

Desflurane의 세로토닌3A형 수용체 항진작용에 대한 인삼사포닌의 효과

¹연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, ²연세대학교 마취통증의학연구소, ³경희대학교 마취통증의학교실

최승호^{1,2} · 김미경³ · 구분녀^{1,2} · 민경태^{1,2}

Effect of ginsenosides on the desflurane modulation in the recombinant serotonin type 3A receptor expressed in *Xenopus laevis* oocytes

Seung-Ho Choi^{1,2}, Mi Kyeong Kim³, Bon Nyeo Koo^{1,2}, and Kyeong Tae Min^{1,2}

¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University Health System, Seoul, ²Research Institute of Anesthesia and Pain, Yonsei University, ³Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Postoperative nausea and vomiting (PONV) is the most frequent and discomforting side effect following general anesthesia. Most volatile anesthetics have a potent effect on serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) type 3 receptor mediating PONV, and their antagonists have been currently used effectively to prevent and/or reduce the incidence and severity of PONV. The authors reported previously that ginsenosides have inhibitory effect on 5-HT_{3A} receptor. In this study we intended to elucidate the inhibitory effect of ginsenosides on the potentiated 5-HT_{3A} receptor by desflurane.

Methods: After in vitro transcription of the recombinant mouse 5-HT_{3A} receptor in the *Xenopus laevis* oocyte, we examined the effects of ginsenosides (g-Rb1, g-Rg1, g-Rd, g-Rg2) as well as ginsenoside metabolite, compound K on the modulation of desflurane by measuring currents flowing through 5-HT_{3A} receptor using two-electrode voltage clamp technique.

Results: Although normalized inhibitory responses of ginsenosides were same regardless of desflurane, some ginsenosides such as g-Rd, g-Rg2, and g-Rg1 showed potential inhibition to the enhanced 5-HT induced current of 5-HT_{3A} receptor by desflurane.

Conclusions: Although ginsenosides have substantial inhibitory effect on 5-HT_{3A} receptor, the effects of ginsenoside on potentiation by desflurane of 5-HT induced current via recombinant 5HT_{3A} receptor may depend on the types of ginsenoside, which suggesting that ginsenoside might have an antagonistic action to nausea and vomiting associated with volatile anesthetics. (**Korean J Anesthesiol 2009; 56: 681 ~ 6**)

Key Words: Desflurane, Ginsenosides, Serotonin type 3A receptor, *Xenopus laevis* oocyte.

서 론

인삼(*Panax Ginseng* C.A. Meyer)은 한의학이나 전통의학에서 가장 흔히 사용되어오는 약제의 하나로서, 뿌리에 주로 존재하는 다당류를 인삼사포닌(ginsenoside)이라고 일컫는데, 중추신경계, 심혈관계, 내분비계, 면역계 등에 약리작용을 보이

고 있다[1]. 오늘날까지 30여 가지 이상의 인삼사포닌이 발견되었으며, 구조적으로 20(S)-panaxadiol (PD)과 20(S)-panaxatriol (PT)로 크게 나뉘며 이 중 ginsenoside-Rb1 (g-Rb1)과 ginsenoside-Rg1 (g-Rg1)이 각각 가장 많으며(Fig. 1) ginsenoside의 종류에 따라 고유의 약리작용이 있는 것으로 알려져 있다[1].

5-HT₃ 수용체는 ligand-gated ion channel (LGIC) 계통으로서 nicotinic acetylcholine (nACh), glycine 및 γ -aminobutyric acid (GABA_A) 수용체와 구조적으로 유사성을 띄고 있다[2]. 5-HT₃ 수용체는 중추 및 말초 신경계에 다양하게 존재하며 특히, 뇌의 맨 아래구역(area postrema)에 존재하는 이 수용체는 항암요법이나 전신마취 후 발생하는 구역, 구토의 발생에 연관이 있으며[3], 이 수용체의 길항제는 임상적으로 마취 후 뿐 아니라 항암치료 후에 발생하는 구역, 구토의 치료에 효과적으로 사용된다. 특히, 휘발성 흡입마취제는 정맥마취제에 비해 5-HT₃ 수용체에 대한 항진 작용이 뚜렷

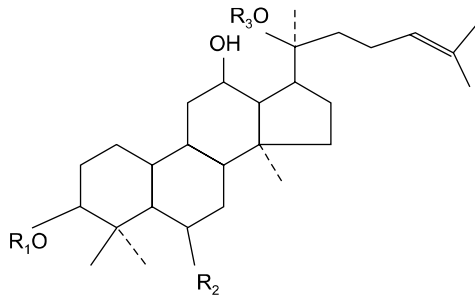
Received: March 26, 2009.

