

신성고혈압백서에서 혈압에 미치는 고려홍삼사포닌과 비사포닌의 효과

전병화[#] · 김희숙 · 장석종

충남의대 생리학교실
(1999년 3월 15일 접수)

Effect of Saponin and Non-saponin of Panax Ginseng on the Blood Pressure in the Renovascular Hypertensive Rats

Byeong Hwa Jeon[#], Hoe Suk Kim and Seok Jong Chang

Department of Physiology, College of Medicine, Chungnam National University, Taejon 301-131, Korea

(Received March 15, 1999)

Abstract : The effect of saponin and non-saponin of Panax Red Ginseng on the blood pressure and nitric oxide production were investigated in the conscious free moving one-kidney, one-clip Goldbaltt hypertensive (1K, 1C-GBH) rats. Mean blood pressure in the control and 1K, 1C-GBH rats was decreased by the administration of ginseng saponin (100 mg/kg, i.v.). The hypotensive effect induced by ginseng saponin was reached maximum at 2~4 minutes and was slowly recovered to the initial level of blood pressure. Also ginseng saponin induced reflex tachycardia in the conscious both rats. Contrast to the response induced by ginseng saponin, hypotensive effect induced by non-saponin of panax ginseng is minimal. Plasma nitric oxide concentration was increased by the treatment of ginseng saponin (100 mg/kg, i.p for 5 days) in both rats. It has been shown by western blotting that the expression level of the protein for endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in the aorta of rats was not increased by the treatment of ginseng saponin (100 mg/kg, i.p). However, eNOS activity in aortic homogenates of both rats were increased by the treatment of ginseng saponins. From the above results, the hypotensive effect of saponin was greater than that of non-saponin of Panax Red Ginseng. The lowering effect of blood pressure by ginseng saponin may be due to the increase of plasma nitric oxide concentration via the increase of endothelial nitric oxide synthase activity in the renovascular hypertensive and control rats.

Key words : Saponin, Non-saponin, Blood Pressure, Nitric Oxide, Renovascular Hypertension.

서 론

혈압은 심박출량과 말초저항의 변화에 의하여 조절된다는 것은 주지의 사실이다. 말초저항은 혈관의 수축이완에 의한 혈관직경의 변화에 의하여 결정된다. 혈관긴장도에 영향을 줄 수 있는 대표적인 요인은 혈관내피세포로서, 혈관내피세포에서 유리되는 물질로는 내피의존성이완

물질과 내피의존성수축물질이 있다. 내피의존성이완물질은 일산화질소(nitric oxide, NO)로 알려져 있으며,¹⁾ NO는 세포내로 유입되어 guanylate cyclase를 활성화시킴으로써 혈관평활근을 이완시키는 것으로 알려져 있다.^{2,3)}

혈관내피세포에서 유리되는 내피의존성이완물질의 유리에 영향을 주는 물질은 말초저항에 영향을 주어 혈압에 변화를 일으킬 수 있다. 최근에 Shesely등⁴⁾은 내피의존성이완물질에 관련된 유전인자를 제거한 동물에서 혈압이 상승함을 보고하였고, NO합성억제제를 투여하는 경우 혈압이 상승한다는 보고가 이를 뒷받침하고 있다.⁵⁾

고려인삼의 성분은 크게 사포닌 성분과 비사포닌 성분

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-580-8214; (팩스) 042-585-8440
(E-mail) bhjeon@hanbat.chungnam.ac.kr

으로 나눌 수 있으며 최근 부위에 따른 성분의 차이도 보고되었다.⁶⁾ 고려인삼의 사포닌은 백서의 대동맥에서 내피존성이완반응을 유도하며 조직내 cyclic GMP 농도를 증가시킨다고 알려져 있고,⁷⁾ 관상동맥에서도 혈관평활근의 이완을 유도하는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 이러한 고려인삼에 의한 내피존성이완반응의 증가는 내피존성이완물질로 알려진 NO의 유리증가로 생각하고 있다.

신성고혈압백서에서 내피존성이완반응은 정상혈압동물에 비하여 억제되어 있다고 알려져 있다.^{9,10)} 고려인삼의 사포닌은 신장혈관의 저항을 감소시켜 신장혈류량을 증가시킨다는 보고^{11,12)}가 있어 신성고혈압에 홍삼사포닌은 혈압강화효과가 있을 것으로 생각되나 신성고혈압백서에서 혈압에 미치는 홍삼의 효능에 대한 보고는 거의 없는 실정이다. 최근에 고려인삼과 NO와의 관계에 대한 연구들이 보고되었는데 Han 등은 고려인삼의 사포닌이 nitric oxide(NO)를 유리시키고 NO의 합성효소의 활성을 증가시킨다고 보고하였으며,¹³⁾ Chen 등은 소의 대동맥내피세포에서 고려인삼 사포닌은 NO유리를 증가시킨다고 보고하였다.¹⁴⁾ 이러한 보고들을 종합해 볼 때 고려인삼의 사포닌은 혈관내피세포를 자극하여 NO를 유리함으로써 말초저항을 감소시켜 혈압을 감소시킬 가능성이 있다고 생각되나 고려인삼이 혈압에 어떠한 영향을 주는지는 잘 알려져 있지 않다. 특히 마취를 하지 않고 제한되지 않는 상태에서 혈압에 미치는 영향은 보고가 거의 없는 실정이다.

