

桑蝶蛸가 Cimetidine으로 발기부전을 유도한 흰쥐의 성기능 개선에 미치는 영향

김민수 · 정지천* · 신현철¹

동국대학교 한의과대학 내과학교실, 1: 대구한의대학교 한의과대학 내과학교실

Effects of Mantidis Vagina Ovorum on the Cimetidine-Induced Erectile Dysfunction in Rats

Min Su Kim, Ji Cheon Jeong*, Hyeon-Cheol Shin¹

*Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University,
1: Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Daegu-hanny University*

Mantidis Vagina Ovorum was formulated to contain various natural products known to cure erectile dysfunction. This study was aimed to investigate the effects of Mantidis Vagina Ovorum on the nitric oxide synthase (NOS) activity, nitrite level, antioxidation and erectile responses in rat's corpus cavernosum penis. The crushed Mantidis Vagina Ovorum 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 16.6 g. Mantidis Vagina Ovorum extract oral-administered 75 mg per 1 kg of body weight for 30 days. First, samples were treated with Mantidis Vagina Ovorum, and then cimetidine-treated rats and L-N-Nitroarginine methyl ester (L-NAME) treated rats were put with the samples. The level of urethral lipid peroxide in the cimetidine-Mantidis Vagina Ovorum double administered rats was decreased as low as in the normal group, while the one in the cimetidine-treated group was increased. The urethral NOS activity, the level of urethral nitrite, the level of testosterone and the electile response to cavernous nerve stimulation in the cimetidine-Mantidis Vagina Ovorum double administered rats were increased as high as in the normal group while the one in the cimetidine-treated group was decreased. The electile response to cavernous nerve stimulation and the level of nitrite in L-NAME (10⁻⁴)-treated rats was restored by the administration of Mantidis Vagina Ovorum as high as in the normal group. Mantidis Vagina Ovorum was effective in restoring the cimetidine-induced or L-NAME-induced erectile dysfunction in rats.

Key words : Mantidis Vagina Ovorum, nitrite, nitric oxide synthase, testosterone, erectile dysfunction

서 론

발기부전은 性行爲時 음경이 충분히 발기되지 않거나 되더라도 지속되지 못하는 상태가 전체 성생활 중 25% 이상 일어날 경우로서 원인은 심인성과 기질성으로 대별된다¹⁾. 기질성 발기부전은 신경인성, 내분비성, 혈관성, 전신질환 등으로 구분되는데 특히 신경인성 발기부전은 뇌종양, 뇌혈관질환, 척수 손상, 당뇨병이나 만성 alcohol 중독에 의한 말초신경병증 등에 의해 발

생한다¹⁻³⁾. 또한 항고혈압제, 이뇨제, 안정제, 심장 치료제, 항우울제 및 호르몬제 등의 약물이나 담배, 알코올 등도 발기부전을 일으키는 것으로 알려져 있다⁴⁾.

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 nonadrenergic noncholinergic (NANC) 신경의 강력한 신경전달물질로 알려져 있으며, nitric oxide synthase (NOS)에 의해서 생합성된다^{7,8)}. 따라서 NOS 활성과 NO 함량을 적절하게 조절하면 발기부전을 개선할 수 있을

* 교신저자 : 정지천, 성남시 분당구 수내3동 87-2 동국대 분당한방병원 3내과

· E-mail : jjcjh@paran.com, · Tel : 031-710-3700

· 접수 : 2010/12/13 · 수정 : 2011/02/09 · 채택 : 2011/02/17

것이다.

韓醫學에서 陰莖의 勃起가 원활하지 않음을 ‘陽痿’, ‘陰痿’, ‘陰器不用’, ‘陰不起’ 등으로 표현하는데⁹⁾, 《內經 素問》¹⁰⁾에 “年六十 陰痿”, “入房太甚, 宗筋弛縱, 發爲筋痿”라 하여 老化和 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, 瘀血阻滯, 過食厚味, 飲酒太過 등이 있으며^{11,12)}, 특히 《諸病源候論》¹³⁾에 “若勞傷於腎 腎虛不能榮於陰器 故萎弱也”, 《景岳全書》¹⁴⁾에 “凡男子陽痿不起 多由命門火衰 精氣清冷”이라 하여 腎의 虛弱을 가장 주된 것으로 여기고 있다. 따라서 治法도 溫腎壯陽, 補腎填精 등 腎의 精氣를 보충하는 것이 위주가 된다^{11,12)}.

桑螵蛸 (Mantidis Vagina Ovorum)는 사마귀의 알집(卵鞘)을 건조한 것으로 固腎益精 補腎 縮小便 등의 효능이 있어 陽痿, 早泄, 遺精, 白濁, 遺尿, 小便頻數 등의 치료에 활용되고 있다^{15,16)}. 東醫寶鑑¹⁷⁾의 補精藥餌에 포함되어 있으며 陽痿를 치료하는 처방들에 구성 약물로 들어 있다¹⁸⁾. 陽痿의 치료에 활용되는 한약재에 대한 연구 중 補腎精 효능과 관련된 것으로는 紅蔘¹⁹⁾, 冬蟲夏草²⁰⁾, 覆盆子²¹⁾, 養生活力丹²²⁾ 등이 NOS 활성을 증가시키고 항산화 효과를 나타내어 발기부전에 효과를 나타낸다고 보고한 바 있다.

