

## 선천성 고혈압 랫드에서 ginsenosides에 의한 내피의존성수축의 억제작용

김낙두 · 최원선 · 강건욱 · 최강주<sup>1</sup>  
서울대학교 약학대학, <sup>1</sup>한국인삼연초연구원  
(1997년 7월 12일 접수)

### Ginsenosides Inhibit Endothelium-dependent Contraction in the Spontaneously Hypertensive Rat Aorta *in vitro*

Nak Doo Kim, Won Sun Choi, Keon Wook Kang and Kang Ju Choi<sup>1</sup>

College of Pharmacy, Seoul National University,

<sup>1</sup>Korea Ginseng and Tobacco Research Institute

(Received July 12, 1997)

**Abstract** : Our previous study showed that *in vivo* treatment of spontaneously hypertensive rats (SHR) with protopanaxatriol ginsenosides (PPT) reduces the blood pressure and inhibits the contractions induced by endothelium-derived contracting factor (prostaglandin endoperoxide (PGH<sub>2</sub>) and superoxide anion) in aorta isolated from SHR. The aim of the present study is to examine whether PPT improves endothelial functions in the isolated thoracic aorta of SHR *in vitro*. Treatments of aortic rings with PPT, purified ginsenoside Rg<sub>1</sub> (Rg<sub>1</sub>) or indomethacin normalized endothelium-dependent relaxation to acetylcholine, but not with protopanaxadiol ginsenosides (PPD) and purified ginsenoside Rb<sub>1</sub> (Rb<sub>1</sub>). The effects of PPT were dose-dependent. PGH<sub>2</sub>- and oxygen free radical-induced contractions in rat aorta without endothelium were inhibited by PPT or Rg<sub>1</sub>, but not by PPD or Rb<sub>1</sub>. Contractions induced by PGF<sub>2</sub>α, U-46619, a stable thromboxane A<sub>2</sub> agonist or KCl (60 mM) were not inhibited by PPT, Rg<sub>1</sub> or Rb<sub>1</sub>. These findings demonstrate that PPT but not PPD scavenges the oxygen-derived free radicals and/or antagonize the effects of PGH<sub>2</sub> in the vascular smooth muscle and may explain the hypotensive effect of ginseng in the SHR.

**Key words** : Ginsenosides(PPT, PPD, Rg<sub>1</sub>, Rb<sub>1</sub>), aorta, prostaglandin endoperoxide(PGH<sub>2</sub>), superoxide anion, endothelium-dependent contraction, SHR.

## 서 론

고혈압, 고콜레스테롤혈증 및 당뇨병에서 혈관 질환의 병인의 일부는 내피의존성 이완의 장애에 기인하는 것으로 보고되고 있다.<sup>1-4</sup> 내피세포의 장애는 thromboxane A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>) 및 prostaglandin F<sub>2</sub>α (PGF<sub>2</sub>α) 등 혈관 수축성 prostanoids의 유리가 증가한다고 보고되고 있다.<sup>5-7</sup> 이러한 내피세포의 기능의 장애는 cyclooxygenase 억제제의 투여 혹은

prostaglandin endoperoxide(PGH<sub>2</sub>) 및 TXA<sub>2</sub> 수용체의 차단이나 혹은 산소-유래 자유기의 억제에 의해 정상으로 회복되나 thromboxane synthase의 억제에 의해서는 회복되지 않는다고 하였다.<sup>2,4,8-11</sup> 따라서 prostanoid PGH<sub>2</sub> 혹은 자유기 또는 양자는 내피세포의 기능 부전을 매개하는 잠재적인 요인으로 생각되고 있다. 실제로 PGH<sub>2</sub>는 대동맥의 수축을 일으키며 이 수축은 PGH<sub>2</sub>-TXA<sub>2</sub> 수용체 길항제에 의해 억제되었으나 TXA<sub>2</sub> synthase 혹은 cyclooxy-

genase 억제제(dazoxiben 및 indomethacin) 로는 억제되지 않는 것으로 보아 PGH<sub>2</sub>가 혈관 수축을 일으키는 요인인 것으로 보인다. 또한 PGH<sub>2</sub>에 의한 혈관장해는 superoxide dismutase(SOD), superoxide anion scavenger에 의해서도 억제되었다. 이 결과들은 PGH<sub>2</sub> 수용체의 활성화는 내피세포에서 산소-유래 자유기를 생성하여 혈관을 수축하고 내피-의존성 이완의 장해를 일으키는 것으로 보인다.<sup>12)</sup>

