

원 저

## 반하가 비만 쥐의 혈중지질 및 골격근 내의 지방산 대사에 미치는 영향

윤상구, 김호준, 이명중  
동국대학교 한의과대학 한방재활의학과교실

### **Effects of *Pinelliae Rhizoma* on Obese Zucker Rats' Blood Serum Lipids and Skeletal Muscles Fatty Acid Metabolism**

Sang-Gu Yun, Ho-Jun Kim, Myeong-Jong Lee

Dept. of Oriental Rehabilitation Medicine, College of Oriental Medicine,  
Dongguk University

**Objectives** : This study was performed to investigate the effects of *Pinelliae rhizoma* on blood serum lipids and skeletal muscle fatty acid metabolism of obese Zucker rats.

**Methods** : Experimental groups were divided into normal Zucker rats (lean control; non-treated), obese Zucker rats (fat control; non-treated) and *Pinelliae rhizoma* oral feeding obese Zucker rats (fat control; treated) for 6 separate experiments. *Pinelliae rhizoma* was investigated for effects on total body weight, serum glucose content, total cholesterol and triglyceride content, free fatty acid content, PPARalpha, CS and beta-HAD.

**Results** : 1. Triglycerides in blood serum showed a greater decrease in the *Pinelliae rhizoma* oral feeding group than the overweight control group.

2. PPARa showed a significant increase in the *Pinelliae rhizoma* oral feeding group over the overweight control group in skeletal muscles of SOL and EDL: as for protein FABPc, the *Pinelliae rhizoma* oral feeding group saw a greater significant increase than the overweight control group in the skeletal muscles of SOL.

3. CS activity showed a greater increase for the *Pinelliae rhizoma* oral feeding group than the overweight control group in EDL

**Conclusions** : As the experiment's results show, *Pinelliae rhizoma* effectively decreased the weight and triglycerides of the obese mouse, and somewhat affects the fat oxidation in the skeletal muscles.

**Key Words**: *Pinelliae rhizoma*, fatty acid metabolism, obese Zucker rats, PPARalpha, citrate synthase, beta-HAD.

## 서 론

과체중과 비만의 유병률은 서구화된 선진국에서 전염병처럼 증가하는 중이고, 개발도상국에서도 역시 증가하고 있다. 비만의 유병률은 앞으로 수년 동안 증가할 것이다. 지금까지 어떤 역학 연구에서도 비만의 증가 속도가 둔화되고 있다는 신호를 발견하지 못하였다. 지난 수십 년간 비만은 매우 증가하여 진정한 유행병으로서 의료인과 대

· 접수 : 2006년 4월 12일 · 논문심사 : 2006년 4월 15일  
· 채택 : 2006년 6월 5일  
· 교신저자 : 이명중, 경기도 고양시 일산동구 식사동 814,  
동국대학교 일산한방병원 한방재활의학과  
(Tel: 031-961-9099, Fax: 031-961-9009,  
E-mail: chirodoc@unitel.co.kr)

중들이 모두 직면해야 하는 보건의료의 위기가 되었다<sup>1)</sup>.

2001년 국민영양조사 자료를 보면 우리나라에서 과체중(체질량지수 25.0~29.9kg/m<sup>2</sup>)의 유병률은 여성보다 남성에서 높았으나 체질량지수 30.0kg/m<sup>2</sup> 이상인 사람은 남성보다 여성에서 더 많았다. 우리나라 인구집단의 비만 유병률은 연령이 증가함에 따라 증가하다가 60대 이후에는 감소한다. 남성의 과체중 및 비만은 40대에서 정점을 이루지만, 여성은 60대까지 계속 증가하다가 70대가 되면서 감소한다<sup>2,3)</sup>.

비만이란 음식물로 섭취한 칼로리가 신체활동으로 소모된 칼로리보다 많아서 체지방이 과도하게 축적된 상태로<sup>4,5)</sup> 우울증 등의 정신 병리적 현상, 심미적 자아관의 훼손뿐만 아니라 당뇨병, 고지혈증, 고혈압, 관상동맥질환 등과 밀접한 관련이 있기 때문에 사회적인 문제로 대두되고 있으며<sup>6)</sup> 이러한 성인병의 예방 및 치료를 위해 비만을 효과적으로 관리하는 것이 중요하다<sup>7)</sup>.

한의학에서는 비만의 원인을 濕痰과 氣虛로 인식하였고 그 관련 장기는 脾, 肺, 腎 3臟으로 이중 脾胃는 虛實 모두가 비만의 원인이 될 수 있다고 보아 脾虛濁阻, 胃熱濕阻, 肝氣鬱結, 氣滯血瘀, 痰濁中阻, 脾腎兩虛 등으로 변증하여 치료하였다<sup>8)</sup>.

衛氣의 肥腠理 작용에 의해 肥人, 膏人, 肉人의 구분이 생기고 肥, 膏, 肉의 형태적 구분으로 人身의 肥瘦大小와 氣血多少를 구분한다<sup>8)</sup>.

반하(Pinelliae Rhizoma)는 性味가 辛溫하여 能走能散하여 和胃健脾 除濕化痰 發表開鬱 下逆氣 止煩嘔 發聲音 救暴卒하는 효능이 있다. 또한 能行水氣하여 潤腎燥 利二便하는 효능<sup>9,10)</sup>이 있는데 이는 반하로 몸 안의 水氣 즉 痰飲을 조절하여 밖으로 배출하는 효능이 있음을 말하는 것이다. 지금까지의 연구결과를 살펴보면 半夏白朮天麻湯<sup>11)</sup>이나 半夏厚朴湯<sup>12)</sup>과 같이 반하가 君藥으로 들어간 처방에 대한 연구들은 많이 보고되었다. 반면에 반하 단일 약재로는 부인과적 질환 연구<sup>7,13)</sup>에

많이 연구되었으나 반하와 비만의 관계에 대한 보고는 아직 없는 실정이다.

골격근 내에서의 지방산 산화는 지방산의 세포 내 운반과 β-산화로 이루어 지는데 지방산 산화의 증대는 곧 세포막의 지방산 운반 단백질인 fatty acid binding protein (FABP), fatty acid translocase (FAT), carnitine palmitoxyl transferase (CPT-1)의 발현과 β-산화 과정의 주요소인 β-hydroxyl acetyl dehydrogenase(β-HAD)활성에 영향을 받는다. 또한 세포의 지방산 섭취와 산화에 필요한 유전자 전사의 주된 조절 요인인 Peroxisome proliferator activated receptor(PPAR)α는 미토콘드리아에서 β-산화를 위해 핵에서 유전자 코드를 조절하기 위해 활성화된다<sup>14,15)</sup>.

최근 들어 지방산대사의 활성화를 조절하는 세포내 기전들을 밝히려는 연구들이 많이 이루어지고 있으며 특히 세포내 신호전달 체계와 관련된 분자 생물학적 접근이 시도되고 있는 상황이다<sup>16)</sup>.

