

五積散이 흰쥐의 고지혈증에 미치는 影響에 대한 實驗的 研究

김재형¹⁾ · 소경순¹⁾ · 정찬길¹⁾ · 김광호²⁾

¹⁾세명대학교 한의과대학 ²⁾경희대학교 한의과대학 예방의학교실

Effects of Ojuck-san on Hyperlipidemia in Rats

Jae-Hyung Kim,¹⁾ Kyeong-Sun Soh,¹⁾ Chan-Gil Jeong¹⁾ & Kwang-Ho Kim²⁾

¹⁾Department of Oriental Medicine, College of Oriental, SeMyung University

²⁾Department of Oriental Medicine, College of KyungHee University

Abstract

In order to study the effects of Ojuck-san on hyperlipidemia, we divided the rats into three groups(normal group, control group & sample group) and performed the experimental research. Hyperlipidemia rats were induced by oral for 14days.

The sample group was administered the extract of Ojuck-san for 14 days and control group was administered equal dose of oral. And then we measured the amount of serum Total cholesterol, Triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, Phospholipid, Cholinesterase and Cardiac risk factor.

The results were as follows :

1. Ojuck-san showed decreasing effects on Total cholesterol, Triglyceride, LDL-cholesterol, and Phospholipid level in serum significantly($p<0.001$).

2. Ojuck-san showed increasing effects on HDL-cholesterol level and Cholinesterase in serum significantly($p<0.05$).

3. Ojuck-san showed decreasing effects on Cardiac risk factor in serum significantly.($p<0.001$).

According to the above results, Ojuck-san showed significant decreasing effects on hyperlipidemia, and it is considered that it is appropriate to apply for hyperlipidemia.

Key words : Ojuck-san, Hyperlipidemia, Total Cholesterol, Triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, Phospholipid, Free Fatty Acid, Cholinesterase and Cardiac Risk factor.

* Corresponding author : Kyeong-Sun Soh, Department of Oriental Medicine, College of Oriental, SeMyung University Tel : 82-43-649-1345 Fax : 82-43-648-8502 E-mail : kssoh@chol.com

I. 緒論

최근 우리나라에서 생활수준의 향상과 음식 문화의 서구화로 인하여 각종 순환기계 질환이 높은 비중을 차지하고 있으며, 최근 10년간 순환기계 질환(뇌혈관질환, 심장질환 등)에 의한 사망률 변화를 보면 인구 삼 만 명당 92년 156.0명에서 2002년 127.8명으로 28.2명이 감소 하였으나, 2002년 우리나라 사망자의 사망원인 순위에서 뇌혈관질환 2위, 심장질환 3위로서 순환기계 질환의 사망률은 높은 비중을 차지하고 있다.¹⁾

역학적인 연구에서 심혈관계질환인 고혈압, 심장병, 뇌혈관 질환 등의 중요한 위험인자로는 고혈압, 당뇨, 생활양식, 비만, 흡연, 고지혈증 등을 포함하고 있다.²⁾

특히 고지혈증 체질은 동맥경화증의 비가변적 주요인자이며, 콜레스테롤식이는 동맥경화증의 가변적 주인자이다. 이에 高脂血症을 예방한다는 것은 순환기계 질환을 예방하는데 큰 의의가 있다고 할 수 있다.^{3,4,5,6)}

증가된 혈중 cholesterol 수치를 낮추면 죽상 경화증의 진행을 늦추고 다소 호전을 시킬 수 있는 것으로 보고 되고 있지만, 죽상경화 병변을 미연에 예방하는 일차예방이 중요하며, 질환이 발생된 이후에 치료하는 2차예방의 경우 관동맥 조영술로 평가한 죽상경화병변의 퇴축은 팔목한 정도는 아니나 심혈관계사건은 현저하게 줄어들기 때문에,⁷⁾ 최근에는 1차 또는 2차 예방의로서의 고지혈증 치료가 중요시되고 있다.

高脂血症은 지질대사의 이상으로 血清內 cholesterol과 中性脂肪을 운반하는 脂肪蛋白이增加하여 주요 지질의 血管內 含量이 현저하게 증가되어 있는 상태를 지칭하며 총 cholesterol치가 240mg/dl 이상, triglyceride치

가 200mg/dl 이상인 경우를 말한다.^{6,8)}

고지혈증 유발요인으로는 인종, 성별 등의 유전적 요인과 식사, 주거 환경 등의 환경적 요인이 있으며, 특히 환경적 요인인 식사요인에 따라 영향을 많이 받는다고 알려져 있다.⁹⁾

고지혈증은 실제 뚜렷한 자각증상이 없기 때문에 진단에 어려움이 있는데, 혈액검사를 통해 혈액내의 脂質中 한가지 또는 여러 가지의 성분농도가 정상수준을 초과한 경우를 말한다. 단순성 원발성 고지혈증은 임상상 뚜렷한 자각증상이 나타나지 않기 때문에, 주로 혈액검사에 근거하여 진단한다. 이차적인 고지혈증은 주로 당뇨에서 병발하고, 기타 갑상선기능저하증, 신증후군, 신장질환, 간장질환 등에서 병발하게 된다.^{10,11)}

高脂血症의 치료방법으로서는 식사요법, 운동요법, 약물치료 세가지 방법으로 나누어 볼 수 있다.¹²⁾

우리나라에서는 순환기계질환에 대한 원인과 예방 및 치료에 대한 관심이 대두되면서, 혈장지질 농도의 정상치에 관한 연구 및 유병률에 관한 일부 조사가 부분적으로 이루어져 오다가, 1994년에 고지혈증치료지침위원회가 구성되었고, 동 위원회에서 1996년에 한국인을 위한 고지혈증 치료지침을 발표하였다. 여기에서 한국인의 정상 혈장 지질농도의 범위가 책정되었고, 고지혈증 진단기준이 제시되었으며, 고지혈증 환자를 위한 식사지침이 설정되었다.⁹⁾

이 중 食餌에 의하여 高脂血症이 발생되는 경우는 총 콜레스테롤 중에 동물성 식품을 통해서 섭취된 콜레스테롤은 15%이고 나머지 85%는 체내에서 합성되므로 摄取調節·吸收抑制보다는 生合成阻害, 排泄促進 및 膽汁酸으로 變換促進시키는 방법을 주 치료법으로 하고 있다.

운동은 소모되는 열량을 증가시키고, 체지방을 감소시키며, 기초대사량을 증가시키며, 혈중

증성지방치를 감소시키며, LPL을 활성화하여 HDL을 증가시킨다. 중년 남성의 경우 30분씩 1주일에 3회 이상 운동하면 효과를 얻을 수 있으며, 적절하고 규칙적인 걷기, 조깅, 수영, 자전거 타기 등이 효과적이라고 한다.⁷⁾

현재 우리나라에서 시판되고 있는 고지혈증 약물에 대해 조사해보면, 크게 담즙산 격리제, HMG-CoA 환원제 억제제, Nicotinic Acid, Fibric Acid 유도체로 나누어 볼 수 있으며, 총 106개의 약물이 시판되고 있다.^{12,13)}

그러나 담즙산 격리제의 경우 많은 용량의 투여가 필요하며, HMG-CoA 환원제의 자극에 의해 간 내 콜레스테롤 합성의 증가가 일어날 수 있는 단점이 있으며, 소화기 장애가 있을 수 있다.¹²⁾

최근에 개발된 HMG-CoA 환원제 억제제는 statins¹⁴⁾로 LDL을 감소시키는 효과가 주된 작용으로 여러 형태의 고지혈증에 효과적이나, 장기효과에 대하여 충분한 결과가 없으며, 가장 혼한 부작용으로 소화 장애이며, 문제가 되는 부작용으로는 간독성과 근육질환의 유발이다.¹²⁾

Nicotinic Acid는 VLDL 생성의 감소가 주기전이지만, 혼한 부작용으로는 혈관확장으로 인한 안면홍조, 궤양의 악화, 간독성, 당내성을 악화시키며, 요산의 증가, 근육질환 등을 들 수 있고 장기간 투약이 이러한 부작용으로 어려운 경우가 종종 있다.¹²⁾

Fibric Acid와 그 유도체는 세포대사에 중요한 역할을 하는데 변형된 Fibric Acid는 비만, 동맥경화, 고혈압, 당뇨와 관련이 있는데, Fibric Acid 유도체의 혼한 부작용으로는 소화기계통으로 담즙산의 결석형성을 증가시키고 드물게 근육질환을 유발하고, 또한 warfarin의 기능을 항진시키며 sulfonylurea 치료시 저혈당을 유발시킬 수 있으므로 주의를 요한다.¹²⁾

이러한 고지혈증 약물은 큰 의학시험에서 확인 할 수 있듯이 제한적인 효능에도 불구하고

고, 심혈관계 발생률 20~30%정도 줄이는 것으로 알려져 있으며,¹⁶⁾ 그 제한적인 효능으로 인하여 사용의 한계로 인하여 부작용을 가지게 된다.¹⁷⁾

이에 양방 고지혈증 약물의 장점을 살리면서 부작용이 없고 혈청 脂質을 보다 효과적으로 감소시킬 수 있는 새로운 치료제의 개발이 시급한 실정이며, 국내 韓醫學界에서는 이러한 문제점을 고려하여 韓藥의 고지혈증에 對한 動物實驗과 臨床研究에서 血中脂質濃度의 低下에 대한 有意性과 安全性이 계속 報告되어지고 있다.

