

고과당식이 랫드모델에서 홍삼과 상엽 혼합투여에 의한 대사증후군 개선효과

이윤정^{1,2#}, 김혜음^{1,2}, 윤정주^{1,2}, 이소민^{1,2}, 안유미^{1,2}, 고정현^{1,2}, 고민철^{1,2}, 이호섭^{1,2}, 최경민³,
강대길^{1,2*}

1 : 원광대학교 한의과대학 생리학교실, 2 : 한방체액조절연구센터, 3 : 진안홍삼연구소

Beneficial effect of Combination with *Korean Red Ginseng* and *Morus alba* in metabolic syndrome

Yun Jung Lee^{1,2#}, Hye Yoom Kim^{1,2}, Jung Joo Yoon^{1,2}, So Min Lee^{1,2}, You Mee Ahn^{1,2},
Joung Hyun Kho^{1,2}, Min Chul Kho^{1,2}, Ho Sub Lee^{1,2}, Kyung Min Choi³, Dae Gill Kang^{1,2*}

1 : College of Oriental Medicine

2 : Hanbang Body-fluid research center, Wonkwang University

3 : Institute of JinAn Red Ginseng Korea

ABSTRACT

Objectives : *Korean red ginseng* and *Morus alba* L. are used as a traditional treatment for diabetes. This study was designed to elucidate whether combination with *Korean red ginseng* and *Morus alba* L. (MPM) ameliorates metabolic syndrome in fructose-fed rats.

Methods : Animals were divided into four groups; Control receiving tap water, fructose-fed, rosiglitazone-treated fructose-fed rats, and MPM-treated fructose-fed rats both receiving supplemented with 60% fructose (n=10). The MPM or rosiglitazone groups initially received a high-fructose (HF) diet alone for 8 weeks, with supplementation with MPM or rosiglitazone occurring during the final 6 weeks.

Results : MPM and rosiglitazone, synthetic PPAR γ agonist, treatment significantly prevented the increase in fasting serum glucose, leptin, triglyceride, and low density lipoprotein in the HF group when comparing with the control group. MPM and rosiglitazone also led to an increase in high density lipoprotein level in the HF group. The administration of MPM and rosiglitazone prevented the development of the metabolic disturbances such as impaired glucose tolerance, and blood pressure. MPM suppressed increased expressions of endothelin-1 (ET-1) in HF rat aorta. In addition, MPM significantly increased IR- β and PPAR- γ expression in muscle.

Conclusions : Based on these results, we suggest that the administration of MPM improves metabolic syndrome through the alteration in lipid profiles and suppression of insulin resistant and blood pressure.

Key words : Korean red ginseng, *Morus alba*, metabolic syndrome, hyperlipidemia, hypertension.

I. 서 론

대사증후군은 인슐린 저항성 증후군, syndrome X 등으로 불리기도하며 대사 장애가 만성적 경과를 취할 때 내당능장애 또는 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 비만, 관상 또는 경동맥경화

증과 같은 여러 가지 질환이 동시에 발생하는 것을 의미한다¹⁾. 이런 대사성 증후군의 중심에는 인슐린 저항성이 자리하고 있다. 제2형 당뇨병환자에서는 당뇨병 초기에 특징적으로 나타나 식후 혈당 증가에 따라 분비된 인슐린이 적절하게 혈당을 떨어뜨리지 못함으로 인해 식후 고혈당을 초래하고 계속되

*교신저자 : 강대길, 원광대학교 한의과대학 생리학교실

· Tel : 063-850-6841 · Fax : 063-850-7260 · E-mail : dgkang@wku.ac.kr

#제1저자 : 이윤정, 원광대학교 한의학전문대학원

· Tel : 063-850-6447 · E-mail : shrons@wku.ac.kr

· 접수 : 2012년 10월 26일 · 수정 : 2012년 11월 3일 · 채택 : 2012년 11월 7일

는 고인슐린 혈증에도 불구하고 고혈당이 지속되면서 공복시 고혈당도 초래하게 된다. 하지만 극단적으로 인슐린 저항성을 보이는 제2형 당뇨병을 제외하고도 많은 수에서 이미 당뇨병 이전에 인슐린 저항성을 보이는 사람이 많으며, 이는 동맥경화증을 포함한 심혈관질환 및 뇌졸중 발생에 중요한 인자임이 최근 밝혀지고 있다^{2,3)}. 세계당뇨병연맹은 2025년도에는 이러한 환자가 3억 3,300만명으로 증가할 것으로 예상하였다. 그 중에서도 아시아권이 가장 가빠른 상승세를 보일 것으로 예측되고 있으며, 우리나라에서도 부적절한 생활 습관 및 비만 인구의 급격한 증가로 인해 추후 당뇨병환자가 급격히 늘어날 것으로 우려되고 있다^{4,5)}.

인삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer)은 오갈피나무과 (Araliaceae)에 속하는 다년생 초본으로 달면서 쓴맛이 있고, 따뜻한 기운을 가지고 있으며, 원기를 보하고 비장을 보호하며, 폐를 튼튼하게 하고, 진액을 생겨나게 하여 구갈을 멈추게 하고 심장을 편안하게 해주는 효능을 가지고 있다^{6,7)}. 인삼은 수천년 동안 동양에서 민간요법에 의한 경험적 효능에 의해 신비의 명약으로 애용되고 있으며, 최근 인삼의 주요 성분들에 대한 과학적 연구에 따라 면역효과, 중추신경계, 각종 스트레스, 항산화, 심혈관 장애 개선작용 등에 관한 약리작용이 밝혀지고 있다. 인삼의 주요 생리활성 물질은 진세노사이드 (ginsenoside)라고도 불리는 사포닌과 정유성분, 폴리아세틸렌 (polyacetylene), 페놀성분, 배당체 및 산성펩티드 등이 있으며, 그 밖에도 비타민, 당류, 무기질과 같은 다양한 성분들이 함유되어 있다⁸⁾. 인삼을 증기로 찌서 건조시킨 홍삼 (red ginseng)은 전반적인 강장제 (tonic)로서 이용되는데, 노화 억제, 면역 증강, 항스트레스 작용, 항암 작용 등의 약리효과가 알려져 있다^{9,10)}.

상엽 (*Morus alba* L. 뽕잎)은 한방에서 소갈증에 사용되어 온 대표적인 약제로 소장에서 탄수화물의 소화와 관여하는 효소인 α -glucosidase 활성을 억제하는데 기인하는 것으로 알려져 있으며 그 혈당강하 활성은 식후 혈당 조절과 관련 있는 것으로 보고되어 있다^{11,12)}. 또한 고지혈증 동물모델에서 상엽은 혈당 강하 효과와 함께 콜레스테롤과 혈관 기능을 개선하는 효과가 보고되었다¹³⁾.

오늘날 만성질환 치료제는 그 효과와 함께 장기복용 및 투여로 인한 부작용이 중요하게 고려되고 있으며, 합성 의약품보다는 비교적 부작용이 적을 것으로 여겨지는 천연물 및 한약재를 이용한 한방 치료 기술 개발에 대한 관심이 증가되고 있다¹⁴⁾. 최근 연구에 따르면, 구기자, 의이인, 택사 및 황기 추출물의 배합이 체중, 지질대사, 염증 및 면역기능에 효과를 나타낸다고 알려졌으며¹⁵⁾, 홍삼과 천마의 혼합 투여시 단독 투여에 비하여 고지혈증 및 혈관 염증질환의 억제효과를 가중 시킴을 확인하였다¹⁶⁾. 이에 따라 천연물 복합제는 2형 당뇨에 있어서 적절한 인슐린 분비 촉진 및장에서 탄수화물 흡수를 차단하여 혈당 상승을 억제하거나 (식후혈당조절) 또는 근육이나 지방조직에서 인슐린 저항성을 개선하여 공복시 혈당을 조절 할 것으로 기대된다¹⁷⁾.

본 연구에서는 전통생약의 효능을 과학적으로 검증하고 나아가 대사증후군 치료제의 개발 가능성을 탐색하기 위해 고과당식이 투여 랫드모델에서 홍삼과 상엽 혼합추출물에 대한 대사증후군 개선효과를 검토하였다.

재료 및 방법

1. 시료의 제조

홍삼 추출물은 진안홍삼연구소에서 구입하였으며 상업은 분말상태로 전북 부안에서 구입하였다. 삼각 플라스크에 상업 300 g을 증류수 3.5 L에 넣고 냉각기를 설치한 후 120분 간 가열하였다. 추출된 전탕액을 3,000 rpm으로 30분간 원심 분리 후 여과지 (Whatmann No. 3)를 이용하여 여과하였다. 여과된 상업 전탕액을 냉동건조기를 이용하여 동결 건조시킨 후 사용 전까지 -20°C 에 보관하였다 (Voucher specimen: HBG181-05). 수율은 약 18.7%였으며, 홍삼과 상업을 1:1의 비율로 섞은 혼합물을 200 mg/kg/day를 사용하였다.

2. 실험동물 및 식이

실험은 원광대학교 동물실험 윤리위원회의 승인을 얻어 시행하였으며, 동물관리 규정을 준수하였다. 8 주령 수컷 SD계통의 흰쥐를 샘타코 (오산, 한국)에서 구입하여 실험에 사용하였다. 흰쥐는 온도 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 습도 50 - 60%의 항온항습 장치에서 12시간씩 암기와 명기를 조절하면서 2 주간 적응기 후 다음과 같이 10 마리씩 4개 그룹으로 무작위로 구분하였다: 1) Control (regular diet), 2) HF (high fructose diet), 3) rosiglitazone (HF + 10 mg/kg/day of rosiglitazone), 4) 홍삼 + 상업 추출물 (MPM, HF + 200 mg/kg/day of MPM). Control group은 8주 동안 regular diet를 시켰으며, HF group은 Harlan Teklad (Madison, WI)사의 60% fructose diet (TD.89247)를 시켰다. 그리고 rosiglitazone과 MPM group은 2주 동안 HF를 먹이고, 이후 6주 동안은 HF와 함께 rosiglitazone 10 mg/kg/day, MPM 200 mg/kg/day를 각각 투여하였다.

3. 혈압의 측정

수축기 평균혈압은 automatic sphygmotonomograph (Muromachi Kikai, Tokyo, Japan)를 이용하여 흰쥐의 꼬리 동맥에서 측정하였다. 각 개체마다 최소 8번 혈압을 측정하고 그 중 5 mmHg 내에 있는 5번의 측정값을 평균값으로 이용하였다.

