

## 인삼 사포닌 분획이 혈청 지단백질 분포에 미치는 영향

강방희 · 구자현\* · 주충노

연세대학교 이과대학 생화학과 · 한양대학교 의과대학 생화학교실\*  
(1986년 4월 24일 접수)

### Effect of Saponin Fraction of *Panax ginseng* C.A. Meyer on Blood Serum Lipoprotein Distribution of Cholesterol Fed Rabbits

Bang Hee Kang, Ja Hyun Koo\*, and Chung No Joo

*Department of Biochemistry, College of Science, Yonsei University*

*Department of Biochemistry, College of Medicine, Hanyang University\**

(Received Apr. 24, 1986)

#### Abstract

Effect of saponin fraction of *Panax ginseng* C.A. Meyer on blood serum lipoprotein distribution of high cholesterol fed rabbits for two to four weeks was investigated.

A significant increase of very low density lipoprotein(VLDL) and low density lipoprotein(LDL) occurred while high density lipoprotein(HDL) were decreased in the blood of both groups which were fed high cholesterol diet with (test group) and/or without ginseng saponin (control group) for 2-4 weeks. However the degrees of VLDL and LDL increase and HDL decrease were relatively small in ginseng administered group compared with control group. This suggests that the hypocholesterolemic action of the saponin might be brought about by decreasing the raised VLDL and LDL level and increasing the lowered HDL level.

#### 서 론

인삼 성분이 지질대사에 미치는 영향연구는 고혈압, 동맥경화증 등이 지질대사와 밀접한 관계를 가지고 있다는 점에서 여러 연구자들의 연구대상이 되어 왔다.

일찌기 金井<sup>1)</sup>은 분말인삼을 실험동물에 투여하면 실험적 동맥경화발현에 억제 효과가 있음을 보고한 바 있으며, 남<sup>2)</sup>은 인삼분말이 cholesterol 장기 투여로 인한 토끼의 고cholesterol 혈증을 저하시키는 효과가 있으며 동맥경화발현에 대한 예방적 효력이 있음을 시사한 바 있다.

정<sup>3)</sup>은 토끼에게 매일 cholesterol(250mg/kg/day)을 인삼분말(250mg/rabbit/day)과 합

계 투여하고 혈청 및 간의 phospholipid, cholesterol, triglyceride 양을 측정하고 간조직, 대동맥조직을 조직학적으로 관찰한 결과 혈청 cholesterol 양은 인삼 투여군이 대조군보다 증가도가 낮았고 혈청 phospholipid는 대조군에서는 4주까지 상당량 증가하다가 8주까지 급증하고 10주째에 황달이 발현되면서 급감하였다고 보고하여 phospholipid 양의 중요성을 시사하였다.

박<sup>4)</sup>은 인삼 사포닌을 쥐에게 경구투여하면서 혈청 및 간조직의 지질량의 변동을 관찰하고 cholesterol 양이 점차로 감소되고 있음을 관찰하였으며, 주<sup>5)</sup>도 정제된 인삼 사포닌을 쥐에게 투여한 후 혈청 지질을 분석한 결과 박과 유사한 실험결과를 얻었다.

권과 오<sup>6)</sup>는 인삼성분중 alkaloid 분획의 투여로 혈청내 및 간조직내의 총cholesterol 양은 점차 감소하였고 혈중 phospholipid 양은 증가하나 간 phospholipid 양은 감소하였다고 보고하였다. 오와 임<sup>7)</sup>도 또한 인삼투여로 thyroxine 형 이상 고혈압등은 억제되었으나 phospholipid, cholesterol,  $\beta$ -lipoprotein은 감소됨을 관찰하였다.

동<sup>8)</sup>도 정제된 인삼 사포닌을 사용하여 cholesterol 생합성에 미치는 영향을 검토한 결과 Rb<sub>1</sub>이 현저하게 cholesterol 합성을 촉진함을 확인하였다. Yamamoto<sup>9)</sup>는 고지혈증 쥐에서 인삼사포닌을 사용하여 그 메카니즘을 추기한 결과 인삼 사포닌이 sterol의 배설과 담즙산으로의 전환등을 촉진한다고 보고하였다. 그들은 최근 인삼분말을 고cholesterol 쥐에게 90일간, 또 당뇨병을 중심으로 한 고지혈증 환자 67예에게 27개월간 투여한 결과 혈중 cholesterol, 중성지방, 유리지방산, 과산화지질이 저하하는 반면 HDL-cholesterol의 유의성있는 증가를 관찰하고 이른바 동맥경화지수(atherogenic index)가 저하된다는 점을 지적하여 인삼은 항동맥경화작용이 있음을 시사하였다.

