

清肝逍遙散加味方이 생쥐의 고지혈증에 미치는 영향

백용주*, 양승정**, 박혜선**, 김경수***, 홍석*, 전상윤*
동신대학교 한의과대학 내과학교실*, 동신대학교 순천한방병원**,
동신대학교 한의과대학 방사선과교실***

ABSTRACT

Effect of Cheunggansoyosan-gamibang on Hyperlipidemic mice

Yong-Ju Baek*, Seung-Jung Yang**, Hye-Sun Park**, Kyoung-Su Kim***, Seok Hong*, Sang-Yoon Jeon*
Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University,
Sun Cheon Oriental Medicine Hospital, Dong-Shin University**,
Department of Radiology, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University***

Hyperlipidemia is one of dangerous factors causing the arteriosclerosis. For the study of Cheunggansoyosan-gamibang(CGSYS) on antihyperlipidemic effect, we had fed mice divided to three groups(basal diet, hyperlipidemic diet, hyperlipidemic diet + CGSYS), and observed the change of weight, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, sGOT, sGPT on the serum per every 7days for 6weeks. Also to compensate for the results above, we had tested rat liver.

The results of this Study were obtained as fallows :

1. Cholesterol change on blood was decreased by CGSYS.
2. Total cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol were significantly decreased by CGSYS.
3. HDL-cholesterol was significantly increased by CGSYS.

-
- 교신저자 : 전상윤
 - 광주시 남구 월산2동 동신대 한방병원
 - Tel : 062-350-7207, Fax : 062-366-1882, E-mail : damiano70@hanmail.net
 - 접수 : 2006/ 5/ 9 수정 : 2006/ 6/ 2 채택 : 2005/ 6/ 8

4. sGPT was significantly decreased by CGSYS.

5. sGOT was not changed by CGSYS.

6. In case of supplying CGSYS, fatty degeneration was not observed in liver portal area.

This study suggests that Cheunggansoyosan-gamibang was significant effect with hyperlipidemia.

Key Word : Hyperlipidemia, Cheunggansoyosan-gamibang

I. 緒 論

최근 우리의 식생활이 점차 서구화되어 가면서 동맥경화증으로 인한 심혈관질환의 발병률이 증가하고 있다. 동맥경화증의 주요위험인자인 고지혈증은 혈중 콜레스테롤이나 중성지방 농도가 비정상적으로 높은 상태로써 유전적 이상이나 환경적 요인에 의해 발생할 수 있다^{1,2}.

고지혈증은 한의학에서 膏粱厚味를 과식하거나脾胃의 氣化作用이 失調되어 濕濁이나 痰濁이 內生하고 이로 인해 瘀血이 발생하여 瘀血과 痰飲이 서로 결합하여 經脈에 阻滯되어 생긴다고 보고 있다^{3,4}.

清肝逍遙散은 《太平惠民和劑局方》⁵의 逍遙散에 理氣開鬱하는 香附子를 君으로 하고 疏肝解鬱瀉火하는 青皮, 梔子를 가미한 처방⁶으로, 《晴崗醫鑑》⁷에 수록되어 있으며 肝膽火鬱로 似寒似熱, 胸脇煩滿, 心悸, 怔忡, 不眠 등의 증상을 치료한다고 하였다. 본 실험에 사용된 清肝逍遙散加味方은 清肝逍遙散에 鬱金, 山查肉, 丹參, 石菖蒲, 桔梗, 枳殼 등을 가미하여 濕痰 및 瘀血 등에 응용할 수 있는 처방이다.

清肝逍遙散에 관한 연구로는 김⁸의 항스트레스 효과에 대한 실험적 연구와 고⁹의 울증 환자에 대

한 보고와 같은 신경정신과적 질환에 대한 연구가 있고, 고지혈증에 대한 한의학적 연구로 補陰活血湯, 半夏白朮天麻湯 등¹⁰⁻¹⁹이 있었을 뿐 清肝逍遙散의 항고지혈 작용에 대한 연구는 미흡하였다.

이에 저자는 清肝逍遙散加味方이 항고지혈 효과가 있는지 알아보고자 생쥐에게 고콜레스테롤 식이사료를 자유식이하면서 清肝逍遙散加味方 추출물을 경구 투여하여 혈중 콜레스테롤과 혈청단백질의 측정 및 간 조직을 검사하여 유의한 결과를 얻어 이에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 재 료

1) 동 물

본 실험에 사용된 동물은 C57BL/6 생쥐(생쥐)이며, 세포독성 및 안정성 평가는 Sprague-Dawley 계 흰쥐를 이용하였다. 생쥐는 한국생명공학연구원에서 분양 받아 고휘사료(삼양사)와 고콜레스테롤식이 사료(Bio-serv, U.S.A.)를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하고, 실온 22±2 °C를 유지하여 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 일반 사료(Table 1)와 고콜레스테롤식이 사료

(Table 2)의 조성 내용과 분량은 다음과 같다.

Table 1. Composition of Basal Diet

Crude protein	22.1 %
Crude fat	8.0 %
Crude fiber	5.0 %
Crude ash	8.0 %
Calcium	0.6 %
phosphorus	0.4 %
Normal diet	55.9 %
Total count	100 %

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 %
Total count	100 %

2) 약 제

본 실험에 사용한 淸肝逍遙散加味方은 동신대학교 부속한방병원에서 구입하여 정선한 후 사용하였다(table 3).

