

## 송진 유래 abietic acid가 전립선 비대증 모델 rat에 미치는 영향

김소영<sup>1#</sup>, 김유진<sup>1</sup>, 김용웅<sup>2\*</sup>, 김미려<sup>1\*</sup>

1 : 대구한의대학교 본초약리학교실, 2 : 대구한의대학교 제약공학과

### Inhibitory effects of abietic acid in testosterone-induced benign prostatic hyperplastic rats

So-Young Kim<sup>1#</sup>, Yoo-Jin Kim<sup>1</sup>, Yong-ung Kim<sup>2\*</sup>, Mi Ryeo Kim<sup>1\*</sup>

1 : Department of Herbal Pharmacology, Daegu Hanny University, Daegu, Korea

2 : Department of Pharmaceutical Engineering, Daegu Haany University, Gyeongsan, Korea

#### ABSTRACT

**Objectives** : Currently, the benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common urogenital disorder in old men. We were performed to determine the effects of abietic acid (AC), component of pine resin, in benign prostatic hyperplastic Sprague-Dawley rat (SD rat) induced by testosterone injection (IP).

**Methods** : We monitored body weights in SD rat at start and end date of experiment. After end of experiment, the prostate weights were measured in SD rats. Glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) and glutamic pyruvic transaminase (GPT) levels was performed in serum. And we determined the 5-alpha reductase II activity, testosterone levels, and dihydrotestosterone levels in prostate tissue and serum using ELISA kit.

**Results** : As results, the prostate wights were increased in BPH group compared to normal group and were decreased in fina, AC30, and AC 50 groups, respectively. Serum GOT levels were decreased in AC50 group compared to BPH group. And Serum GPT levels of AC30 and AC50 groups were lower than BPH group. In addition, the 5-alpha reductase II activity, testosterone levels, and dihydrotestosterone levels were decreased the fina, AC10, AC30, and AC 50 groups contrast to the BPH group. Furthermore, 5-alpha reductase II activity, testosterone levels, and dihydrotestosterone levels were decreased dose dependent in AC groups compared to BPH group.

**Conclusion** : These results suggest that AC could be used as a potential material for the treatment of BPH by decreasing the androgen levels in benign prostatic hyperplasia model rats.

**Key words** : benign prostatic hyperplasia, abietic acid, 5-alpha reductase, testosterone, dihydrotestosterone, prostate

\*Corresponding author : Mi Ryeo Kim, Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Daegu Haany University, Daegu, Korea

· Tel : +82-53-770-2241 · Fax : +82-53-770-2241 · E-mail : mrkim@dhu.ac.kr

Yong-ung Kim, Department of Pharmaceutical Engineering, College of Cosmetics and Pharmaceuticals, Daegu Haany University, Gyeongsan, Korea

· Tel : +82-53-819-1404 · Fax : +82-53-819-1406 · E-mail : ykim@dhu.ac.kr

#First author : So Young Kim, Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Daegu Haany University, Daegu, Korea

· Tel : +82-53-770-2241 · Fax : +82-53-770-2241 · E-mail : un7849@naver.com

· Received : 15 February 2023 · Revised : 03 March 2023 · Accepted : 25 March 2023

## I. 서 론

전립선비대증(benign prostatic hyperplasia, BPH)은 노년기 남성의 비뇨 계통에서 가장 흔한 질환 중의 하나이며, 요도를 감싸는 전립선이 비대하여 소변 배설에 문제가 생기게 됨에 따라 여러 가지 배뇨 장애 및 합병증이 나타난다. 인구 고령화가 진행됨에 따라 전립선비대증을 앓는 환자들이 증가하고 있으므로, 치료 방법에 대한 관심이 높아지고 있다. 전립선비대증에 대한 원인은 정확히 밝혀지지 않았지만, 노화에 의한 남성 호르몬의 변화에 따라 전립선 내 dihydrotestosterone (DHT)의 농도가 증가하는 것이 주된 원인으로 간주되고 있다<sup>1,2)</sup>.

전립선비대증의 외과적인 치료로 전립선 경요도절제술(transurethral resection)이 가장 보편적으로 알려져 있지만 요도 협착, 출혈 및 요실금 등과 같은 부작용 유발에 대한 우려가 있어 제한적으로 시행된다<sup>3,4)</sup>. 약물적인 치료로는 남성 호르몬을 억제시키는 alpha 1-adrenoceptor antagonist와 5-alpha reductase 저해제가 쓰이며, 대표적인 의약품으로 finasteride, dutasteride 등이 있다. 5-alpha reductase는 남성 호르몬인 testosterone이 활성화되어 DHT로 전환되게 하는 효소로 5-alpha reductase를 억제시키면 DHT의 생성이 감소되어 전립선비대증 증상을 치료할 수 있다<sup>5,6)</sup>. 그러나 약물에 대한 부작용이 발생 될 수 있으며, 장기간 복용시 효과가 나타나고 복용을 중단하면 다시 재발 될 수 있다는 단점이 있다<sup>7,8)</sup>. 따라서 부작용이 적고 남성의 전립선 및 배뇨 기능에 효능이 있는 천연물을 사용한 약물에 관심이 증대되고 있다.

