

고지방 섭취 흰쥐에서 양파 껍질 추출물의 보충 섭취가 혈중 지질농도와 혈행 개선에 미치는 효과

정혜경^{*,**} · 신민정^{**,***} · 차용준^{****} · 이경혜^{****}

^{*}연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 영양팀, ^{**}고려대학교 보건과학연구소, ^{***}고려대학교 식품영양학과,
^{****}창원대학교 식품영양학과

Effect of Onion Peel Extracts on Blood Lipid Profile and Blood Coagulation in High Fat Fed SD Rats

Hye Kyung Chung^{*,**}, Min-Jeong Shin^{**,***}, Yong-Jun Cha^{****} and [†]Kyung-Hea Lee^{****}

^{*}Dept. of Nutrition Services, Kangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul 135-720, Korea,

^{**}Institute of Health Science, Korea University, Seoul 136-703, Korea,

^{***}Dept. of Food and Nutrition, Korea University, Seoul 136-703, Korea,

^{****}Dept. of Food and Nutrition, Changwon University, Changwon 641-773, Korea

Abstract

Numerous studies have suggested that dietary flavonoids contribute to prevent cardiovascular disease. Onion contains many functional phytochemicals such as quercetin. The aim of this study was to examine whether onion peel extracts supplementation affect blood lipid profiles and blood coagulation in animal model. Total 48 Sprague-Dawley male rats at 5 weeks old were divided into 6 groups with different diets(C: control, HF: high fat diet, HFOE 0.01%: high fat+onion peel extract 0.01% diet, HFOE 0.02%, HFOE 0.05%, HFOE 0.1%) for 8 weeks. Onion peel extract supplementation significantly decreased serum levels of LDL-cholesterol and increased HDL-cholesterol, while total cholesterol and triglyceride levels were not affected. Hematological parameters(hematocrit, white blood cell, red blood cell, and platelet count) and blood coagulation parameters(prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen) were not significantly different among 6 groups. However, activated partial thromboplastin time of HFOE 0.05% group was significantly longer than that of HF group. These results indicate that onion peel extract supplementation displays hypocholestrolemic effects but does not seem to have anti-coagulation effects in high fat fed SD rats.

Key words: onion peel extract, quercetin, lipids, blood coagulation

서 론

국민건강영양 조사 자료에 따르면, 우리나라의 경우 급속한 경제 성장 및 가족 형태의 변화 등에 따라 식습관도 점차 서구화되어 2000년 이전에 비해 유류 및 육류 등 동물성 식품 섭취량이 증가되고, 나트륨 섭취량이 권장량에 비해 과다되는 등 심혈관 질환 발생을 증가시키는 바람직하지 못한 방

향으로 식습관이 변화되고 있는 추세이다(Korea Centers for Disease Control and Prevention 2008). 따라서 심혈관 질환으로 인한 삶의 질 저하와 의료비 증가를 방지하기 위해 심혈관 질환의 위험요인을 조기에 예방하기 위한 다각적인 노력이 시도되고 있다. 고지혈증은 심혈관 질환의 대표적 위험요인으로서 혈중 LDL-cholesterol 농도는 심혈관 질환의 이환율과 사망률에 큰 영향을 끼친다(National Cholesterol Education Program

[†] Corresponding author: Kyung-Hea Lee, Dept. of Food and Nutrition, Changwon University, Changwon 641-773, Korea. Tel: +82-55-213-3514, Fax: +82-55-281-7480, E-mail: khl@sarim.changwon.ac.kr

Expert Panel 2002). 또한 혈행 장애는 혈류의 항상성이 파괴된 상태에서, 정상적인 상태에서는 혈관 내 지혈 작용과 억제 작용이 균형을 이루며, 정상적인 혈류의 흐름을 유지한다. 그러나 혈액 응고 인자가 지나치게 활성화되거나 혈소판 응집이 촉진되면 혈류의 항상성이 깨지면서 혈행 이상이 발생되고, 그 결과 혈전증(thrombosis) 및 색전증(embolism)이 초래되는 것으로 알려져 있다(Yun EJ 2003). 혈액 응고 과정에서 과다 생성된 혈전은 혈관 벽에 부착되어 혈류의 흐름을 방해하고, 혈액의 점도를 증가시켜 혈액 순환을 저해하며, 혈액 내 산소나 영양소가 조직으로 유입되는 데에도 지장을 주게 된다. 혈행 장애에 따른 혈전증 및 색전증은 심근경색, 뇌졸중 등 심각한 심혈관 질환의 원인이 되며(Noh 등 2009), 잘못된 식습관 및 생활습관, 고지혈증, 고혈압, 당뇨병 등이 혈행 장애를 일으키는 위험요인으로 알려져 있다. 따라서 치료적 차원에서의 식사요법 적용이 고지혈증과 혈행 장애 개선을 위한 생활습관 조정의 하나로 중요한 역할을 차지할 것임을 간접적으로 시사해 준다고 하겠다. 이에 많은 선행 연구들은 지질강화와 혈행 개선의 효과가 기대되는 식품 및 영양소에 관심을 두고, 이를 함유한 건강기능식품 등의 섭취를 통해 지질강화와 혈행 장애 개선을 시도해 오고 있다.

양파는 백합과에 속하는 다년초(Block E 1986)로 전형적인 한국인 식사에서 식재료 및 향신조미료로 가장 많이 사용되는 식품 중 하나이다. 양파에는 quercitrin, rutin과 같은 flavonoid (Miean & Mohamed 2001)와 황 화합물인 allyl propyl disulfide 및 diallyl disulfide와 같은 phytochemical이 함유되어 있어(Ra 등 1997), 다양한 생리적 기능성을 지니는 것으로 알려져 있다. 양파는 강력한 항산화 효과를 지니며(Formica & Regelson 1995), 이외에도 혈액 지질 저하 효과(Kamada 등 2005; Odbayar 등 2006), 항고혈압 효과(Duarte 등 2001), 항염증 작용 및 항균 효과(Ramos 등 2006), 항종양 효과(Hung H 2007), 혈당저하 효과(Azuma 등 2007) 등이 실험 연구 및 임상 연구를 통해 입증된 바 있다. 따라서 양파의 건강기능성 식품으로서의 가능성과 만성 질환과의 연관성에 대해 많은 관심을 받고 있는데, 실제 몇몇 선행 연구들을 통해 양파 섭취가 지질대사와 혈행 개선에 미치는 영향이 보고된 바 있다. 예를 들면 25 mg quercetin을 함유한 양파 가루 섭취가 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 동맥경화지수를 감소시킴을 동물실험(Lee 등 2008)과 고지혈증 환자 대상 임상실험을 통해 보고하였다(Lee 등 2010b). 다른 실험 연구들에서는 quercetin이 세포 수준에서 oxygen free radical을 효과적으로 제거하여 지질 과산화를 억제하고(Cai 등 1997), 저밀도 지단백의 산화적 손상을 방지하며 hydrogen peroxide에 의해 유도되는 DNA 손상을 저해시킬 수 있음을 입증하였다(Duthie 등 1997; Noroozi 등 1998). 또한 최근 연구를 통해 100 mg quercetin을 함유한 양파 추출물을 흡연 남성

