동의신경정신과 학회지 제21권 제4호(2010년 12월)
J. of Oriental Neuropsychiatry 2010;21(4):53-68

疏風順氣元이 고지방식이 비만 대사증후군 병태 흰쥐에 미치는 효과

김보경, 오영진, 천영호, 하지원, 이희영*, 정해경*, 신순식*, 이상언†

동의대학교 한의과대학 신경정신과학교실, 동의대학교 한의과대학 방제학교실*, 원광대학교 한의과대학 한방신경정신과 교실†

Effect of SSEx on the Metabolic Syndrome in High-Fat Diet Induced Obese Mice

Bo-Kyung Kim, Young-Jin Oh, Young-Ho Chun, Ji-Won Ha,
Hee-Young Lee*, Hae-Gyeong Jeong*, Soon-Shik Shin*, Sang-Eon Lee†

Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University
Dept. of Formula Science, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University*
Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Won-Kwang University†

Abstract

Objectives :
We investigated the effects of *Sopungsungi-won*(*Shufengshunqiyuan*) (SSEx1, SSEx2) on the metabolic syndrome in high-fat diet induced obese mice.

Methods :
8 weeks old, high fat diet induced obese male mice were divided into 4 groups: C57BL/6 lean control, obese vehicle control, SSEx1, SSEx2. After mice were treated with SSEx1, SSEx2 for 12 weeks, we measured body weight gain, food intake, feeding efficiency ratio, fat weight, plasma leptin, insulin, glucose and lipid levels. We also observe the morphology and count for the numbers of Adipocyte and evaluate the weight of organs and it's function.

Results :
1. Compared to Obese Control Group, SSEx1 gained significantly lower body weight and showed lower Feeding Efficiency Ratio.
2. Compared to Obese Control Group, SSEx1 showed lower weights of epididymal adipose tissue, troperitoneal adipose tissue, inguinal adipose tissue, brown adipose tissue. SSEx2 showed higher weights of epididymal adipose tissue, troperitoneal adipose tissue, inguinal adipose tissue, brown adipose tissue.
3. Compared to Obese Control Group, the size of adipocytes was significantly decreased by SSEx1, whereas the number of adipocites per unit was significantly increased. Hepatic lipid accumulation was decreased significantly by SSEx1.
4. Concerning the weights of Liver, Heart, Spleen, Kidney and Pancreas, SSEx1, SSEx2 showed little differences with those of Lean Control, Obese Control.
5. Compared to Obese Control Group, SSEX1, SSEx2 showed lower level of plasma triglyceride, but SSEx1 had significance only. SSEx1, SSEx2 showed little lower level of plasma HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, total cholesterol, but had no significances.
6. Concerning the levels of plasma glucose, insulin and leptin, SSEx1 and SSEx2 showed littele changes with those of Lean Control, Obese Control.
7. The leves of Plasma AST, AST, ALT, free fatty acid, BUN, creatinine were in the physiological range at 4 groups all:Lean Control, Obese Control, SSEx1, SSEx2.

Conclusions :
These results showed SSEx1 can be used as therapeutic agent for Obesity and metabolic syndrome caused by long-period high fat diet.

Key Words :
Sopungsungi-won(*Shufengshunqiyuan*) (SSEx1, SSEx2), Metabolic syndrome, High-Fat diet, Obesity

투고 : 2010. 11. 15. 수정 : 2010. 12. 4. 채택 : 2010. 12. 6.
교신저자 : 신순식, 부산시 부산진구 양정동 산 45-1 동의대학교 한의과대학 방제학교실
Tel) 82-51-850-8808, E-mail) npjolie@deu.ac.kr

Ⅰ. 서 론

대사증후군 (metabolic syndrome)은 복부비만, 고혈압, 내당능장애나 당뇨병, 고중성지방 혈증, 저고밀도콜레스테롤 혈증의 다섯 가지 중 3개 이상을 가질 때 진단하는 것으로 NCEP-ATPⅢ (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ)에서 규정하고 있다[1]. 임상에서 대사증후군은 비만과 상관성이 있고, 비만은 미용상의 문제 뿐만 아니라, 고혈압, 심혈관 질환, 고혈압, 뇌졸중, 당뇨병, 일부 암 등을 유발하는 것으로 알려져 있다. 비만의 발생은 여러 원인 중, 에너지의 장기적 과도 섭취에 귀인되는 경우가 흔하다[2].

대사증후군은 장기간 방치되면, 복부 내장지방의 축적, 고지혈증, 죽상경화증으로 인한 심장과 관상동맥질환, 당뇨병과 같은 대상 이상, 동맥경화증, 말초혈관의 질병 발생 가능성을 2-3배 증가시키며, 각종 퇴행성 질환의 발생을 촉진하여, 조기 사망의 직간접적인 원인이 되며, 2001년 국민건강영양조사 자료에 따르면, 국내 유병률이 연령에 따라 증가하여 60세 이상 노인에서는 약 30~70%로 매우 높게 나타났다[3].

대사증후군의 발생 기전이 과도한 에너지 섭취를 통한 지방축적, 고지혈증, 비만 등에 사용할 수 있는 한의학적인 처방에 대한 고민으로 동의보감의 소풍순기원에 주목하게 되었다.

疏風順氣元은 『東醫寶鑑』의 '대변문'에 장위에 열이 몰려서 변비가 생기고 오줌이 잘 나오지 않는 것과 풍비와 기비를 다 치료하며, 늙은이의 변비에는 더욱 좋다고 나오며, 오랫동안 먹으며 정신이 든든해지고, 온갖 병이 생기지 않으며, '풍문'에 기름진 음식을 많이 먹어서 생긴 풍비에 쓴다고 나와 있다[4]. 구성 약물 중 麻子仁은 동물실험에서 고지혈증에 효과가 있고, 변비에도 사용되는데, tetrahydrocannabinol(THC) 등의 환각성분이 포함되어 한의사에 의해 신중히 사용되어야 한다[5,6].

疏風順氣元에 관한 선행연구로, 중풍환자의 便秘에 사용할 수 있다는 보고[7]와 혈당, 혈청 중 지질의 농도 감소와 기전, 체중증가 감소 등에 대한 실험[8,9], Aβ로 유도된 해마세포의 항치매 효과의 가능성 등에 대한 보고[10] 등이 있다. 저자는 疏風順氣元(SSEx1), 疏風順氣元去麻子仁(SSEx2)을 이용하여, mouse 간세포와 골격근세포에서 PPARα 활성화를 촉진하고, 疏風順氣元(SSEx1)은 간세포와 골격근세포 모두에서 MCADmRNA, VLCADmRNA 발현을 증가시켰으며, 疏風順氣元去麻子仁(SSEx2)은 골격근세포에서 MCADmRNA 발현을 증가시켜, 지방산 산화의 분자수준에서의 효율을 확인 보고[11]하였다.

이에 저자는 疏風順氣元(SSEx1)과 疏風順氣元去麻子仁(SSEx2)이 장기간의 고지방식이 투여로 인한 비만 및 대사증후군에 미치는 영향을 실험적으로 연구하기 위하여, 8주령의 수컷 C57BL/6 mouse에게 12주 장기간 고지방식이를 투여하여, 비만과 대사증후군 상태를 유도하고, 체중증가량, 식이효율, 간조직과 지방조직의 조직학적인 차이, 지방의 무게, 혈중 지질관련 지표, 혈당관련 지표, 장기 기능에 미치는 영향을 측정하여 다소의 지견을 얻어 보고하는 바이다.

Ⅱ. 실험재료 및 연구방법

1. 실험재료

1) 실험동물

공시동물로서는 중앙실험동물(Seoul, Korea)에서 공급한 8주령의 C57BL/6 mouse 수컷 28마

리를 사용하였다. 각 군 당 7마리를 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리를 실시하고, 이를 실험에 사용하였다.

