

인삼의 약리작용

- 내피와 관련하여 -

김낙두 · 강수연 · 최원선 · 김순희 · 강진욱 · 박정일

서울대학교 약학대학

Pharmacological Actions of Ginseng

-The endothelium related response

Nak Doo Kim, Soo Yoen Kang, Won Sun Choi, Soon Hoe Kim,

Keon Wook Kang · Jeong Hill Park

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul

Abstract

With the progress of chemical researches in ginseng studies, efforts to elucidate the pharmacological actions of ginseng have been greatly increased. The majority of ginseng reaserches in the past has been performed with crude extracts from ginseng roots to verify scientifically the empirical application of ginseng in men and animals. Recently, ginseng reaserches have been done mostly with pure ginsenosides and there has been a shift in focus to the various biochemical pathways. It was demonstrated that ginseng had diverse effects by modulating the second-messenger system, such as cyclic nucleotides, calcium. The demonstration in 1987 of the formation of nitric oxide(NO, endothelium-derived relaxing factor) by an enzyme in vascular endothelial cells opened up a new area of biological reaserches of ginseng. It was shown that vascular relaxations induced by ginsenosides are mediated by release of nitric oxide from endothelial cells. According to the literature search from "Medline", there have been 737 original and review articles during the last 30 years. In this review articles, an attempt has been made to summarize some results from some of these published papers. Ginseng has a wide range of pharmacological and therapeutical actions. It acts on the central nervous system and cardiovascular system, promotes immune function and metabolism, possesses anti-stress, anti-cancer and anti-ageing activities, and so on.

1. 序 論

최근 인삼의 성분에 대한 화학적 연구가 활발하여짐에 따라 약리학적 작용 및 그 기전연구도 점차 증가하

고 있다. 근래의 실험은 순수분리된 pure ginsenosides를 이용한 연구가 주종을 이루고 있으며 약리작용 연구도 전신적인 관찰로부터 최신기법을 이용한 세포 수준에서의 작용기전 연구로 확대되고 있다. 1966년부

표 1. 인삼의 약리 효능에 관한 연구현황

연구분야	논문편수	연구분야	논문편수
분석	51	항체양 및 위액분비억제	10
화학	60	작업능력향진,	19
순환기계	100	체력증가작용 및 항피로작용	
항cholesterol (16)		항체양 및 위액분비억제	10
항지질		항노화 연구	13
지질과산화 억제		방사선에 대한 보호	13
혈관확장 (11)		(세포장해 방지)	
혈압강하		Adaptogen 효과	10
혈류증가		항고혈당 및 항당뇨	26
뇌혈관확장 (4)		간염 (해독 및 간세포	16
심장기능향진 및 억제 (20)		효소활성 증가)	
항부정맥 (3)		호흡기계 (천식치료)	4
심근허혈, 협심증보호 (11)		항염증	7
항혈전, 혈소판응집 억제 (15)		circadian rhythm 조절	1
칼슘 channel 길항 (5)		진통작용	3
심근 Ca ²⁺ uptake 억제		부신 catecholamine 및	2
Septic shock 치료효과 (5)		cAMP 분비억제	
만성 신부전 치료효과 (8)		장관 및 자궁에 미치는 효과	4
신장허혈 보호		항이노 및 ANP	3
신장세포증식		흡수분포배설	9
고혈압에 대한 영향 (2)		효소활성 연구	6
세포독성, 암억제	51	(ATPase, cAMP PDE, pyruvate kinase)	
면역조절	23	Hormone 분비	5
중추신기계	53	(남성 및 여성 hormone)	
기억력 증가 (19)		혈액	10
항건망증		(빈혈치료, 혈구, neutrophil 및	
항정신성 약물 (9)		lymphocyte 용혈 방지)	
methamphetamine, morphine,		약물대사효소 연구	5
cocaine에 대한 내성		인삼종설	20
뇌대사향진 (9)		생식능력 증진 및	3
뇌성장 장애보호		성 수행능력 증진	
신경성장 촉진		독성 (부작용)	5
NGF 유리작용		단백합성, RNA 및 DNA	11
항불안 및 자발운동 향진 (8)		Alcohol 혈중농도 저하	2
뇌신경 전달물질 유리 (6)		항암제해독	2
남용 (2)		지방분해	
살균작용	3	cAMP 분비억제	
항스트레스	18	cytokine 생성억제	1
항산화작용	6	항 allergy	1
항노화 연구	13	기타	142

터 1995년까지 medline에 수록된 인삼연구에 관한 논문을 검색하여 분석한 결과, 총 737편으로서 국가별로는 중국, 302편 ; 일본, 239편; 한국, 37편; 기타 미국, 소련, 불가리아 및 유럽 등에서 159편이 발표되었다. 연도별로 보면 1966-1970까지 149편 (한국 5편) 1980년대에 332편 (한국 9편) 1990-1995년까지 271편 (한국 23편)으로 인삼연구의 국제잡지 발표 건수가 꾸준히 증가하고 있으며 특히 한국의 인삼과학자들의 국제 잡지 발표논문이 집중하고 있다. 연구분야별로 보면 총 737편 중 성분 및 분석이 111편, 순환기계 100편, 중추신경계 53편, 항암효과 51편, 면역계 23편, 항노화 및 항스트레스 작용 31편, 작업능력향진 및 항피로 19편, 항당뇨작용 26편, 효소활성연구 34편, 항산화기능 6편, 간기능 보호 및 항알콜효과 18편, 항체양 10편, 독성 5편, 인삼종설 28편 등이 보고되었다 (도표 1 참조).

즉, 인삼에 대한 연구가 성인병 질환인 순환기계, 항당뇨, 항암 및 면역계와 중추신경계에 대해서 많이 이루어졌음을 볼 수 있다. 순환기 분야 연구를 세분화하면 심장기능에 대한 연구 20편 외에 혈관 및 혈압에 대한 연구 15편, 항심근허혈작용 11편, 항혈소판 응집 15편, 고지혈증 개선 16편, Ca^{++} channel 길항작용 5편, septic shock에 대한 연구 5편 등이다.

본연구실에서 순환기계에 대한 ginsenosides의 작용을 연구한 결과 ginsenosides는 혈관 확장작용이 있으며 혈관 내피세포에서 nitric oxide를 유리하는 작용이 있음을 랫드 및 토끼 흉부대동맥을 이용한 실험에 대해서 관찰하였다. 또한 ginsenosides는 nitric oxide 외에도 혈관 평활근에서 K^{+} channel을 활성화하여 혈관평활근에 대한 이완작용이 있음을 관찰하였다. 혈관 평활근에서 ginsenosides는 세포막에 존재하는 Ca^{++} channel을 직접 차단하여 Ca^{++} 유입을 억제하는 것이 아니고, ginsenosides가 K^{+} channel을 활성화시켜 막전압을 과분극시킴으로서 Ca^{++} channel을 통한 Ca^{++} 의 유입을 억제하여 평활근을 이완하는 것으로 추정된다.

내피세포에서 유리되는 혈관활성물질에는 혈관이완인자 외에 혈관수축인자가 알려져 있으며, ginsenosides는 고혈압동물에서 혈관수축인자인 PGH_2 및 superoxide anion에 대한 길항작용으로 혈압을 낮추는 효과를 나타낸다고 추정된다.

또한, ginsenosides가 중추신경계에서 학습과 기억 증진 및 항건망증 작용이 있는 것으로 보고되고 있다. 학습과 기억증진에는 L-arginine으로부터 생성되는

nitric oxide가 매개체로 작용한다는 보고가 있으므로 중추신경계에서 ginsenosides는 nitric oxide를 유리하여 작용을 나타낼 것으로 추정된다. 음경해면체에서는 ginsenosides가 non-adrenergic, non-cholinergic 신경을 매개로 하여 내피의존적으로 혈관을 확장하는 작용이 있으며 이 작용도 ginsenosides에 의해 유리되는 nitric oxide의 작용과 관련이 있다. 인삼의 최음작용은 아마도 이러한 작용에 기인할 것이라는 추정이 제시되고 있다.

2. 내피유래이완인자(EDRF)와 내피유래수축인자(EDCF)

내피세포에서 유리하는 혈관활성물질에 대한 발견은 1976년부터 시작되었다. Vane등은 혈관내피가 강력한 항혈소판작용 및 혈관확장작용이 있는 arachidonic acid의 대사체인 prostacyclin을 합성, 유리하여 혈전을 억제하고 혈관확장작용을 나타낸다고 하였다. 이어서 1980년에 Furchgott 및 Zawadzki는 acetylcholine이 토끼에서 적출한 대동맥 ring을 이완시키는 데는 내피의 존재가 필수적임을 관찰하였고, 내피의존적으로 혈관을 이완시키는 물질을 내피유래이완인자 (Endothelium-derived relaxing factor : EDRF)라고 명명하였다. 6년 후 생물학적 검정연구 결과 EDRF는 반감기가 대단히 짧은 확산성 물질이며 nitrovasodilator와 유사하게 soluble guanylate cyclase를 활성화하여 조직내 cyclic GMP 함량을 증가시키며, hemoglobin에 의해 작용이 억제되고 superoxide anion에 의해 파괴되며 superoxide dismutase (SOD)에 의해 보호됨이 밝혀졌다. EDRF의 본체는 1986년까지 알려지지 않다가 Furchgott 및 Ignarro 등이 독립적으로 EDRF는 nitric oxide(NO) 라고 제안하였다. 1987년에 Moncada 등은 배양내피세포의 유출물에서 NO의 존재를 발견하였으며 그 후 NO는 L-arginine으로부터 생성됨을 발견하기에 이르렀다. 그 후, 모든 내피의존성 혈관반응이 NO에 의해서만 매개되는 것이 아니라는 사실이 밝혀졌으며 NO외에 내피에서 유리되어 평활근을 과포화시킴으로서 이완을 일으키는 내피의존성 과분극인자 (EDHF, Endothelium-derived hyperpolarizing factor)로 제안되었다.

