

麻黃蒲黃湯이 비만생쥐의 비만유전자 및 관련인자에 미치는 영향

송인선 · 송태원 · 오민석*

대전대학교 한의과대학 한방재활의학교실

Effects of Mahwangpohang-tang on the Expression of Obesity-Related Genes and Cytokines in Obesity Mice

In Sun Song, Tae Won Song, Min Suck Oh*

Department of Oriental Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University

In this study, the aim was to investigate the effect of Mahwangpohang-tang on the expression of obesity-related genes and cytokines in high fat diet induced obesity mice. In order to investigate the effects of Mahwangpohang-tang(MHPH) on the obesity-related genes and cytokines, C57BL/6 mice were fed with high fat diet. C57BL/6 mice were divided into three groups and fed for 13weeks. Body weight change, diet intake change, final increase of body weight, the ratio of the adipocyte in body weight, the expression of leptin gene in primary adipocytes, the expression of UCP-2 in primary adipocytes, the production change of TNF- α and leptin in primary adipocytes, the expression of leptin in adipocytes tissue. The body weight of Mahwangpohang-tang(MHPH) intake mice was significantly lower than high fat diet group. The amount of the adipocyte in body weight was decreased significantly. In primary adipocytes, leptin gene expression and the expression of UCP-2 did not change significantly. In primary adipocytes, the amount of TNF- α was significantly decreased at dose of 100 μ g/ml density. In adipocytes tissue, the expression of leptin did not change significantly. These results suggest that MHPH may inhibit the expression of obesity-related genes and cytokines in high fat diet induced obesity mice

Key words : Mahwangpohang-tang, adipocyte, leptin, UCP-2, TNF- α

서 론

비만은 현대사회에서 열량의 과섭취와 소비의 불균형으로 발생하는 대사성질환이며, 지방조직의 증가상태로 정의된다. 심혈관계, 당뇨, 고혈압 및 암, 근골격계 질환의 합병증을 유발시킬 수 있는 위험한 질병의 원인으로 알려져 사회문제의 하나로 주목받고 있다²⁾.

최근 우리나라의 식생활이 서구화됨에 비만이 사회적인 문제로 대두되고 있다³⁾. 1995년~2000년 사이에 한국인의 비만유병률은 급격히 증가하고 있으며, 교육수준이 낮을수록 비만유병률이 높은 경향을 보이고 있다⁴⁾.

한의학에서의 肥滿의 原因에는 膏粱珍味와 甘味の 過多攝取, 氣虛, 濕, 痰, 熱, 七情, 外感濕邪, 先天稟賦 등이 있으며^{5,6)}, 治法에는 補氣健脾, 祛濕化痰利水, 活血通絡 등의 方法을 활용하고 있다⁷⁾. 서양의학에서의 肥滿의 原因에는 유전적인 원인, 환경적인 원인, 심리적인 원인, 에너지대사의 불균형 등이 있으며 治療方法에는 식사요법, 운동요법, 행동요법, 약물요법, 수술요법 등이 있다⁸⁾.

한의학에서의 비만에 대한 실험적 연구에 활용된 처방으로는 이⁹⁾의 太陰調胃湯, 신¹⁰⁾의 太陰調胃湯, 신¹¹⁾의 調胃升清湯, 김¹²⁾의 寒多熱少湯, 이¹³⁾의 太陰調胃湯, 장¹⁴⁾의 加味麻杏甘石湯, 박¹⁵⁾의 體減大補湯, 모¹⁶⁾의 減肥1號方 등이 있었다. 麻黃湯¹⁷⁾에서 桂枝와 甘草를 去하고 蒲黃¹⁸⁾과 黃芩¹⁹⁾을 가한 麻黃蒲黃湯에 대한 연구는 없었다.

이에 著者は 고지방 사료의 섭취로 유발된 생쥐를 이용하여

* 교신저자 : 오민석, 청주시 상당구 용담동 173-9 대전대 청주한방병원

· E-mail : ohmin@dju.ac.kr, · Tel : 043-229-3700

· 접수 : 2005/05/26 · 수정 : 2005/06/27 · 채택 : 2005/08/01

체중과 식이량 측정, 혈액학적 검사, 비만 유전자의 발현 측정, 지방세포의 조직학적 변화를 분석한 결과 유의한 효과가 있다는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험방법

1. 재료

1) 동물 및 사료

본 실험을 위하여 사용된 C57BL/6 생쥐(♀, 30마리, 20~24g)는 한국생명공학연구원에서 분양받아 고형사료(삼양사)와 고지방사료(Bio-serv, USA)를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하고 실온 22±2℃를 유지하여 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 일반 사료와 고지방 사료의 kg당 조성의 내용과 분량은 다음과 같다(Table 1, 2).

Table 1. The Components of Normal Diet

Components	%
Protein	22.1%
Fat	8.0%
Fiber	5.0%
Ash	8.0%
Calcium	0.6%
Phosphorus	0.4%

Table 2. The Components of High Fat Diet

Components	%
Casein, High protein	26.0%
DL-Methionine	0.4%
Sucrose	16.2%
Corn Starch	16.0%
Beef Tallow	30.0%
Cellulose	5.0%
Mineral Mix, AIN-76	4.5%
Calcium Carbonate	0.4%
Vitamin Mix, Teklad	1.3%
Choline Dihydrogen Citrate	0.2%

2) 약제

본 실험에 사용한 마황포황탕(MHPH)의 내용과 용량은 다음과 같다(Table 3).

Table 3. The Compositions of Mahwangpohang-tang (MHPH)

韓藥名	生藥名	用量(g)
麻黃	<i>Ephedra sinica stapf.</i>	12g
杏仁	<i>Armeniaca Semen</i>	12g
黃芩	<i>Scutellaria baikalensis George</i>	12g
蒲黃	<i>Typhae Pollen</i>	12g
Total amount		48g

2. 방법

1) 검액의 조제

마황포황탕(MHPH) 2첩에 증류수 1,300ml을 넣어 2시간 동안 가열 후 여과액을 얻어 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하였다. 농축된 용액을 freeze dryer로 동결 건조하여 1첩당 9.6g의 분말을 얻었다. 얻어진 분말은 냉동고에서 보관하며 필요한 농도로 생리식염수에 희석하여 사용하였다.

