

특집 : 콜레스테롤과 현대인의 건강

**귤피 Bioflavonoids의 고지혈증 및 동맥경화 예방
치료 효과와 기작 연구**

**Cholesterol-Lowering or Antiatherogenic Effects of Citrus
Bioflavonoids and Their Mechanisms**

정태숙, 최명숙*, 박영배**, 복성해 (Tae-Sook Jeong, Myung-Sook Choi*, Young-Bae Park** and Song-Hae Bok)

생명공학연구소 항순환기질환물질연구실, *경북대학교 식품영양학과, **서울대학병원 순환기내과

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 검토되지 않은 성분들이 많이 남아있다. 검토가 이루어진 것들 중에서도 기능성분의 확실한 평가가 매우 빈약하다.

감귤 껍질의 주요 플라보노이드 성분은 naringin, hesperidin이며 그밖에도 nobiletin, tangeretin 등이 있다. 미국 FDA 보고서에 따르면, naringin 및 hesperidin은 쥐를 이용한 독성 실험에서 급성, 아급성, 만성독성, 생식독성, 돌연변이성 등이 거의 없는 안전한 화합물로 보고되어 있다. Naringin은 감귤류의 과피에 많은 bioflavonoid로서 주로 주스의 쓴맛을 내며 1965년에 Hagen 등(1)에 의해 분리된 성분으로, 항세균작용(2,3), 암세포 증식 억제 작용이 알려져 있으며(4-8), 다른 측면에서 독성물질에 의한 간손상을 보호하는 작용이 알려져 있다(9,10). 이외에 hesperidin이 동물실험결과 콜레스테롤치를 강하시킨다는 보고가 있으나(11-14), 현재까지 naringin 및 hesperidin이 혈중지질 및 동맥경화에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구는 미흡한 상태이다.

이에 저자들은 고콜레스테롤 식이로 고콜레스테롤 혈증을 유발한 쥐모델 및 토끼모델을 이용하여, citrus flavonoids와 HMG-CoA reductase 저해제인 lovastatin의 투여가 혈중지질치, 대동맥내 지방선, 간세포 조직에 어떠한 효과를 나타내는지를 비교 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 연암원에축

산대학으로부터, 체중 110~130 g 정도의 4 주령 Sprague-Dawley(SD) 수컷 랫트를 대한실험동물센터로부터 분양받아 실험에 사용하였다. 동물은 온도 22±2°C, 습도 55±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-glutamyl transferase (γ-GT), total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL), triglyceride (TG) 및 creatine kinase (CK) 등의 변화를 측정, 분석하였다. 간 조직은 형태학적 분석, 조직 지질 및 microsome을 분리하여 HMG-CoA reductase 및 acyl-CoA:cholesterol acyltransferase(ACAT)의 활성도 측정에 사용하였다.

실험종료후 각 실험군 토끼들의 흉부를 절개하여 대동맥을 따라 하방으로 5 cm 정도를 절취한 후, 혈관주변부의 지방을 잘 제거하고 대동맥의 중앙부위를 종축방향으로 따라 절개하여 dish에 핀으로 고정하고 사진촬영을 하였다. 지방선 염색은 Esper 등(15)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.

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.

본 연구를 통하여 얻어진 혈액분석치, 대동맥 지방선 및 간조직의 비정상 지방함유 세포의 형태계측치 등은 컴퓨터 통계프로그램(microsoft excel, version 7.0)을 이용하여 각 실험군간의 유의성 차이를 분석, 검정(Student *t*-test 또는 Mann-Whitney U test)하였다.

