

원 저

世明降脂湯이 토끼의 죽상동맥경화증에 미치는 영향

김규열, 서일복
세명대학교 한의과대학

Study on the Curative Effects of the *Semyung-Gangji-tang* on the Atherosclerosis in Hyperlipidemic Rabbits

Gyu-Yeol Kim, Il-Bok Seo

College of Oriental Medicine, Semyung University

Objectives : The prescription of *Semyung-Gangji-tang*, designed for the treatment of hyperlipidemia and atherosclerosis, consists of herbs good for treating blood stasis and phlegm stagnancy. It invigorates the liver, kidneys and spleen. Its medical nature is not too cold or too hot and increases human vital energy. The purpose of this study is to examine the curative effects of *Semyung-Gangji-tang* (世明降脂湯) on atherosclerosis in hyperlipidemic rabbits.

Methods : Twenty-four male NZW rabbits, around 2kg of body weight, were divided into 4 groups. Group I served as the normal group. Group II served as the atherogenic model group, fed a 1% cholesterol diet for 8 weeks and sacrificed. Group III served as the atherogenic control group, fed with a 1% cholesterol diet for 8 weeks and with a normal diet for the next 4 weeks. Group IV served as the treatment group treated the same as the control group and medicated with *Semyung-Gangji-tang* for the last 4 weeks. Three animals of group I and six animals of group II were sacrificed at 8 weeks. Five animals of group I, five animals of group III and IV were sacrificed at 12 weeks. Pathological examinations and image analysis were performed on the collected tissue samples.

Results : The percentage of lipid deposition area of thoracic aortas of group IV (41.74±8.93%) at 12 weeks was decreased compared with the group III (71.30±12.74%) at 12 weeks, but a statistical difference was not observed. The percentage of group IV at 12 weeks was significantly decreased (P<0.05) compared with the group II (76.41±7.43%) at 8 weeks. Histopathologically, advanced atheromas with calcification of aortic arches were observed in all animals of the control group at 12 weeks, but were observed in 2 animals of the treatment group at 12 weeks. Histopathologically, atheromas with calcification of thoracic aortas were observed with major atherogenic lesions in control group at 12 weeks, but simple fibrofatty streaks were observed major atherogenic lesions in treatment group at 12 weeks.

Conclusions : These results indicate that *Semyung-Gangji-tang* has antiatherogenic effects on experimentally induced atherosclerosis in rabbits. (J Korean Oriental Med 2001;22(3):105-118)

Key Words: *Semyung-Gangji-tang*, hyperlipidemic rabbit, anti-atherosclerotic effect

서 론

- 접수 : 2001년 5월 28일 · 채택 : 7월 9일
- 교신저자 : 김규열, 세명대학교 한의과대학, 충북 제천시 신원동 산 21-1번지 세명대학교 한의과대학
(Tel. 043-649-1341, Fax. 043-649-1344, E-mail: sos1010@venus.semyung.ac.kr)
- 본 논문은 한국한의학회에서 시행한 한방치료기술연구개발사업의 결과임.

동맥경화증은 형태학적으로 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 석회화경화증(calcific sclerosis) 및 세동맥경화증(arteriosclerosis)으로 분류되는데, 각

각 발생기전 및 임상적 성상이 매우 상이하게 나타난다¹⁾. 이 중 죽상동맥경화증은 탄력성 동맥 또는 중간 크기의 근육성 동맥으로 구성된 큰 혈관의 내막에 죽종(atheroma)을 형성하여 협심증, 심근경색증, 뇌졸중, 동맥류 및 고혈압 등의 질환의 주요 원인이 되고 있으며, 죽상동맥경화증의 가장 중요한 인자로서 고지혈증이 지적되고 있다^{2,4)}.

한의학의 고전 문헌 중에서는 비록 죽상동맥경화라는 말은 없지만, 그 病機를 분석해 볼 때 瘀血이나 痰飲의 病理 범주에 속하며, 한의학 중의 “胸痺”, “眩暈”, “頭風”, “腹痛”, “脈痺”, “眞心痛”, “中風”, “風痺風”, “風懿”, “壞疽” 등의 범주에 속한다⁵⁾. 또한, 고지혈증은 “濁阻”, “痰濕”, “痰瘀”, “肥珊”, “痰濁”, “濕濁”, “瘀血” 등의 병리 범주에 속하며, 한의학 중의 “眩暈”, “頭痛”, “胸痺”, “心悸” 등 病과 서로 유사한 것으로 보고 있다⁶⁾.

그러나, 痰濁과 瘀血의 생성 원인과 치법이 각 사람의 체질과 생활환경, 病證에 따라서 여러 가지로 다를 수 있기 때문에 일률적으로 어느 한 가지의 치법이나 처방을 제시하기란 매우 어렵다. 이것은 한의학이 辨病施治가 아닌 辨證施治를 기본 치료원칙으로 하고 있고, 또한 각 개인의 특성을 중시하기 때문이다. 그럼에도 불구하고 이러한 변증처방 외에 예로부터 통치방이라는 것이 또한 있어 왔다. 이는 통치방이 정확한 변증처방보다는 치료효과가 다소 떨어지긴 하겠지만 현실적으로 임상에서 모든 환자를 다 정확하게 변증하기가 쉽지 않기 때문에 변증이 애매한 경우에 있어서 그 변증의 가장 일반적인 병리기전에 대응하여 만든 통치방을 활용함으로써 어느 정도 이에 대처할 수 있기 때문이다.

따라서, 일반적으로 널리 응용할 수 있는 한방 고지혈증 또는 죽상동맥경화 치료제를 개발하고자 世明降脂湯을 창방하였으며, 앞선 연구에서 실험적으로 유발된 토끼의 고지혈증에 대한 세명강지탕의 치료효과를 보고한 바 있다⁷⁾. 또한 세명강지탕의 죽상동맥경화증에 대한 치료효과를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 세명강지탕의 처방 내용

본 실험에 사용한 세명강지탕의 처방 내용은 다음과 같다.

한약명	생약명	성인 1회 분량
山查(炒焦)	<i>Crataegi Fructus</i> (parching into brown)	24 g
陳皮	<i>Citri Reticulatae Pericarpium</i>	12 g
骨碎補	<i>Drynariae Rhizoma</i>	10 g
澤瀉	<i>Alismatis Rhizoma</i>	8 g
白首烏	<i>Cynanchi Wilfordii Radix</i>	8 g
玉竹	<i>Poligonati Odorati Rhizoma</i>	8 g
黃精	<i>Poligonati Rhizoma</i>	8 g
槲寄生 (桑寄生)	<i>Visci Herba</i>	8 g
黃芪	<i>Astragali Radix</i>	6 g
枸杞子	<i>Lycii Fructus</i>	6 g
葛根	<i>Puerariae Radix</i>	6 g
薑黃	<i>Curcumae Longae Rhizoma</i>	4 g
女貞子 (酒蒸後 醋炒)	<i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (parching with vinegar after steaming with Korean gin)	4 g
丹蔘	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>	4 g
蒲黃	<i>Typhae Pollen</i>	4 g
水蛭	<i>Hirudo</i>	3 g
성인 1회분 총량		123g

2. 시료의 제조

시중에서 구입한 엄선한 한약재를 정해진 방법에 따라 수치.포제한 다음 처방 내용 대로 무게를 달아, 성인 3회분의 약량에 증류수 1,000ml를 넣은 후, 이를 Rounding Flask에 넣고서 2시간 30분 동안 전탕한 다음, 이를 여과포로 여과한 후 감압농축기(Rotaryvapor R-144, BUCHI, Switzerland)를 이용하여 60ml로 농축시키고, 체중비례로 환산하여 성인의 1일 복용량의 약 6배에 해당되는 감압농축액을 1일 투여분으로 하여 경구투여 하였다.