NO합성은 기질물질인 L-arginine에서 L-citrulline으로 변환되면서 부산물로 생성이 된다.¹⁵⁾ 인삼에는 사포닌뿐 아니라 비사포닌을 다량함유하고 있고 비사포닌 성분중 NO합성의 기질인 L-arginine을 함유하고 있어 혈관확장을 유도할 것으로 예상되나, 혈압에 미치는 비사포닌의 효능에 대한 보고는 거의 없다. Matsuda 등은 인삼의 사포닌 성분 중 Rg1과 Rb1은 혈류개선효과가 있으며 홍삼의 수용성 비사포닌을 병용투여 할 경우 상승적 효과가 있음을 보고한 바 있다.¹⁶⁾

따라서 본 실험에서는 신성고혈압백서와 정상혈압백서를 이용하여 백서를 마취하지 않고 제한하지 않는 상태에서 홍삼사포닌과 비사포닌을 투여하여 혈압의 변화 및 심박수의 변화를 측정하여 홍삼의 사포닌과 비사포닌의 혈압에 미치는 영향을 규명하고자 하였으며, 아울러 혈중 NO와 NO합성효소의 발현 및 NO합성효소의 활성을 관찰하여 고려홍삼의 사포닌과 비사포닌이 혈압에 미치는 영향과 이의 기전을 부분적으로 밝히고자 하였다.

실험재료 및 방법

1. 홍삼재료

홍삼사포닌과 비사포닌은 한국인삼연구원에서 재배한 6년근 수삼으로 부터 제조된 홍삼의 80% 에탄올엑기스를 제조하고 이를 Ando등¹⁹⁾의 방법에 준하여 제조한 것을 사용하였다. 조사포닌 성분중 추가되는 사포닌은 ginsenoside-Rb₁, 12.6% -Rb₂, 6.2%; -Rc, 6.9%; -Rd, 3.4%; -Re, 6.6 %; Rf, 2.1%; Rg₁, 15.8%; Rg₂, 1.4%; -Rg₃, 1.4%로서 약 56.3%의 사포닌이 함유한 것을 사용하였다.

2. 신성고혈압백서의 제조 및 확인

신성고혈압의 제조는 6주령의 숫컷의 Sprague-Dawley 백서를 사용하였으며 백서를 마취시킨 후 복부를 개복하여 오른쪽 신장을 제거하고, 반대쪽 신장동맥은 동맥상부에 0.3 mm wire를 올려놓은 상태에서 결찰 한 후 wire를 제거함으로써 신동맥을 부분 결찰하여 신성고혈압을 제조하였다. 신성고혈압이 되어 있는지를 확인하기 위하여 tail-cuff 방법을 이용하여 수술 후 1주마다 수축기 혈압을 측정하였다.

3. 백서에 혈압측정 및 홍삼투여경로를 위한 삽입관의 삽입

신성고혈압에서 혈압측정 및 인삼투여 경로를 만들기 위하여 백서를 ketamine(100 mg/kg)로 마취시킨 후 경부를 열어 우측경동맥과 경정맥을 노출시켰다. 특히 우측경동맥은 미주신경이 손상되지 않도록 잘 분리하여 노출시켰다. 먼저 경동맥과 경정맥의 원위부를 결찰 한 후 근위부에 polyethylene tube-50삽입관을 삽입하였다. 삽입관을 경부 뒤쪽으로 노출시켜 고정한 후 백서용 보호의를 입히고 삽입관을 free moving apparatus에 연결하였다. 홍삼사포닌과 비사포닌을 정맥내에 서서히 투여한 후 혈압의 변화와 심박수의 변화를 생리기록계에 기록하였다.

