

원 저

當歸 및 阿魏가 평활근 이완과 iNOS 발현에 미치는 영향

김성재, 송봉근, 이연정, 김형균, 김종길

원광대학교 한의과대학 신계내과학교실

Effects of *Radix Angelicae Gigantis* and *Resina Ferulae* on the Relaxation of Smooth Muscle and Expression of iNOS

Seong-Jae Kim, Bong-Keun Song, Eon-Jeong Lee, Hyeong-Kyun Kim, Joong-Kil Kim

Department of Oriental Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

Objectives : *Radix Angelicae Gigantis*(RAG) and *Resina Ferulae*(RF) have been used in oriental medicine or folk medicine to increase stamina. The aim of this study was the characterization of the mechanism of action of RAG and RF on smooth muscle and macrophages in rats to find new substances for the treatment of erectile dysfunction, cardiovascular diseases and immune dysfunction.

Methods : We investigated the effects of the water extracts of RAG and RF on phenylephrine or KCl-contracted rat endothelium-denuded aorta, the production of NO in vascular smooth muscle cell (VSMC) and the production of NO and induction of iNOS in the IFN- γ -primed RAW 264.7 cells.

Results : The water extracts of the RAG and RF showed significant concentration-dependent relaxation effects on phenylephrine or KCl-contracted rat endothelium-denuded aorta. It also reduced the tension of the rat endothelium denuded aorta which was contracted in Ca²⁺-free media. On the other hand, it increased production of NO in VSMC which was stimulated with IL- β or IL- β plus IFN- γ . The water extracts of RAG and RF increased production of NO and induction of iNOS in the IFN- γ -primed RAW 264.7 cells.

Conclusions : According to the above results, the water extracts of RAG and RF relaxed the smooth muscle effectively and increased the production of NO in VSMC and macrophages. So, these herbs can be applied to erectile dysfunction, hypertension, angina pectoris, arteriosclerosis and a defense defect for virus or microbe. (*J Korean Oriental Med* 2000;21(2):60-67)

Key Words : *Radix Angelicae Gigantis*(RAG), *Resina Ferulae*(RF), Erectile dysfunction, NO, iNOS

서론

발기부전은 음경이 질내에 삽입할 정도의 강직도를

얻지 못하는 상태를 말하는 것으로 환자 자신이나 정상 대자의 삶의 질에는 심각한 영향을 주는 질환이다^{1,2)}. 우리나라에서는 식생활이 개선되고 산업재해와 교통사고가 늘어나며 복잡한 현대생활로 육체적인 피로와 정신적인 스트레스가 연속되면서 날로 증가하고 있는 것으로 추산되고 있다^{3,4)}.

한의학에서 발기부전은 陽痿의 범주로 이해되고 있

· 접수 : 2000년 6월 22일 · 수정 : 8월 1일 · 채택 : 8월 4일
· 교신저자 : 김종길, 광주광역시 남구 주월동 543-8 (Tel. 062-670-64220, E-mail: odoctork@netian.com)

다. 한의학에서 陽痿에 대한 기록은 黃帝內經에서 처음으로 陰痿, 弛縱不收, 宗筋縱 등으로 기재되었으며 이후 陽痿, 陽事不舉 등으로 표현되었고, 대체로 命門火衰, 肝氣鬱結, 濕熱下注, 心脾虛損 또는 氣滯血瘀 등이 원인으로 거론되고 있다⁹⁾. 최근에는 溫腎壯陽, 疏肝解鬱, 清熱瀉濕, 補益心脾, 理氣活血 등의 치법을 많이 활용하고 있다²⁾.

사람의 발기현상은 신경계, 혈관계, 내분비계 및 정신적 요소의 복잡한 상호작용에 의하여 일어난다⁶⁾. 음경이 발기하기 위해서는 먼저 음경해면체 동맥과 음경평활근의 완전한 이완과 음경해면체내 동상 혈관강(sinusoidal space)에 혈액이 축적되어야 한다^{2,7)}. 그리고 음경해면체 평활근은 신경전달물질에 의해 수축, 이완되며⁸⁻¹⁰⁾, 이완 정도에 따라 발기 정도가 결정된다^{2,11)}.

