

양파와 알로에 복합물이 혈소판 응집에 미치는 영향

이보경 · 이도섭 · 하소영* · 박세원* · 정이숙#

아주대학교 약학대학 병태생리학교실, *건국대학교 생명환경과학대학

(Received September 19, 2014; Revised September 26, 2014; Accepted September 30, 2014)

Anti-platelet Effects of Mixtures of Onion and Aloe Extract

Bo Kyung Lee, Do-Seop Lee, Soyoun Ha*, Se Won Park* and Yi-Sook Jung#

Department of Pathphysiology, College of Pharmacy, Ajou University of Suwon 749-443, Korea

*Department of Molecular Biotechnology, College of Life and Environmental Sciences, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

Abstract — In this study, we investigated whether the mixtures of onion water extract and aloe ethanol extracts have anti-platelet activities. The mixtures inhibited collagen- and thrombin-induced rat platelet aggregation *in vitro*. Additionally, the oral administration of the mixtures inhibited platelet aggregation induced by collagen *ex vivo* but not prolonged mouse tail vein bleeding time *in vivo*. These results suggest that the combination of onion and aloe extracts has a potential to be a preventive agent against platelet-mediated disorders.

Keywords □ platelet aggregation, onion, aloe, blood coagulation, thromboxane

현대의학기술과 경제발달로 인해 노령인구가 급격히 증가하고 있고, 이에 따라 노년의 건강한 삶을 지속적으로 유지하기 위해 건강에 대한 인식이 확산되고 있다. 심근경색, 고혈압, 동맥경화, 협심증 등의 심혈관질환은 우리나라에서 암과 더불어 주요한 사망원인을 차지하고 있고, 서구 지역에 비해 젊은 연령에서의 발병 빈도가 높아 이로 인한 사회적경제적 부담이 꾸준히 증가하고 있는 추세이다. 이러한 심혈관질환은 혈액순환장애질환에서 비롯되는데, 이는 혈관 내 과도한 혈소판 응집에 의해 형성된 혈전이나 죽상경화증과 같은 혈관 내 증상이 있을 경우 혈관 내 물질들의 작용에 의해 혈관이 좁아짐으로 인해 생긴다.¹⁾ 혈관이 좁아지면 혈액의 혈소판이 압착되어 손상을 입게 되며 혈액 내에서 혈소판이 응집되어 혈전을 생성하고, 이 혈전은 혈관을 막아 동맥으로부터 공급받는 산소와 영양소를 차단하여 급성 심근 경색 발생을 유도하게 된다. 따라서 혈전 생성 및 혈소판 과응집을 예방하는 것은 혈액순환장애 질환을 예방하기 위한 중요한 요소라 할 수 있다.

현재 혈소판 응집을 억제시키는 약물은 동맥경화 및 심혈관병변 등의 치료를 위해 사용되고 있는데, 심각한 부작용을 초래하기 때문에 보다 안전하고 효과적인 혈소판 응집 억제제 개발이 중요하게 부각되고 있다. 최근 식물에서 추출된 다양한 천연 성분들이 혈소판 응집을 억제시킴으로써 심혈관병변을 개선시킨다는 보고들이 나오고 있다. 본 연구진은 양파의 주요 생리활성 물질인 퀴세틴의 혈전 억제 및 동맥경화 방지를 통한 혈류개선 효과, 심장기능 보호효과 등을 보고한 바 있다.^{2,3)} 한편, 퀴세틴은 심혈관 기능 개선 및 고혈압, 혈중 콜레스테롤 감소 등의 다양한 효능을 갖고 있음에도 불구하고 장내 흡수율이 2% 미만으로 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 이러한 퀴세틴의 낮은 흡수율은 생체고분자 사용을 통해 높일 수 있다는 연구결과가 발표되었다.⁴⁾ 알로에는 emodin, aloesin, acetylmannan 등과 같이 고기능성 성분들이 다량 함유된 식물로써, 항암효과, 면역 강화, 염증 완화, 대장 운동 촉진등과 더불어 혈소판 응집 억제 효능을 가진 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 특히 알로에는 생체고분자와 같은 성분을 다량 함유하고 있어, 양파와 알로에의 복합물질을 개발하였을 때, 혈소판 응집 억제 효능에 있어 시너지 효과를 기대할 수 있을 것으로 기대된다. 따라서, 본 연구에서는 양파와 알로에 복합물의 항혈소판 효능을 세포시험 및 동물시험을 통해 각각의 단일 추출물보다 더 좋은 효능을 나타내는지 관찰하고자 하였다.

