

비만 치료에서 마황 및 에페드린의 유효성, 안전성에 대한 고찰 - RCT 연구를 중심으로 -

조가원¹, 옥지명¹, 김서영¹, 임영우¹

¹누베베한의원

Review on the Efficacy and Safety of Mahuang and Ephedrine in the Treatment of Obesity -Focused on RCT-

Ga-Won Jo¹, Ji-Myung Ok¹, Seo-Young Kim¹, Young-Woo Lim¹

¹Nubebe Korean Medical Clinic

Objectives: The objective of this study was to summarize randomized clinical trials (RCTs) that have assessed efficacy and safety of mahuang and ephedrine on treatment of obesity and to propose better process of study.

Methods: NLM Medline (pubmed), the Cochrane library, Scopus, Science Direct, RISS, KISS were systematically searched for clinical trials investigating the efficacy, safety of mahuang and ephedrine on treatment of obesity from 2000 to 2017.

Results: 16 RCTs met all the inclusion criteria. In most reports, mahuang and ephedrine significantly reduced body weight, body fat mass. There were no serious adverse events associated with mahuang and ephedrine in all studies.

Conclusions: In appropriate dose of mahuang and ephedrine for healthy adult was safe, and weight loss effect of mahuang and ephedrine was better than control group. Improved clinical practice guidelines should be developed for safe use of mahuang and ephedrine.

Key Words : Mahuang, ephedrine, efficacy, safety, obesity, weight loss

서론

비만은 체내에 필요한 에너지보다 과다 섭취하거나 섭취된 에너지보다 적게 소비함에 따라 발생하는 에너지 불균형의 상태를 의미하며, 인체 내에 지방 조직이 과다한 상태로 정의한다¹⁾. 비만의 원인은 호르몬의 변화, 유전, 정신 건강 문제, 사회경제적 요인 등이 복합적으로 관련되어 있으며, 비만이 세계 보건기구 질병 코드에 포함된 것은 불과 50여 년이 지났을 뿐이지만 이미 전세계적인 문제로 발전하여

인류의 질병과 장애에 중요한 영향을 미치고 있다¹⁾.

최근 우리나라에서도 비만의 유병률이 점점 높아지고 있는 추세이다. 2014년도 국민건강영양조사에 따르면 만 19세 이상 체질량지수 25kg/m² 이상인 비만인구가 1998년 26.0%에서 2001년 29.2%, 2007년 31.7%로 증가한 후 최근 7년간 31~32% 수준을 유지하고 있다²⁾. 비만은 제 2형 당뇨병, 고혈압, 관상동맥 심혈관질환, 관절염, 간 및 담낭질환, 특정 암의 발병률을 높이며 이로 인한 사망률을 증가시킨다^{3,4)}.

• Received : 5 September 2017 • Revised : 15 September 2017 • Accepted : 18 September 2017

• Correspondence to : 조가원(Ga-Won Jo)

서울특별시 강남구 선릉로 515 동인빌딩 3층 누베베 한의원

Tel : +82-2-2652-3601, Fax : +82-2-3288-3700, E-mail : jogawon@naver.com

체중 감량을 위한 일반적인 비만 치료법으로는 식사요법과 함께 운동요법, 행동요법, 약물요법, 수술요법 등이 있다⁵⁾. 식사요법의 경우 일반적으로 하루 500kcal의 감량이 적절하며 미국 국립 보건원에서는 보통 남자는 1일 1200-1500kcal, 여자는 1000-1200kcal를 권장하고 있다. 약물요법의 경우 식사요법과 운동요법의 보조치료로 이용할 수 있으며, 미국의 경우 BMI 30kg/m² 이상인 경우, 혹은 27kg/m² 이상이면 심혈관계 합병증이나 수면 중 무호흡증이 동반된 경우 고려할 수 있다. 아시아-태평양 비만 치료지침에서는 BMI 25kg/m² 이상인 경우, 혹은 23kg/m² 이상이면 위와 같은 합병증이 동반된 경우에 약물치료를 고려할 것을 권고한다⁶⁾.

비만 치료에서 적절한 한약 처방의 선택은 체중 감량과 함께 건강 증진이라는 한의학적 치료 목적을 달성하는데 매우 중요하다⁷⁾. 국내에서 비만 치료에 활용되는 한약 및 단일 약재에 대한 문헌적 연구를 시행한 송 등은 '비만 치료시 가장 많이 활용된 처방은 사상처방으로 태음조위탕과 조위승청탕 등이었으며, 단일 약재로는 마황이 빈도가 제일 높았다'라고 보고하였다⁸⁾. 인체를 대상으로 한 한의학적 비만 연구의 최신 국내 동향을 분석한 정 등은 비만 치료 연구에서는 한약이 가장 많이 활용되었고 그 중 방풍통성산, 태음조위탕, 방기황기탕이 많이 사용되었다고 보고하였다⁹⁾. 특히, 전체 조사대상 논문 11편에서 164례의 증례보고가 있었는데 그 중 태음조위탕을 환자에게 처치한 증례보고가 57례로 최다였다¹⁰⁾. 기존 연구결과들을 분석해보면, 국내 비만치료에 있어서 마황은 단일 약재 및 복합처방으로 가장 많이 처방되는, 핵심적인 한약으로 규정할 수 있다.

마황은 한의학에서 주로 發汗解表, 宣肺平喘, 利水消腫의 효능으로 발열, 해수, 천식, 부종 등의 여러 가지 병증에 사용되어온 약재이다¹¹⁾. 마황의 주성분은 L-ephedrine, pseudoephedrine, norephedrine, norpseudoephedrine 등의 알칼로이드로 구성되어 있으며, 이 중 ephedrine이 총 alkaloids 의 30-90% 로 가장 많다^{12,13)}. Ephedrine은 교감신경계 흥분 작용이 있어 식욕을 억제시키고, 열 생산 및 대사량을

증가시키며, 소장에서 콜레스테롤 흡수를 저해하며, 지방조직에서 에너지 소비를 증가시켜 체지방 분해를 가속화 시킨다고 연구되었다. 이러한 효과를 기대하여 마황 및 ephedrine은 비만 치료와 체중 감량에 많이 사용되어 왔다¹⁴⁾.

마황은 문헌, 실험 연구, 그리고 임상경험 등을 통해 높은 효능이 입증되었으나 이에 따른 안전성에 관련된 증례도 지속적으로 보고되어 왔다. 마황의 안전성에 대한 우려로 인하여 2004년 미국 FDA에서는 마황을 식품으로 사용하는 것을 금지하였으며, FDA의 결정 이후에 마황 및 그 주성분인 ephedrine의 안전성에 대한 관심은 더욱 높아지게 되었다¹⁵⁾. 국내에서도 마황의 사용과 용량에 대한 우려가 꾸준히 제기되어 한방비만학회 주관 하에 2007년에 비만치료에서의 적절한 마황 사용에 대한 임상 진료 지침에 대한 연구가 진행되었으며¹⁶⁾, 향후에도 다양한 임상시험과 다학제적인 연구가 뒷받침되어 보다 개량된 마황 사용 지침 개발을 요구하고 있다.

본 연구에서는 한방 비만치료에서 가장 많이 활용되고 있는 약재인 마황 및 그 주성분인 ephedrine의 안전성과 유효성에 대하여 알아보고자, 2000년 이후의 국내의 Randomized Controlled Trial(RCT) 논문들을 분석, 고찰하였다. 이를 통하여 임상에서 마황의 효과적이고 안전한 사용을 위하여 주지하여야 할 사항에 대하여 제안하고, 향후 마황 사용에 대한 개량된 임상 진료지침 개발에 기본 자료로 활용하고자 한다.

