

# 익모초 추출물이 흰쥐의 식이성 고콜레스테롤혈증에 미치는 영향

김정범 · 김태연<sup>1</sup> · 강 희<sup>2\*</sup>

세명대학교 한의과대학 병리학교실, 1: 세명대학교 한의과대학 예방의학교실, 2: 경희대학교 동서의학대학원

## Effects of Leonurus Sibiricus L. Extract on Diet-induced Hypercholesterolemia in Rats

Jeung Beum Kim, Tae Yeon Kim<sup>1</sup>, Hee Kang<sup>2\*</sup>

Department of Pathology, 1: Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Semyung University, 2: Graduate School of East-West Medical Science, Kyung Hee University

This study was performed to investigate the cholesterol-lowering effect of liquid extract from *Leonurus sibiricus* Linne (LS). SD rats were fed atherogenic diet for 6 weeks. During the experimental period, LS liquid extract (3 g/kg and 6 g/kg) was orally given to the rats. The liver weight and levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, and triglycerides in serum were significantly increased in rats fed with atherogenic diets. Oral treatment of LS liquid extract to the rats fed atherogenic diet significantly reduced the liver weights and significantly decreased the levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, and triglycerides. The level of serum HDL-cholesterol was significantly increased at a high dose group compared with rats fed normal diet chow. These results indicate that LS liquid extract has the potential to restore altered lipid profiles induced by cholesterol rich diets and prevent the development of atherosclerosis.

keywords : *Leonurus Sibiricus*, Hyperlipidemia, Cholesterol, Atherosclerosis

### 서 론

식생활의 서구화와 신체활동량을 줄이게 하는 환경변화로 인해 우리 나라에서도 동맥경화 위험이 증가하고 있다. 동맥경화는 선진국에서 사망 원인의 25%를 차지하는데 동맥경화가 동맥의 혈류를 차단하기 때문이며 특히 관상동맥의 동맥경화가 가장 많다고 보고되었다<sup>1)</sup>. 동맥경화가 일어나는 가장 큰 요인은 고지혈증이며<sup>2)</sup> 포화 지방산과 콜레스테롤이 풍부하게 함유한 서구식 음식이 고지혈증 발생에 큰 역할을 한다<sup>3)</sup>.

고콜레스테롤혈증은 지질대사 이상으로 혈액내 콜레스테롤이 증가한 상태이며 중성지방의 증가를 동반하는 경우도 많다. 고지혈증은 콜레스테롤이나 중성지방의 구분없이 사용되지만 전자만 증가하는 경우도 있으므로 엄밀히 구분될 필요가 있다. 혈액내 콜레스테롤은 지질이기 때문에 중성지방과 마찬가지로 혈장의 수용성 환경에서 운반되려면 지단백(lipoprotein)의 형태가 되어야 한다<sup>4)</sup>. 지단백은 크기나 구성, 기능, 모양에 따라 여러 종류가 있으며 전체 콜레스테롤에서 high density lipoprotein (HDL)에 함유된 콜레스

테롤인 HDL-Cholesterol과 low density lipoprotein (LDL)에 함유된 콜레스테롤인 LDL-Cholesterol이 대부분이며 사람의 경우 LDL-콜레스테롤이 많은 양을 차지한다<sup>4)</sup>. LDL-Cholesterol의 양이 혈액내에 많아지면 혈관벽에 침착하여 동맥경화를 유발하는 원인이 되고 이것은 뇌나 심장 혈관의 직경을 좁히게 되어 허혈을 일으킬 수 있기 때문에 LDL-Cholesterol 조절이 임상적으로 중요한 목표가 되고 있다.

고콜레스테롤혈증은 대한 한의학적 접근은 고지혈증과 구분하지 않으며 병인으로는 痰濁, 濕熱, 瘀血로 볼 수 있고 장부변증과 연결지을 때는 脾의 運化기능이나 肝의 疎泄기능에 문제가 있을 때 혈액에 痰濁, 瘀血이 나타난다고 본다<sup>5)</sup>. 고콜레스테롤혈증과 관련지어 나타나는 임상적 증상은 痰證, 心悸, 眩暈, 頭痛, 胸痞, 眞心痛, 中風 등의 범주에서 다루어지고 있다. 따라서 고콜레스테롤혈증에 대한 한의학적 치료원칙은 체질에 따라 다양하게 나타날 수 있으나 健脾理濕, 通瀉退火, 活血化瘀 등을 적절하게 응용하도록 제시되고 있다<sup>5)</sup>.

