

고지혈증 랫트를 이용한 시호, 작약, 조구등의 항고지혈 효과

노환성 · 고우경¹ · 박건구¹ · 조영환² · 박형섭

울산대학교의과대학, 아산생명과학연구소¹, 아산재단서울중앙병원약제부²

Antihyperlipidemic Effects of *Bupleuri Radix*, *Paeoniae Radix* and *Uncariae Ramulus et Uncus* on Experimental Hyperlipidemia in Rats

Hwan Seong RO, Woo Kyoung KO¹, Kun Koo PARK¹,
Young Hwan CHO² and Hyung Sup PARK

University of Ulsan, College of Medicine, Seoul 138-040 Korea,

¹Asan Institute for Life Sciences, Seoul 138-040 Korea,

²Department of Pharmacy, Asan Medical Center 138-040 Korea

(Received December 12, 1996; accepted March 8, 1997)

Abstract – Effects of *Bupleuri Radix*, *Paeoniae Radix* or *Uncariae Ramulus et Uncus* on experimental hyperlipidemia were studied. Hyperlipidemia was induced on male Wistar rats by feeding them on high cholesterol diet for one week, as previously described by the authors. Blood lipid profile was varified on these rats by measuring total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high density lipoprotein cholesterol(HDL) and low density lipoprotein cholesterol(LDL). Then, the rats were followed by feeding normal diet. At the same time, methanol extracts of the three individual herb medicines were orally administered to the rats for 4 weeks and the parameters above mentioned were monitored. Methanol extract of *Bupleuri Radix* reduced the TC value significantly at 2 week point and *Paeoniae Radix* reduced the TC value at 4 week point in compare to control group, suggesting the antihyperlipidemic effect of the two herbal medicines in vivo. The extract of *Uncariae Ramulus et Uncus* however did not show antihyperlipidemic effect in our experiment.

Keywords □ Hyperlipidemia, high cholesterol diet, blood lipid profile, total cholesterol, *Bupleuri Radix*, *Paeoniae Radix*.

혈액중의 고지질이 중요한 발병원인 중의 하나로 알려지고 있는 동맥경화(Goldstein 등, 1973; Marek 등, 1962)나 뇌졸중(Candellise 등, 1984; Tell 등, 1989)의 치료나 예방에 사용되는 약물은 lovastatin 등의 HMG-CoA reductase inhibitor (Alfred 등, 1991)가 가장 많이 처방되고 있으며, fibric acid계의 fenofibrate(Alfred 등, 1991)도 환자치료에 이용되고 있다. HMG-CoA reductase 저해제로는 *Penicillium citrinum*으로부터 compactin 이라는 물질이 발견된 후로 화학적 수식에 의해 lovastatin 등의 저해제가 개발되어, 천연물로부터 항고지혈제 개발의 본보기가 되고 있다.

저자들은 천연물로부터 항고지혈 작용을 갖는 물질의 검색 과정으로 저자들이 고안한 고지혈식이(Ro 등, 1994)를 사용하여 만든 고지혈증 병태모델의 랫트를 이용하여 in

vivo에서 대시호탕등 3종의 전통 한약처방에 대한 항고지혈 효과를 보고한 바 있으며(Ro 등, 1995) 계지복령환등 또 다른 3종의 전통 한약처방에 대한 항고지혈 효과도 보고하였다(Ro 등, 1995).

이와 관련하여 저자 등의 실험에서 항고지혈 효과가 검증되었거나 고지혈증환자에게 처방되고있는 전통 한약처방을 구성하는 생약들 중에서 시호, 작약, 조구등을 선정하고 각 생약의 항고지혈 효과를 검색하기 위하여 고지혈증을 유발시킨 흰쥐를 사용하여 in vivo 실험을 하였다.

고지혈증 랫트를 이용한 천연물에서의 항고지혈 효과는 도인으로부터 얻어진 후라보노이드 성분에 의한 효과와(Choi, 1991), *Pterocarpus marsupium*의 후라보노이드 성분의 효과(Jaromi 와 Ray, 1993)가 보고된 바 있다.

