

원 저

Ethanol에 의해 발기부전을 유도한 흰쥐의 성기능 개선에 미치는 合歡皮의 영향

이민동, 정지천

동국대학교 한의과대학 내과학교실

Effects of *Albizzia Julibrissin* on Chronic Ethanol-treated Erectile Dysfunction in Rats

Min-Dong Lee, Ji-Cheon Jeong

Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University

Objectives : *Albizzia Julibrissin* was formulated to contain various natural products known to cure erectile dysfunction. This study was aimed to investigate the effects of *Albizzia Julibrissin* on the nitric oxide synthase (NOS) activity, nitrite level, antioxidation and erectile responses induced by ethanol in corpus cavernosum penis of rats.

Methods : The crushed *Albizzia Julibrissin* was extracted 3 times, each time with 3 volumes of methyl alcohol at 60°C for 24 h. The extract was filtered and evaporated under a reduced pressure using a rotary evaporator to yield 45.3 g. *Albizzia Julibrissin* extract was oral-administered 100 mg per 1 kg of body weight for 20 days, while the normal group was administered only with a saline. The efficacy of *Albizzia Julibrissin* against erectile function was examined as described in the text.

Results : The level of urethral NOS activity and nitrite were increased by *Albizzia Julibrissin*. The level of lipid peroxide was decreased by *Albizzia Julibrissin*. The level of urethral lipid peroxide in the ethanol-*Albizzia Julibrissin* double administered rats was decreased as low as in the normal group, while the one in the ethanol-treated group was increased. The level of urethral nitrite, NOS activity, glutathione and serum testosterone in the ethanol-*Albizzia Julibrissin* double administered rats were as high as in the normal group, while the one in the ethanol-treated group was decreased. The erectile response to cavernous nerve stimulation in the ethanol-*Albizzia Julibrissin* double administered rats increased as high as in the normal group while the one in the ethanol-treated group decreased.

Conclusions : *Albizzia Julibrissin* was shown to be effective for the treatment of erectile dysfunction induced by ethanol in rats.

Key Words: *Albizzia Julibrissin*, erectile dysfunction, nitric oxide synthase, testosterone, glutathione, lipid peroxide.

緒 論

- 접수 : 2006년 6월 7일 · 논문심사 : 2006년 6월 7일
- 채택 : 2006년 6월 19일
- 교신저자 : 정지천, 경북 경주시 용강동 동국대학교 경주
한방병원 2내과
(Tel: 054-770-1254, Fax: 02-770-1500,
E-mail: jjcjh@paran.com)

발기부전은 성행위시 남성의 음경이 충분히 발
기되지 않거나 되더라도 지속되지 못하는 경우가
전체 성생활 중 25% 이상 일어나는 경우이다.¹⁾
원인은 심인성과 기질성으로 대별되며, 기질성은

신경성, 내분비성, 혈관성, 전신질환 등으로 구분된다.²⁾ 이 중에 신경성 발기부전은 뇌종양, 뇌혈관질환, 척수손상, 당뇨병이나 만성 alcohol 중독에 의한 말초신경병증 등에 의해 발생하는데,³⁾ 특히 ethanol은 발기 능력을 감소시키므로 alcohol 중독 남성에서 비가역적인 전립선 위축과 함께 세정관의 위축과 정자 세포의 상실이 야기된다.⁴⁾

음경이 발기하기 위해서는 먼저 음경해면체 동맥과 음경평활근의 완전한 이완과 음경해면체내 동상 혈관강 (sinusoidal space)에 혈액이 축적되어야 하고,⁵⁾ 음경평활근의 이완은 신경전달물질과 비신경전달물질에 의해 이루어진다.^{6,7)} 최근 비신경전달물질인 prostaglandin과 endothelium derived relaxing factor (EDRF)에 의한 음경해면체내 평활근의 조절이 발기에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.^{7,8)} Palmer 등에 의해 nitric oxide (NO)가 강력한 EDRF의 하나로 밝혀짐에 따라 음경해면체 평활근 이완에 대한 NO의 역할에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다.⁹⁻¹⁰⁾ NO는 체내에서 nitric oxide synthase (NOS)의 생화학적 작용에 의해서 생합성되어진다.¹¹⁾ 그리고 번역조직화학법에 의해 NOS 함유 신경과 그들이 존재하는 장기들이 밝혀지고 있으며¹²⁾, 이들의 분포는 흰쥐와 인체에서 신경 해부학적으로 유사함이 밝혀졌다¹³⁾.

韓醫學에서 性慾은 있으나 陰莖의 勃起가 원활하지 않음을 ‘陽痿’, ‘陰痿’, ‘陰器不用’, ‘陰不起’ 등으로 표현하는데¹⁴⁾, 《內經 素問》¹⁵⁾에 “年六十陰痿 --”, “入房太甚, 宗筋弛縱, 發爲筋痿”라 하여 老化和 性생활 과다에 의해 발생한다고 하였다. 陽痿의 病因은 腎精虧虛, 命門火衰, 心脾損傷, 肝氣鬱結, 濕熱下注, 瘀血阻滯, 過食厚味, 飲酒太過 등이 있으며 溫腎壯陽, 補腎填精, 疏肝解鬱, 清熱瀉濕, 補益心脾, 活血祛瘀 등의 治法이 응용되고 있다.^{16,17)}

陽痿의 치료에 활용되는 한약재에 대한 실험 연구로는 金櫻子¹⁸⁾, 楮實子¹⁹⁾, 葫蘆巴²⁰⁾ 등이 NOS 활성을 증가시키고 항산화 효과를 나타내어 발기

부전에 효과를 나타낸다고 보고한 바 있다. 특히 覆盆子²¹⁾는 ethanol을 음용시킨 흰쥐에서 발기능을 개선시키는 효능을 나타내었다.

