

Original Article

搜風順氣丸加減方 투여가 비만형 제2형 당뇨병 동물모델의 당대사 및 지질대사에 미치는 영향

송상열¹, 안세영¹, 안영민¹, 엄재영², 장형진³, 이병철¹

¹경희대학교 한의과대학 신계내과학교실, ²경희대학교 한의과대학 한약리학교실

³경희대학교 한의과대학 생화학 교실

Anti-Glycemic and Anti-Lipid Effect of Ethanol Extract of *Supungsunkihwan-gagambang* in High Fat Diet-induced Obese Mice

Sang-Yel Song¹, Se-Young Ahn¹, Young-Min Ahn¹, Jae-Young Um²,
Hyeung-Jin Jang³, Byung-Cheol Lee¹

¹Dept. of Internal medicine, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

²Dept. of Pharmacology, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

³Dept. of Biochemistry, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

Objectives: This study was undertaken to evaluate anti-glycemic and anti-lipid effects of *Supungsunkihwan-gagambang*, which is composed of *Cornus officinalis*, *Dioscorea Batatas Decaisne*, *Auanti fructus* and *Platicodon grandiflorum*.

Methods: Diabetes was induced in ICR male mice (24±1g) with Surwit's high fat and high sucrose diet. Mice were divided into 3 groups (n=10) of normal, control and *Supungsunkihwan-gagambang*. The *Supungsunkihwan-gagambang* group was given 5% herbal medicine in their diet. The animals were fed on each experimental diet for 8 weeks. Body weight was assessed every week. At the 7th week, the fasting blood sugar (FBS) and oral glucose tolerance test (OGTT) were conducted in all experimental groups. After 8 weeks, fructosamine, lipid profile, epididymal fat weight, liver weight and white adipose tissue (WAT) size were measured.

Results: *Supungsunkihwan-gagambang* significantly reduced FBS, OGTT and fructosamine. It also increased high density lipoprotein (HDL) cholesterol and significantly reduced triglyceride/HDL cholesterol ratio, total cholesterol/HDL cholesterol ratio and WAT size.

Conclusions: These results show that *Supungsunkihwan-gagambang* improves anti-glycemic and anti-lipid effect in high fat diet-induced obese mice. Therefore we suggest that *Supungsunkihwan-gagambang* could be an effective treatment for patients with type 2 diabetes.

Key Words : *Supungsunkihwan-gagambang*, *Cornus officinalis*, *Dioscorea Batatas Decaisne*, *Auanti fructus*, *Platicodon grandiflorum*, type 2 diabetes.

서론

당뇨병은 1형과 2형으로 나뉘는데, 인슐린 저항성이 주요한 병태생리학적 특징인 제 2형 당뇨병이

전체의 90%를 차지한다¹⁾. 인슐린 저항성이란 인슐린의 작용에 대한 생리적인 반응의 결함이라고 할 수 있으며 인슐린 저항성은 고혈당이 나타나기 수년 전부터 선행되는 것으로 알려져 있다²⁾. 이 시기에

• Received : 13 July 2011

• Revised : 9 September 2011

• Accepted : 9 September 2011

• Correspondence to : 이병철(Byung-Cheol Lee)

서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 부속한방병원 한방 6내과

Tel : +82-2-958-9182, Fax : +82-2-958-9132, E-mail : hydrolee@korea.com

나타나는 내당능 장애와 공복혈당 장애는 당뇨병 외에도 장차 관상동맥경화증을 포함한 심혈관계 질환을 일으키는 위험 인자로 간주되고 있어³⁾ 적절한 혈당 및 혈중 지질 수치의 관리는 당뇨병의 악화와 심혈관계 질환 등의 합병증을 막는 데에 필수적인 요소이다.

그럼에도 불구하고 당뇨병 전단계에서는 특정한 치료 대신 개인적 차원에서의 운동과 식이요법에 머무르고 있는 반면 서양의학의 약물요법은 많은 부작용으로 그 사용에 제한이 따르고 있는 실정이다⁴⁾. 당뇨병학회의 자료에 따르면 국내 당뇨병 전단계 환자의 10% 정도가 매년 당뇨병으로 전환되고 있다⁵⁾. 당뇨병은 연령이 높아짐에 따라 급격히 증가하는데 특히 우리 사회는 2010년 기준 이미 65세 이상 노인 인구가 11.3%에 달하는 고령화 사회에 진입해 있는 상태여서⁶⁾ 앞으로 당뇨환자는 더욱 늘어날 전망이다. 늘어나는 노인층의 당뇨병 이환을 예방하고, 적극적 치료의 범위에서 벗어나 있는 당뇨병 전단계 환자들의 혈당 관리를 위하여 효과적이면서도 안전성 있는 대체 약물의 개발이 필요하다 할 수 있다.

한의학에서 '消渴'의 범주에 해당하는 당뇨는 임상에서는 증상에 따라 다양한 처방을 사용하는데 식품의약품안전청에서 주최한 한방전문가회의에서 제시한 주요처방으로 搜風順氣丸, 六味地黃湯, 生津甘露飲, 涼膈散火湯, 清肺瀉肝湯, 忍冬藤芝骨皮湯이 선정되기도 하였다⁷⁾. 이 중 搜風順氣丸은 萬病回春에 수록된 처방으로 大黃, 車前子, 郁李仁, 檳榔, 麻子仁, 菟絲子, 牛膝, 山藥, 山茱萸, 枳殼, 防風, 獨活 등 12개의 약물로 구성되었으며 그 동안 搜風順氣丸의 혈당 강하와 관련한 몇 편의 연구 보고가 있었다. 이 등⁸⁾은 내당능 장애 환자 및 경증 당뇨병 환자의 식후 2시간 혈당강하 효과를 보고하였고, 이 등⁹⁾은 db/db mouse에서 공복 및 비공복시 혈당, 당화혈색소, 중성지방의 감소를 보고하였으며, 박¹⁰⁾은 고지방 및 고탄수화물 식이로 유발된 2형 당뇨병 mouse를 대상으로 한 실험에서 중성지방, 간기능 수치, 경부당부하 검사 등에 대한 유의성 있는 치료 효과를 보고한 바 있다. 그리고 배¹¹⁾는 고지방식이 섭취

mouse에서 搜風順氣丸의 구성 약재를 분할하여 각각의 혈당강하 효과를 연구하였는데, 특히 여러 분할 처방 중 大黃·山茱萸·山藥군이 가장 뛰어난 효과를 보여 搜風順氣丸을 부분적으로 선별 구성하여도 효능이 유효함을 입증하였다.

