

흑삼이 폐고혈압 유발 흰쥐에 미치는 영향

송낙근¹, 최학주¹, 김동희¹, 노성수², 서영배^{3*}

1: 대전대학교 한의과대학 병리학교실 2: 대구한의대학교 한의과대학 본초학연구소
3: 대전대학교 한의과대학 본초학교실

Effects of Black Ginseng on Hypertension-induced Rats

Nak-Keun Song¹, Hak-Ju Choi¹, Dong-Hee Kim¹,
Seong-Soo Roh², Young-Bae Seo^{3*}

1: Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Daejeon University
2: Laboratory of Herbology, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University
3: Department of Herbology, College of Oriental Medicine, Daejeon University

ABSTRACT

Objectives : To access the safety and efficacy of Black Ginseng (BG), a traditional herbal medicine on hypertension, we examined various parameters involved in the pathogenesis of hypertension.

Methods : We made deoxycorticosterone acetate (DOCA;25 mg/kg/3times/weeks for 3 weeks)-induced hypertension Sprague-Dawley (SD) rats. And experiment group was treated with extract of black ginseng (BG;200 mg/kg/day).

Results : In results, the weight of experiment group treated with BG was increased compared with normal and control group. And the heart and lung weights of experiment group were decreased compared with control group. The blood pressure and pulse rate of group treated with BG were significantly decreased compared with control group. In addition, BG greatly reduced the levels of aldosterone. These results suggested that BG has suppressive effects on hypertension, and BG has potential as a safe and effective therapeutics for hypertension.

Conclusions : The present data show evidences on anti-hypertension activity of BG in an experimental animal system, which can provide further insights into the development of anti-hypertension therapeutic agents.

Key words : Black ginseng, hypertension, DOCA salt

서론

인삼은 2,000여 년 전부터 동북아시아에서 보원기제로 사용되어 온 중요한 한약 중의 하나로, 35억 달러 세계 인삼시장을 잡기 위하여 국내 바이오 벤처기업들이 인삼 관련 신물질 개발에 열을 올리고 있으며, 국가 차원의 연구와 벤처업계의 상품화가 지속적으로 진행되고 있다¹⁾.

인삼은 두릅나무과에 속한 다년생 초본인 인삼 *Panax ginseng* C.A Mey의 뿌리로, 微溫甘微苦하고 脾肺心經에

歸經하여 大補元氣, 固脫生津, 安神之 효능으로, 勞傷虛損, 食少, 倦怠, 反胃吐食, 大便滑泄, 虛咳喘促, 驚悸, 健忘, 眩暈頭痛, 陽痿, 消渴, 婦女崩漏, 小兒慢驚, 久虛不復, 一切氣血津液不足 등에 응용된다²⁾.

인삼은 임상에서 약리적으로 심혈관계, 면역계, 신경계에 대해 영향을 미쳐³⁻⁷⁾ 해독작용, 항암작용, 항당뇨작용, 항산화작용, 항노쇠작용 등이 보고되어 있으며⁶⁻¹²⁾, 이런 효능은 인삼사포닌의 생화학 및 약리작용으로 인한 것으로 알려져 있다. 인삼사포닌의 성분과 함량은 인삼의 품

* 교신저자 : 서영배, 대전시 동구 용운동 대전대학교 한의과대학 한의학관 519호

· Tel : 042-280-2640 · E-mail : genin@dju.ac.kr

· 접수 : 2009년 11월 18일 · 수정 : 2009년 12월 11일 · 채택 : 2009년 12월 21일

질을 결정짓는 중요한 인자임을 볼 때, 고려인삼은 중국 인삼과 서양인삼보다 인삼사포닌의 종류 및 함량이 높아 효능이 뛰어나다.

서양의학에서 고혈압 치료는 다양한 작용기전에 의해 발병 정도, 시기, 경과 등에 따른 투여 약물의 종류와 투여량을 조절해야 하는 등 치료 과정의 어려움과 이에 따른 부작용이 많은 실정이다. 따라서 지속적인 강압효과의 유지와 부작용이 없는 치료 약물의 개발이 요구되고 있고^{13,14)}, 멀티플한 효능을 가지고 있으면서 부작용이 적은 천연물을 이용한 치료제 개발이 기존 치료의 보완적인 면과 신규 치료제 개발 면에서 의미 있는 연구가 될 수 있을 것이다.

인삼의 대표적인 가공품인 홍삼은 수삼에 적절한 열처리 공정을 가하여 만들어 2차적인 성분변환이 일어나 수삼에 존재하지 않는 특유의 새로운 약효 성분들이 생성되고, 일정의 활성성분은 함량 증가가 일어난다. 이러한 원리로 백삼, 홍삼보다 유효성분 함량 및 용출이 많은 흑삼이 새로운 인삼 제품으로 개발되었다.

