

진세노사이드의 혈관확장작용과 분자기전

김 낙 두[#]

서울대학교

(2008년 3월 28일 접수; 2008년 6월 5일 수리)

Ginsenosides-mediated Vascular Relaxation and Its Molecular Mechanisms

Nak Doo Kim[#]

Seoul National University

(Received March 28, 2008; Accepted June 5, 2008)

Abstract : There are increasing evidences in the literatures on the potential role of ginsenosides in treating cardiovascular diseases. In this article, current information about ginsenosides-mediated vascular relaxation are reviewed. From the published studies using isolated organs, cell culture systems and animal models, ginsenosides are shown to relax blood vessels and improve blood flow through diverse mechanisms, including nitric oxide release by activating eNOS phosphorylation via PI3K/Akt and/or ERK1/2 pathways in endothelial cells, induction of inducible nitric oxide synthase through activation of NF- κ B, reducing the intracellular Ca^{2+} levels by activating Ca^{2+} -activated K^+ channels in vascular smooth muscle cells and reducing platelet aggregation by decreasing thromboxane A_2 formation and intracellular Ca^{2+} in platelets. In addition, the relevant clinical trials regarding the effects of ginsenosides on the cardiovascular disease are summarized, particularly focusing on managing hypertension and improving thrombotic disorders. Finally, antagonistic effects of ginsenosides on the prostaglandin H_2 receptor and scavenging effects on the generation of oxygen-derived free radicals in spontaneously hypertensive rats (SHR) are discussed.

Key words : Ginsenosides, nitric oxide, blood vessels, Ca^{2+} -activated K^+ channels, antiplatelet aggregation

서 론

총사포닌(Ginsenosides)은 혈관을 확장하는 작용으로 혈압을 강하하며, 관상동맥을 확장하여 심근경색, 심근허혈 및 협심증 증상완화작용을 나타내며 혈소판응집억제에 의한 항혈전작용으로 혈류증가에 의한 혈액 순환을 개선한다¹⁾. 본고에서는 혈관확장에 미치는 총 사포닌의 작용기전에 대하여 지금까지 발표된 논문을 중심으로 기술하고자 한다.

혈액순환의 개선

혈소판은 응집작용을 통해 혈액의 응고 및 지혈에 관여한다. 그러나 혈소판응집이 과도할 경우, 혈전증을 일으키며 나

아가 동맥경화증, 심근경색, 협심증, 당뇨병, 고혈압 등의 혈관 질환의 악화 요인이 된다.

久保와 松田 및 Tamura 등에 의하면 홍삼투여로 혈전증 동맥경화환자의 혈소판응집이 감소되며 이작용은 ginsenoside Rg1 및 ginsenoside Rg3이 thromboxane A_2 의 작용을 억제하기 때문이라고 하였다^{2,3)}.

Thromboxane A_2 (TXA₂)는 혈소판의 막 인지질로부터 유래되는 arachidonate 대사물중 가장 강력한 혈소판 응집작용을 가진 물질로써 중요한 ATP 유리의 매개체이다. 세포내 Ca^{2+} 농도를 증가시키며 serotonin은 혈소판을 활성화하여 응집을 유도한다⁴⁾.

이등⁵⁾은 protopanaxadiol계 사포닌(Rb1, Rb2, Rc, Rd), protopanaxatriol계 사포닌(Re, Rf, Rg1, Rg2)과 ginsenoside Rg3 및 ginsenoside Rg1을 사용하여 흰쥐 및 사람 혈소판에 대한 응집억제 효과와 응집 억제 기전을 시험하였다. Collagen으로 유도한 응집반응에서 ginsenoside Rg3의 IC₅₀

[#]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 017-765-4484
(E-mail) ndkim@snu.ac.kr

은 8.7 ± 1.0 , protopanaxatriol은 150.3 ± 1.0 , ginsenoside Rg1은 369.9 ± 1.0 ug/ml 이었다. Protopanaxadiol은 606.2 ± 1.3 ug/ml이었으며 ginsenoside Rg2의 응집 억제효과는 관찰되지 않았다. 또한 thrombin으로 유도한 혈소판응집에 대해서도 ginsenoside Rg3의 IC_{50} 은 5.2 ± 1.1 , protopanaxatriol은 66.5 ± 0.8 ug/ml으로서 ginsenoside Rg3의 응집억제효과가 강하였으며 ginsenoside Rg3은 과립으로부터 ATP의 유리를 용량 의존적으로 억제하였다. 혈소판에서 ginsenoside Rg3은 thrombin에 의해 유발된 세포내 Ca^{2+} 농도의 증가를 억제하였으며 세포내 저장장소로부터 Ca^{2+} 의 유리와 외부 Ca^{2+} 유입을 억제하였다. 또한 TAX_2 의 생성을 농도 의존적으로 유의성 있게 억제하였으며 사람의 혈소판에서도 응집 및 ATP유리를 용량 의존적으로 유의성 있게 억제하였다. 사람에서 ginsenoside Rg3의 potency는 흰쥐에서와 유사하였다. 이상의 결과 ginsenoside Rg3은 흰쥐 및 사람에서 강력한 혈소판 응집억제효과가 있으며 응집 억제기전은 세포내 저장장소로부터 Ca^{2+} 의 유리 및 외부 Ca^{2+} 의 유입을 억제함으로써 TXA_2 생성을 억제하고 serotonin분비를 억제함으로써 혈전과 동맥경화의 예방과 치료에 유효할 것으로 추정하였다.

Lee 등⁶⁾도 홍삼류를 섭취한 인체에서 혈소판의 응집억제와 혈액응고시간이 연장되었다고 보고하였다.

한편 Liu 등⁷⁾은 소동맥 내피세포에서 ginsenoside Rb2가 plasminogen activator 활성을 증가함으로써 소동맥 내피세포 표면 plasmin 활성을 증진시키며 urokinase type plasminogen activator의 분비를 증가한다고 하였다.

홍삼농축액을 사용한 동물실험과 시험관시험에서 Jin 등⁸⁾은 홍삼농축액이 혈소판응집을 억제하고 serotonin 분비를 억제하였으며 동물시험에서 경구투여 시 동맥 혈전동물 모델에서 혈관이 폐쇄되는 시간의 지연 및 혈전생성을 억제하여 혈류개선효과가 있다고 하였다. 또한 무작위, 이중맹검, 위약-대조 임상시험에서 홍삼엑기스(0.75 g/pouch 1 및 2포 투여)를 8주간 투여 시 홍삼엑기스는 ADP 및 collagen-유도 혈소판 응집의 억제를 통해 혈류의 흐름이 개선되었으나 혈액응고시간에는 영향이 없다고 하였다⁹⁾.

박 등¹⁰⁾은 비사포닌 분획이 인간의 혈소판 응집을 억제하며 thromboxane A_2 의 생성을 억제한다고 하였다. 혈소판에서 NO유리작용 및 cGMP의 증가가 혈소판 응집을 억제하여 혈류개선에 기여한다는 보고가 있으나 인삼의 효과에 대한 연구결과는 없다¹¹⁾.

고cholesterol 혈중 동물에서 얻은 흉부대동맥에 acetylcholine을 적용하면 내피의존성 이완이 현저히 억제 되는 것은 흉부대동맥의 내피세포가 장애를 받아 NO유리가 감소되기 때문이라고 보고된 바 있다¹²⁾. 강 등¹³⁾은 2% cholesterol 사료에 총

사포닌(50 mg/kg/day)을 혼화하여 사육한 토끼의 흉부대동맥을 적출하여 phenylephrine으로 수축시킨 후 acetylcholine에 의한 이완반응을 관찰한바 acetylcholine에 의한 이완반응이 정상토끼의 이완과 유사함을 관찰하고 인삼이 내피를 보호하는 작용이 있으며 흉부대동맥의 죽상경화를 방지한다고 하였다.

