

홍삼 사포닌의 혈압강화작용과 내피의존성 혈관 이완에 미치는 효과

강수연 · 김낙두
서울대학교 약학대학
(1992년 12월 2일 접수)

The Antihypertensive Effect of Red Ginseng Saponin and the Endothelium-Derived Vascular Relaxation

Soo Yeon Kang and Nak Doo Kim

Department of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received December 2, 1992)

Abstract □ Intravenous administration of saponin from the root of *Panax ginseng* (red ginseng) lowered the blood pressure in a dose-dependent manner (10~100 mg/kg B.W.) in anesthetized rats. Therefore, experiments were designed to study whether this lowering of blood pressure is associated with the release of endothelium-derived relaxing factor. Rings of thoracic aorta with and without endothelium were suspended for the measurement of isometric tension in organ chamber. All experiments were performed in the presence of indomethacin (10^{-5} M). Ginseng saponin (10^{-5} ~ 3×10^{-4} g/ml) relaxed contractions induced by phenylephrine (10^{-6} M) in the aorta with endothelium but not in that without endothelium. Treatment of aortic rings with N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA, 10^{-4} M for 30 min), a competitive inhibitor of nitric oxide synthase and methylene blue (M.B., 3×10^{-7} M for 30 min), an inhibitor of soluble guanylate cyclase, diminished the relaxation induced by ginseng saponin. In thoracic aortic rings from rats treated with ginseng saponin for 2 weeks intraperitoneally, the relaxation to acetylcholine was increased compared with non-ginseng treated rings. These data suggest that red ginseng saponin evokes hypotension and that vascular relaxations induced by red ginseng saponin are mediated by release of endothelium-derived relaxing factor.

Key words □ Red ginseng saponin, blood pressure, EDRF, L-NMMA, methylene blue

서 론

인삼의 혈압강화 작용은 연구자에 따라 상반된 연구결과가 보고되었다. 임 등¹⁾은 인삼의 알콜 추출물과 정유 추출물이 토끼의 혈압을 강하시키며 그 작용은 지속적이라고 하였고, Park²⁾은 랫드, 토끼, 고양이 및 개 등 종을 달리하는 실험 동물에서 알콜 엑기스의 혈압반응을 측정된 결과 공통적으로 혈압강화가 있었으나 동물에 따라 인삼에 대한 감수성의 차이가 있었다고 보고하였다. 또한 랫드에 atropine 및 phe-

noxybenzamin으로 전처리한 후 인삼을 투여하면 혈압이 상승됨을 확인하고 인삼 성분 중에는 혈압을 상승시키는 물질이 내재함을 시사하였다. Wood³⁾는 개에 정맥내로 투여한 인삼이 10~20 mg/kg 범위에서 일시적인 혈압강하 후 지속적으로 혈압을 상승시켰다고 하였다. 이 등⁴⁾은 인공적으로 동물에 고혈압을 유발시킨 다음 이에 대한 인삼의 효과를 확인하였다. 즉, 랫드의 우측 신장을 제거하고 좌측 신장 주위를 절찰하여 실험적 고혈압을 유발시킨 뒤 매일 일정량의 인삼 엑기스를 투여한 결과 이러한 신성 고혈압이

인삼 투여에 의해 유의성 있게 억제되었다고 하였다.

이후에도 많은 연구가 진행되어 김 등⁵⁾은 홍삼과 백삼 사포닌 및 에텔 엑기스를 고양이에 정맥 투여시 혈압의 강하작용을 보고하였다. Sohn⁶⁾은 SHR(선천성 고혈압 랫드)을 이용한 실험에서 복강내 주사와 경구로 각각 투여한 인삼이 소량에선 혈압상승, 다량에서는 혈압강하라는 용량의존적인 반응을 나타낸다고 하였으나, Sokabe⁷⁾는 인삼의 급만성 실험으로 홍삼 분말을 쥐사료에 혼합하거나 혹은 경구로 SHR에 공급하였을 때 혈압 변동이 없었다고 하였다.

본 연구에서 저자는 홍삼사포닌을 랫드에 i.v.로 투여시 혈압에 미치는 작용을 관찰하고 내피유래 이완인자에 미치는 효과를 관찰하고자 하였다.

