

# Streptozotocin으로 유발된 당뇨병성 백서에서 복합생약제 (KBMSI-1)가 음경발기 및 음경해면체 조직에 미치는 영향

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 비뇨기과학교실, <sup>2</sup>(주)한국전통의학연구소

윤병일<sup>1</sup> · 신태승<sup>1</sup> · 우장춘<sup>1</sup> · 김수진<sup>1</sup> · 김효신<sup>1</sup>  
하유신<sup>1</sup> · 김현정<sup>2</sup> · 황성연<sup>2</sup> · 김세웅<sup>1</sup>

## The Effects of New Herbal Formula (KBMSI-1) on the Penile Erection and Corpus Cavernosum in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Byung Il Yoon<sup>1</sup>, Tae Seung Shin<sup>1</sup>, Jang Chun Woo<sup>1</sup>, Su Jin Kim<sup>1</sup>, Hyo Sin Kim<sup>1</sup>,  
U Shin Ha<sup>1</sup>, Hyun Jong Kim<sup>2</sup>, Sung Yeoun Hwang<sup>2</sup>, Sae Woong Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, The Catholic University of Korea College of Medicine,

<sup>2</sup>Korea Bio Medical Science Institute, Seoul, Korea

### = Abstract =

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the effects of new herbal formula (KBMSI-1) on erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rat model.

**Materials and Methods:** We used male Sprague-Dawley rats aged 12 weeks and divided into three groups; control (n=8), diabetes (DM) (n=8), DM+KBMSI-1 200 mg/kg treatment (n=8) groups. The DM groups received a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ). Distilled water was administered in the control and DM group. To investigate the penile erection, intracavernosal pressure (ICP) and intracavernosal pressure/mean arterial pressure (ICP/MAP) were recorded in all groups. Serial sections of the penis were used to perform Masson's trichrome stain. We analyzed the expression of nNOS and eNOS concentration in the isolated corpus cavernosum by western blotting.

**Results:** Peak ICP/MAP ratio was markedly increased in the treatment group with KBMSI-1 compared with DM group ( $p < 0.05$ ). Masson's trichrome staining of corpus cavernosum showed increase in smooth muscle volume and the regular arrangement of collagen fibers in KBMSI-1 treatment group compared with DM group. Western blot analysis revealed that the penile expressions of nNOS and eNOS protein were significantly higher in KBMSI-1-treated group than in DM group.

**Conclusions:** This study showed that herbal formulation of KBMSI-1 enhances the penile erection and the level of eNOS and nNOS expression of penile corpus cavernosum in streptozotocin-induced diabetic rat model.

**Key Words:** Herbal, Diabetes mellitus, Penile erection

## 서론

노인 인구의 증가와 더불어 당뇨병은 전 세계적으로 중요한 건강 문제이며, 세계 인구의 0.5~2%가 앓고 있는 흔한 질환이다. 당뇨병은 단일 질환으로 발기부전과 가장 밀접한 연관성이 있는 질환으로 알려져 있고, 당뇨병 환자에서 발기부전에 이환될 위험성은 당뇨병이 없는 사람들에 비해 3배 이상 높다고 알려져 있다.<sup>1</sup> 당뇨병 환자의 50% 이상에서 당뇨 발병 시점 후 10년 이내에 발기부전이 발생하며, 당뇨병 환자의 75%는 발기력에 문제가 있다고 알려져 있다.<sup>2</sup> 정상적인 발기는 음경해면체로 유입되는 혈류의 증가와 유입된 동맥혈에 의해 확장된 정맥동에 의해 정맥환류가 억제되어 음경해면체가 삽입이 충분할 정도로 강직을 획득하는 현상으로, 발기가 원활하게 이루어지기 위해서는 혈관의 구조와 기능이 정상이어야 하며 이들의 이상을 유발하는 다양한 심혈관계 위험인자들은 발기부전의 발생과 밀접하게 연관되어 있다고 알려져 있다.<sup>1,3</sup> 당뇨병성 발기부전의 주요 병태생리는 혈관기능의 이상 (vascular insufficiency)과 자율신경부전 (autonomic neuropathy)이지만 이외에도 내분비기능 이상, 심리적 문제 등의 다양한 병태생리를 보인다고 알려져 있으나, 아직까지 당뇨가 어떠한 기전으로 발기부전을 유발하는지에 대해서는 명확히 밝혀지지 않고 있다. 당뇨병에 의한 발기부전의 발생은 다양한 기전들에 의해서 유발되지만, 다른 원인의 발기부전 치료와 마찬가지로 경구용 제5형 phosphodiesterase 억제제 (PDE5I)가 일차치료제로 사용된다. Fink 등<sup>4</sup>은 당뇨병을 지닌 발기부전 환자에서 sildenafil 복용 후 평균 성교 성공률은 44%로 전체 환자군에서의 평균 성교 성공률 57%에 비교할 때 치료 성적이 상대적으로 낮았다고 보고하였다.

