

淸神導痰湯이 食餌性 高脂血症 動物 病態에 미치는 影響

이원구·이용구*·남궁옥**·김동희***

Study on the Effect of CSDDT on Hyperlipidemia

Won-Gu Lee, Yong-Gu Lee*, Uk Namgung**, Dong-Hee Kim

Dept. of Pathology, Collage of Oriental Medicine, Daejeon Univ.

* Dept. of internal Medicine, Collage of Oriental Medicine, Daejeon Univ.

** Dept. of Neurophysiology, Collage of Oriental Medicine, Daejeon Univ.

As a long-term goal for the development of new prescriptions for hyperlipidemia, Cheungsimdodamtang(CSDDT) was examined in the present study using a rat model in which the hyperlipidemia was induced. The major parameters related to lipid metabolism were investigated and the key findings are summarized below. 1. CSDDT-treated animal group showed only a 4.5% body weight increase compared to normal animal group whereas hyperlipidemia-induced control group increased body weight by 13.6% compared to normal animals. 2. CSDDT-induced animal group showed a significant decrease in cholesterol levels beginning one week after CSDDT treatment, compared to hyperlipidemia-induced control group. 3. Total cholesterol levels in CSDDT-treated animal group were significantly decreased compared to the hyperlipidemia-induced control group. 4. Glucose levels in CSDDT-treated animal group were significantly decreased compared to the hyperlipidemia-induced control group. 5. Triglyceride levels in CSDDT-treated animal group were significantly decreased compared to the hyperlipidemia-induced control group. 6. SGOT and SGPT levels in CSDDT-treated animal group were significantly decreased compared to the hyperlipidemia-induced control group. 7. HDL-cholesterol levels were significantly increased in CSDDT-treated animal group compared to the hyperlipidemia-induced control group. 8. LDL-cholesterol levels were significantly decreased in CSDDT-treated animal group compared to the hyperlipidemia-induced control group.

I. 緒 論

최근 생활 수준의 향상, 치료 기술의 발달 등으로 평균 수명이 과거에 비하여 연장되었으나, 다

른 한편으로는 각종 스트레스, 식생활의 서구화, 운동 부족 및 음주 과다 등으로 인해 질병 패턴 또한 점차 선진국화 되어가고 있다. 특히 사회적으로 비만의 비율이 점차 증가하면서 고지혈증의 유병률이 높아지고 있으며, 죽상동맥경화증에 의한 심장 질환이 급증 추세에 있다.

일반적으로 고지혈증이란 혈중 콜레스테롤이 240 mg/dL 이상인 고콜레스테롤혈증이나 중성지방이 많은 고중성지방증을 지칭하는 것으로, 지질

*** 대전대학교 한의과대학 병리학교실

* 대전대학교 한의과대학부속한방병원 내과학교실

** 대전대학교 신경생리학교실

· 교신저자 : 김동희 · E-mail : dhkim@dju.ac.kr

· 채택일 : 2004년 10월 14일.

의 농도가 비정상적으로 상승된 상태를 말한다^{1,2)}.

고지혈증은 자각 증상이 뚜렷하지 않으나, 지속될 경우 혈액 중에 증가된 콜레스테롤이 혈중의 섬유소나 석회 등과 함께 침착하여 동맥 내강이 좁아지고, 경화가 생겨 동맥경화증이 유발되고³⁾, 특히 지질의 침착이 여러 동맥 중 관상동맥 내벽에 생기게 되면 심장 근육에 산소 공급이 원활치 못하게 됨으로써 사회적으로 문제가 되고 있는 허혈성 심장 질환이 유발된다^{3,4)}.

한의학에서 고지혈증은 주로 심장과 간의 기능 실조로 인한 心悸, 中風, 眩暈, 心忪 및 肝陽上亢 등의 범주에서 다루어지고 있으며^{5,6)}, 주 요인을 痰飲, 瘀血 및 火熱 등으로 인식하고 있다⁵⁻⁷⁾.

최근 실험적 연구를 보면 施 등⁸⁻¹⁴⁾은 단일 한약재와 처방을 시료로 고지혈증에 미치는 영향과 더불어 고지혈로 유도되는 고혈압, 고혈당증 및 혈전증에 미치는 영향 등을 동시에 검색함으로써 한의학의 종합적이고 유기적인 치료 특징을 실험적으로 규명한 바가 있으며, 이 밖에 金 등^{15,16)}은 상용 침구 혈자리의 자침과 자기장 및 BEP 투여를 통한 항지혈 작용을 입증한 바가 있다.

기존의 실험 처방을 분석하여 보면 고지혈증을 혈액내의 痰盛으로 인한 氣滯의 결과로 인식하여 주로 二陳湯과 導痰湯을 기본방으로 하는 많은 실험이 이루어져 왔다.

본 시료인 清心導痰湯 역시 청강의감과 대전대학교부속한방병원 처방집에 수재된 처방¹⁷⁾으로 氣滯로 인한 痰盛의 모든 증상에 응용되는 기본방으로 볼 수 있어 고지혈증에 활용 가능할 처방으로 여겨진다.

이에 저자는 현재 순환기 질환에서 증풍에 활용되고 있는 清心導痰湯이 고지혈증에 미치는 효과를 실험적으로 규명하기 위하여, 고콜레스테롤 동물 병태 모델에 미치는 영향을 검색하였던 바 유의성있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 재료

1) 동물 및 사육조건

본 실험을 위하여 사용된 C57BL/6 생쥐는 한국생명공학연구원에서 분양 받아 고형사료(삼양사)와 고콜레스테롤 식이사료(Bio-serv, USA)를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하고 실온 22±2℃를 유지하여 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 일반 사료와 고콜레스테롤 식이사료의 조성 내용과 분량은 다음과 같다.

