

## Triton WR-1339로 유발된 흰쥐의 高脂血症에 대한 蒲黃의 實驗的 研究

이선모<sup>1)</sup> · 정찬길<sup>1)</sup> · 김광호<sup>2)</sup> · 소경순<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>세명대학교 한의과대학,

<sup>2)</sup>경희대학교 한의과대학 예방의학교실

## Effects of *Typha Angustata* on Hyperlipidemia Rats Induced by Triton WR-1339

Sun-Mo Lee,<sup>1)</sup> Chan-Gil Jeong,<sup>1)</sup> Kwang-Ho Kim,<sup>2)</sup> Dae-In Kang<sup>1)</sup> & Kyung-Sun Soh<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>College of Oriental Medicine, Semyung University, Jaecheon

<sup>2)</sup>Dept. of Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Kyunghee University

### Abstract

In order to study the effects of *Typha angustata* on hyperlipidemia, we divided the rats into three groups(normal group, control group & sample group) and performed the experimental research. Hyperlipidemia rats were induced by Triton WR-1339 for 3days.

The sample group was administered the extract of *Typha angustata* 2ml/200g for 3 days and control group was administered equal dose of saline. And then we measured the amount of serum Total cholesterol, Triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and Phospholipid.

The results were as follows :

1. *Typha angustata* showed decreasing effects on Total cholesterol, Triglyceride, LDL-cholesterol, and Phospholipid levels in serum significantly(p<0.01).
2. *Typha angustata* showed and showed increasing effects on HDL-cholesterol level in serum significantly(p<0.05).

According to the above results, *Typha angustata* showed significant decreasing effects on hyperlipidemia, and it is considered that it is appropriate to apply for hyperlipidemia.

---

\* Corresponding author : College of Oriental Medicine, Semyung University, Jaecheon  
Tel : 82-43-649-1345. E-mail : kssoh@chol.com

**Key words** : Triton WR-1339, *Typha Angustata*, Hyperlipidemia Rat

## I. 緒 論

우리나라에서도 사회 경제적인 발전과 더불어 식생활 및 생활양식에 상당한 변화가 일어나고 있으며 이에 수반하여 질병양상에 변화가 관찰되며 특히 동맥경화에 의한 관상동맥 질환의 발생빈도가 최근 뚜렷하게 늘고 있는 상황이다.<sup>1)</sup>

고지혈증은 동맥경화증 진행에 중요한 요소로서 혈청내 수치가 높을수록, 젊은 나이에 발생할수록 이로 인한 사망률이 증가하는 경향이 있다.<sup>2)</sup> 관상동맥질환 발병의 위험인자로는 고지혈증 외에도 고혈압, 당뇨병, 비만증, 흡연 등이 지적되고 있는데, 관상동맥질환의 예방과 치료를 위해서는 脂質代謝에 대한 이해를 토대로 고지혈증에 대한 예방이 극히 중요하다고 할 것이다.<sup>1)</sup>

고지혈증은 실제 뚜렷한 자각증상이 없기 때문에 진단에 어려움이 있는데, 혈액검사를 통해 혈액내의 脂質中 한 가지 또는 여러 가지의 성분농도가 정상수준을 초과한 경우를 말한다. 단순성 원발성 고지혈증은 임상상 뚜렷한 자각증상이 나타나지 않기 때문에, 주로 혈액검사에 근거하여 진단한다. 이차적인 고지혈증은 주로 당뇨에서 병발하고, 기타 갑상선 기능저하증, 신증후군, 신장질환, 간장질환 등에서 병발하게 된다.<sup>1,3)</sup>

고지혈증의 치료는 우선 식이요법으로 동물성 지방질 섭취를 제한하는 것이나 그 효과가 한계가 있으며 대부분 약물요법을 시작하게 된다. 최근에 개발된 HMG-CoA 환원효소 억제제, 즉 스타틴(Statin) 계열 약물들은 간에서 Cholesterol 합성을 억제하므로 혈청 Choleste-

rol뿐만 아니라 저밀도지단백콜레스테롤(LDL) 및 중성지방도 감소시킨다고 한다.

또한 HMG-CoA 환원효소 억제제는 세포내에서 Cholesterol을 합성하는 초기과정에서 작용하므로 다른 장기의 요구량은 충분히 가능하게 하면서 조직내의 sterol류 증가는 억제한다. 즉, 세포내의 Cholesterol 합성을 억제할 뿐만 아니라 세포 표면에서 저밀도지단백콜레스테롤(LDL)수용체의 수를 증가시켜 혈청 저밀도지단백콜레스테롤(LDL) 제거를 증가시키므로 혈청 총 Cholesterol 및 저밀도지단백콜레스테롤(LDL)을 감소시킨다. 따라서 혈청 콜레스테롤의 주 공급원인 저밀도지단백콜레스테롤(LDL)의 감소는 물론 초저밀도지단백콜레스테롤(VLDL)까지도 제거시킬 수 있어 그 장점이 인정되고 있다. 그러나, 부작용으로 소화장애 및 혈액검사상 각종 효소의 일시적 상승 등이 보고되고 있다.<sup>2-4)</sup>

이에 HMG-CoA 환원효소 억제제의 장점을 살리면서 부작용이 없고 혈청 脂質을 보다 효과적으로 감소시킬 수 있는 새로운 치료제의 개발이 시급한 실정이며, 국내 韓醫學界에서는 이러한 문제점을 고려하여 韓藥의 고지혈증에 對한 動物實驗과 臨床研究에서 血中脂質濃度の 低下에 대한 有意性和 安全性이 계속 報告되어지고 있다.<sup>5,6)</sup>

韓醫學에서 고지혈증은 高粱厚味之疾, 痰飲, 濕痰, 痰濁, 痞鬱 등의 범주에 해당되는 것으로서,<sup>7,8)</sup> 風, 火, 濕痰, 瘀血, 氣虛 등을 原因으로 보고 있다.<sup>9,10)</sup>

그간 辨證施治를 통한 한약이 高脂血症에 미치는 效果에 대해서는 많은 연구가 진행되어 왔으나, 高脂血症에 일반적으로 적용할 수 있는 韓藥의 개발이 보다 필요하다. 그러기 위해서는 單味에 대한 研究가 보다 활발하여야 할

것이다.

