

홍삼물추출물이 고콜레스테롤 식이로 유도된 고콜레스테롤 혈증에서 간 기능 회복에 미치는 영향

송용범[#] · 경종수 · 박성범 · 위재준 · 도재호 · 김영숙

KT&G 중앙연구원 인삼연구소

(2008년 9월 6일 접수; 2008년 12월 18일 수리)

Influence of Korean Red Ginseng Water Extract on Recovery of Hepatic Function in Hypercholesterolemic Mice Fed High Cholesterol Diet

Yong-Bum Song[#], Jong-Soo Kyung, Sung-Bum Park, Jae-Joon Wee, Jae-Ho Do and Young-Sook Kim

Division of Ginseng Research, KT&G Central Research Institute, Yuseong, Daejeon 305-345, Korea

(Received September 6, 2008; Accepted December 18, 2008)

Abstract : Hypercholesterolemia is associated with many pathological states such as fat deposit in the tendon and skin, hepatomegaly, pancreatitis and heart attack. The present study was focused on the effect of Korean red ginseng water extract (RGWE) on the recovery of hepatic function that was deteriorated in high-cholesterol diet fed mice. Mice were divided into 6 groups ; normal diet group (AIN-2WK), 4 week-high-cholesterol diet group (CHOL-4WK), 2 week-high-cholesterol + 2 week-normal diet group (CHOL-2WK), 2 week-high-cholesterol + 2 week-normal diet + RGWE treated group (R100, R300, R500). RGWE treated group received normal diet and RGWE at daily doses of 100, 300, 500 mg/kg b.w. for 2 weeks after the 2 weeks feeding of high-cholesterol diet. The results are as follows : 1. The hepatic weight and total hepatic lipid weight were markedly lower in RGWE treated group than those in the CHOL-4WK or CHOL-2WK group, indicating that ginseng inhibited hepatic hypertrophy. 2. Total hepatic cholesterol and HDL-cholesterol in normal diet conversion group (CHOL-2WK) were significantly reduced compared with the high cholesterol group (CHOL-4WK). The lowering effect was significantly reinforced by RGWE administration. 3. Hepatic triglyceride level of CHOL-4WK group was markedly lower than that of the normal group (AIN-2WK). However, the level was significantly increased in CHOL-2WK and RGWE treated group. The result indicated that ginseng administration and diet conversion exert normalizing effects of hepatic function. 4. The lipid peroxide levels in RGWE treated groups were markedly lower than CHOL-2WK group. These results suggest that Korean red ginseng water extract can be useful as a dietary supplement for the treatment of obesity or hypercholesterolemia by improving lipid metabolism and hepatic function.

Key word : Korean red ginseng, water extract, cholesterol, triglyceride, hepatic function

서 론

현대사회는 서구화된 식생활 습관에 의하여 탄수화물, 지방, 단백질의 과다 섭취와 운동부족에 따라 혈액내의 콜레스테롤 및 지방 축적의 증가로 인하여 고지혈증의 위험이 증가되며, 이로 인한 사망률도 증가를 하여 사회적인 문제가 되고 있다.

식이로 인한 체내의 콜레스테롤 증가는 고콜레스테롤혈증

(hypercholesterolemia)을 유발시킬 수 있으며 이로 인하여 심혈관 질환을 야기시킬 수 있다. 그러나 콜레스테롤의 섭취를 무조건 피해야 하는 것은 아니다. 콜레스테롤은 동물 세포막에 존재하며 세포막의 유동성과 물질 투과성을 조절하고, 스테로이드 호르몬, 비타민 D, 담즙산과 같은 생리적 전구체가 되는 물질로서 인체에 꼭 필요한 물질이며,^{1,2)} 체내에서 콜레스테롤의 70% 가량이 간에서 합성되고 30% 정도만이 외부에 의하여 섭취되어 대사된다. 섭취된 콜레스테롤 운반은 주로 HDL(high density lipoprotein)에 의해 이루어지게 된다. 이렇게 섭취된 콜레스테롤은 간에서 담즙산으로 전환하여

[#]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-866-5548; (팩스) 042-866-5419
(E-mail) ybsong1@ktng.com

배설이 이루어지고 이 중 일부만이 배설되며 나머지는 재흡수 되어 간에서 재이용 된다. 콜레스테롤은 인체에 세포의 원형질막 및 혈중 지질단백의 구성성분 등으로 필수적으로 필요하며 또한 신체의 요구에 의해 간에서 합성 및 조절된다. 그러나 음식으로 과도하게 섭취하면 간에서 대사할 수 있는 한도를 넘게 되어 콜레스테롤 및 지방이 간에 축적되고 고지혈증의 유발 인자로써 문제가 된다.