1980년대 초기 Vanhoutte 및 그 동료는 선구자적 관찰을 하여 내피유래 혈관활성인자의 유의성에 대한

개념을 소개하였다. 이들은 thrombin 및 응집 혈소판이 EDRF의 유리를 촉진하고 그 결과 혈관을 확장, 혈류를 증가시키며 혈소판응집을 억제함으로써 폐색성 혈전의 형성을 방지한다고 하였다. 이러한 NO의 혈관 확장 및 항혈소판 효과는 prostacyclin과 상승적으로 작용한다. Prostacyclin은 cyclic AMP를 증가시키고, NO는 soluble guanylate cyclase를 활성화하여 세포 내 cGMP 양을 증가시킨다. NO는 또다른 중요한 생물학적 기능으로 독성 free radical을 제거하고 세포를 보호하는 작용이 있다. 또한 NO는 내피 외에 각종 세포 및 조직 (leukocytes, monocytes 및 neurons)에서도 생성되며 다양한 조직에 널리 분포하여 각종 생체 기능을 조절하는 매개체로 알려져 있다.

EDRF 발견 후 곧 Vanhoutte 등은 내피는 혈관이 뿐만 아니라 또한 혈관수축도 매개함을 발견하였다. NO와 유사하게 생물학적 검증연구로 내피의존성 혈관수축이 내피의존성 수축인자(Endothelium-derived contracting factors, EDCF)에 의해 매개됨을 밝혔다. EDCF의 정확한 본체는 arachidonic acid 대사체인 cyclooxygenase 생성체 혹은 free radical로 이들이 내피를 매개로 하는 수축에 관여함이 보고되고 있다.

혈관 내피세포에서 유리되는 cyclooxygenase의 주요 산물은 prostacyclin (PGI_2)과 thromboxane A_2 (TXA_2)임이 보고되고 있으나 prostacyclin synthase 억제제 (tranylcypromine) 및 thromboxane synthetase 억제제 (imidazole 혹은 dazoxiben) 는 선천성 고혈압 랫드의 대동맥에서 acetylcholine에 의한 내피의존성수축을 억제하지 않으므로 PGI_2 나 TXA_2 는 선천성 고혈압 랫드에서 일어나는 내피의존성 수축을 매개하지 않는 것으로 추정된다. 그 후 선천성 고혈압 랫드에서 나타나는 내피의존성 수축은 TXA_2 /Prostaglandin endoperoxide (PGH_2) 수용체 길항제에 의해 억제됨이 보고되어 여러 prostaglandin 류의 전구체인 PGH_2 가 내피의존성 수축을 일으킬 것으로 주목을 받고 있다. 또한 stable TXA_2 /PGH₂ 수용체 효능약인 U46619가 랫드 대동맥에서 강한 수축반응을 일으키며 역시 이 수용체의 길항제를 전처리하면 수축반응이 소실됨을 관찰하였다. 내피세포에서 TXA_2 생성이 차단될 경우 축적된 PGH_2 가 수용체에 작용하여 혈관 평활근을 수축시킴이 보고되었다. 따라서 선천성 고혈압 랫드의 대동맥에서 acetylcholine에 의해 유리되는 EDCF는 내피세포에서 cyclooxygenase에 의해 생성되는 PGH_2 로 추정되고 있다. 한편, 내피세포 내의 cyclooxygenase에 의해 생성되는 superoxide

anion이 canine basilar artery에서 내피의존성 수축을 일으키며 superoxide anion scavenger인 superoxide dismutase에 의해 이 수축반응이 소실됨이 보고되었다. Xanthine 존재하에 xanthine oxidase에 의해 생성되는 oxygen-derived free radical은 내피를 제거한 선천성 고혈압 랫드의 흉부대동맥을 수축시키는 데, 이 수축반응은 indomethacin이나 TXA_2 수용체 길항제에 의해서 억제되지만 TXA_2 synthetase억제제는 효과가 없었다. 따라서 내피에서 acetylcholine에 의해서 활성화된 cyclooxygenase에 의해 생성된 oxygen-derived free radical이 평활근내에서 PGH_2 생성을 유도하여 혈관을 수축시키는 것으로 제안되고 있다. 고혈압, 동맥경화, 당뇨병 등의 병적상태에서는 내피의존성 이완이 감소하고 반대로 내피의존성 수축이 증가하여 혈관이 비정상적으로 수축하는 원인이 된다. Yanagisawa 등에 의해서 배양 내피세포에서 생성된 peptide 성 혈관 수축물질의 발견, 분리, 정제 및 21-aminoacids로 구성된 endothelin의 발견은 혈관 긴장도를 조절하는 내피의 중요성을 더욱 강조하고 있다. Endothelin은 혈관긴장도의 신속한 변화를 매개하는 EDCF와 달리 생체에 널리 분포되어 있으며 흥미있는 각종 생물학적 작용을 나타내기때문에 많은 생리학적 및 병태학적 과정에 중요한 역할을 하는 후보물질로 알려져 있다.

내피의 기능이상은 이완인자와 수축인자간의 불균형을 초래한다. 즉, 보호성인자인 이완인자(EDRF, PGI_2)의 합성/유리가 감소하고 수축성/성장-촉진 물질의 합성/유리가 촉진된다. 그 결과 심한 병태 생리학적 불균형이 초래되어 국소성 (혈관 수축), 혹은 전신적 (고혈압) 혈관 긴장도의 증가 혹은 증식 (고혈압, 동맥경화증) 및 혈전이 발생한다. 내피 기능장애는 여러 관혈관질환 (혈전증, 고지질혈증, 동맥경화, 고혈압, 당뇨병, 관상 및 뇌 혈관경색과 말초 동맥 폐색성 질환 등) 에서 확인되었다.

3. Ginsenosides 의 내피의존성 혈관이완과 작용기전

최근 저자의 연구실에서 홍삼 (Panax ginseng C.A. Meyer) 으로부터 얻은 총사포닌인 ginsenosides를 마취랫드에 정맥 투여시 용량의존적으로 (10-200mg/kg) 혈압이 강하되었다. 이 혈압강하작용의 기전이 혈관 확장작용에 기인하며 특히 혈관 내피세포

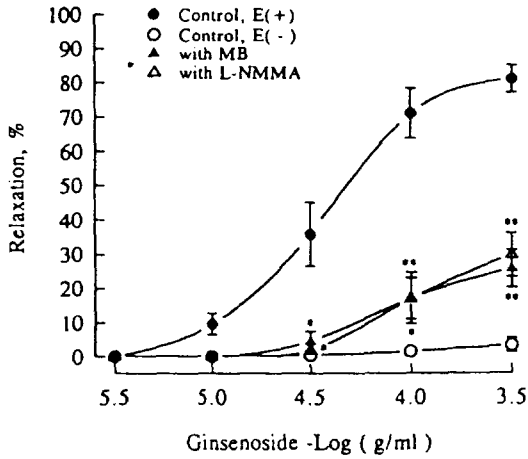


Fig. 1A. Concentration-response curves evoked by ginsenoside in rat aortic rings with endothelium contracted with phenylephrine 10^{-6} M in the presence of methylene blue (MB, 3×10^{-7} M) or N^G -monomethyl-L-arginine (L-NMMA, 10^{-4} M). All experiments were performed in the presence of indomethacin (10^{-5} M). Results are shown as mean \pm SEM of 4 different experiments. *P < 0.05. **P < 0.01.

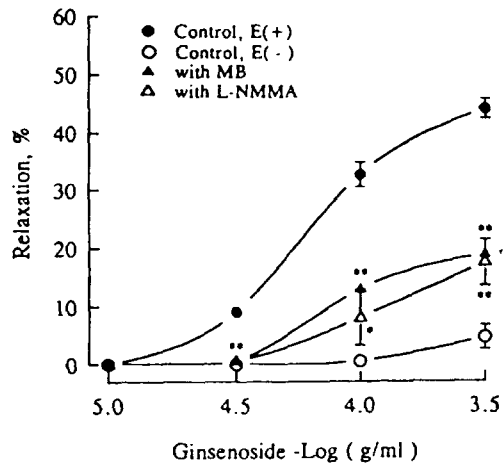


Fig. 1B. Concentration-response curves evoked by ginsenoside in rabbit aortic rings contracted with phenylephrine 10^{-6} M in the presence of MB (3×10^{-7} M) or L-NMMA (10^{-4} M). All experiments were performed in the presence of indomethacin 10^{-5} M. Results are shown as mean \pm SEM of 6 different experiments. *p < 0.05. **p < 0.01.

