

## 야관청혈탕이 고지방식으로 유도된 흰쥐의 비만 억제에 미치는 영향

박상우, 조충식, 김철중  
대전대학교 한의과대학 신계내과학교실

### Effect of *Yagwan-cheunghyeoltang* on Obesity in Rats Induced by High Fat Diet

Sang-woo Park, Chung-sik Cho, Chul-jung Kim  
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dae-Jeon University

#### ABSTRACT

**Background** : Obesity, the syndrome caused by a high fat diet, is a disease. At the same time, obesity causes diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular disease. Recently, its prevalence rate is increasing. *Yagwan-cheunghyeoltang* (YCT) used in this experiment is the prescription of *Yagwanmoon* added to *Cheunghyeol-tang* which is reported to be very effective in weight loss controlling and serum cholesterol. It is also reported that *Yagwanmoon* has significant antioxidant effects and YCT has a significant effect on blood glucose control.

**Objectives** : This study was conducted to experimentally evaluate the effects of YCT on obesity in rats induced by high fat diet.

**Methods** : The experiment was conducted with 4-week-old male rats divided into 5 groups. They were a normal diet group, a high fat diet group, a positive drug control group, a 1% YCT group, and a YCT 3% group, and were tested for eight weeks. After four weeks of inducing obesity by a high fat diet, rats were allowed to lose weight by following the normal diet group, approximately 30% compared with 10 rats in each group were determined as still obese.

Changes in body weight and organ weight and serum cholesterol, triglyceride, glucose-density, low density lipoprotein cholesterol, antioxidant activity were checked.

**Results** : In the experimental groups, we observed weight loss and visceral fat reduction, improvement of liver function, reduction of serum glucose, activation of HMG-CoA reductase inhibitor, reduction of concentrations of leptin and it showed a significant effect on antioxidants and lipid peroxidation.

**Conclusions** : YCT has significant effects on the regulation of hyperlipidemia and lipid peroxidation associated with obesity and has significant effects on, antioxidants and lipid peroxidation, too. Additional clinical studies are needed.

**Key words** : obesity, *Yagwan-cheunghyeoltang*, high fat diets

### 1. 서론

비만은 과도한 에너지 섭취가 중성지방의 형태로 체내 지방조직이 과다하게 축적되어 있는 상태로<sup>1</sup>, 열량 불균형이 일어나 결국 대사 장애를 유발하는

질병이다<sup>2,3</sup>. 이러한 비만은 최근 생활습관과 식습관이 서구화되고 활동량이 오히려 감소함에 따라 유병률이 증가하는 추세이며<sup>4</sup>, 인슐린저항성, 생식기계 질환, 심혈관계 질환, 암 등의 발생에 영향을 끼치는 질환으로 그 중요성이 점차 강조되고 있다<sup>5</sup>.

2008년 국민건강영양조사에 의하면 최근 비만을 포함한 각종 대사 질환이 매년 꾸준히 증가하고 있는 추세로, 우리나라 30세 이상 성인의 비만 유병률은 32.9%이며, 당뇨병 유병률은 10%, 고중성

· 교신저자: 조충식 충남 천안시 서북구 두정동 621번지  
대전대학교 부속 천안한방병원 신계내과학교실  
TEL: 041-521-7531 FAX: 041-521-7007  
E-mail: choo1o2@chol.com

지방혈증의 유병률은 17.4%로 발표되었다<sup>6</sup>. 또한 심혈관계 질환의 발생 위험도 증가하여 2009년에는 사망원인 중 뇌혈관 질환과 심장 질환이 각각 2위와 3위를 차지하였으며<sup>7</sup>, 비만은 심혈관계 질환에 독립적 원인 인자로 작용하는 것으로 알려져 있다. 이러한 비만을 치료하기 위해 식이요법, 운동요법, 약물요법 및 각종 외치요법이 사용되고 있으나 아직 원인 및 효율적인 치료법과 예방법이 완전히 정립되지는 않은 상태이다<sup>5</sup>.

최근 비만에 관한 연구로는 보리순이 고지방식을 준 마우스의 지질 함량과 지질 대사 활성화에 미치는 영향<sup>8</sup>과 동과가 체중, 중성지방, leptin과 지방세포의 크기에 미치는 영향<sup>9</sup>에 관한 연구들이 보고되는 등 생약물에서 비만의 치료제를 찾으려는 연구가 진행되고 있다. 이런 연구들을 기반으로 실제 많은 상업용 비만 억제 보조제들이 개발되고 있는데, 가장 대표적인 것이 hydroxycitric acid (HCA)이다. HCA는 가르시니아 캄보지아에 포함된 물질로 지방산과 콜레스테롤 합성을 억제하여 글리코겐 축적을 유도하고 뇌의 시상하부에 에너지가 충분히 축적되어 있음을 알려 식욕을 억제하여 체중의 증가를 막아주는 물질로 알려져 있다<sup>10</sup>.

본 연구에 사용된 夜關淸血湯은 枳椇子, 枸杞子, 澤瀉, 山楂肉, 決明子, 白何首烏로 구성되었으며, 체중 및 total cholesterol 감소 효과가 있는 淸血湯에<sup>11</sup> 益肝, 明目, 利水, 解熱의 효과와 산화 스트레스에 대하여 베타 세포 보호 효과가 있는<sup>12,13</sup> 夜關門을 가한 처방이다. 또한, 夜關淸血湯은 농도 의존적으로 인슐린 분비량을 유의하게 증가시키며, 인슐린 분비관련 유전자의 발현을 유의하게 증가시키는 것으로 보고된 바 있다<sup>14</sup>.

이에 저자는 비만에 대한 夜關淸血湯의 체중 감소, 지질대사, 인슐린분비 등의 영향을 확인하기 위해 고지방식이로 유도된 흰쥐의 체중, 간 기능, 혈청 지질, 혈당, 간 세포내 지질, 항산화능 등을 측정 한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험

### 1. 재 료

#### 1) 약 재

약재는 새롭 제약에서 구입하여 사용하였다. 夜關淸血湯(Yagwan-cheunghyeoltang: YCT)의 처방 1첩의 내용과 용량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Prescription of Yagwan-cheunghyeoltang (YCT)

Herbal name	Herbal medicine	Amount (g)	Origin
夜關門	Herba of Lespedeza cuneata	20	Gangwon-do
枳椇子	Hovenia Semen	15	Gyeonggi-do Anseong-si
枸杞子	Lycii Fructus	12	Chungcheongnam-do Cheongyang-gun
澤瀉	Alismatis Rhizoma	6	Chungcheongbuk-do Jecheon-si
山楂肉	Crataegii Fructus	8	Gyeonggi-do Anseong-si
決明子	Cassiae Semen	6	Gyeonggi-do Anseong-si
白何首烏	Polygoni Multiflori Radix	8	Chungcheongbuk-do Jecheon-si
Total amount		75 (g)	

#### 2) 동 물

C57BL/6N 4주령의 수컷 mouse를 SLC사(Japan)로부터 구입하여 7일 동안 실험실 환경에 적응시키며, 건강한 동물만을 골라 한 케이지에 한 마리씩 시험에 사용하였다. 검역, 순화, 사육기간 및 시

험기간 중 동물은 온도 23±2 °C, 상대습도 50±5%, 조명시간은 오전 7시부터 오후 7까지, 조도는 150-200 Lux, 명암주기 Light:Dark, 12:12로 조정하여 사육하였다. 투여개시 시 체중은 16±1 g이며, 음수와 사료섭취량 등의 채취를 위하여 전 시험기간 동안

clean rack(Three Shine, Inc, Korea)를 사용하여 사육하였다. 음수는 여과된 정제수를 자유섭취 시켰다. 본 실험은 대전대학교 동물실험윤리규정을 준수하여 시행하였다.