인삼은 혈소판 응집억제작용으로 출혈을 일으킬 가능성이 있으므로 수술 시에는 복용을 주의할 것을 권고하고 있다¹⁴⁾.

고혈압의 개선

1. NO의 유리

1980년대까지도 혈관에 미치는 인삼의 작용이 인삼의 종류 또는 사용부위에 따라 수축 또는 확장하는 등 상반된 작용이 보고되었다¹⁵⁾. 아직도 한방에서는 인삼을 고혈압환자에게 투여하면 혈압을 올리기 때문에 인삼복용을 금하도록 하고 있다. Furchgott 가 부교감신경효능제인 acetylcholine이 토끼 흉부대동맥의 내피에서 혈관 확장 조절 물질인 EDRF (endothelium derived relaxing factor)를 분비하며¹⁶⁾, EDRF는 아주 작은 분자인 nitric oxide(NO)로서 혈관확장에 중요한 신호 분자임을 밝힌 바 있다¹⁷⁾. 이를 계기로 강 등¹⁸⁾은 인삼이 혈압강하 작용이 있는지, 인삼이 NO를 유리하여 혈관을 확장하는 작용이 있는지를 규명하고자 하였다¹⁸⁾. 홍삼에서 얻은 총 사포닌을 마취흰쥐에 정맥내로 투여 시 용량 의존적으로 혈압을 강하하였으며 홍삼에서 얻은 총 사포닌이 흰쥐 및 토끼의 적출흉부대동맥에서 내피-의존적인 이완작용을 나타내었다. 이완작용은 nitric oxide synthase 억제제인 L-NAME 또는 soluble guanylyl cyclase 억제제인 methylene blue의 전 처치에 의해 이완이 억제되어 혈관이완작용이 NO-cGMP경로를 매개로 이루어진다는 결과를 얻었다(Fig. 1)¹⁸⁻²⁰⁾.

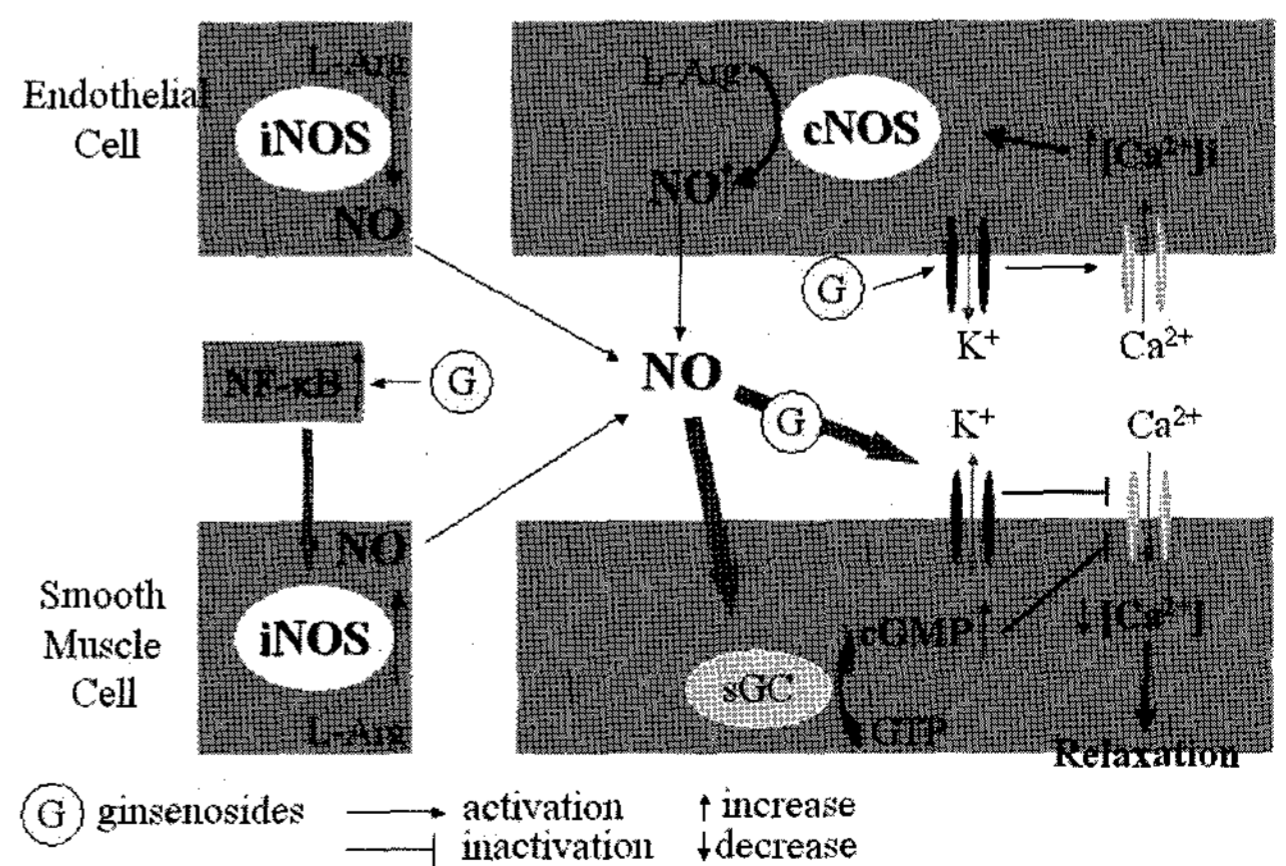


Fig. 1. Role of nitric oxide in ginsenoside-induced vasodilation.

인삼에 의한 혈관확장이 NO를 매개로 한다는 결과가 처음으로 발표되면서 많은 연구자들에 의해 다른 천연물에 의한 NO 유리작용이 발표되기 시작하였다²¹⁾.

고혈압환자에 대한 임상연구에서 Han 등²²⁾은 홍삼(4.5 g/day)을 8주간 투여 후 혈압변화를 추적 관찰한 결과 수축기 혈압이 유의성 있게 하강하였으나 반면에 확장기혈압은 유의성 있는 효과가 없었다²²⁾.

Sung 등²³⁾은 혈관내피세포기능장애가 있는 고혈압환자에게 acetylcholine을 주입하였을 때 인삼을 투여한 군에서는 팔뚝 혈류가 인삼 비 투여 군에서 보다 유의성 있게 증가한 것은 인삼이 NO의 유리를 증가시키기 때문이라고 하였다. 무 마취 동물에서 홍삼엑기스(50, 100 mg/kg, iv)가 혈압을 저하하며 이는 인삼의 사포닌에 의한 NO의 유리작용에 기인한다고 하였다²⁴⁾.

최근에 13명의 고혈압환자에 대한 randomized, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover 시험에서 인삼을 투여 후 160분간의 혈압 변화를 관찰한 결과 위약 군에 비하여 고려인삼 분말투여군(홍삼 3 g당 ginsenoside 20 혹은 60 mg함유) 중에서 20 mg 투여 군에서만 수축기/이완기 혈압이 저하하였다고 보고하였다²⁵⁾.

또한 12명의 건강 인에서 홍삼엑기스를 단회 투여 시 호기 중에 NO가 증가하였으며 동시에 평균 혈압과 심박 출율이 저하하였다²⁶⁾. 고려홍삼 사포닌을 정맥 주사 시 무 마취 흰쥐와 one-kidney, one-clip Goldblatt 고혈압 쥐에서 용량 의존적으로 혈압이 강하하였으며 이 작용은 인삼에 의해서 유리되는 NO의 효과에 기인한다고 하였다²⁴⁾.

