

고지혈증 랫트를 이용한 수종 전통 한약제의 항고지혈 효과(II)

노환성, 고우경*, 김운자*, 박건구*, 조영환**, 박형섭

울산대학교 의과대학
*아산생명과학 연구소 민간요법연구과, **아산대학 서울중앙병원 약제부

Antihyperlipedimic activity of several traditional herbal medicines on experimental hyperlipidemia in rats

Hwan Seong Ro^{1,3}, Woo Kyoung Ko² Ona Ja Kim² Kun Koo Park²
Young Hwan Cho³, and Hyungsup Park¹

Department of Pharmacology, University of Ulsan College of Medicine¹
Asan Institute for Life Sciences²
Department of Pharmacy, Asan Medical Center³

Hyperlipidemia is a major predisposing factor of atherosclerosis and cerebrovascular accidents. In effort to develop a hypolipidemic drug from medicinal herb, We tested three prescriptions of traditional medicine for the lipid lowering effect on diet-induced hyperlipidemic rats. Gyeji-Bokryung-Hwan, Ohyak-Sunki-San, and Shihoga-Yongol-Moryu-Tang were selected based on the common prescriptions for patients with hyperlipidemia-related diseases. Water extract from each prescriptions was made by the method used in the clinical setting, and administered intragastrically once a day, for 4 weeks. Fenofibrate and lovastatin were given by the same method as the control drugs. Blood levels of total cholesterol(TC), high density lipoprotein(HDL), low density lipoprotein (LDL), and triglyceride(TG) were measured before, 1, 2, 3, and 4 weeks after starting the drug administration. All of the traditional prescriptions did not show lipid lowering effect, while fenofibrate lowered the blood cholesterol levels(TC; from 215mg/dl before to 182mg/dl at 4 weeks-point of drug administration, and LDL ; from 203mg/dl before to about 161, and 163mg/dl at 3 and 4 week-point respectively). Oyak-Sunki-San increased the level of TC (from 283mg/dl to over 350mg/dl starting from the first week of drug administratin). Effects on TG variable in the cases of traditional medicines and control drugs. In conclusion, any of the three traditional medical prescriptions did not decrease the level of blood cholesterol.

서 론

최근 우리나라는 평균수명의 연장에 따른 고령인구의 증가와 식생활의 변화에 의한 성인병의 증가가 사회문제로 대두되고 있으며 특히 고혈압이나

뇌졸중등으로 인한 사망률 또한 높아져 가고 있다.¹⁾

따라서 고지혈증이 중요한 원인중의 하나가 되어 나타나는 동맥경화²⁻⁵⁾와 뇌졸중⁶⁻⁷⁾등의 예방과 치료에 사용되는 전통 한약에 의한 고지혈증 개선효과를 검증하기 위하여 식이로 유발시켜 만든 고지혈

중 병태모델의 동물에게 한방병원을 찾는 환자를 진료, 처방하는 한의사와 한약을 취급하는 약사들로부터 추천받은 처방들중 계지복령환 외 2종의 한약 처방을 선정, fenofibrate와 1종의 양약을 각각 투여한 후 항고지혈 효과를 비교 검색하였다.

Umeda⁸⁻⁹⁾등은 고지혈식이로 유발시킨 동맥경화상태의 토끼와 고지혈증 랫트에 일본에서 사용되는 소시호탕과 대시호탕의 항고지혈효과를 보고한바 있으며 전¹⁰⁾등은 신통축여탕, 신, 이¹¹⁻¹²⁾등은 가미사물탕및 방풍통성산이 고혈압및 고지혈증에 미치는 효과를 2주일간 고지혈식이로 사육한 고지혈증 랫트를 이용하여 보고 한 바 있다.

저자들은 노¹³⁾등이 고안한 고지혈식을 1주일간 랫트에서 섭취시켜 만든 고지혈증 병태모델에 선정된 한약과 양약을 고지혈식이로 사육시키면서 투여한 후 1주, 2주, 그리고 4주에 혈액을 채취하여 혈청중의 TC, TG, LDL을 측정하여 이들 한약처방과 양약의 혈청중의 lipid level에 미치는 효과를 검토하였다.

