

대황황련해독탕의 항고지혈증 작용

김영석 · 정은아¹ · 장종철 · 양형길 · 김남재^{1*} · 조기호 · 배형섭 · 이경섭 · 김동현²

경희대학교 한의과대학, ¹동서의학연구소, ²약학대학

Effect of Daewhang-whangryunhaedok-Tang on Hyperlipidemia

Young-Suk Kim, Eun-Ah Jung¹, Jong-Chul Chang, Hyung-Kil Yang, Nam-Jae Kim^{1*},
Gi-Ho Cho, Hyung-Sup Bae, Kyung-Sup and Dong-Hyun Kim²

College of Oriental Medicine, ¹East-West Medical Research Institute and
²College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-702, Korea

Abstract – Whangryunhaedok-Tang (WT) is formulated with Coptidis Rhizoma, Phellodendri Cortex, Scutellariae Radix and Gardeniae Fructus, and Daewhang-whangryunhaedok-Tang (DWT) is made by the combination of Rhei Rhizoma, a wellknown anticosipation drug in WT. Therefore, DWT has been evaluated for antihyperlipidemic effects on experimental hyperlipidemic rats and mice induced by corn oil and high cholesterol-diet. Oral administration of DWT significantly inhibited the increase of serum triglyceride and LDL-cholesterol levels, and the decrease of serum HDL-cholesterol levels in hyperlipidemic rats induced by corn oil. Also, oral administration of DWT significantly prevented the increase of serum total cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol, and liver total cholesterol and triglyceride in 1% cholesterol-diet fed mice. These results suggest that DWT is effective for the treatment of hyperlipidemia.

Key words – Whangryunhaedok-Tang, Daewhang-whangryunhaedok-Tang, hyperlipidemia, corn oil, high cholesterol diet, antihyperlipidemic activity.

생활습관의 변화 특히 식생활의 서구화 등으로 섭취지방분의 증가 및 운동부족 등으로 고지혈증, 당뇨병, 동맥경화 등의 질환이 증가되고 있다. 특히, 고지혈증(hyperlipidemia)은 동맥경화성 질환인 허혈성 심장질환이나 뇌혈관장애에 대한 중요한 위험인자이다.¹⁾

고지혈증이란 유리 cholesterol, cholesterol ester, phospholipid, triglyceride 등 혈청지질 중에서 한 가지 이상이 이상적으로 높게 된 상태를 의미한다. 특히, 혈중 total cholesterol 치가 220 mg/dl 이상의 높은 수치를 나타내는 경우를 고cholesterol혈증, 공복시 혈중 triglyceride 수치가 150 mg/dl 이상의 경우를 고triglyceride혈증이라 한다.²⁾

한편, 혈청지질은 그 상태로 물에 용해되지 않으며 이 중에서 보다 소수성인 cholesterol ester, triglyceride를 핵(core)으로 하고, 극성을 지닌 phospholipid, free cholesterol이 표면을 둘러싸고 있고 여기에 apoprotein이 결합된 apolipoprotein으로서 혈액 내를 순환한다.³⁾

고지혈증은 이러한 lipoprotein이 대사이상 즉 생합성 증가 또는 분해 감소 등에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있다. Lipoprotein의 대사경로로는 외인성 경로와 내인성 경로가 있다. 외인성 경로는 식사성 지방(외인성 지방)이 소장에서 흡수되어 림프관, 흉관에서 정맥, 동맥계를 경유하여 간장에 이르는 경로를 말한다. 또한, 내인성 경로는 간장에서 합성, 분리된 초저비중 lipoprotein(VLDL)이 혈중에서 수식을 받아

*교신저자 : Fax : 02-966-2801

Table I. Extract Yield and Major Ingredient Component Contents of Five Constituent Herbs of *Daewhangwhangryunhaedok-Tang*

Herbal Medicine	Scientific Name	Voucher number	Yield of 80% EtOH Extract(%)
Coptidis Rhizoma	<i>Coptis japonica</i> M _{AKINO} ^a	KHUVF01066	15.8 (27.8) ^{a)}
Phellodendri Cortex	<i>Phellodendron amurense</i> R _{UPRECHT}	KHUVF01067	10.9 (4.3) ^{a)}
Scutellariae Radix	<i>Scutellaria baicalensis</i> G _{EORGI}	KHUVF01064	32.0 (17.2) ^{b)}
Gardeniae Fructus	<i>Gardenia jasminoides</i> E _{LLIS}	KHUVF01059	28.3 (16.9) ^{c)}
Rhei Rhizoma	<i>Rheum palmatum</i> L _{INNE} ^d	KHUVF01011	35.3 (0.76) ^{d)}

^{a,b,c)} and ^{d)} are contents of berberine, baicalin, geniposide and sennoside A respectively

Each data represents the mean of triplicate experiments.

