

生津養血湯 물 추출물의 Streptozotocin 유발 고지혈증에 대한 효과

허현, 최빈혜, 김대준, 변준석
대구한의대학교 한의과대학 비계내과학교실

Hypolipemic Effect of "Saengjinyanghyul-tang" water extracts in the Streptozotocin-induced Hyperlipemic SD Rat

Hyun Hur, Bin-Hye Choi, Dae-Jun Kim, Joon-Seok Byun

3rd Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Hanny University

ABSTRACT

In the present study, the therapeutic hypolipemic effect of water extract of *Saengjinyanghyul-tang* (SJYHT), a herbal extract mixture for treatment of diabetes in oriental medicine was tested in Streptozotocin-induced diabetic hyperlipemic SD rats. For detect the therapeutic effects, the test articles were once a day dosed for 28 days by gastric gavage at a dosage 1000, 500 and 250mg/kg from 25 days after STZ-dosing, and the changes on body weight and gains, serum LDL, HDL, Triglyceride and Total Cholesterol levels were observed. In addition, the effects of test articles were compared to that of Simvastatin, a well known hypolipemic agents 10mg/kg-dosing group.

Base on these results, although no meaningful effects were detected on the serum HDL levels, it is concluded that *Saengjinyanghyul-tang* water extracts have relatively good favorable effect treatment of STZ-induced diabetic hyperlipemia because they showed clear evidences inhibit the increase of serum LDL, Triglyceride and Total Cholesterol levels. Therefore, it is expected that *Saengjinyanghyul-tang* extract has favorable potency to development hypolipemic drugs. In addition, about 1000mg/kg of *Saengjinyanghyul-tang* extracts have similar effect compared to that of Simvastatin 10mg/kg. The effective dosage of *Saengjinyanghyul-tang* water extracts in the present study was considered as below 250mg/kg.

Key words : Saengjinyanghyul-tang, Streptozotocin, Hyperlipemia

1. 緒 論

고지혈증은 혈청 중에 총 콜레스테롤이 200mg/dl 이상이거나 중성지방이 180mg/dl 이상을 보이는 경우를 말하며, 보통 고지혈증 자체가 증상을 나타내는 것은 아니지만 혈액 내에 지방 성분이

· 접수일 : 2006년 4월 15일 · 채택일 : 2006년 6월 16일
· 교신저자 : 최빈혜 대구광역시 수성구 상동 165
대구한의대학교 한의과대학 비계내과학교실
전화 : 053-770-2081 Fax : 053-770-2169
E-mail : lella100@naver.com

많으면 혈관 벽에 부착되어 동맥경화(atherosclerosis)를 일으키고, 이로 인해 관상동맥(coronary artery) 심장질환이나 뇌혈관 질환, 말초혈관 폐쇄 등을 발생시킬 수 있다. 고지혈증의 위험 인자는 지방과 콜레스테롤이 많은 음식을 섭취하는 경우, 가족 중에 고지혈증에 걸린 사람이 있는 경우, 경구 피임약이나 에스트로겐(여성 호르몬 제제)을 사용하는 경우, 당뇨병, 갑상선 기능 저하증, 신장병증 및 알코올 중독증 등을 들 수 있다. 또한 고지혈증은 여러 가지 질환의 합병증으로 초래될 수 있으며, 이중 가장 대표적인 것으로, 당뇨병¹⁻²을 들 수 있다. 당뇨병시 현저한 혈청 중 cholesterol의 증가가 초래되는 것으로 알려져 있다.³

현재까지 비교적 독성이 낮은 것으로 알려진 천연물 유래의 추출물에 대한 항고지혈증 효과에 대해 많은 연구가 진행되어져 왔으며, 이들 연구의 대표적인 천연물 추출물로서는 빌립비(*Averrhoa bilimbi*)¹, 백작약(*Radix Paeoniae Rubra*)⁴, 황금(*Scutellaria baicalensis*)⁵, 결명자(*Cassia tora*)⁶, 녹차⁷ 및 창포(*Acorus calamus*)⁸ 추출물 등 많은 추출물에 대한 고지혈증 치료효과가 보고되어져 왔으며, 근래에 들어서는 단일 추출물 뿐만 아니라, 제지복령환⁹ 등 방제 추출물에 대한 효과 역시 검증되고 있다. 고지혈증의 평가기준은 증가된 혈청 중 총 콜레스테롤, LDL(low density lipoprotein), Triglyceride의 감소와 상대적인 HDL(high density lipoprotein)의 증가를 주목적으로 진행되며, 당뇨병시 초래되는 당뇨병성 고지혈증(糖尿病性 高脂血症; diabetic hyperlipemia)은 매우 중요한 당뇨병 합병증 중 하나로¹⁰, Streptozotocin(이하 STZ) 유발 rat 당뇨병 모델에서도 당뇨병성 고지혈증이 초래되며, 이 경우 "STZ 유발 rat 당뇨병성 고지혈증"이라 불리고, 이러한 STZ 유발 rat 당뇨병성 고지혈증 모델에서 여러 가지 천연물 추출물들의 항고지혈증 효과가 평가되어져 왔다.

生津養血湯은 上消를 치료하고 潤肺清胃 및 清

熱生津의 효능이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서生津養血湯은 당뇨병과 관련된 여러 가지 합병증, 특히 고지혈증 등에 뛰어난 효과를 나타낼 것으로 생각되며, STZ 유발 당뇨병성 rat에生津養血湯 전처리 후 간 손상¹¹, 고지혈증¹²에 대한 예방효과 및 혈당 및 체중에 미치는 효과¹³ 역시 보고되어져 있으나, 아직까지 당뇨병성 고지혈증이 유발된 다음生津養血湯의 고지혈증에 대한 평가를 실시한 치유효과에 대한 보고는 찾아볼 수 없다.

본 연구에서는 潤肺清胃 및 清熱生津의 효능이 있는生津養血湯의 당뇨병성 고지혈증에 대한 효과를 확인하기 위하여 STZ 투여 3주 후 rat 당뇨병 모델을 확립한 다음生津養血湯 물 추출물을 매일 일회씩 1000, 500 및 250mg/kg 용량으로 투여한 후, 혈청 중 LDL, HDL, Triglyceride 및 Total Cholesterol의 변화를 관찰하고자 하였다. 또한 실험결과는 현재 고지혈증 및 동맥경화 치료제로 가장 널리 사용되고 있는 Simvastatin 10mg/kg 투여군과 비교하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 실험동물

실험동물은 6주령의 암컷 Sprague-Dawley (SD) rat (Charles River, Japan)를 실험실 환경에 10일간 순화시킨 다음 실험에 사용하였으며, 실험동물은 각 군 당 12마리씩, 총 72마리를 이용하였다. 실험동물은 3마리씩 분리하여 polycarbonate cage에 수용하고, 온도 20-25°C 및 습도 30-35%로 조절된 무균시설에서 사육하였으며, 명암주기는 12 : 12시간으로 조절하였다. 사료 및 음수는 자유롭게 섭취할 수 있도록 공급하였으며, 투여시작일과 최종 부검시 12시간이상 절식시켰다. 실험동물은 picric acid를 이용하여 개체 번호를 식별하였다. 60 마리는 STZ 투여로 당뇨병을

유발하였으며, 12마리는 동일한 양의 생리식염수만을 투여한 다음 정상군으로 사용하였다. 모든 실험동물은 "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [Department of Health, Education, and Welfare Publication (National Institute of Health) 85-23, 1985]"에 준하여 취급하였다.