Accepted: April 15, 2009.

Corresponding author: Kyeong Tae Min, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University Health System, 250, Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: 82-2-2228-2417, Fax: 82-2-312-7185, E-mail: ktmin501@yuhs.ac

Copyright © Korean Society of Anesthesiologists, 2009

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



20 (S)-protopanaxadiols (PD)				20 (S)-protopanaxatriols (PT)			
Ginsenoside	R1	R2	R3	Ginsenoside	R1	R2	R3
Rb1	glc-glc	H	glc-glc	Re	H	-O-glc-rha	glc
Rb2	glc-glc	H	glc-ara (p)	Rf	H	-O-glc-glc	H
Rc	glc-glc	H	glc-ara (f)	Rb1	H	-O-glc-rha	H
Rd	glc-glc	H	glc	Rb2	H	-O-glc	H
Rg3	glc-glc	H	H	Rh1	H	-O-glc	H
Rh2	glc	H	H				

Glc = glucose, ara (p) = arabinose in pyranose form, = ara (f) = arabinose in furanoseform, rha = rhamnose

Fig. 1. Structures of the common ginsenosides.

하여 구역, 구토의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다[4]. 인삼은 다양한 약리작용이 ginsenoside라는 사포닌 성분에서 기인한다고 알려져 있으며, 이미 본 연구자들은 인삼사포닌이 유전자재조합 5-HT_{3A} 수용체에 대하여 억제 작용이 있음을 보고한 바 있다[5]. 본 연구에서는 desflurane에 의한 5-HT_{3A} 수용체의 항진작용에 대하여 ginsenosides가 억제하는 작용이 있을 것이라는 가설을 세우고 억제작용이 있다면 ginsenosides는 전신마취 후 발생하는 구역, 구토의 예방, 치료제로서 항 후 임상적인 의미와 기전의 규명에 대한 기초적 자료를 제공할 것으로 기대한다.

대상 및 방법

이전 연구와[5,6] 같은 방법으로 5-HT_{3A} 수용체의 발현과 전기생리학적 실험을 시행하였다. Mouse 5-HT_{3A} receptor cDNA (Dr. Jay Yang, Columbia Univ. NY, USA 제공)를 Xenopus oocyte express vector [pCR-Script SK(+)]에 subcloning 시키고 Sal I DNA 절단효소를 이용하여 cDNA를 선형화한 다음 T3 RNA polymerase (Message Machine, Ambion, TX, USA)를 사용하여 cRNA를 합성하였다. Xenopus laevis로부터 oocyte의 획득 방법은 본 기관의 동물시험윤리위원회의 승인을 얻었으며 0.15% 3-p-aminobenzoic acid와 cold immersion으로 마취를 한 다음 개복술을 통하여 oocytes를 얻었다. Stage V-VI에 해당하는 oocytes를 골라 약 50 ng의

cRNA를 microinjector (Nanojector, Drummond Scientific, Broomall, PA, USA)를 이용하여 주입하였으며 18°C에서 48-96시간 배양 후 전기생리실험을 시행하였다. 하나의 oocyte를 plexiglass recording chamber (약 300 μl)에 넣고 1.8 mM Ca²⁺ frog Ringer's (FR) solution (조성성분 mM: 115 NaCl, 2 KCl, 1.3 Na₂HPO₄, 1.8 CaCl₂; pH 7.4)을 분당 3-7 ml의 유속으로 관류하였다. 두 유리전극의 저항의 크기는 3 M KCl 용액을 채워 1-3 MΩ 이내로 하였다. Oocyte Clamp (OC 725C, Warner Instruments, Hamden, CT, USA)를 이용하여 -50 mV의 고정막전압하에서 실험을 하였으며 0.2 μA 이상의 기저전류가 있는 oocyte는 실험에 사용하지 않았다. 100% 산소를 분당 200 ml의 유량으로 desflurane 기화기를 통하여 infrared concentration analyzer를 통하여 6 및 12 vol%를 밀폐된 유리병내의 FR 용액을 30분간 기포화시켰다. 5-HT_{3A} 수용체를 통해 5-HT에 의해 유도되는 최대전류 (I_{5-HT})와 이에 대한 ginsenoside (1-100 μM)에 의해 조절되는 최대전류(I_{5-HT/gin})를 측정하기 위해서 이전연구에서의 5-HT_{EC50}인 1 μM을 사용하였고, desflurane 실험에서는 desflurane이 포화된 FR 용액을 2분간 미리 관류한 후 5-HT_{EC20}인 0.3 μM을 사용하여 desflurane에 의해 항진된 최대전류 (I_{des/5-HT})와 desflurane과 ginsenoside가 함께 처리되었을 때의 최대전류(I_{des/5-HT/gin})를 측정하였다. 5-HT와 ginsenoside는 약 10-30초 동안 최대전류가 나타날 때까지 투여하였다. 각 실험전류의 전, 후에 5-HT_{EC20}을 이용하여 기준치가 회복되

