

人蔘이 白鼠心臟의 cyclic AMP含量 變化에 미치는 影響에 關한 研究

金 洛 斗·車 秀 晚

서울大學校 藥學大學

Study on the Effect of Ginseng on the cyclic AMP Content in the Rat Hearts

Nak-Doo KIM and Soo-Man CHA

College of Pharmacy, Seoul National University

It was previously reported from our laboratory that the rate of deterioration of the force of contraction was slower in heart from *Panax ginseng* extract treated rats. The study carried out to elucidate its mechanism of the action on hearts. The cyclic AMP content in the rat hearts was measured by the method of radioimmunoassay techniques. *Panax ginseng* extract (100mg/kg/day) was administered orally to male Sprague-Dawley rats weighing 150g to 250g for 1 week and after 24hrs the hearts were isolated and the cyclic AMP content in the fresh heart was assayed. The difference in cyclic AMP content between the rats treated with *Panax ginseng* extracts and normal rats was not significant. *Panax ginseng* extract(100mg/kg/day) was administered orally to the rats for 1 week and after 24hrs the hearts were isolated and perfused with Krebs-Henseleit buffer (pH7.4) for 90min. The cyclic AMP content in the both treated and normal rats was not also significantly different. On the other hand, when total ginseng saponin (50mg/kg/day) was administered orally to rats for 1 week and after 24hrs, the isolated hearts were perfused with Krebs Henseleit solution for 32min, the cyclic AMP content in total ginseng saponin treated hearts was decreased by 18.7% compared to normal rats. It was also observed that when isolated hearts were perfused with total ginseng saponin (10^{-4} g/ml) for 12 min after 30 min equilibration period, the cyclic AMP content in total ginseng saponin treated hearts was decreased by 23.7% compared to normal rats. Isolated hearts were perfused with ginseng saponins (10^{-4} g/ml) or with Krebs-Henseleit solution alone for 10min and subsequently with dl-isoproterenol ($1/2 \times 10^{-6}$ M) until the positive inotropic effect of isoproterenol was initiated. The cyclic AMP content in each rat hearts treated with total ginseng saponin, or with ginsenoside Rb₁, or with Krebs-Henseleit solution alone were increased by 35.5%, 42.4%, 47.5%, respectively, compared to normal rats.

序 論

白鼠에 人蔘엑기스, 人蔘사포닌 또는 ginsenoside Rb₁을 단성적으로 經口投與한 후 心臟을摘하여 그 收縮力의 退化率을 正常摘出心臟과 比較觀察한 結果, 正常群에 비하여 徐徐히 進行됨을 觀察함으로써 人蔘은 心臟의 機能을 保護해 주는 作用이 있음을 示唆한 바 있다¹⁾. 한편 Sutherland등이 epinephrine에 의한 心臟收縮力의 增加는 心筋內 cyclic AMP濃度增加와 관련이 있다는 報告는 잘 알려져 있는 사실이다²⁻³⁾.

古來로 漢方에서 強壯藥으로 使用되어온 人蔘이 組織의 cyclic nucleotide濃도에 미치는 影響에 對한 報告는 많지 않다. Yamamoto등이⁴⁾ ginsenoside Rb₂, Rc, Re 및 Rg₁등을 白鼠에 腹腔內注射후 DNA, 蛋白 및 脂質合成이 增加됨을 觀察하고 이 變化가 cyclic AMP의 濃度 增加에 大體의으로 一致함을 報告한바 있으며, Hiai등은 人蔘 saponin을 白鼠에 腹腔內 注射후 副腎 cyclic AMP 濃도가 30分후에 2~3倍로 增加함을 報告한바 있다. 따라서 著者는 人蔘이 心臟에 미치는 保護效果에 대한 具體的인 機轉을 究明할 目的으로 人蔘의 各 成分을 白鼠에 單性적으로 投與하고 白鼠心筋內 cyclic AMP含量에 미치는 影響을 檢討하고자 하였다.

實驗材料 및 方法

I. 實驗材料

1) 人蔘 메탄올 엑기스

市中에서 購入한 白蔘(中細尾)을 粗末로 하여 메탄올로 8時間씩 3回 抽出하여 그 抽出液을 濃縮 하였다.

