

인삼이 토끼 음경해면체 평활근의 이완작용에 미치는 영향

안태영 · 김진석 · 김청수 · 박태한 · 박형섭¹

울산대학교 의과대학 비뇨기과학교실, ¹약리학교실
(1996년 7월 9일 접수)

The Effect of Ginseng on the Relaxation of the Penile Corpus Cavernosal Smooth Muscle in Rabbits

Tai Young Ahn, Kun Suk Kim, Choung Soo Kim, Taehan Park and Hyung Sup Park¹

¹Department of Urology and Pharmacology, College of Medicine, Ulsan University,
Asan Medical Center, Seoul 138-040, Korea

(Received July 9, 1996)

Abstract : The effect of ginseng on the reactivity of penile corpus cavernosal smooth muscle strips of rabbits was investigated to support the clinical application of ginseng for the treatment of erectile dysfunction. New Zealand white rabbits were randomly divided into two groups, normal diet group (n=9) and ginseng saponin diet group (n=5). Then, each group was fed normal diet and Korean red ginseng saponin diet (50 mg/kg/day) for 10 weeks. We measured concentration dependent relaxation of corporal smooth muscle to acetylcholine (10^{-8} M to 10^{-4} M) in organ chamber. The degree of relaxation was expressed as percentage of maximal relaxation obtained by papaverine (10^{-4} M). Dose dependent relaxation of corpus cavernosal smooth muscle to acetylcholine, at the concentration of 10^{-8} M to 10^{-4} M by half log increment, was 4.06 ± 0.00 , 4.30 ± 1.30 , 5.32 ± 0.68 , 11.64 ± 1.74 , 16.24 ± 1.61 , 23.33 ± 2.29 , 26.45 ± 2.25 , 30.43 ± 2.40 and 33.41 ± 2.48 (%), respectively in normal diet group and 9.83 ± 4.15 , 20.60 ± 4.62 , 24.18 ± 5.12 , 35.75 ± 5.71 , 43.35 ± 6.11 , 51.30 ± 6.22 , 56.33 ± 6.22 , 54.30 ± 4.17 and 51.98 ± 3.92 (%), respectively in ginseng group. These data suggest that ginseng enhances endothelium-dependent acetylcholine-induced relaxation of penile corpus cavernosal smooth muscle in rabbits.

Key words : Korean red ginseng, saponin, rabbit, corpus cavernosum, acetylcholine, relaxation.

서 론

지난 40여년간 인삼의 약리작용에 대한 연구결과, 각종 스트레스에 대한 방어효과, 기초대사촉진, 피로 회복, 중추신경작용, 항암, 항당뇨, 혈압강하작용 등 신체 여러기관에서 다양한 약리작용이 있는 것으로 알려졌으며 성기능개선에도 효과가 있을 것으로 추정된다.¹⁾ 그러나 그동안 보양강장제로서 인삼의 성기

본 논문은 아산생명과학연구소 연구비 보조로 이루어진 것임.

능 증진효과에 대한 연구는 많이 있었지만 연구방법이 동물의 행동에 관한 육안적인 관찰 및 환자의 주관적인 설문조사 등을 통한 것으로 객관적인 자료로서의 신뢰도에 문제가 없지 않았다. 많은 사람들이 발기부전의 치료에 있어서 여러가지 최신 치료법에 불구하고 덜 침해적이고 부담이 적은 경구용 치료제나 전통적인 민간요법을 선호하고 있음은 주지의 사실이다. 다른 생약제제와 마찬가지로 우리 고유의 인삼을 임상적으로 널리 사용하기 위해서는 명확한 실험적 증거가 뒷받침되어야 하겠다.

