

## 고지혈증 랫트를 이용한 황금, 황련, 대황의 항고지혈 효과

노환성<sup>†</sup> · 고우경\* · 김운자\* · 박건구\* · 조영환\*\* · 박형섭

울산대학교 의과대학, \*아산생명과학연구소 민간요법실, \*\*아산재단 서울중앙병원 약제부  
(1996년 7월 31일 접수)

### Antihyperlipidemic Activity of *Scutellaria baicalensis* Georg., *Coptidis japonica* Makino and *Rhei koreanum* Nakai on Experimental Hyperlipidemia in Rats

Hwan Seong Ro<sup>†</sup>, Woo Kyoung Ko\*, Oon Ja Kim\*, Kun Koo Park\*, Young Whan Cho\*\* and Hyongsup Park

University of Ulsan, College of Medicine, Seoul 138-040, Korea

\*Asan Institute of Life Science, Seoul 138-040, Korea

\*\*Department of Pharmacy, Asan Medical Center, Seoul 138-040, Korea

(Received July 31, 1996)

Active component was sought among three herb medicines, which are used in combination as a traditional medicine prescribed for patients with hyperlipidemia related diseases. Anti-hyperlipidemic effect of this remedy has previously been shown model by the authors on the animal model. Hyperlipidemia was induced on male Wistar rats by keeping them on high lipid diet for one week, as previously described by the authors. Blood lipid profile was verified on these rats by measuring total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL). Then, the diet was changed to normal. At the same time, methanol extracts of *Scutellaria baicalensis* Georg. (radix), *Coptidis japonica* Makino (rhizoma) or *Rhei koreanum* Nakai (rhizoma) were given on daily basis, and changes in the blood lipid profile were monitored for 4 weeks. Methanol extract of *Scutellaria baicalensis* Georg. significantly reduced the TC value, implying the in vivo anti-hyperlipidemic effect.

**Keywords**—Anti-hyperlipidemic effect, High lipid diet, Blood lipid profile, Total cholesterol.

식생활의 변화에 따른 성인병의 증가와 이것이 원인이 되어 나타날 수 있는 고혈압이나 뇌졸중에 의한 사망률이 점점 높아져가고 있다.<sup>1)</sup> 따라서 고지혈증이 원인이 되어 나타나는 것으로 보고된 동맥경화<sup>2,3)</sup>나 뇌졸중<sup>4,5)</sup>의 치료나 예방에 사용되는 약물은 lovastatin 등의 HMG-CoA reductase inhibitor<sup>6)</sup>나 fibric acid계의 fenofibrate<sup>7)</sup> 등이 환자치료에 처방되고 있으나 천연물로부터 얻어진 치료제는 아직 없다.

저자들은 천연물로부터 항고지혈 작용을 갖는 물질을 찾아 보고자 고지혈식을 이용하여 만든 고지혈증 병태모델의 랫트에 수종의 전통 한약처방의 항고지혈 효과를 보고한 바 있다.<sup>8,9)</sup>

따라서 저자 등의 실험에서 항고지혈 효과가 검증되었거나 기대되었던 한약처방을 구성하는 생약들중에서 선정된 황금, 황련, 대황의 항고지혈 효과를 고지혈증

을 유발시킨 흰쥐를 사용, 이들 생약의 항고지혈 효과를 검색하였다.

고지혈증 랫트를 이용한 천연물에서의 항고지혈 효과는 도인으로 부터 얻어진 후라보노이드 성분을 최,<sup>10)</sup>가 *Pterocarpus marsupium*의 후라보노이드 성분을 Jaromi<sup>11)</sup> 등이 보고한 바 있다.

