

卵巢切除 흰쥐의 고지혈증에 미치는 加味四物湯의 영향

정영섭 · 강경화 · 김경철 · 이용태*

동의대학교 한의과대학 생리학교실

Effect of Gamisamul-tang on hyperlipidemia in Ovariectomized Rats

Young Sub Jeong, Kyung Hwa Kang, Kyung Chul Kim, Yong Tae Lee*

Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Dongeui University

Effect of Gamisamul-tang(GS) on body weight, uterine weight, splenial weight, serum and estrogen receptor- α (ER- α) in kidney were investigated in ovariectomized(OVX) rats. Female Sprague -Dawley rats with a body weight of 220 g were undergone ovariectomy or sham operation. The ovariectomy caused significant decrease in serum levels of HDL-cholesterol and in uterine weight compared to those of sham-operated animals. while caused significant increase in serum levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, body weight and in splenial weight. In contrast, administration of OVX rats with the GS significantly elevated serum levels of HDL-cholesterol and uterine weight, but significantly depressed serum levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, body weight and in splenial weight. ER- α localized in the kidney vessel endothelial cells and its expression was increased by ovariectomy and decreased by administration of OVX rats with the GS. Our results suggest that a possible protective effect of GS against hyperlipidemia in postmenopausal cardiovascular disease and GS increase the estrogen-estrogen receptor complex in the kidney vessel endothelial cells.

Key words : Gamisamul-tang(加味四物湯), ovariectomized(OVX) rats, ER- α , estrogen-estrogen receptor complex.

서 론

여성에서 卵巢는 생식에 필수적인 기관이며, 여성의 연령이 증가함에 따라 여러 가지 생리변화와 노화의 많은 부분이 卵巢와 관련되어 있다. 閉經 후 여성 호르몬의 소실은 이차적으로 여러 장기의 노화현상에 영향을 미친다. 卵巢 호르몬은 골반장기에 작용하여 배란과 함께 직접 인간생식에 관여하며, 골반장기 이외의 뇌 신경계, 골격계, 근육계, 심혈관계 등에도 작용한다¹⁾. 한의학적 관점에서 볼 때 여성의 이차 성징을 주도하며 임신과 밀접한 관계를 갖는 卵巢와 胞의 개념이 유사하다. 胞는 일명 자궁이라고도 하는데, 血氣를 貯藏하고 人身의 上下四方中 가장 중심이 되며, 奇恒의 府로서 五臟六腑와 상호관련하여 고유한 기능을 발휘하며 男子는 胞에 精을 간직하고 婦인은 胞로써 임태하는데, 女子는 보통 14세에 天癸가 이르러 任脈이 통하고 太衝脈이 盛하여져서 月事가 때에 맞추어 나타나므로 자식을 둘 수 있게 된다²⁾고 하였다. 따라서 胞의 기능쇠트는 오장육부의 노쇠에 이차적으로 영향을 미치며

골다공증과 심혈관계질환과 그 밖의 여러 증상의 발생에 관련이 깊은 것으로 알려져 있다^{3,4)}. 폐경기 이후 나타나는 가장 흔한 갱년기 증후군은 혈관운동 불안정성의 증상(안면홍조), 요 생식상피와 피부의 위축, 유방의 크기 감소, 골다공증, 심혈관계 질환 등이 다⁵⁾. 그 중에서 죽상 경화성 심혈관계 질환은 구미 각국 여성뿐만 아니라 한국여성에서도 중요한 사망원인 중의 하나이다¹¹⁾. 이에 저자는 인위적으로 卵巢를 절제하여 胞의 기능쇠트를 유발시키고 이로 인한 閉經 후 여성의 노화로 인한 고지혈증에 加味四物湯이 어떤 영향을 미치는지 살펴보기 위하여 암컷 흰쥐의 卵巢를 절제하고, 4 주와 8 주 후에 체중 과 자궁과 비장의 무게와 혈청의 생화학적 검사와 신장 Estrogen Receptor- α (ER- α)의 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

본 실험에 사용한 약물은 市中에서 구입하여 엄정한 것을 사용하였고, 실험에 사용한 처방은 《東醫寶鑑》²⁾에 수재된 내용에 따라 조제하였으며 1첩 분량은 Table 1과 같다.

