

고려인삼의 혈압에 미치는 영향에 대한 이해

남기열¹ · 양병욱² · 신왕수² · 박종대^{2*}

¹충남농업마이스터대학, ²고려인삼연구(주) 중앙연구소

Toward a More Complete Understanding of the Effects of Korean Ginseng (*Panax ginseng*) on Blood Pressure

Ki Yeul Nam¹, Byung Wook Yang², Wang Soo Shin² and Jong Dae Park^{2*}

¹Dept. of medicinal Crop/Ginseng, Chungnam Agricultural Meister College, Daejeon 34134, Korea

²Central Research Institute, Korean Ginseng Research Co., Ltd., Yangpyeong 12513, Korea

Abstract – There is no doubt that the effect of ginseng on blood pressure could be different depending upon the type of ginseng employed for the experiment and methodology, thereby can exert bilateral modulatory activity on blood pressure. It has been reported that ginseng induced no significant change in blood pressure in those subjects with normal blood pressure, but had a normalizing effect on the subjects with abnormal blood pressure. Especially, experimental evidence indicates that ginsenoside Rg3, a major component of red ginseng, has been found to lower blood pressure, which is mediated by release of endothelium-derived NO, enhancing the accumulation of cGMP in the rat aorta. This clinical results further support the beneficial effect of Korean ginseng on blood pressure elucidated by animal experiment. As expected, a multicentric non-controlled clinical study shows that the effect of ginseng consumption has been found to normalize blood pressure in hypertensive or hypotensive individuals as compared to virtually no effect in normotensives. In addition, ginseng has been known to exhibit blood pressure decreased with no significant side effect and deteriorated QOL during the combination therapy of ginseng and anti-hypertensive drugs. This review provides a comprehensive overview on the effects of Korean ginseng on blood pressure.

Keywords – *Panax ginseng*, Ginsenosides, Blood pressure, Biological activities, Safety, Mechanisms

인삼의 혈압에 미치는 영향에 대해서는 이론(異論)이 많다. 인삼을 복용하면 혈압을 높인다는 속설도 있고, 한편 혈압을 낮추고 저혈압을 상승시켜 준다는 얘기도 있다. 인삼은 한의학적으로 주로 기력이 저하된 증상에 쓰이는 보기 약으로서 몸이 쇠약하거나 생리기능이 저하되고 원기가 부족한 「허증-기허증」에 사용되어 왔으며, 실증으로 인식되는 고혈압증에는 기피하는 경향이있다. 특히 수축기 혈압이 180 mmHg 이상의 경우는 복용을 금하고 있다. 중의학에서는 인삼의 복용으로 두통, 불면, 동계, 혈압상승의 경우가 있고, 땀이 나지 않고, 배변이 불편하고 열이 많은 실열증이나 감기나 염증 등으로 인한 고열이 있을 때, 실증의 경우에는 인삼 복용을 권장하지 않고 있다.¹⁾ 특히 1979년 Siegel은 미국에서 인삼 장기 복용자 133명을 대상으로 한

조사에서, 1일 3-15 g 이상 적어도 1개월 이상 장기간 섭취 경우 고혈압을 비롯한 신경질, 불면, 피부발진, 아침설사 등의 인삼남용증상(ginseng abuse syndrome: GAS) 사례를 보고하였다.²⁾ 이로 인해 당시 인삼의 고혈압 발생 우려감이 세계적으로 확산되는 계기가 되었다. 그러나 이 보고서에서는 복용된 인삼제품이 어떤 종류의 인삼인지, 또는 품질관리가 된 제품인지 등이 불분명하였고, 특히 섭취된 제품 중에는 인삼 이외 타 성분이 함유된 제품이 있었다는 점 등이 밝혀져 그 결과의 신뢰성에 대한 많은 비판이 있었다.³⁾ 그러나 지금까지도 인삼의 혈압 상승 우려감으로 인삼복용의 주요 기피요인이 되고 있다. 이에 본 논문은 인삼의 혈압반응과 관련된 인삼성분의 생리활성과 약리작용, 그리고 지금까지의 실험적, 임상적 연구결과들을 종합 정리하였다. 그 결과 고려인삼(*Panax ginseng*)이 일방적으로 혈압을 올리는 않는 것으로 밝혀지고 있으며, 혈압조절에도 효용성이 있음을 보여주고 있다.

*교신저자(E-mail): jdpark@ginsengresearch.com
(Tel): +82-31-774-9471

실험적 전임상효능

혈압반응의 양면적 성분 공존 - 인삼의 혈압에 미치는 효과는 연구자의 실험방법과 사용한 인삼(성분)시료의 종류와 투여 량 등에 따라 초기 연구에서 서로 다른 연구결과가 보고되었다.⁴⁾ 마취된 랫드를 이용한 동물실험에서 동맥혈압(arterial blood pressure)에 미치는 인삼사포닌 분획 별 효과가 조사되었다. 그 결과 ginsenoside-Rb1을 포함한 GNS 분획물의 정맥투여(10-50 mg/kg)는 지속적 혈압강하 작용을 보였으며, 투여 용량별 평균동맥혈압 강하반응(mean arterial hypotensive response)은 10 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg 투여로 각각 정상혈압의 9%, 21%, 30%가 감소되었고, 혈압 저하 지속시간은 각 5, 9, 20분이었다. 또한 GNo.4 분획(G-Rg1, Rg2, Rg3 포함)과 GNo. 5분획(지용성 분획)은 일시적 혈압저하 효과를 보였으나 atropine과 diphenhydramine 전 투여 경우 혈압상승을 유도하였다.⁵⁾ 또한 혈압반응에 대한 활성성분 조사에서 protopanaxatriol-type saponins (PT)과 oleanolic acid 및 사포닌을 포함하지 않은 수용성 추출물은 혈압 상승작용을 보였고, G-Rb1을 포함한 protopanaxadiol-type saponins (PD)과 지용성 분획물은 혈압저하작용 성분으로 조사되었다.⁶⁾ 인삼에서 순수 분리된 ginsenosides(G-Rb1, -Rc, -Re, Rg1 등)의 마취 랫드에 정맥투여 시 이들 ginsenosides는 심박수의 저하와 혈압반응에 대해서도 양면적 작용(biphasic actions)을 보였다.⁷⁾ 이들 ginsenosides은 일시적 혈압저하 후 약간의 상승을 유도하며 이러한 효과는 ginsenosides 중에서 G-Rg1의 고용량 투여(30-100 mg/kg, i.v.)시에 현저하였다. 그러나 PD 사포닌인 G-Rc(10-100 mg/kg)는 완만한 혈압상승 후 지속적 혈압강하작용을 보였다.⁸⁾ 이상에서와 같이 인삼 중에는 혈압의 저하 또는 상승작용을 하는 성분이 공존하고 있는 것으로 확인되었다.^{6,8)} 아울러 이러한 인삼성분의 다양성으로 인해 정상혈압, 고혈압, 저혈압을 가진 사람을 대상으로 한 임상실험에서도 혈압조절의 항상성(정상화 방향) 유지 방향으로 인삼의 효과를 발휘하게 하는지도 모른다.⁹⁾

정상 및 병태동물(病態動物)의 혈압에 미치는 효과 - 마취견(anesthetized dogs, n=5)을 이용한 동물실험에서 인삼 ethanol extract의 정맥투여(40 mg/kg)는 심박수(heart rate)와 평균 동맥압을 유의하게 저하시켰다.¹⁰⁾ 마취된 랫드(Sprague-Dawley rat)를 이용하여 인삼 총사포닌(GTS)의 혈압작용과 그 작용기전을 조사하였다. 인삼총사포닌(GTS)의 정맥 투여(3.0~10 mg/kg)는 용량의존적 현저한 혈압 저하효과와 2차적으로 약간의 혈압 상승작용을 나타내었다. GTS는 교감신경 말단에서 분비되는 norepinephrine의 혈압상승효과를 현저히 감약(減弱)시켰다. 또한 GTS의 혈압반응에 대한 작용기전 구명을 위해 각종 신경차단제의 영향을 조사하였다. GTS의 강압작용은 atropine이나 prazosin(혈관의 adrenergic

