

黃芪 木通 복합 추출물이 고지방 식이로 유도된 비만 흰쥐에 미치는 영향

주진만 · 김미려¹ · 석장미² · 이영선³ · 박종현*

대구한의대학교 한의과대학 병리학교실, 1: 본초약리학교실, 2: (재)대구TP 한방산업지원센터 임상시험지원팀,
3: 성덕대학 전통건강자원개발과

Effects of Mixed Medicinal Herbs on Altering Body Weight and Lipid Profiles in Rats Fed High-fat Diet

Jin Man Ju, Mi Ryeo Kim¹, Jang Mi Suk², Young Sun Lee³, Jong Hyun Park*

Department of Pathology, 1: Department of Herbology and Pharmacology, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University,
2: Clinical Trial Support Team, Oriental Medicine Industry Support Center, Daegu,
3: Department of Traditional Health Resource Development, Sung Duk University

Obesity has increased dramatically in recent days. It has resulted in obesity-associated diseases and metabolic syndromes including hyperlipidemia, diabetes and cardiovascular diseases. Our study was investigated to determine the antiobese effects of mixed 2 medicinal herbs (AR+AC) in rats fed high-fat diet with an abundance of carbohydrates. Two groups of male Sprague-Dawley rats were fed different diets during 8 weeks: normal diet containing 5% corn oil (w/w), high-fat diet containing 10% (w/w) lard plus 5% (w/w) corn oil (HF). And High-fat diet group was treated with saline or 100 mg/kg ARAC or 300 mg/kg ARAC (PO). Antiobese effect was evaluated by measuring the changes of body weight, adipose tissues weight. Also we examined levels of leptin, adiponectin and lipid profiles in serum. Finally we compared morphological change in adipocytes and hepatocytes between HF and ARAC group. Mixed combination of 2 medicinal herbs, but not alone, caused significant decrease in body weight, organ weight (liver, epididymal fat, and BAT) compared with control HF group. The ARAC group had markedly lower serum levels of adiponectin when compared with HF group. Also the epididymal white adipocyte size of ARAC group were diminished comparing to the HF group. These results suggest that the possibility of ARAC combination, as an antiobese formula, by suppression of body weight gain and increased lipid profiles.

Key words : mixed medicinal herbs, antiobese, high-fat diet, body weight, lipid profile, adipose tissue

서 론

비만이란 체내의 지방이 건강을 해칠 정도로 과잉 축적되어 대사 장애를 유발하는 병리적인 상태를 의미하며, 그 자체로도 용모손상, 불편감, 비능률을 초래하는 질병일 뿐만 아니라¹⁾ 고혈압, 동맥경화증, 관상동맥질환, 당뇨병, 지방간, 고지혈증과 같은 성인병 및 퇴행성관절염과 같은 제반 질환을 악화시키는 원인이 되어 개인적으로는 수명을 단축시키며 활력 있는 사회활동을 위축시킬

뿐만 아니라 불안, 우울증 등의 심리적 장애를 유발 한다²⁾.

비만의 유병율은 근래 전 세계적으로 증가 추세에 있으며, 세계보건기구(WHO)에 따르면 2,000년대 들어서 전 세계 성인 중 3억 이상의 인구가 비만상태에 있는 것으로 밝혀졌으며, 성인 뿐만 아니라 소아기나 청년기 비만도 세계적으로 증가되고 있어 문제가 되고 있다³⁾.

따라서 비만의 효과적 치료 및 관리가 매우 중요한 바 서양 의학에서는 이를 치료하기 위해서 식이요법, 운동요법, 행동교정, 수술요법과 같은 치료법 외에 약물 치료를 하고 있으나 기대에 못 미치는 효과와 부작용으로 새로운 치료에 대한 요구가 대두되고 있다⁴⁻⁶⁾.

* 교신저자 : 박종현, 대구시 수성구 상동 대구한의대학교 한의과대학

· E-mail : moguri@dhu.ac.kr, · Tel : 053-770-2248

· 접수 : 2009/05/25 · 수정 : 2009/06/03 · 채택 : 2009/06/14

한의학적으로 肥滿은 肥, 肥人, 肥貴人, 肥胖, 肥胖症, 肥胖病 등으로 표현되고 있으며⁷⁾, 氣虛와 內傷七情, 膏粱飲食의 過食 등이 원인이 되어 脾胃의 기능을 저하시켜 濕痰을 형성하고 이는 다시 인체 대사기능을 저하시켜 氣虛를 유발하는 바, 濕痰과 氣虛의 반복적 상호작용의 病機로 인식하고 있다⁸⁾. 치료법으로는 氣虛에는 補氣健脾, 濕痰에는 利濕痰의 治法이 주로 이용되며⁹⁾, 한약제제 및 藥鍼, 體鍼, 레이저 침, 耳鍼療法, 전기지방분해침, 氣功療法, 附缸療法, 蒸氣療法 등이 이용되고 있다¹⁰⁻¹³⁾.

이에 저자는 補氣시키는 대표적인 약물이 黃芪와 利水消腫시키는 木通¹⁴⁾의 복합물을 이용하여 비만치료에 대한 효과를 확인하고자 본 실험을 계획하였다. 그동안 黃芪에 관한 연구로는 免疫 增強效果¹⁵⁾, 抗酸化效果¹⁶⁾ 婦人科 질환¹⁷⁾에 대한 영향 등이 보고 된 바 있으며, 木通에 관한 연구로는 利水作用, 心筋수축작용 증가, 탐식세포 활성 증가, 抗菌, 抗癌, 消炎, 鎮靜作用 등이 보고되고 있다¹⁸⁻²²⁾.

본 연구에서는 in vitro 실험으로 마우스 유래 세포 섬유아 세포인 3T3-L1 지방전구세포의 지방세포 분화와 지방형성에 대한 黃芪 木通 혼합 추출물(ARAC)의 영향을 살펴보았으며, in vivo 실험으로는 고지방 식이로 비만을 유도하고 黃芪와 木通 혼합 추출물을 경구 투여하면서 체중, 내장지방 및 혈중 지질과 식욕관련 호르몬인 adiponectin, leptin에 미치는 변화를 관찰하였다. 또한 간장 조직의 지방 변성, 부고환지방에서의 지방세포 변화, 횡장 조직의 지방대사 효소과립, 비근(soleus muscles) 조직의 UCP3 mRNA 발현에 관한 영향을 관찰한 바, 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 檢液의 준비

실험에 사용한 藥材인 黃芪(Astragali Radix : AR)와 木通(Akebiae Caulis : AC)은 대구한의학대학교 부속한방병원에서 구입하여 良質의 것을 精選하여 사용하였으며, 각각 300 g 씩 1:1의 비율로 배합하여 10 L의 증류수를 넣고 2시간 30분 동안 전기약탕기로 전탕하였다. 전탕액을 여과지를 이용하여 여과한 다음 감압 회전 농축기로 농축하고 동결 건조시킨 건조 추출물(ARAC) 48 g(수율 8%)을 얻어 실험에 사용하였다.

2) 실험동물

동물은 체중 240 g 내외의 5주령의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley)를 각 한 cage당 각각 한 마리씩 온도 22±2℃, 습도 53.3%, 12:12 light-dark cycle로 일반사료((주)효창사이언스)와 물을 충분히 공급하여 1주간 적응 시킨 후 4그룹으로 나누어 실험에 사용하였다.

2. 방법

1) 3T3-L1 세포 (adipocyte) 배양 및 시료 처리

3T3-L1 mouse embryo fibroblast를 10% bovine calf serum을 함유하는 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)로

37℃, 5% CO₂ incubator에서 2일 동안 배양 한 다음, preadipocyte를 10% fetal bovine serum (FBS)을 함유한 DMEM 배지 (with 167 nM insulin, 0.5 μM isobutylmethyl xanthine, 1 μM dexamethasone)로 옮겨 2일간 배양 하였다. 계속해서 167 nM insulin이 있는 배지에서 2일간 더 배양한 다음 10% FBS/DMEM 배지에서 4일 동안 배양하여 성숙한 adipocytes로 배양하였다.

2) 3T3-L1 세포 분화 및 세포증식 측정 : Oil-Red-O Staining

3T3-L1 세포를 chamber slide에 넣고 분화 시에 DMSO(dimethyl sulfoxide)에 녹인 한약추출물(50, 100, 150 μg/ml)을 처리하면서 rosiglitazone (2, 3 μM) 처리군을 양성 대조군으로 하여 위와 같이 배양하였다. 분화가 끝난 후 배지를 덜어낸 후 4% neutral buffered formalin (100 μl)을 넣어 1시간 동안 고정시키고 propylene glycol로 2회 세척 후, Oil-Red O 용액을 가하여 7분간 염색 한 다음 85% propylene glycol로 세척하였다. 증류수 세척 후 Harri's hematoxylin으로 염색하고, lipid droplet 크기 등을 관찰하였다.