#Corresponding Author

Yi-Sook Jung

Department of Pathphysiology, College of Pharmacy, Ajou University of Suwon 749-443, Korea

Tel.: 031-219-3444 Fax.: 031-219-3543

E-mail: yisjung@ajou.ac.kr

실험방법

재료 및 시약

Potassium chloride, sodium chloride, Magnesium chloride, sodium bicarbonate, glucose, sodium citrate 등 대부분 모든 시약은 Sigma(Sigma, St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였고, 그 외 다른 시약은 특급 또는 일급으로 사용하였다. 약품은 3차 증류수에 용해되어 필요에 따라 생리식염수에 첨가되었다.

실험동물의 사육 및 군의 분류

실험에 사용한 7 주령의 수컷 Spague-Dewley(SD) rat은 (주)코아텍에서 구입하였고, 8 주령 수컷 ICR 생쥐는 (주)대한바이오텍에서 구입하여 1 주일 이상 본 사육장 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 사육장의 실내 온도는 20.0~25.0°C, 상대습도는 45.0~55.0%, 조도는 200~200 Lux로 12시간 명암 주기가 되도록 조절하였으며, 아주대학교 실험동물센터 사육가이드라인을 준수하였다.

시료 및 추출

본 실험에 사용한 양파는 국내산(전라남도 문안군 국립식량과학원 바이오에너지작물센터)을 사용하였고, 세척 후 껍질을 제거한 후 물을 이용하여 추출하였다. 또한, 알로에(Aloe vera; 제주도 서귀포시 (주)김정문알로에)는 잎의 껍질을 제거한 후 동결 건조하여 분쇄 후 분말상태로 만들어 주정으로 추출하였다. *In vitro* 혈소판 응집시험에 사용된 시료는 생리식염수(0.9% NaCl)에 녹여 사용하였고, *ex vivo* 혈소판 응집시험에 사용된 시료는 70% PEG에 녹여 동물에 경구투여 하였다.

혈액준비

항혈소판 실험에 사용된 혈액은 200~250 g의 수컷 SD rats을 ethyl ether로 흡입마취 시킨 후, 항응고제 3.8% sodium citrate (Sigma)를 혈액과 1:9(v/v)의 비율이 되도록 주사기로 복대동맥으로부터 8~10 ml을 채혈하였다. Low speed 원심분리기(Hanil, Korea)로 150 g에서 10분간 상온에서 원심분리하여 상등액의 혈소판 부유 혈장(platelet rich plasma, PRP)을 취하여 실험에 사용하였다. PRP는 분리 후 2 시간 이내에 사용하였다.

In vitro 혈소판 응집능 측정

혈소판 응집능은 앞선 논문을 참고하여 시행하였다.^{6,7)} PRP는 bovine serum albumin(3.5 mg/ml)이 들어있는 Tyrode 용액(pH 7.4, NaCl 11.9 mM, KCl 2.7 mM, MgCl₂ 2.1 mM, NaH₂PO₄ 0.4 mM, NaHCO₃ 11.9 mM, glucose 11.1 mM)으로 희석하여 혈소판의 농도가 2×10⁸ cells/ml이 되도록 하였다. PRP는 Chrono-Log aggregometer model 700-2(Chrono-Log, Co.,

Harvertown, PA, USA)를 사용하여 stir bars(Chrono-Log)를 넣은 plastic cuvettes(Chrono-Log)에 넣어 37°C에서 10분간 반응시키고, 시험물질을 가하여 5분간 반응시켰다. 1분 정도 baseline을 확인 후, 혈소판 응집 촉진물질(collagen 2 µg/ml; thrombin 0.4 U/ml, Chrono-Log)을 넣고 1,200 rpm으로 교반하면서 37°C에서 최대 10분간 측정하였다. 응집 억제작용은 시료를 5분간 전처리 한 후, 촉진물질을 가하여 측정하였다.

세포독성 시험

세포막의 손상으로 인한 세포내의 Lactate dehydrogenase (LDH) 유리를 혈소판 손상의 지표로 이용하였다.⁸⁾ PRP를 37°C에서 5분 동안 방치한 후 1분 동안 10,000 g에서 원심분리 후 상층액을 NADH 용액(0.03% b-NAD, Sigma, St. Louis, USA)과 pyruvate 용액(2.7 mM pyruvic acid, Sigma)을 가하여 340 nm에서 흡광도의 감소율을 측정하였다. 세포로부터 유리된 LDH의 백분율은 1% Tritox X-100을 처리하여 모든 혈소판이 죽었을 때를 100%로 기준하여 환산하였다.