황련은 중추신경억제작용을 Yamahara<sup>12)</sup>가, 신장염에 대한 치료효과를 Hattori<sup>13)</sup> 등이 보고한 바 있고, 황금은 김<sup>14)</sup> 등이 배자기형 발생을, 그리고 대황의 추출물을 투여한 랫트에서 뇨중 질소의 농도에 관한 것을 Nagasawa,<sup>15)</sup> Shibutani<sup>16)</sup> 등이 보고한 바 있으나 이들 3종 생약의 항고지혈 효과에 대한 보고는 없다.

따라서 저자들은 저자<sup>17)</sup> 등이 고안한 고지혈 식이를 1주일간 랫트에 섭취시켜 고지혈증 병태모델을 만든 후 혈액을 채취하여 혈청중의 총콜레스테롤(TC), 중성지

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

방(TG), 고 밀도 지질단백(HDL), 저 밀도 지질단백(LDL)등을 측정하고 그후 정상식으로 바꿔 랫트를 사육하면서 황금, 황련 그리고 대황의 추출물을 각각 경구투여 하면서 이들 3종의 생약 추출물이 혈청중의 지질농도에 미치는 효과를 경시적으로 검토하였다.

## 실험방법

### 시약 및 재료

실험에 사용된 황련, 황금, 대황의 원식물명은 Table 1 과 같으며 충신약업사(경동시장, 서울)에서 구입하였다. 고지혈증을 유발시키는 식이를 조제하는데 사용된 시약은 콜레스테롤(Shinyo Co., Japan), 콜산(Biochemika, Germany), 올리브유(K.P., 국전 원료상사) 등이었으며, 사료는 실험동물용 사료(삼양사료)를 분쇄하여 사용하였다.

### 사용기기

TC, TG, HDL의 측정은 autoanalyzer(Hitachi 636-40)를 사용하였으며 채혈된 랫트의 혈액에서 혈청의 분리는 원심분리기(Sorvall RT 6000B, Dupont, U.S.A.)를, 고지혈증 유발용 사료의 조제는 아산재단 서울중앙병원 약제부의 제제시설과 아산생명과학연구소의 건조기 및 동물사료 성형기를 사용하였다. 각각 따로 추출된 생약들의 추출물은 동결건조기를 사용하여 건조하였다.

### 실험동물

아산생명과학연구소 SPF 동물 사육실로부터 분양 받은 Wister계 웅성 랫트(체중 200~220 g) 25마리를 5군으로 나누어 실험에 사용하였으며, 이 실험에 사용된 랫트는 온도, 습도 및 광도가 자동적으로 조절되는 저자 등의 연구소에 부설된 소동물사육실에서 사육되었으며 물은 자유로이 섭취케 하였다.

### 고지혈증 유발용 사료의 조제

노 등<sup>17)</sup>의 방법에 따라서 랫트용 고지혈 식이인

HC-1을 조제하여 사용하였다.

### 생약 추출물의 조제

황금, 황련 및 대황을 각각 500 g씩 정확히 평량한후 수욕상에서 80% 메탄올을 사용하여 각각 3회 추출하였으며 각각의 추출물을 감압 농축한 후 그 extract를 동결건조 하였다. 동결건조한 후 분말로 만든 황금의 추출물은 150.4 g으로서 수율은 30.08%였으며 황련, 대황의 추출물은 각각 132.4 g, 217.2 g으로서 수율은 각각 26.47%, 43.43%였다.

### 고지혈증 랫트의 준비 및 생약의 투여

정상사료로 사육하여 평균체중이 200~220 g인 랫트를 실험에 사용하였다. 5군의 랫트중 1군은 정상 식이투여군으로 정상 식이만을 계속하여 먹였고, 2군은 고지혈증 대조군으로 랫트에 7일간 고지혈 식이를 먹인 후 정상식으로 바꿔 먹이면서 생리식염수만을 4주간 1일1회 경구투여하였다. 나머지 3,4,5군은 황금, 황련, 대황의 투여군으로 7일간 고지혈 식이를 먹인후 정상식으로 바꿔 먹이면서 각 군에 황금 0.12 g/100 g/일, 황련 0.071 g/100 g/일, 대황 0.173 g/100 g/일을 각각 1 ml의 생리식염수에 혼탁시켜서, 1일 1회 경구 투여하였다.

