

## 養生活力丹 추출물이 흰쥐의 음경발기에 미치는 영향

이철호, 윤철호, 정지천, 민진우\*, 신현철\*\*

동국대학교 한의과대학 내과학교실, 자인한방병원 내과\*, 대구한의대학교 한의과대학 내과학교실\*\*

### Effects of *Yangsaengwhallyukdan* extract on Erectile Function in rat

Cheol-Ho Lee, Cheol-Ho Yoon, Ji-Cheon Jeong, Gun-Woo Min\*, Hyeon-Cheol Shin\*\*

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongguk University, Dept. of Internal Medicine, Jain Oriental Hospital\*,  
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University\*\*.

**Objective :** This study investigated the effects of *Yangsaengwhallyukdan* on nitric oxide synthase (NOS) activity, nitrite level, antioxidation and erectile response in rat corpus cavernosum penis.

**Methods :** *Yangsaengwhallyukdan* was formulated to contain various natural products that have been used to treat erectile dysfunction. *Yangsaengwhallyukdan* suspended in a 0.5% CMC solution was oral-administered, 50 mg or 100 mg per 1 kg of body weight for 30 days, while the normal group was administered only with a 0.5% CMC solution. The efficacy of the *Yangsaengwhallyukdan* was assessed with regard to erectile function.

**Results :** After the *Yangsaengwhallyukdan* was administered to the rat for 30 days, the urethral NOS activity increased. The level of urethral nitrite, glutathione and testosterone increased too. The level of urethral lipid peroxide was decreased in *Yangsaengwhallyukdan* treated rats. The erectile response to a cavernous nerve stimulation in L-NAME(10<sup>-4</sup>)-treated rats in rats given *Yangsaengwhallyukdan* reached the level of the normal group.

**Conclusions :** This study suggest that *Yangsaengwhallyukdan* is effective for the treatment of erectile dysfunction.

**Key Words:** *Yangsaengwhallyukdan*, nitrite, nitric oxide synthase, glutathione, lipid peroxide, erectile function

### I. 緒 論

性行爲時 남성의 음경이 충분히 발기되지 않거나 되더라도 지속되지 못하는 경우가 전체 성생활 중 25% 이상 일어날 경우를 발기부전이라고 한다. 원인은 심인성과 기질성으로 대별되는데 기질성은 신경성, 내분비성, 혈관성 및 전신질환 등으로 구분된다. 이 중에 신경성 발기부전은 뇌종양, 腦血管疾患, 脊髓

損傷, 糖尿病이나 만성 alcohol 중독에 의한 말초신경 병증 등에 의해 발생한다.

음경이 발기하기 위해서는 먼저 음경해면체 동맥과 음경 평활근의 완전한 이완과 음경해면체내 동상 혈관강 (sinusoidal space)에 혈액이 축적되어야 한다<sup>45</sup>. 음경 평활근의 이완은 신경전달물질과 비신경전달물질에 의해 이루어진다<sup>46</sup>. 그런데 비신경전달물질인 prostaglandine과 endothelium derived relaxing factor (EDRF)에 의한 음경해면체내 평활근의 조절이 음경 발기에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다<sup>49</sup>.

Palmer 등에 의해 nitric oxide (NO)가 강력한 EDRF의 하나로 밝혀짐에 따라, 음경해면체 평활근 이완에

· 접수 : 2004년 4월 23일    채택 : 2004년 5월 13일  
· 교신저자 : 정지천, 서울시 강남구 논현1동 37-21 동국대학교  
강남한방병원 1내과  
(Tel : 02)3416-9731, Fax : 02)3444-9171, E-mail :  
jjch@hitel.net

대한 NO의 역할에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다<sup>10-16</sup>. NO는 체내에서 nitric oxide synthase (NOS)의 생화학적 작용에 의해서 생합성되어진다<sup>17,18</sup>. 그리고 면역조직화학법에 의해 NOS 함유 신경의 존재와 그들이 존재하는 장기들이 밝혀지고 있으며<sup>19</sup>, 이들의 분포는 흰쥐와 인체에서 신경 해부학적으로 유사함이 밝혀졌다<sup>20</sup>.

東洋醫學에서는 陰莖의 勃起가 원활하지 않는 상태를 陽痿, 陰痿, 陰器不用, 陰不起 등으로 표현하는데<sup>21</sup>, 《內經 素問》<sup>22</sup>에 “年六十 陰痿, 氣大衰, 九竅不利, 下虛上實, 涕泣俱出矣”, “思想無窮, 所願不得, 意淫於外, 入房太甚, 宗筋弛縱, 發爲筋痿”라 하여 老化和 성생활 과다에 의해 발생한다고 하였다.

陽痿의 病因은 腎精虧虛, 命門火衰, 心脾損傷, 肝氣鬱結, 濕熱下注, 過食厚味, 飲酒太過 등이 있는데<sup>23,24</sup> 특히 《諸病源候論》<sup>25</sup>에 “若勞傷於腎 腎虛不能榮於陰器故萎弱也”, 《景岳全書》<sup>26</sup>에 “凡男子陽痿不起 多由命門火衰 精氣清冷”이라 하여 腎臟의 虛弱, 특히 陽氣不足을 가장 주된 것으로 여기고 있다. 따라서 治法도 溫腎壯陽, 補腎填精 등 腎臟의 精氣를 보충하는 것이 위주가 된다<sup>23,24</sup>.

