

## Citrus Bioflavonoids와 이의 유도체 및 대사산물을 이용한 고지혈증 및 동맥경화의 예방 및 치료에 관한 연구

정태숙<sup>1</sup> · 이철호<sup>2</sup> · 오구택<sup>3</sup> · 이상구<sup>1</sup> · 최명숙<sup>4</sup> · 복성해<sup>1</sup>

<sup>1</sup>한국생명공학연구원 지질대사연구실, <sup>2</sup>실험동물실, <sup>3</sup>발생/분화연구실,  
<sup>4</sup>경북대학교 식품영양학과

### 서 론

감귤류의 과피와 과실은 옛날부터 한방의 처방에 진피, 귤피, 지실, 지각의 이름으로 사용되어진 생약이다. 감귤류에 함유된 식물성분으로서 synephrine, flavonoids, limonoids, carotenoids 등의 다양한 화합물들이 알려져 있으며 감귤류의 종이나 품종은 극히 많아서 천연물화학적으로 검토가 되지 않은 성분들이 많이 남아있다. 검토가 이루어진 것들 중에서도 기능성분의 확실한 평가가 매우 빈약하다.

감귤에 있는 펙틴 성분은 식이섬유의 한 종류로 감귤 중에 특히 껍질 중에 많이 존재한다. 식이섬유란 사람이 섭취하였을 때 소화되지 않는 성분을 총칭하는 것으로써 섭취시 반복감을 주어 과식방지용 다이어트식품에 활용되기도 하며, 그 구조적 특성으로 인해 인체내에서 유해물질의 제거 및 대장암 예방효과 등의 작용을 한다. 감귤에 다량 존재하는 베타카로틴은 비타민A로서의 활성을 나타내는 물질로 암세포 괴사 활성화와 심장병치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

감귤 껍질의 주요 플라보노이드 성분은 Naringin, hesperidin이며 그 밖에도 nobiletin, tangeratin 등이 있다. 이들 성분은 항세균작용, 항암작용, 독성물질에 의한 간손상의 보호작용, 항산화작용, 콜레스테롤 강하작용 등의 기능이 보고되어 있으며, 미국 FDA 보고서에 따르면, naringin 및 hesperidin은 쥐를 이용한 독성 실험에서 급성, 만성, 아급성, 생식독성, 돌연변이성 등이 거의 없는 안전한 화합물로 보고되어 있다.

이에 저자들은 고틀레스테롤 식이로 고콜레스테롤 혈증을 유발한 쥐모델 및 토끼모델을 이용하여, citrus flavonoids와 이의 대사산물 및 유도체의 투여가 혈중지질치, 대동맥내 지방선, 간세포 조직에 어떠한 효과를 나타내는지를 조사하고, 그 작용 기작을 연구하고자 하였다.

### 재료 및 방법

실험동물은 체중 2.5 ~ 2.6 Kg의 3개월령 뉴질랜드 백색종(New Zealand White)의 건강한 수컷 토끼를 연암원예축산대학으로부터, 체중 110~130 g 정도의 4 주령 Sprague-Dawley (SD) 수컷 랫트

를 대한실험동물센터로부터 분양받아 실험에 사용하였고, 고콜레스테롤증을 유발한 low density lipoprotein receptor knockout (LDLr k/o) 마우스는 발생/분화연구실에서 계대, 생산한 것을 사용하였다. 동물은 온도  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도  $55 \pm 10\%$  및 12시간 명/암 주기로 조절되는 환경하에서 사육하면서 실험에 사용하였다. 1.0% 또는 0.25%의 고콜레스테롤 식이를 투여하면서 대조군, lovastatin 투여군, citrus flavonoid 투여군으로 나누어서 6주 또는 8주 동안 실험을 진행하였으며, 실험전기간에 걸쳐 사료와 물은 충분히 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다.

6-8 주간 사육후 채취한 혈액의 분석은 혈액화학분석기(CIBA Corning 550 Express, USA)를 이용하여 glutamate-oxalate-transferase (GOT), glutamate-pyruvate-transferase (GPT), gamma-glutaryl transferase ( $\gamma$ -GT), total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL), triglyceride (TG) 및 creatin kinase (CK) 등의 변화를 측정, 분석하였다.

