

퀘르세틴 첨가가 고지방 및 고콜레스테롤 식이 랫드의 혈청 성분 농도의 변화에 미치는 영향

황의경¹

상지대학교 생명자원과학대학 동물자원학과

(게재승인: 2009년 8월 7일)

Effect of Quercetin Supplement on Major Biochemical Parameters in Sera of Rats Fed High Fat and High Cholesterol Diet

Eui-Kyung Hwang¹

Department of Animal Science, College of Life Science and Natural Resources, Sangji University, Wonju 220-702, Korea

Abstract : This study was performed to investigate the changes of the serological parameters of the rats fed a high fat and high cholesterol diets with or without quercetin supplement for five weeks. Thirty Sprague-Dawley male rats (152.1 ± 17.0 g of body weight) were randomly divided into three groups with 10 rats in each group. Rats in the control(C) group were fed the high fat and high cholesterol diet containing 15% lard, 2% cholesterol and 0.5% sodium cholate (w/w). Rats in two treatment groups were fed the same diet supplemented with 0.25% quercetin (Q-0.25) or 0.5% quercetin (Q-0.5) on the weight to weight basis, respectively. The final body weight, gain of body weight, the amount of feed intake and the feed efficiency of rats in between control and treatment groups were not significantly different. Serum glucose, total protein, albumin, globulin and albumin/globulin (A/G) ratio of rats showed no significant differences between control and treatment groups. Serum total cholesterol (TC), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and atherogenic index(AI) of rats in both Q-0.25 and Q-0.5 groups were significantly lower than in C group ($p < 0.05$). However serum high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) was significantly higher in both Q-0.25 and Q-0.5 groups than in C group ($p < 0.05$). The levels of triglyceride in sera of rats showed no significant differences between control and treatment groups. The values of AST and ALT in sera of rats showed no significant differences between control and treatment groups. Therefore the supplementation of quercetin to high fat and high cholesterol diet in rats was effective in reducing the levels of serum lipids to cause cardiovascular diseases and in elevating the level of HDL-C to protect cardiovascular diseases.

Key words : quercetin, cholesterol, HDL-C, LDL-C, rat.

서 론

플라보노이드(flavonoids)는 다양한 화학구조와 고유의 특성을 가진 일군의 폴리페놀 화합물(polyphenolic compounds)로서 거의 모든 고등 식물에 존재하고 있다. 이는 식물의 이차적 대사산물인 일종의 색소로서 식물의 색과 풍미에 관여하며(18), 식물체에서의 기능은 자외선 차단과 병원체와 곤충들의 공격에 대한 방어(30) 및 꽃가루 운반 동물의 유인(18) 등의 기능을 하며, 식물의 잎, 꽃, 열매 및 줄기 등에 주로 함유되어 있다(7). 모든 플라보노이드는 항산화기능이 있어 사람과 동물의 건강에 매우 유익한 영향을 미치는 물질로 밝혀져 있으며 이들의 기본 골격이 되는 화학구조에 따라서

flavonols, flavones, isoflavones, flavanones, anthocyanidins 및 flavanols 등의 여섯 종류로 나누어진다(11,30,35). 이 중에서도 flavonols는 사람들이 가장 흔히 섭취하는 양파를 비롯한 채소, 사과와 체리 등의 과일 및 차와 포도주 등에 다량 함유되어 있어 특히 중요하며(19,30), quercetin과 이의 배당체인 quercitrin과 rutin을 비롯하여 myricetin 및 kaempferol 등이 이에 속한다(11,35).

Quercetin은 그 기능이 매우 다양한데 생체 내에서 일어나는 광범위한 반응에 관여하는 항산화작용(6,11,38)을 위시하여 콜레스테롤 저하작용(3,23,37), 고밀도 지단백 콜레스테롤 상승작용(39), 저밀도 지단백 콜레스테롤에 대한 과산화방지 작용(13,22)을 하고 이를 통하여 사람의 생명을 위협하는 관상동맥심장질환(coronary heart disease)의 예방(25) 및 죽상경화증(atherosclerosis)의 예방(13,22,40)에 중요한 역할을 한다.

