

除濕順氣湯이 高脂血症 病態 모델에 미치는 影響

김정현, 조현경, 유호룡, 설인찬, 김윤식

대전대학교 한의과대학 내과학교실

The Effects of Jeseubsungi-tang on Dietary Hyperlipidemia-induced Mice

Jung-hyun Kim, Hyun-kyung Jo, Ho-rhyong Yoo, In-chan Seol, Yoon-sik Kim

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University, Daejeon, Korea.

Objectives : This experiment was performed to determine the effects of the Jeseubsungi-tang(JSSGT) on hyperlipidemia-induced by hypercholesterolemic diet in mice.

Methods : C57BL/6 mice were sensitized with a hypercholesterolemic diet for 6 weeks. Experimental group was treated with 150mg/dl concentrations of JSSGT for 4 weeks (once a day).

Results : JSSGT-treated mice showed a body weight decrease compared to normal group. JSSGT-treated mice showed a significant decrease in cholesterol, total cholesterol, triglyceride, ALT and LDL-cholesterol levels compared to hyperlipidemia-induced control group. However, HDL-cholesterol levels in JSSGT-treated group significantly increased compared to the hyperlipidemia-induced control group.

Conclusion : These results suggest that JSSGT is effective in treating hyperlipidemia. Because only hyperlipidemic mice were studied, further research is needed.

Key Words: Hyperlipidemia, Jeseubsungi-tang, Cholesterol, Triglyceride

1. 緒 論

최근 우리의 식생활이 점차 서구화 되어가면서 뇌졸중과 관상동맥 질환을 포함한 심혈관 질환의 발병률이 증가하고 있고, 우리나라의 총 사망자 중 약 1/3의 사망원인이 심혈관 질환이며, 이 중에서 동맥경화성 질환이 가장 큰 비중을 차지하고 있다¹.

동맥경화증의 주요 위험자인 고지혈증은 혈중 콜레스테롤과 중성지방 농도가 비정상적으로 높은 상태에서 고혈압, 흡연과 더불어 관상 동맥 질환의 3대

위험인자로 알려져 있으며², 유전적인 요인과 서구화된 식사, 스트레스, 운동부족 등의 환경적 요인에 영향을 받는 다인자 질환으로 알려져 있다³.

서양의학에서는 1950년대부터 식이나 운동요법과 같은 비약물요법이나 niacin, fibrate, resin 등의 약제를 사용하여 콜레스테롤 농도를 낮춤으로써 관상동맥 질환을 예방하고자 하는 많은 연구들이 시행되었으나⁴, 대부분의 연구에서 관상동맥질환에 의한 사망을 감소시키지 못하였고, 궁극적인 목표인 총사망율을 줄인 연구는 매우 드물었다⁵.

최근에는 새로운 콜레스테롤 저하제인 HMG-CoA reductase억제제(Statins)가 출현하면서 콜레스테롤 농도를 20~30% 감소시킬 수 있게 되었으며, 관상동맥 질환의 발생을 30% 정도 감소시켰으나⁶, 소화불량,

· 접수 : 2006. 1. 27. · 채택 : 2006. 2. 21.
· 교신저자 : 김윤식, 대전광역시 중구 대흥동 22-5번지
대전대학교 한의과대학 내과학교실
(Tel. 042-229-6806, Fax. 042-254-3403
E-mail : yoonsik@dju.ac.kr)

간독성, 근육통, 횡문근 변성, 광과민성 등 부작용이 유발될 수 있어 장기간 복용은 문제점이 있는 것으로 알려져 있다⁵.

한의학에 고지혈증이란 병명은 없으나 「靈樞·衛氣失常論」⁷에서 “肥人多, 有膏, 有肉”라고 하여 지질에 대해 오래전부터 인식하고 있었다. 기전은 대개痰濁과 瘀血의 범주에서 다루어지고 있고, 그 증상으로 頭暈, 頭痛, 氣短, 胸悶이 있으며⁸, 치법으로는 대개 化痰逐瘀, 健脾益腎 등을 제시하였다⁹.

除濕順氣湯은 晴崗醫鑑¹⁰에 기재되어 있는 처방으로 肥胖多濕之人的 手指鈍麻, 精神昏昏, 言語難澁, 頭痛, 眩暈 등 증상에 사용가능하다고 하였다.

除濕順氣湯은 蒼朮과 香附子를 君藥으로 하여 祛濕, 化痰, 利氣하는 효능이 있어 痰濁으로 인한 고지혈증에 활용 가능성이 있다고 사료된다. 이에 저자는 除濕順氣湯이 고지혈증에 미치는 효과에 대해 실험적인 규명을 위하여 고콜레스테롤 식이로 유발시킨 C57BL/6 생쥐의 6주간의 체중변화와 cholesterol, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, AST, ALT, ALP, BUN, creatinine 등의 혈청중 함량을 측정하여 유의성있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 재료

1) 동물 및 사육조건

본 실험을 위하여 사용된 C57BL/6 생쥐는 한국생명공학연구원에서 분양받아 고탄사료(삼양사)와 고콜레스테롤 식이사료(Bio-serv, USA)를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하고, 실온 22±2℃를 유지하여 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 약재

본 실험에 사용한 除濕順氣湯(JSSGT)의 구성 약물은 대전대학교부속 한방병원에서 구입하여 정선한 후 사용하였고 1첩의 구성과 용량은 다음과 같다. (Table 1.).