김 등은 ginsenosides, protopanaxatriol 계 배당체가 내피로부터 nitric oxide를 유리하여 혈관확장을 일으키며 혈압강화작용이 있음을 보고한 바 있다.<sup>13,14)</sup> 선천성 고혈압랫드에서도 protopanaxatriol계 배당체를 2주간 경구로 투여하였을 때 선천성 고혈압랫드의 혈압상승을 억제하며 그 기전은 아마도 항산화작용 및 PGH<sub>2</sub>에 대한 길항작용 때문이라고 보고한 바 있다.<sup>15)</sup> 본 연구에서는 protopanaxatriol계 배당체 및 ginsenoside Rg<sub>1</sub>과 protopanaxadiol계 배당체 및 ginsenoside Rb<sub>1</sub>을 사용하여 내피유래혈관 수축인자(EDCF)인 PGH<sub>2</sub> 및 superoxide anion에 의한 혈관 수축반응에 미치는 효과를 검토하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 시약 및 실험동물

#### (1) 시약

실험에 사용된 시약 중 phenylephrine hydrochloride, acetylcholine chloride, indomethacin, xanthine, xanthine oxidase, superoxide dismutase, prostaglandin F<sub>2α</sub> 등은 Sigma chemical Co. (St Louis, MO, U.S.A.)에서 구입하였고 prostaglandin endoperoxide(PGH<sub>2</sub>)와 U46619는 Cayman chemical Co. (Ann Arbor, MI, U.S.A.)에서 구입하였다. N<sup>6</sup>-nitro-L-Arginine은 Aldrich chemical Co. (Milwaukee, WI, U.S.A.)에서 구입하였으며, NaCl, MgSO<sub>4</sub>, 7H<sub>2</sub>O, CaCl<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, KCl, EDTA 등의 무기염류와 dextrose는 Shinyo pure Chem. Co. 시약을 사용하였다. Protopanaxatriol glycosides, protopanaxadiol glycosides, ginsenoside Rg<sub>1</sub>, ginsenoside Rb<sub>1</sub>은 한국인삼연초연구소로부터 공급받았다.

#### (2) 실험동물

생후 20주령된 웅성 spontaneously hypertensive

rat(SHR)와 같은 주령의 웅성 Wistar rat를 각각 Charles River Japan Co.와 서울대학교 동물사육실로부터 공급받아 실험에 사용하였다. 실험동물의 systolic blood pressure는 tail-cuff 방법으로 측정하였다.

### 2. Organ Chamber 실험

#### (1) 랫드의 흉부대동맥 ring 표본 제조

랫드를 후두부 강타 실험 치사시켜 하행 흉부대동맥을 신속하게 적출하여 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합기체로 포화된 ice-cooled Krebs-Henseleit(KH) 용액에 담갔다. 혈관내부의 혈액과 혈관 주위의 지방 및 결합조직을 제거하고 약 3 mm의 길이로 잘라 ring 표본을 만들었다. 이 때 혈관 내피세포의 보존을 위해 혈관 내벽을 손상시키지 않도록 주의하였다. 필요한 경우에는 혈관내에 핀셋 끝을 넣고 KH 용액으로 적신 paper towel 위에서 혈관을 좌우로 30초 가량 움직여 내피세포를 제거하였다. 만들어진 ring 표본은 pH 7.4의 KH 용액이 채워진 10 ml-organ chamber에 현수하였으며 KH 용액은 heat/circulator(Model 73, Poly science)에 의해 일정한 온도(37°C)로 유지하였다. 혈관 ring의 하부는 holder에 고정시키고 상부는 등자(stirrup)를 통해 isometric force transducer(Myograph F-60, Narco bio-system)에 연결하여 장력의 변화가 기록되도록 하였다. 본 실험을 시작하기 전에 60분 동안 혈관을 안정화하였다. 그 동안 점진적으로 장력을 증가시켜 2 g의 기본장력을 유지하게 하였다.

#### (2) Acetylcholine의 반응에 대한 효과

SHR과 wistar rat의 대동맥 ring이 안정화된 후 phenylephrine(PE, 10<sup>-6</sup> M) 으로 수축시킨 다음 acetylcholine(10<sup>-9</sup>~10<sup>-4</sup> M)을 단계적으로 가하여 이에 대한 누적 용량-반응곡선을 관찰하였다(대조군). SHR의 대동맥 ring이 들어있는 organ chamber에 ginsenosides(PPT, PPD, Rg<sub>1</sub> 및 Rb<sub>1</sub> 각각 10<sup>-4</sup> g/ml)를 가하고 30분 후 phenylephrine으로 수축시키고 acetylcholine에 대한 누적용량-반응곡선을 얻어 ginsenosides에 노출시키지 않은군(대조군)의 acetylcholine에 대한 누적 용량-반응곡선과 비교하였다.

