

# 흰 쥐 적출 심장에서 비작업성 관류 회로를 이용한 인삼 성분 Ginsenoside Rg1 Mixtures의 심근 보호 효과에 관한 실험적 연구

김동원\*, 신원선\*, 이재영\*\*, 김범식\*\*\*, 조규석\*\*, 유세영\*\*

## =Abstract=

### Experimental Studies on the Effect of Ginsenoside Rg1 Mixtures in an Isolated Rat Heart after Ischemic Arrest and Reperfusion

Dong Won Kim, M.D. \*, Won Seon Shin, M.D. \*, Jae Young Lee, M.D. \*\*,  
Bum Shik Kim, M.D. \*\*\* , Kyu Seok Cho, M.D. \*\*, Seh Young Yoo, M.D. \*\*

Panax Ginseng C.A. Meyer has been known for hundreds of years as the most valuable drug having mysterious effects among all the herbal medicines and plants in Korea. Also, many experimental studies have been performed recently that the various effects were identified and applied clinically. So we attempted an experimental study on the effect of ginsenoside Rg1 mixtures in an isolated rat heart with the use of the Langendorff model.

The objective of this study was to determine whether this ginsenoside Rg1 mixtures would protect the myocardial injury after ischemic arrest and reperfusion. Isolated rat hearts were allowed to equilibrate for 20 minutes and were then subjected to 15 minutes of normothermic ischemia. After this ischemic period, isolated rat hearts were allowed to reperfusion for 10 minutes(Ischemic Group). In other group , isolated rat hearts were perfused for 60 minutes continuously with normothermia( Normothermic Group).

Hemodynamic and biochemical parameters such as heart rate, left ventricular pressure, +dp/dt max, coronary blood flow and cardiac enzymes were measured during initial perfusion, ischemia, reperfusion period (Ischemic group) and 20, 40 and 60 minutes after continuous perfusion(Normothermic group). After completion of the experiment, this data was evaluated and the following results were obtained.

1. Heart rates showed an increase in both ischemic and normothermic experimental groups, but statistically significant differences were not identified.
2. LVP(Left Ventricular Pressure) showed statistically significant differences in both ischemic and normothermic experimental groups( $p<0.005$ ,  $p<0.01$ ).

---

\* 인제대학교 상계백병원 흉부외과학 교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Inje Univ. Sanggye Paik Hospital, Seoul Korea

\*\* 경희대학교 의과대학 흉부외과학 교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kyung Hee Univ. Seoul Korea

\*\*\*경희 분당차병원 흉부외과학 교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kyung Hee Pun Dang Cha General Hospital

논문접수일 : 97년 7월 4일 심사통과일 : 97년 11월 17일

책임저자 : 김동원, (139-707) 서울특별시 노원구 상계 7동 761-1, 인제대학교 상계백병원 흉부외과. (Tel) 02-950-1042, (Fax) 02-3391-0175  
본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

3.  $+dp/dt_{max}$  showed statistically significant differences in both ischemic and normothermic experimental groups( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ).

4. There were no statistically significant differences in coronary blood flow and cardiac enzymes in all groups, but experimental groups seemed to have better protection and recovery.

These results suggest that ginsenoside Rg1 mixtures has a protective effect on the myocardial injury after ischemia and reperfusion.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:567-75)

**Key word :** 1. Myocardial protection  
2. Myocardial reperfusion injury  
3. Reperfusion injury

## 서 론

최근 심장 분야 수술의 발달로 여러 가지 고난도의 심장 수술과 심장 이식술의 시행이 증가하고 있으며, 술 후 예후에 크게 영향을 주는 심장의 심근 손상 방지에 대한 다각적인 연구가 행해지고 있는데, 수술 및 이식 전후의 허혈기와 재관류시 발생할 수 있는 심근 손상을 최소화하고, 술 후 심근 기능의 조속한 회복을 위한 목적으로 여러 약제 및 방법을 제시하고 있다.

한편 한국에서는 오래 전부터 만병 통치의 영약으로 전해져 오고 있는 인삼을 이용한 동물 실험 및 임상 경험을 통해 성분 효과에 대한 여러 결과가 보고되고 있고, 심장 기능에 대한 효과도 양리학적 측면에서 많은 결과가 발표되었다. 그런데 여러 문헌 추출물 중 ginsenoside Rg1 mixtures에 대해서는 그 결과가 다소 미비한 상태이고 ginsenoside Rb1과의 이원 작용에 대한 결과가 흥미로울 것으로 판단되었으며 여러 저자들의 결과에 차이가 있어 ginsenoside Rg1을 이용하여 심근의 허혈 후 재관류 시행 10분 및 지속적 관류 상태에서의 심근 손상에 대한 심근 보호 정도를 혈역학적 지표 및 관상 혈류를 통한 관류액의 효소치를 측정하고 병리 조직학적 소견을 관찰하여 비교해 보고자 이 실험에 착수하게 되었다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험 동물 및 재료

300~400 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐 24마리를 성별에 관계 없이 사용하였다.

각 동물군은 크게 허혈성 군(ischemic group)과 정상온도 군(normothermic group)으로 나누었으며 각 군은 약물을 투여한 실험군과 약물을 투여하지 않은 대조군으로 구분하여 분류하였다.

### 1) 허혈성 군

- (1) 약물 투여 없이 20분간 비작업성 관류로 적출된 심장 을 안정화 시킨 후 주 관류 회로를 15분간 차단하여 허혈을 유도한 후 10분간 재관류하여 측정한 대조군 (Ischemic control group, n=6 )  
(2) 약물 투여하에 20분간 비작업성 관류로 적출된 심장 을 안정화 시킨 후 주 관류 회로를 15분간 차단하여 허혈을 유도한 후 10분간 재관류하여 측정한 실험군 (Ischemic experimental group, n=6 )

### 2) 정상온도 군

- (1) 약물 투여 없이 계속적인 비작업성 관류 상태에서 20분, 40분, 60분 후 측정한 대조군(Normothermic control group, n = 6 )  
(2) 약물 투여하에 계속적인 비작업성 관류 상태에서 20분, 40분, 60분 후 측정한 실험군(Normothermic experimental group, n = 6 )

