

국산과 중국산 枳實의 Triton WR-1339 유발 高脂血症 흰쥐에 대한 효능 연구

함인혜¹, 이웅철¹, 이병희², 최호영^{1#*}

1. 경희대학교 한의과대학, 2. 식품의약품 안전청

Lipid lowering activity of Ponciri Fructus and Aurantii Fructus Immaturus on hyperlipemia rats induced by Triton WR-1339.

In-hye Ham¹, Ung-Cheol Lee¹, Byong-hee Lee², Ho-young Choi^{1#*}

1: College of Oriental Medicine, Kyunghee University, Seoul 130-701, Korea

2: Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

ABSTRACT

Objective : In order to elucidate hyperlipidemic effects of the fruits of *Poncirus trifoliata* and *Citrus aurantium*, our experimental study was performed on hyperlipidemia rats induced by Triton WR-1339.

Method : The hyperlipidemia rats induced by intraperitoneal injection of triton WR-1339 were treated with the fruits of *P. trifoliata* (rare and preparata) and *C. aurantium* 50 and 200mg/kg. The amount of triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, AST, and ALT levels were measured.

Results : The levels of triglyceride, total cholesterol and LDL-cholesterol were significantly reduced in fruits of *P. trifoliata* (rare and preparata) and *C. aurantium*. Simvastatine treated group compared with those of control but the level of HDL-cholesterol was increased. The level of AST and ALT were not significantly reduced by the treatment to the fruits of *P. trifoliata* (rare and preparata) and *C. aurantium*.

Conclusion : In the hyperlipidemia rats induced by triton WR-1339, the fruits of *P. trifoliata* (rare and preparata) and *C. aurantium* showed a hyperlipidemic effect.

Key words : *Poncirus trifoliata*, *Citrus aurantium*, Hyperlipemia, Triton WR-1339, Simvastatine

서 론

枳實은 산초나무과(Rutaceae)에 속하는 탕자나무 *Poncirus trifoliata* Rafinesque의 익지 않은 열매를 그대로 또는 반으로 자른 것(Ponciri Fructus)이다¹⁻³⁾. 日本藥局方⁴⁾에는 광귤나무 *Citrus aurantium* L. var. *daidai* Makino, 하귤 *Citrus natsuda* Hayata 또는 기타 근연식물의 미숙과실을 그대로 또는 이것을 반으로 가로 자른 것을, 그리고 中國藥典⁵⁾에는 酸橙 *Citrus aurantium* L. 및 그 재배변종과 枳殼 *Citrus sinensis* Osbeck의 건조한 유과를 枳實 (Aurantii Fructus Immaturus)로 수재하고 있다. 성미는 苦, 辛, 微寒하고, 귀경은 脾, 胃, 大腸이며, 破氣消積, 化痰除痞의 효능을 가진다¹⁾.

고지혈증^{6,7)}은 각종 성인병, 특히 3대 死因 중 하나인 심장 질환의 직접적 요인으로 작용하기 때문에 전 세계적으로 큰 문제가 되고 있다⁸⁾.

고지혈증은 이렇다 할 증상이 나타나지 않는 경우가 많으며, 한의학^{9,10,11,12)}에서는 대개 瘀血, 痰飲, 濁阻, 氣虛, 陽虛 등으로 인한 眩暈, 麻木, 心痛, 中風 등의 증과 관련되었다고 인식하며, 痰飲과 瘀血을 주요 유발 인자로 보고 있다^{9,10)}.

고지혈증에 대하여 단미약으로는 茵陳蒿와 韓茵陳¹¹⁾, 薏苡仁^{8,13)}, 大黃¹⁴⁾, 何首烏¹⁵⁾, 枳殼과 桃仁¹⁶⁾, 連翹¹⁷⁾, 芍藥¹⁸⁾, 山楂¹⁹⁾, 參當귀²⁰⁾, 月見子²¹⁾, 綠茶²²⁾, 甬 잎분말²³⁾ 등이, 처방으로는 疏風滌痰湯²⁴⁾, 大黃黃連解毒湯²⁵⁾, 加味瓜蒌薤白黃芩湯²⁶⁾, 防己黃芪湯과 防己茯苓湯²⁷⁾, 左金丸과 茱連丸²⁸⁾, 清神導痰湯²⁹⁾, 韓茵陳蒿湯³⁰⁾, 順氣活血湯³¹⁾ 등의 활성이 연구 보고된 바 있다.