¹Corresponding author.
E-mail : ekhwang@sangji.ac.kr

이외에도 세균에 대한 항균작용(4), 바이러스에 대한 항바이러스 작용(13), DNA 손상 방어 작용(1), 암세포의 증식을 억제하는 항암작용(13), 항알레르기 작용(26), 면역조절작용(12), 항염증작용(13,36), 간 손상 보호 작용(24), 위궤양 예방 작용(2), 혈소판 응집 방지를 통한 항혈전 작용(13), 혈관 확장을 통한 고혈압 예방 작용(7,13) 및 항당뇨병 작용(13) 등을 통하여 건강에 도움이 되는 생리활성 기능들을 수행하는 것으로 밝혀져 있다.

국내에서도 최근 소득수준의 향상에 따라 식생활 양상이 서구화됨에 따라 각종 동물성 식품의 섭취량이 지속적인 증가 추세에 있으며, 특히 콜레스테롤을 다량 함유한 동물성 지방의 과다 섭취로 인한 동맥경화, 심근경색 및 고혈압 등과 같은 심장혈관계 질환의 발생이 급증하고 있는 실정이다(15,34).

따라서 본 연구는 고지방 및 고콜레스테롤 식이를 급여한 랫드에 소량의 quercetin 분말을 첨가함에 따른 혈청 지질 농도 개선 효과에 대해 알아보고 또한 고지방 식이로 인하여 간 세포의 손상이 초래되는지를 알아보고자 실시하였다.

재료 및 방법

공시 시료

본 시험에 사용된 quercetin dihydrate는 Sigma-Aldrich, Inc (St. Louis, Missouri, USA)로부터 구입하였으며, 그밖에 랫드의 실험사육에 이용된 식이 성분들 중 sucrose(씨제이제일제당, 인천)는 국내에서 구입하였고, 카세인 및 기타 나머지 성분들은 모두 ICN Biomedicals Inc (Costa Mesa, California, USA)에서 구입하여 사용하였다.

실험 동물 및 식이

평균체중이 100.4 ± 4.1 g인 생후 5주령인 Sprague-Dawley (SD) 랫드 수컷 30마리를 (주)대한 바이오링크(충북 음성)로부터 구입하여 1주일간 상용 펠렛 사료(CJ Feed, 인천)로 예비사양한 후 이들을 무작위로 각 군당 10마리씩 3개의 군으로 나누어 5주간 고지방 및 고콜레스테롤 실험식이로 사육하였다. 고지방 및 고콜레스테롤 실험식은 랫드와 마우스에 대한 표준식이로 미국영양협회에서 정한 AIN-76(41) 식이 조성을 참고로 하여 수정하였는 바 고지방 및 고콜레스테롤 식이를 위해 전체 사료 중 lard, cholesterol 및 sodium cholate 성분이 각각 15%, 2% 및 0.5%를 포함하도록 조성하였다. 대조군에는 quercetin을 첨가하지 않았고, 다른 한 군에는 quercetin을 전체 사료 중의 0.25%가 되게 첨가하였으며(이하 Q-0.25), 나머지 한 군에는 quercetin을 전체 사료 중의 0.5%가 되게 첨가하였다(이하 Q-0.5). Sucrose는 quercetin을 첨가한 것을 감안하여 대조군과 Q-0.25군 및 Q-0.5군에 전체 사료 중 각각 42.5%, 42.25% 및 42.0%로 조정하였다. 본 실험에 사용된 각 군의 식이조성은 Table 1과 같다.

사양관리

랫드는 1두씩 랫드용 폴리카보네이트 케이지에 넣어 사육

하였으며 바닥에는 깔짚으로 대패밥을 깔아주었다. 동물의 사육실 조건은 온도는 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 가 되게 하였으며, 해당 식이와 물은 제한하지 않고 자유롭게 섭취하도록 하였다. 랫드의 식이 섭취량은 주 1회 사료 급여량에서 잔량을 빼주는 방법으로 측정하였으며, 체중은 주 1회 측정하였다.

