생 약 학 회 지
Kor. J. Pharmacogn.
33(4) : 384 ~ 388 (2002)

쪽파 에탄올 추출물이 과당-유도 고혈압 흰쥐에 미치는 영향

강대길 · 손은진 · 이안숙 · 이윤미 · 윤명호 · 노숙연 · 이호섭*
원광대학교 한의학전문대학원 한약자원개발학과

Effects of the Ethanol-extract of *Allium wageki* on the Fructose-induced Hypertensive Rats.

Dae Gill Kang, Eun Jin Sohn, An Sook Lee, Yun Mi Lee, Ming Hao Yin, Suk Yun Noh, and Ho Sub Lee*
Dept. of Herbal Resources, Professional Graduate School of Oriental Medicine, Wonkwang University, Iksan, Jeonbuk 570-749, Korea

Abstact – The effects of the ethanol (EtOH)-extract of *Allium wageki* were studied on the changes of body weight (BW), systolic blood pressure (SBP), triacylglycerol (TG), cholesterol, and insulin levels in Sprague-Dawley rats in which high fructose feeding elicited hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. SBP and BW were measured for 7 weeks on the fructose diet, fructose/EtOH-extract, vehicle-treated, or vehicle/EtOH-treated rats. The EtOH-extract of *Allium wageki* blocked the increases of SBP (119.4±3.7 mmHg in fructose/EtOH-extract of *Allium wageki*; 141±4.3 mmHg in fructose diet, $p<0.01$) and BW (368±11.4 g in fructose/EtOH-extract of *Allium wageki*; 402±15.7 g in fructose diet, $p<0.05$) by high fructose-diet. The increases of TG, total cholesterol, and insulin levels were also blocked by administration of EtOH-extract of *Allium wageki* in fructose-induced hypertensive rats. These results suggest that EtOH-extract of *Allium wageki* has protect effects on the increases of TG, total cholesterol, insulin level, and blood pressure in fructose-induced hypertensive rats.

Key words – *Allium wageki*, Fructose-induced hypertension, Blood pressure

사람과 동물 모델에서 고혈압이 유발되는 원인은 다양하지만 최근 과인슐린혈증(hyperinsulinemia)이 고혈압을 유발시키는 중요한 인자로 대두되고 있다.[1,2] 정상적인 흰쥐에 과량의 과당(fructose)을 섭취하게 하면 과인슐린혈증(hyperinsulinmia), 인슐린 저항성(insulin resistance), 과중성지방혈증(hypertriglyceridemia)과 함께 고혈압이 유발된다.[1-4] 고혈압은 '침묵의 살인자(silent killer)'라는 별칭에 맞게 혈압을 조절하지 않으면 뇌졸중(뇌출혈이나 뇌경색), 협심증, 심근경색증, 말초순환장애 등을 초래하며, 신장장애로 인한 신부전, 또 오랫동안 심장에 과도한 부담을 주어 생기는 심부전 등을 초래하여 생명을 단축시킨다.[5] 따라서 혈압을 낮추기 위하여 이뇨제, 칼슘채널 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 혈관이완제, 교감신경억제제 등 다양한 혈압 강하제를 복용 해야 하지만 대부분 장기간의 복용으로 인하여 고칼륨혈증(Hyperkalemia), 기침, 기립성 저혈압, 두통 등의 부작용이 나타나기도 한다.[5] 그러므로 식이를 통하여 혈압을 조절한다는 것은 매우 의미있는 일이라 하겠다.

Allium속 식품에는 quercetin 등의 flavonoid 등[6]과 함께 quercetrin 등의 flavonoid 배당체들[7]과 allicin[8]이 풍부하게 존재하고 항산화 효과,[9] 혈소판응집 억제 효과,[10] 간질환 억제효과,[11] 혈액내 중성 지질을 낮추는 효과,[12,13] 항고혈압 효과[14-16]등이 있는 것으로 밝혀졌다. 파(*Allium fistulosum*)의 성분으로는 fistulosides A, B, C, dioscin, saponin P-d등[17]이 밝혀졌고, 다양한 disulfide계 화합물이 존재한다.[8] 파의 추출물이 혈관 내피 세포 의존성 또는 비 의존성으로 흉부 대동맥을 이완하는 효과가 있다는 보고[14]가 있다. 쪽파(*A. wageki*)는 대파(*A. fistulosum* L.)와 분구형 양파(*A. ascalonicum* L., Shallot)를 교잡종으로 하는 잡종기원의 재배식물로서 우리나라에서는 김치와 양념으로 널리 이용되고 있다. 하지만 쪽파의 성분이나 약리 작용에 대한 연구 결과는 거의 전무한 실정이다. 그러므로 본 연구에서 쪽파의 ethanol 추출물이 과당-유도 고혈압 흰쥐의 혈압 및 지질 대사 물

*교신저자(E-mail) : host@wonkwang.ac.kr

질, 그리고 인슐린 생성에 미치는 영향을 연구하였다.

