

고혈압 환자에서 Ginkgo biloba extract가
혈관 내피세포 기능에 미치는 영향
: 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 임상연구

연세대학교 대학원

의 학 과

조 덕 규

고혈압 환자에서 Ginkgo biloba extract가
혈관 내피세포 기능에 미치는 영향
: 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 임상연구

지도교수 정 남 식

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2007 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

조 덕 규

조덕규의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2007 년 12 월

감사의 글

이 논문이 완성되기까지 항상 깊은 관심을 가지고 지도해 주신 정남식 선생님께 진심으로 감사 드리며, 본 연구를 위하여 세심한 조언을 아끼지 않으신 하종원 선생님과 강석민 선생님께도 깊은 감사를 드립니다. 또한 연구 계획단계에서 많은 도움을 주신 박성하 선생님 및 저의 동료들께도, 그리고 항상 제게 힘이 된 아내 윤정숙과 제 아이들 영현, 자현, 범수에게도 사랑과 감사를 드립니다.

저자 씀

차례

국문요약.....	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법	6
1. 대상	6
2. 방법	7
가. 임상시험 설계	7
나. 유효성 평가 항목	7
(1) 주 결과 변수	7
(2) 보조 결과 변수	7
다. 임상 시험약	8
라. 기본 검사	8
마. 내피세포 기능 측정 방법	8
바. 관상동맥의 혈류 예비능 측정 방법.....	11
사. 내피세포 염증인자 측정	13
3. 자료 분석 및 통계.....	13
III. 결과	14
1. 대상 피험자의 특성	14

2. 시험군과 대조군의 기저특성 비교	16
3. 임상 시험약 투여 전과 후의 내피세포 기능변화	18
가. 말초혈관 내피세포 기능.....	18
나. 관상동맥 내피 세포 기능	21
다. 내피 세포 염증 인자	21
라. 그 외의 변수들	21
IV. 고찰.....	23
V. 결론	25
참고문헌.....	26
영문요약.....	29

그림 차례

그림 1. 반응충혈 말초동맥 압력측정법 에 사용되는 기계와 탐촉자의 착용방법	10
그림 2. 반응충혈 말초동맥 압력측정법에서 RH-PAT index 측정방법	10
그림 3. A, B. 색 도플러를 이용해 확인한 관상동맥의 전향적 혈류와 모식도 C. 관상동맥의 이완기 혈류 속도 측정 D. 반응충혈시 관상동맥의 이완기 혈류 속도 측정	12
그림 4. 말초 동맥과 관상 동맥의 내피세포 기능의 변화.....	19
그림 5. 혈관 내피세포 염증인자의 변화.....	20

표 차례

표 1. 대상 피험자의 특성	15
표 2. 시험군과 대조군의 기저특성 비교	17
표 3. 내피세포기능과 내피세포 염증인자의 변화	18
표 4. 기본 신체 검사, 혈액 검사의 변화	22

국문 요약

고혈압 환자에서 Ginkgo biloba extract 가 혈관 내피세포 기능에 미치는 영향

: 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 임상연구

연구 배경: Ginkgo biloba extract 는 산화질소의 생성과 활동성을 증가시켜 내피세포 기능을 호전 시킨다는 실험실적 증거가 있지만 혈관 내피세포 기능부전을 야기하는 고혈압에서 시행된 전향적, 위약대조 임상연구는 없었다.

연구 목적: 고혈압 환자에서 Ginkgo biloba extract 의 투여가 말초혈관 내피세포 기능, 관상동맥 혈류 예비능, 내피세포 염증인자를 호전시키는지 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 방법으로 확인하는 것이다.

대상 및 방법: 항고혈압제를 복용하고 있는 총 37 명 (남자 26 명, 연령 56.1 ± 5.5 세) 의 고혈압 환자를 대상으로 무작위 배정에 의해 Ginkgo biloba extract 120 mg 과 위약을 하루 두 번 8 주간 경구 투여하였고, 임상 시험약 투여 전, 후에 말초혈관 내피세포 기능을 대변하는 반응충혈 말초동맥 압력측정 값 (reactive hyperemic - peripheral artery tonometry index, RH-PAT index), 관상동맥 기능을 대변하는 관상동맥 혈류 예비능 (coronary flow reserve, CFR), 내피세포 염증인자 (ICAM-1, VCAM-1, high-sensitivity C-reactive protein) 를 측정하였다.

결과: 시험군과 대조군에서 임상적인 특성은 두 군간의 차이가 없었다. RH-PAT index 의 변화량 (0.04 ± 0.43 vs. 0.13 ± 0.72 , $p=0.677$), 관상동맥 혈류 예비능의 변화량 (mean CFR: 0.23 ± 0.97 vs. 0.06 ± 0.89 , $p=0.643$; peak CFR: 0.21 ± 1.22 vs. -0.18 ± 0.96 , $p=0.355$), 내피세포 염증인자의 변화량 (ICAM-1(ng/mL): -3.89 ± 38.75 vs. 5.86 ± 32.49 , $p=0.441$; VCAM-1(ng/mL): -7.37 ± 63.86 vs. 2.85 ± 89.40 , $p=0.707$; hsCRP(mg/L): -0.13 ± 0.63 vs. -0.16 ± 2.79 , $p=0.971$) 에서 두 군간의 유의한 차이는 없었다.

결론: 항고혈압제를 복용하고 있는 고혈압 환자에서 Ginkgo biloba extract 의 투여는 말초혈관 내피세포 기능 및 관상동맥 혈류 예비능, 내피세포 염증인자를 유의하게 호전시키지 않았다.

핵심 되는 말: Ginkgo biloba extract, 내피세포 기능, 고혈압

고혈압 환자에서 Ginkgo biloba extract 가 혈관 내피세포 기능에 미치는 영향

: 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 임상연구

<지도교수 정 남 식>

연세대학교 대학원 의학과

조 덕 규

I. 서론

혈관 내피세포는 혈관의 항상성을 유지하는 중요한 자기분비 (autocrine), 주변분비 (paracrine) 기관이다. 내피세포는 혈관의 확장과 수축, 혈관 평활근 세포의 증식과 이주를 조절하며, 혈전의 생성과 억제에 관여한다^{1,2}. 내피세포의 기능부전 (endothelial dysfunction) 상태가 되면 혈관의 항상성을 유지하는 기능에 문제가 발생하며 궁극적으로 혈관벽의 손상과 죽상경화반의 생성으로 이어진다³. 심혈관계 질환의 위험인자로 알려진 지질대사이상, 고혈압, 당뇨병, 흡연 등이 모두 내피세포 기능부전을 유발하는 것으로 밝혀져 있으며 심혈관계 질환의 원인에 내피세포 기능부전이 중요한 위치를 차지하고 있다고 설명할 수 있다⁴.

