<원 저>

선천성 고혈압 흰쥐에서 두릅 에탄올 추출물의 항고혈압 효과

진주연¹ · 박은혜¹ · 전윤아^{1,2} · 이영재^{1,*}

¹제주대학교 수의과대학, ²두웰바이오

(접수: 2017년 5월 4일, 수정: 2017년 6월 21일, 게재승인: 2017년 7월 14일)

Antihypertensive effect of ethanol extracts of *Aralia elata* in spontaneously hypertensive rats

Ju-Youn Jin¹, Eun-Hye Park¹, Yoon-A Jeon^{1,2}, Young-Jae Lee^{1,*}

¹College of Veterinary Medicine, Jeju National University, Jeju 63243, Korea

²Dowellbio Inc., Suwon 16229, Korea

(Received: May 4, 2017; Revised: June 21, 2017; Accepted: July 14, 2017)

Abstract: Antihypertensive effects of ethanol extracts of *Aralia elata* (Miq.) Seem. (AE) were investigated in spontaneously hypertensive rats (SHR). SHR aged 14 weeks were treated for 8 weeks with AE (10 or 50 mg/kg/day) or amlodipine besylate (Am; 10 mg/kg/day) orally. Hypertension results in injury to several organs and can produce a significant increase in malondialdehyde (MDA) content as a result of lipid peroxidation and endothelial dysfunction. In this study, oral administration of AE and Am significantly reduced systolic blood pressure, organ weight index, and MDA content in tissues but increased significantly the plasma nitrite and nitrate concentrations. The endothelium-dependent relaxant activities of acetylcholine (10^{-10} – 10^{-3} M) in norepinephrine (NE)-precontracted aorta were increased in AE- and Am-treated rats. Particularly strong endothelium-dependent relaxant activities were observed in AE-treated (50 mg/kg) rats. The endothelium-independent relaxant activities of sodium nitroprusside (10^{-10} – 10^{-3} M) in NE-precontracted aorta were not changed. The results of this study suggest that AE has both antihypertensive and end-organ protective effects in SHR.

Keywords: *Aralia elata*, hypertension, lipid peroxidation, nitric oxide

서 론

고혈압은 만성순환기계 질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환으로 본태성 및 속발성 고혈압으로 분류된다. 고혈압 환자의 대부분은 원인을 규명하기 어려운 본태성 고혈압 환자로 유전적 원인과 고염식의 다량섭취나 스트레스 등의 환경인자가 복합적으로 작용하여 혈압 조절기구에 이상이 생기는 질환이다 [29]. 고혈압은 특징적인 별도의 자각증상이 없지만, 진행에 따라 심장비대, 뇌졸중, 신부전(renal insufficiency) 및 동맥경화증 등의 치명적인 합병증을 유발할 수 있기 때문에 더욱 적극적인 관리와 치료가 요구된다 [4, 15, 17].

고혈압 치료는 식이요법과 운동 등의 비약물요법이 우선으로 권장되며 환자의 상태에 따라 혈압 강하제 등의 약물이 사용된다. 현재 사용되고 있는 고혈압의 치료약물은 약리

기전에 따라 Ca^{2+} -channel 차단제, β -수용체 차단제, angiotensin converting enzyme 저해제, angiotensin II 수용체 차단제, 혈관 확장제 및 이노제 등으로 분류하고 있다 [3, 27]. 이처럼 현재 개발되어 사용되고 있는 고혈압 치료제는 다양한 약리작용을 가지고 있으나, 많은 경우 혈액 점도의 증가, 전해질의 불균형, 당뇨병 유발, 심부전증 악화 및 신장기능 장애 등의 부작용이 보고되고 있다 [30]. 또한 대부분 평생 복용해야 하는 점을 고려하면 고혈압 치료제는 특히 안전성이 강조된다.

자생식물은 오래전부터 민간에서 약용 등으로 사용되어온 예가 많아, 사용에 따른 부작용의 위험성이 비교적 적으며, 화학합성에 의한 약물개발과는 달리 새로운 약리 활성 물질을 찾을 수 있는 가능성이 많을 것으로 기대되고 있다.