실험 약물로 사용한 ginsenoside Rg1 mixture의 투여 용량은 약효 및 독성 작용의 발현 검색이 가능한 5 mL/L로 하였는데, 이 Ginsenoside Rg1을 분리하기 까지의 인삼성분의 분리방법은 표에서 보는 바와 같이 크게 조사포닌(Crude saponin)의 분리와 Ginsenoside의 분리로 나눌 수 있는데, 조사포닌의 분리방법으로는 인삼시료 300 g을 분쇄후 2 L의 methanol로 70°C 수욕조에서 1회 4 시간씩 5회 추출 한 용매를 50°C에서 감압증류하여 농축한 다음, 여기서 추출된 갈색 여과물을 물에 녹인 후 diethyl ether로 추출하여 H<sub>2</sub>O layer(lower phase)를 취한다. 이 H<sub>2</sub>O layer를 먼저 물로 포화시킨 n-BUOH로 추출하여 이 추출물을 감압 증류시키면 이 n-BUOH층은 10.3 g의 조사포닌을 함유하게 된다. 이와 같은 방법으로 분리된 사포닌 전량을 CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O(65: 35:10, lower phase) 이동상 용매로 하여 silica gel column chromatography(4.5×80 cm)에서 분리시킨 후 각 분획을 thin layer chromatography <TLC 상에서

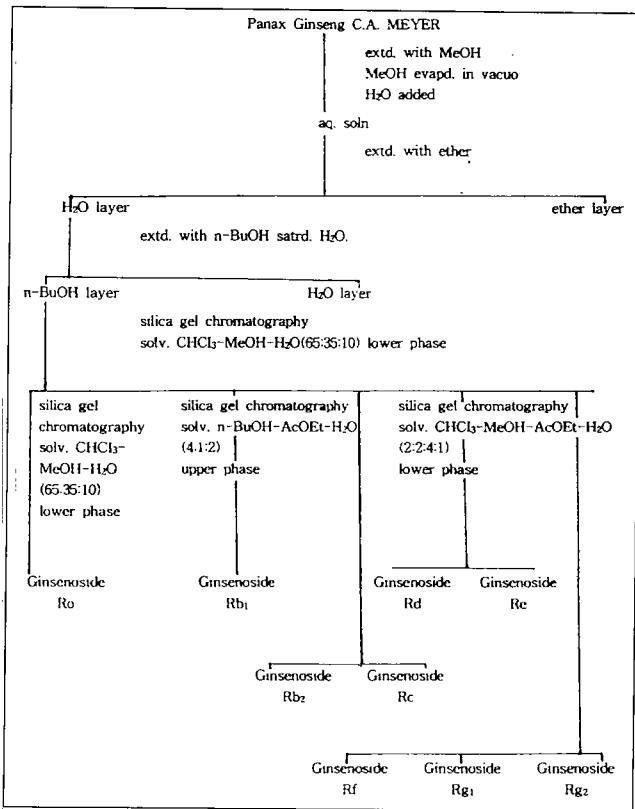


Fig. 1. Ginsenoside Rg1 extraction from the Korean ginseng C.A. Meyer(약자 extd.:extracted evapd.:evaporated aq.: aquatic satra.:saturated solv.:solved)

CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O(65:35:10), lower phase> 이동상 용매로 분리한 다음 V detector 및 발색시약 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 12.5 g 및 KMnO<sub>4</sub> 25 g을 중류수 500 ml에 용해)으로 검체를 확인하여 Fraction (Fr. 1-Fr. 5)으로 분리하고 확인된 분획을 감압 중류 농축한다(Fig. 1).

## 2 실험 방법

본 실험에 사용된 관류 장치는 비작업성 Langendorff 관류 장치(Hugo Sachs Electronic type 830)로 관류액은 관류 압 60 mmHg의 일정한 압력으로 대동맥에 대동맥관을 설치하여 좌, 우 관상동맥으로 유입되도록 하였다. 적출된 심장의 온도는 37°C가 유지되도록 항온 순환기(JEIO TECH)를 이용하여 유지하였으며, 관류액은 산화기를 통해서 실험 과정 중 산소 분입이 600 mmHg 이상, pH 7.4 가 되도록 하였고 관류액은 Krebs-Henseleit 중화액을 사용하였다.

실험 동물은 관상 동맥의 혈전 형성을 방지하기 위해 heparin 300 unit를 복강 내 주사하고 20% urethane(7 mg/kg) 주입 후 흡골 정중 절개를 하여 폐와 심장을 완전 노출시킨 후 대동맥을 주의 깊게 박리하여 박동 중의 심장을 적출하

Table 1. Compositions of Krebs-Henseleit solution

| Contents                        | Mmol / L |
|---------------------------------|----------|
| NaCl                            | 118.00   |
| KCl                             | 4.70     |
| CaCl <sub>2</sub>               | 2.52     |
| MgSO <sub>4</sub>               | 1.64     |
| NaHCO <sub>3</sub>              | 24.88    |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> | 1.18     |
| Glucose                         | 5.55     |
| Na Pyruvate                     | 2.00     |

여 상행대동맥에 대동맥관을 삽입하고 관류 장치에 연결하여 Krebs-Henseleit 중화액을 관상 동맥을 통해 관류 시켰다.

좌심방을 통해 Latex balloon(No 5, 0.2 ml)을 삽입하여 좌심실에 거치시켜 이완기 압력이 5-10 mmHg 되도록 유지하였다.

Latex balloon에 연결된 “-”자 금속 캐뉼라를 압력 변환기에 연결하여 Polygraph (Grass, model 79)를 통하여 심박동수, 좌심실압(LVP)과 심근 수축력(+dp/dt max)을 측정하였다. 개방된 상, 하 대정맥과 폐동맥을 통해 흘러 나오는 관류액을 1 분간 모아 관상 관류량과 GOT, LDH, CPK를 측정하였다.

