

원저

가시五加皮藥鍼이 High-fat Diet로 誘發된 代謝症候群에 미치는 影響

유태섭 · 고흥균 · 강성길

경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

The Study on the Effect of Acanthopanax Senticocos Herbal Acupuncture on Metabolic Syndrome in High-fat Diet Fed Mice

Yoo Tae-seop, Koh Hyung-kyun and Kang Sung-keel

Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea

Objectives : The aim of the study was to investigate the effect of Acanthopanax senticosus(AS) herbal acupuncture on the metabolic syndrome in high-fat diet fed mice.

Methods : ICR mice were fed with high-fat diet to induce the metabolic syndrome. During the inducement of the metabolic syndrome, the groups were treated with AS herbal acupuncture with different concentrations(125mg/kg, 250mg/kg and 500mg/kg) to the point of Sinsu(BL23) everyday for 5 weeks. Thereafter, body weight, feed efficiency ratio, blood pressure, blood glucose, insulin level, insulin resistance, oral glucose tolerance test(OGTT), lipid profile(TG, TC, HDL-C, LDL-C, NEFA), mass of liver, histology of white adipose tissue(WAT) and brown adipose tissue(BAT), and expression of GLUT-4 and UCP-1 mRNA were measured.

Results : The risk factors of metabolic syndrome such as obesity, non-insulin dependent diabetes mellitus(NIDDM), insulin resistance, hypertension, dyslipidemia were aggravated by high-fat diet for 5-weeks. AS herbal acupuncture inhibited the development of weight gain, hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, hypertension, dylipidemia and expression of GLUT-4 in WAT and UCP-1 mRNA in BAT, and also improved oral glucose intolerance and distribution of adipose tissue.

· 접수 : 2005년 3월 8일 · 수정 : 2005년 5월 3일 · 채택 : 2005년 5월 14일
· 교신저자 : 강성길, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 한방병원 침구과
Tel. 02-958-9193 E-mail : kskacu@hanmail.net

Conclusions : According to the above results, it reveals that AS herbal acupuncture inhibited the inducement of hypertension, NIDDM, insulin resistance, dyslipidemia, obesity and disorders of adipose tissue related with high-fat diet. Therefore, it is recommended that further research on the effectiveness and safety of AS herbal acupuncture is necessary for the prevention and the management of metabolic syndrome in clinical use.

Key words : Acanthopanax senticosus, herbal acupuncture, metabolic syndrome, GLUT-4, UCP-1

I. 緒 論

代謝症候群은 각기 별개의 疾病으로 취급되어 成人病이라 통칭되던 糖尿, 高血壓, 高脂血症 및 心血管 疾患들의 집합으로¹⁾, 최근 우리나라가 서구화의 과정을 겪으면서 급격한 증가를 보이고 있으며, 代謝症候群을 가진 患者群에서 myocardial infarction이나 stroke 등 cardiovascular disease의 발생률이 두 배 이상으로 증가하는 것으로 보고되었다²⁾. 1988년 Reaven에 의해 obesity, dyslipidemia, non-insulin dependent diabetes mellitus(이하 NIDDM) 또는 insulin resistance, hypertension의 군집발생을 syndrome X로 정리한 이후³⁾, insulin resistance를 공통적인 특징으로 하며 심혈관계 질환의 발생 및 사망률과 밀접한 관련성을 가진 것으로 밝혀지면서 insulin resistance syndrome으로 불려왔다⁴⁻⁵⁾. 2002년 3차 미국 National Cholesterol Education Program(이하 NCEP)의 Adult Treatment Program III(이하 ATP III)에서는 low density lipoprotein cholesterol(이하 LDL-C)을 낮추는 것을 치료의 제1목표로 하여 더욱 엄격한 代謝症候群의 위험인자의 분류와 관리를 제시하였다⁶⁾.

가시五加皮는 韓醫學에서 補腎安神 益氣健脾의 效能이 있어 神經痛, 中風, 糖尿, 腎虛體弱, 腰膝酸軟, 小兒行遲 등의 질환에 널리 사용되어 왔으며⁷⁾, 최근의 연구에 의해서 면역계의 기능 조절, 항알러지, 항산화, 항암 및 항염 효과 등이 밝혀지고 있다⁸⁾. 또한 혈중 LDL-C와 very low density lipoprotein cholesterol(이하 VLDL-C) 농도를 감소시키고 high density lipoprotein cholesterol(이하 HDL-C) 농도를 증

가시키며⁹⁾, 혈중 glucose, cholesterol, triglyceride 농도를 감소시키고¹⁰⁾, 지질과산화를 억제하며¹¹⁾, 요중 albumin 배설량의 상승을 억제하고 평균 맥동압을 유의하게 하강시키며¹²⁾, 당뇨유발을 억제하고 glucose의 상승을 억제하는¹³⁾ 등 가시五加皮가 代謝症候群의 위험인자를 개선하는 활성이 있는 것으로 보고되고 있다.

이상과 같은 보고를 토대로 가시五加皮藥鍼이 代謝症候群과 그 위험인자의 개선에 미치는 영향을 알아보기 위하여, ICR mouse에 고지방식을 투여하여 代謝症候群을 유발하면서 滋補腎水, 培元固本, 利水滲濕하는 腎俞(BL23)에 상응하는 부위에¹⁴⁾ 일정한 방법으로 가시五加皮藥鍼을 시술하면서 체중, 식이효율, 혈중 glucose, insulin, insulin resistance, 경구내당능, 혈압, 혈중지질의 변화, 지방조직의 중량과 면적, 조직학적 변화와 glucose transporter-4(이하 GLUT-4) mRNA 및 uncoupling protein-1(이하 UCP-1) mRNA의 발현을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 동물 및 재료

1) 동물

실험동물은 체중 20-25g의 4주령 ICR mouse를 (주) 바이오제노믹스에서 구입하여 1주일동안 실험실 환경에 적응시킨 5주령의 ICR mouse를 사용하였으며 먹이와 물은 자유로이 섭취할 수 있도록 공급하였다.

2) 시약 및 기기

혈중 glucose 농도는 glucose oxidase method(Trinder method, Sigma)를 사용하여 측정하였다.

혈중 중성지방(triglyceride, 이하 TG) 농도는 (주)아산제약에서, 총 콜레스테롤(total cholesterol, 이하 TC) 및 고밀도지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein-cholesterol, 이하 HDL-C) 농도는 (주)영동제약에서 시판되는 kit를 사용하여 측정하였고, 혈액지표인 non-esterified fatty acid(이하 NEFA)의 양을 그룹간 비교하기 위해서 혈청 유리지방산 측정용 NEFAZYME kit[쥘신 양화학약품, 대한민국]를 사용하여 UV spectrophotometer(U-3210, Hitachi, Japan)로 흡광도를 측정하였다.

3) 재료

(1) 약물

전라북도 장수지방에서 재배되고 있는 가시五加皮(*Acanthopanax senticosus*, 이하 AS)를 재배자 송병주로부터 공급받아 사용하였다.

(2) 藥鍼注入器

1.0ml의 약침주입기(주사침 26 gauge, 녹십자 의료공업사, 한국)를 사용하였다.

2. 방법

1) 약침액의 조제

陰乾하여 잘 말린 200g의 가시五加皮를 끓는 물로 10시간 동안 추출한 후 여과지(Whatman type 2)로 여과한 것을 감압 건조한 후 freezing dryer로 동결건조시켜 얻은 분말(yield: 23%)을 normal saline으로 용해시켜 가시五加皮藥鍼液을 만들어 사용하였다¹⁵⁾.

2) 取穴

인체의 腎俞(BL23)에 상응하는 부위를 骨度分寸에 의거하여 取穴하였다¹⁴⁾.

3) 약침 처치

약침은 腎俞(BL23)에 1일 1회 5주간 좌우혈을 번갈아가며 일정한 시간에 가시五加皮藥鍼液 125mg/kg, 250mg/kg 및 500mg/kg을 각각 皮下에 藥鍼하였다.