이상의 연구들을 통해 搜風順氣丸이 혈당 강하에 효과적임이 밝혀졌으나 萬病回春에는 '不宜脾肺之虛 腎氣之弱'라 하여 脾肺가 虛하고 腎氣가 약한 자에게는 적합하지 않다고 기록되어 있다. 또한 실제로 이 등⁸⁾의 내당능 장애와 경증 당뇨병환자를 대상으로 한 搜風順氣丸 임상 실험에서도 연령이 높을수록 혈당 강하 효과가 떨어진다는 사실을 언급하였다.

이에 저자는 搜風順氣丸 조합 중 精氣를 모손시킬 수 있는 大黃, 郁李仁 등을 제외하고, 藥性이 완만하면서도 항당뇨 효과가 있는 것으로 알려진 山茱萸, 山藥, 枳殼과 함께 여기에 최근 연구에 의해 고지혈증 개선¹²⁾, 지질대사 개선¹³⁾, 항당뇨 효과¹⁴⁾ 등이 보고 되는 桔梗을 더해 이상 4가지 약제로 搜風順氣丸加減方을 구성하였다. 이렇게 山茱萸, 山藥, 枳殼, 桔梗으로 구성된 搜風順氣丸加減方이 기존의 搜風順氣丸 本方에 준하는 혈당 강하와 지질대사 개선 효과가 있는지 여부를 파악하기 위하여 고지방, 고탄수화물로 유발된 제2형 당뇨병 mouse를 대상으로 당대사 및 지질대사의 변화를 추적 관찰하였다.

실험 방법

1. 검체의 제조

1,000g씩의 山茱萸(Cornus officinalis), 山藥(Dioscorea rhizoma), 枳殼(Aurantii Fructus), 桔梗(Platycodon grandiflorum)을 각기 1,500ml의 80% 에탄올에 넣어 heating mantle를 이용하여 2시간 동안 가열 추출하고 여과한 여액을 500ml 플라스크에 applicator를 이용하여 넣은 후 filter로 걸러내었다. 걸러진 여과액을 Rotary evaporator (Model NE-1, 東京理化學株式會社, Japan)로 건조시키고, 동결 건조된 山

茺萸, 山藥, 枳殼, 桔梗 1차 추출물을 1:1:1:1의 비율로 혼합(이하 搜風順氣丸加減方)하여 실온에서 보관하였다. 각각의 최종 수거율은 山茺萸의 경우 18.9%, 山藥의 경우 3.4%, 枳殼의 경우 16%, 桔梗의 경우 19.1%였다.

2. High fat 및 carbonate 유발 비만형 제 2형

당뇨병 동물 모델의 제작

모든 동물실험 과정은 경희의료원 동물실험윤리위원회의 승인을 받았다(KHMC-IACUC 11-012). 22-23g의 수컷 ICR mice (중앙실험동물, Korea)를 구입하여 12시간씩 낮과 밤이 교대되는 환경으로 40~70%의 습도를 유지하며 cage에서 1주일간 사육하여 적응기를 거쳤으며, 먹이와 물은 자유롭게 먹도록 하였다. 그 후 비만형 제 2형 당뇨병 유발은 정상군을 제외한 모든 동물군에 Surwit's high fat, high sucrose diet (Research Diets #D 08020201, 45 kcal% Fat and 32 kcal% Sucrose)를 8주간 섭취시켜 비만형 제 2형 당뇨병을 유발시켰다 (Table 1).

3. 실험군 배정 및 연구 스케줄

실험군은 ICR mouse 10마리씩 정상군(Normal group), 대조군(Control group), 搜風順氣丸加減方 투여군으로 나누어 진행하였다. 정상군(Normal group)을 제외한 나머지 군들은 Surwit's high fat, high sucrose diet를 8주간 섭취시켜 비만형 제 2형 당뇨병을 유발시켰다. 搜風順氣丸加減方 투여군은 搜風順氣丸加減方을 5%의 비율로 사료에 섞어 8주간 투여하였다(Table 1).

4. 체중 측정

체중측정은 실험 개시일에 최초 측정을 하였고, 이후 매주 1회씩과 실험종료일 마지막 sampling하기 전에 측정하였다. 체중측정은 아침 사료 공급 전에 일괄적으로 전자저울(CAS 2.5D, Korea)을 이용하여 시행하였으며, 측정시 mouse의 움직임에 따른 체중 오차를 최소화하기 위해 플라스틱 bowl에

Table 1. Composition of Experimental Diets.

	NOR	CON	SPSKHB
Casein	22.0	22.0	15.0
L-Cysteine	0.18	0.18	0.18
Cornstarch	50.0		
Maltodextrin	7.5	7.5	5.5
Soybean oil	4.0	2.50	2.0
Mineral mixture S10001	4.0	4.0	4.0
Sodium bicarbonate	1.0	1.0	1.0
Potassium Citmousee	0.4	0.4	0.4
Vitamin mixture V10001	1.0	1.0	1.0
Cholin bitartmousee	0.2	0.2	0.2
Sucrose	10.0	45.1	45.1
Coconut Oil		25.3	25.3
SPSKHB			5.0
Total	100.28	109.18	104.68

Group abbreviation :NOR; normal diet, CON; high fat, high sucrose diet, SPSKHB; high fat, high sucrose diet with *Supungsunkihwan-gagambang*.

mouse을 올려놓고, mouse가 안정 상태에 이르러 나타나는 체중을 기록하였다.