高脂血症의 韓醫學의 意義에 대하여 朴은 痘飲과 癥血의 相關性 하에서 白鼠의 高脂血症 病態 誘發에 대한 實驗적 보고를 하였으며,^{18,19,20,21)} 중국에서는 高脂血症의 治療에 있어 藥本降旨丸, 大黃蠟蟲丸, 降旨湯, 降旨煎, 首烏降旨湯, 烏芝降旨片 등이 臨床的으로 有效하다고 보고 되었다고 한다.²²⁾

한편 實驗적 연구로는 二陳湯,²³⁾ 蒼朮二陳湯,²²⁾ 四君子湯,²³⁾ 六君子湯,²³⁾ 小調中湯,¹⁹⁾ 順氣導痰湯,²¹⁾ 滌痰湯,²³⁾ 導痰湯,^{24,25,26)} 半夏白朮天麻湯,²⁷⁾ 清暉化痰湯,²⁸⁾ 大黃黃連解毒湯,²⁹⁾ 疏風湯,³⁰⁾ 疏風滌痰湯,³⁰⁾ 加味瓜蔞薤白黃芩湯,^{31,32)} 丹蔘清血湯³³⁾ 等의 方劑가 有效的 것으로 보고되었다.

韓醫學에서 高脂血症과 일치되는 개념을 찾을 수는 없으나, 胸悶 胸痛 心悸 頭暈 痫木 등 수반되는 症狀의 유사성이 근거하여 心痛 胸痞 息促 水腫 眩暈 喘證 中風 等의 범주에归属시킬 수 있으며, 그 유발 요인으로 痘飲과 癥血을 중시하여 化痰祛瘀의 治法을 多用하고 있다.²²⁾

그동안 지질대사기전의 해명과 각종 치료약의 약효평가를 위한 병태모델에 관하여 많은 연구보고가 있다. 생쥐, 흰쥐, 가토, 햄스터 등을 이용한 고지혈증 병태모델은 대부분이 cholesterol, 지방, 담즙산 등을 첨가한 사료로

사육함으로써 야기시키며, 이외에 olive oil이나 corn oil 등의 외인성 요인에 의한 병태모델 작성법이 있다.^{34,35)}

이에 저자는 祛痰, 祛瘀血에 의한 방법으로 고지혈증에 대한 연구를 하기 위하여, 祛痰, 祛瘀血之劑인 五積散³⁶⁾으로 고지혈증 예방에 관한 실험을 하였다. 실험은 cholesterol 경구투여 방법으로 고지혈증을 유발시키면서 환쥐에 五積散 추출액을 투여하여 total cholesterol, triglyceride(T.G.), HDL-cholesterol, 및 LDL-cholesterol, Free Fatty Acid, phospholipid, cholinesterase, Cardiac Risk Factor(C.R.F.)을 측정하였으며, 실험결과 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 本 論

1. 實 驗

1) 材 料

(1) 實驗藥材

實驗에 사용된 藥材는 세명대학교 부속한방 병원에서 購入하여 精選한 것을 使用하였으며, 處方은 五積散으로 處方內容과 1貼의 用量은 Table 1과 같다.

(2) 實驗動物

체중 180~220g의 Sprague-Dawley系 환쥐를 고형사료(삼양유지, 小型動物用)와 물을 충분히 공급하면서 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

(3) 檢液의 製造

五積散 10첩을 5,000ml round flask에 넣고 2,000ml의 증류수를 加하여 冷却器를 附着하고 2시간 加熱煎湯한 後 여과포에 여과하고 여과

지(No.4, whatman)에 2차 여과한 후 濾液을 rotary evaporator로 減壓濃縮(70°C, 2000Pa, 85rpm)한 後 분량을 500ml로 조정하였다.

2) 實驗方法

(1) 實驗 설계

고지혈증을 유발하기 위하여 Cholesterol 0.05g이 함유된 시료를 경구 투여하는 방법을 사용하여 고지혈증에 대한 五積散의 예방효과를 알아보자 하였다.

① Cholesterol 투여에 의한 고지혈증 유발과 한약물 투여

Control군은 체중 200g당 cholesterol 0.05g이 含有된 olive oil 1ml를 매일 1회씩 14일 동안 경구 투여하였으며, 실험군(처치군)은 cholesterol 투여 후 1시간 후마다 한약추출 액 기스를 매일 1회씩 14일 동안 2ml/200g를 경구 투여 방법으로 실험을 진행하였다(fig. 1).

(2) 採血 및 血清分離

최종 검액투여 24시간 후에 환쥐를 ether로 麻醉시킨 다음 心臟穿刺하여 採血하여 遠心分離器에 넣어 2,500 rpm, 15分間 遠心分離하여 血清을 分離하였다.

(3) 測 定

① Total cholesterol

Enzamatic COD-PAP法³⁷⁾에 의하여 SICDIA L T-CHO EAGENT(Eiken, Japan)를 Chemistry analyzer(Olympus Au5400, Japan)로 측정하였다.

② Triglyceride

GPO-PAP法³⁷⁾에 의하여 SICDIA L TG REAGENT(Eiken, Japan)를 Chemistry analyzer(Olympus Au5400, Japan)로 측정하였다.

③ HDL-cholesterol

효소법³⁷⁾에 의하여 L-Type HDL-C (Wako,

Table 1. The contents and dosage of Ojuk-San

韓藥名	生藥名	學名	用量(g)/貼
蒼朮	Atractylodis Rhizoma	<i>Atractylodes japonica</i>	8.0
麻黃	Ephedrae Herba	<i>Ephedra sinica</i>	4.0
陳皮	Aurantii Nobilis Pericarpium	<i>Citrus unshiu</i>	4.0
厚朴	Magnoliae Cortex	<i>Magnolia obovata/M. officinalis</i>	3.2
桔梗	Platycodi Radix	<i>Platycodon grandiflorum</i>	3.2
枳殼	Aurantii Fructus	<i>Citrus aurantium L.</i>	3.2
當歸	Angelicae gigantis Radix	<i>Angelica gigas</i>	3.2
乾薑	Zingiberis Rhizoma	<i>Zingiber officinale</i>	3.2
白芍藥	Paeoniae Radix	<i>Paeonia japonica Miyabe</i>	3.2
白茯苓	Hoelen	<i>Poria cocos Wolff</i>	3.2
川芎	Cnidii Rhizoma	<i>Cnidium officinale</i>	2.8
白芷	Angelicae Dahuricae Radix	<i>Angelica dahurica</i>	2.8
半夏	Pinelliae Rhizoma(pinelliae Tuber)	<i>Pinelliae ternata Breitenbach</i>	2.8
桂皮	Cinnamomi Cortex	<i>Cinnamomum cassia</i>	2.8
甘草	Cornus officinalis Sieb. et Zucc..	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	2.0
生薑	Zingiberis Rhizoma	<i>Zingiber officinale</i>	4.0
合計			51.6

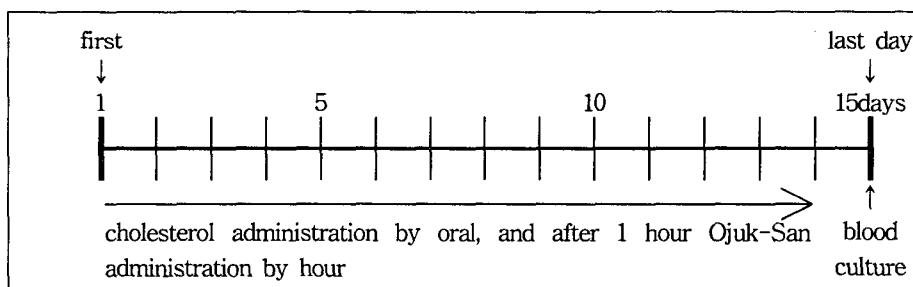


Fig. 1. Schematic diagram depicting the experimental procedure in cholesterol administration

Table 2. Experimental dosage rats orally treated cholesterol and Ojuk-San

Groups	No. of rats	Dosage		route
		Cholesterol	Ojuk-San	
Normal	10		2ml saline/200g	oral
Control	10	0.05g/200g		oral
Treated	10	0.05g/200g	2g/200g	oral

Japan)를 사용하여 Chemistry analyzer(Hitachi7150, Japan)로 측정하였다.

