

## 五子丸이 Ethanol로 발기부전을 유도한 흰쥐의 성기능 개선에 미치는 영향

안태건, 정지천

동국대학교 한의과대학 내과학교실

---

### Effects of *Ojawhan* on the ethanol-induced erectile dysfunction in rats

Tae-Geon An, Ji-Cheon Jeong

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongguk University

**Objectives :** *Ojawhan* was formulated to contain various natural products known to cure erectile dysfunction. This study was aimed to investigate the effects of *Ojawhan* on the nitric oxide synthase(NOS) activity, nitrite level, antioxidation and erectile responses in rat's corpus cavernosum penis.

**Methods :** *Ojawhan* was washed, dried in the shade and crushed. The crushed *Ojawhan* was extracted 3 times, each time with 3 volumes of methyl alcohol at 60°C for 24 h. The extract was filtered and evaporated under a reduced pressure using a rotary evaporator to yield 62g. *Ojawhan* extract oral-administered 100 mg per 1 kg of body weight for 30 days. First, samples were treated with *Ojawhan*, then ethanol-treated rats and L-N-Nitroarginine methyl ester(L-NAME) treated rats were put with the samples.

**Results :** The level of urethral lipid peroxide in the ethanol-*Ojawhan* double administered rats was decreased as low as in the normal group, while the one in the ethanol-treated group was increased. The urethral NOS activity, the level of urethral nitrite, the level of testosterone and the erectile response to cavernous nerve stimulation in the ethanol-*Ojawhan* double administered rats were increased as high as in the normal group while the one in the ethanol-treated group was decreased. The erectile response to cavernous nerve stimulation and the level of nitrite in L-NAME ( $10^{-4}$ )-treated rats was restored by the administration of *Ojawhan* as high as in the normal group.

**Conclusions :** *Ojawhan* was effective in restoring the ethanol-induced or L-NAME-induced erectile dysfunction in rats.

**Key Words:** *Ojawhan*, nitrite, nitric oxide synthase, testosterone, lipid peroxide, erectile dysfunction

---

### 1. 緒 論

발기부전은 음경해면체 조직 중에 정상적으로 혈액의 유입이 이루어지지 못하는 현상으로서, 음경이 충분히 발기되지 않거나 되더라도 지속되지 못하는

경우가 전체 성생활 중 25% 이상 일어날 경우를 말한다<sup>1</sup>.

발기부전의 원인은 심인성과 기질성으로 대별되며, 기질성은 신경성, 내분비성, 혈관성, 전신질환 등으로 구분된다<sup>1</sup>. 이 중 신경성 발기부전은 뇌종양, 뇌혈관질환, 척수 손상, 당뇨병이나 만성 alcohol 중독에 의한 말초신경병증 등에 의해 발생한다<sup>2</sup>. 특히 ethanol은 발기 능력을 감소시키며, alcohol 중독 남성에서 비가역적인 전립선 위축과 함께 세정관의

---

· 접수 : 2005. 7. 12. · 채택 : 2005. 7. 26.  
· 교신저자 : 정지천, 경북 경주시 석장동 1090-1  
동국대학교 경주한방병원 2내과  
(Tel. 054-770-1254,  
E-mail : jjcjh@paran.com)

위축과 정자 세포의 상실이 야기된다<sup>3</sup>.

일반적으로 발기 현상은 음경해면체 조직 중의 혈관이 이완되어 혈액이 원활하게 유입되어야 쉽게 이루어질 수 있다. 혈관 이완 반응은 혈관 내피세포에 존재하는 일종의 호르몬성 물질인 혈관내피 이완인자 즉 nitric oxide(NO)에 의해서 이루어진다고 알려져 있다<sup>4</sup>. NO는 인체내에서 중추신경계 및 말초신경계에서 비아드레날린성 비콜린성(nonadrenergic noncholinergic: NANC) 신경의 강력한 신경전달체로 알려져 있으며, 체내에서 nitric oxide synthase (NOS)의 생화학적 작용에 의해서 생합성되어진다<sup>5</sup>.

韓醫學에서 陰莖의 勃起가 원활하지 않음을 ‘陽痿’, ‘陰痿’, ‘陰器不用’, ‘陰不起’ 등으로 표현하는데 『內經 素問』<sup>6</sup>에 “年六十 陰痿”, “入房太甚, 宗筋弛縱, 發爲筋痿”라 하여 老化和 性생활 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 있으며<sup>7</sup>, 특히 『諸病源候論』<sup>8</sup>에 “若勞傷於腎 腎虛不能榮於陰器 故萎弱也”, 『景岳全書』<sup>9</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>7</sup>.