Yamamoto 등이 보고한 논문(Yamamoto 등, 1975)에서 Albino rats를 사용하여 시호의 뿌리로부터 분리된 saiko-

* To whom correspondence should be addressed.

saponin이 혈장중의 지질농도를 감소시키는 작용이 있는 것을 찾아볼 수 있으며, 한방처방들을 투여한 랫트에서 혈청성분에 대한 효과를 보고한 논문(Nagasawa 등, 1978)에서 작약과 감초의 혼합 추출물이 뇨소값은 감소시키지만 콜레스테롤값은 상승시키는 것으로 보고한 바 있으나 조구 등에 관한 보고는 없다.

이 연구에서는 저자들이 고안한 고지혈 식이를 1주일간 섭취시켜 고지혈증 병태모델의 랫트를 만든 후 혈액을 채취하여 혈청중의 총콜레스테롤(TC), 중성지방(TG), 고밀도 지질단백(HDL), 저밀도 지질단백(LDL)등을 측정하고 그 후 정상식이로 바꿔 랫트를 사육하면서 시호, 작약 그리고 조구등의 메탄올 추출물을 각각 경구투여 하면서 이들 3종의 생약 추출물이 랫트의 혈청중 지질농도에 미치는 효과를 경시적으로 검토하였다.

실험방법

시약 및 재료

실험에 사용된 시호, 작약, 조구등의 생약명은 Table I과 같으며 옥천당약국(경동시장, 서울)에서 구입하였다. 고지혈증을 유발시키는 식이를 조제하는데 사용된 시약은 콜레스테롤(Shinyo Co., Japan), 콜산(Biochemika, Germany), 올리브유(K.P., 국전원료상사)등이었으며, 고지혈증 유발용 사료 제조의 원료로는 실험동물용 사료(삼양사료)를 구입, 분쇄, 체로 쳐서 사용하였으며 이들을 조제, 혼합하여 랫트용 사료로 성형하여 사용하였다.

사용기기

TC, TG, HDL의 측정은 Autoanalyzer(Hitachi 636-40)를 사용하였으며 채혈된 랫트의 혈액으로부터 혈청의 분리에는 원심분리기(Sorvall RT 6000B, Dupont, U.S.A.)를, 고지혈증 유발용 사료의 조제는 아산재단 서울중앙병원 약제부의 분쇄기등 제제시설과 아산생명과학연구소의 건조기 및 동물사료 성형기를 사용하였다. 각각 따로 추출된 생약들의 추출물은 Freeze dry system(Labconco, U.S.A.)을 사용하여 동결건조한 후 분말로 만들었다.

실험동물

아산생명과학연구소 SPF 동물 사육실로부터 분양받은 Wister계 웅성 랫트(체중 200~220 g) 25마리를 5군으로 나누어 실험에 사용하였으며, 이 실험에 사용된 랫트는 온도,

습도 및 광도가 자동적으로 조절되는 아산생명과학연구소에 부설된 소동물 사육실에서 사육되었으며 물은 자유로이 섭취케 하였다.

고지혈증 유발용 사료의 조제

노 등의 방법(Ro 등, 1994)에 따라서 랫트용 고지혈 식이인 HC-1(cholesterol 1%, cholic acid 0.25%, olive oil 2.5%, powdered normal diet 96.3%)을 조제, 반죽한 후 동물사료 성형기를 이용, 랫트용 사료로 성형하여 65℃에서 8시간 건조하여 사용하였다.

생약 추출물의 조제

시호, 작약, 및 조구등을 각각 500 g씩 정확히 평량한 후 수욕상에서 80% 메탄올을 사용하여 각각 3회 추출하였으며 각각의 추출물을 모아, 감압 농축한 후 그 추출물을 동결건조 하였다. 동결건조한 후 분말로 만든 시호의 추출물은 92.82 g으로서 수율은 18.56%였으며 작약, 조구등의 추출물은 각각 115.44 g, 86.95 g으로서 수율은 각각 23.09%, 17.39%였다.

