

加味溫膽湯의 항고지혈 작용에 대한 연구

김경수*, 전상윤, 안정조, 홍 석, 정수미

동신대학교 한의과대학 심계내과교실, 동신대학교 한의과대학 방사선과교실*

Abstract

Study on Antihyperlipidemic Effect of Kamiondamtang

Kyung-Soo Kim*, Sang-Yoon Jeun, Jeung-Jo Ann, Seok Hong, Su-Mi Jeung

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongshin University
Department of Radiology, College of Oriental Medicine, Dongshin University*

Kamiondamtang(KODT) has been used in oriental medicine as stress by many medical practitioner. For the study of KODT, we had fed mice divided to three groups(basal diet, hyperlipidemic diet, hyperlipidemic diet + KODT), and observed the change of weight, total cholesterol, triglyceride, SGOT, SGPT, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol on the serum per every 7days for 6weeks. To help comparison with the results above, we had tested endothelial cells and liver.

The results of this Study were obtained as fallows ;

1. Total cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol were decreased significantly by KODT.
2. HDL-cholesterol was increasd significantly by KODT.

교신저자 : 정 수 미

전남 순천시 조례동 1722-9번지 동신대학교 순천한방병원 2내과

Tel : 061-729-7280 Fax : 061-725-1717 E-mail : flowerddi77@hanmail.net

접수 : 2005/ 06 10 수정 : 2005/ 06/ 15 채택 : 2005/ 06/ 20

3. SGOT was intended to decrease by KODT.
4. SGPT was decreased significantly by KODT.
5. In case of supplying KODT, WBC attached on endothelial cells and vacuoles in muscular layer were not observed.
6. In case of supplying KODT, fatty degeneration was not observed in liver portal area.

Key Word : Antihyperlipidemic Effect, Kamiondamtang(KODT)

I. 서 론

고지혈증(hyperlipidemia)은 혈중 지질의 농도가 비정상적으로 높은 수치를 나타내는 병리적 상태를 말하며, 그 중에서도 콜레스테롤(cholesterol)이나 중성지방(triglyceride)의 상승이 일반적 원인으로 알려져 있다^{1,2)}. 고지혈증은 그 자체로는 임상증상이 없으나 동맥경화의 가장 위험한 인자로 알려져 있고³⁾, 남녀노소 인종에 구별없이 혈중 콜레스테롤치가 높으면 동맥경화증에 의한 허혈성 심질환 및 뇌졸중, 고혈압, 신부전 등을 유발할 수 있다⁴⁾.

고지혈증은 한의학에서 濕濁, 痰濁, 瘀血 등의 범주에 속하며, 脾·肺·腎 등의 氣化작용이 失調되어 濕濁이나 痰濁이 内生하고 이로 인해 瘀血이 발생하여 瘀血과 痰飲이 서로 결합하여 經脈에 阻滯되어 생긴다고 보고 있다⁵⁾.

加味溫膽湯은 孫⁶⁾의 《備急千金要方》溫膽湯에 香附子 人蔘 柴胡 麥門冬 桔梗을 가한 것으로, 淸代 沈⁷⁾의 《雜病原流犀

燭》에 “治心膽虛怯, 觸事易驚, 涎與氣搏, 變生諸症”으로 처음 기재된 이후 여러 후가들⁸⁻¹¹⁾에 의해 다양한 증상에 활용되어 온 처방이다.

加味溫膽湯에 관한 실험적 연구로는 朴¹²⁾의 Stress로 誘發된 白鼠의 胃腸管損傷에 대한 豫防 및 治療效能에 관한 研究, 金¹³⁾의 寒冷·遊泳 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 함량에 미치는 영향에 대한 연구 등과 같이 스트레스로 유발되는 질환에 대한 예방이나 치료에 관한 연구가 있었으나 항고지혈 작용에 대한 보고는 미흡하였다.

이에 저자는 加味溫膽湯이 항고지혈에 미치는 영향을 알아 보고자 생쥐에게 加味溫膽湯 추출물을 경구 투여하여 혈중 콜레스테롤, 혈청단백질(triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, SGOT, SGPT 활성)의 측정, 대동맥 내피세포 및 간조직을 검사하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험

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 °C를 유지하여 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 일반 사료와 고콜레스테롤 식이 사료의 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 加味溫膽湯의 구성 약물은 동신대학교 부속한방병원에서 구입하여 정선한 후 사용하였다.

Table 3. The Compositions of Kamiondamtang(KODT)

韓藥名	學 名	用量(g)
香附子	<i>Cyperus rotundus</i> Linne	8.0
半 夏	<i>Pinellia ternata</i> Breitenbach	4.0
白茯苓	<i>Poria cocos</i> Wolff	4.0
枳 實	<i>Poncirus trifoliata</i> Rofinesque	4.0
靑竹茹	<i>Bambusa textilis</i> McClure	4.0
柴 胡	<i>Bupleurum falcatum</i> Linne	4.0
桔 梗	<i>Platycodon glaucum</i> Nakai	4.0
麥門冬	<i>Liriope muscari</i> Bailey	4.0
川 芎	<i>Cnidium officinale</i> Makino	3.0
梔 子	<i>Gardenia jasminoides</i> Ellis	3.0
甘 草	<i>Uralensis</i> Fisch	2.0
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), 그 밖에 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

본 연구에 사용된 기기는 Accutrend GC(Roche, Germany), Blood glucose meter(LifeScan, U.S.A.), Ice-maker(vision 과학, Korea), Serum separator(녹십자, Korea), Minos-ST(Cobas Co., France), Centrifuge(Beckman Co., U.S.A.), Rotary vaccum evaporator(Buchi 461, Switzerland), Deep freezer(Sanyo Co., Japan), F-

reeze 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

약리 성분의 추출 방법은 KODT 5첩을 한약유출기(S-15000, 새일메디칼, Korea)에 넣고, 정제수(플무원샘물) 3,000 ml와 같이 혼합하여 3시간 달였다. 처음 30분간은 약 100 °C에서 압력은 0.5 kgf/cm²로 달이고, 2시간 30분간은 121 °C에서 압력은 1.5 kgf/cm²로 달이고 30분 간격으로 5