한의학에서 전립선비대증은 용폐(癰閉)의 범주에 속하는데, 폐비신(肺脾腎)의 기허를 주원인으로 보고 이를 보강하도록 하였다. 또한 복분자, 토사자, 산수유 등의 천연 약재에 대한 한의서에 기록된 약리 효과를 보면, 인체에 안전하고 간 기능을 강화하여 기운을 북돋아 준다고 하였다. 또한, 성 기능을 높여 주고 소변의 배설을 쉽게 해주어 천연 자연 강장제 외에 남성의 전립선 및 배뇨 기능에 탁월한 효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>9)</sup>.

Abietic acid (AC)는 소나무과(Pinaceae)의 소나무에서 분비되는 끈적한 액체인 송진의 주성분으로 항염, 항균, 항산화, 항비만, 면역증진 등의 효능으로 밝혀져 있다<sup>10-12)</sup>. 소나무의 솔잎은 모발을 나게 하며 오장을 편히 하여 수명을 연장한다고도 기록되어 있어 AC에서도 이러한 효능이 나타날 것으로 예측된다<sup>13)</sup>. 또한 AC에서 모발 성장<sup>14)</sup>과 5-alpha reductase 저해 효능<sup>15)</sup>에 대한 연구도 있어 남성 호르몬과 관련된 질병을 치료할 수 있다고 생각되나, 전립선비대증 치료에 대한 효능에 관한 자료는 미비하다. 따라서 모발 성장 치료제로도 쓰이는 finasteride를 양성대조군으로 설정하고 testosterone propionate (TP)로 전립선비대증을 유도한 Sprague-Dawley rat (SD rat)에서 AC의 전립선비대증 치료에 대한 효능을 밝히고자 한다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험 동물

본 실험을 위하여 체중이 210 g 내외인 6주령 수컷 SD rat (효창사이언스, Korea)를 사용하였다. 동물사육은 온도 23 ± 3°C에 상대습도 50 ± 10%로 12시간 조명주기 조건으로 1주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 식이(Formula : Ain-76A based cereal feed, Research diets, New Brunswick, USA)와 식수는 자유롭게 섭취토록 하였다. 실험 계획 및 수행의 전 과정은 동물실험윤리위원회의 심의를 받은 후에 진행되었다(DHU 2020-077).

### 2. 실험 설계 및 처치

SD rat을 무작위로 배정하여 corn oil (Sigma, USA)을 피하주사한 후 증류수를 경구투여한 normal군(대조군), TP (Tokyo chemical industry UK Ltd., Japan)를 피하주사하고 증류수를 경구투여한 BPH군(전립선비대증 유도군), TP를 피하주사하고 10 mg/kg 농도의 finasteride (Sigma, USA)를 경구투여한 fina군(양성대조군), TP를 피하주사하고 10 mg/kg 농도의 AC (Tokyo chemical industry UK Ltd., Japan)를 경구투여한 AC10군, TP를 피하주사하고 30 mg/kg 농도의 AC를 경구투여한 AC30군, TP를 피하주사하고 50 mg/kg 농도의 AC를 경구투여한 AC50군으로 6마리씩 6군으로 나누어 4주간 매일 피하주사 및 경구투여하였다. 전립선비대증 유발을 위해 corn oil에 녹인 3 mg/kg 농도의 TP를 피하주사로 투여하였으며, Jeon<sup>16)</sup> 등의 연구를 참고하였다. 실험 종료 후, 희생 전 12시간을 절식시킨 실험동물을 isoflurane 흡입을 통해 마취시킨 후 복부 하대 정맥으로부터 혈액을 채취하였다. 전립선의 무게를 측정 후 즉시 액체질소에 급냉하여 분석 시까지 -80°C에 보관한 후 사용하였다.

### 3. 체중 및 전립선 무게 측정

SD rat의 체중 측정은 실험 개시일과 실험 종료일에 측정하였다. 실험 종료 후 rat의 전립선을 즉시 적출하여 주변의 지방 및 이물질을 제거하고 표면의 수분을 제거한 후 미세저울(XB 220A, Precisa, Swiss)을 이용하여 칭량하였다. 전립선의 무게는 다음의 공식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{Prostate weight ratio (g/100 g of B.W.)} \\ = \text{prostate weight (g)} \times 100 \text{ (g)} / \text{Body weight (g)}$$

### 4. 간 기능 관련 효소 측정

간 기능의 주요 지표이며 세포 손상과 밀접한 관련이 있는 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)와 glutamic pyruvic transaminase (GPT) 활성도를 비색 분석법에 준한 효소법<sup>17)</sup>을 응용하여 분광 광도계로 분석하였다. GOT 및 GPT용 기질액과 혈청을 넣고 반응시킨 후 dinitrophenyl hydrazine 발색 용액과 0.4 N NaOH 용액을 혼합하여 10분 후 흡광도를 측정하였다. 이때 표준곡선은 혈청 transaminase 측정용 시약(Asan Kit, Korea) 중 검량선용 시약을 사용하였다.

### 5. 5-alpha reductase II 활성과 testosterone 및 DHT 농도 측정

실험 종료 후 rat의 혈청과 전립선을 적출하여 5-alpha reductase II 활성과 testosterone 및 DHT 농도 측정을 위해 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)를 이용하였다. 5-alpha reductase II ELISA kit는 mybiosource (Cat.MBS1600578, USA), testosterone ELISA kit는 Cayman (Cat.582701, USA)에서, DHT ELISA kit는 Cusabio (Cat.CSB-E07879r, USA)에서 구입하였고, 측정은 제조회사의 매뉴얼에 따라 이루어졌다. 흡광도는 ELISA plate reader (Multiskan sky high microplate spectrophotometer, Thermo Fisher scientific, USA)를 사용하여 측정하였으며, standard curve를 수치화하여 정량 값을 산출하였다.