3) 비만 유도 식이와 약물 경구 투여

본 실험연구에서는 탄수화물이 주시인 한국인의 식습관에 따라 15% (lard-10% w/w, corn oil-5% w/w) 함유의 고지방 식이로, 기존 고지방 식이에서 지방의 열량을 약 30% 줄이고, 탄수화물의 열량을 약 50% 높였다(Table 1). 실험군은 그룹 당 7마리씩 4그룹으로 나누었고, 정상군(Normal)에게는 일반식이(AIN-76 조성), 비만군(HF)은 고지방 식이와 생리식염수를 먹였다. 실험군(ARAC 100, ARAC 300)에게는 고지방 식이와 黃芪 木通 혼합 건조추출물을 각각 100, 300 mg/kg을 경구로 투여 하면서 8주간 사육하였다.

Table 1. Composition of the experimental diets(g)

Ingredient	Normal(g)	HF(g)
Casein	200	200
DL-Methionine	3	3
Corn starch	150	150
Sucrose	500	397.5
Cellulose	50	50
Corn oil	50	50
Mineral-mix	35	35
Vitamin-mix	10	10
Choline bitartrate	2	2
Lard		100
Cholesterol		2
Cholic acid		0.5
Total	1000	1000

4) 식이섭취량 측정 및 체중측정

식이섭취량은 매일 일정한 시간에 측정하였고, 체중은 일주일에 한번 씩 측정하고 식이효율(Food efficiency ratio : FER)을 구하였다. 식이효율은 8주 전 실험 시작일의 체중에서 8주 후 실험 종료일 동안의 체중 차를 8주 기간 동안의 식이섭취량으로 나눈 값이다.

5) 장기 무게 측정 및 조직 분리

실험동물은 CO₂로 마취한 상태로 복부 대정맥에서 채혈하

고 간과 신장, 췌장, 내장, 부고환지방, 갈색지방(brown adipose tissue, BAT) 및 비근(soleus muscles)을 분리해낸 후 각각의 무게를 측정하고, 조직염색 또는 분석용으로 고정 또는 액체질소에서 급속 동결시켜 -70℃에서 냉동 보관하였다.

6) 조직 염색 및 현미경적인 형태 관찰

간(외좌엽), 부고환 주위 지방 및 췌장(미부) 실질조직의 일부를 채취하여 10% 중성포르말린에 고정시킨 다음 일반적인 방법으로 탈수 및 파라핀 포매를 실시하고, 3-4 μm의 절편을 제작하여 Hematoxylin-eosin 염색을 실시한 후 광학현미경하에서 관찰하였다. 지방간 병변 부위의 비율(%/mm² of hepatic parenchyma), 간세포 직경(μm/hepatocyte), 부고환 지방세포 크기(μm/adipocyte) 및 췌장 zymogen 과립이 차지하는 부위(%/mm² of pancreatic parenchyma)를 8부위(1 field/head)의 현미경 시야에서 자동영상분석장치 (DMI-300 Image Processing; DMI, Korea)를 이용하여 평가하였다. 대조군과 투여군과의 변화 비교는 아래와 같이 계산하였다^{23,24}.

Percentage Changes Compared with Normal group (%)
 = ((Data of HF control - Data of Normal group)/Data of Normal group) × 100

Percentage Changes Compared with HF Control (%)
 = ((Data of test article treated groups - Data of HF control)/Data of HF control) × 100

7) RT-PCR을 이용한 UCP3 유전자 분석

RNA분리는 Tri reagent (MRC, U.S.A)를 이용하여 분리하였다. Rat 비근(soleus muscle)에서 RNA를 분리하기 위하여 Tri reagent 1 ml을 첨가하여 slide glass를 이용하여 tissue를 압착하여 마쇄하여 균질화 시켰다. 여기에 클로로포름 100 μl를 넣고 15분간 얼음에 정치시켰다. 그 후 4℃, 12,000rpm에서 15분간 원심 분리하고 상등액을 조심스럽게 취한 후 동량의 isopropanol을 첨가하여 -20℃에서 24시간 정치한 후 원심 분리하여, 70% DEPC-Ethanol로 1회 세척하였다. RNA를 실온에서 건조시킨 후 DEPC가 첨가된 증류수에 일정량 희석하여 spectrophotometer로 농도를 측정하였다. 5× RT buffer 2 μl (10 mM dATP 0.25 μl, 10 mM dGTP 0.25 μl, 10 mM dTTP 0.25 μl, 10 mM dCTP 0.25 μl, MMLV reverse transcriptase (200 U/μl) 0.25 μl, RNase inhibitor (28 U/μl) 0.25 μl, 50 uM oligo dT primer 0.5 μl, DEPC-distilled water 4 μl)를 PCR tube에 넣어 42℃에서 60분간 열처리하여 역전사 반응을 완료하였다. PCR은 10× PCR buffer 3 μl (25 mM MgCl₂ 1.8 μl, 10 mM dATP 0.3 μl, 10 mM dGTP 0.3 μl, 10 mM dTTP 0.3 μl, 10 mM dCTP 0.3 μl, 50 uM sense 및 antisense primer 0.25 μl, Tag polymerase (5 U/μl, Promega Co.) 0.25 μl를 혼합하고, 여기에 증류수로 최종 부피가 20 μl 되게 하여 PCR mixture를 만들었다. PCR mixture를 PCR tube에 넣고 여기에 역전사 산물을 5 μl 첨가하여 혼합한 뒤 PCR 장치에 넣어 다음의 조건으로 PCR을 실시하였다. PCR 반응은 94℃에 3분간 1 cycle 반응 후 94℃ 45초, 59℃ 45초, 72℃ 45초간 38 cycle 반응시켰으며, 72℃에서 10분간 extension을 시행한 후 반

응을 완료시켰다. 증폭된 산물은 1.2% agarose gel에 전기 영동하여 Gel Doc. (Bio Lad, Italy)를 이용하여 DNA band를 확인하였다. RT-PCR에 사용한 primer는 (주)바이오니아사 (Bioneer Co, Choongbook)에 의뢰하여 합성하였으며, 각 primer의 염기 서열은 다음과 같다.

Table 2. 근육조직에서 UCP3 유전자 검색을 위해 사용한 primer 서열

	Oligonucleotide sequence
G3PDH	5'-CCA CCC AGA AGA CTG TGG ATG GC-3' (forward)
	5'-CAT GTA GGC CAT GAG GTC CAC CAC-3' (reverse)
UCP3	5'-GAT GAC TCC GCC CTG TAA TG-3' (forward)
	5'-ATC TTC CCA ACA CCC TGC TG-3' (reverse)

8) 혈액 성분 분석

동물 희생 전 사료와 물을 15시간 절식 시킨 후 CO₂로 마취한 상태로 복부 대정맥에서 채혈하여 상온에서 1시간정도 방치한 후 원심분리기에서 4℃, 3,500 rpm, 15min동안 원심분리한 후, 혈청을 분리하여 -80℃에서 보관하였다. 보관해 두었던 혈청은 T-CHO reagent(IVD Lab, Korea)를 사용하여 total cholesterol 함량을 측정하였고, triglyceride 함량은 TG-reagent (IVD Lab, Korea)를 사용하여 생화학분석기 (KUADRO, DPC, Italy)로 측정하였다. HDL-cholesterol 함량은 침강시약을 이용해 상등액을 얻은 후 T-CHO reagent (IVD Lab, Korea)를 이용하였고, LDL-cholesterol 함량은 L-CHO reagent (IVD Lab, Korea)를 사용하여 생화학분석기 (Hitachi 7180, Japan)로 측정하였다. 그리고 혈청 중 leptin은 assay designs (USA), adiponectin은 ALPCO diagnostics (USA) kit를 사용하여 측정하였다.

9) 통계분석

모든 실험 성적은 Mean ± S.E.로 표기하고, 각 군 간의 차이는 SPSS package (v. 14.0)를 사용하여 평가하였으며, 식이 섭취와 체중, 혈액 성분 측정의 변화는 사후 검정, LSD로 95% 유의 수준을 검정하였다.

결 과

1. 지방세포 분화에 미치는 영향

Preadipocyte의 분화 시에 黃芪와 木通 혼합 물 추출물(이하 ARAC)을 처리하면서 Rosiglitazone (Rosi) 처리군 및 DMSO 대조군(Control)과 비교해 본 결과, ARAC 처리 군에서 대조군에 비해 농도 의존적으로 지방세포의 분화 및 세포내 지방생성을 현저하게 감소시키는 효과가 있음을 알 수 있었다(Fig. 1).

2. 체중에 미치는 영향

8주 후 Normal 군의 체중이 508.83±11.25 g으로 나타난 데 비해 고지방 식이를 먹인 HF 군은 578.50±4.44 g으로 나타나 유의성 있는 체중증가가 인정되었으며, ARAC 100, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 각각 540.83±17.50 g 및 531.33±12.10 g으로 나타나 HF 군과 비교할 때 체중 증가가 억제되었다. 특히 ARAC 300 mg/kg 군에서는 HF 군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다 (Fig. 2).

