

銳降脂湯이 고지혈증 SHR 및 항산화에 미치는 영향

백경민

대구한의대부속한방병원 심계내과학교실

The Effects of *Yegangji-tang* on Hyperlipidemic SHR and Antioxidant Activity

Kyung-min Baek

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Hanny University

ABSTRACT

Objective : *Yegangji-tang* (YJT) is noted in China as effective medicine for hyperlipidemia. This experiment was performed to determine the effects of *Yegangji-tang* (銳降脂湯: YJT) on antioxidant activity and hyperlipidemia induced by hypercholesterolemic diet in mice.

Methods : We observed three experimental groups: normal, control, and treatment. Rats were provided a normal diet in the normal group, and the other groups were provided a hypercholesterolemic diet to induce hyperlipidemia. After 2 weeks, YJT was treated to the treatment group. We observed the change of body and liver weight, change of serum total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides, lipid peroxidation and antioxidant activity of liver tissue, cholesterol gene revelation control efficiency, and histologic change of liver and abdominal aorta.

Results : Total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides decreased significantly with YJT, whereas HDL cholesterol increased significantly. Lipid peroxidation decreased and antioxidant activity of the liver increased significantly. Gene revelation of ACAT and HMG-CoA reductase in hepatic tissue decreased significantly with YJT. We also found that tissue defects of the liver and abdominal aorta were controlled by YJT on histologic study.

Conclusion : These results suggest that YJT might be effective in treatment and prevention of hyperlipidemia.

Key words : *Yegangji-tang*(YJT), hyperlipidemia, antioxidant activity

1. 서론

전 세계적으로 동맥경화증에 의한 심혈관질환이 암과 함께 주요 사망원인으로 대두되고 있으며, 우리나라도 그 예외는 아니다. 특히 관상동맥질환으로 인한 사망률은 1994년에 인구 10만 명당 12.6명에서 2004년에 26.3명으로 십년동안 2배 이상 증가

한 것으로 보고되었다¹. 흡연, 고혈압, 고지혈증이 관상동맥질환의 3대 위험요인으로 알려져 있으며², 그 중 고지혈증은 혈중에 콜레스테롤 또는 중성지방이 비정상적으로 증가된 상태로서, 유전적인 요인과 서구화된 식사, 스트레스, 운동 부족 등의 환경적인 요인에 의하여 영향을 받는 다인자 질환이다³.

고지혈증은 지단백의 합성과 분해에 이상이 생겨 혈청 내 콜레스테롤과 중성지방이 상승되어 있는 상태로⁴, 자각 증상이 뚜렷하지 않아 간과하기 쉬우나 혈액의 점도와 혈소판의 응집력을 증가시키게 되어 혈액순환장애 및 미세순환부전을 발생시

· 교신저자: 백경민 대구광역시 수성구 상동 165번지
대구한의대부속 대구한방병원 2-1내과
TEL: 053-770-2133 FAX: 053-770-2055
E-mail: kmb1004@hanmail.net
· 연구비지원기관 : 대구한의대학교 기린연구

켜 죽상동맥경화증, 허혈성심질환, 뇌경색, 고혈압, 비만증, 당뇨병 등을 초래하게 된다⁵. Framingham study를 비롯한 여러 연구에서 이미 이와 같은 이상지질혈증(dyslipidemia)이 뇌졸중 및 관상동맥질환의 주요 위험인자라는 사실이 입증되었으며⁶⁻⁸, Helsinki heart study 등 여러 연구는 cholesterol의 혈중농도를 줄임으로써 관상동맥 질환의 이환율 및 사망률이 감소함을 보여준 바 있다⁹. 우리나라는 매 10년마다 평균 10mg/dl의 total cholesterol의 상승을 보이고 있는데¹⁰, 서구화된 식생활 과체중과 운동부족, 흡연시작 연령의 연소화 등의 사회적 경향을 볼 때 앞으로도 계속 상승하게 될 것으로 보여져 치료 및 관리의 중요성이 더욱 강조되고 있다.

고지혈증은 현대의학의 병명으로서 한의학에서는 濕痰의 重濁한 穢濁之氣가 체내에 정체된 것으로 痰飲 瘀血 氣滯 寒凝 虛勞 등의 범주에 속하는 것으로 보고 있다¹¹. 고지혈증은 嗜食肥甘厚味の 外因과 肝脾胃기능실조의 內因에 의해 痰濕, 瘀血이 생성되어 發病되며, 그 병리기전은 本虛標實인데 肝脾胃虛는 本虛에 속하고 痰濕, 瘀血은 標實에 속한다고 볼 수 있다. 즉, 本質은 血中에 존재하는 痰濁이되 邪實의 관점에서는 痰濁, 濕濁과 瘀血이 主가 되고, 正虛의 관점에서는 肝脾胃의 虧損이 그 원인이 된다. 고지혈증의 한의학적 치료에서는 滋補肝腎, 調理脾胃로 扶正하고, 活血化瘀, 利濕化痰으로 祛邪하여 標本同治, 補瀉兼施하는데, 標本緩急을 고려하여 處方을 선택하여야 한다¹².

최근 발표된 고지혈증 치료지침은 환자의 상태에 맞는 치료목표를 세우고 식사요법, 운동요법 등 생활습관 개선치료를 우선 실시하면서, 심혈관계질환 위험요인을 가진 환자에게는 약물치료 등 더욱 적극적인 고지혈증 치료를 할 것을 권장하고 있다. 가장 많이 활용되는 약물인 HMG-CoA reductase inhibitor는 빠른 지질강하효과가 있으나 간손상이나 근육력감, 혹은 근육통 등의 부작용이 관찰되어¹³ 고콜레스테롤혈증에 대한 보다 효과적이고 부작용이 적은 약제의 개발이 시급히 요구되는 실정이다.

이에 대해 한의학계에서도 複合處方¹⁴⁻¹⁹과 單味²⁰⁻²⁶를 이용한 많은 실험적 연구들이 진행되어 왔는데, 活血祛瘀, 消痰制濕, 清熱解毒하는 효능의 약물이나 처방이 주 대상이었다. 그런데 실제 임상에서는 관상동맥질환의 위험이 높아지는 고령에서 고혈압, 당뇨병 등의 병력을 동반한 경우가 많아 標本兼治가 필요한 경우가 많다.

銳降脂湯(Yegangjintang : YJT)은 <心血管科專病中醫臨床診治>에 기재되어 있고, 중국에서 임상적으로 多用되는 處方으로 黃芪, 葛根, 桑寄生, 丹蔘, 山查肉, 川芎, 何首烏, 玉竹으로 구성되어 있고 祛濕痰, 祛瘀, 補陰, 補血, 清熱의 효능이 있어 正虛邪滯고지혈증에 사용되고 있다. 黃芪는 補氣하고, 玉竹, 葛根은 養陰潤燥, 生津止渴하고, 丹蔘, 川芎은 活血通脈하고, 何首烏, 상기생桑寄生은 補肝腎, 祛風濕하여 고지혈증에 고혈압이 동반된 경우 또는 노년기 고지혈증에 유효한 효과가 있는 것으로 알려져 있다²⁷.

