

심혈관계에 미치는 홍삼효능의 최근연구동향

Reviews of Recent Research on Korea Red Ginseng for Cardiovascular System

최성아 · 조은정 · 전병화*

충남대학교 의학전문대학원 생리학교실 감염신호네트워크응용연구센터

Sunga Choi, Eun Jung Cho, Byeong Hwa Jeon*

Department of Physiology, School of Medicine, Chungnam National University, Korea, 301-131
Infection Signaling Network Research Center

심혈관질환은 한국인의 식생활이 서구화로 바뀌면서 고지혈증 및 동맥경화증의 발생빈도가 증가함으로서 증가하는 추세이다. 현대인의 사망원인 중 심근경색, 뇌졸중등과 같은 혈관질환이 차지하는 비율이 제 1위로서 매우 위험한 질환으로 매년 지속적으로 증가하고 있다. 특히 혈관질환은 심근경색과 같은 심혈관질환 및 뇌졸중과 같은 심각한 질병을 야기시키며, 성인병으로 잘 알려진 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등에 흔히 동반이 된다.

고려인삼은 수 천년전부터 동양에서 약 또는 건강식으로 사용되어 왔다. 인삼의 약리학적 효능은 유효성분인 사포닌과 비사포닌 성분이 규명되고 및 대사물질이 규명되면서 과학적으로 밝혀지고 있다. 심혈관계에서 인삼은 혈액의 생성 촉진 및 혈관의 이완을 촉진하여 혈액순환을 원활하게 하는 효능 및 고혈압과 동맥경화와 같은 심혈관질환에 효능이 밝혀지고 있다. 특히 고려홍삼은 혈관확장 작용을 가지고 있어 혈류 순환을 개선시키는 효능이 있으며 홍삼사포닌이 이러한 작용에 주요 성분으로 생각되고 있다. 또한 비사포닌계 성분

에서도 항산화, 항피로, 항당뇨 및 항암 효과가 있다고 보고되면서 비사포닌계에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.본 논문에서는 심혈관계에서 홍삼 연구의 최근 연구동향 및 효능을 기술하였다.

1. 홍삼의 혈관이완기전

1.1. 일산화질소의 생성에 미치는 영향

일산화질소 (Nitric oxide, NO)는 혈관내피세포에서 생성되어 혈관을 이완시키는 작용이 잘 알려져 있다. 현대의학에서 NO의 혈액순환개선효과의 규명은 혈압치료제 및 혈액순환개선제 개발에 관심의 대상이 되는 큰 변환기를 주게 되었다. 자생식물에서 유래되는 여러가지 추출물 및 분리된 물질들은 혈관기능에 영향을 줄 수 있으며 특히 NO의 생성 및 활성화에 미치는 효과의 규명은 혈액순환개선물질의 개발에 많은 도움을 주고 있다[1]. 정상적인 경우 NO의 생성은 혈관내피세포에서 생성되며 이러한 생성은 혈류의 증가에 의한 응단

*Corresponding author: Byeong Hwa Jeon
Department of Physiology, School of Medicine, Chungnam National University, Korea, 301-131
Infection Signaling Network Research Center,
Tel: +82-42-580-8214
FAX: +82-42-585-8440
E-mail:bhjeon@cnu.ac.kr



력증가 및 세포내 칼슘농도의 증가에 기인하여 생성된다. 특히 이러한 생성은 내피세포에 존재하는 내피세포일산화질소 합성효소 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)의 활성화에 의존하게 된다. NO의 생성에 관여하는 다른 단백질은 유도형 일산화질소합성효소 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)로서 감염, 내독소, 및 여러가지 종류의 사이토카인등에 의하여 자극받아 많은 양의 NO를 생성하게 된다. NO는 생성되는 양에 따라 생리학적 기능이 다르다. 적은양의 NO는 혈관평활근세포에 유입되어 혈관세포를 이완시켜 혈액순환을 증가시키는 반면 많은 양의 NO는 세포독성을 보여 세포의 사망을 유도하게 된다.

고려인삼에 포함되어 있는 다양한 ginsenoside들의 혈관이완기전들이 보고되고 있다[2]. Ginsenosides는 결합된 당의 수에 따라 protopanaxadiol 및 protopanaxatriol ginsenosides 군으로 구별하고 있는데, 장등[3]은 protopanaxatriol이 protopanaxadiol보다 혈관이완작용이 크다고 보고 하였으며, 강등[4]은 protopanaxatriol ginsenosides군의 Rg1 및 Re는 내피의존성 혈관 이완작용이 있으나 protopanaxadiol군의 Rb1 및 Re는 이완작용이 관찰되지 않았다. 홍삼의 protopanaxatriol ginsenosides를 HPLC를 이용하여 분석한 결과 ginsenoside Rh1, Rg2, Rg1, Rf 및 Re 외에 백삼에는 없는 Rg3 성분이 확인되었고 뿐만 아니라 ginsenosides에 함유된 Rg3의 함량이 많을수록 내피의존성 이완작용이 강력함을 발견하였다[5]. 인삼을 120℃에서 2시간 수증기로 가열하였을 때 Rg3 및 Rg5의 함량이 증가하여[6] 홍삼속에 혈관을 이완시키는 유효한 성분이 많이 함유하고 있는 것으로 생각된다.

혈관 내피세포에서 NO의 생성과 우리는 크게 칼슘-의존성 경로와 칼슘-비의존성 eNOS 활성화 두 경로로 설명할 수 있다. 즉, 홍삼성분이 혈관내피세포막의 칼슘 통로를 활성화함으로써 칼슘이 내피세포로 도입되어 내피세포의 eNOS를 활성화 하게 되며, Yu와 Leung 등은 Rb1 사포닌을 처리하여 칼슘의 내피세포로의 유입에는 전압에 의존적인 칼슘 통로보다는 androgen receptor와 같은 수용체 개폐기작이 관여하고 있음을 보고하였다[7-9]. 또한, eNOS 활성화의 조절에는 칼슘증가 외에도 eNOS 효소를 인산화 하는 phosphoinositide (PI3-kinase)/Akt 의존성 신호전달 경로가 관여한다고 보고되고 있다[8, 10]. Yu와 Hien 등은 인간대동맥내피세포에서 Rb1 사포

