

한방약물로부터 항고지혈증 치료약물개발(2) - 수종 한약재의 항고지혈증 효과 -

김남재,* 정은아, 김동현,¹ 이상인²

경희대학교 동서의학연구소, ¹약학대학 ²한의과대학

Studies on the Development of Antihyperlipidemic Drugs from Oriental Herbal Medicines(II) - Antihyperlipidemic Effects of Oriental Herbal Medicines -

Nam-Jae Kim,* Eun-Ah Jung, Dong-Hyun Kim¹ and Sang-In Lee²

East-West Medical Research Institute, ¹College of Pharmacy and

²College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University, Seoul 130-702, Korea

Abstract – In the previous reports, we selected 80% MeOH extract of 7 herbs including *Scutellariae Radix*(SR), *Paeoniae Radix Rubra*(PRR), *Moutan Cortex*(MC), *Angelicae Gigantis Radix*(AGR), *Crataegi Fructus*(CF), *Bambusae Caulis in Taeniam*(BCT) and *Cinnamomi Ramulus*(CR), which exhibited the inhibitory effect on HMG-CoA reductase and DPPH free radical scavenging effect *in vitro*, and antihyperlipidemic effects on antihyperlipidemic rats induced by Triton WR 1339 *in vivo*. Among them, SR, MC, AGR and BCT showed significant suppression of elevated serum LDL-cholesterol level, and AGR and CF showed significant liver weight increase on high cholesterol diet induced hyperlipidemic mice. And, SR, PRR, AGR, BCT and CR significantly suppressed the elevated serum total cholesterol and triglyceride levels on corn oil induced hyperlipidemic rats. Then, in order to research new antihyperlipidemic agents from the oriental medicinal herbs, we chose SR, AGR, CR and BCT which have the antihyperlipidemic effect *in vitro* and *in vivo*, and those herbs were systematically fractionated with organic solvent. EtOAc fraction of SR, hexane fraction of BCT, AGR and chloroform fraction of CR exhibited remarkably inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity.

Key words – herbs; antihyperlipidemic effect; HMG-CoA reductase; high cholesterol diet induced hyperlipidemia; corn oil

고지혈증은 혈청 중 total cholesterol 또는 triglyceride 함량이 증가된 상태를 말하며 특히 동맥경화성 질환이나 뇌졸중 등 순환기계 질환의 발병원인과 상관성이 있고, 이들 질병의 예방이나 치료는 인류의 삶의 질(quality of life) 향상에 밀접한 관련이 되고 있다. 근래에 고지혈증을 개선시키는 치료약물이 개발되어 높은 유용성이 인정되고 있으며 앞으로도 새로운 치료약물의 개발이 요구되고 있다. 따라서, 오랜 경험적 사실에 바탕을 두고 사용되고 있는 한방약물로부터 고지혈증에 유효한 약물을 추구하고자 하는

연구의 일환으로 전보¹⁾에서 황금, 적작약, 목단피, 당귀, 죽여, 산사, 계지 등이 양호한 HMG-CoA reductase 저해활성과 free radical scavenger 활성을 나타내며, Triton WR-1339 유발 고지혈증 병태모델 흰쥐에서 당귀, 황금, 죽여, 계지 투여군에서 유의한 항고지혈증 효과가 인정됨을 보고한 바 있다. 이어서, 이들 약물들이 병인이 다른 병태모델에서 항고지혈증 활성을 검색하고자 고cholesterol 식이 섭취로 유발된 고지혈증 생쥐 및 corn oil 처치로 유발된 고지혈증 흰쥐에 대한 항고지혈증 효과를 검토하였다. 또한, 이들 한약의 유효물질을 검색하고자 유기용매의 극성에 따라 분획하여 얻은 분획물의 HMG-CoA reductase

*교신저자 : Fax : 02-966-2801

저해활성을 검토하여 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료 - 본 실험에서 사용한 재료는 전보¹⁾와 동일한 것을 사용하였고 voucher sample은 본 연구소에 보관하고 있다.

