

## 인삼의 마약중독 해독효과

오 세 관<sup>#</sup>

이화여자대학교 의과대학 뇌신경과학교실  
(2008년 3월 12일 접수; 2008년 3월 17일 수리)

### Antinarcotic Effect of Ginseng

Seikwan Oh<sup>#</sup>

Department of Neuroscience, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul 158-710, Korea  
(Received March 12, 2008; Accepted March 17, 2008)

**Abstract** : Ginseng saponin has been shown to inhibit the development of dependence on morphine, cocaine, methamphetamine, but the antinarcotics effects of ginseng on nalbuphine remains still largely unknown. Ginseng administration attenuated the naloxone-induced jumping behavior on nalbuphine dependent mice. The development of morphine dependence was mediated through  $\mu$ -opioid receptor, however, development of nalbuphine dependence was mediated through  $\kappa$ -opioid receptor. However, it was found that the efficacy of analgesic antagonism of GTS was mediated through the serotonergic mechanism, not mediated through the opioid receptor. In addition, ginseng administration modulated cellular signal transduction in the brain. The increased NMDA receptor subunit (NR1, pNR1), phosphate extracellular signal regulated protein kinase (pERK), phosphate cAMP response element binding protein (pCREB) expression by nalbuphine was decreased by the administration of ginseng powder in cortex, hippocampus, striatum of rat brain. These results suggest that ginseng could be one of the targets of antinarcotic therapies to reduce the development of tolerance and dependence on nalbuphine as well as morphine.

**Key words** : narcotics, ginseng, morphine, nalbuphine, opioid

## 서 론

약물 남용은 환자수가 증가하고 있을 뿐 아니라 사회에 대한 나쁜 영향이 점차 증가되고 있어 전세계적인 문제가 되고 있다. 더욱이 뇌에 영향을 주어 의식이나 마음상태를 변화시키는 물질, 즉 뇌의 생화학적, 기능적 상태를 변화시키는 물질의 영향은 10년 이상 지난 후에 나타나는 경우도 많기 때문에 그 문제의 심각성은 매우 크다고 할 수 있다. 몰핀, 코카인, 메탐페타민(필로폰) 등 마약류를 비롯한 향정신약물의 남용에 의한 피해는 전세계적으로 심각한 사회문제가 되고 있다. 특히 이들 약물의 섭취 결과 기분이 변화되거나 만족감을 일으키게 되면 그 감각을 의식적 또는 무의식적으로 재 경험하고 싶은 섭취욕구가 생겨 정신적 의존성이 생기게 된다. 또

한 계속 사용하면 환상, 망각, 도취감 등 정신적 독성증상이 생기게 되므로 엄격한 사용 규제에도 불구하고 많은 남용자와 중독자가 줄어들지 않고 있다. 마약류의 중독증상을 예방 또는 치료하기 위한 약물 개발에 많은 연구가 진행되고 있으나 적절한 약물개발이 되고 있지 않은 실정이다. 마약해독작용과 관련하여 아편독성을 해독시키는 한방처방에도 인삼이 함유되어 있다. 처방 예를 들면 계양연환(戒洋煙丸)과 삼연백보환(參煙百補丸) 등이다. 또한 민간요법으로 아편 상습 중독자들이 아편량을 줄이기 위하여 홍삼탕액이나 홍삼을 복용했다는 기록이 있다<sup>1)</sup>.

지금까지 국내외적으로 수행된 약물남용에 대한 연구는 주로 코카인, 몰핀, 마리화나, 메탐페타민(필로폰)에 대한 것이었고 이들 약물에 대한 작용기전에 대한 연구가 주류를 이루었다. 그러나 치료제 개발에 대한 연구는 상대적으로 빈약하고 몰핀에 대한 연구가 주류를 이루어 왔다. 최근에는 국내외적으로 몰핀의 사용은 현저히 감소하였고 상대적으로 중독성

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-2650-5749; (팩스) 02-2653-8891  
(E-mail) skoh@ewha.ac.kr

이 약하다고 알려진 염산 날부핀의 사용이 국내에서는 심각한 사회적인 문제로 등장하였다. 작용기전을 보면 몰핀은 주로  $\mu$ -opioid 수용체에 작용하여 심한 의존성을 유발하고 염산 날부핀은  $\kappa$ -opioid 수용체에 작용하여 중독시 심한 행동억제를 유발함이 알려졌다. 진통성마약 중독시 치료제로 쓰이는 약물은 근본적인 치료제가 아니라 중독작용이 비교적 적은 메사돈을 사용하며 재활을 도와 치료에 응용해 왔다. 인삼이 몰핀의 중독을 해독하는 작용이 있다는 사실은 고래로부터 제기되어 왔으나 작용기전은 아직 확실하지 못한 실정이다. 인삼이 몰핀, 코카인, 필로폰의 중독을 완화한다는 사실은 실험적으로 꾸준히 보고되었으나 염산 날부핀에 대한 실험은 많이 수행되지 못한 실정이다.

