

증설
Review

천연물의 심혈관질환에 대한 약리학적 효과

임리진 · 박평심* · 송희상#

조선대학교 의과대학 생화학교실, *조선이공대학교 식품영양조리학과
(Received April 28, 2015; Revised July 15, 2015; Accepted July 30, 2015)

Pharmacological Effects of Natural Products for Cardiovascular Diseases

Leejin Lim, Pyoung Sim Park* and Heesang Song#

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Chosun University School of Medicine, Gwangju 501-759, Korea
*Department of Food Nutrient and Culinary, Chosun College of Science & Technology, Gwangju 501-744, Korea

Abstract — Cardiovascular disease is one of the leading cause of death in many developed countries as well as developing countries. Many evidences indicate that natural products have profound beneficial effects for cardioprotection. In addition to the crude extracts, an identified single compound may be used as a lead molecule for the therapeutic interests. In this review, we discuss promising natural products for cardiovascular diseases, their molecular targets, and their mechanisms, which may help the further direction of studies and applications of natural products for cardiovascular diseases.

Keywords □ natural products, heart disease, vascular disease

성인성 만성 질환 중 하나인 심혈관계 질환은 높은 유병률과 사망률을 보이는 질환으로서 복합적이고 다양한 요소적 질병이다.^{1,2)} 심비대증, 심부전, 심근경색, 허혈/재관류 자극에 의한 심근손상 등이 대표적인 난치성 심장질환이며,³⁾ 심근경색 치료 후 발생하는 재협착이나 부정맥 등이 또 다른 심혈관계 질환으로 분류된다.^{4,5)} 심혈관계 질환은 고혈압, 동맥경화, 당뇨병, 비만, 흡연, 유전적 인자 및 기타 환경적 인자들에 의해 유발되기도 하는데, 내막증식과 동맥경화가 심혈관계 질환의 일차적인 원인으로 생각된다.⁶⁾ 2012년 WHO 통계에 따르면 해마다 세계적으로 허혈성 심혈관계 질환으로 약 800여 만 명이 사망하며 이는 전체 사망의 1/3에 해당하고, 세계적인 고령화 추세에 따라 그 수가 증가될 것으로 예상된다. 또한 한국인에서도 심혈관계 질환은 압도적으로 2위의 사망원인이며, 최근 지속적으로 증가하고 있다. 현재까지 심혈관계 질환을 치료하거나 억제할 목적의 약물개발에 대한 연구가 지속적으로 이루어지고 있고 연구비 또한, 꾸준히

히 증가하고 있지만, 세계적으로 임상진입이 된 신약건수는 중앙면역질환 분야가 가장 많고 심혈관계 질환 치료제는 5위에 머무르고 있으며, 진입건수가 최근 오히려 감소하고 있는 실정이다.⁷⁾ 특히, statin 계열, amlodipine, metformin 등의 합성치료제를 복용하는 심혈관 질환의 환자들 중 약 25%가 불면증, 간과 신장의 손상, 근육통, 면역기능 약화, 백내장, 기억손실, 발기부전 등의 부작용을 호소하고 있어,⁸⁾ 부작용이 상대적으로 적은 천연성분 의약개발에 관심이 집중되고 있다.^{2,9)}

실제로 과일이나 야채뿐만 아니라⁴⁾ 다양한 식물자원으로부터 추출한 천연물질들이 항암성, 항염증성, 항바이러스성, 항산화성 등의 약리적 효과를 가지고 있음이 과학적으로 규명되었는데, 이들 중 녹차에 함유되어 있는 catechin 성분, 특히 EGCG,⁵⁾ 동충하초의 유용성분인 cordycepin,¹⁰⁾ 마늘의 성분 중 대표적인 allicin,⁹⁾ 토마토의 성분 중 lycopene,¹¹⁾ 포도의 resveratrol,¹²⁾ 이외에도 다양한 종류의 polyphenol들과 flavonoid 성분 등이 심혈관 질환의 억제 및 치료효과를 보이는 것으로 연구를 통해서 밝혀진 대표적인 천연물질들이다. 이러한 천연물질들은 조추출물 자체로도 질환에 대한 예방이나 치료 보조 기능을 가지고 있어 기능성 식품이나 치료 보조제로서의 개발 가능성도 매우 높다. 또한, 유효성분의 동정 및 대량 생산을 통해 단일 성분을 확보하여 치료제나 치료제 개발을 위한 전구물질로서도 사용 가능한 장

#Corresponding Author

Heesang Song

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Chosun University School of Medicine, Gwangju 501-759, Korea
Tel.: 062-230-6290 Fax.: 062-226-4165
E-mail: hsong@chosun.ac.kr

점이 있다.

여기에서 우리는 만성질환 중 심혈관계 질환만을 표적으로 하여 각각의 질환들을 효과적으로 제어할 수 있는 천연추출물질들에 대해 정리하고, 각 물질들의 생체내 작용기전을 지금까지 밝혀진 연구 및 자료 등을 토대로 정리하였다.

항혈액응고 효과

순환계에서 혈전과 색전은 심혈관 질환의 중요한 원인이 되어 왔는데,¹³⁾ 실제로 혈소판 응고는 혈액 엉김 과정에서 지혈을 위해 필수적으로 중요한 과정이지만, 심근경색이나 뇌졸중과 같은 급성 심혈관 질환에서는 혈전의 원인이 되므로,¹⁴⁾ 관상동맥질환에서 혈소판 항응고제의 처치는 혈전생성 억제를 위한 우선적인 치료이다.

대추나무(*Zizyphus jujuba*)의 열매는 항암, 항염증성, 항산화 등의 생리활성을 가지는 것으로 알려져 있으며,¹⁵⁻¹⁸⁾ triterpens 이나 saponins, 그리고 flavonoids 같은 많은 생물학적 활성성분들을 높은 수준으로 함유하고 있으므로 심혈관 질환의 위험을 줄일 수 있다고 보고되었으며,^{18,19)} 대추씨가 심근세포에서 허혈성 손상을 예방하는 효과와 항고지혈증 효과를 가진다고 보고되었다.^{20,21)} 최근에 대추씨의 에탄올 조추출물 처리시 혈소판 응고 농도의존적으로 감소함이 밝혀졌으며, 활성 유효성분으로 알려진 jujuboside B를 단일 성분으로 쥐에 투여했을 때 출혈시간이 현저히 길어지는 것과 급성 폐혈전, 색전증 쥐모델의 마비 또는 쇼크사를 농도의존적으로 ~75%까지 막아주었다.²²⁾ 또한, jujuboside B는 세포독성을 나타내지 않았으며, 혈소판 활성화와 응고를 유도하는 콜라겐의 중요한 중개자인 TXB₂(Thromboxamine B₂)생산을 현저히 억제함이 보고되었다.^{23,24)}

치자(*Gardenia jasminoides*) 열수 추출물을 꼬리혈관의 혈전과 동·정맥 교차부의 혈전을 유도한 생쥐모델에 경구투여 하였더니 혈전 억제비율이 농도의존적으로 증가됨이 보고되었다.²⁵⁾ 또한, 치자나무 열매로부터 분리한 geniposide는 장이나 간에서 β-D-glucosidases에 의해 genipin으로 가수분해 되는데,²⁶⁾ 혈전형성 쥐모델에서 geniposide와 그것의 대사물질인 genipin을 처리하자 쥐 대퇴동맥에서 광화학적 반응에 의해 유도되는 혈전색소 시간이 현저히 지연되었고, geniposide가 arachidonic acid 분비량을 감소시켜 PLA₂(phospholipase A₂) 활성을 억제함으로써 항혈전 효과를 나타낸다는 것이 보고되었다.²⁷⁾

미나리(*Oenanthe javanica*)는 전통적인 중국약에서는 황달, 고혈압, 고열, 복통, 백대하, 우울증, 비뇨기 장애 등을 치료하는데 사용되었는데,²⁸⁾ 최근 미나리 추출물이 랑게르한스 베타 세포로부터 인슐린 분비를 촉진하는 항당뇨 활성과 항부정맥 효과가 보고되었다.^{29,30)} 미나리로부터 분리된 persicarin의 항산화활성과 신경보호작용이 알려졌으며,³¹⁾ isorhamnetin-3-O-galactoside

(IMG)와 hyperoside를 처리한 경우, 인간 제대정맥 내의 국소지혈 활성화 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)과 프로트롬빈 활성화 시간(prothrombin time, PT)이 현저히 지연됨을 확인하였고, 혈액응고인자인 FXa와 트롬빈 활성이 억제되고 플라스미노겐 활성 억제 인자(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1)의 생성을 유도하는 TNF-α(tumor necrosis factor)를 억제하는 것이 보고되었다.³²⁾

산자(*Hippophae Rhamnoides L.*)는 중국 약초학에서 항산화, 항궤양, 간보호 효과가 탁월한 것으로 잘 알려져 있으며,³³⁻³⁵⁾ 산자나무 열매에서 추출한 오일 성분이 혈소판 응집을 억제한다고 보고되었고,³⁶⁾ 광화학적 반응에 의한 쥐 대퇴동맥 혈전 모델에 flavone 성분을 처리했을 때, 혈전색소 시간이 현저히 지연되고, 콜라겐에 의해 유도된 혈소판 응집이 농도의존적으로 억제됨이 보고되었다.³⁷⁾

산수유(*Cornus officinalis*)는 당뇨병과 당뇨 합병증에 대해 항고혈당과 β-세포 보호 활성을 가진다고 보고되었다.^{38,39)} 또한, 산수유 열매는 항산화, 항염증, 항사멸의 특성을 가지고 있어 뇌허혈치료에 보조효과를 가지며,^{40,41)} 특히, 산수유 열매의 구성성분인 cornuside, bisiridoid glucoside는 혈관 평활근의 이완을 돕는 내피-의존 산화질소 신호전달 체계를 활성화하는 것으로 보고되었다.⁴²⁾ 산수유 열매 추출물에 대한 선별 실험을 통해 malic acid, succinic acid, citric acid를 포함하는 천연 유기산 성분이 중요한 항혈소판 활성을 가지며, 3:2:2의 비율로 처리한 것이 단일 성분보다 높은 약리효과를 보인다는 것이 보고되었다.⁴³⁾

작약(*Paeonia lactiflora*)과의 작약, 모란의 식물뿌리에서 분리된 benzoylpaeoniflorin, benzoyloxypaeoniflorin, β-sitosterol, daucosterol 등이 높은 항혈전 효과를 나타내는 것으로 확인되었다.⁴⁴⁾

항고혈압 효과

고혈압은 1950년대 후반에 심혈관 질환 위험인자로 인식되면서 여전히 공중보건문제로 남아 있다.⁴⁵⁾ Renin-angiotensin system은 생체내에서의 혈압상승계의 일종으로 혈압-체액 전해질의 중요한 조절계이며,⁴⁶⁾ 이 조절계에서 angiotensin I-converting enzyme(ACE)가 혈압조절에 관여하므로, 현재의 임상적 약물은 captopril, enalapril과 같은 ACE-억제 효과가 있는 물질을 대상으로 개발되어 왔다.^{47,48)}

미역(*Undaria pinnatifida*)의 수용성 식이섬유인 alginate를 고혈압 쥐모델에 투여했을 때, 혈압강하 효과가 보고되었다.⁴⁹⁾ 또한, 미역의 열수추출물로부터 크로마토그래피에 의해 10개의 디펩타이드를 분리하였고 고혈압 쥐모델에게 경구투여했을 때 ACE-억제활성을 가지는 4개의 디펩타이드가 혈압강하제로서의 가능성을 보여주었다.⁵⁰⁾