주동<sup>10)</sup>은 토끼에게 장기간(1주~6주) cholesterol 식이(500mg cholesterol, 3g corn oil, 100mg Na-cholate/day/rabbit)를 인삼 사포닌(10mg/day/rabbit)과 함께 투여하면서 혈중 지질의 변동을 조사한 결과 인삼 사포닌은 제 4 주까지는 cholesterol의 증가를 현저하게 억제 하였음을 확인하였다. 또한 대동맥, 관상동맥, 신장동맥의 조직학적 소견은 대조군의 경우 2주후에 대동맥상에 atheroma가 생성되는 데 비하여 사포닌 투여군의 경우는 6주 후이나 atheroma가 생성됨을 관찰하고 인삼 사포닌의 atheroma 생성 억제작용을 주장하였다.

본 연구에서는 토끼에게 장기간 고cholesterol 식이를 투여한 토끼에서 혈청 지단백질 분포에 미치는 인삼 사포닌의 영향을 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 재료

Cholesterol은 Merck 제품, acrylamide, N,N'-methylene-bis(acrylamide), ammonium persulfate, N,N,N',N'-tertramethylethylenediamine (TEMED), Sudan Black B, Tris, sodium methoxide는 Sigma사 제품, 그밖에 모든 시약은 시중에서 구입한 특급품을 사용하였다.

인삼 사포닌은 주동<sup>11)</sup>의 방법에 따라 금산산 인삼(4년근, 백삼, 300g 당 50편급뿌리)

에서 추출하였다. 이 사포닌 혼합물의 silica gel thin layer chromatogram(전개용매 : chloroform-methanol-H<sub>2</sub>O(14:16:1, v/v/v)을 보면 Rf치가 0.22와 0.27인 것이 가장 많았고, Rf치가 0.43, 0.41, 0.36, 0.34, 0.20, 0.17인 것이 그 다음이고 Rf치가 0.71, 0.65, 0.59, 0.52인 것이 가장 적었다. 본 실험에서는 이것을 더 이상 정제하지 않고 사용하였다.

### 실험동물

토끼(New Zealand White, 1.5-2kg, male)를 3마리씩 3군으로 나누어 제 1 군(정상군)은 정상사료만을, 제 2 군(대조군)은 한 마리당 cholesterol 500mg, corn oil 3g 와 Na-cholate 100mg을 매일 비지에 섞어 먹인후 정상사료를 급여하고, 제 3 군(시험군)은 제 2 군의 급여조건 외에 인삼 사포닌을 한 마리당 매일 10mg씩 투여하면서 4주간을 사육하였다. 사육 2주일 후에 정맥에서 혈액을 채취하여 혈청을 얻어 분석하였다. 사육 기간이 4주 지난 토끼는 24시간 절식시킨 후 심장에서 혈액을 채취하여 혈청을 얻어 분석하였다. 간은 균질화하여 분석하였다.

### 지단백질의 Polyacrylamide Gel Electrophoresis

혈청 지단백질의 상대적 비율을 측정하기 위해 Naito<sup>12)</sup>의 방법에 따라 다음과 같이 polyacrylamide gel electrophoresis를 행하였다. 시료 0.2ml와 0.2% sudan Black B ethylene glycol용액 0.1ml를 혼합하여 압소에서 한시간 동안 실온에서 방치하여 prestaining 한 시료를 5% acrylamide running gel과 3% acrylamide stacking gel이 되도록 만든 slab gel에 얹고 stacking할 때는 60volts 전개할 때는 120volts의 전위차가 되도록하여 6시간 전개하였다. Reservoir에 채운 완충용액은 50mM Tris-glycine(pH 8.3)이었다.

전개가 끝난후 densitometer(Autoscanner, Helena Co.)로 595nm에서 scanning하여 각 지단백질의 상대적인 비율을 추정하였다.

