별로 현저하지 않았으나 지속시간은 6분 정도 이었다. 紅蔘에서와 같은 二次的인 지속적 血壓下降效果는 볼 수 없었다.

白蔘 saponin (WGS) 및 紅蔘 saponin(RGS)를 각각 5mg/kg, 20mg/kg을 投與했을 때 RGS가 WGS에 비해 血壓下降도가 현저하였다. 즉 WGS 5mg/kg투여시 血壓은 10mmHg정도 下降

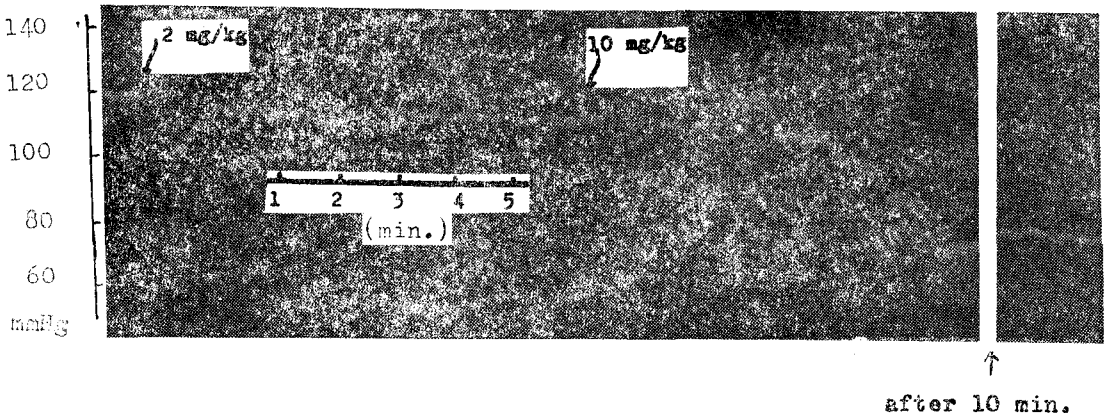


Fig. 2. Hypotensive effect of red ginseng ether extract.

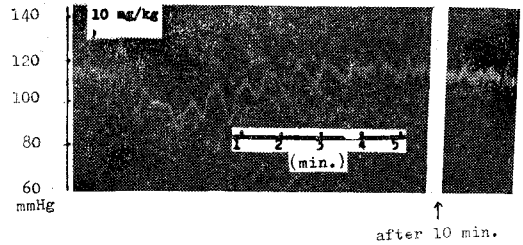


Fig. 3. Hypotensive effect of white ginseng ether Ex.

한 後 1分 30초만에 정상을 되찾았으나 RGS 5mg/kg 投與時 血壓下降도는 50mmHg이였으며 다시 WGS 20mg/kg, RGS 20mg/kg에서도 RGS가 WGS에 비해 40mmHg만큼 血壓이 더 下降되었다(Fig. 4).

血中 histamine遊離에 對한 效果 人蔘각 분획의 血壓下降效果가 histamine유리와 관련이 있음을 李⁴⁾ 林⁶⁾ 등이 시사한 바 있으므로 실제로 人蔘각 분획을 투여한 일정시간後에 血中の histamine遊離量을 測定하였다.

紅蔘 saponin(RGS) 및 白蔘 saponin(WGS)를 각각 50mg/kg, 紅蔘 ether엑기스 (RGE) 및 白蔘 ether엑기스(WGE)를 10mg/kg 투여한 1分, 10分, 20分, 40分後에 측정된 總 histamine 遊離量은 Table I과 같다.

생리적식염수 0.5ml/kg, 0.3% tween 80을 포함한 生理的 食鹽水 0.5ml/kg을 투여하여 각각 saponin 및 ether엑기스의 대조군으로 하였다. 실험대조군으로 투여한 生理食鹽水 0.5ml/kg 투여시 histamine血中濃度는 1.14 μ g/ml 이였으며

