



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

碩士學位論文

Simvastatin을 처리한 고콜레스테롤혈증
흰쥐에 있어서 녹차, 양파, 비트가 체내지질
수준, 혈소판 응집 및 적혈구막 Na 유출에
미치는 영향



濟州大學校 教育大學院

營養教育專攻

金 貞 禮

2007 年 8 月

Effects of green tea, onion, beet on plasma
and liver lipids, erythrocyte Na efflux,
platelet aggregation in simvastatin treated
hypercholesterolemic rats

Jung-Lye Kim

(Supervised by professor Jung-Sook Kang)

A thesis submitted in partial fulfillment of the
requirement for the degree of Master of Education

2007 . 8 .

Department of Nutrition Education
GRADUATE SCHOOL OF EDUCATION
CHEJU NATIONAL UNIVERSITY

Simvastatin을 처리한 고콜레스테롤혈증
흰쥐에 있어서 녹차, 양파, 비트가 체내지질
수준, 혈소판 응집 및 적혈구막 Na 유출에
미치는 영향

指導教授 姜晶淑

金貞禮

이 論文을 教育學 碩士學位 論文으로 提出함.

2007 年 8 月

金貞禮의 教育學 碩士學位 論文을 認准함

審査委員長 _____ (印)

委 員 _____ (印)

委 員 _____ (印)

濟州大學校 教育大學院

2007 年 8 月

목 차

Abstract	iii
Lists of Table	v
Lists of Figure	vi
I. 서론	1
II. 실험재료 및 방법	11
1. 실험재료	11
1) 실험동물 및 식이배합	
2) 식이 섭취량과 체중 및 식이효율	
2. 실험방법	14
1) 시료수집	14
(1) 혈액채취	
(2) 간 및 동맥조직 적출	
2) 시료분석	14
(1) 혈장 지질 농도 분석	
(2) 간 지질 농도 분석	
(3) 혈소판 응집	
(4) 적혈구막 Na efflux 측정	
가. 적혈구 전처리	
나. Intracellular Na 측정	
다. Na-K ATPase	
라. NA-K cotransport	

다. Na-passive transport	
3. 통계처리방법	19
III. 실험결과 및 고찰	20
1. 체중증가량, 식이섭취량, 식이효율 및 간/체중 무게비	20
2. 혈장의 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 및 중성지방	23
3. 간의 총콜레스테롤과 중성지방	28
4. 적혈구막 Na efflux	31
5. Hematocrit 수치와 혈소판 응집	34
6. 간 및 동맥 조직 관찰	37
IV. 결 론	40
V. 참고문헌	42
VI. 초 록	58

Abstract

Effects of green tea, onion, beet on plasma and liver lipids, erythrocyte Na efflux, platelet aggregation in Simvastatin treated hypercholesterolemic rats

Jung Lye Kim

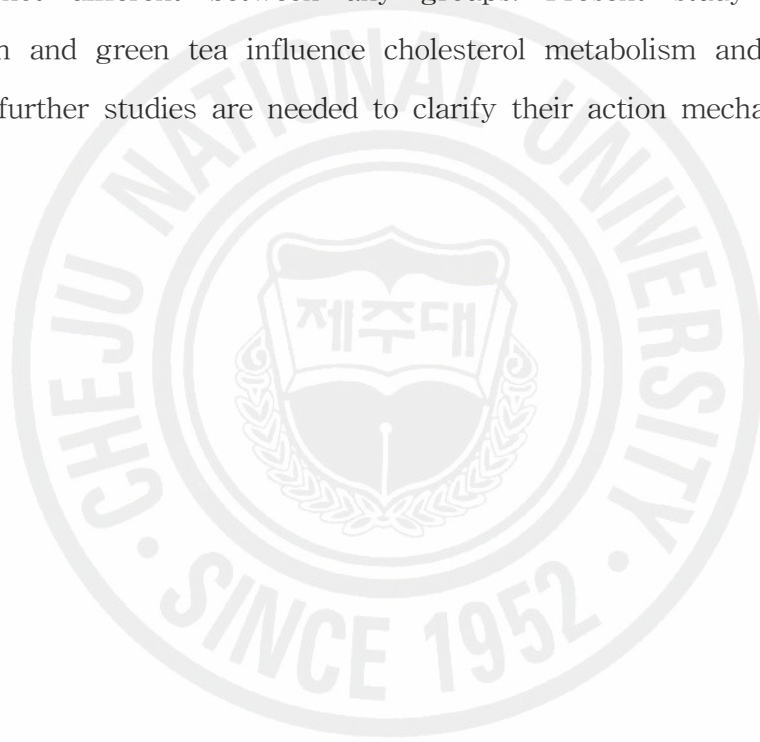
Department of Food Science and Nutrition, Graduate School

Cheju National University, Cheju, Korea

High plasma cholesterol is one of risk factors for cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, stroke. HMG coA reductase inhibitor, statin is recognized as one of the most popular drug lowering cholesterol in human. Statin therapy has been reported to deplete coenzyme Q10 causing muscle dysfunction, respiratory stress. We hypothesized statin therapy may affect some cardiovascular related parameters such as Na-K ATPase, platelet aggregation besides cholesterol lowering effect, and polyphenol rich foods such as green tea, onion and beet may reverse or interact statin action on these parameters.

This study was purposed to investigate the effect of 5% green tea, onion or beet powder on plasma and liver lipids, erythrocyte Na efflux and platelet aggregation in simvastatin (2 mg/kg BW) treated Sprague Dawley rats fed 0.5% cholesterol diet. Plasma total cholesterol was significantly increased in simvastatin treated rats compared with control ($p < 0.05$), and the elevated plasma total cholesterol was significantly decreased in group of green tea ($p < 0.05$). HDL-cholesterol in beet group was significantly increased compared with other groups ($p < 0.05$). Plasma triglyceride was not virtually different between any groups. There were also no differences in liver total cholesterol

and triglyceride among groups. Platelet aggregations of both maximum and initial slope were decreased in groups of statin and green tea, but not statistically different between groups. Erythrocyte Na efflux by Na-K ATPase was decreased significantly in groups of simvastatin and green tea compared with control ($p < 0.05$). Na-K Co-transport was decreased in all groups treated simvastatin compared with control, showing significant difference between groups of green tea and control ($p < 0.05$). Na leak was significantly increased in all groups treated simvastatin compared with control ($p < 0.05$). Intracellular Na was not different between any groups. Present study showed that simvastatin and green tea influence cholesterol metabolism and Na channels on which further studies are needed to clarify their action mechanisms in rat.



Lists of Table

Table 1. Composition of experimental diets	12
Table 2. Effects of Simvastatin, Green tea, Onion, Beet to cholesterol based diet on growth rate and feed intake	22
Table 3. Effects of Simvastatin, Green tea, Onion, Beet to cholesterol based diet on plasma cholesterol and triglyceride content in rats	27
Table 4. Effects of Simvastatin, Green tea, Onion, Beet to cholesterol based diet on liver cholesterol and triglyceride content in rats	30
Table 5. Effects of Simvastatin, Green tea, Onion, Beet to cholesterol based diet on erythrocyte sodium efflux	33
Table 6. Effects of Simvastatin, Green tea, Onion, Beet to cholesterol based diet on hematocrit and platelet aggregation	36

Lists of Figure

Figure 1. The structure of simvastatin	3
Figure 2. Model of Erythrocyte Na Efflux Channel	7
Figure 3. Analytical Scheme for Extraction of Liver Lipids	16
Figure 4. Microscopic appearance of liver tissue ($\times 400$)	38
Figure 5. Microscopic appearance of aorta tissue ($\times 400$)	39

I. 서 론

우리나라는 1960년대 이래로 급속한 경제성장이 이루어지면서 국민 생활 전반에 많은 변화를 가져왔다. 그 중에서도 식생활 수준은 뚜렷하게 변화되어 과거에는 식품의 종류가 한정되고 양이 부족하여 충분히 섭취하지 못하였으나 현재는 양적으로도 풍부해지고 식품 선택의 폭도 다양하게 되었다.

생활수준의 향상은 우리 식생활을 점차 변화시켰는데 식품소비의 증가와 함께 동물성 식품의 섭취비율이 크게 늘어나 과거 1969년에는 3.0%에 불과하였던 것이 1980년대에 점차 증가하여 1987년에는 처음으로 20%를 넘어섰으며 2005년 조사에서는 21.6%으로 1969년 이래 최고의 비율을 기록했다.¹⁾ 이처럼 동물성 식품의 섭취량 증가로 인한 성인병이 매년 늘어나고 있으며 이로 인한 사망률도 증가하는 추세이다.^{2,3)} 과거의 한국인의 사망원인이 소화기, 호흡기, 신경계질환 및 전염병이 주된 사망이었으나 현재는 뇌혈관계질환, 고혈압, 심혈관계질환등의 만성퇴행성 질환등이 높은 비중을 차지하고 있다.^{4,5)}

동맥경화, 심근경색 및 뇌졸중과 같은 심혈관계질환은 다른 만성질환에 비하여 식이의 영향을 많이 받는다고 알려져 있으며 위험인자로 혈중 콜레스테롤, 고혈압, 당뇨 및 비만등이 있다.^{6,7)}

여러 가지 위험인자 중에서도 고콜레스테롤혈증, 저 HDL-콜레스테롤혈증, 고지혈증은 심혈관계 질환과 가장 연관성이 높은 것으로 알려져 있다.⁸⁾

특히 심혈관계 질환의 경우 혈중 콜레스테롤량이 발병에 많은 영향을 미치고 있다. 이러한 콜레스테롤은 생체막의 중요한 구성성분으로써 포유동물의 근육, 뇌, 신경조직, 담즙, 혈액 및 지방질에 널리 분포되어 있으며, 세포막의 유동성 조절에 관여하고, 스테로이드계 호르몬과 담즙산 및 적혈구의 파괴를 보호하는 등 포유동물의 생리기능에 매우 중요한 역할을 하고 있다.⁹⁾

콜레스테롤은 주로 지단백질(lipoprotein)과 결합되어 모든 체조직으로 운반되는데 말초조직으로 운반되는 LDL-콜레스테롤을 줄이는 것보다 말초조직의 콜레스테롤을 간으로 운반하는 HDL-콜레스테롤 수준을 높이는 것이 심혈관계질환에 방에 중요하다는 연구결과가 보고되고 있다.¹⁰⁾

콜레스테롤의 생합성은 acetyl CoA를 시작으로 하여 20여개의 효소가 관여하는 과정을 거치게 되는데, 2분자의 acetyl CoA가 축합해서 아세트아세틸 CoA가 되고 이것에 세 번째의 acetyl CoA분자가 축합되면 6개의 탄소원자로된 화합물인 HMG-CoA(3-hydroxy-3methyl glutaryl coenzyme A)가 된다. 이 2가지의 반응은 thiolase와 HMG-CoA 생성효소(HMG-CoA synthase)에 의해 촉매된다. HMG-CoA는 환원되어 메발론산(mevalonate)이 되며 이 반응은 활면소포체의 막 단백질인 HMG-CoA 환원효소(HMG-CoA reductase)에 의해서 촉매되며 이는 콜레스테롤 합성을 조절하는 중요한 반응이 되는 율속단계(rate-limiting step)이다. 세포내의 콜레스테롤 농도가 높아지면 기존의 HMG-CoA reductase가 즉시 저해될뿐만 아니라 이 효소의 합성속도를 저하시킨다.

심장순화기계 질환의 치료를 위해 혈중의 콜레스테롤의 농도를 효과적으로 조절할 수 있는 HMG-CoA reductase 억제제등의 의약품 연구가 활발히 진행되고 있다.

현재 이용중인 지질 저하제 중 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤치를 낮추는데 가장 효과적인 것은 statin 약물이다.¹¹⁾ 환원효소억제제인 HMG-CoA reductase는 콜레스테롤 합성을 억제하여 지단백 조성을 정상화시키고 관상동맥 질환의 발생을 줄인다. 이로써 statin은 동맥경화성 심혈관 질환에 대한 일차적, 이차적 예방에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.¹²⁾

HMG-CoA reductase 억제제인 statin은 원래 곰팡이의 이차대사물질에서 발견되었으며, 최초의 HMG-CoA reductase 억제제로는 일본에서 개발된 mevastatin이었으나 동물실험 단계에서 부작용으로 인하여 임상에서 사용되지 못하였다. 따라서 이를 개량하여 독성을 약화시킨 pravastatin이 만들어졌으며 mevastatin과 구조가 약간 다른 lovastatin과 이를 개량한 simvastatin이 연이어 개발되어 임상실험을 거쳐 혈중콜레스테롤 개선제로 사용되어 왔다 <Figure 1> .

statins 약물은 자연계에 존재하는 fungal statins인 lovastatin, pravastatin과 simvastatin과 합성제제인 synthetic statins인 atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, cerivastatin으로 분류하고 있다.¹³⁾ 또한 statin은 수용성인 pravastatin, rosuvastatin과 지용성인 lovastatin, simvastatin, cerivastatin, atorvastatin으로 분류할 수 있다.

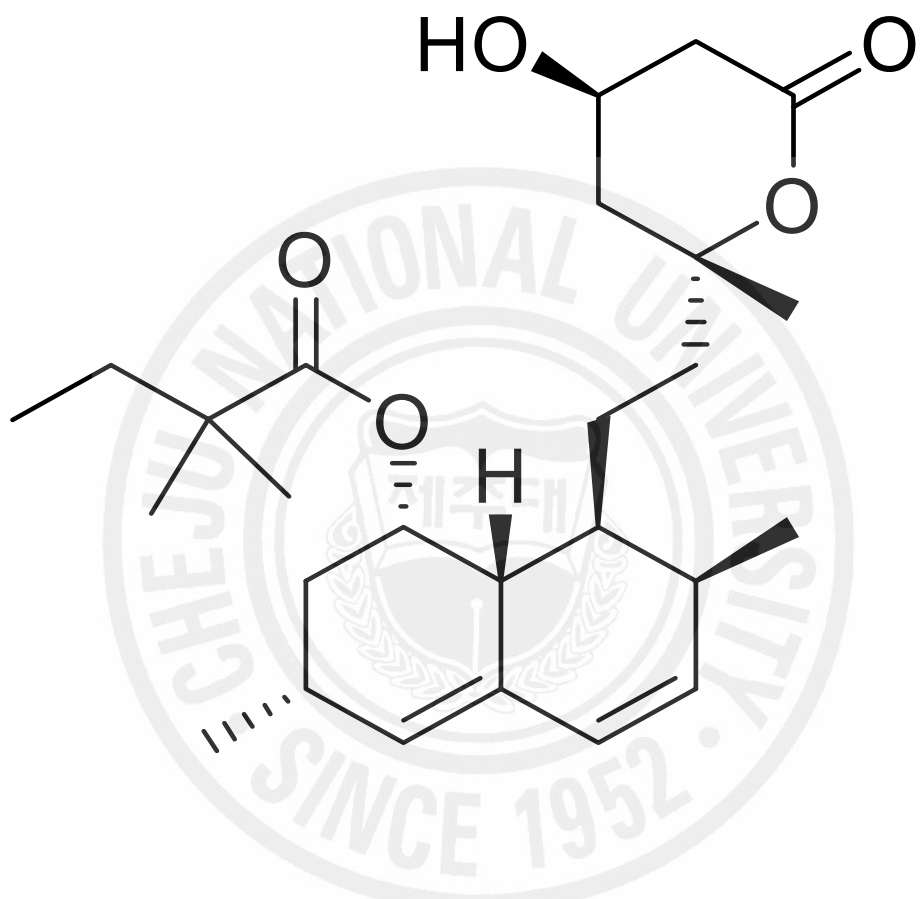


Figure 1. The structure of simvastatin

지용성인 statin은 간을 비롯한 조직의 세포막을 쉽게 이동하여 HMG-CoA reductase의 활동을 방해함으로써 콜레스테롤 생합성을 억제한다. 이중 지용성에 속하는 simvastatin은 LDL-콜레스테롤과 중성지방치를 낮추면서 HDL-콜레스테롤치를 올리는데 효과적이라고 제시된 바 있다.¹⁴⁾

simvastatin은 lovastatin보다 2.5배 이상 강력한 콜레스테롤 합성저해제로써, 미국의 Merck사에서 구조와 역가의 상관관계를 연구하면서 개발된 반합성 저해제이다.¹⁵⁾ Methylbutric acid side chain에 2-methyl butyrate 대신 2,2-dimethylbutyrate가 첨가되어 있다.

statin 치료의 이점은 지질 강하효과뿐만 아니라, 이와 무관하게 죽상경화(athrosclerosis)의 억제력을 가지고 있다.¹⁶⁾

죽상동맥경화의 발생은 고콜레스테롤혈증, 당뇨, 고혈압 및 흡연에 의한 염증 반응, 신경-호르몬계 변화, 사이토카인 및 산화질소(nitric oxide, NO) 변화 등 다양한 요인들의 복합적 작용의 결과로 알려져 있다.