닌에 의한 eNOS 인산화 (Ser1177)가 androgen이나 estrogen 등의 성호르몬 수용체를 통하여 PI3K-Akt-MEK/ERK 경로를 활성화 시킴으로 eNOS활성화를 유도한다고 하였으며 또한 인간의 제대 정맥 내피세포에서는 Rg1 사포닌이 PI3K, Akt/PKB 및 eNOS (Ser1177)의 인산화를 증가시킴으로써 NO의 생성이 증가됨이 보고되었다[8, 10, 11]. Rg1 사포닌은 당질코르티코이드 수용체에 대한 조절제로서 작용하여 Rg1에 의해 활성화된 수용체는 PI3K/Akt 경로를 통하여 eNOS를 활성화 시킴이 보고 되었다[12]. 인간제대정맥내피세포를 이용한 김등의 보고에 의하면 홍삼추출물을 처리한 혈관신생과정에는 ERK1/2, PI3K/AKT와 eNOS의 인산화에 의한 NO 생성 기전과 연관되어 있음을 밝히고 있다.[10]

사포닌 처리에 따른 내피세포에서의 eNOS 활성화에 따른 NO의 생성 기작에는 부가적으로 내피세포에서 iNOS의 유도에 대한 보고가 있다[13]. 김등의 보고에 따르면 돼지의 내피세포를 arginine 존재하에서 사포닌을 처리하게 되면 iNOS가 유도되어 NO의 생성이 증가하며 NO 합성 억제제인 L-NNA에 의하여 NO증가가 억제되거나, 이를 증명하는 iNOS의 신호체계인 면역반응성이 전개되는 것으로 보아 내피세포에서의 NO생성에는 eNOS외에도 iNOS가 관여하는 것으로 보고되고 있다[14].

고려홍삼이 혈관내피세포에 존재하는 eNOS활성에 관여하는지를 규명하는데 혈관장력시험이 도움이 된다. 그림 1에서 보는바와 같이 혈관절편을 phenylephrine으로 수축시킨 후 고려홍삼추출물을 투여하여 이완정도를 분석하고 eNOS억제제인 L-arginine methyl ester를 전처리한 후 이완효과를 비교하면 NOS에 의존적 및 비의존적이완정도를 분석할 수 있다.

정상 세포에서는 발현되지 않으나 염증이나 각종의 유해인자에 의한 조직손상이 발생할 경우에 세포에서 발현되는 iNOS의 활성화에 의한 NO의 생성이 사포닌에 의하여 조절된다는 많은 보고가 있다. LPS가 처리된 Raw 264.7 대식세포에서 20(S)-protopanaxatriol이나 20(S)-protopanaxadiol를 처리하면 iNOS의 발현이 조절되어 I-κB의 인산화 및 분해를 방어하고 NF-κB의 불활성화를 야기하여 궁극적으로는 LPS 유도성 iNOS의 증가를 억제된다고 보고하였다[15, 16]. 최등은 이러한 억제 기작이 Rd 사포닌을 처리한 흰쥐의 glioma 세포에서 ERK의 인산화가 조절되면서 NO 생성을 저해함을 증명하

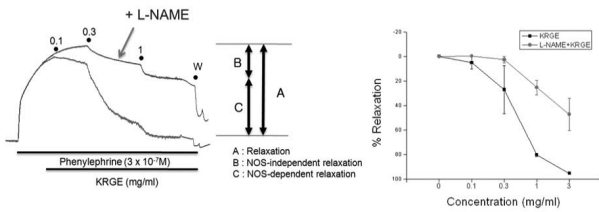


그림 1. Effect of Korea red ginseng extract (KRGE) on the phenylephrine-induced vasoconstriction in the presence or absence of L-nitroarginine methylester (L-NAME, an inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, NOS). A: Total relaxation, B: NOS-independent relaxation, C: NOS-dependent relaxation.

였고, Rb1 사포닌은 생체에서 compound K로 전환되어 iNOS, COX-2의 발현 및 NF-κB의 활성저해를 유도함을 제시하였다 [17, 18]. 또한 최근의 보고에 의하면 interferon-gamma로 자극한 microglia세포에서 iNOS의 발현저하가 Rh1 사포닌 처리에 의하여 JAK/STAT과 ERK 신호전달 경로가 저해됨으로써 NF-κB와 같은 전사조절 인자의 활성이 감소되는 것을 보고하면서 신경염증성 질환의 치료제로서의 유용성을 제안 하였다 [19]. 또한 Rh1의 항염증 기작에 있어서 NF-κB활성의 저하로 나타나는 CRE 결합 단백질의 증가는 PKA와 hemoxygenase-1이 관련되어 있음이 보고되고 있다[20].

한편, 김등에 의하면 흰쥐 대동맥 혈관에서 총사포닌 및 Rg3는 iNOS 활성유도에 의한 NO생성을 생성한다고 보고하였다. 다른 사포닌의 효능과는 구별되게, Rg3 사포닌은 Raw 264.7 대식세포에서 NF-κB를 활성화시킴으로써 iNOS 발현을 증가시키고 더불어 NO의 생성을 증가시켰으며 이는 PKC를 매개로 하여 I-κB의 인산화에 따른 분해와 NF-κB의 핵 내로 위치 이동 및 활성화를 초래하여 iNOS의 증가를 유도한다고 보고 하였다[14]. 따라서 이러한 보고들을 종합해 보면 인삼의 성분 에 따라 NOS발현 및 활성을 조절하는 효능이 다르게 나타나 이에 대한 연구가 더욱 진행되어야 할 것으로 생각된다.

