대한한방내과학회지 제34권 1호(2013년 3월)
Korean J. Orient. Int. Med. 2013:34(1)1-13

調胃升淸湯 추출액이 비만유도 쥐의 지질대사, 항산화계 및 염증반응계에 미치는 영향

오성원, 김병우
상지대학교 부속한방병원 내과학교실

Effects of *Jowiseungcheung-tang* Extract on the Lipid Metabolism, Anti-oxidation and Inflammatory Reflex High Fat Diet Obese Rats

Sung-won Oh, Byoung-woo Kim
Dept. of Internal Medicine, Oriental Medical college, Sang-Ji University

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study was to investigate the effects of *Jowiseungcheung-tang* (JWSCT) extract on the lipid metabolism, anti-oxidation and inflammatory reflex.

Methods : Male Sprague-Dawley rats were fed a high fat diet for 8 weeks and were randomly divided into 4 groups (10 mice in each group): control group, 100 mg/kg JWSCT group, 200 mg/kg JWSCT group, 300 mg/kg JWSCT group. The control group was administered 100 mg/kg of water, but the other three groups were administered 100, 200, 300 mg/kg JWSCT extract for 4 weeks. After 4 weeks, we measured lipid level, thiobarbituric acid reactive substance (TBARS), glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and cytokines in plasma and liver. The gene expression level and the ratio of apo-B and apo-E were then investigated by way of reverse transcription -polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results : In the JWSCT group, compared with the control, free fatty acid, triglyceride, total cholesterol, LDL-cholesterol, TBARS, IL-1β, IL-6 and TNF-α decreased significantly in plasma and liver. However HDL-cholesterol, IL-10, GSH-Px, SOD and CAT increased. In the JWSCT group, compared with the control, the gene expression level and the ratio of apo-A and apo-E decreased significantly in the RT-PCR analysis.

Conclusions : The extract of JWSCT has anti-obesity, anti-inflammatory and anti-oxidant effects.

Key words : *Jowiseungcheung-tang* (*Diàowèishēngqīng-tāng*), lipid metabolism, anti-oxidation, inflammatory, anti-obesity

Ⅰ. 緖 論

비만은 지질대사 장애로 인하여 지방조직이 체내에 과잉으로 축적된 상태를 말한다. 최근의 연구에서 지방조직이 내분비계에 관여할 뿐만 아니라 cytokines 분비에 영향을 주어 각종 염증반응을 일으킨다는 것이 밝혀졌다[1-2]. 또한 지방조직은 간장의 지방산 합성, 분해 및 출납에 영향을 주는데, 지방조직이 과잉으로 축적된 경우에는 간장의 지방산 출납기능에 이상을 일으켜 간장 질환을 야기하고, 혈중지질농도의 비정상적인 증가 및 지질과산화물의 과잉생산으로 순환계질환 및 암을 유발한

· 교신저자: 오성원 강원도 원주시 우산동
상지대학교 부속한방병원 내과학교실
TEL: 010-3914-3487
E-mail: fouth1@hanmail.net
· 이 논문은 2011년도 상지대학교 대학원 한의학박사 학위논문임.

다[3]. 이처럼 비만은 각종 질환의 원인이 되므로 예방 및 치료 차원에서 비만을 개선해야할 필요성이 한층 더 높아졌다.

한의학에서는 비만을 '肥, 肥人, 肥貴人, 肥白人, 肥胖'이라고 표현하고 있는데, ≪素問·通評虛實論篇≫에 '肥貴人則膏粱之疾也'라 하여 기름진 음식의 과다 섭취를 비만의 원인으로 제시하였다[4]. 朱震亨은 『丹溪心法』에서 '肥白人必多痰'이라 하여 肥人은 脾虛하여 痰飮이 많으므로 비만에서 濕痰 제거가 중요하다고 강조하였다[5]. 또한 ≪東醫寶鑑·肉·肉主肥瘦≫에서 '血實氣虛則肥', 『東醫寶鑑·用藥·肥瘦用藥』에서 '肥人, 氣虛多痰, 宜豁痰補氣'라 하여 비만의 병기와 치료법을 제시하였다[6].

이에 근거하여 현재 다양한 처방들이 비만 치료에 사용되고 있는데, 서 등[7]은 太陰調胃湯의 체중 감소효과에 대한 임상연구결과를 보고했으며, 박 등[8]은 導痰湯의 비만 치료 효과를 피력했고, 박 등[9]은 임상에서 많이 사용되는 體減薏苡仁湯의 고지혈증 관련인자 개선효과를 입증하였다. 최근 麻黃[10], 薏苡仁[11], 蒼朮[12] 등의 단미가 비만에 미치는 영향에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다.

調胃升淸湯은 ≪東醫壽世保元≫에 수록된 처방인데 脈緩胸悶, 下肢沈重, 易疲勞, 多眠, 短氣, 食滯, 食後肥滿腿脚無力한 태음인의 胃脘受寒表寒病證을 치료하는 처방으로 비만치료에 효과가 입증된 太陰調胃湯[13-15]에 蘿蔔子의 양을 줄이고, 遠志, 天門冬, 酸棗仁, 龍眼肉 등의 養心安神, 潤肺藥을 가미한 것이다. 따라서 調胃升淸湯은 太陰調胃湯과 더불어 비만치료에 유용한 처방임에도 불구하고 현재 調胃升淸湯에 관한 발표된 논문이 소수에 그치고 있어 보다 자세한 기전 연구가 필요한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 비만의 예방 및 효과적인 치료법을 개발하기 위한 기초연구로 고지방식이로 비만을 유도한 흰쥐에게 調胃升淸湯 추출물을 투여한 후 지질강하 효과, 항산화 및 생체면역체계와 관련되는 각종 생물학적 수치를 검토하여 유의한 결과를 얻어 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 실험동물, 실험군 및 비만유도

평균체중이 187.31±4.85 g의 6주령 Sprague-Dawley계 rat 수컷 50마리를 고지방식이(Table 1)를 8주간 급여한 후, 체중이 400 g 이상인 40마리를 선발하여, 평균체중이 유사하게 대조군(생리식염수 100 mg/kg), 처리 1군(調胃升淸湯 추출액 100 mg/kg, 이하 100 mg/kg JWSCT), 처리 2군(調胃升淸湯 추출액 200 mg/kg, 이하 200 mg/kg JWSCT) 및 처리 3군(調胃升淸湯 추출액 300 mg/kg, 이하 300 mg/kg JWSCT)으로 나누어 각 처리군당 10마리씩 임의 배치하였다.

2. 식이급여

식이급여는 시험기간 4주 동안 전 처리군 동일하게 기본식이(Table 1)를 급여하였으며, 급여량은 각 처리군 간에 섭취량의 차이가 5% 이내가 되도록 균등 급여하였다. 물은 자유 급여하였다.