두릅나무(*Aralia elata* Seem.)는 두릅나뭇과(*Araliaceae*)에

*Corresponding author

Tel: +82-64-754-3371, Fax: +82-64-756-3354

E-mail: yjlee3@jejunu.ac.kr

속하는 식물로서, 예로부터 한방, 민간요법, 식용 등으로 다양하게 이용되어 왔으며 [19], 혈당저하 및 당뇨병에 대한 효과 [16, 26], 알코올 흡수저해 효과 [31, 32], 세포보호 효과 [25], 위염 및 위궤양에 대한 효과 [12, 19], 그리고 항산화 효과 [3] 등이 보고되어 있다. 이러한 두릅나무의 약리 주성분으로는 congmuynosides A, C, D와 triterpenoid saponin, 3,4-dihydroxybenzoic acid, oleanolic acid 및 echinocystic acid 등이 알려져 있다 [20, 28, 33]. 그러나 아직 두릅의 항고혈압 효과에 관한 보고는 찾아보기 힘든 실정이다.

따라서 본 연구에서는 두릅나무의 항고혈압 효과를 알아보고자 수컷 선천성 고혈압 쥐 (spontaneously hypertensive rat, SHR)에 에탄올 추출물을 투여 후, 항고혈압 약물인 amlodipine의 효과와 비교하였다.

재료 및 방법

시료의 준비

두릅나무는 음지에서 건조한 후 미세하게 잘라 10배 부피의 95% 에탄올을 가하여 침출시킨 후 상등액을 여과했다. 여과된 침출물을 회전농축기로 농축 후 동결건조하여 건 고물(에탄올 추출물)을 만들었다. 에탄올 추출물은 dimethyl sulfoxide(DMSO)에 녹인 후 생리식염수로 희석, DMSO 농도가 최종 5% 이하가 되게 하여 실험에 사용하였다.

실험동물

실험동물은 14주령의 수컷 선천성 고혈압 쥐를 대한바이오텍(대한민국)로부터 구매하여 일주일간 순화시킨 후 실험에 사용하였다. 사료와 물은 자유롭게 공급하였으며, 명암 주기가 12시간 단위로 조절되는 실험동물실에서 사육하였다. 본 연구에서의 모든 동물실험은 제주대학교 동물실험 윤리위원회의 승인 하에 수행되었다(2007-0021). 투여 처리는 2가지 농도의 두릅나무 에탄올 추출물 투여군(10 mg/kg, 50 mg/kg), amlodipine 투여군(10 mg/kg), 그리고 대조군(5% DMSO)으로 나누어 8주간 1일 1회 경구 투여하였다.

수축기 혈압과 심박수 측정

혈압은 간접법(tail cuff method)으로 매주 측정하였다. 먼저 실험동물을 36°C에서 15~20분간 안정시킨 후, tail cuff와 pulse transducer(MLT 1050; ADInstruments, USA)를 꼬리에 부착하고, pulse transducer를 physiograph recorder에 연결하여 수축기 혈압을 측정하였다.

장기의 중량 변화

실험 최종일에 모든 실험동물을 CO₂ gas로 희생시킨 후 복대정맥으로 혈액을 채취하고 심장, 간, 신장 및 뇌를 적출하였다. 장기의 중량 변화를 보기 위하여 각각 적출된 장기의 무게를 실험동물의 체중으로 나누어 장기 무게 지표(organ weight index)를 구하였다.

혈장 nitric oxide(NO) 농도

채취한 혈액을 EDTA가 포함된 시험관에 넣어 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장 내 NO의 농도는 Miranda 등 [21]의 방법으로 측정하였다. 혈장에 2배 부피의 에탄올을 가하여 850 × g로 10분간 원심분리하여 단백질을 제거하였다. 상층액 100 µL에 동량의 vanadium(III) chloride를 넣어 nitrate를 nitrite로 변환시켰다. 이후 Griess reagent sulfanilamide와 N-(1-naphthyl) ethylenediamine을 각각 50 µL씩 넣고 37°C에서 3시간 동안 반응시킨 후 570 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 표준곡선은 sodium nitrite(Sigma, USA)를 사용하여 작성하였다.

조직에서 malondialdehyde(MDA) 함량

조직의 MDA함량은 thiobarbituric acid reactive substance assay [34]를 이용하여 측정하였다. 조직에 1.5% KCl 용액을 가하여 균질화시킨 후 균질액 100 µL에 8.1% sodium dodecyl sulfate 200 µL와 20% acetic acid 750 µL를 첨가하여 10,000 × g에서 15분간 원심분리하였다. 상층액 500 µL에 thiobarbituric acid 500 µL를 넣고 95°C에서 30분간 반응시켜 531 nm에서 흡광도를 측정하였다.