익모초(*Leonurus sibiricus* Linne)는 꿀풀과의 일년생 또는

\* Corresponding author

Hee Kang, Graduate School of of East-West Medical Science, Kyung Hee University, Deogyong daero 1732, Giheung-gu, Yongin, Gyeongido, 446-701, South Korea

·E-mail : shehee@khu.ac.kr ·Tel : +82-31-201-3854

·Received : 2015/11/23 ·Revised : 2016/02/16 ·Accepted : 2016/02/26

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2016.04.30.2.81>

Available online at <http://www.hantopic.com/kjopp/KJOPP.htm>

이년생 식물이고 전초를 약용식물로 사용하고 있으며 活血祛瘀하는 약물에 속한다<sup>6)</sup>. 藥性은 微寒하면서 辛苦하며 心, 肝, 膀胱에 歸經하고 活血調經, 祛瘀生新, 利水退腫의 효능이 있어서 특히 부인과에서 많이 활용한다고 되어 있다<sup>6)</sup>. 부인과 질환에 대한 익모초의 이러한 임상적 효능이 실험적 근거를 통해 보고된 바로는 익모초가 자궁수축을 유도하고<sup>7)</sup> 자궁근종 세포의 증식을 억제하는 결과를<sup>8)</sup> 통해 확인되었다. 이외에도 익모초는 CCl<sub>4</sub>에 의한 간손상을 보호하고 alloxan 유도 당뇨 모델에서 혈당을 저하시켰다고 보고되었다<sup>9)</sup>. 또한 익모초는 백서의 대퇴동맥 혈관경련모델에서 혈관이완 효과가 증명되었으며<sup>10)</sup>, 본태성 고혈압 모델에서 평균혈압을 감소하였다<sup>11)</sup>. 위와 같은 실험적 결과를 보면 익모초가 부인과 질환 뿐만 아니라 순환기 장애에도 응용될 수 있음을 알 수 있다. 따라서 본 연구에서는 콜레스테롤이 많은 식이법을 이용한 동맥경화 모델에서 익모초 추출물이 고콜레스테롤혈증에 미치는 영향을 확인하고자 하였으며 실험결과 유의성 있는 결과가 관찰되었기에 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

6주령의 수컷 Sprague-Dawley Rat(나라바이오텍, 한국)를 구입하여 세명대학교 청정동물사육실(온도 23±1°C, 습도 55±5%, 조명 12시간 주기)에서 일주일간 적응시킨 후 육안적으로 건강한 개체만을 선택하여 실험에 사용하였다. 전 실험기간 동안 해당 사료와 음용수는 충분한 양을 제공하였다. 효소 활성의 일중 변동을 고려하여 약물 투여는 매일 오전 같은 시간대에 실시하였다. 본 연구에 사용된 동물실험 계획서는 세명대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받았다.(승인의결번호 : smecae 14-09-01).

### 2. 투약용량 결정 및 시료의 제조

시료로 사용한 익모초는 (주)HMAX(충북, 제천)에서 구입하여 사용하였다. 동물실험에 사용한 시료는 한의학에서의 첩재 개념을 적용하였는데, 전국한외과대학 공동교재인 '본초학'<sup>4)</sup>에서 투여 용량이 최대 12~20 g으로 기재되어 있어 단미제인 점을 감안하여 최대 용량의 1.5배인 30 g을 한 첩으로 정하였다. 실험동물에 투여할 시료의 용량은 성인체중을 60 kg으로 설정하여 1일 2첩을 물에 달여서 복용하는 관례에 따라 흰쥐의 체중비례로 환산하여 투여 용량을 결정하였다. 체중 250 g인 흰쥐의 1일 복용량은 0.25 g(약 0.008 첩)이며, 흰쥐는 인체보다 대사 속도가 빠른 점을 감안하여 인체 투여량 기준으로 계산한 1회 복용량의 3배인 0.75 g(실험군 A), 6배인 1.5 g(실험군 B)의 익모초 각각 투여하기로 하였다. 따라서 6주 간의 동물실험에 필요한 익모초의 양은 실험군 A의 경우 315 g[0.75 g/1일1마리 × 10마리/1군 × 42일(6주)] = 315 g, 실험군 B의 경우 630 g[1.5 g/1일1마리 × 10마리/1군 × 42일(6주)] = 630 g이다. 실험군 A에 투여할 시료 제조 : 한약추출기(Heating Mantle DS-1009, Korea)에 익모초 315 g과 증류수 1000 mL를 넣고 60분간 불린 뒤에 2시간 동안 끓인 다음 고형 성분을 여과한 뒤 감압농축기(Rotavaper R-144, BÜCHI, Swiss)를 이용하여 농축하여 840 mL를 만들었다. 이렇게 해서 얻어진 농축액 2 mL를 실험

동물에 투여하면 3 g/kg의 농도가 되며 인체 체중 비례 3배 분량이 된다. 실험군 B에 투여할 시료 제조 : 한약추출기(Heating Mantle DS-1009, Korea)에 익모초 630 g과 증류수 2000 mL를 넣고 60분간 불린 뒤에 2시간 동안 끓인 다음 고형 성분을 여과한 뒤 감압농축기(Rotavaper R-144, BÜCHI, Swiss)를 이용하여 농축하여 840 mL를 만들었다. 위와 마찬가지로 이렇게 해서 얻어진 농축액 2 mL를 실험동물에 투여하면 6 g/kg의 농도가 되며 인체 체중 비례 6배 분량이 된다.

### 3. 高脂血症 병태 유발

흰쥐에게 6주 동안 동맥경화 유도 사료와 물을 자유 급식케 하면서 고지혈증을 유발시켰다. 사료는 미국 Research Diets社(Product # D12336)에서 제조한 것을 국내 유니페이스社를 통해 구입하여 사용하였으며 구성내용물은 Table 1과 같다.