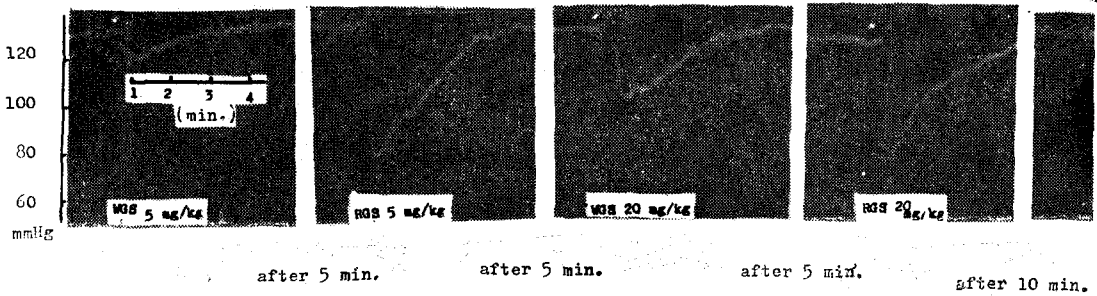


Fig. 4. hypotensive effects of ginseng saponins.

0.3% tween 80含有 生理食鹽水 0.5ml/kg 투여 군에서는 1.30 μ g/ml였으나 이들간에는 histamine 遊離量에 有意性 있는 差異가 없었다.

RGE 10mg/kg 및 WGE 10mg/kg 투여시에는 1分後에 각각 4.77 \pm 0.27 μ g/ml, 3.54 \pm 0.78 μ g/ml로 最高血中濃度에 도달하였으며 점차 시간이 지남에 따라 감소하였다.

RGS 50mg/kg 投與群은 투여 1分後에 3.45 \pm 0.45 μ g/ml로 혈중농도가 最高에 달했다가 시간이 지남에 따라 점차로 감소하였다.

WGS 56mg/kg 투여시에는 10分後에 2.40 \pm 0.36 μ g/ml로 가장 histamine유리량이 많았으며 20分後부터 감소하였다.

이 4분획의 histamine遊離量을 比較하여 보면 RGE 투여군은 histamine 유리량이 현저히 많았고 또한 saponin 투여군에서도 RGS 투여군이 WGS 투여군보다 현저히 histamine유리량이 많았다.

또한 人蔘 각 분획투여後의 histamine 유리량의 경시적 변화와 血壓降下效果를 比較하여 보면 Fig. 5와 같다.

RGE에 있어서 투여 1分 이내에 血壓이 30 mmHg 降下하였으며 이 때의 histamine 유리도는 3.47 \pm 0.16 μ g/ml였다. 2分後의 지속적인 血壓降下時에는 오히려 혈중 histamine 농도가 감소하는 현상을 관찰하였다.

RGS에 있어서는 60mmHg의 一時的으로 血壓이 현저히 하강함에도 histamine 유리량은 2.31 \pm 0.27 μ g/ml였다. 2分後 血壓降下는 회복되었고 histamine 유리량도 감소하였다.

또한 WGE에서도 RGS에서처럼 투여後 降下

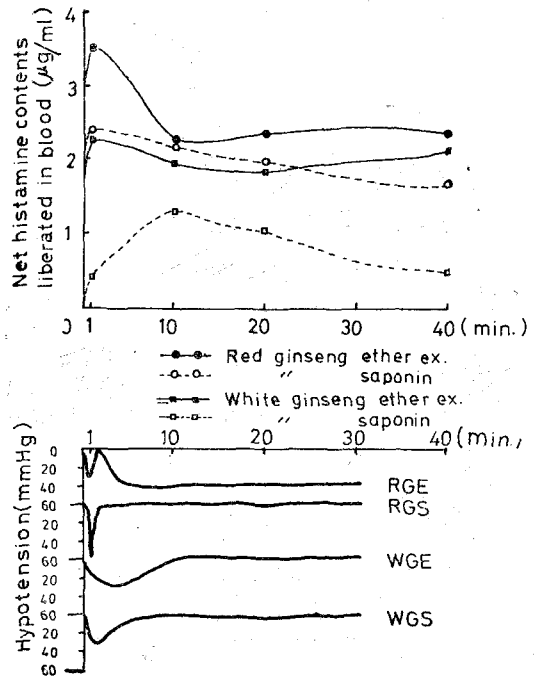


Fig. 5. Comparison between histamine release with hypotensive effect.

한 血壓이 10分 以內에 정상으로 회복된 것과 마찬가지로 histamine 유리도 투여 1分에서 最高度로 증가했다가 10分後에는 점차로 감소하였다 WGS에 있어서는 30mmHg의 일시적인 血壓降下後 10分以內에 血壓이 정상으로 회복되었으나 histamine 유리는 1分內에는 경미하였고 점차 그 유리가 증가하여 10分後에는 최대유리량 1.26 \pm 0.30 μ g/ml을 관찰하였다.