이에 저자는 YJT가 고지혈증 및 항산화에 미치는 영향을 실험적으로 규명하고자 YJT의 추출물이고 cholesterol 식이로 유발된 고지혈증 SHR에 경구 투여하여 항산화능, 체중 및 간 중량, cholesterol, triglyceride, 간 조직에 대한 항산화 효소 활성, 간 조직의 cholesterol 인자 발현, 간과 대동맥의 조직학적 변화에 미치는 영향 등을 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재 료

1) 동물 및 사육 조건

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 체중 300-350 g의 웅성 SD(Sprague-Dawley) rat 으로 실험 당일까지 고형사료와 고콜레스테롤 식이사료(Bio-serv, USA)를 6주간 자유 식이하고, 실온 22 ± 2℃, 상대습도 50 ± 10%, 조명시간 12시간(07:00~19:00), 조도 150~300 Lux로 설정하여 2주일간 실험실 환경에

적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 쥐만을 선별하여 실험에 사용하였다. 고콜레스테롤 식이 사료의 조성 내용과 분량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Prescription of Hyperlipidemic Diet

Diets ingredient	Concentration (g/kg)
Purina mouse cow	750.0
Casein	75.0
Cocoa butter	75.0
Dextrose	25.0
Dextrin	16.25
Cholesterol	12.5
Cellulose	12.5
Sucrose	16.25
Mineral mix #200000	8.75
Sodium cholate	5.0
Vitamin mix #310035	2.5
Choline chloride	1.25

2) 약 재

본 실험에 사용한 銳降脂湯 (Yegangjitang, YJT)의 구성 약물은 대전대학교 부속한방병원에서 구입하여 정선한 후 사용하였다(Table 2).

Table 2. The Compositions of Yegangji-tang(YJT)

韓藥名	生藥名	用量(g)
黃芪	ASTRAGALI RADIX	20
葛根	PURARIAE RADIX	15
桑寄生	LORANTHI RAMULUS	15
丹蔘	SALVIAE MILTIORRHIZAE RADIX	20
山查肉	CRATAEGII FRUCTUS	9
川芎	CNIDII RHIZOMA	6
何首烏	POLYGONI MULTIFLORI RADIX	20
玉竹	POLYGONATI ODORATI RHIZOMA	10
總量		115

3) 시약 및 기기

(1) 시약

시약은 Dulbecco's phosphate buffered saline, RPMI 1640, Collagenase A, Penicillin, pyrogallol, Ethylenediaminetetraacetic acid(ETDA), 3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide(MTT), Sodium citrate, N-2-hydroxyethyl-piperazine-N-2-ethane sulfonic acid(HEPES)는 Sigma(USA)사 제품을, Dimethyl sulfoxide(DMSO)는 Sowa chemical(Japan)사 제품을, Ethylacrtate는 Junsei(Japan)사 제품을, Potassium Phosphate Monobasic(KH₂PO₄)는 Yakuri(Japan)사 제품을, ACAT, HMG-CoA reductases는 바이오니아사(Korea) 제품을, RNazolB M-MLV RT, dNTPs mix, RNase inhibitor는 Takara(Japan)사 제품을, First Strand cDNA Synthesis kit는 Pharmacia(USA)사 제품을, DNase I는 Life Technologies(USA)사 제품 등을 사용하였고, 이 밖에 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

(2) 기기

본 연구에 사용된 기기는 Ice-maker(Vision, Korea), Centrifuge(Hanil Co., Korea), Rotary vaccum evaporator(Büchi 461, Switzerland), Deep freezer(Sanyo Co., Japan), Autoclave(Sanyo, Japan), Ultrasonic cleaner(Branson Ultrasonics Co., USA), ELISA reader(Molecular Dvice., USA), Roller Mixer(Gowon scientific technology Co., Korea), 한약유출기(DWP-1800T, 웅진, Korea), Spectrophotometer(UV-2450, Shimazu, Japan), cell cytometry(FACS, Beckman Co., USA), Balance(Cass, Korea), 생화학기(AU400, Olimpus, USA), 감마카운터기(WIZARD 1470, Finland) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) 약물 추출

YJT 2첩을 한약 약탕기(DWP-1800T, 대웅)에 넣고, 증류수 1500 ml와 같이 혼합하여 3시간 열탕하여 추출한 후 흡입 여과하였다. 이를 rotary vacuum

evaporator 에서 감압 농축하여 YJT를 분리한 후, 다시 freeze dryer에서 24시간 동결건조하여 분말 12 g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온냉동고(-80 °C)에서 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) 안전성 검사

(1) 세포독성 측정

음경 표피 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 RPMI 1640(containing collagenase A(5 mg/ml, BM, Indianapolis, IN, USA)와 DNase type I (0.15 mg/ml, Sigma. Co., USA.), antibiotics(penicillinm 10⁴ U/ml, streptomycin 10 mg/ml, amphotericin B 25 µg/ml)를 넣고 37°C CO₂ 배양기에서 hFCs를 2 시간 동안 배양하였다. 여기에 0.5% trypsin-0.2% EDTA를 첨가하여 30 분간 배양하고, 인산완충생리식염수(PBS)로 약 2회 1,500 rpm에서 원심분리 한 후 RPMI1640-10% FBS로 1주일 동안 배양하였다. 이를 다시 0.5 % trypsin-0.2% EDTA로 분리하여 연속으로 1주일씩 3회 반복하여 살아있는 부착 세포를 RPMI1640-10% FBS 배양액에서 배양하였다. 세포독성 측정은 MTT assay로 하였다. 배양한 Human fibroblast cells을 96 well plate에 2×10⁴ cells 씩 분주한 후 배양하고, 24시간 후 YJT를 500, 250, 125, 62.5, 31.25 (µg/ml)의 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 µl의 DMSO를 첨가하여 37°C CO₂ 배양기에서 30분 동안 반응 시킨 후 ELISA reader를 사용하여 wave length 540nm에서 흡광도를 측정하였다.

(2) 간 독성 및 신 독성 측정

실험 종료 후 혈액을 채취 해 혈청을 분리하여 간 기능 측정지표인 AST, ALT, ALP 검사와 신 기능 측정지표인 creatinine, uric acid 검사를 실시하였다.

3) 고콜레스테롤 사료에 의한 고지혈증 유발과 약물 투여

각 실험군은 정상군, 대조군 그리고 YJT 투여군으로 나누어 정상군은 일반 사료와 식수를 충분히 공급하였다. 대조군과 YJT 투여군은 표 1의 조성으로 만들어진 고콜레스테롤 사료와 식수를 충분히 공급하였으며 YJT 투여군은 고콜레스테롤 투여 2주 후부터 YJT를 85mg/마리/0.5ml의 양으로 정해진 시간에 매일 투여하였다.

4) 체중 증가량 및 간장 무게 측정

체중 증가량은 고콜레스테롤 식이 투여를 시작한 주부터 매주 같은 시간에 측정하여 평균값을 산출하였고 실험 종료 후 몸의 혈액을 제거한 후 간장을 적출하여 무게를 측정하였다.

5) 체혈 및 혈청 성분 측정

YJT의 투여 종료 후 12시간 절식 후 ether로 마취시킨 다음 심장에서 12 ml 이상의 혈액을 취하여 5 ml을 15 ml conical tube에 넣어 6,500 rpm에 15분간 원심 분리시켜 혈청을 분리하였다. 분리한 혈청은 생화학기기(AU400, Olimpus, USA)를 이용하여 Total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, Triglyceride 등을 측정하였다.

6) 간조직의 효소활성 측정

(1) 효소원 제조

적출한 간은 PBS로 세척하여 수분을 제거하고, 1g의 간 조직에 10 ml의 0.25 M sucrose / 0.5mM ethylene diamine tetraacetic acid(EDTA) / 5mM N-2-hydro-xylethyl-piperazine-N-2-ethane sulfonic acid(HEPES) 용액을 가하여 ultraturax homogenizer를 이용하여 빙냉 하에서 마쇄하였다. 마쇄한 용액을 마쇄한 용액을 4°C, 600xg로 15분간 원심 분리하여 핵 및 미마쇄 부분을 제거한 후 4°C, 8000xg로 30분간 원심 분리하여 1 ml의 상등액을 TBARS 함량 측정에 사용하였다. 나머지는 4°C, 10000xg에서 30분간 원심 분리하여 상등액 중 일부를 취하여 0.4배양의 ethanol :chloroform(5:3) 냉혼합액을 가하여 2분간 진탕한 다음 다시 4°C, 10000xg에서 30분

간 원심 분리하여 얻은 상등액을 superoxide dismutase (SOD) 활성도 측정에 사용하였다. Catalase 활성은 마쇄액을 4°C, 10000xg로 30분간 원심 분리하여 얻은 침전물을 0.25M sucrose 용액에 현탁시키는 과정을 2회 반복 후 아래의 방법으로 측정하였다.