사육환경은 온도 21±2 ℃, 습도 55±5 %, 환기횟수 15~17 회/hour, 조도 150~300 lux, 그리고 조명은 12시간 명암(점등: 06:00, 소등: 18:00)으로 조정하여 실험 기간 동안 일정하게 SPF (specific pathogen free) 상태로 유지하였다. 고형사료 (Harlan, USA)와 물은 자유 급이와 급수를 시켰다.

2) 실험약물

실험약물은 『東醫寶鑑』[4]에 수재된 疏風順氣元(SSEx1, SSEx2)을 사용하였으며, 그 구성약물은 화림제약(Busan, South Korea)에서 구입하고, 동의대학교 한의과대학 방제학교실에서 정선한 뒤 분말하고 이 분말을 DW 3000(South Korea, 대우사)을 이용하여 에탄올 30%의 용매로 95℃에서 22시간 추출한 뒤에 동결 건조하였다. 수율은 각각 24.80%, 18.21%를 얻었다(Table Ⅰ, Ⅱ).

Table Ⅰ. The composition of SSEx1

한약명	Ingredient	Ratio (%)	Yield (%)
大黃酒蒸	*Radix et Rhizoma Rhei Praeparata*	21	24.80
車前子炒	*Semen Plantaginis Praeparata*	11	
郁李仁	*Semen Pruni*	8	
檳榔	*Semen Arecae*	8	
麻子仁微炒	*Fructus Cannabis Praeparata*	8	
兎絲子酒製	*Semen Cuscutae Praeparata*	8	
牛膝酒洗	*Radix Achyranthis Bidentatae Praeparata*	8	
山藥	*Rhizoma Dioscoreae*	8	
山茱萸	*Fructus Corni*	8	
枳殼	*Fructus Citri Aurantii*	4	
防風	*Radix Saposhnikoviae*	4	
獨活	*Radix Angelicae Pubescentis*	4	
Total amounts		100(%)	

Table Ⅱ. The composition of SSEx2

한약명	Ingredient	Ratio (%)	Yield (%)
大黃酒蒸	*Radix et Rhizoma Rhei Praeparata*	22	18.21
車前子炒	*Semen Plantaginis Praeparata*	10.5	
郁李仁	*Semen Pruni*	9	
檳榔	*Semen Arecae*	9	
兎絲子酒製	*Semen Cuscutae Praeparata*	9	
牛膝酒洗	*Radix Achyranthis Bidentatae Praeparata*	9	
山藥	*Rhizoma Dioscoreae*	9	
山茱萸	*Fructus Corni*	9	
枳殼	*Fructus Citri Aurantii*	4.5	
防風	*Radix Saposhnikoviae*	4.5	
獨活	*Radix Angelicae Pubescentis*	4.5	
Total amounts		100(%)	

3) 실험군 및 투여방법

군당 7마리 수컷을 공시하였으며, SSEx1과 SSEx2는 400㎎/㎏의 용량으로 12주간 사료에 혼합하여 투여하였다(Table Ⅲ).

Table Ⅲ. Experimental groups

Group		Number	Sex	Dose(mg/kg BW)
Lean control		7	male	0
High fat diet induced obese mice	control	7	male	0
	SSEx1	7	male	400 mg/kg
	SSEx2	7	male	400 mg/kg

2. 연구방법

1) 체중증가량 측정

SSEx1과 SSEx2가 체중증가량에는 어떤 변화를 주는지 알아보기 위하여 매주 2회 12주 동안 체중을 측정하고, 이를 근거로 하여 체중증가량을 계산하였다.

2) 식이효율 측정

SSEx1과 SSEx2가 식욕과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 체중은 매주 2회, 사료섭취량은

매주 1회 12주 동안 측정하였고, 이를 근거로 하여 식이효율을 계산하였다.

식이효율은 아래의 공식에 대입시켜 최종 체중증가량을 총 사료섭취량으로 나누어 산출하고 통계분석하였다.

식이효율(feeding efficiency ratio: FER%) = 체중증가량(g)/사료섭취량(g)×100[3-4)]

식이효율의 공식에서 의미하는 바와 같이 사료를 섭취하는 양이 많음에도 불구하고 체중의 증가가 적다는 것은 비만조절효과가 있는 것으로 생각할 수 있다. 따라서 식이효율은 비만을 나타내는 하나의 척도로 사용할 수 있고, 식이효율의 수치가 적을수록 비만조절효과가 있다고 할 수 있다.

3) 혈액생화학 분석

혈액 채취는 실험시작 12주 후 12시간 절식한 뒤 diethyl ether로 마취한 다음 개복하여 복대정맥에서 혈액 1㎖을 채취하였으며, 고속원심분리기(Micro 12, Hanil, Korea)를 이용하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 분리된 혈장은 냉동고(-20℃)에 보관하고 혈액생화학분석기(Selectra 2, Vitalab, Netherlands)를 사용하여 asparate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase (ALT), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol), low density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol), free fatty acid(FFA), glucose, insulin, leptin, blood urea nitrogen(BUN)과 creatinine의 혈중 농도를 각각 측정하였다.

4) 동물부검

채혈한 뒤에 부검하여 지방조직, 간장, 췌장, 비장, 심장과 신장의 무게를 측정하고, 이들의 크기와 색깔을 관찰하였다.

5) 조직의 형태학 분석

마우스에서 분리한 조직은 10% phosphate-buffered formalin에서 하루 이상 고정하였으며 12시간 이상 흐르는 물에서 formalin을 세척한 후 60% ethanol에서 1시간, 70% ethanol에서 1시간, 80% ethanol에서 1시간, 90% ethanol에서 1시간, 95% ethanol에서 1시간, 100% ethanol에서 1시간 씩 단계적으로 탈수시켰다. Xylen에 1시간씩 3번의 투명과정 후 paraffin에 1시간 씩 2번 침투과정을 실시하였다. 포매과정을 거쳐 약 3 ㎛의 두께로 박절하여 slide 위에 조직을 얹고 건조시킨 후 hematoxylin-eosin 염색을 하였다. Slide의 물기를 없애고 mounting medium(Sigma, USA)을 떨어뜨린 후 조직과 cover glass 주위에 공기가 생기지 않도록 주의하면서 cover glass를 덮어 영구보존 할 수 있도록 하였다. 조직의 사진촬영과 지방세포의 수 및 크기분석은 image analysis system (Image pro-plus, USA)을 이용하였다.

6) 통계분석

모든 값은 mean ± standard deviation(SD)으로 표시하며, OriginLab Version 7.5(OriginLab Corporation, MA, USA)의 ANOVA one way를 이용하여 통계적 유의성을 검증하였다.

Ⅲ. 실험 결과

1. 체중 증가량

SSEx1이 비만대조군에 비하여 12일째부터 통계적으로 유의하게 체중증가량이 감소하였으며 (P<0.01), 22일째부터 감소량이 더욱 증가(P<0.001)하였으며, 33일째부터 일정하게 감소율을 유지하였다(P<0.05).

SSEx2는 비만대조군에 비하여 22일째부터 26일째까지 통계적으로 유의하게 체중증가량이 감소하였으나(P<0.05), 47일째부터는 통계적으로 유의하게 체중증가량이 증가(P<0.05), 50일째부터 57일까지는 소강상태, 61일째부터는 다시 체중증가량이 증가하였으며(P<0.05), 71일째부터 실험종료까지 체중증가량이 더 증가하였다(P<0.01) (Fig. 1).