실 험 방 법

시약 및 재료

실험에 사용된 계지복령환, 오약순기산, 시호가용골모려탕 등의 한약 처방을 조제하는데 사용된 생약은 Table 1과 같으며 반도약업사(경동시장, 서울)에서 구입하였다. 고지혈증 치료제로서 임상에 이용되고 있는 약물로서 lovastatin은 (주)중외제약의 Mevacor(20mg/tab. Lot. No. AUG5AS)를, fenofibrate는 (주)녹십자의 Lipanthyl(250mg, cap. Lot. No. RWO503)을 사용하였다.

고지혈증을 유발시키는 사료를 조제하는데 사용된 시약은 cholesterol (Shinyo Co, Japen), Cholic acid (Biochemica, Germany), olive oil (K.P, 국전원료상사)등이었으며, 고지혈증 유발용 식이를 조제하는데 사용된 사료는 실험동물용 사료(삼양사료)를 분쇄하여 사용하였다.

사용 기기

TC, TG, HDL의 측정은 auto analyzer (Hitachi 636-40, Japan)를 사용하였으며 채혈된 혈액에서 혈청의 분리는 원심분리기 (Sorvall RT 6000B, Dupont, USA)를, 고지혈증의 유발용 조제사료의 조제는 아산재단 서울 중앙병원 약제부제의 제제 시설과 아산생명과학연구소의 동물사료 성형기 및 건조기를 사용하였다. 추출된 한약 처방의 동결 건조는 freeze dry system (Labconco CO, USA)을 사용하였다.

실험동물

아산생명과학연구소 SPF 동물 사육실로 부터 분양받은 Wistar계 웅성 랫트(체중 190-220g) 63마리를 9마리씩 7군으로 나누어 실험에 사용하였으며 이 실험에 사용된 랫트는 온도, 습도, 광도가 자동적으로 조절되는 위의 연구소에 부설된 소동물 사육실에서 사육했으며 물은 자유로이 섭취케 하였다.

고지혈증 유발용 사료의 조제

노¹³⁾등의 방법에 따라서 랫트용 고지혈 식이인 HC-1을 조제하여 사용하였다.

한약처방의 조제

Table 1과 같은 생약처방으로 구성된 계지복령환, 오약순기산, 시호가용골모려탕을 저자들의 병원약제부 제제실에서 각각 600g, 1320g, 1040g씩 조제한 후 수욕상에서 증류수를 사용하여 각각 3회 추출하였으며 각각의 추출물을 감압, 농축한 후 동결건조하였다. 동결건조후 분말로 만든 계지복령환은 92.9g으로서 수율은 15.5%였으며 오약순기산, 시호가용골모려탕은 각각 300.3g, 224.8g으로서 수율은 각각 22.8%, 21.6%였다.

고지혈증 랫트를 이용한 수종 전통 한약제의 항고지혈 효과(Ⅱ)

Table I Composition of traditional herb medicine regimens which were used in the experiment

Name of Plant	Composition(g)		
	Gyeji-Bikryung-Hwan	Ohyak-Sumki-San	Shihiga-Yonggol-Moryu-Tang
<i>Cinnamomum cassia</i> BLUME	6.0		4.0
<i>Paeonia moutan</i> SIMS	6.0		
<i>Prunus persica</i> BATSCH	6.0		
<i>Paeonia a lbif lora</i> PALL. var.	6.0		
<i>Poria cocos</i> WOLF	6.0		
<i>Lindera strychnifolia</i> VILLAR		10.0	
<i>Ephedra sinica</i> STAPF		6.0	
<i>Citrus unshiu</i> MARKOVICH		10.0	4.0
<i>Cnidium officinale</i> MAKINO		6.0	
<i>Atractylodes japonica</i> KOIDZUMI		6.0	
<i>Bombyx mori</i> L.		6.0	
<i>Citrus aurantium</i> L.		6.0	
<i>Platycodon grandiflorum</i> A. de CAN.		4.0	
<i>Zingiber officina le</i> ROSCOE		2.0	4.0
<i>Glycyrrhiza ura lensis</i> FISCHER		2.0	
<i>Bupleurum falcatum</i> L.			8.0
<i>Pimellia ternata</i> TENOR et BRE.			8.0
<i>Scutellaria baicalensis</i> GEORGI			4.0
<i>Fossilia ossis Mastodi</i>			4.0
<i>Panax ginseng</i> C.A.MEYER			4.0
<i>Ostrea gigas</i> THUN.			4.0
<i>Zizuphus jujuba</i> MILLER var iner.REH.			4.0
<i>Rheum Kireanum</i> NAKAI			4.0