* 교신저자 : 이용태, 부산광역시 진구 가야동 산 24, 동의대학교 한의과대학
E-mail : ytlee@dongeui.ac.kr Tel : 051-850-8635
접수 : 2001/11/28 · 수정 : 2001/12/10 · 채택 : 2002/01/28

Table 1. Prescription of Gamisamul-tang(GS)

韓藥名	生藥名	重量(g)
熟地黃	Rhizoma Rehmanniae	4
白芍藥	Radix Paeoniae Lactiflorae	4
川芎	Rhizoma Cnidii	4
當歸	Radix Angelicae gigantis	4
人參	Radix Ginseng	4
吳茱萸	Fructus Evodiae	4
大棗	Fructus Zizyphi Jujubae	6
生薑	Rhizoma Zingiberis	18
總量		48

2. 동물과 난소절제

실험동물은 체중 200 g 내외의 Sprague Dawley계 흰쥐 암컷 (대한실험동물센터, 한국)을 구입하여 고형사료(삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경(溫度: 20±2 °C, 濕度: 40~60 %, 明暗: 12 時間 light/dark cycle) 하에서 2주 適應 후 실험에 사용하였는데 Ketamine (유한양행, Korea)과 Rompun (바이엘코리아주식회사, Korea)을 혼합하여 마취하고 복부를 절개한 후 卵巢切除群(OVX)과 卵巢切除後 加味四物湯 투여군(OVX+GS)은 卵巢를 切除하고 模擬手術群(Sham)은 卵巢를 확인한 후 봉합하였다. 手術後 4 주간의 회복기를 가진 후 본 실험에 사용하였다.

3. 검액의 조제

1) 경구투여액 : 상기의 처방에 따라 조제한 후 10첩 분량인 512g을 환류냉각장치가 설치된 round flask에서 5000cc의 蒸溜水와 함께 2시간동안 가열추출하고, 그 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 800 cc의 검액을 얻었으며 냉장보관하면서 경구투여 직전에 꺼내 따뜻하게 데워 사용하였고 100 g 당 1 cc의 검액을 경구투여하였다.

2) 복강주사액 : 상기 처방의 10첩 분량인 512g을 위의 방법과 동일하게 가열추출한 후 그 여과액을 2000-2500 rpm에서 15분간 원심 분리하여 상층액을 건조하여 분말을 얻었다. 분말을 분쇄하여 -70°C에서 냉동 보관하였다가 실험직전에 생리식염수에 녹여 멸균상태에서 다시 여과하여 복강주사액으로 사용하였으며, 복강주사는 7일간 (2ml/1회/1일) 매일 오후 2시에 실시하였다.

4. 체중과 자궁과 비장의 무게변화

수술하기 직전과 수술 후 2, 4, 6 및 8 주에 일정한 시간에 체중을 측정하였고, 자궁과 비장의 무게는 검액의 경구투여 2 주와 4 주 후와 복강주사 1 주 후에 腹腔을 절개하여 적출하고 생리식염수로 혈액을 씻어 낸 후 바로 측정하였다.

5. 채혈 및 혈청검사

채혈은 흰쥐를 12 시간 이상 절식시킨 후 가볍게 ether 마취 시키고 심장천자하여 혈액을 채취하였으며 실온에서 30분 방치 후 원심분리기(IEC Centra-8R, U.S.A.) 2500rpm 에서 20분간 원심분리하였다. 혈청을 분리한 후 -70°C에서 냉동 보관하였다가

측정에 사용하였다. 血清 중 total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride 함량은 측정용 kit (ASAN Co. Korea)를 사용하여 spectrophotometer (UV-160A, SHIMADZU, Japan)로 흡광도를 측정하여 계산하였다. 혈청 중 LDL-cholesterol 함량은 Friedwald법을 이용하여 간접적으로 측정하였다.

$$LDL \text{ - cholesterol} = (\text{total cholesterol}) - (\text{HDL-cholesterol}) - (\text{triglyceride}/5)$$

6. 신장 Estrogen receptor-α (ER-α)의 면역조직화학적 관찰

면역조직화학적 관찰을 위해 탈 파라핀 한 후 95°C 10 mM sodium citrate buffer (pH 6.0)에 5 분간 처리하였고 이를 3% methanolic hydrogen peroxide에 30 분간 실온에서 처리하였으며 Santa Cruz Biotechnology Inc.의 anti- ER-α를 50:1로 희석하여 4°C 습실에서 16 시간 동안 반응시켰다. PBS (phosphate-buffered saline, Sigma)로 세척하고 biotinylated anti-rabbit IgG (Vector Lab., PK-6101)를 실온에서 30 분 동안 반응시켰으며 PBS 세척 후 ABC kit (Vector Lab., PK-6101)에 실온에서 60 분간 반응시켰다. 다시 PBS로 세척 후 DAB substrate kit (Vector Lab., SK-4100)로 실온에서 5 분간 발색시켰다. 상기 실험 방법 중 일차항체대신 10% BSA/PBS를 처리하고 동일한 과정으로 염색한 것을 대조군으로 삼았다.