1.2. 활성산소생성에 미치는 영향

혈관세포에서 활성산소종(reactive oxygen species)는 다양한 효소들에 의하여 형성된다. 활성산소종의 생성에 관여하는 효소로는 NADPH oxidase, Xanthine oxidase, uncoupled nitric oxide synthase, 미토콘드리아효소등이 잘 알려져 있다

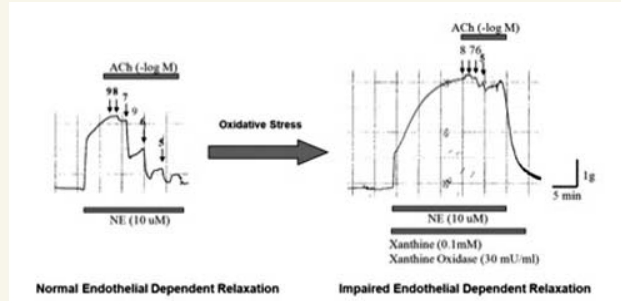


그림 2. Endothelium-dependent relaxation is impaired by oxidative stress. Acetylcholine induced endothelium-dependent relaxation in the aortic rings which is pre-constricted with norepinephrine. Note : Oxidative stress, which was generated with the mixture of xanthine and xanthine oxidase, abrogated acetylcholine induced endothelium-dependent relaxation.

[21]. 활성산소종이 혈관세포의 내피의존성이완반응에 미치는 영향은 다음 아래의 실험결과로 근거로 해석될 수 있다. 그림 2에서 보는 바와 같이 노에피네프린에 의하여 수축이 유도된 상태에서 아세틸콜린을 투여하게 되면 농도의존적인 혈관이완을 보이게 된다. 이러한 아세틸콜린에 의한 이완반응은 내피의존적으로서 이러한 반응을 내피의존성이완반응이라 불리게 된다. 실험적으로 xanthine과 xanthine oxidase 혼합물을 전처리하여 활성산소종의 생성을 증가시킨 상태에서 아세틸콜린에 의한 이완반응을 보면 대조군에 비하여 현저히 억제되는 것을 볼 수 있다. 이러한 실험결과는 활성산소종의 생성 증가에 의한 산화적 스트레스는 혈관세포의 내피의존성이완 반응을 현저히 억제한다는 사실을 보여주는 결과로서 항산화제 및 혈액순환개선물질개발에 주요한 연구방법론으로 제시되고 있다.

홍삼의 다양한 효능중 활성산소의 생성억제나 제거에 관한 항산화 효능은 오래 전부터 많은 보고에 의하여 알려져 왔다. Voces 등은 사포닌이 항산화 작용으로 세포막을 안정시키고 보호하는 작용이 있다고 하였고[22], Yang 등은 사포닌이 α-tocopherol이나 glutathione peroxidase처럼 lipid peroxidation을 억제하여 항산화 작용을 보인다고 하였다[23]. 또한 적출된 심장의 보존에 인삼사포닌을 심장정지액의 추가제로 사용하여 항산화 효과를 보인 결과과 보고되었으며 Sung 등은 배양된 대장암 세포주에서 사포닌의 항산화 작용 부위는 세포막임을 증명하는 등 사포닌의 항산화 효과를 보고하였다[24]. 이러



한 효과를 증명하기 위하여 세포 및 생체 내에서 활성산소종을 제거하는 다양한 연구가 시도되었다. 허혈손상 및 세포사멸 방지 효과로써 Lim 등은 전두엽 허혈후에 Rb1의 뇌실투여가 치명적 허혈손상에 대한 해마 CA1 neuron을 보호하게 되는데, Rb1이 뇌허혈과 재관류 후에 그 장소에 과량 생산되는 자유기(free radical)를 제거하는 기전이 작용하는 것이라고 하였으며 Chen 등은 Rg1 사포닌이 도파민에 의한 ROS의 생성을 현저히 줄이며 caspase3의 활성을 억제시키고 Rg1 사포닌을 전처리 하게 되면 iNOS 발현과 NO생성을 감소시켜 Rg1 사포닌이 세포 내에서 oxidative stress를 억제하여 세포사멸을 방지함으로써 파킨슨병에서는 도파민 신경세포를 보호할 수 있다고 하였다[25, 26]. Liao 등은 Rg1과 Rb1 사포닌이 glutamate와 kainic acid에 의한 세포독성으로부터 척수신경세포를 보호하면서 H₂O₂에 의한 oxidative stress를 방어하는 신경보호효과를 나타낸다고 하였으며 astrocyte와 PC12 세포 등 신경세포에서는 Rd 사포닌이 활성 산소종을 제거하는 퇴행성 신경질환 예방에 좋은 항산화제로서 제시되었다 [27-29]. 또한 당뇨병을 야기하는 고혈당 조건에서 췌장의 β세포는 산화적 스트레스에 노출되는데, Re 사포닌의 처리는 활성 산소의 제거와 함께 췌장세포로부터 인슐린의 배출을 증가시킴으로 혈당을 조절하는 항산화제로서의 역할이 보고되었다 [30]. Re 사포닌은 H₂O₂와 수산기를 제거하는 항산화제로 작용하여 내, 외부로부터 유래된 심근세포의 산화적 손상을 방지함이 보고되었고 Rg1 사포닌을 이용한 연구에서는 심근세포 보호 기작에 세포내 Ca²⁺농도가 조절되어 Ca²⁺항상성을 유지함으로써 superoxide dismutase, catalase, GSH등의 체내 활성 산소종을 제거하는 효소들의 발현양이 증가되어 있음이 제시되었다[31, 32]. 최근의 연구결과에 의하면 이러한 활성 산소종을 제거하는 Rb1사포닌의 작용기전이 에스토로겐 수용체를 통한 PI3K/Akt/Nrf2를 경유한 신호 전달결과 heme oxygenase-1의 발현이 증가되어 이루어진다는 연구결과들이 보고되면서 사포닌이 활성산소종 생성억제 및 제거에 매우 효과적임을 적극적으로 증명하고 있다[33].

1.3. Ca통로 및 칼륨통로의 활성에 미치는 영향

혈관평활근의 수축은 이온들의 흐름에 의하여 형성되는 세포막전압의 변화나 여러가지 수축조절물질등의 작용에 의하

여 결정되게 된다. 세포내Ca농도의 증가를 일으킬 수 있는 과정은세포외액에서 세포막을 통한 Ca의 유입과세포내 Ca저장고, 평활근의 경우 근장그물에 저장되었던 Ca이 세포내 신호 전달계의 활성화에 의하여 유리되는 과정으로 나눌 수 있다. 세포내의 Ca통로는 크게 두가지 종류가 있다[34]. 막전압작동성 칼슘통로 (Voltage-operated calcium channel, VOCC)와수용체작동성 칼슘통로 (Receptor operated calcium channel, ROCC)가 존재한다(그림 3). 세포외의 고농도 칼륨용액에 노출시 막전압작동성 칼슘통로가 열리면서 세포외액의 칼슘이 세포내로 유입되면서 수축을 유도하게 된다. 이와반면에 노아드레날린 및 아드레날린등은 세포막에 존재하는 수용체와 결합하여 세포내 칼슘저장고의 칼슘을 유리시키면서 세포외액의 칼슘을 유입시키면서 수축을 유도하게 된다.

