

고콜레스테롤혈증 성인에서 울금과 명일엽 복합 추출물의 복용에 따른 혈중지질, 항산화 및 염증 관련 지표의 변화

윤선주 · 연지영* · 김명희** · 강명화*** · 김태현**** · 손연경***** · †김미현
강원대학교 식품영양학과, *숙명여자대학교 식품영양학과, **강릉원주대학교 식품과학과
호서대학교 식품영양학과, *(주) 풀무원홀딩스, *****대웅제약

The Effects of *Angelica keiskei* Koidzumi and Turmeric Extract Supplementation on the Blood Lipids, and Antioxidant and Inflammatory Markers in Hypercholesterolemic Adults in Korea

Sunju Yun, Jee-Young Yeon*, Myung-Hee Kim**, Myung-Hwa Kang***, Tae Hyun Kim****
Yeon Kyung Son***** and †Mi-Hyun Kim

Dept. of Food and Nutrition, Kangwon National University, Gangwon 245-711, Korea

*Dept. of Food and Nutrition, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

**Dept. of Food Science, Kangnung-Wonju University, Gangwon 210-702, Korea

***Dept. of Food Science & Nutrition, Hoseo University, Chungnam 336-795, Korea

****Pulmuone Holdings, Seoul 120-600, Korea

*****Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd, Gyeonggi 449-814, Korea

Abstract

This study investigated the effects of *Angelica keiskei* Koidzumi and turmeric extract supplementation(ATE) on blood lipids, antioxidant and inflammatory markers in 35 hypercholesterolemic Korean adults with high blood cholesterol levels (serum total cholesterol ≥ 200 mg/dl or LDL-cholesterol ≥ 130 mg/dl). They received ATE(n=21, 14 females and 7 males) or placebo(control group, n=14, 11 females and 3 males) for 4 weeks. There was no significant change in serum total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol levels after ATE supplementation in the both groups. However, the LDL-cholesterol: HDL-cholesterol ratio(LPH) was significantly decreased and both serum prostaglandin E₂(PGE₂) levels were significantly decreased in those receiving ATE. No significant changes were evident in interleukin(IL)-1 β , IL-6, IL-8, 8-isoprostane, malondialdehyde, total antioxidant capacity and oxidized-LDL. These results suggest that complex extract of *Angelica keiskei* and turmeric has the potential to decrease cardiovascular risk by reducing LPH and inflammatory mediator PGE₂ in hypercholesterolemic adults.

Key words: *Angelica keiskei* Koidzumi and turmeric extract, hypercholesterolemia, LDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio, PGE₂.

서론

혈중 콜레스테롤의 증가는 심혈관계 질환의 주요 위험인

자가 되기 때문에 혈중 콜레스테롤 농도를 정상수준으로 유지하는 것은 건강을 위하여 매우 중요한 요건이 된다(Carlson & Böttiger 1985; Johansson 등 2003). 혈중 콜레스테롤의 농도

† Corresponding author: Mi-Hyun Kim, Dept. of Food and Nutrition, Kangwon National University, Gyo-dong Samcheok-si, Gangwon-do 245-711, Korea. Tel: +82-33-570-6883, Fax: +82-33-570-6883, E-mail: mhkim1129@kangwon.ac.kr

조절은 콜레스테롤의 흡수, 생합성, 담즙산으로의 합성과 배설, 조직으로의 분배 등 복합적인 기전들의 상호작용에 의하여 이루어진다(Kesäniemi & Miettinen 1987; Dietschy 등 1993). 식생활의 서구화로 인한 콜레스테롤 섭취 증가, 비만, 비정상적인 콜레스테롤의 대사에 의하여 고콜레스테롤혈증 특히 LDL-콜레스테롤이 높은 고지혈증은 동맥 경화 발생의 주요한 위험인자로 고지혈증 치료물질을 찾기 위한 연구가 이루어지고 있으며(Pingali 등 2008; Oh 등 2006), 또한 다양한 약물들이 개발되어져 있다(Grundy 1992). 그러나 이러한 약물들은 복용시 지용성 비타민의 결핍, 간기능 저하, 근질환 등의 부작용을 동반하는 것으로 알려져 있어(Thompson 등 2003; Silva 등 2007), 고지혈증을 개선하고 장기간 복용하더라도 독성이나 부작용 가능성을 낮출 수 있는 천연 소재의 발굴을 위한 연구들이 이루어지고 있다(Park 등 1997a; Park 등 1997b; Cho 등 2008; Kim 등 2008a).

항고지혈증 활성이 보고되고 있는 천연의 식품 소재 중 명일엽(*Angelica keiskei* Koidzumi)은 미나리과의 다년생 초목으로 신선초, 선삼초, 신티초 등으로도 불리며, 국내에는 1970년대 들어와 녹즙 등의 식품으로 많이 이용되고 있다(Kim 등 2003; Choi 등 2007). 쥐를 이용한 동물 실험에서 명일엽을 식이중 5%로 6주간 급여시 대변으로의 콜레스테롤, 총 natural steroid 및 담즙산의 배설을 증가시키고, 혈중 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 유의적으로 감소시키는 혈장지질 개선효과가 보고되었다(Park 등 1997b). 또한, 최근에 Choi 등(2007)은 흰쥐에 명일엽 분말을 식이중 5%로 8주간 투여한 결과 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, VLDL-콜레스테롤은 감소하고 HDL-콜레스테롤은 유의적으로 증가하였으며, 명일엽에 존재하는 것으로 알려진 항산화성 flavonoid 중 quercetin 과 그 배당체인 isocucitrin이 신선초 투여 후 혈중과 간에서 검출되어 이들 성분이 혈중지질 개선에 대한 약리작용을 나타낼 가능성이 있음을 제시하였다. 세포실험을 통하여 명일엽의 메탄올 추출물이 콜레스테롤합성의 속도조절효소인 HMG-CoA reductase 활성을 저해하는 것으로 나타났으며(Park 등 1997a), 명일엽의 성분인 luteolin-7-O- β -D-glucoside 성분은 고지혈증 쥐에서 혈청 콜레스테롤을 감소시키는 효과가 있는 것으로 보고되었다(Park 등 1995). 또한 사람을 대상으로 한 연구로 흡연자에서 신선초 녹즙을 6주간 300 ml씩 보충시킨 결과, 혈중 항산화 영양상태가 개선되고 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤이 유의적으로 감소한 것으로 나타났다(Kim 등 2003).