고지혈증 랫트의 준비 및 약물 투여
 분양받은 주령 6주의 흰쥐(체중 120-150g)를 정상 사료로 사육하여 평균 체중이 190-220g이 되었을 때 실험에 사용하였다. 각각 9마리씩으로 구성된 7군의 랫트중 1군은 정상식이군으로 정상식이만을 계속하여 먹이고 2군은 고지혈증 대조군으로 계속하여 고지혈 식이만을 먹이면서 약물투여 대신에 생리식염수를 2ml씩 1일 1회 경구투여하였다. 3, 4, 5군은 한약투여군으로 계속하여 고지혈 식이를 먹이면서 7일째부터는 고지혈식이와 동시에 각 군에 제지복령환 0.153g/100g/day, 오약순기산 0.5g/100g/day, 시호가용골모리탕 0.375g/100g/day을 생리식염수에 현탁시켜 1일 1회 경구투여하였다.

나머지 6, 7군은 양약 투여군으로 계속하여 고지혈 식이를 먹이면서 7일째부터는 고지혈 식이와 동시에 각군에 fenofibrate 0.08g/100g/day, lovasta-

tin 0.01g/100g/day을 생리식염수에 현탁시켜 1일 1회 경구투여 하였다.

혈액의 채취

실험에 사용된 모든 랫트는 채혈 당일 오전에 4시간 동안 절식시킨 후 각 실험군별로 랫트의 꼬리정맥으로부터 혈액을 2.5ml 채혈하였다. 정상식이군의 랫트는 정상식이만으로 사육하면서 1주일, 2주일, 3주일, 5주일째에 혈액을 채취했으며 고지혈증 대조군의 랫트는 고지혈식이로 7일간 사육한 후 채혈하고 계속 고지혈식이로 사육하면서 생리식염수를 경구투여 하기 시작한 후 1주일, 2주일, 4주일째에 같은 방법으로 채혈하였다.

한약투여군의 랫트는 고지혈식이로 7일간 사육한 후 채혈하고 계속 고지혈식이로 사육하면서 각각의 한약들을 각 군별로 경구투여 하여 1주, 2주, 4주째에 같은 방법으로 채혈하였고, 양약 투여군

의 랫트는 고지혈식으로 사육한 후 7일째에 채혈 하고 계속 고지혈식으로 사육하면서 양약들을 동시에 경구투여하여 1주, 2주, 4주째에 같은 방법으로 채혈하였다. 채취한 혈액을 30분간 방치한 후에 3000rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 얻은 후 TC 및 TG 측정과 HDL 측정용으로 각각 0.5ml 씩 나누어 지질농도 측정용 시료로 사용하였다.

혈청중 지질농도의 측정

TC는 CHOD-PAP enzymatic colorimetric method를 이용한 auto analyzer를 사용하여 측정하였으며 TG는 enzymatic method를 이용한 auto analyzer를 사용하여 측정하였다. HDL은 dextran sulfate-MgCl₂ 침전법을 사용하여 Apo-B를 함유하는 LDL등을 침전시킨후 위의 auto analyzer를 사용하여 측정하였다. LDL의 값은 Friedewald의 계산식이 적합하지 않아서¹⁴⁻¹⁵⁾ Seki¹⁶⁾등 이 사용한 계산식을 적용하여 계산하였다.

통계처리

각 date간의 차이에 대한 유의성 검정은 unpaired t-test로 하였다.

랫트의 체중 증가

정상식이섭취군, 고지혈증대조군, 한약투여군, 양약투여군등 7개 실험군의 랫트들의 체중변화는 Table 2와 같이 모든 실험군에서 체중 증가를 나타냈으나 정상식이군에 비하여 고지혈증대조군을 비롯한 한약 및 양약 투여군에서 체중증가가 작게 나타나는것은 1일 1회씩의 경구로서 약물투여가 랫트들에게 스트레스를 주었기 때문으로 분석되며 특히 HMG-CoA 환원효소 저해제¹⁷⁾인 lovastatin 투여군에게 통계적인 유의성은 없으나 비교적 더 체중증가의 억제가 나타나는것에 대한 원인은 더 연구가 필요하다고 사료된다.