1980년 Furchgott는 acetylcholine에 의한 혈관 이완작용이 혈관 내피에 의존적이며 이는 혈관 내피로부터 내피유래 이완인자(Endothelium-Derived Relaxing Factor, EDRF)를 분비하여 나타나는 것이라 하였다.⁸⁾ 내피 유래 이완인자는 여러가지 혈관작용약에 의해 혈관 내피로부터 유리되는 강력한 혈관 이완 물질이다.⁹⁾ 내피의존성 이완인자의 본체는 NO나 labile nitrosocompound인 것으로 추정되고 있다.¹⁰⁻¹³⁾ 이러한 혈관 이완약에 대한 반응은 동물 종이나 각 혈관 부위에 따라 각기 다른 양상을 나타내므로 본 실험에서는 홍삼 사포닌에 의한 혈관 이완실험을 서로 다른 두 종, 즉 랫드와 토끼의 흉부대동맥에 대하여 실시하였다. 또한 인삼이 주로 단기보다는 장기복용으로 그 효과를 기대한다는 점에서 랫드에 만성적으로 홍삼 사포닌을 투여한 뒤 그 흉부 대동맥을 적출하여 acetylcholine과 같은 혈관 이완약에 대한 반응에 변화가 있는지도 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

실험에 사용된 시약 중 phenylephrine, acetylcholine chloride, methylene blue, indomethacin 등은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO)에서 구입하였고 NaCl, MgSO₄·7H₂O, CaCl₂, NaHCO₃, KH₂PO₄, KCl, EDTA 등 무기염류와 urethane, dextrose는 일제(純正化學, Shinyo pure Chem. Co.) 시약을 사용하였다. 혈압 측정시 사용한 heparin은 중외제약 제품이었다.

홍삼의 total saponin은 한국 인삼 연초 연구소로부터 공급받아 실험에 사용하였다. 실험에 필요한 모든 물은 탈이온된 증류수를 사용하였다.

2. 실험동물

랫드는 서울대학교 실험동물 사육장에서 생후 3주 된 웅성 Wistar rat를 분양받아 충분한 사료(랫드용 제일제당 배합사료)와 물을 주어 사육한 뒤 실험에 따라 일정범위 안의 체중(250~300 g 또는 300~450 g)에 도달한 것을 선별하여 사용하였다.

토끼는 대한 실험 동물센터로부터 체중 1.5 kg 내외의 웅성 New Zealand White rabbit을 공급받아 정상사료(토끼용 제일제당 배합사료)를 주어 사육하였다.

3. 혈압 측정법

체중 300~450 g의 랫드를 40% urethane으로 마취(1.0~1.5 g/kg, i.p.)한 뒤 경동맥을 노출시켜 heparin(100 units/ml 생리 식염수)으로 충진된 cannula를 삽입하였다. 이때 cannula 끝은 pressure transducer(RP 1500, Narco bio-system)에 연결하여 strain gauge coupler(Type 7179, Narco bio-system)로 혈압변동을 측정할 수 있도록 하였다. 또 대퇴정맥을 cannulation하여 약물을 투여할 수 있도록 하고 수술 부위에는 생리 식염수로 적신 가아제를 덮어 30분간 안정화시켰다. 홍삼 사포닌은 생리 식염수로 녹여 5, 10, 20, 50, 100, 200 mg/kg의 누적 농도로 투여하였다. 5~20 mg/kg 농도에서는 투여후 3분 동안의 변화를 관찰하였고 50 mg/kg 이상에서는 각 5분마다 약물을 투여하였다. 혈압 변화는 약물에 의해 혈압이 최대로 변화된 시점의 수축기압과 이완기압을 측정하여 mean arterial pressure로 표시하였다.

Mean arterial pressure = 이완기압 + (수축기압 - 이완기압)/3

4. Organ Chamber 실험

랫드 대동맥의 이완실험 : 랫드의 흉부 대동맥 ring 표본 제조; 250~300 g 내외의 랫드를 두부 강타 실험치사시켜 하행 흉부 대동맥(descending thoracic aorta)을 신속하게 적출하고 95% O₂와 5% CO₂의 혼합기체로 포화된 ice-cold Krebs-Henseleit(이하 KH) buffer에 옮겼다. 내부의 혈액과 혈관 주위 지방 및 결합조직을 제거하고 약 3 mm 길이로 ring 표본을

만들었다. 이 때 혈관 내피세포의 보존을 위해 혈관 내벽을 손상시키지 않도록 신중을 기하였다. 목적에 따라 KH buffer로 적신 paper towel 위에서 핀셋 끝을 혈관 내에 집어넣어 전후로 20초(5초×4)가량 움직여 혈관 내피세포를 제거하였다. 만들어진 ring 표본은 pH 7.4인 KH buffer가 채워진 25 ml organ chamber에 현수하였는데, KH buffer는 heat/circulater (Model 73, Poly science)에 의해 일정한 온도(37°C)를 유지하였다. 이때 혈관 ring의 하부는 holder에 고정시키고 상부는 등자(stirrup)를 통해 isometric force transducer(Myograph F-60, Narco bio-system)에 연결하여 tension의 변화가 기록되도록 하였다. 본 실험을 시작하기 전에 90분 동안 방치하여 평형상태에 도달하게 하였는데, 초기 60분간 점진적으로 tension을 증가시켜 2g의 optimum tension에 도달하도록 하였다.

