

## 고지혈증 흰쥐에서 발기부전에 대한 생약제제 KH-305의 효과

이은정 · 김희석 · 김병철 · 황성완 · 황성연<sup>†</sup>

(주)KMSI 부설 한국과학기술연구소

### The Effect of Herbal Formula KH-305 on Erectile Dysfunction in Hyperlipidemic Rat

Eun Jeong Lee, Hee Seok Kim, Byoung Chul Kim, Sung Wan Hwang and Sung Yeoun Hwang<sup>†</sup>

Korea Medical Science Institute, Incheon 406-130, Korea

#### Abstract

This study was designed to investigate effects of KH-305 on erectile dysfunction in hyperlipidemic rat. KH-305 has been evaluated for antihyperlipidemic and antierectional dysfunction effects on experimental hyperlipidemic rats induced by high cholesterol-diet. After oral administration of KH-305 water extract (50, 100, 200, 300 mg/kg) to hyperlipidemic rats for 8 weeks, the variables including body weight, total cholesterol, HDL-, and LDL-cholesterol levels in serum, the expression of eNOS and nNOS in penis were measured. Also, erectile function was determined by the measurements of intracavernosal pressure (ICP) and maximal arterial pressure (MAP) after electrical stimulation of the cavernosal nerve. Oral administration of KH-305 extracts significantly inhibited the increase of serum total cholesterol and LDL-cholesterol levels and the decrease of serum HDL-cholesterol level in hyperlipidemic rats induced by high fat diet. The penile expression level of the two enzymes (eNOS, nNOS) were increased significantly after oral administration of the KH-305 extracts. Erectile function after 10 volts stimulation was significantly decreased in the hyperlipidemic rat compared with the normal rat, but increased in KH-305 group compared with hyperlipidemic group. These results suggest that KH-305 is effective for erectile dysfunction in hyperlipidemia.

**Key words:** erectile dysfunction, hyperlipidemia, ICP

#### 서 론

최근 10년 동안 우리나라는 동물성지방의 과다섭취, 고탄수화물 등의 서구화된 식생활로 인한 심혈관계 질환의 발병률이 계속 증가하였다(1). 1997년 총 사망의 18.9%가 순환기계 질환이었고, 이 중 72%가 허혈성 심질환, 고혈압성 질환, 뇌혈관 질환이었다(2). 2002년 통계자료에 의하면 위의 3개 질환이 인구 10만명당 127.8명의 사망률을 나타내었다(3). 음경발기는 신경계와 혈관계 및 내분비계의 상호작용으로 발생하는 것으로 nitric oxide(NO)-cGMP 또는 AMP작용에 의한 음경해면체와 해면소동맥 평활근의 이완에 의하여 일어나는 생리적인 현상(4)으로 50세 이상의 연령층에서 나타나는 발기부전의 약 절반정도는 혈관계 질환에 의하여 유발되는 것으로 알려져 있다(5). 고지혈증에 의해 나타나는 발기부전 초기는 혈관의 내벽을 감싸고 있는 혈관내피의 기능 부전이 발생하여 정상적인 내피 의존적 혈관이완 작용이 손실되고 후기에는 혈관의 내강이 좁아지게 됨으로써 발기에 영향을 미치게 된다(6). KH-305는 발기부전 및 고지혈증

에 효과가 있는 한약재 복분자, 산수유, 토사자를 일정한 비율로 배합하여 열수추출한 물질이다. KH-305에 배합되는 약재 중 복분자(7)는 장미과에 속하는 산딸기의 미성숙한 위과(偽果)로서 기미가 산하면서 감하며 미온하다. Malic acid, tartaric acid, iso-citric acid, astragaline, isoquercitrin, citronene 등이 함유되어 있으며 신(腎)기능 허약으로 인한 유정(遺精), 몽정(夢精), 유뇨(遺尿) 또는 소변을 자주 볼 때, 양기가 부족할 때 쓰이며 간기능을 활성화시켜 시력을 증강시키고 기운이 나게 하며 환머리를 검게 할 때 쓰인다. 산수유는 층층나무의 산수유의 과핵을 제거한 과육으로 kaempferol, L-malic acid, loganin, malic acid, morroniside 등을 함유하고 있으며 간과 신장의 기운을 북돋아주고 따뜻하게 하며 유정(遺精)과 땀을 그치게 하는 작용을 가지고 있다. 이뇨작용, 혈압강화작용, 항암작용, 역균작용 등이 보고되고 있으며 단백질의 소화를 돕고 혈중 백전액(煎液)은 현저한 이뇨작용이 있다. 토사자는 원래 메꽃과에 속하는 다년생 초본의 새삼씨로 기미가 맵고 달면서 미온하다. Tetraxanthin, lutein,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene 등이 들어있으며 간과 신장,