Table 1. Composition of Experimental Diets.

Ingredients (%)	Basal diet	High fat diet
Casein	20.0	20.0
α- Corn starch	35.5	30.0
Sucrose	11.0	10.0
Lard	4.0	25.0
Corn oil	1.0	5.0
Mineral mix*	3.5	3.5
Vitamin mix†	1.0	1.0
Cellulose powder	23.7	5.2
DL-methione	0.3	0.3

*Mineral mix. (g/kg diet) : $CaCO_3$, 29.29; $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, 0.43; KH_2PO_4, 34.30; NaCl, 25.06; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 9.98; Feric citrate hexahydrate, 0.623; $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 0.516; $MnSO_4 \cdot H_2O$, 0.121; $ZnCl_2$, 0.02; KI, 0.005; $(NH_4)_6 MO_7O_{24} \cdot 4H_2O$, 0.0025.

† Vitamin mix. (mg/kg diet) : Thiamine-HCl, 12; Riboflavin, 40; Pyridoxin-HCl, 8; Vitamin-B12, 0.005; Ascorbic acid, 300; D-biotin, 0.2; Menadione, 52; Folic acid, 2; D-calcium pantothenate, 50; P-aminobenzoic acid, 50; Nicotinic acid, 60; Cholin choloride, 2000 (IU/kg diet); Rethinyl acetate, 5000 (IU/kg diet); Cholecalciferol, 250 (IU/kg diet).

3. 調胃升淸湯 추출액 및 투여

상지대학교 부속한방병원 약제과에서 엄선한 약재로 구성된 調胃升淸湯 500 g(건조중량)을 수조상에서 냉각수 환류 하에 5시간씩 3회 추출하고 여과, 감압 농축하여 에탄올 추출물 102.95 g을 만들었다. 투여는 처리군 별 정량을 매일 오후 5시경에 needle zonde를 이용하여 경구 투여하였으며, 1첩 분량은 다음과 같다(Table 2).

Table 2. Prescription of *Jowiseungcheung-tang*.

Herbal name	Crude drugs name	Dose (g)
薏苡仁	Coicis Semen	12.0
乾　栗	Castaneae Semen	12.0
蘿蔔子	Raphani Semen	6.0
麻　黃	Ephedrae Herba	4.0
桔　梗	Platycodi Radix	4.0
麥門冬	Liriopis Tuber	4.0
五味子	Schizandrae Fructus	4.0
石菖蒲	Acori Graminei Rhizoma	4.0
遠　志	Polygalae Radix	4.0
天門冬	Asparagi Radix	4.0
酸棗仁炒	Zizyphi spinosae Semen	4.0
龍眼肉	Longanae Arillus	4.0
Total amount		66.0

4. 채혈 및 간장 적출

채혈은 실험종료일에 12시간 절식을 시킨 후, 심장천자법에 의해 약 7 ml를 하였으며, 채취한 혈액을 분석항목별로 나누어 각각의 시료로 사용하였다. 간장은 채혈을 마친 후, 적출하여 각각의 분석항목별 처리방법에 따라 처리 한 후, -80 ℃에 냉동 보관하였다.

5. 생화학적 분석

1) 혈장 및 간장 내 지질

혈장 내 total cholesterol, triglyceride(TG), low density lipoprotein cholesterol(LDL-cholesterol) 및 high density lipoprotein cholesterol(HDL-cholesterol) 농도는 혈액자동분석기(Boehringer Manheim, Germany)에 의해 분석하였다. 혈장 free fatty acid(FFA) 함량은 V-NEFA kit(日水제약, Japan)를 이용한 효소법에 의해 측정하였다. 간장 내 total cholesterol 및 TG량은 정량용 kit(Wako Co., Japan)를 이용하여 분석하였다.

2) 혈장 내 thiobarbituric acid reactive substance (TBARS)

혈장 내 TBARS량은 혈장을 분리하여, 37 ℃에서 120분간 배양 후 Buge와 Aust의 방법에 의해 정량하였다.

3) 간장 내 thiobarbituric acid reactive substance (TBARS)

간장 내 TBARS량은 1~2 g 정도의 간장절편을 0.9% 생리식염수로 세척하여 혈액을 제거하고, 1.15% KCl 수용액과 혼합한 후, homogenizer로 충분히 마쇄하여 10% homogenate를 만들었다. 이 중 0.1 ml의 homo -genate를 취하여 screw cap tube에 넣고 8.0% sodium dodecyl sulfate 0.2 ml와 20% acetic acid solution(pH 3.5) 1.5 ml 그리고 0.8% thiobarbituric acid(TBA) solution 1.5 ml를 첨가하였다. 총 4 ml가 되도록 증류수를 넣은 다음 진탕하여 95 ℃ water bath에 넣고 1시간 동안 가열하였다. 가열한 시험관을 흐르는 수돗물에서 냉각시킨 후, 증류수 1 ml와 n-butanol : pyridine (15:1, v/v) 혼합용액 5 ml를 가하고 voltex하였다. 1,500×g에서 10분간 원심분리한 후 상층액(n-butanol : pyridine 층)을 채취하여 532 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준물질로는 TMP(1,1,3,3- tetramethoxypropane)를 사용하였고, lipid peroxide 수준은 nM MDA (malondialdehyde)로 표시하였다.

4) 간장 내 glutathione peroxidase(GSH-Px)

간장 내 GSH-Px 활성은 Levander의 방법에 준해 분석하였다. 일정량의 간장절편을 생리식염수로 세척하여 혈액을 제거시킨 후, 0.15M KCl 수용액과 함께 homogenizer로 20% homogenate가 되도록 마쇄하여 9,000×g에서 15분간 원심 분리하였다. 이 상층액을 다시 15,000×g에서 1시간 동안 원심분리

한 후, 상층액을 단백질의 함량이 100~200 μg이 되도록 취하여 분석에 사용하였다. 원심분리시의 온도는 4 ℃를 유지하였으며, 조제한 시료를 stock solution(K buffer, 40 mM glutathione, KH buffer, ml당 1unit의 glutathione reductase)에 넣어 37 ℃에서 10분간 항온 시킨 후, 20 mM NADPH를 첨가하여 다시 2분 동안 방치시켰다. 그리고 15 mM t-butyl hydroperoxide를 가하여 그 반응을 340 nm에서 1분간 흡광도가 감소하는 속도를 측정하였다. GSH-Px 활성도의 unit는 mg protein당 1분 동안 NADPH가 NADH로 산화되는 nM수로 나타내었다.