黑蔘은 인삼을 九蒸九曝하여 제조된 炮製品으로, 화학 성분은 ginsenoside Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1 함량이 백삼, 홍삼보다 증가되며, 열에 의한 인공 생성물인 ginsenoside Rg2, Rg3, Rh1, Rh2류는 홍삼보다 높은 함량을 나타낸다¹⁵⁾.

홍삼의 강압효과에 대해 전 등이 연구 보고하였고, 黑蔘에 대한 기존의 연구에는 송 등¹⁶⁾이 흑삼이 랫트 체중과 지질 대사에 미치는 영향을, 이 등¹⁾이 흑삼의 성분과 항암작용에 대한 영향을, 한 등¹⁵⁾이 흑삼의 인삼 사포닌을 분석하여 보고하였으나, 흑삼에 대한 강압효과에 대한 연구는 아직 이루어지지 않은 실정이다.

이에 저자는 黑蔘이 肺性 고혈압 랫트에 미치는 영향을 알아보고자, 고혈압 유발 랫트 모델을 만들어 黑蔘 추출물을 구강투여하고 실험한 결과 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실 험

1. 재료

1) 약재

본 실험에 사용한 흑삼(Black Ginseng 이하 BG)은 금산인삼시장에서 수삼으로 구입하여, 대전대학교 한의과대학 본초학교실에서 증숙기를 이용하여 9회 증숙 제조하여 정선한 다음 실험에 사용하였다.

2) 동물 및 사료 조성

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 7주령, 체중 200-220 g의 雄性 SD (Sprague-Dawley Rat, 대한바이오텍, 충주, Korea)로 실험 당일까지 고형사료(슈퍼피드, 강원도, Korea)를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하였다. 실온 22±2°C, 상대습도 50±10%, 조명시간 12시간(07:00~19:00), 조도 150~300 Lux로 설정하여 2주일간 실험실 환경

에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 쥐만을 선별하여 실험에 사용하였다.

3) 시약 및 기기

(1) 시약

Deoxycorticosterone Acetate (DOCA), Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS-A : Sigma Co, USA), RPMI 1640, DNase type, Penicillin, Streptomycin, Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 3.8% Sodium citrate, Bovine serum albumin (BSA) 등은 Sigma Co (USA) 제품을 사용하였고, Methy ether (Junsei, Japan) 등을 사용하였고, 이 밖에 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

(2) 기기

본 연구에 사용된 기기는 Ice-maker (Vision, Korea), Serum separator (녹십자, Korea), Centrifuge (Beckman Co, USA), Rotary vacuum evaporator (Büchi 461, Switzerland), Deep freezer (Sanyo Co, Japan), Freeze dryer (Eyela Co, Japan), Autoclave (Hirayama, Japan), Ultrasonic cleaner (Branson Ultrasonics Co, USA), Roller Mixer (Gowon scientific technology Co, Korea), 한약유출기(웅진, Korea), Spectrophotometer (Shimazu, Japan), Non invasive blood pressure system (Kent, USA), Balance (Cass, Korea), 생화학기기(AU400, Olympus, Japan), 감마 카운터기(WIZARD 1470, Finland) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) 약물 추출

시료 추출 방법은 BG 200 g을 한약 약탕기에 넣고, 정제수 1,500 ml와 같이 혼합하여 3시간 열탕하여 추출한 후 흡입 여과하였다. 이를 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 BG를 분리한 후, 다시 동결건조기에서 24시간 동결 건조하여 분말 31 g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온냉동고(-80°C)에서 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) *In vivo*

(1) DOCA-salt에 의한 고혈압 유발

Sprague-Dawley (SD) rat 을 무작위로 6마리씩 나누어 정상군(Normal), 대조군(Control) 그리고 실험군(BG)으로 설정하였다. 대조군과 BG 투여군은 deoxycorticosterone acetate (DOCA) 25 mg/kg을 피하 주사하였고, 실험군은 DOCA 투여 후 BG를 250 mg/kg/day 농도로 매일 구강 투여하였다.

(2) 체중 및 장기 무게측정

몸무게는 실험 종료 하루 전에 전자저울(CAS, Korea)을 이용하여 측정하였다. 심장과 신장은 ether로 마취 후 채

혈한 다음에 적출하여 지방과 다른 조직들을 제거하였다. 그리고 10% 포르말린에 넣어서 3시간 정도 방치 후 무게를 측정하여 몸무게에 대한 무게를 나타내었다.

(3) 혈압 및 심박수 측정

혈압과 심박수는 혈압측정기(CODA6, Kent, USA)를 사용하여 측정하였다. 동물들의 안정을 위해 측정 전에 3회 이상 홀더에 적응을 시켰고, 혈압과 심박수는 10회 이상 측정하여 평균을 결과로 사용하였다.