(2) 지질과산화도 측정

간조직의 과산화지질 정량은 Sato법^{**}을 이용하여 측정하였다. 제조한 간조직 효소원 0.5 ml 에 TCA용액 2.5 ml 를 가하여 잘 섞은 다음, 실온에서 10분간 방치한 후 1500xg에서 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 30 분간 방치하였다. 여기에 n-butanol : pyridine(15:1) 혼합액 3.0ml를 가하여 잘 섞은 후 1500xg에서 10분간 원심 분리하고, 상등액을 취하여 530nm에서 흡광도를 측정하였다.

(3) 항산화 효소(SOD) 활성 측정

Oyanagui의 방법^{**}에 준하여 Cytochrome c, 2 μM xanthine sodium, 50 mM sodium phosphate buffer의 기질액에 효소액을 넣고 안정화 시킨 후 xanthine oxidase 0.2 unit/ml를 넣고 흡광도를 사용하여 550 nm에서 2 분간의 흡광도를 측정하였다. Xanthine/xanthine oxidase 반응으로 생성된 superoxide anion에 의해 cytochrome c가 환원되는 것을 측정하는데, SOD에 의해 superoxide anion의 양이 감소하여 cytochrome c가 변화는 현상을 이용하여 SOD 활성을 측정하였다. Cytochrome C의 환원을 50% 억제하는 양을 SOD의 1 unit로 정의 하였다.

(4) Catalase 활성 측정

Aebi의 방법^{**}을 이용하여 50 mM potassium phosphate buffer (pH 7.0) 2.89 ml에 기질 30 mM H₂O₂ 100 μl를 넣어 25°C에서 5분간 반응 시켰다. 여기에 효소액 10 μl를 가하여 다시 25°C, 240 nm에서 5분간 흡광도를 측정하였다. H₂O₂ 흡광도 변화와 H₂O₂의 몰흡광계수로 농도를 구하여 효소활성도를 측정하였다. 효소활성의 단위는 1분당 1 mg

protein이 분해하는 hydrogen peroxide의 양을 μ mole로 표시하였다.

7) Real Time Quantitative RT-PCR

(1) RNA 추출

미량의 간조직에 RNAzolB 500 μl를 넣고 homogenizer로 마쇄한 후 chloroform (CHCl₃) 50 μl를 첨가한 후 15초간 다시 혼합하였다. 이를 얼음에 15 분간 방치한 후 13,000 rpm에서 원심 분리한 후 약 200 μl의 상층액을 회수하여 isopropanol 200 μl와 동량 혼합 후 천천히 흔들고 얼음에서 15 분간 방치하였다. 이를 다시 13,000 rpm에서 원심 분리한 후 80% EtOH로 수세하고 3분간 vacuum pump에서 건조하여 RNA를 추출하였다. 추출한 RNA는 diethyl pyrocarbonate (DEPC)를 처리한 20 μl의 증류수에 녹여 heating block 75°C에서 불활성화 시킨 후 first strand cDNA 합성에 사용하였다.

(2) 역전사-중합효소 연쇄반응

역전사(reverse transcription) 반응은 준비된 total RNA 3 μg을 DNase I (10 U/μl) 2U/tube를 37°C heating block에서 30분간 반응한 후 75°C에서 10분 동안 변성시키고, 여기에 2.5 μl 10 mM dNTPs mix, 1 μl random sequence hexanucleotides(25 pmol/25 μl), RNA inhibitor로서 1 μl RNase inhibitor(20 U/μl), 1 μl 100 mM DTT, 4.5 μl 5×RT buffer(250 mM Tris-HCl, pH 8.3, 375 mM KCl, 15 mM MgCl₂)를 가한 후, 1 μl의 M-MLV RT(200 U/μl)를 다시 가하고 DEPC 처리된 증류수로서 최종 부피가 20 μl가 되도록 하였다. 이 20 μl의 반응 혼합액을 잘 섞은 뒤 2,000 rpm에서 5초간 원심 침강하여 37°C heating block에서 60분 동안 반응시켜 first-strand cDNA를 합성하였다. 이를 다시 95°C에서 5분 동안 방치하여 M-MLV RT를 불활성화시킨 후 합성이 완료된 cDNA를 polymerase chain reaction (PCR)에 사용하였다.

(3) Real Time Quantitative RT-PCR

간조직으로 부터의 총 RNA는 TRI 시약으로 분리하고, DNase I(Life Technologies, USA)로 염색

체의 DNA을 제거하기 위해 digested 하였다. 75°C 에서 20분 동안 DNase과 5 μ g을 넣어 total RNA 은 First Strand cDNA Synthesis kit(Amersham Pharmacia, USA)로 cDNA으로 transcription하였다. Real-Time PCR은 Applied(Applied Biosystems, USA)을 사용하면서 수행되었다. probes는 6-carboxy-fluorescein으로 라벨을 붙이고, beta-actin cDNA 는 모든 cDNA과 같은 양을 포함한 각 cDNA 표 본을 AmpliTaq Gold DNA Polymerase을 포함시켜 TaqMan Universal PCR로 증폭시켰다. PCR 조건은 40 cycles에 50°C에서 2분, 95°C과 10 분, 6 0°C에서 15초 수행하였다.

8) Hematoxyline & Eosin 염색

각 실험군 별로 적출한 간 조직과 복대동맥을 10% 중성 포르말린에 48시간 고정하여 고정이 완료된 각 조직들은 흐르는 수돗물에서 12시간 수세 하여 조직 내 고정액을 완전 제거하였다. 조직의 탈수를 위해 60%에서부터 100% 알코올에 이르기 까지 농도 상승 순으로 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 hematoxyline 과 eosin (H&E) 일반 염색을 실시하여 광학현미경상에서 관찰 및 사진 촬영하였다.

9) 통계 처리

본 실험에서 얻은 결과를 ANOVA multi t-test (JAVA, Bonferroni Ver 1.1)로 분석하여 p값을 구 하였다. 각 대조군을 정상군과, 실험군을 대조군과 비교하여 p<0.05 일 때 유의성이 있는 것으로 판정 하였다.

III. 결 과

1. 독성검사

1) 세포 독성에 미치는 영향

세포독성을 관찰한 결과 hFCs에서는 대조군의

세포생존을 $100 \pm 0.7\%$ 에 대하여 YJT의 세포독성 은 없는 것으로 나타났다.

2) 간 기능 및 신 기능에 미치는 영향

간 기능 측정의 지표 성분인 AST, ALT, ALP는 대조군에 비하여 YJT투여군에서 유의성 있는 감소를 나타내었고, 신 기능 측정의 지표성분인 creatinine, uric acid도 대조군에 비하여 YJT투여군에서 유의 성 있는 감소를 보여 결과적으로 약물에 의한 간 독성 및 신 독성은 발견되지 않았다.

2. 몸무게 및 간 무게에 미치는 영향

1) 몸무게의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이를 시작한 주부터 6주간 매주 몸무게의 변화를 측정할 결과, 대조군은 6주째에 정상군에 비하여 유의성 있는 체중 증가를 나타냈 으나 YJT 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성은 없었으나 체중이 감소하는 것으로 나타났다(Fig. 1).