### 몰핀 중독 억제작용

몰핀의 진통력은 치료와 더불어 내성으로 발전하게 되는데 동물모델에서 인삼 사포닌을 처치하게 되면 신경계의 기능 조절로 이런 내성이 감소된다. 몰핀의 내성뿐만 아니라 naloxone에 의한 금단증상도 ginsenoside에 의해 억제된다<sup>2)</sup>. 사포닌을 단일 혹은 매일 반복 투여했을 때 뇌 내의 monoamine 수준을 여러 시간 혹은 날짜별로 측정할 결과 뚜렷한 변화는 없었다. 사포닌 처치한 동물모델에서  $\kappa$ -opioid 수용체 agonist인 U50, 488H의 길항작용은 opioid 수용체를 매개하지 않고 세로토닌 뉴런을 매개한다. 인삼 사포닌은 morphine에서 morphinone으로 대사되는데 필요한 효소인 morphine 6-dehydrogenase를 억제시키고 morphinone을 해독시키는 항산화 물질인 hepatic glutathione양을 증가시킨다. 이런 결과들로 이들 물질이 몰핀 내성을 억제하는데 중요한 작용을 하고 있음을 짐작할 수가 있다.

최근에는 opioid가 glutamate 유리에 작용함이 알려졌다. 급성적인 몰핀 처치시 대뇌피질에서 내인성 glutamate가 유리됨이 밝혀졌고<sup>3)</sup>, 만성적으로 몰핀이나 부톨파닐 처치로 의존성이 형성된 백서에 대표적인 opioid 수용체 길항제인 naloxone을 투여하면 여러 금단현상이 발현되는데 이때 microdialysis법으로 측정할 결과 locus coeruleus에서 흥분성 아미노산인 glutamate나 aspartate가 유리됨이 확인 되었다<sup>4)</sup>. 특히 대표적인 NMDA 수용체 길항제인 MK-801은 몰핀에 의한 금단증상을 억제함이 알려졌다<sup>5)</sup>.

#### 1) 몰핀 진통에 대한 길항제와 내성 억제제로써의 인삼 사포닌

Ginseng total saponins (GTS)의 systemic (i.p.), intracerebral (i.c.), intrathecal (i.t.)으로의 처치를 통해 thermal

nociception에 대한 몰핀 진통력 길항작용 메커니즘을 규명한 연구에서 몰핀의 진통력이 직접 또는 간접적으로 척추의 뒷뿔(dorsal horn)내에서 작용함을 알 수 있었다. 몰핀의 진통작용은 일차적으로 descending inhibitory systems의 활성화를 통해 일어난다. 최근 연구들에서 descending inhibitory system이 noradrenergic과 serotonergic system과도 관련이 있다고 보고되고 있다. 이 논문에서는 몰핀의 진통력이 기계적 자극(tail pinch test)에 대한 노르아드레날린 하행억제계(noradrenergic descending inhibitory system)에 작용하는 건지 열자극(tail flick test)에 의한 세로토닌계에 더 중요하게 작용하는지를 규명하고자 실험하였다. 기계적 자극(통증)과 열자극을 준 동물모델에 GTS를 i.p., i.c., i.t.방법으로 투약하여 몰핀의 진통 효과를 보았다. 랫트에 몰핀을 처치하고 또 L-DOPA나 5-HTP에 의한 반전을 측정할 결과, 대조군을 100%로 보았을 때 GTS 100 mg/kg을 전처리했을 경우 억제작용을 나타냄을 확인했다<sup>6)</sup>. 또 다른 L-DOPA나 5-HTP에 의해 길항작용이 억제되는 것을 확인했다. GTS 100 mg/kg을 전처리하게 되면 몰핀 5 mg/kg의 진통력이 50% 가량 길항된다. 하지만 이는 L-DOPA에 의해 길항작용이 억제되는데 L-DOPA는 5-HTP보다 더 억제효과가 높다. tail flick test에서는 몰핀의 진통력이 GTS 100 mg/kg에 의해 80% 가량 억제된다. 그리고 5-HTP가 L-DOPA보다 몰핀 진통력 길항작용을 억제시키는 효과가 뛰어나다<sup>6)</sup>.

이런 결과를 다음과 같은 정리할 수 있다. 1) GTS를 복강(i.p.), 뇌내(i.c.), 척수내(i.t)로 전처리 함으로써 기계적 자극 및 열자극에 대한 몰핀의 진통력을 길항할 수 있다. 2) GTS에 의한 몰핀 진통력 길항작용 억제능력에 있어 tail pinch test에서는 L-DOPA가 tail flick test에서는 5-HTP가 더 중요한 역할을 한다. 3) 위 결과를 가지고 이들은 GTS가 척수 상위계 뿐만 아니라, 노르아드레날린 하행억제계 그리고 세로토닌계 활성을 억제할 수 있다고 추정할 수 있다.