지난 수년동안 음경발기의 생리작용에 대한 연구에 있어서 괄목할만한 발전이 있었다.²⁾ 음경발기의 혈류역동학(hemodynamics)에 있어서 가장 중요한 역할을 하는 기전은 바로 음경해면체 육주 및 소동맥 평활근의 수축과 이완 작용임이 알려졌다.³⁾ 즉 발기는 해면체내 육주 및 소동맥 평활근이 이완되어 혈액이 해면체강내로 유입, 충만되어 이루어지며 이때 소동맥들은 해면체강과 백막사이에서 압박, 폐쇄되어 혈액의 배출이 억제됨으로서 발기상태가 유지된다는 것이다. 또한 이러한 평활근이 수축됨으로서 발기가 소실된다. 이과정에서 사람의 음경해면체 평활근 수축작용의 신경전달물질은 norepinephrine으로 알려져 있으며⁴⁾ 이완작용은 비아드레날린성 비콜린성 신경전달물질이 작용하는 것으로 알려져 있다. 1980년 Furchgott⁵⁾가 acetylcholine에 의한 혈관 이완작용이 혈관내피에 의존적으로 발생하므로 혈관내피성 이완인자(endothelium derived relaxing factor, EDRF)의 분비에 의한 것이라고 발표한 이후 지금까지의 연구결과에 의하면 이완작용의 주요한 신경전달물질은 비아드레날린성 비콜린성 물질로서(nonadrenergic noncholinergic(NANC) component) 이물질의 화학적 성분은 nitric oxide(NO)로 알려졌다.⁶⁾ 즉 acetylcholine이 분비되면 한쪽으로는 NANC 신경을 자극시켜 신경말단에서 직접 NO를 분비하고 다른 한쪽으로는 내피세포의 무스카린성 수용체와 결합하여 평활근에서 NO가 분비되는데, 이 NO가 guanylate cyclase를 활성화시켜 평활근내 cGMP를 축적, 근육의 이완현상이 일어나게 되는 것이다. 그러나 이러한 음경해면체평활근의 nitric oxide매개성 이완작용, 즉 발기기전에 인삼이 어떠한 영향을 미치는 지에 대한 실험은 전무한 상태이다. 대동맥 평활근 등 다른 혈관평활근에서는 홍삼이 cGMP 조절에 관여한다는 실험결과가 보고되어 있어⁷⁾ 홍삼사포닌이 nitric oxide의 분비를 통하여 혈관운동력이나 평활근이완을 정상상태로 유지시키는데 기여할 가능성이 있다. 본 실험은 전통적으로 인삼의 효과가 장기적으로 복용하였을 때 그 효능이 인정되어 왔음을 고려하여 토끼에서 홍삼사포닌을 10주간 동안, 장기간 투여하여 음경평활근의 acetylcholine에 대한 이완에 어떠한 변화가 초래되는지 실험적으로 고찰하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료 및 실험동물

실험에 사용된 시약중 sodium pentobarbital, phenylephrine, acetylcholine chloride, papaverine은 Sigma Chemical Co.에서 구입하였으며 홍삼 total saponin은 한국인삼연초연구원으로부터 순품을 공급받아 사용하였다. 실험동물은 실험동물센터로부터 체중 1.5 kg 내외의 웅성 New Zealand white rabbit을 공급받아 사용하였다. 대조군은 정상사료(토끼용 제일제당 배합사료)를, 홍삼사포닌군은 정상사료에 사포닌(50 mg/kg/day)을 혼합하여 10주간 1일 식이량 150 g으로 공급하였다. 10주 후까지 생존한 대조군 9마리, 홍삼사포닌군 5마리에서 실험하였다.

