

## 손바닥선인장 열매 및 줄기 추출물의 생리활성(II)- 흰쥐의 식이성 고지혈증에 미치는 영향

최종원\* · 이정규 · 이영철<sup>1</sup> · 문영인<sup>2</sup> · 박희준<sup>3</sup> · 한용남<sup>4</sup>

경성대학교 약학대학, <sup>1</sup>한국식품개발연구원 농산물이용연구부, <sup>2</sup>북제주군 농업기술센터,  
<sup>3</sup>상지대학교 응용식물과학부, <sup>4</sup>서울대학교 천연물과학연구소

## Biological Activities of the Extracts from Fruit and Stem of Prickly Pear(*Opuntia ficus-indica* var. saboten) II. - Effects on Dietary induced Hyperlipidemia

Jongwon Choi\*, Chung Kyu Lee, Young Chul Lee<sup>1</sup>, Young In Moon<sup>2</sup>,  
Hee-Juhn Park<sup>3</sup>, and Yong Nam Han<sup>4</sup>

College of Pharmacy, Kyungshung University, Pusan 608-736,

<sup>1</sup>Korean Food Research Institute, Seongnam 463-420,

<sup>2</sup>Bukjeju County Rural Community Guidance Center, Bukjeju 695-905,

<sup>3</sup>Division of Applied Plant Sciences, Sangji University, Wonju 220-702,

<sup>4</sup>Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

**Abstract** – Prickly pear(*Opuntia ficus-indica* var saboten Makino, Cactaceae) is widely used as folk medicine for burned wound, edema and indigestion. To confirm the hypolipidemic action of the extract from Cactus stem and fruit in dietary hyperlipidemic rats, variations of the lipid- or cholesterol-related components were investigated. As results these changes were significantly prevented by treatments with Cactus extracts. The effects of the extract of fruit was better than those of stem.

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

현대인의 다양한 생활환경 및 식생활의 변화로 순환계 및 맥관계 질환(심장병, 암, 고지혈증 등)이 증가되고 있는 실정이다. 우리 나라는 최근 10년간 성인 1인당 열량 섭취에서 지방의 비율이 약 16.4%(13.7~19.1%)로 높아지고 그 중에서 육류지방의 섭취비율(약 25%)이 가장 높은 것으로 나타났다. 아울러 하루 섭취 열량은 권장량의 113.7%에 해당하며 이러한 열량의 초과가 장기적으로 지속되면 비만증으로 이어짐이 지적되고 있으며,<sup>1)</sup> 비만증 및 심혈관 관련 질환의 비율은 선진국의 수준에 접근하고 있는 추세이다. 심혈관 질환을 예방하는 주된 방법은 열량의 과다 섭취를 피하고 섭취지방의 양과 종류를 제한하는 방법 등 다양하게 이루어지고 있으며, 현재 천연 식품류의 적절한 섭취가 중요시되고 있다. 이러한 관점에서 지금까지 여러 보고에 의하면 식품중에서 고지혈증을 경감시키는 활성 물질을 찾는

연구가 활발히 이루어지고 있는 실정이다.<sup>2-6)</sup> 이러한 상황에서 대사성 질환의 예방 및 치료제 개발 연구의 필요성이 대두되고 있고, 그 중에서 부작용이 적은 천연자원으로부터 새로운 의약품 개발이 주목을 받게 된다.

이에 본 실험에서는 제주도에 자생하고 있는 손바닥선인장의 열매 및 줄기 추출물의 생리활성을 확인하여 의약품 내지 건강보조제의 개발을 목적으로 대사성 질환에 대한 치료 및 예방효과 검색의 일환으로 전보<sup>7)</sup>에 이어 식이성 고지혈증 model에 미치는 영향을 검토하였다.

### 실험방법

**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 chlolesterol(Wako Pure

\*교신저자(E-mail) : jwchoi@star.ks.ac.kr

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), deoxyribose, 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 열매를 동결건조한 가루를 북제주군농업기술 센터(제주도 북제주군 애월읍)에서 제공받아 사용하였다. 시료의 투여는 식이성고지혈증을 유도한 후 마지막 주 7일 동안 손바닥선인장 추출물을 소량의 DMSO에 용해한 후 생리식염수로 희석하여 투여용량을 조정하고 needle zonde를 사용하여 하루에 한번씩 경구투여 하였다.

**식이성 고지혈증의 유발** - 식이성 고지혈증 상태는 1%의 cholesterol과 0.5% Na-cholic acid를 함유한 사료(Table I)로 4주간 사육함으로써 유도하였다.

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

**Bleeding time** - 한 등<sup>8)</sup>의 방법에 의하여 마취된 실험동

물을 꼬리 끝에서 0.3 cm 자른 후 곧 37.5°C saline 용액에 꼬리를 5 cm 담그고 지혈될 때까지의 시간을 측정하였다.

