

人蔘의 强壯效果에 관한 研究

白鼠 心臟에 대한 人蔘사포닌의 效果

金洛斗 · 金忠奎 · 金奉基 · 韓秉勳* · 李相燮

서울대학교 藥學大學 · 生藥研究所*

(Received December 6, 1979)

Nak Doo Kim, Choong Kyu Kim, Bong Ki Kim

Byung Hoon Han* and Sang Sup Lee

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151 and
Natural Products Research Institute*, Seoul National University, Seoul 110, Korea*

A Study on the Tonic Effects of Ginseng

Effects of Ginseng Saponins on the Rat Heart

Abstract—The investigation is concerned with the action of ginseng saponin on the contractile force in the rat heart and with the elucidation of the mechanism of the action. The effect of total ginseng saponin, ginsenoside Rb₁ of protopanaxadiol derivatives and ginsenoside Re of protopanaxatriol derivatives on the contractile force in isolated spontaneously beating normal rat heart was investigated. Total ginseng saponin was obtained from white ginseng by the method of Shibata and Namba. Ginsenoside Rb₁ and ginsenoside Re were isolated by the method of and Han, respectively. Total ginseng saponin exhibited a slight increase of the contractile force. Ginsenoside Rb₁ increased markedly the contractile force and dose dependent increase in contractile force was observed. However, ginsenoside Re did not increase the contractile force, but it prevented spontaneous decrease of the contractility of the heart. The mixture of the same dose of ginsenoside Rb₁ and Re showed a slight increase in the contractile force and its effect was similar to that obtained by total ginseng saponin. Pretreatment with propranolol abolished the positive inotropic effect of ginsenoside Rb₁ and the positive inotropic effect of ginsenoside Rb₁ was not observed in a reserpinized rat heart. Pretreatment with ginsenoside Re decreased or abolished the positive inotropic effect of epinephrine. Activities of Na⁺, K⁺—ATPase were inhibited by ginsenoside Rb₁, total ginseng saponin and ginsenoside Re and these inhibitory effects were dose dependent. The results suggest that catecholamine release or inhibition of Na⁺, K⁺—ATPase activities may be involved in the positive inotropic effect of ginsenoside Rb₁. Ginsenoside Re counteracted the positive inotropic effect of ginsenoside Rb₁.

人蔘은 古來로 漢方에서 强壯藥으로 使用되어 왔으며 本草綱目に 의하면 五臟의 機能을 補强한다고 記載되어 있다.

人蔘이 心臟機能을 亢進시키는 藥物學的 實驗 結果는 많지는 않으나, 일찌기 Yen¹⁾은 arasaponin A가 개구리 摘出心臟에 대하여 强心作用이 있음을 報告하였으며 이어서 Chang²⁾은 人蔘이 强心作用이 있으며 그 作用은 强心配糖體의 作用과 類似하다고 하였다. 특히 알골 엑기스의

作用이 水浸액기스의 作用보다 더 強力하다고 하였다. 또 Chun 등³⁾은 水浸액기스가 家兔 心房의 收縮力을 增強시키며 이 作用은 ouabain의 併用に 의하여 더욱 增強된다고 하였으나 반면에 高濃度の 水浸액기스는 반대로 收縮力을 抑制한다고 하였다. Kim⁴⁾은 reserpine을 前處置한 白鼠에서 人蔘의 心臟에 대한 作用이 過敏해진다고 하였다. Paik⁵⁾은 개구리에 人蔘과 strophantin을 同時に 併用하였을 때 死亡率이 增加함을 報告하여 strophantin의 心臟에 대한 毒性을 增強시킴을 示唆하였다.

반면에 Rhim⁶⁾의 報告에 의하면 家兔摘出 心房에 대하여 低濃度에서는 作用이 없으나 用量을 增強함에 따라 陰性 變力作用 및 陰性 變時作用이 있다고 하였으며 이 心搏出率의 變化는 atropine으로 抑制되지 않는다고 하였다. 따라서 人蔘액기스는 心筋에 대하여 直接的인 抑制作用이 있다고 하였다. 이와 類似한 結果를 Song⁷⁾은 panaquilon을 使用하여 報告한 바 있다. 즉 panaquilon을 大恰조개 心臟에 適用時 擴張期狀態에서 心臟이 停止된다고 하였다.

한편 Kaku 등⁸⁾은 人蔘사포닌에서 純粹分離한 ginsenoside Rg₁이 強力한 血壓上昇 作用이 있으며 心搏動率은 低下된다고 하였으며 이 昇壓作用은 atropine, diphenhydramine, phentolamine, propranolol의 前處置로 영향을 받지 않는다고 하였다. 그러나 純粹分離한 사포닌의 心臟收縮力에 미치는 効果에 대해서는 言及된 바 없다.

著者 등은 總人蔘사포닌, protopanaxadiol系 사포닌인 ginsenoside Rb₁ 및 protopanaxatriol系 사포닌인 ginsenoside Re를 利用하여 心臟 收縮力에 미치는 作用을 검토하고 또한 그 作用機轉을 究明함으로써 心不全에 대한 人蔘의 活用度를 檢討하고자 이 實驗을 實施하였다.

實 驗 方 法

實驗 材料—1) 總人蔘 saponin: 市中에서 購入한 四年根 白蔘을 使用하였다. Shibata⁹⁾, Namba 등^{10~12)}의 方法을 應用하여 白蔘으로부터 總人蔘사포닌을 抽出하였다.