2) 總 人蔘 saponin

市中에서 購入한 白蔘을 Shibata⁵⁾, Namba⁶⁻⁸⁾ 등의 方法을 應用하여 總 人蔘 saponin을 抽出하였다. 즉, 粗末로 한 白蔘을 Asahina連續抽出器에서 에틸抽出物을 除去한 후 殘渣를 메탄올로 水浴上에서 加熱抽出하였다. 이를 濃縮하여 얻은 메탄올 엑기스에 蒸溜水를 加하여 물로 飽和시킨 부탄올로 分割한 후 부탄올 層을 濃縮乾燥

하여 總人蔘 saponin을 얻었다.

3) Ginsenoside Rb₁ (Protopanaxadiol系 saponin)

Shibata⁵⁾의 方法을 利用하여 얻은 ginsenoside Rb₁을 使用하였다.

II. 實驗動物

200g內外의 Sprague-Dawley系 雌性 白鼠를 使用하였다.

III. 實驗方法

1) 人蔘 經口投與群의 心筋組織中 c-AMP含量測定

(1) 人蔘메탄올 엑기스 1週日 經口投與 群(第 I群): 對照群에는 白鼠體重 200g當 1日 0.5ml 生理食鹽水를 1週日間 經口投與하였다.

處置群에는 人蔘메탄올 엑기스 100mg/kg/day을 生理食鹽水에 稀釋하여 1週日間 經口投與하였다(體重 200g當 0.5ml일).

白鼠 頭部를 強打하여 致死시킨후 心臟을 摘出하여 酸素를 飽和시킨 Krebs Henseleit buffer (pH 7.4)가 들어 있는 beaker에 넣었다. 혈액을 除去하기 위해 大動脈을 통해 cannula를 삽입하고 心臟을 cannula에 固定시킨 후 65cm높이에 位置한 灌流瓶으로부터 Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4)를 1分間 通過시켰다.

心臟을 cannula로부터 分離시키자마자 즉시 眼科用 가위로 切開하여 心室部分만 취하고 水分을 흡착시켜 除去하고 두 조각의 dry ice 절편 사이에서 壓搾冷凍시켰다. 冷凍狀態에서 秤量한 후 冷凍庫(-70°C)에 保管하였다가 c-AMP 含量을 定量하였다.

(2) 人蔘메탄올 엑기스 1週日 經口投與後 Krebs Henseleit buffer (pH 7.4)로 90分間 灌流群(第 II群) 人蔘 메탄올 엑기스 投與方法 및 用量은 第 I群과 同一하게 하였다.

第 I群과 同一한 方法으로 白鼠 心臟을 취하여 大動脈을 통해 cannula를 插入하여 觀察하고 心尖에 명주실이 連結된 stainless hook를 꽂은 後 Langendorff裝置⁹⁾에 懸垂하고 명주실을 滑車에 걸은 다음 실의 다른 끝을 transducer에 連結시켜 Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4)를 90分間 灌流시키며 Polygraph上에 記錄하였다. 第 I

群과 同一한 方法으로 處理하여 c-AMP含量을 定量하였다.

(3) 總人蔘 saponin을 一週日間 經口投與後 摘出心臟에 對한 epinephrine의 作用(第III群): 對照群은 第I群에서와 同一한 方法으로 處理하였다. 處理群은 總人蔘 saponin을 生理食鹽水를 稀釋하여 50mg/kg/day에 해당하는 양을 1週日間 經口投與하였다.

第I群과 同一한 方法으로 白鼠 心臟을 취하여 灌流시켰다. 對照群은 2群으로 나누어 그 中 한 群은 大動脈에 cannula를 삽입하여 結찰하고 第II群에서와 같은 操作을 하여 Krebs-Henseleit buffer(pH7.4)로 32分間 灌流시켰다. 다른 한 群은 同一한 方法으로 30分灌流시킨 후 10^{-6} M epinephrine을 含有하는 Krebs-Henseleit buffer로 epinephrine 效果가 Polygraph上에 發現될 때까지 약 2分間 灌流시켰다.