3) 기기 및 시약

본 실험에 사용된 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADP), ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), HMG-CoA 효소액, dithiothreitol, tris-HCl buffer(pH 7.4), tetraethoxypropane, methanol, hepes 완충액, potassium phosphate buffer, homogenate, thiobarbituric acid solution, trichloroacetic acid, TCA, HCl, butylated hydroxy toluene(BHT), ethanol, bovine serum albumin(BSA) 등의 시약은 DAIICHI(Daiichi chemical Co., Ltd, Japan)에서 구입하였고, 기타 시약은 시중에서 구입한 일급 내지는 특급품을 사용하였다. 실험기기는 열탕 추출기(대웅, Korea), 여과포(하나산업(주), Korea), clean rack(Three Shine, Inc, Korea), NE-1(EYELA, Japan), SST-tube(USA), BD micro Vacutainer (USA), Hitachi-747(Hitachi Medical, Co, LTD, Japan), animal leptin RIA kit(LINCO Research,

Inc, USA) vortex mixer(Vision scientific Co, Korea) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) 검액 조제

실험에 사용된 YCT는 총 20첩이었다. 1첩 분량 YCT 75 g을 증류수 1 ℓ를 넣고 2시간 동안 가열한 후 여과포(하나산업(주), Korea)로 여과하여 얻은 액체성분을 감압농축기(NE-1, EYELA, Japan)를 이용하여 감압 농축하여 여액을 냉동 건조시켜 건조분말 7.35 g(수거율 : 9.81%)을 얻었다.

2) 고지방식이의 제조

동물의 식이는 Research Diets사의 The "Original" High Fat Diets for Diet Induced Obesity(D12492)를 구입하여 정상사료와 고지방식이사료(rodent diet with 60% Kcal fat), 양성대조군(rodent diet with 60% Kcal fat with HCA 300 mg/kg, pellet)을 그리고 실험물질 투여군은 1, 3%(rodent diet with 60 % Kcal fat with 1% and 3% pellet)로 각각 제조하여 공급하였다. 위와 같은 사료의 제조는 한국식품개발연구원 (서울)에 의뢰하여 제조하였다(Table 2).

Table 2. Composition of Experimental Diets

Constituent	Normal diet	HFD	HFD+HCA (300mg/kg)	HFD+1% (YCT)	HFD+3% (YCT)
Casein, 80 Mesh	200	200	200	200	200
L-Cystine	3	3	3	3	3
Maltodextrin 10	125	125	125	125	125
Sucrose	68.8	68.8	68.8	68.8	68.8
Cellulose, BW200	50	50	50	50	50
Soybean Oil	25	25	25	25	25
Lard*		245	245	245	245
Mineral Mix S10026	10	10	10	10	10
DiCalcium Phosphate	13	13	13	13	13
Calcium carbonate	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
Potassium Citrate, 1 H2O	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5
Vitamin Mix V10001	10	10	10	10	10
Choline Bitartrate	2	2	2	2	2
FD&C Blue Dye #1	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Gross energy content (kcal/g)	528.85	773.85	773.85	773.85	773.85

### 3) 비만 model 유발 및 검액 투여

실험군으로는 정상식이(normal diet)를 투여한 normal군, 고지방식이(high fat diet: HFD)를 투여한 control군, HFD에 양성대조약물(HCA)를 투여한 positive control군, HFD에 YCT 1%를 함유한 사료를 투여한 YCT-1군, HFD에 YCT 3%를 함유한 사료를 투여한 YCT-3군으로 나누었으며, 각 그룹 당 10마리씩으로 나누어 8주 동안 실험하였다.

### 4) 체중, 사료 및 음수섭취량의 측정

모든 동물을 투여 개시 직전에 1회, 투여 개시 후에는 1회/2주씩 4회 체중을 측정하였다. 한편, 사육케이지 별로 개시 직전에 1회, 투여 개시 후에는 1회/2주씩 4회 사료와 음수소비량을 측정하여, 일일 평균사료섭취량(g/animal/day)과 평균음수섭취량(ml/animal/day)을 산출하였다.

### 5) 혈청 생화학적 검사

혈청 생화학적 검사는 부검 전일 20~24시간 절식 시킨 동물을 에테르 마취하에, 복대정맥에서 전채혈해서 얻은 혈액을 혈청분리용 원심분리관(SST-tube, BD micro vacutainer, USA)에 넣어 실온에 30분간 방치하여 응고시킨 다음, 원심분리(3,000 rpm × 15 min)해서 얻은 혈청에 대해서 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), glucose, total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol 등의 생화학적 검사를 생화학 자동분석기 Hitachi-747(Hitachi Medical, Co, LTD, Japan)를 이용하여 측정하였으며, 모든 실험과정과 검사법은 진단검사의학적 가이드라인에 준하여 실험하였다.

### 6) 간 조직에서 지질함량 측정

간 조직에서의 총 지질함량은 Folch<sup>15</sup>의 방법으로, total cholesterol 함량은 Zlatkis와 Zak<sup>16</sup>의 방법으로, triglyceride의 함량은 Biggs<sup>17</sup>의 방법으로 정량하였다.

### 7) HMG-CoA reductase inhibitor 활성의 측정

Kleinsek<sup>18</sup>의 방법에 준하여 240 mM potassium phosphate buffer(pH 7.4, 300 mM KCl, 6 nM EDTA,

15 mM dithiothreitol 함유)에 2 mM NADPH, 1mM HMG-CoA 효소액을 첨가하여 37°C, 240 nM에서 흡광도의 변화를 읽고 분자 흡광계수 6.22 mM<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>을 이용하여 활성도를 측정하였다. 효소 활성의 단위는 1분당 1 mg의 단백질이 분해하는 NADPH의 양을  $\mu$ mole로 표시하였다.

### 8) 혈청 leptin의 분석

혈청 중의 leptin 함량은 leptin 측정용 kit를 사용하여 radioimmunoassay법으로 측정하였다.

### 9) 지질과산화물 함량의 측정

Bansal<sup>19</sup>의 방법에 따라 적출한 흰쥐의 간을 잘게 썰고 150 mM KCl을 함유한 30 mM hepes 완충액(pH 7.4)으로 5배 희석하여 균질화한 다음 700 g으로 20분간 원심 분리하여 상등액을 얻었다. 그 상등액을 11,000 g으로 30분간 고속원심 분리하여 pellet을 제거하였다. 그 상등액을 다시 105,000 g으로 60분간 초원심분리하여 세포질 분획을 얻었으며, pellet은 130 mM KCl 함유 hepes 완충액으로 씻어낸 다음 같은 완충액으로 재균질하여 마이크로솜 분획을 얻었다. 마이크로솜과 세포질 분획을 분리하는 전 과정은 0~4 °C의 저온실에서 수행하였으며, 조제한 분획을 -70 °C에 보관하면서 실험에 사용하였다. 단백질 정량은 bovine serum albumin (BSA)을 표준물질로 사용하여 Lowry 등의 방법에 따라 측정하였다<sup>20</sup>. 한편 간 조직의 TBARS 함량은 Buege와 Aust의 방법을 이용하여 측정하였다<sup>21</sup>. 즉, 간 1 g을 50 mM Tris-HCl buffer(pH 7.4) 4 ml에 넣어 균질화한 다음, 균질화된 20% homogenate 1 ml에 thiobarbituric acid solution(15 g의 trichloroacetic acid 시약에 증류수 50 ml를 첨가하여 용해시킨 후, 0.375 g의 TCA 시약과 25 ml의 1N HCl을, 그리고 40 mg의 BHT가 함유된 2 ml의 ethanol 용액을 첨가한 후 증류수로 total volume을 100 ml로 만들) 2 ml를 첨가하여 30초 동안 vortex mixer로 혼합한 후 100 °C 물에서 15분간 중탕하여 반응시킨 후 실온에서 냉각시켰다. 냉각시킨 후 3000 g에서 10분 동안 원심 분리하여 그 상등액을 535 nm에서 흡광

도를 측정하였다. 표준용액은 tetraethoxypropane을 methanol에 녹여 사용하였다.

#### 10) 항산화 효소의 측정

간 cytosol에서 catalase의 활성도는 Aebi등의 방법<sup>22</sup>을 이용하여 측정하였다. Lowry등의 방법<sup>20</sup>을 이용하여 단백질을 정량한 후에 sample 1 ml 당 0.02 mg protein으로 조제하였다. 이 과정이 끝나면 5 mM EDTA가 함유된 1M Tris-HCl buffer(pH 8.0) 150  $\mu$ l와 10mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 2.7 ml 그리고 증류수 90  $\mu$ l를 첨가한 후 30초 동안 vortex mixer로 혼합시켰다. 혼합액을 37 °C에서 10분간 반응시킨 다음 여기에 1 ml 당 0.02 mg protein으로 조제한 sample 60  $\mu$ l를 첨가한 후 240 nm에서 1분간 optical density의 변화량을 측정하였다.