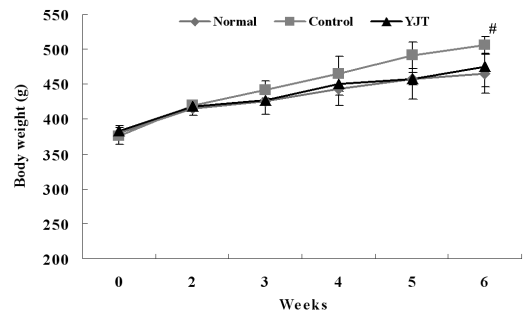


Fig. 1. Effect of YJT on the body weight in hyperlipidemia rat.

Normal : Normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group YJT : Hyperlipidemic diet and YJT (85 mg / 0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats. # : P <0.05 compared with normal group.

2) 간 무게에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이에 의한 고지혈 유발 쥐의 간 장의 무게를 측정할 결과, 대조군이 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 나타냈고, YJT 투여군은 대조

군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타냈다(Fig. 2).

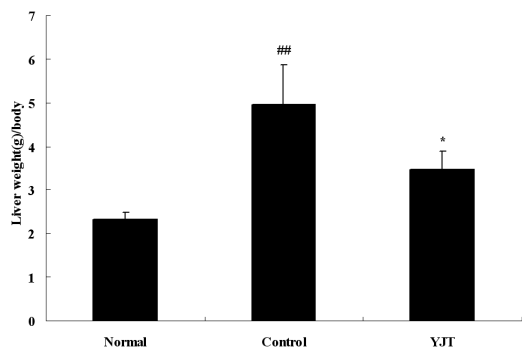


Fig. 2. Effect of YJT on the liver weight in hyperlipidemia rat.

Normal : normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : Hyperlipidemic diet and YJT(85 mg /0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats. ## : P <0.01 compared with normal group. * : P <0.05 compared with control group.

3. 혈장, 혈청 성분 측정

1) 콜레스테롤 변화에 미치는 영향

(1) Total cholesterol의 변화에 미치는 영향
 혈청 내 Total Cholesterol의 변화를 분석한 결과, 대조군은 정상군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타냈으며, YJT 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 3).

(2) LDL cholesterol의 변화에 미치는 영향

혈청 내 LDL Cholesterol의 변화는, 정상군에 비해 대조군에서 유의성 있는 증가를 나타냈으며, YJT 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다(Fig. 4).

(3) HDL cholesterol에 미치는 영향

혈청 내 HDL Cholesterol의 변화를 분석한 결과, 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타냈으며, YJT 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었다(Fig. 5).

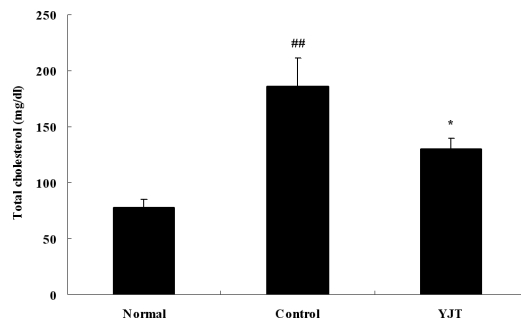


Fig. 3. Effect of YJT on the total-Chol. level in hyperlipidemia rat.

Normal : normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : Hyperlipidemic diet and YJT(85 mg /0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats. ## : P <0.01 compared with normal group. * : P <0.05 compared with control group.

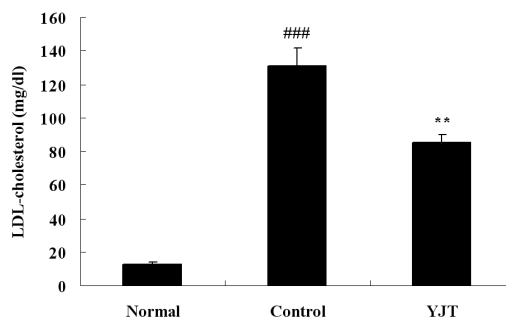


Fig. 4. Effect of YJT on the LDL-Chol. level in hyperlipidemia rat.

Normal : normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : Hyperlipidemic diet and YJT(85 mg /0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats. ### : P <0.001 compared with normal group. ** : P <0.01 compared with control group.

銳降脂湯이 고지혈증 SHR 및 항산화에 미치는 영향

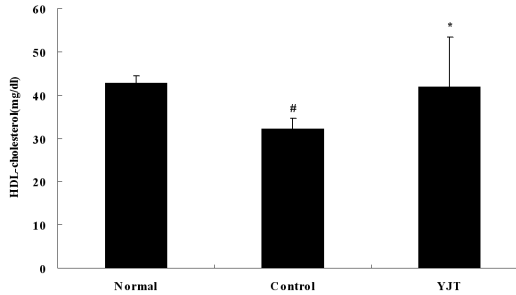


Fig. 5. Effect of YJT on the HDL-Chol. level in hyperlipidemia rat.

Normal : normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : Hyperlipidemic diet and YJT(85 mg /0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats.
[#]: P <0.05 compared with normal group.
^{*}: P <0.05 compared with control group.

2) Triglyceride 변화에 미치는 영향

Triglyceride의 변화는, 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 증가를 보였고, YJT 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타냈다(Fig. 6).

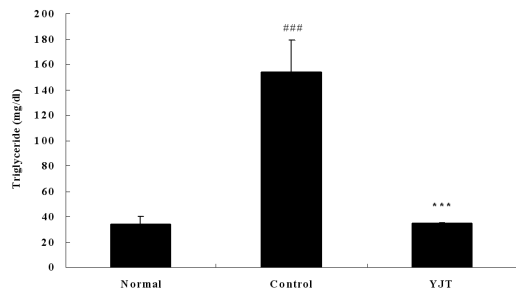


Fig. 6. Effect of YJT on the triglyceride level in hyperlipidemia rat.

Normal : normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : Hyperlipidemic diet and YJT(85 mg /0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats.
^{###}: P <0.001 compared with control group.
^{***}: P <0.001 compared with normal group.

4. 간조직의 효소활성에 미치는 영향

1) 과산화지질 함량에 미치는 영향

간 조직 내 과산화지질의 함량은 대조군에서 정상군에 비하여 유의성 있는 증가를 보였으며, YJT 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타냈다(Fig. 7).

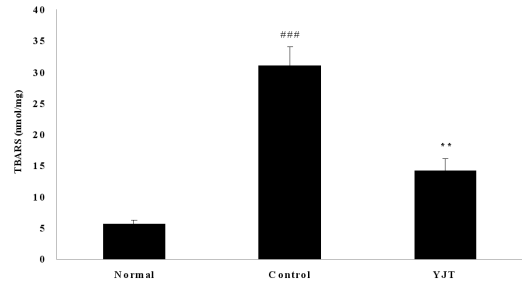


Fig. 7. Effect of YJT on hepatic thiobarbituric acid reactive substance(TBARS) value in hyperlipidemia rat.

Normal : normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : Hyperlipidemic diet and YJT(85 mg /0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats.
^{###}: P <0.001 compared with normal group.
^{**}: P <0.01 compared with control group.

5. 간조직의 항산화 활성에 미치는 영향

1) SOD의 변화에 미치는 영향

간 조직 내 SOD의 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의성 있는 감소를 보였고, YJT 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타냈다(Fig. 8).

2) Catalase의 변화에 미치는 영향

간 조직 내 catalase의 함량은 대조군에서 정상군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었으며, YJT 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타냈다(Fig. 9).

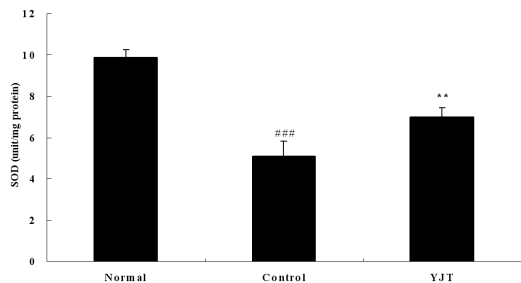


Fig. 8. Effect of YJT on hepatic SOD level in hyperlipidemia rat.

