

清心降火丸이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響

宋美德 高昌男 曹基湖 金永錫 裴亨燮 李京燮*

ABSTRACT

“The effects of Chungsimgangwhawhan (清心降火丸)
on blood pressure and hyperlipidemia”

Mideok Song, Changnam Ko, Kiho Cho, Youngsuk Kim, Hyungsup Bae, Kyungsup Lee
Dept. of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

In order to study the effects of Chungsimgangwhawhan on blood pressure in normal rats and rabbits, and hyperlipidemia induced by 1% cholesterol diet, triton WR-1339, and 75% fructose in mice and rats, the amount of total cholesterol, triglyceride, phospholipid and blood pressure were measured.

The results were as follows :

1. After per os medication of Chungsimgangwhawhan, blood pressure in rats were increased but were not significant.
2. Chungsimgangwha-Whan showed strong effects on decreasing blood pressure, depending on the concentration in blood vessels of rabbits.

* 慶熙大學校 韓醫科大學 心系內科學教室

3. In the model of hyperlipidemia induced by 1% cholesterol diet in mice, Chungsimgangwhawhan showed decreasing effects on total cholesterol level in serum significantly ($p < 0.05$) depending on the concentration, and on triglyceride ($p < 0.01$) and phospholipid level ($p < 0.001$) in serum.
4. In the model of hyperlipidemia induced by triton WR-1339 in rats, Chungsimgangwhawhan showed mild decreasing effects on total cholesterol level in serum, but was not significant.
5. In the model of hyperlipidemia induced by 75% fructose in rats, Chungsimgangwhawhan showed decreasing effects on total cholesterol and triglyceride level in serum significantly ($p < 0.01$) depending on the concentration.

According to the above results, Chungsimgangwhawhan showed significant decreasing effects on blood pressure and hyperlipidemia, and it is considered that it is appropriate to apply for hypertension and hyperlipidemia.

1. 緒 論

생활수준의 향상과 식생활의 변화 등으로 인하여, 최근 우리나라에서 순환기계 질환으로 인한 사망율은 십여년간 해마다 인구 10만명 당 160명 정도에 달하는데, 그 중 허혈성 심질환은 지속적으로 상승하는 추세로^{2,28)}, 실제 이들의 예방을 위한 고血壓, 高脂血症의 관리가 시급한 실정이다^{15,16,25,53)}.

이러한 고血壓의 臨床症狀으로는 頭痛, 眩暈, 項強, 不眠, 神經過敏, 面赤, 健忘, 疲勞 등으로^{12,17)}, 한의학적인 관점에서는 肝陽上亢, 肝陰不足, 肝火熾盛, 濕痰壅盛, 氣血俱虛 등을 원인으로 보고, 淸熱瀉火, 淸肝解鬱, 消痰除濕, 補氣血 등으로 辨證施治하고 있다^{12,13,19,20,21,22,26)}. 또한 高脂血症은 한의학에서 이에 該當하는 用語는 없으나, 胸痺, 心痛, 頭痛, 怔忡 등의 範疇와

유사한 면이 있고^{4,5,18)} 그 原因은 風, 火, 濕痰, 瘀血, 氣虛 등으로 볼 수 있다^{13,14,18,19,21)}.

淸心降火丸은 許⁴⁾의 東醫寶鑑에 수록된 朱의 黃連解毒湯과 張¹¹⁾의 三黃瀉心湯의 合方으로서, 이 두 處方은 後世 醫家에 의해 臨床的으로 上焦, 中焦, 下焦의 火熱證을 수반한 심장질환, 中風, 高血壓, 高脂血症, 不眠症 등에 다양하게 運用되고 있다^{4,5)}.

이들 處方에 대한 實驗的 研究는, 黃連解毒湯에 대한 것으로, 杜¹⁴⁾는 解熱, 鎮痛, 鎮靜, 血糖抑制, 血壓降下作用을, 正²⁶⁾은 體溫 및 血壓降下作用을, 太田 등⁴³⁾은 경구투여로 증성지방(TG)저하작용 및 간장기능개선효과가 있음을, 林 등³⁷⁾은 黃連解毒湯 급성부하로 혈압강하효과가 인정됨을 報告하였다. 三黃瀉心湯에 대해서는 田代 등³⁸⁾이 경구투여로 체내에서 지방산 생합성 억제작용을 報告하였다. 또한 淸沼 등⁴¹⁾은 이 三黃瀉心湯을 구성하는 黃連, 黃芩, 大黃

각각 모두 혈청 cholesterol과 인지질의 저하작용이 있음을 확인하였다.

이와같이 黃連解毒湯과 三黃瀉心湯에 대한 研究報告가 많이 이루어졌으나, 이들의 合方인 清心降火丸의 效果가 實驗的으로 규명되지 않았다. 이에 著者는 清心降火丸이 순환기계의 疾患에 效果가 있을 것으로 思料되어, 數 種의 實驗動物을 이용하여 血壓 및 高脂血症에 대하여 考察한 結果 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 實驗材料 및 動物

1) 材料

本 實驗에서 使用한 材料는 市中 乾材藥局에서 購入하여 嚴選한 것을 使用하였고, 實驗에 使用한 清心降火丸의 處方內容은 慶熙醫療院 處方集¹⁾을 따랐으며 아래와 같다.

清心降火丸	生藥名	學名	量 (단위 : g)
黃連	Coptidis Rhizoma	<i>C. japonica</i> MAKINO var. <i>dissecta</i> NAKAI	200.00
黃柏	Phellodendri Cortex	<i>Phellodendron</i> <i>amurense</i> PUPR.	120.00
黃芩	Scutellariae Radix	<i>Scutellaria</i> <i>baicalensis</i> GEORGI	120.00
梔子	Gardeniae Fructus	<i>Gardenia jasminoides</i> for. <i>grandiflora</i> MAKINO	80.00
大黃	Rhei Radix et Rhizoma	<i>Rheum coreanum</i> NAKAI	80.00
total amount :			600.00

2) 檢液의 調劑

清心降火丸의 藥材를 혼합한 600g을 물로 2시간씩 2회 加熱 抽出한 후 濾過하고 減壓濃縮하여 各各 粘粗性 抽出物 216g(收率 36.1%)을 얻어 本 實驗에 필요로하는 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) 動物

本 實驗에 使用한 動物로는 중앙動物 體重 16-20g의 ICR계 생쥐(♂), 體重 180-220g의 Sprague-Dawley계 흰쥐(♂) 및 體重 2.5~3.0kg의 家兎(♂)를 사용하였으며, 飼料(삼양유지사료 주)는 고형사료로 사육하였고, 물은 충분히 공급하였다. 實驗은 實驗動物을 實驗室 環境에 2주간 順應시킨 후에 사용하였다.

