Ethanol로 발기부전을 유도한 흰쥐의 성기능 개선에 蜈蚣추출물이 미치는 영향

백기범 · 정지천* · 신현철[1]

동국대학교 한의과대학 내과학교실, 1 : 대구한의대학교 한의과대학 내과학교실

Effects of *Scolopendra* on Ethanol-Induced Erectile Dysfunction in Rats

Beum Ki Baek, Ji Cheon Jeong*, Hyeon Cheol Shin[1]

Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University,
1 : Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Daegu Hanny University

Scolopendra was known to cure erectile dysfunction. This study was aimed to investigate the effects of *Scolopendra* on the nitric oxide synthase activity, nitrite level, cyclic-GMP and erectile responses in rat's corpus cavernosum penis. The crushed *Scolopendra* was extracted 3 times, each time with 3 volumes of methyl alcohol at 60℃ for 24 h. The extract was filtered and evaporated under a reduced pressure using a rotary evaporator to yield 14.2 g. *Scolopendra* extract was oral-administered 50 mg per 1 kg of body weight for 30 days. First, samples were treated with *Scolopendra*, and then ethanol-treated rats and L-N-Nitroarginine methyl ester (L-NAME) treated rats were fed with the samples. The level of urethral nitrite and nitric oxide synthase activity in the ethanol-*Scolopendra* double administered rats were as high as in the normal group, while the one in the ethanol-treated group was decreased. The level of urethral cyclic-GMP and guanylate cyclase actiyity in the ethanol-*Scolopendra* double administered rats were as high as in the normal group, while the one in the ethanol-treated group was decreased. The level of urethral phosphodiesterase activity in the ethanol-*Scolopendra* double administered rats was as low as in the normal group, while the one in the ethanol-treated group was increased. The erectile response to a cavernous nerve stimulation in L-NAME (10^{-4})-treated rats was restored by the *Scolopendra* to the similar level seen in the normal group. The electile response to cavernous nerve stimulation in the ethanol-*Scolopendra* double administered rats were increased as high as in the normal group while the one in the ethanol-treated group was decreased. *Scolopendra* was effective in restoring the ethanol-induced or L-NAME-induced erectile dysfunction in rats.

Key words : *Scolopendra*, nitric oxide synthase, cyclic-GMP, guanylate cyclase, phosphodiesterase, erectile dysfunction

서 론

발기부전은 음경이 충분히 발기되지 않거나 되더라도 지속되지 못하는 경우가 전체 성생활 중 25% 이상 일어나는 것으로[1], 음경해면체 조직 중에 정상적으로 혈액의 유입이 이루어지지 못하는 현상이다[2]. 원인은 심인성과 기질성으로 대별되며, 기질성은 신경인성, 내분비성, 혈관성, 전신질환 등으로 구분된다[1]. 이 중에 신경인성 발기부전은 뇌종양, 뇌혈관질환, 척수 손상, 당뇨병이나 만성 alcohol 중독에 의한 말초신경병증 등에 의해 발생한다[3]. 특히 alcohol은 발기 능력을 감소시키며, alcohol 중독 남성에서 비가역적인 전립선 위축과 함께 세정관의 위축과 정자세포의 상실이 야기된다[4].

음경 발기 현상은 음경해면체의 혈관 평활근이 이완되어 혈액의 유입이 증가됨으로서 이루어지는 것으로 성적 반응이 일어나면 혈관 내피세포에서 분비되는 내피 이완인자 즉 nitric oxide (NO)에 의해서 이완 반응이 일어난다고 알려져 있다[5,6]. NO는 중추 및 말초신경계에서 비아드레날린성 비콜린성 (nonadrenergic noncholinergic : NANC) 신경의 강력한 신경전달물질로 알려져 있으며, nitric oxide synthase (NOS)에 의해서 생합성된다[7,8]. NO는 음경해면체에서 guanylate cyclase를 활성화시키고 이로 인해서 혈관 확장의 주요 인자인 cyclic-GMP (c-GMP)의 생합성이 촉

* 교신저자 : 정지천, 경주시 석장동 1090-1 동국대학교 경주한방병원 2내과
· E-mail : jjcjh@paran.com, · Tel : 054-770-1265
· 접수 : 2007/10/22 · 채택 : 2007/11/26

진됨으로서 혈관 평활근이 확장되어 혈액 유입을 증가시켜 발기가 이루어진다[1,9]. 또한 c-GMP는 phosphodiesterase에 의해 분해되므로 그 활성이 억제되어야 c-GMP의 농도가 증가되어 발기능이 향상된다[10,11].

한의학에서 性慾은 있으나 陰莖의 勃起가 원활하지 않음을 '陽痿', '陰痿', '陰器不用', '陰不起' 등으로 표현하는데[12], 《內經素問》[13]에 "年六十 陰痿 -- ", "入房太甚, 宗筋弛縱, 發爲筋痿"라 하여 노화와 성생활 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, 過食厚味, 飮酒太過 등이 있으며 溫腎壯陽, 補腎塡精, 疎肝解鬱, 淸熱瀉濕, 補益心脾 등의 治法이 응용되고 있다[14,15]. 중노년 이후에 氣의 소통 장애나 질병이 오래되어 久病入絡하는 등으로 瘀血阻滯되어 발생하는 경우에는 活血祛瘀法이 활용된다[16]. 또한 腎虛에 瘀血을 겸하거나 肝氣鬱結로 인한 경우에도 祛瘀약물이 활용되는데, 특히 오래되고 심한 경우에는 破血化瘀通絡하는 蜈蚣, 全蝎, 水蛭 등의 蟲類 약물을 써야 효과를 볼 수 있다[17].