Table 1. The Compositions of JSSGT

韓藥名	生藥名	用量(g)
蒼朮	ATRACTYLODIS RHIZOMA	8.0
香附子	CYPERI RHIZOMA	8.0
陳皮	CITARI PERICARPIUM	6.0
半夏	PINELLIAE RHIZOMA	6.0
白茯苓	PORIA	4.0
枳殼	AURANTII FRUCTUS	4.0
烏藥	LINDERAE RADIX	4.0
桔梗	PLATYCODI RADIX	4.0
防風	LEDEBOURIELLAE RADIX	4.0
白芷	ANGELICAE DAHURICAE RADIX	2.8
木香	AUCKLANDIAE RADIX	2.8
甘草	GLYCYRRHIZAE RADIX	2.0

2. 방법

1) 시료 추출

시료 추출 방법은 JSSGT 2첩을 한약추출기에 넣고, 정제수 3,000ml와 같이 혼합하여 3시간 전탕하였다. 처음 30분간은 약 100℃에서 0.5kgf/cm² 압력으로 전탕하고, 2시간 30분간은 121℃에서 1.5kgf/cm² 압력으로 전탕한 후, JSSGT 추출액을 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 농축액을 분리하였다. 이 농축액을 다시 freeze dryer에서 24시간 동결 건조하여 분말 19.3g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온 냉동고에서 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) Human Fibroblast Cells (hFCs) 배양

피부 조직을 cool DPBS-A로 3회 세척한 후 작은 조각으로 절단한 다음, conical tube (15ml)에 넣어 1,400rpm에서 5분간 원심분리 하였다. 이 tube에 DMEM containing collagenase A(5mg/ml)와 DNase type I (0.15mg/ml), antibiotics(penicillin 104U/ml, streptomycin 10mg/ml, amphotericin B 25µg/ml)를 넣고 37℃ CO₂ 배양기에서 hFCs를 2시간 동안 배양하였다. 여기에 0.5% trypsin-0.2% EDTA를 첨가하여 30 분간 배양하고, 인산완충생리식염수 (PBS)로 약 2 회 1,500rpm에서 원심분리한 후 DMEM-10% FBS로

1주일 동안 배양하였다. 이를 다시 0.5% trypsin-0.2% EDTA로 분리하여 연속으로 1주일씩 3회 반복하여 살아있는 부착세포를 DMEM-5% FBS 배양액에서 배양하였다.

3) 세포독성 측정

세포독성 측정은 SRB assay법을 약간 변형하여 사용하였다. hFCs 세포는 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 자란 것을 Trypsin-EDTA 용액으로 단일 세포들이 되도록 떼어낸 후, 2.0×10⁴개 세포로 96 well plate에 분주한 후 배양기(37°C, 5% CO₂)에서 2시간 배양하였다. 배양 후 JSSGT(최종 농도 1,000µg/ml, 500µg/ml, 250µg/ml, 125µg/ml, 62.5µg/ml, 32µg/ml, 16µg/ml, 1.6µg/ml)을 48시간 동안 처리하였다. 배양 종료 후에 배양액을 버리고 인산완충용액 (PBS)으로 2회 세척하고, 각 well에 50% trichloroacetic acid (TCA)를 50µl를 가하여 1시간 동안 4°C에 방치하였다. 이 후 증류수로 5회 세척한 다음 well plate를 공기 중에서 건조하였다. 여기에 SRB (0.4%/1% acetic acid) 용액을 100µl/well로 가하고, 실온에서 30분간 염색하였다. 그리고 0.1% acetic acid 용액으로 약 4~5회 세척한 다음 공기 중에서 건조하고 10mm Tris Base로 100µl/well로 용해시켰다. 이 plate를 plate shaker에서 3.5 speed로 5분간 shaking하고 Elisa reader 540nm에서 흡광도를 측정하였다.

4) 식이와 검액의 투여

실험군은 일반 고형 사료 투여군(정상군), 고콜레스테롤 식이사료 투여군(대조군), JSSGT 투여군으로 하여 6주 동안 자유 식이 하였다. JSSGT 투여군은 고콜레스테롤 자유 식이와 함께 150mg/dl 농도의 JSSGT을 4주간 매일 1회씩 경구 투여하였다.

안전성 검사를 위한 동물 실험은 대조군(정상군)과 실험군으로 나누어, 대조군은 일반음용수를, 실험군은 300mg/kg 농도의 JSSGT을 10일간 실시한 후 관련 혈액 검사를 실시하였다.

5) 체중 측정

체중은 7일 간격으로 오전 10시에 0.1g 단위까지 측정하였다.

6) 혈중 cholesterol 측정

각 군의 실험 동물을 1주일 간격으로 6주간 꼬리 정맥에서 0.01ml씩 채혈한 후 cholesterol 측정 기기인 accutrend GC의 strips로 혈중 cholesterol의 변화량을 측정하였다.

7) 혈청 성분 측정

Triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), ALP, BUN 및 creatinine의 활성도는 JSCC UV method의 원리를 이용하여 생화학 자동분석기로 측정하였다.

8) 조직검사

적출한 간은 10% 중성 포르말린에 48시간 고정하여 고정이 완료된 각 조직들은 흐르는 수돗물에서 12시간 수세하여 조직내 고정액을 완전 제거하였다. 조직의 탈수를 위해 60%에서부터 100% 알코올에 이르기까지 농도 상승 순으로 통상의 방법에 따라 탈수하고, xylene에 투명과정을 거친 다음 파라핀 블럭을 제작하였다. 제작된 블럭은 박절기를 이용하여 3~4µm 두께로 절편을 만들어 탈 파라핀 및 합수 과정을 거친 다음 hematoxyline과 eosin(H&E)일반염색을 실시하여 광학현미경상에서 관찰 및 사진 촬영하였다.

3. 통계학적 분석

최종적으로 실험을 실시한 후, 모든 자료는 means ±S.E.로 나타내었다. 통계학적 분석은 Student's t-test를 통하여 검증하며 p<0.05 이상인 것을 유의하다고 인정하였다.

III. 結 果

1. Human Fibroblast Cell(hFCs)에 대한 세포독성
hFCs에 대한 세포독성은 대조군의 세포생존율이 100±4.2%인데 비하여, JSSGT 투여군 1.6, 16, 32, 62.5, 125, 250, 500, 1000µg/ml의 농도에서는 각각 98.4±2.5, 98.1±3.2, 95.8±4.4, 94.0±2.5, 95.6±3.4, 91.2±7.4, 89.2±8.1, 85.8±4.5%로 안전성이 확인되었다.

