

동맥경화증이 유발된 ApoE^(-/-) mouse에서 疎風活血湯과 Clopidogrel의 병용투여 효과에 대한 연구

이범준^{1*}, 오세춘^{2*}, 김영찬², 이정숙², 강덕희², 이우경², 이영일², 류재환²

¹경희강남한방병원 한방내과,

²경희대학교 동서의학대학원 동서의학과

Effects of Concurrent Administration of *Sopunghwalhyeol-tang* and Clopidogrel on Atherosclerosis in the ApoE^(-/-) Mouse

Beom-Joon Lee^{1*}, Sae-Choon Oh^{2*}, Young-Chan Kim², Jeong-Sook Lee²,
Deok-Hee Kang², Woo-Kyoung Lee², Young-Il Lee², Jae-Hwan Lew²

¹Dept. of Oriental Internal Medicine, Kangnam Korean Hospital, Kyunghee university, Seoul, Korea

²East-west Medicine, The graduate School of East-West Medical Science, Kyunghee university, Suwon, Korea

Background and Objective: Atherosclerosis is a diffuse, systemic disease that affects the coronary, cerebral, and peripheral arterial trees. Clopidogrel is widely used antiplatelet agent and its efficacy has been proven in cardiac and extracardiac vascular diseases, but it has several side effects. Therefore we investigated whether *Sopunghwalhyeol-tang*, which is widely used for treating the blood stasis syndrome in traditional medicine, could decrease the side effect of antiplatelets and have a synergic effect.

Methods & Materials: Male ApoE^(-/-) mice were randomly divided into three different experimental groups, non-treated group (Control group), clopidogrel-treated group (CP group) and clopidogrel with *Sopunghwalhyeol-tang* treated group (CPS group). The control group was fed with only an atherogenic diet, the CP group an atherogenic diet plus clopidogrel 25mg/kg and the CPS group an atherogenic diet plus clopidogrel 25mg/kg with *Sopunghwalhyeol-tang* 100 mg/kg. We investigated plasma lipids with liver function test, and performed a histological investigation of liver and abdominal aorta.

Results:

1. Photomicrographs of liver and abdominal aorta tissue showed lower histological injury and lipid accumulation in the CP and CPS groups than those in the Control group.
2. In the CPS group, plasma triglyceride level was significantly lower than in the Control and CP groups.
3. In the CPS group, the plasma aspartate aminotransferase (AST) level was significantly lower than in the CP group.

Conclusions: The above results shows that a combined treatment of *Sopunghwalhyeol-tang* and clopidogrel have a synergic effect through inhibiting vessel injury and decrease the side effects of clopidogrel alone.

Key Words : atherosclerosis, hyperlipidemia, *Sopunghwalhyeol-tang*, clopidogrel, ApoE^(-/-) mouse

• Received : 7 July 2010

• Revised : 3 September 2010

• Accepted : 6 September 2010

• Correspondence to : 류재환(Jae-Hwan Lew)

서울시 동대문구 회기동 경희의료원 동서협진실

Tel : +82-2-958-9239, Fax : +82-2-958-1812, E-mail : intmed@khu.ac.kr

*; 본 저자는 연구에 동일한 기여를 함.

서론

동맥경화증이란 순환기계 질환의 하나로 동맥벽이 두터워지고 탄력성이 소실되는 질환의 증후군을 의미한다. 동맥경화증은 과다한 혈소판 응집과 혈액 응고 및 혈중 지질의 상호작용에 의해 발생하는데¹⁾, 혈관내막에 콜레스테롤이 침착하여 내피세포가 손상되면 혈소판이 내막에 부착되고, 내막의 허부에 섬유화가 발생하므로 죽종(atheroma)이 형성된다. 이렇게 형성된 죽종은 혈관 내로 돌출하여 혈류의 흐름을 방해함으로써 와류가 생기게 되고 이에 혈소판 침착은 더욱 심해지며, 이 혈류에 의해 죽종은 파열되어 거친 표면이 노출된다. 이렇게 되면 더욱 많은 혈소판이 파열된 표면에 침착되어 혈관 내에 혈전(thrombus)이 생기거나, 죽종 내의 출혈에 의해 혈관 내경이 갑자기 좁아지게 된다. 그 결과 혈관의 협착이 유도되어 동맥벽이 두꺼워지고 탄력성을 잃어버리게 되어 동맥이 경화가 되는 것이다. 이는 심근경색증 및 협심증, 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 간헐적 파행, 괴저 등 순환기계의 여러 부위에 영향을 미칠 수 있다^{2,3)}. 동맥경화증은 형태학적으로 죽상경화증(atherosclerosis), 중막경화증(medial calcification), 세동맥경화증(arteriosclerosis)의 3가지 질환으로 나눌 수 있는데, 흔히 동맥경화증이라고 부르는 질환은 죽상경화증을 지칭한다⁴⁾.

현재 양의학에서 동맥경화증을 치료하는데 쓰이는 약들은 항혈소판제, 혈전용해제, 항응고제 등이 있는데, 동맥경화는 경화된 혈관을 치료하는 것 보다는 동맥경화를 유발하는 혈전성 질환을 예방하는데 주안점을 두고 있다. 특히, 이러한 혈전성 질환을 예방하는 데는 aspirin과 clopidogrel 등의 항혈소판제제가 가장 많이 쓰이고 있다. 그러나, 출혈성 부작용 및 위장장애, 간독성, 과민성 반응, 혈액학적 변화 등의 문제점으로 인해 좀 더 안전하고 효과적인 약물 개발이 절실한 상태이다⁵⁻⁷⁾.

한의학에서 동맥경화증은 心肝脾의 기능 부족으로 重濁한 穢濁之氣가 체내에 停留되어 血脈에 濕濁이나 瘀血 등이 발생하는 것으로 인식하여 濕濁, 痰

飲, 氣滯, 瘀血의 범위에 포함시킬 수 있다^{8,9)}. 소풍활혈탕은 《沈氏尊生書》¹⁰⁾에 처음 기재된 이래, 주로 痺證이나 歷節風을 다스리는 처방으로 언급되어 왔으나 活血祛瘀와 通絡止痛의 효능이 있어 고지혈증 및 동맥경화의 유발기전과 증상개선에 일정한 작용이 있을 것으로 기대된다. 현재까지 소풍활혈탕에 대한 실험적 연구로 일반적인 진통, 소염작용이 있음이 보고된 이후¹¹⁾, 관절염에 혈액학적인 지표의 개선이 있다고 보고되었으며¹²⁻¹⁵⁾, 이는 면역조절을 통해 염증을 완화시키는 효능이 있다고 그 작용기전에 대한 보고가 있었다¹⁶⁻¹⁸⁾. 한편, 동맥경화와 관련된 보고로는 원인미상의 폐쇄성 혈관장애인 청피반성 혈관병증을 소풍활혈탕의 투여를 통해 개선시켜 혈액동학적인 개선을 나타내었다는 보고¹⁹⁾와 소풍활혈탕이 혈소판 응집을 억제하는 효과가 있어 혈소판응집의 억제를 통해 동맥경화증에 대해 효과가 있을 것이라는 보고가 있었다²⁰⁾.