各 組織으로부터의 histamine 遊離 人蔘各 fraction에 依한 histamine 유리부위를 검색할

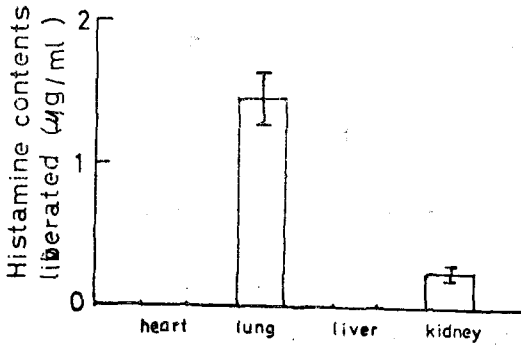


Fig. 6. Histamine contents liberated by tissues.

目的으로 紅蔘 ether extract를 각종 장기(心臟, 肺, 肝, 腎臟)에 투여하여 일정한 時間後에 histamine 유리여부를 검토한 바 肺 및 腎에서 만 histamine 유리를 확인할 수 있었다.

Fig. 6에서 보는 것 처럼 肺에서는 $1.47 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$, 腎臟에서는 肺의 1/7에 해당하는 $0.26 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ 의 histamine이 유리되었다. 따라서 RGE, WGS 각각 33mg/g tissue, WGS 각각

Table I. Histamine Contents Liberated in Plasma by Ginseng Extracts.

Drugs	Histamine contents liberated in plasma ($\mu\text{g/ml}$)			
	1 min.	10 min.	20 min.	40 min.
Normal	1.14 ^a ± 0.18	1.14 ± 0.06	1.08 ± 0.06	1.32 ± 0.06
Control	1.30 ± 0.11	1.29 ± 0.09	1.21 ± 0.13	1.01 ± 0.14
RGE	4.77 ± 0.27	3.54 ± 0.3	3.54 ± 0.36	3.36 ± 0.72
WGE	3.54 ± 0.78	3.22 ± 0.36	3.09 ± 0.27	3.15 ± 0.39
RGS	3.45 ± 0.45	3.33 ± 0.33	3.03 ± 0.57	3.01 ± 0.74
WGS	1.50 ± 0.24	2.40 ± 0.36	2.10 ± 0.36	1.81 ± 0.21

*: Mean \pm S.E.

Normal: Saline soln. 0.5ml/Kg

Control: 0.3% Tween 80 0.5 ml/kg

RGE: Red Ginseng Ether Ex. 10 mg/kg

WGE: White Ginseng Ether Ex. 10 mg/kg

RGS: Red Ginseng Saponin 50 mg/kg

WGS: White Ginseng Saponin 50 mg/kg

Table II. Net histamine Contents liberated in Plasma by Ginseng Extracts.

Drugs	Time			
	1 min	10 min	20 min	40 min
RGE	3.47 ^{a,b} ± 0.16	2.25 ± 0.21	2.33 ± 0.23	2.35 ± 0.58
WGE	2.24 ± 0.67	1.93 ± 0.27	1.88 ± 0.14	2.14 ± 0.25
RGS	2.31 ± 0.27	2.19 ± 0.27	1.95 ± 0.51	1.69 ± 0.68
WGS	0.36 ± 0.06	1.26 ± 0.30	1.02 ± 0.18	0.49 ± 0.15

*: $\mu\text{g/ml}$

a: Mean \pm S.E.

b: all data indicate mean of 3 experiments.

100mg/g tissue를 肺와 incubation時에 유리된 histamine量은 Table III 및 IV과 같다.

肺 組織에 0.3% tween 80 0.5ml含有 Tyrode 용액을 ether extract의 대조군으로 하였고 Tyrode's solution (pH=7.4)만을 saponin의 대조군으로 하였다.

RGE 33mg/g tissue 투여시에 유리된 histamine 量은 $0.64 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ 이었으며 WGE 33mg/g tissue을 投與時에 遊離된 histamine量은 $0.25 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ 이었다. 또한 RGS 100mg/g tissue에서는 $0.19 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 의 histamine이 유리되었으며 WGS 100mg/g tissue에서만 histamine 0.40 $\pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ 유리되었다.

RGE는 WGE에 비해 histamine 유리가 현저 하였으며 saponin 投與群에서는 오히려 WGS 투여군이 RGS 투여군보다 histamine 유리가 현저하였다.