Table 1. Composition of Basal Diet

조단백질	22.1%
조지방	8.0%
조섬유	5.0%
조회분	8.0%
칼슘	0.6%
인	0.4%

Table 2. Composition of Hyperlipidemic Diet

(Telklad Premier Lab. Diet, No. TD 90221 ;Paigen high Fat Diet)

Total High Fat	17%
Cholesterol	1.25%
Cholic acid	0.5%
Normal diet	81.25%

2) 약재

본 실험에 사용한 清心導痰湯(이하 CSDDT로 지칭함)의 구성 약물은 대전대학교 부속한방병원에서 구입하여 정선한 후 사용하였다.

Table 3. The Compositions of Cheungsimdodamtang (CSDDT) 단위(g)

韓藥名	學 名	用量
半夏(薑製)	Pinelliae Rhizoma	6.0
牛膽南星	Arisaematis Rhizoma	4.0
當 歸	Angelicae gigantis Radix	4.0
川 芎	Cnidium officinale	4.0
乾 地 黃	Rehmanniae Radix	4.0
麥 門 冬	Liriope Tuber	4.0
枳 實	Aurantii Immaturus Fructus	4.0
石 菖 蒲	Acori Graminei Rhizoma	4.0
橘 皮	Citri pericarpium	4.0
白 茯 苓	Poria cocos	4.0
遠 志	Polygalae Radix	2.0
黃 蓮	Coptidis Rhizoma	2.0
竹 茹	Bambusae Caulis in Taeniam	2.0
甘 草	Glycyrrhiza uralensis	2.0
生 薑	Zizyphi inermis Fructus	12.0
大 棗	Jujubae Fructus	8.0
Total amount		44.0

3) 시약 및 기기

Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS-A; Sigma Co., U.S.A.), Normal saline(중외제약, Korea), 3.8% Sodium citrate(Sigma Co., U.S.A), Cholesterol, glucose 측정용 스트립(Roche. Co., Germany), 이 밖에 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

본 연구에 사용된 기기는 Accutrend GC (Roche, Germany), blood glucose meter(LifeScan, U.S.A), ice-maker(Vision, Korea), Serum separator (녹십자, Korea), Minos-ST(Cobas Co., France), Centrifuge (Beckman Co., U.S.A.), Rotary vaccum evaporator(Büchi 461,

Switzerland), Deep freezer(Sanyo Co., Japan), Freeze dryer(Eyela Co., Japan), Autoclave (Hirayama, Japan), Ultrasonic cleaner(Branson Ultrasonics Corp., U.S.A.), Roller Mixer(Gowon scientific technology Co., Korea), 한약유출기 (S-15000, 새일메디칼, Korea) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) 시료 추출

시료 추출 방법은 CSDDT 5첩을 한약유출기 (S-15000, 새일메디칼)에 넣고, 정제수(풀무원샘물) 3,000 ml와 같이 혼합하여 3시간 전탕하였다.

처음 30분간은 약 100 ℃에서 0.5 kgf/cm² 압력으로 전탕하고, 2시간 30분간은 121 ℃에서 1.5 kgf/cm² 압력으로 전탕한 후, CSDDT 추출액을 rotary vacuum evaporator (Büchi 461, EYELA)에서 감압 농축하여 EX를 분리하였다. 이 EX를 다시 동결건조기(EYELA, FDU-540, Japan)에서 24시간 동결 건조하여 분말 12.7 g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온냉동고(75 ℃)에서 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) 식이와 검액의 투여

실험군은 일반 고형 사료 투여군(정상군), 고콜레스테롤 사료 투여군(대조군), CSDDT 투여군으로 하여 6주 동안 자유 식이 하였다. CSDDT 투여군은 고콜레스테롤 자유 식이와 함께 150 mg/kg의 농도의 CSDDT를 4주간 매일 1회씩 경구 투여하였다.

3) 체중 측정

체중은 7일 간격으로 오전 10시에 0.1g 단위까지 측정하였다.

4) 혈중 cholesterol과 glucose 측정

(1) Cholesterol 측정

각 군의 실험 동물을 1주일 간격으로 6주간 꼬리정맥에서 0.01 ml씩 채혈한 후 cholesterol 측정 기기인 Accutrend GC(Roche, Germany)의 strips로 혈중 cholesterol의 변화량을 측정하였다.

(2) Glucose 측정

6주 후 꼬리 미정맥의 혈액을 소량 채취하여 blood glucose meter (LifeScan, U.S.A)로 혈당량을 측정하였다.

5) 혈청 단백질 측정

Triglyceride, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, sGOT(aspartate aminotransferase)와 sGPT(alanine aminotransferase)의 활성도는 JSCC UV method의 원리를 이용하여 생화학 자동분석기로 측정하였다.

3. 통계학적 분석

최종적으로 실험을 실시한 후, 모든 자료는 means ± S.E.로 나타내었다. 통계학적 분석은 student's t-test를 통하여 검증하며 p<0.05 인 것을 유의하다고 인정하였다.

III. 實驗結果

1. 고지혈증 유발에 따른 체중변화

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에 대한 체중 변화를 6주 동안 살펴본 결과, 3주부터 모든 실험군에서 체중이 증가하였고, 특히 대조군은 정상군에 비하여 큰 폭으로 증가하였다. CSDDT 투여군은 투여 1주일 후부터 대조군에 비하여 체중 증가가 점차 감소하기 시작하여 6주째에는 유의적인 감소가 나타났다(Fig. 1).

