

에탄올 음용으로 유도된 발기부전 동물모델에 대한 구기자 추출물의 개선효과

정세희[#] · 김정훈[#] · 오홍근 · 신은혜 · 이봉근 · 박상훈 · 문대인 · 박영미 · 한주희 · 한종현 · 박광현¹ · 박종상² · 한승준³ · 류도곤³ · 권강범³ · 이영래⁴ · 김옥진^{5,6} · 이학용*

([#]휴벳, 1: 남부대학교 한방제약개발학과, 2: ㈜에이치엘에스글로벌, 3: 원광대학교 한의과대학 생리학교실, 4: 원광대학교 치의예과, 5: 원광대학교 생명자원과학대학 동물질병연구실, 6: 원광대학교 생명자원과학대학 동물자원개발 연구센터

Effects of *Lycii fructus* Extracts on the Erectile Dysfunction by Chronic Ethanol Consumption in Rats

Se Hee Jung[#], Jung Hoon Kim[#], Hong Geun Oh, Eun Hye Shin, Bong Gun Lee, Sang Hoon Park, Dae In Moon, Young Mi Park, Ju Hee Han, Jong Hyun Han, Kwang Hyun Park¹, Jong Sang Park², Seung Jun Han³, Do Gon Ryu³, Gang Beom Gwon³, Young Rae Lee⁴, Ok Jin Kim^{5,6}, Hak Yong Lee*

Huvet Co. Ltd, 1: Department of Oriental Pharmaceutical Development, Nambu University, 2: HLSGLOBAL Inc., 3: Department of Korean Physiology, College of Korean Medicine, Wonkwang University, 4: Department of Oral Biochemistry, School of Dentistry, Wonkwang University, 5: Animal Disease Research Unit, College of Life Science and Natural Resources, Wonkwang University, 6: Center for Animal Resources Development, Wonkwang University

Erectile dysfunction (ED) is a highly prevalent disorder that affects millions of men worldwide. ED is now considered an early manifestation of atherosclerosis, and consequently, a precursor of systemic vascular disease. *Lycii fructus* extracts (LFE) were administered for 4 weeks to assess the improving effects on ED. Animals were divided into one normal group and four LFE-treated groups (0, 0.3, 0.6, and 1.2 g/kg). We induced ED in the study animals by oral administration of 20% ethanol instead of water everyday for 4 weeks. This study was designed to investigate the effects of LFE on the mRNA levels of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and endothelial NOS (eNOS) expression; NO levels of nitric oxide (NO) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP); blood profile; and erectile response of the corpus cavernosum of the rat penis. The libido of the LFE-administered male rats was higher than that of the ethanol control group. The erectile response of the corpus cavernosum was restored after LFE administration, to a level similar to the normal group. In addition, the iNOS in the corpus cavernosum of the male rats administered LFE decreased. In contrast, compared to the control group, LFE-administered male rats showed increased eNOS, NO and cGMP levels in the corpus cavernosum. These results indicate that LFE effectively restored ethanol-induced ED in male rats.

Key words : erectile dysfunction, *Lycii fructus* extracts, nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate

서 론

발기부전은 음경해면체 조직 중에 정상적으로 혈액 유입이 이루어지지 못하는 현상으로서 음경이 충분히 발기되지 않거나

지속되지 못하는 경우가 전체 성생활 중 25% 이상 일어날 경우를 말한다. 원인은 심인성과 기질성으로 구별되며, 기질성은 신경성, 내분비성, 혈관성 전신질환 등으로 구분된다¹⁾. 이 중에 신경성 발기부전은 뇌종양, 뇌혈관질환, 척추손상, 당뇨병이나 만성 알코올 중독에 의해 발생된다²⁾. 음경평활근의 이완은 신경전달물질과 비신경전달물질에 의해 이루어진다^{3,4)}. 최근 비신경전달물질인 prostaglandin과 endothelium derived relaxing factor (EDRF)에 의한 음경해면체 내 평활근의 조절이 발기에 중요한

* 교신저자 : 이학용, 익산시 신용동 344-2 원광대학교 취업지원센터 203호

· E-mail : leeapf@nate.com, · Tel : 063-851-761

· 접수 : 2013/07/01 · 수정 : 2013/09/25 · 채택 : 2013/10/14

#Both authors contributed equally to this work

역할을 하는 것으로 밝혀졌다⁵⁾. Palmer 등의 보고⁶⁾에 의해 NO가 강력한 EDRF의 하나로 밝혀짐에 따라 음경해면체 평활근 이완에 대한 NO의 역할에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다⁷⁾. NO는 체내에서 NOS의 생화학적 작용에 의해서 합성되며⁸⁾, NOS는 신경세포 및 관련 장기에 분포하며, NOS의 분포는 실험동물과 인체 내에서 유사한 것으로 보고되었다⁹⁾.

