

해조류 참도박의 메탄올 추출물이 고지방식이 흰쥐의 지질성분에 미치는 영향

박종철 · 장영인* · 도명술** · 김석환*** · 최종원****†

순천대학교 한약자원학과, *사회체육학과

한동대학교 생물식품공학부, *동아대학교 식품영양학과

****경성대학교 약학대학

Effect of Methanolic Extract of *Pachymeniopsis elliptica* on Lipids Component of Hyperlipidemic Rats

Jong-Cheol Park, Young-In Jang*, Myung-Sool Doo**, Seok-Hwan Kim*** and Jong-Won Choi****†

Dept. of Oriental Medicine Resources, and

*Dept. of Social-Physical Education, Suncheon National University, Suncheon 540-742, Korea

**School of Biological and Food Engineering, Handong University, Pohang 791-940, Korea

***Dept. of Food and Nutrient, Dong-A University, Pusan 604-714, Korea

****College of Pharmacy, Kyungsung University, Pusan 608-736, Korea

Abstract

Hypolipidemic effect of methanolic extract of marine algae, *Pachymeniopsis elliptica* was examined in hyperlipidemic rats. Male Sprague-Dawley(120±5g) rats were divided into five groups and fed high fat diets for four weeks. Each group was orally administered with methanolic extract of *P. elliptica* (PEM, 250, 500mg/kg), benzofibrate(BZF, 30mg/kg) and cholestyramine resin(CSR, 100mg/kg) daily for one week. Significant decreases in cholesterol, total lipid and triglyceride of both blood and liver were observed by the administration of the extract. But the levels of LDL- and HDL-cholesterol and the activity of lipase were not changed. Such results suggest that the extract may promote the fecal excretion of bile acid in hyperlipidemic rats.

Key words: marine algae, *Pachymeniopsis elliptica*, hypolipidemic, cholestyramine resin

서론

지구상에 존재하는 전체 생물 중 80% 이상이 해양환경에 서식하고 있는 것으로 알려져 그 생물종의 다양성에 있어서 해양은 무궁무진한 보고이다. 그리고 육상과는 달리 특이한 생태계를 이루는 환경 때문에 적자생존의 경쟁속에서 살아남기 위하여, 특히 물리적 방어능력이 부족한 해양생물의 2차 대사산물은 육상생물의 그것과는 상이한 화학적 특성을 가지게 되는 경우가 많다. 따라서 천연자원에서 의약품 등의 생리활성 물질을 탐색하여 개발하고자 하는 노력은 현재 해양생물자원을 대상으로 활발히 진행되고있다(1).

최근 우리나라는 평균 수명의 연장에 따른 고령인구의 증가와 식생활의 변화에 의한 성인병의 증가가 사

회적인 문제로 대두되고 있으며, 특히 고혈압이나 뇌졸중 등으로 인한 사망율 또한 높아져 가고 있으며(2), 고지혈증의 중요한 원인 중 하나가 되어 나타나는 동맥경화(3,4)와 뇌졸중(5,6) 등을 들 수 있다.

이에 저자 등은 수산생물 자원에 대한 활성연구를 진행하고 있는 과정(7,8)에 수산 생물자원 추출물에 대한 고지혈 흰쥐의 혈중 지질농도에 미치는 영향을 검색하였던 바 참도박의 추출물에 고지혈증의 개선효과에 대하여 검토하였다.

재료 및 방법

실험재료

수산생물자원으로 사용한 *Pachymeniopsis elliptica*

† To whom all correspondence should be addressed

(참도박)를 메탄올로 실온에서 냉침한 후 추출하여 얻은 추출물을 실험에 사용하였다. 재료는 전남대학교 해양학과 김광용교수에 의해 동정하였으며, 순천대학교 한약자원학과에 보관중이다.

실험동물

한국실험동물 개발로부터 구입한 Sprague-Dawley 계 숫흰쥐(120±5g)를 구입하여 본 대학 동물사에서 일주일 이상 고형사료로 예비사육시킨 후 사용하였다.