### 혈청 지단백질의 분리 및 지질성분 분석

혈청 지단백질은 Havel<sup>13)</sup>의 방법으로 분리하였고, 총지질류는 Blye-Dyer<sup>14)</sup> 방법으로 추출하였으며 cholesterol량은 Kenny<sup>15)</sup>의 방법, triglyceride와 phospholipid량은 Biggs등<sup>16)</sup>의 방법으로 측정하였다.

## 결과 및 고찰

Table 1과 Table 2는 고cholesterol 식이와 인삼 사포닌을 함께 투여한(2주~4주)토끼의 혈청(Table 1) 및 간(Table 2)의 지질량의 변동을 조사한 것이다. 혈청에서의 지질 농도는 정상 사료로 사육한 토끼(정상군)에 비해 고cholesterol 식이로 사용한 대조군이나 고cholesterol 식이와 함께 인삼 사포닌을 투여한 시험군에서 다같이 크게 증가하고 있지만 시험군의 cholesterol과 triglyceride의 농도 증가는 대조군에 비하면 훨씬 낮았다. 다만 phospholipid의 농도 변화만 시험군이나 대조군 사이에 별다른 차이가 없었다.

따라서 일정량의 phospholipid에 대한 cholesterol 량이나 triglyceride량의 중량비(cholesterol/phospholipid와 triglyceride/phospholipid, w/w)는 시험군이 대조군에 비해 훨

**Table 1.** Variation of blood serum lipids of cholesterol fed rabbits with and/or without ginseng saponin on time course (2-4 weeks)

Weeks of treatment	Group	Cholesterol mg%	Triglyceride mg%	Phospholipid mg%	Cholesterol /PL	TG/PL
0	Normal	69 ± 8	84 ± 6	110 ± 18	0.63	0.76
	Control	77 ± 12	99 ± 5	132 ± 14	0.58	0.75
	Test	92 ± 9	71 ± 7	104 ± 10	0.88	0.68
2	Normal	88 ± 6	106 ± 12	91 ± 18	0.97	1.16
	Control	881 ± 86	309 ± 62	418 ± 68	2.10	0.74
	Test	548 ± 84	213 ± 43	401 ± 79	1.40	0.53
4	Normal	76 ± 3	90 ± 13	126 ± 28	0.60	0.71
	Control	1226 ± 124	418 ± 73	610 ± 94	2.00	0.68
	Test	846 ± 97	281 ± 36	568 ± 88	1.50	0.49

Normal group: Standard diet fed rabbits.

Control group: High cholesterol diet fed rabbits.

Test group: High cholesterol diet and ginseng saponin fed rabbits.

**Table 2.** Concentration of cholesterol, triglyceride and phospholipid in the liver of cholesterol fed rabbits with and/or without ginseng saponin for 2-4 weeks

Weeks of treatment	Group	Cholesterol mg%	Triglyceride mg%	Phospholipid mg%	Cholesterol /PL	TG/PL
0	Normal	4.1 ± 0.6	3.8 ± 0.9	16.2 ± 0.9	0.25	0.23
	Control	3.1 ± 0.4	4.2 ± 0.4	18.3 ± 0.8	0.17	0.23
	Test	3.8 ± 0.7	3.5 ± 0.4	17.4 ± 1.2	0.22	0.20
2	Normal	3.4 ± 0.5	3.6 ± 0.4	18.3 ± 0.7	0.19	0.20
	Control	18.3 ± 1.4	8.0 ± 1.3	17.8 ± 0.9	1.03	0.45
	Test	12.3 ± 0.8	5.7 ± 1.0	18.3 ± 0.9	0.68	0.31
4	Normal	4.4 ± 0.6	3.1 ± 0.2	19.8 ± 1.2	0.22	0.16
	Control	22.0 ± 1.1	8.8 ± 1.2	18.8 ± 1.7	1.22	0.47
	Test	14.3 ± 0.6	6.1 ± 0.4	16.1 ± 0.8	0.89	0.38

Normal group: Standard diet fed rabbits.

Control group: High cholesterol diet fed rabbits.

Test group: High cholesterol diet and ginseng saponin fed rabbits.

췌 낮았다. 간의 경우도 혈청의 경우와 유사하였다. 이와 같은 실험결과는 인삼 사포닌이 혈액이나 간으로부터 cholesterol 과 triglyceride 를 신속하게 제거하는데 효과가 있음을 시사하는 것이다.