대규모 임상연구 결과 statin이 내피세포 기능을 개선하여 심혈관계질환의 발생률을 낮추는 것으로 보고되고 있으며, 이는 혈중 콜레스테롤을 낮추는 효과에 의존해서만 나타나는 것이 아니라 statin의 내피세포 기능개선, 항혈전작용, 죽상동맥경화반 안정화, 항염증작용, 항산화작용과 같은 여러 다양한 다면발현성 효과(pleiotropic effect)에 의한 것이다.¹²⁾ 이러한 statin의 효과 때문에 심혈관계질환의 예방과 치료차원에서 statin 사용이 증가하고 있다.

혈중지질을 저하시키는 statin의 치료효과는 지질저하뿐만 아니라 혈관내피세포 보호작용, 항염증 작용, 항산화 작용, 그리고 혈소판 억제작용 등의 다양한 기전등이 있다.¹⁷⁻²²⁾

혈소판의 유착과 응집은 외부자극에 의하여 혈관이 손상을 받았을 때 나타나는 최초의 지혈반응이다. 혈소판은 지혈작용 뿐만 아니라, 혈소판이 활성화 되어 응집함으로써 혈전이 생성된다.²³⁾ 혈관벽의 내피세포가 어떤 자극에 의해 손상을 입으면 콜라겐이 노출되고, 혈소판은 콜라겐에 의해 활성화가 되면 혈소판 막 인지질에 결합되어 있던 아라키돈산은 phospholipase A₂에 의해 분해되어 방출한다. cyclooxygenase는 아라키돈산으로부터 프로스타글라딘, PGG₂ 으로 전환에 관여하는 rate limiting 효소로서, 프로스타글라딘 중 혈관벽에서 생성된 PGI₂가

혈관의 이완에 관여하는 반면, 혈소판 응집과 함께 생성되는 TXA₂은 혈관수축에 관여한다.

statin은 혈소판의 응집력을 감소시키고, 혈소판의 응고와 활성화 과정에 밀접한 연관을 갖는 nitric oxide의 발현을 증가시키고,²⁴⁾ thromboxane의 형성을 억제시키며, 혈소판 표면의 조성을 바꿈으로써 statin이 혈소판 활성화 억제효과가 있다고 알려져 있다.²⁵⁾ 또한 statin은 혈관내 염증반응을 억제하는데 이러한 염증성 변화는 혈소판의 활성화와 민감하게 연결되어 있어,²⁶⁾ 염증반응의 효과적인 조절은 혈소판의 활성화를 조절 할 수 있게 된다.

혈관벽의 손상에 반응하는 혈소판은 동맥의 죽상경화(athrosclerosis)의 진행과정에서 손상된 혈관내피세포에 침착하여 PDGF(platelet derived growth factor) 등 세포증식 물질을 분비하고 평활근 내로 fibroblast세포의 침투를 유도한다. 이들 fibroblast는 지방이나 콜레스테롤, 칼슘을 함유한 foam 세포로 변하여 혈관내막의 평활근을 증식시키고 죽종성반점(athrosclerotic plaque)을 형성함으로써 색전의 위험에 노출된다. 색전증(embolism)과 함께 혈전증(thrombosis)는 뇌경색의 원인이 되는데 혈전(platelet aggregate)형성은 고혈압, 고지혈을 비롯하여 고혈당, 흡연과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

statin은 심혈관계질환의 이환율과 사망률을 낮출 뿐만 아니라 뇌졸중의 예방과 말초혈관계질환의 발생을 감소시키는 효과가 있다. 현재 본태성 고혈압, 특히 단백뇨가 동반된 경우에 단백뇨 감소, 대장암, 골다공증 환자에서 골밀도의 증가, 심실성 부정맥, 면역 반응 및 치매에 대한 statin의 효과가 연구되고 있다.²⁷⁾

최근까지의 연구에서 고혈압과 고콜레스테롤혈증은 죽상동맥경화와 심혈관계질환의 주요 위험인자이며 이런 환자에서 콜레스테롤을 낮추는 치료가 심혈관계질환의 유병율과 사망률을 낮춘다는 것은 이미 잘 알려져 있다.²⁸⁾

지질대사의 변화는 동맥경화와 밀접한 관계를 가지고 있어 많은 관심의 대상이 되어왔다.

고혈압이 고지혈증과 무관하게 동맥경화의 독립적인 위험인자로 작용한다고 알려져 있지만 실제로 고혈압인 사람들의 혈청지질 수준이 정상인 보다 높게 관찰되었다.^{29),30)}

고혈압의 원인은 정확히 밝혀져 있지는 않으나 혈압을 상승시킬 수 있는 여러

가지 요인들 가운데 염분의 과다 섭취에 따른 체내 Na의 축적이나 Na-K ATPase를 통한 Na 이온의 세포막 이동이 고혈압 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 오고 있다.³¹⁻³³⁾

체내에 염분이 축적되거나 세포내 Na이 증가되면 혈관 평활근의 수축성이 증가될 수 있으며, 고혈압 치료시 Na의 섭취를 억제 및 배설을 촉진 시키거나 K를 투여함으로써 치료효과를 호전 시킬 수 있음은 고혈압과 체내 전해질의 변동이 밀접한 관계가 있다는 것을 추측할 수 있다.^{32),34-36)}

세포내의 Na를 세포외로 이동시키는 channel은 Na-K ATPase, Na-K cotransport, Na-Na counter transport이 있고, 농도차에 의해 단순이동 하는 Na passive transport가 있다 <Figure 2> . 특히 Na-pump라 불리는 Na-K ATPase는 신경세포를 비롯한 심근세포등의 일반세포에서 활동전압(action potential)을 위해 유입된 Na를 농도에 역행해서 세포외로 이동시킴으로 안정막 전압을 회복 하는데 관여하고, 또한 신장의 원위세뇨관과 집합관에서 Na 재흡수에 관여한다.

Na-K ATPase는 세포내 Na 또는 세포외액의 K에 의해 활성화되어 세포내 Na의 양을 조절하는 것으로 알려져 있는데, ouabain에 의해 Na-K ATPase가 억제되면 세포내 Na량이 증가됨으로써 세포외액에서의 Ca^{2+} 유입으로 세포내 Ca^{2+} 증가는 혈관 평활근의 수축성이 증가될 수 있고 혈압이 상승될 가능성이 있기 때문에 Na-K ATPase는 고혈압 발생과정의 생리 생화학적 변동을 추구하는데 많은 연구대상이 되어 왔다.^{37),38)}

적혈구막의 Na-K ATPase, Na-K cotransport, Na passive transport은 당뇨, 고뇨산증, 고지혈 및 고혈압등 대사성 질환에 민감하게 작용함으로 이러한 질환 관련 지표로 많은 연구가 진행되어 있다.³⁹⁻⁴¹⁾

statin이 기니안 피그에게 정상식이와 함께 투여하였을 때 Na-K ATPase의 활성을 유의적으로 상승하였다는 보고가 있었으며⁴²⁾, 고콜레스테롤 혈증 환자에게 simvastatin을 처방하였을 때 Na-K ATPase의 활성이 증가하였다는 보고가 있다.⁴³⁾

오늘날 지질과 혈압 개선을 위해 자연식품과 의약품 연구가 활발히 이뤄지고 있다. 그중 기호음료인 녹차는 동물의 혈중 콜레스테롤 함량을 유의적으로 감소 시켰다는 연구결과가 있다.⁴⁴⁾

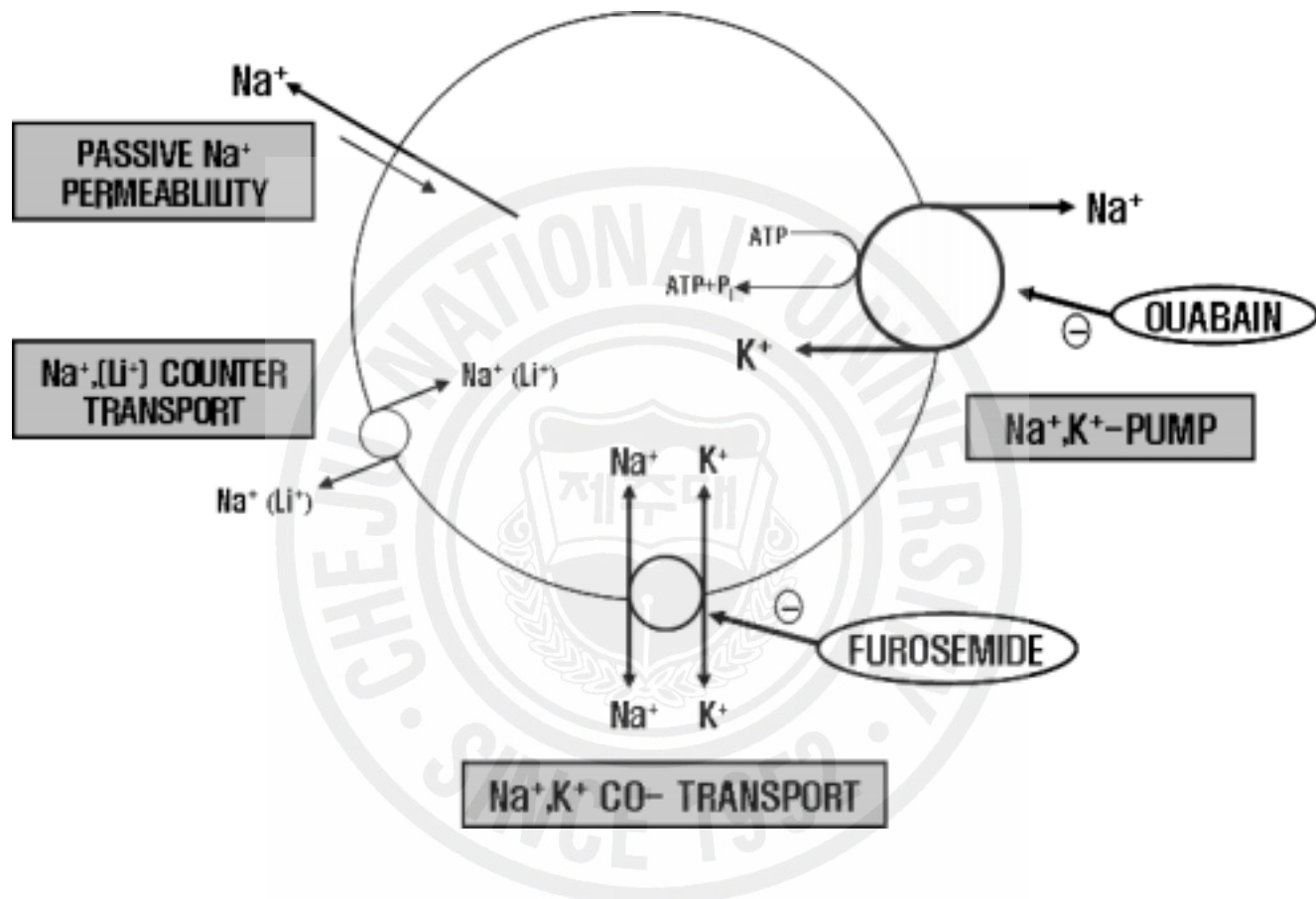


Figure 2. Model of Erythrocyte Na Efflux Channel

녹차는 동백나무과에 속하는 다년생 상록관목 *Camellia sinensis*이며, 중국의 남동부에서 기원한 잎이 작은 중국계 *Theasinensis var. sinensis*와 아삼 또는 미얀마에서 기원한 잎이 크고 넓은 아삼계 *T. var. assamica*로 나뉜다.

녹차의 화학적 성분으로는 폴리페놀화합물로서 플라보노이드류에 속하는 것으로 Flavan-3-ols 구조의 카테킨류가 18~32%로 대부분을 차지하고, kaempferol, quercetin, myricetin 등의 flavonol이 3~4%, phenolic acids and depsides 4%, caffeine 3~4%, 그리고 비타민 P 작용을 가진 rutin이 미량 들어있고, 기타 물질로서 아미노산 4%, 유리당 및 유기산 4.5%, 휘발성화합물 0.01~0.02%, 비타민류로 비타민 A, B1, B2, C, 칼륨, 아연, 마그네슘, 망간, 구리, 니켈, 셀렌 등 알칼리성 무기질 등이 있으며 불용성 성분으로 cellulose 7%, lignin 6%등이 함유되어 있다.⁴⁵⁾ 녹차에 함유된 주요 catechin류는 유리형인 (-)epicatechin(-EC)과 (-)epigallocatechin(-EGC), 그리고 에스테르형인 (-)epicatechin gallate(EGC)와 (-)epigallocatechin gallate(EGCG) 등이 있다.

녹차의 주요 생리활성물질인 폴리페놀의 일종인 Catechin은 녹차 한잔 중에는 100mg 내외의 Catechin이 함유되어 있다.^{46),47)}

녹차가 동물실험에서 혈중 콜레스테롤을 유의적으로 감소시켰다는 Maramatsu⁴⁶⁾의 연구결과에서는 녹차의 콜레스테롤 저하 기전을 콜레스테롤 흡수억제 및 담즙산 형태로의 배설을 촉진함으로써 혈중 지질수준을 개선한다고 했으며, 녹차의 혈중 콜레스테롤 저하효과가 녹차에 다량 함유 되어있는 (-)epicatechin gallate(EGC)와 (-)epigallocatechin gallate(EGCG)의 작용을 통한 것임을 보고되고 있다.⁴⁸⁾ 또한 녹차 카테킨이 혈소판 보호작용⁴⁹⁾과 항 혈전작용⁵⁰⁾이 있는 것으로 보고되었다.

건강한 사람을 대상으로 녹차추출물 EGCG, EGC를 캡슐로 먹은 뒤 복용 전과 비교하여 인간의 혈장에서 EGCG, EGC 양이 0.2~2.0% 검출되었으며,⁵¹⁾ 김⁵²⁾ 등은 쥐 실험에서 0.6% 녹차 폴리페놀화합물을 공급한 후 혈장에서 EGC, EC 수준이 증가했으며 EGC, EC는 urine에서 발견되었고, 이에 반해 EGCG는 분변에서 발견되었다고 하여, 녹차 카테킨이 혈액과 조직수준에 영향을 미치는 것으로 여겨진다.

양파(*Allium cepa L.*)는 백합과에 속하는 다년초 식물로 양파에는 수분이 약 90%이며 포도당, 설탕, 맥아당등과 칼슘, 철분, 등의 무기질이 풍부하고 각종 비타민이 함유되어 있다.⁵³⁾ quercetin, quercitrin 및 rutin 등 flavonoid계 색소, 황화합물인 allyl propyl disulfide, allyl sulfide, S-methyl cysteine-sulfoxide 및 diallyl disulfide 등이 함유되어 있으며,⁵⁴⁾ flavonoid 중에서도 80%가 quercetin diglycoside, monoglycoside 및 quercetin aglycone으로 구성되어 있다.⁵⁵⁾

양파는 종류와 부위에 따라 flavonoid의 함량의 차이가 크며 황색, 적색 및 백색 양파의 가식부에는 20~50mg%의 flavonoid를 함유하고 있으며 특히 비가식부인 양파의 껍질에는 가식부의 70배 정도 함유하고 있다.⁵⁶⁾

quercetin, quercitrin 및 rutin 등 flavonoid계 색소는 항산화 작용을 가지고 있으며, allyl propyl disulfide 및 diallyl disulfide 등은 체내 지방수준 저하에 효과적인 것으로 알려져 있다.⁵⁴⁾

Igarashi 등⁵⁷⁾은 플라보노이드인 quercetin이 콜레스테롤 섭취시킨 흰쥐의 혈청과 간의 콜레스테롤 및 중성지방 수준을 저하시키며, 간 지질과산화물 함량을 감소시켰다 보고하였다. Oi 등⁵⁸⁾은 diallyldisulfide가 norepinephrine의 분비를 증가시키고 brown adipose의 생성을 촉진하며 지방의 분해를 증가시켰다는 보고가 있다.