음경해면체 평활근의 이완에는 NO와 같이 cGMP를 이차전령으로 하는 경로가 PGE1이나 papaverine 등과 같이 cAMP를 이차전령으로 하는 경로보다 더 우세한 것으로 여겨지고 있다^{2,13)}.

현재까지 한의학에서 陽痿의 치료에 사용되어온 대부분의 한약에서는 발기에 미치는 물질함유 여부에 대한 보고는 없다. 따라서 이러한 한약들이 대부분 효능에 대하여 실험적으로 성분이 증명되어 사용된 것이기보다는 전통적인 임상실험에서 효과를 유추하여 사용되어 왔다고 할 수 있다. 이에 저자는 실험적인 근거를 찾기 위해 한의학에서 理氣活血 등의 효능이 있어 보양제로 쓰이는 當歸 및 민간에서 보양제로 활용되는 阿魏가 평활근 이완과 평활근 및 대식세포에서 iNOS의 활성화 등에 미치는 영향을 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

실 험

1. 재료

1) 동물

평활근은 250-300g의 Sprague-Dawley 종의 흰쥐를 암수 구별없이 흉부 대동맥에서 분리하였다.

2) 약재

본 실험에 사용한 當歸 (*Radix Angelicae Gigantis* : RAG) 와 阿魏 (*Resina Ferulae*:RF)는 원광대학교 한방병원에서 구입한 후, 精選하여 사용하였다. 약물을 round flask에 10배의 증류수와 함께 넣어 2시간 가열하여 전탕액을 얻은 다음 동결 건조하여 사용하였다.

2. 평활근 이완 실험

1) 실험동물의 조직절편

250-300g의 Sprague-Dawley 종의 흰쥐를 암수 구별없이 흉부 대동맥에서 분리한 조직절편은 소성결합조직을 제거하고 2-3mm 넓이의 ring으로 나누고 내피를 제거하였다. Ring을 37℃ 하에서 95% O₂와 5%의 CO₂의 혼합가스가 계속 공급되는 5ml의 Krebs 용액이 들어있는 organ chamber에 옮겨 서로 마주보고 있는 한 쌍의 평행한 백금선 전극 사이에 매달리게 하였다.

각 절편에 1g의 최초 장력을 가하고 60분 이상 평행을 유지시켰으며 20분마다 세척하였다. 그후 절편을 phenylephrine (10⁷ M)에 노출시켰으며 장력이 일정 해졌을 때 내피의 유무를 확인하기 위해 acetylcholine (10⁵ M)을 투여하였다. Endogenous vasoactive prostanoid의 생성을 막기 위해 indomethacin (10⁵ M)을 투여하였으며 그전에 organ chamber는 37℃의 Krebs 용액으로 3회 세척하였다. 등장성 장력(isometric tension)은 force transducer FT-03에 의해 Grass physiograph (model 7E)에 기록되었다.

2) 혈관 이완반응의 측정

혈관의 이완반응 측정을 위해 Krebs 용액에 phenylephrine (10⁷ M)을 첨가하거나 용액을 potassium (65.4 mM)으로 바꾸어 최고 장력을 얻었으며, 이것은 Krebs 용액에서 같은 농도의 sodium으로부터 얻어졌다. 수축이 일정해졌을 때 점차적으로 약물을 투여하였다.

3) Ca²⁺에 유도된 수축실험

조직절편을 Ca²⁺ free 용액에 설치하였으며 20-30분후 Ca²⁺ free 용액을 3회에 걸쳐 교체하였다. Ca²⁺에 유도된 수축에 대한 직접적인 효과를 측정하기 위해 Ca²⁺의 투

여전에 phenylephrine (10^{-6} M)이 첨가 되었다. 그후 $CaCl_2$ (0.1-5mM)를 Ca^{2+} free 용액에 점차적으로 투여 하였으며 검액의 존재 또는 부재시에 Ca^{2+} 에 대한 농도 반응 곡선을 측정하였다.