고지혈증 랫트의 준비 및 생약의 투여

정상사료로 사육하여 평균체중이 200~220 g이된 랫트를 실험에 사용하였다. 5군의 랫트중 1군은 정상 식이투여군으로 정상 식이만을 실험기간 동안 계속하여 먹였고, 2군은 고지혈증 대조군으로 랫트에 7일간 고지혈 식이를 먹인 후 정상식이로 바꿔 먹이면서 생리식염수만을 4주간 1일 1회 경구투여 하였다. 나머지 3, 4, 5군은 시호, 작약, 조구등의 생약 투여군으로 7일간 고지혈 식이를 먹여서 고지혈증을 유발시킨 후, 정상식이로 바꿔 먹이면서 각 군에 시호 740 mg/kg/day, 작약 1,840 mg/kg/day, 조구등 1,160 mg/kg/day를 각각 1ml의 생리식염수에 혼합시켜서, 1일 1회 경구투여 하였다.

혈액의 채취

실험에 사용된 모든 랫트는 채혈 당일 오전부터 4시간동안 절식시킨 후 각 실험군별로 랫트의 꼬리정맥으로부터 혈액을 2.5 ml씩 채혈하였다. 정상 식이군의 랫트는 정상 식이만으로 사육하면서 1주일, 2주일, 3주일, 5주일째에 혈액을 채취했으며 고지혈증 대조군의 랫트는 고지혈 식이로 7일간 사육한 후 채혈하고 즉시 정상 식이로 바꿔 사육하며 생리식염수를 1일 1회 경구투여 하면서 1주일, 2주일, 4주일째에 같은 방법으로 채혈하였으며, 생약들 투여군의 랫트는 고지혈식이로 7일간 사육하여 고지혈증을 유발시킨 후, 채혈하고 정상 식이로 교체하여 사육하면서 시호, 작약, 조구등의 추출물들을 각각 1일 1회 경구투여하면서 1주일, 2주일, 4주일째에 같은 방법으로 채혈하였다. 채취한 혈액은 30분간 방치한 후에 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 얻은 후 TC 및 TG 측정과 HDL 측정용으로 각각 0.5 ml 나누어 지질농도 측정용 시료로 사용하였다.

혈청중 지질농도의 측정

Table I. Name of Herb Medicines used in this Experiment

Name of Herb Medicine	Scientific Name	Part of plants used
<i>Bupleuri Radix</i>	<i>Bupleurum flacatum</i> Linne	root
<i>Paeoniae Radix</i>	<i>Paeonia albifora</i> Pallas var.	root
<i>Uncariae Ramulus et Uncus</i>	<i>Uncaria rhynchophylla</i> Jackson	lignum

TC는 CHOD-PAP enzymatic colorimetric method를 이용한 Autoanalyzer를 사용하여 측정하였으며 TG는 enzymatic method를 이용한 Autoanalyzer를 사용하여 측정하였다. HDL은 dextran sulfate-MgCl₂ 침전법을 사용하여 Apo-B를 함유하는 LDL 등을 침전시킨 후 위의 Autoanalyzer를 사용하여 측정하였다. LDL의 값은 Kunio의 계산식(Kunio 등, 1985)을 적용하여 계산하였다.

통계처리

각 실험동물간의 데이터 차이에 대한 유의성 검정은 Scheffe ANOVA로 하였다.

실험결과 및 고찰

랫트의 체중 증가

정상 식이군, 고지혈증 대조군, 3종의 생약투여군등 5개 실험군의 랫트들의 체중변화를 조사한 결과는 Table II에 나타내었다. 모든 실험군에서 체중 증가를 나타냈으나 작약의 투여군에서는 대조군이나 다른 생약의 투여군에 비하여 낮은 체중증가율을 나타냈는데, 체중증가 억제에 의한 좀더 연구가 필요하다고 사료된다.