5) 간장 내 superoxide dismutase(SOD)

간장 내 SOD 측정은 xanthine oxidase에 의해 superoxide를 생성하고, 이 superoxide가 ferricytochrome C(Fe^{3+})를 ferrouscytochrome C(Fe^{2+})로 환원시키는데 이때 SOD가 존재하면 SOD가 superoxide에 대해 경쟁하여 cytochrome C의 환원속도가 감소되는 원리를 이용한 Flohe의 방법으로 측정했다. 본 실험에서는 ferricytochrome C의 환원이 방해되는 정도를 550nm에서 30초 간격으로 3분간 비색정량한 후 ferricytochrome C의 환원을 50% 방해하는 SOD의 양을 1unit로 하여 분당 활성정도를 나타내었다.

6) 간장 내 catalase(CAT)

간장 내 CAT 활성을 측정하기 위하여 간장 0.2 g을 20배의 25 mM KH_2PO_4-NaOH buffer(pH 7.0)에 넣어 균질화 시키고 이 homogenate를 같은 buffer로 60배 희석한 후 ice bath 상태에서 ultrasonicator로 15초씩 2회 반복해서 분쇄하여, 이 시료를 spectrophotometer(550 nm)에서 흡광도를 측정한 후 formaldehyde를 표준용액으로 하여 얻은 표준곡선으로부터 활성을 계산하였다.

7) 혈장 및 간장 내 cytokines

혈장 내 cytokines 정량용 시료는 채혈 직후, 혈장을 분리하여 -80 ℃에 냉동 보관하였다. 간장 내 cytokines 정량용 시료는 1 g의 간장을 채취하여 5 ml의 cold phosphate buffered saline(PBS, pH 7.4, containing a protease inhibitors cocktail)과 함께 혼합하여 얼음위에서 분쇄하였다. 분쇄혼합물을 4 ℃, 15,000 rpm, 15분간 원심분리한 후, 상층부를 0.45 μm 필터로 여과하고, 다시 원심분리해서 상층부를 -80 ℃에 냉동 보관했다. cytokines(IL-1β, TNF-α, IL-6 및 IL-10) 정량은 시판 kit(Biosource International, USA)를 이용했다. TNF-α의 최저 측정농도는 0.7 pg/ml이며, 다른 cytokines들은 3~8 pg/ml이다. 간장 내 cytokines량은 5 ml의 PBS에 생 간장 1 g을 혼합한 조정액으로 측정하였으며, pg/mg 단위로 나타내었다.

8) 혈장 내 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT)

혈장 내 AST, ALT는 혈액자동분석기(Boehringer Manheim, Germany)로 측정하였다.

9) RT-PCR(Reverse transcription-polymerase chain reaction) 분석

TRI reagent(Sigma alderich Co., USA)를 이용하여 분화된 간장세포의 total RNA를 추출하였다. cDNA합성은 M-MLV Reverse transcriptase kit (Promega, USA)를 사용하여 5 mg/ml total RNA로 하였다. 합성된 cDNA는 각각의 mouse TNF-α, apo-B, apo-E, leptin 및 β-actin genes의 primer (Table 3)를 이용하여 PCR을 수행하였다. PCR의 reaction mixture는 3 μl 10×Ex-Taq buffer, 2.5 μl dNTP mixture(2.5 mM each), 0.5 μl Ex-Taq polymerase(5 units/μl, TaKaRa), 2 μl forward 및 reverse primers(각각 100 pM/μl), 1 μl cDNA template 및 21 μl의 증류수를 혼합한 30 μl이며, PCR 반응은 94 ℃에서 5분, 94 ℃에서 30초간 denaturation 35 cycles, 57~60 ℃에서 30초간 annealing, 72 ℃에서 45초간 extension, 마지막으로 72 ℃에서 10분간 extension을 실시했다. PCR products는 1.5% agarose gel(0.1 mg/ml ethidium bromide)을 이용하여 전기영동을 하였으며, size marker로 Gene Ruler DNA ladder mix.(Fermentas, #SM0333)를 사용하였다.

Table 3. The Primers Used in RT-PCR and the Estimated Size of the Amplified Fragments.

RNA	Primer sequences (5′ to 3′)
Apolipoprotein B: 170bp	5′-AGA AAG AGA ACA AAG CAG AGA TTG TGG-3′ 5′-CAT GCT CCA TTC TCA CAT GTT TA-3′
Apolipoprotein E: 300bp	5′-GTG GGC AAA CCT AAT GGA GA-3′ 5′-GCT GAA GCT GTG TGG AAT CA-3′
β-Actin: 348bp	5′-TGG AAT CCT GTG GCA TCC ATG AAA-3′ 5′-TAA AAC GCA GCT CAG TAA CAG TCC G-3′

6. 통계처리

실험결과는 SPSS 통계 프로그램(version:12.0k ; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 one-way ANOVA 검정을 수행하였으며, 각 처리군 간의 유의성 검정은 Duncan's multiple range test에 의해 $p<0.05$ 수준에서 실시했다.

III. 結 果

1. 혈장 내 free fatty acid(FFA) 및 triglyceride (TG) 농도

FFA 및 TG농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군이 대조군보다 낮은 경향을 보였으며, 調胃升淸湯 추출액 투여량이 증가함에 따라 하락하는 경향을 보였다. 그러나 FFA농도는 調胃升淸湯 300 mg/kg 투여군 만이 대조군과 유의한 차이를 나타내었으며, TG농도는 調胃升淸湯 추출액 200 및 300 mg/kg 투여군에서 대조군과 유의한 차이를 나타내었다(Table 4).

Table 4. Effects of *Jowiseungcheung-tang* Extract on Plasma FFA and Triglyceride Concentration in Rat Fed High Fat Diet.

Treatment	FFA (uEql)	Triglyceride (mg/dl)
Control (Saline 100 mg/kg)	981.47±36.19^{b}	341.27±33.21^{b}
100 mg/kg *JWSCT**	952.15±37.28^{b}	307.58±28.45^{b}
200 mg/kg *JWSCT**	937.69±32.58^{ab}	249.15±31.74^{a}
300 mg/kg *JWSCT**	855.94±41.53^{a}	251.38±27.85^{a}

^{a,b} : Means in the same column with different superscripts are significantly different ($p<0.05$).
JWSCT mean *Jowiseungcheung-tang*.

2. 혈장 내 cholesterol 농도

Total cholesterol 및 LDL-cholesterol 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군이 대조군보다 낮은 경향을 보였으며, 調胃升淸湯 추출액 투여량이 증가함에 따라 하락했다. HDL-cholesterol 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군이 대조군보다 높은 경향을 나타내었다(Table 5).

Table 5. Effects of *Jowiseungcheung-tang* Extract on Plasma Total Cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol Concentration in Rat Fed High Fat Diet.