는 것을 확인하였으며, 이전 약물의 투여로 인한 잔류효과를 배제하기 위하여 기준치가 90% 이상 회복되는 것을 확인하였다. 실험간 5-30분의 회복기가 소요되었다. 5-HT와 ginsenoside는 Clampex v 5.7 (Axon Instruments, Burlingame, CA, USA) 프로그램을 이용하여 computer 통제하에 miniature solenoid valve (LFAA series, Westbrook, CT, USA)를 통하여 투여하였다. 이 valve의 용액 교환시간은 0.5초였다.

Desflurane이 5-HT_{3A} 수용체에 대하여 항진효과에 대한 ginsenosides의 효과를 확인하기 위해, 먼저 인삼사포닌 중 PD, PT 형태의 가장 많은 종류인 g-Rb1과 g-Rg1 그리고 compound K를 desflurane 6 및 12 vol%에 대한 반응을 관찰하였으며, 이어서 5-HT_{3A} 수용체에 대한 억제작용이 가장 컸던 g-Rg2와 g-Rd이 desflurane 12 vol%에 대한 반응을 관찰하였다.

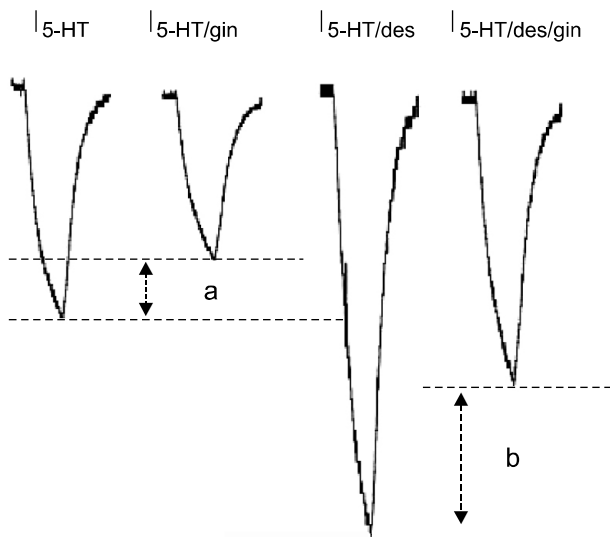


Fig. 2. Schematic diagram of calculating the degree of ginsenoside inhibition to desflurane enhancement in 5-HT_{3A} receptors. The current difference (b - a) of the inhibited currents in presence (b) and absence (a) of desflurane; positive values mean that ginsenoside has potential inhibition to desflurane's enhancement of 5-HT induced currents in 5-HT_{3A} receptor and zero or negative value mean that inhibition of I_{5-HT/des/gin} compared from I_{5-HT/des} is not contributed by ginsenoside.

인삼사포닌(담배인삼공사, 대전, 한국)은 FR용액이나 dimethyl sulfoxide (DMSO)로 녹였으며 DMSO의 최대농도는 0.01% (v/v)이하로 5-HT_{3A} 수용체에 영향을 미치지 않도록 하였으며 5-HT_{3A} 수용체에 대한 ginsenoside의 효과의 실험에는 1-100 μM을, desflurane에 대한 ginsenoside의 효과를 위한 실험에는 100 μM을 사용하였다. 실험에 사용된 약물은 언급하지 않았으면 Sigma Co (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다.

결과분석과 통계

I_{5-HT}, I_{5-HT/gin}, I_{5-HT/des}, I_{5-HT/des/gin} 등 최대전류 간의 비교는 normalized response로 나타냈으며, 만약에 5-HT_{3A} 수용체에서 desflurane의 항진작용에 미치는 ginsenoside의 작용이 있다면, Fig. 2에 도식적으로 표시된 바와 같이 I_{5-HT/des}와 I_{5-HT/des/gin}의 차이(b, I_{5-HT/des}-I_{5-HT/des/gin})와 I_{5-HT}와 I_{5-HT/gin} 차이(a, I_{5-HT}-I_{5-HT/gin})의 산술적인 차이(b - a)를 desflurane의 항진작용에 대한 ginsenoside의 직접적인 억제크기로 계산하였다. 모든 측정치는 최대전류를 기록하였으며, 평균 ± 표준오차로 표기하였다. 통계는 유의수준 0.05을 기준으로 하여 다중비교는 ANOVA with Bonferroni t-test 또는 Kruskal-Wallis one way ANOVA on ranks with Dunn's multiple comparison을 시행하였다.

