

# 夏枯草散이 高脂血 誘發 SHR 白鼠에 미치는 影響

유현숙·최학주·김선빈·김동희\*

## The effects of Hagochosan(HGCS) on hyperlipidemia in rats induced by high cholesterol diet

Yoo Heon-Sook, Choi Hak-Joo, Gim Seon-Bin, Kim Dong-Hee

Department of Oriental Pathology, College of Oriental Medicine, Daejeon University

In order to investigate the effect of HGCS on Hypercholesterolemia in rats diagnosed with hypertension, changes of related factors in blood and tissues of animal models were studied. The results are as following:

At 250  $\mu\text{g/ml}$  or lower doses of HGCS, human fibroblast cells showed a survival rate of more than 90%.

HGCS significantly reduced the total cholesterol and LDL cholesterol levels in blood observed in hypercholesterolemia rats. On the other hand, HGCS significantly increased the blood HDL cholesterol level, compared to that of the control group.

HGCS significantly reduced triglycerides caused by hypercholesterolemia. However, glucose level was decreased insignificantly.

Significant decrease of hyperoxidative lipid level in tissues due to hypercholesterolemia was observed in HGCS treated group.

Significant increase of SOD and catalase activities in tissues due to hypercholesterolemia were observed in HGCS treated group.

From the results above, the anti-hypercholesterolemic effect of clinically used HGCS has been experimentally proved. More active prescription of HGCS to hypercholesterolemia and related patients should be available in the future.

Key words : Hagochosan, hyperlipidemia

### I. 緒 論

최근 고령화, 스트레스 및 식생활의 변화로 고

칼로리 음식과 동물성 식품의 섭취가 증가하고, 생활이 편리해짐에 따라 운동량이 줄어들면서 심혈관계 질환이 증가하는 추세이다<sup>1, 2)</sup>.

이 중 고지혈증은 콜레스테롤이나 중성지방 등의 혈관 축적이 지속되어 나타나는 동맥경화, 협

\* 대전대학교 한의과대학 병리학교실  
· 교신저자 : 김동희 · E-mail : dhkim@dju.kr

심중, 심근경색, 뇌혈전 및 뇌경색 등의 원인으로, 사망의 원인뿐만 아니라 중대한 장애의 원인이 되기도 한다<sup>3-5)</sup>.

현재 사용되고 있는 약물 요법으로는 HMG-CoA 환원효소 저해제, ACAT 저해제, 음이온 교환수지, LPL 활성제, 니코틴산계 등<sup>6-9)</sup>이 있으나, 여전히 다양한 부작용<sup>10, 11)</sup>이 상존하고 있어 이에 대한 지속적인 연구 보완이 이루어지고 있다.

한의학에서 고지혈증은 혈액순환 장애를 초래한다는 점에서는 현대의학의 개념과 유사하지만 자못 다양한 병증 범주에서 다루어지고 있으며,痰濁, 瘀血 및 火熱 등을 주 유발 요인으로 보고 있다<sup>12-16)</sup>. 특히 최근 고지혈증 발생 경향이 상기한 바와 같이 음식 문화 변화, 스트레스, 흡연 및 운동 부족 등에 기인함에 따라 오장 중 脾의 運化作用과 肝의 疏泄作用 失調가 주 病機로 인식되고 있다. 따라서 이러한 병기로 인한 痰濁, 火熱 및 瘀血 생성 방지를 치료의 우선 목표로 설정하고 있으며, 최근 실험 연구 대부분이 理氣祛痰, 利濕化痰, 清熱利濕 및 活血祛痰 약물에 대한 검색이 주를 이루고 있다는 점은 이를 잘 반영하고 있다.

夏枯草散은 『창제증방』<sup>16)</sup>에 수재된 처방으로 주로 肝陽上亢, 心熱, 痰火 등으로 인한 고혈압 및 고지혈에 응용되는 임상방이다. 본 논문에서는 고혈압과 고지혈이 동반됨으로써 순환기 질환으로 인한 사망률이 증가한다는 점에서 임상에서 활용되고 있는 고혈압 치료제인 夏枯草散을 시료로 항고지혈 효능을 평가하였다. 특히 구성 약물의 대부분이 이미 실험적으로 지질대사와 산화적 손상에 대한 유의성 있는 결과가 보고<sup>17-31)</sup>된 바가 있어 유의성 있는 결과가 기대된다.

실험은 본 시료가 주로 임상에서 고혈압과 고지혈증에 활용된다는 점에서 고혈압 백서(SHR)에 고지혈을 유발시켜 혈액 내 고지혈 지표 인자들의 변화를 검색하여 고혈압 동반 고지혈 환자에게서의 활용성에 대한 근거를 제시하고자 하였다.

## II. 實 驗

### 1. 재료

#### 1) 동물

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 체중 180~220g의 옹성 WKY (Wister Kyoto rat) 과 SHR (spontaneously hypertensive rat)이며, 실험 당일까지 고형사료와 고콜레스테롤 식이사료 (Bio-serv, USA)를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하였다. 실온 22 ± 2℃, 상대습도 50 ± 10%, 조명시간 12시간 (07:00~19:00), 조도 150~300Lux로 설정하여 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 쥐만을 선별하여 실험에 사용하였다. 일반 사료와 고콜레스테롤 식이 사료의 조성 내용과 분량은 다음과 같다(Table 1, 2).

Table 1. Composition of Basal Diet

Composition	Content
Crude protein	above 22.1%
Crude fat	above 8.0%
Crude fiber	below 5.0%
Crude ash	below 8.0%
Calcium	above 0.6%
Phosphorus	above 0.4%

Table 2. Composition of High Cholesterol Diet

Diets ingredient	Concentration (g/kg)
Purina mouse cow	750.00
Casein	75.00
Cocoa butter	75.00
Dextrose	25.00
Dextrin	16.25
Cholesterol	12.50
Cellulose	12.50
Sucrose	16.25
Mineral mix #200000	8.75
Sodium cholate	5.00
Vitamin mix #310035	2.50
Choline chloride	1.25
Total	1000.00

## 2) 약재

본 실험에 사용한 夏枯草散 (Hagochosan : 이하 HS로 표기함)의 구성 약물은 대전대학교 부속한방병원에서 구입하여 정선한 후 사용하였다.

Table 3. The Compositions of Hagochosan (HS)

韓藥名	生藥名	用量(g)
桑寄生	Loranthi Ramulus	40
夏枯草	Prunellae Spica	20
白芍藥	Paeoniae Radix	12
釣鈎藤	Uncariae Ramulus et Uncus	8
黃芩	Scutellariae Radix	8
鷄血藤	Mucunae Caulis	24
稀簽	Siegesbeckiae Herba	24
Total amount		136

## 3) 시약 및 기기

## (1) 시약

본 실험은 dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS-A, Sigma Co., USA), DNase type I (Sigma Co., USA), amphotericin B (Sigma Co., USA), ethylene-diaminetetraacetic acid (EDTA, Sigma Co., USA), RPMI 1640(Sigma Co., USA), penicillin (Sigma Co., USA), pyrogallol (Sigma Co., USA), streptomycin (Sigma Co., USA), 3-(4, 5 - dimethylthiazol - 2 - yl) - 2 , 5-diphenyltetrazolium bromide (MTT, Sigma Co., USA), 3.8% sodium citrate (Sigma Co., USA), bovine serum albumin (BSA, Sigma Co., USA), lipopolisaccaline (LPS, Sigma Co., USA), collagenase A (BM, USA), DNase I (Life technologies, USA), first strand cDNA synthesis kit (Amersham pharmacia, USA), trypsin, dimethyl sulfoxide (DMSO; Sowa chemical., Japan), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Dongyang chem., Korea), ethylacetate (Junsei., Japan), potassium phosphate monobasic (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; yakuri, Japan) 등을 사용하였고, 이 밖에 일반

시약은 특급 시약을 사용하였다.