蜈蚣 (Scolopendra)은 神農本草經[18]에 治鬼注蠱毒 噉諸蛇蟲魚毒 殺鬼物 老精溫瘧 去三蟲이라고 기재된 이래 祛風鎭痙, 通絡止痛, 攻毒散結 등의 효능으로 抽搐, 瘡瘍腫毒, 瘰癧潰爛, 毒蛇咬傷 등의 치료에 활용되어 왔으며[19] 陽痿의 처방에도 많이 포함되어 있다[20]. 실험 연구로는 항고혈압 작용[21], 면역반응 증가[22], 발암화 과정 억제[23], 항혈전 효과[24] 등이 보고되어 있다. 陽痿의 치료에 활용되는 한약재에 대한 실험 연구로는 金櫻子[25], 楮實子[26], 葫蘆巴[27] 등이 NOS 활성을 증가시키고 항산화 효과를 나타내어 발기부전에 효과를 나타내었고, 覆盆子[28]는 ethanol을 음용시킨 흰쥐에서 발기능을 개선시키는 효능을 나타내었다고 보고되었으나 蟲類 약물에 의한 연구는 보이지 않는다.

이에 저자는 蜈蚣이 성기능 개선에 효능이 있을 것으로 기대하고 그 효과를 규명하기 위하여 흰쥐에 장기간 ethanol을 음용시켜 발기부전을 유도하고 음경해면체내의 nitrite, c-GMP 함량 및 음경 발기에 관련된 효소들의 활성에 미치는 영향을 검토하고 전기 자극에 의한 음경 발기능에 미치는 영향을 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었으므로 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

蜈蚣을 시중 (태원당약업사, 대구, 한국)에서 구입하고 정선하여 사용하였다.

2) 시약

Cyclic GMP, [^{3}H]GTP는 Radiochemical center사의 제품을, guanosine, bovine serum albumin, calmodulin, dithiothreitol, ethylene diamine tetra sodium salt, L-N-Nitroarginine methyl ester (L-NAME), L-arginine, naphtylethylene diamine, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form, nitroblue tetrazolium, sodium citrate, sulfanilamide, sodium nitrite, thiobarbituric acid sodium salt는 Sigma사의 제품을 사용하였으며, potassium phosphate mono and dibasic 및 2-mercaptoethanol은 Wako사의 제품을, neutral ammonium oxide는 Woelm사의 제품을, kieselgel G는 Merck사의 제품을, 5,5′-dithiobis (2-nitrobenzoic acid), trichloroacetic acid는 Nakarai사의 제품을 사용하였다. 그 외 본 실험에 사용한 시약은 시중에서 구입한 특급품 내지 일급품을 사용하였다.

3) 동물

동국대학교 한의과대학 동물사에서 동일 조건하에 사육된 외관상 건강한 체중 200 g 내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐 (오리엔트, 대구, 한국)를 사용하였다.

2. 방법

1) 검액의 조제

蜈蚣 200 g을 잘게 분쇄하고 유리 flask에 3배량의 95% methanol과 함께 넣은 뒤 60℃가 유지되는 중탕 항온 수조에서 냉각기를 부착하고 24시간씩 3회 반복 추출하여 추출액을 얻었다. 추출액을 실온으로 냉각시킨 후 여지로 여과한 여액을 회전 감압농축기를 사용하여 농축하고 동결건조시켜 추출물 14.2 g (수율 7.1%)을 얻어 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

2) 발기부전 모델 유발 및 검액의 투여

흰쥐를 정상군, 발기부전을 유도한 대조군, 발기부전을 유도한 후 蜈蚣추출물을 투여한 실험군으로 나누었으며, 각 군당 10마리씩 배정하였다. 대조군과 실험군은 25% ethanol 용액을 물 대신 30일 동안 섭취시켜 인위적으로 만성 알코올 중독에 의한 발기부전을 유도하였으며, 정상군은 동량의 물을 섭취케 하였다. 실험군은 흰쥐의 체중 kg당 50 mg의 蜈蚣추출물을 ethanol 투여 개시일부터 1일 1회 30일간 경구 투여하였으며, 대조군은 동량의 0.5% carboxymethylcellulose 용액을 투여하였다.

3) 효소원의 조제

Ether를 이용하여 흡인 마취시킨 실험동물을 예리한 가위로 하복부를 절개하여 복부대동맥으로부터 혈액을 채취하고 음경해면체를 적출하였다. 적출한 음경해면체를 생리식염수로 깨끗하게 세척한 후, 남아 있는 이물질 및 혈액을 여지로 제거하였다. 음경해면체 조직 1 g당 4배량의 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 x g에서 10분간 원심분리한 다음 상징액을 취하여 이것을 과산화지질, glutathione 및 nitrite 함량 측정원으로 사용하였으며, 이 상징액을 다시 10,000 x g로 30분간 원심분리한 뒤 얻은 상징액을 nitric oxide synthase 활성 측정 효소원으로 이용하였다. 음경해면체 조직 일부를 취하여 5배 량의 0.25 M sucrose 용액 (0.02 M Tris HCl buffer (pH 4.0), 1 mM EDTA, 10 mM 2-mercaptoethanol 함유)으로 마쇄하여 8,000 x g로 20분간 원심분리하고 상징액을 얻어 이것을 guanylate cyclase 및 phosphodiesterase 활성 측정 효소원 및 c-GMP 함량 측정원으로 사용하였다.

