

## 쑥 및 엉겅퀴가 식이성 고지혈증 흰쥐의 심혈관계에 미치는 영향

임 상 선 · 이 중 호

경상대학교 식품영양학과

### Effect of *Artemisia Princeps* var *Orientalis* and *Circium Japonicum* var *Ussuriense* on Cardiovascula System of Hyperlipidemic Rat

Lim, Sang-Sun · Lee, Jong-Ho

Department of Food and Nutrition, Gyeongsang National University, Chinju, Korea

#### ABSTRACT

The effects of *Artemisia princeps* var *orientalis* (mugwort), *Circium japonicum* var *ussuriense* (Unggungqui) on cardiovascular system in hyperlipidemic rats were investigated. Thirty rats divided into 5 experimental groups, were fed with the diet contained 1% cholesterol, 0.25% sodium cholate, 10% coconut oil and 5% lard by the same method of previous paper<sup>1)</sup>. Contractile and relaxation responses in the isolated atria and thoracic aortae were measured and the morphological changes of the aortic endothelium from the rats were inspected. The responses of the right atrial to isoproterenol were significantly lower value in Ungungqui powder diet group (UP) and mugwort powder diet group (MP) than the control. The contraction force by injection of phenylephrine and calcium in isolated thoracic aortae was significantly low value in the UP and the MP groups compared to the control. The relaxation rate by acetylcholine in isolated thoracic aortae represented significantly higher value in UP than control. The morphological changes of endothelial cell surface was smallest in UP and the damage of endothelium was considerably retarded in MP. Although Ungungqui and mugwort extract diet groups (UE, ME) were advanced, those were less than control. (*Korean J Nutrition* 30(3) : 244~251, 1997)

**KEY WORDS** : *Artemisia princeps* var *orientalis* · *Circium japonicum* var *ussuriense* · hyperlipidemic rat · contractile response · aortic endothelium.

#### 서 론

심장순환기계 질환의 치료와 예방을 위하여 혈중 지질의 농도를 감소시키는 것도 중요하지만 자연식품 내 존재하는 여러 활성물질에 의한 심혈관의 수축과 이완반응 및 혈관의 형태학적 변화를 종합적으로 연구 검토할 필요가 있다. 고혈압, 당뇨병, 허혈성 심질환 등에 발현하

채택일 : 1997년 3월 6일

는 동맥경화증은 그 초기 병변으로 내피막하층에서 볼 수 있는 지질세포의 축적이 특징적이며, 실험동물에서 콜레스테롤을 투여하였을 때 대동맥의 intima 및 내피세포가 손상되는데<sup>2)3)4)</sup>, 이러한 내피세포의 손상은 혈관의 이완과 수축에 영향을 주게 된다. 혈관의 이완은 내피세포 의존성 이완물질(EDRF)의 분비에 의하며 내피세포가 제거된 혈관에서 acetylcholine에 의한 혈관이완은 전혀 일어나지 않고 수축약품의 효과가 증가하게 된다.<sup>5)6)7)</sup> 따라서 동맥경화, 고혈압, 당뇨 등에 내피세포의

존적 이완이 감소되며 이는 반응성 산소대사물, lipid peroxide, oxidized LDL에 의한 내피세포 손상과 밀접한 관련이 있다<sup>5)9)</sup>. 또한 고지혈증 쥐의 혈액 중 LDL, VLDL 및 lipid peroxide 등의 증가로 인하여 내피세포가 증가되고 동맥벽이 비후되어 혈관의 수축과 이완반응에 변화를 준다고 보고되고 있다<sup>6)10)11)</sup>. 한편 실험재료로 사용한 쑥(*Artemisia princeps* var. *orientalis*)은 지질의 과산화물을 방지하고, ADP의 작용을 저해하였고<sup>12)13)14)</sup>, 엉겅퀴(*Cirsium japonicum* var. *ussuriense*)는 혈액응고를 촉진시키는 인자가 있음이 보고되었다. 이러한 생리활성 연구 뿐만 아니라 선행연구<sup>15)</sup>에서 보고된 지질대사 개선효능은 순환기계질환과 밀접히 관련되므로 본 연구에서는 쑥과 엉겅퀴가 실험관계에 미치는 영향을 검토하고자 분말과 추출물 형태로 흰쥐의 고지혈증 유발 식이에 첨가하여 심장과 혈관의 수축, 이완반응 및 혈관 내피세포의 형태학적 변화를 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물과 식이조성

평균체중이 약 80~110g인 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 이용하여 전보<sup>16)</sup>와 동일한 방법으로 6마리씩 5군으로 나누어 사육하였고 실험식의 조성은 야자유 10%와 돈지 5%, cholesterol 1%와 soldium cholate 0.25%를 첨가하여 조제하였다. 쑥(*Artemisia princeps* var. *orientalis*), 엉겅퀴(*Cirsium japonicum* var. *ussuriense*)의 분말식이군(MP, UP)은 음건하여 분쇄한 100mesh분말상태로 각각 5%씩 첨가하고, 쑥, 엉겅퀴 추출물 식이군(ME, UE)은 5%에 상당하는 분말을 열수추출하여 농축시킨 후 사료에 첨가하였다(Table 1).

### 2. 실험동물의 처리

실험식이로 4주간 사육시켰으며, 실험 마지막날에 12시간 절식시킨 뒤 에테르로 흡입마취시켜 가능한 한 빨리 심장과 흉부 대동맥을 적출하여 Krebs용액(mM : NaCl 118.5, KCl 4.74, NaHCO<sub>3</sub> 24.9, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18, MgSO<sub>4</sub> 1.18, CaCl<sub>2</sub> 2.5, Glucose 10, EDTA 0.1)에 옮겨 적출장기 실험에 사용하였다.