2. Organ chamber실험

토끼를 sodium pentobarbital(30 mg/kg I.V.)로 마취, 심장출혈로 희생시킨 후 음경조직을 치골아래로 분지하여 들어가는 부위까지 박리, 적출하였다. 내피세포가 손상받지 않도록 조심하면서 음경해면체 백막을 제거하여 0.3×0.3×1.0 cm 크기의 음경해면체 조직절편(corpus cavernosal tissue strip)을 한 마리의 토끼당 4개를 만든 후 20 cc의 Krebs 완충액이 든 organ chamber에 양끝을 고정하였다. 이때 완충액은 NaCl 118.3 mM, KCl 4.7 mM, MgSO₄ 0.6 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, CaCl₂ 2.5 mM, NaHCO₃ 25.0 mM, Ca EDTA 0.026 mM, Glucose 11.1 mM로 되게하고 95% O₂-5% CO₂ gas를 공급하여 pH는 7.4가 되도록 하였으며 온도는 37°C가 되도록 유지하였다. 각각의 조직절편의 한쪽끝은 견사로 지지대에 고정시키고 다른쪽 끝은 철심으로 force transducer (Hugo Sachs Elektronik KG)에 고정시켜 조직의 등장성 장력(isometric tension)을 측정하였다. 실험 전단계에서 점진적으로 조직을 신장시켜 phenylephrine(10⁻⁶ M)으로 수축을 유도, 마지막 phenylephrine 수축의 정도가 그 이전의 10% 이내에 도달하게 되었을 때를 적정 등장성 장력(optimal resting isometric tension for contraction)으로 생각하고 실험을 시작하였다. phenylephrine(10⁻⁶ M)으로 수축시킨 후 각 음경해면체 근육절편에서 acetylcholine(10⁻⁸~10⁻⁴ M)을 log농도의 1/2씩 올려 이완작용을 관찰하였다. 실험의 마지막에 papaverine(10⁻⁴ M)으로 조직절편의 최대이완(maximal tissue relaxation)의 정도를 관찰하여 acetylcholine 각 농도에서의 이완정도를 papaverine 이완정도의 백분율로 표시하였다.

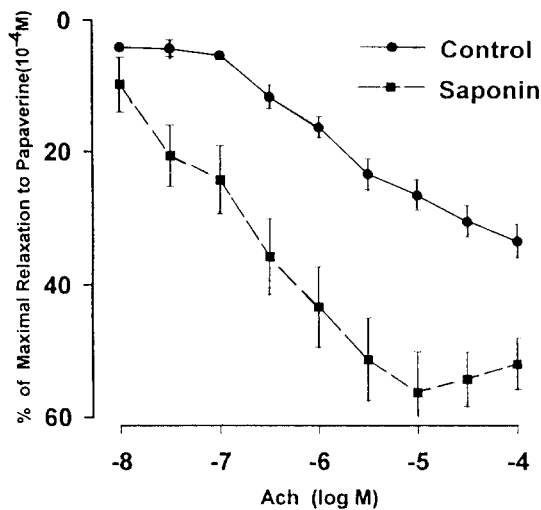


Fig. 1. Relaxation of corpus cavernosal smooth muscle in control (n=9) and saponin-fed rabbits (n=5) to acetylcholine. The relaxation to acetylcholine was significantly enhanced in ginseng saponin group compared to control ($p < 0.05$). Data represent mean \pm SE of percent of maximum relaxation.

3. 자료분석

각 군에서 acetylcholine에 의한 이완정도 차이의 유의성은 unpaired t-test에 의해 검증하였다.

결 과

10주 지난 후 정상식이군과 사포닌투여군의 몸무게는 3.2 ± 0.6 kg, 3.1 ± 0.7 kg으로 양군에서 비슷하였다. 또한 phenylephrine에 의한 수축강도도 두군에서 유의한 차이가 없었다. Organ chamber내에서의 acetylcholine (10^{-8} ~ 10^{-4} M by half log increment)에 대한 음경해면체조직의 이완작용은 정상식이군에서 4.06 ± 0.00 , 4.30 ± 1.30 , 5.32 ± 0.68 , 11.64 ± 1.74 , 16.24 ± 1.61 , 23.33 ± 2.29 , 26.45 ± 2.25 , 30.43 ± 2.40 , $33.41 \pm 2.48\%$ 이었으며 사포닌투여군에서 9.83 ± 4.15 , 20.60 ± 4.62 , 24.18 ± 5.12 , 35.75 ± 5.71 , 43.35 ± 6.11 , 51.30 ± 6.22 , 56.33 ± 6.22 , 54.30 ± 4.17 , $51.98 \pm 3.92\%$ 으로 인삼 사포닌 투여군에서 이완반응이 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다($p < 0.05$)(Fig. 1).