總人蔘 saponin 處理群도 2群으로 나누어 對照群에서와 같은 方法으로 處理하였다. 對照群과 處理群中 Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4)로 灌流시킨 群은 灌流 始作 32分後 곧 心臟을 cannula로부터 分離하여 第I群에서와 같이 處理하였다. 對照群과 處理群中 Krebs-Henseleit buffer 灌流後 epinephrine을 作用시킨 群은 Polygraph上에 收縮力 增加效果가 나타나자마자 cannula로부터 心臟을 摘出하여 第I群에서와 같이 處理한 後 c-AMP含量을 定量하였다.

2) 人蔘 灌流群의 心筋組織中 c-AMP含量測定

(1) 總人蔘 saponin, ginsenoside Rb_1 을 灌流시킨 群

白鼠 頭部를 強打하여 致死시킨 後 心臟을 신속히 分離하여 結찰하고 第II群에서와 같은 操作을 하여 Krebs-Henseleit buffer (pH7.4)로 42分間 灌流하였다.

(2) 總人蔘 saponin을 灌流시킨 群: 對照群과 같은 方法으로 30分間 灌流後 saponin(10^{-4} g/ml) 含有 Krebs-Henseleit buffer로 12分間 灌流시켰다.

각각 灌流 始作後 42分에 cannula로부터 心臟을 分離하여 第I群에서와 같은 方法으로 處理한 後 c-AMP含量을 定量하였다.

(3) 總人蔘 saponin 또는 ginsenoside Rb_1 灌流後 isoproterenol을 作用시킨 群:

對照群은 2)-(1)에서와 同一한 方法으로 42分間 灌流시킨 後 $1/2 \times 10^{-6}$ M dl-isoproterenol을 含有하는 Krebs-Henseleit buffer로 Polygraph上에 isoproterenol의 수축력 增加效果가 發現될 때까지(약 2分 걸렸음) 灌流시키고 즉시 cannula로부터 心臟을 分離시켜 第I群에서와 같은 方法으로 處理하여 c-AMP含量을 定量하였다.

(4) 總人蔘 saponin 灌流後 isoproterenol을 作用시킨 群: 對照群에서와 같은 方法으로 30分間 灌流後 總人蔘 saponin(10^{-4} g/ml) 含有 Krebs-Henseleit buffer로 10分間 灌流後 $1/2 \times 10^{-6}$ M dl-isoproterenol+總人蔘 saponin (10^{-4} g/ml)을 含有하는 Krebs-Henseleit buffer로 Polygraph上에 isoproterenol의 수축력 增加 效果가 發現될 때까지(약 2分 걸렸음) 灌流시키고 즉시 cannula로부터 心臟을 分離하여 第I群에서와 같은 方法으로 處理하여 c-AMP含量을 定量하였다.

(5) Ginsenoside Rb_1 을 灌流시킨 群: 對照群에서와 같은 方法으로 30分間 灌流시키고 ginsenoside Rb_1 (10^{-4} g/ml)을 含有한 Krebs-Henseleit buffer로 10分間 灌流後 $1/2 \times 10^{-6}$ M dl-isoproterenol+ginsenoside Rb_1 (10^{-4} g/ml)을 含有한 Krebs-Henseleit buffer로 Polygraph上에 isoproterenol 수축력 增加 效果가 나타날 때까지 灌流시키고 즉시 cannula로부터 心臟을 分離하여 第I群에서와 같은 方法으로 處理하여 c-AMP含量을 定量하였다.

3) c-AMP含量 測定方法

(1) c-AMP 抽出

冷凍庫에 保管했던 試料를 冷凍乾燥機에서 乾燥後 眼科用가위로 細切하여 均質機에 옮기고 4 mM EDTA溶液(pH 7) 1.5ml와 2차 蒸溜水 0.5ml를 加하여 30초씩 3번 均質化시켰다.

均質化가 끝난 즉시 均質液을 遠心分離管에 옮기고 均質器를 1ml 2次 蒸溜水로 2번 洗滌하여 母液과 합친 後 100°C 水浴上에서 3分間 加熱하여 蛋白質을 變成시켰다.

