생 약 학 회 지
Kor. J. Pharmacogn.
23(2): 73~76 (1992)

고들빼기의 고콜레스테롤혈증 개선효과

양 한 석·최 재 수*·이 지 현*
부산대학교 약학과·*부산수산대학교 식품영양학과

Further Study on the Anti-hypercholesterolemic Effect of *Ixeris sonchifolia*

Han Suk Young, *Jae Sue Choi and *Ji Hyon Lee
College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735 and
*Dept. of Nutrition and Food Science, National Fisheries University of Pusan, Pusan 608-737

Abstract—Effect of various fractions prepared from the methanol extract of *Ixeris sonchifolia* and flavonoids isolated from the extract on hypercholesterolemic mice were examined. When various fractions ($CHCl_3$, Interphase, EtOAc, n-BuOH and H_2O) were administered to mice, the Interphase material produced a significant activity. Total cholesterol level in the Interphase material-treated group given doses of 25 and 50 mg was decreased significantly by as much as 16% and 30%, respectively. Among the isolated flavonoids, cynaroside caused a significant hypocholesterolemic activity.

Keywords—*Ixeris sonchifolia* · hypocholesterolemic effect · cynaroside

고들빼기는 다년생 초목으로서 우리나라에서는 옛날부터 봄철에 데쳐 나물로 먹거나 또는 가을철에 김치를 담그어 먹으며[1] 한방에서는 건위, 진정, 이뇨작용으로 이용되고 있다.[2]

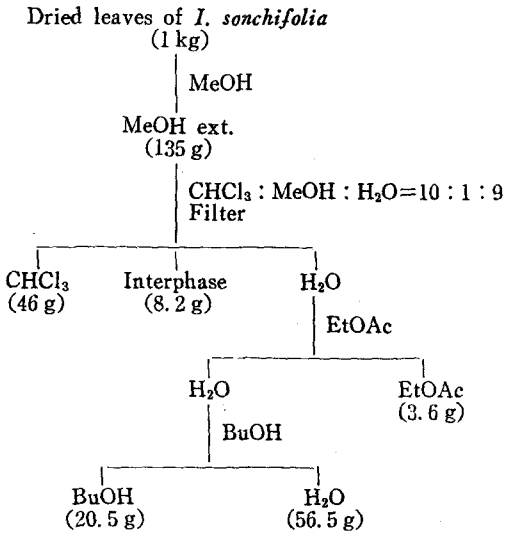
저자들은 약용식물로부터 생리활성을 검색하는 과정에서 고들빼기 잎의 메탄올 엑스가 고콜레스테롤 생쥐 및 흰쥐의 혈중 콜레스테롤 농도를 현저히 감소시켰음을 알았다.[3] 계속적인 연구의 일환으로 잎의 메탄올 엑스중 어느 성분에 의하여 혈중 콜레스테롤치를 감소시키는지를 알아보기 위하여 메탄올 엑스를 용매의 극성에 따라 분획하고 각각의 분획물들이 고콜레스테롤 생쥐의 혈중 콜레스테롤 농도에 미치는 영향을 살펴보았으며 또한 활성성분을 구명하기 위하여 이미 고들빼기로부터 순수 분리한 플라보노이드[4]의 효과에 대해서도 함께 검토하였으므로 보고하고자 한다.

실 험

실험동물—Sprague-Dawley계 웅성흰쥐(150~160 g)와 albino dd계 웅성생쥐(20~22 g)를 사용하였으며 자동적으로 온도(22±2°C)와 습도(65±2%)가 조절되는 사육실에서 사육하여 실험에 사용하였다.

고콜레스테롤동물—Tensho 등[5]의 방법에 따라 생쥐 및 흰쥐를 1% cholesterol과 0.5% cholic acid를 함유하는 표준사료로 일주일간 사육하여 고콜레스테롤혈증 실험동물을 만들었다. 사료는 삼양사료주식회사제의 삼양사료를 사용하였다.

동물실험방법—메탄올 엑스로 부터 분획한 여러가지 분획물과 플라보노이드 화합물들은 5% 에탄올-생리식염수액에 현탁시킨후 일정한 농도로서 3일간(1일 3회) 복강내 투여하였다. 반면 대조군에는 동량의 5% 에탄올-생리식염수액만을 투여하였다. 최종투여 4시간 후 단두하여 혈



Scheme I. Extraction and fractionation of *I. sonchifolia*

액을 채취하고 원심분리한 후 혈청중의 지질성분을 측정하였다.