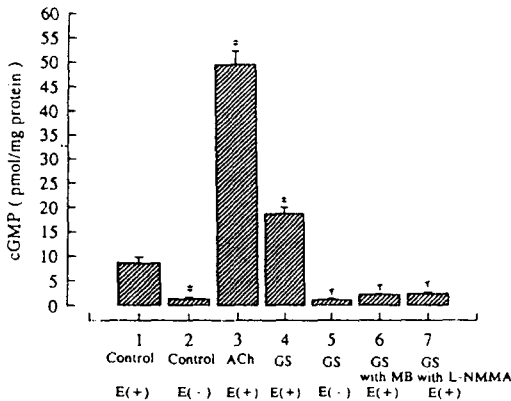


Fig. 2. Effects of acetylcholine (ACh) and ginsenoside (GS) on the accumulation of cGMP in rat aortic rings. The effects of methylene blue (MB) and L-N MMA on the accumulation of cGMP induced by ginsenoside in the rat aorta are also shown. All experiments were performed in the presence of indomethacin (10^{-5} M) and IBMX (10^{-4} M). Each bar represents mean \pm SEM of 5 different experiments. (1) Control, + endothelium, E(+); (2) Control, endothelium, E(-); (3) ACh 10^{-6} M, + endothelium, E(+); (4) GS 10^{-4} g/ml, + endothelium, E(+); (5) GS 10^{-4} g/ml, endothelium, E(-); (6) MB 3×10^{-7} M and GS 10^{-4} g/ml, + endothelium, E(+); (7) L-NMMA 10^{-4} M and GS 10^{-4} g/ml, + endothelium, E(+). *Indicates a significant difference from control aorta with endothelium, E(+), P < 0.05 (n = 5). *Indicates a significant difference from GS-treated aorta with endothelium, E(+), P < 0.05 (n = 5).

로부터 유리되는 nitric oxide와 관련이 있는지를 규명하기 위하여 적출 랫드 및 토끼 흉부대동맥에 ginsenosides를 적용한 결과 ginsenosides가 용량의존적으로 내피의존성 혈관 이완반응을 나타내었으며 혈관 이완작용 뿐만 아니라 ginsenosides에 의해 흉부대동맥의 조직내 cyclic GMP 함량이 증가됨을 최초로 관찰하였다 (1-3). Ginsenosides에 의한 이완 및 cyclic GMP 증가는 N^G -monomethyl-L-arginine (L-NMMA, nitric oxide synthetase 억제제) 및 methylene blue (MB, soluble guanylate cyclase 억제제)에 의해 억제되었으며 indomethacin (cyclooxygenase 억제제)의 전처리에 의해서는 억제되지 않음을 관찰하고 ginsenosides에 의한 혈관이완작용은 혈관 내피세

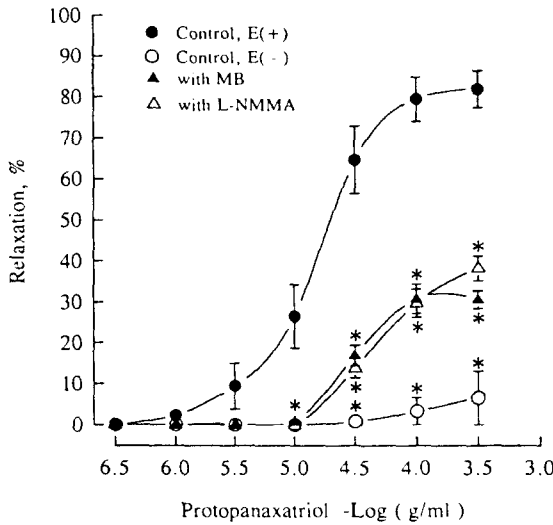


Fig. 3. Effects of treatment of aortic rings with MB 3×10^{-7} M or L-NMMA 10^{-4} M on the relaxations evoked by PPT ($3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/ml) in rat aortic rings. All aortic rings were precontracted with phenylephrine 10^{-6} M. All experiments were performed in the presence of indomethacin 10^{-5} M. Results are shown as means \pm SEM. * Significantly different from control, $p < 0.05$, $n = 6$.

포에서 유리되는 nitric oxide와 관련이 있음을 시사한 바 있다 (Fig. 1A 및 B, Fig. 2). Ginsenosides는 dammarane triterpene 배당체의 혼합물로 이중 주요 배당체는 protopanaxatriol계 및 protopanaxadiol계 배당체이므로 이 2개 배당체군과 각 군으로부터 얻은 ginsenoside Rg₁, Re, Rb₁ 과 Rc를 사용하여 흉부 대동맥 이완작용과 cyclic GMP 증가작용을 관찰하였다. 그 결과 protopanaxatriol계 배당체 (PPT) 및 ginsenoside Rg₁ 과 Re는 내피가 존재하는 랫드 대동맥 혈관을 이완시켰으나 내피를 제거한 혈관에서는 이완 작용을 나타내지 않았다. 반면에 protopanaxadiol계 배당체군 (PPD) 과 ginsenoside Rb₁ 및 Rc에 의해서는 내피의 존재에 관계없이 이완작용을 관찰할 수 없었다 (Fig. 3).

Protopanaxatriol계 ginsenosides(PPT) 에 의한 내피의존성 이완은 methylene blue 및 L-NMMA 혹은 calmodulin억제제인 calmidazolium에 의하여 억제되었다. Calmidazolium은 nitric oxide를 생성하는 calcium/calmodulin-의존성 constitutive NO synthase 에 특이적으로 작용하는 억제제이므로 PPT에

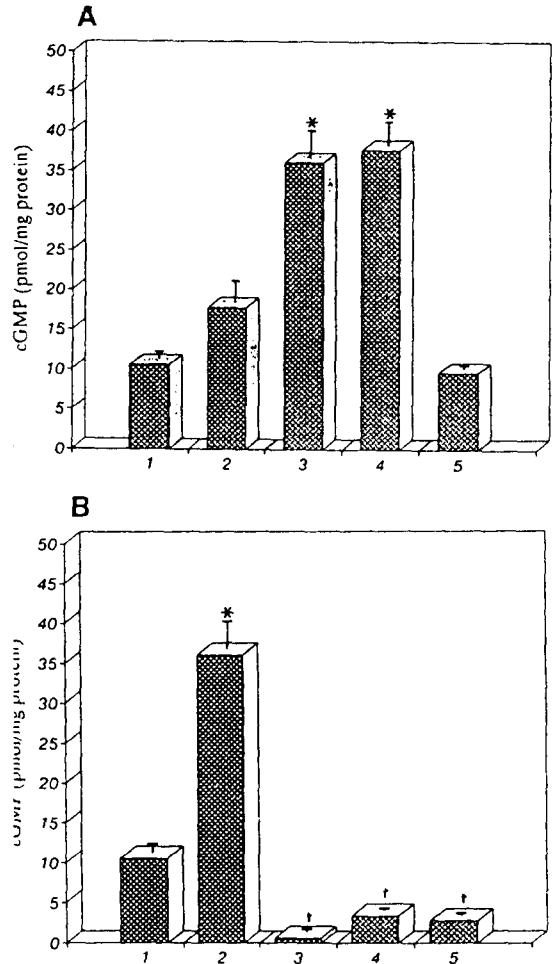


Fig. 4A. Effects of PPT and PPD on the accumulation of cGMP in the rat aorta with endothelium. All experiments were performed in the presence of indomethacin 10^{-5} M and IBMX 10^{-4} M. Each bar represents means \pm SEM. 1: Control, 2: PPT 3×10^{-5} g/ml, 3: PPT 10^{-1} g/ml, 4: PPT 3×10^{-1} g/ml, 5: PPD 3×10^{-1} g/ml. * Significantly different from control (E+), $p < 0.05$, $n = 6$. B: Effects of MB and L-NMMA on the accumulation of cGMP induced by PPT in the rat aorta. 1: control (E+), 2: PPT 10^{-1} g/ml (E+), 3: PPT 10^{-1} g/ml (E-), 4: PPT 10^{-1} g/ml (E+) plus MB 3×10^{-7} M, 5: PPT 10^{-1} g/ml (E+) plus L-NMMA 10^{-4} M. * Significantly different from control (E+), $p < 0.05$, $n = 6$. + Significantly different from PPT 10^{-1} g/ml, $p < 0.05$, $n = 6$.

의한 혈관 이완에는 constitutive NO synthase에 의해 생성, 유리되는 nitric oxide가 관여할 것으로 추정된다⁷⁾. 대동맥 평활근 strip을 관류시 유리되는 EDRF가 O₂⁻에 의해 불활성화되고, superoxide dismutase에 의하여 EDRF의 파괴가 보호됨이 보고된 바 있다. Ginsenosides에 의한 내피의존성 이완시 유리되는 EDRF가 실제로 NO와 유사한지를 규명하기 위하여 적출대동맥에 superoxide dismutase를 전처리하고 PPT를 가하였을 때 PPT에 의한 이완작용이 증강되었다. 이것은 superoxide dismutase가 내피에서 생성되는 O₂⁻를 억제하여 PPT에 의해 유리된 EDRF의 효과를 증진시킬 것으로 추정된다.