2) 사료의 식이와 검액의 투여

실험은 정상사료 1개군(정상군), 고지방 사료 1개군(대조군), MHPH(실험군)으로 하여 13주 동안 자유식이하였다. 검액의 경우 투여는 대조군 및 정상군, 실험군으로 나누어 대조군과 정상군은 증류수를, 실험군은 MHPH 추출물을 각각 350 mg/kg의 농도로 물에 타서 13주간 매일 경구 투여하였다.

3) 체중 측정 및 식이량 측정

7일 간격으로 동물의 체중과 식이 섭취량을 0.1g 단위까지 측정하였다. 고지방사료를 13주간 급여하여 체중변화와 식이량을 관찰하였다. 체중기는 Cas 저울을 사용하였다.

4) 혈액학적 분석

혈액학적 분석은 실험 12주차에 실시하였으며 실험전날은 절식케 하여 공복상태를 유지케 하였다.

(1) 지방체조직, 채혈 및 혈청 분리

ether로 마취하여 심장에서 혈액을 채취한 후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 그리고 복강의 지방체조직의 무게를 0.1g 까지 측정하였다.

5) 지방 체세포내 비만 세포 발현량 분석

(1) 지방세포 분리 배양 및 ELISA 측정

① 세포배양

C57BL/6 생쥐에 Fat-diet를 4주간 급여한 후 체중이 약 40g 정도로 증가하면 경추탈골로 치사시킨 후 복강내 지방세포를 분리한다. 조직을 잘게 절편 한 후 2% 우태아 혈청 (fetal bovine serum, FBS)이 포함된 RPMI 1640 배지에 1 mg/ml의 collagenase IV를 가한 용액 15 ml로 37℃, shaking 배양기에서 30분 동안 5회이상 조직을 분해(digestion)하여 지방세포를 분리한다. 분리된 지방세포는 배지로 세척한 후 cell strainer (FALCON)에 통과시켜 세포이외의 분해되지 않은 조직이나 불순물을 제거한다. 이들 세포들로부터 ACK 용액을 37℃에서 5분 동안 처리하여 적혈구를 용해시키고 다시 배지로 세척한 후 0.04% trypan blue로 염색한 후 세포수를 측정한다. 지방세포를 10% FBS-DMEM 배지에 7일간 배양한 후 지방세포를 분리하여 24 well plate에 5×10⁵세포씩 분주한다. 배양한 후 MHPH (100 µg/ml, 10 µg/ml, 1 µg/ml)를 처리하고 48 시간 배양하였다.

② TNF-α 그리고 Leptin의 생산량 분석

TNF-α 그리고 Leptin의 배양상등액내의 측정은 enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA, Endogen, USA)로 생산량을 분석하였다. 각 well에 배양상등액 100 µl씩 분주하고, 1 시간 동안 실온에서 방치한 후 2회 washing 완충용액으로 세척한 다음 antibody Avidin-HRP conjugated 100 µl를 처리하고 1 시간 실온에서 방치한 후 다시 세척하였다. TMB 기질을 100µl씩

분주하고 암소에서 30 분간 방치한 후 50 μ l의 stop 용액을 처리한 후 ELISA leader 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

(2) 지방조직내 Leptin 발현량 조사

① 지방세포의 분리와 RNA 추출

C57BL/6 생쥐를 처사시킨 후 복강내의 지방세포를 떼어내어 액체 질소를 이용하여 균질화한 후 RNAzolB 700 μ l씩 첨가하여 세포막을 터트린 후, RNAzolB의 1/10 양에 해당하는 CHCl₃ (chloroform)을 넣은 후 15 초간 vortex로 혼합하고 얼음에서 15분간 방치하였다. 4 $^{\circ}$ C 13,000rpm에서 15분간 원심 분리한 후 상층액을 취하여 동량의 iso-propanol과 혼합하여 다시 15분간 원심 분리하여 상층액을 제거하고 1ml의 70% EtOH을 넣고 washing한 후 상온에서 건조시켰다. 추출한 total RNA는 diethyl pyrocarbonate (DEPC)를 처리한 20 μ l의 증류수에 녹여 RT-PCR에 사용하였다.

② 역전사-중합효소 연쇄반응 (RT-PCR)

역전사 (reverse transcription) 반응은 준비된 total RNA 3 μ g을 75 $^{\circ}$ C에서 5분 동안 변성 (denaturation)시키고, 이에 2.5 μ l 10mM dNTPs mix, 1 μ l random sequence hexanucleotides (25pmole / 25 μ l), RNA inhibitor로서 1 μ l RNase inhibitor (20U/ μ l), 1 μ l 100mM DTT, 4.5 μ l 5 \times RT buffer (250mM Tris-HCl, pH 8.3, 375mM KCl, 15mM MgCl₂)를 가한 후, 1 μ l의 M-MLV RT (200U/ μ l)를 다시 가하고 DEPC 처리된 증류수로서 최종 부피가 20 μ l가 되도록 하였다. 이 20 μ l의 반응 혼합액을 잘 섞은 뒤 37 $^{\circ}$ C 항온 수조에서 1시간 동안 반응시켜 first-strand cDNA를 합성한 다음, 95 $^{\circ}$ C에서 5분 동안 방치하여 M-MLV RT를 불활성화 시킨 후 합성이 완료된 cDNA를 polymerase chain reaction (PCR)에 사용하였다.