실험재료—1991년 5월중에 경남 양산군 덕계장만골에서 채집하여 음건한 후 뿌리와 잎 부위를 선별한 후 실험에 사용하였다.

추출 및 분획—건조된 고들빼기(1 kg)를 메탄올에서 3회 추출한 후 추출액은 40°C에서 감압농축하였다(135 g). 메탄올 엑스는 Scheme I에 나타난 바와 같이 용매의 극성에 따라 분획하였다.

플라보노이드의 분리—전보[4]에 따라 행하였다.

혈청성분의 측정—총콜레스테롤의 농도는 일본제 Cholestezyme-V(Eiken Chem. Co.) 키트를 사용하여 효소법[6]에 의하여 측정하였으며 HDL- 및 LDL-콜레스테롤농도는 Noma 등[7]의 방법에 따라서 다음과 같이 측정하였다. HDL-콜레스테롤의 측정은 혈청 100 μl속에 침전시액 I(sodium heparin 150 mg, 50 mM $CaCl_2$ 및 2.0 mM $NiCl_2$를 가하여 증류수로서 1 l 정용한 것) 4 ml를 가하여 1분간 vortex한 후 30분간 방치하고 원심분리(3,000×g, 15 min)한 후 상층액을 콜레스테롤측정시약으로 측정하여 HDL-콜레스테롤로하고 또 다른 혈청 100 μl속에 침전시액 II(sodium heparin 150 mg과 NaCl 4 g을 가하여 증류수로서 1 l 정용한 것) 4 ml를 가하여 1분간 vortex한 후 15분 방치하고 Amberlite IRA-400 0.5 g을 가한 후 다시 10분간 방치한 후 원심분리한다(3,000×g, 10 min). 상층액을 콜레스테롤측정시약으로 측정하면 (HDL+LDL)-콜레스테롤로하고 여기에서 HDL-콜레스테롤치를 뺀 것을 LDL-콜레스테롤치로 하였다.

결과 및 고찰

저자들은 전보[3]에서 고들빼기 잎의 메탄올 엑스가 고콜레스테롤 실험동물에서 혈중콜레스테롤 농도를 감소시킨다는 사실을 알았으므로 그 활성 성분을 구명하기 위하여 메탄올 추출물을 $CHCl_3$, EtOAc, Interphase, BuOH 및 물층으로 분획하여 고콜레스테롤생쥐에 대한 혈중콜레스테롤 농도의 변화를 검토하였다. Table I에서 나타난 바와 같이 각 분획물의 농도를 달리하여 고콜레스테롤생쥐에 투여하였을 때 BuOH 분획과 물분획을 제외한 각 분획물에서 현저한 콜레스테롤농도의 감소효과를 가져왔으며 그중 Interphase 물질들이 가장 효과가 좋았다. Interphase 물질들은 25 mg/kg 투여군에서 16%, 그리고

Table I. Effect of various fractions from the MeOH extract of *I. sonchifolia* on total cholesterol in mice fed on a cholesterol diet

Treatment	Dose (mg/kg BW)	No. of mice	Total cholesterol (mg/dl)
Control	—	7	222.12±13.05(100)[a]
$CHCl_3$ Fr.	50	8	207.78± 9.83(94)
$CHCl_3$ Fr.	100	8	175.30±14.22(79)*
Interphase	25	8	187.65±10.30(84)*
Interphase	50	7	156.44±13.22(70)**
Control	—	9	202.94± 9.04(100)
EtOAc Fr.	25	10	179.46± 7.71(88)*
EtOAc Fr.	50	9	203.01±14.25(100)
Control	—	10	148.35± 7.70(100)
BuOH Fr.	25	8	161.74± 8.92(109)
BuOH Fr.	50	8	147.10± 5.89(99)
H_2O Fr.	50	7	159.32± 7.14(107)

[a] Values are mean±S.E. Figures in parentheses are percentages of the control value.
* Significantly different from the control value, $p<0.05$, **$p<0.01$

Table II. Effect of flavonoids on total cholesterol in mice fed on a cholesterol diet

Treatment	Dose(mg/kg BW)	No. of mice	Total cholesterol(mg/dl)
Control	—	6	244.11±12.65(100)
Apigenin 7-O-glucuronide	2.5	7	248.21±18.74(102)
Apigenin 7-O-glucuronide	5.0	7	237.87± 8.99(97)
Cynaroside	5.0	8	219.61±15.70(90)
Cynaroside	10.0	8	202.38±13.01(83)*