구기자 (*Lycii fructus*)는 가지과 (Solanaceae)에 속한 구기자 나무의 성숙한 과실을 건조한 것으로 우리나라를 비롯한 중국, 대만, 일본 등지에서 자생하거나 재배되고 있는 생약재로 한방에서는 인삼 등과 함께 독성이 없는 120종의 상약군으로 취급하고 있다¹⁰⁾. 구기자는 betaine, rutin, kukoamine A, β -sitosterol 등의 기능성 성분이 다량 함유되어 있어 항암효과¹¹⁾, 면역 증진 효과¹²⁾, 혈압강화¹³⁾ 및 항당뇨 효과^{14,15)}, 항산화 효과¹⁶⁾, 혈중 콜레스테롤 강하효과¹⁷⁾가 있다. 또한, lysine, threonine, methionine과 같은 필수아미노산과 탄닌성분이 풍부하게 함유되어 있다¹⁸⁾. 구기자의 효능 및 성분에 대한 많은 연구는 보고되었으나, 알코올성 발기부전의 효능성에 대한 과학적 근거가 미흡하다.

따라서 본 연구는 수컷 rat에 장기간 알코올을 음용시켜 발기부전을 유도하고 음경발기능 (최대음경해면체 내압; intracavernous pressure, ICP), 음경해면체 조직 내의 cGMP, NO, iNOS 및 eNOS 함량 등에 시험물질이 미치는 영향을 알아보고자 연구가 수행되었다.

재료 및 방법

1. 시험물질

시험에 사용된 구기자 추출물은 건조한 구기자 열매 300 g을 정제수 3,000 ml에 90°C에서 4시간동안 1차 추출 후 상층액을 8 μ m 여과지에 여과하였다. 1차 추출한 구기자 열매 잔류물에 정제수 2,400 ml 넣어 90°C에서 4시간동안 재추출하였고, 상층액을 8 μ m 여과지에 여과하였다. 1차 추출물과 2차 추출물은 혼합하여 감압농축 후 동결건조하여 23% (w/w)의 수율로 분말을 회수한 시료를 쉐에이치엘에스글로벌 (Chengyang, Korea)로부터 공급받았다.

2. 실험동물

㈜오리엔트 (Seongnam, Korea)로부터 Specific-pathogen free 상태의 6주령 수컷 Sprague-Dawley (SD) rat 50마리를 구입하여 원광대학교 동물자원개발연구센터 실험동물 사육실에서 1주일 동안 순화 사육한 후 실험에 사용하였다. 사육기간 중 온도는 23±1°C, 습도 50±5%, 소음 60 phone이하, 조명시간 08:00~20:00 (1일 12시간), 조도 150~300 Lux, 환기는 시간당 10회~12회의 환경을 유지하였다. 본 연구에 사용된 동물실험에 관련된 모든 실험과정과 절차는 원광대학교 동물실험윤리위원회의 사전심의와 윤리 규정을 준수하여 수행되었다(Approval No. WKU12-54).

3. 발기부전 모델 유발 및 시료의 투여

시험군 구성은 정상군 (Normal), 대조군 (Control, 20% ethanol 음수 + 증류수), 저농도 시험군 (LFE0.3, 20% ethanol 음수 + 구기자 추출물 0.3 g/kg 투여)군, 중농도 시험군 (LFE0.6, 20% ethanol 음수 + 구기자 추출물 0.6 g/kg 투여)군 및 고농도 시험군 (LFE1.2, 20% ethanol 음수 + 구기자 추출물 1.2 g/kg 투여)의 5개 군으로 구성하였다. 실험군은 각 농도의 구기자 추출물을 4주간 강제 경구투여 하였으며, 정상군 및 대조군은 증류수를 동일하게 경구투여 하였다. 발기부전을 유발하기 위하여 구기자 추출물을 4주간 경구투여 기간 동안 20% 알코올을 대조군 및 시험군에 음용시켰다¹⁹⁾.