### 3. 심장 및 혈관 표본의 준비

심장은 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합가스가 연속적으로 공급되는 Krebs용액 속에서 우심방근을 분리하여 10ml 용량의 krebs액이 담겨있는 37℃의 organ bath에 담고 자동성이 있는 우심방근의 하단은 근육고정기에 고정하고 상단은 등력성 근수축 변화기(force-displacement

**Table 1.** Composition of basal and experimental diet (g/100g)

Ingredient	Group <sup>2)</sup>			
	Basal	Control	MP & UP	ME & UE
Sucrose	40.0	40.0	40.0	40.0
Casein	20.0	20.0	20.0	20.0
Coconut Oil	-	10.0	10.0	10.0
Lard	15.0	5.0	5.0	5.0
Mineral Mixture <sup>1)</sup>	3.5	3.5	3.5	3.5
Vitamin Mixture <sup>1)</sup>	1.0	1.0	1.0	1.0
DL-methionine	0.3	0.3	0.3	0.3
Choline bitartrate	0.2	0.2	0.2	0.2
Cholesterol	-	1.0	1.0	1.0
Sodium cholate	-	0.25	0.25	0.25
Cellulose	1.0	1.0	1.0	1.0
Corn starch	19.0	17.75	12.75	12.75
Plant powder	-	-	5.0	-
Plant extract & starch	-	-	-	5.0

1) AIN-76<sup>TM</sup>

2) The experimental diet groups mixed with the plant are as follows.

MP ; mixed with the powder of mugwort

UP ; mixed with the powder of Unggungqui

ME ; mixed with the extract of mugwort

UE ; mixed with the extract of Unggungqui

nt transducer)F-60에 연결하여 수축력을 연속적으로 기록하였다. 이러한 조건하에서 실험은 근수축이 평형상태를 유지하도록 1시간이 경과한 후부터 시작하였다.

혈관표본은 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합가스가 연속적으로 공급되는 가운데 혈관 주변의 조직과 지방등을 제거하고 3mm 크기의 환상으로 잘라 실험에 사용하였다. 혼합가스가 공급되는 10ml용량의 37℃ organ bath에 삼각형 tungsten wire로 연결한 흉대동맥 고리를 한쪽 끝은 고정하고 다른 쪽 끝은 transducer(FT-03, Grass)에 연결하여 polygraph(79E physiograph, Grass)의 pen recorder에 기록되게 하였다. 기초장력을 1g으로 하고, 20분 간격으로 Krebs용액을 갈아 주면서 1시간 동안 평형을 유지시킨 후 실험을 실시하였다.

### 4. 수축력 및 이완도의 측정

각 식이군 흰쥐의 심장의 수축력은 isoproterenol (10<sup>-5</sup>~10<sup>-8</sup>M)을 누적하여 투입하면서 약물에 대한 심방근의 민감도를 정량적으로 분석하였다.

흉부 대동맥의 수용체를 통한 수축력을 측정하기 위하여 phenylephrine(PE10<sup>-8</sup>~10<sup>-5</sup>M)을 투입하여 혈관 수축을 관찰하였다.

수용체를 통한 수축에 있어서 calcium유입에 의한 효

## 결과 및 고찰

과를 관찰하기 위하여 calcium free Krebs용액(mM : NaCl 118.5, KCl 4.74, NaHCO<sub>3</sub> 24.9, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18, MgSO<sub>4</sub> 1.18, Glucose 10, EDTA 0.1, EGTA 2.0)이 담겨 있는 organ bath에 10분정도 방치한 후 약물을 첨가하였다. PE(10<sup>-6</sup>M)를 첨가하여 일시적인 수축을 관찰한 다음 이것을 기준으로 하여 calcium(0.1~2.5mM)을 첨가하여 혈관 수축을 관찰하였다.

내피세포 의존성 혈관 이완을 관찰하기 위하여 PE(10<sup>-6</sup>M)로 수축시킨 후 acetylcholine(10<sup>-8</sup>~10<sup>-5</sup>M)을 누적적으로 투입하였다.

### 5. 혈관 내피세포의 형태학적 관찰

각 식이군 흰쥐의 흉대동맥을 내피세포가 손상되지 않도록 조심스럽게 잘라 Krebs액에 담고 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합가스가 연속적으로 공급되는 가운데 37°C를 유지하면서 1시간 방치하였다. Tyrode용액(mM : NaCl 136.9, KCl 2.68, CaCl<sub>2</sub> 1.84, MgCl<sub>2</sub> 1.05, NaHCO<sub>3</sub> 11.9, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.42, Glucose 5.55)으로 행귀낸 후 2.5% glutaldehyde로 고정한 다음 1% osmium tetroxide로 혈관을 재고정하였고, 에탄올로 탈수시켰다. Gold palladium으로 coating 하여 주사형 전자현미경(DS 130C ISIABT)으로 내피세포를 관찰하였다.

실험결과는 평균치와 표준오차로 표시하였으며 실험군 간의 통계적 유의성 검정은 SPSS 프로그램을 이용하여 p < 0.05수준에서 Duncan's multiple test를 통하여 검증하였다.