Ex vivo 혈소판 응집능 측정

200~250 g의 수컷 SD rats에 양파 추출물(300 mg/kg), 알로에 추출물(100 mg/kg) 및 추출 혼합물(양파 추출물(300 mg)+알로에 추출물(100 mg)/kg)을 1~14일 동안 매일 같은 시간에 경구투여 한 후 위에서 언급한 동일한 방법으로 PRP를 분리하여 혈소판 응집능을 측정하였다.

출혈지연시간 측정

35-40 g ICR 수컷 생쥐는 시료를 경구투여한 후 sodium pentobarbital(75 mg/kg, I.p., Dongwon, Korea)로 마취하였다. 37°C로 체온을 유지시키고 꼬리를 끝에서 3 mm 칼로 자른 후 식염수가 들어있는 투명한 15 ml 튜브에 꼬리 끝을 담귀 혈액이 퍼지는 것을 확인하고 혈액이 더 이상 퍼지지 않고 출혈이 멈춘 시간을 측정하였다.

Thromboxane B₂(TXB₂) 측정

TXA₂는 불안정하고, TXB₂로 곧바로 전환되기 때문에 혈소판 TXA₂의 형성 정도를 측정하기 위해 TXB₂ EIA kit(Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA)를 사용하였다. PRP에 콜라겐(2 µg/ml)을 넣은 후, 37°C에 5분 동안 방치한 다음, ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA, 10 mM)을 넣어 TXA₂ 형성을 멈추었다. 12,000 g에서 1 분간 원심분리 후 상층액을 취하여 TXB₂ EIA kit를 사용하여 TXB₂ 형성 정도를 측정하였다.

통계처리

모든 측정 결과는 4회 이상 독립적인 반복 실험에서 도출된

값의 평균(mean)과 표준편차(standard deviation; SD)로 나타내었다. Dunnett's test와 *t*-test sigma statistical software(San Rafael)을 이용하여 ANOVA test를 시행하였으며 구체적인 사후검정은 Duncan's multiple range test를 이용하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 검정하였다.

실험결과

In vitro 혈소판 응집 억제 효과

항혈소판 효능에 대해 양파 추출물을 5 mg/ml로 고정하고, 알로에 추출물을 각각 1 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml로 5분 동안 전처리한 후 콜라겐 2 µg/ml로 혈소판 응집을 유도한 결과 Fig. 1에서 나타난 것처럼 양파 추출물 5 mg/ml과 알로에 추출물 1 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml이 대조군(77.2±7.3%) 및 5 mg/ml 양파(69.8±1.2%)와 각 알로에 단독 추출물(74.7±1.8, 72.6±4.2, 58.2±2.4)과 비교하였을 때 각각 농도 의존적이며, 유의적으로 감소(32.7±4.1, 23.4±7.7, 15.1±7.8%) 하였다.

세포독성 평가

양파와 알로에 추출물의 세포독성을 평가하기 위해 혈소판에서 LDH 유리 정도를 측정된 결과, Fig. 2에서 나타난 것처럼 5 mg/ml 양파 추출물과 알로에 추출물 1.5 mg/ml에서 모두 대조군(9.8±0.2%)과 비교하였을 때, 변화가 없는 것을 통해 양파 추

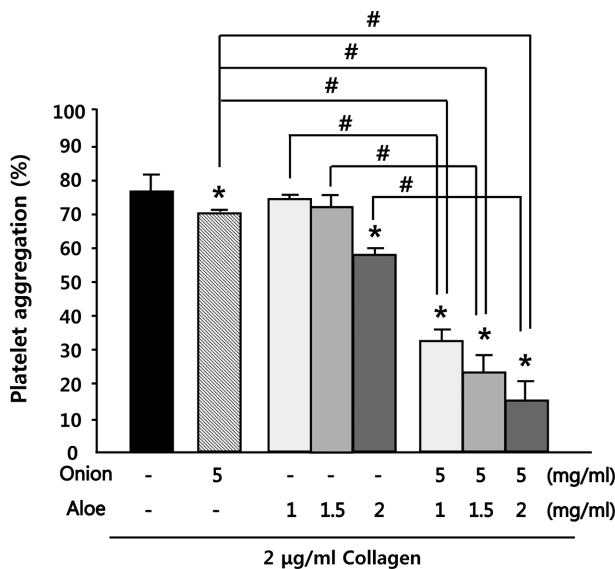


Fig. 1 – Dose-dependent inhibitory effect of mixtures of onion and aloe extracts on *in vitro* platelet aggregation. Platelet were preincubated for 5 min with various concentrations of onion (5 mg/ml) and aloe extracts (1, 1.5 and 2 mg/ml) at 37°C before being aggregated with 2 µg/ml collagen. Data were expressed as means±SD (N=4~5), * $p < 0.05$ vs. control, # $p < 0.05$ vs. onion or aloe extracts alone.



