

영경귀 유래 Silymarin의 단독 및 알코올 병용 시 혈압 조절 효과

제현동¹, 민영실^{2*}

¹대구가톨릭대학교 약학대학 교수, ²중원대학교 의약바이오학과 부교수

The Effect of Silymarin and Ethanol Intake on Vascular Contractility

Hyun Dong Je¹, Young Sil Min^{2*}

¹Professor, Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Daegu Catholic University

²Associate Professor, Dept. of Pharmaceutical Science, Jungwon University

요약 역학 조사에서 알코올 섭취와 고혈압 증가 사이에 인과관계가 있어서 이번 연구에서 영경귀 유래 silymarin의 단독 및 알코올 병용 투여에서 혈관수축 억제능을 관찰하였고 아직 불분명한 수축성 조절 기전에 대해 효능제 선택적 조절 가설을 수립하여 조사하였다. 내피가 손상된 혈관이 수조 내 현수되었고 혈관에 의한 기계적 신호가 등장력 변환기에서 전기적 신호로 변환되어 생리측정기에 표시되었다. 저농도의 ethanol과 silymarin은 혈관 내피에서 산화질소 생성 작용 외에 평활근에 대한 직접 작용으로 동맥의 수축성을 감소시킬 것으로 추측되었는데 인위적으로 내피가 손상된 동맥에서 ethanol과 병용된 silymarin이 silymarin 단독에 비해 굵은 미세섬유성 조절성 수축약 (fluoride, thromboxane mimetic)에 의한 혈관 수축 억제에 차이가 없었고 silymarin 단독에 비해 가는 미세섬유성 조절성 phorbol ester에 의한 혈관 수축 억제에 차이가 없었다. 따라서 silymarin 단독은 내피 의존성 산화질소 생성과 내피에 비의존적으로 평활근에서 주로 ROCK 활성 감소에 참여하여 결과적으로 평활근에서 악틴-미오신 상호작용을 억제하여 혈관을 이완시키고 ethanol은 내피 의존성 산화질소 생성 외에 평활근에 대한 작용이 없는 것으로 생각된다.

키워드 : 내피, 알코올, 평활근, 혈관수축, 플루오리드, 실리마린

Abstract In the study, we endeavored to assess the convergence effect of Silybum marianum-derived silymarin and epidemiologically-correlated alcohol intake on vascular contractility and to determine the mechanism involved. There were few reports addressing the question whether thin or thick filament modulation is included in ethanol and silymarin-induced regulation. We hypothesized that ethanol at a low concentration and silymarin play a role in agonist-dependent regulation of vascular contractility. Denuded arterial muscles of Sprague-Dawley male rats were suspended in organ baths and isometric tensions were transduced and recorded using isometric transducers and an automatic data acquisition system. Interestingly, both silymarin and ethanol didn't encourage silymarin alone-induced inhibition in agonists-induced contraction suggesting that endothelial nitric oxide synthesis might be involved in ethanol or silymarin-induced modulation of vascular contractility and additional pathways besides endothelial nitric oxide synthesis such as ROCK inactivation might be involved in the silymarin-induced modulation of vascular contractility.

Key Words : Endothelium, Ethanol, Smooth muscle, Vasoconstriction, Fluoride, Silymarin

*Corresponding Author : Young Sil Min(youngsil31@jwu.ac.kr)

