

인진, 울금, 구기자, 여정자 복합추출물(ACLL)의 항이상지질혈증 효능에 대한 실험적 연구

김태윤¹ · 오정민¹ · 김윤식¹ · 조현경¹ · 유호룡¹ · 설인찬¹ *

Anti-dyslipidemic Effect of ACLL extract (Artemisia capillaris Thunb, Curcuma longa L, Lycium chinense, Ligustrum lucidum Aiton complex extract) on High Cholesterol Diet-induced Dyslipidemia in Mice

Kim Tae Youn¹ · Oh Jeong Min¹ · Kim Yoon Sik¹
Jo Hyun Kyung¹ · Yoo Ho Rhyong¹ · Seol In Chan¹ *

¹Dept. of Circulatory Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University

Objectives : This study was aimed to investigate the effect of ACLL extract (Artemisia capillaris Thunb, Curcuma longa L, Lycium chinense, Ligustrum lucidum Aiton complex extract) in a dyslipidemia animal model induced by a high-fat diet.

Methods : ACLL extracts was administered at 200 mg/kg, and 400 mg/kg to Apoe mice, where arthritis was induced by high cholesterol diet. After mice were treated with GO for 4 weeks, we measured AST, ALT, BUN and lipid levels (total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride), atherogenic index(AI) and cardiac risk factor(CRF).

Results : Serum AST, ALT, creatinine, BUN levels were not changed by ACLL extract do not show any toxic effects. Also, ACLL extract groups were found to have atherogenic Index and cardiac risk factor as well as lipid metabolism improvement (total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride decrease).

Conclusions : We suggest that ACLL extract may have the control effects of Dyslipidemia by improving lipid metabolism.

Key Words : ACLL, ApoE-knockout mouse, Dyslipidemia, High fat diet, Hyperlipidemic, lipid metabolism,

I. 서 론

2014년 통계청에서 발표한 주요 사인별 사망률 추이를 보면 심장질환과 뇌혈관질환은 암에 이어 2,3위를 차지하고 있어¹⁾, 아직도 주요 사망 원인이 되고 있다. 심장질환과 뇌혈관질환의 여

러원인 중 가장 많은 원인은 이상지질혈증을 들 수 있는데, 이것은 죽상동맥경화를 유발하는 중요한 인자로 혈액이 원활하게 흐르는 것을 방해하여 심장질환과 뇌혈관질환의 주요 병인으로 지목되고 있다²⁾.

한의학에서 이상지질혈증은 《靈樞·衛氣失常論》³⁾에서 “人有脂, 有膏, 有肉” 이라 언급하여 오늘날의 脂質과 관련한 기술이 있으며, 嗜食肥甘厚味로 인한 外因과 肝脾腎 機能失調로 인한 內因이 동시에 발병 원인이 되어 ‘痰濁’,

* 교신저자 : 설인찬, 대전광역시 서구 대덕대로 176번길 75 대전대학교 둔산한방병원
E-mail : seolinch@dju.kr Tel : 042-470-9130
투고일 : 2016년06월28일 수정일 : 2016년07월22일
게재일 : 2016년08월09일

‘濕熱’, ‘瘀血’ 등의 병리적 결과로 유발되는 것으로 인식하고 있다⁴⁻⁵. 이와 관련된 한의학적 연구로는 加味防風通聖散⁶, 加味除濕順氣湯⁷, 茵陳胃答湯⁸, 枸杞子加味防⁹, 製何首烏加味方¹⁰ 등의 처방 연구와 더불어, 인진¹¹, 울금¹², 백하수오¹³, 단삼¹⁴, 구기자¹⁵, 여정자¹⁶ 등의 단일 한약에 대한 연구도 지속적으로 이루어져 왔으며, 중국에서는 전침을 이용한 연구¹⁷⁻¹⁸와 환자를 대상으로 한 임상 연구¹⁹⁻²⁰ 등 새로운 치료법 개발을 위한 다양한 노력이 지속적으로 이루어지고 있다.

특히, 최근 연구결과에서 이 등²¹은 울금복합추출물을 통해 고지혈증 유관 인자들 개선에 효능이 있음을 밝혀내었다. 이에 저자는 이 등²¹의 연구결과에 착안하여 보다 유의적인 이상지질혈증 처방 개발을 위해 단미제로 이미 효과가 밝혀진 구기자¹⁵와 여정자¹⁶를 가미하여 이상지질혈증에 대한 효능을 확인하고자 유전자 변형을 통해 자연적 동맥경화가 발생하는 특징을 지닌 ApoE-knockout mouse를 이용하여 간과 신 기능에 대한 안전성 검사, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) 및 triglyceride (TG) 등의 지질대사 관련 인자에 대한 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

본 실험에 사용한 인진, 울금, 구기자, 여정자복합물(*Artemisia capillaris* Thunb, *Curcuma longa* L, *Lycium chinense*, *Ligustrum lucidum* Aiton complex extract 이하, ACLL로 표기)의 구성 약재들은 ㈜옵니허브에서 구입하여 사용하였고, 그 내용 및 분량은 다음과 같다(Table 1).