4. 경구당부하검사 (Oral glucose tolerance test)

경구당부하검사는 MPM 투여 후 4주에 실시하였다. 12시간을 먹이를 주지 않고 물만 공급한 뒤에 25% 포도당 용액을 (2 g/kg) 경구투여한 후에 혈당의 변화를 측정하였다. 꼬리에서 얻은 혈액 시료는 휴대용 혈당 측정기 (Precision glucose meter, Abbott Laboratories, North Chicago, IL)를 이용하여 혈당을 측정하였다.

5. 혈당 및 콜레스테롤 함량 측정

혈장은 투여기간이 끝난 후 희생시켜 3,000 rpm으로 20분 동안 원심분리하여 수집하였으며, 공복 시 마우스 혈장 내 glucose, serum triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL)의 혈액생화학적 수치는 Hitachi 7080 (Hitachi, Tokyo, Japan)을 사용하여 분석하였다.

6. 혈관 조직의 조직면역염색

적출된 홍부대동맥을 4% paraformaldehyde 용액에 담가 4°C에서 5시간 고정하고, 30% sucrose 용액에 조직을 침적시켰다. 조직을 optimal cutting temperature (OCT) compound (Tissue-Tek, Sakura Finetek, Torrance, CA, USA)에 넣고 영하 20°C에서 동결한 다음, cryotome SME (Thermo Electron Corporation, Pittsburg, PA)를 이용하여 4 µm의 두께로 평행하게 횡단절편을 만든 후 poly-L-lysine 용액으로 코팅한 슬라이드글라스 위에 각각 부착시켰다. Histostain®-SP kit (Invitrogen Inc, Carlsbad, CA, USA)를 사용하여 통상적인 peroxidase labeled-[strept] avidin-biotin (LAB-SA) 방법을 이용하여 염색을 진행하였다¹⁸⁾. 슬라이드를 실온에 1시간 정도 건조시킨 후 PBS로 세척한 다음, 내인성 과산화효소의 활성을 방지하기 위해 3% hydrogen peroxide 용액에 넣어 1분간 실온에 방치하였다. 이후 조직을 세척한 다음, 10% non-immune goat serum을 사용하여 20분 동안 반응시켜 항체의 비특이적 결합을 방지하였다. Blocking antibody를 제거한 후 ET-1에 결합하는 mouse monoclonal IgG (1:200, Santa Cruz Biotechnology, Inc, Santa Cruz, CA)를 4°C에서 하룻밤 동안 방치하였다. 이후 이차항체인 biotinylated secondary antibody에 20분 동안 실온에서 반응시킨 후 PBS로 세척하였다. Horseradish peroxidase-conjugated streptavidin에 30분 동안 반응시킨 후 PBS로 세척하였다. 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) chromogen과 hematoxylin (Zymed, Carlsbad, CA)을 이용하여 일정시간 동안 발색시킨 다음 슬라이드를 흐르는 물에 씻어 반응을 중지시킨 후 봉입제로 봉입하였다. 각각의 발현 정도는 광학현미경으로 200배 시야에서 관찰한 후 사진을 촬영하였다 (BX41, Olympus, Tokyo, Japan).

7. 단백질 분리와 western blot 분석

동물을 희생시킨 후 후지근육 (hindlimb muscle)을 수집하여 Homogenase buffer [20 mM Tris-HCl (pH 7.4), 1 mM EDTA, 140 mM NaCl, 1% Triton X-100, 2.5 mM sodium pyro-phosphate, 1 mM β-glycerolphosphate, 1 mM sodium vanadate, 1 µg/ml leupeptin, 1 mM PMSF]로 용해시켜 단백질을 추출하였다. 추출한 단백질은 Bradford (Bio-Bad, USA)법으로 정량하여 10% sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel (SDS-PAGE)로 전기영동하여 분리하였다. 전기영동 후 gel 내 단백질을 nitrocellulose membrane에 전이시켰다. Membrane을 5% (w/v) non-fat dry milk가 포함된 Tris-buffered saline [TBS: 10 mM Tris-HCl (pH 7.4), 150 mM NaCl] with 0.1% Tween-20 (TBS-T)용액에 1시간 동안 담귀 비특이적인 결합을 방지하기 위하여 blocking을 시행하였다. Blocking된 membrane에 1차 항체를 1 : 1,000 비율로 희석한 후 4°C에서 반응시켰다. 그 후 TBS-T에 1 : 2,000 비율로 희석한 horseradish peroxidase (HRP)-conjugated anti-mouse 혹은 goat IgG 항체와 상온에서 반응시키고, TBS-T로 충분히 세척한 다음, enhanced

chemiluminescence system을 이용하여 발현 측정 후 정량하였다.

8. 통계처리

실험 결과의 유의성은 Systat사의 SigmaPlot version 10.0을 이용하여 Students t-test나 one-way ANOVA test를 통하여 p가 0.05 미만인 경우 유의한 차이로 판정하였다.