고 찰

발기부전 환자의 대부분은 당뇨, 고지질혈증, 고혈압 및 꺾연등의 순환기계 장애요인(vascular risk factor)과 관계가 있다. 지금까지 밝혀진 음경 발기기를 살펴보면^{2,3)} 발기에 관여하는 조직인 음경해면체는 여러개의 소와방(lacunar space)으로 구성되어 있는데, 이 소와방에 혈액이 차면 발기상태가 이루어지고 혈액이 빠져나가면 발기가 소실되는 것이다. 즉 음경해면체내 소동맥의 이완으로 내피세포로 싸여진 소와방내로 혈액 유입이 증가되고 동시에 소와방벽을 구성하는 평활근의 이완으로 소와방이 확장되는 것이 발기현상의 기본적인 기전이다. 이렇게 확장된 소와방으로 혈액이 차게 되면 음경해면체를 싸고 있는 백막(tunica albuginea)아래의 소정맥이 비교적 신축성이 없는 백막과 확장된 소와방 사이에서 압박됨으로서 소와방에서의 혈액유출을 억제하여 음경팽창 및 강직을 유지하게 된다. 이러한 발기 도중에 음경 소동맥과 소와방을 싸고 있는 평활근이 수축하게 되면 소와방으로의 혈액유입이 줄어들면서 한편으로는 정맥으로의 혈액유출이 증가하여 음경이 이완상태로 되돌아오게되는 것이 발기 및 이완의 과정이라고 할 수 있다. 이와같이 음경발기에 가장 중요하게 관여하는 것이 해면체 평활근의 이완 및 수축작용인데 현재까지 밝혀진 바에 의하면 수축작용에 관여하는 신경전달물질은 norepinephrine이고 이완작용에 관여하는 신경전달물질은 비아드레날린성 비콜린성(nonadrenergic noncholinergic)으로서 최근 이 물질들의 하나로 nitric oxide가 알려져 있다.^{8,9)} 콜린성 신경전달물질인 acetylcholine의 해면체 평활근에 대한 작용은 아드레날린성 수축작용을 억제하고 비아드레날린성 비콜린성 이완작용을 항진시켜 전체적으로 해면체의 이완작용을 일으키고 한편으로는 혈관내피세포의 muscarinic receptor에 작용하여 nitric oxide로 알려진 혈관내피 유래인자(endothelium derived relaxing factor : EDRF)를 분비하여 해면체의 이완을 일으킨다. 최근 음경해면체의 구조적 및 기능적 연구결과에 의하면 혈관성 발기부전증(vasculogenic impotence)은 음경해면체의 근육조직의 양이 감소되고 오히려 결합조직(connective tissue)이 증가하게 되어 발생한다고 한다.^{10,11)} 만성적인 허혈성장애나 손상으로 콜라겐의 양이 증가하여 팽창력이 감소되고 음경의 정맥압박기능이 약화되어 발기부전 상태가 된다. 음경 해면체 평활근의 양이

현격히 감소된 상태에서는 완전한 발기부전상태로 빠지게 된다. 이러한 경우 음경해면체내 자가주사법이 적절한 치료법이라고 할 수 있으며 이에 효과를 보지 못하면 음경보형물의 삽입을 고려해야 한다. 그러나 음경 해면체 평활근이 소량 감소되어 생기는 중등증 내지 경미한 발기부전(moderate or minimal impotence)에서는 경구 투여제가 좋은 적응증이 될 수 있다. 실제로 정상인에서도 나이가 증가함에 따라 음경해면체 평활근의 양이 감소되어 발기기능의 저하가 점점 증가하는 것으로 추정되고 있으며¹¹⁾ 이러한 경증의 발기부전을 가진 사람들은 침해적인 치료법을 원치 않는 실정이다. 중등증이하의 발기부전에서는 경구투여제가 효과를 볼 수 있으며 이러한 요구에 맞추어 많은 경구투여제, 국소도포제의 개발에 박차를 가하고 있다.¹²⁾ 그러나 뚜렷하게 효과적인 경구투여제가 없는 현실에서 과거부터 한국과 중국 등 동양에서 강장, 강정제로 널리 알려진 인삼이 과학적인 실험을 통하여 그 효과가 인정된다면 다른 약제에 비하여 생약제제로서 부작용이나 독성없이 안전하게 사용될 수 있을 것이다.¹³⁾