회 압력밸브를 열어 압력을 1.0 kgf/cm²가 될 때까지 유출시킨 후 압력밸브를 잠갔다. 3시간 동안 달인 후, KODT 추출액을 Rotary vacuum evaporator(BUCHI, B-4-90, EYELA)에서 감압 농축하여 추출물 분리한 뒤 Freeze dryer(EYELA, FDU-540, JAPAN)에서 24시간 동결 건조하여 KODT 분말 12.7 g을 얻었다. 얻어진 분말은 초저온냉동고(-75 °C)에 보관하며 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) 식이와 검액의 투여

실험군은 일반 고형사료 1개군(정상군), 고콜레스테롤 사료 1개군(대조군), KODT 투여군(실험군)으로 하여 6주 동안 자유식이 하였다. 한약 검액 투여는 고콜레스테롤 사료 대조군과 실험군으로 나누어 대조군은 생리식염수를, 실험군은 KODT 추출물 150 mg/kg의 용량으로 물에 타서 4주간 매일 1회씩 경구 투여하였다.

3) 체중 측정

체중은 7일 간격으로 오전 10시에 0.1 g 단위까지 측정하였다.

4) 혈중 cholesterol 측정

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

5) 혈청 단백질 측정

Triglyceride, HDL(high-density lipoprotein)-cholesterol, LDL(low-density li-

poprotein)-cholesterol, SGOT(aspartate aminotransferase)와 SGPT(alanine aminotransferase)의 활성도는 생화학 자동분석기로 측정하였다.

6) 조직검사

(1) 시료의 채취 및 이용

CO₂ 흡입 마취를 한 다음 심장 천자를 통해 혈액을 채혈하고 흉부 및 복강을 절개하여 심장에서부터 복대동맥에 이르기까지 대동맥을 적출하였다. 주사전자현미경 관찰을 위해 흉대동맥의 약 3 mm 정도를 절개하였고, 아래쪽 4 mm 정도를 투과전자현미경용으로, 나머지 부분을 광학현미경 관찰용 재료로 이용하였다.

간은 좌, 우측 엽을 폭이 약 5 mm 정도로 절개하여 조직 관찰용으로 사용하였다.

(2) 조직학적 관찰방법

각 실험군 별로 적출한 대동맥과 간은 10 % 중성 포르말린에 48시간 고정하고 고정이 완료된 각 조직들은 흐르는 수돗물에서 12시간 수세하여 조직내 고정액을 완전 제거하였다. 조직의 탈수는 60 %에서부터 100 % 알코올에 이르기까지 농도 상승순으로 통상의 방법에 따라 탈수하고, xylene에 투명과정을 거친 다음 파라핀 블럭을 제작하였다. 제작된 블럭은 박절기(microtome)를 이용하여 3~4 μm 두께로 절편을 만들어 탈 파라핀 및 함수과정을 거친 다음 hematoxyline 과 eosin 일반염색(H&E Stain)을 실시하여 광학현미경 상에서 관찰 및 사진 촬영하였다.

(3) 투과 전자현미경적 관찰

실험군별 적출한 대동맥을 2.5 %

glutaraldehyde에 약 30분간 고정한 다음 혈관 주변에 있는 지방조직 등을 제거한 다음 2 mm 크기로 잘라 다시 2.5 % glutaraldehyde(in 0.1M 인산완충용액(PB-S), pH7.4)에 4 °C에서 24시간 고정하였다. 고정액 제거를 위해 0.1M PBS에 약 20분씩 3회 반복 세척하였다. 후고정으로 1 % OsO₄에서 다시 2시간 동안 고정하고 조직의 탈수를 위해 60 % 알코올부터 농도 상승순으로 탈수, 침투, 포매 및 열중합과정을 거쳐 Epon 혼합물로 블록을 제작하였다.

제작된 블록은 초박절편기를 이용하여 1 μm 두께로 박절한 다음 0.5 % toluidine blue로 염색하여 광학현미경 하에서 미세 관찰 부위를 선정하였다. 선정된 조직 부위는 80~90 nm 두께로 초박절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate 용액에 이중 전자 염색을 실시한 다음 세척 건조하여 가속전압 75 Kv에서 투과 전자현미경(Hitachi H-600, Japan)으로 관찰 및 사진 촬영하였다.

(4) 주사전자현미경 관찰

실험군별로 적출한 대동맥을 2.5 % glutaraldehyde에 약 30분간 고정한 다음 혈관 주변에 있는 지방조직 등을 제거한 다음 3 mm 크기로 잘라 다시 2.5 % glutaraldehyde(in 0.1M PBS, pH7.4)에 4 °C에서 24시간 고정하였다. 0.1M PBS에 20분간 2회 수세를 한 다음 1 % OsO₄에서 2시간 동안 후고정하고 0.1M PBS에 세척하였다. 전자선의 안전성을 도모하기 위해 다시 2 % tannic acid에 침지하여 overnight 시키고 수세를 한 다음 다시 후고정 용액인 1 % OsO₄에서 2시간 고정하였

다. 조직의 탈수를 위해 60 % 알코올부터 100 % 농도 상승순으로 탈수하고 t-Butyl alcohol을 이용하여 37 °C에서 20분간 2회 반복 처리한 다음 Freeze dryer(Hitachi, ES-2030)로 건조하였다. 건조된 조직을 접착제를 이용해 stub에 부착하여 이온증착기(EIKO, IB-3)로 약 20 Å 두께로 gold coating을 하여 주사전자현미경(Hitachi, S-2500)으로 관찰하였다.