Normal : normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : Hyperlipidemic diet and YJT(85 mg /0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats. ### : P <0.001 compared with normal group. ** : P <0.01 compared with control group.

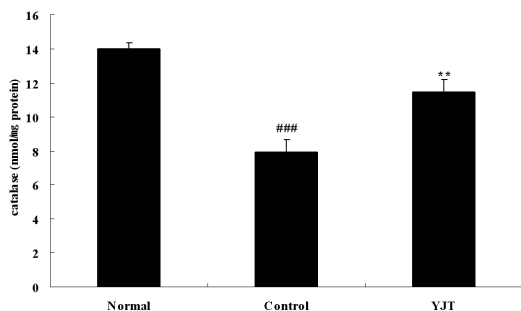


Fig. 9. Effect of YJT on hepatic catalase level in hyperlipidemia rat.

Normal : normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : Hyperlipidemic diet and YJT(85 mg /0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats. ### : P <0.001 compared with normal group. ** : P <0.01 compared with control group.

6. 간 조직의 콜레스테롤 인자 발현에 미치는 영향

1) ACAT 발현에 미치는 영향

간조직에서의 ACAT의 mRNA 유전자 발현은 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 증가를 나타냈으며, YJT 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타냈다(Fig. 10).

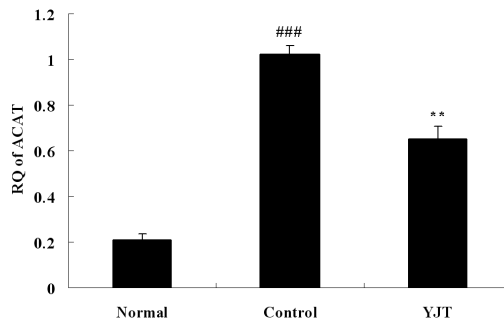


Fig. 10. Effects of YJT on the expression of ACAT mRNA level in the liver of hyperlipidemia rat.

Normal : normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : Hyperlipidemic diet and YJT (85 mg/0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats. ### : P <0.001 compared with normal group. ** : P <0.01 compared with control group.

2) HMG-CoA reductase 발현에 미치는 영향

간조직에서의 HMG-CoA reductase의 mRNA 유전자 발현은 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 증가를 나타냈으며, YJT 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타냈다(Fig. 11).

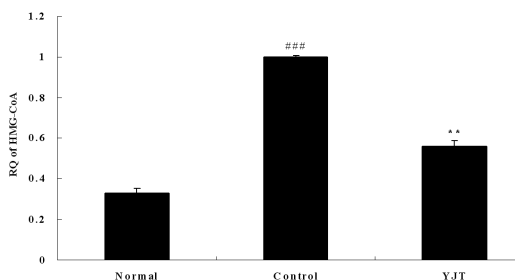


Fig. 11. Effects of YJT on the expression of HMG-CoA reductase mRNA level in the liver of hyperlipidemia rat.

Normal : normal SD rat group. Control : Hyperlipidemic diet and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : Hyperlipidemic diet and YJT(85 mg /0.5 ml/day) treated group. Values represent the means \pm SD of 6 rats. ### : P <0.001 compared with normal group. ** : P <0.01 compared with control group.

7. 조직 변화에 미치는 영향

1) 간 조직의 변화에 미치는 영향

실험 종료 후 간을 적출하여 염색한 결과 대조군에서는 간세포에서 지방질 축적에 의한 광범위한 지방공포(화살표) 병변 소견이 나타난 반면, YJT 투여군에서는 상대적으로 간 세포내 지방 공포 병변이 감소되었으며, 간세포의 핵이 정상 조직과 유사한 모양으로 관찰되었다(Fig. 12).

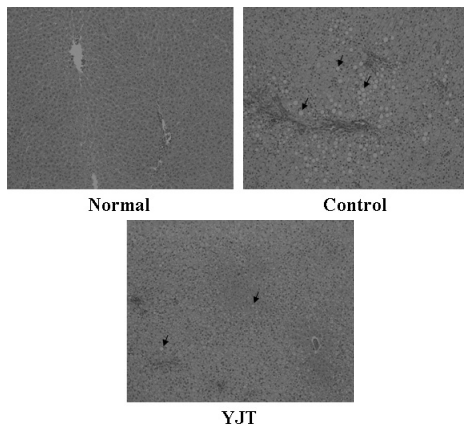


Fig. 12. Representative microscope photographs of liver stained with hematoxylin and eosin.

Normal : Normal SD rat group. Control : High cholesterol diets and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : High cholesterol diets and YJT(85mg/day/0.5ml) treated group.

2) 복대동맥의 변화에 미치는 영향

실험 종료 후 복대동맥을 적출하여 H&E 염색한 결과 대조군에서는 혈관 벽의 내피세포가 불규칙적으로 증가한 것이 보이며 세포층의 파괴로 인하여 경계가 불분명(화살표 부분)하게 보인 반면, YJT 투여군에서는 상대적으로 세포가 규칙적이며 혈관 벽의 경계면이 뚜렷한 것이 보인다(Fig. 13).

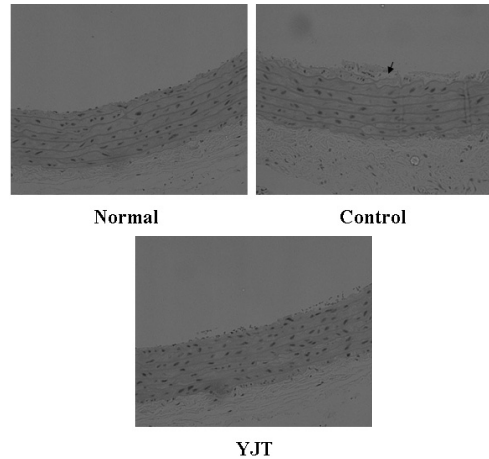


Fig. 13. Representative microscope photographs of aorta stained with hematoxylin and eosin.

Normal : Normal SD rat group. Control : High cholesterol diets and normal saline(0.5 ml /day) treated group. YJT : High cholesterol diets and YJT(85mg/day/0.5ml) treated group.

IV. 고찰

고령화 사회와 더불어 생활수준의 향상과 의학의 발달로 인해 비만자와 고령자가 증가함에 따라 순환기계 질환이 증가하는 추세에 있으며, 이에 이어 주요 사망원인이 되고 있다. 그 중 고지혈증은 동맥경화증 진행에 중요한 요소로서¹⁰ 혈청 내 수치가 높을수록, 젊은 나이에 발생할수록 이로 인한 사망률이 증가하는 경향이 있어²⁸ 가장 많은 관심과 연구대상이 되고 있으며, 지난 10여 년간 순환기계질환 중 고혈압성 질환에 의한 사망은 지속적으로 감소한데 비해 죽상경화증성 질환인 허혈성 심혈관과 뇌혈관질환에 의한 사망률은 약 6배 정도 지속적으로 증가되었다는 점에서 문제점으로 인식되고 있다²⁹.