2. 군 분리

정상군을 제외한 모든 STZ 투여군에서는 STZ 투여 21일 후에 혈당을 측정하여 정상군에 비해 약 40%이상 증가된 실험동물을 당뇨병 유발 실험동물 (혈당 320mg/dl 이상)로 간주하였으며, 당뇨병이 완전히 유발된 실험동물만 선정하여, 체중 차이가 최소화되게 한 군 당 6마리씩 실험에 사용하였으며, 정상군의 경우에는 체중차이가 비교적 적은 6마리만 선정하여 실험에 사용하였다. 본 실험에서는 무처리 정상군, STZ 당뇨병 유발 매체 대조군, STZ 당뇨병성 고지혈증 유발 후 각각 Simvastatin 10mg/kg 투여군 (대조약물), STZ 당뇨병성 유발 후生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군 (이하 T1, T2 및 T3)의 6개 군으로 구분하였다.

3. 약물의 조제 및 투여

1) 조제

본 실험에 사용된 모든 약재는 대구한의대부속 대구한방병원에서 구입하여 정선한 것을 사용하였으며, 처방은 《方藥合編》¹⁴에 수재된生津養血湯으로 1貼의 조성분량은 Table 1와 같다.

2) 추출

선정된 약재 20貼 분량 (696.8g)을 취하여 정제수 4000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator (N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (PVTFD10A; IIShin Lab., Seoul, Korea)를 사용

Table 1. Composition of "Saengiinyanghyul-tang" Used in This Study

Herbs	pharmacological Name	Dose(g)
當歸	Angelicae gigantis Radix	3.75
白芍藥	Paeoniae Radix Alba	3.75
生地黃	Rehmanniae Radix	3.75
麥門冬	Liriopsis Tuber	3.75
川芎	Cnidii Rhizoma	3.00
黃連	Coptidis Rhizoma	3.00
天花粉	Trichosanthis Radix	2.62
知母(蜜炒)	Anemarrhenae Rhizoma	1.87
黃柏(蜜炒)	Phellodendri Cortex	1.87
蓮肉	Nelumbinis Semen	1.87
烏梅	Mume Fructus	1.87
薄荷	Menthae Herba	1.87
甘草	Glycyrrhizae Radix	1.87
Total	13 types	34.84

하여 동결 건조시켜 1貼 당 6.00g, 총 120.05g (수율 약 18.63%)의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

3) 약물의 투여

대조약물 투여군에서는 Simvastatin (Sigma, USA) 10mg/kg을 멸균 증류수에 용해시켜 5ml/kg의 용량으로 매일 1회씩 경구투여하였으며,生津養血湯 물 추출물은 1000, 500 및 250mg/kg을 각각 멸균 증류수에 녹여 매일 1회씩 경구투여하였다. 또한 매체 대조군 및 정상군에서는 동일한 양의 멸균 증류수를生津養血湯 추출물과 동일한 방법으로 투여하였다. 모든 실험물질 및 매체 (vehicle)는 STZ 투여 25일후부터 28일간 경구투여하였다.

4. 당뇨병성 고지혈증의 유발

STZ (Sigma, USA) 60mg/kg을 50mM Citrate Buffer에 녹여 5ml/kg의 농도로 단회 복강 투여하여 당뇨병을 유발하였다. 이때 정상군은 50mM Citrate Buffer만을 동일한 방법으로 동량 주사하였

다. STZ 투여 21일 후에 혈당을 측정하여 정상군에 비해 약 40%이상 증가된 실험동물은 당뇨병 유발 실험동물 (혈당 320mg/dl 이상)로 간주하였다. STZ 투여 21일 후의 혈당량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 97.67 ± 11.91 , 339.00 ± 12.63 , 336.50 ± 24.05 , 336.00 ± 10.35 , 340.00 ± 16.69 및 339.67 ± 12.93 mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈당량의 증가가 인정되었으며, 모든 生津養血湯 물 추출물 투여군 및 Simvastatin 투여군에서도 매체 대조군과 유사한 혈당량이 관찰되었다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 246.08%의 혈당량의 변화를 나타내었으며, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 -0.44, -0.59, 0.59 및 0.49%의 혈당량의 변화를 나타내었다.

5. 채혈 및 혈청분리

모든 실험동물은 STZ 투여 3주 후 ethyl ether로 마취한 다음 안와 정맥총 (orbital plexus)에서 약 1ml의 혈액을 채취하여, 혈당 측정용 NaF tube (Becton Dickinson, USA)와 일반 clotting activator가 함유된 serum 분리관 (Becton Dickinson, USA)에서 혈청을 분리하였으며, 최종 부검시 모든 실험동물은 Rompun® (Xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2mg/kg을 복강 주사하여 진정시키고, Ketalar® (Ketamine hydrochloride, 유한양행) 1mg/kg을 복강 주사하여 마취시킨 다음, 개복하여 복대정맥에서부터 5ml의 혈액을 채혈하였다. 이후 채혈된 혈액은 일반 clotting activator가 함유된 serum 분리관 (Becton Dickinson, USA)에서 혈청을 분리하였다. 모든 혈액은 채혈한 다음 1시간 이내에 3,000rpm으로 10분간 원심 분리하여 혈청 (serum)을 분리하여 사용하였다. 모든 실험동물은 STZ 3주 후 및 최종 희생일에 채혈 전 18시

간 이상 절식시켰다.

6. LDL, HDL, Triglyceride, Total Cholesterol의 측정
 효소법 (enzyme assay)으로 자동 혈액분석장치 (Toshiba 200 FR, Japan)를 이용하여 혈청 중 LDL, HDL, Triglyceride, Total Cholesterol을 mg/dl 단위로 측정하였다.

7. 통계처리

모든 수치는 평균 \pm 표준편차 (n=6)로 나타내었으며, 매체 대조군 또는 정상군과 비교하여 Mann-Whitney Wilcoxon's (MW) test를 실시하여 p value가 0.05 이하일 경우 유의성을 인정하였으며, 통계처리는 SPSS for Windows (Release: 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다. 또한 체중의 변화를 제외한 모든 결과는 매체대조군의 경우 정상군과 비교한 % changes를 아래의 공식으로 산출하였으며, 실험군에서는 매체대조군과 비교한 % changes를 아래의 공식을 이용하여 산출하였다.