## (2) 기기

본 실험에 사용된 기기는 ice-maker (vision, Korea), serum separator (녹십자, Korea), minos-ST (Cobas Co., France), centrifuge (Beckman Co., USA), rotary vacuum evaporator (Büchi 461, Switzerland), deep freezer (Sanyo Co., Japan), freeze dryer (EYELA, FDU-540, Japan), autoclave (Hirayama, Japan), ultrasonic cleaner (Branson ultrasonics Co., USA), ELISA reader (Molecular device., USA), roller mixer (Gowon scientific technology Co., Korea), 열탕추출기 (대웅 Co., Korea), spectro-photometer (UV-2450, Shimazu, Japan), balance (Cas, Korea), 생화학기기 (AU358.3, Olympus, USA) 등의 기기를 사용하였다.

## 2. 방법

## 1) 약물 추출

시료 추출 방법은 HS 2첩을 열탕추출기에 넣고, 증류수 1500 ml와 같이 혼합하여 3시간 열탕 추출한 후 흡입 여과하였다. 이를 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 HS를 분리한 후, 다시 freeze dryer에서 24시간 동결 건조하여 분말 21.5 g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온냉동고 (-80℃)에서 보관하면서 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

## 2) 안전성 검사

## (1) 세포독성 측정

세포독성 측정은 MTT assay로 하였다. 배양한 Human fibroblast cell (hFCs) 96 well plate에 2×10<sup>4</sup>cell 씩 분주 배양하고, 24시간 후 HS를 500, 250, 125, 62.5, 32.15 μg/ml의 농도를 투여하였다. 다시 48시간 배양 후 부유액을 제거하고, 각 well에 MTT solution 100 μl 씩 첨가하여 4시간 동안 배양하였다. 배양 후 부유액을

제거하고 각 well에 100  $\mu$ l의 DMSO를 첨가하여 37°C CO<sub>2</sub> 배양기에서 30분 동안 반응시킨 후 ELISA reader를 사용하여 wave length 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

#### (2) 간 독성 측정

실험 종료 후 혈액을 채취 해 혈청을 분리하여 AST, ALT를 생화학기기를 이용하여 측정하였다.

#### 3) 고콜레스테롤 사료에 의한 고지혈증 유발과 약물투여

정상군은 WKY와 SHR 백서에 일반 식이(Table 1)와 식수를 충분히 공급하였고, 대조군은 SHR에 고콜레스테롤 식이(Table 2)와 식수를 충분히 공급하였다. HS 투여군은 SHR에 고콜레스테롤 식이와 식수를 충분히 공급하였으며, 고콜레스테롤 식이 투여와 함께 4주간 HS를 몸무게 60 kg의 성인이 하루 2점을 음용하였을 때를 기준으로 358.3 mg/kg/0.5 ml의 양으로 매일 정해진 시간에 투여하였다.

#### 4) 체중 및 간 중량 측정

##### (1) 체중 변화 측정

체중 증가량은 고콜레스테롤 식이 투여를 시작한 주부터 4주간 매주 같은 시간에 측정하여 평균값을 산출하였다.

##### (2) 간 중량 측정

4주간의 실험 종료 후 몸의 혈액을 제거한 후 간을 적출하여 중량을 측정하였다.

#### 5) 채혈 및 혈장 분리

HS의 투여 종료 후 12시간 절식하고 ether로 마취시킨 다음 심장에서 12 ml이상의 혈액을 취하여 5 ml를 conical tube에 넣어 6,500 rpm에 15분간 원심 분리시켜 혈청을 분리하였다. 나머지 7 ml의 혈액을 EDTA가 첨가된 튜브에 넣어 혈장을 분리하였다.

#### 6) 혈청 및 혈장 성분 측정

분리한 혈청은 생화학기기를 이용하여 total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, glucose 그리고 albumin을 측정하였다.

#### 7) 간조직의 효소 활성 측정

##### (1) 효소원 제조

적출한 간은 PBS로 세척하여 수분을 제거하고 1 g의 간 조직에 10 ml의 0.25 M sucrose / 0.5 mM ethyl diamine tetraacetic acid (EDTA) / 5 mM N-2-hydroxyethyl-piperazine-N-2-ethane sulfonic acid (HEPES) 용액을 가하여 ultra homogenizer를 이용하여 빙냉 하에서 마쇄하였다. 마쇄한 용액을 4°C, 600 xg로 15분간 원심 분리하여 핵 및 미 마쇄 부분을 제거한 후 4°C, 8000 xg로 30분간 원심 분리하여 1 ml의 상등액을 TBARS 함량 측정에 사용하였다. 나머지는 4°C, 10,000 xg에서 30분간 원심분리하여 상등액 중 일부를 취하여 0.4배 양의 ethanol : chloroform (5:3) 냉혼합액을 가하여 2분간 진탕한 다음 다시 4°C, 10000 xg에서 30분간 원심 분리하여 얻은 상등액을 superoxide dismutase (SOD) 활성도 측정에 사용하였다. Catalase 활성은 마쇄액을 4°C, 10,000 xg로 30분간 원심 분리하여 얻은 침전물에 0.25 M sucrose 용액에 현탁시킨 다음 다시 4°C, 10,000 xg에서 20분간 원심 분리하여 얻은 침전물에 0.25 M sucrose 용액으로 현탁시켜 측정하였다.

##### (2) 과산화지질 (TBARS) 함량 측정

간조직의 과산화지질 정량은 Sato법<sup>32)</sup>을 이용하여 측정하였다. 제조한 간 조직 효소원 0.5 ml에 TCA 용액 2.5 ml를 가하여 잘 섞은 다음 실온에서 10분간 방치한 후 1,500 xg에서 10분간 원심 분리하여 상등액을 버렸다. 남은 침전물은 0.05 M 황산으로 1회 세척 후 침전물에 0.05 M 황산 2.5 ml와 0.6% TBA 3.0 ml를 가하여 잘 섞은 후 95°C의 항온 수조에서 30분간 가열하였다. 가열 후 n-butanol:pyridine (15:1) 혼합액 3.0

mℓ를 가하여 잘 섞은 후 1, 500 xg에서 10분간 원심 분리하고 상등액을 취하여 530 nm에서 흡광도를 측정하였다.

(3) 항산화 효소 (SOD) 활성 측정

Oyanagui의 방법33)에 준하여 Cytochrome c, 2 μM xanthine sodium, 50 mM sodium phosphate buffer의 기질액에 효소액을 넣고 안정화 시킨 후 xanthine oxidase 50 μℓ를 넣고 흡광도를 사용하여 550 nm에서 2분간의 흡광도를 측정하였다. Xanthine/ xanthine oxidase 반응으로 생성된 superoxide anion에 의해 cytochrome c가 환원되는 것을 측정하는데, SOD에 의해 superoxide anion의 양이 감소하여 cytochrome c가 변화하는 현상을 이용하여 SOD 활성을 측정하였다. Cytochrome c의 환원을 50% 억제하는 양을 SOD의 1unit로 정의 하였다.

