

體減補血安神湯이 난소적출로 유발된 흰쥐의 비만에 미치는 영향

권영규 · 강순병¹ · 김상찬^{1*}

경산대학교 한의과대학 생리학교실, 1: 경산대학교 한의과대학 방제학교실

Effect of *Chekambohyulansin-tang*, a Poly-herbal Formula, on the Obesity rats induced by Ovariectomy

Young Kyu Kwon, Soon Byung Kang¹, Sang Chan Kim^{1*}

Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Kyungsan University

1: Department of Pharmacology, College of Oriental Medicine, Kyungsan University

In order to evaluate the effect of *Chekambohyulansin-tang* (CBT) which was a traditional poly-herbal formula has been used for treatment of obesity in Korea, on the obesity in ovariectomized rats, the changes of body weight, peri-kidney, abdominal and perineal subcutaneous fat weight and their histological changes were measured with the detection of number and/or size of adipocytes after an oral administration of CBT extracts (125, 250 and 500 mg/kg, respectively). CBT significantly attenuated elevations in the body weight, the absolute and relative weight of peri-kidney, abdominal and perineal fat tissues and decrease the severe hypertrophy, the number of adipocytes, and the diameter of adipocytes of peri-kidney, abdominal and perineal fat tissues in ovariectomized rats in a dose dependent manner. These results provide a story evidence that CBT can play a role in the treatment of obesity induced by ovariectomy. Determination of the specific mechanisms involded toxicological dosage of CBT on obesity will require addition study.

Key words : *Chekambohyulansin-tang*(體減補血安神湯), dosing, obesity, ovariectomy

서 론

비만은 체내의 지방조직량이 과잉으로 증가된 상태로, 단순한 과잉체중의 상태를 말하는 것이 아니라 대사장애로 인해 체내에 지방이 과잉 축적된 상태를 말한다. 즉, 칼로리 섭취가 신체 활동과 성장에 필요한 에너지보다 초과되어 중성지방의 형태로 지방조직에 과잉 축적된 열량에너지불균형으로 일어나는 질환을 의미한다. 이러한 비만의 문제는 그 자체만으로도 용모손상, 불편감, 비능률을 유발하여 생리적 기능을 저하시키고 일상생활을 위축시키기도 하지만¹⁾, 고혈압, 동맥경화, 뇌졸중, 협심증, 당뇨병, 퇴행성 관절질환 등의 성인병 발생인자로도 작용하며²⁾, 특히 젊은 연령층 (25~34세)의 남성 비만증환자의 사망률이 정상군에 비하여 12배 가량 높다는 데에 또 그 심각성이 있으므로 비만의 예방과 관리가 건강유지의 첫 번째 열쇠라 해도 과언이 아니다³⁾. 최근 우리나라에서도, 사회 경제적 수준의 향상과 생활 패턴의 변화로 인하여, 비만과 그로 인한 각종 만성 퇴행성 질환들의 발

병율이 증가하고 있다^{2,4)}. 또한 비만은 심리적으로나, 사회적으로 개인을 위축시킬 뿐만 아니라, 불안, 우울증 등을 나타내기도 하고, 비만 그 자체도 질병이 되지만, 고콜레스테롤 혈증, 지방간, 비정상 간 기능 장애, 협심증, 심근경색증, 동맥경화증, 죽상경화증, 관상동맥 심질환, 뇌졸중, 고혈압, 당뇨병, 고 인슐린 혈증, 성장호르몬 분비 저하, Pickwick 증후군 및 통풍 등 성인병의 위험을 증가시키는 요인으로 지적되고 있다⁵⁾. 따라서 비교적 부작용이 적으며, 장기간 복용이 가능한 천연물 유래의 비만 치료제의 개발이 필요한 실정이다.

체감보혈안신탕은 薏苡仁을 포함한 18종의 생약으로 구성된 한약으로써 임상에서 비만 치료제로 널리 사용되어져온 처방이다. 현재까지 비만의 치료를 위한 수많은 약물과 기능성 식품이 개발되었음에도 불구하고, 그 효과를 직접적인 동물 모델에서 평가한 보고는 극히 드무나, Margareto 등⁶⁾은 식욕증진과 지방분해를 억제하는 것으로 알려진 Neuropeptide Y에 대한 길항제의 효과를 평가하였으며, Kobayashi 등⁷⁾은 *Evodia rutaecarpa* 추출물인 evodiamine의 효과를, Masaki 등⁸⁾은 histamine의 효과를, Murase 등⁹⁾은 식이성 diacylglycerol의 효과를, Hasimoto 등¹⁰⁾은 beta 3-adrenoceptor agonist의 효과를 각각 평가하였다. 한편, 비

* 교신저자 : 김상찬, 대구시 수성구 상동 165, 경산대학교 한의과대학

· E-mail : sckim@kyungsan.ac.kr, Tel : 053-770-2247

· 접수 : 2003/01/27 · 수정 : 2003/03/11 · 채택 : 2003/03/28

만을 유발시키는 방법으로는 여러 가지가 있으나, 난소적출에 의해 유발되는 비만 모델이 가장 손쉽게 접근할 수 있는 방법으로 알려져 있다¹¹⁾. 특히 Shinoda 등¹²⁾은 물리적 운동이 난소적출로 유발된 비만 rat의 체중 증가를 현저히 감소시킨다고 하였다. 이러한 난소적출에 따른 비만의 유발은 뇌에서 leptin 수용체 발현의 감소와 관련이 있으며¹³⁾, 고양이에서는 난소적출 후 12개월 동안 약 31%의 체중 증가가 관찰되며¹⁴⁾, 과 증가된 체중은 식이 공급의 조절에 의해 약 25~30% 정도가 감소될 수 있다고 알려져 있다¹⁵⁾. 또한 rat에서는 난소적출에 의해 사료 섭취가 증가되며, 이 결과 현저한 체중의 증가가 관찰되며, estradiol의 투여에 의해 체중의 증가가 완화된다고 알려져 있다¹⁶⁾. 이외에도 Kurachi 등¹⁷⁾은 난소적출에 의해 유발되는 비만이 epidermal growth factor와 밀접히 관련되어 있으며, Wronski 등¹⁸⁾은 난소가 적출된 rat에서 현저한 체중 증가가 관찰되며, 이는 적출 14주 후 까지도 계속된다고 하였다. 또한 난소적출로 유발된 비만은 신경절단술과 같은 외과적인 방법으로 치유되지 않으며¹⁹⁾, insulin과 같은 이화작용이 강한 호르몬에 대한 감수성이 감소된다고 알려져 있는 등²⁰⁾ 비교적 많은 연구들이 보고되어져 있다. 이와 함께 Chen과 Heimann²¹⁾은 난소적출 모델로 유발된 비만 모델과 난소 기능저하에 따른 사람의 비만과 매우 유사하다고 보고하는 등, 비만 치료제의 개발에 있어서 난소적출 모델의 유효성은 이미 잘 알려져 있다.

따라서 본 연구에서는 난소적출로 유발된 비만 rat에 미치는 체감보혈안신탕의 효과를 관찰하기 위하여, 난소적출 6주 후부터 한 달간 500, 250 및 125mg/kg의 체감보혈안신탕 추출물을 투여한 후, 체중의 변화 및 신장주위, 복벽지방과 회음부 주위 피하지방의 증량의 변화와 함께 이들 세 부위 지방세포의 수적변화와 직경의 변화를 조직학적으로 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

총 50마리의 암컷 SD rat (Charles River, Japan)를 본 실험에 사용하였다. 6주령 SD rat를 사육상자에 5마리씩 수용하여, 주위 환경에 약 1주일간 순화 (acclimatization) 시킨 후 사용하였으며, 온도 약 22-25℃, 습도 20-60%, 명암주기 12 : 12hr로 조절된 실험동물 사육실에서 사육하였고, 실험 전 기간 동안 고품사료 (삼양사, 서울) 및 수도수를 자유롭게 공급하였다. 동물은 picric acid를 이용하여 식별하였다. 실험동물은 난소적출 수술 후 체중변화가 적은 25마리를 선별하여 실험에 사용하였다.

2. 群 분리

한 그룹에 5마리씩 정상군 (Sham), 대조군 (Control), T1 (treatment1), T2 (treatment2) 및 T3 (treatment3) 군의 5개의 군으로 구분하였으며, 그룹별 특징은 Table 1에 기록하였다. Sham 군은 난소적출을 실시하지 않고 양쪽 난소를 노출한 후 봉합하였다. Control 군은 양쪽 난소를 적출한 후 약물을 투여하지 않은 실험군이며, T1 군은 양쪽 난소를 적출한 후 125mg/kg의 체감보

혈안신탕 추출물을 매일 1회씩 한 달간 경구투여한 실험군이다. T2 및 T3 군은 난소적출 후 각각 250 및 500mg/kg의 체감보혈안신탕 추출물을 매일 1회씩 한 달간 경구투여한 실험군이다.

Table 1. Experimental design in this study

Group	No. animal	Operation	Dose of Herbal drug*
Sham	5	None	None
Control	5	Ovariectomy	None
T1	5	Ovariectomy	125mg/kg/day per os
T2	5	Ovariectomy	250mg/kg/day per os
T3	5	Ovariectomy	500mg/kg/day per os

Remarks: operation was conducted after overnight fasted (water was not restricted) and ovariectomy was conducted under Ketamine and Xylazine anesthesia. * Chekambohulansin-tang was used in this study.

3. 體減補血安神湯의 조성

본 실험에 사용된 체감보혈안신탕의 조성은 Table 2와 같다.

4. 약물조제

선정된 약제 1첩 분량 (6200g)을 취하여 정제수 40L로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator (N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (PVTFD10A; iShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 1첩 당 1200g (수율 19.36%)의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 추출물은 동결건조 후 습기가 없는 desiccator에 보관하였다.

Table 2. Composition of Chekambohulansin-tang used in this study

藥物名	生藥名	用量 (g)
薏苡仁	Coicis Semen	800
山藥	Dioscoreae Rhizoma	500
白茯苓	Poria	500
龍眼肉	Longanae Arillus	500
當歸	Angelicae Gigantis Radix	400
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	400
麥門冬	Liriope Tuber	400
柏子仁	Biotae Semen	400
酸棗仁	Zizyphil Spinosae Semen	400
澤瀉	Alismatis Rhizoma	300
豬苓	Polyporus	300
黃芩	Scutellariae Radix	300
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	200
紅花	Carthami Flos	200
蘇木	Sappan Lignum	200
木通	Akebiae Caulis	200
遠志	Polygalae Radix	100
五味子	Schizandrae Fructus	100
Total		6200g

5. 약물의 투여

실험군은 난소적출 6주 후부터 동결 건조된 체감보혈안신탕 추출물을 각각 125 (T1), 250 (T2) 및 500 (T3)mg을 10ml/kg의 생리식염수에 현탁시켜 매일 1회씩 4주간 경구 투여하였으며, 정상군 및 대조군은 동결 추출물 투여시 동일한 방법으로 동일한 양의 생리식염수를 투여하였다.