Received May 9, 2022

Accepted July 20, 2022

Revised June 23, 2022

Published July 28, 2022

1. 서론

현대인의 일상생활은 다양한 환경이 지배하고 있는데 비만, 흡연, 음주는 혈관에 손상을 주어 혈관세포의 비정상적 비대와 혈전의 침착, 이상증식, 퇴화와 혈관의 구조적 기능 변형을 유발하고 고혈압, 죽상경화, 심혈관 및 뇌혈관 질환을 초래한다. 그런데 알코올은 사회적 관계를 증가시키고 긴장을 경감시키며 부정적이고 우울한 기분을 전환시켜주는 도구가 된다[1]. 게다가 알코올의 적당량 섭취는 HDL-C 수준 상승과 관련하여, 죽상경화 등 심혈관계 질환을 억제할 수 있다. 하루 28.3 그램 미만의 소량의 음주가 혈관을 이완시켜 혈압을 감소시키며 음주량에 따라 혈압이 증가하여 술의 양과 혈압과의 관계는 J 또는 U형의 곡선을 나타낸다. 그런데 장기간 과량의 음주에 의해 혈압이 증가하는데 이는 음주의 양과 빈도에 비례하지만 연령, 성별, 식염의 섭취량,식이습관, 인종, 비만도, 운동정도, 스트레스 정도, 동반 질병과 차이가 없이 과량의 술을 마실수록 혈압이 증가한다[2]. 아마도 교감 신경계, renin-angiotensin system, vasopressin, cortisol, endothelin 등의 자극, nitric oxide 등 혈관 확장 물질의 억제, calcium, magnesium의 결핍, 혈관 평활근에서 세포내 calcium, 기타 전해질 등 증가, 나트륨 평형 변화, acetaldehyde 증가 등이 작용하는 것으로 생각된다[3]. 그리고 노화와 고혈압, 죽상경화증, 비만, 당뇨병 등 대사성 질병에서 내피의 손상과 기능 감소에 의해 혈압조절 기능이 제한된다[4]. 고혈압에 대해 칼슘 통로 차단약, 베타 차단약, 안지오텐신 수용체 차단약 또는 이뇨약이 이용되고 있지만 보상성 빈맥, 부정맥, 수분 및 염분 저류, 혈청 지질성분에 대한 손상 등을 유발하여 현재까지 치료 효력과 부작용이 개선된 치료약을 개발하고자 노력하고 있다[5].

실리마린은 영경귀 *Silybum marianum*에서 분리된 polyphenolic flavonoid로서 silybinin이 주성분이며 기타 silybin, dihydrosilybin, silydianin, silychristin 등이 있다[6]. Silymarin (Fig. 1 참고)은 항산화효과, 지질과산화 억제효과 등에 의해 간 보호효과가 있고 간세포막의 독성물질이 수용체와 결합 후 세포막을 파괴하는 작용을 억제하여 세포를 안정화시켜 간세포를 보호하고 혈중지단백의 대사를 정상화시켜 혈중 콜레스테롤 수치를 감소시키고 비소세포 폐암, 전립선암, 방광암에서 상피간엽전환 epithelial-

mesenchymal transition 억제를 통해 항암작용을 나타낸다[7].

효능약 또는 항진된 혈관내압에 의한 혈관평활근 수축은 칼슘과 calmodulin에 의한 미오신의 조정성 경사슬의 인산화를 포괄하는 평활근의 생화학적 경로에 의지하며 이들의 존재는 분리된 혈관 평활근에서 세포내 칼슘이온에 대한 발광의 측정과 전기영동상 측정으로 직접적으로 관찰되었다. 혈관 평활근 수축의 출발이 미오신의 20 kDa 경사슬 인산화의 칼슘의존적 항진에 의해 조정된다고 제시되었지만[8] 기타 경로들도 세포내 칼슘이온의 증가와 관련없이 미오신의 20 kDa 경사슬 인산화를 조정하여 평활근 수축성을 조정한다고 확인되었다[9-11]. 미오신 경사슬 인산화가 미오신과 악틴의 상호작용 및 평활근 수축을 항진시키지만 미오신 경사슬 인산화와 수축의 강도는 세포내 칼슘이온농도 증가와 일치하지 않으며 효능약 투여에 의한 미오신 경사슬 인산화나 수축력의 크기는 보통 세포내 칼슘이온 농도의 증가에 의한 것보다 커서 칼슘이온 감각이라고 묘사된다[8]. 그러므로 미오신 경사슬 인산화 수준과 수축 정도를 조정하는 대체기전이 제시되었다. 즉 arachidonic acid, phosphatase inhibitor protein-17, guanine nucleotide-exchange factors (Rho GEFs), Rho A, Rho-associated coiled-coil forming protein kinase (ROCK) 등에 의한 미오신 인산가수분해효소의 제한[12-16] 또는 mitogen activated protein kinase kinase 1, 2 / Extracellular signal regulated kinase 1,2 (MEK1, 2 / ERK1, 2) 등이 관련된 악틴 섬유성 (가는 미세섬유성) 조절 등이 칼슘이온 감각에서 중요한 경로라는 것이 밝혀졌다[16].