五子丸은 노화를 조절하는 약물을 개발하고자 『丹溪心法』<sup>10</sup>에 “治男人精虛無子 陽事不舉”라고 수록된 五子衍宗丸에서 車前子 대신 女貞子를 넣은 처방이다. 五子衍宗丸은 補肝腎陰 助補腎陽 益精髓 등의 효능으로 腎陰과 腎陽의 부족으로 인한 陰損陽虛, 陽痿早泄, 男子無嗣 등의 치료에 활용되어 왔다<sup>11,12</sup>. 이전의 연구에 의하면 五子衍宗丸은 흰쥐에서 성호르몬을 증가시키고 항피로 효과를 나타내었고<sup>13</sup>, 노화 흰쥐의 뇌조직을 개선시키는 효과를 나타내었다<sup>14</sup>. 또한 五子丸은 ONOO<sup>-</sup> 및 그 전구체인 ·O<sub>2</sub>와 NO를 소거시켜 세포를 보호하는 효과를 나타내었으며<sup>15</sup>, 覆盆子<sup>16</sup>, 楮實子<sup>17</sup> 등이 NO와 관련하여 발기부전에 효과를 나타낸다고 보고한 바 있다.

이에 저자는 五子丸이 성기능 저하에도 효능이

있을 것으로 기대하고 그 효과를 구명하기 위하여 흰쥐에 장기간 ethanol을 음용시켜 발기부전을 유도하고 음경해면체내의 NOS 활성, nitrite와 과산화지질 및 음경 勃起能 등에 미치는 영향을 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었으므로 보고하고자 한다.

## II. 實驗 材料 및 方法

### 1. 재료

#### 1) 약재

五子丸의 구성 약물인 枸杞子, 菟絲子, 覆盆子, 女貞子 및 五味子를 시중에서 구입하고 정선하여 사용하였으며, 처방 내용은 다음과 같다.

Prescription of *Ojawan*

약명	생약명	중량
枸杞子	Lycii Fructus	100g
菟絲子	Cuscutae Semen	100g
覆盆子	Rubi Fructus	100g
女貞子	Ligustri Fructus	100g
五味子	Schizandrae Fructus	100g
계		500g

#### 2) 시약

L-arginine, bovine serum albumin, calmodulin, dithiothreitol, ethylene diamine tetra sodium salt, L-N-nitroarginine methyl ester(L-NAME), N-(1-naphtyl) ethylene-diamine(NED), nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form, nitroblue tetrazolium, 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 조건

하에 사육된 외관상 건강한 체중 250g 내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 사용하였다.

## 2. 방법

### 1) 검액의 조제

五子丸 500g을 잘게 분쇄하고 유리 flask에 3배량의 95% methanol과 함께 넣은 뒤 60°C가 유지되는 중탕 항온 수조에서 냉각기를 부착하고 24시간씩 3회 반복 추출하여 추출액을 얻었다. 추출액을 실온으로 냉각시킨 후 여지로 여과한 여액을 회전감압농축기를 사용하여 농축하고 동결건조시켜 추출물 62g(수율 12.4%)을 얻어 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

### 2) 발기부전 모델 유발 및 검액 투여

흰쥐를 각 군당 10마리씩 하여 25% ethanol 용액을 물 대신 30일 동안 섭취시켜 인위적으로 만성 알코올 중독을 유발시켜 발기부전 모델동물로 사용하였으며, 정상군은 동량의 물을 섭취케 하였다. 실험군은 ethanol 투여 개시일부터 흰쥐의 체중 kg당 100mg의 五子丸추출물을 1일 1회 30일간 경구 투여하였으며, 대조군은 동량의 주사용 증류수를 투여하였다.

### 3) 효소원의 조제

Ether를 이용하여 흡인마취시킨 실험동물을 예리한 가위로 하복부를 절개하여 복부대동맥으로부터 혈액을 채취하고 음경해면체를 적출하였다. 적출한 음경해면체를 생리식염수로 깨끗하게 세척한 후, 남아 있는 이물질 및 혈액을 여지로 제거하였다. 음경해면체 조직 1g당 4배량의 0.1M potassium phosphate buffer(pH 7.4) 용액을 가하여 Ultra-Turrax T25(IKA-Lab, Germany)로 마쇄하여 균질액을 만들었다. 이 마쇄균질액을 냉장원심분리기(Hanil Supra 22K)로 600 xg에서 10분간 원심분리한 다음 상정액을 취하여 이것을 과산화지질, glutathione 및 nitrite 함량 측정원으로 사용하였으며, 이 상정액을 다시 10,000 xg로 30분간 원심분리한 뒤 얻은 상정액을 nitric oxide synthase 활성 측정 효소원으로 이용하였다. 한편, 혈액은 heparin 처리하여 혈장을 분리하

여 testosterone 정량용 시액으로 사용하였다.