合歡皮 (*Albizia Julibrissin*)는 콩과에 속한 낙엽소교목인 자귀나무의 껍질을 건조한 것으로 安神解鬱 活血止痛消腫 등의 효능으로 心神不安, 憂鬱, 失眠, 健忘, 跌打腫痛 등의 치료에 활용되고 있다^{22,23)}. 실험 연구에 의하면 급성립프성 백혈병 세포의 주기 이탈에 관여하여 사멸을 촉진하고²⁴⁾, 항산화 효과로 지질과산화와 간 보호 효과를 나타내었다²⁵⁾. 또한 혈관내피세포에서 NO 분비를 촉진하여 혈관 이완 작용을 나타내었다²⁶⁾. 그러므로 合歡皮는 심인성 및 혈관성 원인에 의한 발기부전에 유효할 것으로 기대되며 그 기전은 NO와 관련될 것으로 여겨지는데, 임상에서 合歡湯²⁷⁾이 활용되고 있다.

이에 저자는 合歡皮의 성기능 개선 효과를 규명하기 위하여 흰쥐에 장기간 ethanol을 음용시켜 발기부전을 유도하고 음경해면체내의 NOS 활성, nitrite와 glutathione 및 testosterone 함량, 음경 발기능 등에 미치는 영향을 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었으므로 보고한다.

材料 및 方法

1. 재료

1) 약재

合歡皮는 시중에서 상등품을 구입한 후 정선하여 사용하였다.

2) 시약

L-arginine, bovine serum albumin, calmodulin, dithiothreitol, ethylene diamine tetra sodium salt, glutathione reduced form, L-N-nitroarginine methyl ester, naphthylethylene diamine, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form, nitroblue tetrazolium, sodium citrate, sulfanilamide, sodium nitrite, thiobarbituric acid sodium salt는 Sigma사

의 제품을 사용하였으며, potassium phosphate mono and dibasic는 Wako사의 제품을, 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid), trichloroacetic acid는 Nakarai 사의 제품을 사용하였다. 그밖에 본 실험에 사용한 시약은 시중에서 구입한 특급품 내지 일급품을 사용하였다.

3) 동물

일정한 온도와 습도가 유지되는 조건에서 사육된 체중 250 g 내외의 외관상 건강한 웅성 Sprague Dawley계 흰쥐를 실험 전 24시간 동안 물만 주고 절식시켜 사용하였다.

2. 방법

1) 검액의 조제

合歡皮 300 g을 삼각 flask에 3배량의 methanol 과 함께 넣은 뒤 60°C가 유지되는 중탕 항온수조에서 냉각기를 부착하고 24시간씩 3회 반복 추출하여 추출액을 만든 다음 실온으로 냉각하여 여과하였다. 이 여과한 추출액을 감압농축기를 사용하여 농축하여 건조시켜 추출물 45.3 g (수율 15.1%)을 얻어 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

2) 검액의 투여

실험동물은 정상군, 발기부전을 유도한 대조군, 발기부전 유도를 유도하면서 合歡皮추출물을 투여한 실험군으로 나누었으며, 각 군에 10마리씩 배정하였다. 대조군과 실험군은 알코올 중독에 의한 발기부전을 유도하기 위하여 물 대신 25% ethanol을 30일간 섭취시켰다. 실험군에는 合歡皮추출물을 실험동물의 체중 kg당 100 mg을 ethanol 투여 10일째부터 1일 1회 20일간 경구투여하였고, 대조군에는 동량의 생리식염수를 투여하였다.

3) 효소원의 조제

흡입마취제인 ether를 이용하여 가볍게 마취시킨 동물의 하복부를 절개하여 복부대동맥으로부터 혈액을 채취하고 음경해면체를 적출하였다. 적출한 음경해면체를 생리식염수로 깨끗하게 세척한 후, 남아 있는 이물질 및 혈액을 여지로 제거

하였다. 음경해면체 조직 1 g당 4배 량의 0.1 M potassium phosphate buffer (pH 7.4) 용액을 가하여 Ultra-Turrax T25 (IKA-Lab, Germany)로 마쇄하여 균질액을 만들었다. 이 마쇄균질액을 냉장원심분리기 (Hanil Supra 22K)로 600 × G에서 10분간 원심분리한 다음 상정액을 취하여 이것을 과산화지질 함량, glutathione 및 nitrite 함량 측정원으로 사용하였으며, 이 상정액을 다시 10,000 × G에서 30분간 원심분리한 뒤 얻은 상정액을 NOS 활성 측정 효소원으로 사용하였다. 한편, 혈액은 heparin 처리하여 혈장을 분리하여 testosterone 정량용 시료로 사용하였다.

4) Nitric oxide synthase 활성 측정

NOS 활성은 비색법 (colorimetric assay)으로 NADPH diaphorase 활성도 측정법을 이용하였다²⁸⁾. 실험동물의 조직 효소원에 50 mM Hepes (pH 7.4) 용액과 L-arginine, NADPH, EDTA, CaCl₂, dithiothreitol, calmodulin 및 NBT를 가하여, 37°C에서 5분간 반응시켜 585 nm에서 흡광도 변화를 측정하였다. 효소의 활성도는 파장 585 nm에서 측정된 흡광도 수치에 사용한 단백질의 함량을 나눈 값으로 산정하였다.