중간비중 lipoprotein(IDL), 저비중 lipoprotein(LDL)으로 전환되고 최종적으로 간장 또는 말초조직의 LDL 수용체에 이르는 경로를 말한다.^{3,4)}

따라서, 지질 대사이상에 의하여 혈중 지질함량의 수치가 높아지면 동맥 혈관 내벽을 따라 지질이 두껍게 쌓이게 되는 동맥경화증을 초래하게 된다. 동맥경화는 심장병, 뇌졸중 등을 일으키는 주요한 원인으로 서구사회에서는 이로 인하여 사망하는 예가 매우 높은 것으로 알려져 있다.⁵⁾

특히 혈중 cholesterol 수치를 심혈관에 의한 사망률 사이에는 정비례 관계가 있으며 혈중 cholesterol 수치를 낮추면 동맥경화가 예방되거나 기존의 동맥경화의 진행을 지연시킬 수 있다는 사실이 입증되어 최근에는 관상동맥질환의 1차 또는 2차 예방으로서의 고지혈증 치료가 중요시되고 있다.^{6,7)}

저자 등은 전통약물로부터 고지혈증에 유효한 방제를 추구하고자 하는 연구 일환으로 황련해독탕에 대황을 가미한 대황황련해독탕의 80% 에탄올 추출물을 *in vitro*에서 HMG-CoA reductase 저해효과, DPPH free radical scavenger 효과, 지질과산화 형성억제효과 및 *in vivo*에서 Triton WR-1339 유발 고지혈증 흰쥐에 대한 활성을 혈액 및 간조직 중의 지질함량을 지표로 활성을 평가한 바 유의한 항고지혈증 효과가 있음을 보고하였다.⁸⁾ 이에 대황황련해독탕의 항고지혈증 효과를 검토하고자 고지혈증 발증기전이 외인성 대사경로에 기인하는 corn oil 처치에 의한 고지혈증 병태모델 흰쥐 및 고 cholesterol 식이로 유발된 고지혈증 병태모델 생쥐를 이용하여 실험한 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료 - 본 실험에서 사용한 황금, 황련, 황백,

치자, 대황은 서울시 경동시장에서 구입하여 대한약전의 규정에 적합한 것을 사용하였으며,⁹⁾ voucher specimen은 본 연구소에 보관하고 있다.

시료의 조제 - 각 한약재를 추출에 적합하도록 조말로 분쇄한 것을 1kg씩 취하여 round bottom flask에 옮기고 80% EtOH를 가하고 환류냉각기를 부착하여 수욕상에서 2시간 동안 환류추출하여 여과하였다. 이 조작을 2회 반복 추출하여 여과한 여액을 합하여 rotary vacuum evaporator를 이용하여 수분이 약 50%가 되도록 농축하고 이를 다시 동결건조기 중에서 건조한 분말을 시료로 사용하였고 각 시료의 추출율은 Table I에 제시하였다. 또한 각 시료의 지표성분을 대한약전의 규정⁹⁾에 따라 황련 및 황백 중 berberine 및 황금 중 baicalin을 정량하였으며, 치자 중 geniposide 정량은 Hayakawa 등의 방법,¹⁰⁾ 대황 중 sennoside A의 정량은 Ohshima 등의 방법¹¹⁾에 따라 실시하여 품질의 표준화를 행하였으며 그 결과는 Table I에 나타내었다. 그 결과 대황황련해독탕의 구성 한약의 80% 에탄올 추출물 중 지표성분의 함량은 황련 중 berberine 27.8%, 황백 중 berberine 4.3%, 황금 중 baicalin 17.2%, 치자 중 geniposide 16.9% 및 대황 중 sennoside A 0.76%이었다.

황련해독탕(WT)의 처방구성은 황련, 황금, 치자, 황백이 동량의 비율이고, 대황황련해독탕(DWT)의 처방구성은 황련해독탕에 대황을 동량으로 하였으며, 각 처방의 구성은 개개 한약 80% EtOH 엑스를 추출물로 환산하여 혼합 조제하여 사용하였다.

시약 및 기구 - 시약으로는 혈청 중 total cholesterol, triglyceride 및 HDL-cholesterol 측정용 kit 시약은 아산제약주식회사(한국), LDL-Cholesterol함량의 측정은 bioMerieux 사(프랑스)의 kit시약, lovastatin (메바코® 정)는 중의제약(주) 제품, fenofibrate(노리포

캡셀[®])은 건일제약(주) 제품을 각각 사용하였으며 그의 시약은 일급시약을 사용하였다. 본 실험에 사용한 기계는 분광광도계(Jasco Co., V-530 UV/vis spectrophotometer, 일본/Shimadzu Co., Model UV-160A, 일본), 감압농축기(Eyela Co., Model NE-1, 일본), 동결건조기(Eyela Co., Model FD-1, 일본) 등을 사용하였다.

