

인삼의 총사포닌, Ginsenoside-Rb₁, Ginsenoside-Rb₂와 Lovastatin에 의한 Hep G2 세포의 HMG CoA Reductase 및 LDL수용체 mRNA 발현 유발효과의 비교

노연희 · 임그리워 · 구자현

건국대학교 의과대학 생화학교실

(1996년 11월 26일 접수)

Comparison of the Effects of Ginseng Total Saponin, Ginsenoside-Rb₁, Ginsenoside-Rb₂ and Lovastatin on the Expression of mRNAs for HMG CoA reductase and LDL Receptor

Yun-Hee Noh, G-Rewo Lim, and Ja-Hyun Koo

Department of Biochemistry, College of Medicine, Kon-Kuk University, Choongju 380-701, Korea

(Received November 26, 1996)

Abstract : The effects of ginseng total saponin, ginsenoside-Rb₁ and -Rb₂ on the reduction of cholesterol level and the mRNA expression rates of HMG CoA reductase and LDL receptor in Hep G2 were investigated and compared with that of lovastatin, a competitive HMG CoA reductase inhibitor. The amounts of cholesterol in Hep G2 decreased in total saponin- and ginsenoside-treated groups as compared with that of control group, while there was no significant reduction in lovastatin-treated group. The mRNA expression rates of HMG CoA reductase increased in total saponin and ginsenoside groups except for ginsenoside-Rb₁ (10 %) group and decreased in lovastatin group compared with that of control group. The mRNA expression rates of LDL receptor generally increased in all of the test groups except for total saponin (10 %) group compared with that of control group. Because the ginseng components tested were more effective in the reduction of cholesterol level in Hep G2 than lovastatin and induced the gene expression of LDL receptor, we suggest the possibility that they could be used as a replacement agent for lovastatin which can not be prescribed especially to patients with hepatic diseases.

Key words : Hep G2, HMG CoA reductase mRNA, LDL receptor mRNA, cholesterol, ginseng saponin, ginsenoside-Rb₁, -Rb₂, lovastatin.

서 론

죽상 경화증(atherosclerosis)의 가장 중요한 위험 인자인 콜레스테롤은 atheroma plaque의 발생과 진행에 결정적 역할을 하는 것으로 알려져 왔다.^{1,2)} Multiple risk factor intervention trial(MRFIT) 연구결과에 의하면 혈청 콜레스테롤 농도가 240 mg/dl 이상인 남자는 혈청 콜레스테롤 농도 200 mg/dl

미만인 남자에 비해 관상동맥 죽상경화성 질환인 허혈성 심질환의 위험성이 3배이상 증가 된다고 한다.³⁾ 또한 Levin 등⁴⁾에 의하면 혈청 콜레스테롤 농도를 10% 감소시키면 심장질환에 의한 사망률이 20% 감소되고, 심근경색의 발생률은 17%감소, 관상동맥 죽상 경화증에 관련된 질환(치명적 및 비치명적 심근경색 그리고 심혈관질환에 의한 사망 등)은 23%나 감소 된다고 하여 혈청의 높은 콜레스테롤 농도가 관상

동맥질환과 밀접한 관계가 있음을 보여주고 있다. 한국인에서도 경제성장과 더불어 식생활의 서구화로 동물성 식품의 섭취가 급증하면서 과거에 비해 고콜레스테롤 혈증의 유병률이 증가하였고 허혈성 심질환에 의한 사망률도 남자의 경우 1981년 1.8/10만 이었던 것이 1991년에는 9.4/10만으로 증가하고 있는 실정이다.⁶⁾ 이러한 상관관계를 토대로 미국과 유럽에서는 혈청 콜레스테롤 및 지질의 농도를 낮추어 죽상경화증에 의한 사망률을 감소시키려는 노력을 다각도로 기울여 왔다. 현재 우리나라에서도 이와같은 노력의 일환으로 1996년에 고지혈증 치료지침⁵⁾을 마련하였다. 이 지침서에 따르면 혈청 총콜레스테롤이 200 mg/dl 미만인 경우를 정상으로 하며 200~239 mg/dl인 사람에게는 식이요법을 권유하고 240 mg/dl 이상인 사람은 지단백 분석 후 LDL-콜레스테롤의 농도가 160 mg/dl 이상이거나 130~159 mg/dl이면서 2개이상의 위험인자를 가지고 있으면 식이요법과 함께 혈청 콜레스테롤을 감소시키는 약물을 함께 복용하도록 권장하고 있다. 현재 환자들에게 투여하고 있는 혈청 콜레스테롤 강하제로서는 담즙산 결합수지계통과 콜레스테롤 합성억제제, 니코틴산과 유도체 및 probucol이 있는데 이들 중 콜레스테롤 합성억제제인 simvastatin이나 lovastatin 제제가 HMG CoA reductase를 억제함과 동시에 LDL수용체 mRNA 발현을 유발시켜 혈청 콜레스테롤을 가장 많이 낮춘다고 한다.^{6,7)}