### 혈액의 채취

실험에 사용된 모든 랫트는 채혈 당일 오전에 4시간 동안 절식시킨 후 각 실험군별로 랫트의 꼬리정맥으로부터 혈액을 2.5 ml 씩 채혈하였다. 정상 식이군의 랫트는 정상 식이만으로 사육하면서 1주일, 2주일, 3주일, 5주일째에 혈액을 채취했으며 고지혈증 대조군의 랫트는 고지혈 식이로 7일간 사육한 후 채혈하고 즉시 정상 식이로 바꿔 사육하며 생리식염수를 1일 1회 경구 투여하면서 1주일, 2주일, 4주일째에 같은 방법으로 채혈하였으며, 생약투여군의 랫트는 고지혈식으로 7일간 사육하여 채혈한 후 정상 식이로 바꾸고 황금, 황련, 대황의 추출물을 1일 1회 경구투여하면서 1주, 2주, 4주째에 같은 방법으로 채혈하였다. 채취한 혈액을 30분간 방치한후에 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 얻은 후 TC 및 TG 측정과 HDL측정용으로 각각 0.5 ml 나누어 지질농도 측정용 시료로 사용하였다.

### 혈청중 지질농도의 측정

TC는 CHOD-PAP enzymatic colorimetric method를 이용한 autoanalyzer를 사용하여 측정하였으며 TG는 enzymatic method를 이용한 autoanalyzer를 사용하여 측정하였다. HDL은 dextran sulfate-MgCl<sub>2</sub> 침전법을 사용하여 Apo-B를

**Table 1**—Name of Herb Medicines Used in the Experiment

Scientific	Part of Used	Herb Name
Scutellaris baicalensis Georgi	radix	Scutellariae radix
Coptidis japonica Makino	rhizoma	Coptidis rhizoma
Rheum koreanum Nakai	rhizoma	Rhei rhizoma

함유하는 LDL 등을 침전시킨 후 위의 autoanalyzer 를 사용하여 측정하였다. LDL의 값은 Friedewald의 계산식이 적합하지 않아서<sup>18,19)</sup> Seki등<sup>20)</sup>이 사용한 계산식을 적용하여 계산하였다.

**통계처리**

각 실험동물간의 데이터 차이에 대한 유의성 검정은 Scheffe ANOVA로 하였다.

**결과 및 고찰**

**랫트의 체중 증가**

정상 식이군, 고지혈증 대조군, 3종의 생약투여군등 5개 실험군의 랫트들의 체중변화를 조사한 결과는 Table II와같이 모든 실험군에서 체중 증가를 나타냈으나 황련의 투여군에서 대조군이나 다른 생약의 투여군에 비하여 유의성있는 낮은 체중증가율을 나타냈는데, 이는 설사등의 황련 투여후의 부작용이 나타나지 않은 상태에서 보여준 실험결과로서 체중증가 억제의원인은 좀더 연구가 필요하다고 사료된다.

**TC에 미치는 생약의 효과**

Table III에서 볼 수 있는 바와같이 대조군에 비하여

황금 투여군에서 2주에 유의성있는 TC값의 감소를 나타냈다. 황금과 대황 투여군에서 4주에 TC값의 감소 경향을 보였으나 대조군에 비하여 통계적으로 유의성은 없었다.

**TG에 미치는 생약의 효과**

글리세린과 3분자의 유리 지방산이 에스터 결합을 하여 이루어지는 중성지방(TG)값의 변화는 Table IV에서 볼 수 있는 바와 같이 황금의 투여군에서는 대조군과 비슷한 양상을 보여주었으나 황련 투여군에서는 2주에서 TG값이 증가하는 경향을 보였으며 대황 투여군에서 에서는 4주에서 감소하는 양상을 보여주었으나 모든 생약 투여군에서의 TG값의 변화는 통계적으로는 유의성이 없는 것으로 분석되었다.