Treatment	Total Cholesterol (mg/dl)	HDL-cholesterol (mg/dl)	LDL-cholesterol (mg/dl)
Control (Saline 100 mg/kg)	292.57±21.55^{b}	19.53±3.12^{a}	33.79±3.13^{b}
100 mg/kg *JWSCT**	253.92±27.98^{ab}	21.77±3.83^{a}	32.05±4.27^{b}
200 mg/kg *JWSCT**	206.38±31.21^{a}	32.53±3.69^{b}	27.11±3.91^{ab}
300 mg/kg *JWSCT**	188.57±27.19^{a}	29.57±2.61^{b}	24.18±3.83^{a}

^{a,b} : Means in the same column with different superscripts are significantly different ($p<0.05$).
JWSCT mean *Jowiseungcheung-tang*.

3. 간장 내 total cholesterol 및 TG 농도

간장 내 total cholesterol 및 TG 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 들이 대조군보다 낮은 경향이었으며, 調胃升淸湯 추출액 투여량이 증가함에 따라 하락했다(Table 6).

Table 6. Effects of *Jowiseungcheung-tang* Extract on Liver Total Cholesterol and Triglyceride Concentration in Rat Fed High Fat Diet.

Treatment	Total Cholesterol (mg/g)	Triglyceride (mg/g)
Control (Saline 100 mg/kg)	19.11±1.38^{c}	23.72±2.38^{c}
100 mg/kg *JWSCT**	18.37±1.75^{bc}	18.51±1.95^{b}
200 mg/kg *JWSCT**	15.13±1.52^{ab}	14.87±1.81^{a}
300 mg/kg *JWSCT**	13.66±1.59^{a}	14.29±1.75^{a}

^{a,b,c} : Means in the same column with different superscripts are significantly different (p<0.05).
JWSCT mean *Jowiseungcheung-tang*.

4. 혈장 및 간장 내 TBARS 농도

혈장 TBARS 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 모두가 대조군보다 유의하게 낮은 값을 나타내었다. 간장 내 TBARS 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 모두가 대조군보다 낮은 경향을 보였으나, 調胃升淸湯 추출액 300 mg/kg 투여군 만이 대조군과 유의한 차이를 나타내었다(Table 7).

Table 7. Effects of *Jowiseungcheung-tang* Extract on Plasma and Liver TBARS Concentration in Rat Fed High Fat Diet.

Treatment	Plasma TBARS (nM MDA/ml)	Liver TBARS (nM MDA/g)
Control (Saline 100 mg/kg)	22.67±2.35^{b}	15.58±3.17^{b}
100 mg/kg *JWSCT**	15.79±2.11^{a}	12.39±2.51^{ab}
200 mg/kg *JWSCT**	14.38±2.29^{a}	12.74±2.11^{ab}
300 mg/kg *JWSCT**	15.31±2.56^{a}	9.82±1.99^{a}

^{a,b} : Means in the same column with different superscripts are significantly different (p<0.05).
JWSCT mean *Jowiseungcheung-tang*.

5. 간장 내 GSH-Px, SOD 및 CAT 활성치

GSH-Px, SOD 및 CAT의 활성치 모두가 調胃升淸湯 추출액 투여군 들이 대조군보다 높은 경향을 나타내었다. 調胃升淸湯 투여량이 증가함에 따라 3개 효소 활성치 모두가 증가했다(Table 8).

Table 8. Effects of *Jowiseungcheung-tang* Extract on Antioxidase Activity in Rat Fed High Fat Diet.

Treatment	GSH-Px (nmoles/min/mg protein)	SOD (unit/mg protein)	CAT (μmoles(H_2O_2)/min/mg protein)
Control (Saline 100 mg/kg)	134.22±5.84^{a}	13.72±2.89^{a}	41.52±4.83^{a}
100 mg/kg *JWSCT**	141.73±5.29^{a}	15.93±2.55^{ab}	59.44±5.13^{b}
200 mg/kg *JWSCT**	169.37±7.31^{b}	17.16±2.97^{ab}	77.36±3.97^{c}
300 mg/kg *JWSCT**	175.88±5.97^{b}	20.18±3.11^{b}	78.58±4.02^{c}

^{a,b,c} : Means in the same column with different superscripts are significantly different (p<0.05).
JWSCT mean *Jowiseungcheung-tang*.

6. 혈장 내 cytokines 농도

혈장 내 IL-1β, IL-6 및 TNF-α 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 모두가 대조군보다 낮은 경향을 보였으며, 調胃升淸湯 추출액 투여량이 증가함에 따라 감소하는 경향을 나타내었다. IL-10 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 모두가 대조군보다 높은 경향을 보였으나, 調胃升淸湯 추출액 100 mg/kg 투여군은 대조군과 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Table 9).

7. 간장 내 cytokines 농도

IL-1β, IL-6 및 TNF-α 농도는 調胃升淸湯 투여군 모두가 대조군보다 낮은 경향을 보였다. 그러나 IL-1β 및 TNF-α 농도는 전 처리군 간에 통계적 유의성을 나타내지는 않았다. IL-10 농도는 調胃升淸湯 처리군 모두가 대조군보다 높은 경향을 나타내었으나, 調胃升淸湯 100 mg/kg 처리군은 대조군과 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Table 10).

Table 9. Effects of *Jowiseungcheung-tang* Extract on Plasma Cytokines Concentration in Rat Fed High Fat Diet.

Treatment	IL-1β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
Control (Saline 100 mg/kg)	37.51±4.38^{c}	49.84±4.39^{b}	39.27±3.88^{b}	14.27±2.07^{a}
100 mg/kg *JWSCT**	33.76±4.51^{bc}	47.36±4.94^{b}	34.59±3.74^{b}	16.84±2.38^{ab}
200 mg/kg *JWSCT**	26.11±3.37^{ab}	36.53±4.25^{a}	32.19±3.11^{ab}	20.15±3.95^{b}
300 mg/kg *JWSCT**	25.95±3.72^{a}	34.21±5.03^{a}	27.65±2.93^{a}	21.87±4.14^{b}

^{a,b,c} : Means in the same column with different superscripts are significantly different ($p<0.05$).
JWSCT mean *Jowiseungcheung-tang*.

Table 10. Effects of *Jowiseungcheung-tang* Extract on Liver Cytokines Concentration in Rat Fed High Fat Diet.