이와 같이 본 연구자들은 항고지혈 효과가 입증되고 있는 명일엽과 함께 고기능성 건강 기능성 식품 소재 개발을 위하여 병용 사용으로서 상승효과를 얻을 수 있는 식품 소재를 찾고자 하였다. 이에 대한 선행 연구로 울금(*Curcuma longa*

L. 또는 turmeric)을 명일엽과 혼합 투여시 고지혈증 동물모델에서 각각의 단독 사용보다 혈중 콜레스테롤 감소에 상승효과를 갖는 것을 확인하였다(Kim 등 2008b). 울금의 주성분인 커큐민(curcumin)은 동맥 경화를 유발시킨 토끼에 경구 투여한 결과, 총 콜레스테롤, 중성지질, LDL-콜레스테롤 수치를 유의적으로 감소시키고(Ramirez-Tortosa 등 1999), 식이로 유도한 고콜레스테롤혈증 쥐에 커큐민을 식이에 0.5% 첨가하여 섭취시킨 결과 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 수치는 유의적으로 감소하고, HDL-콜레스테롤은 증가하였다고 보고되었다(Arafa 2005).

명일엽과 울금의 병용 사용에 대한 항고지혈증 효과를 검증하고자 하는 후속 연구로서 명일엽과 울금의 복합 추출물을 제조하여 고콜레스테롤혈증 성인 총 35명을 대상으로 명일엽과 울금 복합 추출물의 투여가 혈중지질 및 항염증과 항산화지표에 미치는 영향을 규명하고자 하였다.

연구방법

1. 연구대상자 및 연구설계

본 연구의 대상은 영동 지역(강릉, 동해, 삼척)에 거주하고 있는 20~59세의 성인 남녀 35명이었다. 고지혈증 치료지침 제정위원회(2003)의 지침에 따라 혈중 총 콜레스테롤 200 mg/dl 이상 또는 혈중 LDL-콜레스테롤 130 mg/dl 이상인 경계고지혈자와 고지혈자 중에서 지원자를 대상으로 하였다. 현재 특별한 식사요법을 하거나 고지혈증 치료제, 비타민제를 비롯한 식사 보충제를 복용하는 자는 제외하였고, 실험 전에 모든 대상자들에게 본 연구의 목적과 취지를 충분히 설명한 후 본 중재실험에 참여하겠다는 서면동의서를 작성한 지원자들만을 대상으로 하였다. 지원자들 중에서 단일맹검법에 의하여 실험군(남자 7명, 여자 14명, 총 21명)과 위약군(남자 3명, 여자 11명, 총 14명)으로 나누어 일상적인 식이 섭취를 유지하도록 하면서 4주간 추출물 또는 위약을 복용하도록 하고 복용 전후의 혈중지질과 항산화 및 염증 지표의 변화를 관찰하였다. 대상자들의 일반사항은 Table 1과 같다. 본 연구는 2007년 9월부터 12월까지 진행되었으며, 중재실험은 2007년 10월 13일부터 11월 9일까지 4주간 실시하였다. 본 실험에 사용한 울금과 명일엽 복합 추출물은 (주) D&P천연물연구소에서 제조하여 제공한 캡슐을 사용하였으며, 제공된 캡슐은 모든 대상자가 하루에 2회 4캡슐씩 총 8캡슐을 복용하도록 하였다. 실험기간 중에 대상자들에게 평상시 식사를 하도록 하였으며, 다른 영양 보충제나 고지혈증 치료제 등의 섭취는 금하였다. 울금과 명일엽 복합 추출물과 위약의 복용 전에 모든 대상자들의 일반사항과 식사 조사, 신체계측조사 및 공복시 혈액 검사를 실시하였으며, 복용 4주 후에도 동일한 조사를

Table 1. General characteristics of the subjects

	Treatment (n=21)	Control (n=14)	Significance
Age (year)	42.5±9.6 ¹⁾	37.9±9.9	NS ^{3,4)}
Sex			
Male	7(33.3) ²⁾	3(21.4)	NS ⁵⁾
Female	14(66.7)	11(78.6)	
Menopausal status			
Pre	3(23.1)	3(33.3)	NS ⁵⁾
Post	10(76.9)	6(66.7)	
Smoking status			
Current smoker	3(14.3)	3(21.4)	NS ⁵⁾
Former smoker	2(9.5)	0(0.0)	
Non-smoker	16(76.2)	11(78.6)	
Alcohol drinking status			
Drinker	14(66.7)	14(100.0)	<i>p</i> <0.05 ⁵⁾
Non-drinker	7(33.3)	0(0.0)	
Regular exercise			
Yes	7(33.3)	6(42.9)	NS ⁵⁾
No	14(66.7)	8(57.1)	

¹⁾ Mean±standard deviation, ²⁾ N(%), ³⁾ Not significant,

⁴⁾ Significance as determined by student's *t*-test,

⁵⁾ Significance as determined by χ^2 -test.

반복 실시하였다.

2. 울금과 명일엽 복합 추출물의 제조

울금과 명일엽 각각에 투입량을 기준으로 각각 7.2배의 주정과 0.8배의 정제수를 사용하여 60°C에서 5시간 동안 추출 후 60°C 상에서 감압 농축하였다. 이렇게 제조된 연조엑스와 부형제를 고형분 비율 1:1로 혼합한 후 분무 건조하여 분말화하였다. 이 후 명일엽 분말 및 울금 분말을 1:1 비율로 혼합 후 균질화하여 최종 원료 DNP01을 제조하였다. 임상 시 편리하게 섭취하도록 시험식품은 캡슐당 DNP01을 375 mg 함유하도록 제조하였고, 위약은 DNP01 대신 전분을 내용물로 충전하였다. 제조한 DNP01의 복용용량은 선행 연구 결과를 참조하여 결정하였다(Kim 등 2008b).

