

## Review



# 인체에서 식품의 혈행 개선 효능 평가 모델

임예니,<sup>1</sup> 권오란,<sup>1</sup> 김지연<sup>2</sup>

<sup>1</sup>이화여자대학교 식품영양학과

<sup>2</sup>서울과학기술대학교 식품공학과

## The Model for Evaluation on Blood Flow of Functional Food in Human Intervention Study

Yeni Lim,<sup>1</sup> Oran Kwon,<sup>1</sup> Ji Yeon Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutritional Science and Food Management, Ewha Womans University, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Food Science and Technology, Seoul National University of Science and Technology, Seoul, Korea

## OPEN ACCESS

**Received:** Nov 9, 2018

**Revised:** Dec 17, 2018

**Accepted:** Dec 18, 2018

### Correspondence to

Ji Yeon Kim

Department of Food Science and Technology,  
Seoul National University of Science and  
Technology, 232 Gongneung-ro, Nowon-gu,  
Seoul 01811, Korea.

E-mail: jiyeonk@seoultech.ac.kr

**Copyright** © 2018 The Korean Society of Lipid  
and Atherosclerosis.

This is an Open Access article distributed  
under the terms of the Creative Commons  
Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)  
which permits unrestricted non-commercial  
use, distribution, and reproduction in any  
medium, provided the original work is properly  
cited.

### Funding

This study was supported by the Ministry of  
Science, ICT, and Future Planning through the  
National Research Foundation of Korea (NRF-  
2012M3A9C4048761).

### Conflict to Interest

The authors have no conflicts of interest to  
declare.

## ABSTRACT

The prevalence of atherothrombotic disease continues to rise, presenting an increasing number of challenges to modern society and creating interest in functional foods. Platelet activation, adhesion, and aggregation at vascular endothelial disruption sites are key events in atherothrombotic disease. Physiological challenges such as hyperlipidemia, obesity, and cigarette smoking are associated with vascular changes underlying platelet aggregation and inflammatory processes. However, it is difficult to determine the beneficial response of functional foods in healthy subjects. To address this problem, challenge models and high-risk models related to smokers, obesity, and dyslipidemia are proposed as sensitive measures to evaluate the effects of functional foods in healthy subjects. In this review, we construct a model to evaluate the effects of functional food such as natural products on blood flow based on a human intervention study.

**Keywords:** Atherosclerosis; Blood circulation; Blood vessels; Platelets; Dyslipidemias

## 서론

세계 보건기구(World Health Organization [WHO]) 보고서에 따르면 심장질환과 뇌졸중 등의 혈행 장애로 발생하는 심혈관계 질환이 유럽에서 가장 큰 사망 원인이라고 보고하고 있다. 그러나 세계 인구의 절반이 아시아에 살고 있으므로 아시아에서의 심혈관 질환 예방 또한 세계 보건에 중요한 문제이다. 한국사회보건연구원과 통계청에 따르면 한국인의 뇌혈관 질환 및 혈행 장애 등의 심혈관 질환 발병률과 사망률이 증가하는 경향을 보이고 있으며 2017년 심혈관계 질환이 암 다음으로 2위의 사망 원인으로 보고되었다.<sup>1</sup> 심혈관계 질환의 발전은 만성적인 염증과 혈관 내피 기능장애로부터 시작되며 이는 결국 혈관 수축, 혈관 이완 기능 결함

을 통해 혈행 장애를 동반하게 된다.<sup>2</sup> 혈행 장애와 같은 심혈관계 질환을 유발하는 원인으로 는 식습관, 흡연, 이상지질혈증, 유전적 요인 등이 있으며 이러한 요인들로 인해 혈소판 활성화가 촉진되어 혈전증을 촉진시키게 된다.<sup>3,5</sup> 일상생활에서 식습관은 빼놓을 수 없는 요인이며 천연물은 상대적으로 부작용이 적은 것을 감안해 볼 때, 천연물과 같은 식품의 섭취를 통해 혈행 장애를 개선시키는 효과를 가져올 수 있다. 혈행 관련하여 효능을 나타내는 천연물에는 여러가지가 있다. 혈소판 응집에 효능이 있는 천연물로는 *Ziziphus jujube*, *Gardenia jasminoides*, *Oenanthe javanica*, *Hippophae Rhamnoides* L., *Cornus officinalis*, *Paeonia lactiflora* 등이 있으며, 죽상 동맥경화증에 효능이 있다고 알려진 천연물로는 green tea, *Cordyceps militaris*, *Nelumbo nucifera*, *Magnolia officinalis*, *Rubus coreanus*, *Panax ginseng* 등이 있다. 심근경색에 효능이 있다고 알려진 천연물로는 tomato, *Allium sativum*, green tea, *Curcuma longa* L., Graph, *Carthamus tinctorius* 등이 있다. 이처럼 실제로 천연물 유래 식품의 섭취가 죽상 혈전증과 같은 혈행 장애 위험과 반비례한다는 연구 결과들이 보고되고 있다.<sup>6-8</sup> 이와 같이 식품의 기능성에 대한 연구가 많이 진행되고 있으나 의약품이 아닌 식품의 기능성과 효능을 인체에서 확인하기가 어렵다. 이는 단순히 식품 효능의 크기가 적은 것이 아니라 식품이 인체에 효능을 나타내는 것을 확인하기 위한 연구 방법에 원인이 있을 것이라 판단하고 있다.<sup>9</sup> 식품을 통한 인체에서의 효능 확인 방법의 중요성이 부각됨에 따라 본 연구에서는 천연물과 같은 식품의 혈행 개선 효능을 평가하기에 적합한 인체적용시험 모델에 대해 살펴보고자 한다.