4. 혈장내 nitric oxide농도 측정

정상혈압백서와 신성고혈압백서에서 동맥혈액 3 ml을 EDTA가 포함된 시험관에 채취해 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장내 nitrite(NO₂)와 nitrate(NO₃)의 농도는 nitrate를 nitrite로 변환시킨 후 nitrite의 농도를 측정하였다. 혈장은 혈장내 단백질을 제거하기 위하여 microcentrifuge filter(Millipore)를 통하여 ultrafiltration 하였다. 여과액 50 μl에 nitrate reductase와 β-NADPH를 넣고 3시간 동안 상온에서 반응시켜 nitrate를 nitrite로 변화시킨 후 β-NADPH를 제거하기 위해 10 mg/L lactic de-

hydrogenase와 10 mM pyruvate를 넣어 37°C에서 5분 간 반응시켰다. NO의 농도는 Griess reaction을 이용한 상용화된 kit(promega)를 이용하여 측정하였다. NO의 농도는 540 nm에 흡광도를 측정하고 표준용액과 비교하여 결정하였다.

5. NOS(nitric oxide synthase)단백질에 대한 Western blotting

백서의 대동맥을 분리하여 50 mM Tris buffer(2% SDS, 1 mM DTT, 1 µg/ml leupeptin, 1 mM phenyl-methylsulphonyl fluoride, pH 7.4)에서 균질화하였고, 균질화된 조직을 12,000 g에서 30분 동안 원심분리하여 상층액을 분리하였다. 상층액의 단백질 정량은 Bradford 방법을 이용하여 측정하였다. 50 µg의 단백질을 7.5% SDS-PAGE에 전기영동하여 nitrocellulose membrane에 electrotransfer를 실시하였다. membrane에 비 특이적인 반응은 5% nonfat dry milk로 2시간 동안 반응시켜 제거하였다. 일차 항체는 1:1,500으로 희석한 mouse monoclonal antibody(Transduction laboratory)를 37°C에서 1시간 반응을 시켰으며 이차항체는 HRP가 부착된 rabbit-antimouse IgG를 이용하였다. 반응의 확인은 ECL detection system(Amersham)을 이용하여 분석하였다.

6. NOS 활성도 측정

대동맥을 분리한 후 조직 분쇄기를 이용하여 Tris-완충용액(50 mM Tris, 0.1% mercaptoethanol, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM EGTA, 2 µM leupeptin, 1 mM PMSF, 1 µM pepstatin, pH 7.4)에서 조직을 균질화하였다. NOS 활성도의 측정은 [³H]-L-arginine이 [³H]-L-citrulline로 변환되는 양을 측정하였다. 조직 균질액(60 µg 단백질)를 반응액(1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 1 mM DTT, 2 mM NADPH, 3 µM TBH₄, 3 µM FAD, 3 µM FMN, 10 µg/ml Calmodulin, [³H]-L-arginine 2 µCi/ml)에서 37°C에서 약 20분간 반응시킨다. 반응은 500 µl의 반응 정지액(20 mM HEPES, 2 mM EGTA, 2 mM EDTA, pH 5.5)을 넣어 정지시켰다. Dowex 50W-X8(Na⁺ form) columns에 반응액을 넣어 용출한 [³H]-L-citrulline의 양을 liquid scintillation counter로 정량하였다. 비 특이적인 반응은 반응액에 0.1 mM L-NAME 이 포함된 반응액에서 용출된 [³H]-L-citrulline으로 결정하였다.

7. 통계처리

모든 실험결과는 student-t 검정을 하여 유의도를 검정하였으며 p 값이 0.05이하일 때 유의도가 있다고 판

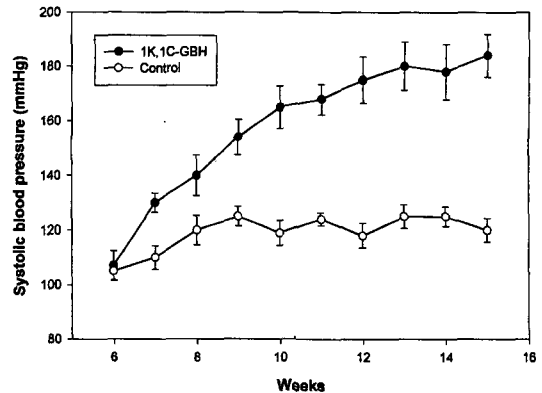


Fig. 1. Change of systolic blood pressure in the one-kidney, one-clip Goldblatt hypertensive(1K, 1C-GBH) and control rats. Systolic blood pressure was measured with Tail-cuff methods.

정하였다.

결 과

1. 신성고혈압백서의 제조 및 신성고혈압의 확인

신성고혈압 모델로서 one-kidney, one-clip Goldblatt 고혈압백서를 이용하였다. 고혈압을 확인하기 위하여 수술 후 1주마다 tail-cuff 방법을 이용하여 수축기 혈압을 측정하였다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 신성고혈압은 수술 후에 혈압이 상승하여 약 5주 후에는 수축기 혈압이 160 mmHg이상 상승하였다. 따라서 신성고혈압백서에서 홍삼사포닌과 비사포닌의 효과에 대한 실험은 수축기혈압이 160 mmHg이상의 신성고혈압백서를 선택하여 사용하였다.