두충(*Eucommia ulmoides Oliv.*)의 잎과 나무껍질은 고혈압 등의 치료를 위한 전통적인 중국의약으로 폭넓게 사용되어 왔다.^{51,52} 최근 두충 추출물이 내피세포에서 일산화질소(NO)와 endothelium-derived hyperpolarizing factor(EDHF)를 포함하는 혈관이완분자들의 분비를 통해 항고혈압 효과를 가진다고 보고되었다.⁵³⁻⁵⁵ 또한 두충에서 추출된 lignans과 epalrestat(aldose reductase inhibitor), captopril(angiotensin-converting enzyme inhibitor)을 각각 세 그룹의 고혈압 쥐 모델들에게 16주간 투여하자, epalrestat을 제외한 captopril과 lignans을 처리한 그룹은 혈압이 감소하였고, 혈관의 구조적 변형은 모든 그룹에서 개선된 것을 확인한 바, lignans와 epalrestat이 고혈압성 혈관의 구조적 변형을 개선시킴으로서 심혈관 질환을 치료하기 위한 새로운 표적이 될 수 있다고 제안되었다.⁵⁶

삼백초(*Saururus chinensis*)는 중국의약에서는 각기병, 폐렴, 부종, 배뇨장애, 황달, 임질 등의 치료에 사용되어 왔다.⁵⁷ 한국에서는 피를 맑게 하고 혈관벽을 깨끗하게 해주어 다양한 심장 질환, 고혈압 등과 같은 심장장애나 예방을 위한 약용식물 중 하나로 알려져 왔으며,⁵⁷ 우리 몸으로부터 불필요한 노폐물을 배출하여 신장기능을 강화시켜주는 것으로도 인식되어 왔다. 실제로 신경이완,⁵⁸ 항염증성,⁵⁹ 간보호작용,⁶⁰ 식물해충예방 활성,⁶¹ 항산화 활성⁶²을 포함한 많은 약리학적 효과들이 보고되었다. 또한 고혈압의 원인이 되는 체액의 변화를 유도하고 부종을 없애주는 식물의약으로 소개되어 왔는데, 삼백초 뿌리의 에탄올 추출물을 처리하였을 때 쥐의 대동맥에서는 혈관이완 효과를 확인하였으며, 분리한 쥐의 심장에서는 좌심실의 혈압과 심박수가 감소됨을 확인하였다.⁶³

치자(*Gardenia jasminoides*)나무의 열매에서 분리된 crocetin⁶⁴은 항산화,^{65,66} 항염증,⁶⁷ 항동맥경화,⁶⁸ 신경보호 활성^{67,69}을 포함하는 중요한 약학적 성질이 보고되었으며, 인슐린 저항을 유도하는 고지방식을 예방하는 것으로 알려져 있다.⁷⁰ 고혈압 쥐 모델에게 3주간 crocetin을 먹이며 관찰한 결과, 증가된 혈압이 완화되는 것을 확인하였으며 혈전도 현저히 감소되어 crocetin의 항고혈압과 항혈전 효과를 증명하였다.⁷¹ 또 다른 성분인 carotenoids의 항산화 활성은 심혈관 질환을 예방하는 역할을 한다.^{72,73} Carotenoids는 심혈관 질환의 위험인자로 알려진 산화질소(nitric oxide)의 합성을 감소시키거나 불활성화를 증가시킴으로서 내피 기능장애를 완화시키는 것으로 보고되었다.⁷⁴

산자(*Hippophae Rhamnoides L.*)의 flavonoid는 대부분 quercetin과 isorhamnetin으로 구성되어 있으며, 이들이 혈관 확장과 혈압 감소 효과를 가진다는 것을 확인하였다.^{75,76}

홍화(*Carthamus tinctorius*)에서 추출하여 얻은 황색의 착색제인 safflower yellow(SY)를 경구투여하고 5주 후 혈장 레닌 활성과 안지오텐신 II 수준이 감소된 것을 확인함으로써, safflower yellow에 의한 혈압의 감소가 레닌-안지오텐신 체계에 의해 중재

된다는 사실이 제안되었다.⁷⁷

백수오(*Cynanchum wilfordii*)는 한국에서는 백하수오라고 불리기도 하는데, 한국과 중국에서 혈관 강장제, 활력강화 진액, 면역강화로 가장 잘 알려진 전통의약 중 하나로 사용되어 왔으며 혈관질환에서 유익한 효과를 보이는 것으로 확인되었다.⁷⁸ 최근 백수오 추출물이 쥐의 혈청 콜레스테롤을 감소시키는 효과, 위 보호 효과, 그리고 과산화수소에 의해 유도된 독성으로부터 대뇌피질신경세포를 보호하는 효과를 나타내는 것이 확인되었다.^{78,79} 고지방/콜레스테롤 식이 섭취한 혈관 기능장애 쥐 모델에서 백수오 에탄올 추출물의 효과를 확인한 실험에서, 증가된 혈압, 혈관이완감소, 내피산화질소 합성효소 발현 감소와 경동맥 조직에서 Akt 발현 수준의 감소, 쥐의 경동맥 cGMP 수준 감소가 모두 회복되었으며, 이러한 결과들은 백수오 에탄올 추출물이 NO/cGMP 신호전달 체계의 개선을 통한 기전임이 실험적으로 보고되었다.⁸⁰

이 외에도 라틴 아메리카에서 식물, 약초의약으로 일반적으로 사용되는 Molle(*Schinus molle*), Maka(*Lepidium meyenii*), Caigua(*Cyclanthera pedata*), Ginger(*Zingiber officinale*) 등이 항고혈압 활성을 가진 것으로 보고되었다.⁸¹

동맥경화 및 내막증식 억제효과

심혈관질환의 1차적인 원인인 동맥경화의 발전은 만성적인 염증과 혈관내피 기능장애로부터 시작되며, 이는 혈관 수축, 이완의 결함을 동반한다.⁸²

녹차(*Camellia sinensis*, Green tea)는 polyphenol, 특히 catechin과 flavonoid를 건중량의 30% 이상 함유하고 있는데,² 녹차의 섭취는 항산화,^{83,84} 항염증,⁸⁵ 항혈전(항혈소판),⁸⁶ 항고혈압,^{87,88} 항암⁸⁹효과를 증대시킬 수 있으며 고혈압 쥐모델과 관상동맥질환 환자의 내피 기능장애를 회복시킨다.^{87,90} LDLr -/- 생쥐(homozygous knockout LDL receptor mice) 모델에 녹차 추출물을 농도별로 투여하자 4주 후에 동맥경화부위가 35% 감소되었고, 혈관 반응성도 개선됨으로서 동맥경화의 진행을 감소시킴이 확인되었다.⁹¹ 또한 쥐의 경동맥에 풍선 확장술(Balloon injury)을 가한 후 EGCG(epigallocatechin-3-gallate, 녹차 구성성분)을 처리하자 내막형성이 감소되었고, 이것이 ERK(extracellular signal-regulated kinase) 활성을 감소시킴으로서 일어난다는 것을 밝혀내었다.⁹²

코디세핀(Cordycepin)은 동충하초의 유용성분으로서 아데노신 유도체인데, 동맥경화치료를 위한 경피적 관상동맥 성형술(PTCA) 후 발생하는 재협착문제를 해결하기 위한 치료제로서 cordycepin의 효과를 확인한 실험에서, 쥐의 경동맥에 풍선 확장술(Balloon injury)을 가한 후 cordycepin을 처리하자 내막형성이 감소되었고, 혈관평활근세포의 이동에 관여하는 기질급속 단백질 분해효

소(MMP2, 9)의 활성이 감소되는 것을 확인하였다.¹⁰⁾ 또한 혈관 평활근세포에서 cordycepin이 사이클린과 사이클린 의존활성효소(CDK)의 발현을 낮추고, p27KIP1 발현을 높여 세포주기의 G1 단계의 진행을 막음으로서 세포성장을 억제한다는 기전을 규명하였다.⁹³⁾

연꽃(*Nelumbo nucifera*)은 잎, 꽃, 씨, 뿌리, 줄기 등 모든 부분이 항산화, 항염, 항암 등의 다양한 치료효과를 가진다고 보고되었으며,⁹⁴⁾ 특히, polyphenol이 다량 함유된 연꽃잎 추출물은 혈관평활근세포에서 PDGF의 처리로 유도된 세포이동을 농도의존적으로 저해하였고, 추출물을 농도별로 1시간 동안 전처리한 후, 24시간 동안 TNF- α 를 처리하여 MMP9 단백질 발현과 MMP2, 9의 효소활성을 유도하자 이를 억제하였으며, ERK1/2와 JNK의 인산화를 막음으로서 혈관평활근세포의 이동과 증식을 억제한다는 기전을 밝혔다. 또한 쥐의 혈관질환모델을 만들기 위해 풍선확장술(balloon injury)을 가한 후 4주간 연꽃잎 추출물을 경구투여하자 혈관의 내막증식이 억제되었다.⁹⁵⁾

후박(*Magnolia officinalis*)은 갈습체질을 통한 갈습 유입을 막고 내피 유도 이완인자의 분비를 통해 혈관평활근세포를 이완시킨다는 것이 보고되었으며,⁹⁶⁾ NF- κ B p65의 핵으로의 이동을 유도하는 TNF- α 와 혈관세포내 VCAM-1의 발현이 후박추출물의 처리에 의해 억제되었으며, 동맥경화를 예방하는 데 있어 중요한 역할을 수행한다는 것을 동물실험을 통해 증명되었다.⁹⁷⁾ 또한 후박이 인터루킨 6(IL-6)를 전처리한 내피세포에서 JAK과 STAT3 신호과정을 억제함으로써 동맥경화 예방의 효과를 가진다고 보고되었다.⁹⁸⁾ 또한 혈관평활근세포의 증식과 이동을 억제함으로써 내막증식을 약화시킨다는 것⁹⁹⁾과 후박에서 분리된 활성 성분이 ERK1/2와 NF- κ B 활성억제를 통해 G0/G1 세포주기를 막아 혈관평활근세포의 증식을 억제한다고 밝혀졌다.¹⁰⁰⁾ 후박이 스트레스 섬유조직 형성을 억제하고, 이러한 효과가 β 1-integrin 발현, FAK 인산화, RhoA와 Cdc42 활성에서 억제효과를 가지는 것을 통해 이루어 진다는 것이 밝혀졌으며 실제 동물모델실험(풍선확장술을 한 쥐)을 통해서 후박이 상처난 혈관에서 β 1-integrin과 콜라겐 발현, FAK 인산화를 억제시킨다는 결과를 얻어, 후박이 세포골격 재구성 경로를 통해 혈관평활근세포의 이동을 억제함으로써 내막형성을 약화시킨다고 보고되었다.¹⁰¹⁾

복분자(*Rubus coreanus*)는 아시아나 서구에서 동맥경화와 같은 염증성 질환을 위한 전통적인 치료제로 이용되어 왔다.¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾ 최근 연구에서 복분자는 과다 콜레스테롤 동물에서 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, LDL-C의 혈장 함유량을 감소시키며, 면역활성 대식세포의 항염증 작용의 증가 효과가 보고되었다.^{102,106)} 복분자에서 분리한 성분 중 유효성분으로 잘 알려진 ellagic acid는 쥐의 대식세포에서 산화된 저밀도 지방단백질(oxLDL) 흡수와 콜레스테롤 유출을 조절하고,^{107,108)} 염증을 증대하는 NF- κ B를 억제한다고 밝혀졌다.¹⁰⁹⁾ 달익은 복분자의 수분함유 추출물