2. 實驗方法

1) 순환기계에 對한 作用

(1) 정상 흰쥐의 血壓에 對한 作用^{31,44,46)}

흰쥐 1군을 6마리로 하여 자동血壓측정기 (KN 209, 夏目製作所, 日本)로 비관혈적으로 血壓을 측정하였다. 즉 37℃ 항온상자 중에서 15분간씩 보온시킨 후에 흰쥐의 尾動脈血壓을 측정하였고 檢液은 血壓을 1회 측정한 후 일정한 수치를 갖는 動物만을 선별사용하였다. 血壓 측정후 檢液 1100mg/kg과 2200mg/kg을 각각 경구투여하고 경구투여한 후 1시간 간격으로 3회 측정하였다. 비교藥物로는 hydralazine 0.5mg/kg을 꼬리정맥내에 투여하여 비교관찰하였다.

(2) 家兎의 血壓에 對한 作用^{32,39,40)}

家兎를 사용하여 urethane 1.5 μ g/kg을 복강내 주사하여 마취시킨 후에 상법에 따라 우측 경동맥에 수은 manometer에 연결된 cannula를 삽입 고정하고 기관에는 호흡tambour에 연결된 기관cannula를 삽입결찰하여 血壓과 호흡운동을 kymography매연지상에 기록하였다. 血壓 및 호흡운동이 일정하게 되었을 때에 檢液을 家兎의 귀정맥으로 주사하여 血壓에 대한 작용을 관찰하였고, 비교藥物로는 acetylcholine chloride를 사용하였다.

2) 高脂血症에 對한 作用

(1) 外因性 高脂血症에 對한 作用

① 1 % Cholesterol食 負荷에 의한 高脂血症 생쥐에 對한 作用^{50,54)}

高脂肪食性 高脂血症 모델은 생쥐를 사용하여 天正 등의 방법⁵⁴⁾에 준한 高脂肪食 飼料를 만들었다. 高脂肪食性 飼料의 조성은 일반사료 100g중에cholesterol 2g, cholic acid 1g, casein 20g이 함유되도록 하였다. 생쥐 1군을 6마리로 하여 高脂肪食性 사료를 5일간 자유롭게 섭취토록 하였다. 사육 후에 檢液 1100mg/kg과 2200mg/kg씩 각각 1일 1회 경구투여하고 5일간 계속하여 高脂肪食性사료로 사육하였다. 檢液 최종투여후 하루저녁 絶食시킨 후에 심장으로 부터 채혈하였다. 채혈한 혈액을 4,000rpm에서 30분간 원심분리하여 血清을 분리하였다. 이 血清을 이용하여 血清성분 total cholesterol, triglyceride 및 phospholipid함량을 측정하였다. 대조군에는 생리식염수를 경구투여 하였다.

i) Total cholesterol함량 측정

血清중의 total cholesterol함량 측정은 C. Allain등의 효소법⁴⁴⁾에 따라서 실시하였고 kit시약(아산제약 주, 한국)을 사용하였다. 즉, 血清 0.02ml를 시험관에 넣고 여기에 조제된 효소시약 3.0ml 씩을 가하여 잘 혼합한 후 37 $^{\circ}$ C에서 5분간 반응시키고 2시간 이내에 505nm에서 증류수를 blank로 하여 spectrophotometer (UV-160A, Shimadzu Co.)로 를 측정하여 표준액의 흡광도로 부터 total cholesterol함량을 산출하였다.

ii) Triglyceride함량 측정

Van Handel 등의 효소법^{51,55)}에 준하여 실시하였다. 즉 kit 시약(아산제약 주, 한국)을 사용하여 血清 0.02ml 씩 시험관에 취하고 효소시액 2.0ml를 가한 후 37 $^{\circ}$ C에서 20분간 반응시킨 후 60분 이내에 505nm에서 증류수를 blank로 하여 spectrophotometer(UV-160A, Shimadzu Co.)로 흡광도를 측정하여 표준액의 흡광도로부터 triglyceride함량을 산출하였다.

iii) Phospholipid함량의 측정

血清중의 phospholipid함량 측정은 효소법²⁹⁾에 따라서 실시하였고 kit시약(야트론 주, 일본)을 사용하였다. 즉, 血清 0.02ml를 시험관에 넣고 여기에 조제된 효소시약 3.0ml 씩을 가하여 잘 혼합한 후 37 $^{\circ}$ C에서 20분간 반응시키고 1시간 이내에 500nm에서 증류수를 blank로 하여 spectrophotometer (UV-160A, Shimadzu Co.)로 흡광도를 측정하여 표준액의 흡광도로 부터 phospholipid함량을 산출하였다.

(2) 內因性 高脂血症에 對한 作用

① Triton WR-1339에 의한 高脂血症 흰쥐에 對한 作用^{42,52)}

16시간 절식한 흰쥐 1군을 6마리로 하여 보통사료 투여군(정상군), triton WR-1339투여군(대조군), triton WR-1339와 檢液 1100mg/kg(Sample A)과 2200mg/kg(Sample B) 및 비교藥物 bezafibrate 200mg/kg의 병용투여군으로 나누었다. Triton WR-1339 200mg/kg을 꼬리정맥내로 투여한 후 18시간이 경과한 다음, 가볍게 ether마취하에 심장채혈하였다. 혈액은 실온에서 3시간 이상 방치하여 응고된 다음 원심분리 血清을 분취하여 total cholesterol 및 triglyceride함량을 측정하였다.

i) Total cholesterol함량 측정

血清중의 total cholesterol함량측정은 C.Allain등의 효소법⁴⁴⁾에 따랐다.

ii) Triglyceride함량 측정

血清중의 triglyceride함량측정은 Van Handel 등의 효소법^{51,55)}에 따랐다.

② 75% Fructose食 負荷에 의한 高脂血症 흰쥐에 對한 作用^{42,56)}

흰쥐 1군을 6마리로 하여 보통사료투여군(정상군), 75% fructose투여군(대조군), 75% fructose와 檢液 1100mg/kg, 檢液 2200mg/kg 및 비교藥物 bezafibrate 200mg/kg의 병용투여군의 5군으로 나누었다. 75% fructose 투여군은 14일간 자유롭게 75% fructose수용액을 섭취할 수 있도록 하였으며 檢液은 1일 1회 14일간 경구투여하였다. 또한, 정상군 및 대조군은 생리식염수액을 1일 1회 14일간 경구투여하였다. 채혈은 檢液 또는 생리식염수액 투여 14일 후에 가볍게 ether마취하에 심장채혈하였으며 血清을 분리하여 血清중의 total cholesterol 및

triglyceride의 함량을 측정하였다.

i) Total cholesterol함량 측정

血清중의 total cholesterol함량측정은 C.Allain등의 효소법⁴⁴⁾에 따랐다.

ii) Triglyceride함량 측정

血清중의 triglyceride함량측정은 Van Handel 등의 효소법^{51,54)}에 따랐다.