내피세포에서 분비되어 혈관을 확장시키는 물질을 endothelium-derived relaxing factor (EDRF) 라고 부르는데 이 중 가장 대표적인 물질이 산화질소 (nitric oxide, NO) 이다. 내피세포 기능부전에 의해 산화질소의 생성과 활동성이 감소하게 되면 혈관의 수축, 혈관벽의 손상, 동맥경화증의 발생, 죽상경화반의 형성과 파열로 이어진다³. VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1),

ELAM (endothelial leukocyte adhesion molecule), E-selectin (endothelial cell selectin) 등의 세포표면 유착분자 (cell-surface adhesion molecule) 는 활성화된 내피세포에서 발견되어 단핵구와 결합해 염증 반응을 일으키는 역할을 하고 있으며 혈청 내 세포표면 유착분자의 수치는 내피세포 기능부전의 정도를 반영한다⁵⁶.

고혈압 환자는 내피세포 기능부전에 의해 발생하는 산화질소의 분비 감소와 활동성 저하가 일어나며 초과산화물음이온 (superoxide anion, O_2^-) 이 증가하는 특징이 있다. 산화질소의 결핍은 말초혈관의 수축, 저항성 증가가 일어나 고혈압의 주요 원인으로 생각되고 있으며, 증가된 초과산화물음이온은 산화질소와 결합한 후 peroxynitrite ($ONOO^-$) 로 변화되어 산화질소가 가지고 있는 혈관을 보호하는 효과가 적어지고 peroxynitrite 의 혈관 에 유해한 효과들이 나타난다⁷⁻⁹.

1960 년대부터 유럽에서 개발되어 허혈성 질환의 기초 치료제로 사용 하고 있는 Ginkgo biloba extract 는 치매, 뇌졸중 등의 뇌질환에서 기억력과 인지능력에 효과가 증명되었고, 말초혈관질환, 이명, 현훈의 치료목적으로 사용하고 있다^{10,11}. Ginkgo biloba extract 의 작용 기전은 Ginkgo biloba extract 중 flavonoid 성분인 Ginkgoflavone glycoside 가 혈관 내피세포에서 산화질소와 같은 endothelium-derived relaxing factor 와 prostaglandin I_2 의 유리를 증가시켜 혈관의 수축을 억제하며, terpenelactone 계열의 성분인 Ginkgolide 가 혈소판활성인자 (platelet activating factor)의 길항제로 작용하여 혈액 점도를 낮춤으로써 혈액 유동성을 증가시킨다. 또한 초과산화물음이온 같은 유리산화기 (free radical) 를 포획하여 세포의 손상을 방지하는 항산화제로서의 역할도 밝혀졌다¹⁰⁻¹³.

내피세포 기능을 평가하는 검증된 방법으로, 반응충혈 (reactive hyperemia) 기간 중 상완 동맥의 직경을 초음파를 이용하여 측정하는 flow-mediated dilation 이 과거부터

이용되어왔다. 이 방법은 특별한 훈련을 요구하며, 조작자에 의존적이고, 검사를 시행할 때 실내 온도, 시간, 약물투약, 금식여부 등에 의해 수치가 변하는 것이 단점으로 제시되어왔다¹¹. 내피세포 기능을 평가하는 또 다른 방법으로 말초 혈관의 pulse wave amplitude 를 적용할 수 있다. 동맥경화 환자에서 말초 혈관의 pulse wave amplitude 의 이상 소견은 미래의 중증 심장질환의 독립적인 조기 예후 인자로서 가치가 있으며 반응충혈 시기에 측정된 pulse wave amplitude 값은 상원동맥에서 측정된 flow-mediated dilation 값과 잘 연관된다¹⁵⁻¹⁷. Pulse wave amplitude 를 측정하는 새로운 방법으로 손가락 혈량측정법 (finger plethysmography) 인 반응충혈 말초동맥 압력측정법 (reactive hyperemic - peripheral artery tonometry, RH-PAT) 이 고안되었는데 flow-mediated dilation 값과 잘 연관되며, 전신적인 상황에 의한 편차를 보정해 줄 수 있는 장점이 있다¹⁸. 본 연구에서는 내피세포 기능을 평가하는 방법으로 반응충혈 말초동맥 압력측정 값 (reactive hyperemic - peripheral artery tonometry index, 이하 RH-PAT index)을 사용하였다. RH-PAT index 는 반응충혈 유도 전과 유도 후에 손가락의 pulse wave amplitude 가 변화되는 비율을 나타내는 값이다.

고혈압 환자에서 관상동맥의 내피세포기능도 역시 감소되어 있을 것으로 생각되며 이는 관상동맥 혈류 예비능 (coronary flow reserve, CFR) 을 측정하여 알 수 있다. 관상동맥 혈류 예비능은 심초음파를 이용하여 비침습적인 방법으로도 구할 수 있는데 안정시의 이완기 혈류 속도에 대한 반응충혈 때의 이완기 혈류 속도의 비로 나타낸다¹⁹.

본 연구의 목적은 고혈압 환자에서 Ginkgo biloba extract 을 투여한 후 반응충혈 말초동맥 압력측정법을 이용해 말초혈관 내피세포 기능의 호전 유무를 평가하고, 심초음파로 혈류 예비능을 측정해 관상동맥 내피세포 기능의 호전 유무를 평가하며,

내피세포의 염증인자인 VCAM-1, ICAM-1 과 high-sensitivity C-reactive protein 의 변화를 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 방법으로 측정하는 것이다.

II. 재료 및 방법

1. 대상

연세대학교 의과대학 부속 연세의료원 심장혈관병원 심장내과 외래에서 고혈압을 진단받고 현재 항고혈압제를 복용하고 있는 환자를 대상으로 하였으며 Ginkgo biloba extract 투여군 (시험군) 과 위약 투여군 (대조군) 을 각각 25 명씩 등록을 계획하였다.

선정기준은 1) 20 세 이상, 70 세 이하의 고혈압 환자 (혈압이 140/90 mmHg 이상인 환자 또는 현재 항고혈압제를 복용하고 있는 환자) 2) 항고혈압제를 복용하고 있는 경우, 단기 효과를 없애기 위해 적어도 2 주 이상 용법, 용량의 변경없이 사용한 환자 3) 스타틴, 혈액순환 개선제 및 항산화제, 비타민 등 내피세포 기능 변화에 영향을 미친다고 알려진 약제를 복용한 경험이 있는 환자의 경우, 본 시험 시작 전 최소 2 주 이상은 복용을 중단한 환자 4) 임상시험의 목적, 방법, 효과 등에 대한 설명을 듣고 동의서에 서명한 환자 5) 질산염 계열의 약제를 24 시간전에 중단한 환자 6) 관상동맥 혈류예비능 검사를 시행하는 환자의 경우는 심초음파의 영상이 좋은 환자에 한해서 실시하였다.

제외기준은 1) 심혈관계에 심각한 합병증이 있는 환자 2) 좌전하행지에 관상동맥성형술 및 스텐트 삽입술을 시술 받은 환자 3) 심근경색증 환자 4) 경구용 혈전 용해제 (와파린) 또는 디곡신을 복용하고 있는 경우 5) 3 개월 이상 고용량의 소염진통제를 장기간 사용한 경우 6) 은행잎 성분에 과민증을 가진 환자 7) 임신 또는 수유 중이거나 임신 가능성이 있는 여성 8) 약물 또는 알코올 중독의 경우 9) 시험실시 전 1 개월 이내에 다른 임상 시험약을 투여 받은 경우 10) 연구자가 판단할 때 본 임상시험의 결과 평가에 영향을 미칠 수 있는 조건을 가지고 있다고 생각되는 환자로 정하였다.

