

약용식물로 부터의 Phosphodiesterase 5 저해제 검색

이경호¹ · 김병수² · 이기형^{2*}

¹한국프라임제약, ²공주대학교 산업과학대학

Screening of Herbal Medicines for Phosphodiesterase 5 Inhibitor

Keyong Ho Lee¹, Byeong Soo Kim² and Ki-Hyeong Rhee^{2*}

¹Korea Prime Pharm., Suwon-city, 4439-270 Korea

²College of Industrial Sciences, Kongju National University, Yesan 340-702, Korea

Abstract – The aim of this study was to explore the potent phosphodiesterase type 5 (PDE %) inhibitor from various herbal medicines for erectile dysfunctions. In this study, 61 herbal medicines, which were extracted with ethanol, have been investigated with PDE 5 assay using enzyme inhibitory activity on 22 species of herbal medicines. Of these, 5 species of herbal medicines, *Cnidium monieri*, *Cuscuta chinensis*, *Epimedium koreanum*, *Morinda officinalis*, and *Tribulus terrestris* were exhibited stronger inhibitory effect against phosphodiesterase 5 (PDE 5) among 61 species; *Cnidium monieri* (IC₅₀ = 33.7 µg/ml), *Cuscuta chinensis* (IC₅₀ = 65.7 µg/ml), *Epimedium koreanum* (IC₅₀ = 90.3 µg/ml), *Morinda officinalis* (IC₅₀ = 48.7 µg/ml) and *Tribulus terrestris* (IC₅₀ = 32.5 µg/ml).

Key words – Phosphodiesterase 5, Erectile dysfunctions, Herbal medicine

Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE)는 cAMP나 cGMP의 3', 5'-cyclic phosphate 잔기를 가수분해하는 효소이다. 체내에서의 cAMP나 cGMP는 adenylyl 및 guanylyl cyclase을 통한 합성과 PDE를 통한 분해에 의해서 농도가 조절된다.^{1,2)} 현재 알려진 PDE의 종류는 11개의 계열로 분류되고 있으며, 이들 11가지의 종류에 따라서 다양한 질병과 관련이 있는 것으로 알려져 있어, 이 효소에 대한 특이적 저해기능에 의해서 심혈관질환, 천식, 성기능장애, 염증, 우울증 등과 같은 다양한 질환의 치료제가 개발되고 있다.^{3,4)} cAMP 특이적 PDE 계열은 PDE 4, 7 및 8가 있다. PDE 4 저해와 관련된 질환으로는 우울증 (depression), 알츠하이머 (Alzheimer's disease), 정신분열증 (schizophrenia) 등이 있고 관련 개발 약물로는 Rolipram, Roflumilast 및 Cilomilast 등이 있고,⁵⁻⁷⁾ PDE 7 저해와 관련된 질환과 약물로는 염증질환 (Inflammation)과 골다공증 (osteoporosis)이 있으며, 개발 중인 골다공증 약물로는 BRL-50481이 있다.⁸⁾ cGMP 특이적 PDE 계열은 PDE 5, 6 및 9가 있다. PDE 5 저해로는 널리 알려진 약물로는 Sildenafil로 발기부전장애 (erectile

dysfunction) 치료제이며,⁹⁾ PDE 6 계열은 혈관확장 (vascular vasodilatory reserve capacity) 기능을 가지고 있으며, Dipyridamole와 같은 약물이 개발되어 있다.¹⁰⁾ 그 밖의 PDE 1, 2, 3, 10 및 11계열은 cAMP 및 cGMP에 모두 작용하는 한다고 알려져 있다.³⁾ 이들 PDE 저해제 중에서 국내외적으로 선풍적인 관심을 끌었던 약물로는 단연 발기부전약물인 Sildenafil(Viagra)이며 이 약물은 성기해면체와 성기동맥 내에 생성되어 있는 cGMP를 파괴시키는 PDE 5효소를 억제함으로써 cGMP의 파괴를 막아 해면체 및 성기동맥의 평활근을 이완시켜 혈액의 유입을 증가시킴으로써 발기시키는 기전을 갖고 있다.^{11,12)} 본초학에서는 보허약으로 육종용, 파극천, 창이자, 사상자, 우슬, 토사자, 산수유, 복분자, 오가피, 구자 및 허수오 등의 약재가 쓰인다고 기록되어 있다.¹³⁾