한편 간 cytosol에서 superoxide dismutase(SOD)의 활성도는 Lee와 Yu 등의 방법<sup>23</sup>을 이용하여 측정하였다. Lowry 등의 방법<sup>20</sup>에 의해 단백질을 정량한 후에 sample을 1 ml당 2 mg protein으로 조제하였다. 미리 제조하여 놓은 0.76 mg의 xanthine 시약에 0.001 M NaOH 10 ml을 첨가하여 용해시킨 후, 여기에 24.8 mg의 cytochrome C를 첨가한 다음 50 mM phosphate buffered saline(PBS) buffer(pH 7.8)로 total volume을 110 ml로 만든 solution A 2.9 ml에 1 ml당 2 mg protein으로 조제한 sample 50  $\mu$ l를 넣고 30초 동안 vortex mixer로 혼합시켰다. 여기에 0.1 mM EDTA로 함유된 2 M ammonium sulfate solution에 xanthine oxidase를 첨가한 solution B(단, xanthine oxidase의 양은 solution A와 test sample 대신 증류수를 50  $\mu$ l를 첨가한 후 solution B를 첨가하였을 때 1분간 optical density의 변화량이 0.025인 양으로 정한다). 50  $\mu$ l를 첨가한 다음에 충분한 시간 동안 pipetting한 후 550 nm에서 1분간 optical density의 변화량을 측정하였다. 모든 지질과 산화물과 효소 활성 분석은 4 °C의 저온에서 실시하였다.

#### 11) 신장주위, 부고환, 내장지방 무게 측정

체혈 후 복강 내의 신장 주위 지방(perirenal fat)과 부고환 주위 지방(epididymal fat) 그리고 내장 지방(visceral fat)을 각각 적출하여 무게를 측정하였다.

#### 12) 간의 병리조직학적 관찰

병리조직학적 검사를 위하여 장기 적출 시 육안 관찰 후 무게를 측정하고 10% nature buffer formalin에 고정시킨 후, 통상적인 방법으로 파라핀에 포매한 다음 4  $\mu$ m 두께로 박절하고 hematoxylin-eosin (H&E) 염색을 실시 실시한 후 광학현미경으로 검경하였다.

### 3. 통계

실험 결과는 평균±표준편차(mean  $\pm$  S.D.)로 표기하였다. 또한, normal군 및 대조군과 YCT투여군 간의 통계분석은 one way ANOVA에서 유의한 점이 인정되는 경우 Student's t-test를 통해 p<0.05 수준에서 통계적 유의성을 검정하였다. 자료의 통계처리는 SPSS for window(version 14.0 KOR)을 이용하였다.

## III. 성적

### 1. 체중 변화에 미치는 영향

실험 시작일과 종료일의 체중의 변화는 normal군에서는 약 50% 증가하였으며, control군에서는 약 90%증가하였고, YCT-1군에서는 약 79%증가, YCT-3군에서는 약 69%증가하였으며, positive control군에서는 약 66%의 증가율을 보였다. control군에 비하여 YCT군 모두에서 체중이 감소되었고, 통계적 유의성은 YCT-3군에서 관찰되었다(p<0.01). positive control군이 8주후 유의성 있는 체중 억제가 보인 것에 비해 YCT-3군에서는 4주 후부터 유의성 있는 억제가 보였다(Table 3).

Table 3. Effect of YCT on Body Weight Changes of High-Fat Diet-Fed Mouse

Treatment	Experimental period (week)				
	0	2	4	6	8
Normal	16.3±0.46	17.8±0.62	20.4±1.32	22.3±1.26	24.3±1.17
Control	17.1±0.45	22.8±0.88 <sup>‡</sup>	26.0±1.09 <sup>‡</sup>	29.6±1.05 <sup>‡</sup>	32.4±0.99 <sup>‡</sup>
Positive control	16.4±0.50	22.6±0.93 <sup>‡</sup>	24.5±1.15 <sup>‡</sup>	25.6±1.23 <sup>‡</sup>	27.3±1.11 <sup>**</sup>
YCT-1	16.5±0.60	22.4±1.43 <sup>‡</sup>	24.2±1.88 <sup>‡</sup>	26.4±1.97 <sup>‡</sup>	29.6±1.94 <sup>‡</sup>
YCT-3	16.3±0.42	22.4±0.43 <sup>‡</sup>	23.5±0.72 <sup>*†</sup>	25.8±0.65 <sup>*†</sup>	27.7±0.67 <sup>**</sup>

Statistically significantly different from control group by ANOVA test and Student's t-test(\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 vs control group).

Statistically significantly different from normal group by ANOVA test and Student's t-test(† : p<0.05, ‡ : p<0.01 vs normal group).

The results are expressed as the mean ± standard deviation.

Normal : non-treated group.

Control : high fat diet group.

Positive control : high fat diet + HCA p.o group.

YCT-1 : high fat diet + YCT 1% p.o group.

YCT-3 : high fat diet + YCT 3% p.o group.

2. 장기무게의 변화에 미치는 영향

control군에 비해 YCT군에서 유의성 있는 간, 신장, 췌장의 변화는 관찰되지 않았으며, positive

control군에서도 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다(Table 4).

Table 4. Effect of YCT on Absolute Organ Weights of High-Fat Diet-Fed Mouse

Treatment	Organ weight (g)		
	Liver	Kidney	Spleen
Normal	0.802±0.048	0.263±0.021	0.051±0.008
Control	0.787±0.052	0.294±0.020	0.069±0.005
Positive control	0.811±0.041	0.289±0.011	0.067±0.005
YCT-1	0.890±0.066	0.292±0.019	0.069±0.007
YCT-3	0.771±0.057	0.310±0.019	0.074±0.006

The results are expressed as the mean ± standard deviation.

Normal : non-treated group.

Control : high fat diet group.

Positive control : high fat diet + HCA p.o group.

YCT-1 : high fat diet + YCT 1% p.o group.

YCT-3 : high fat diet + YCT 3% p.o group.

3. 사료 섭취량에 미치는 영향

실험 8주째 normal군에서 4.23±0.62 g/day이고 control군에서 3.26±0.52 g/day이었다. YCT-1군에

서는 3.52±0.25 g/day, YCT-3군에서는 3.40±0.43 g/day이며 positive control군에서는 2.53±0.23 g/day 이었다(Table 5).

Table 5. Effect of YCT on Feed intake of High-Fat Diet-Fed Mouse

Treatment	Experimental period (week)				
	0	2	4	6	8
Normal	3.31±0.53	3.42±0.64	3.56±0.65	3.76±0.87	4.23±0.62
Control	3.00±0.35	2.49±0.14	2.41±0.14	2.69±0.26	3.26±0.52
Positive control	3.00±0.27	2.32±0.64	2.06±0.98	3.00±0.76	2.53±0.23
YCT-1	3.00±0.38	2.50±0.62	2.11±0.81	3.00±0.32	3.52±0.25
YCT-3	3.00±0.98	2.34±0.95	2.65±0.67	3.00±0.85	3.40±0.43

The results are expressed as the mean ± standard deviation.

Normal : non-treated group.

Control : high fat diet group.

Positive control : high fat diet + HCA p.o group.

YCT-1 : high fat diet + YCT 1% p.o group.

YCT-3 : high fat diet + YCT 3% p.o group.

4. 음수 섭취량에 미치는 영향

실험 8주째 normal군은 6.60±0.81 ml/day이며 control  
군은 5.26±0.32 ml/day이었다. YCT-1군은 5.54±0.26

ml/day, YCT-3군은 5.59±0.26 ml/day이며 positive  
control군은 5.83±0.58 ml/day이었다(Table 6).

Table 6. Effect of YCT on Water Intake of High-Fat Diet-Fed Mouse

Treatment	Experimental period (week)				
	0	2	4	6	8
Normal	2.55±0.32	4.18±0.52	5.58±0.97	5.52±0.52	6.60±0.81
Control	2.57±2.98	4.56±0.71	4.21±0.81	5.70±0.20	5.26±0.32
Positive control	2.40±0.37	4.30±0.94	4.57±0.28	4.74±0.52	5.83±0.58
YCT-1	3.12±0.25	3.89±0.38	4.55±0.58	4.52±0.36	5.54±0.26
YCT-3	2.58±0.52	3.71±0.04	4.59±0.55	5.49±0.62	5.59±0.26

The results are expressed as the mean ± standard deviation.