% Changes vs. Sham

$$[(\text{Data of Control} - \text{Data of Sham}) / \text{Data of Control}] \times 100$$

% Changes vs. Control

$$[(\text{Data of tested group} - \text{Data of Control}) / \text{Data of tested group}] \times 100$$

또한 약물 투여에 의해 변화된 혈청 중 HDL, LDL, Triglyceride 및 Total Cholesterol 함량의 변화를 관찰하기 위하여 하기의 공식을 이용하여 약물투여 기간 동안의 혈청 중 HDL, LDL, Triglyceride 및 Total Cholesterol 함량 변화량을 산출하였다.

Changes of serum Lipid levels after dosing of test articles

$$= \text{Serum Lipid levels at sacrifice} - \text{Serum Lipid levels at 21 days after STZ-dosing}$$

III. 結 果

1. 혈청 중 HDL 함량의 변화

매체 대조군을 포함한 모든 실험동물의 STZ 투여 21일 후, 최종 부검시 혈청 중 HDL 함량 및 투여 후 혈청 중 HDL 함량 변화량은 Table 2 및 3에 나타내었다.

1) STZ 투여 21일 후의 혈청 중 HDL 함량

STZ 투여 21일 후의 혈청 중 HDL 함량은 Table 2에 나타내었다. STZ 투여 21일 후의 혈청 중 HDL 함량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 58.93 ± 10.83 , 42.96 ± 4.47 , 42.85 ± 4.76 , 43.23 ± 6.64 , 42.55 ± 5.01 및 43.65 ± 4.67 mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 HDL 함량의 감소가 인정되었으며, 모든 生津養血湯 물 추출물 투여군 및 Simvastatin 투여군에서도 매체 대조군과 유사한 혈청 중 HDL 함량이 관찰되었다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 -27.09%의 혈청 중 HDL 함량의 변화를 나타내었으며, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 -0.26, 0.63, -0.97 및 1.59%의 혈청 중 HDL 함량의 변화를 나타내었다 (Table 2).

2) 최종 희생시의 혈청 중 HDL 함량

모든 실험동물의 최종 희생시 혈청 중 HDL 함량의 변화는 Table 2에 나타내었다. 최종 희생시의 혈청 중 HDL 함량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 65.03 ± 10.13 , 31.85 ± 5.38 , 36.12 ± 10.05 , 32.49 ± 7.05 , 32.58 ± 7.13 및 33.13 ± 5.46 mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서는 정상군에 비해 유의성

Table 2. Changes of Serum HDL Levels in STZ-induced Diabetic SD Rat after "Saengjinyanghyul-tang" Extract Dosing (I): Absolute Values.

Group ID	Serum HDL Levels (mg/dl)			
	STZ 21	Changes	At Sacrifice	Changes
Sham	58.93 ± 10.83		65.03 ± 10.13	
Control	$42.96 \pm 4.47^{**}$	-27.09%	$31.85 \pm 5.38^*$	-51.02%
Simvastatin	$42.85 \pm 4.76^{**}$	-0.26%	$36.12 \pm 10.05^*$	13.41%
T1	$43.23 \pm 6.64^{**}$	0.63%	$32.49 \pm 7.05^*$	2.01%
T2	$42.55 \pm 5.01^{**}$	-0.97%	$32.58 \pm 7.13^*$	2.28%
T3	$43.65 \pm 4.67^{**}$	1.59%	$33.13 \pm 5.46^*$	4.00%

Mean \pm S.D., (n=6); 1) Changes vs Sham or Control; * $p < 0.01$ compared to that of Sham (MW test); ** $p < 0.05$ compared to that of Sham (MW test); # $p < 0.01$ compared to that of Control (MW test); ## $p < 0.05$ compared to that of Control (MW test).

있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 HDL 함량의 감소가 인정되었으며, Simvastatin 투여군을 포함하여 모든 生津養血湯 물 추출물 투여군에서도 매체 대조군에 비해 다소 증가되었으나, 유의성은 인정되지 않았다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 -51.02%의 혈청 중 HDL 함량의 변화를 나타내었으나, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 13.41, 2.01, 2.28 및 4.00%의 혈청 중 HDL 함량의 변화를 나타내었다 (Table 2).

3) 투여 후 혈청 중 HDL 함량 변화량

모든 실험동물의 투여 후 혈청 중 HDL 함량 변화량은 Table 3에 나타내었다. 약물 투여기간 동안의 혈청 중 HDL 함량 변화량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 6.10 ± 9.07 , -11.11 ± 3.91 , -6.73 ± 13.43 , -10.74 ± 6.94 , -9.97 ± 7.81 및 -10.52 ± 3.92 mg/dl로 관찰되어, STZ 당뇨병 유발성 매체 대조군에서는 정상군

에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 HDL 함량 변화량의 감소가 인정되었으나, Simvastatin 투여군에서는 매체 대조군에 비해 유의성은 인정되지 않았으나, 현저한 혈청 중 HDL 함량 변화량의 증가가 인정된 반면, 모든 生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 다소 증가된 혈청 중 HDL 함량 변화량의 증가가 관찰되었으나, 유의성은 인정되지 않았고, 용량 의존성 역시 인정되지 않았다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 -282.16%의 혈청 중 HDL 함량 변화량의 변화를 나타내었으나, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 40.43, 4.33, 11.29 및 6.34%의 혈청 중 HDL 함량 변화량의 변화를 나타내었다 (Table 3).

Table 3. Changes of Serum HDL Levels in STZ-Induced Diabetic SD Rat after "Saengjinyanghyul-tang" Extract Dosing (II): Changes after "Saengjinyanghyul-tang" Extracts Dosing.

Group ID	Changes of Serum HDL Levels (mg/dl) ¹⁾	
	Values	Changes ²⁾
Sham	6.10±9.07	
Control	-11.11±3.91*	-282.16%
Simvastatin	-6.73±13.43	40.43%
T1	-10.74±6.94**	4.33%
T2	-9.97±7.81**	11.29%
T3	-10.52±3.92*	6.34%

Mean ± S.D. (n=6): 1) Changes of serum glucose levels after dosing of test articles = Serum HDL levels at sacrifice - Serum HDL levels at 21 days after STZ-dosing; 2) Changes vs Sham or Control: * $p < 0.01$ compared to that of Sham (MW test); ** $p < 0.05$ compared to that of Sham (MW test); # $p < 0.01$ compared to that of Control (MW test); ## $p < 0.05$ compared to that of Control (MW test).

2. 혈청 중 LDL 함량의 변화

매체 대조군을 포함한 모든 실험동물의 STZ 투여 21일 후, 최종 부검시 혈청 중 LDL 함량 및 투여 후 혈청 중 LDL 함량 변화량은 Table 4 및 5에 나타내었다.

