

# 인삼의 혈압조절 작용에 대한 최근 연구동향 Current Review on the Regulation of Blood Pressure

이휘민 · 이만희  
경북대학교 수의과대학

Lee, Hui Min and Man Hee, Rhee  
College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

## 들어가는 말

지난 수 천년간 인삼은 우리나라를 비롯한 동양 사회는 물론이고 최근에는 구미 선진 각국에서도 가장 인기 좋은 herbal medicine (천연식물 약제)의 하나로 간주되고 있다. 민간에서 오랜 동안 사용되어진 효능과 연구자들에 의해서 전임상 시험(동물 실험) 및 임상시험 결과에 따르면 인삼은 만병통치약에 가까운 정도로 - 특이적이고 강력하지는 않더라도 - 거의 모든 질병에 대해 우수한 억제 및 예방 효과를 보이고 있다고 보고되었다. 특히 인삼은 고혈압과 동맥경화증 등 순환기 장애에 대한 예방효과가 탁월하고 혈관 확장효과가 높아 순환기 질환에 유효한 약제로 널리 알려져 왔다. 구전에 의하면 인삼을 복용하면 혈압을 상승시킨다는 말도 전해져 내려오지만 과학적인 근거는 희박하고 고혈압 환자에게 홍삼은 혈압을 낮추는 약제와 병용 투여하여 고혈압증 환자에 수반하는 불면증, 갈증, 피로감 및 성생활 감퇴에 대한 개선효과가 나타난다고 보고되었다. 또한 고양이, 랫드 및 토끼등의 실험동물을 사용한 실험결과에 의하면

홍삼의 추출물이 지속적인 혈압저하 효과를 나타낸다고 보고되었다. 이러한 생체 실험결과를 토대로 근래에 국내, 외 연구자에 의해 인삼의 활성성분의 하나인 진세노사이드를 이용한 순환기 질환에 대한 실험결과가 활발하게 발표되고 있다. 그러므로 본문에서는 혈압조절 작용과 관련하여 진세노사이드가 혈관 구성 세포의 하나인 내피세포에 미치는 영향에 관한 분자생물학적인 최근 실험결과를 소개하고자 한다.

## 고혈압

혈압은 심장으로부터 신체 각 조직에 혈액을 운반하기 위해 가해지는 압력을 말하며 혈관의 유연성과 밀접한 관련이 있다. 보통은 동맥 혈압을 말하며 등식을 사용하면 동맥압 = 심박출량 X 말초혈관 저항, 즉 혈압은 심장 박동에 의한 심박출량 과 비교적 작은 동맥혈관들의 수축 (vasoconstriction)과 이완 (vasorelaxation)에만 의존한다고 말할 수 있다. 혈관이 받는 압력이 높은 상태 즉 고혈압은 혈관의 탄력성을 떨어지게 하고,

Corresponding author : Rhee Man Hee  
College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, 702-701 Daegu, Korea  
직장전화 : 053-950-5967  
H·P : 010-6753-2531  
E-mail : rheemh@knu.ac.kr

여러 가지 성인병의 원인이 된다. 특히 뇌에는 많은 모세혈관이 존재하는데 이러한 모세혈관이 터지면 뇌세포의 기능 장애가 오는데 이를 중풍이라 하며 뇌중추가 마비되어 손과 발 동작, 안면 근육 및 언어 등 거의 모든 생체기능의 장애를 유발할 정도로 심각한 질환이다. 이 뿐 만 아니라, 동맥경화증, 심근경색증 등 많은 성인성 질환의 발생을 증가시킨다. 사람에게 있어서 정상 혈압은 수축기 혈압/이완기 혈압이 120 mmHg/80 mmHg으로서 세계 보건기구 (WHO)의 발표에 따르면 수축기 혈압/이완기 혈압이 140 mmHg/90 mmHg 이상을 고혈압으로 분류하고 있다.

### 말초혈관 저항

말초혈관 저항이라 함은 비교적 작은 소동맥의 수축 (vasoconstriction)에 의해 생기는 혈류에 대한 저항을 말한다. 이들 소동맥은 비교적 큰 동맥과는 달리 수축성의 평활근이 원형으로 존재하여 (circular smooth muscle) 수축성 화학물질에 의한 소동맥의 수축에 적합한 구조를 가지고 있다. 이들 소동맥의 구조를 간단히 살펴보면 혈관을 포함한 전체 순환기계의 혈류쪽에 분포하는 단일 세포막의 내피세포와 수축성 평활근으로 이루어져 있다. 이들 내피세포는 소동맥의 수축 및 이완을 유발하는 다양한 물질을 합성 및 전환시켜서 그 바깥쪽에 접해있는 수축성 평활근의 작용을 매개한다. 내피세포에서 유래하는 수축성 화학물질에는 endothelium-derived constricting factor (EDCF), 안지오텐신 II 및 엔도씨린 등이 있으며, 이완성 화학물질에는 endothelium-derived relaxing factor (EDRF), endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF), nitric oxide (NO), 프로스타사이클린 등이 있다.