이에 본 실험에서는 동맥경화 동물 모델인 ApoE^(-/-) mouse에 소풍활혈탕과 기존의 항혈소판제제인 clopidogrel을 이용하여 한약과 양약의 병용투여를 하였다. 이를 통해 동맥경화의 예방 효과가 증강되는 것을 살펴보기 위해 대동맥의 조직학적 분석을 통해 그 영향을 확인해 보았다. 또한, 혈청의 생화학적 분석을 통해 혈청 지질 검사를 통해 동맥경화를 유발하고 악화시키는 고지혈증에 대한 효과에 대해 살펴보았고, 혈청 간기능 검사를 통해 기존 치료제의 단점인 간독성에 미치는 영향을 살펴보았다.

실험재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

실험동물은 ApoE^(-/-) mouse(4주령, 수컷, 체중 20g 내외) 15마리를 (주)중앙실험동물(서울, 한국)에서 구입하여 1주일 동안 실험실 환경에 적응시킨 다음 온도 22±2℃, 습도 50±5%, 명암주기 12시간(명암주기: 07:00~19:00)이 자동 설정된 동물사육실에서 4주간 사육하며 실험을 진행하였다. 본 실험은 2008

년 도입된 동물보호법 제13조에 따른 3Rs 원칙 (replacement, reduction, refinement)을 따르며, 윤리적인 실험을 수행하기 위하여 동물을 사용하기 전 실험계획과 수행요령 및 주의사항을 사전에 교육 받았고, 경희의료원 윤리위원회의 승인을 거쳐 진행되었다.

2) 약물

실험에 사용한 소풍활혈탕은 《慶熙韓方處方集》²¹⁾에 기재된 것으로 경희의료원 한방병원 제약실에서 제제화한 농축액 추출물 제제를 사용하였다. 1점의 구성내용은 Table 1과 같으며 최종수율은 23.4%이고 1포의 분량은 6g이다. 양성대조약물은 Clopidogrel (상품명: Plavix[®] 75mg정, (주)사노피-아벤티스 코리아, 서울)를 사용하였다.

를 대조군(Control군, n=5), clopidogrel 투여군(CP군, n=5), clopidogrel과 소풍활혈탕 투여군(CPS군, n=5)의 3군으로 나누었다. 적응기간이 지난 직후의 시점에서 체중은 Control군이 19.8 ± 1.5 g, CP군이 19.8 ± 2.3 g, CPS군이 20.3 ± 1.0 g 으로 각 군 간의 체중의 차이는 없었다. 이 시점부터 2주간 동맥경화유발식이(atherogenic diet, AD)를 Table 2와 같이 제조하여 매일 일정한 시간에 물과 함께 자유롭게 먹을 수 있도록 공급하였다. 그 후 다시 2주간 동맥경화유발食이를 공급하면서, Control군은 생리식염수를, CP군은 clopidogrel 25mg/kg을, CPS군은 clopidogrel 25mg/kg과 소풍활혈탕 100mg/kg을 각각 투여하였으며, 각 시료는 멸균 생리식염수에 녹여 매일 1회 경구 투여하였으며, 실험 종료 시까지 각 군 5마리씩 15마리 모두에게 투여하였다.

2. 방법

1) 실험군 분류 및 처치

실험실 환경에서 1주간 적응시킨 ApoE^(-/-) mouse

2) 혈액 및 조직의 채취

실험 최종일에 12시간 금식시킨 다음 ethyl ether 로 가볍게 마취시킨 뒤에 70% 에탄올로 복부를 소

Table 1. Composition of *Sopunghwalhyeol-tang*

Herbal Name	Pharmacognostic Name	Amount(g)
金銀花	Flos Lonicerae	10g
蒲公英	Herba Taraxaci	10g
羌活	Rhizoma Seu Radix Notopterygii	4g
桂枝	Ramulus Cinnamomi	4g
天南星	Rhizoma Arisaematis	4g
當歸	Radix Angelicae Sinens	4g
桃仁	Semen Persicae	4g
防己	Radix Cocculi Seu Stephaniae Tetrandrae	4g
白芷	Radix Angelicae Dahuricae	4g
威靈仙	Radix Clematidis	4g
蒼朮	Rhizoma Atractylodis Japonicae	4g
川芎	Rhizoma Chuanxiong	4g
黃柏	Cortex Phellodendri	4g
玄胡索	Rhizoma Corydalis	2.8g
紅花	Flos Carthami	1.2g
生薑	Rhizoma Zingiberis Recens	10g
Total Amount		78g

Table 2. Composition of the Atherogenic Diet¹⁾

Ingredients	g/100g diet
Casein	20
Sucrose	44
Cholesterol	1
Lard	10
Cellulose	5
DL-Methionine	0.3
Mineral Mixture ²⁾	3.5
Vitamin Mixture ³⁾	1
Choline Bibatrate	0.2
Corn starch	15

¹⁾Atherogenic diet was prepared according to the guideline of AIN-76A to which 1% cholesterol and 10% lard were added.

²⁾AIN-76A mineral mix (#200000 Dyets Inc., USA)

³⁾AIN-76A vitamin mix (#300050, Dyets Inc., USA)

독한 후 해부하였다. 개복 후 10ml 주사기로 복부 대동맥에서 채혈한 후, 채취한 혈액은 실온에서 30분간 보관한 뒤 원심분리기(VS-15000CFN, Vision, 한국)로 3,000rpm에서 15분간 원심분리 하여 혈청을 분리하였고, 이를 생화학적 분석에 제공하였다. 채혈 후 즉시 각 조직을 분리 적출하였으며, 0.9% 생리식염수로 적출조직을 여러 차례 세척하여 혈액과 이물질을 제거하였고, 이를 조직학적 분석에 제공하였다. 혈중 total cholesterol (이하 TC), triglyceride (이하 TG), low density lipoprotein (이하 LDL-C) cholesterol, high density lipoprotein (이하 HDL-C) cholesterol 농도와 혈중 aspartate aminotransferase (이하 AST), alanine aminotransferase (이하 ALT) 농도는 의료전문수탁검사기관인 삼광의료재단(서울, 한국)에 의뢰하여 분석하였으며, 대동맥, 간, 대퇴골의 조직검사는 경희의료원 조직병리학 교실(서울, 한국)에 의뢰하여 분석하였다.