Fig. 2 – Effects of mixtures of onion (5 mg/ml) and aloe extracts (1.5 mg/ml) on LDH release by platelets. LDH release was measured after incubating rat platelet-rich plasma (PRP) (2×10^8 cells/ml) with vehicle or samples for 5 min. Data represent means±SD (N=4~6).

출물(8.3±2.3%)과 알로에 추출물(7.8±0.8%) 뿐만 아니라, 양파와 알로에 추출 혼합물(10.7±0.5%)도 혈소판 독성을 가지지 않는 것으로 확인하였다.

양파와 알로에 추출물의 TXB₂ 형성 억제 효과

양파와 알로에 추출물의 항혈소판 효능이 TXB₂ 형성을 억제함으로써 나타나는지 확인하기 위하여 양파와 알로에 추출물을 5분 동안 전처리한 후 혈소판 응집능을 관찰한 다음 TXB₂ 형성 정도를 관찰하였다. Fig. 3 결과에서는 콜라겐에 의한 TXB₂ 증가(4.3±0.32 ng/ml)가 5 mg/ml 양파(3.6±0.28 ng/ml) 및 1.5

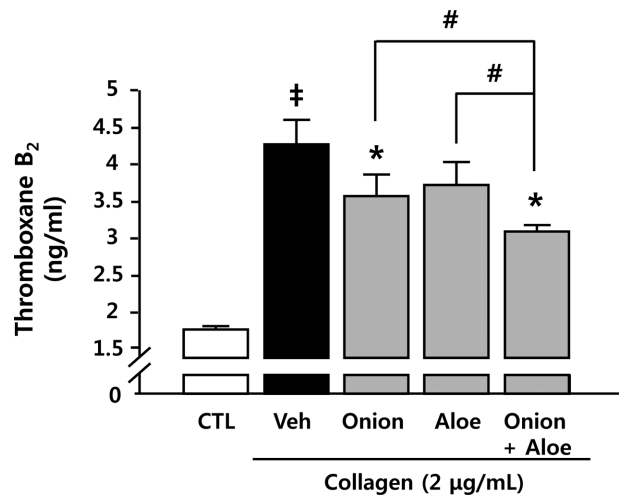


Fig. 3 – Effects of mixtures of onion and aloe extracts on collagen - induced TXB₂ formation in rat platelets. After preincubating platelet suspensions with saline, onion extract (1.5 mg/ml), aloe extracts (2 mg/ml) or mixtures of onion and aloe extracts for 5 min, 2 µg/ml collagen was added. After incubation at 37°C for 5 min with collagen, EDTA (10 mM) was added to stop TXB₂ formation, and supernatant was obtained by centrifugation at 12,000 g for 1 min. TXB₂ concentrations were determined using an EIA kit. Data are expressed as means±SD (N=3~5). ‡ $p < 0.05$ vs. control. * $p < 0.05$ vs. vehicle, # $p < 0.05$ vs. onion or aloe extracts alone.

mg/ml 알로에 단독 추출물(3.75±0.3 ng/ml)에 의해서 변화가 없는 반면, 알로에와 양파 추출 혼합물에 대해서는 유의성있게 감소(3.12±0.08 ng/ml)하였다.

Ex vivo 혈소판 응집 억제 효과

양파와 알로에 추출 혼합물의 항혈소판 효능을 *ex vivo* 혈소판 응집능에서 관찰하였다. 300 mg/kg 양파와 100 mg/kg 알로에 추출물 및 추출 혼합물을 1일, 7일, 14일 동안 각각 경구투여한 후 콜라겐으로 혈소판 응집 정도를 관찰한 결과 Fig. 4에서 나타난 것처럼 대조군(71.8±1.9%, 75.0±1.3%, 73.1±2.0%) 및 각 단일 추출물 투여군에 비해 양파와 알로에 추출 혼합물투여군에서 혈소판 응집이 유의성있게 억제(62.7±2.2%, 61.3±1.7%, 56.1±2.3%)되었다.