시료 채취

실험동물을 희생시키기 12시간 전부터 절식시킨 후 에테르로 가법계 마취하여 복부를 절개한 다음 복부대동맥으로부터 혈액을 채취하였다. 채취한 전혈을 실온에 30분간 방치하여 혈액이 응고된 다음에 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하여 검사에 사용하였다.

시료분석

혈청의 포도당 농도는 glucose oxidase법, 총단백 농도는 biuret법, 알부민(A) 농도는 bromocresol green법에 따라 조제된 시약 kit(아산제약, 화성)로 측정하였으며 글로불린(G) 농도는 총단백 농도에서 알부민 농도를 빼서 구하였고 A/G 비율은 알부민 농도를 글로불린 농도로 나뉘므로써 계산하였다(46). 총콜레스테롤(TC), 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 중성지방(triglyceride, TG) 농도는 각각 효소법에 의한 kit(아산제약, 화성)를 사용하여 측정하였으며, 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 값은 Friedwald식(14) $[\text{LDL} - \text{C}] = [\text{TC}] -$

Table 1. Composition of the experimental diets (g/100 g)

	Control	Q-0.25	Q-0.5
Casein	20	20	20
Corn starch	15	15	8.5
Sucrose	42.5	42.25	42.0
Lard	15	15	15
Cholesterol	2	2	2
Sodium cholate	0.5	0.5	0.5
DL-methionine	0.3	0.3	0.3
Choline bitartrate	0.2	0.2	0.2
AIN mineral mix*	3.5	3.5	3.5
AIN vitamin mix**	1	1	1
Quercetin	0	0.25	0.5

C: control, R-0.25: 0.25% quercetin added group, Q-0.5: 0.5% quercetin added group. *AIN mineral mixture 76 (contents in g/kg of mixture): calcium phosphate, dibasic 500, sodium chloride 74, potassium citrate monohydrate 220, potassium sulfate 52, magnesium oxide 24, manganese carbonate (43-48% Mn) 3.5, ferric citrate (16-17% Fe) 6, zinc carbonate (70% ZnO) 1.6, cupric carbonate (53-55% Cu) 0.3, potassium iodate 0.01, sodium selenite 0.01, chromium potassium sulfate 0.55, sucrose, finely powdered, 118. **AIN vitamin mixture 76 (contents in g/kg of mixture): thiamine HCl 0.6, riboflavin 0.6, pyridoxine HCl 0.7, nicotinic acid 3, *d*-calcium pantothenate 1.6, folic acid 0.2, *d*-biotin 0.02, cyanocobalamin (vitamin B₁₂) 0.001, retinyl palmitate (vitamin A, 250,000 IU/g) 1.6, *dl*-alpha tocopherol acetate (250 IU/g) 20, cholecalciferol (vitamin D₃, 400,000 IU/g) 0.25, menaquinone (vitamin K₂) 0.05, sucrose (finely powdered) 972.9.

{[HDL - C] + [TG/5]}을 이용하여 계산하였다. 동맥경화지수 (AI)는 Haglund 등(17)에 따라 $AI = (TC - HDL-C) \div HDL - C$ 공식을 이용하여 계산하였다. aspartate aminotransaminase (AST) 및 alanine aminotransaminase(ALT) 활성도는 Reitman-Frankel법(46)에 따라 조제된 시약 kit(아산제약, 화성)로 측정하였다.

통계처리

모든 실험성적은 평균치와 표준편차로 나타내었고, 대조군과 처리군 간의 유의성은 SAS software(version 9.1.3; SAS Institute Inc, Cary, USA)를 이용하여 Dunnett's test(10)에 의해 검정하였으며, *p*-value <0.05 이하를 유의한 차이로 인정하였다.

결 과

식이 섭취량, 체중 증가량 및 식이 효율

5주간의 식이 섭취량과 체중 증가량 및 식이 효율은 Table 2에 나타난 바와 같다. 즉, 대조군에 비하여 Q-0.25 및 Q-0.5 군이 식이 섭취량과 체중 증가량 및 사료효율이 경미하게 높았지만 모두 유의성이 있는 차이를 나타내지는 않았다.