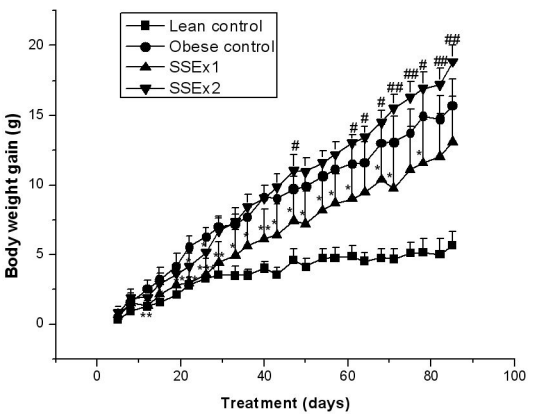


Fig. 1. Changes in body weight gain of high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. *, # P<0.05, **, ## P<0.01 significantly different from obese control. SSEx = SopungSungiwon

2. 식이효율

식이효율은 SSEx1에서 비만대조군에 비하여 낮은 것으로 나타났으나 통계적인 유의성은 없었으며, 반면에 SSEx2는 비만대조군에 비하여 식이효율이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(Fig. 2).

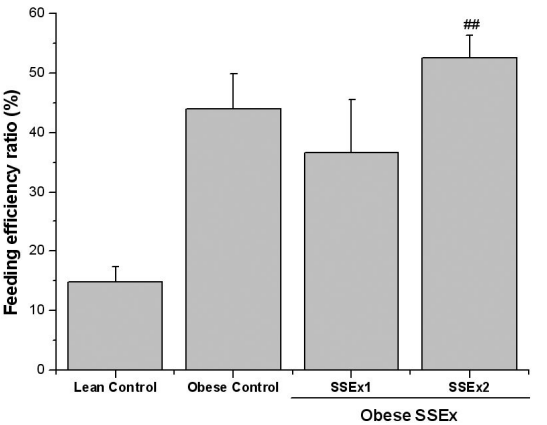


Fig. 2. Reduction of total feeding efficiency ratio in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. ## P<0.01 significantly different from obese control. Abbreviations as in Fig. 1.

3. 지방, 간, 장기무게에 미치는 영향

1) 지방무게

12주 동안 약물을 투여한 뒤에 부검하여 생식기 주변 백색지방조직(epididymal adipose tissue, EAT), 후복벽 주변 백색지방조직(retroperitoneal adipose tissue, RAT), 사타구니 주변 피하지방조직(inguinal adipose tissue, IAT)과 갈색지방조직 직의 무게를 측정하였다. SSEx1은 비만대조군에 비하여 생식기 주변 백색지방조직, 후복벽 주변 백색지방조직, 사타구니 주변 피하지방조직과 갈색지방조직의 무게가 모두 낮은 것으로 나타났으나 갈색지방조직(P<0.001) 이외에는 통계적인 유의성은 없는 것으로 나타났다(Fig. 3). 반면에 SSEx2는 비만대조군에 비하여 생식기 주변 백색지방조직, 후복벽 주변 백색지방조직, 사타구니 주변 피하지방조직과 갈색지방조직의 무게가 모두 높은 것으로 나타났으며 그중 생식기 주변 백색지방조직(P<0.05)과 후복벽 주변 백색지방조직(P<0.01)에서 통계적인 유의성을 보였다 (Fig. 3).

2) 지방조직의 histology와 morphology 변화

SSEx가 고지방식이 비만모델 마우스 지방세포의 조직학적, 형태학적 변화에 미치는 영향을 조사하기 위하여 지방조직을 hematoxylin-eosin 염색법으로 염색한 후 현미경 및 image analysis system으로 관찰하였다. Wild-type 마우스(lean control, LC)와 비교하여 고지방식이 마우스(obese control, OC)에서 지방세포의 크기가 크게 증가되었다(LC, 1742.70±54.14 μm^2; OC, 3723.78±310.08 μm^2). 그러나 고지방식이 마우스에 SSEx1을 투여하면 지방세포의 크기가 감소하였다. 지방세포의 크기는 SSEx1에서 비만대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 감소되었으며, 그 감소율은 23.95%으로 나타났다. SSEx1은 SSEx2에 비하여 지방세포의 크기가 통계적으로 유의하게 감소되었으며, 그 감소율은 23.64%를 나타냈다(SSEx1, 2831.76±38.85 μm^2; SSEx2, 3708.22±45.19 μm^2)(Fig. 4, 5). 반면, 비만대조군과 비교하여 SSEx1($P<0.001$)에 의하여 통계적으로 유의하게 단위면적당 지방세포의 수를 증가시켰으며, 그 증가정도는 23.47%였다. SSEx1은 비만대조군에 비하여 지방세포의 수가 통계적으로 유의하게 증가되었으며, 그 증가율은 23.65%를 나타냈다(OC, 73±6.32 개; SSEx1, 95.39±1.32 개; SSEx2, 72.83±0.86 개)(Fig. 4, 6).

3) 간조직의 지방축적 변화

고지방식이의 비만형질을 나타내는 비만마우스는 정상 마우스와 비교하여 상당량의 지방이 축적된 지방간을 보여주었으나 이러한 비만마우스에 SSEx1을 투여하면 간의 지방축적이 감소되었다. 지방세포의 morphology에 미치는 효과와 유사하게 간의 지방축적은 SSEx1($P<0.001$)에 의하여 통계적으로 유의하게 감소하였다(Fig. 7, 8).

4) 장기 무게

실험종료 후 부검시 간장, 심장, 비장, 신장과 췌장의 무게를 잰 결과, 비만대조군에 비하여 SSEx는 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(Fig. 9).

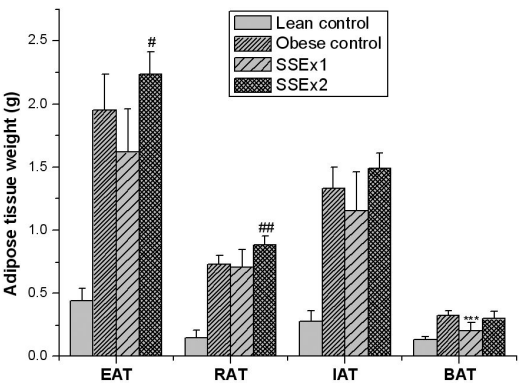


Fig. 3. Adipose tissue weights in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. # $P<0.05$, ## $P<0.01$, *** $P<0.001$ significantly different from obese control. Abbreviations as in Fig. 1. EAT = epididymal adipose tissue; RAT = retroperitoneal adipose tissue; IAT = inguinal adipose tissue; BAT = brown adipose tissue

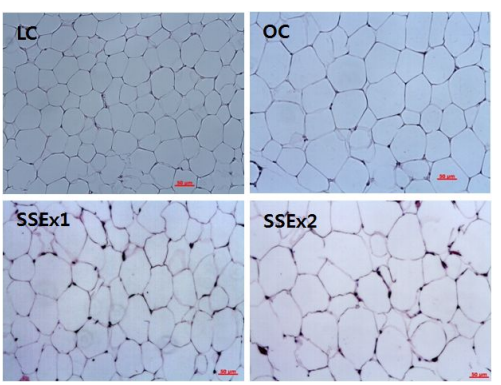


Fig. 4. Light microscopy of epididymal white adipose tissues stained with hematoxylin and eosin(original magnification X 100) in high fat diet induced obese mice.
Mice received a chow diet, a high fat diet or the same high fat diet supplemented with SSEx for 12 weeks. Abbreviations as in Fig. 1.

