

## 노간주나무 에탄올추출물의 지방 흡수 억제 및 지방분해 효능

이영섭 · 김정현 · 김효준 · 손은진 · 김찬식 · 정일하 · 조규형 · 김주환<sup>1\*</sup> · 김진숙\*

한국한의학연구원 한의융합연구본부 당뇨합병증연구센터, <sup>1</sup>경원대학교 생명과학과

### Anti-lipase and Lipolytic Activities of EtOH Extract from *Juniperus rigida*

Youngseop Lee, Junghyun Kim, Hyojun Kim, Eunjin Sohn, Chan-Sik Kim, Il Ha Jeong,

Kyuhyun Jo, Joo Hwan Kim<sup>1\*</sup> and Jin Sook Kim\*

Diabetic Complications Research Center, Division of Traditional Korean Medicine (TKM) Integrated Research,  
Korea Institute of Oriental Medicine (KIOM), Daejeon 305-811, Korea,

<sup>1</sup>Department of Life Science, Kyungwon University, Seongnam, Kyunggi-do 461-701, Korea

**Abstracts** – Obesity is an important risk factor that significantly increases mortality and disease rates in the cardiovascular disease, diabetes, and various diseases. So far, the most powerful way to inhibit fat absorption is pancreatic lipase inhibitors. In this study, we investigated the anti-obesity effect of the extract of *Juniperus rigida*. *Juniperus rigida* extract (JRE) had a inhibitory effect on pancreatic lipase activity ( $IC_{50}=8.63 \mu\text{g/ml}$ ). In *in vivo* oil-emulsion loading test, this extract also inhibited the intestinal fat absorption. In addition, we measured inhibitory effects of JRE on activity of phosphodiesterase (PDE) and hormone sensitive lipase (HSL) among the important enzymes associated with lipolysis. JRE strongly inhibited PDE activity ( $IC_{50}=4.56 \mu\text{g/ml}$ ), whereas inhibitory effect on HSL activity was very weak compared with orlistat. As a result, JRE inhibited the absorption of fat by inhibiting the activity of pancreatic lipase and induced lipolysis through inhibition of PDE activity. Therefore, we suggest that *Juniperus rigida* may be a potential therapeutic agent improving obesity.

**Key words** – Pancreatic lipase, Phosphodiesterase, Obesity, *Juniperus rigida*

비만은 전세계적인 건강문제로, 이는 신체 내 에너지 불균형, 즉 에너지 소모에 비해 과도한 에너지 섭취에 의해 유발되는 질환이다. 또한, 비만은 대사증후군, 죽상동맥경화증, 이상지질혈증, 그리고 2형 당뇨병을 초래하는 위험요소로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 이러한 비만의 치료제를 개발하기 위한 많은 실험들이 이루어지고 있으며, 그 결과 중 하나로 소화기관의 lipase 억제를 통해 지방산의 흡수를 늦추는 방법이 제시되었다.<sup>2)</sup> 위장관 내의 triacylglycerol의 가수분해를 촉진시키는 작용을 하는 췌장 lipase는 지방흡수에 매우 중요한 효소이다. 때문에 췌장 lipase를 특이적으로 억제하는 물질이 있다면 유용한 비만 치료제가 될 가능성이 있다.<sup>3)</sup> 실제로 orlistat은 췌장 lipase 억제제로서, 현재 전세계적으로 높은 판매량을 보이고 있으며, 강력한 지방흡수 억제효과를 보여 주목을 받고 있지만 대변실금과 같은 부작용 역시 보고되

고 있다.<sup>4)</sup> Orlistat의 성공과 그 부작용은 천연물에서 새로운 췌장 lipase 억제제의 탐색을 유도하고 있으며, 그 결과 우롱차와 서양민들레(*Taraxacum officinale*) 등과 같은 췌장 lipase 억제효과를 가지는 전통약재에 대한 보고가 이어지고 있다.<sup>5,6)</sup>