2) 기기

사용된 기기는 rotary vacuum evaporator (Büchi B-480 Co., Switzerland), freeze dryer (EYELA FDU-540 Co., Japan), clean bench (Vision scientific Co., Korea), autoclave (Sanyo Co., Japan), vortex mixer (Vision scientific Co., Korea), centrifuge (Sigma Co., U.S.A.), deep-freezer (Sanyo Co., Japan), ice-maker (Vision scientific Co., Korea), plate shaker (Lab-Line Co., U.S.A.) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) 시료 추출

ACLL (40 g)에 80% 주정 500 ml를 넣어 3시간 동안 환류추출을 한 후 여과액을 rotary vacuum evaporator로 감압 농축하였다. 농축된 용액을 freeze dryer로 동결 건조하여 분말을

Table 1. The Prescription of ACLL

Herbal medicine name	Pharmacognostic name	Weight(g)
茵陳蒿	<i>Artemisia capillaris</i> Thunb.	10
鬱 金	<i>Curcuma longa</i> L.	10
拘 杞 子	<i>Lycium chinense</i>	10
女 貞 子	<i>Ligustrum lucidum</i> Aiton	10
Total amount		40

얻었고, 얻어낸 분말을 초저온 냉동고 (-80℃)에서 보관하며 실험에 필요한 농도로 증류수에 희석해 사용하였다.

2) 실험동물의 사양 및 관리

실험동물인 apolipoproteinE (ApoE) mouse의 기원으로 알려진 BALB/c mouse와 ApoE 유전자 knock-out으로 정상식이에서도 혈장 콜레스테롤 수치가 높으며 주령이 높아질수록 자연적 동맥경화가 발생하는 특징을 지닌 ApoE-knockout mouse 수컷 4주령을 중앙실험동물(주)에서 구입하였다. 온도 22 ± 2℃, 습도 55 ± 15%, 12시간-12시간(light-dark cycle)의 환경에서 1주간 적응시킨 뒤 정상군은 일반고형사료 ((주)퓨리나, Korea)를 공급하였으며, 대조군과 시료투여군은 고지혈증 유발을 위한 고콜레스테롤사료 (Research Diets Inc., U.S.A)를 물과 함께 4주 동안 충분히 공급한 후 실험을 진행하였다. 일반 사료와 고콜레스테롤 사료의 조성은 Table 2, Table 3과 같다. 본 실험은 대전대학교 동물실험윤리 위원회의 승인을 받아 동물윤리준칙에 의거하여 실험하였다.

3) 실험동물의 처치 및 혈청의 분리

실험그룹은 정상군과 고지혈증을 유발한 mouse 중 증류수만을 경구 투여하는 대조군과 ACLL 200 mg/kg/day과 400 mg/kg/day을 경구 투여하는 그룹으로 나누었다. 실험 진행에서 1회

경구 투여용량은 200 mg과 400 mg을 성인 60 kg이 섭취하는 용량을 mouse 체중 30 g으로 기준하여 산출한 후 200 µl씩 총 4주 동안 경구 투여 하였다. 혈청을 이용하여 항고지혈 효능을 측정하기 위해 실험 종료 후에 심장 천자법을 이용하여 채취한 혈액을 30분간 상온에서 굳힌 후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리한 뒤 혈청만을 분리하여 분석용으로 사용하였다.

4) 간 및 신장 기능 지표성분의 농도 측정

간 및 신장 기능 지표 효소의 활성도 측정을 위해 혈청 내 alanine aminotransaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), blood urea nitrogen (BUN) 측정을 대전대학교 한방 Bio Fab Lab (Daejeon, Korea)에서 혈액분석 기기를 이용하여 분석하였다.

5) 지질대사 인자 측정

혈청 내 Total cholesterol, LDL-c, HDL-c 및 triglycerides (TG)의 함량을 측정하기 위해 대전대학교 한방 Bio Fab Lab (Daejeon, Korea)에서 혈액분석 기기를 이용하여 분석하였다.

6) 동맥경화지수(AI) 및 심혈관위험지수(CRF)

동맥경화지수 (Atherogenic Index, AI)는 Fiordaliso²²⁾의 계산법인 AI=([Total-C

Table 2. The Ingredients of Normal Diet

Ingredients	Normal diet (%)
Crude protein	20.0
Crude fat	4.5
Crude fiber	6.0
Crude calcium oxide	7.0
Calcium	0.5
Phosphorus	1.0
Total amount	39

Table 3. The Ingredients of High-Cholesterol Diet

Ingredients	High-cholesterol diet (gm)
Casein, 80 Mesh	75
Soy protein	130
DL-methionine	2
Corn starch	275
Maltodextrin	150
Sucrose	30
Cellulose	90
Soy bean oil	50
Cocoa butter	75
Coconut oil	35
Mineral Mix	35
Calcium Carbonate	5.5
Sodium Chloride	8
Potassium Citrate	10
Vitamin Mix	10
Choline bitartrate	2
Cholesterol	12.5
Sodium cholic acid	5
FD&C Red Dye	0.1
Total amount	1000.1

-[HDL-C])/[HDL-C] 식을 사용하여 구하였다. 또한, 심혈관위험지수인 CRF (Cardiac Risk Factor)는 Rosenfeld²³⁾의 계산법에 따라 총 콜레스테롤의 양을 HDL 콜레스테롤의 양으로 나누어 구하였다.