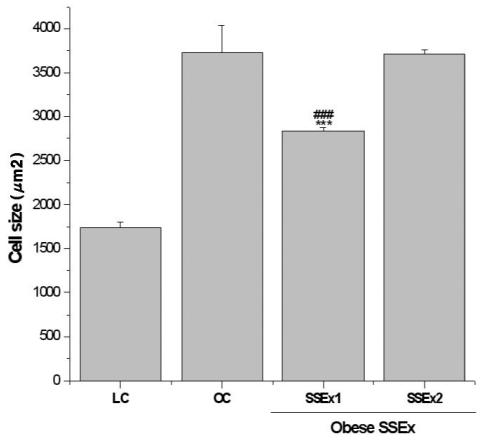


Fig. 5. Size of adipocytes in white adipose tissue of high fat diet induced obese mice. Mice received a chow diet, a high fat diet or the same high fat diet supplemented with SSEx for 12 weeks.

Data are expressed as the mean ± SD of four independent experiments. *** $P<0.001$ significantly different from obese control. ### $P<0.001$ significantly different from SSEx2. Abbreviations as in Fig. 1.

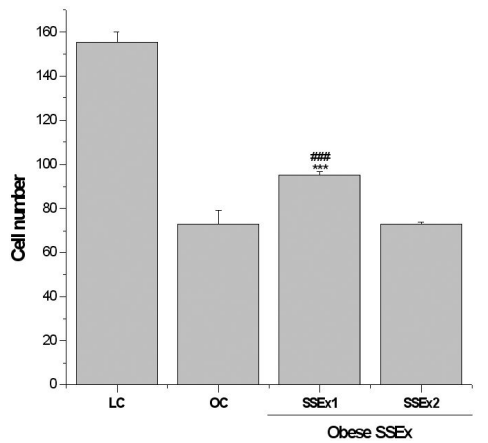


Fig. 6. Number of adipocytes in white adipose tissue of high fat diet induced obese mice. Mice received a chow diet, a high fat diet or the same high fat diet supplemented with SSEx for 12 weeks.

Number of adipocytes in a fixed area(1,000,000 μm^2) were quantified by an image analysis system. Data are expressed as the mean ± SD of four independent experiments. *** $P<0.001$ significantly different from obese control. ### $P<0.001$ significantly different from SSEx2. Abbreviations as in Fig. 1.

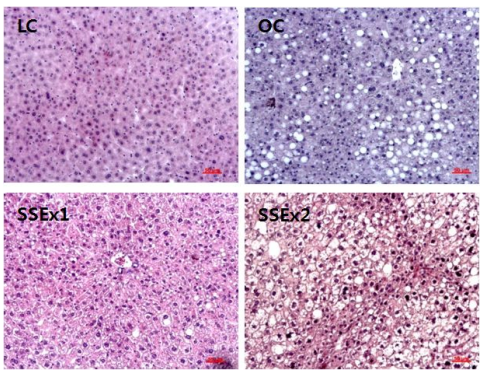


Fig. 7. Inhibition of hepatic lipid accumulation by SSEx in high fat diet induced obese mice.

Mice received a chow diet, a high fat diet or the same high fat diet supplemented with SSEx for 12 weeks. Representative hematoxylin and eosin stained sections of livers are shown (original magnification X 100). Abbreviations as in Fig. 1.

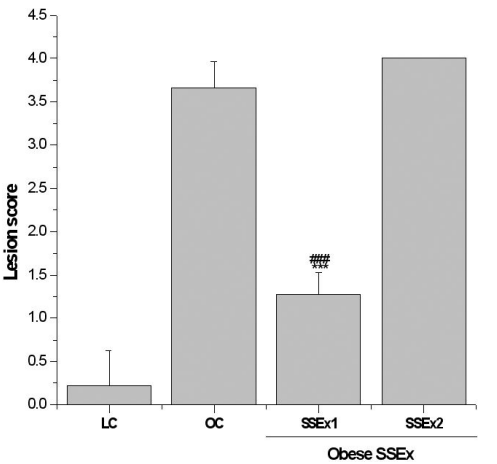


Fig. 8. Histological analysis of hepatic lipid accumulation in high fat diet induced obese mice. Mice received a chow diet, a high fat diet or the same high fat diet supplemented with SSEx for 12 weeks.

Pathological scores of hepatic accumulation are as follows: 0, no lesion; 1, mild; 2, moderate; 3, severe; 4, very severe. Data are expressed as the mean ± SD of four independent experiments. *** $P<0.001$ significantly different from obese control. ### $P<0.001$ significantly different from SSEx2. Abbreviations as in Fig. 1.

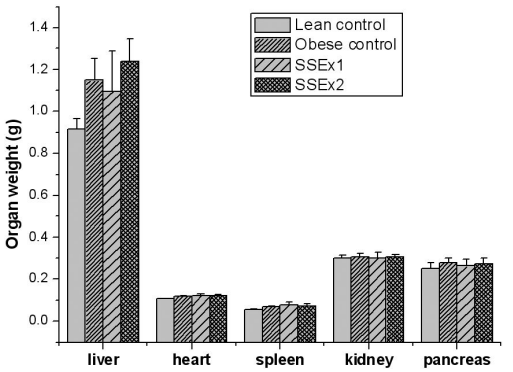


Fig. 9. Visceral organ weights in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ significantly different from obese control. Abbreviations as in Fig. 1.

4. 혈중 지질에 미치는 영향

1) 혈중 triglyceride(TG) 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 triglyceride의 양을 측정한 결과, 그 값이 SSEx1과 SSEx2에서 비만대조군에 비하여 낮게 나타났으며, SSEx1에서만 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(Fig. 10).

2) 혈중 HDL-cholesterol 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 HDL-cholesterol의 양을 측정한 결과, 그 값이 SSEx1과 SSEx2는 비만대조군에 비하여 약간 낮은 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 11).

3) 혈중 LDL-cholesterol 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 LDL-cholesterol의 양을 측정한 결과, 그 값이 SSEx1과 SSEx2는 비만대조군에 비하여 약간 낮은 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 12).

4) 혈중 total cholesterol(TC) 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 total cholesterol의 양을 측정한 결과, 그 값이 SSEx1은 비만대조군에 비하여 약간 낮게 나타난 반면에, SSEx2는 비만대조군에 비하여 약간 높은 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 13).

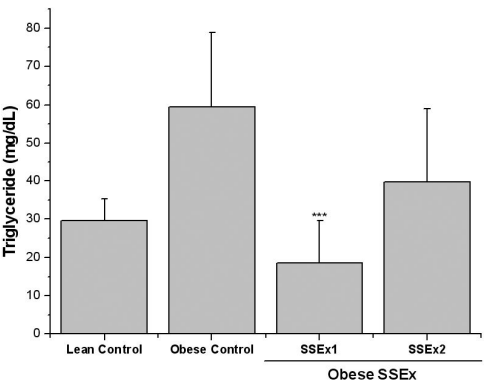


Fig. 10. Fasting plasma triglyceride levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. Abbreviations as in Fig. 1.