처리는 phase II 항산화 유전자(HO-1, GCL, Prx1) 발현을 통해 NF- κ B 활성을 억제하고, 혈중 지질 프로파일을 개선시킴으로서 동맥경화를 약화시킨다고 보고되었다.¹¹⁰⁾

인삼(*Panax ginseng*) 추출물은 혈관평활근세포의 사멸을 유도하고 혈관평활근세포의 증식을 억제하여 혈관 병변 형성을 약화시킨다고 보고되었다.¹¹¹⁻¹¹⁴⁾ 인삼추출물의 농도별 처리는 FBS, PDGF-BB, Insulin, Ang-II에 의해 유도된 혈관평활근세포의 증식을 억제하였고, Akt와 ERK의 활성을 유도하는 FBS, PDGF-BB, Ang-II에서 인삼추출물을 처리하자 농도의존적으로 천천히 증가하였지만 Jak2와 Stat3의 활성을 억제한다는 결과를 통해서 인삼추출물을 통한 혈관평활근세포의 증식억제는 Jak/Stat 억제 경로를 통해 일어난다는 기전을 밝혔다.¹¹⁵⁾

황칠나무(*Dendropanax moribifera*)는 나무인삼이라는 뜻을 가진 식물로서 혈행개선, 항산화작용, 면역체계, 신경체계 강화에 도움을 주며, 항미생물 활성이 있어 병충해와 공해에 강하다는 연구결과는 물론 간암, 폐암, 위암, 유방암, 백혈병 등의 암세포의 증식억제 효과가 있다는 연구결과들이 보고되었다.¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾ 최근 본 연구그룹은 황칠의 열수추출물이 MMP2, 9 활성억제를 통해 혈관평활근세포 증식과 이동을 억제한다는 것을 규명하였고,¹¹⁹⁾ 풍선확장술을 시행한 동물모델에서 황칠추출물을 경구투여한 쥐의 내막형성이 억제되었음을 확인하였다(unpublished). 또한, 저산소/재산소 조건으로 손상시킨 심근세포에서 황칠추출물의 처리가 ROS(활성산소종) 생성을 억제하고 세포질내 Ca²⁺ 농도 증가를 억제함을 확인하였다(unpublished).

감(*Diospyros kaki*)은 동아시아에서 널리 재배되며 polyphenol 성분이 풍부하다.^{4,120)} 감나무 추출물을 투여하자 apoE-결핍 쥐의 고지혈증이 완화되었고, 고콜레스테롤식이 쥐의 동맥경화 부위가 감소되었다.^{121,122)} MMP-1 발현과 인간 평활근세포의 이동과 전이를 유도하는 PDGF-BB를 처리한 세포에서 감 껍질과 과육 추출물의 억제 효과를 확인하였으며 혈관내막형성을 유도하는 PDGF-BB의 효과를 감껍질 추출물이 농도의존적으로 억제한다는 것이 밝혀졌다. 또한, 이러한 결과들이 MAPK와 Akt 신호경로의 인산화를 약화시킴으로서 일어난다는 것이 밝혀졌고 결국 감껍질 추출물이 상위 신호경로인 c-Src 활성을 직접적으로 억제함으로써 인간 혈관 내막증식과 혈관세포이동과 전이를 유도하는 PDGF-BB를 약화시킨다는 것을 증명하였다.¹²³⁾

심근경색 후 손상 억제 효과

심근경색 후 재빠른 재관류는 산소와 영양분의 공급을 회복시키기 위해 필수적인 과정이지만, 허혈과 재관류 후 손상은 불가피하다. 이는 재관류시 발생하는 갑작스러운 산소와 영양분의 공급으로 인한 미토콘드리아내에서의 활성산소종의 폭발적인 증가와 갈습 과부하, 염증 증가 때문인 것으로 여겨진다.¹²⁴⁾ 많은 연

구에서 재관류와 동시에 심장보호약물을 투여하면 경색 부위의 크기를 현저히 감소시킬 수 있다고 제안하고 있지만,¹²⁵⁾ 임상적으로 효과적인 약물은 현재 개발되어 있지 않다.

Cordycepin을 일주일 동안 하루에 한번씩 쥐에게 섭취시킨 후, 분리한 심장을 langendorff heart perfusion system으로 각각 30분씩 허혈과 재관류 하였을 때, 좌심실의 경색 부위가 확연히 감소된 것이 확인되었다.¹²⁶⁾

Lycopene은 토마토, 파파야, 분홍 구아바, 수박 등과 같은 과일에 함유되어 있는 carotenoid 구성물질로 건강증진능력,¹²⁷⁾ 특히 ROS scavenger로서 탁월한 효과가 있는 것으로 잘 알려져 있다. 또한 심혈관 질환, 동맥경화 등과 같은 다양한 만성 질환에 있어 예방적 효과를 가지며,¹²⁸⁻¹³⁰⁾ 특히 쥐의 심근세포에 5 μM lycopene을 전처리 하자 저산소/재산소 조건에서 세포사멸 정도가 현저히 감소되었다. 또한 lycopene을 전처리한 심근세포는 세포내 활성산소종 수준의 감소에 의해 미토콘드리아 투과성 전이 기공(mPTP)의 활성을 억제하였고, 저산소/재산소화에 의해 야기된 malondialdehyde(MDA) 수준증가를 억제하였다. 게다가 미토콘드리아 막 기능저하는 세포내 ATP 수준 감소, 세포질로 이동하는 cytochrome c의 양과 caspase-3 활성이 감소된 것을 확인한 바, lycopene이 저산소/재산소화를 유도한 심근세포에서 미토콘드리아 기능을 개선시킴으로서 세포사멸로부터 심근세포를 보호해준다는 것을 증명하였다.¹¹⁾

Resveratrol은 포도, 뽕나무, 땅콩 등과 같은 다양한 식물종에 풍부하게 존재하는 천연 polyphenol phytoalexin으로,¹³¹⁾ 항혈전,¹³²⁾ 항노화,¹³³⁾ 항사멸,¹³⁴⁾ 항염증,^{135,136)} 항암¹³⁷⁻¹³⁹⁾을 포함하는 다양한 생화학적, 생리학적 활성과 쥐의 판코니증상을 유도하는 ifosfamide의 개선,¹⁴⁰⁾ 당뇨병 신장병 치료¹⁴¹⁾와 신경세포 보호¹⁴²⁾를 포함하는 광범위한 약학적 효과를 가진다고 보고되었다. 또한 RAW264.7 세포에서 resveratrol이 TLR4를 중재하는 신호체계에 의해 유도된 NF-κB 활성을 억제한다는 것이 밝혀졌으며,¹⁴³⁾ resveratrol을 처리한 심근세포에서 세포사멸 억제, LDH 방출 감소, ATPase 활성 증가에 의해 허혈/재관류 손상을 약화시키는 것이 확인되었다.¹²⁾ 게다가 resveratrol의 처리는 허혈/재관류 손상에 의해 야기된 TLR4 발현을 약화시키고, NF-κB 활성을 억제, 종양괴사인자(TNF)-α와 interleukin-1β의 수준을 감소시키는 것을 확인한 바, 이것이 TLR4/NF-κB 신호전달 체계를 통해 이루어진다는 것을 밝혀내었다.¹⁴⁴⁾

산수유(*Cornus officinalis*) 열매 추출물은 혈액순환을 개선하고 염증질환을 치료하는데 전통적으로 사용해 왔는데, 항암, 항염증, 간보호, 항당뇨, 항폐혈증 효과와 같은 약리활성을 가지는 것으로 최근의 연구에서 알려졌다.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾ 산수유로부터 분리된 cornuside는 인간 내피세포에서 염증과 VCAM-1을 유도하는 사이토카인의 발현을 억제한다는 연구결과도 있다.¹⁴⁸⁾ 허혈/재관류를 시행한 쥐모델에 cornuside를 처리하자 경색 부위가 감소되

었고, 혈류흐름이 개선되었으며, 심근 손상도가 감소되었다. 또한 다형핵 백혈구의 침투성 약화, 심장에서의 골수세포형 과산화효소의 활성 감소, 염증인자의 낮아진 혈청 수준, 인산화된 IκB-α와 NF-κB의 수준 감소, 항산화활성과 심근세포 괴사를 유도하는 isoproterenol을 억제하는 것을 확인하여, cornuside가 심장 허혈/재관류 손상으로부터 치료제로서의 가능성을 보여주었다.¹⁴⁹⁾

홍화(*Carthamus tinctorius*)는 항심근 허혈 효과로 심혈관질환을 치료하는 중국의약으로 오랫동안 사용해왔다.¹⁵⁰⁾ 한 연구자료에서는 홍화의 가장 효과적인 구성성분은 여러 flavonoids를 포함하는 safflower yellow(SY)라고 보고하였으며, 많은 연구들에서 SY가 항응혈,¹⁵¹⁾ 항산화,¹⁵²⁾ 신경보호,¹⁵³⁾ 칼슘 길항제¹⁵⁴⁾를 포함하는 다양한 생리학적, 약학적 활성을 가진다고 증명하였다. 또한 홍화는 기니피그의 심실근세포에서 과산화수소(H₂O₂)에 의해 유도된 전기생리학적 기형을 막았으며,¹⁵⁵⁾ 홍화의 quinochalcone 구성성분인 hydroxyl-safflor yellow A(HSYA)는 심근세포의 저산소 손상을 막는다고 보고하였다.¹⁵⁶⁾ 홍화 추출물로 농도별 전처리 후 좌전방성 강화 심장동맥 폐색을 유도한 허혈 손상 쥐모델의 경색 사이즈가 제한되었고 심장기능이 개선되었으며, 홍화 추출물을 전처리한 후 과산화수소를 노출시킨 심근세포의 세포 생존능력이 현저히 증가되었고 심근세포사멸을 유도하는 과산화수소를 약화시켜 세포내 ROS 증가를 억제하였다. 나아가 PI3K inhibitor(LY294002)를 처리하자 홍화추출물에 의해 유도된 세포 보호효과가 억제된 것을 확인한 바, 홍화추출물은 ROS scavenger와 PI3K 신호전달체계를 중재함으로써 심근세포의 허혈손상을 막는다고 증명하였다.¹⁵⁷⁾ 최근 연구에서도 홍화추출물로 전처리 후 허혈/재관류(3h/6h)시키자 세포내 산화적 손상과 사멸이 억제되었다고 보고하였다.¹⁵⁸⁾

마늘(*Allium sativum*)추출물은 항산화, 신경보호활성뿐만 아니라 염증을 유도하는 뇌허혈을 약화시킴으로서, 뇌혈관질환에 효과적인 천연물질이 보고되었고,¹⁵⁹⁾ 심혈관질환에서도 그 효과가 입증되었는데 마늘의 주된 성분인 allicin을 농도별로 전처리 하자 심근세포에서 과산화수소에 의해 유도되어 증가된 세포내 활성산소종(ROS)이 약화되는 것을 확인한 바, allicin이 허혈상태에서 심근세포사멸을 유도하는 활성산소종을 감소시킴으로서 심근세포를 보호하는 효과적인 천연물질을 밝혔다.¹⁶⁰⁾