혈관평활근에 존재하는 칼슘 통로에 대한 특성의 이해는 홍삼의 혈관이완작용에 미치는 효능을 분석하는데 도움이 된다. 하등[35]은 인삼의 혈압강화작용은 심근세포의 칼슘유입억제에 기인한다는 사실을 보고하였다. 나등(1994)은 백서의 삼차신경절 신경세포에서 고려인삼추출물이 칼슘전류를 억제한다는 사실을 밝혔다[36]. 돼지관상동맥에서 고려홍삼의 혈관이완작용이 세포내 칼슘통로의 억제에 기인한다는 사실이 보고되었다. 장등의 보고에 의하면 돼지관상동맥절편에서 propanaxatriol 또는 propanaxadiol을 전처리하는 경우 아세틸콜린에 의한 수축이 억제되며 이러한 현상은 아세틸콜린에 의한 세포내 칼슘저장고의 유리 및 수용체작동성 칼슘통로의 칼슘유입을 억제하는 것에 기인한다는 사실을 확인해 주었다[3]. Bai등[37]은 고려인삼의 주성분중에 하나인 ginsenoside Re을 이용하여 심장의 허혈 및 관류시 손상을 보

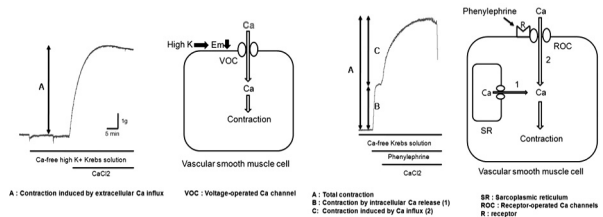


그림 3. Two type of calcium channel in vascular smooth muscle cells. Voltage-operated calcium channels, VOCC(Left) and receptor-operated calcium channels, ROCC (Right).

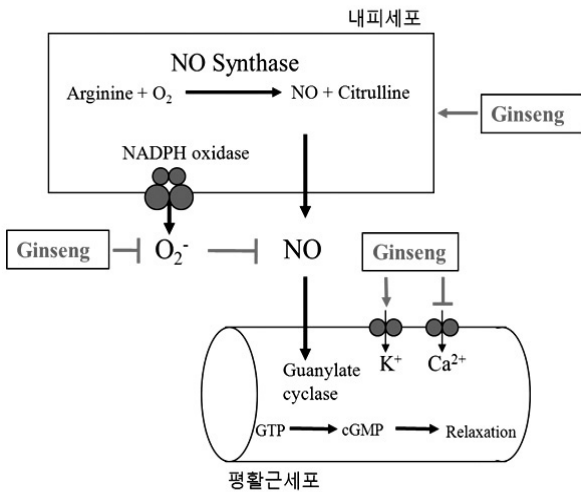


그림 4. Schematic diagram for the possible mechanism of vasorelaxation by Korea red ginseng

호하는데 이러한 보호작용은 L-type 칼슘통로를 억제하는 것과 delayed rectifier K⁺ 전류를 활성화에 기인한다는 사실을 보고하기도 하였다. 최근에 ginsenoside Rg1은 심근에 보호효과를 가지는데 이러한 보호효과는 세포내 활성산소종의 생성을 억제하고 세포내 칼슘농도를 억제하는 것이 기인한다 보고하였다[32]. 또한관상동맥에서 고려홍삼은 관상동맥혈관을 이완시키는 작용이 있으며 이러한 기전은 세포외로 부터의 칼슘 유입을 억제한다는 사실을 밝혀 관상동맥 질환 특히 허혈성 관상동맥질환에 홍삼의 유용성을 제시된 바 있다[3].

세포에 K⁺통로의 활성은 세포의 막전압을 증가시켜 세포의 안정화 및 활성을 억제함으로써 혈관의 이완을 유도하는 것으로 잘 알려져 있다. 세포질로부터의 K⁺이온 유출은 평활근의 이완을 유도한다. 고려홍삼은 백서대동맥의 혈관이완을 유도하는데 이러한 이완은 칼슘에 의하여 활성화되는 K⁺통로를 활성화시키는 것이 기인한다 보고되었다[38]. 또한 고려홍삼 사포닌은 xenopus oocyte에 발현된 HERG K⁺통로의 활성을 증가시킨다고 알려져 있다[39]. 고려인삼의 사포닌 중 ginsenoside Rg3는 혈관의 이완을 유도하며 내피세포의 NO 생성을 촉진한다고 알려져 있다[5]. Rg3에 의한 혈관이완이 K⁺통로 억제제인 tetraethylammonium 에 억제되는 것으로 보아 이러한 이완은 K⁺통로의 활성과 밀접한 관련이 있다는 사실을 확인해 주었다[5]. 최근에 Rg3가 어떠한 분자생물학적

기전을 통하여 K⁺통로의 활성이 유도되는지 규명되었다. Xenopus oocyte를 이용한 연구에서 Rg3에 의한 K⁺통로의 활성은 KCNQ1아형의 K318과 V319번의 아미노산 서열부위에 작용하여 활성을 유도한다 하였다[40].

그림 3에 혈관세포에서 고려홍삼의 혈관이완작용을 요약하면 다음과 같다. 고려홍삼은 혈관의 이완을 유도하는데 첫째 혈관내피세포에서 NO의 생성을 촉진하며 둘째, 활성산소종의 생성을 억제하여 NO의 생체활용도를 증가시키고, 셋째, 평활근세포에서 직접작용하여 칼슘통로를 통한 칼슘유입 및 칼륨통로의 활성을 증가시켜 혈관의 이완을 촉진하는 것으로 정리할 수 있다.