수용체의 선택적 차단제) 전 처리에 의해 유의하게 억제되었고, GTS의 승압작용은 atropine(부교감신경차단 약물로서 콜린 유사물질)이나 cyproheptadine(항 histamine 및 항 serotonin 작용제)의 전 처리로 영향을 받지 않았으나 chlorisondamine(자율신경절 차단제)에 의해 현저히 감소되었다. 이러한 결과로부터 인삼 총 사포닌(GTS)은 흰쥐 실험에서 혈압강하 및 혈압 상승작용을 나타내며, 혈압 강하작용은 부분적으로 cholinergic muscarinic effect와 adrenergic- α 수용체의 차단작용을 통해 나타나며, 승압작용은 자율신경절에서 nicotinic receptor를 통해 발현되는 것으로 여겨졌다.¹¹⁾ 마취를 하지 않은 의식이 있는 정상 랫드(conscious rat)와 신성고혈압 유도 랫드 모델을 이용하여 홍삼 사포닌의 효과를 조사하였다. 의식이 있는 랫드에서 수축기 동맥혈압은 홍삼사포닌 분획물의 정맥투여(100 mg/kg)시 대조군(112.1 \pm 7.2 mmHg)에 비해 홍삼사포닌 투여군(80.3 \pm 7.3 mmHg)이 유의하게 저하되었다. 그러나 20분 후에는 초기 혈압수준으로 회복되었다. 신성고혈압 랫드에서도 정상혈압 랫드와 같은 양상으로 홍삼사포닌 투여에 의해 혈압 강하 현상이 관찰되었다(신성고혈압 랫드 대조군: 198.0 \pm 9.1; 홍삼투여군: 160 \pm 6.5).¹²⁾ 또한 토끼의 2개 신장동맥을 결찰(結紮)하여 만든 고혈압 동물모델에서 홍삼분말을 경구투여하고 혈압변화를 조사하였다. 정상군 토끼의 혈압은 4.6-5.8 kPa이었고, 고혈압 유도 수술군(N=10)은 정상군보다 2-3 kPa 높았고, 수술 후 2주간 홍삼투여(2 g/day) 군(n=6)의 혈압은 홍삼 비투여 고혈압 유도군보다 더욱 낮았다. 최고 혈압 측정치(peak value of blood pressure)는 고혈압군은 11 kPa인데 비해 홍삼 투여군이 8.5 kPa로 낮은 측정치를 보였다.¹³⁾ 자연발생성 고혈압 rat(SHR)을 이용한 실험에서 인삼추출물의 경구(10 mg, 20 mg, 60 mg, 100 mg/kg) 및 복강투여(5, 10, 30, 50, 100 mg/kg 용량 수준) 모두에서 소량투여는 혈압상승을, 다량투여 시는 혈압저하효과를 보였으며, 혈압저하효과는 투여용량이 많을수록 크게 나타났다. 또한 plasma renin activity(PRA)도 인삼투여 후 혈압강하와 병행적으로 저하되었다.¹⁴⁾ 또한 홍삼으로부터 분리된 protopanaxatriol type saponin(PPT) fraction(30 mg/kg, b.w.)을 16주령의 SHR에게 2주 동안 경구투여하고 혈압에 미치는 효과를 조사하였다. 2주 후 18주령 SHR의 수축기 혈압은 대조군의 경우 5.4 mmHg 정도 유의하게 상승되었으나($p<0.05$), 홍삼사포닌 투여군은 오히려 혈압상승이 감소(2.4 mmHg 정도)되어 고혈압 쥐에서도 홍삼 성분의 혈압저하 효과가 있음이 확인되었다. 이러한 혈압저하 효과는 항산화 효과와 PGH₂에 대한 길항작용에 기인하는 것으로 보였다.¹⁵⁾ 그러나 Sokabe 등의 자연발생 고혈압 쥐 및 신성고혈압 유도 고혈압 쥐를 이용한 실험에서는 홍삼분말의 급성투여(350 mg/kg, 1회 경구 투여) 및 만성투여(250~750 mg/kg, 11주간)가 유의할 만한 혈압에 영향을 미치지 않았다.¹⁶⁾ Fructose의 만성적 투여로

Table I. Effects of ginseng components on blood pressure

Ginseng components	Dosage & route	Effects & mechanism	Ref.
Water extract	Dog (<i>i.v.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure ↓ - histamine release ↑ 	Lee, W. C. <i>et al.</i> (1960) ⁵⁷⁾
Alcohol extract, saponin and non-saponin fr.	Rabbit (<i>i.p.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure ↓ - serotonin release ↑ 	Lim, J. K. <i>et al.</i> (1963) ⁵⁰⁾
Alcohol extract	Dog (10-20 mg/kg, <i>i.v.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Suppressed blood pressure temporarily, followed by slightly and consistently increased - vasodilation 	Wood, W. B. <i>et al.</i> (1964) ⁵¹⁾
Alcohol extract	Rat (Renal artery occluded renovascular hypertension)	<ul style="list-style-type: none"> • Suppressed blood pressure 	Lee, S. B. <i>et al.</i> (1971) ⁵²⁾
Extract.	Rat (<i>i.v.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Suppressed blood pressure temporarily 	Takagi, K. <i>et al.</i> (1972, 1974) ^{5,6)}
Leaf saponin GF-DS-I GF-DS-II	Rat	<ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure ↑ (GF-DS-I) • Blood pressure ↓ (GF-DS-II) 	Saito, H. <i>et al.</i> (1973) ⁵³⁾
Pet. ether ext. and saponin fr.	Rat (1-10 mg/kg, <i>i.p.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure ↓: PD-saponin, lipid-soluble fr. • Blood pressure ↑: Oleanolic acid, PT-saponin, water soluble fr. (non-saponin fr.) 	Takagi, K. <i>et al.</i> (1974) ⁶⁾
Ginsenosides	Rat (<i>i.v.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure ↓ or blood pressure ↑ depending on dosage • Vasodilation (G-Rg1 & G-Re) 	Kaku, T. <i>et al.</i> (1975) ⁸⁾
Ether-soluble fr. of red and white ginsengs	Cat & rabbit (<i>i.v.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Suppressed blood pressure temporarily and consistently (Red ginseng > white ginseng) 	Kim, K. D. <i>et al.</i> (1978) ⁵⁴⁾
EtOH extract	Dog (40 mg/kg, bw., <i>i.v.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly decreased heart rate and blood pressure 	Lee, D. C. <i>et al.</i> (1981) ¹⁰⁾
Ginseng extract	Spontaneous Hypertensive Rats (5-100 mg/kg, <i>p.o.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Low dose (10 mg/kg): blood pressure ↑ • High dose (100 mg/kg): blood pressure ↓ 	Sohn, E. S. <i>et al.</i> (1980) ¹⁴⁾
Red ginseng powder	Spontaneous Hypertensive Rats (SHR), Stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SPSHR) (Acute administration; 350 mg/kg, Chronic administration (11 weeks): 250-700 mg/kg, <i>p.o.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • No significant blood pressure variation 	Sokabe, H. <i>et al.</i> (1984) ¹⁶⁾
PD and PT saponin fr.	Rabbit (isolated aortic vessel and myocardial plasmalemma)	<ul style="list-style-type: none"> • Vasorelaxation ↑ • Inhibition of Ca influx into cell • PT saponin > PD saponin 	Lee, K. S. <i>et al.</i> (1980) ⁵⁵⁾
G-Rg1, G-Ro, G-Rb1	Rabbit (perfusion test)	<ul style="list-style-type: none"> • G-Rg1: Antagonistic effect against vasoconstriction induced by Ca(vasorelaxation) • G-Ro, Rb1: Non-specific vasorelaxation 	Kaneko, H. <i>et al.</i> (1983) ³⁵⁾
Total ginseng saponin	Anesthetized rats (3.0-10 mg/g, <i>i.v.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure ↓ and subsequent blood pressure ↑ - Blood pressure ↓: cholinergic, muscarinic, adrenergic and α-receptor blocking effects - Blood pressure ↑: agonistic effect of nicotinic receptor at autonomic ganglia 	Lim, D. Y. <i>et al.</i> (1987) ¹¹⁾