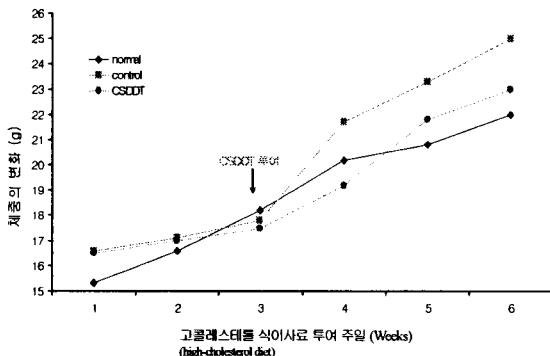


Fig. 1. Effects of CSDDT on Body Weight

Change in Dietary Hyperlipidemic-induced Rats

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

2. 고지혈증 유발에 따른 체중변화율

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에 대한 체중 변화율을 6주 동안 살펴본 결과, 정상군을 100 %로 볼 때, 대조군은 113.6 %, CSDDT 투여군 104.5 %로 대조군에 비하여 CSDDT 투여군에서 체중 증가율이 다소 감소하였다(Fig. 2).

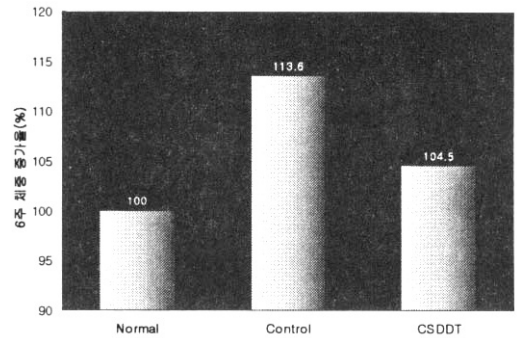


Fig. 2. Effects of CSDDT on body weight change in dietary hyperlipidemic-induced Rats.

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

3. 고지혈증 유발에 따른 cholesterol의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에 대한 혈청내 cholesterol 수치를 6주 동안 살펴본 결과, 고지방 사료를 먹인 대조군과 CSDDT 투여군은 정상군에 비하여 큰 폭으로 증가하였으나, Fig. 3에 나타난 바와 같이 CSDDT 투여군은 대조군에 비하여 유의적으로 콜레스테롤의 양이 감소하였다.

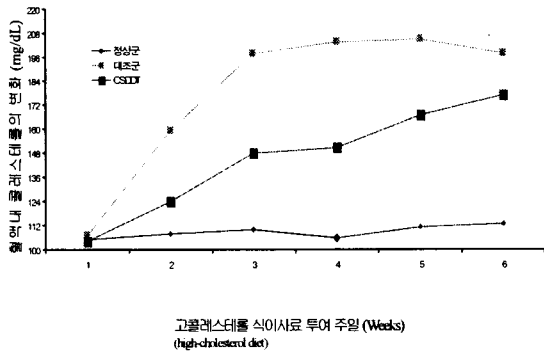


Fig. 3. Effects of CSDDT on the cholesterol level in dietary hyperlipidemic-induced rats.

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

4. 고지혈증 유발에 따른 total cholesterol (T.Chol.)의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 T.Chol.를 분석한 결과, 정상군은 89.8 ± 1.9(mg/dL), 대조군은 123.6 ± 4.3(mg/dL), CSDDT 투여군은 99.0 ± 6.7(mg/dL)로 대조군에 비하여 유의성 있는(p<0.05) 감소 효과를 나타내었다(Table 4, Fig. 4).

Table 4. Effects of CSDDT on the Total Cholesterol Level in Dietary Hyperlipidemic-induced Rats

Group		Parameter of serum level
		T.Chol.(mg/dL)
Normal		89.8 ± 1.9
Hyperlipidemic	Control	123.6 ± 4.3+++
	CSDDT	99.0 ± 6.7*

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)
 * : Statically significant value compared with control data by T test
 (*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

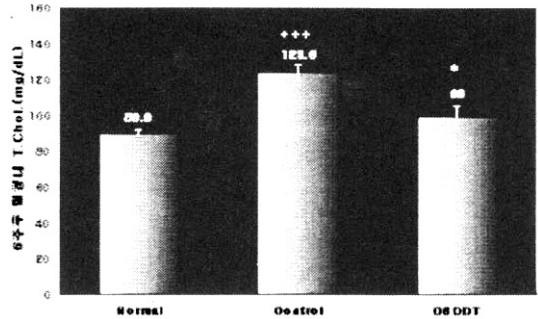


Fig. 4. Effects of CSDDT on total cholesterol level in dietary hyperlipidemic-induced rats

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)
 * : Statically significant value compared with control data by T test
 (*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

5. 고지혈증 유발에 따른 glucose의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 glucose를 분석한 결과, 정상군은 78.0 ± 6.3(mg/dL)로, 대조군은 271.4 ± 9.4(mg/dL)로 나타나 대조군이 정상군에 비하여 큰 폭으로 유의성 있게(p<0.001) 증가하였다. 반면에 CSDDT 투여군은 201.6 ± 23.6(mg/dL)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성있는(p<0.05) 감소 효과를 나타내었다 (Table 5, Fig. 5).