이에 저자는 桑螵蛸의 성기능 개선 효과를 구명하기 위하여 위장 질환 치료제로서 성기능 저하 등의 부작용을 나타내는 cimetidine을 흰쥐에 주입하여 발기부전을 유도하고 음경해면체의 과산화지질, glutathione 및 nitrite 함량, NOS 활성과 음경 발기능 등에 미치는 영향을 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었으므로 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

桑螵蛸는 시중에서 상등품을 구입한 후 정선하여 사용하였다.

2) 시약

Albumin bovine serum, L-arginine, calmodulin, dithiothreitol, ethylene diamine tetra sodium salt, glutathione reduced form, L-N-Nitroarginine methyl ester (L-NAME), naphthylethylene 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 dibasic는 Wako사의 제품을, 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid), trichloroacetic acid는 Nakarai사의 제품을 사용하였다. 그의 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

桑螵蛸 200 g을 유리 flask에 3배 량의 95% methanol 용액과 함께 넣은 뒤 60℃가 유지되는 중탕수조에서 냉각기를 부착하고 24시간씩 3회 반복 추출하여 추출액을 만든 후 실온으로 냉각하여 여과하였다. 이 여과한 추출액을 회전 감압농축기를 사용하여 농축하여 건조시켜 추출물 16.6 g (수율 8.3%)을 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

2) 검액의 투여

실험동물은 정상군, 발기부전을 유도한 대조군, 발기부전 유도 후 桑螵蛸추출물을 투여한 실험군으로 나누었으며, 각 군에 10마리씩 배정하였다. 대조군과 실험군은 Michnovicz²³⁾등과 Billici²⁴⁾의 방법을 참조하여 cimetidine을 실험동물의 체중 kg당 800 mg을 1일 1회 30일간 복강에 주사하여 발기부전을 유도하였다. 실험군에는 桑螵蛸추출물을 실험동물의 체중 kg당 75 mg을 1일 1회 30일간 경구 투여하였고, 대조군에는 동량의 0.5% carboxymethyl cellulose 용액을 투여하였다.

3) 효소원의 조제

Ether를 이용하여 흡인 마취시킨 실험동물의 하복부를 절개하여 복부대동맥으로부터 혈액을 채취하고 음경해면체를 적출하였다. 적출한 음경해면체를 생리식염수로 깨끗하게 세척한 후, 남아 있는 이물질 및 혈액을 여지로 제거하였다. 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, glutathione 및 nitrite 함량 측정원으로 사용하였으며, 이 상정액을 다시 10,000 × G에서 30분간 원심분리한 뒤 얻은 상정액을 nitric oxide synthase 활성 측정 효소원으로 사용하였다. 한편, 혈액은 heparin 처리하여 혈장을 분리하여 testosterone 정량용 시료로 사용하였다.

4) Nitric oxide synthase 활성 측정

Nitric oxide synthase 활성 측정은 비색법 (colorimetric assay)으로 NADPH diaphorase 활성 측정법을 이용하였다²⁵⁾. 실험동물의 조직 효소원에 50 mM Hepes (pH 7.4) 용액과 L-arginine, NADPH, EDTA, CaCl₂, dithiothreitol, calmodulin 및 NBT를 가하여, 37℃에서 5분간 반응시켜 585 nm에서 흡광도 변화를 측정하였다. 효소의 활성은 파장 585 nm에서 측정된 흡광도 수치에 사용한 단백질의 함량을 나눈 값으로 산정하였다.

5) Nitrite 함량 측정

Nitrite (NO₂-) 양의 측정은 비색법으로 Griess reaction에 준하여 측정하였다²⁶⁾. 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 표준곡선을 이용하여 산출하였고,

흰쥐 조직 g당 nitrite의 양을 μmole 로 환산하여 나타내었다.

6) 과산화지질 함량 측정

과산화지질 함량은 Ohkawa 등의 방법²⁷⁾에 준해 조직 마쇄 균질액 일정량에 8.1% sodium dodesyl sulfate, 20% acetate buffer (pH 3.5) 및 0.8% thiobarbituric acid (TBA) 용액을 가하여 95°C에서 1시간 동안 반응시키고 실온으로 냉각한 다음 생성된 홍색의 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 방법²⁸⁾에 준해 조직 마쇄액 일정량에 4% sulfosalicylic acid를 가해 제단백시켜 얻은 상층액 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

혈액 중의 testosterone 농도를 측정하기 위하여 radioimmunoassay인 Coat A-count total testosterone kit를 사용하여 함량을 측정하였다²⁹⁾. Heparin 처리하여 분리한 혈장에 dispense reagent를 가하여 37°C에서 3시간 동안 반응시킨 다음 꺼내어 반응액을 이용하여 gamma counter로 측정하였다.

