

가시오갈피 줄기의 물 추출물이 지질대사에 미치는 영향

이연실 · 정상훈 · 임순성 · 지 준 · 이상현 · 신국현*

서울대학교 천연물과학연구소

Effects of the Water Extract from the Stem Bark of *Acanthopanax senticosus* on Hyperlipidemia in Rats

Yeon Sil Lee, Sang Hoon Jung, Soon Sung Lim, Jun Ji,

Sang Hyun Lee and Kuk Hyun Shin*

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

Abstract – The effects of the water extract from the stem bark of *Acanthopanax senticosus* were evaluated on hyperlipidemic rats induced by lipid rich diet or poloxamer-407. The water extracts, when administered orally for 3 consecutive days in hyperlipidemic rats induced by poloxamer-407 (1 ml of 30%), was found to cause a significant decrease in plasma cholesterol and triglyceride concentrations. The water extracts, when treated orally for 5 consecutive days also showed a significant inhibition of serum total cholesterol and triglyceride level in rats treated with lipid rich diet (15% cholesterol, 1% sodium cholate and 84% corn oil). HDL-cholesterol, however, was increased significantly.

Key words – *Acanthopanax senticosus*, hypolipidemic action, cholesterol, triglyceride, poloxamer-407, lipid-rich diet.

오갈피 또는 가시오갈피(*Acanthopanax senticosus* Harms, *Eleutherococcus senticosus* Maxim.)는 한반도와 시베리아 및 중국의 고지대에 자생하는 Araliaceae에 속하는 다년생 낙엽 관목으로서 오갈피 또는 가시오갈피의 근피 또는 수피인 오가피는 동의보감을 위시한 한약집성방, 신농본초경 및 본초강목에 이르기까지 고전 한의서에 그 약리효능이 탁월한 것으로 기재되어 강장제로서 기관지천식 치료, 육체력 증진, 근골격 증진, 항 암, 항 노화, 항 피로, adaptogenic 활성 등의 효과¹⁾가 알려져 있으며 우리나라를 비롯한 동양에서 고래로부터 귀중한 한약재의 하나로 사용하여 왔다. 1969년 Brekhmann이 가시오갈피에 “외인성 비특이적 해로운 자극에 대한 저항력 증진 효과” 즉, 소위 adaptogen으로서의 효능²⁾이 있음을 주장한 이래 인삼과 함께 국내외적으로 귀중한 연구 대상이 되고

있음은 주지의 사실이다. 중추신경계에 대하여서도 억제작용을 나타내나 실험에 따라서는 진정, 흥분의 양면성을 나타내어 인삼과 같이 adaptogen의 성격을 보이나 그 작용기전에 상이함을 보임이 증명된 바 있다.²⁾

한편 중국에서는 임상에서 가시오갈피의 줄기 껍질물 추출물을 근피 대용으로 강장제로 사용하였으며³⁾ 가시오갈피 뿌리에 함유된 활성성분이 인체에서 세포의 저항력 즉, 면역기능이나 폐활량에 미치는 효과를 측정하고 시료 투여군에서 항고지혈증 효과가 있음을 관찰하였으며⁴⁾ 또한 오갈피 제제 투여로 lipid의 glycogen으로의 전환 증진과 실험적 심근경색에서 세포의 손상을 감소시키며 triglyceride의 유의성 있는 감소를 초래한다⁵⁾는 실험결과를 얻고 있다. 가시오갈피 나무의 근피나 줄기에서 수많은 유효성분들이 분리된바 있으며 이 성분들의 생리활성 연구도 많이 수행되고 있으나 β -sitosterol 및 sesamin의 콜레스테롤 저하효과,^{6,7)} isofraxidin에 이담작용⁸⁾이 있음이 보고된

*교신저자 : Fax : 02-762-8322

때 그치고 있다. 따라서 본 연구에서는 가시오갈피로부터 지질대사에 유효한 성분과 그 작용기전을 구명할 목적의 일환으로 가시오갈피 줄기의 물 추출물을 대상으로 최근 고지혈증 발생기전 구명에 이용되고 있는 poloxamer-407-유발 고지혈증 실험 model^{9,10}과 고지방식으로 유발시킨 고지혈증 실험 model¹¹을 활용하여 지질대사에 미치는 효과를 측정할 결과를 보고한다.