(4) 채혈 및 혈장 분리

BG의 투여 종료 후 12시간 절식 후 ether로 마취시킨 다음 심장에서 12 ml 이상의 혈액을 취하여 5 ml를 15 ml conical tube에 넣어 6,500 rpm에 15분간 원심 분리시켜 혈청을 분리하였다. 나머지 6 ml의 혈액을 EDTA 첨가 튜브에 넣어 혈장을 분리하였다. 분리한 혈청은 생화학 기기(AU400, Olympus, U.S.A)를 이용하여 GOT, GPT, BUN, creatinine, uric acid를 측정하였고, Na⁺, K⁺, Cl⁻의 측정은 전해질 측정기(NOVA5, Japan)를 이용하였다. 혈장 성분은 감마 카운터기(WIZARD 1470, Finland)를 이용하여 핵의학적 방법으로 aldosterone, dopamine, epinephrine, norepinephrine을 측정하였다.

(5) Hematoxyline & eosin 염색 관찰

각 실험군별로 적출한 부신, 신장, 간, 심장을 10% 중성 포르말린에 48시간 고정하여 고정이 완료된 각 조직들은 흐르는 수돗물에서 12시간 수세하여 조직 내 고정액을 완전 제거하였다. 조직의 탈수를 위해 60%에서부터 100% 알코올에 이르기까지 농도 상승 순으로 통상의 방법에 따라 탈수하고, xylene에 투명과정을 거친 다음 파라핀 블록을 제작하였다. 제작된 블록은 박절기(microtome)를 이용하여 3~4 μm 두께로 절편을 만들어 탈 파라핀 및 함수과정을 거친 다음 hematoxyline 과 eosin (H&E) 일반 염색을 실시하여 광학현미경상에서 관찰 및 사진 촬영 하였다.

3) 통계처리

본 실험에서 얻은 결과를 ANOVA multi t-test (JAVA, Bonferroni Ver 1.1)로 분석하여 p값을 구하였다. 각 대조군을 정상군과, 실험군을 대조군과 비교하여 p < 0.05일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 체중 및 장기 무게에 미치는 영향

1) 체중에 미치는 영향

Monocrotaline 고혈압 쥐의 몸무게에 미치는 영향을 측정한 결과, 정상군은 481±21 g, 대조군은 446±22.5 g으로 나타나, 정상군에 비해 대조군의 체중이 유의성 있게 감소되었다(* : p < 0.05). 반면에 BG 투여군은 491.0±

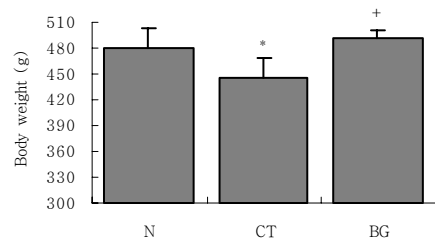


Fig. 1. Effect of BG on the body weight in monocrotaline hypertensive rat

The control group were injected subcutaneous with Monocrotaline (40 mg/kg). The treatment group were injected subcutaneous with Monocrotaline and orally administered with BG extract for 4 weeks (once a day, 250 mg/kg/ 500 μℓ). Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline. BG : Monocrotaline and BG extract. Values represent the means ± SD of 6 rats. * : p < 0.05 compared with normal group. + : p < 0.05 compared with control group.

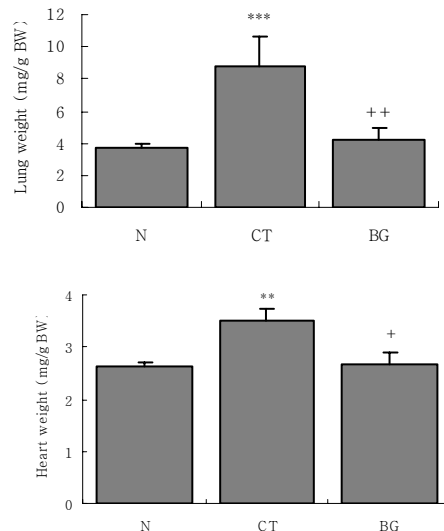


Fig. 2. Effects of BG on the lung and heart weight in monocrotaline hypertensive rat

The control group were injected subcutaneous with Monocrotaline (40 mg/kg). The treatment group were injected subcutaneous with Monocrotaline and orally administered with BG extract for 4 weeks (once a day, 250 mg/kg/ 500 μℓ). Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline. BG : Monocrotaline and BG extract. Values represent the means ± SD of 6 rats. Values represent the means ± SD of 6 rats. *** : p < 0.001. ** : p < 0.01 compared with normal group. ++ : p < 0.01. + : p < 0.05 compared with control group.