양파의 성분 중 allicin은 항균작용 및 항진균작용이 있는 것으로 밝혀져 중요한 생리활성을 가지는 것으로 알려져 있다.⁵⁹⁾ Gupta ⁶⁰⁾는 양파의 심혈관계 질환 예방효과와 Menon과 Keneal등⁶¹⁾은 혈전 중 치료효과, Jain 등⁶²⁾은 혈당 저하 효과 등 여러 보고에서 양파는 각종 대사장애에 조절효과를 갖는다.

비트(*Beta Vulgaris L.*)는 명아주과(chenopodiaceae)에 속하며, 잎에서 형성되어 뿌리에 집적되는 독특한 붉은색은 천연색소로 사용되어 지고, 소량의 포도당과 과당, 펙틴이 들어있고, B₁, B₂, B₃, B₅와 비타민 C, 엽산, 카르티노이드, 유기산 옥살산, 포도산 그 밖에 Fe, Mn, K, Ca, CO등⁶³⁾을 함유하고 있어 건강식으로 인정받고 있다. 과일이나 채소의 적색채소는 크게 anthocyanin계 색소와 비트나 손바닥 선인장에 포함된 betanine으로 나눌 수 있으며, betalains는 적색의 betacyanins과 황색의 betaxanthins로 분류되며, 적색비트에 함유된 betacyanin의 75~95%는 betanine으로 알려져 있으나,⁶⁴⁾ 아직 betanine의 생리활성에 대한 연

구가 부족하다. 손바닥 선인장에도 비트와 같은 betanine이 함유되어 있으며, 식이섬유, 비타민, 플라보노이드 성분 등이 함유되어 있다.⁶⁵⁾

손바닥선인장은 혈당강하, 콜레스테롤 저하 효과, 혈압 조절 작용이외에도 궤양, 피로, 호흡곤란 등에 효과가 있다.⁶⁶⁾

본 실험에서는 콜레스테롤 식이 급여 흰쥐에 있어서 콜레스테롤 억제제인 simvastatin의 혈장과 간의 콜레스테롤, 중성지방 수준에 미치는 영향과 혈소판 응집 및 적혈구막에서의 Na 유출에 미치는 영향을 보고자 하였다. 또한 콜레스테롤 식이와 함께 simvastatin에 녹차, 양파, 비트가 첨가 되었을 때 조금 더 유리한 효과를 볼 수 있는지에 대해서 알아보하고자 하였다.



II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

1) 실험동물 및 식이배합

생후 12주된 체중 210 g 전후의 Sprague Dawley계 숫쥐 50마리를 대조군, simvastatin군, simvastatin+녹차군, simvastatin+양파군 그리고 simvastatin+비트군의 5개 군에 각 10 마리씩 나누어 Stainless steel cage에서 4주간 분리·사육하였으며 동물 사육실의 명암주기는 12시간, 온도 20~25℃와 습도 40~60%는 일정하게 유지되도록 조절하였다. 실험 기간 동안 물과 식이는 무제한으로 공급되었다.

기본 실험식은 AIN-76 (American Institute of Nutrition-76)을 참고로 하여 <Table 1> 과 같이 제조되었다. 탄수화물 급원으로는 sucrose 와 corn starch 를, 단백질 급원으로는 casein을, 지방 급원으로는 lard (9%)와 soybean oil (1%)을 사용하였다. 0.5% cholesterol과 0.2% cholate를 함유한 대조군 식이와 대조군 식이에 2 mg/BW simvastatin을 처리한 simvastatin군과 simvastatin군에 5%의 녹차, 양파, 비트 분말을 함유한 녹차, 양파, 비트군 식이로 조제하였다. 또한 녹차, 양파, 비트군에 상응하는 5%의 분말은 5%의 섬유소를 대조군과 simvastatin군에 첨가하였다.

simvastatin은 중외제약에서 공급받아 사용하였으며, 녹차는 태평양에서, 양파와 비트는 하나로 마트에서 구입을 하여 북제주군 농업기술센터에 의뢰하여 동결건조 후 분말화 하여 사용하였다.

Table 1. Composition of experimental diets (%)

Ingredient	Control	Simvastatin	Simvastatin + Green tea	Simvastatin + Onion	Simvastatin + Beet
Casein ^{a)}	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
L-methionine ^{b)}	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Lard ^{c)}	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Soybean Oil ^{d)}	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Choline chloride ^{a)}	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Vitamin mix ^{e)}	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Mineral mix ^{f)}	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Sucrose ^{d)}	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Corn starch ^{g)}	39.3	39.3	39.3	39.3	39.3
Cellulose	5	5	-	-	-
Cholesterol ^{b)}	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Cholic acid ^{b)}	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Green tea powder	-	-	5	-	-
Onion powder	-	-	-	5	-
Beets powder	-	-	-	-	5
Simvastatin ^{h)}	-	2mg	2mg	2mg	2mg
Total (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

a) United States Biochemical Corp., Cleveland, Ohio

b) Junsei Chemical Co., Ltd.

c) Samlip Yugi Co.

d) Jeil Jedang Co.

e) Vitamin mixture(mg/100g) :Thiamine HCl 60.0, Riboflavin 60.0, Pyridoxine HCl 70.0, Nicotinic Acid 300.0, D-Calcium Pantothenate 160.0, Folic Acid 20.0, D-Biotin 2.0, Vit. B₁₂ 0.1, Vit. A 80.0, Vit. E 2000.0, Vit. D₃ 0.25, Vit. K 0.5, Sucrose 97290.0

f) Mineral mixtuer(g/100g) : CaHPO₄ 50.0, NaCl 7.4, K₃C₆H₅O₇ · H₂O 22.0, K₂SO₄ 5.2, MgO 2.4, Manganous carbonate(43-48%Mn) 0.35, Ferric citrate(16.7%Fe) 0.6, Zinc carbonate(70% Zn) 0.16, Cupric carbonate(53-55%Cu) 0.03, KIO₃ 0.001, Na₂SeO₃ · 5H₂O 0.001, CrK(SO₄)₂ · 12H₂O 0.055, Sucrose 11.804

g) Sunil Pododang Co.

h) Simvaststin. Choongwage Pharma Co Korea, 2mg/kg BW, calculated from the daily food consumption

2) 식이 섭취량과 체중 및 식이효율

식이 섭취량은 전날 채워둔 식이통의 무게에서 남은 식이의 무게를 뺀 값으로 계산하였고, 체중 측정은 식이 섭취로 인한 일시적인 체중 변화를 막기 위하여 측정하기 1시간 전에 식이를 제거한 후 이틀 마다 측정되었다. 식이 공급과 체중 측정은 매번 같은 시각에 이루어졌다.

식이 효율 [Feed Efficiency Ratio, FER; $\text{weight gain(g)} / \text{food intake(g)}$]은 전 실험기간에 대해서 계산되었다.



2. 실험방법

1) 시료수집

(1) 혈액 채취

4주간의 실험기간 종료 전, 16 시간을 절식시키고 ether로 마취시킨 후, heparin이 들어 있는 vacuum tube에 cardiac puncture 방법으로 혈액을 채취하였다. 혈소판 응집과 Na Efflux 및 hematocrit 측정은 채혈 즉시 전혈 (whole blood)로 실험이 실시되었고, 나머지 혈액은 $1000 \times g$ 에서 15 분간 원심 분리하여 혈장을 분리한 후, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방 분석을 위해 -20°C 냉동고에 보관하였다.

Hematocrit는 heparin이 들어 있는 capillary tube를 사용하여 hematocrit 용 원심분리기로 3000 rpm에서 15분 간 혈액을 원심 분리한 후 측정되었다.

간은 바로 적출하여 거름종이로 표면의 혈액을 제거한 후, 무게를 측정하였고, 콜레스테롤과 중성지방 분석을 위해 -20°C 냉동고에 보관되었다.

(2) 간 및 동맥조직 적출

간은 혈액채취 후 바로 적출하여 거름종이로 표면의 혈액을 제거한 후 즉시 무게를 측정하였다. 간 조직의 일부는 간 조직 내 지방크기 관찰을 위해 10% 포르말린 용액에 일부 고정시키고, 나머지는 총콜레스테롤, 중성지방 분석을 위해 -20°C 냉동고에 보관하였다.

동맥도 간을 적출한 후 바로 분리하여 간조직과 동일하게 10% 포르말린 용액에 고정시켰다. 현미경관찰을 위한 동맥조직은 각 그룹 당 3마리씩 분리하였다.

2) 시료분석

(1) 혈장지질농도 분석

총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 그리고 중성지방의 성분정량분석에는 Enzymatic assay kit (ASAN Pharmaceutical Co., Ltd, Korea)를 사용하였다. 총

콜레스테롤과 중성지방 분석에는 혈장 10 μl 을 사용하였고, HDL-콜레스테롤의 분석에는 200 μl 을 사용하여 두 반복으로 진행하였다. HDL-콜레스테롤은 분리 시액 200 μl 를 넣고 vortex하여, 10분 방치한 것을 1000 \times g에서 10분간 원심 분리한 후 상층액 50 μl 를 가지고 분석하였다. 각각 Color reagent를 1.5 ml씩 넣은 후 37 $^{\circ}\text{C}$ water bath에서 총콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤은 5분간, 중성지방은 10분간 배양하여 발색시켰다. 총 콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤은 500 nm에서, 그리고 중성지방은 550 nm에서 spectrophotometer로 흡광도를 측정하였다.

LDL-콜레스테롤은 분석을 통해 얻은 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 그리고 중성지방의 수치를 이용하여 계산되었다. 계산식은 다음과 같다.⁶⁷⁾

$$[\text{LDL-Cholesterol} = \text{T-cholesterol} - (\text{HDL-cholesterol} + \text{TG}/5)]$$

(2) 간의 콜레스테롤과 중성지방 분석

간의 콜레스테롤과 중성지방의 분석은 Folch 등⁶⁸⁾의 방법을 다소 수정하여 수행되었다. 간 조직 1 g을 절단하여 6 ml chloroform / methanol mixture (2/1, v/v)과 2 ml 증류수를 넣고 조직균질기 (tissue homogenizer)로 5분간 균질화 하여, 1000 \times g에서 10분 간 원심 분리한 후, 콜레스테롤과 중성지방을 함유하고 있는 하층액인 chloroform 층을 분석에 이용하였다.

간 콜레스테롤 측정을 위해서 하층액 500 μl 을 취하여 clean bench 하에서 24 시간 자연 건조한 후, 50 μl Triton X-100 / chloroform solution (1/1, v/v)을 첨가하여 vortex하였다. 이를 450 μl chloroform으로 희석하여 총 500 μl 가 되게 한 후, 다시 vortex하였다. 새 tube에 10 μl 을 취하여 clean bench 하에서 자연 건조하고, enzymatic reagent (ASAN Pharmaceutical Co., Ltd, Korea) 1.5 ml를 넣어 37 $^{\circ}\text{C}$ water bath에서 5분간 배양하였으며, 혈장 콜레스테롤과 마찬가지로 500 nm에서 spectrophotometer로 흡광도를 측정하였고, 두 반복으로 실시하였다

간 중성지방 측정을 위해서 하층액 10 μl 를 clean bench 하에서 24 시간 자연 건조하고, 50 μl 메탄올을 가하여 용해시킨 후 vortex하였다. 여기에 color reagent (ASAN pharmaceutical Co., Ltd, Korea) 1.5 ml를 넣고 37 $^{\circ}\text{C}$ water bath에서 10분간 배양하여 발색시킨 후, 550 nm에서 두 반복 측정하였다 <Figure 3> .

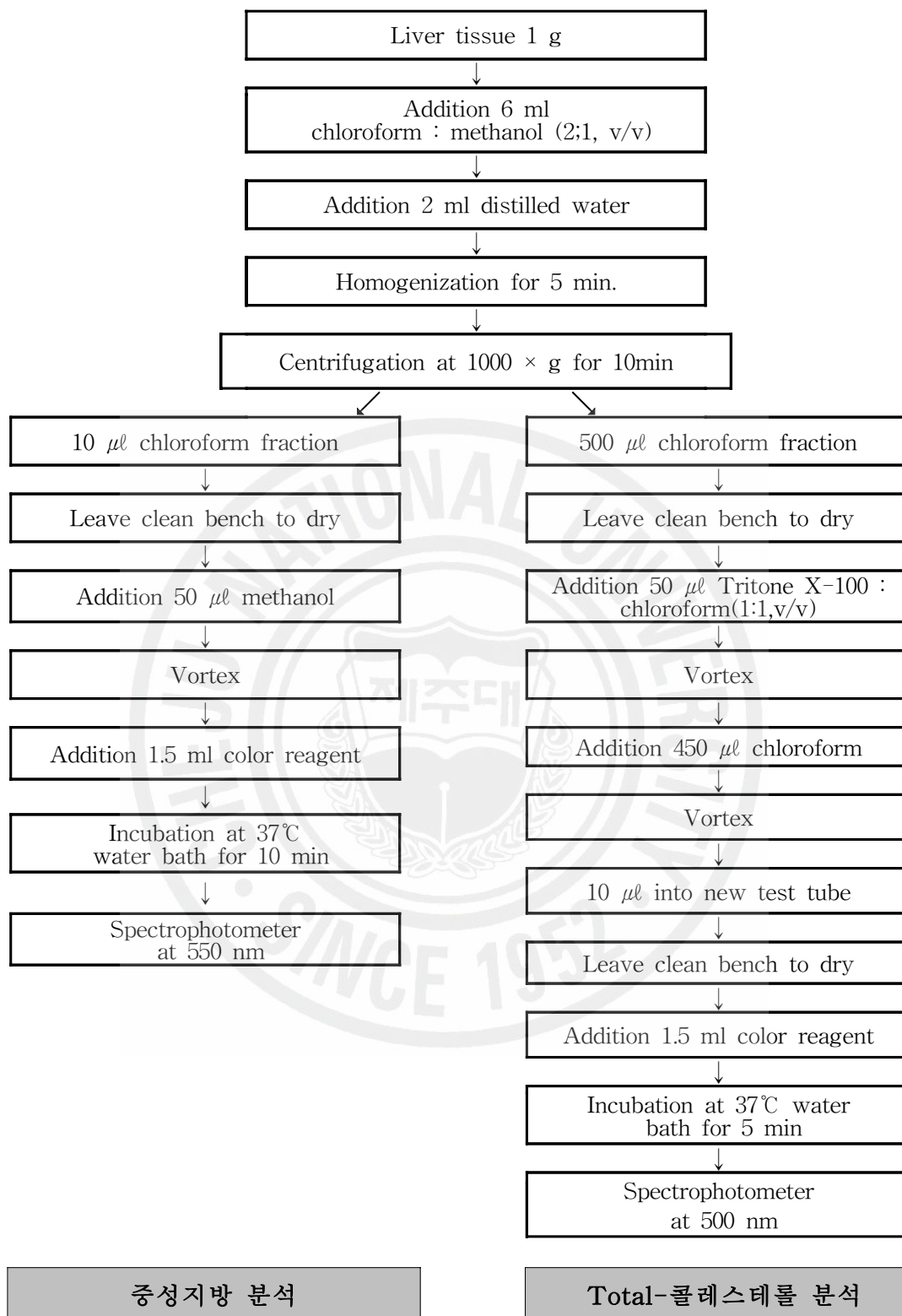


Figure 3. Analytical Scheme for Extraction of Liver Lipids

(3) 적혈구 막 Na efflux 측정

가. 적혈구 전처리

전혈을 $1000 \times g$ 에서 10분간 원심 분리한 후 plasma와 buffy coat를 걷어내고, 남은 적혈구를 50 ml conical tube로 옮긴 후 대략 5배의 cold isotonic choline chloride washing solution (CWS) [150 mM choline chloride, 10 mM Tris-4-morpholinopropane sulfonic acid (MOPS) 4°C pH 7.4]을 넣고 천천히 위 아래로 흔들어 준 후 다시 $1000 \times g$ 에서 10분간 원심분리하고 상층액을 버린다. 이렇게 CWS로 5회 반복해서 적혈구를 씻어준다. 마지막 상층액을 버린 후 남은 적혈구 pellet을 다시 CWS로 희석하여 hematocrit 40~50 %의 적혈구 용액이 되게 조정 한 후 정확한 hematocrit 값을 측정하였고, 이 적혈구 용액을 intracellular Na, Na-K ATPase, Na-K cotransport 및 Na-passive transport 측정에 사용하였다.