4) 음경 발기능 측정

실험동물을 해면체신경 절제 실험과 같은 방법[29]을 이용하여 골반신경 및 음경해면체 신경을 박리하였다. 신경자극을 위하여 백금전극을 음경해면체 신경에 설치하여 전기자극기 (SEN-7103, Nihon Kohden, Japan)와 연결하였다. 또한 음경 포피를 절개하여 음경해면체를 노출시킨 후 해면체 내압을 측정하기 위하여 26 G 주사바늘을 일측 음경해면체 내에 유치하였다. 압력측정용 침은 silicon관, 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 (Acqknowledge 1.5.5 program, Biopac system, USA) 및 Mackintosh IIsi Computer을 이용하여 기록 분석하였다. 압력 전달관의 혈액 응고 방지를 위해 heparinized saline (5,000 IU/ml)으로 간헐적인 관류를 시행하였다.

음경 발기능 관찰은 동물마다 정상 음경발기의 기준을 정하기 위하여 해면체 신경자극 (frequency : 1 Hz, intensity : 3-5 V, pulse duration : 1 msec)을 1분간 가하여 음경 발기를 일으켰다. 그 후 해면체 내압이 기저치로 떨어지고 15분 후에 동일 강도의 전기 자극을 가하여 발기능을 측정하였다. L-NAME를 이용한 음경 발기능의 측정은 해면체 내압이 기저치로 떨어진 다음 10분 경과 후에 L-NAME를 농도별로 해면체내에 주입하였으며, 15분 후에 같은 강도의 전기자극으로 음경 발기를 일으켜 약물 농도에 따른 음경 발기능을 관찰하였다.

5) 효소 활성 측정

(1) Nitric oxide synthase 활성 측정

Nitric oxide synthase 활성 측정은 비색법 (colorimetric assay)으로 NADPH diaphorase 활성도 측정법을 이용하였다[30]. 실험동물의 조직 효소원에 50 mM Hepes (pH 7.4) 용액과 L-arginine, NADPH, EDTA, $CaCl_2$, dithiothreitol, calmodulin 및 NBT를 가하여, 37℃에서 5분간 반응시켜 585 nm에서 흡광도 변화를 측정하였다. 효소의 활성도는 파장 585 nm에서 측정한 흡광도 수치에 사용한 단백질의 함량을 나눈 값으로 산정하였다.

(2) Guanylate cyclase 활성 및 c-GMP 함량 측정

Guanylate cyclase 활성 및 c-GMP 함량은 Nakazawa 등의 방법[31]을 약간 변경하여 측정하였다. 효소 활성 측정은 표준 반응액 중에 60 nmole [^{3}H]GTP (0.02 μCi per nmole), 0.3 μmole c-GMP, 0.3 μmole $MnCl_2$, 30 μmole Tris HCl buffer (pH 7.7)를 함유하게 한 후 효소액을 가하여 최종 부피가 0.15 ml 되게 한 후 잘 혼화한 다음 지속적으로 흔들면서 30℃에서 20분간 반응시켰다. 반응 후 반응을 종료시키기 위하여 끓는 물에서 2분간 가열하고 찬물에 식혔다. 효소 반응 후 생성된 c-GMP의 양을 측정하기 위하여 중성 aluminium oxide column chromatography를 실시하였다. Column에 반응액을 넣은 후 0.05 M Tris HCl buffer (pH 7.4) 5 ml를 가하여 관류시키고 column을 통해서 모아진 c-GMP 함유 관류액을 다시 dowex 1-X2 column을 통해서 0.05 N formic acid 용액과 4 N formic acid 함유 0.2 M ammonium formate 용액으로 관류시켜서 관류액을 모은 다음 이것을 이용하여 방사능을 측정하여 함량을 산정하였다. 방사능 측정은 lipuid scintillation spectrometer (Beckman, LS-233)를 이용하였다. 효소 활성은 [^{3}H]GTP으로부터 nonradioactive form의 c-GMP로 trap된 radioactivity를 측정하여 활성을 산정하였으며 cpm으로 나타내었다. 한편 음경해면체 조직중의 c-GMP 농도 측정시에는 상기 방법으로 실험을 행한 다음 함량 단위를 c-GMP pmoles/mg protein/min으로 환산하여 나타내었다.

(3) Phosphodiesterase 활성 측정

Phosphodiesterase 활성은 Razzell의 방법[32]에 준하여 측정하였다. 0.1 M Tris HCl buffer (pH 8.9) 용액 일정량에 기질인 0.5 mM p-nitrophenyl-5′-TMP와 효소원을 가하여 최종 부피가 0.25 ml가 되게 하였다 이 반응액을 37℃에서 30분간 반응시킨 다음 0.2 N NaOH 용액 0.25 ml을 가하여 반응을 종료시켰다. 반응 종료액을 원심분리하여 상징액을 취한 다음 흡광광도계를 이용하여 파장 400 nm에서 흡광도의 변화를 읽고 표준 검량선에 준하여 효소의 활성도를 산정하였다. 효소 활성도는 1분당 1 mg의 단백질이 생성시킨 p-nitrophenol의 량을 nmole로 나타내었다.