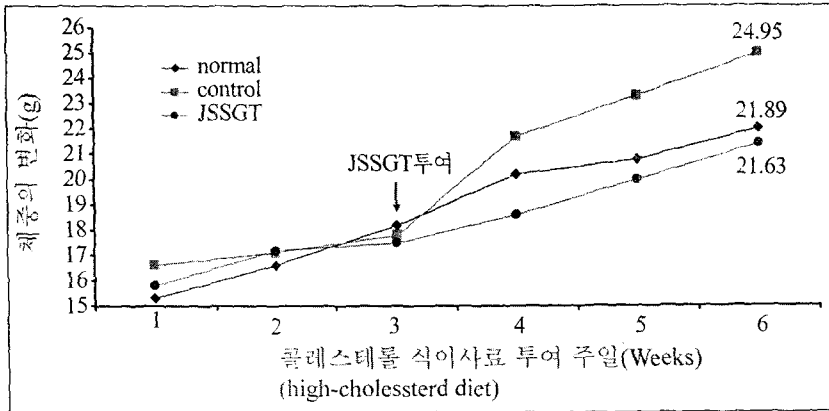


Fig. 1. Change of body weight in dietary hyperlipidemi a-induced mice.

2. 혈중 AST, ALT, ALP, BUN, creatinine 측정을 통한 안전성 검사

안전성 검사를 위해 10일간 약물을 투여한 실험군의 혈중 AST, ALT, ALP, BUN, creatinine의 활성도를 측정하였다. 먼저 AST는 대조군(정상군)이 120.8 ± 1.6 (IU/L), JSSGT 투여군이 120.8 ± 2.24 (IU/L)으로 나타났고, ALT는 대조군(정상군)이 38.5 ± 1.5 (IU/L), JSSGT 투여군이 40.8 ± 1.8 (IU/L)으로 나타났으며, ALP는 대조군(정상군)이 198.0 ± 8.0 (IU/L), JSSGT 투여군이 195.7 ± 5.9 (IU/L)으로 나타났고 BUN은 대조군(정상군)이 19.2 ± 0.63 (mg/ml), JSSGT 투여군이 18.5 ± 0.4 (mg/ml), creatinine은 대조군(정상군)이 0.75 ± 0.02 (mg/ml), JSSGT투여군이 0.84 ± 0.06 (mg/ml)으로 나타나서 간과 신장에 대한 독성은 없는 것으로 나타났다.

3. 고지혈증 유발에 따른 체중변화

고콜레스테롤 식이사료를 먹인 생쥐에 대한 체중 변화를 6주 동안 살펴본 결과, 대조군은 정상군에 비하여 지속적인 체중 증가가 나타났다. 4주부터는 JSSGT 투여군과 대조군 사이에 체중 차이가 발생하기 시작하였으며, 6주의 체중은 대조군이 24.95g이고 JSSGT 투여군이 21.63g으로 대조군보다 낮은 증가를 보였다(Fig. 1.).

4. 고지혈증 유발에 따른 체중 변화율

고콜레스테롤 식이사료를 먹인 생쥐에 대한 체중 변화율을 6주 동안 살펴본 결과, 정상군을 100%로 볼 때, 대조군은 113.6%, JSSGT 투여군은 97.27%로 대조군과 정상군에 비하여 JSSGT 투여군에서 가장 작은 체중증가율을 보였다(Fig. 2.).

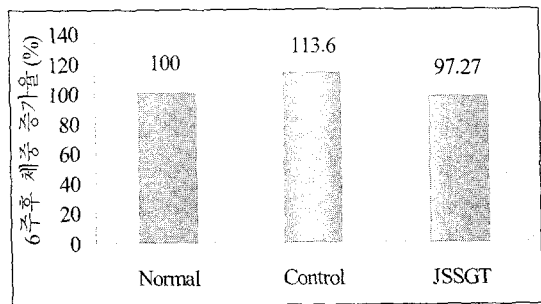


Fig. 2. Change rate of body weight in dietary hyperlipidemia-induced mice.

5. 고지혈증 유발에 따른 cholesterol의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에 대한 혈청 내 cholesterol 수치를 6주 동안 살펴본 결과, 대조군과 JSSGT 투여군은 정상군에 비하여 큰 폭으로 증가하였으나, 4주부터 JSSGT 투여군은 대조군에 비하여 cholesterol의 양이 감소하였다(Fig. 3.).

6. 고지혈증 유발에 따른 total cholesterol(T. Chol.)의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 T. Chol.을 분석한 결과, 정상군에서는 89.8 ± 1.9 (mg/dl), 대조군은 123.6 ± 4.3 (mg/dl), JSSGT 투여군은 105.2 ± 3.6 (mg/dl)으로 대조군에 비하여 유의성있는($p < 0.05$) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 4.).

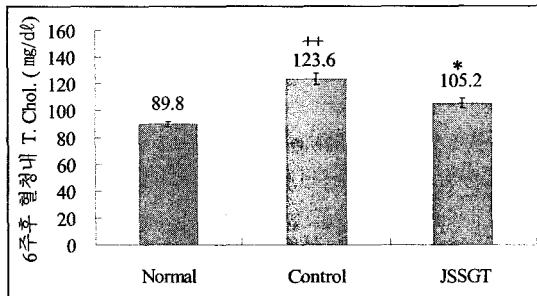


Fig. 4. Effect of JSSGT on the T. Chol. level in dietary hyperlipidemia-induced mice. Statistically significant value compared with normal data by T test. (+: $p < 0.01$) Statistically significant value compared with control data by T test. (*: $p < 0.05$)

7. 고지혈증 유발에 따른 triglyceride의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 triglyceride를 분석한 결과 정상군은 65.0 ± 4.2 (mg/dl)로, 대조군은 179.4 ± 9.4 (mg/dl), JSSGT 투여군은 142.4

± 4.4 (mg/dl)로 나타나 대조군에 비하여 유의성있는($p < 0.05$) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 5.).

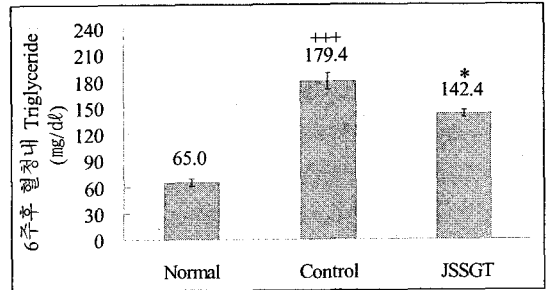


Fig. 5. Effect of JSSGT on the triglyceride level in dietary hyperlipidemia-induced mice. Statistically significant value compared with normal data by T test. (+: $p < 0.01$) Statistically significant value compared with control data by T test. (*: $p < 0.05$)

8. 고지혈증 유발에 따른 AST의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 AST를 분석한 결과, 정상군은 76.8 ± 12.9 (mg/dl), 대조군은 133.8 ± 13 (mg/dl), JSSGT 투여군은 104.5 ± 8.0 (mg/dl)로 대조군에 비하여 감소 효과를 나타내었으나 유의성은 없었다.