발기부전(erectile dysfunction)은 의학적으로 정의가 가능한 질병으로 기존에는 주사요법을 쓰는 것을 2002년 Sildenafil의 등장 이후 경구약물요법을 하고 있는 환자의 수가 증가하고 있는 실정이다.^{14,15)} 이후 관련 약물에 대한 지속적인 연구로 PDE 5 저해 약물로 Tadalafil, Vardenafil 등의 새로운 PDE 5 억제제들이 경쟁제품으로 나왔으며, 국내에서도 Udenafil이라는 PDE 5 억제제가 개발되었다.¹⁶⁾ 한편 천연물로는 현재 상용화된 것을 없는 실정이다. 따라서

*교신저자(E-mail): howard@kongju.ac.kr
(Tel): +82-41-330-1626

본 연구에서는 본초학 및 구전으로 전해 내려오는 생약제들에 대하여 발기부전 등과 같은 성기능장애개선을 위한 PDE 5 저해제 개발을 위한 각종 약용식물로부터의 PDE 5 저해능을 평가 하였다.

재료 및 방법

재료 - 본 실험에 사용한 약물은 본초학을 기본으로 약재를 선정하였으며, 구입은 충북 제천약초시장에서 구입하였다. 사용부위는 본초학 및 식품의약품안전청의 생약정보시스템의 생약 DB를 검색하여 일치시켜 사용하였다. PDE 5 검색을 위해서는 PDE 5 assay kit (PDE-Glo Phosphodiesterase assay kit, Promega, USA)을 사용하였다.

추출 및 시료 제조 - 분쇄한 시료 500 g에 2 L의 에탄올을 넣고 실온상태에서 3일간 3회 추출하여 감압 농축 후, 동결 건조하였다. 실험 전 모든 시료는 최종 DMSO의 농도가 2%가 되도록 희석하여 사용하였다.

PDE 5 저해 활성 검색 - Phosphodiesterase 5 (PDE 5) 저해를 위한 양성대조약물로는 Sildenafil을 사용하였다. 96 웰 플레이트에 12.5 µl의 활성 PDE 5 (0.1 µg/µl), 12.5 µl의 cGMP (20 µM) 및 10 µl 시료를 첨가하고 PDE-Glo 반응용액을 25 µl 첨가하여 30°C에서 10분간 반응 시켰다. 반응 정지를 위하여 PDE-Glo 반응정지용액 12.5 µl 첨가한 후, 12.5 µl의 PDE-Glo 검색용액을 첨가하여 실온에서 20분 정치하였다. 측정을 위해서 Kinase-Glo 용액을 모든 웰에 50 µl 첨가하여 실온에서 10분간 반응 시켜, PDE 5 억제활성은 luminometer를 이용하여 측정하였고, PDE 5 활성을 50% 억제하는 농도(IC₅₀)를 계산하였다.¹⁷⁾

통계분석 - 모든 측정결과는 평균 ± 표준편차로 나타내었으며, 군간의 차이점은 one-way ANOVA법으로 검정하였으며 군간 평균치의 유의성은 student's t-test로 검정하였다.

결과 및 고찰

천연물로부터 phosphodiesterase 5 (PDE 5) 활성 저해제를 검색하기 위해 61종의 약용식물의 에탄올 추출물에 대하여 효능을 검색하였다. 실험에 사용한 61종의 약용 식물은 본초학 등의 문헌에 보허약으로 사용되어 왔던 약물을 선정하여 시험에 사용하였으나,¹²⁾ 22종 모두 다양한 IC₅₀ 값이 도출되었다. 본 실험에서는 PDE 5에 대한 검색을 실시하여 약용식물을 스크리닝 목적으로 효능에 대하여 IC₅₀ 값의 농도 기준으로 상, 중, 하로 분류를 하였으며, 상은 100 µg/ml이하, 중은 100~400 µg/ml, 하는 400 µg/ml 이상으로임의로 분류하였다. 낮은 농도의 IC₅₀ 값을 나타낸 시료들로는 *Cnidium monieri* 추출물 (IC₅₀, 33.7 µg/ml)와 *Tribulus terrestris* 추출물 (IC₅₀, 32.5 µg/ml) 이었으며, 이와 유사한 활성을 갖는 시료로는 *Morinda officinalis*, *Epimedium koreanum* 및 *Cuscuta chinensis*으로 각각의 IC₅₀ 값은 48.7, 90.3 및 65.7 µg/ml의 활성을 나타내었다. 이러한 4 종류의 약용식물은 100 µg/ml 이하에서 IC₅₀ 값이 설정되어, 22종의 시료 중에서 활성이 강한 군으로 활성도 상으로 분류하였다. PDE 5 활성 저해 시스템에서 활성이 낮아 IC₅₀ 값을 나타내지 못한 약용식물군으로는 *Oroxylum indicum*을 비롯한 34종의 약용식물로 IC₅₀ 값 >625 µg/ml으로 활성도 하로 분류하였다. 이외의 22종의 약용식물은 IC₅₀ 값 100~625 µg/ml 사이에 분포 되었으며, 이 중 가장 효능이 좋았던 시료는 *Cornus officinalis*으로 IC₅₀ 값 159 µg/ml이었고, 효능이 낮았던 시료는 *Tripterygium hypoglaucom*으로 IC₅₀ 값 604 µg/ml을 나타내어 활성도 중으로 분류하였다(Fig. 1).