10.4 g으로 대조군에 비해 유의성 있게 증가되어 정상군에 가까운 몸무게를 유지하였다(+ : p < 0.05)(Fig. 1).

2) 폐와 심장 무게에 미치는 영향

정상군의 폐 무게는 3.7±0.2/Body Weight mg/g, 대조군은 8.7±1.8/BW mg/g로 나타나 유의성 있게(*** : p < 0.001) 폐무게가 증가되었고, BG 투여군은 4.2±0.65/BW0 mg/g로 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었다(++ : p < 0.01).

정상군의 심장 무게는 2.6 ± 0.06 /body weight mg/g, 대조군은 3.5 ± 0.22 /BW mg/g로 나타나 유의성 있게(** : $p < 0.01$) 폐무게가 증가되었고, BG 투여군은 2.64 ± 0.25 /BW mg/g로 대조군에 비해 유의성 있게 증가되었다(+ : $p < 0.05$)(Fig. 2).

3) 혈압에 미치는 영향

Monocrotaline 고혈압 쥐의 혈압에 미치는 영향을 측정한 결과, 대조군은 175.2 ± 5.4 mmHg, 정상군은 129.1 ± 1.2 mmHg로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 증가를 나타내었다(*** : $p < 0.001$). BG 투여군은 142.6 ± 4.5 mmHg로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 강압 효과를 나타내었다(++ : $p < 0.01$)(Fig. 3).

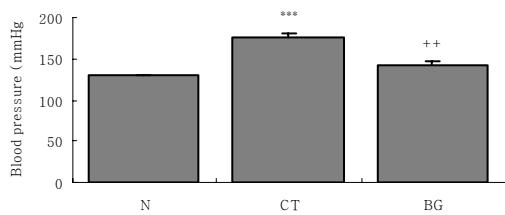


Fig. 3. Effect of BG on the blood pressure in monocrotaline hypertensive rat

The control group were injected subcutaneous with Monocrotaline (40 mg/kg). The treatment group were injected subcutaneous with Monocrotaline and orally administered with BG extract for 4 weeks (once a day, 250 mg/kg/ 500 μ l).

Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline. BG : Monocrotaline and BG extract. Values represent the means \pm SD of 6 rats. *** : $p < 0.001$ compared with normal group. ++ : $p < 0.01$ compared with control group.

4) 심박수에 미치는 영향

Monocrotaline 고혈압 쥐의 심박수에 미치는 영향을 측정된 결과, 대조군은 419 ± 36.3 times/min, 정상군은 336.1 ± 7.1 times/min로 나타나 정상군에 비하여 대조군이 유의성 있는 증가를 나타내었다(** : $p < 0.01$). BG 투여군은 344.1 ± 28.9 times/min로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(++ : $p < 0.01$)(Fig. 4).

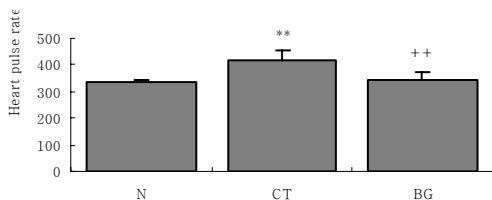


Fig. 4. Effect of BG on the heart rate in monocrotaline hypertensive rat

The control group were injected subcutaneous with Monocrotaline (40 mg/kg). The treatment group were injected subcutaneous with Monocrotaline and orally administered with BG extract for 4 weeks (once a day, 250 mg/kg/ 500 μ l).

Values represent the means \pm SD of 6 rats. ** : $p < 0.01$ compared with normal group. ++ : $p < 0.01$ compared with control group.

5) Aldosterone 농도 변화에 미치는 영향

고혈압 쥐의 plasma aldosterone에 미치는 영향을 측정한 결과, 정상군은 131.8 ± 25.7 pg/ml, 대조군은 200.6 ± 37.2 pg/ml로 나타나 정상군에 비해 대조군이 유의성 있게 증가되었다(** : $p < 0.01$). 반면에 BG 투여군은 136.3 ± 45.8 pg/ml로 나타나 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었다(+ : $p < 0.05$) (Fig. 5).

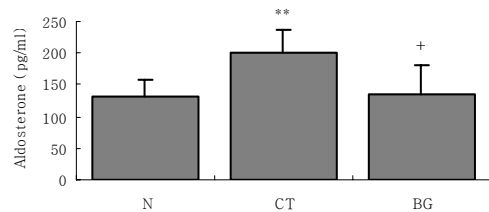


Fig. 5. Effect of BG on the plasma aldosterone in monocrotaline hypertensive rat

The control group were injected subcutaneous with Monocrotaline (40 mg/kg). The treatment group were injected subcutaneous with Monocrotaline and orally administered with BG extract for 4 weeks (once a day, 250 mg/kg/ 500 μ l).

Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline. BG : Monocrotaline and BG extract. Values represent the means \pm SD of 6 rats. Values represent the means \pm SD of 6 rats. ** : $p < 0.01$ compared with normal group. + : $p < 0.05$ compared with control group.

6) 조직화학적 변화에 미치는 영향

(1) 폐

폐의 세기관지와 연결한 동맥의 관찰에서 실험 대조군은 정상군에 비하여 고혈압의 유발로 인해 동맥근의 비대와 평활근 세포의 증식이 관찰되었다. 반면 BG 투여군에서는 대조군에 비하여 동맥근의 두께가 완화된 것을 볼 수 있으며 평활근 세포의 증식도 적은 것으로 관찰되었다(Fig. 6).

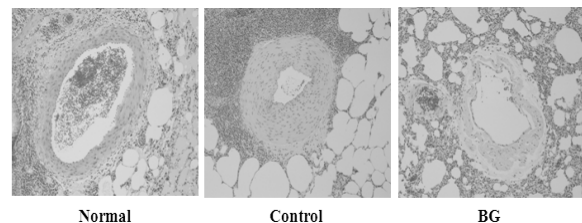


Fig. 6. Light-micrographic appearance of the pulmonary artery, x100

The control group were injected subcutaneous with Monocrotaline (40 mg/kg). The BG extract group were injected subcutaneous with Monocrotaline and orally administered with BG extract for 4 weeks (once a day, 250 mg/kg/ 500 μ l).

Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline. BG : Monocrotaline and BG extract

(2) 심장

심장은 좌심실의 가로로 배열된 심근 세포들을 중심으로 관찰한 결과 대조군에서 윤반을 단위로 세포질에 강

한 호산성 염색 소견인 eosinophilic band (E.P)가 특징적으로 나타났다. 반면 BG 투여군에서는 세포질이 호산성으로 염색되는 심근세포의 수가 현저하게 줄어들었다 (Fig. 7).

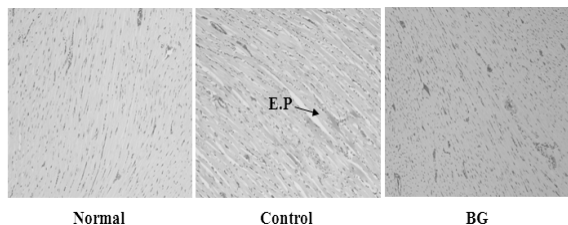


Fig. 7. Light micrographic appearance of the cardiac muscle, x200

Eosinophilic band were observed in cardiac muscle fiber in control group(E.P : Eosinophilic band). The control group were injected subcutaneous with Monocrotaline (40 mg/kg). The HDE group were injected subcutaneous with Monocrotaline and orally administered with BG extract for 4 weeks (once a day, 250 mg/kg/ 500 μ l).

Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline. BG : Monocrotaline and BG extract.

(3) 신장

신장은 사구체, 근위세뇨관, 원위세뇨관의 조직학적 배열 상태는 모두 정상이고, 정상군에서는 신세동맥(renal arteriole) 벽의 비후가 보이지 않으나 대조군에서는 비후에 의한 혈관 협착이 많이 일어나 있으며, BG 투여군에서는 정상군에 가깝게 협착이 완화된 것으로 나타났다 (Fig. 8).

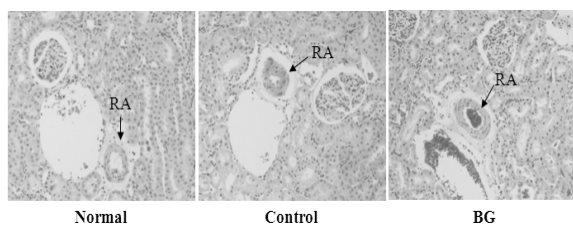


Fig. 8. Light micrographic appearance of the cortex of kidney, x200

The lumen of renal arteriole was narrowed (RA : renal arteriole). The control group were injected subcutaneous with Monocrotaline (40 mg/kg) . The treatment group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with BG extract for 4 weeks (once a day, 250 mg/kg/ 500 μ l).

Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline. BG : Monocrotaline and BG extract.

고 찰

고혈압은 원인이 규명된 속발성 고혈압과 원인을 알 수 없는 본태성 고혈압으로 나뉘며^{17,18)}, 특히 본태성 고혈압이 90% 이상을 차지하고 있으며 유전적 요인과 환경적 요인이 관계하고 있다.