9) 음경 발기능 측정

실험동물의 음경 발기 효과 관찰은 동물마다 정상 음경 발기의 기준을 정하기 위하여 해면체 신경자극 (frequency : 1 Hz, intensity : 3-5V, pulse duration : 1 msec)을 1분간 가하여 음경 발기를 일으켰다. 그 후 해면체 내압이 기저치로 떨어지고 15분 후에 동일 강도의 전기 자극을 가하여 발기능을 측정하였다³⁰⁾. 실험동물의 골반신경 및 음경해면체 신경을 박리한 다음 신경자극을 위하여 백금전극을 음경해면체 신경에 설치하여 전기 자극기 (SEN-7103, Nihon Kohden, Japan)와 연결하였다. 또한 음경 포피를 절개하여 음경해면체를 노출시킨 후 해면체 내압을 측정하기 위하여 26 G 주사 바늘을 일측 음경해면체 내에 유치하였다. 압력 측정용 칩은 silicon판, 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 Computer를 이용하여 기록 분석하였다. 압력 전달관의 혈액 응고 방지를 위해 heparinized saline (5000 IU/ml)으로 간헐적인 관류를 시행하였다.

10) 단백질의 정량

단백질의 정량은 Lowry 등의 방법³¹⁾에 준해 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 행하였다.

11) 통계 처리

실험 결과의 유의성 검정은 Student's t-test를 이용하여 행

하였으며, p value가 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. Cimetidine 주입 흰쥐의 과산화지질 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직 중 과산화지질의 함량은 6.02 ± 0.26 nmole/g이었으나 cimetidine을 30일 동안 주입한 대조군의 경우는 7.30 ± 0.28 nmole/g으로 정상군에 비하여 현저하게 증가되었다. 그러나 cimetidine을 주입하면서 桑蝶蛸추출물을 30일 동안 투여한 실험군에서는 6.71 ± 0.26 nmole/g으로 대조군에 비하여 유의성 있게 감소되었다(Fig. 1).

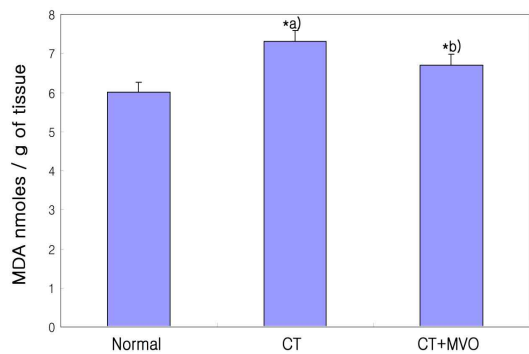


Fig. 1. Effect of the extract of Mantis Vagina Ovarum (MVO) on the urethral lipid peroxide level in cimetidine (CT)-treated rats. Rats were received the methanol extract of MVO (75 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from cimetidine-treated group (*:p<0.05).

2. Cimetidine 주입 흰쥐의 glutathione 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직 중 glutathione 함량은 2.37 ± 0.14 nmole/g이었으나 대조군의 경우는 1.68 ± 0.10 nmole/g으로 정상군에 비하여 유의성 있게 감소되었다. 반면에 실험군의 경우는 1.98 ± 0.12 nmole/g으로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 2).

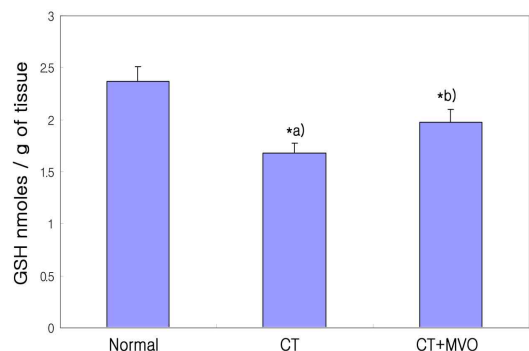


Fig. 2. Effect of the extract of Mantis Vagina Ovarum (MVO) on the urethral glutathione level in cimetidine (CT)-treated rats. Rats were received the methanol extract of MVO (75 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from cimetidine-treated group (*:p<0.05).

3. Cimetidine 주입 흰쥐의 testosterone 함량에 미치는 영향

정상군의 혈액 중 testosterone의 함량은 12.96 ± 0.85 nmoles 인데 비하여 대조군은 9.37 ± 0.62 nmoles로 정상동물에 비하여 현저하게 감소되었다. 그러나 실험군의 경우는 10.81 ± 0.66 nmoles로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 3).