### 내피세포 기능조절 작용에 대한 진세노사이드의 역할

진세노사이드는 랫드와 토끼의 대동맥 고리 (aortic ring)의 이완작용을 유발하였으며 이들 이완작용은 혈관 평활근 세포에서 cyclic GMP (cGMP)의 축적을 일으키는 내피세포 유래 NO의 방출이 증대됨에 기인하였다고 보고하였다. 즉, 진세노사이드 Rg1과 Re는 내피세포로부터 NO의 생성을 촉진시키므로 혈관 평활근을 이완시키는 것으로 추측된다. Yu 등 (BBRC, 2007,

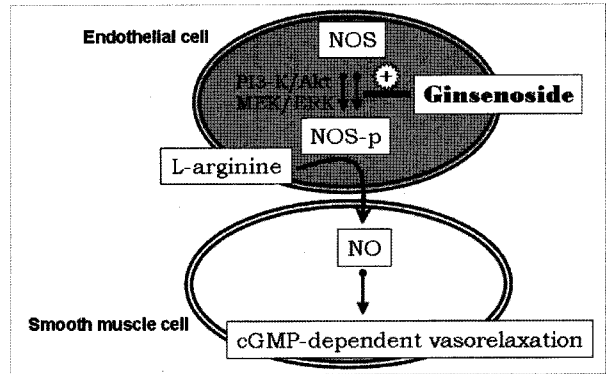


Fig. 1. 내피세포의 NO 생성에 미치는 진세노사이드의 신호경로 및 혈관 평활근 세포에 대한 이완 작용

353, 764-769)에 의하면 정제된 진세노사이드 Rb1은 내피세포 NO 합성효소인 eNOS의 1177번째 서린 (Ser1177)의 인산화를 증강시키며 이로 인해 NOS의 활성이 유도됨을 보고하였다. 이들 활성화된 NOS에 의해 생성되는 NO는 고혈압, 혈관의 재형성 (vascular remodelling) 및 혈관신생 (angiogenesis) 등의 역할을 담당하는 심혈관 항상성 (cardiovascular homeostasis)의 기본적인 결정인자이다. 또한 진세노사이드 Rb1은 Akt (Ser 473)와 ERK1/2 (Thr202/Thr204)의 인산화를 유도하였으며, 이들 단백질 인산화는 PI3K/Akt 혹은 MEK/ERK pathway의 활성화에 기인함을 암시한다. 한편 진세노사이드 Rg1은 인간 제대정맥 내피세포에서 강력한 혈관신생 인자인 혈관내피 성장 인자 (vascular endothelial growth factor, VEGF)의 발현을 증가시켰으며 흥미롭게도

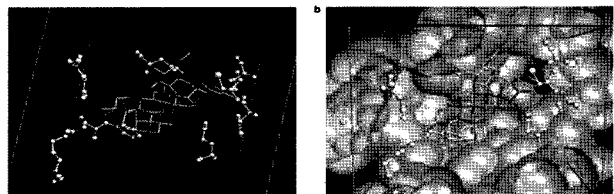


Fig. 2. Glucocorticoid receptor에 결합한 Rg1의 가상 모델 간색의 박스는 라이겐드가 수용체에 결합하는 부위를 나타낸다. 라이겐드결합부위 (Q570, N564, C736, T739, Q642, F623, R611)은 흰색의 ball-and-stick으로 나타냈다. (a) 라이겐드 결합 아미노산 잔기만을 나타낸 그림 (b) 라이겐드가 수용체 단백질에 근접할 수 있는 아미노산을 핑크색으로 나타낸 그림. (FEBS letters, 2006, 58, 3211-3216)



이들 작용은 PI3K/Akt 와 b-catenin/T-cell factor-dependent pathway를 경유하여 매개됨이 보고 되었다. 진세노사이드 Rg3은 인간제대정맥 내피세포에서 혈청의 제거로 유발된 미토콘드리아 의존성 세포사 현상을 억제하였다. 이들 작용도 Rg3의 Akt 작용 활성화와 Bad 인산화에 기인한 미토콘드리아 cytochrome C 방출 억제작용에 의존하며 이상의 결과로 볼 때 진세노사이드 Rg3는 혈관 손상부위에서 일어날 수도 있는 내피세포 괴사 (death)을 조절할 수 있을 것으로 보고되었다.