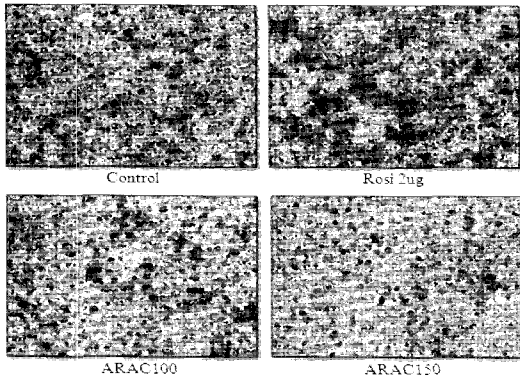


Fig. 1. Effects of ARAC water extract on adipocytes differentiation and adipogenesis.

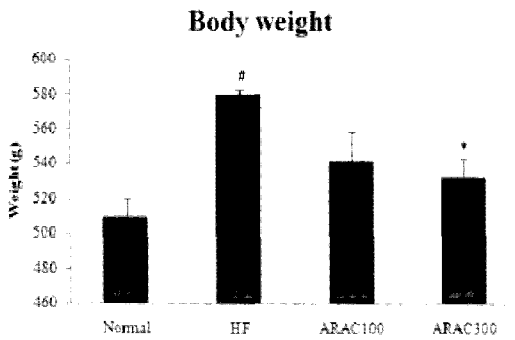


Fig. 2. Effects of ARAC water extract on the body weights in rats fed high-fat diet. Mean \pm S.E. for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05), * : Significantly different from HF group(P<0.05).

3. 식이섭취량 및 식이효율에 미치는 영향

8주간의 실험기간 동안 각 개체간의 식이 섭취량에선 별 차이가 나지 않았다. 체중의 변화율에 있어서는 Normal 그룹에 비해 HF 군은 유의성 있는 변화율을 보였고, ARAC 100, ARAC 300 mg/kg 투여군은 HF 군에 비해 감소되는 경향을 보였다. 식이 효율(FER)에 있어서는 정상군은 HF 군에 비해 낮은 것으로 인정되었고, ARAC 100, ARAC 300 mg/kg 투여군은 모두 HF 군과 큰 차이가 없었다(Table 3).

Table 3. Effects of ARAC water extract on the FER in rats fed high-fat diet

	Normal	HF	ARAC 100	ARAC 300
Food intake (g/day)	22.1	22.1	22.2	21.9
Weight gain (g/day)	4.8	5.8	5.5	5.4
FER*	0.22	0.26	0.25	0.25

*FER (Food efficiency ratio) = body weight gain/food intake.

4. 간 무게에 미치는 영향

고지방 식이 8주 후 간의 무게는 Normal 군이 14.33 \pm 0.54 g으로 나타난 데 비해 고지방 식이를 먹인 HF 군에서는 27.95 \pm 0.87 g으로 나타나 간 무게가 유의하게 증가하였으며, ARAC 100 mg/kg 투여 군에서는 26.70 \pm 0.92 g으로 나타나 HF군에 비해 간 무게 증가가 억제되었고, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 24.93 \pm 0.96 g로 나타나 유의성 있는 간 무게 감소가 인정되었다(Fig. 3).

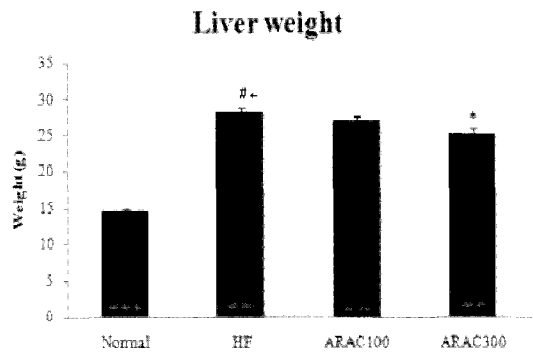


Fig. 3. Effects of ARAC water extract on the Liver weights in rats fed high-fat diet. Mean \pm S.E. for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05), * : Significantly different from HF group(P<0.05).

5. 지방조직의 증량에 미치는 영향

실험 8주 후 부고환지방조직의 무게는 Normal 군이 8.55 \pm 1.02 g인 것에 비해 고지방 식이를 먹인 HF 군에서는 15.733 \pm 1.24 g으로 나타나 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, ARAC 100, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 각각 13.76 \pm 0.47 g, 12.16 \pm 0.49 g으로 나타나 HF 군에 비해 부고환지방 증가가 억제되었다. 특히 ARAC 300 mg/kg 군에서는 HF 군과 비교할 때 유의성 있는 감소를 보였다(Fig. 4). 신장주위 지방조직 및 내장지방 무게는 Normal 군은 16.65 \pm 1.02 g, 5.46 \pm 0.96 g이었으며, 고지방 식이를 8주간 먹인 HF 군은 22.66 \pm 1.74 g, 9.78 \pm 0.87 g으로 나타나 유의하게 증가하였으며, ARAC 100 투여군은 20.63 \pm 1.65 g, 8.85 \pm 0.86 g, ARAC 300은 19.28 \pm 1.18 g, 8.13 \pm 0.75 g으로 나타나 HF 군에 비해 감소하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다(Fig. 5, 6). 갈색지방(brown adipose tissues) 조직의 무게는 Normal 군에서는 0.25 \pm 0.04 g로 나타났고, HF 군에서는 0.76 \pm 0.76 g으로 나타나 현저한 증가를 보였고, ARAC 100, ARAC 300 투여 군에서는 각각 0.58 \pm 0.03 g, 0.60 \pm 0.03 g으로 나타나 HF 군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다(Fig. 7).

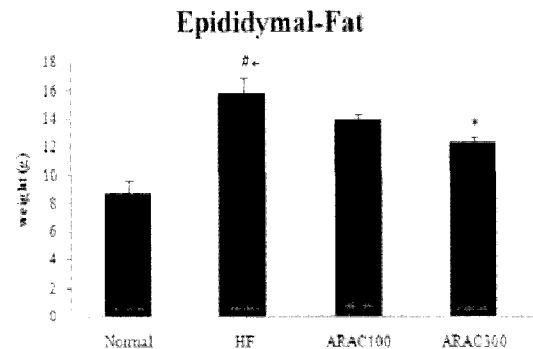


Fig. 4. Effects of ARAC water extract on the epididymal tissues weights in rats fed high-fat diet. Mean \pm S.E. for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05), * : Significantly different from HF group(P<0.05).

6. 혈중 간장효소 농도에 미치는 영향

식이 8주 후 혈중 GOT 및 GPT 농도는 정상군의 경우

184.16±26.55 u/l, 49.16±6.05 u/l이었고, HF 군은 368.50±31.99 u/l, 216.33±62.50 u/l로 유의하게 증가하였으며, ARAC 100 mg/kg 투여군은 227.00±24.19 u/l, 93.16±19.58 u/l이었고, ARAC 300 mg/kg 투여군은 318.00±34.22 u/l, 157.00±20.26 u/l로 감소하였다. 특히 ARAC 100 mg/kg 투여 군에서는 HF 군보다 각각 유의성 있는 감소를 보였다(Fig. 8).

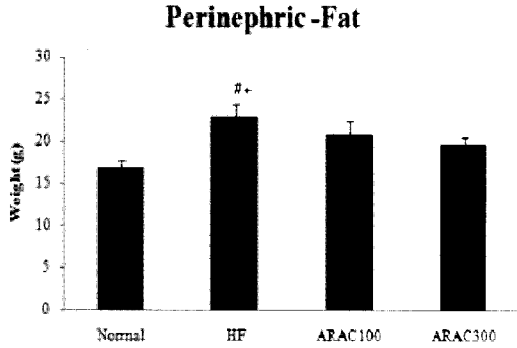


Fig. 5. Effects of ARAC water extract on the preinephric tissues weights in rats fed high-fat diet. Mean ± S.E. for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05), * : Significantly different from HF group(P<0.05).

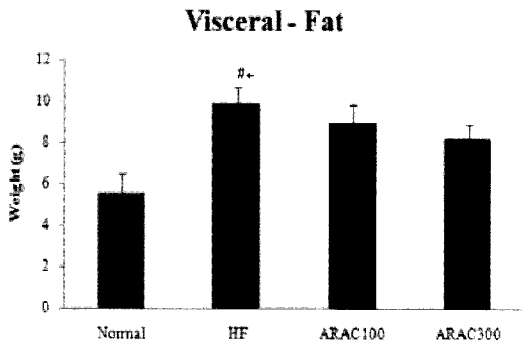


Fig. 6. Effects of ARAC water extract on the visceral tissues weights in rats fed high-fat diet. Mean ± S.E. for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05), * : Significantly different from HF group(P<0.05).