5) Nitrite 함량 측정

조직 중의 nitrite (NO₂⁻) 양은 비색법으로 Griess reaction에 준하여 측정하였다²⁹⁾. Griess 시액은 1% sulfanilamide, 0.1% naphthylethylene diamine 및 2.5% 인산을 혼합하여 제조하였으며, 효소원 200 μl에 동량의 Griess 시액을 실온에서 10분간 반응시켜 550 nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다. Nitrite 양의 측정은 sodium nitrite를 이용한 표준 곡선을 이용하여 산출하였고, 흰쥐 조직 g당 nitrite의 양을 μmole로 환산하여 나타내었다.

6) 과산화지질 함량 측정

과산화지질 함량은 Ohkawa 등의 방법³⁰⁾에 준하여 조직 마쇄균질액 일정량에 8.1% sodium dodesyl sulfate, 20% acetate buffer (pH 3.5) 및 0.8% thiobarbituric acid (TBA) 용액을 가해 95°C에서

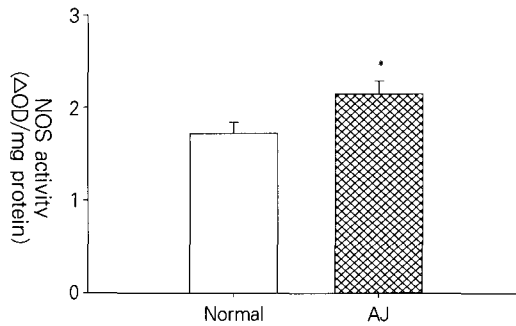


Fig. 1. Effect of the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (AJ) on the urethral nitric oxide synthase activity in rats. Rats were received the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (150 mg/kg, p.o) daily for 20 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. Significantly different from control (*: p<0.05). AJ: *Albizzia Julibrissin* extract-treated group.

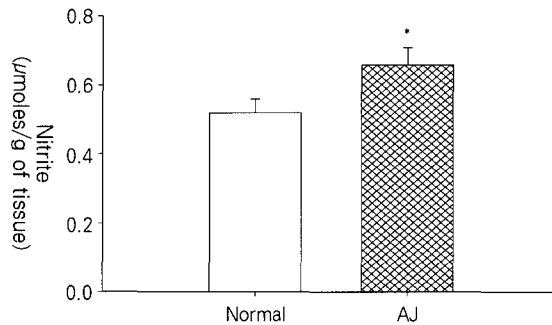


Fig. 2. Effect of the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (AJ) on the urethral nitrite level in rats. Rats were received the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (150 mg/kg, p.o) for 20 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. Significantly different from control (*: p<0.05). AJ: *Albizzia Julibrissin* extract-treated group.

1시간 동안 반응시키고 실온으로 냉각한 다음 생성된 흥색의 TBA reactive substance를 n-Butanol: Pyridine (15:1) 혼액으로 이행시켜 파장 532 nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 정량하였다. 과산화지질의 함량은 조직 g당 MDA의 양을 nmole로 나타내었다.

7) Glutathione 함량 측정

Glutathione 함량은 Ellman의 방법³¹⁾에 준해 조직 마쇄액 일정량에 4% sulfosalicylic acid를 가해 제단백시켜 얻은 상징액 일정량에 0.1 mM 5, 5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid)를 함유한 0.1 M sodium phosphate buffer (pH 8.0) 일정량을 넣고

반응시켜 생성된 p-nitrothiophenol의 흡광도를 파장 412 nm에서 측정하여 농도를 산정하였다. GSH 함량은 조직 1 g당 함유되어 있는 GSH의 양을 nmole로 나타내었다.

8) Testosterone 정량

Testosterone 농도는 radioimmunoassay인 Coat A-count total testosterone kit를 사용하여 측정하였다³²⁾. Heparin 처리하여 분리한 혈장에 dispense reagent를 가하여 37°C에서 3시간 동안 반응시킨 다음 꺼내어 반응액을 이용하여 Gamma counter로 측정하였다.

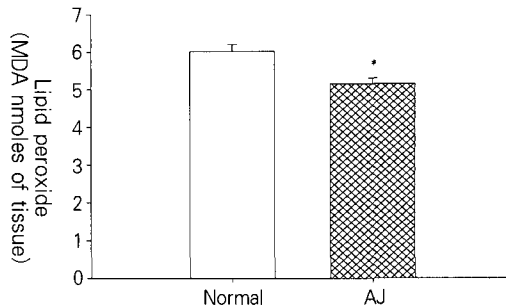


Fig. 3. Effect of the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (AJ) on the urethral lipid peroxide level in rats. Rats were received the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (150 mg/kg, p.o) for 20 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. Significantly different from control (*: $p < 0.05$). AJ: *Albizzia Julibrissin* extract-treated group.