연구방법

연구대상 논문의 선정은 국내의 데이터베이스 검색을 통하여 이루어졌다. 국내 논문은 한국교육학술정보원에서 제공하는 RISS, KISS에서, 해외논문은 PubMed, Cochrane library, Scopus, Sciencedirect에서 검색하였다. 검색기간은 2000년부터 2017년 현재까지로 설정하여 검색하였고, 검색식은 국내 논문의 경우 ((비만 OR 체중감량) AND (마황 OR 에페드린) AND (유효성 OR 안전성 OR 부작용 OR 이

상반응))을 사용하였으며 해외 논문의 경우 ((obesity OR overweight OR weight loss) AND (mahuang OR ephedrine OR ephedra) AND (efficacy OR safety OR side effect OR adverse effect OR toxicity))를 사용하였다. PubMed 검색시에는 limits

를 (2000.01.01-2017.12.31), 'clinical trial', 'Humans', 'Title/Abstract'로 설정하였다. Cochrane library와 Scopus, Sciencedirect 검색시에는 (2000 to 2017), 'title, abstract, keywords'를 limits로 설정하였다 (Figure 1).

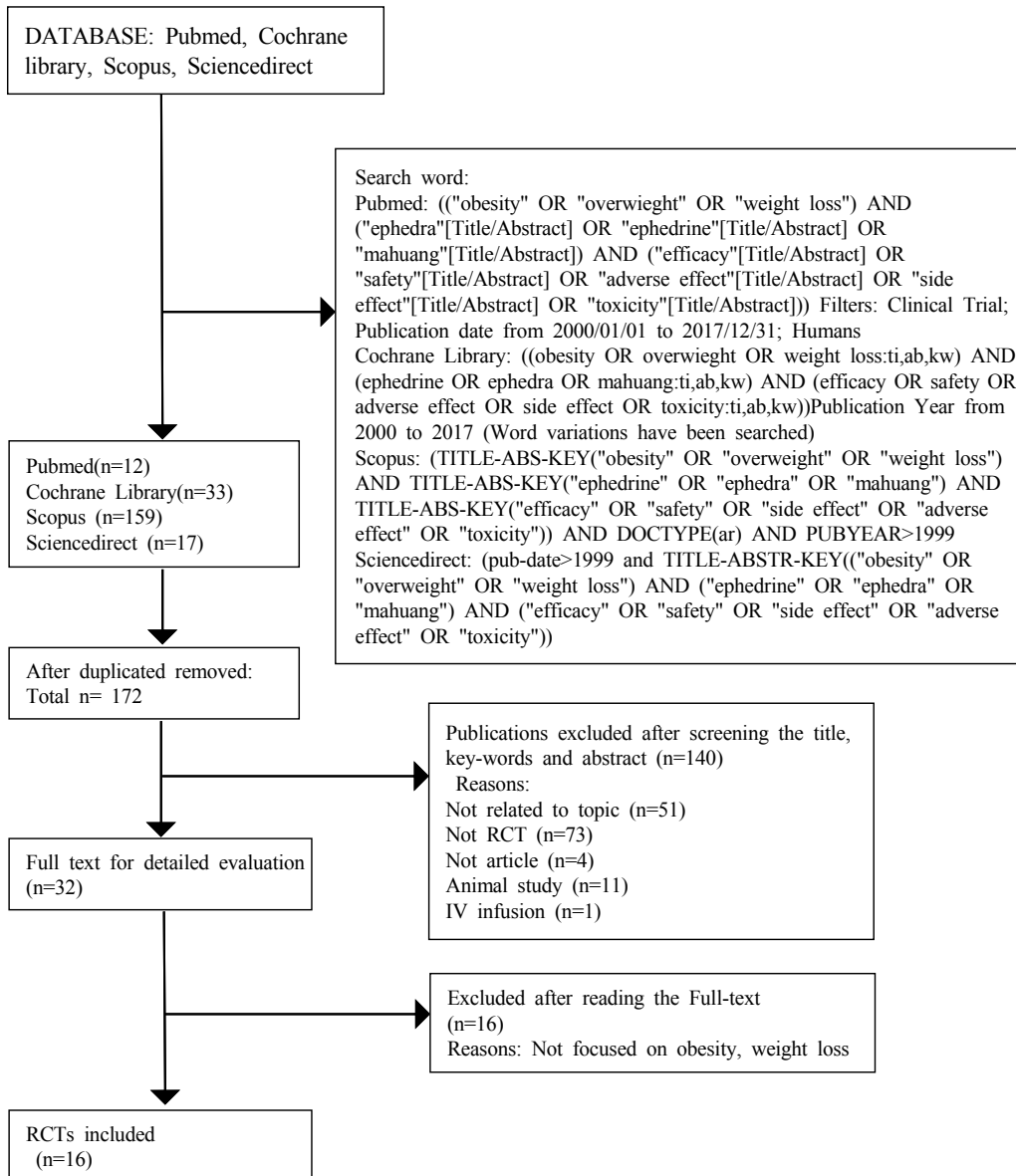


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process

본 연구에서는 비만치료, 체중감량에 있어 마황 및 ephedrine 제제의 유효성, 안전성 검증을 위해 경구투여 방식으로 진행된 RCT 연구를 선택 조건으로 하였다. 동물실험 연구, RCT가 아닌 형태의 연구, 마황 및 ephedrine을 Intravenous injection(IV) 등 경구투여 이외의 방식으로 투여한 연구들은 문헌 선택에서 배제하였다. 그 밖에 중복되어 검색된 논문을 제외하고, 학술대회 및 심포지엄에서 초록의 형태로 발표된 자료나 기타 보고서, 잡지 및 기사 등도 제외하였으며 비만이나 체중감량과 무관한 주제의 논문도 제외하였다.

결 과

앞에서 기술한 검색 방법에 따라 문헌 검색을 실시한 결과 총 172편의 논문이 검색되었고, 이 중 16편의 논문이 선택 기준을 충족하였다. 국내 데이터베이스 검색 결과에서는 선택 기준을 충족하는 논문이 검색되지 않았고 해외 논문에서 총 16편을 선정하였다. 각 논문의 주요 데이터는 피험자들의 연령 및 체중, 실험 참가 인원, 연구 기간, 투여된 마황 및 ephedrine의 용량, 유효성 및 안전성 평가 지표로 분류하여 표로 요약, 정리하였다(Table 1).

선택된 문헌들의 연구는 아메리카, 유럽, 아시아 총 5개국에서 이루어졌다(미국 12, 헝가리 1, 멕시코 1, 한국 1, 일본 1). 피험자들의 수는 8명에서 210명, 연구 기간은 1일에서 9개월로 다양하였다.

1. 체중 감량에 대한 마황 및 ephedrine의 유효성 연구 (Table 2)

Liu¹⁷⁾의 연구에서는 leptin 단독투여군에 비해 CE(cafeine, ephedrine), LCE(leptin, cafeine, ephedrine)군이 보다 우수한 체중감량 효과를 나타냈다. 24 주간의 실험을 마친 후 체중 감량률은 leptin 군 1.8±0.9%, CE 군 5.9±1.2%, LCE 군 6.5±1.1%로 나타났다. 평균 체지방 감량은 leptin 군 0.6±0.8kg, CE 군 4.3±0.9kg, LCE 군 4.9±0.9kg 으로

나타났다. 내장지방 감량률은 leptin 군 0.6±2.8%, CE 군 10.3±3.4%, LCE 군 11.0±3.3%였다.