Table 1. Components of atherogenic diet

Ingredient	Amount(mg)	Calory(kcal)
Casein, 30 Mesh	75	300
Soy Protein	130	520
DL-Methionine	2	8
Corn Starch	275	1100
Maltodextrin 10	150	600
Sucrose	30	120
Cellulose, BW200	90	0
Soy Bean Oil	50	450
Cocoa Butter	75	675
Coconut Oil, 76	35	315
Mineral Mix S10001	35	0
Calcium Carbonate	5.5	0
Sodium Chloride	8	0
Potassium Citrate	10	0
Vitamin Mix V10001	10	40
Choline Bitartrate	2	0
Cholesterol, USP	12.5	0
Sodium Cholic Acid	5	0
FD&C RED Dye #40	0.1	0
FD&C Blue Dye #1	0	0
Total	10000.1	4128

### 4. 실험군의 설정 및 처치

흰쥐 40마리를 정상군, 대조군, 실험군 A 및 실험군 B에 각 10마리씩 배정하였다. 아래와 같이 처치하였으며, 6주(42일) 째에 모든 개체를 부검하여 채혈하였다. 정상군(Normal Group)에는 6주 동안 일반 흰쥐용 사료(나라바이오텍, 한국)를 물과 함께 자유롭게 섭취하도록 하면서 생리식염수 2 mL를 1일 1회 42일간 경구투여 하였다. 대조군(Control Group)에는 6주 동안 고지혈증 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하여 고지혈증을 유도하였다. 또한 동시에 생리식염수 2 mL를 1일 1회 6주(42일)간 경구투여 하였다. 익모초 투여군인 실험군 A(Sample A Group)는 6주 동안 고지혈증 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하면서 3 g/kg의 농도로 1일 1회 2 mL씩 6주(42일)간 경구투여 하였다. 실험군 B(Sample B Group)는 6주 동안 동맥경화유도 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하면서 6 g/kg의 농도로 1일 1회 2 mL씩 6주(42일)간 경구투여 하였다.

5. 측정 항목

1) 체중 측정

실험 개시일(0일), 실험 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 및 6주의 마지막 날에 각각 체중을 측정하여 변화를 관찰하였다.

2) 간장 무게 측정

실험 종료일에 간장을 적출하여 화학저울(Ohaus, USA)을 사용하여 그 무게를 측정하였다.

3) 부고환 지방 무게 측정

실험 종료일에 부고환의 지방을 적출하여 화학저울(Ohaus, USA)을 사용하여 그 무게를 측정하였다.

4) 혈액화학적 검사

실험 6주차 종료일에 모든 동물을 12시간 절식시키고 나서, ether로 마취한 후 심장 채혈하여 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이 혈청에 대하여 아래와 같이 지질 함량을 측정하였다.

(1) 혈청 중 총콜레스테롤 측정

혈청 중의 총콜레스테롤 함량은 총콜레스테롤 측정용 시액(아산제약)을 사용하여 측정하였다.

(2) 혈청 중 중성지방 측정

혈청 중의 중성지방 함량은 중성지방 측정용 시액(아산제약)을 사용하여 측정하였다.

(3) 혈청 중 고밀도지단백 콜레스테롤 측정

혈청 중의 고밀도지단백 콜레스테롤 함량은 에취디엘 콜레스타제(아산제약)를 사용하여 측정하였다.

(4) 혈청 중 저밀도지단백 콜레스테롤 함량 측정

혈청 중의 저밀도지단백 콜레스테롤 함량은 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방의 함량을 토대로 Friedewald의 공식[저밀도지단백 콜레스테롤 = 총 콜레스테롤 - 고밀도지단백 콜레스테롤 - (중성지방/5)]<sup>12)</sup>에 의거하여 산출하였다.

6. 통계처리

실험군간의 유의성은 IBM SPSS Statistics version 22을 이용하여 ANOVA 방법으로 분석하였고 사후분석은 LSD test를 이용하였다. p<0.05인 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였고, 측정값의 표현은 mean± standard error of mean(SEM)으로 하였다.

결 과

1. 체중에 미치는 영향

고지방식이를 6주간 급여하는 동안 매주 실험군간의 체중을 측정하였다. 정상군과 고지방식이를 공급받은 대조군간의 체중 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2). 익모초를 먹인 고지방식이군의 체중은 대조군에 비해 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

2. 간장 무게에 미치는 영향

6주간의 고지방사료 급여를 마친 후 각 동물의 간장 무게를

측정하였다. 정상군에 비해 대조군과 익모초투여군은 간장 무게가 유의하게 증가하였으며 대조군과 익모초투여군을 비교했을 때 익모초 고농도군에서 유의하게 간장 무게가 감소하였다(Table 3).

