

원 저

## 인삼, 홍삼 및 발효 홍삼이 정상인의 뇌혈류, 평균혈압, 맥박수에 미치는 영향

정동원, 문상관, 홍진우, 신원준, 박영민, 정재한, 김창현, 민인규,  
박성욱, 정우상, 박정미, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭

경희대학교 한의과대학 2내과학교실

### Effects of Korean Ginseng, Korean Red Ginseng and Fermented Korean Red Ginseng on Cerebral Blood Flow, Cerebrovascular Reactivity, Systemic Blood Pressure and Pulse Rate in Humans

Dong-Won Jeong, Sang-Kwan Moon, Jin-Woo Hong, Won-Jun Shin,  
Young-Min Park, Jae-han Jung, Chang-hyun Kim, In-kyu Min,  
Seong-Uk Park, Woo-Sang Jung, Jung-Mi Park, Chang-Nam Go,  
Ki-Ho Cho, Young-Suk Kim, Hyung-Sup Bae

Department of Cardiovascular and Neurologic Diseases (Stroke Center) College of  
Oriental Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the effects of Korean ginseng (KG), Korean red ginseng (KRG) and fermented Korean red ginseng (FKRG) extracts on cerebral hemodynamics and to compare distinction of each extract.

**Methods:** Ten healthy male volunteers ( $26.0 \pm 1.8$  yrs) participated in the study according to double-blind and cross-over protocols. Each volunteer was blindly administered 500mg of KG, KRG, FKRG extract or placebo (Dextrin). Blinded researchers measured changes of hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity (CVR), mean blood flow velocity (MBFV) of middle cerebral arteries (MCAs) and corrected blood flow velocity at  $P_{ETCO_2}=40$ mmHg (CV40) using transcranial Doppler ultrasound (DWL Co., Germany). Researchers also observed changes of mean blood pressure (MBP), pulse rate (PR) and expiratory  $CO_2$  using S/5 Collector (Datex-Ohmeda Co., Finland). The evaluation was performed at basal condition, and repeated at 1, 2, 3, 4 and 5 hours after administration.

**Results:** MBFV and CV40 in the KRG group tended to rise at 1 hour after administration, while those of the FKRG group tended to rise at 2 hours after administration. CVR increased significantly after 1 hour in the KRG group ( $p=0.009$ ) and after 2 hours in the FKRG group ( $p=0.035$ ), respectively. The KG group showed increasing tendency at 4 hours after administration. No group showed significant difference from the placebo in changes of MBP and PR.

**Conclusions:** It is suggested that KG, KRG and FKRG extracts have effects of enhancing CVR and thus of increasing cerebral blood flow in human subjects.

**Key Words:** Transcranial Doppler (TCD), cerebrovascular reactivity, ginseng, red ginseng, fermented red ginseng, cerebral blood flow velocity

· 접수 : 2006년 7월 20일 · 논문심사 : 2006년 7월 22일  
· 채택 : 2006년 8월 1일  
· 교신저자 : 문상관, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지  
경희의료원 한방병원 2내과학교실  
(Tel: 02-958-9124, Fax: 02-958-9132,  
E-mail: arangjoojd@hanmail.net)

## 서 론

경두개 도플러 초음파 검사(Transcranial Doppler Sonography, 이하 TCD)는 초음파를 통하여 두개강 내외의 뇌혈관의 혈류역동학적인 이상 유무를 비침습적이고 반복적으로 검사할 수 있는 방법으로 1982년 Aaslid의 보고 이후 연구 및 임상에 다양하게 쓰이고 있다. 특히 특정 치료 또는 약물의 효과를 알아보기 위한 연구 목적으로도 많이 사용되었다<sup>1-4)</sup>. 최근 한의학에서도 뇌혈관에 관한 약물이나 침구치료의 효과를 검증하기 위하여 반복 검사가 가능한 TCD를 이용한 연구들이 많이 보고되고 있다<sup>5-9)</sup>.

인삼은 한의학에서 대표적인 補氣 약물로서 오랜 동안 임상에서 사용되었으며, 최근의 약리학적인 연구에 의해 항노화작용, 면역증진작용 등이 밝혀지고 있다<sup>10)</sup>. 특히 Nitric Oxide(NO)를 매개로 한 혈관 이완 작용은 최근 주목받고 있는 효과로서 인삼류의 주요 약효 성분인 진세노사이드(Ginsenosides)가 다양한 기전으로 NO 매개 혈관

이완 작용에 관여하는 것으로 밝혀지고 있다<sup>11)</sup>. 그러나 인삼과 홍삼을 동시에 실험한 연구보거나<sup>12)</sup>, 심혈관, 신혈관, 생식 기관 등의 장기에 비해 뇌혈관에 대한 연구보고가 적은 실정이며, 특히 동물 실험이 아닌 사람을 대상으로 한 연구는 아직 많지 않았다.

또한 최근 경구로 투여되는 한약의 특성으로 인하여 장내세균총이 한약 제제의 대사와 흡수에 영향을 미치며 이에 따른 약효의 발현과의 상관성에 관한 연구들이 제시되고 있다<sup>13)</sup>. 그러므로 장내 세균에 의한 발효 과정을 거치면 기존의 기존 인삼류에 비해 대사 및 흡수에 유리해질 것으로 기대되며, 실제로 발효홍삼이 뇌혈혈 동물모델에서 방어 효과가 있음이 보고되기도 하였다<sup>14)</sup>. 그러나 아직까지 사람의 뇌혈류에 대한 인삼, 홍삼, 발효홍삼의 효능 비교가 보고되지 않아 이에 대한 연구의 필요성이 있었다.