* Significantly different from the control value, $p<0.05$

50 mg/kg 투여군에서 30% 정도로 용량의존적으로 혈중 콜레스테롤 농도를 개선시켰다. 관련 활성성분을 구명하기 위하여 Interphase 물질들로부터 분리하여 동정된 두 플라보노이드 화합물들이 고콜레스테롤 생쥐에 대한 총 콜레스테롤 농도의 변화를 살펴본 결과는 Table II와 같다. Apigenin 7-O-glucuronide의 경우는 효과가 없었으며 반면 luteolin 7-O-glucoside(=cynaroside)는 10 mg/kg 투여군에서 17% 정도의 혈중 콜레스테롤 농도의 감소효과를 나타내었다. Cynaroside의 고콜레스테롤 흰쥐의 혈청지질성분에 대한 효과는 Table III에서 나타난 바와 같다. Table III에서 본바와 같이 cynaroside는 저용량(5 mg/kg과 10 mg/kg)에서는 효과가 없었으나 20 mg/kg 투여군에서는 총 콜레스테롤 농도가 29% 감소하였으며 지질단백의 경우 LDL-콜레스테롤은 약 50% 정도가 감소되었으며 HDL-콜레스테롤의 경우 유의성은 없었으나 다소 상승시켰다. 또한 동맥경화성 지표도 개선시켰다. 일반적으로 고콜레스테롤 식이를 하면 고지질혈증으로 되고 혈중 지질의 농도가 증가하게 되면 동맥경화증이 유발된다고 알려져 있다. 특히, 지질중에서 초저밀도지질단백질(VLDL)과 저밀도지질단백질(LDL)은 동맥경화증상을 악화시키는 인자이고 고밀도지질단백질(HDL)은 예방하는 인자이다.[8] 또, apo-B-함유 지질단백분획은 동맥경화성 plaque에서 콜레스테롤 축적에 관여하고 있으므로 LDL 농도가 감소되었다는 사실은 임상적으로 유효하리라고 생각된다. 따라서, cynaroside는 고들빼기 잎의 혈중 콜레스테롤 농도를 감소시키는 활성성분의 하나로서 여겨진다. 이 성분은 EtOAc 분획물에도 함유되어 있다. 그러나, 현재 이 성분 이외의 전혀 다른 미량성분에 의해서 혈중 콜레스테롤 농도를 감소 시킬 수 있으리라는 사실 또한 배제할 수 없으며 보다 많은 화학적인 실험과 약물학적 연구 특히 간장과 지방조직에서의 지질농도와 기타 다른 조직에 미치는 독성 등의 자세한 연구가 병행되어야 하겠다. Cynaroside의 생화학적 및 약리학적 연구는 여러가지 효소, 즉 lens

Table III. Effect of cynaroside on serum levels in rats fed on a cholesterol diet

Treatment	Dose (mg/kg BW)	TC[a] (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	A.I.
Control	—	220.33±23.63 (100)	24.59±4.12 (100)	59.02±19.39 (100)	8.23±2.72 (100)
Cynaroside	5	187.48±18.23 (85)	23.28±8.64 (95)	50.06±15.82 (85)	7.79±2.84 (95)
Cynaroside	10	214.15±19.44 (98)	21.86±4.83 (89)	64.87± 7.10 (110)	9.02±2.87 (110)
Cynaroside	20	157.30± 6.66 (71)*	26.96±3.04 (110)	28.40±11.30 (48)*	5.79±1.45 (70)*

Values are mean±S.E. for six to seven rats. Figures in parentheses are percentages of the control value

a) TC=total cholesterol; HDL-C=high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C=low density lipoprotein-cholesterol; A.I.=atherogenic index

* Significantly different from the control value, $p<0.05$

aldose reductase,[9] xanthine oxidase,[10] alkaline phosphatase[11]와 cyclic AMP phosphodiesterase[12,13] 활성을 억제하는 것으로 알려져 있고 또한 정균작용[14], 고지질혈증개선효과[15,16], 소염효과[17,18], 헤르페스와 회백수염개선효과[19], 당뇨병쥐에 있어서 지질개선효과[20] 등이 알려져 있다.