결 과

5-HT_{3A} cRNA를 주입한 oocytes는 5-HT에 의해 inward currents를 보인 반면, 이 유전자를 주입하지 않았던 oocytes는 5-HT에 대하여 아무런 반응을 보이지 않았으며(data not shown) specific antagonist를 이용하여 5-HT_{3A} 수용체임을 확인하였다[6].

5-HT_{3A} receptor를 통한 5-HT 유도전류(I_{5-HT})에 대한 ginsenoside(I_{5-HT/gin})의 normalized response

Ginsenosides와 compound K (c-k)는 농도의존적으로 5-HT_{3A} 수용체를 통한 5-HT 유도전류를 억제하였으며 억제는 가역적으로 회복되었다(data not shown). g-Rg2, g-Rd, c-k가 다른 ginsenoside에 비해 I_{5-HT}에 대해 억제를 많이 시켰다(Table 1).

Table 1. Normalized Response (%) of Various Ginsenosides to 5-HT_{EC50}, 1 μM, Induced Current

	Panaxatriol fraction			Panaxadiol fraction			c-k
	g-Rg1	g-Re	g-Rg2	g-Rd	g-Rb1	g-Rc	
1 uM	100.8 ± 2.0	94.8 ± 3.0	98.0 ± 3.6	94.3 ± 3.0	99.2 ± 1.8	96.8 ± 1.1	99.8 ± 1.5
10 uM	89.6 ± 1.4	84.0 ± 3.1	71.4 ± 4.3 ^{b)}	78.5 ± 2.4 ^{a)}	91.7 ± 2.0	88.2 ± 2.4	72.6 ± 2.1 ^{b)}
100 uM	53.4 ± 3.5	47.5 ± 3.6	28.2 ± 3.8 ^{b)}	38.3 ± 1.5 ^{b)}	63.0 ± 4.5	53.2 ± 6.7	40.0 ± 2.4 ^{a)}

^{a)}P < 0.05, vs. g-Rb1, ^{b)}P < 0.005 vs. g-Rb1, ANOVA and multiple comparison with Bonferroni t-test were performed. Each value was expressed as mean and SEM from 6 oocytes. g-: ginsenoside, c-k: compound k.

5-HT_{3A} 수용체에서 5-HT 유도 전류[I_{5-HT(EC50)}]에 대한 desflurane [(I_{5-HT(EC20)/des})]의 항진작용

Desflurane 6 vol%와 12 vol%는 농도의존적으로 I_{5-HT(EC20)}를 41.6 ± 5.5% (n = 24)와 109.6 ± 15.7% (n = 20) 항진시켰다(Fig. 3).

5-HT_{3A} 수용체에서 desflurane의 항진작용에 미치는 ginsenosides의 영향

g-Rb1, g-Rg1, c-k는 I_{5-HT(EC20)}와 6 및 12 vol% desflurane 하의 I_{5-HT(EC20)/des}에 대하여 억제를 하였으나, 이들 ginsenosides간과 desflurane 유무나 농도에 따른 차이는 없었다. g-Rg2와 g-Rd는 I_{5-HT/des}에 대한 억제는 desflurane의 유무에 따라 차이가 나지 않았지만 g-Rb1, g-Rg1, c-k보다는 억제를

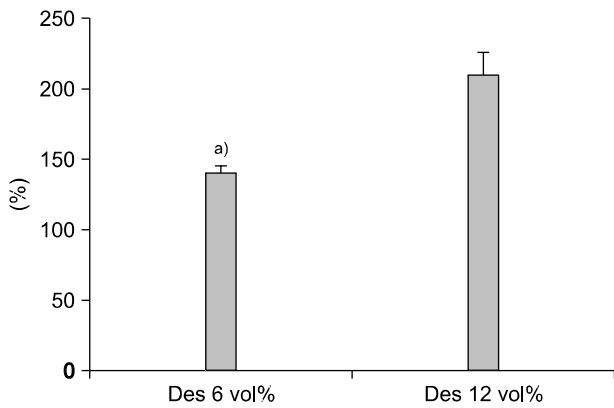


Fig. 3. Anesthetic modulation of 5-HT_{EC20} induced currents in 5HT_{3A} receptor. Desflurane 6 (left bar) and 12 (right bar) vol% enhanced the 5-HT_{EC20} induced currents concentration dependently. ^{a)}From Bonferroni t-test vs. 12 vol% desflurane, P < 0.05. Data were expressed as mean and SEM from 20–34 oocytes.