이에 본 연구에서는 우리나라 인삼의 사포닌 성분도 혈중 콜레스테롤을 낮춘다는 연구보고^{8,9)}를 토대로 하여 사람의 간종양세포주인 Hep G2 세포에서 총 사포닌, ginsenoside-Rb₁ 그리고 -Rb₂의 콜레스테롤 감소효과를 lovastatin 제제가 가지고 있는 HMG CoA reductase 억제효과와 LDL수용체 발현 유발 효과의 측면에서 비교함으로써 간기능 장애환자에게는 투여할 수 없는 HMG CoA reductase 억제제의 대체 약물로서 인삼사포닌 성분을 사용할 수 있음을 보여 주려 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

본 실험에 사용된 Hep G2 세포는 human hepatoma cell line으로서 서울의대에서 분주받은 것이었

으며 배양배지는 RPMI 1640(Gibco사)을, 배지에 첨가한 콜레스테롤은 수용성 콜레스테롤(balance methyl- β -cyclodextrin, Sigma사)을 사용하였다. 총 사포닌, ginsenoside-Rb₁, 및 -Rb₂는 한국인삼연초연구원으로부터 제공받았으며 인삼성분의 효과와 비교할 HMG CoA reductase 억제제인 lovastatin은 건국 의대 부속병원에서 기증받아 사용하였다. 총 RNA추출에 사용된 시약은 guanidinium thiocyanate, phenol, chloroform 등으로 모두 RNAase가 제거된 시약(molecular biology급, Sigma사)을 사용하였으며 slot blot은 BIO-DOT SF blotting apparatus (Bio-Rad사)를, blotting membrane은 Nytran N (Schleicher & Shuell사)을, UV crosslinker는 model CL-1000(UVP사)을 사용하였다. Prehybridization과 hybridization에 사용된 시약은 formamide, SDS, sodium phosphate, dextran sulfate, NaCl 및 salmon sperm DNA 등으로 모두 RNAase가 제거된 시약(molecular biology급, Sigma사)을 사용하였고 방사성 동위원소는 [α -³²P]dCTP(Amersham사)를, film은 Fuji RX X-ray film(Fuji사)을 사용하였다. 그밖에 모든 초자기구 및 시약제조에 사용된 물은 0.2% DEPC로 37°C에서 12시간 처리한 후 autoclave하여 사용하였다. 원심분리기는 Sorvall RT 6000B 냉각 원심분리기(Dupont사)와 Microcentrifuge(비전과학)를 사용하였다.

2. 세포배양

배지는 Table 1과 같이 제조하여 사용하였으며 배양 조건 및 인삼시료와 lovastatin의 유효 농도는 본 연구자들의 이전 연구 결과¹⁰⁾와 다른 연구 보고⁶⁾를 토대로 하여 결정하였다. 즉 먼저 세포를 5% CO₂, 37°C incubator에서 RPMI 1640(10%) 배지로 72시간 배양한 후 다시 RPMI 1640(2%) 배지로 48시간 배양하였고, 이를 PBS로 세척한 후 10 μ g/ml의 콜레스테롤이 함유되어 있는 RPMI 1640(0%) 배지에 총 사포닌 분획 10⁻⁵, 10⁻⁴%, ginsenoside-Rb₁, -Rb₂분획 10⁻⁴, 10⁻³% 또는 lovastatin 4 \times 10⁻⁴%를 각각 첨가하여 8시간 배양하였다. 그 후 ethanol이 1% 함유되어 있는 PBS로 세포를 1회 세척하고 다시 ethanol이 첨가되지 않은 PBS로 세포를 3회 세척한 후 1600 \times g에서 15분간 원심분리하여 세포를 수거하였다.