본 시험에 사용한 61종 약용 식물의 과명분류로는 Table I에서 보는 바와 같은 Adiantaceae를 비롯한 30종의 과 (family)로 하였다. PDE 5 억제 효능측정 결과, 각 과마다 여러 가지의 종에 대한 검색이 이루어지지 못한 점은 있으나

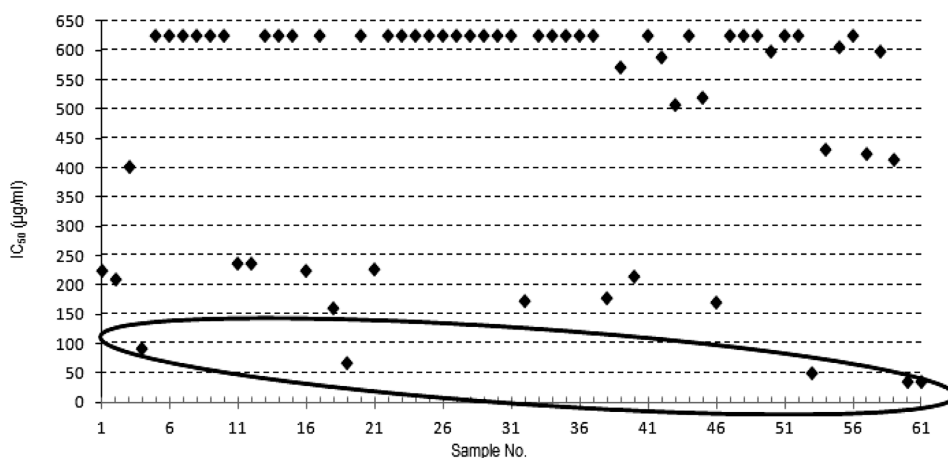


Fig. 1. Activity diagram of herbal medicines by which extracts inhibit PDE 5 enzyme. ○: a group of herbal medicine (IC₅₀, <100 µg/ml). Sample No.: Order of herbal medicines listed in Table I.

Table I. Phosphodiesterase 5 inhibitory activity of ethanol extracts from herbal medicines