7. 통계처리

성적은 평균치±표준오차로 나타내었으며, 평균치간의 유의성은 Student's t-test를 이용하여 검정하였고, p 값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 체중의 변화

체중은 OVX의 경우 Sham에 비하여 현저한 증가가 있었으며(p<0.001), OVX+GS의 경우 OVX에 비하여 체중변화는 나타나지 않았고, IP-OVX+GS의 경우도 마찬가지로 변화를 보이지 않았다(Fig. 1).

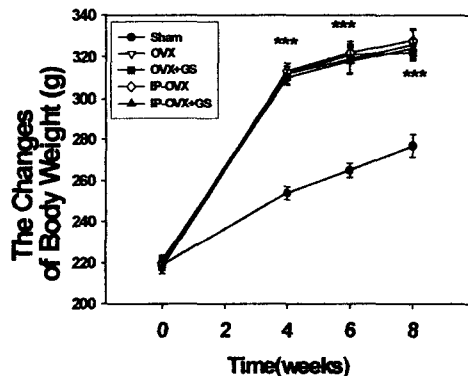


Fig. 1. The changes of body weight(g) on ovariectomized and sham-operated rats. Values are means±S.E. for 8 animals/group. Sham : a group of sham-operation. OVX : a group of admission saline after ovariectomy 4 weeks. OVX+GS : a group of admission gami-samultang after ovariectomy 4 weeks. IP-OVX : a group of saline i.p. during 1 week after ovariectomy 4 weeks. IP-OVX+GS : a group of gami-samultang i.p. during 1 week after ovariectomy 4 weeks. *: Statistically significant as compared with Sham (***) : p< 0.001)

2. 자궁 및 脾臟의 무게 변화

자궁의 무게는 OVX는 Sham에 비하여 0.38~0.39 g의 유의성 있는 감소($p < 0.001$)를 나타내었고, OVX+GS는 OVX에 비하여 0.01~0.03 g의 유의성 있는 증가($p < 0.05$)를 나타내었다(Fig. 2).

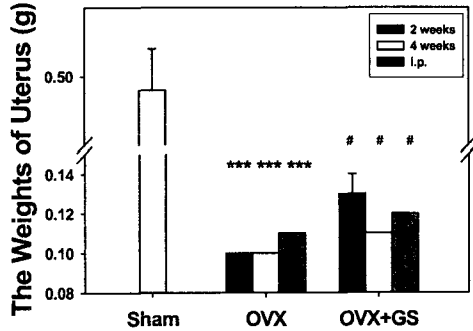


Fig. 2. The weight changes of uterus on ovariectomized and sham-operated rats. Values are means±S.E. for 8 animals/group. * : Statistically significant as compared with Sham (**: $p < 0.005$, ***: $p < 0.001$). # : Statistically significant as compared with OVX (# : $p < 0.05$). i.p. : intraperitoneal injection during 1 weeks after ovariectomy 4 weeks.

비장의 무게는 OVX는 Sham에 비하여 0.12~0.2 g의 유의성 있는 증가($p < 0.005$, $p < 0.001$)를 나타내었고, OVX+GS는 복강주사한 경우에서 OVX에 비하여 0.19 g 유의성 있는 증가($p < 0.001$)를 나타내었다(Fig. 3).

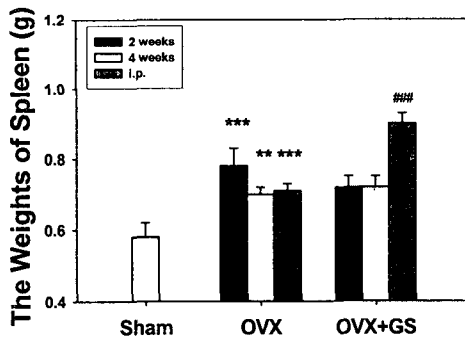


Fig. 3. The weight changes of spleen on ovariectomized and sham-operated rats. Values are means±S.E. for 8 animals/group. * : Statistically significant as compared with Sham (**: $p < 0.005$, ***: $p < 0.001$). # : Statistically significant as compared with OVX (##: $p < 0.001$). i.p. : intraperitoneal injection during 1 weeks after ovariectomy 4 weeks.

3. 血清 중 total cholesterol 함량의 변화

혈청 내 total cholesterol 함량의 변화는 OVX는 Sham에 비하여 4 주간 경구투여한 경우에 26.3 mg/dl의 유의성 있는 증가($p < 0.05$)를 보였으며, OVX+GS는 4 주간 경구투여한 경우와 복강주사한 경우에서 OVX에 비하여 36.1 mg/dl, 24.6 mg/dl의 유의성 있는 감소를 나타내었다(Fig. 4).