### 1. 심장의 수축력

실험식이를 섭취한 흰쥐의 우심방근에 isoproterenol을 농도를 증가시키면서 투입하였을 때 심근의 반응을 1분간의 박동수로 나타낸 결과는 Table 2와 같다. 대조군은 여타군에 비하여 대체로 우심근의 박동이 빠른 경향을 보였으며 10<sup>-6</sup>M농도에서 속, 영경귀 분말군과 각 추출물군에서 유의한 차이가 있었다. 10<sup>-7</sup>M농도 이상에서는 영경귀 분말군, 영경귀 추출물이 낮게 나타나 유의한 차이가 있었고 전체적으로 분말군이 추출물군에 비하여 낮은 수치를 나타내었다. 심박동과 혈청 총 콜레스테롤 농도 및 LDL 농도와 정의 상관관계가 있으며, 심박동이 빠른 경우 중성지방, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤의 수준이 높은 것으로 보고되었다<sup>15)16)</sup>. 본 연구에서는 isoproterenol에 대한 적절한 심방근의 감응도를 조사한 결과로써 실험식이군이 대조군에 비해 심근박동수가 낮은 경향이었고, 영경귀 분말군에서 가장 낮은 수치를 나타내었으나 이러한 결과와 관련된 작용기전에 대하여는 아직 불분명하다.

### 2. 혈관의 수축력

실험동물의 흉부 대동맥에 phenylephrine(10<sup>-8</sup>~10<sup>-5</sup>M)을 투입한 후의 혈관 수축력의 변화는 Table 3과 같다. 10<sup>-8</sup>M에서는 대조군에 비하여 영경귀와 속의 분말군

**Table 2.** Right arterial response to isoproterenol of rats fed the experimental diets for 4 weeks (Heart rate/min)

Group	Concentration of isoproterenol(×10 <sup>-8</sup> M)						
	1	3	10	30	100	300	1000
Control	355.2 <sup>1)±18.0<sup>b</sup></sup>	397.4±16.1 <sup>b</sup>	413.0±15.3 <sup>b</sup>	420.4±13.7 <sup>b</sup>	422.9±13.0 <sup>c</sup>	415.5±17.8 <sup>b</sup>	413.3±17.0 <sup>b</sup>
MP	306.8±21.4 <sup>a</sup>	333.3±23.7 <sup>a</sup>	357.3±19.0 <sup>ab</sup>	379.7±18.3 <sup>ab</sup>	383.0±14.6 <sup>ac</sup>	378.8±18.9 <sup>ab</sup>	385.3±20.1 <sup>ab</sup>
UP	279.6±18.6 <sup>a</sup>	328.0±25.0 <sup>a</sup>	345.8±23.4 <sup>a</sup>	345.7±16.3 <sup>a</sup>	346.0±16.1 <sup>a</sup>	351.8±18.3 <sup>a</sup>	351.4±23.1 <sup>a</sup>
ME	328.0±16.4 <sup>a</sup>	356.3±17.5 <sup>ab</sup>	374.7±19.0 <sup>ab</sup>	381.3±16.3 <sup>ab</sup>	388.7±19.4 <sup>ac</sup>	386.0±19.2 <sup>ab</sup>	388.5±16.0 <sup>ab</sup>
UE	304.4±18.2 <sup>a</sup>	327.4±19.4 <sup>a</sup>	336.2±16.7 <sup>a</sup>	363.6±18.4 <sup>a</sup>	365.2±17.7 <sup>ab</sup>	368.7±18.0 <sup>ab</sup>	362.1±16.9 <sup>ab</sup>

1) Mean±S.E.

Means in the same column sharing a common superscript letter are not significantly different(p < 0.05)

**Table 3.** Contraction response to phenylephrine of thoracic aortae from rats fed the experimental diets (Contractile force, g)

Group	Concentration of phenylephrine(×10 <sup>-8</sup> M)						
	1	3	10	30	100	300	1000
Control	0.15 <sup>1)±0.04<sup>b</sup></sup>	0.71±0.09 <sup>b</sup>	1.34±0.07 <sup>b</sup>	1.69±0.05 <sup>b</sup>	1.81±0.07 <sup>b</sup>	1.92±0.07 <sup>b</sup>	1.97±0.07 <sup>b</sup>
MP	0.08±0.03 <sup>ab</sup>	0.39±0.09 <sup>a</sup>	0.67±0.11 <sup>a</sup>	0.90±0.10 <sup>a</sup>	1.00±0.12 <sup>a</sup>	1.07±0.12 <sup>a</sup>	1.10±0.12 <sup>a</sup>
UP	0.04±0.01 <sup>a</sup>	0.18±0.04 <sup>a</sup>	0.57±0.05 <sup>a</sup>	0.92±0.04 <sup>a</sup>	0.93±0.08 <sup>a</sup>	1.04±0.08 <sup>a</sup>	1.09±0.07 <sup>a</sup>
ME	0.06±0.01 <sup>a</sup>	0.23±0.03 <sup>a</sup>	0.59±0.05 <sup>a</sup>	0.93±0.06 <sup>a</sup>	1.12±0.05 <sup>a</sup>	1.25±0.05 <sup>a</sup>	1.27±0.05 <sup>a</sup>
UE	0.04±0.01 <sup>a</sup>	0.20±0.04 <sup>a</sup>	0.47±0.06 <sup>a</sup>	0.81±0.04 <sup>a</sup>	1.04±0.05 <sup>a</sup>	1.16±0.05 <sup>a</sup>	1.23±0.06 <sup>a</sup>

1) Mean±S.E.

Means in the same column sharing a common superscript letter are not significantly different(p < 0.05)

과 추출물군에서 수축력이 모두 낮게 나타났으며 유의적인 차이가 있었다. 또한  $10^{-7}M$ 에서는 엉겅퀴와 쑥의 분말군과 추출물군은 대조군에 비해 혈관 수축력이 50% 이하의 낮은 값을 보였으며 엉겅퀴 분말 및 추출물 급이군에서는 특히 낮은 수치를 나타냈다.  $10^{-6}M$ 에서도 대조군에 비해 각 시료 첨가군의 혈관 수축력이 유의하게 낮았으며 엉겅퀴 분말군과 쑥 분말군에서는 대조군의 수축력의 55% 이하로 낮게 나타났다.  $10^{-5}M$ 에서도 저농도의 경우와 유사한 경향을 나타내었다.