저자는 발기부전 치료제를 개발하고자 임상에서 陽痿證의 치료에 많이 활용되는 약재들을 선별하여 養生活力丹을 創方하였다. 養生活力丹은 補腎壯陽 효능을 가진 原蠶蛾, 覆盆子, 菟絲子, 五味子, 枸杞子, 蛇床子<sup>27</sup> 등의 약재들로 구성되었다. 주된 약물인 原蠶蛾<sup>28</sup>는 교배하지 않은 수컷 누에나방을 건조한 것으로 補益肝腎, 壯陽滋精 등의 효능으로 陽痿, 遺精, 白濁 등의 치료에 활용되어 왔다. 실험 연구에 의하면 본 처방에 포함된 覆盆子<sup>28</sup>, 金櫻子<sup>29</sup>, 楮實子<sup>30</sup> 등을 비롯하여 葫蘆巴<sup>31</sup>, 黃精<sup>32</sup> 冬蟲夏草<sup>33</sup> 등이 NOS 활성을 증가시키고 항산화 효과를 나타내어 발기부전에 효과를 나타낸다고 보고한 바 있다.

본 실험에서는 養生活力丹의 성기능 개선 효과를 구명하기 위하여 흰쥐의 음경해면체내의 NOS 활성, nitrite와 과산화지질 및 glutathione 함량, 음경 발기능 등에 미치는 영향을 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었으므로 보고하고자 한다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 재료

#### 1) 약재

養生活力丹의 약재는 시중에서 구입한 후 정선하여 사용하였으며, 처방의 구성 약재와 조성 비율은 다음 <Table 1>과 같다

Table 1. Prescription of Yangsaengwhallyukdan

구성 약재	생약명	함량 (mg)
原蠶蛾	Bombyx	200
覆盆子	Rubi Fructus	70
菟絲子	Cuscutae Semen	70
五味子	Maximowicziae Fructus	70
枸杞子	Lycii Fructus	70
蛇床子	Torilis Fructus	70
五加皮	Acanthopanax Cortex Radicis	70
金櫻子	Rosae Laevigatae Fructus	70
楮實子	Broussonetiae Fructus	70
巴戟	Herpestidiae Radix	70
淫羊藿	Epimedi Herba	70
肉從蓉	Boshniakiae Herba	70
桑枝	Mori Ramulus	200
합계	1,370	

#### 2) 시약

L-arginine, bovine serum albumin, calcium chloride, calmodulin, dithiothreitol, ethylene diamine tetra sodium salt, glutathione reduced form, L-N-Nitroarginine methyl ester, naphthylethylene diamine, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form, nitroblue tetrazolium, p-nitrophenol, sodium citrate, sulfanilamide, sodium nitrite, thiobarbituric acid sodium salt는 Sigma사의 제품을 사용하였으며, potassium phosphate mono and dibasic는 Wako사의 제품을, 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid), trichloroacetic acid는 Nakarai사의 제품을 사용하였다. 그 외 본 실험에 사용한 시약은 시중에서 구입한 특급품 내지 일급품을 사용하였다.

#### 3) 동물

동국대학교 한의과대학 동물사에서 동일 조건하에 사육된 외관상 건강한 체중 250g 내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 실험 전 24시간 동안 물만

주고 절식시켜 사용하였다.

## 2. 방법

### 1) 시료의 조제

구성 약재를 4개군으로 나누어 각각 유리 flask에 3배량의 methanol과 함께 넣은 뒤 60℃가 유지되는 중탕 항온수조에서 냉각기를 부착하고 24시간씩 3회 반복 추출하여 추출액을 만든 다음 실온으로 냉각하여 여과하였다. 이 여과한 추출액을 감압농축기를 사용하여 농축하여 건조시켜 추출물을 얻었다. 이 추출물을 비율에 따라 합산하였다.

### 2) 시료의 투여

실험동물들을 정상군과 실험군으로 나누었으며, 각 군에 10마리씩 배정하였다. 시료는 실험동물의 체중 kg당 50 mg 및 100 mg의 용량을 0.5% CMC 용액에 현탁하여 30일간 경구로 투여하였으며, 정상군은 0.5% CMC 용액을 투여하였다.

### 3) 효소원의 조제

Ether를 이용하여 흡인 마취시킨 실험동물을 예리한 가위로 하복부를 절개하여 복부 대동맥으로부터 혈액을 채취하고 음경해면체를 적출하였다. 적출한 음경해면체를 생리식염수로 깨끗하게 세척한 후, 남아 있는 이물질 및 혈액을 여지로 제거하였다. 음경해면체 조직 1g당 4배량의 0.1 M potassium phosphate buffer (pH 7.4) 용액을 가하여 Ultra-Turrax T25 (IKA-Lab, Germany)로 마쇄하여 균질액을 만들었다. 이 마쇄균질액을 냉장 원심분리기(Hanil Supra 22K)로 600 × G에서 10분간 원심분리한 다음 상정액을 취하여 이것을 과산화지질의 함량, glutathione 및 nitrite 함량 측정원으로 사용하였으며, 이 상정액을 다시 10,000 × G로 30분간 원심분리한 뒤 얻은 상정액을 nitric oxide synthase 활성 측정 효소원으로 사용하였다. 한편, 혈액은 heparin 처리하여 혈장을 분리하여 testosterone 정량용 시액으로 사용하였다.