3. 통계처리

실험 결과는 SPSS 11.0의 unpaired student's T-test와 ANOVA를 사용하여 통계처리 하였고 $p < 0.05$, $p < 0.01$ 및 $p < 0.001$ 수준에서 그 유의성을 검정하였다.

III. 실험결과

1. 안전성 검사

1) ALT 함량

간 기능 측정의 지표 성분인 ALT를 측정한

결과, 정상군은 36.67 ± 4.08 IU/l, 대조군은 131.83 ± 31.73 IU/l 나타낸 반면, ACLL 추출물을 200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 각각 120.83 ± 21.79 IU/l와 90.83 ± 19.55 IU/l로 나타나 400 mg/kg/day 투여한 군에서 유의성 있는 (**: $p < 0.01$) 감소가 나타났다(Fig. 1).

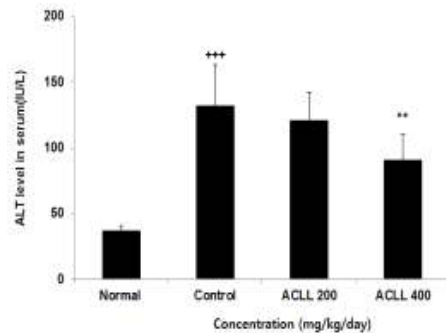


Fig. 1. Effect of ACL L extract on the serum levels of ALT in high fat diet induced heperlipidemic mice. Hyperlipidemia of ApoE-knockout mice was induced by a high-cholesterol diet for 4 weeks, and then the mice groups were orally administered with distilled water (Control), and ACL L at 200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean \pm S.D. (Significance of results, **: $p < 0.01$ compare to control).

2) AST 함량

간 기능 측정의 지표 성분인 AST를 측정한 결과, 정상군은 80.83 \pm 14.63 IU/l, 대조군은 286.67 \pm 33.62 IU/l 나타낸 반면, ACL L 추출물을 200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 각각 272.00 \pm 64.58 IU/l와 202.00 \pm 19.56 IU/l로 나타나 400 mg/kg/day 투여한 군에서 유의성 있는 (**: $p < 0.01$) 감소가 나타났다(Fig. 2).

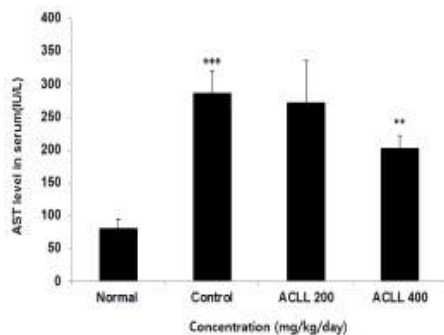


Fig. 2. Effect of ACL L extract on the serum levels of AST in high fat diet induced heperlipidemic mice. Hyperlipidemia of ApoE-knockout mice was induced by a high-cholesterol diet for 4 weeks, and then the mice groups were orally administered with distilled water (Control), and ACL L at 200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean \pm S.D. (Significance of results, **: $p < 0.01$ compare to control).

200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean \pm S.D. (Significance of results, **: $p < 0.01$ compare to control).

3) ALP 함량

간 기능 측정의 지표 성분인 ALP를 측정한 결과, 정상군은 341.67 \pm 36.70 IU/l, 대조군은 799.17 \pm 104.18 IU/l 나타낸 반면, ACL L 추출물을 200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 각각 777.17 \pm 87.32 IU/l와 704.17 \pm 88.34 IU/l를 나타냈다(Fig. 3).

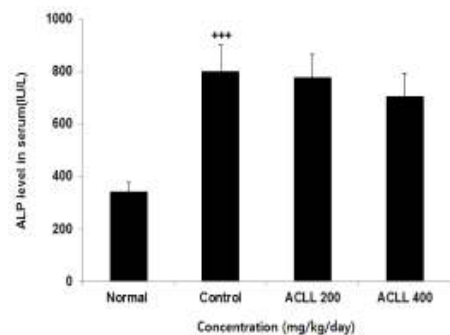


Fig. 3. Effect of ACL L extract on the serum levels of ALP in high fat diet induced heperlipidemic mice. Hyperlipidemia of ApoE-knockout mice was induced by a high-cholesterol diet for 4 weeks, and then the mice groups were orally administered with distilled water (Control), and ACL L at 200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean \pm S.D. (Significance of results, **: $p < 0.01$ compare to control).