재료 및 방법

실험재료

본 연구에 사용된 쪽파는 전남 보성군에서 재배된 쪽파로 뿌리 부분을 제거한 것을 사용하였다. 먼저 증류수로 깨끗이 세척한 후 음지에서 2일간 말린 쪽파(2 kg)를 잘게 자른 후 3 L의 ethanol을 이용하여 상온에서 1 주일간 추출하였다. 추출된 용액은 거른 후 evaporator를 이용하여 농축하였고 그 결과 약 25 g의 추출액을 얻었다. 이 추출물에 대한 확증 표본은 원광대학교 한의학전문대학원에 보관되어 있다.

실험동물

흰쥐를 자유롭게 물과 먹이에 접근할 수 있는 metabolic cage에 넣어 1주간 적응시킨 후 실험을 시작하였다. 웅성 Sprague-Dawley 흰쥐(약 150 g)를 실험을 시작할 때에는 대조군과 60% 과당 식이군의 2개 군으로 분류하여 진행하다가 3주 후부터 4개 군으로 나누어 실험하였다. 제 1군은 대조군, 제 2군은 대조군에 쪽파 ethanol 추출물을 투여한 군(쪽파 투여 대조군), 제 3군은 60% 과당 식이 (Halan Teklad, WI, 미국)를 한 군 (과당 식이군), 그리고 제 4군은 과당 식이한 군에 쪽파 ethanol 추출물을 투여한 군 (쪽파 투여 과당 식이군)이다. 제 1군과 3군의 흰쥐에 실험 시작 3주 후부터 100 mg/kg의 양으로 쪽파의 ethanol 추출물을 gavage를 이용하여 위장관내로 직접 4 주간 투여하였다.

채혈

채혈은 의식이 있는 상태의 흰쥐를 scaffold로 단두하여 heparin이 포함되지 않은 tube에 전혈을 모았다. 혈청을 분리하기 위하여 4°C, 1,000 g에서 10분간 원심분리 하여 혈청을 모아 실험시까지 냉동 보관하였다.

혈압의 측정

혈압의 측정은 흰쥐의 꼬리 동맥에서 혈압을 측정하였다. 즉 흰쥐의 꼬리에 pneumatic sensor를 부착하여 pneumatic pulse transducer에 연결하였으며, 이를 sphygmomanometer preamplifier에 연결하여 polygraph (Grass Model 7E, Quinicy, MA, 미국)상에 기록하여 수축기 혈압을 측정하였다.

혈청 성분의 측정

혈청중 total cholesterol 함량, HDL-cholesterol 함량, LDL-cholesterol 함량, triacylglycerol 함량은 효소법에 의해 kit 시약 (Daichi 사, 일본)을 이용하여 분석하였고, insulin의 농도는 Linco사 (St. Charles, MO, 미국)의 kit를 이용하여 방사면역분석법으로 측정하였다.