③ cDNA PCR

합성된 cDNA 중 1 μ l를 사용하여 20 μ l의 PCR 반응액 (10mM Tris-Cl, pH 8.3, 50mM KCl, 1.5mM MgCl₂, 7.5mM 4 NTPS, 20pmoles sense, antisense primers, 2 units Taq polymerase)을 제조하였다. PCR 반응액은 Turbo Thermocycler system을 사용하여 pre-denaturation 3분, denaturation 94 $^{\circ}$ C, 1분; annealing 55 $^{\circ}$ C, 1분; extension 72 $^{\circ}$ C, 1분 조건에서 30회 반복하였다. 각 primer의 특성에 따라서 annealing 온도를 변화시켰으며 반응 산물은 1% agarose gel에서 전기 영동하여 분석하였다.

6) 통계처리

실험 결과는 SPSS 11.0의 unpaired student's T-test를 사용하여 통계처리 하였으며 P<0.05, P<0.01 및 P<0.001 수준에서 유의성을 검정하였다.

결 과

1. 체중 변화에 미치는 영향

대조군의 체중 변화는 지속적인 증가를 나타내어 13주에는 48.1g \pm 0.5g으로 나타났고, MHPH 투여군은 4주까지는 동일한 양상으로 진행되다가, 6주부터는 대조군에 비하여 큰 폭으로 감소하여 13주에는 40.7g \pm 1.5g으로 나타났다(Fig. 1).

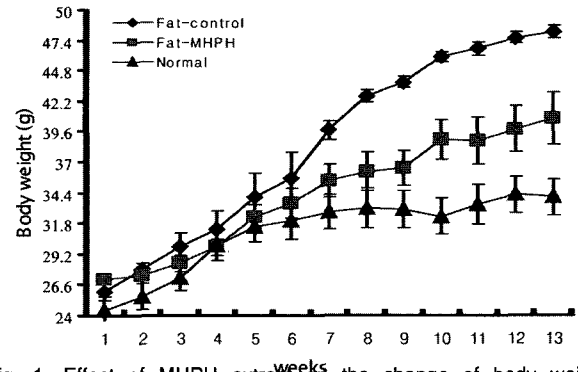


Fig. 1. Effect of MHPH extract on the change of body weight change in high fat diet-induced obesity mice. C57BL/6 mice were fed high fat diet containing MHPH extract for 13 weeks. The change of body weight was measured at every 2 day. Normal group received conventional food that contains low fat. Ten mice were used for each experimental group. Data are represented as the mean \pm SE.

2. 최종 체중 증가량에 미치는 영향

정상군은 실험 시작된 시점에 비해 9.9g \pm 2.1g이 증가하였고, 대조군은 22.1 \pm 3.2g이 증가하였다. 이에 비해 MHPH 투여군은 13.6 \pm 1.5g로 증가대조군에 비하여 큰 폭의 감소를 나타내었다(Fig. 2).

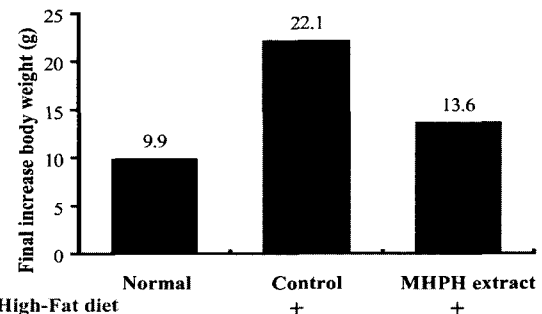


Fig. 2. Effect of MHPH extract on the body weight of high fat diet-induced obesity mice. C57BL/6 mice were fed high fat diet containing MHPH extract for 13 weeks. At the end of experimental treatment, the increase of body weight was measured. Normal group received conventional food that contains low fat. Ten mice were used for each experimental group. Data are represented as the mean \pm SE.

3. 체중내 adipocyte 증량에 미치는 영향

체중내 adipocyte 증량은 정상군이 0.435g \pm 0.24g로 나타났고, 대조군은 5.175 \pm 0.43g로 나타나 큰폭으로 증가하였고, MHPH 투여군은 1.266 \pm 0.36g로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(p<0.001) 감소를 나타내었다(Fig. 3).

4. Primary adipose cell에서 유전자발현에 미치는 영향

1) Leptin 발현에 미치는 영향

Primary adipose cell에서 Leptin 발현에 미치는 영향에서는 정상군 HT 값이 12, 대조군은 HT 값이 205로 나타나 큰 폭으로 증가하였으나, MHPH 투여군 100, 10, 1 μ g/ml 농도에서는 각각 18, 189, 204으로 HT 값이 나타나 대조군에 비하여 농도 의존적으로 감소하였으며, 100 μ g/ml 농도에서는 큰 폭의 감소가 나타났다(Fig. 4).

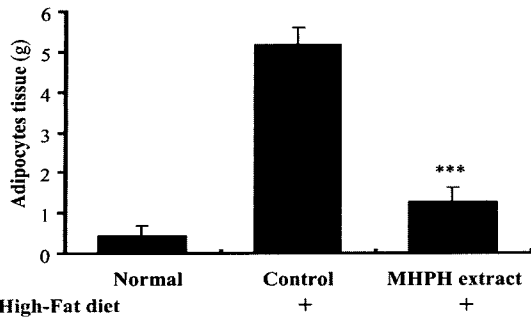


Fig. 3. Effect of MHPH extract on the weight of adipocyte in high fat diet-induced obesity mice. C57BL/6 mice were fed high fat diet containing MHPH extract for 13 weeks. The weight of adipocyte was measured at the end of experimental treatment. Normal group received conventional food that contains low fat. Ten mice were used for each experimental group. Data are represented as the mean \pm SE. Statistical analysis was performed using student's T-test (** $p < 0.001$).

