

碩士學位論文

선천성고혈압 흰쥐에서 두릅 에탄올
추출물의 항고혈압 작용에 관한
연구



濟州大學校 大學院

獸醫學科

朴 恩 惠

2004年 6月

선천성고혈압 흰쥐에서 두릅 에탄올
추출물의 항고혈압 작용에 관한
연구

指導教授 李 榮 載

朴 恩 惠

이 論文을 獸醫學 碩士學位 論文으로 提出함



2004 年 6 月

朴 恩 惠의 獸醫學 碩士學位 論文을 認准함

審査委員長 _____

委 員 _____

委 員 _____

濟州大學校 大學院

2004年 6月

목 차

I . 서	론	1
II . 재 료 및 방 법	4
III . 결	과	8
IV . 고	찰	19
V . 결	론	23
VI . 참 고 문 헌	25



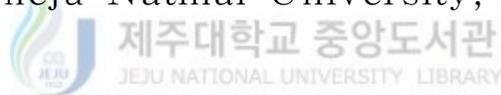
제주대학교 중앙도서관
JEJU NATIONAL UNIVERSITY LIBRARY

The Antihypertensive Effects of Ethanol Extracts of *Aralia Elata* seeman and Amlodipine in Spontaneously Hypertensive Rats.

Eun-Hye Park

(supervides by professor Young Jae-Lee)

Department of Veterinary Medicine, Graduate
School, Cheju Natinal University, Jeju, Korea



Abstract

The antihypertensive effects of ethanol extracts of *Aralia elata* seemen (AE) and amlodipine besylate (Am) were investigated in the spontaneously hypertensive rats (SHR). SHR aged 14 weeks were treated for 8 weeks either with AE (5, 10 mg/kg per day) or amlodipine besylate (10 mg/kg per day) orally. Hypertension causes injury to several organs, produced significant increases of 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, total urinary protein, organ hypertrophy and MDA content in tissues, while increased significantly urinary and plasma nitrite and nitrate (NOx) concentration. The endothelium-dependent relaxant activities of acetylcholine (ACh, 10^{-10} - 10^{-3} M) in norepinephrine (NE)-precontracted aorta were increased in AE and Am treated animals. Especially strong endothelium-dependent relaxant activities were observed in the AE (50mg/kg) treated animals. The endothelium-independent relaxant activities of sodium nitroprusside (SNP, 10^{-10} - 10^{-3} M) in NE-precontracted aorta were not changed. These results suggested that AE have an antihypertensive effects and end-organ protective effects in SHR. These effects of AE have similar activities of Am, an established antihypertensive agent.

Key words : *Aralia elata* Seem. Hypertension, Amlodipine, Spontaneously hypertensive rats, Nitric oxide



I. 서론

고혈압은 만성순환기계 질환 중 가장 발생빈도가 높은 질환으로, 본태성 (또는 일차성) 및 속발성 (또는 이차성) 고혈압으로 분류되며, 고혈압 환자의 대부분은 원인을 규명하기 어려운 본태성 고혈압환자로 알려져 있다. 고혈압은 특별한 자각증상이 없이 진행되지만 심장비대, 뇌졸중, 신부전, 동맥경화증 등 치명적인 합병증을 유발할 수 있기 때문에 보다 적극적인 관리와 치료가 요구되는 질병으로 알려져 있다 (김호철 등, 1999; Yoichi Inada 등, 2001). 혈압은 혈관에 흐르는 혈액의 압력으로 심박출량과 말초 혈관저항의 변화에 의하여 조절된다. 따라서 고혈압은 심박출량의 증가 또는 말초혈관 저항의 증가를 유발하는 복잡 다양한 인자에 의하여 유발될 수 있다. 심박출량의 증가는 교감신경의 흥분성 증가에 의한 것과 신장의 염분 배설의 이상에 의한 염분저류로 인한 체액의 증가 등이 원인으로 알려져 있으며, 혈관 저항의 증가는 혈관의 수축에 의하여 발생하고 혈관 수축은 혈관 수축물질의 증가, 혈관 확장물질의 감소, 교감신경계의 항진, 세포막이상에 의한 세포내 칼슘 증가 등이 그 원인으로 제시되고 있다.

혈관내피세포는 혈관의 긴장도와 혈소판 기능에 큰 영향을 주는 물질 endothelium-derived reaxing factor (EDRF)와 같은 이완성 물질 또는 endothelin과 같은 수축성 물질을 계속적으로 유리한다. Furchgott와 Zawadzki(1980)는 acetylcholine에 의한 혈관이완이 내피의존성을 나타내며, 이 것은 EDRF라 명명된 인자에 의해 매개 된다는 것을 밝혔다. 후에 EDRF는 많은 연구자들에 의해 nitric oxide (NO)와 동일함이 증명되었다 (Moncada 등, 1989; Ignarro, 1989; Palmer 등, 1987). nitric oxide는 NO synthase (NOS)에 의하여 L-arginine으로 부터 생성되어 세포내 cyclic GMP level을 증가시켜 혈관 평활근을 이완시킨다(Ignarro, 1989). 혈관내피세포의 기능이상은 좌심실의 비후와 더불어 동맥혈관성 고혈압의 주된 특징으로 알려져 있다. 실제로 실험동물에서 내피의존성 이완물질에 관련된 유전인자를 제거하거나, 또는 NO synthase 억제제를 투여하면 혈압이 상승

(Shesely 등, 1996)하게 되며, 신장혈관의 수축 및 혈류의 감소, 신부전증, 요배출량 및 사구체 여과율 등의 감소하게 된다 (Kang 등, 2002). 또한 인간의 본태성 고혈압과 유사한 발현 양상을 보이는 선천성 고혈압 쥐 (SHR)에서도 내피의존성이완반응이 정상혈압동물에 비하여 억제되어 있다고 알려져 있으며 (Yamori와 Okamoto 등, 1974; 전병화 등, 1999), 고혈압치료제를 투여시 심장비대, 사구체신염, 신장동맥 경화, 신부전으로 인한 전신성 부종이 완화되었다는 보고가 있다(Yoichi 등, 2001). 특히 SHR에서 혈관내피세포의 산화적손상은 고혈압을 유발하는 주요인자로 알려져 있으며 (Nakazono 등, 1991; Tschudi 등, 1996), 이에 따라 산화적 손상에 의해 조직내 malon dialdehyde량이 증가하게 되며, 항산화제에 의하여 이를 감소시킬 수 있음이 보고 되어 있다(Hana 등, 1999).

현재까지 알려진 고혈압치료제는 약리기전에 따라 Ca^{2+} -channel 차단제, angiotensin converting enzyme (ACE) 저해제, β -수용체 차단제, α -차단제, angiotensin II 수용체 차단제 및 이뇨제 등으로 분류 된다 (Siegel 등, 1998). 현재 국내에서 가장 많이 사용되고 있는 고혈압 치료제의 하나인 Norvasc[®] (amlodipine besylate)는 제3세대 dihydropyridine 계 칼슘 길항제로 우수한 조직 선택성과 긴 반감기 및 서서히 혈압을 강하시키는 장점이 있어 하루에 한번만 취할 수 있는 편리성이 인정되고 있다 (Burges et al., 1989). 그러나 현재까지 개발되어 사용되고 있는 대부분의 고혈압치료제는 서로 다른 약리 작용과 부작용을 가지고 있으므로 사용상에 주의를 가져야 함은 물론이며, 특히 대부분 평생 복용해야 하는 문제가 있기 때문에 그 효과와 안전성 면이 특히 강조되고 있는 실정이다.

한편 자생식물은 오래 전부터 민간에서 약용 등으로 사용되어온 예가 많아 사용에 따른 부작용의 위험성이 비교적 적으며, 화학합성에 의한 약물개발과는 달리 새로운 약리 활성물질을 찾을 수 있는 가능성이 클 것으로 기대된다.