水浴에서 꺼낸 遠心分離管을 遠心分離機에 옮기고 20,000g에서 20分間 遠心分離後 上等液을

취하여 冷凍 乾燥시킨 後 乾燥物을 c-AMP定量 當日에 0.8M Tris-buffer 0.5ml에 溶解하여 이中 0.1ml를 취하여 本實驗에서 使用하는 方法의 測定범위에 들어가게 하기 위해 10배(最終 Tris buffer濃도가 0.24M되게 0.8M와 Tris buffer 0.2ml와 2次 蒸溜水 0.7ml를 加하였다) 稀釋하였다. 이것을 protein binding assay用 sample로 使用하였다.

(2) c-AMP의 定量

c-AMP의 定量은 Radio-Chemical Center에서 購入한 c-AMP assay kit를 使用하여 Gilman¹⁰⁾의 方法에 의해 施行하였다.

먼저 50 μ l를 試驗管에 취하고 여기에 [8-³H]-c-AMP溶液 50 μ l [18 pmoles/ml, 0.5 μ Ci/18 pmoles]와 binding protein 溶液 100 μ l를 加하여 약 5 초間 Vortex mixer를 使用하여 혼합시킨 다음 0°C에서 2時間동안 恒溫反應시켰다. 다음에 活性炭의 懸탁액 100 μ l를 加하여 약 5초간 Vortex mixer로 혼합시켜 binding protein에 結合하지 않은 labeled c-AMP를 吸着시키고 원심분리하여 活性炭을 除去하였다. 上等液에서 100 μ l를 정확히 취하여 放射能을 測定하고 이 放射能으로부터 c-AMP含量을 計算하기 위해 標準檢定曲線을 實驗的으로 決定하였다. 標準檢定曲線은 c-AMP 標準溶液을 써서 1, 2, 4, 8 pmoles/50 μ l의 c-AMP를 試驗管에서 각각 취하고 여기에 0.9

pmole [8-³H]-c-AMP 및 100 μ l의 binding protein 을 加하여 反應시키고 放射能을 測定하여 標準檢定曲線을 만들어 利用하였다.

4) 放射能 計測

放射能은 Liquid scintillation counter를 使用하여 計測하였으며 dioxane 50ml에 naphthalene 50g, PPO 3.5gm 및 POPOP 0.15g을 溶解시킨 螢光 混合物(朴¹¹⁾이 使用한 組成과 同一함)을 各 分析試料當 약 10ml를 加하였다.

實驗 結果

人蔘을 經口投與한 群 및 灌流시킨 群에서의 c-AMP含量變化는 다음과 같다.

I. 人蔘을 經口投與한 群의 心筋組織中 c-AMP含量

1) 人蔘 메탄을 엑기스를 一週日間 經口投與한 群

人蔘메탄을 엑기스를 100mg/kg/day로 일주일간 經口投與後 血液단 제거한 白鼠心臟에서 c-AMP含量을 測定한 結果 對照群에서는 652.64 \pm 22.06 pmoles/g wet tissue이었으며 處理群에서는 645.41 \pm 20.58 pmoles/g wet tissue로 別差異를 認知할 수 없었다(Table I).

2) 人蔘메탄을 엑기스 1週日間 經口投與後 Krebs-Henseleit buffer로 90分間 灌流한 群

Table I. The c-AMP content in rat hearts treated with *Panax ginseng* extract ^b.

| Treatment | Number of animals used | c-AMP pmoles/g wet heart tissue |
|---|------------------------|---------------------------------|
| Physiological saline (0.5ml/200g/day) | 15 | 652.64 \pm 22.06 ^a |
| <i>Panax ginseng</i> extract (100mg/kg/day) | 16 | 645.41 \pm 20.58 |

a: Mean \pm S.E.

b: *Panax ginseng* extract was administered orally for 1 week.

Table II. The c-AMP content in rat hearts treated with *Panax ginseng* extracts ^b after perfusion with Krebs-Henseleit buffer for 90 min.

| Treatment | Number of animals used | c-AMP pmoles/g wet heart tissue |
|---|------------------------|---------------------------------|
| Physiological saline (0.5ml/200g/day) | 6 | 305.4 \pm 9.7 ^a |
| <i>Panax ginseng</i> extract (100mg/kg/day) | 6 | 301.1 \pm 21.3 |

a: Mean \pm S.E.

b: *Panax ginseng* extract was administered orally for 1 week.