<sup>†</sup>Corresponding author. E-mail: blue@kmsi.co.kr  
Phone: 82-32-255-2500, Fax: 82-32-255-2505

비장에 작용하여 간기능을 도와 근육을 발달시키고 신장의 기능을 튼튼하게 하여 유정(遺精)과 소변을 자주 보는 증상, 정력감퇴 등에 효과가 있다. 이 약재들은 예로부터 동양의학에서 남성성기능 및 생식장기의 기능을 향상시키는 약물로 사용되어져 왔으므로 KH-305 열수추출물 또한 발기부전에 효과가 있을 것으로 사료된다. 또한, 최근 심혈관계 질환이 꾸준히 증가하고 있고 발기부전이 심혈관 질환과 밀접한 연관이 있는바 고지혈증 모델을 선택하게 되었다.

KH-305를 고지방식이로 유도된 고지혈증 rat에서 혈액 중의 지질함량을 지표로 활성을 측정하였고 생체 내 음경발기 정도를 측정, 발기부전 관련 protein expression을 관찰해 본 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 시료의 조제 및 실험 재료

KH-305는 복분자, 산수유, 토사자를 각각 다른 비율(5:3:2)로 배합하여 총 100 g이 되게 하고 증류수로 환류장치를 한 용기에서 4시간씩 2회 수욕상에서 추출하여 여과한 후, 여액을 감압 농축, 동결건조 과정을 거쳐 갈색분말로 만들어 시료로 사용하였다. 복분자와 산수유는 음니허브(영천, 대한민국)에서, 토사자는 경원 생약(부천, 대한민국)에서 제공 받았다. 이외 본 실험에 사용한 시약은 세포배양 및 분석용 특급시약을 사용하였다.

### 실험동물 및 사육조건

웅성 흰쥐(100~120 g)를 중앙 실험동물에서 분양받아 최소 일주일간 본 회사 실험 사육장 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 사육장은 인공조명에 의하여 조명시간을 아침 7시부터 저녁 7시까지 12시간으로 조절하였으며 실내온도는 18~23°C로 유지하였다. 급수는 정수된 물을 사용하였으며, 사료와 급수는 제한하지 않았다.

### 식이성 고지혈증 유도 및 시료의 투여

식이성 고지혈증 유도는 1.5% cholesterol과 0.25% cholic acid를 첨가하여 조제한 식이(Table 1)로 4주 유도하였다. 음성대조군(normal)은 1 mL D.W.를 투여하였고, 고지혈증을 유발시킨 후 평균 360 g의 흰쥐를 선별하여 8마리씩 5그룹으로 나눈 양성대조군(high fat diet) 및 시험군(50, 100, 200, 300 mg/kg)은 KH-305 열수추출물을 1 mL D.W.에 녹여 needle sonde를 이용하여 8주간 하루에 한번씩 경구 투여하였다. 체중과 식이섭취량은 실험사육기간 중 매일 오전 9시에 측정하고, 식이잔량을 산출하였다. 또한, 식이효율(food efficiency)은 총 획득몸무게(body weight gain)/식이섭취량(food intake) 값을 나타낸다.

### 식이성 고지혈증 측정

체중은 10일 간격으로 한번씩 기록하였으며 고지혈증이

Table 1. Composition of basal and hyperlipidemic diet

Ingredient	Normal diet (%)	High fat diet (%)
Crude protein	20.0	20.0
Crude fat	3.0	3.0
Crude fiber	10.0	10.0
Crude ash	10.0	10.0
Calcium	0.6	0.6
Phosphorus	0.4	0.4
Starch	56.0	29.0
Cholesterol	-	1.5
Cholic acid	-	0.5
Lard	-	25.0
Total	100	100