이 결과로 protopanaxatriol계 배당체인 Rg₁ 및 Re는 혈관 내피에서 L-arginine으로부터 생성되는 nitric oxide의 유리를 증가시키는 것으로 생각된다. 이 결론은 내피의존성 이완제인 acetylcholine과 마찬가지로 PPT 및 Rg₁이 내피가 있는 랫드 대동맥 ring에서 cGMP 함량을 유의성있게 촉진시키는 사실에 의해서도 증명이 되었다 (Fig. 4). Kim 등⁷⁾도 ginsenosides 및 ginsenoside Rg₁이 토끼의 관류 폐혈관에서 혈관 이완작용이 있으며, 전기적 자극으로 생성되는 oxygen free radical에 의한 혈관장애에 대해 방어효과가 있음을 관찰하였다. 또한 배양 내피세포에 인삼을 적용시 L-arginine으로부터 L-citrullin의 생성이 증가함을 관찰하고 이 결과는 ginsenosides에 의해 NO의 유리가 증진되었기 때문일 것이라고 보고하였다. 대동맥 혈관의 내피세포에서 뿐만 아니라 말초혈관인 mesenteric arteries에서도 ginsenosides가 NO를 유리함이 확인되었다⁶⁾. 토끼의 corpus carvenosum에 있는 내피세포에서도 ginsenosides가 NO를 유리하여 혈관을 이완시킨다는 사실이 보고되었다⁸⁾.

이상의 결과를 종합할 때 ginsenosides는 여러 조직에서 NO를 유리하여 다양한 작용을 나타냄을 알 수 있다. 그러나 ginsenosides내의 어떤 성분이 주요한 역할을 하는지 또한 그 작용기전이 무엇인지 확실치 않으므로 이의 규명이 필요하였다. 활성성분을 규명하기 위한 연구 도중 저자는 total ginseng saponin의 batch마다 내피의존성 이완작용에 차이가 있음을 발견하고 HPLC로 각각의 total ginseng saponin을 분석한 결과 이완작용에 비례하여 ginsenoside Rg₃의 함량에 차이가 있음을 발견하였다. Ginsenoside Rg₃의 함량이 적은 batch는 이완작용이 약하고, ginsenoside Rg₃의 함량이 많은 batch는 이완작용이 강력하였다.

따라서 순수분리한 ginsenoside Rg₃를 이용하여 흥

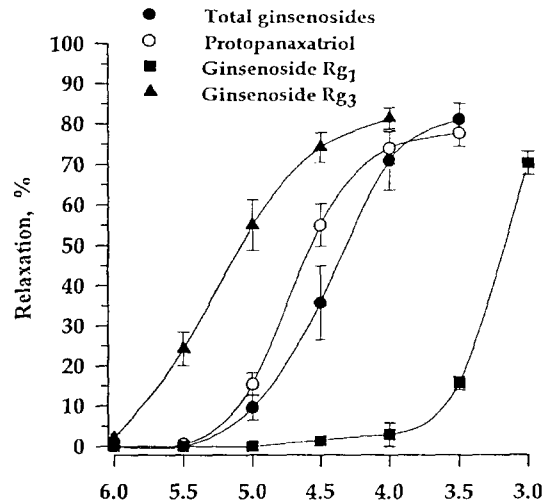


Fig. 5. Concentration-response curves of various ginsenoside fractions in rat aortic rings with endothelium. Relaxations were expressed as a percentage of relaxation to maximum contraction of phenylephrine (10^{-6} M). All experiments were performed in the presence of indomethacin (10^{-3} M).

부 대동맥에서의 내피의존성 이완작용을 검토한 결과 이완반응의 EC₅₀를 기준으로 할 때 ginsenoside Rg₃는 PPT나 ginsenosides (total ginseng saponin)에 비해 약 10배, ginsenoside Rg₁ 보다는 약 100배 potent한 이완반응을 관찰하였다 (Fig. 5). 또한 ginsenoside Rg₃는 혈관 평활근에서 용량의존적으로 cGMP의 양을 증가시켰는데 methylene blue나 N^G-nitro-L-arginine (L-NA)에 의해 이완반응 및 cGMP 증가가 억제되었으므로 ginsenoside Rg₃의 작용은 L-arginine : NO계를 매개로 함을 알 수 있었다. Ginsenoside Rg₃ (10mg/kg)를 정맥으로 투여하였을 때 일과성으로 혈압이 강해되었다. 10분후에 혈액을 취하여 혈청중의 nitrite/nitrate를 측정할 결과 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였다. 따라서 ginsenoside Rg₃는 *in vitro*에서 뿐만 아니라 *in vivo*에서도 NO를 유리하며 ginsenoside Rg₃에 의한 혈압강하는 NO의 유리와 관련이 있는 것으로 추정된다. Protopanaxadiol계 배당체인 ginsenosides Rg₃는 구조적으로는 protopanaxatriol계이나 비극성 물리적 성질 때문에 추출과정에서 protopanaxatriol계 분획내에 존재하고 있다.

혈관의 내피세포에서 ginsenoside Rg₃에 의한 ni-

tric oxide의 유리가 수용체를 매개로 하는지를 규명하기 위하여 muscarinic 수용체 길항제 (atropine), substance P 수용체 길항제 ($[D\text{-pro}2, D\text{-trp}7,9]$ -substance P), histamine 수용체 (H_1 subtype) 길항제 (diphenhydramine) 및 β -adrenoceptor 길항제 (propranolol)를 각각 전처리한 뒤 ginsenoside Rg_3 의 이완반응을 관찰하였다. 그 결과 이들 수용체 길항제는 모두 ginsenoside Rg_3 의 이완작용에 영향을 주지 않았다. 그러나 phosphodiesterase (PDE) 억제제 중에서 cyclic GMP-dependent phosphodiesterase를 억제하는 zaprinast를 전처리 하였을 때 ginsenoside Rg_3 의 최대 이완반응이 증가하고 용량 반응곡선이 좌측으로 이동하였다. 이 결과는 zaprinast가 ginsenoside Rg_3 에 의해 증가된 cyclic GMP의 분해를 억제하였기 때문인 것으로 추정한다.

NO를 생성, 유리하는 기전에는 내피세포의 Ca^{2+} 농도 증가가 필수적이며 내피세포내 Ca^{2+} 농도 증가는 내피세포의 막전압과 밀접한 관계가 있다는 사실이 보고되어 있다. 그러므로 ginsenoside Rg_3 의 이완반응에 내피세포의 막전압에 영향을 주는 K^+ channel이 관여하는지를 검토하였다.

내피세포에서 NO가 생성될 때 NOS의 활성화에 필요한 Ca^{2+} 의 유입에는 K^+ channel의 활성화 증가가 수반되는 것이 알려져 있으므로 K^+ channel 길항제중 Ca^{2+} -activated K^+ channel (K_{Ca})과 ATP-sensitive K^+ channel (K_{ATP}) 길항제를 전처리하고 ginsenoside Rg_3 의 이완작용을 관찰하였다. 그 결과 ginsenoside Rg_3 의 내피의존성 이완반응은 Ca^{2+} -activated K^+ channel 억제제인 tetraethylammonium (TEA)에 의하여 억제되었으며 TEA의 농도를 1, 5, 10mM로 증가시킬수록 농도의존적으로 ginsenoside Rg_3 의 이완작용이 억제되었다. ATP-sensitive K^+ channel에 특이성이 높은 glibenclamide는 ginsenoside Rg_3 의 이완반응에 영향이 없었다. 혈관 평활근에 직접 작용하여 이완작용을 나타내는 sodium nitroprusside 10^{-7} M 및 10^{-6} M에 의한 이완에는 TEA가 전혀 영향을 주지 않았다. 따라서 TEA에 의한 ginsenoside Rg_3 의 이완반응 억제는 TEA가 혈관 평활근을 직접 억제한 결과라기 보다 내피세포 수준에서 ginsenoside Rg_3 에 의해 K^+ channel이 활성화되는 것을 억제하였기 때문임을 알 수 있다. 즉, ginsenoside Rg_3 은 내피세포에서 과분극을 일으키며 과분극을 매개하는 K^+ channel은 특이하게 Ca^{2+} -activated K^+ channel인 것으로 추정된다. eNOS 활성화에 필요한 내피세포내 Ca^{2+} 농

도의 증가는 세포내로 유입되는 Ca^{2+} 에 의존하며 Ca^{2+} 유입은 내피세포의 막전압이 과분극 되었을 때 증가한다는 보고로 미루어보아 ginsenoside Rg_3 은 내피세포를 과분극시켜 내피세포내로의 Ca^{2+} 유입을 증가시킴으로써 eNOS를 활성화하고 그 결과 NO의 유리를 증가하는 것으로 추정된다.