각 동물군은 20 분간 비작업성 관류로 적출된 심장을 안정화 시킨 후 주 관류 회로를 15 분간 차단하여 허혈을 유도한 후 10 분간 재관류하여 대조군과 실험군을 비교하였으며(허혈성 군) 계속적인 비작업성 관류 상태에서 20분, 40분, 60분 후의 심박동수, 좌심실압, 심근 수축력과 관상 관류량 및 GOT(Glutamic Oxalacetic Transaminase), LDH(Lactic Dehydrogenase), CPK(Creatine Phosphokinase)를 측정하여 대조군과 실험군을 비교하였다.(정상온도 군) (Table 1)

## 3. 실험 측정치 분석 방법

### 1) 혈액학 지표

심박동 수, 좌심실압, 심근 수축력(+dp/dt max), 1분간의 관상 관류량을 허혈성 군에서는 관류 직 후 측정하여 기준치로 삼았으며 20 분 간의 안정화 후 15 분간의 허혈 상태 후 첫 심박동 후 10 분간 재 관류 후 각각 측정하여 비교하였다. 정상온도 군에서는 관류 후 20 분, 40 분, 60 분에 측정하여 비교하였다.

### 2) GOT, LDH, CPK

허혈성 군에서는 관류기, 허혈기, 재관류기에 측정하여 비교하였으며, 정상온도 군에서는 관류 후 20분, 40분, 60분에 측정하여 비교하였다.

Table 2-1. Changes of heart rates in ischemic group

| Control Group      |        | Experimental Group |                   |
|--------------------|--------|--------------------|-------------------|
| pf                 | reperf | pf                 | reperf            |
| 228                | 216    | 164                | 182               |
| 216                | 194    | 170                | 192               |
| 264                | 240    | 160                | 185               |
| 264                | 228    | 160                | 180               |
| 192                | 180    | 180                | 200               |
| 216                | 180    | 170                | 190               |
| $230.00 \pm 28.82$ |        | $206.33 \pm 25.44$ | $167.33 \pm 7.66$ |
| $188.17 \pm 7.39$  |        |                    |                   |

pf ; perfusion reperf ; reperfusion

Table 2-2. Changes of heart rates in normothermic group

| Control Group      |                    |                    | Experimental Group |                   |                   |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| 20 min             | 40 min             | 60 min             | 20 min             | 40 min            | 60 min            |
| 204                | 180                | 180                | 146                | 160               | 168               |
| 202                | 168                | 168                | 150                | 162               | 170               |
| 216                | 168                | 228                | 168                | 180               | 180               |
| 228                | 192                | 180                | 160                | 168               | 174               |
| 228                | 192                | 188                | 164                | 174               | 186               |
| 180                | 185                | 200                | 164                | 178               | 180               |
| $209.67 \pm 18.35$ | $180.83 \pm 10.93$ | $189.33 \pm 21.57$ | $159.67 \pm 8.73$  | $170.33 \pm 8.33$ | $176.33 \pm 6.86$ |

GOT는 Reitman-Frankel 법으로 측정하였는데 550 nm 파장의 흡광기에서 흡광도를 측정하였으며, LDH는 절산 기질법 측정하에 570 nm 파장의 흡광기에서 흡광도를 측정하였다. 또한 CPK는 크레아친 인산 기질법으로 측정하여 560 nm 파장의 흡광기에서 측정하였다.

### 3) 측정치의 통계 처리

모든 측정치는 평균 $\pm$  표준 오차로 표시하였으며 통계적 유의성은 Student's t-test를 이용하여 검정하였다.

## 결 과

### 1. 심박동 수 (beats/min)

심박동수는 혀혈성 군 중 대조군에서는 판류시  $230.00 \pm 28.82$  회/분이 재판류시는  $206.33 \pm 25.44$  회/분으로 감소한 반면 실험군에서는  $167.33 \pm 7.66$  회/분에서  $188.17 \pm 7.39$  회/분으로 증가하였다. 정상온도 군에서도 마찬가지로 대조군에 비해 실험군에서는 증가되는 결과가 나왔다(Table 2-1, 2).

Table 3-1. Changes of Left ventricular pressure in ischemic group

| Control Group    |        | Experimental Group |                   |
|------------------|--------|--------------------|-------------------|
| pf               | reperf | pf                 | reperf            |
| 85               | 60     | 80                 | 115               |
| 80               | 70     | 120                | 140               |
| 75               | 60     | 100                | 120               |
| 85               | 65     | 80                 | 120               |
| 90               | 75     | 75                 | 115               |
| 80               | 65     | 85                 | 125               |
| $82.50 \pm 5.24$ |        | $65.83 \pm 5.85$   | $90.00 \pm 17.03$ |
|                  |        | $122.5 \pm 9.35$   |                   |

pf ; perfusion reperf ; reperfusion ( $p < 0.005$ )

Table 3-2. Changes of left ventricular pressure in normothermic group

| Control Group    |                  |                  | Experimental Group |                   |                   |
|------------------|------------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| 20 min           | 40 min           | 60 min           | 20 min             | 40 min            | 60 min            |
| 75               | 85               | 80               | 80                 | 105               | 120               |
| 80               | 80               | 78               | 85                 | 110               | 125               |
| 75               | 80               | 80               | 85                 | 100               | 115               |
| 80               | 85               | 85               | 80                 | 105               | 120               |
| 75               | 80               | 80               | 75                 | 106               | 125               |
| 65               | 75               | 75               | 80                 | 110               | 130               |
| $75.00 \pm 5.48$ | $80.38 \pm 3.76$ | $79.67 \pm 3.27$ | $80.83 \pm 3.76$   | $106.00 \pm 3.74$ | $122.50 \pm 5.24$ |

( $p < 0.01$ )

### 2. 좌심실압 (mmHg)

좌심실압은 혀혈기 후 재판류시 혀혈성 군 중 대조군은  $82.50 \pm 5.24$  mmHg에서  $65.83 \pm 5.85$  mmHg로 현저한 감소를 보였으나 실험군에서는 혀혈기를 거쳤음에도 불구하고  $90.00 \pm 17.03$  mmHg에서  $122.50 \pm 9.35$  mmHg로 좌심실압이 통계적으로 유의하게 증가됨을 확인하였으며( $p < 0.005$ ), 정상 온도 군에서도 대조군은 거의 변화가 없었으나 실험군에서는 통계적으로 유의하게 계속적인 증가를 보였다( $p < 0.01$ )(Table 3-1, 2).