Table II Effect of feeding herbal medicines on the body weight change in high cholesterol diet induced hyper lipidemic rats.

Treatment	Dose (g/100g/day)	Body Weight(g)				Weight gain ^a
		Initial	1 Week	2 Week	4 Week	
Normal group	..	238.3 ± 7.8	261.8 ± 6.2	275.1 ± 6.6	276.0 ± 8.7	65.7 ± 6.2
Control group	..	228.1 ± 7.8	249.7 ± 7.2	262.7 ± 6.1	283.4 ± 9.6	55.3 ± 6.9
GBH group	0.153	221.6 ± 12.7	238.6 ± 12.5	256.1 ± 9.7	282.2 ± 8.6	60.7 ± 5.9
OSS group	0.5	226.3 ± 9.0	241.0 ± 8.0	252.3 ± 7.7	267.0 ± 13.8	47.6 ± 5.0
SYMT group	0.375	235.7 ± 8.2	250.1 ± 5.2	247.8 ± 5.0	281.6 ± 5.0	48.0 ± 6.3
Fenofibr.	0.08	247.5 ± 4.3	231.5 ± 5.9	240.5 ± 6.9	304.0 ± 4.0	54.0 ± 4.6
Lovastat.	0.01	238.8 ± 1.3	234.0 ± 5.1	240.0 ± 13.5	283.0 ± 10.0	44.3 ± 10.5

Values are means ± S.E. of 9 rats

^a average weight gain during 4 weeks experiment.

The rats of normal group were fed normal diet during all the experiment period and those of control group were fed high cholesterol diet for 1 week, and during the vehicle treatment period continued without changing diet. The remaining groups began drug treatments 7days after the high cholesterol diet, and continued without changing the diet.

GBH means Gyeji-Bokryung-Hwan, OSS Ohyak-Sunki-San, SYMT Shihoga-Yongol-Moryu-Tang Fenofibr. Fenofibrate, Lovastat. Lovastatin.

고지혈증 랫트를 이용한 수증 전통 한약제의 항고지혈 효과(II)

TC에 미치는 약물의 효과

Table 3에서 볼 수 있는 바와 같이 한약 투여군에서는 TC의 감소를 나타내지 않았으며 오약순기산 투여군에서는 TC의 농도가 유의성있게 증가되었다. 양약 투여군에서는 fibric acid제열¹⁸⁾의 fenofibrate 투여군에서 대조군에 비하여 4주에 유의성

있는 감소를 보였으나 lovastatin 투여군은 TC의 상승효과를 나타 냈는데 cholesterol의 합성을 차단하는 이 약물이 고지혈식이와 함께 투여되었을때 나타나는 이효과는 더 검토가 필요하다고 사료된다.

Table III Effect of feeding herbal medicines on serum total cholesterol levels in high cholesterol diet induced hyper lipidemic rats.

Treatment	Dose (g/100g/day)	Total Cholesterol(mg/dl)			
		Initial	1 Week	2 Week	4 Week
Normal group	..	75.3 ± 2.7	74.7 ± 2.3	72.0 ± 2.3	71.7 ± 2.0
Control group	..	275.6 ± 25.7	211.4 ± 14.9	250.1 ± 15.2	254.4 ± 7.5
GBH group	0.153	248.2 ± 29.2	267.9 ± 34.1	259.2 ± 14.5	279.7 ± 16.8
OSS group	0.5	283.3 ± 25.2	355.1 ± 19.6**	352.3 ± 26.0**	364.8 ± 29.8
SYMT group	0.375	223.4 ± 24.0	225.7 ± 16.3	299.6 ± 19.3	237.1 ± 10.7
Fenofibr.	0.08	215.0 ± 25.8	264.8 ± 36.0	214.0 ± 19.3	182.0 ± 10.0**
Lovastat.	0.01	200.8 ± 26.1	235.5 ± 27.9	379.3 ± 56.5**	345.0 ± 11.4**

Values are means ± S.E. of 9 rats

* significantly different from the control value(p<0.01)

**significantly different form the control value(p<0.05)

The rats of normal group were fed normal diet during all the experiment period and those of control group were fed high cholesterol diet for 1 week, and during the vehicle treatment period continued without changing diet. The remaining groups began drug treatments 7days after the high cholesterol diet, and continued without changing the diet.