4) 실험군 설정

각 군에 ICR mouse를 8마리씩 배정하고, 실험실에서 1주간 적응시킨 후 하루를 절식시킨 후 정상식이(regular diet, 이하 RD)를 투여한 군과 고지방식이(high-fat diet, 이하 HFD)를 투여한 군으로 나누고, HFD를 투여한 군은 가시五加皮藥鍼 또는 metformin 경구투여를 시행하였다. Metformin(dimethyl-biguanide, 한국 유니티드 제약)¹⁶⁾은 간에서 당신생(gluconeogenesis)을 억제하고 장관에서 당흡수를 억제하고 insulin resistance를 개선시키는 항당뇨제로 양성대조군으로 사용하였다.

- ① RD군: RD를 투여한 정상식이군
- ② HFD군: HFD를 투여한 고지방식이군
- ③ AS125군: HFD를 투여하면서 가시五加皮藥鍼 125 mg/kg을 腎俞(BL23)에 1일 1회 5주간 좌우혈을 번갈아가며 皮下로 藥鍼한 群
- ④ AS250군: HFD를 투여하면서 가시五加皮藥鍼 250 mg/kg을 腎俞(BL23)에 1일 1회 5주간 좌우혈을 번갈아가며 皮下로 藥鍼한 群
- ⑤ AS500군: HFD를 투여하면서 가시五加皮藥鍼 500 mg/kg을 腎俞(BL23)에 1일 1회 5주간 좌우혈을 번갈아가며 皮下로 藥鍼한 群
- ⑥ MET군: HFD를 투여하면서 500mg/kg의 metformin을 1일 1회 5주간 경구투여한 群

5) 사료

본 실험에 사용한 정상식이(AIN-76 diet #100000) 및 고지방식이(AIN-76 diet #101772, Dyets Inc., Bethlehem, PA, USA) 사료의 조성은 Table 1과 같다.

Table 1. Composition of Ingredients in Regular and High-fat Diet

Ingredients	Regular diet (g/kg diet)	High-fat diet (g/kg diet)
Casein	200	200
DL-methionine	3	3
Corn starch	150	150
Sucrose	500	150
Cellulose	50	-
Corn oil	50	-
Beef tallow	-	400
Salt mixture	35	35
Vitamin mixture	10	10
Choline bitartrate	2	2
Fat % (calories)	11.7	40.0

Regular diet, AIN-76 diet #100000; High-fat diet, AIN-76 diet #101772

6) 체중, 식이효율 및 혈압의 측정

식이효율(food efficiency ratio, 이하 FER)을 알아보기 위하여 체중과 식이 섭취량을 1주일마다 측정하였으며 사용한 공식은 다음과 같다.

$$FER = \text{weight gain (g/5wk)} / \text{food intake (g/5wk)}$$

혈압은 tail cuff method를 이용하여 실험 시작 5주 후 측정하였다.

7) 혈액 및 조직의 채취

혈액 지표 분석을 위한 혈액 채취는 9시간 절식 후 안와 정맥을 통해 채혈하여 3,000 rpm에서 15분간 원심 분리(5417R, Eppendorf, Germany)하여 혈장을 얻어서 분석하였다.

조직채취는 5주간의 가시(五加皮藥鍼) 처치 후, 9시간의 절식상태에서 희생시키고 흰색지방조직(white adipose tissue, 이하 WAT), 갈색지방조직(brown adipose tissue, 이하 BAT) 및 liver를 얻었다. WAT는 고환주위의 지방조직(epididymal fat)에서 채취하고 BAT는 견갑골간의 지방조직(interscapular fat)에서 얻었다. 채취한 WAT, BAT 및 liver를 분리하여 중량과 면적을 측정하고 분석을 위해서 -70°C에서 보관하였다.

8) 조직학적 관찰

실험동물에서 WAT, BAT, liver를 10%

neutral buffered formalin을 사용하여 고정액에서 고정하였다. 이후 탈수 및 포매 과정을 거쳐 파라핀 블록(paraffin block)을 제작하고 두께 5 μm의 관상절편을 제작한 후 건조된 슬라이드를 xylene으로 paraplast를 제거시키고, absolute, 95%, 90%, 80% 및 70% 알코올로 친수화시켰다. Hematoxylin-eosin염색을 탈수 청명 과정을 거쳐 permount로 봉입하고 광학현미경으로 관찰하였다.

9) GLUT-4 mRNA와 UCP-1 mRNA의 정량

Reverse transcriptase polymerase chain reaction(RT-PCR)을 이용하여 WAT에서 GLUT-4, BAT에서 uncoupling protein-1 (UCP-1)의 mRNA 발현량을 측정하였다. ICR mouse에서 분리한 각 지방조직으로부터 easy-BLUE™ total RNA extraction kit를 이용하여 RNA를 분리하고 spectrophotometer를 이용하여 정량하였다. 분리된 총 RNA로부터의 cDNA 합성을 위하여 2 μg의 RNA를 70°C에서 5분간 열처리 한 후 4°C에서 5분간 방치하고 여기에 M-MLV(Promega N2111) 40 units oligo(dT) primer(Promega C1101) 1 μl를 혼합한 후 DEPC-water로 25 μl를 맞추어 42°C 1시간, 75°C에서 30분 조건하에서 cDNA를 합성하였다.

본 실험에 사용한 GLUT-4, UCP-1, GAPDH와 β-actin의 sense 및 antisense primer의 sequence와 product size는 다음과 같다.

GLUT-4의 sense primer는 5'-ACA GAA GGT GAT TGA ACA GAC-3'이며, antisense primer는 5'-AAC CGT CCA AGA ATG AGT ATC-3'이고, product size는 285bp이다. UCP-1의 sense primer는 5'-TAC CCA CAT CAG GCA ACA G-3'이며, antisense primer는 5'-TCA TTG CAC AGC TGG GTA C-3'이고, product size는 842bp이다. GAPDH의 sense primer는 5'-ATG ACA ACT TTG GCA TTG TG-3'이며, antisense primer는 5'-TGC TGT CTA ATG GAC TGC AA-3'이고,

product size는 471bp이다. β -actin의 sense primer는 5'-CCC TGT ATG CCT CTG GTC GTA-3'이며, antisense primer는 5'-CAC GCA CGA TTT CCC TCT CAG-3'이고, product size는 210bp이다.

유전자 발현량을 측정하기 위한 PCR조건은 다음과 같다.

Tag polymerase(TakaRa Tag R001A) 0.125 μ l, 10 X PCR buffer 2.5 μ l, dNTP mix 2 μ l, Primer, sample, 증류수로 25 μ l를 맞춘 후 94 $^{\circ}$ C 3분, 94 $^{\circ}$ C 30초, 60 $^{\circ}$ C 1분, 72 $^{\circ}$ C 1분30초, 30회 반복한 후 94 $^{\circ}$ C 30초, 60 $^{\circ}$ C 1분, 72 $^{\circ}$ C 10분 1회 PCR을 하였다. PCR 산물은 1.5% agarose에서 100V 하에서 전기영동 분리 한 후 10 μ g/ml의 EtBr에서 30분 동안 염색하고 증류수에서 15분 동안 탈색하여 transilluminator에서 관찰하였다.

3. 통계 처리

모든 실험결과들은 평균 \pm 표준편차(mean \pm SE)로 나타났고 통계처리는 Student's t-test로 검정하였고 고지방식이 대조군과 비교시 $p < 0.05$ 이하의 경우 유의성 판정을 하였다.

III. 成 績

1. 고지방식이에 의한 代謝症候群의 유발

고지방식이를 5주간 투여한 결과 HFD군에서 RD군에 비해 代謝症候群의 위험인자인 체중, 혈중 glucose, 혈압, TG가 각각 유의하게($p < 0.001$)

증가되었고, HDL-C는 유의하게($p < 0.001$) 감소되었다(Table 2).