유도되었는지 확인하기 위하여 안와정맥에서 채혈하였고 실험이 완료된 후에는 복부 대동맥으로부터 혈액을 채혈하였다. 채혈 시 12시간 동안 금식시키고 37°C에서 2시간 응고시킨 후 혈청을 15,000 rpm으로 원심분리하여 상등액을 사용하였다. Cholesterol 측정은 Richmond의 효소법(8), 고밀도 지질 cholesterol 측정은 Noma 등의 효소법(9)에 의한 시판 kit(아산 제약, Korea)를 사용하였으며 UV흡광도 500 nm로 측정하였다. 저밀도 지질 cholesterol은 Fridewald formula(10)에 따라 다음 식으로 계산하였다.

$$\text{LDL-cholesterol} = \text{Total cholesterol} - [(\text{HDL-cholesterol}) - (\text{Triglyceride}/5)]$$

### 음경해면체 신경자극

Zoletil 0.2 mL를 복강 내에 주사하여 전신마취를 유도한 후 기관절개를 통해 기도관(PE-240 polyethylene tube)을 삽입하여 기도를 확보하였다. 우측 경동맥에 폴리에틸렌관(PE-50 polyethylene tube)을 삽입한 후, 하복부부터 귀두포피까지 정중상으로 피부를 절개하여 복강과 음경해면체까지의 피하조직들을 노출시킨 다음 우측 음경해면체에 23 G 바늘을 삽입하여 폴리에틸렌관을 통해 압력변환기와 생리기록기에 연결하여 전신혈압과 음경해면체 내압을 동시에 측정하였다. 전산 데이터 처리시스템으로 iwory를 사용하였으며 모든 관들은 250 U/mL의 헤파린 처리를 하여 사용하였다. 노출된 하복부에서 방광과 전립선을 조심스럽게 박리한 다음, 우측 전립선의 후외부에 위치한 골반신경총과 해면체 신경을 확인하여 전기자극을 위해 갈고리 모양의 바늘전극을 걸었다. 10 V, 2.4 mA 전기자극 후해면체 내압과 전신혈압을 동시에 측정하였다. 그룹을 비교하는 주요 발기능의 지표로는 최대해면체 내압(peak ICP), 최대해면체 내압/평균동맥혈압(peak ICP/MAP)이었다. 해면체 신경자극을 마친 후 혈액을 3 mL 채혈하였으며, 생식장기를 적출하여 무게를 측정하고 액체질소에 보관하였다.

### Western blotting

절취한 음경조직을 0.32 M sucrose, 0.2 M Hepes, pH 7.4 1 mM ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA), 1 mM

dithiothreitol(DTT), 10 µg/mL leupeptin, 2 µg/mL aprotinin, 1 µg/mL pepstatin, 10 µg/mL trypsin inhibitor 그리고 1 mM phenylmethylsulfonylfluoride(PMSF)를 포함한 완충액에서 균질화하였다. 균질화된 완충액을 15분간 얼음 위에서 방치한 다음 4°C, 13,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 상층액을 분리하였다. 분리된 시료는 bovine serum albumin을 사용한 Bradford 방법을 이용해 단백질량을 정량하였다. 정량한 단백질 30 µg을 95°C에서 5분간 변성시킨 후 12% discontinuous sodium dodecylsulfate(SDS-PAGE)-polyacrylamide gel에서 전기영동하였다. 전기영동된 단백질은 25 volt에서 2시간 30분 동안 0.2 µm polyvinylidenedifluoride(PVDF, Amershambioscience, USA) 막에 이동시켰다. 전기영동된 membrane은 blocking buffer(5% skim milk in TBS-T buffer)로 30분간 실온에서 반응하여 차단하였다. eNOS, nNOS(BD Biosciences, USA) 각 항체들을 2시간 동안 반응시킨 후 TTBS를 사용하여 10분 간격으로 3회 세척하였다. 2차 항체 anti-mouse IgG-HRP, anti-goat IgG-HRP(1:2,000 dilution)(Zymed Laboratories, USA)를 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 세척단계를 거쳐 다시 한번 TTBS로 5분간 6회 세척하였다. ECL용액으로 2분간 반응하고 필름에 감광하여 나타난 band의 두께를 비교하여 단백질 발현 유무 및 그 차이를 확인하였다.

#### 통계분석

모든 결과는 평균값과 표준편차(mean±SD)로 표시하였다. 결과에 대한 통계분석은 SPSS ver 13.0 프로그램을 이용한 Student's t-test를 이용하였다.