에게 10주간 섭취시킨 결과, 혈액 응고인자를 지연시키는 항혈전 효과를 지니는 것이 증명되었다(Lee 등 2010a). 하지만, 이러한 지질 강화와 혈행 개선 효과가 양파의 어느 성분에서 기인하는지에 대해서는 아직까지 명확히 알려져 있지 않다. 다만 양파의 이러한 효과는 양파의 주된 flavonoid 성분이며, 강력한 항산화 효과를 지닌다고 알려진 quercetin에 의한 것으로 추정되어지는데, 10주간 quercetin을 지표물질로 하는 양파 껍질 추출물을 보충 섭취했을 때 혈중 LDL-cholesterol이 유의하게 감소하고, HDL-cholesterol이 유의하게 상승한다는 인체시험 결과가 부분적으로 이러한 의견을 뒷받침할 수 있겠다(Lee 등 2011). 이에 반해 quercetin의 혈행 개선 효과를 증명하는 연구는 많지 않은데, quercetin을 다량 함유한 양파가 고콜레스테롤혈증을 개선시킨다는 연구결과들은 지질 강화 효과를 통해 간접적으로 혈행 개선 효과를 지닐 수 있음을 시사하여준다고 하겠다.

이러한 자료들에 근거하여 본 연구에서는 고지방 섭취 환경에서 quercetin을 지표 물질로 하는 양파 껍질 추출물의 용량별 보충 섭취가 혈중 지질 농도에 미치는 영향을 살펴보는 한편, 혈액 응고 및 혈액학적 지표의 변화 등 혈행 장애 개선 효과를 지니는지 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물의 사육 및 식이

실험동물은 specific pathogen-free 환경에서 사육된 5주령의 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐 48마리를 구입하여 사용하였고, 환경에 적응시키기 위해 실험 시작 전 1주일간 예비 사육하였다(Park 등 2008). 대조군(control group), 고지방 대조군(high fat control group), 고지방 식이에 양파 껍질 추출물을 4단계 농도별로 첨가한 실험군(onion peel extract supplementation 0.01%, 0.02%, 0.05%, 0.1%) 총 6군으로 분류하고, 예비 사육한 실험동물을 난괴법(randomized complete block design)에 의해 각 군당 8마리씩 분배하고 8주간 사육하였다. 실험동물 사육실의 조건은 온도 18~24°C, 습도 50~60%가 유지되도록 하였다. 식이의 구성성분은 AIN-76 식이조성을 기본으로 하고, 고지방 식이는 라아드를 통해 지방 함량을 총 열량의 40% 수준으로 증가시켰으며, 고지방 식이에 각 0.01, 0.02, 0.05 및 0.1% 양파 추출물을 첨가하였으며, 식이와 물은 자유 급식하였다. 가루 형태로 조제한 식이는 4°C에 냉장 보관하면서 매일 새로운 식이를 공급하였고, 체중은 일주일에 한번 씩 측정하였다. 식이 섭취량은 매일 일정한 시간에 측정하였으며, 식이섭취효율을 실험 전 기간 동안의 체중증가량을 같은 기간 동안에 섭취한 식이 섭취량으로 나누어 산출하였다.

2. 양파 껍질 추출물의 제조 및 퀘세틴 함량 측정

본 연구에 사용된 양파 껍질 추출물의 제조방법은 양파의 껍질 부분을 희석된 주정으로 추출하였고, citric acid로 조절된 최적의 pH 조건을 유지하였으며, 45~48°C에서 2시간 여과하고 진공 증발시켰다. 진공 증발 시 알코올 성분은 모두 제거하고 수용성 부분을 농축하였으며, 다음으로 여과 공정을 통하여 협잡물 및 불용성 물질을 제거, 정제하였고, 여과액에 부형제로 말토덱스트린을 일정량 첨가하여 저장성을 증가시켰으며, 최종적으로 상기혼합물을 동결건조 후 분말화하여 제형화하였다. 시료의 quercetin 함량을 측정하기 위해 HPLC (Hewlett Packard model 1100 series, USA)로 분석하였다. 분석 조건 중 column은 ZORBAX C₁₈ column(150 mm×4.6 mm, 5 μm, XDB-C18, Hewlett Packard, Palo Alto CA, USA)을 사용하였고, 용매는 water-5% acetic acid-acetonitrile(40:30:30), 유속은 1 ml/min, PDA detector로 파장은 370 nm에서 분석하였다. 분석 결과 1 g의 양파 껍질 추출물당 100 mg의 quercetin이 함유된 것으로 나타났다.

3. 실험동물의 혈액 채취 및 혈중 지질농도 분석

전체 실험동물 중 고지방 대조군에 속한 2마리가 실험식이 6주차 때 죽어 폐기되었다. 최종 46마리의 실험동물을 예비사육을 포함하여 총 9주간의 사육기간이 종료된 후, 희생시키기 전 12시간 동안 절식시킨 후 diethyl ether로 마취시켜 개복한 후 주사기를 이용하여 복부 하대정맥에서 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 혈청을 분리하여 생화학분석기 Intergra 800(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)을 이용하여 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 중성지방을 분석하였다. 또한 일부의 혈액은 EDTA 및 Na-citrate가 들어있는 polystyrene 원심분리관에 담아 혈액학적 분석 및 혈행 개선 관련 지표의 분석에 이용하였다.