4. Ginsenosides의 내피비의존성 혈관이완과 그 작용기전

내피가 제거된 혈관평활근을 phenylephrine 또는 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 와 같은 효능약으로 수축시킨 뒤 ginsenosides 및 protopanaxatriol계 배당체와 ginsenoside Rg_1 및 Re 를 가하였을 때 이완작용이 나타나지 않았다. 그러나 ginsenoside Rg_3 은 높은 농도 (10^{-4} g/ml)에서 phenylephrine으로 수축시킨 혈관을 약 30% 이완시켰다. 이 결과는 ginsenoside Rg_3 이 혈관 평활근에 대해서 직접적인 이완작용이 있음을 시사한다. 그러므로 저농도 (25mM)의 KCl로 수축시킨 혈관에 대해 이완작용을 검토하였다. 25 mM KCl로 수축시킨 혈관에서 ginsenoside Rg_3 은 유의성있는 혈관 이완작용을 나타내었으며 60 mM KCl로 수축시킨 혈관에 대해서는 이완작용이 없었다. 이 결과는 K^+ channel opener가 고농도의 KCl로 수축시킨 혈관에 대해서는 이완작용이 없다는 결과와 일치하는 것으로 ginsenoside Rg_3 의 혈관평활근 이완작용이 K^+ channel opener의 작용과 유사할 가능성을 시사한다. 대표적인 K^+ channel opener로 알려져 있는 cromakalim도 외부 K^+ 의 농도가 30 mM 이하인 조건에서는 혈관 평활근을 이완시키지만 고농도의 K^+ 에서는 이완작용을 나타내지 않는다. 또한 25 mM KCl로 수축된 혈관에서 ginsenoside Rg_3 에 의한 이완반응은 TEA 10mM의 전처리로 완전히 억제되었고, glibenclamide에 의해서는 영향을 받지 않았다. 그러므로 ginsenoside Rg_3 은 혈관평활근에서 TEA-sensitive K^+ channel을 활성화하여 과분극을 유도하는 것으로 추정된다.

Phenylephrine으로 수축된 혈관 평활근에 대해서 이완작용을 나타내지 않았던 PPT나 ginsenosides (total ginseng saponin)도 25 mM KCl로 수축시킨 혈관에서 이완작용을 일으켰고, PPD에 의해서도 혈관이 이완되었으나 그 작용은 약하였다. 평활근에 대한 이완정도는 내피의존성 이완을 나타내는 정도와 유사

하여 ginsenoside Rg₃이 가장 강하였고 PPT>total ginseng saponin>PPD 순이었다. 또한 이들에 의한 이완반응은 모두 TEA에 의하여 억제되었다. 따라서 ginsenosides가 내피비의존성 이완을 일으키는 기전은 혈관 평활근의 K_{Ca} 활성을 증가시켜 과분극을 일으킴으로써 간접적으로 voltage-operated Ca²⁺ channel을 억제하고 그 결과 혈관평활근내로 Ca²⁺의 유입이 억제되어 세포내 Ca²⁺ 농도가 저하됨으로서 이완 작용을 나타내는 것으로 추정된다.

몇몇 연구자들은 ginsenosides의 혈관이완작용이 Ca²⁺ channel 억제작용에 기인하는 것으로 보고하고 있다. 즉 Wang 등⁹⁾ 및 Zhang 등¹⁰⁾은 patch clamp 기법으로 ginsenosides가 single Ca²⁺ channel의 활성을 억제한다고 하였고, Li 등은 심근배양세포에서 ginsenosides가 ⁴⁵Ca²⁺ influx를 억제하는 것으로 보아 Ca²⁺ channel 차단작용이 있다고 하였다¹¹⁾. 그러나 저자는 앞의 실험결과로 미루어 ginsenosides가 혈관평활근에서 Ca²⁺ 억제제와 유사한 작용을 나타내는 것은 ginsenosides가 과분극을 일으키는 작용에 의해 간접적으로 Ca²⁺ 유입을 억제하기 때문인 것으로 추정

하였다. 이러한 작용을 설명하기 위하여 Ca²⁺이 없는 medium에서 고농도 및 저농도의 KCl로 혈관 평활근을 자극한 후 Ca²⁺을 첨가하여 수축을 일으킬 때 ginsenoside Rg₃는 저농도의 KCl로 자극시킨 혈관에서만 Ca²⁺에 의한 수축을 억제하였다. 이것은 저농도의 KCl에서 ginsenoside Rg₃에 의한 이완이 세포내로의 Ca²⁺ 유입을 억제하였기 때문임을 시사하며 KCl에 의한 수축이 막전압의 변화에 의한 VOC활성 증가 때문이라는 사실을 고려할 때 ginsenoside Rg₃이 혈관평활근의 막전압에 영향을 주어 Ca²⁺ 유입을 억제하는 것으로 보인다.

5. Ginsenosides의 내피유래 수축인자에 대한 억제작용

선천성 고혈압랫드의 내피로부터는 EDRF 외에 혈관 수축에 관여하는 내피유래 수축인자 (EDCF)가 유리되어 혈관 수축에 관여하는 것으로 알려져 있다. 선천성 고혈압 랫드 (16주령)에 PPT 30 mg/kg을 1일

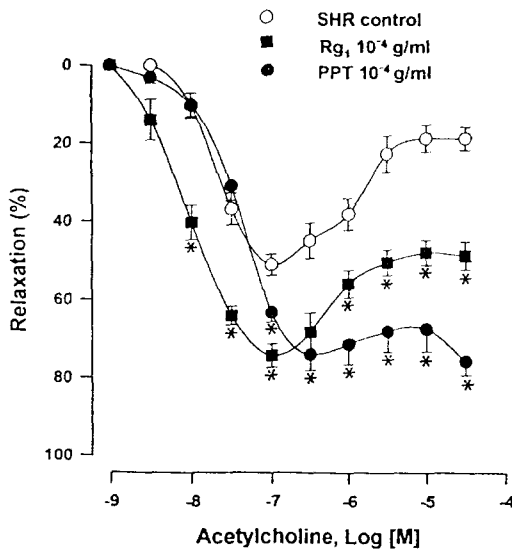


Fig. 6. Effects of PPT and ginsenoside Rg₁ on acetylcholine-induced relaxations in the aortic rings with endothelium from SHR. Values are expressed as mean+SEM percentages of the contractions to phenylephrine (10⁻⁶M). *P<0.05, versus control (n=4-5)

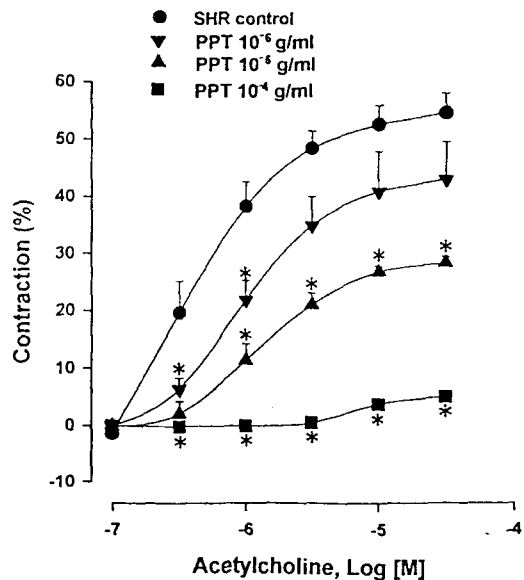


Fig. 7. Effect of PPT on acetylcholine-induced contractions in the aortic rings with endothelium from SHR. Values are expressed as mean+SEM percentages of the contractions to phenylephrine (10⁻⁶M). *P<0.05, versus control (n=4-5)

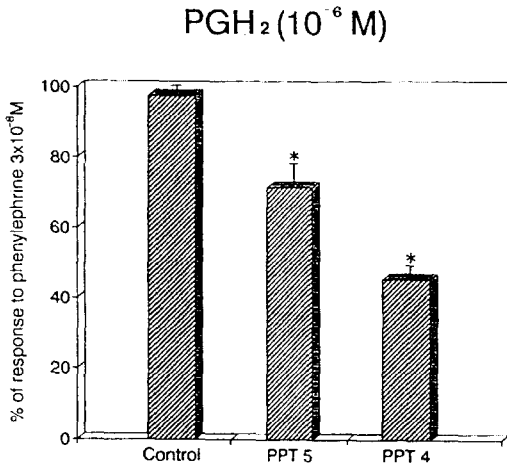


Fig. 8. Effect of PPT on PGH_2 -induced contractions in the aortic rings without endothelium from SHR. Values are expressed as mean \pm SEM percentages of the contractions to phenylephrine ($3 \times 10^{-6} M$). * $P < 0.05$, versus control (n=4-5)

1회 경구로 2주간 투여한 후 투여전후의 혈압변화를 관찰한 결과 대조군에서는 5.4 mmHg의 유의성 있는 혈압상승을 관찰하였으나 PPT 투여군에서 유의성 있는 혈압상승효과를 관찰할 수 없었다. 이 결과는 고혈압의 안정화단계에서 인삼이 혈압의 상승을 억제하는 효과가 있는 것으로 추정되었다. 또한 고혈압의 생성단계에 있는 7주령의 선천성 고혈압랫드에 PPT 10 mg/kg (1일 1회, 2주간)을 투여시도 인삼 비투여군에 비해서 유의성은 없었으나 혈압의 상승을 억제함을 관찰하였다. 이 결과는 인삼이 고혈압 생성단계에서도 어느정도 효과가 있는 것으로 추정된다. 16주령 고혈압랫드에서 PPT의 혈압강하 작용을 관찰하였으므로 그 작용기전 규명의 일환으로 혈관내피에서의 EDCF 생성 유리에 ginsenosides가 어떤 영향을 미칠 것으로 추정하고 20주령의 선천성 고혈압 랫드로부터 흉부대동맥을 적출하여 in vitro에서 ginsenosides의 전처리가 EDCF의 반응에 미치는 효과를 관찰하였다. PPT 및 이로부터 정제된 ginsenoside Rg₁과 PPD 및 이로부터 정제된 ginsenoside Rb₁을 이용하여 이들이 선천성 고혈압 랫드 (SHR)의 흉부대동맥에서 나타나는 내피의 존성 수축반응에 미치는 효과를 검토하였다. Acetylcholine은 성숙한 SHR의 흉부대동맥에서 내피의 존성 수축반응을 일으켰으며 이러한 수축반응은 정상 혈압을 가진 wistar 랫드에서는 나타나지 않았다.