5. 공복혈당 및 경구 당부하 검사

공복혈당 및 경구 당부하 검사는 실험 7주째 8시간 이상 금식시킨 후 공복시 혈당을 측정된 다음 glucose 1g/kg 용량으로 증류수에 녹여 경구 투여시킨 다음 30분 후, 60분 후, 90분 후 mouse의 tail vein에서 blood를 채취하여 혈당을 측정하였다.

6. 지질 및 당대사 분석

실험 시작 8주째 mouse의 심장에서 채혈을 시행하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리한 다음 上清液을 얻어 -40℃에 보관한 후 total cholesterol(TC), high density lipoprotein(HDL) cholesterol, low density lipoprotein(LDL) cholesterol, triglyceride(TG) 등의 생화학적 분석을 시행하였으며, 동시에 fructosamine의 내분비 검사를 시행하였다.

7. 부고환 지방층 및 간 무게 측정

실험 시작 8주째 mouse를 희생시킨 후 회복하여 epididymal fat pad 및 간의 무게를 측정하였다.

8. 지방세포 크기 측정

지방 조직 세포의 형태학적 관찰을 위해 부고환 조직의 일부를 적출하여 10% formaldehyde 용액에 고정 및 탈수 후 paraffin 투과과정을 거쳐 포매하였다. 박절편기로 약 2μm 두께로 박절하여 Hematoxylin and Eosin (H&E) 염색하였다. 염색된 지방조직을 카메라가 부착된 광학현미경(BX61, Olympus, Japan)으로 찍어서 100배의 대물렌즈를 사용하여 개체당 5장의 사진을 얻은 후 컴퓨터 영상분석프로그램(ImageJ or Image analysis program, Metamorph, Japan)과 크기분석 프로그램(Float morphology)으로 분석하였다.

9. 통계 분석

통계학적 비교분석은 GraphPad PRISM statistical package(ver 2.00, Graphpad software inc., San Diego, USA)를 이용하여 각 군간의 비교는 one-way analysis of variance(ANOVA)에 이어 Tuckey's post-hoc test로 사후 검증하였다. 각각의 수치는 평균 ± 표준편차(mean ± S.D.)로 표시했으며, 양방 검정 유의도(Two-tailed p value)는 p값이 <0.05 수준 일 때를 기준으로 하였다.

연구 결과

1. 搜風順氣丸加減方이 체중에 미치는 영향

搜風順氣丸加減方이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 체중에 미치는 영향을 관찰하였다.

8주 후 체중 증가량은 정상군이 11.9g, 대조군이 21g, 搜風順氣丸加減方투여군이 19.4g 증가를 보여 각각 49.6%, 88.2%, 82.9%의 체중 증가율을 보였다. 대조군은 정상군과 비교시 2주 때부터 체중이 높아져서 4주 때부터 유의한 체중의 차이를 보였으며(P<0.05), 6주부터는 현저한 차이를 보이기 시작했다(P<0.01). 반면 搜風順氣丸加減方 투여군은 대조군과 비교시 3주부터 완만한 체중의 차이를 보여 8주 후 대조군보다 체중이 1.6g 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig. 1).

2. 搜風順氣丸加減方이 당대사에 미치는 영향

搜風順氣丸加減方이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 공복시 혈당과 경구 당부하 검사에 미치는 영향을 관찰하였다.

7주 때 시행한 공복혈당 검사에서 대조군은 141.70 ± 39.72mg/dL로, 정상군의 101.00 ± 15.44mg/dL 비해 높은 고혈당이 유발되었고(P<0.001), 搜風順氣丸加減方 투여군은 가장 낮은 82.10 ± 22.60mg/dL로 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(P<0.001)(Fig. 2).

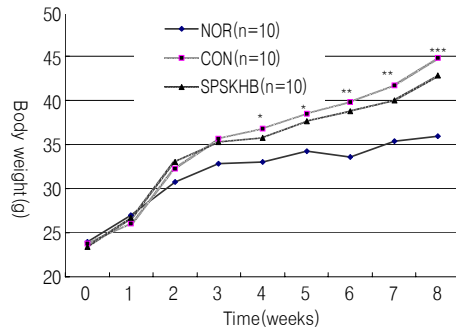


Fig. 1. Body Weight of Each Experimental Group.

Group abbreviation :NOR: normal diet, CON: high fat, high sucrose diet, SPSKHB: high fat, high sucrose diet with *Supungsunkihwan-gagambang*. Significantly different between the NOR and the CON by t-test(* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001).

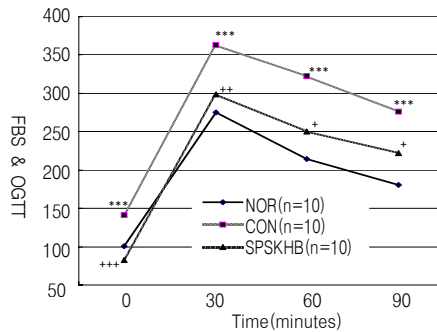


Fig. 2. Fasting Blood Sugar and Oral Glucose Tolerance Test Level of Each Experimental Group.

Group abbreviation :NOR: Normal diet, CON: high fat, high sucrose diet, SPSKHB: high fat, high sucrose diet with *Supungsunkihwan-gagambang*. Significantly different between the NOR and the CON by t-test(*** P<0.001). Significantly different between the CON and the SPSKHB by t-test(+ P<0.05, ++ P<0.01, +++ P<0.001).