이에 저자는 인삼 제제, 홍삼 제제, 발효홍삼 제제가 정상인의 뇌혈류역학, 평균혈압, 뇌혈관반응도에 어떤 영향을 미치는 지를 비교, 평가하여

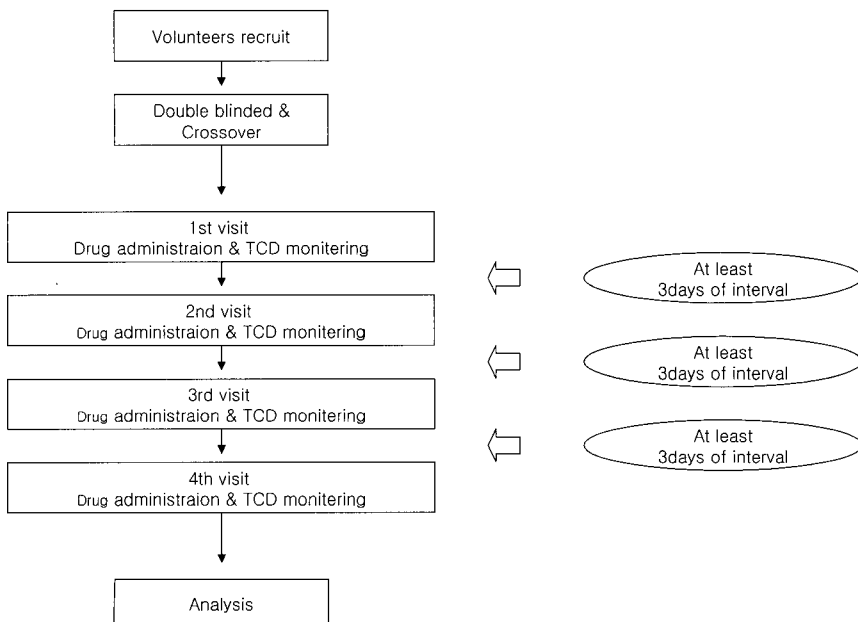


Fig. 1. Flow chart of the study.

유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## 연구 방법

### 1. 연구 대상

20대의 건강한 남자 지원자 10명을 대상으로 하였다(평균 연령 26.0±1.8세, mean±standard deviation). 이들 대상자들은 심장질환이나 고혈압의 과거력이 없었고 최소한 검사 10시간 전부터 담배, 술, 커피를 금하도록 하였다. 측정이 이루어진 당일은 공복상태를 유지하고 진행되는 연구 내용에 대한 설명을 거쳐 동의를 얻은 후 시험을 진행하였다.

### 2. 연구 디자인

연구디자인은 Double-blind, Cross-over study의 방법을 택하였다. 연구 지원자는 2주 동안 네 번 방문하게 되는데, 한 명의 지원자는 매 방문마다 시험약 3가지와 대조약 1가지 중 무작위로 한 가지씩 복용하게 하였다. 또한 시험약의 잔여효과를 최소화하기 위하여 한 가지 약물에 대한 연구가 완료된 후 3일이 지난 다음 재방문하게 하여 다른 약물에 대한 연구를 진행하였다(Figure 1).

### 3. 시험 약제

연구에 사용된 약제는 인삼 제제, 홍삼 제제, 발효홍삼 제제로 각각 monitoring0mg씩 충전된 캡슐을 구안제약(Co., Ltd. Korea)에서 제공받아 사용하였으며, 대조약으로는 동일한 캡슐에 텍스트린 monitoring0mg를 담아 사용하였다. 모든 약제의 1회 시험 용량은 500mg으로 동일하게 하였다. 약제는 시험이 종료될 때까지 이중맹검이 유지되었다. 각 그룹은 번호가 매겨진 상태로 제공받았으며, 시험 및 분석이 종료된 후에 약제 그룹의 이름이 공개되었다. 연구대상자 또한 향, 맛을 통해 약제 내용을 알 수 없었다.

인삼 제제는 다음과 같이 준비하였다. 인삼을

알코올로 추출한 뒤 저온농축하였다. 그 뒤 80℃로 숙성 및 살균한 뒤 동결건조하여 분말화하고 캡슐에 충전하였다. 홍삼 제제의 준비과정은 다음과 같다. 홍삼을 알코올로 추출한 뒤 저온농축하고 80℃로 숙성 및 살균한 뒤 동결건조하여 분말화하여 캡슐에 충전하였다. 발효홍삼 제제의 준비과정은 아래와 같다. 홍삼을 알코올로 추출한 뒤 저온농축하고 80℃로 숙성 및 살균하였다. 살균을 마친 홍삼농축액과 배지, 발효균인 *Bifidobacterium* H-1을 발효탱크에 넣고 37℃에서 96~120시간 발효하였다. 발효를 마친 농축액을 동결건조 분말화한 뒤 캡슐에 충전하였다.

### 4. 평가 내용

- ① 뇌혈관반응도(Cerebrovascular Reactivity = CO<sub>2</sub> Reactivity)
- ② 평균혈류속도(Mean blood flow velocity, Vm)
- ③ 평균혈압
- ④ 맥박수
- ⑤ 호기시 이산화탄소 분압(P<sub>ETCO2</sub>)

### 5. 평가 방법

#### ① 검사 기기 및 측정 방법

연구의 시작 시간은 모두 오전으로 동일하게 하였다. 뇌혈류시험실에 도착한 연구대상자를 안락의자에 반양외위로 최소 5분간 안정하게 한 후 검사를 시작하였다.

검사에 사용한 TCD 기기는 Multi-Dop X4 system(DWL社, Germany)이며, mode를 1 channel 1 depth monitoring으로 하고 2Mhz probe를 사용하여 편측의 측두창에서 중대뇌동맥의 혈류를 확인하였다. 이 때 중대뇌동맥의 측정 깊이(depth)는 측두창으로부터 5.0-6.0cm 으로 하며 sample 및 gain 값은 혈류의 파형이 가장 잘 유지, 기록되는 값으로 하였다. 편측의 중대뇌동맥을 확인한 다음 탈부착이 가능한 bilateral probe holder(LAM-Rack,

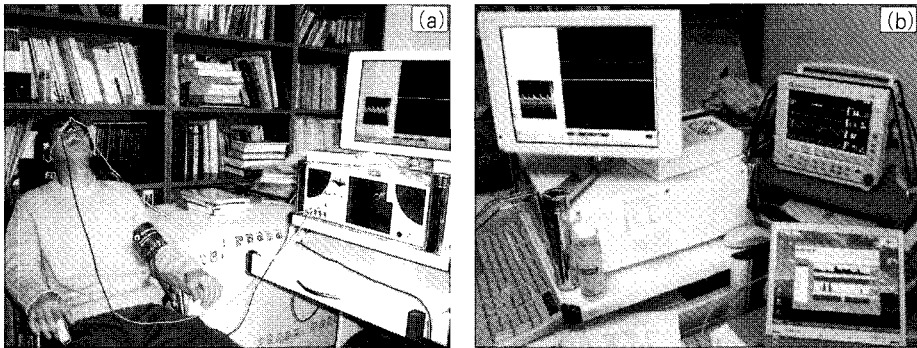


Fig. 2. TCD monitor measuring volunteer's brain blood flow velocity (a).S/5 collector recording BP, pulse rate,  $P_{ETCO_2}$  With TCD monitor at the same time (b).