### 4) 음경 발기능 측정

실험동물들을 해면체신경 절제 실험과 같은 방법<sup>34</sup>을 이용하여 골반신경 및 음경해면체 신경을 박리하였다. 신경자극을 위하여 백급전극을 음경해면체 신

경에 설치하여 전기자극기(SEN-7103, Nihon Kohden, Japan)와 연결하였다. 또한 음경 포피를 절개하여 음경해면체를 노출시킨 후 해면체 내압을 측정하기 위하여 26G 주사바늘을 일측 음경해면체 내에 유치하였다. 압력 측정용 침은 silicon관, Sorenson transpac (Abbot critical care system, USA)을 통해 차등증폭기 (DA 100, Biopac system, USA), Data Acquisition (MP 100, Biopac system, USA)으로 연결하였고, 측정치들은 Data Analysis program (Acqknowledge 1.5.5 program, Biopac system, USA) 및 Mackintosh IISI Computer을 이용하여 기록 분석하였다. 압력전달관의 혈액 응고 방지를 위해 heparinized saline (5,000 IU/ml)으로 간헐적인 관류를 시행하였다.

음경 발기능 관찰은 동물마다 정상 음경 발기의 기준을 정하기 위하여 해면체 신경자극(frequency : 1Hz, intensity : 3-5V, pulse duration : 1 msec)을 1분간 가하여 음경 발기를 일으켰다. 그 후 해면체 내압이 기저치로 떨어지고 15분 후에 동일 강도의 전기자극을 가하여 발기능을 측정하였고, L-NAME를 이용한 음경 발기능의 측정은 해면체 내압이 기저치로 떨어진 다음 10분 경과 후에 L-NAME를 농도별로 해면체내에 주입하였으며 15분 후에 같은 강도의 전기자극으로 음경 발기를 일으켜 약물 농도에 따른 음경 발기능을 관찰하였다.

### 5) 과산화지질의 함량 측정

과산화지질 함량 측정은 Ohkawa 등의 방법<sup>35</sup>에 준해 조직 마쇄 균질액 일정량에 8.1% sodium dodesyl sulfate, 20% acetate buffer (pH 3.5) 및 0.8% thiobarbituric acid (TBA) 용액을 가해 95℃에서 1시간 동안 반응시키고 실온으로 냉각한 다음 생성된 홍색의 TBA reactive substance를 n-Butanol : Pyridine (15:1) 혼액으로 이행시켜 파장 532 nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 정량하였다. 과산화지질의 함량은 조직 g당 MDA의 양을 nmole로 나타내었다.

### 6) Glutathione 함량 측정

조직중 glutathione 함량 측정은 Ellman의 방법<sup>36</sup>에 준해 조직 마쇄액 일정량에 4% sulfosalicylic acid를 가해 제단백시켜 얻은 상정액 일정량에 0.1 mM 5, 5'-

dithiobis (2-nitrobenzoic acid)를 함유한 0.1 M sodium phosphate buffer (pH 8.0) 일정량을 넣고 반응시켜 생성된 p-nitrothiophenol의 흡광도를 파장 412 nm에서 측정하여 농도를 산정하였다. GSH 함량은 조직 1 g당 함유되어 있는 GSH의 양을  $\mu\text{mole}$ 로 나타내었다.

#### 7) Nitric oxide synthase 활성 측정

Nitric oxide synthase의 활성 측정은 비색법 (colorimetric assay)으로 NADPH diaphorase 활성도 측정법을 이용하였다<sup>37</sup>. 실험동물의 조직 효소원에 50 mM Hepes (pH 7.4) 용액과 L-arginine, NADPH, EDTA, CaCl<sub>2</sub>, dithiothreitol, calmodulin 및 NBT를 가하여, 37 °C에서 5분간 반응시켜 585 nm에서 흡광도 변화를 측정하였다. 효소의 활성도는 파장 585 nm에서 측정된 흡광도 수치에 사용한 단백질의 함량을 나눈 값으로 산정하였다.

#### 8) Nitrite 함량 측정

조직 중의 nitrite (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) 함량 측정은 비색법으로 Griess reaction에 준하여 측정하였다<sup>38</sup>. Griess 시액은 1% sulfanilamide, 0.1% naphthylethylene diamine 및 2.5% 인산을 혼합하여 제조하였으며, 효소원 200  $\mu\text{l}$ 에 동량의 griess 시액을 실온에서 10분간 반응시켜 550 nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다. Nitrite 양의 측정은 sodium nitrite를 이용한 표준 곡선을 이용하여 산출하였고, 흰쥐 조직 g당 nitrite의 양을  $\mu\text{mole}$ 로 환산하여 나타내었다.

#### 9) 혈액 중의 testosterone 정량

혈액 중의 testosterone의 농도를 측정하기 위하여 radioimmunoassay인 Coat A-count total testosterone kit를 사용하여 함량을 측정하였다<sup>39</sup>. Heparin 처리하여 분리한 혈장에 dispense reagent를 가하여 37°C에서 3 시간 동안 반응시킨 다음 꺼내어 반응액을 이용하여 Gamma counter로 측정하였다.

#### 10) 단백질의 정량

단백질의 정량은 Lowry 등의 방법<sup>40</sup>에 준해 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 행하였다.