현재 고지혈증에 대한 문제를 해결 및 개선하기 위하여 지방의 섭취를 줄이는 식이조절을 통한 식이요법 방안 및 운동에 의하여 체내의 지방을 소비하는 운동요법 그리고 의약품에 의한 약물요법 및 건강 기능성식품이 활발하게 연구되고 있다. 고지혈증 개선을 위한 의약품에 의한 약물요법에는 콜레스테롤 합성저해제가 다각적으로 연구되어 왔으며, 주로 콜레스테롤 합성의 주된 조절효소인 3-hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA) 저해제 및 혈액내의 중성지방의 농도를 낮추는 피부린산 유도체 계열의 약물들이 개발되어 사용되고 있다. 그러나 이들 약물들은 장기간 복용 시 지용성 비타민 결핍증, 간 및 신장 기능의 저하 등의 부작용을 동반하는 것으로 알려져 있다. 따라서 최근에는 혈청의 지질 농도를 낮추기 위하여 천연물을 이용한 식이요법이나 건강기능식품을 통하여 동맥경화증의 예방이나 치료를 가능하게 할 수 있는 생리활성 물질을 찾아내려는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 식용식물이나 약용식물에 의한 연구는 다른 생약 비하여 오갈피나무과(Araliaceae)의 인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 고지혈증 예방 및 개선에 대한 연구 역시 많이 진행되고 있다. 이러한 인삼은 삶의 질에 대한 평가지수인 QL(Quality of life)을 향상시킨다는 연구 등이 발표됨에 따라 동양의 입지를 넘어 서구에서도 인삼에 대한 관심이 증가하여 활발한 연구가 이루어지고 있으며,³⁾ 지질 대사와 관련된 고지혈증 및 고콜레스테롤 혈증에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 그러나 인삼의 항고지혈 효과 및 지질과산화 효과의 유무에 대한 각기 다른 연구들이 보고되어 있어 해결해야 할 문제점으로 생각된다.⁴⁾ 또한 인삼을 이용한 고지혈 개선에 대한 연구에는 사포닌 수준에서의 연구가 주로 이루어지고 있으며 추출물 수준에서 고지혈증 예방효과에 대한 체계적인 효능 검증은 매우 미진한 편이다.

현재 우리가 복용할 수 있는 인삼은 사포닌 수준이 아닌 추출물 수준에서 섭취되고 있으므로 사포닌 수준에서의 연구 결과와는 차이가 있을 것으로 예상된다. 그러므로 사포닌 위주의 실험에서 벗어나 음용하고 복용할 수 있는 추출물 수준에서의 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구는 고콜레스테롤혈증의 개선을 위한 식이요법이 홍

삼의 복용 효과를 알아보기 위해서 수행하였다. 즉, 마우스를 0.5% 고콜레스테롤 함유 식이로 2 주간 사육한 후 일반사료 전환과 동시에 홍삼 물추출물(홍삼정)을 2주간 투여함으로써 식이전환에 따른 간 기능 개선 효과에 미치는 영향을 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 (주)코아텍(평택, 한국) 으로부터 구입한 ICR 마우스 3주령 웅성(male)을 구입하여 KT&G 중앙연구원 동물실험실에서 자유롭게 적응 및 순화시킨 후 평균체중이 20 ± 2 g 마우스를 선택하여 각 처리군당 공급되는 식이별로 11마리씩 7군으로 나누어, stainless wire cover 플라스틱 케이지 (cage) 에 4주간 사육하였다. 생육조건은 실온이 $20 \pm 1^\circ\text{C}$, 습도 50~60%, 12시간 간격으로 light-dark cycle을 유지하였으며 식이와 물은 자유롭게 섭취할 수 있게 하였다.

2. 실험동물 식이표

본 연구에 사용한 일반식은 (주) 샘타코 (한국)에서 구입하였으며(Table 1), 0.5% 고콜레스테롤혈증 실험용 사료 및 AIN-76 rodent diet는 미국의 Research Diet, INC(New brunswick, U.S.A)에서 구입하여 실험에 사용하였다(Table 2).

3. 시약 및 실험재료

홍삼 물추출물은 (주)한국인삼공사에서 출시한 홍삼정을 구입하여 사용하였으며, methanol, chloroform, bovine serum albumin, Na_2CO_3 , NaOH, Tartrate, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Folin's reagent, KCl, HEPES 등은 Sigma 시약을 사용하였으며,

Table 1. Composition of normal diet (NIH-93) (unit : %)

Composition (%)	Normal diet
Corn	31.7
Wheat Flour	23.0
Wheat Germ Meal	7.2
SBM Dehulled	22.8
Corn Gluten Meal	3.0
Alfalfa Meal	3.0
Fish meal	3.4
Animal fat	2.5
Vitamin Premix	0.2
Mineral Premix	0.2
Choline, 50%	0.3
Others	2.7
Total	100.0

Table 2. Composition of experimental diets

(units : g/kg)

Ingredient	AIN76A diet	0.5% cholesterol diet Preliminary Formula
Casein	200	200
Corn starch	150	150
Sucrose	500	90.5
Maltodextrin	-	150
Cholesterol	-	5
Cellulose	50	50
Corn oil	50	-
Lard	-	232
Mineral mix ^{a)}	35	35
Vitamix ^{b)}	10	10
Cholic acid	-	5
DL-methionine	3	3
Choline bitartrate	2	2
Kcal	3902	3902

a) Mineral Mixture : g or mg/kg of mix :Calcium carbonate anhydrous(40.04%). 357.00: Potassium phosphate monobasic(22.76% p.27.83%K), 196.00: Potassium citrate, tripotassium monohydrate(36.16%K),70.78:Sodium chloride(39.34% Na,60.66%Cl)74.00: Potassium sulfate (44.78% K,18.39% S), 46.60: Magnesium oxide (60.32% Mg), 24.00: Ferric citrate (16.5% Fe), 6.06:Zinc carbonate (52.14% Zn), 1.65:Sodium meta-silicate ·9H₂O(9.88% Si) 1.45: Manganous carbonate(47.79% Mn), 0.63:Cupric carbonate (57.47% Cu), 0.30:Chromium potassium sulfate · 12H₂O (10.42% Cr), 0.275:Boric acid (17.5% B), mg 81.5 :Sodium fluoride (45.24% F), mg 63.5:Nickel carbonate (45% Ni), mg 31.8 : Lithium chloride (16.38% Li), mg 17.4 :Sodium selenate anhydrous (41.79% Se), mg 10.25: Potassium iodate (59.3% I), mg 10.0: Ammonium paramolybdate · 4H₂O (54.34%), mg 7.95: Ammonium vanadate (43.55% V), mg 6.6: Powdered sucrose 221.026