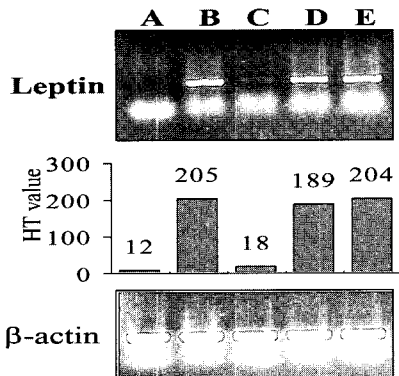


Fig. 4. Effects of Mahwangpohang (MHPH) on the Leptin mRNA gene expression in primary adipocytes isolated from Fat-diet C57bl/6 mice. Primary adipocytes were isolated from the fat tissue of high fat-diet induced obesity mice. Cells were treated with MHPH in a concentration-dependent manner. Total RNA was isolated and then used for reverse transcription (RT). Using RT mixture, PCR was performed with Leptin specific primer. PCR products were electrophoresed in 1.2% agarose gel. HT value was normalized to Leptin level. (A) normal, (B) high fat diet group, (C) 100 mg/ml of MHPH, (D) 10mg/ml of MHPH, (E) 1mg/ml of MHPH

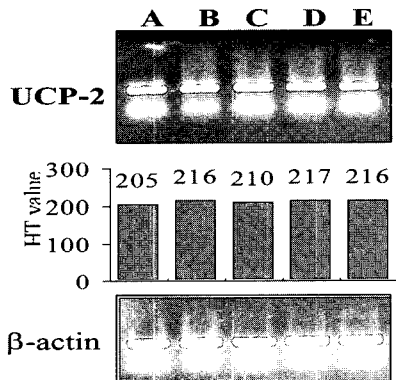


Fig. 5. Effects of Mahwangpohang (MHPH) on the UCP-2 mRNA gene expression in primary adipocytes isolated from Fat-diet C57bl/6 mice. Primary adipocytes were isolated from the fat tissue of high fat-diet induced obesity mice. Cells were treated with MHPH in a concentration-dependent manner. Total RNA was isolated and then used for reverse transcription (RT). Using RT mixture, PCR was performed with UCP-2 specific primer. PCR products were electrophoresed in 1.2% agarose gel. HT value was normalized to UCP-2 level. (A) normal, (B) high fat diet group, (C) 100 mg/ml of MHPH, (D) 10mg/ml of MHPH, (E) 1mg/ml of MHPH

2) UCP-2 발현에 미치는 영향

Primary adipose cell에서 UCP-2 발현에 미치는 영향에서는 정상군의 HT 값이 205, 대조군의 HT 값이 216으로 나타났고, MHPH 투여군 100, 10, 1 ug/ml 농도에서는 각각 210, 217, 216으로 나타났(Fig. 5).

3) TNF- α 생성량에 미치는 영향

Primary adipose cell에서의 TNF- α 에 미치는 영향에서, 정상군은 4.8 \pm 1.1 pg/ml, 대조군은 116 \pm 6.3 pg/ml, MHPH 투여군 100, 10, 1 ug/ml 농도에서 72.2 \pm 7.7, 92.5 \pm 6.8, 107 \pm 5.7pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 농도의존적으로 감소하였으며, 특히 100 ug/ml 농도에서는 유의성 있는 결과($p < 0.01$)가 나타났다 (Fig. 6).

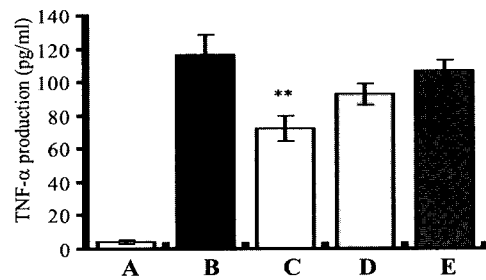


Fig. 6. Effects of MHPH extract on the TNF- α production in primary adipocytes isolated from Fat-diet C57bl/6 mice. Primary adipocytes were isolated from the fat tissue of high fat-diet induced obesity mice. Cells were treated with MHPH in a concentration-dependent manner. The TNF- α level in culture supernatants was measured by ELISA. Data are represented as the mean \pm SE of quadruplicated experiment. Statistical analysis was performed using student's T-test (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). (A) normal, (B) high fat diet group, (C) 100 mg/ml of MHPH, (D) 10mg/ml of MHPH, (E) 1mg/ml of MHPH

4) Leptin 생성량에 미치는 영향

Primary adipose cell에서의 Leptin에 미치는 영향에서, 정상군은 82 \pm 5.5pg/ml, 대조군은 957 \pm 44.0pg/ml, MHPH 투여군 100, 10, 1 ug/ml 농도에서 556 \pm 68.0, 638 \pm 22, 826 \pm 17pg/ml로 나타나 10 ug/ml 이상의 농도에서 대조군에 비하여 유의성 있게 ($p < 0.001$, $p < 0.001$) 나타났(Fig. 7).

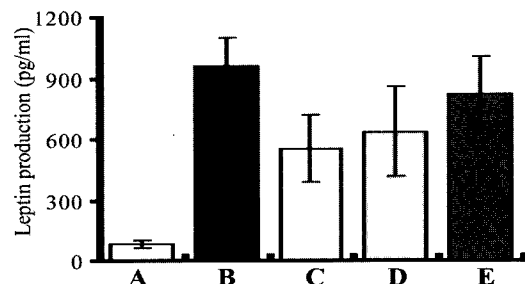


Fig. 7. Effects of MHPH extract on the Leptin production in primary adipocytes isolated from Fat-diet C57bl/6 mice. Primary adipocytes were isolated from the fat tissue of high fat-diet induced obesity mice. Cells were treated with MHPH in a concentration-dependent manner. The Leptin level in culture supernatants was measured by ELISA. Data are represented as the mean \pm SE of quadruplicated experiment. Statistical analysis was performed using student's T-test (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). (A) normal, (B) high fat diet group, (C) 100 mg/ml of MHPH, (D) 10mg/ml of MHPH, (E) 1mg/ml of MHPH

5. Adipocyte tissue에서 유전자발현에 미치는 영향

1) Leptin 발현에 미치는 영향

Adipocytes tissue에서의 Leptin 발현은 정상군이 124, 대조군이 225, MHPH 투여군이 128로 HT 값이 나타났다(Fig. 8).