홍부 대동맥 이완 반응; 랫드의 대동맥 ring 표본을 phenylephrine(10^{-6} M)으로 수축시킨 후 평형에 도달하였을 때 acetylcholine(10^{-9} M~ 3×10^{-6} M) 또는 홍삼 사포닌(10^{-7} g/ml~ 3×10^{-4} g/ml)에 의한 이완 반응을 관찰하였고 모든 실험은 prostaglandin의 효과를 배제하기 위하여 indomethacin 10^{-5} M 존재하에 실시하였다. Methylene blue(3×10^{-7} M)와 L-NMMA (10^{-4} M)에 의한 이완 억제 실험시에는 phenylephrine으로 수축시키기 30분 전에 이들 약물을 organ chamber에 가하였다.

토끼 대동맥의 이완 실험: 2 kg 내외의 토끼를 sodium pentobarbital(30 mg/kg, i.v.)로 마취시킨 후 홍부 대동맥을 적출하여 랫드에서와 같은 방법으로 혈관 ring 표본을 얻었다. Acetylcholine(10^{-9} M~ 3×10^{-6} M)과 홍삼 사포닌(10^{-5} g/ml~ 3×10^{-4} g/ml)에 의한 혈관 이완반응을 랫드에서와 같은 방법으로 검토하였다.

홍삼 사포닌의 만성투여가 랫드 홍부 대동맥의 이완반응에 미치는 작용: 체중 250 g 내외의 Wistar rat 24마리를 4군으로 분류하고 제 1군은 생리 식염수를 투여하여 대조군으로 하였고 제 2군, 제 3군 및 제 4군에는 홍삼 사포닌을 각각 50 mg/kg, 100 mg/kg 및 200 mg/kg을 생리 식염수에 녹여 2주간 복강내 주사하였다. 제 15일에 홍부 대동맥을 적출하여 organ chamber 실험을 실시하였다. Indomethacin 10^{-5} M 존재하에 acetylcholine에 의한 이완반응을 검토하였

고 methylene blue와 L-NMMA의 전처치는 랫드에서와 동일하다.

5. 자료 분석

모든 자료는 unpaired t-test에 의해 자료간 유의성을 검증하였다. 본 논문에 표기된 자료는 mean±S.E.M.(Standard Error of Mean)이다.

결 과

1. 랫드의 혈압에 대한 홍삼 사포닌의 효과

랫드의 평균 혈압은 94.3 mmHg였고, 홍삼 사포닌을 정맥내로 투여(5~20 mg/kg)한 결과 용량의존적으로 혈압이 강화되었다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 5 mg/kg 투여에서는 혈압의 변동을 관찰할 수 없었으나 10 및 20 mg/kg에서는 일시적으로 혈압이 강화되었고 이는 곧 정상으로 회복되었다. 50, 100 및 200 mg/kg에서는 현저하게 혈압이 강화되었는데 일단 강화된 혈압은 5분 이상 지속되었다. 약물 투여 후 혈압강하는 15초 이내에 나타났으며 랫드 중 일부에서 200 mg/kg 투여시 일시적인 부정맥이 나타났으나 곧 소실되었다. 홍삼 사포닌 각 용량에서의 평균 혈압의 변화를 용량 반응 곡선으로 표시하였다(Fig. 2).

2. 홍삼 성분에 의한 랫드 홍부 대동맥의 이완

랫드의 홍부 대동맥을 적출하여 acetylcholine과 홍삼 사포닌에 의한 혈관 이완작용을 실험하였다. 내피로부터 유리되어 혈관의 이완에 영향을 준다고 알려진 prostacycline의 작용을 배제하기 위하여 모든 실험은 phenylephrine을 가하기 30분 전에 indomethacin 10^{-5} M을 전처리하였다. 본 실험에 사용한 내피가 존재하는 혈관 ring은 acetylcholine 투여시 phenylephrine으로 수축시의 최고 수축에 대해 85% 이상 이완되는 혈관만을 사용하였다. Acetylcholine에 의한 이완반응은 이전의⁸⁾ 연구에서와 마찬가지로 내피의존적이며 L-NMMA와 methylene blue에 의해 유의성있게 억제되었다(Fig. 3). 이 실험을 종합하여 Fig. 4에 나타내었다. 홍삼 사포닌도 혈관의 내피가 존재하는 경우에만 최대 75%의 용량의존적 이완반응을 나타내었고 내피가 제거된 혈관에서는 이완반응이 없었다. 내피가 있는 혈관에서의 반응은 L-NMMA와 methylene blue에 의해 유의적으로 억제되었다(Fig. 5와 6). 따라서 홍삼 사포닌 분획이 랫드의 홍부대동맥에서 내피유래 이완인자를 유리하여 혈관