Table 3. The Compositions of Cheunggansoyosan-gamibang(CGSYS)

韓藥名	生藥名	用量(g)
香附子	Cyperi Rhizoma	6
白芍藥	Paeoniae Radix Alba	6
白朮	Atractylidis Macrocephalae Rhizoma	6
青皮	Citri Reticulatae Viride Pericappium	4
柴胡	Bupleuri Radix	4
麥門冬	Liriopsis Tuber	4
當歸	Angelicae Gibantis Radix	4
白茯苓	Poria	4
山梔子	Gardeniae Fructus	2
薄荷	Menthae Hebra	2
甘草	Glycyrrhizae Radix	2
鬱金	Curcuma Radix	6
山楂肉	Crataegii Fructus	6
丹參	Salviae Miltiorrhizae Radix	6
石菖蒲	Acori Aminei Rhizoma	6

桔 梗	Platycodi Radix	3
枳 殼	Aurantii Fructus	2
總 量		73

2. 방법

1) 시료 추출

시료 추출 방법은 CGSYS 5첩을 한약유출기 (S-15000, 새일메디칼, Korea)에 넣고, 정제수(풀무원샘플) 3,000 mL와 같이 혼합하여 3시간 전탕하였다. 처음 30분간은 약 100 °C에서 0.5 kgf/cm² 압력으로 전탕하고, 2시간 30분간은 121 °C에서 1.5 kgf/cm² 압력으로 전탕한 후, CGSYS 추출액을 rotary vacuum evaporator (Büchi 461, Switzerland)에서 감압 농축하여 추출물을 분리하였다. 이 추출물을 다시 동결건조기(Eyela Co., Japan)에서 24시간 동결 건조하여 분말 21.8 g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온냉동고(-75 °C)에서 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) Human fibroblast cells(hFCs) 배양

피부 조직을 cool D-PBS로 3회 세척한 후 작은 조각으로 절단한 다음, conical tube(15 mL)에 넣어 1,400 rpm에서 5분간 원심분리 하였다. 이 tube에 DMEM(containing collagenase A(5 mg/mL, BM, Indianapolis, IN, U.S.A.)와 DNase type I (0.15 mg/mL, Sigma), antibiotics(penicillinm 10⁴ U/mL, streptomycin 10 mg/mL, amphotericin B 25 µg/mL))를 넣고 37 °C CO₂ 배양기에서 hFCs를 2시간 동안 배양하였다. 여기에 0.5 % trypsin-0.2 % EDTA를 첨가하여 30분간 배양하고, 인산완충 생리식염수(PBS)로 약 2회 1,500 rpm에서 원심분리한 후 DMEM-10 % FBS로 1주일 동안 배양하였다. 이를 다시 0.5 % trypsin-0.2 % EDTA로 분리하여 연속으로 1주일씩 3회 반복하여 살아있는 부착세포를 DMEM-5 % FBS 배양액에서

subculture하였다.

3) 세포독성 측정

세포독성 측정은 SRB assay법²⁰을 약간 변형하여 사용하였다. Human fibroblast cells는 37 °C, 5 % CO₂ 배양기에서 자란 것을 Trysin-EDTA 용액으로 단일 세포들이 되도록 떼어낸 후, 2.0 x 10⁴개 세포로 96 well plate에 분주한 후 배양기(37 °C, 5 % CO₂)에서 2시간 배양하였다. 배양 후 CGSYS(최종 농도 400 µg/mL, 200 µg/mL, 100 µg/mL, 50 µg/mL, 10 µg/mL, 5 µg/mL, 1 µg/mL, 0.1 µg/mL)을 48시간 동안 처리하였다. 배양 종료 후에 배양액을 버리고 인산완충용액(PBS)로 2회 세척하고, 각 well에 50 % TCA(trichloroacetic acid)를 50 µl를 가하여 1시간 동안 4 °C에 방치하였다. 이 후 증류수로 5회 세척한 다음 well plate를 공기중에서 건조하였다. 여기에 SRB(0.4 %/1 % acetic acid) 용액을 100 µl/well로 가하고, 실온에서 30분간 염색하였다. 그리고 0.1 % acetic acid 용액으로 약 4~5회 세척한 다음 공기중에서 건조하고 10 mM Tris Base로 100 µl/well로 용해시켰다. 이 plate를 교반기(Lab-Line, U.S.A.)에서 3.5 speed로 5분간 교반하고 Elisa reader(molecular devices, U.S.A.) 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

4) 식이와 검역의 투여

실험군은 일반 고형 사료 투여군(정상군), 고콜레스테롤 사료 투여군 (대조군), CGSYS로 투여군으로 하여 6주 동안 자유식이 하였다. CGSYS 투여군은 고콜레스테롤 자유 식이와 함께 150 mg/kg 농도의 CGSYS를 4주간 매일 1회씩 경구 투여하

였다.

안정성 검사를 위한 동물 실험은 대조군(정상군)과 실험군으로 나누어, 대조군은 일반음용수를, 실험군은 150 mg/kg 농도의 CGSYS를 10일간 실시한 후 관련 혈액 검사를 실시하였다.