b) Vitamin mixture : g/kg of mix : Nicotinic acid 3.000: Ca pantothenate 1.600 : pyridoxine -HCl 0.700: Thiamin-HCl 0.600:Riboflavin 0.600: Folic acid 0.200: Bitin 0.020: Vitamin B-12 (cynocobalamin)(0.1% in mannitol), 2.500: Vitamin E(all-rac- α -tocopheryl acetate) (500 IU/g), 15.000: Vitamin A (all-trans-retinyl palmitate) (5000,000 IU/g), 0.800: Vitamin D-3 (Cholecalciferol) (400,000 IU/g) 0.250: Vitamin K-1 (phylloquinone), 0.075 :Powdered sucrose 974.655

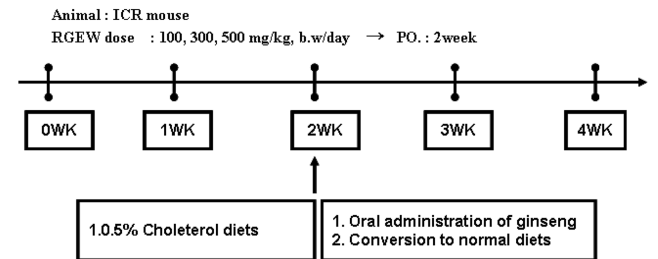
Triglyceride, HDL-cholesterol, Total cholesterol은 아산제 약 키드를 사용하였으며, 그밖에 시약은 1급 시약을 사용하였다. 동물 사료인 AIN-76A 및 0.5% cholesterol diet는 미국의 Research Diet. INC 로 구입하여 사용하였으며, 정상 식이사료는 한국의 (주)샘타코로부터 구입하여 실험에 사용하였다. KT&G 중앙연구원의 동물 윤리위원회의 규정을 준수하여 실험을 수행하였다.

4. 실험동물 처리

실험동물(ICR 마우스)로 사용한 그룹은 AIN 식이 2주식이 +일반식이 2주 그룹 (AIN-2WK), 0.5% 콜레스테롤 4주식이 그룹(CHOL-4WK), 0.5% 콜레스테롤 2주식이 +일반식이 2주 그룹(CHOL-2WK), 0.5% 콜레스테롤 2주식이 후 2주간 일반식이로의 전환하면서 홍삼 물추출물 100 mg/kg/day 투여군(R100), 홍삼 물추출물 300 mg/kg/day 투여군(R300), 홍삼 물추출물 500 mg/kg/day 투여군(R500) 으로 식이에 따라 마우스 11마리 씩 6군으로 분류하였다(Table 3). 실험동물은 실험기간동안 매일 오전 10시에 홍삼 물추출물을 경구투여로 시행하여 일관성을 유지하였으며, 마우스의 간을 적출하여 생리식염수로 세척 한 후 -70°C 초저온 냉장고에 보관하여 실험에 사용하였다.

Table 3. Experimental group and composition of diet

Group	Composition
AIN-2WK	AIN-76A rodent diet + Normal diet
CHOL-4WK	0.5% cholesterol diet
CHOL-2WK	0.5% cholesterol diet + Normal diet
R100	0.5% cholesterol diet + Normal diet + R100 ¹⁾
R300	0.5% cholesterol diet + Normal diet + R300 ²⁾
R500	0.5% cholesterol diet + Normal diet + R500 ³⁾



Scheme 1. Schedule of diets and ginseng feeding

5. 단백질 정량

단백질 정량은 Lowry 법⁵⁾을 이용하였다. 생쥐로부터 간을 적출하여 완충용액으로 균질화하여 얻어진 분획물을 정량하였다. 단백질을 정량하기 위하여 표준용액은 BSA(bovine serum

albumin)에, Reagent A, B, C 용액(A: 2% Na_2CO_3 in 0.1 N NaOH, B: 1% NaK Tartrate in H_2O , C: 0.5% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in H_2O) 용액을 첨가하고 vortex 후 Folin's reagent (2N-Folin phenol reagent: $\text{H}_2\text{O} = 1:10$)를 첨가한 후 DU 800 spectrophotometer(Beckman, U.S.A)를 이용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

6. 간 조직 중 지질분리

간조직중 총 지질 (total lipid) 함량 측정은 Folch 등⁶⁾ 방법에 의하여 수행하였다. 생쥐로부터 적출한 간 조직 1g에 용매(methanol:chloroform = 1:2)를 첨가하여 균질화하였다. 실온에서 격렬하게 흔들어진 후 증류수를 첨가하여 원심분리시킨 다음 물층을 제거하였다. 상층액인 chloroform-methanol층을 취하여 건조기(dry oven)에서 건조 후 질소가스를 이용하여 완전히 건조한 다음 무게를 측정하여 간조직의 총 지질함량 (total lipid) 을 측정하였다.

7. 건조지방 분석

Folch 법⁶⁾을 사용하여 간 조직으로부터 분리하여 얻어진 건조지방을 에탄올에 녹여 균질화 시킨 후 (주)아산제약(화성, 한국)에서 구입한 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방 kit를 사용하여 측정하였다.