감귤류 과피의 bioflavonoids 함량 분석

제주도에서 구입한 재래 감귤인 산물, 스타치, 청귤, 병귤, 온주, 당유자, 하귤, 한라봉의 과피를 건조한 후 30% 에탄올 용액을 가하고 60°C에서 5 시간 동안 추출하였다. 이 추출물을 면직물(cotton cloth)을 이용하여 여과한 다음 여액을 진공농축하여 시럽상의 추출물을 얻고 HPLC를 이용하여 naringin과 hesperidin의 함량을 조사하였다. Fig. 1에서 보이는 것처럼, 산물 (3.28%), 스타치 (0.52%), 청귤 (2.46%), 온주 (4.42%), 한라봉 (0.63%)은 hesperidin만을 함유하고 있으며, 하귤은 naringin(3.26%)만을 함유하고 있다. 반면에 병귤은 naringin과 hesperidin을 모두 함유하고 있으나, 상대적으로 다른 감귤류에 비해 함량이 적었다. 감귤피 건조 무게 당 온주의 hesperidin 함량이 가장 높았으며, naringin은 하귤에 가장 많이 함유되어 있었다. 또한 협동연구기관인 충남대 연구결과에 따르면 수확기에 다른 naringin과 hesperidin의 함량에 큰 차이가 있는 것으로 나타났다.

고콜레스테롤 식이를 시행한 쥐에 있어서의 citrus flavonoids의 효과

식이군간 혈장의 총 콜레스테롤농도 비교(Table 1)에서 hesperidin 투여군을 제외한 모든 실험군들은 대조군에 비해 그 수준이 유의적으로 낮게 나타났다. 그리고 총 콜레스테롤에 대한 HDL-cholesterol의 비율은 naringin군, hesperidin+naringin군 그리고 감귤피 추출물군들이 타

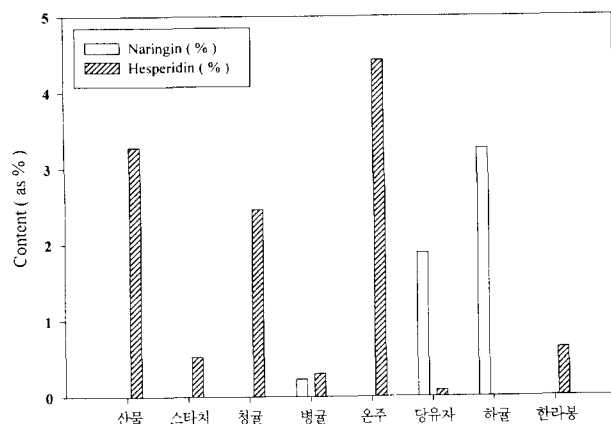


Fig. 1. Contents of naringin or hesperidin in citrus peel.

식이군에 비해 유의적으로 높았다. 혈장 중성지질 수준은 hesperetin군이 제일 높았고, 타 그룹들은 비슷한 수준이었다. 동맥경화유발에 대한 위험성 지표인 atherogenic index는 대조군과 hesperidin군이 나머지 타 그룹들보다 유의적으로 높게 나타나 총 콜레스테롤농도 변화와 거의 일치된 관계를 보였으며 그 중 naringin, naringin+hesperidin군, 감귤피추출물군이 가장 유의하게 나타났다. 즉 시험물질 중 hesperidin을 제외한 naringin군, naringenin군, hesperidin군, 감귤피 추출물군은 혈중 콜레스테롤 저하효능면에서 유의적으로 우수하였다.

한편 간조직의 콜레스테롤 합성수준을 조절하는 효소인 HMG-CoA reductase의 활성도는 모든 시험물질 투여군들이 대조군에 비해 유의적으로 낮았으며 그 중 naringenin군과 감귤피 추출물군이 가장 낮게 나타났다. 또한 간 조직의 free cholesterol을 에스테르화하는 효소인 ACAT의 활성도 시험물질 투여군 중 hesperidin군을 제외한 모든 군들이 대조군에 비해 유의적으로 낮게 나타났다. 따라서 HMG-CoA reductase와 ACAT 활성도 수준은 동일 식이군에서 거의 같은 경향을 보였다(16-19).

시험물질 투여군에서는 분변으로 배설되는 총 중성스테롤(total neutral sterol) 양도 혈장 총 콜레스테롤 농도나 HMG-CoA reductase 활성도 경향과 같은 수준으로 감소되었는데, 각 fecal sterol (cholesterol, coprostanol, coprostanone)의 배설양도 시험물질을 투여한 군이 대조군에 비해 유의적으로 낮게 나타났다.