Normal : non-treated group.

Control : high fat diet group.

Positive control : high fat diet + HCA p.o group.

YCT-1 : high fat diet + YCT 1% p.o group.

YCT-3 : high fat diet + YCT 3% p.o group.

5. 혈청 생화학적 변화에 미치는 영향

1) 간기능에 미치는 영향  
control군에 비하여 AST는 YCT군 모두에서 유  
의성 있게 감소하였으며(p<0.05), ALT는 YCT-3군에

서 유의성 있는 결과가 관찰되었다(p<0.05). positive  
control군에서는 유의성 있는 변화가 관찰되지 않  
았다(Table 7).

Table 7. Effect of YCT on Liver Function in High-Fat Diet-Fed Mouse

Group	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
Normal	63.64±17.56	21.60±1.31
Control	82.75±21.61 <sup>†</sup>	19.50±2.72
Positive control	77.25±16.68	21.00±1.91
YCT-1	60.17±3.80 <sup>*</sup>	20.50±4.08
YCT-3	60.50±7.51 <sup>*</sup>	11.83±1.72 <sup>*</sup>

Statistically significantly different from Control group by ANOVA test and Student's t-test (<sup>\*</sup> : p<0.05, vs control group).  
Statistically significantly different from Normal group by ANOVA test and Student's t-test (<sup>†</sup> : p<0.05, vs normal group).  
The results are expressed as the mean ± standard deviation.

Normal : non-treated group.

Control : high fat diet group.

Positive control : high fat diet + HCA p.o group.

YCT-1 : high fat diet + YCT 1% p.o group.

YCT-3 : high fat diet + YCT 3% p.o group.

2) 혈청내 혈당과 지질대사에 미치는 영향  
Control군에 비하여 glucose는 YCT-3군에서 유의성 있는 감소가 있었으며(p<0.01), total cholesterol, HDL-cholesterol, TG, LDL-cholesterol은 control군

에 비하여 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다.  
Positive control군에서도 control군에 비해 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다(Table 8).

Table 8. Effect of YCT on Serum Glucose and Lipids of High-Fat Diet-Fed Mouse

Group	Glucose (mg/dl)	T-Cho (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-C (IU/L)	LDL-C (IU/L)
Normal	147.2±16.2	110.86±37.1	19.0±16.0	51.6±14.9	17.8±5.4
Control	195.5±14.3 <sup>‡</sup>	104.7±41.8	31.2±19.0	51.0±21.7	11.0±4.24
Positive control	212.0±9.8 <sup>‡</sup>	141.25±25.9	34.8±2.9	68.3±6.7	13.8±3.9
YCT-1	212.17±9.5 <sup>‡</sup>	144.3±23.8	55.5±12.8	69.7±6.7	14.7±4.2
YCT-3	164.8±15.3 <sup>**</sup>	96.7±35.7	33.0±15.9	47.0±18.0	11.9±5.2

T-Cho, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL, high-density lipoprot eins; LDL, low-density lipoproteins;

Statistically significantly different from control group by ANOVA test and Student's t-test (\*\*: p<0.01 vs control group).

Statistically significantly different from normal group by ANOVA test and Student's t-test (<sup>‡</sup> : p<0.01 vs normal group).

The results are expressed as the mean ± standard deviation.

Normal : non-treated group.

Control : high fat diet group.

Positive control : high fat diet + HCA p.o group.

YCT-1 : high fat diet + YCT 1% p.o group.

YCT-3 : high fat diet + YCT 3% p.o group.

3) 간조직 내 지질함량에 미치는 영향  
YCT군과 positive control군 모두에서 control군

에 비하여 total cholesterol, TG, total lipid는 감소 하였지만, 통계적 유의성은 없었다(Table 9).



Table 9. Effect of YCT on Hepatic Lipids of High-Fat Diet-Fed Mouse

Group	T-Lipid (mg/dl)	T-Cho (mg/dl)	TG (mg/dl)
Normal	127.3±12.5	16.5±1.6	23.6±3.4
Control	146.7±15.6 <sup>†</sup>	25.1±5.5 <sup>‡</sup>	42.8±7.5 <sup>‡</sup>
Positive control	136.5±12.9	21.4±4.2 <sup>†</sup>	34.2±6.8 <sup>†</sup>
YCT-1	145.9±19.3 <sup>†</sup>	23.4±3.7 <sup>†</sup>	33.7±5.5 <sup>†</sup>
YCT-3	139.2±11.8	22.9±4.6 <sup>†</sup>	30.8±4.2 <sup>†</sup>

Statistically significantly different from normal group by ANOVA test and Student's t-test (<sup>†</sup> : p<0.05, <sup>‡</sup> : p<0.01 vs normal group).

The results are expressed as the mean ± standard deviation.

Normal : non-treated group.

Control : high fat diet group.

Positive control : high fat diet + HCA p.o group.

YCT-1 : high fat diet + YCT 1% p.o group.

YCT-3 : high fat diet + YCT 3% p.o group.

4) HMG-CoA reductase inhibitor와 leptin의 농도에 미치는 영향

Leptin 농도는 YCT군 모두에서 감소하였고, 통계적 유의성은 YCT-3군에서 관찰되었으며(p<0.05), HMG-CoA reductase inhibitor는 YCT군 모두에서

증가하였고 YCT-3군에서 유의한 변화가 관찰되었다(p<0.05). Positive control군도 HMG-CoA reductase inhibitor과 leptin 모두에서 유의성 있게 변화하였다(p<0.05)(Table 10).

Table 10. Effect of YCT on HMG-CoA Reductase Inhibitor (HCR) Activity and Leptin Content of High-Fat Diet-Fed Mouse

Group	HCR inhibitor (pmol/mg/protein/min)	Leptin (ng/ml)
Normal	195.3±42.3	1.84±0.73
Control	156.4±21.8 <sup>†</sup>	5.49±1.624 <sup>‡</sup>
Positive control	185.4±19.6 <sup>**</sup>	2.87±0.26 <sup>†**</sup>
YCT-1	162.7±21.4 <sup>†</sup>	4.46±1.80 <sup>†</sup>
YCT-3	177.3±13.5 <sup>*</sup>	3.38±1.15 <sup>**</sup>

Statistically significantly different from control group by ANOVA test and Student's t-test (<sup>\*</sup> : p<0.05, <sup>\*\*</sup> : p<0.01 vs control group).

Statistically significantly different from normal group by ANOVA test and Student's t-test (<sup>†</sup> : p<0.05, <sup>‡</sup> : p<0.01 vs normal group).

The results are expressed as the mean ± standard deviation.

Normal : non-treated group.

Control : high fat diet group.

Positive control : high fat diet + HCA p.o group.

YCT-1 : high fat diet + YCT 1% p.o group.

YCT-3 : high fat diet + YCT 3% p.o group.

5) 간조직 중 항산화 및 지질과산화에 미치는 영향

Catalase와 TBARS는 control군에 비하여 YCT

군 모두에서 감소하였고, 통계적 유의성은 YCT-3군에서 나타났으며(p<0.05), SOD는 control군에 비하여 YCT군에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

positive control군에서 catalase와 TBARS는 감소  
 하였으나 유의성은 없었으며, SOD도 유의성은 없

었다(Table 11).

Table 11. Effect of YCT on Hepatic Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Peroxidation of High-Fat Diet-Fed Mouse

Group	Catalase (IUmg/protein)	SOD (ug/mg/protein)	TBARS (nmol/mg/protein)
Normal	6.95±0.84	18.73±1.29	2.65±0.73
Control	8.26±1.34*	21.46±3.24*	5.39±1.27*
Positive control	7.66±2.33*	20.31±3.61	4.16±1.11*
YCT-1	7.56±3.59*	21.73±2.33*	4.36±2.16*
YCT-3	7.16±1.26* <sup>‡</sup>	20.39±1.87*	4.04±0.87* <sup>‡</sup>

SOD, superoxide dismutase; TBARS, thiobarbituric acid-reactive substances;  
 Statistically significantly different from control group by ANOVA test and Student's t-test (\* : p<0.05, vs control group).  
 Statistically significantly different from normal group by ANOVA test and Student's t-test († : p<0.05, ‡ : p<0.01 vs normal group).

The results are expressed as the mean ± standard deviation.

Normal : non-treated group.

Control : high fat diet group.