### 4) 음경 발기능 측정

실험동물을 해면체신경 절제 실험과 같은 방법<sup>18</sup>을 이용하여 골반신경 및 음경해면체 신경을 박리하였다. 신경자극을 위하여 백금전극을 음경해면체 신경에 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. 압력측정용 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(Acquire 1.5.5 program, Biopac system, USA) 및 Mackintosh IISI Computer을 이용하여 기록 분석하였다. 압력 전달관의 혈액 응고 방지를 위해 heparinized saline(5000 IU/ml)으로 간헐적인 관류를 시행하였다.

음경 발기능 관찰은 동물마다 정상 음경발기의 기준을 정하기 위하여 해면체 신경자극(frequency: 1 Hz, intensity: 3-5 V, pulse duration: 1 msec)을 1분간 가하여 음경 발기를 일으켰다. 그 후 해면체 내압이 기저치로 떨어지고 15분 후에 동일 강도의 전기자극을 가하여 발기능을 측정하였으며 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) 과산화지질 함량 측정

과산화지질 함량 측정은 Ohkawa 등의 방법<sup>19</sup>에 준해 조직 마쇄균질액 일정량에 8.1% sodium dodecyl sulfate, 20% acetate buffer(pH 3.5) 및 0.8% thiobarbituric acid(TBA) 용액을 가해 95°C에서 1시간 동안 반응시키고 실온으로 냉각한 다음 생성된 홍색의 TBA reactive substance를 n-Butanol: Pyridine(15:1) 혼액으로 이행시켜 파장 532nm에서 흡광

도를 측정하여 정량하였다. 과산화지질의 함량은 조직 g당 MDA의 양을 nmole로 나타내었다.

6) Nitric oxide synthase 활성 측정

Nitric oxide synthase의 활성 측정은 비색법(colorimetric assay)으로 NADPH diaphorase 활성도 측정법을 이용하였다<sup>20</sup>. 실험동물의 조직 효소원에 50mM Hepes(pH 7.4) 용액과 L-arginine, NADPH, EDTA, CaCl<sub>2</sub>, dithiothreitol, calmodulin 및 NBT를 가하여, 37°C에서 5분간 반응시켜 585nm에서 흡광도 변화를 측정하였다. 효소의 활성도는 파장 585nm에서 측정된 흡광도 수치에 사용한 단백질의 함량을 나눈 값으로 산정하였다.

7) Nitrite 함량 측정

조직 중의 nitrite(NO<sub>2</sub>) 양의 측정은 비색법으로 Griess reaction에 준하여 측정하였다<sup>21</sup>. Griess 시액은 1% sulfanilamide, 0.1% NED 및 2.5% phosphorus acid를 혼합하여 제조하였으며, 효소원 200µl에 동량의 griess 시액을 실온에서 10분간 반응시켜 550nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다. Nitrite 양의 측정은 sodium nitrite를 이용한 표준곡선을 이용하여 산출하였고, 흰쥐 조직 g당 nitrite의 양을 µmole로 환산하여 나타내었다.

9) 혈액중의 testosterone 정량

혈액내의 testosterone 농도를 측정하기 위하여 radioimmunoassay인 Coat A-count total testosterone kit를 사용하여 함량을 측정하였다<sup>22</sup>. Heparin 처리하여 분리한 혈장에 dispense reagent를 가하여 37°C에서 3시간 동안 반응시킨 다음 꺼내어 반응액을 이용하여 Gamma counter(Cobra 5005, Pacard, USA)로 측정하였다.

10) 단백질의 정량

단백질의 정량은 Lowry 등의 방법<sup>23</sup>에 준해 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 행하였다.

11) 통계 처리

실험 결과의 유의성 검정은 Student's t-test를 이용하여 행하였으며, p value가 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

III. 實驗 成績

1. Ethanol 투여 흰쥐의 과산화지질 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직중 과산화지질의 함량이 5.98 ± 0.19 nmole이었으나 25% ethanol 용액을 섭취시킨 대조군의 경우는 7.72 ± 0.22 nmole으로 정상군에 비하여 유의성 있게 증가되었다. 반면에 25% ethanol 용액을 섭취시키면서 五子丸추출물을 병용 투여한 실험군에서는 6.25 ± 0.20 nmole로 대조군에 비하여 유의성 있게 감소되었다(Fig. 1).