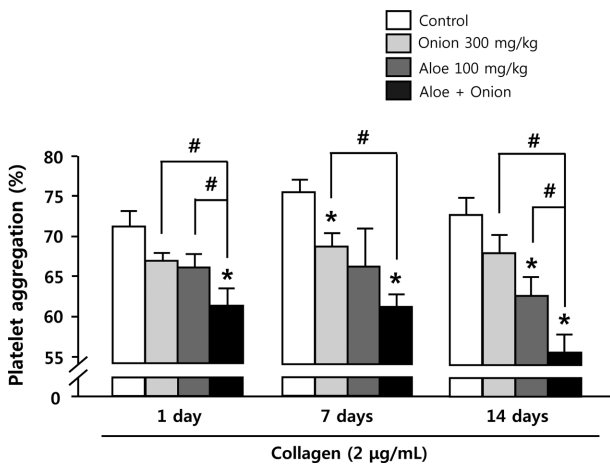


Fig. 4 – Inhibitory effects (%) of orally administered mixture of onion (300 mg/kg) and aloe extracts (100 mg/kg) on *ex vivo* platelet aggregation. Data are expressed as means±SD (N=5~7). **p*<0.05 vs. control, #*p*<0.05 vs. onion or aloe extract alone.

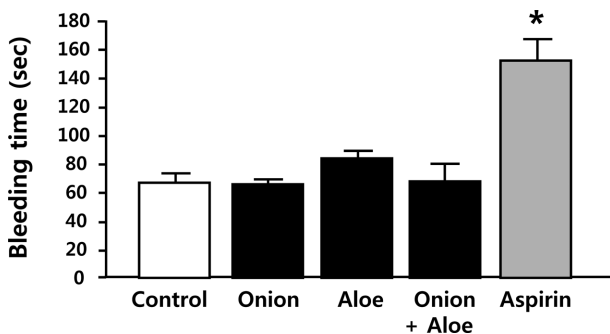


Fig. 5 – Effects of mixture of onion and aloe extracts on mouse tail bleeding times. 300 mg/kg onion extracts, 100 mg/kg aloe extracts, mixtures or 50 mg/kg aspirin were orally administered to mice 2 h before the experiments. Data were expressed as means±SD (N=7~9). **p*<0.05 vs. control.

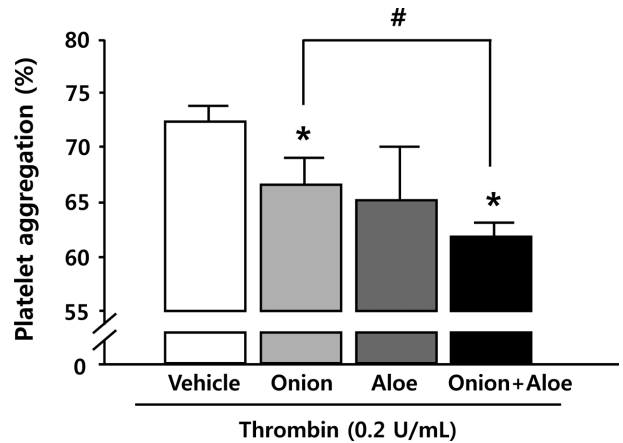


Fig. 6 – Inhibitory effects (%) of orally administered mixture of onion (300 mg/kg) and aloe extracts (100 mg/kg) on *ex vivo* thrombin-induced platelet aggregation. Data are expressed as means±SD (N=5~7). **p*<0.05 vs. control, #*p*<0.05 vs. onion or aloe extract alone.

In vivo 출혈지연반응

양파와 알로에 추출 혼합물의 항혈소판 효능이 혈액응고 지연 시간에 영향을 미치는지 조사한 결과 Fig. 5에서 나타난 것처럼 대조군(68.6±7.5초)에 비해 300 mg/kg 양파와 100 mg/kg 알로에 단독 추출물(63.5±4.8, 82.4±5.3초) 뿐만 아니라, 추출 혼합물(69.2±12.3초)에 의해서도 출혈지연반응이 나타나지 않았다. 이 결과는 아스피린(153.2±13.8초)의 출혈지연효능과 비교할 때, 양파와 알로에 추출 혼합물은 출혈지연효능에 대한 부작용을 초래하지 않음을 확인할 수 있었다.

Thrombin에 대한 양파, 알로에 추출 혼합물의 혈소판 응집 억제 효과

양파와 알로에 추출 혼합물의 항혈소판 효능을 콜라겐이 아닌 다른 응집 촉진물질인 thrombin으로 유도된 혈소판 응집반응에서도 나타나는지 확인해 보았다. 300 mg/kg 양파와 100 mg/kg 알로에 추출물 및 추출 혼합물을 14일 동안 각각 경구투여한 후 thrombin 으로 혈소판 응집 정도를 관찰한 결과, Fig. 6에서 나타난 것처럼 대조군(72.4±1.8%) 및 각 단일 추출물에 비해 양파와 알로에 추출 혼합물(61.8±1.6%)에 의해 혈소판 응집이 유의적으로 억제되었다.