시료의 조제와 유기용매 분획물의 제조 - 시료의 조제는 전보¹⁾와 동일한 방법으로 얻은 것을 사용하였으며, *in vitro* 및 *in vivo*에서 항고지혈증 활성을 보인 황금, 죽여, 당귀 및 계지는 각각 80% MeOH 엑스 100 g에 증류수를 20배 이상 가하여 현탁시킨 후 분액여두에 넣고 상법에 따라 *n*-hexane, CHCl₃, EtOAc, *n*-BuOH의 순차적으로 분획추출하여 각각의 추출물을 감압농축한 추출물을 각각 시료로 사용하였다.

시약 및 기구 - 시약 및 기구는 전보¹⁾와 동일한 것을 사용하였다.

실험동물 - 실험동물로는 중앙동물로부터 분양받은 ICR계 체중 30 g 전후 웅성 생쥐 및 Sprague-Dawley계 체중 250 g 전후 웅성 흰쥐를 사용하였으며, 삼양유지사료(주)의 고히사료로 물을 자유롭게 섭취할 수 있도록 하면서 사육하였다. 실험은 특별히 명시하지 않는 한 24±2°C에서 실시하였다.

Cholesterol 식이 유발 고지혈증 생쥐에 미치는 작용 - 高脂肪食性 고지혈증 모델은 생쥐를 사용하여 Niho 등²⁾의 방법에 준한 高脂肪食사료를 조제하였다. 즉, 高脂肪食性 사료의 조성은 일반사료 100 g 중에 cholesterol 1 g, cholic acid 0.25 g, olive oil 2.5 g 이 함유되도록 조제하였다. 생쥐 1군을 7마리로 하여 高脂肪食性 사료를 2주일간 자유롭게 섭취토록 하면서 사육하였다. 2주 후에 검액을 각각 1일 1회 7일간 경구투여하면서 계속하여 高脂肪食性 사료로 사육하였다. 검액 최종투여후 하루저녁 절식시킨 후에 심장에서부터 채혈하였다. 검액 황금, 적작약, 목단피, 당귀, 죽여, 산사 및 계지 7종의 80% MeOH 추출물을 사용하였으며, 황금, 적작약, 목단피, 당귀 및 산사는 4.0 g/kg/day, 죽여 및 계지는 2.0 g/kg/day를 각각 경구투여하였다. 대조군에는 검체 대신 생리식염수만을 경구투여하였으며, 정상군에는 高脂肪食性 사료 대신에 정상사료로 사육하였고 검액 대신 saline을 경구투여하였다. 양성대조약물로는 Lovastatin 100 mg/kg을 사용하여 비교관찰하였다.

채혈한 혈액을 4,000 rpm에서 30분간 원심분리하여

혈청을 분리하였다. 이 혈청을 이용하여 혈청 지질성분 triglyceride(이하 TG), total cholesterol(이하 TC), LDL-cholesterol 함량 및 transaminase효소활성(이하 ALT, AST)을 아래 방법에 따라 측정하였다.

Corn oil 유발 고지혈증 흰쥐에 대한 영향 - 고지혈증의 병태모델은 Duhault 등^{3,4)}의 방법에 준하였다. 즉 흰쥐 1군을 5마리로 하여 검액을 각각 경구투여하고 2시간 후에 corn oil 1.0 g/kg을 경구투여하였다. Corn oil 투여 2시간 후에 심장에서부터 채혈하였다. 검액 황금, 적작약, 목단피, 당귀, 죽여, 산사 및 계지 7종의 80% MeOH 추출물을 사용하였으며, 황금, 적작약, 목단피, 당귀 및 산사는 4.0 g/kg/day, 죽여 및 계지는 2.0 g/kg/day를 각각 경구투여하였다. 대조군에는 검체 대신 생리식염수만을 경구투여하였으며, 정상군에는 corn oil 대신 saline을 생리식염수를 경구투여하였다. 양성대조약물로는 Lovastatin 100 mg/kg을 사용하여 비교관찰하였다.