2. 혈압에 미치는 홍삼의 효능

오랫동안 고려홍삼은 여러가지 질환의 치료제 및 보조제로서 사용되어 왔다. 특히 순환계에 있어서 고려홍삼은 혈압강하효과 및 혈관확장제로서의 역할이 규명되고 있다. 고려인삼은 여러 혈관을 이완시키는 작용이 이미 알려져 왔다. 최근들어 고려홍삼의 혈관기능 및 순환개선효과가 국제적으로 널리 알려지면서 많은 국제연구자들이 혈압에 미치는 영향 및 관련한 기전연구에 대한 보고를 하고 있다. 혈압은 심박출량과 말초저항의 변화에 의하여 조절된다는 것은 주지의 사실이다. 말초저항은 혈관의 수축이완에 의한 혈관직경의 변화에 의하여 결정된다. 고려인삼은 혈관을 확장하는 작용으로 혈압강화 작용 및 관상동맥을 확장하여 심근경색, 심근허혈 및 협심증 증상완화작용이 있으며, 혈소판응집억제에 의한 항혈전작용으로 혈류증가에 의한 혈액순환을 개선하는 효능이 있다[41].

홍삼의 혈압강화작용에 전임상시험연구로서 Jeon 등[42]은 신성고혈압 및 정상혈압동물에서 고려홍삼은 혈압강하 효능이 있으며 이러한 효능은 특히 사포닌 분획이 혈압강하효과가 비사포닌 분획보다 현저히 크다는 사실을 밝혔으며, 고려홍삼은 배양한 혈관내피세포 및 백서의 혈액내 nitric oxide의 농도를 증가시키는 효능이 있다고 보고하였다. 또한 무마취동물에서 홍삼엑기스(50, 100 mg/kg, iv) 가 혈압을 저하하며 이는 인삼의 사포닌에 의한 NO의 유리작용에 기인한다고 하였다[42]. 고혈압백서를 이용한 실험동물 연구로서 Rb1과 Rd와 같은 protopanaxadiol은 혈압강하효과가 있다고 보고하고 있



다[43]. 고려인삼의 혈압조절과 관련한 기전연구들을 보면 Rg1은 대동맥협착에 의한 심근비대를 감소시키며[44], Rb1은 심근의 허혈관류손상을 보호하는 작용이 있어[45], 혈압조절에 관련한 위험요소들을 감소시키는 효능이 있는 것으로 판단된다.

고혈압환자에 대한 임상 연구에서 Han 등은 홍삼(4.5g/day)을 8주간 투여 후 혈압변화를 추적관찰한 결과 수축기 혈압이 유의성 있게 하강하였으나 반면에 확장기 혈압은 유의성있는 효과가 없었다[46]. Sung 등은 혈관 내피세포 기능장애가 있는 고혈압환자에게 acetylcholine을 주입하였을 때 인삼을 투여한 군에서는 팔뚝혈류가 인삼 비 투여 군에서 보다 유의성 있게 증가한 것은 인삼이 NO의 유리를 증가시키기 때문이라고 하였다[47]. 또한 12명의 건강한 사람에게 홍삼을 단회 투여시 호기중에 NO가 증가하였으며 동시에 평균혈압과 심박출율이 저하 하였다고 보고 하였다[48]. 최근 인삼복용이 사망률을 감소시킨다는 Cohort연구가 보고되었다[49]. Yi 등은 1985년부터 2003년까지 18년동안 6282명의 대상으로 인삼의 효능을 연구한 보고로서, 인삼을 복용한 남성군에서 복용을 하지 않은 군에 비하여 사망률 및 암유병률이 유의하게 감소되었다고 보고하였다. 그러나 심혈관계질환에 의한 사망률을 인삼복용에 의하여 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다. 홍삼복용은 호흡가스의 NO농도를 증가시킨다는 보고가 있다[48]. 12명의 건강한 남성을 대상으로 고려홍삼(500mg)을 복용시킨 결과 호흡가스내 NO의 생성증가 및 혈압감소를 확인하였으며 이러한 결과는 고려홍삼이 폐고혈압에 유용성을 제시하고 있다.

최근 미국고혈압학회지에 게재된 한 임상연구가 주목할 만하다[50]. 그 연구를 살펴보면 randomized, double blind로 구성된 연구로서 17명의 건강한 사람을 대상으로 고려홍삼 및 ginsenoside분획을 3g복용시킨 후 말초혈압 및 혈관경직도를 나타내주는 augmentation index를 측정된 결과였다. 고려홍삼(3g)의 복용은 radial 동맥의 augmentation index를 4.6%감소시켰으며, ginsenoside분획의 복용은 4.8%의 감소효과를 보여주었으나 다당류분획군에는 감소효과를 보이지 않았다. 또한 건강한 사람의 실험군에서 고려홍삼은 혈압에는 영향을 주지 않았다고 보고하였다. 이러한 결과는 고려홍삼의 성분중 ginsenoside분획이 혈관경직도를 감소시킨다는 사실을 밝힌 논

문으로 전에 보고되었던 전임상결과들을 보완해주고 좋은 결과로 생각되었다.

3. 혈관염증에 미치는 홍삼의 효능

산화적 스트레스 및 염증에 미치는 인삼연구의 최근동향을 보면 고려홍삼은 생체에 여러 효소활성에 영향을 미치며, 여러 성분들의 조화를 통한 정상화효과 및 항산화효능이 알려지기에 따른 여러각도의 질환발병억제 현상을 규명하는 것이 필요하다. 1990년 Krylova등[51]은 인삼배양액의 다당류성분속에 항염증효능을 가지는 함유성분이 포함되어있다고 보고한 이래 많은 연구자들에 의하여 항염증작용에 대한 작용들이 증명되고 있다. 2000년 Yu등[52]은 인삼사포닌이 백서의 만성 염증동물모델에서 증가되는 interleukin-1 beta 및 interleukin-6의 생성을 억제하는 효능이 있다고 보고하였다. Cabral등[53]은 운동후 발생하는 근육손상 및 염증에 고려인삼 조사포닌 및 표준추출물을 처리한 결과 억제한다는 사실을 밝혔다.