Positive control : high fat diet + HCA p.o group.

YCT-1 : high fat diet + YCT 1% p.o group.

YCT-3 : high fat diet + YCT 3% p.o group.

6. 신장주위, 부고환, 내장지방에 미치는 영향

Perirenal fat와 epididymal fat에서는 control군  
 에 비하여 YCT군에서 유의성 있는 변화는 관찰되  
 지 않았으며, visceral fat에서는 control군에 비하여

YCT-3군에서 유의성 있는 감소가 나타났다(p<0.05).  
 positive control군에서는 유의성 있는 변화가 나타  
 나지 않았다(Table 12).

Table 12. Effect of YCT on Local Body Fats of High-Fat Diet-Fed Mouse

Group	Perirenal fat (g)	Epididymal fat (g)	Visceral fat (g)
Normal	0.043±0.011	0.135±0.041**	0.011±0.003
Control	0.530±0.081*	1.174±0.176*	0.115±0.029*
Positive control	0.587±0.049*	1.406±0.165*	0.088±0.026
YCT-1	0.602±0.122*	1.352±0.275*	0.158±0.054*
YCT-3	0.486±0.061*	1.369±0.155*	0.111±0.031* <sup>‡</sup>

Statistically significantly different from control group by ANOVA test and Student's t-test (\* : p<0.05, vs control group).  
 Statistically significantly different from normal group by ANOVA test and Student's t-test († : p<0.05, ‡ : p<0.01 vs normal group).

The results are expressed as the mean ± standard deviation.

Normal : non-treated group.

Control : high fat diet group.

Positive control : high fat diet + HCA p.o group.

YCT-1 : high fat diet + YCT 1% p.o group.

YCT-3 : high fat diet + YCT 3% p.o group.

### 7. 간의 조직병리학적 소견

본 실험에서 normal군의 경우 간소엽의 중앙에 중심정맥이 위치하고, 간세포들이 간소엽의 가장 자리를 향해 방사형으로 코드 모양의 배열을 보였으며, 문맥과 간소엽의 경계가 잘 이루어진 정상적인 구조를 보였다. 이에 반해 control군의 간세포는 일부 세포핵의 과염색상, 세포질에 호산성 변화 및 공포변성 중에서 대표적으로 관찰되는 지방변성이 간소엽을 중심으로 lipid droplets이 산재하여 관찰되었다. 이에 반해 positive control군의 경우 control군과의 비교에서는 유의하게 개선되는 효과를 보였으나 YCT 군과의 비교에서는 유의한 차이를 보인 바 YCT군에서는 용량 의존적으로 개선되는 효과를 보였다. 즉, YCT군에서는 control군에서 보였던 세포핵의 과염색상, 세포질의 호산성 변화 및 공포형성, 지방변성 등의 소견들이 유의하게 개선되는 효과를 보였다(Fig. 1).

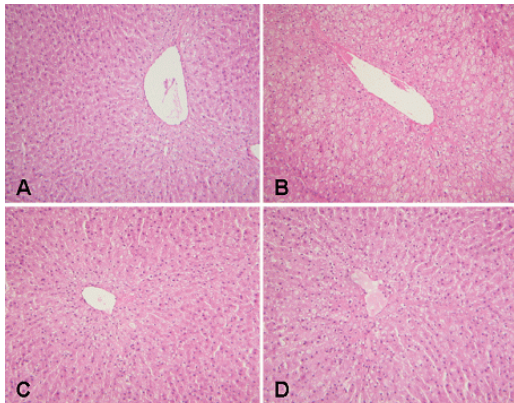


Fig. 1. Representative microscopic findings of the liver of mouse fed normal diet (A), high-fat diet alone (B), high-fat diet containing 300 mg/kg.b.w HCA (C) or 3% YCT (D).

Note foamy hepatocytes distributed in centrilobular region in B and more extensive hepatocytic change and congestion in C, in comparison with minimal lesions in D. H&E stain (x100).

### IV. 고찰

비만은 체중의 증가와 이로 인한 고혈압, 당뇨, 지질대사질환, 심혈관계 질환을 일으키는 근원으로 그 중요성이 사회적인 문제로 대두되고 있다<sup>5</sup>. 엄밀한 의미로 비만은 과잉 체중을 의미하는 것이 아니라 대사 장애로 인해 체내에 지방이 과잉 축적된 상태를 말한다<sup>3</sup>. 즉, 열량 섭취가 신체 활동으로 소모되는 열량보다 과다하여 중성 지방의 형태로 지방 조직에 과잉 축적되어 비만증을 일으키는 것이다<sup>3</sup>. 최근에 들어 에너지 균형을 조절하는 기전이 분자 수준까지 확인되면서 비만의 원인이 밝혀지기 시작했지만, 아직 정확한 기전은 밝혀내지 못하였고, 이는 열량의 섭취, 저장, 소비를 조절하는 신경내분비와 대사 조직의 복잡성 때문에 열량의 소비와 섭취를 양적으로 측정하기 어렵기 때문이다<sup>5</sup>.

비만에서 지방량은 유전적, 환경적 요인 등의 영향을 받게 되며, 음식을 섭취할 때 체내 지방의 합성이 이루어지고 특히 당이 높은 음식을 먹을 때 더욱 증가하게 된다<sup>24</sup>. 세포로 섭취된 당은 간에서 글리코겐으로 축적되고 다시 지방조직에 저장되는 과정이 반복되게 되며 이로 인해 지방량이 결정된다<sup>24</sup>. 특히 저녁 이후에는 우리 몸이 부교감 신경의 지배를 받아 섭취한 대부분을 지방으로 축적시켜 비만을 더욱 심하게 한다<sup>24</sup>.

비만의 치료는 행동요법, 식이요법, 운동요법, 행동변화, 약물요법 등이 있으며 이중 약물요법은 크게 3곳의 작용부위를 표적으로 한다. 대부분의 약물 요법은 중추성 식욕억제를 목표로 하며, 두 번째는 위장에서 선택적으로 지방의 흡수를 막는 말초 작용 약물이며, 세 번째는 선택적으로 내인성 카나비노이드를 억제하는 것이다. 이런 약물요법은 체질량지수 30 kg/m<sup>2</sup> 이상이거나, 27 kg/m<sup>2</sup> 이상인 환자가 비만 관련 질병이 동반되고, 식이와 운동요법이 성공적이지 않을 때 고려할 수 있는 것으로 행동 변화와 동반되었을 때 체중 감소 효과가 크

게 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup>

한의학에서는 비만을 肥, 肥人, 肥貴人, 肥滿人 등으로 표현하였으며, 그 원인을 濕熱, 痰濁, 瘀血, 水毒, 食毒, 過食 등으로 보았고, 병리적 특징을 血黑以濁, 氣滯而遲, 令人內熱, 腠理鬱滯 등으로 표현하였다.<sup>25</sup>

이에 저자는 체중감소에 효과가 있다고 보고된 淸血湯<sup>11</sup>에, 益肝, 明目, 利水, 解熱의 효과와 산화 스트레스에 대하여 베타 세포 보호 효과가 있음이 증명된 夜關門<sup>12,13</sup>을 가한 夜關淸血湯을 이용하여 고지방식이로 비만을 유도한 흰쥐의 체중 변화 및 혈청 검사를 통해 간 기능, 혈청 지질 대사, 혈당 조절 기능, 간 세포내 지질, 항산화 능 등에 관한 유의성 여부를 살펴보았다.