많이 시켰다(Table 2). 그러나 ginsenoside가 desflurane의 항진에 대한 산술적인 억제정도는 (방법 중 Fig. 2 참조) ginsenoside의 종류에 따라서, desflurane의 농도에 따라서 ginsenoside는 억제를 하거나 영향을 미치지 않는 서로 상반된 결과를 보였는데, Table 2의 결과에 따라 desflurane 12 vol%에 대한 영향을 5-HT_{3A} 수용체에 가장 큰 억제를 보인 g-Rg2와 g-Rd를 추가적으로 관찰한 바에 의하면, g-Rd가 desflurane 12 vol%에 대한 5-HT_{3A} 수용체의 항진을 가장 크게 억제시켰지만 통계적으로 c-k만 차이가 났다(Fig. 4).

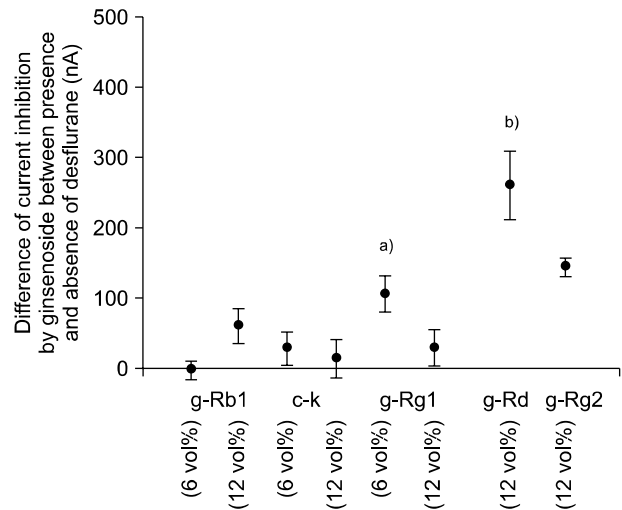


Fig. 4. Calculated currents of ginsenoside contribution to desflurane's enhancement of 5-HT induced current in 5-HT_{3A} receptor. Under 6 vol% desflurane, One Way ANOVA with Bonferroni t-test was performed among g-Rg1, g-Rb1, and c-k, ^{a)}g-Rb1 vs g-Rg1, P < 0.05. and under 12 vol% desflurane, Kruskal-Wallis One Way ANOVA on Ranks with Dunn's multiple comparison was performed among g-Rg1, g-Rb1, c-k, g-Rg2, and g-Rd. ^{b)}g-Rd vs. c-k, P < 0.05. Bars are mean and SEM from 5–7 oocytes. See the text and Fig. 2 in the Material and Methods section.

Table 2. Normalized Inhibitory Responses (%) of Various Ginsenosides in Presence or Absence of Desflurane on 5-HT_{EC20}, 0.3 μM Induced Currents in 5-HT_{3A} Receptor

	g-Rb1	c-k	g-Rg1	g-Rd	g-Rg2
Desflurane 6 vol% ^a	28.7 ± 6.9 (n = 6)	42.3 ± 3.3 (n = 6)	46.9 ± 3.0 (n = 5)	ND	ND
Desflurane 12 vol% ^a	34.5 ± 1.6 (n = 6)	32.0 ± 5.2 (n = 6)	33.4 ± 5.8 (n = 6)	53.9 ± 3.3 ^{a)} (n = 6)	53.9 ± 4.7 ^{a)} (n = 6)
Without desflurane ^b	37.4 ± 5.4 (n = 6)	36.1 ± 4.0 (n = 6)	41.6 ± 3.5 (n = 6)	58.9 ± 1.9 ^{b)} (n = 6)	61.2 ± 4.1 ^{a)} (n = 6)

ANOVA with Bonferroni t-tests were performed. ^{a)}<0.05 vs. g-Rb1, g-Rg1, and c-k. There were no statistical significances among desflurane 6 and 12 vol% and without desflurane. Values are expressed as mean and SEM. ND: not determined. g-: ginsenoside, c-k: compound k. Normalized inhibitory responses of ^a and ^b were taken from the formulas of I_{5-HT(EC20)/des/gin}/I_{5-HT(EC20)/des} × 100 (%) and I_{5-HT(EC20)/gin}/I_{5-HT} × 100 (%), respectively. See the text in detail.