3. 평활근 세포에서 iNOS의 발현

1) 시약

Rat interleukin- 1β (IL- 1β), interferon- γ (IFN- γ)는 R&D로부터 구입하여 사용하였다.

2) 세포배양

Vascular smooth muscle cell (VSMC)은 male Wistar-Kyoto rats (300-350 g body weight)의 thoracic aorta로부터 explant technique method에 의해 분리하였다. cell은 5-13 passages 범위에서 사용하였으며 24-well multiwell plates (4×10^5 cells/well)에 seeding 하여 24시간 배양한 후 confluent 하게 자란 cell을 실험에 사용하였다.

3) Nitric oxide (NO)의 측정

생성된 NO의 양은 microplate assay 방법을 이용하여 측정하였다. Nitrite양을 측정하기 위하여 세포와 함께 배양한 배지 100 μ l를 취한 후 동일 부피의 griess reagents (1% sulfanilamide/0.1% N-(1-naphthyl)-ethylenediamine dihydrochloride/2.5% H_3PO_4)를 첨가 하여 실온에서 약 10분간 방치하였다. Titertek Multiscan MCC/340 (Flow Laboratories, Australia)를 이용하여 540nm의 파장에서 얻어진 흡광도로부터 농도를 측정하였다. Standard로써 nitrite는 sodium nitrite ($NaNO_2$)를 사용하여 측정하였다.

4. 대식세포에서 iNOS의 발현

1) 시약

Human interferon- γ (IFN- γ) (1×10^6 U/mg)는 Genzyme (Munich, Germany)로부터 구입하여 사용하였다. RPMI 1640 및 DMEM 배지, *Escherichia coli*에서 추출한 lipopolysaccharide (LPS), phosphate buffered saline (PBS), fetal bovine serum (FBS) 및 세

포배양 시약들은 Life Technologies (Gaithersburg, MD)로부터 구입하여 이용하였다.

2) 세포 배양

RAW 264.7 cell (murine macrophage cell line)은 RPMI 1640 배지에 10 % FBS를 첨가하여 배양하였다. 부착성 세포인 RAW 264.7 cell은 trypsin-EDTA로 부유 시키고 이것을 원심 분리하여 세포의 밀도가 2×10^4 cells/dish 되도록 3~4일 동안 배양하여 사용하였다. P815 세포는 DMEM 배지에서 10 % FBS를 첨가하여 배양하였다.

3) Nitric Oxide (NO)의 측정

생성된 NO의 양은 평활근 세포에서 iNOS 측정과 같은 방법으로 측정하였다.

4) Western Blot 분석

Extracts를 처리한 약 5×10^6 세포를 1ml lysis buffer 용액에 넣은 다음 단백질양은 bicinchoninic acid protein assay 법으로 정량한다. 정량한 단백질은 sample buffer에서 denaturation 시킨 다음 SDS-PAGE를 이용하여 전기영동을 한다. 전기영동후 gel을 polyvinylidene difluoride membrane으로 transfer 시킨 다음 항-iNOS 항체를 결합시켰다. 그리고 peroxidase가 conjugation된 2차 항체와 결합시킨 후 luminescence를 이용하여 신호를 확인한다.

성 적

1. 當歸와 阿魏가 KCl과 PE로 수축된 평활근 이완에 미치는 영향

阿魏나 當歸는 모두 KCl과 PE로 수축된 평활근을 농도 의존적으로 이완시켰다(Table 1, Fig 1,2).

2. 當歸와 阿魏가 Ca^{2+} free 용액내에서 평활근에 미치는 영향

當歸와 阿魏는 모두 Ca^{2+} free 용액내에서 대조군에 비하여 농도 의존적으로 평활근 장력을 유의하게 감소

시켰다(Fig 3, 4).

3. 當歸와 阿魏가 평활근세포의 NO 생성에 미치는 영향

當歸와 阿魏는 모두 cytokine으로 유도된 평활근 세포에서 대조군에 비하여 유의하게 nitrite 함량을 증가시켰다(Fig 5,6).