人蔘메탄을 역기스를 100mg/kg/day로 일주일 간 經口投與後 Krebs-Henseleit buffer (pH7.4) 로 90分間 灌流시킨 白鼠心臟에서 c-AMP含量을 測定한 結果 對照群에서는 305.4±9.7 pmole/g

wet tissue이였으며 處置群에서는 301.1±21.3 p moles/g wet tissue로 別差異를 인지할 수 없었다. (Table II)

3) 總人蔘 saponin을 一週日間 經口投與한 後

Table III. The c-AMP content in rat hearts treated with total ginseng saponin after perfusion with epinephrine.

| Treatment | Number of animals used | c-AMP pmoles/g wet heart tissue |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Control | 4 | 370.0±59.9 ^a |
| Total ginseng saponin | 5 | 300.8±68.4 |
| Control+Epinephrine | 4 | 412.0±59.6 |
| Total ginseng saponin+Epinephrine | 5 | 502.4±94.9 |

a: Mean±S.E.

Control: The rat was given orally with physiological saline (0.5ml/200g/day) for 1 week and was perfused with Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4) for 32 min.

Total ginseng saponin: The rat was given orally with total ginseng saponin (50mg/kg/day) for 1 week and was perfused with Krebs-Henseleit buffer for 32 min.

Control+Epinephrine: The rat was given orally with physiological saline (0.5ml/200g/day) and after perfusion with Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4) for 30 min, was perfused with Krebs-Henseleit buffer containing 10⁻⁶ M epinephrine for 2 min.

Total ginseng saponin+Epinephrine: The rat was given orally with total ginseng saponin (50mg/kg/day) for 1 week and after perfusion with Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4) for 30 min, was perfused with Krebs-Henseleit buffer containing 10⁻⁶ M epinephrine for 2 min.

Table IV. The c-AMP content in rat hearts perfused with total ginseng saponin, with ginsenoside Rb₁ and with isoproterenol and the c-AMP content in rat hearts perfused with isoproterenol after treatment with total ginseng saponin, ginsenoside Rb₁, respectively.

| Treatment | Number of animals used | c-AMP pmoles/g wet heart tissue |
|---|------------------------|---------------------------------|
| Control | 3 | 427.8±91.8 ^a |
| Total ginseng saponin | 3 | 326.6±32.8 |
| Ginsenoside Rb ₁ | 4 | 411.2±59.8 |
| Control and isoproterenol | 3 | 630.8±27.2 |
| Total ginseng saponin and isoproterenol | 4 | 579.6±142.6 |
| Ginsenoside Rb ₁ and isoproterenol | 4 | 609.4±68.6 |

a: Mean±S.E.

Control: Perfusion was carried out with Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4) for 42 min.

Total ginseng saponin: Perfusion was carried out with Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4) for 30 min and then with Krebs-Henseleit buffer containing total ginseng saponin (10⁻⁴g/ml) for 12 min.

Ginsenoside Rb₁: Perfusion was carried out with Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4) for 30 min and then with Krebs-Henseleit buffer containing ginsenoside Rb₁ (10⁻⁴g/ml) for 12 min.

Control and isoproterenol: Perfusion was carried out with Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4) for 40 min and then Krebs-Henseleit buffer containing 1/2 × 10⁻⁶M dl-isoproterenol for 2 min.

Total ginseng saponin and isoproterenol: Perfusion was carried out with Krebs-Henseleit buffer containing total ginseng saponin (10⁻⁴g/ml) for 10 min and then with Krebs-Henseleit buffer containing total ginseng saponin (10⁻⁴g/ml)+1/2×10⁻⁶ M dl-isoproterenol for 2 min.

Ginsenoside Rb₁ and isoproterenol: Perfusion was carried out with Krebs-Henseleit buffer (pH 7.4) for 30 min, with Krebs-Henseleit buffer containing ginsenoside Rb₁ (10⁻⁴g/ml)+1/2×10⁻⁶M dl-isoproterenol for 2 min.