실험종료후 각 실험군 토끼들의 흉부를 절개하여 대동맥을 따라 하방으로 5 cm 정도를 절취한 후, 혈관주변부의 지방을 잘 제거하고 대동맥의 중앙부위를 종축방향을 따라 절개하여 dish에 핀으로 고정하고 사진촬영을 하였다. 지방선 염색은 *Esper et al.*의 방법을 이용하여 절개된 대동맥을 propylene glycol로 각각 2분씩 3회 수세하고, propylene glycol에 녹인 Oil Red O 포화용액으로 염색하여 사진촬영을 한 다음, tracing하여 화상분석기(LEICA, Q-600, Germany)로 전체 대동맥 면적에 대한 염색부위(지방선 부위)의 비율(%)을 계산하였다.

마우스의 절제된 심장과 오름대동맥의 일부를 1시간 정도 생리식염수에 방치하여 심근 및 혈관 평활근을 이완시킨 후 4% 포르말린이 함유된 생리식염수에서 48 시간동안 고정한다. 고정된 심장을 5% gelatin에서 2.5 시간, 10%에서 2.5 시간, 25% gelatin에서 12 시간 방치한 뒤  $4^\circ\text{C}$ 에서 경화시킨다. 경화된 심장을 면도칼로 잘 trimming한 뒤 OCT compound에 embedding하여 deep freezer에서 동결시킨 후 대동맥구를 동결절편기로  $10 \mu\text{m}$ 의 두께로 잘라 슬라이드를 제작한다. 지방염색을 위하여 슬라이드를 증류수에 담궈다가 50% 에탄올에 1-2 분 담근 다음 포화 sudan IV용액에서 30분간 염색한 후 50% 에탄올로 세척하고 hematoxylin으로 대조염색을 실시한 후 수성 봉입제로 봉입하여 광학현미경으로 관찰한다. 죽상경화반의 면적은 카메라가 달린 Nikon-FX Ag 광학현미경을 사용하여 현미경상을 모니터에 나타낸 후 image measure soft ware를 이용하여 면적을 측정하여 평가한다.

대동맥 전체에 형성된 죽상경화반의 관찰을 위해서는 aortic arch 부위부터 iliac bifurcation까지의 대동맥을 절제하여 미세가위로 절개하여 혈관 내벽을 노출시킨 다음, 포르말린위에 뒤집어서 고정한 뒤 포화 sudan IV 용액에서 염색하여 해부현미경상에서 관찰하였다.

동맥경화 관련 유전자 발현 분석은 흉대동맥으로부터 RNA를 분리하여 동맥경화와 관련이 높은 세포부착에 관련되는 유전자들의 발현을 분석하였다. TRIZOL reagent를 이용하여 분리한 RNA를 1% Agarose gel에 전기영동한 후 아머샴의 Hybond-H+ 나이론 membrane에 transfer하여 northern blot으로 발현조절여부를 분석하였다.

고콜레스테롤 식이와 각 시험물질들의 투여가 간 조직에 미치는 영향을 알아보기 위하여 각 실험군의 간 조직 표본을 현미경으로 관찰하여 중심정맥을 기준으로 간소엽내 비정상 지방함유세포의 분포비율정도에 따라 1+ (0~25%), 2+ (26~50%), 3+ (51~75%) 및 4+ (75~50%)로 분류하고 점수를 산정하여 분석하였다.

Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) 또는 HMG-CoA reductase 효소원으로는 토끼의 간조직을 분리하여 생리식염수로 세척하고 4배 용량의 완충액 A (0.25 M sucrose, 1 mM EDTA, 0.01 M

Tris, pH 7.4)를 가한 다음 ice bath에서 Teflon homogenizer로 균질화하였다. 균질액을 14,000 x g에서 15 분간 원심분리하여 상등액을 얻은 후 100,000 x g에서 1시간동안 초원심분리하였다. 이 침전물을 완충액 B (0.25 M sucrose, 0.01 M Tris, pH 7.4)로 수세하고 분쇄시킨 후 1시간동안 100,000 x g에서 다시 초원심분리를 행하였다. 2차로 얻은 침전물을 4 mL의 완충액 B에 현탁시킨 후 bovine serum albumin 을 표준단백질로 사용하여 Lowry와 Rosebrough 방법에 따라 단백질을 정량하고 단백질 농도가 8~10 mg/ml 가 되도록 희석하여 200  $\mu$ l씩 분취한 후 -80 $^{\circ}$ C 냉동고에 보관하면서 사용하였다. ACAT 활성의 측정은 [ $^{14}$ C] oleoyl-CoA를 기질로 하여 Brecher & Chan의 방법을 일부 수정하여 사용하였다.