본 연구에서 토끼 음경해면체조직에 acetylcholine을 투여하였을 때 농도의존적인 이완작용이 관찰되었으며 사포닌투여군에서 이완반응이 정상식이군에 비해 증가하여 사포닌이 음경해면체 평활근의 이완을 항진시킴을 보여주었다. 최근 Chen 등¹⁴⁾은 토끼 음경해면체 절편이 고정된 organ chamber에 ginsenoside(*Panax* 인삼 추출액)를 투여하여 acetylcholine유도성 이완작용의 증가를 관찰하였다. 또한 ginsenoside투여로 증가된 acetylcholine유도성 이완작용은 nitric oxide synthase억제제 등에 의하여 감소되고 또한 조직내 cGMP의 변화를 관찰하여 토끼 음경해면체에서 ginsenoside의 내피의존성 및 신경인성 nitric oxide매개에 의한 이완작용을 실험적으로 밝혔다. 본 실험의 acetylcholine에 의한 내피의존성 이완작용의 증진효과는 Chen 등¹⁴⁾의 실험결과와 일치한다. 그러나 Chen 등¹⁴⁾이 정상토끼의 절편에 ginsenoside를 생체의 실험상태에서 투여하여 효과를 관찰한 실험과는 달리 10주간 인삼 사포닌을 경구투여한 후 acetylcholine에 의한 음경해면체 평활근의 이완작용을 고찰하였다. 이는 인삼은 장기적으로 복용하여 효과를 본다는 임상적 상황을 실험동물에 적용한 것이다. 신체 다른 부위 평활근에서의 인삼의 이

완작용을 살펴보면 혈관평활근에서 홍삼에 의한 말초혈행 확장작용이 알려져 있다. 혈관 평활근에서 에피네프린이 혈소판에 외부자극제로 작용, 트롬복산 A₂(TXA₂)를 생성하여 혈관수축하게 되는데 홍삼의 사포닌성분중 진세조사이드가 혈소판에서 TXA₂의 생성을 억제시키고, 혈관 내피세포에서의 프로스타그란딘(PGI₂)의 생성을 증가시켜 혈관 수축을 억제하여 확장시킨다고 보고하였다.¹⁵⁾ 홍삼으로부터 분리한 석유에테르 추출물인 지용성 물질은 혈소판 응집반응을 억제시킨다고 되어 있으며 이러한 기전은 TXA₂의 생성억제, 칼슘의 유입 및 동원, cyclic GMP의 생성촉진, 50 KD 단백질 인산화촉진 및 세로토닌의 방출억제의 기전에 의한다고 보고하였다.^{16,17)} 혈관계의 이완작용에서도 nitric oxide가 중요한 평활근 이완매개물질임으로 이미 알려져 있으므로 현재까지는 구체적으로 이루어지지 않았으나 앞으로 인삼과 nitric oxide매개성 이완작용에 대한 연구가 진행될 것으로 기대된다.

본 연구결과를 바탕으로 홍삼 saponin의 성분중 어떤 순수분획이 효과를 나타내는지 그리고 그 기전은 무엇인지에 대한 연구가 진행되어야겠으며 또한 임상적으로 혼한 질환인 고지질혈청환자에서 발기부전에서 인삼의 효과에 대한 연구가 이루어져야 하겠다. Azadzi 등¹⁸⁾은 토끼에서 10주 동안 고지방식을 투여하였을 때 정상식을 한 대조군에 비하여 음경해면체의 acetylcholine에 대한 이완이 월등하게 억제됨을 관찰하여 임상적으로 고지질혈청 환자에서 발기부전의 빈도가 높은 현상을 실험적으로 입증하였다. 또한 인삼이 콜레스테롤대사와 지방대사에 개선작용을 나타낸다는 연구결과는 많이 보고되어 있다.^{19,20)} 그러므로 정상 음경해면체 평활근에서의 이완작용 항진을 관찰한 본 연구에서 더 나아가 음경해면체 평활근의 혈관내피 의존성 이완작용이 콜레스테롤 과잉혈중에서도 효능이 있는지를 밝히는 실험적 연구가 진행되어야 하겠다.

