

손바닥선인장 열매 및 줄기 추출물의 생리활성(III)- 흰쥐의 알코올성 고지혈증에 미치는 영향

최종원* · 이정규 · 문영인¹ · 박희준² · 한용남³
경성대학교 약학대학, ¹제주도 북제주군 농업기술센터,
²상지대학교 응용식물과학부, ³서울대학교 천연물과학연구소

Biological Activities of the Extracts from Fruit and Stem of Prickly Pear(*Opuntia ficus-indica* var. *saboten*) III. - Effects on Subacute Alcoholic Hyperlipidemia in Rats

Jongwon Choi*, Chung Kyu Lee, Young In Moon¹, Hee-Juhn Park², and Yong Nam Han³

College of Pharmacy, Kyungsung University, Pusan 608-736

¹Bukjeju County Rural Community Guidance Center, Bukjeju, Jeju 695-905

²Division of Applied Plant Sciences, Sangji University, Wonju, Gangwon 220-702

³Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

Abstract – The extracts from stem and fruit of Cactus (*Opuntia ficus-indica* var. *saboten* Makino) were applied to confirm the antiatherosclerotic effects in subacute alcoholic hyperlipidemic rats. It was observed that several indications of hyperlipidemia were prevented or changed by the treatments of the extracts but activities of hepatic HMG-CoA reductase and alcohol dehydrogenase were not affected, which suggest that the extracts may promote the fecal excretion and delay the absorption of alcohol in hyperlipidemic rats.

Key words – *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*, Cactaceae, hypolipidemic, anti-atherosclerotic, alcoholic-hyperlipidemia

최근 우리 나라 사람들도 다양한 생활 환경의 변화로 질병 형태에 있어서 많은 변화를 가져왔으며 특히 순환계 및 맥관계 질환(심장병, 암, 고지혈증, 당뇨병 등) 등 노화와 관련된 대사성 질환이 증가되는 추세이다. 이러한 대사성 질환의 80% 이상이 주로 환경성 요인 (오염, 식이 및 약물 등)에 의한 것으로 알려져 있으며 그 발생률이 매년 증가하고 있으므로 대사성 질환에 미치는 제주도 산 손바닥선인장의 열매 및 줄기의 고지혈성 동맥경화에 대한 영향을 검색하고 예방 내지 치료약을 개발할 목적으로 일반 약리시험 및 식이성 고지혈증에 미치는 영향을 검토한 이전의 연구 결과^{1,2)}에 이어서 아급성 알코올 중독으로 인한 고지혈증에 미치는 영향을 검토하였다.

실험재료 및 방법

실험동물 및 시약 – 한국실험동물개발의 Sprague-Dawley 계 흰쥐(체중 150 g 내외)를 일정한 조건(온도: 24±2°C, 습도: 55~60%, 명암: 12시간 주야)으로 1주일 이상 적응시킨 후 본 실험에 사용하였다. 시약은 cholesterols(Wako Pure Chemical Ind.), 0.5% Na-cholic acid(Janssen Chemical), total cholesterol 및 triglyceride 측정 kit(AM 202-K 및 AM 157S-K, 이상 아산), HDL cholesterol kit(AM 203-K, 아산 및 Boehringer Mannheim), lipase kit 및 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(이상 Sigma), hypoxanthine과 1,4-dithio-DL-threitol(Fluka) 등이며 기타 시약은 시판 특급 또는 1급을 사용하였다.

시료 및 투여 – 제주 산 손바닥선인장 줄기 및 열매 추출물은 북제주군농업기술 센터에서 제공받은 것으로 물추출물을 동결건조한 것이다. 사용량은 체중 kg당 이 총추출

*교신저자(E-mail) : jwchoi@star.ks.ac.kr

물의 mg수로 나타내었다. 시료의 투여는 흰쥐에 알코올성 고지혈증을 유도한 후 마지막 주 7일 동안 손바닥선인장 추출물을 소량의 DMSO에 용해한 후 생리식염수로 희석하여 투여용량을 조정하고 needle zonde를 사용하여 하루에 한번씩 경구투여 하였다.

흰쥐의 고지혈증의 유발 - 알코올성 고지혈증의 유발은 Liu 등³⁾의 방법에 따라 25% 알코올용액을 물대신 임의대로 6주간 섭취시켰으며, 대조군은 동일 열량의 sucrose 용액을 섭취시켰다.

체중 변화 - 실험 개시 일의 체중을 치사 시의 체중에서 제하여 산출하였다.

효소원의 조제 · 채혈 및 측정 - 전 보²⁾에서와 같은 방법으로 실시하였다.

혈중 알코올 농도 측정 - Shoemaker⁴⁾의 방법에 의하여 조제된 kit(Sigma)를 사용하여 혈중 알코올의 농도를 측정하였다. 즉 blank group과 test group의 시험관에 각각 알코올 시약을 3 ml씩 넣고 다시 blank group에는 탈이온수를, test group에는 serum을 각각 0.1 ml 첨가한 후 37°C에서 5분간 반응하고 340 nm에서 OD를 측정하고 223(factor)를 곱하여 혈중 알코올농도를 mg/dl로 표시하였다.