본 연구를 통하여 얻어진 혈액분석치, 대동맥 지방선 및 간조직의 비정상 지방 함유 세포의 형태 측정치 등은 컴퓨터 통계프로그램(Microsoft excel, version 7.0)을 이용하여 각 실험군간의 유의성 차이를 분석, 검정(student *t*-test)하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. Citrus flavonoids의 주성분인 naringin과 hesperidin의 심장순환기 질환의 예방 및 치료 효과

체중 2.5~2.6 kg의 3 개월령 뉴질랜드 백색종 (New Zealand White)의 건강한 수컷 토끼와 체중 110~130 g 정도의 4 주령 Sprague-Dawley (SD) 수컷 랫트를 이용하여 1% 고콜레스테롤 식이와 함께 naringin 및 hesperidin을 병행 투여하여 심장순환기 질환의 예방 및 치료 효과를 관찰하고자 하였다. 혈액화학 분석을 통한 혈중 콜레스테롤 및 지방의 변화, 대동맥내 지방선의 관찰, 간조직내 지방 함유 비정상 세포를 분석한 결과, 쥐의 경우 시험물질 투여군들의 혈장 콜레스테롤 수준이 대조군보다 유의적으로 낮았고, 간의 cholesterol 합성 수준도 감소하였다. 한편 정상치보다 10배 이상 높은 고콜레스테롤이 유발된 토끼에서, 고콜레스테롤혈증은 유의하게 개선시키지는 못하였으나, 지방선 침착은 대조군과 비교하여 전반적으로 유의성있게 감소된 양상을 나타내어 시험물질 모두 혈관내 콜레스테롤 침착을 효과적으로 억제하는 것으로 판단되었고, 대조군에 비하여 유의하게 낮은 간세포의 손상율을 보여 간보호 효과가 있음을 암시하였다. 이로부터 naringin과 hesperidin의 동맥경화 및 고지혈증 예방 및 치료 효과를 관찰하였다. Naringin은 혈중지질치를 낮추는 효과와 무관한, 독립적인 항동맥경화 효과가 있으며, 이는 바로 macrophage의 침윤(Infiltration)을 억제하여 foam cell의 형성을 막고 vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)과 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)의 발현을 억제하는 기전을 통해 항동맥경화 효과를 보임을 알 수 있었다. 이러한 효과를 보이면서도 다른 약제 (lovastatin)와는 달리 간독성을 보이지 않았으며, 또한 염증유발인자의 발현과 염증세포 과증식을 유발하는 NF- $\kappa$ B의 발현을 억제하여 혈관 평활근세포의 증식을 억제함으로써 동맥성형술 후의 재협착을 방지하는 효과를 보여 추후 실제 임상적인 효과가 기대된다.

### 2. Citrus flavonoids 생체내 대사산물의 고지혈증 및 동맥경화증 예방 효과

선행 연구결과로부터 ꮻ골피추출액, citrus bioflavonoids의 고지혈증 및 동맥경화증 예방, 치료 효과를 *in vivo* 동물실험 약효 검증을 통해 확인하였다. 그러나 그 활성을 나타내는 bioflavonoids가 *in vitro* 효소계에서는 활성을 나타내지 않으나, 생물체에 투여 후 고지혈증 및 동맥경화증에 대한 약