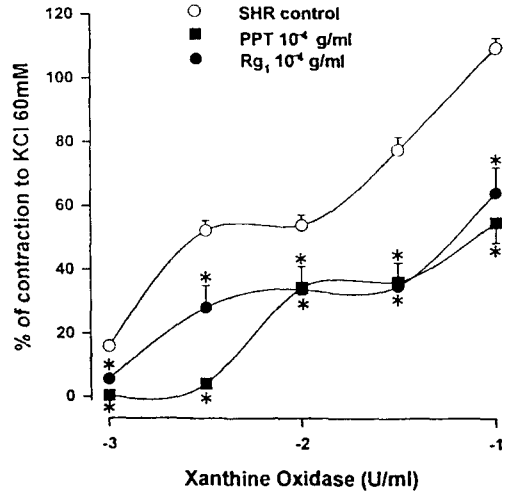


Fig. 9. Effect of ginsenoside Rg₁ on oxygen-derived free radical-induced contractions in the aortic rings without endothelium from SHR. The contractions were caused by xanthine oxidase in the presence of xanthine ($10^{-4} M$) and expressed as mean \pm SEM percentages of the contractions to KCl (60mM). * $P < 0.05$, versus control (n=4)

Cyclooxygenase 억제제인 indomethacin을 전처리시 수축반응이 억제되었으므로 cyclooxygenase 경로에 의한 arachidonic acid의 대사산물이 이 수축반응을 매개하는 것으로 보인다. Ginsenosides에 의한 acetylcholine의 수축억제효과는 PPT 전처리시 현저하게 나타났으며 ginsenoside Rg₁ 및 ginsenoside Rg₃에서도 유의성 있는 억제효과를 보여주었다 (Fig. 6).

정상적인 랫드의 흉부대동맥에 acetylcholine을 처리하면 내피로부터 EDRF가 유리되어 혈관을 이완시킨다. 따라서 EDRF의 영향을 배제시키고 EDCF에 의한 반응만을 관찰하고자 nitric oxide synthase 억제제인 N^G-nitro-L-arginine을 전처리하고 acetylcholine을 가하였더니 내피의 존성 수축반응만을 관찰할 수 있었다. Ginsenosides의 수축억제효과는 PPT 및 ginsenoside Rg₃에서 가장 강하였고 ginsenoside Rg₁도 유의성 있는 억제효과를 보였지만 같은 농도의 PPT 보다는 약하였다 (Fig. 7). PPD와 Ginsenoside Rb₁은 억제효과가 전반적으로 미약하였다. 위의 결과들은 PPT 계의 ginsenosides가 acetylcholine에 의해 유리된 내인성 EDCF가 일으키는 수축반응에 대해 억제효과가 있음을 나타낸다. EDCF의 작용에 대한 gin-

Table 1. Body weight, plasma cholesterol and plasma triglyceride levels

Groups	Body wt/(kg) at start	Increase in body wt (kg)	Plasma cholesterol (mg/dl)	Plasma triglyceride (mg/dl)
Control	1.62 ± 0.06	1.02 ± 0.10	54.7 ± 5.3	87.6 ± 6.6
Ginsenoside	1.58 ± 0.07	0.96 ± 0.04	58.3 ± 12.2	98.0 ± 8.2
Cholesterol	1.65 ± 0.04	0.83 ± 0.06	921.5 ± 35.8*	152.1 ± 36.4
Cholesterol plus Ginsenoside	1.55 ± 0.10	1.10 ± 0.12	982.0 ± 14.9*	134.1 ± 24.4

Values shown as means ± SEM, $n = 5$ in each group.

*Value significantly different from respective control. $P < 0.05$; Student's t -test for unpaired observations.

senoside의 직접적인 억제효과를 알아보기 위하여 내피를 제거한 SHR의 흉부대동맥에 ginsenosides를 전처리한 다음 단일농도 (10^{-6} M)의 PGH_2 를 가하고 수축반응의 변화를 관찰하였다. PPT와 ginsenoside Rg_3 및 Rg_1 은 외인성 PGH_2 에 의한 수축반응을 유의성있게 억제하였다 (Fig. 8). 그러나 PPD와 ginsenoside Rb_1 은 억제효과가 없었다. PPT와 ginsenoside Rg_3 및 Rg_1 은 xanthine-xanthine oxidase에 의해 생성된 free radical에 의한 수축반응을 유의성있게 억제하였으나 PPD는 억제효과가 없었으며 ginsenoside Rb_1 의 경우 xanthine oxidase의 농도가 낮을 때의

(10^{-2} U/ml 이하) 수축반응만 억제하였다 (Fig. 9). 따라서 PPT와 ginsenoside Rg_3 및 Rg_1 은 SHR의 흉부대동맥에서 EDCF의 본체로 추정되는 PGH_2 와 superoxidase anion에 의한 직접적인 수축반응도 유의성있게 억제하였다. PGH_2 의 다른 vasoconstrictor prostanoid에 대한 ginsenoside의 효과도 함께 검토하기 위하여 내피를 제거한 SHR의 흉부대동맥에 thromboxane A2 유사체인 U46619를 농도 의존적으로 가하여 수축반응을 관찰하였다. Ginsenoside Rg_1 과 ginsenoside Rb_1 은 전반적으로 수축반응에 영향을 미치지 못하였다. 이상의 결과로 보아 protopanaxa-

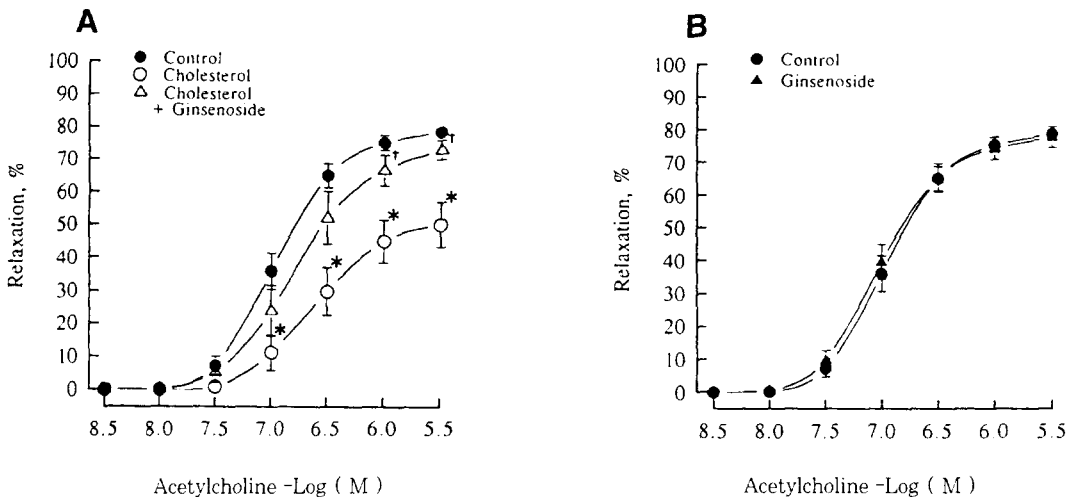


Fig. 10(A). Endothelium-dependent relaxation induced by acetylcholine (3×10^{-9} - 3×10^{-5} M) in rabbit aortic rings contracted with norepinephrine (10^{-6} M) from control group, cholesterol group and cholesterol plus ginsenoside group at 8 weeks. (B) Endothelium-dependent relaxation induced by acetylcholine (3×10^{-9} - 3×10^{-5} M) in rabbit aortic rings from control group and ginsenoside group at 8 weeks. All experiments were performed in the presence of indomethacin (10^{-5} M). Results are shown as mean ± SEM of 6 animals, respectively. * Indicates a significant difference from control group $P < 0.05$. + Indicates a significant difference from cholesterol group. $P < 0.05$.

triol계 ginsenosides 와 ginsenoside Rg₃ 및 Rg₁이 SHR에서 나타나는 EDCF에 의한 내피의존성 수축반응을 특이적으로 억제하는 것으로 추정된다. 위 실험의 결과는 실제 인삼을 복용하는 경우 고혈압시에 생성되는 EDCF 반응 증가를 억제하여 혈압상승을 억제할 수 있다는 사실을 시사한다.