DWL社, Germany)를 이용하여 probe를 고정시킨 후 연속적으로 monitoring하도록 하며, 측정 데이터를 컴퓨터를 통해 기록, 저장하였다.

또한 뇌혈관반응도 평가를 위하여 과호흡을 이용한  $CO_2$  reactivity를 평가하였다. 이를 위하여 연구대상자로 하여금 1분 동안 정상 호흡보다 깊고 빠르게 의도적인 과호흡을 하게 하여 혈류 속도의 저하를 유도한 다음, 다시 정상 호흡을 하게 하여 과호흡 전의 정상 호흡 때와 과호흡 시의 상태를 비교 평가하였다.

실험 시 뇌혈류에 영향을 줄 수 있는 기타의 변수들을 통제하기 위하여 Cardiopac S/5(Datex-Ohmeda社, Finland)의 여러 모듈을 이용하였다. 연구대상자의 평균혈압은 비침습적인 방법으로 대상자의 좌측 상완부에 커플을 장치하고 과호흡 유도 전의 안정 상태에서 2분 간격으로 4회 측정하였다. 맥

박수는 Oxymetry를 연구자의 좌측 손가락에 장치하여 연속적으로 측정되도록 하였다. 호기시  $CO_2$  ( $P_{ETCO_2}$ )는 연구대상자의 코에 Nasal prong을 장치하고 시험시간 동안 대상자에게 코로만 호흡할 것을 주문한 후 뇌혈류 측정 시에 연속적으로 동시 monitoring하였다.

이 3가지 통제 변수들은 각각의 모듈을 통해 S/5 Collector 프로그램이 장착된 PC와 연결하여 기록, 저장하였다.

상기의 측정 장치들을 이용하여 투약 전 안정 시 및 약물 경구 투약 후 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간째에 측정하여 1회 방문 시 총 6회를 측정하였다. 각각의 측정 시각에 20분간 상기 장치를 유지하여 측정 변수들을 기록, 저장하였고 측정 외 시간에는 장치를 떼고 안정하도록 하였다 (Figure 2).

Table 1. Comparison of mean blood pressure and heart rate between ginseng and placebo groups

		Before administration	After administration				
			1hr	2hr	3hr	4hr	5hr
Mean BP, mmHg	ginseng	86.2±6.5	86.8±6.3	87.2±5.1	90.0±7.1	88.6±4.9	89.9±6.6
	placebo	85.8±6.5	85.9±6.0	85.7±7.5	86.9±7.7	88.1±6.0	88.9±7.2
Heart rate, bpm	ginseng	73.1±7.3	69.3±5.4	66.6±8.0	68.4±8.8	66.1±6.3	66.5±7.6
	placebo	71.0±8.7	66.7±9.6	64.4±9.4	64.1±9.7	66.8±10.3	66.2±11.1

BP: Blood pressure All values are mean ± S.D.

② 측정데이터의 분석

평가 항목의 분석을 위하여 하드디스크에 저장된 데이터에 대한 off-line analysis를 이용하여 평가하였다.

각 평가 시점의 평균혈류속도는 연구대상자가 probe holder를 부착하고 TCD monitoring을 하는 과정 중에서, 혈압 측정이 끝난 후부터 과호흡유도를 하기 전까지 약 5분간 안정 상태에서 측정된 혈류속도의 평균값을 구하였다.

각 평가시점(안정 시, 복약 후 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간)의 CO<sub>2</sub> Reactivity는 과호흡전의 5분간을 interval로 설정하여 컴퓨터에서 얻어지는 안정 시 뇌혈류속도(V<sub>rest</sub>)와 과호흡 시에 얻어지는 뇌혈류속도 감소구간에서의 최소 뇌혈류속도(V<sub>hypocapnia</sub>), 그리고 이 두 속도 구간에 해당하는 P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>값의 차를 이용하여 아래의 공식으로<sup>16)</sup> 계산하였다. 얻어진 CO<sub>2</sub> Reactivity값은 %/min의 값으로 표시된다.

CO<sub>2</sub> Reactivity

$$= 100 \times [(V_{rest} - V_{hypocapnia}) / V_{rest}] / \Delta P_{ETCO_2}$$

CO<sub>2</sub> 보정 평균혈류속도는 실제로 측정 한 혈류

속도에서 해당 PaCO<sub>2</sub>의 값을 40mmHg로 환산한 값(Corrected blood velocity at 40mmHg of CO<sub>2</sub> tension; CV40)으로 보정하여 아래의 공식으로<sup>15)</sup> 계산하였다. 이 때 얻어진 CV40 값은 cm/sec로 표시된다.

CV40

$$= V_1 \cdot e^{CO_2 Reactivity(P_{CO_2 40mmHg} - P_{1CO_2})}$$

평균혈압은 각 시점마다 측정한 4회의 측정값의 평균을 사용하였다.

맥박수, P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>는 S/5 Collector 프로그램에 저장된 데이터를 snapshot 기능으로 각 평가시점의 측정값에 대한 평균값을 구하였다.

6. 통계 분석

통계 분석은 SPSS(Statistical Program for Social Science) 12.0 for Windows를 사용하였다. 비모수적인 분석 방법인 Mann-Whitney U Test를 이용하여 측정변수(뇌혈관반응도, 평균혈류속도, 평균혈압, 맥박수)에 대한 차이를 군간(between groups), 군내(within group) 분석하여, p value<0.05를 유의한 것으로 판정하였다.

Table 2. Comparison of mean blood flow velocity and corrected blood flow velocity at P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>=40 mm Hg (CV40) between ginseng and placebo groups

		Before administration		After administration									
				1hr		2hr		3hr		4hr		5hr	
		NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC
P <sub>ETCO<sub>2</sub></sub> , mmHg	ginseng	41.2±3.4	27.4±2.9	38.5±3.2	25.1±2.1	37.9±4.0	25.3±2.9	38.7±4.2	24.9±2.6	38.8±4.1	25.6±3.6	37.8±3.7	24.6±3.4
	placebo	40.5±2.9	25.8±3.5	39.6±3.6	24.8±3.4	39.4±3.1	23.8±2.6	38.9±4.5	23.7±3.5	39.2±2.0	24.1±3.1	39.2±2.6	24.5±3.3
Mean BFV, cm/s	ginseng	52.9±9.6	33.0±5.5	48.5±9.1	31.3±4.9	48.0±10.6	30.8±4.5	48.6±10.1	30.9±4.8	50.6±11.6	31.7±6.0	50.1±10.1	31.6±4.9
	placebo	53.3±10.5	32.0±4.6	50.8±9.9	31.7±5.1	50.8±10.4	30.6±4.5	49.7±9.2	31.2±4.7	52.3±8.7	32.3±5.3	54.9±10.9	33.1±5.6
CV40, cm/s	ginseng	51.3±8.2		49.7±8.8		50.2±9.5		50.0±9.2		50.9±9.2		52.8±8.7	
	placebo	51.7±8.5		50.4±6.8		50.3±8.3		50.8±6.5		51.8±7.3		51.6±8.9	

NC: Normocapnia state HC: Hypocapnia state BFV: Blood flow velocity CV40: Corrected blood velocity at 40mmHg of CO<sub>2</sub> tension all values are mean ± S.D.