#### 11) 통계처리

실험 성적의 유의성 검정은 Student's t-test를 이용하여 행하였으며, P value가 0.05 미만일 때 유의한 것

으로 판정하였다.

### III. 實驗 成績

#### 1. 음경해면체의 NOS 활성에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 nitric oxide synthase 활성이  $1.27 \pm 0.15 \Delta\text{OD}/\text{mg}$ 이었으나 養生活力丹추출물 50 mg을 투여한 실험군은  $1.88 \pm 0.18 \Delta\text{OD}/\text{mg}$ 로 정상군에 비하여 약 48% 정도 유의성 있게 증가되었다. 養生活力丹 추출물 100 mg을 투여한 경우는  $2.11 \pm 0.21 \Delta\text{OD}/\text{mg}$ 로 정상군에 비하여 약 66% 정도 현저하게 증가되었다 (Fig.1).

#### 2. 음경해면체의 nitrite 함량에 미치는 영향

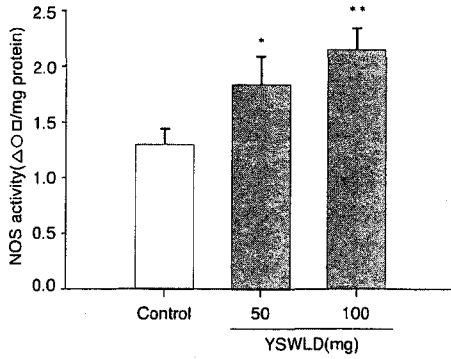
정상군의 음경해면체 nitrite 함량이  $0.50 \pm 0.06 \mu\text{mole}/\text{g}$ 인데 비하여 養生活力丹추출물 50 mg을 투여한 실험군의 경우는  $0.72 \pm 0.08 \mu\text{mole}/\text{g}$ 으로 정상군에 비하여 약 44% 정도 유의성 있게 증가되었다. 養生活力丹추출물을 100 mg을 투여한 경우는  $0.79 \pm 0.09 \mu\text{moles}/\text{g}$ 으로 정상군에 비해서 약 58% 정도 현저하게 증가되었다 (Fig.2).

#### 3. 음경해면체의 과산화지질 함량에 미치는 영향

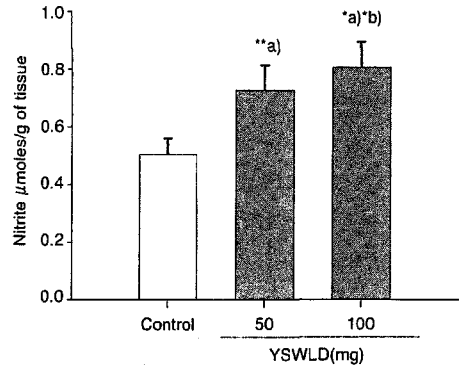
정상군의 과산화지질 함량이  $6.44 \pm 0.23 \text{ nmoles}/\text{g}$ 이었으나 養生活力丹추출물 50 mg을 투여한 실험군은  $5.37 \pm 0.24 \text{ nmoles}/\text{g}$ 으로 정상군에 비하여 약 17% 정도 유의성 있게 감소되었다. 養生活力丹추출물 100 mg을 투여한 경우는  $5.16 \pm 0.22 \text{ nmoles}/\text{g}$ 으로 정상군에 비하여 약 20% 이상 유의성 있게 감소되었다 (Fig.3).

#### 4. 음경해면체의 glutathione 함량에 미치는 영향

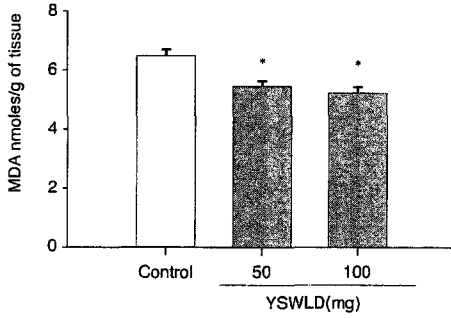
정상군의 glutathione 함량은  $2.26 \pm 0.13 \text{ nmoles}/\text{g}$ 이었으나 養生活力丹추출물 50 mg을 투여한 실험군은  $2.85 \pm 0.15 \text{ nmoles}/\text{g}$ 으로 정상군에 비하여 약 26% 정도 유의성 있게 증가되었다. 養生活力丹추출물 100 mg을 투여한 경우는  $2.97 \pm 0.15 \text{ nmoles}/\text{g}$ 으로 정상군에 비해 약 31% 정도 유의성 있게 증가되었다 (Fig.4).



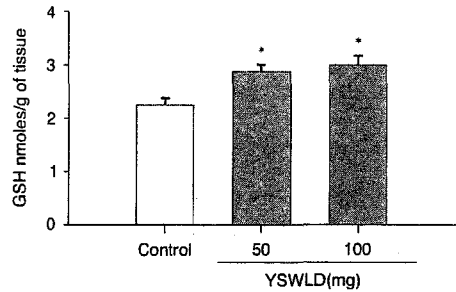
**Fig. 1.** Effect of the extract of Yangsaengwhallyukdan (YSWLD) on the urethral nitric oxide synthase activity in rats. Values are mean ± S.E. for 10 animals. Significantly different from control (\* : p<0.05, \*\* : p<0.01).