## 혈전증과 심혈관 질환

혈소판 응고는 혈액 응고 과정에서 지혈을 위해 필수적으로 중요한 과정이지만, 심근경색이나 뇌졸중과 같은 급성 심혈관 질환에서는 혈전의 원인이 된다.<sup>10</sup> 즉, 혈소판은 혈전 형성을 통해 혈전증과 색전증을 유발하며 이는 심혈관 질환의 중요한 원인으로 되어오고 있다.<sup>11</sup>

혈소판은 미생물 감염과 싸우고 염증을 유발하여 종양의 혈관 신생 및 전이를 촉진하는 등 다양한 과정에 관여하지만 혈소판의 주요 기능은 혈관 손상에 따른 출혈을 멈추는 것이다. 정상적인 상황에서 혈소판은 손상되지 않은 혈관벽과는 상호 작용하지 않으나, 혈관 손상 시 손상된 혈관 벽에 혈소판의 활성화를 유도하여 결국 혈류 내 다른 세포와의 부착을 초래하게 된다.<sup>10</sup> 혈소판 부착은 tyrosine kinase 및 G-protein 결합 수용체에 의해 매개되는 신호 전달을 통해 혈소판의 활성화 및 이에 수반되는 과립 방출을 유도하여 계속적으로 혈소판이 쌓이게 되며 혈소판 활성화를 유도한다. 또한, thrombin과 같은 agonist에 노출될 경우에 이차적으로 발현이 조절되는 세포접착분자(adhesion molecule)들은 collagen, fibrinogen, fibronectin, von Willebrand factor 등과 같은 adhesive protein들과 반응하여 혈류 내 다른 세포들과 부착함으로써 혈전 생성을 일으키게 된다.<sup>12</sup>

일상 생활에서도 여러가지 요인들로 인해 혈관 손상이 발생하게 되며 이때 혈소판은 혈관의 손상된 부위나 염증부위에 정상적인 지혈과 보호작용을 통해 인체의 정상적인 기능을 유지하는 역할을 지속적으로 진행하게 된다. 그러나 이러한 정상적인 메커니즘이 제대로 조절되지 못하면 과도한 혈소판 활성화, 과도한 혈소판 응집반응으로 인해 혈관 질환이 발생하게 될 수도 있으므로 일상 생활에서의 적절한 조절이 중요하다.

## 항상성 도전 모델(고지방/고탄수화물 섭취)에서의 혈행 개선 연구

인체는 다양한 요인으로부터 야기되는 스트레스를 다룰 수 있도록 항상성을 가지고 있다. 따라서 천연물과 같은 식품의 효능 평가를 위해서는 인체의 항상성을 유지하는 능력과 역치를 극복하고 식품의 섭취로 인한 작은 변화를 감지할 수 있는 항상성 도전 모델을 사용하는 것이 적합하다.<sup>13</sup> 즉, 인체의 항상성을 깨트리는 방법을 사용하여 식품 섭취와 관련된 대사과정의 변화를 잘 확인한다면 식품의 효능을 측정할 수 있게 된다. 이와 같은 항상성 도전 방법에는 탄수화물과 지방 등의 과도한 섭취 방법이 있으며 이러한 자극에 대한 변화에 대해 천연물과 같은 식품의 섭취가 이를 방어하는 정도를 확인할 수 있게 된다.

