Original Articles Korean Circulation J 1999;29(9):919-927

은행잎 추출물이 협심증 환자의 내피 세포 기능에 미치는 장단기 효과

안동성소병원 순환기내과,[1] 계명대학교 의과대학 내과학교실,[2] 생화학교실[3]
배장호[1] · 김기식[2] · 이인규[2] · 김여희[3] · 김민수[2]
김기영[2] · 남창욱[2] · 김윤년[2] · 김권배[2] · 정시전[1]

The Short-and Long-Term Effects of Gingko Biloba Extracts on the Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease

Jang-Ho Bae, MD[1], Kee-Sik Kim, MD[2], In-Kyu Lee, MD[2], Yeo-Hee Kim, MD[3], Min-Soo Kim, MD[2], Ki-Young Kim, MD[2], Chang-Wook Nam, MD[2], Yoon-Nyun Kim, MD[2], Kwon-Bae Kim, MD[2] and Shee-Juhn Chung, MD[1]

[1]Division of Cardiology, Andong Presbyterian Hospital, Andong, [2]Department of Internal Medicine, [3]Department of Biochemistry, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

ABSTRACT

Background：The gingko biloba extracts (GBE) are known to inducing vasodilation by increasing NO or PGI 2. However, the effects on the endothelial function and clinical symptoms of patients with coronary artery disease (CAD) are not clear. **Methods**： The flow-mediated endothelium-dependent brachial artery vasodilation using high-resolution ultrasound was measured before and 2 hours after intake of GBE (120 mg single PO) and 1 month after regular intake of GBE (80 mg bid PO) in 33 patients (mean；60 yrs, 26 males) with CAD who had been diagnosed by coronary angiogram and managed with medication for more than 1 month. **Results**： The only one patient could not continue to take GBE due to severe nausea. The frequency or severity of chest pain was decreased in 31 patients among the other 32 patients. The flow-mediated brachial artery vasodilation (mean±SD) were significantly ($p<0.001$) improved from 8.9±3.9% before to 13.4±4.5% and 13.7±4.0% 2 hours and 1 month after taking GBE, respectively. The brachial artery diameter was increased from 4.42±0.67 mm before to 4.45±0.66 mm and 4.64±0.60 ($p<0.005$) after taking GBE, respectively. The endothelial function in patients with diabetes mellitus (5 from 33) was not improved 2 hours after taking GBE, but improved 1 month after GBE. The improvement of endothelial dysfunction in patients with hyperlipidemia or hypertension was less than patients without it. **Conclusion**：GBE has favorable short- and long-term effects on the endo-thelial function and clinical symptoms as well as long-term vasodilatation in patients with CAD without serious side effects. **(Korean Circulation J 1999;29(2):919-927)**

KEY WORDS：Gingko biloba extracts · Endothelial function · Coronary artery disease.

논문접수일 : 1999년 4월 26일
심사완료일 : 1999년 9월 1일
교신저자 : 김기식, 700 - 712 대구광역시 중구 동산동 194 계명대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (053) 250 - 7379 · 전송 : (053) 250 - 7434
E - mail : kks7379@dsmc.or.kr

서 론

은행잎은 약 1억 5천만년 전부터 지구상에 존재해 온 살아 있는 화석으로 알려져 있으며 중국에서는 약 5천년 전부터 천식이나 기관지염 등에 사용되어 지고 있었다.[1] 1960년대 후반부터 유럽에서 은행잎 추출물에 대한 과학적인 연구가 이루어지기 시작했으며,[2] 순환 장애가 있는 질환에서 효과가 있는 것으로 알려져 말초 순환 장애, 뇌허혈성 질환과 허혈성 망막 질환의 경우에 효과적으로 사용되어 지고 있다.[1] 이들 질환에서 은행잎 추출물이 작용하는 기전으로는 혈관 내피 세포에서 EDRF와 PGI_2의 유리 증가와 혈관 평활근 조절 작용 등이 있으며,[3][4] 최근 항산화 작용이 있음이 밝혀져[5] 이에 대한 활발한 연구도 진행되고 있다.

은행잎 추출물의 이러한 작용 기전으로 볼 때 관동맥 환자에서도 병의 경과에 도움이 될 수 있음을 쉽게 유추해 볼 수 있다. 그러나, 현재까지 관동맥 환자의 경우 은행잎 추출물의 항산화 작용에 초점을 맞추어 재관류 손상에 대한 연구만이 일부에서 시행되었다.[6] 이에 저자등은 동맥 경화가 이미 진행된, 특히 관동맥 질환자에서 내피 세포 기능 이상에 대한 은행잎 추출물의 장단기 효과를 확인해 보고 임상 증상에 대한 효과와 안정성을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

대상 환자(Table 1)

저자 등[7]이 과거에 관동맥 환자를 대상으로 vitamin E를 복용하게 한 후 내피 세포 기능을 측정했을 때 내피 기능의 호전정도는 평균 4%였고 표준 편차도 4%였으므로 Lemeshow등[8]의 방법에 의하면 대상군 수는 8명이나 본 연구에서는 vitamin E가 아니라 은행잎 추출물을 사용하였으므로 통계적으로 충분한 유의성을 알기 위해 대상군 수를 33명으로 하였다.