6) Nitrite 함량 측정

Nitrite (NO_2^-) 함량은 비색법으로 Griess reaction에 준하여 측정하였다[33]. Griess 시액은 1% sulfanilamide, 0.1% naphtylethylene 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 g 당 nitrite의 양을 μmole로 환산하여 나타내었다.

7) 단백질의 정량

단백질의 정량은 Lowry 등의 방법[34]에 준해 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 행하였다.

8) 통계 처리

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

실 험

1. Nitrite 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직 중의 nitrite 함량은 0.65±0.06 μmoles/g이었으나 ethanol을 음용시킨 대조군의 경우는 0.42±0.04 μmoles로 정상군에 비하여 유의하게 감소되었다. 반면에 ethanol을 음용시키고 蜈蚣추출물을 투여한 실험군은 0.51±0.04 μmoles/g으로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 1).

2. Nitric oxide synthase 활성에 미치는 영향

정상군의 nitric oxide synthase 활성은 1.60±0.13 ΔOD/mg 이었으나 대조군의 경우는 1.06±0.08 ΔOD/mg으로 정상군에 비하여 유의하게 억제되었다. 반면에 실험군의 경우는 1.23±0.08 ΔOD/mg으로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 2).

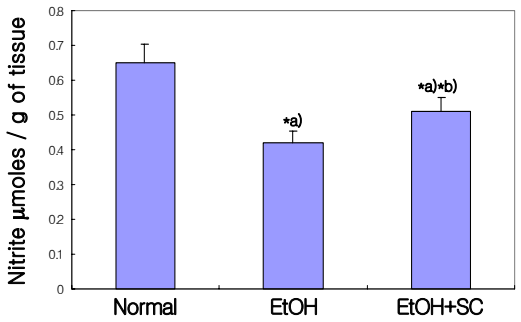

Fig. 1. Effect of the methanol extract of *Scolopendra* (SC) on the urethral nitrite level in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of SC (50 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal. b) Significantly different from ethanol-treated group (*:p<0.05)

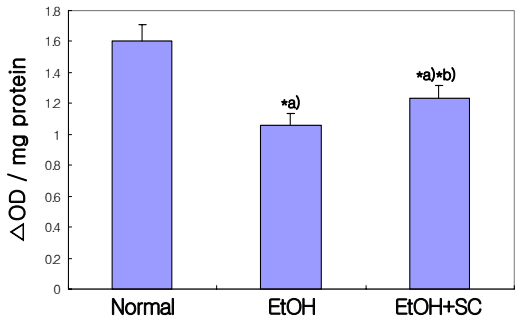

Fig. 2. Effect of the methanol extract of *Scolopendra* (SC) on the urethral nitric oxide synthase activity in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of SC (50 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal. b) Significantly different from ethanol-treated group (*:p<0.05)

3. c-GMP 함량에 미치는 영향

정상군의 c-GMP 함량은 0.120±0.006 pmoles/mg이었으나 대조군의 경우는 0.094±0.004 pmoles/mg으로 정상군에 비하여 약 22% 정도 유의성 있게 감소되었다. 그러나 실험군에서는 0.107±0.005 pmoles/mg으로 대조군에 비하여 현저하게 증가되었다(Fig. 3).

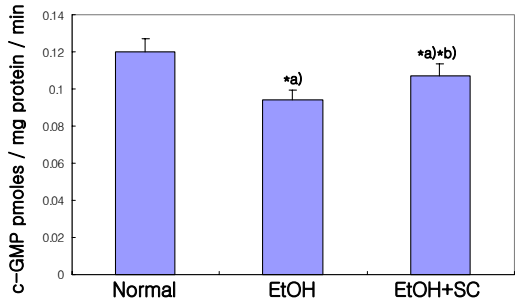

Fig. 3. Effect of the methanol extract of *Scolopendra* (SC) on the urethral c-GMP level in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of SC (50 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal. b) Significantly different from ethanol-treated group (*:p<0.05)

4. Guanylate cyclase 활성에 미치는 영향

정상군의 guanylate cyclase 활성은 114.7±6.9 cpm이었으나 대조군에서는 86.3±5.8 cpm으로 정상군에 비하여 유의성 있게 억제되었다. 반면에 실험군의 경우는 99.8±6.2 cpm으로 대조군에 비하여 현저하게 증가되었다(Fig. 4).

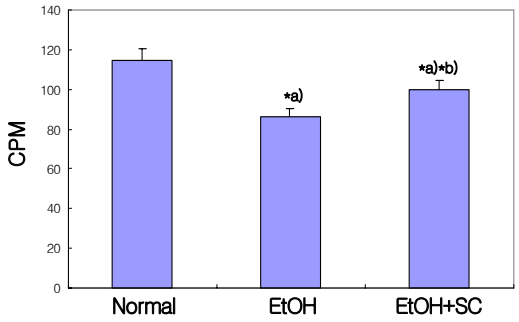

Fig. 4. Effect of the methanol extract of *Scolopendra* (SC) on the urethral guanylate cyclase activity in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of SC (50 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal. b) Significantly different from ethanol-treated group (*:p<0.05)

5. Phosphodiesterase 활성에 미치는 영향

정상군의 phosphodiesterase 활성은 53.0±3.2 nmoles/mg이었으나 대조군에서는 65.1±3.3 nmoles/mg으로 정상군에 비하여 유의성 있게 증가되었다. 반면에 실험군의 경우는 58.2±3.2 nmoles/mg으로 대조군에 비하여 유의성 있게 회복되었다(Fig. 5).