과도한 지방과 탄수화물 섭취에 따른 변화를 확인한 연구들을 살펴보면, 건강한 사람의 고지방/고에너지 음료(936.9 kcal) 섭취는 혈압, 심박수 및 intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)을 증가시키는 것으로 보고되었다.<sup>14</sup> 또한, 78%의 고지방 식사(749.2 kcal)를 섭취하게 한 후 혈소판 응집을 측정된 결과 고지방 식사로 인하여 혈소판 응집 반응이 증가하였으며, 각 1,000 kcal의 고지방 또는 고탄수화물 식사 섭취로 인해 혈당, 인슐린, 중성지방, interleukin (IL)-6, IL-18 등이 증가하였다.<sup>15,16</sup> 이와 같이 과도한 지방 섭취 식이 습관은 혈관계의 내피 기능 장애, 혈소판 활성화 및 기타 중대한 변화를 유도하는 죽상 동맥 경화증을 유발시키는데 기여하게 된다.<sup>17,18</sup> 이러한 임상연구 결과들은 고지방 식이 섭취로 인한 식후 중성지방과 콜레스테롤이 효율적으로 제거되지 않아 죽상 동맥 경화증을 촉진하고 이로 인해 산화된 저밀도 지단백(oxidized-low-density lipoprotein)가 증가하여 혈전 형성을 유도한다고 알려져 있다.<sup>19-21</sup> 고중성지방 혈증으로 혈소판이 활성화되는 것은 very low-density lipoprotein (VLDL)의 apolipoprotein E와 혈소판의 low-density lipoprotein (LDL) 수용체와의 상호 작용을 통한 메커니즘으로 볼 수 있다. 식후 중성지방의 상승은 제거되지 않은 VLDL 콜레스테롤과 직접 관련이 있으며 나머지 지단백질들이 혈소판을 활성화시키는 능력을 가지고 있다고 보고되고 있다.<sup>22-24</sup> 이처럼 과도한 탄수화물과 지방 섭취로 인해 triacylglycerol-rich lipoprotein 상태로 되면 과도한 혈액응고로 인해 관상동맥 혈전증의 위험이 높아질 수 있게 되는데,<sup>19</sup> 여러 인체 연구들에서는 이러한 과도한 탄수화물과 지방 섭취로 인한 스트레스를 천연물과 같은 식품의 섭취를 통해 조절할 수 있다고 보고하고 있다. 오렌지 주스의 섭취는 고지방 식이(37% 포화지방)로 인한 식후 중성지방 상승을 억제시켰으며,<sup>25</sup> Hodgson 등의 연구에 따르면 4주간의 홍차 섭취 후 812.2 kcal의 고지방 식사(지방 50 g, 탄수화물 56 g, 단백질 33 g)에 따른 반응을 비교하면 홍차의 섭취가 고지방 식이로 인한 혈압 상승을 억제시키고 혈관 기능을 상승시켰다고 보고한 바 있다. 블루베리 추출물 섭취 또한 전체 열량의 40%를 지방으로 구성한 식사 후의 변화에서 IL-1b와 IL-6과 같은 염증성 사이토카인 수준을 낮추었고, 코코아의 섭취는 고지방 식이로 인한 스트레스 상태에서도 high-density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤을 증가시켰으며, 차전초 추출물의 섭취는 950 kcal(포화지방 15.35g)의 고지방 식사에 의해 유도된 DNA 손상을 억제시킨 것으로 보고되었다.<sup>27-29</sup>

과도한 지방과 탄수화물의 섭취는 대사적 스트레스를 유발하여 산화적 반응과 염증 반응을 일으키게 된다.<sup>30,31</sup> 포화 지방 섭취가 높을수록 증가하는 심근 경색과 식후 협심증은 결국 심장질환과 뇌졸중에까지 영향을 미칠 수 있다.<sup>32</sup> 현재 대부분의 연구에서는 공복상태에서 중성지방을 측정하고 있으나 만성적인 과도한 지방 섭취는 죽종을 형성하고 관상동맥질환과 관련된 대사 질환을 발생시키는 것으로 알려짐에 따라 식후 중성지방을 조절하는 중요성이 부각되고 있다.<sup>33-35</sup> 이와 동일하게, 앞에서 살펴본 바와 같이 식후 반응에 대한 지표를 사용하는 여러 임상 연

구 결과는 식후 지방 혈증의 크기와 기간이 죽상 동맥 경화증의 발생 유무, 진행상태와 관련이 있음을 보여주고 있다. 고지방 식이의 섭취가 염증성 스트레스를 유도하여 혈관 건강에 영향을 미치는 것으로 보고됨에 따라, 혈중 중성지방과 유리지방산 수준에 영향을 미쳐 혈관 질환 등의 대사적 질환과 연관이 높으므로 이를 활용한 식품의 혈행 개선 효능 평가 연구가 중요해지고 있다.