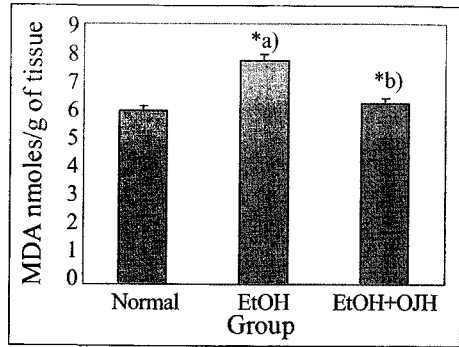


Fig. 1. Effect of the methanol extract of *Ojawan*(OJH) on the urethral lipid peroxide level in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of OJH(100 mg/kg, p.o) for 30days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean ± S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from ethanol-treated group(\*:p<0.05).

2. Ethanol 투여 흰쥐의 nitrite 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직중 nitrite 함량은 0.64 ± 0.06 µmole이었으나 대조군의 경우는 0.40 ± 0.04 µmole로 정상군에 비하여 유의하게 감소되었다. 반면에 실험군의 경우는 0.51 ± 0.04 µmole로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 2).

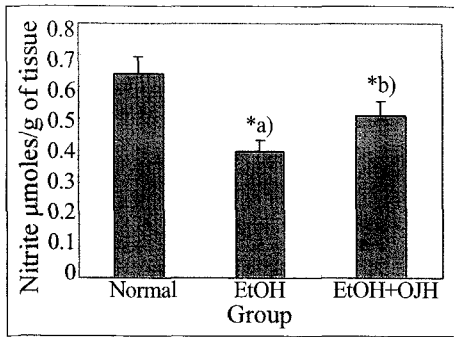


Fig. 2. Effect of the methanol extract of *Ojawan*(OJH) on the urethral nitrite level in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of OJH(100mg/kg, p.o) for 30days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from ethanol-treated group (\*:p<0.05).

3. Ethanol 투여 흰쥐의 nitric oxide synthase 활성에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직중 nitric oxide synthase 활성은  $1.45 \pm 0.13 \Delta\text{OD}/\text{mg}$ 이었으나 대조군의 경우는  $0.96 \pm 0.07$ 로 정상군에 비하여 유의하게 억제

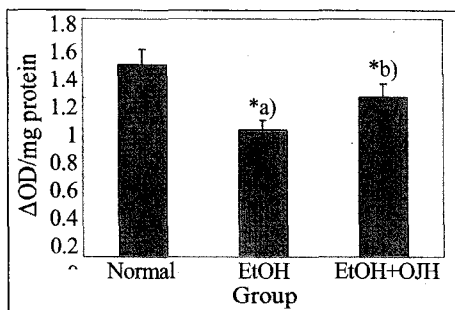


Fig. 3. Effect of the methanol extract of *Ojawan*(OJH) on the urethral nitric oxide synthase activity in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of OJH(100mg/kg, p.o) for 30days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from ethanol-treated group(\*:p<0.05).

되었다. 반면에 실험군의 경우는  $1.21 \pm 0.08$ 로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 3).

4. Ethanol 투여 흰쥐의 testosterone 함량에 미치는 영향

정상군의 혈중 testosterone의 함량은  $12.44 \pm 0.72$  nmoles이었으나 대조군은  $9.30 \pm 0.68$  nmoles로 정상군에 비하여 유의성 있게 감소되었다. 반면에 실험군의 경우는  $11.35 \pm 0.70$  nmoles로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 4).

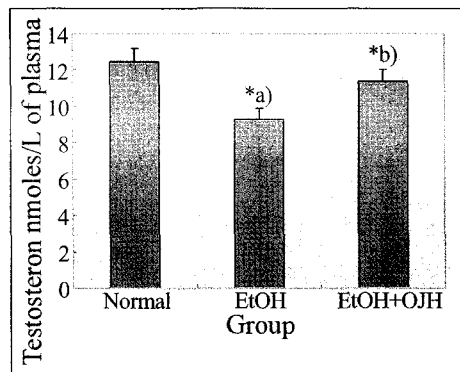


Fig. 4. Effect of the extract of *Ojawan*(OJH) on the blood testosterone level in ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of OJH(100mg/kg, p.o) for 30days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from ethanol-treated group (\*:p<0.05).