4. 혈액학적 분석 및 혈행 개선 지표 분석

혈액학적 분석 및 platelet activation 측정을 위해 적혈구

(RBC) 수, 백혈구(WBC) 수, 헤모글로빈(Hb), 혈소판(PC) 수, 평균 적혈구 용적(MCV), 평균 적혈구 혈색소량(MCH), 평균 적혈구 혈색소 농도(MCHC), 평균 혈소판 용적(MPV), 전혈중 적혈구 비율(HCT)을 측정하였다. 분석은 Flow cell 가운데를 세포나 입자를 통과시켜 측정하는 방법인 Flow cytometry 방법으로 Sysmex 사(Tokyo, Japan)의 XE-2100 장비(Full Auto Complete Blood Cell Count Instrument)를 이용하여 측정하였다. Blood coagulation 관련 지표 분석으로는 prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time(aPTT), thrombin time (TT), fibrinogen을 응고법을 이용하여 측정하였고, 프랑스 DIAGNOSTICA STAGO 시약을 사용하여 Siemens 사(Berlin, Germany)의 STA/R-evolution 장비로 측정하였다.

5. 자료의 분석 및 통계처리

모든 자료의 처리는 SPSS-PC⁺ 통계 package를 사용하여 처리하였다. 각 항목에 따라 평균치±표준편차(SD)를 구하였고, 2군 간의 평균 차이를 비교하기 위해 independent *t*-test를 시행하였다. 모든 군간 유의성 검증을 위해서는 one-way 분산 분석(ANOVA)을 시행하여 *F*값을 구하고, Bonferroni correction을 이용하여 사후검증을 하였다. 각 통계적 유의성은 *p*<0.05 수준에서 검증하였다.

연구 결과

1. 양파 추출물 용량별 투여에 따른 체중 변화 및 식이 효율

실험기간 동안 동물의 초기 체중, 체중 증가량 및 식이효율은 Table 1과 같다. 초기 체중은 6군 간의 유의적인 차이가 없었다. 실험 기간인 8주 동안 223.2~241.3 g의 체중 증가를 보였으며, 실험기간 동안의 체중 증가량은 6군에서 유의적인 차이를 보이지 않았다. 식이효율은 0.21~0.25이었으며, 고지방 대조군과 0.01%, 0.02%, 0.05% 양파 추출물 첨가군이 대조군에 비해 유의적으로 식이효율이 높았다(*p*<0.001).

Table 1. Effect of onion extract supplementation on weight gain and feed efficiency ratio in rats fed control or high fat diet

	C ¹ (n=8)	HF ² (n=6)	HFOE ³ 0.01% (n=8)	HFOE 0.02% (n=8)	HFOE 0.05% (n=8)	HFOE 0.1% (n=8)
Initial weight(g)	181.7± 9.8	179.6± 3.3	181.4± 5.7	181.4± 5.5	181.2± 5.0	181.3± 4.8
Weight gain(g/8 wk)	223.2±32.3	237.5±21.4	234.8±21.8	239.0±19.3	241.3±14.8	235.9±16.9
FER ⁴	0.21±0.02 ^a	0.25±0.01 ^b	0.23±0.01 ^{bc}	0.23±0.01 ^{bc}	0.23±0.01 ^{bc}	0.22±0.02 ^{ac}

Mean±S.D., ¹C: Control group, ²HF: High fat diet group, ³HFOE: High fat diet+Onion extract supplementation group(0.01%, 0.02%, 0.05%, 0.1%), ⁴FER: Food efficiency ratio, Values significantly different(*p*<0.05) are indicated by different letters based on ANOVA followed by Bonferroni method.

2. 양파 추출물 용량별 투여에 따른 혈중 지질농도

양파 추출 퀴세틴 용량별 투여에 따른 혈중 지질농도의 변화는 Fig. 1과 같다. ANOVA 분석 결과, total cholesterol($p<0.001$)과 HDL-cholesterol($p<0.005$) 및 LDL-cholesterol($p<0.001$)은 그룹간의 유의한 차이를 보였다. 사후분석 결과, total cholesterol은 정상 대조군에 비해 고지방 대조군 및 고지방+양파 껍질 추출물 그룹이 유의하게 높았고($p<0.001$), 고지방 대조군과 비교 시 양파 껍질 추출물 섭취에 따라 감소하는 경향을 보였으나

통계적으로 유의하지는 않았다(HF vs HFOE 0.1%; $p=0.077$). LDL-cholesterol은 정상 대조군에 비해 고지방 대조군 및 고지방+양파 껍질 추출물 그룹이 유의하게 높았고($p<0.001$), 고지방 대조군과 비교 시 0.1% 양파 껍질추출물 섭취군에서 유의하게 감소하였다($p<0.05$). HDL-cholesterol은 정상대조군 대비 고지방식이 후 유의하게 감소하였다가($p<0.001$), 양파 껍질 추출물 섭취에 따라 용량 의존적으로 유의하게 증가하는 결과를 보였다(HF vs HFOE 0.05%, $p<0.001$; HF vs HFOE 0.1%, $p<0.001$).

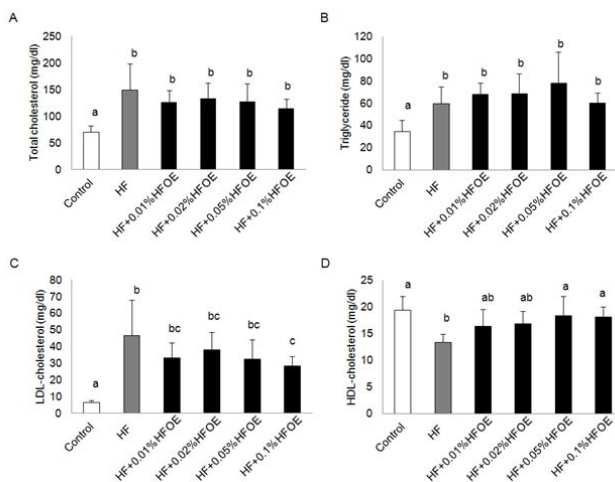


Fig. 1. Effects of onion peel extracts(OPEs) in rats fed high fat diet on the plasma total cholesterol(A), triglyceride(B), LDL-cholesterol(C), and HDL-cholesterol(D). The results were expressed as means±S.D. Values significantly different ($p<0.05$) are indicated by different letters based on ANOVA followed by Bonferroni method.