Table I. Continued

Ginseng components	Dosage & route	Effects & mechanism	Ref.
Crude saponin of red ginseng	Rat (5-200 mg/kg, <i>i.v.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Blood pressure ↓ in a dose-dependent manner(50, 100, 200 mg/kg) - Saponin: Release of endothelium derived NO 	Kang, S. Y. <i>et al.</i> (1992) ⁴⁾ Kim N. D. <i>et al.</i> (1994) ⁵⁶⁾
Total saponin, PD and PT saponin of red ginseng	Rat (isolated aortic vessel) and rabbit fed with high cholesterol (isolated aortic vessel)	<ul style="list-style-type: none"> PT saponin: Release of endothelium derived NO (most potent effect) • Vasorelaxation 	Kang, S. Y. <i>et al.</i> (1995) ²⁹⁾
PT saponin of red ginseng	Spontaneous hypertensive rat (SHR) (30 mg/kg.b.w., <i>p.o.</i>)	• Blood pressure ↓	Kim, N. D. <i>et al.</i> (1997) ¹⁵⁾
Red ginseng saponin	Renal hypertension induced rat (100 mg/kg.b.w., <i>i.v.</i>)	• Blood pressure ↓	Jeon, B. H. <i>et al.</i> (2000) ¹²⁾
Red ginseng powder	Renal hypertension induced rabbit (30 mg/day.b.w., 5 weeks, <i>p.o.</i>)	• Blood pressure ↓	Jin, E. Y. <i>et al.</i> (1998) ¹³⁾
Ginseng extract	Hypertensive rat administered chronically with DOCA-salt and Fructose (30 mg/kg/day, <i>p.o.</i>)	• Blood pressure ↓	Mohan, M. <i>et al.</i> (2007) ¹⁷⁾

**i.p.*: intraperitoneal injection, *i.v.*: intravenous injection; *p.o.*: oral administration

유도된 고혈압 랫드 모델을 이용하여 인삼추출물 투여(30 mg/kg.b.w., *p.o.*)는 대조군 대비 유의한 혈압저하 효과가 관찰되었다.¹⁷⁾ 또한 랫드 실험에서 홍삼사포닌 성분 투여(10~100 mg/kg, b.w, *i.v.*)는 용량의존적으로 혈압저하 효과를 보였고, 이러한 효과는 내피유래 혈관이완인자에 의해 매개됨이 관찰되었다. 또한 홍삼사포닌을 만성적으로 투여한 랫드 흉부 대동맥은 비(非)투여 군에 비하여 acetylcholine에 대한 이완반응이 증가하였다. 이러한 결과로부터 인삼은 혈압강화작용이 있으며 혈관 내피세포로부터 유리되는 혈관이완인자의 매개에 의한 것으로 여겨졌다.⁴⁾ 이상의 결과를 요약하면 인삼의 혈압에 대한 작용은 인삼의 추출물의 종류와 투여량 및 투여방법 및 동물의 종류 등에 따라 다르게 나타날 수 있으나 총체적으로 혈압강화 작용이 인정되었다.⁴⁾ 더욱이 실험적으로 고혈압을 유발시킨 동물과 자연발생성 고혈압쥐(SHR)에서도 인삼(성분)의 혈압상승 억제효과가 관찰되었다.^{4,12-15,17,18)} 지금까지 혈압반응과 관련된 실험적 연구결과를 Table I에 요약하였다.

인삼의 혈압강하기전

혈관내피세포 기능장애 개선 - 혈관내피세포(vascular endothelial cell)는 혈관 이완을 매개하는 일산화 질소(nitric oxide: NO)와 혈관수축작용을 하는 엔도텔린(endothelin) 등의 생산에 의한 혈관 긴장성 조절 외에 혈관 내 혈액응고의 조절과 혈관투과성 조절, 물질교환, 백혈구세포와의 상호작용에 의한 생체방어 등 다양한 기능을 갖고 있다. 특히 혈

관내피세포는 혈압조절에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있으며, 내피세포 기능부전과 고혈압증 간에는 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되었다.^{19,20)} 사람혈관내피세포(human umbilical vein endothelial cells: HUVECs) 배양실험과 자연발생성 고혈압쥐(SHR)를 이용하여 G-Rg3를 고탍유한 홍삼사포닌 분획물(4.5% 함유)의 혈관이완 효과와 혈압반응에 미치는 영향을 조사하였다. 홍삼사포닌 분획물은 내피세포 배양실험에서 NO 생성과 혈관내피세포에서 분비되는 산화질소합성효소(endothelial nitric oxide synthase: eNOS)의 인산화를 촉진하였다. 더욱이 홍삼사포닌 분획물은 혈관내피세포에서 TNF- α 에 의해 매개되는 ICAM-1와 COX-2를 현저히 억제하였고, 홍삼사포닌 분획물 10 mg/kg을 6주간 투여한 고혈압 쥐에서 혈중 NO 함량 증가와 대동맥 내중막 두께(aortic intima-media thickness)의 감소를 보였다. 또한 홍삼사포닌 분획물은 고혈압 쥐에서 손상된 내피세포 의존적 혈관이완반응을 개선시키는 효과가 관찰되었다. 이로서 홍삼사포닌 분획물은 심혈관질환에 유용한 효과를 나타내는 기능성이 있는 것으로 여겨진다.²¹⁾ 또한 내피세포 유래 NOS에 의해 생성되는 NO는 전신적 혈압의 기본적 조절자로서 역할을 하는 것으로 알려지고 있다. 고혈압쥐를 이용하여 protopanaxatriol 계 사포닌 함량 조성이 높은 풍부한 사포닌 분획물의 생리적 효과를 조사하였다. 인삼 사포닌 분획물 투여는 비게놈적 Akt-매개 eNOS 활성화를 촉진하고 NO 생성의 증가와 혈관벽 두께의 개선과 고혈압 쥐의 혈압상승을 완화시키는 효과를 보였다.²²⁾

혈관신생은 심혈관질환과 상처치유, 조직재생에 중요한

역할을 하고 있다. 고려홍삼 추출물의 혈관신생에 대한 작용기전을 조사하였다. 고려홍삼 추출물은 *in vitro*에서 사람 제대혈관 내피세포의 증식, 이동, 관 형성을 촉진하는 효과를 보였고, 또한 *in vivo*에서 VEGF 세포의 증가 없이 혈관신생을 촉진하는 효과가 관찰되었다. 홍삼 추출물에 의해 유도되는 혈관신생은 NO 생성 증가와 함께 내피세포의 NOS와 ERK1/2, phosphatidylinositol 3-kinase(Akt)의 인산화 활성화에 의해 발현되었다. 즉 홍삼추출물은 *in vitro*와 *in vivo*에서 혈관신생을 촉진하는 효과를 보이는데 이러한 효과는 PI3K/Akt-dependent ERK1/2와 eNOS 신호 전달 경로의 활성화를 통해 발현되는 것으로 관찰되었다.²³⁾ 사람 제대정맥 내피세포(HUVECs: human umbilical vein endothelial cells) 배양실험에서 고려홍삼의 물추출물이 산화적 스트레스에 대응하는 항산화 방어기전과 DNA의 합성과 손상회복에 중요한 역할을 하는 thioredoxin reductases(TrxR) 활성을 증가시켜 내피세포를 보호하는 효과를 보였다.²⁴⁾ 또한 세포 보호 단백질인 heme oxygenase (HO)-1과 항산화 관련 유전자인 nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)의 발현을 유도함으로써 내피세포를 보호하였다.²⁵⁾ 고려홍삼 물추출물은 내피세포에서 NO 생성을 유도함으로써 심혈관계에 유용한 효과를 나타내는 것으로 알려지고 있다. 내피세포의 arginase(L-arginine을 가수분해하여 urea와 ornithine을 생성하는 반응을 촉매하는 효소)는 내피세포 유래 NO 합성효소(eNOS)의 기질을 고갈시킴으로써 eNOS의 활성을 저해하며, NO의 생체 이용률을 저하시켜 고혈압, 노화, 동맥경화와 같은 혈관성질환의 발생에 관여한다. 따라서 arginase 저해제(arginase inhibitor)는 내피세포에서 eNOS 유래 NO 생성을 증가시켜 내피세포 기능부전을 회복시킬 수 있는 것으로 알려지고 있다. 이에 고려홍삼 물추출물이 arginase 활성을 억제하고, 내피세포에서 반응성 활성 산소종과 NO 생성을 조절하는 효과를 보였다. 또한, 마우스 대동맥과 홍삼의 물추출물과 함께 배양 시 NO 의존적 혈관이완반응을 보였다. 고지방식이로 유도된 동맥경화증 유도 마우스 모델에서 홍삼 물추출물 투여(음료수를 통해 섭취) 한 결과 손상된 혈관기능이 개선되었다. 이러한 결과는 홍삼 물추출물이 arginase 활성을 억제하여 NO 신호전달의 강화를 통해 혈관이완 효과를 나타낼 수도 있다는 것을 보여 주었다. 이로써 홍삼 물추출물은 동맥경화증과 같은 내피세포 기능부전으로 생기는 혈관성 질환의 치료에 유용성이 있을 것으로 여겨진다.²⁶⁾ 한편, 연령과 관련된 혈관내피세포 기능의 부전을 고려홍삼 추출물이 개선시켜 주는 효능이 있는지를 구명하기 위해서 노령쥐(55±5 주령)와 젊은 마우스(10±3 주령)를 대상으로 고려홍삼 추출물의 투여효과를 조사하였다. 고려홍삼 추출물을 4주간 투여(0, 10, 20 mg/마우스/day) 한 결과 홍삼추출물 투여는 노령마우스의 arginase 활성을 경감시켰고, NO 생성을 회복하였고, eNOS 결합을 증가시켰