두릅나무 (*Aralia elata* Seemen)는 두릅나무과 (*Araliaceae*)에 속하는 낙엽 활엽 관목으로 예로부터 한방, 민간요법, 식용 등으로 이용되어져 왔으며(이은방 등, 1993), 혈당저하효과(Yoshikawa 등, 1994, 1995, 1996b; 이은방 등, 1993), 알콜 흡수저해효과(Yoshikawa 등, 1993, 1996a), 세포보호 효과(Saito 등, 1993), 위염 및 위궤양에 대한 효과 (이은방과 정춘식, 1993;

Hernandez 등, 1988), 당뇨병에 대한 효과 (김영희와 임정교, 1999) 등이 보고 되었다. 특히 최근에는 두릅 추출물에서 흰쥐 대동맥 혈관 평활근 이완 효과 (주창완,2002)와 선천성 고혈압 쥐에서 항고혈압 효과가(진주연, 2002, Ju-youn Jin and Young-jae Lee,2003) 보고 되었다.

따라서 본 연구에서는 두릅나무의 에탄올 추출물을 SHR에 투여하여 혈압의 변화, 심장 및 신장 등 장기비대, 산화적 손상, 혈관내피세포 기능이상 의 변화를 관찰하고 그 결과를 amlodipine과 비교하여 항고혈압약물로서의 개발 가능성을 모색하였다.



II. 재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 14주령의 옹성 선천성 고혈압쥐(spontaneously hypertensive rats. SHR)를 (주)대한바이오링크사로부터 구입하여 일주일간 순화시킨 후 실험에 사용하였다. 사료와 물은 자유롭게 공급하였으며, 명암주기가 12시간 단위로 조절되는 실험동물실에서 사육하였다.

2군의 두릅나무 에탄올 추출물 투여군 (10 mg/kg, 50 mg/kg)과 amlodipine 투여군(10 mg/kg) 및 대조군(5% DMSO) 등 4개의 군으로 나누어 1일 1회 8주간 경구투여 하였다.

2. 시료의 추출 및 분획화



두릅나무(*Aralia elata* Seemen, AE)는 2003년 5월 중순에서 6월경에 제주도 한라산에서 채취하여 실험에 사용하였다. 시료를 채취하여 음지에서 건조시킨 후 미세하게 잘라서 10배 부피의 95% 에탄올을 가하여 침출시킨 후 상등액을 여과하고 회전 농축기로 농축하여 건고물(에탄올 추출물)을 만들었다. 에탄올 추출물은 dimethyl sulfoxide (DMSO)에 녹인 후 생리식염수로 희석하여 DMSO 농도가 최종 5% 이하가 되게 하여 실험에 사용하였다.

3. 수축기 혈압과 심박수 측정

혈압은 간접법(tail cuff method)으로 매주 측정하였다. tail cuff와 pulse transducer (MLT 1050, AD instruments, U.S.A.)를 꼬리에 위치시키고,

pulse transducer는 physiograph recorder에 연결하여 혈압을 측정하였다. 혈압측정 전 모든 실험동물은 36℃ 로 조절된 warming box 내에서 15-20 분간 안정화를 취한 후 수축기 혈압을 측정하였다. 심박동수는 맥박에서 나온 신호를 Chart4 for windows program(AD instruments, U.S.A.)으로 분석하였다. 각 군의 실험동물에 약물을 경구 투여한 후 6시간째의 혈압을 측정하였다.

4. 장기의 중량 변화

실험 최종일 모든 실험동물을 경추탈골법에 의하여 희생시키고, 복대정맥으로 혈액을 채취하였으며, 심장, 간, 신장, 뇌 등을 적출하였다. 장기의 중량변화를 보기 위하여 각각의 장기를 적출하여 무게를 측정하고 실험동물의 체중으로 나누어 나온 값을 각각 비교하였다.


$$\text{장기무게지표 (organ weight index)} = \frac{\text{장기무게 (organ weight)}}{\text{체중 (body weight)}}$$

5. 요단백 검사

실험동물을 대사케이지에 24시간 동안 두어 오줌을 채취하였다. 요단백은 Bradford 법 (1976)으로 측정하였다. Bovine serum albumin을 표준시약으로 사용하였으며, 요 중 단백질 배설량은 mg/day로 나타내었다.

6. 혈장과 뇨에서 NO_x 농도 비교

혈액을 EDTA가 포함된 시험관에 채취해 원심 분리하여 혈장을 분리하

였으며, vanadium(III) chloride (VCl_3)를 가하여, nitrate를 nitrite로 변환시킨 후 nitrite의 농도를 측정하였다 (Miranda, 2001). 즉, 혈장에 2배 부피의 에탄올을 가하고, 3000 rpm으로 10분 동안 원심분리 하여 단백질을 제거하였다. 상층액 100 μ l에 Griess reagent인 sulfanilamide(SULF)와 *N*-(1-naphthyl)ethylenediamine (NEDD)를 각각 50 μ l씩 넣고, vanadium(III) chloride (VCl_3)를 100 μ l 넣었다. 37°C에서 3시간 동안 반응시킨 후 570 nm에서 흡광도를 측정하였다. 뇨의 NO_x 농도도 같은 방법을 이용하여 측정하였다.

7. 조직에서 Malondialdehyde (MDA) 함량 비교

조직의 MDA함량은 thiobarbituric acid reacting substances (TBARS)법 (Zingarelli, 1999)을 이용하여 측정하였다. 조직에 1.5% KCl 용액을 가하여 균질화 시키고, 균질액 100 μ l에 8.1% sodium dodecyl sulfate 200 μ l와 20% acetic acid 750 μ l를 첨가하여 10,000 g에서 15분 원심분리 하여 상층액을 얻었다. 상층액 500 μ l에 thiobarbituric acid 500 μ l를 넣고 95°C에서 30분간 반응시켜 531nm에서 흡광도를 측정하였다.

8. 흉대동맥에서 혈관 활성화

실험동물을 희생시켜 흉대동맥을 적출 하였다. Krebs solution(in mM, NaCl 120, KCl 4.75, Glucose 6.4, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, CaCl₂ 1.7)으로 채운 petri dish 상으로 옮긴 후 결합조직과 지방 등 혈관 주변 조직을 제거하고 3-5 mm의 흉대동맥 환상절편(aortic ring)을 만들었다. 산소로 포화시킨 Krebs 용액으로 채운 organ bath 내에 특수 제작된 stainless tissue holder로 현수 하였다. organ bath 내의 온도는 37°C로 유지하였으며, 실험이 진행되는 동안 계속 carbogen(95% O₂, 5%CO₂)을 공급

하여 용액의 pH를 7.4로 유지시켰다. 적출대동맥에 1.5 g의 resting tension을 준 후 20분마다 bath 용액을 바꾸어 주면서 1시간동안 안정시켰다. 혈관의 수축이완반응은 고정된 aortic ring의 다른 한쪽을 isometric force-displacement transducer (FT03, Grass, AD instruments, U.S.A.)에 연결시켜, physiograph recorder (PowerLab/400, AD instruments, U.S.A.)로 기록하고 Chart4 for Windows program (AD instruments, U.S.A.)으로 분석하였다. 내피세포 의존성이완 실험은 내피세포가 건재한 혈관에서 norepinephrine (NE) 10^{-7} M 으로 혈관을 전 수축시킨 후 acetylcholine (Ach)을 누적적으로 적용하여 각 군의 이완반응을 관찰하였다. 내피세포 비의존성이완 실험은 내피세포를 제거한 혈관에서 norepinephrine(NE) 10^{-7} M 으로 혈관을 전 수축시킨 후 NO donor인 sodium nitroprusside(SNP)을 누적적으로 적용하여 각 군의 이완반응을 관찰하였다. 내피세포 제거는 흉대동맥 환상절편 내부를 18 G 척추 천자침을 삽입하여 몇 차례 회전시킴으로써 수행 하였다. 내피세포의 유무 확인은 NE 10^{-7} M 으로 혈관을 전 수축시킨 후 Ach 10^{-5} M을 투여하여 혈관이완 유무로써 확인하였다.