**Table 3.** Comparison of CO<sub>2</sub> reactivity to hypocapnia between ginseng and placebo groups

%/min	Before administration	After administration				
		1hr	2hr	3hr	4hr	5hr
ginseng	2.7±0.4	2.5±0.5	2.6±0.5	2.4±0.6	2.8±0.6	2.8±0.4
placebo	2.7±0.4	2.4±0.3	2.4±0.3	2.5±0.3	2.6±0.4	2.6±0.5

All values are mean ± S.D.

**Table 4.** Comparison of mean blood pressure and heart rate between red ginseng and placebo groups

	Before administration	After administration				
		1hr	2hr	3hr	4hr	5hr
Mean BP, red ginseng	83.7±5.5	86.5±6.1	87.7±5.6	86.8±3.5	88.7±6.1	88.2±4.7
mmHg placebo	85.8±6.5	85.9±6.0	85.7±7.5	86.9±7.7	88.1±6.0	88.9±7.2
Heart rate, red ginseng	70.6±12.0	66.8±8.8	66.9±10.4	65.1±9.5	64.2±9.0	66.7±7.7
bpm placebo	71.0±8.7	66.7±9.6	64.4±9.4	64.1±9.7	66.8±10.3	66.2±11.1

BP: Blood pressure all values are mean ± S.D.

## 연구 결과

### 1. 인삼군과 대조군의 비교

#### 1) 평균혈압 및 맥박수

약물 투여전과 투여 후 5시간까지 각 시간별로 평균혈압과 맥박수에 대한 인삼군과 대조군의 비교에서 양군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 1).

#### 2) 평균혈류속도 및 이산화탄소 보정 혈류속도

약물 투여전과 투여 후 5시간까지 각 시간별로 중대뇌동맥 평균혈류속도와 이산화탄소 보정 혈류속도에 대한 인삼군과 대조군의 비교에서 양군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 2).

#### 3) 뇌혈관반응도

약물 투여전과 투여 후 5시간까지 각 시간별로 과호흡을 이용한 뇌혈관반응도에 대한 인삼군과 대조군의 비교에서 인삼군이 투여 4시간째 다소 증가된 경향을 보였으나 통계적인 유의성이 없었으며 그 외의 관찰시간에서 양군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 3).

### 2. 홍삼군과 대조군의 비교

#### 1) 평균혈압 및 맥박수

약물 투여전과 투여 후 5시간까지 각 시간별로 평균혈압과 맥박수에 대한 홍삼군과 대조군의 비교에서 양군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 4).

#### 2) 평균혈류속도 및 이산화탄소 보정 혈류속도

약물 투여전과 투여 후 5시간까지 각 시간별로 중대뇌동맥 평균혈류속도와 이산화탄소 보정 혈류속도에 대한 홍삼군과 대조군의 비교에서 홍삼군의 보정 혈류속도가 투여 후 1시간째 증가경향을 보였으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았고 그 외의 관찰시간에서도 양군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 5).

#### 3) 뇌혈관반응도

약물 투여전과 투여 후 5시간까지 각 시간별로 과호흡을 이용한 뇌혈관반응도에 대한 홍삼군과 대조군의 비교에서 홍삼군이 투여 1시간째 유의한 증가를 나타내었다 (p=0.009). 그러나 그 외의 관찰시간에서는 양군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 6).

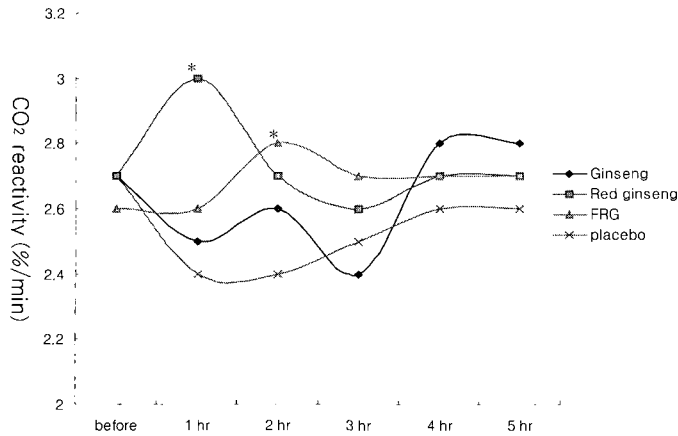


Fig. 3. Comparison of CO<sub>2</sub> reactivity among experimental groups.  
 \* : p<0.05 vs. placebo by Mann-Whitney test

3. 발효홍삼군과 대조군의 비교

1) 평균혈압 및 맥박수

약물 투여전과 투여 후 5시간까지 각 시간별로 평균혈압과 맥박수에 대한 발효홍삼군과 대조군의 비교에서 양군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 7).

2) 평균혈류속도 및 이산화탄소 보정 뇌혈류속도

약물 투여전과 투여 후 5시간까지 각 시간별로 중대뇌동맥 평균혈류속도와 이산화탄소 보정혈류속도에 대한 홍삼군과 대조군의 비교에서 발효홍

삼군의 보정 혈류속도가 투여 후 2시간째부터 증가경향을 보였으나 양군 간 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 8).

3) 뇌혈관반응도

약물 투여전과 투여 후 5시간까지 각 시간별로 과호흡을 이용한 뇌혈관반응도에 대한 발효홍삼군과 대조군의 비교에서 발효홍삼군이 투여 2시간에 유의한 증가를 나타내었다(p=0.035). 그러나 그 외의 관찰시간에서는 양군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 9).