2. 체중 및 식이효율에 미치는 영향

체중을 1주간격으로 5주동안 측정한 결과 HFD군에서 RD군에 비해 체중이 유의하게($p < 0.001$) 증가되었다. AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서는 HFD군에 비해 체중의 증가가 각각 유의하게($p < 0.001$) 억제되었으며, 가시五加皮藥鍼군에서는 dose-dependent한 경향을 보였다(Fig. 1, Table 3).

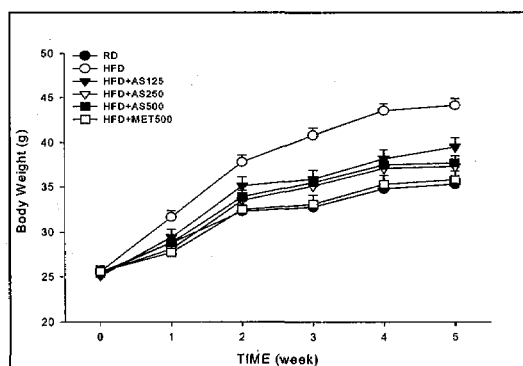


Fig. 1. Body weight of mice fed with regular diet, high-fat diet or high-fat diet plus AS during 5-week period

RD, regular diet; HFD, high-fat diet; HFD+AS125, high-fat diet plus 125mg/kg of AS; HFD+AS250, high-fat diet plus 250mg/kg of AS; HFD+AS500, high-fat diet plus 500mg/kg of AS; HFD+MET500, high-fat diet plus 500mg/kg of MET(p.o.)

식이섭취량은 HFD군에서 RD군에 비해 많았으며, AS125군, AS250군 및 AS500군에서는 HFD군에 비해 식이섭취량의 증가가 억제되지 않았으나, MET군에서는 식이섭취량의 증가가 억제되었다(Table 3).

Table 2. Metabolic Characteristics in Regular Diet and High-fat Diet Fed Mice

Group	BW(g)	BG(mg%)	BP(mmHg)		Lipid(mg%)	
			SBP	DBP	TG	HDL-C
RD	35.3 \pm 1.3	122.6 \pm 2.2	115 \pm 2	59 \pm 2	98.1 \pm 3.3	82.4 \pm 3.0
HFD	44.1 \pm 0.8***	163.2 \pm 1.5***	130 \pm 3***	113 \pm 2***	179.2 \pm 4.5***	39.2 \pm 2.1***

Values represent the mean \pm SE(n=8). *** $p < 0.001$ vs RD

RD, regular diet fed group; HFD, high-fat diet fed group; BW, body weight; BG, blood glucose; BP, blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol

Table 3. Effect of AS Herbal Acupuncture on Weight Gain, Food Intake and Feed Efficiency Ratio in High-fat Diet Fed Mice

Group	Dose (mg/kg)	Initial	Final	Weight gain (g/5wk)	Food intake (g/5wk)	FER (x10 ⁻³)
RD	-	25.5±0.6	35.3±0.7	9.8±0.3	1140	8.6
HFD	-	25.6±0.6	44.1±0.8#	18.5±0.2#	1589	11.6#
AS125	125(s.c)	25.1±0.4	39.5±1.0***	14.4±0.4***	1570	9.2***
AS250	250(s.c)	25.5±0.6	37.3±0.8***	11.8±0.2***	1456	8.1***
AS500	500(s.c)	25.4±0.6	37.7±0.8***	11.9±0.2***	1524	7.8***
MET	500(p.o.)	25.6±0.3	35.8±1.0***	10.2±0.4***	1204	8.5***

Values represent the mean ± SE(n=8). #p<0.001 vs RD; ***p<0.001 vs HFD
 FER(feed efficiency ratio) = weight gain (g/ 5wk) / food intake (g/ 5wk)

식이효율(FER)은 HFD군에서 RD군에 비해 유의하게(p<0.001) 증가되었으며, AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서는 HFD군에 비해 각각 유의하게(p<0.001) 식이효율의 증가가 억제되었고, 가시五加皮藥鍼군에서 dose-dependent한 경향을 나타내었다(Table 3).

3. 혈중 glucose 농도와 insulin resistance에 미치는 영향

혈중 glucose 농도는 HFD군에서 RD군에 비해 유의하게(p<0.001) 상승되었다. AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서는 HFD군에

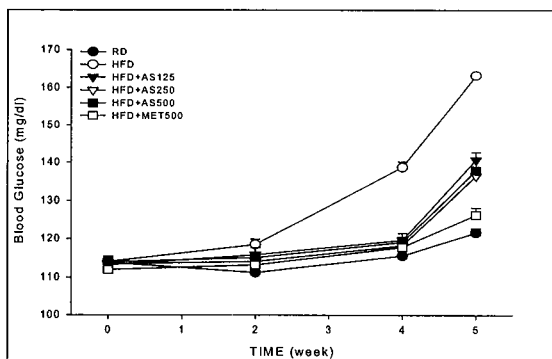


Fig. 2. Blood glucose level in the groups of regular diet, high-fat diet or high-fat diet plus AS herbal acupuncture with various concentrations during 5-week period

RD, regular diet; HFD, high-fat diet; HFD+AS125, high-fat diet plus 125mg/kg of AS; HFD+AS250, high-fat diet plus 250mg/kg of AS; HFD+AS500, high-fat diet plus 500mg/kg of AS; HFD+MET500, high-fat diet plus 500mg/kg of MET(p.o.)

비해 각각 유의하게(p<0.001) 혈중 glucose 농도의 상승이 억제되었다(Fig. 2, Table 4). 혈중 insulin 농도는 HFD군에서 RD군에 비해 유의하게(p<0.001) 증가되었다. AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서는 HFD군에 비해 혈중 insulin 농도 상승이 각각 유의하게(p<0.001) 억제되었다(Table 4).

Homeostasis Model Assessment(이하 HOMA, insulin (U/ml) x glucose (mM) / 22.5)로 insulin resistance index(IRI)를 계산한 결과, HFD군에서 RD군에 비해 유의하게(p<0.001) insulin resistance가 상승되었다. AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서는 HFD군에 비해 각각 유의하게(p<0.001) insulin resistance의 상승이 억제되었다(Table 4).

4. 경구내당능에 미치는 영향

5주간 가시五加皮藥鍼액을 투여한 후 9시간 절식하고 경구내당능 시험을 실시하여 곡선하 면적(area under curve, 이하 AUC)을 비교하였다.

혈중 glucose level은 HFD군에서 0, 30, 60 및 120분에서 RD군에 비해 각각 유의하게(p<0.001) 상승되었다. AS125군, AS250군, AS500군 및 MET500군에서는 HFD군에 비해 혈중 glucose level의 상승이 각각 유의하게(p<0.01, p<0.001) 억제되었다(Table 5, Fig. 3).

Blood insulin level은 HFD군에서 0, 30 및

Table 4. Effect of AS Herbal Acupuncture on Blood Insulin, Blood Glucose, Body Weight and Insulin Resistance Index in High-fat Diet Fed Mice

Group	Dose(mg/kg)	Insulin (U/ml)	BG (mM)	IRI
RD	-	73.2±1.7	6.8±0.06	22.0
HFD	-	146.5±2.4#	9.1±0.08#	59.0#
AS125	125(s.c.)	97.8±1.6***	7.8±0.05***	34.0***
AS250	250(s.c.)	91.2±1.6***	7.6±0.06***	30.7***
AS500	500(s.c.)	94.4±1.6***	7.7±0.06***	32.1***
MET	500(p.o.)	80.3±1.8***	7.0±0.06***	25.0***

Values represent the mean ± SE(n=8). #p<0.001 vs RD; **p<0.01, ***p<0.001 vs HFD at the point of the same time

120분에서 RD군에 비해 각각유의하게(p<0.001) 상승되었다. AS125군, AS250군, AS500군 및 MET500군에서는 HFD군에 비해 blood insulin level의 상승이 각각 유의하게(p<0.001) 억제되었다(Table 5, Fig. 3).