Kim¹⁸⁾의 연구에서는 피험자들을 3 가지 군으로 분류 후 각각 placebo, 마황, 오수유를 투여하며 칼로리제한식이(1200kcal/day)를 병행하였다. 3 개 그룹 모두에서 뚜렷한 체중 감소가 일어났고 마황 투여군에서 다른 군에 비해 우수한 체중감량 효과가 있었다. RMR(Resting metabolic rate)은 실험 전후 뚜렷한 변화를 관찰할 수 없었으며, WHR(waist-hip ratio)은 마황, placebo 그룹 모두에서 유의성 있게 감소하였다.

Hackman¹⁹⁾의 연구에서 실험군은 대조군에 비해 많은 체중, 체지방 감량 효과가 있었다. 실험군의 경우 평균적으로 체중 7.18kg, 체지방 5.33kg 가 감량되었고 대조군은 체중 2.25kg, 체지방 0.99kg 의 감량을 보였다. 또한 9 개월간의 실험을 마친 후 피험자들의 심박수, 혈중 콜레스테롤, 중성지방, 혈당, 공복 시 인슐린, 렙틴 수치는 유의하게 감소되었다.

Hioki²³⁾의 연구에서는 피험자들에게 공통적으로 칼로리 제한 식이(1200kcal/day)를 시행하였고 실험군은 대조군에 비해 우수한 체중감량, 내장지방 감소가 나타나고 RMR 은 감소되지 않았다. 실험을 마친 후 피험자들의 공복 시 혈중 인슐린 수치 및 인슐린 저항성은 실험 전에 비해 감소하였다.

Greenway²⁵⁾의 연구에서는 실험 초기 1 주일간 피험자들이 제품복용 2 시간 후에 RMR 을 측정하였는데 cafeine, ephedrine 이 포함된 제품을 복용한 실험군에서 대조군에 비해 8±0.1%의 RMR 상승이 나타났다. 12 주 경과 후의 체중감량은 실험군에서 3.5±0.6kg, 대조군에서 0.8±0.5kg 였으며, 체지방률 감소는 실험군에서 7.9±2.9%, 대조군에서 1.9±1.1%였다. 실험 전후 맥박수의 감소는 대조군에서 더욱 뚜렷하였다.

Coffey²⁶⁾의 연구에서는 12 주의 실험 후 실험군에서 대조군보다 우수한 체중감량 효과가 나타났다. 실험군의 평균 체중 감량폭은 2.10kg±0.35, 대조군은 0.46kg±0.37 였다. 실험 종료시점에서 체지방량

Table 1. Summary of Randomized Controlled Studies

First author Year Country	Study design	Sample size (treatment/control)	Duration	Subject condition Age	Experimental intervention	Control intervention	Outcome measure
Liu, A. G 2013 USA17)	3-arm parallel	90 (CE:30/L:30/LCE: 30)	24 weeks	BMI 30-40kg/m ₂ 18-60 years	1) CE: caffeine 200mg, ephedrine 20mg orally tid, placebo subcutaneously daily(qd) 2) L: leptin A-200 20mg subQ qd, 2 placebo pills tid 3) LCE: caffeine 200mg, ephedrine 20mg orally tid, leptin A-200 20mg subQ qd.	non	BW, BMI, body fat mass, lean mass (by DXA), visceral adipose tissue mass (CT scan), lipid panel, glucose, insulin, TSH, T3, CBC, UA, EKG
Kim, Ho-Jun 2008 Korea18)	parallel	125 (ephedra:41, evodia:45, placebo: 39)	8 weeks	healthy, premenopausal Korean women (BMI≥25) 21-50 years	1) ephedra extract in capsules (pseudo-ephedrine 31.52mg) 2) evodia extract in capsules (evodiamine 6.75mg, rutacarpine 0.66mg)	placebo	RMR, BW, WHR, lean body mass, BMI, percent fat, FBS, BUN, creatinine, HDL-choL, TG, total chol., AST/ALT, C-reactive protein, platelet count, RBC, WBC, Hg, Hct, MCV, BP
Hackman, R. M. 2006 USA19)	parallel	61(29/32)	9 months	healthy, premenopausal women (BMI 27-39) 25-47 years	dietary supplement (40mg/day ephedra alkaloids, 100mg/day caffeine, high potency mixture of vitamins, minerals, omega-3 fatty acids)	placebo	Efficacy: BW, lipids, insulin, leptin, adiponectin, ghrelin, self-reports of physical activity, diet and quality of life indices Safety: BP, HR, EKG, UA, blood histology, serum chemistry measures, self-reported symptom
Vukovich, M. D. 2005 USA20)	cross over	8	5-7days	healthy subjects (4 men, 4 women) 23.4±0.8 years	150mg caffeine, 20mg ephedrine	placebo	REE, HR, BP, plasma glucose, plasma free fatty acids
Haller, Ca 2005 USA21)	3-arm crossover study	16	29 hours 1-week washout	healthy adults (8 women, 8 men) 18 to 45 years	1) Ephedra + guarana (20mg ephedrine, 83.3mg caffeine) 2) Xenadrine RFA (multicomponent dietary supplement. 10.1mg ephedrine, 92.6mg caffeine)	placebo	HR, BP, plasma (Pharmacokinetic analysis, Pharmacodynamic analysis), urine sample analysis

First author Year Country	Study design	Sample size (treatment/control)	Duration	Subject condition Age	Experimental intervention	Control intervention	Outcome measure
McBride, B.F. 2004 USA22)	Crossover	15	Each 1 day 1-week washout	healthy volunteers (mean weight 72.7kg) mean age 26.7 years	ephedrine 12mg, caffeine 40mg	placebo	maximal QTc interval, SBP assessed at 1, 3, and 5 hours after dosing for the DSEC relative to placebo
Hiroki, C. 2004 Japan23)	Parallel	81 (41/40)	24 weeks	81 obese women BMI 36.5±4.8 age 53.8±12.9	bofu-tsusho-san 24mg/day ephedrine in Ephedra Herba and an efficacy equivalent of 280mg caffeine	placebo	BP, HR, TG, total cholesterol, LDL, HDL, uric acid, HbA1c, glucose, insulin, RMR
Haller, Ca 2004 USA24)	4-arm crossover	16	24hr 1-week washout	16 healthy nonsmokers 18-45 years	1) 25mg ephedrine 2) 200mg caffeine 3) 1+2	placebo	HR, BP, serum hormonal and metabolic markers, Pharmacokinetic analysis, Pharmacodynamic analysis
Greenway, F. L. 2004 USA25)	cross over	phase 1: 12 phase 2,3: 40	phase 1: 1 week phase 2,3: 6 months	healthy subjects (BMI 25-35) 18-65 years	dietary supplement (caffeine 70mg, ephedra 24mg)	placebo	metabolic rate, BW, BP, HR, total cholesterol, TG, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol.
Coffey, C. S. 2004 USA26)	parallel	102 (52/50)	12-week s	overweight/obese volunteers (30<BMI≤39.9kg/m ²) 14 men, 88 women 18-65 years	anti-obesity product 125mg Mahuang(10mg ephedrine), 250 Kola nut(60mg caffeine), 100mg White willow bark(15mg salicin)	placebo	BW, percent body fat, fat mass, waist circumference, BMI, BP, pulse
Kalman, D. 2002 USA27)	parallel	30 (15/15)	14 days	healthy volunteers (19 female, 11 male) BMI ≥ 25kg/m ² 21-60 years	335mg Mahuang(20mg ephedrine alkaloids), 910mg gaurana(200mg caffeine), 85mg bitter orange(5mg synephrine)	placebo	BP, HR, EKG, Doppler echocardiograms. Screening: FBS, urinary pregnancy screen, temperature, VAS-SQ.
Boozler, CN 2002 USA28)	Parallel	167 (83/84)	6 months	healthy volunteers 25≤BMI≤40 18-80 years	ephedrine 90mg/day + caffeine 192mg/day	placebo	BP, heart function, BW, metabolic changes