Table 2. Effects of Leonurus sibiricus (LS) on body weight in diet-induced hypercholesterolemic rats

Group	No. of Animals	Body Weight (g)							
		0 week	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks	5 weeks	6 weeks	
Normal	10	229.3±1.98 <sup>a)</sup>	276.4±3.06	312.9±3.07	347.3±4.70	375.3±6.28	394.1±8.09	388.1±7.49	
Control	10	229.3±1.90	281.2±4.42	323.7±6.54	363.9±11.11	393.2±12.33	415.0±13.51	411.8±14.48	
Sample A	10	228.7±1.67	277.1±1.83	323.0±2.39	354.0±2.16	382.3±3.27	404.5±4.72	408.6±4.90	
Sample B	10	228.7±1.67	276.0±2.13	323.3±3.52	357.5±5.03	383.3±5.48	400.6±6.18	397.7±6.73	

a) : mean± SEM. Normal : fed with a normal diet for 6 weeks. Control : fed with a high cholesterol diet (HCD) for 6 weeks. Sample A : fed with a HCD plus LS liquid extract (3 g/kg/day) for 6 weeks. Sample B : fed with a HCD plus LS liquid extract (6 g/kg/day) for 6 weeks.

Table 3. Effects of LS liquid extract on liver weight in rats fed a HCD

Group	No. of Animals	Liver Weight (g)
Normal	10	11.9 ± 0.46 <sup>a)</sup>
Control	10	21.7 ± 1.00 <sup>***</sup>
Sample A	10	20.3 ± 0.49 <sup>***</sup>
Sample B	10	19.1 ± 0.53 <sup>***,##</sup>

a) : mean± SEM. Normal : fed with a normal diet for 6 weeks. Control : fed with a HCD for 6 weeks. Sample A : fed with a HCD plus LS liquid extract (3 g/kg/day) for 6 weeks. Sample B : fed with a HCD plus LS liquid extract (6 g/kg/day) for 6 weeks. \*\*\* : p <0.005 versus normal group. ## : p <0.01 versus control.

3. 부고환 지방 무게에 미치는 영향

6주간의 고지방사료 급여를 마친 후 각 실험군 동물의 부고환 지방 무게를 측정하였다. 체중과 마찬가지로 지방무게에도 각 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

Table 4. Effects of LS liquid extract on epididymal fat weight in rats fed with a HCD

Group	No. of Animals	Epididymal Fat Weight (g)
Normal	10	5.7 ± 0.29 <sup>a)</sup>
Control	10	5.8 ± 0.29
Sample A	10	5.7 ± 0.15
Sample B	10	5.5 ± 0.21

a) : mean± SEM. Normal : fed with a normal diet for 6 weeks. Control : fed with a HCD for 6 weeks. Sample A : fed with a HCD plus LS liquid extract (3 g/kg/day) for 6 weeks. Sample B : fed with a HCD plus LS liquid extract (6 g/kg/day) for 6 weeks.

4. 혈청 중 total cholesterol 함량에 미치는 영향

정상군에 비해 대조군과 익모초투여군의 혈중 total cholesterol이 유의하게 증가하였다. 익모초투여군은 대조군에 비해 농도의존적으로 혈중 total cholesterol이 감소하였으며 통계적으로 유의하였다 (Table 5).

5. 혈청 중 triglyceride 함량에 미치는 영향

정상군에 비해 대조군의 혈청 triglyceride 함량이 유의하게 증가하였으나 익모초투여군은 유의하게 감소하였다. 익모초 투여군은 대조군에 비해 농도의존적으로 혈중 triglyceride 함량이 감소하였으며 통계적으로 유의하였다(Table 6).

Table 5. Effects of LS liquid extract on serum total cholesterol levels in rats with a HCD

Group	No. of Animal	Total Cholesterol (mg/dL)
Normal	10	73.6 ± 1.42 <sup>a)</sup>
Control	10	237.6 ± 10.36***
Sample A	10	202.9 ± 10.79***#
Sample B	10	190.0 ± 17.74***##

a) : mean ± SEM. Normal : fed with a normal diet for 6 weeks. Control : fed with a HCD for 6 weeks. Sample A : fed with a HCD plus LS liquid extract (3 g/kg/day) for 6 weeks. Sample B : fed with a HCD plus LS liquid extract (6 g/kg/day) for 6 weeks. \*\*\* : p <0.005 versus normal group. # : p <0.05, ## : p <0.01 versus control group.

Table 6. Effects of LS liquid extract on serum triglyceride levels in rats with a HCD

Group	No. of Animal	Triglyceride (mg/dL)
Normal	10	79.1 ± 4.01 <sup>a)</sup>
Control	10	91.6 ± 4.01*
Sample A	10	59.0 ± 2.99***,###
Sample B	10	52.7 ± 4.90***,###

a) : mean ± SEM. Normal : fed with a normal diet for 6 weeks. Control : fed with a HCD for 6 weeks. Sample A : fed with a HCD plus LS liquid extract (3 g/kg/day) for 6 weeks. Sample B : fed with a HCD plus LS liquid extract (6 g/kg/day) for 6 weeks. \* : p <0.05, \*\*\* : p <0.005 versus normal group ### : p <0.005 versus control

#### 6. 혈청 중 HDL-cholesterol 함량에 미치는 영향

정상군에 비해 대조군과 저농도 익모초투여군의 혈중 HDL-cholesterol이 유의하게 감소하였고 고농도 익모초투여군은 정상군과 유의한 차이가 없었다. 익모초를 먹인 고지방사료군은 고농도군의 혈중 HDL-cholesterol이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다(Table 7).