그 동안 脂質代謝機構의 해명과 각종 치료 약의 약효평가를 위한 병태모델에 관하여 많은 연구보고가 있다. 생쥐, 흰쥐, 家兔, 햄스타 등을 利用한 高脂血症 병태모델은 大部分이 cholesterol, 脂肪, 膽汁酸 등을 添加한 飼料로 飼育함으로써 惹起시키며, 以外에 olive oil이나 corn oil 등의 外因性 要因에 依한 病態모델 作成法이 있다.<sup>11-19)</sup> 또한 內因性 病態모델의 作成方法으로 fructose負荷 또는 Triton WR-1339에 依한 hypertriglyceridemia의 病態모델 등이 있다.<sup>20,21)</sup>

고지혈증은 혈중 지질의 증가로 혈액의 응고성을 항진시키고 혈액성상이 점도가 높아진 瘀血病態로 表現되므로, 고지혈증에 일반적으로 적용할 수 있는 한약의 개발이 보다 필요하다 그러기 위해서는 단일 약제에 대한 연구가 보다 활발하여야 할 것이다.

이에 필자는 蒲黃이 예로부터 行血消瘀의 特長이 있어 瘀血이 停滯된 病症을 治療<sup>22)</sup>할 뿐만 아니라, 內因性 病態모델의 作成方法으로 Triton WR-1339로 유발된 흰쥐의 고지혈증에서 蒲黃이 血中脂質의 低下作用에 대한 觀察을 한 結果 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗

### 1. 材料

#### 1) 動物

본 실험에 사용한 동물로는 체중 180~220g의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 雌雄 區別 없이 사용하였으며, 고형사료([주]삼양유지, 소형동물용)와 물을 충분히 공급하면서 2주일간 실험실환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

이를 생리식염수 투여군(正常群), Triton

WR-1339 주사군(對照群), Triton WR-1339 및 蒲黃 엑기스 투여군(實驗群)으로 나누었으며 각각에 9마리씩 배정하였다.

#### 2) 藥物

본 실험에 사용한 藥材는 세명대학교 부속 한방병원 약제과에서 구입하여 精選한 것을 사용하였다.

## 2. 方法

### 1) 엑기스 調製

한약(蒲黃)16g 분량을 5,000ml round flask에 넣고 1,000ml의 증류수를 가하여 냉각기를 부착하고 3시간 가열전탕한 후 여과한 濾液을 rotary evaporator로 감압농축한 후 엑기스 200ml을 얻었다.

### 2) 高脂血症 誘發과 檢液投與

正常群에는 3일간 생리식염수만을 경구 투여하였다. 實驗群에는 혈중 콜레스테롤 및 지질성분들을 인위적으로 증가시키기 위하여 생리식염수에 녹여 만든 Triton WR-1339용액을 150mg/kg씩을 꼬리정맥내로 주사한 후 1시간 후 蒲黃 추출 엑기스를 2ml/200g씩 경구투여하는 작업을 3일간 반복하였으며, 對照群에는 Triton WR-1339 용액을 150mg/kg씩을 꼬리정맥내로 주사한 후 1시간 후 實驗群과 동량의 생리식염수를 경구투여하는 작업을 3일간 반복하였다.

### 3) 血清成分 變化測定

#### (1) 채혈 및 혈청분리

흰쥐를 ether로 마취시킨 다음 心臟穿刺하여 채혈하여 원심분리기에 넣어 2,500 rpm, 15분

간 원심분리하여 혈청을 분리하였다.

(2) 혈청 중 total cholesterol 함량 측정<sup>22,23)</sup>

혈청중 total cholesterol 함량 측정은 enzymatic COD-PAP法에 의하여 holestrol C-Test Kit(Wako Chemical Industries, Ltd., Japan)를 사용하여 측정하였다.

(3) 혈청 중 triglyceride 함량 측정<sup>22,23)</sup>

血清中 triglyceride 함량 측정은 GPO-PAP 법에 의하여 Triglyceride GIIKit(Wako Chemical Industries, Ltd., Japan)를 사용하여 측정하였다.

(4) 혈청 중 LDL-cholesterol 함량 측정<sup>24)</sup>

LDL-cholesterol치는 아래의 공식으로 계산하였다.

$$\text{LDL-cholesterol} = (\text{Total-cholesterol}) - (\text{HDL-cholesterol}) - (\text{Triglyceride}/5)$$

(5) 혈청 중 HDL-cholesterol 함량 측정<sup>22,23)</sup>

HDL-cholesterol 함량은 HDL 콜레스타제 측정용 kit를 사용하여 측정하였다.

(6) 혈청 중 phospholipid 함량 측정<sup>22,23)</sup>

혈청 중 phospholipid 함량 측정은 Enzymatic CO-PAP법에 의하여 Phospholipid B-Test Kit(Wako Chemical Industries, Ltd., Japan)를 사용하여 측정하였다.

(7) 통계분석

실험자료는 평균±표준오차로 표시하였으며, two sample student's t-test 로 실시하여 유의수준은 p<0.05, p<0.01 수준에서 비교하였다.

### III. 實驗成績

(1) 혈청 中 Total Cholesterol 함량에

미치는 효과

正常群의 血中 TC함량이 85.9±0.9mg/dl인데 비하여, 對照群은 평균값 204.8±1.5mg/dl로 t-test상 p<0.01의 有意한 上昇을 나타내었다. 實驗群에서는 평균값 172.9±2.0mg/dl로 對照群에 비하여 t-test상 p<0.01의 有意한 上昇抑制效果를 나타내었다(Table I).

Table 1. Effects of Typha angustata on Serum Total cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Triton WR-1339

Group	No. of animals	Total cholesterol(mg/dl)
Normal	9	85.9±0.9 <sup>a)</sup>
Control	9	204.8±1.5
Sample	9	172.9±2.0*

Normal : Group treated by normal saline.