적출 혈관의 이완 반응성

혈관의 이완성을 조사하기 위해 흉대동맥을 적출하여 3~5 mm의 환상 절편(aortic ring)을 만들고 Krebs solution(in mM, NaCl 120, KCl 4.75, Glucose 6.4, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2 and CaCl₂ 1.7)으로 채운 organ bath에 현수하였다. 실험이 진행되는 동안 온도는 37°C, 용액의 pH는 carbogen(95% O₂, 5% CO₂)을 공급해 7.4로 유지했다. 환상 절편의 resting tension은 1.5 g으로 조정된 후 20분마다 용액을 교체하며 1시간 동안 안정시켰다. 혈관의 수축·이완반응은 고정된 환상 절편의 다른 한쪽을 isometric force-displacement transducer(FT03, Grass; ADInstruments)에 연결시켜 physiograph recorder(PowerLab/400; ADInstruments)로 기록하고, Chart7 program으로 분석하였다. 내피세포 의존성 이완실험은 내피세포가 건재한 혈관에 10⁻⁷M의 norepinephrine(NE)을 처리하여 혈관을 전 수축시킨 후 acetylcholine(Ach)을 누적 적용하여 이완반응을 관찰하고, pD₂(-Log EC₅₀)를 계산하였다.

내피세포 비의존성 이완 실험은 흉대동맥 환상 절편 내부에 18-Gage의 척추 천자침을 삽입하여 몇 차례 회전시켜 내피세포를 제거한 혈관에서 NE 10⁻⁷M로 혈관을 전 수축시킨 후 NO donor인 sodium nitroprusside(SNP)를 누적 적용하여 각 군의 이완반응을 관찰하였다. NE 10⁻⁷M로 혈관을 전 수축시킨 후 Ach 10⁻⁵M을 적용하여 최대 수축의 90% 이상 유지되는 것을 혈관 내피가 제거된 것으로 간주하였다.

통계 처리

모든 실험결과는 mean ± SEM으로 나타내었으며, 통계분석은 SPSS Program(ver. 12.0 for Windows; SPSS, USA)

Fig. 1. Effects of repeated daily oral administration of *Aralia elata* and amlodipine on (A) systolic blood pressure and (B) Heart rate in conscious spontaneously hypertensive rats (SHR). Each point represents the mean $\pm$ SEM of three or five rats. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared with control.

을 이용, ANOVA 분석하였다. 그룹 간 유의차 비교를 위해 Duncan's multiple range test를 실시하였고, p 값이 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

수축기 혈압 및 심박수

대조군의 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)은 실험 전 195.5 ± 1.6 mmHg에서 실험 종료 시 200.0 ± 1.8 mmHg로 유의한 변화가 없었다. 반면 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg 투여군에서는 투여 전 198.5 ± 1.4 mmHg이었으나, 투여 1주일째에 179.6 ± 1.1 mmHg, 8주 후에는 164.4 ± 1.0 mmHg까지 감소하였다. 추출물 50 mg/kg 투여군과 amlodipine 10 mg/kg 투여군에서는 1주일째에 각각 159.2 ± 1.5 , 158.9 ± 1.4 mmHg로 빠르게 감소하였고, 강화된 혈압이 투여기간 동안 비교적 안정하게 지속되었다. 투여 마지막인 8주째의 혈압 측정 결과 투여 전보다 10 mg/kg 투여군은 평균 34.2 mmHg, 50 mg/kg 투여군은 38.3 mmHg,

Fig. 2. (A) Heart, (B) kidney, (C) liver and (D) brain weights of SHR treated with vehicle (control, C), *Aralia elata* (10 mg/kg, A10; 50 mg/kg, A50) and amlodipine (10 mg/kg, Am) at the end of the experiment. BW, body weight; HW, heart weight; LW, liver weight; KW, kidney weight; BrW, brain weight. Data are presented as the mean $\pm$ SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with control.

amlodipine 10 mg/kg 투여군은 39.2 mmHg 감소한 것으로 나타났다. 결과적으로 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군은 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군과 비슷한 혈압강하 효과를 보였다(Fig. 1A). 반면 심박수는 모든 처리군에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 1B).