이상의 결과를 종합하면 시험물질 투여군들의 혈장 콜레스테롤 수준이 대조군보다 유의적으로 낮았고, 간의 콜레스테롤 합성수준도 감소되었다. 그러나 이들 시험물질 투여군들의 분변 스테롤 배설양도 대조군에 비해 오히려 낮게 나타나 시험물질들의 콜레스테롤 저하작용에 대한 기전은 지금까지 밝혀진 콜레스테롤 강하제로 알려진 물질들의 작용기작과 약간 다른 것으로 추측된다. 토끼를 사용하는 후속 동물실험에서 그 기작이 밝혀지겠지만, 현재의 결과만으로 가능한 작용기작을 분석하면 혈장 콜레스테롤을 간으로 받아들이는 간조직의 lipoprotein receptor 활성에 대한 변화가 주목된다. 시험물질을 투여하지 않은 대조군의 혈장 콜레스테롤 수준 및 분변 스테롤 배설량을 콜레스테롤 대사경로와 연관지워 보면 hepatic lipoprotein receptor들의 활성이 계속되는 고콜레스테롤 식이의 투여로 인해 크게 감소된 것으로 추측된다. 따라서 대조군의 간 조직은 필요한 콜레스테롤을 자체조직에서 스스로 합성해 그 수준을 충족시켜야 하므로 HMG-CoA reductase 활성이 증가되었다고 추측된다. 또한 대조군 혈장내의 콜레스테롤은 간의 hepatic lipoprotein receptor 활성의 결핍으로 간으로 운반되지 못하고 혈장에 그대로 축적되므로

Table 1. Effects of citrus bioflavonoids on plasma and liver lipids, fecal sterol, and liver enzyme activities in rats with 1.0% cholesterol diet

Group	Control	0.1% Hesperidin	0.1% Naringin	0.05% Hesperidin + 0.05% Naringin	0.1% Hesperetin	0.1% Naringenin	Citrus peel extract ³⁾
Total-C(mg/dl)	147.8 ±34.8 ^{1)a2)}	131.6 ±29.7 ^{ab}	100.8 ±16.1 ^{cd}	93.4 ±12.1 ^d	125.1 ±15.6 ^b	120.9 ±25.9 ^{bc}	94.2 ±23 ^d
HDL-C(mg/dl)	22.2	18.7	24.0	27.6	25.7	23.4	23.5
HDL-C / Total-C (%)	15.7 ±5.3 ^a	15 ±4.9 ^a	23.9 ±7.6 ^{bc}	29.9 ±8 ^c	20 ±5.6 ^{ab}	20.8 ±9.1 ^{ab}	26.2 ±7.5 ^{bc}
TG(mg/dl)	99.2 ±18.9 ^{abc}	92.7 ±20.5 ^{ab}	86.7 ±14.6 ^a	90.9 ±12.2 ^{ab}	114.6 ±18.8 ^c	103.4 ±18.2 ^{abc}	108.5 ±15.9 ^{bc}
Athero. Index	6.3 ±3.4 ^{ab}	6.7 ±3.6 ^a	3.6 ±1.4 ^c	2.6 ±1.1 ^c	4.3 ±1.2 ^{bc}	4.6 ±2.1 ^{bc}	3.1 ±1.2 ^c
HMG-CoA reductase activities (pmole/min/mg protein)	2487.2 ±210.5 ^a	1896.7 ±213.4 ^{bc}	1879.8 ±236.9 ^{bc}	1783.4 ±282.6 ^c	2005.0 ±242.0 ^b	1715.7 ±123.5 ^{cd}	1565.1 ±106.6 ^d
ACAT activities (pmoles/min/mg protein)	806.2 ±105.2 ^a	651.2 ±86.0 ^b	643.5 ±80.7 ^b	615.8 ±80.1 ^b	616.4 ±60.5 ^b	663.4 ±65.3 ^b	548.0 ±65.4 ^c
Total fecal sterol (mg/day)	521.87 ^a	254.27 ^b	204.66 ^b	208.06 ^b	178.74 ^b	242.75 ^b	211.08 ^b
Cholesterol	454.12 ±47.9 ^a	207.38 ±22.5 ^b	165.15 ±23.4 ^b	170.3 ±27.7 ^b	144.27 ±12.6 ^b	200.25 ±23.6 ^b	182.93 ±22.4 ^b
Coprostanol	6.95 ±1.2 ^a	5.79 ±0.6 ^{ab}	4.41 ±0.5 ^{bc}	4.36 ±0.6 ^{bc}	3.37 ±0.2 ^c	4.7 ±0.5 ^{bc}	4.95 ±0.4 ^{abc}
Coprostanone	60.8 ±6.3 ^a	41.1 ±4.8 ^b	35.1 ±4.7 ^{bc}	33.4 ±3.5 ^{bc}	31.1 ±1.8 ^{bc}	37.8 ±4.8 ^b	23.2 ±5.1 ^c