Table 3에는 2주와 4주간 고cholesterol 식이와 인삼 사포닌을 함께 투여한 토끼의 혈청 지단백질의 분포를 표시하였다. Very low density lipoprotein(VLDL)과 low density lipoprotein(LDL)의 함량 비율은 훨씬 높았다. 고cholesterol 식이와 인삼 사포닌을 함께 투여한 시험군의 cholesterol, triglyceride, phospholipid의 각 지단백질의 분포를 보면 4

**Table 3.** Relative % of VLDL, LDL and HDL and cholesterol level of cholesterol fed rabbits with and/or without ginseng saponin for 2-4 weeks

Weeks of treatment	Group	Lipoprotein fractions			Total cholesterol mg%
		VLDL	LDL	HDL	
0	Normal	12.2±1.6	43.0±9.4	44.8±8.4	69±8
	Control	16.8±2.1	40.2±6.4	43.0±3.9	77±12
	Test	14.9±3.4	40.6±4.1	44.5±9.1	92±9
2	Normal	15.5±0.4	38.4±5.5	46.1±6.4	88±6
	Control	50.8±9.8	41.8±6.4	7.4±2.1	881±96
	Test	32.2±3.3	47.7±6.1	20.1±4.6	548±84
4	Normal	14.6±1.8	39.9±8.2	45.5±6.2	76±2
	Control	60.7±7.4	32.8±4.9	4.5±0.3	1226±124
	Test	40.4±6.9	35.2±7.1	14.4±2.8	856±97

Normal group: Standard diet fed rabbits.

Control group: High cholesterol diet fed rabbits.

Test group: High cholesterol diet and ginseng saponin fed rabbits.

주 동안 고cholesterol 식이를 투여했을때 대조군에서는 전체 혈중 cholesterol의 73.4%가 VLDL에 분포되어 있었고 HDL에는 불과 7.2%분포되어 있는 반면 시험군에서는 전체 cholesterol중 61.8%가 VLDL에 그리고 HDL에는 13% 분포되어 있었다. 즉 혈청 cholesterol함량 분포가 대조군 92.8%에 비해 87%로 낮았으며 전체 cholesterol중 HDL cholesterol이 차지하는 비율이 대조군보다 시험군에서는 약 2배 가량 높았다(Table 4).

고cholesterol 식이로 인한 VLDL의 현저한 증가는 여러 연구자들의 연구결과<sup>17-21)</sup>와 잘 일치하며, VLDL의 현저한 증가는  $\beta$ -VLDL이란 새로운 지단백질의 생성에 기인하는

**Table 4.** Lipid composition of blood serum lipoproteins in cholesterol fed rabbits without (control) and/or with ginseng saponin (test) for 2-4 weeks

Control group

Weeks of treatment	Lipoproteins	Cholesterol		Triglyceride		Phospholipid	
		mg/dl	%	mg/dl	%	mg/dl	%
0	VLDL	12.1±1.3	16.9	42.4±7.1	53.2	14.6±4.3	14.2
	LDL	35.4±4.1	49.3	23.7±1.8	29.7	32.0±4.8	31.0
	HDL	24.3±2.9	33.8	13.6±0.9	17.1	56.4±6.9	54.8
2	VLDL	536.8±83	68.8	177.4±21	65.1	164.8±28	43.2
	LDL	172.8±28	22.2	75.1±9.4	27.6	161.0±24	42.3
	HDL	70.4±4.3	9.0	19.1±1.2	7.3	55.2±1.8	14.5
4	VLDL	784.3±89	73.4	243.4±39	66.5	253.1±49	48.1
	LDL	207.0±38	19.4	108.4±27	39.8	211.8±18	40.2
	HDL	76.4±6.9	7.2	13.7±2.9	3.7	61.7±2.3	11.7