### 7. 통계분석

본 연구의 모든 실험 결과는 SPSS program (v. 23.0)을 이용하여 산출되었다. 각 군 간의 평균 차이에 대한 유의성 검정은 one-way analysis of variance (ANOVA)를 실시하였고, 다군간의 차이는 Duncan's multiple range test에 의해  $p < 0.05$  이상의 수준에서 사후 검정을 실시하였다. 모든 결과는 mean  $\pm$  S.E. (standard error)로 표시하였다

## III. 결 과

### 1. 체중에 미치는 영향

전립선비대증이 유도된 SD rat에서 AC와 finasteride의 경구투여가 체중에 미치는 영향을 관찰하였다. SD rat의 체중을 실험 시작일과 실험 종료일에 측정된 결과, 실험 시작일의 SD rat 체중은 normal군(210.40  $\pm$  11.81 g), BPH군(210.10

Table 1. Effects of AC on body weight in testosterone-induced benign prostatic hyperplastic rats

Group	Initial Body Weight (g)	Final Body Weight (g)
Normal	210.40 $\pm$ 11.81 <sup>a</sup>	349.19 $\pm$ 24.56 <sup>p</sup>
BPH	210.10 $\pm$ 11.66 <sup>a</sup>	325.95 $\pm$ 21.14 <sup>a</sup>
Fina	210.00 $\pm$ 11.46 <sup>a</sup>	331.78 $\pm$ 15.38 <sup>ab</sup>
AC10	210.22 $\pm$ 12.09 <sup>a</sup>	329.19 $\pm$ 17.41 <sup>ab</sup>
AC30	210.30 $\pm$ 9.92 <sup>a</sup>	329.17 $\pm$ 18.81 <sup>ab</sup>
AC50	210.25 $\pm$ 8.39 <sup>a</sup>	336.20 $\pm$ 20.18 <sup>ab</sup>

Data are mean  $\pm$  S.E. <sup>ab</sup>Means not sharing a common letter are significantly different among the groups at  $p < 0.05$ .

Normal : saline (5 ml/kg) by oral administration and corn oil (1 ml/kg) by subcutaneous injection group, BPH : saline (5 ml/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, Fina : finasteride (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC10 : abietic acid (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) subcutaneous injection group, AC30 : abietic acid (30 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC50 : abietic acid (50 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group

$\pm$  11.66 g), fina군 (210.00  $\pm$  11.46 g), AC10군(210.22  $\pm$  12.09 g), AC30군(210.30  $\pm$  9.92 g), AC50군 (210.25  $\pm$  8.39 g)에서 군간의 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 실험 종료 후 SD rat의 체중은 normal군(349.19  $\pm$  24.56 g)에 비해 BPH군(325.95  $\pm$  21.14 g)에서 유의적으로 감소하였으며 fina군(331.78  $\pm$  15.38 g), AC10군(329.19  $\pm$  17.41 g), AC30군(329.17  $\pm$  18.81 g), AC50군(336.20  $\pm$  18.81 g)에서 감소했으나 유의적인 차이가 나타나지 않았다(Table 1).

### 2. 전립선 무게에 미치는 영향

전립선비대증이 유도된 SD rat의 전립선에서 AC와 finasteride의 경구투여가 전립선 무게에 미치는 영향을 관찰하였다. SD rat의 전립선을 적출하여 무게를 측정된 결과, normal군의 전립선 무게(0.019  $\pm$  0.012 g)에 비해 BPH군의 무게(0.303  $\pm$  0.028 g)가 유의적으로 증가한 것으로 보아 전립선비대증이 유발된 것을 확인하였다. 전립선비대증이 유발된 군, 즉 fina군(0.165  $\pm$  0.020 g), AC10군(0.284  $\pm$  0.022 g), AC30군(0.257  $\pm$  0.041 g), AC50군( 0.207  $\pm$  0.041 g) 모두에서 BPH유발군에 비해 농도 의존적으로 전립선의 무게가 감소함을 확인하였다 (Table 2).

Table 2. Effects of AC on prostate weight in testosterone-induced benign prostatic hyperplastic rats

Group	Prostate weights (g)	Prostate weights (g/100 g bw)
Normal	0.379 $\pm$ 0.014 <sup>a</sup>	0.019 $\pm$ 0.012 <sup>a</sup>
BPH	0.928 $\pm$ 0.032 <sup>e</sup>	0.303 $\pm$ 0.028 <sup>e</sup>
Fina	0.535 $\pm$ 0.018 <sup>b</sup>	0.165 $\pm$ 0.020 <sup>b</sup>
AC10	0.876 $\pm$ 0.047 <sup>de</sup>	0.284 $\pm$ 0.022 <sup>e</sup>
AC30	0.824 $\pm$ 0.058 <sup>d</sup>	0.257 $\pm$ 0.041 <sup>d</sup>
AC50	0.691 $\pm$ 0.027 <sup>c</sup>	0.207 $\pm$ 0.017 <sup>c</sup>

Data are mean  $\pm$  S.E. <sup>abcde</sup>Means not sharing a common letter are significantly different among the groups at  $p < 0.05$ .