#### (3) Acetylcholine의 내피의존성 수축반응에 대한 효과

SHR의 대동맥 ring에 N<sup>6</sup>-nitro-L-arginine(NLA, 10<sup>-5</sup> M)과 ginsenosides(PPT : 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup> g/ml,

PPD:  $10^5$ ,  $10^4$  g/ml, Rg<sub>1</sub> 및 Rb<sub>1</sub>:  $10^4$  g/ml)를 가하고 30분후 acetylcholine ( $10^{-7}$ ~ $10^{-4}$  M)에 대한 누적용량-수축 반응곡선을 얻었다. 각 혈관 ring의 반응은 PE  $10^{-6}$  M로 유도한 수축에 대한 %로 나타내었다.

**(4) PGH<sub>2</sub>의 수축반응에 대한 효과**

내피를 제거한 SHR의 대동맥 ring에 ginsenosides(PPT:  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$  g/ml, PPD:  $10^5$ ,  $10^4$  g/ml, Rg<sub>1</sub> 및 Rb<sub>1</sub>:  $10^4$  g/ml)를 전처리하고 30분후에 PGH<sub>2</sub> ( $10^{-6}$  M)에 의한 수축반응곡선을 얻었다. 각 혈관 ring의 반응은 PE  $3 \times 10^{-8}$  M로 유도한 수축에 대한 %로 나타내었다.

**(5) U46619, PGF<sub>2</sub> 및 KCl의 수축반응에 대한 효과**

내피를 제거한 SHR 대동맥 ring에서 ginsenosides(PPT, Rg<sub>1</sub> 및 Rb<sub>1</sub>:  $10^4$  g/ml)를 전처리하고 30분후에 U46619, PGF<sub>2</sub> 및 KCl에 의한 수축반응에 미치는 효과를 관찰하였다. 각 혈관 ring의 반응은 KCl 60 mM을 함유한 KH 용액에서 나타나는 최대 수축력에 대한 %로 나타내었다.

**(6) Oxygen-derived free radical의 수축반응에 대한 효과**

내피를 제거한 SHR의 대동맥 ring에 xanthine( $10^{-4}$  M)을 가하고 15분후 xanthine oxidase( $10^{-3}$ ~ $10^{-1}$  U/ml)를 누적용량으로 가하여 생성되는 oxygen-derived free radical에 의한 수축반응 곡선을 얻었다. Ginsenosides는 xanthine을 가하기 15분전에 처리하고 xanthine oxidase에 의한 수축 반응곡선을 대조군과 비교하였다. 각 혈관 ring의 반응은 KCl 60 mM을 함유한 KH 용액에서 나타나는 최대 수축력에 대한 %로 나타내었다.

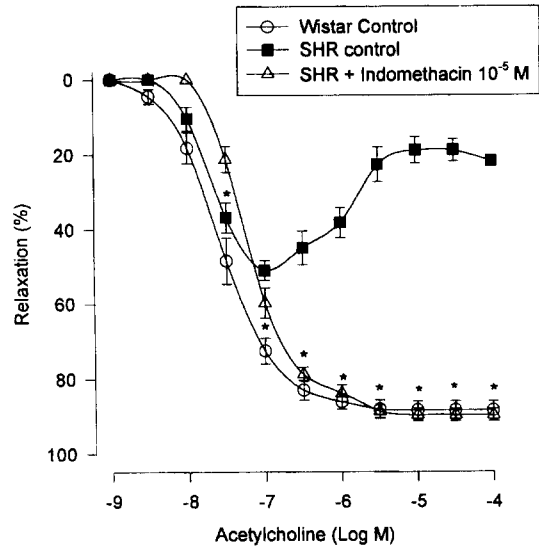
**4. 자료분석**

각 군간의 평균치는 Student-s unpaired t-test에 의해 유의성을 검증하였다. 실험결과는 mean ± SEM 으로 나타내었으며 통계학적 유의성 판정은 P < 0.05 값으로 하였다.