3. 통계학적 분석

통계처리는 student's t-test에 의하였으며, p-value가 0.05이하인 경우에만 유의성을 인정하였다.

III. 실험 결과

1. 고지혈증 유발에 따른 체중변화

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에 대한 체중 변화를 6주 동안 살펴본 결과, 약물을 투여하기 전에는 정상군에 비하여 고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 대조군의 체중이 증가하였고, KODT 투여군은 투여 1주일 후부터 대조군에 비하여 체중 증가가 감소하기 시작하였다(Fig. 1).

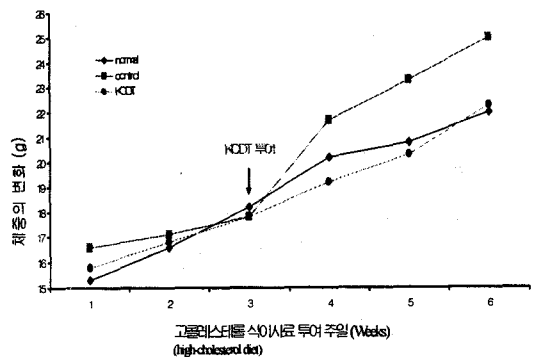


Fig. 1) Effects of KODT on body weight change in diet induced Hyperlipidemic Rats.

Control : Hyperlipidemic diet treated group

KODT : Hyperlipidemic diet + KODT 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 %, KODT 투여군 101.3 %로 대조군에 비하여 KODT 투여군에서 체중 증가율이 다소 감소하였다(Fig. 2).

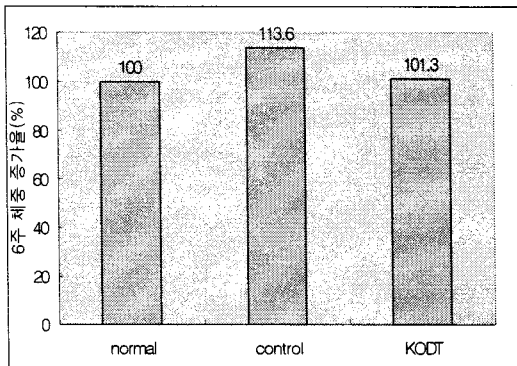


Fig. 2) Effects of KODT on body weight change in diet induced Hyperlipidemic Rats.

3. 고지혈증 유발에 따른 cholesterol의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에 대한 혈청내 cholesterol을 6주 동안 살펴본 결과, 대조군과 KODT 투여군은 정상군에 비하여 큰 폭으로 증가하였으며, KODT 투여군은 3주째 부터 대조군에 비

하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 3).

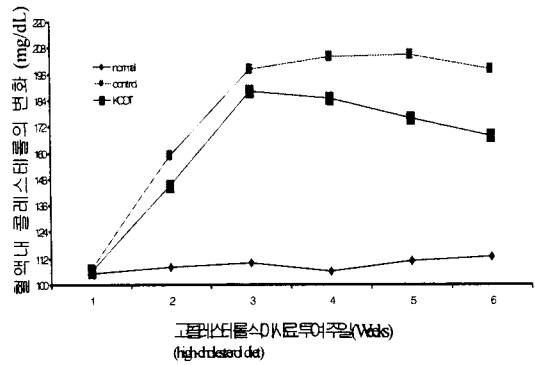


Fig. 3) Effects of KODT on the serum cholesterol concentration in diet induced Hyperlipidemic Rats.

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), KODT 투여군은 108.6 ± 4.1 (mg/dL)로 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 4).

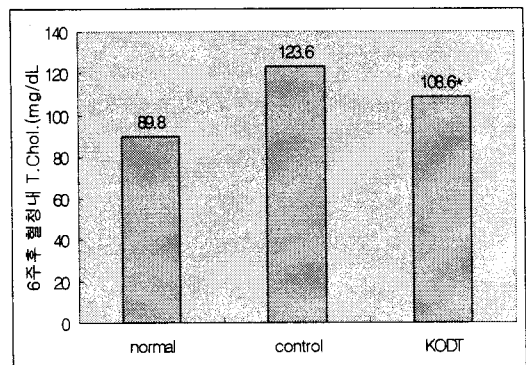


Fig. 4) Effects of KODT on the serum total cholesterol concentration in diet induced Hyperlipidemic Rats.

5. 고지혈증 유발에 따른 triglyceride(T.G.) 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 T.G.를 분석한 결과 정상군은 $65.0 \pm 4.2(\text{mg/dL})$ 로, 대조군은 $179.4 \pm 9.4(\text{mg/dL})$ 로 나타나 대조군이 정상군에 비하여 큰 폭으로 증가하였다. 반면에 KODT 투여군은 $135.2 \pm 12.5(\text{mg/dL})$ 으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 5).

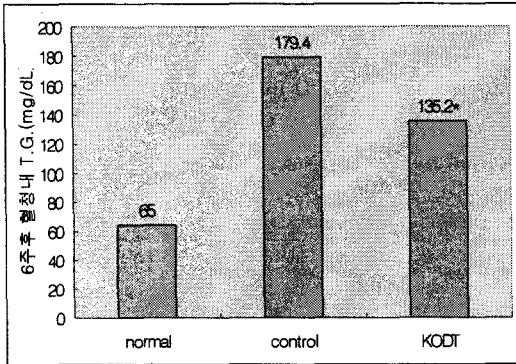


Fig. 5) Effects of KODT on the triglyceride in diet induced Hyperlipidemic Rats.

6. 고지혈증 유발에 따른 SGOT 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 SGOT를 분석한 결과, 정상군은 $76.8 \pm 12.9(\text{mg/dL})$, 대조군은 $133.8 \pm 13(\text{mg/dL})$, KODT 투여군은 $91.4 \pm 15.3(\text{mg/dL})$ 으로 나타나 대조군에 비하여 KODT 투여군에서 감소되었으나 유의성은 없었다(Fig. 6).