First author Year Country	Study design	Sample size (treatment/control)	Duration	Subject condition Age	Experimental intervention	Control intervention	Outcome measure
Zaragoza, Rm 2001 Mexico29)	Parallel	208 (formula 1: 69, formula 2: 70, placebo: 69)	6 months	Healthy volunteers BMI ≥ 30kg/m ² 18-60 years	formulation 1: d-norpseudoephedrine hydrochloride 50mg, triiodothyronine 75mg, diazepam 5mg, atropine sulphate 0.36mg and aloine 16mg formulation 2: d-norpseudoephedrine hydrochloride 50mg, atropine sulphate 0.36mg and aloine 16mg	placebo	BW, WC
Boozar, CN 2001 USA30)	Parallel	67 (35/32)	8 weeks	healthy volunteers 29 ≤ BMI ≤ 35 25-55 years	herbal dietary supplement (72mg/day ephedrine alkaloids and 240mg/day caffeine)	placebo	BW, body fat mass, WC, HC, BP, HR, Total Chol, HDL-cho, LDL-cho, TG, glucose
Molnar, D. 2000 Hungary31)	Parallel	29 (16/13)	20 weeks	obese adolescents (16 males, 16 females) 14-18 years (tanner stage: 3-4) relative body weight >140%	tablet: caffeine 100mg, ephedrine 10mg 80kg ≤ : 1tab tid 80kg > : 2tab tid	placebo	BMI, relative body weight, WHR, RMR, glucose, insulin, Total Chol, HDL-cho, TG, BP, HR
Kalman, DS 2000 USA32)	Parallel	30 (16/14)	8 weeks	Healthy adults BMI > 27kg/m ² under 70 years	capsule containing ephedrine alkaloids 20mg, synephrine 5mg, caffeine 200mg, and salicin 15mg twice daily	placebo	WHR, BP, BW, body fat, fat-free mass

CE: caffeine, ephedrine group, tid: ter in die, qd: quaque die, L: leptin only group, subQ: subcutaneously, LGE: lepin+caffeine, ephedrine group, BMI: body mass index, BW: body weight, DXA: dual energy X-ray absorptiometry, CT: computed tomography, TSH: thyroid stimulating hormone, T3: triiodothyronine, CBC: complete blood cell count, UA: urinary analysis, EKG: electrocardiogram, RMR: resting metabolic rate, WHR: waist to hip ratio, FBS: fasting blood sugar, BUN: blood urea nitrogen, HDL: high density lipoprotein, chol:cholesterol, TG: triglyceride, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, RBC: red blood cell, WBC: white blood cell, Hg: hemoglobin, Hct: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, BP: blood pressure, HR: heart rate, REE: resting energy expenditure, SBP: systolic blood pressure, DSEC: multicomponent dietary supplement containing ephedra and caffeine, LDL: low density lipoprotein, HbA1c: glycosylated hemoglobin, VAS-SQ: Visual Analogue Scale for sleep quality, WC: waist circumference, HC: hip circumference

Table 2. Efficacy of Mahuang and Ephedrine for Weight Loss

Author Year	Blood pressure Heart rate	Cardiac function	Serum analysis	Other symptoms (Complaints)
Liu, A. G 2013	sBP, pulse: n.s. differences dBp: CE: 4.4mmHg increased, LCE: 2.5mmHg reduced (p=0.03)	n.r.	blood glucose, insulin, TG, LDL-cholesterol: n.s.c. HDL-cholesterol: L (4.6% reduction), LCE(5.0% increased) (p=0.03)	insomnia, anxiety, palpitation, drowsiness, chest pain
Kim, Ho-Jun 2008	n.r.	n.r.	AST: decreased in ephedra group BUN: decreased in ephedra, evodia group Total chol., TG: decreased in ephedra group (p<0.05)	palpitation, insomnia, dry mouth, anorexia, nausea, vomiting, constipation (increased in ephedra group)
Hackman, R. M. 2006	BP: n.s. differences (except at 3 month) HR: decline in treatment group (p=0.0003).	most EKGs were considered within the normal range.	significant decline in treatment group: Total chol., TG, glucose, fasting insulin, leptin (p=0.005) n.s.c.: clinical chemistry measures, blood histology, urinalysis	dry mouth, insomnia, nervousness, palpitations.
Coffey, C. S. 2004	BP: n.s. differences HR (at 12 weeks): treatment group(0.78±1.15bpm), control group (-2.32±1.19bpm), p>0.06	n.r.	Total chol., TG: decreased in treatment group (0.05<p<0.10)	n.s.
Kalman, D. 2002	BP, HR: n.s. differences (p>0.05)	n.s.c.: EKG (ST waves, QRS complexes), Doppler echocardiogram (heart chamber size, wall motion, valve movements), p>0.05	FBS unchanged (p=0.265)	n.s.c.: sleep habits/quality (p=0.427) no serious AE
Boozter, CN 2002	BP: small change (+3 to -5mmHg, p≤0.05) HR: treatment(4±9bpm), control(-3±9bpm), p<0.001	n.s.c.: EKG cardiac arrhythmias were not increased. (p>0.05)	improved: LDL-cholesterol(P: -0.8±24.2, H:-12.9±23.1mg/dl, p=0.026), HDL-cholesterol(P: -0.5±9.4, H: -4.4±6.6mg/dl, p=0.011), glucose(P: 5.3±12.1, H: -0.8±12.8mg/dl, p=0.036) n.s.c.: serum electrolytes, AST, ALT, creatinine	Increased: dry mouth, heartburn, insomnia decreased: diarrhea
Molnar, D. 2000	n.s.c.	n.r.	normal range: hemoglobin, hematocrit, WBC and platelet count, AST, LDH, bilirubin, ALP, serum albumin, creatinine, UA n.s.c.: glucose, plasma insulin, Total cholesterol, HDL-cholesterol, ApoA1, thyroid hormone	no serious AE

CE:caffeine, ephedrine group, LCE: leptin+caffeine, ephedrine group, L: leptin only group, BMI: body mass index, chol.: cholesterol, BW: body weight, RMR: resting metabolic rate, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, n.s.: no significant

의 감소폭은 두 그룹간 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 시험 종료 시점에서 허리둘레의 감소는 두 그룹간 유의한 차이를 보였다. 실험군은 평균적으로 $2.57\text{cm} \pm 0.42$, 대조군은 $0.91\text{cm} \pm 0.43$ 의 허리둘레 감소가 나타났다.