III. 實驗 成績

1. 순환기계에 對한 효과

1) 정상 흰쥐의 血壓에 對한 효과

정상흰쥐의 血壓에 대하여 생리식염수를 투여한 정상군에서는 경시적으로 血壓이 다소 상승하는 경향을 보였다. 檢液 2200mg/kg투여군에서는 투여전 132.2 ± 4.94 mmHg에서 투여 후 3시간에 138.4 ± 6.31 mmHg로 대조군에 비하여 다소 상승하는 경향을 보이며, 1100mg/kg투여군에서는 투여 전 129.6 ± 6.59 mmHg에서 투여 후 3시간에 129.6 ± 9.26 mmHg로 대조군과 유사한 경향을 보여주었다. 양성비교藥物로 사용한 hydralazine 0.5mg/kg의 정맥주사한 實驗群에서는 투여 전 117 ± 4.73 mmHg에서 檢液 투여 1시간 후 $p < 0.001$, 2시간 후 $P < 0.01$, 3시간 후 $p < 0.05$ 의 유의한 血壓강하효과를 관찰할 수 있었다(Table I).

2) 家兔의 血壓에 對한 효과

檢液 100mg/kg을 귀 정맥으로 주사한 바 강한 血壓강하효과를 나타내었으며 50mg/kg,

10mg/kg의 각각 檢液 농도의존적임을 알 수 있었다. 양성비교약물로 사용한 acetylcholine chlolide 5 μ g/kg의 정맥주사 實驗群에서도 유의한 혈압강하효과가 있었다(Fig.1.).

Table I. Effects of Chungsimgangwhawhan (清心降火丸) on the blood pressure in Normal Rats

Groups	Dose (mg/kg.p.o.)	No. of Animals	Blood pressure(mmHg)			
			0	1	2	3(hr.)
Control	-	6	132.6 \pm 7.94	139.0 \pm 10.6	134.0 \pm 9.97	132.0 \pm 9.32
Sample A	1100	6	129.6 \pm 6.59	135.0 \pm 6.33	138.0 \pm 1.84	129.6 \pm 9.26
Sample B	2200	6	132.2 \pm 4.94	143.4 \pm 8.81	143.0 \pm 6.45	138.4 \pm 6.31
Hydralazine	0.5(i.v.)	6	117.6 \pm 4.73	89.6 \pm 8.40	104.6 \pm 3.44	111.2 \pm 8.01

a) : Mean \pm Standard error

* : Statistically significant compared with control data(*:p<0.05, ** p<0.01 and ***:p<0.001)

2. 高脂血症에 對한 효과

1) 外因性 高脂血症에 對한 효과

(1) 1% Cholesterol食 負荷에 의한 高脂血症 생쥐에 對한 효과

1% cholesterol함유 사료를 5일간 자유롭게 섭취할 수 있도록 하여 高cholesterol혈증의 생쥐만을 선별하여 계속하여 檢液을 1일 1회 5일간 연속 경구투여하면서 高cholesterol사료로 사육하여 檢液의 抗高脂血症에 대한 효과를 血清 중의 total cholesterol, triglyceride 및 phospholipid함량을 지표로 검토하였다. 1% cholesterol 함유사료로 사육한 생쥐에서는 유의하게 高脂血症의 병태모델을 작성할 수 있었다(33,45,47,48,49).

i) Total cholesterol 함량에 對한 효과

생리식염수만을 투여한 정상군에서는 血清中 total cholesterol함량이 91.5 \pm 7.41mg/dl에 비하여 高cholesterol사료로 사육한 대조군에서는

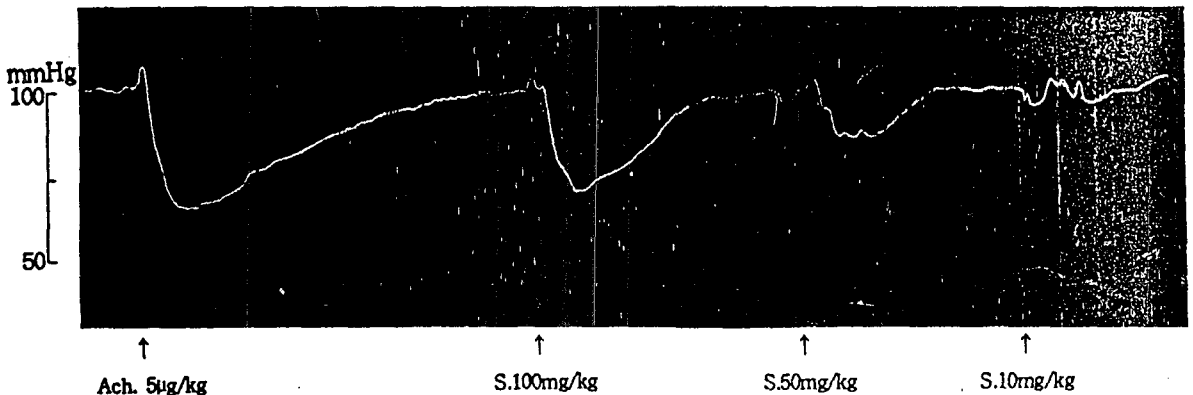


Fig.1. Effects of Chungsimgangwha-Whan on the Blood Pressure in Anesthetized Rabbit

182.8±8.16mg/dl로 p<0.001의 유의한 혈중 total cholesterol 상승을 나타내었다. 檢液 2200mg/kg 투여군(Sample B)에서는 157.5±4.55mg/dl로 p<0.05의 유의한 혈중 total cholesterol 상승 억제효과를 보여주었다. 반면에 1100mg/kg 투여군(Sample A)에서는 별다른 영향을 미치지 못하였다. 양성비교藥物로 사용한 bezafibrate 200mg/kg 투여군에서는 125.8±6.52mg/dl로 대조군에 비하여 p<0.001의 유의한 상승억제효과를 보였다(Table II).

Table II. Effects of Chungsimgangwhawhan (淸心降火丸) on Serum total cholesterol levels in 1 % Cholesterol-fed Mice

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Serum total cholesterol (mg/dl)	Inhibition (%)
Normal	-	6	91.5±7.41 ^{a)}	-
Control	-	6	182.8±8.16 ^{###}	-
Sample A	1100	6	178.8±15.4 [*]	2.2
Sample B	2200	6	157.5±4.55 ^{***}	13.8
Bezafibrate	200	6	125.8±6.52	31.2

a) ; Mean±Standard error

; statistically significant compared with normal data(###; p<0.001)

* ; Statistically significant compared with control data(*; p<0.05 and ***; p<0.001)

ii) Triglyceride 함량에 對한 효과

혈중 triglyceride 함량은 생리식염수만을 투여한 정상군의 혈중 triglyceride 함량 62.8±7.02mg/dl에 비하여 대조군은 205.5±11.7mg/dl로 p<0.001의 유의한 상승을 나타내었다.