장기의 중량 변화

체중에 대한 심장 무게 비율은 대조군에서 0.47 ± 0.01 이었으며, 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg과 50 mg/kg 투여군은 각각 0.40 ± 0.01 , 0.36 ± 0.02 로 대조군보다 유의하게 투여 용량이 많을수록 감소하는 경향을 보였다($p < 0.05$, $p < 0.01$). amlodipine 10 mg/kg 투여군은 0.38 ± 0.01 로 감소하였다($p < 0.01$) (Fig. 2A).

신장 무게 비율은 대조군에서 0.61 ± 0.03 , 추출물 10 mg/kg과 50 mg/kg 투여군에서 각각 0.55 ± 0.02 , 0.51 ± 0.01 로 나타났고, amlodipine 10 mg/kg 투여군에서는 0.51 ± 0.01 이었다(Fig. 2B). 모든 처리군에서 대조군보다 유의한 감소가 관찰되었다($p < 0.05$, $p < 0.01$). 간의 경우에는 대조군 3.70 ± 0.07 , 추출물 10 mg/kg과 50 mg/kg 투여군에서 각각 3.20 ± 0.09 , 2.97 ± 0.18 , 그리고 amlodipine 10 mg/kg 투여군에서 3.02 ± 0.15 로 나타나, 모든 투여군이 대조군보다 유의하게 감소하였음을 알 수 있었다($p < 0.05$, $p < 0.01$) (Fig. 2C).

뇌의 무게 비율은 대조군의 경우 0.50 ± 0.01 로, 추출물 10과 50 mg/kg을 투여한 군에서는 각각 0.48 ± 0.01 , 0.47 ± 0.01 로 대조군보다 감소하였다. amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서도 마찬가지로 체중에 대한 뇌의 무게 비율이 0.47 ± 0.01 로, 대조군보다 감소하였다(Fig. 2D).

Fig. 3. Total plasma NOx levels in SHR treated with vehicle (control, C), *Aralia elata* (10 mg/kg, A10; 50 mg/kg, A50) and amlodipine (10 mg/kg, Am). Data are means SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ compared with control.

혈장에서 NO 농도 비교

혈장의 NO 양을 측정 한 결과 대조군에서는 $10.73 \pm 1.12 \mu\text{M}$, 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 투여군에서 각각 $17.51 \pm 3.84 \mu\text{M}$, $47.69 \pm 2.94 \mu\text{M}$ 로 투여 용량이 많을수록 증가함을 보였다. amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서 또한 $30.40 \pm 1.52 \mu\text{M}$ 로 증가했으나, 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군보다 낮은 수준의 증가 폭을 나타내었다(Fig. 3)

조직에서 malondialdehyde(MDA) 함량 비교

두릅나무의 에탄올 추출물과 amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 각 조직에서 MDA 양을 측정 한 결과 심장에서는 대조군이 $1.21 \pm 0.10 \text{ nmole/mg}$ 이었으며 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 투여군에서는 각각 $1.05 \pm 0.06 \text{ nmole/mg}$, $0.93 \pm 0.02 \text{ nmole/mg}$ 로 대조군에 비하여 투여 용량이 많을수록 감소하였다. amlodipine 투여군에서는 $0.94 \pm 0.02 \text{ nmole/mg}$ 로 대조군보다 감소하였다(Fig. 4A)

신장에서의 MDA는 대조군에서는 $0.72 \pm 0.06 \text{ nmole/mg}$ 이었으며 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 투여군에서는 각각 $0.62 \pm 0.05 \text{ nmole/mg}$, $0.47 \pm 0.05 \text{ nmole/mg}$ 로, 대조군에 비하여 투여 용량이 많을수록 감소하였다. amlodipine 투여군에서는 $0.50 \pm 0.07 \text{ nmole/mg}$ 로 대조군보다 감소하였다(Fig. 4B)

간에서의 MDA는 대조군에서는 $0.45 \pm 0.02 \text{ nmole/mg}$, 추출물 10 mg/kg와 50 mg/kg 투여군에서는 각각 $0.36 \pm 0.03 \text{ nmole/mg}$, $0.29 \pm 0.03 \text{ nmole/mg}$ 로 나타나 대조군에 비하여 투여 용량이 많을수록 감소하는 것을 알 수 있었다. amlodipine 투여군 또한 $0.29 \pm 0.02 \text{ nmole/mg}$ 로 대조군보다 유의하게 감소하였다(Fig. 4C)