摘出心臟에 對한 epinephrine의 效果

總人蔘 saponin을 일주일간 經口投與(50mg/kg/day)한 後 10^{-6} M epinephrine을 灌流시킨 白鼠心臟에서 c-AMP含量을 測定한 結果 對照群에서는 370.0 ± 59.9 pmoles/g wet tissue, 總人蔘 saponin 處置群에서는 300.8 ± 68.4 pmoles/g wet tissue, epinephrine을 作用시킨 對照群에서는 412.0 ± 59.6 pmoles/g wet tissue, epinephrine을 作用시킨 總人蔘 saponin處置群에서는 502.4 ± 94.9 pmole/g wet tissue로 對照群에 比해 saponin 投與群에서는 18.7% 減少, epinephrine 投與群에서는 11.1% 增加, epinephrine 및 saponin灌流群에서는 35.8% 增加를 나타내었다 (Table III).

II. 人蔘을 灌流시킨 群의 心筋組織中 c-AMP 含量

1) 總人蔘 saponin 또는 ginsenoside Rb₁을 10^{-4} g/ml 함유하는 Krebs-Henseleit buffer로 12分間 灌流시킨 白鼠心臟에서 c-AMP含量을 測定한 結果 對照群은 427.8 ± 91.8 pmoles/g wet tissue, 總人蔘 saponin 灌流群은 326.6 ± 328 pmoles/g wet tissue, ginsenoside Rb₁灌流群에서는 411.2 ± 59.8 pmoles/g wet tissue로 對照群에 比해 各各 23.7% 減少, 3.9% 減少를 나타내었다 (Table IV).

2) 總人蔘 saponin 또는 ginsenoside Rb₁ 灌流後 isoproterenol의 灌流效果

總人蔘 saponin 또는 ginsenoside Rb₁ 灌流後 0.5×10^{-6} M isoproterenol을 作用시킨 白鼠心臟에서 c-AMP含量을 測定한 結果 isoproterenol을 作用시킨 對照群에서는 630.8 ± 27.2 pmoles/g wet tissue, isoproterenol을 作用시킨 ginsenoside Rb₁ 處置群에서는 609.4 ± 68.4 pmoles/g wet tissue, isoproterenol을 作用시킨 總人蔘 saponin 處置群에서는 579.6 ± 142.6 pmoles/g wet tissue로 對照群에 比해 各各 47.5% 增加, 42.4% 增加, 35.5%의 增加를 나타내었다 (Table IV).

考 察

人蔘 메탄을 엑기스, 總人蔘 saponin 및 ginsenoside Rb₁로 처치한 白鼠 心筋組織中 c-AMP

含量의 變化를 測定하였다.

金등¹¹⁾이 人蔘 메탄을 엑기스를 1週日間 投與 후 摘出心臟의 收縮力을 觀察한 結果 對照群에 比해서 收縮力의 退化가 지연됨을 報告한 바 있으므로 이 收縮力의 變化가 組織內 c-AMP含量과 關係가 있는지를 검토하기 위해서 人蔘 投與群 및 對照群의 心筋內 c-AMP 濃度를 測定하였다. 人蔘投與 1週日間 摘出心臟의 心筋內 c-AMP濃度는 對照群과 差異가 없었으므로 摘出心臟을 90分間 Krebs-Henseleit溶液으로 灌流할 때 心筋의 收縮力 退化가 人蔘 投與群에서 지연되는 現象을 감안하여 摘出心臟을 90分間 灌流後 c-AMP濃度를 測定하였다. 그 結果 c-AMP濃度는 半量으로 減少되었으나 人蔘投與群과 對照群間에는 역시 별 차이를 인정할 수 없었다. 이 結果로 미루어보아 人蔘이 心筋組織內 c-AMP含量에는 별 영향이 없는 것으로 사료되나 人蔘의 主成分은 saponin이라는 主張을 근거로 總人蔘 saponin의 效果를 檢討하기 위해서 人蔘 saponin을 1週日 經口投與後 메탄을 엑기스에서와 같은 方法으로 c-AMP濃度를 測定하였다. 總人蔘 saponin을 1週日間 投與後 摘出心臟을 30分間 灌流하고 c-AMP濃度를 測定한 結果 對照群에 比하여 人蔘 處置群에서 c-AMP濃도가 有意性은 없었으나 減少하는 現象을 觀察하였다. Toh 등이¹²⁾ 人蔘엑기스를 白鼠에 投與하고 c-AMP濃度를 測定하였을 때 對照群에 比해서 15%程度 減少하였다는 報告와는 一致하고 있다.