Table 4. Changes of Serum LDL Levels in STZ-Induced Diabetic SD Rat after "Saengjinyanghyul-tang" Extract Dosing (I): Absolute Values

Group ID	Serum LDL Levels (mg/dl)			
	STZ 21	Changes ¹⁾	At Sacrifice	Changes ²⁾
Sham	5.50±1.38		5.67±1.21	
Control	16.67±4.03*	203.03%	21.00±2.97*	270.59%
Simvastatin	17.17±2.86*	3.00%	8.00±2.37*#	-61.90%
T1	17.33±2.88*	4.00%	10.17±2.04*#	-51.59%
T2	16.50±3.08*	-1.00%	11.33±2.07*#	-46.03%
T3	16.83±3.76*	1.00%	14.83±3.54*##	-29.37%

Mean ± S.D., (n=6); 1) Changes vs Sham or Control: * $p < 0.01$ compared to that of Sham (MW test); ** $p < 0.05$ compared to that of Sham (MW test); # $p < 0.01$ compared to that of Control (MW test); ## $p < 0.05$ compared to that of Control (MW test).

1) STZ 투여 21일 후의 혈청 중 LDL 함량

STZ 투여 21일 후의 혈청 중 LDL 함량은 Table 4에 나타내었다. STZ 투여 21일 후의 혈청 중 LDL 함량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 5.50 ± 1.38 , 16.67 ± 4.03 , 17.17 ± 2.86 , 17.33 ± 2.88 , 16.50 ± 3.08 및 16.83 ± 3.76 mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 LDL 함량의 증가가 인정되었으며, 모든 生津養血湯 물 추출물 투여군 및 Simvastatin 투여군에서도 매체 대조군과 유사한 혈청 중 LDL 함량이 관찰되었다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 203.03%의 혈청

중 LDL 함량의 변화를 나타내었으며, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 3.00, 4.00, -1.00 및 1.00%의 혈청 중 LDL 함량의 변화를 나타내었다 (Table 4).

2) 최종 희생시의 혈청 중 LDL 함량

모든 실험동물의 최종 희생시 혈청 중 LDL 함량의 변화는 Table 4에 나타내었다. 최종 희생시의 혈청 중 LDL 함량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군,生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 5.67 ± 1.21 , 21.00 ± 2.97 , 8.00 ± 2.37 , 10.17 ± 2.04 , 11.33 ± 2.07 및 14.83 ± 3.54 mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 LDL 함량의 증가가 인정되었으나, Simvastatin 투여군을 포함하여 모든生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 혈청 중 LDL 함량의 감소가 인정되었다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 270.59%의 혈청 중 LDL 함량의 변화를 나타내었으나, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 -61.90, -51.59, -46.03 및 -29.37%의 혈청 중 LDL 함량의 변화를 나타내었다 (Table 4).

3) 투여 후 혈청 중 LDL 함량 변화량

모든 실험동물의 투여 후 혈청 중 LDL 함량 변화량은 Table 5에 나타내었다. 약물 투여기간 동안의 혈청 중 LDL 함량 변화량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군,生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 0.17 ± 1.47 , 4.33 ± 2.94 , -9.17 ± 3.43 , -7.17 ± 3.31 , -5.17 ± 3.25 및 -2.00 ± 4.94 mg/dl로 관찰되어, STZ 당뇨병 유발성 매체 대조군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 혈청 중 LDL 함량 변화량의 증가가 인정되었으나, Simvastatin 투여군에서는 매체 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중

LDL 함량의 감소가 인정되었고, 모든生津養血湯 물 추출물 투여군에서도 매체 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 투여 용량 의존적인 혈청 중 LDL 함량 변화량의 감소가 인정되었다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 2500.00%의 혈청 중 LDL 함량 변화량의 변화를 나타내었으나, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 -311.54, -265.38, -219.23 및 -146.15%의 혈청 중 LDL 함량 변화량의 변화를 나타내었다 (Table 5).

Table 5. Changes of Serum LDL Levels in STZ-Induced Diabetic SD Rat after "Saengjinyanghyul-tang" Extract Dosing (II): Changes after "Saengjinyanghyul-tang" Extracts Dosing.

Group ID	Changes of Serum LDL Levels (mg/dl)	
	Values	Changes ²⁾
Sham	0.17±1.47	
Control	4.33±2.94*##	2500.00%
Simvastatin	-9.17±3.43*#	-311.54%
T1	-7.17±3.31*#	-265.38%
T2	-5.17±3.25**#	-219.23%
T3	-2.00±4.94*##	-146.15%

Mean ± S.D. (n=6); 1) Changes of serum glucose levels after dosing of test articles = Serum LDL levels at sacrifice - Serum LDL levels at 21 days after STZ-dosing; 2) Changes vs Sham or Control: * $p < 0.01$ compared to that of Sham (MW test); ** $p < 0.05$ compared to that of Sham (MW test); # $p < 0.01$ compared to that of Control (MW test); ## $p < 0.05$ compared to that of Control (MW test).

4. 혈청 중 Triglyceride 함량의 변화

매체 대조군을 포함한 모든 실험동물의 STZ 투여 21일 후, 최종 부검시 혈청 중 Triglyceride 함량

및 투여 후 혈청 중 Triglyceride 함량 변화량은 Table 6 및 7에 나타내었다.

1) STZ 투여 21일 후의 혈청 중 Triglyceride 함량

STZ 투여 21일 후의 혈청 중 Triglyceride 함량은 Table 6에 나타내었다. STZ 투여 21일 후의 혈청 중 Triglyceride 함량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 16.67 ± 4.84 , 431.50 ± 55.82 , 432.33 ± 64.68 , 429.33 ± 40.84 , 432.67 ± 56.10 및 443.67 ± 52.98 mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 Triglyceride 함량의 증가가 인정되었으며, 모든 生津養血湯 물 추출물 투여군 및 Simvastatin 투여군에서도 매체 대조군과 유사한 혈청 중 Triglyceride 함량이 관찰되었다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 2489.00%의 혈청 중 Triglyceride 함량의 변화를 나타내었으며, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 0.19, -0.50, 0.27 및 2.82%의 혈청 중 Triglyceride 함량의 변화를 나타내었다 (Table 6).

2) 최종 희생시의 혈청 중 Triglyceride 함량

모든 실험동물의 최종 희생시 혈청 중 Triglyceride 함량의 변화는 Table 6에 나타내었다. 최종 희생시의 혈청 중 Triglyceride 함량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 17.50 ± 2.74 , 852.17 ± 117.35 , 288.50 ± 50.16 , 390.50 ± 83.27 , 558.00 ± 125.42 및 624.17 ± 162.97 mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 Triglyceride 함량의 증가가 인정되었으나, Simvastatin 투여군을 포함하여 모든 生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 혈청 중 Triglyceride 함량의 감소가 인정되었다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 4769.52%의 혈청 중 Triglyceride 함량

의 변화를 나타내었으나, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 -66.15, -54.18, -34.52 및 -26.76%의 혈청 중 Triglyceride 함량의 변화를 나타내었다 (Table 6).

Table 6. Changes of Serum Triglyceride Levels in STZ-Induced Diabetic SD Rat after "Saengjinyanghul-tang" Extract Dosing (I): Absolute Values.