한국과 중국에서 주로 사용되는 枳實은 각각 탕자나무와 酸橙의 유과로 동명이종이다. 그러므로 국산 및 중국산 枳實의 고지혈증에 대한 활성을 비교 연구하는 것도 의미가 있다고 하겠다. 또한 枳實의 포제가 효능에 미치는 영향을 알아보기 위해서, 麩炒枳實의 고지혈증에 대한 활성을 검토하고자 하였다. 따라서 국산 枳實과 麩炒枳實 및 중국산 枳實을 Triton WR-1339으로 유도된 흰쥐의 高脂血症에 대한 효능을 비교 연구한 결과 다음과 같은 유의한 결과를 얻었으므로 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

본 실험에서 사용한 약재인 국산 枳實(Ponciri Fructus, PF)은 경북 기계에서 생산된 것으로 2005년 5월에 채취된 것을 옴니허브(주)에서 구입하였으며, 국산 麩炒枳實(Ponciri Fructus Preparata, PFP)은 경북 영천에서 생산된 것으로 5월에 채취된 것을 정도약업사(주)에서 구입하여 사용하였다. 麩炒枳實은 麩炒를 용기에 넣고, 中火로 가열하여 매연이 날 때 枳實을 넣고 麩炒가 연한 황색이 될 정도로 볶은 것으로, 枳實 100kg당 麥麩 10kg이 사용된 것이다. 중국산 枳實(Aurantii Fructus Immaturus, AI)은 中國湖北에서 6월에 채취된 것을 Hmax(주)에서 구입하여 사용하였다.

Table 1. Herbal Materials used for Pharmacological Experiment

Species	Voucher	Origin	Locality	Date
Ponciri Fructus (PF)	lee01	fruit	Korea: Kyungbuk: Kikyue	2005. 5
Ponciri Fructus Preparata (PFP)	lee02	fruit	Korea: Kyungbuk: Youngchun	2005. 5
Aurantii Fructus Immaturus (AI)	lee03	fruit	China: Hubei	2005. 6

2) 시약

Triton WR-1339는 Sigma (Sigma Co., U.S.A.)제품을, 대조 약물인 simvastatin은 대웅심바스타틴(대웅제약, 한국)제품을 구입하여 사용하였다.

3) 동물

실험동물은 체중 200~250g내외의 Sprague-Dawley계 흰쥐(샘타코, 한국)를 고형사료(삼양 배합사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 약 2주일간 사육실 환경(온도 22±2℃, 습도 55±5%)에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

4) 검액의 제조

각각의 약재 500g을 70% 메탄올 12L로 3시간씩 2회 전탕추출한 후 감압농축하고 동결건조하여 70% MeOH 추출물을 얻었으며, 각 추출물을 생리식염수

에 용해시켜 시료로 사용하였다.

2. 方法

1) Triton WR-1339 투여 고지혈증 유발

Triton WR-1339 투여에 의한 흰쥐의 고지혈증 유발 및 활성 검색은 Kusama 등의 방법^{27,33)}에 따랐다. 즉, 흰쥐 5마리를 각각 한 군으로 하였으며, 생리식염수에 녹인 각각의 추출물(국산 枳實 및 麩炒枳實, 중국산 枳實) 50 mg/kg과 200 mg/kg을 1일 1회 7일간 경구투여 하였으며, 정상군과 대조군에는 생리식염수를 경구투여 하였다. 양성대조약물로 simvastatin 100 mg/kg을 경구투여 하였다.

Triton WR-1339 투여를 위하여 16시간 전부터 절식시키고, Triton WR-1339 투여 1시간 전에 각각의 검액을 최종 경구투여 한 후 Triton WR-1339 200 mg/kg을 흰쥐의 꼬리정맥에 주사하였다. 18시간 후에 ether로 마취한 후 개복하여 복대정맥에서 채혈하였다. 정상군에는 생리식염수를 꼬리정맥주사하였다.

2) 혈청 분리

채혈한 혈액은 실온에서 1시간 방치한 후 3,000 rpm에서 30분간 원심분리한 후 혈청을 분리하여, 혈청 성분 중의 triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, AST, ALT와 glucose 함량을 측정하였다.

3) 혈청성분 측정

(1) 혈청 triglyceride 함량 측정

혈청 triglyceride 함량측정은 GOP-PAP법에 의하여 발색된 red quinone의 흡광도를 구하여 정량하였다. 시약은 TG (Roche, Switzerland)이며, 기기는 Hitachi 7600-110 (Hitachi, Japan)를 사용하였다.