## 결 과

#### 체중증가, 식이섭취 및 식이효율

고지혈증을 유발한 흰쥐에서 KH-305를 8주간 경구투여하여 각 군의 체중증가, 식이섭취 및 식이효율을 측정할 때, 투여그룹과 대조군 사이에 유의적인 차이를 나타내지 않았다(Table 2).

#### 혈중 cholesterol, HDL-C, LDL-C 측정

본 실험은 1.5% cholesterol과 0.25% cholic acid, lard 25%를 첨가한 식이로 고지혈증을 유발시킨 실험동물을 8주간 경구투여하여 각 군간 비교실험을 하였다. 고지방식이 30일 동안 섭취시켰을 때 혈중 cholesterol 농도는 고지방식이 5그룹과 음성대조군과의 유의한 차이를 보여 고cholesterol혈증이 유발됨을 확인하였다. 8주째 경구투여 후 KH-305 그룹은 고지방식이 그룹보다 총 cholesterol, LDL-C의 수치가 감소, HDL-C이 증가되는 경향을 보였다. 그 중에 KH-305 50 mg/kg 그룹은 총 cholesterol이 86.7±28.5 mg/dL, 고지방식이 그룹은 174.2±38.1 mg/dL에 비해 유의성 있는 감소를 나타내었다(p<0.05). 또한 KH-305 200 mg/

**Table 2. The body weight gain, food intake and food efficiency ratio of KH-305 treated hyperlipidemic rat**

Group	Body weight gain <sup>1)</sup> (g/day)	Food intake (g/day)	Food efficiency <sup>2)</sup> (ratio)
N	1.06±0.80	28.94±1.96	0.04±0.03
H	0.76±0.73	30.93±3.44	0.02±0.01
50	1.03±0.60	30.02±2.66	0.04±0.02
100	1.44±0.91	28.37±3.34	0.05±0.03
200	1.24±0.63	29.09±2.77	0.05±0.02
300	1.41±0.66	28.12±3.50	0.06±0.02

Rats of experimental group were oral administered with water (control, H,F) or the 305 at the dose of 50, 100, 200 and 300 mg/kg. Group N: normal diet, Group H: high fat diet, Group 50, 100, 200, 300: high fat diet+KH-305. Data are expressed as mean±SD.

<sup>1)</sup>Body weight gain: (Final weight-First weight)/90.

<sup>2)</sup>Food efficiency: Body weight gain / Food intake.

kg 그룹은 HDL-C이 38.1±6.3 mg/dL, 고지방식이 그룹은 15.8±9.6 mg/dL로 유의하게 증가하였다(p<0.01)(Fig. 1).

#### 최대해면체 내압의 변화

KH-305의 약물투여군이 최대해면체 내압에 도달하는 평균시간은 high fat diet 그룹에 비해 유의하게 단축되어 normal 그룹과 차이가 없었다. High fat diet 그룹과 비교해서 KH-305투여 모든 그룹이 최대해면체 내압의 증가를 보였으나 그 중 KH-305 300 mg/kg을 투여한 그룹이 가장 유의성이 있었다(p<0.001). 최대해면체 내압을 전신동맥압으로 보정한 ICP/MAP 또한 normal>KH-305 300 mg/kg>KH-305 50 mg/kg의 순으로 뚜렷한 증가를 보였다(Fig. 2).