이에 저자는 비만 쥐(Zucker fat rat)를 대상으로 한 반하 투여가 비만 쥐의 체중 및 혈중 glucose, 혈중지질인 total cholesterol, triglyceride, free fatty acid (FFA)의 농도에 미치는 영향과 골격근에서의 지방산 대사 중 지방을 조절하는 단백질 PPARα와 흡수된 지방산을 재합성의 장소로 운송하는 역할을 하는 FABP에 미치는 영향 그리고 유산소 에너지대사 체계의 지표가 되는 CS activity와 지방산화의 지표가 되는 β-HAD activity의 활성도를 검토하여 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 약재

실험에서 사용한 반하(Pinelliae Rhizoma 이하 PR)는 동국대학교 강남한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였다.

## 2) 실험동물

실험동물은 5주령 된 수컷 정상 Zucker (Zucker-lean) rat 6마리와 비만 Zucker (Zucker-fa) rat (fa/fa) 12마리를 Harlan Co. (Indianapolis, USA)로부터 공급 받아 고형사료(삼양유지, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 14일간 실험실 환경에 적응시켜 사용하였다. 실험동물의 사육은 12시간 간격으로 명암과 실내온도는 20°C-22°C, 습도는 55-60%로 유지되는 실험동물 사육장에서 사육하였다.

## 2. 방법

### 1) 실험동물의 분류

집단 구분은 정상군 (non treated; N), 유전성 비만 zucker rat 대조군 (obese control; non treated; OC), 유전성 비만 zucker rat 반하 투여군 (obese medication; OM)으로 구분하였다.

### 2) 검액의 제조 및 투여

반하(*Pinelliae Rhizoma*) 약재 300g을 등근 플라스크에 넣고 증류수 2,000ml를 가하여 가열-추출을 2회하고 추출액을 여과지로 여과하였다. 이들을 rotary evaporator로 감압 농축한 다음 동결 건조하여 건조분말 20.2g을 얻었다. 6주에 걸쳐 1일 1회 일정한 시간 (오후 7시)에 매회 2ml (300mg/kg)씩 경구투여 하였고 비투여군에는 멸균수를 투여하였다.

### 3) 분석 방법

#### (1) 체중 측정

체중은 실험 개시 후 6주까지 매주 2회 전자저울(CAS, 한국)로 중량을 측정하였다.

#### (2) 혈청의 생화학적 분석

마지막 처치 후 금식시키고 12시간이 지난 각군의 실험동물을 ether 마취하에 대퇴동맥에서 혈액을 채취하였다. 혈액을 EDTA 처리된 튜브에 담아 3,000rpm에서 15분간 원심분리하여 혈액을 분리하였다.

분리된 혈청은 생화학 자동분석기인 COBAS MIRA plus (ROCHE, USA)를 이용하여 total

cholesterol, triglyceride를 분석하였고 free fatty acid는 Wako사 (JAPAN)의 NEFA C-test kit를 이용하여 분석하였다.

### (3) 골격근 적출

6주간 약제섭취를 한 후 pentobarbital (60mg/kg)을 복강내 주입시켜 마취시킨 후 양쪽 하퇴에서 가자미근 (soleus, SOL)과 장지신근 (extensor digitorum longus, EDL)을 각각 분리하였다. 각 조직 western blot를 위해 sample(0.5g)의 부피 10배 정도의 homogenizing buffer [25mM Tris/Hcl pH6.8 5mM EGTA, 50mM NaF, 1mM sodium vanadate, 10% glycerol, 1% SDS, 1mM PMSF, protease inhibitor]와 함께 얼음에 넣고 균질화 (homogenizer, PYREX Corning, USA)시킨 후 15,000rpm으로 4°C에서 20분간 원심분리(microcentrifuge VS-15000CF, Vision Scientific Co. Ltd)시켜 상층을 분리해 내었다. 총 단백질량은 BSA (bovine serum albumin, 570nm)를 이용하여 Bradford<sup>17)</sup>의 방법으로 정량하였다.

### (4) SDS-PAGE (전기 영동)

12-15% separating gel(30% acrylamide: bisacrylamide, 1.5M tris pH 8.8, 10% SDS, TEMED, 10% ammonium persulfate)과 5% stacking gel(30% acrylamide: bisacrylamide, 1M tris pH 6.8, 10% SDS, TEMED, 10% ammonium persulfate)을 만들어 사용하였다.

각 골격근 조직을 균질화하여 얻어진 단백질 상층은 SDS loading buffer(60mM tris pH 6.8, 100mM DTT, 10% glycerol, 2% SDS, 14.4 mM 2-mercaptoethanol, 0.1% Bromophenol Blue)를 잘 혼합한 후 100°C에서 10분간 끓여 단백질을 변성시킨 후 식혀서 다시 15,000rpm으로 20분간, 4°C에서 원심분리 하였다. Standard marker (SDS-PAGE Molecular Weight Standards, BioRad)와 함께 각 sample을 Mini-Protein III (Bio-Rad)에 준비된 stacking gel well에 같은 total protein content(250 µg)가 되도록 분주하고 100 volt에서 2시간 정도 sample이 바닥에 닿을 때까지 전기영동 하였다.

(5) western blot analysis

Transfer buffer (190 mM glycine, 50 mM Tris-base, 0.05 % SDS, 20 % methanol)에 적신 Whatman 3M paper, ECL nitrocellulose membrane (Amersham life science)과 함께 전기영동 한 gel을 차례로 겹쳐 Mini trans-blot module (Bio Rad)에 장치한 후 100 volt로 2시간 전사하였다.

Membrane으로 증착이 끝나면 rocker platform 위에서 1시간 동안 membrane을 5% skim milk 용액 (in TNT: 10mM Tris-base pH 8.0, 150mM NaCl, 0.05% Tween-20)으로 blocking시킨 후, 1차 항체(FABPc, PPARalpha)와 2차 항체를 차례로 shaking 시키며 반응시켰다. TNT 용액으로 2차 항체를 헹구낸 후 membrane에 ECL Chemiluminescent reagent (Amersham Pharmacia Biotech)를 반응시키고 X-ray film에 감광시킨 후 현상하였다.

얻어진 membrane을 scanner를 이용하여 scan한 후 이미지 분석 프로그램(ImageMaster ver. 3.0, Biotech Pharmacia)을 통해 단백질량을 산출하였다.

(6) 효소활성도

10mg의 조직을 잘라낸 후 100배 부피의 완충용액 (0.175M KCl; 2mM EDTA)을 넣고 얼음위에서 균질화 시켰다. 균질액을 액화질소에 담겨 냉각시키고 다시 37°C에서 해동시키는 과정을 세 번 반복한 후 원심분리하여 깨끗한 상층을 얻어 효소활성도 (CS activity,  $\beta$ -HAD activity) 측정에 이용하였다.

① citrate synthase (CS) activity

citrate synthase 활성도의 측정은 CoASH가 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoate (DTNB)와의 반응을 통해 생성되는 색의 변화를 Spectrophotometer (412nm)를 이용해 관찰함으로써 얻어졌다. 활성도는 arbitrary units이라는 단위를 사용해서 표현되는데, 밀리몰 소멸계수(millimolar extinction coefficient)는 13.6을 사용하였다.