8. 간 조직의 마이크로솜 분리

생쥐로부터 적출한 간 조직을 잘게 자른 후 30 mM HEPES buffer(pH7.4) 로 균질화하여 1000 rpm으로 원심분리하고 상층액을 취하여 12,000g에서 60분간 원심분리 하였다. 얻어진 침전물은 미토콘드리아(mitochondria)로 사용하였으며, 상층액은 105,000g에서 60분간 초고속 원심분리기로 원심분리하여 얻어지는 상층액은 사이토졸(cytosol)로 사용하였고 침전물은 15mM KCl buffer로 지질을 제거한 후 30 mM HEPES buffer(pH7.4) 재현탁한 후 균질화하여 마이크로솜(microsome)으로 사용하였다. 분리된 모든 시료들은 -70°C 초저온 냉장고에 보관하며 사용하였다.⁷⁾

10. 지질과산화물의 측정

Rathnagiri P 등⁸⁾ 방법을 다소 수정하여 Mouse의 간 조직으로부터 분리하여 얻어진 마이크로솜을 사용하여 thiobarbituric acid reactive substances(TBARS) 측정을 하였다. 이 반응액은 간 마이크로솜을, 30% TCA(trichloroacetic acid), 0.67% TBA(thiobarbituric acid) 를 첨가하여 반응하였다. 반응액을 냉각한 후 후 부탄올을 첨가하여 3000 rpm에서 5분간 원심분리 후 상층액을 취하여 흡광도 532 nm에서 DU

800 spectrophotometer(Beckman, U.S.A)를 이용하여 측정하였으며, 표준용액 TMP(tetramethoxypropane)를 제조한 후 표준곡선을 이용하여 측정값을 계산하였다.

11. 통계분석

실험결과는 평균±표준편차로 나타냈으며, 결과의 유의성 검정은 student's t-test로 분석하였다.

결과 및 고찰

1. 간의 무게 변화

고콜레스테롤 식이의 일반식이 전환 및 홍삼 물추출물 투여가 간의 무게에 미치는 영향을 관찰 하였다. 고콜레스테롤을 4주식이(CHOL-4WK)한 생쥐에서 간의 무게가 정상군에 비하여 유의적으로 증가하였다(Table 4). 보고된 바에 의하면 콜레스테롤을 장기간 식이하게 한 경우 간 비대증을 유발한다는 연구보고와 같이⁹⁾ 고콜레스테롤 식이가 간의 비대를 유발시킨 것을 관찰할 수 있었다. 정상군에 비하여 고콜레스테롤 식이한 모든 군에서는 간의 무게가 유의하게 증가하였다(Table 4). 그러나 고콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK)에 비하여 고콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK)는 감소하는 경향을 나타내지만 유의한 변화를 나타내지 않았으며, 홍삼 물추출물(R100, R300 및 R500) 투여군의 간 무게는 유의하게 감소하였다($p < 0.01$). 또한 고콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK) 비하여 홍삼 물추출물(R300, R500) 투여가 간의 무게를 유의적으로 감소시켜줌으로써 즉, 간의 비대를 더욱 빠르게 감소함으로써 정상화하는 것으로 생각된다(Table 4, $p < 0.05$).

2. Total lipid 양의 변화

고콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK), 콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK) 및 홍삼물추출물 투여군에서 간 조직의

Table 4. Change of liver weight on diet conversion in high-cholesterol diet-fed mice

Group	liver weight (g)	Increase ratio (%AIN-2WK)
AIN-2WK	1.27 ± 0.15	100.0%
CHOL-4WK	2.70 ± 0.45 ^{a)}	212.6%
CHOL-2WK	2.33 ± 0.56 ^{a), b)}	183.5%
R100	1.95 ± 0.26 ^{a), b)}	153.6%
R300	1.76 ± 0.33 ^{a), b), c)}	138.5%
R500	1.90 ± 0.28 ^{a), b), c)}	149.6%

a) $p < 0.01$ AIN-2WK vs all group

b) $p < 0.01$ CHOL-4WK vs R100, R300, R500 group

c) $p < 0.05$ CHOL-2WK vs R300 or R500

지방 무게에 미치는 지질의 함량을 측정하였다(Fig. 1).

콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK)은 정상군(AIN-2WK)에 비하여 간의 비대 증가 및 총지질의 양이 유의적으로 증가하였다(Table 4, Fig. 1). 콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK)은 AIN 2주 식이군(AIN-2WK)에 비하여 8.5% ($p<0.01$) 증가 하였다. 이는 식이로 섭취한 과량의 콜레스테롤이 정상적으로 대사가 이루어지지 않음으로 인하여 간이 비대해지고 간에 지질의 축적된 것으로 생각된다. Rhee 등¹⁰⁾ 보고에 의하면 과량의 콜레스테롤을 식이에 첨가하였을 때 흰쥐 장기의 무게에 영향을 미친다고 보고하였다. 또한 Tuley⁹⁾ 등에 의하면 생쥐에게 콜레스테롤을 장기간 식이하게 한 경우 간 비대를 유발한다고 보고하였다. 이와 같이 본 실험의 총지질의 함량 증가는 콜레스테롤 식이에 의하여 간 조직 내 지질들이 축적되어 간 비대로 나타난 결과라 생각된다.

콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK) 및 홍삼추출물 모든 투여군은 콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK)보다 간의 총지질의 함량이 유의적으로 감소하였다. 그러나 홍삼추출물 모든 투여군은 콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK) 보다 총지질의 함량이 유의적으로 감소함으로써 홍삼은 지방간 개선 효과가 있는 것으로 생각된다. 이런 홍삼 물추출물의 간에 대한 개선 효과는 생체 내 지방합성 억제, 배설 및 대사를 촉진함

으로 인하여 지질의 함량이 유의적으로 감소한데서 비롯한 것으로 생각된다.