중국고문서에 고려인삼 (*Panax ginseng* C A Meyer)은 온성이며 *P. quinquefolius* L.는 냉성이라고 기록한 이유는 *Panax ginseng*은 혈관확장작용이 있으며 *P. quinquefolius* L.은 오히려 혈관수축작용이 있기 때문이라고 하였다²¹⁾. 그러나 Popovich 및 Kitts는 *Panax quinquefolius*의 열탕 추출물에서 ginsenoside Rg3과 ginsenoside Rh2이 확인되었으며 80% 에탄올 추출물에서는 확인되지 않았다고 보고하였다. 80% 에탄올 추출물인 고려인삼의 백삼에도 ginsenoside Rg3이 없는 것으로 보고되고 있다. 따라서 *P. quinquefolius* L.이 혈관을 수축하는지도 재검토가 필요할 것으로 사료된다²⁷⁾.

Medline, Amed, Biosis, Cab, Embase 등의 자료에서 객관적인 내용으로 평가되는 34편의 임상연구에서 혈압, 지질 및 혈당에 미치는 인삼의 결과를 분석하였다. 대부분 단기연구인 이들의 결과를 종합한 결과 위 약군에 비하여 인삼투여군의 혈압이 0-4% 정도 저하하였다. 이는 객관성 있는 시험 내용이나 시험방법 등의 결과만을 선별해서 한 결과임으로 인삼은 혈압을 상승하는 작용은 없고 완만한 혈압강하효과가 인

정된다고 평가하고 있다²⁸⁾.

김 등²⁸⁾은 소의 대동맥 내피세포의 배양액에서 ginsenoside Rg1이 [¹⁴C] L-arginine의 [¹⁴C] L-citrulline으로의 전환을 유의성 있게 증진한다고 하였다.

지금까지 50여종의 ginsenoside가 *Panax ginseng* C. A. Meyer에서 분리되어 보고되었다³⁰⁾.

총 사포닌은 triterpene glycosides의 혼합물로서 triterpene 모 핵의 3, 6 및 20위치에 결합된 당의 수에 따라 protopanaxadiol 및 protopanatriol ginsenosides군으로 구별하고 있다³¹⁾. 강등³²⁾에 의하면 protopanatriol ginsenosides군의 Rg1 및 Re는 내피의존성 혈관 이완작용이 있으나 protopanaxadiol군의 Rb1 및 Rc에서는 사용한 농도에서는 이완작용이 관찰되지 않았다. 홍삼의 Protopanaxatriol ginsenosides를 HPLC를 이용하여 분석한 결과 ginsenoside Rh1, Rg2, Rg1, Rf 및 Re외에 백삼에는 없는 ginsenoside Rg3 성분이 확인되었고 뿐만 아니라 총 사포닌에 함유된 ginsenoside Rg3의 함량이 많을수록 내피의존성 이완작용이 강력함을 관찰하였다^{33,34)}. Ginsenoside Rg3의 내피의존성 이완 potency는 protopanatriol ginsenosides군의 3.4배, 총 사포닌의 6.2배, ginsenoside Rg1의 79배임을 확인하였다³³⁾. Ginsenoside Rg3에 의한 조직 내 cGMP함량도 총 사포닌에 의한 함량보다 4배 증가하였으며 증가된 cGMP는 N^G-nitro-L-arginine이나 methylene blue의 전처리로 소실되었다³³⁾. 인삼을 120°C에서 2시간 수증기로 가열하였을 때 ginsenoside Rg3 및 Rg5의 함량이 증가하였으며³⁵⁾ 최근 ginsenoside Rg3의 증가는 Rb1 및 Rc등 protopanaxadiol 군 ginsenoside의 구조전환에 의한 것으로 보고되었다³⁰⁻³⁶⁾.

2. 내피로부터 NO의 유리기전

내피세포에서 NO의 유리에는 Ca²⁺이 중요한 역할을 한다. 총 사포닌이 Ca²⁺의 세포내 유입을 증가하여 NO를 유리한다. 인삼이 혈관내피세포막의 칼륨통로(Kca, Ca²⁺-activated K⁺ channel)를 활성화함으로써 Ca²⁺가 내피세포내로 도입되어 내피세포의 eNOS를 활성화하여 혈관을 이완한다(Fig. 1)³⁷⁾. 내피세포로의 Ca²⁺의 유입은 nifedipine 이나 verapamil으로는 차단되지 않음으로 내피세포의 Ca²⁺ 통로는 voltage-dependent Ca²⁺ 통로가 아니며 칼륨통로의 과 분극으로 인한 Ca²⁺의 driving force에 기인하는 것으로 알려져 왔으나 최근에는 receptor-operated Ca²⁺ 통로인 것으로 보고되고 있다³⁸⁾. 또한 eNOS 활성화의 조절에는 Ca²⁺만의 증가로는 불충분하며 Phosphoinositide 3-kinase(PI3-kinase)/Akt 의존성 ERK1/2 및 eNOS의 인산화로 NO가 생성된다고 알려지고 있다^{39,41)}. 이 과정을 “Ca²⁺-비의존성 eNOS의 활성화” 라고 하

며 세포내 Ca^{2+} 을 킬레이트하면 eNOS 활성이 소실됨으로 NO 생성은 Ca^{2+} 의존적임을 시사하고 있다⁴²⁾.

PI3-kinase는 호르몬 등의 세포외부로부터의 자극을 여러 세포내 기능으로 전환시키는 중요한 역할을 한다. 즉 PI3-kinase는 phosphatidylinositol을 인산 화하여 PI(2)P로부터 Phosphatidylinositol 3 phosphate(PI(3)P)를 생성한다. 이어서 PI(3)P는 protein kinase인 Akt 및 protein kinase A(PKA)를 활성화함으로써 여러 하부의 표적분자를 인산화하고 활성을 조절하여 전사, 혈관신생, 세포성장을 조절하게 된다⁴²⁾.

인간의 흉부 대동맥내피세포(human aortic endothelial cells, HAEC)에서 ginsenoside Rb1이 NO를 생성하였으며³⁹⁾ ginsenoside Rb1이 Ser-1177위치에서 eNOS의 인산화를 유도하였다. Ginsenoside Rb1이 Akt(Ser 473)와 ERK1/2(Thr202/Thr204)를 신속하게 인산화 하였으며 eNOS의 인산화가 Akt 억제제인 SH-5, PI3-kinase 억제제인 wortmannin에 의해 억제된 것은 ginsenoside Rb1에 의한 eNOS의 활성화 및 NO의 생성은 PI3-kinase/Akt 및 ERK1/2의 활성화에 의한 것임을 시사한다. 그러나 eNOS의 단백질발현에는 영향이 없었다. 따라서 단백질의 전사단계에는 영향이 없는 것으로 보인다.

Ginsenoside Rb1-유도 eNOS 인산화(Ser1177)가 androgen 수용체 길항제인 nilutamide에 의해 억제되었으나 estrogen 수용체 길항제에 의해서는 영향이 없었다. 따라서 PI3-kinase/Akt, MEK/ERK경로 및 androgen 수용체가 인간 대동맥내피세포에서 ginsenoside Rb1에 의한 급성 eNOS 활성화의 조절에 관여한다고 하였다³⁹⁾.

Leung 등⁴⁰⁾은 인간의 제대 정맥 내피세포(HUVEC)를 이용한 실험에서 ginsenoside Rg1이 PI3-kinase, Akt/PKB 및 내피세포 nitric oxide synthase(eNOS, Ser 1177위치)의 인산화를 증가함으로써 nitric oxide(NO)생성을 증가한다고 하였다⁴⁰⁾. 또한 강력한 혈관신생인자인 혈관내피 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 발현을 증가하며 이발현은 PI3-kinase/Akt, GSK3 β 및 β -catenin/T-cell factor-dependent 경로를 경유하여 매개된다고 하였다. Ginsenoside Rg1은 glucocorticoid receptor(GR)에 대한 효능제이며 ginsenoside Rg1에 의해 활성화된 GR은 신속하게 PI3-kinase/Akt 경로를 통하여 eNOS로부터 NO를 신속하게 생성한다고 하였다.

