

왕고들빼기로부터 얻은 Triterpene Acetate의 혈청 콜레스테롤 저하효과

김미정, 이 은, 차배천, 최무영, 임태진, 박희준*

상지대학교 생체기능과학연구소

Serum Cholesterol Lowering Effect of Triterpene Acetate Obtained from *Lactuca indica*

Mi-Jeong Kim, Eun Lee, Bae-Chun Cha, Moo-Young Choi,
Tae-Jin Rhim and Hee-Juhn Park*

Bioscience Research Institute, Sangji University, Wonju 220-702, Korea

Abstract - The diets with three types of triterpenoid constituents, which were isolated from *Lactuca indica*, provoked significant changes of serum lipoprotein-cholesterol metabolisms of hypercholesterolemic rats induced by high-cholesterol diet, together with the reduction of atherogenic index. Especially, triterpene acetates which have triterpene moieties such as β -amyrin, α -amyrin, lupeol, pseudotaraxasterol, taraxasterol and germanicol showed a considerable hypocholesterolemic activity. The rat given orally with triterpene acetates did not exhibit a significantly higher value of atherogenic index than that of normal rats.

Key words - Triterpene acetate; serum cholesterol; *Lactuca indica*.

왕고들빼기(*Lactuca indica* L.)은 국화과(Compositae)에 속하는 다년생 초본식물로서,¹⁾ 이 식물의 전초는 한국의 민간에서 식욕부진, 복통 및 설사 등에 효과가 있어 약용으로 사용하거나 식용으로 사용하기도 한다.

왕고들빼기의 동속식물인 *L. saligna*²⁾와 *L. virosa*³⁾에서 다수의 guaiane 계의 sesquiterpene lactone 성분들이 함유되어 있는 것으로 알려져 있다. Chung 등⁴⁾은 *Lactuca* 속의 근연종인 *Ixeris dentata*에서 역시 guaiane 계의 sesquiterpene lactone 배당체 성분을 분리한 바 있으며, 또 Asada 등⁵⁾은 *Ixeris tamagawaensis*로부터 역시 sesquiterpene lactone 성분을 분리하였다. Triterpenoid 성분으로서 Arai 등⁶⁾은 *Ixeris debilis*와 *Ixeris dentata*에서 수종의 triterpenoid

를 수종 보고한 바 있다. 저자 등은 한국의 산야에서 발견되는 주요한 *Lactuca* 속 식물인 왕고들빼기(*L. indica*),⁷⁾ 산씀바귀(*L. raddeana*)⁸⁾ 및 두메고들빼기(*L. triangulata*, 미보고)의 triterpenoid 성분을 분리한 바 있다. 먼저, 왕고들빼기의 triterpenoid는 β -amyrin, α -amyrin, lupeol, pseudotaraxasterol, taraxasterol 및 germanicol로 구성된 triterpene alcohol(TP)과 이의 palmitate ester인 (TE) 및 acetate(TA)로 구성된 것을 밝혔다. 왕고들빼기, 산씀바귀 및 두메고들빼기의 공통된 성분이 triterpenoid이나 TLC에서 이들을 서로 비교하면 왕고들빼기에서는 TE, TA 및 TP 모두가, 산씀바귀에서는 TE 및 TA만, 그리고 두메고들빼기에서는 TA 및 TP만 검출된다. 특히, 산씀바귀의 경우에 triterpene alcohol 대신에 유사 분획에서 primary alcohol이 다량 분리되는 점이 차이이다. 그러나, 공통적으로는 다량의 TA를 함유

*교신저자 : Fax 0371-730-0305

하고 있고, sterol (ST) 성분으로 β -sitosterol, campesterol 및 stigmasterol을 함유하고 있다.

연구자들은 전보⁷⁾에서 왕고들빼기의 CHCl_3 분획이 현저한 혈청 콜레스테롤 저하작용을 가지는 것을 보고하였는데 그 유효한 활성물질이 밝혀진 적은 없다. 따라서, 본 연구에서는 왕고들빼기의 CHCl_3 분획의 성분을 다량으로 분리하였고, 고콜레스테롤을 식이한 흰쥐의 혈청 콜레스테롤 저하작용을 나타내는 성분을 구명하였다.