3. 홍삼 물추출물 투여가 간 조직의 지질 함량에 미치는 효과

간 조직의 총 콜레스테롤, HDL- 콜레스테롤 및 중성지방에 미치는 홍삼 물추출물의 효과를 관찰하였다. Yamamoto 등¹¹⁾은 인삼이 고콜레스테롤을 식이한 흰쥐내 간 조직내에서 증가하는 총 콜레스테롤 및 중성지방 수치가 증가한다고 보고하였으며, 간 부분 절제 랫트에 인삼 추출물을 경구투여시 혈청 및 간의 총콜레스테롤 및 중성지방이 현저하게 개선된다고 보고하였다.¹²⁾ Inoue 등¹³⁾은 cyclophosphamide 처리된 토끼에게 홍삼으로부터 추출한 사포닌 성분을 경구투여시 총 콜레스테롤 및 중성지방의 개선효과가 있음을 보고하였다.

홍삼의 사포닌 수준에서의 분획은 microsomal acyl coenzyme A의 활성을 강력히 억제한다고 보고되었으며,¹⁴⁾ 간 마이크로솜에서 cholesterol acyltransferase(ACCT)에 의하여 콜레스테롤의 아실화(acylation)가 일어나고 이에 따른 성질의 변화는 간 조직에서 콜레스테롤을 배출하는데 강력한 영향을 준다고 보고되었다.^{15,16)} 본 시험의 결과를 보면 콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK)은 정상군(AIN-2WK)에 비하여 총 콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤이 유의적으로 증가하였다(Fig. 2, Fig. 3). 식이 전환이 수반된 콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK) 및 모든 홍삼 추출물 투여군은 콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK) 보다 유의적으로 총 콜레스테롤 및 HDL- 콜레스테롤이 유의적으로 감소하였다($p<0.01$). 홍삼 물추출물 투여군의 경우 콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK)에 비하여 총 콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤의 함량이 유의적으로 감소하였다($p<0.05$). 이는 홍삼 추출물이 지질의 관련 대사를 촉진하거나 배설에 영향을 줌으로써 간의 콜레스테롤 및 간 HDL-콜레스테롤의 함량에서 차이를 나타내는 것으로 생각되며, 장기간 홍삼 물추출물 투여가 간의 지방에 관련된 기호를 개선한 결과라고 생각된다.

간 조직의 중성지방에 미치는 영향을 측정한 결과 고콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK)은 AIN 2주 식이군(AIN-2WK)보다 유의적으로 감소하였으며($p<0.01$), 고콜레스테롤 2주 식이(Chol-2WK)군 및 홍삼 물추출물 투여군은 고콜레스테롤 4주 식이군에(CHOL-4WK) 비하여 간 중성지방이 유의적으로 증가함으로써 정상화되려는 것으로 생각된다. Kang 등¹⁷⁾ 보고에 의하면 고콜레스테롤 식이를 급여한 흰쥐의 경우 혈청내 중성지방과 콜레스테롤 함량이 증가하는 경향을 보인다고 하였으나 본 실험에서는 고콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK)의 간 조직에서 콜레스테롤의 증가는 확인이 되

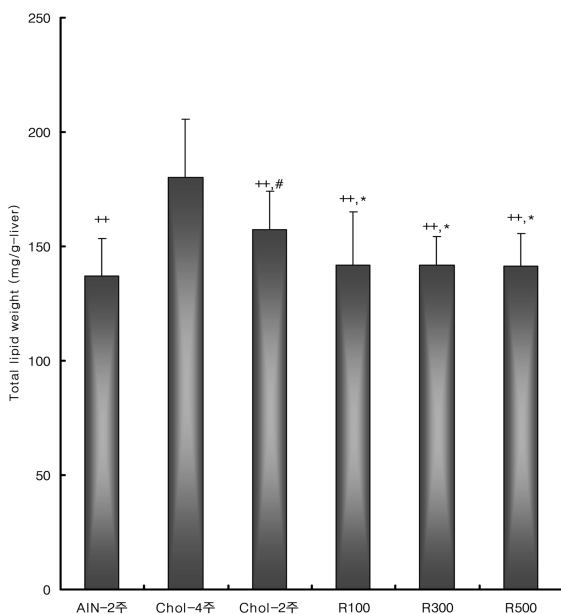


Fig. 1. Effect of RGWE administration with diet conversion on the hepatic total lipid levels in high-cholesterol diet-fed mice

++ $p<0.01$: Chol-4WK vs all group

$p<0.05$: AIN vs Chol-2WK

* $p<0.05$: Chol-2WK vs R group

Values given are the mean \pm S.D

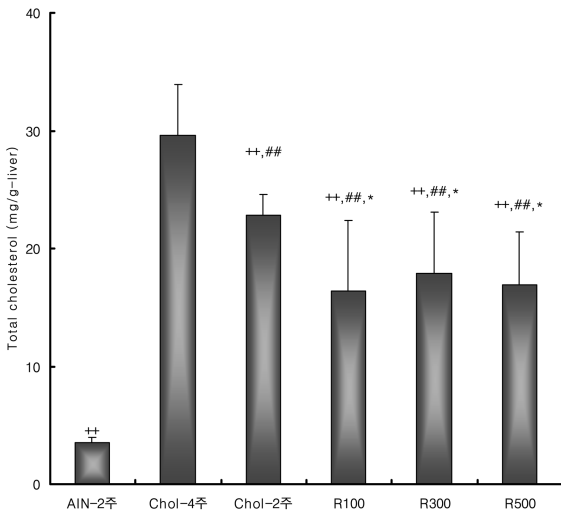


Fig. 2. Effect of RGWE administration with diet conversion on the hepatic total cholesterol levels in high-cholesterol diet-fed mice
 ++ p<0.01: Chol-4WK vs all group
 # p<0.05: AIN vs Chol-2WK
 * p<0.05: Chol-2WK vs R group
 Values given are the mean ± S.D