Normal : saline (5 ml/kg) by oral administration and corn oil (1 ml/kg) by subcutaneous injection group, BPH : saline (5 ml/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, Fina : finasteride (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC10 : abietic acid (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) subcutaneous injection group, AC30 : abietic acid (30 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC50 : abietic acid (50 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group

### 3. 간기능 관련 효소 농도에 미치는 영향

전립선비대증이 유도된 SD rat에서 AC와 finasteride의 경구투여가 간 손상 지표로 사용되는 효소인 GOT, GPT의 농도에 미치는 영향을 관찰하였다. SD rat의 serum에서 GOT, GPT의 함량을 측정된 결과, GOT 함량이 49.28  $\pm$  2.48 IU/L 인 normal군에 비해 BPH군은 56.04  $\pm$  2.15 IU/L으로 유의적으로 증가함을 확인하였다. 또한 전립선비대증이 유발된 fina군은 54.69  $\pm$  1.29 IU/L, AC10군은 54.01  $\pm$  1.27 IU/L, AC30군은 51.36  $\pm$  1.45 IU/L로서 BPH군과 비교하

였을 때 감소하였지만 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 그러나 44.64 ± 1.75 IU/L인 AC50군은 BPH군과 비교하였을 때 유의적으로 감소하였다. GPT 함량은 6.53 ± 0.43 IU/L인 normal군에 비해 7.57 ± 0.70 IU/L인 BPH군이 증가하였으나 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 전립선비대증이 유발된 군인 6.12 ± 0.83 IU/L인 fina군과 6.62 ± 1.10 IU/L인 AC10군은 BPH군에 비해 감소하였으나 유의적인 차이는 나타나지 않았으며, 4.90 ± 0.73 IU/L인 AC30군과 4.03 ± 0.56 IU/L인 AC50군과는 유의적으로 감소함을 나타냈다 (Figure 1).

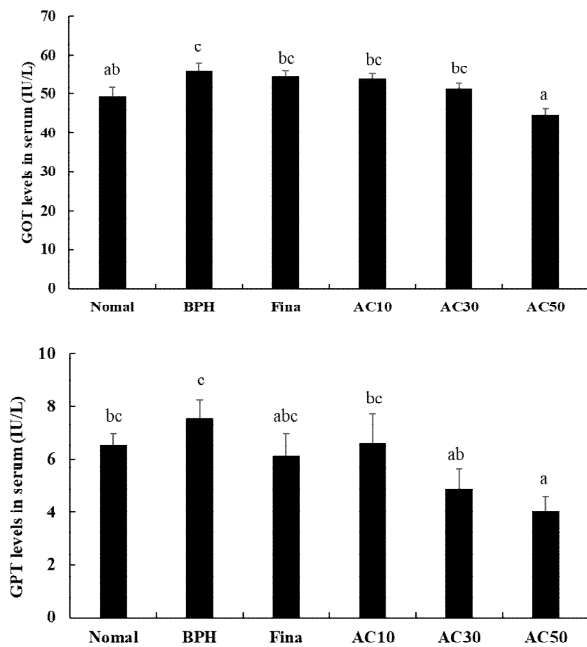


Figure 1. Effects of AC on serum GGT and GPT levels in testosterone-induced benign prostatic hyperplastic rats. Data are mean ± S.E. <sup>abc</sup>Means not sharing a common letter are significantly different among the groups at p<0.05. Normal : saline (5 ml/kg) by oral administration and corn oil (1 ml/kg) by subcutaneous injection group, BPH : saline (5 ml/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, Fina : finasteride (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC10 : abietic acid (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) subcutaneous injection group, AC30 : abietic acid (30 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC50 : abietic acid (50 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group

#### 4. 5-Alpha reductase II 활성에 미치는 영향

전립선비대증이 유도된 SD rat에서 AC와 finasteride의 경구투여가 5-Alpha reductase II 활성에 미치는 영향을 관찰하였다. SD rat의 전립선에서 5-Alpha reductase II 활성을 측정된 결과, 18.52 ± 4.22%인 normal군에 비해 BPH군은 100.00 ± 25.09%으로 유의적인 증가함을 확인하였다. 전립선비대증이 유발된 fina군(31.37 ± 13.54%), AC10군(24.66 ± 4.80%), AC30군(23.68 ± 9.67%), AC50군(19.58 ± 4.83%)에서 BPH군과 비교하였을 때 유의적인 감소를 나타냈으며, AC의 농도 의존적인 감소를 확인하였다(Figure 2).