나. Intracellular Na 측정

준비된 적혈구 용액 50 μ l를 5 ml의 0.02 % acationox (metal free detergent, Scientific Product, USA)를 넣은 것으로, 원자흡광분광계 (Atomic Absorption Spectrophotometer, AA6701F Shimazu Co., Japan)를 이용해 Na 농도를 측정하였고, 아래의 계산식으로 Intracellular Na 를 계산하였다.

다. Na-K ATPase

준비된 적혈구 용액 각 4 ml를 40 ml의 medium 1 [70 mM $MgCl_2$, 10 mM KCl, 85 mM sucrose, 10 mM glucose, 10 mM Tris-MOPS 37°C pH 7.4]과 40 ml의 medium 2 [70 mM $MgCl_2$, 10 mM KCl, 85 mM sucrose, 10 mM Ouabain, 10 mM glucose, 10 mM TRIS-MOPS-37°C pH 7.4]에 넣고 , 10개의 tube에 할당하여 duplicate tube를 0, 2, 4, 6, 8분간 37°C shaking water bath에서 배양하였다. 배양 즉시 얼음으로 옮겨 efflux를 중단시킨 후, 4°C에서 원심 분리하여 상층액을 다른 tube에 분리하였다. 실험을 진행하는 동안 모든 medium과 tubes는 얼음 속에 보관하였다.

분리된 상층액의 Na^+ 농도는 원자흡광분광계 (Atomic Absorption Spectro-

photometer, AA6701F Shimazu Co., Japan)를 이용하여 측정하였고, 배양시간에 따른 기울기 (Na $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{min}$) 값으로부터 아래의 계산식으로 efflux 된 Na 값을 구한 후, 두 medium간의 차이를 구하였다.^(69),70)

라. Na-K cotransport

준비된 적혈구 용액 각 4 ml를 40 ml의 medium 3 [150 mM Choline chloride, 1.0 mM ouabain, 10 mM glucose, 10 mM TRIS-MOPS-37°C pH 7.4]과 40 ml의 medium 4 [150 mM choline chloride, 1.0 mM ouabain, 10 mM glucose, 1.0 mM, 10 mM TRIS-MOPS-37°C pH 7.4]에 넣고, 10개의 tube에 할당하여 duplicate tube를 0, 10, 20, 30, 40분간 37°C shaking water bath에서 배양하였다. 배양 즉시 얼음으로 옮겨 efflux를 중단시킨 후, 4°C에서 원심 분리하여 상층액을 다른 tube에 분리하였다. 실험을 진행하는 동안 모든 medium과 tubes는 얼음 속에 보관하였다.

분리된 상층액의 Na 농도는 원자흡광분광계 (Atomic Absorption Spectrophotometer, AA6701F Shimazu Co., Japan)를 이용하여 측정하였고, 배양시간에 따른 기울기 (Na $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{min}$) 값으로부터 아래의 계산식으로 efflux 된 Na 값을 구한 후, 두 medium간의 차이를 구하였다.^(69),70)

마. Na-passive transport

Ouabain으로 Na-K ATPase를 furosemide로 Na-K cotransport를 차단시킨 상태에서 efflux된 Na 량으로써 medium 4로 흘러나온 Na 농도이다.

계산식 :

$$\frac{[\text{Na } \mu\text{g}/\text{ml}]}{[\text{min}]} \times \frac{[60\text{min}]}{[\text{hr}]} \times \frac{[\mu\text{mole}]}{[23\mu\text{g}]} \times \frac{[44-(4 \times \text{HCT})]}{[4 \times \text{HCT}]} = \text{Na mmole}/\ell \text{ rbc/hr}$$

Intracellular Na :

$$\frac{[\text{Na } \mu\text{g}]}{[\text{ml}]} \times \frac{[\mu\text{mole}]}{[23\mu\text{g}]} \times \frac{[101]}{[\text{HCT}]} = \text{Na mmole}/\ell \text{ rbc}$$

(4) 혈소판 응집(Whole blood platelet aggregation)

혈소판 응집은 전혈을 이용한 impedance 방법으로 Chronolog platelet aggregometer (Chrono-Log 500-CA, Havertown, USA)를 이용하여 측정되었다. 채혈 즉시 전혈 250 μl 을 750 μl 생리식염수 (0.9% NaCl, isotonic saline, 1:4)로 희석시켜, 혈소판 농도 200,000 / μl 로 조정 한 후, 1 mM ADP (adenosine diphosphate)를 20 μl (최종 농도 2 mM) 넣어 응집을 유도하였으며, 3회 반복한 평균치를 사용하였다.

Whole blood platelet aggregation은 응집의 진행에 따라 혈액에 삽입된 두 개의 platinum electrodes 사이에 나타나는 전기저항 (impedance)의 상승을 측정하는 방법으로, recorder response가 20 \square 이 되게 impedance gain을 맞추어 둔 것이다. 이 방법은 신선한 전혈을 사용하여 혈액내의 다른 성분의 존재 하에서 측정하므로, 보다 생리적인 상태에서 혈소판의 응집을 관찰하는 장점이 있다.

(5) 간 조직 검사

각 군마다 4 sample을 채취하여 관찰하였다. 전처리 과정으로 간 제거 즉시 신선한 상태를 유지하고 조직의 손상을 최소화하기 위해 3g 정도를 10% formalin 용액에 48시간 동안 1차 고정을 하고, 다시 세포 손상을 최소로 하여 2-3 mm 정도의 두께로 잘라서 capsule에 넣고 10% formalin 용액에서 2차 고정을 시켰다. 2차 고정이 끝나면, 흐르는 물에 2시간 이상 세척한 후 탈수과정을 진행시키는데, 이 과정에서는 알콜 농도가 70% \rightarrow 80% \rightarrow 90% \rightarrow 95% \rightarrow 100% \rightarrow xylene \rightarrow xylene 의 단계적 과정을 통해 총 18시간의 탈수과정을 거치며, 그 후 paraffin으로 조직의 형태를 고정시켰다. 형태가 고정된 조직을 두께 4 μm 로 절단하여 hematoxylin-eosin 염색을 한 후, 광학현미경으로 관찰하였다.

3. 통계처리방법

본 실험의 결과는 평균과 표준편차로 표시하였고, 실험 결과들 간 평균값의 차이는 일원분산분석 (One-way ANOVA)을 사용하여 검증하였으며, $p < 0.05$ 수준에서 Duncan의 사후검정에 의해 각 식이에 따른 처리군간의 유의차를 검증하였다.

Ⅲ. 결과 및 고찰

1. 체중증가량, 식이섭취량, 식이효율 및 간/체중 무게비

식이 구성표 <Table 1> 에서 제시된바와 같이 0.5%의 cholesterol + 0.2% cholate가 함유된 대조군 식이와 대조군 식이에 체중 kg 당 2 mg simvastatin을 처리한 simvastatin군과 simvastatin군에 5%의 녹차, 5%의 양과, 5%의 비트분말을 첨가하였으며 녹차, 양과, 비트군에 상응하는 섬유질을 5%씩 대조군과 simvastatin군에 각각 첨가하였다.

실험동물의 평균 일일 증체량 (Average daily gain, ADG), 평균 일일 식이섭취량 (Average daily feed intake, ADFI), 식이 효율(Feed efficiency ratio, FER) 및 간/체중 비 (liver weight/body weight ratio, L.W/B.W ratio)는 <Table 2> 에 제시되었다.

시작체중과 최종체중은 모든군에서 유사하여 simvastatin 첨가로 인한 변화는 없었으며 각 군당 평균1일 섭취량(ADFI)은 녹차, 양과, 비트군이 낮았지만 식이 효율(FER)이 높아 대조군에 비해 최종체중이 다소 높은 경향을 보였으며 특히 녹차군이 가장 높게 나타났다.

체중에 대한 간의 무게 비(L.W/B.W ratio)는 녹차군이 가장 낮게 나타났으나 대조군과 비교하여 유의적이지는 않았으며 simvastatin으로 인한 차이도 없었다.

Kim 등⁷¹⁾은 5%의 녹차분말군이 대조군에 비해 유의적으로 체중이 증가하였다고 보고한 연구결과처럼 본 연구를 통해서도 녹차군이 평균 증체량이 높게 나타났다. 반면, Jin 등⁷²⁾은 4%의 녹차분말을 첨가한 군에서 체중증가량과 식이효율이 가장 낮게 나타났다고 보고하였으며, Lee 등⁷³⁾은 흰쥐를 대상으로 카페인 녹차가 체지방 축적에 미치는 영향을 연구한 논문에서 녹차분말군의 식이섭취량이 대조군과 카페인 섭취군에 비해 낮아있음을 보고하였다. Tonooka 등⁷⁴⁾은 흰쥐에게 녹차 카테킨을 식이의 3~5% 섭취시킨 경우에 30일후의 녹차 첨가군의 체중이 유의적으로 낮아졌으나 2%의 카테킨 첨가로 3개월간 식이공급을 하였을 때는 대조군과 차이가 없었다고 보고하여 녹차섭취가 체중에 미치는 영향은 녹차

의 첨가량과 식이공급기간에 따라 다르게 나타나는 것으로 사료된다.

김성오 등⁷⁵⁾의 연구에서는 양파 에틸아세테이트 분획 급여 흰쥐에서 고콜레스테롤 식이 급여 흰쥐보다 체중증가율이 유의성 있게 감소하였으나 식이효율에서는 유의적인 차이는 없지만 다소 감소하는 경향을 보였다. 이와 반대로 이용억 등⁷⁶⁾은 양파의 생즙과 추출물을 투여하였을 때 대조군보다 체중이 유의적으로 증가하였다고 보고하였으며 본 실험에서도 양파군이 대조군에 비해 다소 증가하는 경향을 나타냈다.

본 연구에서는 simvastatin, 녹차, 양파, 비트의 첨가로 인하여 일일증체량이나, 평균 일일 식이섭취량, 식이효율 및 간/체중 비에 영향을 주지 못하였다.



Table 2. Supplementation Effects of Simvastatin, Green tea, Onion, Beet to cholesterol based diet on growth rate and feed intake

	Control	Simvastatin	Simvastatin + Green tea	Simvastatin + Onion	Simvastatin + Beet
	cholesterol based diet				
Initial B.W(g)	211.5 ± 19.8	211.5 ± 17.6	211.6 ± 16.9	210.9 ± 18.0	211.4 ± 18.7
Final B.W(g)	344.3 ± 39.5	353.6 ± 22.4	361.8 ± 26.1	351.1 ± 21.2	356.1 ± 21.1
ADG ²⁾ (g/d)	4.74 ± 0.93	5.07 ± 0.81	5.24 ± 0.74	5.00 ± 0.89	5.16 ± 0.98
ADFI ³⁾ (g/d)	17.06 ± 2.07	17.55 ± 1.34	16.27 ± 1.39	15.10 ± 1.12	15.87 ± 1.19
F.E.R ⁴⁾	0.28 ± 0.11	0.29 ± 0.07	0.33 ± 0.08	0.33 ± 0.07	0.33 ± 0.04
L.W/B.W ¹⁾ (%)	4.55 ± 0.33	4.45 ± 0.36	4.27 ± 0.58	4.58 ± 0.45	4.53 ± 0.53

1) B.W. : Body weight, L.W : Liver weight

3) ADFI : Average daily feed intake

Values are means±SD of 10 rats.

2) ADG : Average daily gain

4) F.E.R : Feed Efficiency Ratio

2. 혈장의 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성지방

혈장의 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방 수치를 <Table 3>에 제시하여 놓았다.

혈장 총콜레스테롤의 경우 대조군에 비해 모든군에서 높게 나타났으며, 항콜레스테롤 억제제인 simvastatin 첨가로 인하여 대조군에 비해 총콜레스테롤 수치가 64% 유의적으로 높아 졌으며 ($p < 0.05$), 녹차, 양파, 비트의 첨가로 인해 총콜레스테롤 수준이 다소 낮아졌다. 그중에서도 특히 녹차군은 simvastatin군보다 총콜레스테롤 수치가 33.8% 감소되어 양파, 비트군에 비해서도 유의적으로 낮게 나타났다 ($p < 0.05$).

HDL-콜레스테롤은 simvastatin첨가로 대조군에 비해 오히려 감소되었으며, 비트첨가로 인해 simvastatin군보다 89%정도 유의적으로 증가되었고 ($p < 0.05$), 녹차와 양파군은 simvastatin군에 비해 증가하는 경향을 보였으나 유의적이지는 않았다.

LDL-콜레스테롤은 대조군에 비해 simvastatin첨가로 인해 유의적으로 증가하였으며, 녹차, 양파, 비트 첨가로 simvastatin군보다 녹차군은 39%, 양파군은 19%, 비트군은 15% 유의적 감소를 보였다 ($p < 0.05$).

혈장 중성지방의 경우 대조군이나 첨가군 간의 차이는 없었으며 대조군에 비해 simvastatin군에서 다소 높은 경향을 보였으나 녹차, 양파, 비트군은 낮은 경향을 보였다.

Marinari 등⁷⁷⁾의 연구보고에 의하면 흰쥐에게 고콜레스테롤 식이와 함께 simvastatin을 투여한 결과 혈장의 콜레스테롤수준은 감소한 반면에 HDL-콜레스테롤은 증가하였으며, Shalaby 등⁷⁸⁾의 연구결과에서도 simvastatin을 65일 동안 투여한 고콜레스테롤혈증 albino swiss strain 쥐의 혈청 총콜레스테롤 수준은 대조군에 비해 유의적으로 감소하였다. 김민경 등⁷⁹⁾은 임상실험에서 simvastatin을 고콜레스테롤혈증의 환자에게 단기 투여 후 총콜레스테롤을 비롯하여 LDL-콜레스테롤의 저하 효과가 있다고 보고하였다. 이재건 등⁸⁰⁾의 임상실험결과에서도 고콜레스테롤혈증환자에게 simvastatin을 6개월 복용 후 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤이 복용 전에 비해 유의적으로 감소하였고 10 mg 복용환자보다 20

mg 복용환자에서 더 감소하는 효과를 보았으며, LDL-콜레스테롤 수치가 유의적으로 낮음을 보고하였다. 임정은 등⁸¹⁾은 고지혈증 환자에게 12주 동안 식사요법과 simvastatin (10 mg/tablet)을 1일 1회 취침전에 투여하여 약물요법을 실시한 결과 중성지방은 유의적인 변화가 없었으나, 총콜레스테롤은 약물요법 실시 후 유의적으로 감소하였다고 보고하였다.

Maramatsu 등⁴⁴⁾은 녹차가 콜레스테롤 흡수억제 및 체외배설촉진을 통해 혈중 지질을 저하시킨다고 하였으며, Bursill 등⁸²⁾은 New Zealand White rabbits에게 0.25%의 콜레스테롤을 2주간 섭취 후 녹차 catechin을 0.5%, 1%, 2%를 4주간 섭취시킨 결과 혈장 콜레스테롤은 60%, VLDL과 IDL은 70%, LDL은 80%를 유의적으로 낮췄다고 하였다. Kwon 등⁸³⁾은 녹차 잎이 많이 함유되어 있는 페놀산이 흰쥐의 혈장 콜레스테롤 농도를 저하시키고 콜레스테롤 생합성 초기단계에 작용하는 효소 mevalonate pyrophosphate decarboxylase를 저해한다고 보고하였다.