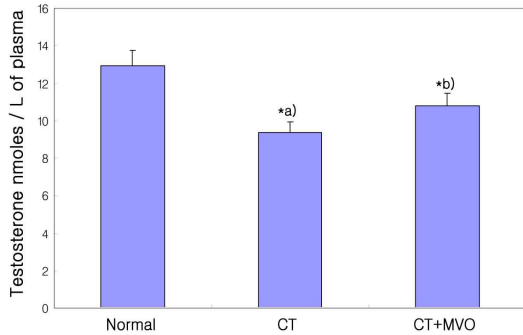


Fig. 3. Effect of the extract of Mantis Vagina Ovarum (MVO) on the blood testosterone level in cimetidine (CT)-treated rats. Rats were received the methanol extract of MVO (75 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from cimetidine-treated group (*:p<0.05).

4. Cimetidine 주입 흰쥐의 nitrite 함량에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직 중 nitrite 함량은 0.67 ± 0.06 μmoles/g이었으나 대조군의 경우는 0.40 ± 0.03 μmoles/g으로 정상군에 비하여 유의성 있게 감소되었다. 반면에 실험군의 경우는 0.49 ± 0.04 μmoles/g으로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 4).

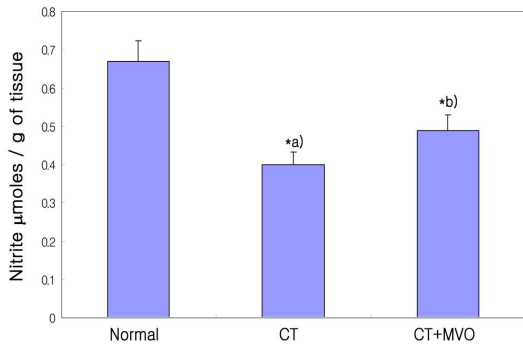


Fig. 4. Effect of the extract of Mantis Vagina Ovarum (MVO) on the urethral nitrite level in cimetidine (CT)-treated rats. Rats were received the methanol extract of MVO (75 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from cimetidine-treated group (*:p<0.05).

5. Cimetidine 주입 흰쥐의 nitric oxide synthase 활성에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 조직 중 nitric oxide synthase 활성은 1.62 ± 0.14 ΔOD/mg protein이었으나 대조군은 1.08 ± 0.07 ΔOD/mg protein으로 정상군에 비하여 현저하게 억제되었다. 반면에 실험군의 경우는 1.26 ± 0.08 ΔOD/mg protein으로 대조군에

비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 5).

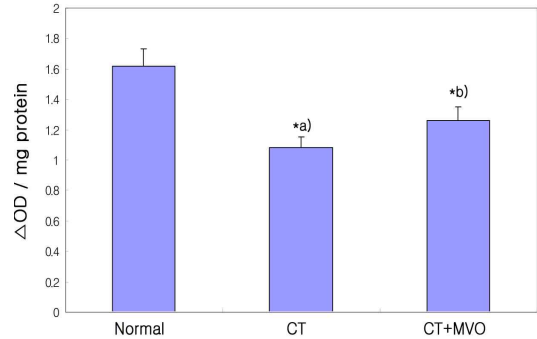


Fig. 5. Effect of the extract of Mantis Vagina Ovarum (MVO) on the urethral nitric oxide synthase activity in cimetidine (CT)-treated rats. Rats were received the methanol extract of MVO (75 mg/kg, p.o) for 30 days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from cimetidine-treated group (*:p<0.05).

6. L-NAME 전처리 후 nitrite 함량 변화

음경 발기능 기준을 일정하게 유지시킨 흰쥐에 L-NAME를 농도별로 음경해면체내에 주입 후 20분 정도 경과한 다음 음경해면체 조직을 적출하여 조직중의 nitrite 함량을 관찰하였다. L-NAME를 주입하지 않은 정상군의 음경해면체 조직 중 nitrite 함량은 0.67 ± 0.06 μmoles/g이었으나 L-NAME 주입량이 10^{-7} M인 경우 0.65 ± 0.06 μmoles, 10^{-6} M인 경우는 0.59 ± 0.06 μmoles, 10^{-5} M인 경우는 0.55 ± 0.06 μmoles로 L-NAME 주입량이 증가할수록 조직 중의 nitrite 함량이 감소되었으며 L-NAME 주입량이 10^{-4} M 되게 하였을 때는 0.44 ± 0.05 μmoles/g로 정상군에 비하여 현저하게 감소되었다(Fig. 6).

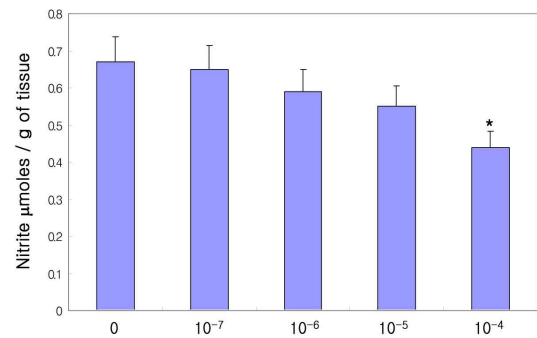


Fig. 6. Effect of L-NAME on the urethral nitrite level in rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 5 animals. Significantly different from normal (*: p<0.05).