**결 과**

**1. Wistar 랫드와 SHR의 흉부대동맥에 대한 반응**

정상혈압의 Wistar 랫드의 내피가 있는 흉부대동맥 ring에서 phenylephrine( $10^{-6}$  M)에 의한 수축이 acetylcholine ( $10^{-9}$ ~ $10^{-4}$  M)에 의해  $88.3 \pm 2.4\%$ 의 이완 반응을 나타내었다(Fig. 1). 그러나 SHR에서는 ace-



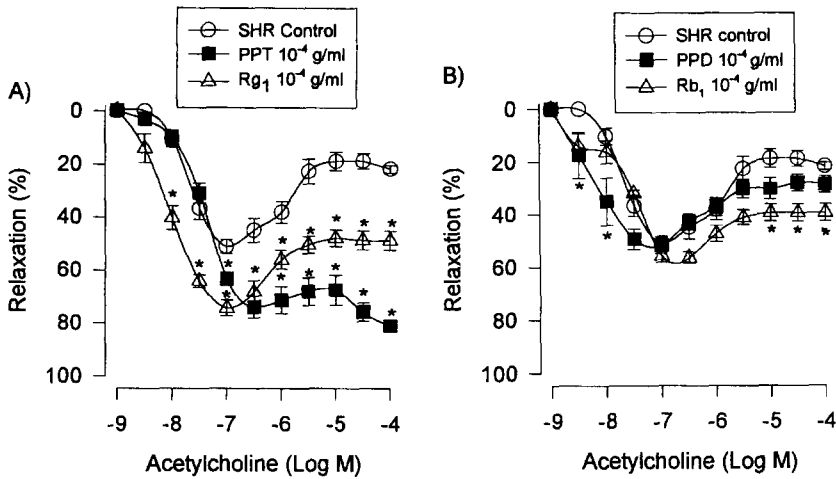
**Fig. 1.** Endothelium-dependent relaxations to acetylcholine in aortic rings with endothelium from normotensive Wistar rats and spontaneously hypertensive rats. The rings were contracted with phenylephrine ( $10^{-6}$  M). Contractions to acetylcholine were inhibited by indomethacin ( $10^{-5}$  M) in aortic rings with endothelium from spontaneously hypertensive rats. Results are expressed as percent relaxation of the contraction to phenylephrine and shown as mean ± SEM., n=4-5 (\*P<0.05).

tylcholine의 농도가  $10^{-7}$  M 에서  $51.1 \pm 2.7\%$ 의 이완 반응을 나타내었으며 acetylcholine의 농도가 증가함에 따라 오히려 수축반응이 나타났다(Fig. 1). Cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin( $10^{-5}$  M)을 전처리로 이 수축반응은 완전히 억제되었다(Fig. 1).

**2. Acetylcholine의 반응성에 대한 효과**

SHR의 흉부대동맥에 PPT( $10^4$  g/ml)를 전처리하였을 때 acetylcholine에 의한 수축반응이 SHR 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었다(Fig. 2A). SHR에 Rg<sub>1</sub>( $10^4$  g/ml)을 전처리하였을 때 acetylcholine  $10^{-9}$ ~ $10^{-7}$  M에서의 이완반응이 증가하고 acetylcholine  $10^{-7}$  M 이상에서 수축반응이 SHR 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었다(Fig. 2A). SHR에 PPD( $10^4$  g/ml)를 전처리했을 때 acetylcholine에 의한 수축반응에는 영향이 없었고, Rb<sub>1</sub>( $10^4$  g/ml)의 경우 acetylcholine  $3 \times 10^{-6}$  M 이상 농도에서 유의성있게 acetylcholine의 수축을 억제하였다(Fig. 2B).

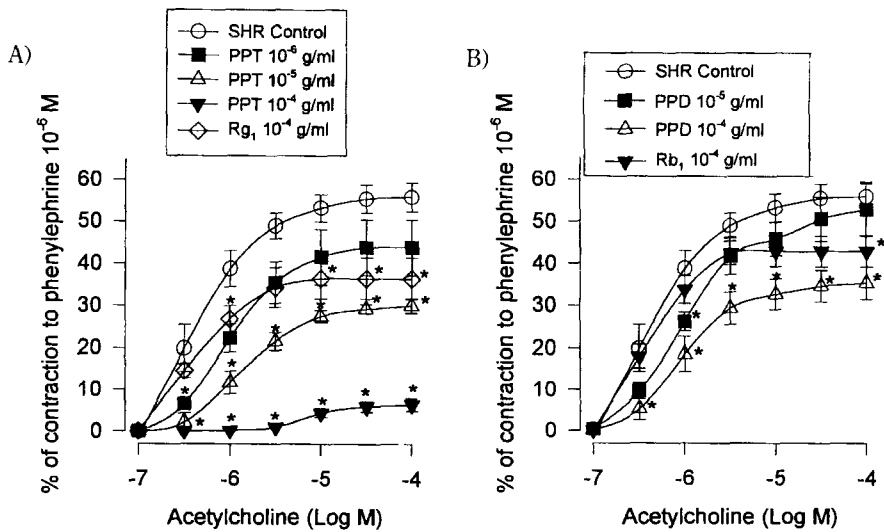
**3. Acetylcholine의 수축반응에 대한 효과**



**Fig. 2.** A) Effects of PPT and Rg<sub>1</sub> and B) PPD and Rb<sub>1</sub> on endothelium-dependent relaxations to acetylcholine in aortic rings with endothelium from spontaneously hypertensive rats. The rings were contracted with phenylephrine(10<sup>-6</sup>M). Results are expressed as percent relaxation of the contraction to phenylephrine. \*, indicates significant difference from SHR control and shown as mean±SEM from 3-5 rings of different animals (P<0.05).