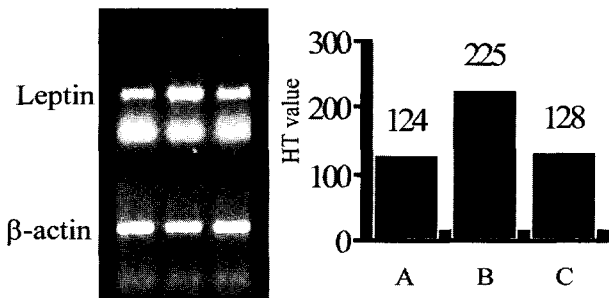


Fig. 8. Effects of MHPH on the obesity Leptin mRNA gene expression in adipocytes tissue in normal and Fat-diet induced C57bl/6 mice. Adipocyte tissues were isolated from normal and high fat-diet induced obesity mice. Total RNA was isolated and then used for reverse transcription (RT). Using RT mixture, PCR was performed with leptin specific primer. PCR products were electrophoresed in 1.2% agarose gel. HT value was normalized to β -actin level. (A) normal, (B) high fat diet group, (C) high fat diet + MHPH

고찰

비만은 심혈관계 질환, 고혈압, 뇌졸중, 당뇨, 여러 종류의 암 등 비전염성 질병의 위험요인으로서 세계적으로 만연되어 있다. 비만은 생활수준의 향상과 함께 식생활이 변화되면서 점차 증가하는 추세에 있어²⁰⁾ 건강의 중요한 문제로 대두되고 있으며 특히 여성들에게 비만과 관련된 질환들이 많이 있는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 최근 우리나라의 식생활이 서구화됨에 비만이 사회적인 문제로 대두되고 있다. 산업화된 국가에서 가장 심각한 영양문제이며 발생률이 계속 증가하고 있다³⁾.

비만은 남성의 경우 체지방량이 체중의 25%이상, 여성의 경우 30% 이상인 경우로 정의된다. 그러나 실제로 체지방량의 측정은 어려워 임상에서 평균체중표, 메트로폴리탄 생명보험회사의 이상체중표를 이용한 브로카 방법, 체질량지수 및 피부두께 측정 등 여러 방법이 이용되어 왔으나 1997년 세계보건기구에 의하여 체질량지수 25~29.9 인 경우 과체중, 30이상인 경우 비만으로 정의되어 전세계적으로 사용되고 있다. 그러나 아시아태평양지역에서 일률적으로 적용하기는 어려워 아시아 태평양지역에서는 다른 기준을 사용하고 있다. 즉 체질량지수 23~24.9를 과체중, 25~29.9를 비만 1도, 30이상을 비만2도로 분류하고 있다⁸⁾.

서양의학적인 비만의 원인에는 유전적인 원인, 환경적인 원인, 심리적인 원인, 에너지대사의 불균형이 있다⁹⁾. 유전적인 원인은 최근 유전자 및 염색체 기술의 발전에 의해 특이형질에서 유전적 이상이 발견되고 있다. 그러나 비만을 일으키는 유전질환은 매우 드문 질환들로서 비만과 함께 다양한 증상이 동반되어 있어 대부분의 질환에서 비만이 증상의 하나로 나타나고 있다. 비만과 관련된 유전자에는 ob유전자와 렙틴수용체유전자, UCP (uncoupling protein)유전자, IRS(Insulin receptor substrate)-1 유

전자, PPARs(Peroxisome proliferator activated receptors) 등이 있다. 환경적 원인에는 식생활 습관이나 문화적, 사회경제적 상태와 연관된 다양한 환경적 요인이 비만에 중요한 역할을 한다. 선진국일수록 사회경제적 지위가 낮을수록 비만의 유병률이 높다는 것은 지위에 따른 음식의 선택 취향이나 음식의 질 등과 연관된 환경적 요인의 더욱 명확한 증거가 될 수 있다. 심리적인 스트레스나 가족구성간의 심리적인 요인은 음식 섭취에 영향을 미친다. 심리적인 문제는 비만의 원인으로 작용하는 것보다 비만으로 발생하는 결과인 경우도 많다. 비만은 에너지 섭취와 소비의 차이에서 발생하는 것보다 이 양자간의 장기적인 활동적인 불균형에 초래된다고 할 수 있다⁸⁾.

한의학에서는 肥滿을 肥, 肥人²²⁾, 肥貴人²³⁾, 肥胖²⁴⁾ 이라고 표현하고 있다. 비만의 원인에 대해서는 황제내경의 《素問·通評虛實論》²⁵⁾에 “肥貴人則膏粱之疾也”라고 하여 고량진미와 감미의 음식을 많이 먹어서 생긴다고 처음으로 언급하였다.

비만의 한의학적 원인을 大別하면 내적요인으로 氣虛의 虛症과 濕, 痰, 熱 등의 實證 및 內傷七情 등이 있고 외적요인으로는 活動減少, 外邪濕邪, 膏粱珍味の 過食, 營養過剩의 원인으로 정리할 수 있다⁶⁾. 비만의 병리를 종합하면 膏粱厚味の 음식을 과식하거나 多食하면 脾胃의 運化作用을 失調케하고 脾胃의 運化기능이 실조되면 熱을 발생하여 津液을 炸하고 陰液이 耗傷하여 飲食을 求하게 되므로 음식섭취가 왕성하게 되어 肥滿이 되는 것을 볼 수 있다. 氣虛하면 運化기능이 무력해져 濕痰이 發生하여 肥滿을 야기하며, 濕痰은 체내의 水液代謝機能이 失調되어 나타나는 병리적 산물임과 동시에 체내의 水液代謝를 실조케하는 요인으로 濕痰이 체내에 형성되면 肥滿을 야기하는 것으로 볼 수 있다⁶⁾.