인삼에서 추출한 ginsenoside들의 항알러지 효능을 연구한 결과, Rh1이 항염증효과를 가지고 있으며 이러한 항염증효과는 대식세포에서 유리되는 히스타민의 유리를 억제하는 것에 기인한다는 사실을 확인하였다. 이러한 결과는 인삼이 알러지에 의한 염증을 완화시킬 수 있다는 사실을 제시하고 있다[54]. He등[55]은 백서의 뇌경색 조직에서 증가되는 intercellular adhesion molecule-1 및 백혈구침윤이 인삼사포닌에 의하여 억제된다는 결과를 제시하였다. Joo등[56]은 인삼의 Rg1은 NO 및 interleukin-1 및 interleukin-6등의 전염증 매개사이토카인을 증가시키나 Rb1은 억제효과를 보이고 있다 보고하였다. 또한 Park등[18]은 Rb1 및 Rb1의 대사체인 compound K는 내독소에 의하여 유리되는 NO 및 프로스타그란딘 E2의 생성을 억제한다 하였다. Compound K에 의한 항염증효과는 전사인자인 NF-kB의 활성을 억제하여 전염증 매개단백인 iNOS 및 COX-2의 발현을 억제함으로써 기인한다는 사실을 규명하였다[18]. Rb1은 심장의 허혈성관류손상을 억제하며 이러한 손상억제는 PI3kinase억제제인 wortmaninn에 의하여 억제되는 것으로 보아 Rb1은 PI3kinase의 활성을 증가시키고 맛의 활성을 증가시켜 심근의 보호작용이 있다[45].

Joo등[57]은 혈관내피세포를 이용하여 혈관염증에 미치는 고려홍삼추출물의 영향을 규명하였다. 고려홍삼추출물은 tumor necrosis factor-1에 의한 vascular cell adhesion molecule-1 및 intercellular cell adhesion molecule-1의 발현을 억제하였으며 염증세포의 혈관내피세포의 유착을 억제한다는 사실을 밝혔다. 이러한 혈관염증의 억제는 주로 세포내 칼슘농도의 증가억제 및 활성산소의 생성억제에 기인한다는 사실을 밝혀 고려홍삼이 혈관세포의 염증질환에 보호효능이 있다는 사실을 확인하였다. 최근 Rg1에 대한 다른 기능이 확인되었는데 Rg1은 대동맥협착모델에서 나타나는 심실비대를 억제하며 이러한 억제는 tumor necrosis factor-1에 의하여 유도되는 혈관평활근의 증식을 억제하여 심근비대를 억제하는 것으로 알려져 있다[44]. 또한 Rg1은 허혈재관류에 의한 심근세포의 사망을 억제하는데 이러한 억제는 세포내 활성산소종 및 세포내 칼슘농도의 감소 및 SOD, Catalase 및 glutathione과 같은 항산화단백질의 발현증가에 기인하다 보고하였다[32]. 또한 Ginsenoside Rh1은 microglia세포의 활성을 억제하는데 이러한 억제는 Rh1이 iNOS, COX-2의 생성을 억제하고 항염증작용이 있는 interleukin-10 및 hemoxygenase-1의 발현을 증가시키는 것에 기인한다는 최근 보고도 있었다[58].

4. 결론

고려홍삼은 오래전부터 혈액순환개선 및 촉진효과가 있다고 알려져 있으며 심혈관계 질환에 긍정적인 효능이 있다고 알려져 있다. 이러한 사실을 과학적으로 증명하고 이를 세계적으로 인정받는 국제논문에 게재하여 고려홍삼의 효능을 더욱 더 알릴 필요가 있을 것으로 생각한다. 2010년 고려인삼학회가 SCIE에 등재되면서 많은 과학자들이 인삼의 효능에 대한 자료를 쉽게 볼수 있게 된 것은 큰 전환점이 될 것으로 기대된다. 홍삼의 복용에 대하여 특정성분의 강화 및 차별화된 제품의 개발이 필요하며 전임상 및 임상시험을 통하여 과학적인 사실을 증명하고 각종 질환에 대한 효능입증을 한다면 보다 많은 사람들이 건강 및 심혈관질환의 예방 및 치료에 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

references

참고문헌

1. Arnal JF, Dinh-Xuan AT, Pueyo M, Darblade B, Rami J. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell Mol Life Sci* 1999;55: 1078-87.
2. 김낙두. 진세노사이드의 혈관확장작용과 분자기전. *고려인삼학회지* 2008;32: 89-98.
3. Chang SJ, Suh JS, Jeon BH, Nam KY, Park HK. Vasorelaxing effect by protopanaxatriol and protopanaxadiol of Panax ginseng in the pig coronary artery. *Korean J Ginseng Sci* 1994;18(2): 95-101.
4. Kang SY, Schini-Kerth VB, Kim ND. Ginsenosides of the protopanaxatriol group cause endothelium-dependent relaxation in the rat aorta. *Life Sci* 1995;56: 1577-86.
5. Kim ND, Kang SY, Park JH, Schini-Kerth VB. Ginsenoside Rg3 mediates endothelium-dependent relaxation in response to ginsenosides in rat aorta: role of K+ channels. *Eur J Pharmacol* 1999;367: 41-9.
6. Kim WY, Kim JM, Han SB, Lee SK, Kim ND, Park MK, Kim CK, Park JH. Steaming of ginseng at high temperature enhances biological activity. *J Nat Prod* 2000;63: 1702-4.
7. Busse R, Fichtner H, Luckhoff A, Kohlhardt M. Hyperpolarization and increased free calcium in acetylcholine-stimulated endothelial cells. *Am J Physiol* 1988;255: H965-9.
8. Yu J, Eto M, Akishita M, Kaneko A, Ouchi Y, Okabe T. Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: a possible involvement of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;353: 764-9.
9. Leung KW, Leung FP, Mak NK, Tombran-Tink J, Huang Y, Wong RN. Protopanaxadiol and protopanaxatriol bind to glucocorticoid and oestrogen receptors in endothelial cells. *Br J Pharmacol* 2009;156: 626-37.
10. Kim YM, Namkoong S, Yun YG, Hong HD, Lee YC, Ha KS, Lee H, Kwon HJ, Kwon YG. Water extract of