결 과

1. 홍삼과 상업의 혼합 투여에 의한 콜레스테롤 개선 분석

8주간 고과당식을 실시하여 체중을 비교하였다. 고과당식이군은 일반식이군에 비하여 현저히 체중이 증가하였으나 (P<0.05), 양성대조군인 rosiglitazone과 홍삼상업 혼합투여군에서 체중이 감소하는 경향은 보였으나 유의성은 없었다 (Table 1). 지질 함량 분석 결과, 고과당식이군에서 총콜레스테롤 함량이 유의적으로 증가하였으며 10 mg/kg/day rosiglitazone 투여군에서 유의성있게 감소하였으나 200 mg/kg/day 홍삼상업 혼합투여군에서는 감소하는 경향은 보였으나 유의성은 없었다. 중성지방 수치는 고과당식이에서 매우 높게 나타났으며 rosiglitazone 및 홍삼상업 혼합투여군에서 정상수준으로 회복되지는 못하였으나 41%정도 현저하게 중성지방 수치가 감소함을 보여주었다. 저밀도 콜레스테롤 (LDL-c) 역시 홍삼상업 혼합투여군에서 45%정도 감소하였으며 중성지방과 마찬가지로 rosiglitazone 투여군보다는 감소폭이 적었다. 고밀도 콜레스테롤 (HDL-c)에서는 고과당식이군에서는 유의성있는 변화가 보이지 않았으나 rosiglitazone과 홍삼상업 혼합투여군에서 유의성있는 증가효과를 보여주었다 (p<0.01). 그러므로 대사증후군 모델에서 홍삼상업 혼합투여군의 고지혈증 개선 효과를 확인할 수 있었다.

Table 1. Effect of MPM on body weight and lipid parameters.

	Cont.	HF	Ros.	MPM
Body Start	375.61 ± 6.03	388.02 ± 7.24	377.97 ± 4.86	372.14 ± 4.64
weight (g)				
Final	424.28 ± 9.82	461.13 ± 10.87*	447.28 ± 8.26	435.48 ± 6.44
T-Cho (mg/dl)	50.00 ± 0.00	86.50 ± 8.85**	51.75 ± 1.03##	64.50 ± 8.08
TG (mg/dl)	36.25 ± 5.84	202.25 ± 17.87**	104.50 ± 7.50##	120.00 ± 8.39##
LDL-c (mg/dl)	14.26 ± 1.69	27.87 ± 2.24**	12.87 ± 3.41##	15.33 ± 1.59##
HDL-c (mg/dl)	22.67 ± 1.45	28.00 ± 0.58	32.33 ± 1.20**	38.00 ± 0.91**

Cont. (regular diet), HF (high fructose diet), Ros. (HF + 10 mg/kg/day of rosiglitazone), and Korean red ginseng and Morus alba (MPM, HF + 200 mg/kg/day). *p < 0.05, **p < 0.01 vs. Control; #p < 0.05, ##p < 0.01, vs. HF (n=10, each group).

2. 홍삼과 상업의 혼합 투여에 의한 인슐린 저항성 개선 분석

많은 연구들은 고지혈증과 포도당 대사 기능이상과의 관련

성을 보고하였으므로 콜레스테롤 대사를 개선시키는 홍삼과 상엽의 혼합투여에 대한 포도당 대사 개선여부를 조사하기 위하여 공복 혈당 농도를 측정하였다. 혈당 분석 결과, 고과당식이군에서 혈당이 14% 유의성있게 증가하는 반면, rosiglitazone과 홍삼상엽 혼합투여군에서 감소함을 나타내었다 (Fig. 1A). Leptin level 역시 고과당식이군에서 현저히 증가하여 분비기능 이상을 나타내며 rosiglitazone과 홍삼상엽 혼합투여군에서 유의적으로 감소하였다 (Fig. 1B). 포도당 대사에 대해서 자세히 알아보기 위해서 경구내당능검사를 하였을 때 고과당식이군은 일반식이군에 비해 혈당상승이 높아 최고혈당이 높았으며 최고혈당에 이른 후에는 혈당 감소가 현저히 지연되었다 (Fig. 2). 이것은 고과당식이군에서 인슐린 저항성이 높다는 것을 의미한다. 양성대조군인 rosiglitazone군은 고과당식이군에 비해 혈당 상승도 낮아 최고혈당이 낮은 경향을 나타내었고 혈당 강하도 빨랐다. 홍삼상엽 혼합투여군은 rosiglitazone군에 비하여 혈당의 증가폭은 높았으나 이후 유의성있는 혈당 강하효과를 보이며 일반식이군 수준으로 낮아졌으며, 이는 인슐린 저항성 개선효과를 의미한다.

한편 인슐린 수용체의 발현을 알아보기 위하여 western blotting 결과, 고과당식이군에서 일반식이군에 비해 IR- β 발현이 현저히 감소하였으며 rosiglitazone과 홍삼상엽 혼합투여군에서 회복되는 것으로 나타났다. 당대사 개선 전사인자인 PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor)의 발현 역시 rosiglitazone과 홍삼상엽 혼합투여에서 현저히 증가하는 것으로 보여주었다 (Fig. 3).

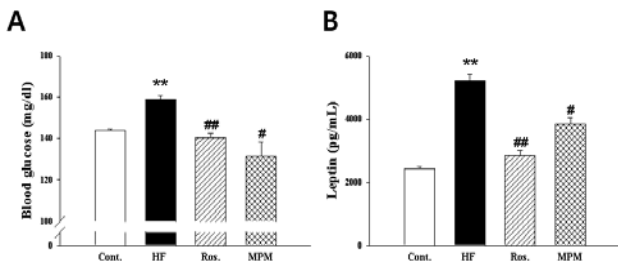


Fig. 1. Effect of MPM on blood glucose and leptin level in fructose-diet rats. Cont. (regular diet), HF (high fructose diet), Ros. (HF + 10 mg/kg/day of rosiglitazone), and Korean red ginseng and Morus alba (MPM, HF + 200 mg/kg/day). ** $p < 0.01$ vs. regular diet; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, vs. HF (n=10, each group).