Treatment	IL-1β (pg/mg)	IL-6 (pg/mg)	TNF-α (pg/mg)	IL-10 (pg/mg)
Control (Saline 100 mg/kg)	17.59±2.31^{NS}	5.15±0.88^{b}	1.83±0.71^{NS}	1.21±0.27^{a}
100 mg/kg *JWSCT**	15.88±2.74^{NS}	4.39±0.85^{b}	1.55±0.69^{NS}	1.35±0.21^{a}
200 mg/kg *JWSCT**	16.08±2.25^{NS}	2.21±0.71^{a}	1.17±0.74^{NS}	1.86±0.27^{b}
300 mg/kg *JWSCT**	15.17±2.43^{NS}	2.13±0.69^{a}	1.21±0.66^{NS}	1.95±0.22^{b}

^{a,b} : Means in the same column with different superscripts are significantly different ($p<0.05$).
^{NS} : Not significantly different ($p>0.05$).
JWSCT mean *Jowiseungcheung-tang*.

8. 혈장 내 AST 및 ALT 활성치

혈장 내 AST 및 ALT의 활성치는 전 처리군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 11).

Table 11. Effects of *Jowiseungcheung-tang* Extract on Aspartate Aminotransferase (AST) and Alanine Aminotransferase (ALT) Activity in Rat Fed High Fat Diet

Treatment	AST (Karmen unit)	ALT (Karmen unit)
Control (Saline 100 mg/kg)	42.31±5.12^{NS}	28.93±3.11^{NS}
100 mg/kg *JWSCT**	43.29±4.95^{NS}	29.45±3.72^{NS}
200 mg/kg *JWSCT**	38.17±3.58^{NS}	27.88±2.54^{NS}
300 mg/kg *JWSCT**	39.73±4.31^{NS}	28.96±2.96^{NS}

^{NS} : Not significantly different ($p>0.05$).
JWSCT mean *Jowiseungcheung-tang*.

9. RT-PCR 분석에 의한 apo-B 및 apo-E gene expression

Apo-B 및 apo-E의 gene expression 모두가 調胃升淸湯 추출물 투여군 둘이 대조군보다 확연하게 낮은 expression을 나타내었으며, 調胃升淸湯 추출물 투여량이 증가함에 따라 gene expression의 수준은 하락했다(Fig. 1).

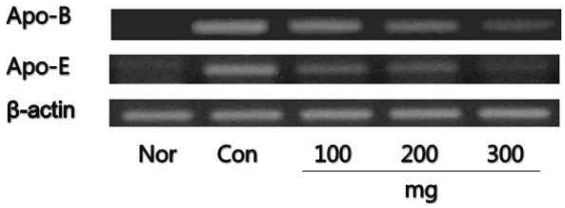

Fig. 1. RT-PCR analysis for apo-B and apo-E gene expression.

Nor : Normal, Con : Control(Saline 100 mg/kg)
100 : 100 mg/kg concentration of *Jowiseungcheung-tang* extract
200 : 200 mg/kg concentration of *Jowiseungcheung-tang* extract
300 : 300 mg/kg concentration of *Jowiseungcheung-tang* extract

10. β-actin expression에 대한 apo-B 및 apo-E gene expression의 비율

β-actin expression에 대한 apo-B 및 apo-E의 gene expression 비율은 調胃升淸湯 추출물 200 mg/kg 및 300 mg/kg 투여군이 대조군보다 유의하게 낮은 값을 나타내었으며, 調胃升淸湯 추출물의 투여량이 증가함에 따라 감소했다(Fig. 2, 3).

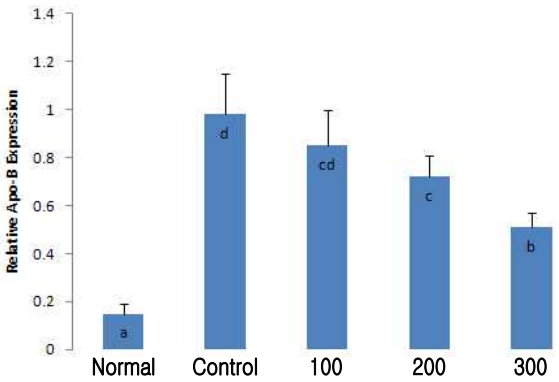

Fig. 2. The ratio of apo-B/β actin in RT-PCR gene expression.

a,b,c,d : Means with different superscripts are significantly different (p<0.05).
100 : 100 mg/kg concentration of *Jowiseungcheung-tang* extract
200 : 200 mg/kg concentration of *Jowiseungcheung-tang* extract
300 : 300 mg/kg concentration of *Jowiseungcheung-tang* extract

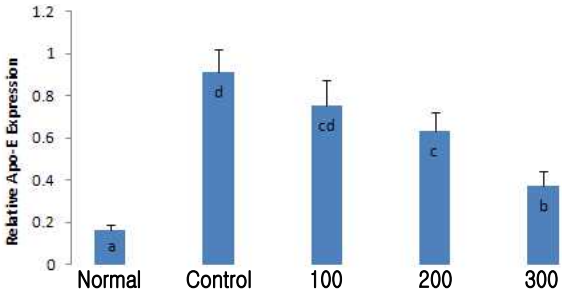

Fig. 3. The ratio of apo-E/β actin in RT-PCR gene expression.

a,b,c,d : Means with different superscripts are significantly different (p<0.05).
100 : 100 mg/kg concentration of *Jowiseungcheung-tang* extract
200 : 200 mg/kg concentration of *Jowiseungcheung-tang* extract
300 : 300 mg/kg concentration of *Jowiseungcheung-tang* extract

Ⅳ. 考 察

최근 들어 비만환자와 노인층 인구의 증가로 인해 당뇨병, 고혈압 및 순환계 질환 등의 성인병과 이와 관련된 여러 질환들의 발병률이 증가하고 있다[16]. 이러한 질환들은 대부분이 만성질환들로 환자 본인의 고통뿐만 아니라 사회적 문제를 야기하기도 한다. 따라서 비만의 예방과 조기치료에 대한 중요성을 인식시켜준다.

한의학적으로 비만의 원인은 ≪內經≫에서는 과다한 음식 섭취를 들고 있으며, 이외에 氣虛, 水濕, 痰濁, 瘀血, 사상체질적 차이 등을 그 원인으로 보고 각 원인별 치료가 이루어지고 있다. 이중 사상체질적으로 살펴보면 태음인은 타 체질에 비해 체격이 크고 기육이 풍부한 편으로 임상에서 볼 수 있는 비만 환자 중 가장 많은 비율을 차지하고 있다. 또한 태음인은 타 체질에 비해 혈액 중의 total protein, total cholesterol, triglyceride, phospholipid, LDL-cholesterol 등이 유의하게 높은 것으로 보고되고 있다[17].