다. 또한 노령마우스 혈관의 장력(이완/수축력)을 개선시켰고, 더욱이 노령 마우스의 혈청 과산화아질산염(peroxynitrite) 형성을 예방하였다. 이러한 결과는 홍삼추출물이 NO 생성 촉진과 아르기나제 효소활성을 억제함으로써 연령의존적 혈관성 질환의 유용한 치료제로서 될 수 있음을 시사하였다.²⁷⁾

기타 혈압강화 기전 - 인삼의 혈압강화 작용기전은 현재까지 분명히 밝혀지지는 않았다. 초기의 연구에서 인삼의 혈압강화 기전으로 histamine 유리설, 중추억제설, 자율신경 작용설, Ca²⁺ 이온 길항설 등이 거론되었으나, 최근 연구 결과에 의하면 가능성 있는 효과기전은 인삼성분(ginsenoside)이 혈압조절에 중요한 역할을 하는 혈관내피세포에서 유래되는 혈관이완반응의 촉진과 특히 혈관확장 물질인 NO 분비의 유리작용과 혈관조직 내 cGMP의 생성을 증진하여 혈관을 확장하기 때문에 발현되는 것으로 이해되고 있다.^{4,12,28-31)} 한편, 홍삼(성분)은 free radical에 의한 혈관내피세포의 산화적 손상을 보호하고 혈압상승 유도와 관련된 혈관수축물질(thromboxane A₂, endothelin 등)에 대해 길항적 작용을 발현하고 세포 내 Ca²⁺ 농도 조절 등 혈압조절과 순환기계의 항상성유지(homeostatic activities)에 유용한 효과를 미치는 것으로 추정되고 있다.^{15,28,31-34)}

임상적 효능 연구(비대조시험)

고혈압, 정상혈압, 저혈압에 미치는 효과 - 일본의 13개 병원에서 총 316명 환자(남 136명, 여 180명, 연령 24-81세, 평균 53세)를 대상으로 혈압반응에 미치는 홍삼의 효과를 다시설연구(multicentric non-controlled study)로 조사하였다.⁹⁾ 316명 중 정상혈압은 207명, 고혈압은 74명, 저혈압은 35명이었다. 환자들의 원질환은 당뇨병(108명), 고혈압(74명), 고지혈증(54명), 난소기능부전(39명), 저혈압(35명), 위암(22명), 만성간염(14명), 비만증(11명) 등이었으며, 이들 환자들이 홍삼 복용 경과 중에 혈압반응에 어떤 영향을 미치는지를 조사하였다. 홍삼복용량은 하루 3-6 g/일, 투여기간은 2개월-5년(평균 10.5개월) 정도였다. 홍삼 투여 후 얻어진 결과는 다음과 같다. 고혈압 74명 중, 51%는 혈압저하, 5%는 혈압상승, 43%는 혈압에 변화가 없었다. 정상혈압 207명 중 2%는 혈압저하, 3%는 혈압상승, 95%는 혈압에 변화가 없었다. 저혈압 35명 중 6%는 혈압저하, 31%는 혈압상승, 63%는 혈압에 변화가 없었다. 이상의 결과는 전반적으로 홍삼이 정상혈압에는 별 영향을 미치지 않고, 고혈압은 저하, 저혈압은 상승을 유도하여 혈압반응의 정상화작용이 있음을 시사해 준다. 또한 총 316명 중 3예에서 경도의 부작용(가려움증, 발진, 심계항진)이 관찰되었으나 투여 중지 후 개선되었다.

고혈압환자 및 정상인의 혈압에 미치는 효과 - 중국의 중일우호병원에서 66명의 고혈압 환자군(남 42명, 여 23명, 연

령 48-68세)과 이의 대조군(control group)으로서 20명의 정상인(남 7명, 여 13명, 연령 47-68세), 총 88명의 피험자를 대상으로 홍삼의 혈압에 미치는 효과를 조사하였다.⁹⁾ 모든 피험자들은 3g의 홍삼분말을 6주 동안 복용하였다. 홍삼복용 후 중국위생부 평가기준(The standard of evaluation by the Ministry of Health of China)에 의한 효과판정 결과 66명 중 35에는 현저한 효과(a remarkable effect), 5에는 중등도 효과(moderate effect)를 보였고, 26에는 효과가 없었다. 홍삼투여 후 혈압 측정치의 변화는 고혈압 환자의 경우 시험 전 158.2 ± 15.4 mmHg/ 97.1 ± 5.4 mmHg에서 6주간 홍삼복용 후 137.2 mmHg/ 81.2 ± 4.7 mmHg로서 수축기 및 이완기 혈압 모두 유의적인 저하가 관찰되었다($p < 0.01$). 그러나 정상인의 경우 수축기/이완기 혈압이 시험 전(basal) 124.7 ± 15.5 mmHg/ 75.4 ± 5.0 mmHg에서 6주간 홍삼 복용 후는 121.6 ± 14.3 mmHg/ 75.9 ± 9.9 mmHg로서 유의적 변화가 없었다. 홍삼복용에 의한 유의한 부작용과 임상화학검사에서도 이상 소견은 관찰되지 않았다.

한편 건강한 성인 남녀 16명(남 8명, 여 8명, 연령 22-46세, 평균연령 33세)을 대상으로 고려홍삼분말을 급성 대량(4.5 g/1회) 투여 시 혈압의 변화에 미치는 영향을 조사하였다.³⁵⁾ 혈압측정은 홍삼투여 직전, 투여 30분 후, 투여 1시간 후에 측정하였다. 수축기 혈압은 투여 전 116.0 ± 13.9 mmHg에 비해 홍삼 투여 30분 후는 107.6 ± 14.3 mmHg ($p < 0.01$)로 유의하게 하강하였다. 역시 1시간 후에도 106.6 ± 12.3 mmHg ($p < 0.001$)로 하강하였다. 확장기 혈압은 투여 전 71.3 ± 10.5 mmHg, 투여 30분 후 66.1 ± 8.9 mmHg ($p < 0.05$), 투여 1시간 후에는 66.1 ± 10.1 mmHg ($p < 0.05$)로 유의하게 하강하였다. 또한 echocardiograph를 사용하여 심박수, 1회 박출량, 심박출량, 심계수, 전말초저항, 심근산소소비량의 지표인 double-product(pressure-rate product: 심박수×수축기혈압) 등의 좌심기능을 평가하였다. 그 결과 홍삼투여에 의해 저항혈관의 확장과 정맥환류량의 증가, 심근의 수축성의 향상 및 심박출량의 증가 등 혈행역학적 개선효과를 보여 좌심기능의 개선에 유리하게 작용할 것으로 추정되었다.³⁵⁾

본태성 고혈압환자 35명을 대상으로 고려인삼 추출물의 투여효과를 조사하였다. 고려인삼추출물을 하루 1g씩 6주간 투여한 결과 고혈압환자 15명 중 12명(80%)에서 혈압저하효과가 관찰되었다. 혈압저하효과는 인삼투여 1주 후부터 나타났으며 12주 동안 지속되었다. 인삼 단독투여로 효과를 보이지 않은 경우 이노제와 항 고혈압제를 병용할 경우 만족할 만한 혈압저하효과가 관찰되었다. 인삼투여에 의한 유의할 만한 부작용과 혈액검사에서도 이상 소견은 보이지 않았다.¹⁴⁾