④ LDL-cholesterol

LDL-cholesterol含量은 다음 공식에 의하여 구하였다.³⁷⁾

$$\text{LDL chol.} = \text{Total chol.} - \text{HDL chol.} + \frac{\text{TG}}{5}$$

⑤ Free fatty acid

효소법³⁷⁾에 의하여 V-NEFA Kit(日本製藥, 日本)을 사용하여 Chemistry analyzer(Olym-

pus Au5400, Japan)로 측정하였다.

⑥ Phospholipid

비색법³⁷⁾에 의하여 SICDIA L PL REAGENT(Eiken, Japan)를 사용하여 Chemistry analyzer(Hitachi7150, japan)로 측정하였다.

⑦ cholinesterase

효소법³⁷⁾에 의하여 sigma사의 정제된 효소를 사용하여 Chemistry analyzer(HiTACHI 7170, japan)로 측정하였다.

⑧ cardiac risk factor

2. 統系分析

실험결과를 분석하기 위하여 대조군과 실험군간의 차이에 대한 검정은 student t-test로 하였으며 유의수준은 $\alpha \leq 0.05$ 로 하였다.

Table 3. Preventive effect of Ojuk-San on Serum Total Cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

Groups	No. of animals	Total cholesterol(mg/dl)	P value
Normal	10	83.0 ± 8.2 ^{a)}	
Control	10	300.0 ± 28.4	-
Treated	10	194.1 ± 25.5	<0.001

^{a)} : Mean ± S.D.

Control : Administered cholesterol only for 14days.

Treated : Administered cholesterol and Ojuk-San for 14days.

3. 結 果

1) Cholesterol 투여로 유발된 고지혈증에 대한 예방 효과

① Total cholesterol

정상군은 $83.0 \pm 8.2 \text{mg/dl}$, 대조군은 $300.0 \pm 28.4 \text{mg/dl}$ 이며, 실험군은 $194.1 \pm 25.5 \text{mg/dl}$ 로서 대조군과 비교해서 통계학적으로 유의($p < 0.05$)하게 감소하였다(Table 3, Fig. 2).

② Triglyceride

정상군은 $66.6 \pm 14.1 \text{mg/dl}$, 대조군은 $241.5 \pm 42.2 \text{mg/dl}$ 이고, 실험군은 $171.1 \pm 28.5 \text{mg/dl}$ 로서 대조군과 비교해서 통계학적으로 유의($p < 0.05$)하게 감소하였다(Table 4, Fig. 3).

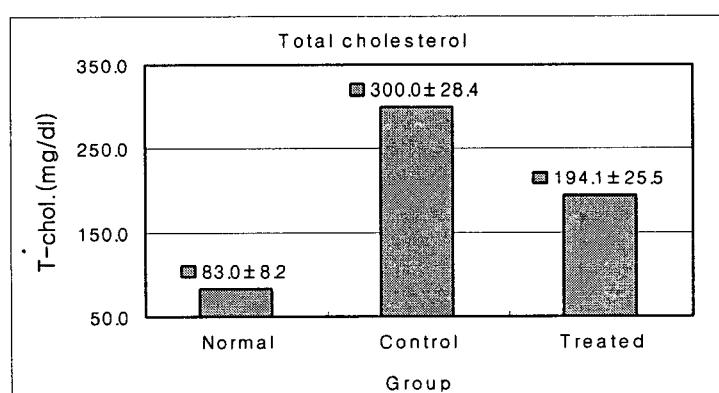


Fig. 2. Preventive effect of Ojuk-San on Serum Total Cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

Table 4. Preventive effect of Ojuk-San on Serum Triglyceride Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

Group	No. of rats	TG(mg/dl)	p value
Normal	10	66.6 ± 14.1 ^{a)}	-
Control	10	241.5 ± 42.2	-
Treated	10	171.1 ± 28.5	<0.001

^{a)} : Mean ± S.D.

Control : Administered cholesterol only for 14days.

Treated : Administered cholesterol and Ojuk-San for 14days.

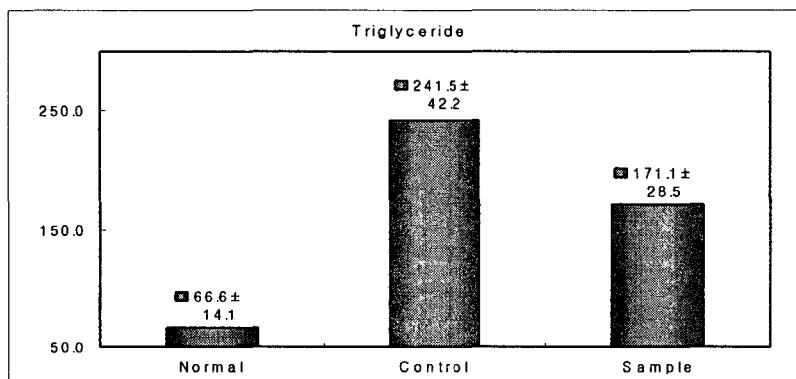


Fig. 3. Preventive effect of Ojuk-San on Serum T.G.(Triglyceride) Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

③ HDL-cholesterol

정상군은 $40.1 \pm 8.0 \text{ mg/dl}$ 에 대조군은 $54.5 \pm 10.6 \text{ mg/dl}$ 이고, 실험군은 $65.6 \pm 16.9 \text{ mg/dl}$ 로서 대조군과 비교해서 통계학적으로 유의($p < 0.05$)하게 통계학적으로 유의하게 증가하였다(Table 5., Fig. 4.).

④ LDL-cholesterol

정상군은 $29.5 \pm 11.8 \text{ mg/dl}$, 대조군은 $197.3 \pm 27.7 \text{ mg/dl}$ 그리고 실험군은 $94.2 \pm 34.1 \text{ mg/dl}$ 였으며, 대조군과 비교해서 통계학적으로 유의($p < 0.05$)하게 감소하였다(Table 6., Fig. 5.).

⑤ Free fatty acid

정상군은 $158.8 \pm 19.0 \mu\text{Eq}/\ell$, 대조군은 $283.4 \pm 26.5 \mu\text{Eq}/\ell$ 이며, 실험군은 $182.2 \pm 27.4 \mu\text{Eq}/\ell$ mg/dl로서, 대조군과 비교해서 통계학적으로 유의($p < 0.05$)하게 감소하였다(Table 7., Fig. 6.).

⑥ Phospholipid

정상군은 $90.3 \pm 17.4 \text{ mg/dl}$, 대조군은 $180.2 \pm 23.2 \text{ mg/dl}$ 이며, 실험군은 $157.1 \pm 30.8 \text{ mg/dl}$ 로서 대조군과 비교해서 통계학적으로 유의($p < 0.05$)하게 감소하였다(Table 8., Fig. 7.).

Table 5. Preventive efficacy of Ojuk-San on Serum HDL-cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

Group	No. of animals	HDL-cholesterol(mg/dl)	p value
Normal	10	40.1 ± 8.0 ^{a)}	-
Control	10	54.5 ± 10.6	-
Treated	10	65.6 ± 16.9	<0.05

^{a)} : Mean ± S.D.

Control : Administered cholesterol only for 14days.

Treated: Administered cholesterol and Ojuk-San for 14days.