¹⁾ Mean ± SE (n=10).

²⁾ Means in the same row not sharing a common superscript are significantly different (p<0.05).

³⁾ A citrus peel extract supplement (16.7 g/100 g diet) prepared with ethanol. The amount of citrus peel extract mixed with the diet was based on an equivalent of the total flavonoids in the hesperidin and naringin diet. One hundred g of the citrus peel concentrate containing 39.1 g H₂O, 2.7 g crude protein, 1.8 g crude fat, 1.0 g crude ash, 20 g fructose, 16.5 g glucose, 8.6 g sucrose, 0.6 g hesperidin, 0.03 g naringin, and 9.67 g other sugars.

고콜레스테롤혈증이 유도되었으며, 그로 인해 소장의 콜레스테롤 흡수율도 시험물질 투여군에 비해 상대적으로 감소되었으므로, 그 결과 분변으로 배설되는 sterol 양도 증가된 것으로 사료된다. 그와 반대로 시험물질 투여군에서는 시험물질 활성성분에 의해 간의 receptor 활성이 증가된 것으로 유추되며, 따라서 혈장으로부터 간으로의 콜레스테롤 유입이 많아져 간조직 자체에서 생성하는 콜레스테롤 양도 negative feedback mechanism에 의해 계속적으로 감소된 것으로 사료된다. 따라서 시험물질 투여군의 혈장 콜레스테롤은 간으로 운반되어 사용될 수 있으므로 그 수준이 점차로 감소되고 소장의 콜레스테롤 흡수율은 상대적으로 증가되어 분변으로의 배설이 대조군에 비해 감소된 것으로 보인다. 이러한 작용기전은 타 동물실험(특히 사람의 지질대사 경로와 비슷한 system을 갖춘 토

끼모델)에서 더욱 구체적으로 명확하게 입증되어야 할 것이다.

고콜레스테롤 식이를 시행한 토끼에서의 naringin의 효과 및 작용 기작

1.0% 고콜레스테롤 식이를 8주간 투여한 토끼에서 혈중 총콜레스테롤치는 투여전에 비해 8주 후 약 20배가 증가하였다. 혈중 지질치 및 혈청 GOT치는 유의한 차이가 없었으며, 정상치의 10배 이상 과도하게 상승한 콜레스테롤치를 의미있게 낮추지는 못하였으나, 흉부대동맥 지방선 면적은 대조군에 비하여 naringin 투여군 또는 lovastatin 투여군에서 유의하게 감소하였다(20). 즉 naringin은 lovastatin에 필적할 만한 항동맥경화 효과를 나타내었다(Table 2). 현미경적 형태측정을 통한 혈관 내피하 콜레스테롤 침윤

정도를 분석한 결과, 대조군에서는 대동맥 내피하 콜레스테롤 침윤이 동맥 내경 전체에 분포하였으며, 3층의 침윤세포로 이루어진 것에 비하여, naringin 투여군에서는 부분적인 콜레스테롤 침윤이 관찰되며, 주로 한 층의 침윤세포로 이루어져 대동맥 내피하 콜레스테롤 침윤이 유의하게 억제되었음을 관찰하였으며, lovastatin 투여군에서는 대동맥 내피하 콜레스테롤 침윤이 거의 관찰되지 않았다 (Fig. 2). 한편 고지방식을 섭취한 토끼의 대동맥 조직을 macrophage(대식세포)에 대한 항체(RAM-11)를 이용하여 면역조직화학염색을 한 결과 비치료군에서는 macrophage의 침입이 많았으나 naringin 투여시 macrophage의 침입이 매우 감소함을 알 수 있었다. 따라서 Fig. 2의 foam cell은 동맥경화의 기전에서 주요 역할을 하는 macrophage임을 알 수 있으며, naringin이 이러한 macrophage의 침입을 감소시켜 항동맥경화 효과를 보임을 알 수 있었다(data 첨부하지 않음).