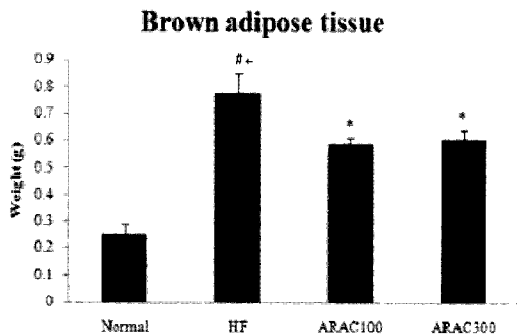


Fig. 7. Effects of ARAC water extract on the brown adipose tissues weights in rats fed high-fat diet. Mean ± S.E. for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05), * : Significantly different from HF group(P<0.05).

7. 혈중 지질농도에 미치는 영향

혈중 HDL 농도는 Normal 군의 경우 26.00±2.58 mg/dl이었

고, 고지방 식이를 8주간 먹인 HF 군은 19.33±1.64 mg/dl로 유의하게 감소되었다. ARAC 100 mg/kg 투여 군에서는 27.66±2.18 mg/dl로 나타나 HF 군에 비해 유의하게 증가되었으며, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 22.83±1.92 mg/dl 나타나 HF 군에 비해 증가되는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다. 혈중 LDL농도에 있어서는 Normal 군의 경우 36.00±5.96 mg/dl인데 비해 HF 군에서는 71.50±9.35 mg/dl로 나타나 유의한 증가를 보였으며, ARAC 100 mg/kg 투여 군에서는 63.50±9.36 mg/dl로 나타나 HF 군에 비해 감소하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았고, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 72.33±13.41 mg/dl로 HF 군과 비교할 때 별 차이가 없었다(Fig. 9). 혈중 triglyceride(TG) 농도는 Normal 군에서는 89.33±9.48 mg/dl이었고, HF 군은 120.66±8.55 mg/dl로 나타나 유의성 있는 증가를 보였으며, ARAC 100, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 각각 116.66±7.20 u/l, 101.16±7.20 mg/dl로 나타나 HF 군에 비해 감소되는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다(Fig. 10). Total cholesterol(CHO)은 Normal 군의 경우 97.33±5.02 mg/dl였으며, HF 군은 134.50±7.89 mg/dl로 나타나 유의한 증가를 보였고, ARAC 100 mg/kg 투여 군에서는 63.50±9.36 mg/dl로 나타나 감소하는 경향을 보였으며, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 134.00±15.89 mg/dl로 나타나 HF 군과 별 차이가 없었다(Fig. 11).

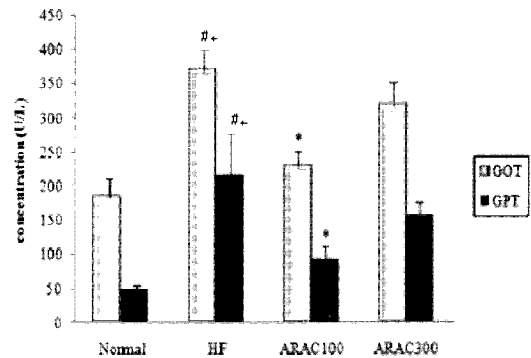


Fig. 8. Effects of ARAC water extract on serum enzymes GOT, GPT in rats fed high-fat diet. Values are means ± S.E. for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05), * : Significantly different from HF group (p<0.05).

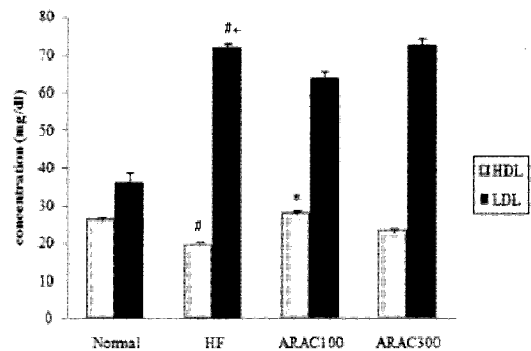


Fig. 9. Effects of ARAC water extract on HDL cholesterol, LDL cholesterol in rats fed high-fat diet. Values are means ± S.E. for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05), * : Significantly different from HF group (P<0.05).

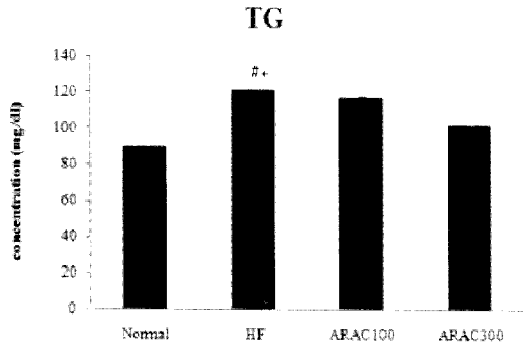


Fig. 10. Effects of ARAC water extract on the serum triglyceride values in rats fed high-fat diet. Mean \pm S.E. for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05).

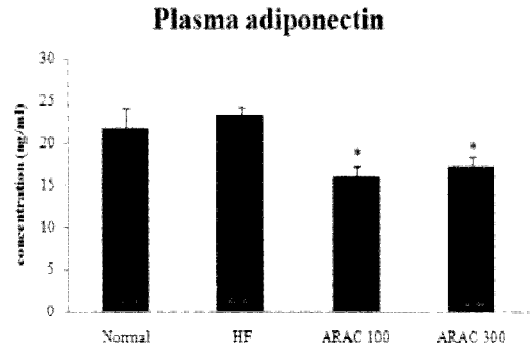


Fig. 13. Effects of ARAC water extract on the serum adiponectin levels in rats fed high-fat diet. Mean \pm SE for 7 animals. * : Significantly different from HF group(P<0.05).

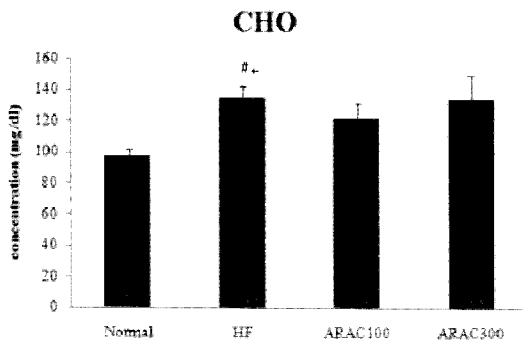


Fig. 11. Effects of ARAC water extract on the serum total cholesterol values in rats fed high-fat diet. Mean \pm S.E. for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05).

8. 혈중 leptin 및 adiponectin 함량에 미치는 영향

혈중 leptin 농도는 Normal 군의 경우 2.9 ± 0.4 ng/ml인데 비해 HF 군은 4.5 ± 0.7 ng/ml로 나타나 유의한 증가를 보였고, ARAC 100, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 각각 4.3 ± 0.5 ng/ml 및 3.7 ± 0.3 ng/ml로 나타나 감소되는 경향을 보였다(Fig. 12). 혈중 adiponectin 함량은 Normal 군의 경우 21.60 ± 3.48 ng/ml인데 비해 HF 군은 23.18 ± 1.13 ng/ml로 증가하였고, ARAC 100, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 각각 15.88 ± 1.38 ng/ml 및 17.05 ± 1.28 ng/ml로 나타나 HF 군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다(Fig. 13).

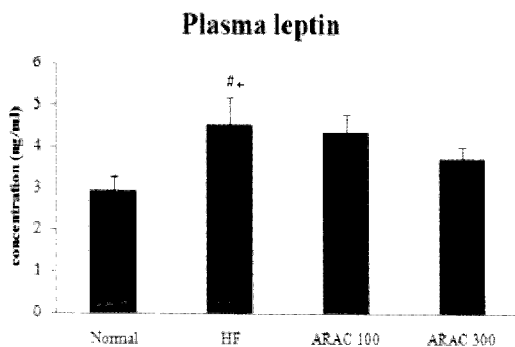


Fig. 12. Effects of ARAC water extract on the serum leptin levels in rats fed high-fat diet. Mean \pm SE for 7 animals. # : Significantly different from Normal group(P<0.05).