고지방식이의 조제는 Table 1과 같으며 식이와 물은 자유로이 한달간 섭취시켰고 사육실의 온도는 22±2°C, 습도는 55±5%를 유지하며 명암은 12시간 주기로 조절하였다. 참도박은 예비실험을 통하여 항고지혈증 효과가 있는 250mg/kg 및 500mg/kg, 대조물질로는 bezafibrate(BZF, 30mg/kg, 중근당)와 cholestyramine resin(CSR, 100mg/kg, 럭키제약)을 생리식염수에 현탁하여 1주일간 각각 needle zonde를 사용하여 하루에 한번씩 경구투여하였다.

Table 1. The composition of high fat diet

Ingredients	%
Casein	20.0
Corn oil	10.0
Lard	12.0
Starch	46.75
Cellulose	5.0
Mineral mixture	3.5
Vitamin mixture	1.0
Choline chloride	0.2
DL-methionine	0.3
Cholesterol	1.0
Cholic acid	0.25

Table 2. Effect of methanolic extract of *P. elliptica* on growth parameters of hyperlipidemic rats

Group	Dose(mg/kg)	Weight gain(4 wks)	Adipose tissue(epididymis, g)	Liver weight(g)
Normal		178.3±10.36 ^a (100)	4.87±0.42 ^a (100)	8.77±0.86 ^a (100)
Control	-	211.5±14.29 ^b (119)	6.82±0.34 ^b (140)	9.95±0.82 ^{a,b} (113)
PEM	250	185.4± 5.59 ^{a,c} (104)	6.37±0.60 ^{b,c} (131)	11.25±1.54 ^b (128)
PEM	500	205.4± 9.06 ^{b,c} (115)	6.31±0.46 ^{b,c} (130)	12.02±2.18 ^b (137)
BZF	30	179.6±19.0 ^a (101)	6.00±0.41 ^c (123)	10.9 ±1.33 ^{a,b} (124)
CSR	100	190.8±20.7 ^{a,b,c} (107)	5.94±0.19 ^c (122)	10.8 ±0.87 ^{a,b} (123)

The methanol extract(PEM) of *P. elliptica*, bezafibrate(BZF) and cholestyramine resin(CSR) were orally administered daily for one week, and rats were sacrificed 24hr after the final dose. Values are mean±S.D.(n=8), and means in a column sharing a same letter are not significantly different(p<0.05). Parenthesis are percentages of the normal values

혈액성분의 측정

Total cholesterol, triglyceride 및 phospholipid 측정은 시판 효소용 kit를 사용하였으며 HDL-, LDL-cholesterol(9,10) 및 lipase의 측정은 문헌의 방법(11,12)에 따라 조제된 kit를 사용하여 측정하였다.

간조직성분의 측정

간 일정량에 3배량의 0.9% NaCl을 첨가하여 균질기에서 마쇄한 후 Folch 등의 방법(13)에 따라 총 지질을 추출하였다. 총 지질 함량은 중량건조법에 따랐으며, 중성지질, 인지질의 함량은 시판효소 측정용 kit를 사용하였고, 총 cholesterol 함량은 Ichida의 방법(14)에 따랐다.

결과 및 고찰

체중 및 장기중량에 미치는 영향

정상식이 및 고지방식이를 섭취하게 하고 참도박의 메탄올 추출물을 1주간 경구 투여한 후 체중 및 장기의 무게에 미치는 영향을 관찰한 결과(Table 2)로서 고지방식이는 정상식이에 비하여 체중이 유의성있게 증가되었으며, 부고환 지방조직에 있어서는 정상식이군 보다 증가되었다. 이로써 본 실험에 사용한 고지방식이는 체중의 증가 뿐만 아니라 지방조직의 함량도 증가하였다. 그러나 간장의 중량은 다소 증가하였으나 통계적인 유의성은 없었다. 참도박 메탄올 추출물의 투여군에서도 체중 및 지방조직의 중량이 정상군에 비하여서는 증가되었으나 고지방식이를 투여한 군 보다는 약간의 감소하는 경향을 보였다.