노간주나무(*Juniperus rigida*)는 노가지나무, needle juniper로도 불리며 측백나무과에 속하는 늘푸른키나무로 한국, 중국, 시베리아 전역에 분포되어 있다. 한국에서는 석회암 지대에서 자라며, 추위에 강하고, 해풍을 잘 견디는 특징이 있어 해안가에서 방풍림으로 이용되고 있다.<sup>7)</sup> 노간주나무의 열매는 두송실(杜松實)이라고 하는데 거풍제습(祛風除濕)과 이뇨작용이 있어 風濕性 관절염에 외용약으로 쓰거나, 부종, 통풍(痛風), 요로 생식기 질환에 사용한다.<sup>8)</sup> 서양에서는 *Juniperus communis*의 열매인 Juniper berry를 인디언들이 요로감염 시 차로 달여 마시는 방법으로써 살균제로 사용하였다. 최근에는 juniper berry가 인슐린 의존형 당뇨에 효과적이라는 연구결과가 있다.<sup>9)</sup>

\*교신저자(E-mail): jskim@kiom.re.kr, kimjh2009@kyungwon.ac.kr  
(Tel): +82-42-868-9465, +82-31-750-8827

따라서 본 실험의 목적은 노간주나무 추출물의 항비만 효능을 검증하는 것으로 췌장 lipase 활성억제 실험 및 동물실험을 통하여 지방흡수 억제효과와 체내 지방분해 촉진 여부를 확인하였다.

## 재료 및 방법

**실험재료** - 2008년 11월 경원대학교 생명과학과 김주환 교수 팀에 의해 통영에서 수집되었으며, 감정을 거친 후 사용되었다. 증거표본은 한국한의학연구원 한의융합연구본부 당뇨 합병증 연구센터의 표본실에 보관 중이다(표본번호: KR-08-066).

**추출 및 시료조제** - 노간주나무의 잎과 가지를 분쇄한 시료 201.41 g에 1 L의 에탄올을 넣고 실온 상태에서 3일 간격으로 3회 추출하였다. 이를 여과하여 40°C 이하에서 감압 농축하여 100% 에탄올 추출물 20.4 g(수율 10.13%)을 얻었다. 추출물은 실험 전에 감압 하에서 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>를 이용하여 12 시간 이상 재 건조한 후 사용하였다. 추출에 이용한 에탄올과 그 외 시약은 1급 및 특급시약을 사용하였다.

**실험동물** - Sprague-Dawley rats (5 주령, 숫컷)을 코아텍(경기도, 한국)으로부터 구입하였으며, 온도와 습도를 조절된 방에서 12 시간 간격으로 주야를 반복하여 일주일간 적응시켰다. 먹이와 음용수는 자유롭게 공급하였다. 일주일간 적응기간이 지난 후 건강한 동물들을 본 실험에서 사용하였다. 모든 실험과정은 한국한의학연구원의 동물실험윤리위원회의 인증을 받았다.

**췌장 lipase 활성억제 측정** - Enzyme buffer(10 mM MOPS, 1 mM EDTA, pH 6.8)에 porcine pancreatic lipase(Sigma-Aldrich, St. Louis, USA)를 2.5 mg/ml 농도로 녹였다. Tris buffer(100 mM Tris-HCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7.0)를 준비하여, lipase가 섞여 있는 enzyme buffer와 Tris buffer를 혼합하였다. 시료를 다양한 농도(최종농도 100, 50, 10, 7.5, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.313 µg/ml)로 준비한 후, buffer 혼합물에 시료를 혼합하고, 37°C에서 15 분간 배양하였다. Substrate solution(10 mM *p*-nitrophenyl butyrate in DMF)를 첨가한 후 다시 37°C에서 30 분간 배양하고, 405 nm에서 측정하여 IC<sub>50</sub> 값(%)을 분석하였다.

**혈장 내 triacylglycerol(TG) 측정** - 16 시간 동안 절식시킨 6 주령 Sprague-Dawley rat(체중 200~250 g)에 지방 현탁액을 3 ml 경구투여한다. 지방 현탁액은 corn oil(6 ml), cholic acid(80 mg), cholesteryloleate(2 g), saline solution(6 ml)으로 구성되어 있으며 약재투여군의 경우에는 노간주나무 추출물(10, 80 mg/kg)을 첨가하였다. 지방현탁액을 투여하기 전과 투여 후 1, 2, 3, 4 시간 췌에 꼬리정맥에서 혈액을 채취하여 5500 × g에서 5 분간 원심분리하여 혈장을 얻는다. 혈장 내 triacylglycerol의 양은 TG-s kit(아산제약, 한국)을

사용하여 측정하였다.