### 3. 심근 수축력(mmHg/msec)

심근 수축력의 지표로  $+dp/dt_{max}$ 를 측정하였는데 혀혈성 군 중 대조군에서는  $2358.33 \pm 326.26$  mmHg/msec에서  $1816.67 \pm 354.49$  mmHg/msec로 감소한 반면 실험군에서는  $1910.00 \pm 95.29$  mmHg/msec에서  $2316.67 \pm 143.76$  mmHg/msec로 크게 증가한 결과가 나왔으며( $p < 0.01$ ) 정상온도 군에서는 모두 시간이 경과함에 따라 증가하였는데 실험군에서 통계적으로

Table 4-2. Changes of +dp/dt max in normothermic group

| Control Group  |                |                | Experimental Group |                |                |
|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
| 20min          | 40 min         | 60 min         | 20 min             | 40 min         | 60 min         |
| 1800           | 2000           | 2000           | 1800               | 2100           | 2400           |
| 2100           | 2500           | 2500           | 2000               | 2200           | 2500           |
| 1500           | 1650           | 1800           | 1850               | 2150           | 2450           |
| 2050           | 2000           | 2200           | 1800               | 2400           | 2700           |
| 1800           | 2100           | 2250           | 2000               | 2450           | 2800           |
| 2000           | 2100           | 2200           | 1900               | 2250           | 2600           |
| 1875.00±223.05 | 2058.33±272.79 | 2158.33±237.52 | 1891.67±91.74      | 2258.33±139.34 | 2575.00±154.11 |

(p<0.01)

유의하게 증가함을 보였다(p<0.01) (Table 4-1, 2).

#### 4. Coronary Blood Flow (ml/min)

관상 관류량은 허혈성 군에서는 허혈기와 재관류기시에 처음 관류기에 비해 증가나 감소의 변화가 아주 경미하였지만, 정상온도 군 중 대조군에서는 관류가 계속되고 있는 동안 관상 관류량의 변화가 거의 없었던 반면 실험군에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만 증가 양상을 보였다. (Table 5-1, 2)

관상 혈류를 통한 관류액의 효소치 측정 결과는 GOT, LDH, CPK 모두 허혈기 후 재관류시 대조군에 비해 실험군이 허혈기 이전의 관류기 시 측정한 효소치 보다 적은 증가를 보였다(Table 6-1, 2, Table 7-1, 2, Table 8-1, 2).

### 고 칠

심장 수술 및 최근에 증가 추세에 있는 심장 이식술 후 수술 전후 및 이식 전후의 허혈성 심정지기 및 재관류시의 심근 손상에 대한 방지 및 보호를 위해 여러 방법들이 제시되고 있다<sup>1~2)</sup>. 심근으로 공급되는 혈류가 차단되면 수 분내에 미세 변화의 구조가 나타나기 시작하며 시간이 지나면서 변화가 진행되어 점차 비가역적으로 진행된다. Jennings<sup>3)</sup>에 의하면 15분 이내의 허혈에서는 조직 피사가 나타나지 않으며 허혈시간이 연장되면서 Z-band와 근세포가 상실되고 mitochondria 내에 비가역적인 구조의 변화가 관찰되고 3 시간 이상 경과되면 거의 모든 심근은 경색이 일어난다고 하였다. 심근 손상을 유발하는 주요 기전으로는 자유산소기(oxygen free radical)에 의한 O<sub>2</sub> paradox와 전해질 유입에 의한 Ca<sup>++</sup> paradox 그리고 라이소좀 가수분해 효소의 유리가 있는데 이 중 O<sub>2</sub> paradox와 Ca<sup>++</sup> paradox는 재관류시에 발생하는 재관류 손상의 주요 기전으로 알려져 있으며 라이소좀 가수분해

Table 4-1. Changes of +dp/dt max in ischemic group

| Control Group  |                | Experimental Group |                |
|----------------|----------------|--------------------|----------------|
| pf             | repf           | pf                 | rept           |
| 2300           | 2100           | 1800               | 2100           |
| 2350           | 1600           | 1850               | 2200           |
| 2200           | 1600           | 2000               | 2400           |
| 3000           | 2400           | 2050               | 2350           |
| 2100           | 1500           | 1870               | 2350           |
| 2200           | 1700           | 1890               | 2500           |
| 2358.33±326.26 | 1816.67±354.49 | 1910.00±95.29      | 2316.67±143.76 |

pf ; perfusion repf ; reperfusion (p<0.01)

효소의 유리는 허혈기 초기 부터 발생하는 허혈 손상의 주요 기전으로 알려져 있다. 라이소좀 내에는 약 40여 가지의 가수분해 효소가 있는데 세포질 내로 유리된 라이소좀 효소들은 세포의 단백질, 인지질, 글리코겐 등을 분해하여 미세 구조물의 파괴와 고에너지 인산의 감소, 세포막 변형으로 인한 삼투성의 증가를 초래한다. 라이소좀 효소는 정상적인 세포 환경에서는 라이소좀 내에 존재하여 세포 손상을 일으키지 않지만 협기성 대사로 세포 환경이 산성화되면 라이소좀 막이 불안정해지면서 효소가 세포질로 유리되어 심근세포를 자가 소화시킨다. 이러한 라이소좀 효소의 활성화는 허혈기 심근 세포의 형태적, 생화학적 변화의 초기 과정으로, 허혈 기간이 길어짐에 따라 효소 활성이 더욱 증가되어 허혈손상을 비가역적 방향으로 진행시킴으로써 재관류시 세포 손상과 심장 기능의 저하를 일으키는 중요한 기전이 된다.<sup>4,5)</sup>

한편 Hashimoto 등<sup>6)</sup>은 장기간의 허혈 심장 후 재관류를 시행하면 관상동맥 내피세포에 작용하는 여러 기질들이 관상동맥의 vasmotor tone을 증가시켜 관상동맥 내피세포의 손상을 초래하여 심근손상이 발생할 수 있다고 발표하였으며