No.	Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
1	Adiantaceae (공작고사리과)	Adiantum davidii (백배철선굴)	whole plant	6.25	14	224
				62.5	37	
				625	59	
2	Amarantaceae (비름과)	Achyranthes asper (우슬)	leaf	6.25	23	207
				62.5	68	
				625	75	
3	Asclepiadaceae (박주가리과)	Cynanchum paniculatum (산해박)	aerial part	6.25	13	401
				62.5	33	
				625	55	
4	Berberidaceae (매자나무과)	Epimedium koreanum (삼지구엽초)	Stem	12.5	26	90.3
				125	53	
				625	75	
5	Bignoniaceae (능소화과)	Oroxylum indicum (목호접)	seed	6.25	0	>625
				62.5	13	
				625	25	
6	Borraginaceae (지치과)	Lithospermum erythrorhizon (지치)	root	6.25	0	>625
				62.5	8	
				625	16	
7	Caprifoliaceae (인동과)	Leycesteria formosa (귀취소)	whole plant	6.25	0	>625
				62.5	16	
				625	36	
8	Caprifoliaceae (인동과)	Lonicera Japonica (붉은인동)	leaf, flower	6.25	0	>625
				62.5	9	
				625	26	
9	Caprifoliaceae (인동과)	Sambucus chinensis (륙영)	leaf, stem	6.25	0	>625
				62.5	11	
				625	23	
10	Compositae (국화과)	Artemisia anomala (기호)	aerial part	6.25	0	>625
				62.5	12	
				625	19	
11	Compositae (국화과)	Atractylodes lancea (창출)	root, stem	6.25	6	234
				62.5	41	
				625	57	
12	Compositae (국화과)	Cirsium japonicum (영경귀)	leaf, stem	6.25	5	234
				62.5	29	
				625	63	
13	Compositae (국화과)	Carpesium nepalense (니박이천명정)	whole plant	6.25	0	>625
				62.5	5	
				625	16	
14	Compositae (국화과)	Eclipta prostrate (한련초)	aerial part	6.25	0	>625
				62.5	6	
				625	18	
15	Compositae (국화과)	Gynura Segetum (삼칠초)	whole plant	6.25	0	>625
				62.5	12	
				625	34	
16	Compositae (국화과)	Xanthium strumarium (창이자)	fruit	6.25	14	224
				62.5	37	
				625	59	
17	Cornaceae (층층나무과)	Cornus Capitata (두상사조화)	leaf	6.25	0	>625
				62.5	14	
				625	29	

Table I. Continued

No.	Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
18	Cornaceae (층층나무과)	<i>Cornus officinalis</i> (산수유)	fruit	12.5	19	159
				125	45	
				250	78	
19	Convolvulaceae (메꽃과)	<i>Cuscuta chinensis</i> (토사자)	Seed	6.25	32	65.7
				62.5	46	
				625	71	
20	Cupressaceae (측백나무과)	<i>Platyclusus orientalis</i> (측백)	seed	6.25	0	>625
				62.5	11	
				625	21	
21	Cynomoriaceae (쇄양과)	<i>Cynomorium songaricum</i> (쇄양)	stem	6.25	20	225
				62.5	41	
				625	56	
22	Ericaceae (진달래과)	<i>Craibiodendron yunnanense</i> (운남가목하)	leaf, stem	6.25	0	>625
				62.5	10	
				625	18	
23	Ericaceae (진달래과)	<i>Lyonia ovalifolia</i> (남촉)	leaf, stem, fruit	6.25	0	>625
				62.5	9	
				625	16	
24	Ericaceae (진달래과)	<i>Pieris formosa</i> (마취목)	twig, leaf	6.25	9	>625
				62.5	16	
				625	31	
25	Fabaceae (콩과)	<i>Indigofera pseudotinctoria</i> (낭아초)	leaf, stem	6.25	11	>625
				62.5	26	
				625	38	
26	Fabaceae (콩과)	<i>Millettia velutina</i> (응모애두)	leaf, stem	6.25	0	>625
				62.5	16	
				625	29	
27	Fabaceae (콩과)	<i>Dumasia villosa</i> (유모산혹두)	whole plant	6.25	0	>625
				62.5	0	
				625	10	
28	Gentianaceae (용담과)	<i>Gentiana veitchiorum</i> (람옥잠룡단)	flower	6.25	0	>625
				62.5	16	
				625	29	
29	Gentianaceae (용담과)	<i>Swertia macrosperma</i> (만대당약)	whole plant	6.25	0	>625
				62.5	11	
				625	34	
30	Labiatae (꿀풀과)	<i>Elsholtzia fruticosa</i> (계골시)	whole plant	6.25	0	>625
				62.5	21	
				625	47	
31	Labiatae (꿀풀과)	<i>Elsholtzia rugulosa</i> (야발자)	whole plant	6.25	0	>625
				62.5	15	
				625	34	
32	Labiatae (꿀풀과)	<i>Leonurus sibiricus</i> (익모초)	stem	12.5	11	172.3
				125	48	
				250	55	
33	Labiatae (꿀풀과)	<i>Lycopus lucidus</i> (쉽싸리)	aerial part	6.25	0	>625
				62.5	13	
				625	21	