**Phosphodiesterase(PDE) 활성 측정** - PDE 활성은 PDE-Glo™ phosphodiesterase assay kit(Promega Corp., Madison, USA)를 사용하여 측정하였으며 kit의 manufacturer's instructions에 따라 진행하였다. 양성대조군으로는 3-isobutyl-1-methylxanthine(IBMx)이 사용되었다.

**Hormone sensitive lipase(HSL) 정제** - Shuanghong Wei<sup>10)</sup>의 방법을 참고하여 생식선 지방조직으로부터 HSL을 정제하였다. 신선한 쥐의 지방조직을 4°C에서 DPBS로 3 회 세척하여 10 ml의 sucrose buffer(0.25 M sucrose, 1 mM EDTA, and 5 mM Tris-HCl, pH 7.4)에 넣는다. 지방조직을 균질하게 분쇄하여 Optima™ MAX-XP Ultracentrifuge (BECKMAN COULTER, USA)에서 100,000 × g로 45 분간 원심분리한다. 상부에 떠있는 지방층을 버리고, 유리솜으로 여과하여 잔류 지방을 제거한다. 0.2 M 아세트산을 점적하여 pH 5.2로 맞추고 20 분간 상온에서 침전시킨다. 상온에서 1,000 × g로 30 분간 원심분리하여 침전물을 채취한 후 3 ml의 buffer(20 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, and 1 mM dithioerythritol)에 녹인 후, HSL activity 측정 시까지 -80°C에 보관한다.

**Hormone sensitive lipase (HSL) 활성측정** - Tris buffer (100 mM Tris-HCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7.0)를 준비하여, 정제된 Hormone sensitive lipase가 섞여 있는 store buffer와 Tris buffer를 혼합하였다. 시료를 다양한 농도(최종농도 1000, 750, 500, 250, 100 µg/ml)로 준비한 후, buffer 혼합물에 시료를 혼합하고, 37°C에서 15 분간 배양하였다. Substrate solution(10 mM *p*-nitrophenyl butyrate in DMF)를 첨가한 후 다시 37°C에서 30 분간 배양하고, 405 nm에서 측정하여 IC<sub>50</sub> 값(%)을 분석하였다.

**Ex vivo lipolysis assay** - Sprague-Dawley rat(250~280 g)으로부터 epididymal fat pad를 떼어낸 후 Hank's balanced salt solution buffer(HBSS, Invitrogen)에 넣는다. 떼어낸 fat pad는 세절(20 mg/piece)하고, 시험관 당 150 mg씩 1% FFA free bovine serum albumin(Sigma-Aldrich, St. Louis, USA)가 포함된 1 ml HBSS에 준비한다. 다양한 농도로 희석한 시험 약물 및 양성 대조약물인 isoproterenol(7.5 µM, 1.86 µg/ml)을 시험관에 첨가한 후 1 시간 동안 37°C에서 배양한다. 1 시간 후 상층액을 채취하여 fat이 분해되어 유출된 glycerol의 양을 glycerol assay kit(Sigma-Aldrich, St. Louis, USA)를 이용하여 측정한다.

**통계처리** - 각 분석값은 평균±표준편차로 표시하였으며, 각 실험군 간의 유의성 검증은 GraphPad Prism 4.0 software (Graph pad, CA, USA)를 사용하여 one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's multiple comparison test를 이용하여 p<0.01 수준에서 실시하였다.