9. 간, 지방조직, 췌장 효소과립에 미치는 영향

고지방사료 공급에 의해 간 소엽 전반에 걸쳐 간세포의 비대와 공포화를 특징으로 하는 지방변화 (fatty changes) 소견이 인정되었으며, 부고환 지방 세포의 현저한 비대가 인정되었고, 췌장 zymogen 과립의 감소가 관찰되었다. 이러한 조직병리학적 변화는 histomorphometry 적으로 다시 확인하였다. 즉, 정상군에 비해 HF 군에서는 변성 간 부위 비율, 평균 간세포 직경, 부고환 지방세포의 크기의 증가가 인정되었으며, 췌장 zymogen 과립은 감소되었다. 한편 이러한 고지방사료 공급에 의한 지방간 소견은 ARAC는 별다른 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다. 부고환 지방 세포의 비대 소견은 ARAC 투여에 의해 투여 용량의존적으로 억제되었다. 췌장 zymogen 과립은 지방세포 비대 억제와 동일한 pattern으로 ARAC 투여에 의해 더욱 감소되는 것으로 관찰되었다. 즉, 간 지방변성 부분이 차지하는 비율은 HF 군의 경우, 정상군에 비해 1436.76%의 변화를 나타내었으며, ARAC 100, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 HF 군에 비해 각각 -1.88 및 0.41%의 변화를 각각 나타내었다. 또한 간세포의 평균 직경은 HF 군의 경우, 정상군에 비해 113.14%의 변화를 나타내었으며, ARAC 100, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 HF 군에 비해 각각 -3.59, -4.83의 변화를 나타내었다(Table 4, Fig. 14). 부고환 주위 지방세포의 평균 직경은 HF 군의 경우, 정상군에 비해 119.99%의 변화를 보였으며, ARAC 투여 군에서는 HF 군에 비해 각각 -17.64, -30.94%의 변화를 각각 나타내었다 (Table 4, Fig. 15). 췌장에서 zymogen 과립이 차지하는 비율은 HF 군의 경우, 정상군에 비해 -11.81%의 변화를 나타내었으며, ARAC 100, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 HF 군에 비해 각각 -30.93, -49.67%의 변화를 나타내었다(Table 4, Fig. 16).

Table 4. Effects of ARAC water extract on histological profiles of the liver, adipocytes, and pancreas in rats fed high-fat diet

Groups	Steatohepatitis		Obesity	
	Fatty changed regions (%)	Diameters of hepatocytes (μ m)	Diameters of adipocytes (μ m)	Zymogen granules occupied regions (%)
Normal	5.97 \pm 4.17	23.61 \pm 4.44	151.14 \pm 23.52	76.36 \pm 7.21
HF	91.67 \pm 3.91 [#]	50.32 \pm 3.79 [#]	332.50 \pm 33.26 [#]	67.34 \pm 4.62 [#]
ARAC-100	89.94 \pm 5.31	48.51 \pm 4.32	273.86 \pm 55.92*	46.51 \pm 5.07*
ARAC-300	92.05 \pm 5.16	47.89 \pm 3.74	229.61 \pm 31.69*	33.89 \pm 6.15*

Mean \pm S.D. ; # P<0.05 compared to that of Normal group. * P<0.05 compared to that of HF group.

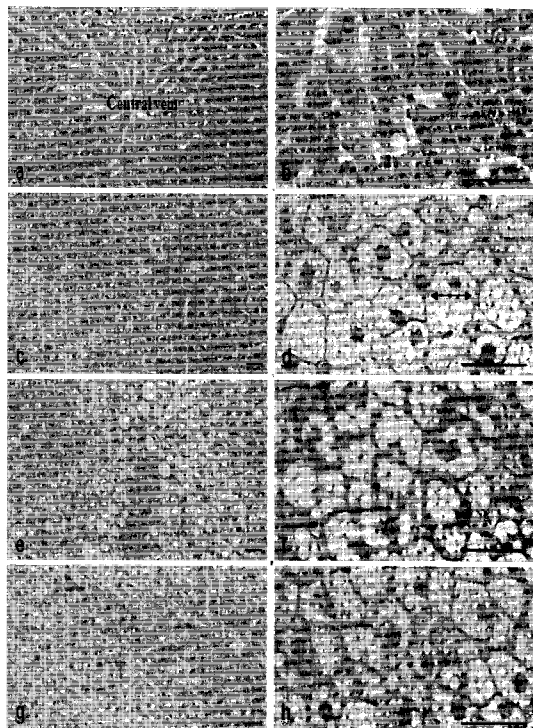


Fig. 14. Effects of ARAC water extract on histological profiles of the liver in rats fed high-fat diet. Above tissues show Normal (a, b), HF control (c, d), ARAC 100(e, f), and ARAC 300 (g, h) treated group. Note that severe steatohepatitis such as increases of mean diameters of hepatocytes and the percentages regions of fatty changes were detected. Then, no favorable changes were observed in all two different dosages of ARAC treated groups. Arrows indicated mean diameters of hepatocytes measured in the present study. All HE stain; Scale bars 40 μ m.

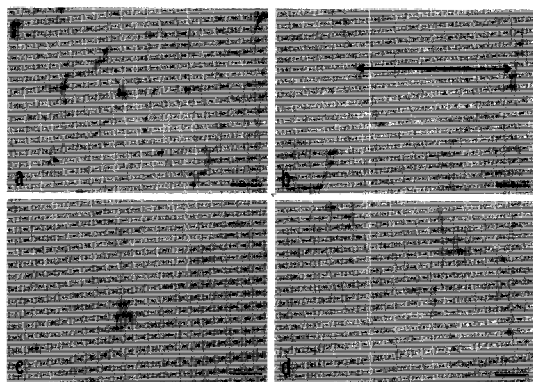


Fig. 15. Effects of ARAC water extract on histological profiles of the epididymal fat pads in rats fed high-fat diet. Normal (a), HF control (b), ARAC 100 (c) and ARAC 300 (d) treated group. Note that severe hypertrophy of adipocytes were detected. However, dramatically decreases of severity of these HF diet supply related adipocyte hypertrophy were detected in all treated groups as compared with HF control. Arrows indicated mean diameters of adipocytes measured in the present study. All HE stain; Scale bars = 40 μ m.

10. 근육 내 UCP3 mRNA 발현에 미치는 영향

Normal 군에 비해 8주 동안 고지방 식이를 한 HF 군에서는 비근(soleus muscle)의 높은 UCP3 mRNA 발현을 볼 수 있었다. ARAC 100 mg/kg 투여 군에서는 UCP3 mRNA 발현이 HF 군보다 더 높게 나타났으며, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 UCP3 mRNA 발현이 Normal 군과 유사하게 나타났다(Fig. 17).

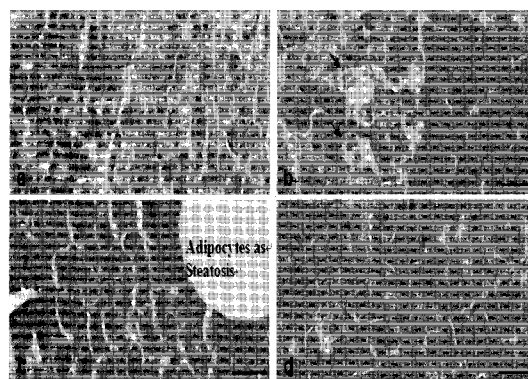


Fig. 16. Effects of ARAC water extract on histological profiles of the pancreas in rats fed high-fat diet. Normal (a), HF control (b), ARAC 100 (c) and ARAC 300 (d) treated group. Note that dramatic decreases of pancreatic zymogen granules (red dots) with steatosis (arrows) in pancreas were detected. However, well corresponded as the results of adipocyte hypertrophy, pancreatic zymogen granules were also decreased as compared with HF control in both dosages of ARAC. All HE stain; Scale bars = 40 μ m.

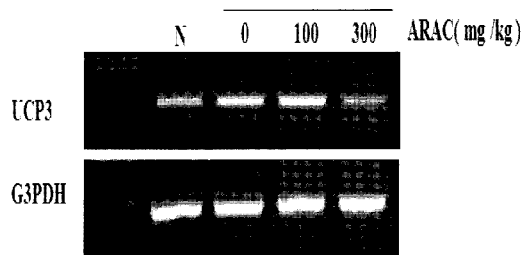


Fig. 17. Effect of ARAC water extract on UCP3 mRNA expression in rats fed HF diets. Total RNA was isolated from rat soleus muscle using Tri reagent and RT-PCR performed. G3RDH was used control genes. M: 10bp site marker.

고찰

비만은 유전적, 환경적, 사회심리적요인과 관련이 있으며, 구체적으로는 에너지 소비량 보다 섭취량이 많아 잉여에너지가 체내의 지방조직 내에 축적되어 대사 장애를 유발하는 현상으로 근래 이러한 비만의 증가는 세계적인 문제로 대두되고 있다^{9,25}. 비만은 심리적으로나 사회적으로 개인의 활력 있는 사회활동을 위축시킬 뿐만 아니라, 불안, 우울증 등 심리적 장애를 나타내기도 하고, 비만 그자체도 질병이 되지만 고혈압, 동맥경화증, 관상동맥질환과 같은 심혈관계 질환, 당뇨병, 지방간, 고지혈증, 암, 기타 여러 대사성 질환 등의 성인병의 위험을 증가시키는 중요한 요인으로 지적되고 있다. 그 외에도 비만의 기계적 신체적 스트레스는 여러 질병의 원인이 되거나 악화시키는 요인이 되는데, 천식, 수면 중 무호흡증후군, 요통, 골관절염, 복벽 및 열공 탈장, 담석증, 담관 질환, 월경불순 및 과월경증 등 많은 건강상의 문제를 야기시킬 수 있다²⁶.