효를 나타내며, 간조직의 지방대사 관련 효소의 활성을 억제한다. 한편 보고된 자료에 의하면 citrus bioflavonoids는 흡수된 후, 생체내 대사과정을 거쳐 빠르게 aglycon (hesperetin, naringenin 등)으로 전환되며, 이 aglycon들은 germ-free animal에서는 생성되지 않으며, 소장을 항생물질로 살균시 이 물질의 생성이 완전히 억제된다. 따라서 bacterially-generated aglycon 또는 그들의 대사산물이 흡수되어 항고지혈 및 항동맥경화 효과를 나타낼 것으로 추측되어 bioflavonoids 체내 대사산물의 약효 및 작용기작을 실험동물을 대상으로 연구하였다. 우선 8주간 고지질 식이와 함께 citrus flavonoids 체내 대사산물을 투여한 토끼의 지질대사 및 지방선조의 형성에 미치는 영향을 조사하였다 (표 1).

표 1. Citrus bioflavonoids 대사산물의 항동맥경화 활성검정용 토끼 실험군

실험군	마리수	급 이 내 용
1군	10 두	1% 콜레스테롤 (대조군)
2군	"	1% 콜레스테롤 + Lovastatin (1 mg/kg wt)
3군	"	1% 콜레스테롤 + Hesperetin (0.05% wt/wt diet)
4군	"	1% 콜레스테롤 + o-HPPA (0.05% wt/wt)
5군	"	1% 콜레스테롤 + 3-Methoxy-4-HPPEA (0.05% wt/wt diet)
6군	"	1% 콜레스테롤 + Naringenin (0.05% wt/wt diet)
7군	"	1% 콜레스테롤 + p-HPPA (0.05% wt/wt diet)
8군	"	1% 콜레스테롤 + 3,4-DHPPA (0.05% wt/wt diet)

Citrus flavonoid metabolites 중 3,4-DHPPEA > 3,4-DHPPA > Hesperetin > Hesperidin > Naringenin 순으로 강한 LDL 항산화 효과를 나타냈다. 500  $\mu$ M 농도에서 Naringin (30.6%), Naringenin (36.2%) 만이 ACAT 활성을 억제할 뿐 대부분의 대사산물은 ACAT 활성 저해능이 매우 낮았다. 1 mM 농도에서 o-HPPA (25%)만이 HMG-CoA reductase 활성을 억제할 뿐 대부분의 대사산물은 HMG-CoA reductase 활성 저해능이 없었다. 토끼의 흉부동맥내 ORO로 염색한 후 측정면적에 대하여 지방선이 차지하는 면적(%)을 비교한 결과, 대조군과 비교하여 7개의 실험군에서 모두 유의성 있게 감소된 양상을 나타내었으며, 이중 citrus flavonoids 대사물이 투여된 6개군 모두가 혈관내벽의 지질 침착을 효과적으로 억제하는 것으로 판단되었다. 각 시험물질의 지방선 침착 비율은 8군 < 2군 < 4군 < 5군 < 7군 < 6군 < 3군의 순으로 높았다. 이중 가장 낮은 지방선 침착을 보인 8군의 경우에는 현재 고지혈증 치료제로 사용되고 있는 lovastatin을 투여한 2군보다도 낮은 지방선 침착율을 보여 그 효능이 매우 뛰어난 것으로 판단되었다 (표 2).