4. 血清 중 HDL-cholesterol 함량의 변화

혈청 내 HDL-cholesterol 함량의 변화는 OVX는 Sham에 비하여 2 주와 4 주간 경구투여한 경우에 18.1 mg/dl, 13.2 mg/dl의 유의성 있는 감소($p < 0.005$, $p < 0.05$)를 보였으며, OVX+GS는 2 주간 경구투여한 경우와 복강주사 한 경우에서 OVX에 비하여 3.8mg/

dl, 5.9 mg/dl의 유의성 있는 증가($p < 0.05$)를 나타내었다(Fig. 5).

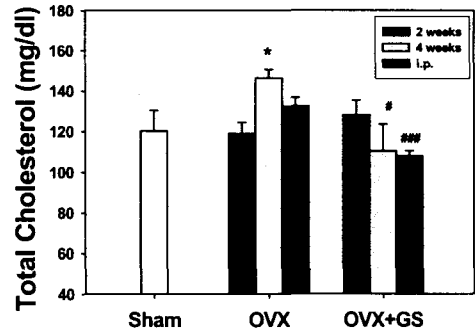


Fig. 4. The changes of total cholesterol on ovariectomized and sham-operated rats. Values are means±S.E. for 8 animals/group. * : Statistically significant as compared with Sham (*: $p < 0.05$). #: Statistically significant as compared with OVX (#: $p < 0.05$, ##: $p < 0.001$). i.p. : intraperitoneal injection during 1 weeks after ovariectomy 4 weeks.

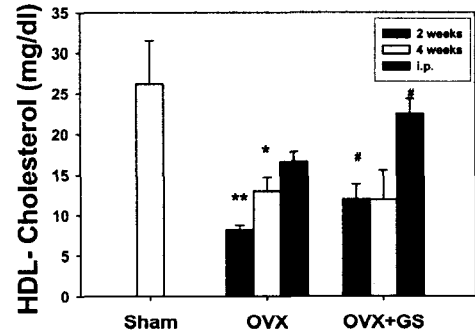


Fig. 5. The changes of HDL-cholesterol on ovariectomized and sham-operated rats. Values are means±S.E. for 8 animals/group. * : Statistically significant as compared with Sham (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$, ***: $p < 0.001$). # : Statistically significant as compared with OVX (#: $p < 0.05$). i.p. : intraperitoneal injection during 1 weeks after ovariectomy 4 weeks.

5. 血清 중 LDL-cholesterol 함량의 변화

혈청 내 LDL-cholesterol 함량의 변화는 OVX는 Sham에 비하여 4 주간 경구투여한 경우에 36.7 mg/dl의 유의성 있는 증가($p < 0.001$)를 보였으며, OVX+GS는 4 주간 경구투여한 경우와 복강주사한 경우에서 OVX에 비하여 30.3 mg/dl, 24.1 mg/dl의 유의성 있는 감소($p < 0.005$, $p < 0.001$)를 나타내었다(Fig. 6).

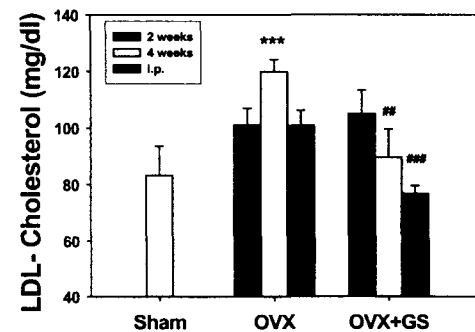


Fig. 6. The changes of LDL-cholesterol on ovariectomized and sham-operated rats. Values are means±S.E. for 8 animals/group. * : Statistically significant as compared with Sham (***: $p < 0.001$). # : Statistically significant as compared with OVX (##: $p < 0.005$, ###: $p < 0.001$). i.p. : intraperitoneal injection during 1 weeks after ovariectomy 4 weeks.

6. 血清 중 triglyceride 함량의 변화

혈청 내 triglyceride 함량의 변화는 OVX는 Sham에 비하여 4 주간 경구투여한 경우와 복강주사한 경우에 25.6 mg/dl, 32.3 mg/dl의 유의성 있는 증가(p<0.005, p<0.001)를 보였으며, OVX+GS는 4 주간 경구투여한 경우와 복강주사한 경우에서 OVX에 비하여 27.6 mg/dl, 35.5 mg/dl의 유의성있는 감소(p<0.05, p<0.001)를 나타내었다(Fig. 7).