7. L-NAME 전처리 후 nitric oxide synthase 활성 변화

정상군의 음경해면체 조직중의 nitric oxide synthase 활성은 1.62 ± 0.14 ΔOD/mg protein이었으나 음경해면체 조직 내로 L-NAME를 10^{-7} M에서부터 10^{-4} M까지 증가시키면서 주입하였을 때 각각 1.58 ± 0.14 , 1.44 ± 0.13 , 1.38 ± 0.13 으로 농도에 비례하여 활성이 억제되었으며, L-NAME 주입량을 10^{-4} M 되게 하였을 때는 1.18 ± 0.11 ΔOD/mg protein으로 정상군에 비하여 유의성 있

게 억제되었다(Fig. 7).

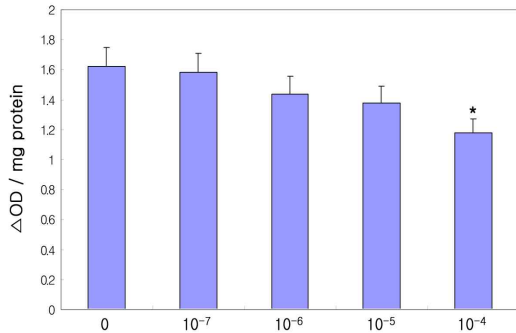


Fig. 7. Effect of L-NAME on the urethral nitric oxide synthase activity in rats. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 5 animals. Significantly different from normal (*: p<0.05).

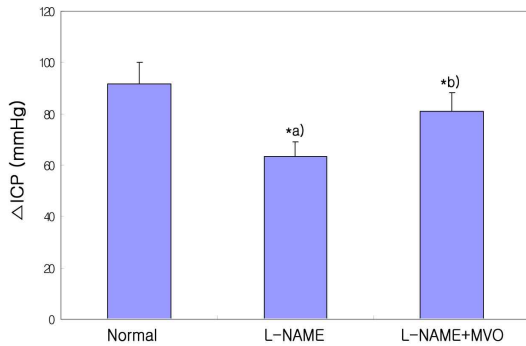


Fig. 8. Effect of the extract of Mantis Vagina Ovarum (MVO) on the erectile response to cavernous nerve stimulation in L-NAME (10-4M) treated rats. Rats were received the methanol extract of MVO (75 mg/kg, p.o) for 30days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 5 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from L-NAME-treated group (*:p<0.05).

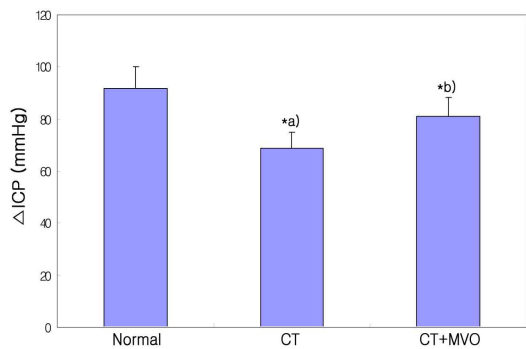


Fig. 9. Effect of the extract of Mantis Vagina Ovarum (MVO) on the erectile response to cavernous nerve stimulation in cimetidine (CT)-treated rats. Rats were received the methanol extract of MVO (75mg/kg, p.o) for 30days. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 5 animals. a) Significantly different from normal, b) Significantly different from cimetidine-treated group (*:p<0.05).

8. L-NAME 전처치에 의한 음경 발기능에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 내압은 91.8±8.8 mmHg이었으나 음경해면체 내로 10⁻⁴ M의 L-NAME를 처치한 대조군의 경우는 63.4±6.2 mmHg로 정상군에 비하여 현저하게 감소되었다. 반면

에 桑螵蛸추출물을 30일 동안 경구 투여한 후 10⁻⁴ M의 L-NAME를 주입한 실험군은 80.9±6.4 mmHg로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 8).

9. Cimetidine 주입 흰쥐의 음경 발기능에 미치는 영향

정상군의 음경해면체 내압은 91.8±8.8 mmHg인데 비하여 30일 동안 cimetidine을 주입한 대조군의 경우는 68.7±6.1 mmHg으로 유의성 있게 감소되었다. 반면에 cimetidine을 주입 하면서 桑螵蛸추출물을 30일 동안 투여한 실험군에서는 80.9±6.2 mmHg로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가되었다(Fig. 9).

고찰

음경의 발기는 신경계, 혈관계, 내분비계 및 정신적 요소의 복잡한 상호 작용에 의하여 일어나는데, 사회적, 문화적, 경제적 여건의 향상으로 발기부전을 호소하는 환자는 증가 추세에 있다. 발기부전의 원인은 진단 기술의 발달로 과거에 심인성 원인으로 간주되었던 많은 경우가 기질적 원인에 의한 것으로 밝혀져 지금은 약 50%가 기질적 원인에 의한 것으로 진단된다²⁾.