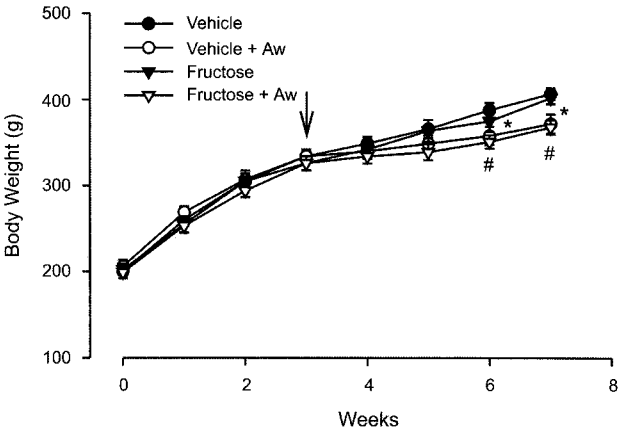

Fig. 1. Effect of the EtOH-extract of *Allium wageki* on rats body weight in different experimental groups. vehicle; control group, vehicle + Aw; rats treated with EtOH-extract of *Allium wageki,* Fructose; 60% fructose-diet group, and Fructose + Aw; 60% fructose-diet rats treated with EtOH-extract of *Allium wageki.*. The EtOH-extract of *Allium wageki* was administered during the last four weeks (allow). There were six experiments in each group. *p<0.05 compared with control; #p<0.05 compared with 60% fructose-diet group.

통계 처리

실험군간의 유의성은 실험 결과를 Student's *t*-test나 one-way ANOVA test를 통하여 $p<0.05$인 경우 유의한 차이로 판정하였고, 실험치의 표현은 mean±S.E로 하였다.

결과 및 고찰

체중에 미치는 영향

7주간 사육한 흰쥐의 체중 증가는 Figure 1과 같다. 체중 증가는 쪽파 투여군이 대조군에 비하여 유의하게 낮았으며 ($p<0.05$) 과당을 투여한 군은 대조군과 차이가 없었다. 과당 식이군에 쪽파 투여군에서는 투여하지 않은 군에 비해 유의하게 체중 증가량이 감소하였다 ($p<0.05$). 전체적으로 보면 쪽파를 투여한 군이 투여한지 않은 군에 비해 체중 증가량이 감소하였다. 이상의 결과로 보아 쪽파의 ethanol 추출물은 체중 증가를 억제하는 효과가 있는 것으로 사료된다.

혈압 변화에 미치는 영향

7주간 사육한 각 실험군 흰쥐의 혈압 변화 결과는 Figure 2와 같다. 실험을 시작전 흰쥐의 수축기 혈압은 평균 95±5.3 mmHg이었다. 대조군 흰쥐들의 혈압은 7주동안 완만한

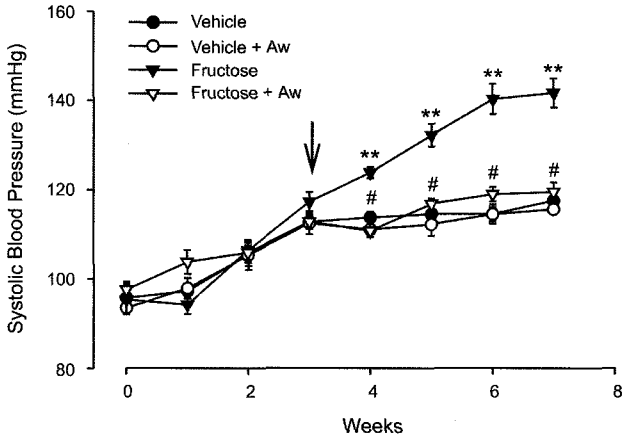

Fig. 2. Effect of the EtOH-extract of *Allium wageki* on rats systolic blood pressure in different experimental groups. vehicle; control group, vehicle + Aw; rats treated with EtOH-extract of *Allium wageki,* Fructose; 60% fructose-diet group, and Fructose + Aw; 60% fructose-diet rats treated with EtOH-extract of *Allium wageki*.. The EtOH-extract of *Allium wageki* was administered during the last four weeks (arrow). There were six experiments in each group. **p<0.01 compared with control; #p<0.01 compared with 60% fructose-diet group.

상승을 보였다. 정상 흰쥐에 과당 식이를 한 후 4주일 후부터 수축기 혈압이 과당 식이를 하지 않은 군에 비해 증가하기 시작하였다. 하지만 쪽파 투여군에서는 과당 식이에 의한 혈압 증가가 억제되었다. 실험 시작 7주 후 (쪽파 투여 4주 후)의 각 실험군들의 혈압은 각각 대조군이 117.5±2.3, 쪽파 투여 대조군이 115.5±2.2, 과당을 식이군이 141±4.3, 쪽파 투여 과당 식이군이 119.4±3.7 mmHg 이었다. 이 결과로 볼 때 과당을 식이한 군의 흰쥐의 혈압이 대조군에 비해 유의하게 증가하였고(p<0.01, 대조군과 비교하여), 과당을 식이한 군의 흰쥐에 쪽파 ethanol을 투여한 군에서 혈압 증가가 유의하게 억제되었다(p<0.01, 과당 식이군과 비교하여). 이상의 결과로 보아 쪽파의 ethanol 추출물은 과당 식이에 의한 고혈압의 생성을 억제하는 효과가 있는 것으로 보인다.