홍삼, 산수유, 구기자, 오미자, 복분자 및 토사자 등은 일반인에게 널리 알려진 자양강장제로써, 이들의 단일재료 및 복합재료추출물은 사람의 음경발기 기전과 동일하게 작용하는 것으로 흰쥐의 동물실험에서 음경발기 및 유지효과가 입증되었다.<sup>5,6</sup> 이에 저자들은 Streptozotocin (STZ)으로 유발한 당뇨병성 백서에서 복합생약제 (KBMSI-1)가 음경발기 및 음경해면체 조직에 미치는 영향에 대해서 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 복합생약제제의 제조

실험에 사용된 복합생약제제는 KBMSI-1로 녹용 (Cervus nippon), 홍삼 (Ginseng Radix Rubra), 산수유 (Cornus officinalis Sieb. Et Zucc), 당귀 (Angelica sinensis (olive) diels), 구기자 (Lycium chinense Mill), 복분자 (Rubus coreanus Miquel), 오미자 (Schizandra chinensis Baillon), 토사자 (Cuscuta chinensis Lam), 연근 (Nelumbo nucifera), 울금 (Curcuma longa Linn), 봉밀 (Honey) 등의 11가지 생약의 추출물로 제조되었다 (Table 1). 이러한 천연약재들은 각각 다른 비율로 총 100 g이 되게 혼합하여 증류수로 2회 세척한 다음 4 L 증류수에 90분간 방치 후 3시간 동안 열수 추출하였다. 가열하여 얻은 추출액을 여과지로 여과한 후 감압 농축하여 동결건조 과정을 거쳐 봉밀을 이용하여 정환으로 만들어 시료로 사용하였다.

### 2. 실험 동물

실험동물은 (주)샘타코 바이오 (오산, 한국)에서 제공받았고 12주령 Sprague-Dawley를 이용하여, 정상 대조군 (8마리), 당뇨 군 (8마리), 실험약물 KBMSI-1 200 mg/kg 투여군 (8마리)으로 총 3군으로 나누어서 실험하였다. 정상 대조군을 제외하고 나머지 군들에 STZ 50 mg/kg을 복강내 주사하여 당뇨로 인한 발기부전을 유발하였으며, 4주 후에 phentol sodium (50 mg/kg)을 복막내 주사로 마취하여 무게를 측정하고, 꼬리의 정맥에서 혈액을 채

**Table 1.** Composition of herb formula (KBMSI-1) ingredients

Ingredient	Percentage (%)
Cervus nippon	10
Ginseng Radix Rubra	10
Cornus officinalis Sieb. Et Zucc	5
Angelica sinensis (olive) diels	5
Lycium chinense Mill	5
Rubus coreanus Miquel	5
Schizandra chinensis Baillon	4
Cuscuta chinensis Lam	2.5
Nelumbo nucifera	2.5
Curcuma longa Linn	1
Honey	50

취하여 혈당치를 측정하였다. 당뇨의 확진은 serum glucose level이 250 mg/dl 이상인 경우로 정의하였다. 당뇨 유발 후 당뇨 군 (n=8)과 KBMSI-1 200 mg/kg 군 (n=8)으로 분류하였으며, needle zonde를 이용하여 4주간 하루에 한번씩 경구로 약물투여를 한 후 기능적 평가를 위해 음경해면체 내압변화를 측정하였다. 또한 음경해면체 평활근의 조직학적 소견을 평가하기 위해 음경해면체 조직을 채취하여 해면체 조직 염색 (Masson's trichrome stain)을 시행하였으며, 혈관내피세포의 기능을 알아보기 위해 산화질소 합성효소인 eNOS, nNOS의 발현 정도를 western blot검사를 통해 알아보았다.