본 연구의 대상 환자는 관동맥 조영술로 적어도 1개 이상의 관동맥에 50% 이상의 협착이 증명이 되고, 다른 약제에 따른 단기 효과를 없애기 위해 적어도 1개월 이상 심근 허혈에 대한 약을 복용하고 있는 33명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 환자의 평균 연령은 60세였으며 남자가 26명(79%)이었다. 33명의 환자중 고혈압이 10명(31%), 당뇨병이 5명(15%), 흡연자가 12명(3 6%)에서 있었다. 협심증 환자에서 내피 세포 기능의 이상 유무를 확인하기 위하여 연령과 성비가 비슷한 건강인 20명에서도 내피 세포 기능을 측정하였는데, 이들의 평균 연령은 55세였고 남자가 15명(75%)을 차지하였다. 이들 건강인 군에서는 고혈압이나 당뇨병은 1예에서도 없었으며 흡연자는 4명(20%)에서 있었다. 양군간에 고혈압과 흡연유무에 따른 차이는 있었지만, 연령, 성비, 당뇨병, 지질과 혈당치에 있어서는 유의한 차이가 없었다.

대상 환자 모두에서 이 연구에 대한 충분한 설명후 동의서를 구한 다음 이 연구를 시행하였다.

혈관 내피 세포 기능 측정

혈관 내피 세포 기능은 1992년 Celermajer 등[9]이 고안한 방법에 따라 측정하였는데, 이면성 초음파로 상완 동맥 혈관의 내경을 측정하고, 도플러 초음파를 사용하

Table 1. Clinical characteristics of the study population

	CAD (n=33)	Control (n=20)	P value
Age (yr)	59.6±9	55.1±6.7	0.058
Sex (male)	26 (79%)	15 (75%)	0.749
Hypertension	10 (31%)	0 (0%)	0.006
Diabetes	5 (15%)	0 (0%)	0.67
Smoking	12 (36%)	4 (20%)	<0.001
Cholesterol, total (mg/dl)	202± 36	197±36	0.743
Triglyceride (mg/dl)	198±142	168±73	0.683
HDL-cholesterol (mg/dl)	39± 10	44±10	0.315
LDL-cholesterol (mg/dl)	122± 32	123±30	0.981
FBS (mg/dl)	101± 33	89± 5	0.544

CAD : coronary artery disease, HDL : high-density lipoprotein, LDL : low-density lipoprotein, FBS : fasting blood glucose

여 혈류의 도플러 파형을 얻은 후 혈류의 시간적 속도(time velocity integral)를 자동으로 기계 측정 후, 혈관 내경과 혈류의 시간적 속도를 입력하면 초음파 기계에 내장된 소프트 웨어에서 혈류량이 자동으로 계산이 되도록 되어 있다. 이후 혈압계를 사용하여 상완 동맥의 근위부에 약 300 mmHg 정도로 압력을 올리고 5분간 기다린 후 혈압계를 0 mmHg로 감압하여 1분 경과시 같은 방법으로 상완 동맥 혈관의 내경, 혈류의 시간적 속도와 상완 동맥 혈류량을 측정하였다. 상완 동맥의 직경 검사시 반복 측정을 하게 되는데 계속 같은 부위의 측정을 위해서 처음 측정시 환자의 상완에 표식을 해두고 초음파상 혈관의 분지와 같은 특정한 부분을 이정표로 하여 항상 일정한 위치에서 일정한 각도로 검사를 하였다. 혈관 내경의 측정시 혈관 내피는 균질한 영상을 얻을 수 없으므로 혈관 중벽과 대칭되는 중벽 사이의 거리를 고해상 초음파로 측정하였고 색채 도플러를 이용하여 상완 동맥을 확인후 색채가 없어지는 시점 즉, 이완기때 측정을 하였다. 본 연구에서 이완기말 시점을 심전도상 QRS 시작점으로 하지 않고 색채 도플러를 사용하여 색채가 없어지는 시점으로 하였는데 저자 등[7]은 이런 방법을 사용하더라도 심전도를 이용하여 측정한 방법[10]과 비교시 측정 수치들간의 변화는 없었으며 측정 방법 자체도 간편화할 수 있었다. 검사에 사용된 초음파 기계는 Hewlett - Packard Sonos 5500이었고 7.5 MHz 탐촉자를 사용하였다. 혈류 의존성 혈관 확장능은 기저 상태의 혈관 내경과 과혈류 때의 혈관내경 증가치의 비로 표시하였다. 내피 세포 기능 측정시에 검사자는 환자나 대조군의 정보를 모르는 상태에서 시행했으며 초음파상 혈관 내벽이 가장 잘 확인되는 상태에서 한번을 측정하였으며 과혈류 때도 혈압계를 감압후 1분째 한번 측정하였다. 혈압계를 감압후에는 시간에 따른 혈관 이완 정도가 차이가 나므로[11] 여러번 측정해서 평균하는 것보다 경험이 많은 측정자가 한번 측정하는 것이 더 정확할 것이라고 생각된다. 혈관 내경 측정시 재현성과 반복성에 있어서 저자 등[7]은 이미 앞서의 연구에서 우수함을 확인한 바 있다.

은행잎 추출물 제제와 검사 순서

본 연구에 사용된 은행잎 추출물은 기넥신 - 에프® (선경제약 주식회사)이며, 24%의 ginkgoflavoneglycoside와 6%의 terpenelacton을 함유하고 있다.

대상 환자는 최소한 10시간 이상의 금식 상태에서 아침 8시에 내피 세포 기능 측정을 하였으며, 은행잎 추출물 120 mg을 물과 함께 복용시킨 후 정확히 2시간 후 내피 세포 기능 측정을 반복하였고 이 2시간 동안에는 내피 세포 기능에 영향을 줄 수 있는 다른 음식이나 흡연은 하지 않도록 하였다. 이후 협심증에 대한 다른 약들과 함께 은행잎 추출물 160 mg을 매일 분복하도록 한 후 1개월째 역시 최소한 10시간 이상의 공복 상태에서 혈관 내피 세포 기능 측정을 하였다. 환자군과 연령이나 성비가 비슷한 건강인 군에서는 10시간 이상의 공복 상태에서 내피 세포 기능 측정을 하여 환자군의 내피 세포 기능 이상을 확인하였다.