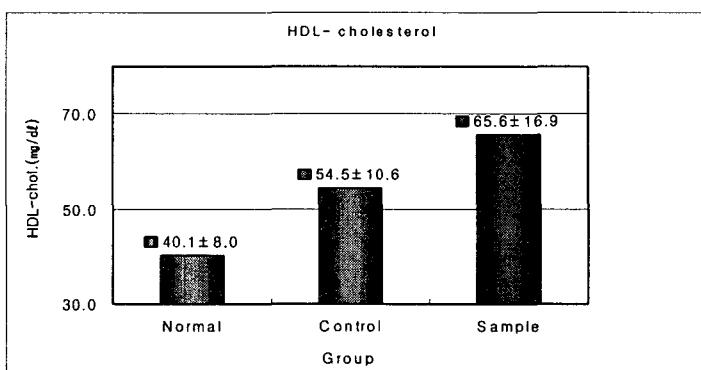


Fig. 4. Preventive effect of Ojuk-San on Serum HDL-cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

Table 6. Preventive efficacy of Ojuk-San on Serum LDL-cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Choleserol

Group	No. of animals	LDL-cholesterol(mg/dl)	p value
Normal	10	29.5 ± 11.8 ^{a)}	-
Control	10	197.3 ± 27.7	-
Treated	10	65.6 ± 16.9	<0.05

^{a)} : Mean ± S.D.

Control : Administered cholesterol only for 14days.

Treated: Administered cholesterol and Ojuk-San for 14days.

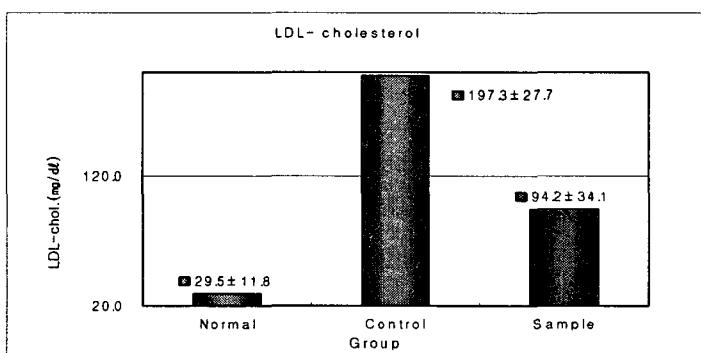


Fig. 5. Preventive effect of Ojuk-San on Serum LDL-cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

김재형 외 3인 : 五積散이 흰쥐의 고지혈증에 미치는 影響에 대한 實驗的 研究

Table 7. Preventive effect of Ojuk-San on Free Fatty acid Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

Groups	No. of animals	Free Fatty acid($\mu\text{Eq}/\ell$)	P value
Normal	10	158.8 ± 19.0 ^{a)}	-
Control	10	283.4 ± 26.5	-
Treated	10	182.2 ± 27.4	<0.001

^{a)} : Mean ± S.D.

Control : Administered cholesterol only for 14days.

Treated : Administered cholesterol and Ojuk-San for 14days.

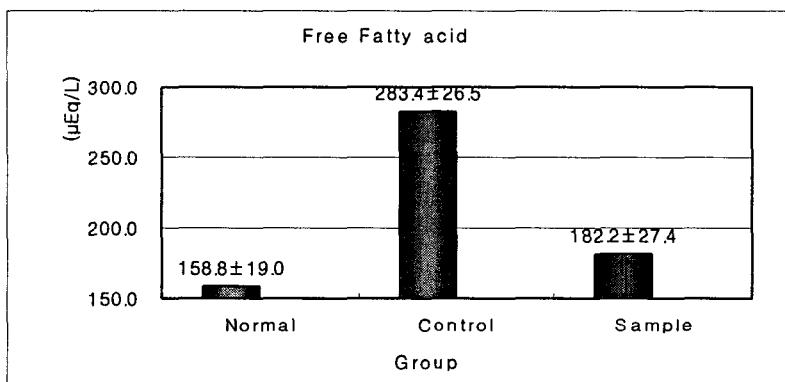


Fig. 6. Preventive effect of Ojuk-San on Serum Free fatty acid Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

Table 8. Preventive effect of Ojuk-San on Phospholipid Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Choleserol

Groups	No. of animals	Phospholipid(mg/dl)	P value
Normal	10	90.3 ± 17.4 ^{a)}	-
Control	10	180.2 ± 23.2	-
Treated	10	157.1 ± 30.8	<0.05

^{a)} : Mean ± S.D.

Control : Administered cholesterol only for 14days.

Treated : Administered cholesterol and Ojuk-San for 14days.

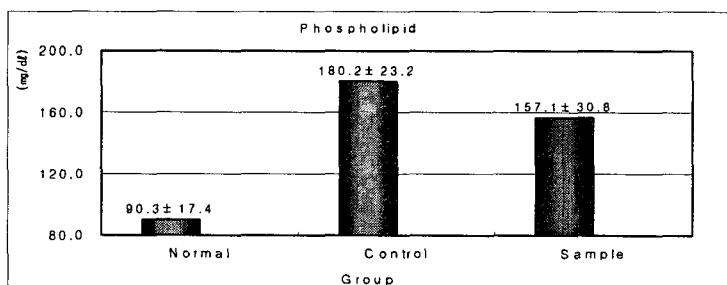


Fig. 7. Preventive effect of Ojuk-San on Serum Phospholipid Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

⑦ Cholinesterase

정상군은 103.9 ± 23.8 IU/L, 대조군은 289.5 ± 56.4 이며, 실험군은 221.3 ± 36.4 로서 대조군과 비교해서 통계학적으로 유의($p<0.05$)하게 감소하였다. (Table 9., Fig. 8.)

⑧ Cardiac Risk Factor

정상군은 2.2 ± 0.5 , 대조군은 5.7 ± 1.2 이며, 실험군은 3.1 ± 0.9 로서 대조군과 비교해서 통계학적으로 유의($p<0.05$)하게 감소하였다. (Table 10., Fig. 9.)

Table 9. Preventive effect of Ojuk-San on cholinesterase in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Choleserol

Groups	No. of animals	cholinesterase(IU/L)	P value
Normal	10	103.9 ± 23.8 a)	-
Control	10	289.5 ± 56.4	-
Treated	10	221.3 ± 36.4	<0.05

a) : Mean \pm S.D.

Control : Administered cholesterol only for 14days.

Treated : Administered cholesterol and Ojuk-San for 14days.

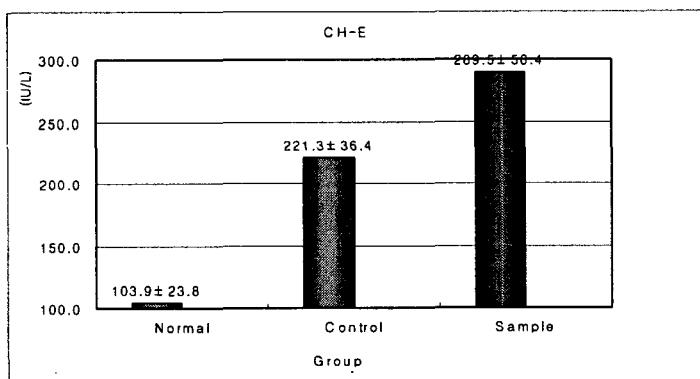


Fig. 8. Preventive effect of Ojuk-San on Serum cholinesterase Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

Table 10. Preventive effect of Ojuk-San on Cardiac Risk Factor in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

Groups	No. of animals	C.R.F.	P value
Normal	10	2.2 ± 0.5 a)	-
Control	10	5.7 ± 1.2	-
Treated	10	3.1 ± 0.9	<0.05

a) : Mean \pm S.D.

Control : Administered cholesterol only for 14days.

Treated : Administered cholesterol and Ojuk-San for 14days.