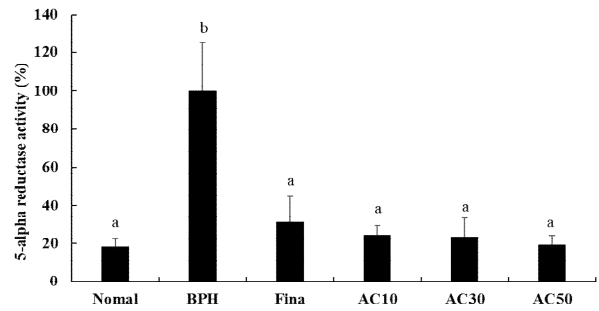


Figure 2. Effects of AC on prostate 5-alpha reductase II activity in testosterone-induced benign prostatic hyperplastic rats. Data are mean ± S.E. <sup>ab</sup>Means not sharing a common letter are significantly different among the groups at p<0.05. Normal : saline (5 ml/kg) by oral administration and corn oil (1 ml/kg) by subcutaneous injection group, BPH : saline (5 ml/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, Fina : finasteride (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC10 : abietic acid (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) subcutaneous injection group, AC30 : abietic acid (30 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC50 : abietic acid (50 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group

#### 5. Testosterone 농도에 미치는 영향

전립선비대증이 유도된 SD rat에서 AC와 finasteride의 경구투여가 testosterone 농도에 미치는 영향을 관찰하였다. SD rat의 전립선에서 testosterone 농도를 측정된 결과, 52.75 ± 13.78 pg/mg인 normal군에 비해 BPH군은 430.94 ± 13.07 pg/mg으로 유의적인 증가함을 확인하였다. 전립선비대증이 유발된 fina군(377.80 ± 17.17 pg/mg), AC10군(379.41 ± 6.41 pg/mg), AC30군(369.96 ± 9.50 pg/mg), AC50군(352.77 ± 7.22 pg/mg)에서 BPH군과 비교하였을 때 유의적으로 감소함을 나타냈으며, AC의 농도 의존적인 감소를 확인하였다(Figure 3).

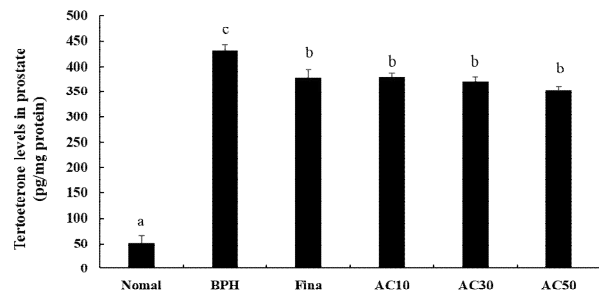


Figure 3. Effects of AC on prostate testosterone levels in testosterone-induced benign prostatic hyperplastic rats. Data are mean ± S.E. <sup>abc</sup>Means not sharing a common letter are significantly different among the groups at p<0.05. Normal : saline (5 ml/kg) by oral administration and corn oil (1 ml/kg) by subcutaneous injection group, BPH : saline (5 ml/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, Fina : finasteride (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC10 : abietic acid (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) subcutaneous injection group, AC30 : abietic acid (30 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC50 : abietic acid (50 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group

## 6. DHT 농도에 미치는 영향

전립선비대증이 유도된 SD rat에서 AC와 finasteride의 경구투여가 DHT 농도에 미치는 영향을 관찰하였다. SD rat의 전립선에서 DHT 농도를 측정된 결과,  $119.28 \pm 22.47$  pg/mg인 normal군에 비해 BPH군은  $1275.48 \pm 26.28$  pg/mg으로 유의적인 증가함을 확인하였다. 전립선비대증이 유발된 fina군( $1110.42 \pm 17.66$  pg/mg), AC10군( $1166.48 \pm 31.16$  pg/mg), AC30군( $1136.32 \pm 21.28$  pg/mg), AC50군( $1132.38 \pm 34.55$  pg/mg)에서 BPH군과 비교하였을 때 유의적으로 감소함을 나타냈으며, AC의 농도 의존적인 감소를 확인하였다(Figure 4).

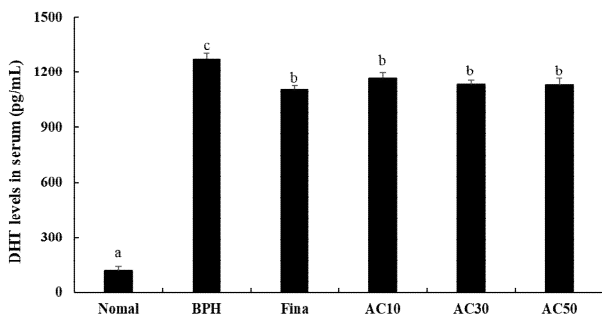


Figure 4. Effects of AC on serum DHT levels in testosterone-induced benign prostatic hyperplastic rats  
Data are mean  $\pm$  S.E. <sup>abc</sup>Means not sharing a common letter are significantly different among the groups at  $p < 0.05$ .  
Normal : saline (5 ml/kg) by oral administration and corn oil (1 ml/kg) by subcutaneous injection group, BPH : saline (5 ml/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, Fina : finasteride (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC10 : abietic acid (10 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) subcutaneous injection group, AC30 : abietic acid (30 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group, AC50 : abietic acid (50 mg/kg) by oral administration and TP (3 mg/kg) by subcutaneous injection group

## IV. 고 찰

전립선비대증은 비뇨기에서 매우 흔하게 발생하는 질환이지만 요로감염, 요실금, 방광 기능 저하, 급성 요폐 등의 합병증 유발을 동반하여 노인 남성의 삶의 질에 큰 영향을 미친다<sup>18-20</sup>. 따라서, 전립선비대증에 대한 외과적, 약물적 치료 개발과 예방을 위해 많은 연구들이 보고되어 진다. 가장 대표적인 약물적 치료로는 5-alpha 환원효소 억제제와 5-alpha reductase inhibitor가 있으며, 그중 5-alpha 환원효소 억제제는 혈장과 전립선 내의 DHT 수치를 감소시키나 테스토스테론의 증가는 유발하지 않으며, 전립선의 과성장을 억제하고 전립선 용적을 감소시켜 배뇨증상을 완화시킨다. 따라서 획기적인 약물적인 치료제로 쓰이고 있으나 심혈관계 및 중추신경계의 기립성저혈압, 두통, 무기력, 성기능장애 등 약물의 부작용이 있어<sup>21, 22</sup>, 좀 더 안전한 대체 약물의 필요성이 제기되었다.