기질적 원인에 의한 발기부전은 크게 신경성, 내분비성, 혈관성, 전신질환 및 기타 원인으로 구분된다. 신경성 원인으로서는 뇌종양, 간질, 뇌혈관질환, 파킨슨씨병, Alzheimer병 등의 뇌손상이나 추간판 탈출증, 척수 공동증, 척수 종양, 척수 손상, 다발성 경화증 등이 있으며 당뇨병이나 만성 알코올중독 및 비타민 결핍증에 의한 말초신경병증 등도 거론된다. 내분비성 원인으로서는 뇌하수체 종양으로 인한 hypogonadism, 고프로락틴혈증, 쿠싱 증후군, 갑상선기능 항진증 및 저하증 등이 있다. 혈관성 원인은 동맥경화증이나 정맥 폐쇄 부전 및 혈류 이상으로 음경해면체에 충분한 혈액이 공급 또는 저장되지 않기 때문이다. 전신질환으로는 당뇨병, 신장질환, 고혈압, 심근경색, 심부전, 협심증 등의 심장질환과 폐기종, 간경화 및 노화 등이 거론되고 있다³⁾. 기타 원인으로서는 reserpine, guanethidine, verapamil 등의 항고혈압제와 thiazides, spironolactone 등의 이뇨제, clofibrate, digoxin 등의 심장약제, phenothiazine, butyrophenone 등의 안정제, cimetidine, ranitidine 등의 H2 길항제, estrogen, progesterone, corticosteroid 등의 호르몬제 그리고 흡연, 알코올, 마약 등이 있다⁴⁾.

발기부전은 음경해면체 조직 중에 혈액의 유입이 원활하지 못하여 나타나는 현상으로서 혈관이 이완되어 혈액이 정상적으로 유입되고 그 결과 충혈이 이루어져야 개선될 수 있다³²⁾. 음경해면체 조직 중의 혈관 이완 반응은 혈관 내피세포에 존재하는 일종의 호르몬성 물질인 혈관내피 이완인자 즉 NO에 의해서 이루어진다고 알려져 있다^{5,6)}. NO는 대기 중에 불안정한 형태로 존재하는 기체로서 중추 및 말초신경계에서 비아드레날린성 비콜린성 (nonadrenergic noncholinergic : NANC) 신경의 강력한 신경전달체로 알려져 있으며, 체내에서 NOS의 생화학적 작용에 의해서 생합성되어진다^{7,8)}. NOS 활성을 조절하여 NO의 생합성을 촉진시키면 음경해면체 조직 중의 혈관 확장을 촉진시켜 발기부전을 개선할 수 있을 것이다.

본 실험에 사용된 桑螵蛸는 性味が 甘鹹平이며 肝, 腎, 命門, 膀胱經에 歸經하여 益精氣固腎 효능을 가지고 있다^{15,16}. 腎虛로 인한 陽痿를 치료하는 처방의 구성 약물로 들어가므로²⁴ 음경의 발기를 증가시키는 효과를 나타낼 것으로 기대되어 본 실험을 시도하였다.

흰쥐에 발기부전을 유도하기 위하여 위염, 위산과다 및 위궤양 등의 치료에 사용되는 cimetidine³³을 30일 동안 복강 주사하였다. Cimetidine은 위산 분비 항진작용과 관련이 있는 histamine 수용체중 H₂ 수용체를 선택적으로 차단시켜 위산 분비를 억제하는 H₂ 길항제이다³⁴. 그런데 두통, 오심, 피부발진 및 뚜렷한 성기능 저하 등의 부작용을 지니고 있어 남성들에게는 장기간의 처방이 꺼려지는 약물 중의 하나이다³⁵.

음경 발기능은 음경세포의 기질적 손상에 의해서 저하될 수 있는데, 세포의 기질적 손상을 유발시키는 중요한 인자 중의 하나가 과산화지질로서 세포의 구성 막을 파괴시켜 세포 사멸을 일으키는 독성인자이다^{36,37}. 흰쥐에 cimetidine을 장기간 주입하였을 때 음경해면체 조직 중의 과산화지질 함량이 유의성 있게 증가되었으나 桑螵蛸추출물을 투여한 경우에 유의성 있게 감소되는 것으로 나타났다. 이 결과는 桑螵蛸추출물에 지질의 과산화반응을 억제하는 성분이 함유되어 있어 과산화지질의 생성을 감소시켜 음경조직 세포의 손상을 억제하여 성기능 저하를 어느 정도 차단할 수 있을 것으로 생각된다.