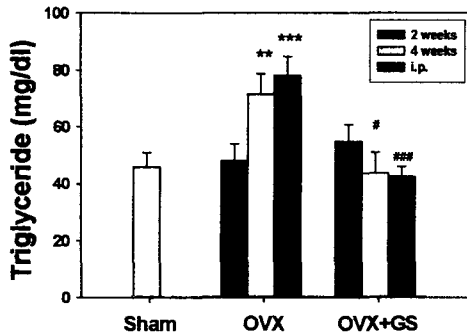


Fig. 7. The changes of triglyceride on ovariectomized and sham-operated rats. Values are means±S.E. for 8 animals/group. * : Statistically significant as compared with Sham (** : p<0.005, ***: p<0.001). # : Statistically significant as compared with OVX (# : p<0.05, ### : p<0.001). i.p. : Intrapitoneal injection during 1 weeks after ovariectomy 4 weeks.

7. 신장 Estrogen receptor-α (ER-α)의 면역조직화학적 관찰

신장혈관에서 ER-α의 발현양상은 핵과 세포질에서 항 ER-α 항체에 대한 면역반응이 OVX는 Sham에 비하여 점차 증가하고 OVX+GS는 OVX에 비하여 점차 감소하였다(Fig. 8).

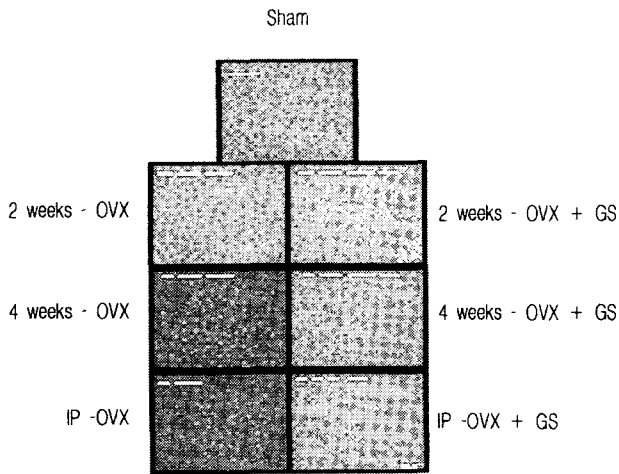


Fig. 8. Immunoreaction for ER-α in the kidney of ovariectomized and sham-operated rats. Immunoreaction for ER-α observed mainly in nucleus and cytoplasm of kidney vessel endothelial cells. Bar, 50μm. Note, marked decreases of ER-α immunoreaction in the ovariectomized rats. Sham : a group of sham-operation. OVX : a group of admission saline after ovariectomy 4 weeks. OVX+GS : a group of admission gami-samultang after ovariectomy 4 weeks. IP-OVX : a group of saline i.p. during 1 week after ovariectomy 4 weeks. IP-OVX+GS : a group of gami-samultang i.p. during 1 week after ovariectomy 4 weeks.

고찰

《內經》에서 胞宮은 奇恒의 府로서 形體는 腑를 닮았고, 作用은 臟을 닮았으며 五臟六腑와 상호관련하며 고유한 기능을 발

휘한다고 하였다. 男子는 胞에 精을 간직하며 婦人은 胞으로써 孕胎하는데, 女子는 보통 14 歲에 天癸가 이르러 任脈이 通하고 太衝脈이 盛하여져서 月事가 때에 맞추어 下하므로 자식을 둘 수 있게 된다. 49 歲에 天癸가竭하는데, “女子…五七 陽明脈衰 面始焦 髮始墮 六七 三陽脈衰於上 面皆焦 髮始白 七七 任脈虛 太衝脈衰少 天癸竭 地道不通 故形壞以無子也” 라 하여 天癸가竭하면서 점차 形이 衰老해지고 자식을 둘 수 없게 된다고 하였다^{9,10}. 이로써 볼 때 신체의 노화로 인한 月經의 停止와 生殖能力의 消失은 衝任脈이 끊어지고 血氣가 衰弱한 시점에 일어나며, 이러한 卵巢機能의 쇠퇴는 흔히 갱년기 증후군으로 불리는 증상으로 나타난다. 여성이 성숙기에서 노년기로 전환되는 생리적 이행기인 갱년기는 보통 폐경기 전후 2년을 말하며 卵胞의 고갈로 난자의 숫적 감소와 점차적인 난소기능의 상실로 말미암아 다양한 내분비적, 신체적, 정신적 변화가 나타난다⁹. 卵巢는 여성의 내부생식기에 속하는 희백색 난원형의 기관으로 난자와 더불어 여성 생식 생활을 조절하는 호르몬을 분비하는 역할을 한다. 卵巢에서 분비되는 주 호르몬인 에스트로젠은 자궁, 난관, 질의 성장과 분화를 촉진하고 성적 성숙을 유도하며, 폐경기가 되면서 점차 감소하여 이차성징이 퇴화된다⁶⁻⁸. 폐경기 이후 나타나는 가장 흔한 갱년기 증후군은 혈관운동 불안정성의 증상(안면홍조), 요생식상피와 피부의 위축, 유방의 크기 감소, 골다공증, 심혈관계 질환 등이다^{5,12,26}. 폐경 전과 폐경기 여성에서 심혈관계 질환의 빈도가 차이가 나는 것은 에스트로젠, 프로게스테론, 안드로젠 등의 성호르몬이 죽상경화성 심혈관계 질환에 영향을 주기 때문이다. 이 중 에스트로젠의 감소는 폐경기 여성의 지단백 대사를 비롯한 혈액 응고계, 혈관내피세포와 평활근 세포 및 심근 세포에서 동맥경화증을 진행시키는 중요한 요인이 되고 있음이 알려져 있다⁸. 에스트로젠은 동물실험에서 심근경색의 관상동맥 풍선확장술 후 혈관 평활근세포의 증식을 억제하여 재협착을 방지하고 혈관신생과 내피세포의 분화를 촉진하므로 혈관손상 후 회복에 중요한 작용을 하는 것으로 보고되었다⁹.