9. 통계처리

모든 실험결과는 mean \pm S.E.M 으로 표시하고, Student' t-test 및 ANOVA test를 사용하여 유의성 검정을 실시하고 이때 여러 군과의 비교를 위하여 Duncan test를 실시하였다. p 값이 0.05 미만일 때를 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 수축기 혈압 및 심박수

1) 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)

대조군의 수축기혈압은 실험 전 195.5 ± 1.6 mmHg 이었으며 실험종료시 200.0 ± 1.8 로 거의 변화가 없었다. 에탄올 추출물 10 mg/kg 투여군에서는 투여전 198.5 ± 1.4 mmHg 이었고, 투여 1주일째에 179.6 ± 1.1 mmHg로 감소되었으며, 이후 지속적으로 혈압이 감소되어 8주후에는 164.4 ± 1.0 mmHg이었다. 이에 비하여 에탄올 추출물 50 mg/kg 투여군과 amlodipine 10 mg/kg 투여군에서는 일주일째에 각각 159.2 ± 1.5 mmHg, 158.9 ± 1.4 mmHg로 감소되어, 강화된 혈압이 투여기간 동안 비교적 안정하게 감소된 형태로 지속되었다. 투여 마지막인 8주째 각군의 혈압은 투여전에 비하여 10 mg/kg 투여군에서는 34.2 mmHg, 50 mg/kg 투여군에서는 38.3 mmHg, amlodipine 10 mg/kg 투여군에서는 39.2 mmHg 만큼 각각 감소하였다. 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군은 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군과 비슷한 혈압강화효과를 보였다(Fig. 1A). 그러나 심박동수는 모든 군에 있어서 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 1B).

2. 장기의 중량 변화

체중에 대한 심장무게비율은 대조군에서 0.47 ± 0.01 이었으며, 에탄올 추출물 10 mg/kg 투여군과 50 mg/kg 투여군에서는 각각 0.40 ± 0.01 , 0.36 ± 0.02 로 대조군에 비하여 유의하게 그리고 용량 의존적으로 감소하는 경향을 보였다 ($p < 0.05$, $p < 0.01$). amlodipine 10 mg/kg을 투여군에서는 0.38 ± 0.01 로 에탄올 추출물과 같이 대조군에 비하여 유의한 감소를 보였다 ($p < 0.01$)(Fig.

2A).

신장무게비율은 대조군에서 0.61 ± 0.03 , 에탄올 추출물 10 mg/kg 투여군과 50 mg/kg 투여군에서 각각 0.55 ± 0.02 , 0.51 ± 0.01 그리고 amlodipine 10 mg/kg 투여군에서 0.51 ± 0.01 이었다(Fig. 2B). 모든 투여군에서 대조군에 비하여 유의한 감소가 관찰되었다 ($p < 0.05$, $p < 0.01$).

간경우에는 대조군 3.70 ± 0.07 , 에탄올 추출물 10 mg/kg 투여군과 50 mg/kg 투여군에서 각각 3.20 ± 0.09 , 2.97 ± 0.18 그리고 amlodipine 10 mg/kg 투여군에서 3.02 ± 0.15 로 모든 투여군이 대조군에 비하여 유의하게 감소되었음을 알 수 있었다($p < 0.05$, $p < 0.01$) (Fig. 2C).

뇌의 무게비율은 0.50 ± 0.01 이고 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg을 투여한 군과 50 mg/kg을 투여한 군에서는 각각 0.48 ± 0.01 , 0.47 ± 0.01 로 대조군에 비하여 감소하였다. amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서도 역시 마찬가지로 체중에 대한 뇌의 무게비율이 0.47 ± 0.01 로 대조군에 비하여 감소하였다.(Fig. 2D)



3. 뇨에서 단백질양 비교

두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 뇨중 단백질 배설량을 측정된 결과 대조군에서는 117.94 ± 9.85 mg/day, 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 투여군에서는 각각 87.65 ± 7.36 mg/day, 68.08 ± 4.21 mg/day으로 용량의존적으로 감소하였다. 그리고 또한 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서도 75.34 ± 1.49 로 감소함을 보였다. 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군에서의 뇨의 단백질양이 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서보다 더 감소하였다 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) (Fig. 3).

4. 요와 혈장에서 NO_x 농도 비교

1) 요

두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 뇨에서의 NO_x 양을 측정한 결과 대조군에서는 2.64±0.15 μmole/kg/day, 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 투여군에서 각각 3.10±0.08 μmole/kg/day, 4.22±0.07 μmole/kg/day으로 용량의존적으로 증가하였다. 그리고 또한 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서도 3.84±0.12 μmole/kg/day로 증가함을 보였다. 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군에서의 뇨의 NO_x 양이 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서보다 더 증가하였다. (Fig. 4A)

2) 혈장

뇨에서와 마찬가지로 혈장에서도 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 NO_x 양을 측정한 결과 대조군에서는 10.73±1.12 μM, 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 투여군에서 각각 17.51±3.84 μM, 47.69±2.94 μM으로 용량의존적으로 증가함을 보였다. 그리고 또한 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서도 30.40±1.52 μM로 증가함을 보였다. 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군에서의 혈장의 NO_x 양이 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서보다 더 증가하였다. (Fig. 4B)

5. 조직에서 Malondialdehyde (MDA) 함량 비교

1) 심장

두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 심장에서의 MDA 양을 측정한 결과 대조군에서는 1.21±0.10 nmole/mg 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg을 투여한 군과 50 mg/kg을

투여한 군에서는 각각 1.05 ± 0.06 nmole/mg, 0.93 ± 0.02 nmole/mg로 대조군에 비하여 용량 의존적으로 감소하였다. amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서도 역시 마찬가지로 심장의 MDA양이 0.94 ± 0.02 nmole/m로 대조군에 비하여 감소하였다(Fig. 5A)

2) 신장

두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 신장에서의 MDA 양을 측정 한 결과 대조군에서는 0.72 ± 0.06 nmole/mg 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg을 투여한 군과 50 mg/kg을 투여한 군에서는 각각 0.62 ± 0.05 nmole/mg, 0.47 ± 0.05 nmole/mg로 대조군에 비하여 용량 의존적으로 감소하였다. amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서도 역시 마찬가지로 신장의 MDA양이 0.50 ± 0.07 nmole/m로 대조군에 비하여 감소하였다(Fig. 5B)

3) 간

두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 간에서의 MDA 양을 측정 한 결과 대조군에서는 0.45 ± 0.02 nmole/mg 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg을 투여한 군과 50 mg/kg을 투여한 군에서는 각각 0.36 ± 0.03 nmole/mg, 0.29 ± 0.03 nmole/mg로 대조군에 비하여 용량 의존적으로 감소하였다. amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서도 역시 마찬가지로 간의 MDA양이 0.29 ± 0.02 nmole/m로 대조군에 비하여 감소하였다 (Fig. 5C)

4) 뇌

두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 뇌에서의 MDA 양을 측정 한 결과 대조군에서는 1.91 ± 0.06 nmole/mg 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg을 투여한 군과 50 mg/kg을 투여한 군에서는 각각 1.76 ± 0.06 nmole/mg, 1.53 ± 0.06 nmole/mg로 대조군에 비하여 용량 의존적으로 감소하였다. amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서