본 임상 연구는 연구 시작 전 연세대학교 세브란스병원 기관윤리위원회 (Institutional Review Board of Yonsei University Severance Hospital) 의 승인을 받았으며 모든 검사 및 시술은 기관 권고안 (institutional guideline) 에 따라 이루어졌다. 환자들은 연구 시작 전 동의 (informed consent) 를 받은 뒤 연구에 등록되었다.

2. 방법

가. 임상시험 설계

본 임상시험은 고혈압 환자에서 Ginkgo biloba extract 의 유효성을 판단하기 위해 무작위로 시험군과 대조군을 정하고 이중맹검으로 8 주간 Ginkgo biloba extract 와 위약을 투여하였다. 임상 시험약의 투여 전과 후에 내피세포 기능검사, 관상동맥 혈류 예비능 검사와 혈액 검사를 실시하였다.

나. 유효성 평가 항목

(1) 주 결과 변수

혈관 내피세포 기능을 측정하는 항목으로 RH-PAT index 를 구하였다.

(2) 보조 결과 변수

관상동맥의 내피세포 기능을 측정하기 위해 심초음파를 이용한 관상동맥 혈류 예비능과 혈관 내피세포의 염증인자로서 VCAM-1, ICAM-1, high-sensitivity C-reactive protein 을 구하였다.

다. 임상 시험약

시험군에게는 Ginkgo biloba extract 인 기넥신-에프 정® (*SK chemical, Korea*) 40 mg 과 80 mg 을 경구 투여 하였으며, 대조군에게는 위약을 사용하였다. 임상 시험약은 총 8 주간 투여 하였다. 시험약은 매일 아침과 저녁 식사 30 분 후에 80 mg 과 40 mg 을 각각 1 정씩 총 120 mg 을 하루에 2 번 투여하였으며 위약도 같은 방법으로 투여 하였다. 결과변수에 영향을 줄 수 있는 스타틴, 혈액순환 개선제, 항산화제, 비타민, 와파린, 디곡신은 임상 시험약과 병용할 수 없도록 하였다.

라. 기본 검사

기본적인 문진, 신체검사와 병력, 약물 사용력을 확인하였고 키, 몸무게, 혈압, 맥박을 측정하였다. 피험자의 적합성을 심사하는 검사로 심전도, 혈액학적 검사 (백혈구, 혈색소 (hemoglobin), 혈소판), 혈액생화학적 검사 (혈당, 혈액요소질소 (BUN), 크레아티닌 (creatinine), 간효소수치, 황달수치, 인슐린) 와 혈청지질수치 (총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백, 고밀도지단백) 를 측정하였고 임상 시험약을 투약한 후에 반복하였다.

마. 내피세포 기능 측정 방법

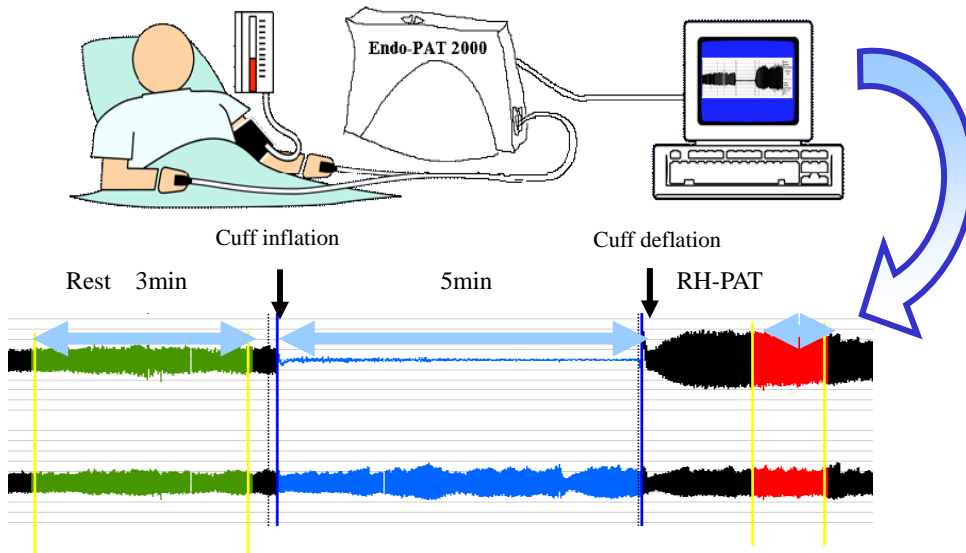
혈관 내피세포기능의 평가를 위해 반응충혈 말초동맥 압력측정법 (reactive hyperemic - peripheral artery tonometry)으로 RH-PAT index 를 구하였다. 사용된 기계 (Endo-PAT 2000, *Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel*) 는 손가락에 공기풍선같이 압력을 줄 수 있는 탐촉자를 이용해 맥박에 따라 pulse wave amplitude 를 측정하는 방법을 이용한다 (그림 1). 이 탐촉자의 특징은 정밀한 센서를 이용하고 있으며, 손가락의 정맥이 확장되어 생기는 pulse

wave amplitude 의 수치변화를 보정하기 위해 70 mmHg 의 일정한 압력을 유지하고 있고 온도 등 외부의 영향을 막기 위해 버퍼가 있는 것이 특징이다. 또한 상완에 커프로 압력을 올리거나 압력을 내릴 때 수반되는 통증 등의 전신적인 영향에 대해서도 반대편 손가락의 탐촉자에서 측정되는 pulse wave amplitude 를 이용하여 측정 값을 보정할 수 있다는 장점이 있다. 자세한 측정 방법은 양쪽 검지 손가락에 탐촉자를 착용하고 3 분간 안정 시킨 후 동맥 수축기 압력보다 60 mmHg 높게 우측 상완에 커프를 감고 5 분간 유지하다가 커프를 풀면 반응 충혈이 유발된다. 오른손 검지 손가락의 탐촉자에서 pulse wave amplitude 의 변화를 측정하고 왼쪽 검지 손가락의 pulse wave amplitude 를 이용해 수치를 보정하여 RH-PAT index 를 구한다 (그림 2).