뇌에서의 MDA는 대조군에서는 $1.91 \pm 0.06 \text{ nmole/mg}$ 였으며, 추출물 10 mg/kg과 50 mg/kg 투여군에서는 각각 $1.76 \pm 0.06 \text{ nmole/mg}$, $1.53 \pm 0.06 \text{ nmole/mg}$ 로 대조군에 비하여 투여 용량이 많을수록 감소하였다. amlodipine 투여군은 $1.54 \pm 0.05 \text{ nmole/mg}$ 으로 대조군보다 유의하게 감소하였다(Fig. 4D)

Fig. 4. MDA contents in the (A) heart, (B) kidney, (C) liver, and (D) brain of SHR treated with vehicle (control, C), *Aralia elata* (10 mg/kg, A10; 50 mg/kg, A50) and amlodipine (10 mg/kg, Am) at the end of the experiment. Data are presented as the mean SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with control.

Fig. 5. Acetylcholine (Ach; A) and sodium nitroprusside (SNP; B)-induced relaxations in aorta from the control (vehicle), *Aralia elata* (10 mg/kg and 50 mg/kg) and amlodipine (10 mg/kg) groups. Acetylcholine and sodium nitroprusside-induced relaxations were induced in arteries contracted by norepinephrine (10^{-7} M).

적출 혈관의 이완 반응성

두릅나무의 에탄올 추출물 10, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 마지막 날 내피세포가 건재한 흉대 동맥에서 NE 10^{-7} M로 전 수축시킨 후 Ach를 최종 농도 10^{-3} M이 되도록 누적 투여하여(10^{-10} ~ 10^{-3} M) 이완효과를 관찰한 결과 대조군에서는 최대 $22.13 \pm 0.89\%$ 이완성이 관찰되었고 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg과 50 mg/kg 투여군에서는 각각 $34.60 \pm 3.16\%$, $46.12 \pm 3.25\%$ (pD_2 : 6.31 ± 0.14)로 투여 용량이 많을수록 혈관이완 효과가 증가하는 결과를 보였다. amlodipine 10 mg/kg 투여군에서는 $43.53 \pm 3.71\%$ (pD_2 : 4.37 ± 0.24)로 관찰되었다(Fig. 5A).

내피 비의존성 혈관 이완성은 내피세포를 제거한 흉대동맥에서 NE 10^{-7} M로 전 수축시킨 후 SNP를 최종 농도 10^{-3} M이 되도록 누적 투여하여(10^{-10} ~ 10^{-3} M) 관찰하였으며, 실험군과 대조군 사이의 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Fig. 5B).

고 찰

혈압은 심박출량과 말초 저항의 변화 때문에 조절되며, 말초 저항은 혈관 직경의 변화에 의해 결정된다. 혈관 긴장도에 영향을 줄 수 있는 대표적인 요인은 혈관내피세포로서, 혈관내피세포에서 유리되는 물질로는 내피 이완성 이완물질과 내피 의존성 수축물질이 있다. 내피 의존성 이완물질은 NO로 알려져 있으며, 이 물질은 NO 생성 효소에 의해 생성된다. 이후 NO는 세포 내 cyclic GMP level을 증가시켜 혈관 평활근을 이완시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있다 [7, 8, 13]. 따라서 이 물질의 유리가 억제, 혹은 감소한다면 내피 의존성 이완반응이 감소하기 때문에 결과적으로 혈압이 증가하게 된다. 선천성 고혈압 쥐에서는 이러한 내피 의존성 이완반응이 정상혈압 동물에 비하여 억제되어 있다고 알려져 있다 [14, 18].

고혈압 치료제로 쓰이는 약물은 대부분 혈액 점도를 높이거나 당뇨병 유발, 심부전증 악화, 신장기능 장애 등의 여러 부작용을 일으키는 경우가 많다. 또한 근본적인 치료가 불가능하기 때문에 이러한 약물을 평생 복용해야 하는 문제점이 있는 것으로 알려져 있으며 [1], 최근 자생식물을 이용하여 새로운 약리 활성 물질을 찾고자 하는 연구가 많이 진행되고 있다. 본 연구에 이용된 두릅나무는 세포보호 효과 [25], 혈당저하 및 당뇨병에 대한 효과 [16, 26], 알코올 흡수저해 효과 [31, 32] 등의 여러 약리효과 및 항산화 효과 [2]가 있음이 보고되고 있어, 고혈압에도 긍정적인 영향이 있을 것으로 기대된다.