2. 고려홍삼의 사포닌과 비사포닌이 혈압에 미치는 영향

정상혈압백서와 신성고혈압백서에서 혈압에 미치는 사포닌과 비사포닌의 영향을 알아보기 위하여 무마취, 무제한 상태에서 혈압을 측정하였다. 신성고혈압백서에서 고려홍삼 사포닌과 비사포닌(100 mg/kg, i.v)에 의한 최대 혈압강하정도는 각각 29±7, 11±3 mmHg로서 사포닌에 의한 혈압강하 효과가 비사포닌에 비하여 유의하게 컸다 ($p<0.01$)(Fig. 2A). 정상혈압백서에서도 고려홍삼 사포닌과 비사포닌(100 mg/kg, i.v)에 의한 최대 혈압강하정도는 각각 32±7, 7±4 mmHg로서 사포닌에 의한 혈압강하 효과가 비사포닌에 비하여 유의하게 컸다($p<0.01$)(Fig. 2B). 신성고혈압백서와 정상혈압백서에서 홍삼사포닌에 의한 혈압강하는 약 10분정도로써 그 이후에는 혈

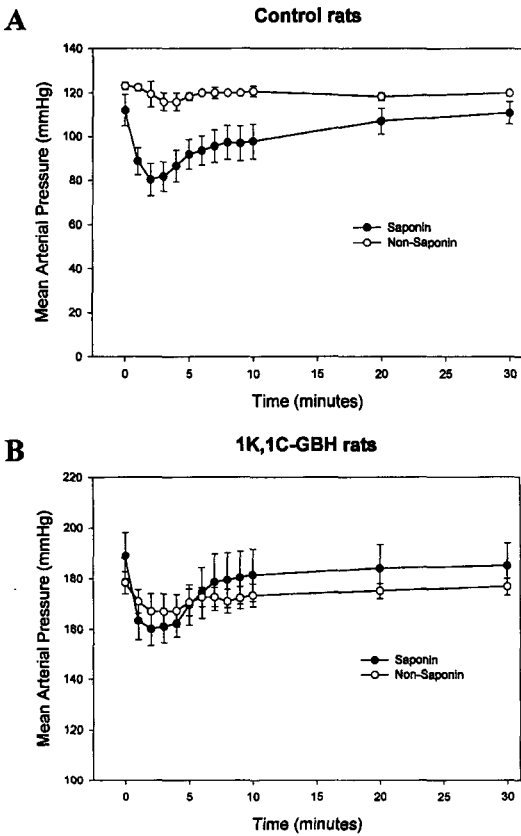


Fig. 2. Effect of saponin (100 mg/kg, i.v.) and non-saponin (100 mg/kg, i.v.) of Panax red ginseng on the blood pressure in the freely moving conscious control (A) and one-kidney, one-clip Goldblatt hypertensive (1K, 1C-GBH) rats(B). Each point represented as mean and standard error.

압이 초기 혈압으로 회복되는 경향을 보였다.

3. 고려홍삼의 사포닌과 비사포닌이 심박수에 미치는 영향

고려홍삼 사포닌과 비사포닌에 의한 심박수의 변화를 알아보았다. 신성고혈압백서과 정상혈압백서 모두에서 고려홍삼 사포닌과 비사포닌은 혈압강하를 유도하는 동시에 현저한 심박수 상승 효과가 있었다. 신성고혈압백서에서 고려홍삼 사포닌과 비사포닌(100 mg/kg, i.v)에 의한 최대 심박수증가정도는 각각 54±6, 6±3 bpm로서 사포닌에 의한 심박수 상승효과가 비사포닌에 비하여 유의하게 컸다(p<0.01) (Fig. 3A), 또한 정상혈압백서에서 고려홍삼 사포닌과 비사포닌(100 mg/kg, i.v)에 의한 최대 심박수증가정도는 각각 60±8, 11±2 bpm로서 사포닌에 의한 심박수 상승효과가 비사포닌에 비하여 유의하게 컸다(p<0.01) (Fig. 3B). 신성고혈압백서와 정상혈압백서에서