- Korean red ginseng stimulates angiogenesis by activating the PI3K/Akt-dependent ERK1/2 and eNOS pathways in human umbilical vein endothelial cells. *Biol Pharm Bull* 2007;30: 1674-9.
11. Hien TT, Kim ND, Pokharel YR, Oh SJ, Lee MY, Kang KW. Ginsenoside Rg3 increases nitric oxide production via increases in phosphorylation and expression of endothelial nitric oxide synthase: Essential roles of estrogen receptor-dependent PI3-kinase and AMP-activated protein kinase. *Toxicol Appl Pharmacol*:
 12. Leung KW, Pon YL, Wong RN, Wong AS. Ginsenoside-Rg1 induces vascular endothelial growth factor expression through the glucocorticoid receptor-related phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and beta-catenin/T-cell factor-dependent pathway in human endothelial cells. *J Biol Chem* 2006;281: 36280-8.
 13. Li Z, Niwa Y, Sakamoto S, Shono M, Chen X, Nakaya Y. Induction of inducible nitric oxide synthase by ginsenosides in cultured porcine endothelial cells. *Life Sci* 2000;67: 2983-9.
 14. Kim ND, Kim EM, Kang KW, Cho MK, Choi SY, Kim SG. Ginsenoside Rg3 inhibits phenylephrine-induced vascular contraction through induction of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 2003;140: 661-70.
 15. Lee SH, Seo GS, Ko G, Kim JB, Sohn DH. Anti-inflammatory activity of 20(S)-protopanaxadiol: enhanced heme oxygenase 1 expression in RAW 264.7 cells. *Planta Med* 2005;71: 1167-70.
 16. Oh GS, Pae HO, Choi BM, Seo EA, Kim DH, Shin MK, Kim JD, Kim JB, Chung HT. 20(S)-Protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation of nuclear factor-kappaB in RAW 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Cancer Lett* 2004;205: 23-9.
 17. Choi SS, Lee JK, Han EJ, Han KJ, Lee HK, Lee J, Suh HW. Effect of ginsenoside Rd on nitric oxide system induced by lipopolysaccharide plus TNF-alpha in C6 rat glioma cells. *Arch Pharm Res* 2003;26: 375-82.
 18. Park EK, Shin YW, Lee HU, Kim SS, Lee YC, Lee BY, Kim DH. Inhibitory effect of ginsenoside Rb1 and compound K on NO and prostaglandin E2 biosyntheses of RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide. *Biol Pharm Bull* 2005;28: 652-6.
 19. Jung JS, Kim DH, Kim HS. Ginsenoside Rh1 suppresses inducible nitric oxide synthase gene expression in IFN-gamma-stimulated microglia via modulation of JAK/STAT and ERK signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 397: 323-8.
 20. Jung JS, Shin JA, Park EM, Lee JE, Kang YS, Min SW, Kim DH, Hyun JW, Shin CY, Kim HS. Anti-inflammatory mechanism of ginsenoside Rh1 in lipopolysaccharide-stimulated microglia: Critical role of the protein kinase A pathway and hemeoxygenase-1 expression. *J Neurochem*:
 21. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival : a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circulation research* 2000;87: 179-83.
 22. Voces J, Alvarez AI, Vila L, Ferrando A, Cabral de Oliveira C, Prieto JG. Effects of administration of the standardized Panax ginseng extract G115 on hepatic antioxidant function after exhaustive exercise. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1999;123: 175-84.
 23. Fang YX, Shen N, Chen X. Beneficial changes in prostacyclin and thromboxane A2 induced by ginsenosides in myocardial infarction and reperfusion injury in dogs. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1986;7: 226-30.
 24. Sung MK, Kendall CW, Rao AV. Effect of soybean saponins and gypsophila saponin on morphology of colon carcinoma cells in culture. *Food Chem Toxicol* 1995;33: 357-66.

25. Lim JH, Wen TC, Matsuda S, Tanaka J, Maeda N, Peng H, Aburaya J, Ishihara K, Sakanaka M. Protection of ischemic hippocampal neurons by ginsenoside Rb1, a main ingredient of ginseng root. *Neurosci Res* 1997;28: 191-200.
26. Chen XC, Zhu YG, Zhu LA, Huang C, Chen Y, Chen LM, Fang F, Zhou YC, Zhao CH. Ginsenoside Rg1 attenuates dopamine-induced apoptosis in PC12 cells by suppressing oxidative stress. *Eur J Pharmacol* 2003;473: 1-7.
27. Liao B, Newmark H, Zhou R. Neuroprotective effects of ginseng total saponin and ginsenosides Rb1 and Rg1 on spinal cord neurons in vitro. *Exp Neurol* 2002;173: 224-34.
28. Ye R, Han J, Kong X, Zhao L, Cao R, Rao Z, Zhao G. Protective effects of ginsenoside Rd on PC12 cells against hydrogen peroxide. *Biol Pharm Bull* 2008;31: 1923-7.
29. Lopez MV, Cuadrado MP, Ruiz-Poveda OM, Del Fresno AM, Accame ME. Neuroprotective effect of individual ginsenosides on astrocytes primary culture. *Biochim Biophys Acta* 2007;1770: 1308-16.
30. Lin E, Wang Y, Mehendale S, Sun S, Wang CZ, Xie JT, Aung HH, Yuan CS. Antioxidant protection by American ginseng in pancreatic beta-cells. *Am J Chin Med* 2008;36: 981-8.
31. Xie JT, Shao ZH, Vanden Hoek TL, Chang WT, Li J, Mehendale S, Wang CZ, Hsu CW, Becker LB, Yin JJ, Yuan CS. Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol* 2006;532: 201-7.
32. Zhu D, Wu L, Li CR, Wang XW, Ma YJ, Zhong ZY, Zhao HB, Cui J, Xun SF, Huang XL, Zhou Z, Wang SQ. Ginsenoside Rg1 protects rat cardiomyocyte from hypoxia/reoxygenation oxidative injury via antioxidant and intracellular calcium homeostasis. *J Cell Biochem* 2009;108: 117-24.
33. Hwang YP, Jeong HG. Ginsenoside Rb1 protects against 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress by increasing heme oxygenase-1 expression through an estrogen receptor-related PI3K/Akt/Nrf2-dependent pathway in human dopaminergic cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 242: 18-28.
34. Khalil R, Lodge N, Saida K, van Breemen C. Mechanism of calcium activation in vascular smooth muscle. *J Hypertens Suppl* 1987;5: S5-15.
35. Hah JS, Kang BS, Kang DH. Effect of Panax ginseng alcohol extract on cardiovascular system. *Yonsei Med J* 1978;19: 11-8.
36. Nah SY, McCleskey EW. Ginseng root extract inhibits calcium channels in rat sensory neurons through a similar path, but different receptor, as mu-type opioids. *J Ethnopharmacol* 1994;42: 45-51.
37. Bai CX, Takahashi K, Masumiya H, Sawanobori T, Furukawa T. Nitric oxide-dependent modulation of the delayed rectifier K⁺ current and the L-type Ca²⁺ current by ginsenoside Re, an ingredient of Panax ginseng, in guinea-pig cardiomyocytes. *Br J Pharmacol* 2004;142: 567-75.
38. Li Z, Chen X, Niwa Y, Sakamoto S, Nakaya Y. Involvement of Ca²⁺-activated K⁺ channels in ginsenosides-induced aortic relaxation in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37: 41-7.
39. Kim CS, Son SJ, Kim HS, Kim YD, Lee KS, Jeon BH, Kim KJ, Park JK, Park JB. Modulating effect of ginseng saponins on heterologously expressed HERG currents in Xenopus oocytes. *Acta pharmacologica Sinica* 2005;26: 551-8.
40. Choi SH, Shin TJ, Lee BH, Chu DH, Choe H, Pyo MK, Hwang SH, Kim BR, Lee SM, Lee JH, Kim DH, Kim HC, Rhim HW, Nah SY. Ginsenoside Rg3 activates human KCNQ1 K⁺ channel currents through interacting with the K318 and V319 residues: a role of KCNE1 subunit. *Eur J Pharmacol* 2010;637: 138-47.
41. 김낙두. 홍삼의 약리작용. *고려인삼학회지* 2001;25: 2-10.
42. Jeon BH, Kim CS, Park KS, Lee JW, Park JB, Kim KJ, Kim SH, Chang SJ, Nam KY. Effect of Korea red ginseng on the blood pressure in conscious hypertensive rats. *General pharmacology* 2000;35: 135-41.
43. Yanai K, Sato K, Masuda S, Ikeda M, Kinai N.