한의학에서는 예로부터 전립선 및 배뇨 장애 질환에 대한 민간요법으로 인삼, 홍삼, 복분자, 산수유 등의 다양한 천연 소재가 이용되고 있었다. 또한, 외국에서도 미국 플로리다의 톱

야자수(Saw Palmetto) 열매의 기능성 성분을 추출해 미국 FDA의 공인을 받은 대체 치료 약물로서 주목받고 있다<sup>23</sup>. 따라서 최근에 천연 소재에 대한 관심이 증가하고 있으나 아직까지 전립선비대증에 대한 천연 소재의 연구는 드문 실정이다.

소나무의 솔잎은 모발을 나게 한다고 기록되어 있으며<sup>13</sup>. 소나무에서 송진의 대표적인 성분 중 AC에서 모발 성장<sup>14</sup>과 5-alpha reductase 저해 효능<sup>15</sup>에 대한 연구를 바탕으로 5-alpha reductase 저해를 통해 testosterone과 DHT 감소 및 남성 호르몬과 관련된 질병인 전립선비대증 치료에 대한 효능이 있을 것이라 생각되어 본 실험을 진행하였다. Normal군(대조군), BPH군(전립선비대증 유도군), fina군(양성대조군), AC10군(10 mg/kg AC), AC30군(30 mg/kg AC), AC50군(50 mg/kg AC)으로 나누어 SD rat에서 AC의 농도별 전립선비대증 개선에 대한 효능을 확인하였다.

SD rat의 체중은 실험 시작일과 종료일에 측정하여 각 군을 비교한 결과, 실험 시작일에서는 모든 군 간의 유의적인 차이가 나타나지 않았으며, 실험 종료일에서는 normal군에 비해 전립선비대증이 유발된 모든 군에서 감소하였으며, BPH군에서 유의적인 차이가 나타났다. 그러나, normal군에 비해 AC10군, AC30군 및 AC50군의 체중은 감소하였지만 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 따라서 전립선비대증의 유도가 체중에 영향을 미치는 것으로 보이나 AC가 이를 완화 시킬 수 있음을 확인하였다.

이전의 연구<sup>24-26</sup>에서 전립선비대증을 유발한 SD rat의 전립선 무게의 감소로 전립선비대증 증상을 완화한 것을 바탕으로, 본 연구에서도 SD rat의 전립선을 적출하여 무게를 측정하였다. 그 결과 전립선비대증이 유도된 모든 군에서 normal군에 비해 전립선의 크기가 증가하였으며 BPH군에서는 normal군에 비해 유의적인 차이를 확인하였으며, 전립선의 크기가 증가한 BPH군에 비해 AC30군과 AC50군에서 유의적으로 감소한 것을 확인할 수 있었다.

간기능 지표로 이용되는 GOT와 GPT의 수치를 SD rat의 혈액에서 혈청을 분리하여 측정된 결과, normal군에 비하여 전립선비대증을 유발한 BPH군, fina군, AC10군 및 AC30군에서 높게 나타났으며 특히 normal군과 비교하여 BPH군이 유의적으로 높게 나타났다. BPH군에 비해 fina군, AC10군 및 AC30군이 모두 감소하였으며, AC50군은 유의적으로 감소함을 확인하였다. 이는 본 연구의 전립선비대증 유도가 실험동물의 간세포 손상을 유발하였으나 AC가 간세포 손상을 다소 완화시킬 수 있음을 알 수 있었다.

전립선비대증의 치료로 흔히 사용되는 finasteride는 5-alpha reductase II inhibitor로 testosterone에서 DHT로 전환하는 것을 억제함으로써 배뇨 장애나 전립선 크기 감소 등에 도움을 준다고 알려져 있다<sup>27</sup>. 천연 소재에서 부작용이 적은 치료제를 개발하기 위해 5-alpha reductase II inhibitor의 탐색이 활발히 진행되고 있다<sup>28-30</sup>. 따라서 본 실험에서 5-alpha reductase II 활성 및 testosterone과 DHT의 농도를 측정하여 5-alpha reductase II inhibitor인 천연 소재로서 AC가 활용될 수 있을지를 확인하였다.

이전의 연구<sup>15</sup>에서 송진의 주성분인 AC가 농도 의존적으로 5-alpha reductase의 저해됨을 확인하였으나, 전립선비대증 치료제로써 효능을 밝히는 데에는 실험 결과가 부족하다고 생

각된다. 따라서 전립선비대증을 유도한 SD rat에서 AC를 4주간 경구투여한 후 전립선을 적출하여 5- $\alpha$  reductase II 활성을 측정된 결과, normal군에 비해 BPH군이 유의적으로 증가한 것으로 보아 전립선비대증이 유발된 것을 확인 할 수 있었으며, BPH군에 비해 AC10군, AC30군 및 AC50군에서 농도 의존적으로 유의하게 감소함을 나타냈다.