칼슘을 제거한 Krebs용액 중에서  $10^{-6}M$  농도의 phenylephrine 존재하에 칼슘 0.1~2.5mM 농도로 투입하였을 때 칼슘투입에 의한 각 실험군의 혈관 수축력 (Table 4)을 보면 칼슘 0.1mM 농도에서는 각 시료의 분말군과 쑥과 엉겅퀴의 추출물군의 혈관 수축력은 대조군에 비해 유의하게 낮은 값을 보였는데 특히 쑥과 엉겅퀴 분말급이군(0.16g)은 대조군(0.61g)의 수축력의 26%에 불과하였고, 0.5mM 농도에서도 유사한 경향을 나타내어 쑥과 엉겅퀴분말급이(0.57~0.76g) 대조군의 41~61% 수준에 불과하였다.

일반적으로 칼슘은 혈관 평활근의 수축에 관여하는 중요한 인자로 norepinephrine, phenylephrine, 5-hydroxytryptamine, histamine, antensin 등의 수축성 효현제(agonist)는 calcium channel을 통한 세포외 칼슘의 유입을 증가시키는 것으로 보고되었다<sup>17)</sup>. 콜레스테롤은 in vitro에서 관상대동맥을 수축시켰으며 콜레스테롤에 노출된 혈관은 세포외 칼슘에 대해 민감하게 반응한다는 보고가 있다<sup>18)</sup>. Ebersole과 Molinoff<sup>9)</sup>는 지질의 과산화는 칼슘이동에 이상을 초래하고 세포내 칼슘을 증가시킨다고 하였는데, 고지혈증 토끼에서 ergometrine과 5-hydroxy tryptamine에 대한 민감도가 증가되었고<sup>11)</sup>, 토끼에게 16주 동안 0.3%의 콜레스테롤을 급여하였을때 5-hydroxytryptamine에 대한 반응성이 증가되었고 고콜레스테롤혈증이 있는 쥐와 개에서 내피세포를 제거한 혈관에서도 norepinephrine, serotonin, clonidine에 대한 수축반응이 증가되었다<sup>6)20)</sup>. 반면 16주

간 토끼에게 cholesterol을 급여하였을 때 intima층의 상해가 증가함에 따라 norepiphrine과 clonidine에 의한 수축반응이 감소하였는데 이는  $\alpha_2$  교감신경 수용체의 반응성이 감소된데 기인한다고 하였다<sup>21)</sup>. 본 실험에서는 4주간 고콜레스테롤 식이를 섭취시킨 후 흰쥐의 혈관에서 phenylephrine과 칼슘의 반응을 본 것으로서 혈관 내피세포 변화에 의한 내피세포 외존성 이완인자(endothelium dependent relaxing factor, EDRF)의 생성 및 분비장애로 cGMP의 감소와 칼슘의 반응성 증가등이 예상되나 intima 층의 조직학적 상해는 심각하지 않을 것으로 예상되는데 총 콜레스테롤, LDL 및 VLDL의 농도가 높은 대조군에서의 혈관 수축반응이 시료첨가군에 비해 크게 나타났다. 이와 같이 총 콜레스테롤과 LDL 등의 농도가 낮은 각 분말군의 수축력이 뚜렷이 낮았고, 추출물군 또한 대조군에 비해 낮은 경향을 나타냈는데 이는 시료의 지질대사 개선효과로 인하여 혈관에서 내피세포 변화가 지연되고, 교감신경  $\alpha$  수용체와 칼슘에 대한 반응성이 낮게 나타난 것으로 보인다. 한편 쑥 분말 및 추출물군에서는 혈관수축이 상당히 낮은 것으로 나타났는데 이는 쑥 중의 항산화 물질에 의해 내피세포 손상이 방지되었거나, 저자의 실험<sup>35)</sup>에서 혈관 이완작용을 하는 물질에 의하여 EDRF가 분비되고 혈관 평활근의 cGMP 생성이 증가되어 칼슘의 유입과 세포내 칼슘의 유리가 억제되었기 때문으로 추정된다.

### 3. 혈관의 이완도

쑥, 엉겅퀴의 급여가 혈관의 내피세포 외존성 이완에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 대조군 및 각 시료 첨가군의 흉부대동맥에 acetylcholine을  $10^{-5}M$ 까지 누적적으로 투입하였을 때의 혈관이완 반응을 phenylephrine  $10^{-6}M$ 을 투입하였을 때의 수축력의 백분율로 나타낸 것은 Table 5와 같다. 저농도의 Acetylcholine( $10^{-6}M \sim 3 \times 10^{-7}M$ )에서는 각 시료 첨가군은 대조군에 비하여 대체로 이완도가 큰 것으로 나타났고 각 시료의 분말군이 추출물군보다 이완율이 높은 경향을 보였다. Acetylcholine이 높은 농도( $10^{-6} \sim 10^{-5}M$ )에서는 저농도에서

**Table 4.** Contraction response to extracellular calcium of thoracic aortae from rats fed the experimental diets

(Contractile force, g)

Group	Concentration of calcium( $\times 0.1mM$ )				
	0	1	5	10	25
Control	0.26 $\pm$ 0.02 <sup>5a)</sup>	0.61 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>	1.25 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>	1.50 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	1.59 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>
MP	0.11 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	0.16 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	0.57 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.82 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.94 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>
UP	0.11 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>	0.16 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	0.67 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	0.88 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	1.17 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>
ME	0.07 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	0.25 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	0.69 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	0.95 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	1.09 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>
UE	0.12 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	0.34 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	0.76 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.96 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	1.00 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>

1) Phenylephrine induced transient contraction in calcium free krebs media was regarded it as baseline Mean  $\pm$  S.E. Means in the same column sharing a common superscript letter are not significantly different(p < 0.05)