9. 고지혈증 유발에 따른 ALT의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐의 혈청내의 ALT를 분석한 결과, 정상군은 24.0 ± 3.3 (mg/dl), 대조

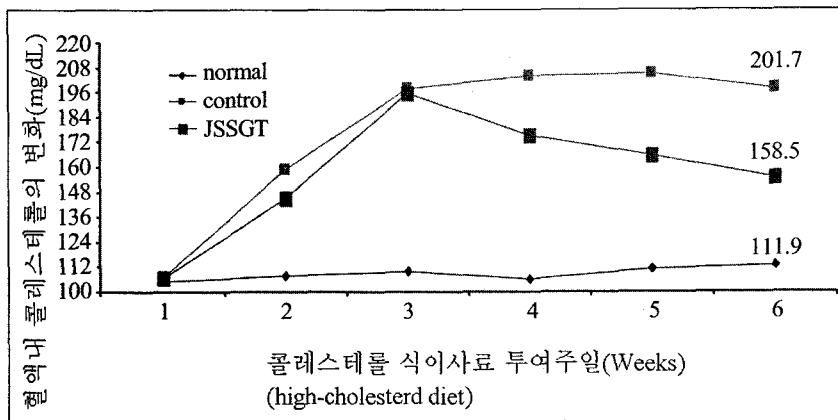


Fig. 3. Response of JSSGT on the cholesterol level in dietary hyperlipidemia-induced mice.

군은 57.0 ± 2.2 (mg/dℓ), JSSGT 투여군은 42.7 ± 1.6 (mg/dℓ)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 6).

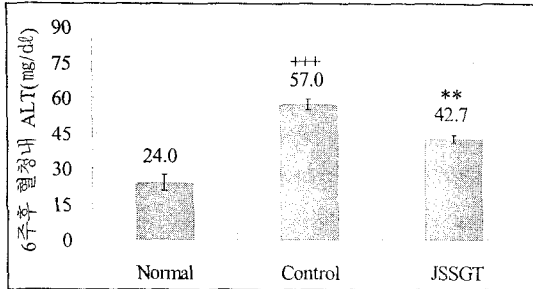


Fig. 6. Effect of JSSGT on the ALT level in dietary hyperlipidemia-induced mice.
Statistically significant value compared with normal data by T test. (+: $p < 0.01$)
Statistically significant value compared with control data by T test. (**: $p < 0.01$)

10. 고지혈증 유발에 따른 HDL-cholesterol (HDL-C)의 변화에 미치는 영향
고콜레스테롤 식이사료를 먹인 생쥐의 혈액 및 혈청내의 HDL-C을 분석한 결과, 정상군에서는 94.5 ± 4.5 (mg/dℓ), 대조군은 70.0 ± 2.0 (mg/dℓ), JSSGT 투여군은 82.8 ± 2.8 (mg/dℓ)로 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.01$) 증가 효과를 나타내었다(Fig. 7).

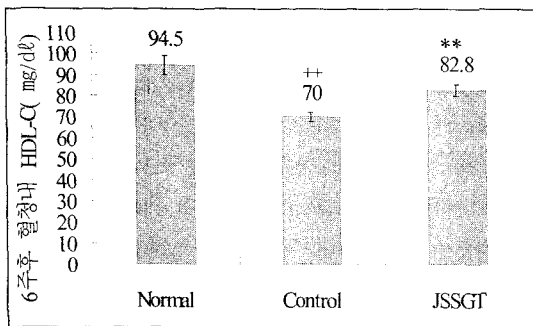


Fig. 7. Effect of JSSGT on the HDL-C level in dietary hyperlipidemia-induced mice.
Statistically significant value compared with normal data by T test. (+: $p < 0.01$)
Statistically significant value compared with control data by T test. (**: $p < 0.01$)

11. 고지혈증 유발에 따른 LDL-cholesterol (LDL-C)의 변화에 미치는 영향

고콜레스테롤 식이사료를 먹인 생쥐의 혈액 및 혈청내의 LDL-C을 분석한 결과, 정상군에서는 14.6 ± 0.8 (mg/dℓ), 대조군은 42.8 ± 1.3 (mg/dℓ), JSSGT 투여군은 16.2 ± 1.1 (mg/dℓ)로 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.001$) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 8).

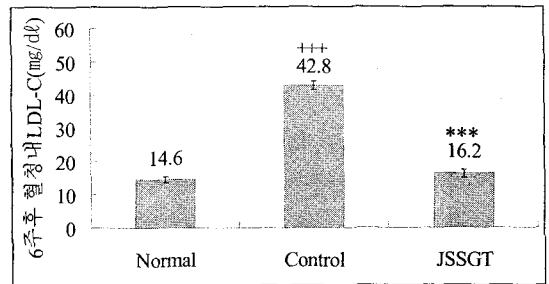


Fig. 8. Effect of JSSGT on the LDL-C level in dietary hyperlipidemia-induced mice.
Statistically significant value compared with normal data by T test. (+: $p < 0.001$)
Statistically significant value compared with control data by T test. (***: $p < 0.001$)

12. 조직학적 관찰소견

대부분 정상 간 조직의 간세포 핵은 대체로 둥글고 세포의 중앙에 위치하고, 세포 사이사이에 면역세포인 쿠퍼세포들이 발견 된다. 또한 중심 정맥을 중심으로 간세포들이 방사상으로 배열되어 있으며, 소엽 구조는 중심정맥 및 문맥역을 중심으로 잘 관찰된다. 이에 비해 고지혈증을 유발한 대조군에서는 중심정맥 및 문맥을 포함한 광범위한 소엽구조를 형성하는 간세포에서 지방질 축적에 의한 지방공포의 병변이 발생되어 현저하게 간 조직의 형태 변형이 이루어졌다. 또한 혈관을 중심으로 염증세포의 침윤이 확인되었다.