본 실험에서 대조군에 비해 항콜레스테롤 억제제인 simvastatin 첨가가 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방을 오히려 증가시켰으며 HDL-콜레스테롤은 감소시키는 역할을 하였다. 그중 simvastatin군에 대해 특히 녹차군의 총콜레스테롤을 유의적으로 감소시켰는데 ($p < 0.05$), 이는 simvastatin에 의해 증가한 혈중 콜레스테롤을 감소시키는 녹차의 항콜레스테롤 강화효과라 해석 할 수 있을 것 같다.

양과군 또한 simvastatin군에 비해 총콜레스테롤 수치가 유의적으로 감소하였으며, 이러한 결과는 콜레스테롤 첨가된 식이에 있어서 양과가 혈장내의 총콜레스테롤 함량은 유의성 있게 감소시켰다는 연구보고와 같은 경향을 나타냈다.⁸⁴⁾ 정명현 등⁸⁵⁾은 양과즙을 흰쥐에게 공급하였을 때 혈청의 총 지질수준이 대조군에 비해 양과즙 투여군에서 유의성 있게 감소되었으며, Augusti 등⁸⁶⁾도 수컷 Wistar 쥐에게 양과의 정유성분을 매일 100 mg/kg BW으로 2개월 동안 경구투여한 결과 대조군에 비해 혈장의 총지방, 총콜레스테롤, 인지질 함량이 유의성있게 감소되었다. 조영자 등⁸⁷⁾은 흰쥐에게 양과 추출물을 공급하였을 때 혈청 내 총콜레스테롤이 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였고, Bordia 등⁸⁸⁾도 양과 추출액이 혈청의 콜레스테롤과 중성지방을 감소시킨다고 보고하였다.

비트군은 simvastatin군에 비해 총콜레스테롤 수치가 감소하였는데, Overton

등⁸⁹⁾의 보고에 의하면 Wistar 쥐에게 비트섬유를 공급하였을 때 Circulating cholesterol이 대조군에 비해 유의적으로 감소하였으며, Bobek 등⁹⁰⁾도 15% 비트식이섬유를 첨가한 식이공급 Wistar 쥐에서 혈청의 총콜레스테롤과 중성지방 수준이 각각 30%, 40%의 감소효과가 있었다는 보고는 본 연구의 결과와 일치한다. Fernandez 등⁹¹⁾은 손바닥 선인장이 혈중 LDL-콜레스테롤 수준을 저하시키는데 있어서 유의적인 효과가 있다고 보고하였다.

본 실험에서 HDL-콜레스테롤은 대조군을 비롯한 다른 첨가군에 비해 비트군에서 유의적으로 증가하였다 ($p < 0.05$). 권대근 등⁹²⁾의 보고에 의하면 손바닥선인장을 흰쥐에게 4주간 공급하였을 때 대조군의 HDL-콜레스테롤수준이 27.7 mg/dl 였던 것이 손바닥 선인장공급으로 인하여 42.8 mg/dl 수준으로 유의성 있게 증가하였다는 본 실험결과와 같은 경향을 보이고 있는데 이는 비트와 손바닥 선인장의 공통적인 색소인 betaine의 생리활성 물질에 의한 것이 아닌가 생각된다.

중성지방의 경우, 본 연구에서는 simvastatin 첨가로 인하여 중성지방이 오히려 증가하는 경향을 보였다. 이재건 등⁸⁰⁾의 보고에 의하면 임상실험결과 고콜레스테롤혈증환자에게 simvastatin을 10 mg 와 20 mg 복용 후 중성지방 농도를 의미있게 감소하지는 못하였다.

Jin 등⁷²⁾의 보고에 의하면 고콜레스테롤 식이에 4% 녹차분말, 1% catechin, 0.5% EGCG의 첨가가 대조군에 비해 중성지방을 감소하는 효과를 보였으며, 그 중 EGCG군은 유의적으로 감소하였다. 신미경 등⁹³⁾의 연구에서도 흰쥐에게서 동물성 고지방식이에 녹차 건분을 첨가하여 공급하였을 때 혈청 중성지방 수준이 124.20 mg/dl 에서 64.10 mg/dl 으로 유의성 있게 감소하였다. Yugarani 등⁹⁴⁾의 쥐 실험에서 녹차섭취가 중성지방농도를 낮추었으며, 반면에 김희선 등⁹⁵⁾의 연구에서는 흰쥐에게 고지방 식이와 함께 녹차를 음용하게 하였을 때 혈청의 중성지방 수준이 대조군에 비해 녹차군이 오히려 다소 증가하였으며, Raederstorff 등⁹⁶⁾의 연구에서는 녹차의 EGCG가 혈장 중성지방 수준에 영향을 주지 못하였다.

Sainani 등⁹⁷⁾은 albino rabbits 에게 양과즙을 공급하였을 때 혈장 중성지방수준을 유의성 있게 감소시켰으며, 정명현 등⁸⁵⁾의 보고에서도 흰쥐에게 양과즙을 투여하였을 때 대조군에 비해 혈청의 중성지방이 유의성 있게 감소하였다. 강정

에 등⁸⁴⁾은 흰쥐에게 3% 양과건분을 첨가한 고콜레스테롤식을 공급하였을 때 혈장내의 중성지방을 유의적으로 감소시켰다고 보고한 반면, 조영자 등⁸⁷⁾의 보고에 의하면 흰쥐에게 양과추출물 공급이 오히려 대조군에 비해 혈청 중성지방 수준을 증가하는 경향을 보였으나 유의적 변화는 없었다. 서화중 등⁹⁸⁾의 보고에 의하면 돈지와 함께 5%, 10% 양과 첨가군이 대조군에 비해 중성지방 수준이 모두 감소하였으며, 10% 양과 첨가군에서 유의성 있게 감소하였다. 본 실험에서도 양과군이 대조군을 비롯하여 다른군에 비해 유의적이지는 않지만 감소하는 경향을 보여 위와 같은 보고와 일치하는 결과를 보였다.

본 실험에서는 simvastatin이 선행연구에서와는 달리 오히려 simvastatin군의 총콜레스테롤 수치가 대조군에 비해 유의적으로 높게 나타났으며, 이러한 결과는 statin의 항콜레스테롤 기전이 사람과 다르게 콜레스테롤대사에 있어서 같은 설치류라도 hamster와 rat의 기전이 다르다는 보고가 있다.⁹⁹⁾ Maramatsu 등⁴⁴⁾, Bursill 등⁸²⁾, 김민경 등⁷⁹⁾의 연구결과에서와 같이 본 연구에서도 녹차의 지질저하 효과를 보였으며, 이는 녹차내에 함유되어 있는 EGCG를 비롯한 여러 catechin류나 탄닌, 카페인등의 기타 polyphenol에 의한 생리활성 효과라 사료된다.

Table 3. Supplementation Effects of Simvastatin, Green tea, Onion, Beet to cholesterol based diet on the plasma cholesterol and triglyceride content in rats

	Control	Simvastatin	Simvastatin + Green tea	Simvastatin + Onion	Simvastatin + Beet
	cholesterol based diet				
	<i>mg/dl</i>				
Total-cholesterol*	172.6 ± 26.9 ^c	283.6 ± 48.7 ^a	187.9 ± 29.1 ^c	240.6 ± 65.3 ^b	266.6 ± 73.3 ^b
HDL-cholesterol*	27.8 ± 5.7 ^b	21.8 ± 9.2 ^b	24.7 ± 8.0 ^b	26.9 ± 9.7 ^b	41.4 ± 9.3 ^a
LDL-cholesterol*	131.3 ± 38.9 ^c	247.9 ± 79.8 ^a	150.5 ± 47.7 ^{bc}	201.3 ± 65.4 ^b	211.7 ± 81.3 ^b
Triglyceride	65.0 ± 14.3	69.6 ± 16.4	63.8 ± 17.2	62.0 ± 21.4	67.3 ± 21.5

Values are means ± SD of 10 rats.

Control: 0.5% cholesterol, simvastatin: 0.5% cholesterol plus simvastatin 2 mg/kg BW,

Green tea: Onion: Beets: 0.5% cholesterol, simvastatin 2 mg/kg BW plus green tea, onion or beet

*Values in the same row not sharing the same superscript differ (p < 0.05).

3. 간의 총 콜레스테롤과 중성지방

간의 총콜레스테롤과 중성지방 결과를 〈Table 4〉에 제시하였다. 간의 총콜레스테롤은 simvastatin군이 대조군에 비해 다소 증가하였고 simvastatin 첨가군에 비해 양과, 비트군은 유의적이지는 않지만 오히려 약간 증가되었다.

간의 중성지방은 simvastatin첨가로 인하여 대조군에 비해 유의적으로 감소하였고 ($p<0.05$) simvastatin에 녹차, 양과, 비트의 첨가는 간의 중성지방을 오히려 증가시켰으며, 양과군의 경우 유의적 차이를 보였다 ($p<0.05$).

Felgines 등¹⁰⁰⁾의 연구결과에 의하면 고콜레스테롤혈증 흰쥐에게 simvastatin을 처리하였을 때 간의 apo E mRNA 수준이 유의적으로 감소하였다.

김영언 등¹⁰¹⁾의 보고에 의하면 고콜레스테롤식이의 흰쥐에게 녹차추출물을 50 mg/kg BW을 4주간 투여하였을 때 정상식이의 대조군 수준으로 총콜레스테롤 수치가 유의적으로 감소하였으며, Muramatu 등⁴⁴⁾의 보고에서도 15% lard와 1% 콜레스테롤이 첨가된 식이에 1%의 카테킨을 첨가한 군의 간장함량이 낮게 나타났다. Kazutoshi 등¹⁰²⁾의 연구에서 가루녹차 2%, 4% 함유 식이 군에서 총콜레스테롤과 간 중성지방이 대조군에 비해 유의적으로 감소하였으며, 김성경 등¹⁰³⁾은 흰쥐에게 녹차건분과 녹차 추출물을 조건을 달리하여 공급하였을 때, 간의 총콜레스테롤 수준이 녹차를 95% 에탄올 추출, 75% 에탄올 추출, 물 추출, 녹차 건분 수준으로 감소하는 경향을 보였으며, 간의 중성지방은 대조군에 비해 75%의 에탄올 추출에서 가장 낮은 감소를 보였다. 또 다른 연구에서도 녹차 건분과 녹차 추출물을 공급했을 때 간의 총콜레스테롤 수준과 중성지방 수준이 대조군에 비해 모든 그룹에서 유의적으로 감소하였다.¹⁰⁴⁾ 김희선 등⁹⁵⁾의 보고에 의하면 녹차의 음용이 간의 총 콜레스테롤 수준을 감소시키는 경향을 보였으나, 간의 중성지방 수준은 증류수를 공급한 대조군에 비해 녹차음용이 오히려 다소 증가하였다.

Hara 등¹⁰⁵⁾의 보고에 의하면 Wistar-ST 쥐에게 sugar-beet fiber (100 g / kg diet)을 식이에 첨가하여 공급하였을 때 간의 중성지방 수준이 대조군에 비해 감소하였으며, 흰쥐에게 고콜레스테롤 식이에 5%의 손바닥 선인장분말을 첨가한 식이를 4주간 급여한 결과 간의 총콜레스테롤 수치는 대조군과 차이가 없었으며,

중성지방의 경우 다소 감소하였다.¹⁰⁶⁾

Yugarani 등⁹⁴⁾의 보고에 의하면 quercetin과 catechin이 콜레스테롤 및 어유를 급여한 흰쥐에 있어서 혈장과 간의 콜레스테롤을 저하시켰으며, 양파의 생리활성 물질을 흰쥐에게 공급하였을 때 간의 콜레스테롤을 비롯한 간의 중성지방수준이 대조군에 비해 감소하였다는 보고도 있다.¹⁰⁷⁾ 안소진 등¹⁰⁸⁾의 보고에 의하면 양파를 흰쥐에게 양파 건분, 양파 추출물, 양파즙으로 공급하였을 때 간의 총콜레스테롤 수준이 대조군에 비해 모든군에서 감소하였으며, 양파 추출물에서 가장 큰 감소율을 보였고, 간의 중성지방 수준 또한 간의 총콜레스테롤 수준 감소 경향과 같았다. Kumari 등¹⁰⁹⁾의 보고에 의하면 1% cholesterol식이와 함께 S-methyl cysteine sulfoxide을 흰쥐에게 45일 동안 공급하였을 때 대조군에 비해 간의 지방산 수준이 감소하였다. 강정애 등⁸⁴⁾은 0.5% 콜레스테롤과 0.2% cholate의 식이에 3%의 양파분말을 첨가한 식이 공급 흰쥐에서 양파가 간의 총콜레스테롤과 중성지방 함량에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다. 양파의 주된 플라보노이드인 quercetin과 함황물질 S-methyl cysteine sulfoxide의 콜레스테롤과 중성지방 강하효과는 여러 연구에서 보고되고 있었으나 본 연구에서 양파의 혈중지질강하 효과가 나타나지 않은 것은 지질대사에 있어서 statin에 의한 기전적 상호작용 탓이 아닌가 생각된다.

본 실험결과 simvastatin을 비롯한 녹차, 양파, 비트가 간의 총콜레스테롤에 영향을 주지는 못하였으며, simvastatin이 어떤 기전으로 간에 영향을 미치는지 불분명하며 앞으로 더 많은 연구가 필요하리라 보여진다.

Table 4. Supplementation Effects of Simvastatin, Green tea, Onion, Beet to cholesterol based diet on the liver cholesterol and triglyceride content in rats

	Control	Simvastatin	Simvastatin + Green tea	Simvastatin + Onion	Simvastatin + Beet
	cholesterol based diet				
	<i>mg/g</i> fresh weight				
Total-cholesterol	32.9 ± 8.3	33.9 ± 6.9	32.5 ± 7.3	33.3 ± 6.1	36.9 ± 6.4
Triglyceride*	26.0 ± 4.1 ^{ab}	22.0 ± 16.5 ^b	24.9 ± 5.8 ^{ab}	30.5 ± 3.7 ^a	28.0 ± 6.5 ^{ab}

Values are means ± SD of 10 rats.

Control: 0.5% cholesterol, simvastatin: 0.5% cholesterol plus simvastatin 2 mg/kg BW,

Green tea: Onion: Beets: 0.5% cholesterol, simvastatin 2 mg/kg BW plus green tea, onion or beet

*Values in the same row not sharing the same superscript differ ($p < 0.05$). Values are means ± SD of 10 rats.

4. 적혈구막 Na Efflux

콜레스테롤 식이에 simvastatin과 simvastatin에 녹차, 양파, 비트의 첨가가 Intracellular Na와 Na Efflux에 미치는 영향은 <Table 5>에 제시되었다.

Intracellular Na 농도에 있어서 각 그룹간에 유의적 차이는 볼 수 없었다. 대조군에 비해 simvastatin의 첨가는 다소 낮아지는 경향이 있었으며, 녹차, 양파, 비트의 첨가로 인해 simvastatin군에 비해 다소 높아지는 경향을 보였다.

대조군에 비해 simvastatin군에서 Na-K ATPase의 활성이 유의적으로 감소되어 있으며 ($p < 0.05$), 녹차군 또한 양파, 비트군에 비교해서 활성이 유의적으로 감소되어 있었다 ($p < 0.05$).

Na-K cotransport의 활성 또한 simvastatin과 녹차첨가로 인하여 대조군을 비롯한 양파, 비트군 보다 낮은 경향을 보였으며 녹차의 첨가는 양파, 비트군보다 유의적으로 활성이 감소한 것으로 나타났다 ($p < 0.05$).