(4) Catalase 활성 측정

Aebi의 방법34)을 이용하여 50 mM potassium phosphate buffer (pH 7.0) 2.89 mℓ에 기질 30 mM H2O2 100 μℓ를 넣어 25℃에서 5분간 반응시켰다. 여기에 효소액 10 μℓ를 가하여 다시 25℃, 240 nm에서 5분간 흡광도를 측정하였다. H2O2 흡광도 변화와 H2O2의 mole 흡광계수로 농도를 구하여 효소 활성도를 측정하였다. 효소활성의 단위는 1분당 1 mg protein이 분해하는 hydrogen peroxide의 양을 μmole로 표시하였다.

8) 통계 처리

다양한 실험으로부터 얻은 결과는 mean ± standard error로 기록하였고, 유의성 검증은 Student's t-test 분석 방법을 이용하여 결정하였다.

### III. 實驗 結果

1. 안전성 평가

1) hFCs에 대한 세포독성

hFCs에 대한 세포독성에서는 대조군의 세포 생존율 100.1±0.3 (%)에 대하여, HS의 500, 250, 125, 62.5, 31.25 μg/ml 농도에서는 각각 85.2±1.0, 87.2±1.3, 91.2±0.4, 94.1±1.4, 102.5±1.0 (%)로 나타났다(Fig. 1).

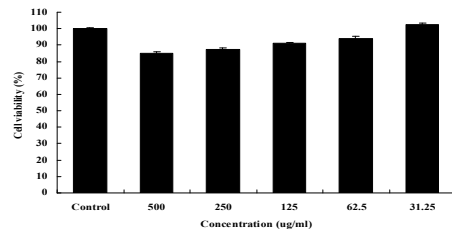


Fig. 1. Cytotoxicity of HS on hFCs. hFCs were treated with various concentration (500, 250, 125, 62.5, 31.25 μg/ml) of the HS extract.

2) 간 독성에 미치는 영향

간 기능 측정의 지표 성분인 AST 수치에서는, WKY는 135.7±6.7 I.U/L, SHR은 102.7±7.6 I.U/L, HChol-SHR은 249.7±8.5 I.U/L, HS-SHR은 207.0±8.0 I.U/L으로 나타났다. ALT 수치에서는, WKY는 41.0±2.6 I.U/L, SHR은 43.7±8.1 I.U/L, HChol-SHR은 163.3±30.1 I.U/L, HS-SHR은 104.0±25.2 I.U/L으로 나타났다(Fig. 2).

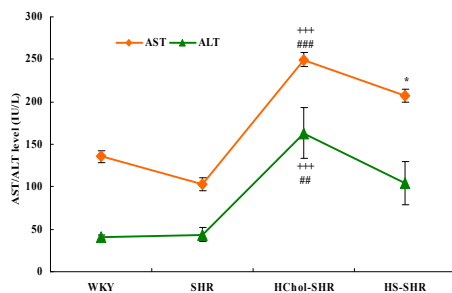


Fig. 2. Effect of HS on the AST and ALT in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : Normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group.

HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test (+++p<0.001). Statistically significant value compared with SHR by t-test (###p<0.001, ##p<0.01). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test (\*p<0.05).

2. 체중 및 간 중량에 미치는 영향

1) 체중 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이를 시작한 주부터 4주간 매주 체중 변화를 측정된 결과, 각 1, 2, 3, 4주의 체중은 아래와 같이 나타내었으며, HS-SHR군의 4주째에서 HChol-SHR군에 비하여 유의성 있는 (\* : p <0.05) 감소를 나타내었다(Table 4. Fig. 3).

Table 4. The Body Weight in Rat Fed High Cholesterol Diets

Week \ Group	WKY	SHR	HChol-SHR	HS-SHR
1	213.6 $\pm$ 8.6	216.2 $\pm$ 8.9	219.0 $\pm$ 9.3	217.5 $\pm$ 9.7
2	223.5 $\pm$ 5.8	237.3 $\pm$ 6.6	242.3 $\pm$ 7.7	246.1 $\pm$ 9.2
3	250.2 $\pm$ 4.9	254.3 $\pm$ 7.9	277.7 $\pm$ 6.9	267.0 $\pm$ 10.7
4	268.6 $\pm$ 4.4	266.8 $\pm$ 9.7	288.5 $\pm$ 10.4#	274.6 $\pm$ 9.7*

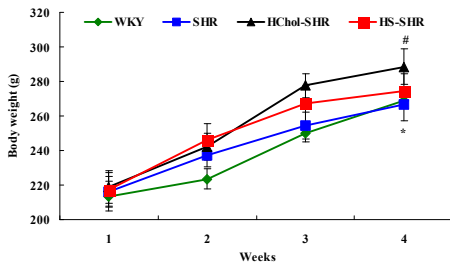


Fig. 3. Effect of HS on the body weight in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : Normal SHR rat

group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with SHR by t-test (#p<0.05). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test (\*p<0.05).

2) 간 중량 변화에 미치는 영향

실험 종료 후 간의 무게를 측정된 결과, WKY는 7.1 $\pm$ 0.4 g, SHR은 8.3 $\pm$ 0.4 g, HChol-SHR군은 20.1 $\pm$ 1.2 g, HS-SHR군은 18.0 $\pm$ 1.1 g으로 나타나 HChol-SHR군은 WKY와 SHR에 비하여 유의성 있는 (+++ : P <0.001, ### : P <0.001) 증가를 나타냈고, HS-SHR군에서는 대조군인 HChol-SHR군에 비하여 유의성 있는 (\*P <0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 4).

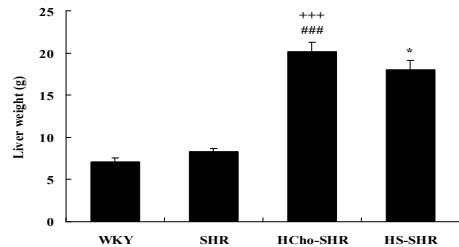


Fig. 4. Effect of HS on the liver weight in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test (+++p<0.001). Statistically significant value compared with SHR by t-test (###p<0.001). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test (\*p<0.05).

#### 4. Cholesterol 변화에 미치는 영향

##### 1) Total cholesterol의 변화에 미치는 영향

실험 종료 후 혈청 내 total cholesterol의 변화를 분석한 결과, WKY는  $99.0 \pm 3.6$  mg/dl, SHR은  $59.0 \pm 2.0$  mg/dl, HChol-SHR군은  $214.0 \pm 8.9$  mg/dl, HS-SHR군은  $123.0 \pm 3.6$  mg/dl으로 나타나 HChol-SHR군은 WKY와 SHR에 비하여 유의성 있는 ( $++p < 0.01$ ,  $### : P < 0.001$ ) 증가를 나타냈고, HS-SHR군에서는 대조군인 HChol-SHR군에 비하여 유의성 있는 ( $** : P < 0.01$ ) 감소를 나타내었다(Fig. 5).

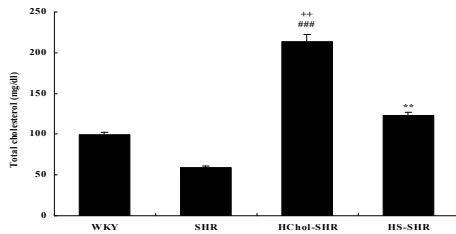


Fig. 5. Effect of HS on the total cholesterol level in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test ( $++p < 0.01$ ). Statistically significant value compared with SHR by t-test ( $###p < 0.001$ ). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test ( $**p < 0.01$ ).