간 알코올 dehydrogenase활성 측정 - Borson 등⁵⁾의 방법에 준해서 반응액 4 ml 중에 50 mM glycine/NaOH buffer (pH 9.6)에 기질로서 10 mM ethanol, 조효소인 13.3 mM NAD 및 효소액 100 µl를 가하여 37°C에서 5분간 반응시킨 후 생성되는 NADH의 양을 340 nm에서 흡광도를 측정하고 표준 검량선에 준하여 산정하였다.

Plasma clotting time - Barma와 Triplett⁶⁾의 방법에 따라 플라스틱 시험관을 37°C의 수욕에 담그고 혈장 100 µl, saline(0.15 M NaCl) 100 µl, 25 mM CaCl₂ 100 µl를 가하고 섞은 후 가만히 흔들어 주면서 CaCl₂를 가한 후부터 혈장이 응고하기까지의 시간을 측정하였다.

Bleeding time,⁷⁾ 혈청 중 지질,⁸⁻¹⁴⁾ 동맥경화지수,¹⁵⁾ 혈중 Lipase 활성,¹⁶⁾ 혈중 Lipid peroxide 함량,¹⁷⁾ 혈중 Hydroxyl radical 생성량,¹⁸⁾ 혈중 Superoxide dismutase(SOD) 활성,¹⁹⁾ Tissue factor(TF) 활성,^{20,21)} 간조직 성분,²²⁻²³⁾ 3-Hydroxyl-3-methylglutaryl(HMG) CoA reductase 활성,²⁴⁾ 단백질정량²⁵⁾ 및 통계처리-전보²⁾와 같이 실시하였다.

실험 결과

체중의 변화에 미치는 영향 - 25% 알코올을 6주간 실험 동물이 자유로이 섭취하게 하여 아급성 알코올 중독을 유도한 상태에서 손바닥 선인장 열매 및 줄기 추출물을 용량 별로 마지막 1주간 투여한 후 체중의 변화에 미치는 영향

Table I. Effect of *Opunica ficus-indica* var. *saboten* on body weight change in subacutely alcoholinduced hyperlipidemic rats¹⁾

Treatments and doses (mg/kg)	Weight change ²⁾ (g)
Normal	154.6±5.43 ^a
Control	73.9±3.24 ^b
Stem 100	85.3±2.46 ^{b,c}
250	90.7±3.17 ^{c,d}
500	92.6±2.49 ^d
Fruit 100	91.7±3.76 ^{c,d}
250	95.2±2.42 ^d
500	110.9±5.52 ^e

¹⁾Rats were orally administered the extracts once a day for seven consecutive days after alcohol (25 v/v%, 6 weeks)-induced hyperlipidemic state according to Liu *et al.*(reference 3).

²⁾The weights of rats on the first day were subtracted from those on final day for weight change. Values are expressed as mean±S.D. of six rats per group. Values sharing the same superscript letter are not significantly different each other(p<0.05) by Duncan's multiple range test.

Table II. Effects of *Opunica ficus-indica* var. *saboten* on bleeding time and plasma clotting time in subacute alcohol-induced hyperlipidemic rats

Treatments and doses (mg/kg)	Bleeding time* (Sec)	Clotting time* (sec)
Normal	258.6±25.21 ^a	283.2±21.60 ^a
Control	97.6±12.40 ^b	178.8±20.79 ^{b,c}
Stem 100	107.7±20.30 ^b	174.4±19.30 ^c
250	123.2±18.20 ^{b,c}	189.3±19.98 ^{b,c}
500	157.8±19.63 ^{c,d}	195.7±18.20 ^{b,c}
Fruit 100	148.8±14.90 ^{c,e}	180.3±17.80 ^{b,c}
250	172.3±18.69 ^{d,e}	194.3±16.38 ^{b,c}
500	183.2±21.60 ^d	210.6±18.95 ^b

*Measured according to Han *et al.* (reference 7).

을 관찰한 결과는 Table I에 나타난 바와 같다. 표에서 보는 바와 같이 알코올의 아급성 투여로 정상군보다 현저히 억제되던 체중이 시료 투여 결과 줄기 및 열매 추출물 모두 250 mg/kg부터 통계적으로 유의적인 증가를 보였다.

Bleeding time 및 Plasma clotting time에 미치는 영향 - 아급성 알코올 중독을 유도한 흰쥐의 bleeding time과 clotting time에 시료의 처리가 미치는 영향을 Table II에 나타내었다. 알코올 섭취군의 두 소요시간은 각각 97.6초 및 178.8초로 정상군의 258.6초 및 283.2초에 비해 훨씬 단축되던 것이 시료 투여군에서는 용량 의존적으로 현저히 연장되었다. 그러나 사용 최고 용량에서도 정상군의 수준까지 회복되지는 않았다.