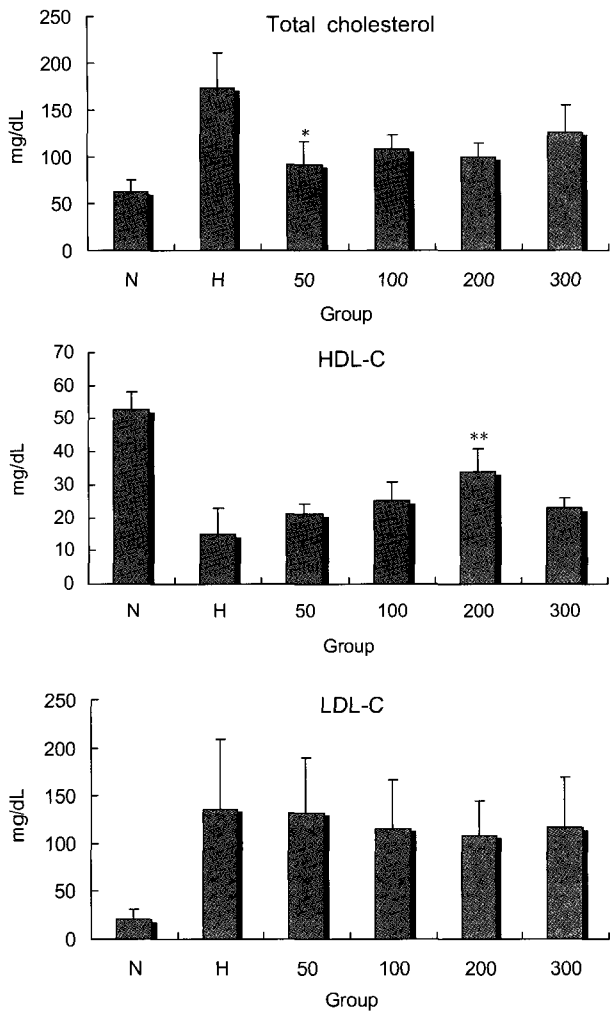
#### eNOS와 nNOS 단백질 발현

KH-305 열수추출물의 음경조직 내 NOS단백질 발현 정도를 측정하기 위해 고지방식이로 유도된 rat에서 50, 100, 200, 300 mg/kg 농도로 8주간 경구투여, western blotting을 실시하였다. Fig. 3은 eNOS와 nNOS의 단백질 발현 정도를 나타내는 것으로 high fat diet group(H)과 비교해 볼 때 모든 그룹에서 증가하는 경향을 보였으며 eNOS는 200 mg/kg, nNOS는 300 mg/kg일 때 가장 현저히 증가되었다.

## 고 찰

본 연구팀은 오래전부터 남성 성기능 강화물질로 알려진 복분자, 산수유, 토사자 3가지 천연물을 일정한 비율로 혼합한 생약조성물 KH-305를 식이성 고지혈증이 유발된 rat에 투여, 발기부전 효능을 측정하였다.

발기부전의 치료제로서 가능성이 있는 KH-204에 대하여 전보(11,12)에 발표한 적이 있는 본 연구팀은 KH-204의 효능을 향상시키면서 복용량을 줄이는 방안을 찾던 중 KH-204의 구성 약재 중 3개를 배제한 물질인 KH-305물질을 개발하게 되었다. 그래서 최근 심혈관계 질환이 꾸준히 증가하고 있고 발기부전이 심혈관 질환과 밀접한 연관이 있는

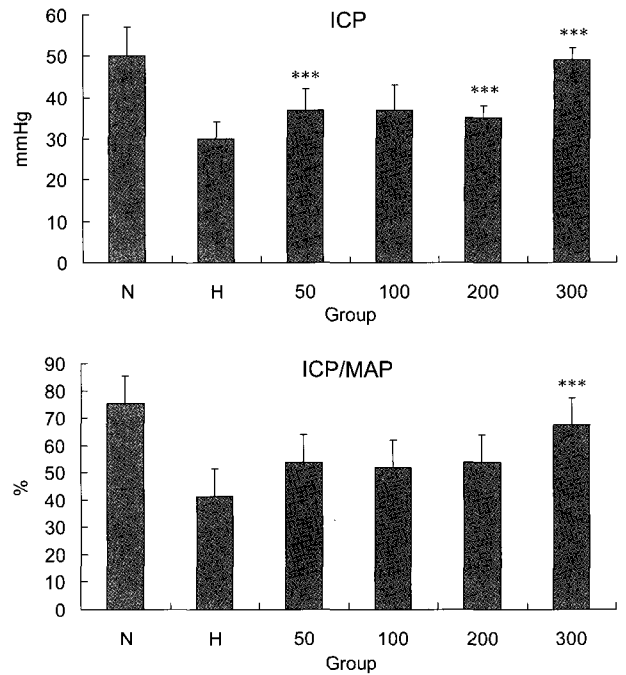


**Fig. 1. The effects of the KH-305 water extract on total cholesterol, LDL-C and HDL-C.**

Rats of experimental group were oral administered with water (control, H.F) or the 305 at the dose of 50, 100, 200 and 300 mg/kg. Group N: normal diet, Group H: high fat diet, Group 50, 100, 200, 300: high fat diet+KH-305. Data are expressed as mean±SD and are significantly different from that of the H (high fat diet) at \*p<0.05, \*\*p<0.01.