(2) 혈청 total cholesterol 함량 측정

혈청 total cholesterol 함량측정은 COD-PAP법으로 cholesterol ester가 cholesterol esterase에 의해 free cholesterol로 되며 생성되는 자색의 키논형 색소를 비색정량하였다. 시약은 T-CHO (Roche-BM, Switzerland)이고, 기기는 Hitachi 7600-110 (Hitachi, Japan)를 사용하였다.

(3) 혈청 HDL-cholesterol 함량 측정

혈청 HDL-cholesterol 함량은 HDL-cholesterol esters가 시약에 의해 발색된 purple blue pigment의 흡광도를 구하여 정량하였다. 사용시약은 HDL-CH

O (Roche, Switzerland)이며, 기기는 Hitachi 7600-110 (Hitachi, Japan)를 사용하였다.

(4) 혈청 LDL-cholesterol 함량 측정

혈청 LDL-cholesterol 함량은 LDL-cholesterol esters가 시약에 의해 발색된 purple blue pigment의 흡광도를 구하여 정량하였다. 사용시약은 LDL-CHO (Roche, Switzerland)이며, 기기는 Hitachi 7600-110 (Hitachi, Japan)를 사용하였다.

(5) 혈청 AST 함량 측정

AST의 활성은 1 ml의 L-aspartate 200 mM, 2-oxoglutarate 12mM, malate dehydrogenase 600 Unit/L, NADH 0.25 mM이 함유된 HEPES 완충용액에 100 μ l의 혈청에 가하여 340 nm에서의 흡광도의 시간당 감소율로 측정하였다. 시약은 AST (Sigma Co., St. Louis, Mo, U.S.A)를 사용하여 UV spectrophotometer로 측정하였다.

(6) 혈청 ALT 함량 측정

ALT의 활성은 1 ml의 L-alanine 400 mM, 2-oxoglutarate 12mM, actate dehydrogenase 2,000 Unit/L, NADH 0.25 mM이 함유된 HEPES 완충용액에 100 μ l의 혈청에 가하여 340 nm에서의 흡광도의 시간당 감소율로 측정하였다. 시약은 ALT (Sigma Co., St. Louis, Mo, U.S.A)를 사용하여 UV spectrophotometer로 측정하였다.

3. 통계처리

실험성적은 평균 \pm 표준편차로 나타내었으며, 대조군과 실험군의 검정에는 Student's t-test를 사용하여, p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 혈청 triglyceride 함량 측정

대조군의 혈청 중 triglyceride 함량은 331.0 ± 78.9 mg/dl으로 높게 나타났으며, 국산 枳實 50과 200 mg/Kg 투여군은 각각 49.7 ± 8.7 ($p < 0.01$)와 57.8 ± 4.8 mg/dl ($p < 0.05$)로 유의성 있는 감소 효과를 나타내었으며, 국산 麩炒枳實 50과 200 mg/Kg 투여군은 각각 50.8 ± 4.4 와 55.0 ± 5.7 mg/dl, 중국산 枳實 50과 200 mg/Kg 투여군은 각각 60.8 ± 2.3 와 73.0 ± 6.4 mg/dl로 모든 군에서 유의하게 ($p < 0.05$) 낮았다. (Table 2)

2. 혈청 total cholesterol 함량 측정

대조군의 혈청 중 total cholesterol 함량은 249.2 ± 26.5 mg/dl로 높게 나타났으며, 국산 枳實 50과 200 mg/Kg 투여군은 각각 117.7 ± 3.7과 114.8 ± 7.5 mg/dl로, 국산 麩炒枳實 50과 200 mg/Kg 투여군은 각각 119.4 ± 3.1, 118.4 ± 2.3 mg/dl, 중국산 枳實 50과 200 mg/Kg 투여군은 각각 118.0 ± 3.5과 116.2 ± 3.2 mg/dl로 모든 군에서 유의하게(p < 0.01) 낮았다. (Table 2)

3. 혈청 HDL-cholesterol 함량 측정

대조군의 혈청 중 HDL-cholesterol 함량은 12.6 ± 1.0 mg/dl로 나타났으며, 국산 枳實 50과 200 mg/Kg 투여군은 각각 31.8 ± 1.5과 33.6 ± 2.8 mg/dl, 국산 麩炒枳實 50과 200 mg/Kg 투여군은 각각 30.4 ± 2.8와 33.0 ± 1.7 mg/dl, 중국산 枳實 50와 200 mg/Kg 투여군은 각각 31.4 ± 1.9와 33.6 ± 1.4 mg/dl로 모든 군에서 유의하게(p < 0.01) 높았다. (Table 2)