비만을 치료하기 위한 방법으로는 식이요법, 운동요법, 행동교정, 수술요법, 약물치료 등이 있으며, 그 중 주된 방법인 식이요법과 운동요법은 바쁜 현대인의 생활에는 실행하기 어려운 점이 많아 효과적으로 비만을 치료할 수 있는 약물에 대한 필요성이 높아지고 있다. 이에 따른 항비만 제제의 수요는 지속적으로

증가하고 있으나 서양의학에서 일반적으로 비만치료에 선택되는 약물은 부작용과 중독성이 밝혀져 장기간 사용이 불가하고, FDA에서 장기간의 사용이 인정된 치료제인 orlistat(Xenical), sibutramine(Reductil) 등도 지방축적을 억제하는 작용과 체중을 감소시키는 효과가 있으나 흔한 부작용으로 기름이 섞인 변, 복부팽만감, 질박성 대변, 두통, 변비, 구갈, 구역, 현기증 및 불면증 등이 보고되고 있다^{4,6)}. 따라서 이들 제제에 비해서 부작용이 적고 약효가 높은 한약제제에 대한 연구의 필요성이 커지고 있다. 한의학에서는 《素問·通評虛實論》에서 “肥貴人. 卽膏粱之疾也.”, 《素問·寄病論》에서 “此人必數食甘美而多肥也.”라 하여 식이섭취의 과잉을 비만의 원인으로 보고 있으며²⁷⁾, 《東醫寶鑑》에서는 “穀氣勝元氣, 其人肥而不壽, 元氣勝穀氣, 其人瘦而壽”라 하여 수명을 단축시키는 요소인 비만은 섭취하는穀氣를 그 사람의元氣가 온전히 勸當하지 못하는데서 온다고 하였다. 또한 痰이 원인이 되어 元氣의 損傷이 생기기도 한다고 보아 “用此膏, 吐瀉而去痰積, 則不致虛損元氣, 所以爲美也.”라 하였고, “脾胃氣虛, 則不能運化水穀, 水穀停積, 則爲濕痰.”²⁸⁾, “飲食之痰, 亦自不同, 有因寒者, 有因熱者, 有因肥甘過度者, 有因酒濕傷脾者, 此皆能生痰.”²⁹⁾이라고 하여 飲食이나 脾의 손상 혹은 脾胃의 氣虛로 인해서 痰이 생기기도 하는 것으로 보아 濕痰과 氣虛의 반복적 상호작용의 病機로 인식하였다⁸⁾.

근래 한의학적 비만 치료의 연구로는 太陰調胃湯이나 防風通聖散, 體減行血意苡仁湯 등과 같은 복합처방이나 여러 가지 單味劑에 대한 효능 연구와 藥鍼에 대한 연구가 진행되어 유의성 있는 결과를 보고하고 있으나¹⁰⁾, 비만의 病因 病機와 관련하여 볼 때 氣虛와 濕痰을 다스리는 각각의 대표적인 藥材인 黃芪와 木通에 대한 연구는 아직 접하지 못하였다. 이러한 이유로 본 실험에서는 氣虛에 補氣昇陽 하여 補氣健脾 하는 黃芪와 清熱降火 利尿하여 利濕痰하는 木通을 선택하여 비만에 대한 효능을 평가해 보고자 하였다.

黃芪는 補氣昇陽, 固表止汗, 托毒排膿, 利水退腫하는 효능이 있어, 自汗, 盜汗, 血痺, 浮腫, 癰疽不潰, 潰久不斂 등의 증상을 주로 치료하며 脾·肺의 虛損을 예방하고 치료하는 補氣藥으로 多用되고 있다¹⁴⁾. 黃芪에 대한 연구로는 한약제제 및 약침제제의 免疫 增強效果¹⁵⁾, 抗酸化效果¹⁶⁾ 婦人科 질환¹⁷⁾ 및 高脂血症에 미치는 영향 등이 보고되고 있다.

木通은 清熱降火, 利尿通淋, 通經下乳, 活血通脈하는 효능이 있어, 鼻塞, 瘡癤, 經閉, 月經不順, 浮腫, 關節痠痛, 小便不利, 口舌生瘡, 脚氣, 疝痛, 乳汁分泌不足症 등의 증상을 주로 치료 한다¹⁴⁾. 사용된 처방의 영역으로는 泌尿器에 관련된 小便, 膀胱病症에 가장 많이 활용되며³⁰⁾ 利尿作用, 心筋수축작용 증가, 탐식세포 활성 증가, 抗菌, 抗癌, 消炎, 鎮靜作用¹⁸⁻²²⁾ 및 칸디다에 대한 항진균 효과³¹⁾, 통풍에 미치는 영향³²⁾, 급성신부전에 미치는 영향³³⁾ 등이 보고된 바 있다.

본 연구에서는 먼저 in vitro 실험으로 마우스 유래 세포 섬유아세포인 3T3-L1 지방전구세포의 지방세포 분화와 지방형성에 대한 ARAC 혼합 추출물의 영향을 살펴보았다. In vivo 실험으로는 기존의 고지방 식이 조성과는 달리 열량의 공급원으로 지

방의 함량을 낮추고 탄수화물 함량을 높임으로써 한국인의 식이 패턴을 감안한 15% (lard, 10% w/w, corn oil, 5% w/w) 함유 고지방 식이로 비만을 유도하였으며 ARAC 혼합 추출물을 100 mg/kg 및 300 mg/kg 경구로 투여하면서 고지방 식이로 8주 동안 사육한 실험동물에서 ARAC 혼합 추출물이 체중, 내장지방 및 혈중 지질과 식욕관련 호르몬인 adiponectin, leptin에 미치는 변화를 관찰하였다. 또한 간장 조직의 지방 변성, 부고환지방에서의 지방세포 변화, 췌장 조직의 지방대사 효소과립, 비근(soleus muscles) 조직의 UCP3 mRNA 발현에 관한 영향을 관찰하였다.

McNell 등³⁴⁾의 보고에 의하면 Oil Red O solution으로 염색을 하게 되면 중성지방, cholesterol ester만 염색되고, 그 외 유리지방산, 인지질은 염색이 되지 않는다고 하였다. 세포 내 지방 축적의 대부분이 중성지방이기 때문에 분화된 3T3-L1 adipocyte는 염색이 가능하다. 따라서 본 실험의 조건하에서 3T3-L1 지방 전구세포가 분화유도 물질에 의하여 지방세포의 분화가 일어남을 Oil Red O solution으로 염색하여 확인하였다. 본 실험 결과 ARAC 100 µg/ml, ARAC 150 µg/ml 처리 군에서는 농도 의존적으로 lipid droplet 형성의 감소를 보였다. ARAC 처리 군에서 대조군에 비해 농도 의존적으로 지방세포의 분화 및 세포내 지방 생성을 현저하게 감소시키는 효과가 있음을 알 수 있었다.

ARAC 혼합 추출물과 고지방 식이로 사육한 실험동물의 체중변화를 관찰하였을 때, 고지방 식이만 섭취시킨 HF 군에서는 정상군에 비해 체중이 현저하게 증가되었으나 ARAC 혼합 추출물을 투여한 경우, 300 mg/kg 군에서 유의한 체중감소가 있었다. 식이효율(FER)은 HF 군에서 정상군에 비해 18% 정도 증가하였으나, ARAC 투여 군에서는 HF 군보다 식이효율을 4% 감소시켰다. 결과적으로 ARAC 투여군의 1일 식이섭취량 및 섭취열량은 HF 군과 유사하지만 체중증가가 억제되었으므로, ARAC는 식이섭취량에는 큰 영향을 미치지 않고 다른 기전으로 체중이 증가하는 것을 억제하는 데 기여하는 것으로 생각된다.

ARAC를 투여하면서 고지방 식이로 사육한 실험동물 정상군의 부고환 지방조직 중량(Fig. 4)은 HF 군에서 정상군에 비하여 현저하게 증가되었으나 ARAC 300 mg/kg 투여 군에서 부고환 지방조직 중량은 HF 군에 비하여 유의하게 감소하였고, 신장 주위 지방 및 내장 지방조직의 중량에 있어서도 ARAC는 HF 군에 비하여 감소하는 경향을 보였다(Fig. 5, 6). 또한 갈색지방 조직(BAT)의 중량 또한 ARAC 투여로 HF 군에 비해 용량 의존적으로 유의하게 감소시켰다. 연구결과에서 볼 때 ARAC는 부고환과 갈색지방 뿐만 아니라 내장지방 등 체내 지방의 축적을 억제시켜 체중의 증가를 억제하며 또한 체내의 지방 대사에도 관여하는 것으로 생각된다. Ono 등³⁵⁾은 荷葉을 투여하면서 고지방 식이로 사육한 실험동물의 내장지방조직 세포의 크기가 고지방 식이 군에 비하여 작았다고 보고하였으며, Kim 등^{36,37)}이 비만 억제제로 사용하는 한약재를 첨가했을 때, 부고환 지방세포의 면적이 대조군보다 감소하였다고 보고하였다. 이러한 결과보고들은 본 실험에서 ARAC의 부고환 지방조직과 내장지방의 중량이 HF 군에 비하여 감소하는 원인과 관련된 경향으로 생각된다. 일반적