3) 혈청 지질농도 및 임상생화학적 지표 분석

혈청 TC는 HDAOS법으로 검사하였으며 Pureauto S CHO-N 시약(Daiichi, Japan)을 사용하였고, 혈청 TG는 HDAOS법으로 검사하였으며 Pureauto S TG-N 시약(Daiichi, Japan)을 사용하였으며, 혈청 LDL-C는 효소법(직접법)으로 Cholestest N-LDL 시

약(Daiichi, Japan)을 사용하였고, 혈청 HDL-C는 선택저해법(직접법)으로 Cholestest N-HDL 시약(Daiichi, Japan)을 사용하였다. 혈청 AST는 효소활성측정법으로 Pureauto S AST 시약(Daiichi, Japan)을 사용하였고, 혈청 ALT는 효소활성측정법으로 Pureauto S ALT 시약(Daiichi, Japan)을 사용하였다. 이러한 혈청 분석에는 모두 분광광도계(Hitachi 7600-110, Hitachi, Japan)를 사용하여 분석하였다.

4) 대동맥의 조직학적 검사

대동맥을 절취하여 10% formalin에 24시간 고정하였다. Gum sucrose 용액에 24시간 동안 4℃에서 조직을 침수하여 결빙에 의한 손상을 방지하였고 액체질소로 급속 동결한 후 microtome으로 10µm의 두께로 박절하여 슬라이드에 부착시켰다. 100% propylene glycol 용액에서 완전탈수하고 60℃ oven에 있는 oil red O(Sigma Co., USA)에서 10분간 염색 후 85% propylene glycol 용액에서 탈색 후 감별하였다. 증류수로 여러 차례 세척한 후 1% 희석 Harris' hematoxylin 용액으로 감별 염색을 한 다음 다시 증류수로 여러 차례 세척하고 Canada balsam으로 봉입하였다. 그 후 광학현미경(ECLIPSE E600, Nikon, Japan)으로 관찰한 후, 카메라(DXM 1200F, Nikon, Japan)를 이용하여 사진촬영 하였다.

5) 간의 조직학적 검사

간을 절취하여 10% formalin에 24시간 고정하였다. Gum sucrose 용액에 24시간 동안 4°C에서 조직을 침수하여 결빙에 의한 손상을 방지하였고 액체질소로 급속 동결한 후 microtome으로 10µm의 두께로 박질하여 슬라이드에 부착시켰다. 100% propylene glycol 용액에서 완전탈수하고 60°C oven에 있는 Sudan black B(Sigma Co., USA)에서 10분간 염색 후 85% propylene glycol 용액에서 탈색 후 감별하였다. 증류수로 여러 차례 세척한 후 Nuclear fast red 용액으로 감별 염색을 한 다음 다시 증류수로 여러 차례 세척하고 Canada balsam으로 봉입하였다. 그 후 광학현미경(ECLIPSE E600, Nikon, Japan)으로 관찰한 후, 카메라(DXM 1200F, Nikon, Japan)를 이용하여 사진촬영 하였다.

6) 통계처리

모든 자료의 통계분석은 SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 일원 배치 분석(one-way ANOVA)으로 검정하여 평균 ± 표준오차로 나타내었으며, 사후 검정은 Tukey's multiple comparison test에 따라 p<0.05 수준에서 검정하였다.

결 과

1. 조직학적 분석

1) 대동맥조직 변화

대동맥 조직의 변화를 살펴보면 Control군에서는 거품세포(foam cell)의 형성 및 침윤, 대동맥벽의 비후 및 동맥관층 변화, 동맥경화성 cholesterol cleft 형성 및 거대한 지방핵의 형성, 심한 동맥류 형성, 동맥경화반 내 출혈 및 혈관과열 소견을 보여 동맥경화가 유발된 것으로 나타났다(Fig. 1-A). CP군에서는 Control군에 비해 비교적 경미하였으나 거품세포의 형성, 대동맥벽 비후 및 동맥관층 변화, 중등도의 동맥류 형성, 동맥강내 협착 소견을 보였다(Fig. 1-B). CPS군에서는 동맥류와 동맥경화반의 소견이 보였으나 Control군 및 CP군에 비해 그 정도가 현저히 미약하였다(Fig. 1-C).

2) 간조직 변화

간조직의 변화를 살펴보면 Control군에서는 grade I~II 정도의 지방간 소견을 보였고, 간담관 및 그 주위의 세포증식이 보였으며, 중심정맥에서 염증세포의 침윤이 확인되었다. 또한 간세포 세포질의 대공포화(balloning degeneration)가 문맥주위에서 발

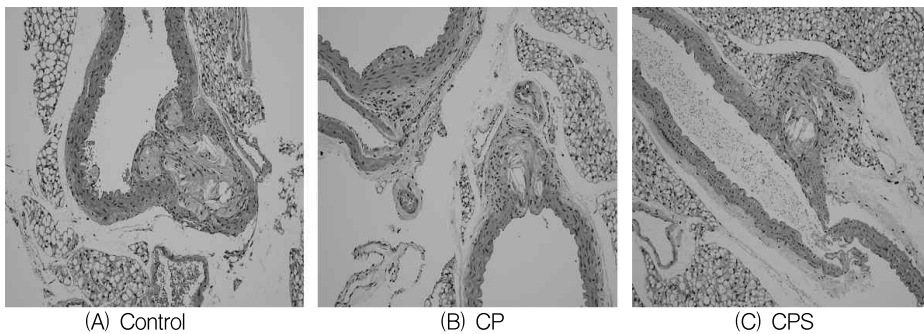


Fig. 1. Histological Analysis of Aortic Tissue in ApoE^{-/-} Mouse Fed with Atherogenic Diet(×100).