3. Hep G2 세포 내 콜레스테롤 정량

세포내 총 콜레스테롤의 정량은 Kenny법¹¹⁾으로 실

Table 1. Composition of culture medium

Ingredient	RPMI1640 (10%)	RPMI1640 (2%)	RPMI1640 (0%)
RPMI1640 powder	10.4 g	10.4 g	10.4 g
NaHCO ₃	2.0 g	2.0 g	2.0 g
HEPES	1.19 g	1.19 g	1.19 g
Penicillin & Streptomycin ^a	10 ml	10 ml	10 ml
FBS	100 ml	20 ml	-
BSA	-	-	2 g
Total volume	1000 ml	1000 ml	1000 ml

pH was adjusted to 7.4 with 1 N HCl. ^a10,000 U/ml and 10,000 mg/ml, respectively.

시하고 단백질은 Lowry법¹²⁾으로 정량하여 세포단백질 1 mg당 콜레스테롤의 양을 계산하였다.

4. Hep G2로부터 총 RNA의 추출 및 정량¹³⁾

원심분리를 통해 수거한 세포에 4 M guanidinium thiocyanate, 0.1 M sodium acetate(pH 4.5), 0.5 mM EDTA 그리고 0.1 M 2-mercaptoethanol이 포함된 용액을 섞은 뒤 23 gage needle로 뽑아 올렸다 내렸다를 반복하여 균질용액을 만들었다. 그 후 이 용액 600 μ l에 2 M sodium acetate(pH 4.5) 60 μ l, phenol 600 μ l, chloroform/isoamylalcohol(49:1, v/v) 120 μ l를 섞고 얼음에 15분간 두었다가 10,000 \times g, 4°C에서 20분간 원심분리하여 상청액을 얻었다. 이 상청액은 phenol/chloroform(1:1, v/v) 추출 1회와 chloroform/isoamylalcohol(49:1, v/v) 추출 2회를 통하여 정제하였고 마지막으로 수거한 상청액에 0.1배 분량의 3 M sodium acetate(pH 5.2)와 2.5배 분량의 absolute ethanol을 섞어 -20°C에서 12시간 이상 둔 다음 10,000 \times g, 4°C에서 20분간 원심분리하여 RNA 침전을 얻었으며, 침전은 70% ethanol로 씻은 다음 50 μ l의 TE(pH 8.0)에 녹이고 UV spectrophotometer(DU70, Beckman사)를 사용하여 총 RNA를 정량하였다.

5. HMG CoA reductase 및 LDL 수용체 mRNA에 대한 slot hybridization, autoradiography 및 densitometry¹⁴⁾

(1) Probe의 제작

본 실험에 사용된 probe는 모두 세 종류로서 HMG CoA reductase mRNA 탐색을 위한 2.3 kb의 pHred 24(ATCC 59566) *Sph*I 절편과 LDL 수용체 mRNA 탐색을 위한 human LDL 수용체 cDNA (pLDLR3, ATCC 57004) 1.9 kb *Bam*HI 절편 그리

고 점적한 RNA양을 보정하기 위한 β -actin cDNA의 1.1 kb HHC 189(ATCC 65128) *Eco*RI 절편이었으며 모두 대량 플라스미드 제조법에 따라 플라스미드를 추출한 후 polyethyleneglycol로 정제하였고 이를 각각의 제한효소로 처리한 다음 agarose 젤 전기영동으로 분리, 정제하여 사용하였다.

(2) Slot Blot

Slot당 점적한 총 RNA의 양은 15 μ g이며 점적하기 전에 RNA를 70% formamide, 24% formaldehyde, 1.5 \times SSC 용액에 섞은 다음 68°C에 15분 두었다가 3배 분량의 20 \times SSC를 첨가하였으며 blot 이 될 Nytran N membrane은 DEPC처리된 증류수에 5분 담갔다가 곧 다시 20 \times SSC에 5분 담근 후에 사용하였다. Blotting이 끝난 membrane은 UV crosslinker에서 2분간 처리하여 membrane에 RNA를 고정시켰다.

(3) Prehybridization

Prehybridization용액은 50% formamide, 5 \times Denhardt용액, 2.5% SDS, 0.5 M NaPO₄(pH 7.0), 0.25 mg/ml의 ssDNA를 혼합한 것으로 membrane 1 cm² 당 0.3 ml를 사용하였고 prehybridization 조건은 42°C에서 4~16시간이었다.