Table 4 (Continued)  
Test group

Weeks of treatment	Lipoproteins	Cholesterol		Triglyceride		Phospholipid	
		mg/dl	%	mg/dl	%	mg/dl	%
0	VLDL	14.4±1.3	20.0	36.4±5.9	49.8	17.6±3.2	16.6
	LDL	39.8±3.6	55.2	24.4±3.1	33.3	35.4±6.9	33.3
	HDL	17.9±4.1	24.8	12.4±1.4	16.9	53.2±4.7	50.1
2	VLDL	289.3±6.1	58.1	110.8±24	60.8	156.7±31	41.9
	LDL	126.8±37	25.5	51.0±8.4	28.0	158.4±2.0	42.3
	HDL	81.4±6.4	16.4	20.4±4.7	11.2	59.4±6.3	15.8
4	VLDL	469.4±69	61.8	154.3±31	61.6	272.9±37	51.1
	LDL	191.3±28	25.2	84.8±12	33.9	204.9±29	38.3
	HDL	98.6±9.1	13.0	11.3±1.3	4.6	56.6±2.1	10.6

것으로 생각된다. 정상 VLDL의 주요 지질 성분은 triglyceride인데 비해  $\beta$ -VLDL의 주요 지질 성분은 cholesterol ester이고 정상 VLDL에서는 apo B가 주요 apoprotein 이지만 VLDL에서는 apo B가 전체 apoprotein의 약 40%에 불과하고 arginine 함량이 높은 apo E가 50% 이상을 차지한다. 이와같이  $\beta$ -VLDL은 정상 VLDL과는 성분이 다르며 LPL에 의해서 가수분해되지 않는 것으로 알려져 있다. Chylomicron remnant가 VLDL의 origin이라고 보고되어 있지만<sup>22)</sup> 고cholesterol 식이를 투여하였을 때  $\beta$ -VLDL이 증가하는 정확한 메카니즘은 아직 밝혀지지 않고 있다. Chylomicron remnant와 intermediate density lipoprotein (IDL)은 chylomicron과 VLDL이 lipoprotein lipase(E.C.3.1.34;LPL)의 작용으로 가수분해될 때 각각 생성되는 것이며 chylomicron remnant의 주요 지질 성분은 cholesterol ester이고 apo B와 apo E가 함유되어 있다. 이 remnant는 간세포 표면에 있는 receptor에 결합하여 세포내로 들어가서 lysosome에서 가수분해되는 것으로 생각되고 있다. 정상인에서는 chylomicron과 chylomicron remnant는 매우 빨리 제거되기 때문에 단 한번의 고cholesterol 식이만으로는 혈중 cholesterol 농도에 영향을 주지 못하는 것으로 보고되고 있다<sup>23,24)</sup>

IDL도 chylomicron remnant와 비슷한 성분을 가지며 IDL 중 일부는 간에 의해서 제거되고 일부는 LDL로 전환되지만<sup>25-27)</sup> 혈액내에서 IDL이 LDL로 전환되는 메카니즘도 아직 밝혀져 있지 않다.

고cholesterol 식이로 사육한 토끼의 혈청의 chylomicron과 VLDL에서 chylomicron remnant와 IDL이 생성되는 속도는 정상 토끼의 경우와 같지만 간에 의한 remnant와 IDL의 제거 속도는 고cholesterol 식이로 사육한 토끼에서 훨씬 느리다는 것이 보고되고 있으며<sup>23,28)</sup> 이것이 고cholesterol 식이로 사육한 토끼의 혈중 cholesterol 농도의 증가원인인 것으로 해석되고 있다<sup>27)</sup>. LDL의 농도 증가는 혈액으로부터 LDL이 제거되는 속도가 감소할 뿐만 아니라 혈액내 IDL의 농도가 증가함으로써 더 많은 IDL이 LDL로 전환되기 때문이라고 한다<sup>29)</sup>. 이와같이 고cholesterol 식이로 사육한 토끼에서 chylomicron remnant, IDL, LDL이 간에 의해 제거되는 속도가 감소하는 원인은 제거 메카니즘의 포화

에 기인하고 이러한 포화현상은 간에서의 cholesterol의 담즙산으로의 전환단계에서나 지단백질의 receptor 단계에서 일어난다고 보고되어 있다.