Sample B와 Sample A에서는 각각 151.5±4.26mg/dl와 170.8±3.92mg/dl로 각각 p<0.01과 p<0.05의 유의한 상승억제효과를 관찰할 수 있었다. 또한 양성비교藥物 bezafibrate 투여군에서도 p<0.001의 유의한 상승억제효과를 보였다 (Table III).

Table III. Effects of Chungsimgangwhawhan (淸心降火丸) on Serum triglyceride levels in 1 % Cholesterol-fed Mice

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Serum triglyceride (mg/dl)	Inhibition (%)
Normal	-	6	62.8±7.02 ^{a)}	-
Control	-	6	205.5±11.7 ^{###}	-
Sample A	1100	6	170.8±3.92 [*]	16.9
Sample B	2200	6	151.5±4.26 ^{**}	26.3
Bezafibrate	200	6	99.2±3.56 ^{***}	51.7

a) ; Mean±Standard error

; statistically significant compared with normal data(###; p<0.001)

* ; Statistically significant compared with control data(*; p<0.05, *; p<0.01 and ***; p<0.001)

iii) Phospholipid 함량에 對한 효과

혈중 phospholipid 함량에 대한 檢液의 효과는, 정상군의 혈청 phospholipid 함량 101.3±4.45mg/dl에 비하여 대조군에서는 231.2±9.32mg/dl로 p<0.001의 유의한 상승을 보였으며 Sample B와 Sample A에서 각각 153.8±13.8mg/dl와 200.2±9.78mg/dl로 p<0.001과 p<0.05의 유의한 혈중 phospholipid 함량의 상승 억제효과를 보였다. 양성비교藥物 bezafibrate 투

여군에서도 대조군에 비해 $p < 0.001$ 의 유의한 상승억제효과를 나타내었다(Table IV).

Table IV. Effects of Chungsimgangwhawhan (清心降火丸) on Serum phospholipid levels in 1 % Cholesterol-fed Mice

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	Serum phospholipid (mg/dl)	Inhibition (%)
Normal	-	6	101.3±4.45 a) ###	-
Control	-	6	231.2±9.32 *	-
Sample A	1100	6	200.2±9.78 ***	13.4
Sample B	2200	6	153.8±13.8 ***	33.5
Bezafibrate	200	6	146.8±8.53	36.5

a) ; Mean±Standard error

; statistically significant compared with normal data(###; $p < 0.001$)

* ; Statistically significant compared with control data(*; $p < 0.05$ and ***; $p < 0.001$)

2) 内因性 高脂血症에 對한 효과

(1) Triton WR-1339에 의한 高脂血症 흰쥐에 對한 효과

내인성 高脂血症에 대한 檢液의 효과를 관찰하고자 병태유발藥物로 triton WR-1339를 사용하였다. Triton WR-1339 200mg/kg을 흰쥐의 꼬리정맥으로 투여함으로써 양호한 高脂血症의 병태모델을 작성할 수 있었다^{33,45,47,48,49,52}.

i) Total cholesterol 함량에 對한 효과

血清중 total cholesterol함량에 대한 檢液의 효과는 triton WR-1339비처치 정상군 $72.7 \pm 10.8\text{mg/dl}$ 에 비하여 triton WR - 1339처치 대조군에서는 $207.0 \pm 23.3\text{mg/dl}$ 로 $p < 0.001$ 의 유의

한 상승을 보였고, 檢液 1100mg/kg (Sample A)과 2200mg/kg(Sample B)투여군에서 대조군에 비하여 혈중의 total cholesterol함량의 상승을 억제하는 경향을 보이거나 통계적으로 유의차는 인정되지 않았다. 반면에 양성비교藥物 bezafibrate 200mg/kg투여군에서는 $98.3 \pm 9.04\text{mg/dl}$ 로 $p < 0.001$ 의 유의한 상승억제효과를 관찰할 수 있었다(Table V).

Table V. Effects of Chungsimgangwhawhan (清心降火丸) on Serum total cholesterol levels in Triton WR-1339 treated Rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	Serum total cholesterol (mg/dl)	Inhibition (%)
Normal	-	6	72.7±10.8 a) ###	-
Control	-	6	207.0±23.3	-
Sample A	1100	6	188.0±9.39	9.2
Sample B	2200	6	176.7±11.8 ***	14.6
Bezafibrate	200	6	98.3±9.04	52.5

a) ; Mean±Standard error

; statistically significant compared with normal data(###; $p < 0.001$)

* ; Statistically significant compared with control data(***; $p < 0.001$)

ii) Triglyceride 함량에 對한 효과

檢液의 血清중 triglyceride함량에 대한 효과, 즉 triton WR-1339 비처치 정상군 $71.3 \pm 6.18\text{mg/dl}$ 에 비하여 triton WR-1339처치 대조군에서는 $453.3 \pm 17.1\text{mg/dl}$ 로 $p < 0.001$ 의 유의한 상승을 보였고 Sample B에서는 $326.0 \pm 37.7\text{mg/dl}$ 로 대조군에 비하여 $p < 0.05$ 의 유의한

상승억제효과를 보였으며 반면에 Sample A에서는 $384.0 \pm 35.7 \text{mg/dl}$ 로 상승을 억제하는 경향을 보이거나 통계적으로 유의차는 인정되지 않았다. 반면에 양성비교藥物 bezafibrate 200mg/kg 투여군에서는 $110.8 \pm 13.8 \text{mg/dl}$ 로 $p < 0.001$ 의 유의한 상승억제효과를 관찰할 수 있었다(Table VI).

Table VI. Effects of Chungsimgangwhawhan (清心降火丸) on Serum triglyceride levels in Triton WR-1339 treated Rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	Serum triglyceride (mg/dl)	Inhibition (%)
Normal	-	6	^{a)} 71.3 ± 6.18 ###	-
Control	-	6	453.3 ± 17.1	-
Sample A	1100	6	384.0 ± 35.7 *	15.3
Sample B	2200	6	326.0 ± 37.7 ***	28.1
Bezafibrate	200	6	110.8 ± 13.8	75.6

a) ; Mean±Standard error
; statistically significant compared with normal data(###; $p < 0.001$)
* ; Statistically significant compared with control data(*; $p < 0.05$ and ***; $p < 0.001$)

(2) 75% fructose食 負荷에 의한 高脂血症 흰쥐에 對한 효과

75% Fructose 수용액을 14일간 자유롭게 섭취할 수 있도록 하여 유발된 高脂血症 흰쥐에 대하여 檢液의 效果를 관찰하였다.

i) Total cholesterol 함량에 對한 효과

Fructose를 처치한 대조군에서는 total cholesterol함량을 경시적으로 측정한 바

fructose 투여 2주에 있어서 각각 $106.5 \pm 5.17 \text{mg/dl}$ 로 대조군의 $62.3 \pm 3.12 \text{mg/dl}$ 에 비하여 $p < 0.001$ 의 유의한 상승을 나타내었다^{33,45,47,48,49,56}. 檢液과 fructose을 병용투여한 실험군에서 檢液 2200mg/kg 투여군(Sample B)에서 檢液 투여 2주에서 $76.0 \pm 3.00 \text{mg/dl}$ 로 $p < 0.01$ 의 유의한 total cholesterol함량의 상승억제효과를 보였으며 檢液 1100mg/kg 투여군(Sample A)에서는 $105.0 \pm 9.17 \text{mg/dl}$ 로 별다른 영향을 미치지 못하였다(Table VII).