Group ID	Changes of Serum Triglyceride Levels (mg/dl)	
	Values	Changes ²⁾
Sham	0.83±3.76	
Control	420.67±103.17*	50380.00%
Simvastatin	-143.83±40.86*#	-194.19%
T1	-38.83±110.44*#	-109.23%
T2	125.33±102.24*#	-70.21%
T3	180.50±155.60**	-57.09%

Mean ± S.D. (n=6): 1) Changes of serum glucose levels after dosing of test articles = Serum Triglyceride levels at sacrifice - Serum Triglyceride levels at 21 days after STZ-dosing; 2) Changes vs Sham or Control; * $p < 0.01$ compared to that of Sham (MW test); ** $p < 0.05$ compared to that of Sham (MW test); # $p < 0.01$ compared to that of Control (MW test); ## $p < 0.05$ compared to that of Control (MW test).

3) 투여 후 혈청 중 Triglyceride 함량 변화량

모든 실험동물의 투여 후 혈청 중 Triglyceride 함량 변화량은 Table 7에 나타내었다. 약물 투여기간 동안의 혈청 중 Triglyceride 함량 변화량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 0.83 ± 3.76 , 420.67 ± 103.17 , -143.83 ± 40.86 , -38.83 ± 110.44 , 125.33 ± 102.24 및 180.50 ± 155.60 mg/dl로 관찰되어, STZ 당뇨병 유발성 매체 대조군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 Triglyceride 함량 변화량의 증가가 인정되

었으나, Simvastatin 투여군에서는 매체 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 Triglyceride 함량의 감소가 인정되었고, 모든生津養血湯 물 추출물 투여군에서도 매체 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 투여 용량 의존적인 혈청 중 Triglyceride 함량 변화량의 감소가 인정되었다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 50380.00%의 혈청 중 Triglyceride 함량 변화량의 변화를 나타내었으나, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 -134.19, -109.23, -70.21 및 -57.09%의 혈청 중 Triglyceride 함량 변화량의 변화를 나타내었다 (Table 7).

Table 7. Changes of Serum Triglyceride Levels in STZ-Induced Diabetic SD Rat after "Saengjinyanghyul-tang" Extract Dosing (II): Changes after "Saengjinyanghyul-tang" Extracts Dosing.

Group ID	Changes of Serum Triglyceride Levels (mg/dl)	
	Value	Changes
Sham	0.83±3.76	
Control	420.67±103.17*	50380.00%
Simvastatin	-143.83±40.86**	-134.19%
T1	-38.83±110.44#	-109.23%
T2	125.33±102.24**	-70.21%
T3	180.50±155.60**	-57.09%

Mean ± S.D. (n=6): 1) Changes of serum glucose levels after dosing of test articles = Serum Triglyceride levels at sacrifice - Serum Triglyceride levels at 21 days after STZ-dosing; 2) Changes vs Sham or Control: * $p < 0.01$ compared to that of Sham (MW test); ** $p < 0.05$ compared to that of Sham (MW test); # $p < 0.01$ compared to that of Control (MW test); ## $p < 0.05$ compared to that of Control (MW test).

5. 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 변화

매체 대조군을 포함한 모든 실험동물의 STZ 투여 21일 후, 최종 부검시 혈청 중 Total Cholesterol 함량 및 투여 후 혈청 중 Total Cholesterol 함량 변화량은 Table 8 및 9에 나타내었다.

1) STZ 투여 21일 후의 혈청 중 Total Cholesterol 함량

STZ 투여 21일 후의 혈청 중 Total Cholesterol 함량은 Table 8에 나타내었다. STZ 투여 21일 후의 혈청 중 Total Cholesterol 함량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군,生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 59.67 ± 7.37 , 89.83 ± 13.09 , 89.67 ± 11.08 , 89.67 ± 17.06 , 90.17 ± 20.26 및 90.33 ± 12.19 mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 증가가 인정되었으며, 모든生津養血湯 물 추출물 투여군 및 Simvastatin 투여군에서도 매체 대조군과 유사한 혈청 중 Total Cholesterol 함량이 관찰되었다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 50.56%의 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 변화를 나타내었으며, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 -0.19, -0.19, 0.37 및 0.56%의 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 변화를 나타내었다 (Table 8).

2) 최종 희생시의 혈청 중 Total Cholesterol 함량

모든 실험동물의 최종 희생시 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 변화는 Table 8에 나타내었다. 최종 희생시의 혈청 중 Total Cholesterol 함량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin 10mg/kg 투여군,生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 60.33 ± 8.52 , 102.83 ± 19.02 , 55.50 ± 13.38 , 70.83 ± 18.62 , 80.67 ± 12.68 및 92.00 ± 18.84 mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 증가가 인정되었으나,

250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군을 제외한 모든 生津養血湯 물 추출물 투여군 및 Simvastatin 투여군에서는 매체 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 감소가 인정되었다. 또한 250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군에서도 매체 대조군에 비해 현저한 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 감소가 관찰되었으나, 유의성은 인정되지 않았다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 70.44%의 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 변화를 나타내었으나, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 -46.03, -31.12, -21.56 및 -10.53%의 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 변화를 나타내었다 (Table 8).

10mg/kg 투여군, 生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군에서 각각 0.67 ± 13.05 , 13.00 ± 9.72 , -34.17 ± 22.52 , -18.83 ± 18.71 , -9.50 ± 16.75 및 1.67 ± 18.83 mg/dl로 관찰되어, STZ 당뇨병 유발성 매체 대조군에서는 정상군에 비해 현저한 혈청 중 Total Cholesterol 함량 변화량의 증가가 인정되었으나, Simvastatin 투여군에서는 매체 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$) 혈청 중 Total Cholesterol 함량 변화량의 감소가 인정되었고, 250 mg/kg 투여군을 제외한 모든 生津養血湯 물 추출물 투여군에서도 매체 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 혈청 중 Total Cholesterol 함량 변화량의 감소가 인정되었다. 또한 250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군에서도 유의성은 인정되지 않았으나, 매체 대조군에 비해 현저한 혈청 중 Total Cholesterol 함량 변화량의 감소가 인정되

Table 8. Changes of Serum Total Cholesterol Levels in STZ-Induced Diabetic SD Rat after "Saengjinyanghyul-tang" Extract Dosing (I): Absolute Values.

Group ID	Serum Total Cholesterol Levels (mg/dl)			
	STZ 21	Changes ¹⁾	At Sacrifice	Changes
Sham	59.67±7.37		60.33±8.52	
Control	89.83±13.09*	50.56%	102.83±19.02*	70.44%
Simvastatin	89.67±11.08*	-0.19%	55.50±13.38#	-46.03%
T1	89.67±17.06*	-0.19%	70.83±18.62**	-31.12%
T2	90.17±20.26**	0.37%	80.67±12.68**##	-21.56%
T3	90.33±12.19*	0.56%	92.00±18.84**	-10.53%

Mean ± S.D., (n=6); 1) Changes vs Sham or Control: * $p<0.01$ compared to that of Sham (MW test); ** $p<0.05$ compared to that of Sham (MW test); # $p<0.01$ compared to that of Control (MW test); ## $p<0.05$ compared to that of Control (MW test).