Table 5. Effects of CSDDT on the Glucose level in Dietary Hyper- lipidemic-induced Rats

Group		Parameter of serum level
		Glucose(mg/dL)
Normal		78.0 ± 6.3
Hyperlipidemic diet	Control	271.4 ± 9.4+++
	CSDDT	201.6 ± 23.6*

Control : Hyperlipidemic diet treated group
 CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+ : P <0.05, ++ : P <0.01, +++ : P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(* : P <0.05, ** : P <0.01, *** : P <0.001)

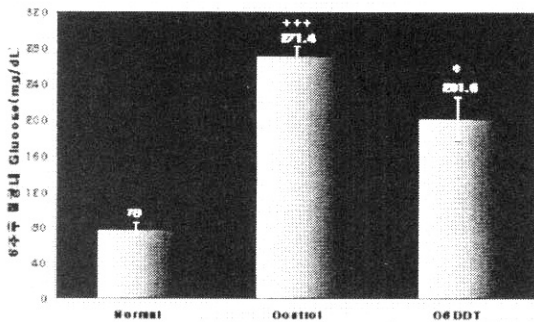


Fig. 5. Effects of CSDDT on the glucose level in dietary hyper- lipidemic -induced rats

Control : Hyperlipidemic diet treated group
 CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+ : P <0.05, ++ : P <0.01, +++ : P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(* : P <0.05, ** : P <0.01, *** : P <0.001)

6. 고지혈증 유발에 따른 triglyceride 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 triglyceride를 분석한 결과 정상군은 65.0 ± 4.2(mg/dL)로, 대조군은 179.4 ± 9.4(mg/dL)로 나타나 대조군이 정상군에 비하여 유의성있게 (p<0.001) 증가하였다. 반면에 CSDDT 투여군은 135.2 ± 12.5(mg/dL)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성있는(p<0.05) 감소 효과를 나타내었다 (Table 6, Fig. 6).

Table 6. Effects of CSDDT on the Triglyceride Level in Dietary Hyperlipidemic-induced Rats

Group		Parameter of serum level
		Triglyceride(mg/dL)
Normal		65.0 ± 4.2
Hyperlipidemic diet	Control	179.4 ± 9.4+++
	CSDDT	135.2 ± 12.5*

Control : Hyperlipidemic diet treated group
 CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+ : P <0.05, ++ : P <0.01, +++ : P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(* : P <0.05, ** : P <0.01, *** : P <0.001)

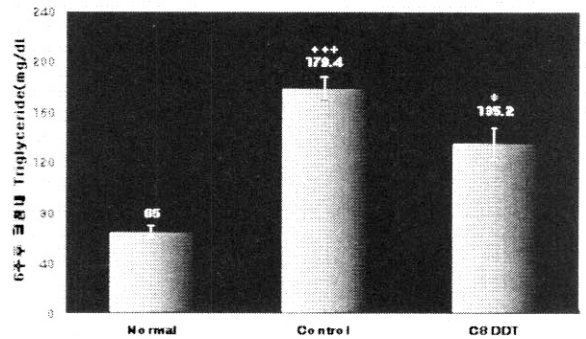


Fig. 6. Effects of CSDDT on the Triglyceride Level in Dietary Hyperlipidemic-induced Rats

Control : Hyperlipidemic diet treated group
 CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

7. 고지혈증 유발에 따른 SGOT 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 SGOT를 분석한 결과, 정상군은 76.8 ± 12.9(mg/dL), 대조군은 133.8 ± 13(mg/dL), CSDDT 투여군은 92.6 ± 8.9(mg/dL)으로 나타나 대조군에 비하여 CSDDT 투여군에서 유의성있는 (p<0.01) 감소가 나타났다(Table 7, Fig. 7).

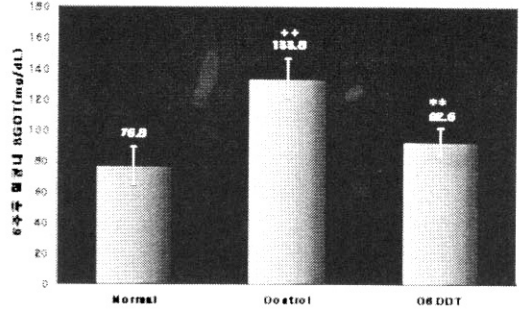


Fig. 7. Effects of CSDDT on the SGOT level in dietary hyper- lipidemic-induced Rats.

Control : Hyperlipidemic diet treated group
 CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

Table 7. Effects of CSDDT on the SGOT Level in Dietary Hyper- lipidemic-induced Rats

Group		Parameter of serum level
		SGOT(mg/dL)
Normal		76.8 ± 12.9
Hyperlipidemic diet	Control	133.8 ± 13 ⁺⁺
	CSDDT	92.6 ± 8.9 ^{**}

Control : Hyperlipidemic diet treated group
 CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

8. 고지혈증 유발에 따른 SGPT 변화에 미치는 효과

고cholesterol 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 SGPT를 분석한 결과, 정상군은 24.0 ± 3.3(mg/dL), 대조군은 57.0 ± 2.2(mg/dL), CSDDT 투여군은 27.0 ± 1.3(mg/dL)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(p<0.001) 감소가 나타났다 (Table 8, Fig. 8).

Table 8. Effects of CSDDT on the SGPT Level in Dietary Hyper- lipidemic-induced Rats

Group		Parameter of serum level
		SGPT(mg/dL)
Normal		24.0 ± 3.3
Hyperlipidemic diet	Control	57.0 ± 2.2 ⁺⁺⁺
	CSDDT	27.0 ± 1.3 ^{***}

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

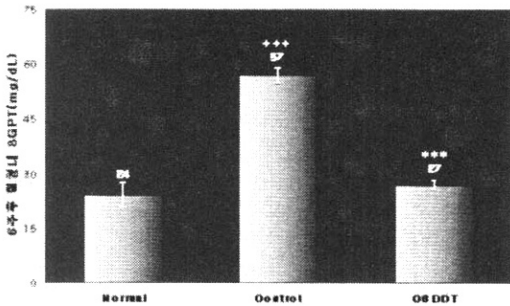


Fig. 8. Effects of CSDDT on the SGPT level in dietary hyper- lipidemic-induced Rats.