## 흡연자에게서의 혈행 개선 연구

흡연은 관상 동맥 및 대뇌 죽상 경화 혈전증의 발달 및 진행과 높은 상호관련이 있다.<sup>36</sup> 만성 흡연은 대동맥의 탄성을 변화시키고 혈장 및 혈액의 점도 증가, 헤마토크릿 수치 증가와 맥파 속도 증가, 지질 과산화 촉진, 염증성 사이토카인 증가, 죽상 동맥 경화증에 기여하는 트롬보플라스틴의 반응성을 증가시키는 등 혈관계에 여러 가지 구조적 변화를 일으키게 된다.<sup>37</sup> 이와 동일하게 역학 연구 결과에 따르면 흡연은 남성과 여성 모두에게서 심근 경색 및 치명적인 관상 동맥 질환의 발생률을 증가시킨다고 보고되고 있다.<sup>38,39</sup> 이는 타르 함량이 낮은 담배를 통한 흡연인 경우에도 비흡연자와 비교하여 심혈관계 발생의 위험을 증가시키는 것으로 보고되었다.<sup>40</sup> 흡연과 심혈관 질환의 관계를 볼 수 있는 또 다른 결과로는 흡연자의 경우 관상 동맥 질환 발병률이 비흡연자에 비해 80% 증가하는 것에 비해 간접 흡연자의 경우 관상 동맥 질환 발병률이 비흡연자에 비해 30% 증가하는 것으로 보아 흡연은 심혈관 질환 발병과 높은 관계를 나타냄을 알 수 있다.<sup>41,42</sup> 따라서 흡연과 관련된 메커니즘을 살펴보고 흡연자를 대상으로 식품의 섭취에 따른 효능을 평가하게 된다면 흡연으로 인한 스트레스에 대해 방어하는 정도를 측정할 수 있게 되어 좋은 모델이 될 수 있다.

흡연으로 인한 변화를 확인한 연구들을 살펴보면, 19년 이상 하루에 담배 21개비 이상의 흡연을 한 사람들을 측정해 본 결과 비흡연자에 비해 혈압과 심박수가 증가하였고 동맥 경직도 지표인 pulse wave velocity (PWV)를 증가시킨 것으로 보고하고 있다.<sup>43</sup> 또다른 연구에서는 5년 이상 하루에 담배 20개비 이상의 흡연을 한 사람들을 측정해 본 결과 혈관 확장 반응 검사 지표인 flow mediated dilation (FMD)가 비흡연자에 비해 감소함을 보고하였다.<sup>44</sup> 이는 하루에 담배를 10개비 이상 흡연하는 사람들에게서도 동일하게 FMD가 감소함을 확인하였다.<sup>45</sup> 하루에 5개비 이상의 담배를 흡연하고 1년에 20보루 이상 흡연해온 대상자들에게서는 C-reactive protein (CRP)이 증가하고 total antioxidant capacity (TAC)가 감소함을 확인하였다.<sup>46</sup> 이와 같이 만성 흡연은 여러 동물 연구 또는 임상 연구에서 밝혀진 바와 같이 장기간 흡연으로 인해 혈관 내피 nitric oxide (NO) synthase의 발현을 감소시킴으로써 내피 의존성 혈관 확장이 어려워지게 만든다.<sup>47,48</sup> 혈관 내에서의 NO 조절은 매우 중요하다. NO는 혈관을 확장시킬 뿐 아니라 혈소판 응집 반응을 조절하며, 세포접착분자들의 접착과 증식을 막아주는 역할을 통해 혈관 벽을 보호하므로 NO의 조절은 혈행 개선에 있어 중요한 메커니즘으로 볼 수 있다.<sup>49</sup> NO synthase 또는 cyclooxygenase (COX)와 같은 효소를 생산하는 superoxide에 활성 산소종이 많은 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 혈관 내피세포에서 고농도의 활성 산소종은 혈전 생성 물질의 발현과 혈소판 활성화에 영향을 주어 변화시킴으로써 혈전 형성에 중대한 영향을 미치기 때문이다.<sup>38</sup> 또한, 흡연은 ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)과 같은 세포접착분자(cell adhesion molecule)들, endothelin-1, e-selectin, p-selectin 등의 수준을 증가시켜 염증 세포들과 플라그를 형성하여 혈소판 응집과 함께 혈전이 형성된다.<sup>50</sup> 이러한 메커니즘으로 만성 흡연은 혈관 내피 기능 장애를 유발하여 혈전을 형성하고 결국 죽상 동맥 경화를 일으키게 된다. 흡연으로 인한 혈행 장애 관련 스트