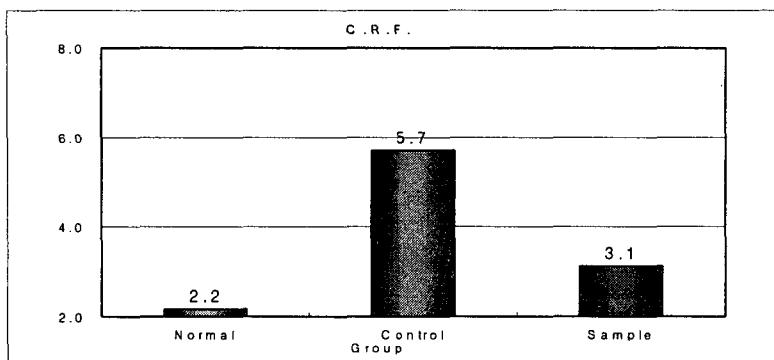


Fig. 9. Preventive effect of Ojuk-San on cardiac risk factor(C.R.F.) Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Administration of Cholesterol

III. 考 察

지질(lipid)은 생체의 에너지원으로서 여러 호르몬의 전구물질로서 그리고 세포막의 한 구성성분으로 중요한 역할을 하는데, 이러한 지질을 체내에서 이용되게 하기 위해서는 혈장이라는 수분매체의 환경을 통해 수송되는 체계가 필요하게 된다. 이러한 지질은 불수용성이므로 이를 극복하기 위하여 지단백(lipoprotein)이 지질성분을 둘러싸는 형태가 되어 혈액 내에서 운반이 용이하게 된다.⁴⁰⁾

고지혈증이란 혈중 지질농도가 상승된 상태를 말하는데 구체적으로는 혈중 총 cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol 혹은 중성지방의 농도가 상승된 상태를 말한다.⁴¹⁾

고지혈증은 lipoprotein의 대사이상 즉 생합성 증가 또는 분해 감소 등에 의하여 발생되는 것으로 알려져 있다. Lipoprotein의 대사경로로는 외인성 경로와 내인성 경로가 있다. 외인성 경로는 식사성 지방(외인성 지방)이 소장에서 흡수되어 림프관, 흉관에서 정맥, 동맥계

를 경유하여 간장에 이르는 경로는 말한다. 또한, 내인성 경로는 간장에서 합성, 분리된 초저비중 lipoprotein(VLDL)이 혈중에서 수식을 받아 중간비중 lipoprotein(IDL), 저비중lipoprotein(LDL)으로 전환되고 최종적으로 간장 또는 말초조직의 LDL 수용체에 이르는 경로를 말한다.

따라서, 지질 대사이상에 의하여 혈중 지질 함량의 수치가 높아지면 동맥혈관 내벽을 따라 지질이 두껍게 쌓이게 되는 동맥경화증을 초래하여 심할 경우 심근경색에 이르게 할 수 있으며, 서구사회에서 심근경색은 사망원인중 가장 흔하며, 세계에서 증가하는 추세이다.⁴²⁾

고콜레스테롤혈증과 허혈성 심질환 사이의 인과관계를 산술적으로 단순화하여 표현한다면, 콜레스테롤 치가 1% 상승함에 따라서 허혈성 심질환 사망률이 2~3% 상승한다고 인정되고 있다.⁷⁾

일반적으로는 혈청 중 total cholesterol 함량이 240mg/dl 이상이거나 triglyceride 함량이 200mg/dl 이상을 말하며, 임상적으로는 지단백인 저밀도지단백(LDL) 함량이 160mg/dl 이상인 경우와 고밀도지단백(HDL)의 함량이 35mg/dl 이하인 경우動脈硬化나 관상동맥질환의 발생률이 높아지므로 치료대상으로 하고

있다.^{43,44,45)}

1991년 김 등이 조사한바에 의하면 혈청 cholesterol 240mg/dl를 기준으로 하였을 때, 한 국민의 고지혈증 유병율은 11%⁴⁰⁾라고 한다.

1998년 우리나라에서 단면조사연구결과를 보면 고지환자 조사연구결과를 보면 Total cholesterol을 220mg/dl을 기준으로 하였을 때 15.2%이며, 반면에 고중성지방혈증(>200mg/dl) 환자는 9.2%를 차지하고 있으며, 고 LDL-cholesterol(>130mg/dl)은 24.1%를 차지하며 저 HDL-cholesterol은 78.8%를 차지한다고 한다.⁴⁶⁾

高脂血症의 原因은 肉類, 多食, 과칼로리 섭취, 음주, 服藥, 유전적 원인 등이며, 혈소판 응집기능 항진, 혈소판 응고시간의 단축 등 혈액의 응고에 변화를 일으킴으로서 혈액점도가 상승하여 혈액의 성상에 병적인 변화가 오게 되거나 혹은 혈관염에 의한 말초순환 장애를 일으킨다.

高脂血症 誘發要因으로는 인종, 성별 등의 유전적 요인과 식사, 주거환경 등의 환경적 요인이 있으며, 특히 환경적 요인인 식사요인에 따라 영향을 많이 받는다고 알려져 있다.⁹⁾

콜레스테롤과 결합하여 운반해주는 지단백은 사람에게 있어서 크게 HDL과 LDL으로 나누어진다. HDL-cholesterol은 과잉 cholesterol을 肝으로 운반하여 제거하는 역할을 하며, LDL은 콜레스테롤을 혈관벽에 쌓아주는 역할을 하므로, 총 cholesterol과 LDL-cholesterol이 증가할수록 심혈관계 질환의 위험은 증가한다.¹⁷⁾ 심혈관계질환을 예방하기 위해서는 HDL은 動脈硬化의 위험을 낮추고, LDL은 높인다. HDL-cholesterol의 저하는 高脂血症, 肥滿 등에서 흔히 나타나고 虛血性 心疾患과 腦卒中의 risk factor가 되며, 그 증가는 粥狀硬化症을 減少시켜 抗動脈硬化作用을 促進하는 것으로 알려져 있다.^{48,49)}

고지혈증은 실제 뚜렷한 자각증상이 없기

때문에 진단에 어려움이 있는데, 혈액검사를 통해 혈액내의 脂質中 한가지 또는 여러 가지의 성분농도가 정상수준을 초과한 경우를 말한다. 단순성 원발성 고지혈증은 임상상 뚜렷한 자각증상이 나타나지 않기 때문에, 주로 혈액검사에 근거하여 진단한다. 이차적인 고지혈증은 주로 당뇨에서 병발하고, 기타 갑상선 기능저하증, 신증후군, 신장질환, 간장질환 등에서 병발하게 된다.^{10,11)}

고지혈증 치료지침으로 미국의 National Cholesterol Education Program(NCEP)에서 제시한 Treatment Panel(ATP)Ⅲ은 관동맥질환자에 대한 적극적인 치료와 여러 가지 위험요인이 있는 경우에서의 일차예방에 그 초점이 맞춰지고 있다.¹²⁾ 이 ATPⅢ는 LDL콜레스테롤의 증가가 관동맥질환의 주요 원인임을 보고한 연구에 근거하여 이를 일차예방의 주요대상으로 다루고 있는데, 고콜레스테롤혈증이 있는 환자에서 일차예방으로 콜레스테롤을 조절함으로써 비치명적 심근경색증이나 심혈관계 사망률을 25~30% 감소시킬 수 있었음은 WOSCOPS와 APCAPS 연구에서 잘 밝혀져 있다.^{12,13)}

고지혈증은 실제 뚜렷한 자각증상이 없기 때문에 진단에 어려움이 있는데, 혈액검사를 통해 혈액내의 脂質中 한가지 또는 여러 가지의 성분농도가 정상수준을 초과한 경우를 말한다. 단순성 원발성 고지혈증은 임상상 뚜렷한 자각증상이 나타나지 않기 때문에, 주로 혈액검사에 근거하여 진단한다. 이차적인 고지혈증은 주로 당뇨에서 병발하고, 기타 갑상선 기능저하증, 신증후군, 신장질환, 간장질환 등에서 병발하게 된다.^{10,11)}

고지혈증 치료방법으로서는 식사요법, 운동요법, 약물치료 세가지 방법으로 나누어 볼 수 있다.¹²⁾

우리나라에서는 순환기계질환에 대한 원인과 예방 및 치료에 대한 관심이 대두되면서,

혈장지질 농도의 정상치에 관한 연구 및 유병률에 관한 일부 조사가 부분적으로 이루어져 오다가, 1994년에 고지혈증치료지침위원회가 구성되었고, 동 위원회에서 1996년에 한국인을 위한 고지혈증 치료지침을 발표하였다. 여기에서 한국인의 정상 혈장 지질농도의 범위가 책정되었고, 고지혈증 진단기준이 제시되었으며, 고지혈증 환자를 위한 식사지침이 설정되었다.⁹⁾

이 중 食餌에 의하여 高脂血症이 발생되는 경우는 총 콜레스테롤 중에 동물성 식품을 통해서 섭취된 콜레스테롤은 15%이고 나머지 85%는 체내에서 합성되므로 摄取調節·吸收抑制보다는 生合成沮害, 排泄促進 및 膽汁酸으로 變換 促進시키는 방법을 주 치료법으로 하고 있다.