3. 실험동물 및 실험군의 설정

체중 2Kg내외의 NZW rabbit 수컷 24마리를 대한 실험동물센터(주)에서 구입하여 아래와 같이 4군의 실험군으로 나누었으며, 물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다.

정상군(normal group) : 8 마리를 배정하였으며, 전 실험기간 중 일반 토끼용 사료(애그리브랜드 퓨리나코리아, 한국)를 섭취케 하였으며, 실험 8주 이후 12주까지는 증류수 12ml 또는 14ml을 매주 6일씩 4주간 경구투여 하였다.

모델군(model group) : 6마리를 배정하였으며, 8주 동안 1% cholesterol 첨가 사료(Oriental Yeast Co., Japan)를 자유 급식케 한 후 희생하여 동맥경화발생을 확인하였다.

비교군(control group) : 실험 개시일부터 8주 동안 1% cholesterol 첨가 사료(Oriental Yeast Co., Japan)를 자유 급식케 하여 동맥경화를 유발시키고 이후 12주까지는 일반 토끼용 사료를 자유 급식케 하면서 증류수 12ml 또는 14ml을 매주 6일씩 4주간 경구투여 하였다.

처치군(treatment group) : 실험 개시일부터 8주 동안 1% cholesterol 첨가 사료를 자유 급식케 하여 동맥경화를 유발시키고, 8주 이후 12주까지는 일반 사료를 자유 급식케 하면서 동시에 지방감압 농축액 12ml 또는 14ml을 매주 6일씩 4주간 경구투여 하였다.

모델군 6마리 및 정상군 3마리를 8주에 희생시켜 부검하고, 비교군 및 처치군과 정상군의 나머지 모든 개체를 12주에 희생시켜 부검하여 육안적인 검사를 한 후, 간장, 심장, 대동맥 및 기타 장기를 적출하여 대동맥의 지질침착 백분율 및 조직병리학적 검사에 사용하였다.

4. 대동맥의 지질침착 백분율 측정

부검하여 적출한 대동맥을 심장의 기시부에서 횡격막을 지나는 부위까지 적출하여 종으로 절개하여 콜크판에 편평하게 펼친 다음, 10% 중성포르마린 용액에 1일간 고정한 후 동맥외막주위의 결합조직을 세밀하게 제거한 뒤 육안 사진촬영을 하였다. 사진 촬영후 대동맥을 100% propylene glycol 용액에 각각 2분간씩 처리하고, Oil Red O 용액에서 30분간 반응시켜 지방을 염색한 다음 85% propylene glycol 용액

으로 여분의 염색약을 세척하고*, 재차 육안 사진촬영을 하였다. 육안소견 및 지방염색의 결과 대동맥궁(aortic arch)에서는 비교군 및 처치군에서 100%에 달하는 염색 양성반응이 확인된 까닭에, 대동맥궁을 제외한 흉대동맥의 기시부에서 원위부 7cm에 이르는 부위를 동일하게 선택하여 color image analyzer (Image-ProPlus, version 3.0, USA)를 이용하여 지질침착 백분율을 측정하였다.

5. 병리조직학적 관찰

부검하여 채취한 간장, 신장, 심장, 관상동맥, 대동맥궁, 흉대동맥 및 기타 장기를 일반적인 조직처리과정을 거쳐 파라핀 포매를 한 후 4 μ m의 박절편을 만들어 H&E염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다. 간장은 우엽의 동일한 부위를, 심장은 우심방과 좌심실이 동일하게 노출되도록, 대동맥궁은 대동맥궁의 중앙 부위를, 흉대동맥은 흉대동맥 기시부 2cm 및 7cm 부위 두 곳을 각각 선택하여 관찰하였다. 또한 간장의 우엽의 동일한 부위를 냉동절편하여 Oil red O염색을 실시하여 간세포내 지질 침착의 정도를 관찰하였다.

6. 통계처리

대동맥의 지질침착 백분율에 대한 통계처리는 ANOVAM(version 0.04) 프로그램을 이용하여 아래와 같이 처리하였다. 각각의 모든 자료에 대한 분산의 동질성을 비교하기 위해 Levene's test를 실시하였고 one way ANOVA test를 실시하여 유의성을 검증한 후 two-sample student's t-test를 실시하였다. 모든 항목에서 유의성은 $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$ 수준에서 유의성을 비교검증 하였다.

결 과

1. 육안소견

1) 실험 8주의 육안소견

실험 8주에 부검한 모델군 6예 모두에서 대동맥궁의 전 범위에서 내막의 황백색 비후가 확인되었으며,

흉대동맥에서는 경계가 불명료하게 내막의 여러 곳이 비후되어 있었다. 6예의 신장 모두가 종대되어 있었으며, 2예에서는 횡단면에서 피질과 수질의 경계 부위에 황백색의 선상의 빗살무늬가 관찰되었다.

2) 실험 12주의 육안소견

비교군 및 처치군의 모든 예에서 대동맥궁의 내막은 전 범위에 걸쳐서 실험 8주의 모델군에 비해 현저하게 비후되어 있었다. 흉대동맥에서는 내막의 비후가 넓은 반상의 형태로, 또는 폭 1-2mm의 두터운 선상의 형태로(Fig. 2), 또는 흉대동맥에서 분지되는 동

맥의 기시부를 중심으로 비교적 경계가 명료한 직경 2-3mm 내외의 타원형의 형태로 관찰되었다(Fig. 1). 대동맥궁 및 흉대동맥의 육안소견을 관찰한 후 동맥 내막의 지질침착을 확인하기 위하여 Oil Red O 염색을 실시한 결과 지질침착 양성부위는 모두 육안적으로 내막이 비후된 부위와 일치하였다(Fig. 3).

비교군에서는 5예 중 4예에서 신장의 피질과 수질의 경계 부위에 황백색의 선상의 빗살무늬가 방사상으로 관찰되었으며(Fig. 4), 처치군에서는 5예 중 2예에서 유사한 소견이 관찰되었다(Fig. 5).



Fig. 1. Gross findings of the aorta at 12weeks from control group. Note the severely thickened wall of aortic arch and well circumscribed atherosclerotic lesions of thoracic aorta.