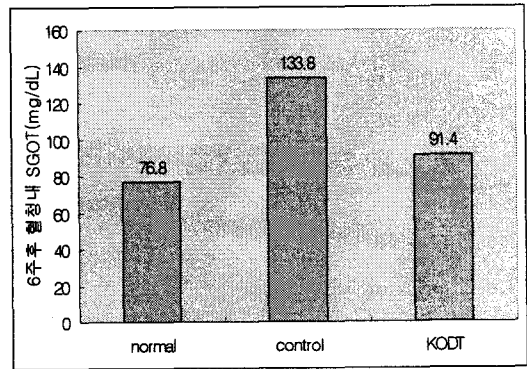


Fig. 6) Effects of KODT on SGOT in diet induced Hyperlipidemic Rats.

7. 고지혈증 유발에 따른 SGPT 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 SGPT를 분석한 결과, 정상군은 $24.0 \pm 3.3(\text{mg/dL})$, 대조군은 $57.0 \pm 2.2(\text{mg/dL})$, KODT 투여군은 $27.6 \pm 1.1(\text{mg/dL})$ 로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 7).

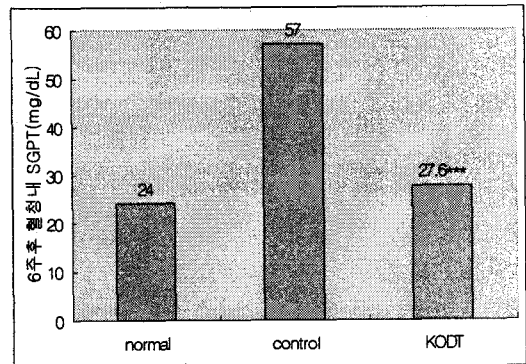


Fig. 7) Effects of KODT on SGPT in diet induced Hyperlipidemic Rats.

8. 고지혈증 유발에 따른 HDL-cholesterol(HDL-Chol.) 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의

혈청내의 HDL-Chol.을 분석한 결과, 정상군은 $94.5 \pm 4.5(\text{mg/dL})$, 대조군은 $70.0 \pm 2.0(\text{mg/dL})$, KODT 투여군은 $84.5 \pm 2.9(\text{mg/dL})$ 로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었다(Fig. 8).

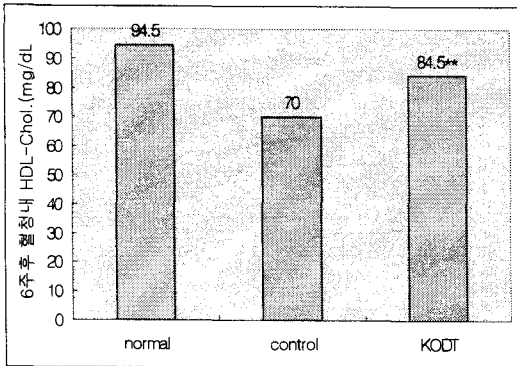


Fig. 8) Effects of KODT on HDL-cholesterol in diet induced Hyperlipidemic Rats.

9. 고지혈증 유발에 따른 LDL-cholesterol (LDL-Chol.)변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 LDL-Chol.을 분석한 결과, 정상군은 $14.6 \pm 0.8(\text{mg/dL})$, 대조군은 $42.8 \pm 1.3(\text{mg/dL})$ 로 나타난 반면 KODT 투여군은 $17.2 \pm 1.3(\text{mg/dL})$ 으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다(Fig. 9).

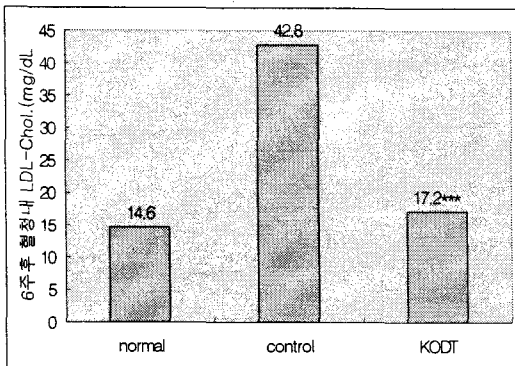


Fig. 9) Effects of KODT on LDL-cholesterol in diet induced Hyperlipidemic Rats.

10. 조직학적 관찰소견

1) 대동맥

(1) 광학현미경 소견

정상군에서는 내피세포 및 근층에서의 변화는 없고, 정상적인 혈관벽 구조를 보였다. 대조군에서는 내피세포 주변에서는 약간의 백혈구들이 혈관내벽에 부착되어 있었고 근층에서는 지질침착과 같은 소견의 공포성 혹은 이상염색 소견이 보였다(Fig. 10). 반면 KODT투여군에서는 혈관내벽의 백혈구 침착이나 근층 변성은 대조군과 같은 뚜렷한 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 11).



Fig. 10) Light micrographic observation of artery at 6 weeks after hyperlipidemic diet control group. H&E, $\times 400$. WBC attached on endothelial cells and vacuoles in muscular layer were observed.

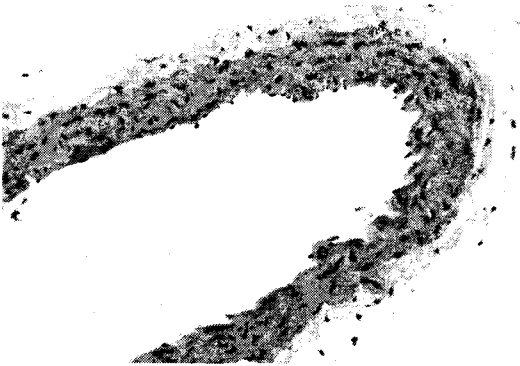


Fig. 11) Light micrographic observation of artery at 6 weeks after hyperlipidemic diet with KODT treated group. H&E, $\times 400$. Decreased of WBC attached on endothelial cells and vacuoles in muscular layer.