실험동물 - 실험동물로는 서울 성북구 소재 중앙동물사육장으로부터 분양받은 ICR계 체중 25 g 전후의 웅성 생쥐 및 Sprague-Dawley계 체중 250 g 전후 웅성 흰쥐를 사용하였고 삼양유지사료(주)의 고품사료로 물을 자유롭게 섭취할 수 있도록 하면서 사육하였다. 실험은 특별히 명시하지 않는 한 24±2°C에서 실시하였다.

30% Corn oil 유발 고지혈증 흰쥐에 대한 영향 - 고지혈증 병태 모델작성은 Duhault 등¹²⁾의 방법에 준하였다. 즉 흰쥐 1군을 6마리로 하여 검액을 각각 경구투여하고 2시간 후에 corn oil 3 g/kg를 경구투여하였다. Corn oil 투여 2시간 후에 ether로 가볍게 마취하여 심장에서부터 채혈하였다. 시료는 황련해독탕과 대황황련해독탕 100 mg/kg 및 200 mg/kg를 각각 경구투여하였고, 대조군에는 검체 대신 생리식염수만을 경구투여하였으며, 정상군에는 corn oil 대신 saline을 경구투여하였다. 양성 대조약물로는 fenofibrate 800 mg/kg를 사용하여 비교관찰하였다. 채혈한 혈액은 3,000 rpm에서 30분간 원심분리하여 혈청을 분리하여 triglyceride(이하 TG), total cholesterol(이하 TC), high density lipoprotein cholesterol(이하 HDL-C) 및 low density lipoprotein cholesterol(이하 LDL-C) 함량을 아래의 방법에 따라 측정하였다.

고Cholesterol 식이 유발 고지혈증 생쥐에 미치는 작용 - 고지혈증 유발용 사료의 조제 및 병태모델의 작성은 Niho 등¹³⁾의 방법에 준하였다. 고지혈증 유발용 사료의 조제는 정상 식이용 동물사료를 분쇄한 후 4호체로 쳐서 1% cholesterol, 0.25%, cholic acid, 2.5% olive oil을 가하여 잘 혼합하여 조제하여 사용하였다. 1군을 생쥐 7마리로 하여 정상군은 정상 식이를 투여하였고, 고지혈증 대조군은 고cholesterol 식이를 먹이면서 2주 후부터 생리식염수만을 1일 1회 경구투여하여 1주일간을 사육하였다. 황련해독탕과 대황황련해독탕 각각 100 mg/kg/day, 200 mg/kg/day 투여군은 고cholesterol 식이를 먹이면서 2주 후부터는 각 군에 각 시료를 1일 1회 경구 투여하여 1주일간

사육하였고, 양성비교약물 lovastatin 50 mg/kg/day를 투여 비교 관찰하였다. Ether로 가볍게 마취하여 심장 채혈하였고, 치사시켜 간을 적출하여 Folch의 지질 추출법¹⁴⁾에 따라 추출하여 간 중의 지질성분 TG 및 TC 함량을 측정하였다. 채혈한 혈액은 3,000 rpm에서 30분간 원심분리하여 TG, TC, HDL-C 및 LDL-C 함량을 아래의 방법에 따라 측정하였다.

지질성분의 측정 - 혈청 및 간 중 TC 함량 측정은 Allain 등의 효소법,¹⁵⁾ TG 함량 측정은 Saldesai 등의 효소법¹⁶⁾에 준하여 측정하였다. 그리고, HDL-C 함량은 Lopes의 효소법,¹⁷⁾ LDL-C 함량은 Mainard 등의 효소법¹⁸⁾에 준하여 kit 시약을 이용하여 측정하였다.

통계학적 분석 - 모든 실험결과는 평균±표준오차로 나타내었으며, 자료분석은 Student's t-test를 이용하여 p<0.05 수준에서 유의성을 검증하였다.