3. 조사내용 및 방법

1) 식사 섭취 및 신체계측조사

식사 섭취 조사는 24시간 회상법을 이용하였으며, 보충 전과 후의 각각 비연속 이틀간의 식사 내용을 훈련된 조사자가 직접 인터뷰하면서 조사하였다(Kim 등 2003). 섭취 분량의 정

확한 회상을 위하여 식품 모형 및 식기 등을 보조자료로 사용하였다. 조사된 식사 섭취량은 CAN-Pro 3.0(한국영양학회)으로 분석하였다.

신장과 체중은 신장체중자동계측기(DS-102, 길우트레이딩, Korea)를 이용하여 가벼운 옷차림 상태에서 신발을 벗고 직립한 자세로 측정하였으며, 신장과 체중을 이용하여 체질량지수(BMI, body mass index=체중(kg)/[신장 (m)]²)를 산출하였다. 체지방함량은 체성분측정기(TBF-300, Tanita Co., Japan)를 이용하여 측정하였다.

2) 혈중 지질함량 및 GOT와 GPT 활성도

혈청 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지질 함량 및 GOT와 GPT 활성도는 자동분석용 kit(Daichi, Japan)를 이용하여 자동생화학분석기(Hitachi 7600-210 & Hitachi 7180, Hitachi Co., Japan)에서 측정하였다. 혈청 총 콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤 함량을 이용하여 동맥 경화지수[AI: Atherogenic Index=(Total cholesterol-HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol]와 심혈관위험지수[CRF: cardiac risk factor=Total cholesterol/HDL-cholesterol] 및 LPH[LDL-cholesterol per HDL-cholesterol=LDL-cholesterol/HDL-cholesterol]를 산출하였다.

3) 항산화지표 분석

과산화지표로 MDA(malondialdehyde)를 혈장에서 분석하였다(Northwest, Vancouver, WA, Canada). BHT reagent, sample, acid reagent와 TBA reagent를 잘 혼합한 후 60°C에서 1시간 반응시킨 후 10,000 g에서 3분간 원심분리하여 상층액을 532 nm에서 흡광도를 측정하였다(Yagi 1998).

혈장의 철 환원능을 측정하고자 혈장 FRAP(Ferric reducing ability plasma) 함량을 Benzie와 Strain(1996)의 방법으로 분석하였다. FRAP reagent(300 mM acetate buffer, pH 3.6, 10 mM TPTZ solution; 20 mM FeCl₃ · 6H₂O)를 실험직전에 만들어 37°C에서 15분간 방치한 후 혈장과 반응시켜 15초 간격으로 8분까지 측정한 후 593 nm에서 흡광도를 측정한 뒤 4분을 선택하여 FRAP을 계산하였다.

총산화능(TAC, total antioxidant capacity)은 혈청을 490 nm에 흡광도를 측정한 뒤 Cu²⁺용액을 넣고 3분간 실온에서 배양 후 490 nm 흡광도를 측정하였다(Northwest, Vancouver, WA, Canada). 혈장 내 oxidized-LDL 측정은 ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assays) kit 방법을 이용하여 측정하였다(Mercodia AB, Sylveniusgatan 8A, Sweden). 희석한 혈장에 assay buffer를 첨가하고 실온에서 2시간 배양한 후 세척하였다. 96-well에 enzyme conjugate 용액을 첨가 후 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 다시 한번 세척하였으며, substrate TMB(Tetramethylbenzidine)를 추가한 후 450 nm 흡광도에서 측정하였다(Bonnie

등 2008).

4) 염증지표 분석

혈장 내 pro-inflammatory biomarker로 IL(interleukin)-1 β , IL-6 및 IL-8 생성량을 ELISA 방법을 이용하여 측정하였다(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). 마우스 항체가 코팅된 96-well plate에 희석된 혈장을 넣고 실온에서 배양 후 세척하였다. 96-well에 conjugate를 넣고 실온에서 2시간 배양 후 다시 한번 세척 후 substrate 용액, amplifier 용액을 넣고 30분 반응시킨 후 stop solution을 넣고 490 nm에서 흡광도를 측정하였다(Zhao 등 2007).

혈장 내 측정된 PGE₂(Prostaglandin E₂) 생성량은 ELISA 방법을 이용하여 측정하였다(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). 염소와 항마우스 항체가 코팅된 96-well plate에 희석된 혈장을 넣고 4°C에서 18시간 배양시킨 후 세척하였다. 96-well에 substrate 용액을 추가하였으며, 20분 동안 암실에서 반응시킨 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다(Warstedt 등 2009).

4. 자료 및 처리 및 분석

실험결과로 얻어진 각 데이터는 SAS프로그램(Version 9.1)을 이용하여 통계분석을 실시하였다. 실험군과 위약군간의 일반사항 비교는 student's *t*-test 및 χ^2 -test를 실시하였다. 실험 전과 후 각각 실험군간의 비교는 student's *t*-test를 실시하였으며, 중재 실험 전후의 군내에서 전후의 유의성을 검증하기 위하여 paired *t*-test를 실시하였다.

연구결과 및 고찰

1. 중재 전후의 신체계측치

실험군과 위약군의 중재 전후의 신체 계측치에 대한 결과

는 Table 2와 같다. 중재 전 실험군과 위약군간의 신장, 체중, 체질량지수, 체지방률, 허리둘레, 수축기 및 이완기혈압에 유의적인 차이가 없었다. 중재 전후의 변화에 있어서 실험군에서는 평균 체중이 72.54 kg에서 73.07 kg으로 약간의 유의적인($p<0.05$) 증가가 있었던 반면, 허리둘레는 92.17 cm에서 90.62 cm로 유의적인($p<0.05$) 감소가 나타났다.