내피에서 유리되는 nitric oxide(NO)에 의한 이완반응을 배제하기 위하여 NO synthase inhibitor인 NLA를 처리하고 acetylcholine으로 수축을 유도한 혈관 ring에 PPT(10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup> 및 10<sup>-4</sup> g/ml)를 전처리하였을

때 농도의존적으로 acetylcholine에 의한 수축이 억제되었다(Fig. 3A). Rg<sub>1</sub>(10<sup>-4</sup> g/ml)도 acetylcholine에 의한 수축반응을 억제하였으나 그 억제농도는 같은 농도의 PPT보다 약하였다(Fig. 3A). PPD 10<sup>-5</sup> g/ml에서



**Fig. 3.** A) Effects of PPT and Rg<sub>1</sub> and B) PPD and Rb<sub>1</sub> on acetylcholine-induced contractions in aortic rings with endothelium from spontaneously hypertensive rats. Rings were contracted with acetylcholine in the presence of N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine(NLA, 10<sup>-5</sup>M). Results are expressed as percent of the maximal response to phenylephrine(10<sup>-6</sup>M). \*, indicates significant difference between rings from SHR control and ginsenosides treated groups and shown as mean±SEM from 4-5 rings of different animals (P<0.05).

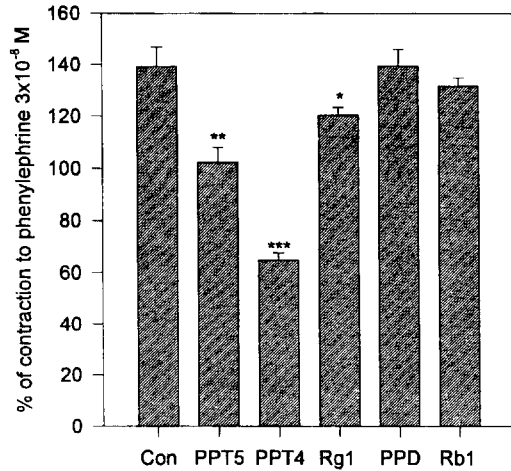
는 acetylcholine에 의한 수축에 영향을 미치지 않았으며 PPD  $10^{-4}$  g/ml을 전처리시에만 acetylcholine에 의한 수축반응을 유의성있게 억제하였으나 PPT 처리에 비해서는 약한 반응을 나타내었다.(Fig. 3B). Rb<sub>1</sub>( $10^{-4}$  g/ml)은 acetylcholine에 의한 수축억제효과가 acetylcholine  $3 \times 10^{-5}$  M 농도에서만 나타났었다(Fig. 3B).

**4. PGH<sub>2</sub>의 수축반응에 대한 효과**

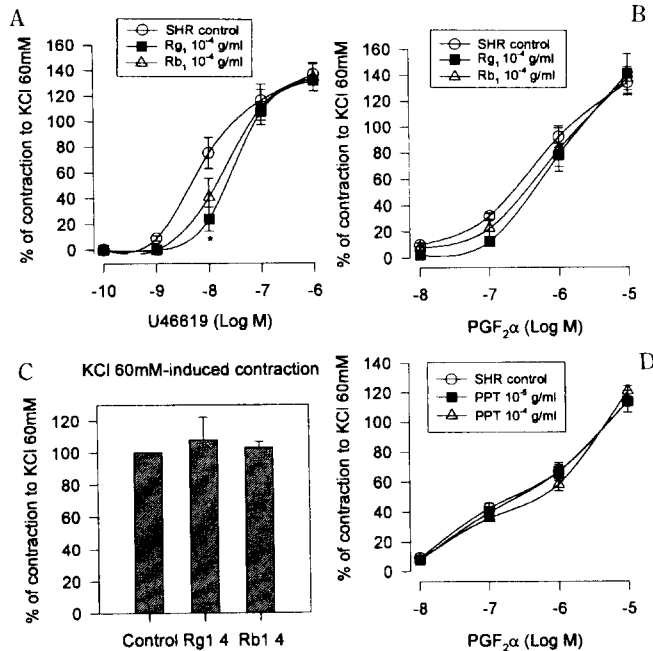
내피를 제거한 SHR 흉부대동맥에서 PGH<sub>2</sub>의 수축작용에 대한 PPT의 억제효과를 관찰하였다. PGH<sub>2</sub>( $10^{-6}$  M)에 의한 수축반응이 대조군에서  $139.2 \pm 7.7\%$ 였으며 PPT( $10^{-5}$  및  $10^{-4}$  g/ml) 전처리군에서는 PGH<sub>2</sub>( $10^{-6}$  M)에 의한 수축이  $102.3 \pm 5.8\%$ ( $10^{-5}$  g/ml) 및  $64.9 \pm 2.9\%$ ( $10^{-4}$  g/ml)로 유의성있게 억제되었다. Rg<sub>1</sub>( $10^{-4}$  g/ml)의 전처리군에서도 PGH<sub>2</sub>에 의한 수축이 유의성있게 억제되었으나 PPD( $10^{-4}$  g/ml)와 Rb<sub>1</sub>( $10^{-4}$  g/ml)은 PGH<sub>2</sub>에 의한 수축에 억제효과가 나타나지 않았다(Fig. 4).