TC에 미치는 생약의 효과

Table III에서 볼 수 있는 바와같이 시호 투여군에서는 2주에 대조군에 비하여 유의성있는 TC값의 감소를 나타냈으나 4주째에는 정상식이군이나 대조군과 비슷한 TC 값을 나타냈으며, 작약 투여군에서는 4주에서 대조군에 비하여 유의성있는 TC값의 감소를 나타냈다. 조구등의 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성있는 변화를 보이지 않았다.

TG에 미치는 생약의 효과

글리세린과 3분자의 유리 지방산이 에스터 결합을 하여 이루어지는 중성지방(TG)값의 변화는 Table IV에서 볼 수 있는 바와 같이 시호의 투여군에서는 2주에서 대조군에 비하여 유의성있는 감소를 나타냈으며, 작약의 투여군에서는 4주에서 감소하는 양상을 보여주었다. 그러나 조구등의 투여군에서는 2주에서 TG값의 유의성있는 증가를 보여 주었다.

HDL에 미치는 생약의 효과

세모막, 조직등에 침착된 유리형의 콜레스테롤을 흡착, 제거하는 HDL에 미치는 생약의 효과는 Table V에서 볼 수 있는 바와 같이 작약과 조구등의 투여군에서 각각 2주에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의성있는 감소를 보여주었다.

LDL에 미치는 생약의 효과

간에서 합성된 콜레스테롤을 말초로 운반하는 역할을 담당하는 LDL에 미치는 생약의 효과는 Table VI에서 볼 수

Table II. Effect of Herb Medicines on Body Weight(g) of Hyperlipidemic Rats induced by High Cholesterol Diet

Group	Dose (mg/kg/day)	Initial [#]	Extracts administration time (weeks)				Weight gain [#]
			1	2	3	4	
Normal group	-	186.8±5.5	229.4±7.5	237.4±10.3	251.0±11.8	268.4±12.3	81.6±10.4
Control group	-	192.8±4.2	229.2±7.3	242.0±10.8	253.8±11.0	274.2±13.1	81.4±11.8
Group 1)	740	186.8±1.8	229.6±4.7	235.2±6.0	245.4±6.4	259.8±6.8	73.0±5.4
Group 2)	1,840	185.8±6.6	224.4±8.1	217.2±6.3	228.0±6.2	241.0±8.4	55.2±9.3
Group 3)	1,160	184.6±6.3	223.4±5.9	228.4±7.2	237.4±7.6	253.0±7.3	68.4±5.5

Values are means±S.E. of 5 rats. [#]Initial means body weight level just before the extracts treatment.

[#]Average weight gain during 4 weeks experiment. Normal group: fed normal diet for all the experimental period

Control group: fed high cholesterol diet for 1 week and followed by normal diet for 4 weeks

The remaining group: fed high cholesterol diet for 1 week and followed by normal diet and and extracts for 4 weeks

Table III. Effect of Herb Medicines on Total Cholesterol Levels (mg/dl) of Serum in Hyperlipidemic Rats Induced by High Cholesterol Diet

Group	Dose (mg/kg/day)	Initial [#]	Extracts administration time (weeks)		
			1	2	4
Normal group	-	81.8±1.8	66.8±2.0	65.4±3.8	62.5±2.2
Control group	-	169.8±11.2	75.4±2.6	65.6±0.5	66.8±1.3
Group 1)	740	168.6±9.6	77.2±2.1	56.8±2.5*	65.6±0.9
Group 2)	1,840	168.8±15.8	86.6±3.4	63.8±3.7	55.2±2.5*
Group 3)	1,160	168.2±13.1	89.6±6.2	66.2±1.4	68.2±1.2

Values are the means±S.E. of 5 rats. [#]Initial means the serum total cholesterol level just before the extracts treatment.

*Significantly different from the control value (P<0.01). Normal group: fed normal diet for all the experimental period.

Control group: fed high cholesterol diet for 1 week and followed by normal diet for 4 weeks.