3. 양파 추출물 용량별 투여가 혈액학적 분석치에 미치는 영향

동물 모델에서 양파 추출물 용량별 투여가 혈액학적 분석치에 미치는 영향을 살펴보았다(Table 2). 그 결과, Hematocrit, WBC, RBC, platelet count, MPV, MCV, MCH, MCHC은 6군간 유의한 차이를 보이지 않아 고지방 식이 및 양파 추출물 첨가에 따른 차이가 없는 것으로 평가되었다. Hemoglobin의 경우, ANOVA 분석 시 6군간 유의한 평균값의 차이를 보였으나 ($p<0.05$), 사후분석 결과 개별 군간 유의한 차이를 나타내지 않았다.

4. 양파 추출물 용량별 투여가 Blood Coagulation에 미치는 영향

본 연구의 주된 목적인 양파 추출물 첨가에 따른 혈행 개선 여부를 평가하기 위해 항혈전에 대한 평가 지표로 혈액 응고 system의 PT, aPTT, TT 및 fibrinogen을 측정하였다(Table 3). ANOVA 분석 결과, PT, aPTT, TT와 fibrinogen에서 모든

Table 2. Effect of onion extract supplementation on hematological measurements in rats fed control or high fat diet

	C ¹ (n=8)	HF ² (n=6)	HFOE ³ 0.01% (n=8)	HFOE 0.02% (n=8)	HFOE 0.05% (n=8)	HFOE 0.1% (n=8)
Hemoglobin(g/dl)	15.2± 0.6	14.3± 0.3	14.4± 0.5	14.6± 0.5	14.8± 0.6	15.1± 0.6
Hematocrit(%)	44.7± 2.7	42.8± 2.7	42.3± 2.2	43.3± 2.0	44.2± 1.4	44.9± 1.8
WBC(Thous/ μ l)	7.5± 1.6	7.0± 1.7	7.9± 1.2	8.7± 2.2	6.8± 1.4	6.2± 1.4
RBC(Mil/ μ l)	8.0± 0.5	7.6± 0.3	7.6± 0.4	7.6± 0.3	7.8± 0.3	8.0± 0.3
Platelet count(Thous/ μ l)	673.3±135.8	717.0±71.2	681.4±265.9	724.8±134.4	693.0±100.2	745.8±86.5
MPV ⁴ (fl)	6.6± 0.3	6.5± 0.2	6.9± 0.9	6.6± 0.2	6.6± 0.3	6.4± 0.3
MCV ⁵ (fl)	56.1± 0.6	56.3± 1.4	55.7± 0.9	56.7± 0.9	56.7± 1.4	56.3± 1.8
MCH ⁶ (pg)	19.2± 0.4	18.9± 0.6	19.1± 0.9	19.2± 0.5	19.0± 0.5	18.9± 0.5
MCHC ⁷ (%)	34.1± 0.9	33.5± 0.3	34.2± 1.5	33.7± 0.8	33.5± 0.3	33.7± 0.5

Mean±S.D., ¹C: Control group, ²HF: High fat diet group, ³HFOE: High fat diet+Onion extract supplementation group(0.01%, 0.02%, 0.05%, 0.1%), ⁴MPV: Mean platelet volume, ⁵MCV: Mean corpuscular volume, ⁶MCH: Mean corpuscular hemoglobin, ⁷MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration.

Table 3. Effect of onion extract supplementation on blood coagulation in rats fed control or high fat diet

	C ¹ (n=8)	HF ² (n=6)	HFOE ³ 0.01% (n=7) ⁴	HFOE 0.02% (n=8)	HFOE 0.05% (n=8)	HFOE 0.1% (n=8)
PT ⁵ (sec)	17.8± 0.4	18.5± 0.8	18.7± 0.7	18.6± 0.7	18.4± 0.6	18.2± 0.4
aPTT ⁶ (sec)	24.4± 0.7	21.6± 1.7	23.8± 5.1	24.1± 5.7	27.4± 6.1	24.8± 7.4
TT ⁷ (sec)	34.6± 5.4	33.2± 3.5	31.6± 2.0	33.1± 3.2	33.1± 2.8	35.0± 7.5
Fibrinogen(mg/dl)	260.5±41.6	273.5±38.3	289.7±19.2	286.3±57.7	283.5±59.7	273.0±43.0

Mean±S.D., ¹C: Control group, ²HF: High fat diet group, ³HFOE: High fat diet+Onion extract supplementation group(0.01%, 0.02%, 0.05%, 0.1%), ⁴ One was excluded for analysis due to insufficient specimen, ⁵PT: Prothrombin time, ⁶aPTT: Activated partial thromboplastin time, ⁷TT: Thrombin time.

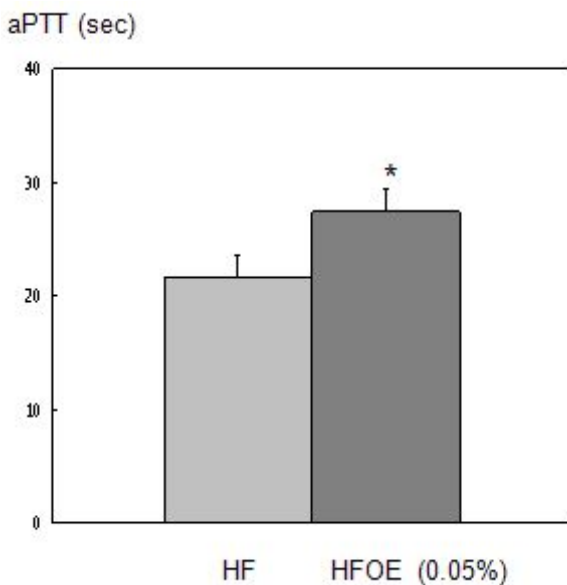


Fig. 2. Comparison of aPTT¹ between HF² and HFOE (0.05%)³ using Student's *t*-test. ¹aPTT: Activated partial thromboplastin time, ²HF: High fat diet group, ³HFOE: High fat diet+0.05% Onion extract supplementation group, **p*<0.05.