조말로 한 白蔘을 Asahina式 連續抽出器로 抽出한 後 Et₂O을 除去하고 殘渣를 MeOH로 水浴上에서 加熱抽出하였다. 抽出한 MeOH fraction을 濃縮하여 얻은 MeOH extract에 蒸留水를 加하여 물로 飽和시킨 n-BuOH로 진탕 抽出한 後 水層을 分離 除去하고 BuOH層을 蒸發濃縮乾燥하여 總人蔘 사포닌을 얻었다.

2) Ginsenoside Rb₁ (protopanaxadiol系 saponin): Shibata⁹⁾의 方法을 利用하여 얻은 ginsenoside Rb₁을 使用하였다.

3) Ginsenoside Re (protopanaxatriol系 saponin) Han¹³⁾의 方法으로 neutral glycoside로 부터 分離한 ginsenoside Re를 使用하였다.

試料—1) 總人蔘 사포닌과 ginsenoside Rb₁은 常溫에서, ginsenoside Re는 水浴上에서 1 mg/ml의 比率로 生理食鹽水에 溶解하였다. 上記 試料를 必要 濃度에 따라 modified Krebs-Henseleit 溶液 (pH, 7.4)으로 희석하여 灌流液으로 하였다.

2) Tris-ATP: Dowex 50w-8x resin 10g을 0.4N-HCl 10ml에 넣고 5분간 진탕한 後 상등액을 버리고 5ml의 증류수로 다시 5분간 진탕하여 상등액의 pH가 5.2로 될때까지 반복한 다음 Dowex resin을 吸引瀟過하여 건조시켰다. Na₂-ATP (Sigma) 2g을 5ml의 증류수에 녹인 다음 Dowex resin을 加하여 15분간 교반한 다음 吸收瀟過하고 resin을 다시 2.5ml의 증류수로 세척하여 여과한 後 여액을 合하였다. pH가 6.8이 되도록 tris-salt로 中和滴定하여 259nm에서 spectrophotometer로 定量한 다음 냉장고에 保管하였다.

實驗 動物—250g 内外의 건강한 Sprague-Dawley系 雌性 白鼠를 使用하였다.

實驗 方法—1) 白鼠 摘出 心臟의 灌流: 白鼠 頭部를 强打하여 致死시킨 後 心臟을 迅速히 分離하여 酸素를 飽和시킨 Krebs-Henseleit 溶液 (4°C)이 들어있는 비커內에 넣었다. 곧 摘出한 心臟의 大動脈을 通해서 cannulae를 挿入하여 結紮하고 이 心臟을 Langendorff 裝置 (Fig. 1)에 懸垂하고 Krebs-Henseleit 溶液을 灌流하였다.

壓力은 心臟의 높이 65cm에 놓인 Mariotte 甁을 使用하여 一定하게 (50mmHg) 維持하였다. reservoir A는 Mariotte甁과 連結하여 reservoir A의 灌流液의 높이를 一定하게 維持하였다. 灌流液은 reservoir A로 부터 reservoir B로 送流하였다. reservoir B에서도 reservoir A와 같이 灌流液의 높이를 一定하게 유지하였다. reservoir B의 灌流液量은 약 40ml이었다.

實驗中 reservoir A와 reservoir B에 95% O_2 ~5% CO_2 를 계속 供給하였다.

等尺性 收縮力은 心尖에 stainless steel clip와 나이론실로 連結하고 그 나이론실은 滑車를 通하여 force transducer에 連結하여 Gilson model ICM-5mobile mini-polygraph로 記錄하였다.

靜止張力은 3g을 유지하였다.

2) 心臟收縮力에 대한 實驗: 心臟을 裝置內에 固定後 30分동안 心臟이 正常的으로 運動할때까지 normal Krebs-Henseleit 溶液으로 灌流한 後 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} g/ml의 人蔘사포닌 (總人蔘사포닌, ginsenoside Rb_1 , ginsenoside Re)이 含有된 Krebs-Henseleit 溶液을 60分間 灌流하였다.

灌流開始 15分後에 心臟을 transducer에 連結하였고 5分後에 記錄을 시작하였다.

人蔘사포닌 灌流液의 灌流直前의 收縮力을 基準으로 하여 收縮力의 變化를 60分間 觀察하였다.

3) 作用機轉 究明에 관한 實驗: a) Propranolol 前處置時의 ginsenoside Rb_1 效果 및 ginsenoside Re 前處置時의 epinephrine의 效果: propranolol ($5 \times 10^{-6}M$)을 含有한 Krebs Henseleit 溶液을 10分間 灌流後 propranolol ($5 \times 10^{-6}M$)과 ginsenoside Rb_1 ($5 \times 10^{-6}g/ml$)을 灌流하거나 혹은 ginsenoside Re ($5 \times 10^{-6}g/ml$)를 含有한 용액을 10分間 灌流後 ginsenoside Re ($5 \times 10^{-6}g/ml$)와 epinephrine ($5 \times 10^{-6}M$)이 含有된 Krebs-Henseleit 溶液을 灌流하면서 收縮力의 變化를 觀察하였다.

b) reserpine을 前處置한 心臟에 對한 ginsenoside Rb_1 의 實驗: reserpine 0.5mg/kg을 白鼠 腹腔內에 注射하여 投與 24時間과 48時間後에 心臟을 摘出하고 ginsenoside Rb_1 $10^{-5}g/ml$ 을