녹차(Green tea)의 주요 구성성분인 EGCG는 항산화, 항암, 항염증 효과 등 외에도, 관상동맥질환에서 유익한 효과를 가지며,¹⁶¹⁾ STAT-1의 활성을 억제함으로써 사멸을 유도하는 허혈/재관류 손상으로 부터 심근세포를 보호한다고 보고하였다.⁵⁾ 허혈 전 EGCG를 처리하자 과산화지질의 억제, Bcl-2, Mn-superoxide dismutase(SOD)와 catalase 발현 증가, Bax 발현량 감소, Bcl-2/Bax ratio 증가, cleaved caspase-3 감소, lactate dehydrogenase(LDH)이 약화되면서 경색 부위 감소를 보임으로서, EGCG가 항

산화와 항사멸 증개자로서 허혈/재관류로 인한 혈류역학 변화와 손상으로부터 보호하는 효과를 가진다고 밝혔다.¹⁶²⁾

강황(*Curcuma longa Rhizoma*)의 대표적인 성분인 curcumin은 다년생 약초식물인 강황의 뿌리줄기에 풍부한 천연 polyphenol 혼합물로서 식이성 향신료와 착색제, 인도와 중국의 전통의약인 약초로 이용되어 왔으며,^{163,164)} 항염증성, 항산화, 항암, 항혈전, 심혈관 보호효과를 가진다고 알려졌다.^{165,166)} 60분간 좌관상동맥을 폐색후 60분간 재관류시킨 쥐모델을 이용하여 허혈시작전 5분간 curcumin(20, 40 mg/kg)을 정맥주사한 후 심근경색 부위와 혈액내 creatine phosphokinase(CK), lactate dehydrogenase(LDH)의 활성 감소, 심근 malondialdehyd(MDA)와 free fatty acid(FFA) 함량 감소, super oxide dismutase(SOD)와 glutathione peroxidase(GSH-Px) 활성이 현저히 증가된 것을 확인한 바, 심근 허혈/재관류 손상에서 지질 과산화의 억제, 내인성 항산화와

심근대사를 개선시키는 기능을 가진 curcumin의 심근보호효과를 밝혔다.¹⁶⁷⁾

항 심장비대

고혈압, 허혈성 심장질환 등의 장기적이며 만성적인 스트레스는 심장에 하중을 증가시키며 결국 심장비대 현상을 이끌게 되면서 궁극적으로 심부전을 일으킨다.^{168,169)} 현재 심부전의 치료법은 병리학적 비대의 발전을 막는 것이지만 여전히 심부전으로 인한 사망률은 증가하고 있다.¹⁷⁰⁾

마늘(*Allium sativum*)은 강한 살균력을 가지고 항암효과가 탁월하며 일찍이 음식에 없어서는 안될 조미료로 이용되어 왔다.¹⁷¹⁾ 고혈압과 당뇨 동물모델에서 심장비대의 발전을 막는 마늘의 효능을 연구한 보고가 있지만,^{172,173)} 그 기전이 명확하지 않

Table I – Natural sources reported as anti-cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases	Sources	Main compounds	Outcome/mechanisms
Platelet aggregation	<i>Ziziphus jujube</i> ²²⁾ <i>Gardenia jasminoides</i> ²⁷⁾ <i>Oenanthe javanica</i> ³²⁾ <i>Hippophae Rhamnoides L.</i> ³⁷⁾ <i>Cornus officinalis</i> ³⁸⁾ <i>Paeonia lactiflora</i> ¹⁴⁾	Jujuboside B Geniposide, Genipin IMG, hyperoside Flavone Cornuside, bisiridoid glucoside Paeonol, paeoniflorin, Benzoylpaeoniflorin, etc	Blocks TXB ₂ formation Inhibits PLA ₂ Inhibits production of thrombin, FXa, and TNF- α Inhibits platelet aggregation VSMCs dilation via NO/cGMP signaling Platelet anti-aggregatory and blood anticoagulant effects
Hypertrophy	<i>Allium sativum</i> ¹⁷¹⁾	Allicin, allin	Antihypertrophic action by increased cellular NO and H ₂ S
Hypertension	<i>Undaria pinnatifida</i> ⁵⁰⁾ <i>Eucommia ulmoides Oliv.</i> ⁵⁶⁾ <i>Saururus chinensis</i> ⁶³⁾ <i>Gardenia jasminoides</i> ^{71,73)} <i>Hippophae Rhamnoides L.</i> ⁷⁵⁾ <i>Carthamus tinctorius</i> ⁷⁷⁾ <i>Cynanchum wilfordii</i> ⁸⁰⁾	Lignans Croctetin, Carotenoid Que, Isor SY (safflower yellow)	Hypotensive effect Reverse hypertensive vascular remodeling Reduced left ventricle pressure Attenuates EC dysfunction via NO decrease Dilatation of vascular and hypotensive effect Plasma renin activity and angiotensin II level diminished Ameliorates hypertension via improvement of NO/cGMP signaling
Atherosclerosis	Green tea ⁹²⁾ <i>Cordyceps militaris</i> ^{10,93)} <i>Nelumbo nucifera</i> ⁹⁵⁾ <i>Magnolia officinalis</i> ⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ <i>Rubus coreanus</i> ¹¹⁰⁾ <i>Panax ginseng</i> ¹¹⁵⁾ <i>Dendropanax morbifera</i> ¹¹⁹⁾ <i>Diopyros kaki</i> ¹²³⁾	EGCG Cordycepin	Inhibits intimal hyperplasia via ERK suppression Antiproliferation via Ras/ERK1 pathways Anti-proliferative, -migratory action via inhibition of ERK1/2 and MMP2,9 Attenuates intimal hyperplasia Attenuates atherosclerosis by improving blood lipid profile VSMC antiproliferation via suppressing Jak/Stat pathway Attenuates VSMC migration via inhibition of MMP2,9 Attenuates HASMCs migration and invasion via inhibition of c-Src activity
Myocardial ischemia/reperfusion injury	<i>Cordyceps militaris</i> ¹²⁶⁾ Tomato ¹¹⁾ Graph ^{12,144)} <i>Cornus officinalis</i> ¹⁴⁹⁾ <i>Carthamus tinctorius</i> ^{157,158)} <i>Allium sativum</i> ¹⁶⁰⁾ Green tea ^{5,162)} <i>Curcuma longa L.</i> ¹⁶⁷⁾	Cordycepin Lycopene Resveratrol Cornuside SY (safflower yellow) Allicin EGCG Curcumin	Decreased the infarct size in left ventricle Preventing mitochondrial dysfunction via inhibiting the increase of MDA levels Protects cardiomyocytes Decrease of infarct volume Inhibits oxidative stress ROS scavenger Inhibition STAT-1 activity Augmentation of endogenous antioxidants and improving myocardial metabolism
Arrhythmia	<i>Oenanthe javanica</i> ³⁰⁾		Decrease ventricular fibrillation

아 현재에도 이를 밝히기 위한 많은 연구들이 진행되고 있다. 마늘의 주된 약리성분인 **allin**과 **allicin**은 마늘의 껍질보다 과육에 약 100배 정도로 높게 함유되어 있으며, 심근세포에 24시간 동안 0.25 μM Norepinephrine(NE)을 처리하여 세포의 크기 증가를 유도한 후 마늘 추출물을 처리하자 농도의존적(2.5~5 $\mu\text{l/ml}$)으로 항비대효과를 보였다.¹⁷¹⁾ 또한 마늘은 세포내 H₂S 함량을 증가시켜 심근비대의 진행을 막으며,¹⁷⁴⁾ 일산화질소(NO)의 생성을 자극하여 병리적 손상으로부터 심장을 포함한 조직을 보호하는 역할을 하는 것으로 알려졌다.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾ 따라서, 심근세포에 NO, H₂S 발생을 약학적으로 차단하고 마늘의 추출물을 처리하였을 때 항비대 효과를 나타내었다.¹⁷¹⁾

항부정맥

부정맥은 심장이 정상적으로 뛰지 않는 상태를 말하며, 서맥성 부정맥, 빈맥성 부정맥, 조기 박동 등 여러 종류가 있고, 그 원인도 고혈압, 관상동맥질환, 심장판막증 등 여러 가지이다. 이러한 부정맥은 두근거림이나 현기증 등의 가벼운 증상부터 실신, 사망에 이르게 하는 질환으로서 심근경색의 치료 후 주요 사망 원인이기도 하다.

미나리(*Oenanthe javanica*) 추출물을 3 ml/kg로 쥐에게 주사하자 aconitine과 BaCl₂에 의해 유도된 부정맥이 현저히 회복되었고, CaCl₂에 의해 유도된 심실세동과 사망비율이 감소된 것을 확인한 바, 쥐 실험상에서 미나리 추출물의 주입이 유의한 항부정맥 효과를 보인다고 밝혔다.³⁰⁾

부정맥은 원인이 다양하고 관련 인자도 매우 복합적인 것으로 알려져 있어 치료 표적을 찾기도 쉽지 않아, 실제로 현재까지도 부정맥 관련 억제효과를 보이는 천연물질에 대한 보고는 매우 제한적이다.

결 론

전세계적으로 상호보완적인 의학의 한 부분으로서 식물의약에 관심이 높아지고 있다. 실제로 미국의 경우, 거의 40%가 질병을 예방하고 치료하기 위해 약초학을 포함한 대안적인 해결책을 이용하고 있다. 이러한 식물추출물 혹은 약초 치료법이 주목받는 이유는 현재 의료 체계의 치료적 한계, 고비용, 부작용 등으로 인한 것이다. 최근 구체적으로 밝혀지고 있는 식물화학물질 구성 요소들이 식물 처치법의 약학적, 생리학적 효과를 뒷받침해주고 있는데, 이중에서도 여러 역학 연구나 임상 연구결과들이 일부 식품과 식물 추출물들이 심혈관 질환을 예방하고 치료하는데 있어 중요한 역할을 한다고 제안하고 있다. 항산화성 약초들과 추출된 천연물질들은 외부로부터의 물리·화학적 손상으로부터 세포를 보호함으로써 심혈관질환을 비롯한 다른 질병들을 예방한

다. 이중 많은 것들이 다양한 신호전달체계를 조절함으로써 약리효과를 갖는다고 알려져 있는데, 연구자들의 중요한 도전과제는 효과적으로 심혈관질환을 예방하고 치료하기 위해 이러한 정보들을 이용하는 최선의 방법을 찾는 것이다. 실제로, 제약분야에서 가장 큰 비중을 차지하고 있는 심혈관계 치료제 시장에서, 기존 심혈관계 관련 치료제의 부작용 등으로 인한 천연생약 제제를 선호하는 경향이 뚜렷이 나타나고 있다. 하지만, 천연물 제제의 효율적인 이용을 위해 해결해야 할 과제들이 있는데, 유효한 단일 성분을 추적하여 분리, 동정하고 정량적인 유효성 자료가 구축되어야 할 것이다. 또한, 천연물 합성 아날로그의 발전과 나노기술 처리방법의 이용 등 부가적인 응용기술 등의 개발이 수반되어야 한다. 결론적으로 심혈관질환의 예방과 치료를 위해 천연물의 응용이 현재는 매우 자연스러운 일이 되었으며, 그 약리효과는 정량화되고 생체내 작용기전도 점차 규명되어 천연물 보조제로서는 물론 천연물 기반 신약 개발 산업에도 긍정적인 영향을 줄 것이다.