**HDL에 미치는 생약의 효과**

세포막, 조직등에 침착된 유리형의 콜레스테롤을 흡착, 제거하는 HDL에 미치는 생약의 효과는 Table V에서 볼 수 있는 바와 같이 실험에 사용한 3종의 생약 중 대황의 투여군에서 더 큰 증가효과를 나타냈으나 통계적으로 유의성이 없는 것으로 분석되었다.

**LDL에 미치는 생약의 효과**

간에서 합성된 콜레스테롤을 말초로 운반하는 역할

**Table II**—Effect of Feeding Herb Medicines on Body Weight(g) Change in High Cholesterol Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemic Rats

Treatment	Dose (g/100 g/)	Time elapsed (week)					Weight gain <sup>a</sup>
		Initial	1	2	3	4	
Normal group	-	198.0±14.4	214.4±14.2	241.8±16.5	243.8± 9.5	272.0± 8.7	74.0± 7.0
Control group	-	187.0±12.9	225.2± 9.8	238.2±11.6	251.8±11.4	179.6± 7.7	92.6±13.4
Ex. 1 group	0.120	212.2±13.5	246.0±12.4	261.2±10.7	264.2±13.2	282.4±11.9	70.2± 5.7
Ex. 2 group	0.071	191.2±16.4	227.8±18.6	224.8±19.4	228.6±17.6	238.4±19.3	47.2± 9.4
Ex. 3 group	0.173	208.8±13.1	240.6±11.5	242.4± 7.6	248.6± 5.5	267.0± 3.0	58.2±11.9

Values are means±S.E. of 5 rats.

<sup>a</sup>average weight gain during 4 weeks experiment.

Ex. 1 group : Scutellariae radix. Ex. 2 group : Coptidis rhizoma. Ex. 3 group : Rhei rhizoma

**Table III**—Effect of Feeding Herb Medicines on Serum Total Cholesterol Levels (mg/dl) in High Diet Induced Hyperlipidemic Rats

Treatment	Dose (g/100 g/day)	Time elapsed (week)			
		Initial	1	2	4
Normal group	-	71.0± 5.5	63.4±2.7	70.8±1.7	67.0±1.9
Control group	-	237.0±16.0	99.4±1.4	95.0±3.0	70.6±0.8
Ex. 1 group	0.120	260.8±10.8	109.0±1.7	82.0±2.3*	72.6±1.0
Ex. 2 group	0.071	237.8±16.0	115.6±4.1	102.0±4.9	78.8±6.4
Ex. 3 group	0.173	210.2±22.9	116.6±6.4	94.6±3.9	72.4±3.0

Values are means±S.E. of 5 rats.

\*significantly different from the control value (p<0.01)

Ex. 1 group : Scutellariae radix. Ex. 2 group : Coptidis rhizoma. Ex. 3 group : Rhei rhizoma

**Table IV**—Effect of Feeding Herb Medicines on Serum Triglyceride Levels (mg/ml) in High Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemic Rats

Treatment	Dose (g/100 g/day)	Time elapsed (week)			
		Initial	1	2	4
Normal group	—	58.4±14.4	86.0±25.1	100.8±40.5	125.6±21.0
Control group	—	58.2±11.6	90.6±15.9	55.0± 4.4	106.8± 7.1
Ex. 1 group	0.120	55.8± 4.8	91.8±10.3	55.2±11.1	102.6±10.9
Ex. 2 group	0.071	62.8± 7.7	79.4±16.1	85.6±21.2	90.4±14.4
Ex. 3 group	0.173	98.6±27.3	78.6± 9.0	62.0± 5.3	81.2± 9.8

Values are means±S.E. of 5 rats.