그림 1. 반응충혈 말초동맥 압력측정법 에 사용되는 기계와 탐촉자의 착용방법



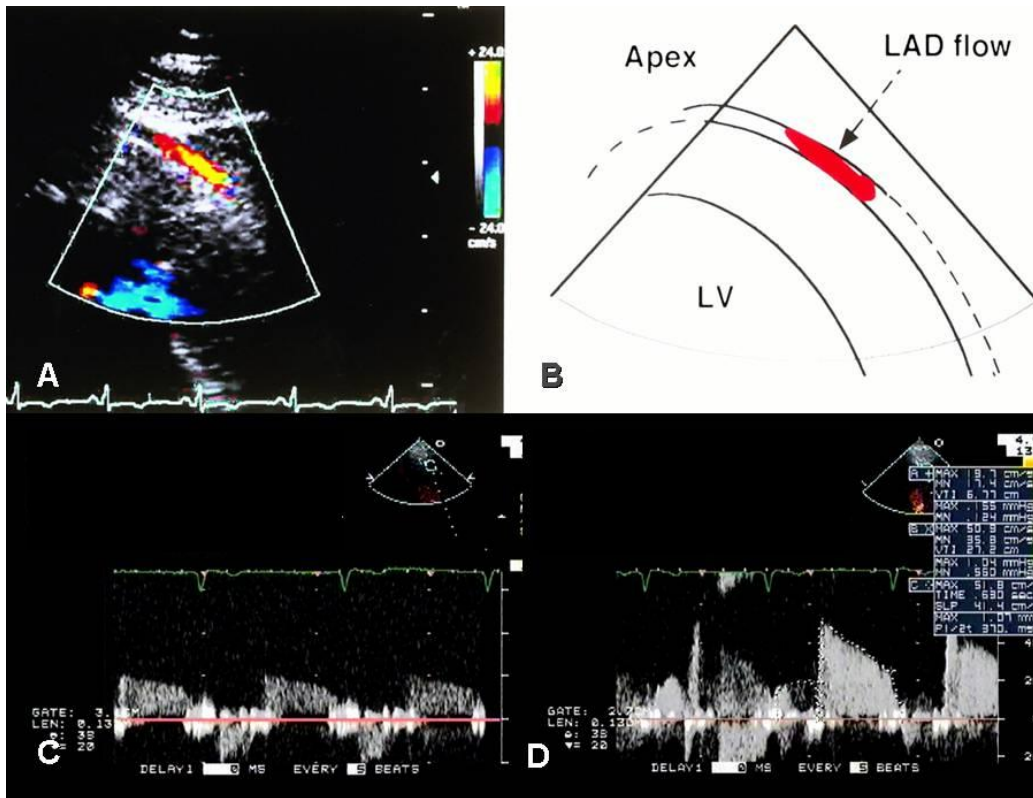
그림 2. 반응충혈 말초동맥 압력측정법에서 RH-PAT index 측정방법



바. 관상동맥의 혈류 예비능 측정 방법

5-12 MHz 의 주파수 범위를 갖는 탐촉자를 좌측 쇄골 중앙선상의 4 번째와 5 번째 늑간 사이에 위치시킨 후 심첨 2 방도를 변형시켜서 심첨부를 보이게 한 후 기계에 내장되어 있는 낮은 속도 범위를 갖는 색 도플러를 작동시켜서 (그림 3A, 3B), 심첨부 근처에 빨간색의 관상동맥의 전향적 혈류가 관찰되면 표본용적 (sample volume) 을 혈류 방향에 수평이 되도록 각도를 조절한 후 간헐 파형 도플러 상 이완기가 주를 이루는 혈류가 확인되면 이를 기록하였다. 혈류 속도는 3 회 이상의 심주기에서 측정하여 평균을 구하였다. 정상 기저 상태에서 좌전하행지 원위부에서 혈류 속도를 측정하고 (그림 3C), 이어서 아데노신을 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 속도로 정주하면서 3 분 후에 반응충혈시 혈류 속도를 재측정 하였다 (그림 3D). 혈류 예비능은 정상 기저 상태의 이완기 혈류 속도에 대한 반응충혈시 이완기 혈류 속도의 비로 정하였다. 최대 이완기 혈류 속도의 비를 이용한 최대 혈류 예비능과 평균 속도의 비를 이용한 평균 혈류 예비능을 구하였다.

그림 3. A, B. 색 도플러를 이용해 확인한 관상동맥의 전향적 혈류와 모식도 C. 관상동맥의 이완기 혈류 속도 측정 D. 반응충혈시 관상동맥의 이완기 혈류 속도 측정



사. 내피세포 염증인자 측정

혈청 VCAM-1 및 ICAM-1 은 혈청분리 후 섭씨 20 도 이하의 냉동고에 보관 후 sandwich enzyme immunoassay 방법으로 Human sVCAM-1 Immunoassay (*R&D System Inc, Minneapolis, USA*) 및 Human soluble ICAM-1 Immunoassay (*R&D System Inc, Minneapolis, USA*) 을 이용하여 정량 분석하였다.

3. 자료 분석 및 통계

본 연구에서 모든 기술적 측정 결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 자료의 통계처리는 SPSS (Windows release Ver 13.0) package 를 이용하였고, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있는 경우로 해석하였다. 기술통계와 함께, 시험군의 임상 시험약 투여 전, 후와 대조군의 임상 시험약 투여 전, 후의 절대 값의 비교는 paired t-test 를 사용하였다. 결과 변수들의 변화량에 대한 시험군과 대조군의 차이는 student t-test 로 해석하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 대상 피험자의 특성

총 37 명의 대상자가 본 임상 시험에 참여하였다. 대상 피험자는 평균 연령이 56.1 ± 5.5 세였으며 남자가 26 명 (70.3%), 여자는 11 명 (29.7%) 이었다 (표 1). 모든 대상자는 고혈압을 진단받고 투약 중인 환자였다. 고혈압 외에 다른 질환을 동반하고 있는 대상자는 당뇨병 2 명 (5.4%), 갑상선 기능 저하증 1 명 (2.7%), 통풍 2 명 (5.4%), 췌장 낭종 1 명 (2.7%), B 형 간염 보균 2 명 (5.4%) 이었으며 투약으로 현재 잘 조절되고 있거나 현증이 없는 상태로 본 임상시험에 영향을 줄 정도의 질환은 아니 었다. 항고혈압제는 칼슘 길항제를 사용하고 있는 대상자가 20 명 (54.1%) 이었으며 그 외에 베타차단제 17 명 (45.9%), 안지오텐신 수용체 차단제 15 명 (40.5%), 이노제 10 명 (27.0%) 이었다. 임상 시험약을 투여하고 있는 도중 중증의 유해 사례는 없었으며, 가벼운 피부 소양감을 호소하는 대상자가 3 명 (8.1%), 가벼운 두통을 호소하는 대상자는 1 명 (2.7%) 이 있었으나 모든 대상자에서 자연치유 되었으며 임상 시험약의 투약을 지속하였다. 모든 대상자에서 심근 경색이나 부정맥등 심전도상 심각한 이상이 있는 예는 없었다.

표 1. 대상 피험자의 특성

Variable	Value
Total number of patients	37
Age (years old)	56.1 ± 5.5
Sex (male/female)	26 (70.3%) / 11 (29.7%)
Duration of hypertension (years)	2.9 ± 2.5
Height (cm)	165.9 ± 3.8
Weight (kg)	67.1 ± 9.2
Systolic blood pressure (mmHg)	122.8 ± 12.7
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.1 ± 7.9
Heart rate (/min)	65.1 ± 12.0
Medical history	
Diabetes mellitus	2 (5.4%)
Hypothyroidism	1 (2.7%)
Pancreatic cyst	1 (2.7%)
B-viral carrier	2 (5.4%)
Anti-hypertensive medication	
Calcium channel blocker	20 (54.1%)
Beta blocker	17 (45.9%)
Angiotensin receptor blocker	15 (40.5%)
Diuretics	10 (27.0%)