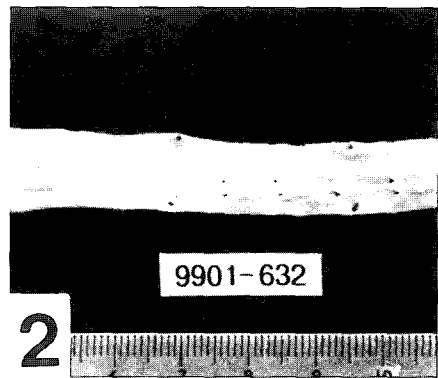


Fig. 2. Gross findings of the aorta at 12weeks from treatment group. Note the thickened wall of aortic arch and poorly circumscribed atherosclerotic lesions of thoracic aorta.

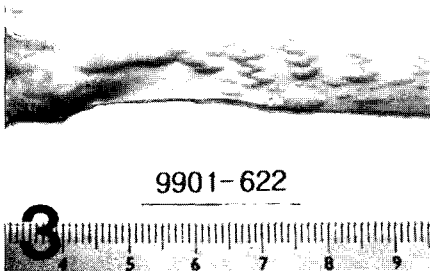


Fig. 3. Gross findings of Oil Red O stained aorta same as fig. 1. The well circumscribed atherosclerotic lesions were stained positively with Oil Red O.

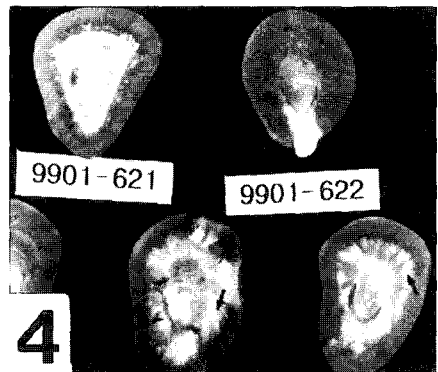


Fig. 4. Gross findings of the kidneys at 12weeks from control group. The radiating white lines(arrows) at the junctional areas of cortex and medulla are shown in 4 cases.

2. 흉대동맥의 지질침착 백분율

흉대동맥 내막의 지질침착을 확인하기 위하여 흉대동맥을 Oil Red O 염색한 후(Fig. 3) 칼라영상분석기를 이용하여 흉대동맥 전체 면적에 대한 Oil Red O 양성 면적 비율을 측정된 결과는 Table 1과 같다.

실험 8주에 희생한 모델군에서는 지질침착 양성 면적이 $76.41 \pm 7.43\%$ 로 나타나 내막내 현저한 지질 침착이 확인되었다. 실험 12주의 비교군은 실험 8주에서와 유사한 정도로 관찰되었으나, 실험 12주의 처치군은 실험 8주에 비해서 유의성 있게 감소되어 있었다.

3. 병리조직학적 소견

1) 대동맥궁

실험 8주에 부검한 모델군에서는 대동맥궁의 내막이 모든 예에서 죽종(atheroma)의 형성으로 인해 그 두께가 중막의 두께에 달할 정도로 현저히 비후되어 있었다. 대부분 죽종이 형성된 부위는 내피세포가 종창되어 있었고, foam cell이 죽종의 주요 구성 성분을 이루고 있었으며, 다른 세포의 증식 및 세포외 간질(extracellular matrix)의 축적은 관찰되지 않았다.

실험 12주의 정상군의 대동맥궁은 정상적인 구조를 나타내었다(Fig. 6).

실험 12주의 비교군의 모든 예에서 내막은 죽종의 형성으로 중막 두께의 두배에 가깝게 비후되어 있었

Table 1. Effects of Semyung Gangjitang on the Atheromatous Lesions of Thoracic Aorta in Rabbits Fed with 1% Cholesterol Diet

Group	Number of animals	weeks examined	atheromatous lesions(%)
Normal	5	12	00.00±00.00
Model	6	8	76.41±7.43
Control	5	12	71.30±12.74***
Treatment	5	12	47.74±8.93****#

Data are shown as mean± S.E.M.

Normal : normal group fed with normal diet for 12weeks

Model : arterogenic model group fed with 1% cholesterol diet for 8weeks and necropsied at 8 weeks

Control : arterogenic control group fed with 1% cholesterol diet for 8weeks and with normal diet for next 4weeks

Treatment : treatment group treated with same as control and medicated with herb for last 4weeks

* : Statically significant compared with normal group(*** : P<0.001)

: Statically significant compared with model group(# : P<0.05)

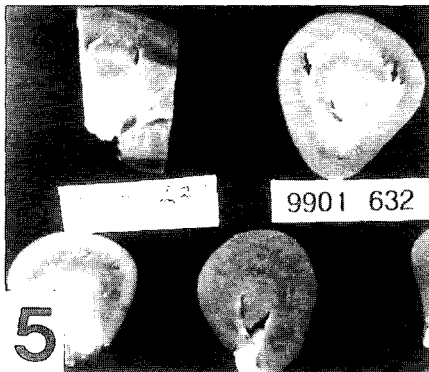


Fig. 5. Gross findings of the kidneys at 12weeks from treatment group. The radiating white lines(arrow) at the junctional areas of cortex and medulla are shown in 2 cases.

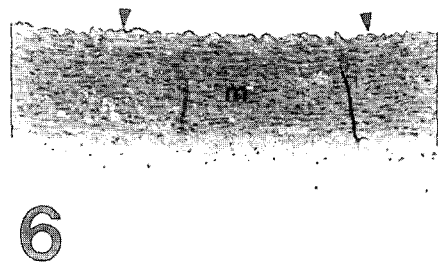


Fig. 6. Microscopic findings of the aortic arch at 12weeks from normal group. The endothelial cells(arrow heads) are intact. The media(m) of the wall is the major component of the wall of normal aortic arch. H-E stain, x40.

다(Fig. 7). 죽종을 구성하는 foam cell은 실험 8주의 예에 비해서 그 수가 현저히 감소되어 있었으며, 대부분 foam cell의 변성 및 괴사와 석회화(calcification)가 뚜렷이 관찰되었다. 또한 대부분의 죽종에서는 SMC 증식과 세포의 간질의 축적이 현저하게 진행된 fibrous cap이 형성되어 있었고, 소수의 림프구가 침윤되어 있었으며, calcification이 진행된 부위의 죽종의 중심부에서는 cholesterol cleft가 뚜렷하게 관찰되었다(Fig. 7).

실험 12주의 처치군의 대부분의 예에서도 내막의 비후 정도는 비교군과 유사하였다. 그러나 죽종내 foam cell이 차지하는 비율은 비교군에 비해서 높았지만, SMC 증식은 감소되어 있었고, 세포의 간질의 축적 정도는 유사하게 관찰되었다(Fig. 8). 또한 실험 12주의 비교군에서는 모든 예에서 죽종내 calcification이 관찰되었으나, 처치군에서는 5예 중 2예에서만 죽종내 calcification이 관찰되었다.

실험 12주의 각 개체별 대동맥궁의 병리조직학적 소견을 Table 2에 요약하였다.