Table III. Effects of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* on blood alcohol concentration and hepatic cytosolic alcohol dehydrogenase(ADH) activity in alcohol-induced hyperlipidemic rats

Treatments and doses (mg/kg)	Concentration ¹⁾ (mg/dl)	ADH Activity ²⁾
Normal	-	10.53±0.19 ^a
Control	140.8±5.36 ^a	14.98±0.18 ^b
Stem 100	123.4±3.42 ^b	14.07±0.19 ^c
250	110.9±2.48 ^c	13.95±0.20 ^c
500	109.2±3.36 ^{c,d}	14.17±0.14 ^c
Fruit 100	113.6±4.27 ^c	13.97±0.11 ^c
250	103.4±3.49 ^d	15.11±0.16 ^b
500	86.7±5.33 ^c	15.00±0.15 ^b

Measured by the methods of ¹Shoemaker(reference 4) and ²Borson *et al.* (reference 5).

²Unit: Oxidized NADPH pmoles/mg protein/min.

혈중 알코올 농도 및 alcohol dehydrogenase 활성에 미치는 영향 - 아급성 알코올 중독을 유도한 흰쥐의 혈중 알코올 농도에 시료의 처리가 미치는 영향을 Table III에 나타내었다. 알코올의 섭취로서 알코올의 농도가 140.8±5.36 mg/dl이던 것이 시료 투여군에서는 유의적인 감소 현상을 보였다. 한편 간장 중 알코올을 분해하여 acetaldehyde로 전환하는 효소인 알코올 dehydrogenase 활성에 미치는 시료의 영향을 관찰한 결과는 표에 나타난 바와 같이, 알코올 중독에 의해 효소의 활성은 증가되나 시료의 투여에 의한 효과는 통계적인 유의성을 인정할 수 없었다.

혈중 지질 함량에 미치는 영향 - 아급성 알코올 중독상태에 시료의 처리가 혈청중 중성지방, 인지질 및 총지질량의 함량변화에 미치는 영향을 관찰한 성적이 Table IV이다. 혈청중 중성지방의 함량 및 총지질의 함량이 정상군에 비하여 현저히 증가되었으나 시료의 투여로서 감소되었으며, 한편 인지질 함량에 있어서는 약간의 차이를 보였으나 통

Table IV. Effects of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* on the serum lipid composition levels in alcohol-induced hyperlipidemic rats

Treatments and dose(mg/kg)	Triglyceride ¹⁾ (mg/dl)	Phospholipid ²⁾ (mg/dl)	Total Lipid ³⁾ (mg/dl)	Lipase ⁴⁾ (Unit) ⁵⁾
Normal	64.9±4.19 ^a	128.4±5.70 ^a	156.7±6.32 ^a	1.01±0.06 ^a
Control	186.7±6.24 ^b	132.7±6.11 ^b	306.3±7.24 ^b	0.63±0.07 ^b
Stem 100	179.3±3.47 ^c	122.5±5.43 ^c	297.5±5.36 ^b	0.65±0.08 ^b
250	163.2±4.20 ^{d,e}	130.6±6.00 ^{a,c}	266.0±6.11 ^c	0.70±0.07 ^{b,c}
500	160.1±3.18 ^e	124.2±5.33 ^{a,c}	264.3±5.19 ^c	0.73±0.06 ^{b,c}
Fruit 100	170.2±3.99 ^d	130.4±3.52 ^{a,c}	285.8±7.12 ^d	0.71±0.05 ^{b,c}
250	162.8±4.17 ^e	123.7±4.42 ^{a,c}	264.5±6.30 ^c	0.80±0.09 ^c
500	150.3±3.30 ^f	121.6±6.51 ^c	248.6±6.85 ^e	0.81±0.08 ^c

Measured by the methods of ¹McGowan *et al.*(reference 8), ²Chen *et al.*(reference 9), ³Frings and Dunn(reference 10) and ⁴Tietz and Fiereck(reference 16).

⁵Units: ml 0.05N-NaOH needed to neutralize fatty acids formed.

Table V. Effects of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* on serum total cholesterol(TC), HDL-cholesterol(HDLC), LDL-cholesterol(LDLC) and atherosclerotic index(AI) in alcohol-induced hyperlipidemic rats

Treatments and doses (mg/kg)	TC ¹⁾ (mg/dl)	HDLC ²⁾ (mg/dl)	LDLC ³⁾ (mg/dl)	AI ⁴⁾
Normal	62.8±5.43 ^a	29.9±3.23 ^a	19.97±2.08 ^a	1.10±0.08 ^a
Control	119.6±3.27 ^b	21.6±2.25 ^{b,c}	60.69±3.11 ^b	4.55±0.16 ^b
Stem 100	118.2±3.43 ^b	19.8±3.00 ^c	62.53±4.23 ^b	4.97±0.13 ^c
250	102.8±2.49 ^c	22.5±3.30 ^{b,d}	48.66±3.99 ^{b,c}	3.58±0.19 ^d
500	103.5±4.16 ^c	24.6±2.17 ^{b,d}	46.88±2.98 ^c	3.20±0.14 ^e
Fruit 100	115.6±3.42 ^b	22.8±1.42 ^{b,c,d}	59.77±3.46 ^{b,c}	4.07±0.09 ^f
250	101.8±2.48 ^c	25.3±2.43 ^{b,d}	43.90±3.76 ^{cd}	3.02±0.11 ^e
500	98.2±3.11 ^c	26.7±2.10 ^{a,c}	41.45±5.77 ^e	2.68±0.10 ^g