혈청 포도당, 총단백, 알부민 및 글로불린 농도

해당 실험 식이를 5주간 섭취한 흰쥐의 혈청 포도당, 총단백, 알부민(A), 글로불린(G) 농도 및 A/G 비율은 Table 3과 같다. 포도당 농도는 Q-0.25군이 Q-0.5군과 대조군 보다 높았으나 유의성 있는 차이를 나타내지는 않았다. 총단백, 알부민, 글로불린의 농도 및 A/G 비율 역시 대조군과 처리군 간에 차이는 있었으나 모두 유의성은 없었다.

혈청 지질 성분

각 군의 TC, HDL-C, LDL-C, TG의 농도 및 AI 값은 Table 4와 같다. TC 농도는 Q-0.25군과 Q-0.5군이 모두 대조군의 215.3 ± 50.9 mg/dl 보다 유의성 있게 낮았다. HDL-C의 농도는 Q-0.25군과 Q-0.5군이 모두 대조군의 16.6 ± 3.0 mg/dl에 비하여 유의성 있게 높았다. LDL-C의 농도 또한 Q-0.25군과 Q-0.5군이 대조군에 비하여 유의성 있게 낮았다. TG의 농도는 Q-0.5군이 대조군과 Q-0.25군에 비하여 높았지만 유의성은 없었다. AI 값은 Q-0.25군과 Q-0.5군이 모두 대조군에 비하여 유의성 있게 낮았다.

혈청 AST 및 ALT 활성도

혈청 AST와 ALT의 값은 Table 5와 같다. AST 농도는

Table 2. Body weight gain, cumulative feed intake and feeding efficiency of rats fed the experimental diets for 5 weeks

Group	Body weight (g)			Feed intake (g/5 wks)	Feed efficiency
	Initial	Final	Gain(g/5 wks)		
Control	152.0 ± 20.0	338.3 ± 17.0	186.4 ± 20.8	564.1 ± 20.8	0.331 ± 0.039
Q-0.25	151.6 ± 17.5	349.7 ± 11.4	198.0 ± 15.9	593.1 ± 31.1	0.334 ± 0.026
Q-0.5	152.8 ± 14.9	343.3 ± 22.7	190.5 ± 19.4	567.0 ± 42.1	0.336 ± 0.023

Each value represents mean ± SD

Table 3. The values of glucose, total protein, albumin, globulin and A/G ratio in sera of rats fed the experimental diets for 5 weeks

Group	Glucose (mg/dl)	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Globulin (g/dl)	A/G ratio
Control	117.3 ± 14.4	6.8 ± 0.7	3.9 ± 0.2	2.9 ± 0.5	1.39 ± 0.22
Q-0.25	122.3 ± 16.8	6.7 ± 0.6	3.7 ± 0.2	3.0 ± 0.6	1.30 ± 0.31
Q-0.5	116.2 ± 18.2	6.8 ± 0.5	3.8 ± 0.1	3.1 ± 0.6	1.31 ± 0.39

Each value represents mean ± SD.

A/G: albumin/globulin.

Table 4. The concentration of serum lipid levels in sera of rats fed the experimental diets for 5 weeks

Group	TC (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)	AI
Control	215.3 ± 50.9	16.6 ± 3.0	190.0 ± 50.6	45.2 ± 7.0	12.35 ± 3.86
Q-0.25	174.6 ± 28.1*	20.4 ± 4.7*	145.7 ± 28.8*	42.4 ± 10.3	8.0 ± 2.61*
Q-0.5	178.5 ± 17.7*	21.1 ± 4.1*	151.4 ± 20.2*	48.3 ± 10.0	8.36 ± 1.68*

Each value represents mean ± SD.