##### 2) LDL cholesterol의 변화에 미치는 영향

실험 종료 후 혈청 내 LDL cholesterol의 변화를 분석한 결과, WKY는  $16.4 \pm 0.9$  mg/dl, SHR은  $8.7 \pm 0.6$  mg/dl, HChol-SHR군은  $72.0 \pm 16.6$  mg/dl, HS-SHR군은  $48.6 \pm 1.5$  mg/dl으로 나타나 HChol-SHR군은 WKY와 SHR에 비하여 유의성 있는 ( $+++ : P < 0.001$ ,  $# : P < 0.05$ ) 증가를 나타내었다(Fig. 7).

성 있는 ( $+++ : P < 0.001$ ,  $### : P < 0.001$ ) 증가를 나타냈고, HS-SHR군에서는 대조군인 HChol-SHR군에 비하여 유의성 있는 ( $* : P < 0.05$ ) 감소를 나타내었다(Fig. 6).

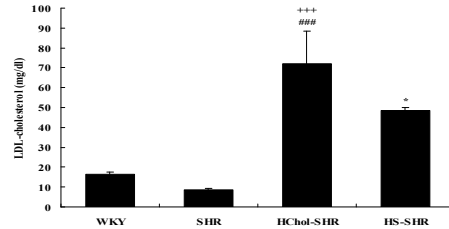


Fig. 6. Effect of HS on the LDL cholesterol level in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : Normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test ( $+++p < 0.001$ ). Statistically significant value compared with SHR by t-test ( $###p < 0.001$ ). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test ( $*p < 0.05$ ).

##### 3) HDL cholesterol의 변화에 미치는 영향

실험 종료 후 혈청 내 HDL cholesterol의 변화를 분석한 결과, WKY는  $82.2 \pm 4.0$  mg/dl, SHR은  $47.5 \pm 2.7$  mg/dl, HChol-SHR군은  $37.7 \pm 2.7$  mg/dl, HS-SHR군은  $45.6 \pm 2.5$  mg/dl으로 나타나 HChol-SHR군은 WKY와 SHR에 비하여 유의성 있는 ( $+++ : P < 0.001$ ,  $# : P < 0.05$ ) 감소를 나타냈고, HS-SHR군에서는 대조군인 HChol-SHR군에 비하여 유의성 있는 ( $* : P < 0.05$ ) 증가를 나타내었다(Fig. 7).

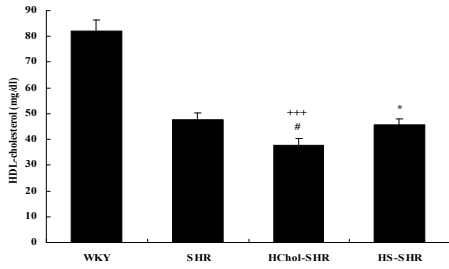


Fig. 7. Effect of HS on the HDL cholesterol level in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : Normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test (+++p<0.001). Statistically significant value compared with SHR by t-test (#p<0.05). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test (\*p<0.05).

5. Triglyceride 변화에 미치는 영향

실험 종료 후 혈청 내 triglyceride의 변화를 분석한 결과, WKY는 30.0 $\pm$ 4.0 mg/dl, SHR은 28.7 $\pm$ 2.1 mg/dl, HChol-SHR군은 56.7 $\pm$ 2.9 mg/dl, HS-SHR군은 42.3 $\pm$ 4.0 mg/dl로 나타나 HChol-SHR군은 WKY와 SHR에 비하여 유의성 있는 (++ : P <0.01, ## : P <0.01) 증가를 나타냈고, HS-SHR군에서는 대조군인 HChol-SHR에 비하여 유의성 있는 (\* : P <0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 8).

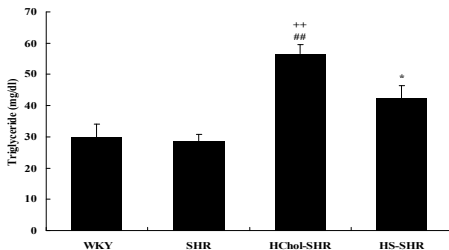


Fig. 8. Effect of HS on the triglyceride level in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : Normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test (++p<0.01). Statistically significant value compared with SHR by t-test (##p<0.01). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test (\*p<0.05).

6. Glucose 변화에 미치는 영향

실험 종료 후 혈청 내 glucose의 변화를 분석한 결과, WKY는 127.71 $\pm$ 17.6 mg/dl, SHR은 176.3 $\pm$ 19.3 mg/dl, HChol-SHR군은 266.0 $\pm$ 26.9 mg/dl, HS-SHR군은 241.3 $\pm$ 37.0 mg/dl로 나타나 HChol-SHR군은 WKY와 SHR에 비하여 유의성 있는 (++ : P <0.01, ## : P <0.01) 증가를 나타냈고, HS-SHR군에서는 대조군인 HChol-SHR군에 비하여 감소를 나타내었다(Fig. 9).

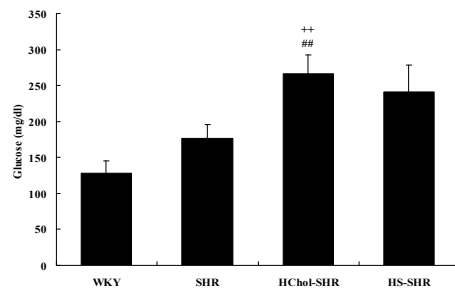


Fig. 9. Effect of HS on the glucose level in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : Normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test (++p<0.01). Statistically significant value compared with SHR by t-test (##p<0.01). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test (\*p<0.05).



represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test ( $++p<0.01$ ). Statistically significant value compared with SHR by t-test ( $##p<0.01$ ).

### 7. Albumin 변화에 미치는 영향

실험 종료 후 혈청내의 albumin을 분석한 결과, WKY는  $3.4\pm 0.1$  g/dl, SHR은  $3.3\pm 0.1$  g/dl, HChol-SHR군은  $3.4\pm 0.1$  g/dl, HS-SHR군은  $3.3\pm 0.3$  g/dl으로 나타나, HS-SHR군에서는 대조군인 HChol-SHR군에 비하여 감소를 나타내었다(Fig. 10).

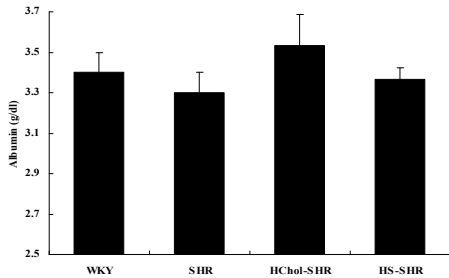


Fig. 10. Effect of HS on the Albumin Level in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : Normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats.

### 8. 지질과산화도 변화에 미치는 영향

실험 종료 후 간 조직에서 지질과산화도의 변화를 측정된 결과, WKY는  $6.6\pm 0.9$  nmol/mg, SHR은  $9.7\pm 0.8$  nmol/mg, HChol-SHR군은  $24.3\pm 2.3$  nmol/mg, HS-SHR군은  $15.3\pm 2.4$  nmol/mg으로 나타나 HChol-SHR군은 WKY와 SHR에 비하여 유의성 있는 ( $+++ : P < 0.001$ ,  $### : P < 0.001$ ) 증가를 나타냈고, HS-SHR군에서는 대조군인 HChol-SHR군에 비하여 유의성 있는 ( $** : P < 0.01$ ) 증가를 나타내었다(Fig. 12).