Na passive transport에 의한 Na 유출량은 simvastatin과 녹차, 양파, 비트의 첨가로 인하여 대조군보다 유의적으로 높게 나타났다 ($p < 0.05$).

정상 혈압쥐의 노화 적혈구, 본태성 고혈압쥐의 신생 및 노화 적혈구 세포막 Na-K ATPase의 활성능력이 저하되어 있었으며, 본태성 고혈압쥐는 정상 혈압 쥐 또는 Goldblatt 고혈압쥐의 적혈구에서 보다 더 감소하였다는 보고가 있다.¹¹⁰⁾ 또한 선천성 고혈압쥐가 정상 혈압쥐에 비하여 적혈구내 Na 농도는 증가하였고, 혈장내 Na 농도는 감소한, 반면에 적혈구내 K 농도는 감소하였고 혈장내 K⁺ 농도는 증가하였으며 이는 선천성 고혈압쥐의 순환계 조직 Na-K ATPase 활성도가 감소하였다는 보고가 있다.¹¹¹⁾ Gray DF 등¹¹²⁾의 보고에 의하면 토끼와 흰쥐에게 lovastatin 처리를 하였을 때 sarcolemma의 Na-K pump 활성이 감소하였다. Lijnen 등¹¹³⁾은 고콜레스테롤 환자에게 pravastatin을 투여하였을 때 적혈구에서의 Na-K pump 활성은 증가한 반면에, Na-K cotransport 와 Na leak 활성에는 변화가 없었다고 보고하였다.

세 가지 channel 에 의해 유출된 Na량을 합산해 보면, 대조군의 시간당 Na 유출이 적혈구 1ℓ 당 0.8 mmole (mmole/ℓ rbc/hr) simvastatin군이 0.67 mmole, 녹차군이 0.6 mmole, 양파군이 0.85 mmole, 그리고 비트군이 0.84 mmole로 녹차

군에서 가장 적은 경향을 보였으며, simvastatin군 또한 녹차군과 비슷한 경향을 보였다.

Na-K ATPase와 Na-K cotransport는 신장세포에 있어서 물의 재흡수에 관여하는 것으로, Na efflux는 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 당뇨와 상관성을 보이고 있다. 그러나 simvastatin을 비롯한 콜레스테롤 강하제 statin이 Na-K ATPase와 Na-K cotransport 의 channel protein 에 어떤 영향을 주는지 작용기전에 대해서 보다 많은 연구가 필요하리라 생각된다.



Table 5. Supplementation Effects of Simvastatin, Green tea, Onion, Beet to cholesterol based diet on hematocrit and platelet aggregation

	Control	Simvastatin	Simvastatin + Green tea	Simvastatin + Onion	Simvastatin + Beet
	cholesterol based diet				
	Na <i>mmole/ℓ</i> rbc				
Intracellular Na ¹⁾	2.98 ± 0.42	2.87 ± 0.31	2.95 ± 0.52	3.12 ± 0.31	3.00 ± 0.38
	Na <i>mmole/ℓ</i> rbc/hr				
Na Efflux					
Na-K ATPase ²⁾	0.39 ± 0.09 ^a	0.21 ± 0.10 ^b	0.19 ± 0.08 ^b	0.36 ± 0.12 ^a	0.36 ± 0.5 ^a
Na-K cotransport ³⁾	0.27 ± 0.08 ^a	0.18 ± 0.08 ^{ab}	0.16 ± 0.06 ^c	0.24 ± 0.09 ^a	0.19 ± 0.04 ^{ab}
Na Passive ⁴⁾	0.14 ± 0.06 ^b	0.28 ± 0.12 ^a	0.25 ± 0.07 ^a	0.25 ± 0.10 ^a	0.29 ± 0.09 ^a

1) Intracellular Na ; upper values are for intact red blood cells. (Na *mmole/ℓ* rbc)

2) Na-K ATPase is ouabain sensitive Na efflux through Na-pump (Na *mmole/ℓ* rbc/hr)

3) Na-K cotransport is furosemide sensitive Na efflux through Na-pump (Na *mmole/ℓ* rbc/hr)

4) Na-passive is Na efflux through passive sodium channel in intact red blood cells.

Values are means ± SD of 10 rats.

Values in the same row not sharing the same superscript differ (p<0.05)

5. Hematocrit 수치와 혈소판 응집

Hematocrit 수치와 혈소판 응집에 대한 결과는 〈Table 6〉에 제시되었다.

Hematocrit 수치는 대조군을 비롯하여 각 첨가군간의 유의적 차이는 없었으나 대조군에 비해 simvastatin과 녹차, 양파, 비트의 첨가는 hematocrit 수치를 다소 높이는 경향을 보였고 그 중에서도 simvastatin군이 가장 높은 경향을 보였다.

혈소판 응집에서 최대응집치(maximum aggregation)는 simvastatin첨가로 인하여 대조군에 비해 낮아지는 경향을 보였으며, 녹차군은 simvastatin군보다도 더 낮은 경향을 보였다. 양파와 비트군은 simvastatin군에 비해 maximum aggregation을 증가시켰으며, 특히 양파군은 유의적으로 증가하였다 ($p < 0.05$).

초기응집곡선(initial slope)은 simvastatin 첨가로 인하여 대조군에 비해 낮은 경향을 보였으며, 녹차, 양파, 비트의 첨가는 simvastatin군에 비해 증가하는 경향을 보였으며 특히 양파군은 유의적으로 증가하였다 ($p < 0.05$).

녹차의 catechin류를 흰쥐에게 0.25, 0.50, 1.00 mg / ml, 농도에서 혈소판 응집 촉진물질(ADP, collagen, epinephrine, ristocetin)에서 용량 의존적으로 혈소판 응집억제 효과가 있었다고 보고가 있었으며,⁵⁰⁾ 또한 Lill 등¹¹⁴⁾은 녹차의 카테킨 중 EGCG가 응집을 유도하는 thrombin 형성을 억제하고 혈소판의 기능을 저해하여 항혈전작용이 있다고 보고하였다. Neiva 등⁴⁹⁾은 카테킨이 농도 의존적으로 혈소판의 과산화적 손상과 응집으로부터 혈소판을 보호해준다고 보고했다.

강민숙 등¹⁰⁶⁾의 연구결과 0.5%의 콜레스테롤을 첨가한 식이에 5%의 선인장 분말을 첨가하여 흰쥐에게 공급하였을 때 최대 응집치와 초기응집곡선이 대조군에 비해 다소 감소하는 경향을 보였다.

Bordia 등¹¹⁵⁾은 흰쥐에게 4주동안 양파 추출물을 경구 또는 복강으로 투여하였을 때 TXB_2 가 감소하였으며, 열처리한 양파는 양파 추출물 보다 적은 감소 효과를 보였으며, 김순기 등¹¹⁶⁾의 보고에 의하면 흰쥐에게 양파의 육질 건분과 껍질 건분, 육질 추출물과 껍질 추출물을 식이에 첨가하여 공급하였을 때 전혈응고 시간은 껍질 추출물군이 길었으며, TXB_2 수준은 양파 육질 건분, 껍질 건분 및 껍질 추출물군에서 낮아지는 경향을 보였다. 강정애 등⁸²⁾은 흰쥐에게 3%의 양파분말을 첨가한 고콜레스테롤식을 공급하였을 때 최대 응집치나 초기응집곡선 경

사도가 대조군에 비해 증가되었으나 유의적이지 않았으며, 양과의 경우 응집곡선이 가파른 대신, 응집이 빨리 dissociation 되는 경향을 관찰 할 수 있었는데, 응집의 dissociation은 혈소판의 재생으로 해석하고 있다. Lanza 등¹¹⁷⁾은 guercetin이 cyclic phosphodiesterase 활성을 억제시켜 혈전 형성을 방해하고 혈소판내 cAMP를 감소시키므로써 TXA₂를 억제시킨다 하였다. Guerrer 등¹¹⁸⁾은 플라보노이드, 비타민 C등의 항산화 물질은 TXA₂ 수용체의 활성을 통해 혈소판응집성을 감소시킨다고 보고하고 있다. 녹차 카테킨의 활성산소 소거능이 양과의 수백배가 됨을 감안할 때 양과의 혈소판 응집성은 퀘세틴 계열의 양과 고유의 생리활성물질로 추정할 수 있다.



Table 6. Supplementation Effects of Simvastatin, Green tea, Onion, Beet to cholesterol based diet on hematocrit and platelet aggregation

	Control	Simvastatin	Simvastatin + Green tea	Simvastatin + Onion	Simvastatin + Beet
	cholesterol based diet				
Hematocrit(%)	41.8 ± 1.4	43.5 ± 1.8	42.8 ± 2.0	42.0 ± 1.8	42.6 ± 1.2
Platelet Aggregation					
Maximum(Ω) ¹⁾	7.5 ± 1.6 ^b	7.0 ± 0.1 ^b	6.8 ± 1.4 ^b	8.4 ± 1.5 ^a	7.1 ± 1.1 ^b
Initial Slope(Ω/min) ²⁾	10.7 ± 3.1 ^{ab}	9.0 ± 2.4 ^b	9.6 ± 2.2 ^b	12.8 ± 2.1 ^a	11.0 ± 2.1 ^{ab}

1) Maximum aggregation is ohm at the point where aggregate dissociated.

2) Initial slope ohm change for the first one minute of aggregation.

Values are means ± SD of 10 rats.

*Values in the same row not sharing the same superscript differ (p<0.05)

6. 간, 동맥조직

간 조직 및 동맥조직 관찰 사진은 〈Figure 4와 5〉에 제시하였다. 콜레스테롤이 첨가되지 않은 식이로 사육된 건강한 쥐의 간과 다르게 콜레스테롤이 첨가된 본 실험의 대조군이나 simvastatin군, 녹차, 양파, 비트군 모두 간엽마다 부어 있고 간의 비대(hypertropic)와 저색소(hypochromic)를 육안으로 관찰할 수 있었는데, 녹차군의 경우 그 정도가 약했다. 각 군당 4마리씩 광학현미경을 이용하여 관찰한 간 조직은 대조군을 비롯한 simvastatin, 비트군에서 지방구(fat drop)와 더욱 진행된 형태인 상당수의 지방공포(fat vacuole)를 나타냈다. 반면 녹차군의 경우 다른 군에 비해 지방 축적이 적음을 관찰할 수 있었다. 동맥 조직에서는 대조군이나 simvastatin군, 녹차, 양파, 비트군에서 혈관내피의 지방 축적을 관찰할 수가 없었다.

본 연구에서 간의 생화학적 분석의 결과가 간의 비대현상이나 지방의 축적 등 병리적 상태와 상관관계를 보이고 있는데 분석된 Liver / BW ratio의 값에서는 사실상 차이를 보이지 않았다. 녹차가 갖는 이러한 체내 콜레스테롤 저하나 항지방간 효과를 흡수와 배설 측면에서 해석할 수 있을 것 같다.

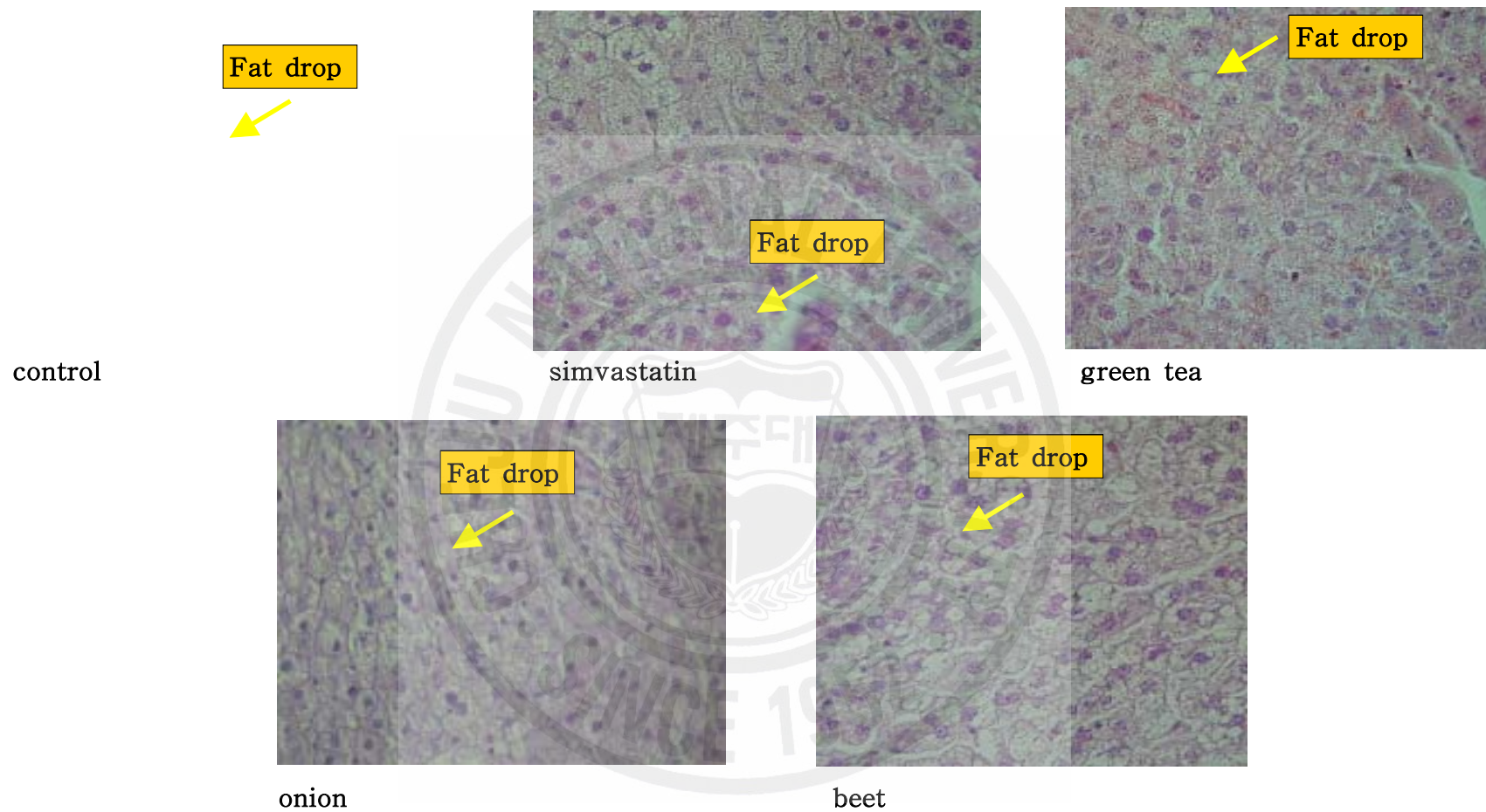


Figure 4. Microscopic appearance of liver tissue($\times 400$)