5) 체중 측정

체중은 7일 간격으로 오전 10시에 0.1 g 단위까지 측정하였다.

6) 혈중 cholesterol 측정

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

7) 혈청 성분 측정

Total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol의 농도와 sGOT(aspartate aminotransferase), sGPT(alanine aminotransferase)의 활성도는 JSCC UV method의 원리를 이용하여 생화학 자동분석기로 측정하였다.

8) 조직검사

적출한 간은 10 % 중성 포르말린에 48시간 고정하여 고정이 완료된 각 조직들은 흐르는 수돗물에서 12시간 수세하여 조직내 고정액을 완전 제거하였다. 조직의 탈수를 위해 60 %에서부터 100 % 알코올에 이르기까지 농도 상승순으로 통상의 방법에 따라 탈수하고, xylene에 투명과정을 거친 다음 파라핀 블록을 제작하였다. 제작된 블록은 박절기(microtome)를 이용하여 3~4 μ m 두께로 절편을 만들어 탈 파라핀 및 함수 과정을 거친 다음 hematoxyline과 eosin(H&E) 이중염색을 실시하여 광학현미경상에서 관찰 및 사진 촬영하였다.

3. 통계분석

최종적으로 실험을 실시한 후, 모든 자료는 means \pm S.E.로 나타내었다. 통계분석은 student's t-test를 통하여 검증하였으며, $p < 0.05$ 일 때 유의성을 인정하였다.

III. 實驗結果

1. hFCs에 대한 세포독성

청간소요산이 hFCs에 대한 세포독성을 알아보기 위하여 관찰한 결과 대조군의 세포생존율이 $100 \pm 4.2(\%)$ 인데 비하여, CGSYS 투여군 1.6, 16, 32, 62.5, 125, 250, 500, 1000 μ g/mL의 농도에서는 각각 98.2 ± 3.2 , 101.5 ± 2.4 , 98.6 ± 0.5 , 96.4 ± 5.2 , 92.4 ± 1.6 , 92.2 ± 2.4 , 90.4 ± 4.5 , $88.5 \pm 4.2(\%)$ 로 나타났다(Table 4).

Table 4. Cytotoxicity of CGSYS on Human Fibroblast Cells (hFCs)

Drug	Dose (μ g/mL)	% of Control Data
		hFCs
Control	0	100 ± 4.2
CGSYS	1000	88.5 ± 4.2
	500	90.4 ± 4.5
	250	92.2 ± 2.4
	125	92.4 ± 1.6
	62.5	96.4 ± 5.2
	32	98.6 ± 0.5
	16	101.5 ± 2.4
	1.6	98.2 ± 3.2

2. 혈중 sGOT, sGPT, ALP, BUN 및 Creatinine 변화

안정성 검사를 위해 10일간 약물을 투여한 실험군의 혈중 sGOT, sGPT, ALP, BUN 및 Creatinine

의 활성도를 측정하였다. 먼저 sGOT는 대조군(정상군)이 120.8 ± 1.6 (IU/L), CGSYS 투여군이 125.2 ± 5.4 (IU/L)으로 나타났고, sGPT는 대조군(정상군)이 38.5 ± 1.5 (IU/L), CGSYS 투여군이 39.4 ± 3.3 (IU/L)으로 나타났으며, ALP는 대조군(정상군)이 198.0 ± 8.0 (IU/L), CGSYS 투여군이 198.6 ± 8.2 (IU/L)으로 나타났다. 혈중 BUN과 Creatinine은 대조군(정상군)이 각각 19.2 ± 0.6 (mg/mL), 0.75 ± 0.02 (mg/mL), CGSYS 투여군이 각각 19.0 ± 0.5 , 0.79 ± 0.04 (mg/mL)으로 나타났다(Table 5).

Table 5. Effect of CGSYS on the sGOT, sGPT, ALP, BUN and Creatinine Level in SD Rats

Group	Parameter of serum level				
	sGOT (IU/L)	sGPT (IU/L)	ALP (IU/L)	BUN (mg/mL)	Creatinine (mg/mL)
Control	120.8±1.6	38.5±1.5	198.0±8.0	19.2±0.6	0.75±0.02
CGSYS	125.2±5.4	39.4±3.3	198.6±8.2	19.0±0.5	0.79±0.04

3. 체중변화

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에 대한 체중 변화를 6주 동안 살펴본 결과, 대조군은 정상군에 비하여 지속적인 체중 증가가 나타났고, CGSYS 투여군은 투여 1주일 후부터 대조군에 비하여 체중 증가가 감소하기 시작하였다 (Fig. 1).

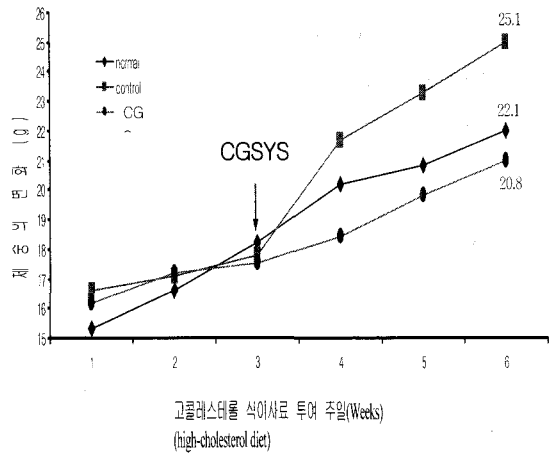


Fig. 1. Effect of CGSYS on body weight change in diet induced Hyperlipidemic mice.