도 역시 마찬가지로 뇌의 MDA 양이 1.54 ± 0.05 nmole/m로 대조군에 비하여 감소하였다(Fig. 5D)

6. 흉대동맥에서 혈관 활성화

1) 내피의존성 혈관 활성화 (Ach 투여)

두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 마지막날 내피세포가 존재한 흉대동맥에서 NE 10^{-7} M로 전수축시킨후 각각 Ach (10^{-10} ~ 10^{-3} M)을 농도 누적적으로 투여하여 이완효과를 관찰한결과 대조군에서는 $22.13 \pm 0.89\%$ 이완되었고 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg을 투여한 군과 50 mg/kg을 투여한 군에서는 각각 $46.12 \pm 3.25\%$, $34.60 \pm 3.16\%$ 로 대조군에 비하여 용량 의존적으로 혈관이완효과가 증가하였다. amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서도 역시 마찬가지로 혈관이완효과가 $43.53 \pm 3.71\%$ 로 대조군에 비하여 혈관이완효과가 증가하였다. 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군에서의 혈관이완효과가 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군에서보다 더 증가하였다. (Fig. 6A)

2) 내피비의존성 혈관 활성화 (sodium nitroprusside, SNP 투여)

두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 8주간 투여하여 마지막날 내피세포를 제거한 흉대동맥에서 NE 10^{-7} M로 전수축시킨후 각각 SNP (10^{-10} ~ 10^{-3} M)를 농도 누적적으로 투여하여 이완효과를 관찰한결과 실험군과 대조군사이의 유의한 변화는 관찰되지 않았다. (Fig. 6B)

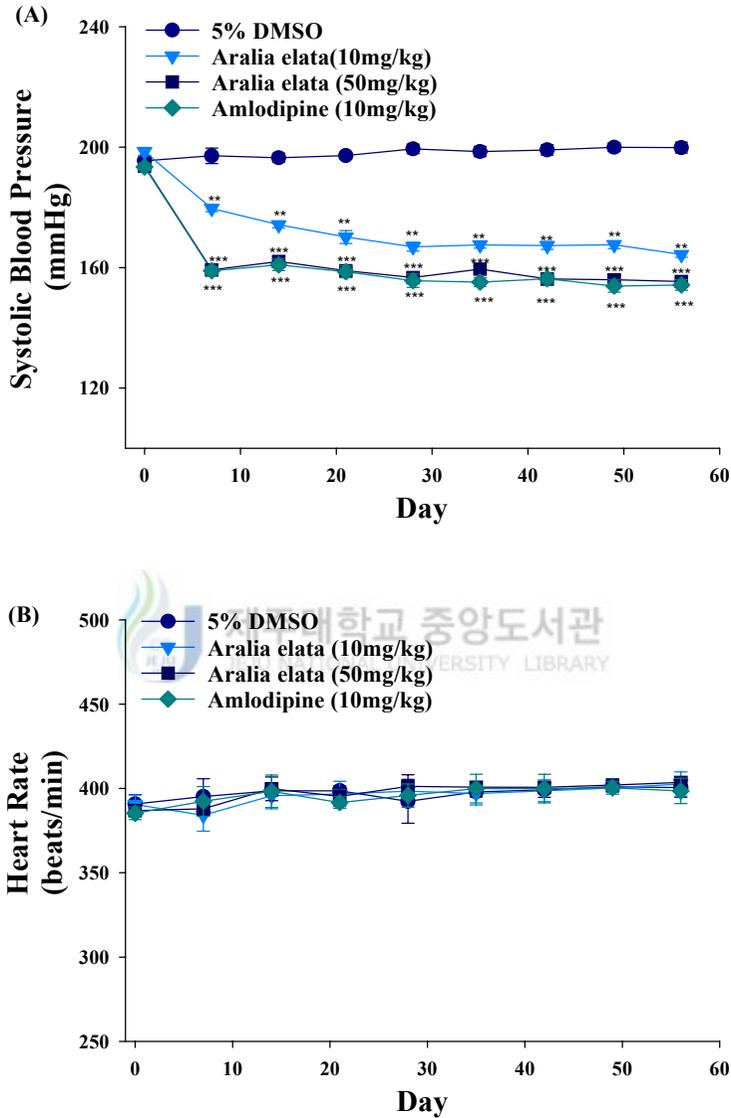


Fig. 1. Effects of repeated daily oral administration of Aralia elata and amlodipine on (A) systolic blood pressure (SBP) and (B) Heart rate (HR) in conscious spontaneously hypertensive rats. Each point represents the mean \pm S.E.M. of three or five rats. ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ with respect to control.

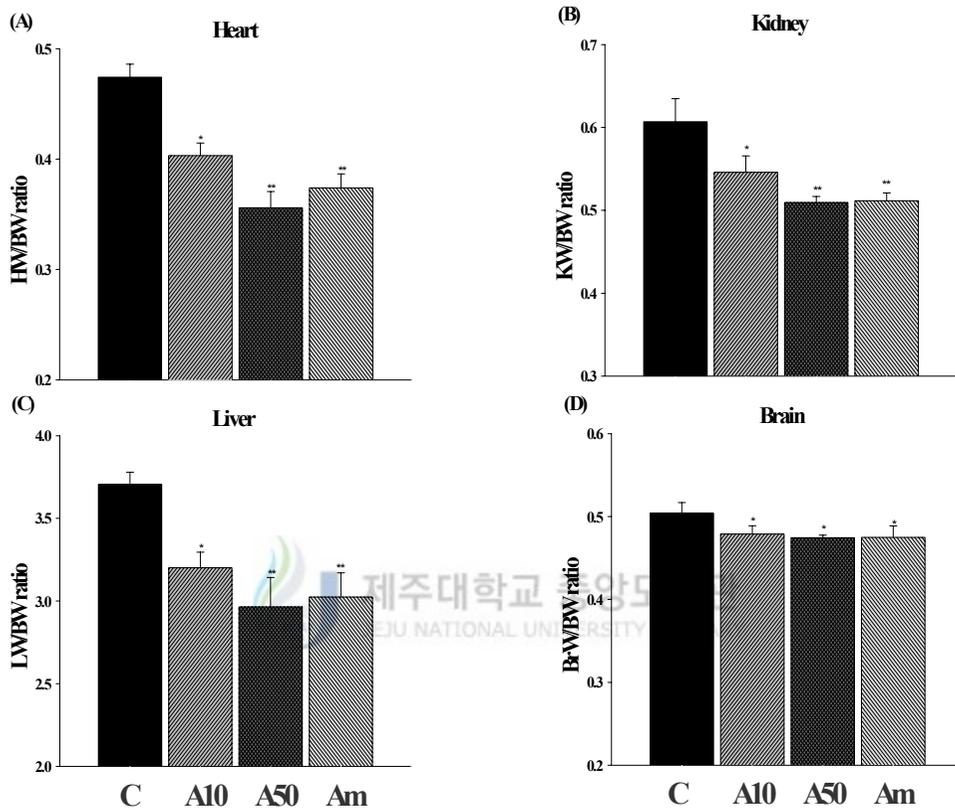


Fig. 2. (A) Heart, (B) kidney, (C) liver and (D) brain weights of SHR treated with vehicle (control; C), *Aralia elata* (10mg/kg; A10, 50mg/kg; A50) and amlodipine (10 mg/kg; Am) at the end of the experiment. BW, body weight; HW, heart weight; LW, liver weight; KW, kidney weight; BrW, brain weight. Data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