결과 및 고찰

30% Corn oil 유발 고지혈증 흰쥐에 대한 효과 - 외인성 고지혈증을 유발시키는 방법으로 olive oil이나 corn oil과 같은 유지를 대량 투여하여 장관에서의 지방흡수 억제 또는 lipoprotein lipase활성에 기인하는 triglyceride 분해 촉진효과의 검색에 사용되며 비교적 용이한 방법으로 알려져 있다.^{12,19)} 본 실험에서는 corn oil를 이용하여 항고지혈증 효과를 검토하였다. 혈청 중 TG 함량은 corn oil 처치군에서 215.3±24.7 mg/dl로 비처리 정상군 104.8±5.4 mg/dl에 비하여 p<0.001의 유의한 상승을 나타내었다. 검액 황련해독탕 및 대황황련해독탕 200 mg/kg 투여군에서는 각각 137.5±12.1 mg/dl와 110.5±11.8 mg/dl로 대조군에 비하여 p<0.01과 p<0.001의 유의한 상승억제효과가 인정되었으며, 특히 대황황련해독탕 200 mg/kg 투여군은 거의 정상치로 회복되었으며 치료물로 환산하면 94.8%의 억제효과를 나타내었다. 저농도 100 mg/kg 투여군에서는 다소 억제시키는 경향을 보이나 유의차는 없었다. 양성비교약물로 사용한 fenofibrate 800 mg/kg 투여군에서도 129.3±11.4 mg/dl로 대조군에 비하여 p<0.01의 유의한 상승억제효과가 인정되었다(Table II).

혈청 중 TC 함량은 corn oil 처치군에서 79.2±2.4 mg/dl로 비처리 정상군 74.4±4.2 mg/dl와 별다른 차이를 나타내지 않았으며 검액 황련해독탕 및 대황황련해독탕 처치군에서도 별다른 변화를 관찰할 수 없

Table II. Effects of *Daewhang-whangryunhaedok-Tang* on Serum Lipid Levels in 30% Corn oil Induced Hyperlipidemic Rats

Group	Dose (mg/kg, p.o)	Serum lipid levels (mg/dl)		Serum lipoprotein levels (mg/dl)	
		Total cholesterol	Triglyceride	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol
Normal	-	74.4±4.2	104.8±5.4	29.4±0.8 ¹	21.0±0.7
Control	-	79.2±2.4	215.3±24.7 ^{###}	23.6±0.3 ^{###}	26.4±1.9 ^{###}
WT	100	79.2±5.6	183.2±16.2(29.0)	22.7±0.7(-16.0)	25.0±1.8(25.9)
	200	79.6±1.9	137.5±12.1(70.4)*	24.8±0.2(20.1)**	24.1±1.3(42.0)
DWT	100	75.5±3.0	175.6±12.2(35.9)	22.5±0.4(-19.0)	20.6±1.2(106.2)*
	200	74.6±4.7	110.5±11.8(94.8)***	25.4±0.2(30.5)**	17.5±0.5(165.2)***
Fenofibrate	800	77.4±4.7	129.3±11.4(77.8)**	24.3±0.9(11.9)	26.9±0.9(-9.7)

Each value is mean ± standard error of 6 rats.

The values in parenthesis are % of protection that is calculated as 100 (values of 30% corn oil control-values of sample)/(values of 30% corn oil control-values of normal).

[#]Significantly different from the normal value (^{###}:p<0.001).

Significantly different from the control value (:p<0.05, **:p<0.01 and ***:p<0.001).

The composition of *Whangryunhaedok-Tang* (WT) is 4 g *Coptidis Rhizoma*, 4 g *Phellodendri Cortex*, 4 g *Scutellariae Radix* and 4 g *Gardeniae Fructus*.

The composition of *Daewhang-whangryunhaedok-Tang*(DWT) is 4 g *Coptidis Rhizoma*, 4 g *Phellodendri Cortex*, 4 g *Scutellariae Radix*, 4 g *Gardeniae Fructus* and 4 g *Rhei Rhizoma*.

었다(Table II).

고지혈증에 있어서 혈중 lipoprotein 중 high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C) 및 low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C) 함량은 매우 중요한 의의를 지니고 있다. 즉, HDL-C 함량은 관상동맥질환을 비롯한 동맥경화성 질환의 나환률과 역상관관계를 나타내며, HDL은 항동맥경화작용을 지닌 lipoprotein으로 알려져 있고 이는 동맥경화방어기전에서 말초조직에 축적되어 있는 과잉의 cholesterol을 HDL이 끌어내어 간장으로 운반처리하는 경로에 관여한다.²⁰⁾ Corn oil 처치 대조군의 HDL-C 함량은 23.6±0.3 mg/dl로 corn oil 비처리 정상군 29.4±0.8 mg/dl에 비하여 p<0.001의 유의한 감소를 보였고, 검역 황련해독탕 및 대황황련해독탕 각각 200 mg/kg 투여군에서 24.8±0.2 mg/dl, 25.4±0.2 mg/dl로 대조군에 비하여 p<0.01의 유의한 감소역제효과가 인정되었다(Table II).