수축약에 의한 혈관 수축에 가는 미세섬유성 조절과 굵은 미세섬유성 조절이 포함되는데 수축약 fluoride와 thromboxane 유사체에 의한 수축에 RhoA/ROCK 경로 활성화가 중요하며 반면에 phorbol ester와 thromboxane 유사체에서 주로 가는 미세섬유성 경로를 통해 자극되는 것으로 보고되었는데[13] 수축제, ethanol 및 silymarin에 의한 혈관 수축성 조정 기전에 대해 RhoA/Rho-kinase 신호전달경로 활성화, 미오신 인산가수분해효소 비활성화, 인산화 의존성 억제성 단백질 비활성화 등 보조적 기전에 대해 밝혀진 내용이 적다. 따라서 우리는 수축제, ethanol 및 silymarin이 단독 또는 병용 투여되어 내피가 제거되

고 기능이 억제된 혈관의 확장에 특정 역할을 수행할 것으로 추측하였고 혈관내피도 혈관 수축성 조절에 참여하므로 혈관내피가 제거되고 기능이 억제된 혈관이 사용되었고 수축에 의한 기계적 신호는 등장력 변환기에 의해 전기적 신호로 변형되어 생리측정기에서 기록되었다.

만약 silymarin과 ethanol이 내피에만 작용한다면 silymarin은 노인이나 성인병 환자에서 효과가 소실될 것이다. 그런데 내피가 제거되고 기능이 억제된 혈관에서 silymarin이 효과적이라면 내피에 의한 산화질소 생성 외에 silymarin이 평활근에 직접 작용하여 노인이나 성인병 환자에서 치료 작용이 나타날 것이다. 따라서 silymarin 투여가 혈압 조절에 중요한 역할을 수행하여 기존의 혈압조절약과 병용 투여시 다양한 상호작용을 나타낼 수 있다. 다양한 성인병에서 손상되기 쉬운 혈관 내피의 중요성을 인식하고 silymarin의 내피 비의존성 혈관 긴장도 조절 작용과 그 작용기전을 조사하고 그 유사체 analog의 순환기계 질병 이용 가능성과 약물 상호작용에 대해 검토하고자한다.

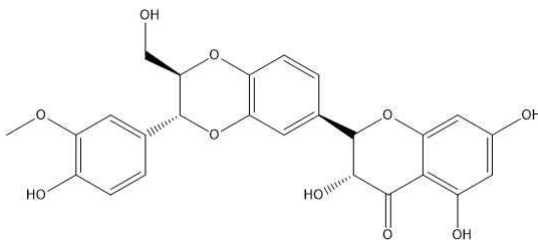


Fig. 1. Chemical structures of the upper ethanol and silymarin

2. 실험방법

2.1 재료, 시약 및 기계기구

다음과 같은 재료와 시약을 사용하였다. Norepinephrine, phenylephrine, silymarin, sodium/potassium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, sodium bicarbonate, acetylcholine, glucose monohydrate은 Sigma-Aldrich Chemicals (St. Louis, MO, USA)에서 구입 및 사용하였고, etomidate와 SD (Sprague-Dawley) rat은 B/Braun (Germany), Dongwon (Dongwon, Korea), Samtako Bio (Samtako Bio, Korea)와 Hyochang

Science (Hyochang Science, Korea)에서 구입 및 사용하였다. 그 외 기타 시약은 특급 또는 일급으로 구입하였다. 사용된 약품은 생리식염수나 Krebs 용액에 녹여 사용하였다.

2.2 대동맥분리

본 실험은 US National Institute of Health (NIH, 1996)에서 출판한 실험동물의 care와 use에 대한 guide에 따라서 수행하였다 (IACUC-2013-042)[17]. 무게 200-220g의 웅성 Sprague-Dawley 흰 쥐를 실험에 사용하였다. 실험 당일에 etomidate (0.3 mg/kg) 복강투여 마취하고 고정시켰다. 가슴 부위 절개로 흉곽 개방하고 수술용 도구로 심장과 주변 부위를 노출시켰다. 폐와 심장은 분리하지 않았고 대동맥 적출을 위한 공간을 확보하기 위해 왼쪽으로 밀어서 생리식염수를 분무하였다. 대동맥은 간 부근에서 심장부위까지 적출하였고 차가운 Krebs 용액에 담구었다. 혈관내 혈액과 주변 결합조직은 분리하였다. 대동맥은 4 mm 길이의 고리로 잘랐고 내피가 물리적으로 제거하였다.