고찰 및 결론

본 연구에서는 양파 물 추출물과 알로에 주정 추출물의 혼합물이 혈소판 응집을 *in vitro*와 *ex vivo* 모두에서 억제시키며, 이는 TXA₂ 형성의 억제를 통해 일어난다는 내용이었다. 혈소판의 부착과 응집은 혈전 형성 초기에 중요한 역할을 한다.⁹⁾ 혈소판의 이러한 기능은 혈관 손상 시 출혈을 멈추기 위한 생리적 방

어 기전으로 작용하나, 죽상동맥경화증이나 혈관벽 손상과 같은 병적상태에서는 순환계질환을 유발하기도 한다. 병적 상태에서의 혈관에서는 혈소판이 콜라겐에 노출되거나, 여러 가지 인자로 자극받아 혈소판에서 분비된 ADP, TXA₂ 등에 의해 혈소판 과응집이 일어나게 된다.¹⁰⁾ 콜라겐이 혈소판 막에 있는 glycoprotein VI와 integrin $\alpha_2\beta_1$ ¹¹⁾와 부착하게 되면, PLC- γ 2 활성을 통하여 세포내부의 칼슘이 증가하고, 세포모양이 변하며, ADP와 TXA₂ 등의 유리가 초래된다.^{12,13)} 유리된 ADP는 활성화된 혈소판의 dense granule에서 분비되어 혈소판 세포막에 있는 integrin $\alpha_{2b}\beta_3$ 를 활성화시켜 혈소판을 응집시킨다.¹⁴⁾ 또한 유리된 TXA₂는 혈소판 세포막에 있는 thromboxane 수용체에 결합하여 혈소판을 활성화 시키고, fibrinogen과 vWF가 활성화된 혈소판의 glycoprotein IIb/IIIa 수용체에 결합하여 혈관 손상 부위에 platelet mass가 형성됨으로써 혈소판을 응집시킨다. 이와 같이, 혈소판은 콜라겐, ADP, TXA₂ 등 다양한 생리물질을 통하여 활성화되고, 특이적인 수용체와의 결합과 신호전달기전을 통하여 응집반응을 일으킨다.¹⁵⁾

대부분의 항혈소판제는 이 중 한 가지 기전만 억제함으로써 병변을 치료한다. 최근 cyclooxygenase 억제제인 아스피린과 p2y1 수용체 길항제인 clopidogrel을 함께 섞은 복합제제는 각각의 단일제제보다 심혈관질환과 같은 혈관질환에 더욱 효과적이라고 보고되었다.¹⁶⁾ 이와 같이 단일제보다는 질환을 일으키는 다양한 기전을 차단하는 복합제의 선호도가 높아지고, 시장 규모도 증가하고 있다. 천연물은 단일 성분에서 찾을 수 없는 다양한 질환의 효능이 보고되고 있고, 단일 성분에서 문제가 되었던 부작용도 적다는 장점이 있다. 최근 보고에서는 기존 항혈소판제에 천연물을 조합함으로써 항혈소판 효능을 더욱 뛰어나게 하고 시너지 효능을 가져온다는 보고도 있었다.¹⁷⁾ 이와 같이, 부작용도 적고 혈소판을 활성화하는 다양한 기전이 한꺼번에 차단할 수 있는 또한 그러한 가능성을 가지는 천연물을 이용한 항혈소판제의 개발은 더욱 필요하다고 할 수 있다.

양파는 콜레스테롤과 중성지방을 감소시키고, 당뇨와 동맥경화에도 좋은 영향을 미친다고 알려져 있으며, 특히 양파에 주로 함유되어 있는 퀘세틴 성분은 강력한 항산화 작용을 할 뿐 아니라, 혈전형성을 억제시킨다고 알려져 있어 심혈관질환을 예방하는데 많이 사용되어 왔다.¹⁸⁾ 하지만, 퀘세틴의 그 기능에 비해 흡수율이 매우 낮기 때문에 장내 흡수를 촉진시키는 다른 물질과의 복합투여 방법이 대두되고 있다. 최근에 퀘세틴의 흡수율은 생체고분자 사용을 통해 높일 수 있다는 연구 결과가 발표됨으로써⁴⁾ 양파와 함께 섭취할 수 있는 다른 천연물을 찾고 있다. 한편, 알로에는 항혈소판이나 항혈전작용에 대한 연구결과는 많지 않으나 알로에에서 분리된 성분인 emodin은 혈소판 응집을 억제한다고 보고되었다.¹⁹⁾ 특히 알로에는 그 생체구조 속에 들어있는 60여 가지 이상의 모든 성분