Table 5-1. Changes of coronary blood flow in ischemic group

| Control Group  |                |                | Experimental Group |                |                |
|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
| pf             | ischemia       | reperf         | pf                 | ischemia       | reperf         |
| 12             | 12             | 11             | 17                 | 18             | 17             |
| 11             | 12             | 12             | 17                 | 17             | 18             |
| 10             | 10             | 10             | 22                 | 22             | 24             |
| 11.5           | 14             | 12             | 21                 | 24             | 25             |
| 14             | 12             | 14             | 21                 | 22             | 22             |
| 14             | 12             | 16             | 23                 | 24             | 26             |
| 12.08±<br>1.63 | 12.00±<br>1.26 | 12.50±<br>2.17 | 20.17±<br>2.56     | 21.17±<br>2.68 | 22.00±<br>3.74 |

pf ; perfusion reperf ; reperfusion

Table 5-2. Changes of coronary blood flow in normothermic group

| Control Group  |                |                | Experimental Group |                |                |
|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
| 20 min         | 40 min         | 60 min         | 20 min             | 40 min         | 60 min         |
| 10.5           | 6.8            | 7.0            | 17                 | 19             | 21             |
| 20             | 12.5           | 11.5           | 19                 | 20             | 21             |
| 14             | 16             | 18             | 18                 | 18             | 20             |
| 18             | 20             | 20             | 20                 | 24             | 24             |
| 15             | 16             | 16             | 21                 | 22             | 22             |
| 10             | 14             | 14             | 24                 | 24             | 26             |
| 14.58±<br>3.98 | 14.22±<br>4.42 | 14.42±<br>4.69 | 19.83±<br>2.48     | 21.67±<br>2.56 | 22.33±<br>2.25 |

다른 저자들도 재관류시 발생한 심근손상에 대해 동일한 결과를 보고하고 있다.<sup>7)</sup> 또한 여러 가지 동물을 이용한 여러 저자들의 실험에서 장기간의 허혈 전에 단기간의 허혈(ischemic preconditioning)을 시행하여 재 관류 후 심근 손상을 비교하여 보면 단기간의 허혈이 있었던 군에서 심근의 경색이 줄었다고 하여 이 전조건화가 심근의 경색을 줄이는 효과가 있다고 발표하였다.<sup>9)</sup>

심근 손상 방지를 위한 고안으로 여러 저자들은 약물의 투여로 심근보호 효과를 발표하였는데, trifluoperazone, chloropromazine, verapamil, nicardipine, aprotinine 등 여러 약제를 이용한 결과를 보고하였다.<sup>10~11)</sup> 특히 aprotinine은 프라즈민, 칼리크레인, 트립신, 키모트립신의 억제와 라이소좀 효소의 유리 억제, 인체 혈장의 항단백 분해효소 작용강화, 체외순환 후 키니노겐 작용의 감소 억제, 심근세포의 아데노신 흡수 억제 등의 작용 기전을 나타내는 단백 분해 효소 억제제로 심근 보호 작용 및 이식 장기 보존 등에 대한 많은 실험 결과가 발표되었다.<sup>12)</sup>

Table 6-1 Changes of GOT in ischemic group

| Control Group   |                 |                 | Experimental Group |                 |                |
|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|----------------|
| pf              | ischemia        | reperf          | pf                 | oscje,oa        | rept           |
| 54.9            | 72.2            | 59.8            | 55.4               | 67.2            | 48.8           |
| 55.6            | 84.2            | 82.5            | 44.7               | 48.2            | 42.1           |
| 77.2            | 99.7            | 96.2            | 40.4               | 62.3            | 47.9           |
| 61.9            | 82.4            | 70.1            | 47.4               | 64.2            | 45.3           |
| 42              | 79.2            | 69              | 53.7               | 60.2            | 50.7           |
| 54.2            | 75.3            | 84.6            | 33.6               | 50.2            | 47.5           |
| 57.63±<br>11.57 | 82.33±<br>17.21 | 77.03±<br>13/15 | 45.33±<br>8.21     | 60.27±<br>15.32 | 46.50±<br>2.74 |

pf ; perfusion reperf ; reperfusion

Table 6-2. Changes of GOT in normothermic group

| Control Group  |                |                | Experimental Group |                |                |
|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
| 20 min         | 40 min         | 60 min         | 20 min             | 40 min         | 60 min         |
| 50.4           | 46.9           | 37.4           | 68.3               | 53.4           | 53.4           |
| 48.9           | 45.2           | 47.6           | 57.8               | 60.3           | 56.5           |
| 48.9           | 51.7           | 39.3           | 51.3               | 49.7           | 54.4           |
| 51.0           | 44.5           | 35.3           | 54.5               | 41.9           | 62.3           |
| 48.9           | 45.2           | 47.6           | 57.2               | 42.9           | 46.5           |
| 54.3           | 47.7           | 42.2           | 54.4               | 47.6           | 54.6           |
| 50.44±<br>2.11 | 46.91±<br>2.66 | 41.60±<br>5.18 | 56.83±<br>5.91     | 48.67±<br>7.12 | 54.17±<br>5.15 |

Makoto 등<sup>13)</sup>은 aprotinine이 심근 허혈 초기에 발생하는 심근 세포의 초기 생화학적, 형태학적 변화를 방지하여 심근 허혈 및 재관류 후 심근 손상 방지와 심장 기능 회복에 우수한 효과를 나타낸다고 하였으며, 국내에서도 이 현재 등<sup>14)</sup>이 동물 실험을 통해 aprotinine의 심근보호 효과를 보고하였다. 한편 저자가 실험 약물로 사용한 인삼에 대해서는 전통적인 한방 제제로 구전 혹은 인삼사의 기록등에 다음과 같은 일 반적 언급이 있다. 첫째 인삼은 심을 보한다. 둘째 약제로 복용한다. 셋째 대개 장복한다. 넷째 장복자는 임종이 어렵다. 다섯째 인삼 복용시 타복용제의 효과가 약화된다는 기록이 있다.<sup>15~16)</sup> 이 인삼은 오갈피 나무과 (Araliaceae) 인삼속 (Panax)에 속하는 다년생 초본류로써, 한방에서는 그 뿌리를 인삼 (Ginseng Radix)이라 하며, 우리나라 인삼은 고려 인삼이라는 별칭으로 해외 시장에서 유통되고 있고 다른 나라의 인삼에 비해 그 약효가 훨씬 뛰어나기 때문에 예전부터 차별을 두어 부르게 되었으며 1883년 독일 Ness Von Esenbeck 의 저서 "Icones Plantarum Medicinalium"에서 한국 인삼을 Panax Ginseng C.A.Meyer로 표기하였다.