Boozer의 2002년²⁸⁾ 연구에 의하면 6개월간 ephedrine, caffeine 복합제를 복용한 실험군에서 대조군보다 우수한 체중, 체지방 감량 효과를 보였다. 평균 체중 감량폭은 실험군 $5.3 \pm 5.0\text{kg}$, 대조군 $-2.6 \pm 3.2\text{kg}$ 였으며 체지방의 평균 감량폭은 실험군 $4.3 \pm 3.3\text{kg}$, 대조군 $2.7 \pm 2.8\text{kg}$ 로 나타났다. 혈중 Low density lipoprotein(LDL)-cholesterol 은 실험군에서 $-8 \pm 20\text{mg/dl}$, 대조군에서 $0 \pm 17\text{mg/dl}$ 로 실험군에서 보다 뚜렷한 감소효과를 보였고, 혈중 HDL-cholesterol 은 실험군 $+2.7 \pm 5.7\text{mg/dl}$, 대조군 $-0.3 \pm 6.7\text{mg/dl}$ 로 실험군에서 소폭 상승, 대조군에서는 실험 전후 뚜렷한 차이가 없었다.

Boozer의 2001년³⁰⁾ 연구에서는 8주간 하루 72mg의 ephedrine 과 240mg의 caffeine 을 투여하였을 때 대조군에 비해 우수한 체중, 체지방 감량효과를 보였다. 평균 체중 감량폭은 실험군 $4.0 \pm 3.4\text{kg}$, 대조군 $0.8 \pm 2.4\text{kg}$ 였고 체지방의 변화율은 실험군 $-2.1 \pm 3.0\%$, 대조군 $0.2 \pm 2.3\%$ 였다. 또한 실험군에서는 대조군보다 우수한 엉덩이둘레, 혈중 중성지방수치의 감소가 나타났다.

Molnar³¹⁾의 연구에서는 비만한 청소년을 대상으로 20주 동안 식이제한(하루 500kcal 감소)과 다이어트 보조제(caffeine + ephedrine or placebo)를 병행하였다. 실험군은 대조군에 비해 체중백분위(relative body weight), BMI, 체지방 모두에서 보다 우수한 감량효과를 보였다. 실험군은 평균적으로 체중백분위 $14.4 \pm 10.5\%$, BMI $2.9 \pm 1.9\text{kg/m}^2$, 체지방 $6.6 \pm 6.0\text{kg}$ 감량되었으며 대조군은 체중백분위 $2.2 \pm 5.8\%$, BMI $0.5 \pm 1.6\text{kg/m}^2$, 체지방 $0.5 \pm 2.7\text{kg}$ 감량되었다. 체중백분위가 5% 이상 감소된 피험자는 실험군의 81%, 대조군에서는 31%였다.

Kalman의 2000년³²⁾ 연구에서는 8주간 ephedrine, synephrine, caffeine, salicin 이 포함된 캡슐을 복용

한 실험군에서 대조군에 비해 우수한 체중감량 효과를 보였다. 평균적으로 실험군 3.14kg , 대조군 2.05kg 의 체중이 감량되었다. 제지방량(fat-free mass)은 대조군에서 실험군보다 많은 감소가 나타났다. 이는 실험군에서의 근육량 보존 효과를 의미한다.

2. 체중감량에 대한 마황 및 ephedrine의 안전성 연구 (Table 3)

1) 혈압, 맥박 변화

Liu¹⁷⁾의 연구에서는 실험군을 CE군, Leptin 단독투여군, LCE군으로 나누어 진행하였다. 24주간의 임상시험을 진행 후 피험자들의 수축기 혈압, 맥박은 실험 전과 유의미한 차이가 없었다. 이완기 혈압은 CE 그룹에서 4.4mmHg 증가, LCE 그룹에서 2.5mmHg 감소하였다.

Hackman¹⁹⁾의 연구에서는 건강한 비만 여성들을 대상으로 9개월간 하루 40mg의 ephedrine alkaloids 와 100mg의 caffeine이 포함된 다이어트 보조제를 투여하였고, 실험 전후 피험자들의 평균 혈압은 정상 범위를 벗어나지 않았다. 수축기 혈압의 경우 3개월차를 제외하고 실험군, 대조군 간 유의미한 차이는 없었으며 이완기 혈압에는 그룹간 차이가 없었다. 심박수의 경우 실험군이 대조군보다 높게 측정된 것은 실험 시작 2주차뿐이었다.

Coffey²⁶⁾의 연구에서는 102명의 비만인 피험자들에게 12주간 하루 10mg의 ephedrine, caffeine 60mg, salicin 15mg이 포함된 다이어트 보조제를 투여하였으며, 연구기간 동안 실험군의 수축기, 이완기 혈압에서는 통계적으로 유의미한 변화가 없었고, 심박수에서는 실험 전후에 미세한 변화가 관찰되었다. Baseline과 비교 시 실험 12주차의 심박수는 실험군에서 $0.78\text{bpm} \pm 1.15$ 로 소폭 상승, 대조군에서 $-2.32\text{bpm} \pm 1.19$ 로 소폭 하락하였다.

Kalman의 2002년²⁷⁾ 연구에서는 30명의 비만인 피험자들에게 14일간 하루 20mg의 ephedrine, 200mg caffeine, 5mg synephrine이 함유된 다이어트 보조제를 투여하였고 심박수 및 수축기, 이완기 혈압에서