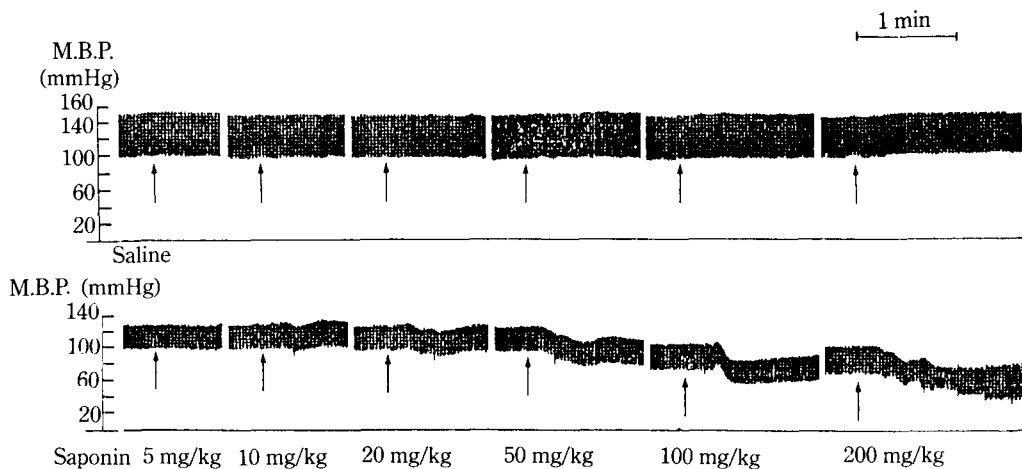


Fig. 1. Decrease of the blood pressure by the intravenous administration of red ginseng saponin in rats.

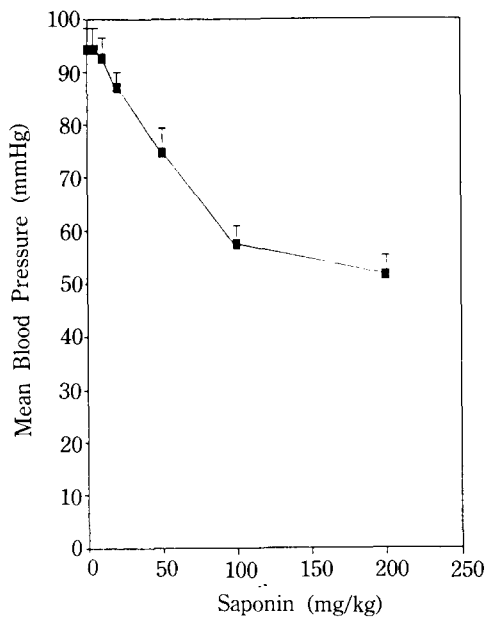


Fig. 2. Changes of mean blood pressure at different doses of red ginseng saponin in rats (i.v.).

을 이완시킴을 알 수 있었다.

3. 홍삼 성분에 의한 토끼 흉부 대동맥의 이완

토끼의 흉부 대동맥에 대하여 랫드에서와 같은 동일한 실험을 실시하였다. 이때 사용한 내피가 존재하는 혈관 ring은 phenylephrine 10^{-6} M로 수축시 acetylcholine 10^{-6} M에 의해 65% 내외로 이완되는 것이었다. 그 결과 내피가 존재하는 혈관 ring에서

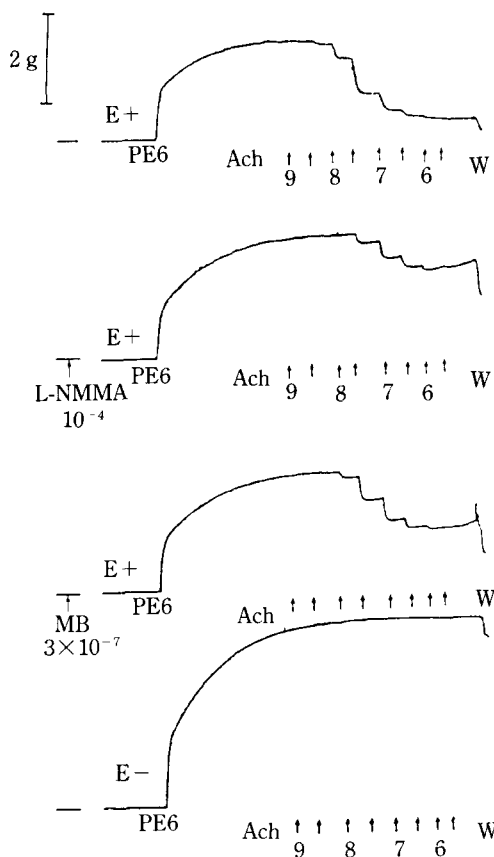


Fig. 3. A representative tracing of acetylcholine-induced vascular-relaxation in the rat thoracic aortic rings contracted with phenylephrine in the presence of indomethacin 10^{-5} M.