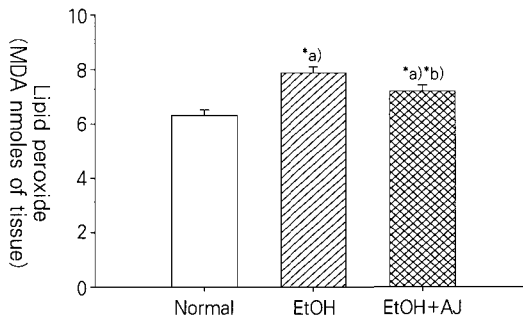


Fig. 4. Effect of the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (AJ) on the urethral lipid peroxide level in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (150 mg/kg, p.o) for 20 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from control, b) Significantly different from ethanol-treated group (*: $p < 0.05$). AJ: *Albizzia Julibrissin* extract-treated group.

9) 음경 발기능 측정

음경 발기능 관찰은 동물마다 정상 음경발기의 기준을 정하기 위하여 해면체 신경자극 (frequency: 1 Hz, intensity: 3-5V, pulse duration: 1 msec)을 1 분간 가하여 음경발기를 일으켰다. 그 후 해면체 내압이 기저치로 떨어지고 15분 후에 동일 강도의 전기자극을 가하여 발기능을 측정하였다³³⁾. 실험동물의 골반신경 및 음경해면체 신경을 박리한 다음 신경자극을 위하여 백금전극을 음경해면체 신경에 설치하여 전기자극기 (SEN-7103, Nihon Kohden, Japan)와 연결하였다. 또한 음경포피를 절개하여 음경해면체를 노출시킨 후 해면체 내압

을 측정하기 위하여 26 G 주사바늘을 일측 음경해면체 내에 유치하였다. 압력 측정용 침은 silicon 관, Sorenson transpac (Abbot critical care system, USA)을 통해 차등증폭기 (DA 100, Biopac system, USA), Data Acquisition (MP 100, Biopac system, USA)으로 연결하였고, 측정치들은 Data Analysis program (Acknowledge 1.5.5 program, Biopac system, USA) 및 Mackintosh IIsi Computer를 이용하여 기록 분석하였다. 압력 전달관의 혈액 응고 방지를 위해 heparinized saline (5000 IU/ml)으로 간헐적인 관류를 시행하였다.

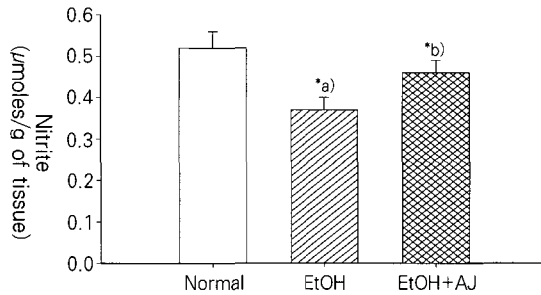


Fig. 5. Effect of the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (AJ) on the urethral nitrite level in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (150 mg/kg, p.o) for 20 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from control, b) Significantly different from ethanol-treated group (*: p<0.05). AJ: *Albizzia Julibrissin* extract-treated group.

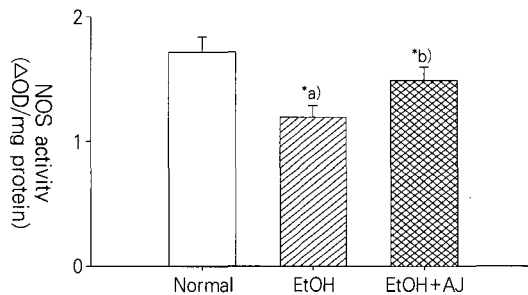


Fig. 6. Effect of the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (AJ) on the urethral nitric oxide synthase activity in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (150 mg/kg, p.o) for 20 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from control, b) Significantly different from ethanol-treated group (*: p<0.05). AJ: *Albizzia Julibrissin* extract-treated group.

10) 단백질의 정량

단백질의 정량은 Lowry 등의 방법³⁴⁾에 준해 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 행하였다.

11) 통계 처리

실험 결과의 유의성 검정은 Student's t-test를 이용하여 행하였으며, p value가 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

實驗成績

- 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성화에 미치는 영향
정상군의 음경해면체 nitric oxide synthase 활

성이 1.72±0.12 ΔOD/mg이었으나 습歡皮추출물을 투여한 경우에 2.15±0.14 ΔOD/mg로 정상군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(fig. 1).

2. 음경해면체의 nitrite 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직 중의 nitrite 함량이 0.52±0.04 µmole/g인데 비하여 습歡皮추출물을 투여한 경우에 0.66±0.05 µmole/g으로 정상군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(fig. 2).

3. 음경해면체의 과산화지질 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직 중의 과산화지질 함

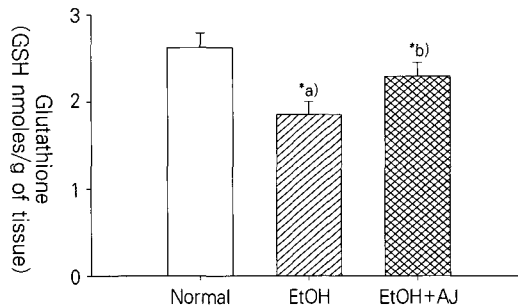


Fig. 7. Effect of the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (AJ) on the urethral glutathione level in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (150 mg/kg, p.o) for 20 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from control, b) Significantly different from ethanol-treated group (*: p<0.05). AJ: *Albizzia Julibrissin* extract-treated group.

