大韓本草學會誌 제23권 제2호(2008년 6월)
Kor. J. Herbology 2008 ; 23(2) : 145-150

심적환이 고지혈증 흰쥐의 혈중 지질 변화에 미치는 영향

김형우[1#], 권태우[2], 정 선[3], 조수인[4], 김영균[2], 봉승전[2*]

1: 산업용가속기이용 생물연구센터, 2: 동의대학교 한의과대학,
3: 동신대학교 한의과대학, 4: 부산대학교 한의학전문대학원

Effects of Cardiotonic Pills (CP) on Serum Lipid Level in Hyperlipidemic Rats

Hyung Woo Kim[1#], Tae Woo Kwon[2], Sun Jung[3], Su In Cho[4],
Young Gyun Kim[2], Seung Jeon Bong[2*]

1: Research Center of Industrial Accelerators, 2: College of Korean Medicine, Dong-Eui University,
3: College of Korean Medicine, Dongshin University,
4: School of Oriental Medicine, Pusan National University

Abstract

Objectives : SimJeok-Hwan (CP, Cardiotonic Pills) is the traditional remedy to treat patients with coronary arteriosclerosis, angina pectoris and hyperlipidemia. This study was designed to investigate the effects of CP on changes in serum cholesterol levels in hyperlipidemic rats.

Methods : In this study, we investigated the effects of CP on changes in body weights, food and water uptake, fasting blood glucose, total cholesterols, HDL-cholesterol, and triglyceride in hyperlipidemic rats.

Results : In our results, body weights of hyperlipidemic rats induced by high fat diet did not changed, and treatment with CP did not affect body weights in hyperlipidemic rats. For experimental period, food and water uptake in CP administered group were the same as those in hyperlipidemic control group. In this experiment, treatment with CP decreased total cholesterol and triglyceride in serum which elevated by high fat diet respectively.

Conclusions : These results suggest that CP is useful to treat patients with disease related to hyperlipidemia because CP can decrease cholesterol in serum

Key words : Cardiotonic Pills, Hyperlipidemia, Herbal medicine

서 론

최근 생활 환경의 변화와 식생활의 서구화로 인하여 비만, 고지혈증과 같은 심혈관계 질환의 발생률이 급격하게 증가하고 있다[1]. 2004년 통계청 자료에 따르면, 우리나라 사망원인의 2위와 3위가 뇌혈관 질환과 심장 질환인 것으로 발표 되었다[2,3]. 이러한 심혈관계 질환에 비만, 고지혈증은 매우 중요한 발병 인

* 교신저자 : 봉승전, 부산광역시 부산진구 엄광로 995 동의대학교 한의과대학
· Tel : 051-850-8620 · E-mail : bong70@naver.com
제1저자 : 김형우, 전남 나주시 대호동 252 동신대학교 산업용가속기이용 생물연구센터
· Tel : 061-330-2972 · E-mail : kronos7@hanmail.net
· 접수 : 2008년 5월 18일 · 수정 : 2008년 6월 14일 · 채택 : 2008년 6월 20일

자로 알려져 있다[4]. 특히 고지혈증은 협심증, 심근경색, 뇌졸중, 동맥화증 등의 순환기 질환의 직접적인 원인이 되기 때문에 사회적으로 문제가 되고 있다[1,5].

심적환(CP, Cardiotonic Pills, 心適丸)은 중국 상위 제약 그룹인 타슬리(天士力)제약에서 생산한 제제로 세계적으로 큰 각광을 받고 있다. CP는 丹蔘 (Salviae Miltiorrhizae Radix), 三七 (Notoginseng Radix), 龍腦 (Borneol) 추출물을 가공하여 만든 제품으로 관상동맥 경화, 협심증 및 고지혈증의 치료 및 증상 완화에 사용되고 있다. 최근 Horie 등[6]은 CP가 장기간 알콜 섭취에 의하여 발생하는 간 조직 내의 미세혈관 기능 손상을 방지함을 보고 하였고, Wang 등[7]은 CP가 광화학적 반응에 의한 혈관내 응고를 방지함을 보고 하였으며, Zhang 등[8]은 고지방식이에 의한 혈소판 응집 반응을 억제 하는 기능이 있음을 보고하였다. Zhang 등은 연구 보고서에서 개에게 6개월간 고지방식이를 투여하여 체중 증가가 동반되는 고지혈증 모델을 사용하였다. CP에 대한 연구는 세계적으로 진행 되고 있으며, 연구 방향은 심혈관계 질환을 중심으로 행해지고 있으나, 고지혈증 모델에서 체중 변화는 비교적 적으면서 혈중 콜레스테롤이 상승되는 모델에서 항고지혈증 작용에 대하여 연구 발표한 예는 아직까지 접할 수가 없었다.