선천성 고혈압 쥐에 두릅나무의 에탄올 추출물을 투여한 실험군의 혈압을 8주간 측정된 결과 1주째부터 대조군과 비교하여 모두 유의하게 혈압이 강하되었다. 특히 50 mg/kg 투여군은 amlodipine 10 mg/kg 투여군과 유사한 수준의 혈압 강화 효과를 보여, 고혈압 치료제로서의 가능성을 제시하였다. 반면 심박수는 대조군과 비교할 때 유의한 변화는 관찰되지 않았는데, 따라서 두릅 추출물의 항고혈압 효능은 심박출량보다는 말초혈관 저항의 감소에 기인하는 것으로 생각된다.

투여군의 장기 중량 변화를 관찰한 결과 대조군과 비교하여 모두 유의성 있는 중량감소가 나타났다. 특히 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군의 심장, 신장, 그리고 간은 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군보다 중량의 감소 폭이 더욱 크거나 유사한 것으로 나타났다. 고혈압은 여러 장기에 손상을 주는데, 특히 심장, 신장 및 뇌에 손상을 준다. 선천성 고혈압 쥐의 경우 전신성 부종과 신부전으로 인한 심장, 뇌, 신장, 간의 중량이 증가하는 증상이 보고되어 있다 [5, 10]. 따라서 두릅나무의 에탄올 추출물은 고혈압으로 인한 장기의 손상을 완화하는 효과가 있음을 알 수 있다.

투여군의 혈장에서 NO 농도를 비교한 결과, 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군에서 유의한 증가 효과가 나타났다. NO는 soluble guanylate cyclase의 heme prosthetic group과 결합하여 세포 내 cyclic GMP level을

증가시켜 혈관 평활근의 이완을 초래한다 [7]. 따라서 두릅나무 추출물을 투여한 군에서 NO가 증가했다는 것은 두릅나무의 추출물이 NO를 유리시켜 혈압을 감소시킬 수 있음을 시사한다.

투여군의 MDA 함량을 비교한 결과 투여 용량이 많을수록 그 수치가 감소함을 관찰하였고 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군은 amlodipine을 투여한 군과 비슷한 수준의 감소효과를 보였다. MDA는 생체 내 지질 과산화의 최종산물로서 생체 내의 산화적 손상을 평가하는 지표가 된다. 혈관내피세포의 산화적 손상은 동물의 순환기계에 영향을 끼치며, 선천성 고혈압 쥐에서 고혈압을 유발하는 주요인자가 된다 [22]. 고혈압에서는 산화적 손상 때문에 조직의 MDA의 함량이 증가하게 되며, 그 때문에 항산화 효과가 있는 약물의 투여 시 체내의 산화적 손상을 감소시켜줌으로써 조직 내 MDA 함량이 감소한다는 보고가 있다 [6, 23]. 본 연구에서도 두릅나무 에탄올 추출물과 amlodipine이 조직 내 MDA 함량을 감소시키는 것으로 나타났으며, 이는 두릅나무 에탄올 추출물과 amlodipine의 항산화 효과에 의한 것이라 판단할 수 있다.

두릅나무의 에탄올 추출물과 amlodipine의 혈관내피세포 반응성 및 기능에 미치는 영향을 관찰한 결과 Ach에 대한 혈관 이완반응, 즉 혈관내피세포 의존성 이완반응은 두릅나무의 에탄올 추출물과 amlodipine을 투여한 군에서 많이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 SNP에 대한 혈관 이완반응 즉, 혈관내피세포 비의존성 이완반응은 처리군 간의 유의적인 차이가 없는 것을 관찰하였다. 혈관내피세포는 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 흡연, 동맥경화증과 같은 여러 위험인자에 의하여 손상을 받으며 [17, 18], 특히 과산화물(superoxide)과 같은 활성산소류에 의해 혈관내피세포 확장인자인 NO가 불활성화되어 내피세포 기능 이상이 유발된다 [9, 11, 24]. 따라서 투여군의 혈관 내피세포 의존성 이완반응이 증가한 것은 선천성 고혈압 쥐에서 활성산소류가 혈관 확장물질인 NO의 이용도를 저하해 결과적으로 내피세포 의존성 이완반응의 저하를 유발하게 되며, 두릅나무의 에탄올 추출물과 amlodipine에 의해 호전될 수 있는 것으로 판단된다.