**p* < 0.05 vs. control

TC: total cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, TG: triglyceride, AI: atherogenic index

Table 5. The values of aspartate aminotransaminase (AST) and alanine aminotransaminase (ALT) in sera of rats fed the experimental diets for 5 weeks

Group	AST (IU/l)	ALT (IU/l)
Control	68.8 ± 18.0	19.6 ± 8.9
Q-0.25	61.3 ± 19.1	16.5 ± 4.4
Q-0.5	60.5 ± 16.4	18.3 ± 5.0

Each value represents mean ± SD.

Q-0.25군과 Q-0.5군이 대조군에 비하여 낮았으나 모두 유의성은 없었으며, ALT 농도 역시 Q-0.25군과 Q-0.5군 모두 대조군에 비하여 낮았으나 모두 유의성은 없었다.

고찰

Quercetin을 비롯한 플라보노이드의 생체 내에서 나타나는 다양한 생리학적 효과는 이들의 항산화작용, 자유 라디칼(free radical) 소거작용 및 양이온(Ca^{2+})에 대한 킬레이트화합물 형성작용 등을 통하여 발휘되는 것으로 밝혀져 있다(6,7,11,27,38).

Quercetin의 생체 내 흡수에 관해서는 랫드에서 실시한 실험에서 flavonols 중에서 화학적 구조가 단순하고 무배당체(aglycone)인 quercetin은 위나 소장 내로 바로 흡수되나(8,9,11,28), quercetin에 glucose와 rhamnose가 결합되어 있는 rutin의 경우는 위나 소장 내로는 흡수되지 않고 대장 상재 세균층에 의하여 가수분해 되어야만 비로소 결장벽을 통하여 흡수되기 때문에(11,28) quercetin은 rutin을 비롯한 고배당체 플라보노이드에 비하여 생체 내로 보다 빠르게 흡수되는 것으로 밝혀져 있다(28).

이 실험에서 quercetin의 첨가수준은 Manach 등(1995)이 quercetin을 랫드에 사료 총량의 0.125%에서 0.5%를 첨가하여 급여한 결과 혈장 내에서 quercetin의 metabolites가 유효한 농도로 검출되었다고 보고한 것을 참고하여 0.25%와 0.5%로 정하였다. Quercetin의 독성에 대하여는 장기투여에 대한 발암성 시험으로 Hirono 등(1981)은 ACI 랫드에 quercetin을 사료 중 1%와 5%의 농도로 540일간 급여하거나 또는 10% 첨가하여 850일간 급여한 결과 발암성이 없을 정도로 독성이 없고 안전하였다고 보고하였다. 발암성이 없는 이유 중 하나로 Ueno 등(1983)은 quercetin이 생체 내에서 효율적으로 대사되고 빠르게 배출되기 때문인 것으로 추정하였다.

생체 내에서 주요 에너지원인 탄수화물 대사의 지표가 되는 혈청의 포도당 농도는 대조군과 0.5% quercetin 첨가군에 비하여 0.25% quercetin 첨가군이 조금 높았으나 대조군과 처리군 사이에 유의적인 차이는 없었고 모두 정상범위에 속했다(21,32,44,45). 또한 생체 내에서 대부분의 단백질이 간에서 생성되기 때문에 간의 건강 상태를 간접적으로 나타내고 있는 혈청 중 총단백, 알부민 및 글로불린 농도는 각 군이 매우 유사한 값을 보였으며, A/G 비율은 대조군이 0.25% 및 0.5% quercetin 첨가군에 비하여 조금 높았으나 유의성 있는 차이는 아니었고 모두 정상범위에 속하였다(21,32,44,45).

이러한 결과로 볼 때 quercetin 첨가 급이가 랫드 혈청의 포도당 및 단백질 농도에는 영향을 미치지 않았음을 알 수 있었다.