고혈압 유발 환경적 요인 중에 과도한 식염섭취가 혈압을 상승시키는 것으로 알려져 있고, 이는 식염 섭취량이 많은 한국인이 주목할 부분이며, 고혈압 환자가 많은

우리나라의 실정과 무관하지 않다¹⁹⁾. 이처럼 생활 습관에 의해 발병 빈도가 매우 높은 고혈압은 뇌졸중, 허혈성심장질환, 만성신부전 등의 발병 인자로 작용하기 때문에 고혈압의 병태 해명과 예방 치료법 개발은 의학적으로나 사회적으로 중요한 연구 과제가 되고 있다. 과거 고혈압은 성인들에게서 발병했다고 해서 성인병이라고 일컬어졌으나 지금은 연령대를 불문하고 고혈압이 증가하고 있는 실정이다²⁰⁾.

현재 고혈압에는 기전에 따라 많은 치료제가 개발되어 왔으며 고혈압에 따른 각종 장기장애에 대한 치료제도 개발되어 왔다²¹⁾. 대표적인 고혈압 치료제로는 미네랄 발란스의 붕괴에 의해 체액량 조절에 장애를 일으키는 기전에 의한 것으로 미네랄 코르티코이드 수용체(MR) 길항제를 들 수 있다. 이는 신원위세뇨관 또는 집합관상피세포에 존재하는 K⁺의 유지와 Na⁺의 배출을 촉진하여 체액량을 조절하는 메커니즘을 가지고 있다. Connell 등²²⁾에 의해 최근 밝혀진 기전에 의하면 알도스테론이 세포질에 존재하는 미네랄 코르티코이드 수용체에 결합한 후 핵내로 이동하여 serum and glucocorticoid-regulated kinase (Sgk-1) 이라고 하는 유전자의 발현을 촉진시키며, 그 결과 세포 내에 존재하는 상피형 Na⁺ 채널(ENaC)과 Na⁺ K⁺ ATPase의 세포막 이동을 향진시켜, Na⁺ 채널에 의한 세뇨관측으로부터 상피세포 내의 Na⁺ 유입과 Na⁺ K⁺ ATPase에 의한 상피세포로부터 혈관측의 Na⁺ 배출을 활성화시켜 체액량이 증가하여 혈압이 상승하는 것으로 보고하고 있다. 또한 미네랄 코르티코이드 수용체를 자극하는 호르몬인 알도스테론은 과거에 전해질 조절 호르몬으로만 알려져 왔으나 Rocha 등²³⁾의 최근 연구에서 혈중이나 조직중에서 심혈관계의 염증과 깊은 관련이 있는 것으로 보고하고 있다. 고혈압 자연발병 rat (SHR), Dahl-salt rat, 식염부하 고혈압 rat 등 동물 모델에서 고혈압과 관련한 심장, 신장, 혈관 등에 조직 장애를 보였으며 심혈관계 장기에서는 염증과 함께 세포증식에 관한 유전자인 COX-2, IL-1 β , IL-6, MCP-1 등과 관련 인자 등의 발현이 확인 되었다^{24,25)}.

Carretero 등²⁶⁾의 연구에 의하면 monocrotaline의 투여는 신장 기능의 약화와 미네랄 대사의 이상으로 몸무게가 감소하는 것으로 보고하고 있는데, 본 연구에서 정상군에 비해 대조군에서 일치한 결과가 나타났다(Fig. 1). 반면 BG의 투여군에서는 정상군과 유사한 몸무게의 유지를 보임으로써 신체 상태를 통한 간접적인 효과를 증명하였다. 또한 몸무게에 대한 심장과 신장의 무게는 정상군에 비하여 대조군에서 증가하였으며, BG의 투여를 통해 정상군에 가깝게 유지하는 것으로 나타났다 (Fig. 2).

혈압은 monocrotaline을 지속적으로 투여한 대조군에서 175.2 \pm 5.4 (mmHg)으로, 정상군의 129.1 \pm 1.2 (mmHg)에 비하여 유의하게 증가하였으며, monocrotaline의 투여와 BG를 함께 투여한 투여군에서는 142.6 \pm 4.5 (mmHg)로 나타나 유의성있는 강압 효과를 나타내었다(Fig. 3). 또한 대조군에 비하여 BG 투여군에서 심박수도 낮추는

효과를 나타내었다(Fig. 4).

체내의 미네랄 대사 조절과 전해질 조절 기능을 하는 호르몬인 알도스테론은 주로 부신에서 분비되어 신장의 원위뇨세관에 발현하는 미네랄 코르티코이드 수용체에 작용하여 나트륨의 재흡수를 유도한다^{27,28}. 알도스테론의 분비를 자극하는 인자로서는 부신피질호르몬, 칼륨, 앤지오텐신 II 등이 있는데²⁹, 레닌-앤지오텐신계가 활성화되면 알도스테론의 혈중 농도가 상승하여 체내에 나트륨 농도가 증가하여 전해질 농도의 균형을 깨뜨리게 되며 혈압 상승의 원인이 되기도 한다^{30,31}. 본 연구에서 plasma 내 알도스테론 농도는 BG 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하는 효과를 나타내었다(Fig. 5). 이는 BG가 알도스테론을 감소시켜 미네랄 대사 조절과 전해질 밸런스 유지에 효과가 있음을 입증하는 결과라 하겠다.