Control : Group treated by Triton WR-1339 150mg/kg

Sample : Group treated by Triton WR-1339 150mg/kg and Typha angustata 2ml/200g

<sup>a)</sup> ; Mean±Standard error

\* ; Statistically significant compared with control group (\*: p<0.05, \*\*\*: p<0.01)

(2) 혈청 中 Triglyceride 함량에 미치는 효과

正常群의 혈중 Triglyceride 함량이 68.2±1.0mg/dl인데 비하여, 對照群은 평균값 177.7±1.8mg/dl로 t-test상 p<0.01의 有意한 上昇을 나타내었다. 實驗群에서는 평균값 140.8±1.8mg/dl로 對照群에 비하여 t-test상 p<0.01의 有意한 上昇抑制效果를 나타내었다.

Table II. Effects of Typha angustata on Serum Triglyceride Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Triton WR-1339

Group	No. of animals	Triglyceride(mg/dl)
Normal	9	68.2±1.0 <sup>a)</sup>
Control	9	177.7±1.8
Sample	9	140.8±1.8*

Normal : Group treated by normal saline.

Control : Group treated by Triton WR-1339 150mg/kg

Sample : Group treated by Triton WR-1339 150mg/kg and Typha angustata 2ml/200g

<sup>a)</sup> ; Mean±Standard error

\* ; Statistically significant compared with control group (\*: p<0.05, \*\*\*: p<0.01)

(3) 혈청 중 LDL-cholesterol 함량에 미치는 효과

正常群의 血中 LDL-cholesterol 含量이 39.4±0.9mg/dl인데 比하여, 對照群은 평균값 134.7±1.5mg/dl로 t-test상 p<0.01의 有意한 上昇을 나타내었다. 實驗群에서는 평균값 96.8±1.8mg/dl로 對照群에 比하여 t-test상 p<0.01의 有意한 上昇抑制效果를 나타내었다.

Table III. Effects of Typha angustata on Serum LDL- cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Triton WR-1339

Group	No. of animals	LDL-cholesterol (mg/dl)
Normal	9	39.4±0.9 <sup>a)</sup>
Control	9	134.7±1.5
Sample	9	96.8±1.8*

Normal : Group treated by normal saline.

Control : Group treated by Triton WR-1339 150mg/kg

Sample : Group treated by Triton WR-1339 150mg/kg and Typha angustata 2ml/200g

<sup>a)</sup> ; Mean±Standard error

\* ; Statistically significant compared with control group (\*: p<0.05, \*\*\*: p<0.01)

(4) 혈청 중 HDL-cholesterol 함량에 미치는 효과

正常群의 血中 HDL-cholesterol含量이 33.7±0.8mg/dl인데 比하여, 對照群은 평균값 35.0±1.0mg/dl로 t-test상 p>0.05로 다소 상승하였으나 유의한 차이는 없었다. 實驗群에서는 평균값 47.9±0.9mg/dl로 對照群에 比하여 t-test상 p<0.05의 有意한 상승효과를 나타내었다.

(5) 혈청 중 Phospholipid 함량에 미치는 효과

正常群의 血中 Phospholipid含量이 112.3±1.2mg/dl인데 比하여, 對照群은 평균값 191.1±1.4mg/dl로 t-test상 p<0.01의 有意한 上昇을 나타내었다. 實驗群에서는 평균값 147.6±2.1mg/dl로 對照群에 比하여 t-test상 p<0.05의 有意한 上昇抑制效果를 나타내었다.

Table IV. Effects of Typha angustata on Serum HDL-cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Triton WR-1339

Group	No. of animals	HDL-cholesterol (mg/dl)
Normal	9	33.7±0.8 <sup>a)</sup>
Control	9	35.0±1.0
Sample	9	47.9±0.9*

Normal : Group treated by normal saline.

Control : Group treated by Triton WR-1339 150mg/kg

Sample : Group treated by Triton WR-1339 150mg/kg and Typha angustata 2ml/200g

<sup>a)</sup> ; Mean±Standard error

\* ; Statistically significant compared with control group (\*: p<0.05, \*\*\*: p<0.05)

Table V. Effects of *Typha angustata* on Serum Phospholipid Levels in Hyperlipidemia Rats induced by Triton WR-1339

Group	No. of animals	Phospholipid(mg/dl)
Normal	9	112.3±1.2 <sup>a)</sup>
Control	9	191.1±1.4
Sample	9	147.6±2.1*

Normal : Group treated by normal saline.

Control : Group treated by Triton WR-1339 150mg/kg

Sample : Group treated by Triton WR-1339 150mg/kg and *Typha angustata* 2ml/200g

<sup>a)</sup> ; Mean±Standard error

\* ; Statistically significant compared with control group (\*: p<0.05, \*\*\*: p<0.01)

#### IV. 考 察

고지혈증(Hyperlipidemia)이란 脂質의 혈액 내 함량이 증가되어있는 상태, 즉 高 cholesterol血症(hypercholesterolemia), 高中性脂肪血症(elevated triglyceride), 低 高密度脂蛋白血症(low high density lipoprotein), 高 低密度脂蛋白血症(elevated low density lipoprotein)을 모두 이르는 말이며<sup>25)</sup> 血清 中 총 cholesterol이 240mg/dl이거나 200~239mg/dl이면서 2가지 이상의 危險因子가 동반되는 경우 이에 대한 의학적 치료를 요한다.<sup>26)</sup>

이와 같은 異常脂質血症(dyslipidemia)이 뇌졸중 및 관상동맥질환의 주요 위험인자라는 사실은 Framingham study<sup>27)</sup>를 비롯한 여러 연구에서 이미 입증되었으며,<sup>28-31)</sup> 제한적이긴 하지만 Helsinki heart study 등 여러 연구는 cholesterol의 혈중농도를 줄임으로써 관상동맥질환의 이환율 및 사망률이 감소함을 보여주었다.<sup>32-33)</sup>