고혈압환자의 혈압 및 QOL에 미치는 효과 - 항고혈압제(antihypertensive agents)를 복용 중인 19명의 고혈압환자(남 9명, 여 10명, 연령 44-87세, 평균 65세)를 대상으로

고려홍삼 분말의 효과를 조사하였다.³⁶⁾ 19명 중 18명은 항고혈압제 치료를 1명은 식이요법을 시행하였다. 항 고혈압제는 Ca 길항제(5명), ACE 저해제(3명), Ca 길항제 + α -methyldopa(3명), β -blocker(2명), 이노제(2명), Ca 길항제 + β -blocker(2명), Ca 길항제 + β -blocker + α -methyldopa(1명) 등이었다. 고려홍삼은 1일 3g씩 항고혈압제와 함께 투여하고 처음 3개월간 홍삼을 투여하고 그 후 1개월 간 홍삼복용을 중지한 후 다시 1개월 동안 홍삼을 투여하였다. 수축기 혈압은 홍삼투여기간 중 유의한 저하를 보였고, 이완기 혈압과 심박수(heart rate)는 변화가 없었다. 환자 중 89%가 QOL(quality of life)의 개선을 보였다. 개선된 QOL 항목은 불면, 갈증, 피로감, 기분, 성생활, 일반적 신체상태(general well-being) 등이었다. 또한 홍삼복용에 의한 임상화학검사에서도 이상 소견은 발견되지 않았다. 이러한 결과는 홍삼이 고혈압 치료제를 복용하고 있는 환자에 대해서도 혈압저하효과를 나타내고 항고혈압제 복용에 의한 QOL 악화를 개선시켜 주는 효과가 있음을 시사해 준다.

고혈압환자의 혈관내피세포 기능에 미치는 효과 - 고혈압과 초기 당뇨 및 고지혈증 등의 질환에서는 혈관내피세포의 nitric oxide(NO)의 합성과 분비능이 저하되어 혈관확장이 감소되고, 또한 내피세포의 기능이상으로 동맥경화의 초기 병변으로 간주되고 있다.³⁷⁾ 또한 내피기능 장애는 고혈압 이외에 당뇨병 초기 및 고지혈증 등에서도 일어나며, 혈관의 수축, 혈전 형성, 동맥경화 등의 발생과 진행에 관여하는 주요 인자로 여겨지고 있다.³⁸⁾ 홍삼과 홍삼추출물 및 이들 함유 성분인 ginsenoside가 혈관내피세포에 작용하여 내피의존성이완인자(endothelium dependent factor)인 NO의 분비와 합성을 촉진한다는 것이 *in vitro*, *in vivo* 시험에서 보고되었다. 이러한 실험적 결과들을 기초로 오 등은 본태성 고혈압환자들의 혈관내피세포기능에 미치는 효과를 임상적으로 평가하였다.³⁷⁾ 피험자는 본태성 고혈압환자 10명(남 2명, 여 8명, 평균연령 48 ± 10 세)와 홍삼을 평균 24개월(21-27개월) 복용(4.5 g/일)한 본태성 고혈압 환자 7명(남 3명, 여 4명, 평균연령 59 ± 8 세), 그리고 정상 혈압인 10명(남 5명, 여 5명, 평균연령 41 ± 10 세)을 대상으로 하였다. 혈관내피세포 기능(vascular endothelium function)은 strain gauge plethysmography를 사용하여 내피의존성 및 비의존성 혈관 조절물질의 투여에 의한 전완 혈류량의 변화(ml/min/100 ml forearm tissue)를 측정하여 이를 지표로 평가하였다.³⁸⁾ 그 결과 내피의존성 혈관확장 물질인 bradykinin과 acetylcholine 반응에 의한 혈류량(forearm blood flow responses to acetylcholine)은 고려홍삼을 21-24개월 동안 장기간 복용(4.5 g/일)한 고혈압환자군($n=7$)은 홍삼을 투여하지 않은 고혈압군보다 유의하게 높았고(13.7 ± 4.0 vs 5.3 ± 1.9 , $p < 0.01$), 정상 혈압군의 수준과 유사하였다(13.7 ± 4.0 vs 11.0 ± 2.5 , $p < 0.1$). 이러한 결과는 고혈압환자들에서 보이는 선택적 내피세포기

능의 저하는 고려홍삼의 장기간투여로 개선될 수 있음을 보여주었다. 더욱이 이러한 임상실험결과는 *in vivo, in vitro* 시험에서 발견된 홍삼(성분)의 내피세포 기능장애 개선과 혈관확장 유도작용에 대한 연구결과들을 부분적으로 뒷받침해 준다.

최근 캐나다 토론토 의과대학에서 실시한 건강한 피험자(n=17)를 대상으로 한 이중맹검교차시험에서 고려홍삼(3g/일)과 이에 상응하는 사포닌 분획물과 다당체 분획물의 비침습적 혈관내피기능에 대한 효과를 조사하였다. 혈류매개 혈관확장반응 검사를 이용하여 비침습적 혈관내피세포기능을 평가한 결과, 고려홍삼(3g)과 그에 상응한 사포닌 분획물 투여는 위약군에 비해 혈류의존성 혈관확장반응(flow-mediated vasodilatation: FMD)을 개선시키는 효과를 보였다. 다당체 분획물이 아닌 사포닌 분획물에서 효과를 보여 사포닌 분획물이 주요 활성 성분으로 주목되었다.³⁹⁾

호기중 NO 농도에 미치는 홍삼추출물 효과 - 이미 실험적 연구를 통해 인삼의 혈압저하 랫드 동맥의 내피세포로부터 NO 생성 증가 등의 효과가 있는 것으로 알려지고 있다. 이에 과연 인삼의 이러한 효과가 인체실험에서 나타나지는지를 검증하기 위해서 성인 지원자(n=12)를 대상으로 고려홍삼 투여가 심박수와 혈압, 호기(exhaled breath)에서 나오는 NO 농도에 미치는 고려홍삼 추출물의 효과를 조사하였다. 또한 고려홍삼 추출물 투여로 호기중 NO 농도가 증가되는지, 이와 심박수와 혈압과 관련성이 있는지를 조사하였다. 홍삼 추출물 500 mg/50 kg의 단회 투여결과 호기중 NO 수치가 증가되었고, 동시에 평균혈압과 심박수가 감소되었다. NO 농도가 증가할수록 혈압 및 심박수가 감소를 보여 역 상관관계를 보였다. 이러한 결과는 홍삼추출물이 폐혈관 장애와 고혈압증에 유용성이 있음을 시사하였다.⁴⁰⁾

혈액투석환자의 혈압안정화 효과 - 혈액투석 중 일반적 합병증으로 알려지고 있는 혈액투석 저혈압증(intradialytic hypotension: IDH)은 사망위험을 높일 수도 있다. 고려홍삼의 저용량 투여는 혈압을 상승시킨다는 보고 있어 고려홍삼이 혈액투석환자의 혈압의 안정화 효과가 있는지를 조사하였다. 혈액투석 중 저혈압 증상을 가진 38명의 피험자를 대상으로 group A(BP \geq 140/90 mmHg, n=18)와 group B(BP<140/90 mmHg, n=20)로 구분하여 4주간 고려홍삼 3.5 g/일 투여하였다. 고려홍삼투여는 혈액투석 중 혈압저하 정도를 감소시켰고, 저혈압 증상의 빈도수도 감소시켰다. 이로써 고려홍삼은 혈액투석 중 급성적 혈압저하를 유발한 환자의 혈압 안정화를 위한 보조요법제로 활용될 수 있음이 제시되었다.⁴¹⁾

임상적 효능 연구(위약 대조시험)