6. 난소적출

실험동물은 1주일간의 적응기간을 거친 후, Xylazine hydrochloride (Yuhan Corp., Korea) 0.2mg/kg을 근육 주사하여 진정시키고, Ketamine hydrochloride (Yuhan Corp., Korea) 1mg/kg을 근육 주사하여 마취시킨 다음, Sham 군에서는 복부 정중절개를 통하여 양쪽 난소를 노출시킨 후 다시 일반적인 외과방법에 준하여 피부와 근육을 동시에 봉합하였고, 대조군 및 실험군(T1-T3)에서는 동일한 방법으로 양쪽 난소를 노출시킨 후 이중 결찰을 통하여 양쪽 난소를 제거하고 동일한 방법으로 복강을 폐쇄시켰다. 모든 실험동물은 수술 10일 후 피부 봉합사를 제거하였고, Aluspray(Vetoquinol S.A., France)를 도포 하여 창상감염을 방지하였다.

7. 체중 및 증체량의 변화

실험동물 체중의 변화는 난소적출 6주 후 투여 시작일 Day 0로 하여, Day -1과 투여 시작일 (Day 0)에 각각의 체중을 기록하였으며, 이후 일주일에 1회씩 체중의 변화를 측정하였다. 투여 시작일과 희생일 (Day 28)에는 사료섭취로 인한 체중의 변화를 줄이기 위해 overnight fast를 실시하였다. 또한 시작 당시의 동물 개체간의 증량차이에서 기인한 오차를 줄이기 위해 실험 기간동안의 증체량을 아래의 공식을 이용하여 산출하였다.

Body weight gains

- 1) 0 ~ 2 weeks after dosing
= (Body weight at Day 14 - Body weight at Day 0)
- 2) 2 ~ 4 weeks after dosing
= (Body weight at Day 27 - Body weight at Day 14)
- 3) Total body weight gains
= (Body weight at Day 27 - Body weight at Day 0)
- 4) Total body weight gains (Fasting)
= (Body weight at Day 28 - Body weight at Day 0)

8. 지방 증량의 변화

난소적출 6주 후부터 약물을 28일간 투여한 (Day 28) 후, 모든 실험 동물의 신장주위 지방, 복벽에 부착된 지방 (복벽 지방) 및 회음부 주위 피하지방을 분리하여 미량저울을 이용 무게를 측정하였다. 지방의 무게는 절대 증량치와 상대 증량치로 구별하여 측정하였으며, 상대 증량치는 체중에 의한 영향을 줄이기 위해 측정하였으며, 하기의 공식을 이용하여 절대 증량치를 부검 당일의 체중에 대한 percentage로 계산하였다.

$$\text{Relative fat weight (\%)} = (\text{absolute fat weight/body weight}) \times 100$$

9. 조직표본의 제작 및 관찰

분리 적출한 신장주위 지방, 복벽지방 및 회음부 피하지방은 Bouin 액에 24시간 이상 고정하였다. 고정된 조직은 에타놀계열에 탈수한 후 paraffin에 포매하였으며, 3-4 μ m의 연속절편을 제작

하여, Hematoxylin -eosin 염색을 실시하고, 지방의 조직학적 변화를 광학현미경을 이용하여 관찰하였다. 회음부 주위 피하지방의 경우에는 피하지방에 존재하는 결합조직 양적 변화를 관찰하기 위하여 지방 조직 내에서 차지하는 결합조직의 량 (CTV; connective tissue volume percentage)을 자동 조직분석장치 (analysis image processing; Soft Image System, Germany)를 이용하여 측정하였다.

10. 지방세포의 수적 변화

신장주위 지방, 복벽지방 및 회음부 피하지방에 존재하는 지방세포의 수적 변화는 자동 조직분석장치 (analysis image processing; Soft Image System, Germany)를 이용하여 200 μ m2 내에 존재하는 지방세포의 수를 계산하였다. 회음부 주위 피하지방의 경우, 피하지방에 존재하는 결합조직의 변화에 따른 지방세포의 수적 오차를 줄이기 위해, 상대적 지방세포의 수를 다음의 공식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{Relative adipocyte number} = [(\text{number of adipocytes} + (\text{number of adipocytes} \times \text{CTV}/100))]$$

11. 지방세포 직경의 변화

신장주위 지방, 복벽지방 및 회음부 피하지방에 존재하는 지방세포의 직경의 변화 역시 자동 조직분석장치 (analysis image processing; Soft Image System, Germany)를 이용하여 계산하였고, 회음부 주위 피하지방의 경우, 피하지방에 존재하는 결합조직의 변화에 따른 지방세포 직경의 오차를 줄이기 위해, 상대적 지방세포의 직경을 다음의 공식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{Relative adipocyte diameter} = [(\text{diameter of adipocytes} + (\text{diameter of adipocytes} \times \text{CTV}/100))]$$

12. 통계처리

모든 수치는 평균 \pm 표준편차로 계산하였으며, Mann-Whitney U- Wilcoxon Rank Sum W test (M-W test)를 이용하여 군간의 유의성을 검사하였고, p value가 0.05 이하일 경우 유의성을 인정하였다. 통계처리는 SPSS for Windows (Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다. 또한 조직학적 병변의 정도는 +++ (심함, Severe), ++ (중등도, Moderate), + (경도, a few), \pm (경미함, Rare) 및 - (관찰 안됨, not detect)의 5가지 등급으로 구분하였다

결 과

1. 체중의 변화

난소적출 6주 후 (Day -1) 대조군 및 실험군의 체중은 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 체중의 증가를 나타내었으나, 모든 실험군은 대조군과 유사한 체중 분포를 나타내었다. 대조군의 경우, 투여 쏘 기간에 걸쳐 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 증가가 계속 관찰되었으나, 125mg/kg의 체감보혈안신탕 추출물

을 투여한 T1 군의 경우, 투여 4주 후부터 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.05$) 체중 감소가 관찰되었다. 한편 250mg/kg의 체감 보혈안신탕 추출물을 투여한 T2 군의 경우, 투여 4주부터 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.05$ 또는 $p<0.01$) 체중의 감소가 인정되었고, 500mg/kg의 체감보혈안신탕 추출물을 투여한 T3 군의 경우, 투여 후 3주부터 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.05$ 또는 $p<0.01$) 체중의 감소가 인정되었다 (Table 3, Fig. 1).

Table 3. Changes of body weight during experimental periods with Chekambohyulansin-tang administration

Group	Day-1	Day 0	Weeks after dosing				At sacrifice
			1	2	3	4	
Sham	254.80 ± 17.11	240.60 ± 19.88	253.00 ± 20.10	263.20 ± 17.11	274.00 ± 14.53	281.00 ± 18.40	266.20 ± 21.25
	370.00 ± 23.62	354.00 ± 26.10	373.60 ± 24.03	388.00 ± 22.07	407.40 ± 14.86	430.00 ± 14.40	412.20 ± 8.98
Control	372.80 ± 21.30	356.40 ± 19.67	378.80 ± 21.61	390.40 ± 19.11	403.60 ± 15.49	402.60 ± 11.08	388.80 ± 15.40
	373.00 ± 23.62	358.60 ± 25.16	377.40 ± 19.55	389.40 ± 17.39	391.60 ± 17.83	387.00 ± 20.45	371.40 ± 17.74
T1	373.00 ± 20.53	357.00 ± 21.99	372.60 ± 22.51	381.40 ± 27.36	374.20 ± 29.83	369.60 ± 27.98	353.80 ± 27.98

Remarks: Mean±S. D.; Group ID was listed in Table 1; All animals were fasted at Day 0 and At sacrifice day. * $p<0.01$ compared to that of Sham (M-W test). # $p<0.01$ compared to that of Control (M-W test). ## $p<0.05$ compared to that of Control (M-W test)

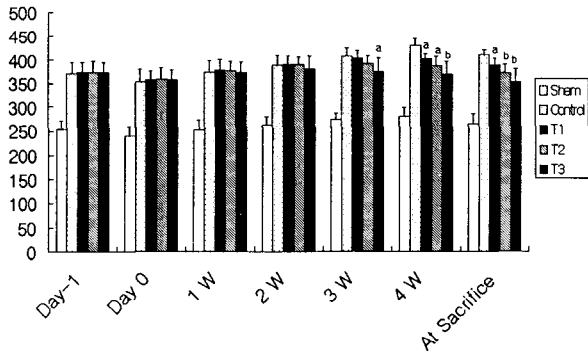


Fig. 1. Changes of body weight during experimental periods with Chekambohyulansin-tang administration. Mean±S. D.; Group ID was listed in Table 1; All animals were fasted at Day 0 and At sacrifice day. a $p<0.05$ compared to that of Sham (M-W test). b $p<0.01$ compared to that of Control (M-W test)

2. 증체량의 변화

1) 투여일에서 투여 후 2 주까지의 증체량

정상군의 경우, 이 기간동안의 증체량은 $22.60 \pm 4.04\text{g}$ 으로 관찰된 반면, 대조군에서는 $34.00 \pm 4.64\text{g}$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ($p<0.05$) 증체량의 증가 소견을 나타내었다. 한편 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, 이 기간동안의 증체량이 $34.00 \pm 7.97\text{g}$ 으로 관찰되어 대조군과 유사하게 정상군에 비해 유의성 있는 ($p<0.05$) 증체량의 증가를 나타내었으나, 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 30.80 ± 15.45 및 $24.40 \pm 6.80\text{g}$ 으로 관찰되어, T2 군에서는 대조군과 유사하게 관찰된 반면 T3 군에서는 대조군에 비해 유

의성 있는 ($p<0.05$) 증체량의 감소가 관찰되었으며, 정상군과 유사한 증체량을 나타내었다 (Table 4, Fig. 2).