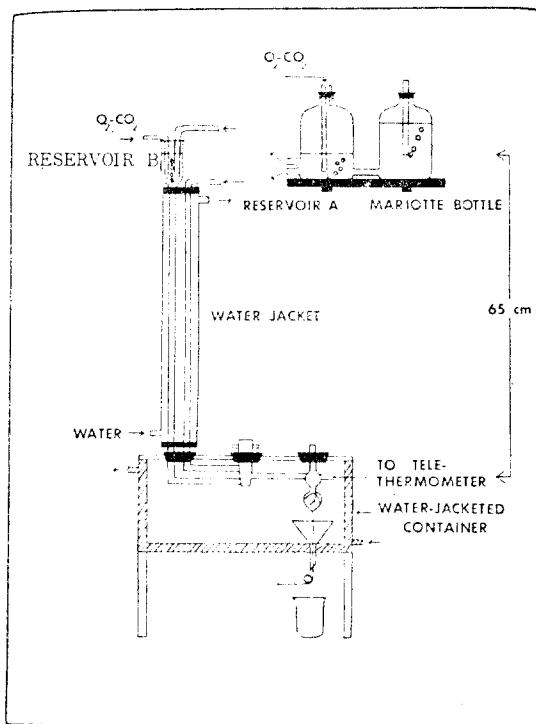


Fig. 1—Apparatus for perfusion.

含有한 Krebs-Henseleit 溶液을 60分間 灌流하면서 收縮力의 變化를 觀察하였다.

4) 心筋內 Na^+ , $^{-}\text{K}^+$ ATPase 活性의 測定 : a) microsomal fraction의 分離 : 體重 250g 內외의 Sprague-Dawley系 흰쥐 10마리를 암수 구별없이 한 群으로 하여 一晝夜絶食시킨 뒤에 斷頭 致死시켜 心장을 迅速하게 摘出하였다. 血液을 除去하고 結締組織을 分離除去後 Matsui法¹⁴⁾을 使用하여 酵素를 分離 精製하였다. 心筋 약 10g을 眼科用 가위로 細切 (2mm)하고 0.25M sucrose-1mM EDTA 溶液으로 3回 세척한후 9倍의 sucrose 용액에 넣어 Waring blender로 1分間 homogenize 하였다. 遠心分離 (10,000g, 15分)하여 얻은 pellet를 0.25M sucrose-1mM EDTA-0.1% deoxycholate 용액에 넣어 teflon pestle homogenizer로 homogenize 한 後 10,000g에서 15분간 遠心分離하였다. 上澄液을 65,000g에서 60분간 遠心分離하여 pellet를 取하였다. 다시 0.25M sucrose 1mM EDTA-0.05% deoxycholate 溶液에 현탁시키어 제 2차 deoxycholate 處理를 한 뒤에 20,000g에서 20분간 원심분리해서 얻은 supernatant를 65,000g에서 60분간 遠心分離하여 pellet를 얻었다. 이 pellet를 1mM EDTA에 현탁시킨후 6M NaI-EDTA-MgCl₂-Tris 溶液을 加하여 ice bath 中에서 30분간 완만하게 교반시켜주어 NaI 處理를 한 後에 1mM EDTA로 2.5倍 희석하였다. 35,000g에서 30분간 원심분리하여 얻은 pellet를 1mM EDTA로 3회 세척하여 NaI를 除去하고 얻어진 enzyme protein을 Lowry法¹⁵⁾에 따라 定量하였다. protein 濃도가 1mg/ml가 되도록 1mM EDTA에 현탁시켜 이 enzyme suspension을 -20°C 에서 保管하여 實驗時에 室溫 溶解하여 使用하였고 以上の 조작은 모두 4°C 이하에서 施行하였다.

b) 효소 활성 실험 : 배양액의 組成은 NaCl 100mM, KCl 10mM, MgCl₂ 5mM, EDTA-tris 1mM, tris-HCl buffer (pH7.4) 50mM, enzyme protein 50 μg , tris-ATP 2mM로서 總量이 1ml 되게 하였다. tris-ATP를 除外한 medium을 3분간 37°C 에서 pre-incubation 시킨 후 tris-ATP를 加하여 反應을 시작하고 정확히 10분간 incubation시켰다. Ice cold 10% trichloroacetic acid 1ml를 加하여 反應을 終結시키고 ice bath에 5분간 방치한 後 2,000 rpm에서 원심분리하였다. 上澄液 1ml를 취하여 screw-cap tube에 넣어 遊離된 inorganic phosphate의 量을 Martin-Doty法을 使用하여 測定하였다. Mg⁺⁺-ATPase activity는 NaCl, KCl을 除한 medium을 使用하여 測定하였고, Na⁺, K⁺-ATPase activity는 總 ATPase activity에서 Mg⁺⁺-ATPase activity를 除한 것으로서 ATPase activity는 nMPi/mg protein/min로 表示하였다.

實驗 結果

心筋 收縮力에 미치는 效果—正常 心臟(control)의 收縮力은 時間이 經過함에 따라 弱화되었으며 60分後 收縮力은 약 30%가 抑制되었다. 人蔘사포닌을 正常心臟에서와 같이 60分間 灌流하여 다음과 같은 結果를 觀察하였다.

1) 總人蔘사포닌의 效果 : 總人蔘사포닌은 10^{-5}mg/ml 에서 약 10%의 陽性 變力效果를 나타내었으나 10^{-6} 및 10^{-7}g/ml 에서는 顯著한變化가 없었다.

總人蔘사포닌은 陽性 變力效果가 顯著하지 않았으나 control에 比하여 60分後의 收縮力의 弱화가 防止되는 現象을 觀察하였다(Fig. 2).

2) Ginsenoside Rb₁의 效果 : protopanaxadiol系 사포닌인 ginsenoside Rb₁은 10^{-7}g/ml 에서 약 10%, 10^{-6}g/ml 에서 약 20%, 10^{-5}g/ml 에서 약 45%의 顯著的 양성 變力 效果를 나타내었으며 用量에 比例하고 있었다(Fig. 3).