비만의 양방적인 치료방법에는 食事療法, 運動療法, 行動療法, 藥物療法, 手術療法 등을 사용하고 있다⁹⁾. 食事療法은 비만치료시 가장 어려움을 호소하는 내용 중 하나다. 핵심내용은 에너지 섭취량을 감소시키고 소비량을 증가시키는 것이다. 에너지 섭취량을 감소시키기 위해서는 식사조절이 무엇보다도 중요한데 실제로 식사조절을 하는데 많은 어려움을 따르므로 근본적인 식생활 개선 없이 일시적인 체중감소효과가 있는 방법을 선택하는 일이 많다. 그러나 비만은 만성적인 질환이니 만큼 식사요법 역시 이를 고려하여 체중을 감소시키고 감소된 체중을 지속적으로 유지하는데 초점을 맞추도록 하여야 한다. 食事療法에는 저열량식사(Low calorie diet)²⁶⁾, 초저열량식사(Very Low Calorie Diet)²⁷⁾, 저당질저열량식사, 고당질저열량식사, 순환식식사요법, 알코올식사, 한중류식식사요법 등이 있다. 신체활동은 인간의 역사를 통하여 생활을 유지하기 위한 피할 수 없는 일이다. 운동부족이 비만의 원인이 된다는 사실 또한 잘 알려져 있고 인간은 신체활동을 함으로 유의하게 건강하게 될 수 있다. 비만에서 야기되는 질환이 신체활동이 효과가 있다고 광범위하게 과학적으로 지지되고 있다. 運動療法에는 지속훈련, 반복훈련, 인터벌운동, 인터벌훈련 등이 있다. 行動修整療法²⁸⁾은 비만의 효과적인 치료전략으로 광범위하게 이용되고 있으며 행동요법에 대한 최초의 기술은 30여 년 전에 보고 되었다. 그 접근법은 초기에는 행동수정이라고 불

렀다. 그 후에 이름은 행동수정요법으로 바뀌어 불리게 되었다. 최근에는 사고과정, 태도, 그리고 감정을 바꾸는 전략이 전통적인 행동수정요법에 추가되어 만든 일련의 기법들을 인지행동요법이라고 한다. 행동수정요법의 전략에는 자극조절, 강화, 자기 관찰, 자기관찰, 행동계약, 사회적지지, 체중유지전략 등이 있다. 藥物療法는 미국에서 BMI 30이상이거나 비만관련위험인자나 질병을 가진 BMI 27이상인 환자를 대상으로 한다. 에너지섭취억제제(식욕억제제)에는 대표적으로 시부트라민(Sibutramine : Reductil)²⁹⁾이 있다. 지방흡수억제제에는 올리스타트(Orlistat : Xenical)³⁰⁾가 대표적인 약물이다. 약물치료로 큰 효과를 보지 못한 환자들을 위해 지난 30년 전부터 手術療法이 이용되고 있으며 이에는 Vertical banded gastroplasty³¹⁾가 흔히 사용되며 Gastric by-pass procedure³²⁾도 장기적인 효과를 나타낸다고 받아들여지고 있다.

한의학적인 비만의 치료에는 補氣健脾, 祛濕化痰利水, 活血通絡 등의 방법을 활용하고 있다⁷⁾. 치료방법에는 藥物療法과 體鍼療法, 耳鍼療法, 節食療法, 藥膳療法, 按摩療法, 韓藥蒸氣療法, 電氣脂肪分解鍼法 등이 있다. 藥物療法는 크게 허실을 구별하여 實證에는 防風通聖散, 大柴胡湯, 大承氣湯, 桃核承氣湯 등을 다용하고 虛證에는 防己黃芪湯, 五苓散合九味檳榔湯 등을 사용하고 虛實中間에는 桂枝茯苓丸, 柴胡加龍骨牡蠣湯, 九味半夏湯을 사용한다⁷⁾. 體鍼療法에는 주로 胃經과 脾經을 取穴^{7,33)} 하였으며 常用穴에는 內關, 豐隆, 梁丘, 關元, 足三里, 天樞, 曲池 등이多用되었다. 耳鍼療法는 反射學을 이용한 것으로 刺^{7,34)}는 神門, 胃, 大腸, 內分泌, 肺, 心, 三焦穴 등을 이용하였다. 節食療法이란 공복상태에서의 진단과 치료를 목적으로 일정기간 동안 음식물의 섭취를 중단하는 것을 말하며 일정기간 단식을 행하여 체내의 노폐물을 배출하고 소화기관을 쉬게 하여 소화 및 흡수기능을 새롭게 함과 동시에 각종 질병을 치유할 목적으로 행하는 치료 방법이다. 주로 장 속에 여러 해 동안 쌓인 숙변을 제거하는 것과 동시에 온몸의 조직 속에 쌓인 여러 가지 독소나 세균을 배제하는 적극적인 치료방법이다⁹⁾. 藥膳療法^{7,35)}이란 비만치료에 있어서의 식이요법에 상응하는 것으로 冬瓜粥, 茯苓粥, 薏苡仁粥, 玉粉粥을 응용할 수 있다. 按摩療法는 경락의 주행방향을 따라 按摩, 推拿 등의 방법을 사용하는 것이다. 韓藥蒸氣療法는 비만에 도움이 되는 약재를 선택하여 이를 이용하여 蒸氣浴을 시행하는 것이다. 電氣脂肪分解鍼法은 脂肪層에 長針을 삽입하여 이에 일정한 전류를 흐르게 하여 지방분해를 촉진시키는 치료법이다.