부착분자에 대한 면역조직화학 염색법을 통해 ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)은 비치료군의 지방선 부위에서 최고조로 표현되었으며, naringin 투여군과 lovastatin 투여군에서는 현저하게 표현이 감소하였다. ICAM-1 양성세포는 주로 내피세포를 포함한 neointima의 세포였으며, 지방선이 없는 부위에서는 거의 관찰되지 않았다. VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)도 비치료군의 지방선 부위에서 최고조로 나타났으며, naringin군과 lovastatin군에서 현저하게 줄어드는 양상을 보였다. VCAM-1 양성세포는 주로 내피세포를 포함한 neointima의 세포였으며, ICAM-1과 마찬가지로 지방선이 없는 부위에서는 거의 관찰되지 않았다. ICAM-1 양성인 세포가 상대적으로 VCAM-1 양성인 세포보다 많았다. 즉, naringin의 투여로 내피세포의 ICAM-1과 VCAM-1과 같은 부착분자의 표현이 줄어들어서 대식세포의 침윤이 감소하고, 따라서 지방선의 형성이 감소하는 것을 알 수 있었다. 즉 고지방식을 섭취한 토끼 대동맥조직에서,

동맥경화의 기전에서 중요한 역할을 담당하는 부착분자중 하나인 ICAM-1에 대한 면역조직화학염색으로부터 고지방식이만을 먹고 아무 처치도 하지 않은 경우 ICAM-1의 발현이 현저하게 증가되어 있는 반면에, 여기에 naringin을 투여한 경우 ICAM-1의 발현이 현저하게 억제됨을 알 수 있어서 naringin에 의한 항동맥경화 효과의 기전을 알 수 있었다(data 첨부하지 않음).

In vitro study로서 배양한 쥐의 혈관 평활근세포에 naringin을 전처리한 후, oxidized-LDL의 구성성분이자 주요 요소인 LysoPC(lysophosphatidylcholine)를 가하고 나서 6시간 후에 NF- κ B에 대한 EMSA(electrophoretic mobility shift assay)를 시행한 결과, LysoPC에 의해 증가

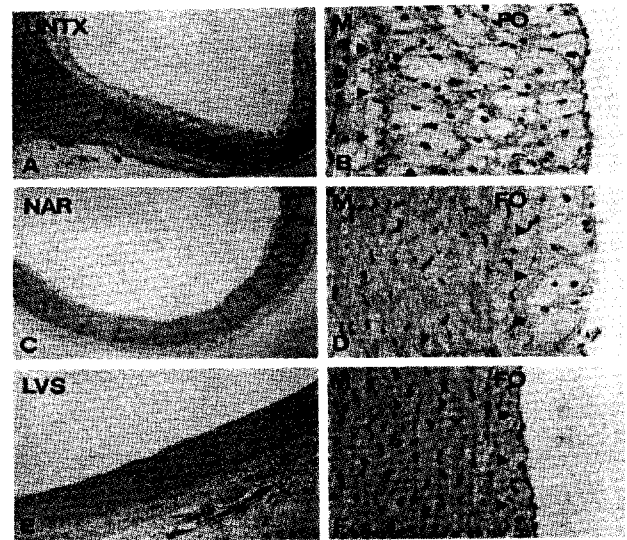


Fig. 2. Microscopic morphometry of foam cell infiltration in intima of rabbit aorta that were untreated (A, B) or treated (C, D) or lovastatin (E, F).

A: No treatment (X 20). B: No treatment (X 100). C: 500 mg/kg/d naringin (X 20). D: 500 mg/kg/d naringin (X 100). E: 1 mg/kg/d lovastatin (X 20). F: 1 mg/kg/d lovastatin (X 100). \blacktriangleright : Internal elastic lamina. M: Media. FO: Foam cell.