요 약

저자들은 전통적으로 인삼을 장기간 복용하였을 때 그 효과가 나타난다는 점을 감안하여 음경해면체 생리가 사람과 비슷한 토끼에서 10주 이상 인삼을 투여, 음경해면체 평활근의 acetylcholine에 의한 혈관

내피의존성 이완 정도를 비교관찰하였다. 연구결과 정상사료만으로 10주 이상 투여한 대조군에 비해 실험군에서 월등하게 평활근 이완이 증가됨을 관찰할 수 있었다. 그러므로 발기부전증의 치료에 있어서 인삼이 임상적으로도 효능을 나타낼 수 있음을 객관적인 실험방법을 통하여 규명하였다.

인 용 문 헌

1. 한국인삼연초원 : 고려인삼, 천일인쇄사, 대전, p. 91 (1994).
2. Lerner, S. E., Melman, A. and Christ G. J. : *J. Urol.*, **149**, 1246 (1993).
3. Andersson, K. E. and Wagner, G. : *Physiol. Rev.*, **75**, 191 (1995).
4. Hedlund, H. and Andersson, K. E. : *J. Auton. Pharmacol.*, **5**, 81 (1985).
5. Furchgott, R. F. and Zawadzki, J. U. : *Nature (Lond.)*, **28**, 373 (1980).
6. Saenz de Tejada, I., Blanco, R., Goldstein, I., Azadzo, K. M., Morenas, A., Krane, R. J. and Cohen, R. A. : *Am. J. Physiol.*, **254**, H459 (1988).
7. 서기림, 고문주, 이윤영, 박인원, 이세영 : *Korean J. Ginseng Sci.*, **7**(2), 96 (1983).
8. Kim, N., Azadzo, K. M., Goldstein, I. and Saenz de Tejada, I. : *J. Clin. Invest.*, **88**, 112 (1991).
9. Burnett, A. L., Lowenstein, C. J., Bredt, D. S., Chang, T. S. and Synder, S. H. : *Science*, **257**, 401 (1992).
10. Nehra, A., Hall, S. J., Basile, G., Bertero, E. B., Moreland R., Toselli, P., de las Morenas, A. and Goldstein, I. : *J. Urol.*, **153**(4), 1140 (1995).
11. Sattar, A. A., Salpigidis, G., Vanderhaeghen, J., Schulman, C. C. and Wespes, E. : *J. Urol.*, **154**, 1736 (1995).
12. Barada, J. H. and Mckimmy, R. M. : *Impotence*, Bennett, A. H. ed., Saunders, Philadelphia, p. 229 (1994).
13. 한국인삼연초연구소 : 고려인삼의 효능 요약집 (1985).
14. Chen, X. and Lee, T. J. F. : *Br. J. Pharmacol.*, **115**, 15 (1995).
15. 전춘태 : *Ginseng Review* (일본), **12**, 32 (1991).
16. 이만휘, 박경미, 박화진, 남기열, 박기현 : *Korean J. Ginseng Sci.*, **17**, 127 (1993).
17. 한국인삼연초원 : 고려인삼, 천일인쇄사, 대전, p. 235 (1994).
18. Azadzo, K. M. and Saenz de Tejada, I. : *J. Urol.*, **146**, 238 (1991).
19. 정인실, 조영동 : *Korean J. Ginseng Sci.*, **9**(2), 232 (1985).
20. 배만중, 성태수, 최 청 : *Korean J. Ginseng Sci.*, **14**(3), 404 (1990).