**Table 5.** Comparison of relaxation response to acetylcholine of aortic rings in rats fed experimental diets for 4 weeks (%)

Group	Concentration of acetylcholine( $\times 10^{-8}$ M)						
	1	3	10	30	100	300	1000
Control	9.5 <sup>1</sup> $\pm$ 1.7 <sup>a</sup>	30.0 $\pm$ 4.5 <sup>a</sup>	60.0 $\pm$ 4.5 <sup>a</sup>	75.7 $\pm$ 3.3 <sup>a</sup>	82.5 $\pm$ 2.5 <sup>a</sup>	82.6 $\pm$ 2.6 <sup>a</sup>	83.3 $\pm$ 2.5 <sup>a</sup>
MP	14.0 $\pm$ 3.0 <sup>a</sup>	35.5 $\pm$ 5.6 <sup>a</sup>	71.8 $\pm$ 6.8 <sup>a</sup>	84.1 $\pm$ 3.3 <sup>a</sup>	85.8 $\pm$ 2.7 <sup>a</sup>	89.7 $\pm$ 3.4 <sup>ab</sup>	90.4 $\pm$ 3.5 <sup>ab</sup>
UP	15.2 $\pm$ 4.2 <sup>a</sup>	35.5 $\pm$ 5.7 <sup>a</sup>	72.9 $\pm$ 4.2 <sup>a</sup>	85.4 $\pm$ 4.6 <sup>a</sup>	91.6 $\pm$ 2.6 <sup>a</sup>	93.0 $\pm$ 3.2 <sup>b</sup>	94.0 $\pm$ 1.7 <sup>b</sup>
ME	10.4 $\pm$ 2.1 <sup>a</sup>	30.7 $\pm$ 4.2 <sup>a</sup>	63.8 $\pm$ 6.1 <sup>a</sup>	79.3 $\pm$ 3.4 <sup>a</sup>	88.9 $\pm$ 2.9 <sup>a</sup>	87.3 $\pm$ 2.2 <sup>a</sup>	88.5 $\pm$ 4.5 <sup>ab</sup>
UE	14.4 $\pm$ 2.6 <sup>a</sup>	35.5 $\pm$ 6.7 <sup>a</sup>	67.8 $\pm$ 4.4 <sup>a</sup>	79.9 $\pm$ 4.4 <sup>a</sup>	89.0 $\pm$ 2.8 <sup>a</sup>	88.9 $\pm$ 1.9 <sup>ab</sup>	90.5 $\pm$ 1.7 <sup>ab</sup>

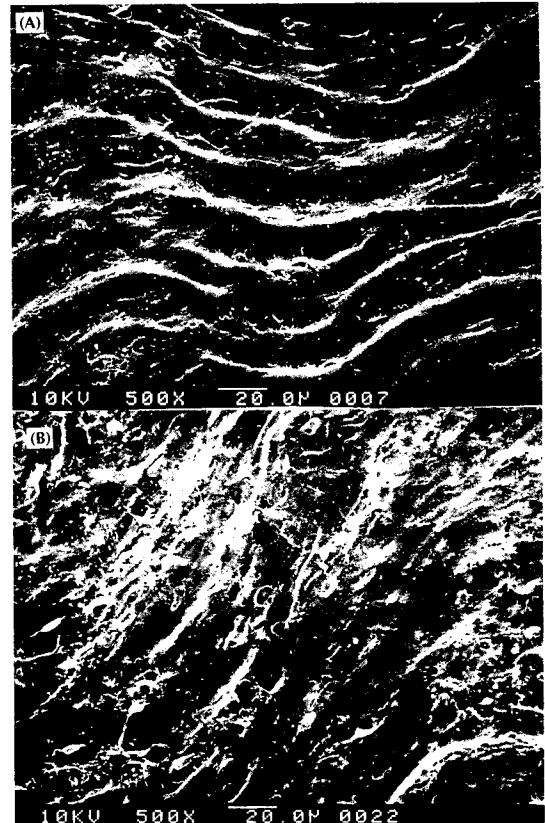
1) Thoracic aortic rings were precontracted submaximally with phenylephrin( $10^{-6}$ M). Acetylcholine( $10^{-8}$  -  $10^{-5}$ M) was added being peak the contractile responses to phenylephrin. Relaxation was expressed as percentage of contraction to phenylephrin( $10^{-6}$ M).

Mean  $\pm$  S.E. Means in the same column sharing a common superscript letter are not significantly different( $p < 0.05$ )