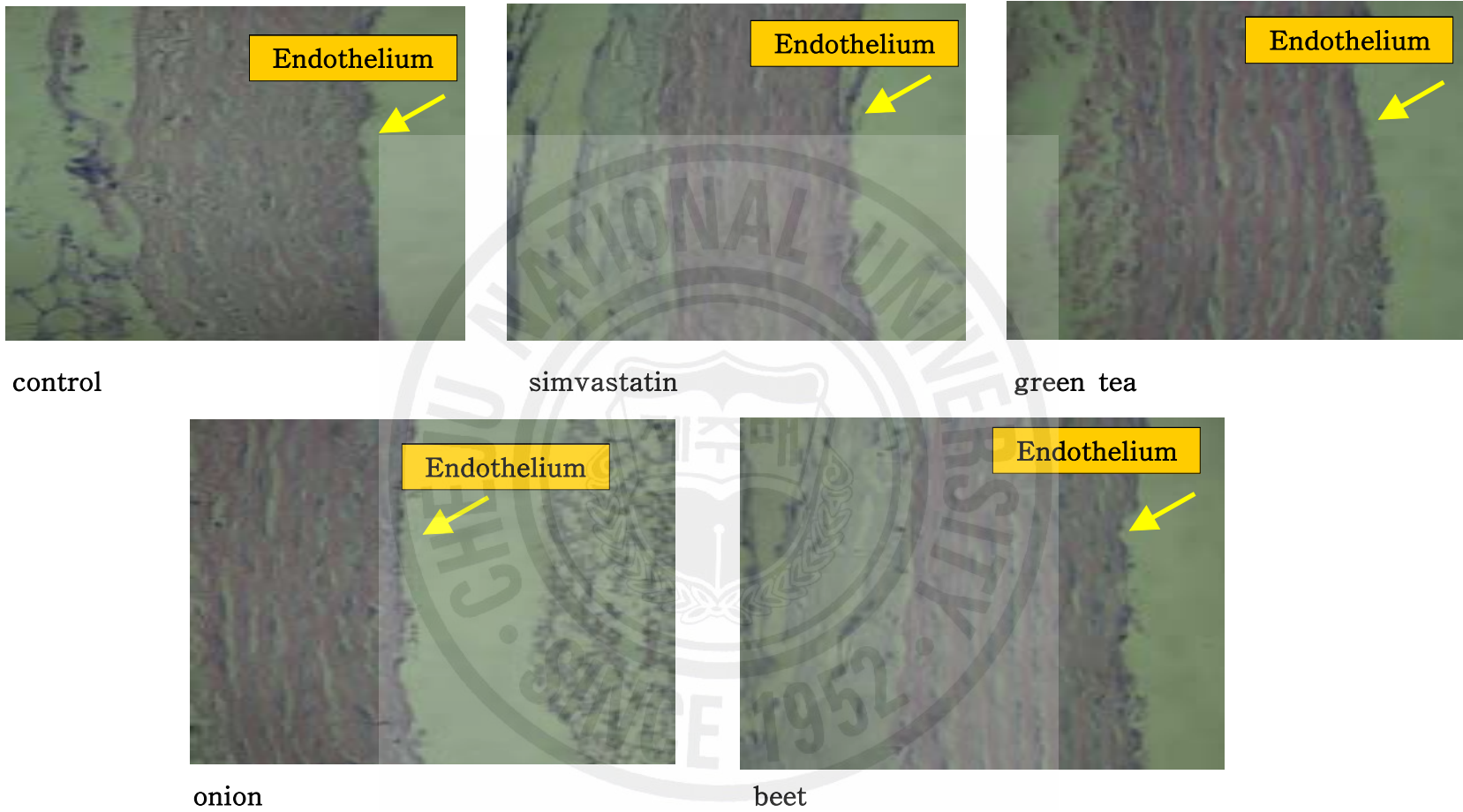


Figure 5. Microscopic appearance of aorta tissue($\times 400$)

IV. 결 론

고콜레스테롤 식이에 HMG-CoA reductase 억제제인 statin 첨가와 더불어 녹차, 양파, 비트가 흰쥐의 혈장 및 간의 지질 개선효과와 적혈구막 Na 유출, 혈소판 응집 및 간 조직에 미치는 영향을 구명하기 위해 이 실험을 수행하였다. 생후 4주의 Sprague Dawley계 숫쥐를 대상으로 0.5% 콜레스테롤과 0.2% cholate를 함유한 기본식이에 2mg / kg BW의 simvastatin 첨가에 5%의 녹차, 양파, 비트 분말을 첨가한 식이를 4주간 급여한 후 혈장과 간의 지질성분 수준과 적혈구막 Na 유출, 혈소판 응집 및 간 조직 등을 분석한 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 최종체중과 1일식이섭취량 및 식이효율은 대조군을 비롯한 simvastatin, 녹차, 양파, 비트 첨가에 의해 영향을 받지 않았으며, 간/체중의 비(L.W./B.W. ratio)는 녹차군이 대조군을 비롯한 다른 첨가군에 비해 낮은 경향을 보였다.
2. Simvastatin은 혈중 총콜레스테롤을 대조군에 비해 유의적으로 증가시켰으며 ($P < 0.05$), 녹차는 LDL-콜레스테롤을 감소시켰으므로 simvastatin에 의해 증가된 총콜레스테롤을 대조군 수준으로 감소시켰다. simvastatin이 HDL-콜레스테롤을 낮추는 경향이 있고, 비트는 HDL-콜레스테롤을 대조군을 비롯한 다른 첨가군에 비해 유의적으로 증가하였다 ($p < 0.05$). 혈중 중성지방은 대조군을 비롯한 첨가군 간에 차이가 없었다.
3. 간의 총콜레스테롤은 대조군을 비롯한 첨가군 간에 차이가 없었다. simvastatin을 비롯한 녹차, 양파, 비트는 간의 총콜레스테롤에 영향을 주지 않았다. simvastatin은 간의 중성지방을 낮추고 양파는 다소 증가시키는 경향을 보였다.
4. Simvastatin은 Na-K ATPase를 감소시켰는데 녹차는 감소된 Na-K ATPase를 더욱 감소시킨 반면, 양파, 비트 첨가군은 대조군 수준으로 오히려 증가시켰다. Na-K ATPase, Na-K cotransport, Na passive 등 총 Na efflux는 첨가군 간

대체로 비슷했으나 simvastatin 첨가군과 녹차 첨가군이 다른 첨가군에 비해 낮았다.

5. 혈소판 응집에 있어서 양과 첨가군이 대조군을 비롯한 다른 첨가군에 비해 초기응집, 최대응집에 있어서 유의적으로 증가하였다 ($p < 0.05$).

이상의 결과를 종합해 보면, 흰쥐에 있어서 0.5% 콜레스테롤 첨가 식이에 대해서 simvastatin이 콜레스테롤 저하 효과를 주지는 못하였다. 이는 사람과 흰쥐의 대사기전이 다르며, 같은 설치류인 hamster와 rat에서도 기전이 다르다는 보고가 있었다. 녹차는 statin에 의해 증가된 총콜레스테롤을 대조군 수준으로 저하시켜주는 효과를 가져왔으며, 녹차의 항콜레스테롤 효과로 녹차의 생리활성물질인 카테킨등이 작용하였으리라 생각되어 진다. 또한 simvastatin을 비롯한 statin류가 직접 Na channel에 영향을 준다는 보고는 없다. statin 첨가가 Na-K ATPase와 Na-K cotransport의 channel protein에 어떤 영향을 주는지 작용기전에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하리라 생각되어진다.

V. 참고 문헌

- 1) 국민건강영양조사 제3기(2005). 영양조사.
- 2) Annual report on the cause of death statistics. 2001. National Statistical office, Korea
- 3) Anderson JW, Deakins DA, Floore, Smith BM, Whitis SE. Dietary fiber and coronary heart disease. *Crit rev Food Sci Nutr* 1990; 29(2): 95-147
- 4) NSOK. Annual Report on the Cause of Death Statistics. Natl. Stat. Office Korea, Seoul, Korea(2003)
- 5) NSOK. The Expectancy of Future Population. Nati.l Stat. Office Korea, Seoul, Korea(2002)
- 6) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The framingham study. *JAMA* 1986; 256(20): 2835-2838
- 7) Glowinska B, Urban M, Koput A. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein(a)levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur J Pediate* 2002; 161(10): 511-518
- 8) Poulter N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. *Am J Hypertens* 1999; 10(2): 92S-95S

- 9) Sehna F. Hormonal role of ecdysteroids in insert larvea and during metamorphosis. pp. 271-278. In: Ecdysone: From Chemistry to Mode of Action. Koolman, J. (ed.). Theme Medical Publishers. New York. USA(1989)
- 10) Chapman MJ. Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent athrosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacol Ther* 2006; 111(3): 893-908
- 11) Recto CS 2nd, Acosta S, Dobs A. Comparison of the efficacy and tolerability of simvastatin and atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 2000; 23(9): 682-688
- 12) Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care*. 1997; 20(4): 614-620
- 13) 이철환. 스타틴 약제간의 차이: 임상증거에 따른 분석. 제30차 한국 지질·동맥경화학회 추계학술대회 2005; 66-80
- 14) Insull W, Kafonek S, Goldner D, Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin(10mg) with simvastatin(10mg) at six weeks. *Am J cardiol* 2001; 87(5): 554-559
- 15) Endo, A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J. Lipid Res*. 1992; 33(11): 1569-1582
- 16) Blumenthal RS. Statin; effecive antiatherosclerotic therapy. *American heart*

Journal, 2000; 139: 577-583

- 17) Amarenco P, Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction, *Neurology*, 2001; 57(5 suppl 2): S35-44
- 18) Veillard NR, Mach F. effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability. *Clin. Cardiol.* 2003; 26: I11-14
- 19) Marz W, Koenig W, HMG-CoA reductase inhibition: anti-inflammatory effects beyond lipid lowering. *J. cardiovasc. Risk.* 2003; 10(3): 169-179
- 20) Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review, *Stroke*, 2002; 33(3): 862-875
- 21) Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int. J. Cardiol.* 2002; 86(1): 5-18
- 22) Sposito Ac, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler. thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22(10): 1524-1534
- 23) Saeki Y, Ito Y, Shibata M, Sato Y, Takazoe I, Okuda K. Antimicrobial action of green tea extract, flavono flavonoid and copper chlorophyll against oral bacteria. *Bull Tokyo Dent Coll* 1993; 34(1): 33-7
- 24) Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2003; 107(13): 1750-1756

- 25) Park MJ, Oh YM, Park KW, Cha JK, Kim SH, Kim JW. The serial change of platelet Activation for 90 days in Patients with Atherosclerotic ischemic Stroke. *J. Korean Neurol. Assoc.* 2003; 21: 334-338
- 26) Neumann F-J, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, Sticherling D, Meinel C, May A, Shomig A. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation.* 1997; 95(10): 2387-2394
- 27) 김두만. Statin의 치료 효과: 제제에 따라 임상적으로 중요한 차이가 있는가?. *한국지질·동맥경화학회 춘계학술대회*, 2003; 10: 99-107
- 28) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlan PW. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333(20): 1350-1351
- 29) 임상재, 김명식, 이상용, 신순현, 유현호. 고혈압 및 허혈성심장질환에서의 혈청지질에 관한 연구. *순환기* 1982; 12: 31-40
- 30) 이향주, 민철홍, 박승호, 김상욱, 강웅택, 류왕성, 유언호, 김현태. 한국인에서의 혈청지질의 변화-지난 18년간. *대한내과학회잡지* 1992; 42(4): 500-514
- 31) Ganguli M, Tobian L, Iwai J. Cardiac output and peripheral resistance in strains of rats sensitive and resistant to NaCl hypertension. *Hypertension.* 1979; 1(1): 3-7
- 32) Takeshita A, Mark AL. Neurogenic contribution to hindquarters vasoconstriction during high sodium intake in dahl strain of genetically

hypertensive rats. *Circ Res*, 1978; 43: I86-I91

- 33) Swann AC. Na, K-ATPase regulation by the sympathetic nervous system : Effect of noradrenergic stimulation and lesions in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*, 1984; 228(2): 304
- 34) McQuarrie I, Thompson WH, Anderson JA. Effects of excessive ingestion of sodium and potassium salts on carbohydrate metabolism and blood pressure in diabetic children. *J Nutr*, 1936; 11: 77-101
- 35) Ganguli M, Tobian L, Iwai J. Cardiac output and peripheral resistance in strains of rats sensitive and resistant to NaCl hypertension. *Hypertension*. 1979; 1(1): 3-7
- 36) Tobian L, Pumper M, Johnson S, Iwai J. A circulating humoral pressor agent in Dahl "S" rats with salt hypertension. *Clin Sci*, 1979; 57 suppl 5: 345s-347s
- 37) De Mendonca M, Knorr A, Grichois ML, Ben-Ishay D, Gray RP, Meyer P. Erythrocyte membrane in SHR. *Jpn Heart J*, 1977; 18: 604-605
- 38) Lee SW, Schwartz, Adams RJ, Wamori W, Whitmer K, Lane LK, Wallick ET. Decrease in Na,K-ATPase activity and 3H-ouabain binding site in sarcolemma prepared from hearts of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 1983; 5: 682
- 39) Saitta A, Saitta MN, Messina A, Bonaiuto M, Castaldo M, Cinquegrani M, Imbalzano E, Mangano C, Giordano G, Vollero G, Sardo A, Totaro S.

Transmembrane sodium transport systems in various forms of hyperlipoproteinemia. *Minerva Med* 1996; 87(10): 449-54

- 40) Turner ST, Sing CF. Erythrocyte sodium transport and the probability of having hypertension. *J Hypertens*. 1996; 14(7): 829-37
- 41) Suchánková G, Vlasáková Z, Zicha J, Vokurková M, Dobesová Z, Pelikánová T. Erythrocyte membrane ion transport in offspring of hypertensive parents: effect of acute hyperinsulinemia and relation to insulin action. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 967: 352-62
- 42) Uyuklu M, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effect of decreased plasma cholesterol by atorvastatin treatment on erythrocyte mechanical properties. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007; 36(1): 25-33
- 43) Rabini RA, Antosiewicz J, Staffolani R, Polenta M, Testa I, Mazzanti L. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on the erythrocyte membrane. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1991; 67(2): 129-35
- 44) Muramatsu K, Fukuyo M, Hara Y. Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol fed rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1986; 32(6): 613-622
- 45) Macrae R, Robinson RK, Sadler MJ (edit). Tea In: Encyclopaedia of Food Science, Food Technology and Nutrition published by Harcourt Brace Jovanovich. Academic Press. UK 1993 4521-4542
- 46) Khokhar S, Maqnsdottir SG. Total phenol, catechin, and caffeine contents of teas commonly consumed in the United Kingdom. *J Agric food Chem*

2002; 50(3): 565-570

- 47) Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med* 1992; 21(3): 334-350
- 48) Yang TT, Koo MW. Hypocholesterolemic effects of Chinese tea. *Pharmacol Res* 1997; 35(6): 505-512
- 49) Neiva TJ, Morais L, Polack M, Simoes CM, D'Amico EA. Effects of catechins on human blood platelet aggregation and lipid peroxidation. *Phytother Res* 1999; 13(7): 597-600
- 50) Yun YP, Kang WS, Lee MY. The Antithrombotic Effects of Green Tea Catechins. *J Fd Hyg Safety* 1996; 11(2): 77-82
- 51) Nakagawa K, Okuda S, Miyazawa T. Dose-dependent incorporation of tea catechin, (-)-epigallocatechin-3-gallate and (-)-epigallo-catechin into human plasma. *Biosci Biotechnol Biochem* 1997; 61(21): 1981-1985
- 52) Kim S, Lee MJ, Hong J, Li C, Smith TJ, Yang GY, Seril DN, Yang CS. Plasma and tissue levels of tea catechin in rats and mice during chronic consumption of green tea polyphenols. *Nutr Cancer* 2000; 37(1): 41-48
- 53) Park WM, Choi WH, You IJ, Kim WJ, Jeon KH, Jung DH. Effects of lactic acid bacteria isolated from fermented foods on the microbiological properties of fermented sausages during storage. *Korean J, Anim. Sci.* 1997; 39: 59-64
- 54) Park PS, Lee BR, Lee MY. Effects of onion juice on ethanol-induced

- hepatic lipid peroxidation in rats. *J Kor soc Food Sci Nutr* 1994; 23: 750-756
- 55) Leighton T, Ginther C, Fluss L, Harter WK, Cansado J, Nortario V. Molecular characterization of quercetin and quercetrin glycosides in Allium vegetables, phenolic compounds in food and their effects on health II, ACS. Washington, D.C 1992; 221-229
- 56) Kang SK, Kim YD, Hyun KH, Kim YW, Song BH, Shin SC, Park YK. Development of separating techniques on quercetin-related substances in onion (*Allium cepa L.*). 1. Contents and stability of quercetin-related substances in onion. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 1998; 27: 682-686
- 57) Igarashi K, Ohmuna M Effects of isohamnetin, rhamnetin, and quercetin on the concentrations of cholesterol and lipoperoxide in the serum and liver and on the blood and liver antioxidative enzyme activities or rats. *Biossci Biochem* 1995; 59(4): 595-601 1995
- 58) Oi Y, Kawada T, Kitamura K, Oyama F, Iwai K. Garlic supplementaion enhances norepinephrine secretion growth of brown adipose tissue and triglyceride catabolism in rats. *J Nutr Biochem* 1995; 6: 250-255
- 59) Jurdi-H D, Macneil JH, Yared DM. Antioxidant activity of onion and garlic Juices in stored cooked ground lamb. *J. Food Prot.* 1978; 50: 411-417
- 60) Gupta N. Effect of onion on serum cholesterol blood coagulation factors and fibrinolytic activity in alimentary lipaemia. *Ind J Med Res.* 1966; 54: 48