감사의 글

이 논문은 2015학년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

References

- 1) Rahman, K. and Lowe, G. M. : Garlic and cardiovascular disease: a critical review. *J. Nutr.* **136**, 736S (2006).
- 2) Babu, P. V. and Liu, D. : Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr. Med. Chem.* **15**, 1840 (2008).
- 3) Wood, D. : Established and emerging cardiovascular risk factors. *Am. Heart J.* **141**, S49 (2001).
- 4) Gorinstein, S., Zemser, M., Haruenkit, R., Chuthakorn, R., Grauer, F., Martin-Belloso, O. and Trakhtenberg, S. : Comparative content of total polyphenols and dietary fiber in tropical fruits and persimmon. *J. Nutr. Biochem.* **10**, 367 (1999).
- 5) Townsend, P. A., Scarabelli, T. M., Pasini, E., Gitti, G., Menegazzi, M., Suzuki, H., Knight, R. A., Latchman, D. S. and Stephanou, A. : Epigallocatechin-3-gallate inhibits STAT-1 activation and protects cardiac myocytes from ischemia/reperfusion-induced apoptosis. *FASEB J.* **18**, 1621 (2004).
- 6) Rankinen, T., Sarzynski, M. A., Ghosh, S. and Bouchard, C. : Are there genetic paths common to obesity, cardiovascular disease outcomes, and cardiovascular risk factors? *Circ. Res.* **116**, 909 (2015).
- 7) 주요 질환별 기술개발 동향 보고서(심혈관 질환), 국가생명공학정책연구센터 (2009).
- 8) Wiwanitkit, S. and Wiwanitkit, V. : Inappropriate concomitant use of amlodipine and simvastatin: A report on its incidence in

- a primary care unit. *Indian J. Endocrinol. Metab.* **15 Suppl 4**, S409 (2011).
- 9) Morihara, N., Sumioka, I., Ide, N., Moriguchi, T., Uda, N. and Kyo, E. : Aged garlic extract maintains cardiovascular homeostasis in mice and rats. *J. Nutr.* **136**, 777S (2006).
 - 10) Chang, W., Lim, S., Song, H., Song, B. W., Kim, H. J., Cha, M. J., Sung, J. M., Kim, T. W. and Hwang, K. C. : Cordycepin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation. *Eur. J. Pharmacol.* **597**, 64 (2008).
 - 11) Yue, R., Hu, H., Yiu, K. H., Luo, T., Zhou, Z., Xu, L., Zhang, S., Li, K. and Yu, Z. : Lycopene protects against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis by preventing mitochondrial dysfunction in primary neonatal mouse cardiomyocytes. *PLoS One.* **7**, e50778 (2012).
 - 12) Shen, M., Wu, R. X., Zhao, L., Li, J., Guo, H. T., Fan, R., Cui, Y., Wang, Y. M., Yue, S. Q. and Pei, J. M. : Resveratrol attenuates ischemia/reperfusion injury in neonatal cardiomyocytes and its underlying mechanism. *PLoS One.* **7**, e51223 (2012).
 - 13) Gross, P. L. and Weitz, J. I. : New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther.* **86**, 139 (2009), Gaglia, M. A., Jr., Manoukian, S. V. and Waksman, R. : Novel antiplatelet therapy. *Am. Heart. J.* **160**, 595 (2010).
 - 14) Broos, K., Feys, H. B., De Meyer, S. F., Vanhoorelbeke, K. and Deckmyn, H. : Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev.* **25**, 155 (2011).
 - 15) Al-Reza, S. M., Bajpai, V. K. and Kang, S. C. : Antioxidant and antilisterial effect of seed essential oil and organic extracts from *Zizyphus jujuba*. *Food Chem. Toxicol.* **47**, 2374 (2009).
 - 16) Al-Reza, S. M., Yoon, J. I., Kim, H. J., Kim, J. S. and Kang, S. C. : Anti-inflammatory activity of seed essential oil from *Zizyphus jujuba*. *Food Chem. Toxicol.* **48**, 639 (2010).
 - 17) Hung, C. F., Hsu, B. Y., Chang, S. C. and Chen, B. H. : Antiproliferation of melanoma cells by polysaccharide isolated from *Zizyphus jujuba*. *Nutrition.* **28**, 98 (2012).
 - 18) Mahajan, R. T. and Chopda, M. Z. : Phyto-Pharmacology of *Zizyphus jujube* Mill-A plant review. *Phcog. Rev.* **3**, 320 (2009).
 - 19) Zhao, J., Li, S. P., Yang, F. Q., Li, P. and Wang, Y. T. : Simultaneous determination of saponins and fatty acids in *Zizyphus jujuba* (Suanzaoren) by high performance liquid chromatography-evaporative light scattering detection and pressurized liquid extraction. *J. Chromatogr. A.* **1108**, 188 (2006).
 - 20) Kim, H. S. : Effects of the *Zizyphus jujuba* Seeds Extract on the lipid components in hyperlipidemic rats. *J. Food Sci. Nutr.* **7**, 72 (2002).
 - 21) Wan, H. Y., Ding, L., Kong, X. P., Liu, S. J. and Chen, X. J. : Effect of total saponins of semen *Zizyphi spinosae* on hypoxia-reoxygenation injury in myocardial cells. *Chinese J. Pathophysio.* **13**, 522 (1997).
 - 22) Seo, E. J., Lee, S. Y., Kang, S. S. and Jung, Y. S. : *Zizyphus jujuba* and its active component jujuboside B inhibit platelet aggregation. *Phytother. Res.* **27**, 829 (2013).
 - 23) Hanasaki, K., Nakano, T. and Arita, H. : Two phasic generation of thromboxane A2 by the action of collagen on rat platelets. *Thromb. Res.* **46**, 425 (1987).
 - 24) Jennings, L. K. : Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb. Haemost.* **102**, 248 (2009).
 - 25) Zhang, H. Y., Liu, H., Yang, M. and Wei, S. F. : Antithrombotic activities of aqueous extract from *Gardenia jasminoides* and its main constituent. *Pharm. Biol.* **51**, 221 (2013).
 - 26) Akao, T., Kobashi, K. and Aburada, M. : Enzymic studies on the animal and intestinal bacterial metabolism of geniposide. *Biol. Pharm. Bull.* **17**, 1573 (1994).
 - 27) Suzuki, Y., Kondo, K., Ikeda, Y. and Umemura, K. : Antithrombotic effect of geniposide and genipin in the mouse thrombosis model. *Planta Med.* **67**, 807 (2001).
 - 28) Park, J. C., Yu, Y. B. and Lee, J. H. : Isolation of steroids and flavonoids from the herb of *Oenanthe javanica* DC. *Korean J. Pharmacognosy.* **24**, 244 (1993).
 - 29) Yang, X. B., Huang, Z. M., Cao, W. B., Zheng, M., Chen, H. Y. and Zhang, J. Z. : Antidiabetic effect of *Oenanthe javanica* flavone. *Acta Pharmacol. Sin.* **21**, 239 (2000).
 - 30) Ji, G., Yao, X., Zang, Z. and Huang, Z. : [Antiarrhythmic effect of *Oenanthe javanica* (Bl.) DC. injection]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* **15**, 429 (1990).
 - 31) Ma, C. J., Lee, K. Y., Jeong, E. J., Kim, S. H., Park, J., Choi, Y. H., Kim, Y. C. and Sung, S. H. : Persicarin from water dropwort (*Oenanthe javanica*) protects primary cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurotoxicity. *Phytother. Res.* **24**, 913 (2010).
 - 32) Ku, S. K., Kim, T. H., Lee, S., Kim, S. M. and Bae, J. S. : Antithrombotic and profibrinolytic activities of isorhamnetin-3-O-galactoside and hyperoside. *Food Chem. Toxicol.* **53**, 197 (2013).
 - 33) Cheng, T. J. : [Protective action of seed oil of *Hippophae rhamnoides* L. (HR) against experimental liver injury in mice]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* **26**, 227 (1992).
 - 34) Gao, X., Ohlander, M., Jeppsson, N., Bjork, L. and Trajkovski, V. : Changes in antioxidant effects and their relationship to phytonutrients in fruits of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) during maturation. *J. Agric. Food Chem.* **48**, 1485 (2000).
 - 35) Suleyman, H., Demirezer, L. O., Buyukokuroglu, M. E., Akcay, M. F., Gepdiremen, A., Banoglu, Z. N. and Gocer, F. : Antiulcerogenic effect of *Hippophae rhamnoides* L. *Phytother. Res.* **15**, 625 (2001).
 - 36) Johansson, A. K., Korte, H., Yang, B., Stanley, J. C. and Kallio, H. P. : Sea buckthorn berry oil inhibits platelet aggregation. *J.*