(2) 투과전자현미경 소견

전자현미경으로 관찰된 정상군의 대동맥은 내피세포는 얇고 세포질은 소량으로 핵은 납작한 형태를 하고 있다. 근층에서는 평활근세포는 진하고 불규칙한 형태의 핵과 세포질에는 많은 근섬유들과 조면내형질세망(RER)들이 주로 관찰되었다.

대조군에서는 내피세포는 세포막의 일부가 부분적인 탈락도 보이고, 손상된 내피세포 사이로 단핵구의 침입도 관찰되었다. 근층에서 일부 평활근 세포내에는 조면내형질세망의 팽창과 함께 크고 작은 많은 지질과립들을 포함하고 있었다(Fig. 12). 반면 KODT 투여군에서는 내피세포들은 세포질의 일부가 부분적으로 내강으로 돌출되어 있었으나 세포질의 탈락과 소실은 거의 관찰할 수 없었다. 또한 평활근 세포내에는 조면내형질세망의 팽창과 지질과립들도 부분적으로 관찰되지만 대조군에 비해 현저히 감소하였다(Fig. 13). 일부에서는 퇴행성 지방 잔유물의 일부 관

찰되기도 하였으나 조직의 보존상태는 정상군과 유사한 소견을 보였다.



Fig. 12) Electron micrograph of the smooth muscle cell in control group. Uranyl acetate and Lead citrate stain, $\times 6,000$. The smooth muscle cell show hypertrophy of rough surface endoplasmic reticulum(RER). It also has many fat vacuoles in their cytoplasm.

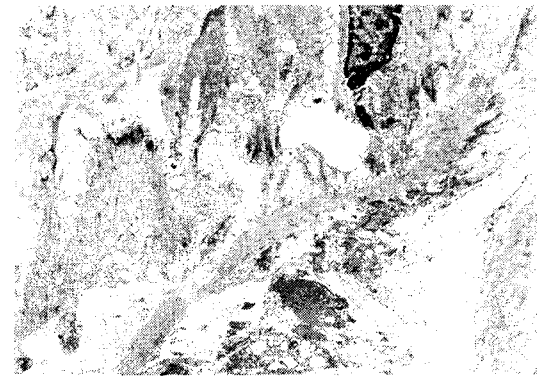


Fig. 13) Electron micrograph of the smooth muscle cell in KODT treated group. Uranyl acetate and Lead citrate stain, $\times 4,000$. Decreased of fat vacuoles and hypertrophy of RER in cytoplasm of smooth muscle cells.

(3) 주사전자현미경 소견

주사전자현미경으로 관찰된 정상군의 대동맥 표면은 부위에 따라 혈관 내피세포가 편평상피형을 보인 부분과 내강으로 돌출된 부위로 구분되어 관찰되었다. 양쪽 모두에서 내피세포의 표면은 손상된 부분 없이 매끈하였고, 혈소판이나 백혈구 등의 부착도 관찰되지 않았다.

대조군에서는 내피세포들은 손상과 함께 부분탈락으로 단핵구의 부착 및 혈소판 등의 부착으로 지저분한 모양을 하고 있다. 내피세포의 돌출 부위에서 내피세포의 손상과 백혈구의 부착이 상대적으로 많아 더욱 심한 불규칙한 모양을 하고 있었다(Fig. 14). KODT 투여군에서 표면구조는 정상군에 비해서는 다소 불규칙하고 돌출된 세포들이 관찰되었다. 그러나 대조군과 비교해서는 내피세포 돌출부위에서 손상정도가 현저히 감소하였다. 내피세포에 부착된 혈소판 및 백혈구는 정상군에 비해서는 많이 관찰되었으나 대조군에 비해서는 현저히 감소된 양상을 보였다(Fig. 15).

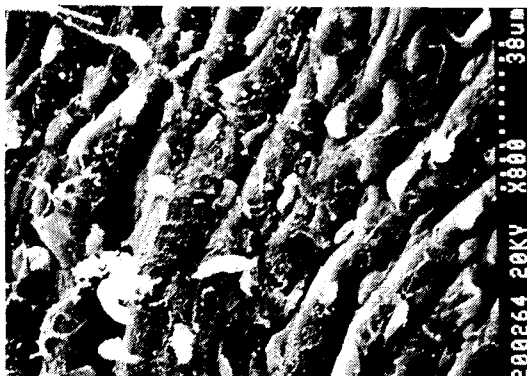


Fig. 14) Scanning electron micrograph of the lumen of artery in control group. The endothelial surface reveals irregular swelling of the endothelial cells with occas-

ional denudation. Marked aggregation of monocytes and platelet clumps on the intima.

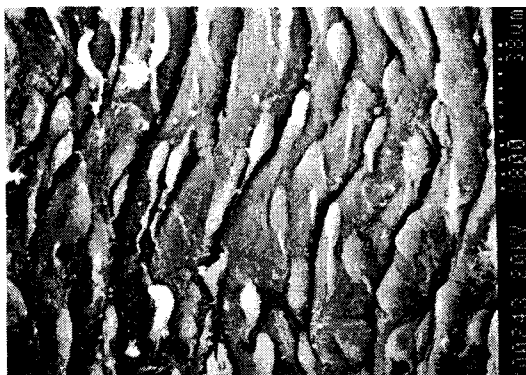


Fig. 15) Scanning electron micrograph of the lumen of artery in KODT treated group. The endothelial surface reveals irregular swelling, and there are scattered monocytes that attached on the endothelial cells.