채혈한 혈액을 4,000 rpm에서 30분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이 혈청을 이용하여 혈청 지질성분 TG 및 TC 함량을 아래 방법에 따라 측정하였다.

혈청 지질성분의 측정 - 혈청 중 TC 함량 측정은 Allain 등의 효소법⁵⁾, 혈청 중 TG 함량 측정은 Saldesai 등의 효소법⁶⁾에 준하여 측정하였다. 또한 ALT와 AST 효소활성도의 측정은 Reitman & Frankel의 방법⁷⁾에 따라 측정하였다. 그리고, LDL-cholesterol 함량은 Mainard 등의 효소법⁸⁾에 준하여 측정하였다.

In vitro에서 cholesterol 생합성 저해활성의 검색 - 전보¹⁾와 동일하게 Edwards, P. A. 등의 방법을 이용하여 HMG-CoA reductase 저해활성을 측정하였다.^{9,11)}

통계학적 분석 - 모든 실험결과는 평균±표준편차로 나타내었으며, 자료분석은 Student's t-test를 이용하여 p<0.05 수준에서 유의성을 검정하였다.

결과 및 고찰

고cholesterol 식이 유발 고지혈증 생쥐에서 항고지혈 효과 - 실험적 고지혈증의 병태모델을 만드는 방법은 여러 연구자에 의하여 많은 방법이 보고 되어져 있으며 이를 나누어 보면 외인성 요인과 내인성 요인으로 나누어 진다. 고cholesterol 식이로 유발된 병태 모델은 외인성 고지혈증의 대표적인 병태모델로 여러 연구자들에 의하여 연구개발 보고되었다.^{2,12-16)} 고cholesterol 식이를 투여하면 일반적으로 혈청 중 cholesterol은 약 2배 이상 상승하고 triglyceride와 같은 지

질함량도 증가하는 양상을 보인다. 본 실험에서는 Niho 등²⁾의 방법에 따라 1.0% cholesterol, 0.25% cholic acid 및 2.5%의 corn oil을 혼합한 식이를 조제하여 3주간 사육한 생쥐에도 유사한 실험결과를 얻었다. 즉, 고cholesterol 식이를 처리한 대조군은 고cholesterol 식이 비처리 정상군에 비하여 혈청 parameter치가 유의하게 상승됨으로써 양호하게 고지혈증 실험적 병태모델 생쥐를 작성할 수 있었다(Table I). 한편, 고cholesterol 식이는 Triton WR-1339 처리와는 달리 TC 함량에 매우 민감하고 TG 함량은 오히려 감소함을 관찰할 수 있었다.

따라서, 전보¹⁾에서 HMG-CoA reductase 저해활성 및 DPPH에 대한 항산화효과 모두 강한 활성을 나타낸 한약 산사, 적작약, 당귀, 목단피, 황금, 죽여, 계지의 7종의 80% MeOH 추출물을 각각 고cholesterol 식이 처치에 의하여 병변이 유발된 실험적 고지혈증 병태모델 생쥐에 경구투여하여 항고지혈증 효과를 검토하였다. 그 결과 혈청 중 TC 함량은 고cholesterol 식이 처치 대조군 140.1±15.36 mg/dl에 비하여 황금 투여군에서는 121.0±13.58 mg/dl로 p<0.01의 유의성이 있는 상승억제효과가 인정되었으며, 다른 약물 처치군에서는 별다른 영향을 미치지 못하였다. 한편, 혈청 지질인 TG 함량에 대해서는 고cholesterol 식이 처치군은 비처리군에 비하여 유의한 감소를 보여주었으며, 황금, 적작약, 목단피 및 죽여 처치군에서 고cholesterol 식이 처치로 감소되는 TG 함량을 증가시킬 수 있었다. 특히, 고cholesterol 식이 처치로 혈청 TG 함량의 감소를 보인 점에 대해서는 이러한

결과는 노 등^{12,13)}의 실험에서 1, 2, 3주에 대조군에서의 TG가 감소하고 그 이후에 증가한다고 하는 것과 일치하나 추후 계속 검토하고자 한다.