Measured by the methods of ¹Richmond(reference 11), ²Noma *et al.* (references 12,13), ³Fridewald *et al.*(reference 14) and ⁴Haglund *et al.* (reference 15).

³LDL Cholesterol = [total cholesterol - (HDL-cholesterol + triglyceride/5)]

⁴AI = (total cholesterol - HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol.

계적인 유의성은 없었으며 lipase의 활성에서는 알코올의 투여로서 억제되던 것이 시료의 투여로서 정상군에는 미치지 않으나 증가 현상을 보였다.

콜레스테롤 함량과 동맥경화지수에 미치는 영향 - 혈중 total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 및 동맥경화지수에 미치는 시료의 영향에 관한 성적이 Table V이다. 아급성 알코올 중독 시 total cholesterol의 함량에서 정상군에 비하여 현저히 증가되던 것이 시료의 처리로 정상군의 수준에는 미치지 못하지만 대조군에 비해 감소하였다. 혈청 HDL-cholesterol 함량에서는 알코올의 중독으로 정상군보다 감소되던 것이 시료 처리군에서는 고지혈증 유도군과 비교할 때 증가하였으며, LDL-cholesterol의 함량은 알코올의 섭취로 현저히 증가되던 것이 시료의 투여로 감소되었다. 한편 동맥경화지수도 식이성 고지혈증의 유도로 정상군에 비해 약 4배정도 증가되던 것이 시료의 처리로 감소하였다.

Lipid peroxide 함량 및 생성계에 미치는 영향 - 아급성 알코올 중독 상태에서 시료를 처리하였을 때 혈중 lipid peroxide의 함량, hydroxy radical 및 superoxide dismutase (SOD)의 활성에 미치는 영향을 관찰한 성적이 Table VI이다. 혈중 지질과산화물 및 hydroxy radical의 생성은 정상군에 비해 현저히 증가되었으나 SOD의 활성은 감소되던 것이 시료의 투여로 혈중의 지질과산화의 함량 및 hydroxy radical의 활성이 감소되었으며, SOD의 활성은 증가되었다.

Tissue factor(TF)의 활성에 미치는 영향 - 알코올 중독 상태의 흰쥐에 시료를 처리하였을 때 뇌와 폐의 tissue factor

Table VI. Effects of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* on serum lipid peroxide, hydroxy radical and superoxide dismutase(SOD) activities in acutely alcohol-induced hyperlipidemia induced rats

Treatments and doses (mg/kg)	Lipid peroxide ¹⁾	Hydroxy radical ²⁾	SOD ³⁾
Normal	26.3±1.86 ^a	2.53±0.17 ^a	3.20±0.17 ^a
Control	51.7±2.11 ^b	7.24±0.21 ^b	2.17±0.13 ^b
Stem 100	48.8±1.36 ^{b,c}	7.13±0.17 ^{b,c}	2.15±0.18 ^b
250	45.2±1.27 ^{c,d}	6.86±0.23 ^{c,d}	2.31±0.11 ^{b,c}
500	44.2±2.33 ^d	6.77±0.22 ^{c,d}	2.38±0.12 ^{b,c}
Fruit 100	45.9±3.10 ^{c,d}	6.92±0.18 ^{b,c,d}	2.29±0.15 ^{b,c}
250	43.6±2.98 ^d	6.70±0.24 ^d	2.45±0.13 ^{c,d}
500	38.7±1.80 ^c	6.27±0.27 ^e	2.69±0.14 ^d

Measured by the methods of ¹Yagi *et al.*(reference 17), ²Kobatake *et al.*(reference 18) and ³Oyanagui *et al.*(reference 19).

Units: ¹Malondialdehyde(MDA) nmole/ml, ²Hydroxy radical nmole/mg protein, and ³Unit/mg protein, one unit will inhibit the rate of reduction of cytochrome c by 50% in a coupled system with xanthine and xanthine oxidase at pH 7.8 at 25 in a 3.0 ml reaction volume.