고지혈증은 혈청 내 cholesterol과 중성지방을 운반하는 지단백의 합성이 과도하거나 분해가 저하되어 일어나는데, 혈액검사를 통해 혈액내의 지질 중 한 가지 또는 여러 가지 성분농도가 정상 수준

을 초과한 경우 진단하게 된다¹⁰. 고지혈증은 혈액의 점도와 혈소판의 응집력을 증가시켜 고혈압, 동맥경화증, 허혈성심질환, 뇌졸중 등의 주요인자가 되며, 특히 동맥경화증의 위험인자로서 체내에 축적된 지방산이 외적 인자에 의하여 산화된 후, 과산화물질로 변하여 혈관 벽에 cholesterol 또는 cholesterol-ester 등의 지질이 동맥 내에 침적하여 동맥경화증을 발생시킨다³⁰. 그 결과로 고혈압 환자나 뇌졸중 환자의 혈중 total cholesterol 및 triglyceride의 수치가 평균치보다 높다는 보고가 있었고, 고지혈증을 감소시키면 동맥경화증의 진행을 감소시키고 허혈성 심질환의 전반적인 합병증의 빈도를 낮추게 한다는 보고³¹가 있어, 고지혈증을 조기에 치료하는 것이 동맥경화증, 나아가서는 관상동맥질환의 발병을 예방하게 되는 관건이 됨을 알 수 있다.

한의학적으로 역대 문헌에서 고지혈증의 언급을 찾기는 어려우나, 重濁한 穢濁之氣가 체내에 停留되어 血脈에 濕濁, 瘀血 등이 발생하는 것으로 痰濁 濕濁 氣滯 血瘀의 범주로 보고 있다³². <靈樞·五癆津液別>에서는 五穀의 津液이 和合되어 膏로 되어 骨腔의 內部에 삼투되어 腦髓를 補益한다고 하였는데, 膏는 津液의 一種으로 水穀에서 來原하고 脾의 散精作用과 三焦의 運化作用 등에 의해 血中에 滲入하여 형성되는 인체의 영양물질로 脂血로 인식할 수 있다. 따라서 高脂血은 인체에 대한 여러 因素作用에 의해 발생하는 血中の 痰濁이라 할 수 있다. 고지혈증은 嗜食肥甘厚味の 外因과 肝脾腎기능실조의 內因에 의해 痰濕, 瘀血이 생성되어 發病되며, 그 병리기전은 本虛標實인데 肝脾腎虛가 本虛에 속하고 痰濕, 瘀血은 標實에 속한다. 따라서 滋補肝腎, 調理脾胃로 扶正하고 活血化瘀, 利濕化痰으로 祛邪하여 치료한다. 시대적으로도 隋唐時代에는 祛風을 위주로 한 반면, 金元時代 이후로는 補氣, 清熱, 散火, 祛痰 등을 위주로 다양한 방법으로 변화, 발전하여 왔다³³.

현재 고지혈증의 치료는 주로 식이요법을 실시하고 있으며, 약물요법으로는 혈중 지질을 조절할

수 있는 지질저해제(cholestyramine, gemfibrozil, simvastatin, niacin, probucol), 과산화 지질 제거제(비타민 A,C,E 및 selenium)등이 있으나, 현재에는 HMG-CoA reductase인 statin계열 약물이 가장 흔히 사용되고 있으며³⁴, 이 중 가장 대표적인 것이 Simvastatin이다. 이 HMG-CoA 환원효소 억제제는 간에서 cholesterol 합성을 억제하므로 혈청 콜레스테롤뿐만 아니라 저밀도지단백콜레스테롤 및 중성지방도 감소시킨다고 한다. 또한 세포내에서 cholesterol을 합성하는 초기과정에서 작용하므로 다른 장기의 요구량은 충분히 가능하게 하면서 조직내의 sterol류 증가는 억제하여 세포내의 cholesterol 합성을 억제할 뿐만 아니라 세포 표면에서 저밀도 지단백콜레스테롤 수용체의 수를 증가시켜 혈청 저밀도지단백콜레스테롤 제거를 증가시키므로 혈청 총 cholesterol 및 저밀도지단백콜레스테롤을 감소시킨다. 따라서 혈청 콜레스테롤의 주공급원인 저밀도지단백콜레스테롤까지도 제거시킬 수 있어 그 장점이 인정되고 있다. 그러나 부작용으로 소화장애 및 혈액검사상 각종 효소의 일시적 상승 등이 보고되고^{10,35} 있어 HMG-CoA 환원효소 억제제의 장점을 살리면서 부작용이 없고 혈청 지질을 보다 효과적으로 감소시킬 수 있는 새로운 치료제의 개발이 시급한 실정이다. 국내 한의학계에서도 이러한 문제점을 고려하여 한약의 고지혈증에 대한 동물실험과 임상연구에서 혈중지질농도 저하에 대한 유의성과 안전성이 계속 보고되어지고 있으며³⁶, 비교적 독성이 낮은 것으로 알려진 천연물 유래의 추출물에 대한 항고지혈증 효과에 대해 세계적으로도 많은 연구들이 진행되어져 왔다³⁷⁻⁴⁰.

이에 저자는 銳降脂湯의 고지혈증에 대한 치료 및 예방효과의 가능성을 실험적으로 규명하고자 백서에 대해 정상군, 대조군 및 YJT 투여군으로 나누어 정상군에는 일반사료를, 대조군과 YJT 투여군에는 고콜레스테롤식을 주어 총 6주간 실험을 진행한 후 세포독성 및 간독성, 체중 및 간 중량, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol,

triglyceride, 간 조직의 과산화지질, SOD, catalase 함량, ACAT와 HMG-CoA reductase 발현을 측정하고, 간과 대동맥의 조직학적 변화를 관찰하였다.

고지혈증 시 간 손상은 이미 잘 알려져 있다. 고지혈증에 효과가 있는 약물들이 동시에 간 보호효과를 나타내지는 않는 것으로 알려져 있으나⁴¹ 본 연구에서는 YJT투여군에서 세포독성은 없는 것으로 나타났으며, 대조군에 비해 간 기능 측정 지표 성분인 AST, ALT, ALP와 신 기능 측정의 지표 성분인 creatinine, uric acid가 유의성 있는 감소를 보여 간 기능과 신 기능의 보호효과도 있는 것으로 나타났다.

일반적으로 고지혈증시 고지방 섭취에 따른 현저한 체중의 증가는 비교적 잘 알려져 있으며, 이를 개선하기 위해 운동처방 및 식생활 개선에 주력하여 체중감소를 우선적인 목표로 삼는데⁴², 본 연구에서도 고콜레스테롤 식이를 시작한 후 6주간 매주 몸무게와 간 무게의 변화를 측정된 결과 대조군에 비해 몸무게는 대조군에 비해 유의성은 없었으나 감소했고 간 무게는 YJT 투여군에서 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 나타냈다. 이를 통해 통계적인 유의성은 없었으나 비만자들에게 흔한 지방간 등을 동반한 고지혈증 환자들에게 임상적인 치료법 중의 하나로 고려해볼 수 있으리라 사료된다(Fig. 1, 2).

혈중 cholesterol 수치는 심혈관질환의 발생율과 정비례 관계에 있으며 특히 뇌졸중이나 관상동맥 질환의 위험인자가 되므로 고지혈증 진단의 필수 항목이 된다⁴³. 혈중 주요 지질은 cholesterol과 triglyceride로 cholesterol은 모든 동물세포막의 필수성이고 triglyceride는 음식에서 세포로의 에너지 전달에 중요하다. 지단백은 밀도에 따라 분류되는데, 가장 밀도가 높은 입자는 주로 아포단백과 cholesterol로 구성되며 고밀도 지단백(HDL)으로 불린다. 이보다 밀도가 낮은 것이 저밀도 지단백(LDL)이고, 가장 밀도가 낮은 것이 초저밀도지단백(VLDL)이다. LDL이 cholesterol을 간과 장에서 말초조직으로 운송하는데 반해,