이에 저자들은 CP가 고지방식이로 유발된 고지혈증 백서의 혈중 콜레스테롤 함량에 미치는 효과를 실험적으로 구명하고자 본 실험을 기획하였다. 본 저자들은 고지방식이로 고지혈증이 유발된 백서에 CP가 함유된 사료를 투여하면서 체중 변화 및 식이량과 음수량을 관찰하였고, 2주간의 CP 투여가 끝난 후, 백서의 혈액으로부터 혈중 콜레스테롤 변화에 미치는 영향을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

고지혈증 유발을 위하여 체중 200 g 내외의 웅성 Wistar Rat(샘타코, 한국)을 사용하였다. 동물은 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경(실내온도 24±2℃, 습도 55±5%, 12시간 dark/light)에 1주일 이상 적응시킨 후 사용하였다. 모든 실험 동물은 실험 시작에서 종료 시까지 cage당 3마리씩으로 유지되었다.

2) 약재

심적환(CP, Cardiotonic Pills, 心適丸)은 중국 상위 제약 그룹인 타슬리(天士力)제약에서 생산한 제제로 삼천당제약(한국)으로부터 구입하여 사용하였다.

2. 방법

1) 시료의 조제

구입한 심적환을 증류수에 녹인 다음, 0.22 mm syringe filter로 걸러 멸균을 대신하였다. 여과된 CP 용액을 구입된 사료에 1g/kg 농도로 섞어 실험 식이를 제작하여 투여하였다.

2) 고지혈증 유발 및 실험군 분류

실험 시작 후 첫 4주간은 정상식이군(Normal, n=6)과 고지방식이군(CTL and CP, n=12)으로 나누어 실험을 진행 하였다. 고지방식이군에게는 고지혈증 유발을 위하여 고지방식이가 투여되었으며, 자세한 조성은 Table 1에 제시하였다. 4주간의 고지방식이 투여가 끝난 후, 고지방식이군에 속하는 12마리를 무작위로 고지혈증군(CTL, n=6)과 CP 투여군(CP, n=6)으로 나누어 고지혈증군에게는 계속해서 고지방식이를, CP 투여군에게는 고지방식이에 CP 추출물이 함유된 식이를 각각 2주간 투여하였다. 실험 식이는 피드랩(대전, 한국)에 주문 제작하여 사용하였으며, 조성은 Table 1과 같다.

Table 1. Experimental Groups and Compositions of Basal and Experimental Diet

Ingredients	Diet (g/kg)		
	Basal	High-fat	CP+ High-fat
Cascin	200	200	200
Sucrose	172.8	172.8	172.8
Dextrose	100	100	100
Corn Starch	72.8	72.8	72.8
Cellulose	50	50	50
Soybean Oil	-	25	25
Lard	-	177.5	177.5
Mineral mix	45	45	45
Vitamin mix	10	10	10
L-Cystine	3	3	3
Choline Bitartrate	2	2	2
Cholesterol	-	12.9	12.9
Cholic acid	-	4.3	4.3
CP Sol.	-	-	1

Group Control: Basal diet (Normal), High-fat diet (CTL), CP+High fat diet (CP)

3) 체중 및 식이량, 음수량 측정

CP가 포함된 사료를 투여한 첫 날 전자저울을 이용하여 기준 체중을 측정하였다. CP가 포함된 사료를 투여하는 동안 주 1회 식이량(g) 및 음수량(㎖)을 측정하였다. 측정은 3마리(1 cage)를 1조로 하여 진행되었으며, 한 조 전체의 식이량 및 음수량으로부터 마리당 평균을 산정하였다. 측정 단위는 24시간으로 전일 오후 6시에 고형사료와 음용수를 공여한 후, 다음 날 오후 6시에 남은 사료와 음용수의 양을 측정하여 그 차이를 하루 동안의 식이량 및 음수량으로 계산하였다.