Table 5. Comparison of mean blood flow velocity and corrected blood flow velocity at P<sub>ETCO2</sub>=40mmHg (CV40) between red ginseng and placebo groups

		Before administration		After administration									
				1hr		2hr		3hr		4hr		5hr	
		NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC
P <sub>ETCO2</sub> , mmHg	red ginseng	40.8±3.6	25.7±3.1	39.3±3.5	25.7±3.1	40.1±3.6	24.5±3.2	38.5±3.7	24.6±3.2	39.1±1.9	23.9±3.1	38.9±2.3	24.6±3.1
	placebo	40.5±2.9	25.8±3.5	39.6±3.6	24.8±3.4	39.4±3.1	23.8±2.6	38.9±4.5	23.7±3.5	39.2±2.0	24.1±3.1	39.2±2.6	24.5±3.3
Mean BFV, cm/s	red ginseng	54.0±10.8	31.6±4.7	52.9±10.6	31.4±5.3	52.3±12.0	30.9±5.3	52.4±12.6	32.3±6.1	51.3±9.5	30.5±5.4	51.6±10.3	31.1±5.9
	placebo	53.3±10.5	32.0±4.6	50.8±9.9	31.7±5.1	50.8±10.4	30.6±4.5	49.7±9.2	31.2±4.7	52.3±8.7	32.3±5.3	54.9±10.9	33.1±5.6
CV40, cm/s	red ginseng	52.4±9.1		53.5±9.2		52.4±9.8		53.6±9.7		52.2±8.8		52.3±8.3	
	placebo	51.7±8.5		50.4±6.8		50.3±8.3		50.8±6.5		51.8±7.3		51.6±8.9	

NC: Normocapnia state HC: Hypocapnia state BFV: Blood flow velocity CV40: Corrected blood velocity at 40mmHg of CO<sub>2</sub> tension all values are mean ± S.D.

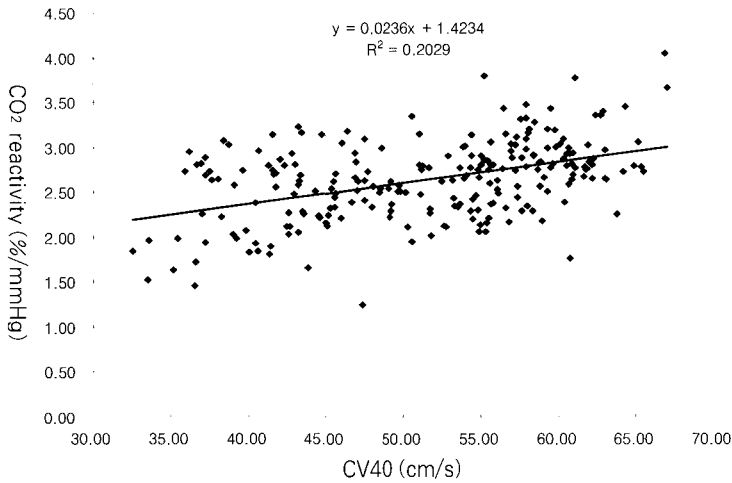


Fig. 4. Relation between corrected blood flow velocity at  $P_{ETCO_2}=40\text{mmHg}$  (CV40) and  $\text{CO}_2$  reactivity.

4) 인삼, 홍삼, 발효홍삼의 세 가지 시험약과 대조군의 이산화탄소 반응도의 시간에 따른 변화를 종합하면 Figure 3와 같다.

뇌혈관반응도와 보정 뇌혈류속도 간의 관련성을 평가한 결과, 유의한 상관관계를 얻었고 이에 대한 회귀 분석 결과 유의한 회귀식을 도출하였다 (Figure 4).

#### 4. 뇌혈관반응도와 뇌혈류속도와의 관계

#### 고찰

3가지 시험군과 위약대조군에서 관찰된 모든

인삼은 五加皮科의 다년생 초본으로 일찍이 大

Table 6. Comparison of  $\text{CO}_2$  reactivity to hypocapnia between red ginseng and placebo groups

%/min	Before administration	After administration				
		1hr	2hr	3hr	4hr	5hr
red ginseng	2.7±0.3	3.0±0.5*	2.7±0.5	2.6±0.5	2.7±0.5	2.7±0.3
placebo	2.7±0.4	2.4±0.3	2.4±0.3	2.5±0.3	2.6±0.4	2.6±0.5

\*:  $p < 0.05$  vs. placebo by Mann-Whitney test. All values are mean ± S.D.

Table 7. Comparison of mean blood pressure and heart rate between fermented red ginseng (FRG) and placebo groups

		Before administration	After administration				
			1hr	2hr	3hr	4hr	5hr
Mean BP, mmHg	FRG	85.6±6.9	84.7±7.1	84.0±10.2	86.9±6.4	88.9±6.3	87.8±6.3
	placebo	85.8±6.5	85.9±6.0	85.7±7.5	86.9±7.7	88.1±6.0	88.9±7.2
Heart rate, bpm	FRG	70.6±7.6	68.8±7.6	64.5±8.4	64.6±7.2	65.0±7.2	68.8±8.5
	placebo	71.0±8.7	66.7±9.6	64.4±9.4	64.1±9.7	66.8±10.3	66.2±11.1

BP: Blood pressure all values are mean ± S.D.



**Table 8.** Comparison of mean blood flow velocity and corrected blood flow velocity at P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub>=40mmHg (CV40) between fermented red ginseng (FRG) and placebo groups

		Before administration		After administration									
				1hr		2hr		3hr		4hr		5hr	
		NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC	NC	HC
P <sub>ETCO<sub>2</sub></sub> , mmHg	FRG	40.4±2.4	25.5±3.0	39.7±2.9	24.4±2.8	39.5±3.5	25.5±3.5	38.7±1.6	25.0±2.9	39.0±1.9	24.6±3.1	38.3±3.5	25.1±3.2
	placebo	40.5±2.9	25.8±3.5	39.6±3.6	24.8±3.4	39.4±3.1	23.8±2.6	38.9±4.5	23.7±3.5	39.2±2.0	24.1±3.1	39.2±2.6	24.5±3.3
Mean BFV, cm/s	FRG	50.8±8.8	31.0±5.4	50.5±9.6	30.3±5.9	51.0±10.7	30.3±6.5	50.6±11.2	30.9±6.4	51.8±9.1	31.1±5.5	51.0±10.2	32.4±5.8
	placebo	53.3±10.5	32.0±4.6	50.8±9.9	31.7±5.1	50.8±10.4	30.6±4.5	49.7±9.2	31.2±4.7	52.3±8.7	32.3±5.3	54.9±10.9	33.1±5.6
CV40, cm/s	FRG	49.6±7.9		50.4±8.5		51.1±9.0		51.6±10.7		52.3±8.2		52.1±7.6	
	placebo	51.7±8.5		50.4±6.8		50.3±8.3		50.8±6.5		51.8±7.3		51.6±8.9	

NC: Normocapnia state HC: Hypocapnia state BFV: Blood flow velocity CV40: Corrected blood velocity at 40mmHg of CO<sub>2</sub> tension all values are mean ± S.D.