5. L-NAME 처치 후 음경 발기능 변화

정상군의 음경해면체 내압은  $92.7 \pm 9.8\text{mmHg}$ 이었으나 L-NAME을  $10^{-7}\text{M}$  농도로 처치하였을 때는  $92.4 \pm 9.6\text{mmHg}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ 인 경우는  $91.1 \pm 9.5\text{mmHg}$ ,  $10^{-5}\text{M}$ 인 경우는  $85.3 \pm 9.5\text{mmHg}$ 로 농도 의존적으로 음경해면체 내압이 감소되었으며 특히  $10^{-4}\text{M}$ 인 경우는  $66.9 \pm 8.7\text{mmHg}$ 로 유의성 있게 감소되었다 (Fig. 5).

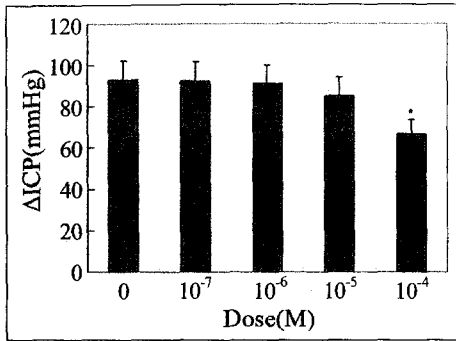


Fig. 5. Effect of L-NAME on the erectile response to cavernous stimulation in rats. assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 10 animals. Significantly different from normal(\*:  $p < 0.05$ ).

6. L-NAME 처치 후 음경해면체의 nitrite 함량 변화  
흰쥐의 음경 발기능의 기준을 정상화시키는 전처  
치를 시행한 후 L-NAME을 농도별로 음경해면체내  
에 주입하고 20분 정도 경과한 다음 음경해면체 조  
직을 적출하여 nitrite 함량을 관찰하였다.

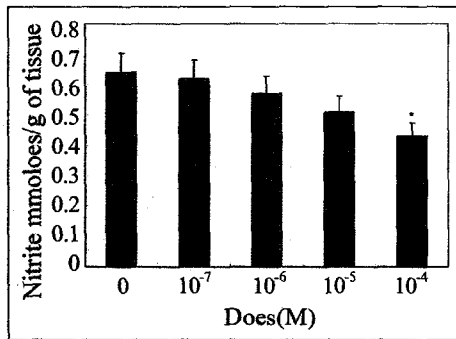


Fig. 6. Effect of L-NAME on the urethral nitrite level in rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 10 animals. Significantly different from normal(\*:  $p < 0.05$ ).

정상군의 음경해면체 조직 중의 nitrite 함량은  
 $0.64 \pm 0.06 \mu\text{moles}$ 이었다. L-NAME 처치량이  $10^{-7}\text{M}$   
인 경우  $0.62 \pm 0.06 \mu\text{moles}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ 인 경우는  $0.57 \pm$

$0.07 \mu\text{moles}$ ,  $10^{-5}\text{M}$ 인 경우는  $0.51 \pm 0.06 \mu\text{moles}$ 로  
음경해면체내에 L-NAME 주입량이 증가할수록 조  
직 중의 nitrite 함량이 감소하였으며 특히 L-NAME  
주입량이  $10^{-4}\text{M}$  되게 하였을 때는  $0.43 \pm 0.06 \mu\text{moles}$   
로 유의성 있게 감소되었다(Fig. 6).

7. L-NAME 처치에 의한 음경 발기능에 미치는 영향  
정상군의 음경해면체 내압은  $92.7 \pm 9.8 \text{mmHg}$ 이  
었으나  $10^{-4}\text{M}$  농도의 L-NAME를 처치한 실험군의  
경우는  $66.9 \pm 8.7 \text{mmHg}$ 로 현저하게 감소되었다. 그  
러나 五子丸추출물을 30일 동안 경구 투여한 실험  
군에  $10^{-4}\text{M}$ 의 L-NAME를 주입한 경우는  $85.4 \pm 8.8$   
 $\text{mmHg}$ 로 정상 수준 가깝게 회복되었다(Fig. 7).

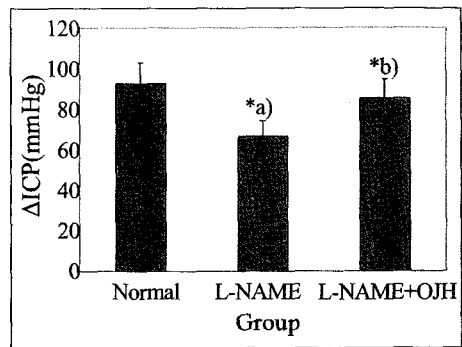


Fig. 7. Effect of the extract of *Ojawan*(OJH) on the erectile response to cavernous nerve stimulation in L-NAME treated rats. Rats were received the methanol extract of OJH(100mg/kg, p.o) for 30days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean  $\pm$  S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from L-NAME-treated group(\*:  $p < 0.05$ ).