표 2. Citrus flavonoids 대사산물의 동맥내 지방선 억제효과\*

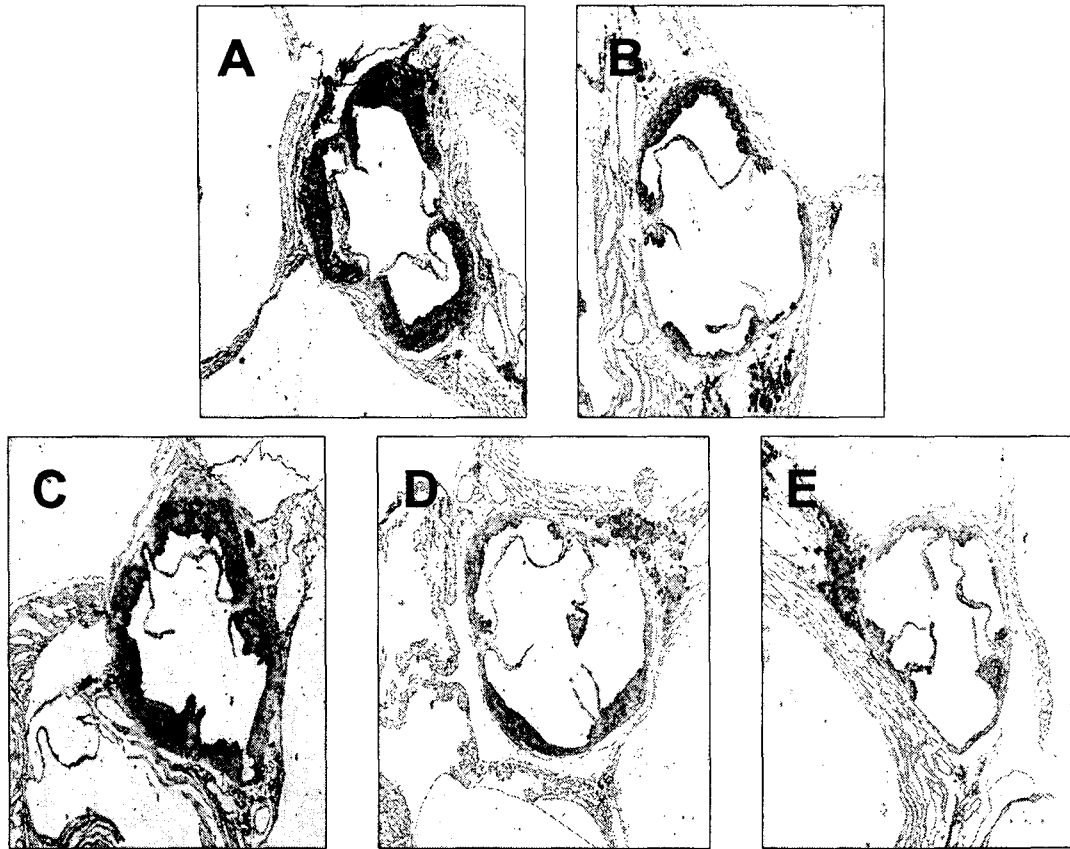
Groups	1군	2군	3군	4군	5군	6군	7군	8군
지방선 (%)	50.8±8.6	17.0±7.6 <sup>†</sup>	27.1±10.8 <sup>†</sup>	23.6±4.2 <sup>†</sup>	23.8±11.0 <sup>†</sup>	26.1±16.3 <sup>†</sup>	24.3±11.4 <sup>†</sup>	14.6±3.6 <sup>†</sup>

\*: Mean±SD; †: Means are significantly different ( $p<0.01$  or  $p<0.05$ ) from control group.

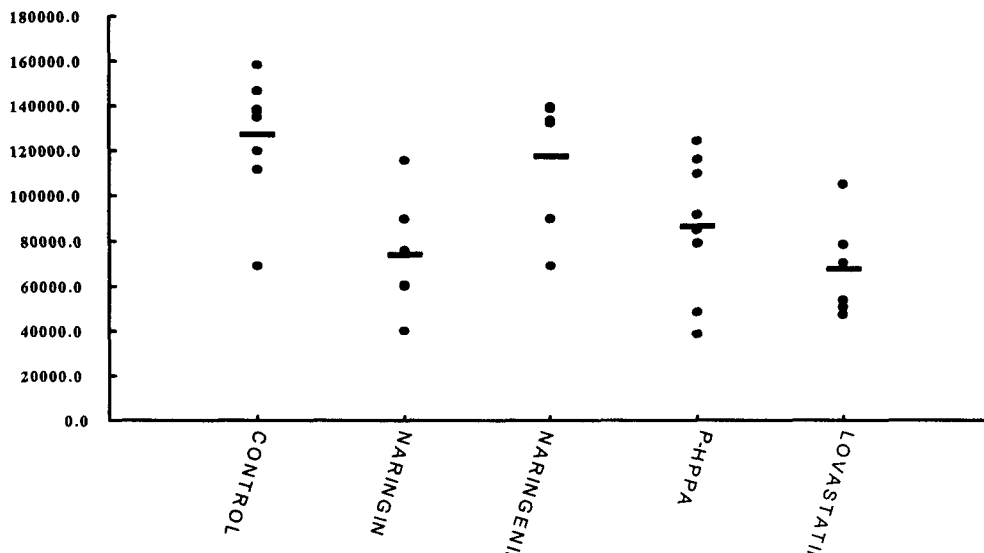
각 실험군 토끼의 혈청내 성분들을 분석한 결과, 총콜레스테롤 (TC)의 경우 실험군간의 유의성은 없었으나, 실험군 모두 대조군과 비교하여 낮은 수치를 보였으며, 특히 5군, 6군, 7군의 총콜레스테롤 강하 효과가 뛰어나며, 중성지질 (TG)의 경우에는 3군, 5군, 7군, 8군에서 낮은 수치를 나타내었다. 고밀도지단백질 (HDL)의 경우에는 대조군과 비교하여 비슷하거나 낮은 수치를 보였다. 또한 간세포의 기능손상과 관련된 혈액내 GOT와 GPT의 경우에는 대조군에 비하여 lovastatin을 투여한 2군에서 매우 높게 나타나 lovastatin이 간독성이 있음을 암시하였으며, 그 밖의 실험군에서는 대조군과 차이를 보이지 않았다. 이와 같은 결과들은 citrus bioflavonoids 대사산물의 투여가 혈액내 지질대사 이상을 어느 정도 개선하는 것으로 보여지며, lovastatin과는 다르게 간독성은 없는 것으로 나타났다.