이 파괴 또는 손실되지 않고 고스란히 체내에 흡수되어 다양하고 복합적인 효능이 최대한 나타날 뿐 아니라, chromene계 물질 및 gel 질의 생체고분자 물질을 다량 함유하고 있어²⁰⁾ 양파가 가지고 있는 퀘세틴의 장내 흡수율을 최대한 높여줄 가능성이 있다.

본 연구는 양파와 알로에의 추출 혼합물을 투여하였고, 그 결과 단일 추출물에 비해 그 효능이 뛰어났으나, 그 결과만으로는 양파의 퀘세틴이 알로에의 생체고분자 물질에 의한 장내 흡수율을 높였기 때문에 복합적인 시너지 효과를 나타냈다고 결론을 내리기는 어렵다. 그러나, 항혈소판 효능으로 나타날 수 있는 동맥경화 및 심혈관질환의 치료 및 예방을 위한 천연소재 발굴 차원에서는 의미가 있을 것으로 생각된다. 또한, 양파와 알로에 복합물은 콜라겐 뿐만 아니라 트롬빈에 의한 혈소판 응집능에 대해서도 뛰어난 항혈소판 효능을 가지는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 6). 이 결과는 복합제 시장의 확장에 발맞추는 결과라 할 수 있다. 기존 항혈소판제인 아스피린과 clopidogrel의 복합제가 아닌 천연물인 양파와 알로에의 조합으로 혈소판을 응집시킬 수 있는 모든 기전을 차단함으로써 그 어떤 항혈소판제보다도 뛰어난 항혈소판 효능은 순환기질환 치료뿐만 아니라, 이들을 조합한 새로운 효능물질을 찾는 데 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다. 또한, 양파와 알로에 추출물은 출혈시간 또한 증가시키지 않았다(Fig. 5). 일반적으로 혈소판 응집 기전은 외부에 의해 혈관이 자극을 받았을 때, 출혈을 멈추게 하는 기전이므로, 항혈소판제의 부작용으로 출혈시간 연장이 종종 문제시 되어왔다.²¹⁾ 하지만, 천연물은 기존 단일성분제와 비교하여 부작용이 적다는 장점을 가지고 있고, 양파와 알로에 혼합물 역시 이 주장에 부응하는 결과를 보여주었다.

이상의 결과를 종합하면, 양파와 알로에 추출 혼합물은 *in vitro* 시험 및 경구투여 후의 *ex vivo* 시험에서 유의적인 항혈소판 효능을 잘 나타내었으며, 이를 통하여 양파와 알로에 추출 혼합물이 혈소판의 과활성화와 연관된 심혈관질환에 대하여 예방효능을 나타낼 가능성을 시사하였다. 뿐만 아니라, 양파와 알로에 추출 혼합물은 기존의 항혈소판제의 문제점이 되고 있는 출혈지연 부작용을 전혀 초래하지 않는다는 장점을 보여주고 있어서 임상으로의 활용가능성을 더욱 더 부각시켜 주었다. 그러나, 본 연구는 추출물의 투여 농도가 또한 단일 수준에 그쳤으므로, 향후 이들의 항혈소판 약물 개발을 위해서는 효과적인 투여농도와 작용기전을 밝히는 등 계속적인 연구가 필요하다고 생각된다.

감사의 말씀

본 연구는 2013년 농림수산물식품부 고부가가치식품 기술개발사업(111093-3)에 의해 이루어진 것임.