4. 혈청 LDL-cholesterol 함량 측정

대조군의 혈청 중 LDL-cholesterol 함량은 135.60±50.4 mg/dl로 높게 나타났으며, 모든 군에서 혈청 LDL-cholesterol 함량이 낮게 나타났으며, 특히 국산 枳實 50과 200mg/Kg 투여군에서 35.5 ± 1.7(p < 0.01) 과 31.2 ± 1.5(p < 0.05) mg/dl로 국산 麩炒枳實 50과 200 mg/Kg 투여군은 각각 37.6 ± 3.7와 32.4 ± 1.5 mg/dl, 중국산 枳實 50와 200 mg/Kg 투여군은 각각 34.0 ± 3.0와 31.0 ± 2.1 mg/dl로 모든 군에서 유의하게(p < 0.05) 낮았다. (Table 2)

5. 혈청 AST 함량 측정

대조군의 혈청 AST 함량은 119.6 ± 8.7 mg/dl로 나타났다. 국산 枳實 및 麩炒枳實 투여군에서는 높았고 유의하지 않았으나, 중국산 枳實 200 mg/Kg 투여군은 103.8 ± 6.4 mg/dl로 유의하게 낮았다. (Table 2)

6. 혈청 ALT 함량 측정

대조군의 혈청 ALT 함량은 54.8 ± 5.4 mg/dl로 나타났으며, 모든 실험군에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다.(Table 2)

Table 2. Effects of Ponciri Fructus, Ponciri Fructus Preparata and Aurantii Fructus Immaturus on serum lipid-related factors in Triton WR-1339-induced hyperlipidemic rats

	Triglyceride (mg/dl)	Total Chol (mg/dl)	HDL-Chol (mg/dl)	LDL-Chol (mg/dl)	s-AST (IU/L)	s-ALT (IU/L)
Normal	35.2±2.4	135.4±3.1	24.6±1.8	64.8±9.3	90.2±6.4	51.8±4.5
Control	331.0±78.9	249.2±26.5	12.6±1.0	135.6±50.4	119.6±8.7	54.8±5.4
Simvastatin	44.2±4.3*	122.0±5.9**	29.6±2.8**	43.2±7.7*	129.0±10.8	48.2±5.4
PF 50mg/Kg	49.7±8.7**	117.7±3.7**	31.8±1.5**	35.5±1.7**	144.8±12.9	64.5±4.6
200mg/Kg	57.8±4.8*	114.8±7.5**	33.6±2.8**	31.2±1.5*	139.0±19.5	52.4±4.5
PF 50mg/Kg	50.8± 4.4*	119.4±3.1**	30.4±2.8**	37.6±3.7*	128.6±9.2	60.0±4.5
200mg/Kg	55.0±5.7*	118.4±2.3**	33.0±1.7**	32.4±1.5*	160.8±14.9	72.6±7.3
AI 50mg/Kg	60.8±2.3*	118.0±3.5**	31.4±1.9**	34.0±3.0*	103.8±5.9	54.0±6.4
200mg/Kg	73.0±6.4*	116.2±3.2**	33.6±1.3**	31.0±2.1*	103.8±6.4*	68.8±9.5

Serum lipid-related factors means serum total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol level(mg/dl). * : p < 0.05 ; ** : p < 0.01 (compared with control)

고찰 및 결론

枳實은 破氣消積, 化痰除痞하는 효능이 있으며,¹⁾ <別錄>에 “除胸脇痰癖, 逐停水, 破結實, 消脹滿, 心下急, 痞痛, 逆氣, 脇風痛, 安胃氣, 止瀉泄, 明目”, <藥性本草>에는 “主心腹結氣, 兩脇脹虛, 關膈壅塞”, <開寶本草>에는 “散留結胸膈痰滯, 消腫滿逐水”라고 각각 기재되어 있다. 이러한 枳實의 효능은 현대사회에서 점점 문제화되는 고지혈증의 치료에 유의하리라 생각된다.

한국과 중국에서 주로 사용되는 枳實은 기원이 서로 다른 식물로 한국산 지실은 탕자나무이고 중국산 지실은 酸橙의 유과로 동명이종이다.