2.3 기계적 수축성 측정

동맥 근육 조직은 myograph 수조 내부에서 2개의 금속 고리에 고정시켰다. 아래쪽 고리는 수조바닥에 고정되고 위쪽 고리는 등장력 변환기 (FT03C; Grass Instrument Company, Quincy, MA, USA)에 연결하였다. 변환기의 신호는 피지오그래프 (PowerLab/8SP; AD Instruments, Castle Hill, NSW, Australia)에서 수집·기록되었다. 수조의 내부 용적은 10 ml이고 수조 안의 용액은 37℃에서 95% O₂와 5% CO₂로 포화하였다. Krebs 용액의 조성은 아래에 표시와 같다. KCl, 4.7; NaCl, 115.0; NaHCO₃, 25.0; CaCl₂, 2.5; MgCl₂, 1.2; KH₂PO₄, 1.2; glucose, 10.0. 용액의 pH는 7.4로 조정하였다. 1시간의 평형기간동안 휴지기 장력은 2.0g으로 유지시키고, 용량-반응 곡선을 생성하기 위해 평형기간 후 동맥 고리는 수축제로 수축하고 근육이 충분히 수축할 때 실험을 진행하였다.

2.4 통계분석

실험결과로서 정량적 결과들은 mean ± SEM으로 표시하였고 통계적 유의성 처리에서 2 sample *t*-test 대신에 각각 용매 처리군과 silymarin 처리군에 대한 Student's *t*-

test와 silymarin 처리군과 silymarin+ethanol 처리군에 대한 Student's *t*-test를 실행하여 유의수준 0.05를 기준으로 통계학적 유의성 유무를 판단하였다.

3. 실험결과

3.1 내피가 제거되고 기능이 억제된 aorta에서 fluoride에 의한 수축에 대하여 ethanol 단독 및 silymarin 병용효과

분리한 쥐 동맥의 휴지기 장력은 혼합 기체가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 정상 상태에 도달하였고 휴지기 장력은 2.0 g으로 조정하였다. 물리적으로 내피를 제거하고 기능이 억제된 aorta에서 ethanol, silymarin (100 μ M) 투여 시 기저 수축에 대한 효과는 없었고 ROCK에 대한 full activator로 알려져 있는 fluoride (6 mM)에 대한 자극에 silymarin은 억제 작용을 나타내었고 (농도 0.1 mM에서 $p < 0.05$) ethanol과 병용 투여 시 추가적인 억제 작용이 나타나지 않았다 (농도 0.1 mM에서 $p = 0.05$). Fig. 2에서와 같이 ethanol은 내피 의존성 산화질소 생성 외에 ROCK 활성 억제 효과가 없는 것으로 확인되었다.

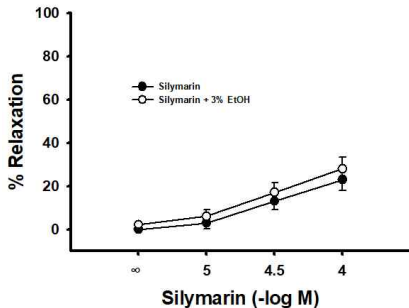


Fig. 2. The effect of vasoconstrictor and ethanol on the fluoride-induced contraction in denuded muscles. Data are expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM

3.2 내피가 유지된 aorta에서 fluoride에 의한 수축에 대하여 ethanol 단독 및 silymarin 병용 효과

분리된 쥐 동맥의 휴지기 장력은 혼합 기체가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 정상 상태에 이르렀고 휴지기 장력은 2.0 g으로 조정되었다. Fig. 3과 같이 내피가 제거되지 않은 aorta에서 ethanol, silymarin (100

μ M) 투여 시 기저 수축에 대한 효과는 없고 ROCK에 대한 full activator로 알려져 있는 fluoride (6 mM)에 대한 자극에 silymarin은 유의성 있는 억제 작용을 보였고 (농도 0.1 mM에서 $p < 0.05$) ethanol과 병용 투여 시 추가적인 억제 작용이 나타나지 않았다 (농도 0.1 mM에서 $p = 0.37$). 따라서 ethanol은 평활근 직접 작용 없이 주로 내피 의존성 산화질소 생성을 통해 작용하는 것으로 확인되었다.