Table VII. Effects of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* on the tissue factor(TF) activity of brain and lung in alcohol induced hyperlipidemic rats

Treatments and doses (mg/kg)	TF in Brain ¹⁾ (unit/ml)	TF in Lung ²⁾ (unit/ml)
Normal	3.24±0.51 ^a	8.28±1.00 ^a
Control	8.17±0.69 ^b	21.4±2.46 ^b
Stem 100	8.00±0.53 ^b	19.5±1.93 ^b
250	7.93±0.49 ^b	19.3±3.74 ^b
500	7.86±0.50 ^b	19.6±4.57 ^b
Fruit 100	7.92±0.57 ^b	20.6±2.53 ^b
250	7.88±0.58 ^b	19.1±1.93 ^b
500	7.72±0.62 ^{b,c}	17.4±3.11 ^{b,c}

Measured by the methods of ¹Quick *et al.*(reference 20) and ²Surprenant *et al.*(reference 21).

Table VIII. Effects of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* on the hepatic total lipid, total cholesterol and triglyceride in alcohol-induced hyperlipidemic rats¹⁾

Treatments and doses (mg/kg)	Total lipid ²⁾	Triglyceride ²⁾	Total Cholesterol ³⁾
	mg/g of wet organ		
Normal	13.9±2.17 ^a	3.86±0.19 ^a	10.1±0.68 ^a
Control	42.0±3.92 ^b	14.17±0.36 ^b	28.7±3.09 ^b
Stem 100	41.3±2.10 ^b	13.86±0.29 ^c	27.5±2.17 ^{b,c}
250	39.5±2.52 ^{b,c}	13.13±0.30 ^d	26.4±3.33 ^{b,c}
500	37.2±3.07 ^{b,c}	11.24±0.33 ^e	26.0±2.42 ^{b,c}
Fruit 100	40.2±3.11 ^{b,c}	13.30±0.41 ^d	26.9±3.42 ^{b,c}
250	36.1±2.24 ^c	10.26±0.27 ^f	25.8±2.96 ^{b,c}
500	31.0±3.30 ^d	8.77±0.13 ^g	22.7±3.20 ^c

Measured by the methods of ¹Folch *et al.*(reference 22), ²McGowan *et al.*(reference 8) and ³Ichida(reference 23).

활성에 미치는 결과를 Table VII에 나타내었다. 정상군의 뇌 및 폐에서의 TF의 활성은 약 3배정도 증가되었으나 시료의 투여로 활성에서 약간의 차이는 있으나 통계적 유의성은 없었다.

간장중 지질 함량에 미치는 영향 - 간장중 총지질, 총콜레스테롤, 중성지방의 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 성적이 Table VIII이다. 간장중 총지질 및 총 cholesterol의 함량은 정상군에 비해 고지혈증의 유도로 각각 약 3배정도 증가되던 것이 시료의 투여로서 감소되었다. 또한 중성지방의 함량도 알코올의 섭취로서 약 4배정도 증가되었으며 시료의 투여에 의해 용량 의존적으로 현저히 감소되었다.

3-Hydroxy-3-methylglutaryl(HMG) CoA reductase 활성에 미치는 영향 - 콜레스테롤의 생합성에 관여하는 HMG-

Table IX. Effects of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* on the hepatic HMG-CoA reductase activity in alcohol-induced hyperlipidemic rats

Treatment and doses(mg/kg)	HMG-CoA Reductase Activity*
Normal	267.8±10.30 ^a
Control	243.5±19.59 ^{a,b}
Stem 100	240.3±18.18 ^b
250	239.6±17.30 ^b
500	241.4±16.19 ^{a,b}
Fruit 100	237.8±14.00 ^b
250	259.0±12.90 ^{a,b}
500	258.7±13.77 ^{a,b}

*Measured by the methods of Kleinsek *et al.*(reference 24).
Unit: Oxidized NADPH pmoles/mg protein/min.

CoA reductase의 활성화에 미치는 시료의 영향을 관찰한 성적이 Table IX이다. 알코올 중독에 의해 효소의 활성화는 정상군에 비하여 다소 감소하는 경향을 보였으며 시료의 투여로서 알코올을 섭취 시 감소되는 활성화가 다소 증가되었으나 통계적인 유의성은 없었다.

고 찰

알코올에 의한 고지혈증의 유발은 지방산의 산화 감소,²⁶⁻²⁹ 간에서 지방산 합성의 증가,³⁰⁻³³ 간 중성지방이 VLDL로 결합되어 분비되는 과정의 억제³⁴로 인해 일어나며 또한 지방 조직에서 간으로의 지방이동도 원인이 될 수 있다.^{35,36} 최근에는 간에서 지방산의 합성보다는 지방산의 산화 억제가 중성지방 축적의 중요한 인자라는 보고도 있다.³⁷ 또한 만성적 알코올 투여로도 투여량과 기간에 따라 혈청의 중성지방은 증가한다.^{38,39} 아급성 알코올 중독 상태에서 체중의 변화를 관찰한 결과 체중이 감소하였다. 이러한 조건에서 손바닥선인장 줄기 및 열매 추출물을 1주일간 경구 투여함으로써 체중은 정상상태에 가깝게 조절되고 있었다. 혈중 triglyceride 및 total cholesterol의 함량에서도 알코올로 유도한 군에서 정상군에 비해 현저히 증가되던 것이 시료의 투여로 정상군에 가깝게 감소되었다. 한편 중성지방을 분해하여 유리지방산과 글리세롤로 분해시키는 lipase의 활성화는 식이성 고지혈증 상태에는 별다른 영향을 미치지 않았던 전보²⁾의 결과에 비하여, 알코올의 섭취는 현저한 억제 효과를 나타내었고 이러한 조건하에서 시료의 투여는 효소 활성화에 별다른 영향을 미치지 못하였다. 이러한 결과로 보아 손바닥선인장 시료는 지질의 분해과정에는 관여하지 않는 것으로 생각된다. 또한 아급성 알코올 중독 시에는 LDL-chole-