2. 시험군과 대조군의 기저특성 비교

무작위 배정에 의해 시험군은 19 명, 대조군은 18 명으로 결정되었으며, 각 군은 8 주간 시험 약과 위약을 투여 받았다. 각 군간의 통계량의 차이를 알아보기 위해 통계량의 평균과 표준편차 등 기술 통계량과 t-test 를 이용하였다 (표 2). 성별간의 차이는 chi-square test 를 이용하였다. 시험군과 대조군 사이에 성별, 나이, 신장, 체중, 수축기 및 이완기 혈압, 맥박의 차이는 통계적으로 없었으며, 백혈구, 혈색소, 혈소판, 공복혈당, 혈액요소질소, 크레아티닌, 콜레스테롤, 간 효소 수치, 황달, 중성지방, 고밀도 및 저밀도 지단백, 인슐린, high-sensitivity C-reactive protein, ICAM-1, VCAM-1, 관상동맥의 평균 및 최대 혈류예비능, RH-PAT index 에 차이는 없었다. 이와 같은 결과로 무작위 배정이 적절하게 이루어졌음을 알 수 있다. 그러나 고밀도 지단백의 경우 시험군이 57.7 ± 12.7 mg/dL 이고 대조군이 49.6 ± 12.5 mg/dL 로 통계학적으로는 차이가 없으나 ($p=0.056$) 시험군이 약간 높은 수치를 보이고 있으며, high-sensitivity C-reactive protein 의 경우 시험군이 0.79 ± 0.81 mg/L 이고 대조군이 1.68 ± 1.93 mg/L 로 역시 통계학적으로는 차이가 없으나 ($p=0.075$) 시험군이 약간 낮은 수치를 보이고 있다. 두 군간의 차이는 결과에도 어느 정도의 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

표 2. 시험군과 대조군의 기저특성 비교

Variable	시험군(n=19)	위약군(n=18)	p-value
<i>Baseline characteristics</i>			
Sex	M/F 14/5	M/F 12/6	.641
Age (yr)	54.8±5.3	57.6±5.6	.131
Duration of hypertension (yr)	3.4±3.0	2.4±1.7	.267
Height (cm)	166.1±4.2	164.5±3.3	.465
Weight (kg)	66.1±9.8	68.2±8.6	.508
Systolic blood pressure (mmHg)	124.6±13.2	120.9±12.2	.385
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.4±6.5	73.7±9.2	.317
Heart rate (/min)	66.2±11.2	63.9±13.0	.564
<i>Baseline laboratory data</i>			
WBC (x10 ³ /μl)	6.3±1.7	6.5±1.8	.629
Hemoglobin (g/dL)	14.3±2.1	14.4±1.4	.827
Platelet (x10 ³ /μl)	233.2±58.3	244.9±57.1	.540
Glucose (mg/dL)	94.4±14.2	95.9±8.0	.729
BUN (mg/dL)	15.4±4.0	14.0±2.7	.281
Creatinine (mg/dL)	.98±.18	.96±.13	.827
Cholesterol (mg/dL)	185.4±27.2	177.8±32.5	.449
SGOT (IU/L)	23.0±5.0	23.4±5.4	.822
SGPT (IU/L)	21.5±11.3	21.8±10.2	.944
Bilirubin (mg/dL)	.94±.60	.94±.20	.996
Triglyceride (mg/dL)	130.2±62.5	153.6±65.1	.272
High density lipoprotein (mg/dL)	57.7±12.7	49.6±12.5	.056
Low density lipoprotein (mg/dL)	118.9±26.7	114.1±29.5	.608
Insulin (mU/L)	5.6±4.3	5.3±3.5	.852
<i>Endothelial inflammatory markers</i>			
hsCRP (mg/L)	.79±.81	1.68±1.93	.075
ICAM-1 (ng/mL)	170.21±53.95	188.89±66.10	.352
VCAM-1 (ng/mL)	633.55±134.02	599.91±121.83	.431
<i>Coronary artery endothelial function</i>			
Mean coronary flow reserve	3.39±.66	3.17±.69	.348
Peak coronary flow reserve	3.51±.76	3.35±.72	.560
<i>Peripheral artery endothelial function</i>			
RH-PAT index	1.96±.58	1.82±.52	.479

hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; ICAM-1 = intercellular adhesion molecule 1; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule 1; RH-PAT index = reactive hyperemic - peripheral artery tonometry index

3. 임상 시험약 투여 전과 후의 내피세포 기능변화

가. 말초혈관 내피세포 기능

내피세포 기능을 대변하는 주 결과 변수로서 RH-PAT index 를 구하였다. 시험군과 대조군에서 각각 임상 시험약 투여 전과 후의 차이를 비교하였다. RH-PAT index 는 시험군에서 투여 전 1.96 ± 0.58 , 투여 후 2.08 ± 0.49 였으며, 대조군에서는 투여 전 1.82 ± 0.52 , 투여 후 1.99 ± 0.63 이었다. 각 군간의 RH-PAT index 의 임상 시험약 투여 전과 후의 차이는 통계적으로 의미가 없었다 ($p=0.677$; 표 3, 그림 4).

표 3. 내피세포기능과 내피세포 염증인자의 변화

Variable	시험약(n=19)			위약(n=18)			*p-value
	투여전	투여후	변화량	투여전	투여후	변화량	
<i>Peripheral artery endothelial function</i>							
RH-PAT index	1.96±0.58	2.08±0.49	0.04±0.43	1.82±0.52	1.99±0.63	0.13±0.72	0.677
<i>Coronary artery endothelial function</i>							
Mean coronary flow reserve	3.39±0.66	3.54±1.10	0.23±0.97	3.17±0.69	3.24±0.82	0.06±0.89	0.643
Peak coronary flow reserve	3.51±0.76	3.65±1.03	0.21±1.22	3.35±0.72	3.22±0.85	-0.18±0.96	0.355
<i>Endothelial inflammatory markers</i>							
ICAM-1 (ng/mL)	17021±5395	17496±4074	-389±38.75	18889±66.10	19469±76.59	586±32.49	0.441
VCAM-1 (ng/mL)	633.55±134.02	631.91±155.41	-7.37±63.86	599.91±121.83	600.12±128.63	2.85±89.40	0.707
hsCRP (mg/L)	0.79±0.81	0.69±0.95	-0.13±0.63	1.68±1.93	1.32±1.75	-0.16±2.79	0.971

hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; ICAM-1 = intercellular adhesion molecule 1; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule 1; RH-PAT index = reactive hyperemic - peripheral artery tonometry index;