4) BUN 함량 측정

신장 기능 측정의 지표 성분인 BUN을 측정한 결과, 정상군은 25.75 \pm 3.30 mg/dl, 대조군은 29.67 \pm 7.37 mg/dl 나타낸 반면, ACL L 추출물을

200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 각각 24.92 ± 6.55 mg/dl와 24.73 ± 6.01 mg/dl를 나타냈다(Fig. 4).

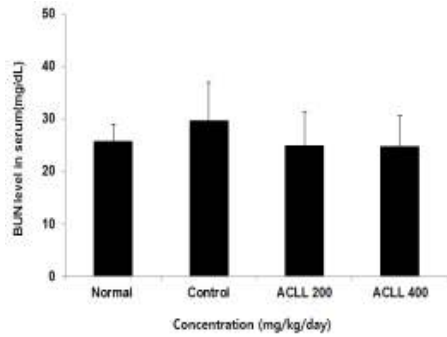


Fig. 4. Effect of ACLL extract on the serum levels of BUN in high fat diet induced heperlipidemic mice. Hyperlipidemia of ApoE-knockout mice was induced by a high-cholesterol diet for 4 weeks, and then the mice groups were orally administered with distilled water (Control), and ACLL at 200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean \pm S.D.

2. 지질대사 인자 측정

1) Total cholesterol 함량

혈청 중 Total cholesterol 함량을 측정한 결과, 정상군은 165.83 ± 15.30 mg/dl, 대조군은 1165.58 ± 97.94 mg/dl 나타낸 반면, ACLL 추출물을 200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 각각 1078.50 ± 73.10 mg/dl와 974.83 ± 38.16 mg/dl로 나타나 400 mg/kg/day 투여한 군에서 유의성 있는 (**: $p < 0.01$) 감소가 나타났다(Fig. 5).

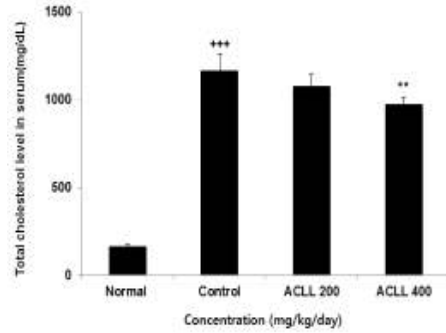


Fig. 5. Effect of ACLL extract on the serum levels of total cholesterol in high fat diet induced heperlipidemic mice. Hyperlipidemia of ApoE-knockout mice was induced by a high-cholesterol diet for 4 weeks, and then the mice groups were orally administered with distilled water (Control), and ACLL at 200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean \pm S.D. (Significance of results, **: $p < 0.01$ compare to control).

2) HDL-cholesterol 함량

혈청 중 HDL-cholesterol 함량을 측정한 결과, 정상군은 154.83 ± 13.50 mg/dl, 대조군은 468.33 ± 86.38 mg/dl 나타낸 반면, ACLL 추출물을 200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 각각 484.33 ± 79.79 mg/dl와 510.49 ± 92.30 mg/dl를 나타냈다(Fig. 6).

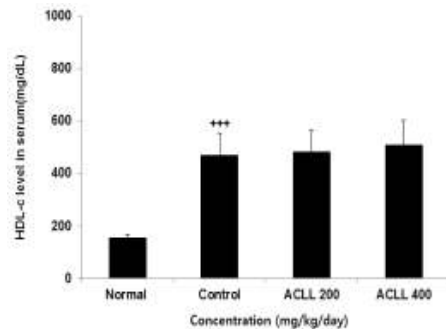


Fig. 6. Effect of ACLL extract on the serum levels of HDL-cholesterol in high fat diet induced heperlipidemic mice. Hyperlipidemia of ApoE-knockout mice was induced by a high-cholesterol diet for 4 weeks, and then the mice groups were orally administered with distilled water (Control), and ACLL at 200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean \pm S.D.

3) LDL-cholesterol 함량

혈청 중 LDL-cholesterol 함량을 측정한 결과, 정상군은 11.67 \pm 2.58 mg/dl, 대조군은 890.33 \pm 57.31 mg/dl 나타낸 반면, ACLL 추출물을 200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 각각 835.50 \pm 73.60 mg/dl와 769.75 \pm 68.53 mg/dl로 나타나 400 mg/kg/day 투여한 군에서 유의성 있는 (**: p <0.01) 감소가 나타났다(Fig. 7).

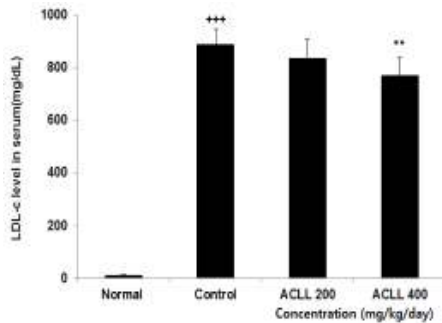


Fig. 7. Effect of ACLL extract on the serum levels of HDL-cholesterol in high cholesterol diet induced heperlipidemic mice. Hyperlipidemia of ApoE-knockout mice was induced by a high-cholesterol diet for 4 weeks, and then the mice groups were orally administered with distilled water (Control), and ACLL at 200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was

administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean \pm S.D. (Significance of results, **: p <0.01 compare to control).