성 있는 ( $** : P < 0.01$ ) 감소를 나타내었다(Fig. 11).

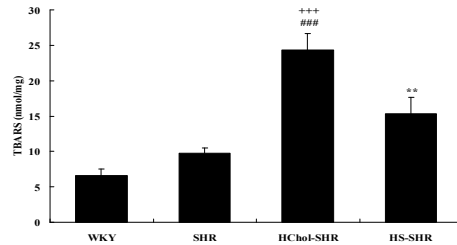


Fig. 11. Effect of HS on hepatic thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) value in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : Normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test ( $+++p<0.001$ ). Statistically significant value compared with SHR by t-test ( $###p<0.001$ ). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test ( $**p<0.01$ ).

### 9. 간 조직의 항산화 효소 활성화에 미치는 영향

#### 1) SOD의 활성화에 미치는 영향

실험 종료 후 간 조직에서 SOD의 함량을 측정된 결과, WKY는  $8.2\pm 0.3$  unit/mg protein, SHR은  $6.4\pm 0.3$  unit/mg protein, HChol-SHR군은  $5.3\pm 0.2$  unit/mg protein, HS-SHR군은  $6.3\pm 0.4$  unit/mg protein으로 나타나 HChol-SHR군은 WKY와 SHR에 비하여 유의성 있는 ( $+++ : P < 0.001$ ,  $## : P < 0.01$ ) 감소를 나타냈고, HS-SHR군에서는 대조군인 HChol-SHR군에 비하여 유의성 있는 ( $** : P < 0.01$ ) 증가를 나타내었다(Fig. 12).

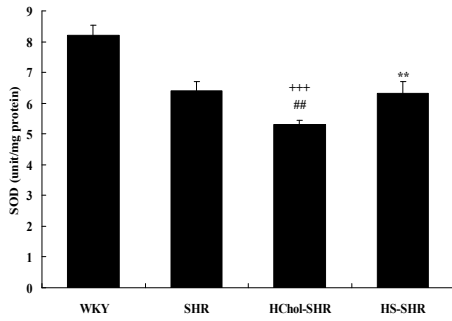


Fig. 12. Effect of HS on hepatic SOD value in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : Normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test (+++p<0.001). Statistically significant value compared with SHR by t-test (##p<0.01). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test (\*\*p<0.01).

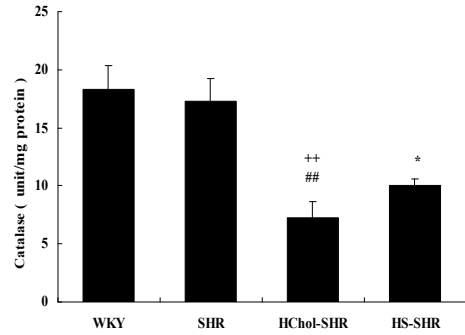


Fig. 13. Effect of HS on hepatic catalase value in rat fed high cholesterol diets. WKY : Normal WKY rat group. SHR : Normal SHR rat group. HChol-SHR : High cholesterol diet and saline (0.5 ml/day) treated group. HS-SHR : High cholesterol diet and HS (358.3 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Statistically significant value compared with WKY by t-test (++p<0.01). Statistically significant value compared with SHR by t-test (##p<0.01). Statistically significant value compared with HChol-SHR by t-test (\*p<0.05).

2) Catalase 활성에 미치는 영향

실험 종료 후 간 조직에서 Catalase의 함량을 측정된 결과, WKY는 18.3 $\pm$ 2.0 unit/mg protein, SHR은 17.3 $\pm$ 1.9 unit/mg protein, HChol-SHR군은 7.2 $\pm$ 1.4 unit/mg protein, HS-SHR군은 10.1 $\pm$ 0.5 unit/mg protein으로 나타나 HChol-SHR군은 WKY와 SHR에 비하여 유의성 있는 (++ : P <0.01, ## : P <0.01) 감소를 나타냈고, HS-SHR군에서는 대조군인 HChol-SHR군에 비하여 유의성 있는 (\* : P <0.05) 증가를 나타내었다(Fig. 13).

IV. 考 察

韓醫學에서 고지혈증은 “濕沮”, “痰濕”, “肥滿”, “濕熱” 등의 범주에 속하며, 內經에 기술된 ‘膏人’, ‘脂人’ 등은 현대의학에서 지칭하는 비만이나 고지혈증에 유사한 개념으로 이해된다(12-16). 實證인 경우에는 주로 飲食不節, 情志抑鬱로, 虛證인 경우에는 稟賦不足, 脾失健運, 年高體衰로 인하여 유발되며, 이로 인한 이차적 병리산물인 濕濁, 痰濁, 痰火 및 血瘀 등으로 인하여 발생한다<sup>12-16)</sup>.

본 시료인 夏枯草散은 清熱, 瀉火, 祛痰, 平肝, 養血 등의 효능으로 현재 임상에서 주로 實證性 고혈압에 사용되는 처방이다<sup>16)</sup>. 구성 약물 중 夏枯草는 肝膽經에 入하여 清肝散結 효능으로 肝熱과 痰火가 鬱結되어 나타나는 癭瘤, 瘰癧 등을

治하고, 黃芩, 鈞鈞藤과 더불어 고혈압 등에 응용된다<sup>35)</sup>. 桑寄生은 肝·腎經에 入하여 補肝腎, 強筋骨, 祛風濕, 安胎 效능으로 風濕痺痛, 腰膝酸軟과 胎動不安을 治하고, 혈압강하 작용으로 고혈압에 의한 현훈을 치료하는 작용이 있다<sup>35)</sup>. 白芍藥은 肝·脾經에 入하여 養血柔肝, 緩中止痛, 斂陰收汗 效능으로 諸痛症과 血虛와 肝陽上亢으로 인한 다양한 증상에 활용 된다<sup>35)</sup>. 稀筵은 肝·腎經에 入하여 祛風濕, 通經絡, 清熱解毒 效능으로 風濕痺痛, 腰膝酸軟 등을 治하고, 최근에는 혈압을 강하하고 脂質類의 흡수를 저해하여 고혈압과 관상동맥 경화로 인한 심장 질환을 치료한다는 보고가 있다<sup>35)</sup>. 鈞鈞藤은 肝·心包經에 入하여 清熱平肝, 息風止癢 效능으로 頭痛, 眩暈, 驚癇 등을 治하고, 血虛와 肝陽上亢으로 인한 고혈압강하 작용이 보고된 바가 있으며<sup>35)</sup>, 黃芩은 肺·大腸·膽·胃經에 入하여 瀉實火, 除濕熱, 止血, 安胎 效능으로 肺熱咳嗽, 濕熱瀉利, 胎動不安 등을 治한다<sup>35)</sup>. 마지막으로 鷄血藤은 肝·腎經에 入하여 行血補血, 舒筋活絡 效능으로 月經不調, 風濕痺痛 등을 治한다<sup>35)</sup>.