Table I. Continued

No.	Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
34	Labiatae (꿀풀과)	Scutellaria orthocalyx (소황금)	whole plant	6.25	0	>625
				62.5	0	
				625	15	
35	Leguminosae (콩과)	Campylotropis polyantha (소작화)	leaf, stem	6.25	0	>625
				62.5	0	
				625	11	
36	Leguminosae (콩과)	Gleditsia japonica (주엽나무)	twig	6.25	0	>625
				62.5	19	
				625	34	
37	Leguminosae (콩과)	Glycyrrhiza uralensis (감초)	root	6.25	12	>625
				62.5	34	
				625	44	
38	Leguminosae (콩과)	Lespedeza cuneata (비수리)	whole plant	6.25	16	176
				62.5	46	
				625	61	
39	Leguminosae (콩과)	Mucuna birdwoodiana (백화유마등)	root	6.25	10	570
				62.5	25	
				625	53	
40	Leguminosae (콩과)	Psoralea corylifolia (보골지)	Seed	6.25	12	212
				62.5	45	
				625	56	
41	Oleaceae (물푸레나무과)	Ligustrum compactum (장협녀정)	branch, fruit	6.25	8	>625
				62.5	19	
				625	39	
42	Oleaceae (물푸레나무과)	Ligustrum lucidum (제주광나무)	leaf	6.25	10	587
				62.5	29	
				625	52	
43	Orobanchaceae (열당과)	Cistanche deserticola (육종용)	Root	6.25	12	505
				62.5	39	
				625	55	
44	Pteridaceae (고사리과)	Pteridium excelsum (곶채)	whole plant	6.25	10	>625
				62.5	28	
				625	44	
45	Pedaliaceae (참깨과)	Sesamum indicum (참깨)	fruit	6.25	13	518
				62.5	38	
				625	54	
46	Polygonaceae (마디풀과)	Polygonum multiflorum (하수오)	Root	6.25	11	168
				62.5	42	
				250	54	
47	Ranunculaceae (미나리아재비과)	Cimicifuga mairei (황새승마)	root	6.25	14	>625
				62.5	25	
				625	39	
48	Rosaceae (장미과)	Cotoneaster dammeri (백자단)	leaf, stem	6.25	7	>625
				62.5	13	
				625	33	
49	Rosaceae (장미과)	Crataegus scabrifolia (운남산사)	fruit	6.25	9	>625
				62.5	23	
				625	45	
50	Rosaceae (장미과)	Pyrus pyrifolia (돌배나무)	fruit	6.25	13	598
				62.5	33	
				625	56	

Table I. Continued

No.	Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
51	Rosaceae (장미과)	Stranvaesia davidiana (홍과수)	leaf, stem	6.25	10	>625
				62.5	13	
				625	36	
52	Rubiaceae (꼭두서니과)	Hedyotis diffusa (백운풀)	aerial part	6.25	9	>625
				62.5	12	
				625	46	
53	Rubiaceae (꼭두서니과)	Morinda officinalis (파극천)	Root	6.25	34	48.7
				62.5	69	
				625	89	
54	Rubiaceae (꼭두서니과)	Rubia cordifolia (갈퀴꼭두서니)	whole plant	6.25	17	429
				62.5	24	
				625	61	
55	Rutaceae (운향과)	Tripterygium hypoglaucom (곤명산해당)	leaf, stem, fruit	6.25	15	604
				62.5	29	
				625	51	
56	Rutaceae (운향과)	Evodia officinalis (오수유)	fruit	6.25	8	>625
				62.5	14	
				625	41	
57	Scrophulariaceae (현삼과)	Brandisia hancei (래강등)	branch, fruit	6.25	16	421
				62.5	24	
				625	61	
58	Solanaceae (가지과)	Leptodermis pilosa (천전야정향)	whole plant	6.25	9	598
				62.5	13	
				625	52	
59	Umbelliferae (산형과)	Angelica gigas (당귀)	Root	6.25	16	412
				62.5	23	
				625	62	
60	Umbelliferae (산형과)	Cnidium monieri (사상자)	Fruit	6.25	22	33.7
				62.5	64	
				625	87	
61	Zygophyllaceae (남가새과)	Tribulus terrestris (남가새)	fruit	6.25	20	32.5
				62.5	60	
				625	88	

IC₅₀ values from calculated from the dose inhibition curve.
IC₅₀ $\mu\text{g/ml}$ of sildenafil as positive control was 6.73.