Table 1. IC₅₀ of Herbs on Phenylephrine or KCl Contracted Rat Endothelium-denuded Aorta

	PE (IC ₅₀ ,mg/ml)	KCl (IC ₅₀ ,mg/ml)
RF	3.383	0.18
RAG	0.499	0.363

RF : *Resina Ferulae* RAG : *Radix Angelicae Gigantis*

4. 當歸와 阿魏가 대식세포의 NO 생성에 미치는 영향
當歸와 阿魏는 IFN- γ 로 처리된 RAW 264.7 cell에서

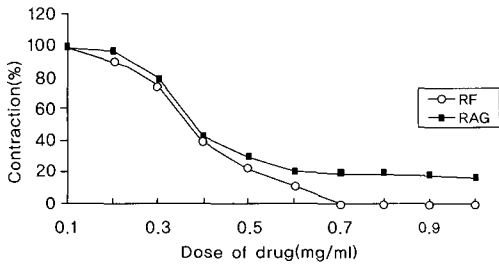


Fig. 1. Concentration-dependent relaxation effect of water extracts of *Radix Angelicae Gigantis* and *Resina Ferulae* on phenylephrine-contracted rat endothelium-denuded aorta.

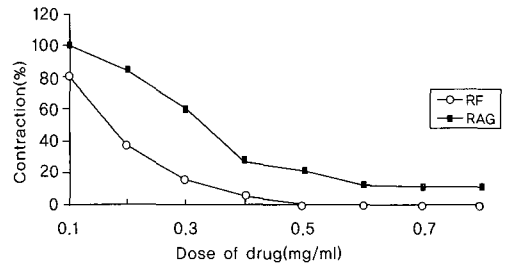


Fig. 2. Concentration-dependent relaxation effect of water extracts of *Radix Angelicae Gigantis* and *Resina Ferulae* on KCl-contracted rat endothelium-denuded aorta.

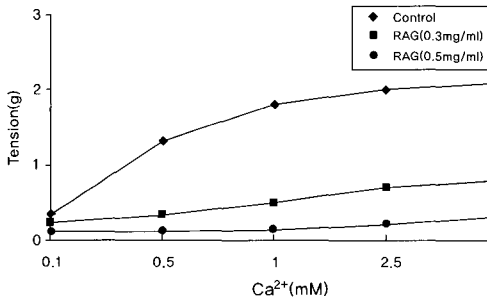


Fig. 3. Effect of different concentration of *Radix Angelicae Gigantis* on Ca²⁺-induced contraction in Ca²⁺-free media in rat endothelium denuded aorta.

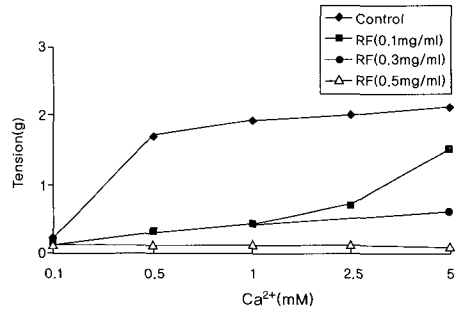


Fig. 4. Effect of different concentration of *Resina Ferulae* on Ca²⁺-induced contraction in Ca²⁺-free media in rat endothelium denuded aorta.

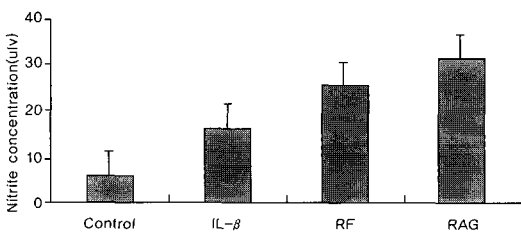


Fig. 5. Effects on cytokine-induced nitrite production in vascular smooth muscle cell (VSMC).

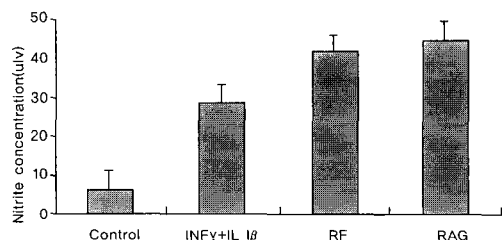


Fig. 6. Effects on cytokine-induced nitrite production in vascular smooth muscle cell (VSMC).