2) 간

정상군에서 관찰된 간의 조직학적 소견으로는 중심 정맥을 중심으로 간세포들은 방사상으로 배열하고 있고, 문맥역을 중심으로 한 전형적인 간소엽 구조가 잘 관찰되었다. 대조군에서는 중심정맥 중심으로 소수의 지방질 축적에 의한 공포성 병변소견으로 경미한 지방간 소견을 보였다(Fig. 16). KODT 투여군에서는 지방변성 소견은 보이지 않았고 정상군과 유사한 소엽구조로 관찰되었다(Fig. 17)

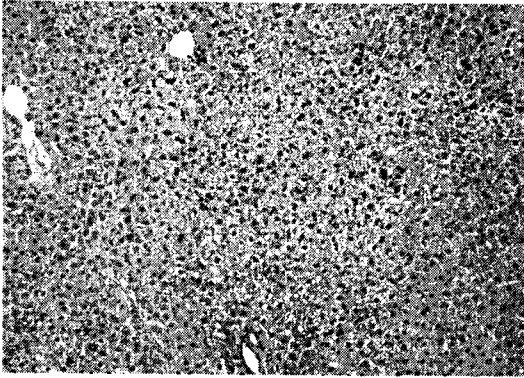


Fig. 16) Light micrographic observation of control diet rat liver. H&E, $\times 100$. Lipid vacuoles were observed in portal area

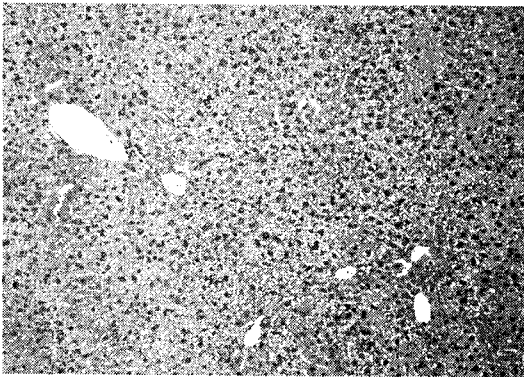


Fig. 17) Light micrographic observation of KODT treated rat liver. H&E, $\times 100$. Vacuoles were not observed in portal area.

IV. 고찰

최근 고지혈증 환자의 발생률이 점차 높아지고 있으며 죽상동맥경화증에 의한 질환이 급증추세에 있어 의학계의 해결과제로 대두되고 있다. 죽상동맥경화증을 야기하는 위험인자로 흡연, 고혈압, 비만 및

고지혈증 등을 들수 있는데, 이중에서도 고지혈증 특히 고콜레스테롤증은 가장 중요한 직접적인 요인이다^{14,15}.

고지혈증은 혈중 지질의 농도가 비정상적으로 높은 수치를 나타내는 병리적 상태를 말하며 그 중에서도 cholesterol과 triglyceride의 이상증가가 일반적인 원인으로 알려져 있다^{1,2}. 고지혈증 자체로는 임상증상이 없으나, 혈중 cholesterol 수치가 240 mg/dl 이상이거나 triglyceride가 200 mg/dl 이상, LDL-cholesterol이 160 mg/dl 이상일 때 병리적 상태로 진단한다³. 보통 남녀노소 인중에 구별 없이 혈중 cholesterol 치가 높으면 죽상동맥경화증에 의한 허혈성 심질환 및 뇌졸중, 고혈압, 신부전 등을 유발할 수 있으며 혈중 cholesterol 치가 높은 임신부인 경우 태아에서도 이미 대동맥에 죽상경화가 발견된다는 연구보고도 있다⁴.

한의학에서 고지혈증은 독립된 병명은 없으나 濕濁, 痰濁, 瘀血 등의 범주에 속하며, 脾·肺·腎 등의 氣化작용이 失調되어 濕濁이나 痰濁이 内生하고 이로 인해 瘀血이 발생하여 瘀血과 痰飲이 서로 결합하여 經脈에 阻滯되어 생긴다고 보고 있다⁵.

고지혈증에 대한 한의학적 실험 연구로는 金¹⁶의 補陰活血湯, 全¹⁷의 身痛逐瘀湯, 李¹⁸의 防風通聖散, 鄭¹⁹의 補陽還五湯, 全²⁰의 川芎茶調散, 金²¹의 半夏白朮天麻湯, 宋²²의 清心降火丸, 金²³의 黃連解毒湯과 溫清飲, 李²⁴의 清熱導痰湯, 全²⁵의 芎辛導痰湯 등과 같이 다양한 처방으로 보고된 바가 있다.

加味溫膽湯은 孫⁶의 《備急千金要方》溫膽湯에 香附子 人蔘 柴胡 麥門冬 桔梗을 가한 것으로, 清代 沈⁷의 《雜病原流犀

燭》에 “治心膽虛怯，觸事易驚，痰與氣搏，變生諸症”으로 처음 기재된 이후 여러 後家들^{8 11)}에 의해 다양한 증상에 활용되어 온 처방이다.

본 처방의 구성약물에 대한 효능을 살펴보면, 香附子는 疎肝理氣解鬱, 橘紅은 理氣健脾 燥濕化痰하고, 半夏는 燥濕化痰 降逆止嘔하며, 枳實은 破氣散痞 瀉痰消積한다. 竹茹는 清熱化痰 除煩止嘔, 人蔘은 健脾益氣하며, 白茯苓은 健脾化中 利水滲濕하고, 柴胡는 疎肝解鬱 和解退熱, 麥門冬은 潤燥化痰하고, 桔梗은 清肺祛痰시키며, 生薑 大棗 甘草는 益脾和胃시킨다²⁶⁾. 이러한 각각의 약물의 작용으로 加味溫膽湯은 濕濁之氣인 痰飲과 瘀血로 인한 諸症을 治療한다고 할 수 있다²⁷⁾.