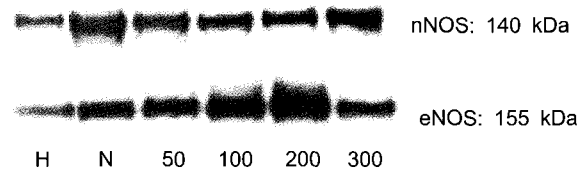
바 고지혈증 모델을 선택하게 되었다.

음경은 하나의 작은 심장이라 표현될 정도로 생체 내의 중요한 기능을 수행하는 생리기전이 심장과 비슷하다. 따라서 심혈관 질환을 일으킬 수 있는 위험인자는 발기부전의 결정적 원인이 되기 쉽다. NO는 혈관확장 작용, 항응고 작용, 항산화 작용, 항염증 작용, 항부착 작용 등의 역할을 통해서 혈관의 항상성을 유지하는데 있어서 가장 중요한 역할을 담당한다(13). 따라서 혈관내피에서 NO를 생산하는 NOS (nitric oxide synthase)의 감소(14), 유리 라디칼의 증가로 생산된 NO의 불활성화 등이 발생하면 NO의 생리적 활성의 감소가 일어나며 내피 의존적 혈관이완 작용이 손실되고 그 결과로 죽상동맥경화가 발생하며 이후 혈관의 내강이 좁아지게 됨으로써 발기에 영향을 미치게 된다(6,15). 이는 백서



**Fig. 2. The effects of the KH-305 water extract on intra-cavernous pressure (ICP) and ICP/MAP.**

Rats of experimental group were oral administered with water (control, H.F) or the KH-305 at the dose of 50, 100, 200 and 300 mg/kg. Group N: normal diet, Group H: high fat diet, Group 50, 100, 200, 300: high fat diet+KH-305. Data are expressed as mean±SD and are significantly different from that of the H (high fat diet) at \*\*\*p<0.001. MAP: maximal arterial pressure.



**Fig. 3. The effects of the KH-305 water extract on the expression of eNOS/nNOS in hyperlipidemic rat.**

After oral administration of the KH-305 water extract, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg per 1 kg of body weight for 8 weeks, the expression of eNOS and nNOS in penis were measured. N: normal diet+water, H: high fat diet+water, KH-305: high fat diet+KH-305 50, 100, 200 and 300 mg/kg.

에서 NOS 억제제인 L-NAMN를 2주만 투여해도 죽상경화의 초기변화를 유도할 수 있으며, 4~8주를 투여한 경우 죽상경화에 의한 합병증(뇌졸중 및 심근경색)을 유도할 수 있었다는 연구결과만 고찰하여도 'NO와 죽상동맥경화의 병태생리가 밀접한 관계가 있다'라는 사실을 알 수 있다(16).

따라서 식이성 고지혈증으로 유발된 실험동물에서 KH-305 50, 100, 200, 300 mg/kg을 8주간 경구투여하여 해당 약물의 고지혈증개선 정도와 발기부전 관련 내피 의존적 효소발현 정도, 최대해면체 내압을 측정하였다. 먼저, 혈중 내 고지혈증지표에 대한 농도별 비교 실험을 하였다. 체중증가량 및 식이효율은 일반쥐와 고지방그룹 실험군 간 큰 차이가

없었는데(Table 2) 이는 실험이 약 20주간 진행되었기 때문에 일반식이 그룹도 몸무게가 자연스럽게 증가된 것으로 생각되어진다. 혈중 총 cholesterol 경우 고지방식이 그룹과 비교 시 모든 KH-305 그룹에서 감소를 보였으며 그 중 KH-305 50 mg/kg을 투여한 그룹에서 유의성 있는 감소를 나타내었다( $p < 0.05$ ). 또한, KH-305 그룹은 고지방식이 그룹보다 높은 고밀도 cholesterol 수치와 낮은 저밀도 cholesterol 수치를 보였으며 그중 높은 고밀도 cholesterol는 KH-305 200 mg/kg 투여 시 가장 유의성이 있었다( $p < 0.01$ ). 노 등(17)은 고지혈증 흰쥐에서 산수유의 지질저하 효과에 대해 보고하였고 이 등(18)은 복분자와 백출 배탄을 추출물의 난소절제 흰쥐의 지질대사에 미치는 영향 및 안전성을 보고하였다. 또한 전(19)은 복분자 제품을 섭취할 경우 혈장 cholesterol, LDL-C, 유리지방산을 감소시키고, 혈장 HDL-C 농도와 SOD활성을 유의적으로 증가시키는 보고를 하였다. 따라서 혈장 중 지방단백질의 양상 및 총 cholesterol의 결과와 기 보고된 구성약제의 효능, 효과를 통해서 볼 때 고지방식으로 유도된 고지혈증이 KH-305의 투여로 개선되고 있음을 확인하였다.