**5. U46619, PGF<sub>2</sub> 및 KCl로 유도한 수축반응에 대한 효과**

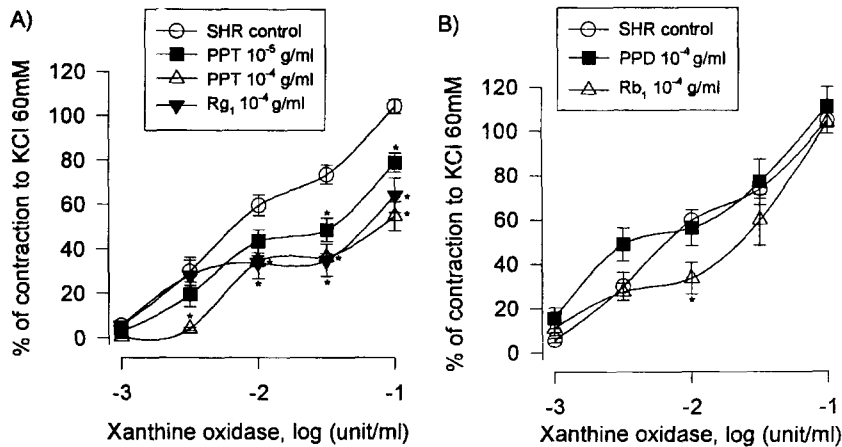
Rg<sub>1</sub>은 thromboxane A<sub>2</sub> 효능약인 U46619에 의한



**Fig. 4.** Effects of ginsenosides on prostaglandin endoperoxide(PGH<sub>2</sub>) induced contraction in aortic rings without endothelium from spontaneously hypertensive rats. PGH<sub>2</sub>( $10^{-6}$  M) caused contractions, which were significantly inhibited by PPT( $10^{-5}$  and  $10^{-4}$  g/ml, \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.005$ ,  $n = 4-5$ ) and Rg<sub>1</sub>( $10^{-4}$  ml, \* $P < 0.05$ ,  $n = 4$ ), but not by PPD( $10^{-4}$  g/ml,  $n = 4$ ) and Rb<sub>1</sub>( $10^{-4}$  g/ml,  $n = 4$ ). Results are expressed as percent of contractions to phenylephrine( $3 \times 10^{-8}$  M).



**Fig. 5.** Effects of Rg<sub>1</sub> and Rb<sub>1</sub> on A) U46619-, B) PGF<sub>2</sub>α-, C) KCl- induced contractions in aortic rings without endothelium from spontaneously hypertensive rats. D) effect of PPT on PGF<sub>2</sub>α-induced contraction. Contractions caused by low concentration of U46619( $10^{-8}$  M) were inhibited by Rg<sub>1</sub>( $10^{-4}$  g/ml,  $P < 0.05$ ,  $n = 4$ ) but not by Rb<sub>1</sub>( $10^{-4}$  g/ml,  $n = 3$ ). Contractions caused by PGF<sub>2</sub>α and KCl were not inhibited by ginsenosides( $n = 3-4$ ). Results are expressed as percent of maximal contraction to 60 mM KCl.



**Fig. 6.** Effect of A) PPT and Rg<sub>1</sub> and B) PPD and Rb<sub>1</sub> on contractions induced by oxygen-derived free radical in aortic rings without endothelium from SHR. Contractions caused by xanthine oxidase in the presence of xanthine (10<sup>-4</sup> M) were inhibited by significantly by PPT (10<sup>-5</sup> and 10<sup>-4</sup> g/ml) and Rg<sub>1</sub> (10<sup>-4</sup> g/ml). PPD (10<sup>-4</sup> g/ml) and Rb<sub>1</sub> (10<sup>-4</sup> g/ml) had no effect on the contractions. Results are expressed as percent of maximal contraction to 60 mM KCl and shown as mean SEM from 4-5 rings of different animals (\*P<0.05).