이 중 국산 枳實인 탕자나무 유과의 주요 성분은 hesperidin, naringin과 poncirin이며, 중국산 枳實인 酸橙 유과의 주요 성분은 hesperidin과 naringin이다.¹⁾ 주요 성분의 약리작용에 관하여 hesperidin 및

naringin의 경우는 체내에서 지방이 흡수되는 것을 억제하여 체중 감량 효과가 있고, 중성지방과 LDL 콜레스테롤 등의 체지방도 감소했다고 보고³³⁻³⁸⁾되었다. 한편, poncirin은 위궤양 억제 및 Anti-Helicobacter에 효과가 있다는 보고가 있다³⁹⁾. 특히 hesperidin 및 naringin의 고지혈증에 대한 효능은 이미 보고³³⁻³⁸⁾된 바 있으나, 국산 枳實의 지표성분인 poncirin의 고지혈증에 관한 연구는 아직 보고된 바 없다.

이러한 성분 및 약효의 차이가 있으므로 탕자나무와 酸橙 유과를 혼재하여 사용하는 것은 적지 않은 문제점을 내포하고 있다. 그러므로 중 및 성분에 따른 효능의 차이에 대하여 비교 연구할 필요가 있다고 생각된다. 또한 국산 枳實은 포제하여 사용하는 경우가 많으며, 포제에 의한 枳實의 효능 변화가 있을 것으로 생각된다.

고지혈증(hyperlipidemia)^{6,7)}은 혈중 콜레스테롤이나 중성지방의 증가를 의미하며, 엄밀하게는 脂蛋白의 대사 이상에 의해 발생하는 이상지질혈증(dyslipidemia)으로, 고콜레스테롤혈증(total cholesterol 200mg/dl 이상), 고트리글리세라이드(중성지방)혈증(triglyceride 200mg/dl 이상), 혼합형 고지혈증(두 가지 모두 증가)으로 구분할 수 있다. 또한, 고지혈증을 원인에 의해 구분하면, 1차성 고지혈증과 2차성 고지혈증으로 분류할 수 있다. 고지혈증은 동맥경화증의 주 위험 요인으로 작용하여 관상동맥 질환 발생률을 증가시킨다. 구미 선진국에서는 관상동맥 질환에 의한 사망률이 가장 중요한 死因이지만, 고 위험군에서 관리를 효율적으로 실시하여 이에 의한 사망률은 과거에 비해 현저히 감소하였다. 그에 비해 우리나라의 경우 관상동맥 질환에 의한 사망률이 1990년 10만 명당 여자 9.6명, 남자 11.3명에서 2000년 여자 19.0명, 남자 24.0명으로 약 107% 정도 증가하였다. 그리고 cholesterol 및 triglyceride의 혈청내 증가가 고지혈증의 가장 일반적인 원인으로 취급되고 있는데, 과다한 지방질의 축적으로 혈액의 점도와 혈소판 응집력을 증가시켜 혈액순환장애 및 미세순환부전을 일으키고, 이로 인하여 죽상동맥경화증, 허혈성 심질환, 뇌경색, 고혈압, 비만, 당뇨병 등을 초래할 수 있다⁷⁾.

고지혈증은 한의학에서^{9,10)} 飮食失節, 運動不足, 七情損傷, 先天不足, 臟腑機能失調 등을 원인으로 하고 있으며, 치료¹⁰⁾는 氣虛血瘀證에 사용하는 益氣活血法, 氣滯血瘀證에 사용하는 行氣活血法, 痰凝血瘀證에 사용하는 化痰祛瘀法, 濕熱瘀結證에 사용하는 清利濕熱 活血化瘀法, 胃熱腑實血瘀證에 사용하는

清熱通腑 活血化瘀法, 脾腎陽虛血瘀證에 사용하는 溫陽活血化瘀法, 肝火瘀結證에 사용하는 疏肝泄熱 活血化瘀法이 있다.

서양의학에서는 clofibrate, nicotinic acid 등 고지혈증 치료제를 사용하지만, 식이요법이 기본이 된다. 식이요법은 칼로리와 콜레스테롤 섭취를 제한하고, 포화지방과 동물성단백을 줄이고, 대신에 다가불포화지방과 식물성단백의 섭취를 권장한다. 즉 LDL 함유 식품을 제한하고, HDL 함유식품을 권장한다.