#### 2) 몰핀 내성 억제작용을 가지는 생리활성 물질로써의 ginsenosides

Panax ginseng의 bioactive components를 알기 위해 각각의 ginsenoside Rb1, Rb2, Rg1, Re 100 mg/kg을 쥐에게 마지막 몰핀 투약 1시간 전에 한 번 복강내 투여하고 몰핀의 내성이나 의존성을 유발하기 위해 몰핀 40 mg/kg을 6일 동안 매 8시간마다 ICR마우스에 피하 주사하고, 각각의 ginsenosides를 이미 몰핀 의존성을 가지고 있는 쥐에게 naloxone-induced jumping response 30분 전에 복강 투여한 후 측정할 결과, 몰핀 의존 마우스에서의 ginsenosides에 대한 억제효과(%)는 Rb1, Rb2는 40%, Rg1은 60% 그리고 Re는

90%까지 억제력을 하였다. 이들 결과로부터 ginsenoside Rb1, Rb2, Rg1, Re가 몰핀 내성과 의존성을 억제시키는 능력을 가진 *Panax ginseng*의 생리활성물질이라는 것을 알게 되었다<sup>7,8)</sup>.

### 3) 몰핀 투여에 의한 체온변화 억제효과

인삼엑기스와 인삼사포닌 성분이 진통효과와 체온 저하효과가 있는 것으로 보고되고 있는데<sup>9)</sup>, Bhargava 등<sup>10)</sup>은 체온과 진통 효과를 지표로 인삼엑기스의 몰핀 내성에 대한 길항효과를 검토하였다. 인삼엑기스의 고용량 단독투여(200 mg/kg i.p, 랫트)로 체온저하 및 진통효과를 나타내었으며, 이러한 효과는 몰핀 길항제인 날트렉손(naltrexone)에 의해 역전되지 않았다. 몰핀의 급성 투여는 체온을 상승시키나 만성적 투여는 체온을 저하시키는 것으로 알려져 있는데, 몰핀 투여(8 mg/kg i.p, 랫트)로 인한 체온 상승과 진통 효과는 인삼엑기스 25, 50 mg/kg 투여로 억제되었고, 몰핀의 과량투여(50 mg/kg, i.p, 랫트)로 유발된 근육긴장증(cataleptic effect)은 인삼엑기스 25 mg/kg 투여로 억제되었다. 이러한 인삼엑기스의 효과는 몰핀 길항제인 날트렉손에 의해 소실되지 않기 때문에 인삼의 몰핀에 대한 길항작용은 non-opiate mechanism에 의해 발현됨이 시사되고 있다.

### 4) $\mu$ , $\delta$ , $\kappa$ -수용체에서의 인삼 사포닌 억제 효과에 대한 non-opioid 메커니즘

적출된 guinea pig ileum(GPI)이 opioid 수용체에 대한 in vitro 모델로 많이 사용된다. GPI의 전기적으로 유발되는 수축작용은 아세틸콜린에 의해 일어난다. 아세틸콜린의 방출은 전시냅스의  $\mu$ -opioid 수용체에 의해 조절된다. 또한 isolate된 mouse vas deferens (MVD)는  $\delta$ -opioid receptor에 대한 in vitro 모델로 사용된다. MVD의 전기적으로 유발되는 수축작용은 노르아드레날린에 의해 일어나고 노르아드레날린의 방출은 전시냅스의  $\delta$ -opioid receptor에 의해 조절된다<sup>11)</sup>.

몰핀은 GPI나 MVD에서 전기자극으로 유도된 수축을 용량 의존적으로 억제한다. IC<sub>50</sub> 값이 GPI와 MVD에서 각각 60 nM과 1  $\mu$ M이다. 몰핀의 이런 억제 효과는 이들 사포닌을 100  $\mu$ g/ml로 전처치 함으로써 효과를 증가시킨다. 1  $\mu$ M naloxone을 GPI와 MVD preparations에다 처리하면 몰핀에 의한 수축작용 억제 효과가 완전히 사라지지만, GPI preparation에서 GTS, PT, PD에 의해 수축작용 억제효과가 naloxone의 영향을 받지 않고, MVD에서는 PT, PD에 의한 수축 억제 작용이 naloxone에 의해 증가된다<sup>11)</sup>.