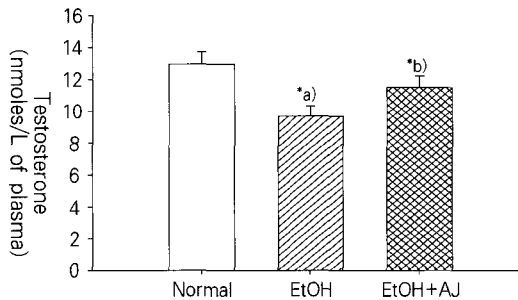


Fig. 8. Effect of the extract of *Albizzia Julibrissin* (AJ) on the blood testosterone level in ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (150 mg/kg, p.o) for 20 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from control, b) Significantly different from ethanol-treated group (*: p<0.05). AJ: *Albizzia Julibrissin* extract-treated group.

량이 6.02 ± 0.18 nmoles/g이었으나 습歡皮추출물을 투여한 경우에 5.15 ± 0.15 nmoles/g으로 정상군에 비하여 유의하게 감소되었다(fig. 3).

4. Ethanol 투여 흰쥐의 과산화지질 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직중 과산화지질의 함량이 6.32 ± 0.20 nmoles이었으나 25% ethanol 용액을 섭취시킨 대조군의 경우는 7.88 ± 0.22 nmoles으로 정상군에 비하여 유의성 있게 증가되었다. 반면에 25% ethanol 용액을 섭취시키면서 습歡皮추출물을 병용 투여한 실험군에서는 7.20 ± 0.22 nmoles

로 대조군에 비하여 유의성 있게 감소되었다(fig. 4).

5. Ethanol 투여 흰쥐의 nitrite 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직 중 nitrite 함량은 0.52 ± 0.04 μ moles이었으나 대조군의 경우는 0.37 ± 0.03 μ moles로 정상군에 비하여 유의하게 감소되었다. 반면에 실험군의 경우는 0.46 ± 0.03 μ moles로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(fig. 5).

6. Ethanol 투여 흰쥐의 nitric oxide synthase 활성에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직 중 nitric oxide synthase

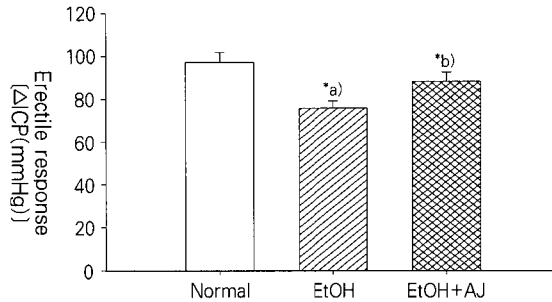


Fig. 9. Effect of the extract of *Albizzia Julibrissin* (AJ) on the erectile response to cavernous nerve stimulation in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of *Albizzia Julibrissin* (150 mg/kg, p.o) for 20days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 5 animals. a) Significantly different from control, b) Significantly different from ethanol-treated group (*: p<0.05). AJ: *Albizzia Julibrissin* extract-treated group.

활성은 1.72 ± 0.12 이었으나 대조군의 경우는 1.19 ± 0.10 로 정상군에 비하여 유의하게 억제되었다. 반면에 실험군의 경우는 1.49 ± 0.11 로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(fig. 6).

이었으나 대조군의 경우는 75.8 ± 3.4 mmHg으로 정상군에 비하여 현저하게 감소되었다. 실험군에서는 88.2 ± 4.3 mmHg로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(fig. 9).

7. Ethanol 투여 흰쥐의 glutathione 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직중 glutathione 함량은 2.62 ± 0.17 nmoles이었으나 대조군의 1.85 ± 0.15 nmoles로 정상군에 비하여 유의성 있게 감소되었다. 반면에 실험군의 경우는 2.29 ± 0.16 nmoles로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(fig. 7).

8. Ethanol 투여 흰쥐의 testosterone 함량에 미치는 영향

정상군의 혈중 testosterone의 함량은 12.94 ± 0.78 nmoles이었으나 대조군은 9.68 ± 0.65 nmoles로 정상군에 비하여 유의성 있게 감소되었다. 반면에 실험군의 경우는 11.48 ± 0.70 nmoles로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(fig. 8).

9. Ethanol 투여 흰쥐의 음경 발기능에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 내압은 97.3 ± 4.5 mmHg

考 察

음경의 발기는 신경계, 혈관계, 내분비계 및 정신적 요소의 복잡한 상호작용에 의하여 일어난다. 그러나 사회적, 문화적, 경제적 여건이 향상으로 발기부전을 호소하는 환자의 수는 증가 추세에 있다. 발기부전의 원인은 진단기술의 발달로 과거에 심인성 원인으로 간주되었던 많은 경우가 기질적 원인에 의한 것으로 밝혀져 지금은 약 50%가 기질적 원인에 의한 것으로 진단된다.²⁾

기질적 원인에 의한 발기부전은 크게 내분비적인 원인과 신경성 원인, 혈관성 원인, 전신질환 및 기타 원인으로 구분된다. 발기부전을 일으키는 내분비적인 원인으로는 뇌하수체 종양으로 인한 hypogonadism, 고프로락틴혈증, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증, 쿠싱증후군 등이 있다. 혈관성 원인은 동맥경화증이나 정맥 폐쇄 부전 및 혈류 이상으로 음경해면체에 충분한 혈액이 공급 또는 저장되지 않기 때문이다. 전신질환으로는 당