Control : Hyperlipidemic diet treated group (以下 同一)
CGSYS : Hyperlipidemic diet and CGSYS(150 mg/kg) treated group (以下 同一)

The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments.

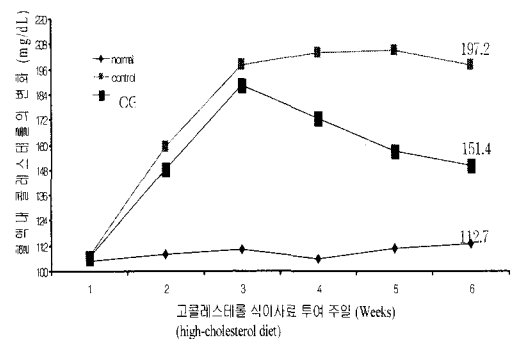


Fig. 2. Effect of CGSYS on the cholesterol level in diet induced Hyperlipidemic mice.

The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments.

4. Cholesterol 농도 변화

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에 대한 혈

중 cholesterol 수치를 6주 동안 살펴본 결과, 대조군과 CGSYS 투여군은 정상군에 비하여 큰 폭으로 증가하였으나, 3주째부터 CGSYS 투여군은 대조군에 비하여 콜레스테롤의 양이 감소하였다(Fig. 2).

5. Total cholesterol(T. Chol.) 농도 변화

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 T. Chol.를 분석한 결과, 정상군에서는 89.8 ± 1.9 (mg/dL), 대조군은 123.6 ± 4.3 (mg/dL), CGSYS 투여군은 98.2 ± 7.9 (mg/dL)으로 대조군에 비하여 유의성 있는(p<0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 3).

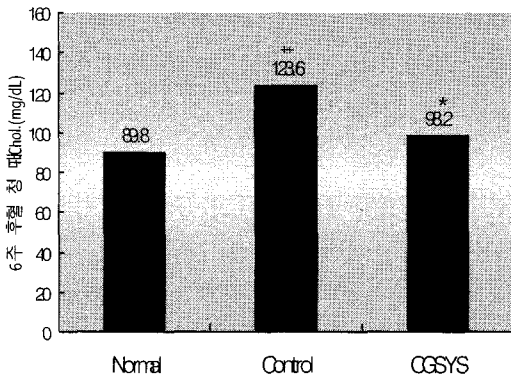


Fig. 3. Effect of CGSYS on the T. Chol. level in diet induced Hyperlipidemic mice.

The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments.

- + : Statistically significant value compared with normal data by T test (以下 同一)
(+ : p <0.05, ++: p <0.01, +++: p <0.001)
- * : Statistically significant value compared with control data by T test (以下 同一)
(* : p <0.05, **: p <0.01, ***: p <0.001)

6. Triglyceride 농도 변화

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 triglyceride를 분석한 결과, 정상군은 65.0 ± 4.2 (mg/dL)로, 대조군은 179.4 ± 9.4 (mg/dL),

CGSYS 투여군은 130.5 ± 4.2 (mg/dL)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(p<0.01) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 4).

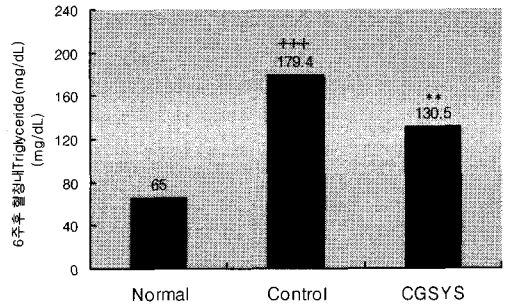


Fig. 4. Effect of CGSYS on the triglyceride level in diet induced Hyperlipidemic mice.

The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments.

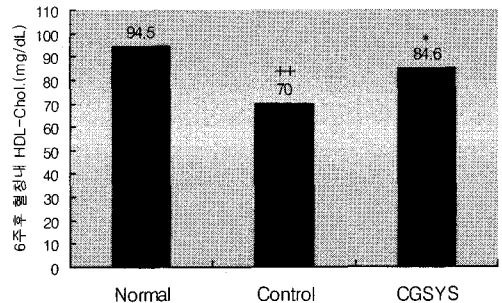


Fig. 5. Effect of CGSYS on the HDL-Chol. level in diet induced Hyperlipidemic mice.

The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments.

7. HDL-Cholesterol (HDL-Chol.) 농도 변화

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 HDL-Chol.를 분석한 결과, 정상군에서는 94.5 ± 4.5 (mg/dL), 대조군은 70.0 ± 2.0 (mg/dL),

CGSYS 투여군은 $84.6 \pm 2.3(\text{mg/dL})$ 으로 대조군에 비하여 유의성 있는($p<0.01$) 증가를 나타내었다 (Fig. 5).