김 등⁴¹⁾도 인간제대정맥 내피세포를 이용한 연구에서 홍삼추출액기스가 혈관신생에 미치는 신호기전에서 홍삼액기스-유도 혈관신생은 ERK1/2, PI3-kinase/Akt 및 내피 NO synthase의 인산화로 NO를 생성하는 기전에 기인한다고 하였다⁴¹⁾.

3. iNOS의 유도

1) 내피세포에서 inducible nitric oxide synthase(iNOS)의 유도

배양 돼지 내피세포를 arginine 존재 하에서 총 사포닌과 12시간 배양 시 iNOS-유도로 NO의 생성이 증가하였으며 NO synthase억제제인 L-NNA에 의해서 NO의 증가가 억제되었다(Fig. 1). 또한 총 사포닌과 12시간 배양 시 내피세포에서 iNOS의 면역반응성 신호가 나타났다. 따라서 총 사포닌의 혈관 확장작용은 내피세포에서 유리되는 eNOS 뿐만 아니라 iNOS에서 유도되는 NO에 의해서 혈관을 이완하는 것으로 추정 된다⁴³⁾.

2) 혈관평활근에서 iNOS의 유도

총 사포닌은 흰쥐 흉부 대동맥혈관에서 iNOS도 유도함으로써 NO를 생성 한다⁴⁴⁾.

시험관 시험에서 내피를 제거한 혈관 평활 근을 총사포닌(10^{-4} g/ml) 및 ginsenoside Rg3(10^{-5} g/ml)과 12시간 배양하거나, 생체 내 시험으로 총 사포닌을(100 mg/kg)를 5일간 경구투여한 후 흰쥐로부터 적출한 흰쥐대동맥을 사용하여 phenylephrine에 의한 수축 도를 측정하였다. Phenylephrine에 의한 수축도가 총 사포닌을 투여한 동물에서 얻은 혈관에서 보다 총사포닌 및 ginsenoside Rg3을 투여한 동물에서 얻은 혈관에서 현저히 억제됨을 관찰하였다. 그러나 ginsenoside Rb1, Rc, Re 및 Rg1을 투여한 동물에서 얻은 혈관에서는 억제현상이 관찰되지 않았다. NO synthase 억제제인 nitro-L-arginine(NLA) 혹은 aminoguanidine을 전 처치 시에는 phenylephrine에 의한 수축도의 억제가 역전한 것은 iNOS의 유도로 혈관 평활 근이 이완하였음을 시사한다. 시험관 시험에서 흉부 대동맥을 총사포닌 혹은 순수 분리한 ginsenoside와 배양 후 arginine으로부터 생성되는 citrulline의 형성 정도를 측정할때 LPS에 의해서 생성되는 양보다는 적었으나 총 사포닌과 ginsenoside Rg3에 의해서 생성되는 NOS 활성의 지표인 citrulline양은 유의성 있게 증가하였다. Ginsenoside Rb1, Rc, Rd 및 Rg1은 citrulline형성에 영향이 없었다. 혈관 평활 근에서 총사포닌 및 ginsenoside Rg3에 의한 iNOS 단백질이 유도됨을 확인하였으나 기타 ginsenoside에 의해서는 유도 효과가 관찰되지 않았다⁴⁴⁾.

Ginsenoside Rg3은 RAW 264.7 세포에서 전사인자인 NF- κ B를 활성화함으로써 iNOS를 발현하고 더불어 NO의 생성을 증가하였다. 총 사포닌에 의해 억제 성 I- κ B가 인산 화되고 분해됨으로서 I- κ B로부터 분리된 p65(NF- κ B)가 핵 내로 이행되어 NF- κ B가 활성화된다. PKC 억제제인 staurosporine은

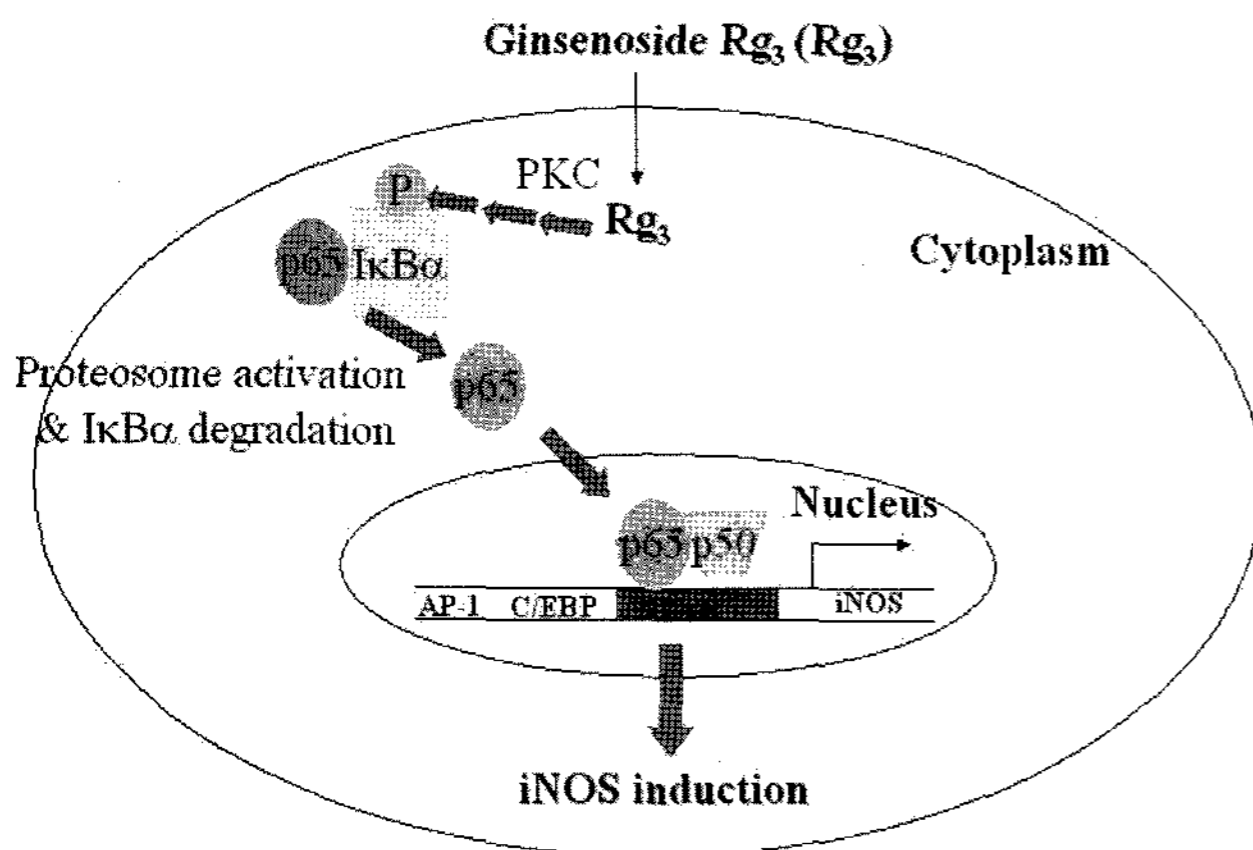


Fig. 2. NF- κ B activation by ginsenoside Rg3 in macrophage or smooth muscle cell.

총 사포닌에 의한 iNOS의 유도와 I- κ B의 인산화를 억제하였다. 이 결과로 보아 ginsenoside Rg3은 PKC를 매개로하여 I- κ B를 인산화하고 p65를 핵 내로 이행하여 NF- κ B의 활성화를 통해 iNOS를 유도한다. Ginsenoside Rg3에 의한 iNOS의 유도와 NO의 생성은 혈관을 이완하나 LPS에 의한 이완작용에 비해서는 약하였다(Fig. 2)⁴⁴⁾.