재료 및 방법

식물재료 - 왕고들빼기는 강원도 원주군 일대에서 8-9월 중 채취하였으며, 이를 3일간 그늘에서 건조한 후 세절하여 사용하였다.

추출 및 분획 - 전보⁷⁾에 따라 식물재료 1 kg을 추출 및 분획하여 CHCl_3 분획을 112 g 얻었다.

분리 - 역시 전보⁷⁾와 같은 방법으로 CHCl_3 분획에 대한 분리를 시행하여 TE(950 mg), TA(2.1 g), TP(1.2 g) 및 ST(1.2 g)을 각각 얻었으며 ¹³C-NMR spectrum을 측정하여 동정하였다.

실험동물 - 체중 약 200 g 내외의 Wistar계 수컷 흰쥐(rat)를 상대습도 60% 유지하에 2주간 적응기간을 가진 다음 실험에 사용하였다.

고콜레스테롤 혈증의 유발과 시료의 투여 - 1일 평균 사료 섭취량의 2%의 콜레스테롤을 식용유 2 ml에 현탁시켜 30일간 경구투여하였다. 마지막 처리 24시간 후 5 마리를 임의로 선발하여 혈청 콜레

스테롤 치를 측정하였다.

실험군은 무처리한 정상군(normal), cholesterol 단일 처리군(control), cholesterol+MeOH ext. 처리군, cholesterol+ CHCl_3 Fr. 처리군, cholesterol+TE 처리군, cholesterol+TA 처리군 및 cholesterol+ST 처리군의 모두 8개 군으로 나누어 각 처리군 당 6마리씩 임의배치하였으며 정상군 및 콜레스테롤 단일 처리군을 제외한 각 처리군은 처리군 별로 왕고들빼기의 분획 및 성분을 각각 마리당 100 mg/kg의 수준에서 식용유 0.5 ml에 녹여 1일 1회 7일간 경구투여하였다. 그리고, 사료는 시판 pellet형 쥐 사료를 사용하였으며 사료와 물은 자유로 급여하였다.

채혈 및 혈액분석 - 각 실험군 별로 시료를 처리한 후 24시간에 심장천좌에 의해 마리당 약 5 ml씩 채혈하였다. Total cholesterol은 Allain 등의 효소법⁹⁾에 의해 측정하였으며, triglyceride는 Van Handel 등¹¹⁾의 방법에 준했다. HDL-cholesterol은 Noma 등^{11,12)}의 침전법 의해 측정하였으며 LDL-cholesterol 및 VLDL-cholesterol은 다음 식에 따라 계산하였다.

$$\text{LDL-cholesterol} = \text{total cholesterol} - (\text{HDL-cholesterol} + \text{triglyceride}/5)$$

$$\text{VLDL-cholesterol} = \text{total cholesterol} - (\text{HDL-cholesterol} + \text{LDL-cholesterol})$$

통계 처리 - 유의성 검정은 Duncan의 다중 검정을 하였고, 편의상 각각의 전체집단에 대한 표준오

Table I. Effect of TE, TA, TP and ST of *L. indica* on hyperlipidemia in the high cholesterol diet-rat

| Treatment | dose (mg/kg) | total-chol. (mg/dl) | trigly. (mg/dl) | HDL-chol. (mg/dl) | LDL-chol. (mg/dl) | VLDL-chol. (mg/dl) |
|----------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Normal | - | 82.17 ^a | 80.94 ^a | 62.36 ^c | 3.62 ^a | 17.00 ^a |
| Control | - | 104.75 ^c | 109.50 ^d | 47.00 ^a | 35.85 ^e | 21.90 ^d |
| MeOH ext. | 100 | 94.07 ^b | 106.50 ^d | 49.00 ^a | 23.77 ^c | 21.30 ^d |
| CHCl_3 ext. | 100 | 97.75 ^b | 111.70 ^d | 52.67 ^{bc} | 22.26 ^c | 22.82 ^e |
| TE | 100 | 103.00 ^c | 94.45 ^b | 56.00 ^b | 27.51 ^d | 19.49 ^e |
| TA | 100 | 92.75 ^b | 102.33 ^c | 60.89 ^c | 11.39 ^b | 20.47 ^c |
| TP | 100 | 105.05 ^c | 109.15 ^d | 63.00 ^c | 20.22 ^c | 21.83 ^d |
| ST | 100 | 106.75 ^c | 115.00 ^d | 55.50 ^b | 28.25 ^d | 23.00 ^e |
| S.E. | | 2.65 | 3.04 | 2.91 | 3.58 | 0.7 |