### 3. 음경해면체내압 측정

Tiletamine (Zoletil®) 0.2 ml을 복강 내에 주사하여 전신마취 후 양와위에서 음경을 박리하여 음경해면체와 음경각을 노출시키고 복부정중절개를 통하여 골반 내에서 우측 전립선 외측의 골반 신경절을 박리하여 노출시켰다. 우측 내경동맥을 박리하여 24 G 폴리에틸렌관을 삽입하여 전신혈압 (mean arterial pressure, MAP)을 측정하였다. 음경해면체내압 (Intracavernosal pressure, ICP) 측정을 위해 23 G 나비침을 음경 해면체 내에 유치시키고 박리된 신경절에 양극성 전기자극기를 위치시킨 후, 10 volt, 2.4 mA, 0.5 msec의 조건으로 음경해면체 신경을 50 초간 자극하였다. 음경해면체 신경자극은 최소 3회 이상 실시하였고 신경자극 시간간격은 10분 이상을 유지하였다. 자극검사 후 음경해면체를 적출하여 2개로 나누어 하나는 액체질소에 냉동보관하였고 다른 하나는 포르말린으로 고정하였다. 당뇨 대조군과 실험약물 KBMSI-1 200 mg/kg 투여군의 발기능을 비교하는 지표로 최대음경해면체내압 (peak ICP), 최대음경해면체내압/평균동맥혈압 (ICP/MAP)을 측정하였다.

### 4. 조직 염색 및 조직형태학적 분석

고정된 음경해면체 조직절편은 PBS로 세척하고 순차적 농도의 ethanol로 탈수시킨 후 paraffin 절편으로 만들어 4  $\mu$ m 절편으로 잘라 gelatine-coated glass 슬라이드에 올려 Masson's trichrome 염색을 하여 관찰하였다. Masson's trichrome 염색된 슬라이드를 컴퓨터를 이용한 조직형태학적 영상분석기 (Image Pro Plus, version 5.0, media cybermetrics, USA)로 분석하여 각 슬라이드에서 100배 및 400배

배율하에 10~15회 시야에서 평균 음경해면체조직 내의 평활근의 비율을 백분율로 나타냈다.

### 5. 음경해면체 eNOS, nNOS 단백질 발현- Western blot

채취한 20 mg의 조직을 잘게 자른 후 RIPA buffer (25 mM Tris-HCl [pH 7.6], 150 mM NaCl, 1% NP-40, 1% sodium deoxycholate, 0.1% SDS, protease inhibitor cocktail) 250  $\mu$ l에 조직을 넣고 homogenize를 이용하여 조직을 으개어서 얼음에 넣은 후 4°C에 16 시간 두었다. 13,000 rpm, 4°C, 15분 동안 원심분리하여 상층액만 새 tube에 옮기고 Bradford protein assay (Bio-Rad, CA, USA)를 사용하여 정량 후 -70°C에 보관하였다. 8%, 15% SDS-polyacrylamide gel을 만들어 50  $\mu$ g의 protein을 사용하여 100 V, 1.5시간 전기영동 하였다. 전기영동이 끝난 후 PVDF membrane (Millipore, Billerica, USA)에 70 V, 2시간 transfer하고, 5% skim milk 용액으로 1시간 blocking 하였다. eNOS (1 : 500, BD Pharmingen, San Diego, CA, USA), nNOS (1 : 4,000, BD Pharmingen), beta-actin (1 : 10,000, Santa Cruz, CA, USA)를 4°C에서 16시간 반응시킨 후 TBST 용액으로 10분씩 3번 세척하고, anti-mouse IgG-HRP (1 : 2,000, 1 : 5,000 Invitrogen), anti-rabbit IgG-HRP (1 : 2,000, Invitrogen)를 실온에서 1시간 반응시키고 TBST 용액으로 10분씩 3번 세척, ECL plus (GE Healthcare, UK) 용액으로 1분간 반응하고 필름에 감광하여 나타난 band의 두께를 비교하여 단백질 발현 유무 및 그 차이를 확인하였다.