**효소원의 조제** - 시료 투여가 끝난 실험동물에 sodium phenobarbital 200 mg/kg을 복강주사하여 마취시킨 후 bleeding time을 측정하였다. 측정 후 CO<sub>2</sub>로 가볍게 마취시키고 복부 대동맥으로부터 혈액을 채취하였고 간장은 0.9% 생리식염수로 관류시켜 조직 내 혈액을 제거하고 간장, 폐, 뇌, 신장, 비장, 심장을 적출하여 생리식염수에 씻은 후 여지로 가볍게 압박하여 남아 있는 혈액 및 생리식염수를 제거하였다. 채취한 혈액의 일부는 실온에서 30분간 방치한 후 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈청을 분리하고 지질함량의 측정, lipid peroxide, hydroxyl radical 함량 및 superoxide dismutase 활성의 측정에 사용하였고 나머지는 3.13% sodium citrate 용액이 혈액의 1/10이 되도록 하여 2500 rpm에서 10분간 원심 분리한 후 혈장(citrated plasma)을 분리하여 plasma clotting time, tissue factor activity의 측정에 사용하였다. 이후 간 조직은 mitochondria 분획과 microsome 분획을 얻어 효소원으로 사용하였다. 뇌와 폐 조직은 Quick 등<sup>9)</sup>의 방법에 따라 제조하여 tissue factor(TF) crude solution으로 사용하였다.

**혈액의 채취** - 동물을 CO<sub>2</sub> gas로 마취 후 복부 대동맥으로부터 혈액을 채취하고 3000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리한 후 -70°C의 초저온냉동고에 보관하여 사용하였다.

**혈청 중 지질함량** - Triglyceride 함량은 McGowan 등<sup>10)</sup>의 방법에 준하여 시판 kit를 사용하여 측정(550 nm)하고 검량선에 준해 그 함량을 mg/dl로 표시하였다. 인지질 함량은 Chen 등<sup>11)</sup>의 방법에 따라, 총지질 함량은 Frings와 Dunn<sup>12)</sup>의 방법에 따라, 총콜레스테롤 함량은 Richmond<sup>13)</sup>의 효소법에 의하여 시판 kit를 사용하여 흡광도법(500 nm)으로 측정하고 검량선에 준해 그 함량을 mg/dl로 표시하였다. 고밀도 지질 콜레스테롤(HDL-cholesterol) 함량은 Noma 등<sup>14,15)</sup>의 효소법에 따라 시판 kit를 사용하여 측정(500 nm)하고 검량선에 준해 그 함량을 mg/dl로 표시하였다. 저밀도 지질 콜레스테롤(LDL-cholesterol) 함량 Fridewald 등<sup>16)</sup>의 방법에 따라 측정하였고 동맥경화지수(AI)는 Haglund 등<sup>17)</sup>의 방법에 따라 다음의 식으로 계산하였다.

$$AI = (\text{Total cholesterol} - \text{HDL-cholesterol}) / \text{HDL-cholesterol}$$

**Lipase 활성** - Tietz와 Fiereck<sup>18)</sup>의 방법에 준하여 시판 kit를 사용하여 측정하고 활성은 다음 식에 의하여 산출하였다.

$$\text{Lipase Activity U/L} = \text{Sigma unit/L} \times 280$$

$$\text{Sigma unit/L} = \text{ml 0.05N-NaOH used for test} - \text{ml 0.05N-NaOH used for blank}$$

**Table I.** Composition of basal and hyperlipidemic diet

Ingredient	Basal diet	Hyperlipidemic diet
Casein	20.0%	20.0%
DL-Methionine	0.3	0.3
Corn Starch	15.0	15.0
Sucrose	50.0	48.5
Fiber <sup>1)</sup>	5.0	5.0
Corn Oil	5.0	5.0
AIN-mineral mixture <sup>2)</sup>	3.5	3.5
AIN-vitamin mixture <sup>3)</sup>	1.0	1.0
Choline bitartrate	0.2	0.2
Cholesterol	-	1.0
Na-cholate	-	0.5

<sup>1)</sup>Cellulose: Sigma Co. Ltd. U.S.A.

<sup>2)</sup>Mineral mixture based on the pattern of Rogers and Harper (1965) contained the following(g/kg diet): calcium phosphate, dibasic 500.0, sodium chloride 74.0, potassium citrate, monohydrate 220.0, potassium sulfate 52.0, magnesium oxide 24.0, manganous carbonate 3.5, ferric citrate 6.0, zinc carbonate 1.6, cupric carbonate 0.3, potassium iodate 0.01, sodium selenite 0.01, chromium potassium sulfate 0.55, sucrose, finely powdered, to make 1,000.0 g.

<sup>3)</sup>Vitamin mixture(per kg): thiamin · HCl 600 mg, riboflavin 600 mg, pyridoxine · HCl 700 mg, nicotinic acid 3g, D-calcium pantothenate 1.6 g, folic acid 200 mg, D-biotin 20 mg, cyanocobalamin 1 mg, vitamin A 400,000 I.U., dl-α-tocopheryl acetate 5,000 I.U., cholecalciferol 2.5 mg, menaquinone 5.0 mg, sucrose, finely powdered, to make 1,000.0 g.

**혈중 Lipid peroxide 함량** - Yagi 등<sup>19)</sup>의 방법에 따라 spectrofluorometer를 사용하여(Ex: 515 nm, Em: 553 nm) 흡광도를 측정하고 표준곡선에서 그 함량을 혈청 1 ml당 malondialdehyde의 nmole로 표시하였다.

**혈중 Hydroxyl radical 생성량** - Kobatake 등<sup>20)</sup>의 방법에 따라 흡광도(532 nm)를 측정하고 표준검량선에 의하여 hydroxyl radical(nmole/mg protein)의 함량을 정량하였다.