과명 분류에 따른 공통적인 억제효능은 나타내지 못하였다. 양성 대조약물로 사용한 Sildenafil의 IC₅₀ 값 6.73 $\mu\text{g/ml}$ 이었으며, 61종 약용식물 모두 양성 대조약물보다 IC₅₀ 값이 높게 나타났다. 효능 활성도 상으로 분류한 5 종의 약용 식물의 경우, 양성 대조약물 대비하여 사상자 및 남가새가 약 5배, 파극천은 약 7배, 삼지구엽초는 약 13배 및 토사자는 약 10배로 높은 IC₅₀ 값을 나타내었다. 본 시험에 사용한 약용 식물 추출물은 에탄올 추출물로 그 추출 성분들은 알 수 없으며 양성 대조 약물인 Sildenafil에 비하여 그 유효성분의 함량은 미약할 것으로 추정된다.

Chen 등의 연구에 의하면 *Epimedium sagittatum*으로부터 4가지 종류의 ligand de novo PDE 5 억제 후보 화합물을 도출하였으며,¹⁸⁾ 이외에 사상자의 경우도 잠재적으로 PDE 5에 대한 유효한 억제 약물로 검색이 되었다.¹⁹⁾ 발기부전과 관련된 천연 성분으로 대표적인 것으로는 icariin류이며, 본 시험에 사용한 약용식물 중에서 이 성분이 함유되어 있는 식물로는 *Tribulus terrestris*와 *Epimedium koreanum*로 알려져 있다.^{20,21)} 또한 발기부전과 관련있는 성분으로 icariin류 외에 pycnogenol, L-arginine, quercetin 및 kraussinanone가 문헌적으로 알려져 있다.²²⁻²⁶⁾

본 시험결과, *Morinda officinalis*, *Epimedium koreanum* 및 *Cuscuta chinensis*의 경우, icariin 성분 함유된 것으로 알려진 *Tribulus terrestris*와 *Epimedium koreanum*와 유사한 PDE 5 억제활성을 나타내어, 이러한 약용 식물에 대한 생리활성물질의 분리연구가 필요할 것으로 판단되며, 또한 본 연구 결과는 약용식물로부터 안전하고 효능이 우수한 PDE 5 저해제 후보를 발굴하기 위한 기초자료로 활용될 수 있으며, 발기부전 치료제 개발에 이용될 수 있을 것으로 판단된다.