2) 흉대동맥

실험 8주에 부검한 모델군의 흉대동맥에서는 부위에 따라서 foam cell과 SMC의 증식 및 세포외 간질

의 축적이 다양한 형태로 관찰되었다. 흉대동맥의 지방축적성 병변으로 인하여 내막이 내강내로 국소적으로 비후되어 있는 simple fibrofatty streak(Fig. 9)가 6예 중 3예에서 대표적인 병변으로 관찰되었으며, 내막이 내강내로 넓게 비후되어 있으나 비후된 정도는 중막의 두께를 넘지 않았으며, 아직 SMC 증식 및 세포외 간질의 축적으로 인한 fibrous cap이 형성되어 있지 않는 diffuse fibrofatty streak는, 6예 중 3예에서 대표적인 병변으로 관찰되었다.

실험 12주의 비교군에서는 5예 중 2예에서 simple fibrofatty streak와 diffuse fibrofatty streak가 주된 소견으로 관찰되었으며, 5예 중 3예에서는 내막하에 foam cell의 비율감소와 함께 SMC 증식 및 세포외 간질의 축적이 현저하여 뚜렷한 fibrous cap을 형성하고 있으며, 내막의 비후가 중막의 두께를 넘어서는 죽종을 형성하고, 죽종의 중심부에 calcification이 형성되어 있는 atheroma with calcification이 주된 병변으로 관찰되었다.

실험 12주의 처치군에서는 5예 중 3예에서 simple fibrofatty streak가 주된 병변으로 관찰되었으며, 1예에서 simple fibrofatty streak 및 diffuse fibrofatty streak가 주된 병변으로 관찰되었고, 1예에서만 뚜렷한 죽

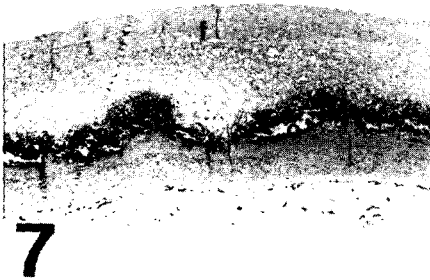


Fig. 7. Microscopic findings of the aortic arch at 12weeks from control group. The intima was severely thickened and advanced typical atheromatous plaque was formed. Note the central core with foam cells, necrotic cell debris, and calcification(c). Note the fibrous cap(f) with proliferation of smooth muscle cells and extracellular matrix deposition. H-E stain, x40.



Fig. 8. Microscopic findings of the aortic arch at 12weeks from treatment group. Moderate developed atheromatous plaque was formed. Formation of early fibrous cap with proliferation of smooth muscle cells and deposition of extracellular matrix was observed but the central core was mainly consists of foam cells. Compare with fig. 6 and fig. 7. H-E stain, x40.

Table 2. Histopathological Findings in Atheroma of Aortic Archs at 12weeks in Rabbits Fed with 1% Cholesterol Diet

Group	Individual animal number	Foam cells accumulation	SMC proliferation	Extracellular matrix deposition	Calcification
Control	21	++	+++	++	+
	22	+	++	+++	+++
	23	+	++	+++	+++
	24	++	++	++	++
	25	+	++	++	+
treatment	31	++	+	++	-
	32	+++	+	+	+
	33	+	+	+++	+
	34	+	++	++	-
	35	++	+	+++	-

Control : arterogenic model group fed with 1% cholesterol diet for 8weeks and with normal diet for next 4weeks

Treatment : treatment group treated with same as control and medicated with herb for last 4weeks

SMC : smooth muscle cell

- : no lesion + : mild ++ : moderate +++ : severe

Table 3. Histopathological Lesions of Thoracic Aorta at 12weeks in Rabbits Fed with 1% Cholesterol Diet

Group	Individual animal number	simple fibrofatty streak	diffuse fibrofatty streak	atheroma without calcification	atheroma with calcification
Control	21	++	++	-	-
	22	-	+	+	+++
	23	-	-	+	+++
	24	-	-	+	+++
	25	++	++	-	-
treatment	31	+++	+	-	-
	32	+++	-	-	-
	33	-	-	+++	+
	34	+++	+	-	-
	35	++	++	-	-

Control : arterogenic model group fed with 1% cholesterol diet for 8weeks and with normal diet for next 4weeks

Treatment : treatment group treated with same as control and medicated with herb for last 4weeks

- : not observed + : low frequency ++ : moderate frequency +++ : high frequency

증이 형성되었으나, 아직 calcification은 진행되지 않은 atheroma without calcification 소견이 관찰되었다.

실험 12주의 개체별 흉대동맥의 병리조직학적 소견을 Table 3에 요약하였다.

3) 심장 및 관상동맥 분지

실험 8주 및 실험 12주의 대부분의 예의 관상동맥 분지는 정상 소견을 나타냈으나 적지 않은 분지에서 뚜렷한 병리조직학적 변화가 관찰되었다. 관상동맥 분지의 병적 소견으로는 대부분이 내막의 비후로 인하여 관상동맥 분지의 내경이 좁아지거나 폐쇄된 상태로 관찰되었다(Fig. 10). 관상동맥 분지의 내막 비

후는 내막하에 주로 초자양 물질의 축적으로 인한 hyaline thickening으로, 또는 초자양 물질과 함께 foam cell의 증식으로 인한 hyaline and atherogenic combined thickening으로(Fig. 10), 또는 foam cell 증식과 함께 fibrous caps 형성으로 인한 atherogenic thickening으로 관찰되었다.

심장내 관상동맥 분지의 분포 양상은 개체별로 다양한 차이가 인정되었다. 동일한 개체 중 동맥 분지에 따라서 병변이 있기도 하고 또는 없기도 해서, 좌심실벽에 분포된 동맥분지중 병변이 인정되는 동맥 분지만을 대상으로 하여 병변의 유형을 병리조직학



Fig. 9. Microscopic findings of the thoracic aorta at 8weeks from control group. Simple fibrofatty streak was formed. Focal intimal thickening with foam cell proliferation is the major lesion of simple fibrofatty streak. H-E stain, x100.

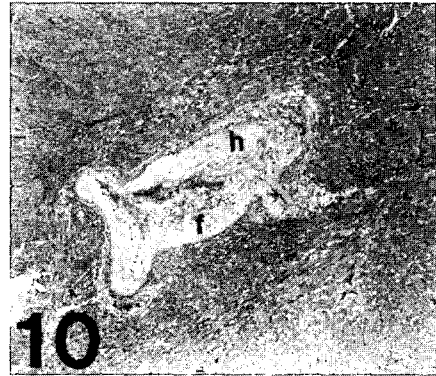


Fig. 10. Microscopic findings of the branch of coronary artery at 8weeks from control group. Note severe intimal thickening with proliferation of foam cells(f) and homogenous hyaline matrix(h) deposition and occlusion of the vessel. H-E stain, x40.