2. 중재 전후의 영양소 섭취 상태

실험군과 위약군의 중재 전후의 영양소 섭취 상태에 대한 결과는 Table 3과 같다. 중재 전 실험군과 위약군간의 열량, 단백질, 지방, 탄수화물, 식이섬유소, 포화지방 및 단일불포화지방산의 섭취량은 유의적인 차이가 없었으나, 총 콜레스테롤($p<0.05$) 및 다가불포화지방산($p<0.05$)의 섭취량은 대조군에서 유의적으로 높았다. 이러한 차이는 본 연구대상자들에게 일상적인 식이 섭취를 유지하도록 하였기 때문에 중재 후의 실험군과 대조군의 비교에서도 유사한 양상을 보였다. 중재 전후의 변화에 있어서 실험군과 대조군 모두 유의적인 섭취량의 차이를 보인 영양소는 없었다. 이러한 결과를 통하여 대상자들의 일상적인 식이 섭취상태는 실험기간 중 변화가 없었음을 알 수 있으며, 따라서 실험 전후의 혈중 지표의 변화는 명일염과 울금 추출물의 섭취에 의한 효과로 해석할 수 있는 증거가 된다.

3. 중재 전후의 혈중지질함량

실험군과 위약군의 중재 전후의 혈중지질함량에 대한 결과는 Table 4와 같다. 중재 전 실험군과 위약군간의 혈중 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지질의 함량 및 심혈관 질환의 위험을 나타내는 AI, CRF, LDL-콜레스테롤/HDL-콜레스테롤의 비율은 유의적인 차이가 없었다.

중재 실험 전후의 비교에서 실험군의 총 콜레스테롤, LDL-

Table 2. Anthropometric measurement of the subjects

	Treatment (n=21)		Control (n=14)	
	Pre	Post	Pre	Post
Height (cm)	162.04± 8.39 ¹⁾	-	162.79± 9.41	-
Weight (kg)	72.54±12.86	73.07±13.10* ²⁾	75.94±10.46	76.17± 9.80
BMI ³⁾	27.52± 3.51	27.72± 3.51	28.62± 2.89	28.72± 2.61
Fat (%)	36.91± 8.41	36.55± 8.11	38.94± 5.81	38.84± 6.51
Waist (cm)	92.17± 9.37	90.62± 8.83*	93.04± 7.70	92.18± 6.60
SBP ⁴⁾ (mmHg)	122.57±11.51	123.90±11.04	124.29±17.25	119.57± 9.87
DBP ⁵⁾ (mmHg)	79.43± 9.05	76.86± 9.49	81.07±11.34	77.79± 6.61

¹⁾ Mean±standard deviation, ²⁾ Significantly different at $p<0.05$ between pre and post treatment, ³⁾ Body mass index, ⁴⁾ Systolic blood pressure,

⁵⁾ Diastolic blood pressure.

Table 3. Daily energy and nutrient intakes of the pre and post treatment

	Treatment (n=21)		Control (n=14)	
	Pre	Post	Pre	Post
Energy(kcal)	1,446.5±437.5 ¹⁾	1,381.7±418.9	1,639.9±432.8	1,643.8±640.1
Protein(g)	57.3± 22.0	56.5± 22.5	67.2± 23.8	67.3± 32.9
Fat	41.5± 20.1	32.4± 13.1	44.8± 15.3	48.3± 36.8
Carbohydrate	212.8± 61.6	213.3± 68.3	241.9± 67.7	225.4± 72.7
Dietary fiber	16.2± 6.9	16.2± 6.3	18.1± 7.7	18.8± 7.4
Cholesterol	248.8±168.2 ^{*2)}	216.1±129.2	379.2±200.1	343.0±268.3
SFA ³⁾	7.2± 8.0	4.9± 4.4	7.5± 3.7	10.9± 14.6
MUFA ⁴⁾	7.8± 8.4	5.7± 4.0	9.1± 4.1	12.5± 16.9
PUFA ⁵⁾	5.6± 4.0*	5.0± 2.8	9.0± 3.2	8.2± 7.2

¹⁾ Mean±standard deviation, ²⁾ Significantly different at baseline between treatment and control groups($p<0.05$), ³⁾ Saturated fatty acid,

⁴⁾ Mono unsaturated fatty acid, ⁵⁾ Poly unsaturated fatty acid.

Table 4. Blood lipid profiles of the pre and post treatment

	Treatment (n=21)		Control (n=14)	
	Pre	Post	Pre	Post
Total cholesterol (mg/dl)	234.48± 47.28 ¹⁾	228.86± 51.68	230.93± 36.30	234.95± 33.08
LDL-cholesterol (mg/dl)	155.05± 48.07	147.27± 40.97	147.79± 32.79	147.12± 33.31
HDL-cholesterol (mg/dl)	56.86± 16.05	59.11± 19.13	53.71± 12.33	56.59± 17.00
Triglyceride (mg/dl)	146.86± 94.87	128.36± 81.86	231.38±278.00	205.57±240.11
AI ²⁾	3.41± 1.51	3.27± 2.09	3.55± 1.33	3.42± 1.18
CRF ³⁾	4.41± 4.51	4.27± 2.09	4.54± 1.33	4.42± 1.18
LPH ⁴⁾	2.96± 1.36	2.79± 2.09 ^{*5)}	2.90± 0.97	2.79± 1.03

¹⁾ Mean±standard deviation, ²⁾ Atherogenic Index, ³⁾ Cardiac risk factor, ⁴⁾ LDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio,

⁵⁾ Significantly different at $p<0.05$ between pre and post treatment.