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

9. 고지혈증 유발에 따른 HDL-cholesterol 변화에 미치는 효과

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 HDL-cholesterol을 분석한 결과, 정상군은 94.5 ± 4.5(mg/dL), 대조군은 70.0 ± 2.0 (mg/dL), CSDDT 투여군은 77.3 ± 5.5(mg/dL)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(P<0.001) 증가가 나타났다(Table 9, Fig. 9).

Table 9. Effects of CSDDT on the HDL-Cholesterol Level in Dietary Hyperlipidemic-induced Rats Level

Group		Parameter of serum level
		HDL-Chol.(mg/dL)
Normal		94.5 ± 4.5
Hyperlipidemic diet	Control	70.0 ± 2.0 ⁺⁺⁺
	CSDDT	77.3 ± 5.5 ^{***}

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

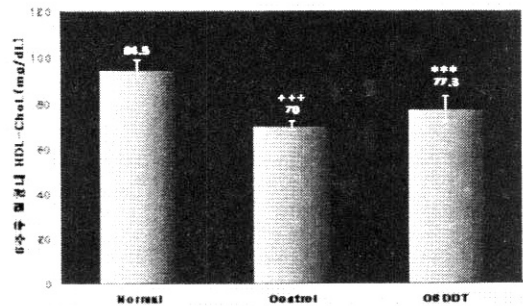


Fig. 9. Effects of CSDDT on the HDL-cholesterol level in dietary hyperlipidemic-induced Rats level

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

10. 고지혈증 유발에 따른 LDL-Cholesterol 변화에 미치는 효과

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 LDL-Cholesterol을 분석한 결과, 정상군은 14.6 ± 0.8(mg/dL), 대조군은 42.8 ± 1.3(mg/dL)로 나타난 반면 CSDDT 투여군은 16.2 ± 1.2(mg/dL)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소(p<0.001) 효과를 나타내었다(Table 10, Fig. 10).

Table 10. Effects of CSDDT on the LDL-Cholesterol Level in Dietary Hyperlipidemic-induced Rats

Group		Parameter of serum level
		LDL-Chol.(mg/dL)
Normal		14.6 ± 0.8
Hyperlipidemic diet	Control	42.8 ± 1.3+++
	CSDDT	16.2 ± 1.2***

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

Fig. 10. Effects of CSDDT on the LDL-cholesterol level in dietary hyperlipidemic-induced rats level

Control : Hyperlipidemic diet treated group

CSDDT : Hyperlipidemic diet and CSDDT(150mg/kg) treated group

+ : Statically significant value compared with normal data by T test

(+: P <0.05, ++: P <0.01, +++: P <0.001)

* : Statically significant value compared with control data by T test

(*: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001)

IV. 考 察

고지혈증은 그 진단 기준에 대한 명확한 수치 기준은 없으며, 혈중 지질 농도가 상승된 상태로 혈중 총 콜레스테롤, 저비중 지단백 콜레스테롤(LDL) 혹은 중성지방(triglyceride)의 농도가 기준치 이상 상승된 상태를 말한다^{1,2)}.

고지혈증의 발병률은 선천적인 경우에 비해 최근에는 식생활 습관의 서구화, 운동부족 등 환경적인 요인에 의한 점차 증가하고 있으며, 특히 고콜레스테롤 혈증이나 비만, 당뇨, 고혈압 등이 원인이 되어 죽상동맥경화증에 의해 관상동맥 질환이 발생된다^{18,19)}.

죽상동맥경화증은 동맥경화증과 달리 분포가 비교적 국소적이며, 혈관의 내막에 죽상종을 형성하여 혈관 내경이 좁아져 혈류의 장애를 초래하여 심근, 뇌, 사지 등에 허혈성 병변을 초래하는데, 고콜레스테롤 혈증이 가장 위험한 인자로 알려져 있다¹⁹⁾.

고지혈증의 분류는 지단백의 전기영동법에 의한 분류로 WHO 분류법이 널리 이용되고 있고 발생 원인에 대해서는 고려하지 않고 있다.

제 I 형 고지혈증은 킬로미크론의 증가로 중성지방이 증가하고, 콜레스테롤은 정상이거나 약간 증가하며, LDL-콜레스테롤은 감소하거나 정상이다. 주요 일차적 원인으로 LPL의 결핍과 Apo C-II의

결핍으로 보고 있다. 그 밖의 유도조건으로 고지방식에 의한 경우가 많고 10세 이상에서 발증한다.

제 IIa형 고지혈증은 LDL-콜레스테롤의 증가로 혈중 콜레스테롤 치가 상승하지만 중성지방은 정상이거나 약간 증가한다. 원인으로서는 LDL 수용체 이상과 LDL 합성 향진에 의한 경우가 많고, 고열량식과 고지방식에 의해 30세 이상에서 발증한다.

제 IIb형은 LDL과 VLDL의 증가로 혈중 LDL-콜레스테롤과 중성지방 모두가 증가된 상태이다. 원인으로 LDL 수용체 이상과 VLDL과 LDL 합성 향진에 의한 경우로, 고열량식과 고당질식과 질병으로 신증후군, 당뇨 및 피임약 복용에 의한 경우로 30세 이상에서 발증한다.