고지혈증지표와 발기부전과의 상관도에 대해서 Ahn 등(20)은 LDL-C이 고지혈증으로 인한 기질성 발기부전에 가장 중요한 역할을 한다고 발표하였으며 다른 연구(21)에서는 고지혈증 환자 중 혈중 총 cholesterol이 높거나 HDL-C이 낮은 경우 발기부전의 위험도가 높게 나타나는 것으로 보고한 바 있다. 따라서 총 cholesterol과 HDL-C과 LDL-C이 고지혈증으로 인한 발기부전을 예측하는 좋은 인자가 될 수 있을 것이라 판단된다.

이 고지혈증 모델에서 8주간 경구투여한 후 penis 적출, 내피의존성 평활근에 관련된 eNOS와 nNOS의 발현정도를 보았다. 고지방식이 투여군과 비교해 볼 때 KH-305 투여 모든 그룹에서 증가하는 경향을 보였으며 eNOS는 200 mg/kg, nNOS는 300 mg/kg일 때 가장 현저히 증가되었다.

또한, KH-305가 음경발기에 직접적인 영향이 있는지 확인하고자 전기자극으로 발기를 유도한 후 본 결과, KH-305 그룹은 고지방식이 그룹보다 주요 발기능 지표인 최대해면체 내압, ICP/MAP이 유의한 증가를 보였고 그 중 KH-305 300 mg/kg을 투여한 그룹이 가장 효능이 좋았다( $p < 0.001$ ). 이는 KH-305가 실제로 음경 내에서 작용하고 있고 최대해면체 내압과 밀접한 관계를 가지고 있다는 직접적인 증거라고 할 수 있다. 이와 비슷한 결과로, Kim 등(22)은 지속적으로 고콜레스테롤 식이를 한 실험동물은 정상식이를 시행한 군에 비해 발기 시 음경해면체 평활근 이완이 정상적으로 일어나지 않았음을 보고한 바 있다.

또한, Kwak 등(23)은 고콜레스테롤 식이로 단기간 유도한 모델에서는 음경해면체 조직 내에 내피세포 비의존성 평활근 이완에는 영향을 미치지 않았으나 평활근의 수축도 증

가, 내피세포 의존성 평활근 이완의 장애, 그리고 음경해면체 조직 내에 VEGF 유전자의 발현 증가 등의 다양한 변화를 유발할 수 있다고 보고하였다.

따라서 이와 같은 결과로 볼 때 고지혈증을 개선시키면서 발기능에 효과가 있는 KH-305의 용량은 200 mg/kg 이상일 것으로 판단되며 추후에 testosterone, 내피관련 NOS의 발현 및 활성도와의 연관성 등 추가실험이 수행된다면 KH-305는 음경해면체 평활근의 내피의존성 이완반응에 장애를 일으키는 고지혈증 발기부전에 효능이 있는 약물로 평가될 것으로 생각된다.

## 요 약

저자들은 일반 흰쥐를 1.5% cholesterol과 0.25% cholic acid, 우지 25% 첨가한 식이로 고지혈증을 유발시킨 후 KH-305를 8주간 경구투여하여 혈중 cholesterol과 HDL-C, LDL-C 등을 측정, 지질대사에 미치는 영향을 알아보았다. 또한, 최대해면체 내압과 내피 관련 NOS 발현정도를 측정하여 음경발기 촉진 및 지속에 미치는 영향을 알아보았다. 그 결과 KH-305를 투여한 모든 그룹에서 고지방식이 그룹보다 총 cholesterol 수치와 LDL-C를 낮추었으며 HDL-C의 수치를 높였다. 최대해면체 내압에서는 KH-305 투여 그룹이 고지방식이 그룹보다 최대해면체 내압에 이르는 시간이 짧았고 최대해면체 내압의 수치가 높았으며 이 중 300 mg/kg일 경우 가장 효과가 좋았다. 또한, KH-305 모든 투여 그룹은 고지방식이 그룹과 비교해 볼 때 모든 그룹에서 eNOS와 nNOS의 발현이 뚜렷이 증가되었다. 따라서, 혈중 cholesterol을 낮추면서 NOS의 발현을 증가, 최대해면체 내압이 큰 KH-305는 고지혈증으로 유발된 발기부전에 효능이 있는 약물이 될 수 있으리라 사료된다.