## 결과 및 고찰

비만은 이병률과 사망률을 증가시키는 유의한 위험요소 (risk factor)로 심혈관질환과 당뇨병에서 매우 중요하며, 암, 골관절염 등의 만성질환, 간장질환, 신장질환, 수면 중 무호흡, 우울증 등의 다양한 질환과도 관계가 있다.<sup>11)</sup> 비만환자들의 경우 식이조절과 운동만으로도 상당한 체중감소 효과를 가져올 수 있다.<sup>12)</sup> 하지만 비만상태를 정상체중으로 개선하는데 있어 이러한 생활패턴의 변화만으로는 덜 효과적이라는 인식이 일반적이다.<sup>13)</sup> 그러므로 생활패턴의 개선과 더불어 식욕억제, 흡수억제, 에너지소비 증가, 지방생성 조절 등의 방법을 사용하여 비만을 개선하려는 연구들이 진행되어왔다.<sup>14)</sup> 현재까지 지방흡수 억제에 있어서 가장 강력한 방법은 lipase의 활성을 억제하는 것으로 1999년 미국 FDA에서 승인을 받아 Xenical이라는 상품명으로 시판되고 있는 orlistat이다.<sup>15)</sup> 하지만 지방의 흡수를 억제하기 때문에 지용성 비타민 A, D, E, K과 베타-카로틴의 흡수 저해와 지방변, 鼓脹, 大便急, 배변량 증가를 보이는 부작용이 보고되고 있다.<sup>16)</sup> 그리고 orlistat이 대장암의 위험 증가와 연관이 있다는 실험결과 역시 보고되었다.<sup>17)</sup> 최근에는 orlistat의 부작용으로 위장관 뿐만 아니라 혈압, 신경계, 신장기능, 내분비계, 피부 및 생식기에도 이상이 나타나며, 특히 몇몇 임상 사례에서는 orlistat이 심각한 간의 이상과 연관되었다는 보고가 있다.<sup>18)</sup> 다른 시판되는 약물로는 식욕억제를 통해 체중조절을 유도하는 약물인 sibutramine이 있으며 1997년 미국 FDA에서 승인되었다. 하지만 역시 두통, 구건, 변비, 불면 등의 부작용이 있으며, 특히 혈압을 상승시켜 고혈압, 심혈관질환, 빈맥을 동반하는 환자에서는 사용을 금하고 있다.<sup>19)</sup> 이외에 fenfluramine, dexfenfluramine, rimonabant 등 여러 약물들이 과거 항비만 약물로 미국 FDA의 승인을 받았으나, 심장에 무리를 주거나 우울증, 자살충동 등의 심각한 정신적 부작용으로 인하여 현재는 시판되지 않고 있는 실정이다. 국내 한방 임상에서 많이 사용되어온 항비만 약제의 경우, 일반적으로 마황이 첨가되어 있는데 이는 마황의 성분 중 하나인 ephedrine의 효과를 기대한 것이며, 이는 단기간에 체중감량의 효과를 보이나 심혈관계에 부담을 높이는 부작용이 있다.<sup>20)</sup> 그러므로 이러한 부작용들을 최소화하면서 항비만 효과를 가지는 새로운 천연물에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

노간주나무의 열매는 정유성분으로  $\alpha$ -pinene, myrene, careen, limonene, p-cymene 등이 함유되어 있다.<sup>8)</sup> 또한 다른 측백나무과 식물들의 잎은 보통 hinokiflavone으로 이루어지는데 반해, 노간주나무의 잎은 hinokiflavone 외에 amentoflavone과 podocarpusflavone을 함유하는 특징이 있다.<sup>21)</sup> Protein tyrosine phosphatase 1B(PTP1B)는 multiple receptor tyrosine kinases의 음성 조절인자로 인슐린과 렙틴

signaling의 down-regulation에 속하기 때문에, 2형 당뇨와 비만을 치료를 위해 PTP1B를 억제하는 방법이 연구되고 있는데, 최근 amentoflavone이 PTP1B의 억제하는 것으로 보고된 바 있다.<sup>22)</sup>