또한 Multiple Risk Factor Invention Trial

(MRFIT)에 의하면 혈청 cholesterol치가 240mg/dl 이상인 사람이 혈청 cholesterol치가 200mg/dl 이하인 사람보다 허혈성 심장질환이 발생할 위험이 3배 이상 높으며 허혈성 심장질환의 발생위험은 혈청 cholesterol이 증가할수록 높아진다.<sup>34)</sup>

따라서 高脂血症에 대한 적극적인 관리의 필요성이 대두되는데, 식이요법과 운동요법 외 약물치료로는 담즙산의 장내 재흡수를 감소시켜 간세포내의 cholesterol을 감소시키고 간세포의 LDL 수용체의 활성도를 증가, 혈액내 cholesterol 농도를 감소시키는 bile acid sequestrants,<sup>35)</sup> TC와 TG를 낮추고 HDL을 올려 혼합형에 적합한 nicotinic acid cholesterol<sup>36)</sup> 합성에 가장 중요한 단계인 HMG-CoA를 mevalonic acid로 전환시키는 단계를 억제함으로써 간세포내 cholesterol 양을 줄이며 간 표면의 LDL 수용체 발현을 증가시켜 혈중 cholesterol을 제거하는 HMG-CoA reductase inhibitor,<sup>37)</sup> lipoprotein lipase의 활성도를 증가시켜 TG를 감소시키는 효과가 탁월한 fibric acid,<sup>38)</sup> LDL과 결합하여 산화과정을 억제하는 probucol<sup>39)</sup> 등이 사용되고 있으며 혹은 상기 약제들을 병합하여 사용하기도 한다.

그러나 bile acid sequestrants는 타약물의 흡수를 방해하고 편비와 위장장애를,<sup>35)</sup> nicotinic acid는 피부 작열감, 소양감, 소화장애, 간독성, 고혈당증, 고요산혈증을,<sup>40)</sup> HMG-CoA는 간손상이나 근무력감, 혹은 근육통을,<sup>41)</sup> fibric acids는 간독성 및 근육손상을,<sup>42)</sup> probucol은 심전도상 QT 간격연장이 있어 심실성 부정맥 환자에게는 적절치 않은 부작용이 관찰되었다.<sup>43)</sup> 그러므로 高 cholesterol혈증에 대한 보다 효과적이고 부작용이 적은 약제의 개발이 시급히 요구되는 실정이다. 부작용이 없고 혈청 지질을 보다 효과적으로 감소시킬 수 있는 새로운 치료제의 개발이 시급한 실정이며, 국내 한의학계에서도 이 점을 인식하여 抗高脂血

處方에 대한 연구가 보고 된 바 있다.

고지혈증은 韓醫學에서 高粱厚味之疾, 痰飲, 濕痰, 痰濁, 痞鬱의 範疇에 포함되는데 心悸, 眩暈, 胸痞, 心痛, 頭痛, 怔忡의 症狀이 나타나는 것으로 이해되었다. 原因으로는 風, 火, 濕痰, 瘀血, 氣虛에 該當되어 平肝熄風, 清熱瀉火, 理氣活血, 利水滲濕, 祛風濕, 化痰開竅, 補中益氣 等으로 辨證施治한다.<sup>44-47)</sup>

최근 抗高脂血 處方에 대한 연구로는 疎風滌痰湯,<sup>48)</sup> 柴苓湯,<sup>49)</sup> 血府逐瘀湯,<sup>50)</sup> 胃苓湯,<sup>51)</sup> 補中益氣湯,<sup>52)</sup> 黃連解毒湯,<sup>53)</sup> 茵陳蒿湯,<sup>54)</sup> 清心降火丸,<sup>55)</sup> 四君子湯, 二陳湯 및 六君子湯,<sup>56)</sup> 導痰湯,<sup>57)</sup> 身痛逐瘀湯,<sup>58)</sup> 生肝湯,<sup>59)</sup> 拱辰丹<sup>60)</sup> 等の 抗高脂血 處方에 대한 연구가 보고된 바 있다. 單味에 대한 高脂血症의 연구로는 蒲黃,<sup>61)</sup> 大黃,<sup>62)</sup> 何首烏,<sup>63)</sup> 澤瀉,<sup>64)</sup> 月見草,<sup>65)</sup> 地骨皮,<sup>66)</sup> 桑枝,<sup>67)</sup> 魚腥草<sup>68)</sup> 等 정도로 單味에 대한 高脂血症의 연구는 많지 않았다.

複方이 高脂血症에 미치는 효과에 관한 연구가 많이 있었는데, 이는 한의학적으로 高脂血症에 대한 治法이 辨證에 따라 平肝熄風, 清熱瀉火, 理氣活血, 利水滲濕, 祛風濕, 化痰開竅, 補中益氣 等으로 辨證施治하는<sup>48-60)</sup> 다양한 方法이 있기 때문이다. 高脂血症에 일반적으로 적용할 수 있는 한약의 개발이 보다 필요하다 그러기 위하여서는 單味에 대한 研究가 보다 활발하여야 할 것이다.

蒲黃藥物的 本草學的인 效能을 살펴보면, 味가 甘緩하여 峻하지 않고, 性이 平하여 寒熱에 偏중함이 없어 肝經과 心包經에 들어가 收澀止血하고 行血祛瘀 시키는 效能이 있다. 일반적으로 生用하면 性이 滑하여 行血消瘀의 特長이 있어 瘀血이 停滯된 病症을 治療하고, 炒黑하면 性이 澀하여 收斂止血의 效能이 있으므로 體内外의 각종 出血病症을 治療한다.<sup>22)</sup> 또한 高脂血症은 혈중 지질의 증가로 血液의 凝固性을 充進시키고 血液性狀이 粘度가 높아진 瘀血病態로 발현되므로, 고지혈증에 일반적

으로 적용할 수 있는 한약제로 蒲黃을 선정하였다.