Table 4. Numbers of Atherogenic Branches of Coronary Artery in Left Ventricle at 12weeks in Rabbits Fed with 1% Cholesterol Diet

Group	Individual animal number	hyaline thickening of intima	hyaline and atherogenic combined thickening of intima	atherogenic thickening of intima
Control	21	5*	7	2
	22	10	5	2
	23	7	6	2
	24	5	0	0
	25	7	3	1
treatment	31	8	8	1
	32	4	4	0
	33	0	4	0
	34	3	5	1
	35	7	3	0

Control : arterogenic model group fed with 1% cholesterol diet for 8weeks and with normal diet for next 4weeks

Treatment : treatment group treated with same as control and medicated with hurb for last 4weeks

* : indicate the number of atherogenic thickening branches of coronary artery

적으로 구분하여 Table 4에 요약하였다.

4) 간장

실험 8주의 모델군의 모든 예에서 간세포의 혼탁 종창(cloudy swelling)이 현저하게 진행되어 있었으며, 중심정맥 주위성으로 간세포질내에 미세공포성 지방침착(microvesicular fatty deposition)이 관찰되었다. 실험 8주의 6예 중 2예에서 중심정맥 주위에 섬유아세포의 가벼운 증식이 동반되어 있었다.

실험 12주의 비교군의 간장의 조직병리학적 소견

은 실험 8주에서와 유사한 정도로 관찰되었으나, 실험 12주의 처치군에서는 비교군에 비해서 cloudy swelling이 현저하게 감소되어 있었으며, microvesicular fatty deposition도 감소되어 있었다.

간장을 냉동절편하여 간세포질내 지방 침착의 정도를 확인하기 위하여 Oil Red O 염색을 실시한 결과 정상군에서는 양성반응이 확인되지 않았으나, 실험 8주의 비교군 및 처치군에서는 중심정맥주위성으로 미세과립의 형태로 적색의 양성 반응이 현저하게 나

타났다. 실험 12주의 비교군에서는 실험 8주와 유사한 정도의 적색 양성 반응이 관찰되었으나, 실험 12주의 처치군에서는 적색 양성 반응이 현저히 감소되어 있었다.

실험 12주에 관찰된 간장의 조직병리학적 소견을 Table 5에 요약하였다.

5) 신장

실험 8주의 모델군 6예 중 2예에서 사구체 간질내에 foam cell의 축적이 관찰되었고(Fig. 11), 6예 중 3예에서는 피질과 수질 경계부의 간질내에 foam cell이 고배율에서 확인이 가능한 정도로 가볍게 침착되어 있었으며, 6예 중 2예에서는 저배율에서도 foam cell의 축적을 확인할 수 있을 만큼 중정도로 침착되

어 있었다.

실험 12주의 비교군 및 처치군에서는 사구체 간질내의 foam cell의 축적이 각각 1예에서만 확인되었다. 실험 12주의 비교군에서는 피질과 수질의 경계부의 간질내에 foam cell의 축적이 5예 중 1예를 제외하고는 모두 중정도 이상으로 관찰되었다. 이 중 1예에서는 foam cell의 축적으로 세뇨관 및 집합관의 내강이 압박되어 있었으며, foam cell이 축적된 부위에 뚜렷한 cholesterol cleft가 관찰되었다.

실험 12주의 처치군에서는 모든 예에서 피질과 수질 경계부의 간질내에 foam cell의 축적이 확인되었지만, 그 침착정도는 5예 중 1예를 제외하고는 비교군에 비해서 현저히 감소된 것으로 관찰되었다.

Table 5. Histopathological Findings of Liver at 12weeks in Rabbits Fed with 1% Cholesterol Diet

Group	Individual animal number	Cloudy swelling	Fatty deposition	Centrizonal fibrosis	Centrizonal necrosis
Control	21	++	++	+	-
	22	+++	+++	+	-
	23	++	++	-	-
	24	+++	+++	-	-
	25	++	+++	-	-
treatment	31	+	+	++	++
	32	+	+	+	-
	33	++	+	+	-
	34	+	+++	+	-
	35	+	++	-	-

Control : arterogenic model group fed with 1% cholesterol diet for 8weeks and with normal diet for next 4weeks

Treatment : treatment group treated with same as control and medicated with herb for last 4weeks

- : no lesion + : mild ++ : moderate +++ : severe

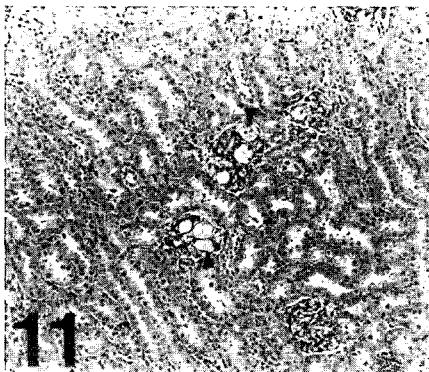


Fig. 11. Microscopic findings of the kidney at 8weeks from control group. Note foam cells(arrow heads) in the glomeruli of the kidney. H-E stain, x100.



Fig. 12. Microscopic findings of the spleen at 12weeks from control group. Note nodular accumulation of foam cells(f) in subcapsular area. H-E stain, x100.

실험 12주에 관찰된 신장의 조직병리학적 소견을 Table 6에 요약하였다.

6) 비장

실험 12주의 비교군 및 처치군의 모든 예에서 비장의 피막하 적색 수질내에 foam cell이 작은 결절의 형태로 축적되어 있었다(Fig. 12). 이러한 축적의 정도는 실험 12주의 비교군에서는 5예 중 3예에서, 처치군에서는 5예 중 1예에서 매우 심하게 진행되어 비장의 중심부 적색 수질내에서도 관찰되었다.

고 찰

1. 세명강지탕의 立方 意義

동맥경화증은 중노년인에게 常見되는, 동맥의 비염증성, 퇴행성, 증생성 병변의 일종으로, 동맥의 관벽이 두터워지고 딱딱해져서 탄성을 잃고 관강이 좁아지는 병이다. 본병은 주로 죽상동맥경화, 동맥중층 칼슘화 및 세소동맥경화 등 세가지 유형으로 나눌 수 있으나, 뒤의 두가지 유형은 일반적으로 비교적 증상이 잘 나타나지 않으므로 임상적 의의가 크진 않다. 통상 말하는 동맥경화는 동맥의 죽상경화를 가리킨다. 죽상동맥경화는 주동맥경화, 관상동맥경화, 뇌동맥경화, 신동맥경화, 장계막동맥경화 및 사지동맥경화 등으로 분류할 수 있다⁵⁹⁾. 이 중 임상에서 가장 흔히

볼 수 있는 것은 뇌동맥경화와 관상동맥경화이다⁶⁰⁾.

죽상동맥경화는 분기가 다름에 따라 임상표현도 다르다. 잠복기에는 증상이 나타나지 않는다. 虛血期에는 혈관협착, 기관허혈 등으로 인해 상응하는 증상 예컨대 心絞痛, 현훈, 두통, 야뇨빈삭, 복통, 간헐성 파행 등의 증상이 나타나는데, 이는 中醫의 “胸痺”, “현훈”, “頭風”, “복통”, “脈痺” 등의 범주에 속한다. 괴사기에 이르러서는 혈관내에 형성된 혈전이나 혈전으로 폐색된 기관 조직의 괴사로 말미암아 胸痺微背, 汗出, 肢冷, 突然昏仆, 半身不遂, 語言不利 등증이 나타나는데, 이는 中醫의 “眞心痛”, “中風”, “風痲”, “風懿”, “壞疽” 등의 범주에 속한다⁶⁰⁾.