Table 4. Changes of body weight gains during experimental periods with Chekambohyulansin-tang administration

Group	Periods during administration			
	Day 0 ~ 2 W	2W ~ 4W	Total (non-Fasting)	Total (Fasting)
Sham	22.60 ± 4.04	17.80 ± 8.04	40.40 ± 6.39	25.60 ± 6.99
Control	34.00 ± 4.64	42.00 ± 17.64	76.00 ± 19.74	58.20 ± 21.23
T1	34.00 ± 7.97	12.20 ± 8.11	46.20 ± 11.05	32.40 ± 10.45
T2	30.80 ± 15.45	-2.40 ± 5.68	28.40 ± 15.99	12.80 ± 15.59
T3	24.40 ± 6.80	-11.80 ± 3.03	12.60 ± 7.47	-3.20 ± 10.18

Remarks: Mean±S. D.; Group ID was listed in Table 1; The body weight gains were calculated as equation mentioned in Materials and Methods. * $p<0.01$ compared to that of Sham (M-W test). # $p<0.01$ compared to that of Control (M-W test). ## $p<0.05$ compared to that of Control (M-W test)

Body weight gains during 0~2 weeks after dosing

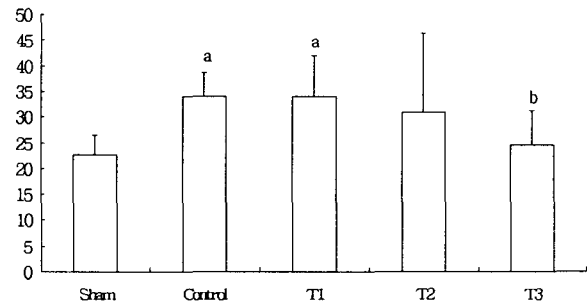


Fig. 2. Changes of body weight gains during 0~2 weeks after dosing of Chekambohyulansin-tang. Mean±S. D.; Group ID was listed in Table 1; a $p<0.05$ compared to that of Sham; b $p<0.05$ compared to that of Control (M-W test)

2) 투여 후 2주에서 4주까지의 증체량

정상군의 경우, 이 기간동안의 증체량은 $17.80 \pm 8.04\text{g}$ 으로 관찰된 반면, 대조군에서는 $42.00 \pm 17.64\text{g}$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ($p<0.05$) 증체량의 증가 소견을 나타내었다. 한편 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, 이 기간동안의 증체량이 $12.20 \pm 8.11\text{g}$ 으로 관찰되어 대조군에 비해 현저한 ($p<0.01$) 증체량의 감소를 나타내었고, 정상군과 유사한 증체량을 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 -2.40 ± 5.68 및 $-11.80 \pm 3.03\text{g}$ 으로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$) 증체량의 감소가 관찰되었으며, 정상군에 비해서도 유의성 있는 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 증체량의 감소를 나타내어, 투여 후반기에 현저한 체중 감소소견을 나타내었다 (Table 4, Fig. 3).

3) 비절식시의 총증체량

정상군의 경우, 절식을 실시하지 않은 투여 4주까지의 총 증체량은 $40.40 \pm 6.39\text{g}$ 으로 관찰된 반면, 대조군에서는 $76.00 \pm 19.74\text{g}$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$) 증체량의 증가 소견을 나타내었다. 한편 125mg/kg의 추출물을 투여

한 T1 군의 경우, 이 기간동안의 증체량이 $46.20 \pm 11.05\text{g}$ 으로 관찰되어 대조군에 비해 현저한 ($p < 0.05$) 증체량의 감소를 나타내었고, 정상군과 유사한 증체량을 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 28.40 ± 15.99 및 $12.60 \pm 7.47\text{g}$ 으로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증체량의 감소가 관찰되었으며, T2 군에서는 정상군과 유사한 증체량을 나타내었으나, T3 군에서는 오히려 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증체량의 감소를 나타내었다 (Table 4, Fig. 4).

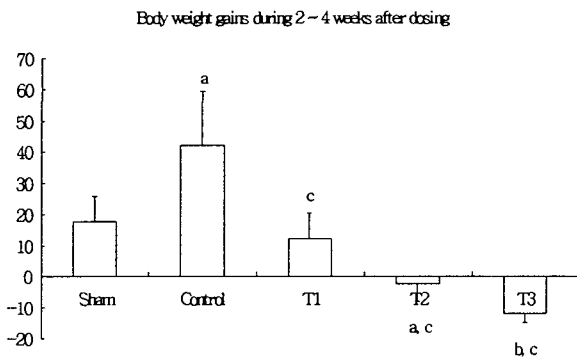


Fig. 3. Changes of body weight gains during 2~4 weeks after dosing of Chekambohulansin-tang Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1; a. $p < 0.05$ compared to that of Sham; b. $p < 0.01$ compared to that of Control; c. $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test)

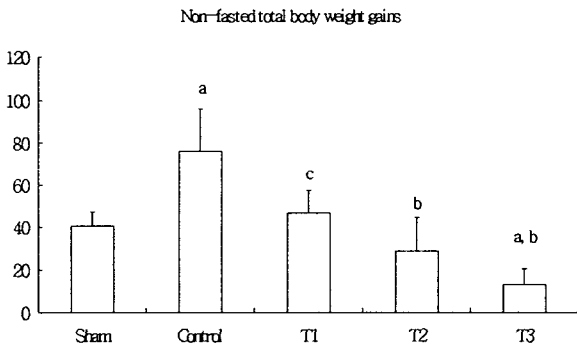


Fig. 4. Changes of non-fasted total body weight gains after do-sing of Chekambohulansin-tang Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1; a. $p < 0.01$ compared to that of Sham; b. $p < 0.05$ compared to that of Control; c. $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test)

4) 절식시의 총증체량

정상군의 경우, 절식을 실시한 희생 일까지의 총 증체량은 $25.60 \pm 6.99\text{g}$ 으로 관찰된 반면, 대조군에서는 $58.20 \pm 21.23\text{g}$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증체량의 증가 소견을 나타내었다. 한편 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, 이 기간동안의 증체량이 $32.40 \pm 10.45\text{g}$ 으로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증체량의 감소를 나타내었고, 정상군과 유사한 증체량을 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 12.80 ± 15.59 및 $-3.20 \pm 10.18\text{g}$ 으로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 증체량의 감소가 관찰되었으며, T2 군에서는 정상

군과 유사한 증체량을 나타내었으나, T3 군에서는 오히려 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증체량의 감소를 나타내어, 사료 섭취와 상관없는 체중의 변화가 인정되었다 (Table 4, Fig. 5).

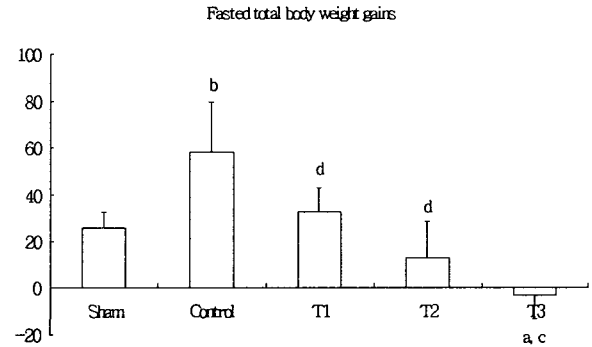


Fig. 5. Changes of fasted total body weight gains after dosing of Chekambohulansin-tang Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1; a. $p < 0.01$ compared to that of Sham; b. $p < 0.05$ compared to that of Sham; c. $p < 0.01$ compared to that of Control; d. $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test)

3. 지방증량의 변화

1) 腎臟주위 지방

정상군의 절대 증량치는 $1.641 \pm 0.505\text{g}$ 으로 관찰된 반면, 대조군에서는 $6.325 \pm 1.111\text{g}$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 현저한 유의성 있는 ($p < 0.01$) 지방 증량의 증가가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, $4.354 \pm 0.736\text{g}$ 으로 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증량의 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 약 31.16%의 증량 감소를 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 3.831 ± 0.868 및 $2.967 \pm 0.782\text{g}$ 으로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 절대 증량치가 감소되었으며, 대조군에 비해 각각 39.43과 53.10%의 감소를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서 절대 증량치는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$) 증가를 나타내었다 (Table 5, Fig. 6).

Table 5. Changes of peri-kidney fat weights after Chekambohulansin-tang administration

Group	Absolute		Relative	
	g	%	%	%
Sham	1.641 ± 0.505	--	0.610 ± 0.148	--
Control	6.325 ± 1.111	--	1.538 ± 0.296	--
T1	4.354 ± 0.736	** - 31.16	1.126 ± 0.221	** - 26.83
T2	3.831 ± 0.868	* - 39.43	1.034 ± 0.240	** - 32.81
T3	2.967 ± 0.782	* - 53.10	0.839 ± 0.212	* - 45.45

Remarks: Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1. * $p < 0.01$ compared to that of Sham; ** $p < 0.05$ compared to that of Sham; # $p < 0.01$ compared to that of Control; ## $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test).

또한 정상군의 상대 증량치는 $0.610 \pm 0.148\%$ 로 관찰된 반면, 대조군에서는 $1.538 \pm 0.296\%$ 로 관찰되어 정상군에 비해 현저한 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, $1.126 \pm 0.221\%$ 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 감소가 인정되었

고, 대조군에 비해 약 26.83%의 중량 감소를 나타내었다. 또한 T2 및 T3 군에서는 각각 1.034 ± 0.240 및 $0.839 \pm 0.212\%$ 로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 상대 중량치의 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 각각 32.81과 45.45%의 감소를 나타내었다. 그러나 T3 군을 제외한 실험군에서는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증가가 관찰되었다 (Table 5, Fig. 6).

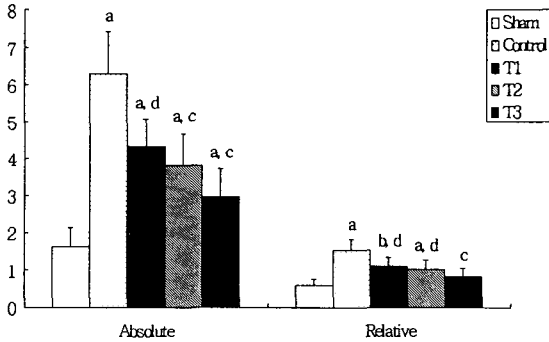


Fig. 6. Changes of peri-kidney fat weights after Chekambohyulansin-tang administration. Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1; a. $p < 0.01$ compared to that of Sham; b. $p < 0.05$ compared to that of Sham; c. $p < 0.01$ compared to that of Control; d. $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test)

2) 腹壁 지방

정상군의 절대 중량치는 $3.382 \pm 0.589\text{g}$ 으로 관찰된 반면, 대조군에서는 $11.464 \pm 1.372\text{g}$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 현저한 유의성 있는 ($p < 0.01$) 지방 중량의 증가가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, $9.057 \pm 0.417\text{g}$ 으로 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 중량의 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 약 21.00%의 중량 감소를 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 7.638 ± 1.099 및 $5.883 \pm 1.859\text{g}$ 으로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 절대 중량치가 감소되었으며, 대조군에 비해 각각 32.98과 48.68%의 감소를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서 절대 중량치는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었다 (Table 6, Fig. 7).