Ex. 1 group : Scutellariae radix, Ex. 2 group : Coptidis rhizoma, Ex. 3 group : Rhei rhizoma

**Table V**—Effect of Feeding Herb Medicines on High Density Lipoprotein Cholesterol Levels (mg/dl) in High Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemic Rats

Treatment	Dose (g/100 g/day)	Time elapsed (week)			
		Initial	1	2	4
Normal group	—	50.2±0.5	50.0±5.6	30.2±2.6	49.4±3.5
Control group	—	14.6±0.5	50.8±2.8	38.4±1.0	59.6±2.7
Ex. 1 group	0.120	13.4±0.2	45.0±2.0	34.6±1.2	49.2±2.0
Ex. 2 group	0.071	12.6±1.3	30.4±2.6	33.4±2.1	45.4±4.0
Ex. 3 group	0.173	13.2±0.6	38.0±1.7	37.8±0.5	51.6±1.6

Values are means±S.E. of 5 rats.

Ex. 1 group : Scutellariae radix, Ex. 2 group : Coptidis rhizoma, Ex. 3 group : Rhei rhizoma

**Table VI**—Effect of Feeding Herb Medicines on High Density Cholesterol Levels (mg/dl) in High Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemic Rats

Treatment	Dose (g/100 g/day)	Time elapsed (week)			
		Initial	1	2	4
Normal group	—	20.8± 4.9	13.4±3.2	40.6±1.3	17.6±1.3
Control group	—	222.4±16.4	48.6±3.2	56.6±3.4	11.0±2.9
Ex. 1 group	0.120	247.4±10.8	64.0±4.1	47.4±2.7	23.4±2.2
Ex. 2 group	0.071	225.2±15.3	85.2±4.1	68.6±6.0	33.4±3.2
Ex. 3 group	0.173	197.0±22.7	78.6±7.7	56.8±3.5	20.5±4.5

Values are means±S.E. of 5 rats.

Ex. 1 group : Scutellariae radix, Ex. 2 group : Coptidis rhizoma, Ex. 3 group : Rhei rhizoma

을 담당하는 LDL에 미치는 생약의 효과는 Table VI에서 볼 수 있는 바와 같이 대조군에 비하여 황금, 황련, 대황등 모든 생약의 투여군에서 경시적으로 감소하는 경향은 보였으나 대조군에 비하여 오히려 감소 정도가 적은 것으로 나타났으나 통계적으로는 유의성이 없는 것으로 분석되었다.

## 결 론

고지혈증 유발용 식이처방을 1주일간 복용시켜 고지혈증 병태모델로 만든 Wistar계 웅성 랫트를 정상식이

로 바꿔 사육하면서 황금, 황련, 대황의 메탄올엑기스를 4주일간 경구투여하면서 이들 생약의 항고지혈 효과를 경시적으로 측정해 본 결과 황금투여군에서 대조군과 비교하여 유의성있는 TC값의 감소효과를 나타내어서 황금의 메탄올엑기스 투여에 의한 항고지혈 효과를 in vivo에서 확인할 수 있었다.