군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. PT의 경우 전체적으로 대조군에 비해 고지방 대조군 및 양파 추출물 첨가군에서 연장되는 경향을 보였다. 또한 aPTT는 대조군에 비해 고지방 대조군에서는 감소하였다가 양파 추출물 첨가에 따라 점차 연장되는 경향을 보였다(Table 3). 다음으로 고지방 대조군과 용량별 양파 추출물 첨가군 사이의 항혈전 지표를 Student's *t*-test를 이용하여 비교하였다. 그 결과, Fig. 2에 제시된 것처럼 고지방 대조군에 비해 0.05% 양파 추출물 첨가군에서 aPTT가 유의하게 연장되었다(*p*<0.05). 이를 제외한 다른 지표들은 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

고지방 대조군과 양파 추출물 첨가군의 median값을 중심으로 체중 증가량의 cut-off를 정하여 low gainer와 high gainer로 나누어 대조군에 대비한 항혈전 지표를 비교해 보았다(Table 4). Low gainer에서 양파 추출물 섭취에 따른 PT와 aPTT의 변화는 전반적으로 일관된 변화를 보이지 않았으나, high gainer에서는 양파 추출물 첨가군이 고지방 대조군에 비해 전반적으로 PT와 aPTT가 길어지는 경향을 보여주었다. 한편, high gainer에서 보여진 PT 및 aPTT의 증가 양상은 0.1% 양파 추출물 첨가군에서 나타나지 않았다.

Table 4. Effect of onion extract supplementation on weight gain and feed efficiency ratio between low gainer and high gainer

	PT(sec) ¹		aPTT(sec) ²		TT(sec) ³		Fibrinogen(mg/dl)	
C ⁴	17.8±0.4		24.4±0.7		34.6±5.4		260.5±41.6	
	Low gainer	High gainer	Low gainer	High gainer	Low gainer	High gainer	Low gainer	High gainer
HF ⁵	18.7±0.9	18.3±0.9	21.9±1.8	21.3±1.9	34.8±4.3	31.5±1.9	280.7±55.4	266.3±21.2
HFOE ⁶ 0.01%	18.7±0.6	18.6±0.9	22.5±4.4	25.5±6.4	30.7±2.1	32.8±1.3	297.3±17.3	279.7±19.8
HFOE 0.02%	18.7±0.8	18.4±0.8	23.3±3.5	25.0±7.9	32.4±1.1	33.7±4.7	292.8±60.5	279.8±63.3
HFOE 0.05%	18.1±0.7	18.7±0.5	27.0±4.3	27.8±8.3	34.0±2.4	32.2±3.2	264.5±82.4	302.5±23.8
HFOE 0.1%	18.0±0.3	18.3±0.6	27.3±1.4	22.3±1.9	37.8±10.4	32.2±1.0	270.3±49.3	275.8±43.1

¹PT: Prothrombin time, ²aPTT: Activated partial thromboplastin time, ³TT: Thrombin time, ⁴C: Control group, ⁵HF: High fat diet group, ⁶HFOE: High fat diet+Onion extract supplementation group.

고 찰

본 연구에서는 고지방 섭취 흰쥐를 이용한 동물 모델에서 quercetin을 지표물질로 하는 양파 껍질 추출물 보충이 혈중 지질농도와 혈행 장애 개선 효과를 지니는 지 알아보하고자 하였다. 먼저 지질 강하 측면에서는, 고지방 대조군 대비 0.1% 양파 껍질 추출물 섭취군에서 LDL-cholesterol이 유의하게 감소되었다. 또한 HDL-cholesterol은 정상대조군 대비 고지방식 이후 유의하게 감소하였다가 양파 껍질 추출물 섭취에 따라 용량 의존적으로 유의하게 증가하는 결과를 보였다. 양파의 지질 강하 효과에 대해서는 선행된 몇몇 동물실험과 인체시험을 통해 보고된 바 있는데, 예를 들면 당뇨병 유발 동물에게 양파의 공급 시 LDL-cholesterol을 감소시키고, HDL-cholesterol을 증가시킨다고 발표되었으며(Campos 등 2003), 쥐에게 양파 첨가 청국장을 투여 시 간의 총 지방량과 콜레스테롤 함량이 대조군에 비해 6.2%, 9.1% 낮았다는 국내 연구 보고가 있으며(Park 등 2008), 마늘과 양파를 병행 공급했을 때 담석의 형성을 감소시킨다는 보고도 있다(Vidyashankar 등 2010). 양파의 이러한 기능성은 주요 생리활성 물질인 quercetin으로 인한 것으로 추측되는데, quercetin은 콜레스테롤과 담즙의 배설을 촉진시킴으로써 혈중 콜레스테롤과 간 내 지질의 축적을 감소시킨다고 알려져 있다(Igarashi 등 1995). 또한 quercetin은 간에서 지방생합성과 중성지방의 합성을 감소시킴으로써 간에서의 VLDL-TG 형성을 저해한다는 연구결과도 있다(Gnoni 등 2009). 이러한 결과는 양파의 섭취와 만성질환과의 연관성에 대한 과학적 근거를 부여하는 한편, 건강기능성 식품으로서의 가능성을 제시한다고 하겠다.

한편, 혈행 개선 측면에서는 양파 추출물 첨가 용량에 따라 측정된 혈액 응고 관련 지표인 PT, aPTT, TT, fibrinogen은 대조군과 고지방 대조군에 비해 통계적으로 유의적인 차이를 보이지는 않았다. 그러나 대조군에 비해 양파 추출물 첨가군의 PT가 연장되는 경향을 보였으며, aPTT는 대조군에 비해 고지방 대조군에서 감소하였다가 양파 추출물 첨가에 따라 증가되는 경향을 보였다. 또한 Student's *t*-test 결과 고지방 대조군에 비해 0.05% 양파 추출물 첨가군에서 aPTT가 유의적으로 연장되는 것을 확인하였다($p < 0.05$). 이는 양파 추출물 첨가가 혈액 응고를 지연시켜 혈행 장애 개선에 기여할 가능성이 부분적으로 있음을 보여주며, 후속 연구의 기초 자료로 사용될 수 있음을 시사한다. 본 연구에서 혈액개선 평가를 위해 측정된 혈액 응고 지표인 PT와 aPTT는 혈액 응고 시스템 중 extrinsic pathway와 intrinsic pathway를 각각 반영하는 지표로 항혈전 효과 추정을 가능케 한다. 외인성 응고계의 선별검사인 PT는 Ca^{2+} 이 포함된 tissue-thromboplastin을 혈장에 넣어 응고 시간을 측정함으로써 외인성 응고계에 작용하는 혈장