이러한 태음인 비만을 치료하는데 太陰調胃湯을

자주 응용하는데, 調胃升淸湯은 太陰調胃湯에 遠志, 天門冬, 酸棗仁, 龍眼肉 등의 養心安神, 潤肺藥을 가미한 처방이다. 즉 調胃升淸湯은 太陰調胃湯의 비만 치료 효능에 스트레스를 감소시키는 효능과 潤肺효능을 추가한 처방이라고 할 수 있다. 이에 관련하여 류 등[18]은 調胃升淸湯의 스트레스 감소 효과를 입증하였으며, 한 등[19]은 調胃升淸湯이 위점막의 손상을 감소시키는 효과를 보고하였다. 또 류 등[20]은 調胃升淸湯이 진통, 진정, 혈압강화 효과가 있다고 보고하여 식욕감퇴로 발생할 수 있는 복통이나 혈압저하 등의 부작용을 줄일 수 있을 것으로 예측된다. 이런 이유로 調胃升淸湯은 비만을 치료하면서 발생하는 스트레스, 위점막손상, 복통, 혈압저하 등의 부작용을 함께 치료할 수 있어 太陰調胃湯과 더불어 비만치료에 자주 응용될 수 있다고 사료된다. 하지만 비만에 관련되어 調胃升淸湯과 관련된 논문은 太陰調胃湯과 관련된 논문에 비해 소수에 그치고 있다.

따라서 본 연구는 비만을 유도한 쥐에게 調胃升淸湯 추출액을 투여한 후, 체내 지질대사, 항산화계 및 면역계에 미치는 영향을 알아보기 위하여 관련 생물학적 수치들을 처리군 간에 비교, 검토했다. 그 결과는 아래와 같다.

혈액 FFA 농도, TG 농도, total cholesterol 및 LDL-cholesterol 농도는 調胃升淸湯 추출물의 투여량이 증가함에 따라 감소했다. HDL-cholesterol 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군이 대조군보다 높은 경향을 나타냈다(Table 4, 5).

비만으로 인해 지방조직이 증가하면 혈중 FFA, TG, total cholesterol 및 LDL-cholesterol 농도가 증가하며, 관상동맥질환과 심근경색 등의 위험을 한층 더 높여준다[21]. HDL-cholesterol은 간 및 소장에서 합성되며, 세포 내에 있는 cholesterol을 회수하여 간으로 운반한다[22]. 따라서 HDL-cholesterol은 관상동맥 질환의 방어인자로서 중요하며, 비만, 고지혈증 및 당뇨병 등의 상태에서 저하현상이 나타나며, 혈장에서 HDL-cholesterol의 감소는 말초조직의 콜레스테롤 운반 능력을 감소시켜 죽상경화병변을 일으키게 된다[21].

결과적으로 혈액 내 FFA, total cholesterol, LDL-cholesterol 및 TG 농도의 증가와 HDL-cholesterol농도의 하락은 당뇨병 및 순환계 질환 등의 성인병의 발병과 높은 상관관계를 가진다[23].

본 연구에서 調胃升淸湯 추출물 투여군 들에서 혈액 내 FFA, total cholesterol, LDL-cholesterol 및 TG 농도가 하락하고, HDL-cholesterol농도가 대조군보다 높은 경향을 보여 調胃升淸湯 추출물 내의 기능성 물질들은 지질강하효과를 가지고 있으며, 성인병 예방과 치료에 긍정적으로 작용할 수 있음을 시사해 준다.

간장 내 total cholesterol 및 TG 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 들이 대조군보다 낮은 경향이었으며, 調胃升淸湯 추출액 투여량이 증가함에 따라 하락했다(Table 6).

간장은 지질의 합성과 분해가 이루어지는 곳으로, 식이의 종류나 간장 내의 효소활성에 영향을 줄 수 있는 요인들에 의해 다소 차이를 나타낼 수 있다. 본 실험에서 식이의 종류와 섭취량이 처리군 간에 거의 동일하였기에 調胃升淸湯 추출물의 기능성 물질들이 간장 내 지질의 합성이나 분해에 어떤 영향을 주었을 가능성을 시사해 준다.

TBARS는 생체 내의 지질과산화물의 생성정도를 나타내는 지표로서 많이 이용되고 있다. 지질과산화물은 세포에 산화적 손상을 유발하고 각종 기능장애를 일으켜 노화와 질병의 원인이 되고 있다[24].

본 연구에서 혈장 TBARS 및 간장 내 TBARS 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 모두가 대조군보다 유의하게 낮은 값을 나타내었다(Table 7). 이와 같은 결과는 調胃升淸湯이 체내 항산화계에 긍정적인 영향을 줄 수 있음을 입증한다.

체내 항산화물질에 대한 세포내 방어 기전은 항산화 효소인 SOD, GSH-Px, CAT 등에 의해 이루어지며, SOD는 superoxide anion(O_2^-)을 수소 원자(H^+)와 반응시켜 과산화수소(H_2O_2)와 산소분자

(O_2)로 만드는 작용을 통해 항산화 작용을 하고[25], GSH-Px는 세포와 혈중에 존재하며 과산화수소(H_2O_2)와 그 밖의 유리과산화물을 제거하는 작용을 하고, GSH-Px의 결핍은 지질과산화 반응을 촉진시킨다[26].

CAT는 SOD에 의해 전환된 H_2O_2가 더 강력한 유리기를 형성할 수 없도록 하는데 필요한 효소이다.

본 연구에서 항산화계 효소인 GSH-Px, SOD 및 CAT의 활성치 모두가 調胃升淸湯 추출액 투여군들이 대조군보다 높은 경향을 나타내었으며, 調胃升淸湯 투여량이 증가함에 따라 3개 효소 활성치 모두가 증가했다(Table 8). 이러한 결과는 혈액 내 과산화물의 실험결과와 잘 부합되며, 調胃升淸湯의 기능성 물질이 항산화계효소의 합성 혹은 활성에 직접적인 영향을 줄 가능성을 시사한다.

Cytokines는 염증에 대한 자기 방어와 세포의 성장, 분화, 세포의 사멸, 혈관형성, 항상성의 회복과 발달에 대한 기능을 나타낸다[27]. 또한 지방세포가 분비하는 cytokines, 즉 leptin, TNF-α 및 IL-6 등은 인슐린 저항성과 밀접한 관련이 있으며[28,29], 당뇨병의 주요 원인이 된다는 것이 밝혀졌다[30,31].

생체 내 염증반응에서는 이들 cytokines들은 전염증성 cytokines들로 알려져 있다[32]. IL-1β는 단핵구, 대식세포, B-cell, dendritic cell, endothelial cell, 호중구와 간세포에서 분비되며, TNF-α, IL-6와 함께 체내 염증반응에서 상호 연관되어 있다.