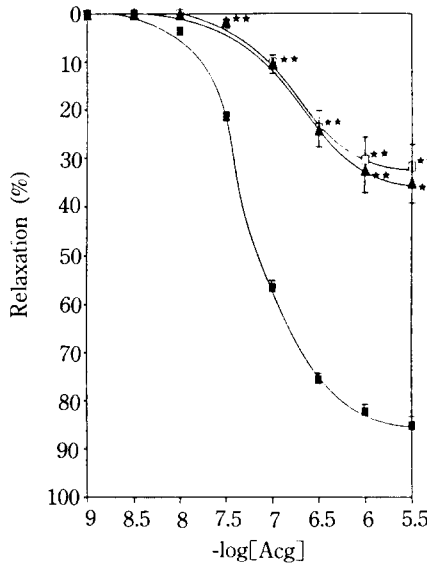


Fig. 4. Concentration-response curves to acetylcholine in the rat thoracic aortic rings (in the presence of indomethacin 10^{-5} M).
 ■; Control, ▲; Inhibited by methylene blue 3×10^{-7} M, □; Inhibited by L-NMMA 10^{-4} M, ★; Indicates the significant difference compared with control.
 ★; $p < 0.01$, ★★; $p < 0.001$

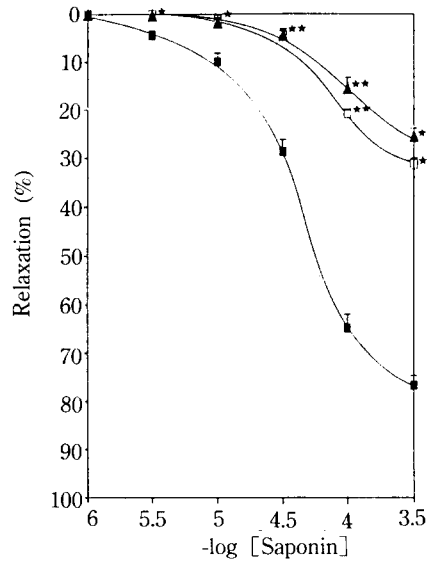


Fig. 6. Concentration-response curves to red ginseng saponin in the rat thoracic aortic rings (in the presence of indomethacin 10^{-5} M).
 ■; Control, ▲; Inhibited by methylene blue 3×10^{-7} M, □; Inhibited by L-NMMA 10^{-4} M, ★; Indicates the significant difference compared with control.
 ★; $p < 0.01$, ★★; $p < 0.001$

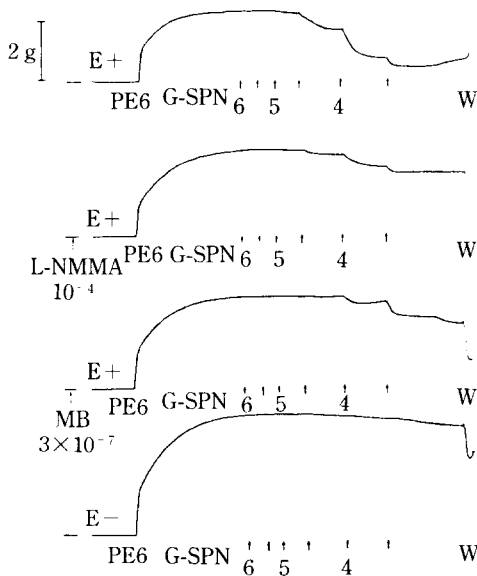


Fig. 5. A representative tracing of red ginseng saponin-induced vascular relaxation in the rat thoracic aortic rings contracted with phenylephrine in the presence of indomethacin 10^{-5} M.

acetylcholine에 의해 최대 80%의 이완반응이 일어났고 이 반응은 L-NMMA와 methylene blue에 의해 유의적으로 억제되었다(Fig. 7). 토끼의 흉부 대동맥에서는 홍삼 사포닌에 의한 혈관이완 반응이 최대 45%로 나타났는데, 각 해당 농도에서의 이완반응은 랫드에서의 그것보다 상대적으로 낮았다. 이 반응도 내피유래 이완인자에 의해 매개되는 반응이었다(Fig. 8).