sterol의 혈중 함량 및 동맥경화지수가 현저히 증가되던 것이 시료의 투여로 감소하였으며, 반면 HDL-cholesterol의 함량은 감소되던 것이 정상군의 수준으로 회복되었다.

콜레스테롤의 생합성 시 HMG-CoA를 mevalonate로 전환시키는 데 관여하는 효소^{40,41}인 HMG-CoA Reductase의 활성화는 알코올 중독 상태가 별다른 영향을 미치지 않았다. 이로 볼 때 시료는 cholesterol의 생합성에는 관여하지 않는 것으로 생각할 수 있다. 간조직 중의 총지질, 총 cholesterol 및 중성지방의 함량은 각 실험군에서 증가되던 것이 손바닥선인장 추출물의 투여로서 감소되었다. 이러한 결과는 혈중 지질성분의 변동과 유사한 것으로 본 실험에서 혈중 지질 성분 변동은 간장에서의 지질성분의 변동에 의하여 나타나는 결과로 사료된다.

또한 혈중 hydroxy radical은 알코올 중독 상태에서 증가되었으나 시료의 투여로 억제되었으며 생체 이물질로 인하여 생성된 superoxide anion을 H₂O₂로 전환시키는 효소로서 생체 내 해독 체계중의 하나인 SOD의 활성화는 오히려 감소하던 것이 증가되었다. 한편, 간장 및 혈중 과산화 지질의 함량도 알코올성 고지혈증 유도로서 증가되던 것이 추출물의 투여로서 감소되었다. Tissue factor(TF)는 혈관내피세포에 주로 존재하는 lipoprotein으로서 정상적인 상태에서는 세포외막과 혈장 내에 소량 존재하다가 감염이나 다른 병적인 상태에서 세포외막의 TF가 증가되고, 이 때 TF가 혈액에 노출되면 외인계나 내인계의 단계적인 혈액응고반응이 시작되어 혈액이 응고되는데 이 혈액응고 촉진작용은 혈관 손상시의 지혈반응에는 필수적이지만 심근경색, 암, 그 외 기타 혈액응고에 의한 질병시에 그 혈액응고를 촉진시키는 것으로 알려져 있다.⁴²⁻⁴⁴ 본 실험에서는 알코올성 고지혈증의 유발로 TF의 활성화가 현저히 증가하였으나 손바닥선인장 줄기 및 열매 추출물의 투여로 조절되었다. 이것은 배양세포에 oxidized LDL-cholesterol을 첨가하였을 때 TF의 활성화가 증가하였다는 보고^{45,46}와 관련지어 볼 때 알코올성 고지혈증으로 인해 생성된 과도한 양의 혈중 과산화 지질의 혈관 벽 상해로 인해 TF가 발현되어, 지질대사의 이상으로 과잉 생성된 cholesterol함량에 의해 그 활성화가 증가하였으며 시료의 투여로 지질대사 이상이 개선됨으로써 그 활성화가 조절된 것으로 사료된다. 알코올성 고지혈증의 유발로 대조군에 비해 현저히 감소된 bleeding time은 고지혈증으로 유도된 TF의 활성화에 기인한 것으로 생각되어지며 시료의 치료로 다소 연장된 bleeding time은 TF의 활성화 조절과 관련된 것으로 생각된다. 따라서 시료의 투여가 실험실적으로 고지혈증을 유도 상태에서 과산화지질의 생성을 효과적으로 억제할 수 있다는 사실은 지질과산화의 생성 및 제거효소를 조절함으로써 나타나는 결과이며 이러한 현상

은 혈중 지질 성분의 변동에 의하여 나타나는 것으로 생각된다. 한편 알코올성 고지혈증 유도 흰쥐에서 혈중 알코올의 농도를 측정하였던 바 알코올의 투여로서 현저히 증가되던 알코올의 농도가 시료의 투여로 현저히 감소되었으나 알코올의 해독계 효소인 알코올 dehydrogenase의 활성에는 별다른 영향이 없었다. 이로 볼 때 알코올성 고지혈증을 개선하는 효과는 시료의 투여가 알코올의 흡수를 지연시켜 알코올성 고지혈증을 개선시킴으로써 나타난 현상으로 생각된다.

또 열매와 줄기의 효과를 비교하면, 식이성 고지혈증에 미치는 영향²⁾과 더불어 줄기 추출물보다 열매 추출물의 효과가 현저함을 알 수 있다.