레스를 천연물과 같은 식품의 섭취를 통해 조절할 수 있음을 보여주는 연구 결과들이 있다. 흡연자에게 20 g의 꿀을 12주간 섭취하게 한 결과 꿀의 섭취가 CRP수준을 유의한 수준에서 개선 시켰음을 보였다.<sup>51</sup> Oyama 등의 연구에 따르면<sup>52</sup> 흡연자에게 2주간 녹차를 섭취하게 한 결과 혈중 NO가 증가하였고 지질과산화, CRP, CD40가 감소되면서 혈행이 개선되는 것에 효과적임이 밝혀졌다. 최근 발표된 연구는 혈행 개선에 대한 연구로 흡연자에게 고지방/고탄수화물 음료를 통해 항상성을 깨트린 다음 마늘과 토마토 복합물의 섭취가 미치는 영향을 평가하였다. 마늘의 섭취는 prothrombin time을 증가시켜 혈소판 응집을 개선시켰음을 보였으며, IL-12 발현을 감소시켰고, 토마토의 섭취는 prothrombin time을 증가시키고 d-dimer, VCAM-1, IL-13, monocyte chemo-attractant protein (MCP)-2 발현을 감소시키고, 마늘과 토마토 복합물의 섭취는 d-dimer, IL-13, IL-10 발현을 감소시키면서 혈행 개선 효능에 각 식품에 따라 다른 반응을 나타냄을 보고하였다.<sup>53</sup>

앞에서 정리한 바와 같이 흡연은 협심증, 급성 관상 동맥 증후군, 뇌졸중을 비롯하여 사망까지 야기하는 아테롬성 경화증 증후군에 걸릴 위험을 증가시킨다. 흡연과 죽상 동맥 경화증의 관계를 확인하기 위해 다양한 기법으로 측정된 결과 흡연이 죽상 동맥 경화증의 중요한 원인임을 증명하였으며, 흡연으로 인해 경동맥의 내막 두께가 지속적으로 증가함을 보였다.<sup>54,55</sup> 혈관 기능 장애, 염증 및 지질수준의 변화는 죽상 동맥 경화증을 일으키는 필수 구성 요소이므로 흡연으로 인한 혈관 내막 두께가 증가하는 연구 결과는 흡연이 혈관 기능 장애를 유발하는 것으로 혈행 개선 연구 모델로 사용함에 의미가 있다.

## 비만/이상지질혈증에서의 혈행 개선 연구

비만은 가장 흔한 대사 질환으로 에너지 섭취와 사용 간의 불균형으로 체지방이 과잉 축적된 상태이다. 비만은 중성지방과 LDL 콜레스테롤의 증가와 HDL 콜레스테롤의 감소 및 고혈압과 밀접하게 관련되어 있어 심혈관계 위험 요인이 되며 직간접적으로 고혈압, 협심증, 심근경색증, 이상지질혈증 등을 유발시키므로 비만을 조절하는 것은 중요하다. 그러나 체중을 조절하는 약물들은 부작용을 유발하기 때문에 에너지 대사를 조절하는 식품에 대한 관심이 증가하고 있다.<sup>56,57</sup> 이상지질혈증은 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방이 증가하거나 HDL 콜레스테롤이 감소된 상태를 말하며 심혈관계 질환의 가장 중요한 독립적인 위험인자로 인식되고 있다. 특히, 혈중 콜레스테롤 및 중성지방은 관상동맥 질환의 지표로 사용된다.<sup>58,59</sup>

식품에 함유되어 있는 생리활성물질은 외와 같은 혈중 지질 수준을 개선시킬 수 있으며 비만과 같은 질병의 예방에 효과를 나타낼 수 있다. 비만 또는 이상지질혈증을 가지고 있는 사람을 대상으로 식품의 혈관 건강 관련 효능을 평가한 연구들을 살펴보았다. 중성지방이 0.56-1.70 mmol/L 또는 총콜레스테롤이 2.8-5.7 mmol/L LDL 또는 콜레스테롤이 1.68-4.53 mmol/L인 이상지질혈증에 해당되는 대상자에게 12주간 *Citrus bergamia*를 섭취하게 한 결과, 중성지방, 총콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 수준이 감소하였을 뿐만 아니라 체중과 허리둘레 또한 감소하였다. 반면 HDL 콜레스테롤은 증가하였음을 확인하였다.<sup>60</sup> Ruscica 등의 연구에서는<sup>61</sup> 대상자 선정 기준을 더욱 엄격하게 선정하여 효능을 평가하였다. Body mass index (BMI)가 25-30 kg/m<sup>2</sup>, LDL 콜레스테롤이 130-190 mg/dL이며 대사증후군 진단기준 5가지(복부비만, 고중성지방혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤, 높은 혈압, 혈당 장애) 중 3개 이상 해당되는 대상자를 선정하였다. 이처럼 심혈관 질환 요인을 가지고 있는 대상자의 12주간의 대두 섭취는 체중(-1.5%)과 BMI(-1.5%)