콜레스테롤 에스테르화를 촉매하는 효소인 hepatic ACAT 활성은 대조군에 비해 모든 군에서 감소하였으며, 특히 5군(32%,  $P=0.015$ ), 6군(32.8%,  $P=0.004$ ), 7군(36.4%,  $P=0.003$ )은 대조군에 비하여 유의성이 매우 높게 ACAT 활성이 감소되었다. 토끼 각 실험군의 동맥, 폐, 심근, 신장, 근육 등의 조직에 대한 병리조직학적인 변화를 광학현미경으로 관찰한 바, 동맥내막의 두께가 대조군에서는 매우 두껍게, 나머지 실험군에서는 이보다 낮은 관찰되어 동맥내벽에 대한 지방선면적의 측정결과와 일치하는 양상을 보였다. 한편, lovastatin을 투여하는 2군의 간조직이 대조군 및 나머지 실험군의 간조직과 비교하여 지방변성 심한 것으로 나타나 혈액분석에서 간손상과 관련된 효소의 증가와 연관이 있는 것으로 사료되었다. 그 밖의 장기에 대한 관찰에서는 특이한 병변을 발견되지 않아 본 실험에서 이용된 citrus bioflavonoids 대사산물들의 투여로 인한 각 장기에 대한 독성이 있다는 증거는 발견하지 못하였다. 토끼 각 실험군의 제 1~2 늑간동맥 사이부분에 대한 동맥경화 관련인자들에 대한 분자수준에서의 변화를 관찰하기 위하여 RNA를 추출하여 RT-PCR을 수행하여 adhesion molecule인 VCAM-1의 발현을 억제함을 알 수 있었다.

Citrus flavonoids 체내 대사산물을 투여한 LDLr-/- 마우스의 지방선조의 형성에 미치는 영향은 8주간 고지질 식이를 실시한 유전자 적중동물 모두에서 지방선 조직이 발견되었으며(Fig. 1), 이들은 각각의 citrus bioflavonoid들에게 서로 다른 정도의 항동맥경화 효과를 보였다. Computer morphometry로 측정된 병변의 면적은 대조군이  $127253.4 \pm 27574.8$ , naringin이  $74044.7 \pm 26534$ , naringenin이  $117363.4 \pm 30077$ , p-HPPA가  $86758.0 \pm 31004.2$ 로 측정되었으며, 기존에 사용되고 있는 약물인 lovastatin은  $67848.4 \pm 22096.2$ 로 나타났다. Naringenin을 제외한 naringin과 p-HPPA는 유의성 ( $P < 0.001$ )이 매우 높게 항 동맥경화 효과를 보임을 알 수 있었다(Fig. 2).