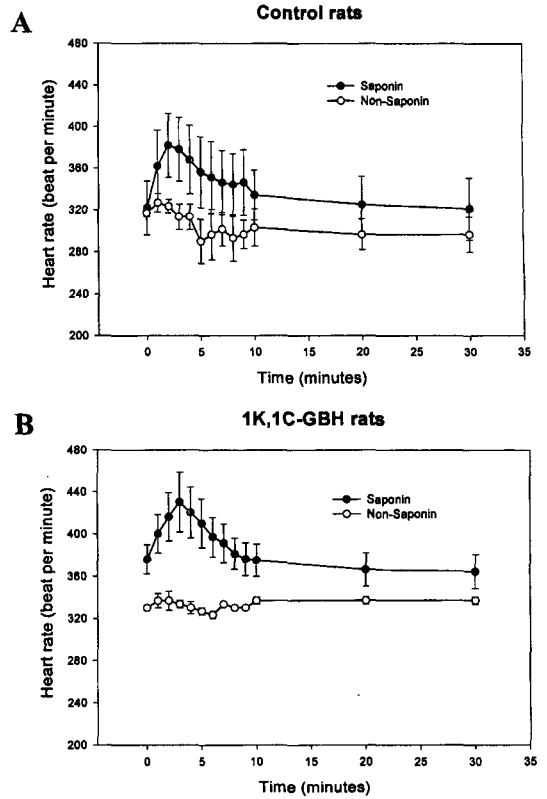


Fig. 3. Effect of saponin (100 mg/kg, i.v.) and non-saponin (100 mg/kg, i.v.) of Panax red ginseng on the heart rate in the freely moving conscious control (A) and one-kidney, one-clip Goldblatt hypertensive (1K, 1C-GBH) rats (B). Each point represented as mean and standard error.

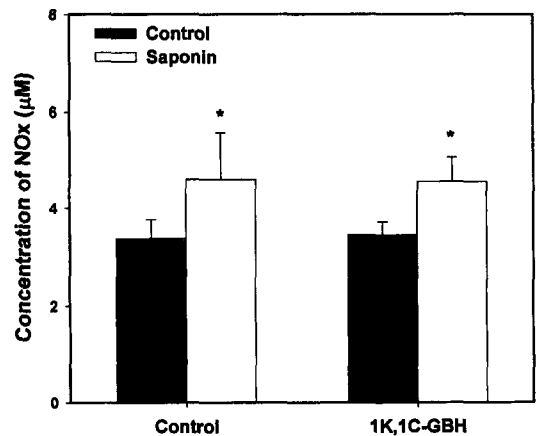


Fig. 4. Effect of saponin (100 mg/kg, i.p) of Panax red ginseng on the plasma nitric oxide concentration in control rats and one-kidney, one-clip Goldblatt hypertensive (1K, 1C-GBH) rats. Nitrite plus nitrate (NOx) plasma levels were assessed nitrite concentration. Each bar represented as mean and standard error. *P<0.05.

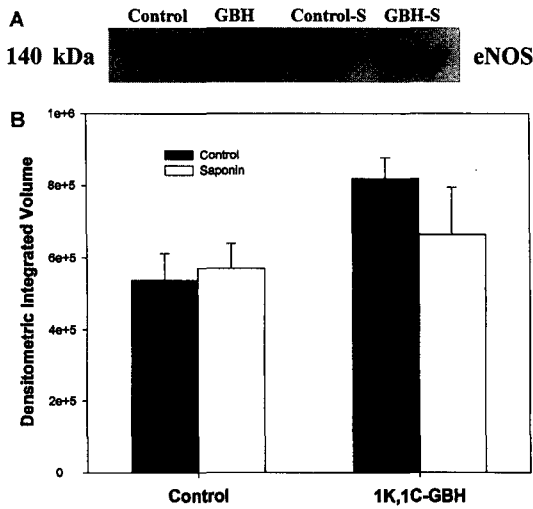


Fig. 5. Western blot analysis of endothelial nitric oxide synthase in the aortic homogenate of control rats and one-kidney, one-clip hypertensive (1K, 1C GBH) rats. 50 µg of homogenates from aorta were separated on 7.5 % SDS-PAGE and electrophoretically transferred to nitrocellulose membrane. The membrane blots were probed by mouse monoclonal antibody against 140 KDa of human eNOS protein. The signal strengths were analyzed using an ECL detection system after autoradiography. Each bar represented as mean and standard error.

서 홍삼사포닌에 의한 심박수상승양상은 인삼투여 후 2~4분에 최고치를 보이다가 점차적으로 회복되어 약 20 분 이후에는 초기심박수로 회복되는 양상을 보였다.