4) Triglyceride 함량

혈청 중 triglyceride 함량을 측정한 결과, 정상군은 146.67 \pm 28.05 mg/dl, 대조군은 206.67 \pm 44.30 mg/dl 나타낸 반면, ACLL 추출물을 200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 각각 165.83 \pm 36.11 mg/dl와 165.67 \pm 35.87 mg/dl로 나타나 200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 유의성 있는 (*: p <0.05) 감소가 나타났다(Fig. 8).

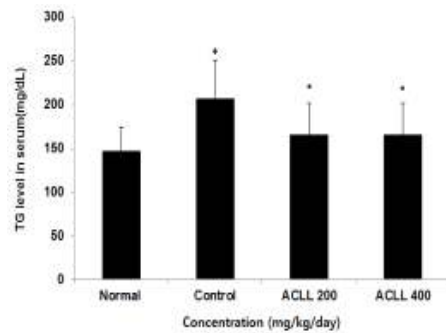


Fig. 8. Effect of ACLL extract on the serum levels of triglyceride in high fat diet induced heperlipidemic mice. Hyperlipidemia of ApoE-knockout mice was induced by a high-cholesterol diet for 4 weeks, and then the mice groups were orally administered with distilled water (Control), and ACLL at 200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean \pm S.D. (Significance of results, *: p <0.05 compare to control).

3. 동맥경화지수 (AI) 및 심혈관위험지수 (CRF)

1) AI

Table 4. Effect of ACLL Extract on Atherogenic Index in Serum of High Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemic Mice

	Normal	Control	ACLL extract (mg/kg/day)	
			200	400
AI	0.07±0.03	1.60±0.37	1.38±0.29	1.31±0.17

Hyperlipidemia of ApoE-knockout mice was induced by a high-cholesterol diet for 4 weeks, and then the mice groups were orally administered with distilled water (Control), and ACLL at 200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean ± S.D.

Table 5. Effect of ACLL Extract on Cardiac Risk Factor in Serum of High Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemic Mice

	Normal	Control	ACLL extract (mg/kg/day)	
			200	400
CRF	1.07±0.03	2.60±0.37	2.38±0.59	2.18±0.64

Hyperlipidemia of ApoE-knockout mice was induced by a high-cholesterol diet for 4 weeks, and then the mice groups were orally administered with distilled water (Control), and ACLL at 200 and 400 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks. Normal group was administrated with distilled water with normal diet. The result were presented by the mean ± S.D.

AI를 측정된 결과, 정상군은 0.07±0.03, 대조군은 1.60±0.37을 나타낸 반면, ACLL 추출물을 200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 각각 1.38±0.29 mg/dl와 1.31±0.17 mg/dl로 나타나 대조군에 비하(Table 4).

2) CRF

CRF를 측정된 결과, 정상군은 1.07±0.03, 대조군은 2.60±0.37을 나타낸 반면, ACLL 추출물을 200 mg/kg/day와 400 mg/kg/day 투여한 군에서 각각 2.38±0.59 mg/dl와 2.18±0.64 mg/dl로 다음과 같이 나타났다(Table 5).

IV. 고찰

심장질환과 뇌혈관질환은 2014년에도 주요 사망원인이 되고 있는데¹⁾, 동맥경화증이 주요한 원인으로 지목된다. 죽상동맥경화증이 임상적으로 큰 의미가 있으며 이를 일으키는 3대 위험인자는 고콜레스테롤 혈증, 고혈압, 흡연이다²⁴⁾. 고지혈증은 주로 혈중 Total cholesterol과 LDL-c, TG 수치가 높아지는 것을 의미하지만, 이상지질혈증은 HDL-c의 농도가 낮아지는 것을 포함하는 것으로 관상동맥질환의 예방에 중요한 지표가 된다. 따라서 심,뇌혈관 질환의 주요한 원인인 동맥경화증에 대한 예방으로

이상지질혈증에 대한 치료가 중요하다.

이상지질혈증의 치료 중 대표적인 방법 2가지는 생활양식의 변화와 약물치료이다. 치료적 생활양식의 변화는 식이조절, 운동, 체중 조절 등 다양한 생활양식의 개선이 포함되어 있으며, 약물치료에 앞서 시행하거나 약물치료와 병행한다²⁵⁾. 또한, 약물치료에 주로 사용되는 것으로 HMG CoA reductase inhibitors (statins), Bile acid sequestrants, Nicotinic acid, Fibrates, Cholesterol absorption inhibitor 등이 있다. 일차 선택치료제는 스타틴으로 중등도 용량으로 투약을 시작하는데 LDL-c을 감소시켜 효과는 뚜렷하나 속쓰림, 소화장애, 복통 등의 부작용이 4% 정도의 환자에게서 나타나며 가끔 간 독성이나 근육 독성 등의 부작용을 보이며²⁶⁾, 스타틴에 반응이 없거나 다른 필요에 따라 다른 약물들을 선택하기도 하는데 임신이나 수유기의 금기 등의 부작용이 보고되고 있어 안전하고 효과적인 치료제의 개발에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다²⁷⁾.