고 찰

본 연구자들은 propofol과는 달리 desflurane과(미출간된 연구결과) halothane은[7] 5-HT_{3A} 수용체에 대하여 항진시키는 효과가 있음을 관찰하였다. 또한 PD, PT 계열의 g-Rb1, g-Rg1 ginsenoside는 이 수용체를 억제시킴으로써 항암제 사용이나 전신마취 후 발생하는 구역, 구토의 예방, 치료제로서의 가능성을 이미 시사한 바 있다[5]. 그러나 흡입마취제의 5-HT_{3A} 수용체 항진작용에 대해서 ginsenoside가 억제작용을 보이는 지는 확인 된 바 없었다. 기존의 연구결과와[8] 마찬가지로 desflurane은 농도에 의존적으로 5-HT_{3A} 수용체를 항진시켰다(Fig. 3)(6 vol% 41.6%, 12 vol% 109.6%). 그러나 본 연구에서 sevoflurane의 경우 이 수용체를 억제시켰다는 보고와[8] 달리 거의 변화를 초래하지 않았다(data not shown). 본 연구에서 조사된 ginsenoside들(g-Rb1, g-Rd, g-Rc, g-Rg1, g-Re, g-Rg2)은 모두 농도에 비례하여 (1–100 μ M) I_{5-HT(EC50)}를 억제시켰으며, 억제 정도는 ginsenoside의 종류에 따라 차이가 나서 g-Rg2와 g-Rd는 다른 ginsenoside에 비해 많이 억제시켰다(Table 1). Desflurane의 항진효과를 보다 효율적으로 얻기 위해서 5-HT_{EC20}인 0.3 μ M을 사용하였는데 g-Rb1, g-Rg1, 그리고 g-Rb1의 장내 대사산물인 compound K (100 μ M) 모두 I_{5-HT(EC20)/des}를 억제시켰지만, 각각 I_{5-HT(EC20)/des}, I_{5-HT(EC20)}에 대한 표준화된 억제 정도(normalized response)로 비교하면 차이가 나지는 않았다(Table 2)($P > 0.05$). I_{5-HT(EC50)}에 대해 가장 강력한 억제 작용을 보였던 g-Rd와 g-Rg2도 desflurane 유무에 관계없이 다른 ginsenoside들 보다 억제 정도는 컸지만($P < 0.05$), 이들 최대전류값 간의 normalized response의 비교에 의하면 모든 ginsenoside들은 desflurane의 항진에 대한 효과가 없는 것으로 보일 수 있다(Table 2). Fig. 2에 도식화한 것과 같이 I_{5-HT(EC20)/des}와 I_{5-HT(EC20)}에 대하여 ginsenoside가 각각 억제시킨 크기인 b와 a의 차이가 desflurane의 항진정도에 대한 ginsenoside의 억제여부를 정확하게 제시할 것이다. 이 값이 +일수록 ginsenoside는 desflurane이 5-HT_{3A} 수용체의 항진에 대한 억제작용이 있다는 것을 나타내고, 0 이거나 -값을 보일 경우, ginsenoside는 5-HT_{3A} 수용체에 대해 억제작용이 있으나 이 억제작용은 desflurane에 의한 항진작용에는 아무런 영향을 보이지 못하는 것을 의미한다. Fig. 4에서 보인 바와 같이 desflurane 6 vol%의 항진효과는 g-Rg1이 compound K에 비해 억제를 더 많이 시켰다(106 ± 26 nA vs 28.3 ± 22.2 nA, $P < 0.05$). 그러나 12 vol%에 의한 항진 시 g-Rg1이 g-Rb1과 차이가 나지 않았던 것과, g-Rg1이 6 vol% desflurane에서 보다 12 vol% desflurane에 대한 억제가 통계적 차이는 없었지만 오히려 감소되었던 것은 예상 밖의 결과였다. 이는 ginsenoside는 LGIC에 대한