인체를 구성하고 있는 모든 장기들은 외부에서 유입되거나 내부에서 생성되는 독성물질에 의해서 고유 기능이 손상될 수 있다. 생체 내에서 이루어지는 독성 물질에 대한 해독반응 중에서 주요한 것으로 간장에서 생합성되어 전신에 고루 분포되어 있는 glutathione에 의한 해독이 있다. Cimetidine을 장기 주입한 흰쥐에서 음경해면체 조직 중의 glutathione 함량이 유의성 있게 감소되었으나 桑螵蛸추출물 투여에 의하여 유의성 있게 회복되는 것으로 나타났다. 따라서 桑螵蛸가 체내에서 해독물질의 동원을 증가시켜서 독성물질로부터 생체를 보호하고 고유 기능을 강화시키는 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

남성의 성적 능력은 testosterone의 분비량과 밀접한 관계를 유지하며 노화가 진행되면서 나타나는 성적 능력의 저하 현상도 대부분 testosterone의 분비 감소와 연관되는 경우가 많다³⁸. Cimetidine을 장기간 주입하였을 때 혈중 testosterone의 함량이 감소되었으나 桑螵蛸추출물 투여에 의해서 유의성 있게 증가됨을 확인할 수 있었다. 이 결과는 桑螵蛸 성분이 testosterone의 분비를 촉진시켜 저하된 남성의 성기능을 강화시키는 효과를 지니고 있음을 시사해 주고 있다.

음경 발기에 미치는 영향을 검토하려면 음경해면체 평활근을 이완시켜 음경 발기에 직접 관여하는 NO를 측정해야 하는데 체내에서 대사 속도가 너무 빨라 직접적인 정량은 불가능하여 그 산화물인 nitrite 함량을 측정하여 추정할 수 있다²⁸. 흰쥐에 cimetidine을 장기 주입한 결과 음경해면체 조직 중의 nitrite 함량이 유의성 있게 감소되었으나 桑螵蛸추출물을 투여한 경우에 유의성 있게 증가되는 것으로 나타났다. 그리고 NO를 생합성시키는 nitric oxide synthase³⁹ 활성에 미치는 영향을 검토한 결과

cimetidine 주입에 의해 현저하게 억제되었으나 桑螵蛸추출물 투여로 인해 유의성 있게 회복되는 것으로 나타났다. 이러한 성격으로 보아 桑螵蛸는 NOS 활성을 증가시켜 NO의 생합성을 촉진 시킴으로서 발기부전을 개선시키는 것으로 생각된다.

대표적인 NOS 억제제인 L-NAME⁴⁰을 음경해면체에 주입하고 NO 함량 및 NOS 활성에 미치는 영향을 검토하였을 때 모두 농도 의존적으로 감소되는 것으로 나타났다. 흰쥐에 桑螵蛸추출물을 30일 동안 경구 투여한 후 실험 20분전에 L-NAME를 음경해면체에 주입한 다음 음경 발기능을 관찰하였을 때 L-NAME 주입에 의해 유의하게 억제되던 음경 발기능이 유의하게 증가되는 것으로 나타났다. 또한 장기간 cimetidine을 주입시킨 흰쥐에서 음경해면체 내압이 현저하게 저하되었으나 桑螵蛸추출물을 투여한 실험군에서는 유의성 있게 회복되는 것으로 나타났다.

이상의 실험 성적들을 종합하여 보면 桑螵蛸추출물은 체내에서 nitric oxide synthase 활성을 조절하여 혈관 확장인자인 nitric oxide의 생합성을 증가시켜 음경의 발기능을 개선시키며 이와 더불어 음경조직 세포에 대한 항산화 작용에 의해서 음경조직의 피로도를 경감시켜 음경의 발기능을 정상화시킬 것으로 사료되어진다.

결 론

桑螵蛸의 성기능 개선 효과를 구명하기 위하여 cimetidine을 30일 동안 주입시켜 발기부전을 유도한 흰쥐를 대상으로 nitrite, 과산화지질 및 testosterone 함량, 음경 발기능 등을 검토하였다.

Cimetidine 주입에 의해 음경해면체 조직 중의 과산화지질 함량이 증가되고 glutathione 함량이 감소되었으나 桑螵蛸추출물 투여에 의해 유의성 있게 회복되었다. 음경해면체 조직 중의 nitrite 함량 및 nitric oxide synthase 활성이 cimetidine 주입에 의해 현저하게 감소되었으나 桑螵蛸추출물 투여에 의해 유의성 있게 증가되었다. Cimetidine 주입에 의해 혈중의 testosterone 함량이 저하되었으나 桑螵蛸추출물 투여에 의해 증가되었다. 흰쥐의 음경해면체에 L-NAME를 주입하였을 때 농도 의존적으로 nitrite 함량 및 nitric oxide synthase 활성이 감소됨을 확인하였으며, 해면체 전기 자극에 의한 음경 발기능이 억제되었으나 桑螵蛸추출물을 투여한 경우에는 유의성 있게 증가되었다. Cimetidine을 주입시킨 흰쥐에서 음경 발기능이 현저하게 억제되었으나 桑螵蛸추출물 투여에 의해 유의성 있게 증가되었다.