Table VII. Effects of Chungsimgangwhawhan (清心降火丸) on Serum total cholesterol in 75 % Fructose-fed Rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	Serum total cholesterol (mg/dl)	Inhibition (%)
Normal	-	6	^{a)} 62.3 ± 3.12 ###	-
Control	-	6	106.5 ± 5.17	-
Sample A	1100	6	105.0 ± 9.17 **	1.4
Sample B	2200	6	76.0 ± 3.00	28.6

-a) ; Mean±Standard error
; statistically significant compared with normal data(###; $p < 0.001$)
* ; Statistically significant compared with control data(**; $p < 0.01$)

ii) Triglyceride 함량에 對한 효과

Triglyceride함량은 fructose 투여 2주에 있어서 $158.0 \pm 14.4 \text{mg/dl}$ 로 대조군의 $82.3 \pm 6.73 \text{mg/dl}$ 에 비하여 $p < 0.001$ 의 유의한 상승을 나타내었다. 檢液과 fructose을 병용투여한 실험군에서 Sample B에서 檢液 투여 2주에서

98.0±7.57mg/dl로 p<0.01의 유의한 triglyceride 함량의 상승억제효과를 관찰할 수 있었다 (Table VIII).

Table VIII. Effects of Chungsimgangwhawhan (清心降火丸) on Serum triglyceride in 75 % Fructose-fed Rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	Serum triglyceride (mg/dl)	Inhibition (%)
Normal	-	6	82.3±6.73 a)	-
Control	-	6	158.0±14.4 ###	-
Sample A	1100	6	121.5±12.7 **	23.1
Sample B	2200	6	98.0±7.57	38.0

a) ; Mean±Standard error

; statistically significant compared with normal data(###; p<0.001)

* ; Statistically significant compared with control data(**; p<0.01)

IV. 考 察

순환기계 질환으로 인한 사망률 중 허혈성 심질환으로 사망하는 비율은 계속적으로 증가하고 있으며^{2,28)}, 이의 병리기전은 관상동맥의 죽상동맥경화인 것으로 알려지고 있다^{15,24,25,27)}. 이 관상동맥경화증 및 죽상동맥경화증의 3대 위험인자는 고혈압, 흡연, 혈청지질의異常이다²⁷⁾.

고혈압의 임상증상은 합병증이 없는 경우 약 50%에서는 증상이 없으며, 있는 경우에는頭痛(주로 후두부의 둔통, 때로 박동성)이 가장 많고, 項強, 眩氣, 進心忪로, 易興奮性, 手足異常

感, 不眠, 시력장애, 動悸, 호흡곤란 등이 있으며¹⁶⁾, 高脂血症은 동맥경화증과 밀접한 관계가 있다는 것이 여러 역학적, 임상적 研究로 증명되었고²⁵⁾, 특히 관상동맥질환 위험인자의 하나로 널리 알려져있으며²⁵⁾, 혈중 지질中 cholesterol을 감소시킴으로써 심장병 발생률을 떨어뜨릴 수 있다는 보고가 있다²⁴⁾.

한의학적인 觀點에서는 高血壓 및 高脂血症의 原因을 高血壓은 肝陽上亢, 肝陰不足, 肝火熾盛, 濕痰壅盛, 氣血俱虛 등으로^{12,13,19,20,22,23)}, 高脂血症에 相應하는 胸痺, 心痛, 頭痛, 怔忡 등은^{4,5,18)}, 風, 火, 濕痰, 瘀血, 氣虛 등으로^{13,14,18,19,21)} 보고, 清熱瀉火, 清肝解鬱, 消痰除濕, 補氣血 등으로 辨證施治하고 있다^{12,13,19,20,22,23,26)}. 實驗의으로는 黃連解毒湯, 三黃瀉心湯, 防風通聖散, 竹瀝湯, 半夏白朮天麻湯, 清熱導痰湯, 祛風續命湯, 清上瀉火湯, 陷胸湯 등이 高血壓 및 高脂血症에 효과가 있는 것으로 나타났다^{13,14,18,20,21,22,23,37)}.

清心降火丸은 黃連解毒湯과 三黃瀉心湯을 合方하여 湯煎 액기스 蜜丸으로 만든 것으로¹⁾, 黃連解毒湯은 王燾의 外臺秘要⁸⁾에 崔氏方으로 처음 기록되었고, 그 내용은 黃連, 黃芩, 黃柏, 梔子를 各各 同量 取한 것이다. 이후 葛의 肘後備急方¹⁴⁾에 處方名 없이 傷寒時氣溫病方으로 수록되었고, 張¹⁰⁾은 解毒湯으로 命하여 火證에 쓴다 하였고, 許의 東醫寶鑑⁴⁾에 수록된 朱의 活人書에 傷寒 大熱 煩躁 不得眠 및 熱毒을 治한다 하였다. 三黃瀉心湯은 張¹¹⁾의 金匱要略에서 大黃, 黃連 各2錢, 黃芩 1錢으로 처음 收錄되어 心氣不足, 虛熱之邪를 瀉한다 하였다.

적응증으로, 清代 汪昂⁹⁾은 黃連解毒湯에 대해서는 一切의 火熱로서 表裏가 俱히 盛하여 狂

躁, 煩心, 口燥, 咽乾, 大熱, 乾嘔, 錯語, 不眠, 吐血, 衄血하고 熱甚하여 發狂함을 治한다 하였고, 三黃瀉心湯에 대해서는 心下痞熱과 心氣不足으로 吐血, 衄血함을 治한다 하였다. 실제로 黃連解毒湯은 神昏譫語 火熱毒 麻疹 丹毒 眩暈 등에, 三黃瀉心湯은 外感熱病 高熱煩躁 面紅目赤 神昏發狂 拍血妄行 吐衄血 敗血症 등에 應用하고 있다^{3,4,5)}. 윤³⁾은 黃連解毒湯은 黃連, 黃芩, 黃柏, 梔子를 各 等분한 것으로, 苦寒하여 瀉火解毒, 清化濕熱의 攻效가 있고, 黃芩은 上焦의 肺火를, 黃連은 中焦脾火를, 黃柏은 下焦腎火를, 梔子は 三焦의 火를 通瀉하여 熱毒을 小便으로 出하게 한다 하였다. 또한, 三黃瀉心湯은 芩連의 苦寒으로 心火를 清하고 心氣를 培養하며, 大黃은 去瘀生新하여 一補一瀉하는 法이라하여, 大黃을 主藥으로 胃腸 積熱을 大便으로 通하게 하는 특징이 있다고 그 效能을 설명하였다.