혈청 지질 성분인 TC, HDL-C, LDL-C, TG 농도 및 AI 수치는 관상동맥경화증을 비롯한 각종 동맥경화증과 고혈압 등 심혈관질환과 밀접한 연관이 있는 인자로 여겨지고 있다(15,25,40). 이 중 심혈관질환을 유발하는 성분인 TC와 LDL-C의 농도 및 AI 수치는 quercetin 첨가군이 대조군에 비하여 유의성 있게 낮게 나타난 반면에(25), 심혈관질환을 예방하는 역할을 하는 성분인 HDL-C의 농도는 quercetin 첨가군이 대조군에 비하여 유의성 있게 높았다(15,40). 이 결과로 볼 때 quercetin의 첨가가 고지방식이의 섭취에 따라 혈청지질농도가 건강에 유해한 쪽으로 변화되는 것을 방지하는데 효과가 높다는 것이 입증되었다(23,37,40).

이와는 달리 TG 농도는 대조군과 처리군 사이에 유의성 있는 차이를 보이지 않았는데 이는 Seo 등(2006)과 Yugarani 등(1992)의 보고와는 일치 하였으나 Basarkar와 Nath(1983), Bok 등(2002) 및 Lee 등(2002)이 TG 농도의 감소를 초래하였다는 보고와는 상이한 결과가 나타나 앞으로 이에 대하여는 보다 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각되었다.

이번 실험에서 검사한 전체 항목에서 quercetin의 첨가 수준에 따른 차이는 유의성 있게 나타나지 않았는데 이는 0.25%의 quercetin의 첨가량이 혈청 지질 개선 효과를 나타낼 수 있는 첨가 수준이었고 이보다 첨가량을 증가한다고 하여 효과가 일정수준 이상으로 더 높아지지 않는 것으로 여겨졌다(23,43).

사람이나 동물에서 동물성 지방의 과다섭취는 혈액 중 TC의 농도를 상승시키는 것으로 알려져 있으며, 특히 동물성 지방에 다량 함유되어 있는 콜레스테롤은 주로 LDL-C 농도의 상승을 초래하고 이로 말미암아 TC의 상승이 이루어지는 것으로 밝혀져 있다(31,33,34). Quercetin 첨가로 인해 혈청 중 TC와 LDL-C 농도의 저하는 quercetin이 간세포 내에서 콜레스테롤 합성작용에 핵심역할을 하는 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase의 활성을 저해하여 콜레스테롤의 생체 내 생산을 방해하고(5,16,18,39), 또한 분변으로도 스테롤(sterol)의 배출을 증가시키기 때문인 것으로 밝혀져 있다(5). Quercetin에 의한 HDL-C의 농도의 상승 기전은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않으며 이번 실험에서 나타난 HDL-C 농도의 유의성 있는 증가는 Seo 등(2006)과 Yugarani 등(1992)의 결과와 일치하였으며, HDL-C 농도의 상승과 LDL-C 농도의 감소로 인하여 AI 치가 감소하였다(17,39).

AST 및 ALT는 간세포 내에 다량 존재하는 효소로 간 세포 손상 시 세포외로 다량 유출되어 혈액으로 유입됨으로써 이 수치가 증가하게 되기 때문에 간 세포 손상 판정의 지표로 이용되는 효소이다(46). AST와 ALT 농도 모두 quercetin 첨가군이 대조군에 비하여 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었으며 모두 정상범위에 속하였다(32,44,45). 이 실험 결과 랫드에서 고지방 및 고콜레스테롤 식이가 간 세포의 손상을 일으키지는 않았지만 이는 비교적 단기간에 속하는 5주간만 고지방 식이를 급여한 결과로 여겨졌다.

이상을 종합하여 보면 quercetin을 사료 중 0.25% 또는 0.5% 수준으로 첨가하였을 때 혈청 중 TC와 LDL-C의 농도 및 AI 수치를 유의성 있게 낮추는 동시에 HDL-C 농도를 높이는 결과를 나타내었다. 이 결과로 미루어 보아 quercetin의 첨가가 혈청개선지질 개선에 효과가 있는 것으로 인정되었기에 앞으로 이를 이용한 기능성식품 개발 등에 대해 보다 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 여겨졌다.