한편, 간장은 chylomicron에서 얻어진 외인성 지질 성분과 자신이 합성한 cholesterol, triglyceride, 인지질 및 apo protein과 함께 VLDL이 형성되고 혈청중으로 분비된다.²¹⁾ VLDL은 lipoprotein lipase나 cholesteryl ester triglyceride 전환효소에 의하여 서서히 소형인 cholesterol의 비율이 증가된 LDL로 대사된다. LDL의 일부는 그 특이적인 수용체인 LDL 수용체를 매개로 하여 말초조직으로 혼입되어 cholesterol

source로서 이용되지만 60~80%는 간장의 LDL 수용체로 재흡수된다.²²⁾ 특히 혈청 LDL-C 치의 상승은 동맥경화성 질환발증의 가장 중요한 원인으로 알려져 있어 LDL-C의 수치를 낮추는 것이 고지혈증 치료에 있어서 중요하다.²³⁾ Corn oil 처치한 대조군의 LDL-C 함량은 26.4±1.9 mg/dl로 corn oil 비처리 정상군 21.0±0.7 mg/dl에 비하여 p<0.001의 유의한 증가를 보였고, 검역 대황황련해독탕 100 mg/kg 및 200 mg/kg 투여군에서 각각 20.6±1.2 mg/dl, 17.5±0.5 mg/dl로 대조군에 비하여 p<0.05와 p<0.001의 유의한 증가억제효과가 인정되었으나 황련해독탕 처치군에서는 별다른 영향을 미치지 못하였다(Table II). 양성비교약물로 사용한 fenofibrate 800 mg/kg 투여군에서도 유의한 HDL-C 및 LDL-C 수치의 개선효과가 인정되었다.

따라서 이상의 실험결과에서 혈청 중 TG, HDL-C 및 LDL-C 함량을 지표로 하여 평가한 바 corn oil 처치로 유의한 고지혈증 병태모델이 작성되었으며, 이 병태모델에 대한 황련해독탕 및 대황황련해독탕 200 mg/kg 처치군에서 혈청 중 TG 함량을 지표로 한 경우 각각 70.4%와 94.8%의 유의한 치료율이 인정되었고, HDL-C 함량을 지표로 한 경우에는 각각 20.1%와 30.5%의 치료율을 보여 주었다. 또한, LDL-C 함량에 대해서는 대황황련해독탕 처치군에서는 정

상치 이하로 감소시키는 양호한 항고지혈증 효과가 인정되었다.

고cholesterol 식이 유발 고지혈증 생쥐에 미치는 효과 - 외인성 고지혈증을 유발시키는 방법으로 널리 이용되고 있는 고cholesterol 식이로 사육한 생쥐 또는 흰쥐에서 혈청 중 cholesterol은 약 2배 이상 상승하고 간지질 cholestero를 현저하게 증가시킬 뿐만 아니라 triglyceride량도 증가하는 양상을 보인다.^{24,25)} 본 실험에서는 생쥐에 고cholesterol 식이를 2주간 투여하고 1주간 검액 및 고cholesterol 식이로 사육하면서 검액을 투여하여 혈청 중 TG, TC, HDL-C 및 LDL-C 함량과 간 중에서 TC 및 TG 함량을 측정하여 평가하였다.

혈청 중 TC의 함량은 고cholesterol식이 처치군에서 154.3±2.8 mg/dl로 비처치 정상군 81.0±11.7 mg/dl에 비하여 p<0.001의 유의한 상승을 나타내었고, 대황황련해독탕 100 mg/kg 및 200 mg/kg 처치군에서 각각 141.6±6.3 mg/dl, 131.5±6.0 mg/dl로 대조군에 비하여 p<0.05의 유의한 상승억제효과를 나타내었으나 황련해독탕 처치군에서는 다소 억제시키는 경향을 보이거나 유의차는 없었다(Table III). 또한, 혈청 중 TG의 함량은 고cholesterol식이 처치군에서 380.2±29.3 mg/dl로 비처치 정상군 63.9±11.7 mg/dl에 비하여 p<0.001의 유의한 상승을 나타내었다. 황련해독탕 및 대황황련해독탕 100 mg/kg 및 200 mg/kg 처치군에서 각각 대조군에 비하여 유의한 혈청 중 TG 함량의 상승을 억제시킴이 인정되었다. 특히 고농도 처치군에서

는 각각 105.5±8.2 mg/dl과 86.8±6.1 mg/dl로 대조군에 비하여 모두 p<0.001의 유의한 상승억제 효과를 나타내었다(Table III).