②  $\beta$ -Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase ( $\beta$ -HAD)

activity

$\beta$ -HAD는 4탄소 acetoacetyl-CoA를 4탄소  $\beta$ -hydroxy compound로 전환을 촉매하는 효소이다.  $\beta$ -HAD의 활성도는 spectrophotometer (340nm)를 이용해 NADH의 흡광도를 관찰함으로써 얻어졌다. 기질로 S-acetoacetyl-CoA를 사용하였고, 밀리몰 소멸계수 (millimolar extinction coefficient)는 6.22를 사용하였다.

3. 자료처리

실험 결과 얻어진 모든 자료는 평균(mean) $\pm$ 표준편차(SD)로 나타내었다. 정상군, 비만대조군, 반하투여군의 실험결과를 SPSS통계 package version 11.0 의 one-way ANOVA를 실시하여 비교분석하였다. p<0.05인 경우 통계적 유의성을 인정하였고 필요한 경우 Bonferroni 사후검정을 실시하였다.

결 과

1. 체중의 변화

실험 전 Zucker rat의 체중은 N (normal)군은 224.17 $\pm$ 19.82g, OC (obese control)군은 264.33 $\pm$ 26.86g, OM(obese medication)군은 266.00 $\pm$ 24.34g으로 N군을 제외한 OC군, OM군은 모두 비슷한 체중을 보였다.

6주령인 Zucker rat의 체중은 N군은 361.67 $\pm$ 45.06g, OC군은 503.00 $\pm$ 20.41g, OM군은 485.00 $\pm$ 29.19g으로 OM군은 OC군에 비해 체중이 다소 줄어든 경향을 보였다(Table 1).

2. 혈중 지질 함량 변화

혈중 glucose는 OC군은 203.80 $\pm$ 19.46mg/dL, OM군은 185.20 $\pm$ 14.02mg/dL으로 다소 낮추었고 혈중 Cholesterol 및 유리지방산의 농도는 OC군은 각각 146.00 $\pm$ 8.75mg/dL, 0.542 $\pm$ 0.113 mmol/L, OM군은 146.80 $\pm$ 5.02mg/dL, 0.541 $\pm$ 0.125mmol/L으로 유의한 차이가 없었다. 혈중 TG 농도는 OM

**Table 1.** The Effect of *Pinelliae Rhizoma*(PR) on Body Weight.

|    | Body weight (g) |               |
|----|-----------------|---------------|
|    | before          | 6 weeks later |
| N  | 224.17±19.82    | 361.67±45.06  |
| OC | 264.33±26.86    | 503.00±20.41  |
| OM | 266.00±24.34    | 485.00±29.19  |

Values represent mean±standard deviation

N: normal lean

OC: obese control

OM: obese medication

**Table 2.** The Variation of Lipid Profile Levels in Blood

|                     | N            | OC           | OM            |
|---------------------|--------------|--------------|---------------|
| Glucose (mg/dL)     | 154.00±5.51  | 203.80±19.46 | 185.20±14.02  |
| Cholesterol (mg/dL) | 90.00±8.89   | 146.00±8.75  | 146.80±5.02   |
| TG(mg/dL)           | 137.50±12.49 | 583.60±63.31 | 440.20±51.41* |
| FFA(mmol/L)         | 0.234±0.025  | 0.542±0.113  | 0.541±0.125   |

Values represent mean±standard deviation

\* p<0.01: OM compared with OC

p from ANOVA analysis

N: normal lean

OC: obese control

OM: obese medication

군은 440.20±51.41mg/dL로 583.60±63.31mg/dL의 OC군에 비해 유의성 (p<0.01)있게 감소하였다 (table 2).

3. 골격근 내의 FABPc, PPAR $\alpha$  단백질량 변화  
골격근 내의 단백질 PPAR- $\alpha$ , FABPc의 변화를 측정된 결과, PPAR- $\alpha$ 은 SOL에서 OC군은 3.64±0.31로 N군의 5.15±0.96보다 유의한(p<0.05) 감소가 있었으나, OM군은 SOL, EDL에서 5.62±0.64, 2.92±0.52를 나타내어 OC군보다 유의한(p<0.01) 증가를 보였다. FABPc의 경우 OM군은 SOL의 골격근에서 11.40±1.33을 나타내어 OC군의 5.39±0.65보다 유의한(p<0.001) 증가를 보였다(Table 3).

4. 골격근 내에서의 지방 관련 효소농도의 변화  
OC군에서 N군에 비해 지근인 SOL과 속근인

EDL 모두에서 CS activity,  $\beta$ -HAD activity,  $\beta$ -HAD /CS가 높아진 소견을 보였고, 특히 속근인 EDL에서 유의한(p<0.001) 증가가 있었다. OM군에서는 OC군에서보다 CS activity,  $\beta$ -HAD activity 모두 상승한 것으로 나타났으며 EDL에서의 CS activity에서 통계적으로 유의한(p<0.01) 상승이 있었다(Table 4).

## 고 찰

비만증은 Type II 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 등과 연관성이 있는 것으로 알려져 있는데<sup>18)</sup> 체중이 20% 정도 증가하면 고혈압의 발생 빈도는 5-6배 증가하며, 고지혈증은 2.1배, 당뇨병은 3.8배가량 발생 빈도가 증가한다. 그 외에도 관상동맥질환, 관절염, 통풍, 담석증, 호흡기 계통의 이상, 유방암 우울증 등의 발생 빈도 역시 증가 한다<sup>19,20)</sup>.

서양의학에서 비만의 원인은 크게 유전학설, 지방세포설(fat cell theory), set point theory 등으로 설명되지만, 여러 학설에도 불구하고 아직까지도 명확하게 밝혀지고 있지 않다<sup>21)</sup>. 비만이 되는 직접적 기전은 에너지 섭취가 소비보다 많기 때문인데<sup>22)</sup>, 과잉 에너지로 인한 고 인슐린혈증, 지방세포 증식, 유전, 과식, 잘못된 식사습관, 운동부족, 열 생산 기능이상 등의 대사이상으로 지방 조직에 축적되어 비만이라는 결과에 이르게 된다<sup>4,19)</sup>. 임상학적인 측면에서 비만을 유발시키는 원인을 내적 요인과 외적 요인으로 나누어 보면, 내적 요인에는 유전적 요인, 갑상선기능 저하증이나 쿠싱 증후군 등의 일부 내분비질환에 의한 호르몬 요인 등이 있고, 외적 요인에는 사회 문화적 요소나 식생활 유형 등의 환경적 요인, 스트레스 등의 심리적 요인, steroid제 등의 약물 남용 등이 있다<sup>25)</sup>.

비만에 대한 생리적 기전은 衛氣의 肥腠理 작용에 의해 지방의 대사를 衛氣가 담당한다고 볼 수 있는데 이는 飮水, 飮食 등으로 脾胃에 濕痰이 생기고 이 濕痰이 氣의 升降작용을 방해하여 降濁이 안되고 오래되면 衛氣가 虛해져 發汗이 되지 않아서 內氣와 外氣의 교환이 원활히 이루어지지 않아서 비만하게 되었다는 것을 의미한다<sup>8)</sup>.