- Utilization study of stems and leaves of Tienchi Ginseng. I. Anti-hypertensive effect of stems and leaves of Tienchi Ginseng on stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP). *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70: 2501-7.
44. Deng J, Lv XT, Wu Q, Huang XN. Ginsenoside Rg(1) inhibits rat left ventricular hypertrophy induced by abdominal aorta coarctation: involvement of calcineurin and mitogen-activated protein kinase signalings. *Eur J Pharmacol* 2009;608: 42-7.
45. Wang Z, Li M, Wu WK, Tan HM, Geng DF. Ginsenoside Rb1 preconditioning protects against myocardial infarction after regional ischemia and reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22: 443-52.
46. Han KH, Choe SC, Kim HS, Sohn DW, Nam KY, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Effect of red ginseng on blood pressure in patients with essential hypertension and white coat hypertension. *Am J Chin Med* 1998;26: 199-209.
47. Sung J, 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: 205-16.
48. Han K, Shin IC, Choi KJ, Yun YP, Hong JT, Oh KW. Korea red ginseng water extract increases nitric oxide concentrations in exhaled breath. *Nitric Oxide* 2005;12: 159-62.
49. Yi SW, Sull JW, Hong JS, Linton JA, Ohrr H. Association between ginseng intake and mortality: Kangwha cohort study. *J Altern Complement Med* 2009;15: 921-8.
50. Jovanovski E, Jenkins A, Dias AG, Peeva V, Sievenpiper J, Arnason JT, Rahelic D, Josse RG, Vuksan V. Effects of Korean red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mayer) and its isolated ginsenosides and polysaccharides on arterial stiffness in healthy individuals. *Am J Hypertens* 2010;23: 469-72.
51. Krylova NV, Besednova NN, Solov'eva TF, Loenko Iu N, Faustov VS, Konstantinova NA, Smolina TP, Eliakov GB. [Anti-inflammatory effect of polysaccharide obtained from ginseng cell cultures]. *Antibiot Khimioter* 1990;35: 41-2.
52. Yu SC, Li XY. Effect of ginsenoside on IL-1 beta and IL-6 mRNA expression in hippocampal neurons in chronic inflammation model of aged rats. *Acta Pharmacol Sin* 2000;21: 915-8.
53. Cabral de Oliveira AC, Perez AC, Merino G, Prieto JG, Alvarez AI. Protective effects of *Panax ginseng* on muscle injury and inflammation after eccentric exercise. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2001;130: 369-77.
54. Park EK, Choo MK, Han MJ, Kim DH. Ginsenoside Rh1 possesses antiallergic and anti-inflammatory activities. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133: 113-20.
55. He W, Zhu Z. [Effect of *Panax notoginseng* saponins on intercellular adhesion molecule-1 expression and neutrophil infiltration in cerebral infarction tissue of rats]. *Zhong Yao Cai* 2005;28: 403-5.
56. Joo SS, Won TJ, Lee DI. Reciprocal activity of ginsenosides in the production of proinflammatory repertoire, and their potential roles in neuroprotection in vivo. *Planta Med* 2005;71: 476-81.
57. Joo HK, Lee SK, Kim HS, Song YJ, Kang G, Park JB, Lee KH, Cho EJ, Lee JH, Seong IW, Kim SH, Cho CH, Jeon BH. Korean Red Ginseng Extract inhibits Tumor Necrosis Factor-alpha-induced Monocyte Adhesion in the Human Endothelial Cells. *Journal of Ginseng Research* 2008;32: 244-9.
58. Jung JS, Shin JA, Park EM, Lee JE, Kang YS, Min SW, Kim DH, Hyun JW, Shin CY, Kim HS. Anti-inflammatory mechanism of ginsenoside Rh1 in lipopolysaccharide-stimulated microglia: Critical role of the protein kinase A pathway and hemeoxygenase-1 expression. *J Neurochem* 2010: