

혈관수축에 대한 감초산 Glycyrrhizic acid의 효과

제현동¹, 민영실^{2*}

¹대구가톨릭대학교 약학과 교수, ²중원대학교 식품제약학과 부교수

The Effect of Glycyrrhizic acid on Vascular Contractility

Hyun Dong Je¹, Young Sil Min^{2*}

¹Professor, Dept. of Pharmacy, Daegu Catholic University

²Associate Professor, Dept. of Pharmaceutical Science, Jungwon University

요약 평활근 수축에 대한 감초산(glycyrrhizic acid)의 효과를 연구하고자 하였고 관련 상세 기전을 결정하기 위해 glycyrrhizic acid가 agonist-sensitive하게 평활근 수축한다는 가설을 제시하였다. S/D rats의 평활근을 수조 내 준비하였고 신호 변환기에서 평활근에 의한 운동 신호가 전기적 신호로 변환되어 생리기록기에 표시되는 데이터는 일원배치 분산분석으로 분석하였다. 재미있게도, 감초산은 불화물, 트롬복산 유사체 등 굵은 미세섬유성 조절성 수축제에 의한 평활근 수축을 중등도로 억제하였고 (농도 0.01, 0.03, 0.1 mM 불화물에서 $p=0.113, 0.008, 0.004$ (Student's *t*-test), $p=0.113, 0.008, 0.004$ (One way ANOVA), 그리고 0.01, 0.03, 0.1 mM 트롬복산 유사체에서 $p=0.156, 0.004, 0.003$ (Student's *t*-test), $p=0.156, 0.004, 0.003$ (One way ANOVA)) 포볼 에스테르 등 가는 미세섬유성 조절성 수축제에 의한 평활근 수축에 대해 효과가 소실되었다 (0.01, 0.03, 0.1 mM 포볼 에스테르에서 $p=0.392, 0.086, 0.065$ (Student's *t*-test), $p=0.392, 0.086, 0.065$ (One way ANOVA)). 이러한 결과는 내피 기능이 억제된 평활근에서 감초산은 평활근 내피에서 EDRF (NO) 생성 효과 외에 주로 ROCK 활성 감소 등 평활근에 대한 직접적 효과를 통해 최종적으로 평활근에서 악틴-미오신 상호작용을 제한하여 평활근을 이완시키는 것으로 생각된다.

키워드 : 내피, 평활근, 혈관수축, 플루오린화물, 감초산

Abstract This study aims to elucidate the effect of glycyrrhizic acid on smooth muscle contraction and to determine the detailed mechanism incorporated. We hypothesized that glycyrrhizic acid played a role in the agonist-sensitive management of smooth muscle contraction. Stripped smooth muscles of Sprague-Dawley rats were prepared in organ baths and isometric tensions were converted, stored and analyzed by using isometric transducers, a physiograph and one way ANOVA. Interestingly, glycyrrhizic acid attenuated the thick filament regulating agonist (fluoride or thromboxane mimetic)-sensitive contraction ($p=0.113, 0.008, 0.004$ (Student's *t*-test), $p=0.113, 0.008, 0.004$ (One way ANOVA) at 0.01, 0.03, 0.1 mM fluoride, and $p=0.156, 0.004, 0.003$ (Student's *t*-test), $p=0.156, 0.004, 0.003$ (One way ANOVA) at 0.01, 0.03, 0.1 mM thromboxane mimetic) and did not attenuate the thin filament regulating agonist (phorbol ester)-induced contraction ($p=0.392, 0.086, 0.065$ (Student's *t*-test), $p=0.392, 0.086, 0.065$ (One way ANOVA) at 0.01, 0.03, 0.1 mM phorbol ester). It is suggesting that endothelial EDRF (NO) synthesis and accessory pathways besides endothelial EDRF (NO) synthesis such as ROCK restriction might be incorporated in the glycyrrhizic acid-induced modulation of smooth muscle contraction inhibiting acto-myosin interaction.

Key Words : Endothelium, Smooth muscle, Vasoconstriction, Fluoride, Glycyrrhizic acid

*Corresponding Author : Young Sil Min(youngsil31@jwu.ac.kr)

Received August 11, 2023

Accepted October 20, 2023

Revised October 10, 2023

Published October 28, 2023

1. 서론

최근 주목되는 고혈압은 단독으로 유해한 증상이 거의 없으나 만성에서 신장, 뇌, 심장의 혈관을 악화시켜 치매, 뇌졸중, 심부전, 신부전, 관상동맥, 뇌혈관, 말초혈관 및 기타 심혈관계 질환에 대한 위험요소로 생각되고 있다. 따라서 평소애 장기간 혈압 조절이 필수적이며 이러한 혈압 조절에 악영향을 주는 요소로서 비만, 연령, 음주, 흡연, 나트륨, 신체 활동, 가족력, 정신적 압박 등이 중요하다고 생각된다[1]. 추가적으로 노화와 고혈압, 죽상경화증, 비만, 당뇨병 등 대사성 질환에서 내피의 손상이나 기능 억제에 의해 혈압조절 기능이 감소된다. 현재 약물요법에서 칼슘 통로 차단제, 베타 수용체 차단제, 안ジオ텐신 수용체 차단제나 이뇨약이 처방되고 있지만 보상성 빈맥, 부정맥, 염분과 수분 저류, 혈청 지질성분의 악화 등을 초래하여 향후 치료 효과와 부작용이 개선된 치료약을 개발하려고 노력하고 있다.

콩과 Leguminosae의 감초 *Glycyrrhiza uralensis*는 전통적인 한약재로서 아시아에서 천연 감미료로 오래 사용되었다. 감초의 근경은 소화기계 질환, 피부 질환, 간염 및 호흡기계 질환에 사용되었다. 감초의 활성성분에 대한 연구에서 항바이러스, 항산화와 항염증 특성이 발견되었다. 감초의 주요 활성성분으로 glycyrrhetic acid, glycyrrhizic acid, liquiritigenin, isoliquiritigenin, liquiritin 및 licochalcone A 등 triterpene saponins과 다양한 flavonoids 등이 포함된다. Glycyrrhizic acid와 glycyrrhizin은 saponins로서 보체 의존성 세포 독성을 억제하고 정상세포 사멸을 예방한다. Glycyrrhizin은 항염증과 항홍분독성 효과 기전으로 신경세포 사멸을 감소시킨다. Isoliquiritigenin은 flavonoid로서 도파민성 신경세포의 자멸사를 억제하고 해마 신경세포에서 신경독성을 억제한다. 최근 연구에서 glycyrrhizic acid (Fig. 1)가 항염증, 항산화, 항바이러스, 면역조절, 항당뇨, 항암작용 등 다양한 약리작용을 나타내었다[2,3].

효능약 또는 증가된 혈액에 의한 혈관평활근 수축 증가는 칼슘과 calmodulin에 의한 미오신 경사슬 인산화 조절 등 평활근의 생화학적 경로 자극에 비례하며 이들의 존재는 생체에서 분리된 혈관 평활근에서 세포내 칼슘이온에 대한 선택적 단백질의 발광의 측정과 전기영동의 측정으로 직접적으로 발견되었다. 혈관 평활근 수축이 미오신의 20 kDa 경사슬 인산화의 칼슘의존성 증가 때문에

시작된다고 생각되었지만[4,5] 보조 경로들도 세포내 칼슘이온의 증대와 관련 없이 미오신의 20 kDa 경사슬 인산화를 촉진하여 평활근 수축성을 자극한다고 생각된다 [6-8]. 미오신 경사슬 인산화 증가가 미오신과 액틴의 상호작용과 평활근 수축을 자극하지만 미오신 경사슬 인산화와 수축의 강도는 세포내 칼슘이온농도 증가에 비례하지 않으며 수축제 유도성 미오신 경사슬 인산화나 평활근 수축력의 정도는 대개 세포내 칼슘이온 농도의 증대에 의한 것보다 커서 칼슘이온 감각이라고 이해된다[4,5]. 그러므로 미오신 경사슬 인산화 정도와 수축 크기를 조정하는 추가기전이 제시되었다. 즉 phosphatase inhibitor protein-17, arachidonic acid, guanine nucleotide-exchange factors (Rho GEFs), Rho A, ROCK 등에 의한 미오신 인산가수분해효소의 제한[9-12] 또는 mitogen activated protein kinase kinase 12/Extracellular signal regulated kinase 12 (MEK12/ERK12) 등이 관련되는 액틴 섬유성 (가는 미세섬유성) 조절 증가 등이 칼슘이온 감각에서 중요한 경로로 관여한다[13-15].

수축약에 의한 혈관 수축 증가에 가는 미세섬유성 조절 증가와 굵은 미세섬유성 조절 증가가 포함되는데 수축약 fluoride와 thromboxane 유사체에 의한 수축에서 Rho A/ROCK 경로 자극이 중요하며 반면에 phorbol ester와 thromboxane 유사체에서 주로 가는 미세섬유성 경로를 자극하는 것으로 관찰되었는데[10] glycyrrhizic acid에 의한 혈관 수축성 조절 기전에 대해 Rho A/Rho-kinase 신호전달경로 억제, 미오신 인산가수분해효소 자극, 인산화 의존성 억제제 단백질 억제 등 기타 기전에 대해 연구된 내용이 적다. 따라서 우리는 glycyrrhizic acid가 투여되어 내피가 제거되고 기능이 감소된 혈관의 확장에 특정 역할을 수행할 것으로 예측하였고 혈관내피도 혈관 수축성 조절에 기여하므로 혈관내피가 제거되거나 기능이 억제된 혈관이 분리되어 사용되었고 수축에 의한 운동성 신호는 등척성 전환기에 의해 전기적 신호로 전환되어 피지오그래프에서 표시되었다.

만약 glycyrrhizic acid가 내피에만 작용한다면 glycyrrhizic acid는 노인이나 성인병 환자에서 효과가 감소할 것이다. 그런데 내피가 제거되고 기능이 감소된 혈관에서 glycyrrhizic acid가 효과적이라면 내피에 의한 일산화질소 생성 외에 glycyrrhizic acid가 평활근에 직접 작용하여 성인병 환자나 노인에서 조절 작용이 나타날 것이다. 따라서 glycyrrhizic acid 적용이 혈압 유지에서

중요한 역할을 수행하여 기존의 혈압조절약과 병용 시 약물 상호작용이 증가할 수 있다. 다양한 성인병에서 악화되기 쉬운 혈관 내피의 중요성을 이해하고 glycyrrhizic acid의 내피 비의존성 혈관 긴장도 조절 작용과 그 작용 기전을 조사하고 그 유사체 analog의 순환기계 질병 적용 가능성과 약물 상호작용을 미리 예측한다.

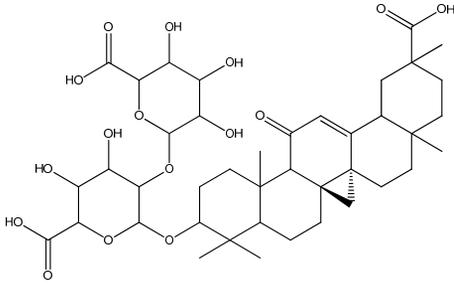


Fig. 1. Chemical structure of glycyrrhizic acid

2. 실험 방법

2.1 시약, 재료 및 기계기구

다음과 같은 재료와 시약을 사용하였다. Glycyrrhizic acid, norepinephrine, phenylephrine, acetylcholine, calcium chloride, sodium/ potassium chloride, magnesium chloride, sodium bicarbonate, glucose monohydrate는 Sigma- Aldrich Chemicals (St. Louis, MO, USA)에서 주문하여 사용하였고, etomidate와 SD (Sprague-Dawley) rat은 B/Braun (Germany), Dongwon (Dongwon, Korea), Samtako Bio (Samtako Bio, Korea)와 Hyochang Science (Hyochang Science, Korea)에서 주문하여 사용하였다. 그 외 기타 시약은 특급이나 일급의 시약을 사용하였으며, 사용된 약품은 생리 식염수나 Krebs 용액에 고농도로 조제하였다가 희석하여 사용하였다. myograph 수조 안에서 금속 고리 2개에 고정되었다. 기본적인 기구는 수조, 변환시켜주는 장치인 등척성 변환기 (FT03C; Grass Instrument Company, Quincy, MA, USA), 전기적 신호의 기록 장치인 생리측정기 (PowerLab/8SP; AD Instruments, Castle Hill, NSW, Australia)를 사용하였다.

2.2 대동맥 분리

본 실험은 US National Institute of Health (NIH, 1996)에 의해 출판된 실험동물의 care와 use에 대한

guide에 따라서 수행되었다. 체중 200-220g의 Sprague-Dawley 숫컷 흰 쥐가 혈압 실험에 사용되었다. 실험 시작 전에 0.3 mg/kg etomidate가 복강으로 주입되어 마취되고 고정되었다. 가슴 부위 절개로 흉곽이 개방되었고 흉부 개방 도구로 심장과 주변 부위가 노출되었다. 폐와 심장을 유지하였고 대동맥 적출을 위한 공간을 확보하고자 좌측으로 이동시켜 생리식염수를 분무하였다. 대동맥이 간 부근에서 심장 근처까지 적출되었고 냉장 Krebs 용액에 보관되었다. 혈관내 혈액과 주변 결합조직이 제거되었다. 대동맥이 길이 4 mm의 고리로 분리되었고 내피가 물리적으로 제거되었다.

2.3 기계적 수축성 측정

동맥 근육 조각이 myograph 수조 안에서 금속 고리 2개에 고정되었다. 아래쪽 고리는 수조바닥에 고정되었고 위쪽 고리는 등척성 변환기 (FT03C; Grass Instrument Company, Quincy, MA, USA)에 결합되었다. 등척성 변환기의 전기적 신호는 생리측정기 (PowerLab/8SP; AD Instruments, Castle Hill, NSW, Australia)에서 기록되었다. 수조의 내부 체적은 10 ml이고 수조내 용액은 37°C에서 조성 95% O₂와 5% CO₂의 혼합 기체에 의해 포화되었다. Krebs 용액의 조성은 아래에 제시되었다. NaCl, 115.0; KCl, 4.7; NaHCO₃, 25.0; CaCl₂, 2.5; MgCl₂, 1.2; KH₂PO₄, 1.2; glucose, 10.0. Krebs 용액의 산도 pH는 7.4로 유지되었다. 1시간의 안정 기간 동안 평형기 장력은 2.0g으로 일정하게 유지되었다. 용량-반응 곡선을 만들기 위해 1시간 후 동맥 고리는 phenylephrine과 norepinephrine으로 수축되었고 근육이 수축할 경우 실험이 진행되었다.

2.4 통계분석

실험 데이터들은 mean ± SEM으로 표현했고 통계적 유의성을 확인하고자 Student's *t*-test 또는 ANOVA를 구동하여 *p*<0.05를 기준으로 통계학적 유의성 유무를 확인하고자 하였다.

3. 실험결과

3.1 내피의 기능이 억제된 aorta에서 fluoride 유도성 수축에 대한 glycyrrhizic acid 작용

분리된 쥐 동맥의 평형기 장력이 혼합 기체가 투과된

Krebs 용액이 관류된 후 60분 후 평형 상태에 도달하였고 평형기 장력을 2 * 9.8 mN으로 조절하였다. 물리적으로 내피가 제거되고 기능이 감소한 aorta에서 glycyrrhizic acid (100 μM) 투여 시 평형기 장력에 대한 작용이 없었고 (data not shown) ROCK에 대한 full activator로 알려진 6 mM fluoride에 의한 자극에 대해 glycyrrhizic acid은 고농도에서 억제 작용을 나타내었다 (농도 0.01, 0.03, 0.1 mM에서 $p=0.113, 0.008, 0.004$ (Student's *t*-test), $p=0.113, 0.008, 0.004$ (One way ANOVA)). Fig. 2에서와 같이 glycyrrhizic acid는 내피 의존적 일산화질소 생성 외에 ROCK 활성화 감소 작용이 있는 것으로 추측된다.

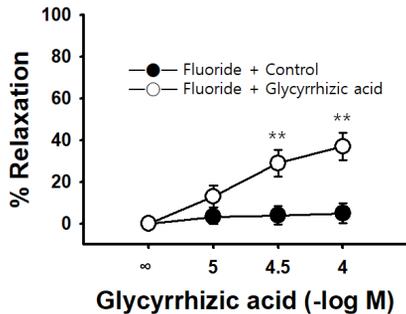


Fig. 2. The effect of glycyrrhizic acid on the fluoride-induced contraction in stripped muscles. Data are exhibited as means of 3-4 experiments with vertical bars displaying SEM. *P<0.05, presence versus absence of glycyrrhizic acid

3.2 내피가 유지된 aorta에서 fluoride 유도성 수축에 대한 glycyrrhizic acid 효과

분리된 쥐 동맥의 평형기 장력이 혼합 기체가 투과된 Krebs 용액이 관류된 후 60분 후 평형 상태에 도달하였고 평형기 장력은 2.0 g으로 유지되었다. 내피가 제거되지 않은 aorta에서 glycyrrhizic acid (농도 0.01, 0.03, 0.1 mM) 투여 시 평형기 장력에 대한 작용이 없었고 (data not shown) ROCK에 대한 full activator로 알려진 6 mM fluoride에 의한 자극에 대해 glycyrrhizic acid은 고농도와 저농도에서 억제 작용이 증가하였다 (농도 0.01, 0.03, 0.1 mM에서 $p=0.014, 0.007, 0.003$ (Student's *t*-test), $p=0.014, 0.007, 0.003$ (One way ANOVA)). Fig. 3에서 glycyrrhizic acid은 내피가 유지된 혈관에서 내피 의존성 일산화질소 생성과 추가적으로

평활근 직접 작용 (ROCK 활성화 억제 작용)이 있는 것으로 추측된다.

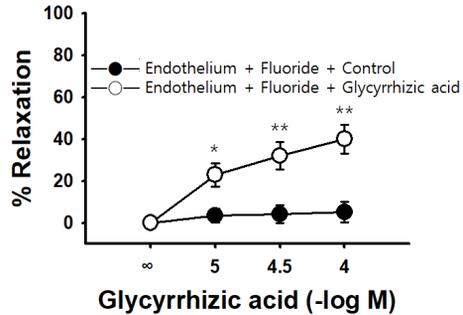


Fig. 3. The effect of glycyrrhizic acid on the fluoride-induced contraction in intact muscles. Data are exhibited as means of 3-4 experiments with vertical bars displaying SEM. *P<0.05, presence versus absence of glycyrrhizic acid

3.3 내피의 기능이 억제된 aorta에서 thromboxan mimetic에 의한 수축에 대한 glycyrrhizic acid 효과

분리된 쥐 동맥의 안정기 장력이 혼합 기체가 투과된 Krebs 용액이 관류된 후 60분 후 평형 상태에 이르렀고 안정기 장력은 2.0 g으로 유지되었다. 물리적으로 내피가 제거되고 기능이 감소한 aorta에서 0.01, 0.03, 0.1 mM glycyrrhizic acid 투여 시 기저 수축에 대한 작용이 없었고 (data not shown) 주로 ROCK을 자극하고 일부 MEK/

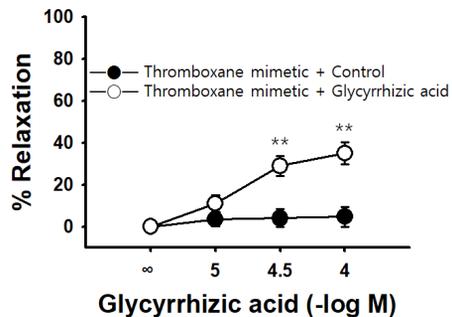


Fig. 4. The effect of glycyrrhizic acid on the thromboxane mimetic-induced contraction in stripped muscles. Data are exhibited as means of 3-4 experiments with vertical bars displaying SEM. *P<0.05, presence versus absence of glycyrrhizic acid

ERK 관련성 약틴 섬유성 (가는 미세섬유성) 조절을 자극하여 평활근을 수축시킨다고 알려진 thromboxane mimetic에 의한 자극에 대해 glycyrrhizic acid는 고농도에서 억제 작용을 나타내었다 (농도 0.01, 0.03, 0.1 mM에서 $p=0.156, 0.004, 0.003$ (Student's *t*-test), $p=0.156, 0.004, 0.003$ (One way ANOVA)). Fig. 4에서 glycyrrhizic acid는 내피 의존성 일산화질소 생성 외에 주로 ROCK 활성화 제한 효과가 있는 것으로 추측된다.

3.4 내피의 기능이 억제된 aorta에서 phorbol ester 유도성 수축에 대한 glycyrrhizic acid 효과

분리된 쥐 동맥의 안정기 장력이 혼합 기체가 투과된 Krebs 용액이 관류된 후 60분 후 평형 상태에 도달하였고 안정기 장력은 2.0 g으로 유지되었다. 물리적으로 내피가 제거되고 기능이 감소한 aorta에서 0.01, 0.03, 0.1 mM glycyrrhizic acid 투여 시 기저 수축에 대한 작용이 없었고 (data not shown) MEK/ERK가 관여되는 약틴 섬유성 (가는 미세섬유성) 경로를 활성화시켜 혈관 평활근을 수축시킨다고 알려진 phorbol ester (PDBu) 유도성 자극에 대해 glycyrrhizic acid는 고농도에서 억제 작용을 나타내지 않았다 (농도 0.01, 0.03, 0.1 mM에서 $p=0.392, 0.086, 0.065$ (Student's *t*-test), $p=0.392, 0.086, 0.065$ (One way ANOVA)). Fig. 5에서 glycyrrhizic acid는 내피 의존성 일산화질소 생성 외에 MEK/ERK 활성화 감소 효과가 없는 것으로 추측한다.

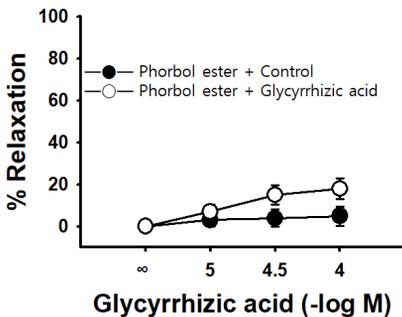


Fig. 5. The effect of glycyrrhizic acid on the phorbol 12,13-dibutyrate-induced contraction in stripped muscles. Data are exhibited as means of 3-4 experiments with vertical bars displaying SEM

4. 고찰

일상에서 감초 Glycyrrhiza uralensis는 전통적인 한약재로서 아시아에서 천연 감미료로 오래 사용되었다. 감초의 근경은 소화기계 질환, 피부 질환, 간염 및 호흡기계 질환에 사용되었다. 감초의 활성성분에 대한 연구에서 항바이러스, 항산화와 항염증 특성이 발견되었다. 최근 연구에서 glycyrrhizic acid (Fig. 1)가 항염증, 항산화, 항바이러스, 면역조절, 항당뇨, 항암 작용 등 다양한 약리작용을 나타내었다. 따라서 이번 연구에서 내피를 제거하거나 기능을 억제한 혈관을 이용하여 유효 성분인 glycyrrhizic acid의 추가 기전을 조사하게 되었고 glycyrrhizic acid의 혈관수축억제기전 규명으로 고혈압, 뇌졸중, 죽상경화증 등 기타 순환기계질환 치료제 개발에 적용하고자 한다.

한편 혈관 수축 기전에서 수축제 적용에 의한 미오신 경사슬 인산화 또는 수축력의 강도는 통상 세포질내 칼슘이온 농도 증가보다 크며 이 현상은 칼슘이온 감작이라고 묘사된다.[4,5] 따라서 미오신 경사슬 인산화 정도와 수축 정도를 조정하는 기타 기전이 제안되었다. 즉 PKC, MEK에 의한 가는 미세섬유성 조정 증가나 guanine nucleotide-exchange factors (Rho GEFs), Rho A, Rho-kinase 등에 의한 미오신 인산가수분해효소의 제인이 칼슘이온 감수성 증가에서 중요한 경로라는 것이 후발 연구들에서 보고되고 있다[9-11].

그 중 fluoride 또는 thromboxane A₂ 유사체는 주로 Rho A/ROCK를 활성화시켜 평활근을 수축시킨다고 알려져 있는데[19] 내피가 유지되거나 내피가 제거된 혈관에서 glycyrrhizic acid는 저농도와 고농도 배합 또는 고농도에서 fluoride (Fig. 2, 3) 또는 thromboxane A₂ 유사체에 의한 수축에 대해 억제 작용을 나타내었다 (Fig. 4). 따라서 glycyrrhizic acid는 fluoride 또는 thromboxane A₂ 유사체 유도성 혈관 평활근 수축에 대해 Rho A/ROCK 활성을 억제하여 약틴-미오신 상호작용을 감소시켜 작용하는 것으로 생각되었다. 한편 phorbol ester는 대개 MEK, ERK 등을 자극하여 혈관 평활근을 수축시킨다고 보고되었는데 내피가 제거되고 기능이 억제된 혈관에서 glycyrrhizic acid는 고농도에서 phorbol ester 유도성 수축에 대해 억제 작용을 나타내지 않았다 (Fig. 5). 따라서 glycyrrhizic acid는 fluoride, thromboxane A₂ 유사체, phorbol ester 유도성 혈관 평활근 수축성 증

가 (Fig. 2-4)에서 MEK, ERK 보다는 Rho A/ROCK 등을 억제하여 악틴-미오신 상호작용을 감소시켜 작용하는 것으로 예측되었다. 노화 또는 뇌졸중, 죽상경화증 등 순환기계 질병에서 혈관 내피의 기능이 손상되어 수축성이 증가하기 쉬운데 이 경우에 glycyrrhizic acid 유사체도 혈관에서 일부 기전을 차단하여 혈관압 조절 효과가 제한적일 것으로 생각된다. 따라서 glycyrrhizic acid는 항바 이러스, 항염증과 항산화 활성 외에 혈관 수축에 대해 평활근의 운동성의 일부 기전을 차단하여 증등도로 억제하는 것으로 예측할 수 있다.

5. 결론

본 실험에서 뇌졸중, 심혈관계 질병 등에 대해 치료와 예방을 목표로 적용될 수 있는 glycyrrhizic acid에서의 수축제 선택성 혈관 확장 기전에 대해 조사하여 glycyrrhizic acid 요법에서의 부작용과 새로운 가능성을 검토하고자 하였다. Glycyrrhizic acid는 내피에 대한 자극 외에 기타 기전에서 내피와 상관없이 평활근에서 악틴-미오신 상호작용을 제한하여 작용하는 것으로 이해되며 세부적으로 주로 ROCK 불활성화에 기여하는 것으로 생각된다. 향후 glycyrrhizic acid의 Rho A/Rho-kinase 활성 감소, 미오신 인산가수분해효소 활성 자극, ERK, MEK 의존적 가는 미세섬유성 경로 억제 등에 대해 생화학 및 분자약리학적 방법으로 연구하고자 한다.

REFERENCES

- [1] Appel, L. J., Champagne, C. M., Harsha, D. W., Cooper, L. S., Obarzanek, E., Elmer, P. J., Stevens, V. J., Vollmer, W. M., Lin, P. H., Svetkey, L. P., Stedman, S. W., & Young, D. R. (2003). Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*, 289(16), 2083-2093. DOI : 10.1001/jama.289.16.2083
- [2] Wang, H., Ge, X., Qu, H., Wang, N., Zhou, J., Xu, W., Xie, J., Zhou, Y., Shi, L., Qin, Z., Jiang Z, Yin, W., & Xia, J. (2020). Glycyrrhizic acid inhibits proliferation of gastric cancer cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Cancer Manag. Res.*, 12, 2853-2861. DOI : 10.2147/CMAR.S244481
- [3] Cai, S., Bi, Z., Bai, Y., Zhang, H., Zhai, D., Xiao, C., Tang, Y., Yang, L., Zhang, X., Li, K., Yang, R., Liu, Y., Chen, S., Sun, T., Liu, H., & Yang, C. (2019). Glycyrrhizic acid-induced differentiation repressed stemness in hepatocellular carcinoma by targeting c-Jun N-terminal kinase 1. *Front Oncol.*, 9, 1431. DOI : 10.3389/fonc.2019.01431
- [4] Somlyo, A. P., & Somlyo, A. V. (1994). Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature*, 372, 231-236. DOI : 10.1038/372231a0
- [5] Zicha, J., Behuliak, M., Pinterova, M., Bencze, M., Kunes, J., & Vaneckova, I. (2014). The interaction of calcium entry and calcium sensitization in the control of vascular tone and blood pressure of normotensive and hypertensive rats. *Physiol. Res.*, 63(Suppl 1), S19-S27. DOI : 10.33549/physiolres.932639
- [6] Somlyo, A. P., & Somlyo, A. V. (1998). From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. *Acta Physiol Scand*, 164(4), 437-448. DOI : 10.1046/j.1365-201X.1998.00454.x
- [7] Uehata, M., Ishizaki, T., Satoh, H., Ono, T., Kawahara, T., Morishita, T., Tamakawa, H., Yamagami, K., Inui, J., Maekawa, M., & Narumiya, S. (1997). Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*, 389, 990-994. DOI : 10.1038/40187
- [8] Sakurada, S., Takuwa, N., Sugimoto, N., Wang, Y., Seto, M., Sasaki, Y., & Takuwa, Y. (2003). Ca²⁺-dependent activation of Rho and Rho-kinase in membrane depolarization-induced and receptor stimulation-induced vascular smooth muscle contraction. *Circ Res*, 93(6), 548-556. DOI : 10.1161/01.RES.0000090998.08629.60
- [9] Kitazawa, T., Masuo, M., & Somlyo, A. P. (1991). G protein-mediated inhibition of myosin light-chain phosphatase in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88(20), 9307-9310. DOI : 10.1073/pnas.88.20.9307
- [10] Gohla, A. Schultz, G., & Offermanns, S. (2000). Roles for G(12)/G(13) in agonist-induced vascular smooth muscle cell contraction. *Circ Res*, 87(3), 221-227. DOI : 10.1161/01.res.87.3.221

[11] Leung, T., Manser, E., Tan, L., & Lim, L. (1995). A novel serine/threonine kinase binding the Ras- related RhoA GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes. *J Biol Chem*, 270(49), 29051-29054. DOI : 10.1074/jbc.270.49.29051

[12] Matsui, T., Amano, M., Yamamoto, T., Chihara, K., Nakafuku, M., Ito, M., Nakano, T., Okawa, K., Iwamatsu, A., & Kaibuchi, K. (1996). Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *EMBO J*, 15(9), 2208-2216.

[13] Wier, W. G., & Morgan, K. G. (2003). Alpha1-adrenergic signaling mechanisms in contraction of resistance arteries. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 150, 91-139. DOI : 10.1007/s10254-003-0019-8

[14] Kordowska, J., Huang, R., & Wang, C. L. (2006). Phosphorylation of caldesmon during smooth muscle contraction and cell migration or proliferation. *J Biomed Sci*, 13(2), 159-172. DOI : 10.1007/s11373-005-9060-8

[15] Zhao, Z., Wang, J., Huo, Z., Wang, Z., & Mei, Q. (2017). FTY720 elevates smooth muscle contraction of aorta and blood pressure in rats via ERK activation. *Pharmacol Res Perspect*, 5(3), e00308. DOI : 10.1002/prp2.308

[16] Je, H. D., & Min, Y. (2022). The Effect of Silymarin and Ethanol Intake on Vascular Contractility. *Journal of Industrial Convergence*, 20(7), 131-137. DOI : 10.22678/JIC.2022.20.7.131

[17] Bang, J. S., Je, H. D., & Min, Y. (2020). The Convergence Effect of Phloretin Existent in Plants on Vascular Contractility. *Journal of Convergence for Information Technology*, 10 (10), 143-149. DOI : 10.22156/CS4SMB.2020.10.10.143

[18] Je, H. D., & Min, Y. (2022). The convergence effect of phenylephrine, isoprenaline and prazosin on vascular contractility. *Journal of Convergence for Information Technology*, 12 (4), 119-125. DOI : 10.22156/CS4SMB.2022.12.04.119

[19] Jeon, S. B., Jin, F., Kim, J. I., Kim, S. H., Suk, K., Chae, S. C., Jun, J. E., Park, W. H., & Kim, I. K. (2006). A role for Rho kinase in vascular contraction evoked by sodium fluoride. *Biochem Biophys Res Commun*, 343(1), 27-33. DOI : 10.1016/j.bbrc.2006.02.120

제 현 동(Hyun-Dong Je)

[정회원]



- 1994년 2월 : 중앙대학교 약학과(약학사)
- 1996년 8월 : 중앙대학교 약학과(약학석사)
- 1999년 2월 : 중앙대학교 약학과(약학박사)
- 1999년 3월~2005년 6월 : 미국생물의학연구소 연구원
- 2005년 9월 ~ 현재 : 대구가톨릭대학교 약학과 교수
- 관심분야 : 약물학, 천연물, 순환기계약리학
- E-Mail : hyundong@cu.ar.kr

민 영 실(Sun-Sin Lee)

[정회원]



- 1992년 2월 : 중앙대학교 약학과(약학사)
- 2001년 2월 : 중앙대학교 경영학과(약학석사)
- 2004년 2월 : 중앙대학교 약학과(약학박사)
- 2009년 3월~현재 : 중원대학교 식품제약학과 교수
- 관심분야 : 건강, 천연물, 식품활성물질
- E-Mail : youngsil31@jwu.ac.kr