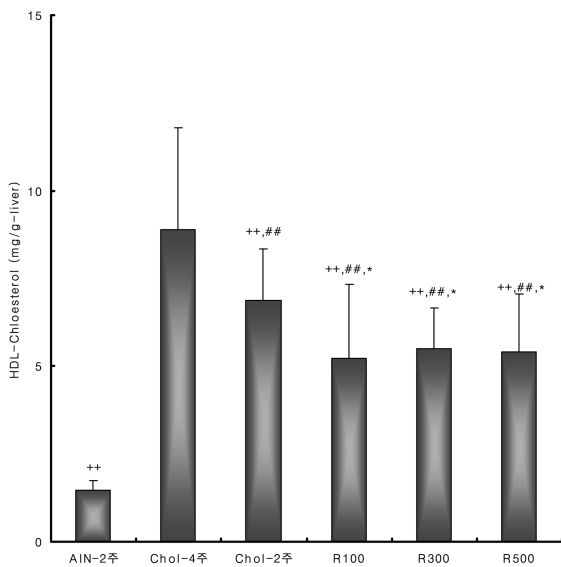


Fig. 3. Effect of RGWE administration with diet conversion on the hepatic total HDL-Cholesterol levels in high-cholesterol diet-fed mice
 ++ p<0.01: Chol-4WK vs all group
 # p<0.05: AIN vs Chol-2WK
 * p<0.05: Chol-2WK vs R group
 Values given are the mean ± S.D

었으나 오히려 중성지방 수치는 감소하였다. Pan 등^{18,19)}의 보고에 의하면 콜레스테롤 식이를 섭취한 생쥐의 혈청에서 중성지방 수치가 감소하는 경향을 보여 이를 bile salt의 영향

으로 해석한 반면 간 조직에서는 혈청과 달리 중성지방의 함량 및 콜레스테롤 함량이 증가하였다고 한다. 또한 콜레스테롤 식이 생쥐에 bifendate 처리를 한 결과 혈중의 중성지방의 수치가 감소하여 회복되는 경향을 나타낸다고 보고되었다.

본 실험의 경우 고콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK) 및 홍삼 추출물 투여군이 이와 유사한 결과를 나타내었다. 그러나 콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK)의 중성지방 수치의 감소는 bile salt의 영향이라기보다는 식이의 조성 또는 간의 대사에 의한 결과라 생각되며, 이에 대한 메카니즘 연구가 더욱 필요하다고 생각된다. 홍삼 물추출물은 간 무게, 간 총지질, 간 총 콜레스테롤의 함량을 감소시키며, 중성 지방을 정상화시키는 결과를 나타냈다. 이러한 결과는 홍삼 물추출물이 간조직의 지질 대사 또는 배설에 영향을 미쳐 간 기능 개선 효과를 나타낸것으로 생각된다.

4. 간 조직의 지질과산화에 미치는 홍삼 물추출물의 효과

TBARS 반응의 유의적인 증가는 지질과산화의 지표 및 항산화의 정도를 측정하는데 유용하게 이용될수 있다.²⁰⁾ 정상식이로 전환함에 따라 고콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK)에 비하여 고콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK)에서 14% (p<0.05)에서 개선효과를 확인 할 수 있었으며 또한 홍삼 물추출물의 용량별 투여 효과를 보면 100 mg/kg b.w군에서 35.8%(p<0.01), 300 mg/kg b.w 투여군에서 32.9%, 500 mg/kg b.w 투여군에서 17.6% (p<0.01)로써 유의적으로 감소하였으며 중간용량 투여군에서 가장 높은 개선효과를 확인할 수 있었다. 또한 고콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK) 보다 홍삼 물추출물 투여군에서 지질과산화를 보다 억제되는 것으로 관찰되었다(p<0.05, p<0.01: Fig. 5). Yang 등²¹⁾은 인삼 사포닌을 고지혈증 마우스에 투여한 결과 지질 과산화물의 수치가 감소한다고 보고하였으며, Kim and Park⁴⁾ 보고에서도 인삼 사포닌 투여시 지질 과산화물의 수치가 감소하여 인삼의 항산화 효과가 입증하였다. 이들의 결과 처럼 본 실험에서의 홍삼 물추출 투여군 및 고콜레스테롤 2주 식이군은(CHOL-2WK) 지질 과산화물의 수치 감소를 확인할 수 있었다. Ramirez 등²²⁾은 산화적 스트레스인 carbon tetrachloride(CCl₄)에 의해 지질과산화가 유도됨으로써 MDA와 같은 aldehydes등이 증가된 흰쥐에서 홍삼 사포닌 성분이 cytochrome P450을 억제하여 항산화 효과를 가진다고 보고함에 따라 홍삼의 물추출물은 자유 라디칼(free radical)의 산화적 손상을 방어해 줌으로써 간 조직의 지질과산화를 억제하는 것으로 생각된다. 이상 살펴본 바와 같이 그러므로 홍삼 물추출물 투여가 단순한 일반식이 전환 보다 빠르게 간 기능 개선해 줌으로써 신체의 항상성 유지를 원활하게 해 주는 것으로