3) Ginsenoside Re의 效果

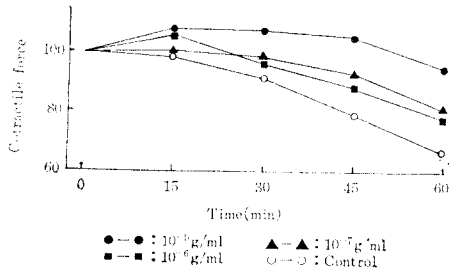


Fig. 2—Inotropic effect of total ginseng saponin in the rat heart.

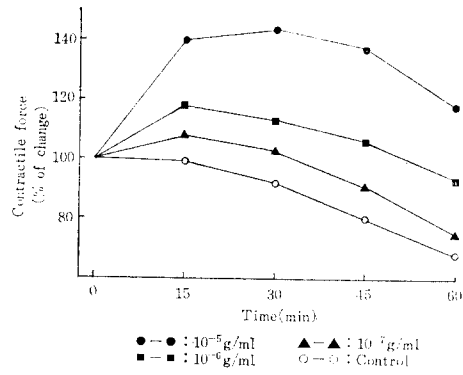


Fig. 3—Inotropic effect of ginsenoside Rb₁ in the rat heart.

protopanaxatriol系 사포닌인 ginsenoside Re群에서는 양성 변력효과를 認定할 수 없었다. 또한 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵g/ml의 濃度에서 各 濃度間의 顯著한 差異가 없었다.

ginsenoside Re는 陽性 變力作用이 없었음에도 不拘하고 60分後의 收縮力이 藥物投與前과 類似한 收縮力을 維持하고 있었다(Fig. 4).

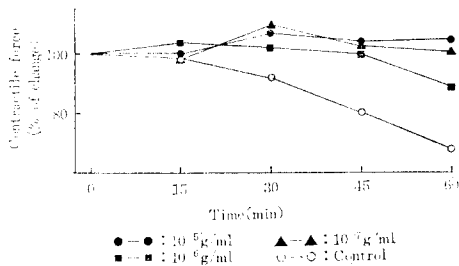


Fig. 4—Inotropic effect of ginsenoside Re in the rat heart.

4) Ginsenoside Rb₁과 ginsenoside Re의 等量混合物의 效果: 陽性 變力效果가 總人蔘사포닌과 類似하였다. 10⁵ g/ml 濃度의 總人蔘사포닌, ginsenoside Rb₁, ginsenoside Re 및 ginsenoside Rb₁ plus ginsenoside Re의 心臟收縮力에 미치는 效果를 比較하면 Fig. 5 및 Fig. 6과 같다. 즉 ginsenoside Rb₁의 陽性 變力效果가 ginsenoside Re에 의하여 抑制되어 陽性 變力效果가 消失되었다.

作用機轉 究明—1) Propranolol 前處置가 ginsenoside Rb₁의 效果에 미치는 效果와 ginsenoside Re의 前處置가 epinephrine의 收縮力에 미치는 效果: ginsenoside Rb₁ (5 × 10⁻⁶ 8/ml)은 15分後에 약 40%, epinephrine (5 × 10⁻⁶ M)은 약 45%, ouabain (5 × 10⁶

M)은 약 25%의 陽性 變力효과를 나타내었다(Fig. 7a, b, c).

propranolol (5 × 10⁻⁶ M)로 前處置한 10分後에 propranolol (5 × 10⁻⁶ M)을 含有하는 ginsenoside Rb₁ (5 × 10⁻⁶ g/ml)을 適用한 結果 ginsenoside Rb₁의 陽性 變力效果가 認定되지 않았다(Fig. 7e).

ginsenoside Re (5 × 10⁻⁶ g/ml)를 10分間 前處置하고 ginsenoside Re (5 × 10⁻⁶ g/ml)를 含有한

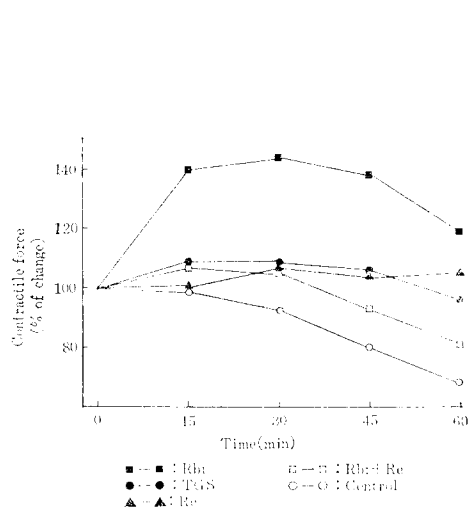


Fig. 5—Inotropic effect of ginseng saponins $10^{-5}g/ml$ in the rat heart.
 TGS : total ginseng saponin
 Rb₁ : ginsenoside Rb₁
 Re : ginsenoside Re.
 Rb₁+Re : ginsenoside Rb₁ plus ginsenoside Re.