노병, 신장질환, 고혈압, 심근경색, 심부전, 협심증 등의 심장질환과 폐기종, 간경화 및 노화 등이 거론되고 있다.³⁾

발기부전을 유발하는 신경성 원인으로는 뇌종양, 간질, 뇌혈관질환, 파킨슨씨병, Alzheimer병 등의 뇌손상이나 추간판탈출증, 척수공동증, 척수종양, 척수손상, 다발성경화증 등이 있으며 당뇨병이나 만성 알코올중독 및 비타민 결핍증에 의한 말초신경병증 등도 거론된다.³⁾ 특히 ethanol은 발기 능력을 감소시키며, 간 손상이 없는 경우라도 알코올 중독자 남자에서 비가역적인 전립선 위축과 함께 세정관의 위축과 정자 세포의 상실을 야기한다.⁴⁾

발기부전은 음경 해면체조직 중에 정상적으로 혈액의 유입이 이루어지지 못하는 현상으로서 혈액의 정상적인 유입과 충혈이 이루어지면 발기부전을 개선할 수 있다.³⁵⁾ 일반적으로 발기 현상은 해면체 조직중의 혈관이 이완되어 혈액이 원활하게 유입되어야 쉽게 이루어질 수 있다. 음경해면체 조직중의 혈관 이완 반응은 혈관 내피세포에 존재하는 일종의 호르몬성 물질인 혈관내피 이완인자 즉 NO에 의해서 이루어진다고 알려져 있다.³⁶⁾ NO는 대기 중에 불안정한 형태로 존재하는 기체로서 인체내에서 중추신경계 및 말초신경계에서 비아드레날린성 비콜린성 (nonadrenergic noncholinergic: NANC) 신경의 강력한 신경전달체로 알려져 있으며 이 물질은 체내에서 NOS의 생화학적 작용에 의해서 생합성되어진다.^{11,12)}

본 실험에 사용된 合歡皮는 安神解鬱 효능으로 心神不安, 憂鬱, 失眠, 健忘 등의 치료에 활용되고 있지만 活血 효능도 가지고 있다.^{22,23)} 콩과에 속하는 葫蘆巴가 음경해면체의 NOS 활성을 증가시키고 항산화 효과를 나타내는 것으로 보고되었고,²⁰⁾ 合歡皮를 위주로 한 合歡湯이 陽痿의 치료에 활용되고 있다.²⁷⁾ 특히 혈관내피세포에서 NO 분비를 촉진하여 혈관 이완 작용을 나타내었다는 실험보고가 있으므로,²⁶⁾ NO와 관련되어 음경 발

기에 효과를 나타낼 것으로 기대하고 본 실험을 시도하였다.

合歡皮추출물을 흰쥐에 20일 동안 경구투여한 후 음경해면체 조직 중의 NOS 활성 변화를 관찰하였을 때 효소 활성이 유의성 있게 증가하였으며 이와 더불어 nitrite 함량도 증가하는 것으로 나타났다. 이는 合歡皮추출물이 음경 조직 중의 NOS를 활성화시켜 혈관 확장인자로 작용하는 NO의 생합성을 증가시키고 이것에 의해서 음경의 발기가 보다 더 강하게 나타날 것이라고 생각된다.

음경세포의 기질적 손상이나 외부에서 유입된 독성물질에 의해서 음경의 발기력이 약화되거나 발기부전 상태가 나타날 수 있다. 조직세포의 기능적, 기질적 이상을 초래할 수 있는 인자 중의 하나가 활성산소인데 활성산소는 체내 생화학적 연쇄반응에 의해서 생성되어지며 이것은 불안정한 조직세포를 공격하여 과산화지질을 다량 생성시키고 이 때 생성된 과산화지질은 세포의 구성막 성분을 파괴시켜 세포 손상을 유발시키는 내인성 독성물질로 알려져 있다.³⁷⁾ 合歡皮추출물을 20일 동안 투여한 흰쥐의 음경 조직중 과산화지질 함량을 관찰하였을 때 정상군에 비하여 현저하게 감소되었다. 이 결과는 合歡皮의 성분 중에 강한 항산화 작용을 나타내는 성분이 함유되어 있으며 이것이 지질의 과산화반응을 억제하여 조직 중의 과산화지질 생성을 감소시켜 음경조직 세포의 손상을 억제하여 성기능 저하를 예방할 수 있을 것으로 생각되어진다.

흰쥐에 30일 동안 물 대신 알코올을 섭취시켜 발기부전을 유도한 후 음경 조직 중의 과산화지질 함량을 관찰하였을 때 현저하게 증가되었으나 合歡皮추출물을 20일 동안 병용 투여한 경우에 현저하게 감소되었다. NOS 활성도 알코올 장기 섭취에 의해서 현저하게 억제되었으나 合歡皮추출물의 병용 투여로 정상수준 가깝게 증가됨을 관찰할 수 있었으며, nitrite 함량도 알코올 장기 섭취에 의해서 감소되었으나 合歡皮추출물의 병용 투

여로 인해서 정상수준 가깝게 증가되었다. 이러한 성적으로 유추해 보건데 合歡皮추출물은 체내에서 항산화작용을 발휘하여 음경조직 세포의 손상을 경감시키고 또한 음경조직 중의 NOS 활성 및 nitrite 함량을 적절히 조절하여 발기부전 증상을 개선할 수 있을 것으로 생각된다.