대조군에 비하여 nitrite 농도의 유의한 증가를 나타냈다 (Fig 7,8).

5. 當歸와 阿魏가 대식세포의 iNOS 발현에 미치는 영향

當歸와 阿魏는 IFN- γ 와 함께 처리된 대식세포에서 iNOS enzyme protein/ml 생성을 농도 의존적으로 증가시켰다(Fig 9, 10).

고찰

발기부전은 환자 자신이나 정상대자의 삶의 질에는 심각한 영향을 주는 질환으로 40대에는 5%, 70대에는 15%정도의 빈도를 보이고 당뇨병이나 심장병, 고혈압 및 흡연자에서 보다 많이 발생하는 것으로 알려지고 있다^{1,2)}.

한의학에서의 발기부전은 陽痿의 범주로 이해되고 있으며 대체로 命門火衰, 肝氣鬱結, 濕熱下注, 心脾虛損 또는 氣滯血瘀 등에 대하여 溫腎壯陽, 疏肝解鬱, 清熱瀉

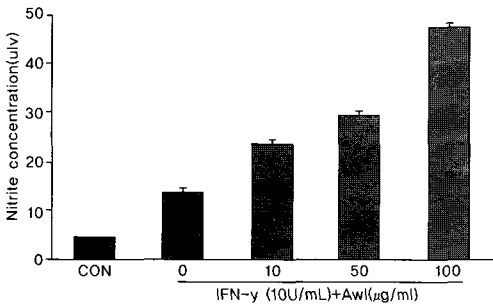


Fig. 7. Effect of water extracts of Awi (*Resina Ferulae*) on NO production by IFN- γ -primed RAW 264.7 cells.

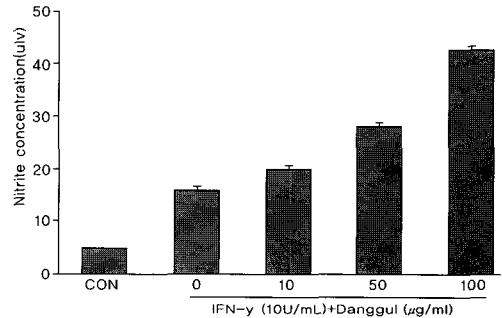


Fig. 8. Effect of water extracts of Danggui (*Radix Angelicae Gigantis*) on NO production by IFN- γ -primed RAW 264.7 cells.

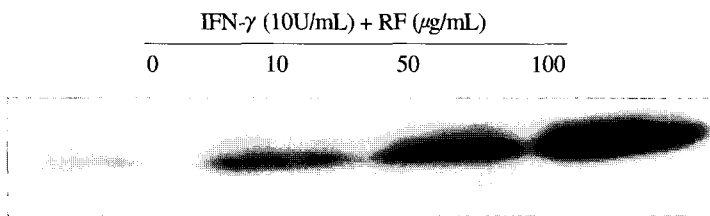


Fig. 9. Western blot analysis of iNOS protein. Cells were stimulated with IFN- γ (10 U/mL) in the absence or presence of indicated sample at indicated doses.

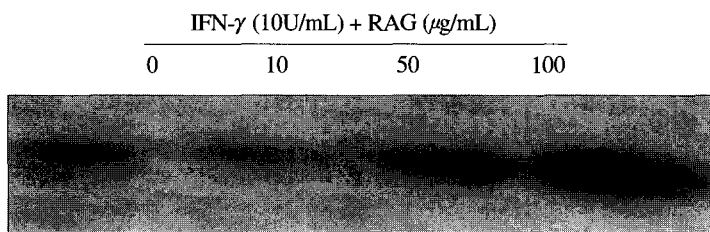


Fig. 10. Western blot analysis of iNOS protein. Cells were stimulated with IFN- γ (10 U/mL) in the absence or presence of indicated sample at indicated doses.

濕, 補益心脾, 理氣活血 등의 처방을 사용한다²¹⁴⁾.