Table 6. Changes of abdominal fat weights after Chekambohyulansin-tang administration

Group	Absolute		Relative	
	g	%	%	%
Sham	3.382 ± 0.589	--	1.277 ± 0.254	--
Control	11.464 ± 1.372	--	2.785 ± 0.363	--
T1	9.057 ± 0.417*	- 21.00	2.333 ± 0.153	- 16.23
T2	7.683 ± 1.099*	- 32.98	2.073 ± 0.324**	- 25.57
T3	5.883 ± 1.859*	- 48.68	1.702 ± 0.668**	- 38.87

Remarks: Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1. * $p < 0.01$ compared to that of Sham; # $p < 0.01$ compared to that of Control; ** $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test).

또한 정상군의 상대 중량치는 $1.277 \pm 0.254\%$ 로 관찰된 반면, 대조군에서는 $2.785 \pm 0.363\%$ 로 관찰되어 정상군에 비해 현

저한 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었으며, 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, $2.333 \pm 0.153\%$ 로 관찰되어 대조군에 비해 현저한 감소 (16.23%)가 인정되었으나, 유의성은 인정되지 않은 반면, T2 및 T3 군에서는 각각 2.073 ± 0.324 및 $1.702 \pm 0.668\%$ 로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 상대 중량치의 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 각각 25.57과 38.87%의 감소를 나타내었다. 그러나 T3 군을 제외한 실험군에서는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가가 관찰되었다 (Table 6, Fig. 7).

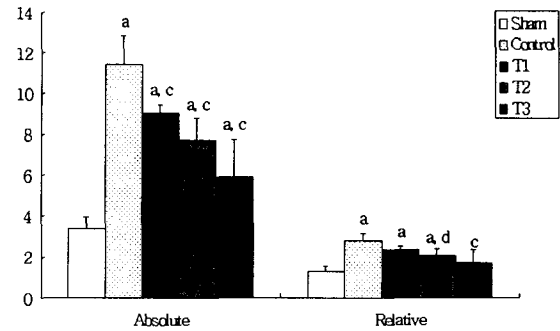


Fig. 7. Changes of abdominal fat weights after Chekambohyulansin-tang administration. Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1; a. $p < 0.01$ compared to that of Sham; c. $p < 0.01$ compared to that of Control; d. $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test)

3) 會陰部 주위 피하 지방

정상군의 절대 중량치는 $2.264 \pm 0.624\text{g}$ 으로 관찰된 반면, 대조군에서는 $9.102 \pm 1.307\text{g}$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 현저한 유의성 있는 ($p < 0.01$) 지방 중량의 증가가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, $6.487 \pm 1.345\text{g}$ 으로 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 중량의 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 약 28.73%의 중량 감소를 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 5.223 ± 1.250 및 $4.284 \pm 1.245\text{g}$ 으로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 절대 중량치가 감소되었으며, 대조군에 비해 각각 42.62와 52.93%의 감소를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서 절대 중량치는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 증가를 나타내었다 (Table 7, Fig. 8).

또한 정상군의 상대 중량치는 $0.861 \pm 0.278\%$ 로 관찰된 반면, 대조군에서는 $2.210 \pm 0.327\%$ 로 관찰되어 정상군에 비해 현저한 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, $1.667 \pm 0.327\%$ 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 약 24.55%의 중량 감소를 나타내었다. 또한 T2 및 T3 군에서는 각각 1.407 ± 0.344 와 $1.207 \pm 0.325\%$ 로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 상대 중량치의 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 각각 36.33 및 45.37%의 감소를 나타내었다. 그러나 T3 군을 제외한 실험군에서는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 증가가 관찰되었다 (Table 7, Fig. 8).

Table 7. Changes of perineal subcutaneous fat weights after Chekambohyulansin-tang administration

Group	Absolute		Relative	
	g	%	%	%
Sham	2.264 ± 0.624	--	0.861 ± 0.278	--
Control	9.102 ± 1.307	--	2.210 ± 0.327	--
T1	6.487 ± 1.345 ^{**}	- 28.73	1.667 ± 0.327 ^{**}	- 24.55
T2	5.223 ± 1.250 [#]	- 42.62	1.407 ± 0.344 [#]	- 36.33
T3	4.284 ± 1.245 ^{##}	- 52.93	1.207 ± 0.325 ^{##}	- 45.37

Remarks: Mean ± S. D.; Group ID was listed in Table 1. * p<0.01 compared to that of Sham; ** p<0.05 compared to that of Sham; # p<0.01 compared to that of Control; ## p<0.05 compared to that of Control (M-W test).

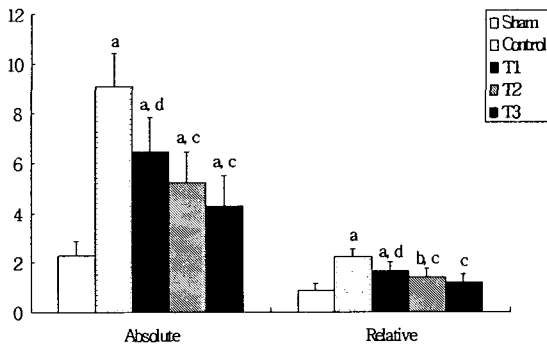


Fig. 8. Changes of perineal subcutaneous fat weights after Chekambohyulansin-tang administration. Mean ± S. D.; Group ID was listed in Table 1; a, p<0.01 compared to that of Sham; b, p<0.05 compared to that of Sham; c, p<0.01 compared to that of Control; d, p<0.05 compared to that of Control (M-W test)

4. 지방의 조직학적 변화

1) 腎臟周圍 지방

All Hematoxylin-Eosin Stain, × 80

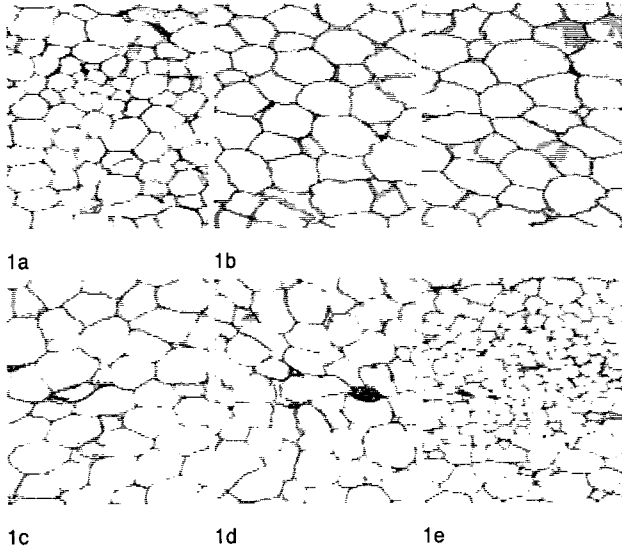


Fig 1. Histological profiles of peri-kidney fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration. a. Non treated normal group (Sham), b. Non treated after ovariectomy group (Control), c. 125mg/kg Chekambohyulansin-tang dosing group (T1), d. 250mg/kg Chekambohyulansin-tang dosing group (T2), e. 500mg/kg Chekambohyulansin-tang dosing group (T3)

정상군의 지방조직은 비교적 잘 발달된 지방세포 (adipocyte)와 소량의 혈관과 신경을 포함한 결합조직으로 구성

되어 관찰되었으며 (Fig 1a), 대조군의 경우에는 현저한 지방세포의 비대와 이에 따른 결합조직의 감소가 인정되었다. 또한 국소적으로 현저한 지방세포의 증생 소견이 관찰되기도 하였다 (Fig 1b). 한편 체감보혈안신탕 추출물을 투여한 실험군 T1, T2 및 T3 군에서는 이러한 지방세포의 비대 및 증생이 용량 의존성으로 감소되었다 (Table 8, Fig 1c ~ d).

Table 8. Histological scores of hypertrophy and/or hyperplasia of adipocytes in fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration

Group	Histological changes of adipocytes		
	Peri-kidney fat	Abdominal fat	Perineal fat
Sham	±	-	±
Control	+++	+++	+++
T1	++	++	+
T2	+	++	±
T3	±	+	±

Remarks: Degrees of hypertrophy and/or hyperplasia of adipocytes, +++ (Severe), ++ (Moderated), + (a few), ± (Rare) and - (not detect).

2) 腹壁 지방

신장주위 지방과 유사하게 정상군의 지방조직은 비교적 잘 발달된 지방세포 (adipocyte)와 소량의 혈관과 신경을 포함한 결합조직으로 구성되어 관찰되었으며 (Fig 2a), 대조군의 경우에는 현저한 지방세포의 비대와 이에 따른 결합조직의 감소가 인정되었다. 또한 국소적으로 현저한 지방세포의 증생 소견이 관찰되기도 하였다 (Fig 2b). 한편 체감보혈안신탕 추출물을 투여한 실험군 T1, T2 및 T3 군에서는 이러한 지방세포의 비대 및 증생이 용량 의존성으로 감소되었다 (Table 8, Fig 2c ~ d).