한의학에서는 이상지질혈증을 혈중의痰濁이라고 보며 그 병리기전을 本虛標實로 나누어 해석하는데, 本虛의 肝肥腎虛와 標實의 濕痰, 血瘀 등이 내외인이 원인으로 알려져 있다⁵⁾. 이와 같은 이상지질혈증에 대한 연구들은 문헌적 고찰과 여러 처방들의 실험적 연구들⁶⁻¹⁰⁾이 진행되고 있으며, 단일 약제에 대한 연구¹¹⁻¹⁶⁾들도 진행되고 있다. 또한, 중국에서는 전침¹⁷⁻¹⁸⁾을 이용한 연구와 환자를 대상으로 한 임상연구¹⁹⁻²⁰⁾ 등 새로운 치료법 개발을 위해 한의학계에서도 다양한 노력이 이루어지고 있다.

본 연구에 사용된 약제들을 살펴보면, 茵陳은 利水滲濕藥에 속하며 국화과에 속한 다년생 본초인 사철쭉과 비쭉의 전초를 건조한 것이다. 간에 작용해 황달을 치료하는 방면으로 연구가 많이 진행된 약제이며 최근 지질대사에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 단미제로 고지혈증 mouse 모델에서 항산화 및 지질강화 효과에 대한 연구²⁸⁾나 간지질 대사에 미치는 영향²⁹⁾, 지질대사에 관여하는 유전자 발현에

대한 연구³⁰⁾ 등 이상지질혈증에 대한 활발한 연구가 진행되고 있으며, 다른 약물과의 복합추출물³¹⁾에 대한 연구나 인진호탕³²⁾ 등의 처방에 대한 연구도 진행되며, 약침제제³³⁾로도 활발히 연구를 하고 있다. 鬱金은 活血祛瘀藥에 속하며 생강과에 속한 다년생 본초인 울금과 광서아출 및, 강황, 아출의 괴근을 건조한 것이다. 단일추출물로서 고콜레스테롤 유발 Rat 모델에서 항산화와 항지질 효과가 입증되어 있고³⁴⁻³⁵⁾, 다른 약물과의 복합추출물로서 이상지질혈증에 미치는 영향에 대한 연구³⁶⁻³⁷⁾가 진행되어 있다. 枸杞子는 補益藥에 속하며 가지과에 속한 만생관목인 구기자나무 또는 영하구기의 성숙한 과실을 건조한 것이다. 구기자 추출물로 혈청 내 TG, LDL-c, free fatty acid를 감소시켜 동맥경화를 예방하는 효과가 있고¹⁵⁾, 처방군으로 이상지질혈증 개선을 많이 연구하고 있다³⁸⁾. 女貞子는 補益藥에 속하며 몰푸레나무과에 속한 상록 소목향인 제주광나무의 성숙한 과실을 건조한 것이다. 이지환의 주요 약제로 항산화효과가 있으며, 단미제로 Total cholesterol과 TG의 수치를 낮추는 결과를 보인 연구가 있었다¹⁶⁾.

이와 같은 약제의 효능과 연구결과를 바탕으로 본 연구에서는 이미 이상지질혈증 연구에 사용된 여러 약제 중 肝脾腎虛와 濕痰, 血瘀에 대응할 수 있는 茵陳, 鬱金, 枸杞子, 女貞子를 선별하여 효과 입증에 위해 고지혈증 유발 동물 모델인 4주령 수컷 mouse를 이용하여 간기능 지표성분의 농도, BUN과 albumin 함량, Total cholesterol, HDL-c, LDL-c과 TG 측정을 통하여 다음의 결과를 얻었다.

우선, ACLL의 안전성 확인을 위해 간과 신장에 미치는 영향을 확인한 결과, ACLL 투여군은 ALT와 AST는 대조군에 비해 유의성 있는 감소가 나타났고, ALP는 대조군과 큰 차이를 나타내지 않았고, 신장 기능의 지표성분인 BUN 역시 대조군과 큰 차이를 보이지 않아 독성이 없는 것으로 나타났다. 이 같은 결과만으로 안전성을 확보하기는 어렵지만, 이미 복용 후 평가된 in-vi

vo 실험 결과 측면에서는 안전하다고 평가하였다.