JSSGT 투여군에서는 기존의 실험 결과와 유사하게 대조군에 비하여 상대적으로 간세포내 지방질 축적에 의한 공포성 병변 소견이 일부 관찰되었고, 염증 세포의 침윤 현상 역시 대조군과 비교하여 호전되었다(Fig. 9).

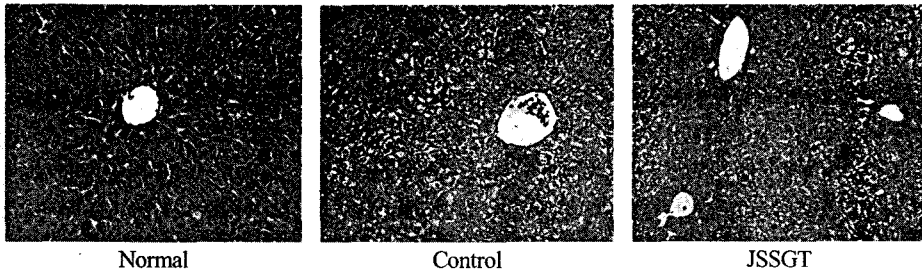


Fig. 9. Light micrographic observation of mice liver, H&E, ×200.

IV. 考 察

우리나라에서 뇌졸중과 관상동맥질환을 포함한 심혈관계질환은 암과 함께 주요 사망원인이며, 특히 관상동맥질환으로 인한 사망률은 인구 10만 명당 1990년 10.4명에서 2000년 21.5명으로 십 년 동안 2배 이상 증가한 것으로 보고되었다¹¹. 일반적으로 흡연, 고혈압, 고지혈증이 관상동맥질환의 3대 위험요인이므로¹², 고지혈증을 조기에 치료하는 것은 동맥경화증, 나아가서 관상동맥질환의 발병을 예방하게 된다¹³.

고지혈증은 혈중 지질 농도가 상승된 상태로 혈중 total cholesterol, LDL-cholesterol 혹은 triglyceride의 농도가 기준치 이상 상승된 상태를 말한다¹⁴. 2002년 제정된 한국인의 고지혈증 치료지침¹⁵에 의하면 cholesterol의 경우 240mg/dl 이상, triglyceride의 경우 200mg/dl 이상, LDL-cholesterol의 경우 160mg/dl 이상으로 제시하고 있다.

지질은 사람이 이용하는 에너지의 주요 공급원이며, 또 몸의 중요한 구성 성분이기도 하다. 지질의 대사는 여러 가지 미묘한 대사 과정 및 호르몬 분비에 의하여 조절되고 있으며, 중추신경계·간·지방조직 뿐만 아니라 근육 등 거의 모든 장기의 상황에 따라 직접적·간접적 영향을 받는다. 장관에서 흡수된 지질은 그대로는 체내 순환이 불가능하므로 지단백질과 결합하여 킬로미크론(chylomicron)을 형성하여 혈중으로 들어오게 된다. 이렇게 흡수된 지질은 직접 에너지원으로 쓰이거나 세포막이나 호르몬의 재료로 쓰이며, 남은 경우는 지방조직 내에 중성지방의 형태로 저장하였다가 필요한 때에 다시 쓰이기도 한다. 이러

한 지질대사가 장애를 받으면 혈청중의 콜레스테롤과 중성지방이 증가하게 되어 관상동맥과 뇌혈관의 죽상경화를 유발하게 된다^{16,17}.

고지혈증은 크게 원발성과 속발성으로 분류되어지며 원발성은 선천적으로 지질대사에 관여하는 유전인자의 결합에 의해 발생한 것을 말하며, 속발성은 당뇨병, 만성 신부전, 과음, 비만, 약물과용, 갑상선기능저하증, 신증후군, 부신피질호르몬과다, 부적절한 음식섭취 등으로 인하여 지질성분이 이차적으로 혈청내에 증가하여 발생한 것을 말한다¹⁸.

고지혈증의 치료는 우선 식이요법을 실시하는 것이 기본이며 중증인 경우나 합병증의 위험이 현저할 때에는 약물치료 등을 병행하여 상승된 혈중지방을 정상범위로 내려서 동맥경화성 심장질환의 위험 및 진행을 감소시킨다. 심혈관 질환의 다른 위험인자가 없는 35세미만의 남자나 폐경전의 여자인 경우 LDL-cholesterol의 농도가 190mg/dl을 넘어 220mg/dl 까지 되더라도 약물요법은 가급적 연기하고 식이요법이나 운동등의 비약물요법을 최대한 권장하도록 한다. 3~6개월간의 식이요법 그리고 운동, 금연등의 비약물요법에도 불구하고 LDL-cholesterol의 농도가 190mg/dl 이상이거나, 심혈관질환의 위험인자를 2가지 이상 가지고 있으면서 LDL-cholesterol의 농도가 160mg/dl 이상인 경우는 약물요법이 고려되어야 한다. 약물요법의 목표는 일반 환자인 경우 LDL-cholesterol의 농도를 160mg/dl 미만, 2가지 이상의 위험인자를 가지고 있는 환자인 경우는 130mg/dl 미만으로 유지하도록 하여야 한다. 관동맥질환을 가지고 있는 환자인 경우는 LDL-cholesterol의 농도가 130mg/dl 이상인

경우 약물요법의 대상이 되며, 100mg/dl 이하로 유지시키는 것이 치료의 목표가 된다¹⁹.