응고인자 II, V, VII, X과 섬유소원 등의 농도 및 기능을 평가하기 위해 이용된다. 한편, aPTT는 응고기전의 전체적인 선별 검사이며 특히 intrinsic pathway의 전반적인 기능(응고인자 II, V, VIII, IX, X, XI, XII)을 평가하는 예민한 검사이다(Chung 2010). 본 연구에서 전반적으로 양파 추출물 첨가가 PT에는 유의적인 영향을 주지 못했으나, 0.05% 양파 추출물 첨가가 고지방대조군에 비해 aPTT를 유의하게 연장시켰다는 결과는 연구에 사용된 양파 추출물 농도범위 내에서의 8주간의 양파 추출물의 섭취가 혈액 응고시스템 중 외인성 응고계보다는 내인성 응고기전에 영향을 미칠 가능성이 있음을 나타낸다고 하겠다. 양파가 혈행 개선에 미치는 연구들을 살펴보면, 한 국내 연구는 양파의 육질 건분, 껍질 건분, 껍질 에탄올 추출물이 노령 흰쥐의 전혈 응고시간을 연장시켜 항혈전 효과를 지닌다고 보고하였고(Kim & Kim 2004), 외국의 실험연구는 국화과 식물에서 추출한 1mM quercetin이 PT는 감소시켰으나, aPTT를 연장시키는 효과가 있었음을 보고한 바 있다(Guglielmo 등 2002). 또한 흡연 남성을 대상으로 한 본 연구팀의 선행 연구에서 1일 100 mg quercetin을 함유한 양파 추출물의 10주간 보충 섭취가 PT를 1.2초에서 13.0초로, aPTT를 37.5초에서 40.0초로 연장시킴을 확인하여(Lee 등 2010a) 양파가 동물 모델뿐 아니라 사람에서도 항혈전 효과를 입증하였다. 양파의 이러한 항혈전 효과는 주로 flavonoid 및 유기 함황화합물에 의한 것으로 생각된다(Moon 등 2000). 양파의 대표적인 flavonoid인 quercetin은 강력한 항산화 작용을 지닌다고 알려져 있으며(Hermann K 1976; Formica & Regelson 1995), 주로 혈소판 응집반응의 주요한 대사 과정인 eicosanoid pathway에서 quercetin이 inhibitor로 작용하여 항혈전 효과를 지닐 수 있음이 여러 실험연구에서 보고된 바 있다. Moon 등은 양파 추출물이 arachidonic acid에서 thromboxane A_2 (TXA₂)로의 전환을 방해한다고 보고하였으며(Moon 등 2000), Lanza 등은 실험 연구를 통해 quercetin이 cyclic phosphodiesterase 활성을 억제시킴과 동시에 혈소판내의 cAMP를 감소시켜 TXA₂는 억제하고 prostacyclin은 증가시킨다고 하였다(Lanza 등 1987). 또한 Tzeng은 quercetin과 같은 flavonoid가 TXA₂ receptor와 prostaglandins의 유사물질로 작용하여 항응고 요인임을 주장하였다(Tzeng 등 1991). 한편, *in vitro* 연구를 통해 양파의 함황화합물인 sulfenic acid는 연쇄반응을 거쳐 thiosulfate, cepaenes를 생성하며 thiosulfate, cepaenes는 혈전 생성을 억제 효과가 있다고 보고되어(Block 등 1992), quercetin 이외에도 양파의 함황화합물이 혈행 개선 효과에 기여할 수 있을 가능성도 존재한다. 또한 양파의 육질에는 quercetin 함량이 약 0.01%인데 비해 양파의 껍질 부분에는 6.5%로 껍질 부분의 quercetin 함량이 더 높아(Cho 등 2003), 양파의 육질보다 껍질이 보다 큰 항혈전 효과를 지닌다고 알려져 있다(Moon 등 2000).

한편, 본 연구에서는 양파 껍질 추출물의 혈행 개선에 대한 잠재적인 가능성을 제시하기는 하였으나, 유의한 혈행 개선 효과를 보이지 않아 선행 연구 결과들과 차이를 보였다. 이는 연구기간이나 연구 모델 등에서 부분적으로 원인을 찾을 수 있겠는데, 본 연구에 사용된 동물 모델은 흰쥐에게 고지방 식이를 투여하여 체중 증가를 유발함으로써 일정 수준의 thrombotic state를 유도하고자 한 것이다. 본 연구에서 식이섭취량에 비해 체중증가량으로 평가되는 식이섭취효율은 고지방 및 양파 껍질 추출물군에서 유의하게 높았지만, 고지방 식이를 통해 기대수준만큼의 체중 증가를 유도하지는 못한 것이 부분적으로 연구결과에 반영되었다고 할 수 있겠다. 이에 따라 8주간 체중 증가 정도에 따라 대상 동물을 low gainer와 high gainer로 다시 나누어 재분석한 결과, high gainer에서만 양파 추출물 보충에 따라 PT와 aPTT가 연장되는 경향이 관찰되었다. 이는 아마도 high gainer의 경우 충분한 체중 증가에 따른 비만한 상태가 혈액 응고인자 활성을 증가시켜 양파의 생리활성물질에 의한 혈액 응고 지연 효과를 더욱 극대화할 수 있는 조건이었기 때문인 것으로 추정된다. 비만인의 경우, 지방세포에서 분비되는 leptin, adiponectin 등 adipokine과 cytokine이 비정상적으로 변화하고, 이는 fibrinogen과 같은 혈액 응고인자에 영향을 주어 색전증 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있다(Fontana 등 2007). 특히 복부 비만인 경우 fibrinogen activator inhibitor(PAI)-1 antigen 및 activity 증가와 연관성이 높아(Samad 등 1996), 복부 비만인 경우 혈행 장애가 초래될 가능성이 더욱 높아진다(Cho 등 2003). 한편, 본 연구의 high gainer에서 PT 및 aPTT가 0.01%, 0.02%, 0.05% 양파 추출물 첨가군까지 길어지는 양상을 보이다가 0.1% 양파 추출물 첨가군에서는 단절되는 양상을 보였는데, 이는 0.1% 양파 추출물 첨가군의 식이섭취 효율이나 체중 증가량에서 반영되었듯이 고지방식으로 인한 체중 증가 유도가 충분치 못한 것이 부분적인 원인으로 설명될 수 있겠다.