고 찰

紅蔘과 白蔘의 ether 엑기스 및 總 saponin 분획의 血壓에 미치는 영향과 histamine 遊離效果를 관찰하였다.

實驗에 使用한 紅蔘 ether 엑기스와 白蔘 ether 엑기스를 TLC上에서 比較해 본 결과 白蔘 ether 엑기스가 紅蔘 ether 엑기스에 비해 2개의 spot

Table III. Effect of Saponin on the histamine liberation.

Drugs	Histamine contents liberated ($\mu\text{g/ml}$)	Differences
Control	$0.68 \pm 0.16^a(3)^b$	
Red Ginseng Saponin (100mg/g tissue)	$0.86 \pm 0.11(3)$	$0.19 \pm 0.06^*$
White Ginseng Saponin (100mg/g tissue)	$1.08 \pm 0.28(3)$	0.40 ± 0.12

*:statistically significant ($p < 0.05$)**:statistically highly significant ($p < 0.01$)a:Mean \pm S.E.

b:all data indicates of 3 experiments.

Table IV. Effect of Ether Extract on the histamine liberation in rabbit lung.

Drugs	Histamine contents liberated ($\mu\text{g/ml}$)	Differences
Control	$0.83 \pm 0.06^a(3)^b$	
Red Ginseng ether ex. (33mg/g tissue)	$1.47 \pm 0.19(3)$	0.64 ± 0.13
White Ginseng ether ex. (33mg/g tissue)	$1.08 \pm 0.13(3)$	0.25 ± 0.07

a:Mean \pm S.E.

b:all data indicates mean of 3 experiments.

가 더 많았다.

그러나 紅蔘 ether 엑기스도 空氣中에서 長時間 방치후에는 白蔘 ether 엑기스와 같은 TLC pattern을 보였다. 一般的으로 紅蔘은 白蔘을 증열하여 제조한 것이기 때문에 成分의 分解가 더 많은 것으로 생각되었으나 사실은 TLC上에서 白蔘의 成分分解가 더 많은 것을 볼 수 있었다.

人蔘의 투여가 血壓을 下降시키고 이러한 血壓降下效果가 histamine 유리와 관련이 있음을 李⁴⁾ 林⁶⁾ 등이 시사한 바 있으므로 紅蔘 ether 엑기스와 saponin, 白蔘 ether 엑기스와 saponin을 고양이에 정맥주사하여 血壓降下度를 測定하였다.

紅蔘 및 白蔘의 ether 엑기스 10mg/kg, 총 saponin 분획 50mg/kg을 고양이에 靜脈注射時에 紅蔘이 白蔘에 비해 血壓降下效果가 현저하였으며 또한 血壓降下度는 紅蔘 saponin이 白蔘 saponin보다 크고, 지속시간은 ether 엑기스가 saponin보다 길었다.

이러한 血壓降下作用이 遊離 histamine量과 어떤 연관성이 있는가를 검토하기 위해 각 인삼분획투여후 histamine 유리량을 家兔를 利用하여

測定하였다.

一般的으로 人蔘의 각 분획투여後 즉각적인 血壓降下를 나타내었으며 각 분획투여 1分後의 血中 histamine 농도는 測定한 40분간 가장 높은 농도였다. 그러나 白蔘 saponin의 경우에는 즉각적인 혈압강하에도 불구하고 histamine 유리를 인정할 수 없었고 10分後에 가장 높은 histamine 농도를 인정할 수 있었다. 또한 紅蔘에틸엑기스의 경우 즉각적인 혈압강하후 다시 회복되었다가 2次의인 지속적인 血壓降下가 4分後에 관찰되었으나 histamine의 혈중농도는 더 증가하지도 않았으며 오히려 최고농도의 3분지 1정도 더 감소되었다. 이러한 홍삼에틸 엑기스에 依한 三相反應은 serotonin에 依한 것으로 推測된다. 豫備實驗에 依하면 cyproheptadine의 前處置後 홍삼에틸 엑기스의 투여는 三相反應을 일으키지 않았으며 초기의 즉각적인 혈압강하만을 나타낼 뿐이었다. 人蔘의 血壓降下作用은 人蔘투여後의 즉각적인 血壓降下에 기초를 둔 것이라고 하면 이 作用은 histamine 유리에 依한 것으로 해석될 수 있다. 그러나 즉각적이고 일시적인 血壓降下는 치료적인 의의는 없다.