고지혈증 치료에 사용되는 주요 약물로는 HMG CoA reductase inhibitors(Statins), micronized fenofibrate(Lipidil), bile acid sequestrants(Resins), Nicotinic acid, probucol, 어유 또는 Omega-3 지방산 등이 있다²⁰. Statins는 콜레스테롤 합성의 가장 중요한 단계인 HMG-CoA를 mevalonic acid로 전환시키는 단계를 억제함으로써 콜레스테롤을 제거하게 된다. 현재 우리나라에 lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin이 소개되어 있으며, 특히 LDL-cholesterol 농도를 감소시키는 효과는 다른 어느 약제보다도 탁월하다. Resins의 작용기전은 담즙산의 장내 재흡수를 감소시켜 간세포내의 콜레스테롤을 감소시키고 간세포의 LDL 수용체의 활성도가 증가되게 되며 결과적으로 혈액내의 콜레스테롤의 농도가 감소되게 한다. Nicotinic acid는 총 콜레스테롤과 중성지방을 낮추고 HDL-cholesterol을 올리는데 효과가 있다. 따라서 이 약제는 cholesterol과 triglyceride가 모두 높고 HDL-cholesterol이 감소되어 있는 혼합형 고지혈증의 치료에 적합할 수 있다. Probucool은 강한 지용성 물질로서 LDL-cholesterol과 결합하여 이 지단백의 산화과정을 억제하는 효과가 있다. 그 결과 탐식세포가 포말세포로 변하는 과정을 방해하여 동맥경화증을 억제하는 것으로 생각된다¹⁴. Micronized fenofibrate(Lipidil)의 작용기전은 지단백 분해효소 활성도 증가, 지방세포로부터의 지방산 분비 억제, triglyceride 및 VLDL 생성억제, cholesterol 분비증가 등이 알려져 있다. 어유 또는 Omega-3 지방산은 간에서 VLDL-cholesterol의 생성을 억제하고 HDL-cholesterol을 증가시키는 효과가 입증되었다²⁰.

한편 한의학에서 고지혈증이란 병명은 고전에서 찾아 볼 수 없으나, 「靈樞·衛氣失常論」⁷에서 “肥人多, 有膏, 有肉”이라고 하였는데, 이로 보아 지질에 대한 인식이 오래되었음을 알 수 있다. 「靈樞·癰疽篇」⁷에서는 中焦에서 氣가 出하여 이슬과 같이 계속으로 上注하여 孫脈으로 스며들어 津液이 조화되어 轉變하여 붉게 되어 血이 된다고 하여 津液과 血이 同源임을

나타내고 있고, 「靈樞·五癰津液別篇」⁷에서는 五穀의 津液이 和合되어 濃厚한 膏로 되어 骨腔의 내부에 滲透되어 腦髓를 補益한다고 하였는데, 膏는 곧 脂質로 볼 수 있으며 津液의 일종으로써 水穀에서 來源하고 혈중에 化入하여 인체의 영양물질이 된다.

한의학적으로 고지혈증은 痰濁, 瘀血의 범주에 속하고 그 증상으로 頭暈, 頭痛, 氣短, 胸悶 등이 있다⁸. 許²¹는 痰은 津液이 熱로 인해 盛하면 津液이 熏蒸하여 燥濁해지므로 痰이라고 한다고 하였고, 李²²는 痰은 津과 血로 이루어진 것으로 氣를 따라서 升降하므로 氣血이 조화하면 잘 流行하여 不聚하고 內傷이나 外感이 되면 壅逆하여 병이 된다고 하였으며, 何²³은 고지혈증을 血중의 痰濁이라고 하였다. 餘²⁴등은 氣滯血瘀와 血脂의 升高는 일정한 관계가 있다고 하였고, 鄭²⁵은 痰濁이 위주인데 痰濁內阻는 氣滯血瘀를 유발하므로 瘀血을 겸한다고 하였다. 이외에 火熱, 氣滯血瘀, 腎虛, 肝腎虧虛 및 脾胃濕熱 등으로 인식하는 주장도 있다. 이에 대한 치법으로는 化痰逐瘀, 利濕化痰, 活血化痰, 利濕清熱, 健脾益腎, 祛瘀化濁, 補腎培本 및 補氣益元 등을 제시하였다⁹. 고지혈증에 활용된 한의학의 실험적 연구로 鄭²⁶은 加味四物湯이, 崔²⁷는 丹參清血湯이 고지혈증의 예방 및 치료효과가 있음을 보고하였다.

除濕順氣湯은 「淸崗醫鑑」¹⁰의 中風編에 기재되어 있는 처방으로 肥肆多濕之人的 手指鈍麻, 精神歇昏, 言語難澁, 頭痛, 眩暈 등 중에 쓰인다. 肥胖皮白之人的 順氣劑로서 烏藥順氣散의 變方이며, 肥胖人의 고혈압, 저혈압을 막론하고 쓸 수 있다고 하였다.

본 동물실험에서는 C57BL/6 생쥐의 6주간의 체중변화와 cholesterol, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, AST, ALT, ALP, BUN, creatinine 등의 혈청중 함량을 측정하였다.

체중의 변화는 혈청지질에 영향을 미쳐 일부 보고에 의하면 체중감소군은 triglyceride, total cholesterol, LDL-cholesterol이 감소하는 경향을, 체중 증가군은 증가하는 경향을 보였는데, 이러한 현상은 남자에서 더욱 두드러져 체질량 지수 1kg/m²의 증가는 triglyceride 11mg/dl, total cholesterol 5mg/dl, LDL-choles-

terol 3mg/dl의 증가, HDL-cholesterol 0.8mg/dl 감소를 보여주고 있다. 비만한 성인에서 체중 감량을 하면 지질 장애가 개선되며, 비만한 청소년에서도 식사와 운동 조절로 고지혈증이 개선될 수 있고 체중 조절에 의해 triglyceride를 약 15~40%, total cholesterol을 10~15%, LDL-cholesterol을 5~10% 정도 감소시킬 수 있다²⁸. 본 실험에서 고콜레스테롤 식이 사료를 먹인 생쥐에 대한 체중 변화를 6주 동안 관찰한 결과 대조군은 정상군에 비하여 지속적인 체중 증가를 보인데 반해, 除濕順氣湯 투여군은 4주부터 대조군에 비해 체중증가가 감소하기 시작했다. 6주 후 정상군의 체중을 100%로 볼 때 대조군은 113.6%로 증가하였고 JSSGT 투여군은 97.27%로 정상군보다 체중이 감소했다(Fig. 1, 2.). 이 실험을 통해 除濕順氣湯은 체중을 감량함으로써 비정상적인 체지방의 비율을 저하시켜 비만 및 고지혈증에 대한 치료 효과가 있을 것으로 사료된다.