반하(Pinelliae rhizoma)는 性味가 辛溫하여 能走能散하여 和胃健脾 除濕化痰 發表開鬱 下逆氣 止煩嘔 發聲音 救暴卒하는 효능이 있다. 또한 能行水氣하여 潤腎燥 利二便하는 효능<sup>9)</sup>이 있는데 이는 반하로 몸 안의 水氣 즉 痰飲을 조절하여 밖으로 배출하는 것으로 이해할 수 있다.

반하의 성분은 괴경의 겉껍질에 아린 맛이 나는 homogentistic acid가 들어 있으며 수산칼슘의 침정이 들어있는 점액세포가 있어 구강점막이나 인후부위를 강하게 자극한다. 이 밖에도 피부자극 물질인 protoaemonin과 비슷한 alkaloid, 거담작용을 하는 saponin, 자극성의 alcohol류, 소량의 지방, 전분, 점액질 nicotin, amino acid, β-sitosterol, phytosterol 등의 성분이 있다. 반하는 중추신경마비와 말초성 운동을 마비시켜 사지마비를 일으킬 수 있으며 점막에 강렬한 자극을 주어 구강과 인후에 종창동통을 유발하며 流涎, 痙攣, 呼吸困難, 咽乾, 舌麻, 咽喉刺戟, 舌腫脹, 失音의 부작용이 있다<sup>10,23)</sup>. 그러나 반하와 비만의 관계 또는 지질 대사에 미치는 영향에 대한 보고는 아직 없는 실정이다.

저자는 비만 쥐(Zucker fat rat)를 대상으로 반하투여가 체중 및 혈중 glucose, 혈중지질인 total

Table 3. The Variation of FABPc, PPAR Proteins in Skeletal Muscles

|        | Muscle | N          | OC                     | OM                      |
|--------|--------|------------|------------------------|-------------------------|
| FABPc  | SOL    | 8.13±1.69  | 5.39±0.65 <sup>†</sup> | 11.40±1.33 <sup>‡</sup> |
|        | EDL    | 10.88±1.13 | 10.46±1.74             | 11.86±1.39              |
| PPAR-α | SOL    | 5.15±0.96  | 3.64±0.31 <sup>†</sup> | 5.62±0.64 <sup>*</sup>  |
|        | EDL    | 1.85±0.14  | 1.67±0.18              | 2.92±0.52 <sup>*</sup>  |

Values represent mean±standard deviation

†: p<0.05; OC compared with N

\*: p<0.01; OM compared with OC

‡: p<0.001; OM compared with OC

p from ANOVA analysis

N: normal lean

OC: obese control

OM: obese medication

SOL: soleus muscle

EDL: extensor digitorum longus muscle

**Table 4.** The Variation of Fat-related Enzymes in Skeletal Muscles

|                       | Muscle | N          | OC                      | OM                      |
|-----------------------|--------|------------|-------------------------|-------------------------|
| Citrate Synthase (CS) | SOL    | 28.17±3.36 | 30.20±5.70              | 35.12±3.18              |
|                       | EDL    | 31.30±0.50 | 36.60±2.17 <sup>‡</sup> | 49.26±9.30 <sup>*</sup> |
| β-HAD                 | SOL    | 5.75±0.80  | 6.52±1.49               | 7.54±0.38               |
|                       | EDL    | 3.58±0.17  | 5.50±0.62 <sup>‡</sup>  | 5.82±0.13               |
| β-HAD/CS              | SOL    | 0.21±0.03  | 0.22±0.03               | 0.22±0.01               |
|                       | EDL    | 0.11±0.01  | 0.15±0.01 <sup>‡</sup>  | 0.12±0.02 <sup>‡</sup>  |

Values represent mean±standard deviation  
 \*: p<0.01; OM compared with OC  
 †: p<0.05; OM compared with OC  
 ‡: p<0.001; OC compared with N  
 p from ANOVA analysis  
 N: normal lean  
 OC: obese control  
 OM: obese medication  
 SOL: soleus muscle  
 EDL: extensor digitorum longus muscle

cholesterol, triglyceride, FFA의 농도에 미치는 영향과 골격근의 지방산 대사에 있어 lipid 및 lipoprotein 대사의 조절자인 PPARα, 흡수된 지방산을 재합성의 장소로 운송하는 역할을 하는 FABP에 미치는 영향 그리고 유산소 에너지대사 체계의 지표가 되는 CS activity와 지방산화의 지표가 되는 β-HAD activity의 활성도를 검토하여 다음과 같은 유의한 결과를 얻었다.

먼저 반하와 체중과의 관계에 있어 실험 전 zucker rat의 체중은 N (normal)군은 224.17±19.82g, OC (obese control)군은 264.33±26.86g, OM (obese medication)군은 266.00±24.34g으로 N군을 제외한 OC군, OM군은 모두 비슷한 체중을 보였다.

6주령인 zucker rat의 체중은 N군은 361.67±45.06g, OC군은 503.00±20.41g, OM군은 485.00±29.19g으로 OM군은 OC군에 비해 통계적 유의성은 없지만 체중이 다소 줄어드는 경향을 보였다(table 1).

Glucose는 생체의 에너지원으로서 가장 중요한 물질이며 그 농도는 장관으로부터의 당의 흡수, 간에서의 당의 신생과 glycogen의 합성, 분해, 말초조직의 당 이용, 신으로부터의 배설 등이 여러

인자에 의해 좌우되며 그 조절에는 자율신경과 각종 호르몬이 밀접하게 관계되어 있다. 고혈당은 당뇨병에 의해서 발생되며 기질적 원인으로는 Langerhans섬의 황폐, 만성 간질환, 내분비질환, 중추신경계질환(뇌압항진)이 있으며 비만, 심근경색에서도 올 수 있다. 고 인슐린혈증은 비만형 당뇨병, 비만증, 2차성 당뇨병의 일부, 저혈당증의 일부, 임신, 감염증, 근질환의 일부 등에서 발생된다<sup>24)</sup>. 비만한 사람은 정상인에 비해 혈중 인슐린 농도가 높은 경우가 많으며 인슐린 저항성이 증가하여 인슐린이 충분하여도 혈당 강하 작용이 저하된다. 그리고 지질대사 장애가 동반되는 경우가 많다<sup>19)</sup>.

본 실험에서 혈중 glucose 함량은 N군은 154.00±5.51mg/dL이고 OC군은 203.80±19.46mg/dL OM군은 185.20±14.02mg/dL으로 OC군에 비해 OM군에서 다소 낮추었다(table 2).

생체 내 cholesterol은 세포막, 세포의 미세입자막, 수초 등의 구성성분을 이루고 있는 중요한 물질이며, 체내에서의 총량은 체중의 0.2% 정도이다. 혈중의 cholesterol 농도는 주로 간 및 장관에서의

cholesterol의 생성, 흡수, 이화에 관계하는 제 인자에 의해 좌우되어 total cholesterol 함량 측정은 체내 지질대사 이상의 지표로서 중요하다<sup>24)</sup>. 또한 비만지수가 높으면 total cholesterol 함량은 증가하는 것으로 밝혀져 있어 혈청 중 total cholesterol 함량은 비만증에서 유의한 의미를 지니고 있다<sup>25)</sup>.