를 감소시키고, 혈중 총콜레스테롤(-4.85%), LDL 콜레스테롤(-5.25%), non-HDL 콜레스테롤(-7.14%)과 apolipoprotein B(-14.8%)를 감소시킴을 확인하였다. 또다른 연구에서는 고콜레스테롤 혈증인 대상자의 4주간의 베타글루칸이 풍부한 귀리 섭취가 NO와 혈관 내피 기능 지표인 FMD를 증가시킴을 확인하였다. 이 연구에서 사용된 대상자 선정기준은 총콜레스테롤이 200–300 mg/dL, LDL 콜레스테롤이 190 mg/dL 미만이며 중성지방이 300 mg/dL 미만이었다.<sup>62</sup>

이처럼 많은 연구들에서 식품 소재의 섭취를 통해 체중을 조절하고 혈관 건강과 연결되는 지질수준과 혈관 내피 세포 기능을 개선시킨다는 결과가 보고되고 있다. 앞서 살펴본 바와 같이 식품을 통한 혈관 건강에 대한 효능 평가는 과제중이거나 지질수준이 경계수준 이상 높은 사람들을 대상으로 연구한다면 식품 소재의 기능성을 효율적으로 확인할 수 있을 것이다.

## 결론

식품의 효능을 평가하는 연구에 있어서 주요 목표는 건강을 최적화하고 질병을 예방하거나 지연시키는 것에 초점을 맞추고 있다. 의약품이 아닌 식품의 효능 평가를 인체에서 확인하기가 어려우나 이는 식품 효능의 크기 문제가 아니라 연구 방법이 큰 영향을 미친다. 따라서 질병상태가 아닌 건강인에게서 천연물과 같은 식품의 효능을 평가할 수 있는 연구 방법의 중요성이 커지고 있다. 개인이 가지고 있는 항상성이 있으므로 이를 활용하여 식품의 효능을 평가할 수 있는 모델이 적합하다. 과도한 지방과 탄수화물의 섭취 또는 혈관 건강에 취약한 집단인 흡연자에게서는 NO수준의 감소, 산화적 스트레스, 이상지질혈증이 발생하고 이로 인해 혈소판 활성화로 인한 혈소판 응집 증가, 세포접착분자 증가 등으로 혈관 경직도가 증가하게 된다 (Fig. 1).