LDL-cholesterol 함량에 대해서는 고cholesterol 식이 처치군은 비처리군에 비하여 유의한 상승을 보였으며, 검액 황금, 목단피, 당귀 및 죽여 처치군에서는 각각 17.1±3.28 mg/dl, 18.0±5.35 mg/dl, 18.4±2.60 mg/dl와 18.8±5.86 mg/dl로 대조군 28.7±6.16 mg/dl에 비하여 p<0.01의 유의한 감소효과를 관찰할 수 있었다.

혈청 중 transaminase 효소활성도는 고cholesterol 식이 처치로 고cholesterol 식이 비처리군에 비하여 유의한 상승을 보였으며, 일부의 한약 처치로 다소 상승을 억제시키는 경향을 보이나 통계적으로 유의차는 없었다(Table II). 그리고, 혈액을 채혈한 후 간을 적출하여 간 습중량에 대한 효과를 검토하여 그 결과를 Table III에 제시하였다. 고cholesterol 식이로 사육한 생쥐의 간 습중량은 고cholesterol 식이 비처리 정상군에 비하여 약 13%의 증가를 보였으며, 검액 당귀 및 산사 처치군에서는 각각 p<0.05의 유의한 간 중량의 증가억제효과를 관찰할 수 있었다. 그리고, 목단피, 죽여, 계지 투여군에서는 별다른 영향을 주지 못하였다.

Corn oil 투여로 유발된 고triglyceride혈증 흰쥐에 대한 항고지혈증 효과 - 외인성 고지혈증을 유발시키는 방법으로 olive oil이나 corn oil과 같은 유지를 1회 또는 연속 투여하거나 대량의 유지를 혼합한 사료를 투여하면 장관에서의 지방흡수 억제 또는

Table I. Effects of Some Herbal Medicines on Serum Total Cholesterol(TC), Triglyceride(TG) and LDL cholesterol Levels in High Cholesterol Diet induced Hyperlipidemic Mice

Group	Dose (g/kg/day, p.o.)	TC levels(mg/dl)	TG levels(mg/dl)	LDL levels (mg/dl)
Normal	-	90.5 ± 8.93 ^{a)}	67.8 ± 8.32 ^{a)}	9.3 ± 0.83 ^{a)}
Control	-	140.1 ± 15.36 ^{###}	32.0 ± 5.59 ^{###}	28.7 ± 6.16 ^{###}
Scutellariae Radix	4.0	121.0 ± 13.58 ^{**}	42.5 ± 9.36 [*]	17.1 ± 3.28 ^{**}
Paeoniae Radix Rubra	4.0	143.5 ± 21.20	56.1 ± 12.52 [*]	25.8 ± 6.01
Moutan Cortex Radicis	4.0	133.6 ± 16.82	46.31 ± 3.10 [*]	18.0 ± 5.35 ^{**}
Angelicae Gigantis Radix	4.0	145.9 ± 14.53	32.9 ± 4.28	18.4 ± 2.60 ^{**}
Crataegi Fructus	4.0	149.8 ± 31.10	32.1 ± 10.60	21.9 ± 8.33
Bambusae Caulis in Taeniam	2.0	148.0 ± 24.51	46.4 ± 9.32 ^{**}	18.8 ± 5.86 ^{**}
Cinnamomi Ramulus	2.0	159.0 ± 13.53	33.6 ± 6.12	28.7 ± 9.81
Lovastatin	0.1	143.5 ± 15.56	40.9 ± 7.67 [*]	34.0 ± 8.40

^{a)}: Values are means ± standard deviation of 7 mice.