Table 2. Effects of naringin and lovastatin on serum lipid profile, GOT, GPT and fatty streak in rabbits with 1.0% cholesterol diet

Groups	TC(mg/dl)	TG(mg/dl)	HDL(mg/dl)	GOT(IU/L)	GPT(IU/L)	Fatty streak area (%)
Control (n=4)	1419 \pm 472 ¹⁾	85 \pm 30	34 \pm 11	161 \pm 71	96 \pm 46 ^a	80 \pm 8 ^c
Naringin (n=6) (100 mg/mg/d)	1355 \pm 468	75 \pm 15	27 \pm 6	106 \pm 49	87 \pm 27 ^a	25 \pm 25 ^c
Naringin (n=6) (500 mg/mg/d)	1798 \pm 84	73 \pm 14	35 \pm 18	198 \pm 153	82 \pm 37 ^a	20 \pm 13 ^c
Lovastatin (n=6) (1 mg/kg/d)	1427 \pm 218	110 \pm 60	36 \pm 15	143 \pm 53	294 \pm 48 ^b	34 \pm 26 ^d

¹⁾Mean \pm SE.

a versus b : p<0.01 by Mann-Whitney U test, c versus d: p<0.05 by Mann-Whitney U test.

되었던 NF-κB의 발현이 현저하게 억제됨이 관찰되었으며, naringin은 LysoPC에 의해 증가된 transcription factor인 NF-κB의 발현을 억제하는 효과를 보였다. 혈관 평활근세포 배양에 naringin을 전처리한 후, LysoPC를 가하고 나서 24시간 후에 H³-thymidine incorporation assay를 시행한 결과, LysoPC로 인해 증가된 DNA 합성이 naringin을 전처리함으로써 감소함을 알 수 있었고, MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide) assay를 통해 naringin을 전처리한 경우 혈관 평활근세포의 증식이 억제됨을 알 수 있었다. 즉 naringin이 동맥경화나 동맥성형술후의 재협착과정에서 발생하는 혈관 평활근세포의 증식을 효과적으로 예방하는 보호효과가 있음을 보여주었다(data 첨부하지 않음).

스타틴계 약제의 커다란 한계점으로 거론되는 것이 바로 간독성으로서, 간효소의 상승이 잘 알려진 부작용이며, 독성 간염의 경우도 보고되어 있어(21), 간질환을 가진 환자에게는 사용할 수 없는 단점이 있다. Naringin은 자연에 존재하는 화합물로서 미국 FDA 보고서를 통해 각종 독성 및 부작용에 대해 안전한 화합물로 보고되어 있다. 표 2의 결과로부터 혈청 GPT치는 lovastatin 투여군에서만 유의하게 상승하였고, naringin 투여군에서는 lovastatin 투여군과는 달리 간독성이 없었다. 간의 조직학적 소견으로는 대조군과 lovastatin 투여군에서 간세포의 지방축적 및 간세포 파괴가 관찰되는 반면에, naringin 투여군에서는 간세포 지방축적이 현저하게 저하되었고, 간세포 파괴도 거의 관찰되지 않아 간보호작용이 있음을 나타내었다(Fig. 3).

결 론

체중 2.5~2.6 kg의 3개월령 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, hesperidin 및 감귤피 추출액을 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 감소하였으며, 간조직의 콜레스테롤 합성수준을 조절하는 율속효소인 HMG-CoA reductase와 간조직의 free cholesterol을 에스테르화하는 효소인 ACAT의 활성이 hesperidin군을 제외한 모든 군들에서 대조군에 비해 유의적으로 낮게 나타나 효과적인 지질 강하제 후보 약물로서의 가능성을 시사하고 있다. 한편 정상치보다 10배 이상 높은 고콜레스테롤이 유발된 토끼에서, 고콜레스테롤혈