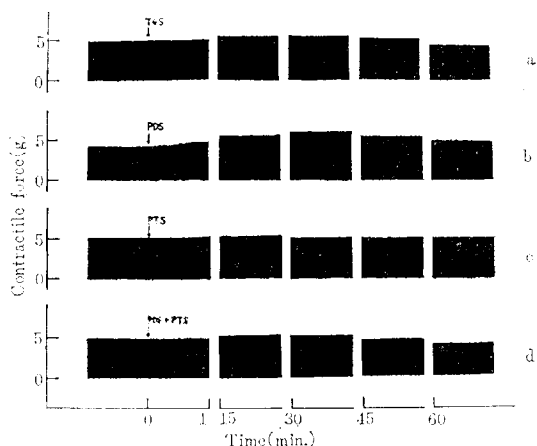


Fig. 6—Inotropic effect of ginseng saponins $10^{-5}g/ml$ in the rat heart.
 a TGS : total ginseng saponin.
 b PDS : ginsenoside Rb₁
 c PTS : ginsenoside Re
 d PDS+PTS+Re : ginsenoside Rb₁ plus ginsenoside Re

epinephrine ($5 \times 10^{-6}M$)을 適用한 結果 epinephrine에 의한 陽性 變力效果를 觀察할 수 없었다 (Fig. 7f).

2) Reserpine 前處置한 心臟에 미치는 ginsenoside Rb₁의 效果 : reserpine 投與 24時間後에 摘出한 心臟에 대하여 $10^{-5}g/ml$ ginsenoside Rb₁의 陽性 變力效果가 認定되지 않았으나 (Fig. 8a) reserpine 投與 48時間後의 摘出心臟에서는 $10^{-5}g/ml$ ginsenoside Rb₁의 陽性 變力效果가 나타났다 (Fig. 8b)

Na⁺, K⁺-ATPase 活性에 미치는 效果—1) 總人蔘 사포닌의 效果 : incubation medium에 總人蔘 사포닌 10^{-4} , 10^{-5} 및 $10^{-6}g/ml$ 를 넣고 ATPase activity를 測定한 結果, Na⁺, K⁺-ATPase activity는 각각 253.80, 275.14 및 277.32 nMPi/mg protein/min로서 對照群에 比하여 $10^{-4}g/ml$ 에서 11.49%의 有意性있는 抑制效果를 나타내었으며 Mg⁺⁺-ATPase activity는 각각 132.41, 133.17 및 134.68 nMPi/mg protein/min로서 對照群과 比較하여 別差異를 나타내지 않았다 (Table I)

2) Ginsenoside Rb₁의 效果 : incubation medium에 ginsenoside Rb₁을 10^{-4} , 10^{-5} 및 $10^{-6}g/ml$ 넣고 ATPase activity를 測定한 結果 Na⁺, K⁺-ATPase activity는 각각 228.72 251.44 및 275.89 nMPi/mg protein/min로서 對照群에 比하여 각기 21.30, 13.48 및 5.07%의 有意性있는 抑制效果를 나타내었다. Mg⁺⁺-ATPase activity는 10^{-4} , 10^{-5} 및 $10^{-6}g/ml$ 에서 각각 131.32, 13

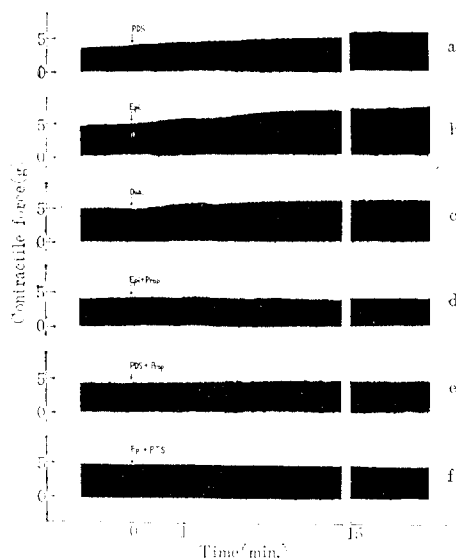


Fig. 7—The change of contractile force in the rat heart.

- a Effect of ginsenoside Rb₁ (5×10^{-6} M)
- b Effect of epinephrine (5×10^{-6} M).
- c Effect of ouabain (5×10^{-6} M)
- d Effect of epinephrine (5×10^{-6} M) in the presence of propranolol (5×10^{-6} M)
- e Effect of protopanaxadiol saponin (Rb₁) in the presence of propranolol.
- f Effect of epinephrine (5×10^{-6} M) in the presence of protopanaxatriol saponin (Re)

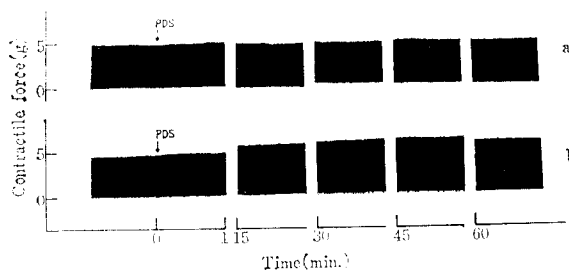


Fig. 8—The effects of ginsenoside Rb₁ on the contractile force in the reserpinized rat heart.

- a : 24 hrs reserpinized rat
- b : 48 hrs reserpinized rat

3.08 및 135.67 nM Pi/mg protein/min으로서 對照群에 比하여 有意性있는 差를 認定할수 없었다 (Table II).