수축을 10<sup>-8</sup> M 농도에서만 억제하였으며 그외의 농도에서는 U46619의 수축반응에 억제작용이 없었다 (Fig. 5A). Rb<sub>1</sub>은 U46619의 수축에 10<sup>-8</sup> M 농도에서만 억제작용이 있었다(Fig. 5A). PGF<sub>2</sub>α 및 KCl에 의한 수축반응에 Rb<sub>1</sub> 및 Rg<sub>1</sub>은 억제 작용이 없었다 (Fig. 5B 및 C). PGF<sub>2</sub>α에 의한 수축반응에 PPT는 억제작용이 없었다(Fig. 5D).

#### 6. Oxygen-derived free radical의 수축반응에 대한 효과

Xanthine의 산화로 생성되는 superoxide anion은 내피를 제거한 SHR의 흉부대동맥을 농도의존적으로 수축시키고 이 수축반응은 PPT (10<sup>-5</sup> 및 10<sup>-4</sup> g/ml) 및 Rg<sub>1</sub> (10<sup>-4</sup> g/ml)을 전처리했을 때 유의성있게 억제되었다(Fig. 6A). 그러나 Rb<sub>1</sub> (10<sup>-4</sup> g/ml)은 xanthine oxidase의 저농도에서만 (10<sup>-2</sup> U/ml) 억제효과를 나타내었으며 PPD (10<sup>-4</sup> g/ml)는 xanthine oxidase에 의한 수축에 억제효과가 없었다(Fig. 6B).

## 고 찰

고혈압 랫드에서 PPT의 혈압강하 작용을 관찰한 바 있으므로 그 작용기전 규명의 일환으로 혈관내피에서 생성되는 EDCF에 대한 ginsenoside의 작용을 검토하기 위하여 20주령의 선천성 고혈압 랫드로부터 흉부대동맥을 적출하여 *in vitro*에서 효과를 관찰

하였다.

Acetylcholine은 선천성 고혈압 랫드(SHR)의 흉부대동맥에서 내피 의존성 수축반응을 일으켰으며 이러한 수축반응은 정상 혈압을 가진 Wistar 랫드에서는 나타나지 않았다. Cyclooxygenase 억제제인 indomethacin을 전처리시 수축반응이 억제되었으므로 cyclooxygenase경로에 의한 arachidonic acid의 대사산물이 이 수축반응을 매개하는 것으로 보인다. Ginsenosides에 의한 acetylcholine의 수축억제 효과는 PPT 전처리시 현저하게 나타났으며 Rg<sub>1</sub>에서도 유의성있는 억제효과를 나타내었다. 이 결과는 PPT 및 Rg<sub>1</sub>이 arachidonic acid의 metabolite에 대하여 길항작용을 나타내는 것으로 보인다. 정상적인 랫드의 흉부대동맥에 acetylcholine을 처리하면 내피로부터 nitric oxide(NO)가 유리되어 혈관을 이완시킨다. 따라서 NO의 영향을 배제시키고 내피의존성 수축인자(EDCF)에 의한 반응만을 관찰하고자 nitric oxide synthase 억제제인 N<sup>6</sup>-nitro-L-arginine을 전처리하고 acetylcholine을 가하였더니 내피 의존적 수축반응만을 관찰할 수 있었다. Acetylcholine에 의한 수축에 대한 억제효과는 PPT가 가장 강하였고 Rg<sub>1</sub>도 유의성있는 억제효과를 보였지만 같은 농도의 PPT 보다도 약하였다. 그러나 PPD와 Rb<sub>1</sub>은 억제효과가 전반적으로 미약하였다. 이상의 결과들은 PPT계의 ginsenosides가 acetylcholine에 의해 유리된 내인성