혈당, 지질대사, insulin 생성에 미치는 영향

Table I은 실험 시작 7주 후 (쪽파 투여 4주 후) 각 실험군 흰쥐의 혈청내의 glucose, 지질대사 산물, insulin 농도를 측정한 결과이다. 각 실험군들 간의 혈당 차이는 보이지 않았다. 총 cholesterol 량은 과당 식이군에서 유의하게 높았으며 (p<0.01, 대조군과 비교하여), 쪽파 투여 과당 식이군에서는 대조군 보다는 높았지만 (p<0.05) 과당만 식이한 군의 흰쥐와 비교해서는 유의하게 감소되었다 (p<0.05). HDL-cholesterol과 LDL-cholesterol은 과당 투여군이 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았지만 HDL-cholesterol은 쪽파 투여 과당 식이군이 과당 식이군에 비해 유의하게 높았고 (p<0.05), LDL-cholesterol은 유의하게 낮았다 (p<0.05). 중성 지방 (triacylglycerol)의 농도는 대조군과 비교하여 과당 식이군에서 크게 증가하였고 (p<0.001), 쪽파 투여 과당 식이군에서는 중성 지방의 증가를 크게 억제하였다 (대조군과 비교하여 p<0.05; 과당 식이군과 비교하여 p<0.01). 혈장 insulin 농도는 과당 식이군에서 증가하였으며 (p<0.001, 대조군과 비교하여) 쪽파 투여에 의하여 부분적으로 억제되었다 (p<0.05, 대조군과 비교하여; p<0.01, 과당 식이군과 비교하여). 총 cholesterol 량과 HDL-cholesterol 량에 의해 환산된 죽상경화증 지수 (atherosclerotic index)는 과당 식이군에서 대조군과 비교하여 크게 증가되었으며 (p<0.001), 쪽파의 투여에 의하여 완전히 억제되었다 (p<0.01 과당 식이군과 비교하여).

우리나라도 점점 식이의 서구화로 말미암아 고혈압과 같은 심혈관계 질환과 당뇨병등의 발병율이 증가하고 이로 인한 사망률로 증가되고 있다. 고인슐린혈증이 지속되면 생체내 인슐린의 저항성은 증가된다.[1-4] 인슐린 저항성의 증가는 비만인 체질에서 주로 나타나는데, 정상적인 인슐린이 분비

Table I. Metabolic characteristics in experimental rats

Metabolic characteristic	Control	Control + Aw[2)]	Fructose	Fructose + Aw
Blood Glucose (mg/dL)	91.3±5.4	90.4±6.2	92.8±7.8	88.4±6.8
Total cholesterol (mg/dL)	74.3±6.4	70.5±4.2	103.6±11.4**	83.4±6.3*#
HDL-Cholesterol (mg/dL)	25.3±3.5	24.5±1.5	21.2±2.7	29.0±3.4#
LDL-Cholesterol (mg/dL)	37.0±2.7	36.3±1.7	41.3±1.3	1.36.6±1.6#
Triacylglycerol (mg/dL)	59.8±5.6	48.3±2.7	205.8±14.3***	88.8±7.6*##
Plasma insulin (IU/ml)	1.2±0.08	1.1±0.12	3.8±0.42***	2.1±0.32*##
atherosclerotic index[1)]	1.93±0.15	1.87±0.13	3.89±0.25***	1.88±0.20##

1) (Total cholesterol - HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol, 2) *Allium wageki.* Data represent mean±S.E (n=6, each groups). *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, compared with control group, #p<0.05, ##p<0.01 compared with fructose-induced hypertensive group, respectively.