실험 종료 후 SD rat의 전립선을 적출하여 testosterone 농도를 측정된 결과, normal군에 비해 전립선비대증 유도군에서 testosterone의 농도가 모두 유의적으로 증가하여 전립선비대증이 유발된 것을 확인하였다. 또한 BPH군에 비해 testosterone 농도가 AC10군, AC30군 및 AC50군에서 농도 의존적으로 유의하게 감소한 것을 확인할 수 있었다.

실험 종료 후 SD rat의 혈액에서 분리한 혈청을 이용하여 DHT 농도를 측정된 결과, normal군에 비해 전립선비대증 유도군에서 DHT의 농도가 모두 유의적으로 증가하여 전립선비대증이 유발된 것을 확인하였다. 또한 BPH군에 비해 AC10군, AC30군 및 AC50군에서 DHT의 농도가 농도 의존적으로 유의하게 감소한 것을 확인할 수 있었다.

본 결과를 바탕으로 AC는 전립선의 크기를 감소시키고 5- $\alpha$  reductase II의 활성을 저해하며 testosterone 및 DHT 농도를 유의적으로 감소시키는 것으로 보아 전립선비대증 개선에 효능이 있는 것으로 판단된다. 또한 전립선비대증 개선에 도움이 되는 건강기능식품 및 치료제 개발을 위한 효과적인 소재 발굴의 기초자료가 될 것으로 생각된다.

## V. 결 론

본 연구에서는 전립선비대증 개선 효능을 가지는 새로운 천연 소재의 개발을 위하여 AC를 시료로 사용하여 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 전립선비대증이 유도된 SD rat에서 전립선 무게를 측정된 결과 normal군에 비해 BPH군에서 유의적으로 증가한 것으로 보아 전립선비대증이 유발된 것을 확인하였으며, BPH군에 비해 fina군, AC30군 및 AC50군이 유의적으로 감소함이 나타났다.
2. 전립선비대증이 유도된 SD rat의 혈청에서 GOT, GPT 효소 함량을 확인하여 간 손상 정도를 확인한 결과 AC50군에서 BPH군에 비해 유의적으로 감소하는 것으로 나타났다.
3. 전립선비대증이 유도된 SD rat의 혈청 및 전립선에서 5- $\alpha$  reductase II 활성과 testosterone 및 DHT 농도를 측정된 결과, normal군에 비해 BPH군에서 유의적으로 증가한 것으로 보아 전립선비대증이 유발된 것을 확인하였으며, BPH군에 비해 fina군, AC10군, AC30군 및 AC50군이 유의적으로 감소함이 나타났다.

위의 결과로 보아 abietic acid는 전립선비대증 개선에 효

능이 있는 것으로 판단되며, 전립선비대증 치료에 도움이 되는 천연 소재 개발에 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 감사의 글

This work was carried out with the support of National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (2021R1A2C201471711), Republic of Korea.

## References

1. McConnell JD. Prostate growth: new insights into hormonal regulation. *Br J Urol*. 1995 ; 76(1) : 5-10.
2. Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990 ; 17(3) : 461-475. Available from : URL : [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(21\)00960-5](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(21)00960-5).
3. Smith RD, Patel A. Transurethral resection of the prostate revisited and updated. *Curr Opin Urol*. 2011 ; 21(1) : 36-41. Available from : URL : <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3283411455>.
4. Thorner DA, Weiss JP. Benign prostatic hyperplasia: symptoms, symptom scores, and outcome measures. *Urol Clin North Am*. 2009 ; 36(4) : 417-429. Available from : URL : <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2009.07.001>.
5. Lazier CB, Thomas LN, Douglas RC, Vessey JP, Rittmaster RS. Dutasteride, the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, inhibits androgen action and promotes cell death in the LNCaP prostate cancer cell line. *Prost*. 2004 ; 58(2) : 130-144. Available from : URL : <https://doi.org/10.1002/pros.10340>.
6. Angwafor III F, Anderson ML. An open label, dose response study to determine the effect of a dietary supplement on dihydrotestosterone, testosterone and estradiol levels in healthy males. *J Int Soc Sports Nutr*. 2008 ; 5(1) : 12. Available from : URL : <https://doi.org/10.1186/1550-2783-5-12>.
7. Lepor H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol*. 2007 ; 9(4) : 181. Available from : URL : <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.009>.
8. Traish AM, Melcangi RC, Bortolato M, Garcia-Segura LM, Zitzmann M. Adverse effects of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: what do we know, don't know, and need to know? *Rev Endocr Metab Disord*. 2015