한편 Lee 등⁴⁵⁾은 Raw 264.7 세포에서 20(S)-protopanaxadiol(PPD)는 I- κ B의 분해를 방어함으로써 NF- κ B를 불활성화하여 lipopolysaccharide(LPS)-유도 iNOS발현의 증가를 억제한다고 하였다. 또한 Oh 등⁴⁶⁾도 LPS로 전처리한 Raw 264.7 대식세포에서 20(S)-protopanaxatriol(PPT)이 iNOS의 발현을 조절한다고 하였다. I- κ B의 인산화 및 분해를 방어하여 NF- κ B의 불활성화함으로써 PPT가 LPS-유도 iNOS의 증가를 차단한다고 하였다.

4. 혈관 평활 근의 이완기전

1978년에 하 등⁴⁷⁾에 의해서 인삼의 혈압강화작용은 심근 세포로 Ca^{2+} 의 유입이 억제되어 심근의 수축력을 억제하기 때문이다 라고 발표된 이후 Leung 및 Kwan⁴⁸⁾은 개의 장간 막 동맥 절편을 사용한 $^{45}Ca^{2+}$ 유출시험에서 총사포닌(*Panax notoginseng*)은 phenylephrine에 의한 $^{45}Ca^{2+}$ 유입을 억제하나 $^{45}Ca^{2+}$ 유출은 억제하지 않으며 반면에 nifedipine에 의해 억제되는 고농도의 KCl에 의한 $^{45}Ca^{2+}$ 유입에는 총 사포닌이 영향이 없다고 하고 총 사포닌이 작용하는 칼슘통로는 store-operated Ca^{2+} channel임을 시사 하였다.

최근에 Kim 등⁴⁹⁾은 돼지 관상동맥에서 20(S)ginsenoside Rg3이 25 mM KCl로 수축된 혈관을 농도-의존적 및 내피세포-비 의존적으로 이완을 일으키며 혈관이완은 L-type Ca^{2+}

통로를 억제하는 전위 의존성 칼슘 길항작용에 의한다는 의견을 제시하였다⁴⁹⁾.

한편 Guan 등⁵⁰⁾은 총 사포닌은 혈관 평활근세포에서 전위 의존성 칼슘통로(voltage-operated calcium channel, VOCC)에 억제효과가 없다고 하고 수용체 작동 성 칼슘통로(receptor-operated calcium channel, ROCC) 및 저장 작동 성 칼슘통로(store-operated calcium channels SOCC)를 차단한다고 하였다.

그러나 김 등⁵¹⁾ 및 Bolotina 등⁵²⁾은 흰쥐대동맥에서 총 사포닌과 ginsenoside Rg3가 NO를 유리하여, 혈관 평활 근에서 Ca^{2+} -의존성 K^+ 통로를 활성화함으로써 내피-비의존성 이완을 일으킨다고 하였다.

혈관 평활 근에서 총 사포닌은 Ca^{2+} 통로를 직접 차단하는 것이 아니고 총 사포닌이 K^+ 통로를 직접 활성화하여 막 전압을 과 분극 시키며 이어서 Ca^{2+} 유입을 억제한다고 하였다(Fig. 1). 25 mM KCl로 수축시킨 혈관에서 총 사포닌은 유의성 있는 혈관이완작용을 나타냈으며 60 mM KCl로 수축시킨 혈관에서는 이완작용이 없었다. 이결과는 K^+ 통로 개방약이 고농도의 KCl로 수축시킨 혈관에 대해서는 이완작용이 없다는 결과와 일치 한다^{53,54)}.

대부분의 K^+ 통로는 흥분성 세포나 평활 근에서 과 분극에 관여하고 있다. 세포질로부터 K^+ 이온을 유출함으로써 평활 근을 이완한다. 토끼 관상동맥평활근세포를 이용한 Patch clamp 시험법에서도 총사포닌 및 ginsenoside Rg3이 Ca^{2+} -activated K^+ 통로를 활성화한다고 하였다⁵⁵⁾.

Li 등⁵⁶⁾도 같은 결과를 발표하였는데 혈관 이완작용이 내피가 제거된 혈관 평활 근에서 총 사포닌이 Ca^{2+} -activated K^+ (KCa)를 활성화하기 때문에 Ca^{2+} 의 세포내 유입이 억제되어 혈관을 이완한다고 하였다.

또한 흰쥐의 작은 혈관인 장간 막 동맥의 저항혈관에서도 고려홍삼의 사포닌 성분이 K^+ 의 유출을 증가시켜 혈관 평활 근을 이완시킨다고 하였다. K^+ 이온통로가 사포닌에 의한 혈관 확장작용에 관여한다고 하였다⁵⁷⁾.

또한 Guan 등도 ginsenoside Rg3는 고농도 KCl로 유도한 흰쥐대동맥 ring의 수축과 Ca^{2+} 유입을 억제하지 못하였으며 nifedipine으로 차단되는 전위-의존성 내향성 Ca^{2+} 전류에 영향이 없다고 함으로서 총 사포닌의 혈관이완작용은 K^+ 통로를 매개로 한다고 하였다⁵⁰⁾.

5. 혈관수축인자에 대한 길항작용

내피세포로부터 혈관이완인자(nitric oxide NO, prostacyclin, endothelium-derived hyperpolarizing factor(EDHF))와 수축

인자(endoperoxides, thromboxane A_2 , superoxide anion)를 유리하여 혈관긴장도를 조절하고 있다⁵⁸). 고혈압은 내피세포의 장애로 NO 혹은 EDHF의 유리가 감소되거나 또는 내피의존성 수축인자인 prostaglandin endoperoxide(PGH₂) 및 superoxide anion의 합성 또는 유리의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다^{59,60}). 선천성 고혈압 쥐에서 protopanaxatriol계 배당체가 혈압강화작용이 있는지를 조사하고 그 기전이 내피의존성 수축인자인 PGH₂ 및 superoxide anion에 대한 길항작용에 기인하는 것인지를 규명하고자 하였다. Protopanaxatriol계 배당체(30 mg/kg)를 16주령의 선천성 고혈압흰쥐에 투여하여 혈압의 변화를 관찰하였으며 또한 선천성 고혈압 쥐로부터 분리한 흉부대동맥을 PGH₂ 혹은 superoxide anion으로 수축시킨 후 protopanaxatriol 계 배당체의 작용을 검토하였다. 인삼을 투여하지 않은 16주령의 고혈압 쥐에서 2주후인 18주령에 5.4 mmHg의 혈압이 상승하였으나 이 기간 중에 protopanaxatriol계 배당체를 투여 받은 고혈압흰쥐에서는 혈압이 상승하지 않았다. 고혈압 쥐의 혈관은 acetylcholine에 의해 수축이 되나 protopanaxatriol계 배당체를 2주간 투여한 흰쥐의 혈관에서는 acetylcholine으로 수축이 되지 않고 이완되었다. 또한 고혈압 쥐에서 분리한 혈관은 PGH₂ 또는 superoxide anion에 의해 수축이 되나 protopanaxatriol계 배당체를 전처리한 경우에는 수축이 유의성 있게 억제되었다. 이상의 결과는 홍삼에서 얻은 protopanaxatriol계 배당체는 고혈압 쥐의 혈압을 저하하며 그 기전은 NO의 유리증가 및 PGH₂ 또는 superoxide anion에 대한 길항작용이 관여하는 것으로 추정되었다⁶¹).

기타 장기에 대한 작용

NO는 음경발기의 기전에 중요한 역할을 하고 있다⁶²). NO는 non-adrenergic, non-cholinergic(NANC)신경에서 유리되어 음경해면체의 이완과 음경발기를 일으킨다⁶³).