본 실험에서 HCA와 고지방식이를 함께 투여한 실험군을 positive control군으로 설정하여 관찰하였으며, HCA는 체중 억제에 효과가 있는 생약 추출 물질로 adenosine 5'-triphosphate(ATP) citrate lyase를 억제한다<sup>26,27</sup>. HCA의 생체 내 작용은 조직 세포에서 지방 합성을 저해하여 그 결과 체내 글리코겐의 합성을 증가시켜 뇌하수체에 식욕을 억제시키는 효과로 체중의 증가를 억제 하는 것으로 알려져 있다.<sup>28,29</sup>

체중의 변화에 있어서 일반적으로 고지방식이의 섭취는 비만을 유발시킬 수 있는 몇 가지 항목들에 영향을 미치며 최종적으로 고지방식이 섭취시 일반 사료섭취시보다 지방 조직의 무게가 증가되는 것으로 알려져 있다.<sup>9</sup> 실험 시작일과 종료일의 체중의 변화는 normal군에서는 약 50% 증가하였으며, control군에서는 약 90%증가하였고, YCT-1군에서는 약 79%증가, YCT-3군에서는 약 69%증가하였으며, positive control군에서는 약 66%의 증가율을 보였다. control군에 비하여 YCT 모두에서 체중이 감소되었지만, 통계적 유의성은 YCT-3군에서만 나타났다. positive control군이 8주 후 유의성 있는 체중 억제가 보인 것에 비해 YCT-3군에서는 4주 후부터 유의성 있는 억제가 보였다. 이는

고지방식이의 섭취가 지방조직의 무게를 증가시켜 체중의 증가를 가져온다는<sup>9</sup> 내용과 부합하며, 이전 연구에서 청혈탕이 체중 증가 억제에 유의성 있는 효과를 보인 결과와 비교해볼 때<sup>11</sup> YCT의 투여가 고지방식이로 인한 체중 증가를 억제하는 역할을 하는 것으로 볼 수 있다. 또한 체내에서의 반응 속도 측면에서 YCT가 positive control로 쓰인 HCA보다 체중 감소에 더 빠르게 작용할 수 있을 것으로 생각된다.

장기 무게의 변화에 미치는 영향을 보기 위해 간, 신장, 비장의 무게를 측정하였다. 일반적으로 당뇨, 비만, 대사증후군 등의 유발여부에 따라 장기의 무게가 변하는 것으로 알려져 있다. 당뇨에서 간의 비대는 streptozotocin에 의한 체내 인슐린의 저하로 정상적인 당대사가 이뤄지지 않아 간 내에 지질성분이 축적되기 때문이며<sup>30</sup>, 신장의 비대는 보통 당뇨병 초기에 사구체 여과율의 증가와 함께 신장의 크기와 용적이 증가하는 것으로 알려지고 있으며, 비장은 조직변성과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>31</sup> 본 실험에서는 control군에 비해 YCT군에서 유의성 있는 간, 신장, 췌장의 변화는 관찰되지 않았다. 이는 간의 경우 고지방식이외의 연관성을 찾을 수 없었고 신장과 비장의 경우는 고지방식이로 유발된 지방 및 비만이 신장대사변화 및 비장 조직변성을 일으킨 것으로 추측되나 향후 추가적 연구가 필요하리라 생각된다.

사료 및 음수 섭취량에 미치는 영향을 살펴보면, 8주간의 실험에서 normal군과 control군을 비교하였다. 실험 결과 음식섭취량과 수분섭취량이 모두 control군에서 낮게 나왔다. 이는 본 실험에서 고지방식이를 한 흰쥐의 체중의 증가가 음식량과는 무관하며 고지방식이 때문인 것을 알 수 있으며, 또한 control군과 YCT군의 섭취량이 비슷한 것으로 보아 YCT군에서 체중 감소 효과는 식이 섭취량 감소, 즉 열량 섭취 저하로 나타난 것이 아니라는 것을 알 수 있다.

간기능에 미치는 영향을 살펴보면, 혈청 AST,

ALT호소의 활성화 변화는 간세포의 변성과 괴사가 진행되어 transaminase가 혈중 유리되어 높아짐에 따라서 증가하는 것으로 간 조직 손상의 지표가 되며, 정상 흰쥐의 AST, ALT호소의 활성화는 고지방식이, 만성간염, 급성간염, 지방간, 알콜성간염, 간암에서 간 실질 세포의 장애로 증가하는 것으로 보고되어있다<sup>32</sup>. 본 실험에서는 control군에 비하여 AST는 YCT군 모두에서 유의성 있게 감소하였으며, ALT는 YCT-3군에서만 유의성 있는 결과가 나타났다. 이는 AST, ALT가 정상 흰쥐에서 고지방식이, 지방간 등의 간 실질 장애에서 증가한다는 내용과 淸血湯이 간과 신장에 손상을 입히지 않는다는 연구결과<sup>11</sup>로 미뤄보아 YCT가 고지방식이로 유발된 간 실질에 간독성을 일으키지 않으며 오히려 간기능이나 간 실질 장애를 개선시킬 수 있는 가능성이 있는 것으로 추측된다. 향후 간 실질 질환에 대한 추가적 연구가 필요하리라 사료된다.

혈청내 당대사에 미치는 영향에서는 glucose를 측정하였다. glucose는 혈액 중 당의 공급과 소비로 조절되는 호소로 glucose를 감소시키는 호르몬은 insulin뿐인데, insulin의 분비가 늘면 glucose의 세포막 투과나 호소계를 촉진하여 glucose를 감소시킨다. 반면 insulin과 길항작용을 하는 호르몬이 과잉이면 glucose는 증가하게 된다고 알려져 있다<sup>32</sup>. 본 실험에서는 control군에 비하여 glucose는 YCT-3군에서 유의성 있는 감소가 있었으며, 이는 YCT투여가 insulin의 분비나 감수성을 촉진시키는 것으로 생각되며, 이전 연구에서 YCT가 농도 의존적으로 인슐린 분비량을 증가시키는 효과가 있다는 보고와<sup>14</sup> 비교할 때 동일한 연구결과를 나타낸 것으로 생각된다.

혈액 내 지질대사 호소에 미치는 영향에서는 total cholesterol, TG, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol을 측정하였다. total cholesterol은 인지질과 함께 세포막의 성분으로 그리고 각종 스테로이드 호르몬이나 담즙산의 전구체를 구성하는 중요한 지질이며, 하루에 섭취한 음식물 중 약 1g의 cholesterol이

운반된다<sup>5,32</sup>. 이러한 cholesterol은 동맥경화 등 혈관 질환, 담관폐색, 담즙울체 등 간담도계 질환, 갑상선 등 내분비질환 등에서 상승하며, 중요한 것은 심·혈관계질환에서 cholesterol농도와 질환의 발생률이 양의 상관관계를 보인다는 점이다<sup>32</sup>.

혈청 TG는 지방의 직접적인 공급원이자 인체의 에너지원으로서 중요한 의미를 갖고 있으며 비만이 심할수록 증가되는 경향이 있다. 음식물에서 섭취된 지방 중에서 하루에 약 100g의 TG가 운반되며, 일반적으로 외인성 TG가 증가하는 경우는 음식물의 섭취로 인한 지방의 증가와 지방 처리 기능 저하를 생각할 수 있고, 내인성 TG가 증가하는 경우는 간의 TG 합성 증가와 말초조직에서의 지방 처리기능 약화에 기인한다<sup>5,32</sup>.

HDL-cholesterol은 총 혈청 cholesterol의 20-25%를 차지하고<sup>33</sup> 고당질식이나 고불포화지방산식을 섭취할 때와 비만, 고지혈증, 당뇨병 등에서 저하되며 HDL-cholesterol의 감소는 말초 조직으로부터 cholesterol을 운반하는 능력을 감소시키므로 죽상경화병변을 쉽게 일으킨다<sup>5,32</sup>.

LDL-cholesterol은 cholesterol의 농도와 직접 관련되어 있는데 그것은 혈청 cholesterol의 약 60~75%가 LDL로써 이동되기 때문이다. 그러므로 고농도의 LDL-cholesterol이 관상동맥성 심장병을 일으킬 위험 요인으로서의 능력을 가지고 있다<sup>33</sup>.

본 실험에서 total cholesterol, HDL-cholesterol, TG, LDL-cholesterol은 대조군에 비하여 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다. 다만 YCT군에서 농도 의존적으로 감소하는 경향이 있어 향후 추가적 연구가 필요하리라 사료된다.

간 조직 내 지질 함량을 측정하는 실험에서 일반적으로 간 조직은 탄수화물로부터의 지방산 합성과 지질의 흡수, 저장, 방출 등에 중추적인 역할을 하여 혈청 지질 함량과 지방 산화를 조절한다고 알려져 있고<sup>8</sup>, 정상적인 당대사가 일어나지 않아 acetyl-CoA 축적으로 인한 지방 합성이 증가하여 간 내 지질이 축적된다고 보고된 바 있다<sup>34</sup>. 본

실험에서 YCT군 모두에서 control군에 비하여 total cholesterol, TG, total lipid는 감소하였지만, 통계적 유의성은 없었다. 하지만 YCT-1군보다 YCT-3군에서 total cholesterol, total lipid, TG가 감소하는 경향이 있어 향후 추가적 연구가 필요하리라 사료된다.