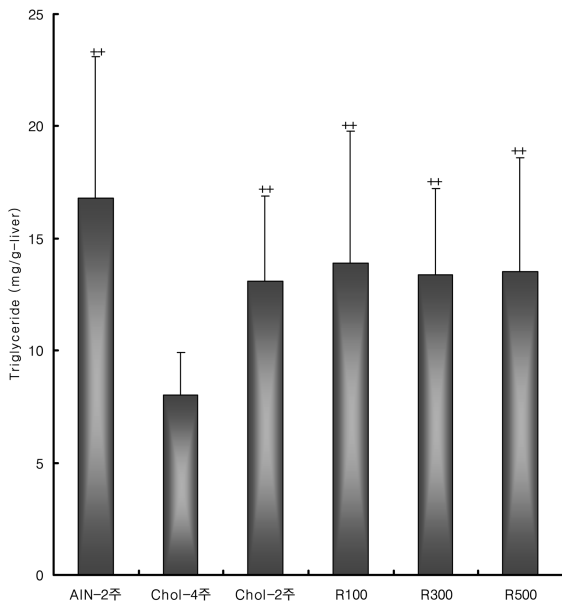


Fig. 4. Effect of RGWE administration with diet conversion on the hepatic total triglyceride levels in high-cholesterol diet-fed mice

++ p<0.01: Chol-4WK vs all group
Values given are the mean ± S.D

생각된다.

요 약

고콜레스테롤 혈증은 힘줄의 지방축적, 피부, 간비대, 췌장염 및 심장 발작 등과 같은 여러 가지 병리현상을 나타낸다. 본 연구는 홍삼 물추출물(홍삼정)이 고콜레스테롤로 식이된 마우스의 간 기능 회복에 대하여 연구하였다. 고콜레스테롤 사료를 2주 동안 식이 한 후 홍삼물추출물(홍삼정)을 투여용량 100,300,500 mg/kg, b.w으로 경구 투여하였다. 마우스군을 6개 군으로, 즉, 정상군(AIN-2WK), 고콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK), 고콜레스테롤 2주 식이 + 정상식이 2주군(CHOL-2WK) 그리고 고콜레스테롤 2주식이 + 정상식이 2주 및 홍삼 물추출물 투여군(R100, R300, R500) 으로 나누어 실험하였다.

1. 홍삼 투여군의 간 무게 및 총 지질의 양은 고콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK) 및 고콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK) 비하여 현저하게 낮았다. 그러므로 홍삼 물추출물은 효과는 고콜레스테롤 식이한 생쥐의 간의 비대 억제함을 알 수 있었다.

2. 콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK)은 고콜레스테롤 식이군(CHOL-4WK)에 비하여 총 콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤이 유의적으로 감소하였다. 이러한 감소 효과는 홍삼 물

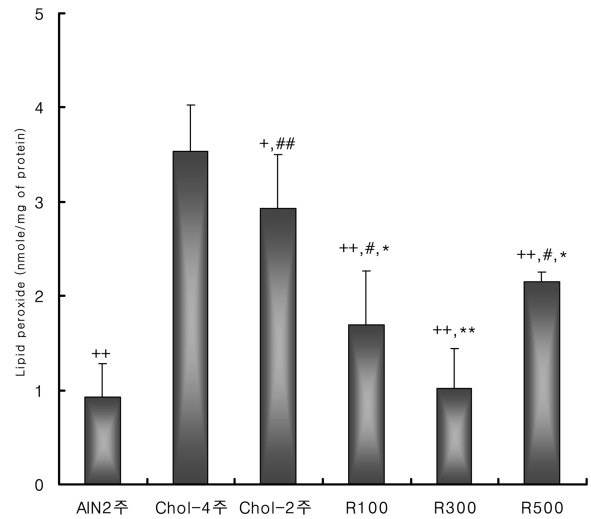


Fig. 5. Effect of RGWE administration with diet conversion on the hepatic lipid peroxidation levels in high-cholesterol diet-fed mice

++ p<0.01: Chol-4WK vs all group
+ p<0.05: Chol-4WK vs Chol-2WK
p<0.01: AIN vs Chol-2WK
p<0.05: AIN vs R100 or R500
** p<0.01: Chol-2WK vs R300 group
* p<0.05: Chol-2WK vs R100 or R500
Values given are the mean ± S.D

추출물 투여에 의하여 더욱 강화되었다.

3. 고콜레스테롤 4주 식이군(CHOL-4WK)은 정상군(AIN-2WK)에 비하여 유의하게 간 중성 지방이 감소하였으며 콜레스테롤 2주 식이군(CHOL-2WK) 및 홍삼 물추출물 투여군은 유의하게 증가하였다. 이결과로 볼때 정상식이 전환 및 홍삼 투여가 간기능을 정상화 시킴을 알 수 있었다.

4. 홍삼 투여군에서 지질과산화의 수치가 현저하게 감소하였다.