The remain groups: fed high cholesterol diet for 1 week and followed by normal diet and extracts for 4 weeks

Group 1): *Bupleuri Radix*, Group 2): *Paeoniae Radix*, Group 3): *Uncariae Ramulus et Uncus*.

Table IV. Effect of Herb Medicines on Serum Triglyceride Levels (mg/dl) in Hyperlipidemic Rats Induced by High Cholesterol Diet

Group	Dose (mg/kg/day)	Extracts administration time (weeks)			
		Initial [#]	1	2	4
Normal group	-	209.6 ± 7.0	121.0 ± 23.6	155.2 ± 23.6	164.0 ± 30.5
Control group	-	131.8 ± 36.6	101.8 ± 14.2	137.8 ± 10.1	140.8 ± 20.2
Group 1)	740	149.6 ± 12.5	78.2 ± 13.2	92.2 ± 11.6*	104.0 ± 11.7
Group 2)	1,840	143.2 ± 21.3	82.0 ± 10.9	129.0 ± 23.3	91.8 ± 19.0*
Group 3)	1,160	131.0 ± 21.9	99.8 ± 16.9	171.0 ± 15.6**	126.8 ± 26.1

Values are the means ± S.E. of 5 rats. [#]Initial means the serum triglyceride level just before the extracts treatment.

*Significantly different from the control value (p<0.05). **Significantly different from the control value (p<0.01).

Normal group: fed normal diet for all the experimental period.

Control group: fed high cholesterol diet for 1 week and followed by normal diet and vehicle for 4 weeks.

The remaining groups: fed high cholesterol diet for 1 week and followed by normal diet and vehicle for 4 weeks.

Group 1): *Bupleuri Radix*, Group 2): *Paeoniae Radix*, Group 3): *Uncariae Ramulus et Uncus*.

Table V. Effect of Herb Medicines on High Density Lipoprotein Cholesterol Levels (mg/dl) in Hyperlipidemic Rats Induced by High Cholesterol Diet

Group	Dose (m/kg/day)	Extracts administration time (weeks)			
		Initial [#]	1	2	4
Normal group	-	31.2 ± 0.7	41.8 ± 1.5	35.2 ± 2.0	32.3 ± 3.4
Control group	-	16.0 ± 0.7	47.6 ± 2.9	39.0 ± 1.0	36.0 ± 2.7
Group 1)	740	15.2 ± 1.0	50.8 ± 2.1	37.4 ± 1.5	37.6 ± 3.9
Group 2)	1,840	15.0 ± 0.8	45.0 ± 3.1	31.4 ± 2.0**	31.4 ± 1.9
Group 3)	1,160	15.8 ± 0.7	45.8 ± 2.8	31.8 ± 1.0**	33.4 ± 2.1

Values are means ± S.E. of 5 rats. **Significantly different from the control value (p<0.01).

[#]Initial means the serum high density lipoprotein cholesterol level just before the extracts treatment.

Normal group: fed normal diet for all the experimental period.

Control group: fed high cholesterol diet for 1 week and followed by normal diet and vehicle for 4 weeks.

The remain groups: fed high cholesterol diet for 1 week and followed by normal diet and vehicle for 4 weeks.

Group 1): *Bupleuri Radix*, Group 2): *Paeoniae Radix*, Group 3): *Uncariae Ramulus et Uncus*.

Table VI. Effect of Herb Medicines on Low Density Lipoprotein Cholesterol Levels (mg/dl) in Hyperlipidemic Rats Induced by High Cholesterol Diet

Group	Dose (mg/kg/day)	Extracts administration time (weeks)			
		Initial [#]	1	2	4
Normal group	-	50.6 ± 2.0	23.8 ± 3.4	30.4 ± 2.3	30.3 ± 3.5
Control group	-	153.6 ± 11.4	27.4 ± 2.7	26.6 ± 1.2	30.8 ± 3.5
Group 1)	740	153.4 ± 10.6	26.4 ± 3.1	19.4 ± 1.6**	28.0 ± 4.3
Group 2)	1,840	153.8 ± 16.0	37.8 ± 14.9	32.4 ± 3.3	23.8 ± 3.7
Group 3)	1,160	152.4 ± 13.3	43.8 ± 4.5*	34.4 ± 1.4	34.8 ± 2.6

Values are the means ± S.E. of 5 rats. [#]Initial means the serum low density lipoprotein cholesterol level just before the extracts treatment.