콜레스테롤은 실험 전에 비하여 실험 후에 각각 -5.6 mg/dl, -7.8 mg/dl의 감소를 보였고, HDL-콜레스테롤은 2.3 mg/dl 증가를 보였으나 모두 유의적인 수준은 아니었다. 실험군에서 심혈관질환의 위험지표인 AI는 -0.12 , CRF는 -0.78 , LDL-콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비율은 -0.17 의 감소를 보였으며, 특히 LDL-콜레스테롤/HDL-콜레스테롤의 비율은 유의적인($p<0.05$) 변화를 나타내었다. 위약군의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, AI, CRF, LPH의 실험 전후에 변화가 각각 4.2 mg/dl, -0.6 mg/dl, 2.8 mg/dl, -0.12 , -0.12 , -0.10 로 나타났고, 위약군에서는 모든 지표의 변화에 있어서 유의성을 나타내지 않았다.

이와 같이 고지혈자에게 명일엽과 울금 복합 추출물을 4주간 투여한 본 실험결과, 실험군에서 개별적인 지질성상의 변화는 총 콜레스테롤과, LDL-콜레스테롤의 감소, HDL-콜레스테롤의 증가와 같은 바람직한 방향으로 나타났으나, 그 변화가 유의적인 수준은 아니었다. 그러나, 개별적인 지질의 변

화를 종합적인 비율로 살펴본 결과, LDL-콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비율이 유의적으로 감소하였다. 혈장 콜레스테롤의 주된 운반체인 LDL-콜레스테롤 농도 증가는 동맥 경화의 위험인자가 되는 것으로 밝혀져 있는데, Miller & Miller(1975)는 LDL-콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비율의 증가가 동맥 경화의 더 중요한 위험인자가 된다고 보고하였다. 또한 여러 연구에서 연령이 증가함에 따라 LDL-콜레스테롤/HDL-콜레스테롤의 비율이 증가하여 심혈관 질환의 위험이 높아지는 것으로 보고되고 있다(Kwak & Kim 2009; Lee 등 1994). 따라서 명일엽과 울금 추출물의 섭취는 혈중지질을 바람직한 방향으로 변화시켜 심혈관 질환의 예방에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

명일엽과 울금 각각의 항고지혈 효과는 서론에서 언급한 바와 같이 세포, 동물, 임상적 여러 연구를 통하여 확인되고 있다. Ogawa 등은 명일엽의 추출물을 0.2% 함유한 식이를 고혈압과 고지혈증 쥐인 SHRSP(stroke-prone spontaneously hyper-

tensive rat)에 6주간 섭취시켰을 때 혈청의 HDL-콜레스테롤이 유의하게 증가되었으며(Ogawa 등 2003), 명일엽 추출물의 주요 칼콘성분인 xanthoangelol이 혈청 LDL-콜레스테롤과 간중의 콜레스테롤 및 중성지질을 감소시킨 것으로 보고되었다(Ogawa 등 2007). 또한 Ogawa 등(2005)은 명일엽의 laserpitin 성분이 혈청의 HDL-콜레스테롤을 증가시키고, 간에서 내인성 콜레스테롤 합성의 조절효소인 HMG-CoA reductase의 mRNA expression을 증가시키는 것으로 나타나, laserpitin이 HMG-CoA reductase의 활성을 저해시키는 것 같다고 보고하였다. 또한, Kim 등(2003)은 흡연자에게 신선초 녹즙을 6주간 300 ml씩 보충시킨 결과 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤이 유의적으로 감소하였다고 보고하였다(Kim 등 2003).

울금의 경우, 주성분인 커큐민(curcumin)은 동맥 경화를 유발시킨 토끼의 총 콜레스테롤, 중성지질, LDL-콜레스테롤 수치를 감소시키고(Ramírez-Tortosa 등 1999), 고콜레스테롤혈증 쥐에 커큐민을 식이에 0.5% 첨가하여 섭취시킨 결과, 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤은 유의적으로 감소하고, HDL-콜레스테롤은 증가하였다고 보고되었다(Arafá HM 2005). 또한 사람을 대상으로 한 실험에서 건강한 지원자에게 500 mg의 커큐민을 7일간 복용시킨 결과 혈청 총 콜레스테롤이 11.6% 감소하고, HDL-콜레스테롤은 29% 증가한 것으로 나타났다(Soni & Kuttan 1992).

명일엽과 울금의 복합 투여 효과는 본 연구자들의 선행 연구를 통하여 제시되었다(Kim 등 2008b). 식이성 고콜레스테롤혈증 쥐에서 총 콜레스테롤은 명일엽군에서 6.8%, 울금군에서 22.1% 명일엽과 울금 복합조성물군에서 28.2%가 감소되었다. LDL-콜레스테롤 농도는 음성대조군에 비교하여 명일엽군은 9.8%, 울금군은 28.8%, 복합조성물군은 35.6%가 감소하였고, 총 콜레스테롤과 같이 복합조성물군은 대조군에 비하여 유의적인 수준으로 감소하였다. 또한 AI 및 CRF는 음성대조군에 비하여 울금군 및 복합조성물군에서 유의적으로 감소하였으며, 감소율은 울금군에 비하여 복합조성물군이 더 컸다.

4. 중재 전후의 혈중 GOT와 GPT 활성

실험군과 위약군의 중재 전후의 혈중 GOT와 GPT 활성에 대한 결과는 Table 5와 같다. GOT와 GPT의 활성도는 실험군

과 위약군에서 모두 유의적인 변화를 보이지 않았다. 이러한 결과를 통하여 명일엽과 울금 복합 추출물의 복용이나 복용량이 간의 효소활성도 증가와 같은 독성을 보이지 않은 것으로 판단된다.