8. LDL-Cholesterol(LDL-Chol.) 농도 변화

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 LDL-Chol.를 분석한 결과, 정상군에서는 $14.6 \pm 0.8(\text{mg/dL})$, 대조군은 $42.8 \pm 1.3(\text{mg/dL})$, CGSYS 투여군은 $16.0 \pm 1.9(\text{mg/dL})$ 으로 대조군에 비하여 유의성 있는($p<0.001$) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 6).

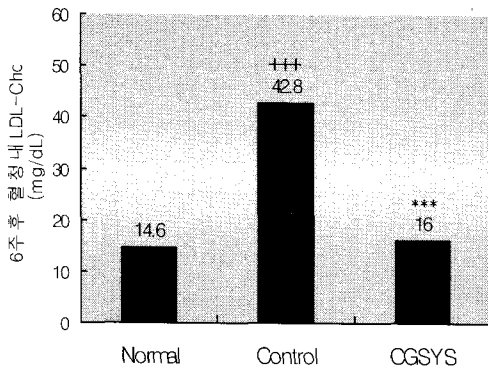


Fig. 6. Effect of CGSYS on the LDL-Chol. level in diet induced Hyperlipidemic mice.

The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments.

9. sGOT 활성의 변화

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 sGOT를 분석한 결과, 정상군은 $76.8 \pm 12.9(\text{mg/dL})$, 대조군은 $133.8 \pm 13(\text{mg/dL})$, CGSYS 투여군은 $133.2 \pm 14.0(\text{mg/dL})$ 로 대조군과 유사하였다(Fig. 7).

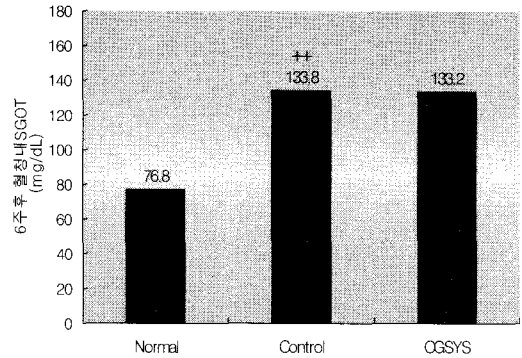


Fig. 7. Effect of CGSYS on the sGOT level in diet induced Hyperlipidemic mice.

The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments.

10. sGPT 활성의 변화

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 sGPT를 분석한 결과, 정상군은 $24.0 \pm 3.3(\text{mg/dL})$, 대조군은 $57.0 \pm 2.2(\text{mg/dL})$, CGSYS 투여군은 $25.2 \pm 0.9(\text{mg/dL})$ 으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는($p<0.001$) 감소효과를 나타내었다(Fig. 8).

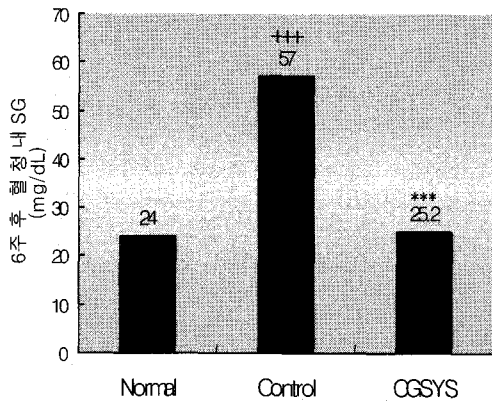


Fig. 8. Effect of CGSYS on the sGPT level in diet induced Hyperlipidemic mice.

The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments.

11. 조직 관찰

정상군의 간세포 핵은 대체로 둥글고 세포의 중앙에 위치하고 있으며 중심정맥 주위로 간세포들이 방사상으로 배열되어 있다.

대조군의 간세포에서는 전반적으로 지방방울의 병변 소견이 관찰되었으며, 염증세포의 침윤이 확인되었다. CGSYS 투여군에서는 상대적으로 간세포내 지방방울 및 염증세포의 침윤이 감소되었고, 간세포의 핵이 정상 조직과 유사한 모양으로 관찰되었다(Fig. 9).

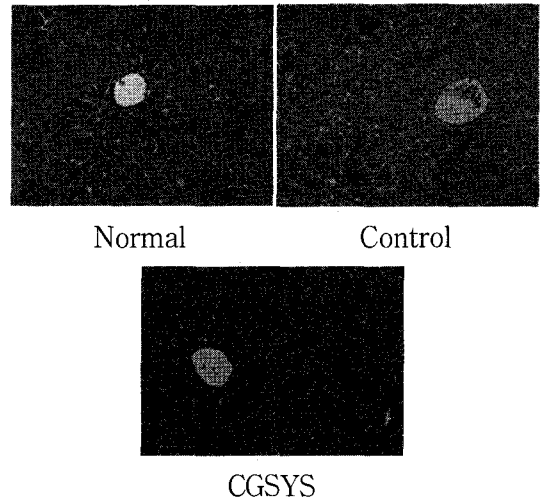


Fig. 9. Light micrographic observation of normal, control and CGSYS treated group. Mouse liver contain of central vein, H&E, $\times 200$.