경구 당부하 검사에서 대조군은 식후 30분, 60분, 90분 혈당이 각각 362.50±42.36mg/dL, 322.30±61.18mg/dL, 275.80±59.00mg/dL로서 정상군의 274.80±50.82mg/dL, 214.30±59.26mg/dL, 181.00±40.10mg/dL에 비해 모든 구간에서 고혈당이 유발되었다(P<0.001). 搜風順氣丸加減方 투여군에서도 각각 299.00±39.53mg/dL, 250.60±52.08mg/dL, 222.10±52.45mg/dL로 정상군에 비해서는 높았지만 대조군에 비해 모든 구간에서 유의하게 억제되었다(P<0.05)(Fig. 2).

Fructosamine 농도는 대조군(256.40±24.17/μmol/L)은 정상군(234.90±11.21/μmol/L)에 유의하게 상승하였고(P<0.05) 搜風順氣丸加減方 투여군(234.40±12.36/μmol/L)은 대조군에 비해 유의하게 감소하여(P<0.05) 정상군보다 낮았다(Table 2).

3. 搜風順氣丸加減方이 지질대사에 미치는 영향

風順氣丸加減方이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 지질대사에 미치는 영향을 관찰하였다(Table 2).

Triglyceride 농도는 대조군(259.00±95.38mg/dL)은 정상군(145.20±78.49mg/dL)에 비해 유의하게 높았다. 搜風順氣丸加減方 투여군(243.50±101.24mg/dL)은 대조군에 비해 낮았으나 유의한 차이는 없었다. Total cholesterol 농도 또한 대조군 (245.30±39.20mg/dL)은 정상군(136.80±10.38mg/dL)에 비하여 유의하게 높았지만 搜風順氣丸加減方 투여군(242.10±31.68mg/dL)은 대조군에 비해 유의한 차이가 나지 않았다. LDL cholesterol 농도에 있어서도 搜風順氣

Table 2. The Biochemistry Index of Each Experimental Group.

	NOR(n=10)	CON(n=10)	SPSKHB(n=10)
HDL Cholesterol(mg/dL)	157.92±21.38	100.02±8.20***	148.12±21.01+++
LDL Cholesterol(mg/dL)	5.40±2.71	8.10±3.90	10.30±5.31
Total Cholesterol(mg/dL)	136.80±10.37	245.30±39.20***	242.10±31.68
Triglyceride(mg/dL)	145.20±78.49	259.00±95.38**	243.50±101.24
Fructosamine(μmol/L)	234.90±11.20	256.40±24.17*	234.40±12.36+
TC/HDL Cholesterol	0.89±0.16	2.47±0.44***	1.64±0.22+++
TG/HDL Cholesterol	0.94±0.54	2.66±1.01***	1.68±0.81+

Group abbreviation :NOR; normal diet, CON; high fat, high sucrose diet, SPSKHB; high fat, high sucrose diet with *Supungsunkihwan-gagambang*. Significantly different between the NOR and the CON by t-test(* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001). Significantly different between the CON and the SPSKHB by t-test(+ P<0.05, ++ P<0.01, +++ P<0.001).

丸加減方 투여군(10.30±5.31mg/dL)은 대조군(8.10±3.90mg/dL)에 비해 오히려 다소 높았다. 대조군(8.10±3.90mg/dL)은 정상군(5.40±2.72mg/dL)에 비해 높은 수치를 보였지만 유의하지 않았다.

HDL cholesterol 농도에 있어서는 대조군(100.02±8.20mg/dL)은 정상군(157.92±21.39mg/dL)에 비해 유의하게 낮았다(P<0.001). 搜風順氣丸加減方 투여군(148.12±21.01mg/dL) 또한 대조군에 비해 유의하게 높았다(P<0.001). TC/HDL ratio도 대조군(2.47±0.44)은 정상군(0.88 ± 0.16)에 비해 유의하게 높았다(P<0.001). 그리고 搜風順氣丸加減方 투여군(1.65±0.23)은 대조군에 비해 유의하게 낮았다(P<0.001). TG/HDL ratio 또한 TC/HDL ratio와 마찬가지로 대조군(2.63±1.01)은 정상군(0.88±0.94)에 비해 유의하게 높았고(P<0.001), 搜風順氣丸加減方 투여군(1.68±0.81)은 대조군에 비해 유의하게 낮았다(P<0.05).

4. 搜風順氣丸加減方이 부고환 지방층 및 간 무게에 미치는 영향

搜風順氣丸加減方이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 부고환 지방층 및 간 무게에 미치는 영향을 알아보기 위하여 실험 시작 8주째 mouse를 희생시킨 후 개복하여 측정하였다(Table 3).

부고환 지방층의 무게는 대조군(1.81±0.56g)은 정상군(0.53±0.21g)에 비해 유의하게 증가하였고, 搜風順氣丸加減方 투여군(1.58±0.55g)은 대조군에 비해 0.24g 낮았으나 유의하지 않았다. 간의 무게도 搜風順

氣丸加減方 투여군(2.00±0.48g), 대조군(2.10± 0.17g), 정상군(2.18± 1.05g)간의 유의한 차이가 없었다.

5. 搜風順氣丸加減方이 지방세포 크기에 미치는 영향

지방조직 세포의 형태학적 관찰을 위해 부고환 조직의 일부인 white adipose tissue를 적출하여 컴퓨터 영상분석프로그램과 Float morphology 크기분석 프로그램으로 분석하였다.

대조군(10199/μm²±9074/μm²)은 정상군(8087/μm²±5545/μm²)에 비해 유의하게 증가하였으며(P<0.05) 搜風順氣丸加減方 투여군(7137/μm²±6073/μm²)은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(P<0.001)(Table 3, Fig. 3).