은행잎 추출물이 협심증 환자의 흉통에 대한 영향은 빈도나 정도의 호전, 변화 없음, 혹은 악화로 구분하여 1개월 추적 검사시 조사하였고 부작용 유무도 확인하였다.

통계 처리

모든 수치는 평균±표준 편차로 표시하였고, 통계적 유의수준은 p값이 0.05미만인 경우로 하였다. 통계 처리는 SPSS 7.5 프로그램에 있는 chi - square, independent t - test, student paired t - test 혹은 ANOVA를 사용하였다. 특히, 환자군에서 동맥 경화의 위험 인자 유무에 따른 내피 세포 기능 변화의 차이를 알아보기 위해서는 비교 대상군의 숫자가 적을 때 사용하는 independent t - test를 사용하였다.

결 과

임상 증상의 변화 및 부작용

본 연구에 포함된 33명의 환자중 1명에서만 은행잎 추출물 복용시 심한 구토를 호소하여 약을 계속 복용할 수 없었다. 이 이외의 다른 부작용은 관찰되지 않았다.

은행잎 추출물을 복용할 수 없었던 1명을 제외한 32명의 환자중 31명에서 흉통의 빈도나 정도의 감소가 있었으며 나머지 1명에서는 임상증상의 변화가 없었다.

혈관 내피 세포 기능 및 상완 동맥 내경 변화

환자군에서 상완 동맥 평균 직경은 4.42±0.67 mm로 건강인 군의 4.46±0.59 mm와 비슷하였으나, 과혈류 때의 혈관 내경 증가치의 비로 표시되는 내피 세포 기능은 8.9±3.9%로 건강인 군의 13.7±3.2%에 비해 유의

한(p<0.001) 감소를 보였다(Fig. 1). 또한, 양군에서 통계적인 유의성은 없었지만 환자군에서 건강인보다 연령이 높은 경향을 보여 연령을 포함한 다변수 분석을 시행해 보았는데, 이때도 환자군에서 내피 세포 기능은 유의한 감소를 보였다.

혈압계를 이용하여 유도한 과혈류 정도는 모든 경우에서 기저치보다 유의하게(p<0.005) 증가되어 있었다(Table 2). 은행잎 추출물 복용 2시간 후 환자군에서 내피 세포 기능은 13.4±4.5%로 복용전인 8.9±3.9%에 비해 유의한(p<0.001) 상승이 관찰되었고 규칙적으로 은행잎 추출물을 복용한 지 1개월 후에도 13.7±4.0%로 나타나서 복용전보다 유의한(p<0.001) 상승이 관찰이 되었으나 복용 2시간 후와 비교해서는 유의한 차이가 없었다(Fig. 2). 은행잎 추출물 복용전과 비교시 은행잎 추출물 복용 2시간 후와 1개월 후의 내피 세포 기능 변화의 95% confidence interval은 각각 -5.93 에서 -3.18과 -5.70에서 -3.17이었다.

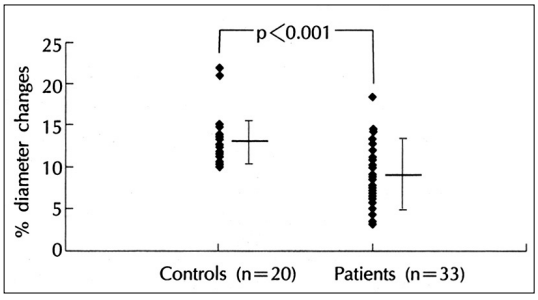

Fig. 1. Comparison of the baseline endothelial function between the patients with coronary artery disease and controls.

협심증 환자군에서 기저 상태 상완 동맥 내경은 은행잎 추출물 복용전, 복용 후 2시간과 복용 후 1개월째 각각 4.42±0.67 mm, 4.45±0.66 mm, 4.64±0.60 mm로 복용전과 복용 후 2시간째는 비슷하였으나 복용 후 1개월째는 혈관 내경의 유의한(p<0.005) 증가가 관찰되었다.

동맥 경화 위험인자에 따른 내피 세포 기능 변화

당뇨병이 동반된 협심증 환자의 경우 은행잎 추출물 복용전, 복용 후 2시간, 1개월째 내피 세포 기능은 각각 7.3±2.8%, 7.5±4.3%, 11.3±1.5%였으며, 당뇨병이 동반 안된 경우에는 각각 9.2±4.0%, 14.3±3.9%, 14.1±4.2%였다(Fig. 3). 이로 볼 때 당뇨병이 동반된 경우의 협심증 환자에서는 은행잎 추출물로 인한 내피 세포 기능에 대한 급성 효과는 관찰되지 않고 1개월 후에 내피 세포 기능의 호전이 관찰됨을 알 수 있었다. 또, 당뇨병이 동반된 경우 은행잎 추출물을 1개월간 복용 후 내피 세포 기능의 호전이 있더라도 당뇨병이 없는 경우보다는 내피 세포 기능이 좋지 않음을 알 수 있었다.