지질대사 인자에 미치는 영향을 알아보기 위해 콜레스테롤 및 TG를 측정된 결과, ACLL 투여군은 Total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride 함량은 대조군에 비해 유의성 있는 감소가 나타났으나, HDL-cholesterol은 대조군에 비해 차이가 나타나지 않았다. 즉, ACLL은 HDL-c 수치는 변화시키지 않으면서, Total cholesterol과 LDL-c, triglyceride 함량을 유의성 있게 감소시켜 고지혈증의 중요한 인자로 알려진 콜레스테롤과 중성지방에 대한 개선 효과가 확인되었다. 이와 같은 결과는 동맥경화지수와 심혈관위험지수에서도 확인할 수 있었다. 이 두 가지 지표는 심혈관계 질환에 있어 위험도를 판정하는 중요한 지표로 알려져 있다. ACLL 투여군은 동맥경화지수와 심혈관 위험지수 역시 대조군에 비해 낮게 나타나 심혈관계 질환의 위험도를 낮출 수 있음이 확인되어 지질대사 인자 개선에 대한 결과로 해석된다.

이상의 결과를 종합해보면 ACLL 투여군은 독성이 없이 안전하며, 콜레스테롤과 중성지방의 개선을 통해 심혈관 질환의 위험도를 낮추는 것으로 확인되어 이상지질혈증에 대한 효능이 있는 복합물로 사용될 수 있음이 입증되었다. 다만, 개별약제에 대한 효능과 약제간의 상승작용에 대한 보다 심도 있는 연구가 추후에 이루어져야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

인진, 울금, 구기자, 여정자 복합추출물(인울구여추출물, ACLL)의 항고지혈 효능에 대해 알아보기 위하여 고지혈증 유발 동물모델인 4주령 수컷 ApoE knock out mouse를 이용하여 4주간의 경구 투여를 실시한 후 안전성 검사, 지질대사 인자, 심혈관계 질환의 위험도를 확인한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 인울구여추출물 투여군은 간독성, 신독성이 없이 안전한 것으로 확인되었다.
2. 인울구여추출물 투여군은 지질대사 인자 중 Total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride를 대조군에 비해 유의성 있게 감소시켰으나, HDL-cholesterol에서는 변화가 없었다.
3. 인울구여추출물 투여군은 동맥경화지수와 심혈관위험지수를 대조군에 비해 낮은 것으로 확인되었다.

참고문헌

1. 통계청. 2014년 사망원인통계. Available from:URL:http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=1012
2. 설인찬. 이상지질혈증과 치료제 연구개발 경향. 대전대학교 한의학연구소 논문집, 18(2):1-12, 2009.
3. 河北醫學院校釋. 靈樞經校釋(下). 북경, 인민위생출판사, p.161, 1982.
4. 김갑성, 김명동, 김윤범, 김장현, 김중호, 이원철, 이망근, 정찬길. 실용 동서의학 임상총서 2권. 서울, 정담, p. 508-513, 2001.
5. 방혜정, 탁의수, 홍윤, 강윤희. 원저: 고지혈증에 대한 한의학적 고찰. 동서의학, 20(1):25-36, 1995.
6. 이장천. 가미방풍통성산이 고지방식이 급여 흰쥐의 체지방구성분과 항산화능에 미치는 영향. 대한본초학회지, 20(2):69-75, 2005.
7. 박종광, 최학주, 김동희. 가미제습순기탕이 고지혈증을 유발시킨 고혈압 백서에서의 혈액학적 변화에 미치는 영향. 대전대학교 한의학연구소 논문집, 15(1):19-31, 2005.
8. 황윤규, 김동희. 인진위령탕이 고지혈 유발 백서의 혈액학적 변화에 미치는 영향. 대전대학교 한의학연구소 논문집, 14(2):71-85, 2005.
9. Ahn GY, Joe JJ, et al. Study of the effects of gugijagami-bang in a hyperlipidemic animal model induced