간장 조직 중의 지질함량 변화

참도박 메탄올 추출물의 투여에 따른 간조직 중의 총 지질, cholesterol 및 triglyceride의 함량 변화는 Table 3와 같다. 간조직 중의 cholesterol의 함량은 고지방식을 투여한 군은 유의적으로 증가하였으나 참도박 메탄올 추출물의 투여군은 고지방식을 투여한 군 보다 감소하는 경향을 보였으며, 또한 간조직 중의 triglyceride 및 총 지질의 함량 변화도 cholesterol의 결과와 유사하였다. 한편, 참도박 메탄올 추출물의 용량을 500mg/kg 투여시에는 250mg/kg 투여시와 달리 간조직 중 지질 함량의 변동은 관찰되지 않았다.

혈청 cholesterol 및 동맥경화지수에 미치는 영향
고지방식으로 사육한 후 혈청 cholesterol 및 동맥경

화지수를 관찰하였다(Table 4). 총 cholesterol의 농도 및 LDL-cholesterol의 함량은 정상군 보다 고지방식으로 사육한 실험군에서 현저히 증가되었으며, 고지방식이군에 참도박 메탄올 추출물을 250과 500mg/kg을 경구로 섭취시킨 군은 정상군에는 미치지 않으나 대조군에 비하여 총 cholesterol의 함량은 감소되었으나 LDL-, HDL-cholesterol의 함량에는 별다른 영향이 없었다. 또한 동맥경화지수도 현저히 감소되었다. 고지방식이군에 대조약물로 bezafibrate의 투여한 군에서는 total cholesterol 및 LDL-cholesterol의 함량이 현저히 감소되었고, HDL-cholesterol의 함량도 대조군 보다 약 80%의 현저한 증가를 보였다. Cholestyramine resin을 투여한 군은 대조군에 비하여 total cholesterol의 함량은 현저히 감소되었으나 HDL-cholesterol의 함량은 변화가 없으나, LDL-cholesterol의 함량은 bezofibrate의

Table 3. Effect of methanolic extract of *P. elliptica* on the hepatic lipid concentration of hyperlipidemic rats

Group	Dose (mg/kg)	Total lipid	Cholesterol	Triglyceride
		(mg/g of tissue)		
Normal		14.6 ± 1.05 ^a (100)	2.25 ± 0.20 ^a (100)	9.52 ± 0.82 ^a (100)
Control	—	31.2 ± 3.72 ^b (214)	4.08 ± 0.34 ^b (181)	28.20 ± 4.57 ^b (296)
PEM	250	25.0 ± 3.10 ^{bc} (171)	3.29 ± 0.21 ^c (146)	20.80 ± 3.46 ^{cd} (218)
PEM	500	26.9 ± 4.32 ^{bc} (184)	3.10 ± 0.42 ^{cd} (138)	22.80 ± 2.92 ^{bc} (239)
BZF	30	18.1 ± 2.50 ^{ae} (124)	2.56 ± 0.18 ^{ad} (114)	15.5 ± 3.00 ^d (163)
CSR	100	20.0 ± 1.32 ^{de} (137)	2.83 ± 0.16 ^{cd} (126)	16.5 ± 3.69 ^d (173)

The methanol extract(PEM) of *P. elliptica*, bezafibrate(BZF) and cholestyramine resin(CSR) were orally administered daily for one week, and rats were sacrificed 24hr after the final dose. Values are mean ± S.D.(n=8), and means in a column sharing a same letter are not significantly different(p<0.05). Parenthesis are percentages of the normal values

Table 4. Effect of methanolic extract of *P. elliptica* on serum cholesterol in hyperlipidemic rats