반면 폐의 조직검사 소견상 HDE 투여군에서는 대조군에 비하여 동맥근의 두께가 완화된 것을 볼 수 있으며 평활근 세포의 증식도 적은 것으로 관찰되었다 (Fig. 6)

심장은 좌심실의 가로로 배열된 심근 세포들을 중심으로 관찰한 결과 대조군에서 윤반을 단위로 세포질에 강한 호산성 염색 소견인 eosinophilic band (E.P)가 특징적으로 나타났다. 반면 BG 투여군에서는 세포질이 호산성으로 염색되는 심근세포의 수가 현저하게 줄어들었다 (Fig. 7).

신장은 대조군에서 신세동맥의 비후가 관찰 되었으나 BG 투여군에서는 비후 정도가 완화된 것을 볼 수 있었고(Fig. 8), 부신은 대조군에서 토리층 피막의 모세혈관 확장된 모세혈관을 관찰되었고 전해질 코르티코이드를 분비하는 세포들의 수가 정상과 비교하여 상대적으로 적게 관찰되었으나 BG 투여군에서는 정상군과 유사하게 모세혈관의 확장이 관찰되지 않았다(Fig. 8).

이상의 결과로 보아 고혈압의 주요 병리 기전에 본 시료가 유의성 있게 작용함을 실험적으로 입증함으로써 EBM 구축과 더불어 기초적 자료로 활용될 수 있을 것으로 판단된다. 또한 혈관염 등의 다양한 질환에도 응용될 수 있을 것으로 판단되며, 향후 개별 약물 혹은 약물간의 상호작용에 관한 검색이 보완되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

흑삼(BG)이 고혈압에 미치는 효과를 검증하기 위하여 이를 치료로 고혈압 병태 모델 내 다양한 혈압 관여 인자들의 변화와 고혈압의 발병 기전과 유관한 활성산소 생성에 미치는 영향 등을 측정된 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. BG는 대조군에 비하여 유의성 있게 체중, 심장, 신장 무게의 유지시키는 효과를 나타내었다.
2. BG는 대조군에 비하여 혈압 및 심박수에 대하여 유의성 있는 강하 효과를 나타내었다.

3. BG는 대조군에 비하여 plasma중의 aldosterone 농도를 유의성 있게 감소시켰다.

4. 신장 그리고 폐의 조직화학적 염색 소견에서 BG 투여군은 대조군에 비하여 정상에 근접한 상태의 소견을 나타냈다.

이상의 결과로 미루어 보아 현재 임상에서 활용되는 BG의 항고혈압 작용이 실험적으로 검증되어, 향후 임상에서의 지속적인 활용과 더불어 보다 유의성 있는 항고혈압 처방 개발에 객관적 자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 이지현, 신귀남, 김의검, 신현중, 명창선, 오한진, 김동희, 노성수, 조원, 서영배, 박용진, 강철우, 송규용. 흑삼의 제조와 항암효과. 동의생리병리학회지. 2006 ; 20(4) : 951-56.
2. 全國韓醫科大學 本草學共同教材編纂委員會. 本草學. 서울 : 永林社. 2007 : 572-4.
3. Lee DC, Lee MO, Kim CY, Clifford DH. Effect of ether, ethanol and aqueous extracts of ginseng on cardiovascular function in dogs. Ca J Comp Med. 1981 ; 45 : 182.
4. Jie YH, Cammisuli S, Banggiolini M. Immunomodulatory effects of Panax ginseng C₇A. Meyer in the mouse. Agents Actions. 1984 ; 15 : 386.
5. Kim YC, Kim SR, Markeronis GJ, Oh TH. Ginsenoside Rb1 and Rg3 protect cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurodegeneration. J Neurosci Res. 1998 ; 53(4) : 426.
6. 이경애, 이춘구. 금붕어에 미치는 카드뮴독성(毒性)에 대한 홍삼추출물(紅蔘抽出物)의 해독효과(IV). 한국육수학회지. 1988 ; 21(1) : 17-23.
7. Yong CHENG, Li-hong SHEN, Jun-tian ZHANG. Anti-amnesic and anti-aging effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 and its mechanism of action. Acta Pharmacologica Sinica. 2005 ; 26(2) : 143-9.
8. Joo CN, Koo JD, Kim DS, Lee SJ. Biochemical studies of ginseng saponins: The effects of ginseng saponins on alcohol dehydrogenase. Hanguk Saenghwa Hakhoe Chi. 1977 ; 10 : 109.
9. Tahara M, Kono H, Mune S, Odashima S. Action of ginsenosides on tumor cells. Growth inhibition and redifferentiation of neoplasia. Wakan Yaku Gakkaishi. 1985 ; 2 : 170.
10. Yokozawa T, Kobayashi T, Oura H, Kawashima Y. Studies on the mechanism of the hypoglycemic activity of ginsenoside-Rb2 in streptozotocin-diabetic