Table 7. Effects of LS liquid extract on serum HDL-Cholesterol levels in rats with a HCD

Group	No. of Animal	HDL-Cholesterol (mg/dL)
Normal	10	37.5 ± 2.58 <sup>a)</sup>
Control	10	25.3 ± 2.59***
Sample A	10	27.8 ± 0.72***
Sample B	10	31.9 ± 1.30 <sup>#</sup>

a) : mean ± SEM. Normal : fed with a normal diet for 6 weeks. Control : fed with a HCD for 6 weeks. Sample A : fed with a HCD plus LS liquid extract (3 g/kg/day) for 6 weeks. Sample B : fed with a HCD plus LS liquid extract (6 g/kg/day) for 6 weeks. \*\*\* : p <0.005 versus normal group # : p <0.05 versus control group

#### 7. 혈청 중 LDL-cholesterol 함량에 미치는 영향

고지방사료를 먹인 대조군은 정상군에 비해 혈중 LDL-cholesterol이 유의하게 증가하였다. 익모초를 먹인 고지방사료군은 고농도군의 혈중 LDL-cholesterol이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Table 8).

Table 8. Effects of LS liquid extract on serum LDL-Cholesterol levels in rats with a HCD

Group	No. of Animal	LDL-Cholesterol (mg/dL)
Normal	10	33.0 ± 4.31 <sup>a)</sup>
Control	10	64.6 ± 5.74***
Sample A	10	48.8 ± 6.38
Sample B	10	44.5 ± 6.32 <sup>#</sup>

a) : mean ± SEM. Normal : fed with normal diet for 6 weeks. Control : fed with a HCD for 6 weeks. Sample A : fed with a HCD plus LS liquid extract (3 g/kg/day) for 6 weeks. Sample B : fed with a HCD plus LS liquid extract (6 g/kg/day) for 6 weeks. \*\*\* : p <0.005 versus normal group # : p <0.05 versus control group

## 고 찰

콜레스테롤은 생체내에서 인지질과 더불어 세포막의 주요 성분이며 스테로이드 계열 호르몬의 원료이자 담즙산의 전구체이다. 일반적으로 생체내 콜레스테롤의 주요 공급처는 인간을 포함한 포유류에서는 간이며 나머지는 식이를 통해 소장에서 흡수된다. 그러나 장에서의 콜레스테롤 흡수는 개인차이가 매우 크며 유전적 영향을 받는다고 알려져있다<sup>13)</sup>.

간에서 콜레스테롤 합성은 25종류의 효소를 통해 합성되는데 그 중 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA)가 HMG-CoA reductase에 의해 mevalonate로 전환되는 과정이 중요하며 현재 콜레스테롤 합성저해제로 사용되는 스타틴은 이 효소에 작용한다<sup>14)</sup>. 장에서 흡수되는 콜레스테롤은 소장상피세포의 소포체에서 Acyl-CoA cholesterol acyltransferase 2에 의해 콜레스테롤 에스테르가 되고 이것은 중성지방, 인지질, apoB48과 합쳐져 chylomicron으로 되어 장상피를 나와 림프를 거쳐 전신에 보내진다. chylomicron은 조직에 중성지방을 전달한 후 간으로 돌아온다. 간에서는 중성지방, 인지질, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, apoB100이 합쳐진 VLDL이 만들어진 후 혈액으로 내보내져 전신에 중성지방 및 콜레스테롤을 공급한다. LDL은 VLDL에서 중성지방의 비율이 적어진 지단백이기 때문에 상대적으로 콜레스테롤 비중이 많으며 우리 몸에서 혈액내 콜레스테롤의 60~70%를 LDL이 차지한다. HDL은 간과 소장에서 만들어져서 혈중으로 유출되는 지단백이며 조직에서 사용하지 않는 cholesterol을 수거하여 간으로 다시 보내게 한후 담즙산을 통해 장관으로 배설되게 한다<sup>4)</sup>. 이러한 기능때문에 HDL은 항동맥경화효능이 있다고 보는데 HDL 농도와 심혈관질환 발생은 반비례하다고 보고되었다<sup>15)</sup>. 이에 반해, LDL-cholesterol은 혈관벽에 쉽게 결합하는 성질을 가지고 있어서<sup>4)</sup> 심장질환 위험군일수록 LDL-cholesterol 조절을 더 까다롭게 관리하도록 요구되고 있다.

LDL-cholesterol은 혈관내벽(intima)에 축적되면서 산화된다<sup>16)</sup>. 이러한 산화된 LDL-cholesterol은 혈관내피세포(endothelial cells)를 자극하며 면역세포를 모이게 하는 chemokines과 adhesion molecules의 발현이 증가시킨다. 또한 혈관내벽 주위 조직의 대식세포는 산화된 LDL-cholesterol을 phagocytosis 과정을 통해 제거하지만 세포안에서 이러한 콜레스테롤이 분해되지 못하고 lipid drop형태로 축적되면서 foam cell로 변한다. 결국 이렇게 변한 foam cell이 괴사 형태로 사멸하면서 주위 조직이 석회화가 되고 이 주위를 평활근이 띠 모양으로 에워싸면서 plaque가 만들어진다. 이러한 plaque가 파열되면 혈전이 만들어져 뇌혈관이나 관상동맥의 혈류를 방해하거나 차단하게 되면 중풍이나 심근경색이 발생할 수 있다<sup>17)</sup>. 또한 고지혈증이 있는 사람의 혈관내 단핵세포에 혈액응고에 관여하는 tissue factor가 정상인보다 높다고 보고되었는데<sup>18)</sup> 이것은 산화된 LDL-cholesterol이 단핵세포의 tissue factor 발현을 유도하는 것으로 추정되고 있으며 이로 인해 고지혈증 자체만으로도 혈전을 만드는 조건이라고 볼 수 있다.