**혈중 Superoxide dismutase(SOD) 활성** - Oyanagui<sup>21)</sup>의 방법에 따라 흡광도(550 nm)를 측정하고 표준검량선에 준하여 혈청 중의 SOD 활성을 측정하였다.

**간조직 성분** - 간장 일정량에 3배 량의 0.9% NaCl 용액을 첨가하여 미세한 후 Folch 등<sup>22)</sup>의 방법에 따라 총 지질을 추출하였다. 총 지질 및 triglyceride의 함량은 시판효소 측정용 kit를 사용하였고, 총 콜레스테롤 함량은 Ichida<sup>23)</sup>의 방법에 따라 측정하였다.

**Plasma clotting time** - Barma와 Triplett<sup>24)</sup>의 방법에 따라 플라스틱 시험관을 37°C의 수욕에 담그고 혈장 100  $\mu$ l, saline(0.15 M NaCl) 100  $\mu$ l, 25 mM CaCl<sub>2</sub> 100  $\mu$ l를 가하고 섞은 후 가만히 흔들어 주면서 CaCl<sub>2</sub>를 가한 후부터 혈장이 응고하기까지의 시간을 측정하였다.

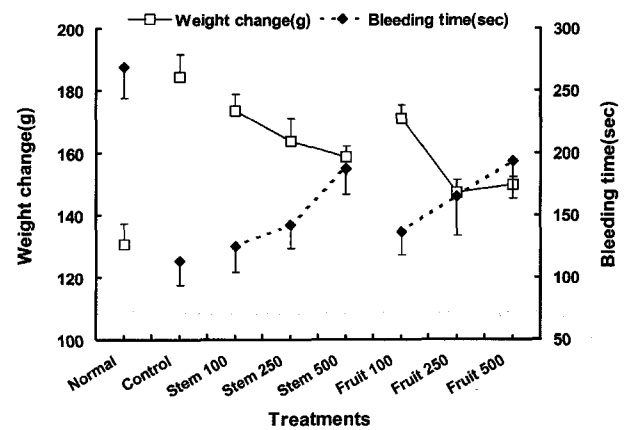
**TF 활성** - Quick 등<sup>9)</sup>과 Surprenant 등<sup>25)</sup>의 방법에 준하여 standard curve를 얻고 이 graph에서 50% TF activity가 되는 TF의 양을 1 unit로 정하여 tissue factor 활성을 표시하였다.

**3-Hydroxyl-3-methylglutaryl(HMG)-CoA reductase 활성** - Kleinsek 등<sup>26)</sup>의 방법에 준하여 240 nm에서 흡광도의 변화를 측정하고 분자흡광계수 6.22 mM<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup>을 이용하여 활성도를 산정하였다. 효소 활성의 단위는 1분당 1 mg의 protein이 분해하는 NADPH의 양을  $\mu$ mole로 표시하였다.

**단백질정량 및 통계처리** - 단백질의 함량은 Lowry 등<sup>27)</sup>의 방법에 준하여 bovine serum albumin(Sigma, Fr. V)을 표준품으로 하여 측정하였다. 본 실험에서 얻어진 결과는 평균치 ± 표준편차로 표시하였고, 통계적 유의성 검증은 Duncan's multiple range test를 이용하였다.

## 실험결과

**체중의 변화와 bleeding time에 미치는 영향** - 식이성 고지혈증을 유도한 실험동물에서 손바닥선인장 추출물을 투여하고 체중의 변화와 bleeding time에 미치는 영향을 관찰한 결과는 Figure 1에 나타난 바와 같다. 그림에서 보는 바와 같이 고지방식이의 투여로서 정상동물보다 체중이 급속히 증가하던 것이 시료를 7일간 100, 250, 500 mg/kg의 처리로 체중의 급속한 증가가 둔화되었다.



**Fig. 1.** Effects of *Opuntia ficus-indica* var. saboten on body weight change and bleeding time in dietary hyperlipidemic rats\*

\*Induction of hyperlipidemia was described in the footnote of Table 2. Values are expressed as mean  $\pm$  S.D. of six experiments, and values sharing the same superscripts are not significantly different each other ( $p < 0.05$ ) by Duncan's multiple range test.

한편 bleeding time에 미치는 영향에서 식이성고지혈증군의 bleeding time은 113.2초로 정상군의 268.4초에 비해 약 2배정도 감소되었으며, 손바닥선인장 열매 및 줄기 투여군에서는 유의적으로 bleeding time이 용량의존적으로 연장되었다.

**혈중 지질 함량에 미치는 영향** - 식이성고지혈증 흰쥐에 시료의 처리가 혈중 중성지방, 인지질 및 총지질량의 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과는 Table II에 나타난 바와 같다. 혈청 중 중성지방의 함량 및 총지질의 함량이 정상군에 비하여 현저히 증가되었으나 시료의 투여로서 감소되는 경향을 보였으며, 한편 인지질의 함량은 함량의 차이는 보였으나 통계적으로 유의성은 없었으며 lipase의 활성에도 별다른 영향이 없었다.