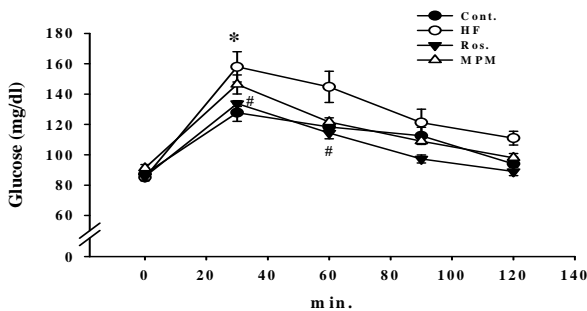


Fig. 2. Effect of MPM on blood glucose level in fructose-diet rats during oral glucose tolerance test (OGTT). Values are expressed as mean \pm S.E. (n=10, each group); * $p < 0.05$ vs. Control; # $p < 0.05$ vs. HF.

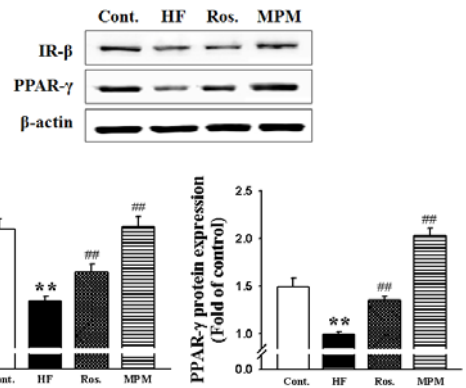


Fig. 3. Effect of MPM on insulin receptor- β (IR- β) and PPAR- γ expression in the muscle of fructose-diet rats. Representative Western blot analysis (Upper panel) and quantifications (bottom panel) were shown. Values are expressed as a percentage of the density of blot (mean \pm S.E.); ** $p < 0.01$, vs. Control; ## $p < 0.01$ vs. HF.

3. 홍삼과 상엽의 혼합 투여에 의한 혈압 강화 효과 분석

랫트의 꼬리 동맥에서 수축기 평균혈압을 측정하였다. 고과당식을 실시한 2주째부터 흰쥐의 수축기 평균혈압은 일반 식이를 투여한 군에 비해 유의적으로 증가하였으며 이 때에는 rosiglitazone군과 홍삼상엽 혼합투여군에서 혈압의 감소는 보이지 않았다 (Fig. 4). 고과당식을 실시한 4주 이후부터 7주까지 고과당식이군의 혈압증가는 더욱 현저하게 나타났으며 rosiglitazone군과 홍삼상엽 혼합투여군에서 혈압강하효과가 나타나기 시작하였다 ($p < 0.05$).

강력한 혈관수축 인자인 ET-1의 발현 여부를 알아보기로 하자 흥부대동맥을 적출하여 면역조직염색법을 시행한 결과, 고과당식이군의 내피조직에서 ET-1의 발현이 현저히 증가하는 것으로 나타났다. rosiglitazone군과 홍삼상엽 혼합투여군에서는 이러한 발현의 증가를 46% 이상 유의적으로 감소시킴으로써 항고혈압 효과를 나타낸다 (Fig. 5).

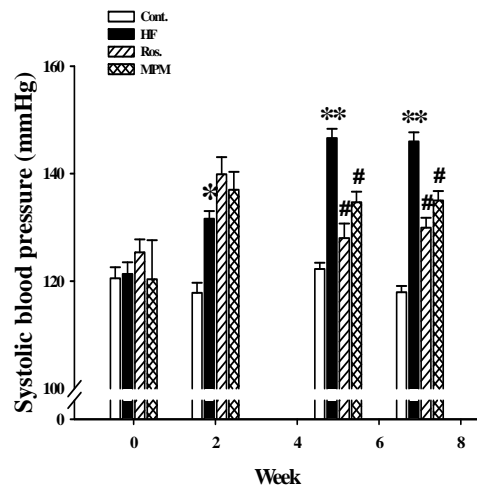


Fig. 4. Effect of MPM on Systolic blood pressure (SBP) in fructose-diet rats. Values are expressed as mean \pm S.E. (n=10, each group); * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. Control; # $p < 0.05$ vs. HF.

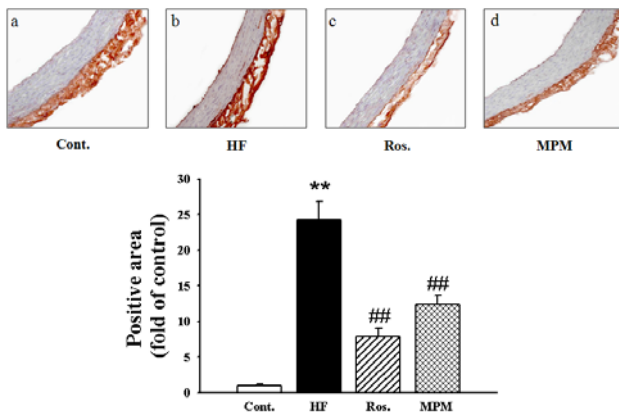


Fig. 5. Effect of MPM on ET-1 expression in the aorta of fructose-diet rats. Representative microscopic photographs of the aorta immunodetected with ET-1 antiserum (upper panel), and quantification (lower panel) were shown (magnification $\times 200$). Aortae were obtained from regular diet (a), high fructose diet (b), rosiglitazone (c), and MPM (d), respectively. Values are expressed as a percentage of the density of blot colored dark brown (mean \pm S.E.); ** $p < 0.01$, vs. Control; ### $p < 0.01$ vs. HF.