그간 脂質代謝機構의 해명과 각종 치료약의 약효평가를 위한 병태모델에 관하여 많은 연구보고가 있었으며 실험적 고지혈증의 병태모델을 만드는 방법은 여러 연구자에 의하여 많은 방법이 보고되어져 있다. 이를 나누어 보면 外因性 要因과 內因性 要因으로 나누어 진다. 外因性 고지혈증 병태모델로는 생쥐, 흰쥐, 家兔, 햄스터 등을 이용한 고지혈증 병태모델은 대부분이 cholesterol, 지방, 담즙산 등을 첨가한 사료로 사육함으로써 야기시키며, 以外에 olive oil이나 corn oil 등의 外因性 要因에 의한 병태모델 작성법이 있다.<sup>11-19)</sup> 또한 內因性 병태모델의 작성방법으로 fructose 부하 또는 Triton WR-1339에 의한 hypertriglyceridemia의 병태모델 등이 있다.<sup>20,21)</sup>

이미 申<sup>61)</sup>의 外因性 대사경로에 기인하는 olive oil 및 고 cholesterol 식이처치에 의한 고지혈증모델에서 蒲黃이 유의한 항 고지혈증 효과가 인정되었다. 즉 高脂肪 식이의 급여로 유발된 外因性 고지혈증 병태모델에 대한 연구였다. 필자는 內因性 高脂血症 病態모델로 Triton WR-1339로 유발된 고지혈증을 이용하여 行血祛瘀의 효능이 있는 蒲黃의 抗高脂血作用을 檢證하고자 본 연구를 시행하였다.

혈청지질은 그 상태로 물에 용해되지 않으며 이 중에서 보다 소수성인 cholesterol ester, triglycerid를 핵으로 하고, 극성을 지닌 phospholipid, free cholesterol이 표면을 둘러싸고 있고 여기에 apoprotein으로서 혈액내를 순환한다.<sup>69)</sup> 고지혈증은 이러한 lipoprotein 대사이상, 즉 생합성 증가 또는 분해감소 등에 의하여 발생되는 것으로 알려져 있다. lipoprotein의 대사경로로는 外因性 경로와 內因性 경로가 있다. 外因性 경로는 식사성(외인성) 지방이 소장에서 흡수되어 림파관, 흉관에서 정맥, 동맥계를 경유하여 간장에 이르는 경로를 말한

다. 또한 內因性 경로는 간장에서 합성, 분리된 초저비중 lipoprotein (VLDL)이 혈중에서 수식을 받아 중간비중 lipoprotein(IDL), 저비중 lipoprotein (LDL)으로 전환되고 최종적으로 간장 또는 말초조직의 LDL 수용체에 이르는 경로를 말한다.<sup>69)</sup>

高 cholesterol血症을 유발시키기 위해 사용된 Triton WR-1339는 細胞의 lipase 活性을 억제하여 血液內 triglyceride와 LDL을 增加시키고, 高分子 Apo B, 遊離 및 에스테르 結合 cholesterol, 隣脂質(triglyceride), 脂肪酸(fatty acid)의 농도를 증가시키며, 또한 細胞內 脂肪分解酵素 活性抑制에도 관여하여 細胞內 中性脂肪(triglyceride)의 축적을 증가시킨다고 알려져 있다.<sup>70)</sup>

실험결과 Triton WR-1339만을 投與한 對照群의 血中 TC, TG, LDL-cholesterol, Phospholipid 함량은 Triton WR-1339 비처리 正常群에 비하여 각각 138.4%, 160.5%, 242.1%, 70.1%의 유의한 상승효과를 보였고, 혈중 HDL-cholesterol 함량은 Triton WR-1339 처리 對照群은 비처리 正常群에 비하여 3.8% 정도로 다소 상승하였으나 유의한 수준은 아니었으므로, Triton WR-1339 처리로 유의한 고지혈증병태모델이 작성되었으며, 蒲黃역기스처리 實驗群에서는 血中 TC, TG, LDL-cholesterol 및 Phospholipid 함량은 각각 Triton WR-1339처리 對照群에 비하여 15.6%, 20.7%, 28.1%, 22.7%의 有意한 上昇抑制效果가 있었으며, HDL-cholesterol 含量에 對해서는 37.0%의 有意한 上昇效果가 있었다.

고지혈증에 있어서 혈중 lipoprotein 중 HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 함량은 매우 중요한 의의를 가지고 있다. 즉, HDL-cholesterol 함량은 관상동맥질환을 비롯한 동맥경화성질환의 나환율과 역상관관계를 나타내며, HDL-cholesterol은 항 동맥경화작용을 지닌 lipoprotein으로 알려져 있고 이는 동맥경화 방

어기전에서 말초조직에 축적되어 있는 과잉의 cholesterol을 HDL-cholesterol이 끌어내어 간장으로 운반처리하는 경로에 관여한다.<sup>71)</sup>

正常群의 혈중 HDL-cholesterol 함량이  $33.7 \pm 0.8 \text{mg/dl}$ 인데 비하여, Triton WR-1339 처리 對照群은 평균값  $35.0 \pm 1.0 \text{mg/dl}$ 로 다소 상승하였으나 t-test상  $p > 0.05$ 로 有意한 上昇效果는 없었다. 實驗群에서는 평균값  $47.9 \pm 0.9 \text{mg/dl}$ 로 對照群에 비하여 t-test상  $p < 0.05$ 의 유의한 상승효과를 나타내었다. 혈청 LDL-cholesterol치의 상승은 동맥경화성 질환발증의 가장 중요한 원인으로서 알려져 있어 LDL-cholesterol의 수치를 낮추는 것이 고지혈증 치료에 있어 가장 중요하다.<sup>71)</sup> 실험결과에서 正常群의 혈중 LDL-cholesterol 함량이  $39.4 \pm 0.9 \text{mg/dl}$ 인데 비하여, Triton WR-1339 처리 對照群은 평균값  $134.7 \pm 1.5 \text{mg/dl}$ 로 t-test상  $p < 0.01$ 의 有意한 上昇을 나타내었다. 實驗群에서는 평균값  $96.8 \pm 1.8 \text{mg/dl}$ 로 對照群에 비하여 t-test상  $p < 0.01$ 의 유의한 상승억제효과를 나타내었다.