재료 및 방법

실험재료 - 본 연구의 수행을 위하여 그린케이(주)에서 제공한 백두산에 자생하는 가시오갈피 줄기 추출물을 실험 재료로 하였다. 즉, 가시오갈피 줄기를 완전히 건조 후 2kg에 물 10L를 가하여 고압 증탕기로 8시간씩 추출 후 농축한 것을 실험에 사용하였다.

실험동물 - 실험동물로서 서울대학교 천연물과학연구소에서 계대 사육한 순계 Sprague-Dawley웅성 랫트(200~220 g)를 사용하였으며 12 h/day and night cycle(22±2°C)로 air-condition을 유지한 동물실험실에서 적응시켰으며 고품사료 및 식수를 자유롭게 먹을 수 있도록 공급하였다.

실험방법

Poloxamer-407로 유발된 고지혈증에 미치는 효과의 측정 - Poloxamer-407(Pluronic F-127, M.W.=12,600) 용액은 cold method⁹에 따라 조제하였으며, poloxamer-407을 증류수에 용해시켜 최종농도가 30%가 되도록 하였다. Poloxamer-407 용액은 실온에서 겔상태로 존재하므로 복강 투여 전에 완전히 용해시켰다. Lovastatin 정제는 중외제약 Mevacor[®]을 구입하여 마쇄한 후 이차증류수에 용해시킨 3.3%(v/v) glycerol과 0.4%(w/v) carboxymethyl cellulose을 사용해서 경구투여용 현탁액으로 하였다.

100-130 g정도의 웅성 Sprague-Dawley 흰쥐를 각 cage 마다 5 마리씩 넣고 21-23°C 자동제어 시스템 하에서 적어도 2주 정도 feeding schedules과 diurnal rhythms의 변화에 적응시켰다. 실험 시작시에는 약 200-220 g 정도의 무게가 나갔으며 9개의 실험군으로 나누었다. Poloxamer-407 용액 1 ml씩 복강 투여하고 2시간 후부터 3일 연속 하루에 한번 lovastatin(75 mg/kg)과 시료를 경구 투여하였다. 시료 마지막 투여 후 12시간 절식시킨 후 복부대동맥에서 채혈하여 원심분

리한 후 혈청을 분리하여 측정 전까지 냉동보관하였다. Triglyceride와 cholesterol을 각각의 diagnostic enzyme kits reagent(신양화학)로 측정하였다.

고지방식으로 유발시킨 고지혈증에 미치는 효과의 측정 - 고지방식에 미치는 효과의 측정은 80 g 내외의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 약 2주간 환경에 적응시켜 200 g 전후가 되는 것을 9 그룹으로 나누고 normal group만을 제외하고 15% cholesterol, 1% sodium choleate, 84% corn oil 혼합액(oil mixture)을 2주간 경구투여하였다. Control에는 saline, 대조약물 투여군은 chitosan oligosaccharide(100 mg/kg), 가시오갈피 줄기 추출물 시료는 100 mg/kg과 300 mg/kg 두 용량으로 일주일간 경구투여하였다. 시료 마지막 투여 후 12시간 절식시킨 다음 복부 대동맥으로부터 혈액 10 ml를 채취하여 원심분리하여 혈청을 얻었다. 혈중 total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride을 각각의 kits reagent를 사용하여 측정된 후 control군과 sample군간의 차를 비교하였다.

통계처리 - 모든 실험의 측정치는 student's *t*-test로 통계 처리하여 대조군과의 유의성 차를 검정하였다.

결과 및 고찰

Poloxamer-407로 유발된 고지혈증에 미치는 효과 - 혈중 cholesterol 과 triglyceride가 비정상적으로 높아지면 심장 질환의 유발 위험이 높아지며 지질의 억제제로 동맥경화나 관상동맥 질환의 위험이 감소된다. 가시오갈피의 지질 억제효과를 탐색하기 위하여 고지혈증 유발물질로 알려진 비이온성 계면활성물질인 poloxamer-407로 유발시킨 고지혈증에 대한 억제효과를 측정하였다.

흰쥐를 실험동물로 하고 100 및 300 mg/kg 씩 3일간 경구투여하고 poloxamer-407을 300 mg/kg(30%, 1 ml, i.p.) 씩 주사하고 48시간 후 채혈하여 원심분리하여 plasma를 얻고 -20°C로 동결시킨 다음 cholesterol 및 triglyceride의 함량을 각각 측정하였으며 그 결과를 Fig. 1 및 2에 표시하였다.