Group	Dose (mg/kg)	Cholesterol(mg/dl)			A.I.
		Total	HDL	LDL	
Normal		91.2 ± 7.07 ^a (100)	19.7 ± 1.15 ^a (100)	27.4 ± 4.10 ^a (100)	3.63 ± 0.11 ^a (100)
Control	—	163.4 ± 10.2 ^b (179)	22.8 ± 1.86 ^a (116)	98.3 ± 10.0 ^b (359)	6.17 ± 0.33 ^b (170)
PEM	250	127.2 ± 5.66 ^c (140)	23.2 ± 2.84 ^a (118)	103.1 ± 8.60 ^b (376)	4.48 ± 0.43 ^c (123)
PEM	500	115.6 ± 8.96 ^c (127)	25.7 ± 5.36 ^a (130)	89.6 ± 8.96 ^{bc} (327)	4.50 ± 0.62 ^c (124)
BZF	30	133.7 ± 9.87 ^c (147)	36.5 ± 3.63 ^b (185)	58.3 ± 4.98 ^d (213)	2.66 ± 0.19 ^d (73)
CSR	100	95.7 ± 6.23 ^a (105)	22.9 ± 4.38 ^a (116)	78.3 ± 9.36 ^{bc} (286)	3.18 ± 0.55 ^{ad} (88)

The methanol extract(PEM) of *P. elliptica*, bezafibrate(BZF) and cholestyramine resin(CSR) were orally administered daily for one week, and rats were sacrificed 24hr after the final dose. Values are mean ± S.D.(n=8), and means in a column sharing a same letter are not significantly different(p<0.05). Parenthesis are percentages of the normal values

투여와는 차이가 있으나 대조군에 비하여 감소하였다.

혈청 지질성분에 미치는 영향

고지방식이군에 참도박 메탄올 투여하고 혈중 지질 성분의 변동을 관찰한 성적이 Table 5이다. 총 지질 및 triglyceride의 함량은 고지방식이군이 정상군에 비하여 현저히 증가하였으며, 고지방식이 투여군에 참도박의 메탄올 추출물을 투여한 군에서는 총 지질 및 triglyceride의 함량이 현저히 억제되었다. 한편 phospholipid의 함량은 별다른 영향이 없었다. Heparin(중외제약, 100unit/kg)을 꼬리정맥으로 투여하고 2시간 후 혈중 lipase의 활성을 측정하였던 바 고지방식이를 섭취하므로써 정상식이군 보다 증가되던 것이 참도박의 메탄올 추출물을 투여하여도 고지방식이 투여군과 별다른 영향이 없었다. 한편, 고지방식이 유도군에 bezofibrate 및 cholestyramine resin의 투여군에서는 total lipid 및 triglyceride의 함량이 대조군에 비하여 현저히 감소되었으며, 특히 bezofibrate의 투여군에서는 혈중 lipase의 활성이 대조군에 비해 약 2배 정도 현저히 증가되었으나 cholestyramine resin의 투여군은 대조군과 별다른 영향이 없었다.

일반적으로 고지혈증은 소장에서 triglyceride의 합성과 chylomicron의 분비 증가, 간장에서의 triglyceride의 합성 및 분비 증가, HDL-cholesterol의 합성 저하 및 lipase의 활성 감소로 인한 말초조직에서의 triglyceride의 제거 감소에 기인하는 것으로 알려져 있다(15,16). 본 실험에서 고지방식이의 유발로 혈중 total cholesterol,