식이로 유도한 고콜레스테롤혈증 쥐를 이용한 선행 연구(Kim 등 2008b)에서 GOT의 활성은 정상대조군에 비하여 고콜레스테롤 식이시 증가되었으며, 음성대조군에 비하여 울금군과 복합조성물군이 유의적으로 감소하였고, 특히 울금군의 감소폭이 커 정상대조군 수준까지 저하되었고($p < 0.001$), GPT는 실험군간에 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 이러한 GOT의 변화를 통하여 울금을 함유한 추출물이 간기능의 회복에 효과적임을 알 수 있었다. 인도의 Rao 등(1970)의 연구에서 울금의 주요 성분인 커큐민의 보충이 콜레스테롤을 섭취시킨 쥐에서 간 콜레스테롤의 제거효과를 나타내었다고 보고되었다. 한편, Kim 등(2003)은 흡연자에게 신선초(명일엽) 녹즙을 6주간 복용시킨 결과, GPT가 유의적으로 감소하여 명일엽이 간기능 개선에 좋은 효과가 있을 가능성이 있다고 하였다. 이상의 연구결과에서 울금 또는 명일엽과 울금의 복합 추출물이 간기능 회복에 도움을 줄 수 있는 것으로 나타났으나, 고지혈증환자를 대상으로 한 본 연구에서는 그러한 효과를 확인할 수 없었다. 이는 본 연구에서 실험물질의 투여 형태와 용량, 기간 등이 기존의 연구와 차이가 있고, 동물에서 나타난 결과가 임상에서 동일하게 나타나지 않을 수 있기 때문으로 사료되며, 기간과 용량을 다양화한 지속적인 연구 수행이 필요할 것으로 판단된다.

5. 중재 전후의 혈중 항산화 및 염증 관련 지표

실험군과 위약군의 중재 전후의 혈중 항산화 및 염증 관련 지표에 대한 결과는 Table 6과 같다. 중재전 실험군과 위약군 간의 항산화 관련 지표인 oxidized-LDL, TAC, MDA, FRAP과 염증 관련 지표인 IL-1 β , IL-6, IL-8, PGE₂는 유의적인 차이를 보이지 않았다. 실험군에서 중재 전후에 지질 산화 관련 지표인 oxidized-LDL과 지질과산화의 최종산물인 MDA는 다소 감소하는 경향을 보였으나 유의적인 수준은 아니었다. 실험군에서 항산화능 지표인 TAC와 FRAP, 염증 관련 지표인 IL-1 β , IL-6, IL-8, 8-isoprostane은 중재 전후에 유의적인 변화가 없었으나, PGE₂는 중재 전 69.64 pg/ml에서 중재 후 43.79

Table 5. Serum GOT, GPT levels of the pre and post treatment

	Treatment(n=21)		Control(n=14)	
	Pre	Post	Pre	Post
GOT ²⁾ (U/l)	25.76±12.38 ¹⁾	25.68±11.68	27.71±22.02	28.38±22.16
GPT ³⁾ (U/l)	31.90±26.09	30.69±24.19	30.79±26.88	33.59±29.76

¹⁾ Mean±standard deviation, ²⁾ Glutamic oxaloacetic transaminase, ³⁾ Glutamic pyruvic transaminase.

Table 6. Antioxidant and inflammatory parameters of the pre and post treatment

	Treatment (n=21)		Control (n=14)	
	Pre	Post	Pre	Post
Oxidized-LDL (U/L)	140.13±28.78 ¹⁾	136.04±31.06	141.77±34.88	135.06±26.69
TAC ²⁾ (mM)	23.04± 2.93	24.14±11.10	22.91± 3.57	26.22±10.35
MDA ³⁾ (μM)	0.77± 0.52	0.66± 0.39	0.60± 0.20	0.69± 0.35
FRAP ⁴⁾ (mM)	10.52± 2.69	9.84± 1.98	9.65± 2.00	10.52± 2.74
IL-1 β (pg/ml)	2.58± 0.83	2.71± 0.45	2.45± 0.43	3.00± 0.87
IL-6 (pg/ml)	7.14± 2.22	7.09± 2.13	8.36± 2.52	7.42± 1.64
IL-8 (pg/ml)	14.55± 2.96	15.34± 3.29	16.19± 4.85	15.08± 3.61
PGE ₂ ⁵⁾ (pg/ml)	69.64±55.13	43.79±28.67 ⁶⁾	59.53±28.75	44.48±28.33

¹⁾ Mean±standard deviation, ²⁾ Total antioxidant capacity, ³⁾ Malondialdehyde, ⁴⁾ Ferric reducing ability plasma, ⁵⁾ Prostaglandin E₂,

⁶⁾ Significantly different at $p<0.05$ between pre and post treatment.

pg/ml로 유의적인($p<0.05$) 감소를 보였다. 위약군에서는 항산화 및 염증 관련 지표에서 모두 실험 전후에 유의적인 변화를 보이지 않았다.

Oxidized-LDL은 세포막과 내피세포 조직의 기능에 손상을 주어 oxidized-LDL의 증가는 동맥 경화와 같은 심혈관 질환 위험의 증가와 밀접하게 관련되어 있다(Ehara S 등 2001; Suzuki T 등 2002; Shimada K 등 2004). 흡연자에게 명일엽 녹즙을 6주간 복용시킨 임상실험에서 복용 후 복용 전에 비하여 oxidized-LDL(conjugated diene)이 유의적으로 감소된 것으로 보고되었다(Kim 등 2003). Kim 등(2003)은 이러한 효과를 명일엽 녹즙에 풍부하게 함유되어 있는 β-carotene과 비타민 C 등의 항산화 비타민과 flavonoid에 기인할 것으로 제시하였다. 그러나 본 연구에서는 울금과 명일엽 복합 추출물의 섭취는 산화관련 지표를 유의적으로 변화시키지 못하여 녹즙의 형태로 섭취시킨 연구결과와 차이를 보였다. 이는 여러 가지 요인이 관여할 수 있겠으나, 추출 후 건조하여 섭취하는 형태는 신선한 녹즙의 형태로 섭취하는 것에 비하여 비타민 C와 같은 항산화 영양소의 함량이 줄어드는 원인도 있을 것으로 생각된다.