제 III형 고지혈증은 IDL 지단백이 증가하는 것으로 혈중 콜레스테롤과 중성지방이 증가하고 LDL 콜레스테롤은 감소하거나 정상이다. 원인으로 Apo E 이상으로 간에서 IDL 결합 저하가 원인이며, 갑상선 기능저하, 당뇨병 및 비만시에 볼 수 있다.

제 IV형 고지혈증은 VLDL의 증가로 중성지방이 상승하며, VLDL 합성 향진과 대사 장애가 그 원인이 된다. 임상에서 흔히 보는 대부분의 고중성지방혈증은 제IV형 고지혈증이다. 고당질식이 주요 유도 조건이 되며, 당뇨병, 비만 및 신부전시에 주로 볼 수 있다.

제 V형 고지혈증은 킬로미크론과 VLDL의 상승으로 혈액중에 중성지방이 상승한다. 원인으로 VLDL 합성 향진과 킬로미크론 및 VLDL 대사장애를 들 수 있다. 원인 유도 조건으로 고열량식과 고지방식이며 성인 비만에서 볼 수 있다.

이에 대한 약물 치료로는 Statin계 약물, 담즙산 흡착제, Fibrin acid 및 Nicotin acid 등이 사용되고 있다. Statin 계 약물인 HMG CoA Reductase 저해제인 Lovastatin, Simvastatin 등은 생체내 콜레스테롤 생합성에 관여하는 HMG CoA Reductase을 차단함으로써 혈중 저비중지단백 또는 콜레스테롤치를 효과적으로 낮춘다. 담즙산 흡착제는 간에서 콜레스테롤이 담즙산으로 전환되는 것을 촉진시키며, 음전하를 갖는 담즙산과 결합하여 장에서 재흡수를 억제하여 담즙산의 체내 저류

를 감소시킨다. Nicotinic acid 약제는 지방세포에서 유리지방산의 감소, ApoA1의 분획이화물을 감소시켜 VLDL 생성을 감소시킨다. Fibrin acid 유도체들은 Lipoprotein lipase를 활성화시켜 LADL 이화작용(catabolism)을 증가시켜 triglyceride rich lipoprotein을 감소시킨다^{1,20)}.

그러나 상기 약들은 장기 복용시 피부소양, 발진, 근무력증과 오심구토, 변비 등의 소화 기관 장애 등의 부작용이 나타날 수 있는 단점²¹⁾을 지니고 있어, 이에 대한 보완적 연구가 요구되고 있다.

한의학에서 고지혈증은 주로 심장과 간의 기능실조로 인한心悸, 中風, 眩暈, 心忪, 胸痛 및 肝陽上亢 등의 범주에서 다루어지고 있으며^{5,6)}, 주요인을 痰飲, 瘀血, 火熱, 氣滯血瘀, 腎虛, 肝腎虧虛 및 脾胃濕熱 등으로 인식하여⁵⁻⁷⁾ 다양한 처방을 활용하고 있다.

그러나 기존 실험 처방을 분석하여 보면 祛痰化濕하는 二陳湯과 導痰湯을 기본방으로 하는 치료 처방이 가장 많은 것으로 나타나, 고지혈증을 주로 혈액내의 痰飲으로 인한 氣滯의 결과로 인식함을 알 수 있다.

본 시료인 清心導痰湯 역시 청강의감과 대전대학교부속한방병원 처방집에 수록된 처방으로¹⁷⁾, 氣滯로 인한 痰盛의 모든 증상에 응용되는 기본방으로 볼 수 있어 고지혈증에 활용 가능할 것으로 여겨진다.

본 연구에서 대조군은 생화학적 검사 결과 총콜레스테롤 및 중성지방치의 상승, SGOT, SGPT 등의 상승치(Table 7, 8, Fig. 7, 8)와 더불어 조직학적 관찰 결과 지방간 소견, 혈관에서 내피세포의 손상, 대식세포의 분화와 거품세포의 형성 및 평활근 세포의 활성화와 세포질내 지방질의 축적 등이 미루어 보아 죽상동맥경화증의 2단계 병변 과정인 지방선병변(fatty streak lesion)의 초기 과정²²⁾으로 생각된다.

콜레스테롤을 비롯한 체내 지질은 비수용성 상태이지만 지단백(lipoprotein) 형태로서 혈액내 운반이 된다²³⁾.

혈중 콜레스테롤 수치를 1 mg/dl 줄일 때 마다 심혈관 질환의 위험도는 2-3 % 줄어든다는 보고가 있으며, 가족성고지단백혈증, 당뇨병, 네프로제

중후군, 급만성췌장염, 갑상선기능저하증, 동맥경화증, 지질대사장애 등에서 증가하는 경향이 있다²⁴⁾.

본 실험에서는 식이 사료를 먹인 생쥐에 대한 혈청내 cholesterol 수치를 6주 동안 살펴본 결과, Fig. 3에 나타난 바와 같이 CSDDT 투여군에서 대조군에 비하여 유의적으로 콜레스테롤의 양이 감소하였으며, total cholesterol (T.Chol.)의 변화 역시 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$) 감소 효과를 나타내었다(Table 4, Fig. 4).