고 찰

최근 제 2형 당뇨병 환자의 85%가 비만이라는 조사 결과에서 보듯이, 비만은 제 2형 당뇨병의 가장 중요한 원인이다. 지방조직은 중성지방을 저장하고 지방산을 방출하는 지질대사 기능과 중성지방을 이화시키는 기능, 그리고 내분비기능을 담당하는데 비만에서는 이러한 기능에 장애가 생긴다. 즉, 비만에서 지방의 축적은 여러가지 adipokine의 분비를 통해 인슐린 저항성을 유발하며, 췌장의 베타세포에서의 인슐린 분비가 이를 극복하지 못하면 내당능 장애 또는 제2형 당뇨병, 지질대사 이상 등이 발생하는 것이다^{15), 16)}. 따라서 당뇨 치료에는 당대사의

Table 3. The Change of Epididymal Fat Pad, Liver Weight and White Adipose Tissue Size of Each Experimental Group.

	NOR(n=10)	CON(n=10)	SPSKHB(n=10)
Fat(g)	0.53±0.21	1.81±0.56**	1.58±0.55
Liver(g)	2.18±1.04	2.09±0.19	2.00±0.38
WAT(μm ²)	8087±5545	10199±9074*	7137±6073+++

Group abbreviation :NOR; normal diet, CON; high fat, high sucrose diet, SPSKHB; high fat, high sucrose diet with *Supungsunkihwan-gagambang*. Significantly different between the NOR and the CON by t-test(* P<0.05, ** P<0.01). Significantly different between the CON and the SPSKHB by t-test.(+++ P<0.001).

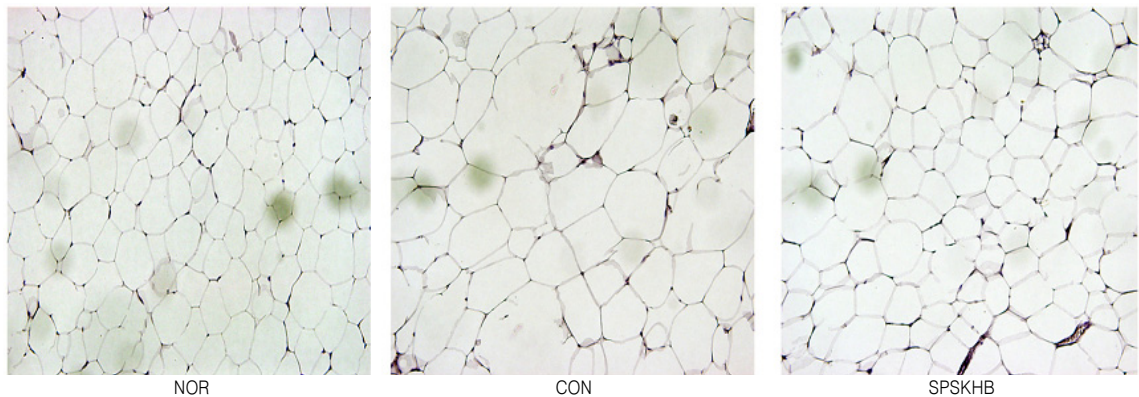


Fig. 3. White Adipose Tissue Size of Each Experimental Group.

Group abbreviation :NOR; normal diet, CON; high fat, high sucrose diet, SPSKHB; high fat, high sucrose diet with *Supungsunkihwan-gagambang*. Original magnification = 100×. Hematoxylin and Eosin (H&E) staining.

개선과 함께 지질대사의 개선, 체중 감량도 동시에 요구된다.

이번 실험에서 搜風順氣丸加減方의 당대사에 끼치는 영향을 분석한 결과, 고지방 고탄수화물 식이로 유발시킨 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 과거 1~2 주간의 평균혈당치를 반영하는 fructosamine 수치가 유의하게 감소하고, 공복시 혈당과 식후 30분, 60분, 90분 경구당부하 검사에서 모두 유의한 감소를 나타냈다. 이는 搜風順氣丸의 항당뇨 효과에 관한 기존의 연구들과 일치하는 결과이다.

반면, 지질대사의 경우, HDL cholesterol은 증가했지만, total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol의 지표에는 유의한 변화가 없었다. 당뇨병에서는 cholesterol 합성이 증가하고 동시에 흡수가 저하되어¹⁷⁾ HDL cholesterol은 저하되고 triglyceride는 증

가하며 LDL cholesterol에는 큰 변동이 없다¹⁸⁾. 한국 성인의 인슐린 저항성 임상지표 중 체질량 지수와 TG/HDL ratio의 신뢰가 제일 높다고 김 등¹⁹⁾이 보고한 바 있고, 국내 건강검진 수신자를 대상으로 한 조사에서 여러 지질대사 지표 중 대사증후군과의 관련성 측면에서 가장 유용한 지질검사는 TG/ HDL ratio이었다는 연구결과가 김²⁰⁾에 의해 보고 되었다. 이러한 지질대사 지표의 의미에 비추어 볼 때 HDL cholesterol이 유의하게 증가하고 TG/HDL ratio와 TC/HDL ratio가 유의하게 감소한 이번 실험 결과는 전반적인 지질대사의 개선으로 판단된다. 지질대사 개선으로 인해 white adipose tissue(WAT)의 크기도 감소되었다고 볼 수 있다. WAT 크기를 측정한 결과 搜風順氣丸加減方 투여군이 대조군에 비해 유의한 감소가 있었다. 지방세포 크기는 지방세포 내 중

성지방의 축적 정도를 의미하며 지방세포 크기의 축적은 지질대사의 개선 정도를 판단하는 효과적인 방법이라 할 수 있다.