The male ApoE^{-/-} mice were fed with atherogenic diet for 4 weeks. CP and CPS group were given clopidogrel and clopidogrel with *Sopunghwalhyeol-tang* for last 2 weeks respectively. After the mice were sacrificed, the aorta was removed and sliced into 10µm sections. The sections were stained with oil red O and analyzed by optical microscopic study. Histological findings of control group were the form cell infiltration, moderate atheroma, severe aneurysm and atherosclerotic cholesterol cleft formation. On the contrary, those of CPS group were small atheroma and aneurysm. Control: atherogenic diet only, CP: atherogenic diet + clopidogrel 25mg/kg, CPS: atherogenic diet + clopidogrel 25mg/kg + *Sopunghwalhyeol-tang* 100mg/kg.

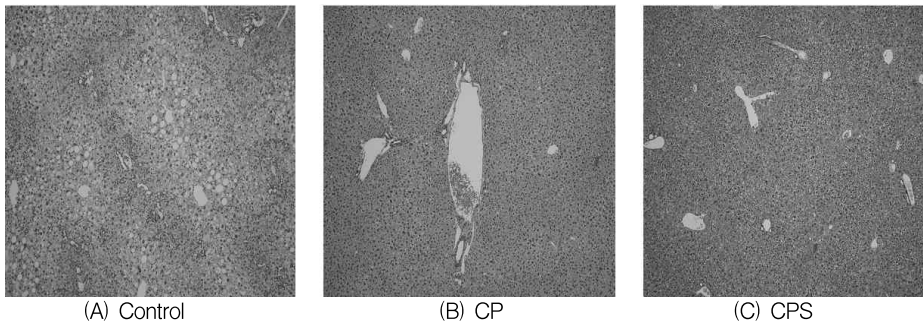


Fig. 2. Histological Analysis of Liver Tissue in ApoE^{-/-} Mouse Fed with Atherogenic Diet(×100).

The male ApoE^{-/-} mice were fed with atherogenic diet for 4 weeks. CP and CPS group were given clopidogrel and clopidogrel with *Sopunghwalhyeol-tang* for last 2 weeks respectively. After the mice were sacrificed, the liver was removed and sliced into 10 μ m sections. The sections were stained with sudan black B and analyzed by optical microscopic study. Histological findings of control group were moderate fatty liver, inflammatory infiltration and ballooning degeneration around central vein. On the contrary, those of CPS group were mild inflammatory infiltration around central vein. Control: atherogenic diet only, CP: atherogenic diet + clopidogrel 25mg/kg, CPS: atherogenic diet + clopidogrel 25mg/kg + *Sopunghwalhyeol-tang* 100mg/kg.

견되었다(Fig. 2-A). CP군에서는 중심정맥 주변의 염증소견이 보였으나 Control군에 비해 그 정도가 현저히 줄어들었고 지방간 소견도 거의 보이지 않았다(Fig. 2-B). CPS군에서는 일부 지방 변성 및 중심정맥 주위에 염증 세포의 침윤현상이 출현하였으나 Control군 및 CP군에 비해 그 정도가 미약하여 거의 정상소견에 가까운 소견을 보였다(Fig. 2-C).

2. 혈청분석

1) AST, ALT 변화

AST의 변화를 보면 Control군이 158.7 \pm 31.7 IU/L, CP군이 208.5 \pm 28.4 IU/L, CPS군이 142.3 \pm 10.3 IU/L으로 CP군은 Control군 보다 유의성 있는 증가를 보여 간 세포에 손상을 일으키는 것으로 나타났다(F=8.285, p=0.039), CPS군은 CP군 보다 유의성 있게 감소하여 간의 손상이 감소되었다

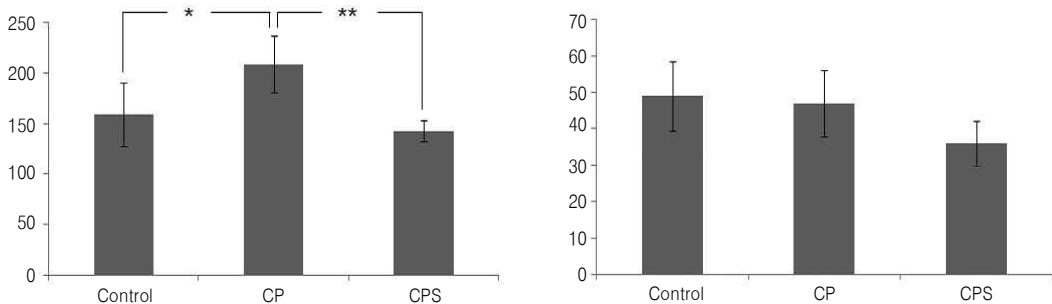


Fig. 3. Effect of Clopidogrel with *Sopunghwalhyeol-tang* Extracts on the Level of Serum ALT and AST in ApoE^{-/-} Mouse Fed with Atherogenic Diet.

The male ApoE^{-/-} mice were administered orally clopidogrel (25mg/kg) and clopidogrel (25mg/kg) with *Sopunghwalhyeol-tang* (100mg/kg) for last 2 weeks during they were fed with atherogenic diet for 4 weeks. Blood samples were taken from mouse abdominal aorta and serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) level were analysed. Values are represented as Mean \pm SEM. Control: atherogenic diet only, CP: atherogenic diet + clopidogrel 25mg/kg, CPS: atherogenic diet + clopidogrel 25mg/kg + *Sopunghwalhyeol-tang* 100mg/kg. *: p<0.05, **: p<0.001 determined by one-way ANOVA followed by Tukey's test.

Table 3. Effect of *Sopunghwalhyeol-tang* Extracts on the Level of Serum Lipid Level in ApoE^{-/-} Mouse Fed with Atherogenic Diet.

	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Control	2853 ± 612.8	27.7 ± 4.1	10.7 ± 7.8	1043 ± 478.6
CP	2078 ± 741.8	24.8 ± 4.9	8.8 ± 5.4	659 ± 101.7
CPS	2808 ± 534.9	14 ± 24*	8.4 ± 3.9	881 ± 112.6

Control: atherogenic diet only, CP: atherogenic diet + clopidogrel 25mg/kg, CPS: atherogenic diet + clopidogrel 25mg/kg + *Sopunghwalhyeol-tang* 100mg/kg. Statistical significance was considered as $p < 0.05$ compared with control group. *: $p < 0.05$ determined by one-way ANOVA followed by Tukey's test.

($F=8.285$, $p=0.008$). ALT의 변화를 보면 Control군이 49.0 ± 9.5 IU/L, CP군이 47.0 ± 9.1 IU/L, CPS군이 36.0 ± 6.2 IU/L로 유의성은 있는 변화는 없었으나 Control군에 비하여 모든 군이 감소하는 경향이 나타났다(Fig. 3).