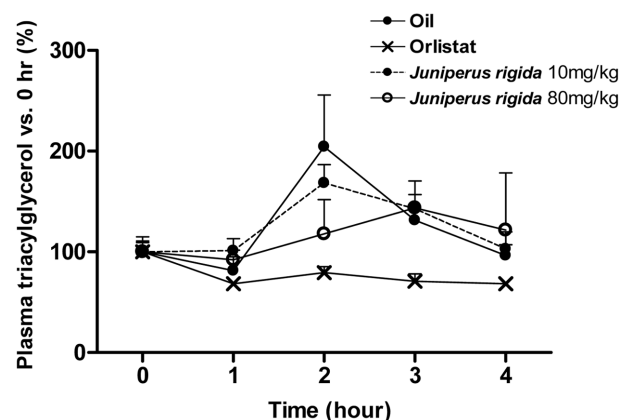
노간주나무의 항비만 효과를 검증하기 위하여, lipase 활성과 지방분해 활성을 측정하였다. *In vitro*에서 노간주나무 추출물이 우수한 pancreatic lipase 활성 억제 효과를 나타냄을 확인하였다(Table I,  $IC_{50}$ =8.63  $\mu$ g/ml). 또한 그 결과에 근거하여 rat에 지방 현탁액을 경구투여 후 시간에 따른 혈중 triacylglycerol의 양을 측정하여 노간주나무 추출물의 지방 흡수 억제효과를 동물실험에서 확인하였다. 경구투여 2~3시간 후 지방 현탁액만을 투여한 군에 비해 지방 현탁액과 노간주나무 추출물의 혼합 투여군의 혈중 triacylglycerol 농도가 농도 의존적으로 억제 및 지연되는 경향을 보였다(Fig. 1).

다음으로 노간주나무 추출물에 의한 PDE와 HSL의 활성 변화를 측정하였다. PDE와 HSL은 지방분해기전으로 가장

**Table I.** Inhibitory activity of *Juniperus rigida* on pancreatic lipase *in vitro*

Sample	Concentration ( $\mu$ g/ml)	Inhibition (%)	$IC_{50}$ ( $\mu$ g/ml)
<i>Juniperus rigida</i> (leaves, branches)	5	30.29 $\pm$ 0.22	8.63 $\pm$ 0.11
	7.5	45.08 $\pm$ 0.90	
	10	55.96 $\pm$ 0.90	
Orlistat	0.05	6.87 $\pm$ 4.31	0.16 $\pm$ 0.01
	0.1	43.66 $\pm$ 5.58	
	0.25	75.58 $\pm$ 2.99	

Inhibitory activity was expressed as mean $\pm$ S.D. of triplicate experiments. Orlistat (a lipase inhibitor) was used as positive control.



**Fig. 1.** Effects of *Juniperus rigida* on rat plasma triacylglycerol levels after oral administration of a lipid emulsion. Values are expressed as mean $\pm$ S.D. (n=6). Orlistat (a lipase inhibitor) was used as positive control.

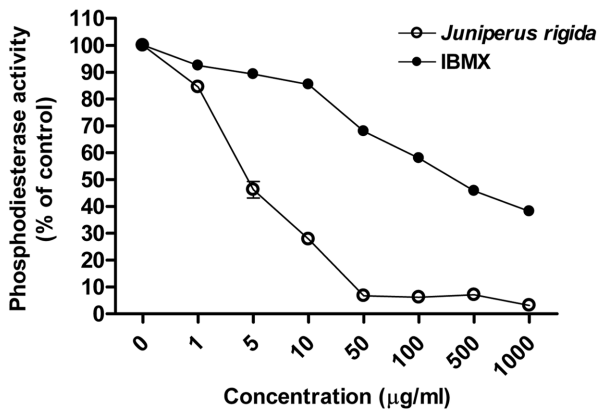


Fig. 2. Effects of *Juniperus rigida* and IBMX (a PDE inhibitor) in an *in vitro* PDE inhibition assay. Values were expressed as mean±S.D. of triplicate experiments.

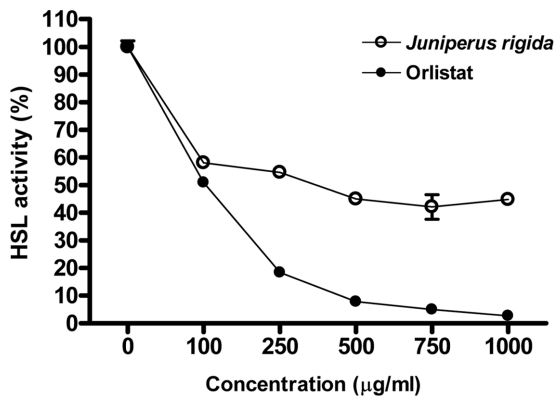


Fig. 3. Inhibitory effect of *Juniperus rigida* on hormone sensitive lipase (HSL) activity *in vitro*. Orlistat (a lipase inhibitor) was used as positive control.