### 6. 통계학적 분석

통계처리는 SPSS software (version 12.0, Windows 용)를 이용하였으며, 통계적 유의성은 ANOVA test로 검정하여  $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 체중과 혈당의 변화

당뇨 군과 실험약물 투여군 모두에서 정상 대조군에 비해 실험 8주째에 유의한 체중 감소를 관찰할 수 있었다 ( $p < 0.05$ ). 당뇨군과 실험약물 투여군 사이의 체중은 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 당뇨를 유도한 군의 경우 실험관찰 기간 동안 혈당치

**Table 2.** Changes of body weight and fasting serum glucose level in the experimental groups

	Pre-DM induction	4 wk	8 wk
Body weight (g)			
Control	321±26	428±39	492±31
DM	333±29	379±39	365±29*
DM+KBMSI-1	329±31	367±31	389±35*
Serum glucose (mg/dl)			
Control	103±6	108±5	111±3
DM	102±3	254±2*	352±3*
DM+KBMSI-1	105±2	277±1*	351±3*

DM: diabetes group, DM+KBMSI-1: diabetes group treated with KBMSI-1.

\*Significant statistical difference ( $p<0.05$ ) from the control.**Table 3.** Intracavernosal pressure in the response to electrical stimulation of cavernous nerve in rats of each group

	Control	DM	DM+KBMSI-1	p-value
Peak ICP (mmHg)	43.4±3.07	10.3±1.27	20.70±1.10	<0.05*
MAP (mmHg)	123.5±9.89	63.5±4.15	94.46±6.09	<0.05*
ICP/MAP (ratio)	0.35±0.03	0.16±0.02	0.22±0.02	<0.05*

DM: diabetes group, DM+KBMSI-1: diabetes group treated with KBMSI-1, ICP: intracavernosal pressure, MAP: mean arterial pressure.

\*Significant statistical difference ( $p<0.05$ ) from the DM group.

는 지속적으로 높게 유지되었으며, 정상 대조군과 유의한 차이를 보였다 ( $p<0.05$ ) (Table 2).

## 2. 음경해면체 내압의 변화

당뇨 군과 실험약물 투여군 간의 골반신경절 자극 후의 결과를 비교 분석하였다. 최대 음경해면체 내압은 각각 정상 대조군에서  $43.4\pm3.07$  mmHg, 당뇨 군  $10.3\pm1.27$  mmHg, DM+KBMSI-1 200 mg/kg 투여군이  $20.7\pm1.10$  mmHg이었으며, DM+KBMSI-1 200 mg/kg 투여군에서 당뇨군에 비해 통계적으로 높은 음경해면체 내압을 보였다 ( $p<0.05$ ). 최대 음경해면체내압/평균동맥압 (ICP/MAP) 비율은 정상 대조군에서  $0.35\pm0.03$ , 당뇨 군  $0.16\pm0.02$ , DM+KBMSI-1 200 mg/kg 투여군이  $0.22\pm0.02$ 이었으며, DM+KBMSI-1 200 mg/kg 투여군에서 당뇨군에 비해 통계적으로 높은 음경해면체 내압/평균동맥압을 보였다 ( $p<0.05$ ) (Table 3).

## 3. 조직학적 분석 (Masson's trichrome stain)

Masson's trichrome 염색을 시행하여 음경해면체 평활근 상태를 관찰하였다. 당뇨 군에서는 음경내 평활근이 현저히 감소한 소견과 함께 교원섬유가 증가하여 조직내 교원섬유가 밀집된 상태를 보였

다. 이에 비해 KBMSI-1 200 mg/kg 투여군에서는 평활근 양이 증가하고 섬유화 진행이 감소하는 소견을 보였다 (Fig. 1).