본 실험과 관련된 구성 약물의 실험적 연구를 살펴보면 김<sup>17)</sup>은 “夏枯草의 지질과산화 및 간독성에 미치는 영향”을, 최<sup>18)</sup>는 “鈞鈞藤, 夏枯草를 가미한 加味龍膽瀉肝湯의 혈압강하 效능”을 보고한 바가 있다. 박<sup>19)</sup>은 “활성산소의 유해 작용에 대한 黃芩 성분의 생체 보호 작용”을, 조<sup>20)</sup>는 “고지혈증 랫트를 이용한 黃芩, 黃蓮, 大黃의 항고지혈 效능”을, 차<sup>21)</sup>는 “桑寄生의 항산화 效능”을, 玉<sup>22)</sup>은 “Uremic Rat에 있어서의 桑寄生의 renal blood flow 및 blood pressure에 대한 效능”을, 홍<sup>23)</sup>은 “桑寄生(Viscum Coloratum Nakai)의 循環器系에 對한 藥理學的 效능”을, 정<sup>24)</sup>은 “백작약 열수추출물의 산화적 스트레스 억제효과 및 유효성분 동정”을, 김<sup>25)</sup>은 “黃芩, 丁香, 樺皮 및 馬家木으로부터 분리된 BuOH 分劃이 항체생산능, 지질 대사 및 지질 과산화에 미치는 영향”을, 이<sup>26)</sup>는 “만성 알코올 및 고지방 식이 섭취시 생쥐에서 黃芩이 지질대사와 면역에 미치는 영향”을, 윤<sup>27)</sup>은 “黃芩추출물이 고지방 식이 급여 흰쥐의 지질대사 및 항산화 효소 활성에 미

치는 영향”을, 안<sup>28)</sup>은 “鈞鈞藤 藥鍼 刺戟이 白鼠의 高脂血症에 미치는 影響”을, 조<sup>29)</sup>는 “고지혈증 랫트를 이용한 柴胡, 芍藥, 鈞鈞藤의 항고지혈 效능”을, 김<sup>30)</sup>은 “鷄血藤의 자유기 소거 효과 및 CCl4 유발 흰쥐 간손상에 대한 보호 효과”를, 심 등<sup>31)</sup> “鷄血藤 추출물의 항산화 활성”을 각각 보고한 바가 있다. 이렇듯 특히 구성 약물의 대부분이 이미 실험적으로 지질대사와 산화적 손상에 대한 실험 결과가 보고된 바가 있으며, 지질대사와 직접적인 관련이 있는 肝에 入함에 따라 이들로 구성된 본 시료의 항고지혈증 效능에 대한 유의성 있는 실험 결과가 기대된다.

고지혈증은 혈청내의 콜레스테롤과 중성지방(TG) 중의 한 가지 또는 두 가지 모두가 증가한 상태로 동맥경화성 질환을 일으키는 중요한 원인으로 알려져 있다. 최근 들어 식생활의 서양화와 더불어 허혈성 질환을 비롯하여 동맥경화성 질환이 급격히 증가하고 있어 고지혈증에 대한 관심이 높아지고 있다.

과거의 Barth<sup>36)</sup> 등의 연구에 의하면 콜레스테롤이 동맥경화의 유발과 향진의 중요한 원인으로 약물 치료에 의한 연구에서 콜레스테롤 수치를 저하시킴으로 동맥경화성 질환의 진행을 감소시키는 것으로 보고하고 있다<sup>37, 38)</sup>. 동맥경화는 노화와 더불어 생체의 자연스러운 현상이라고도 하지만 그 과정에는 고지혈증을 시작으로 고혈압, 당뇨병, 비만, 흡연 등의 많은 위험 인자들이 병중 악화에 관여하고 있다. 고지혈증의 치료에 있어서 보다 중요한 것은 위와 같은 위험인자를 중복해서 갖고 있는 경우에는 동맥경화의 위험성이 한층 높아지기 때문에 보다 엄격한 치료가 요구되고 있다<sup>39, 40)</sup>.

본 연구에서는 먼저 세포생존을 테스트를 통해 하고초산(HS)이 250  $\mu\text{g/ml}$  이상의 농도에서 87% 이상의 세포 생존율을 보임으로써 기존의 결과에 준하여 세포독성이 없는 것으로 평가하였다. 또한 간기능 검사에서는 고콜레스테롤 식이의 급여에 의해 대조군과 HS 투여군 모두에서 GOT와 GPT의 수치가 높게 나타났으나, HS 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나

타내었다(Fig. 1, 2).

실험동물의 몸무게의 변화에서는 대조군에서 4주째에 유의성 있게 증가한 반면, HS 투여군에서는 상대적으로 몸무게의 증가가 둔화됨을 알 수 있었다(Fig. 3). 간 무게는 WKY와 SHR군에 비하여 HChol-SHR에서 현저하게 증가하였으며, HS 투여군에서 유의성 있는 감소를 나타내었다(Fig. 4).

고지혈증의 진단의 중요한 인자인 혈청 중의 콜레스테롤은 Gofman 등<sup>41)</sup>이 원심분리법을 이용하여 혈액에서 처음 분류하였는데, 비중의 차이에 의해 초저비중리포단백질 (VLDL), 중간형 비중리포단백질 (IDL), 저비중리포단백질 (LDL) 그리고 고비중리포단백질 (HDL)로 분류하였다. 고지혈증은 대부분이 LDL 콜레스테롤의 증가가 원인이 되고 있으며, 더불어서 HDL의 감소를 동반하고 있다. 이는 LDL 콜레스테롤이 혈관에 유착되거나 산화되어 동맥경화의 원인이 되는 반면, HDL은 조직의 콜레스테롤을 간으로 운반하여 분해, 소화시킴으로 콜레스테롤을 체외로 배설하는 일을 하여 고지혈증을 억제 시키는 역할을 하고 있기 때문이다<sup>42-44)</sup>. 본 연구에서도 total 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤은 대조군에 비해 유의성 있는 감소 효과를 나타낸 반면, HDL 콜레스테롤의 수치 또한 대조군에 비하여 유의성 있는 증가 효과를 나타냄으로써 기존의 이론에 부합되었다(Fig. 5, 6, 7).

그리고 중요한 고지혈증의 유발 인자의 하나인 중성지방 (TG)은 지방산과 글리세롤이 에스테르 결합한 것으로 생체의 에너지원으로 사용되고, 여분의 것은 피하지방의 조직이나 간에 축적된다. 간에서 합성된 중성지방은 단백질과 결합하여 초저밀도지질단백질 (very low density lipoprotein, VLDL)으로써 혈중에 방출되어 지질의 운반을 담당하게 되는데, 대부분 중성지방과 콜레스테롤로 이루어진 VLDL은 LDL로 변환되어 혈중에 유리하며 혈관내피세포에 침착하여 동맥경화를 일으키는 요인으로 발전한다<sup>45, 46)</sup>. 따라서 본 연구에서 나타난 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 결과는 본 시료의 항고지혈 작용을

객관적으로 증명해주고 있다(Fig. 8).

혈액 중의 glucose는 여러 호르몬에 의해 조절되며, glucose의 세포막 투과나 효소계를 촉진하는 인슐린은 혈중 glucose 농도를 저하시킨다. 고지혈증을 비롯한 고지방 섭취와 비만 등에 의해서 발생된 당뇨병에 있어서 glucose의 농도가 상승하는 것으로 알려져 있다<sup>47, 48)</sup>. 본 연구에서 혈청 중의 glucose 수치는 대조군에서 WKY와 SHR에 비하여 유의성 있게 증가하는 것으로 나타난 반면, HS 투여군에서는 감소하였다(Fig. 9). 상기한 단편적 결과로 본 시료가 당뇨병에 직접적인 효과가 있다고 단정 지을 수 없지만, 당뇨병과 고지혈증을 동시에 지닌 실증성 환자에게는 변증에 따라 응용 가능할 것으로 사료된다.