잘 알려진 cAMP pathway에 관여하는 중요한 효소들이다. Catecholamine과 같은 인자에 의해 세포 내 cAMP가 증가하면 protein kinase(PKA)가 활성화되고, PKA에 의해 인산화된 HSL이 지방세포에 축적된 triacylglycerol을 지방산과 글리세롤로 분해한다. PDE는 세포 내 cAMP를 가수분해하여 지방 분해를 억제하는 효소로 노간주나무 추출물의 PDE 활성 억제를 측정된 결과, PDE의 비특이적 억제제인 IBMX에 비하여 약 80배의 PDE 억제 효과를 보여 PDE 활성 억제제로서의 가능성을 보여주었다(Fig. 2, 노간주나무 IC<sub>50</sub>=4.56 µg/ml, IBMX IC<sub>50</sub>=362.20 µg/ml). Lipase inhibitor의 경우 pancreatic lipase 뿐만 아니라 HSL의 활성까지 억제하게 되면 지방세포 내 지방 분해를 억제할 가능성이 있으며, 또한 HSL은 체열발생을 통한 에너지소비를 유도하는 역할도 하는데 이 또한 억제 될 수 있다. 따라서 노간주나무의 HSL 활성 억제 효능을 살펴본 결과 노간주나무 추출물은 비교적 우수한 pancreatic lipase 활성 억제 효능을 보여준 것에 반해 HSL의 활성에는 크게 영향을 주지 않으며,

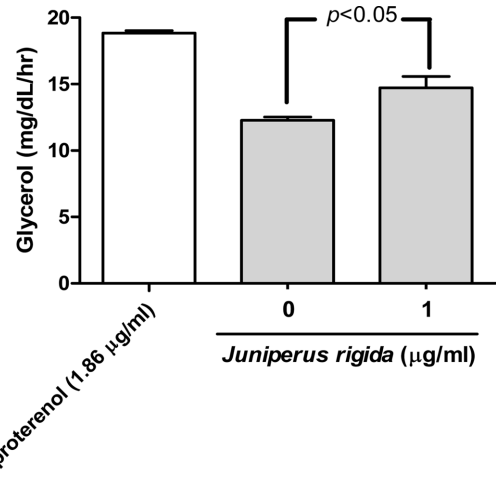


Fig. 4. Effect of *Juniperus rigida* on lipolysis in the rat fat cells. Glycerol release was measured in rat fat cells after treatment with isoproterenol and *Juniperus rigida*. Values were expressed as mean±S.D. of triplicate experiments. Isoproterenol (a beta adrenergic agonist) was used as positive control.

양성대조군인 orlistat보다 3배 이상 낮은 HSL 활성억제능을 보였다(Fig. 3, 노간주나무 추출물 IC<sub>50</sub>=367.84 µg/ml, Orlistat IC<sub>50</sub>=102.80 µg/ml). 노간주나무의 지방분해효과를 fat pad를 이용한 *ex vivo* lipolysis 실험을 통해 확인한 결과 지방분해가 1 µg/ml의 농도에서 유의성 있게 촉진되는 것을 확인하였다(Fig. 4).

## 결론

이상의 결과는 노간주나무 추출물이 pancreatic lipase 활성을 억제함으로써 지방의 흡수를 억제하는 효과가 있으며, PDE의 활성억제를 통해 지방분해를 유도하고, HSL의 억제와 같은 부작용은 최소화하는 물질로 비만개선에 효과적인 물질임을 확인하였다. 이로써 노간주나무의 추출물은 잠재적 비만 치료제로서 가능성이 충분하다고 할 수 있다.

## 사사

본 연구는 한국한의학연구원 기관고유 사업비(K09030, K10040)와 기초기술연구회 연구비(kiom-2009-s1)의 지원으로 수행한 연구결과입니다.