고찰

본 연구는 고과당식에 의해 유도된 대사증후군에서 홍삼과 상업의 혼합투여가 어떠한 개선효과를 나타내는지 검증하기 위해 진행되었다. 복부비만, 고혈압, 고혈당, 고중성지방혈증, 저고밀도지단백혈종의 5가지 심혈관계질환 위험인자 중 3가지 이상을 가지고 있으면 대사증후군으로 진단한다. 대사증후군이 중요한 것은 그 자체가 질병이기도 하지만 심혈관 및 뇌혈관질환 등의 위험인자이기 때문이다. 제 2형 당뇨병 환자에서 가장 흔히 나타나는 지질대사 이상은 고지혈증, 특히 고중성지방 혈증으로 20-60%의 빈도로 나타나며^{19,20}, 이러한 고지혈증은 죽상경화증의 주요 위험인자의 하나로 작용하여 결과적으로 허혈성 심질환을 비롯한 당뇨병의 심혈관계 합병증의 발생에 영향을 미친다²¹. 본 연구에서 고과당식이군에서 보여진 고지혈증은 중성지방의 증가와 저밀도 콜레스테롤의 증가로 나타났다. 여기에서 홍삼상업 혼합투여군은 중성지방과 LDL 콜레스테롤의 유의성있는 감소효과를 보여주었다. 또한 혈청 지질 중 심혈관질환의 발병을 억제하는 것으로 알려진 HDL 콜레스테롤의 증가 역시 홍삼상업 혼합투여군에서 나타났으며 본 실험에서 사용된 rosiglitazone에 비하면 중성지방 및 LDL 콜레스테롤의 감소효과와 HDL 콜레스테롤의 증가효과에는 다소 적은 증가효과를 보여주었다.

많은 연구에서 체내 지방 분포의 조절과 에너지 평형 조절 작용에 중요한 역할을 하는 인슐린과 렙틴을 조절하여 체중 감소를 일으킨다는 보고들이 있다^{22,23}. 체지방은 주로 렙틴에 의해서 조절되는데 체지방이 증가하면 지방조직에서 합성되어 분비되는 렙틴의 양이 증가하고 이것은 혈류를 통해 뇌로 전달되어 시상하부에서 렙틴 신호전달을 활성화하여 식욕을 억제하여 식이 섭취를 저하시켜 체지방량의 증가를 억제한다고 알려져 있다²⁴. 고과당식을 8주간 실시하였을 때 체중의 증가효과는 보여주었으나 홍삼상업 혼합투여군에서 체중감소는 나타나지 않았다. 그러나 혈중 렙틴의 농도는 고과당식이에서 현저하게 증가하였으며 홍삼상업 혼합투여군에서 유의성있게

감소하였다. 이것은 렙틴 저항성이 증가하였다는 것을 나타내는 것이다. 렙틴은 지방조직에 축적된 지방의 양에 비례하여 분비되며 식욕을 억제하고 발열 반응을 하여 지방 축적을 억제하기 때문에 체중이 감소된 후에 저하될 것이라 예상했으나 홍삼상업 혼합투여군에서 체중감소효과는 보이지 않았기 때문에 따라서 렙틴의 저하가 체중 감소의 주된 기전은 아닌 것으로 보여진다. 그러나 체중감소의 경향은 보여주었기 때문에 홍삼상업 투여기간과 연관성이 있을 것이라 사료된다. 그러므로 홍삼상업 혼합투여군은 렙틴이나 인슐린 신호전달 경로의 향상을 통하여 렙틴 저항성과 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 보여진다. 인슐린 또한 시상하부에서 인슐린 신호전달이 향상될 때 식이 섭취가 억제하는 것으로 보고되었다²⁵. 본 연구에서 근육조직의 인슐린 수용체 IR- β 이 발현이 고과당식이군에서 감소하였으며 홍삼상업 혼합투여군에서 현저하게 회복됨을 확인하여 이러한 결과를 지지할 수 있다. 또한 본 연구에서 혈당 수치는 고과당식이군에서 유의성있게 증가하였으며 홍삼상업 혼합투여군에서 현저히 감소하여 항당뇨 효과를 보여주었다. 추후 연구에서는 홍삼상업 혼합투여군에 의한 insulin receptor substrate-1 (IRS-1) 인산화 및 AMP-activated protein kinase (AMPK)의 활성 여부를 판단하여 인슐린 신호전달경로와 에너지대사경로에 대한 연관성 연구가 필요하다고 사료된다. 최근 연구에서 C2C12 골격근 세포에서 AMPK 활성 물질인 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside (AICAR)가 PPAR- α 목표 유전자와 PPAR γ coactivator-1 (PGC-1)의 발현을 증가시켜 지방산 산화를 증가시켜 인슐린 저항성을 개선시킨다는 보고가 있다²⁶. 지방 및 포도당 대사에 관련된 rosiglitazone 등의 PPAR- γ agonist들은 골격근, 지방 조직, 간장 등의 표적 장기에 insulin-dependent glucose uptake를 촉진시키는 insulin sensitizer로서 작용한다²⁷. PPAR γ 단백질은 골격근에서 비교적 낮게 발현되지만 근육조직에서 인슐린에 의한 포도당 이용률이 70% 이상이라는 점을 고려할 때 PPAR γ 가 생리적으로 매우 중요할 것으로 생각할 수 있다²⁸. 그러므로 홍삼상업 혼합투여군에서 근육의 PPAR- γ 발현 증가는 insulin sensitizer의 작용을 강화시켜 대사증후군의 개선효과에 관여하는 것으로 보여진다.