참고문헌

1. 최종원, 이정규, 이영철, 문영인, 박희준, 한용남(2001) 손바닥선인장 열매 및 줄기 추출물의 생리활성(I)-일반약리 검색, 생약학회지, **32**(4): 330.
2. 최종원, 이정규, 이영철, 문영인, 박희준, 한용남(2002) 손바닥선인장 열매 및 줄기 추출물의 생리활성(II)-식이성 고지혈증에 미치는 영향, *Kor. J. Pharmacog.*, **33**: 230.
3. Liu, S. J., Ramsey, R. K. and Fallon, H. J. (1975) Effects of ethanol on hepatic microsomal drug metabolizing enzymes in rats, *Biochem. Pharmacol.*, **24**: 369.
4. Shoemaker, M. J. (1985) Blood alcohol determination, *Pathologist*, Feb., 6
5. Borson, W. F., Li, T. K., Lange, L. G., Dalfeldecker, W. P. and Valee, B. L. (1977) Isolation and characterization of an anodic form human liver alcohol dehydrogenase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **74**: 85.
6. Barma, L. and Triplett, D.A. (1989) Use of the activated partial thromboplastin time for the diagnosis of congenital coagulation disorders: Problems and possible solutions, *Ric. Clin. Lab.*, **19**(4): 345-354.
7. Han, Y. N., Baik, S. K., Kim, T. H. and Han, B. H. (1987) *Arch. Pharm. Res.*, **10**: 115 (1987).
8. McGowan, M. W., Artiss, J. D. and Strandbergh, D. R. (1983) A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin. Chem.*, **29**: 538.
9. Chen, P. S., Toribara, T. Y. and Warner, H. (1959) Micro determination of phosphorus. *Anal. Chem.*, **28**: 1756.
10. Frings, C. S. and Dunn, R. J. (1970) A colorimetric method of determination of total serum lipids based on the sulfophosphovanillin reaction. *J. Chem. Path.*, **53**: 89.
11. Richmond, W. (1976) Use of cholesterol oxidase for assay of total and free cholesterol in serum by continuous flow analysis. *Clin. Chem.*, **22**: 1579.
12. Noma, A., Nakayama, K. N., Kota, M. and Okabe, H. (1978) Simultaneous determination of serum cholesterol in high and low density lipoprotein with use of heparin, Ca²⁺ and an anion exchange resin. *Clin. Chem.*, **24**: 1504.
13. Noma, A., Okabe, H., Nakayama, K. N., Ueno, Y. and Shinohara, H. (1979) Improved method for simultaneous determination of cholesterol in high- and low-density lipoproteins. *Clin. Chem.*, **25**: 1480.
14. Fridewald, W. T., Levy, R. I. and Fedreicson, D. S. (1979) Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, **18**: 499.
15. Haglund, O., Luostarinen, R., Wallin, R., Wibell, L. and Saldeen, T. (1991) The effects of fish oil on triglyceride, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in humans supplemented with vitamin E. *J. Nutr.*, **121**: 165.
16. Tietz, M. W. and Fiereck, E. A. (1966) A specific method for serum lipase determination. *Clin. Chem. Acta*, **13**: 352.
17. Yagi, K. (1987) Lipid peroxides and human diseases. *Chemistry and Physics of Lipid*, **45**: 337.
18. Kobatake, Y., Saito, M., Kuroda, K. Kobayashi, S. and Innami, S. (1987) Influence of fish consumption on serum lipid and lipid peroxide concentrations in middle aged subjects. *J. Japan. Soc. Nutr. & Food Sci.*, **40**: 103.
19. Oyanagui, Y. (1984) Reevaluation of assay methods and establishment of kit for superoxide dismutase activity. *Anal. Biochem.*, **42**: 290.
20. Quick, A. J., Stanley-Brown, M. and Bancroft, F. W. (1935) A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am. J. Med. Sci.*, **190**: 571.
21. Surprenant, Y. M., and Zuckerman, S. H. (1989) A novel microtiter plate assay for the quantitation of procoagulant activity on adherent monocytes, macrophages and endothelial cells. *Thromb. Res.*, **53**: 339.
22. Folch, J., Lees, M. and Stanley, G.H. (1957) A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, **226**: 497.
23. Ichida, T. (1963) The effect of cholesterol-feeding on the tissue lipids. *Hokkaido J. Med. Sci.*, **38**: 67.
24. Kleinsek, D. A., Dugan, R. E., Baker, T. A. and Porter, J. W. (1981) 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase from rat liver. *Method in Enzymol.*, **71(Part C)**: 462.
25. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Rendall, R. J. (1951) Protein Measurement with Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**: 265.
26. Lieber, C. S. and Schmid, R. (1961) The effect of ethanol on fatty acid metabolism: stimulation of hepatic fatty acid synthesis *in vitro*. *J. Clin. Invest.*, **40**: 394.
27. Blomstrand, R. and Kager, L. and Lantto, O. (1973) The combustion of triolein-1-C¹⁴ and its inhibition by alcohol in man. *Life Sci.* **13**: 1131.
28. Ontko, J. A. (1973) Effects of ethanol on the metabolism of free fatty acids in isolated liver cells. *J. Lipids Res.*, **14**: 78.
29. Wolfe, B. M., Havel, J. R., Marliss, E. B., Kane, J. P.,