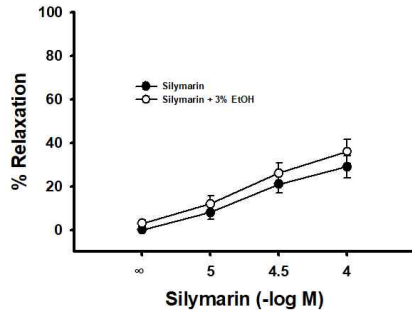


Fig. 3. The effect of vasoconstrictor and ethanol on the fluoride-induced contraction in intact muscles. Data are expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM

3.3 내피가 제거되고 기능이 억제된 aorta에서 thromboxane mimetic에 의한 수축에 대하여 ethanol 단독 및 silymarin 병용 효과

분리한 쥐 동맥의 휴지기 장력은 혼합 기체가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 정상 상태에 도달하였고 휴지기 장력은 2.0 g으로 조정하였다. Fig. 4에서 보이는 바와 같이 물리적으로 내피가 제거되고 기능이 억제된 aorta에서 ethanol, silymarin (100 μ M) 투여 시 기저 수축에 대한 작용은 없었고 ROCK를 활성화시키고 MEK/ERK가 관련되는 약된 섬유성 (가는 미세섬유성) 조절을 활성화시켜 평활근을 수축시킨다고 알려진 thromboxane mimetic에 의한 자극에 대해 silymarin은 유의성 있는 억제 작용을 나타내었고 (농도 0.1 mM에서 $p < 0.05$) ethanol과 병용 투여 시 추가적인 억제 작용이 나타나지 않았다 (농도 0.1 mM에서 $p = 0.46$). 따라서 ethanol은 내피 의존성 산화질소 생성 외에 ROCK 또는 MEK/ERK 활성 억제 효과가 없는 것으로 확인되었다.

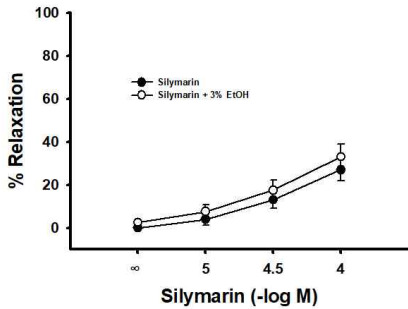


Fig. 4. The effect of ethanol and silymarin on the thromboxane mimetic-induced contraction in denuded muscles. Data are expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM

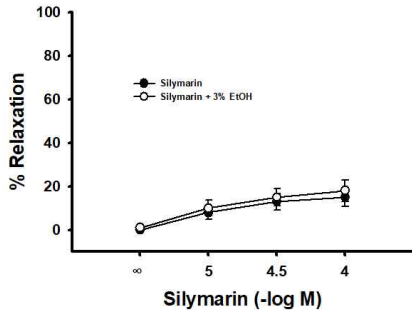


Fig. 5. The effect of ethanol and silymarin on the phorbol 12,13-dibutyrate-induced contraction in denuded muscles. Data are expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM

3.4 내피가 제거되고 기능이 억제된 aorta에서 phorbol ester에 의한 수축에 대하여 ethanol 단독 및 silymarin 병용 효과

분리된 쥐 동맥의 휴지기 장력은 혼합 기체가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 정상 상태에 이르렀고 휴지기 장력은 2.0 g으로 조정되었다. 물리적으로 내피가 제거되고 기능이 억제된 aorta에서 ethanol, silymarin (100 μM) 투여 시 기저 수축에 대한 작용이 없고 MEK/ERK가 관여되는 약된 섬유성 (가는 미세섬유성) 경로를 활성화시켜 혈관 평활근을 수축시킨다고 알려진 phorbol ester (PDBu)에 의한 자극에 대해 silymarin은 약한 억제 작용을 나타내었고 (농도 0.1 mM에서 p<0.05) ethanol과 병용 투여 시 추가적인

억제 작용이 나타나지 않았다 (농도 0.1 mM에서 p=0.67). Fig. 5에 표시된 바와 같이 ethanol은 내피 의존성 산화질소 생성 외에 MEK/ERK 활성화 억제 효과가 없는 것으로 확인되었다.