본 연구는 몇 가지 한계점을 가지고 있다. 단기간 연구 진행으로 지질 저하 및 양파의 항혈전 효과를 충분히 확인하기에 기간이 부족하였을 가능성이 존재한다. 따라서 보다 장기간의 실험연구가 진행되어야 할 것이며, 보다 다양한 농도 범위의 양파 추출물을 이용하여 세부적인 결과를 도출하는 후속 연구가 수행되어야 할 것이다. 또한 본 연구에서는 quercetin 함유가 양파의 기능을 부여한다고 추측하는 바, 그 작용기전을 알아보기 위한 연구도 더 많이 이루어져야 할 것이다. 그러나 본 연구결과는 지질 저하 및 혈행 장애 개선을 통한 심혈관 질환 조기 예방 식사요법의 하나로 충분한 야채 섭취의 중요성을 재확인하였고, 양파의 생리적 유용성을 규명하였는데 그 의의를 지닌다. 양파 가공 시 약 10%가 껍질 부분으로 폐기되거나 퇴비로 사용되고 있다는 점을 고려할 때(Joo

등 1991), 본 연구를 통해 식품의 가식부로 이용되지 못하던 양파 껍질에서 생리적 유용성과 건강기능 식품으로의 활용 가능성을 확인한 점은 경제적으로도 큰 가치를 지닌다고 할 수 있다.

결론적으로, 동물 모델에서 8주간의 양파 추출물 첨가는 혈중 지질농도에 큰 영향을 주는 한편, 혈액 응고시스템에 현저한 변화를 유발하지는 않았다. 그러나 고지방 대조군에 비해 0.05% 양파 추출물 첨가 시 aPTT의 유의적인 증가는 양파 추출물이 내인성 혈액 응고시스템에 부분적으로 영향을 줄 수 있는 가능성을 시사하므로 향후 비만 동물 모델을 대상으로 다양한 농도 범위의 양파 보충의 효과를 규명하는 후속 연구가 요구된다고 하겠다.

요 약

1. 본 연구는 고지방 섭취 동물 모델에서 양파 추출물을 용량별(0.01%, 0.02%, 0.05%, 0.1%)로 8주간 보충 섭취시킨 후 혈중 지질 농도와 혈행 장애 개선에 미치는 영향을 살펴보는 것을 주된 목적으로 하였다.
2. 양파 껍질 추출물 섭취에 따라 total cholesterol과 HDL-cholesterol 및 LDL-cholesterol은 그룹간의 유의한 차이를 보였다. 사후분석 결과 LDL-cholesterol은 정상 대조군에 비해 고지방 대조군 및 고지방+양파 껍질 추출물 그룹이 유의하게 높았고, 고지방 대조군 대비 0.1% 양파 껍질 추출물 섭취군의 농도가 유의하게 감소되었다. HDL-cholesterol은 정상대조군 대비 고지방 식이 후 유의하게 감소하였다가 양파 껍질 추출물 섭취에 따라 용량 의존적으로 유의하게 증가하는 결과를 보였다.
3. Hematocrit, WBC, RBC, platelet count, MPV, MCV, MCH, MCHC 등 혈액학적 지표는 처치에 따른 유의적인 차이를 나타내지 않았다. Hemoglobin의 경우, ANOVA 분석 시 군간 유의한 평균값의 차이를 보였으나, Bonferroni correction을 통한 사후분석 결과 각 군간 유의적인 차이가 없었다.
4. 혈액 응고 지표로 분석된 PT, aPTT, TT와 fibrinogen은 ANOVA 분석 시 모든 군간 유의적인 차이가 없었다. 그러나 *t*-test 결과 고지방 대조군에 비해 0.05% 양파 추출물 첨가군에서 aPTT가 유의적으로 연장되었다.
5. 체중 증가의 cut-off에 따라 low gainer와 high gainer로 나누어 항혈전 지표를 비교한 결과, high gainer에서는 0.01%, 0.02%, 0.05% 양파 추출물 섭취군이 고지방 대조군에 비해 PT와 aPTT가 전반적으로 길어지는 경향을 보여주었다.
6. 이상의 결과에서 고지방 섭취 동물 모델에서 용량별 양파 추출물 첨가는 혈중 지질 농도에 영향을 주는 한편, 혈액 응고시스템에 현저한 변화를 유발하지는 않는 것으로 보인다.

다. 하지만 고지방 대조군에 비해 0.05% 양파 추출물 첨가 시 aPTT의 유의적인 증가는 양파 추출물이 내인성 혈액 응고시스템에 부분적으로 영향을 줄 수 있는 가능성을 시사하므로 향후 비만 동물 모델을 대상으로 다양한 농도 범위의 양파 보충의 효과를 규명하는 후속 연구가 요구된다.

감사의 글

본 연구는 산업자원부의 지역연고산업진흥사업의 일환인 창녕양파장류산업의 지역혁신클러스터사업의 연구결과 중 일부로 연구비 지원에 감사드립니다.