All Hematoxylin-Eosin Stain, × 80

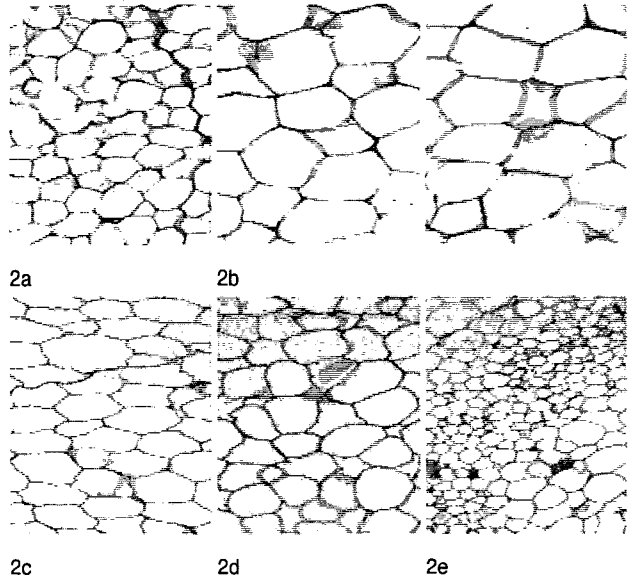


Fig 2. Histological profiles of abdominal fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration. a. Non treated normal group (Sham), b. Non treated after ovariectomy group (Control), c. 125mg/kg Chekambohyulansin-tang dosing group (T1), d. 250mg/kg Chekambohyulansin-tang dosing group (T2), e. 500mg/kg Chekambohyulansin-tang dosing group (T3)

3) 會陰部 주위 피하 지방

신장주위 및 복벽 지방과는 달리, 회음부 피하지방에서는 지방조직은 비교적 잘 발달된 지방세포 (adipocyte)와 다량의 혈관과 신경을 포함한 결합조직이 관찰되었으며 (Fig 3a), 대조군의 경우에는 현저한 지방세포의 비대와 이에 따른 결합조직의 감소가 인정되었다. 또한 국소적으로 현저한 지방세포의 증생 소견이 관찰되기도 하였다 (Fig 3b). 한편 체감보혈안신탕 추출물을 투여한 실험군 T1, T2 및 T3 군에서는 이러한 지방세포의 비대 및 증생이 용량 의존성으로 감소되었다 (Table 8, Fig 3c ~ d).

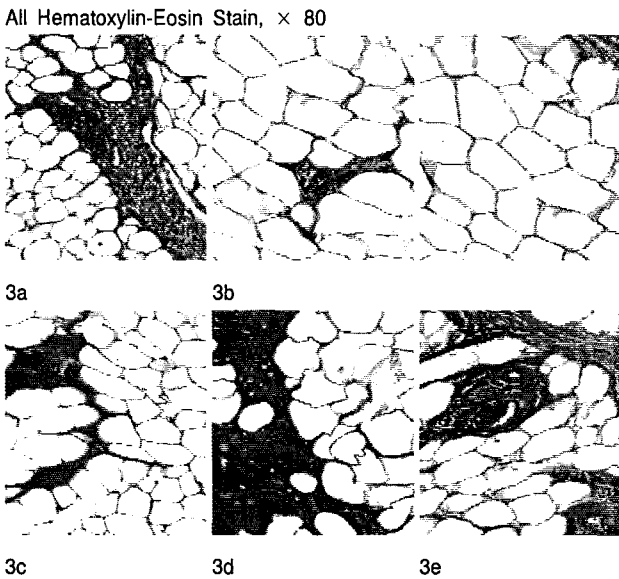


Fig 3. Histological profiles of perineal subcutaneous fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration a. Non treated normal group(Sham), b. Non treated after ovariectomy group (Control), c. 125mg/kg Chekambohyulansin-tang dosing group(T1), d. 250mg/kg Chekambohyulansin-tang dosing group(T2), e. 500mg/kg Chekambohyulansin-tang dosing group (T3)

5. 會陰部 피하지방에서 결합조직이 차지하는 percentage(CTV)의 변화

Table 9. Changes of CTV in perineal subcutaneous fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration

Group	CTV	
	%	%
Sham	27.12 ± 3.54	--
Control	9.25 ± 1.16 ^c	--
T1	11.47 ± 1.29 ^{c, **}	24.01
T2	15.70 ± 2.07 ^{c, #}	69.74
T3	19.67 ± 1.11 ^{c, #}	112.05

Remarks: Mean ± S. D.; Group ID was listed in Table 1. * p<0.01 compared to that of Sham; #p<0.01 compared to that of Control; ** p<0.05 compared to that of Control (M-W test). CTV was calculated by automated image analyzer (SIS, Germany)

정상군의 CTV는 27.12 ± 3.54%로 관찰된 반면, 대조군에서는 9.25 ± 1.16%로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) CTV의 감소가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우 11.47 ± 1.29%로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.05) 증가를 나타내었고, 대조군에 비해 약

24.01%의 CTV가 증가되었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 15.70 ± 2.07 및 19.69 ± 1.11%로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 (p<0.01) CTV가 증가되었으며, 대조군에 비해 각각 69.74 및 112.05%의 증가를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서 CTV는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 감소를 나타내었다 (Table 9, Fig. 9).

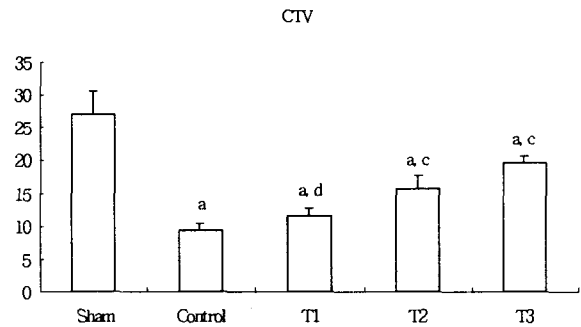


Fig. 9. Changes of CTV in perineal subcutaneous fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration. Mean±S.D.; Group ID was listed in Table 1; a. p<0.01 compared to that of Sham; c. p<0.01 compared to that of Control; d. p<0.05 compared to that of Control (M-W test)

6. 지방세포의 수적의 변화

1) 腎臟周圍 脂肪

정상군의 신장주위 지방조직에서 지방세포의 수는 200µm² 당, 240.80 ± 26.99개로 관찰된 반면, 대조군에서는 97.40 ± 13.99개로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 단위 면적당 지방세포의 수적 감소가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, 200µm² 당 114.20 ± 4.60개로 관찰되어 대조군에 비해 다소 증가되었으나 (17.25%), 유의성은 인정되지 않았다. 한편 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 200µm² 당 137.80 ± 27.04 및 180.00 ± 28.26개로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 (p<0.01 또는 p<0.05) 지방세포 수가 증가되었으며, 대조군에 비해 각각 41.48과 84.80%의 증가를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서 지방세포의 수는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 감소를 나타내었다 (Table 10, Fig. 10).

2) 腹壁 脂肪

정상군의 복벽 지방조직에서 지방세포의 수는 200µm² 당, 324.00 ± 31.10개로 관찰된 반면, 대조군에서는 97.60 ± 21.56개로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 단위 면적당 지방세포의 수적 감소가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우 200µm² 당 123.60 ± 8.82개로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.05) 증가를 나타내었고, 대조군에 비해 약 26.64%의 증가를 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 200µm² 당 183.40 ± 36.75 및 232.00 ± 38.39개로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 (p<0.01 또는 p<0.05) 지방세포 수가 증가되었으며, 대조군에 비해 각각 87.91과 137.70%의 증가를 나타내었다.

그러나 모든 실험군에서 지방세포의 수는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소를 나타내었다 (Table 10, Fig. 10).

Table 10. Changes of adipocyte numbers in peri-kidney and abdominal fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration

Group	Peri-kidney fat tissue		Abdominal fat tissue	
	Mean ± S.D.	%	Mean ± S.D.	%
Sham	240.80 ± 26.99	--	324.00 ± 31.10	--
Control	97.40 ± 13.99	--	97.60 ± 21.56	--
T1	114.20 ± 4.60	17.25	123.60 ± 8.82**	26.64
T2	137.80 ± 27.04**	41.48	183.40 ± 36.75**	87.91
T3	180.00 ± 28.26*	84.80	232.00 ± 38.39*	137.70

Remarks: Mean ± S. D., number/200 μ m²; Group ID was listed in Table 1; Number of adipocytes were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany). * $p < 0.01$ compared to that of Sham; # $p < 0.01$ compared to that of Control; ## $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test).

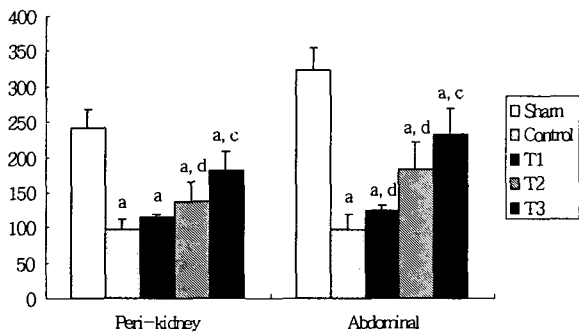


Fig. 10. Changes of adipocyte numbers in peri-kidney and abdominal fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration. Mean ± S.D., number/200 μ m²; Group ID was listed in Table 1; Number of adipocytes were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany); a. $p < 0.01$ compared to that of Sham; c. $p < 0.01$ compared to that of Control; d. $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test)

3) 會陰部 주위 피하 지방(절대치)

정상군의 회음부 피하 지방 조직에서 지방세포의 수는 200 μ m² 당, 301.60 ± 16.52개로 관찰된 반면, 대조군에서는 155.40 ± 24.13개로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 단위 면적당 지방세포의 수적 감소가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우 200 μ m² 당 188.40 ± 6.11개로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었고, 대조군에 비해 약 21.24%의 증가를 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 200 μ m² 당 200.20 ± 14.74 및 236.00 ± 26.91개로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 지방세포 수가 증가되었으며, 대조군에 비해 각각 28.83과 51.87%의 증가를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서 지방세포의 수는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소를 나타내었다 (Table 11, Fig. 11).

4) 會陰部 周圍 皮下 脂肪(相對值)

정상군의 회음부 피하 지방 조직에서 CTV의 변화에 따른 편차를 가감한 상대적인 지방세포의 수는 200 μ m² 당, 383.55 ± 26.48개로 관찰된 반면, 대조군에서는 169.81 ± 26.82개로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 단위 면적당 지방세포

의 수적 감소가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우 200 μ m² 당 210.00 ± 7.10개로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었고, 대조군에 비해 약 23.67%의 증가를 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 200 μ m² 당 231.49 ± 14.78 및 282.26 ± 30.23개로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 지방세포 수가 증가되었으며, 대조군에 비해 각각 36.32와 66.22%의 증가를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서 지방세포의 수는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소를 나타내었다 (Table 11, Fig. 11).

Table 11. Changes of absolute and relative adipocyte number in perineal subcutaneous fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration

Group	Absolute		Relative	
	Mean ± S.D.	%	Mean ± S.D.	%
Sham	301.60 ± 16.52	--	383.55 ± 26.48	--
Control	155.40 ± 24.13	--	169.81 ± 26.82	--
T1	188.40 ± 6.11*	21.24	210.00 ± 7.10*	23.67
T2	200.20 ± 14.74*	28.83	231.49 ± 14.78*	36.32
T3	236.00 ± 26.91*	51.87	282.26 ± 30.23*	66.22

Remarks: Mean ± S. D., number/200 μ m²; Group ID was listed in Table 1; Number of adipocytes were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany); Relative numbers were calculated as equation listed in materials and methods; * $p < 0.01$ compared to that of Sham; # $p < 0.01$ compared to that of Control (M-W test).