- Seymour, J. and Ahuja, S. P. (1976) Effects of a 3-day fast and of ethanol on splanchnic metabolism of free fatty acid, amino acids, and carbohydrates in healthy young men. *J. Clin. Invest.*, **57**: 329.
30. Lieber, C. S., DeCarli, L. M. and Schmid, R. (1959) Effect of ethanol on fatty acid metabolism in liver slices. *Biochem. Res. Res.*, **1**: 302.
31. Cascales, C., Benito, M., Cascales, M., Caldes, T. and Santos-Ruiz, A. (1983) The effects of chronic ethanol administration on lipogenesis in liver and adipose tissue in rat. *Br. J. Nutr.*, **50**: 549.
32. Scheig, R. (1971) Effects of ethanol on lipid metabolism in adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta.*, **248**: 48.
33. Brunengraber, H., Bountry, M., Lowenstein, L. and Lowenstein, J. M. (1974) The effect of ethanol on lipogenesis by the perfused liver. In *Alcohol and Aldehyde Metabolizing Systems* (Thurman R. G., Yonetani, T., Williamson, J. R. and Chance, eds., p.329. Academic Press, New York.
34. Schapiro, R. H., Drummey, G. D., Shimizu, Y. and Isselbacher, K. J. (1964) Studies on the pathogenesis of the ethanol-induced fatty liver. II. Effect of ethanol on Pamitate- $1-C^{14}$ metabolism by the isolated perfused rat liver. *J. Clin. Invest.* **43**: 1338.
35. Brodie, B. B., Butler, W. M., Horning, M. G., Maickel, R. P. and Maling, H. M. (1961) Alcohol-induced triglyceride deposition in liver through derangement of fat transport. *Am. J. Clin. Nutr.*, **9**: 432.
36. Brodie, B. B. and Maickel, R. P. (1963) Role of the sympathetic nervous system in drug-induced fatty liver. *Ann. New York Acad. Sci.*, **104**: 1049.
37. Kim, M. H. and Kwon, O. H. (1992) Relationship of hepatic triglyceride accumulation by ethanol to activities of lipogenic enzymes in rat liver. *Korean Biochem. J.*, **25**: 499.
38. Lieber, C. S., Jones, D. P., Mendelson, J. and DeCarli, L. M. (1963) Fatty liver, hyperlipemia, and hyperuricemia produced by prolonged alcohol consumption, despite adequate dietary intake. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **76**: 289.
39. Schapiro, R. H., Scheig, R. L., Drummey, G. D., Mendelson, J. H. and Isselbacher, K. J. (1965) Effect of prolonged ethanol ingestion on the transport and metabolism of lipids in man. *N. Engl. J. Med.*, **272**: 610.
40. Rodwell, V. W., Nordstrom, J. L. and Mitschelen, J. J. (1976) Regulation of HMG-CoA reductase. *Adv. Lipid Res.*, **14**: 1.
41. Hicher, H. F. and Olsen, W. H. (1973) Simplified spectrophotometric assay for microsomal HMG-CoA reductase measurement of Coenzyme A. *J. Lipid Research*, **14**: 625.
42. Amlie, T., Lyberg, A., Kaplun, J. H. and Prydz, H. (1981) Thromboplastin activity of mouse peritoneal macrophages. *Thrombosis Research.*, **24**: 61.
43. Tanaka, H., Andoh, K., Narahara, N., Uchiyama, T., Kubota, T., Takada, M., Kobayashi, N. and Maekawa, T. (1986) The leukocyte membrane and its contribution to thrombosis and haemostasis with special reference to tissue factor. *Acta Haematol. Jpn.*, **49**: 1583.
44. Lesnik, P., Rouis, M., Skarlatos, S., Kruth, H. S. and Chapman, M. J. (1992) Uptake of exogenous free cholesterol induces upregulation of tissue factor expression in human monocyte-derived macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **89**: 10370.
45. Weis, H. R., Pitas, R. E., Wilson, B. D. and Rodgers, G. M. (1991) Oxidized low-density lipoprotein increases cultured human endothelial cell tissue factor activity and reduces protein C activation. *The FASEB Journal.*, **5**: 2459
46. Wada, H., Kaneko, T., Wakita, Y., Minamikawa, K., Nagaya, S., Tamaki, S., Deguchi, K. and Shirakawa, S. (1994) Effect of lipoproteins on tissue factor activity and PAI- antigen in human monocytes and macrophages. *Int. J. Cardiol.*, **47**: S21.

(2002년 7월 8일 접수)