LDL-cholesterol: Lower density lipoprotein cholesterol

^{##}: Significantly different from the normal value (^{###}: p<0.001)

^{*}: Significantly different from the control value (^{*}: p<0.05 and ^{**}: p<0.01)

Table II. Effects of Some Herbal Medicines on Serum Transaminase Activities in High Cholesterol Diet induced Hyperlipidemic Mice

Group	Dose(g/kg/day, p.o.)	ALT activities		AST activities	
		(Karmen unit)			
Normal	-	533.1 ± 57.69 ^{a)}	599.6 ± 89.33		
Control	-	570.1 ± 65.99 [#]	624.3 ± 35.95 [#]		
Scutellariae Radix	4.0	551.6 ± 34.89	616.5 ± 33.93		
Paeoniae Radix Rubra	4.0	531.9 ± 31.46	652.1 ± 83.01		
Moutan Cortex Radicis	4.0	581.6 ± 49.76	695.8 ± 59.21		
Angelicae Gigantis Radix	4.0	581.5 ± 64.52	652.2 ± 68.91		
Crataegi Fructus	4.0	543.4 ± 24.89	597.9 ± 55.28		
Bambusae Caulis in Taeniam	2.0	598.3 ± 47.49	641.4 ± 35.12		
Cinnamomi Ramulus	2.0	572.3 ± 39.34	643.7 ± 47.95		
Lovastatin	0.1	575.5 ± 64.70	501.5 ± 92.80		

^{a)}: Values are means ± standard deviation of 7 mice.

[#]: Significantly different from the normal value (*: p<0.05)

ALT: Alanine aminotransferase activities

AST: Asparate aminotransferase activities

Table III. Effects of Some Herbal Medicines on Liver Weight in High Cholesterol Diet induced Hyperlipidemic Mice

Group	Dose(g/kg/day, p.o.)	Liver weight(g/b.w.)	Inhibition(%)
Normal	-	0.064 ± 0.008 ^{a)}	-
Control	-	0.072 ± 0.009	-12.5
Scutellariae Radix	4.0	0.065 ± 0.002	9.7
Paeoniae Radix Rubra	4.0	0.066 ± 0.006	8.3
Moutan Cortex Radicis	4.0	0.071 ± 0.009	1.4
Angelicae Gigantis Radix	4.0	0.061 ± 0.005*	15.3
Crataegi Fructus	4.0	0.062 ± 0.006*	13.9
Bambusae Caulis in Taeniam	2.0	0.073 ± 0.008	-
Cinnamomi Ramulus	2.0	0.071 ± 0.011	1.4
Lovastatin	0.1	0.074 ± 0.016	-

^{a)}: Values are means ± standard deviation of 7 mice.

: Significantly different from the control value (: p<0.05)

lipoprotein lipase활성에 기인하는 triglyceride분해 촉진효과의 검색에 사용하는 비교적 용이한 방법으로 알려져 있다.^{3,4)} 본 실험에서는 corn oil를 1회 다량 투여하는 방법을 이용하였다. 혈청 중 TG 함량은 corn oil 처치군에서는 182.3±13.34 mg/dl로 corn oil 비처리 정상군 95.8±31.24 mg/dl에 비하여 p<0.001의 유의한 상승을 나타내었다. 검액 황금, 적작약, 당귀, 죽여 및 계지 처치군에서는 corn oil 처치 대조군에 비하여 혈청 중 TG 함량의 상승을 각각 유의하게 억제시킴을 알 수 있었다(Table IV).

또한, 혈청 중 TC 함량 역시 corn oil 처치 대조군은 비처리 대조군에 비하여 증가하는 경향을 보이거나 통계적으로 유의차는 인정되지 않았다. 그리고, 검액 황금, 적작약, 당귀, 죽여 및 계지 처치군에서는 corn oil 처치 대조군에 비하여 혈청 중 TG 함량의

상승을 각각 유의하게 상승을 억제시켰다(Table IV).