한편 인슐린은 혈관내피세포에서 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)를 경유하는 세포 내 신호전달체계를 통하여 nitric oxide (NO)를 생성함으로써 혈관확장 효과를 나타내고, mitogen-activated protein kinase (MAPK)를 경유하는 세포 내 신호전달체계를 통해 강력한 혈관 수축 물질인 endothelin-1 (ET-1)을 생성하여 혈관수축작용을 나타내는 데, 건강한 상태에서는 이 두 가지 신호전달체계가 적절히 균형을 이루고 있지만, 이 균형이 깨어지게 되면 각종 병적인 상태가 나타나게 된다^{29,30}. 인슐린의 NO 생산을 자극하는 항고혈압성 효과는 인슐린 저항성 상태에서는 감소하는 것으로 알려져 있고, 고인슐린혈증은 ET-1 분비를 증가시킨다³¹. 고과당식이군의 흉부대동맥에서 ET-1의 발현은 증가하였으며 홍삼상업 혼합투여군에서 유의적으로 감소하였다. 이는 홍삼상업 혼합투여군에서 보여준 혈압강하효과와 일치하는 것으로 보여지며 인슐린 저항성의 개선 효과와 연관성이 있는 것으로 보여진다. 본 실험에서 사용된 PPAR- γ agonist로 알려진 thiazolidinedione 계열인 rosiglitazone 역시 혈압강하 효과를 보임으로써 대사증후군에서 홍삼상업 혼합투여는 PPAR-

γ 의 작용기전과 유사할 것으로 사료된다. 체중의 감소 측면에서 보면 rosiglitazone은 체중의 증가효과를 보인다는 보고가 많으며³²⁾ 본 연구에서도 체중의 감소효과는 보이지 않았으나, 홍삼상엽 혼합투여군에서는 체중감소 경향을 보여주었다. 이는 홍삼상엽 혼합투여의 효능이 대사증후군에서 PPAR- γ 의 작용기전과는 다른 기전도 관여할 것이라는 가정을 하게 되나 체중감소에 대한 유의성이 나타나지 않았기 때문에 추후 체중 감소에 대한 연구를 진행하여 PPAR- γ 조절기전에 대한 연구가 필요하다고 사료된다.

결론

고과당식이 랫드모델에서 홍삼과 상엽 혼합투여에 의한 대사증후군 개선효과를 조사한 결과는 다음과 같다.

1. 고과당식을 실시한 대사증후군 랫드모델에 6주간 홍삼 및 상엽을 혼합 투여 하였을 때 인슐린 수용체 및 신호전달경로를 활성화시킴으로써 혈당 강하 효과와 인슐린 저항성 개선효과를 보여주었다.
2. 홍삼상엽의 혼합투여는 저밀도 콜레스테롤과 중성지방을 정상수준으로 회복시키고 고밀도 콜레스테롤 역시 증가시켜 항고지혈증 효능을 나타내었다.
3. 홍삼상엽의 혼합투여는 홍부대동맥 ET-1의 발현을 감소시킴으로써 항고혈압효과도 나타내었다.