## 감사의 말씀

이 실험은 1995년도 아산생명과학연구소의 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

## 문헌

- 1) 경제기획원 조사통계국, 경제기획원, 한국통계년감, 62-63 (1990).
- 2) J.L. Goldstein, H.G. Schrott, W.R. Hazzard, E.L. Bierman and A.G. Motuisky, Hyperlipidemia in coronary heart disease, *J. Clin. Invest.*, **52**, 1544-1568 (1973).
- 3) Z. Marek, K. Jagermaqn and T. Ciba, Atherosclerosis and level of serum cholesterol in postmortem investigation, *Am. Heart J.*, **63**, 768-774 (1962).
- 4) L. Candelise, F. Bianchi, V. Albanaese, G. Bonelli, L. Bossao, D. Inzitari, F. Mariani, M. Rasura, F. Rognoni, G. Sangiovanni and C. Fieschi, Italian multicenter study on reversible cerebral cerebrovascular atherosclerosis, *Stroke*, **15**, 379-382 (1984).
- 5) G. Tell, J.R. Crouse and C.D. Furberg, Relation between blood lipids, lipoproteins and cerebrovascular atherosclerosis, *Stroke*, **19**, 423-430 (1989).
- 6) A. Goodman Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies and P. Taylor, Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias, *The pharmacological basis of therapeutics*, **8th ed.**, Maxwell Macmillan International, New York, pp. 881-886 (1991).
- 7) A. Goodman Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies and P. Talyer, Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias, *The pharmacological basis of therapeutics*, **8th ed.**, Maxwell Macmillan International, New York, pp. 886-889 (1991).
- 8) H.S. Ro, W.K. Ko, O.J. Kim, K.K. Park, Y. H. Cho and H. Park, Antihyperlipidemic activity of several traditional herbal medicines on experimental hyperlipidemia in rats, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**(4), 307-311 (1995).
- 9) H.S. Ro, W.K. Ko, O.J. Kim, K.K. Park, Y. H Cho and H. Park, Antihyperlipidemic activity of several herbal medicines on experimental hyperlipidemia in rats (II), *Kor. J. Clin. Pharm.*, **5**(2), 61-69 (1995).
- 10) J.S. Choi, Antihyperlipidemic effect of flavonoids from *Prunus davidiana*, *J. Nat. Prod.*, **54**(1), 218-224 (1991).
- 11) Jaromi MA. and Ray AB., Antihyperlipidemic effect of flavonoids from *Pterocarpus marsupium*, *J. Nat. Prod.*, **56**(7), 989-994 (1993).
- 12) Yamahara J., Central depressive action of *Coptidis rhizoma* and its constituents, *Nipp. Yaku. Zas.*, **72**(7), 899-908 (1976).
- 13) Hattori T., Furuta K., Nagao T., Nagamatsu T., Ito T. and Suzuki Y., Studies on the antinephritic effect of plant components(4) : Reduction of protein excretion by berberine and coptisine in rats with original-type anti-GMB nephritis, *Jpn. J. Pharmacol.*, **59**(2), 159-69 (1992).
- 14) Kim SH., Kim YH., Han SS and Roh JK., Tetratogenecity study of *Scutellariae radix* in rats, *Reproduct. toxicol.*, **7**(1), 73-79 (1993).
- 15) Nagasawa T., Shibutani S., Shoyama Y. and Nishioka I, Effect of extract from *Rhei rhizoma* on urea-nitrogen concentration in rat serum, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**(6), 1736-1739 (1980).
- 16) Shibutani S., Nagasawa T., Yokozawa T. and Oura H., Effect of *Rhei rhizoma* extract on urea and amino acid metabolism after administration, *Yakugaku Zasshi-J. Pharmaceut. Soc. Jpn.*, **100**(4), 424-442 (1980).
- 17) H.S. Ro, O.J. Kim, K.K. Park, Y.H. Cho and H. Park, Studies on diet regimens for the development of hyperlipidemic animal model, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**(4), 297-300 (1994).
- 18) W.T. Friedewald, R.I. Revy and D.S. Fredrickson, Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preperative ultracentrifuge, *Clin. Chem.*, **18**, 499-505 (1972).
- 19) W.K. Kim, J.L. Jeong, K.O. Lee, D.K. Seo and K.B. Lee, A study for actually determined value and calculated value of low density lipoprotein, *Kor. J. Med. Technol.*, **25**(1), 144-151 (1993).
- 20) K. Seki, M. Fukuda and M. Ohki, Studies on hypolipidemic agent. IV. influence of a new hypolipidemic agent, 5-tridecylpyrazole-3-carboxylic acid, on cholesterol metabolism in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(11) 5036-5041 (1985).