Cholesterol은 하루 300~500mg 정도를 섭취하지만 약 절반 정도가 흡수되고 나머지는 대변으로 배설된다. 혈중의 total cholesterol 농도는 주로 간, 장관에서의 total cholesterol 생성과 흡수 및 이상에 관여하는 여러 인자에 좌우되고, 체내 지질 대사 이상의 지표로서 중요하며, 혈액 내에 필요 이상 많이 존재하게 되면 고지혈증이 유발되고 죽상동맥경화증의 주요 원인이 된다²⁹.

Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial의 연구 결과에서 고지혈증 치료약제 사용으로 고콜레스테롤혈증을 감소시킨 군에서 위약을 사용한 군보다 심근경색증의 발생률이 현저히 감소함을 확인할 수 있었다. total cholesterol의 농도가 매 1% 감소함에 따라서 관상동맥 심질환의 위험도가 2~3% 감소를 보였다고 한다³⁰.

본 실험에서 혈청내의 cholesterol의 변화는 4주부터 除濕順氣湯 투여군이 대조군에 비해 감소하기 시작하였다(Fig. 3.). Total cholesterol 역시 정상군은 89.8±1.9mg/dl이고 대조군이 123.6±4.3mg/dl이며 除濕順氣湯 투여군이 105.2±3.6mg/dl로 유의성 있는 (p<0.05) 감소를 보여 cholesterol에 대한 감소 효과를 보

여준다(Fig. 4.).

Triglyceride는 에너지원으로서 중요하며 대부분 음식물로서 섭취되어 장관에서 흡수되며, 간장과 피하조직에 저장되는 것으로서 혈중 triglyceride 농도는 지방섭취량, 장관의 흡수, 간장의 합성 및 분비, 지방조직에서의 흡수 및 저장 등 여러 가지 조건에 따라 달라진다³¹. 관상동맥질환 환자들에서 관찰되는 이상지혈증은 실제 고콜레스테롤혈증 단독형태보다는 cholesterol과 triglyceride가 모두 증가된 “혼합형 고지혈증”이 가장 흔한 형태이다. 고중성지방혈증과 관상동맥질환과의 밀접한 상관성은 고중성지방혈증에 동반되는 HDL-cholesterol의 감소와 LDL-cholesterol의 증가가 이차적으로 동맥경화 형성에 관련되는데 있다²⁰.

본 실험에서 triglyceride는 정상군은 65.0±4.2mg/dl 이고 대조군은 179.4±9.4mg/dl이며 除濕順氣湯 투여군은 142.4±4.4mg/dl로 유의성있게(p<0.05) 감소하였다(Fig. 5.). 이 실험을 통해 除濕順氣湯은 triglyceride에도 감소 효과가 있어 혼합형 고지혈증에 치료 효과가 있을 것으로 사료된다.

HDL은 간과 소장에서 원반모양의 미성숙 HDL의 형태로 생성되며 그 구성성분은 대부분 콜레스테롤이다. 미성숙 HDL은 여러조직의 세포막이나 다른 지단백 표면의 콜레스테롤을 받아들인 후 이를 혈중에서 간에서 분비된 lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT)에 의해 에스테르화 콜레스테롤로 전환시킨다. HDL은 혈관벽을 포함한 여러조직과 지단백에서 콜레스테롤을 받아 간으로 운반하여 처리하는 소위 “콜레스테롤 역운반”의 역할을 담당하고 있다. 따라서 HDL 농도가 높을 경우 동맥경화성질환의 발생억제에 도움이 된다³².

본 실험에서 HDL-cholesterol은 정상군에서는 94.5±4.5mg/dl이고 대조군은 70.0±2.0mg/dl이며 除濕順氣湯 투여군은 82.8±2.8mg/dl로 대조군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 증가를 나타내어 HDL-cholesterol에 증가 효과가 있고 동맥경화의 예방효과가 있을 것으로 사료된다(Fig. 7.).

LDL은 주로 콜레스테롤 에스테르와 아포단백 B100

으로 구성되며, 혈장 cholesterol의 75%를 운반한다. LDL은 LDL 수용체에 의해 혈중에서 제거된다. LDL은 산화, 당뇨병에서 당화, 응집, 면역 복합체로의 융합 등에 의해 변형될 수 있고, 이것이 혈관의 내피세포와 평활근 세포를 손상시키는 주요한 원인이며 죽상경화반의 생성을 촉진시킨다¹⁵.

본 실험에서 LDL-cholesterol의 혈청내 함량을 측정된 결과 정상군은 14.6±0.8mg/dl이고 대조군은 42.8±1.3mg/dl이며 除濕順氣湯 투여군은 16.2±1.1mg/dl로 유의성 있는(p<0.001) 감소를 보였다(Fig. 8.). 이 실험을 통해 除濕順氣湯이 LDL을 감소시킴으로써 동맥경화의 진행을 억제할 수 있을 것으로 사료된다.

조직학적 소견상 고지혈증을 유발한 대조군에서는 중심정맥 및 문맥을 포함한 광범위한 소엽구조를 형성하는 간세포에서 지방질 축적에 의한 지방공포의 병변이 발생되어 현저하게 간 조직의 형태 변형이 이루어졌다. 또한 혈관을 중심으로 염증세포의 침윤이 확인되었다.

除濕順氣湯 투여군에서는 기존의 실험 결과와 유사하게 대조군에 비하여 상대적으로 간세포내 지방질 축적에 의한 공포성 병변 소견이 일부 관찰되었고, 염증 세포의 침윤 현상 역시 대조군과 비교하여 호전되었다.

이상의 결과를 보면 除濕順氣湯 투여군은 대조군에 비해 total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol 등의 감소가 뚜렷하고 HDL-cholesterol의 증가를 보였으며 조직학적으로도 지방질 축적면에서 호전이 보여 고지혈증 치료에 효과가 있다고 사료된다. 그동안 고지혈증을 개선시키는 방제, 단미방 등에 대한 많은 실험적 연구가 이루어져 왔다. 보통 고지혈증 환자는 고지혈증 한 가지만 가지고 있는 경우는 드물며 대개 당뇨병, 고혈압, 갑상선 기능저하증, 신증후군, 만성신부전증 등 다른 만성 질환을 동반하고 있는 경우가 많다. 따라서 앞으로 고지혈증에 대한 지속적인 더 많은 연구를 통해 각 환자가 안고 있는 다른 만성질환까지 함께 개선시킬 수 있는 다양한 처방, 단미방에 대한 연구가 시행되어야 한다고 사료된다.