이러한 인삼은 다양한 성분을 함유하고 있는데 가장 대표

Table 7-1. Changes of LDH in ischemic group

| Control Group  |                |                | Experimental Group |                |                |
|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
| pf             | ischemia       | reperf         | pf                 | ischemia       | reperf         |
| 13.7           | 13.7           | 15.6           | 10.2               | 13.2           | 13.4           |
| 18.2           | 34.2           | 22.7           | 15.2               | 37.2           | 13.2           |
| 14.5           | 20.5           | 18.2           | 12.3               | 22.7           | 16.1           |
| 14.4           | 16.5           | 14.0           | 11.9               | 20.5           | 13.2           |
| 25.2           | 24.1           | 25.4           | 19.2               | 32.2           | 19.4           |
| 18.5           | 26.5           | 22.4           | 18.3               | 22.5           | 17.9           |
| 17.41±<br>4.33 | 22.58±<br>7.39 | 19.72±<br>4.48 | 14.33±<br>4.23     | 24.20±<br>6.27 | 15.17±<br>1.98 |

pf ; perfusion reperf ; reperfusion

Table 7-2. Changes of LDH in normothermic group

| Control Group  |                |                | Experimental Group |                |                |
|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
| 20 min         | 40 min         | 60 min         | 20 min             | 40 min         | 60 min         |
| 13.1           | 15.6           | 14.6           | 15.7               | 16.9           | 16.6           |
| 15.2           | 24.8           | 17.4           | 15.1               | 18.6           | 17.9           |
| 15.6           | 15.6           | 17.5           | 16.9               | 18.2           | 16.8           |
| 15.6           | 14.7           | 16.2           | 13.5               | 15.7           | 13.4           |
| 13.2           | 15.6           | 14.5           | 18.5               | 16.5           | 16.7           |
| 15.2           | 15.6           | 14.5           | 19.5               | 16.6           | 16.3           |
| 14.69±<br>1.19 | 17.02±<br>3.86 | 15.83±<br>1.41 | 16.07±<br>2.19     | 16.50±<br>1.22 | 15.67±<br>1.37 |

적인 성분으로써 사포닌, 당, 질소 화합물, 지용성 분획, 비타민, 미네랄 등을 들 수 있다. 이 인삼에 대한 순환기계에 미치는 효능에 대해서는 1950년 후반까지는 일원적이기를 기대했는데 계속적인 실험 결과 혈압의 상승, 하강 또는 복합적인 결과를 보여 주었다. 또한 인삼 배당체의 분리 정제 작업이 진전됨에 따라 종래의 이원적인 약리효과에 대한 이해가 용이해 졌으며 그 결과가 다양하게 발표되었다.

Kaku<sup>17)</sup>에 의하면 인삼을 물로 추출했을 때 수침물이 갖는 약리적 효과는 중추 신경에 대한 경미한 자극 작용과 cholinergic한 작용, 혈압 상승 작용, 세로토닌 유사 작용이 있으며, 메탄올 추출액에는 중추 정온 효과, cholinergic한 작용, 히스티민 유사 작용, 혈압의 상승, 신경절 자극 효과가 복합하여 있다고 하였으며, 정제된 ginsenoside Rb1은 중추 정온 효과, 중추 진정 효과, 혈압 하강 작용, 진통, 항염 효과가 복합되어 있어 주로 정온적인 효과의 방향을 갖는 하나의 대표적인 물질임이 확인되었고, ginsenoside R0의 경우에는 중추 진정 작용, 혈압 상승효과, 진통, 항염효과가 복합되어 있음을 확인하였으며, ginsenoside Rg1은 중추 혼분 작용과 혈압 상승 효과가 있음을 확인하였다.

Table 8-1. Changes of CPK in ischemic group

| Control Group |                 |               | Experimental Group |                 |               |
|---------------|-----------------|---------------|--------------------|-----------------|---------------|
| pf            | ischemia        | reperf        | pf                 | ischemia        | reperf        |
| 8.5           | 45.4            | 10.5          | 6.5                | 36.2            | 7.2           |
| 5.6           | 34.5            | 6.4           | 5.2                | 30.5            | 6.0           |
| 9.5           | 77.8            | 7.1           | 6.3                | 55.2            | 3.2           |
| 11.3          | 45.3            | 8.3           | 7.2                | 40.3            | 6.1           |
| 11.3          | 42.3            | 10.5          | 6.9                | 32.0            | 6.2           |
| 5.6           | 34.0            | 6.3           | 5.5                | 30.5            | 4.2           |
| 8.63±<br>2.58 | 46.55±<br>16.13 | 8.18±<br>1.93 | 6.10±<br>3.10      | 35.23±<br>12.45 | 5.12±<br>2.45 |

pf ; perfusion reperf ; reperfusion

Table 8-2. Changes of CPK in normothermic group

| Control Group |                |               | Experimental Group |               |               |
|---------------|----------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|
| 20 min        | 40 min         | 60 min        | 20 min             | 40 min        | 60 min        |
| 6.2           | 12.1           | 6.3           | 8.7                | 7.2           | 7.4           |
| 9.5           | 27.2           | 10.9          | 10.4               | 7.2           | 7.6           |
| 12.3          | 10.4           | 6.9           | 8.7                | 10.4          | 6.8           |
| 9.0           | 14.5           | 8.4           | 7.9                | 8.3           | 6.7           |
| 6.7           | 13.2           | 7.4           | 6.4                | 9.3           | 7.3           |
| 9.5           | 20.1           | 15.4          | 12.9               | 11.2          | 9.7           |
| 8.87±<br>2.21 | 16.25±<br>6.30 | 9.22±<br>3.43 | 8.50±<br>2.17      | 8.67±<br>1.63 | 7.00±<br>1.10 |

또한 Takagi<sup>18)</sup>는 인삼의 각 분획에 있어서 특히 혈압에 관계되는 부분을 요약하여 발표하였는데, 혈압을 상승시켜주는 분획은 olenoic acid glycoside인 ginsenoside Ro, protopanaxatriol glycoside인 ginsenoside Rg1 등과 인삼 수침 추출물 중 비 saponin 부분으로 투석에 의한 고분자 부분이며, 혈압을 하강시켜 주는 물질은 protopanaxadiol glycoside인 ginsenoside Rb1이라고 보고하였다.