補元氣, 補脾益肺, 養血生津, 安神益智 등의 효능<sup>17)</sup>으로 한의학에서 널리 사용되어 온 대표적인 補氣藥이다. 또한 인삼의 다양한 작용이 약리학적으로 밝혀지고 있는데, 항고혈압, 혈당 강하, 항협심증, 항피로, 항노화 작용과 소화관 기능, 성기능, 면역 기능의 촉진 작용 및 기억 증진 작용까지 다양한 효과들이 보고되고 있다.<sup>11)</sup>

인삼의 약효 성분은 흔히 사포닌(Saponin)으로 잘 알려져 있는데, 사포닌이라는 용어는 식물계에 널리 존재하는 배당체의 비(非)당부분(애글리콘)이 여러 고리 화합물로 이루어진 것의 총칭이다. 인삼 사포닌은 다른 식물에서 발견되는 사포닌과는 다른 특이한 화학구조를 가지고 있으며 약리효능도 특이하여 인삼(Ginseng) 배당체(Glycoside)란 의미로 '진세노사이드(Ginsenoside)'라 불린다.

특히 이 진세노사이드가 NO를 매개로 한 혈관 확장 작용에 영향을 미친다는 사실이 밝혀지면서

인삼의 효능이 새롭게 주목받고 있다. 이 진세노사이드는 Ca<sup>2+</sup> 및 K<sup>+</sup> 채널을 조절하는 작용이 있어서 혈관 내피에서 NO가 매개하는 혈관 확장을 일으키는데, 토끼의 폐동맥<sup>18)</sup>, 랫의 대동맥<sup>19)</sup>, 원숭이의 두개내 동맥<sup>20)</sup> 및 랫의 장간동맥<sup>21)</sup>을 대상으로 한 실험을 통해 뒷받침되었다. 또한 인삼의 지질성분 중 하나인 트리리놀레인(Trilinolein)이 역시 혈관 내피의 NO 매개 혈관이완작용이 있다는 사실이 랫의 대동맥을 통한 연구<sup>22)</sup>에서 밝혀졌다.

그러나 기존 연구들 대부분이 동물을 사용한 연구이어서 사람을 대상으로 한 연구가 부족하며, 또한 인삼과 홍삼, 발효홍삼 제재 등 다양한 시험약들로 동일 조건하에 동시 시험한 연구의 필요성이 제기되는 바, 저자는 TCD 검사를 이용한 뇌혈류 측정을 통하여 인삼 제재, 홍삼 제재, 발효홍삼 제재가 정상인의 뇌혈류에 미치는 영향을 알아보

**Table 9.** Comparison of CO<sub>2</sub> reactivity to hypocapnia between fermented red ginseng (FRG) and placebo groups

%/min	Before administration	After administration				
		1hr	2hr	3hr	4hr	5hr
FRG	2.6±0.5	2.6±0.3	2.8±0.5*	2.7±0.5	2.7±0.4	2.7±0.4
placebo	2.7±0.4	2.4±0.3	2.4±0.3	2.5±0.3	2.6±0.4	2.6±0.5

\*p<0.05 vs. placebo by Mann-Whitney test all values are mean ± S.D.

고자 하였다.

검사 프로토콜은 TCD를 이용하여 한약제제의 유효성을 보고한 류<sup>8)</sup>, 김<sup>23)</sup>의 프로토콜과 유사하나, 검사 프로토콜과 TCD 데이터의 분석 방법에서 좀 더 정확성이 높은 방법을 사용하였다. CO<sub>2</sub> reactivity를 측정하는 방법에 있어서 기존 보고들에서 사용된 호흡중지법을 이용한 BHI(Breathing Hold Index) 대신에 과호흡을 이용한 분석법을 이용하여 off-line analysis에서 발생할 수 있는 오차를 줄이려 노력하였다. 즉, BHI는 뇌혈관의 CO<sub>2</sub> reactivity의 분석 방법 중 호기중 CO<sub>2</sub> 농도를 측정하지 않고 평가하는 방법으로 특정한 장치 없이 평가할 수 있는 간편함이 있는 반면, 호기시 CO<sub>2</sub> 농도를 측정하는 과호흡법과 비교하여 정확도가 떨어지는 단점이 있다. 그러나 과호흡을 유도하여 호기중 CO<sub>2</sub>를 측정하는 방법은 CO<sub>2</sub>에 의한 영향을 보다 정확하게 배제할 수 있어 시험약의 영향만을 평가하기에 기존의 방법에 비해 적절한 방법으로 생각된다.

또한 과호흡을 유도하여 측정한 데이터를 분석하는 방법에 있어서도 기존의 김<sup>23)</sup>의 보고에서 사용한 방법을 보완하였다. 김 등은 1분간의 과호흡 이후 1분간의 정상호흡동안 과호흡 시간 중 저하되어 있던 평균혈류속도의 상승을 측정하여 뇌혈관반응도를 평가하였다. 이 경우 과호흡 이후의 정상 호흡기간 동안 대상자가 보상적으로 호흡을 멈추기도 하여 호기시 CO<sub>2</sub> 농도를 측정하기 어려운 측면이 있었다. 따라서 본 연구에서는 호기시 CO<sub>2</sub> 농도의 측정이 충실하게 이루어지도록 하기 위하여 과호흡 이전에 측정된 평균혈류속도와 과호흡 중 평균혈류속도의 최저점을 구하여 뇌혈관반응도를 평가하였다.

한편 시험약 복용 후 평균혈류속도에 대한 정확한 비교를 위해서는 뇌혈류에 영향을 미치는 주요 변수인 이산화탄소 농도를 보정할 필요성이 있었다. 이를 위해 본 연구에서는 평가된 뇌혈관반응도와 호기시 이산화탄소 농도(P<sub>ETCO2</sub>)를 이용하

여, 측정된 평균혈류속도를 특정 이산화탄소 농도(40mmHg)에서의 평균혈류속도(CV40)로 전환하여 데이터의 신뢰성을 높이고자 하였다.