(4) Hybridization

Hybridization용액의 조성은 50% formamide, 1 \times Denhardt용액, 5 \times SSC, 0.5 M NaPO₄(pH 7.0), 0.25 mg/ml의 ssDNA, 1% SDS, 10% dextran sulfate를 혼합한 것으로 membrane 1 cm²당 0.1 ml를 사용하였고 rediprime kit(Amersham사)와 [α -³²P]dCTP를 사용하여 probe에 표지를 한 다음 hybridization용액에 첨가했으며 hybridization조건은 42°C에서 16~24시간이었다. Membrane 세척은 1차 세척(2 \times SSC, 0.1%

SDS용액, 실온, 20분) 2회, 2차 세척(1×SSC, 0.5% SDS용액, 42°C, 20분) 2회, 3차 세척(0.1×SSC, 1% SDS용액, 55°C, 20분) 1회를 실시하였으며 세척이 끝난 membrane에 X-ray film을 얹어 -70°C에서 12~72시간 노출시켜 감광된 band의 밀도를 densitometer (Shimadzu사, CS-9000)로 측정하였다.

결과 및 고찰

죽상경화증의 위험인자 중 가장 중요한 인자로 알려진 혈중 콜레스테롤의 농도는 식이 중 콜레스테롤의 양과 총 칼로리 섭취량 그리고 LDL수용체의 활성화도에 따라 결정되어지는데 유전적으로 LDL수용체에 결함이 있는 경우¹⁰⁾를 제외하고는 대개 식이 중 콜레스테롤 양에 의해 크게 좌우된다.

현재 죽상경화증 예방 및 치료의 중요한 부분 중 하나는 고콜레스테롤 혈증을 개선시키는 것으로 알려져 있는데 혈중 콜레스테롤 강하제로서 대표적인 약제인 lovastatin은 HMG CoA reductase를 억제하면서 LDL수용체 mRNA 발현은 증가시킴으로써 혈중 콜레스테롤을 정상화시킨다.¹¹⁾ 그러나 이 약제는 간혹 약제유발성 간염을 일으킬 수 있을 뿐 아니라 간질환 환자에서는 쓸 수 없기 때문에 이와 같은 환자를 위하여 대체 약제가 필요하다. 그러므로 본 연구에서는 동물실험과 세포배양 실험을 통하여 고콜레스테롤 혈증을 개선시키는 것으로 보고 되어진 인

삼 사포닌 성분의 혈청 콜레스테롤 강하제로서의 가능성을 Hep G2 세포 내 콜레스테롤 감소효과와 HMG CoA reductase 및 LDL수용체 유전자 발현 유발 효과의 측면에서 관찰한 뒤 기존의 HMG CoA reductase 억제제와 비교함으로써 인삼 사포닌 분획들이 HMG CoA reductase 억제제를 대신하여 쓰일 수 있는지 타진해 보고자 하였다.

본 연구에서 실험군은 콜레스테롤 첨가(10 µg/ml) RPMI 1640(0%) 배지에 총사포닌, ginsenoside-Rb₁, 및 ginsenoside-Rb₂, 또는 lovastatin을 각각 투여한 군이었으며 시료를 첨가한 후 8시간동안 배양하였고 대조군은 콜레스테롤 첨가 배지(10 µg/ml)로만 배양한 군, 정상군은 콜레스테롤이 첨가되지 않은 정상 배지로 배양한 군으로 모두 8시간 동안 배양한 뒤 결과를 분석하였다.

HMG CoA reductase와 LDL수용체 mRNA 발현 정도를 관찰하기에 앞서 각 배지 조건으로 3회씩 배양한 Hep G2 세포의 콜레스테롤을 정량하고 단백질 대비 환산 평균값을 구한 결과 대조군에 비해 모두 낮은 콜레스테롤치를 나타내 인삼시료에 의해 세포 내의 콜레스테롤이 저하됨을 알 수 있었고 lovastatin군은 대조군에 비하여 유의한 감소 효과를 보이지 않았다(Table 2).