지단백질(lipoprotein)은 비수용성(hydrophobic)인 콜레스테롤 에스테르(cholesterol ester)와 중성지방(triglyceride) 내부에 위치하고, 외부에는 수용성인 인지질(phospholipid)과 한 개 이상의 아포단백(apolipoprotein : Apo B-100, Apo B-48, Apo E, Apo A-I, Apo A-II, Apo C-II, Apo C-III)이 입자의 표면을 둘러싸며 수분과 접촉하면서 수용성 환경의 혈장 환경을 통과에 전달할 수 있게 한다. 지단백의 수용성 복합체 내부에 중성지방과 콜레스테롤을 장 또는 간으로부터 말초 조직으로, 반대로 말초 조직으로부터 간으로 운반에 관여한다^{25,26)}.

지단백의 종류로는 킬로미크론(chylomicron), 초저밀도지단백, 저밀도지단백 및 고밀도 지단백으로 분류된다.

이 중 저밀도 지단백(low-density lipoprotein, LDL)은 VLDL로부터 생성되고 Apo B만 포함하고 있으며, 혈장내 60-70 %의 콜레스테롤을 운반하고 있다. 정상인의 경우 약 75 %의 LDL 입자는 세포막의 LDL 수용체와 결합을 통해 간에서 제거된다.

특히 혈중 지질단백 가운데 small dense LDL 입자를 가지는 경우(B형)가 large buoyant LDL 입자를 많이 가지는 경우(A형)보다 3배 더 높은 관상동맥질환 발병률을 보이고²⁷⁾, 혈중 농도가 100 mg/dl 이상인 경우 관상동맥 질환 위험률이 7배 이상 증가하는 것으로 보고 되고 있다²⁸⁾.

고밀도지단백(high-density lipoprotein, HDL)은 크기가 가장 작고 간과 장에서 합성되며 Apo A-I와 Apo A-II를 가지고 있다. HDL은 혈장 전체 콜레스테롤의 20-30 %를 운반하며, 레시틴 콜레

스테롤 아실전달효소(lecithin:cholesterol acyl transferase : LCAT)와 함께 유리형 콜레스테롤을 간으로 보내 담즙으로 배설하도록 한다²¹⁾.

임상에서 HDL이 낮아진다는 것은 동맥경화증을 일으키기 쉬운 상태가 되는 것으로, 고지혈증과 비만 환자에게서 낮아지고, 유전적으로 장수자들은 HDL이 높은 것으로 보고²⁹⁾되고 있다.

본 실험에서는 HDL-C는 대조군에 비하여 유의성 있는($P < 0.001$) 증가가 나타났고(Table 9, Fig. 9), LDL-C는 대조군에 비하여 유의성 있는 감소($p < 0.001$) 효과를 나타냈다(Table 10, Fig. 10).

외인성 지질대사의 경우 중성 지방은 하루 약 100g 정도는 흡수되며 순환 혈액내의 중성 지방은 LPL에 의해 서서히 제거된다. 콜레스테롤은 하루 300-500 mg 정도를 섭취하지만 약 절반 정도가 흡수되고 나머지는 대변으로 배설된다. 따라서 말초 조직에서의 이용이나 산화성 연료 이상의 과량 상태로 혈액 내에 필요 이상 많이 존재하게 되면 고지혈증이 유발되고 죽상동맥경화증의 주요 원인이 되기도 한다.

고중성지방 혈증인 경우 단독으로는 관상동맥의 위험 인자는 아니고 LDL의 상승, HDL의 저하와 동반된 지질 이상에 의한 이차적인 동반 현상에 의해 발증한다고 보고되고 있으며³⁰⁾, 높은 중성지방치는 급성 심혈관 질환을 일으키는 데 결정적인 역할을 하는 혈액의 혈관내 응고를 촉진한다는 결과 역시 보고되고 있다³¹⁾.

중성지방은 임상에서 비만, 동맥경화, 고지단백혈증, 당뇨병, 네프로제증후군, 지방간 등에서 증가하는 경향이 있는데, CSDDT 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.05$) 감소 효과를 나타내었다(Table 6, Fig. 6).

혈관내 죽상종을 형성하거나 관상동맥 질환을 유발하는 주요 인자로 특히 triglyceride 상승, HDL-C의 저하, small dense LDL 증가를 들 수 있는데^{32,33)}, 상기 결과는 본 시료가 중성지방과 LDL-C 감소를 유도하고, HDL을 증가시킴으로써 심혈관 질환의 기본 처방으로 사용될 수 있음을 검증해 주고 있다.

이상의 결과로 보아 CSDDT 투여군은 실험 대조군에 비해 총 콜레스테롤치, 중성지방치, SGOT,

SGPT 등의 저하가 뚜렷하여 고지혈증에 유의적인 처방으로 인정된다. 특히 본 시료가 현재 임상에서 중풍 등의 순환기 질환에 응용되고 있다는 점에서 고지혈증으로 인한 다양한 심혈관 질환에 광범위하게 응용될 수 있을 것으로 사료된다. 아울러 이러한 약물 치료와 더불어 고지혈증은 개인의 생활 습관과 밀접한 관련성이 있기 때문에, 치료의 목표와 전략을 개인에 따라 차별화하여 총괄적으로 교정하려는 노력이 필요하다.