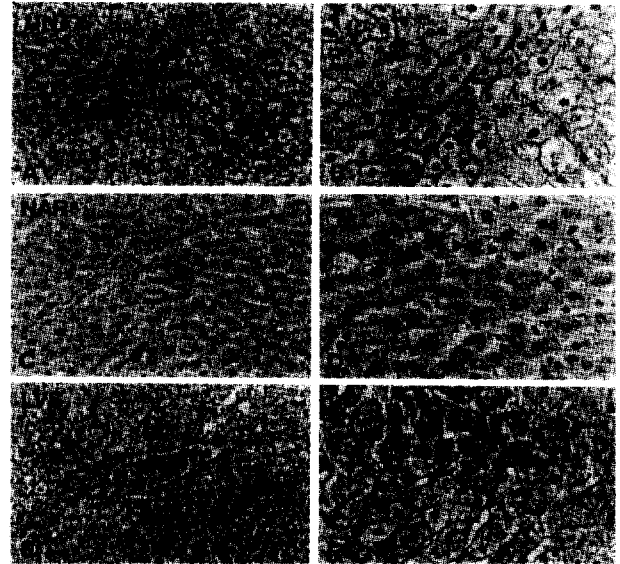


Fig. 3. Liver section of 1% cholesterol-fed rabbits that were untreated (A, B) or treated (C,D) or lovastatin (E,F).

A: No treatment (X100). B: No treatment (X400). Hepatocytes are filled with lipids. Normal cord-like array of hepatocytes are destroyed. Some hepatocytes show foamy degeneration (▷). C: 500 mg/kg/d naringin (X100). D: 500 mg/kg/d naringin (X400). Normal architecture of liver are well preserved. Lipid-laden hepatocytes are not found. Hepatocytes look normal (▶). E: 1 mg/kg/d lovastatin (X100). F: 1 mg/kg/d lovastatin (X400). Normal cord-like array of hepatocytes are partly destroyed. Some hepatocytes look normal (▶) and some hepatocytes are filled lipids. Some hepatocytes are swollen due to lipid deposition (▷). Data from Choe, S.C. *et al.*, *Kor. Circ. J.*, **28**, 1873 (1998)

증은 유의하게 개선시키지는 못하였으나, 지방선 침착은 대조군과 비교하여 전반적으로 유의성 있게 감소된 양상을 나타내어 naringin이 혈관내 콜레스테롤 침착을 효과적으로 억제하는 것으로 판단되었고, 대조군에 비하여 유의하게 낮은 간세포의 손상율을 보여 간보호 효과가 있음을 암시하였다. 토끼에 있어서 naringin은 혈중지질치를 낮추는 효과와 무관한, 독립적인 항동맥경화 효과가 있으며, 이는 바로 macrophage의 침윤(infiltration)을 억제하여 foam cell의 형성을 막고 adhesion molecule의 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-κB의 발현을 억제하여 혈관 평활근세포의 증식을 억제함으로써 동맥성형술 후의 재협착을 방지하는 효과로 인한, 추후 실제 임상적인 효과가 기대된다.