Table 5. Oral Glucose Tolerance in High-fat Diet Fed Mice

Group	Blood glucose	Blood insulin
RD	19146.6±64.1	2.6±0.3
HFD	56669.2±88.1#	10.6±0.5#
AS125	43794.1±34.9**	6.3±0.4***
AS250	26911.5±13.4***	3.7±0.3***
AS500	28680.9±27.9***	5.2±0.4***
MET	22074.9±24.8***	3.1±0.3***

RD, regular diet; HFD, high-fat diet; AS125, high-fat diet plus 125mg/kg of AS; AS250, high-fat diet plus 250mg/kg of AS; AS500, high-fat diet plus 500mg/kg of AS; MET500, high-fat diet plus 500mg/kg of MET(p.o.)

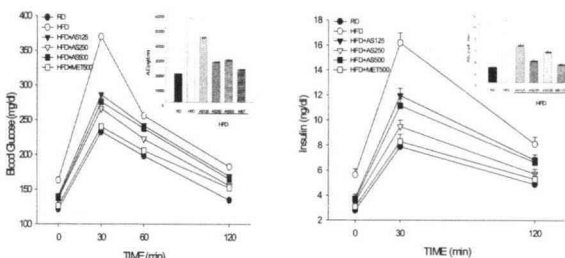


Fig. 3. Blood glucose and insulin responses to an oral glucose challenge (1g/kg) after 9 hours of food deprivation at the end of the 5th week

The inset bar graph on the upper right corner shows the area under the curve (AUC).

5. 혈압에 미치는 영향

수축기 혈압(systolic blood pressure, 이하 SBP), 이완기 혈압(diastolic blood pressure, 이하 DBP) 및 평균혈압(mean blood pressure, 이하 MBP)은 HFD군에서 RD군에 비하여 각각 유의하게(p<0.001) 상승되었다. AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서는 HFD군에 비하여 각각 유의하게(p<0.001) SBP, DBP 및 MBP의 상승이 억제되었다(Table 6).

Table 6. Effect of AS Herbal Acupuncture on Blood Pressure in High-fat Diet Fed Mice

Group	Dose (mg/kg)	BP(mmHg)		
		SBP	DBP	MBP
RD	-	115±2	59±2	77±3
HFD	-	130±3#	113±2#	118±2#
HFD+AS	125(s.c.)	124±2***	65±2***	85±2***
HFD+AS	250(s.c.)	118±2***	65±3***	82±2***
HFD+AS	500(s.c.)	121±2***	65±4***	84±3***
HFD+MET	500(p.o.)	116±2***	59±2***	78±2***

Values represent the mean ± SE(n=8). #p<0.001 vs RD; ***p<0.001 vs HFD

SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; MBP, Mean blood pressure
 MBP = DBP + 0.33×(SBP-DBP)

6. 혈중지질에 미치는 영향

혈중 NEFA, TG, TC 및 LDL-C level은 HFD군에서 RD군에 비해 각각 유의하게(p<0.001) 증가되었으며, HDL-C level은 유의하

Table 7. Effect of AS Herbal Acupuncture on Blood Lipid Levels in High-fat Diet Fed Mice

Group	Dose (mg/kg)	TG (mg/dl)	TC (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	NEFA (Eq/dl)
RD	-	98±3	157±4	82±3	55±3	567±5
HFD	-	179±4	306±5#	39±2#	231±5#	1327±9#
AS125	125(s.c.)	130±2***	212±3***	57±1***	129±4***	943±5***
AS250	250(s.c.)	110±1***	183±2***	70±1***	91±3***	795±9***
AS500	500(s.c.)	126±1***	201±2***	59±1***	118±4***	855±10***
MET	500(p.o.)	104±2***	161±2***	80±2***	60±2***	600±4***

Values represent the mean ± SE(n=8). #p<0.001 vs RD; ***p<0.001 vs HFD

TG, triglyceride; TC, total cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; NEFA, nonesterified fatty acid

LDL-C(mg/dl) = TC-HDL-(TG/5)

Table 8. Effect of AS Herbal Acupuncture on the Mass of Adipose Tissue and Liver in High-fat Diet Fed Mice

Group	Dose (mg/kg)	Adipose tissue		Liver(g)
		WAT(g)	BAT(g)	
RD	-	1.26±0.14	0.19±0.05	1.40±0.27
HFD	-	2.17±0.29#	0.26±0.10#	2.49±0.31#
AS125	125(s.c.)	1.49±0.13**	0.24±0.02*	1.90±0.13**
AS250	250(s.c.)	1.29±0.14***	0.20±0.01**	1.66±0.15***
AS500	500(s.c.)	1.43±0.15***	0.22±0.06**	1.77±0.13***
MET	500(p.o.)	0.78±0.15***	0.19±0.07***	1.51±0.20***

Values represent the mean ± SE(n=8). #p<0.001 vs RD; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 vs HFD

WAT, white adipose tissue extracted from epididymal fat; BAT, brown adipose tissue extracted from interscapular fat

계(p<0.001) 감소되었다. AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서는 HFD군에 비해 TG, TC, LDL-C 및 NEFA level의 상승이 각각 유의하게(p<0.001) 억제되었으며, HDL-C의 감소는 유의하게(p<0.001) 억제되었다(Table 7).

7. 조직학적 관찰

Epididymal fat에서 채취한 WAT, interscapular fat에서 채취한 BAT 및 liver의 중량은 HFD군에서 RD군에 비해 각각 유의하게(p<0.001) 증가되었다(Table 8).

WAT의 중량은 AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서 HFD군에 비해 각각 유의하게(p<0.01, p<0.001) 증가가 억제되었다(Table 8).

BAT의 중량은 AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서 HFD군에 비해 각각 유의하게(p<0.05, p<0.01, p<0.001) 증가가 억제되었다(Table 8).

Liver의 중량은 AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서 HFD군에 비해 각각 유의하게(p<0.01, p<0.001) 증가가 억제되었다(Table 8).

WAT와 BAT의 면적과 직경은 HFD군에서 RD군에 비해 각각 유의하게(p<0.001) 증가되었다. AS125군, AS250군, AS500군 및 MET군에서는 HFD군에 비해 WAT와 BAT의 면적과 직경의 증가가 각각 유의하게(p<0.001) 억제되었다(Table 9, Fig. 4, 5, 6).

Table 9. Effect of AS Herbal Acupuncture on Size and Diameter of Adipose Tissue in High-fat Diet Fed Mice

Group	Dose (mg/kg)	WAT		BAT	
		Size(μm^2)	Diameter(μm)	Size(μm^2)	Diameter(μm)
RD	-	615.2±12.4	25.7±2.5	215.2±7.3	15.3±1.9
HFD	-	9170.6±47.8#	170.3±6.5#	4140.0±32.2#	110.0±5.2#
AS125	125(s.c.)	4020.2±26.4***	102.5±3.4***	2563.1±25.1***	79.1±2.1***
AS250	250(s.c.)	3245.3±28.5***	85.5±4.6***	2020.3±22.5***	60.4±3.9***
AS500	500(s.c.)	3775.4±30.7***	95.3±4.9***	2230±23.6***	70.0±4.2***
MET	500(p.o.)	902.9±10.3***	38.2±3.1***	578.9±9.2***	27.2±3.3***

Values represent the mean±SE(n=8). #p<0.001 vs RD; ***p<0.001 vs HFD

WAT, white adipose tissue extracted from epididymal fat; BAT, brown adipose tissue extracted from interscapular fat

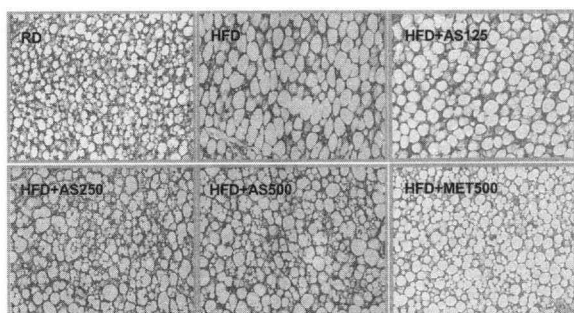


Fig. 4. Morphology of brown adipose tissue by paraffin sections in mice in the groups of regular diet, high-fat diet or high-fat diet plus AS herbal acupuncture for 5 weeks

All the plates are stained with hematoxylin-eosin. Micrographs were taken at initial magnification of 200. RD, regular diet; HFD, high-fat diet; HFD+AS125, high-fat diet plus 125mg/kg of AS; HFD+250, high-fat diet plus 250mg/kg of AS, HFD+AS500, high-fat diet plus 500mg/kg of AS, HFD+MET500, high-fat diet plus 500mg/kg of MET(p.o.)