지속적이고 有意性 있는 血壓降下作用이 기대되는 作用이라고 하면 홍삼에텔 엑기스에 依한 血壓降下作用은 有效한 作用으로 생각되며 이 作用은 histamine이 아닌 다른 內因性物質 또는 다른 기전에 依한 作用으로 思料된다. 前述한바와 같이 백삼 총 사포닌에 依해서도 역시 즉각적인 血壓降下가 관찰됨에도 不拘하고 有意性 있는 histamine 유리가 없음을 볼때 血壓降下와 histamine 유리와는 어떤 상관성이 없는 것으로 思料된다.

人蔘 각 분획에 依한 histamine 유리부위를 검색하기 위하여 각 조직으로부터의 histamine 유리효과를 測定하였다.

紅蔘 ether 엑기스를 각종장기(heart, lung, liver, kidney)를 利用하여 histamine 유리작용을 검토한 바 肺 및 신장조직에서 histamine 유리를 확인할 수 있었다.

Histamine이 allergy 反應時에 유리되어 毛細血管擴張 및 平滑근수축등을 일으키는 作用에 대해서는 잘 알려져 있으나 健康人에서의 histamine의 역할에 對해서는 아직 확실하게 밝혀진 바 없다¹²⁾. 그러나 傷處의 치유촉진작용 및 염산분비 촉진작용이 있음은 잘 알려진 사실이며 腦 및 신경섬유에 존재해 있음으로 해서 神經機能에 histamine이 어떤 역할을 하고 있는 것으로 생각되고 있다³⁾.

결 론

紅蔘 및 白蔘의 ether 엑기스와 총 saponin 분획이 血壓에 미치는 영향과 histamine 유리작용을 비교 관찰하였다.

1. 紅蔘 saponin, 白蔘 saponin 및 白蔘 ether 엑기스에서는 一時的인 血壓作用만을 나타낸 反面 紅蔘 ether 엑기스에서는 一時的인 血壓降下後 血壓이 약간 上昇되었다가 다시 지속적이고 有意性 있는 血壓降下作用인 三相反應을 나타내었다.

각분획투여後 血壓降下時 血中 histamine 농도는 홍삼에텔엑기스에서 가장 현저하였고 홍삼사포닌 및 백삼 에텔엑기스에서 각각 인정되었으

나 백삼 saponin 분획에서는 histamine 유리를 인정할 수 없었고 지연성인 유리작용을 관찰하였다. 또한 홍삼 ether 엑기스에 依한 지속적인 血壓降下時에 histamine 유리의 증가는 관찰할 수 없었다. 이러한 작용으로 미루어보아 人蔘의 血壓降下作用은 histamine의 유리에 依한 것만은 아닌 다른 內因性 物質 또는 다른 기전에 依한 것으로 思料된다.

人蔘에 依한 histamine의 유리는 肺組織에서 가장 현저하였다.

(1978. 1. 10 接受)

문 헌

1. 金夏植: 朝鮮醫學會雜誌, 21, 148, 647, 873(1931).
2. Burkat, M.E., and Saksnov, P.: *Farmakol. Toksiksl.*, 10, 7(1947).
3. Petkov, W.: *Argzneimittel Forschung*, 11, 419 (1961).
4. Lee, W. C., Chang, W. S. and Lee, S. K.: *Choesin Uihak*, 3, 37(1960).
5. Hang, Y. T.: *Chonghap Uihak*, 5, 9(1960)
6. Lim, J. K.: *Seoul Uidae Chapchi*, 4, 9(1963).
7. Landa, S., Kondo, N., Shoji, T., Tanaka O. and Ahibata, S.: *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 421 (1974).
8. Nambe, T., Yochezaki, M., Tomimori, T., Koboashi, K., Mitsui, K. and Hase, T.: *Yakugaku Zasshi*, 94, 252(1974).
9. Shore, P. A., Barkhaltr, A. and Cohn, V. H.: *J. Pharmacol. Exptl. Theap.*, 127, 182(1958).
10. Nichollo, P. J., Evans, E., Valic, F. and Zuskan, E.: *Br. J. Industr. Med.*, 30, 142(1973).
11. Barsoum, G. S. and Gaddum, J. H.: *J. Physiol.* 85, 1(1935).
12. Livingstone, E. S.: *Pharmacological Experiments on Isolated Preparation*, 2nd ed. (1970).