본 실험에서 혈중 cholesterol 함량은 N군은  $90.00 \pm 8.89 \text{mg/dL}$ , OC군은  $146.00 \pm 8.75 \text{mg/dL}$ , OM군은  $146.80 \pm 5.02 \text{mg/dL}$ 으로 유의한 차이가 없었는데(table 2), 이는 6주간의 반하 투여가 혈중의 cholesterol을 감소시키는데 유의한 효과를 일으키지 못하는 것을 의미한다.

신체내의 지방을 구성하고 있는 total cholesterol과 triglycerid는 소장에서 소화되고 점막상피세포에서 재합성되어 림프관으로 들어가서 흉관을 통해 순환혈로 들어가는데 대부분의 지질은 apoprotein과 지질단백복합체를 형성 한다<sup>26)</sup>. Triglyceride는 전신의 각종 지방조직의 주성분으로 생체의 에너지 저장에 관여하고 있다. 혈중 triglyceride의 유래에는 외인성(식사성)과 내인성(체내합성)이 있고, 고지방식, 고칼로리식, 고당질식, 비만증, 지방간 등에서 증가하는 경향을 보이며, triglyceride의 측정은 지질대사 이상의 해명에 매우 중요한 지침이 된다<sup>6)</sup>. Triglyceride는 glycerin에 3분자의 지방산이 ester와 결합한 것이다. 비만지수가 높으면 혈청 중 Triglyceride 함량은 증가하는 것으로 밝혀져 있어 혈청 중 Triglyceride 변화는 비만증의 유무를 판단할 수 있는 근거가 될 수 있다<sup>25)</sup>.

본 실험에서 혈중 Triglyceride는 N군은  $137.50 \pm 12.49 \text{mg/dL}$ , OC군은  $583.60 \pm 63.31 \text{mg/dL}$ 이고, OM군은  $440.20 \pm 51.41 \text{mg/dL}$ 으로 OM군에서 OC군에 비해 매우 유의성 ( $p < 0.01$ )있게 감소가 있었다(Table 2). 이는 반하가 지질 대사 개선에 매우 유의하게 사용될 수 있다는 것을 의미하며, 고지혈증을 완화시키는 효과가 있는 것으로 이해할 수 있다.

혈청 중 free fatty acid (FFA)는 총 지방산의 4%로 미량이나 대사활성이 높고 혈중으로 방류되어

심근 및 기타조직에 에너지원으로 이용되고 나머지는 간으로 유입되어 triglyceride로 변환하여 혈중으로 방류되며 다시 지방조직으로 축적되고 그 농도는 지방조직의 지질대사와 당대사를 반영하여 당뇨병, 갑상선 기능 저하증, 말단비대증, 쿠싱증후군, 비만증, 중증 간질환 등에서 농도가 증가한다<sup>27)</sup>.

근육은 안정 시 FFA를 주 에너지원으로 사용하지만 운동이 시작되면 우선 수분동안은 근육에 저장되어 있는 glycogen이 소모되고 다음에는 혈중의 포도당과 FFA를 사용되며 운동시간이 30분 이상 길어지면 에너지원으로 FFA가 차지하는 비율이 점차 높아지게 되어 지방조직에서의 지방분해가 증가하면서 FFA가 혈중으로 동원되고 혈중의 FFA가 주 에너지원이 된다<sup>28-30)</sup>.

FFA 함량에 있어서는 N군은  $0.234 \pm 0.025 \text{mmol/L}$ , OC군은  $0.542 \pm 0.113 \text{mmol/L}$ , OM군은  $0.541 \pm 0.125 \text{mmol/L}$ 으로 유의성 있는 변화가 없었다(table 2).

지방산은 심근, 골격근, 신장과 간의 중요한 에너지 원천이며, 지방산의 산화는 주로 mitochondria에서 일어나지만 peroxisome에서도 장쇄지방산과 분지지방산의 산화가 일어난다. 지방산이 세포내로 들어가면 fat acetyl CoA로 전환되며 지방산 산화는 카르복시말단에서 acetyl CoA를 제거하는 과정이다. C26이상의 장쇄지방산은 먼저 peroxisome에서 산화되며 C8의 길이가 되면 mitochondria에서 산화된다. 지방산의  $\beta$ 산화 반응에서 화학적 경로는 peroxisome과 mitochondria에서 동일하나 산화 반응을 일으키는 효소는 각각 별도의 유전자에 의해 지배 된다<sup>31)</sup>.

골격근은 체내 조직의 40%정도를 구성하며 당대사 및 지방대사 항상성 유지에 주요한 역할을 담당하고 있는 조직으로 당뇨병 및 여러 대사 질환의 병태 생리와 밀접한 관련이 있다고 알려지면서 골격근의 지방대사에 관한 연구가 활발히 진행 중이다<sup>32,33)</sup>.

Peroxisome proliferator activated receptor (이하 PPAR)는 핵에 존재하는 호르몬 수용체의 한



종류로서 분화와 지질대사에 관련된 많은 유전자를 조절하는 transcription factor이다. PPAR에는  $\alpha$ ,  $\beta$ (또는  $\delta$ , NUC-1) 그리고  $\gamma$ 의 세 종류가 있으며 이들은 서로 다른 유전자에 의해 발현되고 다른 조직에서 생성되어 독특한 생물학적 기능을 가진다. PPAR $\alpha$ 는 간과 같은 지방산의 물질대사가 활발히 일어나는 조직에서 많이 발현되며 이외에도 신장, 심장, 근육 등 다양한 조직에서 발견된다<sup>34,35</sup>).

PPAR $\alpha$ 에 대한 본격적인 연구는 고지혈증 치료제인 fibrate류의 약물들이 PPAR $\alpha$  activator로 작용한다는 사실이 밝혀짐으로써 크게 증대되었다. Fibrate는 관상동맥심장병의 위험인자인 triglyceride (TG)의 혈중 농도를 낮추고 사람의 경우 high density lipoprotein(HDL)의 농도를 높이는 효과적인 약물로서<sup>34</sup> 분자수준에서는 lipoprotein과 지방산 대사에 관여하는 유전자를 조절하는 PPAR $\alpha$  activator로 작용 한다<sup>35</sup>).

PPAR $\alpha$  activator인 fibrate가 고지혈증 치료제로서 효과를 나타냄으로써 PPAR $\alpha$ 가 lipid 및 lipoprotein 대사의 조절자로 밝혀졌고 이러한 능력 때문에 비만과 PPAR $\alpha$ 와의 관계를 규명하려는 연구가 이루어지고 있지만 초기단계이며 그 기능과 작용기전이 명확히 규명되지 않은 상태이다<sup>36</sup>). Costet<sup>37</sup> 등은 PPAR $\alpha$ 결핍 마우스는 더 이상 mitochondria와 peroxisome에서의 지방산 산화에 관여하는 유전자의 발현을 유도시키지 않았으며 시간이 지남에 따라 혈청 속 자유 지방산, triglyceride와 cholesterol이 축적되고 비만이 발생 되었다고 보고하였다.