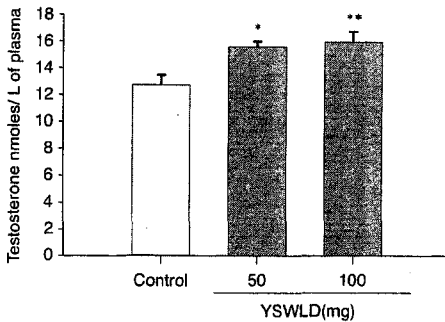
**Fig. 2.** Effect of the extract of Yangsaengwhallyukdan (YSWLD) on the urethral nitrite level in rats. Values are mean ± S.E. for 10 animals. Significantly different from control (\* : p<0.05, \*\* : p<0.01).



**Fig. 3.** Effect of the extract of Yangsaengwhallyukdan (YSWLD) on the urethral lipid peroxide level in rats. Values are mean ± S.E. for 10 animals. Significantly different from control (\*:p<0.05).

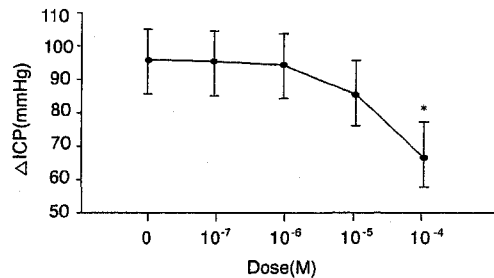


**Fig. 4.** Effect of the extract of Yangsaengwhallyukdan (YSWLD) on the urethral glutathione level in rats. Values are mean ± S.E. for 10 animals. Significantly different from control (\*:p<0.05).

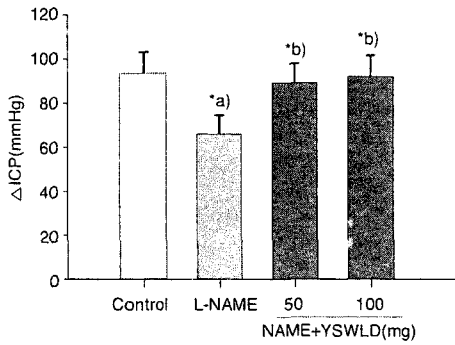


Testosterone nmole/ L of plasma

**Fig. 5.** Effect of the extract of Yangsaengwhallyukdan (YSWLD) on the blood testosterone level in rats. Values are mean ± S.E. for 10 animals. Significantly different from control (\* : p<0.05, \*\* : p<0.01).



**Fig. 6.** Effect of L-NAME on the erectile response to cavernous stimulation in rats. Values are mean ± S.E. for 10 animals. Significantly different from control (\*: p<0.05).



**Fig. 7.** Effect of the extract of Yangsaengwhallyukdan (YSWLD) on the erectile response to cavernous nerve stimulation in L-NAME treated rats. Values are mean  $\pm$  S.E. for 10 animals. a) Significantly different from control, b) Significantly different from L-NAME-treated group (\*:  $p < 0.05$ ).

#### 5. 혈액중의 testosterone 함량에 미치는 영향

정상군의 혈중 testosterone의 함량은  $12.77 \pm 0.82$  nmoles이었으나 養生活力丹추출물 50 mg을 투여한 실험군은  $15.02 \pm 0.88$  nmoles로 정상군에 비하여 약 17% 이상 유의성 있게 증가되었다. 養生活力丹추출물 100 mg을 투여한 경우는  $15.95 \pm 0.95$  nmoles로 정상군에 비해 약 24% 정도 현저하게 증가되었다 (Fig.5).

#### 6. L-NAME 주입후 음경 발기 변화

정상군의 음경해면체 내압은  $94.1 \pm 9.5$  mmHg이었으나 L-NAME의 주입 농도가  $10^7$  M 되게 하였을 때는  $94.0 \pm 9.2$  mmHg,  $10^6$  M인 경우는  $92.9 \pm 9.4$  mmHg,  $10^5$  M인 경우는  $84.8 \pm 9.5$  mmHg로 농도 의존적인 경향으로 감소되었으며, 특히  $10^4$  M인 경우는  $66.3 \pm 9.2$  mmHg로 유의성 있게 감소되었다 (Fig.6).

#### 7. L-NAME 주입후 음경발기에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 내압은  $94.1 \pm 9.5$  mmHg이었으나  $10^4$  M 농도의 L-NAME를 주입한 대조군은  $66.3 \pm 9.2$  mmHg로 유의성 있게 감소되었다. 반면에 養生活力丹추출물 50 mg을 투여한 후 L-NAME를 주입한 경우는 음경해면체 내압이  $89.4 \pm 9.4$  mmHg로 증가

되었으며, 養生活力丹추출물 100 mg을 투여한 경우는  $92.1 \pm 9.5$  mmHg로 거의 정상군에 가깝게 회복되었다 (Fig.7).

## V. 考 察

음경의 발기는 신경계, 혈관계, 내분비계 및 정신적 요소의 복잡한 상호작용에 의하여 일어난다고 한다. 그러나 사회적, 문화적, 경제적 여건이 향상으로 발기부전을 호소하는 환자의 수는 증가하는 추세에 있다. 발기부전의 원인은 약 90%가 정신적 원인이고 약 10%만이 기질적인 원인으로 오며 기질적 원인 중 내분비 기능의 이상으로 오는 경우가 5-35%로 보고 되었으나, 최근에는 진단기술의 발달로 과거에 심인성 원인으로 간주되었던 많은 경우가 기질적 원인에 의한 것으로 밝혀져 지금은 약 50%가 기질적 원인에 의한 것으로 진단된다.