EDCF에 대한 인삼의 억제기전으로 생각할 수 있는 것은 첫째, PGH₂나 oxygen-derived free radical이 작용하는 수용체를 차단할 가능성과 둘째, 혈관의 내피에서 PGH₂ 생성을 차단할 가능성을 들 수 있다. 고혈압 랫드의 내피를 제거한 흉부대동맥에 외부에서 PGH₂와 superoxide anion을 가했을 때 나타나는 수축반응이 ginsenosides의 전처리로 유의성있게 억제되는 것은 ginsenoside가 PGH₂와 superoxide anion의 작용점을 차단하는 것으로 추정된다.

6. Ginsenosides와 고 cholesterol 혈증

동맥 경화에 의한 병변은 협심증, 뇌혈관 경색, 뇌졸중 및 말초 혈관의 기능 손상을 초래한다.

Ginsenosides에 의한 혈중 cholesterol 저하 작용에 대해서 강 및 주등이 많은 연구결과를 발표하였다¹²⁾. 강 및 주는 토끼에게 고 cholesterol식을 장기간 투여하여 고 cholesterol혈증을 유발시켜 혈청 지방 단백질의 농도 분포 및 LDL과 cholesterol 대사에 미치는 ginsenosides의 영향을 검토한 결과, ginsenosides가 간에서 cholesterol 농도를 저하시키고 고 cholesterol 식이 투여로 인한 LDL수용체의 합성억제를 완화시켜 혈액으로부터 VLDL과 LDL을 제거함으로써 cholesterol혈증을 개선시킨다고 하였다. Chinese hamster ovary(CHO)세포에서 ginsenosides는 LDL수용체 활성을 증가하였으며, 또한 고 cholesterol식을 투여한 랫드와 cholesterol과 함께 ginsenosides (1mg/day/rat)를 15일간 병용 투여한 랫드에서 지질 농도를 측정하여 비교한 결과 ginsenosides의 병용투여로 간 및 혈액에서 cholesterol농도가 25%, triglyceride농도가 20% 감소되었다¹³⁾.

혈관의 내피세포는 동맥경화가 생기는 것을 억제하고 생체의 기능을 보호하는 역할을 한다. 내피세포의 기능손상은 동맥경화 발현 초기에 나타나는 중요한 변화이다.

고지혈증이 유도된 토끼의 흉부대동맥은 내피의 기

능이 손상되어 acetylcholine에 의한 내피의존성 이완반응이 현저하게 억제됨이 알려져있다. Bioassay 결과 고지혈증 상태에서 관찰되는 이완반응의 장애는 NO의 생성 및 유리가 감소하기 때문인 것으로 보고되고 있다. 본 연구자의 실험결과 8주간 2% cholesterol을 투여한 토끼에서 흉부 대동맥을 적출하여 acetylcholine을 적용하였을 때 acetylcholine에 의한 혈관 이완반응이 정상 토끼에 비하여 현저히 억제되었다. Cholesterol과 함께 ginsenosides를 병용투여한 토끼의 흉부대동맥에서는 acetylcholine에 의한 이완반응이 유의성있게 개선되었다. 그러나 cholesterol 투여로 증가된 혈중지질량에는 영향이 없었다¹⁴⁾. Joo¹⁵⁾는 ginsenosides가 고지방식을 투여한 토끼에서 혈중 cholesterol 농도의 증가를 억제하는 효과가 있으나 4주를 초과하여 장기간 cholesterol을 투여하는 경우에는 혈중 cholesterol 증가를 억제하지 못한다고 보고하였다. 본 연구자가 토끼에 4주간 cholesterol을 투여하여 혈중 cholesterol을 측정하였을 때에도 cholesterol 투여로 증가된 혈중 cholesterol 치가 ginsenosides의 병용투여로 유의성있게 감소되었다. 또한 혈관이완반응에서도 cholesterol과 함께 ginsenosides를 병용투여하면 이완반응이 현저히 개선되었다. 그러나 4주간 cholesterol을 투여한 토끼의 혈관에서 이완반응의 억제는 8주간 cholesterol을 투여한 토끼의 혈관에 비하여 약하였다.

이상에서와 같이 4주간 식이로 cholesterol과 함께 ginsenosides를 병용투여하였을 때 cholesterol만 투여한 경우와 비교하여 혈청 cholesterol 치의 증가를 유의성 있게 억제하였으나 8주간 cholesterol과 ginsenosides를 병용투여하였을 때는 혈청 cholesterol 치의 증가에 억제작용이 없었다 (Table 1). 그러나 ginsenosides를 4주간 또는 8주간 cholesterol과 병용투여하였을 때 cholesterol 단독투여시 나타나는 혈관 병변이 유의성있게 억제되어 acetylcholine에 의한 혈관 이완반응이 현저하게 개선되었다 (Fig. 10). 결론적으로 ginsenosides는 고지혈증 초기단계에서 혈청 cholesterol 증가를 억제하나 혈청 cholesterol 치의 증가가 장기간 지속되는 경우에는 cholesterol을 저하시키지 않고 혈관 유동성을 증진시키는 효과가 있으며 이로 인해 혈류의 흐름을 원활하게 할 것으로 추정된다. Ginsenosides의 이러한 작용은 cholesterol에 의한 내피장애를 보호하는 NO의 작용에 기인한 것으로 추정되며, 한편으로는 고지혈증시에 유리되는 superoxide anion과 같은 free radical에 대한 ginsenoside의 항산화작용도

일부 관여할 것으로 보인다.

7. Ginsenosides의 토끼 음경해면체에 대한 작용

토끼 음경해면체를 분리하여 in vitro superfusion 기법으로 실험한 결과 ginsenosides는 음경해면체를 용량의존적으로 이완시켰으며 in vitro bath 기법으로는 ginsenosides 존재하에서 acetylcholine에 의한 이완이 증가하였다. Ginsenosides는 transmural nerve stimulation에 의해 야기되는 음경해면체의 tetrodotoxin 감수성 이완을 유의성있게 증가하였다. 이러한 ginsenosides의 이완작용은 NG-nitro-L-arginine 및 oxyhemoglobin에 의해 유의성있게 억제되었으며 superoxide dismutase에 의해 증진되었다. 또한 ginsenosides는 음경해면체 조직내 cyclic GMP를 증가시켰다. 이 결과는 ginsenosides가 내피세포로부터 NO를 유리하며 음경해면체에 있는 NANC로부터 NO 유리를 증가시킴을 보여주는 결과로서 ginsenosides가 음경해면체를 이완하는 내피의 존성 및 신경성 효과는 인삼의 최음 효과와 관련이 있는 것으로 보고되었다⁸⁾.

8. Ginsenosides가 non-adrenergic 및 non-cholinergic nerve에 미치는 영향

Nitric oxide는 내피세포 및 중추신경계에 존재하고 있으며 또한 혈관 평활근 및 NANC 신경으로부터 유리된다는 많은 증거가 제시되고 있다. 최근에 원숭이 mesenteric artery와 개 및 원숭이 뇌동맥에서 신경-유도성 이완은 NANC 신경으로부터 유리되는 nitric oxide와 관련이 있으며, NO는 guanylate cyclase를 활성화하고 cGMP의 합성을 증가시킨다고 보고되었다.

Capsaicin-감수성 지각신경은 랫드 장간막 대동맥에 존재하고 있으며, 지각신경의 주요전달물질인 calcitonin gene-related peptide (CGRP)가 말초저항의 조절에 주요 역할을 하고있다. Transmural field stimulation은 CGRP 유리를 촉진하며 CGRP 유리는 non-adrenergic, non-cholinergic nerves에 의해 유리되는 내인성 nitric oxide에 의해 억제됨이 보고되고 있다. Peng 등은¹⁶⁾ ginsenosides가 랫드 관류장간막에서 지각신경의 작용에 영향을 주는지를 검토하였다.

랫드 관류장간막을 methoxamine으로 수축시킨 후 transmural field stimulant를 가하였을 때 frequency-의존성 혈관확장반응이 일어났으며 ginsenosides는 전기적 자극에 의한 혈관 확장반응을 유의성있게 억제하였다. Ginsenosides의 억제작용에 내피세포의 관여여부를 시험한 결과 내피세포를 제거하였을 때 ginsenosides의 억제작용에 변함이 없었으나 Ginsenosides의 억제작용은 NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)과 methylene blue에 의해 소실되었으며 ginsenosides는 외인성 CGRP 투여에 의한 이완반응에는 억제효과가 없었다. 이 결과로 보아 ginsenosides는 랫드관류 장간막 동맥에서 혈관확장에 대해 억제 효과를 나타내며 이 억제효과는 non-adrenergic, non-cholinergic 신경으로부터 유리되는 nitric oxide에 의하여 매개됨을 시사하고 있다.

9. Ginsenosides의 심근허혈에 대한 보호작용

반응성 산소, 즉 superoxide anion, hydroxyl radical 및 hydrogen peroxide (H_2O_2)는 허혈-재관류장애에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이들 반응성 산소들은 심근 및 내피세포에서 허혈 및 재관류시에 세포내 및 세포외에서 생성되어 세포막의 지질과산화 및 세포내 Ca^{2+} 과부하를 일으키며 그 결과 기계적 및 대사장애를 일으키는 것으로 알려져 있다. Langendorff 장치에 랫드 심장을 현수하고 Krebs-Ringer 용액으로 장시간 관류하면 심장의 수축력이 시간 경과에 따라 점차 약화된다. Ginsenosides를 전처리한 랫드에서 적출한 심장에서는 수축력의 저하가 지연됨이 관찰되었다¹⁷⁾.