## 인용문헌

1. Larsson, B., Bjorntorp, P. and Tibblin, G. (1981) The health consequences of moderate obesity. *Int. J. Obes.*, **5**: 97-116.
2. Ballinger, A. and Peikin, S. R. (2002) Orlistat: its current sta-

- tus as an anti-obesity drug. *Eur. J. Pharmacol.* **440**: 109-117.
3. Gargouri, Y., Ransac, S. and Verger, R. (1997) Covalent inhibition of digestive lipases: an in vitro study. *Biochim. Biophys. Acta.* **1344**: 6-37.
  4. Drent, M. L. and van der Veen, E. A. (1993) Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **17**: 241-244.
  5. Nakai, M., Fukui, Y., Asami, S., Toyoda-Ono, Y., Iwashita, T., Shibata, H., Mitsunaga, T., Hashimoto, F. and Kiso, Y. (2005) Inhibitory effects of oolong tea polyphenols on pancreatic lipase in vitro. *J. Agric. Food Chem.* **53**: 4593-4598.
  6. Zhang, J., Kang, M. J., Kim, M. J., Kim, M. E., Song, J. H., Lee, Y. M. and Kim, J. I. (2008) Pancreatic lipase inhibitory activity of taraxacum officinale in vitro and in vivo. *Nutr. Res. Pract.* **2**: 200-203.
  7. Adams, R. P. (2000) Systematics of Juniperus section Juniperus based on leaf essential oils and random amplified polymorphic DNAs (RAPDs). *Biochem. Syst. Ecol.* **28**: 515-528.
  8. 안덕균(1999) 原色韓國本草圖鑑, 324. 교학사, 서울.
  9. Tilford, G. L. (1997) Edible and Medicinal Plants of the West, 84-85, Mountain Press Publishing Company, Missoula.
  10. Wei, S., Lai, K., Patel, S., Piantedosi, R., Shen, H., Colantuoni, V., Kraemer, F. B. and Blaner, W. S. (1997) Retinyl Ester Hydrolysis and Retinol Efflux from BFC-1 $\sigma$  adipocytes. *J. Biol. Chem.* **272**: 14159-14165.
  11. Pi-Sunyer, X. (2009) The medical risks of obesity. *Postgrad. Med.* **121**: 21-33.
  12. Anderson, J. W., Konz, E. C., Frederich, R. C. and Wood, C. L. (2001) Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **74**: 579-584.
  13. Lau, D. C., Douketis, J. D., Morrison, K. M., Hramiak, I. M., Sharma, A. M. and Ur, E. (2007) 2006 Canadian Clinical Practice Guidelines on the Management and Prevention of Obesity in Adults and Children[summary]. *CMAJ* **176**: S1-S13.
  14. Chiesi, M., Huppertz, C. and Hofbauer, K. G. (2001) Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends. Pharmacol. Sci.* **22**: 247-254.
  15. Li, M. and Cheung, B. M. (2009) Pharmacotherapy for obesity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **68**: 804-810.
  16. Finer, N., James, W. P., Kopelman, P. G., Lean, M. E. and Williams, G. (2000) One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **24**: 306-313.
  17. Garcia, S. B., Barros, L. T., Turatti, A., Martinello, F., Modiano, P., Ribeiro-Silva, A., Vespúcio, M. V. and Uyemura, S. A. (2006) The anti-obesity agent Orlistat is associated to increase in colonic preneoplastic markers in rats treated with a chemical carcinogen. *Cancer Lett.* **240**: 221-224.
  18. Filippatos, T. D., Derdemezis, C. S., Gazi, I. F., Nakou, E. S., Mikhailidis, D. P. and Elisaf, M. S. (2008) Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf.* **31**:53-65.
  19. Rucker, D., Padwal, R., Li, S. K., Curioni, C. and Lau, D. C. (2007) Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* **335**: 1194-1199.
  20. Samenuk, D., Link, M. S., Homoud, M. K., Contreras, R., Theoharides, T. C., Wang, P. J. and Estes, N. A. (2002) Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin. Proc.* **77**: 12-16.
  21. Mashima, T., Okigawa, M. and Kawano, N. (1970) On the bisflavones in the leaves of *Juniperus rigida* Sieb. et Zucc. *Yakugaku Zasshi.* **90**: 512-513.
  22. Lee, J. Y., Jung, K. W., Woo, E. R. and Kim, Y. (2008) Docking Study of Biflavonoids, Allosteric Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **29**: 1479-1484.

(2010. 7. 28 접수; 2010. 9. 5 심사; 2010. 9. 8 게재확정)