U50, 488H는 in vitro와 in vivo에서 각각 선택적인  $\kappa$ -

opioid 수용체 agonist이다. 동물모델에서 naloxone과 GTS가 U50, 488H 진통력의 억제효과를 tail pinch, tail flick test 법으로 측정된 결과, U50, 488H (30 mg/kg)의 효과를 두 test법을 통해 진통력을 확인할 수 있었다<sup>12)</sup>. U50, 488H의 진통력은 tail pinch test에서는 naloxone에 의해 완전히 억제되지만 tail flick test에서는 naloxone에서 의해 진통력이 억제되지 않았다. Tail flick test에서 GTS (100 mg/kg)는 U50, 488H의 진통력을 효과적으로 억제하지만 tail pinch test에서는 효과를 보이지 않았다. 또한 U50, 488H 진통력에 대한 길항작용은 tail flick test에서 L-DOPA에 의해 복귀되지 않았고 5-HTP에 의해서는 용량 의존적으로 원래의 진통력 level로 복귀되는 것을 확인하였다. 즉, GTS에 의해 U50, 488H의 진통력 길항작용은 opioid 수용체를 통해 매개되지 않고 세로토닌계에 대한 작용으로 일어난다고 추정된다.

### 염산 날부핀에 대한 항마약효과

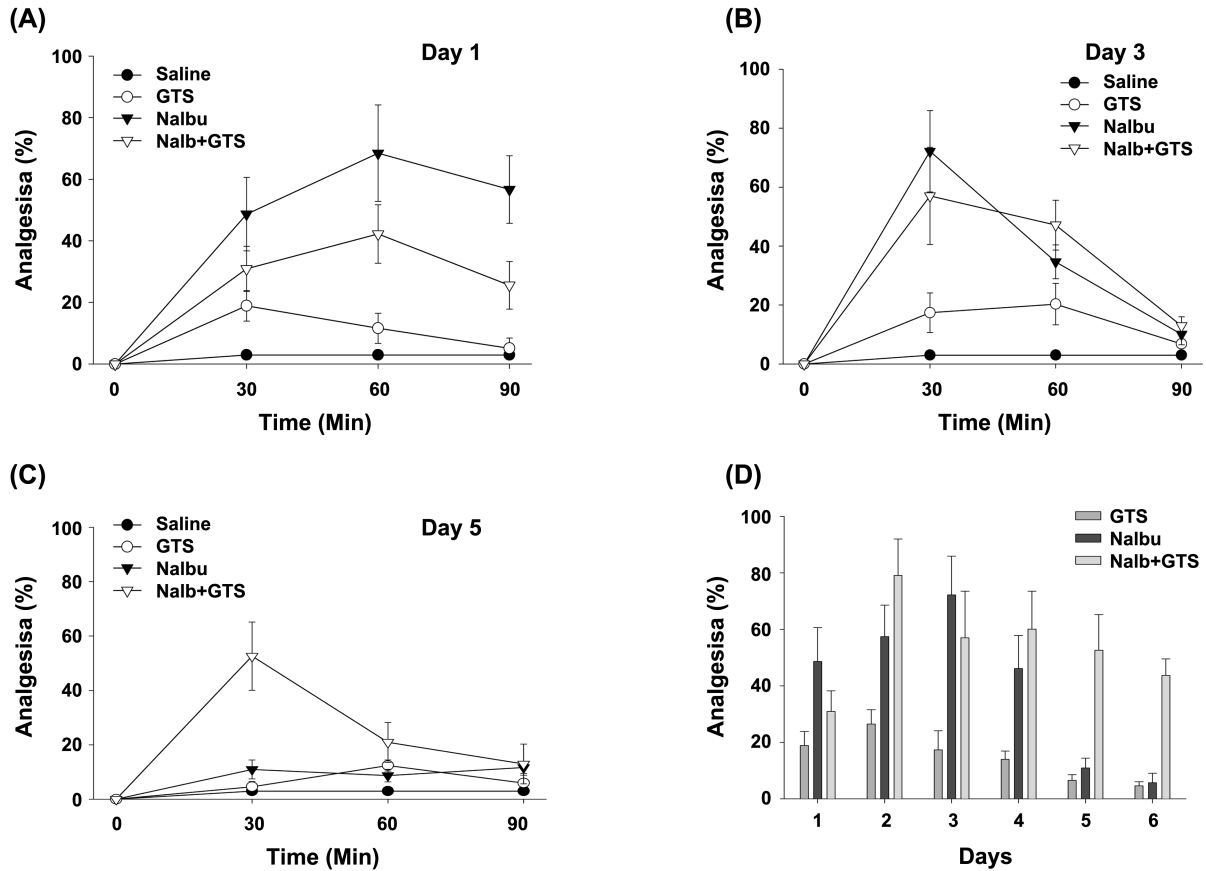
몰핀 및 염산 날부핀 등의 마약성 진통제는 말기 암환자등 만성 통증환자의 동통완화를 위해서 필수적인 물질이나 중추 신경계 및 호흡기계에 다양한 독성, 특히 반복사용으로 내성이 형성되어 용량을 증가시켜야 하며, 환각 망상 등의 부작용이 발생하며 신체적 의존성을 형성하므로 투약을 중단하면 여러 가지 금단현상을 일으킨다. 최근에는 몰핀보다 염산 날부핀이 많이 남용되고 있어 심지어는 농촌지역에 까지 파급되어 날로 사회적인 문제가 되고 있는 실정이다. 중독자의 치료적인 측면에서 볼 때 금단현상을 확실하게 억제해 해 주는 치료제가 응용될 경우에 이어서 심리적인 치료를 병행하여 확실한 치료효과를 볼 수 있으나 아직도 약물자체에 중독성이 없으며 치료효과를 나타내는 약물은 없는 실정이다. 또한 염산 날부핀에 대한 연구도 그리 많이 되어있지 못한 실정이다.