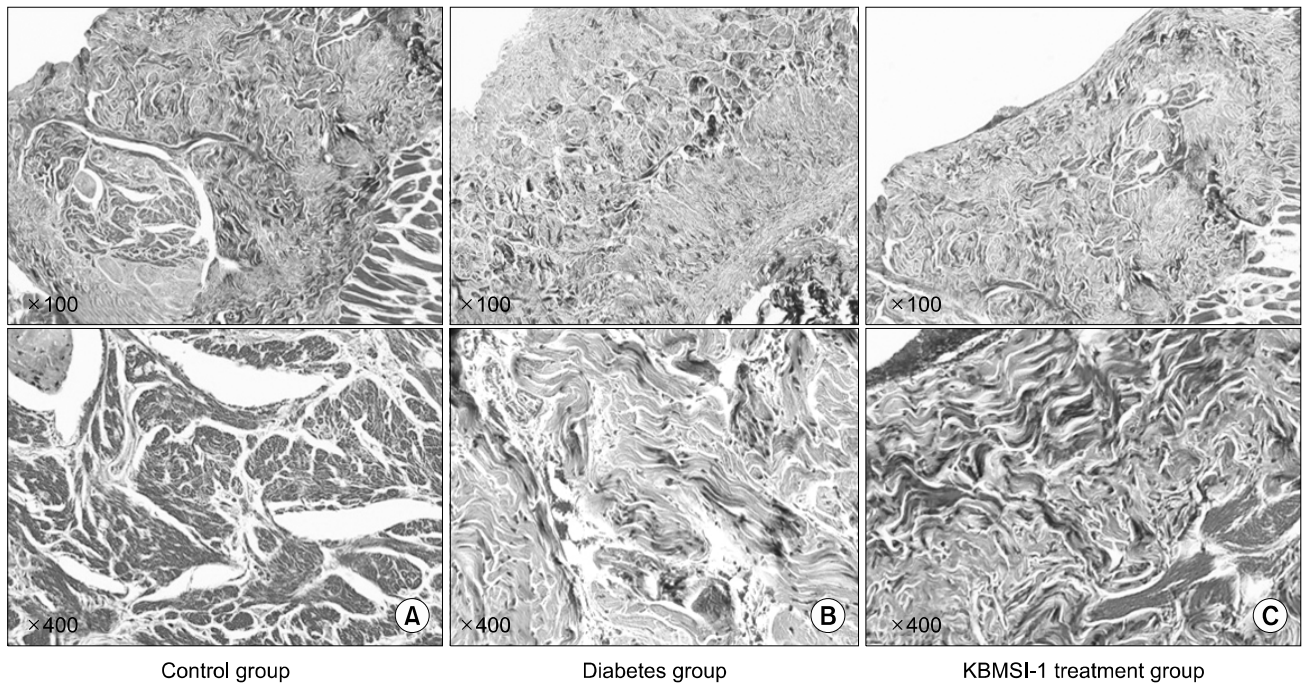
조직형태학적 영상 분석에서 KBMSI-1 200 mg/kg 투여군의 음경해면체 평활근의 비율은  $12.8\pm3.0\%$ 로 당뇨 군의  $9.8\pm4.0\%$ 보다 통계적으로 유의하게 증가하였다 ( $p<0.05$ ) (Fig. 2).

## 4. 음경해면체 eNOS, nNOS 발현: Western blot 검사

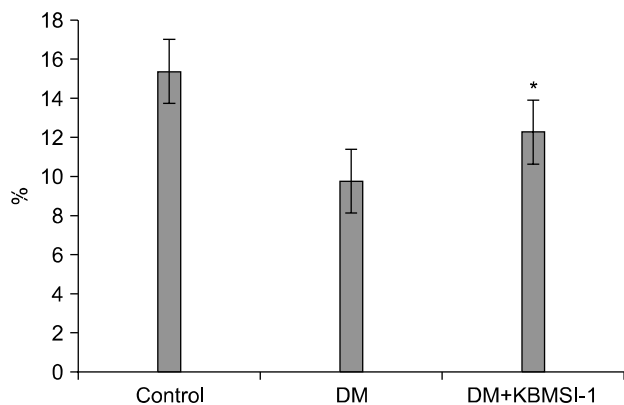
복합생약제 경구 투여에 의한 음경조직 내 eNOS 및 nNOS 발현 양상변화를 측정하기 위하여 western blot 실험을 통하여 농도별 효과를 관찰하였다. KBMSI-1 200 mg/kg 경구 투여한 군에서 당뇨군에 비해 eNOS, nNOS 발현이 증가하는 경향을 보였다 ( $p<0.05$ ) (Fig. 3).