4) 혈중 지질 및 포도당 측정

2주간의 약물 투여가 끝난 후, ether로 흰쥐를 마취 시키고 심장채혈법으로 혈액을 얻었다. 얻어진 혈액을 5,000 x g로 20분간 원심분리하여 상청액을 취하여 혈중 지질 함량을 측정하였다. 혈중 Glucose 및 total cholesterol, HDL-cholesterol, Triglyceride의 함량은 각각의 측정용 킷(아산제약, 한국)을 사용하였으며, OD (Optical Density)값은 분광광도계(Hitachi, Japan)를 이용하여 측정하였다.

3. 통계 처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 Sigma plot(Sigma plot for Windows, ver. 9.0, USA)를 이용하였다. 실험 성적은 평균±표준편차(mean±SD)로 나타내었으며, 실험군 간 평균의 차이를 검정할 때에는 Student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. CP의 투여가 체중 변화에 미치는 영향

고지혈증 유발 후, CP 투여가 시작되는 첫 날 체중을 기준으로 하여 2주간의 투여가 끝나고 체중 변화를 측정한 결과 CP의 투여는 고지혈증이 유발된 흰쥐의 체중에 특별한 변화를 미치지 않았다(Fig. 1).

2. CP의 투여가 식이량 및 음수량에 미치는 영향

고지혈증 유발 후, 2주간 CP를 투여하면서 주 1회 식이량 및 음수량을 측정한 결과 각 군 간에 식이량 및 음수량의 특별한 차이는 관찰되지 않았다 (Table 2).

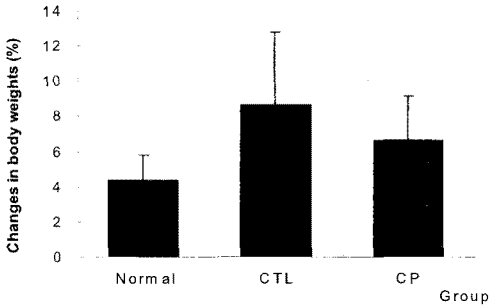

Fig. 1. Effects of CP on changes in body weights in hyperlipidemic Rrats

Body weights were measured on day 1 and day 14. All data were represented as rates of gain in weights for 14 days, which were expressed as percentages of weight on day 1. Normal : naive Rats, CTL : Hyperlipidemic Rats, CP : CP administered Rats. Values are represented as mean±SD of 6 animals.

Table 2. Effects of CP on Changes of Food and Water uptake in Hyperlipidemic Rats

Group	Food Uptake (g)		Water Uptake (ml)	
	1 week	2 week	1 week	2 week
Normala)	30.38±0.52	32.44±1.69	46.88±7.58	61.67±1.18
CTL	29.81±1.40	31.17±0.85	44.38±3.70	63.75±2.80
CP	30.00±0.92	30.50±1.59	48.33±4.25	60.00±6.12

Food and water uptake of each cages were measured for 24hr. All values were represented as mean±SD of 6 animals. a) Normal: naive Rats, CTL: Hyperlipidemic Rats, CP: CP administered Rats.

3. CP의 투여가 혈중 Total cholesterol 함량 변화에 미치는 영향

2주간 CP 투여가 끝난 후, 흰쥐의 혈액으로부터 total cholesterol 함량 변화를 관찰한 결과 고지혈증 유발군에서 114.04±19.06 ㎎/㎗로 나타나 57.76±7.38 ㎎/㎗를 보인 정상군에 비해 유의한 증가를 보였고, CP군에서는 85.63±11.07 ㎎/㎗로 고지혈증 유발군에 비하여 유의한 감소를 보였다(Fig. 2).

4. CP의 투여가 혈중 HDL cholesterol 함량 변화에 미치는 영향

2주간 CP 투여가 끝난 후, 흰쥐의 혈액으로부터 HDL cholesterol 함량 변화를 관찰한 결과 모든 군에서 특별한 차이를 발견 할 수 없었다 (Fig. 3).

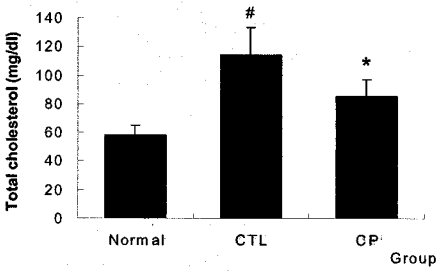

Fig. 2. Effects of CP on total cholesterol levels in hyperlipidemic rats

Total cholesterol levels in serum were measured using spectro -photometry. Normal: naive Rats, CTL: Hyperlipidemic Rats, CP: CP administered Rats. Values are represented as mean±SD of 6 animals. #P < 0.05 as compared to normal group, *P < 0.05 as compared to control group.