중성지방의 경우 동맥경화나 허혈성 심장질환 발생과 어느 정도 관련이 있는지는 확실하지 않다<sup>19)</sup>. 일반적으로 HDL 수치와 중

성지방 수치는 반비례한 경향이 있기 때문에 중성지방이 많아서 오는 위험과 HDL이 낮기 때문에 예측되는 위험을 구분하기 어렵기 때문이다. 1996년에서 2007년 사이에 이루어진 메타분석에 의하면 혈중 중성지방과 뇌졸중 발생에 상관관계가 있다고 보고된 바 있다<sup>20)</sup>. 또한 nonfasting 상태에서 혈액의 중성지방이 증가한 경우 남녀 모두 허혈성 뇌졸중이 발생하는 것과 연관되었다고 보고되기도 하였다<sup>21)</sup>. 이 보고서에 의하면 nonfasting 상태에서 혈액내 중성지방이 많다는 것은 식후에 만들어진 chylomicron이나 간에서 만들어진 VLDL에 cholesterol과 중성지방이 많은 지단백 분획 (remnant lipoprotein)이 증가하였음을 의미하며 이중 콜레스테롤이 동맥의 혈관내피조직안으로 침투하여 축적될 수 있으므로 동맥경화로 발전할 수 있는 것으로 여겨지고 있다.

고콜레스테롤혈증을 포함한 고지혈증의 원인을 한의학에서는 飮食不節, 七情勞傷, 脾虛痰阻, 濕熱內蘊, 氣滯血瘀, 胃熱 腑實 등으로 보며 한방제제를 통한 고지혈증 실험적 연구는 많이 보고되고 있다. 처방으로는 加味補陽還五湯<sup>21,22)</sup>, 丹蔘通脈湯과 丹蔘生脈散<sup>23)</sup>, 生津養血湯<sup>24)</sup>, 四物活血湯<sup>25)</sup>, 五精丸<sup>26)</sup> 등에서 고지혈증의 예방 또는 치료에 유의성있는 효과가 있었음을 보고하였고, 단미로는 丹參<sup>27)</sup>, 粉防己와 清風藤<sup>28)</sup>, 山楂<sup>29)</sup>, 薏苡仁<sup>30)</sup>, 蒲黃<sup>31)</sup>, 冬蟲夏草<sup>32)</sup>를 먹인 동물에서 유의한 결과가 나타났다. 이중 어혈을 다스리는 약물이 고지혈증 연구에 많이 연구되는 것을 알 수 있다. 익모초는活血祛瘀효능과 利水효능을 같이 가지면서 성미가 微寒하므로 고지혈증 예방과 치료에 활용될 수 있음을 예상할 수 있었다.

일반적으로 설치류는 사람과 달리 총콜레스테롤중 HDL-cholesterol이 차지하는 비율이 높아서 정상적인 조건에서는 동맥경화가 생기지 않는다. 따라서 동맥경화를 유발하는 실험을 위해 콜레스테롤, colic acid, oil 양이 많은 사료를 공급하여 혈액내 총콜레스테롤 및 LDL-cholesterol의 양이 증가되 HDL-cholesterol이나 중성지방의 증가는 뚜렷하지 않다<sup>33)</sup>. 이러한 증가는 colic acid를 첨가함으로써 사료안의 콜레스테롤과 지질흡수를 증가시키고 간에서 콜레스테롤이 담즙산으로 전환되는 것을 억제하기 때문이다<sup>34)</sup>. 본 실험에서 6주간 랫트에게 콜레스테롤이 많은 고지방사료를 공급했을 때 정상군과 유의한 체중차이는 나타나지 않았고 익모초를 투여한 군도 대조군과 체중차이는 유의하게 나타나지 않았다. 이것은 부고환조직의 지방량을 측정했을 때도 마찬가지였다. 이에 반해 간조직의 무게는 대조군에서 증가하였는데 간이 콜레스테롤을 항상성을 유지하는 주요 장기이므로 콜레스테롤 함유 사료의 영향을 받은 것으로 사료된다.