加味溫膽湯에 관한 실험적 연구로는 朴¹²⁾의 Stress로 誘發된 白鼠의 胃腸管損傷에 대한 豫防 및 治療效能에 관한 研究, 金¹³⁾의 寒冷·遊泳 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 함량에 미치는 영향에 대한 연구 등과 같이 스트레스로 유발되는 질환에 대한 예방이나 치료에 대한 연구보고가 있었을 뿐 항고지혈 작용에 대한 보고는 미흡하였다.

이에 저자는 가미온담탕(KODT)의 항고지혈 작용에 대해 알아보기 위해 고지혈증을 유발한 생쥐에게 KODT 추출물을 경구 투여하여 혈액학적 검사와 혈관 내피세포 및 간조직 검사를 실시하였다.

대조군에서는 혈액학적 검사결과 total cholesterol 및 triglyceride, SGOT, SGPT, LDL-cholesterol 등은 상승하고 반면에 HDL-cholesterol은 저하되었다. 조직학적 관찰 결과 간은 지방간 소견을 보였고, 혈관에서는 내피세포 손상으로 인한 백혈구

침착, 대식세포의 분화, 거품세포 형성 및 평활근 세포의 활성화, 세포질내 지방질 축적 등이 나타났다. 이는 죽상동맥경화증의 2단계 병변과정인 지방선 병변(fatty streak lesion)²⁸⁾의 초기과정으로 생각된다.

이에 비해 KODT 투여군의 혈액검사는 total cholesterol 과 triglyceride, SGPT, LDL-cholesterol은 유의성 있는 감소 소견을 보였고, SGOT에서는 유의성은 없었으나 소폭의 감소 소견을 보였으며, HDL-cholesterol은 유의성 있는 증가 소견을 보였다.

LDL은 VLDL(very low-density lipoprotein)로부터 생성되고 Apo B만 포함하고 있으며 혈장내 60-70 %의 cholesterol을 운반하고 있으며, 정상인의 경우 약 75 %의 LDL 입자는 간에서 제거된다. 혈관내 LDL-cholesterol의 침착과 산화는 탐식세포들이 거품세포가 되도록 하고, 여러 가지 염증반응과 관계되는 사이토카인의 분비를 유도한다. 혈관내피세포를 자극하여 탐식세포 유도인자를 분비케 하여 탐식세포를 증식 촉진 시켜 염증반응을 악화시키고, 내피세포- 의존성 혈관확장을 억제하여 동맥경화증을 악화시킨다²⁹⁾.

반면에 HDL은 크기가 가장 작고 간과장에서 합성되며 Apo A-I 와 Apo A-II 를 가지고 있다. HDL은 혈장 전체 cholesterol의 20-30 %를 운반하며, 레시틴 콜레스테롤 아실전달효소(lecithin:cholesterol acyl transferase : LCAT)와 함께 유리형 콜레스테롤을 간으로 보내 담즙으로 배설하도록 한다²⁹⁾. 역학적 연구결과 HDL은 동맥경화증의 진행을 방해하는 것으로 밝혀져 있다³⁰⁾. 실제로 혈중 cholesterol 수치를 1 mg/dL 줄일 때마다 심혈관질환의 위

험도는 2-3 % 줄어들며, 반대로 HDL은 1 mg/dL 높을 때마다 2-3 % 심혈관 질환을 줄일 수 있다는 보고도 있다³¹⁾. 그러나 triglyceride치는 검사시점에 따른 차이, 공복의 여부, 최근의 음주등 여러 단기적인 인자들에 의하여 영향을 받으므로 심혈관 질환과의 직접적인 연관성은 불분명하다. 고중성지방 혈증인 경우 단독으로는 관상동맥의 위험인자는 아니고 LDL-cholesterol의 상승, HDL-cholesterol의 저하와 동반된 지질이상에 의한 이차적인 동반현상에 의해 발증한다고 하였다³²⁾.

한편 혈관 내피세포는 고지혈증, 흡연, 독성물질, shear stress 등과 같은 자극이나, 산화스트레스, LPS(lipopolysaccharide), 사이토카인 등과 같은 염증 자극 인자에 의해 세포표면의 adhesion molecule(selectin, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1)의 발현과 사이토카인의 분비가 촉진된다³³⁾. 그 결과 혈액중의 단핵구는 내피세포에 부착된 후 내피하 조직으로 이동하여 산화 LDL을 포식하여 거품세포로 변화된다. 또한 근층에 있는 평활근 세포가 활성화되고, 조직내 축적된 지단백의 산화로 내피세포의 항 응고기능과 혈관의 확장능력이 저하된다³⁴⁾. 혈관 내피 쪽으로 이동한 평활근 세포는 혈중 LDL과 단핵구의 투과성을 더욱 증가시키고, 단핵구는 대식세포로 분화를 통해 단핵구의 유도촉진과 염증관련 사이토카인 분비를 증가시켜 죽상동맥경화증을 유도하게 된다³⁵⁾.

본 연구의 KODT 투여군에서 혈관내벽의 백혈구 침착이나 근층 변성은 대조군처럼 뚜렷한 이상소견은 관찰되지 않았으며, 내피세포의 세포질 일부가 부분적으로 내강으로 돌출되기는 하였으나 혈소판 및 백

혈구 침착은 거의 관찰되지 않았다. 또한 평활근 세포내에서 조면내형질세망(RER)의 팽창과 지질 과립들도 부분적으로는 관찰되었지만 대조군에 비해 현저히 감소하였다. 간조직 또한 지방변성 소견은 보이지 않고 정상군과 유사한 소엽구조로 관찰되었다.

이상으로 加味溫膽湯은 고지혈증과 관련된 total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, SGOT, SGPT 등을 감소, HDL-cholesterol을 증가시켜 항고지혈 작용을 하며, 고지혈증으로 인한 혈관내피세포나 간의 변성을 억제함을 알 수 있었다. 이로 보아 加味溫膽湯은 安神之劑의 효능뿐만 아니라 痰飲, 瘀血로 발생한 고지혈증이나 비만 등에도 응용할 수 있을 것으로 보이며, 그 작용기전에 대해서는 향후 지속적인 연구가 필요하리라 사료된다.