동물실험에서 홍삼추출물이 토끼의 음경해면체에 있는 내피세포와 혈관주변신경으로부터 NO를 유리하며 확장효과는 NOS억제제에 의하여 억제되는 되는 것으로 보아 홍삼에 의한 확장효과는 내피세포 혹은 신경세포로부터 유리되는 NO에 의해 매개된다고 하였다^{64,65}). 발기부전환자의 임상연구에서도 음경강직도, 팽만감 및 성욕과 환자 만족도에 대해 홍삼을 투여 받은 환자가 placebo나 5-HT reuptake 억제제인 trazodone을 투여한 환자보다 유의성 있게 높았다⁶⁶). 발기부전에 사용하는 sildenafil(viagra)는 음경 평활근에서 cGMP를 분해하는 효소인 phosphodiesterase V를 억제하여 NO의 효과를 상승한다⁶⁷). Phosphodiesterase V에 미치는 총사포닌의 작용을 Lugnier와 Kim이 검토하였다. Bovine aorta에서 얻은

phosphodiesterase V를 이용한 시험에서 protopanaxadiol계 배당체의 IC₅₀가 200 ug/ml로서 potent하지는 않으나 완만한 효과는 인정되었다. 내피세포 이완작용과 관련이 있는 phosphodiesterase IV도 억제한다고 하였다⁶⁸). 원숭이 뇌동맥에서 인삼이 혈관을 확장하였다⁶⁹).

인삼추출물(10 mg/ml in drinking water, 1.6 g/kg/day)을 1주일 투여한 흰쥐에서 고압산소에 의한 심근 허혈 장애와 대동맥 내피의 기능소실에 미치는 보호 작용을 검토하였다. 대조군과 고압 처리한 흰쥐의 적출 심장을 허혈 및 재 관류하였을 때 대조군에서는 좌심실확장기압 및 관상혈관 관류 압의 상승이 관찰되었으나 인삼 투여 군에서는 상승이 억제되었다. Acetylcholine에 의한 적출동맥의 이완작용이 대조군에 비해 인삼투여 군에서는 회복되었다. 고압으로 인한 반응성산소종에 의한 내피의 기능장애가 인삼의 항산화작용으로 보호되었다고 하였다⁷⁰).

Ginsenoside Rb1 및 Re는 심근세포에서 농도 의존적으로 NOS 활성을 증가하여 심근수축을 억제하며⁷¹) 기타 세포배양 및 동물실험에서 인삼에 의한 심혈관의 보호 작용은 부분적으로 NO의 유리에 의해 매개된다고 시사하였다.

Peng 등⁷²)은 총 사포닌이 흰쥐의 장간 막 혈관에서 혈관 확장성 신경(non-adrenergic, non-cholinergic nerves)에서 유리되는 NO에 의한 혈관확장에 대해 억제 효과를 나타낸다고 하였다.

총 사포닌은 기관 상피⁷³) 및 토끼 폐혈관에서⁷⁴) NO-GMP 경로로 사람의 기관지 평활근을 이완하여 항 천식 효과를 나타낸다고 하였다.

요 약

인삼은 혈관을 확장하며 혈액 순환을 개선함으로써 항고혈압 및 항 혈전작용을 나타낸다. 홍삼의 총 사포닌은 혈관내피세포-유래 nitric oxide(NO)를 혈관 내피세포로부터 유리하여 혈액의 흐름을 원활하게하고 혈관을 확장하기 때문이다. 총 사포닌 중 ginsenoside Rg3의 혈관 확장효과가 가장 강력하다. 내피세포에서 인삼이 NO를 유리하는 기전은 총 사포닌이 혈관내피세포막의 칼륨통로(Kca, Ca²⁺-activated K⁺ channel)를 활성화하고 Ca²⁺를 내피세포내로 유입함으로써 내피세포의 endothelial nitric oxide synthase(eNOS)를 활성화하기 때문이다. 최근에는 eNOS활성의 조절에는[Ca²⁺]_i외에도 eNOS효소를 인산화 하는 신호전달 경로가 관여한다고 보고되었다. PI3K/Akt-의존성 ERK1/2 및 eNOS 경로의 인산화로 NO가 생성된다. 혈관평활근의 이완기전은 내피세포로부터 유리된 NO가 평활근세포에서 guanylyl cyclase 효소를

활성화하여 cGMP의 조직 내 함량을 증가하기 때문이다. 평활근 세포내 cGMP의 증가는 세포내 칼슘이온농도 $[Ca^{2+}]_i$ 를 저하시키며 또한 NO가 혈관 평활근의 칼슘통로를 개방하여 세포막을 과분극하고 이어서 칼슘통로를 차단하기 때문에 세포내 칼슘이온농도가 저하되어 혈관이 확장된다. 총 사포닌의 iNOS 유도 작용도 혈관 이완작용에 기여하는 것 같다. 총 사포닌과 ginsenoside Rg3은 혈소판 응집을 억제하여 혈액순환 개선에 기여한다. 끝으로 선천성 고혈압 쥐에서 총 사포닌이 혈압상승을 억제하는 작용이 있으며 이는 프로스타글란딘 H_2 수용체에 대한 길항작용과 자유라디칼 생성에 대한 소거작용에 기인하는 것 같다.

인용문헌

- Kim, N. D., Kang, S. Y., Choi, W. S., Kim, S. H., Kang, K. W. and Park, J. H. : Pharmacological effects of Ginseng-role of endothelium, Ginseng Research during the Past 20 years, 113-139 The Korean Society of Ginseng (1997).
- Matsuda, H. and Kubo, M. : Pharmacological study on Panax ginseng C. A. Meyer I, Effects of red ginseng on the experimental disseminated intravascular coagulation. *Yakugaku Zasshi*. **103**, 1269-1277 (1983).
- Tamura, Y., Hirai, A., Terano, T., Thara, K., Saito, J., Kondo, S. and Samukawa, K. : Anti-thrombotic and anti-atherogenic effects of Korean Red Ginseng-Effects on platelets and vascular smooth muscle cells-The Ginseng Review *Medical Science*. No. 16, 55-60 (1993).
- Homby, E. J. : Evidence that prostaglandin endoperoxides can induce platelet aggregation in the absence of thromboxane A_2 production. *Biochem. Pharmacol.* **31**, 1158-1160 (1982).
- Lee, S. R., Park, J. H., Choi, K. J. and Kim, N. D. : Inhibitory effect of Ginsenoside Rg3 on platelet aggregation and its mechanism of action, *Korean J. Ginseng Sci.* **21**, 132-140 (1997).
- Lee, J. H. and Park, H. J. : Effects of intaking of Red Ginseng products on human platelet aggregation and blood lipids, *J Ginseng Res.* **22**, 173-180 (1998).
- Liu, J. W., Wei, D. Z., Du, C. B. and Zhong, J. J. : Enhancement of fibrinolytic activity of bovine aortic endothelial cells by ginsenoside Rb2. *Acta Pharmacol Sin.* **24**, 102-108 (2003).
- Jin, Y. R., Yu, J. Y., Lee, J. J. and Yun, Y. P. : Antithrombotic and antiplatelet activities of Korean Red ginseng extract. *Pharmacol. Toxicol.* **100**, 170-175 (2007).
- Shin, K. S., Lee, J. J., Jin, Y. R., Yu, J. Y., Park, E. S., Im, J. H., You, S. H., Oh, K. W., Lee, M. K., Wee, J. J., Kim, Y. and Yun, Y. P. : Effect of Korean Red Ginseng Extract on Blood circulation in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Ginseng Res.* **31**, 109-116 (2007).
- Park, H. J., Rhee, M. H., Park, K. M., Nam, K. Y. and Park, K. H. : Effect of non-saponin fraction from *Panax ginseng* on cGMP and thromboxane A_2 in human platelet aggregation. *J. Ethnopharmacol.* **49**, 157-62 (1995).
- Radomski, M. W., Palmer, R. M. J. and Moncada, S. : An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 5193-5197 (1990).
- Jayakody, R. L., Senaratne, M. P. J., Thomson, A. B. R. and Kappagoda, C. T. : Cholesterol feeding impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **63**, 1206-1209 (1985).
- Kang, S. Y., Kim, S. H., Schini, V. B. and Kim, N. D. : Dietary ginsenosides improve endothelium-dependent relaxation in the thoracic aorta of hypercholesterolemic rabbit. *Gen Pharmacol.* **26**, 483-487 (1995).
- Ang-Lee, M. K., Moss, J. and Yuan, C. S. : Herbal medicines and perioperative care, *JAMA* **286**, 208-216 (2001).
- Chen, X., Gillis, C. N. and Moalli, R. : Vascular effects of ginsenosides in viro, *Br. J. Pharmacol.* **82**, 485-491 (1984).
- Furchgott, R. F. and Zawadzki, J. V. : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. **288**, 373-376 (1980).
- Ignarro, L., Buga, G. M., Wood, K. S., Byrns, R. E. and Chaundhuri, G. : Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **84**, 9265-9269 (1987).
- Kang, S. Y., Kwak, M. K., Kim, S. H. and Kim, N. D. : Effects of Ginseng on the release of endothelium-derived relaxing factor in thoracic aorta from rats and rabbits, Annual Meeting of The Pharmaceutical Society of Korea, Pusan National University, October 25-26 (1991).
- Kang, S. Y. and Kim, N. D. : The antihypertensive effect of red ginseng saponin and the endothelium-derived vascular relaxation. *Korean J. Ginseng Sci.* **16**, 175-182 (1992).
- Kim, N. D., Kang, S. Y., Schini, V. B. : Ginsenosides evoke endothelium-dependent vascular relaxation in rat aorta. *Gen. Pharmacol.* **25**, 1071-1077 (1994).
- Achike, F. I. and Kwan, C. Y. : Nitric oxide, human diseases and the herbal products that affect the nitric oxide signaling pathway. *Clinical Exp. Pharmacol. Physiol.* **30**, 605-615 (2003).
- Han, K. H., Choe, S. C., Kim, H. S., Sohn, D. W., Nam, K. Y., Oh, B. H., Lee, M. M., Park, Y. B., Choi, Y. S., Seo, J. D. and Lee, Y. W. : Effect of red ginseng on blood pressure in