고혈압환자의 혈관내피 기능장애 개선효과 - 서울대학교

병원에서 34명의 중등도의 본태성 고혈압환자(mild or moderate hypertensive patients) (남: 17명, 여: 17명, 평균연령: 58 \pm 8.8세)를 대상으로 고려홍삼의 효과를 single-blind placebo controlled study로 조사하였다.⁴²⁾ 34명의 환자 중 26명은 본태성 고혈압(essential hypertension)이고 8명은 백의 고혈압(white coat hypertension)으로 진단되었다. 본태성 고혈압 환자 중 12명은 홍삼만을 복용하였고, 8명은 차단제(β -blocker)를, 6명은 Ca channel blocker를 홍삼과 함께 복용하였다. 모든 피험자들은 처음 4주간은 위약(placebo)을 복용하고, 다음 8주간은 홍삼분말(4.5 g/일)을 복용하였다. 피험자들의 위약 복용 시와 홍삼복용 시 각각의 혈압변동을 24시간 혈압측정치로 비교하였다. 그 결과 백의고혈압 환자의 경우 수축기 및 이완기혈압에는 유의한 변화가 없었다. 그러나 본태성 고혈압 환자의 경우는 홍삼투여 전 수축기혈압이 147.9 \pm 14.2 mmHg에서 위약투여 후 149.3 \pm 12.1 mmHg로서 유의한 차이를 보이지 않았으나 8주간 홍삼투여로 143.6 \pm 10.3 mmHg로서 유의한 수축기혈압의 저하가 관찰되었다(P=0.03 vs 'placebo' by paired t-test). 한편 이완기 혈압은 홍삼투여 전 91.6 \pm 8.6(basal) mmHg, 위약투여 시 91.3 \pm 6.8 mmHg, 홍삼투여 시 87.8 \pm 5.7 mmHg로 감소경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(P=0.173). 특히 24시간 중 혈압 저하는 고혈압에 의한 뇌졸중과 같은 뇌혈관질환의 발생 빈도가 높은 새벽(dawn: 5 A.M.-7 A.M.) 시간과 낮 동안(day time: 8 A.M.-6 P.M.)에 관찰되었다. 홍삼투여에 이러한 혈압저하 효과는 홍삼단독 또는 고혈압약과 병용한 경우에도 관찰되었다. 또한 홍삼투여에 의한 유의한 부작용은 관찰되지 않았다. 이러한 결과로부터 연구자들은 홍삼이 현대적 고혈압 치료에 있어 비교적 안전한 보조치료요법제로서 유용성이 있음을 제안하였다.

혈압 및 동맥경직도에 미치는 효과 - 최근 서울대학교 의과대학에서 수축기 혈압 129-159 mmHg, 이완기 혈압 80-99 mmHg를 피험자를 대상으로 protopanaxatriol 진세노사이드의 함유조성이 높은 인삼추출물(ginseol K-g1)의 효과를 위약대조시험으로 조사하였다.⁴³⁾ 총 90명(평균연령: 55.2 \pm 11.8세, 남: 43명, 여: 47명)을 위약군, ginseol K-g1의 저용량 투여군, 고용량투여군(300 mg)으로 구분하여 8주간 투여하였다. Ginseol K-g1 고용량 투여군에서 8주 후 수축기 및 이완기 혈압이 각각 3.1 mmHg, 2.3 mmHg 유의하게 저하하였다. 그러나 위약군과 저용량 투여군에서는 유의한 혈압 저하효과는 보이지 않았다. 수축기 130 mmHg 이상 및 이완기 85 mmHg 이상 피험자에서 Ginseol K-g1의 고용량 투여로 4주 후부터 혈압저하 효과를 보였다. 그러나 8주 이상은 유지되지 않았다.⁴³⁾ 한편 동물실험에서도 protopanaxatriol 진세노사이드의 함유조성이 높은 인삼사포닌 분획물의 혈압저하효과가 관찰되었다.²²⁾ 한편, 동맥경직도는 혈관의 딱딱함을 나타내고 심혈관 질환의 위험도와 관련이 있다. 또

한 동맥경직도는 나이가 들면 증가되고 고혈압, 당뇨, 비만, 고콜레스테롤혈증의 위험인자로서 심혈관질환 이환율과 사망률증가와 관련이 있는 것으로 알려지고 있다. 혈압과 동맥경직도에 미치는 고려홍삼의 효과를 조사하고 아울러 이러한 효과를 나타내는 주요 성분에 대해 조사하였다. 17명의 건강한 성인 피험자를 대상으로 이중맹검교차시험법으로 고려홍삼(3 g)와 이에 상당하는 사포닌과 다당체 분획물, 그리고 위약의 효과를 비교하였다. 시험결과 고려홍삼 투여는 augmentation index(AD)로 측정된 동맥경직도의 개선 효과를 보였고, 또한 다당체 분획물 보다는 사포닌 분획물 투여에서 홍삼과 유사한 개선 효과를 보였다.⁴⁴⁾ 더욱이 혈류매개 혈관확장반응 검사를 이용하여 비침습적 혈관내피세포기능을 평가한 결과 홍삼 3 g과 그에 상당하는 사포닌 분획물 투여군에서 내피세포기능의 개선효과를 보여 인삼 진세노사이드가 주요 활성성분으로 주목되었다.³⁹⁾ 또한, 최근 동 연구자들은 전임상연구에서 G-Rg3의 혈관이완 효과를 나타내는 주요 활성성분이 밝혀졌다. 인체실험에서도 이러한 효과가 나타나는지를 검증하기 위해서 G-Rg3가 고 함유된 고려홍삼 추출물(Rg3-KRG)의 동맥 경직도와 말초 및 중추 혈압에 미치는 영향을 건강한 피험자(23명)를 대상으로 이중맹검 교차시험법으로 평가하였다. Rg3-KRG 400 mg 급성 투여는 위약군에 비해 동맥 경직도의 지표가 되는 대동맥의 증대지수(augmentation index)의 유의한 감소와 말초 및 중심 혈압저하 효과를 보였다.⁴⁵⁾ 그러나 이러한 급성 투여 효과를 기초로 장기 투여효과 조사가 요망되었다.

최근 캐나다에서 실시한 이중맹검 임상실험(n=14예)에서 고려홍삼의 혈압저하효과가 관찰되었고, 서양삼에서는 혈압저하효과가 관찰되지 않았다고 보고되었다.^{46,47)} 더욱이 최근 전단계 고혈압 환자를 대상으로 한 이중맹검 위약 대조시험 실험 결과, 12주간 고려홍삼섭취 그룹(5 g/일, n=31)에서 위약군(n=31)에 비해 이완기 혈압이 6.5 mmHg, 수축기 혈압이 5.0 mmHg 감소하였다. 또한 공복혈장 대사체 분석결과, 홍삼섭취군이 Lp-PLA2(Lipoprotein-associated phospholipase A2) 활성도가 크게 감소하였고, dihydrobiopterin 수치는 증가하였고, 반면 palmitic amide와 LysoPCs(Lysophosphatidylcholines)가 크게 감소하였으며, 이완기 혈압의 변화는 LysoPCs와 Lp-PLA2 활성과 양의 상관관계를 보였다. 이로써 경계성 고혈압에 대한 홍삼의 혈압강화 효과는 감소된 Lp-PLA2와 LysoPCs 및 증가된 dihydrobiopterin levels과 관련이 있는 것으로 제시되었다.⁴⁸⁾ 정상 건강인(평균연령 28.1±1.8세, n=10)을 대상으로 백삼과 홍삼, 발효홍삼을 각각 500 mg씩 이중맹검 교차시험법으로 투여하고 혈압과 맥박수, 뇌혈류에 미치는 영향을 조사하였다.⁴⁹⁾ 그 결과 이들 인삼추출물은 위약군 대비 평균혈압과 맥박수에는 유의적 영향을 미치지 않았으나, 뇌혈관반응을 촉진하여 뇌혈류 증가효과를 보였다.