본병의 병인병기는 비교적 복잡하지만, 虛(氣虛, 陰虛)·痰·瘀血·氣滯·火(肝火) 등에서 벗어나지 않으며, 그 중에서도 血瘀와 痰阻가 그 근본이 되고 있다. 병변 과정 중에서 어혈은 중요한 발병인자가 될 뿐만 아니라 또한 병리적 산물이기도 하다. 어혈은 痰濁, 風, 火와 서로 영향하여 病情을 복잡하게 얽히게 만든다. 중년 이후에 房勞를 지나치게 하여 腎水가 부족해지고 腎氣가 虧虛해져서 髓海가 자양되지 못하고 血맥이 충실해지지 못하여 심장이 자양되지 못하면 血行이 느려져서 오래되면 어혈을 이룬다. 또는 腎水가 안에서 부족해져서 肝木을 함양하지 못하면, 風陽이 항성되어 기혈이 逆亂되어 어혈을 이룬다. 또

Table 6. Histopathological Findings of Kidney at 12weeks in Rabbits Fed with 1% Cholesterol Diet

Group	Individual animal number	Foam cell deposition in glomerulus	Foam cell deposition in interstitium
Control	21	-	++++
	22	-	+
	23	+	++
	24	-	+++
	25	-	+++
treatment	31	+	++
	32	-	++
	33	-	+
	34	-	+
	35	-	+++

Control : arterogenic model group fed with 1% cholesterol diet for 8weeks and with normal diet for next 4weeks
 Treatment : treatment group treated with same as control and medicated with herb for last 4weeks
 - : no lesion + : mild ++ : moderate +++ : severe ++++ : very severe

는 칠정이 간을 손상하고 근심 걱정과 분노로 氣機가 暢通하지 못하면 혈행이 瘀滯하게 된다. 또는 기름진 음식을 과식하고 음식을 절제하지 못하면 비위가 손상되어 痰濁이 안에서 생기고, 痰이 絡中에 阻滯되면 혈행이 불리해져 어혈이 따라서 생기고, 어혈이 안에서 阻滯되어 진액이 輸布되지 못하면 모여 痰을 이루어서 痰과 瘀가 서로 결합하여 병세가 풀리기 어렵게 된다. 火가 風을 生하고 風이 火를 도와서 風火가 서로 부추겨 진액을 고면(燥) 痰이 되고, 血을 阻滯하면 瘀가 된다. 氣虛하여 혈액의 운행이 무력해지면 모여 瘀가 되고, 기혈이 함께 허하여 혈액이 자양되지 못하면 혈류가 느려져서 瘀가 된다. 총괄하건대, 각종의 원인으로 어혈이 阻滯되면 모두 동맥경화증을 발생할 수 있다⁹⁾.

따라서, 고지혈증과 마찬가지로 동맥경화증을 치료하는 치법과 처방 역시 어느 한 두가지로 한정하기가 어려우며, 그 병인병기와 분기별 병증에 따라 매우 다양하게 나올 수 있다. 그러나 최근 중국에서는 이러한 변증처방 외에 통치방의 연구도 활발하게 이루어지고 있다. 예컨대, <心腦病證治精要>¹¹⁾에는 관상동맥 죽상경화성 통치방으로 新驗方인 冠心庶劑, 健心湯, 通絡寧, 合歡湯, 益腎化痰方, 補氣活血膏, 祛瘀活血湯, 冠心寶, 舒心飲 등과 中成藥인 血栓心脈寧, 速效救心丸, 血塞通, 刺五加注射液, 地奧心血康, 腦血康, 複方水蛭膠囊, 山海丹膠囊, 脈絡寧, 熊膽救心丹 등이 그 치험 유효율과 함께 실려 있으며, <中醫瘀血證診療大全>¹²⁾에는 죽상동맥경화 통치방으로 活血化痰方, 山麥芽玉竹湯, 活血通脈片 등이 실려 있다.

세명강지탕은 체질이나 병증의 허실이 뚜렷하지 않은 경우의 고지혈증 또는 죽상동맥경화증 환자에게 일반적으로 널리 응용하더라도 부작용이 별로 없고 치료 효과가 큰 이른바 “(專病)專治方”, 즉 통치방을 개발할 목적으로 저자에 의해 처음 만들어진 처방이다.

죽상동맥경화증은 고지혈증을 직접 원인으로 하여 발생하고 고혈압이나 당뇨병 등과 합병되는 경우도 많으므로, 이를 통치하는 처방은 고지혈증과 죽상동맥경화증의 병인병기를 함께 고려해 볼 때 본초

학적으로 肝腎을 補益하면서 祛痰化濁 특히 活血祛瘀하는 효능이 우수하고, 약리상 기본적으로 혈지 강하 효과가 뛰어나면서도 아울러 혈압이나 혈당을 내려 줄 수 있는 약으로 구성하는 것이 가장 바람직하다고 할 수 있다. 따라서, 세명강지탕은 이러한 점들을 감안하여 되도록 본초학적으로 補益肝腎, 祛痰化濁, 活血祛瘀하는 효능을 가진 약물 중에서 현대 약리학적으로 대부분 혈지강하, 항동맥경화 등의 작용이 뚜렷하고 일부분 혈압강하 작용이나 혈당강하 작용이 있다고 보고된 약제들로 처방을 구성하되, 전체적인 약성이 寒熱에 너무 치우치지 않고 正氣를 되도록 손상하지 않는 순평한 처방이 되도록 노력하였다.

세명강지탕의 立方 意義에 관한 자세한 내용은 이 미 저자의 앞선 연구²⁾에 발표하였다.

2. 실험 결과에 대한 고찰 및 결론

동맥경화증의 여러 형태 중 죽상동맥경화증은 동맥의 내막하에 지질을 주 성분으로 한 죽종이 형성되어 내막의 비후로 인한 고혈압 또는 해당 장기의 허혈성 병변, 탄력성의 감소로 인한 동맥류의 형성 그리고 죽종의 파열로 인한 혈전증 및 경색증을 초래하는 질환으로 대부분의 심관상동맥질환의 주 원인으로 여겨지고 있으며, 뇌혈관질환의 발생과 밀접한 관계를 지니고 있다^{1,12,13)}.