* p-value : 시험약의 투여 전과 후의 변화량과 위약의 투여 전과 후의 변화량의 차이

그림 4. 말초 동맥과 관상 동맥의 내피세포기능의 변화

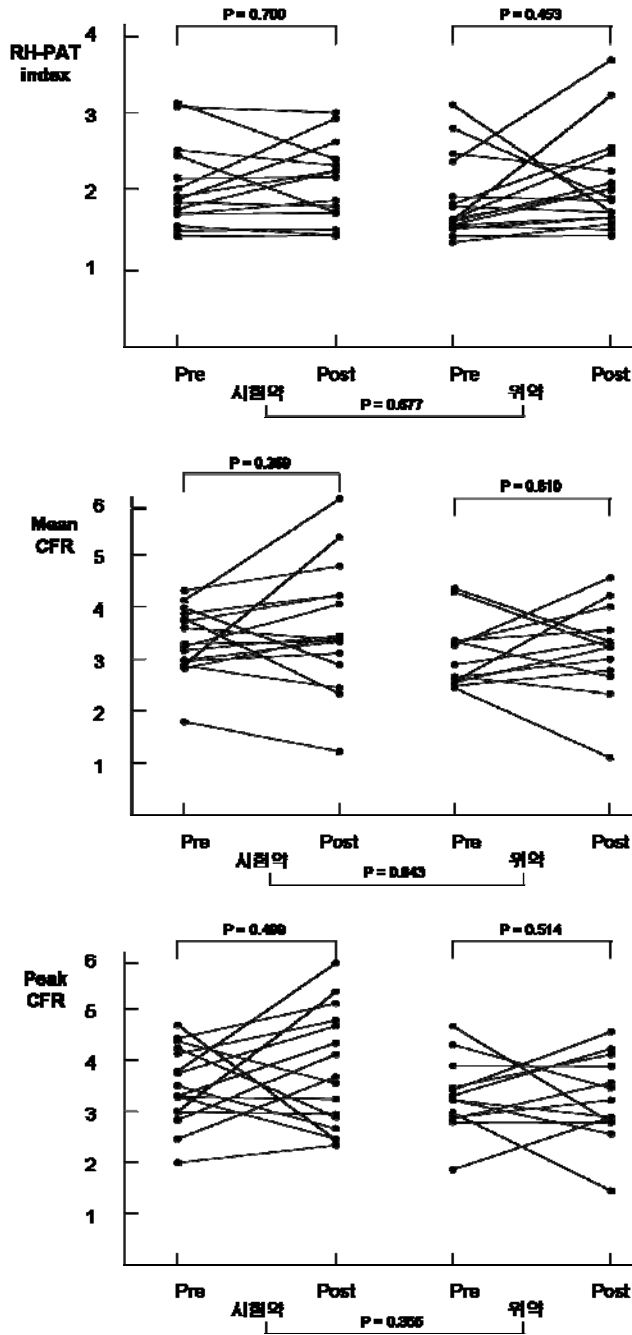
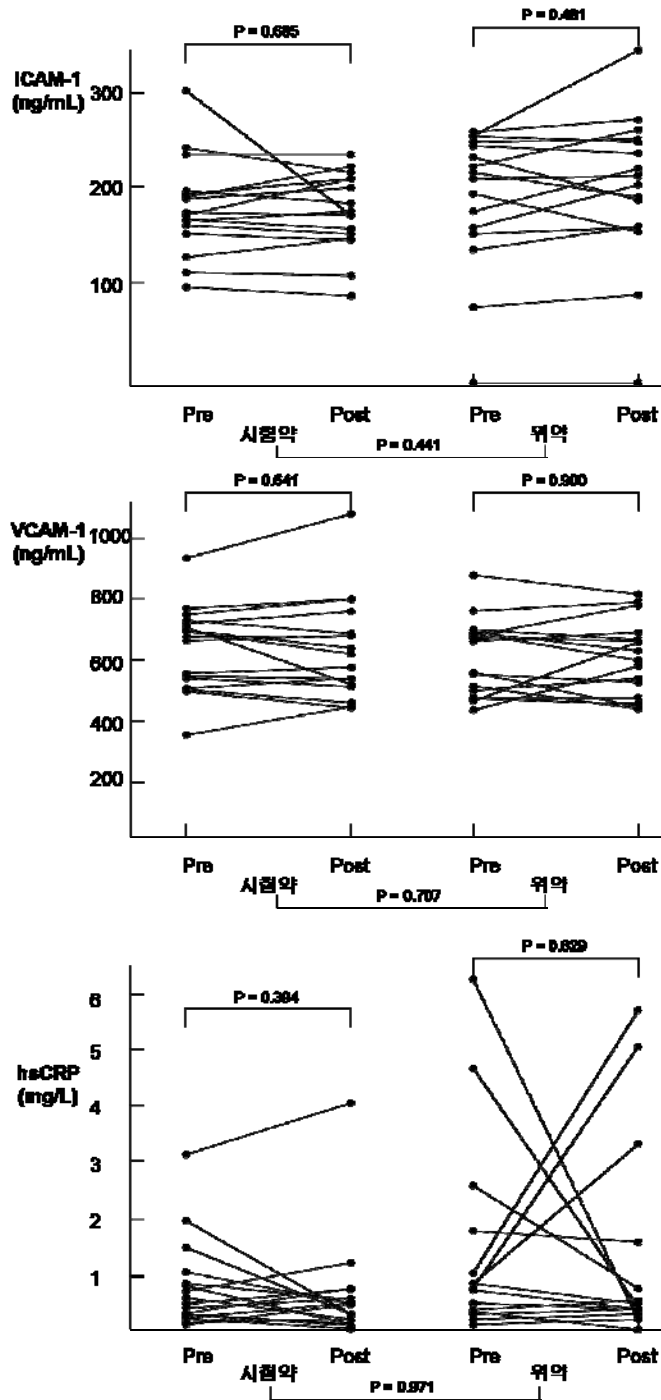


그림 5. 혈관 내피세포 염증인자의 변화



나. 관상동맥 내피 세포 기능

관상동맥의 내피세포 기능을 대변하는 부 결과 변수로서 최대 및 평균 관상동맥 혈류 예비능을 구하였다. 시험군과 대조군에서 각각 임상 시험약 투여 전과 후의 차이를 비교하였다. 평균 관상동맥 혈류 예비능은 시험군에서 투여 전 3.39 ± 0.66 , 투여 후 3.54 ± 1.10 였으며, 대조군에서는 투여 전 3.17 ± 0.69 , 투여 후 3.24 ± 0.87 이었다. 각 군간의 평균 관상동맥 혈류 예비능의 임상 시험약 투여 전과 후의 차이는 통계적으로 없었다 ($p=0.643$; 표 3, 그림 4). 또한 최대 관상동맥 혈류 예비능은 시험군에서 투여 전 3.51 ± 0.76 , 투여 후 3.65 ± 1.03 였으며, 대조군에서는 투여 전 3.35 ± 0.76 , 투여 후 3.22 ± 0.85 이었다. 역시 각 군간의 임상시험약 투여 전과 후의 최대 관상동맥 혈류 예비능의 차이는 없었다 ($p=0.355$).

다. 내피 세포 염증 인자

내피 세포 염증 인자를 나타내는 부 결과 변수로서 ICAM-1, VCAM-1, high-sensitivity C-reactive protein 를 구하였다. 시험군과 대조군의 비교에서 각 변수들의 투여 전과 후의 변화는 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다 ($p=0.441$, $p=0.707$, $p=0.342$; 표 3, 그림 5).

라. 그 외의 변수들

임상 시험약을 투여 하기 전과 후에 시행한 여러 가지 신체검사와 혈액 검사 수치들의 변화를 확인하였으나 역시 시험군과 대조군의 차이는 없었다 (표 4).