- Nutr. Biochem.* **11**, 491 (2000).
- 37) Cheng, J., Kondo, K., Suzuki, Y., Ikeda, Y., Meng, X. and Umemura, K. : Inhibitory effects of total flavones of Hippophae Rhamnoides L on thrombosis in mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Life Sci.* **72**, 2263 (2003).
- 38) Hsu, J. H., Wu, Y. C., Liu, I. M. and Cheng, J. T. : Release of acetylcholine to raise insulin secretion in Wistar rats by oleanolic acid, one of the active principles contained in Cornus officinalis. *Neurosci. Lett.* **404**, 112 (2006).
- 39) Qian, D. S., Zhu, Y. F. and Zhu, Q. : [Effect of alcohol extract of Cornus officinalis Sieb. et Zucc on GLUT4 expression in skeletal muscle in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic mellitus rats]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* **26**, 859 (2001).
- 40) Li, S., He, Z., Guo, L., Huang, L., Wang, J. and He, W. : Behavioral alterations associated with a down regulation of HCN1 mRNA in hippocampal cornus ammon 1 region and neocortex after chronic incomplete global cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* **165**, 654 (2010).
- 41) Zhao, Z., Sun, P., Chauhan, N., Kaur, J., Hill, M. D., Papadakis, M. and Buchan, A. M. : Neuroprotection and neurogenesis: modulation of cornus ammonis 1 neuronal survival after transient forebrain ischemia by prior fimbria-fornix deafferentation. *Neuroscience.* **140**, 219 (2006).
- 42) Kang, D. G., Choi, D. H., Lee, J. K., Lee, Y. J., Moon, M. K., Yang, S. N., Kwon, T. O., Kwon, J. W., Kim, J. S. and Lee, H. S. : Endothelial NO/cGMP-dependent vascular relaxation of cornuside isolated from the fruit of Cornus officinalis. *Planta Med.* **73**, 1436 (2007).
- 43) Zhang, Q. C., Zhao, Y. and Bian, H. M. : Antiplatelet activity of a novel formula composed of malic acid, succinic acid and citric acid from Cornus officinalis fruit. *Phytother. Res.* **27**, 1894 (2013).
- 44) Koo, Y. K., Kim, J. M., Koo, J. Y., Kang, S. S., Bae, K., Kim, Y. S., Chung, J. H. and Yun-Choi, H. S. : Platelet anti-aggregatory and blood anti-coagulant effects of compounds isolated from Paeonia lactiflora and Paeonia suffruticosa. *Pharmazie.* **65**, 624 (2010).
- 45) Mann, J. and Oddou, P. : Ongoing clinical trials in systemic hypertension. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* **10**, 2031 (2001).
- 46) Rosenthal, J. : Role of renal and extrarenal renin-angiotensin system in the mechanism of arterial hypertension and its sequelae. *Steroids.* **58**, 566 (1993).
- 47) Kato, H. and Suzuki, T. : Bradykinin-potentiating peptides from the venom of Agkistrodon halys blomhoffi. Isolation of five bradykinin potentiators and the amino acid sequences of two of them, potentiators B and C. *Biochemistry* **10**, 972 (1971).
- 48) Ondetti, M. A., Rubin, B. and Cushman, D. W. : Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* **196**, 441 (1977).
- 49) Yamori, Y., Nara, Y., Tsubouchi, T., Sogawa, Y., Ikeda, K. and Horie, R. : Dietary prevention of stroke and its mechanisms in stroke-prone spontaneously hypertensive rats--preventive effect of dietary fibre and palmitoleic acid. *J. Hypertens. Suppl.* **4**, S449 (1986).
- 50) Suetsuna, K., Maekawa, K. and Chen, J. R. : Antihypertensive effects of Undaria pinnatifida (wakame) peptide on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J. Nutr. Biochem.* **15**, 267 (2004).
- 51) Chien, T. H. : Pharmacological action of Eucommia ulmoides, Oliv. *Jpn. J. Pharmacol.* **6**, 122 (1957).
- 52) Deyama, T., Nishibe, S. and Nakazawa, Y. : Constituents and pharmacological effects of Eucommia and Siberian ginseng. *Acta Pharmacol. Sin.* **22**, 1057 (2001).
- 53) Kwan, C. Y., Chen, C. X., Deyama, T. and Nishibe, S. : Endothelium-dependent vasorelaxant effects of the aqueous extracts of the Eucommia ulmoides Oliv. leaf and bark: implications on their antihypertensive action. *Vascul. Pharmacol.* **40**, 229 (2003).
- 54) Kwan, C. Y., Zhang, W. B., Deyama, T. and Nishibe, S. : Endothelium-dependent vascular relaxation induced by Eucommia ulmoides Oliv. bark extract is mediated by NO and EDHF in small vessels. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **369**, 206 (2004).
- 55) Jin, X., Otonashi-Satoh, Y., Sun, P., Kawamura, N., Tsuboi, T., Yamaguchi, Y., Ueda, T. and Kawasaki, H. : Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) mediates endothelium-dependent vasodilator effects of aqueous extracts from Eucommia ulmoides Oliv. leaves in rat mesenteric resistance arteries. *Acta Med. Okayama.* **62**, 319 (2008).
- 56) Gu, J., Wang, J. J., Yan, J., Cui, C. F., Wu, W. H., Li, L., Wang, Z. S., Yu, M., Gao, N., Liu, L. and Ouyang, D. S. : Effects of lignans extracted from Eucommia ulmoides and aldose reductase inhibitor epalrestat on hypertensive vascular remodeling. *J. Ethnopharmacol.* **133**, 6 (2011).
- 57) Chung, B. S. and Shin, M. G. : Dictionary of Korean Folk Medicine. *Young Lim Sa, Seoul, Korea.* 813 (1990).
- 58) Rao, K. V., Puri, V. N., Diwan, P. K. and Alvarez, F. M. : Preliminary evaluation of manassantin A, a potential neuroleptic agent from Saururus cernuus. *Pharmacol. Res. Commun.* **19**, 629 (1987).
- 59) Cho, H. Y., Cho, C. W. and Song, Y. S. : Antioxidative and anti-inflammatory effects of Saururus chinensis methanol extract in RAW 264.7 macrophages. *J. Med. Food* **8**, 190 (2005).
- 60) Sung, S. H. and Kim, Y. C. : Hepatoprotective diastereomeric lignans from Saururus chinensis herbs. *J. Nat. Prod.* **63**, 1019 (2000).
- 61) Kubanek, J., Fenical, W., Hay, M. E., Brown, P. J. and Lindquist,

- N. : Two antifeedant lignans from the freshwater macrophyte *Saururus cernuus*. *Phytochemistry* **54**, 281 (2000).
- 62) Lee, W. S., Baek, Y. I., Kim, J. R., Cho, K. H., Sok, D. E. and Jeong, T. S. : Antioxidant activities of a new lignan and a neolignan from *Saururus chinensis*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 5623 (2004).
- 63) Ryu, S. Y., Oh, K. S., Kim, Y. S. and Lee, B. H. : Antihypertensive, vasorelaxant and inotropic effects of an ethanolic extract of the roots of *Saururus chinensis*. *J. Ethnopharmacol.* **118**, 284 (2008).
- 64) Giaccio, M. : Crocetin from saffron: an active component of an ancient spice. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **44**, 155 (2004).
- 65) Ghadrdoost, B., Vafaei, A. A., Rashidy-Pour, A., Hajisoltani, R., Bandegi, A. R., Motamedi, F., Haghighi, S., Sameni, H. R. and Pahlvan, S. : Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **667**, 222 (2011).
- 66) Yoshino, F., Yoshida, A., Umigai, N., Kubo, K. and Lee, M. C. : Crocetin reduces the oxidative stress induced reactive oxygen species in the stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSPs) brain. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **49**, 182 (2011).
- 67) Nam, K. N., Park, Y. M., Jung, H. J., Lee, J. Y., Min, B. D., Park, S. U., Jung, W. S., Cho, K. H., Park, J. H., Kang, I., Hong, J. W. and Lee, E. H. : Anti-inflammatory effects of crocin and crocetin in rat brain microglial cells. *Eur. J. Pharmacol.* **648**, 110 (2010).
- 68) Zheng, S., Qian, Z., Sheng, L. and Wen, N. : Crocetin attenuates atherosclerosis in hyperlipidemic rabbits through inhibition of LDL oxidation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **47**, 70 (2006).
- 69) Ochiai, T., Shimeno, H., Mishima, K., Iwasaki, K., Fujiwara, M., Tanaka, H., Shoyama, Y., Toda, A., Eyanagi, R. and Soeda, S. : Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. *Biochim. Biophys. Acta* **1770**, 578 (2007).
- 70) Sheng, L., Qian, Z., Shi, Y., Yang, L., Xi, L., Zhao, B., Xu, X. and Ji, H. : Crocetin improves the insulin resistance induced by high-fat diet in rats. *Br. J. Pharmacol.* **154**, 1016 (2008).
- 71) Higashino, S., Sasaki, Y., Giddings, J. C., Hyodo, K., Sakata, S. F., Matsuda, K., Horikawa, Y. and Yamamoto, J. : Crocetin, a carotenoid from *Gardenia jasminoides* Ellis, protects against hypertension and cerebral thrombogenesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytother. Res.* **28**, 1315 (2014).
- 72) Riccioni, G. : Carotenoids and cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* **11**, 434 (2009).
- 73) Rodrigo, R., Gonzalez, J. and Paoletto, F. : The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertens. Res.* **34**, 431 (2011).
- 74) Rush, J. W., Denniss, S. G. and Graham, D. A. : Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can. J. Appl. Physiol.* **30**, 442 (2005).
- 75) Zhu, F., Huang, B., Hu, C. Y., Jiang, Q. Y., Lu, Z. G., Lu, M., Wang, M. H., Gong, M., Qiao, C. P., Chen, W. and Huang, P. H. : Effects of total flavonoids of *Hippophae rhamnoides* L. on intracellular free calcium in cultured vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats. *Chin. J. Integr. Med.* **11**, 287 (2005).
- 76) Zhu, F., Wang, M. H. and Hu, C. Y. : Effect of total flavonoids of *hippophae rhamnoides* L on the target organs of patients with essential hypertension. *Chin. J. Hypertens.* **10**, 219 (2002).
- 77) Liu, F., Wei, Y., Yang, X. Z., Li, F. G., Hu, J. and Cheng, R. F. : [Hypotensive effects of safflower yellow in spontaneously hypertensive rats and influence on plasma renin activity and angiotensin II level]. *Yao Xue Xue Bao.* **27**, 785 (1992).
- 78) Shan, L., Liu, R. H., Shen, Y. H., Zhang, W. D., Zhang, C., Wu, D. Z., Min, L., Su, J. and Xu, X. K. : Gastroprotective effect of a traditional Chinese herbal drug "Baishouwu" on experimental gastric lesions in rats. *J. Ethnopharmacol.* **107**, 389 (2006).
- 79) Lee, M. K., Yeo, H., Kim, J., Markelonis, G. J., Oh, T. H. and Kim, Y. C. : Cynandione A from *Cynanchum wilfordii* protects cultured cortical neurons from toxicity induced by H₂O₂, L-glutamate, and kainate. *J. Neurosci. Res.* **59**, 259 (2000).
- 80) Choi, D. H., Lee, Y. J., Kim, J. S., Kang, D. G. and Lee, H. S. : *Cynanchum wilfordii* ameliorates hypertension and endothelial dysfunction in rats fed with high fat/cholesterol diets. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **34**, 4 (2012).
- 81) Ranilla, L. G., Kwon, Y. I., Apostolidis, E. and Shetty, K. : Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. *Bioresour. Technol.* **101**, 4676 (2010).
- 82) Libby, P., Okamoto, Y., Rocha, V. Z. and Folco, E. : Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ. J.* **74**, 213 (2010).
- 83) Erba, D., Riso, P., Bordoni, A., Foti, P., Biagi, P. L. and Testolin, G. : Effectiveness of moderate green tea consumption on antioxidative status and plasma lipid profile in humans. *J. Nutr. Biochem.* **16**, 144 (2005).
- 84) Panza, V. S., Wazlawik, E., Ricardo Schutz, G., Comin, L., Hecht, K. C. and da Silva, E. L. : Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men. *Nutrition.* **24**, 433 (2008).
- 85) Ramesh, E., Geraldine, P. and Thomas, P. A. : Regulatory effect of epigallocatechin gallate on the expression of C-reactive protein and other inflammatory markers in an experimental model of atherosclerosis. *Chem. Biol. Interact.* **183**, 125 (2010).