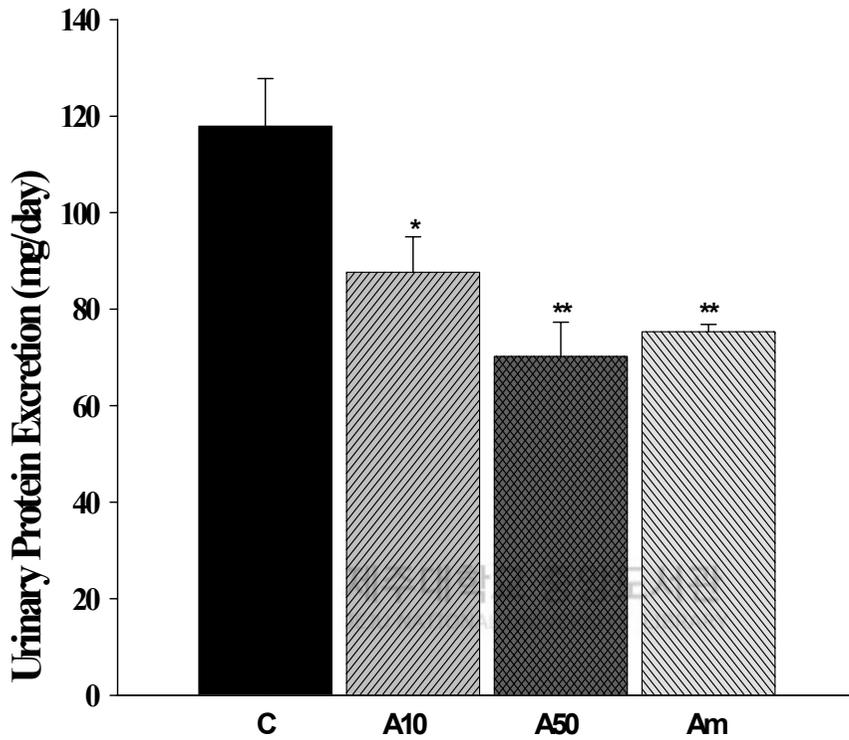


Fig. 3. Urinary protein excretion of SHR treated with vehicle (control; C), *Aralia elata* (10mg/kg; A10, 50mg/kg; A50) and amlodipine (10 mg/kg; Am). Data are presented as the mean SEM. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with control.

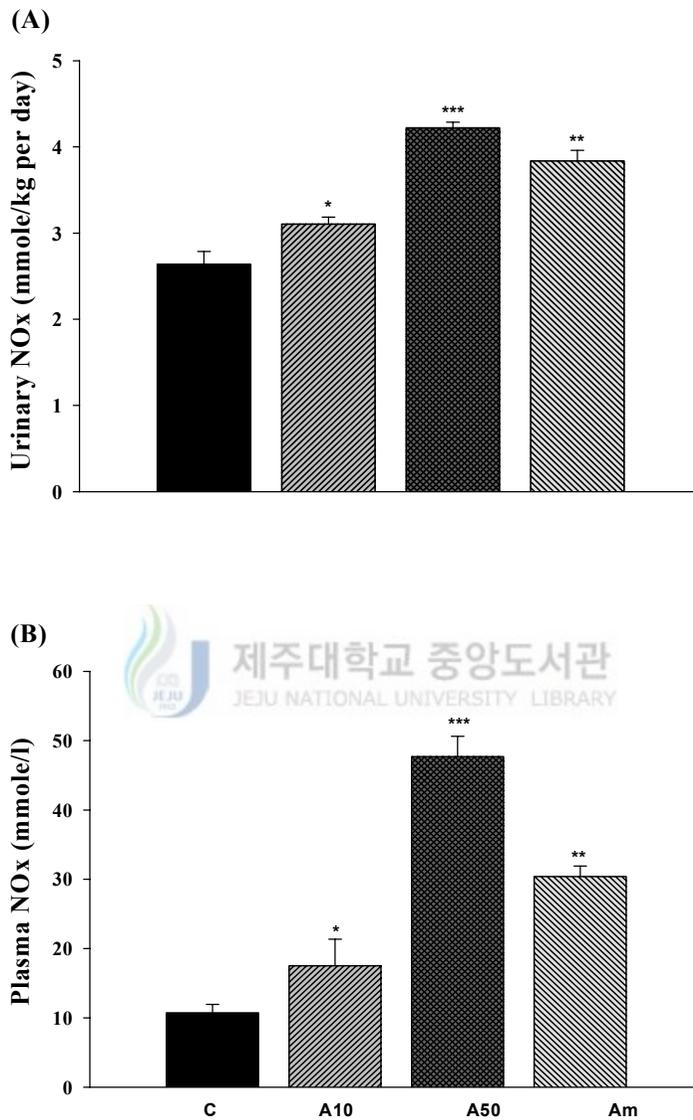


Fig. 4. Total urinary (A) and plasma (B) nitrate plus nitrite (NOx) release of SHR treated with vehicle (control; C), *Aralia elata* (10mg/kg; A10, 50mg/kg; A50) and amlodipine (10 mg/kg; Am). Data are means SEM. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ compared with control.

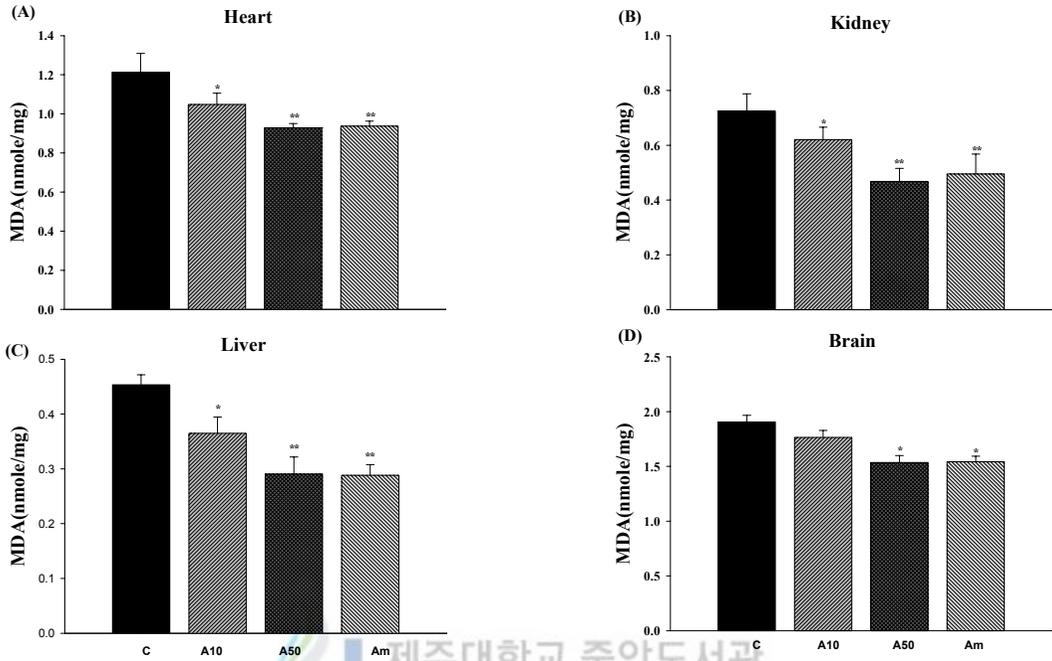


Fig. 5. (A) Heart, (B) kidney, (C) liver and (D) brain MDA content of SHR treated with vehicle (control; C), *Aralia elata* (10mg/kg; A10, 50mg/kg; A50) and amlodipine (10 mg/kg; Am) at the end of the experiment. Data are presented as the mean SEM. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with control.