Means with different superscripts are significantly different ($p < 0.05$). LDL-cholesterol and VLDL-cholesterol values were obtained by each following equation: LDL-cholesterol = total cholesterol - (HDL-cholesterol + LDL-cholesterol); Abbreviations-chol., cholesterol; trigly., triglyceride; TE, triterpene palmitate; TA, triterpene acetate; TP, triterpene alcohol; ST, sterol.

차(S.E.)를 기록하였다.

결 과

Table I에 나타내었듯이 과잉의 콜레스테롤을 장기적으로 식이한 흰쥐는 total cholesterol 치가 정상군보다 약 27% 증가하였다. TA를 제외한 다른 시료의 투여는 total cholesterol이 저하하는 경향을 보였으나 유의성있는 저하를 유발하지 않았다. 그러나, TA의 투여는 약 53% 정도 total cholesterol 저하효과를 보여주었다.

과잉의 콜레스테롤을 식이한 control군의 혈청 triglyceride 치는 정상군보다 약 35% 증가하였다. TP 및 ST는 혈청 triglyceride의 저하효과가 나타내지 않았다. 그러나, TE 및 TA는 약 42% 및 25%로 현저히 혈청 triglyceride를 각각 감소시켰다.

과잉의 콜레스테롤을 식이한 흰쥐의 HDL-cholesterol은 정상군보다 약 25% 감소하였다. 그러나, TE, TA, TP 및 ST를 공여한 군은 모두 control 군보다 유의성있게 HDL-cholesterol이 상승하였다. TE 및 ST 처리군은 서로 유사한 정도로 상승시켰는데 각각 control 군에 비하여 59%와 55%로 상승시켰다. TA 및 TP 공여군은 HDL-cholesterol 치가 각각 90% 및 104%로 상승시켜 정상군과 통계적으로 차이를 나타내지 않았다.

Fig. 4에 나타내었듯이 과잉의 콜레스테롤을 식이한 흰쥐에서는 LDL-cholesterol이 약 10배, VLDL-cholesterol이 약 1.23배 증가되었다. LDL-cholesterol의 증가가 VLDL-cholesterol보다 훨씬 크게 나타났다. 모든 투여군에서 유의성있는 VLDL-cholesterol의 감소는 나타나지 않았다. TA를 투여한 군에서는 LDL-cholesterol 치를 약 76% 저하시켜 모든 투여군 중 가장 좋은 효과를 나타내었다. TE와 ST의 혈청 LDL-cholesterol의 저하효과는 각각 25% 및 24%로 비슷한 효과를 나타내었다. 또, TP도 LDL-cholesterol을 현저히 감소시키는 것으로 나타났다. 따라서, 왕고들빼기에서 분리한

triterpenoid와 sterol은 혈청의 LDL-cholesterol의 저하효과를 나타낸다고 할 수 있으며 이 중 triterpene acetate는 LDL-cholesterol을 가장 크게 감소시켰다.

이상과 같이 왕고들빼기의 triterpenoid가 고콜레스테롤 혈증을 개선하며, 이 식물의 스테롤은 이러한 효과가 극히 미약함을 잘 알 수 있다. 그러나, 고콜레스테롤 혈증으로 유발될 수 있는 위험인자(risk factor)인 동맥경화 위험지수(atherogenic index)는 lipoprotein 중 어느 하나의 요인에만 의존하지 않는다. Table II를 보면, 먼저, 각 처리군의 LDL-cholesterol/HDL-cholesterol을 보면 각 처리군의 동맥경화 위험지수가 감소하는 것을 볼 수 있다. 여기서, 스테롤은 거의 효과가 없는 것으로 나타난 반면에 triterpene acetate 투여군은 거의 정상 수준이었다. (Total cholesterol-HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol 치를 보면, 전반적으로 LDL-cholesterol/HDL-cholesterol 치와 유사한 경향을 보였으며, 특히 triterpene acetate 투여군은 더욱 정상치와 가깝게 나타났다.