HMG-CoA reductase는 콜레스테롤 생합성에 반응 속도 조절 단계에 있으며 이 효소를 억제하는 것이 HMG-CoA reductase inhibitor로 흔히 statin으로 알려져 있다<sup>5</sup>. 이러한 HMG-CoA reductase inhibitor는 간에서 cholesterol 생합성의 율속 과정을 억제하여 cholesterol 생합성을 억제하고<sup>1</sup> 간의 LDL 수용체 활성을 증가하며 순환 LDL 대사를 촉진하고 결과적으로 혈청 LDL-cholesterol을 저하하게 된다. 또한 혈청 TG를 용량 의존적으로 저하시키는 효과도 있다<sup>5</sup>. HMG-CoA reductase inhibitor는 YCT군 모두에서 증가하였고, YCT-3군에서 유의한 변화가 관찰되었다. 이는 HMG-CoA reductase inhibitor(statin)가 cholesterol을 저하시키는 약물로 쓰이고 있는 것<sup>1</sup>과 비교해 볼 때 YCT가 cholesterol의 생성을 억제하여 고지방식이로 유발된 지질장애를 조절할 수 있을 것으로 생각된다.

Leptin은 대사질환에 관여한다고 보고되고 있는 호르몬 중 대표적인 것으로<sup>35</sup>, 에너지가 과잉 축적될 경우 생성이 증가하여 비만의 지표로 사용될 수 있으며 비만한 사람들은 대부분 leptin의 농도가 증가되어있다고 보고되었는데<sup>5</sup>, 지방세포에서 주로 생성되어 혈류를 통해 이동하여 중추신경계에 존재하는 leptin 수용체에 결합하여 섭식 습관과 에너지 균형을 조절하는 기능을 한다. leptin의 혈청 농도는 지방 세포량과 밀접한 관련이 있으며, 식욕과 음식 소비를 감소시키고, 열 생산을 높여 체중 감소를 유발한다<sup>36</sup>. 본 실험에서 leptin의 농도는 YCT군 모두에서 감소하였고, 통계적 유의성은 YCT-3군에서 관찰되었다. 이는 leptin이 식욕을 조절하는 단백질로서 영양상태에 비례하여 지방세포에서 분비되며 혈청의 leptin은 뇌의 시상하부에

있는 수용체와 결합하여 식이섭취를 감소시켜 체중과 체지방을 감소하는 기전으로 볼 때<sup>36</sup>, YCT의 투여가 YCT군내 지방량의 감소를 유도하여 leptin의 분비량을 줄인 것으로 생각된다.

간조직의 항산화 및 지질과산화에 미치는 효과를 보기위해 catalase, SOD(superoxide dismutase), TBARS(thiobarbituric acid-reactive substances)를 측정하였다. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 분해하는 것으로 알려져 있는 효소체인 catalase는 여러 장기에서 다양하게 존재하며 특히 신장과 간장에서 풍부하게 분포하고 있는 효소이다<sup>32</sup>. 생리적인 역할에 대해서는 많이 밝혀지지 않았으나 과산화물을 소모하면서 methanol, ethanol, formic acid 등의 수소를 산화시키고 반응성이 큰 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 물로 전환시켜 free radical에 의한 조직 손상을 막아주는 기능이 있으며, 그 외 지방산이나 알콜의 산화에도 관여한다<sup>32</sup>. 주로 peroxisome 내에 존재하고 superoxide anion( $\cdot O_2^-$ )으로부터 보호되기 때문에 산화적 스트레스에 대응하는 것으로 보고되어 있다<sup>38</sup>.

항산화 효소인 SOD역시 활성산소종에 의한 장애로부터 생체를 방어하는 생리적 의의를 갖는 효소로 항산화 작용으로 염증을 억제하고 노화와 지질과산화와도 관련이 있는 것으로 밝혀져 있다<sup>32</sup>. 뇌, 순환기, 눈, 간, 소화기, 신장 등에서 활성산소로 인해 발생하는 질환과 연관성이 높으며, superoxide anion을 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 전환시켜주는 효소로 처음 그 존재가 발견되었다<sup>32</sup>.

TBARS는 지질과산화과정의 중간산물로서 활성산소를 발생시키는 lipid per oxidation이 증가하여 그 산물로 발생하며<sup>39</sup>, 3개 이상의 이중결합을 갖는 다가 불포화 지방산이 자유 라디칼(free radical)에 의해 산화, 분해될 때 생기고 지질과산화의 지표로 널리 이용되는 효소이다<sup>40</sup>. TBARS는 체질량 지수, 복부-둔부 둘레비, TG와 양의 상관관계를, HDL-cholesterol과 음의 상관관계를 보여 주고 있으며 고중성지방혈증에서 산화스트레스가 많이 발생하는 것으로 밝혀지고 있다<sup>41</sup>. 본 실험에서 TBARS는

control군에 비하여 YCT군 모두에서 감소하였으며, 통계적 유의성은 YCT-3군에서 나타났고, catalase와 SOD는 control군에 비하여 YCT군에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 이는 고중성지방에서 산화스트레스가 증가하는 기전으로 미루어 보아 YCT 투여가 지질과산화상태를 완하시키는데 유의한 효과가 있으나 YCT가 SOD 활성 측정에서 농도의 의존적인 항산화 작용을 보인 세포실험결과와 비교할 때<sup>14</sup> 동물실험에서 항산화 효과에 미치는 영향은 향후 추가적 연구가 필요하리라 사료된다.

체지방에 미치는 영향을 보기 위해서는 내장 지방량을 측정하며 이를 위해 체내의 지방으로 가장 많은 부위를 차지하는 부고환, 복부, 신장 주변의 지방을 떼어내어 무게를 계산한다<sup>9</sup>. 본 실험에서 perirenal fat와 epididymal fat에서는 control군에 비하여 YCT군에서 유의성있는 변화는 관찰되지 않았으며, visceral fat에서는 control군에 비하여 YCT-3군에서 유의성있는 감소가 나타났다. 이는 YCT가 위의 leptin의 경우처럼 지방량의 감소를 유도하는 효과가 있으며 내장지방에 유효하게 작용하는 것으로 판단된다. 또한 YCT-1과 YCT-3을 비교할 때 농도가 높을수록 감소폭이 증가하여 향후 YCT의 농도 증가가 내장지방 감소에 유의한 효과가 있을 것으로 생각된다.

간 조직의 지방조성 변화를 뒷받침해 줄 수 있는 근거로 간 조직의 병리학적 소견을 본 실험에서 일반적으로 고지방식은 혈장 내 지질의 조성 과 함량, 간 조직내 지질의 축적과 분해, HMG-CoA reductase의 활성화와 LDL-cholesterol 및 HDL-cholesterol 조성에 영향을 주어 간에 지방을 침착시켜 지방간을 유발시킬 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>15</sup>. 본 실험에서 normal군의 경우 간소엽의 중앙에 중심정맥이 위치하고, 간세포들이 간소엽의 가장 자리를 향해 방사형으로 코드 모양의 배열을 보였으며, 문맥과 간소엽의 경계가 잘 이루어진 정상적인 구조를 보였다. 이에 반해 control군의 간세포는 일부 세포핵의 과염색상, 세포질에 호산성 변

화 및 공포변성 중에서 대표적으로 관찰되는 지방 변성이 간소엽을 중심으로 lipid droplets이 산재하여 관찰되었다. 이에 반해 positive control군의 경우 control군과의 비교에서는 유의하게 개선되는 효과를 보였으나 YCT 군과의 비교에서는 유의한 차이를 보인 바 YCT군에서는 용량 의존적으로 개선되는 효과를 보였다. 즉, YCT군에서는 control군에서 보였던 세포핵의 과염색상, 세포질의 호산성 변화 및 공포형성, 지방변성 등의 소견들이 유의하게 개선되는 효과를 보였다 이는 간기능에 관한 실험결과로 미뤄볼 때 YCT의 투여가 고지방식으로 인해 지방간을 유발시킨 간세포의 손상을 회복시켰기 때문으로 추측된다.