IV. 考 察

최근 우리나라에서도 급속한 경제 성장에 따른 고칼로리 식품의 섭취, 운동부족 등으로 인한 성인병, 특히 비만, 고혈압, 당뇨병 및 관상동맥 질환이 증가하고 있는 추세이다. 따라서 관상동맥 질환의 가장 중요한 위험인자인 고지혈증에 대한 관심이 높아지고 있다²¹.

고지혈증은 혈청 중 콜레스테롤, 중성지방, 인지질, 유리지방산 등의 지질이 혈액 내에 과도하게 증가되어 있는 상태를 말하며, 이러한 혈청지질의 증가는 혈액의 점도와 혈소판 응집력을 증가시켜 혈액순환 장애를 유발하기 때문에 당뇨병, 고혈압 및 흡연 등과 함께 뇌졸중, 협심증, 심근경색증 및 말초혈액순환질환과 같은 혈관질환 발생에 밀접하게 관련되고 있다^{22,23}.

지질은 단순지질, 복합지질, 유도지질 및 결합지질로 구별되며 생체에서 에너지원으로도 작용하는데 세포막의 중요한 구성성분과 호르몬의 전구물

질로서 중요한 역할을 담당하고 있다. 지질은 비수용성으로 지단백(lipoprotein) 형태로 혈액내 운반이 된다²⁴. 지단백은 비수용성인 콜레스테롤 에스테르와 중성지방은 내부에 위치하고 외부에는 수용성인 인지질과 한 개 이상의 아포지질단백(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 혈장환경을 통과에 전달할 수 있게 한다. 이런 지단백은 지질과 단백질이 결합된 고분자량의 수용성 복합체로 내부의 중성지방과 콜레스테롤을 장 또는 간으로부터 말초조직으로, 반대로 말초조직으로부터 간으로의 운반에 관여한다^{25,26}. 지단백의 종류로는 킬로미크론, 초저밀도지단백, 저밀도지단백 및 고밀도지단백으로 분류된다. 킬로미크론(chylomicron)은 지방식 후 장에서 합성되어 식이로 섭취된 지질의 주요 운반체 역할을 하고 식후 12시간 후에는 혈액내에는 존재하지 않는다.

초저밀도지단백(very low-density lipoprotein, VLDL)은 간에서 유리지방산으로 만들어진 중성지방을 운반하고, 비만, 인슐린의존성 당뇨, 과도한 알코올 섭취 등과 같은 간의 중성지방의 생산이 많을 때 증가하고 혈액내 반감기는 1시간 미만이다.

저밀도지단백(low-density lipoprotein, LDL)은 VLDL로부터 생성되고 Apo B만 포함하고 있으며, 혈액내 60-70 %의 콜레스테롤을 운반하고 있다. 정상인의 경우 약 75 %의 LDL 입자는 세포막의 LDL 수용체와 결합을 통해 간에서 제거된다. 혈관내 LDL-콜레스테롤의 침착과 산화는 탐식세포들이 거품세포가 되도록 하고, 여러 가지 염증반응과 관계되는 사이토카인의 분비를 유도한다. 혈관내피세포를 자극하여 탐식세포 유도인자를 분비케 하여 탐식세포를 증식, 촉진시켜 염증반응을 악화시키고 내피세포-의존성 혈관확장을 억제하여 동맥경화증을 악화시킨다.

반면에 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 콜레스테롤 아실전달효소(lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT)와 함께 유리형 콜레스테롤을 간으로 보내 담즙으로 배설하도록 한다²⁷. 역학적 연구결과 HDL은 동맥경화증의 진행을 방해하는 것으로 밝혀져 있다²⁸. 실제로 혈중 콜레스테롤 수치를 1 mg/dL 줄일 때마다 심혈관 질환의 위험도는 2-3 % 줄어들며, 반대로 HDL은 1 mg/dL 높을 때마다 2-3 % 심혈관 질환을 줄일 수 있다는 보고가 있다²⁹.

중성지방은 하루 약 100 g 정도는 흡수되며 순환 혈액내의 중성지방은 지단백리파제(lipoprotein lipase, LPL)에 의해 서서히 제거된다. 콜레스테롤은 하루 300-500 mg 정도를 섭취하지만 약 절반 정도가 흡수되고 나머지는 대변으로 배설된다.

말초조직에서의 이용이나 산화성 연료 이상의 과량 상태로 혈액 내에 필요이상 많이 존재하게 되면 고지혈증이 유발되고 죽상동맥경화증의 주요 원인이 되기도 한다²⁷.

그러나 중성지방 수치는 검사시점에 따른 차이, 공복의 여부, 최근의 음주 등 여러 단기적인 인자들에 의하여 영향을 받으므로 심혈관 질환과의 직접적인 연관성은 불분명하다. 고중성지방 혈증인 경우 단독으로는 관상동맥의 위험인자는 아니고 LDL-콜레스테롤의 상승과 HDL-콜레스테롤의 저하와 동반된 지질이상에 의한 이차적인 동반현상에 의해 발증한다고 하였다³⁰.