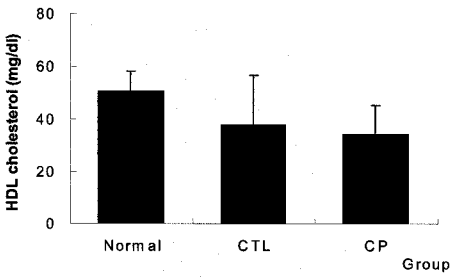

Fig. 3. Effects of CP on HDL cholesterol levels in hyperlipidemic rats

HDL cholesterol levels in serum were measured using spectrophotometry. Normal: naive Rats, CTL: Hyperlipidemic Rats, CP: CP administered Rats. Values are represented as mean±SD of 6 animals.

5. CP의 투여가 혈중 Triglyceride 함량 변화에 미치는 영향

2주간 CP 투여가 끝난 후, 흰쥐의 혈액으로부터 Triglyceride 함량 변화를 관찰한 결과 고지혈증 유발군에서 51.33±5.59 ㎎/㎗로 나타나 35.92±4.77 ㎎/㎗를 보인 정상군에 비해 유의한 증가를 보였고, CP 군에서는 41.44±3.76 ㎎/㎗로 고지혈증 유발군에 비하여 유의한 감소를 보였다(Fig. 4).

6. CP의 투여가 공복시 혈당 변화에 미치는 영향

2주간 CP 투여가 끝난 후, 흰쥐의 혈액으로부터 공복시 혈당 변화를 관찰한 결과 고지혈증 유발군과 CP

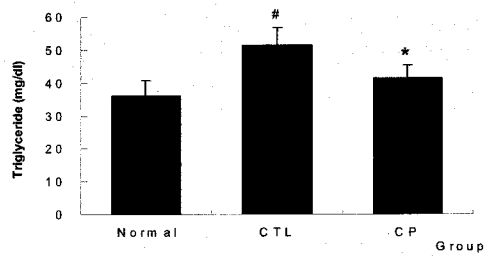

Fig. 4. Effects of CP on triglyceride levels in hyperlipidemic rats

Triglyceride levels in serum were measured using spectrophotometry. Normal: naive Rats, CTL: Hyperlipidemic Rats, CP: CP administered Rats. Values are represented as mean±SD of 6 animals. #P < 0.05 as compared to normal group, *P < 0.05 as compared to control group.

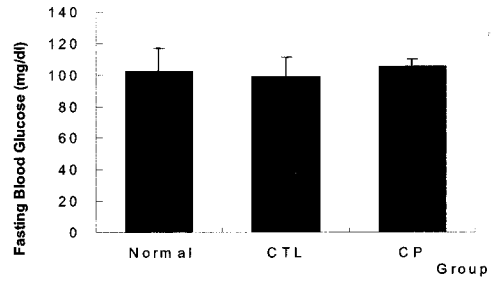

Fig. 5. Effects of CP on fasting blood glucose in hyperlipidemic rats

Levels of F.B.G in serum were measured using spectrophotometry. Normal: naive Rats, CTL: Hyperlipidemic Rats, CP: CP administered Rats. Values are represented as mean±SD of 6 animals

군 모두에서 특별한 변화는 관찰되지 않았다 (Fig. 5).

고 찰

고지혈증은 뇌경색이나 동맥경화증의 주된 원인 중의 하나이다. 또한 고지혈증은 협심증, 심근경색 등 순환기 질환의 직접적인 원인으로 여겨지고 있다[1,5]. 이러한 고지혈증의 대부분에서 혈중 콜레스테롤이 상승하며, 혈중 콜레스테롤의 조절이 고지혈증에 매우 중요한 인자임은 이미 알려져 있다[9].