죽상동맥경화증의 원인, 병리발생, 예방 및 치료를 위한 많은 실험적 연구들이 동물모델을 통해서 이루어지고 있으며, 지금까지 동맥경화증의 동물모델로서는 토끼, 랫드, 마우스 등이 이용되어 왔다. 그러나, 랫드를 이용한 동맥경화모델은 동맥내 지방의 침착 및 석회침착부위가 동맥의 중막에 호발되므로^{14,15)}, 사람의 동맥 내막에 병변이 생기는 죽상동맥경화증의 모델로서는 적당하지 않으며, 또한 마우스는 지질의 체내 운반 및 대사경로가 사람과는 사뭇 다르고 실험적 처치를 통한 동맥경화증의 유발이 까다로와 제한적으로만 이용되어 왔다¹⁶⁾. 랫드나 마우스에서와는 달리 토끼는 高脂肪食을 급여하면 고지혈증 및 동맥경화증이 쉽게 유발될 뿐 아니라, 또한 그 병변이 사람의 죽상동맥경화와 매우 유사하여 동맥경화증에

관한 실험은 대부분 토끼를 대상으로 하고 있다.

국내에서 동맥경화증에 대한 한약의 치료 효과에 관한 실험 연구는 이¹⁹⁾, 정 등²⁰⁾, 최 등¹⁵⁾이 보고한 것이 전부이며, 이 중 2편의 연구는 사람의 죽상동맥경화증의 모델동물로서 적절하지 않은 랫드를 이용하였고, 1편의 논문은 토끼를 모델동물로서 이용하였으나 관상동맥에 국한된 연구였기에 그 결과를 응용하기에는 상당한 제약이 있다 하겠다.

본 연구에서는 동맥경화증의 모델동물로서 토끼를 이용하였던 바, 1% cholesterol이 첨가된 사료를 8주간 제공하였을 때 흉대동맥에서의 내막하 지방침착이 76%에 달할 정도로 진행되어 있었고, 관상동맥, 신장, 비장 등의 대부분의 장기에서도 죽종성 지방침착 병변이 확인되어 동맥경화증의 모델동물로서 매우 유용함을 확인할 수 있었다.

죽상동맥경화증은 과거에 믿어왔던 것처럼 노인성 퇴행성 변화로 발생하는 것이 아니며, 동맥내막의 손상에 따른 복잡한 만성 염증과정으로 발생된다는 것이 근래의 많은 연구를 통해서 확인되고 있다²¹⁾. 이러한 연구들은 죽상동맥경화증에서 관찰되는 죽종(atheroma)의 형성과정에 따른 형태학적 소견을 이해하기 위해서 얻어진 결과에서 비롯되었다. 죽상동맥경화증은 형태학적으로 동맥내피세포하에 지질을 함유한 foam cell이 국소적으로 침착된 fatty streak에서 시작될 것이라 여겨지고 있으며¹²⁾, 더욱 진행되어 atheroma를 형성하는 것으로 알려져 있다. 또한 atheroma는 초기에는 주로 지질을 함유한 foam cell이 주요 성분이나, 점차 진행되어 smooth muscle cell(SMC)의 증식 및 extracellular matrix의 침착으로 특징되는 fibrous cap을 형성하고, 중심의 foam cell은 점차 변성, 피사되며 석회침착이 진행되는 central core를 형성하게 된다^{1,21,22)}.

본 연구에서 대동맥궁의 내막 비후를 병리조직학적으로 관찰한 결과 1% cholesterol 사료를 8주간 급여하고 희생한 모든 예에서 내막의 비후는 주로 foam cell의 증식으로 구성되어 있음이 확인되었고, 1예에서만 SMC의 증식이 뚜렷하게 진행된 athroma가 형성되어 있었다. 실험 12주에서는 비교군의 대부

분의 예는 fibrous cap이 뚜렷히 형성되고 central core에 석회침착소견이 관찰되었으나, 처치군에서는 비교군과 유사한 또는 약간 가벼운 정도의 fibrous cap이 형성되어 있었고, 2예에서만 가벼운 정도의 석회침착이 관찰되었다. 또한 흉대동맥에서는 실험 8주에 희생시켜 부검한 대부분의 예에서 simple fibrofatty streak 또는 diffuse fibrofatty streak의 소견만 보였으나, 실험 12주의 비교군에서는 대부분 석회침착이 동반되어 진행된 atheroma의 소견을 나타낸 반면, 처치군에서는 대부분 simple fibrofatty streak의 소견으로 관찰되었고 1예에서만 가벼운 정도의 석회침착이 동반된 atheroma의 소견이 관찰되었다. 이러한 소견은 세명강지당이 atheroma의 진행속도를 억제하고 있음을 보여주고 있으며, 특히 진행된 atheroma에서 보다는 초기의 fibrofatty streak의 atheroma로의 발전을 현저히 억제하고 있음을 보여 주는 것이다.

Holman 등²⁶⁾이 객관적으로 대동맥에서의 죽상경화증의 범위를 비교하기 위해서 대동맥의 지방생체염색을 실시하여 염색양성비율을 평가하는 방법을 확립한 이후 많은 연구에서 이 방법의 유용성이 확인되었다^{22,27,28)}.

본 연구에서 흉대동맥에서의 내막내 지질침착을 확인하기 위하여 Holman 등²⁶⁾의 방법을 응용하여 Oil Red O 염색을 시행하고, 칼라화상분석기를 이용하여 지질침착백분율을 구한 결과 실험 8주에서는 $76.41 \pm 7.43\%$ 의 높은 양성 면적비율이 관찰되었다. 실험 12주에서는 비교군이 $71.30 \pm 12.74\%$ 로 처치군이 $47.74 \pm 8.93\%$ 로 관찰되어 비교군은 실험 8주와 유사한 정도로 관찰되었으나, 처치군은 실험 8주에 비해서 유의성 있는 감소가 확인되었다. 실험 12주의 비교군에 비해서 처치군은 현저히 감소되어 있었음에도 유의성은 인정되지 않았다. 이는 실험 12주의 비교군 중 1예가 28.2%로 다른 개체에 비해서 현저히 낮게 나타났고, 처치군 중 1예가 82.7%로 다른 개체에 비해서 현저히 높게 나타나 통계학적 유의성을 확보하지는 못하였다. 그러나, 실험 8주와 실험 12주의 처치군에서의 유의성 있는 감소, 그리고 실험 12주의 비교군 및 처치군에서의 개체의 변이가 매우

심한 각 1예를 제외할 경우 처치군에서의 지질침착의 유의성 있는 감소로 미루어 보아 세명강지탕은 죽상동맥경화증의 치료에 우수한 효과가 있다고 사료된다.

고지혈증이 죽상동맥경화의 위험 인자인 것은 널리 알려져 있다. 체내 단핵식세포계(mononuclear phagocytic system)을 구성하는 세포는 LDL-receptor를 가지고 있어서 혈중 높은 농도의 LDL이 혈관내피세포에 직접적인 손상인자로 작용할 경우에 지질의 내막내 투과율이 증가되고, 내막하에서 증식된 macrophage에 수용체 매개성으로 탐식될 수 있으나, 죽종을 구성하는 foam cell을 형성하기에는 그 탐식능력이 대단히 미약하다¹⁾.