결론

인삼의 혈압에 대한 작용은 인삼의 추출물의 종류와 투여량 및 투여방법 및 동물의 종류 등에 따라 다르게 나타날 수 있으나 총체적으로 혈압강화 작용이 인정되었다. 실험적으로 고혈압을 유발시킨 동물과 자연발생성 고혈압쥐(SHR)에서도 인삼(성분)의 혈압상승의 억제효과가 관찰되었다. 또한 실험적 연구 결과 인삼사포닌(ginsenoside)은 혈압조절과 순환기계 기능의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 혈관내피세포의 혈관이완인자인 NO의 분비와 합성을 촉진하여 혈관을 확장시키는 효과가 있음이 검증되었다. 아울러 홍삼의 장기복용은 고혈압환자의 내피세포 기능 장애를 회복시켜 주는 효과가 임상적으로도 관찰되었다. 이러한 홍삼(성분)의 혈관확장 작용은 현재 가장 가능성 있는 홍삼의 고혈압 조절작용 기전으로 이해되고 있다. 임상실험에서는 정상인의 경우 단기 급성 대량투여(4.5 g/1회) 시 일시적 혈압강화효과가 관찰되었으나 만성적 투여 시 정상혈압에는 뚜렷한 영향을 미치지 않았다. 특히 다지설연구(multicentric clinical study)로 추진된 홍삼의 혈압에 미치는 임상연구에서 홍삼 복용(3-6 g/일, 평균 10.5개월 투여)은 전반적으로 정상혈압에는 별 영향을 미치지 않고, 고혈압은 저하, 저혈압은 상승을 유도하여 혈압반응을 정상화시키는 양면적 작용이 있음이 관찰되었다. 이러한 연구는 비록 placebo-controlled study로서 추진되지는 않았으나 혈압반응에 대한 홍삼의 정상화 작용(양방향 작용)을 뒷받침해주는 흥미로운 결과로 사료된다. 또한, 항고혈압제 치료 중인 고혈압환자에 홍삼을 병용하여도 유의한 부작용 없이 혈압저하 효과와 특히 장기간 항고혈압제 복용에 의해 나타나는 QOL의 악화를 개선시켜 주는 효과가 있음이 발견되었다. 이러한 실험적, 임상적 연구결과들은 홍삼이 저혈압환자는 물론 관행적 고혈압 치료 중인 환자에게 적용해도 비교적 안전성 있는 보조치료요법제로 효용성이 있음을 시사해 준다. 아울러 급후 인삼의 임상적용 확대를 위해서는 보다 많은 무작위 위약대조 이중맹검시험법에 의한 임상적 유효성평가가 이루어지기를 기대한다.

사사

“본 논문은 2017년도 농림축산식품부의 재원으로 농림수산식품기술기획평가원의 수출전략기술개발사업의 지원을 받아 연구되었음(316014-3 고려인삼의 수출국 대상 승열작용 및 안전성 임상 등에 관한 연구)”.

인용문헌

1. Lee, S. Y. and Hwang, M. W. (2013) A case study of a soy-

- angin patient with palpitation and epistaxis that occurred after taking *Panax ginseng*. *J. of Sasang Constitutional Medicine* **25**: 406-413.
2. Siegel, R. K. (1979) Ginseng abuse syndrome. Problems with the panacea. *Jama*. **241**: 1614-1615.
 3. Sonnenborn, U. and Hansel, R. (1992) *Panax ginseng*. *Adverse Reactions of Herbal Drugs*. 179-192.
 4. Kang, S. Y. and Kim, N. D. (1992) The antihypertensive effect of red ginseng saponin and the endothelium-derived vascular relaxation. *Korean J. Ginseng Sci.* **16**: 175-182.
 5. Takagi, K., Saito, H. and Nabata, H. (1972) Pharmacological studies of *Panax ginseng* root: estimation of pharmacological actions of *Panax ginseng* root. *Jpn. J. Pharmacol.* **22**: 245-249.
 6. Takagi, K. (1974) Pharmacological studies on ginseng. *Proc. Intl. Ginseng Symp. The Research Institute, Office of Monopoly, Republic of Korea*. 119-127.
 7. Kaku, T., Miyata, T., Uruno, T., Sako, I. and Kinoshita, A. (1975) Chemico-pharmacological studies on saponins of *Panax ginseng* C. A. Meyer. II. Pharmacological part. *Arzneimittelforschung* **25**: 539-547.
 8. Kaku, T., Miyata, T., Uruno, T., Sako, I. and Kinoshita, A. (1975) Chemico-pharmacological studies on saponins of *Panax ginseng* C. A. Meyer. I. Chemical part. *Arzneimittelforschung* **25**: 343-347.
 9. Yamamoto, M. (1990) Effect of Korean red ginseng on blood pressure (multicentric study). *The Ginseng Review* **9**: 15-20.
 10. Lee, D. C., Lee, M. O., Kim, C. Y. and Clifford, D. H. (1981) Effect of ether, ethanol and aqueous extracts of ginseng on cardiovascular function in dogs. *Can. J. Comp. Med.* **45**: 182-187.
 11. Lim, D. Y., Park, K. B., Kim, K. H., Moon, J. K., Lee, K. S., Kim, Y. K., Chung, Y. H. and Hong, S. P. (1987) Influence of total ginseng saponin on the blood pressure of the rat. *Korean Circ. J.* **17**: 491-499.
 12. Jeon, B. H., Kim, C. S., Kim, H. S., Park, J. B., Nam, K. Y. and Chang, S. J. (2000) Effect of Korean red ginseng on blood pressure and nitric oxide production. *Acta Pharmacol. Sin.* **21**: 1095-1100.
 13. Jin, E. Y., Jin, M., Wei, Y. L., Huang, L. H., Yan, X. P., Shi, Z. X., Huang, L., Shen, D. C., Fu, R. J., Zhao, T. Y., Nam, K. Y. and Kumagai, A. (1998) Experimental and clinical study of Korean red ginseng treatment on hypertension. *Advances in Ginseng Research, Proc. of the 7th Intl' Symp. on Ginseng* 22-25.
 14. Sohn, E. S., Huh, B. Y., Park, S. C., Park, C. W. and Kim, H. J. (1980) The effect of ginseng on blood pressure in spontaneously hypertensive rat and essential hypertension. *Proc. 2nd Intl' Ginseng Symp.* 1-3.
 15. Kim, N. D., Kim, S. H., Kang, K. W. and Choi, K. J. (1997) Effect of protopanaxatriol ginsenosides on the blood pressure and endothelial dysfunction in aorta of spontaneously hypertensive rats. *Korean J. Ginseng Sci.* **21**: 119-124.
 16. Sokabe, H., Kishi, K. and Watanabe, T.X. (1984) Effect of Korean ginseng powder(GP), administered orally, on blood pressure in hypertensive rats. *Proc. of the 4th Intl' Ginseng Symp. Seoul.* 127-132.
 17. Mohan, M., Balaraman, R., Kasture, S. B. (2007) Antihypertensive activity of Zingiber officinale and Korean ginseng in experimentally induced hypertension in rats. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine* **7**: 261-273.
 18. Kim, N. D. (1999) Cardiovascular actions of ginsenosides. *Proc. of '99 Korea-Japan Ginseng Symp.* 1-15.
 19. Perticone, F., Ceravolo, R., Pujia, A., Ventura, G., Iacopino, S., Scozzafava, A., Ferraro, A., Chello, M., Mastroberbato, P., Verdecchia, P. and Schillaci, G. (2001) Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* **104**: 191-196.
 20. Bolad, I. and Delafontaine, P. (2005) Endothelial dysfunction: its role in hypertensive coronary disease. *Curr. Opin. Cardiol.* **20**: 270-274.
 21. Park, J. B., Kwon, S. K., Nagar, H., Jung, S. B., Jeon, B. H., Kim, C. S., Oh, J. H., Song, H. J. and Kim, C.S. (2014) Rg3-enriched Korean Red Ginseng improves vascular function in spontaneously hypertensive rats. *J. Ginseng Res.* **38**: 244-250.
 22. Hong, S. Y., Kim, J. Y., Ahn, H. Y., Shin, J. H. and Kwon, O. (2012) *Panax ginseng* extract rich in ginsenoside protopanaxatriol attenuates blood pressure elevation in spontaneously hypertensive rats by affecting the Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *J. Agric. Food Chem.* **60**: 3086-3091.
 23. Kim, Y. M., Namkoong, S., Yun, Y. G., Hong, H. D., Lee, Y. C., Ha, K. S., Lee, H., Kwon, H. J., Kwon, Y. G. and Kim, Y. M. (2007) 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.
 24. Park, H. R., Lee, S. E., Yang, H., Son, G. W., Jin, Y. H. and Park, Y. S. (2015) Induction of thioredoxin reductase 1 by Korean red ginseng water extract regulates cytoprotective effects on human endothelial cells. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2015**: 1-10.
 25. Yang, H., Lee, S. E., Jeong, S. I., Park, C. S., Jin, Y. H. and Park, Y. S. (2011) Up-regulation of heme oxygenase-1 by Korean red ginseng water extract as a cytoprotective effect in human endothelial cells. *J Ginseng Res.* **35**: 352-359.
 26. Shin, W., Yoon, J., Oh, G. T. and Ryoo, S. (2013) Korean red ginseng inhibits arginase and contributes to endothelium dependent vasorelaxation through endothelial nitric oxide synthase coupling. *J. Ginseng Res.* **37**: 64-73.
 27. Choi, K., Yoon, J., Lim, H. K. and Ryu, S. (2014) Korean red