심적환(CP, Cardiotonic Pills, 心適丸)은 타슬리(天士力)제약에서 생산한 제제로 丹蔘(Salviae Miltiorrhizae Radix), 三七(Notoginseng Radix), 龍腦(Borneol)를 함유하고 있다. 관상 동맥 질환의 예방 및 치료에 1차적으로 사용할 수 있다고 알려져 있는 본 제제는 미국의 식

품의약품안전청(FDA)로부터 IND(Investigational new drug)승인을 획득 하였다. 서방 세계의 전통 의학(Traditional medicine)에 대한 관심 증대에 따라 세계적으로 천연 약물 요법(Herbal medicine)에 대한 연구가 활발히 진행 되고 있다[10]. CP에 대한 연구 역시 중국, 일본, 한국을 중심으로 활발히 진행되고 있다. 최근 Horie 등[6]은 CP가 장기간 알콜 섭취에 의하여 발생하는 간 조직 내의 미세혈관 기능 손상을 방지함을 보고 하였고, Wang 등[7]은 CP가 광화학적 반응에 의한 혈관 내 응고를 방지함을 보고 하였으며, Zhang 등[8]은 고지방 식이에 의한 혈소판 응집 반응을 억제 하는 기능이 있음을 보고하였다. 또한 국내에서도 장 등[11]이 다기관 무작위배정 이중맹검 임상연구를 통하여 흉통, 흉민 증상 개선에 효과가 있음이 보고 된 바 있다.

CP는 丹蔘, 三七, 龍腦로 구성되어 있으며, 그 중 丹蔘이 17.5 mg으로 주약에 해당한다. 丹蔘은 꿀풀과에 속한 다년생 초본으로 活血祛瘀, 凉血消腫, 淸心安神의 효능이 있어 月經不調, 血瘀經閉 등의 婦人科 疾患과 心腹刺痛, 脇痛胸痞 등의 心系질환 뿐만 아니라 心悸, 失眠과 같은 질환에도 사용하고 있다[12]. 최근 양 등[13]이 단삼 메탄올 추출물의 항혈전 및 항산화 효과를 보고 하였다. 또한 이 등[14]은 단삼이 활성산소로 손상된 배양 심근세포의 세포사멸 방지 효과를 보고 하였고, 김 등[15]은 단삼(丹蔘) 약침이(藥鍼) 자연 발증 고혈압 백서(白鼠)의 혈압을 효과적으로 조절하여줌을 보고 한 바 있다.

이러한 자료들을 바탕으로 본 저자는 CP가 고지혈증이 유발된 흰쥐의 혈중 지질을 낮출 수 있을 것이라는 가설을 세우고 연구를 진행하였다.

본 논문의 결과에서 4주간의 고지혈증 식이 투여를 통해 혈중 total cholesterol과 Trigliceride가 정상 식이군에 비해 유의한 증가를 보이는 고지혈증이 유발되었다. 그러나 평균 체중은 유의한 변화를 보이지 않았다. 이러한 결과는 일반적인 고지혈증 모델과는 상이하나, 체중 변화가 없는 상태에서 고지혈증이 유발되는 고지혈증의 모델로서 적합하다고 생각되었다. 2주간의 CP 투여 역시 고지혈증이 유발된 흰쥐의 체중에 특별한 영향을 미치지 않았다(Fig. 1).

본 논문의 결과에서 CP 투여는 고지방식이의 투여에 의하여 상승된 혈중 total cholesterol의 함량을 유의한 수준으로 낮추었다(Fig. 2). 또한 Triglyceride 함량 역시 유의한 수준으로 낮추었다(Fig. 4). 이러한 결과는 정상군 및 고지혈증 유발군 그리고 CP 투여군의 식이량과 음수량이 특별한 차이를 보이지 않았다는 것(Table 2)을 감안 할 때, 비록 관련 기전은 알 수 없지만, CP에는 직접적인 혈중 지질을 낮추어 주는 작용이 있는 것으로 생각되며, 최소한 식이량을 감소시키는 것과 같은 부차적인 요소에 기인하지는 않는다고 생각된다. 본 실험을 위한 예비 실험에서 흰쥐에 고지혈증을 유발하고 CP를 2주간 투여한 다음, 흰쥐의 혈액으로부터 혈중 포도당 농도를 측정하여 본 결과 CP의 투여는 특별한 혈중 포도당 농도의 변화를 가져 오지 않았다(Fig. 5). 이러한 결과 역시 CP의 혈중 지질을 낮추는 기전이 식이량 감소와 같은 부차적인 요소에 기인하지 않는다는 한 가지 증거로 해석 될 수 있다.

이러한 결과들에서 본 저자는 심적환(CP)이 지금까지 알려진 심혈관계 질환뿐만 아니라 고지혈증의 예방 및 치료에 활용될 소지가 매우 높으며, 추후 심혈관계의 활용에 대한 많은 연구가 계속 되어야 한다고 생각한다.