이러한 實驗結果를 종합하여 보면, Triton WR-1339에 의한 고지혈증 병태모델에 대하여 蒲黃 浸액 투여로 유의한 抗高脂血效果가 있음을 알 수 있었으며, 本 實驗研究는 食餌에 의한 外因性 대사경로에 기인하는 고지혈증 병태모델과 달리 Triton WR-1339에 의한 內因性 要因에 의한 고지혈증 병태모델 작성이 생체내에서 cholesterol 생합성에 관여하는 것으로 알려져 있어<sup>70)</sup> 蒲黃의 항고지혈증작용기전의 일부는 cholesterol 생합성 저해에 기인하는 것으로 사료된다. 또한 기존 논문에서 cholesterol의 혈중농도를 줄임으로써 관상동맥질환의 이환율 및 사망율이 감소함<sup>32-33)</sup>을 보여 주었으므로 동맥경화 및 관상동맥질환의 예방인자로서의 역할도 기대된다고 생각한다.

## V. 結論

內因性 高脂血症 病態모델로 行血祛瘀의 效能이 있는 蒲黃의 抗高脂血作用을 糾明하고자 Triton WR-1339으로 유발된 高脂血症을 利用하여 血中 Total Cholesterol, Triglyceride, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, Phospholipid을 實驗, 檢討하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 正常群의 血中 TC含量이  $85.9 \pm 0.9 \text{mg/dl}$ 인데 比하여, Triton WR-1339 처치對照群은 平均값  $204.8 \pm 1.5 \text{mg/dl}$ 로 t-test상  $p < 0.01$ 의 有意한 上昇을 나타내었다. 蒲黃검액투여實驗群에서는 平均값  $172.9 \pm 2.0 \text{mg/dl}$ 로 對照群에 比하여 t-test상  $p < 0.01$ 의 有意한 上昇抑制效果를 나타내었다.

2) 正常群의 血中 TG含量이  $68.2 \pm 1.0 \text{mg/dl}$ 인데 比하여, Triton WR-1339 처치對照群은 平均값  $177.7 \pm 1.8 \text{mg/dl}$ 로 t-test상  $p < 0.01$ 의 有意한 上昇을 나타내었다. 蒲黃검액투여實驗群에서는  $p < 0.01$ 의 平均값  $140.8 \pm 1.8 \text{mg/dl}$ 로 對照群에 比하여 t-test상 有意한 上昇抑制效果를 나타내었다.

3) 正常群의 血中 LDL 含量이  $39.4 \pm 0.9 \text{mg/dl}$ 인데 比하여, Triton WR-1339 처치對照群은 平均값  $134.7 \pm 1.5 \text{mg/dl}$ 로 t-test상  $p < 0.01$ 의 有意한 上昇을 나타내었다. 蒲黃검액투여實驗群에서는 平均값  $96.8 \pm 1.8 \text{mg/dl}$ 로 對照群에 比하여 t-test상  $p < 0.01$ 의 有意한 上昇抑制效果를 나타내었다.

4) 正常群의 血中 HDL-cholesterol 含量이  $33.7 \pm 0.8 \text{mg/dl}$ 인데 比하여, Triton WR-1339 처치對照群은 平均값  $35.0 \pm 1.0 \text{mg/dl}$ 로 다소 上昇하였으나 t-test상  $p > 0.05$ 로 有意한 上昇效果는 없었다. 蒲黃검액투여實驗群에서는 平均값  $47.9 \pm 0.9 \text{mg/dl}$ 로 對照群에 比하여 t-test상

$p < 0.05$ 의 有意한 上昇效果를 나타내었다.

5) 正常群의 血中 Phospholipid含量이  $113.1 \pm 1.2 \text{mg/dl}$ 인데 比하여, Triton WR-1339 처치對照群은 平均값  $191.1 \pm 1.4 \text{mg/dl}$ 로 t-test상  $p < 0.01$ 의 有意한 上昇을 나타내었다. 蒲黃검액투여實驗群에서는 平均값  $147.6 \pm 2.1 \text{mg/dl}$ 로 對照群에 比하여 t-test상  $p < 0.05$ 의 有意한 上昇抑制效果를 나타내었다.

以上の 結果로 볼 때 蒲黃은 TC, TG, LDL-cholesterol 및 Phospholipid 含量은 各各 cholesterol 處置 對照群에 比하여 有意한 上昇抑制效果가 있었으며, HDL-cholesterol 含量에 對해서는 有意한 上昇效果가 있는 것으로 보아 抗高脂血症에 有意한 作用을 한 것이라고 思料된다.

## 參考文獻

- 1) 서울대학교 의과대학 내과학교실. 내과학 II. 서울 : 군자출판사 ; pp96-107,288, 1998.
- 2) Eugene Braunward 外 : Harrison's Principles of Internal Medicine 12th edition, New York, McGraw-Hill Book Company, pp992-1001, 1024, 1991.
- 3) 고지혈증 치료지침 제정위원회. 고지혈증의 진단과 치료. 서울 : 훈의학 ; 2000, i-iv, 59, 221-33, 315-14쪽
- 4) 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. 87, pp554-559 2001.
- 5) 김남재 외. 한방약물로부터 항고지혈증 치료약물 개발(1). 수종 한약재의 항고 지혈증 활성 검색. 생약학회지. 30, pp368-376, 1999.