- 61) Menon IS, Kendal RY, Dewar HA, Newell DJ. Effect of onions on blood fibrinolytic activity. *Brit Med J.* 1968; 3(5614): 351-2
- 62) Jain RC, Vyas CR, Mahatma OP. Letter: Hypoglycaemic action of onion and garlic. *Lancet* 1973; 2(7844):1491
- 63) 홍성선. 동결건조에 의한 식품(비트)의 건조특성. *J of Ind. Sci. and Tech. Institute.* 2000; 14(1): 49-58
- 64) 정미숙, 김경희. 선인장 붉은 열매에서 추출한 Betanine 색소의 안전성. *Korean J. Soc. Food Sci.* 1996; 12(4): 506-510
- 65) 이영철, 김홍만. 선인장의 성분분석 및 가공식품의 품질개선시험. 한국식품개발연구원. 1997
- 66) Lopez D. A Review. Use of the fruits and stem of the prickly pear cactus (*Opuntia spp*) into human food. *Food Sci. Technol. Int.* 1995; 1: 65-74
- 67) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502
- 68) Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem.* 1957; 226(1): 497-509
- 69) Smith JB, Ash KO, Hentschel WM, Sprowell WL, Williams RR. A simplified method for simultaneously determining countertansport and cotransport in human erythrocyte. *Clin Chim Acta.* 1984; 137(2): 169-177

- 70) Smith JB, Ash KO, Sprowell WL, Hentschel WM, Williams RR. An improved non-radioisotopic method for measuring ouabain-sensitive Na⁺ efflux from erythrocytes. *Clin Chim Acta*. 1984; 143(3): 295-299
- 71) Kim ES, Kim MY. Effects of dried leaf powders and ethanol extracts of persimmon, green tea and pine needle on lipid metabolism and antioxidative capacity in rats. *Korean J Nutrition* 1999; 32(4): 337-352
- 72) Jin HH, Yang JL, Chung JH, Kim TH. Hypocholesteromic effects of green tea in cholesterol-fed rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2003; 33(1) : 47-51
- 73) Lee H, Choi BK, Lee WC, Park CI, Furugawa Y, Kimura S. Effect of dietary protein levels, caffeine and green tea on body fat deposition in wistar rats. *J Korean Soc Food Nutr* 1992; 21: 595-600
- 74) Tonooka, F. Matsumoto, N. Ishigaki, A. and Hara, Y. The effects of crude catechins of tea on the food intake and body fat in rat. Proceeding Int. Symp. *Tea Sci*. 1991; 366
- 75) 김성오, 이명렬. 양파 에틸 아세테이트 분획이 고콜레스테롤식을 섭취한 흰 쥐의 지질대사에 미치는 영향. *J. Korean soc. Food Sci. Nutr*. 2001; 30(4): 673-378
- 76) 이용억, 김송진, 이인실, 이왕동. 양파가 흰쥐의 혈청 성분에 미치는 영향. *J. of the natural science* 1990; 8: 131-147
- 77) Marinari UM, Pronzato MA, Dapino D, Gazzo P, Traverso N, Cottalasso D, Odetti P. Effects of simvastatin on liver and plasma levels of

- cholesterol, dolichol and ubiquinol in hypercholesterolemic rats. *Ital J Biochem.* 1995; 44(1): 1-9
- 78) Shalaby MA, el-Zorba HY, Kamel GM. Effect of alpha-tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats. *Pharmacol Res.* 2004; 50(2): 137-42
- 79) 김민경, 박용호, 박종선, 신동구, 김영조, 김기식. 고콜레스테롤혈증 환자에서 Simvastatin(Zocor®) 단기 투여 후 효과와 안정성 평가. *Yeungnam Univ. J. of Med.* 2003; 20(2): 152-159
- 80) 이재건, 김화민, 이현희, 최혜진, 박창하, 서명덕, 정재천, 조한균, 최성식, 이지현, 김석연, 이우승. 고콜레스테롤혈증 치료에서 심바스타틴 10 mg 과 20 mg 사용시의 효능 및 안전성 비교 연구. *대한내과학회지.* 2002; 63(1): 46-54
- 81) 임정은, 조여원, 김영섭, 오승준, 팽정령. 고지혈증에서 유전적 지표 및 생화학적 지표를 이용한 식사요법 및 심바스타틴 치료 효과의 분석. *한국지질학회.* 2000; 10(2): 215-229
- 82) Bursill CA, Abbey M, Roach PD. A green tea extract lowers plasma cholesterol by inhibiting cholesterol synthesis and upregulating the LDL receptor in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis.* 2007; 193(1): 86-93
- 83) Kwon MN, Chol JS and Byun DS. Effect of Flavonoid(+)-catechin as stabilizer in rat fed fresh and peroxidizes fish oil. *J Korean Soc Food Nutr.* 1993; 22(4): 381-391
- 84) 강정애, 강정숙. 고 또는 저콜레스테롤 식이를 먹인 쥐에 있어서 양파, 마늘이

- 체내 콜레스테롤과 중성지방 수준 및 혈소판 응집에 미치는 영향. *한국영양학회지*. 1997; 30(2): 132-138
- 85) 정명헌, 이병주, 김경완. 양파(*Allium cepa* L.)의 항고지혈 및 항산화 활성에 관한 연구. *Kor. J. Pharmacogn.* 1997; 28(4): 198-208
- 86) Augusti KT, Mathew PT. Effect of long-term feeding of the aqueous extracts of onion and garlic on normal rats. *Indian J Exp Biol* 1973; 11(3): 239-241
- 87) 조영자, 박희진, 주성미, 허원녕. 대추, 양파, 혼합추출물이 흰쥐의 혈청조성에 미치는 영향. *Korean J. Food Culture*. 2006; 21(1): 99-106
- 88) Bordia A, Verma SK, Vyas AK, Khabya BL, Rathore AS, Bhu N, Bedi HK. Effects of essential oil and garlic on experimental atherosclerosis in rabbit. *Atherosclerosis*. 1977; 26(3): 379-386
- 89) Overton PD, Furlonger N, Beety JM, Chakraborty J, Tredger JA, Morgan LM. The effects of dietary sugar-beet fibre and guar gum on lipid metabolism in Wistar rats. *Br J Nutr.* 1994; 72(3): 385-95
- 90) Bobek P, Galbavý S, Mariássyová M. The effect of red beet (*Beta vulgaris* var. *rubra*) fiber on alimentary hypercholesterolemia and chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Nahrung*. 2000; 44(3): 184-7
- 91) Fernandez ML, Lin EC, Trejo A, McNamara DJ. prickly pear(*Opuntia* sp.) pectin alters hepatic cholesterol metabolism without affecting cholesterol absorption in guinea pigs fed a hypercholesterolemic diet. *J. Nutr.* 1994;

124(6): 817-824

- 92) 권대근, 송영주, 손바닥선인장이 고지방식이 흰쥐의 유산소 운동능력에 미치는 영향. *운동영양학회지*. 2005; 9(2): 183-188
- 93) 신미경, 김덕희, 한성희. 녹차 건분이 고지방식이 급여에 의한 흰쥐의 지질 농도에 미치는 영향. *Korean J. Food Culture*. 2003; 18(3): 226-234
- 94) Yugarani T, Tan BK, Teh M, Das NP. Effects of polyphenolic natural products on the lipid profiles of rats fed high fat diets. *Lipids*. 1992; 27(3): 181-186
- 95) 김희선, 오연. 녹차 및 지골피의 섭취가 고지방식을 한 흰쥐의 혈청 지질 성분 및 간 소포체에서의 과산화지질 형성에 미치는 영향. *Soonchunhyang J. Nat. Sci*. 2000; 6(1): 121-125
- 96) Raederstorff DG, Schlachter MF, Elste V, Weber P. Effects of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats. *J Nutr Biochem* 2003; 14(6): 326-332
- 97) Sainani GS, Desai DB, Natu MN, Katrodia KM, Valame VP, Sainani PG. Onion, garlic, and experimental atherosclerosis. *Jpn Heart J*. 1979; 20(3): 351-7
- 98) 서화중, 정두레. 흰쥐에 양파즙 투여가 혈액 지질량에 미치는 영향. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr*. 1997; 26(6): 1164-1172
- 99) West LK, Fernandez ML. Guinea pigs as models to study the hypocholesterolemic effects of drugs. *Cardiovascular Drug Reviews*.

2004; 22(1): 5-70

- 100) Felgines C, Sérougne C, Mathé D, Mazur A, Lutton C. Effect of simvastatin treatment on plasma apolipoproteins and hepatic apolipoprotein mRNA levels in the genetically hypercholesterolemic rat (RICO). *Life Sci.* 1994; 54(5): 361-7
- 101) 김영언, 오세욱, 권은경, 한대석, 김인호, 이창호. 녹차, 메밀, 포도잎 추출물이 고콜레스테롤 급여 흰쥐의 지질대사, TBARS 및 혈액응고에 미치는 영향. *Korean J. Food Sci. Technol.* 2004; 36(6): 979-985
- 102) Kazutoshi Sayama, Shi Xing Lin, Guo Dong Zheng, Itaro Oguni. Anti-obesity Effects of Green Tea Powder and Its Components. *한국식품과학회 2003 녹차 국제 심포지움* 7: 55-62
- 103) 김성경, 이해진, 김미경. 추출 조건을 다룬 감잎과 녹차의 물 및 에탄올 추출물이 노령쥐의 지방대사와 항산화능에 미치는 영향. *한국양양학회지.* 2001; 34(5): 499-512
- 104) 오현명, 김미경. 감잎, 녹차의 건분 및 물, 에탄올추출물이 노령쥐의 지방대사와 항산화능에 미치는 영향. *한국영양학회지.* 2001; 34(3): 285-298
- 105) Hara H, Haga S, Aoyama Y, Kiriyaama S. Short-chain fatty acids suppress cholesterol synthesis in rat liver and intestine. *J Nutr.* 1999; 129(5): 942-8
- 106) 강민숙, 강정숙. 감귤박, 다시마, 손바닥 선인장 분말을 함유한 식이의 급여가 고콜레스테롤혈증 흰쥐의 체내 지질수준과 장내 콜레스테롤 흡수, 혈소판 응집성 및 간 조직에 미치는 영향. *한국영양학회지.* 2000; 34(2):

- 107) 우희섭, 안봉전, 배종호, 김성, 최희진, 한호석, 최청. 양파로부터 분리한 생리활성분획이 생리활성 및 지질대사에 미치는 영향. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2003; 32(1): 119-123
- 108) 안소진, 김미경. 무, 양파의 시료제조 방법에 따른 흰쥐의 지방대사와 항산화능에 관한 연구. *한국영양학회지.* 2001; 34(5): 513-524
- 109) Kumari K, Augusti KT. Lipid lowering effect of S-methyl cysteine sulfoxide from *Allium cepa* Linn in high cholesterol diet fed rats. *J Ethnopharmacol.* 2007; 109(3): 367-71
- 110) 정성훈, 박창길, 허강민, 석정호, 이재훈. 정상 혈압쥐와 본태성 고혈압쥐 노화 적혈구에서의 Na, K-ATPase에 관한 연구. *Chungnam Medical J.* 1992; 19(1): 15-25
- 111) 원경희, 경난호, 하종식, 김구자. 선천성 고혈압쥐에 있어서의 Na⁺, K⁺, -ATPase 활성도에 관한 연구. *대한순환기학회.* 1988; 18(4): 559-574
- 112) Gray DF, Bundgaard H, Hansen PS, Buhagiar KA, Mihailidou AS, Jessup W, Kjeldsen K, Rasmussen HH. HMG CoA reductase inhibition reduces sarcolemmal Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾ pump density. *Cardiovasc Res.* 2000; 47(2): 329-35
- 113) Lijnen P, Echevaria-vazquez D, Petrov V. Influence of cholesterol-lowering on plasma membrane lipids and function. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1996; 18(2): 123-36

- 114) Lill G, Voit S, Schror K, weber AA. Complex effects of different green tea catechins on human platelets. *FEBS Lett.* 2003; 546(2-3): 265-70
- 115) Bordia T, Mohammed N, Thomson M, Ali M. An evaluation of garlic and onion as antithrombotic agent. *Prostaglandins Leukot Essent fatty Acids.* 1996; 54(3): 183-186
- 116) 김순기, 김미경. 양파의 육질과 껍질의 건분 및 에탄올 추출물이 노령흰쥐의 지방대사와 항산화능 및 항혈전능에 미치는 영향. *한국영양학회지.* 2004; 37(8): 623-632
- 117) Lanza F, Beretz A, Stierle A, Corre G, Cazenave JP. Cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors prevent aggregation of human platelets by raising cyclic AMP and reducing cytoplasmic free calcium mobilization. *Thromb Res.* 1987; 45(5): 477-484
- 118) Guerrero JA, Lozano ML, Castillo J, Benavente-Garcia O, Vicente V, Rivera J. Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor. *J Thromb Haemost* 2005; 3(2): 369-376

초 록

고콜레스테롤 혈증은 심혈관계질환처럼 동맥경화, 고혈압유발에 관계되는 요인중의 하나로 알려져 있다. HMG-CoA reductase 억제제인 statin는 사람들에게서 콜레스테롤 저해제로 일반적인 약물로 인정되고 있다. statin 치료는 coenzyme Q10 고갈원인으로 근육 기능장애, 호흡장애를 동반하고 있다. statin처방이 심혈과과 관련된 변수인 Na-K ATPase, 혈소판 응집, 콜레스테롤 저하효과에 영향이 있을꺼라 가정하였고, polyphenol이 풍부한 식품인 녹차, 양파, 비트가 statin과 반대 또는 상호작용을 하는지 보고자 하였다.

본 연구에서는 흰쥐에 있어서 0.5% 콜레스테롤 식이에 simvastatin (2 mg / kg BW)첨가에 있어서 5%의 녹차, 양파, 비트분말이 혈장과 간의 지질수준, 적혈구막 Na 유출과 혈소판응집에 미치는 효과에 대해 조사하고자 하였다.

혈장 총 콜레스테롤은 simvastatin을 첨가한 군이 대조군에 비해 유의적으로 증가하였고 ($p<0.05$), 높혀진 혈장의 총 콜레스테롤은 녹차 첨가군에서 유의적으로 감소시켰다 ($p<0.05$). HDL-콜레스테롤은 비트 첨가군에서 대조군을 비롯한 다른 첨가군에 비해 유의적으로 증가하였다 ($p<0.05$). 혈장의 중성지방 수준은 사실상 그룹간의 유의적 차이가 없었다. 간의 총콜레스테롤과 중성지방 또한 그룹간의 차이가 없었다. 혈소판 응집에 있어서는 statin 첨가군과 녹차 첨가군에서 최대응집, 초기응집에 있어 감소하였는데 두 그룹간의 유의적 차이는 없었다. Na-K ATPase에 의한 적혈구막에서의 Na 유출은 simvastatin 첨가군과 녹차 첨가군이 대조군에 비해 유의적으로 감소하였다 ($p<0.05$). Na-K Co-transport는 대조군에 비해 simvastatin 첨가한 모든군에서 감소하였다. 녹차 첨가군은 대조군간은 유의적인 차이를 볼 수 있었다 ($p<0.05$). Na leak은 대조군보다 simvastatin 첨가군을 비롯한 모든 첨가군이 유의적으로 증가하였다 ($p<0.05$). Intracellular Na 은 그룹간의 차이가 없었다. 본 연구에서는 simvastatin과 녹차가 콜레스테롤 대사와 Na channel에 영향을 주지 않았으며, 흰쥐에 있어서 Na channels에 대한 명백한 기전작용에 대한 연구가 더 필요하겠다.