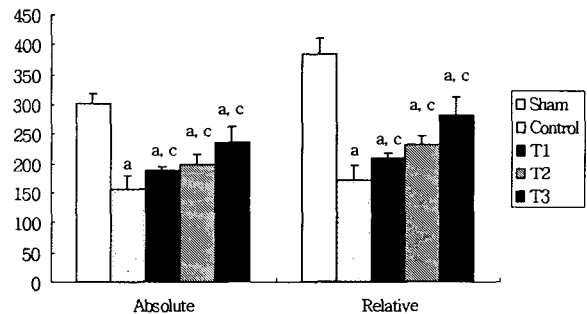


Fig. 11. Changes of absolute and relative adipocyte number in perineal subcutaneous fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration. Mean ± S. D., number/200 μ m²; Group ID was listed in Table 1; Number of adipocytes were calculated by automated image analyzer(SIS, Germany); a. $p < 0.01$ compared to that of Sham; c. $p < 0.01$ compared to that of Control (M-W test)

7. 지방세포 직경의 변화

1) 신장주위 지방

정상군의 신장주위 지방조직에서 지방세포의 직경은, 56.51 ± 3.39 μ m로 관찰된 반면, 대조군에서는 137.53 ± 20.49 μ m로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 지방세포 직경의 증가가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, 107.12 ± 6.69 μ m로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 약 22.11%의 감소를 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 98.11 ± 5.74 및 72.14 ± 9.47 μ m로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 ($p < 0.01$) 지방세포 직경이 증가되었으며, 대조군에 비해 각각 28.66 및 47.54%의 감소를 나타내었다. 그러나 모든 실험

험군에서 지방세포의 직경은 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 증가를 나타내었다(Table 12, Fig. 12).

2) 腹壁 脂肪

정상군의 복벽 지방조직에서 지방세포의 직경은, $66.55 \pm 4.43 \mu\text{m}$ 로 관찰된 반면, 대조군에서는 $216.06 \pm 49.37 \mu\text{m}$ 로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는($p<0.01$) 지방세포 직경의 증가가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, $147.33 \pm 24.66 \mu\text{m}$ 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는($p<0.05$) 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 약 31.81%의 감소를 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 106.04 ± 8.12 및 $85.57 \pm 12.07 \mu\text{m}$ 로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 ($p<0.01$) 지방세포 직경이 증가되었으며, 대조군에 비해 각각 50.92 및 60.40%의 감소를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서 지방세포의 직경은 여전히 정상군에 비해 유의성 있는($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 증가를 나타내었다 (Table 12, Fig. 12).

Table 12. Changes of adipocyte diameters in peri-kidney and abdominal fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration

Group	Peri-kidney fat tissue		Abdominal fat tissue	
	Mean ± S.D.	%	Mean ± S.D.	%
Sham	56.51 ± 3.39	--	66.55 ± 4.43	--
Control	137.53 ± 20.49	--	216.06 ± 49.37	--
T1	107.12 ± 6.69 **	- 22.11	147.33 ± 24.66 **	- 31.81
T2	98.11 ± 5.74 #	- 28.66	106.04 ± 8.12 *	- 50.92
T3	72.14 ± 9.47 ##	- 47.54	85.57 ± 12.07 *	- 60.40

Remarks: Mean ± S. D., μm ; Group ID was listed in Table 1; Diameter of adipocytes were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany). * $p<0.01$ compared to that of Sham; ** $p<0.05$ compared to that of Sham; # $p<0.01$ compared to that of Control; ## $p<0.05$ compared to that of Control (M-W test).

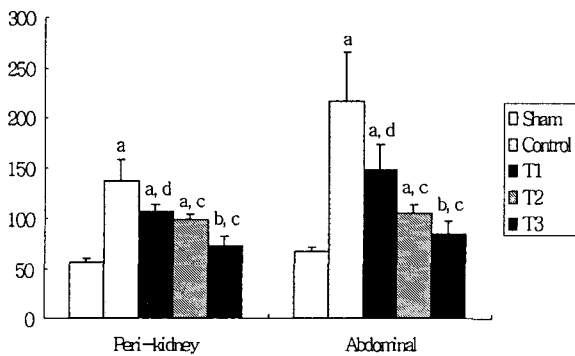


Fig. 12. Changes of adipocyte diameters in peri-kidney and abdominal fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration. Mean ± S. D., μm ; Group ID was listed in Table 1; diameter of adipocytes were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany); a. $p<0.01$ compared to that of Sham; b. $p<0.05$ compared to that of Sham; c. $p<0.01$ compared to that of Control; d. $p<0.05$ compared to that of Control (M-W test)

3) 會陰部 周圍 皮下 脂肪(絶對值)

정상군의 회음부 피하 지방조직에서 지방세포의 직경은, $45.02 \pm 6.63 \mu\text{m}$ 로 관찰된 반면, 대조군에서는 $112.774 \pm 13.40 \mu\text{m}$ 로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는($p<0.01$) 지방세포 직경의 증가가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의

경우, $88.34 \pm 10.80 \mu\text{m}$ 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.05$) 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 약 21.66%의 감소를 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 69.38 ± 8.29 및 $61.90 \pm 8.28 \mu\text{m}$ 로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게($p<0.01$) 지방세포 직경이 증가되었으며, 대조군에 비해 각각 38.48 및 45.11%의 감소를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서 지방세포의 직경은 여전히 정상군에 비해 유의성 있는($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 증가를 나타내었다(Table 13, Fig. 13).

Table 13. Changes of absolute and relative adipocyte diameter in perineal subcutaneous fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration

Group	Absolute		Relative	
	Mean ± S.D.	%	Mean ± S.D.	%
Sham	45.02 ± 6.63	--	57.23 ± 8.65	--
Control	112.77 ± 13.40	--	123.20 ± 14.63	--
T1	88.34 ± 10.80 **	- 21.66	98.52 ± 12.61 **	- 20.03
T2	69.38 ± 8.29 *	- 38.48	80.22 ± 9.24 *	- 34.88
T3	61.90 ± 8.28 *	- 45.11	74.11 ± 10.34 *	- 39.84

Remarks: Mean ± S. D., μm ; Group ID was listed in Table 1; Diameters of adipocytes were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany); Relative diameters were calculated as equation listed in materials and methods; * $p<0.01$ compared to that of Sham; ** $p<0.05$ compared to that of Sham; # $p<0.01$ compared to that of Control; ## $p<0.05$ compared to that of Control (M-W test).

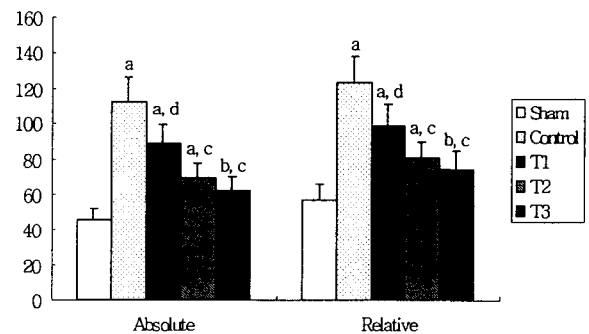


Fig. 13. Changes of absolute and relative adipocyte diameters in perineal subcutaneous fat tissues after Chekambohyulansin-tang administration. Mean ± S. D., μm ; Group ID was listed in Table 1; Number of adipocytes were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany); a. $p<0.01$ compared to that of Sham; b. $p<0.05$ compared to that of Sham; c. $p<0.01$ compared to that of Control; d. $p<0.05$ compared to that of Control (M-W test).

4) 會陰部 주위 피하 지방(상대치)

정상군의 회음부 피하 지방 조직에서 CTV의 변화에 따른 편차를 가감한 상대적인 지방세포의 직경은 $57.23 \pm 8.65 \mu\text{m}$ 로 관찰된 반면, 대조군에서는 $123.20 \pm 14.63 \mu\text{m}$ 로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$) 지방세포 직경의 증가가 관찰되었다. 그러나 125mg/kg의 추출물을 투여한 T1 군의 경우, $98.52 \pm 12.61 \mu\text{m}$ 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.05$) 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 약 20.03%의 감소를 나타내었다. 또한 250 및 500mg/kg의 추출물을 투여한 T2 및 T3 군에서는 각각 80.22 ± 9.24 및 $74.11 \pm 10.34 \mu\text{m}$ 로 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있게 ($p<0.01$) 지방세포 직경이 증가되었으며, 대조군에 비해 각각 34.88 및 39.84%의 감소를 나타내었다. 그러나 모든 실험

험군에서 지방세포의 직경은 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 증가를 나타내었다 (Table 13, Fig. 13).

고찰

오늘날 생활수준의 향상과 함께 식생활이 변화되면서 점차 비만 환자가 증가하는 추세에 있다. 우리나라 아동의 비만 이환율은 서구에 비해 낮으나, 혈장 지질의 농도의 이상이 우려할 만한 단계에 와 있으며, 지질대사 이상 뿐만 아니라 고혈압, 당뇨병 등 아동 성인병의 증가를 예견하고 있어 아동도 비만으로 많이 사회문제가 되고 있다. 또한 비만은 심리적으로나, 사회적으로 개인을 위축시킬 뿐만 아니라, 불안, 우울증 등을 나타내기도 하고, 비만 그 자체도 질병이 되지만, 고콜레스테롤 혈증, 지방간, 비정상 간 기능 장애, 협심증, 심근경색증, 동맥경화증, 죽상경화증, 관상동맥 심실환, 뇌졸중, 고혈압, 당뇨병, 고 인슐린 혈증, 성장호르몬 분비 저하, Pickwick 증후군 및 풍풍 등 성인병의 위험을 증가시키는 요인으로 지적되고 있다⁹⁾. 따라서 비교적 부작용이 적으며, 장기간 복용이 가능한 천연물 유래의 비만 치료제의 개발이 필요한 실정이다. 이와 같이 비만은 최근 들어 경제적 성장과 더불어 양질의 단백질이나 지방식으로 주식이 변화함에 따라 날로 늘어가는 경향이 있어서, 동서의학 양방면에서 모두 중요하게 다루어지는 질환이 되었다. 따라서, 임상에서 비만치료를 활용하고 있는 體減補血安神湯의 비만치료에서의 기전과 그 가능성을 밝혀보고자 하였다. 본 실험에 사용된 체감보혈안신탕은 薏苡仁, 山藥, 白茯苓, 龍眼肉, 當歸, 白朮, 麥門冬, 柏子仁, 酸棗仁, 澤瀉, 豬苓, 黃芩, 熟地黃, 紅花, 蘇木, 木通, 遠志 및 五味子の 총 18종의 생약 복합처방으로 利水를 주로 하면서 補陰血, 安神, 活血하는 처방이며, 현재 임상에서 비만 치료의 목적으로 사용되고 있다²²⁾.