으로 체중이 증가함에 따라 심혈관계 질환에 대한 위험도와 이들 질환에 의한 사망률이 증가됨은 잘 알려져 있다. Kang 등³⁸⁾에서 보고된 바와 같이 혈청 중 중성지방 농도의 증가는 콜레스테롤 못지않게 관상동맥 심혈관 질환의 주요한 원인이 되고 있다. 뿐만 아니라 Drent 등³⁹⁾의 보고에 따르면 혈청 중 중성지방은 혈관 내피 세포를 잘 통과하기 때문에 동맥경화증의 주요한 원인이 되고 식후의 급격한 중성지방의 상승은 뇌졸중의 발생과 직접적인 관계가 있다. 이것은 비만증 자체가 독립적인 위험인자가 될 수 있을 뿐 아니라, 비만으로 인해 유발되는 당뇨병 및 고지혈증, 고혈압 등에도 영향을 줄 수 있음을 나타낸다. 에너지 저장 원으로서의 역할을 하는 중성지방은 대부분 지방 조직과 간에서 합성되며, 고칼로리 섭취와 에너지 소비에 민감한 영향을 받는다. 특히 중성지방의 수준은 Sohn⁴⁰⁾에서 보고된 바와 같이 고지혈증의 판정에 매우 중요한 지표로 작용하는 것으로 알려져 있고, 비만한 사람에게 있어 중성지방 함량의 감소는 심혈관계 질환의 예방 측면에 있어 중요한 의미를 갖는다. 연구결과에서 보는 바와 같이 黃芪와 木通의 동량 혼합 추출물인 ARAC의 투여는 중성지방의 함량을 감소시켰으나 유의성은 인정되지 않았다. 사람의 경우 혈중 총 콜레스테롤 함량이 200 mg/dl면 고지혈증 증상이 나타나게 되어 동맥경화 까지 일으킬 수 있는 위험한 수준으로 알려져 있다. 혈청 콜레스테롤 수치가 240 mg/dl 이상인 사람은 200 mg/dl 미만인 사람에 비해 심혈관질환의 위험성이 3 배 이상 증가된다고 알려져 있으며, 혈청 콜레스테롤 수치가 10% 감소하면 심장질환에 의한 사망률이 20% 감소된다고 보고되었다.

Smutok, Blair 등^{41,42)}은 HDL-콜레스테롤의 함량이 중요한 이유는 동맥경화에 의하여 발생하는 관상심장질환 질병과 음의 상관관계가 있기 때문이라고 보고하였다. 따라서 ARAC의 섭취는 HDL-콜레스테롤 함량을 증가시키는 경향이 관찰되었다. LDL-콜레스테롤의 함량은 동맥경화에 의해 발생하는 관상심장질환과 양의 상관관계가 있다. 본 실험에서 ARAC의 섭취는 LDL-콜레스테롤 함량에 큰 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다.

GOT 함량은 Yokozawa 등⁴³⁾이 보고한 바와 같이 간과 심장에 고농도로 존재하고 세포장애 정도와 상관성이 있을 뿐 아니라 다른 혈중 효소에 비해 예민하게 변동하여 간염, 간 경변 등의 지표로 널리 사용된다. GPT 농도 또한 여러 조직에 광범위하게 존재하는데 특히 간에서 높은 활성도를 가져 간염과 간 괴사, 간 경변 등으로 인한 간의 손상으로 활성이 증가하기 때문에 간 지표 효소로 사용되고 있다. 본 실험에서는 고지방 식이 대조군인 HF 군에서 GOT, GPT 농도가 Normal 군과 유의적인 차이를 보였고, ARAC 100 mg/kg 투여 군에서는 대조군인 HF 군에 비해 유의성 있는 감소를 보였고, ARAC 300 mg/kg 투여 군에서는 실험군에 비해 감소시키는 경향이 있었으나 유의성은 인정되지 않았다.

최근의 연구에 의하면 Hu 등⁴⁴⁾은 adiponectin은 지방세포에 의해 분비되는 호르몬으로 인슐린 민감성과 심혈관계 보호와 관련된 cytokine이고, 혈중에서의 adiponectin 농도는 비만, 인슐린 저항성, 제 2형 당뇨병에서 감소된다고 하였다. Klok 등⁴⁵⁾은 체내에 에너지가 과잉 축적될 경우 지방세포에 의한 leptin 합성 및

분비가 증가하므로 혈중 leptin 농도는 비만도의 지표로 사용된다고 보고하였으며, Havel 등⁴⁶⁾은 혈중 leptin 농도는 체중 및 체지방량과 양의 상관관계를 나타내며, 고지방 식이는 지방조직에서의 leptin 발현 및 혈중 leptin 농도를 증가시키는 것으로 보고하였다. 본 실험에서 ARAC를 섭취한 실험군에서 혈중 adiponectin 함량은 HF 군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다. leptin의 농도는 대조군에 비하여 감소되는 경향이 있었으나 유의성은 인정되지 않았다.

본 실험의 결과, 고지방사료 공급에 의한 지방간 소견에서 ARAC는 지방간에 별다른 영향을 미치지 않았으나, 투여 용량의존적으로 부고환 지방세포 비대를 억제하므로, 항비만 효과가 기대된다. 한편 정확한 것은 알 수 없으나, ARAC는 췌장 zymogen 과립을 직간접적으로 억제하여 효과를 나타내는 것으로 판단된다. 즉, 췌장의 zymogen 과립은 여러 가지 소화 효소의 집합체로 비정상적인 식이에 의해 현저한 변화를 나타내는데, 본 실험 결과 고지방사료 공급에 의해 현저한 감소를 나타내었다. 이는 장기간의 고지방 사료의 공급에 의해 lipase 등 지방 분해 효소의 분비가 증가된 결과로 생각되며, 지방세포 비대 억제와 잘 일치하여, 두 용량의 ARAC 투여에 의해 더 현저한 감소가 일어난 점은 이들 약물이 췌장 zymogen 과립의 합성 억제에 의한 것으로 판단되나 정확한 것은 알 수 없다.

Keith 등⁴⁷⁾은 에너지 대사에 관여하는 UCP는 미토콘드리아에서 산화적 인산화 과정에서 발생된 proton을 ATP 대신 열로 발생시켜 에너지 효율을 낮춤으로써 체지방축적을 방해한다고 보고하였다. 본 실험의 결과 ARAC의 투여가 UCP3 mRNA 발현을 높여주는 것을 볼 수 있다. 따라서 ARAC의 투여로 인해 에너지 소비를 촉진시켜 체지방 축적의 감소 효과가 있을 것으로 생각된다.

비만에 대한 치료 방법 중 식이요법과 병행하여 사용할 수 있는 약물요법은 독성과 부작용이 없으면서 효과를 나타내어야 하는데, FDA 승인을 받은 식욕억제제의 경우 습관성, 불면, 심계항진 및 신경과민 등의 부작용을 유발하며, 약물을 중단할 경우에는 체중이 증가하는 경향이 있고 또 약물에 대한 의존과 남용에 대한 우려가 있다⁴⁸⁾. 따라서 장기간 복용하여도 부작용 없이 비만을 치료하거나 예방하고 합병증을 개선시킬 수 있는 한약 소재의 치료약이 더욱 필요하다. 또한 한약 소재 치료약의 효능에 대한 식욕억제, 지방흡수억제, 에너지대사촉진, 지방대사 촉진 등의 유용한 작용기전이 규명된다면 대사관련 질환 및 생활습관병 등의 치료에도 유용하게 적용될 수 있으리라 생각된다.

결론

黃芪와 木通 복합 물 추출물이 비만에 미치는 영향을 관찰하기 위하여, in vitro 실험으로 마우스 유래 세포 섬유아세포인 3T3-L1 지방전구세포의 지방세포 분화와 지방형성을 관찰하고, in vivo 실험으로 고지방 식이로 흰쥐에 비만을 유도하고 黃芪와 木通 혼합 추출물을 경구로 투여하면서 체중, 내장지방 및 혈중 지질과 식욕관련 호르몬인 adiponectin, leptin에 미치는 변화를

관찰하였다. 또한 간장 조직의 지방 변성, 부고환지방에서의 지방세포 변화, 췌장 조직의 지방대사 효소과립, 비근(soleus muscles) 조직의 UCP3 mRNA 발현에 관한 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