고혈압이 동반된 협심증 환자의 경우 은행잎 추출물 복용전, 복용 후 2시간, 1개월째 내피 세포 기능은 각각 6.7±4.2%, 11.7±4.0%, 12.1±3.3%였으며, 고혈압이 동반 안된 경우에는 각각 9.9±3.3%, 14.2±4.7%, 14.3±4.1%였다(Fig. 4). 고혈압이 동반된 협심증 환자인 경우 고혈압이 동반 안된 경우보다 은행잎 추출물 복용 전후 모두 내피 세포 기능이 감소되어 있으며, 특히, 은행잎 추출물 복용 전 기저 상태에서는 의미있게(p<0.05) 내피 세포 기능이 감소되어 있음을 확

Table 2. High-resolution ultrasonographic measurement of the study population

	Before		After 2 hours	After 1 month
	CAD n=33	Control n=20	CAD n=33	CAD n=32
Baseline				
Diamenter (mm)	4.42±0.67	4.46±0.59	4.45±0.66	4.64±0.60*
Flow (ml/min)	225±98	203±98	225±102	235±90
Hyperemic				
Diameter (mm)	4.80±0.68	5.06±0.61	5.04±0.68	5.26±0.64
Flow (ml/min)	266±123†	254±121‡	283±132†	280±137†
% diameter changes	8.9 ±3.9§	13.7 ±3.2	13.4 ±4.5‖	13.7 ±4.0‖

CAD : coronary artery disease, Before : baseline study before taking EGB, After 2 hours : study performed 2 hours after taking EGB, After 1 month : study performed 1 month after regularly taking EGB, * : p=0.001 compared with data performed at before or 2 hours after taking EGB in patients with CAD, † : p<0.005 compared with baseline flow, ‡ : p<0.01 compared with baseline flow, § : p<0.001 compared with controls, ‖ : p<0.001 compared with data performed at before taking EGB

인할 수 있었다.

혈청 콜레스테롤이 200 mg/dl 이상인 협심증 환자의 경우 은행잎 추출물 복용전, 복용 후 2시간, 1개월째 내피 세포 기능은 각각 8.4±3.7%, 12.0±3.9%, 12.6±3.6%였으며, 혈청 콜레스테롤이 200 mg/dl 미만인 경우에는 9.5±4.1%, 14.9±4.9%, 14.8±4.2%였다. 혈청 콜레스테롤이 높은 경우에도 정상인 경우보다 기저상태의 내피 세포기능과 은행잎 추출물에 대한 호전정도가 감소되어 있음을 확인할 수 있었다(Fig. 5).

혈청 중성 지방이 대상 환자중 1명에서는 결과를 알

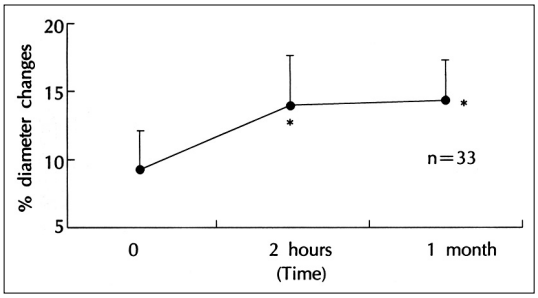

Fig. 2. Serial changes of the endothelial function, expressed as precent diameter changes, after thaking EGB in patients with coronary artery disease (CAD). * : p< 0.001 compared with data performed at before taking EGB.

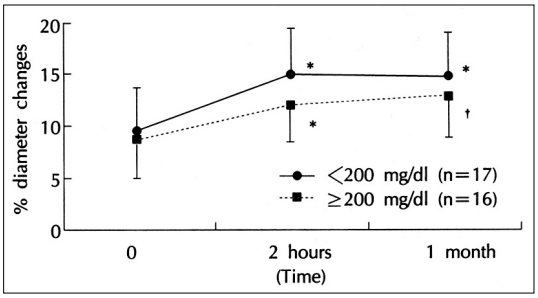

Fig. 5. Comparison of the serial endothelial function changes according to the level of serum total cholesterol. * : p<0.001 compared with baseline, † : p<0.001 compared with baseline.

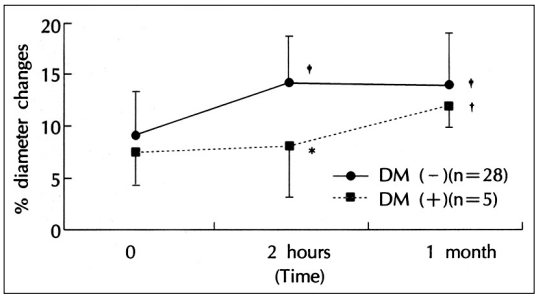

Fig. 3. Comparison of the serial endothelial function changes according to the presence of diabetes (DM). * : p<0.003 compared with patients without diabetes, † : p<0.018 compared with baseline, ‡ : p<0.001 compared with baseline.

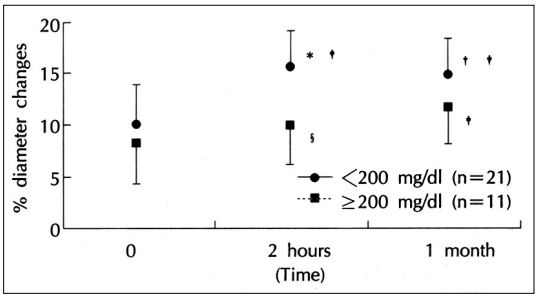

Fig. 6. Comparison of the serial endothelial funcrion changes according to the level of serum triglyceride. * : p=0.002 compared with hypertriglyceridemic patients, † : p<0.046 compared with hypertriglyceridemic patients, ‡ : p< 0.001 and § : p=0.032 compared with baseline.