인용문헌

- Francis, S. H., Turko, I. V. and Corbin, J. D. (2001) Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **65**: 1-52.
- Houslay, M. D. (2001) PDE4 cAMP-specific phosphodiesterases. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **69**: 249-315.
- Boswell-Smith, V., Spina, D. and Page, C. P. (2006) Phosphodiesterase inhibitors. *Br. J. Pharmacol.* **147** Suppl 1: S252-257.
- Ahn, B. O., Ko, K. H., Oh, T. Y., Cho, H., Kim, W. B., Lee, K. J., Cho, S. W. and Hahm, K. B. (2001) Efficacy of use of colonoscopy in dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in rats: the evaluation of the effects of antioxidant by colonoscopy. *Int. J. Colorectal. Dis.* **16**: 174-181.
- Li, Y. F., Huang, Y., Amsdell, S. L., Xiao, L., O'Donnell, J. M. and Zhang, H. T. (2009) Antidepressant and anxiolytic-like effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram on behavior depend on cyclic AMP response element binding protein-mediated neurogenesis in the hippocampus. *Neuro-psychopharmacology* **34**: 2404-2419.
- Field, S. K. (2011) Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for COPD patients with a history of exacerbations. *Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.* **5**: 57-70.
- Cheung, Y. F., Kan, Z., Garrett-Engle, P., Gall, I., Murdoch, H., Baillie, G. S., Camargo, L. M., Johnson, J. M., Houslay, M. D. and Castle J. C. (2007) PDE4B5, a novel, super-short, brain-specific cAMP phosphodiesterase-4 variant whose isoform-specifying N-terminal region is identical to that of cAMP phosphodiesterase-4D6 (PDE4D6). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **322**: 600-609.
- Smith, S. J., Cieslinski, L. B., Newton, R., Donnelly, L. E., Fenwick, P. S., Nicholson, A. G., Barnes, P. J., Barnette M. S. and Giembycz, M. A. (2004) Discovery of BRL 50481 [3-(N,N-dimethylsulfonamido)-4-methyl-nitrobenzene], a selective inhibitor of phosphodiesterase 7: in vitro studies in human monocytes, lung macrophages, and CD8+ T-lymphocytes. *Mol. Pharmacol.* **66**: 1679-1689.
- Jeremy, J. Y., Ballard, S. A., Naylor, A. M., Miller, M. A. and Angelini, G. D. (1997) Effects of sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, and papaverine on cyclic GMP and cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro. *Br. J. Urol.* **79**: 958-963.
- White, J. B., Thompson, W. J. and Pittler, S. J. (2004) Characterization of 3',5' cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in Y79 retinoblastoma cells: absence of functional PDE6. *Mol. Vis.* **10**: 738-749.
- Giuliano, F. (2002) PDE5 inhibition in erectile dysfunction : a overview. *Eur. Heart. J.* **4**: H7-12.
- Carson, C. C., Burnett, A. L., Levine, L. A. and Nehra, A. (2002) The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. *Urology* **60**: 12-27.
- 본초학 (2002) 한국생약교수협의회. 아카데미서적, 서울.
- Braun, M., Wassmer, G., Klotz, T., Reifenrath, B., Mathers, M. and Engelmann, U. (2000) Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int. J. Impot. Res.* **12**: 305-311.
- Oh, S. Y., Jun, H. J. and Kim, S. C. (2002) Changing trends in the treatment of erectile dysfunction in the era of oral sildenafil. *Korean J. Urol.* **43**: 69-74.
- 최형기 (2002) 발기부전치료의 새로운 PDE5 (phosphodiesterase 5) 억제제들. *약물요법*, 1050-1056, 출판사명, 지명기입요망.
- Pantel, J., Williams, S. Y., Mi, D., Sebag, J., Corbin, J. D., Weaver, C. D. and Cone, R. D. (2011) Development of a high throughput screen for allosteric modulators of melanocortin-4 receptor signaling using a real time cAMP assay. *Eur. J. Pharmacol.* **660**: 139-147.
- Chen, C. Y., Chang, Y. H., Bau, D. T., Huang, H. J., Tsai, F. J., Tsai, C. H. and Chen, C. Y. (2009) Discovery of potent inhibitors for phosphodiesterase 5 by virtual screening and pharmacophore analysis. *Acta Pharmacol. Sin.* **30**: 1186-1194.
- Chen, C. Y. (2009) Computational screening and design of traditional Chinese medicine (TCM) to block phosphodiesterase-5. *J. Mol. Graph. Model.* **28**: 261-269.
- Ho, C. C. and Tan, H. M. (2011) Rise of herbal and traditional medicine in erectile dysfunction management. *Curr. Urol. Rep.* **12**: 470-478.
- Zhang, J., Li, Y., Sun, J., Liu, C. and Zhang, D. (2011) Synergistic or antagonistic effect of MTE plus TF or icariin from *Epimedium koreanum* on the proliferation and differentiation of primary osteoblasts in vitro. *Biol. Trace Elem. Res.* **143**: 1746-1757.
- Zhang, W., Wang, Y., Yang, Z., Qiu, J., Ma, J., Zhao, Z. and Bao, T. (2011) Antioxidant treatment with quercetin ameliorates erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Biosci. Bioeng.* **112**: 215-218.
- Zamble, A., Carpentier, M., Kandoussi, A., Sahpaz, S., Petrault, O., Ouk, T., Hennuyer, N., Fruchart, J.C., Staels, B., Bordet, R., Duriez, P., Baillieu, F. and Martin-Nizard, F. (2006) Paullinia pinnata extracts rich in polyphenols promote

- vascular relaxation via endothelium-dependent mechanisms. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **47**: 599-608.
24. Hnatyszyn, O., Moscatelli, V., Rondina, R., Costa, M., Arranz, C., Balaszczuk, A., Coussio, J. and Ferraro, G. (2004) Flavonoids from *Achyrocline satureioides* with relaxant effects on the smooth muscle of Guinea pig corpus cavernosum. *Phytomedicine* **11**: 366-369.
25. Stanislavov, R. and Nikolova, V. (2003) Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine. *J. Sex Marital Ther.* **29**: 207-213.
26. Drewes, S. E., Horn, M. M., Munro, O. Q., Dhlamini, J. T., Meyer, J. J. and Rakuambo N.C. (2002) Pyrano-isoflavones with erectile- dysfunction activity from *Eriosema kraussianum*. *Phytochemistry* **59**: 739-747.
- (2012. 4. 9 접수; 2012. 6. 4 심사; 2012. 6. 5 게재확정)