**Fig. 1. Histologic findings of aortas from hypercholesterolemic LDLr<sup>-/-</sup> mice. A; control group fed high cholesterol diet (40X), B; naringin treated group (0.1% wt/wt diet) (40X), C; naringenin treated group (0.1% wt/wt diet) (40X), D; p-HPPA treated group (0.1% wt/wt diet), E; lovastatin treated group (0.1% wt/wt diet).**



**Fig. 2. Effect of citrus bioflavonoids on the regression of atherosclerotic lesions in aortic sinus. LDLr<sup>-/-</sup> mice were fed their respective atherogenic test diets for 8 weeks. The area of lesions were measured in the six serial section of the aortic sinus from an individual animal. Each bar represents mean lesion area for each group (n=6).**

### 3. Citrus flavonoids 유도체의 고지혈증 및 동맥경화증 예방 효과

Hesperetin의 유도체 또는 citrus bioflavonoid 생체내 대사산물의 유도체 약 40 종을 합성하여 지질 강하 및 항동맥경화 효과를 관찰하였다. 합성유도체 중 최종농도 4  $\mu\text{g/ml}$ 에서 LDL-oxidation을 대조군에 비해 50% 이상 저해하는 물질 6 개 (1033, 1042, 2024, 1090, 2093, 2097)를 선별하였다. 합성유도체를 0.05% wt/wt diet로 일주일간 투여 후 5% 이상의 혈중 총콜레스테롤 강하 효과가 있는 화합물 4 개(1055, 1059, 2018, 2024)를 선별하였다. LDL-antioxidant 활성과 spot test 결과를 바탕으로 2 개의 합성유도체인 2018과 2024를 선별하였으며, New Zealand White 수컷 토끼에게 1% 콜레스테롤 첨가 토끼용 고형사료 (RC4 diet, Oriental Yeast Co., Japan)와 citrus bioflavonoids 합성유도체를 투여하여 항동맥경화 효과를 검정하였다(표 3).

표 3. Citrus bioflavonoids 합성유도체의 항동맥경화 활성검정용 토끼 실험군

실험군	마리수	투여기간	급 이 내 용
1군	10 두	8 주	1% 콜레스테롤 (대조군)
2군	"	"	1% 콜레스테롤 + Lovastatin (1 mg/kg wt)
3군	"	"	1% 콜레스테롤 + Hesperetin (0.025% wt/wt diet)
4군	"	"	1% 콜레스테롤 + Compound 2018 (0.025% wt/wt diet)
5군	"	"	1% 콜레스테롤 + Compound 2024 (0.025% wt/wt diet)

토끼의 흉부동맥내 ORO로 염색한 후 측정면적에 대하여 지방선이 차지하는 면적 (%)을 비교한 결과, 대조군과 비교하여 2018 실험군에서 유의성있게 43% 지방선 축적이 감소된 양상을 나타내었으며, 2024 실험군은 대조군에 비해 8% 지방선 축적이 감소된 양상을 나타내었으며, 2018군은 hesperetin보다 현저한 억제효과를, 2024는 비슷한 수준의 지방선 축적 억제 효과를 나타내었다 (표 4). 각 실험군 토끼의 혈청내 성분들을 분석한 결과, 총콜레스테롤 (TC)의 경우 대조군과 비교하여 모든 군이 큰 차이가 없었으며, 중성지질 (TG)의 경우에는 hesperetin, 2018, 2024군이 모두 대조군에 비해 증가하였으며, GPT 또한 2018, 2024군에서 약간 상승하는 negative effect를 나타내어 lovastatin과 함께 약간의 간독성이 우려된다. 토끼에 2018 화합물을 투여한 경우 대조군에 비해 VLDL의 TC과 TG가 감소한 현상을 보여주어 VLDL lipid의 clearance effect를 보여주고 있으며, 2024 화합물군은 VLDL TC는 대조군에 비해 감소하나, 혈액화학분석에서 예견할 수 있었던 것처럼 VLDL TG가 증가하였다. 콜레스테롤 에스테르화를 촉매하는 효소인 hepatic ACAT 활성은 대조군에 비해 모든 군에서 감소하였으며, 특히 2018군(15.8%,  $P=0.05$ )은 유의성있게 lovastatin군(10.0%,  $P=0.05$ )보다 감소하였으며, 2024군도 유의성은 없으나, 대조군 및 hesperetin 투여군보다 감소하는 양상을 보였다. 토끼 각 실험군의 동맥, 폐, 심근, 신장, 근육 등의 조직에 대한 병리조직학적인 변화를 광학현미경으로 관찰한 바, 동맥내막의 두께가 대조군에서는 매우 두껍게, 나머지 실험군에서는 이보다 낮게 관찰되어 동맥내막에 대한 지방선면적의 측정결과와 일치하는 양상을 보였다. 한편, lovastatin을 투여하는 2군의 간조직이 대조군 및 나머지 실험군의 간조직과 비교하여 지방변성 심한 것으로 나타나 혈액분석에서 간손상과 관련된 효소의 증가와 연관이 있는 것으로 사료되었다. 그 밖의 장기에 대한 관찰에서는 특이한 병변을 발견되지 않아 본 실험에서 이용된 citrus bioflavonoids 대사산물의 투여로 인한 각 장기에 대한 뚜렷한 독성은 발견되지 않았다.