## 고 찰

전세계적으로 매우 많은 남성들이 발기부전을 가지고 있다. 미국의 Massachusetts male aging study의 결과를 보면 52.0%의 남성이 스스로 발기부전을 가지고 있다고 보고하였다.<sup>1</sup> 발기부전이 당뇨병 환자에서 흔히 나타나는 임상증상 중 하나라는 것은

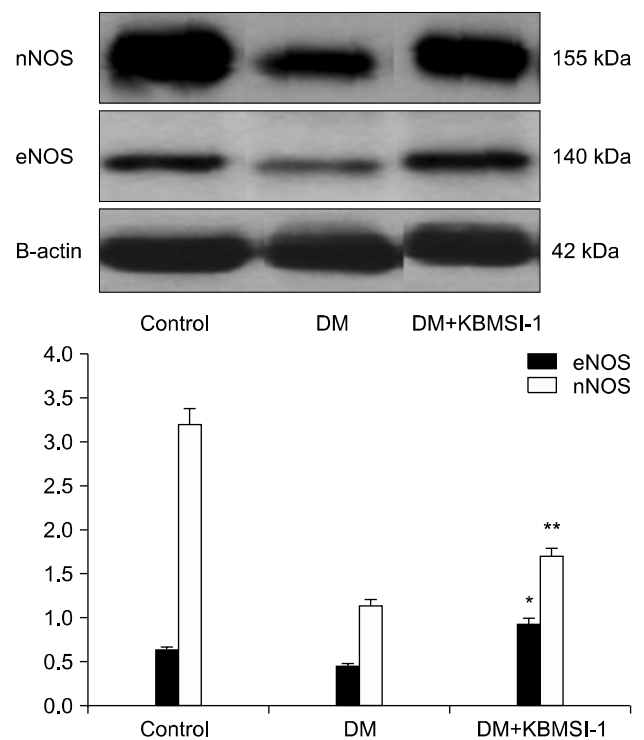


**Fig. 1.** Masson's trichrome staining of corpus cavernosum in control group (A), diabetes group (B), KBMSI-1 treatment group (C). In the diabetes group, corpus cavernosum showed reduction of smooth muscles and irregular, distorted arrangement of collagen fibers. In the KBMSI-1 treatment group, corpus cavernosum showed increases volume of smooth muscles and the regular arrangement of collagen fibers ( $\times 100$ ,  $\times 400$ ).



**Fig. 2.** Muscle distribution (muscle/collagen ratio) of penile corpus cavernosal smooth muscle. DM: diabetes group, DM+KBMSI-1: diabetes group treated with KBMSI-1. \*Significantly different ( $p < 0.05$ ) from DM group.

잘 알려진 사실이다.<sup>7</sup> 당뇨병 환자에서 발생하는 발기부전의 병태생리학전 기전은 다양한 것으로 알려져 있다. Karacan<sup>8</sup>은 당뇨병 환자에서 신경인성 요인과 혈관인성 요인이 당뇨병에서 발기부전을 일으키는 원인이라고 주장하였으며, Fani 등<sup>9</sup>은 당뇨병 백서에서 해면체 평활근의 위축과 변성을 보고한 바 있다. 이렇듯 현재까지 발기부전을 유발하



**Fig. 3.** Western blot analysis showing the protein expression of eNOS and nNOS. eNOS: endothelial NO synthase, nNOS: neuronal NO synthase. \*,\*\*Significant different ( $p < 0.05$ ) from DM group.

는 여러 병태생리가 알려져 있으나 이 중 혈관성 병태생리가 발기부전의 발생에 있어 가장 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다.

저자들의 연구결과에서 가장 핵심적인 소견은 다음과 같다: (1) 복합생약제제 (KBMSI-1)의 투여가 당뇨로 인해 손상된 음경해면체 평활근 조직을 회복시킴으로써 발기능을 회복하였으며; (2) 복합생약제제 (KBMSI-1)의 투여가 eNOS 및 nNOS 단백질의 발현을 증가시켜 혈관 내피세포의 기능을 회복시킴으로써 발기능을 회복한 것에 있다.