GBH means Gyeju-Bikryung-Hwan, OSS Ohyak-Sunki-San, SYMT Shihoga-Yongol-Moryu-Tang Fenofibr. Fenofibrate, Lovastat. Lovastatin.

HDL에 미치는 약물의 효과

세모막, 조직등에 침착된 유리형의 cholesterol을 흡착 제거하는 HDL¹⁹⁾에 미치는 한약의 효과는 Table 4에서 볼수 있는 바와 같이 한약 투여군에서는 시호가용꿀모려탕 투여군에서 제1주에 감소

효과를 나타냈으나 고지혈 식이와 함께 투여한 3종의 한약처방들은 대조군에 비해 HDL값의 상승효과를 나타내지 않았다. 양약 투여군에서는 fenofibrate 투여군에서 대조군에 비하여 1주, 2주 째에 유의성있는 상승 효과를 보였다.

Table IV Effect of feeding herbal medicines on high density lipoprotein levels in high cholesterol diet induced hyper lipidemic rats.

Treatment	Dose (g/100g/day)	High Density Lipoprotein(mg/dl)			
		Initial	1 Week	2 Week	4 Week
Normal group	..	28.4±1.5	26.7±1.9	29.8±1.7	32.0±1.1
Control group	..	13.4±1.7	12.2±0.7	12.1±0.9	12.9±1.1
GBH group	0.153	14.0±0.7	10.8±0.7	11.4±1.1	11.8±1.1
OSS group	0.5	12.3±0.5	11.9±0.5	12.6±1.0	10.1±1.2
SYMT group	0.375	12.4±3.0	10.2±1.0*	10.8±0.8	11.0±0.5
Fenofibr.	0.08	11.3±0.5	22.8±1.8**	52.5±2.3**	18.3±2.6
Lovastat.	0.01	12.5±0.3	9.8±1.3	8.5±0.5*	16.8±3.3

Values are means±S.E. of 9 rats

* significantly different from the control value(p<0.01)

**significantly different from the control value(p<0.05)

The rats of normal group were fed normal diet during all the experiment period and those of control group were fed high cholesterol diet for 1 week, and during the vehicle treatment period continued without changing diet. The remaining groups began drug treatments 7days after the high cholesterol diet, and continued without changing the diet.

GBH means Gyeju-Bokryung-Hwan, OSS Ohyak-Sunki-San, SYMT Shihoga-Yongol-Moryu-Tang Fenofibr. Fenofibrate, Lovastat. Lovastatin.

LDL에 미치는 약물의 효과

Table V에서와 같이 한약투여군에서는 오약순기산 투여군에서 LDL 값의 유의성이 있는 증가를 나타냈으며 양약투여군에서는 fenofibrate 투여군에서 대조군에 비하여 2주, 4주 째에 유의성 있는

감소를 나타냈으나 lovastatin 투여군에서는 LDL 값의 증가를 나타냈다. 따라서 고지혈식이와 함께 lovastatin과 오약순기산을 각각 투여시 모두 LDL 값의 유의성있는 상승효과를 나타내고 있는것은 더 연구가 필요하다고 사료된다.

Table V Effect of feeding herbal medicines on low density lipoprotein levels in high cholesterol diet induced hyper lipidemic rats.

Treatment	Dose (g/100g/day)	Low Density Lipoprotein(mg/dl)			
		Initial	1 Week	2 Week	4 Week
Normal group	..	47.1± 3.0	47.8± 3.2	42.2± 3.5	39.7± 2.7
Control group	..	262.1±26.2	199.2±15.3	238.0±16.1	241.6± 8.4
GBH group	0.153	234.2±29.7	257.1±34.8	233.6±19.2	264.6±17.2
OSS group	0.5	271.0±25.1	343.2±19.8**	339.8±26.5**	354.7±29.0**
SYMT group	0.375	211.0±23.7	202.0±11.0	288.8±24.4	226.1±11.0
Fenofibr.	0.08	203.8±26.1	242.0±36.7	161.5±18.5*	163.7±10.6**
Lovastat.	0.01	188.3±26.2	225.8±28.3	370.8±56.7*	328.3± 9.8**

Values are means±S.E. of 9 rats

* significantly different from the control value(p<0.01)

**significantly different from the control value(p<0.05)

The rats of normal group were fed normal diet during all the experiment period and those of control group were fed high cholesterol diet for 1 week, and during the vehicle treatment period continued without changing diet. The remaining groups began drug treatments 7days after the high cholesterol diet, and continued without changing the diet.