Table 3. Safety of Mahuang and Ephedrine

Author Year	Weight loss	Body fat reduction	Others
Liu, A. G 2013	CE: 5.9±1.2%, LCE: 6.5±1.1%, L: 1.8±0.9% (p<0.05)	CE: 9.6±2.4%, LCE: 12.4±2.3%, L: 1.8±1.9% (p<0.05)	reduction visceral adipose tissue CE: 10.3±3.4% (p=0.08), LCE: 11.0±3.3% (p=0.049), L: 0.6±2.8%
Kim, Ho-Jun 2008	BMI(kg/m ²): baseline, after 8 weeks (p<0.05) Ephedra: 27.4±2.3, 25.7±2.1 evodia: 29.1±2.9, 28.0±3.2 Placebo: 27.9±2.0, 27.3±2.5	body fat(%): baseline, after 8 weeks (p<0.05) Ephedra: 36.0±4.0, 33.7±4.0 evodia: 37.1±3.5, 36.0±3.9 Placebo: 36.1±3.3, 35.2±3.9	Total chol.(mg/dL): baseline, after 8 weeks Ephedra (194.3±25.7, 170.1±23.9), Evodia (174.9±29.1, 176.4±34.2), Placebo (180.4±21.7, 173.7±28.7) Triglyceride (mg/dL): baseline, after 8 weeks Ephedra (138.3±74.1, 100.3±56.3), Evodia (130.0±76.4, 111.4±43.4), Placebo (122.9±49.2, 114.8±55.0)
Hackman, R. M. 2006	treatment group: 7.18kg control group: 2.25kg (p<0.01)	treatment group: 5.33kg control group: 0.99kg (p<0.01)	Total chol.(mg/dL): baseline, after 9 months treatment (182±5.8, 174±7.1), control (197±6.6, 184±7.9)
Hioki, C. 2004	BW(kg): baseline, after 24 weeks (p<0.05) treatment group: 90.8±17.9, 80.0±10.3 control group: 90.3±12.2, 83.4±13.4	body fat(%): baseline, after 24 weeks (p<0.05) treatment group: 42.0±6.8, 35.8±5.7 control group: 42.1±7.4, 38.0±3.5	Total chol.(mg/dL): baseline, after 24 weeks (p<0.01) treatment group (231.5±38.5, 197.1±33.0), control group (231.0±39.8, 190.8±19.7) fasting glucose(mg/dL): baseline, after 24 weeks treatment group (112.3±13.0, 103.7±4.5), control group (115.8±8.4, 108.7±9.5)
Greenway, F. L. 2004	treatment: 3.5 ± 0.6 kg, placebo: 0.8 ± 0.5kg (p<0.02)	treatment: 7.9 ± 2.9%, placebo: 1.9 ± 1.1% (p<0.05)	rise in RMR: 8 ± 0.1% (compared with placebo) (p<0.01)
Coffey, C. S. 2004	treatment group: 2.1±0.35kg control group: 0.46±0.37kg (p<0.01)	treatment group: 1.13±0.40% control group: 1.59±0.41%	decrease waist circumferences (cm) treatment group: 2.57±0.42 control group: 0.91±0.43 (p<0.01)
Boozer, CN 2002	treatment group: 5.3±5.0kg control group: 2.6±3.2 kg (p<0.001)	treatment group: 4.3±3.3kg control group: 2.7±2.8kg (p=0.020)	decrease LDL-cholesterol(mg/dL) treatment group: 8±20, control group: 0±17 (p=0.013) increase HDL-cholesterol(mg/dl) treatment group: 2.7±5.7, control group: -0.3±6.7 (p=0.004)
Boozer, CN 2001	treatment group: 4.0±3.4kg control group: 0.8±2.4kg (p<0.006)	treatment group: 2.1±3.0% control group: 0.2±2.3%	Hip circumferences (cm) treatment group: -4.7±4.2, control group: -0.4±2.4 Serum Triglyceride(mg/dl) treatment group: -1.57±38.3, control group: 8.5±29.2
Molnar, D. 2000	BW(kg) CE: 7.9±6.0, PL: 0.5±4.3 (p<0.01) relative body weight (%) CE: 14.4±10.5, PL: 2.2±5.8 (p<0.05) BMI (kg/m ²) CE: 2.9±1, PL: 0.5±1.6 (p<0.05)	CE: 6.6±6.0 kg, PL: 0.5±2.7kg (p<0.05)	n.s.
Kalman, DS 2000	treatment group: 3.14kg control group: 2.05kg (p<0.05)	treatment group: 2.33kg control group: 0.24kg	decrease fat free mass treatment group: 0.92kg, control group: 3.47kg

sBP: systolic blood pressure, n.s.: no significant, sBP: diastolic blood pressure, CE: caffeine, ephedrine group, LCE: leptin+caffeine, ephedrine group, n.r.: not reported, TG: triglyceride, LDL: low density lipoprotein, chol: cholesterol, n.s.c.: not significant change, HDL: high density lipoprotein, L: leptin only group, AST: aspartate aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, BP: blood pressure, HR: heart rate, EKG: electrocardiogram, FBS: fasting blood sugar, AE: adverse events, P: placebo group, H: herbal treatment group, ALT: alanine aminotransferase, WBC: white blood cell, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase, UA: urinary analysis, ApoA1: apolipoprotein A1

유의한 변화는 관찰되지 않았다.

Boozer의 2002년²⁸⁾ 연구에서는 167명의 비만한 피험자들에게 6개월간 1일당 90mg의 ephedrine, 192mg의 caffeine을 투여하였고, 실험군의 평균 수축기, 이완기 혈압은 뚜렷한 변화가 나타나지 않았다. 심박수의 변화는 그룹간 차이를 보였다. 대조군의 심박수는 -3 ± 9 로 감소, 실험군은 4 ± 9 로 상승하였다.

Molnar³¹⁾의 연구에서는 비만한 청소년 32명을 대상으로 20주간 ephedrine, caffeine 복합제를 투여하였으며 연구기간 동안 혈압 및 맥박의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

2) 심장기능 변화

McBride²²⁾는 15명의 건강한 피험자들에게 ephedrine 12mg, caffeine 40mg이 포함된 다이어트식품을 투여 후 1, 3, 5시간 후의 maximal QTc interval과 수축기 혈압을 측정하였다. 실험 결과 QTc interval은 실험군 414.4 ± 11.8 ms, 대조군: 396.1 ± 15.7 ms로 실험군에서 연장되었고, 수축기혈압은 실험군 123.5 ± 10.98 mmHg, 대조군: 118.93 ± 9.62 mmHg로 실험시 상승 효과가 나타났다.

Kalman의 2002년²⁷⁾ 연구에서 심박수, 혈압, EKG, Doppler 심초음파 결과상 실험군과 대조군의 심혈관 기능에는 유의미한 변화가 나타나지 않았다. EKG상 ST wave, QRS complex는 실험 전후, 각 그룹간 변화가 나타나지 않았다. 도플러 심초음파로 측정된 심방 크기, 좌심실 박출율, 판막기능은 실험 전후, 각 그룹간 변화가 없었다. 선정된 모든 연구에서 ephedrine 복용군의 EKG상 유의미한 변화는 보고되지 않았으며 부정맥이 유발된 증례는 없었다.

3. 혈액생화학적 지표 변화

선정된 모든 연구에서 간, 신장기능과 관련된 지표(AST, ALT, BUN, Creatinine)의 유의미한 변화는 보고되지 않았다. 지질 관련 수치(total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol)와 혈당 관련 지표(glucose, insulin, HbA1c)들은 유의성 있게 개선되었다.

4. 교감신경 흥분작용

보고된 불편증상은 대부분 ephedrine의 교감신경 항진작용과 관련된 증상이었다. 피험자들이 호소한 부작용은 불면, 불안, 심계 항진, 두통, 머리 멍함, 오심, 구토, 소화불량, 속 쓰림, 변비, 입 마름 등이었고 대부분 증상은 경미하여 임상시험을 중단할 정도의 부작용은 없었다.

5. 마황 및 ephedrine의 단기작용

마황 및 ephedrine 복용 이후 2-3일 이내 단기적으로 일어나는 반응들에 대한 연구들은 따로 분류하였다(Table 4).

Vukovich²⁰⁾는 8명의 피험자에게 ephedrine 20mg, caffeine 150mg을 투여 후 3시간 동안 15분 간격으로 혈압, 맥박을 측정하였다. 3시간 동안 심박수는 실험군에서 시험 전에 비해 $22.7\pm 5.5\%$ 상승하였고 대조군은 $8.9\pm 2.2\%$ 상승을 보였다. 심박수의 뚜렷한 상승은 120분부터 나타났고 나머지 실험기간동안 유지되었다. 3시간 동안의 심박수 증가는 실험군에서 12.6 ± 2.8 bpm, $22.7\pm 5.5\%$, 대조군에서 5.6 ± 1.7 bpm, $8.9\pm 2.2\%$ 였다. 실험군의 수축기 혈압은 3시간 동안 $9.1\pm 2.2\%$ 상승하였고 대조군은 $1.9\pm 2.9\%$ 상승하였다. 수축기 혈압의 상승은 실험군에서 3시간 내내 지속되었다. 실험군에서의 수축기 혈압 상승은 10.4 ± 2.4 mmHg, $1.9\pm 2.9\%$ 였으며 대조군은 1.6 ± 2.8 mmHg, $1.9\pm 2.9\%$ 의 상승이 나타났다. 이완기 혈압은 변화가 나타나지 않았다. 마지막 30분 동안의 휴식기 에너지 소비량은 실험군에서 $10.7\pm 2.5\%$, 대조군에서 $4.5\pm 2.5\%$ 상승하였다.