4. 고찰

영경귀의 주요 성분인 silymarin은 항산화 효과, 지질과산화억제 효과 등에 의해 간 보호작용이 있고 간세포막의 독성물질이 수용체와 결합 후 세포막을 파괴하는 작용을 억제하여 세포를 안정화시켜 간세포를 보호하고 혈중지단백의 대사를 정상화시켜 혈중 콜레스테롤 수치를 감소시키고 비소세포 폐암, 전립선암, 방광암에서 상피간엽전환 억제를 통해 항암작용을 나타낸다 [18]. 본 연구에서 내피를 제거하고 기능을 억제한 혈관을 이용하여 유효 성분인 silymarin의 추가 기전을 조사하고 수축제와 ethanol의 혈관수축기전 규명으로 뇌졸중, 죽상경화증 등 순환기계질환 치료제 개발에 응용하고자 한다. 그러므로 이번 실험에서 내피를 제거하고 기능을 제한한 혈관을 사용하여 ethanol과 silymarin의 추가 기전을 조사하게 되었다. 한편 혈관 수축 기전에 효능약 투여에 의한 미오신 경사슬 인산화나 수축력의 크기는 대개 세포질내 칼슘이온 농도 증가에 의한 것보다 크며 이 현상은 칼슘이온 감각이라고 묘사된다 [8]. 그러므로 미오신 경사슬 인산화 수준과 수축 정도를 조정하는 대체 기전이 제안되었다. 즉 PKC, MEK에 의한 가는 미세섬유성 조정이나 guanine nucleotide-exchange factors (Rho GEFs), Rho A, Rho-kinase 등에 의한 미오신 인산가수분해효소의 제한이 칼슘이온 민감화에서 중요한 경로라는 것이 추가적인 연구들에서 밝혀졌다[12-15].

그 중 fluoride는 주로 RhoA / ROCK를 활성화하여 평활근을 수축시킨다고 알려져 있는데[19] 내피가 유지되거나 내피가 제거된 aorta에서 Fig.2와 3에서 보는 바와 같이 silymarin은 fluoride에 의한 수축에 대해 억제 작용을 나타내었다. 따라서 fluoride에 의한 혈관 평활근 수축에서 silymarin은 Rho A / ROCK 활성을 억제하여 작용하는 것으로 생각되었다. 한편 phorbol ester는 주로 MEK, ERK 등을 자극하여 혈관 평활근을 수축시킨다고 알려져 있는데 내피를 제거하고 기능이 억제된 aorta에서 silymarin은 phorbol ester에 의한 수축에 대해 약한 억제 작용을 나타내었

다는 것은 Fig. 5에서 보여주고 있다. 따라서 fluoride, thromboxane A₂ 유사체, phorbol ester에 의한 혈관 평활근 수축에서 silymarin은 MEK, ERK 보다는 Rho A / ROCK 등을 불활성화시켜 작용하는 것으로 추측되었다는 내용은 Fig. 2, 3, 4에서 잘 보여지고 있다. 따라서 노화 또는 뇌졸중, 죽상경화증 등 순환기계 질병에서 혈관의 이완 기능이 손상되어 이완이 감소되기 쉬운데 이 경우에 적절한 ethanol, silymarin 유사체도 aorta에서 혈관압 조절 효과가 제한적일 것으로 판단할 수 있다. 따라서 aorta에서 silymarin은 간기능 개선, 간암 조절 외에 평활근의 운동성도 일부 조정하는 것으로 추측된다.

5. 결론

본 실험에서는 뇌졸중, 심혈관계 질병 등에 대해 치료와 예방을 목적으로 이용될 수 있는 ethanol, silymarin에서의 선택적 혈관 확장 기전에 대해 조사하여 silymarin, ethanol 병용 또는 단독 요법에서의 부작용과 새로운 가능성을 검토하고자 하였다. silymarin은 내피에 대한 자극 외에 보조적인 기전으로 내피에 비의존적으로 평활근 자체의 악틴-미오신 상호작용을 억제하여 작용하는 것으로 추측되며 세부적으로 주로 ROCK (Rho-associated coiled-coil forming protein kinase) 불활성화에 관여하는 것으로 생각된다. 향후 ethanol과 silymarin의 Rho A / Rho-kinase 활성 조절, myosin 인산가수분해효소 활성 조절, ERK, MEK 의존성 가는 미세섬유성 경로 조정 등에 대해 생화학 및 분자생물학적 방법으로 관찰하고자 한다.