와 유사한 경향을 나타내었고 그 중 영경귀 분말군에서 혈관이완도가 큰 것으로 나타났으며 대조군과 유의한 차이가 있었다. Acetylcholine은 내피세포 의존성 이완인자인 nitric oxide를 분비시키므로써 cGMP 생성이 증가되어 혈관 평활근이 이완되는데 이 NO는 반응성 산소 대사물에 의해 쉽게 NO<sub>2</sub>로 되어 불활성화되는 것으로 알려져 있다<sup>22)</sup>. 고지혈증 또는 동맥경화성 혈관에서는 EDRF의 생성 또는 방출이 감소되고, 혈관 평활근의 반응장애로 인하여 내피세포 의존성 혈관이완이 감소된다고 보고하고 있는데<sup>5),8),9)</sup>, 동맥경화성 혈관에서 adenylyl cyclase와 guanylyl cyclase 활성이 감소됨이 관찰되었고, 이것이 동맥경화성 혈관의 이완반응 감소 및 수축 효과의 증진과 관련될 수 있다고 하였다<sup>23)</sup>. LDL과 함께 배양된 혈관에서 acetylcholine에 대한 이완이 감소되었고, 이러한 혈관이완의 감소는 고콜레스테롤 혈증 상태에서 관찰된다고 보고하였다<sup>8),24)</sup>. 동맥경화를 유발하는 식이는 혈액과 혈관에 lipid peroxide 농도가 증가하여 내피세포에서 산화형 LDL이 생성되고, 혈소판 응집이 촉진되며 내피세포의 상해와 대식세포에 지질의 축적이 촉진된다고 하였는데<sup>24)</sup> 특히 산화된 LDL은 EDRF의 방출을 저해하거나 분해하며, 내피세포에 거품세포(foam cells) 형성 및 혈소판 응집과 지질축적을 더욱 가속화시킨다고 보고하였다<sup>10),25)</sup>. 한편 항산화물질의 존재는 이러한 동맥경화의 진행을 완화시킨다고도 보고되어 있다<sup>26),27)</sup>. 본 실험결과에서는 각 분말군의 혈관이완율이 대조군에 비해 높았는데 그 중 LDL의 농도가 낮은 영경귀 분말군에서 혈관이완율이 더욱 높았다. 각 추출물군 또한 비교적 이완도가 큰 경향을 나타내었는데 이는 시료의 콜레스테롤과 LDL 농도의 저하효과에 의한 것이거나 또는 시료중에 함유되어 있는 항산화물질, 혈관이완 물질에 의해 내피세포의 손상이 지연되고 EDRF의 분비 및 혈관 평활근의 반응장애가 억제되었기 때문인 것으로 사료된다.

**4. 혈관 내피세포의 형태학적 변화**

정상쥐와 실험식이군 흰쥐의 혈관 내피세포의 형태학적 변화를 관찰한 결과는 Fig. 1-3과 같다. 정상쥐와 대조군의 혈관 내피세포에서(Fig. 1) 정상쥐는 표면이 부드럽고 규칙적이며 손상되지 않은 상태이었고 대조군은 표면이 거칠고 솜같은 것으로 덮혀 있으며 동공형성 등이 관찰되었다. 쑥 분말군과 영경귀 분말군의 내피세



**Fig. 1.** Scanning electron microscopic photograph of aortic endothelium from normal rats(A) and the control group(B).



Fig. 2. Scanning electron microscopic photograph of aortic endothelium from rats fed the mugwort powder diet(MP) and the Unggungqui powder diet(UP).

포(Fig. 2)를 보면 썩 분말군은 부분적으로 부풀어 오른 모양이 발견되었으나, 대조군에 비해 내피세포의 손상이 적었고, 엉경귀 분말군은 부분적으로 이탈된 것이 나타나지만 대체로 상태가 양호한 편이었다. 썩 추출물군은 내피세포의 표면이 액포와 백혈구로 덮혀 있었고, 엉경귀 분말급이군은 썩 추출물군보다 정도는 약하지만 역시 액포 형성이 관찰되었다(Fig. 3).

동맥경화의 초기 단계에서 나타나는 내피세포의 상해는 부풀어 오르고 일그러진 형태를 보이며 백혈구 부착이 증가할 뿐만 아니라 내피세포의 표면과 내부에 지질의 액포현상이 발견된다고 하였다<sup>28)</sup>. Kishino 등<sup>9)</sup>은 콜레스테롤을 16주간 투여한 토끼의 대동맥에서 내피세포의 이탈과 불규칙적인 배열, 내피세포 표면의 원형함몰부(creator)형성등이 관찰된다고 하였고, Jayakody 등<sup>9)</sup>은 단핵구와 혈소판이 응집하여 거품세포(foam cell)가 형성된다고 보고하였다. 또한 지질의 과산화와 반응성 산소대사물에 의하여 LDL이 산화됨으로써 이러한 변화가 가속화되는 것으로 알려져 있다<sup>24)24)</sup>. Ross<sup>29)</sup>는 고콜

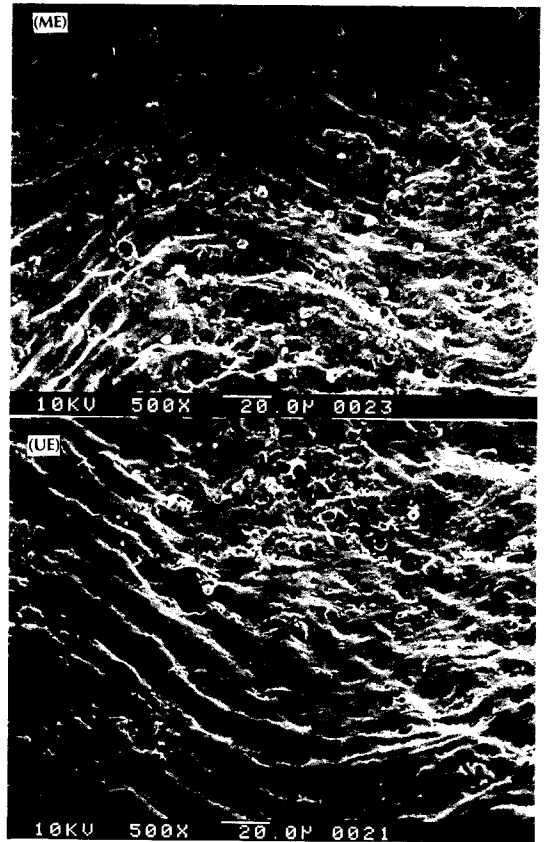


Fig. 3. Scanning electron microscopic photograph of aortic endothelium from rats fed the Mugwort extract diet(ME) and Unggungqui extract diet(UE).