기질적 원인에 의한 발기부전은 크게 내분비적인 원인과 신경성 원인, 혈관성 원인, 전신질환 및 기타 원인으로 구분된다. 발기부전을 일으키는 내분비적인 원인으로서는 뇌하수체 종양으로 인한 hypogonadism, 고프로락틴혈증, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증, 쿠싱증후군 등이 있다. 혈관성 원인은 동맥경화증이나 정맥 폐쇄 부전 및 혈류 이상으로 음경해면체에 충분한 혈액이 공급 또는 저장되지 않기 때문이다. 전신질환으로는 당뇨병, 신장질환, 고혈압, 심근경색, 심부전, 협심증 등의 심장질환과 폐기종, 간경화 및 노화 등이 거론되고 있다. 발기부전을 유발하는 신경성 원인으로는 뇌종양, 간질, 뇌혈관 질환, 파킨슨씨병, Alzheimer병 등의 뇌손상이나 추간판탈출증, 척수공동증, 척수종양, 척수손상, 다발성경화증 등이 있으며 당뇨병이나 만성 알코올중독 및 비타민 결핍증에 의한 말초신경병증 등도 거론된다.

발기부전은 음경 해면체조직 중에 정상적으로 혈액의 유입이 이루어지지 못하는 현상으로서 혈액의 정상적인 유입과 충혈이 이루어지면 발기부전을 개선할 수 있다. 일반적으로 발기 현상은 해면체 조직 중의 혈관이 이완되어 혈액이 원활하게 유입되어야

쉽게 이루어 질 수 있다. 음경해면체 조직중의 혈관 이완 반응은 혈관 내피세포에 존재하는 일종의 호르몬성 물질인 혈관내피 이완인자 즉 NO에 의해서 이루어진다고 알려져 있다<sup>43</sup>. NO는 대기 중에 불안정한 형태로 존재하는 기체로서 인체내에서 중추신경계 및 말초신경계에서 비아드레날린성 비콜린성 (nonadrenergic noncholinergic : NANC) 신경의 강력한 신경전달물질로 알려져 있는데, 체내에서 nitric oxide synthase의 생화학적 작용에 의해서 생합성되어진다<sup>44,45</sup>.

따라서 저자는 발기부전증을 치료하는 한약을 개발하고자 역대 한의학 문헌 및 임상에서 陽痿의 치료에 많이 활용되고 있는 약재를 선별하여 補腎壯陽 효능을 가진 養生力丹을 창방하고 효과를 관찰하고자 하였다. 주된 구성 약물인 原蠶蛾는 性味が 鹹溫이고 腎經에 歸經하여 補益肝腎, 壯陽滋精 등의 효능으로 陽痿, 遺精, 白濁 등의 치료에 활용되어 왔다<sup>46</sup>. 실험 연구에 의하면 혈당 상승 억제 작용<sup>46</sup>이 있다고 하였다.

養生力丹추출물을 흰쥐에 30일 동안 경구 투여한 결과 음경조직중의 NOS 활성이 현저하게 증가되었다. NOS 활성 증가는 체내에서 NO의 생합성 증가를 의미하는데 NO는 체내에서 순간적으로 대사가 되기 때문에 직접적인 정량은 불가능하고 산화물인 nitrite 함량을 조직 중에서 측정하여 간접적으로 NO의 함량을 추정할 수 있다<sup>48</sup>.

흰쥐에 養生力丹 추출물을 투여한 후 음경해면체 조직중 nitrite 함량 변화를 관찰하였을 때 정상군에 비하여 조직중의 NOS 활성의 증가와 유사한 경향으로 현저하게 증가되었다. 이는 養生力丹추출물이 체내에서 NOS 활성을 증가시켜 혈관 확장인자인 NO의 생성량을 증가시키므로써 발기를 촉진시킬 것으로 생각할 수 있다.

체내에서 세포의 기능적 손상을 유발시키는 중요한 인자 중의 하나가 과산화지질인데 세포막을 파괴시켜 세포사망을 일으킨다<sup>49</sup>. 과산화지질의 함량 증가는 결과적으로 세포 독성을 초래하며 이로 인해 신체 구성 기관들의 기능이 저하될 것이다. 음경조직 중에서 지질의 과산화반응이 과도하게 일어나게 되

면 음경 기능의 부전을 나타내게 될 것으로 생각된다. 養生力丹추출물을 30일 동안 흰쥐에 투여한 후 음경조직중의 과산화지질 함량을 관찰하였을 때 정상군에 비하여 현저하게 감소되었다. 이러한 결과는 養生力丹추출물 중에 강한 항산화작용을 나타내는 성분이 함유되어 있어 과산화지질의 생성을 감소시켜 음경조직 세포의 손상을 억제하여 성기능 저하 현상을 방지할 수 있을 것으로 생각된다.