3. 고려홍삼의 사포닌과 비사포닌이 nitric oxide의 유리에 미치는 영향

정상혈압백서와 신성고혈압백서에서 고려홍삼 사포닌이 nitric oxide의 유리에 미치는 영향을 알아보기 위하여 혈장에서 nitric oxide의 량을 측정 한 결과, 정상혈압백서에서 대조군과 사포닌투여군의 혈중 NO의 농도는 각각 3.38±0.39 uM, 4.59±0.98 uM이었으며 신성고혈압백서에서 대조군과 사포닌투여군의 혈중 NO의 농도는 각각 3.45±0.27 uM, 4.54±0.51 uM이었다. 정상혈압백서와 신성고혈압백서에서 혈중 NO의 농도는 유의한 차이를 보이지 않았고(P>0.05), 정상혈압백서와 신성고혈압백서 모두에서 고려인삼사포닌은 혈중의 NO의 량을 유의하게 증가시켰다(P<0.05)(Fig. 4).

5. NO합성효소발현에 미치는 고려홍삼사포닌의 영향

고려홍삼사포닌에 의한 NO농도증가의 기전을 규명하기 위하여 정상혈압백서와 신성고혈압백서의 대동맥을 분리하여 endothelial nitric oxide synthase에 대한 발

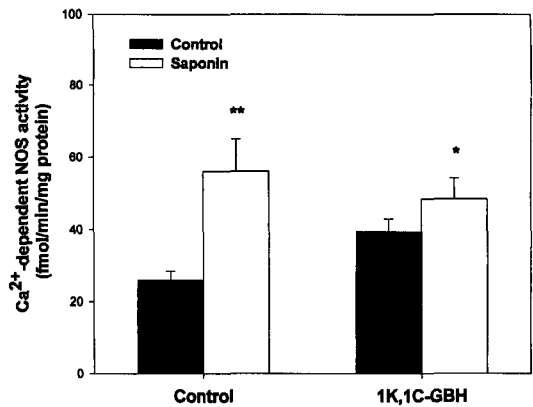


Fig. 6. Effect of ginseng saponin (100 mg/Kg, i.p for 5 days) on the nitric oxide synthase (NOS) activity in the aortic homogenate of control rats and one-kidney, one-clip hypertensive (1K, 1C-GBH) rats. Nitric oxide synthase activity was determined in the aortic homogenate by the conversion of [³H]-L-arginine to [³H]-L-citrulline. Each bar represented as mean and standard error. **P<0.01, *P<0.05.

현정도를 NO합성단백질의 단일항체를 이용하여 west-ern blotting을 실시하였다. 도 5에 도시된 바와 같이 신성고혈압백서에서 NO합성단백질의 발현은 정상혈압백서보다 증가하였으나 두 군 모두에서 홍삼사포닌 투여에 의해서 유의한 변화는 관찰되지 않았다(P>0.05).

6. NO합성단백질활성에 미치는 고려홍삼사포닌의 영향

고려홍삼사포닌에 의한 NO농도증가의 기전을 규명하기 위하여 정상혈압백서와 신성고혈압백서의 대동맥을 분리하여 NO합성단백질의 활성도를 측정하였다. 도 6에 도시된 바와 같이 정상혈압백서에서 대조군과 홍삼사포닌투여군의 NO활성도는 26.0±2.5, 56.1±8.9 fmol/min/mg protein 이었으며, 신성고혈압백서에서 대조군과 인삼사포닌투여군의 NO활성도는 39.4±3.6, 48.5±5.8 fmol/min/mg protein 으로 고려홍삼사포닌은 정상혈압백서와 신성고혈압백서 모두에서 NO합성단백질의 활성을 증가시켰다(P<0.05).

고 찰

고려인삼은 배당체(glycosides) 성분인 사포닌 뿐 아니라 비사포닌 성분이 다량 함유하고 있다. 비사포닌은 질소함유화합물, 당류, 비타민, 무기질등의 매우 다양한 성분들이 함유하고 있다.⁶⁾

인삼의 효능에 대한 연구는 여러 측면에서 많이 되고

있으나 혈압 및 혈압에 영향을 주는 물질에 대한 보고는 많지 않다. 고려인홍추출물은 혈관평활근을 이완시키는 작용이 있으며,¹⁷⁾ 고려홍삼의 사포닌은 혈관내피세포에서 nitric oxide(NO)를 유리시키고,¹⁴⁾ NO의 합성효소의 활성을 증가시킨다고 보고하였다.^{13,18)} 또한 인삼의 비사포닌 성분중 NO의 합성전구물질인 L-arginine을 함유하고 있어 비사포닌은 혈압에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되나 고려인삼이 혈압에 어떠한 영향을 주는지는 잘 알려져 있지 않다.