콜레스테롤과 결합해 운반해주는 脂蛋白은 HDL과 LDL으로 나누는데, HDL은 조직으로부터 콜레스테롤을 제거해주는 역할을, LDL은 콜레스테롤을 혈관벽에 쌓아주는 역할을 하므로, 전자는 동맥경화의 위험을 낮추고, 후자는 높인다. HDL은 남성보다는 여성에 더 많으며 운동을 하면 증가되므로 고지혈증 및 동맥경화증의 예방에 운동은 식이요법과 함께 필수적인 요소가 된다. 그리고, 콜레스테롤 중 동맥경화증과 가장 밀접한 관계가 있는 LDL cholesterol 수치와 동맥경화증 위험인자의 수를 고려하여 치료 지침을 결정하여야 한다^{6,7)}.

HDL이 동맥경화의 위험을 낮추어 주는 기전^{6,7)}은 HDL이 free cholesterol을 ester化하기 때문인 것으로 알려져 있다. 또한 중성지방과 동맥경화와의 관계를 알아보면 중성지방의 대부분은 초저밀도지단백(VLDL)이라고 하는 매우 큰 脂蛋白에 많이 들어 있는데, VLDL은 LDL처럼 직접 동맥경화를 일으키지는 않지만 VLDL이 많아지면 그 일부가 분해되어 LDL이 되며, 한편으로는 HDL을 감소시키는 기능을 한다. 그러므로 중성지방이 많으면 혈중 초저밀도지단백이 많은 상태가 되어 LDL이 증가하고 HDL이 감소하여 동맥경화를 촉진한다⁶⁾.

혈액내 중성지방이 상승되어 있는 경우 관상동맥 질환 빈도가 증가되는 것을 볼 수 있으나, 단독적인 위험인자 여부는 확실하지 않으며, 중성지방이 상승할 경우 HDL 콜레스테롤이 감소되므로, 이들이 복합적으로 작용하지 않을까 생각되고 있다. HDL 콜레스테롤은 죽상동맥경화증 발생률과 역상관을 보이는 예방적 요인으로 알려져 있으며, 허혈성심질환 환자에서는 감소되어 있다고 보고되어 있다^{6,7)}.

LDL 콜레스테롤은 콜레스테롤의 주요 구성성분으로, 중성지방이 정상인 경우에 총콜레스테롤의 증가는 바로 LDL 콜레스테롤의 증가를 반영한다. 최근에 LDL 입자가 산화되어(이는 자연적으로 일어난다) 동맥경화증을 일으킨다고 보고되어 있다⁶⁾. 따라서 LDL 콜레스테롤의 증가는 죽상동맥경화의 위험

요인으로 간주되고 있으며, 관상동맥질환이나 뇌졸중 환자에서 증가된다고 보고되고 있다^{6,7)}.

실험적 고지혈증의 병태 모델을 만드는 방법은 크게 외인성 요인과 내인성 요인으로 나뉘어진다. 외인성 고지혈증 병태 모델로는 고콜레스테롤식이 부하에 의한 고콜레스테롤혈증, 즉 비타민D, 콜레스테롤, olive oil, corn oil 등의 투여에 의한 고지혈증 모델이 있고, 내인성 고지혈증 모델로는 fructose 투여 및 Triton WR-1339 투여에 의한 모델 등이 있다¹¹⁾.

실험적으로 흰쥐에 고지혈증을 유발하기 위해 사용된 Triton WR-1339는 Triton X-100 등과 함께 고지혈증을 유발하기 위해 자주 사용되는 detergent 중의 하나이다. 생체막의 주성분은 지질과 단백질 등이며, 지질은 인지질, 당지질 그리고 콜레스테롤 등으로 구분되는데, 그 공통점은 하나의 분자내에 친수성 (hydrophilic) 부위와 소수성 (hydrophobic) 부위가 모두 존재하는 양매성 분자라는 것인데, 이 detergent도 양매성 분자이다. 이 detergent가 막과 섞이면 detergent의 소수성 부위가 막을 구성하는 지질과 단백질의 소수성 부위와 결합하므로 protein-lipid-detergent complex와 lipid-detergent micell을 형성하여 막을 구성하는 지질과 단백질의 결합을 분리시키게 되는데 이러한 detergent의 성질을 이용하여 Triton WR-1339로 고지혈증을 유발한 실험적 연구들이 보고되고 있다¹¹⁾.

본 실험 결과 혈청 triglyceride과 혈청 total cholesterol에 대하여 국산 枳實과 麩炒枳實투여군, 중국산 枳實투여군 모두에서 simvastatin 못지않게 고지혈증 억제 효과를 나타내었다. 따라서 국산 및 중국산 枳實은 모두 혈청 triglyceride 함량을 낮추어 고지혈증 및 관련 질환의 치료에 유효할 것으로 생각된다.