된다 하더라도 그 기능이 약화되어 인슐린 비의존형 당뇨병 (Non-insuln dependent dibetes mellitus, NIDDM)이 유발되기도 하고 혈압이 증가하기도 한다. 따라서 고인슐린혈증의 억제는 당뇨병의 억제와 고혈압의 억제 측면에서 매우 중요한 일이라 하겠다. 고중성지방혈증이나 고콜레스테롤혈증은 오랫동안 방치하면 죽상경화증 (atherosclerosis)이나 동맥경화증 (arteriosclerosis)을 유발할 수 있다.[18] 고 과당을 식이하게 되면 고인슐린혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증과 함께 고혈압이 유도되는데 이는 인슐린 저항성의 증가가 혈압을 올리는 기전으로 밝혀졌다.[1] 혈압 강하제 중에서 안지오텐신 전화효소 억제제나 칼슘채널 차단제 등이 과당-유도 고혈압 모델에서 혈압강하 효과가 있는 것으로 연구[15]되었고, lipoxygenase 억제제인 masoprocol[19] 과 산화질소 (NO) 합성효소의 기질인 L-arginine[20] 또한 인슐린 생성 억제작용, 고중성지방혈증 억제 작용과 함께 혈압강하 작용이 있는 것으로 밝혀졌다. 약용 식물 추출물 중에서는 *Dorstenia psilurus* 추출물[21]과 *Bidens pilosa* 잎의 추출물[22]등이 과당-유도 고혈압 모델에서 혈압 강하 효과가 있는 것으로 보고되었다.

우리의 식단에 많이 오르는 쪽파는 아직 그 성분 및 생약학적 측면에서 약리 작용이 전혀 밝혀지지 않았다. 본 연구에서 쪽파 ethanol 추출물을 고인슐린혈증성, 고중성지방혈증성 고혈압 흰쥐 모델에 투여한 결과 체중 증가의 억제와 함께 고혈압의 생성이 억제시켰고, 동시에 고인슐린혈증과 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증의 생성을 유의하게 차단시켰다. Elkayam 등[15]도 그들의 연구 논문에서 고 과당에 의해 유도된 고인슐린혈증, 고중성지방혈증, 고혈압 모델에서 쪽파와 같은 Allium 속인 마늘로부터 분리된 allicin이 중성 지방과 인슐린의 농도를 낮추고 고혈압의 생성을 억제한다는 보고를 한 바 있다. 따라서 쪽파의 ethanol 추출물은 과당-유도 고혈압 모델에서 지질 대사를 개선함으로 고혈압의 생성을 억제하는 것으로 사료된다.

결 론

고중성지방혈증, 고인슐린혈증, 고혈압을 동시에 유발시키는 동물 모델인 과당-유도 고혈압 모델에서 쪽파의 ethanol 추출물이 흰쥐의 체중 변화, 혈압 강하 및 지질 대사 및 인슐린 생성에 미치는 영향을 관찰하였다. 그 결과, 쪽파의 ethanol 추출물 투여에 의하여 체중의 증가가 억제됨이 관찰되었고, 과당에 의해 유도된 혈압의 증가가 쪽파의 ethanol 추출물의 투여에 억제됨이 관찰되었다. 과당 식이에 의하여 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 고인슐린혈증이 유발되었지만 쪽파 ethanol 추출물에 의해 유의성 있게 모두 억제되었다. 이와 같은 결과로 볼 때 쪽파의 ethanol 추출물은 항 고인슐린혈증 효과, 항고혈압 효과와 함께 중성 지방의 증가를 억제하는 효과, 콜레스테롤의 증가를 억제하는 효과, 그리고 체중의 증가를 억제하는 효과가 있는 것으로 사료된다.