GBH means Gyeju-Bokryung-Hwan, OSS Ohyak-Sunki-San, SYMT Shihoga-Yongol-Moryu-Tang Fenofibr. Fenofibrate, Lovastat. Lovastatin.

TG에 미치는 약물의 효과

TG값은 Table VI에서 볼수 있는 바와 같이 제지 복령환 투여군과 오약순기산 투여군은 4주째에, 시호가용골모려탕 투여군에서는 2주째에만 TG값

의 감소효과를 나타냈다. 양약 투여군에서는 fenofibrate와 lovastatin 모두 3주째에만 유의성 있는 감소효과를 나타냈다.

Table VI Effect of feeding herbal medicines on serum triglyceride levels in high cholesterol diet induced hyper lipidemic rats.

Treatment	Dose (g/100g/day)	Triglyceride(mg/dl)			
		Initial	1 Week	2 Week	4 Week
Normal group	..	147.1 ± 10.6	168.7 ± 17.7	167.7 ± 17.8	163.1 ± 17.3
Control group	..	160.7 ± 18.8	107.4 ± 9.7	113.7 ± 10.4	113.7 ± 18.5
GBH group	0.153	144.7 ± 25.0	108.2 ± 20.1	99.3 ± 17.2	64.9 ± 10.5
OSS group	0.5	146.8 ± 12.8	72.4 ± 13.6	84.0 ± 17.1	58.1 ± 6.1*
SYMT group	0.375	147.9 ± 15.7	106.0 ± 16.0	86.7 ± 9.4*	110.7 ± 15.8
Fenofibr.	0.08	122.8 ± 21.3	74.3 ± 3.9	69.5 ± 6.8*	99.3 ± 7.7
Lovostat.	0.01	108.3 ± 21.6	78.0 ± 35.3	54.5 ± 20.5*	75.8 ± 15.3

Values are means ± S.E. of 9 rats

*significantly different from the control value(p<0.01)

**significantly different from the control value(p<0.05)

The rats of normal group were fed normal diet during all the experiment period and those of control group were fed high cholesterol diet for 1 week, and during the vehicle treatment period continued without changing diet. The remaining groups began drug treatments 7days after the high cholesterol diet, and continued without changing the diet.

GBH means Gyeju-Bokryung-Hwan, OSS Ohyak-Sunki-San, SYMT Shihoga-Yongol-Moryu-Tang Fenofibr. Fenofibrate, Lovostat. Lovastatin.

결 론

한약처방인 제지복령환, 오약순기산 그리고 시호가용골모려탕등이 고지혈증 병태모델인 흰쥐의 혈중 지질농도에 미치는 효과를 측정하였으며 fenofibrate와 lovastatin이 미치는 영향도 같이 측정하였다.

고지혈상태의 병태모델인 흰쥐에 고지혈식을 계속 섭취시키면서 3종류의 한약을 투여해본 결과 제지복령환과 시호가용골모려탕투여군은 통계적

으로 유의성있는 혈중 지질농도의 저하효과를 나타내지 않았으며 오약순기산투여군에서는 오히려 TC값의 증가를 나타냈다.

병태모델인 흰쥐에 고지혈식을 섭취시키면서 2종류의 양약을 투여한 결과 fenofibrate투여군에서만 혈중 지질농도의 개선효과를 나타냈다.

감사의 말씀

이 논문은 1994년도 아산생명과학연구소의 연

구비에 의하여 수행된 연구의 일부로서 이에 감사
를 드립니다.