위에서 언급한 여러가지 사실들을 미루어 볼 때 본 실험에서 관찰된 인삼 사포닌 투여로 인한 VLDL과 LDL의 현저한 농도 감소는 인삼 사포닌이 chylomicron remnant, IDL, LDL의 제거 메카니즘에 영향을 미치는 것으로 사료된다. chylomicron과 VLDL의 core를 이루고 있던 triglyceride가 가수분해됨에 따라 표면을 형성하고 있던 cholesterol의 유리형과 phospholipid, apo C는 HDL로 이동된 후에 lecithin-cholesterol acyltransferase(E.C.2.3.1.43;LCAT)의 작용으로 lecithin의 C-2 위치에 결합되어 있던 지방산이 cholesterol의 hydroxyl group으로 이동되고 이때 생성된 cholesterol ester는 다시 IDL로 되돌아가고 lysolecithin은 albumin과 complex를 형성하는 것으로 알려져 있다<sup>29)</sup>. HDL은 이와같이 LCAT의 작용 site로 작용하는 한편 LCAT의 activator인 Apo A-1도 제공하여 줄 뿐만아니라 LPL의 보조효소로 작용하는 LPL의 보조 C-II도 제공하여 준다. 따라서 HDL은 chylomicron과 VLDL의 triglyceride 가수분해와 이 지단백질의 표면 지질제거에도 중요한 구실을 하는 것이다. 또한 HDL은 발단조직으로부터 cholesterol을 제거시켜 주는 작용을 갖고 있어서 동맥경화를 위시한 여러가지 심맥관계 질환의 억제제로서도 작용하므로<sup>30-35)</sup> clofibrate, procetofene, gemfibrozil, benzofibrate estrogen과 같은 HDL 농도를 증가시켜 주는 물질들을 동맥경화 예방 또는 치료제로서 사용하고저 하는 연구가 진행되고 있다<sup>36-41)</sup>.

본 연구실에서는 토끼에게 장기간(1주~6주) 고cholesterol 식이와 인삼 사포닌을 함께 투여하면서 atheroma가 생성되는 속도를 조사한 결과 대조군의 경우 2주 후에 atheroma가 생성되는데 비하여 사포닌 투여군의 경우는 6주 후에나 atheroma가 생성되는 것을 확인한 바 있었다. 본 연구에서도 인삼 사포닌 투여군의 혈청 VLDL과 LDL의 농도가 대조군에 비해 훨씬 낮은 반면 HDL의 농도는 오히려 시험군에서 더 높다는 것을 확인하였다. 이러한 실험결과를 미루어 볼 때 인삼 사포닌은 고cholesterol 식이로 인한 혈청의 VLDL과 LDL의 농도 증가를 저하시키고 HDL 농도를 높임으로써 동맥경화 유발을 억제하는 작용이 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

고려 인삼 뿌리에서 얻은 사포닌 분획이 고cholesterol 식이로 2주내지 4주간 사육한 토끼의 혈청 지단백질 분포에 미치는 영향을 조사하였다.

고cholesterol 식이를 인삼과 함께(시험군) 또는 단독(대조군)으로 2~4주간 투여한 토끼의 혈청 극저밀도 지단백질(VLDL)과 저밀도 지단백질(LDL)이 다같이 크게 증가하는 반면 고밀도 지단백질(HDL)의 농도는 저하 하였다. 그러나 VLDL와 LDL 농도의 증가율이나 HDL 농도의 저하율은 인삼을 투여한 토끼군에서 현저히 적었으며 인삼 사포닌의 고cholesterol 혈증 개선작용이 VLDL의 LDL 농도를 낮추고 HDL의 농도를 높이기 때문인 것으로 생각된다.