*Significantly different from the control value (p<0.05). **Significantly different from the control value (p<0.01).

Normal group: fed normal diet for all the experimental period.

Control group: fed high cholesterol diet for 1 week and followed by normal diet for 4 weeks.

The remain groups: fed high cholesterol diet for 1 week and followed by normal diet and vehicle 4 weeks.

Group 1): *Bupleuri Radix*, Group 2): *Paeoniae Radix*, Group 3): *Uncariae Ramulus et Uncus*.

있는 바와 같이 대조군에 비하여 시호 투여군에서는 2주에서 유의성있는 감소를 보였으며 조구등 투여군에서는 1주에서 자연적인 감소를 유의적으로 억제하였다.

시호, 작약이 구성생약인 삼황사심탕등의 항고지혈효과

는 저지등이 이미 보고하였다(Ro 등, 1995). 시호, 작약 및 조구등의 사람에의 투여량(원생약 상용량)이 각각, 12 g/day/60 kg, 24 g/day/60 kg 그리고 20 g/day/60 kg이어서 랫트에서는 사람용량의 20배를 투여하여 실험하였다. 계속될

연구에서는 용량을 감소시키면서 같은 실험을 반복하여 ID₅₀ 등을 산출할 필요가 있으며 또한 시호, 작약의 경우 lovastatin 등의 양성대조군을 동시에 실험하여 효과의 비교 검토가 진행되어야 할 것이다.

고지혈 식이를 1주일간 먹이면 정상식을 먹인 랫트에 비하여 TG 값이 낮게 나타나는 경향이 여러번의 실험에서 관찰되었다(Table IV). TG가 모든 1주 투여군에서 전반적으로 initial에 비하여 낮게 나타난 것은 기계적인 측정오차에 기인한 것으로 사료된다.

시호를 투여하면 LDL이 2주 투여군에서 자연적인 감소가 증가되었지만 4주째에 작용이 없어진 것은(Table VI) 랫트가 시호에 의하여 약물저항성이 유발되었을 가능성이 있으나, 이에대한 연구는 더 필요하다고 생각한다. 2주 투여군에서 TC, TG, LDL이 대조군에 비하여 유의적으로 감소하여 항고지혈 효과를 나타냈으나 HDL에는 영향이 없었다. 그러나 이 항고지혈 효과는 4주간 투여시에는 나타나지 않아 시호의 효과는 일시적 이었음을 시사하고 있다.

작약의 경우는 시호와 달리 4주 투여군에서 TC, TG가 유의성있게 감소하여 항고지혈 효과가 상대적으로 늦게 나타났으나 LDL에는 영향이 없었으며 HDL은 2주 투여군에서 감소된 것이 4주를 투여한 실험에서는 대조군과 차이가 없었다.

조구등의 경우에는 시호, 작약과는 달리 TC에는 영향이 없었고 TG와 LDL을 오히려 유의성 있게 증가시킬 뿐만 아니라 HDL을 감소시켜 고지혈증을 심화시킬 가능성이 보여 이에 대한 연구가 더 필요하다고 사료된다.

결론적으로 고지혈증 유발용 식이를 1주일간 복용시켜 고지혈증 병태모델로 만든 Wistar계 웅성 랫트를 정상식으로 바꿔 사육하면서 시호, 작약, 조구등의 메탄올엑기스를 4주일간 경구투여하면서 이들 생약의 항고지혈 효과를 경시적으로 측정해 본 결과 시호와 작약의 투여군에서 대조군과 비교하여 유의성있는 TC값의 감소효과를 나타내어서 시호 및 작약의 메탄올엑기스 투여에 의한 항고지혈 효과를 in vivo에서 확인할 수 있었다.