결 론

고지방 및 고콜레스테롤 식이 랫드에 quercetin을 첨가한 결과 quercetin을 첨가하지 않은 대조군에 비하여 혈청 중 동맥경화를 유발하는 성분인 TC와 LDL-C의 농도 및 AI 수치가 낮아졌을 뿐만 아니라 동맥경화를 예방하는 역할을 하는 성분인 HDL-C의 농도는 높아졌다. 이 결과로 볼 때 quercetin이 혈청개선지질 개선효과를 나타낸다는 것을 입증하였다.

감사의 글

이 논문은 2007년도 상지대학교 교내연구비 지원에 의한 것임.

참 고 문 헌

1. Aherne SA, O'Brien NM. Protection by the flavonoids myricetin, quercetin, and rutin against hydrogen peroxide-induced DNA damage in Caco-2 and Hep G2 cells. *Nutr Cancer* 1999; 34: 160-166.
2. Amresh G, Zeashan H, Gupta RJ, Kant R, Rao CV, Singh PN. Gastroprotective effects of ethanolic extract from *Cissampelos pareira* in experimental animals. *J Nat Med* 2007; 61: 323-328.
3. Basarkar PW, Nath N. Hypocholesterolemic and hypolipidemic activity of quercetin-a vitamin P-like compound in rats. *Indian J Med Res* 1983; 77: 122-126.
4. Basile A, Sorbo S, Sorbo S, Giodano S, Ricciardi L, Ferrara S, Montesano D, Cobiauchi RC, Vuotto ML, Ferrara L. Antibacterial and allelopathic activity of extract from *Castanea sativa* leaves. *Fitoterapia* 2000; 71: S110-S116.
5. Bok SH, Park SY, Park YB, Lee MK, Jeon SM, Jeong TS, Choi MS. Quercetin dihydrate and gallate supplements lower plasma and hepatic lipids and change activities of hepatic antioxidant enzymes in high cholesterol-fed rats. *Int J Vitam Nutr Res* 2002; 72: 161-169.
6. Choi EJ, Chee KM, Lee BH. Anti- and prooxidant effects of quercetin administration in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 281-285.
7. Cook NC, Samman S. Flavonoids - Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *J Nutr Biochem* 1996; 7: 66-76.
8. Crespy V, Morand C, Besson C, Manach C, Demigne C, Remesy C. Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 618-621.
9. Crespy V, Morand C, Manach C, Besson C, Demigne C, Remesy C. Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999; 277: 120-126.
10. Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *Am Stat Assoc J* 1955; 50: 1096-1121.
11. Erlund I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr Res* 2004; 24: 851-874.
12. Exon JH, Magnuson BA, South EH, Hendrix K. Dietary quercetin, immune functions and colonic carcinogenesis in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1998; 20: 173-190.
13. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Fd Chem Toxic* 1995; 33: 1061-1080.
14. Friewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol without use of the preparation of ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 28: 499-502.
15. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 1977; 62: 707-714.
16. Gläßer G, Graefe EU, Struck F, Veit M, Gebhardt R. Comparison of antioxidative capacities and inhibitory effects on cholesterol biosynthesis of quercetin and potential metabolites. *Phyto-medicine* 2002; 9: 33-40.
17. Haglund O, Luostarinen R, Wallin R, Wibell L, Saldeen T. The effects of fish oil on triglyceride, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in humans supplemented with vitamin. *Eur J Nutr* 1991; 121: 165-169.
18. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Therap* 2002; 96: 67-202.
19. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. *J Agric Chem* 1992; 40: 2379-2383.
20. Hirono I, Ueno I, Hosaka S, Takashi H, Matsushima T, Sugimura T, Natori S. Carcinogenicity examination of quercetin and rutin in ACI rats. *Cancer Letters* 1981; 13: 15-21.
21. Holmes DL. Clinical laboratory animal medicine. Ames: Iowa State University Press 1984: 110-111.
22. Hou L, Zhou B, Yang L, Liu ZL. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by flavonols and their glycosides. *Chem Phys Lipids* 2004; 129: 209-219.
23. Igarashi K, Ohmuma 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 of rats. *Biosci Biotech Biochem* 1995; 59: 595-601.
24. Janbaz KH, Saeed SA, Gilani AH. Studies on the protective effects of caffeic acid and quercetin on chemical-induced hepatotoxicity in rodents. *Phyto-medicine* 2004; 11: 424-430.
25. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.
26. Lee E, Choi EJ, Cheong H, Kim YR, Ryu SY, Kim KM. Anti-allergic actions of the leaves of *Castanea crenata* and isolation of an active component responsible for the inhibition of mast cell degranulation. *Arch Pharm Res* 1999; 22: 320-323.
27. Lee JH, Kang YH, Kang JS. Free radical scavenging of flavonoids and their effects on erythrocyte Na leak, platelet