PGE₂는 COX-2(cyclooxygenase 2)에 의하여 arachidonic acid로부터 생성되어 염증반응의 전사인자를 활성화시킴으로써 염증을 일으킨다. 또한 염증인자로써 tumor necrosis factor-α(TNF-α), IL-1 β와 IL-6등이 있다. 본 연구에서는 PGE₂와 함께 혈장에서 염증매개 사이토카인인 IL-1 β, IL-6, IL-8을 측정하였는데, 염증성 사이토카인의 혈중 수준에는 유의적인 변화가 없었으나 PGE₂가 유의적인 감소를 보였다.

명일엽의 항염증작용에 대한 연구결과는 많지 않으나 명일엽으로 분리한 칼콘성분인 xanthoangelol E이 혈소판 세포에서 외생적인 아라키돈산으로부터 thromboxane B₂와 12-OH-5, 8,10-heptadecatrienoic acid의 생성을 유의적으로 저해하였고, 따라서 xanthoangelol E이 아라키돈산의 대사를 조절하는 것

는 것 같다고 보고하였다(Fujita 등 1992). 한편, 울금에 함유되어 있는 커큐민 성분은 다양한 염증성질환과 만성질환의 치유에 사용되어 왔으며(Ammon & Wahl 1991), 세포실험을 통하여 혈관, 피부각질 등 다양한 세포에서 염증조절 기능이 있는 것으로 밝혀지고 있다(Huang 등 1992; Cho & Lee 2009).

본 연구는 명일엽과 울금의 복합 추출물을 투여하였기 때문에 PGE₂의 감소가 명일엽, 울금 각각 또는 복합적인 시너지 효과인지에 대한 결론을 내리기는 어렵다. 그러나, 고지혈증으로 나타날 수 있는 동맥 경화는 만성염증성 질환으로, 명일엽과 울금의 복합 추출물이 혈중지질의 감소와 함께 PGE₂의 감소와 같은 항염증 작용을 갖는 것은 동맥 경화와 같은 심혈관 질환의 치료 및 예방을 위한 천연소재 발굴 차원에서 의미가 있을 것으로 생각된다.

요약 및 결론

고지혈증을 개선하고, 장기간 복용하더라도 독성이나 부작용 가능성을 낮출 수 있는 건강기능성 식품 소재의 발굴의 일환으로 항고지혈증 활성이 보고되고 있는 두 가지 천연소재 명일엽과 울금의 복합 추출물을 제조하여 고지혈증 치료 지침 제정위원회의 지침에 따라 혈중 총 콜레스테롤 200 mg/dl 이상 또는 혈중 LDL-콜레스테롤 130 mg/dl 이상인 경계고지혈자와 고지혈자 총 35명을 대상으로 단일맹검법에 의해 일상적인 식이 섭취를 유지하도록 하면서 4주간 추출물 또는 위약을 복용하고 복용 전후의 혈중지질과 항산화 및 염증 지표의 변화를 관찰하였다. 실험군과 위약군의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지질은 실험 전후에 유의적인 변화를 보이지 않았다. 그러나 실험군에서 LDL-콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비율은 명일엽과 울금 복합 추출물의 섭취 후 유의적으로 감소되었다($p<0.05$). 염증지표인 PGE₂

는 실험군에서만 유의적인 감소를 보였고($p < 0.05$), IL-1 β , IL-6, IL-8과 항산화지표인 MDA, TAC, oxidized-LDL은 두 군 모두에서 유의적인 변화를 보이지 않았다. 이상의 결과를 종합할 때 경계고지혈자와 고지혈자에서 명일엽과 울금 복합 추출물의 4주간 복용은 혈중 LDL-콜레스테롤/HDL-콜레스테롤의 비율과 염증지표인 PGE₂의 유의적인 감소를 보여 고지혈증으로 인한 동맥 경화의 발생과 같은 심혈관 질환의 예방 가능성이 제시되었다. 그러나, 본 연구는 투여기간이 짧고, 추출물의 투여농도 또한 단일 수준이었으므로 고지혈증 예방과 관리를 위한 기능성 식품 개발 또는 식생활에의 적용을 위해서는 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