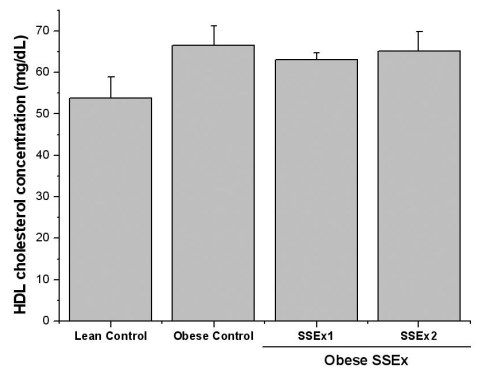


Fig. 11. Fasting plasma HDL-cholesterol levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. Abbreviations as in Fig. 1. HDL = high density lipoprotein

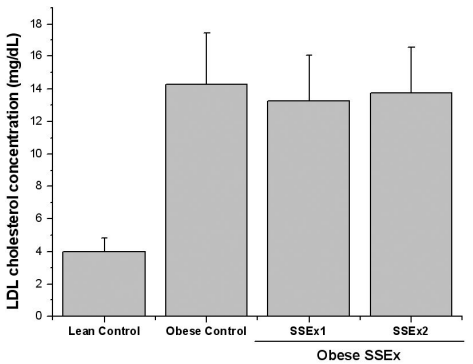


Fig. 12. Fasting plasma LDL-cholesterol levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. Abbreviations as in Fig. 1. LDL = low density lipoprotein

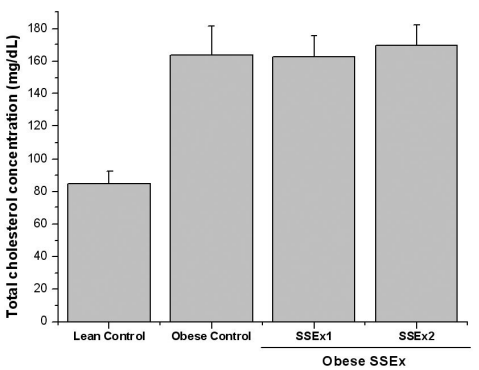


Fig. 13. Fasting plasma total cholesterol levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. Abbreviations as in Fig. 1.

5. 혈당에 미치는 영향

1) 혈중 glucose 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 glucose의 양을 측정한 결과, 그 값이 SSEx1과 SSEx2는 비만대조군과 유사하게 나타나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 14).

2) 혈중 insulin 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 insulin의 양을 측정한 결과, 그 값이 SSEx1과 SSEx2는 비만대조군에 비하여 높은 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 15).

13) 혈중 leptin 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 Leptin 양을 측정한 결과, 그 값이 SSEx1과 SSEx2는 비만대조군에 비하여 높은 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 16).

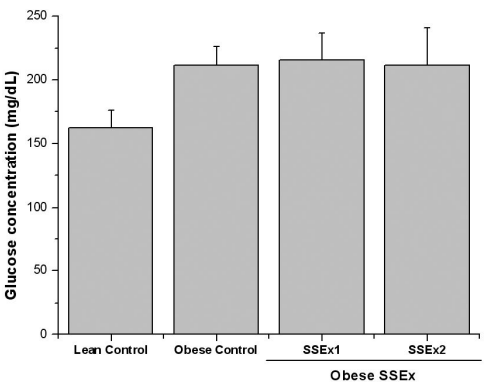


Fig. 14. Fasting plasma glucose levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. Abbreviations as in Fig. 1.

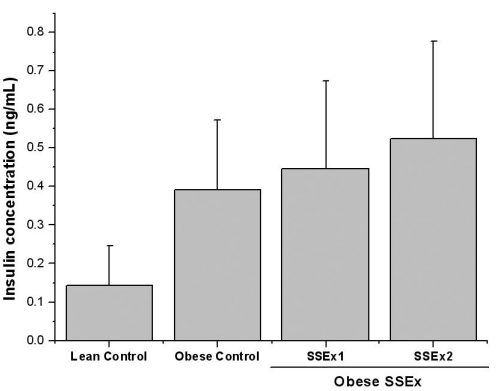


Fig. 15. Fasting plasma insulin levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. Abbreviations as in Fig. 1.

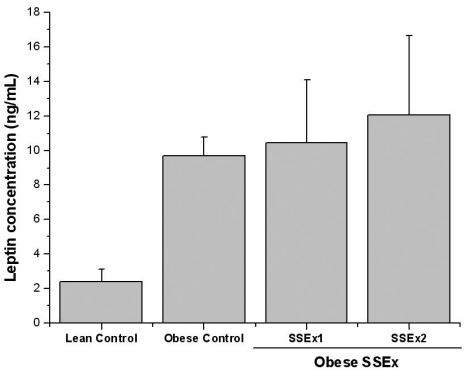


Fig. 16. Fasting plasma leptin levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. ** $P<0.01$ significantly different from obese control. Abbreviations as in Fig. 1.

6. 혈액생화학분석

1) 혈중 asparate aminotransferase(AST) 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 AST의 양을 측정한 결과, SSEx1은 비만대조군과 비슷하고 SSEx2는 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 17).

2) 혈중 alanine aminotransferase(ALT) 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 ALT의 양을 측정한 결과, SSEx1은 비만대조군에 비하여 낮게 나타났으나 통계적인 유의성은 없었으며, SSEx2는 비만대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(Fig. 18).

3) 혈중 free fatty acid(FFA) 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 free fatty acid의 양을 측정한 결과, SSEx1과 SSEx2에서 비만대조군에 비하여 낮게 나타났으며, SSEx1에서만 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(Fig. 19).

4) 혈중 blood urea nitrogen(BUN) 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 BUN의 양을 측정한 결과, SSEx1과 SSEx2는 비만대조군에 비하여 낮은 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 20).

5) 혈중 creatinine 농도

실험시작 12주 후 혈장 내 creatinine의 양을 측정한 결과, 그 값이 SSEx1과 SSEx2는 비만대조군에 비하여 높은 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 21).

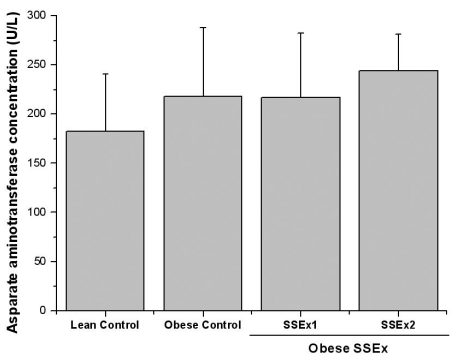


Fig. 17. Fasting plasma AST levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. Abbreviations as in Fig. 1. AST = asparate aminotransferase

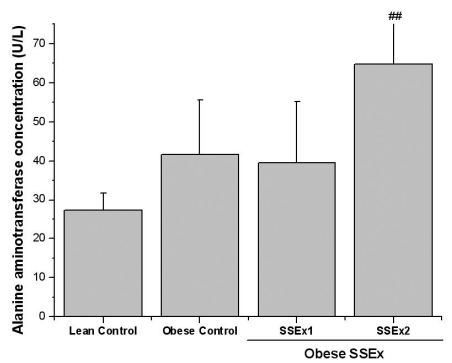


Fig. 18. Fasting plasma ALT levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. Abbreviations as in Fig. 1. ALT = alanine aminotransferase

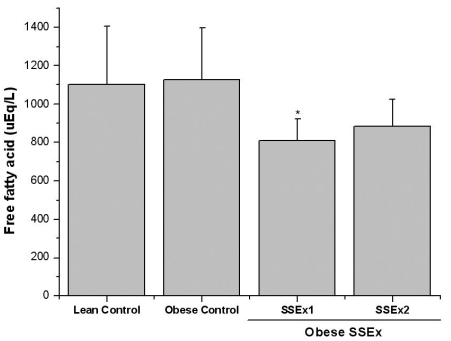


Fig. 19. Fasting plasma free fatty acid levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. Abbreviations as in Fig. 1.

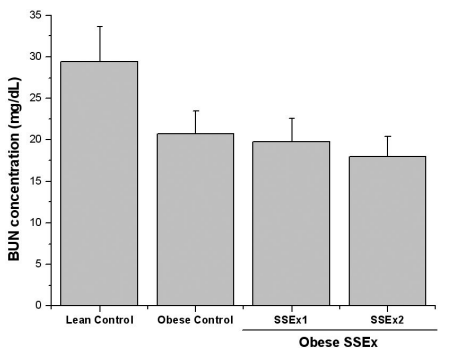


Fig. 20. Fasting plasma BUN levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. Abbreviations as in Fig. 1. BUN = blood urea nitrogen

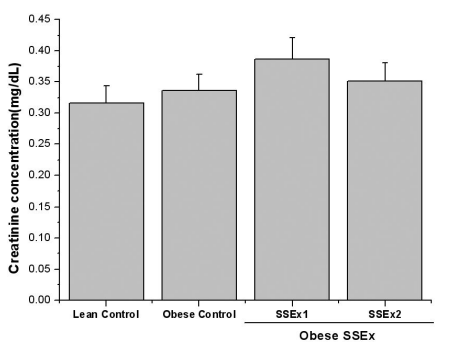


Fig. 21. Fasting plasma creatinine levels in high fat diet induced obese mice.
Data are expressed as the mean ± SD. * $P<0.05$ significantly different from obese control. Abbreviations as in Fig. 1.