4. 음경발기능의 측정

실험동물을 xylozine 23.3 mg/ml (럼폰, 바이엘동물약품)과 Ketamine 57.68 mg/ml (케타민, 유한양행)을 1:7로 혼합하여 0.4 ml/250 g 비율로 복강주사하여 마취를 유도한 뒤 혈압에 영향이 가장 적은 진정제로 알려진 Phenobarbital (Ruminal, Daihan Pharm Co., Ltd, Seoul, Korea) 30 mg을 근육 주사하여 마취를 유지하였다. 혈압의 관찰을 위하여 한쪽 경동맥을 노출시켜 Polyethylene 50 (Dow Corning, Midland, MO, USA)에 혈액 응고를 막기 위해 Heparinized saline (100 IU/ml)을 충전한 뒤 경동맥과 연결하여 silicon관을 Pressure transducer (MLT1199BP Transducer, AD Instruments, Colorado Springs, CO, USA)의 channel 1에 연결하였다. 동일 개체의 실험동물을 해면체신경 절제 실험과 같은 방법²⁰⁾을 이용하여 pelvic ganglion 및 음경해면체 신경을 박리하였다. 신경자극을 위하여 백금전극을 음경해면체 신경에 설치하여 Stimulator HC (ML155, AD Instrument)에 연결하였다. 또한 음경포피를 절개하여 음경해면체를 노출시킨 후 해면체 내압을 측정하기 위하여 22G 주사바늘을 한쪽 음경해면체 내에 유치시켰다. 압력측정용 침은 silicon관을 Pressure transducer (MLT1199BP Transducer, AD Instrument)의 Channel 2에 연결하였으며, 차등증폭기 (Podbridge, AD Instrument)와 Data Acquisition system (ML846 Powerlab 4/26, AD Instrument)으로 전기자극을 조절하였고, 측정치들은 Data Analysis program (Powerlab Program, AD Instruments, USA)을 이용하여 기록 분석하였다. 음경발기능 관찰은 동물마다 정상 음경발기의 기준을 정하기 위하여 해면체 신경자극 (Frequency: 5Hz, intensity: 3-5V, pulse duration: 500 Pulse)을 1분간 가하여 음경 발기를 일으켰다. 그 후 해면체 내압이 기저치로 떨어지고 10분 후에 동일 강도의 전기자극을 가하여 발기능을 3회 측정하여 평균 최대 음경해면체 내압을 측정하였다. 최대 음경해면체 내압은 최대 음경해면체 내압/동맥혈압 ×100으로 나타내었다.

5. 효소원의 조제

음경발기능 검사 후 음경해면체를 적출하여 생리식염수를 이용하여 세척하였다. 음경해면체 조직은 중량을 측정하고 4배량의 0.1 M potassium phosphate buffer (pH7.4) 용액을 가하여 Ultra-Turrax (IKA T10 basic, Germany)로 균질화하여 12,000 rpm, 4°C로 10분간 원심분리 후 상층액을 준비하였다.

6. Nitrite 함량의 측정

조직 중의 Nitrite (NO₂⁻) 양은 Griess reaction에 준한 비색법을 이용한 nitric oxide detection kit (INTRON Biotechnology, Inc., Gyeonggi, Korea)를 사용하여 제조사의 권장방법에 따라 분석하였다. 96 well에 조직상등액 100 µl를 넣은 후 sulfanilamide용액(N1 buffer)을 50 µl를 가하여 실온에서 5분간 반응하였다. 이 후 Naphthylendiamine 액 (N2 buffer) 50 µl를 각 well에 넣고 5분 후 흡광분석기를 이용하여 540nm의 파장에서 측정하였다.

7. cGMP 측정

cGMP kit (Enzo Life sciences, Inc., FL, USA)를 이용하여 측정하였다. cGMP kit의 96 well plate에 조직상등액 100 µl씩 가한 뒤, conjugate 50 µl, anti-body 50 µl를 가하여 상온에서 2시간 동안 500 rpm으로 교반 배양하였다. Washing buffer로 3회 세척하고 pNpp substrate solution 200 µl를 가한 후 상온에서 1시간 동안 반응시켰다. Stop solution 50 µl를 가하여 반응을 종료시킨 후 흡광분석기를 이용하여 405nm에서 흡광도를 측정하였다.

8. NOS 측정

음경 해면체 조직은 TRIZOL을 넣어 균등 분산기를 이용하여 균질화하였다. 상층액을 얻어 5:1 비율의 Chloroform을 혼합하여 상온에서 10분간 반응 후 15분간 4 °C, 12,000 ×g에서 원심분리하여 상층액을 얻었다. isopropyl alcohol을 혼합한 후 RNA를 분리하여 정량 후 1 µg의 RNA를 이용하여 Table 1의 조건으로 eNOS, iNOS에 대한 RT-PCR을 실시하였다. PCR 결과를 정량적으로 확인하기 위하여 Cyclophilin을 사용하였다.

Table 1. Primer sequences used for polymerase chain reaction analysis

	Primer	Sequence	Size (bp)	Cycle	Temp
eNOS	Sense	CAGGCTGCCTGTGAACTTT	310	35	94°C
	Antisense	TTGCTGCTCTGTAGGTTCTC			54°C
iNOS	Sense	GTGTTCCACCAGGAGATGTTG	576	35	94°C
	Antisense	CTCCTGCCCGCTGAGTTCGTC			58°C
Cyclophilin	Sense	TGTTCTTCGACATCACGGC	216	28	94°C
	Antisense	TTATGGCGTGTGAAGTCACC			54°C
					72°C

9. 통계처리

실험결과의 그룹간 유의성 검정은 One-way ANOVA(SPSS V12. USA) Duncan 사후검정) 비교를 실시하여 p value 가 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 음경발기능 변화

음경발기능력을 관찰하기 위하여 4주간 구기자 투여 후 최대 음경해면체 내압을 관찰하였으며 최대 음경해면체 내압은 최

대 동맥혈압을 이용하여 보정하였다(Fig. 1). 20% 알코올만을 투여한 대조군(Control)의 음경해면체 혈압은 54.08±1.12 mmHg로 정상군(Normal)의 76.07±5.48 mmHg에 비하여 유의하게 감소하였다 (p<0.05). 저농도(LFE0.3) 구기자 추출물을 투여한 군은 60.00±7.66 mmHg으로 증가하는 경향이 관찰되었으나, 중농도(LFE0.6)와 고농도(LFE1.2)의 구기자 추출물을 투여한 군의 음경해면체 혈압은 각각 72.20±4.45 mmHg와 74.44±3.14 mmHg로 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다(p<0.05).

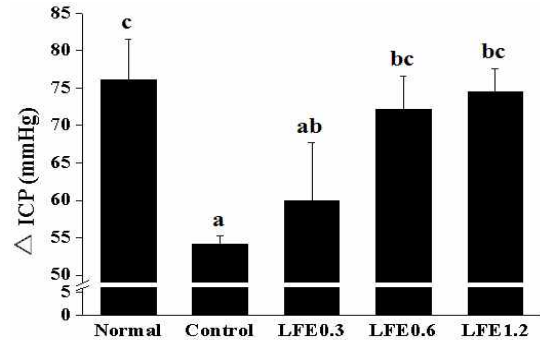


Fig. 1. Effect of the Lycii fructus extracts (LFE) on the intracavernous pressure (ICP) in the ethanol-induced ED animal model. a, b, c Values in the same row with different superscripts are significantly different, p<0.05. Data are shown as the mean ± SE (n=5).

2. NOS 및 NO 발현량 변화

구기자 추출물의 투여에 의한 음경해면체 조직 내 NO 발현량의 변화를 관찰하기 위하여, iNOS와 eNOS의 mRNA 발현량과 NO 함량을 측정 비교하였다(Fig. 2). iNOS의 mRNA 발현량은 정상군에 비하여 대조군에서 증가하였으며, 구기자 추출물에 의해서 현저하게 감소되었다(Fig. 2A). eNOS mRNA 발현량은 정상군에 비하여 대조군에서 현저하게 감소하였으며, 구기자 추출물 투여에 의하여 농도 의존적으로 증가되었다(Fig. 2B).

음경해면체 내 NO의 함량은 대조군이 3.12±0.17 µmole로 정상군의 3.50±0.20 µmole에 비하여 감소하는 경향이 관찰되었다 (Fig. 2B, p<0.05). 저농도의 구기자 추출물 투여 군의 NO의 함량은 4.00±0.24 µmole로 대조군에 비하여 증가하는 경향이 관찰되었으며, 중농도 및 고농도의 구기자 추출물을 투여한 군의 NO의 함량은 각각 4.68±0.45 µmole과 4.59±0.23 µmole로 대조군에 비하여 유의하게 증가되었다 (p<0.05).

3. cGMP 함량 변화

cGMP 함량 변화를 확인하기 위하여 4주간 구기자 투여 후 음경해면체 조직 분쇄물 상층액에서 관찰하였다. 대조군의 cGMP 함량은 78.67±4.01 pmole로 정상군의 108.04±6.20 pmole에 비하여 유의하게 감소하였다 (Fig. 3, p<0.05). 저농도와 중농도의 구기자 추출물 투여한 군은 각각 91.87±5.70 pmole과 82.51±5.84 pmole 으로 증가하는 경향이 나타났으며, 고농도의 구기자 추출물 투여 군은 98.12±5.13 pmole으로 대조군에 비하여 유의하게 증가되었다 (p<0.05).

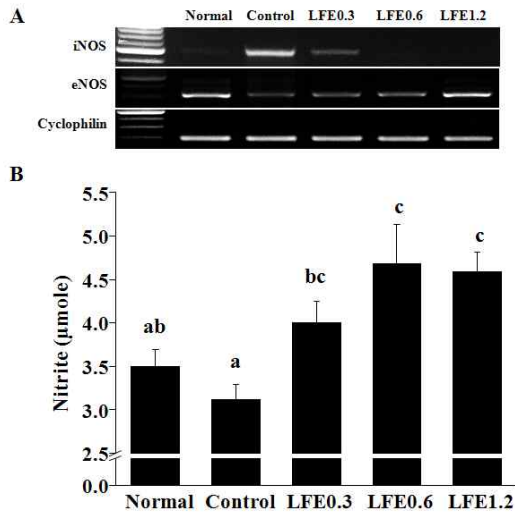


Fig. 2. Effect of the Lycii fructus extracts (LFE) on the expression of mRNA (A, iNOS and eNOS) and NO (B) level in the intracavernous tissue of ethanol-induced ED animal model. a, b, cValues in the same row with different superscripts are significantly different, $p < 0.05$. Data are shown as the mean \pm SE (n=5).

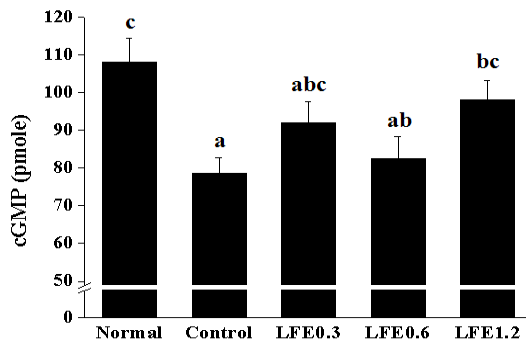


Fig. 3. Effect of the Lycii fructus extracts (LFE) on the cyclic guanosine monophosphate in the intracavernous tissue of ethanol-induced ED animal model. a, b, cValues in the same row with different superscripts are significantly different, $p < 0.05$. Data are shown as the mean \pm SE (n=7).

고찰

음경발기 유도 및 유지는 음경해면체 평활근의 긴장도가 중요한 것으로 알려졌으며, 음경발기 조절에 필요한 세 가지의 신경전달경로가 알려져 있다. 이는 아드레날린성, 콜린성과 비아드레날린성비콜린성(nonadrenergic noncholinergic; NANC)이며 이 중에서 NANC 기전이 가장 중요한 것으로 보고되고 있다²¹⁾. Furchgott 등의 보고²²⁾에 의해 EDRF가 밝혀졌으며, 비아드레날린성비콜린성 반응의 핵심이 NO로 알려졌다. NO는 인체 조직 내에 다양하게 존재하는 평활근의 이완을 조절하는 중요한 인자로 L-arginine으로 부터 NOS에 의해 기체의 형태로 생성되어 약 3-5초 정도의 짧은 반감기를 가지며, 안정된 nitrite나 nitrate로 산화된다. NO는 혈관내피세포뿐만 아니라 신경세포 말단과 평활근에서도 생성되어 혈압조절, 신경전달, 혈액응고, 면역기능 등의 역할을 하는 것으로 알려졌으며²⁹⁾, 세포 내로 유입되어

guanylate cyclase를 활성화시키며 활성화된 guanyl cyclase에 의해 guanosine triphosphate로부터 생성된 불활성물질인 cGMP가 평활근 이완을 유발한다²³⁾. 현재까지 여러 연구들을 통해 NO는 음경발기의 주요한 신호 전달 물질로 밝혀졌으며 흰쥐의 음경해면체 내에 비특이적 NOS 억제제의 주입이 전기신경에 의해 유도된 음경발기를 농도 의존적으로 억제함을 확인함으로써 NO가 음경발기에 주된 신경전달물질이며 NOS에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다²⁴⁾. 합성된 NO는 평활근 세포 내로 확산해 들어가 guanylyl cyclase에 의해 GTP를 cGMP로 전환, 활성화된 cGMP는 세포 내 칼슘농도를 감소시켜 해면체 평활근과 소동맥을 이완 및 확장시켜 발기를 유지시킨다³⁰⁾. 따라서, 발기부전을 포함한 평활근 기능부전에서 약리학적 표적은 cGMP 농도를 조절하는 것이며, 음경의 혈액유입량의 감소로 인한 발기부전 증상은 NO의 생성을 촉진시키는 기전과 밀접한 관계가 있으므로 NOS와 cGMP를 관찰한 것은 중요하다고 할 수 있다.

발기부전을 유발하는 많은 요인 중 알코올은 발기 능력을 감소시키며, 알코올 중독 남성에서 비가역적인 전립선 위축과 함께 세경관의 위축과 정자세포의 상실이 야기된다^{25,26)}. 음경이 발기하기 위해서는 먼저 음경해면체 동맥과 음경평활근의 완전한 이완과 음경해면체내 동상 혈관강(sinusoidal space)에 혈액이 축적되어²⁷⁾ 음경해면체 내압이 증가되는데, 본 연구에서는 4주간 알코올을 음수에 혼합하여 섭취하는 동안 구기차 추출물을 강제 경구 투여하여 최대 음경해면체 내압의 변화를 측정하였다(Fig. 1). 알콜 투여에 따라 감소한 음경해면체 내압이 구기차 추출물의 투여에 따라 농도 의존적으로 회복되었고, 이는 음경해면체 평활근의 이완을 촉진하는 인자인 eNOS의 발현과 NO의 축적에서도 음경해면체 내압의 변화 양상과 유사하였다(Fig. 2). 4주간의 구기차 추출물의 투여는 알코올 투여로 인해 증가된 iNOS의 mRNA 발현을 감소시켰고 eNOS의 발현은 증가시켰으며 감소된 NO의 함량을 회복시켰다. 또한 알코올의 섭취는 음경해면체 조직 내 cGMP 함량을 감소시키는데 반해, 구기차를 동시에 섭취시킨 군에서는 알코올만을 섭취시킨 군에 비하여 유의하게 증가됨을 관찰하였고(Fig. 3), 결과적으로 음경해면체의 내압을 증가시킨 것으로 판단할 수 있다. 그러나 4주간의 알코올의 섭취로 인한 정상군, 대조군 및 시험군간의 유의한 체중 변화는 관찰되지 않았고, 혈중 알코올성 간 손상 지표의 측정에서도 유의한 간독성의 개선 효과를 보이지 않았다(data not shown).

한편 본 기전을 설명하는데 있어서 동일한 NO를 형성하는 nitric oxide synthase 라도 iNOS의 발현의 증가는 연령에 따른 발기부전의 중요한 요인이구 구체적으로 보고된³¹⁾것을 주목할 필요가 있으며, 내독소 쇼크(endotoxin shock) 시에 iNOS 활성화도의 증가는 eNOS 활성화도에 의존하는 내피세포 매개 이완반응을 오히려 억제시킨다고 보고된 바 있다²⁸⁾. 또다른 논문에서는 바이러스를 이용한 생체내 발현 촉진법으로 eNOS 발현량의 증대는 발기부전을 조절할 수 있음이 보고되고 있다³²⁾. 따라서 본 연구 결과를 통해, 알코올로 유도된 발기부전 모델에서 구기차 추출물은 iNOS의 증가를 억제하고 eNOS 발현을 활성화하여 알코올에 의한 발기능의 저하를 개선시키는데 중요한 역할을 담당

하는 것으로 판단된다.