혈청 HDL-cholesterol은 국산 枳實과 麩炒枳實투여군, 중국산 枳實투여군 모두에서 유의하게 높게 나타났다. 혈청 LDL-cholesterol 함량은 국산 枳實 및 麩炒枳實투여군, 중국산 枳實투여군 모두에서 낮게 나타났으며, 특히 국산 麩炒枳實 200 mg/Kg을 투여 했을 때 LDL-cholesterol 함량이 유의하게 ($p < 0.05$) 낮게 나타났다.

혈청 AST 및 ALT함량은 국산 枳實과 麩炒枳實투여군, 중국산 지실투여군 모두 대조군에서 유의한 억제효과를 나타내지 못하였다.

그러나, triton WR-1339 유발 고지혈증 모델에서 국산 및 중국산 枳實은 모두 혈청 중 triglyceride,

총콜레스테롤을 유의하게 낮추고, HDL을 유의하게 높이는 등 뚜렷한 활성을 나타내므로 향후 고지혈증에 대한 한의학 임상 응용 및 관련 제제의 개발 가능성이 높을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2007년도 2단계 두뇌한국21사업에 의하여 지원(또는 연구)되었음.

소속 : 한의과학사업단

참고문헌

1. 全國韓醫科大學 本草學教授 . 本草學. 서울 : 永林社. 1994: 350-1.
2. 한국약학대학협회회 약전분과회. 대한약전. 제8 개정 해설서. 서울: 신일상사. 2003: 1247.
3. 식품의약품안전청. 대한약전의한약(생약)규격집: 동원문화사. 2002: 346.
4. 日本藥局方解説書編集委員會. 第十四改正. 日本藥局方解説書. 初版. 東京: 廣川書店. 2001: D-276-9.
5. 國家藥典委員會. 中華人民共和國藥典(1). 北京: 化學工業出版社. 2005: 172.
6. 의과대학 교수편. 오늘의 진단 및 치료. 초판. 서울: 한우리. 1999:1295-307.
7. 대한가정의학회. 가정의학<임상편>. 서울: 계축문화사. 2002:303-9.
8. 이영중, 손영중, 임덕빈, 이은섭, 박중수, 김성기. 高果糖 誘導 고지혈증 흰쥐에 대한 薏苡仁의 효과. 대한본초학회지. 2005;20(1):85-92.
9. 陳文壇, 陳嘉媛. 高脂血症의中醫防治. 北京: 中醫古籍出版社. 1988: 1-21.
10. 易法銀. 中醫療血症診療大全. 北京: 中國中醫藥出版社. 1996: 184-18.
11. 함인혜, 정성용, 이경진, 박규하, 최호영. 茵陳蒿와 韓茵陳이 Triton WR-1339로 유도된 고지혈증 흰쥐에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2005;20(1): 45-52.
12. 朴致相, 朴昌國. 疏風滌痰湯이 高脂血症에 미치는 영향. The Journal of Jeahan Oriental Medical Academy. 2(1):144-55.
13. 이영중, 손영중, 이은섭, 박중수, 김성기. 비만성 고지혈증 흰쥐에 대한 薏苡仁의 효과. 대한본초학회지. 2004;19(3):129-36.
14. 孫永宗, 金潤相, 李暎鍾. 大黃이 高脂血症흰쥐

의 혈중지질 및 효소활성에 미치는 영향. 대한본초학회지 1999;14(1):61-8.

15. 李暎鍾, 孫永宗. 何首烏가 高脂血症 흰쥐의 혈중지질 및 효소활성에 미치는 영향. 대한본초학회지. 1999;14(1):69-77.

16. 김봉현, 서부일, 이은숙, 김미려, 신순식. 枳殼과 桃仁이 高脂肪食餌로 유발된 비만 흰쥐에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2003;18(3):69-78.

17. 이정민, 최상원, 조성희, 이순재. 연교 (*Forsythia viridissima* Lindl.) 추출물이 고콜레스테롤 식이 흰쥐 간조직의 항산화계와 지질과산화에 미치는 영향. 한국영양학회지. 2003;36(10):990-6.

18. 이정민, 최상원, 조성희, 이순재. 작약(*Paeonia lactiflora* Pall.) 추출물이 고콜레스테롤 식이 흰쥐 간조직의 항산화계와 지질과산화에 미치는 영향. 한국영양학회지. 2003;36(8):793-800.

19. 서부일. 山楂가 알콜 투여로 유발된 흰쥐의 고지혈증과 간 손상의 예방에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2005;20(1):35-43.