Fig. 1에서 보는 바와 같이 가시오갈피 추출물과 대조약물 lovastatin 75 mg/kg 투여가 혈중 cholesterol 농도에 미치는 영향을 비교 할 때 가시오갈피 추출물 300 mg/kg 투여군이 대조군에 비해 24%의 유의성있는 억제효과를 보였으며 이때 대조약물인 lovastatin은 35%의 억제효과를 보였다. 혈중 triglyceride 함량의

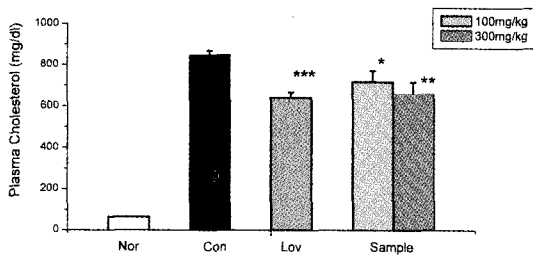


Fig. 1. Effect of sample on plasma cholesterol change mediated by poloxamer-407 (P-407). Nor, non-injected control group; Con, P-407-injected control group on day 2; Lov, rats injected with 1 ml of 3-% (w/w) P-407 vehicle on day 2 and an oral dose of Lovastatin on days 1,2, and 3 (75 mg/kg/d×3d); Sample, water extract followed the same administration method as lovastatin except that they were administrated orally from 3 days before P-407 injection. All data represent the mean ± S.E.M. Significantly different from control group (**P<0.001, **P<0.01, *P<0.05).

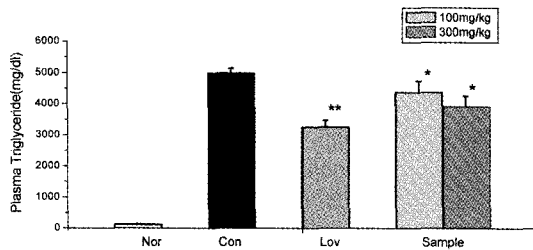


Fig. 2. Effect of sample on plasma triglyceride change mediated by poloxamer-407 (P-407). Nor, non-injected control group; Con, P-407-injected control group on day 2; Lov, rats injected with 1 ml of 30% (w/w) P-407 vehicle on day 2 and an oral dose of Lovastatin on days 1,2, and 3 (75 mg/kg/d×3d); Sample, water extract followed the same administration method as lovastatin except that they were administrated orally from 3 days before P-407 injection. All data represent the mean ± S.E.M. Significantly different from control group (**P<0.001, *P<0.05).

경우도 이와 유사하게 가시오갈피 추출물 100 및 300 mg/kg 투여군 모두에서 농도 의존적으로 비교적 높은 억제효과를 보였다(Fig. 2).

계면활성제의 하나인 poloxamer-407을 이용하는 방법^{9,10)}은 흰쥐에서 고cholesterol 혈증이나 고지질혈증의 화학적 증진효과를 측정하는 새로운 실험 model로서 그 작용기전이 간에서 HMG-CoA reductase 활성을 증진하며 상피세포 표면에 존재하는 순환하고 있는 혈 중 triglyceride의 가수분해에 관여하는 효소인 lipoprotein lipase를 강력하게 억제함으로써 hypertriglyceridemia를 일으키는 물질로 알려져 기존의 방

법에 비하여 고지혈증 발생 기전을 검토하는 데 유리한 장점을 가지고 있다. 따라서 직접적으로 각 효소에 대한 억제 혹은 증진효과를 확인하진 않았지만 위의 실험 결과로부터 가시오갈피 줄기 물추출물의 고지혈증 억제작용 기전의 하나는 간의 HMG-CoA reductase 활성의 억제 혹은 lipoprotein lipase 효소활성의 증진에 기인하는 것으로 추정된다.