한의학에서는 갱년기 및 폐경기에 나타나는 증상을 월경이 정지되어 생식능력이 사라짐과 동시에 신체의 노화가 일어남으로 인한 것으로 보고 대표적으로 腎精을 補하는 치료와 血不足을 치료하는 방법을 사용하였다. 이에 대한 실험적 논문으로는 李¹³의 四物湯과 六味地黃湯이 卵巢摘出로 유도된 白鼠의 골다공증에 미치는 영향, 李¹⁴의 益母草와 四物湯加益母草가 卵巢를 摘出한 雌性 白鼠의 호르몬에 미치는 영향, 李¹⁵의 紫河車 전탕액이 卵巢摘出로 유발된 흰쥐의 골다공증에 미치는 영향 등이 있다. 加味四物湯은 《東醫寶鑑·胞門》에 나오는 처방으로 閉經後 月經이 紊亂하면서 배가 아프며 춥다가 熱이 나는 것을 치료한다고 하였고, 月經이 고르지 못한 것은 四物湯으로 치료하고 月經이 중단된 것을 치료하는 방법은 血을 補하고 火를 내리는 것이 기본이라고 하였다¹⁶. 처방의 구성은 四物湯에 人蔘, 吳茱萸, 生薑, 大棗를 加味한 것이다. 四物湯은 陳의 《太平惠民和劑局方》에 최초로 수록된 處方으로 일질 血虛 및 婦人 經病에 調血 化血 活血 補血하는 목적으로 立方되어 이후 歷代 醫書에 광범위하게 활용되어온 방제이다¹⁷. 처방구성 약물 중 當歸는 生血하는 君藥으로, 地黃은 滋血하는 臣藥으로, 白芍藥은

敏陰하는 佐藥으로, 川芎은 血中の 氣를 行게 하는 使藥으로 보았다¹⁷⁾. 사물탕의 약물은 당단백질, 지질, 비타민 등 풍부한 영양분을 함유하고 滋養強壯效果가 있으며 전신의 영양상태를 개선하여 신경기능, 내분비기능 등을 정상화시킨다. 또한 혈관, 자궁, 난소 등에 영향을 미쳐 혈관의 투과성을 확장시켜 순환을 촉진시키며 난소기능을 정상화시켜 조경작용하고, 子宮筋에 조정작용이 있어 妊娠, 産前産後에 많이 활용한다¹⁷⁾. 또한 인삼은 항고혈압, 항빈혈, 항협심증 및 항관상동맥경화증등의 효과가 있는 것으로 밝혀졌다^{19,20,21)}. 人蔘抽出液은 소량 투여시에는 혈관수축작용을 다량 투여시에는 혈관확장작용을 나타냈다. 그러나 뇌동맥과 관상동맥에서 인삼추출액은 혈관확장작용만을 보여 뇌혈류와 관상동맥혈류량을 증가시켰다¹⁹⁾. 吳茱萸는 溫中散寒, 理氣止痛하는 효능이 있으며 吳茱萸 抽出液을 경구투여시 진통작용이 있다는 것이 실험적으로 밝혀졌다. 또 진통작용과 자궁수축 및 혈압하강과 항균효과도 가지고 있다¹⁸⁾.