Ⅳ. 고 찰

대사증후군(metabolic syndrome)은 1988년 Reaven 등이 'Syndrome X'로 보고한 이후, DeFronzo은 인슐린 저항성 증후군, Kaplan 등에 의해 Deadly Quarter 등으로 표현되어져 왔으며, 비만, 내당능장애, 고지혈증, 고혈압 등의 복합증상군을 의미하였다[12]. 최근 NCEP-ATPⅢ(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ)에서는 복부비만, 고혈압, 내당능장애나 당뇨병, 고중성지방혈증, 저고밀도지방혈증 중에서 3개 이상을 가지고 있는 경우로 대사증후군을 정의한다[1]. 대사증후군은 비만과 상관성이 있으며, 일상에서의 비만은 Energy homeostasis의 불균형에 귀인하는 경우가 많다.에너지와 흡수소비 사이의 불균형, 지방을 포함한 과도한 칼로리 섭취는 비만이나 동맥경화증, 당뇨병과 같은 대사이상, 고지혈증 등을 일으킬 수 있다[2].

국민건강영양조사에 의하면, 국내 대사증후군의 유병율은 남자 22.5%, 여자 24%이지만, 60세 이상의 고령인구에서는 70%까지도 보고되고 있는 실정이다[3].

대사증후군의 치료는 현재 표준화되어 있지 않으나, 체중조절을 통한 인슐린저항성 감소와 함께, 식이요법, 인지치료, 운동처방 등을 병행하여 심혈관기능 개선, 고혈압과 고지혈증 개선을 권장하고 있다[13].

疏風順氣元은 『世醫得效方』[14]에 "順氣圓...三十六種風, 七十二般氣, 上熱下冷, 腰脚疼痛, 四肢無力, 惡瘡下疰, 大腸秘澁, 眞良方也.....久服, 自然精神强健, 百病不生"이라 하였고, 『東醫寶鑑』[4]에 疏風順氣元 秘方疏風順氣湯 疏風順氣丸 搜風順氣丸 등으로 달리 기재되어 있지만, 처방 구성은 동일하며, 腸胃에 열이 몰려서 변비가 생기고

오줌이 잘 나오지 않는 것과 풍비와 기비를 다 치료하며, 늙은이의 변비에는 더욱 좋고, 오랫동안 먹으면 정신이 든든해지고, 온갖 병이 생기지 않으며, 기름진 음식을 많이 먹어서 생긴 풍비에 쓴다고 나와 있다. 처방은, 大黃, 車前子, 郁李仁, 檳榔, 麻子仁, 兎絲子, 牛膝, 山藥, 山茱萸, 枳殼, 防風, 獨活로 구성되어 滋養補虛 行氣寬中 解表去風 補益肝腎, 澁精固脫, 攻積, 瀉火, 逐瘀, 固精, 明目, 止瀉등의 補瀉가 혼합되어 있음을 알 수 있다. 약재 중 麻子仁은 腸燥便秘에 要藥이고, 체내에서 cholesterol치를 저하, 고지혈증 개선 효과증이 보고되어 있지만, 대마의 마취환각작용을 일으키는 tetrahydrocannabinol(THC), cannabinol, cannabidinol 등이 포함되어 주의깊게 사용되어져야 한다[5,6].

한의학은 『黃帝內經·素問』[15]에 "聖人不治已病, 治未病", 『難經』[16]에는 "上工治未病, 中工治已病"이라 하여, 질병의 이전 단계, 未病 상태에서의 예방적 치료를 중요시해왔다. 동양의 예방의학적 개념은 養生論에 구체적으로 제안되고 있으며, 질병 발생 전단계, 절반 정도의 건강 상태, 질환의 전변악화 전 상태 등으로 정리되는 미병 개념[17]은 현대의학에서의 비만, 당대사장애, 지질대사장애 및 고혈압, 심혈관계 질환에 영향을 미쳐 총체적 장기부전의 발생과 관련되는 대사증후군과 유사한 점이 있을 것으로 생각이 되었다.

대사증후군의 발생 기전이 과도한 에너지 섭취를 통한 지방축적, 고지혈증, 비만 등에 사용할 수 있는 한의학적인 처방에 대한 고민으로 동의보감의 소풍순기원에 주목하게 되었다.

疏風順氣元에 대한 연구로, 정[7]은 뇌혈관질환자들의 변비에 부작용이 적고, 장기에 무리를 주지 않는다고 보고하였고, 이[8] 등은 mouse 포도당수송체를 증가 기전으로 혈당치감소, 공복 및 비공복시 혈당, 당화혈색소, 중성지방의 농도를 유의하게 감소시키고, 소장의 glucosidase 활성억제와 근육조직의 GLUT4 mRNA양의 감소를 제시하였따. 배[9]는 혈당강하와 고지혈증 개선효과를 발표하였고, 곡[10] 등은 Ex-vivo 해마뇌세포에서 Aβ 처리한 치매뇌손상모델에서의 신경보호효과 실험을 제시하였다. 저자[11]는 선행연구에서 소풍순기원이 mouse 간세포와 골격근세포에서 PPARα 활성화를 촉진하고, PPARδ 활성화에는 영향을 주지 않는 것을 확인하였는데, 소풍순기원(SSEx1)은 간세포와 골격근세포 모두에서 MCADmRNA, VLCADmRNA 발현을 증가시켰으며, 소풍순기원거마자인(SSEx2)은 골격근세포에서 MCADmRNA 발현을 증가시키는 것으로 나타나, SSEx1은 SSEx2와 비교하여 지방산 산화의 분자수준에서의 효율과 작용기전에서 좀 더 효율적임을 확인 보고하였다. 이에 저자는 SSEx1, SSEx2가 궁극적으로 지방대사와 비만 등을 포함하는 대사증후군에 예방에 치료적 효용이 있을 것으로 사료되어, 임상에서 비만, 대사증후군이 발생되는 과정과 유사하게, 8주령의 수컷 C57BL/6 흰쥐에게 12주의 장기간을 고지방 식이를 투여하면서 체중과, 식이효율, 혈당인자, 지질검사, 혈액검사 등과, 부검을 통한 장기조직의 중량과 조직변화, 지방조직의 량과 조직변화 모습 등을 실험하여, 다음과 같은 결과를 얻었다.