이상의 결과와 같이 두릅나무의 에탄올 추출물은 선천적 고혈압 쥐에서 내피세포를 통한 혈관 이완성의 증대, 지질 과산화의 완화, 그리고 장기 손상 방어 등의 효과가 있는 것이 관찰되어, 우수한 항고혈압 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 중소기업기술정보진흥원의 2015년 중소기업 이전기술개발사업 S2335011, “6개월 투여로 완치가 가능한 참두릅 유래 고혈압 개선제의 인체 적용 시험을 통한 개별 인정형 건강기능식품 제품화” 과제로 수행된 연구 결과입니다.

References

1. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. J Manag Care Pharm 2007, 13 (8 Suppl B), S9-20.
2. Cha JY, Ahn HY, Eom KE, Park BK, Jun BS, Cho YS. [Antioxidative activity of *Aralia elata* shoot and leaf extracts]. J Life Sci 2009, 19, 652-658. Korean.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003, 42, 1206-1252.
4. Choi J, Lee H, Kim Y, Kim B, Kim I, Lee C. [Effect of *Cynanchi wilfordii* Radix extracts on lipid compositions and blood pressure in spontaneously hypertensive rats]. J Korean Soc Food Sci Nutr 2012, 41, 345-350. Korean.
5. de Cavanagh EMV, Ferder LF, Ferder MD, Stella IY, Toblli JE, Inerra F. Vascular structure and oxidative stress in salt-loaded spontaneously hypertensive rats: effects of losartan and atenolol. Am J Hypertens 2010, 23, 1318-1325.
6. Duarte J, Jiménez R, O'Valle F, Galisteo M, Pérez-Palencia R, Vargas F, Pérez-Vizcaino F, Zarzuelo A, Tamargo J. Protective effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats. J Hypertens 2002, 20, 1843-1854.
7. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur Heart J 2012, 33, 829-837.
8. Gielis JF, Lin JY, Wingler K, Van Schil PEY, Schmidt HH, Moens AL. Pathogenetic role of eNOS uncoupling in cardiopulmonary disorders. Free Radic Biol Med 2011, 50, 765-776.
9. Glover M, Hebert VY, Nichols K, Xue SY, Thibeaux TM, Zavec JA, Dugas TR. Overexpression of mitochondrial antioxidant manganese superoxide dismutase (MnSOD) provides protection against AZT- or 3TC-induced endothelial dysfunction. Antiviral Res 2014, 111, 136-142.
10. Gröholm T, Finckenberg P, Palojoki E, Saraste A, Bäcklund T, Eriksson A, Laine M, Mervaala E, Tikkanen I. Cardioprotective effects of vasopeptidase inhibition vs. angiotensin type 1-receptor blockade in spontaneously hypertensive rats on a high salt diet. Hypertens Res 2004, 27, 609-618.
11. Hamza SM, Dyck JRB. Systemic and renal oxidative stress in the pathogenesis of hypertension, modulation of long-term control of arterial blood pressure by resveratrol. Front Physiol 2014, 5, 292.
12. Hernandez DE, Hancke JL, Wikman G. Evaluation of the anti-ulcer and antisecretory activity of extracts of *Aralia elata* root and *Schizandra chinensis* fruit in the rat. J Ethnopharmacol 1988, 23, 109-114.
13. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. FASEB J 1989, 3, 31-36.
14. Jeon BH, Kim HS, Chang SJ. [Effect of saponin and non-saponin of *Panax ginseng* on the blood pressure in the renovascular hypertensive rats]. J Ginseng Res 1999, 23, 81-87. Korean.
15. Kim JS, Kim MJ, Park MH, Ryu BM, Moon GS. [Angiotensin converting enzyme inhibition and antihypertensive effects of *Phyllostachys pubescens* culm extracts in spon-