운동은 소모되는 열량을 증가시키고, 체지방을 감소시키며, 기초대사량을 증가시키며, 혈중 중성지방치를 감소시키며, LPL을 활성화하여 HDL을 증가시킨다. 중년 남성의 경우 30분씩 1주일에 3회 이상 운동하면 효과를 얻을 수 있으며, 적절하고 규칙적인 걷기, 조깅, 수영, 자전거 타기 등이 효과적이라고 한다.¹³⁾

현재 우리나라에서 시판되고 있는 고지혈증 약물에 대해 조사해보면, 크게 담즙산 격리제, HMG-CoA 환원제 억제제, Nicotinic Acid, Fibric Acid 유도체로 나누어 볼 수 있다.¹²⁾

그러나 담즙산 격리제의 경우 많은 용량의 투여가 필요하며, HMG-CoA 환원제의 자극에 의해 간 내 콜레스테롤 합성의 증가가 일어날 수 있는 단점이 있으며, 소화기 장애가 있을 수 있다.¹²⁾

최근에 개발된 HMG-CoA 환원제 억제제는 statins¹⁴⁾로 LDL을 감소시키는 효과가 주된 작용으로 여러 형태의 고지혈증에 효과적이나, 장기효과에 대하여 충분한 결과가 없으며, 가장 흔한 부작용으로 소화 장애이며, 문제가 되는 부작용으로는 간독성과 근육질환의 유발이

다.¹²⁾

Nicotinic Acid는 VLDL 생성의 감소가 주기전이지만, 흔한 부작용으로는 혈관확장으로 인한 암면홍조, 궤양의 악화, 간독성, 당내성을 악화시키며, 요산의 증가, 근육질환 등을 들 수 있고 장기간 투약이 이러한 부작용으로 어려운 경우가 종종 있다.¹²⁾

Fibric Acid와 그 유도체는 세포대사에 중요한 역할을 하는데 변형된 Fibric Acid는 비만, 동맥경화, 고혈압, 당뇨와 관련이 있는데, Fibric Acid 유도체의 흔한 부작용으로는 소화기계통으로 담즙산의 결석형성을 증가시키고 드물게 근육질환을 유발하고, 또한 warfarin의 기능을 항진시키며 sulfonylurea 치료시 저혈당을 유발시킬 수 있으므로 주의를 요한다.¹²⁾

이러한 고지혈증 약물은 큰 의학시험에서 확인 할 수 있듯이 제한적인 효능에도 불구하고, 심혈관계 발생률을 20~30%정도 줄이는 것으로 알려져 있으며,¹⁶⁾ 그 제한적인 효능으로 인하여 사용의 한계로 인하여 부작용을 가지게 된다.¹⁷⁾

이에 양방 고지혈증 약물의 장점을 살리면서 부작용이 없고 혈청 脂質을 보다 효과적으로 감소시킬 수 있는 새로운 치료제의 개발이 시급한 실정이며, 국내 韓醫學界에서는 이러한 문제점을 고려하여 韓藥의 고지혈증에 對한 動物實驗과 臨床研究에서 血中脂質濃度의 低下에 대한 有意性과 安全性이 계속 報告되어지고 있다.

韓醫學에서 高脂血症과 일치되는 개념을 찾을 수는 없으나, 胸悶 胸痛 心悸 頭暈 麻木 等 수반되는 증상의 유사성에 근거하여 心痛 胸痺 怔忡 水腫 眩暈 喘症 中風 等의 범주에归属시킬 수 있다.²²⁾

韓醫學에서 증상에 비추어 高脂血症은 보자면 주로 臟腑의 正氣가 虛衰한 상태에서 飲食不節, 嗜食肥甘, 好坐好靜, 七情勞傷 等의 痘機에 의한 濕熱鬱結 脾虛濁痰 胃熱腑實 肝鬱化

火 脾腎兩虛 氣滯血瘀 等으로 변증할 수 있다.²⁰⁾

韓醫學의인 高脂血症의 治法은 脾의 運化와 肝의 疏泄條達과 腎의 腎陰, 命門火의 작용을 조절함으로 치료할 수 있다.^{30,50)}

單味에 대한 高脂血症의 연구로는 柴胡,⁵¹⁾ 牽牛子,⁵²⁾ 蒲黃,⁵³⁾ 大黃,⁵⁴⁾ 何首烏,⁵⁵⁾ 澤鴉,⁵⁶⁾ 月見草,⁵⁷⁾ 地骨皮,⁵⁸⁾ 桑枝,⁵⁹⁾ 魚腥草⁶⁰⁾ 等 정도로 单味에 대한 高脂血症의 연구는 많지 않았다.

한편 실험적 연구로는 二陳湯²³⁾, 蒼朮二陳湯²²⁾, 四君子湯²³⁾, 六君子湯²³⁾, 小調中湯¹⁹⁾, 順氣導痰湯²¹⁾, 滌痰湯²³⁾, 導痰湯^{24,25,26)}, 半夏白朮天麻湯²⁷⁾, 清量化痰湯²⁸⁾, 大黃黃連解毒湯²⁹⁾, 疏風湯³⁰⁾, 疏風滌痰湯³⁰⁾, 加味瓜萎薤白黃芩湯^{31,32)}, 丹蔘清血湯³³⁾ 等의 方劑가 有效한 것으로 보고되었다.

또한 高脂血症에 대한 實驗的 研究에서 전등,⁶¹⁾ 정 등,⁵⁹⁾ 송 등,⁵⁴⁾ 백 등,⁶²⁾ 장 등,⁶³⁾ 신 등,⁶⁴⁾ 이 등⁵⁵⁾ 은 祛痰, 祛瘀血, 祛風 清熱, 通經脈, 行血脉之劑 등이 혈증의 지질 성분을 감소시키는 효과가 있다고 보고 하였으며 신 등⁶⁵⁾은 補中益氣湯이 간조직 내 지방이 축적되는 것을 억제한다고 하였다.

韓醫學의 高脂血症의 治法으로 脾 運化, 肝 疏泄條達, 腎陰, 命門火의 작용을 조절함으로서 치료할 수 있다고 하였으나 보고된 연구는 주로 祛痰, 祛瘀血, 祛風 清熱, 通經脈, 行血 등의 방법이다.

이렇듯 한의학적인 연구가 진행되고 있지만, 오직산이 고지혈증에 미치는 영향에 대해 보고된 적은 없었다.

이에 저자는 痰과 瘀血에 의하여 발생될 수 있는 高脂血症에 대해 五積散이 미치는 영향에 대하여 연구하고자 하였다.

五積散은 《太平惠民和劑局方》에 처음 수록된 處方으로 發表溫裏, 順氣化痰, 活血消積, 燥濕健脾하는 效能을 지니고 있으며, 外感風寒과 頭痛身疼, 頸背拘急 等의 症狀에 사용되고 있

다. 그러므로 五積散은 順氣化痰, 活血消積하는 效能으로 인해 氣滯, 瘀血, 濕痰 等으로 인한 高脂血症에 效果가 있을 것으로 기대된다.³⁶⁾

五積散은 《太平惠民和劑局方》에 처음 수록된 處方으로 本方은 蒼朮, 麻黃, 陳皮, 厚朴, 桔梗, 枳殼, 當歸, 乾薑, 白芍藥, 白茯苓, 川芎, 白芷, 半夏, 桂皮, 甘草, 生薑, 蔥白으로 이루어져 있으며, 發表溫裏, 順氣化痰, 活血消積, 燥濕健脾하는 效能을 가지고 있으며, 脾胃宿冷, 腹脇脹痛, 胸膈停痰, 嘴逆惡心을 治療하며 혹은 外感風寒, 內傷生冷, 心腹痞悶, 頭目昏痛, 肩背拘急, 肢體怠惰, 寒熱往來, 飲食不振을 治療하고 婦人科 疾患으로는 婦人血氣不調, 心腹撮痛, 經後不調 或閉不通을 治療한다.

方中의 麻黃은 性溫 味辛微苦하며 發汗, 平喘, 利水시키는 약물로 體虛나 自汗의 경우에는 使用을 忌한다.

蒼朮은 性溫 味辛苦하며 燥濕健脾, 祛風散寒하는 效能이 있어 厚朴과 配合하면 濕濁을 除去하고, 陳皮는 性溫 味辛苦하며 利氣調中, 燥濕化痰하는 效能이 있어 半夏, 茯苓과 配合하여 寒痰을 除去한다.