지질과산화 반응은 세포내 산화적 스트레스의 증가에 의해 활성산소가 증가하거나 방어 체계 능력의 감소가 일어났을 때는 생체에 심각한 독성을 나타내게 된다. 지질과산화의 생성은 조직의 손상 정도를 나타내는 지표로, 활성산소에 의해 과산화 반응이 나타나며 이어 연쇄적으로 진행됨으로써<sup>49-51)</sup>, 이들의 억제는 고지혈증 예방과 치료에 중요한 역할을 담당한다고 할 수 있다.

본 연구에서 간 조직의 지질과산화도를 측정할 결과, HChol-SHR 대조군에서 WKY와 SHR에 비하여 TBARS의 농도가 급격히 증가하였으며, HS 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하는 것으로 나타났다(Fig. 11). 고지혈증의 원인이 되는 혈중의 콜레스테롤, 특히 LDL-콜레스테롤은 산화적 스트레스를 통해 산화 LDL 콜레스테롤화 되어 동맥의 경화를 일으키는 역할을 담당하게 되는데, 혈중 단구세포가 내피세포의 손상 부위에 결합하여 내측으로 이동하게 되면 활성산소 종에 의해 산화된 산화 LDL-콜레스테롤은 단구의 매크로파지로서의 분화를 촉진시키며 매크로파지의 포말 세포화를 촉진 시킨다. 결국 포말화된 매크로파지는 포말세포으로써 혈관내피를 경화시켜서 동맥경화를 일으켜 혈관 내피기능의 장애를 가져온다<sup>52-54)</sup>. 橫山 등<sup>55)</sup>은 질환 모델 동물과 관상동맥질환자의 동맥경화 혈관에서 산화적 스트레스가 증가하며 활성산소종이 혈

관내피의 손상과 염증에 관여하고 있음을 보고한 바가 있다. 따라서 활성산소에 의한 산화적 손상이 동맥경화 밀접한 관계에 있어 항산화 작용물질에 의한 고지혈증 예방과 치료에 관한 많은 연구가 이루어지고 있다. 본 연구에서도 약물의 항산화 작용에 의한 고지혈증 치료 억제 효과를 규명하기 위하여 간 조직 내의 항산화 효소인 SOD와 catalase 수치를 측정하였는데, HChol-SHR 대조군에 비하여 HS 투여군에서 모두 증가하는 것 (Fig. 12, 13)으로 확인되었다. 이는 앞에서의 HS의 항산화 활성에 미치는 영향과 지질의 과산화 활성 그리고 LDL 콜레스테롤의 결과등과 부합되며, 横山의 결과<sup>55)</sup>와도 일치된다.

이상의 실험 결과들은 하고초산 (HS)이 항산화 활성과 세포내 콜레스테롤의 축적 및 생합성 억제를 통하여 항고지혈증에 효과적임을 객관적으로 증명해주고 있으며, 임상에서 고지혈증과 고혈압을 동시에 지닌 환자 치료에 있어 보다 능동적으로 치료할 수 있는 기초적 자료가 될 수 있을 것으로 사료된다.

## V. 結 論

夏枯草散이 고혈압 환자의 고지혈증에 미치는 효능을 실험적으로 규명하고자 동물 병태 모델을 통한 혈액 및 조직에서의 관련 인자들의 변화를 검색한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

夏枯草散은 250  $\mu\text{g/ml}$  이하의 농도에서 human fibroblast cell에 대하여 90% 이상 생존율을 나타내었다.

夏枯草散은 고지혈증 유발에 따른 체중 및 간 중량을 대조군에 비하여 유의성 있게 감소시켰다.

夏枯草散은 고지혈증 유발에 따른 total cholesterol과 LDL cholesterol 혈중 수치를 대조군에 비하여 유의성 있게 감소시킨 반면, HDL cholesterol 수치는 유의성 있게 증가시켰다.

夏枯草散은 고지혈증 유발에 따른 triglyceride를 유의성 있게 감소시켰으나,

glucose는 감소시켰으나 유의성은 없었다.

夏枯草散은 고지혈증 유발에 따른 간 조직내 지질과산화도를 대조군에 비하여 유의성 있게 감소시켰다.

夏枯草散은 고지혈증 유발에 따른 간 조직내 SOD와 catalase 활성을 대조군에 비하여 유의성 있게 증가시켰다.

이상의 결과로 보아 현재 임상에서 활용되는 夏枯草散의 항고지혈 작용이 실험적으로 검증되어, 향후 임상에서 고지혈증과 관련된 실증성 증상에 보다 적극적으로 응용 가능할 것으로 보인다.

## 參 考 文 獻

1. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary. NIH Publication No.01-3670, 2001.
2. Kim JQ, Song J, Park YB, Lee HK, Kim YS, Ryoo UH, Heo GB. National cholesterol treatment guidelines in Korean population - setting-up the cutpoints for high blood cholesterol. J Korean Med Sci. 12:17-22.1997.
3. 2006년 통계청 통계연보 (한국)
4. Chun S, Min W, Park H, Song J, Kim J, Min Y, Kim J, Lee S. The risk groups for coronary heart disease in Koreans. Assessment by distribution of serum lipid concentrations. Clin Chem Lab Med 37:969-74.1999.
5. Grundy SM. Approach to lipoprotein management in 2001 national cholesterol guidelines. Am J Cardiol 90 (suppl):11i-21i.2002.