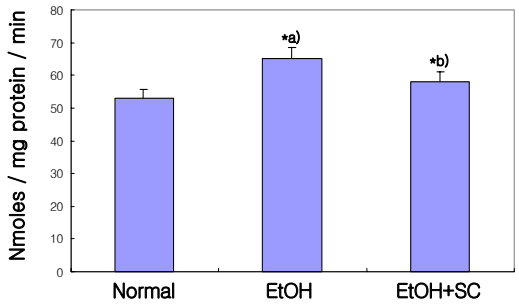

Fig. 5. Effect of the methanol extract of *Scolopendra* (SC) on the urethral phosphodiesterase activity in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of SC (50 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal. b) Significantly different from ethanol-treated group (*:p<0.05)

6. L-NAME 전처치 후 nitrite 함량 변화

흰쥐의 음경 발기능 기준을 정상화시키는 전처치를 시행한 후 L-NAME을 농도별로 음경해면체내에 주입 후 20분 정도 경과한 다음 음경해면체 조직을 적출하여 nitrite 함량을 관찰하였다.

정상군의 음경해면체 조직 중의 nitrite 함량은 0.64±0.07 μmoles이었으나 L-NAME 주입량이 10^{-7} M인 경우 0.60±0.07 μmoles, 10^{-6} M인 경우는 0.57±0.06 μmoles, 10^{-5} M인 경우는 0.52±0.06 μmoles로 주입량이 증가할수록 감소되었다. 특히

L-NAME 주입량이 10^{-4} M 되게 하였을 때는 0.45±0.04 μmoles로 유의성 있게 감소되었다(Fig. 6).

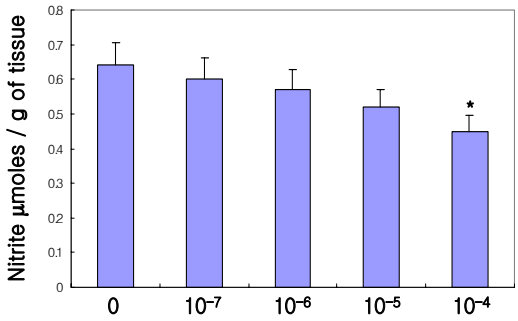

Fig. 6. Effect of L-NAME on the urethral nitrite level in rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 5 animals. Significantly different from normal (*: p<0.05).

7. L-NAME 전처치 후 c-GMP 함량 변화

기준을 정상화시킨 조건에서 음경해면체 조직 중의 c-GMP 함량은 0.120±0.006 pmoles/mg이었다. 동일 조건에 L-NAME 농도를 달리하면서 주입한 후 c-GMP 함량을 관찰하였을 때 10^{-7} M인 경우 0.119±0.006 pmoles/mg, 10^{-6} M인 경우는 0.117±0.007 pmoles/mg, 10^{-5} M인 경우는 0.110±0.005 pmoles/mg으로 음경해면체내로 주입량이 많아질수록 c-GMP 함량이 감소되었으며 특히 L-NAME 주입량이 10^{-4} M 되게 하였을 때는 0.086±0.005 pmoles/mg으로 현저하게 감소되었다(Fig. 7).

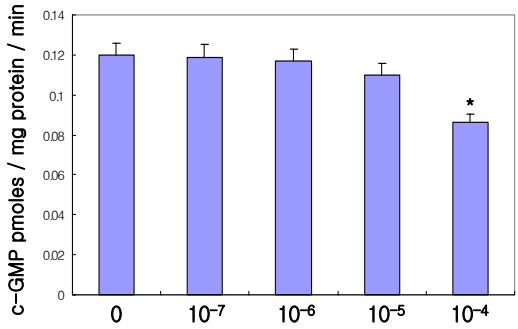

Fig. 7. Effect of L-NAME on the urethral c-GMP level in rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. Significantly different from control (*: p<0.05).

8. L-NAME 전처치에 의한 음경 발기능에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 내압은 92.7±9.8 mmHg이었으나 10^{-4} M 농도의 L-NAME를 전처치한 대조군의 경우는 62.0±7.2 mmHg로 정상군에 비하여 현저하게 감소되었다. 그러나 蜈蚣추출물을 30일 동안 투여하고 L-NAME 10^{-4} M을 주입한 실험군의 경우는 77.2±7.6 mmHg로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 8).

9. Ethanol 음용 흰쥐의 음경 발기능에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 내압은 92.7±9.8 mmHg이었으나 ethanol 용액을 음용시킨 대조군의 경우는 74.8±6.1 mmHg으로 정상군에 비하여 현저하게 감소되었다. 반면에 ethanol을 음용시키면서 蜈蚣추출물을 투여한 실험군에서는 85.3±6.2 mmHg로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 9).