고찰 및 결론

마황은 비만 치료와 관련하여 복합 또는 단미 처방으로 국내에서 가장 빈도 높게 사용되고 있는 한약이며, 마황 및 그 주성분인 ephedrine은 주로 교감신경 흥분, 열 대사 촉진 물질로 동양 문화권뿐만 아니라 전 세계적으로 수천년간 사용되어 온 약재이다. 마황 및 ephedrine의 유효성은 실험연구와 임상

경험을 통해 대체적으로 검증되어 왔지만, 안전성에 관한 논쟁은 지속되고 있다. 마황은 대표적인 편성을 가진 약물로서 용량 및 투여 조건에 신중을 기해야 함에도 불구하고 과거 미국에서는 건강식품에 무분별하게 사용해 왔을 정도로 마황의 유효성과 안전성에 대한 인식이 부족했었고, 임상에서도 마황 사용에 대한 진료 지침이 미흡한 상태였다. 특히 마황의 안전성과 관련하여, 2003년 미국 FDA에서는 마황에 대한 방대한 보고서를 통해서 ephedrine과 관련된 심각한 약물 이상반응으로 추정되는 질환으로써 심근경색, 뇌중풍, 간질, 정신질환을 들고 있으며, 증례와 임상시험을 바탕으로 마황의 사용과 약물 이상반응의 상호관계에 대해 결론을 내린 바가 있다. 그러나 그 결론은 일반적으로 알려진 바와는 다르게 자료가 불충분하고, 이상반응의 발병율이 낮아서 인과관계가 있다고 결론짓기는 어렵다³³⁾.

본 연구에서는 비만 환자에게 마황 및 ephedrine 함유 제제를 사용한 16편의 해외 RCT 연구 논문들

을 유효성과 안전성이라는 두 가지 측면으로 나누어 분석하였으며, 특히 안전성 측면에서는 short term과 long term으로 나누어 2-3일 이내의 단기간에 일어나는 신체반응과 2주 이상 지속적으로 마황을 복용하였을 때 나타나는 변화를 각각 분석, 고찰하였다. RCT 연구들의 평균 임상시험 기간은 2개월~6개월이며 기질적인 대사 질환이 없는 건강한 성인을 대상으로 하였다. 또한 선정된 임상연구에서 사용된 ephedrine의 용량은 20~90mg/day였으며, 대부분 caffeine을 병용하였다.

비만 치료에 대한 유효성 측면을 살펴보면, 이전의 연구 결과들과 마찬가지로, 마황 및 ephedrine은 건강인을 대상으로 체중감량 효과가 높은 것으로 드러났다. 특히 10편의 연구에서 마황 및 ephedrine의 체중 감량 효과가 뚜렷한 것으로 보고되었는데 마황 및 ephedrine 투여군은 대조군에 비해 우수한 체중 및 체지방 감량 효과를 보였으며, 체중감량에 따라 지질, 혈당 대사와 관련된 수치들도 개선된 것으로

Table 4. Short Term Effect of Mahuang and Ephedrine

Author Year	Duration	Blood Pressure, Heart Rate	Others
Vukovich, M. D. 2005	3hrs	changes in 3hrs HR increase: CE (22.7±5.5%), Placebo (8.9±2.2%), p<0.05 sBP increase: CE (9.1±2.2%), Placebo (1.9±2.9%), p<0.05 dBP: n.s.c.	REE increase (during last 30min), p<0.05 CE (10.7±2.5%), Placebo (4.5±2.5%)
Haller, Ca 2005	5hrs	HR increase (in treatment group) maximum increase: 9.4±8.6bpm (p=0.002) BP increase maximum increase: sBP 11.5±10.7mmHg, dBP 7.3±7.4mmHg (p=0.015)	increase postprandial glucose, insulin concentration maximum change: glucose (41.0±18.8mg/dl; p<0.001), insulin (41.2±47.8μIU/ml; p=0.005) decrease serum potassium concentration maximum change: 0.28±0.23mmol/L (p=0.001)
Haller, Ca 2004	24hrs	HR increase (in treatment group) peak difference: 5.9±8.8bpm (p=0.001) sBP increase peak difference: 11.7±9.4mmHg (p=0.0005)	fasting glucose, insulin, free fatty acid, lactate concentrations were raised. (p≤0.01)
McBride, B.F. 2004	5hrs	sBP increase treatment group (123.5±10.98mmHg), placebo(118.93±9.62mmHg), p=0.009	maximal QTc interval increase treatment group(419.4±11.8ms), placebo(396.1±15.1ms), p<0.001

HR: heart rate, CE: caffeine, ephedrine group, sBP: systolic blood pressure, dBP: diastolic blood pressure, REE: resting energy expenditure, BP: blood pressure,

나타났다^{21,30,33}). 모든 피험자에게 칼로리 제한 식이 (1200kcal/day)와 운동을 병행한 연구에서 마황 및 ephedrine 복용군은 대조군에 비해 높은 체중 및 체지방 감량 효과가 있었으며, Total cholesterol, TG 등 지질 관련 수치도 유의하게 감소하였다^{20,25}).

마황 및 ephedrine의 안전성 측면에서, 가장 빈번하게 언급되는 심혈관계 부작용의 경우, 본 연구의 결과에서는 유의미한 변화가 발견되지 않았다. 피험자들의 심전도 검사 결과는 정상 범위였으며, 도플러 초음파 결과에서 좌심실 박출율, 판막 기능 등 심장기능의 변화는 관찰되지 않았다. 임상시험 기간 동안 심장 두근거림 등의 가벼운 교감신경 흥분증상만이 나타났고 부정맥을 비롯한 심각한 부작용 또한 보고되지 않았다²⁹). 혈액검사 및 요검사 결과상 간기능, 신장기능을 비롯한 전해질, 갑상선기능 등의 대사 관련된 수치에서 유의미한 변화는 없었다. 연구에 참여한 피험자들이 주로 호소한 불편증상은 불면, 불안, 신경 예민, 손 떨림, 심계항진, 오심, 구토, 변비, 입 마름, 두통, 어지러움 등의 교감신경 항진 증상이었으며 대부분의 경우 임상시험을 중단할 정도로 심한 이상반응은 발생하지 않았다.

안전성 연구에서 short-term과 long-term의 분류를 통해 살펴본 연구 결과에서 첫째, 건강인이 적정량의 마황 및 ephedrine을 복용하는 것은 비교적 안전성이 확보되었다고 할 수 있다. 그러나 건강인이라도 이상반응의 강도는 개개인의 특성에 따라 다르게 나타날 수 있으므로 실제 임상에서는 환자의 연령, 기왕력, 유전력, 복용중인 약물, 카페인 등 교감신경 항진을 증폭시킬 수 있는 식품 섭취 등을 면밀히 확인하여 처방해야 한다. 둘째, 마황 및 ephedrine은 2,3일 및 2주 정도의 시점이 이상반응의 발현과 약화에 중요한 시기이므로 임상 치료 시에 고려되어야 한다. 이는 마황 및 ephedrine이 약물 특성상 초기 이상반응이 높고 반응 급감 현상이 두드러진 약물이기 때문인데, 각 시기에 따라 재진 관찰 및 상담이 성공적인 치료와 관리에 중요한 역할을 할 것으로 판단된다.