각 배지조건으로 3회씩 배양한 Hep G2 세포로부터 총 RNA를 각각 추출하고 정량한 결과 1회당 평균 57±4.24 µg의 총 RNA를 얻었으며 HMG CoA

Table 1. Concentration of cholesterol, relative expression rates of mRNA for HMG CoA reductase and LDL receptor in Hep G2 cells cultured under various conditions

	Normal	Control	Total Saponin		Ginsenoside-Rb ₁		Ginsenoside-Rb ₂		Lovastatin 4×10 ⁻⁶ %
			10 ⁻⁵ %	10 ⁻⁴ %	10 ⁻⁴ %	10 ⁻³ %	10 ⁻⁴ %	10 ⁻³ %	
Conc. of cholesterol (µg/mg prot.)	99± 34.7 (100)	117.3± 27.8 (118)	105± 22.3 (106)	102.5± 48.1 (104)	95.4± 16.1 (100)	98.6± 16.4 (100)	101.4± 23.9 (102)	86.7± 15.8 (88)	115.8± 12.1 (117)
HMG CoA reductase mRNA	(100)	(62)	(89)	(70)	(74)	(98)	(84)	(39)	(36)
LDL receptor mRNA	(100)	(115)	(106)	(147)	(158)	(142)	(181)	(150)	(161)

Values are mean (±S.D.) of three determination.

Normal group was cultured in standard medium containing 0.1% alcohol.

Control group was cultured in standard medium containing 0.1% alcohol and 10 µg/ml cholesterol.

Test groups were cultured under the same conditions as those of the control group except for ginseng components. The figures in brackets are relative percentage assuming that of normal group being 100.

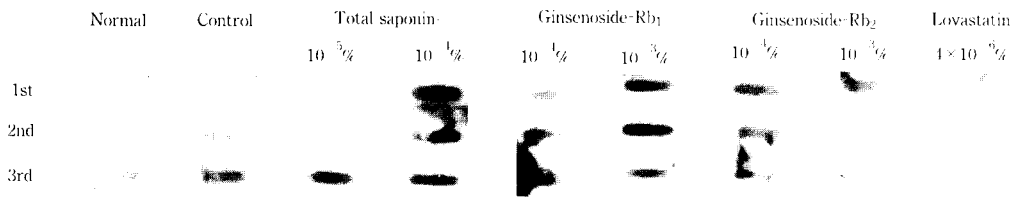


Fig. 1. Slot hybridization of HMG CoA reductase mRNA. Total RNA was isolated from Hep G2 cells after three time experiments(1st, 2nd, and 3rd mean the orders of these experiments) by using guanidine thiocyanate/phenol/chloroform extraction method. The expression rates of mRNA for HMG CoA reductase were detected by using slot hybridization with ³²P-labeled HMG CoA reductase cDNA probe for 16 hrs at 42°C. Filter was washed as described in "Materials and Methods" and exposed for 72 hrs at -70°C.

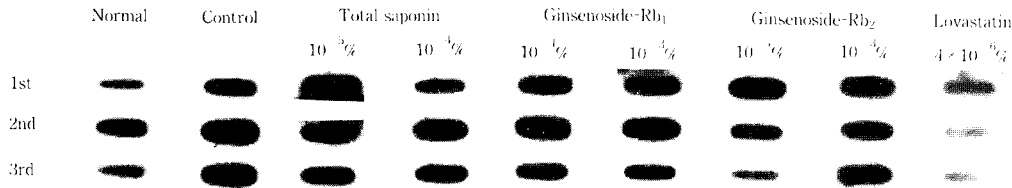


Fig. 2. Slot hybridization of LDL receptor mRNA. Total RNA was isolated from Hep G2 cells after three time experiments (1st, 2nd, and 3rd mean the orders of these experiments) by using guanidine thiocyanate/phenol/chloroform extraction method. The expression rates of mRNA for LDL receptor were detected by using slot hybridization with ³²P-labeled LDL receptor cDNA probe for 16 hrs at 42°C. Filter was washed as described in "Materials and Methods" and exposed for 20 hrs at -70°C.