본 실험에서는 신성고혈압백서와 정상혈압백서에서 혈압 및 NO유리에 미치는 고려홍삼사포닌과 비사포닌의 영향을 연구하였다. 그 결과, 고려홍삼의 사포닌은 정상혈압백서나 신성고혈압백서에서 혈압하강작용이 있으며, 사포닌에 의한 혈압하강작용은 비사포닌에 비하여 컸다. 정상 및 신성고혈압백서에서 사포닌에 의한 혈압하강작용시간은 약 20분 정도였다. 사포닌에 의한 혈압하강작용과 동시에 심박수는 증가하였는데 이러한 심박수의 증가는 반사성 빈맥(reflex tachycardia)로 생각된다. 이러한 심박수의 증가 즉 반사성 빈맥은 인삼사포닌이 말초의 혈관을 확장시켜 정맥환류(venous return)가 증가되고 이로 인하여 자율신경계가 자극받아 심박수가 증가되는 것으로 생각된다.

고려홍삼의 비사포닌은 정상혈압 및 신성고혈압백서에서 혈압하강정도는 사포닌에 의한 혈압하강보다 작아 초기혈압을 약 7~11 mmHg정도 감소시켰다. 또한 사포닌에서 나타난 반사성빈맥도 비사포닌에서는 현저하지 않았다. 이러한 결과는 홍삼의 비사포닌 성분중 NO합성에 기질인 L-arginine등의 많은 물질이 존재하나 이러한 물질들은 혈압에 크게 영향을 줄 정도의 양은 아닌 것으로 생각된다. 비사포닌의 성분은 매우 다양하여 혈압을 강하시키는 물질 뿐 아니라 혈압을 상승시키는 물질이 동시에 존재할 수 있다. 따라서 이들 성분중 어떠한 물질에 의하여 혈압이 강하되는 지는 더욱 연구해야 할 것이다.

본 실험에서는 혈압에 미치는 홍삼 사포닌과 비사포닌의 작용을 규명하기 위하여 무마취, 무제한 상태에서 혈압을 측정하였다. 백서에서 혈압을 측정하는데 있어 주로 사용되고 있는 방법은 마취상태에서 약물의 효과를 관찰하였는데 이러한 방법에는 많은 문제가 있다. 첫째, 혈압변화에 따른 신경학적 반응들이 마취에 의하여 소실됨으로서 실제적으로 마취되지 않는 상황에서의 혈압변화를 관찰하기 어렵고, 둘째, 백서혈압을 측정하기 위하여 백서를 고정함으로서 제한에 의한 스트레스가

혈압에 영향을 줄 수 있기 때문이다. 따라서 이러한 문제를 해결하기 위하여 동맥내 삽입관을 삽입하고 free moving apparatus에 연결하여 백서에 스트레스를 최소화한 상태에서 혈압을 측정하였다.

홍삼사포닌에 의한 혈압하강과 혈중 NO와의 상관관계를 규명하기 위하여 혈장내 NO농도를 측정된 결과, 정상혈압백서와 신성고혈압백서 모두에서 NO농도는 대조군에 비하여 유의한 증가를 보였다. 홍삼사포닌에 의한 혈중 NO농도의 증가기전을 알아보기 위하여 NO합성효소단백의 발현정도와 NO합성효소의 활성도를 측정된 결과, 고려홍삼 사포닌은 NOS단백질의 발현에 영향을 주지 않았으나 NO합성효소의 활성도에는 현저한 증가를 보였다. 이러한 결과는 홍삼사포닌은 NO에 관련된 유전인자나 단백질의 발현에는 영향을 주지 않으나 NO합성효소의 활성을 촉진시킴으로서 혈중 NO를 증가시키는 것으로 생각된다. 혈중 NO의 증가현상이 모두 NO합성효소의 활성도증가에 의하여 설명되지는 않으나 NO 증가에 한 요소가 될 것이라고 생각된다.

NO의 합성은 eNOS에 의한 합성뿐 아니라 inducible NOS 및 neural NOS등에 의하여 합성될 수 있다. 일반적으로 inducible NOS는 염증반응이나 혈중의 cytokine등에 의하여 유도되어 많은 NO를 합성하는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 실험에서는 인삼사포닌에 의하여 inducible NOS의 합성은 증가하지 않을 것으로 생각된다. 만약 인삼사포닌에 의하여 inducible NOS의 합성이 증가되었다면 많은 양의 NO가 만들어져 혈압에 더욱 영향을 주었을 것으로 생각되어 지나 이러한 가정을 증명하기 위하여는 더욱 연구가 진행되어야 할 것으로 생각되어 진다.

본 실험의 결과를 종합해 볼 때, 고려홍삼 사포닌은 혈압하강작용이 비사포닌에 비하여 우수하며, 이러한 사포닌에 의한 혈압하강작용은 NO합성효소의 활성도의 증가에 기인한 혈중 NO증가가 부분적으로 기여할 것으로 생각되며, 홍삼사포닌은 정상혈압백서 뿐 아니라 신성고혈압백서에서도 혈압하강작용이 있고, 이러한 혈압강하는 정상혈압백서에서와 마찬가지로 혈중 NO의 증가에 기인한 것으로 홍삼사포닌은 신성고혈압치료제로서의 가능성이 있다고 사료된다.