고 찰

경구적으로 과잉의 콜레스테롤을 식이한 흰쥐는 total-cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol 및 VLDL-cholesterol을 정상군보다 유의성있게 증가시켰고, HDL-cholesterol이 유의성있게 감소되어 hypercholesterolemia가 유발되었음을 알 수 있었다. 왕고들빼기의 MeOH 추출물은 이러한 고콜레스테롤혈증을 전반적으로 개선시킴을 알 수 있었고, CHCl₃ 분획도 이와 유사한 경향을 나타내었다.

한편, 이 CHCl₃ 분획을 silica gel column chromatography로 분리하여 triterpene ester(TE), triterpene acetate(TA), triterpene alcohol(TP) 및 sterol(ST)를 각각 얻었다. 여기서 TP는 β -amyrin, α -amyrin, lupeol, pseudotaraxa-

Table II. Atherogenic index of the group of MeOH ext., CHCl₃ ext. and isolated substances of *L. indica*

| Atherogenic index | Normal | control | MeOH ext. | CHCl ₃ ext. | TE | TA | TP | ST |
|-----------------------|--------|---------|-----------|------------------------|------|------|------|------|
| LDL-C/HDL-C | 0.06 | 0.76 | 0.49 | 0.42 | 0.49 | 0.19 | 0.32 | 0.51 |
| (Total C-HDL-C)/HDL-C | 0.02 | 1.22 | 0.92 | 0.85 | 0.84 | 0.03 | 0.67 | 0.92 |

sterol, taraxasterol 및 germanicol 등의 다양한 triterpene alcohol의 혼합물임이 밝혀졌다. TA는 상기 TP 혼합물의 acetate이었으며, TE는 상기 TP 혼합물의 palmitate ester이었다.

그러므로, 활성 분획인 CHCl_3 분획으로부터 얻어진 TE, TA, TP 및 ST 성분 등이 각각 과잉의 콜레스테롤을 식이한 흰쥐에 대한 혈청 콜레스테롤 저하 효과를 추구하였을 때 아주 유용한 결과가 얻어졌다. 즉, 왕고들빼기의 triterpenoid(TE, TA 및 TP)는 hypercholesterolemia를 개선하는 효과가 있다는 것이다.

이와 같은 triterpenoid의 혈청 콜레스테롤 저하 효과는 왕고들빼기의 스테롤 성분보다 큰 것으로 평가되었다. 더욱이, 왕고들빼기의 triterpenoid 성분 중에서도 TA가 가장 월등한 효과를 나타내어 triterpene acetate로부터 hypocholesterolemic agent나 hypolipidemic agent로 개발될 수 있는 가능성을 시사하였다. 또, 본 실험의 결과를 유추해 보면 100 mg/kg 이하의 투여량에서도 hypercholesterolemia를 개선시킬 수 있는 가능성을 시사하였으므로 이에 대한 보다 자세한 연구가 요망된다.

한편, triterpene의 유사체, 즉 fatty acyl triterpene, triterpene acetate 혹은 triterpene alcohol인가에 따라 고지혈증 개선 효과는 커다란 차이를 나타내고 있는데 이것은 triterpene의 3-위치의 치환체의 종류에 따라 고지혈증 개선 효과는 상당한 차이를 나타낼 수 있다는 것을 보여주는 것이다.

Lin 등¹³⁾은 왕고들빼기의 근연식물인 *Sambucus formosana*에서 새로운 화합물로 보고한 sambuculin A와, α -amyrin palmitate 및 β -amyrin palmitate, 그리고 이들의 triterpene moiety가 CCl_4 로 유발한 간 손상을 현저히 회복시켰다고 보고하였으므로, 본 실험 중 얻어진 triterpenoid도 그와 유사하게 간의 대사작용을 촉진하였을 가능성이 있다. 현 단계에서 혈청 콜레스테롤 저하효과에 관한 약리기전을 파악하는 것은 불가능하지만, 혈청의 total cholesterol 치에는 비교적 약하게 감소시킨 반면에 lipoprotein-cholesterol 치들에는 아주 심대하게 영향을 미쳤으므로 triterpenoid가 간의 lipoprotein 대사에 미치는 영향을

계속적으로 추구할 필요가 있다고 생각되어진다.