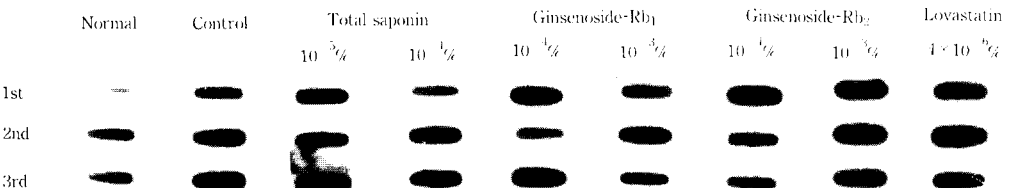


Fig. 3. Slot hybridization of β-actin mRNA. Total RNA was isolated from Hep G2 cells after three time experiments (1st, 2nd, and 3rd mean the orders of these experiments) by using guanidine thiocyanate/phenol/chloroform extraction method. The expression rates of mRNA for β-actin were detected by using slot hybridization with ³²P-labeled β-actin cDNA probe for 16 hrs at 42°C. Filter was washed as described in "Materials and Methods" and exposed for 20 hrs at -70°C.

reductase와 LDL 수용체 mRNA 그리고 β-actin mRNA에 대한 slot blot hybridization 및 autoradiography 결과(Figs. 1~3)를 densitometer로 측정하였고 densitometry 결과를 분석하기 전에 점적한 RNA 총량과 autoradiography 후의 때의 밀도가 비례적으로 증가함을 관찰하였다(Fig. 4). 그 후 각 실험의 정상군의 densitometry 결과를 100으로 잡고 상대적 백분율을 구해 본 결과 HMG CoA reductase cDNA(2.3 kb)를 probe로 하여 slot hybridization을 실시한 실험에서는 ginsenoside-Rb₂ 10 %와 lo-

vastatin이 첨가된 군을 제외하고는 대조군에 비하여 모두 높게 HMG CoA reductase mRNA 발현이 증가하였다(Table 2). 이는 세포 내 콜레스테롤 농도가 감소되면 HMG CoA reductase 유전자 발현이 증가된다는 다른 연구 보고^{2,10)}와 일치하는 결과로 생각되었고 차후에 HMG CoA reductase의 효소활성을 함께 측정함으로써 보다 정확한 해석을 내릴 수 있을 것으로 사료된다. 그리고 같은 HMG CoA reductase 억제제인 simvastatin의 경우 HMG CoA reductase mRNA의 발현이 증가되었다는 다른 연구보고¹¹⁾와 달

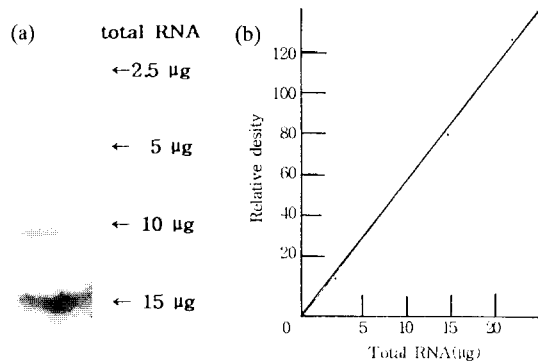


Fig. 4. Linear range for quantitation of HMG CoA reductase mRNA isolated from HepG2 cells using densitometry. (a) Autoradiogram of HMG CoA reductase mRNA slot blot for calibration of density. (b) Calibration of density against the amount of total RNA. *area value from densitometry.

리 본 실험에서 lovastatin에 의해 HMG CoA reductase mRNA의 발현이 감소되었는데 이는 본 실험조건으로 배양한 Hep G2 세포의 콜레스테롤 농도가 대조군에 비하여 유의한 감소를 보이지 않았기 때문인 것으로 해석되었고 앞으로 배양조건을 달리하여 이효소의 mRNA 발현도를 다시 조사하여야 할 것으로 사료된다. LDL 수용체 cDNA 절편(1.9 kb)을 probe로 Hep G2 세포에서 발현된 LDL 수용체 mRNA에 대한 slot hybridization을 실시한 결과에서는 총사포닌이 10% 첨가된 군을 제외하고는 대조군에 비하여 모두 높게 LDL수용체 mRNA 발현이 증가하여(Table 2) 인삼성분과 lovastatin에 의해 LDL 수용체 전사가 증가되고 그 결과 수용체 수가 증가되어 고콜레스테롤 혈증이 개선될 수 있음을 시사하였다.

결과적으로 본 실험을 통하여 이들 인삼의 총사포닌, ginsenoside-Rb₁, 그리고 -Rb₂ 분획의 세포 내 콜레스테롤 감소 효과가 lovastatin보다 더 우수하였으며 LDL 수용체합성 또한 lovastatin 수준으로 증가시키는 작용이 있음을 보여준 것은 이들 인삼성분이 lovastatin을 사용할 수 없는 고콜레스테롤 혈증 환자의 치료제로 개발될 수 있다는 분자생물학적 근거를 제시한 것으로 생각되어진다.