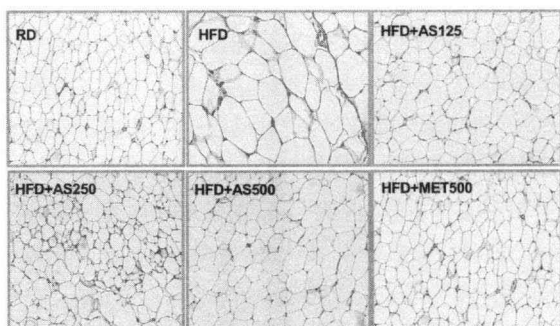


Fig. 5. Morphology of white adipose tissue by paraffin sections in mice in the groups of regular diet, high-fat diet or high-fat diet plus AS herbal acupuncture for 5 weeks

All the plates are stained with hematoxylin-eosin. Micrographs were taken at initial magnification of 200.

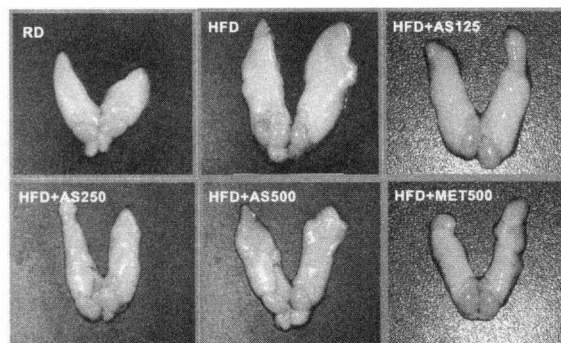


Fig. 6. Photographs of epididymis in the groups of regular diet and high-fat diet or high-fat diet plus AS herbal acupuncture for 5 weeks

8. GLUT-4 mRNA와 UCP-1 mRNA의 발현에 미치는 영향

RT-PCR로 정량한 WAT의 GLUT-4 mRNA 발현은 HFD군에서 RD군에 비하여 유의하게(p<0.001) 증가되었다. GLUT-4 mRNA 발현은 AS125군과 AS500군에서 증가가 억제되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고, AS250군과 MET군에서는 유의하게(p<0.05, p<0.01) 증가가 억제되었다(Fig. 7).

RT-PCR로 정량한 BAT의 UCP-1 mRNA 발현은 HFD군에서 RD군에 비하여 유의하게(p<0.001) 증가되었다. UCP-1 mRNA 발현은 AS125군, AS250군 및 AS500군에서 증가가 억제되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, MET군에서는 유의하게(p<0.05) 증가가 억제되었다(Fig. 8).

IV. 考 察

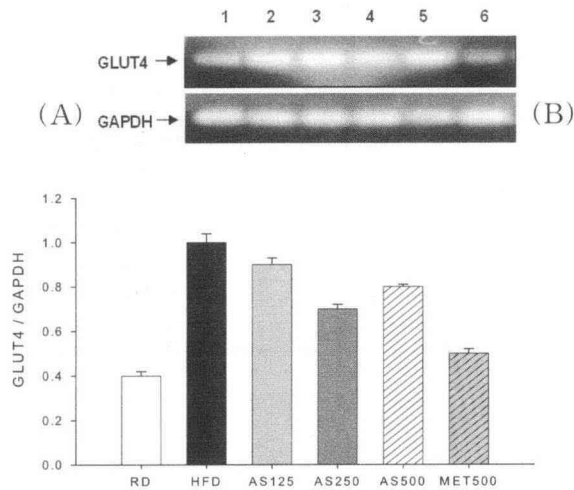


Fig. 7. Expression of GLUT-4 mRNA in WAT under the metabolic syndrome in mice

(A) A representative RT-PCR of GLUT-4 and GAPDH. Lane 1: RD, Lane 2: HFD, Lane 3: HFD+AS125, Lane 4: HFD+AS250, Lane 5: HFD+AS500, Lane 6: HFD+MET500

(B) Densitometric quantitation of GLUT-4 expression normalized by GAPDH. Data represent the mean \pm of the ratio between GLUT4 to GAPDH. #p<0.001 vs RD; *p<0.05; **p<0.01 vs HFD

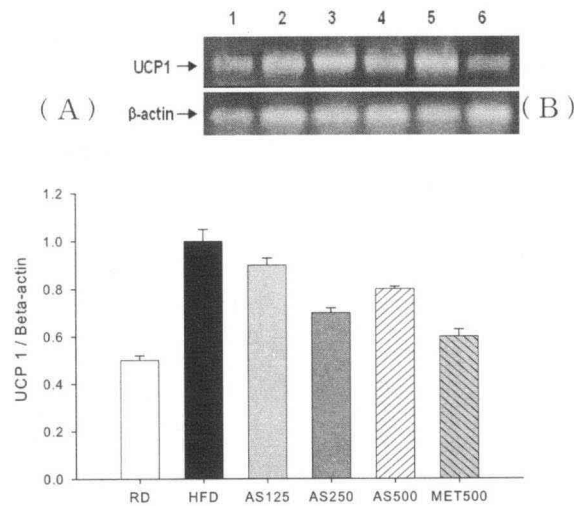


Fig. 8. Expression of UCP-1 mRNA in BAT under the metabolic syndrome in mice

(A) A representative RT-PCR of UCP-1 and β -actin. Lane 1: RD, Lane 2: HFD, Lane 3: HFD+AS125, Lane 4: HFD+AS250, Lane 5: HFD+AS500, Lane 6: HFD+MET500

(B) Densitometric quantitation of UCP-1 expression normalized by β -actin. Data represent the mean \pm of the ratio between UCP1 to β -actin. #p<0.001 vs RD; *p<0.05 vs HFD

代謝症候群은 1988년 Reaven에 의해 Syndrome X로 불리기 시작한 이후 insulin resistance syndrome 등 다양한 명칭으로 불렸던 심혈관계질환 및 NIDDM의 위험인자들 즉, obesity, dyslipidemia, insulin resistance 또는 impaired glucose tolerance, hypertension의 군집질환으로³⁾, insulin resistance를 공통 특성으로 하며 심혈관계질환의 발생⁴⁾ 및 사망률⁵⁾과 밀접한 관련성이 있다.

제3차 미국 NCEP의 ATP III에서는¹⁷⁾ central obesity, hypertriglyceridemia, hypo-high density lipoproteinemia, hypertension, fasting hyperglycemia 중 3가지 이상이 포함될 경우 代謝症候群으로 진단하고 있으며, 우리나라는 ATP III의 항목중에서 복부비만의 기준만을 다르게 아시아-태평양지역의 기준허리둘레(남자 \geq 90 cm, 여자 \geq 80 cm)로 대체하여 진단기준으로 삼고 있다¹⁸⁾. ATP III에 따르면 대사증후군의 가장 중요한 위험인자로는 abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, raised blood pressure, insulin resistance, glucose intolerance, proinflammatory state, prothrombotic state를 제시하고 있다⁶⁾.