이상을 총괄하면 YCT는 체중증가 억제, 간기능의 개선, glucose의 감소, HMG-CoA reductase inhibitor의 작용 활성화, leptin의 감소, TBARS의 감소, 체지방 감소 등의 효과가 나타났다. 혈청 및 간 조직 내 지질 대사에서 유의성 있는 결과가 관찰되지 않았지만 YCT군에서 농도 의존적인 경향이 보여 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 따라서 YCT는 비만증의 치료 약물로 활용가능성이 높다고 생각되며, 앞으로 YCT의 작용기전에 대한 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

## V. 결 론

고지방식으로 비만을 유도한 후 YCT를 투여한 흰쥐에서 체중, 간 기능, 혈청지질대사, 혈당조절기능, 간 세포내 지질, 항산화 능력 등을 측정한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. YCT-3군은 대조군에 비해서 실험 4주 후부터 체중 증가 억제에 유의한 효과가 있었다.
2. YCT-1군과 YCT-3군은 대조군에 비해서 AST 감소에 유의한 효과가 있었고, YCT-1군은 대조군에 비해서 ALT 감소에 유의한 효과가 있었다.

3. YCT-3군은 대조군에 비해서 glucose 감소에 유의한 효과가 있었다.
4. YCT-3군은 대조군에 비해서 HMG-CoA reductase inhibitor의 활성화에 유의한 효과가 있었다
5. YCT-3군은 대조군에 비해서 leptin의 감소에 유의한 효과가 있었다
6. YCT-3군은 대조군에 비해서 TBARS의 감소에 유의한 효과가 있었다.
7. YCT-3군은 대조군에 비해서 visceral fat의 감소에 유의한 효과가 있었다.

이상의 결과에서 YCT는 비만에서 체중 증가 억제, 간 기능 개선, glucose의 조절, HMG-CoA reductase inhibitor의 활성화, leptin의 감소, TBARS의 감소, 체지방 감소에 효과가 있음이 관찰되어 비만증에 응용될 수 있는 가능성을 실험적으로 확인할 수 있었으며, 향후 YCT의 작용 기전에 대한 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

### 참고문헌

1. 서울대학교 의과대학편. 내분비학. 전정판. 서울: 서울대학교출판부; 2006. p. 425-45, 491-5.
2. 민헌기. 임상내분비학. 서울: 고려의학; 1990. p. 476-7, 479, 482-6.
3. 한방재활의학과학회. 한방재활의학과학. 서울: 군자출판사; 2003. p. 349-62.
4. 대한비만학회. 임상비만학. 서울: 고려의학; 2001. p. 19-20, 27-9, 31-56, 75-84, 241, 303-11.
5. Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. 해리슨 내과학. 17th edition. 서울: MIP; 2010. p. 559-70, 1825-30, 2905-21.
6. 국민건강영양조사. URL : <http://knhanes.cdc.go.kr/>.
7. 통계청. 2009년 사망원인 통계결과. URL : <http://www.nso.go.kr>.
8. 양은주, 조영숙, 최명숙, 우명남, 김명주, 손미예, 등. 보리순이 고지방을 급여한 마우스의 지질함량과 간조직의 지질대사 관련 효소활성에 미치는 영향. 한국영양학회지 2009;42(1):14-22.
9. 강금지, 임숙자, 정종길, 한혜경, 최성숙, 김명화, 등. 고지방식이를 섭취시킨 흰쥐에서 동과가 체중 중성지방 leptin과 지방세포의 크기에 미치는 영향. 한국영양학회지 2003;36(5):446-51.
10. 김유희, 유재욱, 이유진, 김경범, 조대현, 황진영. Phaseolus vulgaris, Garcinia cambogia(HCA)가 함유된 다이어트 식이 조성물의 체지방 개선 및 체중 변화에 미치는 영향. 한국식품영양과학회지 2004;33(3):518-22.
11. 김만호, 조충식, 김철중. 청혈당과 가미청혈당이 비만에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2006;27(2):305-15.
12. 김창민, 신민교, 안덕균, 이정순 등 번역. 中藥大辭典. 서울: 도서출판 정담; 1997. p. 2771.
13. 이동성, 정길생, 안인파, 리빈, 변에리사, 김운철. 산화적 스트레스에 대한 췌장 베타 세포 보호활성 식물추출물 탐색. Kor J Pharmacogn 2008;39(4):335-40.
14. 김진미, 조충식, 김철중. RIN-m5F 세포에서 야관청혈당이 인슐린 분비에 미치는 영향. 대한한의학회지 2010;31(4):20-7.
15. Folch J, Less M, Stanely GHS. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J Biol Chem 1957;226:497-502.
16. Zlatkis A, Zak B. Study of a new cholesterol reagent. Anal Biochem 1969;29:143-6.
17. Biggs HG, Erikson MJ, Wells RM. A manual colorimetric assay of triglycerides in serum. Clin Chem 1975;21:437-41.
18. Kleinsek DA, Dugan RE, Baker TA. 2 3-hydroxy-3-methylglu taryl-CoA reductase from rat liver. Methods enzymol 1981;71:462-79.
19. Bansal Sk, Love J, Gurtoo HL. High pressure



- liquid chromatographic separation of multiple of cytochrome P-450. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;117:268-74.
20. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951:193-265.
  21. Buege JA, SD Aust. Microsomal lipid peroxidation. In: Fleischer S, Packer L, eds. *Methods in enzymology*. 52th ed. London: Academic press: 1978, p. 302-9.
  22. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6.
  23. Lee DW, Yu BP. Modulation of free radicals and superoxide dismutase by age and dietary restriction. *Aging (Milano)* 1990;2(4):357-62.
  24. Koletzko B, Girardet JP, Klish W, Tobacco O. Obesity in children and adolescents worldwide. current views and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:205-12.
  25. 두호경. 동의신계학. 서울: 정보사; 2003, p. 1265-81.
  26. Jena BS, Jayaprakasha GK, Singh RP, Sakariah KK. Chemistry and biochemistry of (-)-hydroxycitric acid from Garcinia. *J Agric Food Chem* 2002;50:10-22.
  27. Sullivan AC, Singh M, Srere PA, Glusker JP. Reactivity and inhibit or potential of hydroxycitrate isomers with citrate synthase, citrate lyase, and ATP citrate lyase. *J Biol Chem* 1977;252:7583-90.
  28. Sullivan AC, Triscari J, Spiegel HE. Metabolic regulation as a control for lipid disorders. II. Influence of (-)-hydroxycitrate on genetic ally and experimentally induced hypertriglyceridemia in the rat. *Am J Clin Nutr* 1977;30:777-84.
  29. Greenwood MR, Cleary MP, Gruen R, Blase D, Stern JS, Triscari J, et al. Effect of (-)-hydroxycitrate on development of obesity in the Zucker obese rat. *Am J Physiol* 1981;240:E72-8.
  30. 이정선, 손홍수, 맹영선, 장유경, 주진순. 메틸글루코사이드가 Streptozotocin 유발 당뇨병 쥐의 장기무게 및 당질과 지질대사에 미치는 영향. *한국영양학회지* 1994;27(8):819-27.
  31. 정은영. 조릿대 잎 추출물이 비만 유발 C57BL/6J mice의 대사증후군 개선 효과에 관한 연구. 이학석사 학위논문(석사). 전남대학교대학원 ; 2006.
  32. 이귀녕, 권오현. 임상병리과일. 서울: 의학문화사; 2003, p. 155-60, 334-7, 345-7, 399-404.
  33. 이우주, 홍사석, 조규철, 김원준, 홍기환, 유경자, 차영남, 김경환, 배영숙, 안영수. 이우주의 약리학강의. 3판. 서울: 의학문화사; 1993, p. 411-6.
  34. Anderson JW, Jones AE, Riddell-Mason S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats. *J Nutr* 1994;124:78-83.
  35. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:639-51.
  36. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45:1455-62.
  37. Havel PJ. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanism regulating leptin production and energy balance. *proc Nutr Soc* 2000;59(3):359-71.
  38. Sokol RJ. Antioxidant defenses in metal-induced liver damage. *Semin Liver Dis* 1996;16(1):39-46.
  39. Andreatza AC, Kauer-Santanna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczynski F, young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J affect disord*. 2008;111:135-44.

40. Ohkawa H, Ohish N, Yagi K. Assay for lipid peroxidation in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-7.
41. Van Gaal LF, Zhang A, Steijaret MM, De Leeuw IH. Human obesity : from lipid abnormality to lipid oxidation. *Int J Obes* 1995;19(Suppl 3):S21-6.