한편 Saito 등<sup>19~20)</sup>은 인삼 saponin 중 ginsenoside Rg1이 흰 쥐의 학습 및 기억력의 개선에 미치는 효과를 증명하면서 인삼 작용에 대한 광범위한 약리 작용을 종합하였다.

특히 ginsenoside Rg1과 Rb1의 작용에 대해서 인삼 성분의 이원 작용을 제시하는 대표적인 물질에 대한 전형적인 내용이 집약되어 있다고 했는데 Rb1이 온화한 정온 효과를 가지면 Rg1은 중추 신경계에 대해 자극 효과를 갖는다고 하였다.

또한 Rg1은 흰 쥐에 있어서 위치 식별 학습의 획득력을 강화시켜 주며 Y-미로 시험(Y-Maze test)에 있어서 반전 학습에 대한 식별력을 획득 강화 시켜 주며 조건회피 반사에 대한 능력의 취득을 강화시켜 준다고 발표하였다.

이 인삼 성분의 심장에 미치는 효과에 관한 연구는 약리학적 측면에서 여러 보고가 있는데, Wood 등<sup>21)</sup>은 개를 이용한 실험에서 개흉하에 개의 우심실에서 심근의 수축력을 측정한 바 인삼 알룰 엑기스를 정맥 주사로 투여하면 거의 모든 실험에서 음성변역 반응을 보인다고 하였으며, 연구자에 따라 심장의 수축력이 증가된다는 보고와 억제된다는 상반된 결과가 보고되고 있다.<sup>22~23)</sup> 따라서 현재까지 인삼 성분은 각 분획에 따른 효과가 이원화 작용 등과 같이 상반되게 나올 수 있어서 그 결과 또한 다양했다고 볼 수 있다. 김수자<sup>24)</sup> 등은 인삼의 에너지 대사에 미치는 효과를 심근 세포 수준에서 검토하였는데, 심장 근육 조직 내에 phosphocreatine의 함량이 현저히 증가되었다고 하였다. 이러한 효과는 세포 내에 에너지 대사 과정과 밀접한 관계가 있다고 추정되고 인삼의 강장 효과는 이 에너지 대사 과정에 기인한다고 하였다. 또한 심근 내 이온의 분포 변동에도 원인이 있다고 하였는데 인삼 메탄올 엑기스 투여군의 심근 내  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$  ATPase 가 정상 흰 쥐에 비해 상당히 억제되어 세포 내  $\text{Ca}^{++}$  의 농도가 증가되어 수축력이 정상 수준 이상을 유지할 수 있다고 언급하였다.

김낙두 등<sup>25)</sup>은 인삼 성분을 흰 쥐에 1주일간 경구 투여 후 심장을 적출하여 심근 수축력을 측정해 본 결과 ginsenoside Rb1은 심장 수축력의 약화가 지연되는 효과가 있었으며 다른 약물의 투여시 약물의 반응을 약화시킨다고 하였으며 ginsenoside Re는 수축력의 약화를 방지해 주는 효과가 없었다고 하였다.

이러한 결과에 근거하여 오우택 등<sup>26)</sup>은 심박동 수를 일정하게 유지시킨 후 심장의 수축력을 측정하여 동일한 결과를 확인하였다고 발표하였다.

따라서 이상의 여러 저자들의 실험에서 인삼 성분의 심근에 미치는 효과에 대한 결과를 바탕으로 저자도 흉부외과적 측면에서의 개심술 및 심장 이식술 시 문제가 되는 허혈기 및 재판류기에 발생할 수 있는 심근 손상에 대한 인삼제제의 심근 보호 효과에 대해서 확인해 보고자 ginsenoside Rg1을 이용하여 실험을 진행하였던 바, 혈역학적 지표에서는 통계적으로 유의하게 심근 보호 작용이 있음이 확인되었다.

## 결 론

흰쥐 적출 심장에서 비작업성 판류를 이용하여 인삼성분 ginsenoside Rg1의 심근 보호 효과에 관한 실험을 시행한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 심박동 수에서 허혈성군과 정상온도 군 모두 대조군에서는 처음 판류시보다 감소를 보였으나 실험군에서는 증가

하였는데 이는 ginsenoside Rg1의 중추 흥분 작용 및 혈압 상승 작용과도 유관한 것으로 판단되며 심근의 회복률이 대조군에 비해 통계적으로 유의성은 없으나 우수하다고 판단된다.

2. 좌심실압은 허혈성 군 중 대조군에서는 재판류시 감소를 보였으나 실험군에서는 허혈기를 거쳤음에도 불구하고 통계적으로 유의하게 증가된 결과를 보였고( $p<0.005$ ), 정상온도 군에서도 실험군에서는 통계적으로 유의하게 증가하여 재판류시 빠른 회복률을 보였다.( $p<0.01$ )
3. 심근 수축력은 허혈성 군 중 대조군이 허혈기 후 재판류시 감소하였지만 실험군에서는 통계적으로 유의하게 증가하였으며( $p<0.01$ ), 정상온도 군에서는 두 군이 모두 시간이 경과함에 따라 증가하였지만 실험군의 증가가 통계적으로 유의함이 확인되었다.( $p<0.01$ )
4. 관상 판류량은 허혈성 군에서는 허혈기와 재판류기시에 처음 판류기에 비해 증가나 감소의 변화가 아주 경미하였지만, 각 시기별 상호간의 관상 판류량은 통계적으로 유의성을 확인할 수 없었으나 실험군이 많았다. 정상온도 군에서는 대조군이 판류가 계속되고 있는 동안 관상 판류량의 변화가 거의 없었던 반면 실험군에서는 증가 양상을 보였다.
5. 관상 혈류를 통한 판류액의 효소치 측정 결과는 GOT, LDH, CPK 모두 허혈기 후 재판류시 대조군에 비해 실험군이 허혈기 이전의 판류기 시 측정한 효소치 보다 적은 증가를 보였다.