하지만 이와 같은 지질대사의 유의한 개선에도 불구하고 搜風順氣丸加減方의 체중 감량 효과는 약간의 감소가 있었지만 유의하지는 않았다. 쥐의 체중과 부고환의 지방 무게는 비례도가 높아 대사나 체중에 관한 연구에는 쥐의 부고환 지방 조직을 사용하는데 부고환 무게에 있어 搜風順氣丸加減方은 대조군에 비해 0.24g 낮았으나 유의하지 않았다. 간의 무게 또한 搜風順氣丸加減方과 대조군간의 유의한 차이가 없었다.

우리나라의 제 2형 당뇨병은 인슐린 작용력 저하뿐 아니라 인슐린 분비능도 낮아서 서구에 비해 당뇨병 증세는 심한 반면 비만은 심하지 않다는 특징을 지니고 있다²¹⁾. 우리나라 당뇨병 환자의 이러한 특징을 고려해 보면 이번 연구 결과 체중감량에는 큰 효과가 없으나 2형 당뇨병 mouse의 혈당강하와 지질대사 개선에 효능을 보인 山茱萸, 山藥, 枳殼, 桔梗의 搜風順氣丸加減方은 오히려 국내 당뇨병 환자의 임상적용에 있어서는 일정한 의의가 있을 것으로 사료된다.

기존 실험 연구에서 유의한 혈당강하 효과를 보였던 搜風順氣丸은 萬病回春을 典據로 한 처방으로, 大黃을 君藥으로 하여 車前子, 郁李仁, 檳榔, 麻子仁, 菟絲子, 牛膝, 山藥, 山茱萸, 枳殼, 防風, 獨活 등 12개의 약물로 구성되어 있으며 東醫寶鑑에도 처방 구성과 용량에 다소 차이가 있는 疏風順氣元이란 이름으로 등재되어 있기도 하다. 앞서 언급하였듯이 搜風順氣丸의 혈당강하 효과와 지방대사의 개선 효과가 여러 연구자들에 의해 보고 되었지만 精氣를 모 손시킬 수 있는 大黃, 郁李仁 등의 瀉下藥이 포함되어 있어 노인 환자에 대한 투여와 일상적인 常服에 대한 안정성이 의문시된다. 萬病回春에 搜風順氣丸은 ‘不宜脾肺之虛 腎氣之弱’라 하여 脾肺腎이 허약한 자에게 투여를 금지하였고, 東醫寶鑑의 疏風順氣元 처방례에도 ‘老人臧府秘澁 不可用大黃’이라 하여 노인에게 大黃의 사용을 금지하였다. 또한 실제로 이

등⁸⁾이 내당능 장애와 경증 당뇨병 환자를 대상으로 실험한 搜風順氣丸의 혈당 강하 연구에 있어서도 연령 증가에 따라 상대적으로 효과가 적은 것으로 나타났다.

이러한 이유에서 이번 실험에서는 大黃 등을 제외하고, 藥性이 완만하면서도 항당뇨 효과가 있는 것으로 알려진 山茱萸, 山藥과 枳殼만을 선정하고 여기에 근래 고지혈증개선¹²⁾, 지질대사 개선¹³⁾, 항당뇨 효과¹⁴⁾ 등이 보고되는 桔梗을 가해 처방을 구성하였다. 기존의 논문 중 강¹⁶⁾과 배¹¹⁾의 논문에서 搜風順氣丸의 분할 처방으로도 혈당을 개선하는 효과가 나타났다는 점과 특히 배의 분할 처방 중 大黃과 山茱萸, 山藥만을 선정한 그룹에서 효과가 높았다는 사실도 참고하였다.

山茱萸의 항당뇨 효과와 관련, 山茱萸 분말의 인슐린성 작용 및 인슐린 분비 촉진 작용이 인정되었으며²³⁾ streptozotocin에 의한 당뇨병 흰쥐에서 山茱萸 성분 중 ursolic acid 및 oleanolic acid이 혈당, 요당의 수치를 감소시킬 수 있다는 사실이 보고 되었다²⁴⁾. 또한 박 등²⁵⁾은 山茱萸의 ether엑스가 streptozotocin 유발 고혈당 흰쥐에 대해 미치는 영향 연구를 통해 당대사 및 지질대사의 유의성 있는 감소 효과를 입증하였으며, 山茱萸의 oleanolic acid가 acetylcholine의 분비를 증가시켜 인슐린 분비를 촉진하는 효능이 있다는 보고도 있다²⁶⁾.

山藥의 경우 김²⁷⁾은 1형 당뇨병 동물모델에서 혈당강하 효능을 보고하였고, Hikino 등²⁸⁾은 1형 당뇨병증 모델에서 山藥의 혈당강하 성분은 dioscorans라고 보고하였다. 조 등²⁹⁾은 山藥 추출물이 당뇨병 전단계 피험자의 혈당조절에 효과가 있었다고 보고하였다.

枳殼의 성분인 hesperidin, naringin은 제2형 당뇨병 동물모델에서 혈당과 혈청지질의 농도를 낮추는 것으로 보고 되었다^{30), 31)}. 그리고 누 등³²⁾은 枳殼에서 고콜레스테롤혈증, 동맥경화, 당뇨병 및 비만을 일으킬 수 있는 peroxynitrite를 소거하는 효과가 있었다고 보고하였다.

근래 연구된 논문에서 박 등¹³⁾은 고지방식을 한

흰쥐에 대한 실험을 통해 桔梗의 saponin이 혈청 및 간장 중의 총지질, 총 콜레스테롤 및 중성지방 함량 감소 등 지방 축적 억제 효과가 있었다고 하였고, 고 등¹⁴⁾은 桔梗에는 지방세포의 분화를 촉진하는 물질, 인슐린 민감성을 향상시키는 물질 그리고 베타 세포의 기능과 증식을 촉진시키는 물질이 함유되어 있어 항당뇨 효과가 있다고 밝혔다.