음경이 발기하기 위해서는 먼저 음경해면체 동맥과 음경평활근의 완전한 이완과 음경해면체내 동상 혈관강 (sinusoidal space)에 혈액이 축적되어야 한다⁷⁾. 그리고 음경해면체 평활근은 신경전달물질에 의해 수축, 이완되며⁸⁻¹⁰⁾, 이완 정도에 따라 발기 정도가 결정된다²¹¹⁾.

음경발기에 관여하는 중요한 신경전달 물질중 arachidonate의 대사물질인 PGE1과 신경말단과 해면체 내피세포에서 분비되는 NO는 혈관과 해면체 평활근 세포 내에서 각각 cAMP와 cGMP의 농도를 증가시킴으로서 결과적으로 세포내 Ca²⁺을 저하시켜 해면체내 평활근 세포의 이완을 유발하는 것으로 알려져있다¹²⁾.

NOS는 대뇌피질, 간장, 신장, 음경조직 등 생체 전반적으로 널리 분포되어 있는 효소로서 L-arginine과 반응하여 NO를 생성시키는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. NO는 대기 중에 존재하는 불안정한 기체로써 인체내에서 다양한 생리활성을 나타낸다고 알려져 있으며 특히 혈관 내피 이완성 인자로 많이 보고되고 있다⁶⁾. 근래에는 심혈관계, 신경계, 면역계 등의 질환에서 NO의 분비 정도에 따라 여러 질병의 병인이 규명되고 있으며 NO의 분비를 조절해 주는 방법이 고혈압, 협심증, 폐혈성 속 등의 치료로서 시도되고 있다¹⁷⁻¹⁹⁾. 생체내 혈관의 내피세포에서 NO가 유리되어지며 이때 혈관평활근에 작용하여 혈관을 이완시키는 강력한 물질로 알려져 있다⁶⁾.

또한 혈관 평활근 세포에서 iNOS의 표현은 혈관손상에서 내피세포의 NO 생성부족의 보상작용으로 유익하며 이것으로 혈관은 항상성을 유지하고 있다. 이런 작용으로 경피의 동맥 형성과 심장어식의 맥관장애에 따르는 재발협착증의 유발시기를 연장시킨다²⁰⁻²²⁾.

當歸는 性은 溫하고 味는 甘辛하며 心, 肝, 脾經으로 歸經한다. 한의학에서는 補血和血, 調經止痛, 潤燥滑腸의 효능이 있어서 月經不調, 經閉腹痛, 癥瘕結聚, 崩漏, 血虛頭痛, 眩暈, 痿痺, 腸燥便秘, 赤痢後重, 癰疽瘡瘍, 跌撲損傷 등의 치료에 사용되어져 왔으며 보양제로서 血과 관계된 다수의 처방에서 사용되어 졌다^{23,24)}. 지금까지 밝혀진 실험적인 효과로는 혈압을 낮추고 혈액중의 콜레스테롤치를 저하시키고 죽상동맥경화증 감소시킨다는 보고가 있다²⁴⁾. 그 이외에 항근작용, 혈소판응집 억

제, 혈전형성 억제, 모세혈관 투과성 저하로 인한 항염증 작용 등이 있는 것으로 보고되고 있다²⁴⁻²⁶⁾.

阿魏는 性은 溫하고 味는 苦辛하여 肝, 脾, 胃經으로 歸經하며 消積, 殺蟲하는 효능이 있어서 癥瘕痞塊, 蟲積, 肉積, 心腹冷痛, 瘧疾, 痢疾 등에 사용되어져 왔다^{23,24)}. 또한 민간에서는 陽痿의 치료에 사용되기도 한다. 실험적 보고에서는 결핵간균에 대한 억제작용, 혈액응고 시간 연장, 짧은 시간의 혈압하강효과, 자궁 평활근 수축의 억제, 항염증 작용, 기관지 평활근에서의 cAMP 증가 및 cGMP 저하 등의 작용을 나타낸다^{24,26)}.