레스테롤 식이를 섭취한 동물에서 지질의 내피세포투과성이 증가되는데 이러한 혈관 내 콜레스테롤 축적의 증가로 세포 matrix가 증식된다고 하였다<sup>30)</sup>. 당뇨병 혈청에서 VLDL의 증가는 혈관내피세포를 손상시킨다고 하였고<sup>31)32)</sup>, Gianturco등<sup>33)</sup>은 고지혈증환자의 VLDL이 소의 대동맥 내피세포의 손상을 야기한다고 밝힌 바 있다.

본 실험결과에서 엉경귀 분말군에서 내피세포의 상해가 적었으며 각 추출물군에서는 분말군에 비하여 내피세포 손상이 심했다. 엉경귀 중에는 저자의 연구<sup>34)</sup>에서 혈압을 상승시키는 성분이 존재하며 동시에 혈액 응고를 촉진하는 성분이 있음에도 불구하고 대조군과 썩 첨가군에 비하여 혈청 콜레스테롤과 LDL 및 VLDL의 농도가 낮아 내피세포의 손상이 지연된 것으로 보인다. 한편 썩 분말군과 썩 추출물군에서는 LDL과 VLDL의 농도가 비교적 높았으나<sup>15)</sup> 내피세포의 상해가 대조군에 비하여 적은 경향을 보였는데 썩에 함유된 특수 성분에 의해 내피세포의 상해가 지연된 것으로 보인다. 이와 관련되어 썩의 열수추출물은 혈관을 이완시키며 가토의 혈압을 저

하시키는 것으로 나타났는데<sup>35)</sup> 이러한 작용을 하는 성분은 EDRF를 분비하여 내피세포의 상해를 지연시키는 것으로 추정된다. 그밖에 Kaji 등<sup>36)</sup>은 쑥의 추출물이 세포배양에서 내피세포 증식을 촉진시킨다고 하였으며 쑥의 수용성 분획본 중의 혈소판응집을 저해하는 물질이나 항산화 물질<sup>37)</sup>에 의하여 내피세포의 상해가 지연되었을 것으로 추정된다.

## 요약 및 결론

국화과에 속하는 식용 식물중 쑥, 엉겅퀴가 고지혈증 흰쥐의 심혈관계에 미치는 영향을 구명하기 위하여 S. D.계 흰쥐에게 각각의 분말 5%와 그에 상당하는 열수 추출물을 급여하여 4주간 실험사육한 후 적출한 심장관 혈관의 수축 이완 반응 및 혈관 내피세포의 형태학적 변화를 관찰하였다.

1) 심방근의 isoproterenol에 대한 반응에서 우심방근의 박동수는 각 분말급여군에서 대체로 낮은 수치를 보였다.

2) 흉부대동맥의 phenylephrine과 calcium투입에 의한 혈관의 수축반응은 대조군에 비해 쑥 분말군 및 엉겅퀴의 분말군에서 현저한 차이를 보였으며 각각의 추출물군에서도 비교적 낮은 수치를 나타냈다.

3) 흉부대동맥의 acetylcholine에 의한 이완반응은 각 시료 급여군이 대조군에 비해 이완도가 대체로 큰 것으로 나타났고, 특히 엉겅퀴 분말군이 유의하게 높았다.

4) 혈관 내피세포의 전자현미경적 관찰결과에 의하면 엉겅퀴 분말군이 가장 손상이 적었으며 쑥 분말군에서도 내피세포의 손상이 적은 반면 각 추출물급여군에서는 내피세포 손상이 조금 더 심한 것으로 나타났다.

이러한 결과들을 볼 때 쑥과 엉겅퀴는 혈중 LDL 및 VLDL 등의 지질농도를 저하시킴으로써<sup>1)</sup> 혈관내피세포의 상해가 지연되는 것으로 나타나며 분말 상태로의 섭취가 분말 내에 포함되어 있는 섬유소와 열수로 추출되지 않는 기타 활성물질들로 인하여 열수추출물로 급여하였을 때 보다 효과가 더욱 뚜렷하였다.

쑥의 경우 혈중 지질 농도 저하효과는 적지만 쑥에 포함되어 있는 항산화물질이나 혈관 이완물질, ADP 저해 물질 등의 작용으로 내피세포의 손상이나 혈관의 이완과 수축력의 변화가 대조군에 비하여 적게 나타난 것으로 생각되며, 엉겅퀴는 혈중 지질 저하효과 및 혈관의 이완과 수축반응으로 보아 고혈압이나 심장 순환기계 질환의 치료와 예방에 도움이 될 것으로 기대된다.

## Literature cited

- 1) 임상선 · 이종호. 쑥 및 엉겅퀴가 식이성 고지혈증 흰쥐의 혈청지질에 미치는 영향. *한국영양학회지* 30(1) : 12-18, 1997
- 2) Fogelman AM, Shechter T, Seager J, Hokem M, Child JS, Edwards PA. Malondialdehyde alteration of LDL leads to cholesterol ester accumulation in human monocyte and macrophage. *Pro Natl Acad Sci USA* 77 : 2214-2218, 1980
- 3) Kishino Y, Yoshioka A, Wakitani C. Effect of cholesterol diet on aorta of hypertensive rats(SHRSP)-ultrastructural study. *J Exp Med* 35 : 115-126, 1988
- 4) Stringer MD, Gorog PG, Freeman A, Kakker VV. Lipid peroxides and atherosclerosis. *Br Med J* 289 : 281-284, 1989
- 5) Lefer AM, Ma XL. Decreased basal nitric oxide release in hypercholesterolemia increased neutrophil adherence to rabbit coronary artery endothelium. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 13 : 771-776, 1993
- 6) Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Inhibitory role of the endothelium in the response of isolated coronary arteries to platelets. *Science* 221 : 273-274, 1983
- 7) Van-Breemen C, Aaronson P, Loutzenhiser PR, Meisner K. Ca<sup>2+</sup> movements in smooth muscle. *Chest* 78 : 157-165, 1980
- 8) Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 86 : 228-234, 1990
- 9) Jayakody L, Senaratne MPJ, Thomson ABR, Sreeharan N, Kappagoda CT. Persistent impairment of endothelium dependent relaxation to acetylcholin and progression of atherosclerosis following 6 weeks of cholesterol feeding in the rabbit. *Can J Physiol Pharmacol* 67 : 1454-1460, 1989
- 10) Flavahan NA. Atherosclerosis of lipoprotein induced endothelial dysfunction. *Circulation* 85 : 1927-1938, 1992
- 11) Henry PD, Yokoyama M. Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine. *J Clin Invest* 66 : 306-313, 1980
- 12) Kimura Y, Okuda H, Okuda T, Hatano T, Agata I, Arichi S. Studies on the activities of tannins and related compounds from medicinal plants and drug. VII. Effects of extracts of leaves of Artemisia, Species and caffeic acid and chlorogenic acid on lipid metabolic injury in rats fed peroxidized oil. *Chem Pharm Bull* 33(5) : 2028-2034, 1985