3) Ginsenoside Re의 效果 : incubation medium 에 ginsenoside Re 10^{-4} , 10^{-5} 및 10^{-6} g/ml 를 넣고 ATPase activity를 測定한 結果 Na⁺, K⁺-ATPase activity는 각각 238.05, 263.58 및 276.85 nM Pi/mg protein/min로서 對照群에 比하여 10^{-4} 및 10^{-5} g/ml에서 17.12 및 8.23%의 有意性 있는 抑制效果를 나타내었으며 Mg⁺⁺-ATPase activity는 10^{-4} , 10^{-5} , 및 10^{-6} g/ml에서 각

Table I —The Effect of Total Ginseng Saponin on Cardiac Na⁺.K⁺-ATPase Activity and Mg²⁺-ATPase Activity in Rat.

| Concentrations | Na ⁺ , K ⁺ -ATPase activity (nM Pi/mg protein/min) | % Changes | Mg ²⁺ -ATPase activity (nM Pi/mg protein/min) | % Changes |
|----------------------------|--|-----------|--|-----------|
| Control | 286.75 ± 3.41 ^a (6) ^b | | 136.43 ± 319 (6) | |
| T. G. S. (10^{-4} g/ml) | 253.80 ± 1.59** (6) | -11.49 | 132.41 ± 2.05 (6) | -2.95 |
| T. G. S. (10^{-5} g/ml) | 275.14 ± 1.44** (6) | -4.05 | 133.17 ± 1.76 (6) | -2.39 |
| T. G. S. (10^{-6} g/ml) | 277.32 ± 1.96* (6) | -3.29 | 134.68 ± 2.11 (6) | -1.28 |

a : Mean ± S.E. b : Parentheses indicate the number of experiments.

* : Statistically significant (p < 0.05).

** : Statistically highly significant (p < 0.01).

T. G. S. : Total ginseng saponin

Table II—The Effect of Ginsenoside Rb₁ on Cardiac Na⁺, K⁺-ATPase Activity and Mg²⁺-ATPase Activity in Rat.

| Concentrations | Na ⁺ , K ⁺ -ATPase activity (nMPi/mg protein/min) | % Changes | Mg ²⁺ -ATPase activity (nMPi/mg protein/min) | % Changes |
|---|---|-----------|---|-----------|
| Control | 290.62 ± 4.16 ^a (6) ^b | | 138.28 ± 3.54(6) | |
| Rb ₁ (10 ⁻⁴ g/ml) | 228.72 ± 4.75** (6) | -21.30 | 131.32 ± 2.27(6) | -5.03 |
| Rb ₁ (10 ⁻⁵ g/ml) | 251.44 ± 3.27** (6) | -13.48 | 133.08 ± 2.15(6) | -3.76 |
| Rb ₁ (10 ⁻⁶ g/ml) | 275.89 ± 2.18* (6) | -5.07 | 135.67 ± 2.41(6) | -1.89 |

a : Mean ± S. E. b : Parentheses indicate the number of experiments

* : Statistically significant (p < 0.05).

** : Statistically highly significant (p < 0.01).

Rb₁: ginsenoside Rb₁

각 131.65, 132.27 및 133.16 nM Pi/mg protein/min로서 대조군과 別差異가 없었다(Table III).

Table III—The Effect of Ginsenoside Re on Cardiac Na⁺, K⁺-ATPase Activity and Mg²⁺-ATPase Activity in Rat.

| Concentrations | Na ⁺ , K ⁺ -ATPase activity (nMPi/mg protein/min) | % Changes | Mg ²⁺ -ATPase activity (nMPi/mg protein/min) | % Changes |
|---------------------------|---|-----------|---|-----------|
| Control | 287.22 ± 3.93 ^a (6) ^b | | 135.68 ± 2.78(6) | |
| Re(10 ⁻⁴ g/ml) | 238.05 ± 2.68** (6) | -17.12 | 131.65 ± 1.68(6) | -2.97 |
| Re(10 ⁻⁵ g/ml) | 263.58 ± 2.43* (6) | -8.23 | 132.27 ± 1.89(6) | -2.51 |
| Re(10 ⁻⁶ g/ml) | 276.85 ± 2.71(6) | -3.61 | 133.16 ± 1.61(6) | -1.86 |

a : Mean ± S. E. b : Parentheses indicate the number of experiments.

* : Statistically significant (p < 0.05).

** : Statistically highly significant (p < 0.01).

Re: ginsenoside Re

4) Ouabain의 效果 : 人蔘 사포닌과의 效果를 比較 測定하기 위하여 incubation medium에 ouabain 10⁻⁴, 10⁻⁵ 및 10⁻⁶M을 넣고 ATPase activity를 測定한 結果 Na⁺, K⁺-ATPase는 각각

Table IV—The Effect of Ouabain on Cardiac Na⁺, K⁺-ATPase Activity and Mg²⁺-ATPase Activity in Rat.

| Concentrations | Na ⁺ , K ⁺ -ATPase activity (nMPi/mg protein/min) | % Changes | Mg ²⁺ -ATPase activity (nMPi/mg protein/min) | % Changes |
|-----------------------------|---|-----------|---|-----------|
| Control | 285.26 ± 2.41 ^a (6) ^b | | 138.52 ± 4.13(6) | |
| Ouabain(10 ⁻⁴ M) | 146.74 ± 4.28** (6) | -48.56 | 132.70 ± 3.31(6) | -4.20 |
| Ouabain(10 ⁻⁵ M) | 192.75 ± 3.42** (6) | -32.43 | 135.26 ± 2.64(6) | -2.36 |
| Ouabain(10 ⁻⁶ M) | 218.20 ± 3.14* (6) | -23.51 | 135.43 ± 3.07(6) | -2.23 |

a : Mean ± S. E. b : Parentheses indicate the number of experiments.

* : Statistically significant p < 0.05).

** : Statistically highly significant (p < 0.01)

146.74, 192.75 및 218.20 nM Pi/mg protein/min으로서 對照群에 比하여 48.56, 32.43 및 23.51%의 有意性있는 抑制效果를 나타내었으며 Mg^{++} -ATPase activity는 10^{-4} , 10^{-5} 및 10^{-6} M의 濃度에서 각각 132.70, 135.26 및 135.43 nM Pi/mg protein/min로서 對照群과 比較하여 差異가 없었다(Table IV).