저자는 이상에서와 같이 음경발기는 평활근의 이완 및 NO의 역할이 매우 중요하며 當歸와 阿魏가 보양제로 사용되고 있고 문헌적 근거로 보아 평활근의 이완 및 NO의 생성에 일정한 효과가 있을 것으로 사료되어 當歸 및 阿魏의 전탕액으로 흉부 대동맥 평활근의 이완 효과와 평활근 및 대식세포에서의 iNOS의 발현에 대한 실험을 실시하였다.

그 결과 KCl과 PE로 수축된 평활근의 이완 반응에서는 當歸 및 阿魏 모두 농도의존적인 유의성 있는 이완 효과를 나타냈다(Fig. 1,2). 또한 Ca²⁺ free 용액내에서 當歸 및 阿魏는 농도의존적으로 대조군에 비해 강한 이완 효과를 나타내고 있다(Fig. 3,4). 평활근 이완효과는 Huang²⁵⁾, 黃²⁶⁾ 등이 보고한 혈압 하강효과와 부합한다고 보여진다. 특히 Ca²⁺ free 용액내에서의 강력한 이완효과는 칼슘 통로 차단제로서 고혈압 및 협심증 치료제로서의 사용 가능성을 보여 준다고 하겠다.

IL-1 β 및 IFN- γ 로 자극된 평활근세포에서 當歸 및 阿魏는 NO의 생성을 대조군에 비해 유의성 있게 증가시켰다(Fig. 5,6). 이는 위에서 살펴본 當歸의 혈소판응집 억제 및 혈전형성 억제 등의 효과와 부합하는 것으로 최근의 연구에서 밝혀진²⁰⁻²²⁾ 혈관 평활근 세포에서 iNOS의 표현은 혈관손상에서 내피세포의 NO 생성부족의 보상작용으로 유익하며 이것으로 혈관은 항상성을 유지하고 있으며 이런 작용으로 경피의 동맥 형성과 심장어식의 맥관장애에 따르는 재발협착증의 유발시기를 연장시킨다는 보고와도 일치한다.

當歸와 阿魏가 IFN- γ 에 priming된 대식세포의 NO 생성에 미치는 영향에서는 當歸 및 阿魏가 대식세포를

자극하여 대조군에 비해 다량의 NO를 생성시키는 것으로 나타났다(Fig. 7,8). 또한 NO의 생성은 iNOS enzyme의 생성과 관계가 있기 때문에 이것은 iNOS enzyme 단백질의 발현 정도로부터 확인할 수 있다. Fig. 9,10에서 보는 바와 같이 當歸 및 阿魏는 iNOS enzyme 단백질의 생성을 처리 농도에 비례하게 증가시켰다.

이상의 결과로 볼 때 當歸 및 阿魏의 전탕액은 혈관 평활근을 효과적으로 이완시키고 평활근 및 대식세포에서 NO의 생성을 촉진하므로 발기부전의 개선, 고혈압 및 협심증의 완화, 동맥경화의 예방 및 병원미생물에 대한 방어 촉진제로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

결론

본 연구에서는 當歸 및 阿魏가 평활근 이완과 평활근 및 대식세포에서 iNOS의 발현에 미치는 영향을 연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 當歸 및 阿魏 전탕액은 KCl과 PE로 수축된 평활근을 농도 의존적으로 이완시켰다.
2. 當歸 및 阿魏 전탕액은 Ca²⁺ free 용액내에서 평활근의 긴장도를 농도에 비례하게 저하시켰다.
3. 當歸 및 阿魏 전탕액은 IL-1 β 또는 IL-1 β 및 IFN- γ 로 자극된 평활근 세포에서 NO의 생성을 대조군에 비해 유의성 있게 증가시켰다.
4. 當歸 및 阿魏 전탕액은 IFN- γ 로 활성화된 대식세포에서 NO의 생성을 대조군에 비해 유의성 있게 증가시켰다.
5. 當歸 및 阿魏 전탕액은 IFN- γ 로 활성화된 대식세포에서 iNOS enzyme 단백질의 생성을 처리 농도에 비례하게 증가시켰다.