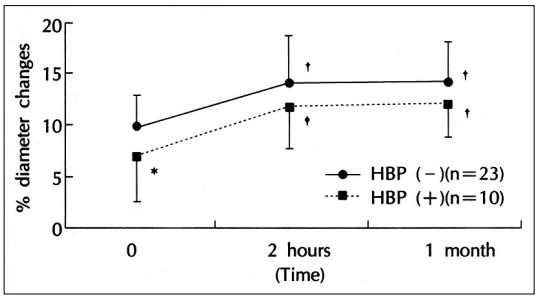

Fig. 4. Comparison of the serial endothelial function changes according to the presence of hypertension (HBP). * : p=0.03 compared with patients without hypertension, † : p<0.001 compared with baseline, ‡ : p<0.002 compared with baseline.

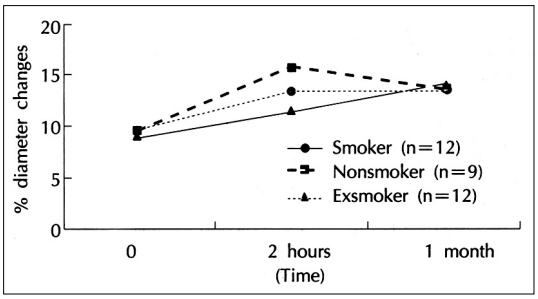

Fig. 7. Comparison of the serial endothelial function changes according to the smoking history. *p=0.005, † : p=0.002, ‡ : p=0.004, and § : p<0.05 compared with baseline, there were no statistical significance among any group at the same time.

수 없어 32명의 환자를 대상으로 분석을 하였으며 중성 지방이 200 mg/dl 이상인 협심증 환자의 경우 은행잎 추출물 복용전, 복용 후 2시간, 1개월째 내피 세포 기능은 각각 7.7±3.3%, 10.1±4.1%, 11.9±3.8%였으며, 혈청 중성 지방이 200 mg/dl 미만인 경우에는 9.7±4.1%, 15.3±3.8%, 14.9±3.8%였다(Fig. 6). 혈청 중성 지방이 높은 경우에도 은행잎 추출물 복용 후에는 내피 세포 기능이 호전됨을 확인할 수 있으나, 혈청 중성 지방이 정상인 경우와 비교시 호전 정도가 유의하게($p<0.05$) 적음을 알 수 있었다.

흡연력이 있고 검사시점까지 계속 흡연을 했던 협심증 환자의 경우 은행잎 추출물 복용전, 복용 후 2시간, 1개월째 내피 세포 기능은 각각 9.3±4.3%, 13.6±3.4 %, 13.3±4.5%였으며, 흡연력이 없는 경우에는 각각 9.2%±3.4%, 15.5±4.9%, 13.6±3.0%였고, 흡연력은 있으나 검사 시점 전 1개월전 부터 금연한 경우에는 각각 8.5±4.0%, 11.8±5.0%, 14.0±4.3%였다. 흡연력의 유무에 상관없이 은행잎 추출물을 복용 후 2시간부터는 내피 세포 기능의 호전이 유의하게($p<0.01$) 관찰되었으나 흡연력의 유무에 따른 내피 세포 기능의 차이나 은행잎 추출물 복용 후 내피 세포 기능 호전의 정도에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Fig. 7).

고 찰

은행잎 추출물에 대한 초기 연구[2)12)]는 강력한 혈관 확장 효과에 주안점을 두어 이루어 졌으며, 말초 혈관 질환이 있는 경우에 은행잎 추출물은 말초 혈관을 확장시켜 효과적인 관류를 일어나게 하여 사지 부종을 감소시키고,[13)] 뇌혈관 질환이 있는 경우에는 허혈 상태의 뇌부위에도 균일하게 뇌혈류를 증가 시키며[14)] 또한, 뇌대사를 증가시켜 뇌혈류가 증가된다고 알려져 있다.[12)] 이런 효과들에 기초를 두고 은행잎 추출물은 유럽에서 말초 혈관 질환이나 기질성 뇌 증후군(organic brain syndrome)의 치료에 흔히 사용되고 있다.[6)] 최근 은행잎 추출물의 혈관 확장이나 뇌 대사 항진에 대한 작용 이외에 항산화제로서의 작용도 밝혀져 있다. 즉, 은행잎 추출물은 hydroxyl radical과 superoxide anion을 제거할 뿐만 아니라,[5)] NADPH - oxidase를 억제하여 산소 자유기의 생성을 감소시키는 것이 알려져 있다.[15)]

내피 세포 기능은 협심증 등과 같이 이미 동맥 경화가 있는 경우 뿐 만 아니라 동맥 경화의 초기 단계에도 감소되어 있음이 밝혀져 있고,[7)9)] 내피 세포에서 혈관 평활근 이완을 야기하는 물질이 유리되는 것이 알려져 있다.[16)] 동맥 경화증의 위험인자나 동맥 경화가 이미 존재해 있는 환자에서 나타나는 이러한 내피 세포 기능 이상은 위험 인자의 조절 혹은 비타민 E와 같은 항산화제에 의해 정상화될 수 있음이 이미 많이 연구되어 오고 있다.[7)17)18)] 그러나 동맥 경화의 합병증 중의 하나인 관동맥 질환이 있는 환자에서는 이런 연구가 많이 이루어져 있지 않은 듯하다. 최근에 항산화 비타민 E의 투여로 관동맥 질환자의 내피 세포 기능이 호전됨이 보고되어 산화적 스트레스가 관동맥 질환자의 내피 세포 기능 이상에 관여함이 밝혀졌고,[19)] ACE inhibitor의 투여도 관동맥 질환자에서 내피 세포 기능 이상을 선택적으로 호전시킴이 보고되었다.[20)] 본 연구에서는 은행잎 추출물을 투여 후 정상인과 비슷한 정도로 내피 세포 기능이 호전되었으나, 상기의 두 연구는 환자군만을 대상으로 검사하여, 환자군에서 내피 세포 기능 이상의 호전 정도를 정상인과 비교한 본 연구와는 차이가 있다.