- patients with essential hypertension and white coat hypertension. *Am. J. Chin. Med.* **26**, 199-209 (1998).
23. Sung, J., Han, K. H., Zo, J. H., Park, H., Kim, C. H. and Oh, B. H. : Effect of red ginseng upon vascular endothelial function in patients with essential hypertension. *Am. J. Chin. Med.* **28**, 205-216. (2000).
 24. Jeon, B. H., Kim, C. S., Park, K. S., Lee, J. W., Park, J. B., Kim, K. J., Kim, S. H., Chang, S. J. and Nam, K. Y. : Effect of Korea red ginseng on the blood pressure in conscious hypertensive rats. *Gen. Pharmacol.* **35**, 135-41 (2000).
 25. Vuksan, V., Stavro, M., Woo, M., Leiter, A., Sung, M. K. and Sievenpiper, L. : Korean Red ginseng (*Panax ginseng*) can lower blood pressure in individuals with hypertension: A randomized controlled trial, The 9th International Symposium on Ginseng: September pp. 225-228, *Advances in Ginseng Reserch*, The Korean Society of Ginseng (2006).
 26. Han, K., Shin, I. C., Choi, K. J., Yun, Y. P., Hong, J. T. and Oh, K. W. : Korean red ginseng water extract increases nitric oxide concentrations in exhaled breath. *Nitric Oxide* **12**, 159-162 (2005).
 27. Popovich, D. G. and Kitts, D. D. : Generation of ginsenoside Rg3 and Rh2 from North American ginseng. *Phytochemistry* **65**, 337-344 (2004).
 28. Buetter, C., Yeh, G. Y., Phillips, R. S., Mittleman, M. A. and Kaptchuk, T. J. : Systemic review of the effects of ginseng on cardiovascular risk factors, *Ann. Phamacother.* **40**, 83-95 (2006).
 29. Kim, H., Chen, X. and Gillis, C. N. : Ginsenosides protect pulmonary vascular endothelium against free radical-induced injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **189**, 670-676 (1992).
 30. Cheng, L. Q., Na, J. R., Bang, M. H., Kim, M. K. and Yang, D. C. : Conversion of major ginsenoside Rb1 to 20(S)-ginsenoside Rg3 by microbacterium sp. GS514, *Phytochemistry* **69**, 218-224 (2008).
 31. Ando, T., Tanaka, O. and Shibata, S. : Chemical studies on the oriental plant drugs XXV. Comparative studies on the saponin and sapogenins of ginseng and related crude drugs, *Syoyakukaku Zasshi* **25**, 28-34 (1971).
 32. Kang, S. Y., Schini-Kirth, V. B. and Kim, N. D. : Ginsenosides of the protopanaxatriol group cause endothelium-dependent relaxation in the rat aorta. *Life Sciences* **56**, 1577-1586 (1995).
 33. Kim, N. D., Kang, S. Y., Park, J. H. and Schini-Kerth, V. B. : Ginsenoside Rg3 mediate endothelium-dependent relaxation in response to ginsenosides in rat aorta: role of K⁺ channels. *Eur. J. Pharmacol.* **367**, 41-49 (1999a).
 34. Park, M. K., Park, J. H., Han, S. B., Shin, Y. G. and Park, I. N. : High-performance liquid chromatographic analysis of ginseng saponins using evaporative light scattering detection. *J. Chromatogr. A* **736**, 77-81 (1996).
 35. Kim, W. Y., Kim, J. M., Han, S. B., Lee, S. K., Kim, N. D., Park, M. K., Kim, C. K. and Park, J. H. : Steaming of Ginseng at high temperature enhances biological activity. *J. Nat. Prod.* **63**, 1702-1704 (2000).
 36. Bae, E. A., Han, M. J., Kim, E. J. and Kim, D. H. : Transformation of ginseng saponins to ginsenoside Rh2 by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformations. *Arch. Pharm. Res.* **27**, 61-67 (2004).
 37. Busse, R., Fichtner, H., Luckhoff, A. and Kohlhardt, M. : Hyperpolarization and increased free calcium in acetylcholine-stimulated endothelial cells. *Am. J. Physiol.* **255(4 Pt 2)**, H965-H969 (1988).
 38. Kwan, C. Y. and Kwan, K. : Effects of Panax notoginseng saponins on vascular endothelial cells in vitro. *Acta. Pharmacol. Sin.* **21**, 1101-1105 (2000).
 39. Yu, J., Eto, M., Akishita, M., Kaneco, A., Ouchi, Y. and Okabe, T. : Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: a possible involvement of androgen receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **353**, 764-769 (2007).
 40. Leung, K. W., Cheng, Y. K., Mak, N. K., Chan, K. K., Fan, T. P. and Wong, R. N. : Signaling pathway of ginsenoside-Rg1 leading to nitric oxide production in endothelial cells. *FEBS Letters* **580**, 3211-3216 (2000).
 41. Kim, M. K., Namkoong, S., Yun, Y. G., Hong, H. D., Lee, Y. C., Ha, K. S., Lee, H. S., Kwon, H. J., Kwon, Y. G. and Kim, Y. M. : Water extract of Korean Red ginseng stimulates angiogenesis by activating the PI3K/Akt-dependent ERK1/2 and eNOS pathways in human umbilical vein endothelial cells. *Biol. Pharm. Bull.* **30**, 1674-1679 (2007).
 42. Fleming, I. and Busse, R. : Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **284**, R1-R12 (2003).
 43. Li, Z., Niwa, Y., Sakamoto, S., Shono, M., Chen, X. and Nakaya, Y. : Induction of inducible nitric oxide synthase by ginsenosides in cultured porcine endothelial cells. *Life Sciences* **67**, 2983-2989 (2000).
 44. Kim, N. D., Kim, E. M., Kang, K. W., Cho, M. K., Choi, S. Y. and Kim, S. G. : Ginsenoside Rg3 inhibits phenylephrine-induced vascular contraction through induction of nitric oxide synthase. *Br. J. Pharmacol.* **140**, 661-670 (2003).
 45. Lee, S. H., Seo, G. S., Ko, G., Kim, J. B. and Sohn, D. H. : Anti-inflammatory activity of 20(S)-protopanaxadiol: enhanced heme oxygenase 1 expression in RAW 264.7 cells. *Planta Med.* **71**, 1167-1170 (2005).
 46. Oh, G. S., Pae, H. O., Choi, B. M., Seo, E. A., Kim, D. H.,