6. Fedder DO, Koro CE, L GJ. New national cholesterol education program III guidelines for primary prevention lipid-lowering drug therapy. *Circulation* 105:152-6.2002.
7. Chuang P, Langone AJ. Ezetimibe reduces low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in renal transplant patients resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Ther.* Sep-Oct;14(5):438-41.2007.
8. Adameová A, Kuzelová M, Faberová V, Svec P. The hypolipidemic effect of a new ACAT inhibitor, VULM 1457, in diabetic-hypercholesterolaemic rats. *Pharmazie*. Sep;60(9):714-5.2005.
9. Westerterp M, de Haan W, Berbée JF, Havekes LM, Rensen PC. Endogenous apoC-I increases hyperlipidemia in apoE-knockout mice by stimulating VLDL production and inhibiting LPL. *J Lipid Res.* Jun;47(6):1203-11. Epub 2006.
10. Uhita K, Masayuki O, Ohno K, Hashiguchi M, Echizen H, Rikihisa T, Ogata hiroyasu. Drug Use Evaluation of Antidyslipidemic Agents at a Community Hospital in Japan. *PSJ* 122(7) 499-506.2002.
11. Umemoto SH. 고지혈증 치료약의 주된 부작용과 특징. *kagoshima 관보* 제42권 제 11호, 2003.
12. 구신흥 외 : 高脂血症各醫秘驗絶技, 人民軍醫出版社, pp.16-17, 2006.
13. 양맹재 외: 高脂血症防治實效方, 化學工業出版社, pp.52-55, 2006.
14. 윤병생 외 : 中西醫結合高脂血症治療學, 人民軍醫出版社, pp.87-89, pp. 95-101, 2006.
15. 학은은 편저 : 고지혈증의료전서, 중의고적출판사, pp.57-60, 2007.
16. 신경희 : 창제증방, 삼장원, pp104, 1990.
17. 김태희 외 : 하고초의 지질과산화 및 간독성에 미치는 영향, 숙명대학교 論文集, Vol.11, pp.35-48, 1995.
18. 최승훈 외 : 龍膽瀉肝湯 및 鈞鉤藤, 夏枯草, 車前子 加味方이 高血壓에 미치는 影響, 동의병리학회지, Vol.5 No.1, pp.15-23, 1990.
19. 박수남 외 : 활성산소의 유해작용에 대한 황금(黃芩)성분의 생체 보호작용에 관한 연구(제5보), 한국산업대학교논문집, Vol.45 No.1, pp.189-199, 1997.
20. 조영환 외 : 고지혈증 랫트를 이용한 황금, 황련, 대황의 항고지혈 효과, *藥劑學會誌*, Vol.26 No.3, 215-219, 1996.
21. 차은이 외 : 桑寄生의 抗酸化作用에 관한 연구, 동의병리학회지, Vol.17 No.4, pp.939-945, 2003.
22. 玉殷成 : Uremic Rat에 있어서의 桑寄生의 Renal Blood flow 및 Blood pressure에 대한 효과, 호남대학교 학술논문집, Vol.8 No.2, pp.49-54, 1987.
23. 홍승철 : 桑寄生(Viscum Coloratum Nakai)의 循環器系에 對한 藥理學的 研究, 부산대학교 대학원, 1974.
24. 정일윤 : 백작약 열수추출물의 산화적 스트레스 억제효과 및 유효성분 동정, *한국식품영양과학회지*, Vol.32 No.5, pp.739-744, 2003.
25. 김성훈 외 : 黃芩, 丁香, 樺皮 및 馬家木으로부터 분리된 BuOH分劃이 抗體生産能, 脂質代謝 및 脂質過酸化에 미치는 影響, 동의병리학회지, Vol.14 No.1, pp.171-181, 2000.
26. 이인석 : 만성 알코올 및 고지방 식이 섭취시 생쥐에서 黃芩(황금)이 지질대사와 면역에 미치는 영향, 경희대학교 동서의학대학원, 2005.

27. 윤혜진 : 황금추출물이 고지방 식이 급여 흰쥐의 지질대사 및 항산화 효소 활성에 미치는 영향, 대구대학교 대학원, 2008.
28. 안진영 : 鈞鈞藤 藥鍼 刺戟이 白鼠의 高脂血症에 미치는 影響, 동국대학교 대학원, 1996
29. 조영환 외 : 고지혈증 랫트를 이용한 시호, 작약, 조구등의 항고지혈 효과, Vol.5 No.1, pp. 43-47, 1997.
30. 김진경 : 鷄血藤의 자유기 소거 효과 및 CCl4 유발 흰쥐 간손상에 대한 보호 효과, 경희대학교 동서의학대학원, 2007.
31. 심관섭 : 계혈등 추출물의 항산화와 사람 피부 섬유아세포에서의 Matrix Metalloproteinase-1 발현저해 효과, 한국생물공학회지, Vol.20 No.1, pp.45-50, 2005.
32. Sato N, Fujii K, Yuge O. In vivo and in vitro sevoflurane-induced lipid peroxidation in guinea-pig liver microsomes. 75(6):366-370, 1994.
33. Oyanagui Y. Reevaluation of assay methods and establishment of kit for superoxide dismutase activity. Anal Biochem. 1;142(2):290-296, 1984.
34. Aebi H. Catalase in vitro. Methods Enzymol. 105:121-126, 1984.
35. 전국한의과대학 본초학교실 공저 : 본초학, 영림사, p.211-212, p.332-333, p.637, p.324-325, p.543-544, p.218-219, p.485, 1991.
36. Barth JD, Mancini GBJ : An update Barth JD, Mancini GBJ: An update on lipid lowering therapy. Curr Opin Lipidol 6: 32, 1995
37. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis : A perspective for the 1990s. Nature 362: 801, 1993.
38. LaRosa JC: Cholesterol lowering and morbidity and mortality. Curr Opin Lipidol 6: 62, 1995.
39. 北 徹. 高脂血症の成因と治療. 日本内科学会雑誌, Vol. 86 No. 3 pp.439-443. 1997.
40. 寺本 民生. 高脂血症治療の意義と目標. 日本内科学会雑誌, Vol. 93 No. 4 pp.677-682. 2004.
41. Gofman JW, Lindgen FT. Structure and homogeneity of the low-density serum lipoproteins. Ann N Y Acad Sci. Jun 16;72:826-44. 1959.
42. Iwasaki T, Takahashi S, Takahashi M, Zenimaru Y, Kujiraoka T, Ishihara M, Nagano M, Suzuki J, Miyamori I, Naiki H, Sakai J, Fujino T, Miller NE, Yamamoto TT, Hattori H. Deficiency of the very low-density lipoprotein (VLDL) receptors in streptozotocin-induced diabetic rats: insulin dependency of the VLDL receptor. Endocrinology. Aug;146(8):3286-94. 2005.
43. Zannis VI, Chroni A, Kypreos KE, Kan HY, Cesar TB, Zanni EE, Kardassis D. Probing the pathways of chylomicron and HDL metabolism using adenovirus-mediated gene transfer. Curr Opin Lipidol. Apr;15(2):151-66. 2004.
44. Igarashi K, Tsuji M, Nishimura M, Horimoto M. Improvement of endothelium-dependent coronary vasodilation after a single LDL apheresis in patients with hypercholesterolemia. J Clin Apher. 19(1):11-6. 2004.
45. Conde-Knape K, Bensadoun A, Sobel JH, Cohn JS, Shachter NS. Overexpression of apoC-I in apoE-null mice: severe hypertriglyceridemia due to inhibition of hepatic lipase. J Lipid Res. Dec;43(12):2136-45. 2002.
46. Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, Mizan J

- and Southworth H: Rosuvastatin is superior to pravastatin and simvastatin in reducing low-density lipoprotein cholesterol, enabling more hypercholesterolemic patients to achieve low-density lipoprotein cholesterol targets. Am Coll Cardiol Annual Scientific Session, 2001.
47. Kjørholt C, Akerfeldt MC, Biden TJ, Laybutt DR. Chronic hyperglycemia, independent of plasma lipid levels, is sufficient for the loss of beta-cell differentiation and secretory function in the db/db mouse model of diabetes. *Diabetes*. 54(9):2755-63.2005.
48. Klapan NM: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149: 1514, 1989.
49. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult (Adult treatment panel II). *JAMA*269: 3015, 1993.
50. Junyent M, Cofan M, Nunez I, Gilabert R, Zambon D, Ros E. Influence of HDL Cholesterol on Preclinical Carotid Atherosclerosis in Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26(5), 1107-13.2006.
51. Arafa HM. Curcumin attenuates diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Med Sci Monit*. Jul;11(7):BR228-234. 2005.
52. Halliwell, B. : Biochemical mechanism accounting for the toxic action of oxygen on living organisms. the key role of superoxide dismutase. *Cell. Biol. Int. Rep.* 2:11.1978.
53. Susan, M. D. and Darry, L. F. : Normobaric oxygen toxicity of the lung. *New. Engl. J. Med.* 303:76.1980.
54. Freman, B. A. and Crapo, J. D. : Biology of disease : Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* 47:412.1982.
55. 橫山. 冠動脈疾患과 酸化스트레스. 炎症. p. 131-138. 2003.