C57BL/6 흰쥐에 장기간 고지방 식이를 투여하면서 비만과 대사증후군을 유도한 후, 일주일에 2회 12주 동안 규칙적으로 체중을 측정한 결과, SSEx1은 비만대조군에 비하여 12일째부터 통계적으로 유의하게 체중증가량이 감소하였으며(P<0.01), 기간의 증가에 따라 감소율의 차이는 다소 나타났지만(P<0.001), 33일째부터는 일정한 감소율을 보이며 체중 증가가 억제되었다(P<0.05). SSEx2는 비만대조군에 비하여 22일째부터 26일째까지 통계적으로 유의하게 체중증가

량이 감소하였으나($P<0.05$), 기간에 따라 체중증가량이 증가, 혹은 소강을 보이며, 61일 째부터는 실험종료일까지 비만대조군에 비하여 체중이 더 증가하였다($P<0.01$)(Fig. 1). 섭식량이 늘어나면 체중증가는 자연스러운 결과인데, 만약 섭취량이 적다면 비록 체중의 증가량이 적더라도 SSEx1, SSEx2의 효과로 보기 어려울 것으로 보고, 사료섭취량을 12주 동안 매주 1회 측정하여, 식이효율을 산출하고 통계분석을 하였다. 식이효율은 체중증가량을 총사료섭취량으로 나눈 것으로 식이효율의 수치가 적을수록, 사료섭취량은 높아도 체중증가량이 적은 것을 의미하는데, SSEx1에서 비만대조군에 비하여 낮은 것으로 나타났으나 통계적인 유의성은 없었으며, SSEx2는 비만대조군에 비하여 식이효율이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(Fig. 2). 이상의 결과로 보아, SSEx1은 유의성은 확인하지 못했지만, 식이효율 억제효과가 있었고, 유의하게 체중증가 억제 효과가 있는 것으로 생각된다. SSEx2는 비만대조군에 비하여 체중증가와 식이효율에서 오히려 비효과적으로 나타났다.

비만상태가 되면 단일 지방세포의 크기가 커지고, 지방세포의 절대량이 많아지고, 단위 면적 당 지방세포의 수는 줄어든다. 지방은 체내에 에너지원으로 저장되는데, 생식기관의 주변에 많이 축적되며 생식능력의 조절에도 관련되며, 신체를 구성하는 각종 장기의 중량에도 영향을 미치게 된다. 지방세포는 미토콘드리아 막에 철분을 함유한 사이트크롬으로 인해 육안으로 보았을 때 붉은 색을 띠는 적색지방과, 일반적으로 지방세포라고 부르는 백색지방이 있다. 갈색지방은 태아, 신생아의 목덜미와 어깨뼈 사이 즉, 승모근상부 그리고 신장과 복부에 분포 되어서 지방을 산화시켜 열을 발생시키며, 다른 지방을 줄여주는 역할을 하지만, 나이가 들수록 감소한다. 백색지방세포는 피하 또는 장기 주변에 고루 퍼져 있으며, 연료의 저장고 역할을 하고, 이곳에서 계속적으로 일어나는 지방의 분해와 합성과정은 호르몬의 조절을 받는다.

12주 고지방식과 실험약물을 투여한 뒤 부검하여 생식기 주변 백색지방조직(epididymal adipose tissue, EAT), 후복벽 주변 백색지방조직(retroperitoneal adipose tissue, RAT), 사타구니 주변 피하지방조직(inguinal adipose tissue, IAT)과 갈색지방조직의 무게를 측정하였다. 또한 단위 면적당 지방세포의 크기와 갯수를 산술하고, 간의 지방축적 변화와 간장, 심장, 비장, 신장과 췌장의 무게를 측정하였다.

SSEx1은 비만대조군에 비하여 생식기 주변 백색지방조직, 후복벽 주변 백색지방조직, 사타구니 주변 피하지방조직과 갈색지방조직의 무게가 모두 낮은 것으로 나타났으며, 갈색지방조직($P<0.001$)에서 통계적 유의성이 있었다(Fig. 3). SSEx2는 비만대조군에 비하여 생식기 주변 백색지방조직($P<0.05$), 후복벽 주변 백색지방조직($P<0.01$), 사타구니 주변 피하지방조직과 갈색지방조직의 무게가 모두 높은 것으로 나타났으며, 일부 통계적 유의성도 나타났다(Fig. 3).

실험처방이 고지방식이 마우스모델에서 지방세포의 조직학적 형태학적 변화에 미치는 영향을 확인하기 위해, 조직을 염색하고 현미경 및 image analysis system으로 관찰한 결과, 정상군(1742.70±54.14 μm^2)에 비하여 비만대조군(3723.78±310.08 μm^2)에서 지방세포의 크기가 크게 증가되었다. 그러나 SSEx1(2831.76±38.85 μm^2)에서 비만대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 23.95% 감소율을 보였으며, SSEx2(3708.22±45.19 μm^2)에서는 유의한 차이가 없었다(Fig. 4, 5). 또한, 지방세포의 수에서 비만대조군(73±6.32 개)과 비교하여 SSEx1(95.39±1.32 개)($P<0.001$)는 통

계적으로 유의하게 단위면적당 지방세포의 수가 늘어났으며, 증가정도는 23.47%였다. SSEx2(72.83 ±0.86 개)는 유의한 변화가 나타나지 않았다(Fig. 4, 6). 또한 비만대조군의 간조직은 지방이 상당히 축적된 모습을 부여주었으나, SSEx1 실험군은 통계적 유의성(P<0.001)있게 지방축적이 감소되어 나타났으며, morphology에 미치는 효과도 호전된 것을 확인하였다(Fig. 7, 8). 실험 종료 후 부검에서 측정한 심장, 비장, 신장, 췌장 장기의 무게는 일반대조군, 비만대조군, SSEx1, SSEx2 모든 그룹에서 유의한 차이가 관찰되지 않았으며, 간 중량에서 나타난 감소는 유의성이 없었다(Fig. 9).

이로 보아 SSEx1은 고지방식이로 인한 생식기 주변 백색지방, 후복벽주변 백색지방, 사타구니 주변 피하지방조직과 갈색지방 조직의 증가를 억제하는 효과가 있을 것으로 추정되고, 지방세포의 크기를 줄이고, 단위면적 당 지방세포의 수가 비만대조군에 비하여 크게 나타나고, 간조직의 지방축적을 억제하면서, 주요 장기의 무게에는 손상을 주지 않았으므로, 지방의 축적을 억제하는 효과가 있을 것으로 생각된다. 그러나, SSEx2 단위 면적당 지방세포의 수는 비만대조군에 비교하여, SSEx1 유사하게 나타났으나 통계적 유의성은 확인되지 않았다.

혈청 지질 중 Triglyceride는 전신 지방조직의 주성분으로, 고지방식, 고칼로리식사로 인한 외인성, 비만과 지방간 체내 대사 내인성 원인에 의하여 증가하며, 복부에 지방에 축적된 사람에게서도 높게 나타난다. HDL-C는 세포 내의 축적된 콜레스테롤을 억제하는 작용을 하거나, LDL-C와 경합하여 LDL의 수용을 억제하고, 관상동맥경화증의 위험 예방인자 인 것으로 알려져 있다. LDL-C는 고지방 식이에 의해 현저하게 증가되며, 비만도가 높은 사람에게서도 높게 나타난다.