표 4. 기본 신체 검사, 혈액 검사의 변화

Variable	시험약(n=19)			위약(n=18)			*p-value
	투여전	투여후	변화량	투여전	투여후	변화량	
Weight (kg)	66.1±9.8	65.4±9.4	-0.47±2.45	68.2±8.6	68.1±8.4	-0.06±2.04	.583
Systolic blood pressure (mmHg)	124.6±13.2	126.0±14.2	0.83±12.90	120.9±12.2	120.3±13.6	-0.61±10.15	.711
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.4±6.5	78.0±5.7	1.28±5.65	73.7±9.2	74.7±8.9	0.94±5.17	.855
Heart rate (/min)	66.2±11.2	63.1±7.8	-3.44±9.73	63.9±13.0	65.8±10.4	1.94±6.92	.064
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6.3±1.7	6.5±1.7	0.31±1.55	6.5±1.8	6.7±1.6	0.11±1.28	.676
Hemoglobin (g/dL)	14.3±2.1	14.2±1.7	-0.01±1.60	14.4±1.4	14.4±1.2	0.00±0.59	.978
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	233.2±58.3	243.8±55.0	8.72±26.28	244.9±57.1	255.8±65.4	10.89±46.08	.863
Glucose (mg/dL)	94.4±14.2	87.1±5.6	-7.47±15.71	95.9±8.0	92.8±8.7	-3.08±5.75	.350
BUN (mg/dL)	15.4±4.0	14.6±3.8	-11.04±37.14	14.0±2.7	14.8±3.5	0.74±2.95	.266
Creatinine (mg/dL)	.98±.18	.99±.17	0.01±0.11	.96±.13	.93±.19	-0.03±0.10	.364
Cholesterol (mg/dL)	185.4±27.2	173.3±32.0	-12.11±18.39	177.8±32.5	171.5±29.1	-6.33±28.82	.478
SGOT (IU/L)	23.0±5.0	22.6±7.4	0.17±6.29	23.4±5.4	22.6±6.0	-0.78±4.75	.614
SGPT (IU/L)	21.5±11.3	21.4±11.5	1.89±8.31	21.8±10.2	21.1±9.2	-0.67±4.79	.266
Bilirubin (mg/dL)	.94±.60	.79±.43	-0.16±0.31	.94±.20	.75±.25	-0.19±0.16	.739
Triglyceride (mg/dL)	130.2±62.5	125.5±68.2	-0.11±49.77	153.6±65.1	161.0±64.2	7.44±46.75	.642
High density lipoprotein (mg/dL)	57.7±12.7	56.1±10.6	-2.72±8.01	49.6±12.5	49.6±10.3	0.00±6.49	.271
Low density lipoprotein (mg/dL)	118.9±26.7	108.1±29.9	-10.83±19.27	114.1±29.5	108.4±27.6	-5.72±29.54	.543
Insulin (mU/L)	5.6±4.3	3.4±2.0	-1.62±3.89	5.3±3.5	5.5±3.4	0.30±4.24	.222

* p-value : 시험약의 투여 전과 후의 변화량과 위약의 투여 전과 후의 변화량의 차이

IV. 고찰

Ginkgo biloba extract 는 치매 등 신경과 영역에서 많이 사용되고 있는 약제이다¹⁰. 이와 같은 효과를 설명하는 여러 가지 실험실적 증거와 가설이 존재하지만 고혈압환자에서 내피세포 기능의 호전을 객관적으로 증명한 임상 연구는 없다. 본 임상연구는 내피세포 기능 부전의 대표적인 질환인 고혈압에서 Ginkgo biloba extract 의 내피세포 기능에 대한 효과를 관찰한 전향적 위약대조 이중맹검 연구이다. 결과에서 보이는 것처럼 내피세포 기능의 호전은 관찰할 수 없었으며, 관상동맥의 내피세포 기능을 대변하는 관상동맥 혈류 예비능의 호전도 관찰할 수 없었다. 또한 내피세포 기능 부전의 인자로 사용되는 ICAM-1, VCAM-1 과 high-sensitivity C-reactive protein 의 변화도 관찰 할 수 없었다⁶.

본 연구에서는 투약기간을 8 주로 설정하였는데 이에 대한 적절성을 평가할 필요가 있다. 치매 등의 질환에서 Ginkgo biloba extract 의 투약기간은 최장 52 주까지의 긴 기간을 투여한 경우가 많았다¹⁰. 하지만 다발성 경화증에서 약물 투약기간은 불과 4 주였으며²⁰, 망막 혈류량 측정 연구에서는 단 한 번의 Ginkgo biloba extract 투여 후 결과를 확인 한 바도 있다²¹. 본 연구의 투약기간은 피험자의 접근성 및 효과 확인의 측면에서 비교적 적절한 것으로 생각할 수도 있을 것이다.

고혈압이 내피세포 기능 부전이 있는 것은 이미 잘 알려진 사실이다⁸⁹. 하지만 본 임상 연구에서 내피세포 기능 부전의 대상 질환으로 고혈압을 설정한 것이 적절했는지 평가를 할 필요가 있다. 주 결과 변수인 RH-PAT index 는 아직까지 적절한 정상범위가 없어 고혈압에서 내피세포 기능부전의 중증도를 확인하기 어려우나, Bonetti 등의 보고에 의하면 관상동맥의 내피세포기능에 문제가 없는 군에서의 RH-PAT index 는 1.78 ± 0.08 로, 본 임상연구의 대상군의 평균 RH-PAT index 인 1.89 ± 0.55 보다 오히려 낮은 수치이므로 본 임상연구의 대상군이 말초혈관 및 관상동맥의 내피세포 기능에 큰 장애가 없을 가능성이 있다²². 내피세포

기능부전을 반영하는 high-sensitivity C-reactive protein 에서도 3 mg/L 이상의 비정상 수치를 보인 대상군은 단 4 명에 불과하며, ICAM-1 과 VCAM-1 의 경우에는 비정상 수치를 보인 대상은 한 명도 없었다. 관상동맥 혈류 예비능은 정상 수치를 2.5 이상으로 보는데 대상군의 평균 관상동맥 혈류 예비능은 3.28 ± 0.67 , 최대 관상동맥 혈류 예비능은 3.43 ± 0.73 으로 관상동맥 혈류 예비능이 대부분 정상범위에 있었으며, 평균 관상동맥 혈류 예비능의 경우 4 명, 최대 관상동맥 혈류 예비능의 경우 3 명만 2.5 이하의 비정상 수치를 보였다. 따라서 본 임상연구의 대상군이 비교적 내피세포 기능부전이 심하지 않았기 때문에 약제의 효과를 증명하지 못했을 가능성이 있다.

항고혈압제가 혈관 내피세포 기능에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 항고혈압제로 흔히 사용되는 이뇨제, 베타차단제의 경우는 내피세포 기능에 크게 영향을 미치지 않지만 칼슘길항제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제의 경우는 내피세포 기능을 호전시키는 보고가 있다²³⁻²⁵. 본 임상연구에서는 칼슘 길항제를 사용하고 있는 대상자가 20 명 (54.1%) 이었으며, 안지오텐신 수용체 차단제 15 명 (40.5%) 으로 Ginkgo biloba extract 의 내피세포 호전 효과를 차폐했을 가능성이 있다.