요 약

신성고혈압백서모델인 one-kidney, one-clip Goldblatt

고혈압백서에서 혈압과 NO생성에 미치는 고려홍삼 사포닌과 비사포닌의 영향을 규명하고자, 무마취 무제한상태에서 혈압을 측정하고, 혈중 NO와 NO합성효소에 대한 활성 및 단백질량을 실시한 결과이다. 고려홍삼 사포닌은 정상혈압백서 및 신성고혈압백서에서 모두 혈압을 강하시키는 효과가 현저하였는데 혈압강하는 초기 2-4분 동안 최대를 보였으며 혈압강하와 동시에 심박수의 증가 현상이 관찰되었다. 그러나 고려홍삼 비사포닌은 혈압강하효과와 심박수의 증가현상은 사포닌에 비하여 미미 하였다. 고려홍삼 사포닌에 의한 혈압강하 현상과 NO와의 상관관계를 규명하기 위하여 혈중 NO를 측정 한 결과 홍삼사포닌은 혈중 NO를 상승시켰다. NO합성효소의 활성도를 측정하기 위하여 [³H]-L-arginine의 [³H]-L-citrulline으로의 변환률을 측정 한 결과 고려홍삼 사포닌에 의하여 NO합성효소의 활성도는 증가하였다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 고려홍삼은 혈압을 강하시키는 효과가 있으며, 이러한 혈압강하는 주로 사포닌 성분에 의한 것으로 생각된다. 이러한 고려홍삼 혈압강하 현상은 혈중의 NO량을 증가시키는 것에 기인하며 NO의 증가는 NO합성효소의 활성도의 증가에 기인하는 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 1998년도 인삼협동조합중앙회 연구비의 지원을 받아 수행한 것으로 이에 감사드립니다. 또한 고려홍삼 사포닌과 비사포닌을 증여해 준 한국인삼연초연구원에 감사드립니다.

인 용 문 헌

- Palmer, R. M., Ferrige, A. G., and Moncada, S. : *Nature* **327**(6122), 524 (1987).
- Rapoport, R. M., Draznin, M. B., and Murad, F. : *Nature* **306**(5939), 174 (1983).
- Rapoport, R.M., and Murad, F. : *Circ. Res.* **52**(3), 352 (1983).
- Shesely, E. G., Maeda, N., Kim, H. S., Desai, K. M., Krege, J. H., Laubach, V. E., Sherman, P. A., Sessa, W. C., and Smithies, O. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **93**(23), 13176 (1996).
- Rees, D. D., Palmer, R. M. and, Moncada, S. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **86**(9), 3375 (1989).
- 남기열, 고성룡, 최강주 : 인삼의 품질과 약리활성 물질과의 상관성. *J. Ginseng Res.* **22**(4), 274 (1998).
- Kim, N. D., Kang, S. Y., and Schini, V. B. : *Gen. Pharmacol.* **25**, 1071 (1994).
- Chang, S. J., Shu, J. S., Jeon, B. H., Nam, K. Y., and Park, H. K. : *Korean J. Ginseng Sci.* **18**(2), 95 (1994).
- Nakamura, T., and Prewitt, R. L. : *Hypertension* **17**(6 Pt 2), 875 (1991).
- Jeon, B. H., Lee, K. H., Kim, H. S., Kim, S. H., and Chang, S. J. : *Korean J. Physiol.* **30**(2), 269 (1996).
- Hattori, T., Ito, M., and Suzuki, Y. : *Nippon Yakurigaku Zasshi* **97**(2), 127 (1991).
- Chen, X., Gillis, C. N., and Noalli, R. : *Br. J. Pharmacol.* **82**, 485 (1984).
- Han, S. W., and Kim, H. : *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **28**(5), 573 (1996).
- Chen, X. : *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **23**(8), 728 (1996).
- Moncada, S., Palmer, R. M., and Higgs, E. A. : *Pharmacol. Rev.* **43**(2), 109 (1991).
- Matsuda, H., Samukawa, K., Kubo, M. : 13th Ginseng Symposium 8 (1998).
- 유연희, 강두희 : 연세의대 논문집 **14**(1), 148 (1981).
- Kim, H. Y. : Proceedings of the 7th international symposium on ginseng. 199 (1998).
- Ando, T., Tanaka, O., Shibata, S. : *Syoyskugaku Zasshi* **25**(1), 28 (1971).