이에 저자는 《東醫寶鑑·胞門》에 收錄된 加味四物湯을 卵巢切除한 흰쥐에 투여하여 體重의 變化, 血清 콜레스테롤의 변화, 자궁, 신장 및 비장 등의 장부 무게 변화와 신장에서의 에스트로젠 수용체의 변화를 면역조직화학적 방법에 의해 관찰하였다. 흰쥐에서 卵巢를 제거하면 성장속도가 증가하여 체중이 증가한다고 하였으며^{22,23)}, 본 실험에서도 난소절제 후 생리식염수를 경구투여한 OVX의 경우 모의수술한 Sham에 비하여 체중의 현저한 증가를 보였으나, 난소절제 후 加味四物湯을 경구투여한 OVX+GS와 복감주사한 IP-OVX +GS에서 OVX와 생리식염수를 복감주사한 IP-OVX에 비하여 체중의 감소를 나타내지 않았다 (Fig. 1). 자궁의 무게는 OVX는 Sham에 비하여 현저한 감소를 나타내었고 OVX+GS는 2, 4 주간 경구투여한 경우와 복감주사한 경우 모두에서 OVX에 비하여 유의성있는 증가를 나타내었다 (Fig. 2). 비장은 사람에게서 순환계통에 있는 가장 큰 림프기관이며 림프조직이 가장 많이 모여있는 기관이다. 卵巢切除시 비장은 무게가 증가하고 에스트로젠 투여시에는 감소하는 것으로 보고되고 있는데 선조직의 비중이 커졌다는 것은 비장세포의 수에 변화를 초래한다는 것을 반영하며 조절기능과 적혈구 분해기능에 영향을 받는다고 여겨진다²⁴⁾. 본 실험에서도 비장의 무게는 OVX는 Sham에 비하여 유의성있는 증가를 나타내었으나, OVX+GS는 경구투여 2 주에 감소를 나타내었으나 유의성은 없었으며, 복감주사한 경우에서 OVX에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었다(Fig. 3). 폐경기 후에는 중성지방, 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤이 증가하는데 血清 중 지질농도의 변화는 폐경 연령, 비만, 흡연, 운동 여부와 상관없으며, 폐경기 후 에스트로젠과 테스토스테론의 균형이 변화하기 때문이다²⁵⁾. 加味四物湯은 total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride의 함량을 유의성 있게 감소시켰으며, HDL-cholesterol의 함량은 유의성 있게 증가시켰다(Fig. 4,5,6,7). 卵巢에서 분비되는 주호르몬인 estrogen은 여성의 2차 성징의 발달을 촉진시키며, 자궁의 성장을 일으키고 질 점막을 두텁게 하고 경부점막은 얇게 하며 유방의 소관개의 발달을 일으킨다. 표적조직에서 estrogen의 작용기전은 다른 steroid hormone의 기전과 비슷하여 핵의 steroid 수용체와 결합하고, 전령 RNA의 전사를 증대시켜 세포질 내에서 단백질 합성

을 증가시킨다. 표적조직으로 steroid를 수송하는 것은 혈액에 의해 이루어지며 생체의 거의 모든 조직과 기관에서 많은 대사적, 생합성적 사건들을 조절하기 위해 작용한다⁸⁾. 본 실험에서는 신장조직의 혈관에서 ER- α 의 발현양상을 살펴보았는데, 핵과 세포질에서 anti ER- α 항체에 대한 면역반응이 OVX가 Sham에 비하여 증가하고, OVX+GS는 OVX에 비하여 감소하는 경향을 보였다 (Fig. 8). 이와 같은 결과는 estrogen 수용체 농도는 estrogen 농도가 증가하면 세포질내의 수용체가 급격히 줄어들고 estrogen 및 수용체 복합체로 핵내에 강하게 결합하기 때문이다⁸⁾. 그러므로 加味四物湯이 신장 혈관 내에서 estrogen 및 수용체 복합체의 생성을 촉진시키는 역할을 하는 것으로 추측할 수 있다.

본 실험을 통해 卵巢切除로 인해 현저한 체중의 증가, 자궁 무게의 감소, 비장무게의 증가와 함께 지질대사의 이상과 신장에서 ER- α 의 면역반응이 감소하는 것을 확인할 수 있었으며, 加味四物湯이 체중의 감소에는 영향을 미치지 못하였으나 자궁무게의 증가와 지질대사에 유의한 작용을 하는 것으로 드러났으며 신장에서 ER- α 의 면역반응이 감소하는 것으로 볼 때 표적조직에 대한 estrogen의 반응이 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

결론

加味四物湯이 卵巢切除한 흰쥐의 고지혈증에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 卵巢切除手術을 시행하고 4 주와 8 주 후에 體重, 자궁과 비장의 무게, 血清의 生化學的 檢査, 腎臟의 ER- α 의 면역반응을 觀察한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

加味四物湯은 체중에 영향을 미치지 않는다고 하였다. 加味四物湯은 자궁의 무게를 유의성 있게 증가시켰다. 加味四物湯은 total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride의 함량을 유의성 있게 감소시켰으며, HDL-cholesterol의 함량은 유의성 있게 증가시켰다. 腎臟 內 혈관세포에서 anti ER- α 에 대한 면역반응은 OVX가 Sham에 비하여 증가하였고, OVX+GS는 OVX에 비하여 감소하였다. 이상의 결과로 卵巢切除로 인한 고지혈증에 加味四物湯이 혈청 콜레스테롤과 중성지방을 낮추고, 자궁의 손상을 회복시키는 작용을 하며 신장혈관에서 estrogen과 수용체와의 결합에 영향을 미치는 것을 확인하였다.