2) 혈청 지질수치 변화

TC의 변화를 보면 Control군이 2853.0 ± 612.8 mg/dl, CP군이 2078.0 ± 741.8 mg/dl, CPS군이 2808.0 ± 534.9 mg/dl로 통계적 유의성은 없었으나 Control군에 비하여 모든 군이 감소하는 경향이 있었다. TG의 변화를 보면 Control군이 27.7 ± 4.1 mg/dl, CP군이 24.8 ± 4.9 mg/dl, CPS군이 14.0 ± 2.4 mg/dl로 CPS군은 Control군과 비교하여 유의하게 감소하였고 ($F=16.896$, $P=0.001$), 또한 CP군에 비해 유의하게 감소하였다 ($F=16.896$, $P=0.001$). LDL cholesterol의 변화를 보면 Control군이 1043.0 ± 478.6 mg/dl, CP군이 659.6 ± 101.7 mg/dl, CPS군이 881.5 ± 112.6 mg/dl로 통계적 유의성은 없었으나 Control군에 비하여 모든 군이 감소하는 경향을 보였다. HDL cholesterol의 변화를 보면 Control군이 10.7 ± 7.8 mg/dl, CP군이 8.8 ± 5.4 mg/dl, CPS군이 8.4 ± 3.9 mg/dl로 통계적 유의성은 없었으나 Control군에 비하여 모든 군이 감소하는 경향을 보였다(Table 3).

고찰

2007년 통계청 사망원인 분석에 의하면 우리나라 전체 사망자 중 뇌혈관질환(12.0%) 및 심장질환

(8.8%)으로 사망한 사람은 전체 사망률의 20.8%로 27.6%를 차지한 암에 이어 두 번째 및 세 번째 사망 원인으로 나타났고²²⁾, 전 세계적으로도 동맥경화증과 관련된 질환인 허혈성 심질환과 뇌혈관 질환에 의한 사망률이 큰 폭으로 증가하고 있다²³⁾.

콜레스테롤이 동맥경화증을 유발하는 것으로 발견된 이래, 구미와 국내에서 수십만 명을 대상으로 한 연구에서 고콜레스테롤혈증과 혈중 LDL 콜레스테롤의 농도 증가가 가장 중요한 동맥경화증의 발병 요인이며, 그 외에도 고혈압, 흡연, 당뇨병, 비만, 스트레스, 나이 등이 동맥경화를 촉진하는 위험인자로 밝혀졌다²⁴⁾. 불과 20년 전만 하더라도 동맥경화증은 나이가 들면서 발생하는 일반적인 퇴행성 과정이라고 생각했으나 수십 년에 걸친 역학조사에서 여러 위험인자들이 복합적으로 작용하여 동맥경화 병변을 만들어 나타나는 질환이며, 많은 종류의 세포들과 이들이 분비하는 각종 성장인자와 cytokine들이 복잡한 과정으로 동맥경화증의 발생에 관여하는 것으로 밝혀졌다²⁵⁾.

현재 가장 많은 지지를 받고 있는 동맥경화증 발생 이론은 '손상반응설'(response to injury hypothesis)인데, 이는 동맥 내피세포의 손상 및 증식, 혈중 단핵구의 혈관벽 내로의 이동과 대식세포로의 변형, 지질과 죽은 세포조각의 침착, 평활근 세포의 증식 및 섬유화과정, 혈소판 흡착 및 응집반응으로 인한 혈관수축과 협착을 거쳐 일어나며, 이에 따라 혈관이 비후되어 좁아지고 동맥벽이 경화되는 것으로 설명하고 있다²⁶⁾. 즉, 고지혈증, 흡연, 독성물질, 감염 등의 위험인자에 의해서 내피세포(endothelial cell)에 손상이 발생하면 이로 인하여 장벽기능(barrier

function)이 떨어지게 되고 내피하조직이 고농도의 혈장성분에 노출되게 된다. 그 결과 혈소판이 접촉한 뒤 활성화되어 여러 활성인자를 분비하게 되며, 아울러 혈중 콜레스테롤의 주요 전달체인 저밀도 지방단백질(low density lipoprotein; LDL)도 동맥벽에 쉽게 침투해 들어와, 동맥벽의 내피하에서 산화되어 minimally modified LDL (mm-LDL)이 형성된다. mm-LDL이 순환중인 단핵구(monocyte)를 동맥벽으로 유도하고, 동맥벽에 침윤한 단핵구는 monocyte-colony stimulating factor (M-CSF)에 의해 대식세포로 분화하는데 이들 세포의 강력한 산화능력에 의해 mm-LDL은 완전히 산화된 oxidized LDL (ox-LDL)이 된다^{27,28)}. 이와 같은 ox-LDL은 내피세포를 손상시키고 대식세포에 대한 화학주성인자로 작용하여 대식세포를 내피세포로 끌어들이는데, 이 대식세포는 청소수용체(scavenger receptor, SR)를 통하여 ox-LDL을 다량 포식함으로써 세포 내의 콜레스테롤 농도를 조절하는 feed-back 조절 메커니즘을 벗어나게 교란시킨다. 결과적으로 대식세포에 고농도로 축적된 콜레스테롤은 소위 거품세포(foam cell)로 변형되어 동맥경화의 초기 병변인 지방줄무늬(fatty streak)를 형성한다^{29,30)}. 지방줄무늬에 거품세포가 계속 축적되면 내피세포가 손상되거나 내피세포의 접합부가 분리되는 구조적 손상이 발생하는데, 손상 과정에서 내피하층 조직이 순환혈액에 노출되어 혈소판이 노출부위에 응집되면서 많은 성장인자(growth factor)와 사이토카인(cytokine)이 분비된다. 이들의 작용에 의해 동맥벽 중간층(medial layer)에 있는 평활근세포(smooth muscle cell)가 혈관벽 내층(intima layer)과 혈관내피세포 하부부분까지 이동하면서 증식이 급격히 진행되는데, 이들 평활근세포는 세포외기질(extracellular matrix)을 합성 분비함으로써 진행된 동맥경화 병변에서 자주 보이는 섬유성뚜껑(fibrous cap)을 형성하게 된다. 섬유성뚜껑을 이루는 혈관평활근세포가 괴사에 빠지고 세포외기질이 염증세포들에서 분비되는 효소에 의해서 녹으면, 섬유성뚜껑이 약화되어 쉽게 파열될 수 있고, 이러한 순식간에 혈전이 생겨서 혈관내경이 급격히 좁

아지고 혈행장애가 초래된다^{31,32)}. 결과적으로 동맥경화의 시작 단계에서는 고지혈증과 혈소판응집 및 혈전의 형성이 주요한 위험인자이며, 병변의 진행단계에서는 대식세포와 T-림프구(T-lymphocyte)의 상호작용으로 이루어지는 광범위한 만성 염증성반응이 병변 진행의 자극인자라고 할 수 있다³³⁾.