#### 1) 홍삼사포닌의 복강투여에 의한 염산날부핀 진통억제 효과

홍삼사포닌을 100 mg/kg씩 랫트의 복강내로 염산날부핀 (10 mg/kg) 복강투여 30분전에 투여한 후 90분간 진통력의 내성을 측정된 결과 3일까지는 날부핀의 내성이 심하지 않았으나 4일째 부터는 진통력이 감소하더니 5일째는 현저하게 감소하여 내성형성이 심함을 보였다. 흥미롭게도 홍삼사포닌 병용투여군은 염산 날부핀에 진통력의 감소를 억제하여 진통 내성 억제효과를 보여 주었다(그림 1).

#### 2) 복강 투여한 홍삼 사포닌의 염산 날부핀의 중독 억제 효과

랫트에 염산 날부핀을 (10 mg/kg) 복강주사로 6일간 처치



**Fig 1.** The inhibitory effects of GTS on the development of nalbuphine-induced tolerance in rats. Nalbuphine 10 mg/kg was administered i.p. once daily for 6 days. GTS (100 mg/kg, i.p.) was administered 30 min prior to the injection of nalbuphine.

**Table 1.** Withdrawal syndrome from injection (i.p.) of nalbuphine.

	saline	nalbuphine	Nalbuphine+ginseng
Escape Behavior	1/10	5/10	2/10
Wet Dog shake	1/10	10/10	2/10
Rearing	6/10	9/10	2/10
Penis licking	0/10	4/10	0/10
Grooming	2/10	10/10	4/10
Ptosis	0/10	3/10	0/10
Diarrhea	0/10	2/10	0/10

Number denoted naloxone-induced jumping animal among saline or opioid treated animals (n=10)

한 후 naloxone (10 mg/kg)을 복강주사 한 경우 물론만큼 강력한 금단현상을 보이지는 못하였으나 측정가능한 행동변화를 보였다. 또한 홍삼 사포닌은 염산 날부핀에 의한 금단현상을 억제하였다(Table 1).

**3) 복강 투여한 홍삼이 염산 날부핀의 금단에 의한 효소 및 수용체 변화에 미치는 영향**

랫트에 염산 날부핀을 6일간 처치한 후 뇌를 꺼내어 cortex(대뇌피질), hippocampus(해마), striatum(선조체) 등으

로 분리하여 homogenize한 후 전기영동을 하여 nNOS, pCREB, NR1의 변화를 western blot 방법으로 측정비교한 결과, 염산 날부핀 및 홍삼 사포닌은 nNOS의 발현에 영향을 주지 못하였고 pCREB은 염산 날부핀에 의해 변화되지 못했으나 홍삼 사포닌병용투여에 의해 대뇌 피질에서 감소하는 경향을 보여 주었다. NMDA 수용체의 subunit인 NR1은 선조체 (striatum)부위에서 염산 날부핀의 금단에 의해 발현이 증가되었으나 홍삼 사포닌 병용투여에 의해 억제 되었다. 그러나 해마 (hippocampus) 부위에서는 홍삼 사포닌 및 날부

**Table 2.** Withdrawal syndrome was increased by the oral treatment of ginseng powder in mice.

treatment	0-15 min	3-0 min
Saline	0/6	0/6
Morphine	5/6	6/6
Morphine+Ginseng	1/5	0/5
Nalbuphine	5/7	5/7
Nalbuphine+Ginseng	1/7	2/7

Number denoted naloxoneinduced jumping animal among saline or opioid treated animals (n=5~7)

핀+사포닌 군에서 유의적으로 발현이 억제 되었다<sup>15)</sup>. 이러한 사실은 홍삼의 경구투여가 뇌에 있는 수용체 및 세포신호전달계에 영향을 미친다는 것을 시사해 주었다.