3) 투여 후 혈청 중 Total Cholesterol 함량 변화량
 모든 실험동물의 투여 후 혈청 중 Total Cholesterol 함량 변화량은 Table 9에 나타내었다. 약물 투여기간 동안의 혈청 중 Total Cholesterol 함량 변화량은 정상군, 매체 대조군, Simvastatin

었다. 한편 매체 대조군은 정상군에 비해 1850.00%의 혈청 중 Total Cholesterol 함량 변화량의 변화를 나타내었으나, Simvastatin 10mg/kg 투여군, 1000, 500 및 250mg/kg의 生津養血湯 물 추출물 투여군에서는 매체 대조군에 비해 각각 -362.82, -244.87, -173.08 및 -87.18%의 혈청 중 Total Cholesterol 함

량 변화량의 변화를 나타내었다 (Table 9).

Table 9. Changes of Serum Total Cholesterol Levels in STZ-Induced Diabetic SD Rat after "Saengjinyanghyul-tang" Extract Dosing (II): Changes after "Saengjinyanghyul-tang" Extracts Dosing.

Group ID	Changes of Serum Total Cholesterol Levels (mg/dl)	
	Value	Changes ²
Sham	0.67±13.05	
Control	13.00±9.72	1850.00%
Simvastatin	-34.17±22.52**.#	-362.82%
T1	-18.83±18.71 [#]	-244.87%
T2	-9.50±16.75**	-173.08%
T3	1.67±18.83	-87.18%

Mean ± S.D. (n=6): 1) Changes of serum glucose levels after dosing of test articles = Serum Total Cholesterol levels at sacrifice - Serum Total Cholesterol levels at 21 days after STZ-dosing; 2) Changes vs Sham or Control: * p<0.01 compared to that of Sham (MW test); ** p<0.05 compared to that of Sham (MW test); # p<0.01 compared to that of Control (MW test); ## p<0.05 compared to that of Control (MW test).

IV. 考 察

현재 고지혈증의 치료는 주로 식이요법을 실시 하고 있으며, 약물요법으로는 혈청 중 지질을 조절 할 수 있는 지질저해제 (cholestyramine, gemfibrozil, simvastatin, niacin, probucol), 과산화 지질 제거제 (비타민 A.C.E 및 selenium) 등이 있으나, 현재에는 HMG CoA reductase인 statin 계열 약물이 가장 흔히 사용되고 있고, 이중 가장 대표적인 것이 Simvastatin(상품명: Zocor)이며, 이 Simvastatin의 항고지혈 효과는 이미 여러 가지 모

델에서 평가되어져 왔고, 현재 다른 종류의 고지혈 증 치료제의 개발에 있어 가장 흔히 사용되어지는 reference drug이다¹⁵⁻¹⁹.

고지혈증에 대한 천연물 유래 추출물의 효과에 대해서도 많은 연구가 진행되어져 왔으며 즉, 빌립 비 (*Averrhoa bilimbi*) 추출물의 고지혈증에 대한 치료효과가 고지방사료 섭취로 유발된 rat에서 보고되어 졌으며¹, 백작약 (*Radix Paeoniae Rubra*)⁴, 황금 (*Scutellaria baicalensis*) 추출물의 효과가 산 화지방 섭취로 유발된 rat에서⁵, 결명자 (*Cassia tora*) 추출물의 효과가 triton 유발 고지혈증 모델 에서⁶, 녹차 추출물의 효과가 고지혈증 환자에서⁷ 각각 평가되어져 왔으며, 방제로는 계지부령환⁹ 등의 효과 역시 고지방사료 섭취로 유발된 rabbit 모델에서 평가되어져 왔다.

生津養血湯의 당뇨병성 고지혈증에 대한 효과를 확인하기 위하여 STZ 유발 당뇨병성 고지혈증 SD Rat 모델을 이용하여 평가하였다. 또한 STZ 유발 당뇨병성 고지혈증 모델에서 현저한 혈당 상승은 기본적인 소견으로 이러한 혈당 상승에 의해 실험 동물의 고지혈증 상태를 비교적 쉽게 판단할 수 있다²⁰⁻²⁵. 본 실험에서도 모든 STZ 투여군에서는 현저한 혈당 상승이 인정되었으며, 개체 차이에 의한 오류를 줄이기 위해 모든 투여군에서는 서로 유사한 혈당을 보이는 실험동물로 군분리를 실시 하였다.

한편生津養血湯은 당귀 (當歸, *Angelicae gigantis Radix*), 백작약 (白芍藥, *Paeoniae Radix Alba*), 생지황 (生地黃, *Rehmanniae Radix*), 맥문 동 (麥門冬, *Liriope Tuber*), 천궁 (川芎, *Cnidii Rhizoma*), 황련 (黃連, *Coptidis Rhizoma*), 천화분 (天花粉, *Trichosanthis Radix*), 지모 (知母, *Anemarrhenae Rhizoma*), 황백 (黃柏, *Phellodendri Cortex*), 연자육 (蓮子肉, *Nelumbinis Semen*), 오 매 (烏梅, *Mume Fructus*), 박하 (薄荷, *Menthae Herba*) 및 감초 (甘草, *Glycyrrhizae Radix*) 등 13

개 약재로 구성되어 있으며, 潤肺清胃 및 清熱生津의 효능이 있는 것으로 알려져 있다.

고지혈증시 현저한 혈청 중 LDL의 상승이 초래되며, 상승된 LDL의 감소는 약물의 유효성 평가에 매우 중요한 지표가 된다²⁶. 즉, Minhajuddin 등²⁷은 barn oil의 효과를 고지방사료 섭취로 유발된 고지혈증 모델에서 상승된 LDL의 수치 감소로 평가하였으며, ginsenoside-Rb²⁸ 및 Simvastatin²⁹의 효과 역시 고지혈증 모델에서 상승된 LDL의 수치 감소로 평가되었다. 본 연구에서도 이전의 연구들²⁶⁻²⁹에서와 유사하게 매체 대조군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 혈청 중 LDL 함량의 증가가 관찰되었으나, 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 투여 용량 의존적으로 혈청 중 LDL 함량의 증가가 억제되는 것으로 관찰되어, 生津養血湯 물 추출물이 당뇨병성 고지혈증시 초래되는 LDL 증가의 감소에 매우 효과적인 것으로 판단되었으며, Simvastatin 투여군에서도 군에서도 매체대조군에 비해 유의성 있는 혈청 중 LDL 함량의 감소가 관찰되었다. 또한 혈청 중 LDL 함량의 감소 정도는 1000mg/kg의 生津養血湯 물 추출물이 Simvastatin 10mg/kg과 유사한 것으로 관찰되었다. 한편 본 실험에 사용된 최소 용량인 250mg/kg 투여군에서도 유의성 있는 혈청 중 LDL 함량 및 변화량의 감소가 인정되어, 더 낮은 저용량에서의 평가 역시 필요할 것으로 생각된다.