厚朴은 性溫 味辛微苦하며 行氣消積, 消痰平喘하는 效能이 있고 半夏와 配合하면 下氣 燥濕效能이 좋아진다.

桔梗은 性平 味苦辛하며 宣肺利咽, 祛痰排膿하는 效能이 있어 穀穀과 配用하여 胸膈의 鬱滯를 除去하여 氣機를 升降시킨다.

枳殼은 性涼 味苦辛하며 破氣, 行痰, 消積시켜 食積, 脇脹을 治療한다.

當歸는 性溫 味甘辛하여 補血和血, 調經止痛하며, 芍藥과 配用하여 血瘀로 인한 痘에 사용된다.

乾薑은 性溫 味辛하여 溫中逐寒, 回陽通脈하는 效能이 있어 心腹冷痛, 風寒濕痺를 치료한다.

白芍藥은 性微寒 味苦酸하며 養血柔肝, 溫中止痛, 斂陰止汗하는 效能이 있어 血虛腹痛, 月經不調, 崩漏, 產前後諸病에 사용된다.

白茯苓은 性平 味甘淡하며 利水滲濕, 健脾寧心하는 效能이 있어 痰飲眩悸, 便溏泄瀉, 水腫尿少 等을 治療한다.

川芎은 性溫味辛하며 活血行氣, 祛風止痛, 破蓄血, 養新血하는 效能이 있어 月經不調, 癰瘕腹痛, 經閉腹痛을 치료한다.

白芷는 性溫 味辛하며 散風除濕, 消腫排膿, 通竅止痛하여 眉稜骨痛, 寒濕腹痛, 赤白帶下를 治療한다.

半夏는 性溫 味辛하여 燥濕化痰, 降逆止嘔, 消痞散結하는 效能이 있어 痰飲眩悸, 痰厥頭痛을 치료하며 川芎과 配用하여 止痛作用을 強化한다.

桂皮는 性溫 味辛甘하여 止痛作用을 强化한다.

生薑은 性溫 味辛하며 解表散寒 溫中止嘔化痰止咳시키는 效能이 있으며 半夏의 毒을 解한다.

葱白은 性溫 味辛하고 通陽散寒하므로 陰寒腹痛을 治療한다. 甘草는 性平 味甘하여 和中緩急하고 諸藥을 調和시킨다.

以上을 綜合하여 보면 五積散은 白芷, 乾薑, 桂皮로 寒을 治療하고, 蒼朮, 厚朴, 陳皮로 濕을 治療하며, 桔梗, 半夏, 茯苓으로 痰을 治療하고, 當歸, 川芎, 茯苓으로 血瘀를 治療하며, 枳殼, 桔梗, 陳皮로 氣滯를 治療하므로, 寒, 濕, 痰, 血, 氣의 五積을 治療하는 方이 된다.^(66,67,68)

이에 저자는 順氣化痰, 活血消積하는 五積散으로 高脂血症의 유발방법에 따른 高脂血症에 대해 五積散이 예방효과에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 cholesterol을 투여하여 高脂血症이 유발되고 있는 흰쥐와 유발된 흰쥐에 祛痰, 祛瘀血之劑인 五積散을 경구 투여하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

高脂血症에 관한 실험적 연구로서, 고지혈증의 병태모델은 외인성 고지혈증 병태모델로는 高cholesterol 식 부하에 의한 高cholesterol血症, vitamin D와 cholesterol을 병용, olive oil이나 corn oil 등의 투여에 의한 방법 등이 있다.

Duhault.J 등의 보고에 의하면 corn oil이나 olive oil과 같은 고지방 함유식으로 부하하면 高脂血症 병태를 유발할 수 있다고 하였다.

외인성 고지혈증 병태모델로 olive oil에 용해한 cholesterol을 경구 투여한 방법은 위의 보고와 같이 고지혈증유발 모델 동물의 혈중 total cholestetol, triglyceride, LDL-cholesterol, phospholipid 및 Free Fatty acid가 유의적으로 증가하였다.

五積散을 경구 투여한 결과 실험군이 대조군에 비하여 Cholesterol 食餌에 의하여 증가되는 혈중 지질성분인 혈중 total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, phospholipid 및 Free Fatty acid를 억제시켰으며, C.R.F는 감소시켰고, HDL-cholesterol, cholinesterase를 증가시켰다.

이러한 결과로 보아 祛痰, 祛瘀血之劑인 五積散은 Cholesterol 식이에 의하여 발생되는 外因性高脂血症을 예방할 수 있는 효과가 있는 것으로 사려되며, 지질 함량에 대한 HDL-cholesterol 함량의 상대적인 증가는 생체 내에서의 cholesterol의 生合成 沢害, 吸收抑制, 排泄促進을 함으로서 동맥경화증 등을 예방 할 수 있을 것으로 생각한다.

IV. 結論

祛痰, 祛瘀血의 治法으로 外因性 高脂血症에 대한 예방 효과를 연구하기 위하여, 外因性 高脂血症 병태모델로 olive oil에 용해한 cholesterol을 경구 투여한 방법을 사용하여 고지혈증이 유발되고 있는 흰쥐에 祛痰, 祛瘀血之劑인 五積散을 경구 투여하여 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 외인성 유발 방법인 Cholesterol 食餌에 의하여 증가되는 혈 중 Total cholestetol, triglyceride, LDL-cholesterol, Phospholipid,

Free Fatty acid를 유의하게 감소시키는 효과가 있었다.

2. 外因性 유발방법인 Cholesterol 식이에 의한 실험에서 혈중 cholinesterase와 HDL-Cholesterol은 유의하게 증가하였다.

3. 外因性 유발방법인 Cholesterol 식이에 의한 실험에서 cardiac risk factor는 유의하게 감소하였다.

이상의 결과로 보아 祛痰 祛瘀血之劑인 五積散은 外因性의 高脂血症이 유발되고 있는 환자에 대해 일정한豫防效果를 미치는 것으로 나타났다.

参考文獻

1. 통계청. 2002년 사망원인통계결과. 2003.
2. Grover SA, Dorais M, Paradis G, Fodor JG, Frohlich JJ, McPherson R, Coupal L, Zowall H. Lipid screening to prevent coronary artery disease : A quantitative evaluation of evolving guidelines. CMAJ. 2000 Nov 14 ; 163(10) : 1263-1269.
3. 김광호 외. 예방의학. 계축문화사. 서울. 2001. p.339.
4. 김진규. 고지혈증과 동맥경화증의 발생기전. 임상약학. 11 : 51-58. 1991.
5. 김종성. 고지혈증과 뇌혈관질환. 임상약학. 11 : 71-75. 1991.
6. 全國韓醫科大學 心系內科學教室. 東醫心系內科學. 서울. 書苑堂. 1995. pp.400-445.
7. 채인호. 고지혈증 있는 환자에서 뇌졸중 및 관상동맥질환의 일차예방. 한국지질동맥경화학회지 추계학술대회 11(3). 362-365. 2001.
8. 김재중. 高脂血症의 特性과 治療, 醫藥情報, 서울, 藥業新聞社, pp.50-53, 1994(12)
9. 황금희. 한국인의 고지혈증에 관한 연구. 한국학술진흥재단. 1999.
10. 서울대학교 의과대학 내과학교실. 내과학 II. 서울 : 군자출판사 ; pp.96-107, 288, 1998.
11. 고지혈증 치료지침 제정위원회. 고지혈증의 진단과 치료. 서울. 혼의학. 2000, i-iv, 59, 221-33, 315-14쪽
12. 정의모. 고지혈증의 약물치료. 제30차 종합 학술대회. 대한의사협회. 2002. pp.19-23.
13. 2003 Kims annual 통합5. 서울. 메디메디 아코리아. 2003.
14. Joel G Ray and Frits R Rosendaal. The role of dyslipidemia and statins in venous thromboembolism. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001, 2 : 165-170
15. BARRY MARC FORMAN, JASMINE CHEN, AND RONALD M. EVANS. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and δ . Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 94, pp. 4312-4317, April 1997. Biochemistry
16. Matthew F Muldoon, Stephen B Manuck, Aaron B Mendelsohn, Jay R Kaplan, Steven H Belle. Cholesterol reduction and non-illness mortality : meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ Volume 322 6. 2001.
17. Labeque R, Mullon CJ, Ferreira JP, Lees RS, Langer R.. Enzymatic Modification of Plasma Low Density Lipoproteins in Rabbits : A Potential Treatment for Hypercholesterolemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Apr 15 ; 90(8) : 3476-3480.
18. 朴元煥. 白鼠의 高脂血症 病態誘發에 관한 實驗的研究. 東醫病理學會誌. Vol. 8. 21-43. 1995.
19. 윤상주, 박원환, 최달영, 문준전. 痰飲에 應