우리나라의 代謝症候群 유병률은 아시아-태평양지역의 허리둘레를 기준으로 하였을 때 10.9%(남자 9.8%, 여자 12.4%)로 나타나 미국 성인에 비해서 낮은 유병률을 보였지만¹⁹⁾, 음식문화의 서구화, 영양 섭취의 과잉 및 고령사회로의 급속한 진입등을 고려할 때 代謝症候群의 유병률은 계속 증가할 것으로 예상된다.

가시五加皮는 두릅나무과에 속한 落葉灌木인 五加皮의 일종으로 한반도에서는 14종이 야생 또는 재배되고 있다. 이중 가시五加皮나무 (*Acanthopanax senticosus*)는 성상이 다른 五加皮와 비교하여 가시가 줄기 전체에 가늘게 털이 난 것처럼 많이 있는 것이 특징이다⁷⁾. 고대에는 五加皮에 대한 기록만 있을 뿐 刺五加에 대한 구체적인 언급은 없었으나, 1977년부터 中華人民共和國藥典에서 刺五加를 五加皮와 다른 독

립적인 약물로 수록하고 있다²⁰⁾.

가시五加皮의 性味는 辛微苦 溫하고, 脾腎心經으로 歸經하여 腎을 補益하고 腰部를 튼튼히 하고, 氣를 補益하여 精神을 安靜되게 하고, 活血시켜 絡脈을 通하게 하는 效能이 있어, 中風, 糖尿, 腎虛體弱, 腰膝酸軟, 脾虛乏力, 氣虛浮腫, 胸痺疼痛, 風寒濕痺 등의 치료에 주로 사용되고 있다⁷⁾.

가시五加皮 열수추출물을 경구투여한 결과 혈중 LDL, VLDL 농도가 감소되고 HDL 농도는 증가되며⁹⁾, 혈중 glucose, cholesterol, triglyceride 농도가 감소되고¹⁰⁾, 지질과산화는 억제되며¹¹⁾, 요중 albumin 배설량의 상승을 억제하고 평균 맥동압을 유의하게 하강시키며¹²⁾,糖尿 유발을 억제하고 glucose의 상승을 억제하는 효과가 있는 것¹³⁾으로 보고되어 가시五加皮가 代謝症候群의 위험인자를 조절할 수 있을 것으로 사려되었다.

약침요법은 각종의 약물을 일정한 방법으로 제조하여 경혈, 양성반응점 혹은 압통점에 주입하는 방법으로, 진통, 해독, 진경, 보혈, 혈압강하, 혈당조절, 면역증강, 항종양 및 항염에 유의한 효과가 있다고 보고되었으며 면역증강에 관한 연구가 특히 활발히 진행되고 있다²¹⁾.

腎俞(BL23)는 第2腰椎棘突起 兩傍 1.5寸의 腎의 背俞穴로 滋補腎水, 眞氣化, 益水壯火, 培元固本, 利水滲濕하여 腎臟炎, 虛勞, 眩暈, 水腫, 腰痛 등에 사용되고 있다¹⁴⁾.

위와 같은 보고를 토대로 가시五加皮藥鍼이 代謝症候群 개선에 미치는 영향을 알아보기 위하여, ICR mouse에 고지방식을 투여하여 代謝症候群을 유발하면서 腎俞(BL23)의 相應部位를 取穴하여 농도별로 가시五加皮藥鍼을 시술하면서 체중의 변화 및 식이효율, 혈중 glucose와 혈중 insulin 농도, 경구내당능, insulin resistance, 혈압, 혈중지질, WAT, BAT 및 liver의 중량, WAT와 BAT의 면적과 직경, 조직학적 변화와 GLUT-4 mRNA 및 UCP-1 mRNA의 발현을 관찰하였다.

고열량 고지방식은 과체중과 연관되며, insulin sensitivity를 손상시키고, 식이 지방의 산화능력의 제한이 약화되는 경우에는 더욱 비

만과 代謝症候群의 위험인자를 유도하게 된다²²⁾. 일반적으로 총 열량에서 지방이 차지하는 비율이 높아질수록 비만이 증가되며, 비만해지지 않더라도 대사성 증후군의 위험을 높여주는 것으로 보고되고 있다²³⁾. 30%이상의 열량을 지방으로 공급할 경우, rat, mice, dog 등 동물군에서 비만이 유발되는데, 특히 설치류에서 high-fat diet에 의해 insulin resistance의 유도가 잘 이루어 지는 것으로 보고되고 있다²⁴⁾. 매우 낮은 carbohydrate(<20% of energy)와 high-fat diet가 관상동맥질환과 당뇨의 위험을 낮추어 준다는 주장도 있지만, 그러한 식이요법이 insulin resistance와 dyslipidemia에 긍정적인 영향을 준다는 보고는 없다²⁵⁾. Energy balance가 체중 증가에 많은 영향을 미치므로²⁶⁾, energy사용의 제어가 중요한 인자가 된다²⁷⁾. 섭취열량과 관련하여 볼 때, 총 열량을 일정하게 유지하면서 high-fat, low carbohydrate diet를 시행한 경우, 비만해진 동물에서 syndrome X가 유발됨을 관찰할 수 있다²⁸⁾.

본 실험에서는 고지방식이(AIN-76 diet #101772)를 투여한 군에서 체중이 유의하게 증가하였으며 혈중 glucose, SBP, DBP, TG, TC, LDL-C 및 NEFA의 농도, WAT와 BAT의 크기, WAT, BAT 및 liver의 중량 모두 유의하게 증가되었고, HDL-C는 유의하게 감소하였다. 따라서 HFD의 투여를 통하여 obesity가 유발될 뿐 아니라, NIDDM, hypertension, dyslipidemia, adipose tissue의 증식 등 metabolic syndrome의 factor들이 ICR mouse에서 유도되는 것을 알 수 있었다.

여러가지 형태의 비만 가운데 복부비만이 代謝症候群과 가장 강력하게 연관되어 있는 것으로 알려져 있는데, 임상적으로 복부비만은 허리둘레의 증가로 정의한다. 비만은 hypertension, high serum cholesterol, low HDL cholesterol, hyperglycemia에 기여하며 그 자체로 심혈관질환의 위험도를 증가시키고, 비만 감수성이 있는 개체에서 그 영향이 더욱 커지게 된다²⁹⁾.

본 실험에서는 모든 군에서 체중의 증가가 초기에 급격하게 이루어지다가 점차 체중의 증가

속도가 둔화되는 경향을 나타내었고, 특히 가시五加皮藥鍼은 HFD에 의한 체중의 증가를 유의하게 억제하였으며, 체중 및 식이효율의 증가를 dose-dependent하게 억제하는 경향을 보였다. Metformin 경구투여에 비해 식이섭취량을 보다 효율적으로 줄이지는 못하였지만, metformin 경구투여에 비해 식이효율을 보다 효과적으로 억제하는 것으로 나타나 동일한 중량의 식이를 투여하였을 때 가시五加皮藥鍼이 metformin보다 효율적으로 체중의 증가를 억제할 수 있을 것으로 사려된다.

NIDDM과 동반되는 insulin resistance는 동맥경화 및 coronary heart disease의 위험인자로서 대사성 증후군에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다³⁰⁻³¹). Insulin resistance와 동반되는 hyperinsulinemia가 직접적으로 代謝症候群의 위험인자를 악화시킨다는 점에서 비만보다 더 위험한 인자라는 보고도 있다³²). Insulin resistance와 비만은 밀접한 관계를 가지는데, 체내 지방의 조성이 아무리 높더라도 일정수준의 insulin sensitivity가 유지되기는 하지만, 체내 지방비율이 높은 경우 insulin resistance가 증가되는 경향을 나타낸다. 원발성 insulin resistance인 경우라 하더라도 체중이 증가되는 경우 insulin resistance가 증가되며 代謝症候群의 발생도 증가된다. 근육에서 insulin sensitivity가 떨어진 개체에서 plasma NEFA level이 높은 경우, 잉여 NEFA는 간에서 변환되어 지방간과 atherogenic dyslipidemia를 야기하게 된다. 또한 insulin resistance는 다양한 기전을 통해서 혈압을 올리게 된다³³).