그러나 본 임상연구는 전향적, 무작위 추출, 이중맹검, 위약대조 방법으로 진행된 연구로서 시험군과 대조군 사이에 항고혈압제의 투여 빈도에서도 차이가 없었고, 고혈압 환자에서 말초혈관과 관상동맥의 내피세포 기능을 호전시키는 어떠한 경향도 보이지 않아 적어도 잘 조절되고 있는 고혈압 환자에서는 Ginkgo biloba extract 가 내피세포 기능 호전에 큰 영향을 미치지 못하는 것을 알 수 있었다.

또다른 이 연구의 제한점으로 생각할 수 있는 것은 연구에 참여한 대상자들의 수가 적었다는 것이다. 두 군간의 변화량의 차이를 보이기 위해서는 각 군당 적어도 20 명의 환자가 필요하지만 본 연구에서는 시험군은 19 명, 대조군은 18 명으로 당초 각 군당 25 명을 목표로 탈락을 20%로 결정한 각 군당 20 명에 모자라는 수치이다. 하지만 결과에서 나타나는 것 처럼 시험약 투여 전, 후의 수치변화의 경향이 일관되게 나타나지 않는 것으로 보아 대상자를 추가한

다고 하더라도 최종 결과에는 영향이 없을 것으로 생각된다.

본 연구의 대상자들의 평균나이가 56.1 ± 5.5 세로 비교적 젊고, 고혈압의 유병기간이 2.9 ± 2.5 년으로 비교적 짧으며, 수축기혈압이 122.8 ± 12.7 mmHg, 이완기혈압이 75.1 ± 7.9 mmHg 로 혈압조절이 잘되고 있는 점으로 보아 고혈압에 의한 내피세포 기능 부전이 비교적 작은 환자군이 있을 가능성이 높은 것으로 생각된다. 대상군의 선택에 대한 제한점이 결과에도 어느정도 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 향후 내피세포 기능 부전이 심한 고위험 대상군에서 Ginkgo biloba extract 의 영향을 보는 추가적인 임상시험이 필요할 것으로 생각된다.

V. 결론

항고혈압제를 복용하고 있는 고혈압 환자에서 무작위 배정, 이중 맹검, 위약대조 방법으로 시행된 Ginkgo biloba extract 의 투여는 말초혈관 내피세포 기능 및 관상동맥 혈류 예비능, 내피세포 염증인자를 유의하게 호전시키지 않았다.

참고 문헌

1. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol.* 1997;20:3-10.
2. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12:383-9.
3. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:27-32.
4. Harrison DG. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction. *J of Clinical invest* 1997;100:2153-7.
5. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Ann Rev of Immunology.* 1993;11:767-804.
6. Angus JA, Dyke AC, Jennings GL, Korner PI, Sudhir K, Ward JE et al. Release of endothelium-derived relaxing factor from resistance arteries in hypertension. *Kidney Int.* 1992;73-8.
7. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension* 1999;34:539-45.
8. Shepherd JT. Increased systemic vascular resistance and primary hypertension :the expanding complexity. *J Hypertens.* 1990;8:15- 27.
9. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989;2:997- 1000.
10. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997;278:1327-32.
11. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwei N. Ginkgo biloba extract: Mechanism and clinical

indications. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:668–78.

12. DeFeudis FV. *Ginkgo Biloba Extract (EGb 761): Pharmacological Activities and Clinical Applications.* Elsevier, Paris. 1991.

13. Moncada S. The L-arginine : nitric oxide pathway, cellular transduction and immunological roles. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res.* 1993;28:97– 9.

14. Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies J. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol.* 1987;36:317– 22.

15. Carter S. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases in the lower extremities. *Circulation.* 1968;37:624–38.

16. Hedblad B, Ogren M, Janzon L, Isacsson SO, Lindell SE. Low pulse-wave amplitude during reactive leg hyperaemia: an independent, early marker for ischaemic heart disease and death. Results from the 21-year follow-up of the prospective cohort study 'Men born in 1914', Malmo, Sweden. *J Intern Med.* 1994;236:161–8.

17. Ogren M, Hedblad B, Isacsson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE et al. Plethysmographic pulse wave amplitude and future leg arteriosclerosis. *Atherosclerosis.* 1995;113:55–62.

18. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003;146:168–74.

19. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1251–9.

20. Johnson SK, Diamond BJ, Rausch S, Kaufman M, Shiflett SC, Graves L. The effect of

Ginkgo biloba on functional measures in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Explore (NY)*. 2006;2:19–24.

21. Wimpissinger B, Berisha F, Garhofer G, Polak K, Schmetterer L. Influence of Ginkgo biloba on ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:445–9.

22. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2137–41.

23. Tomiyama H, Yambe M, Yamada J, Motobe K, Koji Y, Yoshida M et al. Discrepancy between improvement of insulin sensitivity and that of arterial endothelial function in patients receiving antihypertensive medication. *J Hypertens*. 2007;25:883–9.

24. Matsubara M, Yao K, Hasegawa K. Benidipine, a dihydropyridine–calcium channel blocker, inhibits lysophosphatidylcholine–induced endothelial injury via stimulation of nitric oxide release. *Pharmacol Res*. 2006;53:35–43.

25. Flammer AJ, Hermann F, Wiesli P, Schwegler B, Chenevard R, Hurlimann D et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:785–91.

Abstract

Effects of Ginkgo biloba extract on coronary and peripheral vascular endothelial function in patients with essential hypertension.

Randomized double-blind, placebo-controlled clinical study

Deok-Kyu Cho

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University
(Directed by Professor Namsik Chung)*

BACKGROUND In essential hypertension, peripheral and coronary vascular endothelial functions are impaired. Ginkgo biloba extract produces endothelial-dependent vasodilation via the nitric oxide pathway.

AIM OF STUDY This study was sought to assess the effects of Ginkgo biloba extract on endothelial function in patients with hypertension.

METHODS Thirty-seven patients (male 26; age 56.1±5.5) with essential hypertension were randomized to Ginkgo biloba extract 120 mg twice a day or placebo for 8 weeks in a double-blind fashion. Peripheral endothelial function using reactive hyperemia - peripheral artery tonometry (RH-PAT), coronary endothelial function using coronary flow reserve (CFR), and endothelial inflammatory markers (VCAM-1, ICAM-1, high-sensitivity C-reactive protein) were measured before and after Ginkgo biloba extract or placebo administration.

RESULTS Baseline characteristics were similar in both groups. Changes of RH-PAT index (0.04±0.43 vs. 0.13±0.72, p=0.677), CFR (mean CFR: 0.23±0.97 vs. 0.06±0.89, p=0.643; peak CFR: 0.21±1.22 vs. -0.18±0.96, p=0.355), and endothelial inflammatory markers (ICAM-1 (ng/mL): -3.89±38.75 vs. 5.86±32.49, p=0.441; VCAM-1 (ng/mL): -7.37±63.86 vs. 2.85±89.40, p=0.707; hsCRP (mg/L): -0.13±0.63 vs. -0.16±2.79, p=0.971) were not significantly different between Ginkgo biloba extract and placebo.

CONCLUSION Ginkgo biloba extract did not have significant effects on peripheral and coronary vascular endothelial functions and vascular inflammatory markers in patient with essential hypertension.

Key Words: Ginkgo biloba extract, Endothelial function, Hypertension