고cholesterol 식이로 처치한 대조군의 HDL-C 함량은 17.5±2.3 mg/dl로 고 cholesterol 비처치 정상군 26.4±3.5 mg/dl에 비하여 p<0.05의 유의한 감소를 보였고, 검액 황련해독탕 및 대황황련해독탕 각각 200 mg/kg 투여군에서 26.9±3.2 mg/dl과 27.8±1.7 mg/dl로 대조군에 비하여 p<0.05와 p<0.01의 유의한 감소 억제효과가 인정되었으며 저농도 처치군에서 감소를 억제시켰다(Table III). 그리고, 고cholesterol 처치 대조군의 LDL-C 함량은 20.8±1.8 mg/dl로 고 cholesterol 비처치 정상군 10.2±0.7 mg/dl에 비하여 p<0.001의 유의한 증가를 보였다. 검액 대황황련해독탕 200 mg/kg 투여군에서 14.6±1.3 mg/dl로 대조군에 비하여 p<0.01의 유의한 상승억제효과가 인정되었으며 저농도 투여군에서도 억제시키는 경향을 보였다. 반면에 황련해독탕 처치군에서는 대조군에 비하여 다소 억제시키는 경향을 보이거나 유의차는 없었다(Table III).

간조직 중에 함유된 TC 함량에 대하여 고 cholesterol식이 처치 대조군은 4.5±0.1 mg/g liver로 비처치 정상군 2.2±0.2 mg/g liver에 비하여 p<0.001의 유의한 상승을 나타내었다. 대황황련해독탕 100 mg/kg 및 200 mg/kg 처치군에서 각각 4.0±0.1 mg/dl과 3.7±0.1 mg/dl로 대조군에 비하여 각각 p<0.001의 유의한 상승억제효과를 나타내었으나 황련해독탕 처치군에서

Table III. Effects of *Daewhang-whangryunhaedok-Tang* on Serum Lipid levels in High Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemic Mice

Group	Dose (mg/kg/day, p.o)	Serum lipid levels (mg/dl)			
		Total cholesterol	Triglyceride	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol
Normal	-	81.01±1.7	63.9±11.7	26.4±3.5	10.2±0.7
Control	-	154.3±2.8 ^{###}	380.2±29.3 ^{###}	17.5±2.3 [#]	20.8±1.8 ^{###}
WT	100	145.8±2.7(11.6)	117.6±16.5(83.0) ^{***}	25.0±2.1(83.5) [*]	18.4±1.8(22.7)
	200	136.7±12.0(24.0)	105.5±8.2(86.8) ^{***}	26.9±3.2(104.9) [*]	17.4±1.8(32.0)
DWT	100	141.6±6.3(17.3) [*]	145.5±8.9(74.2) ^{***}	24.0±3.2(73.0)	17.1±2.8(35.2)
	200	131.5±6.0(31.1) [*]	86.8±6.1(92.7) ^{***}	27.8±1.7(115.2) ^{**}	14.6±1.3(58.3) ^{**}
Lovastatin	50	138.9±5.9(21.0) [*]	279.3±14.4(31.9) ^{**}	34.2±3.1(186.5) ^{***}	15.1±1.4(54.0) [*]

Each value is mean ± standard error of 7 mice.

The values in parenthesis are % of protection that is calculated as 100 (values of high cholesterol diet control-values of sample)/(values of high cholesterol diet control-values of normal).

[#]Significantly different from the normal value (^{*}:p<0.05 and ^{###}:p<0.001).

^{*}Significantly different from the control value (^{*}:p<0.05, ^{**}:p<0.01 and ^{***}:p<0.001).

Compositions of WT and DWT are shown in Table II.

Table IV. Effects of *Daewhang-whangryunhaedok-Tang* on Liver Lipid Contents in High Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemic Mice

Group	Dose (mg/kg/day, p.o)	Liver lipid contents(mg/g Liver)	
		Total cholesterol	Triglyceride
Normal	-	2.2±0.2	6.8±0.5
Control	-	4.5±0.1 ^{###}	8.0±0.3 [#]
WT	100	4.4±0.1(4.3)	7.6±0.2(33.4)
	200	4.7±0.2(-7.9)	7.0±0.3(83.3)**
DWT	100	4.0±0.1(21.6)***	8.0±0.2(-)
	200	3.7±0.1(34.2)***	7.0±0.2(83.3)**
Lovastatin	50	3.8±0.3(30.4)***	6.6±0.4(116.7)**

Each value is mean ± standard error of 7 mice.

The values in parenthesis are % of protection that is calculated as 100 (values of high cholesterol diet control-values of sample)/(values of high cholesterol diet control-values of normal).

[#]Significantly different from the normal value ([#]:p<0.05 and ^{###}:p<0.001).

^{*}Significantly different from the control value (^{**}:p<0.01 and ^{***}:p<0.001).

Compositions of WT and DWT are shown in Table II.

는 별다른 영향을 미치지 못하였다(Table IV).