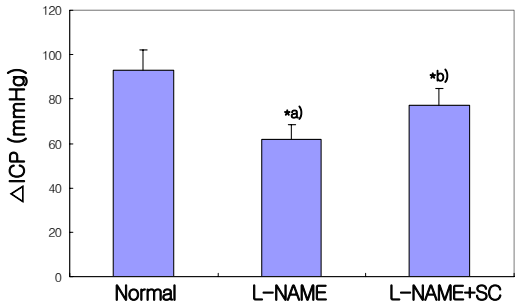

Fig. 8. Effect of the extract of *Scolopendra* (SC) on the erectile response to cavernous nerve stimulation in L-NAME treated rats. Rats were received the methanol extract of SC (50 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 5 animals. a) Significantly different from normal. b) Significantly different from NAME-treated group (*:p<0.05).

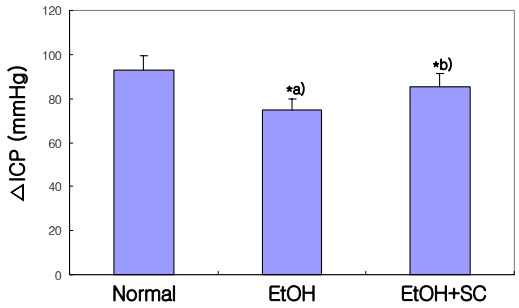

Fig. 9. Effect of the extract of *Scolopendra* (SC) on the erectile response to cavernous nerve stimulation in chronic ethanol-treated rats. Rats were received the methanol extract of SC (50 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 5 animals. a) Significantly different from normal. b) Significantly different from ethanol-treated group (*:p<0.05)

고 찰

음경의 발기는 신경계, 혈관계, 내분비계 및 정신적 요소의 복잡한 상호 작용에 의해 일어난다. 발기부전의 원인은 심인성과 기질성으로 대별되며, 기질적 원인에 의한 발기부전은 크게 내분비성, 신경성, 혈관성, 전신 질환 및 기타 원인으로 구분된다. 내분비적인 원인으로는 뇌하수체 종양으로 인한 hypogonadism, 고프로락틴혈증, 쿠싱증후군, 갑상선 기능항진증 및 저하증 등이 있다. 혈관성 원인은 동맥경화증이나 정맥 폐쇄 부전 및 혈류 이상으로 음경해면체에 충분한 혈액이 공급 또는 저장되지 않기 때문이다. 전신 질환으로는 당뇨병, 신장 질환, 고혈압, 심근경색, 심부전, 협심증 등의 심장질환과 폐기종, 간경화 및 노화 등이 거론되고 있다. 신경성 원인으로는 뇌종양, 간질, 뇌혈관질환, parkinson's disease, alzheimer's disease 등의 뇌손상이나 추간판 탈출증, 척수 손상, 다발성 경화증 등을 비롯하여 당뇨병이나 만성 알코올중독 및 비타민 결핍증에 의한 말초신경병증 등이 있다[1,3].

음경이 발기되기 위해서는 먼저 음경해면체 동맥과 음경평활근이 완전히 이완되고 음경해면체내 동상 혈관강 (sinusoidal space)에 혈액이 축적되어야 한다[35]. 해면체 내피세포에서 분비되는 내피 의존성 이완인자가 음경해면체를 이완시켜 음경발기를 일으키며 이러한 작용을 하는 내인성 물질이 NO라고 알려져 있다[36,37]. 또한 해면체 신경자극에 의한 음경 발기 현상이 NO 생합성 효소인 NOS 억제제에 의해서 억제됨으로서 NO가 음경 발기와 관련된 강력한 신경전달 물질로 밝혀지게 되었다[38]. NO는 체내에서 guanylate cyclase를 활성화시켜서 c-GMP의 생합성을 촉진시키게 된다[39]. 이때 생성된 c-GMP는 혈관 평활근의 이완을 촉진시켜서 음경해면체내로 혈액의 유입을 왕성하게 하여 음경 발기를 일으키는 가장 중요한 인자로 알려져 있다[40].

본 실험에 사용된 蜈蚣은 性味가 辛溫이며 肝에 歸經하고 善走能散하여 破血化瘀 효능으로 陽痿를 비롯한 각종 병증의 치료에 활용되어 왔다[19]. 陽痿의 치료법 가운데 活血化瘀法은 氣滯血瘀, 寒凝血瘀, 肝鬱血瘀, 腎虛血瘀 등으로 임상에 응용되고 있다[16]. 따라서 저자는 蜈蚣이 발기부전에 효과를 나타낼 것으로 기대하고 본 실험을 시도하였다.

음경해면체 조직중의 혈관 평활근 이완을 촉진시켜 발기능을 개선시키는 인자인NO는 불완전하고 안정성이 없는 물질로서 반감기가 매우 짧기 때문에 직접적으로 정량할 수 없으므로[7] 체내 산화대사물질인 nitrite의 함량을 측정함으로서 NO의 함량을 예상할 수 있다. 흰쥐에 알코올을 30일간 음용시켰을 때 nitrite 함량이 유의성 있게 감소되었으나 蜈蚣추출물 투여에 의해 유의성 있게 증가되는 것으로 나타났다. 또한 NO를 생합성하는 NOS 활성 및 c-GMP 함량을 검토한 실험에서도 알코올 음용에 의해 유의성 있게 감소되었으나 蜈蚣추출물 투여에 의해 정상화되는 것으로 나타났다. 이러한 실험 결과를 볼 때 蜈蚣추출물이 음경 조직중의 NOS 활성을 증가시켜서 혈관 이완인자인 NO의 생합성을 촉진시켜 결과적으로 혈관의 이완작용에 의해서 혈액의 유입량이 증가되어 발기부전을 개선시킬 수 있을 것으로 사료된다.