**4) 홍삼분말의 경구투여가 염산날부핀 의존성 형성억제 효과**

C57BL/6 마우스에 몰핀 및 염산 날부핀을 10 mg/kg 하루 2회씩 투여하고 약효군에는 홍삼 분말을 500 mg/kg을 경구로 염산 날부핀 투여 30분전에 하루1회씩 6일간 투여하고 naloxone을 5 mg/kg으로 처치하고 의존성 형성 마커인 jumping을 30분간 측정 한 결과 홍삼 분말의 경구투여로 몰핀 및 염산 날부핀에 의한 의존성이 현저하게 억제함이 알려 졌다 (Table 2). 이는 홍삼을 분말을 경구로 섭취한 경우에도 항마약효과를 보여줌을 시사해 주었다.

**5) 염산 날부핀 및 홍삼투여에 의한 수용체 및 세포신호 전달계 발현 변화**

염산 날부핀 (10 mg/kg, 복강투여) 및 인삼 (500 mg/kg, 경구투여)을 장기간 (6일간) 마우스에 투여 후 뇌를 적출한 뒤

대뇌피질 (cortex), 해마 (hippocampus), 및 선조체 (striatum) 부위에서 뉴런세포 기능의 변화를 몇가지 대표적인 수용체 및 세포신호전달계를 타겟으로 측정하기 위하여 NMDA 수용체의 중요 subunit인 NR1 및 인산화형인 pNR1, ERK 및 인산화형인 pERK, CREB 및 인산화형인 pCREB의 발현변화를 면역화학적 방법으로 측정 비교한 결과, (1) 염산 날부핀 처치시 NR1의 발현이 피질 및 해마에서 통계적인 유의성은 없었으나 약간 증가하는 경향이 있으며 이러한 증가는 홍삼분말 처치에 의해 약간 감소하였다. pNR1은 해마부위에서 날부핀에 의해 증가되었으나 홍삼분말 병용 투여로 감소하였다. (2) 염산 날부핀 처치시 ERK의 발현은 큰 차이가 없었으나 이의 활성화형인 pERK의 발현은 특히 피질에서 홍삼분말 처치에 의해 감소하였다. 그러나 해마 및 선조체 부위에서는 pERK의 발현이 큰 차이가 없었다. (3) 염산 날부핀 처치시 CREB의 발현은 큰 차이가 없었으나 이의 활성화형인 pCREB의 발현은 특히 선조체에서 홍삼분말 처치에 의해 감소하였다. 그러나 해마 및 선조체 부위에서는 pERK의 발현이 큰 차이가 없었다<sup>16)</sup>. 이러한 결과는 홍삼 분말을 경구로 투여할 경우에도 뉴런에 존재하는 수용체나 신호전달계를 조절하여 항마약효과를 나타냄을 분자생물학적으로 보여 주었다.

**6) 염산 날부핀 및 홍삼 경구투여에 의한 유전자 발현 변화**

염산 날부핀 (10 mg/kg, 복강투여) 및 인삼 (500 mg/kg, 경구투여)을 장기간 (6일간) 투여시 뇌세포에서 유전자의 발현이 어떻게 microarray를 이용하여 측정 한 결과, 2배이상 발현이 변화된 유전자가 상당히 많음을 보여 주었다. 흥미있는 유전자 및 list를 보면 다음과 같다.

A) 홍삼처치 대뇌 피질세포

Decreased genes over 2 times	Increased genes over 2 times
glycine receptor betasubunit	map kinase
glutamate/aspartate transporter	protein kinase
PLC delta4	glucose6phosphatase transport protein
PIP5K3	glutathiones transferase alpha3
GDNF	GABA <sub>A</sub> b1 receptor
Dopamine 1a receptor	serotonin transporter
sodium channel alphasubunit	epidermal growth factor receptor
glycine receptor alpha1	TNF receptor member 10b
alcohol dehydrogenase 3 complex	

B) 염산 날부핀 처치 대뇌 피질세포

Decreased genes over 2 times	Increased genes over 2 times
adenosine A3 receptor	intercellular adhesion molecule 1
	matrix metalloproteinase 13
	inositol 1,4,5triphosphate receptor type 3
	eNOS
	mannose6phosphate receptor
	ryanodine receptor 2
	PIP5K2b

## C) 홍삼+염산 날부편 병용처치 대뇌 피질세포

Decreased genes over 2 times	Increased genes over 2 times
G proteincoupled receptor 73	corticotropin releasing hormone receptor
MAPK kinase 7	protein kinase
grangyme a	mannose6phosphate receptor
phosphoprotein phosphatase	kappaopioid receptor
butylcholinesterase	nicotine acetylcholine receptor beta4
fructose 1,6bisphosphatase	aromatic Lamino acid decarboxylase

홍삼 분말을 6일간 경구투여한 후 뇌의 피질에서 유전자의 발현이 변화함을 microarray를 이용한 실험 결과, 홍삼의 경구투여가 체내에서 유전자의 발현을 여러 효소의 활성형인 인산화를 증가시켜주는 방향으로 (즉 phosphatase 억제 및 kinase 증가)조절함을 밝혀주었다. 또한 염산 날부편의 내성에 관계하는  $\kappa$ -opioid수용체의 발현도 홍삼 처치로 증가됨을 알 수 있었다. 이러한 결과는 홍삼 분말의 경구투여로 염산 날부편의 중독치료에 응용할 수 있는 중요한 약리학적 및 분자생물학적인 자료를 제공해 주었다.