**혈중 콜레스테롤 함량과 동맥경화지수에 미치는 영향** - 고지혈증 유발시 혈중 총 콜레스테롤, 고밀도 지질-콜레스테롤(HDL-cholesterol), 저밀도 지질-콜레스테롤(LDL-cholesterol) 및 동맥경화지수에 미치는 시료의 영향에 관한 성적이 Table III이다. 식이성 고지혈증 유도시 총콜레스테롤의 함량에서 정상군에 비하여 현저히 증가되던 것이 시료의 처리로 정상군의 수준에는 미치지 못하지만 고지혈증 유도군에 비해 감소하였다. 혈청 HDL-cholesterol 함량에서는 고지혈증의 유도로 정상군보다 약 37% 정도 감소되던 것이 시료 처리군에서는 고지혈증 유도군과 비교할 때 증가하는 경향을 나타내었으며, LDL-cholesterol의 함량은 고지혈증의 유도로 현저히 증가되던 것이 시료의 투여로 감소되었다.

**Table II.** Effects of *Opunia ficus-indica* var. saboten on the serum lipid composition levels in dietary hyperlipidemic rats<sup>1)</sup>

Treatments and Dose (mg/kg)	Triglyceride (mg/dl)	Phospholipid (mg/dl)	Total Lipid (mg/dl)	Lipase (Unit <sup>3</sup> )
Normal	64.3±3.11 <sup>a,2)</sup>	130.9±4.07 <sup>a</sup>	162.6±30.4 <sup>a</sup>	0.93±0.08 <sup>ns</sup>
Control	97.0±7.55 <sup>b</sup>	128.5±3.48 <sup>a,b,c</sup>	365.8±39.6 <sup>b</sup>	0.98±0.13
Stem 100	93.4±3.27 <sup>b,c</sup>	121.4±2.97 <sup>b,c,d</sup>	351.6±29.3 <sup>b,c</sup>	1.02±0.14
250	86.3±2.47 <sup>d,e</sup>	120.5±3.44 <sup>c,d</sup>	327.6±25.8 <sup>b,c,d</sup>	1.08±0.10
500	88.7±2.14 <sup>c,d,e</sup>	119.7±7.43 <sup>d</sup>	318.4±31.2 <sup>b,c,d</sup>	0.99±0.06
Fruit 100	90.6±2.46 <sup>b,c,d</sup>	131.4±5.24 <sup>a</sup>	342.3±28.7 <sup>b,c</sup>	0.95±0.05
250	85.7±3.46 <sup>d,e</sup>	129.2±3.48 <sup>a,b</sup>	307.6±30.1 <sup>c,d</sup>	1.00±0.11
500	82.3±3.47 <sup>e</sup>	121.4±7.24 <sup>b,c,d</sup>	278.6±25.3 <sup>d</sup>	0.99±0.07

<sup>1)</sup>Rats were orally administered daily for seven consecutive days after dietary-induction of hyperlipidemic state. Then rats were sacrificed seven days after the final treatments.

<sup>2)</sup>Values are expressed as mean±S.D. of six experiments, and values sharing the same superscripts are not significantly different each other (p<0.05) by Duncan's multiple range test.

<sup>3)</sup>Unit: amount(ml) of 0.05N-NaOH needed to neutralize fatty acids formed.  
ns: not significant

**Table III.** Effects of *Opunia ficus-indica* var. saboten on serum total cholesterol(T-cholesterol), high density-lipocholesterol (HDL), low density-lipocholesterol(LDLC) and atherosclerotic index(AI) in dietary hyperlipidemic rats<sup>1)</sup>

Treatments and Dose (mg/kg)	T-Cholesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDLC <sup>3)</sup> (mg/dl)	AI <sup>4)</sup>
Normal	67.4±8.24 <sup>a,2)</sup>	30.7±4.27 <sup>a</sup>	24.8±3.09 <sup>a</sup>	1.20±0.09 <sup>a</sup>
Control	240.7±7.49 <sup>b</sup>	18.2±3.10 <sup>b</sup>	205.1±5.75 <sup>b</sup>	12.20±0.17 <sup>b</sup>
Stem 100	236.8±10.7 <sup>b,c</sup>	18.8±1.49 <sup>b</sup>	199.3±6.27 <sup>b</sup>	11.6±0.11 <sup>c</sup>
250	220.2±9.43 <sup>c</sup>	19.6±2.11 <sup>b</sup>	183.4±4.88 <sup>d</sup>	10.23±0.09 <sup>d</sup>
500	190.6±14.2 <sup>d</sup>	21.7±2.00 <sup>b</sup>	151.2±5.33 <sup>e</sup>	7.78±0.08 <sup>e</sup>
Fruit 100	222.2±5.55 <sup>b,c</sup>	19.3±1.99 <sup>b,c</sup>	184.8±6.27 <sup>b,c</sup>	10.5±0.08 <sup>f</sup>
250	191.7±9.86 <sup>d</sup>	22.7±3.46 <sup>c</sup>	151.9±5.90 <sup>d</sup>	7.57±0.17 <sup>e</sup>
500	174.6±17.3 <sup>d</sup>	26.4±2.46 <sup>a,c</sup>	131.7±6.44 <sup>f</sup>	5.61±0.06 <sup>h</sup>

<sup>1)</sup>Induction of hyperlipidemia was described in the footnote of Table 2.