V. 결 론

加味溫膽湯의 항고지혈 작용에 대한 효과를 알아보기 위하여 고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에게 加味溫膽湯 투여 후 혈청 단백질(T.Chol., T.G., LDL-Chol., HDL-Chol., SGOT, SGPT) 검사와 조직학적 관찰결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 고지혈증 유발에 따른 total cholesterol 및 triglyceride, LDL-cholesterol 수치는 加味溫膽湯에 의해 유의성있게 감소하였다.
2. 고지혈증 유발에 따른 HDL-cholesterol

수치는 加味溫膽湯에 의해 유의성있게 증가하였다.

3. 고지혈증 유발에 따른 SGOT 수치는 加味溫膽湯에 의해 감소 소견은 보였으나 유의성은 없었다.
4. 고지혈증 유발에 따른 SGPT 수치는 加味溫膽湯에 의해 유의성있게 감소하였다.
5. 加味溫膽湯을 투여한 경우에 대동맥 혈관내벽의 백혈구 침착 및 근층의 지질 침착과 같은 변성 소견은 뚜렷하게 관찰되지 않았다.
6. 加味溫膽湯을 투여한 경우에 간 조직의 지방변성 소견은 보이지 않았다.

參 考 文 獻

1. 李京燮 외 18명. 東醫心系內科學(上). 서울:書苑堂, 1995, pp400-447
2. 해리슨번역 편찬위원회. Harrison's 내과학(II). 서울:정담, 1997, pp2234--2240
3. 서울대학교 의과대학 내과학교실. 일반 의과 의대생이 알아야할 145가지 일차진료에서 흔히 접하는 임상적 문제들. 서울:군자출판사, 1997, pp149-154
4. Nipoli C, D' Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W., Fatty Streak Formatin Occurs in Human Fetal Aortas and is Greatly Enhanced by Maternal Hypercholesterolemia. J Clin Invest, 1997, 2680-2690,
5. 이은주. 丹蔘飲이 高脂血症에 미치는 影響, 大韓韓方內科學會誌, 2000, 21(1):-126-134
6. 孫思邈. 備急千金要方. 北京:人民衛生出版社, 1982, pp217
7. 沈金鰲. 雜病原流犀燭. 北京:中國中醫藥出版社, 1994, pp152
8. 張璠. 張氏醫通, 上海, 上海科學技術出版社, 1990, pp997-1002
9. 趙佶. 聖濟總錄, 北京, 人民衛生出版社, 1987, pp1329
10. 周命新. 醫門寶鑑, 서울:杏林書院, 1975, pp169, 301
11. 陳無擇. 三因方, 臺聯, 臺聯國風出版社, 中華67年, 卷9: p3,
12. 朴貞姬. 加味溫膽湯이 Stress로 誘發된 白鼠의 胃腸管損傷에 대한 豫防 및 治療效能에 관한 研究. 大韓韓方內科學會誌, 1999, 20(2):361-391
13. 金成浩. 安心溫膽湯과 加味溫膽湯이 寒冷·遊泳 스트레스 생쥐의 腦部位別 Monoamines 含量에 미치는 影響. 東醫神經精神科學會誌, 2001, 12:97-109
14. 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 for coronary heart disease in older Japanese-American men. Am J Cardiol, 2000, 86:412-416
15. Farmer JA, Gotto AM. Atherosclerosis and coronary artery disease edited by Fuster V, Ross R, Topol EJ.

- Lippincott-Raven, 1996, 171-
16. 金憲植. 補陰活血湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 서울, 慶熙大學校 大學院, 1995
 17. 全熙景. 身痛逐瘀湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 서울, 慶熙大學校 大學院, 1993
 18. 李南勳. 防風通聖散이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌, 1991, 8:520-531
 19. 鄭宇相. 高血壓 및 高脂血症에 대한 補陽還五湯의 實驗的 研究. 大韓韓方內科學會誌, 1997, 18(2):246-266
 20. 全晟夏. 高血壓 및 高脂血症에 대한 川芎茶調散의 實驗的 研究. 서울, 慶熙大學校 大學院, 1996
 21. 金弘淳. 半夏白朮天麻湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 서울, 慶熙醫學, 1992, 8:259-264
 22. 宋美德. 清心降火丸이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 1995
 23. 金恩善. 黃連解毒湯과 溫清飲이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌, 1999, 20:185-196
 24. 李大植. 高血壓 및 高脂血症에 대한 清熱導痰湯의 實驗的 研究, 大韓韓方內科學會誌, 1995, 12(2):16-25
 25. 全永完. 高血壓 및 高脂血症에 대한 芎辛導痰湯의 實驗的 研究, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1996
 26. 申載鏞. 方藥合編解說. 서울:成輔社부설 傳統醫學研究所, 2000, pp147-148
 27. 尹用甲. 東醫方劑와 處方解說. 서울:醫聖堂, 1998, pp251-252
 28. 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*, 1995, 92:1355-1374
 29. 박영배. 고지혈증. *Medical Postgraduates*, 2003, 31: 160-165
 30. 杜鎬京. 東醫腎系學. 서울:東洋醫學研究院, 1993, pp1187-1198
 31. 정우영, 박영배. 새로운 콜레스테롤혈증 치료방침. NCEP Adult Treatment Panel III를 중심으로 -. *Korean Circulation J.*, 2001, 31:1093-11.2
 32. 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*, 1996, 124:261-271
 33. 차봉현. Endothelial cell culture. 당뇨병(당뇨병연구 하계 workshop), 1996, 99-110
 34. Wilcox JN, Smith KM, Schwarts SM, Gordon D, Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86:2839-2843
 35. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ, Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-st-

stimulating factors of modified low-density lipoproteins. *Nature*, 1990, 344:254-257