감사의 글

이 연구는 교육부의 두뇌한국 21 (BK-21)의 지원과 전남 보성군 농업기술지원센터의 연구비 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Dai, S. and McNeill, J. H. (1995) Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* **33**: 101-107.
2. Verma, S., Bhanot, S., Yao, L., McNeill, J. H. (1996) Defective endothelium-dependent relaxation in fructose-hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* **9**: 370-376.
3. Lee, D. H., Lee, J. U., Kang, D. G., Paek, Y. W., Chung, D. J., and Chung, M. Y. (2001) Increased vascular endothelin-1 gene expression with unaltered nitric oxide synthase levels in fructose-induced hypertensive rats. *Metabolism* **50**: 74-78.
4. Bhanot, S., McNeill, J. H. and Bryer-Ash, M., (1994) Vanadyl sulfate prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension in rats. *Hypertens.* **23**: 308-312.
5. 해리슨내과학 편찬위원회(1997) Harrison 내과학 (Isselbacher K. L., *et al.*, 원저, Harrison's principle of internal medicine), 1202-1220, 정담, 서울.
6. Hollman, P. C., van Trijp, J. M., Buysman, M. N., van der Gaag, M. S., Mengelers, M. J., de Vries, J. H. and Katan, M. B. (1997) Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. *FEBS Lett.* **418**: 152-156.
7. Aziz, A. A., Edwards, C. A., Lean, M. E. and Crozier, A. (1998) Absorption and excretion of conjugated flavonols, including quercetin-4'-O-beta-glucoside and isorhamnetin-4'-O-beta-glucoside by human volunteers after the consumption of onions. *Free Radic. Res.* **29**: 257-269.
8. Calvey, E. M., White, K. D., Matusik, J. E., Sha, D. and Block, E. (1998) Allium chemistry: identification of organo-sulfur compounds in ramp (*Allium tricoccum*) homogenates. *Phytochemistry* **49**: 359-364.
9. O'Reilly, J. D., Sanders, T. A. and Wiseman, H. (2000) Flavo- noids protect against oxidative damage to LDL in vitro: use in selection of a flavonoid rich diet and relevance to LDL oxidation resistance ex vivo? *Free Radic. Res.* **33**: 419-426.

10. Harenberg, J., Giese, C. and Zimmermann, R. (1988) Effect of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cholesterol levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* **74**: 247-249.
11. Kagawa, K., Matsutaka, H., Yamaguchi, Y. and Fukuhama, C. (1986) Garlic extract inhibits the enhanced peroxidation and production of lipids in carbon tetrachloride-induced liver injury. *Jpn. J. Pharmacol.* **42**: 19-26.
12. Yeh, Y. Y. and Yeh, S. M. (1994) Garlic reduces plasma lipids by inhibiting hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis. *Lipids* **29**: 189-193.
13. Ali, M., Al-Qattan, K. K., Al-Enezi, F., Khanafer, R. M. and Mustafa, T. (2000) Effect of allicin from garlic powder on serum lipids and blood pressure in rats fed with a high cholesterol diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **62**: 253-259.
14. Chen, J. H., Tsai, S. J., Chen, and H. I. (1999) Welsh onion (*Allium fistulosum* L.) extracts alter vascular responses in rat aortae. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **33**: 515-520.
15. Elkayam, A., Mirelman, D., Peleg, E., Wilchek, M., Miron, T., Rabinkov, A., Sadetzki, S. and Rosenthal, T. (2001) The effects of allicin and enalapril in fructose-induced hyperinsulinemic hyperlipidemic hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* **14**: 377-381.
16. Ernst, E. (1987) Cardiovascular effects of garlic (Allium sativum): a review. *Pharmatherapeutica* **5**: 83-89.
17. Jung Y. J., Do, J. C. and Son, K. H. (1993) The structure of two diosgenin glycosides isolated from the subterranean parts of *Allium fistulosum*. *J. Kor. Soc. Food Nutr.* **22**: 313-316.
18. McGill, H. C. Jr., Carey, K. D., McMahan, C. A., Marinez, Y. N., Cooper, T. E., Mott, G. E. and Schwartz, C. J. (1985) Effects of two forms of hypertension on atherosclerosis in the hyperlipidemic baboon. *Arteriosclerosis* **5**: 481-493.
19. Gowri, M. S., Reaven, G. M. and Azhar, S. (1999) Masoprocol lowers blood pressure in rats with fructose-induced hypertension. *Am. J. Hypertens.* **12**: 744-746.
20. Tay, A., Ozcelikay, A. T. and Altan, V. M. (2002) Effects of L-arginine on blood pressure and metabolic changes in fructose-hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* **15**: 72-77.
21. Dimo, T., Rakotonirina, A., Tan, P. V., Dongo, E., Dongmo, A. B., Kamtchouing, P., Azay, J., Abegaz, B. M., Cros, G., Ngadjui, T. B. (2001) Antihypertensive effects of *Dorstenia psilurus* extract in fructose-fed hyperinsulinemic, hypertensive rats. *Phytomedicine* **8**: 101-106.
22. Dimo, T., Azay, J., Tan, P. V., Pellecuer, J., Cros, G., Bopelet, M. and Serrano, J. J. (2001) Effects of the aqueous and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* leaf on fructose-hypertensive rats. *J. Ethnopharmacol.* **76**: 215-221.

(2002년 10월 28일 접수)