본 연구에서 익모초 투여군은 대조군에 비해 총 콜레스테롤이 감소하였으며 이것은 LDL-콜레스테롤의 감소에 따른 변화임을 알 수 있었다. 우리는 간조직안의 콜레스테롤 함량을 직접적으로 측정하지는 않았지만 혈액내 콜레스테롤은 간에서 만들어지므로 비슷하게 감소하였을 것으로 사료된다. 또한 익모초 투여군에서 혈액내 중성지방이 감소하였는데 간에서 만들어진 VLDL이 감소된 결과로 보인다. 익모초 물추출물에 대한 고지혈증 연구가 보고된 바 있는데, LDL-C만을 억제하였고 다른 지표에는 차이가 없었다고 보고되었다<sup>35)</sup>. 이들의 연구는 동맥경화유도형 사료를 20 일간 먹인 후 12 일간 0.25 g/kg으로 투여하였기 때문에 고콜레스테롤혈증에 대한 익

모초의 치료적 영향을 평가했다고 볼 수 있다. 이에 반해 본 연구는 동맥경화유도형 사료와 동시에 익모초를 투여했으므로 예방적 성격을 나타내며 또한 농도는 3 g/kg, 6 g/kg으로 높였다. 이 농도는 인체에 투여할 수 있는 농도의 3배와 6배인데 설치류의 대사가 빠르다는 특성을 고려하여 농도 계산에서 인체 농도의 8~10배를 늘려서 투여한다는 실험적 조건을 반영했을 때<sup>36)</sup> 위의 연구에서는 저농도 사용으로 인해 익모초의 콜레스테롤 저하 및 중성지방 감소 효과가 나타나지 않은 것으로 여겨진다.

종합하면, 익모초 투여는 서구식 음식과 유사한 사료를 공급한 고지혈증 모델에서 혈액내 콜레스테롤 및 중성지방을 감소하여 동맥경화 예방 및 치료를 위한 가능성을 보여주었다. 우리가 수행한 결과는 간의 무게와 혈액내 지질 함량만을 분석하였기 때문에 익모초가 장에서 콜레스테롤 흡수를 저해한 것인지 아니면 간에서 콜레스테롤 대사에 영향을 주었는지는 정확히 규명하지 못했다. 향후 실험에서는 여기에 대한 기전연구를 보충해야 할 것으로 보인다.

## 결론

익모초가 고콜레스테롤혈증에 미치는 효과를 실험적으로 규명하기 위해 동맥경화유도 식이를 통한 고지혈증 병태모형을 이용하여 지질대사와 관련된 지표를 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 간조직 무게는 대조군에 비해 익모초투여군이 유의하게 감소하였으며 혈청내 total cholesterol, LDL-cholesterol, 중성지방 함량이 익모초를 투여한 군에서 대조군에 비해 유의한 감소를 보여 주었고 HDL-cholesterol은 유의하게 증가하였다. 이와 같은 결과를 통해, 익모초 경구투여가 콜레스테롤대사에 조절함을 알 수 있으며 향후 이에 대한 기전연구가 필요하다.

## 감사의 글

본 연구는 2014년도 세명대학교의 교비지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## References

1. Heron, M. Deaths: leading causes for 2010. National Vital Statistics Report 262(6):1-96, 2013.
2. Farmer, J.A., Gotto, A.M. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: Braunwald, E.(Ed.), Heart disease, Saunders, Philadelphia, PA. pp 1126-1160, 1997.
3. Hegsted, D.M., McGandy, R.B., Myers, M.L., Stare, F.J. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in men. American Journal of Clinical Nutrition 17(5):281-295, 1965.
4. Daniels, T.F., Killinger, K.M., Michal, J.J., Wright, R.W., Jiang, Z. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. International Journal of Biological