8. Ethanol 투여 흰쥐의 음경 발기능에 미치는 영향  
정상군의 음경해면체 내압은  $92.7 \pm 9.8 \text{mmHg}$ 이  
었으나 ethanol 용액을 섭취시킨 대조군의 경우는  
 $73.8 \pm 6.2 \text{mmHg}$ 으로 정상군에 비하여 현저하게 감소되  
었다. 반면에 ethanol 용액을 섭취시키면서 五子丸추  
출물을 병용 투여한 실험군에서는  $86.2 \pm 6.4 \text{mmHg}$   
로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 8).

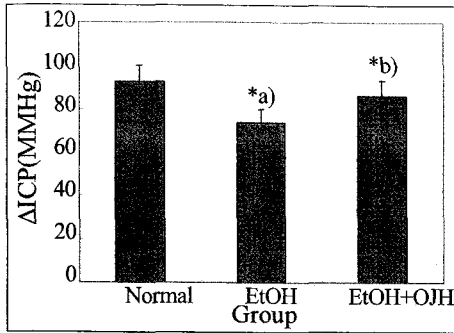


Fig. 8. Effect of the extract of *Ojawan*(OJH) on the erectile response to cavernous nerve stimulation in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of OJH(100mg/kg, p.o) for 30days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from ethanol-treated group(\*:p<0.05).

#### IV. 考 察

음경의 발기는 신경계, 혈관계, 내분비계 및 정신적 요소의 복잡한 상호 작용에 의해 일어난다. 발기부전의 원인은 심인성과 기질성으로 대별되며, 기질적 원인에 의한 발기부전은 크게 내분비성, 신경성, 혈관성, 전신질환 및 기타 원인으로 구분된다. 내분비적인 원인으로는 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. 신경성 원인으로는 뇌종양, 간질, 뇌혈관질환, 파킨슨씨병, Alzheimer병 등의 뇌손상이나 추간판탈출증, 척수 손상, 다발성경화증 등을 비롯하여 당뇨병이나 만성 알코올중독 및 비타민 결핍증에 의한 말초신경병증 등이 있다<sup>1,2</sup>.

음경이 발기하기 위해서는 먼저 음경해면체 동맥

과 음경평활근의 완전한 이완과 음경해면체내 동상혈관강(sinusoidal space)에 혈액이 축적되어야 한다<sup>24</sup>. 해면체 내피세포에서 분비되는 내피 의존성 이완인자가 음경해면체를 이완시켜 음경발기를 일으키며 이러한 작용을 하는 내인성 물질이 NO라고 알려져 있다<sup>25</sup>. 또한 해면체 신경자극에 의한 음경 발기 현상이 NO 생합성 효소인 NOS 억제제에 의해서 억제됨으로서 NO가 음경 발기와 관련된 강력한 신경 전달 물질로 밝혀지게 되었다<sup>26</sup>.

본 실험에 사용된 五子丸은 『丹溪心法』<sup>10</sup>에 “治男人精虛無子 陽事不舉”라고 수록된 五子衍宗丸에서 노화를 조절하는 약물을 개발하고자 車前子 대신 女貞子를 넣은 처방이다. 女貞子는 肝腎의 陰氣를 補하여 久服肥健 輕身不老의 효능이 있어 延年益壽 약물에 속하는데, ROS, ONOO, t-BHP 및 HNE 등의 산화 스트레스에 대하여 강한 억제 작용을 나타내어 세포사를 억제하고 노화를 조절할 가능성이 제기된 二至丸<sup>27</sup>의 구성 약물이다. 또한 覆盆子是 益腎固精 효능이 큰 補腎藥物로서 陽痿, 遺精, 虛損, 女子無子 등의 치료에 활용되어 왔다<sup>28</sup>.

따라서 저자는 腎陰과 腎陽을 보충하는 효능으로 노화 방지 효과를 가진 五子丸이 발기부전에도 효과를 나타낼 것으로 기대하고 본 실험을 시도하였다.