<sup>2)</sup>Values are expressed as mean±S.D. of six experiments, and values sharing the same superscripts are not significantly different each other(p<0.05) by Duncan's multiple range test.

<sup>3)</sup>LDL-cholesterol = [total cholesterol - (HDL-cholesterol + triglyceride/5)]

<sup>4)</sup>Atherosclerotic index = (total cholesterol - HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol

한편 동맥경화지수도 식이성고지혈증의 유도도 정상군에 비해 약 10배정도 현저히 증가되던 것이 시료의 치료로 감소하였다.

**혈중 lipid peroxide 함량 및 생성계에 미치는 영향** - 시료의 처리가 혈중 lipid peroxide의 함량, hydroxy radical 및 superoxide dismutase(SOD)의 활성을 관찰한 성적이 Table IV이다. 정상군에 비하여 식이성 고지혈증을 유도하므로써 혈중 지질과산화 및 hydroxy radical의 생성은 현저히 증가되었으나 SOD의 활성은 감소되던 것이 시료를 1주일간 투여하므로써 혈중의 지질과산화의 함량 및 hydroxy radical의 활성이 감소되었으며, SOD의 활성은 증가되었다.

**Plasma clotting time에 미치는 영향** - 시료의 투여가 고지혈증 동물의 plasma clotting time에 미치는 영향에 관한 성적이 Table V이다. 고지혈증 유도군이 106.7±31.90

초로 정상군의 237.3±30.20 초에 비해 약 45%정도 감소하던 것이 시료의 투여로서 clotting time이 증가되었다.

**Tissue factor의 활성에 미치는 영향** - 고지혈증 유도 흰쥐에 시료를 처리하였을 때 뇌와 폐의 tissue factor 활성에 미치는 결과를 Figure 2에 나타내었다. 식이성 고지혈증의 유도로서 정상군의 뇌 및 폐에서의 tissue factor의 활성이 약 2배정도 증가되었으나 시료의 투여로서 용량별로 식이성고지혈증의 상태의 활성은 다소 감소되는 경향을 보였다.

**간장 중 지질 함량에 미치는 영향** - 고지혈증을 유발시킨 흰쥐에 시료를 투여하고 간장 중 총지질, 총콜레스테롤, 중성지방의 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 성적은 Table VI에 나타난 바와 같다. 간장 중 총지질 및 총 cholesterol의 함량은 정상군에 비해 고지혈증의 유도도 각각 약 2.5배 및 3.5배정도 증가되던 것이 시료의 투여로서 감소되었다. 한

**Table IV.** Effects of *Opunica ficus-indica* var. saboten on the activities of serum lipid peroxide, hydroxy radical and superoxide dismutase(SOD) activities in dietary hyperlipidemic rats<sup>1)</sup>

Treatments and Dose (mg/kg)	Lipid peroxide <sup>3)</sup>	Hydroxy radical <sup>4)</sup>	SOD <sup>5)</sup>
Normal	23.2±1.17 <sup>a,2)</sup>	2.48±0.06 <sup>a</sup>	3.17±0.18 <sup>a</sup>
Control	43.7±2.46 <sup>b</sup>	6.27±0.12 <sup>b</sup>	1.98±0.04 <sup>b</sup>
Stem 100	40.9±3.20 <sup>b,c</sup>	5.86±0.11 <sup>c</sup>	2.01±0.05 <sup>b</sup>
250	39.7±3.17 <sup>c</sup>	5.54±0.13 <sup>d</sup>	2.17±0.09 <sup>b,c</sup>
500	34.8±2.46 <sup>d,e</sup>	5.47±0.09 <sup>d</sup>	2.23±0.08 <sup>c</sup>
Fruit 100	38.2±1.46 <sup>c,d</sup>	5.72±0.23 <sup>c,d</sup>	2.10±0.13 <sup>b,c</sup>
250	33.7±1.42 <sup>e,f</sup>	5.11±0.18 <sup>e</sup>	2.25±0.11 <sup>c</sup>
500	30.8±1.56 <sup>f</sup>	4.67±0.19 <sup>f</sup>	2.82±0.17 <sup>d</sup>

<sup>1)</sup>Induction of hyperlipidemia was described in the footnote of Table 2.

<sup>2)</sup>Values are expressed as mean±S.D. of six experiments, and values sharing the same superscripts are not significantly different each other(p<0.05) by Duncan's multiple range test.

<sup>3)</sup>malondialdehyde(MDA) nmole/ml.

<sup>4)</sup>hydroxy radical nmole/mg protein.

<sup>5)</sup>unit/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°C in a 3.0 ml reaction volume.