고지혈증은 혈중 지질의 농도가 비정상적으로 높은 수치를 나타내는 병리적 상태를 말하며 그 중에서도 콜레스테롤과 중성지방의 이상 증가가 일반적인 원인으로 알려져 있다. 고지혈증 자체로는 임상증상이 없으나 혈중 콜레스테롤 수치가 240 mg/dl 이상이거나 중성지방이 200 mg/dl 이상, LDL-콜레스테롤이 160 mg/dl 이상일 때 병리적 상태로 진단하며³¹, 최근에는 선천적인 경우보다는

식생활습관의 서구화, 운동부족 등 환경적인 요인에 의한 발병이 점차 많아지고 있다²⁷.

한의학에서 고지혈증은 血中の 痰濁과 瘀血의 범주로 보았고³², 丘³는 外因과 內因으로 분류하여 外因으로는 膏粱厚味를 過食하거나 嗜酒無度로, 內因으로는 脾虛失運으로 氣血精微를 化生하지 못하여 痰濕을 生하기 때문이라고 하였다. 또한 劉⁴는 脾胃損傷으로 運化失調되어 痰濕을 生하고 痰濕이 侵入脈管하여 血行受阻되어 血瘀를 이루기 때문이라고 하여 서로 비슷한 견해를 보였다.

고지혈증에 대한 한의학적 실험 연구로는 金¹⁰의 補陰活血湯, 全¹¹의 身痛逐瘀湯, 李¹²의 防風通聖散, 鄭¹³의 保養還五湯, 全¹⁴의 川芎茶調散, 金¹⁵의 半夏白朮天麻湯, 宋¹⁶의 清心降火丸, 金¹⁷의 黃連解毒湯과 溫清飲, 李¹⁸의 清熱導痰湯, 全¹⁹의 導痰湯 등과 같이 다양한 처방으로 보고된 바가 있다.

清肝逍遙散에 관한 연구로는 김⁸의 항스트레스 효과에 대한 실험적 연구와 고⁹의 清肝逍遙散加味方으로 호전시킨 울증환자에 대한 임상적 보고만 있었을 뿐 항고지혈 작용에 대한 보고는 미흡하였다.

清肝逍遙散은 《太平惠民和劑局方》⁵의 逍遙散에 理氣 開鬱하는 香附子를 君으로 하고 疏肝 解鬱 瀉火하는 靑皮, 梔子를 가미한 처방⁶으로, 《晴崗醫鑑》⁷에 처음 수록되어 肝膽火鬱로 似寒似熱, 胸脇煩滿, 心悸, 怔忡, 不眠 등의 증상을 치료한다고 하였다.

본 처방의 구성약물에 대해 살펴보면, 香附子是 疏肝理氣 解鬱調經, 白朮藥은 養血斂陰 平肝止痛, 白朮은 補脾益胃 燥濕和中, 靑皮는 疏肝破氣 散結消痰, 柴胡는 和解退熱 疏肝解鬱, 麥門冬은 養陰潤肺 益胃生津, 當歸는 補血和血 潤燥滑腸, 白茯苓은 健脾寧心하고, 梔子는 清熱瀉火 涼血利濕, 薄荷는 宣散風熱 清頭目透疹, 甘草는 和中緩急 調和諸藥 등의 효능이 있다.

이러한 각각의 효능을 지닌 약물에 行氣化瘀 利膽退黃하는 鬱金과 消積散瘀하는 山楂, 活血祛瘀하

는 丹參, 化濕活痰 醒神益智하는 石菖蒲, 宣肺祛痰하는 桔梗, 行痰消積하는 枳殼을 가미하여³³ 고지혈증을 한의학에서 痰濁과 瘀血의 범주로 보고 있어 고지혈증에 응용할 수 있으리라 사료되어 고지혈증을 유발한 생쥐에게 清肝逍遙散加味方 추출물을 경구 투여한 후 혈액학적 검사 및 간 조직 검사를 실시하였다.

대조군에서는 혈액학적 검사 결과 total cholesterol, triglyceride, sGOT, sGPT, LDL-cholesterol 등은 상승하고 반면에 HDL-cholesterol 은 저하되었으며, 간 조직은 지방 축적에 의한 지방방울의 병변 소견과 혈관을 중심으로 염증세포의 침윤이 확인되었다.

이에 비해 清肝逍遙散加味方 투여군의 혈액검사는 total cholesterol, triglyceride, sGPT, LDL-cholesterol 등은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 소견을 보였고, sGOT 변화는 대조군과 유사하였으며, HDL-cholesterol은 유의성 있는 증가 소견을 보였다. 간 조직은 지방방울의 감소와 염증세포의 침윤현상의 감소를 나타냈으며 간세포의 핵이 정상조직과 유사한 모양으로 관찰되었다.

이상으로 清肝逍遙散加味方은 고지혈증과 관련된 total cholesterol, triglyceride, sGOT, sGPT, LDL-cholesterol 등을 감소, HDL-cholesterol을 증가시켜 항고지혈 작용을 하며, 고지혈증으로 인한 간의 변성을 억제함을 알 수 있었다. 이로 보아 清肝逍遙散加味方은 痰飲, 瘀血로 발생한 고지혈증에 응용할 수 있을 것으로 보이며, 그 작용기전에 대해서는 향후 지속적인 연구가 필요하리라 사료된다.