- taneously hypertensive rats]. J Korean Soc Food Sci Nutr 2008, **37**, 27-34. Korean.
16. **Kim YH, Im JG**. [Effect of saponin from the shoot of *Aralia elata* in normal rats and streptozotocin induced diabetic rats]. J Korean Soc Food Sci Nutr 1999, **28**, 912-916. Korean.
 17. **Kunsch C, Medford RM**. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. Circ Res 1999, **85**, 753-766.
 18. **Lee CH, Yi HS, Kim JE, Heo SK, Cha CM, Won CW, Park SD**. [Anti-oxidative and anti-inflammatory effect of fractionated extracts of *Smilacis Glabrae* Rhizoma in human umbilical vein endothelial cell]. Korea J Herbol 2009, **24**, 39-50. Korean.
 19. **Lee UB, Jung CS**. [Pharmacological studies on root bark extract of *Aralia elata*. Antigastric and antiulcerative effects in rats]. Yakhakhoe Chi 1993, **37**, 581-590. Korean.
 20. **Ma SJ, Ko BS, Park KH**. [Isolation of 3,4-dihydroxybenzoic acid with antimicrobial activity from bark of *Aralia elata*]. Korean J Food Sci Technol 1995, **27**, 807-812. Korean.
 21. **Miranda KM, Espey MG, Wink DA**. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric Oxide 2001, **5**, 62-71.
 22. **Montezano AC, Touyz RM**. Molecular mechanisms of hypertension-reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. Can J Cardiol 2012, **28**, 288-295.
 23. **Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A**. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. Pharmacol Rep 2009, **61**, 67-75.
 24. **Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Guichard C, Bächler JP**. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. Hypertens Res 2007, **30**, 1159-1167.
 25. **Saito S, Ebashi J, Sumita S, Furumoto T, Nagamura Y, Nishida K, Isiguro I**. Comparison of cytoprotective effects of saponins isolated from leaves of *Aralia elata* Seem. (*Araliaceae*) with synthesized bisdesmosides of oleanolic acid and hederagenin on carbon tetrachloride-induced hepatic injury. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1993, **41**, 1395-1401.
 26. **Shin KH**. [Effects of *Araliaceae* on lipid levels of plasma and liver in streptozotocin-induced diabetic rats]. J Korean Soc Food Sci Nutr 2006, **35**, 1172-1177. Korean.
 27. **Siegel D, Lopez J, Meier J**. Pharmacologic treatment of hypertension in the department of veterans affairs during 1995 and 1996. Am J Hypertens 1998, **11**, 1271-1278.
 28. **Suh SJ, Jin UH, Kim KW, Son JK, Lee SH, Son KH, Chang HW, Lee YC, Kim CH**. Triterpenoid saponin, oleanolic acid 3-O- β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 3)- α -L-rhamnopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-arabinopyranoside (OA) from *Aralia elata* inhibits LPS-induced nitric oxide production by down-regulated NF- κ B in raw 264.7 cells. Arch Biochem Biophys 2007, **467**, 227-233.
 29. **Swales JD**. Aetiology of hypertension. Br J Anaesth 1984, **56**, 677-688.
 30. **Waeber B, Brunner HR**. Rationale for the use of very-low-dose combinations as first-line treatment of hypertension. J Hypertens Suppl 2001, **19**, S3-8.
 31. **Yoshikawa M, Harada E, Matsuda H, Murakami T, Yamahara J, Murakami N**. Elatosides A and B, potent inhibitors of ethanol absorption in rats from the bark of *Aralia elata* Seem.: the structure-activity relationships of oleanolic acid oligoglycosides. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1993, **41**, 2069-2071.
 32. **Yoshikawa M, Murakami T, Harada E, Murakami N, Yamahara J, Matsuda H**. Bioactive saponins and glycosides. VI. Elatosides A and B, potent inhibitors of ethanol absorption, from the bark of *Aralia elata* Seem. (*Araliaceae*), the structure-requirement in oleanolic acid glucuronide-saponins for the inhibitory activity. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1996, **44**, 1915-1922.
 33. **Zhang M, Liu G, Tang S, Song S, Yamashita K, Manabe M, Kodama H**. Effect of five triterpenoid compounds from the buds of *Aralia elata* on stimulus-induced superoxide generation, tyrosyl phosphorylation and translocation of cytosolic compounds to the cell membrane in human neutrophils. Planta Med 2006, **72**, 1216-1222.
 34. **Zingarelli B, Szabó C, Salzman AL**. Blockade of poly(ADP-ribose) synthetase inhibits neutrophil recruitment, oxidant generation, and mucosal injury in murine colitis. Gastroenterology 1999, **116**, 335-345.