- 用되는 小調中湯이 高脂血症에 미치는 影響. 동의병리학회지. pp.29-44. 1993.
20. 朴元煥. 平胃導痰湯이 고지방식이성 고지 혈증 백서에 미치는 영향. 대한동의병리학회지. 10(2) : 103-111. 1996.
 21. 박원환, 최달영, 문준전. 혈전증과 타박성 충혈 및 고지혈증에 순기도담탕 및 화어탕이 미치는 영향. 동국대 논문집 2(1) : 19-54. 1993.
 22. 김광락, 박원환, 김준기, 최달영. 백서의 고지혈증에 창박이진탕이 미치는 영향. 대한 동의병리학회지. 11(2) : 72-80. 1997.
 23. 김근우, 구병수, 이원철. 척담탕이 흰쥐의 고지혈증에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 동국논집. 16(2) : 1997.
 24. 황강일. 척담탕이 고지혈증에 미치는 영향에 대한 실험적 연구. 동의대대학원 석사 학위논문. 1998.
 25. 김근우. 척담탕의 흰쥐의 고지혈증에 대한 실험적 연구. 동국대대학원 석사학위논문. 1997.
 26. 척담탕이 고혈압 및 고지혈증에 미치는 영향. 대전대대학원 석사학위논문. 1996.
 27. 崔淳墩. 반하백출천마탕이 고지혈증에 미치는 영향. 대전대대학원 석사학위논문. 1991.
 28. 김진태, 해형섭, 이경섭. 청훈화담탕이 지질 대사에 미치는 영향. 경희대논문집. 7 : 239-247. 1984.
 29. 김영석 외. 대황황연해독탕의 항고지혈증 작용. 생약학회지. 32(2) : 164-171. 2001.
 30. 권영철. 소풍탕 및 가미소풍탕이 고지혈증에 미치는 영향. 경희대대학원 석사학위논문. 1982.
 31. 정은아, 김윤경, 김남재, 김동현, 이상인. 가미파루해백황금탕의 항고지혈증 효과. 東西醫學研究所 論文集. 9(2) : 172-179. 2001.
 32. 정은아, 김남재, 김윤경, 김동현, 이상인. 한방약물로부터 항고지혈증 치료약물 개발 -In vitro에서 가미파루해백황금탕 및 구성약물의 항고지혈증 활성. 동서의학연구 소 논문집. 9(1) : 148-156. 2001.
 33. 최동기, 정호준, 장영철, 강순아, 안덕균, 박성규. 단삼청혈탕이 백서의 고지혈증에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 16(6) : 1138-1142. 2002.
 34. 노환성, 고우경, 김운자, 박건구, 조영환, 박형섭 : 고지혈증rats를 이용한 數種 傳統 韓藥劑의 抗高脂血 效果, 약제학회지, 25(4) : 307. 1995.
 35. 노환성, 김운자, 박건구, 조영환, 박형섭 : 고지혈증 動物모델 設定을 위한 처방의 實驗的 研究, 약제학회지, 24(4) : 297. 1994.
 36. 전미혜, 백승희, 신상우, 이영선. 오적산이 자궁근종세포의 사멸과 Cell Apoptosis에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 16(2). pp.45-55. 2003.
 37. 金井泉, 金井正光 : 臨床検査法提要, 高文社, 서울, 1986, pp.95, 98, 104-109, 137, 386-391, 404-412, 423-427, 514-523, 524-533.
 40. 신현호. 지질대사의 이해. 제30차 종합학술 대회. 대한의사협회. p3-7. 2002.
 41. 박영배. 고지혈증. Medical Postgraduates. 3(31) : 160-165. 2003.
 42. Caligiuri G, Levy B, Pernow J, Thorén P, Hansson GK. Myocardial infarction mediated by endothelin receptor signaling in hypercholesterolemic mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Jun 8 ; 96(12) : 6920-6924.
 43. 민현기. 임상 내분비학, 서울, 고려의학, pp.489-520, 1990.
 44. 서무규. 성인병-노인의학, 서울, 고려의학, pp.77-121, 429-448, 457-473, 1992.
 45. 김재중. 고지혈증의 특성과 치료, 의학정보, 서울, 약업신문사, pp.50-53, 1994(12)

46. 박용수. 고지혈증의 역학적 특성 및 심혈관 질환의 위험요인분석. *한국지질학회지*. 10(2) : 251-253. 2000.
47. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia : new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003 Jun 15 ; 111(12) : 1795-1803.
48. 이귀녕 등 : *臨床病理파일*, 醫學文化社, 서울, 1990, pp. 111-112, 114-115, 125-129, 920-922
49. 金昌宗 : 病態生理學, 계축문화사, 서울, 1988, pp. 360-362, 591, 597-599.
50. 杜鎬京 : 東醫腎系學, 東洋醫學研究院, 서울, 1991, pp. 995-1006
51. 이경섭. 시호가 Alloxan을 투여한 가토혈청중 Cholesterol 함량 및 Transaminase 활성도에 미치는 영향. 경희대학교 대학원. 1975.
52. 김동규. 견우자가 간기능저하성숙가토의 혈청 cholesterol 총량변동에 미치는 영향에 대한 연구. 경희대학교 대학원. 1977.
53. 신형섭. 흰쥐의 高脂血症에 대한 蒲黃의 예방 및 치료효과. 세명대 논문집 2001.
54. 손영종, 김윤상, 김영종. 대황이 고지혈증 흰쥐의 혈중 지질 및 효소활성에 미치는 영향. *대한본초학회지*. 14(1) : 61-8, 1999.
55. 이영종, 손영종. 하수오가 고지혈증 흰쥐의 혈중지질 및 효소활성에 미치는 영향. *본초학회지*. 14(1) : 69-77, 1999.
56. 최장선, 박순달, 변준석. 택사가 백서의 高脂血症에 미치는 영향에 관한 연구. *대한한방내과학회지*. 19(2) : 392-410, 1999.
57. 이은주, 박치상, 박창국. 월경초가 高脂血症에 미치는 영향. *대한한방내과학회지*. 19(2) : 139-58, 1999.
58. 이성두, 박순달, 변준석. 지골피가 고지방식으로 유발된 백서의 高脂血症에 미치는 영향. *대한한방내과학회지*. 19(2) : 347-66, 1999.
59. 정남섭. 상지가 실험적 高脂血症의 예방 및 치료효과에 미치는 영향. 경희대논문집. 19(1) : 112-21, 1996.
60. 이정원, 소경순, 김광호. 어성초가 실험적 高脂血症의 예방에 미치는 영향. 경희대논문집. 18(2) : 115-25, 1995.
61. 전영완 외 : 고혈압 및 고지혈증에 대한 궁신도담탕의 실험적 연구. 경희한의대논문집 1996 ; 19(1) : 13-24
62. 백광현, 김경철, 이용태 : 혈부축어탕이 흰쥐의 실험적 고지혈증에 미치는 영향. 대한동의생리학회지, 13(1) : 102-109, 1998.
63. 장효정, 신길조, 이원철 : Triton WR-1339 주사로 유도된 마우스의 고지혈증에 위령탕이 미치는 영향. *대한한방성인병학회지*, 4(1) : 98-121, 1998.
64. 신형섭 : 흰쥐의 고지혈증에 대한 포황의 예방 및 치료효과. 세명대논문집 2001.
65. 신동원, 신길조, 이원철 : 보중익기탕이 고지혈증 유발 마우스의 간조직 내 지방축적 억제에 미치는 영향. *대한한방내과학회*, 20(2) : 93-104, 1999.
66. 康秉秀, 金先熙, 盧昇鉉 등. 本草學. 서울 : 永林社. 1995 : 121-123, 129-130, 136-140, 289-291, 302-304, 347-349, 334-335, 369-370, 409-410, 413-414, 448-449, 460-461, 540-541, 578-679.
67. 康秉秀, 金永坂. 臨床配合本草學. 서울 : 永林社. 1994 : 94-97, 151-157, 188-191, 355-358, 363-365, 408-410, 462-467, 540-543, 569-575.
68. 梁基相. 處方構成을 위한 漢藥의 配合과 應用. 서울 : 成輔社. 1993 : 320-321.