V. 結 論

清心導痰湯이 고지혈증에 미치는 효능을 실험적으로 규명하고자, 동물 병태 모델을 통한 혈액학적, 조직학적 검색을 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 고지혈증 유발에 따른 체중 변화는 CSDDT 투여군에서 투여 1주일부터 대조군에 비하여 체중 증가가 감소하기 시작하여 정상군(100%)에 비하여 대조군은 113.6%, CSDDT 투여군은 104.5%로 증가하였다.
2. 고지혈증 유발에 따른 cholesterol 변화는 CSDDT 투여군에서 1주째부터 대조군에 비하여 유의적으로 콜레스테롤의 양이 감소하였다.
3. 고지혈증 유발에 따른 total cholesterol 변화는 CSDDT 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.
4. 고지혈증 유발에 따른 glucose 변화는 CSDDT 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.
5. 고지혈증 유발에 따른 triglyceride 변화는 CSDDT 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.
6. 고지혈증 유발에 따른 SGOT, SGPT 변화는 CSDDT 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.
7. 고지혈증 유발에 따른 HDL-Cholesterol 변화는 CSDDT 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었다.
8. 고지혈증 유발에 따른 LDL-Cholesterol 변화는 CSDDT 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

參考文獻

1. 박영배 : 고지혈증, Medical Postgraduates 31:160-165, 2003.
2. 의료보험관리공단 : 성인병 예방과 관리, 1993.
3. 김효수 : 고지혈증과 죽상경화증 ; 고지혈증의 관리 및 치료, 30th KMA Congress, 8-18, 2003.
4. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, Kim HS, Tanaka A, Wang T, et al. High carbohydrate diets, triglyceride-rich lipoproteins, and coronary heart disease risk. Am J Cardiol, 85:45-48, 2000.
5. 陸紀宏 : 試論中醫辨治高脂血症, 遼寧中醫雜誌, 18(2) : 1-3, 1991.
6. 施建勇 : 周仲瑛治療高血壓高脂血症經驗紹介, 中醫雜誌, 30(6):13-14, 1989.
7. 陳文壇 : 高脂血症的中醫治療, 中國古籍出版社, pp.1-37, 1988.
8. 시진국 : 粉防己와 清風藤이 高脂血症, 高血糖症 및 血栓症 흰쥐에 미치는 효과, 경원대학교 박사학위논문, 2003.
9. 양형길 : 淸血丹의 Pancreatic lipase 및 血中脂質 低下效果에 대한 實驗的 研究, 경희대학교 박사학위논문, 2003.
10. 이영준 : 大柴胡湯合五苓散이 高血壓 白鼠 및 高 Cholesterol 食餌 白鼠에 미치는 影響, 동의대학교 박사학위논문, 2000.
11. 김나영 : 백화사설초(白化蛇舌草)추출물이 식이성 고지혈증 흰쥐에 미치는 영향 및 항산화 활성, 동아대학교 석사학위논문, 2000.
12. 이지은 : 大造丸이 흰쥐의 유발된 고지혈증 및 적출심장에 미치는 영향, 동국대학교 박사학위논문, 2000.
13. 강자돈 : 마황, 마황합죽차 약침이 고지혈증 유발 백서에 미치는 영향, 동신대학교 석사학위논문, 2000.

문, 2004.

14. 이경애 : 小續命湯이 高脂血症, 全腦虛血, 局所 腦虛血, PC-12 細胞毒性 및 NO production에 미치는 영향, 동국대학교 박사학위논문, 1999.

15. 문현기 : 側栢葉藥鍼이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響, 동국대학교 박사학위논문, 1992

16. 고광찬 : 자기장 및 BEP 투여가 식이성 고지혈증이 유발된 흰쥐에 미치는 영향에 관한 연구, 대전대학교 박사학위논문, 1999.

17. 대전대학교 부속한방병원 편 : 한방병원처방집, p.88, 2000.

18. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, McNeely MJ, Edwards KL, Curb JD, Sharp DS. Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors fo coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol*, 86:412-416, 2000.

19. Farmer JA, Gotto AM. *Atherosclerosis and coronary artery disease* edited by Fuster V, Ross R, Topol EJ. Lippincott-Raven. pp171-179, 1996.

20. Havel RJ and Rappaport E. Management of primary hyperlilidemia, *N Engl J Med*, 332:14491-14499, 1995.

21. 전국의과대학교수 편 : Katzung's 임상약리학, 도서출판한우리, pp.1049- 1068, 1998.

22. Stary HC. Chandler B, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner W, Wissler RW. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation*, 92:1355 -1374, 1995.

23. 신현호 : 지질대사의 이해 ; 고지혈증의 관리 및 치료, 30th KMA Congress, 3-7, 2003.

24. 김정천 : 임상검사법제요, 고문사, pp.432-433, p.437, p.442, p.444, p.449, p.452, 1991.

25. Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, urpin G, Chapman MJ. Feno- fibrate reduces plasma cholesterol ester transfer from HDL to VLDL

and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16: 763-772, 1996.

26. Packard CJ, Demant T, Stewart JP, Bedford D, Caslake MJ et al. Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions, *J lipid Res*, 41:305-318, 2000.

27. Austin MA, Breslow JL, Henekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass pattern and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 260:1917-1921, 1988.

28. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma lowdensity lipoprotein(LDL) subfractions : relative contri- bution of small, dense LDL to coronary heart disease risk, *Atherosclerosis*, 106:241-253, 1994.

29. 박정의 : 관상동맥경화증 위험 인자의 역학 연구. 한국지질학회지 제14차 추계학술대회, 7:S101-S108, 1997.

30. Anber V, Griffin BA, McConnel M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycan, *Atherosclerosis*, 124:261-271, 1996.

31. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, McNeely MJ, Edwards KL, Curb JD, Sharp DS. Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors fo coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol*, 86:412-416, 2000.

32. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-densit pipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women, *JAMA*, 276:875-881, 1996.

33. Sartipy P, Camejo G, Svensson L,

Hurt-Camejo E. Phospholipase A(2) modification of low density lipoprotein forms small high density particles with increased affinity for proteoglycans and glycosaminoglycans, J Biol Chem, 274:25913-25920, 1999.