## 문 헌

- Huh KB. 1990. The present status of nutrition-related diseases and its countermeasures. *Korean J Nutrition* 23: 197-207.
- 국민의료보험관리공단. 1998. 97년 한국인의 사망원인통계. 최근의보동향 144: 64-76.
- 통계청. 2003. 2002년 사망원인 통계결과. p 3-4.
- Lusis AJ. 1988. Genetic factors effecting blood lipoproteins. *J Lipid Res* 29: 397-429.
- De May JG, Vanhoutte PM. 1981. Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries. *J Physiol* 316: 347-355.
- Azadzi KM, Saenz de Tajade I. 1991. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol Res* 146: 238-240.
- 한국생약학교수협의회. 2004. 본초학. 아카데미서적, 서울. p 863, 865, 768.
- Richmond W. 1976. Use of cholesterol oxidase for assay of total and free cholesterol in serum by continuous flow

- analysis. *Clin Chem* 22: 1579-1588.
9. Noma A, Nakayama KN, Kota M, Okabe H. 1978. Simultaneous determination of serum cholesterol in high and low density lipoprotein with use of heparin,  $Ca^{2+}$  and an anion exchange resin. *Clin Chem* 24: 1504-1508.
  10. Fridewald WT, Levy RI, Fedreicson DS. 1972. Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502.
  11. Park CS, Ryu SD, Hwang SY. 2004. Elevation of intracavernous pressure and NO-cGMP activity by a new herbal in penile tissue of aged and diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 94: 85-89.
  12. Lee HJ, Lee EJ, Kim HS, Kim SN, Hwang SY. 2006. Effects of KH-204 on the relaxation response of rabbit corpus cavernosum and reproductive function in male rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 35: 847-852.
  13. Chung HC. 1995. Role of nitric oxide in penile erection. *PhD Dissertation*. Yeungnam Univ. p 35.
  14. Andersson KE, Wagner G. 1995. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 75: 191-236.
  15. Juenemann KP, Muth S, Rohr G, Siegsmund M, Alken P. 1992. Dose lipid metabolism influence the pathogenesis of vascular impotence? *Int J Impot Res* 4: 33-37.
  16. Ikegaski, Hattori T, Yamaguchi T. 2001. Involvement of Rho-kinase in vascular remodeling caused by long-term inhibition of nitric oxide synthase in rat. *Eur J Pharmacol* 427: 69-75.
  17. 노삼현, 최현숙, 이계웅, 이명렬. 2003. 고콜레스테롤혈증 흰쥐에서 산수유의 지질 저하 효과. 한국식품영양과학회 연합 학술대회, 이화여자대학교, 서울. p 8-27.
  18. 이향림, 최상원, 최영선, 조성희. 2003. 복분자와 백출 메탄올 추출물의 난소절제 흰쥐의 지질대사에 미치는 영향 및 안전성. 한국식품영양과학회 제54차 학술발표회, 충북대학교, 청주. p 11-27.
  19. 전영중. 2003. 복분자로부터 분리한 혈당강화 활성성분의 평가 및 이를 이용한 당뇨개선 기능성 제품개발. 아미코젠 주식회사 연구보고서. p 98.
  20. Ahn TY, Azadzi KM, Saenz de Tejada I. 1992. Effects of oxidatively modified low density lipoprotein on corpus cavernosum smooth muscle tone. *Int J Impot Res* 4: 52-55.
  21. Juenemann KP, Aufenanger J, Konrad T, Pill J, Berle B, Persson-Juenemann C. 1991. The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. *Urol Res* 19: 24-28.
  22. Kim JH, Klyachkin ML, Svendsen E, Davies MG, Hagen PO. 1994. Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. *J Urol* 151: 198-205.
  23. Kwak KM, Seo SI, Hwang TK. 2003. Short term effects of hypercholesterolemia on corpus cavernosal tissue in rabbits. *J Kor Urol Soc* 44: 1277-1282.

(2006년 12월 18일 접수; 2007년 4월 13일 채택)