감사의 말씀

이 실험은 1995년도 아산생명과학연구소의 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

- Alfred, G., Theodore, W., Allan, S. and Palmer, T. (1991). Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed., 881-886.
- Candelis, L., Bianchi, F., Albanese, G., Bonelli, L., Bossao, D., Inzitari, F., Mariani, M., Rasura, F., Rognini, G., San-giovanni, C. and Fieschi, C. (1984). Italian multicenter study on reversible cerebral cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke* 15, 379-382.
- Choi, J. S. (1991). Antihyperlipidemic effect of flavonoids from *Prunus davidina*. *J. Nat. Prod.* 54, 218-224.
- Friedewald, W., Revy, R. and Fredrickson, D. (1972). Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 18, 499-505.
- Goldstein, J., Schrott, H., Hazzard, E., Bierman, E. and Motuski, A. (1973). Hyperlipidemia in coronary heart disease. *J. Clin. Invest.* 52, 1544-1568.
- Jaromi, M. A., and Ray, A. B. (1993). Antihyperlipidemic effect of flavonoids from *Pterocarpus marsupium*. *J. Nat. Prod.* 56(7), 989-994.
- Kim, W. K., Jeong, J. L., Lee, D. K., Seo, D. K. and Lee, K. B. (1993). A study for actually determined value and calculated value of low density lipoprotein. *Kor. L. Med. Technol.* 25, 144-151.
- Kunio, S., Minoru, F. and Masahiro, O. (1985). Studies on hypolipidemic agent. IV. influence of a new hypolipidemic agent, 5-tridecylpyrazole-3-carboxylic acid, on cholesterol metabolism in rats. *Chem. Pharm. Bull.* 33, 5036-5041.
- Marck, Z., Jaegerman, K. and Ciba, T. (1962). Atherosclerosis and level of serum cholesterol in postmortem investigation. *Am. Heart J.* 63, 768-774.
- Masahiro, Y., Shunji, M., Hitoshi, D., Masanao, U., Mashashi, N. Bunzo, S. and Akira, K. (1994). Effect of ginsenosides and saikosaponin on experimental hyperlipidemia, especially on plasma lipoprotein and prostanoids. *Nissei Byoin Igaku Zasshi* 22, 13-20.
- Masaomi, U., Sakae, A. and Yukio, O. (1989). Effect of Shosaikoto, Daisaikoto and sannoshashinto(traditional Japanese and Chinese medicines) on experimental hyperlipidemia in rats. *J. Ethnopharmacol.* 26, 255-269.
- Nagasawa, T., Shibutani, S., Oura, H. (1978). Effect of Kanpo-medicines on rat serum constituents after the administration. *Yakugaku Zasshi* 98(12), 1642-50.
- Ro, H. S., Kim, O. J. Park, K. K. Cho, Y. W. and Park H. (1994). Studies on diet regimens for the development of hyperlipidemic animal model. *J. Kor. Pharm. Sci.* 24, 297-300.
- Ro, H. S., Ko, W. K., Kim, O. J., Park, K. K. Cho, Y. H. and Park, H. (1995). Antihyperlipidemic activity of several traditional herb medicines on experimental hyperlipidemia in rats. *J. Kor. Pharm. Sci.* 25, 307-311.
- Ro, H. S., Ko, W. K., Kim, O. J., Park, K. K., Cho, Y. H. and Park, H. (1995). Antihyperlipidemic activity of several traditional herb medicines on experimental hyperlipidemia in rats. *Kor. J. Clin. Pharm.* 5, 61-69.
- Tell, G., Crouse, J. R. and Furberg C. D. (1989). Relation between blood lipids, lipoproteins and cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke* 19, 423-430.
- Yamamoto, M., Kumakai, A., Yamamura, Y. (1975). Structure and action of saikosaponins isolated from *Bupleurum falcatum* L., *Arzneim Forsch.* 25, 1240-1243.