考 察

人蔘사포닌의 心 收縮力에 미치는 影響과 作用機轉을 檢討하였다.

總人蔘사포닌은 心臟에 대하여 高濃度 (10^{-5} g/ml)에서 收縮力을 增強하였으나 그 以下の 濃度에서는 收縮力에 影響을 미치지 않았다. 이러한 實驗 結果는 Chang²⁾ 및 Chun 등³⁾이 報告한 水浸 및 알콜엑기스를 利用한 家兎 心房에서의 效果와 一致한 結果로서 人蔘엑기스의 效果는 사포닌의 效果와 類似함을 示唆하고 있다.

總人蔘사포닌은 13餘種의 사포닌 複合物임이 Shibata 등⁹⁾에 의하여 잘 알려져 있다.

따라서 著者は 이들 saponin中 panaxadiol系 사포닌인 ginsenoside Rb₁ 및 panaxatriol系 사포닌인 ginsenoside Re 등 純粹 사포닌을 利用하여 좀 더 具體的인 人蔘의 心臟에 대한 效果를 究明하고자 하였다.

ginsenoside Rb₁에서는 用量에 比例하는 強力한 陽性 變力作用을 관찰하였다.

반면에 ginsenoside Re에서는 陽性 變力作用을 認定할 수 없었다.

Takagi 등^{16, 17)}은 protopanaxadiol系의 ginsenoside Rb₁, 및 Rc는 中樞神經系에 대하여 鎮靜作用을 나타내고 protopanaxatriol系의 ginsenoside Rg는 興奮作用이 있다고 하여 人蔘中에는 興奮 및 抑制의 相反되는 作用을 가진 成分이 共存하고 있음을 示唆한 바 있다.

心臟에 대한 이 研究 結果는 ginsenoside Rb₁과 ginsenoside Re의 作用은 相反된 效果라고는 할 수 없으나 적어도 2個 成分은 心臟 收縮力에 대해서는 相異한 效果를 나타내고 있으며 또한 2個 成分의 等量 混合物의 心臟 收縮力效果를 觀察할 때 ginsenoside Rb₁의 陽性 變力作用이 弱화된 것으로 보아 ginsenoside Re는 ginsenoside Rb₁의 作用에 대하여 抑制的으로 作用하는 것으로 思料된다.

또 다른 特記할 만한 人蔘의 作用은 正常心臟인 境遇 60分間 灌流할 때 漸次 收縮力이 弱화되어 60分後에는 收縮力이 약 30% 弱화됨에도 不拘하고 ginsenoside Rb₁에서 뿐만아니라 總人蔘사포닌과 ginsenoside Re를 灌流시키는 境遇에는 麻痺效果가 抑制되었으며 ginsenoside Re의 境遇 전혀 陽性 變力效果를 認定할 수 없음에도 不拘하고 60分後에도 그 收縮力의 麻痺作用 없이 繼續 收縮力을 維持하는 것은 興味있는 現象이라고 思料된다.

ginsenoside Rb₁의 陽性 變力效果가 첫째 強心배당체의 效果, 둘째 epinephrine 類似效果인지를 究明하기 위하여 β -blocker인 propranolol을 前處置한 後 ginsenoside Rb₁의 效果를 觀察한 바 propranolol이 前處置로 ginsenoside Rb₁의 效果가 完全히 消失됨을 觀察하였다. 즉 ginsenoside Rb₁의 效果는 epinephrine과 어떤 관계가 있음을 示唆하므로 다음에는 ginsenoside Rb₁의 作用이 直接的인 adrenergic receptor에 대한 效果인지 또는 間接的인 epinephrine의 遊離에 의한 效果인지를 究明하기 위하여 reserpine 前處理한 心臟에 ginsenoside Rb₁을 適用한 結果 reserpine으로 處理한 24時間後의 心臟에서 ginsenoside Rb₁의 效果가 전혀 나타나지 않음을 觀察하였다. 즉 ginsenoside Rb₁의 陽性 變力作用은 心筋內 epinephrine의 遊離에 의한 作用임을 示唆하는 結果라고 思料된다.

이 實驗에서 白鼠에 投與한 reserpine의 用量¹⁸⁾은 0.5 mg/kg을 使用하였으며 이 用量은 다른 研究者의 使用量에 比하여 적은 量이기는 하나 3 마리 白鼠中 1 마리가 死亡한 것으로 보아 白鼠에는 充分한 用量으로 생각된다.

reserpine 處理 48時間後의 摘出心臟에 대해서는 ginsenoside Rb₁에 의하여 다시 收縮力增強을 觀察하였으며 이 作用은 內因性 epinephrine이 48時間後에는 다시 再合成되었기 때문인 것으로 思料된다.

ginsenoside Re의 作用을 究明하기 위하여 ginsenoside Re를 前處理하고 epinephrine을 適用시킨 결과 epinephrine의 陽性 變力作用이 전혀 나타나지 않았다. 이 結果는 ginsenoside Re가 epinephrine의 adrenergic receptor에 대한 拮抗藥임을 暗示하고 있다.

以上の 實驗 結果만으로 ginsenoside Re가 adrenergic receptor의 blocking agent라고 斷定할 수 없으나 ginsenoside Rb₁의 作用을 抑制하는 點 및 epinephrine의 作用에 拮抗적으로 作用하는 點을 勘案할 때 ginsenoside Re는 epinephrine의 效果에 抑制적으로 作用하는 것 같다. ginsenoside Rb₁은 博動率을 減少시키는 作用을 나타내었다.