그 동안 한의학에서 비만에 대한 주요 실험적 연구에는 이⁹⁾의 太陰調胃湯, 신¹⁰⁾의 太陰調胃湯, 신¹¹⁾의 調胃升清湯, 김¹²⁾의 寒多熱少湯, 이¹³⁾의 太陰調胃湯, 장¹⁴⁾의 加味麻杏甘石湯, 박¹⁵⁾의 體減大補湯, 모¹⁶⁾의 減肥1號方 등이 있었다. 그러나 麻黃湯¹⁷⁾에서 桂枝와 甘草를 去하고 活血消痰 및 收斂利尿作用이 있는 蒲黃¹⁸⁾과 瀉火燥濕, 利尿解熱作用이 있는 黃芩²⁰⁾을 가한 麻黃蒲黃湯에 대한 연구는 없었다. 이에 著者는 麻黃蒲黃湯이 비만의 치료에 미치는 영향을 실험적으로 규명하기 위하여 고지방 사료의 섭취로 유발된 생쥐를 대상으로 체중과 식이량 측정, 혈액학적 검사, 비만 유전자의 발현 측정 등을 관찰하였다.

체중 변화에 미치는 영향 는 대조군의 체중 변화는 지속적인 증가를 나타내어 13주에는 48.1g±0.5g으로 나타났고, MHPH 투여군은 4주까지는 동일한 양상으로 진행되다가, 6주부터는 대조군에 비하여 큰 폭으로 감소하여 13주에는 40.7g±1.5g으로 나타났(Fig. 1). 최종 체중 증가량에 미치는 영향은 정상군은 실험 시작된 시점에 비해 9.9g±2.1g이 증가하였고, 대조군은 22.1±3.2g이 증가하였다. 이에 비해 MHPH 투여군은 13.6±1.5g로 증가대조군에 비하여 큰 폭의 감소를 나타내었다(Fig. 2). adipocyte는 지방세포로 체중변화와 비만의 지표로 의의가 있다. 체중내 adipocyte 중량은 정상군이 0.435g±0.24g로 나타났고, 대조군은 5.175±0.43g로 나타나 큰폭으로 증가하였고, MHPH 투여군은 1.266±0.36g로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (p<0.001) 감소를 나타내었다(Fig. 3). Primary adipose cell에서 Leptin 발현에 미치는 영향에서는 정상군 HT 값이 12, 대조군은 HT 값이 205로 나타나 큰 폭으로 증가하였으나, MHPH 투여군 100, 10, 1 ug/ml 농도에서는 각각 18, 189, 204으로 HT 값이 나타나 대조군에 비하여 농도 의존적으로 감소하였으며, 100 ug/ml 농도에서는 큰 폭의 감소가 나타났다(Fig. 4). UCP-2 (Uncoupling protein-2)는 미토콘드리아에 있는蛋白質로 미토콘드리아의 ATP 生成과 관계없이 熱을 發生시켜 에너지 消耗를 增加시킨다³⁶⁾. Primary adipose cell에서 UCP-2 발현에 미치는 영향에서는 정상군의 HT 값이 205, 대조군의 HT 값이 216으로 나타났고, MHPH 투여군 100, 10, 1 ug/ml 농도에서는 각각 210, 217, 216으로 나타나 큰차이가 없었다(Fig. 5). TNF는 BCG感染 생쥐에 LPS를 注射한 후 血清 中에 增加하는 因子로서 발견되었는데, 活性化된 macrophage와 T 淋巴球가 만드는 腫瘍細胞 傷害因子가 各各 TNF (TNF-a) 와 lymphotoxin (TNF-β)이다^{37,38)}. TNF-a(Tumor necrosis factor-a)는 주로 活性化된 macrophage에 의하여 生成되는 炎症性 cytokine 으로서 細胞性 免疫反應에 중요한 역할을 하고, 宿主의 다른 cytokines의 生成을 增加시키며 Gram 陰性桿菌感染에 同伴된 發熱, shock, 好中球의 活性化 等은 TNF 또는 TNF의 刺戟으로 生成되는 IL-1에 의해 惹起된다^{37,38)}. Primary adipose cell에서의 TNF-a 에 미치는 영향에서, 정상군은 4.8±1.1 pg/ml, 대조군은 116±6.3 pg/ml, MHPH 투여군 100, 10, 1 ug/ml 농도에서 72.2±7.7, 92.5±6.8, 107±5.7pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 농도 의존적으로 감소하였으며, 특히 100 ug/ml 농도에서는 유의성 있는 결과(p<0.01)가 나타났다(Fig. 6). Primary adipose cell에서의 Leptin에 미치는 영향에서, 정상군은 82±5.5pg/ml, 대조군은 957±44.0pg/ml, MHPH 투여군 100, 10, 1 ug/ml 농도에서 556±68.0, 638±22, 826±17pg/ml로 나타나 10 ug/ml 이상의 농도에서 대조군에 비하여 유의성 있게 (p<0.001, p<0.001) 나타났다(Fig. 7). Adipocytes tissue에서의 Leptin 발현은 정상군이 124, 대조군이 225, MHPH 투여군이 128로 HT 값이 큰 차이가 없었다(Fig. 8).