요 약

인삼의 총사포닌, ginsenoside-Rb₁ 및 -Rb₂의 Hep

G2 세포 내 콜레스테롤 감소효과와 HMG CoA reductase 및 LDL 수용체 mRNA의 발현도에 미치는 효과를 관찰하며 이를 HMG CoA reductase의 경쟁적 억제제인 lovastatin의 효과와 비교하기 위하여 Hep G2 세포를 10⁻³~10⁻⁵%의 인삼성분 또는 4×10⁻⁶%의 lovastatin이 첨가된 무혈청 RPMI1640배지(10 µg/ml의 콜레스테롤 함유)에 8시간 배양한 후 세포 내 콜레스테롤 농도와 HMG CoA reductase 및 LDL 수용체 mRNA 발현도를 측정하였다.

그 결과 인삼성분에 의해서는 세포 내 콜레스테롤의 농도가 대조군에 비하여 감소하였으나 lovastatin에 의해서는 거의 감소하지 않았으며 HMG CoA reductase mRNA의 발현도 또한 인삼성분에 의해서는 증가한 반면 lovastatin에 의해서는 감소하는 것으로 나타나 이는 세포내 콜레스테롤 농도가 감소되면 HMG CoA reductase 유전자 발현도가 증가한다는 다른 연구보고와 일치하는 결과로 생각되었다. LDL수용체 mRNA의 발현도는 두 실험군에서 모두 대조군보다 높아 본 연구에서 사용된 인삼 성분이나 lovastatin이 간세포에서 LDL 수용체 발현을 증가시켜 고콜레스테롤혈증을 개선시킬 수 있음을 보여 주었다.

이상의 연구결과로 볼 때 Hep G2세포를 8시간 배양한 조건에서는 세포 내 콜레스테롤의 농도를 감소시키는 데에 인삼 사포닌 성분이 lovastatin보다 우수하였고, LDL수용체 발현도도 lovastatin 수준 만큼 함께 증가시키는 기능을 가지고 있기 때문에 간기능 장애환자같이 lovastatin을 쓸 수 없는 환자에게 대체 약물로서 인삼 사포닌 성분을 투여할 수 있는 가능성을 제시하였다.

감사의 말씀

본 연구는 1995년도 건국대학교 학술진흥 연구비로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. Kannel, W. B., Castelli, W. D. and McNamara, P. M. : *Ann. Int. Med.* **74**, 1 (1971).
2. Martin, M. J., Hulley, S. B., Browner, W. S., Kuller, L. F. and Wentworth, D. : *Lancet* **2**, 933

- (1986).
3. Levinne, G. N., Keaney, Jr. J. F. and Vita, J. A. : *N. Engl. J. Med.* **332**, 512 (1995).
 4. 이정균 : 대한의학 협회지 **37**, 1292 (1994).
 5. 고지혈증 치료지침 제정위원회 : 고지혈증 치료지침. 제1판 의학출판사, p. 41 (1996).
 6. Qin, W., Infante, J., Wang, S. and Infante, R. : *Biochem. Biophys. Acta.* **1127**, 57 (1992).
 7. MERCK & CO., Inc. : *Mevacor (lovastatin) and its Effect on the Course of Atherosclerosis* (1991).
 8. 강방희, 주충노 : *Korean Biochem. J.* **19**(2), 173 (1986).
 9. 주충노, 최주영, 이용우 : *Korean Biochem. J.* **20**(4), 368 (1987).
 10. 박성출, 노연희, 구자현 : *Korean J. Ginseng Sci.* **19**(3), 212 (1995).
 11. Kenny, A. P. : *Biochem. J.* **52**, 611 (1952).
 12. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. : *J. Biol. Chem.* **193**, 265 (1951).
 13. Chomczynski, P. and Sacchi, N. : *Anal. Biochem.* **162**, 156 (1987).
 14. Sambrook, J., Fritsch, E. F. and Maniatis, T. : *Molecular Cloning*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, p. 7.1 (1989).
 15. Goldstein, J. L. and Brown, M. S. : *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed., New York McGraw-Hill, p. 1215 (1989).
 16. Brown, M. S. and Goldstein, J. L. : *Science* **232**, 34 (1986).