V. 結 論

除濕順氣湯이 고지혈증에 미치는 효과에 대해 실험적인 규명을 위하여 고콜레스테롤 식이로 유발시킨 C57BL/6 생쥐의 6주간의 체중변화와 cholesterol, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, AST, ALT, ALP, BUN, creatinine 등의 혈청중 함량을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 除濕順氣湯은 고콜레스테롤 식이로 유발된 고지혈증 생쥐에서 세포독성, 간 및 신장에 대한 독성검사상 안전한 것으로 나타났다.
2. 除濕順氣湯 투여군은 체중 변화에서 4주부터 대조군에 비하여 체중 증가율이 감소하기 시작하여 6주의 체중을 비교하였을 때 대조군보다 감소하였다.
3. 除濕順氣湯 투여군은 혈청 cholesterol, total cholesterol, triglyceride, ALT, LDL-cholesterol 변화에서 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였다.
4. 除濕順氣湯 투여군은 혈청 AST 변화에서 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다.
5. 除濕順氣湯 투여군은 혈청 HDL-cholesterol 변화에서 대조군에 비하여 유의성 있게 증가하였다.
6. 除濕順氣湯 투여군은 간에 대한 조직학적 관찰에서 지방질 축적과 염증세포의 침윤 현상이 대조군에 비하여 호전을 보였다.

이상의 결과로 除濕順氣湯은 고콜레스테롤 식이로 유발된 생쥐의 고지혈증에 유효한 것으로 사료된다.

參考文獻

1. Yim JE, Choue RW, Kim YS. Effect of dietary counseling and HMG CoA reductase inhibitor treatment on serum lipid levels in hyperlipidemic patients, Korean J Lipidology. 1998;8(1):61-76.
2. Connor WE, Stone DB, Hodges RE. The interre-

- lated effects of dietary cholesterol and fat upon human serum lipid levels. *J Clin Invest.* 1994; 43:1691-6.
3. Grundy SM, Denke MA. Dietary influence on serum lipid and lipoproteins. *J lipid Res.* 1990; 31:1149-72.
 4. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease?. *BMJ.* 1994;308:367-72.
 5. Jeon KJ, Chung NS, Ahan SG, Ha JW, Lim SJ, Jang YS, Shim WH, Cho SY, Kim SS, Lee SH, Shin MJ. Studies on the efficacy and safety of Atorvastatin in hypercholesterolemic (LDL-cholesterol) patients. *Korean Circulation K.* 1999;29: 1309-16.
 6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9.
 7. 楊維傑. 黃帝內經靈樞譯釋. 서울: 일증사; 1991, p.296, 397, 416, 611-2.
 8. 方惠貞. 高脂血症에 對한 韓醫學의 考察. 서울: 동서의학; 1995;20:25-36.
 9. 李珍燮. 三補丸의 效能에 關한 實驗的 研究. 慶熙大學校大學院 韓醫學博士學位論文. 1992.
 10. 김영훈, 이종형. 청강의감. 서울: 성보사; 1984, p. 216-9.
 11. 통계청. 2004년 사망원인통계 결과. 2005.
 12. 박정의. 관상동맥경화증 위험인자의 역학연구. 한국지질학회지 제14차 추계학술대회. 1997;101-8.
 13. 김치정. 고지혈증. 대한내과학회지. 2002;62:44-57.
 14. 박영배. 고지혈증. *Medical Postgraduates.* 2003; 31:160-5.
 15. 유언호. 고지혈증과 동맥경화. 서울: 한국지질동맥경화학회; 2003, p.11, 83, 135.
 16. 이경섭 외. 동의심계내과학. 서울: 서원당; 1995, p.205-8, 400-6.
 17. 이귀녕 외. 임상병리과일. 서울: 의학문화사; 2000, p.107-9, 124-9, 635-7, 919-22, 931-4.
 18. 서울대학교의과대학. 내분비학. 서울: 서울대학교 출판사; 2005. p.261.
 19. 신현호. 고지혈증의 약물요법. 한국지질학회 제 1차 동맥경화와 고지혈증 Workshop, 1994; p.41-9.
 20. 윤건호, 손호영. 고지혈증 치료의 최신지견. 가정의학회지. 2000;21(5):31-6.
 21. 許 浚. 東醫寶鑑. 서울: 大星文化社; 1985, p.292. (1613년 初刊)
 22. 李 梈. 編註醫學入門 IV. 서울: 南山堂; 1984, p.70.
 23. 何紹奇. 現代中醫內科學. 北京: 中國醫藥科技出版社; 1991, p.415.
 24. 餘冬巖 外. 血府逐瘀湯對氣滯血瘀型高脂血症降脂作用的臨床觀察與實驗研究. 中西醫結合雜誌. 1988; 602.
 25. 鄭君莉. 水蛭分治療高脂血症25例. 新中醫. 1985; 37.
 26. 鄭榮燮. 卵巢切除한 흰쥐의 高脂血症에 미치는 加味四物湯의 影響. 東義大學校大學院 韓醫學碩士學位論文. 2002.
 27. 朱升焄. 山楂清血湯이 흰쥐의 實驗的 高脂血症에 미치는 影響. 慶熙大學校大學院 韓醫學碩士學位論文. 2004.
 28. 배영환, 박진향, 박혜순. 5년간의 체질량지수 변화에 따른 심혈관 위험인자 변화양상. 한국지질학회지. 1997;7:175-82.
 29. Martin MJ. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality, implications from a cohort of 361662 men. *Lancet.* 1986;2:933-9.
 30. Mason JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Herbert P, O'Conn or GT, et al. The primary prevention of myocardial infarction(review). *N Engl J Med.* 1992;326:1407-16.
 31. 백윤기. 임상검사법제요. 서울: 고문사; 1984, p. 311-2, 429, 431-3, 437-8, 442, 449.
 32. 손호영. 당뇨병과 고지혈증. 대한당뇨병학회 연수 강좌. 1996;99-111.