4. 홍삼 사포닌의 만성적 투여에 의한 랫드 흉부 대동맥의 이완 효과

인삼은 단기 투여보다는 장기투여에 의해 그 효과를 기대하는 약물이므로 랫드에 만성적으로 인삼을 투여한 뒤 acetylcholine에 의한 혈관이완반응의 변화를 관찰하였다. Fig. 9에서와 같이 생리 식염수를 투여한 대조군보다 100 mg/kg 용량의 홍삼 사포닌을 2주간 복강내 주사한 시험군에서 적절한 홍부 대동맥이 acetylcholine의 전 농도 범위에 걸쳐 유의성 있게 이완이 증대되었다. 또한 투여용량을 50, 100, 200 mg/kg으로 달리하여 실험한 결과 전투여량에서 유의성 있는

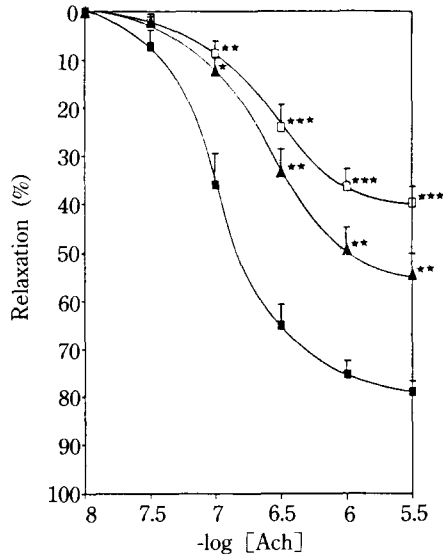


Fig. 7. Concentration-response curves to acetylcholine in the rabbit thoracic aortic rings (in the presence of indomethacin 10^{-5} M).

■; Control, ▲; Inhibited by methylene blue 3×10^{-7} M, □; Inhibited by L-NMMA 10^{-4} M, ★; Indicates the significant difference compared with control.
★; $p < 0.01$, ★★; $p < 0.001$

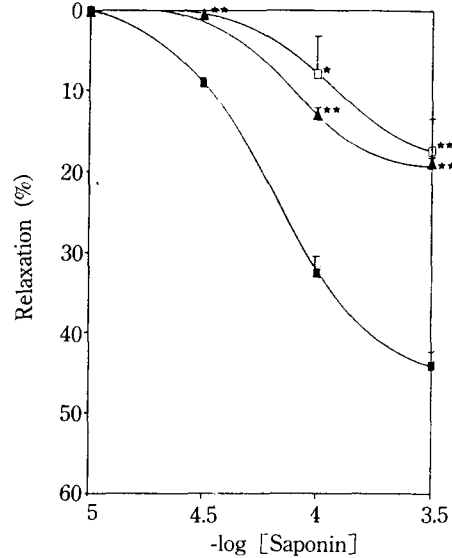


Fig. 8. Concentration-response curves to red ginseng saponin in the rabbit thoracic aortic rings (in the presence of indomethacin 10^{-5} M).

■; Control, ▲; Inhibited by methylene blue 3×10^{-7} M, □; Inhibited by L-NMMA 10^{-4} M, ★; Indicates the significant difference compared with control.
★; $p < 0.01$, ★★; $p < 0.001$

이완 효과가 있었으며 투여용량이 증가할수록 이완 반응이 증대되는 경향을 보였으나 용량간에는 유의성 있는 차이는 나타나지 않았다(Fig. 10).

고 찰

인삼 성분의 혈압강화작용이 여러 연구자에 의해 연구되어 왔음에도 불구하고 상반된 결과가 보고되고 있는 것은 연구자들에 따라 사용한 실험동물, 인삼의 종류, 추출물의 종류, 사용 용량, 투여방법, 투여시간 또는 혈압 측정법 등이 다르기 때문이라고 생각된다. 본 실험에서는 랫드에 홍삼 사포닌 분획을 대퇴정맥으로 투여하면서 pressure transducer로 경동맥에서의 혈압 변화를 측정하였다.

그 결과 홍삼 사포닌 분획은 랫드의 혈압을 강화시켰으며, 저용량에서는 30초 이내에 정상으로 회복되는 일과성 강하가 일어났고, 50 mg/kg 이상에서는 5분 이상 지속되는 현저한 혈압강하가 관찰되었으며 용량에 비례하여 지속적으로 혈압이 강화되었다.