**Table V.** Effects of *Opunica ficus-indica* var. saboten on plasma clotting time in dietary hyperlipidemic rats<sup>1)</sup>

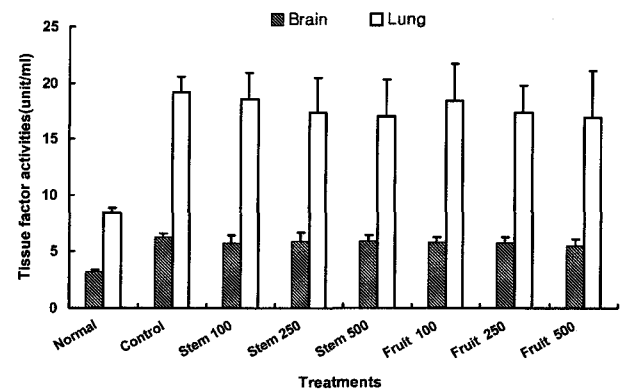
Treatments	Dose (mg/kg)	Clotting time (sec)
Normal		237.3±30.20 <sup>a,2)</sup>
Control		106.7±31.90 <sup>b</sup>
Stem	100	118.9±23.59 <sup>b</sup>
	250	124.8±19.58 <sup>b,c</sup>
	500	150.3±18.20 <sup>b,c,d</sup>
Fruit	100	123.9±17.39 <sup>b,c</sup>
	250	163.2±20.79 <sup>c,d</sup>
	500	184.9±26.70 <sup>d</sup>

<sup>1)</sup>Induction of hyperlipidemia was described in the footnote of Table 2.

<sup>2)</sup>Values are expressed as mean±S.D. of six experiments, and values sharing the same superscripts are not significantly different each other(p<0.05) by Duncan's multiple range test.

편 간조직 중 중성지방의 함량은 고지방식이의 투여로 증가되던 것이 증가되었으나 시료의 투여로 인한 효과는 나타나지 않았다.

**간장 중 HMG-CoA reductase 활성에 미치는 영향** - 고지혈증 흰쥐에서 콜레스테롤의 생합성에 관여하는 HMG-CoA reductase의 활성에 미치는 시료의 영향을 관찰한 성적이 Table VII이다. 고지혈증 유도군이나 시료 투여군에서 유의적인 활성의 변화는 관찰할 수 없었다.



**Fig. 2.** Effects of *Opunica ficus-indica* var. saboten on the tissue factor activity of brain and lung in dietary hyperlipidemic rats.\*

\*Induction of hyperlipidemia was described in the footnote of Table 2. Values are expressed as mean±S.D. of six experiments, and values sharing the same superscripts are not significantly different each other(p<0.05) by Duncan's multiple range test.

**Table VI.** Effects of *Opunica ficus-indica* var. saboten on the hepatic total lipid, total cholesterol and triglyceride in dietary hyperlipidemic rats<sup>1)</sup>

Treatments and Dose (mg/kg)	Total lipid	Total Cholesterol	Triglyceride
Normal	16.2±1.98 <sup>a,2)</sup>	9.47±0.72 <sup>a</sup>	3.78±0.18 <sup>a</sup>
Control	44.7±3.24 <sup>b,c</sup>	35.4±2.58 <sup>b</sup>	9.70±0.21 <sup>b</sup>
Stem 100	48.6±4.17 <sup>b</sup>	33.6±2.59 <sup>b,c</sup>	9.42±0.13 <sup>b</sup>
250	40.7±3.98 <sup>c,d,e</sup>	30.7±3.10 <sup>c,d</sup>	9.36±0.26 <sup>b</sup>
500	41.4±2.47 <sup>c,d</sup>	29.4±2.43 <sup>c,d</sup>	9.28±0.50 <sup>b</sup>
Fruit 100	45.7±3.48 <sup>b,c</sup>	30.9±2.48 <sup>b,c,d</sup>	9.45±0.47 <sup>b</sup>
250	38.7±2.49 <sup>d,e</sup>	27.8±3.19 <sup>d,e</sup>	9.12±0.30 <sup>b</sup>
500	35.7±3.11 <sup>e</sup>	23.6±3.42 <sup>e</sup>	9.28±0.37 <sup>b</sup>

<sup>1)</sup>Induction of hyperlipidemia was described in the footnote of Table 2.

<sup>2)</sup>Values are expressed as mean±S.D. of six experiments, and values sharing the same superscripts are not significantly different each other(p<0.05) by Duncan's multiple range test.

## 고 찰

현재 우리나라에는 다양한 생활 환경의 변화로 질병 형태에 있어서 이전에 비해 많은 변화가 나타나고 있고 특히 순환계 및 맥관계 질환(심장병, 암, 고지혈증, 당뇨병 등) 등 노화와 관련된 대사성 질환이 증가되는 추세로, 고혈압이나 동맥경화 또는 뇌졸중 등으로 인한 사망률이 높아져가고 있어서 심각한 사회적 문제로 대두되고 있다.

외인성 경로, 즉 식이성으로 들어온 cholesterol은 chylomicron과 결합되는데 모세혈관의 내피의 lipoprotein lipase에

**Table VII.** Effect of *Opuntia ficus-indica* var. saboten on the hepatic HMG-CoA reductase activity in dietary hyperlipidemic rats<sup>1)</sup>

Treatment	Dose(mg/kg)	HMG-CoA Reductase Activity <sup>3)</sup>
Normal		264.9±11.9 <sup>a,2)</sup>
Control		232.6±9.50 <sup>b</sup>
Stem	100	239.1±10.0 <sup>b,c</sup>
	250	250.7±11.2 <sup>a,b,c</sup>
	500	261.2±7.90 <sup>a</sup>
Fruit	100	248.7±14.3 <sup>a,b,c</sup>
	250	252.8±13.4 <sup>a,b,c</sup>
	500	260.3±17.2 <sup>a,c</sup>

<sup>1)</sup>Induction of hyperlipidemia was described in the footnote of Table 2.