음경 발기능은 음경세포의 기질적 손상에 의해서 저하될 수 있는데, 세포의 기질적 손상을 유발시키는 중요한 인자중의 하나가 과산화지질로서 세포의 구성막을 파괴시켜 세포 사멸을 일으키는 독성인자이다<sup>29</sup>. 흰쥐에 30일 동안 물대신 25% 알코올을 음용시켜 성기능을 저하시키고 음경조직 중의 과산화지질의 함량을 관찰하였을 때 정상군에 비하여 현저하게 증가되었으나 五子丸추출물의 병용 투여에 의해 유의성 있게 회복되었다. 이는 五子丸추출물의 성분 중에 지질의 과산화반응을 억제하는 항산화 성분이 함유되어 있어 과산화지질의 생성을 감소시켜 음경조직 세포의 손상을 억제하여 성기능 저하를 어느 정도 차단할 수 있을 것으로 사료되어진다.

또한 동일한 조건에서 음경 조직중의 nitrite 함량과 NOS 활성을 관찰하였을 때 장기간 알코올 음용에

의해 현저하게 저하되던 nitrite 함량과 NOS 활성이 五子丸 추출물의 병용투여로 인해 정상수준으로 개선되어짐을 알 수 있었다. 이러한 실험결과를 볼 때 五子丸추출물이 체내에서 항산화 작용을 발휘하여 조직 세포의 피로도를 경감시켜 세포 기능을 강화시켜주며 음경 조직중의 NOS 활성을 증가시켜서 혈관 이완인자인 NO의 생합성을 촉진시켜 혈액의 유입량이 증가되어 발기부전을 개선시킬 수 있을 것으로 사료된다.

일반적으로 남녀의 성장은 신진대사 기능 및 호르몬 분비가 가장 활발한 사춘기 이후에 결정되는데 남성은 testosterone 그리고 여성은 estrogen의 직접적인 영향을 받게 된다. 남성의 성적 능력은 testosterone의 분비량과 아주 밀접한 관계를 유지하게 되며 노화가 진행되면서 성적 능력의 저하 현상이 나타나게 되는데 이는 testosterone의 감소로 인해 나타나는 경우가 많다. 장기간 알코올을 음용시킨 흰쥐에서 testosterone 함량을 관찰하였을 때 정상군에 비하여 유의하게 감소되었으나 五子丸추출물의 병용투여로 정상수준 가깝게 증가되는 것으로 나타났다. 이는 五子丸추출물이 testosterone의 생합성 및 분비량을 증가시켜 발기부전을 개선시킬 수 있는 효능을 지니고 있음을 시사하고 있다.

五子丸추출물의 성기능 개선 효능을 직접적으로 검토하기 위하여 음경해면체 전기 자극에 의한 발기능에 미치는 영향을 검토하였다. 대표적인 NOS 억제제인 L-NAME<sup>30</sup>를 음경해면체 조직 중에 농도별로 주입하고 20분 후에 음경 발기능을 측정하였을 때 농도 의존적으로 강직도가 감소되었다. 아울러 음경해면체 조직 중의 nitrite 함량도 L-NAME 농도 의존적으로 감소되었다. 흰쥐에 五子丸추출물을 30일 동안 경구 투여한 후 실험 20분전에 L-NAME를 음경해면체 조직 중에 주입 후 음경 발기능을 관찰하였을 때 L-NAME 투여에 의해서 현저하게 억제되던 음경발기 정도가 유의성 있게 증가됨을 확인할 수 있었다. 또한 장기간 알코올을 음용시킨 흰쥐에서 음경해면체 내압이 정상군에 비해 현저하게 감소되었으나 五子丸추출물을 병용 투여

한 실험군에서는 유의성 있게 회복되는 것으로 나타났다.

이상의 실험 성적들을 종합하여 볼 때 五子丸추출물은 생체 내에서 NOS 활성을 증가시켜 발기부탈인 NO의 생합성을 증가시키므로 음경 혈관의 이완을 촉진하여 혈액의 유입량이 증가되어 음경의 발기능력을 개선시키며 이와 더불어 음경조직 세포에 대한 항산화 작용에 의해서 음경조직의 피로도를 경감시켜 음경의 발기능을 정상화시킬 것으로 사료된다.

## V. 結 論

五子丸의 성기능 개선 효과를 구명하기 위하여 ethanol 飲用으로 유도한 발기부전 흰쥐를 대상으로 nitric oxide, 과산화지질 및 testosterone 함량, 음경 발기능 등을 검토하였다.