결론적으로 인삼 성분제제인 ginsenoside Rg1을 이용한 심근 보호 효과에 대한 실험 결과 심근 허혈 및 재판류 후 심근 손상 방지와 심근 기능 회복에 효과가 있다고 판단되며 향후 약제의 투여 용량에 따른 심근 보호 정도에 관한 실험이 필요할 것으로 사료되고, 인삼 성분 각 분획의 복합 투여에 의한 결과도 재차 확인하여야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Kao RL, Magovern GJ. Prevention of reperfusion damage from ischemic damage. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91: 106-14.
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124-36.
3. Jennings RB, Ganote CE. Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury. Circulation. 1990;82: 609-19.
4. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of anoxic potassium arrested perfuse rat-hearts: a study of myocardial enzyme release. J Mol Cell Cardiol 1973;5:395-407.

5. Zimmerman ANE, Daems W, Hulsmann WC, Synder J, Wisse E, Durrer D. *Morphological changes of heart muscle caused by successive perfusion with calcium free and calcium containing solution(calcium paradox).* Cardiovasc Res 1967;1:201-9.
6. Hashimoto K, Pearson PJ, Schaff HV, Cartier R. *Endothelial cell dysfunction after ischemic arrest and reperfusion ; A possible mechanism of myocardial injury during reflow.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:688-94.
7. VanBenthuyzen KM, McMurtry IF, Horwitz LD. *Reperfusion after acute coronary occlusion in dogs impairs endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and augments contractile reactivity in vitro.* J Clin Invest 1987; 79:265-74.
8. Li G, Vasquez J, Gallagher K, Lucchesi B. *Myocardial protection with preconditioning.* Circulation 1990;82:609-19
9. Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schaper W. *Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium.* Circ Res 1990;66:1133-42.
10. 류삼열, 박승규, 최필조, 성시찬, 정황규. Trifluoperazone 의 심근 보호 효과. 대한외자 1990;23:1-8.
11. 류한영, 박이태, 한승세, 권오철, 이광윤. Chlopromazine 이 과분극 정지 심장의 재관류 손상에 미치는 보호 효과. 대한외자 1990;23:9-15.
12. Mustafa SJ. *Effect of aprotinin on the metabolism of adenosine in cultured heart cells.* Bioche Pharmacol 1979; 28:340-3.
13. Makoto S, Sultan I, Suzuki A. *Effect of aprotinin to improve myocardial viability in myocardial preservation followed by reperfusion.* Ann Thorac Surg 1991;52:971-8.
14. 이현재, 최영호, 김광택, 이인성, 김형묵, 김학제. 아프로 티닌이 흰 쥐 적출 심장의 심근 보호에 미치는 영향. 대한외자 1995;25:549-56.
15. 한국 인삼 편집 위원회. 한국인삼사 하권. 한국 인삼 경작 조합 연합회: 1980.
16. 고려 인삼 학회. 고려인삼의 임상 효과. 인삼 실험 연구 제 1집. 고려 인삼 학회: 1993.
17. Kaku T, Miyata T, Urano T, Sako I, Konishita A. *Chemico-pharmacological studies on saponin of Panax Ginseng C.A. Meyer II Pharmacological Part Arzneim Forsch* 1973;24:539-42.
18. Takagi K. *Proceedings of the 2nd International Ginseng Symposium.* Korea Ginseng Research Institute 1978.
19. Saito H, Lee YM. *Pharmacological properties of Panax ginseng root.* The 2nd international ginseng symposium 1978.
20. Sands S, Kondo N, Shojk J, Tanaka O, Shibata S. *Studies on the saponins of Ginseng.* Chem Pharm Bull 1974;22 :421-7.
21. Wood WB, Roh BL, White RP. *Cardiovascular action on Panox ginseng in dogs.* Jap J Pharmacol 1964;14:284.
22. Chang PH. *Actions of Ginseng on the cardiovascular system.* Peiking X-Hsiao Wen Hsiao Pao 1959;2:101-4.
23. Chun YS, Choi BH, Kim CE, Lim KB, Choi KH. *Influence of dichloroisoproterenol and Panax Ginseng on the action of some drug.* Korean J Pharmacol 1966;2:21-30
24. 김수자, 한덕룡, 이현재. 인삼의 에너지 대사에 미치는 효과에 대한 연구. 한국 생화학 회지 1979;12:91-8.
25. Kim ND, Kim BK, Lee HS. *Study on the Contractile Force of the Isolated Hearts from Ginseng Components Treated Rats.* Yakhak Hoeji 1982;26:239-51.
26. Oh UT, Kim ND. *The Effect of Ginseng on Heart Contraction and Sarcoplasmic Reticulum Function.* Yakhak Hoeji 1983;27:155-61.

#### =국문초록=

최근 심장 분야 수술의 발달로 여러 가지 고난도의 심장 수술과 심장 이식술의 시행이 증가하고 있으며, 술 후 예후에 크게 영향을 주는 심장의 심근 손상 방지에 대한 다양한 연구가 행해지고 있는데, 수술 및 이식 전후의 허혈기와 재관류시 발생할 수 있는 심근 손상을 최소화하고, 술 후 심근 기능의 조속한 회복을 위한 목적으로 여러 약제 및 방법을 제시하고 있다.

한편 한국에서는 오래 전부터 만병 통치의 영약으로 전해져 오고 있는 인삼을 이용한 동물 실험 및 임상 경험을 통해 성분 효과에 대한 여러 결과가 보고되고 있고, 심장 기능에 대한 효과도 약리학적 측면에서 많은 결과가 발표되었다. 그런데 여러 분획 추출물 중 ginsenoside Rg1 mixtures에 대해서는 그 결과가 다소 미비한 상태이고 ginsenoside Rb1과의 이원 작용에 대한 결과가 흥미로울 것으로 판단되었으며 여러 저자들의 결과에 차이가 있어 ginsenoside Rg1을 이용하여 심근의 허혈 후 재관류 시행 10분 및 지속적 관류 상태에서의 심근 손상에 대한 심근 보호 정도를 혈역학적 지표 및 관상 혈류를 통한 관류액의 효소치를 측정하여 실험한 결과 심근 허혈 및 재관류 후 심근 손상 방지와 심근 기능 회복에 효과가 있다고 판단되며 향후 약제의 투여 용량에 따른 심근 보호 정도에 관한 실험이 필요할 것으로 사료되고, 인삼 성분 각 분획의 복합 투여에 의한 결과도 재차 확인하여야 할 것으로 생각된다.