한의학적 비만의 치료법을 살펴보면, 金과 宋 등²³⁾은 肥滿의 治法을 補氣健脾, 化濕利水去痰, 通腑消導, 活血通絡 등으로 요약하고 있다. 趙와 金²⁴⁾은 비만의 치료법을 고찰한 결과, 虛證인 경우에는 健脾, 益氣, 補腎, 溫陽, 養陰하는 治法을 주로 응용하고, 實證인 경우에는 祛濕 (化濕), 化痰 (去痰), 利水, 消導, 活血化痰 및 通腑하는 治法이 주로 이용되며, 그 외에 疏肝利膽, 升降三焦하는 治法을 응용하는 것으로 밝혔으며, 그 중에서도 虛證에서는 健脾法, 實證인 경우에는 祛濕除痰法이 주로 응용된다고 하였다. 실험적인 선행연구²⁵⁻²⁹⁾를 바탕으로 본 연구에서는 비만 모델 중 사람의 폐경기 이후에 주로 관찰되는 비만에 대한 체감보혈안신탕의 효과를 관찰하기 위하여 난소적출로 유발된 rat의 비만 모델에서 한 달간 125, 250 및 500mg/kg의 추출물을 경구투여한 후 체중의 변화, 신장주위, 복벽 및 회음부 피하지방 무게의 변화, 이들 지방조직의 조직학적 변화 및 지방세포의 수와 직경의 변화를 관찰하였다. 난소적출시 체중의 증가에 대해, Shinoda 등¹²⁾은 난소적출에 의해 현저한 체중의 증가가 관찰되며, 이러한 체중의 증가는 estrogen 유도체인 estradiol의 투여에 의해 경감되나, 물리적인 운동에 의해 감소되지는 않는다고 하였다. 또한 Kimura 등¹³⁾은 양쪽 난소를 적출한 rat에서 현저한 체중 증가가 관찰되며, 이는 뇌에서 leptin 수용체의 발현율이 감소되는 것과

직접적인 연관이 있다고 하였고, Martin 등³⁰⁾ 역시 거세 수술에 의해 유발되는 체중 증가는 혈중 leptin 함량과 직접적인 관련이 있다고 하며, 난소적출 또는 거세 수술에 의해 유발되는 비만은 leptin과 직접적인 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이외에도 난소적출시 현저한 체중증가가 초래된다는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이다²¹⁾. Marin-Bivens와 Olster³¹⁾는 비만시 증가된 체중이 Opioid receptor 차단제의 투여에 의해 다시 감소된다고 하였으며, Kurachi 등¹⁷⁾은 난소적출에 의해 유발된 체중 증가가 epidermal growth factor 길항제에 의해 감소된다고 보고하였다. 따라서 비만 치료제의 약효를 평가하는데 있어서 체중의 변화는 하나의 중요한 지표가 될 것으로 생각된다. 본 연구에 있어서도 이전의 보고들^{12,13,17,21,30)}과 유사하게 난소적출 6주 후 현저한 체중의 증가가 관찰되었다. 그러나 체감보혈안신탕을 투여한 군에서는 대조군에 비해 유의성 있는 체중 감소가 용량 의존성으로 관찰되었으며, 실험 기간동안의 증체량 역시 대조군에 비해 용량 의존성으로 감소하여, 체감보혈안신탕이 비만에 매우 효과적일 것으로 관찰되었다.

한편 난소적출시 지방 무게의 변화에 대해, Shinoda 등¹²⁾은 양쪽 난소를 적출한 rat에서 장간막 (Mesentery) 및 피하 지방의 무게가 유의성 있게 증가되며, 이러한 지방 무게의 증가는 estrogen 및 물리적 운동을 실시한 군에서 현저히 감소된다고 하여, 비만 시 이들 estrogen 및 물리적 운동이 매우 유효한 효과를 나타낼 것으로 예측하였다. 또한 Martin 등³⁰⁾도 난소적출을 실시한 고양이에서 현저한 체지방의 증가가 초래된다고 하였으며, Sowers 등³¹⁾은 난소의 기능이 저하된 경우 현저한 지방 축적이 관찰된다고 하였고, 난소적출 시 초래되는 지방의 증가는 estrogen 투여에 의해 감소된다고 하였다^{33,34)}. 특히 Kurachi 등¹⁷⁾은 난소적출 마우스에서 장간막, 자궁주위 및 피하지방의 무게가 현저히 증가되며, 이러한 지방 무게의 증가는 epidermal growth factor 길항제의 투여에 의해 경감된다고 하였고, Clark와 Tarttlin³⁵⁾은 난소적출에 의해 지방의 분포가 피하 쪽으로 현저히 증가된다고 보고하는 등, 난소적출로 유발되는 비만의 경우, 지방 무게의 증가가 하나의 중요한 지표가 될 것으로 생각되며, 이러한 지방 무게의 변화가 비만 치료제의 약효를 평가하는데 있어서 매우 중요한 지표가 되는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 이전의 보고들^{12,17,30,32-35)}과 유사하게 난소적출 군에서는 신장주위, 복벽 및 회음부 피하지방의 절대 및 상대 증량치의 현저한 증가가 관찰되었다. 그러나, 체감보혈안신탕을 투여한 실험군에서는 이들 지방의 절대 및 상대 증량치의 감소가 유의성 있게 용량 의존성으로 관찰되어, 체감보혈안신탕이 비만에 매우 효과적일 것으로 관찰되었다. 비만의 척도로 지방세포는 매우 중요한 지표가 되며³⁶⁾, 이는 비만의 가능성과 예방에서 지방세포의 역할이 매우 중요하기 때문이다³⁷⁾. 난소적출로 유발된 비만 시 피하 지방 및 장기 주변에 축적된 지방세포에서 지방세포의 현저한 비대가 관찰된다고 알려져 있으며¹⁷⁾, 지방세포의 이영양증 (lipodystrophy) 및 지방세포의 과증식과 비대가 비만의 직접적인 원인으로 알려져 있고³⁸⁾, Ferrara 등³⁹⁾은 금연시 지방세포의 정상적인 lysis가 감소되며, 이 결과 조직학적으로 지방 세포의

비대가 초래되고 현저한 체중증가가 유발된다고 하였다. 또한 Ghorbani와 Himms-Hagen⁴⁰⁾은 비만에 대한 beta 3-adrenoceptor agonist (CL 316,243)의 효과를 식이성, 노화성 및 유전성 비만 모델에서 평가하고 이 약물에 의해, 여러 가지 비만 모델에서 관찰되는 지방 세포의 크기 증가가 현저히 감소되므로 이 약물이 비만 치료에 매우 효과적이라고 보고하였고, Gurr 등⁴¹⁾은 비만 동물에서 지방세포의 크기를 측정된 결과 지방세포의 수적 증가보다는 크기의 증가 즉, 세포 비대가 초래된다고 하였으며, Hausamn과 Martin⁴²⁾은 돼지의 지방세포 크기가 연령에 따라 증가되며, 비만시에도 증가된다고 하여, 비만 시 지방세포의 크기 및 수적 변화는 하나의 중요한 지표가 되는 것으로 알려져 있다. 본 실험의 결과 이전의 보고들^{17,38-42)} 과 유사하게 조직학적으로 난소적출 군에서는 현저한 지방세포의 비대가 관찰되었으며, 단위 면적당 지방세포의 감소 및 직경의 현저한 증가가 관찰되었다. 그러나 체감보혈안신탕을 투여한 실험군에서는 이들 지방의 조직학적 변화, 크기 및 수적 변화가 용량 의존성으로 경감되어 체감보혈안신탕이 비만에 매우 효과적인 것으로 관찰되었다.

이상에서 체감보혈안신탕은 난소적출로 유발되는 estrogen 결핍성 비만에 매우 효과적인 것으로 생각되나, 다른 종류의 비만에서도 이와 유사한 효과를 나타낼 지는 의문이다. 따라서 다른 다양한 모델에서의 효과 평가가 이루어져야 할 것으로 생각되며, 또한 최근 문제시되고 있는 독성학적 측면에서의 평가가 이루어져야 적당한 용량 선정이 이루어질 것으로 생각된다.

결 론

비만치료제에 응용되는 체감보혈안신탕의 효과 및 작용기전을 비만 모델 중 사람의 폐경기 이후에 주로 관찰되는 estrogen 결핍성 비만에 대한 효과를 관찰하기 위하여, 난소적출로 유발된 rat의 비만 모델에서 한 달간 125, 250 및 500mg/kg의 추출물을 경구로 투여한 후, 체중의 변화, 신장주위, 복벽 및 회음부 피하지방 무게의 변화, 이들 지방조직의 조직학적 변화 및 지방세포의 수와 직경의 변화를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

난소적출 후, 무처치 대조군에서는 현저한 체중의 증가가 관찰되었으며, 약물 투여기간동안의 증체량 역시 현저히 증가되었다. 그러나, 체감보혈안신탕을 투여한 실험군에서는 대조군에 비해 유의성 있는 체중 감소가 용량 의존성으로 관찰되었으며, 실험 기간동안의 증체량 역시 대조군에 비해 용량 의존성으로 감소하였다. 난소적출 후, 무처치 대조군에서는 신장주위, 복벽 및 회음부 피하지방의 절대 및 상대 증량치의 현저한 증가가 관찰되었으나, 체감보혈안신탕을 투여한 실험군에서는 이들 지방의 절대 및 상대 증량치의 감소가 유의성 있게 용량 의존성으로 관찰되었다. 난소적출 후, 무처치 대조군에서는 신장주위, 복벽 및 회음부 피하지방 조직에서 현저한 지방세포의 비대 및 이에 따른 결합조직의 상대적인 양적 감소가 조직학적으로 관찰되었으나, 체감보혈안신탕을 투여한 실험군에서는 이러한 조직학적 변화가 유의성 있게 용량 의존성으로 경감되어 관찰되었다. 난소적출

후, 무처치 대조군에서는 신장주위, 복벽 및 회음부 피하지방 조직에서 단위 면적당 지방세포의 수적 감소가 관찰되었으나, 체감보혈안신탕을 투여한 실험군에서는 대조군에 비해 이러한 수적 감소가 유의성 있게 용량 의존성으로 증가되어 관찰되었다. 난소적출 후, 무처치 대조군에서는 신장주위, 복벽 및 회음부 피하지방 조직에서 지방세포의 직경이 현저히 증가되었으나, 체감보혈안신탕을 투여한 실험군에서는 대조군에 비해 이러한 직경 증가가 유의성 있게 용량 의존성으로 감소되어 관찰되었다.