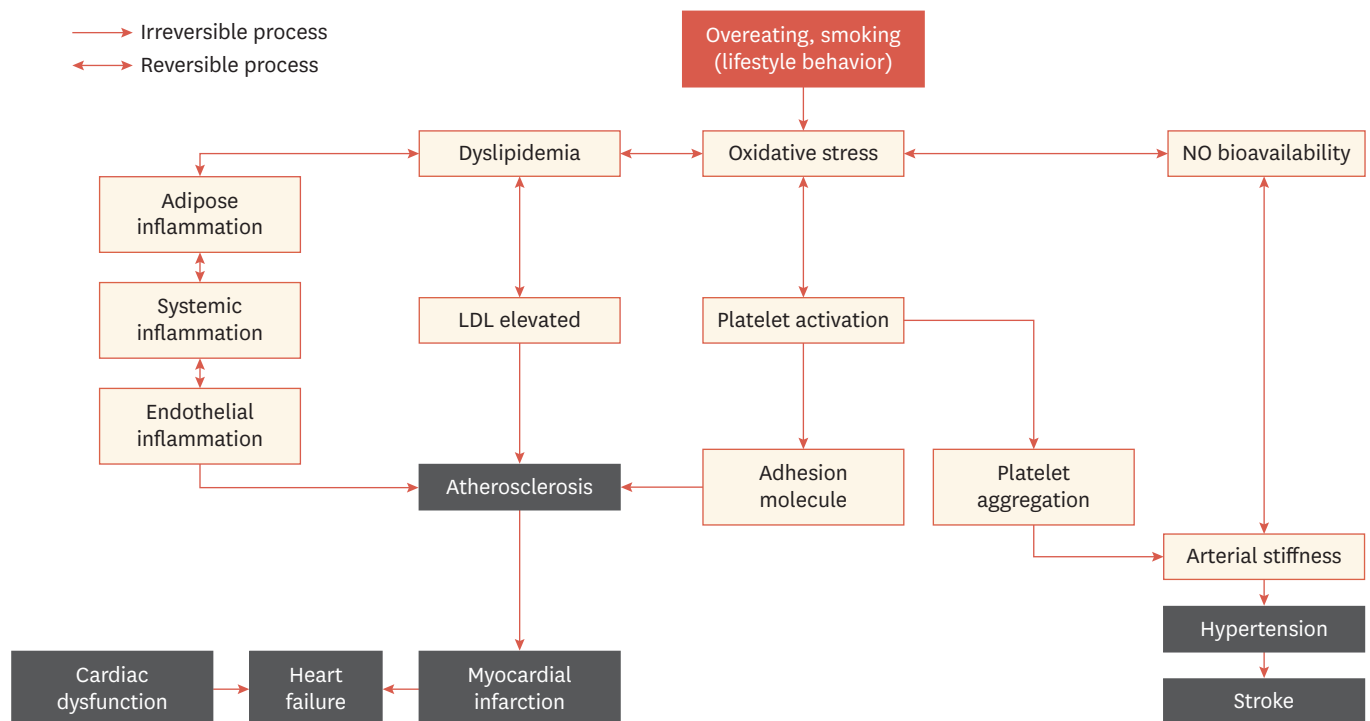


Fig. 1. Main process and events involved in phenotypic flexibility of atherothrombosis. NO; nitric oxide, LDL; low-density lipoprotein.

따라서, 일시적으로 항상성을 깨트려 혈행 장애를 유도하는 방법과 혈행 건강에 취약한 집단인 흡연자, 비만 또는 이상지질혈증인에게서의 효능 평가 방법을 활용한 혈행 개선 평가 연구가 활발히 진행되고 있으며 앞으로도 식품의 혈행 개선 효능 평가를 위한 새로운 개념의 연구가 개발되어야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation* 2008;118:2702-2709.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74:213-220.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Jackson SP. Arterial thrombosis--insidious, unpredictable and deadly. *Nat Med* 2011;17:1423-1436.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, Du X. Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2341-2349.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Oxidant stress and platelet activation in hypercholesterolemia. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:747-756.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Cuevas AM, Guasch V, Castillo O, Irribarra V, Mizon C, San Martin A, et al. A high-fat diet induces and red wine counteracts endothelial dysfunction in human volunteers. *Lipids* 2000;35:143-148.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Lizzio S, Catone B, Assaloni R, et al. Red wine protects diabetic patients from meal-induced oxidative stress and thrombosis activation: a pleasant approach to the prevention of cardiovascular disease in diabetes. *Eur J Clin Invest* 2001;31:322-328.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Heptinstall S, May J, Fox S, Kwik-Urbe C, Zhao L. Cocoa flavanols and platelet and leukocyte function: recent in vitro and ex vivo studies in healthy adults. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47 Suppl 2:S197-S205.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Kardinaal AF, van Erk MJ, Dutman AE, Stroeve JH, van de Steeg E, Bijlsma S, et al. Quantifying phenotypic flexibility as the response to a high-fat challenge test in different states of metabolic health. *FASEB J* 2015;29:4600-4613.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev* 2011;25:155-167.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:139-146.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Steinhubl SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:399-408.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Wopereis S, Wolvers D, van Erk M, Gribnau M, Kremer B, van Dorsten FA, et al. Assessment of inflammatory resilience in healthy subjects using dietary lipid and glucose challenges. *BMC Med Genomics* 2013;6:44.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Esser D, Oosterink E, op 't Roodt J, Henry RM, Stehouwer CD, Müller M, et al. Vascular and inflammatory high fat meal responses in young healthy men; a discriminative role of IL-8 observed in a randomized trial. *PLoS One* 2013;8:e53474.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. van Mierlo LA, Zock PL, van der Knaap HC, Draijer R. Grape polyphenols do not affect vascular function in healthy men. *J Nutr* 2010;140:1769-1773.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

16. Gregersen NT, Bitz C, Krog-Mikkelsen I, Hels O, Kovacs EM, Rycroft JA, et al. Effect of moderate intakes of different tea catechins and caffeine on acute measures of energy metabolism under sedentary conditions. *Br J Nutr* 2009;102:1187-1194.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-1197.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Fichtlscherer S, Breuer S, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:44-49.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Roche HM, Gibney MJ. The impact of postprandial lipemia in accelerating atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:317-324.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001;15:2073-2084.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Thorin E, Hamilton CA, Dominiczak MH, Reid JL. Chronic exposure of cultured bovine endothelial cells to oxidized LDL abolishes prostacyclin release. *Arterioscler Thromb* 1994;14:453-459.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Pedreño J, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Badimón L, Masana L. Platelet function in patients with familial hypertriglyceridemia: evidence that platelet reactivity is modulated by apolipoprotein E content of very-low-density lipoprotein particles. *Metabolism* 2000;49:942-949.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Stalenhoef AF, de Graaf J. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:355-361.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Sinzinger H, Berent R. Platelet function in the postprandial period. *Thromb J* 2012;10:19.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Coelho RC, Hermsdorff HH, Gomide RS, Alves RD, Bressan J. Orange juice with a high-fat meal prolongs postprandial lipemia in apparently healthy overweight/obese women. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:263-268.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Hodgson JM, Burke V, Puddey IB. Acute effects of tea on fasting and postprandial vascular function and blood pressure in humans. *J Hypertens* 2005;23:47-54.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Ono-Moore KD, Snodgrass RG, Huang S, Singh S, Freytag TL, Burnett DJ, et al. Postprandial inflammatory responses and free fatty acids in plasma of adults who consumed a moderately high-fat breakfast with and without blueberry powder in a randomized placebo-controlled trial. *J Nutr* 2016;146:1411-1419.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Basu A, Betts NM, Leyva MJ, Fu D, Aston CE, Lyons TJ. Acute cocoa supplementation increases postprandial HDL cholesterol and insulin in obese adults with type 2 diabetes after consumption of a high-fat breakfast. *J Nutr* 2015;145:2325-2332.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Lim Y, Lee KW, Kim JY, Kwon O. A beverage of Asiatic plantain extracts alleviated postprandial oxidative stress in overweight hyperlipidemic subjects challenged with a high-fat meal: a preliminary study. *Nutr Res* 2013;33:704-710.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol* 2008;8:923-934.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Margioris AN. Fatty acids and postprandial inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:129-137.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
32. Goldstein RE, Redwood DR, Rosing DR, Beiser GD, Epstein SE. Alterations in the circulatory response to exercise following a meal and their relationship to postprandial angina pectoris. *Circulation* 1971;44:90-100.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
33. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473-485.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1336-1345.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)