결 론

흰쥐의 고지혈증에 심적환(CP)이 미치는 영향을 실험적으로 구명하기 위하여 고지방식이를 투여하여 고지혈증을 유발하고 CP를 투여한 다음, 흰쥐의 혈중 지질에 미치는 영향을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. CP의 투여는 고지혈증이 유발된 흰쥐의 체중에 특별한 영향을 미치지 않았다.
2. CP의 투여는 고지혈증이 유발된 흰쥐의 혈중 total cholesterol 함량을 유의하게 낮추었다.
3. CP의 투여는 고지혈증이 유발된 흰쥐의 혈중 HDL cholesterol 함량에 특별한 영향을 미치지 않았다.
4. CP의 투여는 고지혈증이 유발된 흰쥐의 혈중 Triglyceride 함량을 유의하게 낮추었다.

이러한 결과들을 바탕으로, 심적환은 혈중의 지질 함량을 낮추어 주기 때문에 고지혈증의 예방 및 치료에 사용을 적극적으로 고려해 보아야 한다고 생각된다.

참고문헌

1. 박종광, 최학주, 김동회. 가미제습순기탕(加味除濕順氣湯)이 고지혈증을 유발시킨 고혈압 백서에서의

혈액학적 변화에 미치는 영향. 한의학논문집. 2006 ; 15(1) : 19-31.

2. Korea National Statistical Office. Statistics of Death cause. Seoul. 2004.

3. 김미현, 장소영, 이연숙. 고지방식이로 유도된 고지혈증 모델 흰쥐에서 지방과 제니스테인 섭취가 지질대사 및 항산화능에 미치는 영향. 한국영양학회지. 2006 ; 39(2) : 100-8.

4. World Health Organization. Cardi-ovascular disease risk factors: new areas of research. Geneva. 1994.

5. Sanders TA, Oakley FR, Miller GJ, Mitropoulos KA. Influence of n-6 versus n-3 polyunsaturated fatty acids in diets low in saturated fatty acids on plasma lipoproteins and hemostatic factors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 ; 17(12) ; 3449-60.

6. Horie Y, Han JY, Mori S, Konishi M, Kajihara M, Kaneko T, Yamagishi Y, Kato S, Ishii H, Hibi T. Herbal cardiotonic pills prevent gut ischemia/reperfusion-induced hepatic microvascular dysfunction in rats fed ethanol chronically. World J Gastroenterol. 2005 ; 11(4) : 511-5.

7. Wang F, Liu YY, Liu LY, Guo J, Sun K, Wang CS, Fan JY, Han JY. Inhibition effect of cardiotonic pills on venous thrombosis induced in rat mesentery by photochemical reaction. Clin Hemorheol Microcirc. 2006 ; 34(1-2) : 131-8.

8. Zhang L, Zheng J, Li HM, Meng YX. Inhibitory effects of cardiotonic pills on platelet function in dogs fed a high-fat diet. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006 ; 17(4) : 259-64.

9. 황금희, 허영란. 한국인의 고지혈증에 관한 연구 : 고콜레스테롤혈증 소견자의 신체 특성과 그 위험인자를 중심으로. 한국식품영양학회지. 1999 ; 12(3) : 279-89.

10. Wen MC, Wei CH, Hu ZQ, Srivastava K, Ko J, Xi ST et al. Efficacy and tolerability of anti-asthma herbal medicine intervention in adult patients with moderate-severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005 ; 116 : 517-24.

11. 장인수, 고창남, 이 인, 박정미, 김세현, 김상우. 심적환이 흉통 흉민에 대하여 미치는 영향에 대한 다기관 무작위배정 이중맹검 임상연구. 大韓韓醫學會誌. 2005 ; 26(2) : 95-104.

12. 신민교. 임상본초학. 서울 : 영림사. 2000 ; 523-5.

13. 양선아, 임남경, 이인선. 단삼 메탄올 추출물의 항혈전 및 항산화 효과. 한국식품과학회지. 2007 ; 39(1) : 83-7.

14. 이종화, 이병찬, 박승택, 이정헌, 이강창, 서부일, 송호준. 단삼이 활성산소로 손상된 배양 심근세포에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2003 ; 18(3) : 21-5.

15. 김상희, 정현국, 이호섭. 단삼(丹蔘) 약침(藥鍼)의 자연발증 고혈압 백서(白鼠) 혈압에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1999 ; 16(2) : 349-54.