- 86) Son, D. J., Cho, M. R., Jin, Y. R., Kim, S. Y., Park, Y. H., Lee, S. H., Akiba, S., Sato, T. and Yun, Y. P. : Antiplatelet effect of green tea catechins: a possible mechanism through arachidonic acid pathway. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **71**, 25 (2004).
- 87) Antonello, M., Montemurro, D., Bolognesi, M., Di Pascoli, M., Piva, A., Grego, F., Sticchi, D., Giuliani, L., Garbisa, S. and Rossi, G. P. : Prevention of hypertension, cardiovascular damage and endothelial dysfunction with green tea extracts. *Am. J. Hypertens.* **20**, 1321 (2007).
- 88) Jochmann, N., Lorenz, M., Krosigk, A., Martus, P., Bohm, V., Baumann, G., Stangl, K. and Stangl, V. : The efficacy of black tea in ameliorating endothelial function is equivalent to that of green tea. *Br. J. Nutr.* **99**, 863 (2008).
- 89) Lin, J. K., Liang, Y. C. and Lin-Shiau, S. Y. : Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. *Biochem. Pharmacol.* **58**, 911 (1999).
- 90) Duffy, S. J., Keaney, J. F., Jr., Holbrook, M., Gokce, N., Swerdloff, P. L., Frei, B. and Vita, J. A. : Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* **104**, 151 (2001).
- 91) Minatti, J., Wazlawik, E., Hort, M. A., Zaleski, F. L., Ribeiro-do-Valle, R. M., Maraschin, M. and da Silva, E. L. : Green tea extract reverses endothelial dysfunction and reduces atherosclerosis progression in homozygous knockout low-density lipoprotein receptor mice. *Nutr. Res.* **32**, 684 (2012).
- 92) Orozco-Sevilla, V., Naftalovich, R., Hoffmann, T., London, D., Czernizer, E., Yang, C., Dardik, A. and Dardik, H. : Epigallocatechin-3-gallate is a potent phytochemical inhibitor of intimal hyperplasia in the wire-injured carotid artery. *J. Vasc. Surg.* **58**, 1360 (2013).
- 93) Jung, S. M., Park, S. S., Kim, W. J. and Moon, S. K. : Ras/ERK1 pathway regulation of p27KIP1-mediated G1-phase cell-cycle arrest in cordycepin-induced inhibition of the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.* **681**, 15 (2012).
- 94) Ono, Y., Hattori, E., Fukaya, Y., Imai, S. and Ohizumi, Y. : Anti-obesity effect of Nelumbo nucifera leaves extract in mice and rats. *J. Ethnopharmacol.* **106**, 238 (2006).
- 95) Karki, R., Jeon, E. R. and Kim, D. W. : Nelumbo nucifera leaf extract inhibits neointimal hyperplasia through modulation of smooth muscle cell proliferation and migration. *Nutrition* **29**, 268 (2013).
- 96) Teng, C. M., Yu, S. M., Chen, C. C., Huang, Y. L. and Huang, T. F. : EDRF-release and Ca⁺⁺-channel blockade by magnolol, an antiplatelet agent isolated from Chinese herb Magnolia officinalis, in rat thoracic aorta. *Life Sci.* **47**, 1153 (1990).
- 97) Chen, Y. H., Lin, S. J., Chen, J. W., Ku, H. H. and Chen, Y. L. : Magnolol attenuates VCAM-1 expression in vitro in TNF-alpha-treated human aortic endothelial cells and in vivo in the aorta of cholesterol-fed rabbits. *Br. J. Pharmacol.* **135**, 37 (2002).
- 98) Chen, S. C., Chang, Y. L., Wang, D. L. and Cheng, J. J. : Herbal remedy magnolol suppresses IL-6-induced STAT3 activation and gene expression in endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* **148**, 226 (2006).
- 99) Karki, R., Jeon, E. R. and Kim, D. W. : Magnoliae Cortex inhibits intimal thickening of carotid artery through modulation of proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Food Chem. Toxicol.* **50**, 634 (2012).
- 100) Karki, R., Ho, O. M. and Kim, D. W. : Magnolol attenuates neointima formation by inducing cell cycle arrest via inhibition of ERK1/2 and NF-kappaB activation in vascular smooth muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1830**, 2619 (2013).
- 101) Karki, R., Kim, S. B. and Kim, D. W. : Magnolol inhibits migration of vascular smooth muscle cells via cytoskeletal remodeling pathway to attenuate neointima formation. *Exp. Cell Res.* **319**, 3238 (2013).
- 102) Ferreira de Araujo, P. R., da Silva Santos, V., Rodrigues Machado, A., Gevehr Fernandes, C., Silva, J. A. and da Silva Rodrigues, R. : Benefits of blackberry nectar (Rubus spp.) relative to hypercholesterolemia and lipid peroxidation. *Nutr. Hosp.* **26**, 984 (2011).
- 103) Guarrera, P. M. : Traditional phytotherapy in Central Italy (Marche, Abruzzo, and Latium). *Fitoterapia.* **76**, 1 (2005).
- 104) Patel, A. V., Rojas-Vera, J. and Dacke, C. G. : Therapeutic constituents and actions of Rubus species. *Curr. Med. Chem.* **11**, 1501 (2004).
- 105) Yang, H. M., Oh, S. M., Lim, S. S., Shin, H. K., Oh, Y. S. and Kim, J. K. : Antiinflammatory activities of Rubus coreanus depend on the degree of fruit ripening. *Phytother. Res.* **22**, 102 (2008).
- 106) Park, J. H., Oh, S. M., Lim, S. S., Lee, Y. S., Shin, H. K., Oh, Y. S., Choe, N. H., Park, J. H. and Kim, J. K. : Induction of heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effects of the ethanol extract of Rubus coreanus in murine macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **351**, 146 (2006).
- 107) Park, S. H., Kim, J. L., Lee, E. S., Han, S. Y., Gong, J. H., Kang, M. K. and Kang, Y. H. : Dietary ellagic acid attenuates oxidized LDL uptake and stimulates cholesterol efflux in murine macrophages. *J. Nutr.* **141**, 1931 (2011).
- 108) Park, P. H., Hur, J., Kim, Y. C., An, R. B. and Sohn, D. H. : Involvement of heme oxygenase-1 induction in inhibitory effect of ethyl gallate isolated from Galla Rhois on nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages. *Arch. Pharm. Res.* **34**,

- 1545 (2011).
- 109) Lee, W. J., Ou, H. C., Hsu, W. C., Chou, M. M., Tseng, J. J., Hsu, S. L., Tsai, K. L. and Sheu, W. H. : Ellagic acid inhibits oxidized LDL-mediated LOX-1 expression, ROS generation, and inflammation in human endothelial cells. *J. Vasc. Surg.* **52**, 1290 (2010).
- 110) Kim, S., Kim, C. K., Lee, K. S., Kim, J. H., Hwang, H., Jeoung, D., Choe, J., Won, M. H., Lee, H., Ha, K. S., Kwon, Y. G. and Kim, Y. M. : Aqueous extract of unripe *Rubus coreanus* fruit attenuates atherosclerosis by improving blood lipid profile and inhibiting NF-kappaB activation via phase II gene expression. *J. Ethnopharmacol.* **146**, 515 (2013).
- 111) Wu, C. H., Tsai, B. R., Hsieh, W. T., Chang, G. Y., Mao, S. J. and Chang, W. C. : The preventive effects of G115 on balloon injury-induced neointima formation in rats. *Life Sci.* **70**, 669 (2001).
- 112) Xu, L., Liu, J. T., Liu, N., Lu, P. P. and Pang, X. M. : Effects of *Panax notoginseng* saponins on proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells. *J. Ethnopharmacol.* **137**, 226 (2011).
- 113) Yu, X. F., Deng, J., Yang, D. L., Gao, Y., Gong, Q. H. and Huang, X. N. : Total Ginsenosides suppress the neointimal hyperplasia of rat carotid artery induced by balloon injury. *Vascul. Pharmacol.* **54**, 52 (2011).
- 114) Zhang, W., Chen, G. and Deng, C. Q. : Effects and mechanisms of total *Panax notoginseng* saponins on proliferation of vascular smooth muscle cells with plasma pharmacology method. *J. Pharm. Pharmacol.* **64**, 139 (2012).
- 115) Wu, Q., Wang, W., Li, S., Nagarkatti, P., Nagarkatti, M., Windust, A., Wang, X. L., Tang, D. and Cui, T. : American ginseng inhibits vascular smooth muscle cell proliferation via suppressing Jak/Stat pathway. *J. Ethnopharmacol.* **144**, 782 (2012).
- 116) Chung, I. M., Kim, M. Y., Park, S. D., Park, W. H. and Moon, H. I. : In vitro evaluation of the antiplasmodial activity of *Dendropanax morbifera* against chloroquine-sensitive strains of *Plasmodium falciparum*. *Phytother. Res.* **23**, 1634 (2009).
- 117) Lee, J. W., Kim, K. S., An, H. K., Kim, C. H., Moon, H. I. and Lee, Y. C. : Dendropanoxide induces autophagy through ERK1/2 activation in MG-63 human osteosarcoma cells and autophagy inhibition enhances dendropanoxide-induced apoptosis. *PLoS One.* **8**, e83611 (2013).
- 118) Jin, C. Y., Yu, H. Y., Park, C., Han, M. H., Hong, S. H., Kim, K. S., Lee, Y. C., Chang, Y. C., Cheong, J., Moon, S. K., Kim, G. Y., Moon, H. I., Kim, W. J., Lee, J. H. and Choi, Y. H. : Oleifolioside B-mediated autophagy promotes apoptosis in A549 human non-small cell lung cancer cells. *Int. J. Oncol.* **43**, 1943 (2013).
- 119) Lim, L. J., Yun, J. J., Jeong, J. E., Wi, A. J. and Song, H. S. : Inhibitory effects of Nano-extract from *Dendropanax morbifera* on proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *J. Nanosci. Nanotech.* **15**, 116 (2015).
- 120) Gorinstein, S., Zachwieja, Z., Folta, M., Barton, H., Piotrowicz, J., Zemser, M., Weisz, M., Trakhtenberg, S. and Martin-Belloso, O. : Comparative contents of dietary fiber, total phenolics, and minerals in persimmons and apples. *J. Agric. Food Chem.* **49**, 952 (2001).
- 121) Gorinstein, S., Leontowicz, H., Leontowicz, M., Jesion, I., Namiesnik, J., Drzewiecki, J., Park, Y. S., Ham, K. S., Giordani, E. and Trakhtenberg, S. : Influence of two cultivars of persimmon on atherosclerosis indices in rats fed cholesterol-containing diets: Investigation in vitro and in vivo. *Nutrition* **27**, 838 (2011).
- 122) Matsumoto, K., Yokoyama, S. and Gato, N. : Hypolipidemic effect of young persimmon fruit in C57BL/6.KOR-ApoEshl mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **72**, 2651 (2008).
- 123) Son, J. E., Hwang, M. K., Lee, E., Seo, S. G., Kim, J. E., Jung, S. K., Kim, J. R., Ahn, G. H., Lee, K. W. and Lee, H. J. : Persimmon peel extract attenuates PDGF-BB-induced human aortic smooth muscle cell migration and invasion through inhibition of c-Src activity. *Food Chem.* **141**, 3309 (2013).
- 124) Zweier, J. L. and Talukder, M. A. : The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* **70**, 181 (2006).
- 125) Buja, L. M.: Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol.* **14**, 170 (2005), Murphy, E. and Steenbergen, C. : Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol. Rev.* **88**, 581 (2008).
- 126) Park, E. S., Kang, D. H., Yang, M. K., Kang, J. C., Jang, Y. C., Park, J. S., Kim, S. K. and Shin, H. S. : Cordycepin, 3'-deoxyadenosine, prevents rat hearts from ischemia/reperfusion injury via activation of Akt/GSK-3beta/p70S6K signaling pathway and HO-1 expression. *Cardiovasc. Toxicol.* **14**, 1 (2014).
- 127) Klipstein-Grobusch, K., Launer, L. J., Geleijnse, J. M., Boeing, H., Hofman, A. and Witteman, J. C. : Serum carotenoids and atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Atherosclerosis.* **148**, 49 (2000).
- 128) Gerster, H. : The potential role of lycopene for human health. *J. Am. Coll. Nutr.* **16**, 109 (1997).
- 129) Shukla, S. K., Gupta, S., Ojha, S. K. and Sharma, S. B. : Cardiovascular friendly natural products: a promising approach in the management of CVD. *Nat. Prod. Res.* **24**, 873 (2010).
- 130) Lo, H. M., Hung, C. F., Tseng, Y. L., Chen, B. H., Jian, J. S. and Wu, W. B. : Lycopene binds PDGF-BB and inhibits PDGF-BB-induced intracellular signaling transduction pathway in rat