시험 결과에 있어서 평균 혈압 및 맥박수에 있어서는 인삼군, 홍삼군, 발효홍삼군 모두가 대조군과 유의한 차이를 보이지는 않았다. 인체를 대상으로 한 연구에서 인삼 제제의 항고혈압 효능에 대한 시험은 대부분 4주 이상의 복용 시간을 두고 실시하는 것이 일반적이어서<sup>24,25)</sup>, 1회 복용으로 항고혈압 효능을 판정하기는 무리가 있을 것으로 판단되었다. 과호흡을 이용한 뇌혈관반응도, 즉 이산화탄소 반응도는 홍삼군이 투여 1시간째에 유의한 상승을(p=0.009), 발효홍삼군이 투여 2시간째에 유의한 상승을 보였으며(p=0.035), 인삼군은 4시간째에 다소 상승된 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 평균 뇌혈류 속도 및 이산화탄소 보정 뇌혈류 속도는 홍삼군이 투여 1시간째, 발효홍삼군이 투여 2시간째에 증가되는 양상을 관찰할 수 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

이번 연구에서 뇌혈관반응도는 홍삼군과 발효홍삼군에서 각각 1시간과 2시간째에 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 나타냈으나, 뇌혈류속도(CV40)의 경우는 증가하는 경향성은 보였으나 직접적인 통계적 유의성을 얻지는 못하였다. 증가된 뇌혈관반응도는 뇌혈류속도의 증가를 수반하며<sup>16)</sup>, 이는 뇌혈류의 증가로 이어진다는 기존의 보고들<sup>26)</sup>에 대해서 본 연구의 결과가 부합함을 보이고자 하였다. 이에 뇌혈관반응도의 증가가 곧 뇌혈류의 증가로 연결됨을 제시하기 위하여, 시험군(인삼군, 홍삼군, 발효홍삼군)과 위약대조군에서 관찰시간별로 측정된 모든 뇌혈관반응도(n=260)와 보정 뇌혈류속도(n=240)간의 관련성을 평가한 결과 유의한 상관관계를 나타내었고(r=0.45, p=0.000), 이에 대한 회귀분석 결과 유의한 회귀식(뇌혈관반응도=0.0236×보정뇌혈류속도+1.4234, R<sup>2</sup>=0.2029)을 산출할 수 있었다. 이 결과는 뇌혈관반응도의 증

가가 뇌혈류의 증가를 나타냄을 제시한다.

본 연구에서 인삼 제재의 효능은 인삼의 성분 중 하나인 진세노사이드에 의한 NO 매개 혈관 확장 작용이 본 실험에서도 관찰되었다고 할 수 있다. 이는 평균 혈압에는 유의한 차이를 보이지 않아도, NO에 의한 말초 혈관 확장을 통하여 혈류량이 증가할 수 있음을 제시한 Sung 등의 보고<sup>24)</sup>에 의해 뒷받침된다. 다만, 인삼, 홍삼, 홍삼 제재가 각기 상승하는 시간대가 다른 까닭은 인삼을 홍삼, 홍삼 발효 등으로 가공하는 과정에서의 유효 성분의 변화 혹은 장내 대사 과정에서의 차이<sup>14)</sup>, 개인차 등으로 가능성을 생각해볼 수는 있으나, 본 실험의 자료만으로는 분석이 어려우며 향후 후속 연구가 수반되어야 할 것으로 사료된다.

시험을 진행하는 동안 참가자가 복용한 3가지 시험약에 대하여 부작용 및 불편감을 호소한 경우는 없었다. 이전의 연구<sup>9)</sup>에서 TCD probe holder의 장시간 착용이 두통을 유발시킨 경우가 있어서 본 연구에서는 probe holder의 착용시간을 최소한으로 줄일 수 있도록 방법을 설계하였다. 이로 인하여 probe holder의 착용 시간을 20분으로 대폭 줄일 수 있었고, 20분의 착용시간 동안에 두통이나 기타 불편감을 호소하는 경우도 없앨 수 있었다.

각 시험약의 Wash-out period 산정을 위한 별도의 Pilot study가 수행되지는 않았으나, 3일 간격으로 이루어진 시험에서 각 방문시의 복약 전 Baseline CVR이 대조군과 유의한 차이가 없어 3일간의 Wash-out period가 적절했던 것으로 판단된다.

시험약의 용량은 통상적으로 제시되는 지표가 존재하지 않아 일상적인 1회 복용 용량을 기준으로 하였다. 국내외에서 인삼, 홍삼 제재를 이용하여 발표한 논문들에서 정상 성인에게 투여한 용량의 1회량은 다양한데, 호흡기, 순환기, 비뇨생식기계 기능 향상을 목적으로 한 경우<sup>11,24,27)</sup>는 1회 80~1500mg, 암환자를 대상으로 한 면역력 연구<sup>28-30)</sup>에서는 1회 1500~1800mg 복용이 일반적이며

서 본 연구에서 1회 500mg의 적용은 무리가 없을 것으로 사료된다. 다만 short term follow up이 이루어지는 연구의 특성을 고려한다면 좀더 증가된 용량도 가능할 것으로 사료된다.

이번 연구를 통해 인삼, 홍삼 및 발효홍삼 제재가 뇌혈관반응도와 뇌혈류를 증가시킨다는 사실을 확인할 수 있었다. 그러나 각기 다른 시간대에 반응이 나타나는 것에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한 기존의 인삼 연구가 수 주간 복용 후에 변화를 관찰하는 방식인데 반해, 이번 연구는 1회 복용 후 시간에 따른 변화를 관찰한 연구이므로 1회 투여한 약의 용량을 더욱 늘리고 증례도 늘려 시행한다면 각 군의 특징과 군 간의 차이도 보다 명확하게 나타날 것으로 기대된다.

## 결론

인삼, 홍삼, 발효홍삼 제재가 정상인의 평균혈압, 맥박수, 뇌혈류속도, 뇌혈관반응도에 미치는 영향을 TCD를 이용하여 평가하여, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 500mg의 백삼, 홍삼, 발효 홍삼 제재 1회 복용 후 5시간까지의 관찰 결과 유의한 평균혈압과 맥박수의 변화는 나타나지 않았다.
2. 홍삼군에서는 대조군과 비교하여 투여 후 1시간에 뇌혈관반응도가 유의하게 증가되었다.
3. 발효홍삼군에서는 대조군과 비교하여 투여 후 2시간에 뇌혈관반응도가 유의하게 증가되었다.
4. 인삼군은 대조군과 비교하여 투여 후 4시간에 뇌혈관반응도의 미약한 증가를 보이거나 유의하지는 않았다.
5. 뇌혈관반응도와 보정뇌혈류속도(CV40) 간에 관련성을 알아본 결과 유의한 상관관계와 유의한 회귀식을 얻어 뇌혈관반응도의 증가가 뇌혈류 증가를 나타냄을 제시하였다.