본 연구에 사용된 은행잎 추출물은 이미 기술한 바와 같이 혈관 확장 효과와 함께 강력한 항산화제로 알려져 있으며, 저자등의 연구에 의하면 이미 동맥 경화가 입증된 관동맥 질환자에서 기존의 nitrate, aspirin, ACE inhibitor 혹은 칼슘 통로 차단제를 1개월 이상 복용하였더라도 내피 세포 기능은 연령과 성비가 비슷한 건강인에 비교해 볼 때 감소되어 있었으나, 은행잎 추출물을 복용한지 2시간 후부터는 내피 세포 기능이 정상인과 비슷한 수준까지 호전됨을 관찰할 수 있었다. Dela - flotte등[3)]에 의하면 내피 세포를 제거한 동맥에 은행잎 추출물을 추가시 혈관 이완 작용이 일부 소실되는 것으로 보아 은행잎 추출물로 인한 혈관 이완 작용에는 내피 세포에서 유리되는 인자도 관여함을 시사하였는데, 이것은 은행잎 추출물의 내피 세포 기능 호전의 기전중에는 NO의 유리 증가도 포함되어 있다는 것을 시사하는 것이다. 동맥 경화가 이미 존재하는 관동맥 질환과 같은 경우에 산화적 스트레스(oxidative stress)가 크며,[21)] 이런 산화적 스트레스로 인해 NO의 생성 억제와 파괴가 일어나며 내피 세포의 손상과 동맥 경화의 가속화가 일어난다.[22)] 은행잎 추출물은 산화적 스트레스에 대해 보호작용이 있는 효과적인 항산화제로도 알려져 있다.[5)] 은행잎 추출물은 NO의 생성을 증가시키지만

NO와 반응하여 nitrite의 생성도 감소시켜 NO에 의한 산화적 손상을 막아주는 항산화제로도 보고되어 NO의 생물학적 반응을 조절해주는 것으로 보인다.[5] 또한, 본 연구에서 사용한 혈류 의존성 혈관 이완능은 PGI_2가 아닌 NO가 관여하고[23] 혈관 평활근에 대한 영향이 컸다면 혈관 이완능이 아니라 혈관 직경의 증가가 먼저 나타났을 것으로 생각된다. 이런 산화적 스트레스와 내피 세포 혹은 NO와의 관계를 보면 은행잎 추출물로 인한 관동맥 질환자에서의 혈관 이완 능력 향상은 은행잎 추출물로 인한 세포 기능 호전으로 NO생성 증가와 항산화제로서의 역할 때문인 것을 시사해 주는 소견이 된다.

은행잎 추출물의 혈관 확장 효과는 본 연구에 의하면 복용 후 2시간째는 나타나지 않았지만 1개월 후에는 상완 동맥 내경의 유의한 증가가 관찰되었으므로 서서히 나타나는 것으로 생각된다. 은행잎 추출물의 동맥에 대한 효과는 크게 두가지 작용으로 볼 수가 있는데,[4] 첫번째는 앞에서 기술된 바와 같이 은행잎 추출물이 내피 세포에 작용을 해서 NO와 PGI_2의 유리를 증가시키는 것이나, 은행잎 추출물의 농도가 높을 때는 PGI 2의 생성을 방해하고 carbachol로 인한 NO의존성 혈관 이완을 억제하는 상반된 작용도 있다.[4] 두번째는 혈관의 평활근 벽에 있는 α-adrenergic 혈관 수축과 β-adrenergic 혈관 이완의 조절을 통한 혈관 긴장도를 회복하는 것이다.[4] 이외에도 은행잎 추출물로 인해 외피층(adventitia)에서는 신경 접합후 교감 신경 말단부에서 catecholamine의 분비를 자극하여 교감 신경성 혈관 조절 작용이 강화된다고 알려져 있다.[4] 이러한 사항들을 참고로 할 때 본 연구에서 관찰된 은행잎 추출물 복용 1개월 후의 상완 동맥 내경의 증가는 내피세포에서의 NO와 PGI_2의 생성 증가와 자율 신경계의 작용 때문이라고 생각된다.

본 연구에 사용된 은행잎 추출물은 ginkgoflavone-glycosides 24%와 terpenelacton 6%가 포함되어 있다. 현재까지, 은행잎 추출물의 약리 작용을 나타내는 성분이 명확히 규명되어 있지는 않지만 flavonoid glycosides와 terpenoids가 중요한 성분으로 알려져 있다.[1] 가장 중요한 flavonoids는 kaemferol, quercetin과 isorhamnetin이며, terpenoids는 ginkgolides와 bilobalides로 구성되어 있는데 이중 ginkgolides는 생존해 있는 종(species)에서는 볼 수 없는 물질이다.[1] Ginkgolides는 혈소판 활성 인자를 억제하며 저산소증이 있는 경우에 뇌 대사를 개선시키는 것으로 알려져 있고,[1)24)25] flavonoids는 superoxide anion을 제거하여 NO의 반감기를 늘이는 작용을 한다고 알려지고 있다.[26] 그러나, 은행잎 추출물에서 terpenes을 제외한 성분을 hydroxyl radical과 반응을 시켰을 때는 superoxide anion을 제거하지 못하였고, terpenes이 단독으로 superoxide anion을 제거하지 못하므로, 은행잎 추출물에서 terpenes은 산소 자유기 제거에 간접적으로 관여한다는 사실도 밝혀져 있다.[5]