Meinertz 등¹³⁾은 1973年 epinephrine 또는 dibutyryl c-AMP 作用時 ⁴⁵Ca의 細胞內로의 移動이 增加됨을 報告한 바 있다. c-AMP는 sarcoplasmic reticulum에 있는 calcium pump의 活性을 增加시켜 calcium ion의 sarcoplasmic reticulum內로의 移動을 增加시킨다. c-AMP의 心筋收縮力增加機轉은 活動電位高平部에서 calcium ion의 細胞內로의 移動時間을 延長시켜 收縮당시는 利用되지 않더라도 sarcoplasmic reticulum內로의 移動을 增加시키므로써 다음 收縮에 利用되어 結果적으로 陽性變力作用이 있음이 알려져 있다. Feedback mechanism도 存在하여 c-AMP濃度の

增加로 細胞內에서 calcium ion濃도가 增加하면 calcium activating phosphodiesterase의 活性을 增加시켜 細胞內의 c-AMP의 濃도가 감소하게 되고 結果的으로 細胞內 calcium ion濃도의 homeostasis를 일으키는 Teo등¹⁴⁾이 보고한 바 있다. 摘出心臟을 長時間灌流時 人蔘엑기스 및 saponin 處置群에서 對照群에 비해 心臟收縮力の 退化가 현저히 지연되는 현상과의 관계를 고려해 보면 心臟收縮力の 維持는 心筋內 Ca이온의 濃度增加에 의한 것으로 解釋되며 이 Ca이온의 細胞內增加가 feedback mechanism에 의해 c-AMP濃도가 低下된 것이 아닌가 推定된다.

著者들의 實驗條件에서 epinephrine이 心筋內 c-AMP濃도에 미치는 效果를 檢討하고 아울러 人蔘 saponin 服用후의 epinephrine效果를 檢討하였다.

人蔘 saponin을 經口投與한 群에 epinephrine을 投與하여 inotropic effect가 發現하는 즉시 c-AMP농도를 測定한 結果 正常群에서 epinephrine에 의하여 增加된 含量보다 20% 以上 더 增加하였다. 즉 epinephrine 단독으로 c-AMP濃도가 增加한 含量에 비해 人蔘 saponin處置群에서 epinephrine에 의해 組織內 c-AMP濃도가 더 많이 增加한 것이다. 이 실험에서는 epinephrine의 適用後 收縮力の 增加가 發現하는 즉시 摘出하였기 때문에 收縮力の 變化는 더 오래 觀察하지 못하였으나 saponin 前處理群觀察에서 c-AMP含量이 增加한 現象은 收縮力 維持作用과 關聯이 있지 않느냐 思料된다.

Isoproterenol 實驗群의 結果를 보면 對照群에 비해서 isoproterenol 投與群에서 역시 c-AMP含量이 약 50% 增加하여 著者의 實驗條件에서 isoproterenol의 效果는 확실히 認定되었다. 그러나 saponin의 동시 灌流群에서는 對照群에서 보다는 增加하였으나 isoproterenol投與群과는 別차이가 없었고 ginsenoside Rb₁ 投與群에서도 差異를 認定할 수 없었다. 특히, saponin과 isoproterenol동시 投與群에서 偏差가 커서 結論을 내리기가 어려우며 좀더 많은 實驗을 거쳐야만 확실한 結論을 내릴 수 있을 것으로 생각된다.

結 論

人蔘메탄올 엑기스 總 人蔘 saponin, 및 ginsenoside Rb₁이 白鼠 心筋內 c-AMP含量變化에 미치는 影響을 實驗하였다.

1) 人蔘메탄올 엑기스를 1週日間 經口投與(100mg/kg/day)後 心臟을 摘출하여 血液을 除去한 後 心筋內 c-AMP濃도를 測定한 結果 對照群에서는 652.64±22.06 pmoles/g wet tissue이고 處置群에서는 645.41±20.58 pmoles/g wet tissue이었다.

2) 人蔘메탄올 엑기스를 1週日間 經口投與(100mg/kg/day)後 心臟을 摘출하여 Langendorff 裝置를 利用 90分間 灌流시킨 後 心筋內 c-AMP濃도를 測定한 結果 對照群은 305.4±9.7 pmoles/g wet tissue이고 처치군은 301.1±21.3 pmoles/g wet tissue이었다.