12주 간의 고지방식이가 투여되는 동안, 혈장 내 triglyceride, HDL-C., LDL-C..l, total cholesterol의 양을 측정하였다.triglyceride는 SSEx1과 SSEx2에서 비만대조군에 비하여 낮게 나타났으며, SSEx1에서만 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 10). HDL-C.의 양은 SSEx1과 SSEx2는 비만대조군에 비하여 약간 낮은 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 11). LDL-C의 양을 측정한 결과, SSEx1과 SSEx2는 비만대조군에 비하여 약간 낮은 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 12). total cholesterol의 양을 측정한 결과, SSEx1은 비만대조군에 비하여 약간 낮게 나타난 반면에, SSEx2는 비만대조군에 비하여 약간 높은 것으로 나타났으나 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 13). 이 등[8]은 소풍순기원이 중성지방의 유의하게 감소시킴을, 배[9]는 total cholesterol, Triglyceride 수치 감소를 보고한 선행연구를 참조하여 이번의 연구는 비록 유의성이 확인되지는 못하였으나, 고지혈 상태 개선효과가 있을 것으로 추정되고 향후 기전과 관계된 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

고지방식이 12주 후 혈장 내 glucose, insulin, leptin의 양을 측정한 결과, SSEx1과 SSEx2는 비만대조군과 유사하게 나타나거나 다소 높게 나타났으나, 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 14, 15, 16). 이는 선행연구[8,9]에서 소풍순기원이 보여준 혈당강하 효과와는 다소 차이가 있는 결과인데, 약물의 복용 기간과 고지방식이의 투여기간 등을 함께 고려한 정확한 기전 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이번 실험은 기존의 연구와는 달리 고지방 식이 및 약물 투여를 12주간 시행하였는데, 이것은 흰쥐의 수명을 고려하였을 때, 비교적 장기간에 해당된다. 비만, 대사증후군에서 간기능, 신장기

능을 확인하기 위하여, 혈장 내 AST, ALT, free fatty acid, BUN, Creatinine의 혈액 생화학적인 분석을 함께 시행하였다. 혈장 내 AST 수치는, SSEx1은 비만대조군과 비슷하고 SSEx2는 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고(Fig. 17), ALT 수치는, SSEx1은 비만대조군에 비하여 낮게 나타났으나 통계적인 유의성은 없었으며, SSEx2는 비만대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(Fig. 18). 혈장 내 free fatty acid의 양은, SSEx1과 SSEx2에서 비만대조군에 비하여 낮게 나타났으며, SSEx1에서만 통계적으로 유의미하였다(Fig. 19). 혈장 내 BUN의 양을 측정한 결과, SSEx1과 SSEx2는 비만대조군에 비하여 낮은 것으로 나타났고(Fig. 20), Creatinine의 양은, SSEx1과 SSEx2는 비만대조군에 비하여 높은 것으로 나타났으나, BUN, Creatinine 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 21).

Ⅴ. 결 론

수컷 C57BL/6 마우스에 12주간 고지방식이를 투여하여, 비만 대사증후군 병태를 유도하고, SSEx1, SSEx2의 투여에 의한 체중증가량, 식이효율, 지방조직, 간조직의 조직학적, 형태학적 변화관찰 및 장기무게 측정, 혈중 고지혈증 지표와 혈당관련 지표, 장기대사 지표를 측정하고 분석하여 다음의 결론을 얻었다.

1. 비만대조군에 비하여 SSEx1는 유의하게 체중증가량이 감소하였으며, SSEx2는 체중이 더 증가하는 경향이 나타났다. 식이효율은 비만대조군에 SSEx1에서 낮게 나타났고, SSEx2는 유의하게 높은 것으로 나타났다.
2. 지방무게 측정 결과, 비만대조군에 비하여 SSEx1은 생식기 주변 백색지방조직, 후복벽 주변 백색지방조직, 사타구니 주변 피하지방조직과 갈색지방조직의 무게가 모두 낮은 것으로 나타났으며 갈색지방조직은 통계적 유의성이 나타났다. SSEx2는 비만대조군에 비하여 생식기 주변 백색지방조직, 후복벽 주변 백색지방조직, 사타구니 주변 피하지방조직과 갈색지방조직의 무게가 모두 높은 것으로 나타났으며, 생식기 주변 백색지방조직, 후복벽 주변 백색지방조직 통계적인 유의성을 보였다.
3. 비만대조군에 비하여, 지방세포의 크기는 SSEx1에서 23.95% 유의한 감소를 보였고, 지방세포의 수는 SSEx1에서 23.65% 유의한 증가를 보였고, 간조직의 지방축적에서 유의한 감소를 보였다. SSeX2는 지방세포의 크기, 세포 수에서 특이한 변화를 보이지 않았다.
4. 간장, 심장, 비장, 신장, 췌장의 무게에서 SSEx1, SSEx2는 정상대조군, 비만대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다.
5. 비만대조군에 비하여, 혈중 triglyceride의 양은 SSEx1, SSEx2 모두 낮게 나타났으나, SSEx1만 유의성이 있었고, 혈중 HDL-cholesterol, LDL-cholesterol의 양은 SSEx1, SSEx2 모두 낮았으나 유의성은 없었다. 혈중 total cholesterol의 양은 SSEx1은 약간 낮게, SSEx2는 약간 높게 나타났으나 유의성은 없었다.
6. 비만대조군에 비하여, 혈중 glucose의 양은 SSEx1, SSEx2는 유사하게 나타났고, 혈중 insulin과 Leptin의 양은 SSEx1, SSEx2에서 높게 나타났으나 전체에서 통계적 유의성은 확인되지 않았다.
7. 비만대조군에 비하여, 혈중 AST, ALT, free fatty acid, BUN, creatinine의 양은 SSEx1, SSEx2 모두 유의성 있는 증감을 보이지 않았다.

이상의 결과로 보아, 疏風順氣元(SSEx1)은 장기간의 고지방 식이를 섭취하여 발생하는 비만 대사증후군에 장기독성 없이 고질혈증 개선과 체내 지방의 축적억제, 식이효율의 개선을 통한 예방 및 치료효과가 있을 것으로 생각되며, 疏風順氣元去麻子仁(SSEx2)보다 더 우수한 효과가 있을 것으로 판단된다.

감사의 글

이 논문은 2009학년도 동의대학교 교내연구비에 의해 연구되었음(2009AA126)

참고문헌

1. Journal of the American Medical Association (JAMA). National Cholesterol Education Program:Executive summary of the third report of the national cholesterol education program(NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults(adult treatment panel Ⅲ). Circulation. 2001;285:2488-97.
2. 권혁상. 대사증후군의 역학 및 병인. 대한당뇨병학회지. 2006;7(1):12-9.
3. 임수, 이은정, 구보경, 조성일, 박경수, 장학철, 김성연, 이홍규. 국민건강영양조사에 근거한 한국인의 대사증후군의 증가양상. 당뇨병학회지. 2005;19(5):432-9.
4. 허준. 동의보감. 서울:법인문화사. 1999:140, 470, 945, 948, 962, 964.
5. 任漢陽 등. 火麻仁油的降脂及對過氧化脂質作用的實驗研究. 중국중의약과지. 1997;4(4):200.
6. Mason AP, McBay AJ. Cannabis:Pharmacokinetics and Interpretation of Effects. J. Forensics Sciences. 1985;30(3):615-31.
7. 정재욱. 중풍환자의 변비에 대한 소풍순기원의 임상적 연구. 동의대학교 석사학위논문. 2005.
8. 이성현, 안세영, 두호경, 정성현. db/db 마우스에서 수풍순기환의 혈당강하 및 기전연구. 응용약물학회지. 1999;7:335-41.
9. 배미라, 정성현. 고지방식이 섭취 마우스에서 수풍순기환의 혈당강하활성 및 기전. 경희약대논문집. 2000;28:101-8.
10. 곡경내, 김종우, 정선용, 박지호. 뇌해마배양조직을 이용한 치매 뇌손상 모델에 대한 소풍순기원과 환련해독탕 처방약재의 신경보호효과. 동의신경정신과학회지. 2010;21(1):43-58.
11. 오영진, 신순식, 윤미정, 김보경. 소풍순기원이 mouse의 NMu2Li간세포와 C2C12 골격근세포에서 PPARs조절의 분자기전에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 2009;20(1):147-64.
12. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1999;37:1595-607.
13. 이기업. 대사증후군의 치료. 한국지질동맥경화학회지. 2002;12(1):31-5.
14. 危亦林. 世醫得效方. 北京:中國中醫藥出版社. 1996:98.
15. 양유걸. 황제내경소문역해. 서울:성보사. 1998:19.
16. 진월인. 난경입문. 서울:법인문화사. 1998:338-40.
17. 武市昌士. 미병의 동서의학. 서울:군자출판사. 2008:23-5.