따라서 홍삼상엽의 혼합투여는 대사증후군 치료에 있어 천연물을 이용한 새로운 치료 방향을 제시하는데 유용할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 논문의 연구는 전라북도 도비지원 R&D사업으로 수행된 것이며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Georg P, Ludvik, B. Lipids and diabetes. *J Clin Basic Cardiol*. 2000 ; 3 : 159-62.
2. Chaturvedi P, George S, Milinganyo M, Tripathi YB. Effect of *Momordica charantia* on lipid profile and oral glucose tolerance in diabetic rats. *Phytother Res*. 2004 ; 18 : 954-6.
3. Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yasuda K, Yamada Y, Seino Y. Impaired β -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 ; 59 : 71-7.
4. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 2nd ed, 2003. Retrieved Jul. 12, 2008, from URL : <http://www.eatlas.idf.org>
5. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, Zimmet P, Son HY. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet*. 2006 ; 11 : 1681-8.
6. Hong MH, Lim HK, Park JE, Jun NJ, Lee YJ, Cho MJ, Kim SM. The Antihypertensive and Vasodilating Effects of Adventitious Root Extracts of Wild Ginseng. *J Korean Soc Appl Biol Chem*. 2008 ; 51 : 102-7.
7. Mizuno M, Yamada J, Terai H, Kozukue N, Lee YS, Tsuchide H. Differences in immunomodulating effects between wild and cultured *Panax ginseng*. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994 ; 200 : 1672-8.
8. Kwon KR, Park WP, Kang WM, Jeon EY, Jang JH. Identification and analysis of differentially expressed genes in mountain cultivated ginseng and mountain wild ginseng. *J Acupunct Meridian Stud*. 2011 ; 4 : 123-8.
9. Liu CX, Xiao PG. Recent advances on ginseng research in China. *J Ethnopharmacol*. 1992 ; 36 : 27-38.
10. Kitts D, Hu C. Efficacy and safety of ginseng. *Public Health Nutr*. 2000 ; 3 : 473-85.
11. Enkhmaa B, Shiwaku K, Katsube T, Kitajima K, Anuurad E, Yamasaki M, Yamane Y. Mulberry (*Morus alba* L.) leaves and their major flavonol quercetin 3-(6-malonylglucoside) attenuate atherosclerotic lesion development in LDL receptor-deficient mice. *J Nutr*. 2005 ; 135 : 729-34.
12. Miyahara C, Miyazawa M, Satoh S, Sakai A, Mizusaki S. Inhibitory effects of mulberry leaf extract on postprandial hyperglycemia in normal rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2004 ; 50 : 161-4.
13. Lee YJ, Choi DH, Kim EJ, Kim HY, Kwon TO, Kang DG, Lee HS. Hypotensive, hypolipidemic, and vascular protective effects of *Morus alba* L. in rats fed an atherogenic diet. *Am J Chin Med*. 2011 ; 39 : 39-52.
14. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Oral antidiabetic agents : a guide to selection. *Drugs*. 1998 ; 55 : 225-36.
15. Kim WI, Youn DH, Kim HG, Na CS. Effect of pear extracts containing herbal medicine(*Lycii Fructus*, *Coicis Semen*, *Alimatis Rhizoma* and *Astragali Radix*) on body weight, lipid metabolism and immune responses in rats fed high fat diets (II). *Korean J Herbol*. 2012 ; 27 : 1-7.
16. Lee YJ, Kim HY, Yoon JJ, Lee SM, Kho JH, Lee HS, Choi KM, Kang DG. Combination with Korean Red Ginseng and *Gastrodia rhizoma* Enhances Vascular Protective Effects in Hyperlipidemic Rats. *Korean J Orient Med Prescription*. 2012 ; 20 : 1-11.
17. Perseghin G, Caumo A, Arcelloni C, Benedini S,

- Lanzi R, Pagliato E, Sereni LP, Testolin G, Battezzati A, Comi G, Comola M, Luzi L. Contribution of abnormal insulin secretion and insulin resistance to the pathogenesis of type 2 diabetes in myotonic dystrophy. *Diabetes Care*. 2003 ; 26 : 2112-8.
18. Lee YJ, Choi DH, Kim EJ, Kim HY, Kwon TO, Kang DG, Lee HS. Hypotensive, hypolipidemic, and vascular protective effects of *Morus alba* L. in rats fed an atherogenic diet. *Am J Chin Med*. 2011 ; 39 : 39-52.
19. Son HY. Lipid metabolism in diabetes mellitus. *J Korea Diabetes Assoc*. 1985 ; 9 : 159-64.
20. Fredric LD. Hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Diab Metab Rev*. 1990 ; 6 : 47-61.
21. Ganda OP. Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes*. 1980 ; 29 : 931-42.
22. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004 ; 59 : 305-31.
23. Srivastava RA, Jahagirdar R, Azhar S, Sharma S, Bisgaier CL. Peroxisome proliferator-activated receptor- α selective ligand reduces adiposity, improves insulin sensitivity and inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Mol Cell Biochem*. 2006 ; 285 : 35-50.
24. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology*. 2007 ; 132 : 2103-15.
25. Pocai A, Lam TK, Obici S, Gutierrez-Juarez R, Muse ED, Arduini A, Rossetti L. Restoration of hypothalamic lipid sensing normalizes energy and glucose homeostasis in overfed rats. *J Clin Invest*. 2006 ; 116 : 1081-91.
26. Lee WJ, Kim M, Park HS, Kim HS, Jeon MJ, Oh KS, Koh EH, Won JC, Kim MS, Oh GT, Yoon M, Lee KU, Park JY. AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR α and PGC-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 ; 340 : 291-5.
27. Lee YJ, Zhao ZS, Kim SK, Kim HJ, Shim WS, Ahn CW, Lee HC, Cha BS. Effects of PPAR- α and - γ Agonists on Fatty Acid Metabolism of Muscle Cells in Hyperlipidemic and Hyperglycemic Conditions. *J Korean Diabetes Assoc*. 2006 ; 30 : 324-35.
28. Loviscach M, Rehman N, Carter L, Mudaliar S, Mohadeen P, Ciaraldi TP, Veerkamp JH, Henry RR. Distribution of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human skeletal muscle and adipose tissue: relation to insulin action. *Diabetologia*. 2000 ; 43 : 304-11.
29. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev*. 2007 ; 28 : 463-91.
30. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*. 2005 ; 25 : 391-406.
31. Piatti PM, Monti LD, Conti M, Baruffaldi L, Galli L, Phan CV, Guazzini B, Pontiroli AE, Pozza G. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes*. 1996 ; 45 : 316-21.
32. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebocontrolled study. *Diabetes Obes Metab*. 1999 ; 1 : 165-72.