## 인용문헌

1. 金井一成: 日本生理學 雜誌 **16**, 40 (1941).
2. 南廷植: 大韓生化學會誌 **1**, 6 (1961).
3. 정해원: 人參文獻特輯 **2**, 38 (1964).
4. 朴鍾玩: 中央醫學 **17**, 41 (1969): 人參文獻特輯 **4**, 83 (1971).
5. 주충노: 연세논총 **10**, 487 (1973)
6. 권영소, 오진섭: 대한약리학회지 **5**, 1 (1969): 인삼분헌특집 **4**, 55 (1971).
7. 오진섭, 임정규: 대한약리학회지 **4**, 12 (1968).
8. 東憲彦: 약용인삼(일본, 공립출판), p. 80 (1981).
9. 山本昌弘, 林良明, 態谷朗: 和漢藥 Symp. **10**, 90 (1977).
10. Joo, C.N., J.H. Koo and T.H. Baik: *Korean Biochem. J.* **13**, 63 (1980).
11. Joo, C.N. and J.H. Han: *Korean Biochem. J.* **9**, 237 (1976).
12. Naito, K.M., M. Wada, L.A. Ehrhart and L.A. Lewis: *Clin. Chem.* **19**, 228 (1973).
13. Havel, R. J., H. A. Eder and J. H. Bragdor: *J. Clin. Invest.* **34**, 1345 (1955).
14. Bligh, E. C. and W. Dyer: *Can. J. Biochem. Physiol.* **37**, 911 (1959).
15. Kenny, A.P.: *Biochem. J.* **52**, 611 (1952).
16. Biggs, H.G., J.M. Erikson and W.R. Moorehead: *Clinical Chem.* **21**, 437 (1975).
17. Camejo, G., V. Bosch, C. Arreza and H.C. Mendez: *J. Lipid Res.* **14**, 61 (1973).
18. Camejo, G., V. Bosch and A. Lopez: *Atherosclerosis* **19**, 139 (1974).
19. Shore, B. and V. Shore: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **58**, 1 (1974).
20. Shore, B., V. Shore and R.C. Hart: *Biochemistry* **13**, 1579 (1974).
21. Roth, R.I., J.W. Gaubatz, A.M. Gotto and J.R. Patsch: *J. Lipid Res.* **24**, 1 (1983).
22. Ross, A.C. and D.B. Silversmit: *J. Lipid Res.* **18**, 169 (1977).
23. Grund, S.M. and H.Y.I. Mork: *Metabolism* **25**, 1225 (1976).
24. Grudy, S.M.: *West. J. Med.* **128**, 13 (1976).
25. Havel, R.J., J.L. Goldstein, M.S. Brown: in *Methabolic Control and Disease*, (P.K. Bondy and L.E. Rosenberg, Eds.) 8rd Ed., Saunders, Philadelphia, p 393, 1980.
26. Eisenberg, S.: *Prog. Biochem. Pharmacol.* **15**, 1 (1979).
27. Redgrave, T.G., D.C.K. Roberts and C.E. West: *Atherosclerosis* **24**, 501 (1976).
28. Kushwaha, R.S. and W.R. hazzard: *Biochim. Biophys. Acta* **737**, 197 (1983).
29. Brown, M.S. and J.L. Goldstein: *Sci. Am.* **251**, 52 (1984).
30. Miller, G. J. and N. E. Miller: *Lancet* **i**, 16 (1975).
31. Carew, T. E., T. Koselinsky and S. B. Hayes: *Lancet* **i**, 1315 (1975).
32. Hamilton, R. L., M. C. Williams and C. J. Fielding: *Clin. Invest.* **58**, 1315 (1976).
33. Barr, D. P., E. M. Russ and H. A. Eder: *Amer. J. Med.* **11**, 480 (1951).
34. Rhoads, G. G., G. I. Gulbrandsen and A. Kagan: *New Engl. J. Med.* **294**, 293 (1976).
35. Gordon, J., W. P. Castelli, M. C. Hgortland, W. B. Kannel and R. Drawber: *Amer. J. Med.* **62**, 707 (1977).
36. Stamler, J., R. Pick, L. N. Katz, A. Pick, B. M. Kaplan, D. M. Berkson and D. J. Centyry: *Amer. Med. Ass.* **183**, 632 (1963).
37. Jones, R. J., C. R. Klimt and J. Stamler: The coronary drug project-A secondary prevention trial. in: F.G. Schettler and A. Weizel (Eds.), *Atherosclerosis-III*, Springer-Verlag, Berlin, pp. 729-747 (1974).
38. Prichard, R. W., T. B. Clarkson and H. B. Lofland: *Arch. Path.* **82**, 15 (1966).
39. Harrash, K. A., B. A. Kottke, L. F. Green and J. L. Titus: *Arch. Path.* **93**, 184 (1972).
40. Sirtori, C. R., P. Gomasasca, G. D'Atri, S. Cerutti, G. Tronconi and C. Scolastico: *Atherosclerosis* **30**, 45 (1978).
41. Gitlin, D., D. G. Cormwell, D. Nakasato, J. L. Oncley, W. L. Hughes and C. A. Janeway: *J. Clin. Invest.* **37**, 172 (1958).