이러한 결과들은 홍삼 물추출물은 고콜레스테롤혈증이 유발된 마우스에서 간의 지질 대사 및 간 기능을 증진시킴으로써 비만의 식이요법 및 고콜레스테롤 혈증에 유용할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Park, S. C., Noh, Y. H. and Koo, J. H. : Effect of ginseng components on content of cholesterol and activity of Acyl CoA : cholesterol acyltransferase in Hep G2 cells cultured in cholesterol rich medium. *Kor. J. Ginseng Sci.* **19**(3), 212-218 (1995).
2. Yoon, S. H., Lee, H. B., Kim, Y. D. and Joo, C. N. : Cellular distribution and metabolism in rat liver. *Kor. J. Ginseng Sci.* **17**(2), 114-122 (1993).
3. Coleman, C. I. J., Hebert, H. and Reddy, P. : The effect of

- Panax ginseng in quality of life. *J. Clin. Pharm. Ther.* **28**, 5-15 (2003).
4. Kim, S. H. and Park, K. S. : Effects of panax extract on lipid metabolism in human. *Pharmacol Res.* **48**, 511-513 (2003).
 5. Lowry, O. H., Rosebrough, N. H., Farr, A. L. and Randall, R. J. : Protein measurement with the Folin-Phenol reagents. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275 (1951).
 6. Folch, J., Lees, M. and Stanley, G. H. S. (1957): Stanley, A Simple Method for the Isolation and Purification of Total Lipids from Animal Tissues. *J. Biol. Chem.* **226**, 497-509 (1951).
 7. Bansal, S. K., Love, J. and Gurtoo, H. L. : High pressure liquid chromatographic separation of multifil forms of cytochrome P-450. *Biochem. Biophys Res. Commun.* **117**, 268-274 (1983).
 8. Polavarapu, R., Spitz, D. R., Sim, J. E., Follansbee, M. H., Oerlev, L. W., Rahemtulla, A. and Nanji, A. A. : Increased Lipid peroxidation and Impaired Antioxidant Enzyme Function is Associated with Pathological Liver Injury in Experimental Alcoholic liver Disease in Rats Fed Diets High in Corn oil and Fish oil. *Hepatology.* **27**, 1317-1323 (1998).
 9. Turley, E., Armstrong, N. C., Wallace, J. M. W., Gilore, W. S., Mckelvery-Martin, J. V., Allen, T. M. and Strain, J. J. : Effect of cholesterol feeding on DNA damage in male and female syrian hamsters. *Ann. Nutr. Metab.* **43**, 47-51 (1999).
 10. Rhee, S. J. and Park, H. K. : Change of lipid concentration and histochemical observation in liver of rat fed high fat diet. *Korean J. Nutr.* **17**, 113-125 (1984).
 11. Yamamoto, M., Uemura, T., Nakama, S., Uemiya, M. and Kumagai, A. : Serum HDL-cholesterol-increasing and fatty liver-improving actions of Panax ginseng in high cholesterol diet-fed rats with clinical effect on hyperlipidemia in man. *Am J Chin Med.* **11**, 96-101 (1983).
 12. Cui, X., Sakaguchi, T., Ishizuka, D., Tsukada, K. and Hatakeyama, K. : Orally administered ginseng decreases platelet adhesiveness in 66% hepatectomized rats. *J. Int. Med. Res.* **27**, 251-6 (1998).
 13. Inoue, M., Wi, C. Z., Dou, D. Q., Chen, Y. J. and Ogihara, Y. : Lipoprotein lipase activation by red ginseng saponins in hyperlipidemia model animals. *Phytomedicine.* **6**, 257-265 (1999).
 14. Kwon, B.M., Kim, M. K., Baek, N. I., Kim, D. S., Park, J. D., Kim, Y. K., Lee, H. K. and Kim, S. I. : Acyl-CoA : cholesterol acyltransferase inhibitory activity of ginseng saponins, produced from the ginseng saponins. *Biorg Med. Chem Lett.* **9**, 1375-1378 (1999).
 15. Hayek, T., Kaplan, M., Kerry, R. and Aviram, M. : Macrophage NADPH oxidase activation ipared cholesterol fluxes, and increased cholesterol biosynthesis in diabetic mice : A stimulatory role for D-glucose. *Atherosclerosis.* **9804**, 1-10 (2007).
 16. Matsuda, H., Hakamata, H., Miyazaki, A., Sakai, M., Chang, C. C. Y., Chang, T. Y., Kobori, S. and Shichiri, M. : Activation of acyl-coenzyme A : cholesterol acyltransferase activity by cholesterol is not due to altered mRNA levels in HepG2 cells. *Biocam. Biophysica Acta.* **13.1**, 76-84 (1996).
 17. Kang, J. A. and Kang, J. S. : Effect of garlic and onion on plasma an liver cholesterol and triglyceride and platelet aggregation in rats basal or cholesterol supplemented diets. *Korean J. Nutr.* **32**, 132-138 (1997).
 18. Pan, S. Y., Yang, R., Han, Y. F., Dong, H., Feng, X. D., Li, N., Geng, W. and Ko, K. M. : High doses of bifendate elevate serum and hepatic triglyceride levels in rabbits and mice: animal models of acute hypertriglyceridemia. *Acta Pharmacol. Sin.* **27**, 673-678 (2006a).
 19. Pan, S. Y., Yang, R., Dong, H., Yu, Z. I. and Ko, K. M. : Bifendate treatment attenuates steatosis in cholesterol/bile salt and high fat diet-induced hypercholesterolemia in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **552**, 170-175 (2006b).
 20. Gallou, G., Ruelland, A., Legras, B., Maugendre, D., Allanic, H. and Cloarec, L. : Plasma Malondialdehyde in type 1 and type 2 diabetic patients. *Clin. Chim Acta,* **214(22)**, 227-234 (1993).
 21. Yang, Y., Wu, T., He, K. and Fu, Z. G. : Effect of aerobic exercise and ginsenosides on lipid metabolism in diet-induced hyperlipidemia mice. *Acta Pharmacol Sin.* **20**, 563-565 (1999).
 22. Ramirez, M., Commandeur, J. N. M., Groot, E. and Vermeulen, P. E. : Mechanism of protection of lobenzarit against paracetamol-induced toxicity in rat hepatocyte. *Eur. J. Pharm.* **293**, 301-308 (1995).