위의 연구들은 山茱萸, 山藥, 枳殼, 桔梗의 항당뇨와 관련된 효능을 공통적으로 보고하고 있다. 4가지 약재는 한의학적으로 藥性이 비교적 완만하고 無毒한 약재로서, 특히 神農本草經에 山茱萸는 ‘久服輕身’이라 하였고, 山藥은 ‘補中益氣力 長肌肉 久服耳目聰明’이라 하였다. 枳殼도 理氣藥에 해당하나 神農本草經에는 (神農本草經에는 枳殼은 누락되고 枳實만 등재되었는데, 최³³⁾에 의하면 神農本草經 당시에는 탕자의 完熟果로 보관 시는 枳實, 사용 시는 枳殼이라 하였다.) ‘長肌肉 利五藏 益氣輕身’이라 하였다. 桔梗 또한 清化熱痰藥에 해당하나 東醫寶鑑에 ‘나물로 만들어 四時로 복용한다³⁴⁾’고 하였듯이 일상적으로 常服할 수 있는 약재이다.

한의학에서 消渴에 해당하는 당뇨는 病機적 특징이 陰虛爲本 燥熱爲標³⁵⁾한 것으로 標部는 實證의 양상을 띠지만 실제 根本은 虛證에 기반하는 병증이다. 따라서 補虛하는 약재를 근본으로 구성하는 것은 당뇨의 韓方 治法에도 부합하는 것이라 할 수 있다. 그 동안 여러 연구를 통해 搜風順氣丸의 혈당강화 효과는 입증되었지만 大黃 등 주요 약재를 뺀 일부의 그룹만으로도 유의한 효과가 재현될지 여부는 불확실하였다.

이번 실험은 搜風順氣丸加減方の 당대사 및 지질대사의 개선 효과와 함께 그 처방의 방제 구성에도 의의가 있다. 즉, 大黃, 郁李仁 등 瀉下藥이 제외된 藥性이 완만한 加減方으로도 당대사와 지질대사의 유의한 개선 효과를 보임으로써 기존 搜風順氣丸에서 우려가 되었던 노인이나 허약한 당뇨 환자들에 대한 투여도 고려해 볼 수 있게 되었다. 또한 일반인들의 일상적인 常服도 가능해 당뇨병 전단계에 있는 환자들의 당뇨병 예방을 목적으로 한 복용에도

유의미한 처방이 될 수 있을 것이다.

당뇨병학회의 자료에 따르면 국내 당뇨병 진단계 환자는 50대이상 남성의 30%, 여성의 20%로 추정하고 있으며 이 중 10% 정도는 매년 당뇨병으로 전환된다. 당뇨병의 유병율은 30대에서 1.4% 40대와 60대에서는 각각 7.4%와 18.1%로 연령이 높아짐에 따라 급격히 증가하고 있으며³⁶⁾ 우리나라는 2010년 기준으로 65세 이상 노인인구가 11.3%를 차지, 고령화 사회로 접어들어 따라 앞으로 노인 당뇨환자는 더욱 늘어날 전망이다. 따라서 늘어나는 당뇨 전단계의 노인층에 대한 당뇨병 이환을 예방하는 효과적이면서도 안전하고 부작용 없는 처방이 필요하며 이번 실험의 搜風順氣丸加減方の 처방 구성 내용은 이러한 요구에 부응할 수 있으리라 사료된다.

결론

山茱萸, 山藥, 枳殼, 桔梗의 搜風順氣丸加減方이 고지방, 고탄수화물 식이로 유발시킨 비만형 제 2형 당뇨병 모델 mouse의 생화학 지표와 부고환 지방층 및 간의 무게, white adipose tissue의 크기 등 비만 관련 지표에 미치는 영향을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 搜風順氣丸加減方은 공복시 혈당과 식후 30분, 60분, 90분 경구 당부하 그리고 혈액 내 fructosamine을 유의하게 감소시켰다.
2. 搜風順氣丸加減方은 혈액 내 HDL cholesterol의 수치를 유의하게 증가시키고 TG/HDL ratio와 TC/HDL ratio를 유의하게 감소시켰다.
3. 搜風順氣丸加減方은 white adipose tissue의 크기를 유의하게 감소시켰다.

山茱萸, 山藥, 枳殼, 桔梗의 搜風順氣丸加減方은 제 2형 당뇨병 모델 mouse를 대상으로 한 당대사 및 지질대사 실험에서 유의한 개선 효과가 있었다. 본 실험 결과는 2형 당뇨병 환자, 특히 노인 당뇨병 환자와 당뇨병 전단계에 있는 환자들에게 유효하면서도 안전성 있는 치료에 방향을 제시할 것으로 판

단된다.

이후 搜風順氣丸 및 혈당강하제 투여군을 대조군으로 한 비교 실험이 요구되며 실제 임상 실험을 통해 치료 효과의 평가와 더불어 추가적인 임상 연구가 보완되어야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 한의약선도기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (과제고유번호 : B100034)