HDL은 말초세포로부터 cholesterol을 제거하고 간으로 다시 운반해주며 유리 cholesterol과 결합하는 능력이 있다. 역학조사에 의하면 LDL-cholesterol이 높을수록 동맥경화성 심질환의 위험도가 높고, HDL-cholesterol이 높을수록 위험도가 낮음이 증명되었다. 또한 많은 임상실험결과 건강한 중년 남자에서 혈중 cholesterol치를 낮추면 관상동맥 질환이 감소되며, 그러한 감소는 혈중 LDL저하와 HDL증가에 비례한다고 한다⁴⁴. YJT가 혈청 지질에 미치는 영향을 알아보기 위해 백서의 혈청 내 total cholesterol의 수치 변화를 분석한 결과 YJT 투여군에서 유의한 감소 효과를 나타냈다($p < 0.05$) (Fig. 3). 또한 LDL cholesterol은 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였고($p < 0.01$) (Fig. 4). HDL cholesterol의 경우 YJT 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있는 측정값의 증가를 보였다($p < 0.05$) (Fig. 5). 혈청 내 triglyceride는 YJT 투여에 의해 현저히 감소하여($P < 0.001$) (Fig. 6) 거의 정상군의 측정치에 가까운 결과를 보였다. 우리나라 가 구미에 비해 혈중 총 cholesterol 농도 평균치는 그다지 높지 않으나 triglyceride의 수치가 월등히 높아⁴⁵ 이에 대한 중심적인 치법 연구가 요구되는 실정에서 다음과 같은 결과는 매우 중요한 의의를 가진다고 볼 수 있다. 결과적으로 YJT는 혈청 내 지질에 대하여 억제 효과가 있으며 이러한 효과는 동맥경화 등의 혈관질환 예방 뿐 아니라 간의 지방 대사 장애로 중성지방이 간에 축적되어 발병하는 지방간의 치료에도 기여할 수 있으리라 생각된다.

고지방식이나 고콜레스테롤식사와 같은 고열량의 식이 지방이나 콜레스테롤 섭취는 체내 조직의 산화적 손상을 초래한다는 여러 보고에서 다양한 항산화 방어기전의 활성 변화를 관찰하였는데, superoxide dismutase, glutathione peroxidase 및 catalase 등과 같은 항산화계 효소의 양은 감소되고 지질과산화물 함량은 증가되는 반면 항산화제의 보강에 의해 이들 값이 개선되는 것을 입증하였다. 또한 고콜레스테롤 상태에서 산화적 스트레스를 방어하기에는

항산화 효소의 양과 활성이 불충분하고 항산화 방어계의 불균형 또한 중요한 병인으로 작용하며 특히 심혈관질환 유발과 관련이 있다고 보고하고 있다^{46,47}. 본 연구에서 YJT에 의한 간 조직의 항산화 활성을 관찰하기 위하여 간 조직 내 과산화지질 함량, SOD, catalase의 양을 측정한 결과, 과산화지질 함량의 경우 대조군에 비해 YJT 투여군에서 유의한 감소를 나타냈으며($p < 0.01$)(Fig. 7), SOD는 대조군에 비해 유의성 있는 증가를 보였고($p < 0.01$)(Fig. 8), catalase는 대조군에 비해 YJT 투여군에서 유의성 있는 증가를 나타내어($p < 0.01$)(Fig. 9) YJT가 산화를 억제하는 효과가 있어 산화적 스트레스에 의한 동맥경화의 악화를 예방하는 효과가 있다는 것을 알 수 있었다.

인체 내의 cholesterol은 LDL 수용체, HMG-CoA reductase, acyl-CoA cholesterol acyltransferase(ACAT)에 의해 조절되는데 HMG-CoA로부터 mevalonate로 전환시키는 효소인 HMG-CoA reductase는 cholesterol을 합성 조절하는 효소이며, HMG-CoA reductase 활성의 저하는 혈청 cholesterol 농도를 감소시킨다. ACAT는 세포내에서 cholesterol ester의 형성을 촉진하는 효소로 간에서는 apolipoprotein B 포함 지단백질의 생산과 방출, 대식세포와 조직에 있는 cholesterol ester 축적에 관여하고 있다. 따라서 ACAT 형성이 감소하면 cholesterol ester가 축적되는 것을 막아 cholesterol의 체내 축적을 감소시킨다⁴⁸. 간 조직의 cholesterol 인자 발현에 미치는 영향을 알아보기 위하여 유전자 검사를 통해 ACAT와 HMG-CoA reductase의 변화를 측정한다. 결과, YJT는 콜레스테롤 발현 인자를 억제하는 효과도 보였는데, 간 조직에서 ACAT의 mRNA 유전자 발현의 경우 대조군에 비해 YJT 투여군에서 유의한 감소를 나타냈으며($p < 0.01$)(Fig. 10), HMG-CoA reductase mRNA 유전자도 역시 대조군에 비해 YJT 투여시 콜레스테롤 인자 발현 저해에 대한 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다($p < 0.01$)(Fig. 11).

실험 종료 후 간 및 복대동맥의 조직의 변화를 함께 분석한 결과 YJT 투여에 의해 간세포의 지방질 축적에 의한 광범위한 지방공포병변이 상대적으로 감소되고 간세포의 핵이 정상화되는 것을 볼 수 있었으며(Fig. 12), 복대동맥에서도 혈관 내피세포의 파괴가 YJT투여에 의해 복구되는 결과를 관찰할 수 있었다(Fig. 13).

이상의 결과를 종합해보면, YJT는 AST/ALT, Creatinine, uric acid에는 영향을 미치지 않는 것으로 보아 장기간의 복용이 가능할 것으로 생각되며, YJT가 혈청 내 total cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride를 유의성 있게 감소시키고, HDL cholesterol은 증가시키며, 간 조직의 파괴 및 산화를 방지하고 콜레스테롤 합성을 저해시키는 효과가 있어 기존 치료제인 스타틴 계열의 빠른 지질강하효과는 아니지만 완만한 감소효과로 부작용은 줄어들면서 생체의 항상성을 유지시킬 수 있는 안전성이 확보된다는 점에서 임상에서 고지혈증으로 야기되는 동맥경화, 뇌졸중, 허혈성심질환이나 기타 심혈관질환에 대해 예방적 또는 치료적 역할을 보다 효과적으로 담당할 수 있을 것으로 기대되며 향후 이 결과를 바탕으로 한 추가적인 실험 및 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

銳降脂湯(YJT)의 고지혈증에 미치는 영향을 알아보기 위하여 정상군, 대조군, YJT 투여군으로 나누어 군간 비교를 통해 체중 및 간 무게 변화, 혈청지질, 간 조직 내 항산화 활성, 간 조직 및 복대동맥의 조직변화를 분석한 결과 다음과 같은 결론은 얻었다.

1. 銳降脂湯은 세포독성, 간 독성 및 신 독성 검사상 안전한 것으로 나타났다.
2. 銳降脂湯은 대조군에 비해 체중을 감소시켰으나 유의성은 없었으며, 간 무게는 유의성 있게 감소

시켰다.

3. 銳降脂湯은 혈청 내 total cholesterol과 LDL cholesterol을 유의성 있게 감소시켰고, HDL cholesterol을 유의성 있게 증가시켰다. 또한 혈청 내의 triglyceride를 현저히 감소시키는 것으로 나타났다.
4. 銳降脂湯은 간 조직 내 과산화지질의 함량을 유의성 있게 감소시켰다.
5. 銳降脂湯은 간 조직 내에서 항산화지표인 SOD와 catalase의 함량을 유의성 있게 증가시켰다.
6. 銳降脂湯은 간 조직 내의 콜레스테롤 발현 인자 중 ACAT와 HMG-CoA reductase 발현은 유의성 있게 감소시켰다.
7. 銳降脂湯은 간 세포내 지방 공포 병변을 감소시키고 간세포 핵의 정상화를 유도했으며, 복대동맥에서는 혈관 벽의 내피세포를 보호하는 효과가 있는 것으로 나타났다.