이상의 결과로 마황포황탕의 고지방사료의 섭취로 유발한 생쥐에서 체중, 혈액학적 지표, 비만유전자 발현에서 유의성 있는 비만억제 효과를 나타내었다. 이에 사용된 개별약물에 대한 평가와 임상실험이 필요하리라 사료되며 향후 유전적 비만을 가

진 병태모형을 통한 실험, 운동부하에 따른 변화의 연구 등이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

마황포황탕이 비만에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 고지방 사료의 섭취로 유도된 생쥐를 이용하여 체중의 변화, 혈액학적 변화, 비만에 관여하는 유전자의 발현을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 마황포황탕을 섭취한 쥐들은 유의성이 있는 체중감소를 나타내었다. 체중내 adipocyte 중량이 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.001$) 감소를 나타내었다. Primary adipose cell에서 Leptin, UCP-2 발현에 미치는 영향은 유의성이 없었다. Primary adipose cell에서 TNF- α 과 Leptin에 미치는 영향은 유의성이 있었다. Adipocytes tissue에서 Leptin 발현은 유의성이 없었다. 이상의 결과로 볼 때에 마황포황탕은 비만억제 및 비만유전자 발현에 능동적으로 작용한 것으로 보이며 향후 임상적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Lasson, B. Obesity, fat distribution and cardiovascular disease. In Progress in Obese Research. London:Oomura Y,ed. John Liddey & Compbell Ltd. pp 375-379. 1990.
- Kim, H.S., Sung, C.J. Effects of dietary zinc and iron levels on serum trace minerals and obesity index in high fat~induced obese rats. J Korean Soc Food Sci Nutr. 30:325-330, 2001.
- Grundy, S.M. Multi-factorial causation of obesity (implications for prevention). Am J Clin Nutr. 67(Suppl):563-572, 1998.
- 강재현, 김남순. 한국의 비만주의. 대한비만학회. 11(4):336, 2002.
- 楊維傑. 황제내경소문역해. 서울:성보사. p 253, 359. 1980.
- 한방재활의학과학회. 한방재활의학과학. 서울. 군자출판사. pp 353-354, 2003.
- 김정연, 송용선. 비만에 대한 동서의학적 고찰. 동의물리요법 과학회지. 3(1):299-314, 1993.
- 대한비만학회. 임상비만학. 서울. 고려의학. 2, 41, 89-96. 2001.
- 이기주. 太陰調胃湯이 白鼠의 肥滿症 및 誘導肥滿細胞에 미치는 效果. 익산. 원광대학교학원. 1996.
- 신동준. 太陰調胃湯과 麻黃이 肥滿 白鼠의 Leptin에 미치는 影響. 원주. 삼지대학교학원. 1999.
- 신미숙. 調胃升清湯 및 그 加味方이 비만마우스의 체중과 혈청 함량 변화에 미치는 영향. 나주. 동신대학교학원. 2001.
- 김재중. 太陰人 寒多熱少湯이 肥滿誘導 白鼠의 體重 및 脂質代謝에 미치는 影響. 성남. 경원대학교학원. 2002.
- 이재익. 太陰調胃湯 煎湯液이 肥滿白鼠에 미치는 影響. 익산. 원광대학교학원. 2002.
- 장진택. 加味麻杏甘石湯 및 蒲黃이 肥滿誘導白鼠의 體重 및 脂質대사에 미치는 影響. 제천. 세명대. 2003.
- 박지하. 體減大補湯이 高脂肪食餌로 誘發한 肥滿 흰쥐에 미치는 影響. 경산. 대구한의대학교학원. 2001.
- 모시내. 감비1호방이 고지방사료의 섭취로 유발된 비만생쥐에 미치는 영향. 대전. 대전대학교학원. 2004.
- 안규석 외. 상한방임상활용. 서울. 정문각. p 132, 2000.
- 이상인 외. 한약임상응용. 서울. 성보사. p 130, 277. 1982
- 양기상. 한약의 배합과 응용. 서울:전통의학연구소. p 254, 367. 1993.
- Misra, A. High prevalence of diabetes, obesity and dyslipidmeemia in urban slum population of northern India. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 26(9):1281, 2002.
- 이동녕, 임은미. 비만과 관련된 여성질환에 관한 연구. 대한한방부인과학회지. 14(1):294, 310. 2001.
- 郭靄春. 황제내경영주. 서울. 일증사. 290, 396-397. 1992.
- 왕기, 이병문. 황제내경소문금석. 서울. 성보사. p 146. 1983.
- 傅靄主, 葉天士. 傅靄主男女科. 葉天士女科. 서울. 대성출판사. p 106. 1984.
- 洪元植. 精校 黃帝內經. 서울. 동양의학연구원 출판부. pp 107-111, 176-179, 188-191, 255-259. 1985.
- Atkinson, R.L. Low and very low calorie diet. Medical Clinics of North America 73:203-216, 1989.
- 이종호, 허갑범. 초저열량식사요법의 실제적인 이용방법. 대한비만학회지. 6(1):19-26, 1997.
- Bronwnell, K.D., Kramer, F.M. Behavioral management of obesity. In Blackburn, G.L., Kanders, B.S. Obesity pathophysiology. psychology and treatment. New york:Chapman & Hall. pp 231-252. 1994.
- Stock, M.J. Sibutramine. a review of the phamacology of a novel anti-obesity agent. In J Obes. 21, 25-16, 1998.
- Peter, J.C., Lori, M.D. Current Concepts in the Phamacological Managementof Obesity. Drug Jun, 57(6):883-904, 1999.
- Sugerman, H.J., Kellum, J.M., DeMaria, E.J., et al. Conversion of failed or complicated vertical banded gastroplasty to gastric bypass in morbid obesity. Am J Surg 171, 263-269, 1996.
- Arbanel, J.M., Berginer, V.M., Osmani, A, et al. Neurological complication after gastric restriction surgery for morbid obesity. Am Intern Med 37. pp 196-200. 1987.
- 월은용. 단순성비만증 치용위열. 협서중의. 12, p 5. 1991.
- 최술귀. 중국침구. 1, p 17. 1987.
- 진니후. 단순성비만증 중의연구 10년개황, 북경. 중의잡지 3, p 139. 1992.
- 최웅환. Uncoupling protein. 大韓內分泌學會誌. 15, 4, p 453. 2000.
- 中島泉 著, 吳贊鎬 譯. 新免疫學入門. 지구문화사. p 63, 118, 120, 123, 124, 127, 128, 175, 176, 185-187, 234, 258, 259. 1997.
- 서울대학교 의과대학편. 腫瘍學. 서울:서울대학교출판부. p 188, 189, 228, 229. 1992.