- with a high-fat diet. The Journal of Korean Oriental Internal Medicine, 35(4):505-518, 2014.
10. Youn HD, Jo HK, et al. The effects of jehasuogamibang on antioxidation activity and dietary hyperlipidemia-induced mice. The Journal of Korean Oriental Internal Medicine, 35(3):244-261, 2014.
 11. Jang WS, Kim YS, Seol IC, Antioxidant and Lipid-lowering Effects of Artemisia capillaris on a Rat Model of Hyperlipidemia. The Journal of Korean Oriental Medicine, 33(2):11-24, 2012.
 12. Shon MS, Kim GN, Anti-oxidant and anti-obese activities of turmeric(*Curcuma longa* L.) extract in 3T3-L1 cells, Kor. J. Aesthet. cosmetol, 12(2):169-175, 2014.
 13. 함인혜, 이주영, 윤예진, 양갑식, 태진, 부영민, 등. 국산 및 중국산 백수오의 Triton WR-1339 유발 고지혈증 흰쥐에 대한 효능 연구. 대한본초학회지, 22(4):279-86, 2007.
 14. 김형철, 김형우, 조수인, 김용성, 이장식, 권정남, 등. 단삼이 고지혈증 흰쥐의 혈중 지질 변화에 미치는 영향. 대한본초학회지, 22(4):239-45, 2007.
 15. 조정희, 신지순, 배형준, 김윤배, 강종구, 황석연. 고지혈증 랫드에서 구기자 추출물이 혈중 지질에 미치는 영향. 대한임상검사학회지, 36(1):49-54, 2004.
 16. Yang Nianyun, Zhang Yiwen, Guo Jianming. Preventive effect of total glycosides from *Ligustri Lucidi Fructus* against nonalcoholic fatty liver in mice. Zeitschrift für Naturforschung. C, A journal of biosciences. v.70 no.9:237-241, 2015.
 17. 齊鳳軍, 孫國傑. 電針對高脂血症大鼠血清瘦素, 胰島素水平的影響. 湖北中醫雜誌, 29(4):6-7, 2007.
 18. 齊鳳軍. 電針對高脂血症大鼠血漿ET, TXA2, PGI2水平及動脈內皮保護的影響. 針灸臨床雜誌, 23(6):44-45, 2007.
 19. 趙厚熙, 崔耕, 安鋼, 周潔, 張朝暉, 馬翔. 降脂抗凝沖劑治療高脂血症80例. 江西中醫藥, 38(296):17, 2007.
 20. 張笑崢, 郭亞權, 劉超峰, 範虹. 蒲參膠囊治療瘀血型高脂血症170例臨床研究. 安徽中醫學院學報, 25(5):16-17, 2006.
 21. Lee SJ, Han JM, et al. ACE Reduces Metabolic Abnormalities in a High-Fat Diet Mouse Model. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015.
 22. Fiordaliso, M., Kor, N., Desager, K. P., Goethals, F., Deboyser, D., Roberfoid, M. and Delzenne, N. Dietary oligofructose lowers triglycerides, phospholipids and cholesterol in serum and very low density lipoproteins of rats. Lipids, 30:163-167, 1995.
 23. Rosenfeld L. Lipoprotein analysis. Arch pathol Lab. 113(10):1101-10, 1989.
 24. 전국한의과대학 심계내과학교실. 한방 순환·신경내과학, p.184-189, 2011.
 25. 김상현. 이상지질혈증의 최신 진료지침. 한국지질동맥경화학회 추계학술발표논문집, 2006(0):250-264, 2006.
 26. Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease:meta-analysis of individual data from 27 rand
 27. Berglund, Lars, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine, Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 97(9):2969-2989, 2012.

28. Jang WS, Kim YS, Seol IC, Antioxidant and Lipid-lowering Effects of Artemisia capillaris on a Rat Model of Hyperlipidemia. *The Journal of Korean Oriental Medicine*, 33(2):11-24, 2012.
29. 이형자, 황은희. 사철쑥이 흰쥐 혈액 및 간 지질 대사에 미치는 영향. *한국영양학회지*, 35(4):421~430, 2002.
30. 장우석. 인진호가 지질대사에 관여하는 유전자 발현에 미치는 영향. *Journal of Pharmacopuncture*, 14(3):63-69, 2011.
31. 반상석, 윤현덕, 신오철, 신유정, 박치상, 박지하, 서부일. 고지방 식이로 유도된 비만 흰쥐에 인진, 지실, 산사가 미치는 영향. *대한본초학회지*, 21(3):55~67, 2006.
32. 김유창, 김승모, 최홍식, 박지하, 서부일. 인진호탕과 한인진호탕이 알코올 투여로 유발된 흰쥐의 고지혈증과 간손상의 예방에 미치는 영향. *대한본초학회지*, 21(3):47-54, 2006.
33. 이정태, 이병렬, 양기영, 이현, 임윤경. 양릉천 인진 약침이 흰쥐의 고지혈증에 미치는 영향. *경락경혈학회지*, 27(1):107-123, 2010.
34. So-ae Park, Hyun-kyung Jo, Ho-ryong Yoo, Yoon-sik Kim, In-chon Seol, Joung-jo An. Lipid-lowering and Antioxidant Effects of Curcuma Radix in Poloxamer 407-induced Hyperlipidemia Model Rat Models. *대한한방내과학회지*, 32(2):243-258, 2011.
35. 김민선, 전성식, 최정화. 울금이 고지방·고콜레스테롤 식이 흰쥐의 항산화계 및 산화적 손상에 미치는 영향. *한국식품영양학회지*, 42(4):570-576, 2013.
36. 윤선주, 연지영, 김명희, 강명화, 김태현, 손연경, 김미현. 고콜레스테롤혈증 성인에서 울금과 명일엽 복합 추출물의 복용에 따른 혈중지질, 항산화 및 염증 관련 지표의 변화. *한국식품영양학회지*, 22(4):517-525, 2009.
37. 김현태. db/db mouse에서 茵陳, 鬱金, 山查 복합추출물(IUS)의 항지혈 및 항산화 효과. *대전대학교 대학원 석사학위 논문*, 2016.
38. 안가영, 조재준, 신민구, 전상윤. 고지방 식이로 유발된 고지혈증 동물 모델에서 구기자가미방의 효과 연구. *대한한방내과학회지*, 35(4):505-518, 2014.