본 연구에서 4주간 구기자 추출물 투여에 의해서 최대 음경해면체 내압이 증가되었다. 더욱이 음경해면체 조직 내 iNOS와 eNOS의 함량이 회복되었으며, 그에 따라 NO 및 cGMP의 함량이 증가되었다.

결 론

본 연구에서는 알코올에 의한 발기부전모델에서 구기자 추출물을 4주간 강제경구 투여하여 발기부전 개선효과를 관찰하였다. 군배정은 각각 정상군(Normal, n=7), 대조군(Contol, DW, n=7), 구기자 추출물 저농도(LFE0.3, 0.3g/kg, n=7), 구기자 추출물 중농도(LFE0.6, 0.6g/kg, n=7), 구기자 추출물 고농도(LFE1.2, 1.2g/kg, n=7) 투여군으로 나누었으며, 대조군과 실험군은 20% 알코올이 혼합된 음수를 구기자 추출물 투여 기간 동안 섭취시켰다. 구기자 추출물을 4주간 투여 후 최대 음경해면체 내압을 측정하였으며 최대 정맥 혈압으로 보정하였다. 이후 음경해면체 조직 내 iNOS와 eNOS의 mRNA 발현량을 관찰하였으며, NO와 cGMP의 함량을 관찰하였다. 최대 음경해면체 내압은 구기자 추출물에 의해서 증가되었다 ($p<0.05$). 또한 iNOS과 eNOS 발현량은 회복되었으며, NO 함량은 유의하게 증가하였다 ($p<0.05$). 더욱이 구기자 추출물에 의해 cGMP의 함량이 증가되었다 ($p<0.05$).

따라서 본 연구에서는 구기자 추출물 투여에 의해서 최대 음경해면체 내압, iNOS, eNOS, NO, cGMP 지표가 개선되었다. 본 연구결과를 바탕으로, 구기자 추출물을 섭취할 경우 발기부전 개선에 도움을 줄 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 2012년 청양구기자원에농협의 지원에 의해 이루어진 것이며, 이에 감사 드립니다.

참고문헌

1. Maas, R., Schwedhelm, E., Albsmeier, J., Boger, R.H. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vasc Med.* 7(3):213-225, 2002.
2. Benet, A.E., Melman, A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 22(4):699-709, 1995.
3. Saenz, de., Tejada, I., Blanco, R., Goldstein, L., Azadzo, K., Morenas, A., Krane, R.J. Cohen isolated tissue. *Am J Physiol.* 254: H459-467, 1988.
4. Hedlund, H., Anderson, K.E. Contraction and relaxation induced by someprostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J Urol.* 15(1):9-15, 1988.
5. Saenz, de., Tejada, I., Goldstein, I., Azadzo, K., Krane, R.I.,