IL-6는 단핵구, 섬유아세포, 림프구 및 교세포에서 생성되며, 최근 지방조직에서도 생성됨이 밝혀졌다[33]. IL-6는 면역기능 및 대사기능의 중요한 조절자로 TNF-α의 영향을 억제하고, 간 및 지방조직에 작용하여 glucose 및 지질대사를 조절한다[34].

TNF-α는 조직의 인슐린 receptor에 영향을 주어 인슐린 저항성을 일으키며, 간세포의 사멸과 조직의 pathogenic상태를 유도한다. 따라서 TNF-α의 체내 생산을 제어하기 위한 연구가 진행되고 있다[35].

IL-10은 T-cell, B-cell 및 단핵구 등에 의해 생산되며 T 및 B-cell 등에 대한 다양한 활성을 나타내는데, 특히 IL-1, IL-6, TNF-α 생산을 억제하는 항염증성 cytokines로 알려져 있다[21].

본 연구에서 혈장 IL-1β, IL-6 및 TNF-α 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 모두가 대조군보다 낮은 경향을 보였으며, 調胃升淸湯 추출액 투여량이 증가함에 따라 감소하는 경향을 나타내었다. 또한 IL-10 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 모두가 대조군보다 높은 경향을 보였다(Table 9). 이와 같은 결과는 調胃升淸湯 추출물이 생체 내 전염증성 cytokines 생산을 억제하고 항염증성 cytokines를 증가시키는 기능성 물질을 내재하고 있을 가능성을 시사해 준다.

간장 내 IL-1β, IL-6 및 TNF-α 농도는 調胃升淸湯 투여군 모두가 대조군보다 낮은 경향을 보였다. 그러나 IL-1β 및 TNF-α 농도는 전 처리군 간에 통계적 유의성을 나타내지는 않았다. IL-10 농도는 調胃升淸湯 처리군 모두가 대조군보다 높은 경향을 나타내었다(Table 10).

간장에서도 각종 cytokines들이 합성되어 혈류로 방출된다. 따라서 간장의 항상성 체계는 간장내의 cytokines 합성과 방출에 직접적으로 영향을 줄 것으로 생각된다. 본 연구의 실험결과에서 처리군 별 결과가 확연한 차이를 나타내지 않은 것은 이러한 요인들이 작용한 것으로 생각되며, 미미한 차이를 나타내었지만 調胃升淸湯의 기능성 물질이 간장에서 염증반응에 긍정적인 방향으로 cytokines의 합성에 영향을 주었음을 시사한다.

혈장 내 AST와 ALT의 활성치는 전 처리군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 11). ALT와 AST는 간장 세포의 파괴가 있을 경우 혈액 내 수치가 증가한다. 따라서 調胃升淸湯 추출물이 투여량에 상관없이 간장 기능에 어떤 장애를 일으키지 않았음을 시사해 준다.

RT-PCR 분석에 의한 apo-B 및 apo-E의 gene expression 모두가 調胃升淸湯 추출물 투여군 들이 대조군보다 확연하게 낮은 expression을 나타내었

으며, 調胃升淸湯 추출물 투여량이 증가함에 따라 gene expression의 수준이 하락했다(Fig. 1).

β-actin expression에 대한 apo-B 및 apo-E의 gene expression 비율은 調胃升淸湯 추출물 200 mg/kg 및 300 mg/kg 투여군이 대조군보다 유의하게 낮은 값을 나타내었으며, 調胃升淸湯 추출물의 투여량이 증가함에 따라 감소했다(Fig. 2, 3).

Apo-B는 동맥경화인자인 LDL-cholesterol의 단백질성분으로 cholesterol의 수송과 세포내 유리 등에 중요한 역할을 담당하고 chylomicron과 LDL의 간장 내 생합성 및 분비에 관여하고 관상동맥질환에서 높은 수치를 나타낸다[36].

Apo-E는 VLDL-cholesterol, chylomicron remnants 등의 동맥경화성 지단백을 구성하는 아포단백으로 동맥경화성 지단백의 이동과 대사에 관여하는 중요한 단백질로 알려져 있으며[37,38], gene의 변이는 비정상적인 혈중 지질의 구성과 농도에 영향을 주기 때문에 성인병의 진단지표로 이용된다[39]. 따라서 본 연구에서 調胃升淸湯 투여군 들에서 apo-B 및 apo-E의 gene expression이 대조군보다 낮은 결과로 나타난 것은 調胃升淸湯 기능성 물질들이 간장 내 lipoprotein 합성에 긍정적인 영향을 주었을 것으로 생각된다.

이상의 결과를 종합해보면, 調胃升淸湯은 지질강하, 항산화 및 염증반응조절에 긍정적으로 작용하여, 비만의 예방과 비만으로 인한 각종 질환들의 치료효과가 있음을 시사한다.

Ⅴ. 結 論

비만을 예방하고 비만으로 인한 각종 질환들의 치료효과를 개선하기위하여 비만을 유도한 쥐에게 調胃升淸湯 추출액을 투여한 후, 체내 지질대사, 항산화계 및 면역계에 미치는 영향을 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈장과 간장 내 FFA 농도, triglyceride 농도, total cholesterol 및 LDL-cholesterol 농도는 調胃升淸湯 추출물의 투여량이 증가함에 따라 감소했고 혈장 내 HDL-cholesterol 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군이 대조군보다 높은 경향을 나타냈다.
2. 혈장 및 간장 내 TBARS 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 모두가 대조군보다 유의하게 낮은 값을 나타냈고, 간장 내 GSH-Px, SOD 및 CAT의 활성치 모두가 調胃升淸湯 추출액 투여군 들이 대조군보다 높은 경향을 나타냈다.
3. 혈장과 간장 내 IL-1β, IL-6 및 TNF-α 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군 모두가 대조군보다 낮은 경향을 보였으며, IL-10 농도는 調胃升淸湯 추출액 투여군들이 대조군보다 높은 경향을 보였다.
4. Apo-B 및 apo-E의 gene expression은 調胃升淸湯 추출물 투여군 들이 대조군보다 확연하게 낮은 expression을 나타내었으며, 調胃升淸湯 추출물 투여량이 증가함에 따라 gene expression의 수준이 하락했다.
5. β-actin expression에 대한 apo-B 및 apo-E의 gene expression 비율은 調胃升淸湯 추출물 200 mg/kg 및 300 mg/kg 투여군이 대조군보다 유의하게 낮은 값을 나타내었으며, 調胃升淸湯 추출물의 투여량이 증가함에 따라 감소했다.

이상의 결과를 종합해보면, 調胃升淸湯은 지질강하, 항산화 및 염증반응조절에 긍정적으로 작용하여, 비만의 예방과 비만으로 인한 각종 질환들의 치료효과가 있음을 시사한다.