참고문헌

- Baek SH. Prevention of Type 2 diabetes. Medical Postgraduates. 2007;3:128-31.
- Haffner SM, Stedrn MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed pre-diabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? JAMA. 1990;263:2893-8.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290(4):486-94.
- Vetrichelvan T, Jegadeesan M. Anti-diabetic activity of alcoholic extract of Aerva lanata(L.) Juss.ex Schultes in rats. J Ethnopharm. 2002;80: 103-7.
- <http://www.diabetes.or.kr/notice/list.php?code=broad>.
- 2010 인구주택총조사 전수집계 결과(인구부문). 2011;[1screens]. Available at URL:http://census.go.kr/hcensus/ui/html/data/data_020_010_List.jsp?q_menu=4&q_sub=2. Accessed September 30, 2011.
- Kim YK. Establishing Efficacy Test Methods of Herbal Preparations in Metabolic Diseases. Wonkwang Univ.; 2007:16-7.
- Lee BC, Kwon YG, Choi KL, Lee JS, Ahn YM, Ahn SY, et al. The Hypoglycemic Effect of Supungsunkihwan on Impaired Glucose Tolerance & Mild NIDDM Patiens. Korean J.Orient.Med. 2001;22(3):285-90.
- Lee SH, Ahn SY, Doo HK, Chung SH. Blood Glucose Lowering Activity and Mechanism of Supungsungihyan (SPSGH) in db/db Mouse.The journal of applied pharmacology. 1999;7:335-41.
- Park JS. The effects of supungsunkihwan on high fat, high carbohydrate diet-induced obese type 2 diabetic mouse model. Kyung Hee University. 2009:24.
- Bae MR. Hypoglycemic Effect and Mechanisms of Supungsungihwan and partitioned prescriptions in High Fat Diet - Fed Mice. Kyung Hee University. 2000:48-9.
- Byun BH, Seo BI. Effect of Platycodi Radix powder on Enzyme activities of Obese Rats Serum Fed High Fat Diet. Kor J.Herbology. 2003;18(4):135-9.
- Park MH, Lee, YJ, Hwang SW, Han JP, Bae MJ. Effect of Platycodi radix Saponin on Serum, Liver, and Fecal Lipids Content in Rats Fed on High Fat Diet. J.Korean Soc.Food Nutr. 1994;23 (4):572.
- Ko BS, Kwon DY, Hong SM, Park SM. In vitro Anti-diabetic Effects of Crude Extracts of Platycodi Radix. Korean J. FOOD SCI.TECHNOL. 2007;39(6):703-6.
- Ioannidis I, The road from obesity to type 2 diabetes. Angiology. 2008;59(2 Suppl):39S-43S.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: A Comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Circulation. 2005;111(11):1448-54.

17. Simonen PP, Gylling HK, Miettinen TA. Diabetes contributes to cholesterol metabolism regardLess or obesity. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1511-5.
18. Onat A, Hergenc G, Sari I, Karabulut A, Can G. Elevated LDL-cholesterol level predicts diabetes in centrally obese women but not men: relative roles of insulin resistance and central obesity. *Circ J*. 2007;71(9):1463-7.
19. Kim JH, Kwon HS, Park YM, Lim SY, Lee JH, Lee SH, et al. Best surrogate marker for insulin resistance in middle aged non-diabetic Korean; Chungju metabolic syndrome study. *Korean J Med*. 2007;73(6):614.
20. Kim HJ. What Is the Most Useful Lipid Measure in Identifying Metabolic Syndrome and Insulin Resistance?. 2009:28.
21. Min HK. Clinical characteristics of Korean diabetic patients. *Kor. J. Diabetes*. 1992; 13:163-70.
22. Kang KM. Comparisons of Each Herbal Medicine in Sopungungi-won for Antidiabetic Activity in C57BL/KsJ db/db Mice. 2003:40.
23. Okuda TM. *Proc Symp. WAKAN-YAKU*. 1982; 15:9.
24. Yamahara J. *Yakugaku Zasshi*. 1981;101(1):86-90.
25. Park YK, Hwuang WK, Kim IH. The Antidiabetic Effects of from *Cornus officinalis* Seed. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1995;9:8-9.
26. Hus JH, Wu YC, Liu IM, Cheng JT. Release of acetylcholine to raise insulin secretion in Wistar rats by oleanolic acid, one of the active principles contained in *Coruns officinalis*. *Neu- rosci Lett*. 2006;404(1-2):112-6.
27. Kim MH. Effects of H₂O fraction of *Dioscorea japonica* Thunb with selenium on palsrma glucose and lipid metabolism in stretozotocim induced diadetic rats. *The Kor. J. of Nutr*. 1998;31:1377.
28. Hikino H, Konno C, Takahashi M, Murakami M, Kato Y, Karikura M, et al. Isolation and hypoglycemic activity of Dioscorans A,B,C,D,E, and F; Glycans of *Dioscorea japonica* Rhizophors. *Planta Med*. 1986;52:168-71.
29. Cho SI, Son MW, Hong KE. Glycemic Control Effects of Sanyak (*Dioscoreae rhizoma*) extract in Prediabetic Stage Patients. *J Korean Oreantal Med*. 2010;31(5):146-66.
30. Jung UJ, Lee MK, Jeong KS, Choi MS. the hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice. *J Nutr*. 2004 Oct;134(10):2499-503.
31. Jung UJ, Lee MK, Park YB, Kang MA, Choi MS. Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(7):1134-45.
32. Nugroho A, Park MG, Jin SE, Choi JS, Park HJ. Quantitative Analysis of Flavanone Glycosides and Peroxynitrite Scavenging Effect of the Five Oriental Medicinal Drugs (*Aurantii nobilis* Pericarpium, *Citrii unshiu* Pericarpium, *Citrii unshiu* Semen, *Aurantii Fructus*, *Poncirii Fructus*). *Kor. J. Pharmacogn*. 2009;40(4):370-5.
33. 최문경. 지실 지각 등피의 기원 변천사와 공정서 규격 비교 연구[박사학위논문]. 부산: 동의대학교; 2010.
34. 허준. *원본동의보감*. 서울: 남산당. 2004:717.
35. 전국한의학대학교 신계내과학교실. *신계내과학*. 서울:군자출판사. 2011:91.
36. Korea Centers for Disease Control and Preventlon. In-Depth Analysis on the 3rd (2005) Korea Health and Nutrition Examination Survey-Nutrition Survey-; 2007.