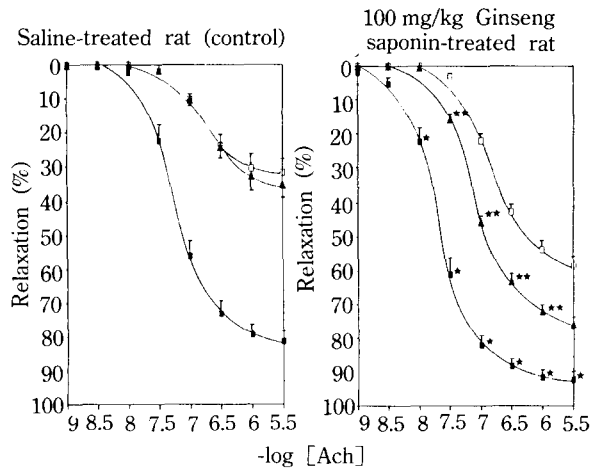


Fig. 9. Acetylcholine-induced vascular relaxation in the thoracic aortic rings of rats treated with saline (control) or red ginseng saponin 100 mg/kg, i.p. for 2 weeks.

■; Control, ▲; Inhibited by methylene blue 3×10^{-7} M, □; Inhibited by L-NMMA 10^{-4} M, ★; Indicates the significant difference compared with control.
★; $p < 0.01$, ★★; $p < 0.001$

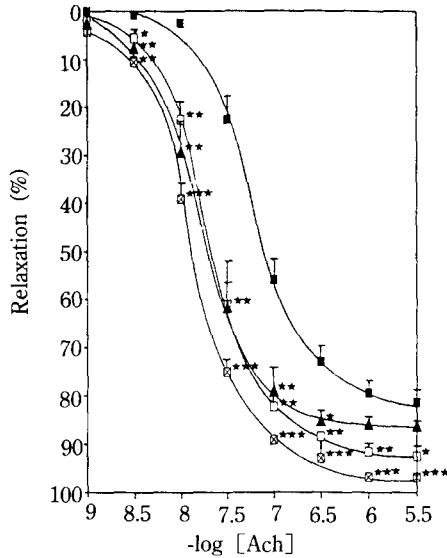


Fig. 10. Acetylcholine- induced vascular relaxation in the thoracic aortic rings of rats treated with different doses of ginseng saponin for 2 weeks.

■; Control, ▲; 50 mg/kg treated group, □; 100 mg/kg treated group, ⊠; 200 mg/kg treated group, ★; Indicates the significant difference compared with control.

★; $p < 0.05$, ★★; $p < 0.01$, ★★★; $p < 0.001$

랫드 및 토끼의 흉부 대동맥 ring을 사용한 organ chamber 실험에서 홍삼 사포닌은 acetylcholine에 의한 혈관이완 작용과 유사하게 혈관 내피에 의존적으로 혈관을 이완시켰으며, 내피유래 이완인자 억제인자 L-NMMA¹⁵⁾와 guanylate cyclase 억제제인 methylene blue¹⁶⁾에 의해 그 이완작용이 유의성 있게 억제되었다. 이 작용으로 보아 홍삼 사포닌은 혈관 내피에서 내피유래 이완인자를 유리하여 혈관 평활근을 이완시키는 것으로 생각된다. 따라서 혈압 강화작용은 평활근 혈관이완에 의한 말초저항의 감소에 기인한 것으로 생각된다.

또한 내피유래 이완인자에 의한 혈관 이완시에는 세포내에서 guanylate cyclase가 활성화되는데,¹⁷⁾ 서 등¹⁸⁾이 농도 차이는 있으나 몇가지 ginsenoside에 의한 실험에서 인삼이 cGMP 수준에 영향을 미친다고 보고한 것은 본 실험에서의 결과를 뒷받침하고 있다. 인삼 사포닌이 cyclooxygenase를 통해 일단 생성된 endoperoxide에서 각각의 prostaglandin 생성 효소에

영향을 주어 혈관 이완 물질인 prostacycline의 생합성을 촉진한다는 보고¹⁹⁾도 있으나 본 실험에서는 indomethacin을 전처리하지 않는 상태에서의 반응이 indomethacin 존재하에서의 반응과 차이를 보이지 않았으므로 비록 prostacyclin이 생성된다 하더라도 혈관의 수축이완에 궁극적인 변화를 줄만큼 다량은 아닌 것으로 여겨진다. 토끼의 흉부 대동맥에 대한 인삼의 효과는 랫드에 대한 효과에 비해 현저히 낮았는데, 이는 인삼성분에 의한 혈압의 변동이 동물종에 따라 차이가 난다는 이전의 보고²⁾와 일치된다고 사료된다.