대부분의 연구에서 은행잎 추출물을 하루에 120 160 mg을 사용하였으며, 치료 효과는 4 6주후에 나타나는 것으로 보고되고 있으나[1] 본 연구에서는 내피 세포에 대한 기능 개선은 치료 시작 후 2시간 후부터 관찰되었고 이런 내피 세포 기능 개선의 효과는 1개월간 치료 후에도 비슷하게 유지됨을 관찰했으며 혈관 확장에 대한 효과는 서서히 나타나는 것을 알 수 있었다. 은행잎 추출물은 심각한 부작용은 없으며 드물게 위장관 증상, 두통과 과민성 피부 반응이 나타나는 것이 알려져 있고, 다른 약물과의 상호 작용도 없는 것으로 알려져 있다.[1] 본 연구에서도 33명의 환자중 1명(3%)에서만 오심이 나타났을 뿐 다른 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

본 연구의 문제점으로는 위약을 사용한 대조군이 없었다는 것이나, 은행잎 추출물의 효과를 확인위해 환자군 선정시 1개월 이상 관동맥 질환에 대한 약을 복용하고 있었던 환자를 대상으로 하였기 때문에 이들 약으로 인한 순환계의 영향이 안정된 상태에서 시행하였다는 것이다. 환자들이 복용한 약중 nitrate는 내피 세포 비의존성 혈관 확장에 관여하고 ACE inhibitor나 calcium-channel blocker와 같은 혈관 확장제는 최근 연구[27]에 의하면 산화적 스트레스를 감소시킬 수 있음이 밝혀져 내피 세포 의존성 혈관 확장에 긍정적인 영향이 있음을 간접적으로 시사하고 있으며 실제 ACE inhibitor의 일종인 quinapril을 8주간 복용했을 때 내피 세포 기능이 호전됨이 최근 보고[20]되어 있다. 관동맥 질환이 없이 고혈압만 단독으로 있을 때는 혈압 강하제로 혈압을 정상화 했을 때 내피 세포 기능이 개선됨이 보고[18]되어 있고 aspirin은 단독으로 내피 세포 기능에 대한 연구는 이루어져 있지 않은 듯하다. 본 연구에서 1개월의 추적 기간 후 32명의 환자중 31명의 환자에서 관동맥 질환으로 인한 증상의 호전이 있었는데, 은행잎 추출물의 혈관 확장, 항산화 작용과 혈소판 활성 인자의 억

제 작용이 있는 것등을 감안해 보면 더욱 장기간의 추적 기간후 관동맥 조영술로 관동맥 병변의 추적 검사와 같은 객관적인 소견에 대한 연구가 요망된다. 은행잎 추출물이 강력한 항산화제로 알려져 있으나 본 연구에서 나타난 이런 빠른 내피 세포 기능 호전에 이런 항산화제로서의 작용이 있었는지에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다. 본 연구에서 결과를 제시하지는 않았지만, 관동맥 조영술상 50% 이상의 협착이 관찰된 주요 관동맥의 숫자나 흡연력의 유무에 따른 내피 세포 기능 이상 정도나 호전 정도는 차이가 없었으나, 당뇨, 고혈압, 고지혈증의 유무에 있어서는 내피 세포 기능 이상 혹은 호전 정도에 차이가 있어 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 저자등이 조사한 바에 의하면 은행잎 추출물로 협심증 환자의 내피 세포에 대한 효과 및 증상에 대한 연구는 본 연구가 처음인 것으로 생각되며, 은행잎 추출물은 관동맥 질환자에서 사용시 내피 세포 기능을 2시간내에 호전시키며 혈관확장 효과는 즉시 나타나지 않았으나 1개월 후에는 관찰할 수 있었고, 관동맥 질환으로 인한 증상의 조절에도 효과적인 반면 부작용은 거의 관찰되지 않았다. 단, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 등과 같은 동맥 경화의 위험인자 유무에 따라 은행잎 추출물의 효과는 달리 나타남도 알 수 있었다. 이상을 종합해 볼 때 은행잎 추출물은 관동맥 질환자에서도 효과적으로 사용되어질 수 있을 것으로 보인다.

요 약

연구배경 :

은행잎 추출물(Ginkgo Biloba Extract, GBE)은 NO나 PGI_2를 유리시켜 혈관 확장을 일으키는 것으로 알려져 있으나 협심증 환자의 내피 세포 기능과 임상 증상에 대한 연구는 많지 않다.

방 법 :

관동맥 조영술상 협심증이 진단되고 1개월 이상 규칙적으로 협심증에 대한 약을 복용하고 있는 33명의 환자(평균 연령 : 60세, 남자 : 26명)를 대상으로 하였다. 10 시간 이상의 공복 상태에서 지질과 혈당 검사를 한 후 혈류 의존성 내피 세포 기능 검사를 고해상 초음파를 사용해 하였고 120 mg의 GBE를 복용 후 2시간째 내피 세포 기능 검사를 반복하였다. 이후 외래 추적중 협심증 약과 함께 GBE 160mg을 매일 분복시켜 1개월 후 내피 세포 기능 검사를 반복하였고 임상 증상의 변화도 관찰하였다.