한의학 문헌에서는 직접적으로 “동맥경화”라는 말을 언급한 경우는 없으나, 대체로 “瘀血”, “痰濁”, “血脂”, “氣滯” 등의 범주에 속하며, 임상상 “頭痛”, “胸痞”, “眩暈”, “心悸”, “心痛”, “痺麻” 등의 증상과 유사하다. 그 원인은 飲食不節, 七情內傷, 濕熱內蘊, 氣滯血瘀 등으로 귀납되는데, 그 중에서도 瘀血이 가장 중요한 致病因素가 되며, 기타의 病因도 이와 밀접하게 서로 관계되어 있다³⁴⁾.

當歸, 川芎, 羌活, 威靈仙, 白芷, 防己, 黃柏, 南星, 蒼朮, 桂枝, 紅花, 生薑으로 구성된 疎風活血湯은 風, 濕, 痰, 瘀血, 氣滯에 의해 수반되는 일련의 증후를 疏散과 流通으로 개선시키는 처방으로³⁵⁾, 清代 沈金鰲의 《沈氏尊生書》¹⁰⁾에 “或由風濕與痰, 與死血, 致走注刺痛, 其痛處或腫或紅, 則必宜邪通氣, 宜疎風活血湯”이라 최초로 기재된 이래, 許浚의 《東醫寶鑑》³⁶⁾에는 “治四肢百節流注刺痛, 皆是風濕痰死血所致, 其痛處或腫或紅”이라 하여 오늘날까지 주로 痺證이나 歷節風에 사용되어져왔고, 현재까지 관절 질환과 관련된 연구가 많이 보고되어 있었다¹¹⁻¹⁸⁾. 또한, “活血祛瘀, 通絡止痛”의 작용이 있어 혈행을 개선시키는 효과가 기대되어 동맥경화증과 관련해서도 혈관성병변을 개선시킨 임상보고¹⁹⁾와 혈소판 응집을 억제하는 실험연구²⁰⁾에 대한 보고가 있었다. 이에, 본 실험에 사용된 처방은 疎風活血湯 原方¹⁰⁾에 清熱解毒의 효능이 강한 金銀花와 蒲公英 각 10g, 活血祛瘀의 효능이 강한 桃仁 4g, 玄胡索 2.8g 加해 原方の 효능보다 “活血祛瘀, 通絡止痛, 理氣化痰, 清熱解毒”의 효능을 높인 소풍활혈탕²²⁾을 ApoE^(-/-) mouse에 투여하여 동맥경화증에 대한 실험적 연구를 진행하였다.

본 연구에서 사용된 동맥경화 동물모델의 하나인 ApoE^(-/-) mouse는 1992년 Breslow와 Maeda 그룹에

서 각각 apolipoprotein E 유전자를 homologous recombination 방법으로 knock out시킨 것으로, 정상식이에서도 혈장 콜레스테롤치가 거의 400~500mg/dl에 도달하며, 10주령 마우스에서 자연적으로 동맥경화가 발생하는 특징을 가지고 있다³⁷⁻³⁹. 특히, 0.15% 콜레스테롤과 19.5%의 casein 이 포함된 western-type diet 하에서 6주령에서 모노사이트 침착이 관찰되었고, 8주령에서 폼셀의 침착이 관찰되었다⁴⁰. 이 모델의 장점은 동맥경화가 시작되는 지방줄무늬의 형성에서 괴사조직(necrotic core)과 콜레스테롤 열(cholesterol cleft), 석회화(calcification)를 보이면서 두터운 섬유성뚜껑을 갖는 섬유증식성(fibroproliferative) 병변을 형성하는 중기(intermediate stage)까지 병변이 진행되어 사람과 유사한 발병과정을 보인다는 것과, ApoE^(-/-) 모델은 병변 발생부위가 사람에서 발생하는 것과 마찬가지로 arterial tree에서 모두 발생하며, 병변의 주요 구성 요소인 대식세포와 평활근, T-cell등의 세포에서도 인체의 병변에서와 같은 양상의 발병과정을 보여준다는 것이다⁴¹⁻⁴³.

본 실험에서는 실험실 환경에서 1주간 적응시킨 4주령의 ApoE^(-/-) mouse를 대조군 (Control군), Clopidogrel 투여군 (CP군), Clopidogrel과 소풍활혈탕 투여군 (CPS군)의 3군으로 나눈 뒤, 2주간 동맥경화유발식을 섭취시켰고, 다시 2주간 동맥경화유발식이 섭취와 더불어 약물투여를 병행하여 체중변화와 혈중 지질성분 및 효소활성, 간, 대동맥의 조직학적 변화를 측정하였다.

동맥경화증에 있어 동맥의 조직형태학적 소견은 동맥의 내피세포하에 지질을 함유한 거품세포가 국소적으로 침착된 지방줄무늬(fatty streak)에서 시작될 것이라 여겨지고 있으며, 더욱 진행되면 죽종(atheroma)을 형성하여 악화되는 것으로 알려져 있다. 또한 죽종은 초기에는 주로 지질을 함유한 거품세포로 구성되어 있으나, 점차 진행되어 평활근 세포의 증식 및 세포외기질의 침착으로 특징되는 섬유성뚜껑(fibrous cap)을 형성하고, 중심의 거품세포는 점차 변성, 괴사되며 석회침착(calcification)이 진행되는 중심성 괴사조직(central necrotic core)를 형성

하게 된다^{24,31}. 본 실험에서도 실험동물의 대동맥 조직을 살펴본 결과, Control군은 거품세포 형성 및 침윤, 대동맥벽 비후 및 평활근 세포의 증식, 동맥경화성 콜레스테롤 열(cholesterol cleft) 및 거대한 지방핵(large lipid core) 형성, 심한 동맥류 형성, 동맥경화반 내 출혈 및 혈관과열 소견을 보였다. 이에 비해 CP군에서는 동맥류와 동맥경화반의 소견이 보였으나 Control군에 비해 그 정도가 현저히 양호하였고, CPS군에서는 현저히 개선된 소견을 보였다(Fig. 1). 이러한 결과는 항혈소판제의 단독 투여보다 한약과의 병용 투여가 고지혈증과 동맥경화의 개선에 더 효과적으로 나타나 동서협진의 장점을 보여주고 있다고 생각된다.