먼저 혈중의 PPAR $\alpha$ 는 SOL에서 OC군은  $3.64 \pm 0.31$ 로 N군의  $5.15 \pm 0.96$ 보다 유의한( $p < 0.01$ ) 감소가 있었으나, OM군은 SOL의 골격근에서  $5.62 \pm 0.64$ 로 OC군보다 유의한( $p < 0.01$ ) 증가를 보였고 EDL의 골격근에서 OC군은  $1.67 \pm 0.18$ 로 N군의  $1.85 \pm 0.14$ 보다 약간의 감소가 있었으나, OM군은  $2.92 \pm 0.52$ 를 나타내어 OC군보다 유의한( $p < 0.01$ ) 증가를 보

였다(Table 3). 이는 반하가 PPAR $\alpha$ 의 activator로 작용함으로써 지방산 산화에 관여하는 유전자의 발현을 촉진시키며 지방산 대사를 개선하는 유의한 작용을 하고 있음을 알 수 있다.

그동안의 연구에 의하면 트레이닝이 골격근에서 지방산 대사능력의 향상과 함께 PPAR $\alpha$  발현을 증가 시킨다<sup>38</sup>)고 하였고 또 트레이닝이 골격근에서 PPAR $\alpha$ 의 활성을 향상시키는 요인들을 자극시키며 PPAR $\alpha$ 의 활성은 지방산 대사 관련 효소들의 유전자 발현에 영향을 미친다<sup>16</sup>)는 보고 등으로 미루어 볼 때 반하의 이러한 효과를 추론할 수 있다.

지방산은 분자 구조식의 탄소 골격에 수소가 포화되었는지, 포화되지 않았는지에 따라 포화지방과 불포화지방으로 분류되며, 탄소 골격의 길이에 따라 LCFA (long-chain free fatty acid), MCFA (medium-chain free fatty acid), SCFA (short-chain free fatty acid)로 나뉘어 진다<sup>39</sup>). 이 중 LCFA는 심장, 간, 근육 등 거의 모든 조직에서의 주된 에너지 공급원으로 이 지방산이 세포에서 이용되기 위해서는 세포막을 통과하여 mitochondria나 microsome과 같은 세포내 조직으로의 이동이 선행되어야 한다. 비수용성인 유리지방산이 수용성인 세포질 내로 이동하는 기전은 지방산 결합단백질 (Fatty Acid Binding Protein, 이하 FABP)의 발견으로 알려지기 시작하였다<sup>40</sup>). FABP는 세포질 내에 존재하는 14-15 kDa의 크기를 가지는 단백질군으로 LCFA를 주 에너지원으로 이용하는 조직에서 세포질 총 단백질의 3~8%에 달하는 많은 양이 존재 한다<sup>41</sup>).

FABP는 분포조직에 따라 H-FABP (heart) 혹은 M-FABP (muscle), I-FABP (intestine), L-FABP (liver)로 분류하고 있고 심장, 골격근, 장, 간 이외에도 평활근, 뇌, 신장, 위, 유선, 폐, 태반, 난소 등 체내의 다양한 기관에 분포하고 있다<sup>42,43</sup>).

골격근에 존재하는 FABP는 지방산의 이동 및 대사에 관여하는 지방산 수송 단백질로서 이들의

세포내 양은 주로 FABP의 mRNA의 만성 조절에 의한 것으로 생각되고 있으나<sup>44,45)</sup> FABP의 mRNA 발현조절 기전에 대해서는 현재까지 정확히 밝혀진 사실은 없는 실정이다.

FABPc의 경우 SOL에서 OC군은  $5.39 \pm 0.65$ 로 N군의  $8.13 \pm 1.69$ 보다 약간의 감소가 있었으나, OM군은  $11.40 \pm 1.33$ 로 OC군보다 매우 유의한 ( $p < 0.001$ ) 증가를 보였다. EDL의 골격근에서는 OC군은  $10.46 \pm 1.74$ , OM군은  $11.86 \pm 1.39$ 를 나타내어 둘 간의 유의한 차이는 없었다(table 3).

지질이 분해되면서 생성되는 지방산은 혈액 내에서는 혈청알부민과 결합하여 이동하며 조직 내에서는 원형질막에 있는 수송단백질(FATP-fatty acid transport protein)에 의존하여 이동한다. 또한 세포내에서는 세포질 내에 다량 존재하는 FABP와 결합하게 된다<sup>44)</sup>. 즉 FABP의 증가는 유리지방산을 세포질내로 유입시키는 작용을 증대시킴으로서 지방산 대사를 활성화시키는 의미로 이해할 수 있는데 본 연구에서는 가자미근에서 장지신근보다 매우 유의한 증가를 보였다. 이는 가자미근이 장지신근보다 산화능력이 더 크므로 훨씬 왕성한 지방산 대사를 하는 것으로 보인다.

근육은 遲筋(slow twitch fiber: Type I, red muscle)과 速筋(fast twitch fiber: Type II, white muscle)으로 나누어지며 지속적인 힘을 요구하는 경우에는 遲筋이 발달하고 힘과 속도는 速筋의 힘이 더욱더 요구되며<sup>45,46)</sup> 쥐의 가자미근은 대부분 산화능력이 큰 type I 근섬유로 구성되어 있는데 이러한 type I 근섬유에서 안정 시 또는 중강도 정도의 운동을 하는 동안 지방산에 대한 산화능력이 type II 근섬유보다는 높은 것으로 알려져 있다<sup>47)</sup>. 본 실험에서는 두 가지의 근육 즉 가자미근(type I)과 장지신근(type II)에 각각 어떠한 영향을 미치는지를 서로 비교 관찰하였다.

본 실험에서 반하는 type I과 type II 두 골격근 모두에서 PPAR $\alpha$ 를 증가시키는 것으로 나타났지만 FABPc의 경우는 지방산에 대한 산화능력이

큰 type I인 가자미근에서만 유의한 증가를 나타내었다.

지방산 산화의 증가는 근육세포로의 지방산 흡수, 뒤이어 일어나는 mitochondria의 전달, 그리고  $\beta$ -산화의 역량 증가에 의해 촉진 된다<sup>14)</sup>.  $\beta$ -HAD는 지방산의  $\beta$ -산화 과정의 주효소로서 지방 산화의 지표가 되며<sup>48)</sup> CS (Citrate Synthase)는 citric acid cycle에 있어 첫 단계를 촉매시키는 효소로 oxaloacetate와 acetyl-CoA를 반응케 하여 citric acid를 생성하게 함으로써<sup>49)</sup>, 에너지를 생성하는 대사적 경로에서 중요한 조절 효소 중 하나이며 산화적 역량을 평가하는 대사적 지표로써 폭넓게 사용되어 왔다<sup>14)</sup>.  $\beta$ -HAD/CS는 순수한 지방산 산화와 전반적인 유산소 대사 사이의 상대적 지표로 사용 된다<sup>16)</sup>.