清心降火丸의 慶熙醫療院 處方集에 따른 構成藥物은 黃連, 黃芩, 黃柏, 梔子, 大黃이다. 構成藥物의 本草學的 效能에 관하여 살펴보면 黃連^{6,7)}은 苦寒하고, 心, 肝, 胃, 大腸經에 歸經하여 清熱燥濕, 瀉火解毒의 效能이 있고, 黃芩^{6,7)}은 苦寒하고, 心, 肺, 膽, 大腸經에 歸經하여 清熱燥濕, 清熱降火, 清熱安胎하는 效能이 있고, 黃柏^{6,7)}은 苦寒하고, 腎, 膀胱經에 歸經하여 清熱燥濕, 瀉火解毒, 退虛熱의 效能이 있고, 大黃^{6,7)}은 苦寒하고, 脾, 胃, 肝, 心包, 大腸經에 歸經하여, 攻下導滯, 涼血解毒, 活血去瘀의 效能이 있고, 梔子^{6,7)}는 苦寒하고, 心, 肝, 肺, 胃, 腎, 膀胱經에 歸經하여, 清透鬱熱, 瀉熱利濕, 涼血止血, 清熱解毒의 效能이 있다. 따라서 전체적인

藥性이 苦寒하며 上中下焦에 高로 清熱하는 效果가 있는 處方으로 思料된다.

이에 著者는 實際 臨床에서 上中下焦의 火熱 症狀으로 大熱, 口燥, 咽乾, 不眠, 不安, 煩躁, 動悸, 吐血, 大便結 등에 다양하게 應用되고 있는 이 두 處方의 合方인 清心降火丸을 使用하여 實驗動物의 순환기계 血壓 및 高脂血症에 미치는 影響을 관찰하기로 하였다.

清心降火丸의 高血壓에 대한 效果를 알아보기 위한 實驗에서, 정상 흰쥐에서 비관혈적으로 생리식염수와 1100mg/kg, 2200mg/kg으로 檢液을 경구투여하고 경시적인 血壓 및 심박수를 측정하였다. 경구투여하고 血壓을 경시적, 비관혈적으로 측정한 바 생리식염수를 투여한 대조군에 비하여 별다른 變化를 관찰할 수 없었다. 심박수에 대해서도 檢液투여로 별다른 차이를 보이지 않았으며, 양성 비교藥物인 hydralazine투여군에서는 유의한 血壓강하 效果와 심박수의 증가를 보여 주었다. 한편, 家兔의 頸動맥 血壓實驗에서 10mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg의 檢液을 귀정맥으로 투여하여 頸動맥 血壓을 觀察하였다. 관혈적으로 檢液을 정맥주사한 후에 측정한 바 檢液 100mg/kg투여군에서는 현저하게 血壓을 하강시키며, 이는 농도 의존적인 것임을 보여 주었다. 양성 비교약물인 acetylcholine chloride 투여군에서도 유의한 혈압강하 效果가 있었다. 이 實驗을 통하여 清心降火丸 檢液에 의하여 혈관이 확장되는 效果를 나타내어 血壓이 降下되는 것으로 사료 되었다.

다음으로 清心降火丸의 高脂血症에 대한 效果를 알아보기 위한 實驗을 하였는데, 實驗的 高

脂血症의 병태모델을 만드는 방법은 여러 研究者에 의하여 많은 방법이 報告되어져 있으며, 이를 나누어 보면 외인성 요인과 내인성 요인으로 나누어 진다. 외인성 즉 식이성 高脂血症 병태모델로는 高cholesterol食에 부하에 의한 高cholesterol혈증, vitamine D와 cholesterol을 병용, olive oil이나 corn oil 등의 투여에 의한 高脂血症 모델등이 있고, 내인성 高脂血症 모델로는 fructose부하에 의한 간장내의 triglyceride 합성, 분비 항진, 또는 triton WR-1339에 의한 간장에서의 cholesterol합성항진, triglyceride증가대사를 통한 hypertriglycemia의 병태모델등이 있다^{35,44,47,49,50,51)}

본 實驗에서는 외인성 병태모델로 생쥐에 高cholesterol食 부하로 인한 高脂血症의 모델을 이용하여 檢液의 抗高脂血症 효과를 검토하였다. 1%의 高cholesterol食을 10일간 연속 공급하여 유발된 高脂血症 생쥐에서 血清중의 total cholesterol함량은 정상군에 비하여 약 2.0배의 상승을 보여 주었다. 이에 檢液을 1100mg/kg (Sample A), 2200mg/kg(Sample B) 투여군에서 생리식염수 투여 대조군에 비하여, Sample B는 13.8%의 상승 억제효과를 보여 통계적으로 유의차가 인정되었으며 Sample A에서는 별다른 변화를 관찰할 수 없었다. 또한, 이 1%의 高cholesterol食으로 유발시킨 생쥐의 血清중의 triglyceride함량은 정상군에 비하여 약 3.3배의 상승을 보였으며, Sample A와 Sample B에서 생리식염수 투여 대조군에 비하여 각각 16.9%와 26.3%의 유의한 상승 억제효과가 인정되었다. 그리고, 血清 脂質성분 중의 하나인 phospholipid함량 역시 1%의 高

cholesterol食의 대조군에서는 정상군에 비하여 약 2.3배의 상승을 보여 양호한 高脂血症이 유발되었음을 알 수 있었으며, Sample A와 Sample B는 각각 생리식염수 투여 대조군에 비하여 13.4%와 33.5%의 상승 억제효과가 인정되어, 전반적으로 檢液의 농도의존적으로 高脂血症작용이 인정되었다. 비교藥物로 사용한 bezafibrate는 LDL- cholesterol의 대사촉진과 담즙중으로의 cholesterol 배설촉진을 갖고 있는 高脂血症 치료藥物로서, 본 實驗에서도 유의한 cholesterol, triglyceride 및 phospholipid의 저하를 나타내었다.

내인성 병태모델로는 triton WR-1339와 75% fructose에 의한 高脂血症을 이용하였다. Triton WR-1339을 정맥내에 투여하면 간장에서 cholesterol의 합성을 항진시켜 혈중으로 부터 triglyceride의 제거가 저하되므로서 혈청 중의 total cholesterol 및 triglyceride함량이 증가된다고 보고되어져 있다.^{48,54)} Triton WR-1339의 치료로 유발된 高脂血症 흰쥐의 혈중 total cholesterol함량은 비처치 보통 사료 정상군에 비하여 약 2.8배의 증가를 나타내었다. 이에 triton WR-1339 처치후 檢液 1100mg/kg Sample A), 2200mg/kg(Sample B) 투여군에서, triton WR-1339 처치 대조군에 비하여 Sample B는 14.6%의 억제효과를 나타내나 통계적으로 유의차는 인정되지 않았다. 반면에 血清중 triglyceride함량은 비처치 보통 사료 정상군에 비하여 약 6.4배의 유의한 증가를 보여 주었으며, Sample A와 Sample B 중에서 Sample B는 대조군에 비하여 28.1%의 유의한 상승 억제효과가 인정되었다. 그리고, 처치 후 양성 비교약

물 bezafibrate 투여군 에서도 비처치 대조군에 비하여 유의한 血清중의 total cholesterol 및 triglyceride함량의 상승 억제효과가 관찰되었다.