REFERENCES

- [1] L. J. Appel et al. (2003). Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*, *289*(16), 2083-2093. DOI: 10.1001/jama.289.16.2083.
- [2] P. J. Elmer et al. (2006). Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*, *144*(7), 485-495. DOI: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00007
- [3] J. R. Emberson, A. G. Shaper, S. G. Wannamethee, R. W. Morris & P. H. Whincup. (2005). Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time. *Am J Epidemiol*, *161*(9), 856-863. DOI: 10.1093/aje/kwi111
- [4] H. Lee et al. (2010). Factors associated with control of blood pressure among elderly people diagnosed with hypertension in a rural area of South Korea: the Chungju Metabolic Disease Cohort Study (CMC study). *Blood Press*, *19*(1), 31-39. DOI: 10.3109/08037050903424117
- [5] W. Motz & B. E. Strauer. (1994). Benefits and risks of hypertension therapy from the cardiac viewpoint. *Review Z Kardiol*, *83*(3), 179-187.
- [6] L. Abenavoli, R. Capasso, N. Milic & Capasso, F. (2010). Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytotherapy Research*, *24*, 1423-1432. DOI: 10.1002/ptr.3207
- [7] S. Cufi et al. (2013). Silibinin meglumine, a water-soluble form of milk thistle silymarin, is an orally active anti-cancer agent that impedes the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma cells. *Food and Chemical Toxicology*, *60*, 360-368. DOI: 10.1016/j.fct.2013.07.063
- [8] A. P. Somlyo & A. V. Somlyo. (1994). Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature*, *372*, 231-236. DOI: 10.1038/372231a0
- [9] A. P. Somlyo & A. V. Somlyo. (1998). From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. *Acta Physiologica Scandinavica*, *164*, 437-448. DOI: 10.1046/j.1365-201X.1998.00454.x
- [10] M. Uehata et al. (1997). Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*, *389*, 990-994. DOI: 10.1038/40187
- [11] S. Sakurada et al. (2003). Ca²⁺-dependent activation of Rho and Rho-kinase in membrane depolarization-induced and receptor stimulation-induced vascular smooth muscle contraction. *Circulation Research*, *93*, 548-556. DOI : 10.1161/01.RES.0000090998.08629.60
- [12] T. Kitazawa, M. Masuo & A. P. Somlyo. (1991). G protein-mediated inhibition of myosin light-chain phosphatase in vascular smooth muscle. *Proceedings of National Academy of Sciences of USA*, *88*, 9307-9310.
- [13] A. Gohla, G. Schultz & S. Offermanns. (2000). Roles for G(12)/G(13) in agonist-induced vascular

smooth muscle cell contraction. *Circulation Research*, 87, 221-227.
DOI : 10.1161/01.res.87.3.221

- [14] T. Leung, E. Manser, L. Tan & L. Lim. (1995). A novel serine/threonine kinase binding the Ras-related RhoA GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(49), 29051-29054.
DOI : 10.1074/jbc.270.49.29051
- [15] T. Matsui et al. (1996). Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *The EMBO Journal*, 15, 2208-2216. PMID: 8641286
- [16] W. G. Wier & K. G. Morgan. (2003). Alpha-1-adrenergic signaling mechanisms in contraction of resistance arteries. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 150, 91-139.
DOI : 10.1007/s10254-003-0019-8
- [17] J. D. Clark et al (1997). The 1996 guide for the care and use of laboratory animals. *ILAR journal*, 38(1), 41-48. DOI : 10.1093/ilar.38.1.41
- [18] S. Cufi et al. (2013). Silibinin meglumine, a water-soluble form of milk thistle silymarin, is an orally active anti-cancer agent that impedes the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma cells. *Food Chem Toxicol*, 60, 360-368.
DOI : 10.1016/j.fct.2013.07.063
- [19] S. B. Jeon et al (2006). A role for Rho kinase in vascular contraction evoked by sodium fluoride. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 343(1), 27-33. PMID: 16527249

제 현 동(Hyun Dong Je)

[정회원]



- 1994년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학사)
- 1996년 8월 : 중앙대학교 약학과 (약학석사)
- 1999년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학박사)

- 1999년 3월 : 미국생물의학연구소 연구원
- 2005년 9월~현재 : 대구가톨릭대학교 약학과 교수
- 관심분야 : 약물학, 천연물, 순환기계약리
- E-Mail : hyundong@cu.ac.kr

민 영 실(Young Sil Min)

[정회원]



- 1992년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학사)
- 2001년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학석사)
- 2004년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학박사)

- 2009년 3월~현재 : 중원대학교 의약바이오과 부교수
- 관심분야 : 건강, 약리학, 천연물
- E-Mail : youngsil31@jwu.ac.kr