- smooth muscle cells. *Biochem. Pharmacol.* **74**, 54 (2007).
- 131) Baur, J. A. and Sinclair, D. A. : Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discov.* **5**, 493 (2006).
- 132) Shen, M. Y., Hsiao, G., Liu, C. L., Fong, T. H., Lin, K. H., Chou, D. S. and Sheu, J. R. : Inhibitory mechanisms of resveratrol in platelet activation: pivotal roles of p38 MAPK and NO/cyclic GMP. *Br. J. Haematol.* **139**, 475 (2007).
- 133) Wood, J. G., Rogina, B., Lavu, S., Howitz, K., Helfand, S. L., Tatar, M. and Sinclair, D. : Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* **430**, 686 (2004).
- 134) Brito, P. M., Simoes, N. F., Almeida, L. M. and Dinis, T. C. : Resveratrol disrupts peroxynitrite-triggered mitochondrial apoptotic pathway: a role for Bcl-2. *Apoptosis.* **13**, 1043 (2008).
- 135) Rahal, K., Schmiedlin-Ren, P., Adler, J., Dhanani, M., Sultani, V., Rittershaus, A. C., Reingold, L., Zhu, J., McKenna, B. J., Christman, G. M. and Zimmermann, E. M. : Resveratrol has antiinflammatory and antifibrotic effects in the peptidoglycan-polysaccharide rat model of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 613 (2012).
- 136) Chan, C. C., Cheng, L. Y., Lin, C. L., Huang, Y. H., Lin, H. C. and Lee, F. Y. : The protective role of natural phytoalexin resveratrol on inflammation, fibrosis and regeneration in cholestatic liver injury. *Mol. Nutr. Food Res.* **55**, 1841 (2011).
- 137) Athar, M., Back, J. H., Tang, X., Kim, K. H., Kopelovich, L., Bickers, D. R. and Kim, A. L. : Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **224**, 274 (2007).
- 138) Aluyen, J. K., Ton, Q. N., Tran, T., Yang, A. E., Gottlieb, H. B. and Bellanger, R. A. : Resveratrol: potential as anticancer agent. *J. Diet Suppl.* **9**, 45 (2012).
- 139) Piotrowska, H., Myszkowski, K., Ziolkowska, A., Kulcenty, K., Wierzchowski, M., Kaczmarek, M., Murias, M., Kwiatkowska-Borowczyk, E. and Jodynis-Liebert, J. : Resveratrol analogue 3,4,4',5-tetramethoxystilbene inhibits growth, arrests cell cycle and induces apoptosis in ovarian SKOV-3 and A-2780 cancer cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **263**, 53 (2012).
- 140) Sehirli, O., Sakarcin, A., Velioglu-Ogunc, A., Cetinel, S., Gedik, N., Yegen, B. C. and Sener, G. : Resveratrol improves ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **222**, 33 (2007).
- 141) Xu, Y., Nie, L., Yin, Y. G., Tang, J. L., Zhou, J. Y., Li, D. D. and Zhou, S. W. : Resveratrol protects against hyperglycemia-induced oxidative damage to mitochondria by activating SIRT1 in rat mesangial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **259**, 395 (2012).
- 142) Li, F., Gong, Q., Dong, H. and Shi, J. : Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease. *Curr. Pharm. Des.* **18**, 27 (2012).
- 143) Youn, H. S., Lee, J. Y., Fitzgerald, K. A., Young, H. A., Akira, S. and Hwang, D. H. : Specific inhibition of MyD88-independent signaling pathways of TLR3 and TLR4 by resveratrol: molecular targets are TBK1 and RIP1 in TRIF complex. *J. Immunol.* **175**, 3339 (2005).
- 144) Zhang, C., Lin, G., Wan, W., Li, X., Zeng, B., Yang, B. and Huang, C. : Resveratrol, a polyphenol phytoalexin, protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury via the TLR4/NF-kappaB signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* **29**, 557 (2012).
- 145) Xu, H. Q. and Hao, H. P. : Effects of iridoid total glycoside from *Cornus officinalis* on prevention of glomerular overexpression of transforming growth factor beta 1 and matrixes in an experimental diabetes model. *Biol. Pharm. Bull.* **27**, 1014 (2004).
- 146) Chang, J. S., Chiang, L. C., Hsu, F. F. and Lin, C. C. : Chemoprevention against hepatocellular carcinoma of *Cornus officinalis* in vitro. *Am. J. Chin. Med.* **32**, 717 (2004).
- 147) Jiang, W. L., Chen, X. G., Zhu, H. B. and Tian, J. W. : Effect of cornuside on experimental sepsis. *Planta Med.* **75**, 614 (2009).
- 148) Kang, D. G., Moon, M. K., Lee, A. S., Kwon, T. O., Kim, J. S. and Lee, H. S. : Cornuside suppresses cytokine-induced proinflammatory and adhesion molecules in the human umbilical vein endothelial cells. *Biol. Pharm. Bull.* **30**, 1796 (2007).
- 149) Jiang, W. L., Zhang, S. M., Tang, X. X. and Liu, H. Z. : Protective roles of cornuside in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *Phytomedicine.* **18**, 266 (2011).
- 150) Li, X. Z., Liu, J. X., Shang, X. H. and Fu, J. H. : Protective effects of hydroxysafflor yellow A on acute myocardial ischemia in dogs. *Chin. Pharmacol. Bull.* **533** (2006).
- 151) Zang, B. X., Wu, W., Li, W. R., Li, J. R., Li, J. S. and Wang, Y. Q. : Study on the anticoagulation effect of gross safflor yellow prepared by silica gel adsorption. *Chin. Pharm. J.* **37**, 106 (2002).
- 152) Hiramatsu, M., Komatsu, M., Xu, Y. and Kasahara, Y. : In vitro and in vivo study of antioxidant action in food plant (*carthamus tinctorius* linne). *Pathophysiology* **5**, 79 (1998).
- 153) Wang, C., Zhang, D., Li, G., Liu, J., Tian, J., Fu, F. and Liu, K. : Neuroprotective effects of safflor yellow B on brain ischemic injury. *Exp. Brain Res.* **177**, 533 (2007).
- 154) Meselhy, M. R., Kadota, S., Momose, Y., Hattori, M. and Namba, T. : Tinctormine, a novel Ca²⁺ antagonist N-containing quinochalcone C-glycoside from *Carthamus tinctorius* L. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **40**, 3355 (1992).
- 155) Shan, H. L., Yang, B. F., Li, Y. H., Li, Y. R. and Xu, C. Q. : Effect of safflower yellow pigment on abnormal

- electrophysiology of cardiac myocytes induced by oxygen-derived free radical. *Chin. J. Chin. Rehabil.* **8**, 6810 (2004).
- 156) Xue, H. Y., Wei, X. B. and Ding, H. : The protective effect of hydroxysafflower yellow A on hypoxia cardiomyocyte. *Zhong Guo Lao Nian Xue Za Zhi.* **27**, 140 (2007).
- 157) Han, S. Y., Li, H. X., Ma, X., Zhang, K., Ma, Z. Z. and Tu, P. F. : Protective effects of purified safflower extract on myocardial ischemia in vivo and in vitro. *Phytomedicine.* **16**, 694 (2009).
- 158) Duan, J. L., Wang, J. W., Guan, Y., Yin, Y., Wei, G., Cui, J., Zhou, D., Zhu, Y. R., Quan, W., Xi, M. M. and Wen, A. D. : Safflor yellow A protects neonatal rat cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury in vitro. *Acta Pharmacol. Sin.* **34**, 487 (2013).
- 159) Colin-Gonzalez, A. L., Ortiz-Plata, A., Villeda-Hernandez, J., Barrera, D., Molina-Jijon, E., Pedraza-Chaverri, J. and Maldonado, P. D. : Aged garlic extract attenuates cerebral damage and cyclooxygenase-2 induction after ischemia and reperfusion in rats. *Plant Foods Hum. Nutr.* **66**, 348 (2011).
- 160) Chan, J. Y., Tsui, H. T., Chung, I. Y., Chan, R. Y., Kwan, Y. W. and Chan, S. W. : Allicin protects rat cardiomyoblasts (H9c2 cells) from hydrogen peroxide-induced oxidative injury through inhibiting the generation of intracellular reactive oxygen species. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **65**, 868 (2014).
- 161) Nagle, D. G., Ferreira, D. and Zhou, Y. D. : Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry* **67**, 1849 (2006).
- 162) Piao, C. S., Kim, D. S., Ha, K. C., Kim, H. R., Chae, H. J. and Chae, S. W. : The Protective Effect of Epigallocatechin-3 Gallate on Ischemia/Reperfusion Injury in Isolated Rat Hearts: An ex vivo Approach. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* **15**, 259 (2011).
- 163) Miquel, J., Bernd, A., Sempere, J. M., Diaz-Alperi, J. and Ramirez, A. : The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **34**, 37 (2002).
- 164) Maheshwari, R. K., Singh, A. K., Gaddipati, J. and Srimal, R. C. : Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci.* **78**, 2081 (2006).
- 165) Wongcharoen, W. and Phrommintikul, A. : The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Int. J. Cardiol.* **133**, 145 (2009).
- 166) Morimoto, T., Sunagawa, Y., Kawamura, T., Takaya, T., Wada, H., Nagasawa, A., Komeda, M., Fujita, M., Shimatsu, A., Kita, T. and Hasegawa, K. : The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *J. Clin. Invest.* **118**, 868 (2008).
- 167) Cheng, H., Liu, W. and Ai, X. : [Protective effect of curcumin on myocardial ischemia reperfusion injury in rats]. *Zhong Yao Cai.* **28**, 920 (2005).
- 168) Dickhout, J. G., Carlisle, R. E. and Austin, R. C. : Interrelationship between cardiac hypertrophy, heart failure, and chronic kidney disease: endoplasmic reticulum stress as a mediator of pathogenesis. *Circ. Res.* **108**, 629 (2011).
- 169) Drazner, M. H. : The progression of hypertensive heart disease. *Circulation.* **123**, 327 (2011).
- 170) Gheorghide, M. and Ambrosy, A. : Heart failure in 2010: one step forward, two steps back. *Nat. Rev. Cardiol.* **8**, 72 (2011).
- 171) Louis, X. L., Murphy, R., Thandapilly, S. J., Yu, L. and Netticadan, T. : Garlic extracts prevent oxidative stress, hypertrophy and apoptosis in cardiomyocytes: a role for nitric oxide and hydrogen sulfide. *BMC Complement Altern. Med.* **12**, 140 (2012).
- 172) Chang, S. H., Liu, C. J., Kuo, C. H., Chen, H., Lin, W. Y., Teng, K. Y., Chang, S. W., Tsai, C. H., Tsai, F. J., Huang, C. Y., Tzang, B. S. and Kuo, W. W. : Garlic Oil Alleviates MAPKs- and IL-6-mediated Diabetes-related Cardiac Hypertrophy in STZ-induced DM Rats. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2011**, 950150 (2011).
- 173) Brandle, M., al Makdessi, S., Weber, R. K., Dietz, K. and Jacob, R. : Prolongation of life span in hypertensive rats by dietary interventions. Effects of garlic and linseed oil. *Basic Res. Cardiol.* **92**, 223 (1997).
- 174) Givvimani, S., Munjal, C., Gargoum, R., Sen, U., Tyagi, N., Vacek, J. C. and Tyagi, S. C. : Hydrogen sulfide mitigates transition from compensatory hypertrophy to heart failure. *J. Appl. Physiol.* **110**, 1093 (2011).
- 175) Minamishima, S., Bougaki, M., Sips, P. Y., Yu, J. D., Minamishima, Y. A., Elrod, J. W., Lefer, D. J., Bloch, K. D. and Ichinose, F. : Hydrogen sulfide improves survival after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation via a nitric oxide synthase 3-dependent mechanism in mice. *Circulation* **120**, 888 (2009).
- 176) Yong, Q. C., Hu, L. F., Wang, S., Huang, D. and Bian, J. S. : Hydrogen sulfide interacts with nitric oxide in the heart: possible involvement of nitroxyl. *Cardiovasc. Res.* **88**, 482 (2010).
- 177) Li, L., Hsu, A. and Moore, P. K. : Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation—a tale of three gases! *Pharmacol. Ther.* **123**, 386 (2009).