- ; 16 : 177-198.
9. Ahn DK, Illustrated Book of Korea Medicinal Herbs, Kyohak Publishing Co, Seoul, Korea, 1998 ; 946-947.
  10. Shin EM, Zhou HY, Xu GH, Lee SH, Merfort I, Kim YS, Anti-inflammatory activity of hispidol a 25-methyl ether, a triterpenoid isolated from *Ponciri Immaturus Fructus*. *Eur J Pharmacol*. 2010 ; 627(1-3) : 318-324. Available from : URL : <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.036>.
  11. Lee JH, Lee SH, Kim YS, Jeong CS, Protective effects of neohesperidin and poncirin isolated from the fruits of *Poncirus trifoliata* on potential gastric disease. *Phyto Res*. 2009 ; 23(12) : 1748-1753. Available from : URL : <https://doi.org/10.1002/ptr.2840>.
  12. Hwang KH, Ahn JY, Kim S, Park JH, Ha TY, Abietic acid has an anti-obesity effect in mice fed a high-fat diet. *J Med Food*. 2011 ; 14(9) : 1052-1056. Available from : URL : <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.1471>.
  13. Heo J, Dongeuibogam, Dongeuibogam Korean regional committee, Bubin publishers Co, Seoul, Korea, 992-1994.
  14. Park G, Kim YU, Hair growth-promoting effect of resina pini and its main constituent, abietic acid, in mouse model of alopecia. *J Soci Cos Sci Kor*. 2016 ; 42(3) : 203-209. Available from : URL : <https://doi.org/10.15230/SCSK.2016.42.3.203>.
  15. Roh SS, Park MK, Kim YU, Abietic acid from Resina Pini of Pinus species as a testosterone 5 $\alpha$ -reductase inhibitor. *J Heal Sci*. 2010 ; 56(4) : 451-455. Available from : URL : <https://doi.org/10.1248/jhs.56.451>.
  16. Jeon WY, Kim OS, Seo CS, Jin SE, Kim JA, Shin HK, Kim YU, Lee MY, Inhibitory effects of *Ponciri Fructus* on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *BMC Complement Altern Med*. 2017 ; 17(1) : 1-10. Available from : URL : <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1877-y>.
  17. Reitman S, Frankel S, A Colorimetric Method for the Determination of Serum Glutamic Oxalacetic and Glutamic Pyruvic Transaminases. *Am J Clin Pathol*. 1957 ; 2 : 56-63. Available from : URL : <https://doi.org/10.1093/ajcp/28.1.56>.
  18. Welch G, Weinger K, Barry MJ, Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the health professionals follow-up study. *Urol*. 2002 ; 59(2) : 245-250. Available from : URL : [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01506-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01506-0).
  19. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Griman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM, Natural history of rostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol*. 1997 ; 158(2) : 481-487. Available from : URL : [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)64508-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64508-7).
  20. Barry MJ, Fowler FJJ, Bin L, Pitts JC, Harris CJ, Mulley AGJ, The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *J Urol*. 1997 ; 157(1) : 10-14. Available from : URL : [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65267-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65267-4).
  21. Oh SH, Oh BR, Ryu SB, Effect of finasteride on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Kor J Urol*. 2002 ; 43 : 611-618. Available from : URL : <https://doi.org/10.1109/5.771073>.
  22. Choi WS, Moon KH, The effect of finasteride, tamsulosin and doxazosin therapy on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Kor J Urol*. 2004 ; 45 : 777-782. Available from : URL : <https://doi.org/10.1109/5.771073>.
  23. Shi R, Xie Q, Gang X, Lun J, Cheng L, Pantuck A, Rao J, Effect of saw palmetto soft gel capsule on lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized trial in Shanghai, China. *J Urol*. 2008 ; 179(2) : 610-615. Available from : URL : <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.032>.
  24. Shin IS, Lee MY, Ha HK, Seo CS, Shin HK, Inhibitory effect of Yukmijhwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *BMC Complement Altern Med*. 2012 ; 12 : 1-7. Available from : URL : <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-48>.
  25. Zheng H, Xu W, Lin J, Peng J, Hong Z, Qianliening capsule treats benign prostatic hyperplasia via induction of prostatic cell apoptosis. *Mol Med Rep*. 2013 ; 7(3) : 848-854. Available from : URL : <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1265>.
  26. Cha JY, Wee J, Jung J, Jang Y, Lee B, Hong GS, Chang BC, Choi YL, Shin YK, Min HY, Lee HY, Na TY, Lee MO, Oh U, Anoctamin 1 (TMEM16A) is essential for testosterone-induced prostate hyperplasia. *PNAS*. 2015 ; 112(31) : 9722-9727. Available from : URL : <https://doi.org/10.1073/pnas.1423827112>.
  27. Kang DI, Chung JI, Current status of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in prostate disease management. *Kor J Urol*. 2013 ; 54(3) : 213-219. Available from : URL : <https://doi.org/10.4111/kju.2013.54.4.213>.
  28. Bisson JF, Hidalgo S, Rozan P, Messaoudi M, Therapeutic effect of ACTICOA powder, a cocoa polyphenolic extract, on experimentally induced

- prostate hyperplasia in Wistar–Unilever rats, *J Med Food*, 2007 ; 10(4) : 628–635. Available from : URL : <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.242>.
29. Ejike CE, Ezeanyika LU. Inhibition of the experimental induction of benign prostatic hyperplasia: a possible role for fluted pumpkin (*Telfairia occidentalis* Hook f.) seeds. *Urol Int*, 2010 ; 87(2) : 218–224. Available from : URL : <https://doi.org/10.1159/000327018>.
30. Gasco M, Villegas L, Yucra S, Rubio J, Gonzales GF. Dose-response effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone enanthate. *Phytomedi*, 2007 ; 4(7–8) : 460–464. Available from : URL : <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.003>.