EDCF가 일으키는 수축반응에 대해 억제효과가 있음을 나타낸다. EDCF는 단일물질이 아니며 실험동물 종과 혈관분포에 따라 차이가 있다. SHR에서 acetylcholine에 의해 내피의존성 수축을 일으키는 EDCF의 본체로는 cyclooxygenase 경로에서 생성된 PGH<sub>2</sub> 및 PGH<sub>2</sub> 생성과정에서 생성되는 superoxide radical이 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. EDCF의 작용에 대한 ginsenosides의 직접적인 억제 효과를 알아보기 위하여 내피를 제거한 SHR의 흉부 대동맥에 ginsenosides를 전처리한 다음 단일농도 (10<sup>-6</sup> M)의 PGH<sub>2</sub>를 가하고 수축반응의 변화를 관찰하였다. PPT와 Rg<sub>1</sub>은 외인성 PGH<sub>2</sub>에 의한 수축반응을 유의성있게 억제하였다. 그러나 PPD와 Rb<sub>1</sub>은 억제효과가 약하였다. PPT와 Rg<sub>1</sub>은 xanthine-xanthine oxidase에 의해 생성된 free radical에 의한 수축반응을 유의성있게 억제하였으나 PPD는 억제효과가 없었으며 Rb<sub>1</sub>의 경우 xanthine oxidase의 농도가 낮을 때의(10<sup>-2</sup> U/ml 이하) 수축반응만 억제하였다. 따라서 PPT와 Rg<sub>1</sub>은 SHR의 흉부대동맥에서 EDCF의 본체로 추정되는 PGH<sub>2</sub>와 superoxide anion에 대해 직접적인 억제작용이 있는 것 같다. Superoxide anion에 의한 혈관의 수축은 superoxide dismutase(SOD)의 전처리에 의해 억제됨으로 ginsenosides가 SOD와 같은 oxygen free radical에 대한 scavenging 효과에 의해서 혈관수축을 억제하는 것으로 보인다. 이상의 결과로 보아 PPT계 ginsenosides가 SHR에서 나타나는 EDCF에 의한 내피의존성 수축반응을 특이적으로 억제하는 것은 ginsenosides에 의해 유리되는 nitric oxide에 의해 내피의존성 이완반응이 증가되고 따라서 내피의존성 수축반응을 억제할 가능성이 있다.<sup>13,14)</sup> 실제로 이 효과는 PPT의 작용이 강력한 것으로 보아 PPT에 의한 nitric oxide의 유리작용과 관련이 있는 것 같다. 한편 내피를 제거한 혈관에서 PPT가 PGH<sub>2</sub> 및 superoxide anion에 의한 수축반응을 억제함으로써, 고혈압 랫드에서 인삼의 기전으로 생각할 수 있는 것은 첫째, 인삼의 항산화작용이 superoxide anion에 대한 길항작용으로 작용할 가능성과 둘째, 내피에서 생성되는 PGH<sub>2</sub>가 평활근 수용체에 작용하여 일으키는 수축반

응을 PPT가 억제함으로써 고혈압 랫드에서 혈압을 강하시키는 것으로 추정된다.

## 감사의 말씀

본연구는 서울대학교 신의약품 개발연구센터를 통한 한국과학재단 우수연구센터 지원금에 의한 것입니다.

## 인 용 문 헌

1. Bank N. and Aynedjian H. S. : *J. Clin. Invest.* **89**, 1636-1642 (1992).
2. Lüscher T. F. and Vanhoutte P. M. : *Hypertension* **8**, 344-348 (1986).
3. Tesfamarian B. and Halpern W. : *Hypertension* **11**, 440-444 (1988).
4. Tesfamarian B., Jakubowski J. A. and Cohen R. A. : *Am. J. Physiol.* **257**, H1327-H1333 (1989).
5. Ishimitsu T., Uehara Y., Ishii M. and Sugimoto T. : *Am. J. Hypertension* **1** (Suppl) : 38s-40s (1988).
6. Konieczkowski M., Dunn M. J., Storke J. E. and Hassid A. : *Hypertension* **5**, 446-452 (1983).
7. Minuz P., Covi G., Paluani F., Degan M., Lechi C. and Corseto M. : *Hypertension* **11**, 550-556 (1988).
8. Tesfamarian B. and Cohen R. A. : *Am. J. Physiol.* **263**, H321-H326 (1992).
9. Fu-Xing D., Skopec J., Diederich A. and Diederich D. : *Hypertension* **19**, 795-798 (1992).
10. Hattori Y. H., Kawasaki H., Abe K. and Kanno M. : *Am. J. Physiol.* **261**, H1086-H1094 (1991).
11. Kato T., Iwama Y., Okumura K., Hashimoto H., Ito T. and Satake T. : *Hypertension* **15**, 475-481 (1990).
12. Tesfamarian B. : *J. Hypertension* **12**, 41-47 (1994).
13. Kim N. D., Kang S. Y. and Schini V. B. : *General Pharmacology* **25**, 1071-1077 (1994).
14. Kang S. Y., Schini-Kerth V. B. and Kim N. D. : *Life Sciences* **56**(19), 1577-1586 (1995).
15. Kim N. D., Kim S. H., Kang K. W. and Choi K. J. : *Korean J. Ginseng Sci.*, **21** (1997).