만성적으로 인삼을 투여한 랫드의 흉부대동맥에 대해 acetylcholine에 의한 이완반응은 현저히 증가하였다. L-NMMA나 methylene blue에 의한 내피유래 이완인자 억제작용은 상경적이고 용량의존적이므로 L-NMMA와 methylene blue 존재하에서도 대조군에 비해 이완율이 크다는 것은 만성적 인삼투여가 랫드의 흉부대동맥에서 acetylcholine 자극에 대해 보다 많은 내피유래 이완인자를 유리하도록 한 결과로 보인다. 따라서 인삼성분은 혈관 내피세포에서 NO의 합성을 증가하거나 또는 유리를 증가하는 작용이 있을 것으로 사료된다. 용량을 50, 100 및 200 mg/kg으로 달리하여 투여하였을 때 세 용량에서 모두 대조군에 비해 이완 정도는 유의성 있게 증가하였지만 세 농도간의 차이는 유의성이 없는 것으로 보아 투여 용량에는 의존하지 않거나 인삼이 최대활성을 나타낼 수 있는 용량의 threshold는 50 mg보다 작은 양으로 여겨진다.

요 약

인삼 성분이 혈압에 미치는 작용과 그 기전은 많은 연구가 진행되어 왔음에도 불구하고 아직도 분명치가 않다. 따라서 본 실험에서는 홍삼 사포닌을 이용하여 랫드에서의 혈압 변동을 관찰하고 그 기전에 관하여 연구하고자 하였다.

홍삼 사포닌을 투여한 랫드에서 용량의존적으로 혈압이 강해지고 이 효과는 내피유래 이완인자에 의해 매개됨을 관찰하였다. 홍삼 사포닌은 랫드와 토끼의 흉부 대동맥에서 혈관의 내피가 존재하는 경우에만 혈관을 이완시켰으며 그 작용은 내피유래 이완인자의 억제제인 L-NMMA나 guanylate cyclase 억제제인 methylene blue에 의해 유의성 있게 억제되었다. 따

라서 혈압강하와 혈관이완 효과는 혈관 평활근에 대한 직접적인 작용이 아니라 혈관 내피로부터 내피유래 이완인자가 유리되어 일어난 반응인 것으로 추정되었다. 또한 만성적으로 홍삼사포닌을 투여한 랫드의 흉부대동맥은 비투여군에 비하여 acetylcholine에 대한 이완반응이 증가하였다.

이상의 결과로 보아 인삼은 혈압 강하작용이 있으며 혈관 확장 작용은 내피로부터 유리되는 혈관이완 인자의 매개에 의한 것으로 사료된다.

감사의 말

본 연구는 한국인삼연초연구소와의 연구용역(1991)에 의해 수행되었으며, 이에 감사를 드립니다.

인용문헌

1. 임정규: 서울의대잡지, **4**, 9-21 (1963).
2. 박동일: 종합의학, **5**, 818-831 (1960).
3. Wood, W.B., Roh, B.L. and White, R.P.: *Jap. J. Pharmacol.*, **14**, 284-294 (1964).
4. 이상복, 조규철: 카톨릭대학 의학부 논문집, **20**, 89-90 (1971).
5. 김낙두, 김인철: 한국생약학회지, **9**, 41-47 (1978).
6. Sohn, E.S., Huh, B.Y., Park, S.C., Park, C.W. and Kim, H.J.: *Proc. of the 3rd In. Ginseng symposium Seoul*, 1-3 (1980).
7. Sokabe, H., Kishi, K. and Watanabe, X.: *Proc. of the Intern. Ginseng Symposium*. Seoul, 127-132 (1981).
8. Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.U.: *Nature(Lond.)*, **28**, 373-376 (1980).
9. Cocks, T.M., Angus, J.A., Campbell, J.H. and Campbell, G.R.: *J. Cell. Physiol.*, **123**, 310-320 (1985).
10. Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E. and Chaudhuri, G.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 9265-9269 (1987).
11. Palmer, R.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S.: *Nature*, **327**, 524-526 (1987).
12. Palmer, R.M.J., Rees, D.D., Ashton, D.S. and Moncada, S.: *Bioch. Brophy. Res. Comm.*, **153**, 1251-1256 (1987).
13. Salvador, M., Radomski, M.W. and Palmer, R.M.J.: *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 2495-2510 (1988).
14. Myers, P.R., Minor, R.L. Jr., Guerra, R. Jr., Bates, J.N. and Harrison, D.G.: *Nature*, **345**, 161-163 (1990).
15. Richard, M.J., Palmer, D.D., Rees, D., Ashton, D.S. and Salvador, M.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **153**, 1251-1256 (1988).
16. Martin, W., Villani, G.M., Jothianandan, D. and Furchgott, R.F.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, **23**, 708-716 (1984).
17. Ignarro, L.J., Harbison, R.G., Wood, K.S. and Kadowitz, P.J.: *Amer. Soci. Pharm. Exp. Ther.*, **237**, 893-237 (1986).
18. 서기림, 고문주, 이윤영, 박인원, 이세영: *Korean J. Ginseng Sci.*, **7**, 96-101 (1983).
19. 이선희, 박찬웅, 이인란, 한병훈: *Korean J. Ginseng Sci.*, **13**, 202-210 (1989).