참고문헌

1. 이보연, 난소의 노화, 대한폐경학회지, 5(2) p.129-134, 1999.
2. 東醫寶鑑國譯委員會 編譯, 「國譯增補東醫寶鑑」, 서울, 南山堂, p.143,156, 1998.
3. 이진우, 폐경과 심혈관계 질환, 대한의학협회지, 35(5), pp. 582-586, 1992.
4. 최기환, 김옥희, 양지선 외, 골다공증 예방 및 치료제 검색에 대한 연구(I), 국립보건안전연구원보, 8:255-260, 1995.
5. 해리슨내과학 편찬위원회, 해리슨내과학, p. 2193, 1997.
6. 宋炳基, 韓方婦人科學, 杏林出版, pp.31-32,182-185, 1986.
7. 이석강, 인체생리학, 계축문화사, pp.382-397, 1997.
8. 대한내분비학회, 내분비학, 서울, 고려의학, 1(1):86-101,699-

- 700, 1999.
9. 裴乘哲, 今釋 黃帝內經素問, 서울, 成輔社, p.120, 1995.
 10. 裴乘哲, 今釋 黃帝內經靈樞, 서울, 成輔社, pp.352-359,360-372, 1995.
 11. 통계청, 사망원인통계연보(인구동태신고에 의한 집계), 1995년. 1997
 12. Levy RI, Moskowitz J. Cardiovascular research: decades of promise. *Science*, 217:121-129, 1982.
 13. 이상곤, 권영규, 김광중, 김완희, 사물탕과 육미지황탕이 난소적출로 유도된 백서의 골다공증에 미치는 영향, *제한동의학술원 논문집 제 1권*, p.31-48
 14. 이창주, 양재하, 강효신, 익모초와 사물탕가익모초가 난소를 적출한 자성 백서의 호르몬에 미치는 영향, *제한동의학술원 논문집 제 1권*, p.80-93
 15. 이상룡, 김영안, 자하거 전탕액이 난소적출로 유도된 흰쥐의 골다공증에 미치는 영향, *대한침구학회지*, 16(4):213-221, 1999.
 16. 東醫寶鑑國譯委員會 譯, 對譯東醫寶鑑, 法仁文化社, p.357-380, 1999.
 17. 尹用甲, 東醫方劑와 處方解說, 醫聖堂, pp.163-169, 1998.
 18. 김형균, 김형민, 송봉근, 이언정, 정현택 편역 「漢藥의 藥理」, *고려의학*, p.21-47,91,226,240,285,323, 2000.
 19. Jenny E and Soldati F, in *Advances in Chinese Medical Materials Research*, Chang HM et al, Eds, World Scientific Publishing Co. Singapore, p.529, 1985.
 20. Wu JX, Chen JX et al, *Acta Pharmacol Sin*, p.9,147,409, 1988.
 21. Shi L et al, *Acta Pharmacol Sin*, p.11,429, 1990.
 22. Kalu D.N., Hardin R.R., Cockerham R., Evaluation of the pathogenesis of skeletal changes in ovariectomized rats, *Endocrinology*, 115(2):507-512, 1984.
 23. Turner R.T., Wakley G.K., Hannon, K.S. et al, Tamoxifen prevents the skeletal effects of ovarian hormone deficiency in rats, *J. Bone Mineral Res.*, 2(5):449-459, 1987.
 24. 박용선, 이재훈, 에스트로겐 투여가 난소절제 백서의 골수와 비장에 미치는 효과에 관한 실험적 연구, *대한약안면성형재건외과학회지*, 18(3):515-527, 1996.
 25. 김기형, 황인섭, 이후형, 나용진, 이규섭, 최욱환, 김원희, 폐경기 여성에 대한 호르몬 대체요법 후 혈청지질 분포의 영향 -Tibolone과 Estradiol Cypionate의 비교를 중심으로, *대한폐경학회지*, 3(1), 1997.
 26. 윤병구, 김지영, 신경자, 신명희, 최두석, 이재호, 한국여성에서 심혈관계 위험인자에 대한 연구, *대한폐경학회지*, 5(1):48-54, 1999.