골격근 내에서의 지방 관련 효소활성도에서는 지근인 SOL(가자미근)의 경우 OC군은 N군에 비해 유산소 에너지 대사 체계의 지표가 되는 CS activity와 지방산화의 지표가 되는  $\beta$ -HAD activity가 다소 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성이 없었다. 그러나 속근인 장지신근(EDL)의 경우 CS activity는 OC군에서  $36.60 \pm 2.17$ 로 N군의  $31.30 \pm 0.50$ 에 비해 매우 유의성 있는 증가( $p < 0.001$ )를 보였고 OM군 또한  $49.26 \pm 9.30$ 으로 유의성 있는 증가( $p < 0.01$ )를 보였다.  $\beta$ -HAD activity의 경우는 N군에 비해 OC군에서 매우 유의성 있는 증가를 보였으나 OM군에서는 유의성 있는 증가가 없었다.  $\beta$ -HAD/CS는 OC군에서  $0.15 \pm 0.01$ 로 N군의  $0.11 \pm 0.01$ 에 비해 매우 유의성 있는 증가( $p < 0.001$ )를 보였고 OM군 또한  $0.12 \pm 0.02$ 로 유의성 있는 증가( $p < 0.05$ )를 보였다(table 4).

반하는 골격근 내의 지방 산화와 관련된 효소활성도에 있어서 골격근의 지방산  $\beta$ -산화에 영향을 끼치지 못함으로써 골격근 지방산 산화를 증진시키지 못한다는 이해를 할 수 있으나 반면에 type II인 장지신근의 경우 CS와  $\beta$ -HAD/CS에서 유의한 효과를 보여 반하가 type II 근섬유에서는 citric acid cycle의 활동을 촉진시킴으로서 에너지 대사

를 증진시키고 전반적인 유산소 대사를 활성화시키는 것으로 추론된다.

Iemitsu 등<sup>50)</sup>의 연구는 트레이닝이  $\beta$ -HAD, CS, COX 등과 같은 지방산 대사 효소들의 노화로 인한 활성 감소를 개선시키는 효과를 나타낸다고 하였고 Chesley 등<sup>51)</sup>은 6일간의 트레이닝으로 CS가 20% 증가되었다고 보고하였으며 Spina<sup>14)</sup> 등은 7-10일 동안의 자전거 운동을 통해  $\beta$ -HAD와 CS의 활성이 유의하게 증가되었음을 보고하였다.

이상의 연구 결과로 보아 임상적으로 비만에 빈번하게 활용하고 있는 반하는 6주간의 투여로 혈중 glucose, cholesterol 및 free fatty acid의 유의한 감소효과를 보이지 않았으나 triglyceride를 감소시키는 데는 유의한 효과를 보임을 확인할 수 있었다. 따라서 지질 대사 및 지방 분해의 효과에는 추가적인 연구가 필요한 것으로 생각된다. 지방 산화와 관련된 효소 활성도에 있어서 골격근의 지방산  $\beta$ -산화는 영향을 끼치지 못하나 반면에 type II 근섬유의 CS와  $\beta$ -HAD/CS에서 유의한 효과를 보여 에너지 대사를 증진시키고 전반적인 유산소 대사를 활성화시키는 것으로 나타나 비만환자의 지질대사 장애에 일정한 효과를 가질 수 있음을 유추할 수 있었다. 향후 이 부분에 대해 심도 있는 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

비만 쥐(Zucker fat rat)를 대상으로 한 반하투여가 비만 쥐의 체중 및 혈중 glucose, 혈중지질인 total cholesterol, triglyceride, free fatty acid(FFA)의 농도에 미치는 영향과 골격근에서의 지방산 대사 중 lipid 및 lipoprotein 대사의 조절자인 PPAR  $\alpha$ 와 흡수된 지방산을 재합성의 장소로 운송하는 역할을 하는 FABP에 미치는 영향 그리고 유산소 에너지대사 체계의 지표가 되는 Citrate Synthase (CS) activity와 지방산화의 지표가 되는  $\beta$ -HAD activity의 활성도를 비교 관찰하여 다음과 같은

결과를 얻었다.

- 1) 6주 실험 후 반하투여군의 체중은 비만대조군에 비해 통계적 유의성은 없지만 체중이 다소 줄어드는 경향을 보였다.
- 2) 혈중 glucose는 반하 투여군에서 다소 줄어드는 경향을 나타냈고 혈중 cholesterol 함량과 유리지방산은 정상군, 비만통제군, 반하투여군 모두 유의한 차이가 없었으며, 혈중 TG는 반하 투여군이 비만 통제군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다.
- 3) 골격근 내의 단백질 PPAR- $\alpha$ , FABPc의 변화를 측정된 결과, PPAR- $\alpha$ 는 반하투여군의 SOL, EDL의 골격근에서 비만통제군보다 유의한 증가를 보였고, FABPc의 경우 반하투여군 SOL의 골격근에서 비만통제군보다 유의한 증가를 보였다.
- 4) 유산소 에너지 대사 체계의 지표가 되는 CS activity는 EDL에서 반하 투여군이 비만 통제군에 비해 유의한 증가를 보였으나 지방산화의 지표가 되는  $\beta$ -HAD activity는 반하 투여군과 비만 통제군간의 유의한 차이가 없었다.

이상의 실험결과 반하는 비만 쥐의 체중과 중성지질을 효과적으로 감소시키고 골격근 내의 지방산화에 일정한 영향을 미치는 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. 박용우. 2005 비만치료의 최신지견. 서울: 한미의학. 2005: 29-31.
2. 보건복지부, 한국보건사회연구원. 2001년도 국민건강영양조사 검진편. 2001.
3. 대한비만학회. 임상비만학. 서울: 고려의학. 2001 : 26.
4. 강재현. 일차의료에서 비만의 진단과 관리. 가정의학회지. 1997; 18(9): 882-96.
5. 정석희. 비만관련정보 획득방법에 관한 조사 연구. 한방재활의학회지. 1998; 8(2): 1-15.