참고문헌

- Ammon HP, Wahl MA. 1991. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med* 57:1-7
- Arafa HM. 2005. Curcumin attenuates diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Med Sci Monit* 11:BR228-234
- Benzie IF, Strain JJ. 1996. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 239:70-76
- Bonnie Ky, Anne Burke, Sotirios Tsimikas, Megan L. Wolfe, Mahlet G. Tadesse, Philippe O. Szapary, Joseph L. Witztum, Garret A. FitzGerald, Daniel J. Rader. 2008. The influence of pravastatin and atorvastatin on markers of oxidative stress in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol* 51:1653-1662
- Carlson LA, Böttiger LE. 1985. Risk factors for ischaemic heart disease in men and women. results of the 19-year follow-up of the Stockholm prospective study. *Acta Med Scand* 218:207-211
- Cho HE, Choi YH, Park SH, Park YS, Ahn BY. 2008. Effect of *Gastrodiae rhizoma* power on serum and liver lipid levels of rats with high fat diet. *Korean J Food & Nutr* 21:64-70
- Cho JW, Lee KS. 2009. Anti-inflammatory effect of curcumin on UVB-induced inflammatory cytokines in HaCaT cells. *Korean J Dermatol* 47:121-126
- Choi KH, Choi SN, Choo JJ, Lee JY, Kim JY, Kim JW, Choi JS, Park KS, Park KH. 2007. Tissue concentration of quercetin, isoquercitrin and hyperoside, and lipid profile changes following 8-week feeding of *Angelica keiskei* power in rats. *Korean J Food Sci Technol* 9:721-724
- Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. 1993. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res* 34:1637-1659
- Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T, Tsukamoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. 2001. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 103:1955-1960
- Fujita T, Sakuma S, Sumiya T, Nishida H, Fujimoto Y, Baba K, Kozawa M. 1992. The effects of xanthoangelol E on arachidonic acid metabolism in the gastric antral mucosa and platelet of the rabbit. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 77:227-240
- Grundy SM. 1992. Cholesterol-lowering drugs as cardioprotective agents. *Am J Cardiol* 70:271-321
- Huang HC, Jan TR, Yeh SF. 1992. Inhibitory effect of curcumin, an anti-inflammatory agent, on vascular smooth muscle cell proliferation. *Eur J Pharmacol* 221:381-384
- Johansson S, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosengren A. 2003. High lipid levels and coronary disease in women in Göteborg-outcome and secular trends: a prospective 19 year follow-up in the BEDA-study. *Eur Heart J* 24:704-716
- Kesäniemi YA, Miettinen TA. 1987. Cholesterol absorption efficiency regulates plasma cholesterol level in the Finnish population. *Eur J Clin Invest* 17:391-395
- Kim AJ, Park SJ, Rho JO. 2008a. Mulberry fruit extract consumption is inversely associated with hyperlipidemia in middle-aged men. *Korean J Food & Nutr* 21:121-126
- Kim JS, Kim HY, Park YK, Kim TS, Kang MH. 2003. The effects of green vegetable juice (*Angelica keiskei*) supplements on plasma lipids and antioxidant status in smokers. *Korean J Nutr* 36:933-941
- Kim TH, Son YK, Hwang KH, Kim MH. 2008b. Effects of *Angelica keiskei* Koidwumi and turmeric extract supplementation on serum lipid parameters in hypercholesterolemic diet or P-407-induced hyperlipidemic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 37:708-713
- Korean guideline of hyperlipidemia treatment for prevention of atherosclerosis. 2003. Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis
- Kwak HK, Kim MJ. 2009. Age-related circulating inflammatory markers and cardiovascular disease risk factors in Korean women. *Korean J Comm Nutr* 14:451-461
- Lee SK, Kim GM, Mun YS. 1994. Comparative effects of overweight on serum lipid profile in younger versus older men.

- J Korean Acad Fam Med* 15:551-524
- Miller GJ, Miller NE. 1975. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1:16-19
- Ogawa H, Nakamura R, Baba K. 2005. Beneficial effect of laserpitin, a coumarin compound from *Angelica keiskei*, on lipid metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32:1104-1109
- Ogawa H, Nakashima S, Baba K. 2003. Effects of dietary *Angelica keiskei* on lipid metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 30:284-288
- Ogawa H, Ohno M, Baba K. 2005. Hypotensive and lipid regulatory actions of 4-hydroxyderricin, a chalcone from *Angelica keiskei*, in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32:19-23
- Ogawa H, Okada Y, Kamisako T, Baba K. 2007. Beneficial effect of xanthoangelol, a chalcone compound from *Angelica keiskei*, on lipid metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34:238-243
- Oh PS, Lee SJ, Lim KT. 2006. Hypolipidemic and antioxidative effects of the plant glycoprotein (36 kDa) from *Rhus verniciflua* stokes fruit in Triton WR-1339-induced hyperlipidemic mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 70:447-456
- Park JC, Cho YS, Park SK, Park JR, Chun SS, Ok KD, Choi JW. 1995. Isolation of flavone-7-O-glycosides from the aerial parts of *Angelica keiskei* and anti hyperlipidemic effect. *Korean J Pharmacogn* 26:337-343
- Park JR, Park JC, Choi SH. 1997b. Screening and characterization of anticholesterolgenic substances from edible plant extracts. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 26:236-241
- Park JR, Park SK, Cho YS, Chun SS, Choi SH, Park JC. 1997a. Effects of *Angelica keiskei* on lipid metabolism in rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 26:308-313
- Pingali H, Jain M, Shah S, Basu S, Makadia P, Goswami A, Zaware P, Patil P, Godha A, Giri S, Goel A, Patel M, Patel H, Patel P. 2008. Discovery of a highly orally bioavailable c-5-[6-(4-Methanesulfonyloxyphenyl)hexyl]-2-methyl-1,3-dioxane-r-2-carboxylic acid as a potent hypoglycemic and hypolipidemic agent. *Bioorg Med Chem Lett* 18:5586-5590
- Yagi, K. 1998. Simple procedure for specific assay of lipid hydroperoxides in serum or plasma. *Free Radical and Antioxidant Protocols* 108:101-106
- Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, Quiles JL, Baró L, Ramírez-Tortosa CL, Martínez-Victoria E, Gil A. 1999. Oral administration of turmeric extract inhibit LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 147:371-378
- Rao DS, Sekhara NC, Satyanarayana MN, Srinivasan M. 1970. Effect of curcumin on serum and liver cholesterol levels in the rat. *J Nutr* 100:1307-1315
- Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K, Daida H. 2004. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 74:343-347
- Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, Gandhi P. 2007. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 29:253-260
- Soni KB, Kuttan R. 1992. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol* 36:273-275
- Suzuki T, Kohno H, Hasegawa A, Toshima S, Amaki T, Kurabayashi M, Nagai R, Suzuki T, Amaki T, Nagai R, Hasegawa A, Toshima S, Kurabayashi MH, Shimada K, Nakamura H, Teramoto T, Yamaguchi H, Nishiyama S, Takahashi H, Michishita I, Sugano Z, Konoshi K. 2002. Diagnostic implications of circulating oxidized low density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease. *Clin Biochem* 35:347-353
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. 2003. Statin-associated myopathy. *JAMA* 289:1681-1690
- Warstedt K, Furuholm C, Duchén K, Fälth-Magnusson K, Fagerås M. 2009. The effects of omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy on maternal eicosanoid, cytokine, and chemokine secretion. *Pediatr Res* 66:212-217
- Yang X, Thomas DP, Zhang X, Culver BW, Alexander BM, Murdoch WJ, Rao MN, TulisDA, Ren J, Sreejayan N. 2006. Curcumin inhibits platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell function and injury-induced neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:85-90
- Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. 2007. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 85:385-391