진세노사이드-내피세포 상호작용과 스테로이드 수용체

진세노사이드의 구조적인 점에서나 약리 효능 작용에 있어서 G 단백질 매개 수용체 군 보다는 핵막 수용체군인 스테로이드 수용체를 매개로 함이 더욱 설득력을 얻는 결과들이 발표되었다. 특히 protopanaxatriol 계인 Rg1은 glucocorticoid receptor (GR), PI3K, Akt/PKB, eNOS 경로를 활성화시키며 이들 작용은 각 각의 억제제/길항제 인 RU486, LY294,002, 및 SH-6에 의해 차단되었다. 특히 Rg1과의 결합에 의해 GR은 hsp90 사멸분과 분리되어 세포질에서 핵내로 이동하며, 경쟁적 라이젠드 결합 시험 (competitive binding assay) 및 molecular docking study (Fig. 2.)를 통해 Rg1은 GR의 라이젠드 결합부위 (LBD)와 결합을 통해 이상의 약리 작용을 나타냄이 보고되었다. 한편, 성스테로이드 호르몬과 GR와 결합하여 GR를 활성화 시키면 신속하게 eNOS를 활성화시키므로 생성된 NO에 의한 혈관의 이완작용을 유도함이 보고되어 진세노사이드에 의한 GR 경로의 활성화에 기인한 작용과 일치하는 결과들이 보고되었다.

**결 론**

이전의 실험결과에 의하면 인삼은 높은 혈압은 낮추주고 낮은 혈압은 높여주는 순응성 (adaptogenic) 혈압조절작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 낮은 혈압을 높여 주는 작용은 차치하고라도, 고혈압에 대한 혈압조절작용에 있어서 말초저항의 형성에 중요한 내피세포에 대한 진세노사이드의 작용은 중요한 생화학적 기작임이 틀림없다. 특히 내피세포에서 유래하는 NO는 다양한 혈관이완작용을 갖는 화학물질의 필수적인 매개물로 알려

져 있으며 인삼의 진세노사이드는 NO 형성 효소인 NO synthase의 작용을 증가시킴이 확인되었다. 특히 PI3K/Akt 및 MEK/ERK pathway에 의존적인 NOS의 인산화는 이들 NO 생성에 중요한 signaling pathway임이 확인되었다. 이상의 결과를 볼 때 인삼은 내피세포에 작용하여 스테로이드 수용체에 민감한 양식으로 NO 생성을 촉진시키고 생성된 NO에 의해 혈압을 조절하는 것으로 판단된다. ◉

**참고문헌**

1. Y.J. Lee, E. Chung, K.Y. Lee, Y.H. Lee, B. Huh, S.K. Lee, Ginsenoside-Rg1, one of the major active molecules from Panax ginseng, is a functional ligand of glucocorticoid receptor, *Mol Cell Endocrinol* 133 (1997) 135-140.
2. J. Yu, M. Eto, M. Akishita, A. Kaneko, Y. Ouchi, T. Okabe, Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: a possible involvement of androgen receptor, *Biochem Biophys Res Commun* 353 (2007) 764-769.
3. K.W. Leung, Y.K. Cheng, N.K. Mak, K.K. Chan, T.P. Fan, R.N. Wong, Signaling pathway of ginsenoside-Rg1 leading to nitric oxide production in endothelial cells, *FEBS Lett* 580 (2006) 3211-3216.
4. K.W. Leung, Y.L. Pon, R.N. Wong, A.S. Wong, Ginsenoside-Rg1 induces vascular endothelial growth factor expression through the glucocorticoid receptor-related phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and beta-catenin/T-cell factor-dependent pathway in human endothelial cells, *J Biol Chem* 281 (2006) 36280-36288.
5. Y. Lee, Y. Jin, W. Lim, S. Ji, S. Choi, S. Jang, S. Lee, A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells, *J Steroid Biochem Mol Biol* 84 (2003) 463-468.
6. S.Y. Nah, H.J. Park, E.W. McCleskey, A trace component of ginseng that inhibits Ca<sup>2+</sup> channels through a pertussis toxin-sensitive G protein, *Proc Natl Acad Sci U S A* 92 (1995) 8739-8743.