고지혈증시 증가된 LDL 보다 HDL의 감소가 더 치명적인 합병증을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있다²⁶. 또한 HDL의 증가 역시 고지혈증 치료제의 약효 평가에 중요한 자료가 되고 있다¹⁻². 본 실험의 결과, STZ 투여 후 현저한 혈청 중 HDL의 감소가 인정되었으나, 이러한 혈청 중 HDL의 감소가 Simvastatin 투여에 의해 유의성은 인정되지 않았으나, 비교적 효과적으로 억제되었다. 한편 生津養血湯 물 추출물 투여군에서도 유의성은 인정되지 않았으나, 미약한 혈청 중 HDL의

증가가 인정되었으나, 용량 의존성이 전혀 인정되지 않아 生津養血湯 물 추출물이 고지혈증시 초래되는 혈청 중 HDL의 함량 감소에는 별 다른 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

고지혈증시 현저한 혈청 중 Triglyceride의 상승이 초래되며, 상승된 Triglyceride의 감소는 약물의 유효성 평가에 매우 중요한 지표가 된다³⁰. 즉, Olsson 등³¹은 bovine growth hormone의 효과를 고지방사료 섭취로 유발된 고지혈증 모델에서 상승된 Triglyceride 수치 감소로 평가하였으며, 콩의 일종인 *Glycine tomentella* 추출물³², 여주 추출물³³ 및 squalene³⁴ 등의 효과 역시 고지혈증 모델에서 증가된 Triglyceride의 수치 감소로 평가되었다. 본 연구에서도 이전의 연구들³⁰⁻³⁴에서와 유사하게 매체 대조군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 혈청 중 Triglyceride 함량의 증가가 관찰되었으며, 투여 기간 동안의 변화량 역시 유의성 있는 증가를 나타내었으나, 이러한 혈청 중 Triglyceride 함량의 증가가 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 투여 용량 의존적으로 억제되는 것으로 관찰되어, 生津養血湯 물 추출물이 당뇨병성 고지혈증시 초래되는 Triglyceride 증가 억제에 매우 효과적인 것으로 판단되었으며, Simvastatin 투여군에서도 매체대조군에 비해 유의성 있는 혈청 중 Triglyceride 함량의 감소가 관찰되었다. 또한 혈청 중 Triglyceride 함량의 감소 정도는 1000mg/kg의 生津養血湯 물 추출물이 Simvastatin 10mg/kg과 유사한 것으로 관찰되었다. 한편 본 실험에 사용된 최소 용량인 250mg/kg 투여군에서도 유의성 있는 혈청 중 Triglyceride 함량 및 변화량의 감소가 인정되어, 더 낮은 저용량에서의 평가 역시 필요할 것으로 생각된다.

고지혈증시 현저한 혈청 중 Total Cholesterol의 상승이 초래되며, 상승된 Total Cholesterol의 감소는 약물의 유효성 평가에 매우 중요한 지표가 된다³⁵. 즉, Zhan과 Ho³⁶는 콩 단백질의 효과를 Total Cholesterol 수치 감소로 평가하였으며, 식물 유래

의 sterol과 stanol ester³⁷ 및 새우 추출물³⁸ 등의 효과 역시 고지혈증 모델에서 증가된 Total Cholesterol의 수치 감소로 평가되었다. 본 연구에서도 이전의 연구들³⁵⁻³⁸에서와 유사하게 매체대조군에서는 정상군에 비해 유의성 있는 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 증가가 관찰되었으나, 이러한 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 증가가生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 투여 용량 의존적으로 억제되는 것으로 관찰되어,生津養血湯 물 추출물이 당뇨병성 고지혈증시 초래되는 Total Cholesterol 증가 억제에 매우 효과적인 것으로 판단되었으며, Simvastatin 투여군에서도 군에서도 매체대조군에 비해 유의성 있는 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 감소가 관찰되었다. 또한 혈청 중 Total Cholesterol 함량의 감소 정도는 1000mg/kg의生津養血湯 물 추출물이 Simvastatin 10mg/kg과 유사한 것으로 관찰되었다. 한편 본 실험에 사용된 최소 용량인 250mg/kg 투여군에서도 어느 정도 현저한 혈청 중 Total Cholesterol의 함량 감소가 관찰되었으나, 유의성은 인정되지 않아, 혈청 중 Total Cholesterol에 대한生津養血湯 물 추출물의 유효농도는 250mg/kg 전후로 생각된다.

이상에서潤肺清胃 및 清熱生津의 효능이 있는生津養血湯의 당뇨병성 고지혈증에 대한 효과를 확인하기 위하여, 현재 고지혈증 및 동맥경화 치료제로 가장 널리 사용되고 있는 Simvastatin 10mg/kg을 대조약물로 STZ 투여 3주 후 rat 당뇨병 모델을 확립한 다음生津養血湯 물 추출물을 매일 일회씩 1000, 500 및 250mg/kg 용량으로 투여한 후, 체중의 변화, 혈청 중 LDL, HDL, Triglyceride 및 Total Cholesterol의 변화를 관찰한 결과,生津養血湯 물 추출물은 당뇨병성 고지혈증 SD rat 모델에서 혈청 중 HDL의 감소에 대해서는 별다른 효과를 나타내지 않는 것으로 관찰되었으나, 혈청 중 LDL, Triglyceride 및 Total Cholesterol의 상승을 효과적으로 억제하는 것으로 관찰되어, 고지혈증에 대한 치료제로서 매우 유용할 것으로 판단되며,

1000mg/kg의生津養血湯 물 추출물 투여는 Simvastatin 10mg/kg 투여와 유사한 효과를 나타낼 것으로 기대된다. 또한,生津養血湯 물 추출물 250 mg/kg 투여군에서도 어느 정도 유효한 효과가 인정되어 본 실험의 결과生津養血湯 물 추출물의 당뇨병성 고지혈증 SD rat에 대한 유효농도는 250 mg/kg 이하로 예상된다.