음경발기는 해면체 평활근의 긴장력에 의해 조절되는데 비아드레날린성 비콜린성 신경전달물질과 해면체 내피세포에서 분비되는 이완물질이 음경발기의 중심인 해면체평활근의 이완에 중요한 역할을 한다. 현재 발기부전 치료제로 널리 사용되고 있는 phosphodiesterase 5 억제제는 음경해면체의 혈관 내피세포의 nitric oxide (NO)의 대사에 관여하는 약제이다. 음경발기 기전에 작용하는 NO는 체내에서 nitric oxide synthase (NOS)라는 효소에 의해 생성되며, 다양한 생리학적 및 병태생리학적 역할을 지니는 중요한 생체활성 조절물질로 알려져 있다. NOS는 neuronal NOS (nNOS)와 endothelial NOS (eNOS) 및 inducible NOS (iNOS) 3종류의 isoform이 존재한다. 현재 여러 실험결과 NO가 해면체평활근 이완의 주 매개체로 알려져 있으며 음경해면체와 음경동맥의 내피에 존재하는 eNOS와 nonadrenergic noncholinergic nerve의 말단에서 분비되는 nNOS에 의해 발생한다.<sup>10</sup> 따라서 음경에서 NO의 생체이용성 (bioavailability)을 높이는 것은 발기부전의 예방과 치료에 있어서 가장 효과적인 방법이라 생각한다.

당뇨병에 의한 음경해면체 조직의 변화에 대한 연구에서 발기부전을 동반한 당뇨병 환자에서 음경해면체 내 신경인성 및 내피성 이완에 이상이 발견되었으며 발기부전을 동반한 당뇨병 환자의 해면체 조직의 전기자극에 의해 NO생성의 감소와 함께 해면체 근육의 이완이 감소하였음을 보고하였다.<sup>11</sup> Podlasek 등<sup>12</sup>과 Cellek 등<sup>13</sup>은 제1형 당뇨쥐에서 nNOS와 eNOS의 발현이 감소하였다고 보고하였으며, 이는 당뇨병에 영향을 받은 음경조직에서 NOS의 감퇴가 발기부전의 원인이 될 수 있음을 제시하고 있다.

저자들은 본 연구에서 당뇨병성 발기부전 환자에서 생약제제의 투여가 발기력을 회복시킬 수 있는지를 알아보기 위하여 STZ 주사에 의하여 당뇨

병이 유발된 백서모델을 이용하였고 그 병태생리학적 기전을 음경해면체 혈관 내피세포기능에 초점을 맞추었다. 이를 위해 당뇨병발 백서에서 혈관 내피세포의 정성분석과 정량분석을 통해 실험물질인 KBMSI-1의 내피세포기능 보호 효과를 알아보았다. 정성분석으로 시행한 Masson's trichrome staining에서 KBMSI-1투여군이 당뇨군에 비해 음경내 평활근 양의 증가와 함께 섬유화 진행의 감소를 관찰할 수 있었으며, 정량분석으로 시행한 western blot검사에서 eNOS 및 nNOS 단백질의 발현이 KBMSI-1투여군에서 당뇨군에 비해 증가함을 확인할 수 있었다. 이러한 복합생약제제 (KBMSI-1)가 당뇨병성 발기부전 환자들에서 음경해면체에서의 내피세포 기능을 회복시킴으로써 발기능 회복의 가능성을 제시해준 의미있는 결과라고 생각된다.

저자들의 실험에 사용된 복합생약제제 KBMSI-1는 녹용 (*Cervus nippon*, 10%), 홍삼 (*Ginseng Radix Rubra*, 10%), 산수유 (*Cornus officinalis* Sieb. Et Zucc, 5%), 당귀 (*Angelica sinensis* (olive) diels, 5%), 구기자 (*Lycium chinense* Mill, 5%), 복분자 (*Rubus coreanus* Miquel, 5%), 오미자 (*Schizandra chinensis* Baillon, 4%), 토사자 (*Cuscuta chinensis* Lam, 2.5%), 연근 (*Nelumbo nucifera*, 2.5%), 울금 (*Curcuma longa* Linn, 1%), 봉밀 (Honey, 50%) 등의 11가지 생약의 추출물을 기본으로 제조되었다.