문 헌

- 1) 경제기획원 조사통계국 : 한국통계년감, 경제기
획원, 62-63, (1990)
- 2) J.L. Goldstein, H.G. Schrott, W.R. Hazzard, E.L.
Bierman and A.G. Motuisky:Hyperlipidemia in
coronary heart disease, j. Clin. Invest., 52, 1544-
1568(1973).
- 3) Z. Marek, K. Jaegerman and T. Ciba:Atheros-
clerosis and level of serum cholesterol in post-
mortem investigation, American Heart Journal,
63, 768-774(1962).
- 4) D.R. Illongworth:Drug therapy hypercholester-
olemia, Clinical Chemistry, 34(8B), B123-132
(1988).
- 5) C.A. Dejevne and W.S. Harris:The pharmaco-
logical treatment of dyslipidemia, Annual re-
view of Pharmacology and Toxicology, 26,
265-288(1989).
- 6) L. Candalise, F. Bianchi, V. Albanaese, G.
Bonelli, L. Bossao, D. Inzitari, F. Mariani M.
Rasura, F. Rognoni, G. Sangiovanni and C. Fies-
chi:Italian multicenter study on reversible cere-
bral cerebrovascular atherosclerosis, Stroke, 15,
379-382(1984).
- 7) G. Teli, J.R. Crouse and C.D. Furberg:Relation
between blood lipid, lipoproteins and cerebro-
vascular atherosclerosis, Stroke, 19, 423-430
(1989).
- 8) M. Umeda, S. Amagaya and Y. Ogihara:Ef-
fect of Shosaikoto, Daishaikoto and
Sannoshashinto(traditional Japanese and
Chinese medicine) on experimental hyperlipi-
demia in rat, Jouranl of Ethnopharmacology,
26, 255-269(1980).
- 9) M. Umeda, S. Amagaya and Y. Ogihara:Ef-
fect of Shosaikoto, and Daishaikoto on experi-
mental atherosclerosis in rabbits, Journal of
Medical and Pharmaceutical Society of Waka-
nyaku, 5, 154-162(1986).
- 10) H. K. Cheon, K.H. Cho, Y.S. Kim, H.S. Bae
and K.S. Lee:The effects of Sintongchukeo-
tang on serum level and blood pressure, K.H.
Univ. O. Med. J., 16, 181-198(1993).
- 11) K.J. Shin, K.H. Cho, Y.S. Kim, H.S. Bae and K.
S. Lee:The effect of Gamisamultang and Gam-
isakunjatang in the antihyperlipidemia and an-
tihypertention, K.H.M., 9(3-4), 283-295(1993).
- 12) N. H. Lee, K.J. Shin, K.H. Cho. Y.S. Kim, H.S.
Bae and K.S. Lee:Effect of Bangpoongtong-
sungsan on the hypertention and hyperlopi-
demia, K.H.M., 7(1), 101-109(1919).
- 13) H. S. Ro, O.J. Kim, K.K. Park, Y.H. Cho and
H.S. Park:Studies on diet regimens for the de-
velopment of hyperlipidemic animal model, J.
Kor. Pharm. Sci., 24(4), 297-300(1994).
- 14) E. T. Friedewald, R.I. Levy and D.S. Fredrick-
son:Estimation of the Concentration of low
density lipoprotein cholesterol in plasma
without use of the preparative ultracentrifuge,
Clin. Chem., 18, 499(1972).
- 15) W. K. Kim, J.L. Jeong, K.O. Lee, D.K. Seo and
K.B. Lee:A study for actually determined
value and calculated value of low density
lipoprotein, Korean J. of Medical Technolo-
gists, 25(1), 144-151(1993).
- 16) K. Seki, M. Fukuda agent M Ohki:Studies on
hypolipidemic agent. I.V. influence of a new
hypolipidemic agent, 5-tridecylpyrazole-3 cabox-
ylic acid, on cholesterol metabolism in rats,
Chem. Pharm. Bull., 33(11), 5036-5041(1985).
- 17) A. R. Gennaro:Remington's Pharmaceutical
Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company,
Easton Penn., 855-859(1990).
- 18) A. Goodman, T. W. Rall, A.S. Nies and P. Tay-
lor:The Pharmacological Basis of therapeutics,
8th ed., Pergamon Pergamon Press, N.Y., 886-
889(1990).

- 19) A. Goodman Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies and P. Taylor: The pharmacological basis of therapeutics, 8th ed, Pergamon Press, N.Y., 874-876 (1990).