간조직 중에 함유된 TG 함량에 대해서는 생쥐에 고cholesterol식이 처치 대조군은 8.0±0.3 mg/g liver로 비처치 정상군 6.8±0.5 mg/g liver에 비하여 p<0.05의 유의한 상승을 나타내었다. 황련해독탕 및 대황황련해독탕 200 mg/kg 투여군에서는 각각 7.0±0.3 mg/g liver과 7.0±0.2 mg/g liver로 대조군에 비하여 각각 p<0.001의 유의한 상승억제효과를 나타내었고 저농도 투여군에서는 다소 억제시키는 경향을 보였다(Table IV). 양성비교약물 lovastatin 50 mg/kg 투여군에서도 유의한 항고지혈증 효과가 인정되었다.

따라서, 고cholesterol 식이 처치에 의하여 만들어진 고지혈증 생쥐에서 황련해독탕과 대황황련해독탕 처치군에서의 항고지혈증 효과를 검토한 바 황련해독탕에 대황을 가한 대황황련해독탕 처치군에서 유의한 고지혈증 개선효과가 인정되었다.

이상의 실험결과를 종합하면 외인성 대사경로에 기인하는 corn oil 및 고 cholesterol 식이 처치에 의한 고지혈증 병태모델에서 대황황련해독탕은 유의한 항고지혈증 효과가 인정되었다. 특히 황련해독탕의 항동맥경화작용,²⁶⁾ 황금의 죽상동맥경화에 대한 예방효과,²⁷⁾ 대황의 고cholesterol혈증 가토에서 cholesterol 저하효과,²⁸⁾ 황금 및 대황이 cholesterol 생합성에 관여하는 HMG-CoA reductase 저해효과²⁹⁾가 있음이 보고되었다. 또한, 대황황련해독탕이 내인성 대사경로의 이상에 의하여 유발되는 Triton WR-1339 처치에 의한 고지혈증 흰쥐에서 유의한 항고지혈증 효과가 있음이 밝혀

졌다.⁸⁾ 따라서, 황련해독탕에 대황을 가미한 대황황련해독탕 처치군에서 황련해독탕에 비하여 보다 유의한 항고지혈증 효과가 인정되는 것은 황련해독탕에 항고지혈증 효과 및 HMG-CoA reductase 저해활성이 있는 대황을 가미함으로써 synergic effect에 기인하는 것으로 사료된다.

결 론

Corn oil 및 고cholesterol 식이의 처치로 유발되는 고지혈증은 외인성 대사경로에 기인하며 이 기전에 의하여 발증되는 실험적 고지혈증 병태모델에 대하여 혈청 또는 간 중 total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol의 함량을 지표로 하여 대황황련해독탕의 항고지혈증 활성을 검토하였다. 그 결과 황련해독탕에 대황을 가미한 대황황련해독탕 200 mg/kg 처치군은 corn oil 처치로 유발된 고지혈증 흰쥐에서 혈청 중 TG, HDL-C 및 LDL-C 함량에 대하여 각각 94.8%, 30.5% 및 165.2%의 유의한 개선효과가 인정되었다. 그리고, 고 cholesterol 식이로 유발된 고지혈증 생쥐에서 혈청 중 TC, TG, HDL-C 및 LDL-C 함량에 대하여 31.1%, 92.7%, 115.2% 및 58.3%의 유의한 치료효과가 인정되었고, 간 중 TC 및 TG 함량에 대하여 각각 34.2%와 83.3%의 유의한 개선효과가 인정되었다. 따라서, 대황황련해독탕은 corn oil과 고 cholesterol 식이로 유발된 고지혈증에 대한 유의한 항고지혈증 효과가 있음이 인정되어 앞

으로 대황황련해독탕의 유용성에 대해서 계속 추구하고자 한다.