2000년 이후 비만치료에 대한 마황 및 ephedrine

의 효과와 안전성을 연구한 해외 RCT논문을 수집하여 유효성과 단기, 장기 안전성을 분석, 검토한 결과, 건강한 성인에 대한 마황 또는 ephedrine의 적정량 투약은 안전하며, 체중 감량에 있어서도 대체적으로 우수한 효과가 있음을 알 수 있었다. 한의학 분야에서, 마황이 보다 효과 높고 안전하게 사용되기 위해서는, 향후에도 다방면의 임상연구와 분석이 진행되어야 할 것이며, 임상에서는 비만 치료 뿐만 아니라 감기, 비염, 부종 등 마황이 다빈도로 사용되는 질환, 환자의 체질, 병증의 단계 등에 따라서 특화된 마황의 처방, 투약 지침이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. World Health Organization. Reducing Risks -Promoting healthy life. World Health Report 2002, Geneva, WHO 2002.
2. Ministry of Health and Welfare. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2014:Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI-2).
3. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. Obesity Reviews. 2007;8(1):13-17.
4. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature. 2000;404(6778):635-643.
5. Lee KW. Correct Obesity Drug Therapy. Korean Journal of International Medicine. 2009;77(4):971-976.
6. Lee TH. Treatment of Obesity. Korean Journal of Medicine. 2001;61(3):227-233.
7. Song YK, Lim HH. Clinical Application of Ma Huang in the Obesity Treatment. Journal of Society of Korean Medicine for Obesity Research. 2007;7(1):1-7.
8. Hwang MJ, Shin HD, Song MY. Literature

- review of herbal medicines on treatment of obesity since 2000-Mainly about Ephedra herba. Journal of Society of Korean Medicine for Obesity Research. 2007;7(1):39-54.
9. Jeong JW, Cho SW. Trend research of the human body-Oriented obesity studies on Korean medicine. Journal of Korean Medicine Rehabilitation. 2016;26(1):49-61.
 10. Lim SY, Park SW, Joo JH, Kim SR, Kim DJ, Choi WS. The effects of Taeumjowui-tang (Taiyintiaowei-tang) on obesity in sasang constitution. The Journal of East-West Medicine. 2012;37(4):109-116.
 11. Professors of formula study of Korean Medicine School. Clinical Traditional Herbalogy. Seoul; Yeong-lim Press. 2016:236
 12. Andraws R, Chawla P, Brown DL. Cardiovascular effects of ephedra alkaloids: a comprehensive review. Progress in Cardiovascular Diseases. 2005;47(4): 217-25.
 13. Lee MK, Cheng BW, Che CT, Hsieh DP. Cytotoxicity assessment of Ma-huang (Ephedra) under different conditions of preparation. Toxicol Sci. 2000;56(2):424-30.
 14. Jang IS, Hwang EH. The Need for Clinical Practice Guidelines in Usage of Mahuang in Weight Loss. Journal of Society of Korean Medicine for Obesity Research. 2007;(1):23-29.
 15. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality, Shekelle P, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Suttorp M, et al. Ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance enhancement: Clinical efficacy and side effects. Available at: URL:<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/95n-0304-bkg0003-ref-07-01-index.htm>. Accessed June, 2007.
 16. Kim HJ, Han CH, Lee EJ, Song YK, Shin BC, Kim YK. A clinical practice guideline for Ma-huang(*Ephedra sinica*) prescription in obesity. Journal of Society of Korean Medicine for Obesity Research. 2007;7(2):27-37.
 17. Liu AG, Smith SR, Fujioka K, Greenway FL. The effect of leptin, caffeine/ephedrine, and their combination upon visceral fat mass and weight loss. Obesity. 2013;21(10): 1991-1996.
 18. Kim HJ, Park JM, Kim JA, Ko BP. Effect of Herbal Ephedra sinica and Evodia rutaecarpa on Body Composition and Resting Metabolic Rate: A Randomized, Double-blind Clinical Trial in Korean Premenopausal Women. Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 2008;1(2): 128-138.
 19. Hackman RM, Havel PJ, Schwartz JH, Rutledge JC, Watnik MR, Nocite EM, et al. Multinutrient supplement containing ephedra and caffeine causes weight loss and improves metabolic risk factors in obese women: A randomized controlled trial. International Journal of Obesity. 2006;30(10):1545-1556.
 20. Vukovich MD, Schoorman R, Heilman C, Jacob P, Benowitz NL. Caffeine-herbal ephedra combination increases resting energy expenditure, heart rate and blood pressure. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2005;32(1-2):47-53.
 21. Haller CA, Jacob P, Benowitz NL. Short-term metabolic and hemodynamic effects of ephedra and guarana combinations. Clinical pharmacology and therapeutics. 2005;77(6):560-71.
 22. McBride BF, Karapanos AK, Krudysz A, Kluger J, Coleman CI, White CM. Electrocardiographic and hemodynamic effects of a multicomponent dietary supplement containing ephedra and caffeine: a randomized controlled trial. Journal of American Medical

- Association. 2004;291(2):216-21.
23. Hioki C, Yoshimoto K, Yoshida T. Efficacy of bofu-tsusho-san, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2004;31(9):614-9.
 24. Haller CA, Jacob P, Benowitz NL. Enhanced stimulant and metabolic effects of combined ephedrine and caffeine. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2004;75(4):259-73.
 25. Greenway FL, Jonge L, Blanchard D, Frisard M, Smith SR. Effect of a dietary herbal supplement containing caffeine and ephedra on weight, metabolic rate, and body composition. *Obesity Research*. 2004;12(7):1152-1157.
 26. Coffey CS, Steiner D, Baker BA, Allison DB. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of a product containing ephedrine, caffeine, and other ingredients from herbal sources for treatment of overweight and obesity in the absence of lifestyle treatment. *International Journal of Obesity*. 2004;28(11):1411-1419.
 27. Kalman D, Incedon T, Gaunard I, Schwartz H, Krieger D. An acute clinical trial evaluating the cardiovascular effects of an herbal ephedra-caffeine weight loss product in healthy overweight adults. *International journal of obesity and related metabolic disorders. journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26:363-1366.
 28. Boozer CN, Daly PA, Homel P, Solomon JL, Blanchard D, Nasser JA, et al. Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial. *International journal of obesity and related metabolic disorders. journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26(5), 593-604.
 29. Zaragoza RM, Lonngi G, Ortiz RA, Huerta DR. Comparison of two formulations of d-norpseudoephedrine and placebo in obese patients treated during six months. *Medicina Interna de Mexico*. 2001;17(6):260-71.
 30. Boozer CN, Nasser JA, Heymsfield SB, Wang V, Chen G, Solomon JL. An herbal supplement containing Ma Huang-Guarana for weight loss: a randomized, double-blind trial. *International journal of obesity and related metabolic disorders. journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;25(3):316-24.
 31. Molnar D, Torok K, Erhardt E, Jeges S. Safety and efficacy of treatment with an ephedrine/caffeine mixture. The first double-blind placebo-controlled pilot study in adolescents. *International journal of obesity and related metabolic disorders. journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;24(12):1573-8.
 32. Kalman DS, Colker CM, Shi Q, Swain MA. Effects of a weight-loss aid in healthy overweight adults: Double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. 2000;61(4):199-205.
 33. Jang IS, Yang CS, Hwang EH. The need for clinical practice guidelines in usage of Mahuang in weight loss. *Journal of Society of Korean Medicine for Obesity Research*. 2007;7(1): 23-29.