### 인삼의 코카인 및 메탐페타민(필로폰)에 대한 항마약효과

코카인은 소량이라도 반복 사용할 경우 환각, 망상 등의 정신장애가 발생한다. 이러한 정신독성의 출현은 반복사용에 의해 더욱 증강되는 이른바 역내성 (reverse tolerance)을 형성하게 된다. 김 등<sup>17,18)</sup>은 마우스를 대상으로 코카인(15 mg/kg, s.c, 7일간, 1회/일)과 메탐페타민을 (2 mg/kg, i.p, 9일간, 1회/2일)투여하고, 홍삼사포닌(100, 200 mg/kg)은 코카인과 메탐페타민 투여 전 각 1시간, 3시간 전에 복강 투여한 결과, 인삼사포닌 투여는 코카인과 메탐페타민의 자발운동 활성 (ambulatory activity) 형성을 차단하는 효과가 있음이 관찰되었다. Tokuyama 등<sup>19)</sup>은 마우스를 대상으로 홍삼엑기스의 메탐페타민의 역내성 형성억제에 미치는 인삼의 투여시기에 대한 조사에서 메탐페타민의 투여 전 1회 급성투여는 영향이 없었으나, 메탐페타민 투여 전 5일 동안 홍삼엑기스를(100, 200 mg/kg) 복강 투여하고 그 후 6일 동안 메탐페타민 투여 1시간 전에 계속 인삼을 투여한 경우, 용량 의존적으로 메탐페타민의 역내성 형성이 억제되었다고 보고하였다. 일반적으로 마우스 등은 어두운 곳을 좋아하고 밝은 곳을 싫어하는 본능적 습성을 이용한 장소 선호성(Conditioned Place Preference: CCP) 실험방법을 이용하여 약물의 섭취욕구 효과 평가방법으로 정신 의존성에 대한 인삼의 효과를 측정된 결과, 홍삼사포닌(50, 100 mg/ kg, 마우스, 복강 투여)과 코카인 및 메탐페타민의 병용 투여는 이들 약물 투여로 생기는

장소 선호성을 억제하는 효과를 보여 이들 약물의 정신적 의존성 형성을 억제하는 효과가 있음이 제시되었다<sup>17,18)</sup>.

이상의 결과들을 요약하면 홍삼의 추출물과 사포닌 성분이 몰핀의 의존성 및 내성 형성을 억제하는 효과가 있음이 실험적으로 제시되고 있으며, 이러한 인삼의 작용기전에 대해서는 아직 확실히 밝혀지지 않았으나 아편 수용체를 통해서 일어나지 않고, 여러 가지 신경전달물질 (카테콜아민, 아세틸콜린 등)에 영향을 주고, 또한 간에서의 간에서의 몰핀 해독 관련 효소 활성화 및 글루타티온 함량증가와 도파민 수용체 과민성 형성을 억제함으로써 작용하는 것으로 이해되고 있다. 한편 마우스를 이용한 동물 실험 결과 고려인삼의 사포닌 성분은 몰핀의 반복적 투여로 야기되는 면역기관의 중량 감소, 면역세포 (B-cell, T-cell)의 기능 저하 등의 손상된 면역기능을 회복시켜 주는 효과가 있으며, 고려인삼의 이러한 작용을 몰핀 남용자에서 일어나는 면역기능의 억제 치료에 유용성이 있음을 시사하고 있다.

최근 실험결과 홍삼의 분말이나 엑기스를 마우스나 랫트에 경구투여할 경우에도 항마약 효과를 볼 수 있었고 뇌 부위 중 대뇌피질과 같은 특정 부위에서 신경전달물질이나 효소의 발현에 관계하는 유전자가 변함을 확인할 수 있었다. 또한 염산 날부편의 작용기전이 몰핀과 다소 다르다는 사실이 밝혀졌고 염산날부편에 의한 부작용이 홍삼 사포닌 및 홍삼분말 경구투여로 상당히 유의적으로 억제됨이 밝혀졌다. 특히 홍삼의 경구투여시 뇌에서 부위 특이적으로 opioid 수용체 관련 세포신호전달계가 조절되고, 뇌조직 및 간장에서 유전자의 발현이 조절됨을 알 수 있었다. 이러한 결과는 홍삼을 최근 국내외 사회적으로 큰 문제가 되는 염산 날부편의 중독치료에 응용할 수 있는 중요한 자료를 제공해 주었고 나아가 마약중독 환자에게 임상적으로 응용할 수 있음을 크게 뒷받침해 주었다.