한편 Repke 等¹⁸⁾이 強心配糖體인 digitalis의 作用機轉은 心臟內 Na⁺, K⁺-ATPase活性的 抑制에 基因함을 示唆한 以來 이를 立證하거나 혹은 反證하는 많은 研究結果가 報告되고 있다. 人蔘總사포닌과 ginsenoside Rb₁이 흰쥐 심장에 대하여 陽性 變力 效果를 나타내므로 digitalis의 強心機轉이라고 믿고 있는 心筋力 Na⁺, K⁺-ATPase 活性的 抑制作用이 人蔘 saponin에 의해서도 나타나는지를 검토하였다. 人蔘 사포닌 및 ginsenoside Rb₁의 抑制效果는 ouabain에 의한 억제작용보다는 弱하였으나 人蔘成分의 用量에 比例하는 억제효과를 나타내었다. 따라서 人蔘사포닌 및 ginsenoside Rb₁의 양성 변력효과와 일부 機轉은 心筋肉 Na⁺, K⁺-ATPase 活性度의 抑制와 관련이 있을것으로 期待된다. 한편 양성 변력 효과는 나타나지 않았으나 心臟運動의 麻痺를 抑制하는 作用을 나타내는 ginsenoside Re에서도 10⁻⁵ 및 10⁻⁴g/ml에서 Na⁺, K⁺-ATPase 活性이 抑制된 사실은 ginsenoside Rb₁의 效果와 比較해 볼때 상치되는 結果이나 심장운동의 자발적마비를 억제하는 效果와 관련성이 있을것으로 기대되어 흥미있는 結果로 思料됨으로 이 效果와 관련하여 心筋內 cyclic-AMP 또는 心筋內 Ca 代謝에 대해서도 研究를 추진하고 있는 中이다.

結 論

人蔘사포닌의 心臟 收縮力에 미치는 影響과 作用機轉을 實驗하였다.

1) 總 人蔘사포닌은 弱한 양성 변력효과를 나타내었고 protopanaxadiol系 사포닌인 ginsenoside Rb₁은 用量에 比例하여 顯著한 양성 변력 효과를 나타내었으며 protopanaxatriol系 사포닌인 ginsenoside Re는 양성 변력효과를 認定할 수 없었다. ginsenoside Rb₁과 ginsenoside Re의 等量混合物은 總 人蔘사포닌과 類似한 陽性 變力效果를 나타내었다.

2) propranolol의 前處置 및 併用으로 ginsenoside Rb₁의 陽性 變力效果가 消失되었다.

3) ginsenoside Re의 前處置 및 併用으로 epinephrine의 效果가 消失되었다.

4) reserpine을 前處理한 摘出心臟에서 ginsenoside Rb₁의 陽性 變力作用은 認定할 수 없었다.

5) 總 人蔘사포닌, ginsenoside Rb₁ 및 ginsenoside Re은 10⁻⁴, 10⁻⁵ 및 10⁻⁶g/ml에서 Na⁺, K⁺-ATPase activity을 抑制하였으나 Mg⁺⁺-ATPase activity에 대해서는 抑制效果가 없었다.

이 논문은 1979년도 문교부 학술연구 조성비에 의하여 연구된 것임.

文 献

1. F. M. Yen, *Y-Yao Hsiao*, **4**, 223(1951).
2. P. H. Chang, *Peiking Y-Hsiao Wen Hsiao Pao*, **2**, 101(1959).
3. Y. S. Chun, B. H. Choi, C. E. Kim, K. B. Lim and K. H. Choi, *Korean J. Pharmacol.*, **2**, 21 (1966).
4. C. Kim, *Insam Munhun Teukjip*, **29** (1962).
5. Y. H. Paik, *忠南醫大雜誌*, **3**, 119(1967).
6. J. D. Rhim, *Korean Intern. Med. J.*, **10**, 401(1967).
7. S. K. Song, *Korean J. Pharmacol.*, **6**, 9 (1970).
8. T. Kaku, T. Miyata, T. Vruno, I. Sako and A. Kinoshita, *Arzneim. Forsch.* **25**, 539(1975).
9. S. Sanada, N. Kondo, O. Tanaka and S. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 421(1974).
10. T. Namba, M. Yoshizaki, T. Tomimori, K. Kobashi, K. Mitsui and J. Hase, *Planta Medica*, **25**, 28(1974).
11. T. Namba, M. Yoshizaki, T. Tomimori, K. Kobashi, K. Mitsui, and J. Hase, *Yakugaku Zasshi*, **94**, 252(1974).
12. B. H. Han, Y. N. Han and L. K. Woo, *Yakhak Hoeji*, **16**, 129(1972).
13. 金洛斗, 韓秉勳, 李股芳, 孔宰洋, 金明惠, 秦昶培, *生藥學會誌*, **10**, 61(1979).
14. H. Matsui and A. Schwartz, *Biochim. Biophys. Acta*, **128**, 380(1966).
15. O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr and R. J. Randell, *J. Biol. Chem.*, **193**, 265(1951).
16. K. Takagi, H. Saito and H. Nabata, *Jap. J. Pharmacol.*, **22**, 245(1972). and **22**, 339(1972).
17. H. Nabata, H. Saito and K. Takagi, *Jap. J. Pharmacol.*, **23**, 29(1973).
18. G. Fawaz, *Br. J. Pharmacol.*, **29**, 302(1967).
19. K. Repke, M. Est and H. J. Portius, *Biochem. Pharmacol.*, **14**, 1785(1969).
20. K. S. Lee and W. Klaus, *Pharmacol. Rev.*, **23**, 221(1971).