결 과 :

대상 환자중 1명에서만 심한 구역질로 약을 복용할 수 없었고 다른 부작용은 없었다. 약을 규칙적으로 복용한 32명의 환자중 31명에서 추적 기간중 흉통이 없었거나 정도가 감소하였다.

과혈류 상태에서 혈관 확장의 비로 표시된 내피 세포 기능 이상은 GBE복용전, 복용 후 2시간, 1개월째 각각 8.9±3.9%, 13.4±4.5%, 13.7±4.0%로 GBE 복용 2시간 후부터 유의한($p<0.001$) 증가를 보였고, 상완 동맥의 내경은 각각 4.42±0.67 mm, 4.45±0.66 mm, 4.64±0.60 mm로 GBE 복용 1개월째 혈관 확장이 유의하게($p=0.001$) 관찰되었다.

당뇨병을 가진 협심증 환자의 내피 세포 기능은 GBE 복용 2시간째는 관찰되지 않았으나(7.3±2.8% vs 7.5±4.3%) 1개월 때는 유의하게 개선되었고(7.3±2.8% vs 11.3±1.5%, $p=0.018$), 고중성 지방혈증, 고콜레스테롤혈증과 고혈압이 있는 군에서는 없는 군보다 내피 세포 기능 호전 정도가 적었다.

결 론 :

은행잎 추출물은 협심증 환자의 증상을 호전시킬 뿐만 아니라 혈관 내피 세포 기능에 대해 장단기 효과가 우수하며 이런 효과는 동맥 경화 위험인자의 유무에 따라 차이가 있다.

중심 단어 : 은행잎 추출물 · 협심증 · 내피 세포 기능.

REFERENCES

1) Kleijnen J, Knipschild P. *Ginkgo biloba. Lancet 1992;340:1136-9.*
2) Peter M, Fisel J, Weisser W. *Zur pharmakologie der wirkstoffe aus ginkgo biloba. Drug Res 1966;16:719-25.*
3) Delaflotte S, Auguet M, DeFeudis FV, Baranes J, Clostre F, Drieu K, *et al. Endothelium-dependent relaxations of rabbit isolated aorta produced by carbachol and by ginkgo biloba extract. Biomed Biochem Acta 1984;43:84-8.*
4) Auguet M, Delaflotte S, Hellegouarch A, Clostre F. *The pharmacological bases for the vascular impact of ginkgo biloba extract. In: Funfgeld EW, editor. Rkan (ginkgo biloba). Recent results in pharmacology and clinic. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag;1988. p.169-70.*
5) Marcocci L, Packer L, Droy-Lefaix MT, Sekaki A, Gards-Albert M. *Antioxidant action of ginkgo biloba extract EGB 761. Methods Enzymol 1994;234:462-75.*
6) Haramaki N, Aggarwal S, Kawabata T, Droy-Lefaix MT,

Packer L. *Effects of natural antioxidant ginkgo biloba extract (EGB 761) on myocardial ischemia-reperfusion injury. Free Radic Biol Med 1994;16:789-94.*

7) Bae JH, Kim KB, Kim KS, Han SW, Kim YN, Lee IK, *et al. The effect of vitamin E on the endothelial function following a single high-fat meal in normal subjects, patients with coronary heart disease and patients with diabetes. Korean Circulation J 1998;28:1538-51.*
8) Lemeshow S, Hosmer DW Jr, Klar J, Lwanga SK. *Adequacy of sample size in health studies. 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons;1990.*
9) Celermajer DS, Sorenson KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, *et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-5.*
10) Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. *Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. Am J Cardiol 1997;79:350-4.*
11) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. *Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. Am J Physiol 1995;268:H1397-404.*
12) Iliff LD, Auer LM. *The effect of intravenous infusion of Tebonin (ginkgo biloba) on pial arteries in cats. J Neurosurg Sci 1983;27:90-4.*
13) Tronnier H. *Klinisch-pharmacologische untersuchungen ber den effect eines extraktes aus ginkgo biloba L. beim postthrombotischen syndrom. Drug Res 1968;18:551-4.*
14) Heiss WD, Podreka I. *Assessment of pharmacological effects on cerebral blood flow. Europ Neurol 1978:17(Suppl 1);135-43.*
15) Pincemail J, Thirion A, Dupuis M, Braquet P, Drieu K, Deby C. *Ginkgo biloba extract inhibits oxygen species production generated by phorbol myristate acetate stimulated human leukocytes. Experientia 1987;43:54-7.*
16) Furchgott RF, Zawadzki JV. *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-6.*
17) Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, *et al. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1995; 332:481-7.*
18) Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE. *Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patietns with essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1993;21:1145-51.*
19) Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Tsunoda R, *et al. Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary spastic angina. J Am Coll Cardiol 1998;32:1672-9.*
20) Koh KK, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Waclawiw MA, Panza JA, *et al. Mechanism by which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. Am J Cardiol 1999;83:327-31.*
21) Halliwell B. *Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause, or consequence? Lancet 1994; 334:721-4.*
22) Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Luscher TF. *Oxidized low-density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries: Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. Circulation 1991;83:2012-20.*
23) Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, *et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995;91:1314-9.*
24) Chung KF, Dent G, McCusker M, Guinot Ph, Page CP, Barnes PJ. *Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. Lancet 1987;31:248-51.*
25) Braquet P, Hosford D. *Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents. J Ethnopharmacol 1991;32:135-9.*
26) Robak J, Gryglewski RJ. *Flavonoids are scavengers of superoxide anions. Biochem Pharmacol 1988;37:837-41.*
27) Khaper N, Singal PK. *Effects of afterload-reducing drugs on pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats. J Am Coll Cardiol 1997;29:856-61.*