일반적으로 지방의 과잉섭취는 지질대사의 이상을 초래하여 간, 신장, 대동맥 등의 장기 조직에 지방 침착을 일으킴으로써 고지혈증, 비만증, 지방간, 동맥경화증 등을 유발하는데⁴⁴, 본 실험에서도 고지방식이의 투여로 Control군은 grade I~II 정도의 지방간 소견과 간담관 세포증식 및 소담관 주위의 세포 증식이 보였으며, 중심정맥에서 염증세포의 침윤이 확인되었다. 또한 간세포 세포질의 대공포화가 문맥주위에서 발견되었다. 이에 비해 CP군에서는 일부 지방 변성 및 염증 세포의 침윤현상이 출현하였으나 Control군에 비해 현저히 감소하였고, CPS군은 거의 정상 소견에 가까운 모습을 보였다(Fig. 2). 한편, CP군에서 혈청 AST가 증가하는 것으로 나타나 clopidogrel의 투여로 인해 간손상이 유발된 소견을 보였는데, clopidogrel은 ADP로 인한 platelet aggregation을 저해하는 약물로 이는 간에 있는 cytochrome P450-1A enzymes을 통해 활성화되어 작용하는 것으로 이에 대한 간독성에 대한 보고가 있어왔다^{45,46}. 본 실험에서 고지방식사와 더불어 clopidogrel을 투여하여 혈청 AST가 증가하여 간독성이 나타났는데, 조직학적으로 고지방식사를 먹인 Control군에서는 염증세포의 침윤이나 간의 지방침착이 더욱 진행되어 나타났으나 혈청 AST는 증가하지 않았다. 이는 지방독성에 의한 간독성이 아닌 clopidogrel이 고지방에 의한 간조직의 변성과 더불어

어 간세포에 대한 독성을 더욱 나타내어 간의 효소가 유리된 것으로 사료된다. 이러한 간독성의 지표인 혈청 AST가 CPS군에서는 안정되고 조직학적인 변화도 거의 정상과 같이 손상되지 않는 것으로 보아 한약과 양약의 병용투여로 인해 간손상이 방지되는 것을 알 수 있었다.

고지혈증은 혈중 지질의 함량이 정상보다 증가되어 있는 상태로서 고콜레스테롤증, 중성지방의 증가, 저밀도 lipoprotein의 증가, 고밀도 lipoprotein의 감소 등을 말하고⁴⁷⁾, 특히 동맥경화증의 위험인자로서 체내에 축적된 지방산이 외적 인자에 의하여 산화된 후, 과산화물질로 변하여 혈관벽에 cholesterol 또는 cholesterol ester 등의 지질이 동맥 내에 침착하여 동맥경화증을 발생시킨다⁴⁸⁾. 이 중, 혈중 중성지방의 농도는 고지방식, 비만, 동맥경화증, 당뇨병 및 지방간 등에서 증가하는 경향이 있고⁴⁹⁾, 중성지방을 많이 포함한 소위 triglyceride-rich lipoprotein (TRL) 입자들은 죽상경화의 발전에 직, 간접적으로 작용한다고 알려져 있는데⁵⁰⁾, 특히 관동맥질환의 발병에 큰 연관이 있다. 2007년 262,525명을 대상으로 시행한 meta분석(meta-analysis) 결과에 따르면 중성지방 농도가 상위 1/3에 해당하는 경우 심혈관 질환의 위험도는 하위 1/3보다 70% 높았다는 보고가 있었다⁵¹⁾. 따라서, 고중성지방혈증은 동맥경화를 일으키는 중요한 원인이 된다.

본 실험에서 혈중 지질 함량을 측정된 결과 total cholesterol과 LDL cholesterol 농도가 Control군에 비해 CP군, CPS군 모두에서 감소하는 경향을 보였고, 특히 triglyceride 농도는 CPS군에서 다른 군보다 현저한 감소를 보여 clopidogrel과 소풍활혈탕의 병용투여가 주로 고중성지방혈증을 억제시키면서 고지혈증을 개선시키는 것으로 나타나 동맥경화증의 완화를 시키는 효과를 기대할 수 있다.

이러한 결과들에서 종합해보면 clopidogrel과 소풍활혈탕의 병용투여는 clopidogrel 단독투여시 나타난 AST의 상승을 저하시키는 것으로 나타나 clopidogrel로 인한 간독성을 감소시키고 고중성지방혈증을 감소시켜 동맥경화를 완화시키는 효과를

더욱 증대시키는 것으로 나타났다. 특히, 고중성지방혈증을 개선시키는 효과가 뚜렷하며 전반적인 지질의 개선이 나타나 고지질혈증의 개선을 통한 다른 합병증을 억제하는 효과도 역시 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

결론

소풍활혈탕이 동맥경화 식이로 유발된 ApoE^(-/-) mouse의 동맥경화증에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 대동맥과 간의 조직학적 분석과 혈청학적 분석을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대동맥의 조직학적 소견으로 Control군에서 동맥경화증이 유발되었고, clopidogrel과 소풍활혈탕의 병용투여로 동맥경화증이 조직학적으로 많은 호전을 보였다.
2. 간의 조직학적인 소견으로 clopidogrel 투여군에서 중심정맥 부근에 염증 소견이 보였으며 AST의 증가가 나타났으나, clopidogrel과 소풍활혈탕의 병용투여군에서는 중심정맥부위의 염증소견이 거의 정상적으로 나타났으며 혈청 AST가 감소된 소견을 보였다.
3. 혈청 지질 수치를 살펴본 결과, 혈중 triglyceride에 있어서 clopidogrel과 소풍활혈탕의 병용투여한 경우 유의한 감소를 보였다.

이러한 결과들에서 종합해보면 clopidogrel 과 소풍활혈탕의 병용투여는 clopidogrel의 단독투여할 때보다 AST의 감소를 나타내어 항혈소판응집억제제의 부작용 중 하나인 간독성을 감소시킬 것으로 기대되었으며, 그 효과를 더욱 상승시키는 것으로 나타났다. 특히, 고중성지방혈증을 개선시키는 효과가 나타나 고지질혈증의 개선에도 도움이 될 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Arbige M, Pitcher WH. Industrial enzymology. a look towards the future. Trends Biotechnol.