黃芪와 木通 복합 물 추출물이 비만세포 분화에 미치는 영향을 살펴본 결과, 대조군에 비해 농도 의존적으로 지방세포의 분화 및 세포내 지방생성을 현저하게 감소시키는 효과가 있음을 알 수 있었다. 黃芪와 木通 복합 물 추출물이 체중변화에 미치는 영향을 살펴본 결과, 고지방 식이를 먹인 대조군에서는 정상군에 비하여 현저한 체중증가가 관찰되었으며, 黃芪와 木通 복합 처리군에서는 대조군에 비하여 유의성 있는 체중 감소를 보였으며, 간 무게 또한 유의성 있는 감소를 보였다. 黃芪와 木通 복합 물 추출물의 지방조직 증량에 미치는 영향을 조사한 결과, 黃芪와 木通 복합 물 추출물 처리 군에서 부고환 지방조직 및 갈색지방 조직이 현저히 감소되었으며, 신장주위 지방조직 및 내장지방 무게가 대조군에 비하여 감소되는 경향을 보였다. 黃芪와 木通 복합 물 추출물 처리군의 혈중 간장효소 및 지질농도와 leptin, adiponectin을 관찰한 결과 혈중 GOT 및 GPT 농도가 감소되었으며, HDL cholesterol은 증가되었고, LDL cholesterol은 대조군과 큰 차이가 없었으며, adiponectin 함량은 유의성 있게 감소하였고, leptin 함량은 큰 차이를 보이지 않았다. 黃芪와 木通 복합 물 추출물 처리군의 지방조직, 췌장 효소과립에 미치는 영향을 관찰한 결과, 부고환 지방세포를 용량 의존적으로 억제하였으며, 췌장 zymogen 과립을 현저하게 감소시켰다. 黃芪와 木通 복합 물 추출물이 에너지 대사에 관여하는 근육 내 UCP 발현에 미치는 영향을 관찰한 결과, UCP3 mRNA 발현을 증가시키는 것으로 관찰되었다.

이상의 결과로 보아 黃芪와 木通 복합 물 추출물은 고지방 식이로 유도된 비만 흰쥐의 체중 및 지방조직을 감소시켜 주고, 비만 관련 각종 지표를 효과적으로 개선해 주는 것을 알 수 있었다. 추후 이러한 효능에 대한 작용기전 연구를 통하여 임상에 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

- 대한비만학회. 임상비만학. 서울, 고려의학, pp 184-189, 1995.
- 이영미, 최윤선, 홍명호, 김순덕. 비만의 유형과 심혈관계 질환 위험인자와의 관련성. 가정의학회지 17(9):784-796, 1996.
- Flegal, K.M., Carroli, M.D., Ogdin, C.L., Johnson, C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA. 288: 1723-1727, 2002.
- 채경혜. 비만. 서울, 신원문화사, pp 15-44, 2002.
- 박용우. 체중조절에 사용되는 건강기능식품의 근거중심 처방. 가정의학회지 24(5):409-415, 2003.
- 박철영. 비만의 최신 약물치료제. 경희의학, 18(2):77-85, 2002.
- 中醫研究院. 中醫症狀鑑別診斷學. 北京, 人民衛生出版社, p 43, 1987.
- 陳士鐸. 精校石室秘錄. 臺北, 國風出版社, pp 52-53, 1974.
- 한방재활의학회. 한방재활의학회. 서울, 군자출판사, pp 349-362, 2003.
- 박철. 국내 한의학 학술지에 게재된 비만 실험 논문에 대한 고찰. 원광대학교대학원, 2007.
- 김정연, 송용선. 비만에 대한 동서의학적 고찰. 동의물리요법 과학회지 3(1):299-314, 1993.
- 허수영, 강효신. 비만의 동서의학적 고찰과 치료. 한방재활의학회지 7(1):272-283, 1997.
- 張忠志. 耳鍼對青年男女體型的影響. 中國鍼灸, 5: 21-22, 1990.
- 전국한의과대학 본초학교수. 본초학. pp 315-316, 534-536, 1991.
- 장경선. 人蔘과 黃芪가 白鼠의 지연성과민반응 및 항체생성 능력에 미치는 영향. 원광대학교대학원, 1984.
- 이경민. 黃芪약침액의 NO, DPPH 소거 및 IL-4 억제효과. 경산대학교대학원, 2003.
- 조현주. 黃芪가 자궁내막증 유발 흰쥐에 미치는 영향. 경원대학교대학원, 2007.
- 김창민 외. 完譯中藥大事典. 서울, 정담출판사, pp 1379-1384, 1999.
- 鄭虎占. 中藥現代研究與應用. 北京, 學苑出版社, p 945, 1998.
- 苗明三 主編. 法定 中藥藥理與臨床. 西安, 世界圖書出版公司, pp 483-484, 1998.
- 박영순. 韓方의 藥理解說. 서울, 아카데미서적, p 130, 2001.
- 김형균 외. 韓藥의 藥理. 서울, 고려의학, p 273, 2000.
- DiGirolamo, M., Fine, J.B., Tagra, K., Rossmanith, R. Qualitative regional differences in adipose tissue growth and cellularity in male Wistar rats fed ad libitum. Am J Physiol. 274: R1460-1467, 1998.
- Fujita, H., Fujishima, H., Koshimura, J., Hosoba, M., Yoshioka, N., Shimotomai, T., Morii, T., Narita, T., Kakei, M., Ito, S. Effects of antidiabetic treatment with metformin and insulin on serum and adipose tissue adiponectin levels in db/db mice. Endocr J. 52: 427-433, 2005.
- 박혜순. 비만과 체중조절. 가정의학회지 13(4):289-299, 1992.
- 이흥규. 비만과 관련된 질환. 한국영양학회지 20(5):341-346, 1990.
- 楊維傑編. 黃帝內經. 臺北, 大一書局有限公司, pp 260-265, 356-360, 1997.
- 許俊. 東醫寶鑑. 서울, 법인문화사, p 119, 934, 1145, 2005.
- 張景岳. 景岳全書. 서울, 대성문화사, p 638, 1988.
- 이상민. 東醫寶鑑 中 木通이 主藥으로 配伍된 處方의 활용에 대한 고찰. 원광대학교대학원, 2005.
- 김철수. 칸디다에 대한 明蓐, 木通, 遠志, 木香, 丁香, 地膚子 의 항진균 효과. 세명대학교대학원, 2004.
- 권도희. 木通藥鍼刺戟이 痛風유발 흰쥐에 미치는 영향. 경희대학교대학원, 1997.
- 최도영. 木通水鍼刺戟이 Gentamicin Sulfate로 유발된 흰쥐의 급성신부전에 미치는 영향. 경희대학교대학원, 1992.

34. McNeel, R.L., Mersmann, H.J. Effects of isomers of CLA on porcine adipocyte growth and differentiation. *J. Nutr Biochem.* 14: 266-274, 2003.
35. Ono, Y., Hattori, E., Fukaya, Y., Imai, S., Ohizumi, Y. Anti-obesity effect of *Nelumbo nucifera* leaves extract in mice and rats. *J Ethnopharmacol.* 106: 238-244, 2006.
36. Kim, Y.S., Byeon, S.H., Seo, B.I., Kim, S.C., Gug, M., Jo, E.H. The Oriental medicines effects on cure and prevention of an obesity(2). *Kor J Herbology.* 15(1):73-82, 2000.
37. Kim, B.H., Seo, B.I., Lee, E.S., Kim, M.R., Shin, S.S. The effect of *Aurantifolium immaturus* and *Persicae semen* on a obesity of rats fed high fat diet. *Kor J Herbology.* 18(3):69-78, 2003.
38. Kang, M., Oh, J.W., Lee, H.K., Chung, H.S., Lee, S.M., Kim, C., Lee, H.J., Yoon, D.W., Choi, H., Kim, H., Shin, M., Hong, M., Bae, H. Anti-obesity effect of PM-F2-OB, an anti-obesity herbal formulation, on rats fed a high-fat diet. *Biol Pharm Bull.* 17(8):1251-1256, 2004.
39. Drent, M.L.I., Larsson, T., William-Olsson, F., Quaade, F., Czubayko, K., Von Felman, R.G., Albrink, M.J. Serum lipids and cerebrovascular disease. *Arch Neurol.* 10: 91, 1964.
40. Sohn, I.S. Studies on the hypercholesterolemia of Koreans. *Kor. J. Med.* 18: 354-357, 1975.
41. Smutok, M.A., Reece, C., et al. Aerobic versus strength training for risk factor intervention in middle aged men at high risk for coronary heart disease. *Metabolism.* 42(2):177-184, 1993.
42. Blair, S.N., Kohl, H.W., Paffenbarger, R.S., et al. Physical fitness and all cause mortality: A prospective study of healthy men and women. *JAMA.* 262: 2395-2401, 1989.
43. Yokozawa, T., Cho, E.J., Sasaki, S., et al. The protective role of chinese prescription *Kangen-karyu* extract on diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 29(4):760-765, 2006.
44. Hu, E., Ling, P. and Spiegelman, B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271(18):10697-10703, 1996.
45. Klok, M.D., Jakobsdottir, S., Drent, M.L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews.* 8: 21-34, 2007.
46. Havel, P.J. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanism regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc.* 59(3):359-371, 2000.
47. Keith, D.G., Martin, J., Pet, J. The mechanism of proton transport mediated by mitochondrial uncoupling proteins. *FEBS Lett.* 438: 10-14, 1998.
48. 민헌기. *임상내분비학*. 서울, 고려의학, pp 475-487, 1990.