- rats. *Chem. Pharm. Bull.* 1985 ; 33 : 869.
11. 장성강. 韓國 紅蔘의 免疫活性 및 抗癌效果에 關한 實驗的 研究. 전북대학교 대학원 박사학위논문. 1995.
 12. Chun Fu Wu, Xiu Li Bi, Jing Yu Yang, Jia Yang Zhan, Ying Xu Dong, Jin Hui Wang, Ji Ming Wang, Ruiwen Zhang and Xian Li. Differential effects of ginsenosides on NO and TNF- α production by LPS-activated N9 microglia. *International Immunopharmacology.* 2007 ; 7(3) : 313-20.
 13. Yoshihiko S. Risk factors of Cardiovascular disease and those managements especially for acute coronary syndrome. *J Nippon Med Sch.* 2000. 67(3). 202-5.
 14. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Corradi L, Preti P, Lazzari P, Derosa G. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens.* 2002 Apr ; 15(4 Pt 1) : 316-20.
 15. 한성태, 황완권, 김일혁, 양병욱, 조순현, 고성권. 흑삼의 인삼 사포닌 분석. *약학회지.* 2005 ; 49(6) : 490-4.
 16. Song GY, Oh HJ, Roh SS, Seo YB, Park YJ and Myung CS. Effect of Black Ginseng on Body Weight and Lipid Profiles in Male Rats Fed Normal Diets. *약학회지.* 2006 ; 50(6) : 381-5.
 17. John E Hall. The Kidney, Hypertension, and Obesity. *Hypertension* 2003 ; 41 : 625-33.
 18. Andreas Dendorfer, Alexandra Thornagel, Walter Raasch, Olaf Grisk, Klaus Tempel and Peter Dominiak. Angiotensin II Induces Catecholamine Release by Direct Ganglionic Excitation. *Hypertension.* Sep 2002 ; 40 : 348-354.
 19. 손숙미 외. 한국인의 소금섭취 현황과 영양문제. *대한지역사회영양학회지.* 2005 ; 7(3) : 381-390.
 20. Odachi JK. Lifestyle-related disease and dietary education. *Seikatsu eisei.* 2006 ; 50(5) : 372-7.
 21. George Koike. Current and strategy for antihypertensive medication. *Folica Pharmacol. Jpn.* 2006 ; 127 : 393-8.
 22. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol.* 2005 ; 186(1) : 1-20.
 23. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology.* 2002 ; 143(12) : 4828-36.
 24. Bradbury DA, Newton R, Zhu YM, Stocks J, Corbett L, Holland ED, Pang LH, Knox AJ. Effect of bradykinin, TGF- β 1, IL-1 β , and hypoxia on COX-2 expression in pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002 ; 283(4) : 717-25.
 25. Goncalves AR, Fujihara CK, Mattar AL, Malheiros DM, Noronha Ide L, de Nucci G, Zatz R. Renal expression of COX-2, ANG II, and AT1 receptor in remnant kidney: strong renoprotection by therapy with losartan and a nonsteroidal anti-inflammatory. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004 ; 286(5) : 945-54.
 26. Rhaleb NE, Peng H, Alfie ME, Shesely EG, Carretero OA. Effect of ACE inhibitor on Monocrotaline- and aortic coarctation-induced hypertension in mice: do kinin B2 receptors play a role? *Hypertension.* 1999 ; 33(1 Pt 2) : 329-34.
 27. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ.* 2002 ; 26(1-4) : 8-20.
 28. Pitt B, Stier CT Jr, Rajagopalan S. Mineralocorticoid receptor blockade: new insights into the mechanism of action in patients with cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003 ; 4(3) : 164-8.
 29. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension.* 2002 ; 39(2 Pt 2) : 316-22.
 30. Richard D Bukoski, Sándor Bátkai, Zoltán Járαι, Yanlin Wang, Laszlo Offertaler, William F Jackson and George Kunos. CB1 Receptor Antagonist SR141716A Inhibits Ca²⁺-Induced Relaxation in CB1 Receptor-Deficient Mice. *Hypertension.* 2002 ; 39 : 251-7.
 31. Dhawan V, Jain S. Effect of garlic supplementation on oxidized low density lipoproteins and lipid peroxidation in patients of essential hypertension. *Mol Cell Biochem.* 2004 ; 266(1-2) : 109-15.