본 실험에서는 가시五加皮藥鍼은 HFD로 인한 혈중 glucose, blood insulin의 상승을 모두 유의하게 억제하며, insulin resistance를 개선시켜주는 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 가시五加皮藥鍼으로 식후 혈중 glucose와 insulin level의 상승이 억제되어, metabolic syndrome의 중요한 인자중에 하나인 경구내당능을 개선시키는 것으로 나타났다.

Framingham heart study에 따르면, 연령이 증가되면서 관상동맥질환의 위험도의 예측인자로서 DBP의 중요성이 SBP나 pulse pressure(이

하, PP)보다 더욱 중요하게 작용하게 된다³⁴). Rotterdam study에서는 SBP가 PP에 비해 cardiovascular events 발생에 밀접하게 연관이 있으며, PP가 DBP보다 더욱 밀접하게 연관이 있는 것으로 보고되었다³⁵).

본 실험에서는 가시五加皮藥鍼이 HFD에 의한 SBP, DBP 및 MBP의 상승을 유의하게 억제하였다. 이번 연구에서 HFD를 투여한 경우 특히 DBP의 현저한 상승이 나타났는데, 가시五加皮藥鍼이 DBP의 상승을 정상수준으로 낮추었다. 따라서 가시五加皮藥鍼이 高血壓의 여러지표를 개선하여 cardiovascular events의 risk factor들을 제거하는 효과가 있는 것으로 사려된다.

Lipoprotein metabolism의 경우 다양한 수준에서의 유전적인 영향을 받으며, dyslipidemia를 야기하여 비만과 insulin resistance, 고혈압을 야기한다. 지방조직이 과도한 경우 NEFA, cytokines, PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1, 이하 PAI-1)과 adiponectin에 영향을 주게 되는데, 특히 high plasma NEFA는 근육과 간에 지방의 과부하를 야기하여 직접적으로 insulin sensitivity를 손상시킨다. 비만환자에게서 CRP(C-reactive protein)의 상승은 proinflammatory state를 의미하며, PAI-1의 상승은 prothrombotic state에 기여하게 되며, adiponectin의 감소는 비만한 개체에서 다른 代謝症候群 위험인자를 악화시키게 된다³⁶).

본 실험에서는 가시五加皮藥鍼과 metformin 경구투여에서 각각 HFD에 의한 dyslipidemia를 개선하여 TG, TC, LDL-C, NEFA의 상승을 유의하게 억제하여 정상수준으로 낮추어 주고, HFD에 의해 감소된 HDL-C level을 유의하게 높여주는 것으로 나타났다. 따라서 가시五加皮藥鍼이 lipid profile의 이상을 개선시키는 것을 알 수 있었다. 또한 가시五加皮藥鍼은 WAT와 BAT 및 liver의 중량 증가를 유의하게 억제하고 dose-dependent한 경향을 보였으며, adipose tissue의 세포직경의 증가 역시 유의하게 억제하였다. 따라서 가시五加皮藥鍼이 지방조직의 증식을 억제하는 효과가 있는 것으로 나타났다.

비만한 개체에서의 insulin resistance는

insulin 감수성 조직에서 insulin에 의한 혈중 glucose 이동기능이 저하된 것을 주요 특징으로 한다³⁷⁾. 생리적 조건에서 insulin에 의한 혈당 소비는 세포막에서의 혈당의 이동이 rate-limiting step이 된다. Insulin responsive glucose transporter인 GLUT-4는 골격근, 심장, 지방조직에 발현하며, 혈당의 이동에서 중요한 역할을 수행한다³⁸⁾. 전신적인 insulin stimulated glucose uptake에서 골격근이 가장 중요한 역할을 수행하지만, 지방조직 역시 생체에서 insulin sensitivity를 유지하는데 중요한 역할을 한다. 다만 지방조직에서 insulin resistance는 GLUT-4 protein 양이 감소되는 것이 주요한 기전의 하나인 반면³⁹⁾, 골격근에서는 insulin 수용체에서 GLUT-4 vesicle로의 신호체계의 이상이 insulin resistance의 주요한 기전이 된다⁴⁰⁾. 동물에 고지방식을 투여하여 insulin resistance를 유발하면 GLUT-4 유전자의 발현은 주로 지방세포에서 감소되며⁴¹⁾, 사람의 경우 NIDDM을 가진 환자의 WAT에서는 GLUT-4 protein 및 mRNA 발현이 저하되지만, 골격근에서는 이러한 저하가 관찰되지 않는다⁴²⁾.

본 실험에서는 가시五加皮藥鍼은 흰색지방에서 HFD 투여에 의한 GLUT-4 mRNA 발현의 증가를 억제하였다. HFD 투여로 유도된 hyperglycemia와 insulin sensitivity의 손상에 개체가 adaptation되어 glucose uptake를 촉진시키기 위하여 GLUT-4 발현이 증가되었고, 가시五加皮藥鍼에 의해 비만의 유도가 억제되고 혈중 glucose level이 낮기때문에 GLUT-4의 생체요구량이 감소된 것으로 사려된다. 따라서 가시五加皮藥鍼이 HFD 투여에 의한 insulin resistance를 억제하지만, GLUT-4의 활성화 증가에 의한 것은 아닌 것으로 사려된다.

갈색지방세포는 multilocular-lipid storage cells으로서 non-shivering thermogenesis에서 중요한 기능을 수행한다. 갈색지방세포는 주로 소형 포유류나 사람을 포함한 어린 대형 포유류의 BAT에 분포한다. 갈색지방세포는 mitochondria가 매우 풍부하며 교감신경계의

광범위한 지배를 받는다. 교감신경 말단에서 분비된 noradrenalin는 G-protein-coupled β -adrenergic receptors에 작용하여 uncoupling protein-1(UCP-1)을 활성화시키는 대사의 cascade를 촉발하게 된다. UCP-1은 mitochondria의 내막에서 발견되며, ATP 생산과 관련하여 에너지 생산을 촉진하게 된다. 따라서 갈색지방 조직이 교감신경계에 반응하여 열생산이 이루어지는 과정에서 UCP-1이 중요한 역할을 담당한다. UCP-1의 발현은 한냉 노출, 식사 및 leptin, glucocorticoids와 같은 metabolic hormones에 의해 유도되며, 에너지 균형을 조절해 준다⁴³⁾. UCP-1이 thermogenesis를 통한 에너지 소모 증가의 인자이기 때문에 UCP-1 mRNA의 증가는 지방의 분포와 비만의 조절에서 중요한 역할을 한다⁴⁴⁾. High-fat fed rats의 BAT에서 UCP-1 mRNA 발현은 연령과 식이의 지방함량에 비례하여 증가하게 되며, 부분적으로 지방의 과도한 침착과 비만을 억제하는 역할을 한다⁴⁵⁾.

본 실험에서는 가시五加皮藥鍼은 갈색지방에서 HFD 투여에 의한 UCP-1 mRNA 발현의 증가를 억제하였다. HFD 투여로 비만이 유도되고 갈색지방이 증가하고 에너지 대사가 늘어나서 UCP-1 mRNA의 발현이 증가되었고, 가시五加皮藥鍼에 의해 비만이 억제되고 갈색지방의 증식이 억제되어 UCP-1의 분포도 줄어들게 된 것으로 사려된다.

이상의 결과를 종합하면 腎愈(BL23)에 상응하는 부위의 가시五加皮藥鍼은 HFD로 代謝症候群을 유발시킨 ICR mouse의 체중, 식이효율, 혈중 glucose, insulin농도, insulin resistance, 경구내 당능, 혈압, WAT와 BAT의 크기와 중량의 증가를 감소시키고 혈중 지질을 개선시켜, 代謝症候群의 위험인자의 유발을 억제시킴으로써 代謝症候群에 유의한 개선효과가 있는 것으로 나타났다. 따라서 대사증후군의 예방 및 관리를 위하여 약침에 대한 경혈선택, 제제화 및 임상에 관한 지속적인 연구가 필요한 것으로 사려된다.