생체의 조직세포는 내외적으로 생성되거나 유입되는 독성물질로부터 생체를 보호하는 방어시스템을 갖추고 있다. 독성물질이 체내에서 생성되면 이 물질로 인해서 장기 고유의 조직세포가 공격을 받아서 기능을 소실하게 된다. 따라서 이러한 독성물질을 해독시킬 수 있는 해독반응을 가동시켜야 정상적인 생리기능을 회복하게 된다. 체내로 유입되는 독성물질들의 해독에 관여하는 메카니즘은 매우 다양하지만 그 중의 하나가 간장에서 생합성되어 전신에 고루 분포되어 있는 glutathione을 이용하여 독성물질을 제거시키는 메카니즘을 들 수 있다.³⁸⁾ 장기간 알코올 섭취에 의해 glutathione 함량이 현저하게 감소되었으나 合歡皮추출물의 병용 투여에 의하여 정상동물 수준으로 증가되었다. 이 결과는 체내에서 독성 유발 병태 조건이 부여되면 合歡皮추출물이 생체방어 시스템의 가동을 촉진시켜 해독반응을 빠르게 촉진시키는 것으로 생각할 수 있다.

성호르몬은 남성과 여성의 성징을 구별짓는 대표적인 내인성 물질이며 남성은 testosterone 그리고 여성은 estrogen의 직접적인 영향을 받게 된다. 남성과 여성 모두 testosterone과 estrogen의 분비량에 따라 생리 활성이 큰 변화를 받게 되며 특히 남성은 사춘기 이후 testosterone의 분비가 estrogen의 분비량보다 많아서 남성의 뚜렷한 징후가 나타나게 되며³⁹⁾ 남성의 성적 능력은 testosterone의 분비량과 아주 밀접한 관계를 유지하게 된다.⁴⁰⁾ 남성의 성기능 저하는 나이가 들어감에 따라서 체내에서 testosterone의 분비량 감소로 인해 나타나는 경우가 많다. 본 실험에서 흰쥐에 장기간 알코올을 섭취시켰을 때 혈액 중의 testosterone

함량이 현저하게 감소되었으나 合歡皮추출물을 병용 투여한 경우에 정상수준으로 회복되는 효과를 관찰할 수 있었다. 이는 合歡皮추출물이 내분비계에 작용하여 testosterone의 분비량을 증가시켜 저하된 성기능을 회복시킬 수 있는 효능을 가지는 것으로 생각된다.

또한 알코올을 30일 동안 섭취시켜 성기능 저하를 유도한 흰쥐에서 음경 내압의 변화를 측정하였을 때 음경 강직도가 정상군에 비해 유의성 있게 저하되었으나 合歡皮추출물을 병용 투여한 경우에는 정상 수준 가까이 회복되는 경향을 나타내었다.

이상의 실험성적들을 종합하여 볼 때 合歡皮추출물은 음경 조직 중의 NOS 활성을 증가시켜 혈관확장인자인 NO 생성을 증가시킴으로써 음경 발기능을 개선시키는 것으로 생각된다. 아울러 合歡皮추출물은 음경 조직세포에 대한 항산화 작용을 나타내어 세포독성 인자인 활성산소의 공격으로부터 방어하여 음경 조직의 피로도를 경감시켜 음경의 발기능을 강화시킬 것으로 생각되어진다. 또한 외부에서 유입되는 조직 공격인자들에 대한 방어작용도 지니고 있어 부가적으로 나타나는 성기능 저하 현상에 대하여 상당한 개선효과가 있음을 입증할 수 있었다.

結 論

合歡皮의 성기능 개선 효과를 구명하기 위하여 ethanol을 장기간 섭취시켜 발기부전을 유도한 흰쥐를 대상으로 nitric oxide, 과산화지질 및 testosterone 함량, 음경 발기능 등을 검토하였다. 合歡皮추출물은 흰쥐 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성과 nitrite 함량을 유의성 있게 증가시켰으며 과산화지질 함량을 유의성 있게 감소시켰다. 흰쥐에 30일간 25% ethanol을 섭취시켰을 때 음경해면체 조직중의 과산화지질 함량이 증가되고 nitric oxide synthase 활성과 nitrite 함량이 현저하게 감소되었

으나 습歡皮추출물 병용 투여에 의해 정상 수준으로 회복되었다. 음경해면체 조직중의 glutathione 과 혈중의 testosterone 함량은 ethanol 투여에 의해 유의성 있게 저하되었으나 습歡皮추출물 병용 투여에 의해 증가되었다. 30일간 ethanol을 섭취시킨 흰쥐에서 해면체 전기 자극에 의한 음경 발기능이 현저하게 억제되었으나 습歡皮추출물 병용 투여에 의해 유의성 있게 증가되었다. 이상의 결과로 습歡皮는 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성을 조절하여 nitric oxide 생합성을 증가시켜 음경 발기능을 개선시키며, testosterone 함량을 증가시켜 성기능을 향상시키는 것으로 생각된다. 또한 항산화 작용에 의해 음경조직의 피로를 경감시켜 발기부전에 효과를 나타낼 것으로 사료된다.