생체를 구성하는 모든 장기의 정상적인 생리작용이 외부에서 유입되어온 이물질이나 독성물질의 공격으로 인해서 고유기능이 손상될 수 있다. 따라서 이러한 독성물질의 해독을 촉진시키는 방법이 저하된 생체기능을 정상화시키는 하나의 방법이 될 수 있다. 외부에서 유입되는 독성물질들의 해독반응에 관여하는 물질 가운데 대표적인 것으로 glutathione을 들 수 있다<sup>48,49</sup>. 흰쥐에 養生力丹추출물을 투여한 후 음경조직중의 glutathione 함량 변화를 관찰하였을 때 용량 의존적으로 증가되었다. Glutathione의 생합성 증가 현상은 생체내에서 독성이 유발하는 병태생리 조건이 부여되면 생체방어 시스템의 동원에 의하여 생합성이 촉진되어 해독반응에 밀접하게 관여함을 시사해주는 것으로 생각할 수 있다.

일반적으로 남성의 성적 능력은 남성호르몬인 testosterone의 분비량과 아주 밀접한 관계를 가지고 있다<sup>50</sup>. 연령 증가에 따라 남성의 성적 능력이 급격하게 저하되게 되는데 이는 체내에서 남성호르몬인 testosterone의 분비량 감소로 인해 나타나는 경우가 많다. 흰쥐에 養生力丹추출물을 투여한 결과 용량 의존적인 경향으로 testosterone 함량이 증가됨을 확인할 수 있었다. 이러한 성적으로 보아 養生力丹추출물은 체내에서 testosterone의 분비량을 증가시켜 저하된 성기능을 개선시키는 작용을 나타낼 수 있을 것으로 생각된다.

養生力丹추출물에 의한 발기부전 개선 효과를 직접적으로 검토하기 위하여 발기부전 조건을 만든 다음 저하된 발기능력을 개선시키는 지를 확인하고자 다음 실험을 시행하였다. 대표적인 NOS 억제제인 L-NAME<sup>51</sup>를 음경해면체 조직중에 농도별로 주입하

고 20분 후 음경 강직도를 측정하였을 때 농도 의존적으로 억제되었다. 그러나 養生活力丹추출물을 30일간 투여한 경우에는 억제되지 않고 정상수준을 유지하는 것으로 관찰되었다.

이상의 실험성적들을 종합하여 볼 때 養生活力丹추출물은 체내에서 NOS 활성을 조절하여 발기 유발인자인 NO의 생합성을 증가시키므로 음경 혈관의 이완을 촉진하여 혈액 유입량이 증가되어 음경의 발기능력을 개선시키며 또한 testosterone의 함량을 증가시키므로서 남성의 성징을 강화시켜 성기능을 향상시키는 것으로 사료된다. 아울러 항산화작용으로 음경조직의 피로도를 경감시켜 음경의 발기능을 정상화시킬 것으로 생각된다.

## V. 結 論

養生活力丹의 성기능 개선 효과를 구명하기 위하여 흰쥐의 음경해면체에서 음경 발기에 관련된 인자 및 음경 발기능에 미치는 영향을 검토하였다. 養生活力丹추출물을 흰쥐에 30일간 투여하였을 때 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성과 nitrite 함량이 유의성 있게 증가되었으며 과산화지질의 함량이 유의성 있게 감소되었다. 음경해면체 조직중의 glutathione과 혈중 testosterone 함량이 養生活力丹추출물 투여에 의해 유의성 있게 증가되었다. L-NAME 주입에 의해 음경해면체 전기자극에 의한 발기능이 억제되었으나 養生活力丹추출물을 투여한 경우에 정상수준에 가깝게 유지되었다. 이상의 결과로 養生活力丹은 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성을 조절하여 nitric oxide 생합성을 증가시켜 음경 발기능을 개선시키며 또한 testosterone 함량을 증가시켜 성기능을 향상시키는 것으로 생각된다. 또한 항산화 작용에 의해 음경조직의 피로를 경감시켜 발기부전에 효과를 나타낼 것으로 사료된다.

## 參考文獻

1. 김세철. 남성 성기능장애의 진단과 치료. 서울:일조

각:1995, p.36,70,184-92.

2. 신호승, 최형기. 당뇨병 발기부전의 原因. 대한비뇨기과학회지. 1990;31(3):442-5.
3. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 1995;22(4):699-709.
4. Christ GJ. The penis as a vascular organ. *Urol Clin North Am.* 1995;22(4):727-45.
5. 송봉근. 발기부전 치료의 한의학적 접근 방법에 관한 연구. 대한한의학회지. 1996; 17(2):74-6.
6. Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein L, Azadzi K, Morenas A, Krane RJ, Cohen RA. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. *Am J Physiol.* 1988;254:H459-67.
7. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Krane RJ. Local control of penile erection. *Urol Clin N Amer.* 1988;15.1:9-15.
8. Hedlund H, Andersson KE. Contraction and relaxation induces by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J Urol.* 1988;15.1:9-15.
9. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzi K, Krane RI, Cohen RH. Impaired neurogenic and endothelium mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *New Engl J Med.* 1989;320:1025-30.
10. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1989;333:664-6.
11. Rajfer J, Arosen WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxides as mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New Engl J Med.* 1992;326:90-4.
12. Knispel HH, Goessl C, Beckmann R. Basal and acetylcholine-stimulated nitric oxide formation mediates relaxation of rabbit cavernous smooth muscle. *J Urol.* 1991;146:1429-33.
13. Azadzi KM, Kim N, Brown ML, Goldstein I, Cohen RA, Saenz de Tejada I. Endothelium derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J Urol.* 1992;147:220-5.
14. Kim N, Azdzo KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest.* 1991;88:112-8.
15. Bush PA, W. J, Buga GM, Razfer J, Ignarro LJ. Nitric



- oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol.* 1992;147:1650-5.
16. Pickard RS, Powel PH, Zar MA. The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal muscle. *Br J Pharmacol.* 1991;104:755-9.
  17. Bredt DS, Ferris CD, Snyder SH. nitric oxide synthase regulatory sites. *J Biol Chem.* 1992;267(16):1976-81.
  18. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain : The free radical, nitric oxide. *Ann Neurol.* 1992;32:297-311.
  19. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of NOS indicating a neural role for nitric oxide. *Nature.* 1990;347:768-70.
  20. Burnett AL, Tillman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Snyder SH, Walsh PC. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol.* 1993;150: 73-6.
  21. 杜鎬京. 東醫腎系學. 서울:東洋醫學研究院;1991, p.610-6.
  22. 山東中醫學院. 黃帝內經素問校釋. 서울:一社;1991, p.83, 574-81.
  23. 張登本, 周志杰 主編. 中醫男性病學. 西安:陝西科學技術出版社;1990, p.69-80.
  24. 江海身, 康力生. 中醫男科講座. 北京:中國醫藥科技出版社;1992, p.94-111.
  25. 巢元方. 諸病源候論. 北京:人民衛生出版社;1982, p.26.
  26. 張介賓. 景岳全書. 서울:大星文化社;1992, p.672.
  27. 李尙仁. 本草學. 서울:醫藥社;1981, p.78-9.
  28. 서중은, 강정준, 정지천. 覆盆子추출물의 발기부전 개선 효과에 관한 연구. 한방성인병학회지, 2000;6(1):241-50.
  29. 김경동, 정지천. 金櫻子추출물이 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성 및 항산화효과에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 1998;19(1):452-65.
  30. 강정준, 정지천, 신억섭. 楮實子추출물이 Streptozotocin에 의한 糖尿病 흰쥐 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성 및 Nitrite 함량에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1998;19(2):112-24.
  31. 김광진, 강정준, 신현철, 윤철호, 정지천, 서중은, 신억섭. 葫蘆巴추출물의 발기부전 개선 효과에 관한 실험적 연구. 한방성인병학회지. 1998;4(1):210-21.
  32. 이상현, 신현철, 정지천. 黃精추출물이 흰쥐의 음경해면체 조직에서 nitric oxide synthase 활성 및 nitrite 함량에 미치는 영향. 한방성인병학회지. 1999;5(1): 163-75.
  33. 민건우, 박종혁, 윤철호, 정지천, 신억섭, 한영환. 冬蟲夏草가 hydrocortisone을 투여한 흰쥐의 nitric oxide synthase 활성 및 testosterone 함량에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2000;21(3):389-98.
  34. Chung HC. Role of nitric oxide in penile erection. Ph. D. thesis. Yeungnam Univ. 1995.
  35. Ohkawa H, Ohishi N, Yaki K. Assay for lipid peroxide in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979;95:351-8.
  36. Ellman GL. Tissue sulfhydryl group. *Arch Biochem Biophys.* 1959;82:70-7.
  37. Schmidt HW, Smith RM, Nakzne M, Murad F. Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-dependent NO synthase Type-1 : A biopteroflavoprotein with Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-independent diaphorase and reductase activities. *Biochem.* 1992;31:3243-49.
  38. Tracey WR, Linden J, Michael JP, Roger AJ. Comparison of spectrophotometric and biological assay for nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor (EDRF) : Neurospecificity of the diazotiazation reaction for NO and failure to detect EDRF. *J Pharmacol.* 1990;252:922-8.
  39. Demetriou JA. Testosterone. In Pesce, A. J., Kaplan LA, editors. Methods in clinical chemistry. St. Louis:The Mosby Company. 1987, P.268.
  40. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-75.
  41. Goldstein I, Lue TF, Harin PN, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New Engl J Med.* 1998;338:1397-404.
  42. Feelisch M, Noack E. Nitric oxide (NO) formation from nitrovasodilators occurs independently of hemoglobin or non-heme iron. *Eur.J. Pharmacol.* 1987;142:465-9.
  43. Furchegott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res.* 1983;53:557-73.
  44. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature.* 1990;347:768-70.
  45. Hornsby PJ, Crivello JF. The role of lipid peroxidation and biological antioxidants in the function of the adrenal cortex. Part 2. *Mol Cell Endocrinol.* 1983;30:123-47.

46. 김형규, 신길조, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 縹絲, 白蠟蠶, 蠶沙 및 原蠶蛾의 항당노작용에 관한 연구. 대한한학회지 1992;13(1):187-202.
47. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985;312(3): 159-63.
48. Boyland E, Chasseud LF. The role of glutathione and glutathione S-transferase in mercapturic acid biosynthesis. *Adv Enzymol.* 1969;32: 173-219.
49. Ross D. Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents : Mechanism of free radical induced toxicity and glutathione dependent protection. *Pharmacol Ther.* 1988;37(2):231-9.
50. Wachtel SS. Y antigen and the biology of sex determinism. Academy press. 1983.
51. Allan M, David J. The L-arginine-nitric oxide pathway as a regulatory mechanism in cell-to-cell communication. *Biomol Res News.* 1993;4:3-8.