고지방식이로 유발시킨 고지혈증에 미치는 효과 - 임상에서 cholesterol은 동맥경화증의 원인물질로서 혈중의 VLDL 증가를 초래하며, 혈소판응집이 LDL이나 VLDL의 atherogenic properties에 기여하며,⁴⁾ 더욱이 고triglyceride혈증이 동맥혈관의 혈전증 증가의 위험을 증가시키며 HDL-cholesterol 저하와 총 cholesterol 증가를 수반할 때 동맥경화 위험인자가 된다고 보고되었다.^{12,13)} 또한 고지질단백혈증 치료의 근본적 관점은 이 병증이 동맥의 경화를 수반한다는데 그 관점을 두고 있으며 그 치료는 식이요법이 기초이고 약물에 의한 처치는 이차적이라고 볼 수 있다. 약물의 작용기전에 따라 고지혈증 치료약물은 cholesterol과 bile acids의 흡수, lipoprotein의 분비와 제거, cholesterol의 합성 등의 억제와 관련이 있다.^{14,15)}

가시오갈피 추출물들의 고지혈증에 미치는 효과를 좀더 체계적으로 탐색하기 위하여 흰쥐에 고농도의 cholesterol이 함유된 고지방식이를 투여하고 혈중의 총 cholesterol과 HDL-cholesterol 및 triglyceride 농도에 미치는 가시오갈피 추출물의 효과를 측정 한 결과 가시오갈피 추출물 100 및 300 mg/kg 투여군

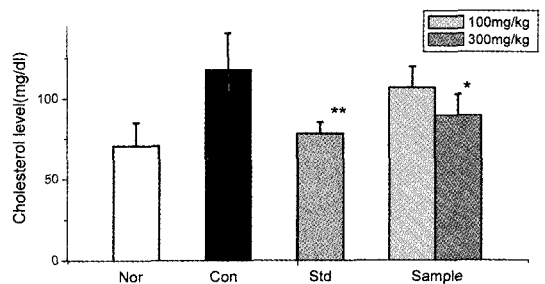


Fig. 3. Effect of sample on serum total cholesterol level in rats. All groups were given corn oil (10 ml/kg/B.W) containing 15% cholesterol and 1% sodium cholate (Oil mixture) orally for 5 days and blood was taken 12 hours after the 1st administration of samples. Nor, normal group; Con, Oil mixture and saline was given orally for 5 consecutive days; Std, chitosan oligosaccharide; sample, 100 mg/kg, 300 mg/kg. Significantly different from the control (**P<0.01, *P<0.05).

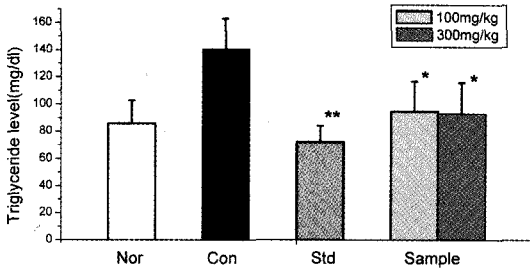


Fig. 4. Effect of sample on serum triglyceride level in rats. All groups were given corn oil (10 ml/kg/B.W) containing 15% cholesterol and 1% sodium cholate (Oil mixture) orally for 5 days and blood was taken 12 hours after the last administration of samples. Nor, normal group; Con, Oil mixture and saline was given orally for 5 consecutive day; Std, chitosan oligosaccharide; sample, 100 mg/kg, 300 mg/kg. Significantly different from the control (**P<0.001, *P<0.02).

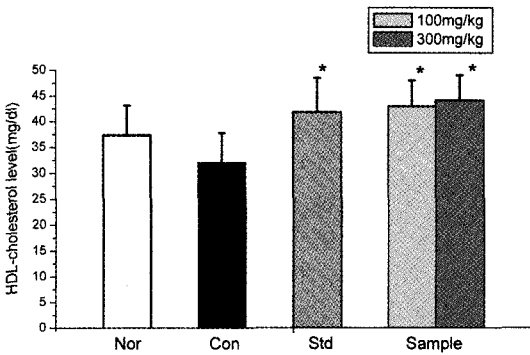


Fig. 5. Effect of sample on serum HDL-cholesterol level in rats. All groups were given corn oil (10 ml/kg/B.W) containing 15% cholesterol and 1% sodium cholate (oil mixture) orally for 5 days and blood was taken 12 hours after the last administration of samples. Nor, normal group; Con, Oil mixture and saline was given orally for 5 consecutive days; Std, chitosan oligosaccharide; Sample, 100 mg/kg, 300 mg/kg. Significantly different from the control (*P<0.05).