또, 왕고들빼기의 추출물의 CHCl_3 분획으로부터 분리한 성분들 중에서도 스테롤을 제외한 모든 triterpenoid가 동맥경화 위험지수를 감소시킴을 볼 수 있었다. 그 중 triterpene acetate는 정상군과 아주 근접하는 수치를 나타내고 있으므로, 이 실험의 결과 과잉의 콜레스테롤을 장기적으로 식이하더라도 triterpene acetate를 투여하면 동맥경화의 위험과는 무관함을 나타낸다고 할 수 있다.

결과적으로, 왕고들빼기는 과잉의 콜레스테롤을 식이한 흰쥐의 고콜레스테롤혈증을 개선할 수 있다고 보여지며, 이의 유효한 물질은 triterpenoid 중에 존재하였다. 또, 이들 triterpenoid 중에서도 triterpene acetate는 가장 월등한 혈청 콜레스테롤 저하효과를 나타내는 생리활성물질이었다.

결 론

왕고들빼기가 혈청 콜레스테롤을 저하시키는 유효성분은 이 식물의 triterpenoid에 분포하며, 그 중 triterpene acetate의 효과가 가장 강하였다. Triterpene acetate의 동맥경화 위험지수를 고찰한 결과, 과잉의 콜레스테롤을 장기적으로 투여하더라도 동맥경화 유발 가능성과는 무관함을 알 수 있는 아주 유용한 결과를 얻었다. 따라서, 혈청 콜레스테롤 저하작용에 관한 이 성분의 약리기전에 관한 지속적인 연구가 요망된다.

인용문헌

1. 고경식, 김윤식 (1988) 한국원색식물도감, 356. 아카데미서적, 서울.
2. Khilil, A. T., Abd. E. F. and Mansour, E. S. (1991) Guaianolides from *Lactuca saligna*. *Planta Med.* 57: 190-191.
3. Stokowska, A. Malarz, J., Kiesel, W. and Kohlrmunzer, S. (1993) Callua and hairy root cultures of *Lactuca virosa*. *Planta Med.* 59: A658-A658.
4. Chung, H. S., Woo, W. S. and Lim, S. J. (1994) Dentatins: Sesquiterpene glucosides from *Ixers dentata*. *Arch. Pharm. Res.* 17: 327-330.
5. Asada, H., Miyase, T. and Fukushima, S. (1984) Sesquiterpene lactones from *Ixeris tam-*

- agawaensis* Kitam. III. *Chem. Pharm. Bull.* 32: 3403-3406.
6. Arai, Y., Kusumoto, H., Nagao, M. and Shiojima, K. (1983) Composite constituents: Aliphatics and triterpenoids isolated from the whole plants of *Ixeris debilis* and *I. dentata*. *Yakugaku Zasshi* 103: 356-359.
 7. 박희준, 이명선, 이은, 최무영, 차배천, 정원태, 양한석 (1995) 왕고들빼기의 혈청 콜레스테롤 저하효과 및 트리테르페노이드 성분생약학회지 26: 40-46.
 8. 박희준, 윤세영, 곽태순, 최재수, 박종희 (1995) 산씀바귀의 Triterpenoid 성분조성. 한국약용작물학회지 3: 151-155.
 9. Allain, C. (1974) Enzymatic determinations of cholesterol. *Clin. Chem.* 209-214.
 10. Van Handel, E. and Zilversmit, D. B. (1956) Micromethod for the determination of serum triglycerides. *J. Lab. and Clin. Med.* 50: 152-156.
 11. Noma, A., Nakayama, K. N., Kita, M. and Okabe, H. (1978) Simultaneous determination of serum cholesterol in high- and low-density lipoproteins with use of heparin, Ca^{++} and an anion exchange resin. *Clin. Chem.* 24: 1504-1508.
 12. 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 lipoprotein. *Clin. Chem.* 25: 1480-1484.
 13. Lin, C. N. and Tome, W. P. (1987) Antihepatotoxic principles of *Sambucus formosana*. *Planta Med.* 53: 223-224.

(1997년 2월 11일 접수)