- Sciences 5(5):474-488, 2009.
5. Bang, H.J., Kang, Y.H. Literature Study on Hyperlipidemia in Oriental Medicine. *The Journal of East-West Medicines* 21(2):70-81, 1996.
  6. Translated by Professors of Herbology in South Korea, Herbology, Seoul, Younglimsa, p 423, 2000.
  7. Park, S.C., Na, H.M., Bae, Y.H., Cho, J., Na, C.S., Kim, J.S. The Effect of *Leonurus sibiricus* on uterine activity. *Korean Journal of Animal Reproduction* 19(4):245-250, 1996.
  8. Lee, S.J., Kim, D.C., Baek, S.H. The effect of *Leonurus sibiricus* on the proliferation inhibition of human uterine Leiomyoma cell and expression of gene related cell apoptosis. *The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology*. 19(3):001-002, 2006.
  9. Sheo, H.J., Kook, H.S., Lee, M.Y. Effects of *Leonurus sibiricus* extract on experimentally induced liver damage and alloxan diabetes in rabbits. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*. 16(1):22-28, 1987.
  10. Jung, Y.B., Kim, H.H., Lee, S.D., Ahn, D.K., Shin, H.S., Baek, T.H., Choi, H.Y. Effect of water extract of *Leonuri Herba* on Vasospasm in a Rat Femoral Artery Model. *The Korean Journal of Herbology*. 18(2):169-178, 2003.
  11. Park, K.K., Ryu, J.W., Choi, E.K., Ro, H.S. Anti-hypertensive Effects of *Pini Folium* and *Leonuri Herba* Extract on Spontaneously Hypertensive Rat(SHR). *The Journal of Applied Pharmacology*. 8(1):27-31, 2000.
  12. Friedewald, W.T., Levy, R.I., Fredicson, D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 18: 449-502, 1972.
  13. Gylling, H.M. Mietinnen, T.A. Inheritance of cholesterol metabolism of probands with high or low cholesterol absorption. *J Lipid Res* 43: 1472-1458, 2002.
  14. Goldstein, J.L., Brown, M.S. Regulation of the Mevalonate pathway. *Nature* 343(6257):425-430, 1990.
  15. Wilson, P.W. Abbott, R.D., Castelli, W.P. High density lipoprotein cholestgerol and mortality. *The Framingham Heart Study*. *Arteriosclerosis* 8: 737-741, 1998.
  16. Lundberg, A.M., Hansson, G.K. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clinical Immunology* 134: 5-24, 2010.
  17. Owens, A.P.3rd, Byrnes, J.R., Mackman, N. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin. *Trends in Cardiovascular Medicine* 24(3):95-98, 2014.
  18. Puccetti, L., Bruni, F., Bova, G., Cercignani, M., Pompella, G., Auteri, A., Pasqui A.L. Role of platelets in tissue factor expression by monocytes in normal and hypercholesterolemic subjects. In vitro effect of cervastatin. *International Journal of Clinical Laboratory Research* 30(3):147-156, 2000.
  19. Ramasamy, I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 52(12):1695-1727, 2014.
  20. Labreuche, J., Taboul, J.P., Amarenco, P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis*. 203: 331-345, 2009.
  21. Freiberg, J.J., Tybjaerg-Hansen, A., Jensen, J.S., Nordestgaard, B.G. Nonfasting triglyceride triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *The Journal of the American Medical Association* 300(18):2142-2152, 2008.
  22. Seol, I.C., Kim, B.T. Effects of *Kamiboyanghwanotang* (KBHT) on hyperlipidemia, thrombosis, hyperviscosity, hypertension and brain damage. *The Journal of Oriental Chronic Disease*. 4(1):133-162, 1998.
  23. Kim, Y.J., Yu, B.N., Kim, Y.S., Seol, I.C. The Effect of *Dansamtongmek-tang* and *Dansamsengmek-san* on Hyperlipidemia and Brain & Cell Damage by Hypoxia *The Journal of Korean Oriental Medicine* 27(3):107-131, 2006.
  24. Hur, H., Kim, D.J., Byun, J.S., Choi, B.H. Hypolipidemic effect of 'Saengjinyanghyul-tang' water extract in the Streptozocin-induced hyperlipemic SD Rat. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine* 27(2):444-458, 2006.
  25. Kang, S.S., Shin, Y.J., Jo, J.J., Jeon, S.Y. Study of the Effects of *Samulhwalhyeol-tang* in Hyperlipidemic Animal Model Induced with a High-Fat Diet. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine* 35(2):119-132, 2014.
  26. Gong, T.H., Jeong, J.C. Effects of *Ojung-hwan* on Blood Glucose, Hyperlipidemia, Polyol Pathway and Antioxidative Mechanism in Ob/ob Mouse. *The Journal of Korean Oriental Medicine* 28(3):57-69, 2007.
  27. Kim, M.S., Seo, I.B., Kim, J.B. Effets of *Salviae Miltiorrhizae Radix* on the Diet-induced Hyperlipidemia in Rats. *Korean Journal Oriental Physiology & Pathology* 18(2):431-435, 2004.
  28. Shih, C.K., Lee, Y.J. Effects of *Stephaniae Tetrandrae Rhizoma* and *Sinomenii Caulis* on Hyperlipidemia in Rat. *Korean Journal Oriental Physiology & Pathology* 19(2):495-500, 2005.

29. Lee, S.G., Lee, S.S., Baek, J.W., Lee, S.J., Kim, K.H. Effect of Crataegill Fructus on Serum Lipid in High Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemic Rats. *The Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 7(2):13-22, 2003.
30. Lee, Y.J., Sohn, Y.J., Lim, D.B., Lee, E.S., Park, J.S., Kim, S. Effects of Coicis Semen on The Hyperlipidemia Induced by Fructose-rich chow in Rat. *The Korean Journal of Herbology*. 20(1):85-92, 2005.
31. Shin, H.S., Kim, G.Y., Kim, H.H., Seo, I.B. Curative Effects of Typhae Pollen on the Diet-induced Hyperlipidemia in Rats. *Korean Journal Oriental Physiology & Pathology* 17(1):225-229, 2003.
32. Kim, H.S., Kim, M.A., Jang, S.H., Lee, W.K., Ryu, J.Y., Lee, S.K. Anti-hyperlipidemic Effects of Cordyceps militaris Hot-Water Extract. *Journal of the Environmental Sciences* 21(7):875-881, 2012.
33. Wu, J.H., Wang, Q.H., Li, F., Shu, Y.L., Chan, C.O., Mok, D.K., Chan, S.W. Suppression of diet-induced hypercholesterolemia by Turtle Jelly, A traditional Chinese Functional Food, in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012: 320303, 2012.
34. Chiang, M.T., Chen, Y.C., Huang, A.L. Plasma lipoprotein cholesterol levels in rats fed a diet enriched in cholesterol and cholic acid. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 68(5):328-334, 1998.
35. Kim, S.J., Han, H.S., Lee, Y.J. Effects of Leonuri Herba and Leonuri Semen on Hypercholesterolemia. *Korean Journal of Herbology*. 25(3):73-80, 2010.
36. Liu, X., Lee, J. The Conduct of Drug Metabolism Studies Considered Good Practice (I): Analytical Systems and In Vivo Studies. *Current Drug Metabolism* 8(8):815-821, 2007.