35. Tyldum GA, Schjerve IE, Tjønnå AE, Kirkeby-Garstad I, Stølen TO, Richardson RS, et al. Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:200-206.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
36. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1411-1415.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
37. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-1737.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
38. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association. *Circulation* 1992;86:1664-1669.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
39. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344-353.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
40. Negri E, Franzosi MG, La Vecchia C, Santoro L, Nobili A, Tognoni G, et al. Tar yield of cigarettes and risk of acute myocardial infarction. *BMJ* 1993;306:1567-1570.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
41. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease. Epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 1991;83:1-12.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
42. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973-980.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
43. Rhee MY, Na SH, Kim YK, Lee MM, Kim HY. Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:637-641.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
44. Siasos G, Tousoulis D, Kokkou E, Oikonomou E, Kollia ME, Verveniatis A, et al. Favorable effects of concord grape juice on endothelial function and arterial stiffness in healthy smokers. *Am J Hypertens* 2014;27:38-45.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
45. Lanza GA, Spera FR, Villano A, Russo G, Di Franco A, Lamendola P, et al. Effect of smoking on endothelium-independent vasodilatation. *Atherosclerosis* 2015;240:330-332.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
46. Bo S, Ciccone G, Castiglione A, Gambino R, De Michieli F, Villoio P, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Curr Med Chem* 2013;20:1323-1331.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
47. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;78:668-672.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
48. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
49. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-333.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
50. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, Ugolini V, van den Berg E Jr, Niggemann EH, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986;73:662-667.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
51. Ghazali WS, Romli AC, Mohamed M. Effects of honey supplementation on inflammatory markers among chronic smokers: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2017;17:175.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
52. Oyama J, Maeda T, Kouzuma K, Ochiai R, Tokimitsu I, Higuchi Y, et al. Green tea catechins improve human forearm endothelial dysfunction and have antiatherosclerotic effects in smokers. *Circ J* 2010;74:578-588.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

53. Kim Y, Kim KJ, Park SY, Lim Y, Kwon O, Lee JH, et al. Differential responses of endothelial integrity upon the intake of microencapsulated garlic, tomato extract or a mixture: a single-intake, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Food Funct* 2018;9:5426-5435.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
54. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12–14 years later. *Prev Med* 1995;24:48-55.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
55. Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, et al. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1277-1282.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
56. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2616-2621.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
57. Seo JB, Choe SS, Jeong HW, Park SW, Shin HJ, Choi SM, et al. Anti-obesity effects of *Lysimachia foenum-graecum* characterized by decreased adipogenesis and regulated lipid metabolism. *Exp Mol Med* 2011;43:205-215.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
58. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18B-25B.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
59. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2764-2769.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
60. Cai Y, Xing G, Shen T, Zhang S, Rao J, Shi R. Effects of 12-week supplementation of *Citrus bergamia* extracts-based formulation CitriCholess on cholesterol and body weight in older adults with dyslipidemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis* 2017;16:251.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
61. Ruscica M, Pavanello C, Gandini S, Gomaschi M, Vitali C, Macchi C, et al. Effect of soy on metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2018;57:499-511.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
62. Gulati S, Misra A, Pandey RM. Effects of 3 g of soluble fiber from oats on lipid levels of Asian Indians - a randomized controlled, parallel arm study. *Lipids Health Dis* 2017;16:71.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)