- 13) Okuda T, Hatano T, Katayama M, Agata I, Nishibe S, Kimura K. Abstracts of paper, 104th Annual meeting of the Pharmaceutical society of Japan, 192, 1984
- 14) 이기동 · 김정숙 · 배재오 · 윤형식. 죽(산쑥)의 물 抽出物과 에테르 抽出物의 抗酸化 效果. *한국영양식량학회지* 21(1) : 17-22, 1992
- 15) Williams PT, Haskell WL, Vranizan KM, Blair SN, Krauss RM, Superko HR, Albers JJ, Frey-Hewitt B, Wood PD. Associations of resting heart rate with concentrations of lipoprotein subfractions in sedentary men. *Circulation* 71 : 441-449, 1985
- 16) Błnaa KH, Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. *Circulation* 86 : 394-405, 1992
- 17) Cauvin C, Lukeman S, Cameron J, Hwang O, Van Breen C. Differences in norepinephrine activation and diltiazem inhibition of Ca<sup>++</sup> channels in isolated rabbit aorta and mesenteric resistance vessels. *Cir Res* 56 : 822-828, 1985
- 18) Yokoyama M, Henry PD. Sensitization of isolated canine coronary arteries to calcium ions after exposure to cholesterol. *Cir Res* 45 : 479-486, 1979
- 19) Ebersole BJ, Mdinoff PB. Inhibition of binding of [<sup>3</sup>H] PN 200-110 to membranes from rat brain and heart by ascorbate is mediated by lipid peroxidation. *J Pharmacol Exp Ther* 259 : 337-343, 1991
- 20) Egleme C, Godfraind T, Miller RC. Enhanced responsiveness of rat isolate aorta to clonidine after removal of the endothelial cells. *Br J pharmacol* 81 : 16-18, 1984
- 21) Verbeuren TJ, Jordaens FH, Zonnekeyn LL, Van Hove CE, Coene MC, Herman AC. Effect of hypercholesterolemia on vascular reactivity in the rabbit. *Cir Res* 58 : 552-564, 1986
- 22) Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 80 : 1-9, 1989
- 23) Schmidt K, Klatt P, Mayer B. Hypercholesterolemia is associated with a reduced response of smooth muscle guanylyl cyclase to nitrovasodilator. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 13 : 1159-1163, 1993
- 24) Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low-density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature* 327 : 237-239, 1987
- 25) Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis. *JAMA* 264 : 3047-3052, 1990
- 26) Lehr HA, Becker M, Marklund SL, Hubner C, Arfors KE, Kohschutter A, Messmer K. Superoxide dependent stimulation of leukocyte adhesion by oxidatively modified LDL in vivo. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 12 : 824-829, 1992
- 27) Steinberg D. Autoxidants in the Prevention of Human Atherosclerosis. *Circulation* 85 : 2338-1344, 1992
- 28) Lefer AM, Sedar AW. Endothelial alterations in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Pharmacological Research* 23 : 1-12, 1991
- 29) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N Engl J Med* 314 : 488-500, 1986
- 30) Nielsen LB, Nordestgaard BG, Stender S, Kjøløsen K. Aortic permeability to LDL as a predictor of aortic cholesterol accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 12 : 1402-1409, 1992
- 31) Arbogast BW, Berry DL, Newell CL. Injury of arterial endothelial cells in diabetic sucrose fed and aged rats. *Atherosclerosis* 51 : 31-45, 1984
- 32) Arbogast BW, Berry DL, Raymond N. In vitro injury of porcine aortic endothelial cells by very low density lipoproteins from diabetic rats serum. *Diabetes* 31 : 593-599, 1982
- 33) Gianturco SH, Eskin SG, Navarro LT, Lahart CT, Smith LC, Gotto M. Abnormal effects of hypertriacyl glycerolemic very low-density lipoproteins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase activity and viability of cultured bovine aortic endothelial cell. *Biochem Biophys Acta* 618 : 143-152, 1980
- 34) 임상선 · 이종호 · 박종철. 영경귀 지상부의 심혈관 작용활성 및 후라본 배당체의 분리. *한국식품영양과학회지* - 인쇄중 -
- 35) 임상선 · 이종호. 죽 수용성 추출물의 심혈관 및 혈압에 대한 활성연구. *한국영양학회지* - 인쇄중 -
- 36) Kaji T, Kaga K, Miezi N, Sakuragawa N. A stimulatory effect of artemisia leaf extract on proliferation of cultured endothelial cells. *Chem Pharm Bull* 38 : 538-540, 1990
- 37) 韓龍男 · 梁賢玉 · 韓秉勳. 에엽(艾葉)의 血液 凝固 抑制成分에 관한 研究. *약학회지* 28(2) : 69-77, 1984