20. 정명현, 임종훈, 오형수. 한국당귀(*Angelica gigantis* Radix) 엑스가 흰쥐의 실험적 고지혈증에 미치는 영향. 생약학회지. 1998;29(4):300-11.

21. 박주현, 남궁옥, 김동희, 박종오. 月見子가 高脂血症에 미치는 영향. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 2004;13(1):81-8.

22. 진현화, 양정례, 정종화, 김양하. 고콜레스테롤 식이 투여 흰쥐에 있어서 녹차의 콜레스테롤 저하 효과. 한국식품영양과학회지. 2004;33(1):47-51.

23. 김애정, 김선여, 최미경, 김명환, 한명륜, 정건섭. 뽕잎분말이 고콜레스테롤 식이 투여 흰쥐의 지질대사에 미친 영향. 한국식품과학회지 2005;37(4):636-41

24. 朴致相, 朴昌國. 疏風滌痰湯이 高脂血症에 미치는 영향. The Journal of Jeahan Oriental Medical Academy. 2(1):144-55.

25. 김영석, 정은아, 장종철, 양형길, 김남재, 조기호, 배형섭, 이정섭, 김동현. 대황황련해독탕의 항고지혈증 작용. 생약학회지. 2001;32(2):145-52.

26. 정은아, 김윤경, 김남재, 김동현, 이상인. 가미과루해백황금당의 항고지혈증 효과. 응용약물학회지 2001;9:104-11.

27. 奇成植, 李暎鍾. 防己黃芪湯 및 防己茯苓湯이 高脂血症 흰쥐에 미치는 효과. 대한본초학회지. 2005;20(2):149-57.

28. 金利晔, 成洛成, 李暎宗. 左金丸과 芩連丸이

高脂血症에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2005;20(2):91-102.

29. 이원구, 이용구, 남궁옥, 김동희. 淸神導痰湯이 食餌性 高脂血症 動物 病態에 미치는 影響. 大田大學校 韓醫學研究所 論文集. 2004;13(2):109-22.

30. 金珠坤, 徐富一, 崔善美, 崔弘植. 韓茵陳蒿湯이 알콜을 투여로 유발된 흰쥐의 고지혈증과 간 손상의 예방에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2005;20(1):9-17.

31. 이기서, 강탁림, 남궁옥, 김동희. 順氣活血湯이 高脂血症에 미치는 影響. 大田大學校 韓醫學研究所 論文集. 2004;13(2):97-107.

32. Kusama, H, Nishiyama, M. and Ikeda, S. Pharmacological investigation of bezafibrate, a hypolipidemic agent (I). Effect of bezafibrate on normal and experimental hyperlipidemia in rats. *Folia Pharmacol. japan.* 1998;92:175-80.

33. 김호정, 배계현, 이혜진, 은종방, 김미경. 감귤과피로부터 분리한 Hesperidin이 흰쥐의 지방과 Cadmium 대사 및 항산화능에 미치는 영향. 韓國營養學會誌. 1999;32(2):137-49.

34. 손홍수, 김현숙, 주진순. 루틴과 헤스페리딘이 간 독성을 일으킨 흰쥐의 cholesterol 함량, transaminase, alkaline phosphatase 효소활성에 미치는 영향. 한국농화학회지. 1991;34(4):318-26.

35. Park YB, Jeong TS, Lee SH, Bok SH, Kwon YK, Bae KH, Lee MK, Choi MS. Hesperidin Lowers Activities of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase and Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase in Rats Fed High-Cholesterol Diet. *J. Food Sci. Nutr.* 2000;5(2):109-13.

36. 손정숙, 김미경. Hesperidin과 Naringin이 흰쥐의 항산화능에 미치는 영향. 韓國營養學會誌. 1998;31(4):687-96.

37. Jeon SM, Bok SH, Jang MK, Lee MK, Nam KT, Park YB, Rhee SJ, Choi MS. Antioxidative activity of naringin and lovastatin in high cholesterol-fed rabbits. *Life Sciences.* 2001;69:2855-66.

38. Kim HJ, Oh GT, Park YB, Lee MK, SeoHJ, Choi MS. Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor-knockout mice under cholesterol fed condition. *Life Sciences.* 2004;74:1621-34.

39. Kim DH, Bae EA, Han MJ.

Anti-Helicobacter pylori of the metabolites of poncirin from Poncirus trifoliata by human intestinal bacteria. Biol Pharm Bull. 1999;22(4):422-4.