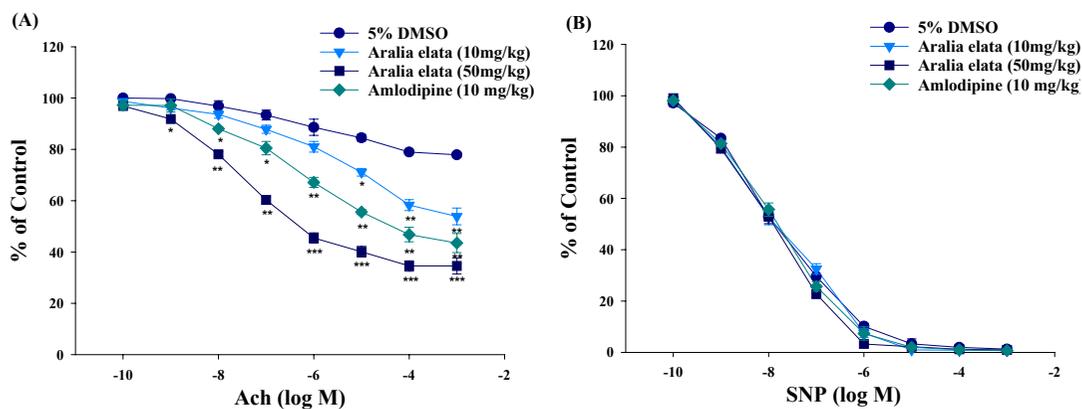


Fig. 6. Acetylcholine(Ach; A) and sodium nitroprusside (SNP; B)-induced relaxations in aorta from the control (vehicle), *Aralia elata* (10mg/kg, 50mg/kg) and amlodipine (10mg/kg) groups. Acetylcholine and sodium nitroprusside-induced relaxations were induced in arteries contracted by norepinephrine (10⁻⁷ M). Data are means SEM. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with control.

IV. 고찰

혈압은 심박출량과 말초저항의 변화에 의하여 조절된다. 말초저항은 혈관직경의 변화에 의하여 결정된다. 혈관긴장도에 영향을 줄 수 있는 대표적인 요인은 혈관내피세포로서, 혈관내피세포에서 유리되는 물질로는 내피이완성이완물질과 내피의존성수축물질이 있다. 내피의존성이완물질로는 일산화질소(nitric oxide, NO)로 알려져 있으며, 이 물질은 일산화질소 생성효소(NOS)에 의한 작용으로 생성되어 세포내 cyclic GMP level을 증가시켜 혈관평활근을 이완시키는 것으로 알려져 있다(Ignarro, 1989). 따라서 이 물질의 유리가 억제되거나 감소된다면 내피의존성이완반응이 감소되어 혈압이 증가하게 된다.

선천성 고혈압 쥐에서 내피의존성이완반응은 정상혈압동물에 비하여 억제되어 있다고 알려져 있다(Yamori와 Okamoto 등, 1974; 전병화 등, 1999). 고혈압 치료제로 쓰이는 약물들은 대부분 혈액점도를 높이거나 전해질의 불균형 유발, 당뇨병 유발, 심부전증 악화, 기력감퇴, 신장기능 장애 등이 부작용을 야기하는 경우가 많고(Waeber와 Brunner 등, 1998), 근본적인 치료가 불가능하기 때문에 이러한 약물을 평생 복용해야 하는 문제점이 있다(윤진숙 등, 1997)

두릅나무(*Aralia elata* Seemen, AE)는 두릅나무과(Araliaceae)에 속하는 식물로서 혈당저하효과(Yoshikawa 등, 1994, 1995, 1996b; 이은방 등, 1993), 알콜 흡수저해효과(Yoshikawa 등, 1993, 1996a), 세포보호 효과(Saito 등, 1993), 위염 및 위궤양에 대한 효과(이은방과 정춘식, 1993; Hernandez 등, 1988), 당뇨병에 대한 효과(김영희와 임정교, 1999) 등의 약리효과가 보고되어져 있다.

선천성 고혈압 쥐에 두릅나무의 에탄올 추출물을 투여한 실험군의 수축기 혈압을 8주동안 매주 측정한 결과 1주째부터 대조군과 비교하여 모두 유

의성있는 혈압강하효과가 나타났다. 특히 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군은 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군과 비슷한 혈압강화효과를 보였다. 이를 볼때 두릅나무의 에탄올 추출물은 혈압을 강하시킴으로써 고혈압 치료제로서 약리효과가 있음을 알 수 있다. 심박동수는 대조군과 비교할 때 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 이는 본태성 고혈압 쥐에서의 혈압상승이 심박출량의 변화에 의한 혈압상승이 아님을 시사한다.

선천성 고혈압 쥐에 두릅나무의 에탄올 추출물을 투여한 실험군의 장기에서 그 중량의 변화를 관찰한 결과 대조군과 비교하여 모두 유의성 있는 중량감소효과가 나타났다. 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군의 심장과 신장, 간은 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군보다 그 중량이 더 감소하거나 비슷하였다. 고혈압은 여러 장기에 손상을 주는데, 특히 심장(cardiac hypertrophy), 신장(glomerulosclerosis), 뇌(stroke)에 손상을 준다. 선천성 고혈압 쥐에서 전신성 부종과 신부전(renal insufficiency)으로 인해 심장, 뇌, 신장, 간의 중량이 늘어남이 알려져 있다(Yoichi Inada, 2001). 따라서 두릅나무의 에탄올 추출물은 고혈압으로 인한 장기의 손상을 완하시키는 효과가 있음을 알 수 있다.

두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg, amlodipine 10 mg/kg을 투여한 실험군과 대조군에서 뇨의 단백질량을 비교한 결과 두릅나무의 에탄올 추출물은 용량 의존적으로 감소효과를 보였고, 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군은 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 군보다 더 감소하였다. 이는 고혈압에서 나타나는 신부전(renal insufficiency), 신비대(renal hypertrophy), 사구체벽의 손상으로 인한 단백뇨 현상을 완하시키는 것임을 시사한다(Juan Duarte, 2002).

두릅나무의 에탄올 추출물과 amlodipine을 투여한 실험군과 대조군에서 요와 혈장에서 NO_x 농도를 비교한 결과 요에서는 두릅나무의 에탄올 추출물을 투여한 군에서 용량 의존적으로 NO_x의 농도가 증가하였고 특히 50 mg/kg을 투여한 군은 amlodipine을 투여한 군에서보다 높은 증가를 보였다. 혈장에서는 모두 증가효과를 보였으나 두릅나무의 에탄올 추출물 50mg/kg을 투여한 군에서 월등한 증가효과를 보였다. NO는 soluble guanylate cyclase

의 heme prosthetic group과 결합하여 세포내 cyclic GMP level을 증가시켜 혈관평활근의 이완을 초래한다(정권수 등, 2001). 두릅나무의 추출물을 투여한 군에서 NO의 증가를 보였다는 것은 두릅나무의 추출물이 NO를 유리시켜 혈압을 감소시킨다는 것을 시사한다.

두릅나무의 에탄올 추출물을 투여한 실험군과 대조군에서 조직내 MDA 함량을 비교한 결과 용량의존적으로 그 수치가 감소함을 관찰하였고 두릅나무의 에탄올 추출물 50 mg/kg을 투여한 군은 amlodipine 을 투여한 군과 비슷한 감소효과를 보였다. MDA(malondialdehyde)는 생체내 지질과산화의 최종산물로서 생체내의 산화적손상을 평가하는 지표가 된다. 혈관내피세포의 산화적손상은 동물의 순환기계에 영향을 끼쳐 쥐에서 선천성 고혈압을 유발하는 주요인자가 된다(Nakazono 등, 1991; Tschudi 등, 1996). 고혈압에서 산화적 손상에 의해 조직의 MDA의 함량이 증가하고 항산화효과를 보이는 약물들을 투여했을 때 생체내의 산화적 손상을 감소시켜줌으로써 조직내 MDA 함량이 감소된다는 보고가 있다(Hana 등, 1999). 본 연구에서도 두릅나무 에탄올 추출물과 amlodipine이 조직내 MDA 함량을 감소시켰다. 이는 아마도 두릅나무 에탄올 추출물과 amlodipine의 항산화효과에 의한 것이라고 할 수 있을 것이다.