V. 結 論

가시五加皮藥鍼이 代謝症候群에 미치는 영향을 알아보기 위하여 ICR mouse에 고지방식이로 비만과 代謝症候群을 유도하면서 腎俞(BL23)에 상응하는 부위에 일정한 방법으로 가시五加皮藥鍼 후 체중, 식이효율, 혈중 glucose, insulin level, insulin resistance, 경구내당능, 혈압, 혈중지질의 변화, 지방조직의 중량과 면적, 조직학적 변화와 GLUT-4 mRNA 및 UCP-1 mRNA의 발현을 관찰하여 유의한 결과를 얻었다.

1. 가시五加皮藥鍼은 체중의 증가와 식이효율의 상승을 억제하였다.
2. 가시五加皮藥鍼은 혈중 glucose, insulin level 및 insulin resistance의 상승을 억제하고, 경구내당능을 개선시켰다.
3. 가시五加皮藥鍼은 혈압의 상승을 억제하였다.
4. 가시五加皮藥鍼은 혈중지질의 이상을 개선시켰다.
5. 가시五加皮藥鍼은 WAT, BAT 및 liver 중량의 증가를 억제하였고, WAT와 BAT의 면적과 직경의 증가를 억제하였다.
6. 가시五加皮藥鍼은 GLUT-4 mRNA 및 UCP-1 mRNA 발현의 증가를 억제하였다.

VI. 參考文獻

1. 백세현. 대사성 증후군. 대한내과학회지. 2003; 65(4):493-496.
2. American College of Cardiology 52nd annual scientific session. Metabolic syndrome strongly linked to MI and stroke. 2003;Abstract 845-6.
3. Lopez-Candales A. Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy. J Med. 2001;32:283-300.

4. Trevisan N, Liu J, Bahsass FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. Am J Epidemiol. 1998;148:958-966.
5. Isomaa B. A major health hazard: The metabolic syndrome. Life Sciences. 2003;73:2395-2411.
6. 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). Final report. Circulation. 2002;106:3143-3421.
7. 董昆山 編著. 現代臨床中藥學. 北京:中國中醫藥出版社. 1998:288-289.
8. 전국한의과대학교수공편저. 본초학. 서울:영림사. 1991:283.
9. 成秦洙. 영지, 五加皮 및 천궁의 열수추출액이 고지방식이에 의한 비만유도 백서의 지방 축적에 미치는 영향. 영남대학교 대학원. 1991.
10. 황완규. 가시五加皮 및 두충 혼합엑기스의 생리활성. Kor J Pharmacol. 1996; 27(1): 65-74.
11. 한용남, 권은경, 한병훈. 인삼과 가시오갈피의 지질과산화억제작용에 관한 비교연구. 생약학회지. 1981;12:26-30.
12. 이경근, 최도영, 강성길. 가시五加皮 약침이 항당뇨 및 신장보호활성에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002;19(2):1-13.
13. 정종운, 이윤호, 강성길. 가시五加皮약침이 당뇨유발억제 및 신장보호활성에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2003;20(3):1-14.
14. 안영기. 경혈학총서. 서울:성보사. 1995:362-363.
15. Shan BE, Yoshita Y et al. Suppressive effect of chinese medicinal herb, Acanthopanax gracilistylus, extract on human lymphocytes in vitro. Clin Exp Immunol. 1999;118:41-48.
16. Tankova T. Current indications for metformin therapy. Rom J Intern Med. 2003;41(3):215-225.

17. Harmel PA, Berger ND. Clinical implications of the metabolic syndrome. 18th International Diabetes Federation Congress. 2003.
18. 박승하, 이원영, 김선우. 한국인 성인에서 인슐린저항성에 따른 代謝症候群 발생의 비교 위험-Adult Treatment Panel III 적용. 대한내과학회지. 2003;64(5):552-560.
19. 박정식, 박현덕, 윤중원, 정찬희, 이원영, 김선우. 도시지역 검진시진자 40,698명에서 NCEP-ATP III 기준에 의한 代謝症候群의 유병율. 대한내과학회지. 2002;63:290-298.
20. 王本祥 編著. 現代中藥藥理學. 天津:天津科學技術出版社. 1997:1222-1227.
21. 전국 한의과대학 침구 경혈학 교실. 침구학 (하). 서울:집문당. 1994:1457.
22. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. Clinical Nutrition. 2004;23:447-456.
23. Grundy MS, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: What is the optimal fat intake?. Am J med. 2002;113(9):25-29.
24. Storlien LH, Pan DA, Kriketos AD, Baur LA. High fat diet induced insulin resistance. Lessons and implications from animal studies. Ann N Y acad Sci. 1993;683:82-90.
25. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: A scientific review. Obes Res. 2001;9(suppl. 1):1-40.
26. Woods CS, Seeley JS, Rushing AP, D'alessio D, Tso P. A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats. J Nutr. 2003;133:1081-1087.
27. Astrup A. The role of dietary fat in the prevention and treatment of obesity. Efficacy and safety of low-fat diets. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(suppl. 1):46-50.
28. Axen VK, Dikeakos A, Sclafani A. High dietary fat promotes syndrome X in nonobese rats. J Nutr. 2003;133:2244-2249.
29. Hill OJ, Melanson LE, Wyatt TH. Dietary fat intake and regulation of energy balance: Implication for obesity. J Nutr. 2000; 130:284-288.
30. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-1607.
31. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged man: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:538-544.
32. Reusch J. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2000; 90(suppl):19G-26G.
33. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol. 2002;40:937-943.
34. Lee JW. Pulse pressure and systolic blood pressure. J Korean Society of Circulation. 2002;32(4):293-298.
35. Mattace-Raso FU, Van Der Cammen TJ, Van Popele NM, Van Der Kuio DA, Schalekamp MA, Hofman A, Breteler MM, Witteman JC. Blood pressure components and cardiovascular events in older adults: the rotterdam study. J Am Geriatr Soc. 2004;52(9):1538-42.
36. Grundy MS, Brewer B, Cleeman IJ, Smith CS, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome-report of the national heart, lung, and blood institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation. 2004; 109:433-438.
37. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded

- definition. *Annu Rev Med.* 1993;44:121-131.
38. Kahn BB, Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes.* 1996;45:1644-1654.
39. Ezaki O, Fukuda N, Itakura H. Role of two types of glucose transporters in enlarged adipocytes from aged obese rats. *Diabetes.* 1990;39:1543-1549.
40. Okamoto M, Kono S, Inoue G, Hayashi T, Kosaki A, Maeda I, Kubota M, Kuzuya M, Imura H. Effects of a high-fat diet on insulin receptor kinase and the glucose transporter in rats. *J. Nutr. Biochem.* 1992;3:241-250.
41. Pedersen O, Kahn CR, Flier JS, Kahn BB. High fat feeding causes insulin resistance and a marked decrease in the expression of glucose transporters (GLUT4) in fat cells of rats. *Endocrinology.* 1991;129:771-777.
42. Garvey WT, Maianu L, Huecksteadt TP, Birnbaum MJ, Molina JM, Ciaraldi TP. Pretranslational suppression of a glucose transporter protein causes insulin resistance in adipocytes from patients with none-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *J. Clin. Invest.* 1991;81:1072-1081.
43. Sell H, Deshaies Y, Richard D. The brown adipocyte: update on its metabolic role. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2004;36:2098-2104.
44. Kang SA, Hong KH, Kim SH, Jang KH, Kim CH, Choue RW. Effects of dietary levan on adiposity, serum leptin and UCP expression in obese rats fed high fat diet. *J. of Korean Nutrition Society.* 2002;35(9):903-911.
45. Hong KH, Kang SA, Kim SH, Choue RW. Effects of high fat diet on serum leptin and insulin level and brown adipose tissue UCP 1 Expression in rats. *J. of Korean Nutrition Society.* 2001;34(8):865-871.