<sup>2)</sup>Values are expressed as mean±S.D. of six experiments, and values sharing the same superscripts are not significantly different each other( $p < 0.05$ ) by Duncan's multiple range test.

<sup>3)</sup>Activity: Oxidized NADPH pmoles/mg protein/min.

의하여 가수분해되어 cholesterol ester가 풍부한 chylomicron의 잔류물이 되어 간의 수용체로 흡수된다. 간장 내의 일부 cholesterol은 free cholesterol 또는 담즙산이 되어 장으로 분비된다. 나머지 cholesterol은 내인성 경로를 통하여 궁극적으로 LDL-, VLDL-cholesterol의 농도 상승과 HDL-cholesterol의 농도를 저하시켜 고지혈증을 유발한다.<sup>28,29)</sup> 고지혈증은 소장에서의 중성지질의 합성과 chylomicron의 분비증가, 간장에서의 중성지방의 합성증가, VLDL-, LDL-cholesterol 합성 및 분비증가, HDL-cholesterol의 합성 감소 및 lipase의 활성 감소로 인한 말초조직에서의 중성지방의 제거 감소에 기인하는 것<sup>30,31)</sup>으로 본 실험에서 실험실적으로 식이성고지혈증을 유도한 흰쥐에서 혈중 lipoprotein의 변동 및 동맥경화지수를 검토하였던 바 LDL-cholesterol의 혈중 함량 및 동맥경화지수가 현저히 증가되던 것이 손바닥선인장의 투여로 감소하였으며, HDL-cholesterol의 함량은 감소되던 것이 정상군의 수준으로 증가되었다.

콜레스테롤 생합성 시 HMG-CoA를 mevalonate로 전환시키는데 관여하는 효소인 HMG-CoA reductase<sup>32,33)</sup>의 활성은 식이성고지혈증 상태는 별 영향을 받지 않았다. 이로 볼 때 손바닥선인장 추출물은 cholesterol의 생합성에는 관여하지 않는 것으로 생각할 수 있다. 간조직 중의 총지질, 총콜레스테롤 및 중성지질의 함량을 측정하였던 바 각 실험군에서 증가되던 것이 손바닥선인장의 투여로서 감소되었다. 이러한 결과는 혈중 지질성분의 변동과 유사한 것으로 본 실험에서 혈중 지질성분 변동은 간장에서의 지질성분의 변동에 의하여 나타나는 결과로 보여진다.

LDL의 산화는 lipid peroxide와 oxygen free radical을 증가시키고 이들 분자들은 endothelial cell에 독성을 미치며, 산화된 LDL은 혈관벽에 쉽게 부착되어 혈관세포를 손상시켜 혈관조직을 변형시킴과 동시에 변형된 세포의 분열을 촉진시켜 주변의 산화 LDL, 혈소판 및 macrophage가 혈관벽에 더 쉽게 부착되도록 돕는다고 알려져 있다. 본 연구에서 식이성 고지혈증을 유발시킨 후 손바닥선인장을 처리한 흰쥐의 혈중 hydroxy radical의 생성과 superoxide dismutase (SOD)의 활성을 측정하였던 바 고지혈증의 유발로서 hydroxy radical의 생성은 증가되던 것이 손바닥선인장 추출물의 투여로 감소되었으며 생체 이물질로 인하여 생성된 superoxide anion을 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 전환시키는 효소로서 생체 내 해독 체계중의 하나인 SOD의 활성은 오히려 감소하던 것이 증가되었다. 한편, 간장 및 혈중 과산화지질의 함량도 고지혈증 유도로서 증가되던 것이 손바닥선인장 추출물의 투여로서 감소되었다. Tissue factor(TF)는 혈관내피세포에 주로 존재하는 lipoprotein으로서 감염이나 다른 병적인 상태에서는 세포외막 중의 양이 증가되고, 이어 혈액에 노출되면 외인계나 내인계의 단계적인 혈액응고반응이 시작되어 혈액이 응고되는데 심근경색, 암, 그 외 기타 혈액응고에 의한 질병 시에 특히 그러한 과정이 진행된다.<sup>34-36)</sup> 본 실험에서는 식이성고지혈증의 유발로 TF의 활성이 현저히 증가하였으나 손바닥선인장 추출물의 투여로 조절되었다. 이것은 배양세포에 oxidized LDL-cholesterol을 첨가하였을 때 TF의 활성이 증가하였다는 보고<sup>37,38)</sup>와 관련해 볼 때 식이성고지혈증으로 인해 생성된 과도한 양의 혈중 과산화지질의 혈관벽 상해로 인해 TF가 발현되어, 지질대사의 이상으로 과잉 생성된 콜레스테롤 함량에 의해 TF 활성이 증가하였으며 손바닥선인장 추출물의 투여로 인한 지질대사 이상의 개선으로 그 활성이 조절된 것으로 사료된다. 식이성고지혈증의 유발로 대조군에 비해 현저히 감소된 bleeding time은 고지혈증으로 유도된 TF의 활성에 기인한 것으로 생각되며 손바닥선인장 추출물의 처리로 다소 연장된 bleeding time은 tissue factor의 활성 조절과 관련된 것으로 생각된다. 따라서 손바닥선인장의 투여가 실험실적으로 고지혈증을 유도시 과산화지질의 생성을 효과적으로 억제할 수 있다는 사실은 지질과산화의 생성 및 제거효소를 조절함으로써 나타나는 결과 및 혈중의 지질 성분의 변동에 의하여 나타나는 것이 아닌가 생각된다.