마지막으로 본 연구는 두릅나무의 에탄올 추출물과 amlodipin의 혈관내피세포 기능에 미치는 효과를 관찰하였다. 먼저 Ach에 대한 혈관 이완반응 즉, 혈관내피세포 의존성 이완반응이 두릅나무의 에탄올 추출물과 amlodipine을 투여한 군에서 혈관내피세포 의존성 이완반응이 크게 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 그리고 SNP에 대한 혈관 이완반응 즉, 혈관내피세포 비의존성 이완반응은 군간의 유의적인 차이가 없는 것을 관찰하였다. 혈관 내피세포는 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 흡연, 동맥경화증과 같은 여러 위험인자에 의하여 가장 먼저 손상을 받는 것으로 알려져있다(온영근 등, 2001). 따라서 혈관내피세포 기능 평가는 이러한 혈관성 질병을 평가하는데 유용한 지표로 연구되고 있다. 생체내 활성산소류(reactive oxygen species, ROS)는 고혈압, 동맥경화증과 같은 여러 혈관성질병을 일으키는 위험인자가 된다(Hana 등, 1999). 또한 과산화물(superoxide)과 같은 활성산

소류는 혈관 내피세포 확장인자(EDRF)인 일산화질소(Nitric oxide, NO)를 불활성화하여 내피세포 기능이상을 유발한다(Nakazono 등, 1991). 따라서 위의 결과는 활성산소류에 의해 생체내 혈관 확장물질인 NO의 이용도를 떨어뜨려 고혈압쥐에서 내피세포 의존성이완반응의 저하를 유발함을 시사하고 두릅나무의 에탄올 추출물과 amlodipine에 의해 내피세포 의존성이완반응이 호전되었음을 보인다. 이 효과의 기전으로는 NO의 생성과정에 있어서 항산화 효과 기전이 관련된 것으로 생각되어진다.

이상의 결과는 두릅나무의 에탄올 추출물이 고혈압 치료제로서 효과가 있음을 나타내며 이는 혈관내피세포의 산화적 손상을 완화시키고 혈관내피 의존성이완물질인 NO의 작용을 활성화시키는 작용에 의한 것임을 시사한다. 또한 두릅나무에서 나타나는 선천성고혈압쥐에서의 항고혈압 효과와 최종장기손상에 보호효과는 현재 고혈압치료제로 사용되어지고 있는 amlodipine과 비슷한 효과를 가지고 있다.



V. 결 론

다양한 약리 활성을 가진 것으로 알려진 두릅나무의 추출물과 고혈압 치료제인 amlodipine의 활성을 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 선천성 고혈압 쥐에 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 과 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 결과, 1주째부터 수축기 혈압이 용량 의존적으로 감소하는 것을 관찰하였다. 그러나 심박동수의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
2. 선천성 고혈압 쥐에 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 과 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 후 심장, 신장, 간, 뇌에서 중량의 변화를 관찰한 결과 모두 유의성 있는 중량감소효과가 나타났다.
3. 선천성 고혈압 쥐에 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 과 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 후 요에서 단백질을 비교한 결과 용량 의존적인 단백질량 감소효과를 보였다.
4. 선천성 고혈압 쥐에 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 과 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 후 요와 혈장에서 NO_x 농도를 비교한 결과 용량 의존적으로 NO_x의 농도가 증가하는 것을 관찰하였다.
5. 선천성 고혈압 쥐에 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 과 amlodipine 10 mg/kg을 투여한 후 심장, 신장, 간, 뇌에서의 MDA 함량을 비교한 결과 그 수치가 감소함을 관찰하였다.
6. 선천성 고혈압 쥐에 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 과

amlodipine 10 mg/kg을 투여한 후 내피의존성 혈관 활성을 비교한 결과 용량 의존적으로 유의한 혈관 이완효과가 관찰되었고, 내피를 제거하고 SNP(sodium nitroprusside)를 투여하여 내피비의존성 혈관 활성을 비교한 결과 대조군에 비해 유의한 이완효과는 관찰되지 않았다.

이상의 결과는 두릅나무의 에탄올 추출물이 고혈압 치료제로서 효과가 있음을 나타내며 이는 혈관내피세포의 산화적 손상을 완화시키고 혈관내피의존성이완물질인 NO의 작용을 활성화시키는 작용에 의한 것임을 시사한다. 또한 두릅나무에서 나타나는 선천성고혈압쥐에서의 항고혈압 효과와 최종장기손상에 보호효과는 현재 고혈압치료제로 사용되어지고 있는 amlodipine과 비슷한 효과를 가지고 있다.



V. 참 고 문 헌

A.E.G. Persson, A. Gurierrez, J. Pittner, A. Ring, A. Ollerstam, R. Brown, R. Liu and C. Thorup, 2000. Renal NO production and the development of hypertension. *Acta Physiol Scand*, 168. 169~174.

Bradford MM. 1976. *Anal Biochem*, 7(72). 248~254.

Burges, R.A., Dodd, M.D., Gardiner, D.G., 1989. Pharmacological profile of amlodipine. *American Journal of Cardiology* 64, 101-201.

Furchgott, RF. and Zawadzki, JF, 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by relaxation. *Nature*, 288, 373-376.

Hana al zuhair, Amal A. abd el-fattah and Moushira ibrahim el-sayed. 2000. Pumpkin-seed oil modulates the effect of felodipine and captopril in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacological Research*, 41(5). 555~563.

Hernandez, D. E., Hancke, J. L., Wikman, G. 1988. Evaluation of the anti-ulcer and antisecretory activity of extracts of *Aralia elata* root and *Schizandra chinensis* fruit in the rat. *J. Ethnopharmacol.* 23(1). 9~14.

Ignarro, LJ. 1989, Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J.*, 3, 31-36.

Juan Duarte, Raquel Perez-Palencia, Felix Vargas, Maria Angeles Ocete, Francisco Perez-Vizcaino, Antonio Zarzuelo & Juan Tamargo. 2001. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Britisy Journal of Pharmacology*, 133. 117~124.

Juan Duarte, Rosario Jimenez, Francisco O'Valle, Milagros Galisteo, Raquel Perez-Palencia, Felix Vargas, Francisco Perez-Vizcaino, Antonio Zarzuelo and Juan Tamargo. 2002. Protective effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats. *Journal of hypertension*, 20(9). 1843~1854.

Kang D.G., Hur T.Y., Lee G.M., Oh H.C., Kwon T.O., Sohn E.J., Lee H.S. 2002. Effects of *Cudrania tricuspidata* water extract on blood pressure and renal functions in NO-dependent hypertension. *Life Sciences*, 70. 2599~2609.

Katrina M. Miranda, Michael G. Espey, and David A. Wink. 2001. A Rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Biology and Chemistry*, 5(1). 62~71.

Kim S.W., Moon K.H., Lee S.C., Kim N.H., Kang D.G., Lee J.U., Choi K.C., Kang Y.J. 1999. Altered renal expression of nitrite oxide synthase isozymes in spontaneously hypertensive rats. *The Korean journal of Internal Medicine*, 14(1). 21~26.

Moncada, S., Palmer, RMJ.,Higgs, EA. 1989, Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. *Biochem. Pharmacol.*, 38(11), 1709-1715.

Palmer, RMJ, Ferrige, AG, Moncada, S., 1987, *Nature*, 327, 524-526.