황금, 당귀, 죽여 및 계지의 유기용매 분획물의 HMG-CoA Reductase 저해 효과 - Triton WR-1339 투여, 고cholesterol식이 및 고지방식 처치로 유발된 실험적 고지혈증 병태모델에서 현저한 항고지혈증효과가 인정된 황금, 당귀, 죽여, 계지를 대상으로 실험부에 기술한 방법에 준하여 hexane층, EtOAc층, CHCl₃층, BuOH층, H₂O층으로 분획하여 얻은 분획물의 HMG-CoA reductase 저해활성을 검색하여 그 결과를 Table V에 제시하였다. 즉, 유기용매로 분획하여 partial purification하거나 유효성분을 분리하고자 하는 연구의 일환으로 우선 유기용매 분획물을 얻어 실험에 사용하였다. 각 시료의 HMG-CoA reductase 저해활성의 ED₅₀를 계산한 바 황금의 EtOAc 분획물은 0.011 mg/ml, 당귀의 hexane 분획물은 <0.002 mg

Table IV. Effects of Some Herbal Medicines on Serum Triglyceride(TG) and Total Cholesterol(TC) Levels in Corn oil Feeding induced Hyperlipidemic Rats

Group	Dose(g/kg/day, p.o.)	TG levels(mg/dl)	TC levels(mg/dl)
Normal	-	95.8 ± 31.24 ^{a)}	79.9 ± 7.95 ^{a)}
Control	-	182.3 ± 13.34 ^{###}	90.8 ± 11.49
Scutellariae Radix	4.0	120.4 ± 19.92*	84.5 ± 12.37
Paeoniae Radix Rubra	4.0	130.6 ± 20.10*	61.5 ± 12.90***
Moutan Cortex Radicis	4.0	154.0 ± 35.15	81.4 ± 12.77*
Angelicae Gigantis Radix	4.0	76.8 ± 9.11***	66.8 ± 15.85*
Crataegi Fructus	4.0	172.2 ± 16.82	76.5 ± 10.79
Bambusae Caulis in Taeniam	2.0	77.0 ± 16.64***	72.8 ± 11.02
Cinnamomi Ramulus	2.0	98.6 ± 13.68*	87.0 ± 7.61
Lovastatin	0.1	174.8 ± 27.48	82.3 ± 8.10

^{a)}: Values are means ± standard deviation of 5 rats.

*: Significantly different from the normal value (^{###}: p<0.001)

: Significantly different from the control value (: p<0.05 and ***: p<0.001)

Table V. Inhibitory Effects of Organic Solvent Fraction of Some Herbal Medicines on HMG-CoA Reductase Activities *in vitro*

Fraction	HMG-CoA reductase inhibition (ED ₅₀ : mg/ml)			
	SR	AGR	BCT	CR
Hexane Fraction	0.010	0.055	<0.002	0.060
CHCl ₃ Fraction	0.081	<0.002	0.008	<0.002
EtOAc Fraction	0.011	0.012	>0.2	0.065
BuOH Fraction	0.016	0.105	0.102	>0.2
H ₂ O Fraction	0.067	0.100	0.075	0.100
Compactin (IC ₅₀)	10 μM			

SR: Scutellariae Radix, AGR: Angelicae Gigantis Radix, BCT: Bambusae Caulis in Taeniam, CR: Cinnamomi Ramulus

/ml, 죽여의 hexane 분획물은 <0.002 mg/ml, 계지의 CHCl₃ 분획물은 <0.002 mg/ml로 비교적 비극성 용매 분획에서 저해활성이 강함을 알 수 있었다. 한편, 이들 한약으로부터 유효활성 분획의 조합을 통한 항고지혈증 활성을 갖는 새로운 약물조성에 관한 연구와 유효물질의 분리를 시도하고자 한다.

결 론

고지혈증에 유효한 한방치료약물을 추구하고자 하는 연구의 일환으로 수종의 한약을 고지혈증 병태모델을 이용하여 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

외인성 고지혈증 병태모델로 cholesterol 식이 처치로 유발된 실험적 병태모델에서 황금, 당귀, 죽여, 목단피 처치군에서 유의한 항고지혈증 효과가 인정되었다. 그리고, 또다른 외인성 고지혈증 병태모델로 corn oil 처치로 유발된 실험적 병태모델에서 황금, 당귀, 죽여, 계지, 적작약 처치군에서 유의한 항고지혈증 효과가 인정되었다. 그리고, 이상의 *in vivo* 실험

에서 강한 항고지혈증 활성을 보인 계지, 죽여, 당귀, 황금의 유기용매 분획물에서 HMG-CoA reductase 저해활성을 지표로 검토한 바 비교적 비극성 용매 분획에서 강한 저해활성을 보였다.