표 4. 합성유도체를 투여한 토끼의 동맥내 지방선 억제 효과 (%)

Control	Lovastatin	Hesperetin	2018	2024
43.3±4.5 <sup>a</sup>	21.5±5.0 <sup>b</sup>	35.8±14.1	24.7±6.0 <sup>b</sup>	39.0±11.0
(n = 7)	(n = 9)	(n = 9)	(n = 9)	(n = 8)

a: Mean±SD; b: Means are significantly different ( $p<0.01$  or  $p<0.05$ ) from control group.

고콜레스테롤 식이를 준 rat에 대한 혈중 지질 강하효과는 2024 or 2018 > probucol > hesperetin >> Lovastatin > control군의 순으로 평가되었고, 시험물질 보충에 의한 간조직의 지질함량 변화는 없는 것으로 평가되나, 간조직 콜레스테롤 수준은 대조군에 비해 나머지 모든 식이군에서 감소된 경향을 나타냈다. 2018에 의한 GPT활성도 증가는 심각성이 없으므로 이들 시험물질에 의한 간독성은 관찰되지 않았으며, 2018과 2024는 GOT활성도를 개선시킨 것으로 평가되고, HMG-CoA reductase은 두 시험물질에 의해 동일하게 저해되었으나 ACAT활성은 2018에 의해서만 유의적으로 저하되었고, 2024군은 대조군에 비해 낮은 경향만 나타내었다. Hesperetin 유도체인 2024와 2018 화합물 보충은 혈장에서만 지질과산화 생성 억제효과를 나타내었다. 또한 이들 시험물질(2024, 2018)의 식이보충이 항산화 방어계에 미치는 일반적인 영향은 SOD와 GSH-Px 활성도에 영향을 미치지 않으나, catalase 활성도를 증가시킨 것으로 평가되며, hepatic antioxidative enzyme들 중 catalase의 변화양상은 hepatic TBARS 수준 변화와 연관된 것으로 평가된다. 이는 간세포의 과산화물 생성 억제에 대한 catalase의 작용을 시사한다.

## 참고 문헌

1. Jeong, T. S., Lee, C. H., Choi, Y. K., Hyun, B. W., Oh, G. T., Kim, E. H., Kim, J. R., Han, J. I., and Bok, S. H. (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **284** : 681-688.
2. Choe, S. C., Kim, H. S., Jeong, T. S., Bok, S. H., and Park, Y. B. (2001) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **38** : 947-955.
3. Lee, J. S., Choi, M. S., Jeon, S. M., Jeong, T. S., Park, Y. B., Lee, M. K., and Bok, S. H. (2001) *Clinica Chimica Acta* **314** : 221-229.
4. Lee, M. K., Bok, S. H., Jeong, T. S., Moon, S. S., Lee, S. E., Park, Y. B., and Choi, M. S. (2002) *Bioorg. Med. Chem.* **10** : 2239-2244.
5. Lee, M. K., Moon, S. S., Lee, S. E., Bok, S. H., Jeong, T. S., Park, Y. B., and Choi, M. S. (2003) *Bioorg. Med. Chem.* **11** : 393-398.