NO는 c-GMP 생성 효소인 guanylate cyclase를 활성화시키는 물질로 알려져 있어[31] guanylate cyclase의 활성을 조절하면 c-GMP의 생합성량을 조절하여 음경 발기를 촉진시킬 수 있다. 흰쥐에 장기간 알코올을 음용시켰을 때 음경 조직중의 guanylate cyclase 활성이 현저하게 억제되었으나 蜈蚣추출물 투여로 유의성 있게 회복되는 것으로 나타났다.

음경 조직 중에서 주요 혈관 확장인자인 c-GMP는 phosphodiesterase에 의해서 분해되는 것으로 알려져 있어[41] phosphodiesterase의 활성을 억제시켜 c-GMP의 분해작용을 억제시키면 음경 발기능이 개선될 수 있을 것이다. 알코올 장기 음용에 의해 phosphodiesterase 활성이 증가되었으나 蜈蚣추출물 투여로 회복되는 것으로 나타났다. 이 성적으로 보아 蜈蚣 성분 중에는 NO와 c-GMP의 생합성을 촉진하고 분해 작용을 억제시키는 효소들의 활성을 조절하여 음경발기를 개선시키는 성분이 함유되어 있음을 나타내고 있다.

蜈蚣추출물의 성기능 개선 효능을 직접적으로 검토하기 위하여 음경해면체 전기 자극에 의한 발기능에 미치는 영향을 검토하였다. 대표적인 NOS 억제제인 L-NAME[42]를 흰쥐의 음경해면체 조직 중에 농도별로 주입하고 20분 후에 음경해면체 조직 중의 nitrite와 c-GMP 함량이 L-NAME 농도 의존적으로 감소되는 것을 확인하였다. 또한 L-NAME 주입에 의해 음경 해면체 내압이 현저하게 감소되었으나 蜈蚣추출물을 30일 동안 투여한 경우에 유의성 있게 회복되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 장기간 알코올을 음용시킨 흰쥐에서 음경해면체 내압이 정상군에 비해 현저하게 감소되었으나 蜈蚣추출물을 투여한 실험군에서는 유의성 있게 회복되는 것으로 나타났다.

이상의 실험 성적들을 종합하여 볼 때 蜈蚣추출물은 생체내에서 NOS와 guanylate cyclase 및 phosphodiesterase 활성을 조절하여 발기 유발인자인 NO 및 c-GMP의 생합성을 증가시키므로 음경 혈관의 이완을 촉진하여 혈액의 유입량이 증가되어 음경의 발기능력을 개선시키는 것으로 사료된다.

결 론

蜈蚣의 성기능 개선 효과를 규명하기 위하여 흰쥐의 음경해면체에서 음경 발기에 관련된 인자 및 음경 발기능에 미치는 영향을 검토하였다. 흰쥐에 30일간 ethanol을 음용시켰을 때 음경해면체 조직 중의 nitrite, c-GMP 함량 및 nitric oxide synthase 활성이 현저하게 감소되었으나 蜈蚣추출물 투여에 의해 정상 수준으로 회복되었다. Ethanol 음용에 의해 음경해면체 조직 중의 guanylate cyclase 활성이 억제되고 phosphodiesterase 활성이 증가되었으나 蜈蚣추출물 투여에 의해 유의성 있게 회복되었다. 흰쥐의 음경해면체에 L-NAME를 주입하였을 때 농도 의존적으로 nitrite 및 c-GMP 함량이 감소되는 것을 확인하였으며, 해면체 전기 자극에 의한 음경 발기능이 억제되었으나 蜈蚣추출물을 투여한 경우에는 정상 수준 가깝게 증가되었다. Ethanol을 음용시킨 흰쥐에서 음경 발기능이 현저하게 억제되었으나 蜈蚣추출물 투여에 의해 유의성 있게 증가되었다. 이상의 결과로 蜈蚣은 생체내에서 nitric oxide synthase와 guanylate cyclase 및 phosphodiesterase 활성을 조절하여 nitric oxide 및 c-GMP의 생합성을 증가시켜 발기능을 정상화시킬 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 김세철. 남성 성기능 장애의 진단과 치료. 서울, 일조각, pp 36, 70, 84-162, 1995.
2. Goldstein, I., Lue, T.F., Harin, P.N., Rosen, R.C., Steers, W.D., Wicker, P.A. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. New Engl J Med. 338: 1397-1404, 1998.
3. Benet, A.E., Melman, A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 22(4):699-709, 1995.
4. Kurt, J. Isselbacher. HARRISON'S Principle of Internal Medicine. Thirteen Edition. 서울, 도서출판 정담, p 2615, 1997.
5. Feelisch, M., Noack, E. Nitric oxide formation from nitrovasodilators occurs independently of hemoglobin or