이상의 실험결과를 토대로 하여 방제학적 측면에서 한의학적 처방구성원리에 따라 약물의 조합과 비율을 추구하여 새로운 한방고지혈증 치료약물을 개발하고자 한다.

사 사

본 연구는 보건복지부 한방치료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것(HMP-O-11-0009-A)이며 이에 감사드립니다.

인용문헌

1. 김남재, 정은아, 김동현, 이상인 (1999) 한방약물로부터 항고지혈증 치료약물개발(1). 생약학회지 30(4);

- 368-376
2. Niiho, H., Yamazaki, T., Nakajima, Y., Itoh, H., Takeshita, T., Kinjo, Jun-ei and Nohara, T. (1990) Pharmacological Studies on Puerariae Flos. II. The effects of Puerariae Flos on Alcohol-Induced Unusual Metabolism and Experimental Liver Injury in Mice. *Yakugaku Zasshi* 110; 604-611
 3. Duhault, J., Boulanger, M., Beregi, L., Sicot, N. and Bouvier, F. (1976) A new type of hyperlipidemic agent comparative assay in rats. *Atherosclerosis* 23; 63-72
 4. 小澤 光 (1984) 新薬開発のための薬効スクリーニング法 (I), p. 83-111, 丸 善, 東京
 5. Allain, C. C., Poon, L. S., Chan, C. S. G., Richmond, W. and Fu, P. C. (1974) Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* 20: 470-475
 6. Sardesai, V. M. and Mannig J. A. (1968) The determination of triglycerides in plasma and tissues. *Clin. Chem.* 14: 156-158
 7. Reitman, S. and Frankel, S. (1957) A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic acid and glutamic pyruvic transaminase. *Am. J. Clin. Pathol.* 28: 56-63
 8. Mainard, F. and Madec, Y. (1986) Cholesterol, phospholipid and apo B composition of LDL; Comparison of precipitation and ultracentrifugation methods. *Ann. Biol. Clin.* 44: 618-623
 9. Edwards, P. A., Lemongello, D. and Fogelman, A. M. (1979) Improved methods for the solubilization and assay of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *J. Lipid Res.* 20: 40-46
 10. Edwards, P. A. and Gould, R. G. (1972) Turnover rate of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase as determined by use of cycloheximide. *The Journal of Biological Chemistry* 247(5): 1520-1524
 11. Edwards, P. A., Lemongello, D. and Kane, J. (1980) Properties of purified rat hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and regulation of enzyme activity. *The Journal of Biological Chemistry* 255(8): 3715-3725
 12. 노환성, 김운자, 박건구, 조영환, 박형섭 (1994) 고지혈증 동물모델 설정을 위한 식이처방의 실험적 연구. *약제학회지* 24(4); 297-300
 13. 노환성, 고우경, 김운자, 박건구, 조영환, 박형섭 (1995) 고지혈증 랫트를 이용한 수종 전통 한약제의 항고지혈 효과. *임상약학회지* 5(2); 61-69
 14. Nakayama, S., Sakashita, M., Nishiyama, T. and Sakamoto, K. (1981) Variation of lipids in rats fed a cholesterol diet, *Folia pharmacol. japon* 78; 91-107
 15. 草 間寛, 西山雅彦, 池田 滋 (1988) 抗高脂血症劑 Bezafibrate의藥理學的研究, *日藥理誌* 92; 175-180
 16. Kaji, K., Miyashita, M., Seyama, Y. and Yamashita, S. (1984) Anti-hyperlipidemic effect of iodine egg, *Folia pharmacol. japon* 83; 451-457

(2000년 4월 25일 접수)