- ginseng water extract restores impaired endothelial function by inhibiting arginase activity in aged mice. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* **18**: 95-101.
28. Gillis, C. N. (1997) *Panax ginseng* pharmacology: a nitric oxide link? *Biochem. Pharmacol.* **54**: 1-8.
 29. Kang, S. Y., Kim, S. H., Schini, V. B. and Kim, N. D. (1995) Dietary ginsenosides improve endothelium-dependent relaxation in the thoracic aorta of hypercholesterolemic rabbit. *Gen. Pharmacol.* **26**: 483-487.
 30. Kang, S. Y., Schini-Kerth, V. B. and Kim, N. D. (1995) Ginsenosides of the protopanaxatriol group cause endothelium-dependent relaxation in the rat aorta. *Life Sci.* **56**: 1577-1586.
 31. Kim, N. D. (2008) Ginsenosides-mediated vascular relaxation and its molecular mechanisms. *J. Ginseng Res.* **32**: 89-98.
 32. Chang, S. J., Suh, J. S., Jeon, B. H., Nam, K. Y. and Park, H. K. (1994) Vasorelaxing effect by protopanaxatriol and protopanaxdiol of *Panax ginseng* in the pig coronary artery. *J. Ginseng Res.* **18**: 95-101.
 33. Li, Z., Chen, X., Niwa, Y., Sakamoto, S. and Nakaya, Y. (2001) Involvement of Ca²⁺-activated K⁺ channels in ginsenosides-induced aortic relaxation in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **37**: 41-47.
 34. Persson, I. A., Dong, L. and Persson, K. (2006) Effect of *Panax ginseng* extract (G115) on angiotensin-converting enzyme (ACE) activity and nitric oxide (NO) production. *J. Ethnopharmacol.* **105**: 321-325.
 35. Kaneko, H., Nakanishi, K., Kuwashima, K. (1983) Study on clinical effects of Korean Red Ginseng. *Linsho & Kenkyu* **58**: 145-149.
 36. Imamura, Y., Kuwashima, K. (1988) The effects of red ginseng on blood pressure and quality of life in essential hypertensives. *Proc. of the 5th Intl' Ginseng Symp.* 87-91.
 37. Oh, B. H., Zo, J. H., Han, K. H., Kim, C. H., Nam, K. Y. and Seo, J. D. (1999) Effect of red ginseng upon vascular endothelium function in patients with essential hypertension. *The Ginseng Review* **27**: 67-70.
 38. Sung, J., Han, K. H., Zo, J. H., Park, H. J., Kim, C. H. and Oh, B. H. (2000) Effects of red ginseng upon vascular endothelial function in patients with essential hypertension. *Am. J. Chin. Med.* **28**: 205-216.
 39. Jovanovski, E., Peeva, V., Sievenpiper, J. L., Jenkins, A. L., Desouza, L., Rahelic, D., Sung, M. K. and Vuksan, V. (2014) Modulation of endothelial function by Korean red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) and its components in healthy individuals: a randomized controlled trial. *Cardiovasc. Ther.* **32**: 163-169.
 40. Han, K., Shin, I. C., Choi, K. J., Yun, Y. P., Hong, J. T. and Oh, K. W. (2005) Korea red ginseng water extract increases nitric oxide concentrations in exhaled breath. *Nitric Oxide* **12**: 159-162.
 41. Chen, I. J., Chang, M. Y., Chiao, S. L., Chen, J. L., Yu, C. C., Yang, S. H., Liu, J. M., Hung, C. C., Yang, R. C., Chang, H. C., Hsu, C. H. and Fang, J. T. (2012) Korean red ginseng improves blood pressure stability in patients with intradialytic hypotension. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2012**: 595271.
 42. 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. (1998) Effect of red ginseng on blood pressure in patients with essential hypertension and white coat hypertension. *Am. J. Chin. Med.* **26**: 199-209.
 43. Rhee, M. Y., Cho, B., Kim, K. I., Kim, J., Kim, M. K., Lee, E. K., Kim, H. J. and Kim, C. H. (2014) Blood pressure lowering effect of Korea ginseng derived ginsenoside K-g1. *Am. J. Chin. Med.* **42**: 605-618.
 44. Jovanovski, E., Jenkins, A., Dias, A.G., Peeva, V., Sievenpiper, J., Arnason, J.T., Rahelic, D., Josse, R. G. and Vuksan, V. (2010) Effects of Korean red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) and its isolated ginsenosides and polysaccharides on arterial stiffness in healthy individuals. *Am. J. Hypertens.* **23**: 469-472.
 45. Jovanovski, E., Bateman, E. A., Bhardwaj, J., Fairgrieve, C., Mucalo, I., Jenkins, A. L. and Vuksan, V. (2014) Effect of Rg3-enriched Korean red ginseng (*Panax ginseng*) on arterial stiffness and blood pressure in healthy individuals: a randomized controlled trial. *J. Am. Soc. Hypertens.* **8**: 537-541.
 46. Mark Stavro, P., Woo, M. and Vuksan, V. (2004) Korean red ginseng lowers blood pressure in individuals with hypertension. *Am. J. Hypertens.* **17**: 33A.
 47. Stavro, P. M., Woo, M., Heim, T. F., Leiter, L. A. and Vuksan, V. (2005) North American ginseng exerts a neutral effect on blood pressure in individuals with hypertension. *Hypertens.* **46**: 406-411.
 48. Cha, T. W., Kim, M., Kim, M., Chae, J. S. and Lee, J. H. (2016) Blood pressure-lowering effect of Korean red ginseng associated with decreased circulating Lp-PLA2 activity and lysophosphatidylcholines and increased dihydrobiopterin level in prehypertensive subjects. *Hypertens. Res.* **39**: 449-456.
 49. Jeong, D. W., Moon, S. K., Hong, J. W., Shin, W. J., Park, Y. M., Jung, J., Kim, C. H., Min, I. K., Park, S. U. and Jung, W. S. (2006) Effects of Korean ginseng, Korean red ginseng and fermented Korean red ginseng on cerebral blood flow, cerebrovascular reactivity, systemic blood pressure and pulse rate in humans. *J. Korean Oriental Med.* **27**: 48-60.
 50. Lim, J. K. (1963) A Comparative study of *Panax ginseng* fractions effect on histamine and serotonin liberation. *Seoul J. Med.* **4**: 9-21.
 51. Wood, W. B., Roh, B. L. and White, R. P. (1964) Cardiovascular actions of *Panax ginseng* in dogs. *Jpn. J. Pharmacol.* **14**: 284-294.
 52. Lee, S. B., Cho, K. C. (1971) Influence of ginseng on the

- experimental renal hypertension. *J. Cath. Med. Coll.* **20**: 89.
53. Saito, H. (1973) Pharmacological properties of *Panax ginseng* roots. *Meabolism (special edition)*. **10**: 556.
54. Kim, N. D. and Kim, I. C. (1978) Studies on hypotensive mechanism of ginseng components. *Kor. J. Pharmacog.* **9**: 41-47.
55. Lee, K. S. (1980) Effect of ginseng saponin on the vascular smooth muscle. *Proc. of the 3rd Intl' Ginseng Symp.* 71-76.
56. Kim, N. D., Kang, S. Y. and Schini, V. B. (1994) Ginsenosides evoke endothelium-dependent vascular relaxation in rat aorta. *Gen. Pharmacol.* **25**: 1071-1077.
57. Lee, W. C., Chang, W. S. and Lee, S. K. (1960) Histamine-liberating action of ginseng. *Choesin Uihak* **3**: 37.
- (2017. 4. 7 접수; 2017. 5. 11 심사; 2017. 6. 1 게재확정)