내인성 高脂血症의 병태모델 작성에 있어서, fructose부하에 의한 高脂血症의 병태모델은 간장에 있어서 triglyceride합성의 항진 및 간에서 triglyceride분비의 항진이 야기되어 高脂血症의 병태가 유발되는 것으로 알려져 있다.^{54,57)} 75% fructose食 부하에 의해 유발된 高脂血症 흰쥐에서 fructose비처치 보통사료식이 대조군에 비하여 血清중의 total cholesterol과 triglyceride 함량은 각각 1.7배와 1.9배의 유의한 상승을 나타내어 양호하게 高脂血症이 유발되었다. 이에 檢液을 투여하여 1100mg/kg 투여군(Sample A)에서는 유의한 억제소견이 나타나지 않았으나, 2200mg/kg 투여군(Sample B)에서, fructose처치 후 생리식염수 공급의 대조군에 비하여 total cholesterol의 28.6%, triglyceride의 38.1%의 유의한 상승 억제효과가 인정되었다. 처치 후 양성 비교약물 bezafibrate 투여군 에서도 비처치 대조군에 비하여 유의한 血清중의 total cholesterol 및 triglyceride함량의 상승 억제효과가 관찰되었다. 이상에서 내인성 高脂血症 병태모델에 있어서의 清心降火丸 檢液의 효과는 농도 의존적임을 알 수 있었다.

이상의 실험결과를 종합하면 檢液 清心降火丸은 혈압에 대하여, 경구투여로는 뚜렷한 강압효과를 나타내지 못하였으나, 혈관관류의 방법으로 경시적, 농도의존적인 강압효과를 나타내었고, 高脂血症에 대해 외인성 혈청지질의 감소효과를, 내인성에서는 75% fructose에 의해 유

발된 경우 농도의존적인 혈청지질의 감소효과를 나타내었다. 이에서 清心降火丸은 腸管에서 cholesterol의 흡수억제나, 肝臟에서 totalcholesterol 및 triglyceride의 합성내지는 혈중에서의 total cholesterol, triglyceride의 제거를 촉진시키는 작용을 가지는 것으로 보이며, 高血壓과 高脂血症이 동반된 경우 치료에 응용할 수 있음이 실험적으로 뒷받침된다고 생각된다.

V. 結 論

清心降火丸의 高血壓 및 高脂血症에 대한 효능을 관찰하기 위하여, 정상 흰쥐 및 家兎의 血壓과, 高cholesterol食과 triton WR-1339 및 75%fructose로 유발시킨 高脂血症 생쥐 및 흰쥐에 清心降火丸을 投與하는 실험에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 清心降火丸의 경구투여에 정상 흰쥐의 血壓은 다소 상승하였으나 유의성은 없었다.
2. 清心降火丸은 농도의존적으로 家兎의 血壓을 降下시켰다.
3. 清心降火丸은 1% cholesterol食에 의한 高脂血症 생쥐의 total cholesterol에 농도에 관계있는 상승억제효과 ($p<0.05$)가, triglyceride ($p<0.01$)와 phospholipid ($p<0.001$)에 농도에 관계없는 상승억제효과가 유의성있게 인정되었다.
4. 清心降火丸은 triton WR - 1339에 의한 高脂血症 흰쥐의 total cholesterol과

trigly- ceride에 약간의 상승억제 소견을 보였으나 유의성은 없었다.

5. 清心降火丸은 75%fructose에 의한 高脂血症 환위의 total cholesterol과 triglyceride에 농도 의존적인 상승억제 효과($p<0.001$)가 유의성 있게 인정되었다.

以上の結果로 볼 때, 清心降火丸은 高血壓 및 高脂血症에 活用할 수 있을 것으로 생각한다.

參 考 文 獻

1. 경희의료원 한방병원 : 漢方製劑解說集附錄, 서울, p.283, 1994
2. 보건신문사:보건연감,서울, p.187,pp.166-167, 204-207,215-222,1994
3. 윤길영 : 東醫臨床方劑學, 明寶出版社, 서울, pp.228-229, 1985
4. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.109,396, 397,426, 1991
5. 黃度淵 : 證脈方藥合編, 서울, 南山堂, pp. 132-133, 1990
6. 江蘇新醫學院 : 新編中藥大辭典, 上海, 上海科學技術出版社, 上pp.113-119, 中pp.1747-1749, 下pp.2092-2101, 2107-2115, 1977
7. 王浴生 외 : 中藥藥理與應用, 北京, 人民衛生出版社, pp.933-936, 956-978, 991-995, 1983
8. 王燾 : 外臺秘要方, 서울, 大星文化社, p.47, 1992
9. 汪昂 : 醫方集解, 서울, 大星文化社, p.436-442, 1984
10. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 東洋綜合出版社, p.1171, 1978
11. 張仲景 : 仲景全書, 서울, 大星文化社, pp. 413-314, 1988
12. 김진돈 외 : 高血壓에 強心散과 Hydralazine, Clonidine, Hydrochlorothiazide 및 Furosemide의 병용투여에 관한 실험적 연구, 대한 한의학회지, 15(2):198-211, 1994
13. 김홍순 외 : 半夏白朮天麻湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 영향, 경희의학, 8:259-264, 1992
14. 두호경 : 黃連解毒湯의 약리학적 研究, 경희대학교 대학원, 1981
15. 류언호 외 : 한국인 高血壓症에 관한 研究 II.혈청지질에 관한 研究, 대한내과학회잡지, 19(8):662-671, 1976
16. 박영석 외 : 한국인 본태성 高血壓에 대한 임상적 관찰, 대한내과학회잡지, 18(9):674-682, 1975
17. 서봉관 외 : 高血壓의 임상적 고찰, 대한내과학회잡지, 29(5):685- 693, 1985
18. 송근 외 : 小陷胸湯 및 加味陷胸湯의 高脂血症에 대한 實驗的 研究, 경희의학, 9:83-92, 1993
19. 송효정 외 : 清上瀉火湯이 혈압 및 지질대사에 미치는 영향, 경희한의 대논문집, 5:131-146, 1982
20. 이경섭 : 竹瀝湯, 加味竹瀝湯이 白鼠의 血壓 및 血糖에 미치는 영향, 경희한의대논문집, 5:309-315, 1982
21. 이남훈 : 防風通聖散이 高血壓 高脂血症에 미