LDL-cholesterol의 함량 및 간 조직 중의 총 지질, cholesterol과 triglyceride의 함량이 증가되던 것이 고지방식이군에 참도박 메탄올 추출물을 투여하므로써 저하되었으며, triglyceride를 분해하는 효소(17,18)인 혈중 lipase의 활성은 고지혈증의 유발로 정상군에 비하여 다소 증가되는 경향을 보였으나 참도박 메탄올 추출물의 투여에서도 대조군과 별다른 영향이 없었다. 이러한 참도박 메탄올 추출물의 투여가 고지혈증의 개선에 효과가 어떠한 기전에 의하여 나타나는가를 구명할 목적으로 주로 lipoprotein lipase의 활성을 증가시켜 triglyceride의 분해를 촉진시키며, 또한 간에서 VLDL의 합성 및 분비를 억제시키는 작용이 있는 bezofibrate(19-21)와 염기성 음이온 교환수지로 장관내에서 담즙산과 결합되므로써 담즙산이 재흡수되는 대신 변으로 배설을 증가시키며 LDL의 농도를 감소시켜 혈중 cholesterol의 농도를 저하시키는 작용이 있는 cholestyramine resin(22,23)은 고지혈증의 개선제로 임상에서 사용하고 있는 점을 감안하여 이들을 대조 약물로 하여 관찰하였던 바 참도박 메탄올 추출물의 투여로서 고지혈증이 다소 개선되고 있는 것은 비교약물로 사용한 bezofibrate 보다는 cholestyramine resin의 투여군과 비슷한 결과를 관찰할 수 있었다. 이로부터 고지방식이로 유발시킨 실험동물에 참도박 메탄올 추출물의 투여가 고지혈증의 개선 효과는 아마 체내에 생성된 지질을 체외로 배설시키는 작용에 의하여 나타나는 것이 아닌가 생각되며 앞으로 많은 연구를 병행하여야 할 것으로 사료된다.

Table 5. Effect of methanolic extract of *P. elliptica* on the concentration of serum lipid composition in hyperlipidemic rats

Group	Dose (mg/kg)	Total lipid	Phospholipid (mg/dl)	Triglyceride	Lipase unit ¹⁾
Normal		232.2±30.7 ^a (100)	119.1±14.7 ^a (100)	86.3±10.8 ^a (100)	0.84±0.11 ^a (100)
Control	-	481.3±20.4 ^b (207)	130.6±17.4 ^a (110)	195.0±15.7 ^b (226)	0.96±0.15 ^a (114)
PEM	250	386.0±22.9 ^c (166)	126.2±13.2 ^a (106)	142.7±15.5 ^c (166)	0.98±0.14 ^a (117)
PEM	500	346.0±16.7 ^d (149)	131.6±15.3 ^a (110)	138.9±13.9 ^c (161)	1.04±0.23 ^a (124)
BZF	30	256.2±15.8 ^a (110)	122.7±18.6 ^a (103)	102.4±9.98 ^a (119)	1.98±0.29 ^b (236)
CSR	100	300.1±19.6 ^c (129)	135.6±20.9 ^a (114)	150.6±12.4 ^c (175)	0.93±0.18 ^a (111)

The methanol extract(PEM) of *P. elliptica*, bezafibrate(BZF) and cholestyramine resin(CSR) were orally administered daily for one week, and rats were sacrificed 24hr after the final dose. Values are mean±S.D.(n=8), and means in a column sharing a same letter are not significantly different(p<0.05). Parenthesis are percentages of the normal values

¹⁾One unit of 0.05N-NaOH(ml) needed to neutralize fatty acid formed

요 약

해조류인 참도박으로 부터 고지혈증 개선효과를 관찰하기 위하여 고지혈증을 유발시킨 흰쥐에 메탄올 추출물을 투여하고 혈액 및 간조직에서의 지방 함량을 측정하였다. 그 결과 참도박의 메탄올 추출물의 투여는 지방조직의 무게는 정상군에는 미치지 않으나 대조군에 비해 다소 감소하는 경향을 보였다. 고지방식으로 인위적으로 고지혈증을 유발시켰을 때 정상군 보다 total cholesterol, LDL-cholesterol의 함량이 증가되었던 것이 추출물의 투여로 total cholesterol의 함량이 현저히 감소되었으나 LDL-cholesterol의 함량은 별다른 영향이 없었다. 또한 이들의 고지방식이군 보다 total lipid, triglyceride의 함량도 감소시켰다.

감사의 글

이 연구는 1995년도 교육부 학술연구조성비(해양, 수산과학분야, KIOS 95-2-11) 지원에 의한 결과의 일부입니다.