3) 總 人蔘 saponin을 1週日間 經口投與(50 mg/kg/day)後 30分間 灌流後 epinephrine을 作用시킨 結果 對照群에서는 370.0±59.9 pmoles/g wet tissue, 對照群에 epinephrine을 作用시킨 群에서는 412.0±59.6 pmoles/g wet tissue, saponin 처리군에서는 300.8±68.4 pmoles/g wet tissue, saponin처리후 epinephrine을 作用시킨 群에서는 502.4±94.9 pmoles/g wet tissue 이었다

4) 總 人蔘 saponin(10⁻⁴g/ml)과 ginsenoside Rb₁ (10⁻⁴g/ml)을 10分間 灌流시킨 후 isoproterenol을 作用시켜 본 結果 對照群에서는 427.8±91.8 pmoles/g wet tissue, 總 人蔘 saponin을 灌流시킨 群에서는 326.6±32.8 pmoles/g wet tissue, ginsenoside Rb₁을 灌流시킨 群에서는 411.2±59.8 pmoles/g wet tissue, isoproterenol을 灌流시킨 對照群에서는 630.8±27.2 pmoles/g wet tissue, 總 人蔘 saponin 灌流 後 isoproterenol을 作用시킨 群에서는 579.6±142.6 pmoles/g wet tissue, ginsenoside Rb₁을 灌流시킨 後 isoproterenol을 作用시킨 群에서는 609.4±68.6이었다.

本 研究는 1982年度 서울大學校病院 特診研究費의 補助로 이루어진 것인.

<1982年 12月 15日 接受>

文 獻

1. Kim, N.D. and Kim, B.K.: Effect of Ginseng on myocardial contractility in rat; *Yakhak Hoeji*, **21**, 222 (1979).
2. Sutherland, E.W., and Rall, T.W.: The relation of adenosine 3',5'-monophosphate and phosphor-ylase to the actions of catecholamines and other hormones; *Pharmacological Reviews*, **12**, 265 (1960)
3. Sutherland, E.W., Robison, G.A., and Butcher, R. W.: Some aspects of the biological role of adenosine 3',5'-monophosphate; *Circulation*, **37**, 279 (1968)
4. Yamamoto M. Kumagai, A., and Yamamura, Y.: Stimulatory effect of panax ginseng principles on DNA and protein synthesis in rat tests; *Arzneimittelforschung*, **27**, 1404 (1977).
5. Sanada, S., Kondo, N., Tanaka, O., and Shibata, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 421 (1974).
6. Namba, T., Yoshizaki, M., Tomiri, T., Kobashi, K., Mitsui, K., and Hase, J: *Yakugaku Zasshi*, **94**, 252 (1974).
8. Han, B.H., Han, Y.N. and Woo, L.K.: *Yakhak Hoeji*, **16**, 129 (1972).
9. Kim, N.D., Kim, B.K. and Lee, H.S.: Study on the contractile force of the isolated hearts from ginseng components treated rats; *Yakhak Hoeji*, **26**, 239 (1982).
10. Gilman, A.G.: A protein binding assay for adenosine 3',5'-cyclic monophosphate; *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **67**, 305 (1970).
11. 박성숙 : Haloperidol에 白鼠腦의 Adenosine 3',5'-monophosphate含量에 미치는 영향에 관한 實驗的研究 ; 서울大學校醫學博士學位論文 p-11 (1979).
12. Toh, H.Y., Koh, T.Y., and Ong, K.K.: The effect of Panax ginseng extract on rat heart contraction, Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate content and mitochondrial function; 4th Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices, p-971 (1980)
13. Meinertz, T., Nawrath, H., and Scholz, H.: Dibutyryl cyclic AMP and adrenaline increase contractile force and ⁴⁵Ca uptake in mammalian cardiac muscle.; Naunyn Schmiedeberg's *Archives of Pharmacology*; **227**, 107 (1980).
14. Teo, T.S. and Wang, J.H.: Mechanism of activation of a cyclic adenosine 3',5' monophosphate phosphodiesterase from bovine heart by calcium ions; *J. Biol. Chem.* **248**, 5950 (1980).