이상의 실험결과를 종합하여 볼 때 손바닥선인장 추출물의 실험실적 고지혈증의 개선 효과는 체내 지질의 합성 및 분해에 관여하는 것이 아니라 지질의 생체 내 흡수 및 배설에 관여하여 나타나는 결과인 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. 보건복지부(1997) 1997년도 국민 영양 조사 결과서. p.37, 문영사, 서울.
2. Sakai, Y., Nagase, H., Ose, Y., Sato, T., Kawai, M. and Mizuno, M. (1988) Effect of medicinal plant extracts from Chinese herbal medicines on the mutagenic activity of benzo[ $\alpha$ ]pyrene. *Mutat. Res.*, **206**(3): 327.
3. Cao, Z. L., Zhu, M., Liu, H. X. and Xiao, Z. M. (1988) Effects of Radix Rehmanniae and processed Radix Rehmanniae on some immune functions in mice. *Chung Yao Tung Pao.*, **13**(10): 22, 62.
4. Kubo, M., Asano, T., Shiimoto, H. and Matsuda, H. (1994) Studies on Rehmanniae Radix. I. Effect of 50% ethanolic extract from steamed and dried Rehmanniae Radix on hemorheology in arthritic and thrombotic rats. *Biol. Pharm. Bull.*, **17**(9): 1282.
5. Kitagawa, I., Fukuda, Y., Taniyama, T. and Yoshikawa, M. (1995) Studies on crude drug processing. X. On the constituents of Rehmanniae Radix(4): comparison of the constituents of various Rehmanniae Radixes originating in China, Korea and Japan., *Yakugaku Zasshi.*, **115**(12): 992.
6. Kubo M., Asano T., Matsuda H., Yutani S. and Honda S. (1996) Studies on Rehmanniae Radix. III. The relation between changes of constituents and improvable effects on hemorheology with the processing of roots of Rehmannia glutinosa. *Yakugaku Zasshi.*, **116**(2): 158.
7. 최종원, 이정규, 이영철, 문영인, 박희준, 한용남(2001) 손바닥선인장 열매 및 줄기 추출물의 생리활성(I)-일반약리 검색, *생약학회지*, **32**(4): 330-337.
8. Han, Y. N., Baik, S. K., Kim, T. H. and Han, B. H. (1987) Antithrombotic activities of saponins from *Ilex pubescens*. *Arch. Pharm. Res.*, **10**: 115.
9. 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.* **196**: 571.
10. 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.
11. Chen, P. S., Toribara, T. Y. and Warner, H. (1959) Micro determination of phosphorus. *Anal. Chem.*, **28**: 1756.
12. 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.
13. Richmond, W. (1976) Use of cholesterol oxidase for assay of total and free cholesterol in serum by continuous flow analysis. *Clin. Chem.*, **22**: 1579.
14. 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, Ca<sup>2+</sup> and an anion exchange resin. *Clin. Chem.*, **24**: 1504.
15. 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.
16. 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.
17. Haglund, O., Luostarinen, R., Wallin, R., Wibell, L. and Saldeen, T. (1991) The effects of fish oil on triglyceride, cholesterol, fibrinogen and malon-dialdehyde in humans supplemented with vitamin E. *J. Nutr.*, **121**: 165.
18. Tietz, M. W. and Fiereck, E. A. (1966) A specific method for serum lipase determination. *Clin. Chem. Acta*, **13**: 352.
19. Yagi, K. (1987) Lipid peroxides and human diseases. *Chemistry and Physics of Lipid*, **45**: 337.
20. 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.
21. Oyanagui, Y. (1984) Reevaluation of assay methods and establishment of kit for superoxide dismutase activity. *Anal. Biochem.*, **42**: 290.
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. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Miller, N. E. (1978) The evidence for the antiatherogenicity of high density lipoprotein in man. *Lipid*, **13**: 914.
29. Ross, R. (1986) The pathogenesis of atherosclerosis. *New Engl. J. Med.*, **314**: 488.
30. Blankenhorn, D. H. (1989) Regression of atherosclerosis dietary and pharmacologic approach. *Can. J. Cardiol.*, **5**(4): 206.
31. Hayek, T., Masucci-Magoulas, L., Jiang, X., Walsh, A., Rubin, E., Breslow, J. L. and Tall, A. R. (1995) Decreased

- early atherosclerotic lesions in hypertriglyceridemic mice expressing cholesteryl ester protein transgene. *J. Clin. Invest.*, **96**(4): 2071.
32. Rodwell, V. W., Nordstrom, J. L. and Mitschelen, J. J. (1976) Regulation of HMG-CoA reductase. *Adv. Lipid Res.*, **14**: 1.
33. 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.
34. Amlie, T., Lyberg, A., Kaplun, J. H. and Prydz, H. (1981) Thromboplastin activity of mouse peritoneal macrophages. *Thrombosis Research*, **24**: 61.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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-II antigen in human monocytes and macrophages. *Int. J. Cardiol.*, **47**: S21.

(2002년 5월 29일 접수)