결 론

고들빼기 잎의 메탄올 엑스로부터 얻은 여러가지 분획물들과 분리한 플라보노이드 화합물들이 고콜레스테롤 실험동물의 혈중 지질농도에 미치는 영향을 살펴 보았다. 여러가지 분획물들($CHCl_3$, Interphase, EtOAc, n-BuOH과 H_2O)을 생쥐에 투여하였을 때 Interphase 물질들이 가장 유의성 있게 총 콜레스테롤 농도를 감소시켰다. Interphase 물질들로 부터 분리한 플라보노이드 중에서 cynaroside가 총 콜레스테롤 농도 감소 효과를 나타내었으므로 활성성분의 하나라고 여겨진다.

감사의 말씀—이 논문은 1990년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 학술연구조성비로 수행된 것으로 동 재단에 감사한다.

〈1992년 5월 28일 접수 : 6월 4일 수리〉

문 헌

1. 이덕봉 : 한국동식물도감—식물편. 삼화서적주식회사, 제15권, p. 278 (1974).
2. Shanghai Science and Technological Publisher: The dictionary of Chinese drugs (Zhong Yao Da Ci Dian), Vol. 1, Shougakukan, Tokyo, p. 589, 597 (1985).
3. Young, H.S., Seo, S.S., Lee, K.H., Lee, J.H. and Choi, J.S.: *J. Korean Soc. Food Nutr.* **21**, in press (1992).
4. Young, H.S., Im, K.S. and Choi, J.S.: *J. Korean Soc. Food Nutr.* **21**, in press (1992).
5. Tensho, A., Shimizu, I., Takenawa, T., Kikuchi, H. and Rokujo, T.: *Yakugaku Zasshi* **92**, 879 (1972).
6. 金井 泉 : 臨床檢査法提要, 改訂 第29版, p. 456. (1983).
7. Noma, A., Okabe, H., Nakayama, K.N., Ueno, Y. and Shinohara, H.: *Clin. Chem.* **25**, 1480 (1979).
8. Rhoads, G.G., Gulbrandsen, C.L. and Kagan, A.: *N. Engl. J. Med.* **294**, 293 (1976).
9. Shimizu, M., Ito, T., Terashima, S., Hayashi, T., Arisawa, M., Morita, N., Kurokawa, S., Ito, K. and Hashimoto, Y.: *Phytochem.* **23**, 1885 (1984).
10. Hayashi, T., Sawa, K., Kawasaki, M., Arisawa, M., Shimizu, M. and Morita, N.: *J. Nat. Prod.* **51**, 345 (1988).
11. Iio, M.: *Kumamoto Joshi Daigaku Gakujutsu Kiyo* **37**, 111 (1985).
12. Petkov, E., Nikolov, N. and Uzunov, P.: *Planta Med.* **43**, 183 (1981).
13. Shipeng, H., Mochou, W., Rongzhi, L., Yunquing, H., Ruyi, Z., Yayan, C., Baozchen, Y. and Yixian, L.: *Beijing Yixueyuan Xuebao* **14**, 253 (1982); *Chem. Abstr.* **98**, 100758v (1983).
14. Guangsuang, S., Shiwen, S. and Tinru, Z.: *Shenyang Yaoxueyuan Xuebao* **1**, 44 (1984); *Chem. Abstr.* **103**, 138432u (1985).
15. Syrov, V.N., Khushbaktova, Z.A., Abzalova, M.K. and Sultanov, M.B.: *Dokl. Akad. Nauk. UzSSR* 3, 48 (1985); *Chem. Abstr.* **103**, 206002f (1985).
16) Lisevitskaya, L.I., Shinkarenko, A.L., Zemtsova, G.N. and Kampantsev, V.A.: *Aktual. Vop. Farm.* 178 (1968); *Chem. Abstr.* **76**, 108080j (1972).
17. Kalashnikova, N.A. and Gerashchenko, G.I.: *Aktual. Vop. Farm.* **2**, 353 (1974); *Chem. Abstr.* **84**, 99346m (1976).
18. Ilarionov, I., Rainova, L. and Nakov, N.: *Farmatsiya* (Sofia) **29**, 39 (1979); *Chem. Abstr.* **92**, 191424y (1980).
19. Suganda, A.G., Amoroa, M., Fauconnier, B. and Girre, L.: *Plant. Med. Phytother.* **18**, 215 (1984); *Chem. Abstr.* **103**, 16445e (1985).
20. Choi, J.S., Young, H.S. and Kim, B.W.: *Arch. Pharm. Res.* **13**, 269 (1990).