인용문헌

- Funatsu, T., Kakuta, H., Tanaka, H., Arai, Y., Suzuki, K. and Miyata, K. (2001) Atorvastatin (Lipitor[®]): a review of its pharmacological and clinical profile. *Folia Pharmacol. Jpn.* 117: 65-76.
- 日本動脈硬化學會 高脂血症診療 Guideline 検討委員會 (1997) 高脂血症 Guideline. 動脈硬化 25: 1-34.
- 酒井尙彦, 山下靜也, 松澤佑次 (1998) 脂質代謝の調節. 内科 81(2): 213-225.
- Ginsberg, H. N. (1994) Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis. *Med. Clin. North Am.* 78: 1-20.
- Falk, E., Shah, P. K. and Fuster, V. (1995) Coronary plaque disruption. *Circulation* 92: 657-671
- La Rosa, J. C., Humminghake, D., Bush, D., Criqui, M. H., Getz, G. S. and Gotto, A. M. Jr. (1990) The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the national heart, Lung and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issue, American Heart Association. *Circulation* 81: 1721-1733.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). *Lancet* 344: 1383-1389.
- Kim, Y. S., Jung, E. A., Chang, J. C., Yang, H. K., Kim, N. J., Cho, C. H., Bae, H. S., Lee, K. S. and Kim, D. H. (2001) submitted in *J. Ethnopharmacol.*
- The Korean Pharmacopia 7th Edition. pp. 721, 766, 778, 779, 781 (1997)
- Hayakawa, J., Noda, N., Yamada, S., Mikami, E. and Uno, K. (1985) Studies on physical and chemical quality evaluation of crude drugs preparations. III. Analysis of Gardenia fruits and its preparations. *Yakugaku Zasshi.* 105: 996-1000.
- Ohshima, Y., Takahashi, K., Hiraga, Y. and Shibata, S. (1983) Studies on the evaluation of Chinese Drug Preparations. Determination of sennosides in the drug preparation containing Rhubarb. *Shoyakugaku Zasshi* 37: 217-222.
- Duhault, J., Boulanger, M., Beregi, L., Sicot, N. and Bouvier, F. (1976) A new type of hyperlipidemic agent comparative assay in rats. *Atherosclerosis* 23: 63-72.
- Niiho, H., Yamazaki, T., Nakajima, Y., Itoh, H., Takeshita, T., Kinjo, Jun-ei and Nohara, T. (1990) Pharmacological Studies on Puerariae Flos. II. The effects of Puerariae Flos on Alcohol-Induced Unusual Metabolism and Experimental Liver Injury in Mice. *Yakugaku Zasshi* 110: 604-611.
- Folch, J., Lee, M. and Sloanstanley, G. H. (1957) A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 226: 497-509.
- Allain, C. C., Poon, L. S., Chan, C. S. G., Richmond, W. and Fu, P. C. (1974) Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* 20: 470-475.
- Sardesai, V. M. and Mannig J. A. (1968) The determination of triglycerides in plasma and tissues. *Clin. Chem.* 14: 156-158.
- Lopes-Virella, M. F. (1982) Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three different methods. *Clin. Chem.* 23: 882-884.
- Mainard, F. and Madec, Y. (1986) Cholesterol, phospholipid and apo B composition of LDL; Comparison of precipitation and ultracentrifugation methods. *Ann. Biol. Clin.* 44: 618-623.
- 小澤 光 (1984) 新薬開発のための薬效スクリーニング法(I). p. 83-111, 丸善, 東京.
- Fielding, C. J. and Fielding, P. E. (1995) Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J. Lipid Res.* 36: 211-228.
- Bamberger, M. J. and Lane, M. D. (1988) Assembly of very low density lipoprotein in the hepatocyte. Differential transport of apoproteins through the secretory pathway. *J. Biol. Chem.* 263: 11868-11878.
- Spady, D. K., Bilheimer D. W. and Dietschy, J. M. (1983) Rates of receptor-dependent and -independent low density lipoprotein uptake in the hamster. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80: 3499-3503.
- Castelli, W. P., Garrison, R. J., Wilson, P. W., Abbot, R. D., Kalousdian, S. and Kannel, W. B. (1986) Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 256: 2835-2838.
- 김남재, 정은아, 김동현, 이상인 (2000) 한방약물로부터 항고지혈증 치료약물개발(2). 수종 한약재의 항고지혈증 효과. *생약학회지* 31(2): 190-195.
- 노환성, 김운자, 박건구, 조영환, 박형섭 (1994) 고지혈증 동물모델 설정을 위한 식이처방의 실험적 연구. *약제학회지* 24(4): 297-300.
- Haranaka, R., Hasegawa, R., Kosoto, H., Owada, S., Hiram, N., Hanawa, T., Imura, F. and Nakagawa, S. (1986) Antiatherosclerotic effect of traditional Chinese medicines. *J. Med. Pharm. Sci. WAKAN-YAKU.* 3: 317-329.
- 青沼 緊, 三村 務 (1971) 三黄丸關聯生薬ならびにコル酸關聯化合物の實驗的動脈硬化症豫防效果. 和漢薬シンポジウム記録. 5: 46-57.
- 青沼 緊, 三村 務, 樽谷正朗 (1957) 黃連, 黃芩, 大黃

および柴胡浸液の家兔血清コレステロール並びに磷脂質量におよぼす影響について. 日本薬學雜誌 77: 1303-1307.

29. 김남재, 정은아, 김동현, 이상인 (1999) 한방약물로부

터 항고지혈증 치료약물개발(I) 수종 한약재의 항고지혈증 활성검색. 생약학회지 30: 368-376.

(2001년 5월 9일 접수)