작용기전이 일부 서로 경쟁적으로 작용을 할 수 있음을 시사할 수 있다[5]. 또한 5-HT_{3A} 수용체에 대하여 5-HT의 활성화에 대한 억제 작용이 가장 강력하였던 g-Rd와 g-Rg2는 I_{5-HT(EC20)/des}와 I_{5-HT(EC20)} 전류값 자체에 대한 억제정도는 차이가 나지 않았지만(Table 2, g-Rd: $53.9 \pm 3.3\%$, $58.9 \pm 1.9\%$ 및 g-Rg2: $53.9 \pm 4.7\%$, $61.2 \pm 4.1\%$), 12 vol% desflurane의 항진에 대해 g-Rd는 다른 ginsenoside 보다 큰 억제를 시켰지만 통계적으로 compound K만 차이가 났다($P < 0.05$)(260 ± 49 nA). Desflurane의 항진에 대한 ginsenoside의 억제는 통계적인 차이는 없더라도 PD계열의 g-Rd가 PT 계열의 g-Rg2 보다 더 많이 시킨 것은 5-HT에 의한 5-HT_{3A} 수용체의 활성화에 대한 억제는 PT 계열의 ginsenoside가 PD 계열의 ginsenoside보다 더 크게 시킨 이전의 연구와는[5] 다소 차이를 보였다. g-Rg2와 g-Rb1의 경우 각각 desflurane 12 vol%과 6 vol%에 대한 항진을 각각 144 nA, 106 nA 만큼 억제시킴으로써 5-HT_{3A} 수용체에 대한 desflurane의 항진작용에 대하여 억제작용을 시사하고, 5-HT_{3A} 수용체의 활성화에 대해 억제 작용이 뚜렷하였던 compound K는 desflurane의 항진작용에 영향이 거의 없었던 것은 의외의 결과로 ginsenoside의 desflurane에 대한 억제 작용은 ginsenoside의 고유의 약리작용이 있을 수 있음을 시사한다. 그러나 본 실험에서 desflurane 6 vol%에서 g-Rd와 g-Rg2의 효과를 관찰하지 못했고, ginsenoside들이 desflurane의 농도에 따라 억제의 차이가 나는 원인이나 기전을 밝히지 못한 것은 아쉬운 부분으로, 보다 면밀할 연구방법의 도입이 필요할 것으로 생각된다.

오랫동안 한의학과 민간의료에서 약제로 사용되어 온 인삼의 약리작용들은 주로 다당류 성분의 ginsenoside에 의해 나타나며 특히, 중추신경계, 심혈관계, 내분비계, 면역계에 대한 약리작용이 규명되고 있다[1]. 오늘날까지 30여 가지 이상의 ginsenoside가 발견, 분리되었으며, 구조적으로 PD와 PT로 나뉘며(Fig. 1) ginsenoside들은 공통(적) 또는 고유의 약리작용이 보고 된다. 일례로 5-HT_{3A} 수용체내에 g-Rg3의 작용 부위가 존재한다고 보고하였고[9] ginsenoside의 이성체에 따른 약리반응의 차이가[10] 났다. 5-HT_{3A} 수용체를 통한 5-HT 뿐 아니라 desflurane의 항진에 대한 ginsenoside의 억제는 PT 계열의 g-Rg2가 가장 강력했던 결과는 ginsenoside의 화학적 구성의 종류에 따라 흡입마취제에 의한 구역, 구토의 예방 또는 치료제로서 작용할 수 있음을 시사한다. 또한 본 연구에서 조사된 모든 ginsenoside들은 5-HT 농도와 관계없이 (EC₂₀ vs. EC₅₀) 이 수용체에 대한 억제정도가 차이가 나지 않았던 것과는 달리 PD계열의 장내 대사산물인 compound K 100 μ M은 5-HT_{EC20} 보다 5-HT_{EC50}의 농도에 억제를 더 많이 하였다($60.0 \pm 5.8\%$ vs. $36.1 \pm 4.0\%$). 이는 아마도 oocyte의 수가 적고 서로 다른 oocyte batch에 기인하였을 가능성도 배제할 수가 없었다.

Ginsenoside가 nicotinic Ach (nACh) 수용체[11], GABAA 수용체[12,13] 등과 같이 5-HT₃ 수용체와[5,9,14] 구조적 공통점이 많은 같은 ligand gated ion channel (LGIC)에 대한 작용은 이미 전기생리학적 방법으로 입증되었다. 그러나 g-Rg2는 $\alpha 3 \beta 4$ 또는 $\alpha \beta \delta \epsilon$ 이성집합체(heteromer)의 nACh 수용체는 억제시키고 동성집합체(homomer)인 $\alpha 7$ nACh 수용체는 억제시키지 않았다는 연구보고는[11,15] LGIC에 종류에 따라 흡입마취제의 조절작용에 대해 ginsenoside가 다른 반응을 보일 가능성을 시사한다. 그러나 모든 ginsenoside 들은 공통적으로 함유하고 있는 OH⁻가 세포막의 cholesterol OH⁻에 작용하거나[16] 스테로이드 구조의 ginsenoside가 세포막의 인지질 물리적 성상에 미치는 변화는[17] g-Rd, g-Rg2, c-k 등이 desflurane에 대해 억제작용에도 동일한 기전이 작용하였는지 본 연구에서 확인을 할 수 없다.