- 1989;7:330-35.
2. 전국한의과대학 심계내과학교실. 心系內科學(심혈관계, 신경계). 서울:군자출판사. 2006:169-78.
 3. Cho HK, Jang YS. Small Dense LDL and Atherosclerosis. J Korean Soc Lipidol Atheroscler. 2003;13(2):333-8.
 4. 김치정. 동맥경화증의 정의와 역사. 서울:의약정보. 1994;12월호:22-8.
 5. Gum PA, Kottke MK, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance patients with cardiovascular disease. American J Cardiol. 2001;88:230-5.
 6. Rodondi N, Bauer DC. Assessing the risk benefit profile before recommending aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. American J Med. 2004;117:528-30.
 7. Gwak HS, Chun IK. Performulation study of aspalatone. a new antithrombotic agent. J Appl Pharmacol. 2000;8:332-7.
 8. 정우열, 안규석. 韓方臨床病理學. 서울:永林社. 1998:545.
 9. 방혜정, 강운호. 고지혈증의 치방에 관한 문헌적 고찰. 동서의학. 1996;21(2):70-81.
 10. 沈金鰲. 沈氏尊生書. 臺北: 自由出版社. 1980: 309-17.
 11. 남영. 歷節風에 응용되는 疎風活血湯의 消炎, 鎮痛, 解熱 효과에 관한연구. 서울: 경희대학교대학원; 1981.
 12. 송언석. 加味疎風活血湯 水鍼이 Adjuvant 關節炎에 미치는 影響. 서울: 경희대학교대학원; 1990.
 13. 김정진. 濃度에 따른 加味疎風活血湯 水鍼이 흰 쥐의 Adjuvant 關節炎에 미치는 影響. 서울: 경희대학교대학원; 1990.
 14. 안선준. 鍼灸刺戟 및 疎風活血湯加味方 投與가 류마티스性 關節炎 患者의 血液에 미치는 影響. 익산: 원광대학교대학원; 1994.
 15. Moon YH, Kim GW, Um KJ. Pharmacological studies on the *Sopunghwalhul-Tang* -on Analgesic, Antiinflammation and Hypotension. Kor J Pharmacogn. 1991;22(4):240-5.
 16. 광중문. 疎風活血湯加味가 류마티드 關節炎 患者에서 分離한 synoviocytes에 對한 免疫反應 과 collagen으로 誘發된 생쥐의 關節炎 抑制에 關한 研究. 대전: 대전대학교대학원; 2002.
 17. 양동원. 加味疎風活血湯이 炎症誘發 cytokine과 MRL/MpJ-lpr 생쥐의 關節炎 抑制에 關한 研究. 대전: 대전대학교대학원; 2003.
 18. 김태영. 加味疎風活血湯이 류마티드 關節炎에 미치는 實驗的 研究. 대전: 대전대학교대학원; 2006.
 19. Han EJ, Kim CJ, Hong SU, Kim YB. A case of treatment of Livedo Vasculopathy. The Journal of Korean Oriental Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology. 2001;14(2):84-88.
 20. Jeon WK, Kim JH, Lee AY, Kim HK. Inhibition of whole blood platelet aggregation from traditional medicines. Korean Journal of Oriental Medicine. 2003;9(2):55-67.
 21. 경희의료원. 경희한방치방집. 서울:나도기획. 2007 :399.
 22. 통계청. 2007년 사망원인 통계연보. 서울:통계청. 2008.
 23. 전병렬. 한국인의 고지혈증 및 동맥경화증 질환의 시대적 변천. J Korean Soc Lipidol Atheroscler. 2001;11(1):29-38.
 24. Naito HK. Atherogenesis:current topics on etology and risk factors. Clin. Chem. 1995;41(1):132-3.
 25. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Dannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction. The Framingham Study. Am J Epidemiol. 1989;(130) :469-80.
 26. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. a perspective for the 1990's. Nature. 1993;(362): 801-9.
 27. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. Science. 1991; (251):788-91.
 28. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo

- MC, Navab M, Parhami F, et al. Minimally modification low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;(87):5134-8.
29. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Lafitte BA, Barak Y, Joseph SB, et al. A PPAR LXR ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell*. 2001;(7):161-71.
30. Beckman JS, Beckman YW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;(4):1620-4.
31. Ross R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *New Engl J Med*. 1999;(340):115-26.
32. 서울대학교의과대학 내과학교실. 최신지견 내과학(I). 서울:고려의학. 2003;540-53.
33. 오구택. 형질전환모델동물을 이용한 동맥경화증의 연구 및 치료제 개발. *Biochemistry news*. 2002;22(1):12-21.
34. 易法銀. 中醫瘀血證診療大全. 北京:中國中醫藥出版社. 1996;184-9.
35. 신재용. 方藥合編解說. 서울:성보사. 1989;99-100.
36. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:남산당. 1989;372.
37. Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, Breslow JL, Ross R. ApoE deficient mice develop lesion of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:133-40.
38. Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science*. 1992;258:468-71.
39. Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell*. 1992;71:343-53.
40. Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, Breslow JL, Ross R. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1994;14:133-140.
41. Zhou X, Stemme S, Hansson GK. Evidence for a local immune response in atherosclerosis. CD4+ T cells infiltrate lesion of apolipoprotein E deficient mice. *Am J Pathol*. 1996;149:359-66.
42. Roselaar SE, Kakkanathu PX, Daugherty A. Lymphocyte populations in atherosclerotic lesion of ApoE^{-/-} and LDL receptor^{-/-} mice. Decreasing density with disease progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1013-8.
43. Reddick RL, Zhang SH, Maeda N. Atherosclerosis in mice lacking ApoE. Evaluation of lesional development and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1994;14:141-7.
44. 신현호. 고지혈증의 약물요법. 한국지질학회 제1차 동맥경화와 고지혈증 Workshop. 1994;41-9.
45. Beltran RM, Marquez SE, Sanchez MD, Romero GM. Hepatotoxicity induced by clopidogrel. *Journal of Hepatology*. 2004;40:559-565.
46. Wiper A, Schmitt M, Roberts DH. Clopidogrel-induced hepatotoxicity. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2008;54(2):152.
47. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Longo DL. Harrison's principles of internal medicine 14th ed. McGraw-Hill Hestgth Professions Division: USA; 1994,2139.
48. 대한병리학회. 병리학. 서울:고문사. 1990;480.
49. Christopher KG, Joseph IW. Atherosclerosis: The road ahead. *Cell*. 2001;104:503-16.
50. Han KH. Is Triglyceride Atherogenic? *Journal of Korean Endocrine Society*. 2009;24(3):151-5.
51. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115:450-458.