- 6) 김남재 외. 한방약물로부터 항고지혈증치료약물개발(2). 수증 한약재의 항고 지혈증활성 검색. 생약학회지. 31(2) : 190-195, 2000.
- 7) 陳文豈 : 高脂血症의 中醫治療, 北京, 中醫古籍出版社, pp1-37, 1988.
- 8) 張介賓 編著 : 景岳全書, 서울, 大星文化社, pp540-541, 1988.
- 9) 金永錫 : 血栓症 및 高粘度血症에 대한 當歸飲과 四君子湯의 實驗的 研究, 서울, 大韓韓醫學會誌 Vol.14 No.1, 1993.
- 10) 李京燮 外 : 東醫心系內科學, 서울, 書苑堂, pp400-401, 406, 349-447, 1995.
- 11) 노환성, 고우경, 김운자, 박건구, 조영환, 박형섭 : 고지혈증 rats를 이용한 數種 傳統 韓藥劑의 抗高脂血 效果, 약제학회지, 25(4), p.307, 1995.
- 12) 노환성, 김운자, 박건구, 조영환, 박형섭 : 고지혈증 動物모델 設定을 위한 처방의 實驗的 研究, 약제학회지, 24(4), 297, 1994.
- 13) 草 間寬, 西山雅彦, 池田 滋 : 抗高脂血症劑 Bezafibrate의 藥理學的研究, 日本葯理誌, 92, 175, 1988.
- 14) Kiyoko K., Masahiro M., Yoshiyuki S. and Saburo Y. : ti-hyperlipidemic effect of iodine egg, Folia Pharmacol. Japan., 83, 451(1984) 1985.
- 15) Masaru K., Kazuyo T., Junko M., Hitomi I. and Yoshio B. : Experimental induction of atherosclerosis in guinea pigs fed a cholesterol, vitamin D<sub>2</sub>-rich diet, Folia Pharmacol. Japan., 81, 275, 1983.
- 16) Masaru K., Yu Y., Yoshiko F., Naoka M. and Yoshio B. : Induction of atherosclerosis in rats fed a high-cholesterol diet containing  $\beta$ -aminopropionitrile for a short period, Yakugaku Zasshi, 1275, 1984.
- 17) Sadao N., Mutsuaki S., Tadasuke N. and Kohji S. : Variation of lipids in rats fed a cholesterol diet, Folia Pharmacol. Japan., 78, 91, 1981.
- 18) Yujiro N., Takashi Y., Yoshijir Hiroshi I., Takashi T., Jun-ei K. and Toshihiro N. : Pharmacological Studies on Puerariae Flos. II. The effects of Puerariae Flos on Alcohol-Induced Unusual Metabolism and Experimental Liver Injury in Mice, Yakukagu Zasshi., 110, 604, 1990.
- 19) 小澤 光 : 新藥開發のための藥效スクリーニング法(I), 東京, 丸 善, p.86, 1984.
- 20) 齊藤 洋, 野村立青 幸 : 醫藥品の開發(第9卷) 醫藥品の探索 II. 東京, 廣川書店, p.97, 1989.
- 21) 李尙仁 : 本草學, 서울, 醫藥社, pp432-433, 1995.
- 22) 의과대학교수 편, 오늘의 진단과 치료, 서울, 한우리 pp1295-1307, 1999.
- 23) 李三悅, 鄭允燮 : 臨床病理檢査法(3版), 延世大學校出版部, 서울, pp.194-196, 197-199, 202-207, 223-225, 244-246, 250-254, 1984.
- 24) 金井泉, 金井正光 : 臨床檢査法提要, 高文社, 서울, 1986, pp.95, 98, 104-109, 137, 386-391, 404-408, 408-412, 423-427, 514-523, 524- 533.
- 25) Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's principles of internal medicine 14th ed. McGaw-Hill Health Professions Division, USA. p2139, 1994.
- 26) 윤방부. 高脂血症의 관리와 치료. 가정의학 회지. 22(5) : S75-S79, 2001
- 27) Martin M, Brownerr WS, Wentworth D, Hulley SB, Kukker LH. Serum cholesterol, blood pressure and mortality,

- Implications from a cohort of 361, 662 men. *Lancet*. 2(8513) : 933-6, 1986
- 28) Wilson PWF. Established risk factors and coronary artery disease : The Framingham heart study. *Am J Hypertens*. 7 : 7S-12S, 1994 ; Kagan A, McGee DL, Yano K, Rhoads GG, Nomura A. Serum cholesterol and mortality in a Japanese-American population : The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*. 14 : 11-20, 1981.
- 29) Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356, 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT). *JAMA*. 256 : 2823-8, 1986.
- 30) Ansell BJ. Cholesterol, stroke risk, and stroke prevention. *Current Atherosclerosis Reports*. 2(2) : 92-6, 2000.
- 31) Sarti C, Kaarisalo M, Tuomilehto J. The relationship between cholesterol and stroke : Implications for antihyperlipidemic therapy in older patients. 17(1) : 33-51, 2000.
- 32) The lipid research clinics coronary primary prevention trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 251 : 351-64, 1984.
- 33) The lipid research clinics coronary primary prevention trial results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 251 : 364-74, 1984.
- 34) Multiple risk factor intervention trial research group. Multiple risk factor intervention trial risk factor changes and mortality results. *JAMA*. 284(12) : 1465-77, 1982.
- 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*. 87 : 554-9, 2001.
- 36) Wahlberg G, Walldius G, Olsson AG, Kirstein P. Effects of nicotinic acid on serum cholesterol concentrations of high density lipoprotein subfractions HDL2 and HDL3 in hyperlipoproteinemia. *J Int Med*. 228(2) : 151-7, 1990.
- 37) Olivier LM, Kovacs W, Masuda K, Keller GA, Krisans SK. Identification of peroxisomal targeting signals in cholesterol biosynthetic enzymes. AA-CoA thiolase, HMG-CoA synthase, MPPD, and FPP synthase. *J Lipid Res*. 41(12) : 1921-35, 2000.
- 38) Spence JD. Metabolism of fibric acid derivatives. *Pharmacokinetics*. 34(5) : 419-20, 1998.
- 39) Tomimoto S, Tsujita M, Okazaki M, Usui S, Tada T, Fukutomi T, Ito S, Ito M, Yokoyama S. Effect of probucol in lecithin-cholesterol acyltransferase-deficient mice : Inhibition of 2 independent cellular cholesterol-releasing pathways in vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 21(3) : 394-400, 2001.
- 40) Martin-Jadraque R, Tato F, Mostaza JM, Vega GL, Grundy SM. Effectiveness of low-dose crystalline nicotinic acid in men with low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Archives of Internal*