한편, 혈중 LDL은 간세포 및 말초조직에서 LDL-receptor가 매개되어 포획되나, 혈중 높은 농도의 LDL이 유지될 경우에 간세포 및 말초조직에서 포획되지 않은 나머지는 혈중에 그대로 순환하게 되며, 이러한 LDL은 생체내에서 만들어지는 free radical 등의 여러 가지 산화제에 의해서 산화된다. 산화된 LDL은 혈관내피세포의 손상을 초래하며 대식세포 및 SMC의 증식을 유도하는 cytokines의 분비를 촉진시킬 뿐만 아니라, 단핵식세포계를 구성하는 세포에서 표현되는 scavenger receptor가 매개되어 negative feedback mechanism으로 조절되지 않고 대량으로 포획되어 죽종내 foam cell을 형성하기 때문에, 혈중의 산화된 LDL의 함량이 죽상동맥경화증과 보다 밀접한 연관성을 지니고 있는 것이다^{29,31)}. 따라서, vitamin-E와 같은 항산화제의 죽상동맥경화증의 예방 및 치료효과에 관한 연구가 많이 수행되고 있다³²⁾.

본 연구에서 조직병리학적으로 세명강지탕이 대동맥궁 및 흉대동맥에서의 atheroma 발전과정을 억제하고 있는 것으로 판단되었다. 또한 필자 등의 다른 연구에서 세명강지탕이 혈중 지질, 특히 LDL-cholesterol의 강하 작용이 있음이 보고 된 바 있다⁷⁾. 그러나 필자 등의 앞선 연구에서 보고된 처치군에서의 LDL-cholesterol의 농도는 여전히 죽종의 원인이 되기에 충분한 정도로 유지되고 있기 때문에 혈중 지질강하 효과가 죽종의 형성을 억제한 직접적인 원인

이라고는 여겨지지 않는다. 그러나, 본 연구에서 관찰된 비장 및 신장 등에서의 foam cell의 증식이 비교군보다 처치군에서 월등히 감소되어 있는데, 이러한 장기에서의 foam cell은 단핵식세포계에 속하는 mesangial cell 또는 endothelial reticular cell임을 알 수 있었다. 단핵식세포계의 세포는 scavenger receptor를 표현하며 산화된 LDL을 포획하는 기능이 있음을 고려할 때 세명강지탕은 일정 정도 혈중 LDL의 산화를 억제함으로써 죽종의 형성을 억제시켰으리라 추론할 수 있겠다.

본 연구에서 죽종의 유발기간이 8주였음에 비해 상대적으로 치료기간이 4주로 짧았음에도 죽종의 발전을 억제하고 죽종의 퇴행을 유도하였음을 고려할 때 세명강지탕의 죽상동맥경화증에 대한 치료효과는 매우 우수하다고 판단되며, 향후 세명강지탕의 예방 효과 및 장기간에 걸친 치료 효과에 대한 연구가 더욱 수행되어야 하리라 본다.

참고문헌

1. Schoen FJ : Blood vessels. In: Robbins SL, Kumar V, Cotran RS, eds. Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1994:467-516.
2. Kannel WB. Contributions of the Framingham study to the conquest of coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1998;62: 1109 -1112.
3. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. J.A.M.A. 1984;251:351-364.
4. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Arch. Intern. Med. 1992; 152:56-64.
5. 易法銀 主編. 中醫藥血證診療大全. 北京. 中國中醫藥出版社. 1996:100,102,180,184.
6. 鮑學全, 全小林 主編. 疑難病中醫治療及研究. 北京. 人民衛生出版社. 1995:113.
7. 김규열, 서일복. 세명강지탕이 고지혈증 토끼의 혈중

- 지질변화에 미치는 영향. 대한한의학회지 2000; 20(4):69-81.
8. Haas E. 50 diagnostic special stains for surgical pathology. Philadelphia:Lippincott. 1980:83-85.
 9. 何紹壽 主編. 現代中醫內科學. 北京. 中國醫藥科技出版社. 1991:252-254.
 10. 巫君玉, 白永波 主編. 現代難治病中醫診療學. 北京. 中醫古籍出版社. 1993:100,177-817.
 11. 李家庚, 傅延齡 總主編. 心腦病證治精要. 北京. 科學技術文獻出版社. 1999:180-187.
 12. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP 3d, Srinivasan SR, Webber LS, Dalferes ER Jr, Strong JP. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy(The Bogalusa Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 1992;70:851-858.
 13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N. Engl. J. Med.* 1986;314:488-500.
 14. 정의배, 이영순. 랫트의 실험적 동맥경화증에 대한 β -glucan의 예방효과. 한국식품위생학회지. 1986;1:1-12.
 15. 崔榮植, 李長勳, 禹弘楨. 麝香祛瘀丸이 動脈硬化症에 미치는 影響. 경희한의대논문집. 1996;19(1):94-121.
 16. Paigen B, Morrow A, Brandon C, Mitchell D, Holmes P. Variation in susceptibility to atherosclerosis among inbred strains of mice. *Atherosclerosis.* 1985;57(1):65-73.
 17. Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Meehan SM, Springer TA, Gutierrez-Ramos JC, Bonventre JV. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J. Clin. Invest.* 1996;97(4):1056-1063.
 18. Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, Rubin EM, Breslow JL. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell.* 1992;71(2):343-353.
 19. 이원철. 赤何首烏가 高Cholesterol 食餌에 의하여 유발된 家兔 冠狀動脈의 粥狀硬化에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1995;16(1):425-436.
 20. 鄭成忠, 金德鎬, 禹弘楨, 金秉雲. 흰쥐의 實驗的 動脈硬化症에 대한 生肝健脾湯의 效果. 경희한의대논문집. 1991;14(1):53
 21. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis : Basic mechanisms, oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation.* 1995;91(9):2488-2496.
 22. Esper E, Runge WJ, Gunther R, Buchwald H. Natural history of atherosclerosis and hyperlipidemia in heterozygous WHHL(WHHL-Hh) rabbits. *J. Lab. Clin. Med.* 1993;121(1):103-110.
 23. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis : A perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362:801-809.
 24. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science.* 1991;251:788-791.
 25. Poston RN. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaque. *Am. J. Pathol.* 1992;140:665-673.
 26. Holman RL, McGill HC Jr, Strong JP, Geer JC. Technics for studying atherosclerotic lesions. *Lab. Invest.* 1958;7:42-47.
 27. Kouzuma R, Tasaki H, Komura T, Nakashima Y, Kuroiwa A, Tanimoto A, Koide O. Combined treatment of probucol with diltiazem regresses atherosclerosis induced by 196 cholesterol diet in rabbit aorta. *Artery.* 1995;21:337-351.
 28. Panagiotopoulos S, O'Brien RC, Bucala R, Cooper ME, Jerums G. Aminoguanidine has an anti-atherogenic effect in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis.* 1998;136:125-131.
 29. Mahley RW. Chylomicron remnant metabolism. Role of hepatic lipoprotein receptors in mediating uptake. *Arteriosclerosis.* 1989;9:14-18.
 30. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis. *Current concepts. JAMA.* 1990; 264:3047-52.
 31. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 1991;88:1785-1792.
 32. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *New Engl. J. Med.* 1997;337:408-416.