References

- 1) Kuijpers, M. J., van der Meijden, P. E., Feijge, M. A., Mattheij, N. J., May, F., Govers-Riemslog, J., Meijers, J. C., Heemskerk, J. W., Renn, T. and Cosemans, J. M. : Factor XII regulates the pathological process of thrombus formation on ruptured plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **34**, 1674 (2014).
- 2) Park, S., Kim, M. Y., Lee, D. H., Lee, S. H., Baik, E. J., Moon, C. H., Park, S. H., Ko, E. Y., Oh, S. R. and Jung, Y. S. : Methanolic extract of onion (*Allium cepa*) attenuates ischemia/hypoxia-induced apoptosis in cardiomyocytes via antioxidant effect. *Eur. J. Nutr.* **48**, 235 (2009).
- 3) Hyun, S. W., Jang, M., Park, S. W., Kim, E. J. and Jung, Y. S. : Onion (*Allium cepa*) extract attenuates brain edema. *Nutrition.* **29**, 244 (2013).
- 4) Singhal, A., Jain, H., Singhal, V., Elias, E. J. and Showkat, A. : Colon-targeted quercetin delivery using natural polymer to enhance its bioavailability. *Pharmacognosy Res.* **3**, 35 (2011).
- 5) El-Shemy, H. A., Aboul-Soud, M. A., Nassr-Allah, A. A., Aboul-Enein, K. M., Kabash, A. and Yagi, A. : Antitumor properties and modulation of antioxidant enzymes' activity by Aloe vera leaf active principles isolated via supercritical carbon dioxide extraction. *Curr. Med. Chem.* **17**, 129 (2010).
- 6) Cazenave, J. P., Ohlmann, P., Cassel, D., Eckly, A., Hechler, B. and Gachet, C. : Preparation of washed platelet suspensions from human and rodent blood. *Methods Mol. Biol.* **272**, 13 (2004).
- 7) Mustard, J. F., Perry, D. W., Ardlie, N. G. and Packham, M. A. : Preparation of suspensions of washed platelets from humans. *Br. J. Haematol.* **22**, 193 (1972).
- 8) Yu, H. Y., Park, S. W., Chung, I. M. and Jung, Y. S. : Anti-platelet effects of yuzu extract and its component. *Food Chem. Toxicol.* **49**, 3018 (2011).
- 9) Couch, J. R. and Hassanein, R. S. : Platelet aggregation, stroke, and transient ischemic attack in middle-aged and elderly patients. *Neurology* **26**, 888 (1976).
- 10) Nieswandt, B., Aktas, B., Moers, A. and Sachs, U. J. : Platelets in atherothrombosis: lessons from mouse models. *J. Thromb. Haemost.* **3**, 1725 (2005).
- 11) Farndale, R. W., Sixma, J. J., Barnes, M. J. and de Groot, P. G. : The role of collagen in thrombosis and hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* **2**, 561 (2004).
- 12) Murugappan, S., Shankar, H., Bhamidipati, S., Dorsam, R. T., Jin, J. and Kunapuli, S. P. : Molecular mechanism and functional implications of thrombin-mediated tyrosine phosphorylation of PKC delta in platelets. *Blood.* **106**, 550 (2005).
- 13) Jennings, L. K. : Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb. Haemost.* **102**, 248 (2009).
- 14) Davi, G. and Patrono, C. : Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2482 (2007).
- 15) Lefkovits, J., Plow, E. F. and Topol, E. J. : Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N. Engl. J. Med.* **332**, 1553 (1995).
- 16) Chen, Z. M., Jiang, L. X., Chen, Y. P., Xie, J. X., Pan, H. C., Peto, R., Collins, R. and Liu, L. S. : COMMIT (C1Opidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group., Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* **366**, 1607 (2005).
- 17) Navarro-Nunez, L., Lozano, M. L., Palomo, M., Martinez, C., Vicente, V., Castillo, J., Benavente-Garcia, O., Diaz-Ricart, M., Escolar, G. and Rivera, J. : Apigenin inhibits platelet adhesion and thrombus formation and synergizes with aspirin in the suppression of the arachidonic acid pathway. *J. Agric. Food Chem.* **56**, 2970 (2008).
- 18) Yamada, K., Naemura, A., Sawashita, N., Noguchi, Y. and Yamamoto, J. : An onion variety has natural antithrombotic effect as assessed by thrombosis/thrombolysis models in rodents. *Thromb. Res.* **114**, 213 (2004).
- 19) Chung, M. I., Gan, K. H., Lin, C. N., Ko, F. N. and Teng, C. M. : Antiplatelet effects and vasorelaxing action of some constituents of Formosan plants. *J. Nat. Prod.* **56**, 929 (1993).
- 20) Asamenew, G., Bisrat, D., Mazumder, A. and Asres, K. : *In vitro* antimicrobial and antioxidant activities of anthrone and chromone from the latex of Aloe harlana Reynolds. *Phytother. Res.* **25**, 1756 (2011).
- 21) Kim, J. S., Lee, K. S., Kim, Y. I., Tamai, Y., Nakahata, R. and Takami, H. : A randomized crossover comparative study of aspirin, cilostazol and clopidogrel in normal controls: analysis with quantitative bleeding time and platelet aggregation test. *J. Clin. Neurosci.* **11**, 600 (2004).