모두에서 용량의존적으로 cholesterol과 triglyceride level를 저하시켰다. 특히, 300 mg/kg 투여군에서는 cholesterol과 triglyceride가 각각 30%, 37%의 유의성 있는 저하효과를 나타내었다(Fig. 3, 4). 이에 반하여 유의한 cholesterol로 알려진 HDL-cholesterol level은 가시오갈피 추출물 투여로 인해 대조군에 비하여 유의성있게 상승함을 관찰하였다. 즉, 대조약물인 chitosan oligosaccharide의 30.2% 상승효과 보다도 100 및 300 mg/kg의 두 용량 투여군이 각각 33.7%, 37.5%의 상승효과로서 다소 높은 활성을 나타내었다

(Fig. 5).

이상의 실험결과를 종합하면 가시오갈피 줄기 물추출물은 흰쥐에서 경구투여시 고지방식이에 의해 상승된 혈중 cholesterol과 triglyceride의 함량을 억제하는 반면 HDL-cholesterol의 함량을 증가시키는 작용이 있으며 앞으로 고지혈증의 저해효과에 유효한 성분의 탐색과 그 작용기전의 구명이 과제로 생각된다.

인용문헌

1. Kao, K. B. (1981) "Chinese Ciwujia studies", ed. by Heilongjiang Institute of Traditional Chinese Medicine, pp. 2. Harbin.
2. Brekhmann, I. I. and Dardymov, I. D. (1969) New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9: 419-430.
3. Nishibe, S., Kinoshita, H., Takeda, H. and Okano, G. (1990) Phenolic compounds from stem bark of *A. senticosus* and their chronic swimming stressed rats. *Chem. Pharm. Bull.* 38(6): 1763-1765.
4. Szolomicki, S., Samochowiec, L., Wojcicki, J. and Drozdik, M. (2000) The influence of active components of *Eleutherococcus senticosus* on cellular defence and physical fitness in man. *Phytotherapy Res.* 14(1): 30-35.
5. Afanasieva, T. N. and Lebkoval, N. P. (1987) Effect of *Eleutherococcus* on subcellular structures of the heart in experimental myocardial infarct. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 103(2): 212-215.
6. Hirata, F., Fujita, K., Ishikura, Y., Hosoda, K., and Ishikawa, H. (1996) Hypocholesterolemic effect of sesame lignan in humans. *Atherosclerosis* 122(1): 135-136.
7. Heinemann, T., Axtmann, G., and Von Bergmann, K. (1993) Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *European Journal of Clinical Investigation* 23(12): 827-831.
8. Danielak, R., Popowska, E., and Borkowski, B. (1973) The preparation of vegetable products containing isofraxidin, silibin, and Glauicum alkaloids and evaluation of their choloretic action. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy* 25(3): 271-283.
9. Wout, Z. G. M., Pec, E. A., Maggiore, J. A., Williams, R. H., Palicharla, P. and Johnston, T. P. (1992) Poloxamer 407-mediated changes in plasma cholesterol and triglyceride following intraperitoneal injection to rats. *J. Parenteral Sci & Technol.* 46(6): 192-200.
10. Johnston, T. P. and Palmer, W. K. (1993) Mechanism of poloxamer 407-induced hypertriglyceridemia in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 46(6): 1037-1042.
11. Sugano, M., Fujikawa, T., Hiratsuji, Y., Nakashima, K.,

- Fukuda, N. and Hasegawa, Y. A. (1980) Novel use of chitosan as a hypocholesterolemic agent in rats. *Am. J. Clin. Nutr.* 33(4): 787-793.
12. Drexel, H., Amann, F. W. and Beran, J. (1994) Plasma triglycerides and free lipoprotein cholesterol fractions are independent predictors of the extent of coronary atherosclerosis. *Circulation* 90 (5): 2230-2235.
13. Olsson, A. G. (1974) Hyperlipidemia, lipoproteins and coronary heart disease. *Acta. Caridol. Suppl.* 20: 37-45.
14. Brown, M. S. and Goldstein, J. L. (1983) Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.* 52(1): 223-227.
15. Howard, G. and Pizzo, S. (1993) Lipoprotein(a) and role in atherothrombotic disease. *Lab. Invest.* 69(4): 373-377.

(2001년 4월 23일 접수)