- Medicine. 156(10) : 1081-8, 1996.
- 41) Black D, Davidson M, Koren M, Bakker-Arkema R, Tresh P, McLain R, Smith D, Hunninghake D. Cost effectiveness of treatment to National Cholesterol Education Panel(NCEP) targets with HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacoeconomics*. 12(2) : 275-85, 1997.
  - 42) Staels B, Auwerx J. Perturbation of developmental gene expression in rat liver by fibric acid derivatives : lipoprotein lipase and alpha-fetoprotein as models. *Development*. 115(4) : 1035-43, 1992.
  - 43) Inouye M, Hashimoto H, Abo K, Tsuzuki D, Mio T, Smino K. The effect of probucol on oxidized cholesterol disposition in hyperlipidemic patients. *J Int Med Res*. 26(5) : 233-8, 1998.
  - 44) 許浚. 東醫寶鑑. 南山堂, 서울. p129, 134, 192, 193, 205, 336, 366, 1994.
  - 45) 張介賓 編著. 景岳全書, 大星文化社, 서울. pp540-541, 1988.
  - 46) 陳文豈. 高脂血症的 中醫治療. 中醫古籍出版社, 北京. pp1-37, 1988.
  - 47) 何紹奇. 現代中醫內科學. 中醫醫藥科技出版社, 北京. pp252-256. 263-271, 414-418, 1991.
  - 48) 박치상, 박창국, 김연섭. 소풍척담탕이 고脂血症에 미치는 영향. *대한한의학회지*. 18(1) : 470-9, 1997.
  - 49) 이정수, 김병탁. 시령탕이 고혈압 및 高脂血症에 미치는 영향. *대전대 논문집*. 5(2) : 319-32, 1997.
  - 50) 백광현, 김경철, 이용태. 혈부축어탕이 흰쥐의 실험적 高脂血症에 미치는 영향. *대한동의생리학회지*. 13(1) : 102-9, 1998.
  - 51) 장효정, 신길조, 이원철. Triton WR-1339 주사로 유도된 마우스의 高脂血症에 위령탕이 미치는 영향. *대한한방성인병학회지*. 4(1) : 98-121, 1998.
  - 52) 신동원, 신길조, 이원철. 보중익기탕이 고지혈증유발 마우스의 간조직내 지방축적억제에 미치는 영향. *대한한방내과학회*. 20(2) : 93-104, 1999.
  - 53) 김은선, 박치상, 박창국. 황련해독탕과 온청음이 고혈압 및 高脂血症에 미치는 영향. *대한한의학회지*. 20(1) : 185-196, 1999.
  - 54) 오영선, 조종관. 인진호탕이 손상 간 및 高脂血症에 미치는 대전대 논문집.(1) : 199-204, 1996.
  - 55) 송미덕, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 청심강화환이 고혈압 및 高脂血症에 미치는 영향. *대한한의학회지*. 16(1) : 403-18, 1995.
  - 56) 이승재, 문병순, 김세길. 사군자탕, 이진탕 및 육군자탕이 高脂血症에 미치는 영향. *대한한방내과학회지*. 15(1) : 45-59, 1994.
  - 57) 김연두, 문병순, 박영순, 김세길. 도담탕이 가토의 고지혈증 및 혈전증에 미치는 영향. *원광대논문집*. 4(1) : 85-128, 1994.
  - 58) 전희경, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 신통축어탕이 고혈압 및 高脂血症에 미치는 영향. *경희대 논문집*. 16 : 181-98, 1993.
  - 59) 류경하, 김독호, 우홍정, 김병운. 생간탕이 高脂血症에 미치는 영향. *경희대 논문집*. 12 : 263-83, 1989.
  - 60) 김영훈, 배만중. 공진단이 백서의 고지혈증 지질대사에 미치는 영향. *제한동 의학술원*. 14(2) : 61-78, 1989.
  - 61) 신형섭. 흰쥐의 高脂血症에 대한 蒲黃의 예방 및 치료효과. *세명대 논문집* 2001.
  - 62) 손영중, 김윤상, 김영중. 대황이 고지혈증 흰쥐의 혈중 지질 및 효소활성에 미치는 영향. *대한본초학회지*. 14(1) : 61-8, 1999.
  - 63) 이영중, 손영중. 하수오가 고지혈증흰쥐의 혈중지질 및 효소활성에 미치는 영향. *본*

- 초학회지. 14(1) : 69-77, 1999.
- 64) 최장선, 박순달, 변준석. 텍사가 백서의 高脂血症에 미치는 영향에 관한 연구. 대한한방내과학회지. 19(2) : 392-410, 1999.
- 65) 이은주, 박치상, 박창국. 월견초가 高脂血症에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 19(2) : 139-58, 1999.
- 66) 이성두, 박순달, 변준석. 지골피가 고지방 식이로 유발된 백서의 高脂血症에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 19(2) : 347-66, 1999.
- 67) 정남섭. 상지가 실험적 高脂血症의 예방 및 치료효과에 미치는 영향. 경희대 논문집. 19(1) : 112-21, 1996.
- 68) 이정원, 소경순, 김광호. 여성초가 실험적 高脂血症의 예방에 미치는 영향. 경희대 논문집. 18(2) : 115-25, 1995.
- 69) 齊藤 洋, 野村立青 幸. 醫藥品の開發(第9卷) 醫藥品の探索 II. 廣川書店, 東京. p97, 1989.
- 70) 酒井尙彦, 山下靜也, 松澤佑次 : 脂質代謝の調節. 내과 81(2) : pp213-225, 1998.
- 71) Fielding, C. J. and Fielding, P. E. Molecular physiology of reserve cholesterol transport. J. Lipid Res. 36 : pp211-228, 1995.
- 72) Castelli, W. P., Garriso, R. J., Wilson, P. W., Abbot, R. D., Kalousdian S. and Kannel, W. B. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA 256 : 2835-2838, 1986.