- Shin, M. K., Kim, J. D., Kim, J. B. and Chung, H. T. : 20(S)-protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation with lipopolysaccharide. *Cancer Lett.* **205**, 23-29 (2004).
47. Hah, J. S., Kang, B. S. and Kang, D. H. : Effect of Panax alcohol extract on cardiovascular system. *Yonsei Med. J.* **19**, 1-18 (1978).
48. Leung, Y. M. and Kwan, C. Y. : Current perspectives in the pharmacological studies of store-operated Ca^{2+} entry blockers. *Jpn. J. Pharmacol.* **81**, 253-258 (1999).
49. Kim, J. H., Lee, J. H., Jeong, S. M., Lee, B. H., Yoon, I. S., Lee, J. H., Choi, S. H., Kim, D. H., Park, T. K., Kim, B. K. and Nah, S. Y. : Stereospecific effects of ginsenoside Rg3 epimers on swine coronary artery contractions. *Biol. Pharm. Bull.* **29**, 365-370 (2006).
50. Guan, Y. Y., Zhou, J. G., Zhang, Z., Wang, G. L., Cai, B. X., Hong, L., Qiu, Q. Y. and He, H. : Ginsenoside Rd from Panax notoginseng blocks Ca^{2+} influx through receptor- and store-operated Ca^{2+} channels in vascular smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.* **548**, 129-136 (2006).
51. Kim, N. D., Kang, S. Y., Kim, M. J., Park, J. H. and Schinik-Kerth, V. B. : The ginsenoside Rg3 evokes endothelium-independent relaxation in rat aorta: role of K^+ channels. *Eur. J. Pharmacol.* **367**, 51-57 (1999b).
52. Bolotina, V. M., Najibi, S., Palacino, J. J., Pagano, P. J. and Cohen, R. A. : Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscles. *Nature* **368**, 850-853 (1994).
53. Hamilton, T. C., Weir, S. W. and Weston, A. H. : Comparison of the effects of BRL 34915 and verapamil on electrical and mechanical activity in rat portal vein. *Br. J. Pharmacol.* **88**, 103-111 (1986).
54. Matsuda, Y., Arakawa, C., Yamashita, T., Miyajima, M., Shigenobu, K., Kasuya, Y. and Tanaka, S. : Potassium channel opening properties of a novel compound, NIP-121, cromakalim and nicorandil in rat aorta and portal vein. *Eur. J. Pharmacol.* **195**, 323-331 (1991).
55. Chung, I. and Kim, N. D. : Ginseng saponins enhance Maxi Ca^{2+} -activated K^+ currents of the rabbit coronary artery smooth muscle cells. *J. Ginseng Res.* **23**, 230-234 (1999).
56. Li, Z., Chen, X., Niwa, Y., Sakamoto, S. and Nakaya, Y. : Involvement of Ca^{2+} -activated K^+ channels in ginsenosides-induced aortic relaxation in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **37**, 41-47 (2001).
57. Kim, S. H., Park, H. S., Lee, M. Y., Oh, Y. S. and Kim, S. H. : Vasorelaxing mechanism of crude saponin of Korean Red Ginseng in the resistance-sized mesenteric artery of rat. *J. Ginseng Res.* **26**, 1-5 (2002).
58. Katusic, Z. S., Shephard, J. T. and Vanhoutte, P. M. : Endothelium-dependent contraction to stretch in canine basilar arteries. *Am. J. Physiol.* **252**, H671-H673 (1987).
59. Tesfamariam, B. : Selective impairment of endothelium-dependent relaxation by prostaglandin endoperoxide. *J. Hypertens.* **12**, 41-47 (1994).
60. Ogletree, M. L., Harris, D. N., Greenberg, R., Haslanger, M. F. and Nakane, M. : Pharmacological actions of SQ 29,548, a novel selective thromboxane antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **234**, 435-444 (1985).
61. Kim, N. D., Kim, S. H., Kang, K. W. and Choi, K. J. : Effect of protopanaxatriol ginsenosides on the blood pressure and endothelial dysfunction in the aorta of spontaneously hypertensive rats, Korean J. Ginseng Sci. **21**, 119-124 (1997).
62. Anderson, K. E. : Pharmacology of penile erection. *Pharmacol. Rev.* **53**, 417-450 (2001).
63. Rajfer, J., Aronson, W. J. and Bush, P. A. : Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to noradrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New Engl. J. Med.* **326**, 90-94 (1992).
64. Choi, Y. D., Ma, S. Y., Shin, J. S. and Choi, H. K. : Effect of Korean red ginseng on the rabbit corpus cavernosal smooth muscle. *Korean J. Ginseng Sci.* **20**, 133 (1996).
65. Choi, Y. D., Xin, Z. C. and Choi, H. K. : Effect of Korean red ginseng on the rabbit corpus cavernosal smooth muscle. *Int. J. Impot. Res.* **10**, 37-43 (1998).
66. Choi H. K., Seong, D. H. and Ra, K. H. : Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* **7**, 181-186 (1995).
67. Cashen, D. E., MacIntyre, D. E. and Martin, W. J. : Effects of sildenafil on erectile activity in mice lacking neuronal or endothelial nitric oxide synthase. *Br. J. Pharmacol.* **136**, 693-700 (2002).
68. Lugnier, C. and Kim, N. D. : Cyclic nucleotide phosphodiesterases as possible targets for ginsenosides, *Advances in ginseng research* Proceedings of the 7th International symposium on Ginseng, The Korean Society of Ginseng, pp. 216-223 (1998).
69. Toda, N., Aayajiki, K., Fujioka, H. and Okamura, T. : Ginsenosides potentiate NO-mediated neurogenic vasodilation of monkey cerebral arteries, *J. Ethnopharmacol.* **76**, 109-113 (2001).
70. Maffei, F. R., Carini, M., Aldini, G., Berti, F. and Rossoni, G. : Panax ginseng administration in the rat prevents myocardial ischemia-reperfusion damage induced by hyperbaric oxygen: evidence for an antioxidant intervention. *Planta Med.* **65**, 614-619 (1999).
71. Scott, G. I., Colligen, P. B., Ren, B. H. and Ren, J. : Ginsenoside Rb1 and Re decrease cardiac contraction in adult

- rat ventricular myocyte: role of nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.* **134**, 1159-1165 (2001).
72. Peng, C. F., Li, Y. J. and Deng, H. W. : Effects of ginsenosides on vasodilator nerve actions in the rat perfused mesentery are mediated by nitric oxide. *J. Pharm. Pharmacol.* **47**, 614-617 (1995).
73. Tamaoki, J., Nakata, J., Kawatani, K., Yagaya, E. and Nagai, A. : Ginsenoside-induced relaxation of human bronchial smooth muscle via release of nitric oxide, *Br. J. Pharmacol.* **130**, 1859-1864 (2000).
74. Chen, X. : Cardiovascular protection by ginsenosides and their nitric oxide releasing action. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **23**, 728-732 (1996).