- Cohen, R.H., Impaired neurogenic and endothelium mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *New Engl J Med.* 320: 1025-1030, 1989.
6. Palmer, R.M.J., Ashton, D.S., Moncada, S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 333: 664-666, 1989.
7. Rajfer, J., Arosen, W.J., Bush, P.A., Dorey, F.J., Ignarro, L.J. Nitric oxides as mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nanadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New Engl J Med.* 326: 90-94, 1992.
8. Bredt, D.S., Ferris, C.D., Snyder, S.H. Nitric oxide synthase regulatory sites. *J Biol Chem.* 267(16):1976-1981, 1992.
9. Bredt, D.S., Hwang, P.M., Snyder, S.H., Localization of NOS indicating a neural role for nitric oxide. *Nature.* 34: 768-770, 1990.
10. Lee, B.C., Park, J.S., Kwak, T.S., Moon, C.S. Variation of chemical properties in collected boxthorn varieties. *Korean J Breed.* 30: 267-272, 1998.
11. Park, Y.J., Kim, M.H., Bae, S.J. Enhancement of anticarcinogenic effect by combination of Lycii fructus with vitamin C. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 31: 143-148, 2002.
12. Park, J.S., Park, J.D., Lee, B.C., Choi, K.J. Effects of extracts from various parts of Lycium chinense Mill. on proliferation of mouse spleen cells. *Korean J Medicinal Crop Sci.* 8: 291-296, 2000.
13. Do, J.R., Kim, S.B., Park, Y.H., Kim, D.S. Angiotensin-I converting enzyme inhibitory activity by the component of traditional tae material. *Korean J Food Sci Technol.* 25: 456-460, 1993.
14. Shin, J.S., Kim, K.S., Jeong, G.H., Cheong, C.S. Antidiabetic activity of Lycii fructus. *Kor J Pharmacogn.* 28: 138-142, 1997.
15. Kim, K.S., Shim, S.H., Jeong, G.H., Cheong, C.S. Antidiabetic activity of constituents of Lycii fructus. *J Applied Pharmacology.* 6: 378-382, 1998.
16. Kim, H.K., Kim, Y.E., Do, J.R., Lee, Y.C., Lee, B.Y. Antioxidative activity and physiological activity of some Korean medicinal plants. *Korean J Food Sci Technol.* 27: 80-85, 1995.
17. Kim, H.S., Park, Y.S., Kim, C.I. Changes of serum lipid profiles after eating Lycii fructus in rats fed high fat diet. *Korean J Nutr.* 31: 263-270, 1998.
18. Lee, M.Y., Sheo, H.J. Quantitative analysis of total amino acids and free sugars in Lycii fructus. *J Korean Soc Food Nutr.* 15: 249-252, 1986.
19. Tirapelli, C.R., Fukada, S.Y., Yogi, A., Chignalia, A.Z.,

- Tostes, R.C., Bonaventura, D., Lanchote, V.L., Cunha, F.Q., de Oliveira, A.M. Gender-specific vascular effects elicited by chronic ethanol consumption in rats: a role for inducible nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol.* 153(3):468-479, 2008.
20. Chung, H.C. Role of nitric oxide in penile erection. Ph D. thesis. Yeungnam Univ. 1995.
21. Hong, J.H., Kim, K.S., Ahn, T.Y. The role of nitric oxide in the relaxation of canine corpus cavernosum smooth muscle. *Korean J Urol.* 35: 841-845, 1994.
22. Furchgott, R.F., Zawadzki, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 288: 373-376, 1980.
23. Ignarro, L.J., Bush, P.A., Buga, G.M., Wood, K.S., Fukuto, J.M., Rajfer, J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 170: 843-850, 1990.
24. Knispel, H.H., Goessl, C., Beckmann, R. Nitric oxide mediates relaxation in rabbit and human corpus cavernosum smooth muscle. *Urol Res.* 20: 253-257, 1992.
25. Kurt, J., Isselbacher. HARRISON' S Principle of Internal Medicine. Thirteen Edition. Seoul: Published Jeongdam. pp 2615, 1997.
26. Cheng, J.Y., Ng, E.M., Chen, R.Y., Ko, J.S. Alcohol consumption and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *Int J Impot Res.* 19(4):343-352, 2007.
27. Chirist, G.J. The penis as a vascular organ. *Urol Clin North Am.* 22(4):727-745, 1995.
28. Walter, R., Schaffner, A., Schoedon, G. Differential regulation of constitutive and inducible nitric oxide production by inflammatory stimuli in murine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 202: 450-455, 1994.
29. Stamler, J.S., Singel, D.J., Loscalzo, J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science.* 258: 1898-1902, 1992.
30. De May, J.G., Vanhoutte, P.M. Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries. *J Physiol.* 316: 347-355, 1981.
31. Ferrini, M., Magee, T.R., Vernet, D., Rajfer, J., González-Cadavid, N.F. Aging-related expression of inducible nitric oxide synthase and markers of tissue damage in the rat penis. *Biol Reprod.* 64: 974-982. 2001
32. Bivalacqua, T.J., Champion, H.C., Mehta, Y.S., Abdel-Mageed, A.B., Sikka, S.C., Ignarro, L.J., Kadowitz, P.J., Hellstrom, W.J. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penis improves age-related erectile dysfunction in the rat. *Int J Impot Res.* 12 Suppl 3: S8-17. 2000.