non-heme iron. Eur J Pharmacol. 142: 465-469, 1987.
6. Furchegott, R.F. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. Circ Res. 53: 557-573, 1983.
7. Bredt, D.S., Ferris, C.D., Snyder, S.H. Nitric oxide synthase regulatory sites. J Biol Chem. 267(16):1976-1981, 1992.
8. Bredt, D.S., Hwang, P.M., Snyder, S.H. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. Nature. 347: 768-770, 1990.
9. McMahon, C.G., Samali, R. and Johnson, H. Efficacy, safety and patient acceptance of sildenafil citrate as treatment for erectile dysfunction. J Urol. 164: 1192-1196, 2000.
10. Ignarro, L.J., Bush, P.A. and Buga, G.M. Nitric oxide and c-GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. Biochem Biophys Res Comm. 170: 843-850, 1990.
11. Lincoln, T.M. Cyclic GMP and mechanism of vasodilation. Pharmcol Ther. 41: 479-483, 1989.
12. 杜鎬京. 東醫腎系學. 서울, 東洋醫學硏究院, pp 610-616, 1991.
13. 山東中醫學院. 黃帝內經素問校釋. 서울, 一中社, pp 83, 574-581, 1991.
14. 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, pp 69-80, 1990.
15. 江海身, 康力生. 中醫男科講座. 北京, 中國醫藥科技出版社, pp 94-111, 1992.
16. 王 琦, 秦國政 編著. 現代中醫男科薈萃. 北京, 華夏出版社, pp 59-60, 1990.
17. 王旭東 編著. 中國傳統性醫學. 江蘇, 江蘇科學技術出版社, pp 157-158, 1992.
18. 馬繼興 主編. 神農本草經輯注. 北京, 人民衛生出版社, p 449, 1995.
19. 辛民敎. 原色臨床本草學. 서울, 永林社, pp 665-666, 1991.
20. 王 敬, 杜杰慧 主編. 男子性功能障碍 治療大全. 北京, 中國醫藥科技出版社, p 44, 1992.
21. 이동희, 김호철, 안덕균. 蜈蚣의 항고혈압 작용에 관한 연구. 대한본초학회지 12(2):39-49, 1997.
22. 정지천, 김길섭, 서운교. 蜈蚣이 노령에 따른 마우스의 면역 기능에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 19(1):477-487, 1998.
23. 김길섭 외. 蜈蚣이 마우스에서 2단계 발암화 과정에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 20(1):133-142, 1999.
24. 임봉수, 정지천, 서종은. 蜈蚣추출물이 血栓에 미치는 영향. 한의정보학회지 5(1):11-23, 1999.
25. 김경동, 정지천. 金櫻子 抽出物이 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성 및 항산화효과에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 19(1):452-465, 1998.
26. 강정준, 정지천, 신억섭. 楮實子추출물이 Streptozotocin에 의한 糖尿病 흰쥐 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성 및 Nitrite 함량에 미치는 영향. 대한한의학회지 19(2):112-124, 1998.
27. 김광진 외. 葫蘆巴 抽出物의 발기부전 개선효과에 관한 실험적 연구. 한방성인병학회지 4(1):210-221, 1998.
28. 손현주, 정지천. 覆盆子추출물이 Ethanol에 의한 만성 알코올 중독 흰쥐의 음경 해면체내 nitric oxide synthase 활성과 nitrite 함량에 미치는 영향. 한의정보학회지 6(1):46-56, 2000.
29. Chung, H.C. Role of nitric oxide in penile erection. Ph. D. thesis. Yeungnam Univ. 1995.
30. Schmidt, H.W., Smith, R.M., Nakzne, M., Murad, F. Ca^{2+}/Calmodulin-dependent NO synthase Type-1 : A biopteroflavoprotein with Ca^{2+}/Calmodulin-independent diaphorase and reductase activities. Biochem. 31: 3243-3249, 1992.
31. Nakazawa, K. and Sana, M. Studies on guanylate cyclase. J Biol Chem. 249(13):4207-4211, 1974.
32. Razzell, W.E. Phosphodiesterase. Method of Enzymol. 6: 236-258, 1963.
33. Tracey, W.R., Linden, J., Michael, J.P., Roger, A.J. 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. 252: 922-928, 1990.
34. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. Protein measurement with folin phenol reagent. J Biol Chem. 193: 265-275, 1951.
35. Chirist, G.J. The penis as a vascular organ. Urol Clin North Am. 22(4):727-745, 1995.
36. Palmer, R.M.J., Ferrige, A.G., Moncada, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium -derived relaxing factor. Nature. 327: 524-526, 1987.
37. Azadzoi, K.M., Kim, N., Browwn, M.L., Goldstein, I., Cohen, R.A., Saenz de Tezada, I. Endothelium derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. J Urol. 147: 220-225, 1992.
38. Knispel, H.H., Goessl, C., Beckmann, R. Nitric oxide mediates relaxation in rabbit and human corpus cavernosum smooth muscle. Urol Res. 20: 253-257, 1992.
39. Kimura, H., Mittal, C.K. and Murad, F. Activation of guanylate cyclase from rat liver and other tissue by sodium azide. J Biol Chem. 250(20):8016-8022.
40. Ballad, S.A., Gingell, C.J., Tang, K., Turner, L.A., Price, M.E. and Naylor, A.M. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus carvenosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. J Urol. 159: 2164-2171, 1998.
41. Bravo, J.A. and Reifsnyder, D.H. Primary sequence of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes and the design of selective inhibitors. Trends Pharmacol Sci. 11: 150-155, 1990.
42. Allan, M., David, J. The L-arginine-nitric oxide pathway as a regulatory mechanism in cell-to-cell communication. Biomol Res News. 4: 3-8, 1993.