결론적으로 인삼, 홍삼, 발효홍삼은 뇌혈관반응도를 향상시키는 효과를 보이며, 이 뇌혈관반응도

의 증가가 뇌혈류의 증가로 나타남을 제시하였다. 이로써 인삼, 홍삼, 발효홍삼이 임상적으로 뇌혈류 개선의 목적으로 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

### 참고 문헌

1. Dahl A, Russell D, Hansen RN, Rootwelt K. Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial doppler and SPECT. *Stroke*. 1989;20:1733-1736.
2. Tseng MY, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003 ;34(6):1389-96.
3. Wilson-Smith E, Karsli C, Luginbuehl I, Bissonnette B. Effect of nitrous oxide on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in children during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003;91(2):190-5.
4. Artal FJ, Cabrera CV, Horan TA. Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during auditory stimulation: a functional transcranial Doppler study. *Appl Neuropsychol*. 2004;11(3) :167-74.
5. 박성욱, 문상관, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 뇌경색 환자의 혈압, 맥박 및 뇌혈류에 대하여 수구, 승장혈 전침 자극이 미치는 영향. *경희의학*. 1997;13(4):390-403.
6. 김영석, 문상관, 고창남, 조기호, 배형섭, 이경섭. 우황청심원이 정상인의 뇌혈류 및 혈압에 미치는 영향. *대한한방내과학회지*. 1999;20(1):222-231.
7. 문상관, 조기호, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 뇌경색 환자의 뇌혈류에 대하여 건측 및 환측 침치료가 미치는 영향에 관한 비교 연구. *경희의학*. 2000;16(1):94-101.
8. 류순현, 구분수, 김성환, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 사향소합원이 정상인의 뇌혈류역학에 미치는 영향. *대한한방내과학회지*. 2001;22(2):199-205.
9. 문상관, 김영석, 박성욱, 정우상, 고창남, 조기호, 배형섭. 천마추출물이 정상인의 뇌혈류에 미치는 영향. *대한한의학회지*. 2005;26(1) :115-122.
10. Achike FI, Kwan CY. Nitric oxide, human diseases and the herbal products that affect the nitric oxide signalling pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003;(30):605-615.
11. 김낙두. 홍삼의 약리작용. *고려인삼학회지*. 2001;25(1):2-10.
12. 김동희, 이상룡, 김성훈. 高麗人蔘과 西洋蔘의 身部와 蘆頭部가 寒冷과 溫熱刺戟을 받은 環쥐의 體溫, 脈搏數, 血液學的 變化에 미치는 影響.
13. 임장신. 수종 한약의 체질별 장내세균대사 활성과 생리활성에 관한 연구. *경희대학교 대학원 한의학과 박사논문*. 2003.
14. Bae EA, Hyun YJ, Choo MK, Oh JK, Ryu JH, Kim DH. Protective effect of fermented red ginseng on a transient focal ischemic rats. *Arch Pharm Res*. 2004;27(11):1136-1140.
15. Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure - A transcranial ultrasound doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1984;4:368-372.
16. Izumi Y, Tsuda Y, Ichihara SI, Takahashi T, Matsuo H. Effects of defibrination on hemorheology, cerebral blood flow velocity, and CO<sub>2</sub> reactivity during hypocapnia in normal subjects. *Stroke*. 1996;27:1328-1332.

17. 徐樹楠 편. 中藥臨床應用大全. 河北科學技術出版社. 1998:573~76
18. Chen X. Cardiovascular protection by ginsenosides and their nitric oxide releasing action. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996;23:728-32.
19. Li Z, Chen X, Niwa Y, Sakamoto S, Nakaya Y. Involvement of Ca<sup>2+</sup>- activated K<sup>+</sup> channels in ginsenosides-induced aortic relaxation in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;37:41-7.
20. Toda N, Ayajiki K, Fujioka H, Okamura T. Ginsenoside potentiates NO-mediated neurogenic vasodilatation of monkey cerebral arteries. *J Ethnopharmacol.* 2001;76:109-13.
21. Peng CF, Li YJ, Li YJ, Deng HW. Effects of ginsenosides on vasodilator nerve actions in the rat perfused mesentery are mediated by nitric oxide. *J Pharm Pharmacol.* 1995;47:614-17.
22. Kwan CY. The effects of different ginseng extracts on vascular contraction in vitro: Evidence for yin-yang principle. *Acta Phytoter.* 1999;2:73-7.
23. 김이동, 윤상필, 이상호, 김은주, 나병조, 정동원, 신원준, 문상관, 배형섭. 우황청심원이 정상인의 혈압, 맥박수, 뇌혈류 및 뇌혈관반응도에 미치는 영향. *대한한방내과학회지.* 2004;25(3):440-450.
24. Sung JD, Han KH, Zo JH, Park HJ, Kim CH, Oh BH. Effects of Red Ginseng upon vascular endothelial function in patients with essential hypertension. *Am J Chin Med.* 2000;28(2):205-216.
25. 이차로, 이상호, 이준우, 나병조, 김태훈, 정우상, 문상관, 조기호, 배형섭, 김영석. 한국삼, 중국삼, 서양삼이 고혈압 환자의 혈압에 미치는 영향. *대한한의학회지.* 2005;26(3):228-238.
26. Ito H, Ibaraki M, Kanno I, Fukuda H, Miura S. Changes in the arterial fraction of human cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:852-57.
27. 최종환, 김영수, 이규문, 김현주. 홍삼복용이 노인들의 유산소 운동시 발생된 활성산소에 미치는 영향. *J Ginseng Res.* 2004;28(1):27-32.
28. 서성욱, 정기훈, 손길수. 소화기계암에 대한 고려 홍삼 효능의 면역학적 연구. *대한외과학회지.* 1997;52(2):155-167.
29. 김진복, 유환영, 유항중, 양한광. 위암 환자에서 수술 후 인삼의 장기간 투여가 면역 기능 및 영양 상태에 미치는 영향. *대한외과학회지.* 1998;54(6):854-862.
30. 유환영, 김진복. 인삼이 제3기 위암 환자의 수술 후 면역기능에 미치는 영향. *대한외과학회지.* 1990;39(1):43-50.