홍삼은 말초순환 개선작용으로 혈액순환을 원활하게 하는 작용이 있는 대표적인 천연물이고, 혈당강화 작용과 혈압강화작용 및 혈관내피유래 이완인자가 매개되어 나타나는 혈관확장작용을 가진 것으로 보고되었다.<sup>14</sup> 또한 홍삼은 NO나 칼슘 및 칼륨통로에 관여하여 음경해면체평활근의 이완작용을 가짐으로써 음경혈류증가와 음경발기에 효과를 가진다고 보고되었다.<sup>6,15</sup> Park 등<sup>5</sup>은 구기자, 산수유, 복분자, 토사자 및 오미자를 주성분으로 복합생약제제가 NO-cGMP 경로에 관여하는 NO 합성 효소인 eNOS 및 nNOS의 발현을 증가시켜 cGMP를 증가시키는 것을 확인하였다.

저자들은 당뇨병발 발기부전 모델에서 새로운 복합생약제제인 KBMSI-1가 음경 발기력을 개선시켰음을 확인할 수 있었으며, 당뇨에 의해 감소된 eNOS와 nNOS의 발현이 KBMSI-1을 투여한 군에서 증가하였다는 것은 당뇨에 의한 혈관내피와 말초신경의 손상을 KBMSI-1가 보호하였음을 시사한다고 할 수 있다.

## 결 론

저자들은 당뇨 유발 발기부전 모델에서 새로운 복합생약제제인 KBMSI-1를 경구 투여로 혈관내피 세포 기능 개선에 의한 발기능력의 회복가능성을 확인하였다. 이러한 연구결과를 토대로 혈관기능 저하에 따른 발기부전 환자들에 대한 임상적용의 가능성을 제시하였으며, 더 나아가 혈관기능과 관련된 타 질환 모델에 적용할 수 있는 실험적인 배경을 제시한 연구였다.

## REFERENCES

- 1) Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61
- 2) Vinik A, Richardson D. Erectile dysfunction in diabetes. *Diabetes Reviews* 1998;6:16-33
- 3) Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995;75:191-236
- 4) Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:1349-60
- 5) Park CS, Ryu SD, Hwang SY. Elevation of intracavernous pressure and NO-cGMP activity by a new herbal formula in penile tissues of aged and diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2004;94:85-92
- 6) Ahn TY, Kim KS, Kim CS, Park TH, Park HS. Effect of ginseng on the relaxation of the penile corpus cavernosal smooth muscle in rabbits. *Korean J Ginseng Sci* 1996;20:339-43
- 7) Minhas S, Eardley I. Diabetic impotence. In: Carson C, Kirby R, Goldstein I, editors. *Textbook of erectile dysfunction*. 1st ed. Oxford: Isis Medical Media Publishers; 1999;541-50
- 8) Karacan I. Diagnosis of erectile impotence in diabetes mellitus. An objective and specific method. *Ann Intern Med* 1980;92:334-7
- 9) Fani K, Lundin AP, Beyer MM, Jimenez FA, Friedman EA. Pathology of the penis in long-term diabetic rats. *Diabetologia* 1983;25:424-8
- 10) Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992;326:90-4
- 11) Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzo K, Krane RJ, Cohen RA. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989;320:1025-30
- 12) Podlasek CA, Zelner DJ, Bervig TR, Gonzalez CM, McKenna KE, McVary KT. Characterization and localization of nitric oxide synthase isoforms in the BB/WOR diabetic rat. *J Urol* 2001;166:746-55
- 13) Celtek S, Rodrigo J, Lobos E, Fernández P, Serrano J, Moncada S. Selective nitric oxide neurodegeneration in diabetes mellitus - a nitric oxide-dependent phenomenon. *Br J Pharmacol* 1999;128:1804-12
- 14) Lee HA, Sim HS, Choi KJ, Lee HB. Hypoglycemic action of red ginseng components (II). Investigation of the effect of fat soluble fraction from red ginseng on enzymes related to glucose metabolism in cultured rat hepatocytes. *Korean J Ginseng Sci* 1998;22:51-9
- 15) Chi YD, Mah SY, Xin ZC, Choi HK. Effect of Korean red ginseng on rabbit and rat corpus cavernosal smooth muscle. *Korean J Ginseng Sci* 1997;21:98-103