6. 서울대학교 의과대학 내과학 교실. 내과학. 서울: 군자출판사. 1996: 852-62.
7. 이영미, 최윤선, 홍명호, 김순덕. 비만의 유형과 심혈관계 질환 위험인자와의 관련성. 가정의학회지. 1996; 17(9): 784-96.
8. 변진우. 비만에 대한 문헌적 고찰. 원광대학교 대학원 석사학위 논문. 1998.
9. 신민교. 원색임상본초학. 서울: 영림출판사. 1989 : 556-7.
10. 김규섭, 강효신. 생반하, 강반하 및 청반하가 T3로 유발된 백서의 임신오조에 미치는 영향. 경산대학교 제한동의학술원 논문집. 1997.
11. 김홍순. 반하백출천마탕이 고혈압 및 고지혈증에 미치는 영향. 경희대학교 대학원 석사학위 논문. 1992.
12. 하지용, 강재만, 강재춘. 반하후박탕(半夏厚朴湯)이 항암 및 면역조절작용에 미치는 영향. 대한한방종양학회지, 1996; 2(1): 57-74.
13. 류동렬, 정진홍. 오조증(惡阻症)에 활용되는 반하의 용불용설(用不用說)에 관한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학연구소 한의학논문집. 1992; 1(1): 241-54.
14. Spina R. J., Chi M. M-Y., Hopkin M. G., Nemeth P. M., Lowry O. H., Holloszy J. O., Mitochondrial enzymes increase in muscle in response to 7-10 days of cycle exercise. J Appl Physiol. 1996; 80: 2250-4.
15. 김영설. PPAR과 지질 대사. 대한내분비학회지. 1998; 13(5): 303-7.
16. 이장규, 이종삼, 박수연, 조인호, 박인숙, 김창근. 쥐 골격근의 산화 효소 활성화, PPAR 단백질 및 지질대사 관련 mRNA 발현에 미치는 트레이닝의 효과. 한국운동과학회 운동과학. 2004; 13(2): 177-88.
17. Bradford MM. A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem 1976; 72: 248-54.
18. 민헌기. 임상내분비학. 서울: 고려의학. 1990 : 337-54.
19. 박혜순. 비만과 체중조절. 가정의학회지. 1992 ; 13(4): 289-99.
20. 이영미, 최윤선, 홍명호, 김순덕. 비만의 유형과 심혈관계 질환 위험인자와의 관련성. 가정의학회지. 1996; 17(9): 784-96.
21. 손호영. 체중감량효과. 제5차 대한비만학회 춘계학술대회지. 1996: 31-6.
22. 김영설. 비만증의 개념과 진단 분류. 대한의학협회지. 1994; 37(9): 1008-14.
23. 이상인, 안덕균, 신민교. 한약임상응용. 서울: 성보사. 1982: 515-20.
24. 김정천, 김정 정광 편저, 고문사 편집부 역. 임상검사법제요. 서울: 고문사. 1989: 429-45.24.
25. 대한비만학회 편. 임상비만학. 서울: 고려의학. 1995: 281-8.
26. 김기홍. 검사성적의 임상적 활용. 서울: 고문사. 1980: 116-22.
27. 이규범. 임상병리핸드북. 서울: 고문사. 1992 : 116-22.
28. 박상갑. 당뇨병의 운동요법. 서울: 세종출판사. 1997: 7-21.
29. 진영수. 당뇨병과 운동. 당뇨학회지. 1995; 19(2) : 12-22.
30. Waher. J., Felig. P. and Cerasi Luft. R. Splanchnic and peripheral glucose and amino acid metabolism in diabetes mellitus, J. Clin. Invest. 1972; 51: 1870.
31. Van der Horst DJ, Van Doorn JM, Passier PC, Vork MM, Glatz JF. Role of fatty acid binding protein in lipid metabolism of insect flight muscle. Mol Cell Biochem. 1993; 123(1-2) : 145-52.
32. Abumard NA, Park JH, Park CR. Permeation of long-chain fatty acid into adipocytes.

- Kinetics, specificity and evidence for involvement of a membrane protein. *J Biol Chem.* 1984; 259: 8945-53.
33. Peters JM, Hennuyer N, Staels B, Fruchart JC, Fievet C, Gonzalez FJ, Auwerx J. Alterations in lipoprotein metabolism in PPAR $\alpha$  deficient mice. *J Biol Chem.* 1997 ; 272: 27307-12.
  34. Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, Fruchart JC, Auwerx J, Staels B. PPAR $\alpha$ , fibrates, lipid metabolism and inflammation. *J Biol Chem.* 1994; 269: 31012-31018.
  35. Lemberger T, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: A nuclear receptors signaling pathway in lipid physiology. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1996; 12: 335-63.
  36. 정선희. 비만과 지방조직생성에서 peroxisome proliferator activated receptor와 estrogen receptor의 상호작용에 관한 연구. 목원대학교 대학원 박사학위논문. 2004.
  37. Costet, P., Legendre, C., More, J., Edger, A., Galtier, P., Pineau, T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. *J Biol Chem.* 1998; 273(29): 577-85.
  38. Horowitz J. F., Leone T. C., Feng W, Kelly D. P., Klein S. Effect of endurance training on lipid metabolism in women: A potential role for PPAR $\alpha$  in the metabolic response to training. *Am. J. Physiol.* 2000; 279: 348-55.
  39. Kerner J, Hoppel C. Fatty acid import into mitochondria. *Biochem. Biophys. Acto.* 2000 ; 1486(1): 1-17.
  40. Ockner, R.K. J.A. Manning R.B. Poppenhausen and H. Wak. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium and other tissues. *Science* 1972 ; 177: 56-8.
  41. Ockner, R.K. Historic overview of studies on fatty acid-binding proteins *Mol. Cell. Biochem.* 1990; 98: 3-9.
  42. Schaap FG, Specht B, Van der Vusse GJ, Borchers T Glatz JF. One-step purification of rat heart-type fatty acid binding protein expressed in *Escherichia coli*. *J Chromotogr.* 1996; B679: 61-7
  43. Bonen A, Dyck DJ, Luiken J. Skeletal muscle fatty acid transport and transporters: Skeletal muscle metabolism and diabetes. *Pleum Publ Co.* 1998: 214.
  44. Bernlohr D. A., Simpson M. A., Vogel-Hertzel A. V. & Banaszak L. J. Intracellular lipid-binding proteins and their genes. *Annu Rev. Nutr.* 1997; 17(1): 277-303.
  45. 박희수, 정희원. 근육임상학. 서울: 일중사. 1999: 22.
  46. Goodyear. L.J., Hirshman, R.J. Smith, and E.S. Horton. Glucose transport number, activity, and isoform content in plasma membranes of red and white skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1991; 261(24): 556-61.
  47. Baldwin K. M., Reitman J. S., Terjung R. L., Winter W. W., Holloszy J. O. Substrate depletion in different types of muscle and in liver during prolonged running. *Am J. Physiol.* 1973; 225: 1045-50.
  48. Tunstall R. J., Mehan K. A., Wadley G. D., Collier G. R., Bonen A., Hargreaves M., Cameron-Smith D. Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. *Am J. of Physiol.* 2002; 283 : 66-72.
  49. Siu P. M., Donley D. A., Bryner R. W.,

Alway S. E. Citrate synthase expression and enzyme activity after endurance training in cardiac and skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2003; 94: 555-60.

50. Iemitsu M., Takashi M., Seiji M., Takumi T., Masakatsu T., Yoko I-T., Satoshi S., Hajime O., Mitsuo M., Iwao Y. Aging-induced

decrease in the PPAR $\alpha$  level in heart is improved by exercise training. *Am J Physiol.* 2002; 283: 1750-60.

51. Chesley A., Heigenhauser G. J. F., Spriet L. L. Regulation of muscle glycogen phosphorylase activity following short-term endurance training. *Am J Physiol* 1996; 270(2): 328-35.