V. 結 論

清肝逍遙散加味方의 항고지혈 작용에 대한 효과를 알아보기 위하여 고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에게 清肝逍遙散加味方 추출물을 경구 투

여하여 혈중 cholesterol의 변화와 혈청내 Total cholesterol, Triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol의 농도 및 sGOT, sGPT의 활성도를 측정하고, 간 조직을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 고지혈증 유발에 따른 혈중 cholesterol의 양이 淸肝逍遙散加味方에 의해 유의성 있게 감소하였다.
2. 고지혈증 유발에 따른 total cholesterol 및 triglyceride, LDL-cholesterol 수치는 淸肝逍遙散加味方에 의해 유의성 있게 감소하였다.
3. 고지혈증 유발에 따른 HDL-cholesterol 수치는 淸肝逍遙散加味方에 의해 유의성 있게 증가하였다.
4. 고지혈증 유발에 따른 sGPT 수치는 淸肝逍遙散加味方에 의해 유의성 있게 감소하였다.
5. 고지혈증 유발에 따른 sGOT 수치는 대조군과 유사하게 나타났다.
6. 淸肝逍遙散加味方을 투여한 경우에 간 조직의 지방변성 소견은 뚜렷하게 관찰되지 않았다.

이상의 결과를 보아 淸肝逍遙散加味方이 고지혈증에 유의성 있는 효과가 있을 것으로 기대된다.

參考文獻

1. 조여원. 고지혈증의 식이요법에 대한 제언. 韓國脂質學會 春季學術大會誌. 1995; 9(1): p127-138
2. 서울대학교 의과대학 내과학교실. 일반의와 의대생이 알아야할 145가지 일차진료에서 흔히 접하는 임상적 문제들. 서울:군자출판사, 1997. p149-54
3. 丘萬嵩. 腎虛與高脂血症發病關係의探討. 中西醫結合雜誌 1989;5: p534
4. 劉進. 降脂口服液治療原發性高脂血症療效觀察. 中西醫結合雜誌 1993;11: p659
5. 陳師文 外. 太平惠民和劑局方(四庫全書, 第 743 册). 서울:麗江出版社, 1989, p653
6. 尹用甲. 東醫方劑와 處方解說. 서울:의성당, 1998, p407-413
7. 金永勳. 淸崗醫鑑. 서울:성보사, 2001, p245-248
8. 김성호, 이상용. 청간소요산의 항스트레스 효과에 대한 실험적 연구. 동의신경정신과 학회지. 1995;6(1): p61-70
9. 고재철. 청간소요산가미방으로 호전시킨 울증 환자 치험 3례. 대한한방내과학회지. 2002;23(1): p133-140
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 宋美德. 淸心降火丸이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 慶熙韓醫大論文集, 1995
17. 金恩善. 黃連解毒湯과 溫淸飲이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌, 1999, 20: 185-196
18. 李大植. 高血壓 및 高脂血症에 대한 淸熱導痰湯의 實驗的 研究. 大韓韓方內科學會誌, 1995, 12(2):16-25
19. 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
20. Rubinstein, L.V., Shoemaker, R.H., Paul, K. D., Simon, R.M., Tosini, S. Comparison of in

- vitro anticancer drug screening data generated with a tetrazolium assay versus a protein assay a diverse panel of human tumor cell lines. *J. Natl. Cancer Inst.* 82:1113-8, 1990
21. 이현철. 고지혈증 치료제의 현황. 한국지질학회 춘계학술대회지. 1994; 7(1): p91-98
 22. 김진원. 뇌경색 환자의 당뇨병성 고지혈증에 대한 오적산가감방 호전 1례. 대한한방내과학회지. 2005;26(1): p275-280
 23. 유현희, 손지영, 이성근, 윤종민, 이기상. 정맥 혈관내 He-Ne 레이저 조사가 고지혈증 환자의 지질 수치에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2004;25(4): p86-92
 24. 신현호. 지질대사의 이해. 고지혈증의 관리 및 치료. 30th KMA congress, 3-7, 2003
 25. Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, urpin G, Chapman MJ. Fenofibrate reduces plasma cholesterol ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arteriosclerb Thromb Vasc Biol.* 16:763-72, 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.* 41:305-18, 2000
 27. 박영배. 고지혈증. *Medical Postgraduates.* 2003. 31:160-5
 28. 杜鎬京. 東醫腎系學. 서울:東洋醫學研究院, 1993, p1187-98
 29. 정우영, 박영배. 새로운 콜레스테롤혈증 치료 방침, NCEP Adult Treatment Panel III를 중심으로 -. *Korean Circulation J.*, 2001. 31:1093-102
 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.* 1996. 124:261-71
 31. 정수미. 加味溫膽湯의 抗高脂血 작용에 대한 연구. 대한한의학회지. 2005; 13(1): p85-101
 32. 방혜정, 탁의수, 홍윤희, 강윤호. 고지혈증에 대한 한의학적 고찰. *동서의학.* 1995;20(1): p25-36
 33. 전국한의과대학 본초학교수. 본초학. 서울: 영림사: 1999. p143, 150, 168, 303, 349, 352, 355, 370, 415, 420, 460, 524, 536, 540, 579, 582, 589