- 치는 영향, 대한한의학회지, 8:520-531, 1991
22. 이대식 외 : 高血壓 및 高脂血症에 대한 淸熱導痰湯의 實驗的 研究, 대한한방내과학회지, 12(2):16-25, 1992
 23. 이성두 : 三黃瀉心湯이 원발성高血壓 白鼠의 血壓 및 血清에 미치는 영향, 경희대학교대학원, 1983
 24. 임상재 외 : 한국 정상인 高血壓症 및 허혈성 심질환에 있어서 HDL-cholesterol에 관한 研究, 대한내과학회잡지, 26(6):614-621, 1983
 25. 정시전 외 : 高血壓 환자에서의 혈중 脂質 농도, 순환기, 21(1):125-128, 1991
 26. 정우열 : 黃連解毒湯 엑기스가 家兔의 체온 및 血壓에 미치는 영향, 대한동의병리학회지, 3(1):5-8, 1988
 27. 조길우 외 : 뇌경색증과 심근경색증 환자에서 죽상동맥경화 위험요인의 비교研究, 대한내과학회잡지, 41(4):469-477, 1991
 28. 統計廳 編 : 死亡原因 統計年報(1992年), pp.234-235, 1993
 29. 岡部和彦, 藤井 守 : 總リン脂質, Medical Technology, 8:1068, 1980
 30. 岡 進, 中嶋 義三, 門原 留雄, 小無田 興, 森 宣陽 : 高脂血症에 對して의 大柴胡湯의 效果, 及 他劑併用療法について, 和漢醫學會誌, 8:468-469, 1991.
 31. 高柳法康, 戶塚鐵男, 戶 田昇 : Elcatonin의 抗高血壓作用にする 研究, 日藥理誌, p.82, 383, 1983
 32. 高木敬 次郎, 小澤 光 : 藥物學 實驗, 東京, 南山堂, p.109, 1970
 33. 木平健治, 惠下剛彦 : コレステロールを理解するために, 藥局, 42:1745, 1991
 34. 森 三樹雄, 高野喜久雄 : 黃連解毒湯と釣藤散における血小板凝集能の比較検査, 和漢醫學會誌, 8:534-535, 1991
 35. 矢野 眞吾, 堀江 俊治, 渡辺和夫 : 黃連根莖エキスおよび黃連培養細胞エキスの藥理活性に關する同等性, 和漢醫學會誌, 6:400-401, 1989
 36. 日笠 久美, 羽竹 勝彦, 日笠 穰, 菱田繁 : 黃連解毒湯の各成分における血管弛緩作用, 和漢醫學會誌, 8:248-249, 1991
 37. 林 孝秀, 坂倉 宗樹, 小西 正人, 玉井 敏弘, 藤吉 庸雅, 蒲 學, 對馬 信子, 安永辛二郎 : 黃連解毒湯急性負荷における ヒト眼球結膜微小循環 動態と血液レオロジー變化, 和漢醫學會誌, 6:430-431, 1989
 38. 田代 眞一, 赤澤 好溫 : 三黃瀉心湯經口投與後の血清にとる培養肝細胞アセチルCoAカルボキラーヤの抑制, 和漢醫學會誌, 8:464-465, 1991
 39. 田材 豊幸 : 藥理學實驗法, 東京, 協同出版社, p.194, 1972
 40. 津田 恭介, 野上壽 : 藥效の評價(I), 東京, 地人書館, p.1067, 1972
 41. 淸沼 繁, 三寸 務, 尊谷三郎 : 黃連, 黃芩, 大黃及び柴胡抽出液の家兔血清 cholesterol 量ひに燐脂質量に及おほす影響について, 日藥學雜誌, 77:1303, 1957
 42. 草 間寬, 西山雅彦, 池田 滋 : 抗高脂血症劑 Bezafibrateの藥理學的研究, 日藥理誌, 92, 175, 1988.

43. 太田 好次, 佐夕木恵美, 永田 稔, 石黒伊三雄 : 黄連解毒湯エキス経口 投與による急性四鹽化炭素肝障害の改善効果について, 和漢醫學會誌, 8:344-345, 1991
44. C. Allain : Enzymatic determination of total cholesterol, Clin. Chem., 20:470, 1974
45. Duhault, J., Boulanger, M., Beregi, L., Sicot, N. and Bouvier, F.: A new type of hyperlipidemic agent comparative assay in rats, Atherosclerosis, 23:63, 1976
46. Goldfarb, S.: Rapid increase in hepatic HM6 CoA reductase activity and in vivo cholesterol synthesis after tritonWR-1339 injection, J. Lipid Res., 19:489, 1978
47. Kiyoko K., Masahiro M., Yoshiyuki S. and Saburo Y.: Anti-hyperlipidemic effect of iodine egg, Folia Pharmacol. Japon., 83:451, 1984
48. Masaru K., Kazuyo T., Junko M., Hitomi I. and Yoshio B.: Experimental induction of atherosclerosis in guinea pigs fed a cholesterol, vitamine D 2-rich diet, Folia Pharmacol. Japon, 81:275, 1983
49. Masaru K., Yu Y., Yoshiko F., Naoka M. and Yoshio B.: Induction of atherosclerosis in rats fed a high cholesterol diet containing β -aminopropionitrile for a short period, Yakugaku Zasshi., 104:1275, 1984
50. Sadao N., Mutsuaki S., Tadasuke N. and Kohji S.: Variation of lipids in rats fed a cholesterol diet, Folia Pharmacol. Japon, 78:91, 1981
51. Sardesa V.M. and Mannig J.A.: The determination of triglycerides in plasma and tissues, Clin. Chem., 14:56, 1968
52. Sochotz, MC, Scanu A and Page IM : Effects of triton on Lipo-protein Lipase of Rat plasma, Am J Physiol, 188:399, 1957
53. Spence, J. Y. and Ditot, H. C.: Induction of lipogenic enzymes in primary cultures of rat hepatocytes, Relationship between lipogenesis and carbohydrate metabolism, Eur. J. Biochem., 128:15, 1982
54. Yujiro N., Takashi Y., Yoshijiyo N., Hiroshi I., Takashi T., Jun-ei K. and Toshihiro N. : Pharmacological Studies on Puerariae Flos. II. The effects of Puerariae Flos on Alcohol-Induced Unusual Metabolism and Experimental Liver Injury in Mice, Yakukagu Zasshi., 110:604, 1990
55. Van Handel E. and Zilversmit D. B.: Micromethod for the determination of serum triglyceride, J.Lab.and Clin.Med., 50:152,1957
56. Zavaroni I., Chen Y. D. I. and Reaven, G. H.: Studies of the mechanism of fructose induced hypertriglyceridemia in the rat, Metabolism, 31:1077, 1982