이상의 결과로 桑螵蛸는 음경해면체의 nitric oxide synthase 활성을 조절하여 nitric oxide 생합성을 증가시켜 음경 발기능을 개선시키며, testosterone 함량을 증가시켜 성기능을 향상시키는 것으로 생각된다. 또한 항산화 작용과 해독작용에 의해 음경조직의 피로를 경감시켜 발기부전에 효과를 나타낼 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 김세철. 남성성기능장애의 진단과 치료. 서울, 일조각, pp 36, 70, 84-162, 1995.

2. 신호승, 최형기. 당뇨병 발기부전의 原因. 대한비뇨기과학회지 31(3):442-445, 1990.
3. Benet, A.E., Melman, A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 22(4):699-709, 1995.
4. Slag, M.F., Morley, J.E., Elson, M.K., Trencce, D.L., et al. Impotence in medical clinic outpatients. JAMA. 249: 1736, 1983.
5. Feelisch, M., Noack, E. Nitric oxide (NO) 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. 杜鎬京. 東醫腎系學. 서울, 東洋醫學研究院, pp 610-616, 1991.
10. 山東中醫學院. 黃帝內經素問校釋. 서울, 一中社, pp 83, 574-581, 1991.
11. 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.
12. 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.
13. 巢元方. 諸病源候論. 北京, 人民衛生出版社, p 26, 1982.
14. 張介賓. 景岳全書. 서울, 大星文化社, p 672, 1992.
15. 李尙仁. 本草學. 서울, 醫藥社, pp 186-187, 1981.
16. 江蘇新醫學院 編. 中藥大辭典. 上海, 上海科學技術出版社, p 1973, 1983.
17. 許 浚. 東醫寶鑑. 서울, 南山堂, p 86, 1989.
18. 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, p 9, 14, 16, 25, 26, 40, 41, 1992.
19. 최형기, 최영진, 김장환. 발기부전환자에서 홍삼 복용후의 음경혈류와 발기력 변화. 고려인삼학회지 27(4):165-170, 2003.
20. 민건우, 박종혁, 윤철호, 정지천, 신억섭, 한영환. 冬蟲夏草가 hydrocortisone을 투여한 흰쥐의 nitric oxide synthase 활성 및 testoserone 함량에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 21(3):389-398, 2000.
21. 손현주, 정지천. 覆盆子추출물이 ethanol에 의한 만성 알콜 중독 흰쥐의 음경해면체내 nitric oxide synthase 활성과 nitrite 함량에 미치는 영향. 한의정보학회지 6(1):46-56, 2000.
22. 이철호, 윤철호, 정지천, 민건우, 신현철. 養生活力丹 추출물이 흰쥐의 음경발기에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 25(2):258-267, 2004.
23. Michnovicz, J.J., Galbraith, R.A. Cimetidine inhibits catechol estrogen metabolism in women. Metabolism. 40(2):170-174, 1991.
24. Bilici, K. The effect of cimetidine on serum testosterone levels. Int'l J Gynaecol Obst. 42: 274, 1993.
25. Schmidt, H.W., Smith, R.M., Nakzne, M., Murad, F. Ca²⁺/Calmodulin-dopendent NO synthase Type-1 : A bipteroflavoprotein with Ca²⁺/Calmodulin-independent diaphorase and reductase activities. Biochem. 31: 3243-3249, 1992.
26. 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.
27. Ohkawa, H., Ohishi, N., Yaki, K. Assay for lipid peroxide in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem. 95: 351-358, 1979.
28. Ellman, G.L. Tissue sulfhydryl group. Arch Biochem Biophys. 82: 70-77, 1959.
29. Demetriou, J.A. Testosterone. In Pesce, AJ, Kaplan LA. editors. Methods in clinical chemistry. St. Louis:The Mosby Company. 268, 1987.
30. Chung, H.C. Role of nitric oxide in penile erection. Ph. D. thesis. Yeungnam Univ. 1995.
31. 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.
32. 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.
33. Brunton, L.L. Drugs affecting gastrointestinal function. In Hardman, J.G., et al. eds., The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York:McGraw-Hill. pp 899-936, 1996.
34. Berta, L., Dusio, P., Fortunati, N., Fazzari, A., Crua, M.R., Frairia, R., Gaidano, G. Plasma sex steroid transport and histamin H₂-receptor antagonists. Clinical implications. Ann.NY Acad.Sci. 538: 304-312, 1988.
35. Eil, C., Nisula, B.C. The binding properties of pyrethroids to human skin fibroblast androgen receptors and to sex hormone binding globulin. J. Steroid Biochem. 35(3):409-414, 1990.
36. Hornsby, P.J., Crivello, J.F. The role of lipid peroxidation and biological antioxidants in the function of the adrenal cortex. Part 2. Mol Cell Endocrinol. 30: 123-147, 1983.
37. McCord, J.M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med. 312(3):159-163, 1985.
38. Wachtel, S.S. Y antigen and the biology of sex determinism. Academy press. 1983.
39. 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.

40. 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.