參考文獻

1. 서영성, 이인규, 김대현. Proinflammatory Cytokines and Insulin Resistance in Nonobsese Women with High Body Fat and Low Fat Free Mass. *Diabetes and Metabolism J* 2007;31(2):136-43.

2. 김종엽, 신현원, 정인경, 조성휘, 민선정, 이성진, 등. 비만도에 따른 Adiponectin, Leptin, Ghrelin과 인슐린 저항성, 심혈관 위험인자의 상호 연관성. 대한내과학회지 2005;69(6):631-41.
3. Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and Genetic Obesity Promote Liver Inflammation and Tumorigenesis by Enhancing IL-6 and TNF Expression. 대한간암학회지 2010;10:82-3.
4. 김달호, 이종형 편저. 注解補注 黃帝內經 素問(上). 서울: 의성당; 2001, p. 652, 974.
5. 진문개, 진가원. 高脂血症的中醫防治. 北京: 中醫古籍出版社; 1988, p. 9-20.
6. 허준. 東醫寶鑑. 서울: 법인문화사; 2002, p. 741, 923.
7. 서남준, 남동우, 이은옥, 심범상, 안규석, 김성훈. 가미태음조위탕 전탕액을 활용한 비만 환자에 대한 임상연구. 동의생리병리학회지 2008;22(2):446-52.
8. 박선민, 안일성, 김다솔, 강선아, 권대영, 양혜정. 고지방식이로 비만을 유도한 암컷 백서에서 태음조위탕과 도담탕의 항비만 효과 및 기전. 한국응용생명화학회지 2010;53(1):44-50.
9. 박태용, 신병철, 공재철, 송미영, 김은경, 서은아, 등. 체감의이인탕의 항비만 효과 연구. 동의생리병리학회지 2008;22(3):642-8.
10. 송윤경, 임형호. 비만처방에서 마황의 임상활용에 대한 고찰: 용량, 효과, 부작용 등의 측면에서. 대한한방비만학회지 2007;7(1):1-7.
11. 김성옥. 지방세포 3T3-L1에 인삼 사포닌 Re와 의이인 추출액 처리시 비만관련 유전자인 lipoprotein lipase, leptin 및 resistin 발현 조절에 미치는 영향. 생명과학회지 2007;17(11):1523-32.
12. 김선민, 김경준. 창출 에탄올 추출물이 비만세포 매개 염증반응에 미치는 영향. 한방안이비인후피부과학회지 2011;24(1):45-63.
13. Cho SW, Park SS. Effects of Taeyeumjoweetang on loss in bodyweight, plasma lipids and UCP1 revelation of fated white rats. *J Korean Oriental Med* 2004;25(2):87-97.
14. Lee GJ, Kim KY, Jeon BH. Effects of Taeyeumjowee-tang on the obesity of mouse and induced adipocyte 3T3-L1. *Korean J Oriental Medical Pathology* 1996;10(1):88-98.
15. Jang YJ, Cho JH, Song BJ. Effect of Taeyeumjowee-tang and electroacupuncture combined-therapy on. *J Korean Oriental Association for Study of Obesity* 2001;1(1):77-83.
16. 통계청. 2007년 국민건강통계결과. 서울: 보건복지가족부; 2007, p. 56.
17. 이기주, 김경효, 전병훈. 태음조위탕이 백서의 비만증 및 유도비만세포에 미치는 효과. 대한동의병리학회지 1996;10(1):88-98.
18. 류재면, 황의완, 김종우, 지상은, 김은주, 박은혜, 등. 우울증모델 흰쥐에 대한 조위승청탕과 fluoxetine의 항우울효과 비교. 동의신경정신과학회지 2004;15(1):27-41.
19. 한진수, 박성식. 조위승청탕의 위점막 손상 방어효과에 관한 연구. 사상체질의학회지 2002;14(1):100-11.
20. 류지걸. 생약 복합제재의 약효연구26: 조위승청탕의 항경련, 진통, 진경, 적출장관, 혈관, 혈압 및 호흡에 관한 영향. 생약학회지 1986;64:12-8.
21. 이귀녕, 권오헌. 임상병리파일. 서울: 의학문화사; 2000, p. 148, 155-6, 164-5, 169-71, 182, 717.
22. 비만관리를 위한 영양길잡이. 서울: 한미의학; 2003, p. 30-2.
23. Nielsen S, Jensen MD. Obesity and cardivascular disease is body structure a factor. *Curr Opin Lipidol* 1997;8(4):200-4.
24. Bruce AF, James D, Carpo MD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-26.
25. Lioyd D. How to avoid oxygen. *Science* 1999;

286:249.
26. Kesavulu MM, Giri R, Kameswara Rao B, Apparao C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes Metab* 2000;26(5):387-92.
27. Oppenheim JJ. Cytokines: past, present and future. *Int J of Hematology* 2001;74(1):3-8.
28. Weigle DS. Appetite and the regulation of body composition. *FASEB J* 1994;8(3):302-10.
29. Nielsen S, Jensen MD. Obesity and cardiovascular disease is body structure a factor. *Curr Opin Lipidol* 1997;8(4):200-4.
30. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-α, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.
31. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Coppack SW. Adipose tissue an as endocrine and paracrine organ. *Int J Obes* 1998;22:1145-58.
32. 양정화. 조릿대 잎 추출물이 고지방식이 유도 비만마우스의(C57/BL6J) 염증성 사이토카인과 인슐린 저항성에 미치는 영향. 학위논문(석사). 전남대학교 대학원; 2008.
33. Jansson JO, Walenius K, Wernstedt I, Ohlsson C, Dickson SL, Walenius V. On the site and mechanism of action of the anti-obesity effects of interleukin-6. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13(A);28-32.
34. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Ostrowski K, Schjerling P. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Immunol Rev* 2001;7:18-31.
35. Marriott JB, Westby M, Cookson S, Guckian M, Goodbourn S, Muller G, et al. CC-3052: a water-soluble analog of thalidomide and potent inhibitor of activation-induced TNF-α production. *J Immunol* 1998;161:4236-43.
36. 민헌기. 임상내분비학. 서울: 고려의학; 1999, p. 667.
37. Stiefel P, Montilla C, Muniz-Grijalvo O, Garcia-Lozano R, Alonso A, Miranda ML, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism is related to metabolic abnormalities, but does not influence erythrocyte membrane lipid composition or sodiumlithium counter transport activity in essential hypertension. *Metabolism* 2001;50:157-60.
38. Oh JY, Barrett-Connor E. Apolipoprotein E polymorphism and lipid levels differ by gender and family history of diabetes. the Rancho Bernardo Study. *Clin Genet* 2001;60:132-7.
39. Hotamisligil GS. Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.