문 헌

1. Hagen, R.E., Dunlap, W.J., Mizelle, J.W., Wender, S.H.,

- Lime, B.J., Albach, R.F. and Griffiths, F.P. : A chromatographic-fluorometric method for determination of naringin, naringenin rutinoside, and related flavanone glycosides in grapefruit juice and juice sacs. *Anal. Biochem.*, **12**, 472-482(1965)
2. el Gammal, A.A. and Mansour, R.M. : Antimicrobial activities of some flavonoid compounds. *Zentralbl. Mikrobiol.*, **141**, 561-565(1986)
 3. Na, T.B., Ling, J.M., Wang, Z.T. Cai, J.N. and Xu, G.J. : Examination of coumarins, flavonoids and polysaccharopeptide for antibacterial activity. *Gen. Pharmacol.*, **27**, 1237-1240(1996)
 4. Mwnon, L.G., Kuttan, R. and Kuttan, G. : Inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F10 melanoma cells by polyphenolic compounds. *Cancer Lett.*, **95**, 221-225 (1995)
 5. Kunizane, H., Ueda, H. and Yamazaki, M. : Screening of phagocyte activities in plants: Enhancement of TNF production by flavonoids. *Yakugaku Zasshi*, **115**, 749-755 (1995)
 6. Divi, R.L. and Doerge, D.R. : Inhibition of thyroid peroxidase by dietary flavonoids. *Chem. Res. Toxicol.*, **9**, 16-23 (1996).
 7. So, F.V., Guthrie, N., Chambers, A.F., Moussa, M. and Carroll, K.K. : Inhibition of human breast cancer cell proliferation and delay of mammary tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutr. Cancer*, **26**, 167-181(1996)
 8. Calomme, M., Pieters L., Vietinick, A. and Vanden berghe, D. : Inhibition of bacterial mutagenesis by citrus flavonoids. *Planta Med.*, **62**, 222-226(1996)
 9. Gordon, P.B., Holen, I. and Seglen, P.O. : Protection by naringin and some other flavonoids of hepatic autophagy and endocytosis against inhibition by okadaic acid. *J. Biol. Chem.*, **270**, 5830-5838(1995)
 10. Blankson, H., Holen, I. and Seglen, P.O. : Disruption of the cytokeatin cytoskeleton and inhibition of hepatocytic autophagy by okadaic acid. *Exp. Cell Res.*, **218**, 522-530 (1995)
 11. Monforte, M.T., Trovato, A., Kirjavainen, S., Forestieri, A.M., Galati, E.M. and Lo Curto, R.B. : Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid (note II): Hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. *Farmacol.*, **50**, 595-599(1995)
 12. Rathi, A.B., Nath, N. and Chari, S.N. : Action of vitamin P-like compounds on lysosomal status in hypercholesterolemic rats. *Acta Vitaminol. Enzymol.*, **5**, 255-261(1983)
 13. Basarkar, P.W. and Nath, N. : Cholesterol lowering action of vitamin P-like compounds rats. *Indian J. Exp. Biol.*, **19**, 787-789(1981)
 14. Gabor, M., Antal, A., Liptak, K., Zoltan, O.T., Gyori, I. and Benko, S. : Capillary resistance in the skin of rats fed flavone-free and atherogenic diets, and their response to hesperidin-methylchalcone. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, **38**, 71-75(1970)
 15. Esper, E., Runge, W.J., Gunther, R. and Buchwald, H. : Natural history of atherosclerosis and hyperlipidemia in heterozygous WHHL (WHHL-Hh) rabbits. II. Morphologic evaluation of spontaneously occurring aortic and coronary lesions. *J. Lab. Clin. Med.*, **121**, 103-110(1993)
 16. Bok, S.H., Lee, S.H., Park, Y.B., Bae, K.H., Son, K.H., Jeong, T.S. and Choi, M.S. : Plasma and hepatic cholesterol and hepatic activities of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and acyl CoA:cholesterol transferase are lower in rats fed citrus peel extract or a mixture of citrus bioflavonoids. *J. Nutr.*, **129**, 1282-1185(1999)
 17. Shin, Y.W., Bok, S.H., Jeong, T.S., Bae, K.H., Jeoung, N.H., Choi, M.S. and Park, Y.B. : Hypocholesterolemic effect of naringin associated with hepatic cholesterol regulating enzyme changes in rats. *Int. J. Vitam. Nutr.*, **69**, 27-31(1999)
 18. Lee, S.H., Jeong, T.S., Park, Y.B., Kwon, Y.K., Choi, M.S. and Bok, S.H. : Hypocholesterolemic effect of hesperetin mediated by inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase in rats fed high-cholesterol diet. *Nutr. Res.*, **19**, 1245-1258(1999)
 19. Lee, S.H., Cho, K.H., Bae, K.H., Bok, S.H., Kwon, Y.K., Lee, E.S. and Choi, M.S. : Cholesterol-lowering activity of naringenin via inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase and acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT) in rats. *Ann. Nutr. Metab.*, **43**, 131-190(1999)
 20. Choi, S.C., Kim, H.S., Jeong, T.S., Bok, S.H. and Park, Y.B. : Antiatherogenic effect of naringin independent of lipid-lowering action in hypercholesterolemic rabbits. *Kor. Circ. J.*, **28**, 1873-1881(1998)
 21. McEvoy, G.K., Livtak, K., Shannon, E.P., Welsh, O.H., Peterson, J.A., Bollinger, L.A. et al. : Antilipidemic agents. In *AHFS Drug Information*. Mcevoy, G.K. (ed.), p.1253-1260(1996)