### 인용문헌

1. 조선인삼사 5권 (1937).
2. Kim, H.S., Jang, C.G. and Lee, M.K. : Antinarcotic effects of

- the standardized ginseng extract G115 on morphine. *Planta Med.* **56**, 158162 (1990).
3. CoutinhoNetto, J., AbdulGhani, A. and Bradford, H.F. : Suppression of evoked and spontaneous release of neurotransmitters in vivo by morphine. *Biochem. Pharmacol.* **29**, 2777-2780 (1980).
  4. Aghajanian, G.K., Kogan, J.H. and Moghaddam, B. : Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: an in vivo microdialysis study. *Brain Res.* **636**, 126-130 (1994).
  5. Koyuncuoglu, H., Dizdar, Y., Aricioglu, F. and Sayin, U. : Effects of MK801 on morphine physical dependence: attenuation and intensification. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **43**, 487-490 (1992).
  6. Kim, H.S., Oh, K.W., Rheu, H.M. and Kim, S.H. : Antagonism of U50,488Hinduced antinociception by ginseng total saponin is dependent on serotonergic mechanism. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **42**, 587-593 (1992).
  7. Kim, H.S., Shin, S.H., Choi, K.J. and Kim, S.C. : Effect of *Panax ginseng* on the development of morphine tolerance and dependence. *Kor. J. Ginseng Sci.* **11**, 123-129 (1987).
  8. Kim, H.S., Oh, K.W., Park, W.K., Yamano, S. and Toki, S. Effect of *Panax ginseng* on the development of morphine tolerance and dependence. *Kor. J. Ginseng Sci.* **11**, 182-190 (1987).
  9. Nabata, H., Saito, H. and Takagi, K. : Pharmacological studies of neutral saponin (GNS) of *Panax ginseng* root. *Jpn. J. Pharmacol.* **23**, 29-41 (1973).
  10. Bhargava, H.N. and Ramarao, P. : The effect of panax ginseng on the development of tolerance to the pharmacological actions of morphine in rats. *Gen. Pharmacol.* **22**, 521-525 (1991).
  11. Watanabe J., Oh, K.W., Kim, H.S., Takahashi M. and Kaneto H. : A nonopioid mechanism in the inhibitory effect of ginseng saponins on electrically evoked contractions of guinea pig ileum and mouse vas deferens. *J. PharmacobioDyn.* **11**, 453-458 (1988).
  12. Kim, H.S., Lee, G.S. and Oh, K.W. : Inhibitory effect of ginseng total saponins on the development of tolerance to U50,488Hinduced antinociception is dependent on serotonergic mechanisms. *Kor. J. Ginseng Sci.* **19**, 202-205 (1995).
  13. Kim, H.S., Oh, K.W., Park, W.K., Choi, J.W. and Bae, D.S. : Effects of panax ginseng on the development of morphine induced tolerance and dependence (IV). *Arch. Pharm. Res.* **10**, 188-192 (1987).
  14. Kim, H.S., Kim, S.H., Lee, M.K., Choi, K.J. and Kim, S.C. : Effects of ginseng leaf saponin on the development of morphine tolerance and dependence in mice. *Kor. J. Ginseng Sci.* **13**, 813 (1989).
  15. Kim, D.H., Yoo, H.S., Jang, C.G., Kang, J.S., Kim, S.S., Choi, K.H., Jang, S.Y. and Oh, S. : Inhibitory action of the ginseng total saponin on the nalbuphineinduced tolerance and withdrawal syndrome. *J. Ginseng Res.* **29**, 86-93 (2005).
  16. 오세관 : 고려홍삼의 연산 날부편 부작용 개선에 관한 연구. 고려인삼학회 용역보고서 (2004)
  17. Kim, H.S., Kang, J.G., Seong, Y.H., Nam, K.Y. and Oh, K.W. : Blockade by ginseng total saponin of the development of cocaine induced reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **50**, 23-27 (1995).
  18. Kim, H.S., Kang, J.G., Rheu, H.M., Cho, D.H. and Oh, K.W. : Blockade by ginseng total saponin of the development of methamphetamine reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity in mice. *Planta Med.* **61**, 2225 (1995).
  19. Tokuyama, S., Oh, K.W., Kim, H.S., Takahashi, M. and Kaneto, H. : Blockade by ginseng extract of the development of reverse tolerance to the ambulationaccelerating effect of methamphetamine in mice. *Jpn. J. Pharmacol.* **59**, 423425 (1992).