이상으로 銳降脂湯은 항고지혈증효과 뿐 아니라 동맥경화 및 관상동맥질환의 예방인자로서의 역할도 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 대구한의대학교의 교비지원에 의하여 수행되었음.(과제번호: 2009-901-24)

참고문헌

1. 통계청. 2004년 사망원인 통계 결과. 2005.
2. 박정의. 관상동맥경화증 위험인자의 역학연구. 한국지질학회지. 제 14차 추계학술대회. 1997;7:S101-8.
3. Grundy SM, Denke MA. Dietary influence on serum lipids and lipoprotein. *J Lipid Research*. 1990;31:1149-72.
4. 머크메뉴얼. MARK H. BEERS, M.D., ROBERT

- BERKOW, M.D., 서울: 한우리; 2003, p. 214.
5. 박영배. 고지혈증. *Medical Postgraduates*. 2003 ;31:160-5.
6. Martin M., Browner W.S., Wentworth D., Hulley S.B., Kukker L.H.. Serum cholesterol, blood pressure and mortality, Implications from cohort of 261, 662 men. *Lancet*. 1986;2(8513):933-6.
7. Wilson PWF. Established risk factors and coronary artery disease: The Framinham heart study. *Am J Hypertens*. 1994;7:7S-12.
8. Ansell BJ. Cholesterol, stroke risk, and stroke prevention. *Current Atherosclerosis Reports*. 2000; 2(2):92-6.
9. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:364-74.
10. 고지혈증 치료지침 제정위원회. 고지혈증의 진단과 치료. 서울: 한의학; 2000, p. 59, 221-33.
11. 전국한의과대학 심계내과학교실. 한방순환신경내과학. 서울: 군자; 2010, p. 184.
12. 방혜정, 탁의주, 홍윤희, 강윤희. 고지혈증에 대한 한의학적고찰. *동서의학*. 1995;20(1):25-36.
13. Black D., Davidson M., Koren M., Bakker-Arkema R., Tesh P., Mclain R. et al. Cost effectiveness of treatment to National Cholesterol Education Panel(NCEP) targets with HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacoeconomics*. 1997;12(2):275-85.
14. 송효정. 혈전증 및 고점도혈증에 관한 補陽還五湯의 실험적 연구, 대한한방내과학회지. 1992;12 :137-54.
15. 이대식, 신길조, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 고혈압 및 고지혈증에 대한 淸熱導痰湯의 실험적 연구. 대한한방내과학회지. 1989;10:16-25.
16. 이기서 외. 順氣活血湯이 고지혈증에 미치는 영향. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 2004;13(2)

- :97-107.
17. 정수미, 김경수, 전상윤, 안정조, 홍석. 加味溫膽湯의 항고지혈 작용에 대한 연구. 대한한방재학회지. 2005;13(1):85-102.
 18. 황운규, 김동희. 茵陳胃苓湯이 고지혈 유발 백서의 혈액학적 변화에 미치는 영향. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 2005;14(2):71-85.
 19. 차관배, 안정조, 조현경, 유호룡, 김윤식, 설인찬. 降脂通脈飲이 항산화 활성과 고지혈 유발 백서에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2008;29(3):703-15.
 20. 이영중 외. 何首烏가 고지혈증 흰쥐의 혈중지질 및 효소활성화에 미치는 영향. 본초학회지. 1999;14(1):69-77.
 21. 신형섭. 흰쥐의 고지혈증에 대한 蒲黃의 예방 및 치료효과. 세명대 논문집. 2001.
 22. 최장선, 박순달, 변준석. 澤瀉가 백서의 고지혈증에 미치는 영향에 관한 연구. 대한한방내과학회지. 1999;19(2):392-410.
 23. 이성두, 박순달, 변준석. 地骨皮가 고지방식으로 유발된 백서의 고지혈증에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 1999;19(2):347-66.
 24. 이정원, 소경순, 김광호. 魚腥草가 실험적 고지혈증의 예방에 미치는 영향. 경희대논문집. 1995;18(2):115-25.
 25. 이길재. 丹蔘이 고지혈증 및 죽상동맥경화증에 미치는 영향. 동국대학교 박사학위논문. 1994.
 26. 장동순. 豨薟이 실험적고지혈증의 예방 및 치료 효과에 미치는 영향. 경희대학교 석사학위논문. 1994.
 27. 黃春林. 心血管科專病中醫臨床診治. 北京: 人民衛生出版社; 2000, p. 117-8.
 28. Eugene Braunward et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 12th edition. New York: Mcgrw-Hill Book Company; 1991, p. 992-1001, 1024.
 29. 전병렬. 한국인의 고지혈증 및 동맥경화증 질환의 시대적 변천. 한국지질동맥경화학회지. 2001;11(1):29-38.
 30. 대한 병리학회. 병리학. 서울: 고문사; 1990, p. 480.
 31. 민헌기. 임상내분비학. 서울: 고려의학; 1990, p. 489-500.
 32. 정우열, 안규석. 한방임상병리학. 서울: 영림사; 1998, p. 545.
 33. 두호경. 동의신계학. 서울: 동양의학연구원; 1993, p. 1196.
 34. Vickers S., Duncan C.A., Vyas K.P., Kari P.H., Arison B., Prakash S.R., et al. In vitro and in vivo biotransformation of simvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase. *Drug Metab Dispos.* 1990;18:476-83.
 35. Insull W., Kafonek S., Goldner D., Zieve F.. Comparison of Efficacy and Safety of Atorvastatin(10mg) with Simvastatin(10mg) at Six Weeks. *Am J Cardiol.* 2001;87:554-9.
 36. 김남재 외. 한방약물로부터 항고지혈증 치료약물 개발(1). 수증 한약재의 항고지혈증 활성 검색. 생약학회지. 1999;30:368-76.
 37. 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.
 38. Jonston T.P., Palmer W.K.. Mechanism of poloxamer 407-induced hypertriglyceridemia in the rat. *Biochem Pharmacol.* 1993;46:1037-42.
 39. Yu Y.M., Chang W.C., Liu C.S., Tsai C.M.. Effect of young barley leaf extract and adlay on plasma lipids and LDL oxidation in hyperlipidemic smokers. *Biol Pharm Bull.* 2004;27:802-5.
 40. Patil U.K., Saraf S., Dixit V.K.. Hypolipidemic activity of seed of Cassia tora Linn. *J Ethnopharmacol.* 2004;90:249-52.
 41. Lal J.J., Sreeranjit Kumar C.V., Suresh M.V.,

- Indira M., Vijayammal P.L.. Effect of in utero exposure of Toddy on liver function and lipid metabolism in rat fetuses. *Plant Foods Hum Nutr.* 1998;52:209-19.
42. American College of Sports Medicine. ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercises Testing and Prescription. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
43. 전국 의과대학 임상교수편. 임상진단학. 서울: 한미의학; 2002, p. 159.
44. 의과대학교수편. 오늘진단과 치료. 서울: 한우리; 1999, p. 1295-307.
45. 울산의대 서울아산병원 내과. 내과학의 최신지견 V. 서울: 도서출판 한국의학; 2002, p. 126-8.
46. Balkan J., Kanbagli O., Hatipoglu A., Kucuk M., Cevikbas U., Aykac-Toker G., Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002;66(8):1755-8.
47. Jeon S.M., Bok, S.H., Jang, M.K., Lee, M.K., Nam, K.T., Park, Y.B., Antioxidative activity of naringin and lovastatin in high cholesterol-fed rabbits. *Life Sci.* 2001;69(24):2855-66.
48. Roitelman, J., Olender, E.H., Bar-Nun, S., Dunn, W.A., Simoni, R.D.. Immunological Evidence for 8 Spans in the Membrane Domain of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase: Implications for Enzyme Degradation in the Endoplasmic Reticulum. *J. Cell Biol.* 1992;117(5):959-73.