- aggregation and TBARS production. *Nutr Sci* 2002; 5: 197-202.
28. Manach C, Morand C, Demigné C, Texier O, Régéat F, Rémésy C. Bioavailability of rutin and quercetin in rats. *FEBS Letters* 1997; 409: 12-16.
 29. Manach C, Morand C, Texier O, Favier M-L, Agullo G, Demigné C, Régéat F, Rémésy C. Quercetin metabolites in plasma of rats fed diets containing rutin or quercetin. *J Nutr* 1995; 125: 1911-1922.
 30. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-747.
 31. Mattson FH, Erickson BA, Kligman AM. Effect of dietary cholesterol on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 589-594.
 32. Mitruka BM, Rawnsley HM. Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal humans. 2nd ed New York: Masson Publishing USA, Inc 1981: 57-166.
 33. Mott GE, Jackson EM, McMahan CA, McGill HC Jr. Dietary cholesterol and type of fat differentially affect cholesterol metabolism and atherosclerosis in baboons. *J Nutr* 1992; 122: 1397-1406.
 34. Packard CJ, McKinney L, Carr K, Shepherd J. Cholesterol feeding increases low density lipoprotein synthesis. *J Clin Invest* 1983; 72: 45-51.
 35. Peterson J, Dwyer J. Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity. *Nutr Res* 1998; 18: 1995-2018.
 36. Rao CV, Vijayakumar M. Effect of quercetin, flavonoids and α -tocopherol, an antioxidant vitamin on experimental reflux oesophagitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2008; 589: 233-238.
 37. Rathi AB, Nath N, Chari SN. Action of vitamin P like compounds on lysosomal status in hypercholesterolemic rats. *Acta Vitaminol Enzymol* 1983; 5: 255-261.
 38. Robak J, Gryglewski R. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 837-841.
 39. Seo HJ, Kim SJ, Do GM, Choi MS. Quercetin supplement is beneficial for altering lipid metabolism and antioxidant enzyme activities in the middle of ethanol feeding in rats. *Nutr Sci* 2006; 9: 259-266.
 40. Steinberg D. The rediscovery of high density lipoprotein: a negative risk factor in atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 1978; 8: 107-109.
 41. The American Institute of Nutrition : Report of American Institute of Nutrition Ad Hoc Committee on Standards for Nutritional Studies. *J Nutr* 1977; 107:1340-1348.
 42. Ueno I, Nakano N, Hirono I. Metabolic fate of [¹⁴C] quercetin in the ACI rat. *Japan J Exp Med* 1983; 53: 41-50.
 43. Yugarani T, Tan BKH, Teh M, Das NP. Effects of polyphenolic natural products on the lipid profiles of rats fed high fat diets. *Lipids* 1992; 27: 181-186.
 44. 김형진, 송시환, 하창수, 한상섭. 사육밀도가 Sprague-Dawley 랫드의 성장 및 각종 생리치에 미치는 영향. *한국실험동물학회지* 1993; 9: 71-82.
 45. 송창우, 황화선, 한상섭. Ktc: SD 랫드의 주령에 따른 기초 연구 I. 체중변화, 혈액·혈액생화학적 변화 및 노분석. *한국실험동물학회지* 1990; 6:33-43.
 46. 이삼열, 정윤섭, 권오현, 송경순. 임상병리검사법 7판 서울: 연세대학교 출판부 2000: 224-315.