參考 文獻

1. Tan BK, Tan CH, Pushparaj PN. Anti-diabetic activity of the semi-purified fractions of *Averrhoa bilimbi* in high fat diet fed-streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 2005;76:2827-39.
2. Pari L, Amarnath Satheesh M. Antidiabetic effect of *Boerhavia diffusa*: effect on serum and tissue lipids in experimental diabetes. *J Med Food.* 2004;7:472-6.
3. Herrera-Arellano A, Aguilar-Santamaria L, Garcia-Hernandez B, Nicasio-Torres P, Tortoriello J. Clinical trial of *Cecropia obtusifolia* and *Marrubium vulgare* leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics *Phytomedicine.* 2004;11:561-6.
4. Zhu HM, Zhu BD. Experimental study on preventive effect of *Radix Paeoniae Rubra* to restenosis after carotid balloon injury in high fat-diet rabbits *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2004;24:538-540.
5. Regulska-Ilow B, Biernat J, Grajeta H, Ilow R, Drzewicka M. Influence of bioflavonoids from the radix extract of *Scutellaria baicalensis* on the level of serum lipids, and the development of laboratory rats fed with fresh and oxidized fats. *Nahrung.* 2004;48:123-8.
6. Patil UK, Saraf S, Dixit VK. Hypolipidemic

- activity of seeds of *Cassia tora* Linn. J Ethnopharmacol. 2004;90:249-52.
7. Maron DJ, Lu GP, Cai NS, Wu ZG, Li YH, Chen H, Zhu JQ, Jin XJ, Wouters BC, Zhao J. Cholesterol-lowering effect of a theaflavin-enriched green tea extract: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2003;163:1448-53.
 8. Parab RS, Mengi SA. Hypolipidemic activity of *Acorus calamus* L. in rats. Fitoterapia. 2002;73:451-5.
 9. Kim BJ, Kim YK, Park WH, Ko JH, Lee YC, Kim CH. A water-extract of the Korean traditional formulation Geiji-Bokryung-Hwan reduces atherosclerosis and hypercholesteremia in cholesterol-fed rabbits. Int Immunopharmacol. 2003;3:723-34.
 10. Maiti R, Das UK, Ghosh D. Attenuation of hyperglycemia and hyperlipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats by aqueous extract of seed of *Tamarindus indica*. Biol Pharm Bull. 2005;28(7):1172-6.
 11. 김신석, 최종원, 이경희, 김석환, 이철완. 고혈당 쥐의 간 대사효소계에 미치는 생진양혈탕(生津養血湯)의 영향. 한의학회지. 1995;16(2):320-36.
 12. 김신석, 최종원, 이경희, 이철완. 생진양혈탕(生津養血湯)이 고혈당 쥐의 혈중지질성분에 미치는 영향. 한의학회지. 1995;16(2):337-47.
 13. 김신석, 최종원, 이철완. 고혈당 쥐의 췌장(膵臟) 효소활성에 미치는 생진양혈탕(生津養血湯)의 영향. 한의학회지. 1995;15(2):429-44.
 14. 黃度淵. 方藥合編. 서울:南山堂; 1992.p.186-7.
 15. Jandeleit-Dahm K, Cao Z, Cox AJ, Kelly DJ, Gilbert RE, Cooper ME. Role of hyperlipidemia in progressive renal disease: focus on diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl. 1999;71:S31-6.
 16. Ceriello A. Nitrotyrosine: new findings as a marker of postprandial oxidative stress. Int J Clin Pract Suppl. 2002;129:51-8.
 17. Koh KK, Son JW, Ahn JY, Kim DS, Jin DK, Kim HS, Han SH, Seo YH, Chung WJ, Kang WC, Shin EK. Simvastatin combined with ramipril treatment in hypercholesterolemic patients. Hypertension. 2004;44(2):180-5.
 18. Miller M, Dobs A, Yuan Z, Battisti WP, Borisute H, Palmisano J. Effectiveness of simvastatin therapy in raising HDL-C in patients with type 2 diabetes and low HDL-C. Curr Med Res Opin. 2004;20(7):1087-94.
 19. Miwa S, Watada H, Omura C, Takayanagi N, Nishiyama K, Tanaka Y, Onuma T, Kawamori R. Anti-oxidative effect of fluvastatin in hyperlipidemic type 2 diabetic patients. Endocr J. 2005;52(2):259-64.
 20. Akhiani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats. J Pharm Pharmacol. 2004;56(1):101-5.
 21. Anjaneyulu M, Chopra K. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004;31(4):244-8.
 22. Kanter M, Coskun O, Korkmaz A, Oter S. Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2004;279(1):685-91.
 23. Wu HS, Xu JH, Chen LZ, Sun JJ. Studies on anti-hyperglycemic effect and its mechanism

- of *Dendrobium candidum*. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2004;29(2):160-3.
24. Bhandari U, Kanojia R, Pillai KK. Effect of ethanolic extract of *Zingiber officinale* on dyslipidaemia in diabetic rats. J Ethnopharmacol. 2005;97(2):227-30.
 25. Hu SH, Wang JC, Lien JL, Liaw ET, Lee MY. Antihyperglycemic effect of polysaccharide from fermented broth of *Pleurotus citrinopileatus*. Appl Microbiol Biotechnol. 2005;7:1-7.
 26. Forrester JS, Makkar R, Shah PK. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition: an update for clinicians. Circulation. 2005;111:1847-54.
 27. Minhajuddin M, Beg ZH, Iqbal J. Hypolipidemic and antioxidant properties of tocotrienol rich fraction isolated from rice bran oil in experimentally induced hyperlipidemic rats. Food Chem Toxicol. 2005;43:747-53.
 28. Zhang XM, Qu SC, Sui DY, Yu XF, Lu ZZ. Effects of ginsenoside-Rb on blood lipid metabolism and anti-oxidation in hyperlipidemia rats Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2004;9:1085-8.
 29. Zdrengeha D, Gligor E, Ossian V, Pop D. The effect of simvastatin associated with ranitidine and alcohol upon serum lipids. Rom J Intern Med. 2004;42:143-8.
 30. Milonis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, Athyros VG, Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. Am Heart J. 2004;148:635-40.
 31. Olsson B, Bohlooly-YM, Fitzgerald SM, Frick E, Ljungberg A, Ahren B, Tornell J, Bergstrom G, Oscarsson J. Bovine growth hormone transgenic mice are resistant to diet-induced obesity but develop hyperphagia, dyslipidemia, and diabetes on a high-fat diet. Endocrinology. 2005;146:920-30.
 32. Ko YJ, Wu YW, Lin WC. Hypolipidemic effect of *Glycine tomentella* root extract in hamsters. Am J Chin Med. 2004;32:57-63.
 33. Senanayake GV, Maruyama M, Shibuya K, Sakono M, Fukuda N, Morishita T, Yukizaki C, Kawano M, Ohta H. The effects of bitter melon (*Momordica charantia*) on serum and liver triglyceride levels in rats. J Ethnopharmacol. 2004;91:257-62.
 34. Shin DH, Heo HJ, Lee YJ, Kim HK. *Amaranth squalene* reduces serum and liver lipid levels in rats fed a cholesterol diet. Br J Biomed Sci. 2004;61:11-4.
 35. Kamada T, Hata J, Kusunoki H, Ito M, Tanaka S, Kawamura Y, Chayama K, Haruma K. Eradication of *Helicobacter pylori* increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. Dig Liver Dis. 2005;37:39-43.
 36. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. Am J Clin Nutr. 2005;81:397-408.
 37. O'Neill FH, Brynes A, Mandeno R, Rendell N, Taylor G, Seed M, Thompson GR. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2004;14:133-42.
 38. Seok SH, Park JH, Cho SA, Choi SA, Park JH. Cholesterol lowering effect of SG-GN3, the extract of salted and fermented small shrimps, *Acetes japonicus*, in Triton WR-1339 or high cholesterol-diet induced hypercholesterolemic rats. J Ethnopharmacol. 2004;91:231-5.