문 헌

1. 정지형 : 수산과학의 하이테크(김영섭, 정현도 편집). 부산수산대학교 해양과학공동연구소, p.219(1996)
2. 경제기획원 조사통계국 : 한국통계연감. 경제기획원, p. 62(1990)
3. Illongworth, D. R. : Drug therapy hypercholesterolemia. *Clin. Chem.*, **34**, 123(1988)
4. DeJovine, C. A. and Harris, W. S. : The pharmacological treatment of dyslipidemia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **26**, 265(1989)
5. Candelise, L., Bianchi, F., Albanaese, V., Bonelli, G., Bossao, L., Inzitari, D., Mariani, F., Rasura, M., Rognoni, F., Sangiovanni, G. and Fieschi, C. : Italian multicenter study on reversible cerebral cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke*, **15**, 379(1984)
6. Teli, G., Crouse, J. R. and Furberg, C. D. : Relation between blood lipid, lipoproteins and cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke*, **19**, 423(1989)
7. 박종철, 최종원 : 수산생물자원 추출물의 과산화지질 생성의 억제효과. *생약학회지*, **27**, 117(1996)

8. Lee, J. Y., Par, J. C. and Choi, J. S. : Antioxidant activity of *Ecklonia stolonifera*. *Arch. Pharm. Res.*, **19**, 223 (1996)
9. Noma, A., Nakayama, K. N., Kita, M. and Okabe, H. : Simultaneous determination of serum cholesterol in high- and low-density lipoproteins with use of heparin, Ca^{+} , and an anion exchange resin. *Clin. Chem.*, **24**, 1504 (1978)
10. Noma, A., Okabe, H., Nakayama, K. N., Ueno, Y. and Shinohara, H. : Improved method for simultaneous determination of cholesterol in high- and low-density lipoprotein. *Clin. Chem.*, **25**, 1480(1979)
11. Tietz, N. W. and Fiereck, E. A. : A specific method for serum lipase determination. *Clin. Chem.*, **13**, 352(1966)
12. Fruchart, J. C., Sezille, G. and Juillard, J. : New method of determination of the lipase activity of the serum, clinical application. *Little Med.*, **19**, 87(1974)
13. Folch, J., Lees, M. and Stanley, G. H. : A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, **226**, 497(1957)
14. Ichida, T. : The effect of cholesterol-feeding on the tissue lipids. *Hokkaido J. Med. Sci.*, **38**, 67(1963)
15. Miller, N. E. : The evidence for the antiatherogenicity of high density lipoprotein in man. *Lipid*, **13**, 914(1978)
16. Ross, R. : The pathogenesis of atherosclerosis. *New Engl. J. Med.*, **314**, 488(1986)
17. Yang, J. S. and Biggs, H. G. : A rapid and reliable measurement of serum lipase activity. *Clin. Chem.*, **17**, 512 (1971)
18. Giada, F., Baldo-Enzi, G., Balocehi, M. R., Zaliani, G., Baroni, L. and Fellin, R. : Heparin-released plasma lipase activities, lipoprotein and apoprotein levels in young adult cyclists and sedentary men. *Int. J. Sports Med.*, **9**, 270(1988)
19. Havel, R. J. and Kane, J. P. : Therapy of hyperlipidemic states. *Annu. Rev. Med.*, **33**, 417(1982)
20. Kane, J. P. and Havel, R. J. : Treatment of hyperlipidemia. *Annu. Rev. Med.*, **37**, 427(1986)
21. Malloy, M. J. and Kane, J. P. : Medical management of hyperlipidemic states. *Adv. Intern. Med.*, **39**, 603 (1994)
22. Kane, J. P. and Malloy, M. J. : treatment of hyperlipidemia. *Med. Clin. North Am.*, **66**, 537(1982)
23. Robins, S. J., Fasulo, J. M., Lessard, P. D. and Patton, G. M. : Hepatic cholesterol synthesis and the secretion of newly synthesized cholesterol in bile. *Biochem. J.*, **289**, 41(1993)

(1996년 8월 7일 접수)