흰쥐에 30일간 ethanol을 飲用시켰을 때 음경해면체 조직중의 과산화지질의 함량이 증가되고 nitric oxide synthase 활성과 nitrite 함량이 현저하게 감소되었으나 五子丸추출물의 투여에 의해 정상 수준으로 회복되었다. 혈중 testosterone 함량은 ethanol 음용에 의해 유의성 있게 저하되었으나 五子丸추출물 투여에 의해 증가되었다. 흰쥐의 음경해면체에 L-NAME을 주입하였을 때 농도 의존적으로 nitrite 함량 및 음경 발기능이 억제되었으나 五子丸추출물 투여에 의하여 정상 수준 가깝게 증가되었다. 30일간 ethanol을 飲用시킨 흰쥐에서 해면체 전기 자극에 의한 음경 발기능이 현저하게 억제되었으나 五子丸추출물 투여에 의해서 유의성 있게 증가되었다.

이상의 결과로 五子丸은 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성을 증가시키고 혈중 testosterone 함량을 증가시켜 음경 발기능을 개선시키고 발기부전에 효과를 나타낼 것으로 생각된다.

## 參考文獻

1. 김세철. 남성 성기능 장애의 진단과 치료. 서울:



- 일조각; 1995, p.36, 70, 84-162.
2. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 1995;22(4):699-709.
  3. Kurt J. Isselbacher. HARRISON'S Principle of Internal Medicine. Thirteen Edition. 서울: 도서출판 정담; 1997, p.2615.
  4. 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.
  5. Bredt DS, Ferris CD, Snyder SH. nitric oxide synthase regulatory sites. *J Biol Chem.* 1992; 267(16):1976-81.
  6. 山東中醫學院. 黃帝內經素問校釋. 서울: 一中社; 1991, p.83, 574-81.
  7. 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.
  8. 巢元方. 諸病源候論. 北京: 人民衛生出版社; 1982, p.26.
  9. 張介賓. 景岳全書. 서울: 大星文化社; 1992, p.672.
  10. 朱丹溪. 丹溪心法(附餘). 서울: 대성문화사; 1990, p.763-70.
  11. 許 浚. 東醫寶鑑. 서울: 남산당; 1989, p.603.
  12. 廬祥之 編著. 益壽延年二百方. 北京: 中國中醫藥出版社; 1991, p.168.
  13. 정인명, 강석봉. 五子衍宗丸이 백서의 성호르몬 및 항피로 효과에 미치는 영향. *제한동의학술원 논문집.* 1998;3(1):216-31.
  14. 김종길, 박종운, 강승범, 강익현, 문병순. 五子衍宗丸이 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향. *대한한방내과학회지.* 1999;20(2):77-92.
  15. 김형준, 정지천. 五子丸의 Peroxynitrite 제거 작용. *대한한방내과학회지.* 2005;26(1):107-18.
  16. 손현주, 정지천. 覆盆子추출물이 Ethanol에 의한 만성 알코올 중독 흰쥐의 음경해면체내 nitric oxide synthase 활성과 nitrite 함량에 미치는 영향. *한의정보학회지.* 2000;6(1):46-56.
  17. 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.
  18. Chung HC. Role of nitric oxide in penile erection. Ph. D. thesis. Yeungnam Univ. 1995.
  19. Ohkawa H, Ohishi N, Yaki K. Assay for lipid peroxide in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979;95:351-8.
  20. Schmidt HW, Smith RM, Nakzne M, Murad F. Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-dopendent NO synthase Type-1: A biopteroflavoprotein with Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-independent diaphorase and reductase activities. *Biochem.* 1992;31:3243-49.
  21. 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.
  22. Demetriou JA. Testosterone. In Pesce, A. J., Kaplan LA. editors. *Methods in clinical chemistry.* St. Louis: The Mosby Company; 1987, p.268.
  23. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-75.
  24. Chirist GJ. The penis as a vascular organ. *Urol Clin North Am.* 1995;22(4):727-45.
  25. Azadzi KM, Kim N, Browwn ML, Goldstein I, Cohen RA, Saenz de Tezada I. Endothelium derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J Urol.* 1992;147:220-5.
  26. Knispel HH, Goessl C, Beckmann R. Nitric oxide mediates relaxation in rabbit and human corpus cavernosum smooth muscle. *Urol Res.*

- 1992;20:253-7.
27. 박원영, 정지천. 二至丸의 항산화 작용에 의한 세포 보호 효과. 대한한방내과학회지. 2003;24(4):807-16.
28. 吳儀洛. 本草從新. 上海: 上海科學技術出版社; 1982, p.121-2.
29. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985; 312(3):159-63.
30. 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.