이상에서 체감보혈안신탕은 난소적출로 유발되는 estrogen 결핍성 비만에 매우 효과적인 것으로 생각되며, 기타 다른 원인으로 유발된 비만에서도 이와 유사한 효과를 나타낼지에 대해서는 좀 더 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Diehle HS, W Darlynple, Obesity and Digestive disorder and disease, p 65-68, McGraw-Hill, New York, 1973.
2. 이홍규:비만과 관련된 질환, 한국영양학회지, 23:341-346, 1990.
3. 허수영, 강효신 : 비만의 동서의학적 고찰과 치료, 한방재활 의학회지, 7:272, 1997.
4. 조여원, 홍주영, 이혜원, 이승립, 체중조절을 위한 영양교육 프로그램의 교육효과에 관한 기초연구, 대한비만학회지, 4(1), 23-32, 1995.
5. 박혜순, 조홍준, 김영식, 김철준 : 성인의 비만과 관련된 질환, 가정의학회지, 13:344-353, 1992.
6. Margareto, J., Rivero, I., Monge, A., Aldana, I., Marti, A., and Martinez, J. A. : Changes in UCP2, PPARgamma2, and c/EBPalph gene expression induced by a neuropeptide Y (NPY) related receptor antagonist in overweight rats. Nutr. Neurosci., 5:13-17, 2002.
7. Kobayashi, Y., Nakano, Y., Kizaki, M., Hoshikuma, K., Yokoo, Y., and Kamiya, T. : Capsaicin-like anti-obese activities of evodiamine from fruits of Evodia rutaecarpa, a vanilloid receptor agonist. Planta. Med., 67:628-633, 2001.
8. Masaki, T., Yoshimatsu, H., Chiba, S., Watanabe, T., Sakata, T. : Central infusion of histamine reduces fat accumulation and upregulates UCP family in leptin-resistant obese mice. Diabetes, 50:376-384, 2001.
9. Murase, T., Mizuno, T., Omachi, T., Onizawa, K., Komine, Y., Kondo, H., Hase, T., and Tokimitsu, I. : Dietary diacylglycerol suppresses high fat and high sucrose diet-induced body fat accumulation in C57BL/6J mice. J. Lipid Res., 42:372-378, 2001.
10. Hashimoto, K., Nagao, Y., Ida, K., Takeda, M., Murakami, N., Kato, K., and Mizota, M. : Improvement of metabolic disorders and visceral fat obesity by the beta 3-adrenoceptor agonist (R*,R*)-(+/-)-methyl-4-[2-[2-hydroxy-2-(3-chlorophenyl) ethylamino]propyl]-phenoxyacetate

- hydrobromide (BRL35135A) in genetically obese rodents. *Biochem. Pharmacol.*, 52:1529-1535, 1996.
11. Bray, G. A. : Genetic, hypothalamic and endocrine features of clinical and experimental obesity. *Prog. Brain Res.*, 93:333-341, 1992.
 12. Shinoda, M., Latour, M. G., and Lavoie, J. M. : Effects of physical training on body composition and organ weights in ovariectomized and hyperestrogenic rats. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 26:335-343, 2002.
 13. Kimura, M., Irahara, M., Yasui, T., Saito, S., Tezuka, M., Yamano, S., Kamada, M., and Aono, T. : The obesity in bilateral ovariectomized rats is related to a decrease in the expression of leptin receptors in the brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 290:1349-1253, 2002.
 14. Harper, E. J., Stack, D. M., Watson, T. D., Moxham, G. J. Effects of feeding regimens on bodyweight, composition and condition score in cats following ovariectomy. *Small Anim. Pract.*, 42:433-438, 2001.
 15. Szabo, J., Ibrahim, W. H., Sunvold, G. D., Dickey, K. M., Rodgers, J. B., Toth, I. E., Boissoneault, G. A., and Bruckner, G. G. : Influence of dietary protein and lipid on weight loss in obese ovariectomized cats. *Am. J. Vet. Res.*, 61:559-565, 2000.
 16. Yoneda, N., Saito, S., Kimura, M., Yamada, M., Iida, M., Murakami, T., Irahara, M., Shima, K., and Aono, T.: The influence of ovariectomy on ob gene expression in rats. *Horm. Metab. Res.*, 30:263-265, 1998.
 17. Kurachi, H., Adachi, H., Ohtsuka, S., Morishige, K., Amemiya, K., Keno, Y., Shimomura, I., Tokunaga, K., Miyake, A., and Matsuzawa, Y. : Involvement of epidermal growth factor in inducing obesity in ovariectomized mice. *Am. J. Physiol.*, 265:E323-331, 1993.
 18. Wronski, T. J., Schenck, P. A., Cintron, M., and Walsh, C. C. : Effect of body weight on osteopenia in ovariectomized rats. *Calcif. Tissue Int.*, 40:155-159, 1987.
 19. Eng, R., Gold, R. M., Wade, G. N. : Ovariectomy-induced obesity is not prevented by subdiaphragmatic vagotomy in rats. *Physiol. Behav.*, 22:353-356, 1979.
 20. Iaroshevskii, I. A., and Cherednichenko, L. K.: Adipose tissue sensitivity to insulin in obese ovariectomized rats. *Probl. Endokrinol. (Mosk)*, 22:87-91, 1976.
 21. Chen, Y., and Heiman, M. L. : Increased weight gain after ovariectomy is not a consequence of leptin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280:E315-322, 2001.
 22. 康秉秀, 高雲彩, 金先熙, 盧昇鉉, 朴涵基, 徐富一 : 本草學. 訂正4版. 서울: 永林社. pp. 344-345, 1998.
 23. 金貞娟, 宋勇善: 肥滿에 대한 東西醫學的 考察. 東醫物理療法科學會誌. 3:299-314, 1993.
 24. 趙洪健, 金炳卓: 肥滿症의 原因과 病機 및 治法에 關한 文獻的 考察. 大田大論文集. 1:61-71, 1992.
 25. 김상찬, 권영규, 김연섭, 변성희: 비만치료에 대한 한약의 효능연구(VII), 동의생리병리학회지, 16(5):1001-1008, 2002.
 26. 김연섭, 변성희, 서부일, 김상찬, 국만, 조응행: 비만치료에 대한 한약의 효능연구(II), 대한본초학회지, 15(1):73-82, 2000.
 27. 김연섭, 변성희, 김상찬, 국만, 조응행: 비만치료에 대한 한약의 효능연구(IV), 대한본초학회지, 15(2):37-43, 2002.
 28. 변성희, 서부일: 비만치료에 대한 한약의 효능연구(I), 대한한의학회지, 21(1):3-10, 2000.
 29. 변성희, 김상찬: 비만치료에 대한 한약의 효능연구(III), 동의생리병리학회지, 15(2):311-317, 2001.
 30. Martin, L., Siliart, B., Dumon, H., Backus, R., Biourge, V., and Nguyen, P.: Leptin, body fat content and energy expenditure in intact and gonadectomized adult cats: a preliminary study. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)*, 85:195-199, 2001.
 31. Marin-Bivens, C. L., and Olster, D. H. : Opioid receptor blockade promotes weight loss and improves the display of sexual behaviors in obese Zucker female rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 63:515-520, 1999.
 32. Sowers, M., Beebe, J., McConnell, D., Randolph, J., and Jannausch, M. : Testosterone concentrations in women aged 25-50 years: associations with lifestyle, body composition, and ovarian status. *Am. J. Epidemiol.*, 153:256-264, 2001.
 33. Pellemounter, M. A., Baker, M. B., and McCaleb, M. : Does estradiol mediate leptin's effects on adiposity and body weight? *Am. J. Physiol.*, 276:E955-963, 1999.
 34. Picard, F., Deshaies, Y., Lalonde, J., Samson, P., Labrie, C., Belanger, A., Labrie, F., and Richard D. : Effects of the estrogen antagonist EM-652.HCl on energy balance and lipid metabolism in ovariectomized rats. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 24:830-840, 2000.
 35. Clark, R. G., Tarttelin, M. F. : Some effects of ovariectomy and estrogen replacement on body composition in the rat. *Physiol. Behav.*, 28:963-969, 1982.
 36. Sallade, J. A. : comparison of the psychological adjustment of obese versus nonobese children. *J. Psychosom. Res.*, 7:89-96, 1973.
 37. Knittle, J. L., Hirsch, J. : Effect of early nutrition on the development of the rat epidymal fat pads cellularity and metabolism. *J. Clin. Invest.* 47:2091-2098, 1968.
 38. Koutnikova, H., and Auwerx, J. : Regulation of adipocyte differentiation. *Ann. Med.*, 33:556-561, 2001.
 39. Ferrara, C. M., Kumar, M., Nicklas, B., McCrone, S., and Goldberg, A. P. : Weight gain and adipose tissue metabolism after smoking cessation in women. *Int. J. Obes.*

- Relat. Metab. Disord., 25:1322-1326, 2001.
40. Ghorbani, M., and Himms-Hagen, J. : Treatment with CL 316,243, a beta 3-adrenoceptor agonist, reduces serum leptin in rats with diet- or aging-associated obesity, but not in Zucker rats with genetic (fa/fa) obesity. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 22:63-65, 1998.
41. Gurr, M. I., Jung, R. T., Robinson, M. P., and James, W. P. : Adipose tissue cellularity in man: the relationship between fat cell size and number, the mass and distribution of body fat and the history of weight gain and loss. Int. J. Obes. 6:419-436, 1982.
42. Hausman, G. J., and Martin, R. J. : Subcutaneous adipose tissue development in Yorkshire (lean) and Ossabaw (obese) pigs. J. Anim. Sci. 52:1442-1449, 1981.