Saito, S., Ebashi, J., Sumita, S., Furumoto, T., Nagamura, Y., Nishida, K., Isiguro, I. 1993. 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.*, 41(8). 1395~1401.

Siegel D, Lopez J, Meier J. 1998. Pharmacologic treatment of hypertension in the Department of Veterans Affairs during 1995 and 1996. *Am J Hypertens.*, 11. 1271~1278.

Waeber B, Brunner HR. 1998. A look through the new therapeutic window. : irbesartan. *J. Hypertens Suppl.*, 16(7). S11~S16.

Yamori, Y., Okamoto, K. 1974. Spontaneous hypertension in the rat, a model of human "essential" hypertension. *Proc. 80th Cong. Germ. Soc. Int. Med.* 168.

Yoichi Inada, Shigeki Takawa, Makoto Murakami and Masuo Akahane, 2001. KRH-594, A new angiotensin AT₁ receptor antagonist, prevents end-organ damage in stroke-prone spontaneously hypertensive/izm rats. *clinical and experimental pharmacology and physiology*, 28. 206~211.

Yoshikawa, M., Harada, E., Matsuda, H., Murakami, T., Yamahara, J., Murakami, N. 1993. 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.*, 41(11). 2069~2071.

Yoshikawa, M., Matsuda, H., Harada, E., Murakami, T., Wariishi, N., Yamahara, J., Murakami, N. 1994. Elatoside E, a new hypoglycemic principle from the root cortex of *Aralia elata* Seem. : structure-related hypoglycemic activity of oleanolic acid glycosides. *Chem. Pharm. Bull.*, 42(6). 1354~1356.

Yoshikawa, M., Murakami, T., Harada, E., Murakami, N., Yamahara, J., Matsuda, H. 1996a. 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.*, 44(10). 1915~1922.

Yoshikawa, M., Murakami, T., Harada, E., Murakami, N., Yamahara, J., Matsuda, H. 1996b, Bioactive saponins and glycosides. VII. On the hypoglycemic principles from the root cortex of *Aralia elata* Seem. : structure-related hypoglycemic activity of oleanolic acid glycosides. *Chem. Pharm. Bull.*, 44(10). 1923~1927.

Yoshikawa, M., Yoshizumi, S., Ueno, T., Matsuda, H., Murakami, T., Yamahara, J., Murakami, N. 1995. Medicinal foodstuffs. I. Hypoglycemic constituents from a garnish foodstuff "taranome," the young shoot of *Aralia elata* SEEM. : elatosides G, H, I, J, and K. *Chem. Pharm. Bull.*, 43(11). 1878~1882.

Zingarelli B, Szabo C, Salzman AL. 1999. Blockade of Poly(ADP-ribose) synthetase inhibits neutrophil recruitment, oxidant generation, and mucosal injury in murine colitis. *Gastroenterology*, 116(2). 335~345.

김영희, 임정교. 1999. 두릅추출물이 정상쥐 및 당뇨쥐에 미치는 영향, 한국 식품영양과학회지, 28(4). 912~916

김운자, 고광호. 1991. 선천성 고혈압 쥐에서 시상하부 카테콜아민성 신경계에 미치는 난소 스테로이드 호르몬의 영향. 약학회지, 35(5). 394~400

김호철, 박주영, 안덕균. 1999. 발산풍열약(發散風熱藥)의 항고혈압작용에 관한 연구. 대한본초학회지, 14(1). 142-147.

도선길, 최평원, 서준교, 김충섭, 신현경, 원무호, 이문한, 오양석. 1999. 마늘이 자연발증 고혈압 랫드(SHR)의 혈압에 미치는 영향. *Korean J. of the Lab. Anim. Sci.*, 15(3). 275~282.

배기환, 2001. 한국의 약용식물. 교학사, 서울, pp.360~367.

온영근, 최진호, 채인호, 김철호, 손대원, 오병희, 이명묵, 박영배, 최윤식, 2001. 고혈압 환자에서 내피의존성 혈관반응에 대한 칼슘길항제와 비타민 C의 효과에 대한 연구. 대학내과학회지, 61(5). 518~526.

이은방, 김옥경. 1993. 두릅나무 근피의 혈당강하 성분에 관한 연구(1). 생약학회지, 24(3), 213~218.

이은방, 정춘식. 1993. 두릅나무 근피 추출물의 약물학적 연구 흰쥐의 위염 및 위궤양에 대한 효과. 약학회지, 37(6). 581~590.

전병화, 김희숙, 장석중. 1999. 신성고혈압백서에서 혈압에 미치는 고려홍삼 사포닌과 비사포닌의 효과. *J. Ginseng Res.*, 23(2). 81~87.

정권수, 김형완, 안덕균, 최호영. 2001. 은행엽 물추출물들이 흰쥐의 흉부대

동맥 혈관이완에 미치는 영향. 대한본초학회지, 16(2). 7~12.

주창완, 2002, 두릅 추출물의 혈관 평활근 이완효과, 제주대학교 석사학위논문.

진주연, 2002, 두릅 추출물의 항고혈압 효과, 제주대학교 석사학위논문.

Ju-youn Jin and Young-jae Lee, 2003. Antihypertensive effects of *Aralia elata* and amlodipine in spontaneously hypertensive rats. J. Vet Science, 4(2) Supplement, 66-67.



초 록

선천성 고혈압 흰쥐에서 두릅 에탄올 추출물의 항고혈압 작용에 관한 연구

(지도교수 : 이 영 재)

박 은 혜



선천성 고혈압 쥐(spontaneously hypertensive rat; SHR)에서 두릅나무 에탄올 추출물(*Aralia elata* Seemen; AE)의 항고혈압효과를 고혈압 치료제인 amlodipine besylate (Am)와 비교 연구하였다. 14주령의 SHR에 8주간 두릅나무의 에탄올 추출물 10 mg/kg, 50 mg/kg 과 amlodipine besylate 10 mg/kg을 각각 경구 투여하였다. 고혈압은 여러장기에 손상을 주어 지질과산화의 결과로서 malondialdehyde (MDA) 함량이 증가하고 내피세포 기능이상을 나타낸다. 본 연구에서는 두릅나무 에탄올 추출물과 amlodipine을 투여한 SHR에서 수축기 혈압과 총 요단백량, 각 장기의 중량과 MDA 함량이 현저하게 감소하는 것을 관찰하였고 반면에 뇨와 혈장의 nitrite과 nitrate(NO_x)의 농도가 대조군에 비해 실험군에서 현저하게 증가하는 것을 관찰하였다.

norepinephrine(NE)으로 전수축시킨 혈관에서 acetylcholine(ACh, 10^{-10} - 10^{-3} M)을 누적적으로 투여하여 내피세포 의존성 이완반응을 관찰한 결과 두릅나무 에탄올 추출물과 amlodipine을 투여한 군에서 내피세포 의존성 이완반응이 증가하는 것을 보였다. 특히 두릅나무의 추출물 50 mg/kg을 투여한 군의 혈관에서는 이완율이 가장 높았다. NE으로 혈관을 전수축시킨 후 NO donor인 sodium nitroprusside(SNP, 10^{-10} - 10^{-3} M)을 누적적으로 투여하여 내피세포 비의존성 이완반응을 관찰한 결과 각 군마다 변화가 없었다. 이상의 결과는 두릅나무는 선천성고혈압쥐에서 항고혈압 효과와 최종장기손상에 보호효과가 있음을 나타낸다. 그리고 이들 효과는 현재 고혈압치료제로 사용되어지고 있는 amlodipine과 비슷한 효과를 나타낸다.

중심어 : 두릅, 고혈압, Amlodipine, 선천성 고혈압 쥐, Nitric oxide