본 연구자들의 5-HT_{3A} 수용체의 pre-transmembrane domain 의 mutagenesis를 통한 연구결과에 의하면 (심사 중 논문) desflurane과 propofol은 서로 작용 부위가 다를 것을 제시하였는데, ginsenoside들도 desflurane보다 분자크기가 큰 sevoflurane이나 propofol과 같이 5-HT_{3A} 수용체에 대한 항진작용이 거의 없거나 오히려 억제 작용을 보인 마취제에는[8] 억제작용을 하지 않을 가능성이 있을 것이다.

전신마취와 연관되어 발생하는 구역, 구토는 5-HT_{3A} 수용체 억제약물이 치료제로 사용되고 있는데[18] ginsenoside는 5-HT에 의한 5-HT_{3A} 수용체의 활성의 억제 뿐 아니라, ginsenoside, 특히, g-Rgd는 desflurane에 의한 이 수용체의 항진에 대한 억제작용이 컸다.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported with faculty research fund of Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea (6-2003-1007, KT Min).

REFERENCES

- Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 1685-93.
- Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, Myers RM, Julius D. Primary structure and functional expression of the 5HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science* 1991; 254: 432-7.
- Derkach V, Surprenant A, North RA. 5-HT₃ receptors are membrane ion channels. *Nature* 1989; 339: 706-9.
- Rohm KD, Piper SN, Suttner S, Schuler S, Boldt J. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long-term surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 14-8.
- Min KT, Koo BN, Kang JW, Bai SJ, Ko SR, Cho ZH. Effect of ginseng saponins on the recombinant serotonin type 3A receptor expressed in xenopus oocytes: implication of possible application as an antiemetic. *J Altern Complement Med* 2003; 9: 505-10.
- Min KT, Wu CL, Yang J. Nondepolarizing neuromuscular blockers inhibit the serotonin-type 3A receptor expressed in Xenopus oocytes. *Anesth Analg* 2000; 90: 476-81.
- Kim M, Min K, Koo B. Amino acid residues involved in agonist binding and its linking to channel gating, proximal to transmembrane domain of 5-HT_{3A} receptor for halothane modulation. *J Korean Anesth* 2009; 56: 66-73.
- Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine₃ receptors expressed in Xenopus oocytes. *Anesthesiology* 2002; 96: 699-704.
- Lee BH, Lee JH, Lee SM, Jeong SM, Yoon IS, Lee JH, et al. Identification of ginsenoside interaction sites in 5-HT_{3A} receptors. *Neuropharm* 2007; 52: 1139-50.
- Lee BH, Lee JH, Yoon IS, Lee JH, Choi SH, Shin TJ, et al. Mutations of arginine 222 in pre-transmembrane domain I of mouse 5-HT(3A) receptor abolish 20(R)- but not 20(S)-ginsenoside Rg(3) inhibition of 5-HT-mediated ion currents. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 1721-6.
- Sala F, Mulet J, Choi S, Jung S-Y, Nah S-Y, Rhim H, et al. Effects of ginsenoside Rg2 on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharm Exp Ther.* 2002; 301: 1052-9.
- Kimura T, Saunders PA, Kim HS, Rheu HM, Oh KW, Ho IK. Interactions of ginsenosides with ligand-bindings of GABA(A) and GABA(B) receptors. *Gen Pharm* 1994; 25: 193-9.
- Choi SE, Choi S, Lee JH, Whiting PJ, Lee SM, Nah SY. Effects of ginsenosides on GABA(A) receptor channels expressed in Xenopus oocytes. *Arch Pharm Res* 2003; 26: 28-33.
- Choi S, Lee JH, Oh S, Rhim H, Lee SM, Nah SY. Effects of ginsenoside Rg2 on the 5-HT_{3A} receptor-mediated ion current in Xenopus oocytes. *Mol Cells* 2003; 15: 108-13.
- Choi S, Jung SY, Lee JH, Sala F, Criado M, Mulet J, et al. Effects of ginsenosides, active components of ginseng, on nicotinic acetylcholine receptors expressed in Xenopus oocytes. *Eur J Pharmacol* 2002; 442: 37-45.
- Schroeder F, Jefferson FR, Kier AB, Knittel J, Scallen TJ, Wood WG, et al. Membrane cholesterol dynamics: cholesterol domains and kinetic pools. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 96: 235-52.
- Brann DW, Hendry LB, Mahesh VB. Emerging diversities in the mechanism of action steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 52: 113-33.
- Kovac AL. Benefits and risks of newer treatments for chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. *Drug Safety* 2003; 26: 227-59.