이상의 결과로 볼 때 當歸 및 阿魏의 전탕액은 혈관 평활근을 효과적으로 이완시키고 평활근 및 대식세포에서 NO의 생성을 촉진하므로 혈관성 발기부전의 개선, 고혈압 및 협심증의 완화, 동맥경화의 예방 및 병원미생물에 대한 방어 촉진제로 활용할 수 있을 것으로

사료된다.

참고문헌

1. Zonszein J. Diagnosis and management of endocrine disorders of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 1995;22(4):789-802.
2. 송봉근. 발기부전 치료의 한의학적 접근방법에 관한 연구. *대한한의학회지.* 1996;17(2):73-87.
3. 이회영. 남성과학. 서울:서울대학교출판부. 1987;232-239.
4. 김세철. 남성성기능장애의 진단과 치료. 서울:일조각. 1995;36, 70, 184-262.
5. 최훈섭, 김철중. 陽痿에 대한 문헌적 고찰. *해화의학.* 1996;5(1):212-235.
6. Smith AD. Causes and classification of impotence. *Urol Clin North Am.* 1981;8:79.
7. Chirist GJ. The penis as a vascular organ. *Urol Clin North Am.* 1995;22(4):727-745.
8. Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein L, Azadzo K, Morenas A, Krane RJ and Cohen RA. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum; Responses of isolated tissue. *Am J Physiol.* 1988;254:459-467.
9. Adaekan PG and Ratnam SS. Pharmacology of penile erection in humans. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1988;11:191-194.
10. Saenz de Tejada I, Goldstein I and Krane RJ. Local control of penile erection. *Urol Clin North Am.* 1988;15(1):9-15.
11. 강정준, 정지천, 신익섭. 저실자 추출물이 Streptozotocin에 의한 당뇨병 흰쥐 음경해면체의 Nitric oxide synthase 활성 및 Nitrite 함량에 미치는 영향. *대한한의학회지.* 1998;19(2):112-124.
12. 배상호, 박동춘, 서준규. 회귀에서 Nitric Oxide Donor 와 Prostaglandin E1의 병합투여가 음경발기에 미치는 효과. *대한비뇨기과학회지.* 1998;39(2):121-125.
13. Trigo-Rocha F, Hsu GL, Donatucci CF, Lue TF. The role of cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, endothelium and nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission in canine penile erection. *J Urol.* 1993;149:872-877.
14. 江海身, 康力生. 中醫男科講座. 北京:中國醫藥科技出版

- 社. 1992;94-111.
15. Burnett AL, Tillman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, BRedt DS, Snyder SH and Walsh PC. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol.* 1993;150:73-76.
 16. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: The free radical, nitric oxide. *Ann Neurol.* 1992;32:297-311.
 17. Anggard E. Nitric oxide: Mediator, murderer and medicine. *Lancet.* 1994;343:1199-1206.
 18. Epstein E. Mechanism of disease. *Engl J Med.* 1993;329(27):2002-2012.
 19. Lowenstein CJ, Dinerman JL and Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med.* 1994;120:227-237.
 20. Markus H, Marco C and Andreas HW. Regulation of Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Vascular Smooth Muscle Cells. *Gen Pharmac.* 1999;32(1):9-16.
 21. Yan Z, Yokota T, Zhang W and Hansson GK. Expression of inducible nitric oxide synthase inhibits platelet adhesion and restores blood flow in the injured artery. *Circ Res.* 1996;79:38-44.
 22. Shears LL, Kawaharada N, Tzeng E, Billiar TR, Watkins SC, Kolt I, Lizonova A and Pham SM. Inducible nitric oxide synthase supresses the development of allograft arteriosclerosis. *J Clin Int.* 1997;100:2035-2042.
 23. 辛民教. 原色臨床本草學. 서울:永林社. 1992;221-224, 495-496.
 24. 江蘇新醫學院. 中藥大辭典. 서울:成輔社. 1982;876-879, 1186-1188.
 25. Huang KC. The pharmacology of Chinese herbs. Florida:CRC Press Inc. 1993;247,248,331,332.
 26. 黃泰康. 常用中藥成分與藥理手冊. 북경:中國醫藥科技出版社. 1994;824-854,1132-1136.