참고문헌

- Ali M, Thomon M, Afzal M. 2000. Galic and onions: their effect on eicosanoids metabolism and its clinical relevance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 52:55-73
- Azuma K, Minami Y, Ippoushi K, Terao J. 2007. Lowering effects of onion intake on oxidative stress biomarkers in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Clin Biochem Nutr* 40:131-140
- Block E, Naganatha S, Putman D, Zhao S. 1992. Allium chemistry: HPLC analysis of thiosulfinates from onion, galic, chive and Chinese chives. Uniquely high allyl to methylations in some garlic samples. *J Agric Food Chem* 40:2418-2430
- Block E. 1986. Antithrombotic organosulfur compounds from galic. *J Am Soc* 108:1045-1050
- Cai Q, Rahn RO, Zhang R. 1997. Dietary flavonoids, quercetin, luteolin and genistein, reduce oxidative DNA damage and lipid peroxidation and quench free radicals. *Cancer Lett* 119:99-107
- Campos KE, Diniz YS, Cataneo AC, Faine LA, Alves MJ, Novelli EL. 2003. Hypoglycaemic and antioxidant effects of onion, *Allium cepa*: Dietary onion addition, antioxidant activity and hypoglycaemic effects on diabetic rats. *Int J Food Sci Nutr* 54:241-246
- Cho EY, Bae SJ, Yoo HJ, Chang YS, Lee JH. 2003. Effect of obesity on blood coagulation factors. Abstract 128, Annual Meeting of the Korean Society of Nutrition
- Chung JH. 2010. Establishment of functionality evaluation system for the homeostasis of health functional food. <http://kfda.go.kr/index.kfda?mid=102&seq=709&cmd>. Cited 2010.08.18
- Duarte J, Perez-Palencia R, Vargas F, Ocete MA, Perez-Vizcaino F, Zarzuelo A, Tamargo J. 2001. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 133:117-124
- Duthie SJ, Collins AR, Duthie GG, Dobson VL. 1997. Quercetin and myricetin protect against hydrogen peroxide-induced DNA damage(strand breaks and oxidized pyrimidines) in human lymphocytes. *Mutat Res* 393:223-231
- Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. 2007. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 56:1010-1013
- Formica JV, Regelson W. 1995. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 33:1061-1080
- Gnoni GV, Paglialonga G, Siculella L. 2009. Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells. *Eur J Clin Invest* 39:761-8
- Guglielmone HA, Agnese AM, Nunez Montoya SC, Cabrera JL. 2002. Anticoagulant effect and action mechanism of sulphated flavonoids from *Flaveria bidentis*. *Thromb Res* 105:183-188
- Hermann K. 1976. Flavonoid and flavones in food plants, A review. *J Food Tec* 11:433
- Hung H. 2007. Dietary quercetin inhibits proliferation of lung carcinoma cells. *Forum Nutr* 60:146-157.
- Igarashi K, Ohmuma M. 1995. Effects of isorhamnetin, rhamnetin, and quercetin on the concentrations of cholesterol and lipoperoxide in the serum and liver and on the blood and liver antioxidative enzyme activities of rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 59:595-601
- Joo ST, Hur JI, Lee JR, Kim DH, Ha HR, Park GB. 1991. Influence of dietary onion peel on lipid oxidation, blood characteristics and antimutogenicity of pork during storage. *Kor J Anim Sci* 41:671-678
- Kamada C, da Silva EL, Ohnishi-Kameyama M, Moon JH, Terao J. 2005. Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol fed rabbit. *Free Radic Res* 39:185-194
- Kim SK, Kim MK. 2004. Effect of dried powders of ethanol extracts of onion flesh and peel on lipid metabolism, antioxidative and antithrombotic capacities in 16-month-old rats. *Korean J Nutr* 37:623-632
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2008. The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey(KNHANES IV-1), pp. 24-31
- Lanza F, Beretz A, Stierle A, Corre G, Cazenave JP. 1987. Cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors prevent aggregation of human platelets by raising cyclic AMP and reducing

- cytoplasmic free calcium mobilization. *Thromb Res* 45:477-484
- Lee HJ, Lee KH, Cha YJ, Park EJ, Shin MJ. 2010a. Effects of onion peel extracts on blood circulation in male smokers. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 39:1790-1799
- Lee HJ, Lee KH, Park EJ, Chung HK. 2010b. Effect of onion extracts on serum cholesterol in borderline hypercholesterolemic participants. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 39:1783-1789
- Lee KH, Kim YH, Park EJ, Hwang HJ. 2008. Effect of onion powder supplementation on lipid metabolism in high fat-cholesterol fed SD rats. *J Food Sci Nutr* 13:71-76
- Lee KH, Park E, Lee HJ, Kim MO, Cha YJ, Kim JM, Lee H, Shin MJ. 2011. Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. *Nutr Res Pract* 5:28-33
- Miean KH, Mohamed S. 2001. Flavonoid(myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *J Agric Food Chem*. 49:3106-3112
- Moon CH, Jung YS, Kim MH, Lee SH, Baik EJ, Park SW. 2000. Mechanism for antiplatelet effect of onion: AA release inhibition, thromboxane A2 synthase inhibition and TXA2/PGH2 receptors blockade. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 62:277-284
- National Cholesterol Education Program Expert Panel. 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(adult treatment panel III) final report. *Circulation* 106:3143-3421
- Noh KH, Park CM, Jang JH, Shin JH, Cho MK, Kim JO, Song YS. 2009. Effects of nattokinase fibrinol supplementation on fibrinolysis and atherogenesis. *J Life Science* 19:289-298
- Noroozi M, Angerson WJ, Lean ME. 1998. Effects of flavonoids and vitamin C on oxidative DNA damage to human lymphocytes. *Am J Clin Nutr* 67:1210-1218
- Odbayar TO, Badamhand D, Kimura T, Takashi Y, Tsushida T, Ide T. 2006. Comparative studies of some phenolic compounds (quercetin, rutin, and ferulic acid) affecting hepatic fatty acid synthesis in mice. *J Agric Food Chem* 54:8261-8265
- Park JH, Kim JM, Park YJ, Lee KH. 2008. Effect of chungkukjang added with onion on lipid and antioxidant metabolisms in rats fed high fat cholesterol diet. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 37:1244-1250
- Ra KS, Suh HJ, Chung SH, Son JY. 1997. Antioxidant activity of solvent extract from onion skin. *Korean J Food Sci Technol* 29:595-600
- Ramos FA, Takaishi Y, Shirotori M, Kawaguchi Y, Tsuchiya K, Shibata H, Higuti T, Tadokoro T, Takeuchi M. 2006. Antibacterial and antioxidant activities of quercetin oxidation products from yellow onion(*Allium cepa*) skin. *J Agric Food Chem* 54:3551-3557
- Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. 1996. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue *in vivo*. Induction by tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 97:3746
- Tzeng SH, Ko WC, Ko FN, Teng CM. 1991. Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids. *Thromb Res* 64:91-100
- Vidyashankar S, Sambaiah K, Srinivasan K. 2010. Regression of preestablished cholesterol gallstones by dietary garlic and onion in experimental mice. *Metabolism* 59:1402-12
- Yun EJ. 2003. Effects of exercise on blood coagulation and anticoagulants. MS Thesis. Sungkyunkwan Uni. Seoul. Korea

접 수 : 2011년 8월 25일
 최종수정 : 2011년 9월 18일
 채 택 : 2011년 9월 24일