參考文獻

1. 김세철. 남성성기능장애의 진단과 치료. 서울: 일조각. 1995; 36,70,84-162.
2. 신호승, 최형기. 당뇨병 발기부전의 原因. 대한비뇨기과학회지. 1990; 31(3): 442-5, 1990.
3. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 1995; 22(4): 699-709.
4. Kurt J. Isselbacher. HARRISON'S Principle of Internal Medicine. Thirteen Edition. 서울: 도서출판 정담. 1997; 2615.
5. Chirist GJ. The penis as a vascular organ. Urol Clin North Am. 1995; 22(4): 727-45.
6. Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein L, Azadzi K, Morenas A, Krane RJ, Cohen RA. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. Am J Physiol. 1988; 254: H459-67.
7. Hedlund H, Andersson KE. Contraction and relaxation induces by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and

- cavernous artery. J Urol. 1988; 15.1: 9-15.
8. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzi K, Krane RJ, Cohen RH. Impaired neurogenic and endothelium mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. New Engl J Med. 1989; 320 : 1025-30.
9. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature. 1989; 333: 664-6.
10. Rajfer J, Arosen WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxides as mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. New Engl J Med. 1992; 326: 90-4.
11. Bredt DS, Ferris CD, Snyder SH. nitric oxide synthase regulatory sites. J Biol Chem. 1992 ; 267(16): 1976-81.
12. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of NOS indicating a neural role for nitric oxide. Nature. 1990; 347: 768-70.
13. Burnett AL, Tillman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Snyder SH, Walsh PC. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. J Urol. 1993 ; 150: 73-6.
14. 杜鎬京. 東醫腎系學. 서울: 東洋醫學研究院. 1991 : 610-6.
15. 山東中醫學院. 黃帝內經素問校釋. 서울: 一中社. 1991: 83, 574-81.
16. 張登本, 周志杰 主編. 中醫男性病學. 西安: 陝西科學技術出版社. 1990: 69-80.
17. 江海身, 康力生. 中醫男科講座. 北京: 中國醫藥科技出版社. 1992: 94-111.
18. 김경동, 정지천. 金櫻子 抽出物이 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성 및 항산화효

- 과에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 1998 ; 19(1): 452-65.
19. 강정준, 정지천, 신익섭. 楮實子 抽出物이 Streptozotocin에 의한 糖尿病 흰쥐 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성 및 Nitrite 함량에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1998; 19(2) : 112-24.
 20. 김광진 외. 葫蘆巴 抽出物의 발기부전 개선 효과에 관한 실험적 연구. 한방성인병학회지. 1998; 4(1): 210-21.
 21. 손현주, 정지천. 覆盆子추출물이 ethanol에 의한 만성 알콜 중독 흰쥐의 음경해면체내 nitric oxide synthase 활성과 nitrite 함량에 미치는 영향. 한의정보학회지. 2000; 6(1): 46-56.
 22. 한의과대학 본초학 교수 공편저. 본초학. 서울: 영림사. 1995: 497-8.
 23. 江蘇新醫學院編. 中藥大辭典. 上海:上海科學技術出版社. 1983: 937-8.
 24. 황상구, 이형철, 김대근, 안원근, 전병훈. 백혈병 세포주 Jurkat의 세포 주기 억제에 미치는 합환피 물 추출물의 효과. 생약학회지. 2002; 33(1): 29-34.
 25. 이성우, 강병수. 合歡皮추출물이 벤조피렌을 투여한 마우스의 지질과산화 억제에 미치는 영향. 세명대학교 한의학연구소 논문집. 2001 ; 3: 107-16.
 26. 최민선. 合歡皮추출물의 항산화 활성 및 혈관계에 미치는 영향에 대한 연구. 동국대학교 대학원 석사학위논문. 2003.
 27. 王敬, 杜杰慧 主編. 男子性功能障礙 治療大全. 北京: 中國醫藥科技出版社. 1992: 48.
 28. Schmidt HW, Smith RM, Nakzne M, Murad F. Ca²⁺/Calmodulin-dependent NO synthase Type-1: A biopteroflavoprotein with Ca²⁺/Calmodulin-independent diaphorase and reductase activities. Biochem. 1992; 31: 3243-49.
 29. Tracey WR, Linden J, Michael JP, Roger AJ. Comparison of spectrophotometric and biological assay for nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor (EDRF): Neurospecificity of the diazotiazation reaction for NO and failure to detect EDRF. J Pharmacol. 1990 ; 252: 922-8.
 30. Ohkawa H, Ohishi N, Yaki K. Assay for lipid peroxide in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem. 1979; 95: 351-8.
 31. Ellman GL. Tissue sulfhydryl group. Arch Biochem Biophys. 1959; 82: 70-7.
 32. Demetriou JA. Testosterone. In Pesce, A. J., Kaplan LA. editors. Methods in clinical chemistry. St. Louis: The Mosby Company. 1987: 268.
 33. Chung HC. Role of nitric oxide in penile erection. Ph. D. thesis. Yeungnam Univ. 1995.
 34. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951; 193: 265-75.
 35. Goldstein I, Lue TF, Harin PN, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. New Engl J Med. 1998; 338: 1397-404.
 36. Furchegott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. Circ Res. 1983; 53: 557-73.
 37. Hornsby PJ, Crivello JF. The role of lipid peroxidation and biological antioxidants in the function of the adrenal cortex. Part 2. Mol Cell Endocrinol. 1983; 30: 123-47.
 38. Ross D. Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents: Mechanism of free radical induced toxicity and glutathione dependent protection. Pharmacol Ther. 1988; 37(2): 231-9.
 39. Naftolin F, Butz E. Sexual dimorphism. Science. 1981; 211: 1263.
 40. Wachtel SS. Y antigen and the biology of sex determinism. Academy press. 1983.