Jiang 등¹⁸⁾은 wistar 랫드의 배양 심근세포에 xanthine-xanthine oxidase로 free radical 장애를 주었을 때 ginsenoside Rb_1 , Rb_2 및 Rb_3 ($30\mu g/ml$)가 심근세포의 action potential을 정상으로 회복하는 것으로 보아 ginsenosides는 항산화작용이 있는 것으로 추정하였으며 Zhong 등¹⁹⁾은 같은 조건에서 protopanaxadiol 및 protopanaxatriol saponin이 산화적 장애를 보호한다고 하였다. Wang 등²⁰⁾은 랫드의 심근 단일세포에서 ginsenoside Rg_3 가 xanthine-xanthine oxidase에 의해 유도된 free radical의 함량을 억제하였으며 Mei 등²¹⁾은 소의 대동맥 내피세포에서 oxygen free radical로 장애를 주었을 때 ginsenosides ($40\mu g/ml$)가 MDA 및 6-keto $PGF_{1\alpha}$ 함

량을 감소하는 것으로 보아 ginsenosides는 지질과산화에 대하여 보호작용이 있으며 이 보호작용은 항죽상경화에 중요한 역할을 할 것이라 하였다.

Chu 및 Chen²¹⁾ 은 랫드 뇌 허혈 및 재관류 model에서 ginsenoside Rb 및 Ro가 보호작용이 있으며 그 기전은 prostacyclin의 합성 및 유리를 촉진하며 thromboxane A₂의 형성을 감소하고 free radical의 생성을 억제함으로써 lipid peroxidation을 억제하는 작용에 기인한다고 하였다.

Li 등²²⁾ 은 랫드의 심장에서 ginsenoside, Rb₁, Rg₁이 심근허혈-재관류에 의해 유도된 심근장애에 대하여 심근경색의 크기를 감소시켰으며 심근 creatine phosphokinase (CPK) 유리를 감소하고 심근의 Ca²⁺ 축적을 경감, malondialdehyde (MDA) 생성 감소, SOD의 감소를 방어한 결과로 보아 ginsenosides가 심근허혈을 방지하고 이 작용은 lipid peroxidation의 억제와 관련이 있다고 하였다.

Zhang 등²³⁾ 은 30명의 mitral valvular 수술환자에서 심근허혈 및 재관류 장애에 대한 ginsenosides의 보호효과를 관찰하고 ginsenosides가 ginsenoside Rb 보다 더 우수하다고 하였다. Zhang 등²⁴⁾ 은 또한 개의 실험에서 좌측 anterior descending coronary artery (LAD)를 2시간 허혈하고 45분간 재관류시 ginsenoside를 계속적으로 관류하였을 때 LVEDP, 동맥압, HR가 ginsenoside 군에서 현저히 저하하였고 ECG 소견이 유의성있게 증진되었고 심근 괴사정도가 보호되어 ischemic myocardium 및 심근 reperfusion injury를 보호할 수 있음을 관찰하였다. 이러한 보호작용은 ginsenosides가 토끼의 허혈성 심근조직에서 L-arginine으로부터 citrulline으로의 전환을 촉진하며 NO의 유리를 촉진하여 혈관이완작용을 일으키고 free radical장애의 증상을 방어하기 때문인 것으로 추정된다.

이상을 종합하면 ginsenosides의 작용과 nitric oxide의 생리학적 작용을 비교할 때 인삼의 다양한 작용이 인체의 장기에 대한 각각의 효과라기 보다는 ginsenosides에 의해서 인체에서 유리되는 어떤 매개체가 광범위한 효과를 나타내거나 또는 인삼에 의해 유리되는 다양한 2차 매개체에 의해서 광범위한 효과를 나타내며 특히 병적상태에 대한 보호작용을 나타내는 것으로 추정된다.

References

1. 강수연, 광미경, 김순희, 김낙두, 랫드 및 토끼의 홍부대동맥에서 내피유래이완인자의 유리에 미치는 인삼성분의 효과, 대한약학회 총회 및 학술대회, 부산대학교, 10월25-26 (1991).
2. Kang Soo Yeon and Kim Nak Doo: The anti-hypertensive effect of red ginseng saponin and the endothelium-derived vascular relaxation, *Korean J. Ginseng Sci.*, **16**, 175-182 (1992).
3. Kim Nak Doo, Kang Soo Yeon and Schini V.B.: Ginsenosides evoke endothelium-dependent vascular relaxation in rat aorta. *Gen. Pharmacol.*, **25**(6), 1071-1077 (1994).
4. Kang Soo Yeon, Schini-Kerth V.B. and Kim Nak Doo: Ginsenosides of the protopanaxatriol group cause endothelium-dependent relaxation in the rat aorta. *Life Science*, **56**(19), 1577-1586 (1995).
5. Kang Soo Yeon: Effects of ginsenosides Rg3 on the endothelium-dependent and -independent relaxation in rat thoracic aorta. Ph.D. thesis (1996).
6. Rapoport R.M. and Murad F: Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. *Circ. Res.* **52**, 352-357 (1983).
7. Kim, H.Y., Chen X. and Gillis C.N.: Ginsenosides protect pulmonary vascular endothelium against free radical-induced injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **189**, 670-676 (1992).
8. Chen Xiu and Lee Tony J.F.: Ginsenosides-induced nitric oxide-mediated relaxation of the rat corpus cavernosum.. *Br. J. Pharmacol.*, **115**, 15-18 (1995).
9. Wang, X. M., Qi, Y., Sun, C. W., Zhong, G. G., Jiang, Y. and Qiu, Y. H.: Single calcium channel analysis and electron spin resonance (ESR) spectral study on the myocardial effects of ginsenoside Rb₂. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih* **19**(10), 621-624

- (1994).
10. Zhong, W. J., Zhong, G. G., Jiang, Y., Wang, X. M. and Wang, Z. F.: Single channel analysis on calcium channel blockade action of panaxadiol and panaxatriol saponin on cultured rat ventricular myocytes. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* **15**(2), 173-176 (1994).
 11. Li, H. T. and Shi, L.: Effects of total saponins of *Panax notoginseng* on Ca^{2+} influx into myocardial cells. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*, **11**(3), 213-217
 12. Kang, B. H. and Joo, C.N.: *Korean Biochemical J.*, **19**, 168(1986).
 13. 윤수희, 주충노: 인삼사포닌의 고 cholesterol 혈증 강화작용에 관한 연구. *고려인삼학회지*, **17**(1), 1-12 (1993).
 14. Kang, S. Y., Kim, S. H., Schini, V. B. and Kim, N. D.: Dietary ginsenosides improve endothelium-dependent relaxation in the thoracic aorta of hypercholesterolemic rabbit. *Gen. Pharmacol.*, **26**(3), 483-487 (1995).
 15. Joo, C. N.: The preventive effect of Korean Ginseng saponin on the aortic atheroma formation in prolonged cholesterol fed rabbits. *Proceedings of the 3rd International Ginseng Symposium*. Korean Ginseng Research Institute, Seoul, Korea, p 27-36 (1980).
 16. Peng Chang-Fu, Li Yu-Jie, Li Yuan-Jian and Deng Han-Wu: Effects of Ginsenosides on vasodilator nerve actions in the rat perfused mesentary are mediated by nitric oxide. *J. Pharm. Pharmacol.*, **47**, 614-617 (1995).
 17. Toh, H. T.: Improved isolated heart contractility and mitochondrial oxidation after chronic treatment with panax ginseng in rat., *Am. J. Chin. Med.* (1994).
 18. Jiang Y, Zhong G.G., Chen L., Ma X.Y., Influences of ginsenoside Rb₁, Rb₂ and Rb₃ on electric and contractile activities of normal and damaged cultured cardiocytes., *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*, **13**(5), 403-406 (1992).
 19. Zhong, G. G., Jiang, Y., Wang, X. Q. and Yue, G.: Effects of panaxadiol and panaxatriol saponin on action potentials of normal and xanthine-xanthine oxidase damaged cultured myocardial cells. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*, **12**(3), 256-260 (1991).
 20. Mei, B., Wang, Y. F., Wu, J. X. and Chen, W. I.: Protective effects of ginsenosides on oxygen free radical induced damages of cultured vascular endothelial cells in vitro. *Yao Hsueh Hsueh Pao* **29**, 801-808 (1994).
 21. Chu, X. and Chen, X.: Anti-lipid peroxidation and protection of ginsenosides against cerebral ischemia-reperfusion injuries in rats. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* **11**(2), 119-123 (1990).
 22. Li, X., Chen, J. X. and Sun, J. J.: Protective effects of panax notoginseng saponin on experimental myocardial injury induced by ischemia and reperfusion in rat. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*, **11**(1), 26-29 (1990).
 23. Zhan, Y., Xu, X. H. and Jiang, Y. P.: Protective effects of ginsenosides on myocardial ischemic and reperfusion injuries. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*, **74**(10), 626-628 (1994).
 24. Zhang, J., Sun, J. P. and He, J. B.: Protective effects of ginsenosides in myocardial ischemia and reperfusion injury. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih*, **29**(11), 653-5 (1990).