大韓本草學會誌 제26권 제1호(2011년 3월)
Kor. J. Herbology 2011 ; 26(1) : 125-132

혈중지질에 대한 진피추출물의 유효성 평가를 위한 인체적용시험 : 무작위배정, 이중맹검

이진상[1], 도은주[1], 곽민아[2], 박현진[1], 하일도[3], 성기준[4], 김미려[1,5*]

1:(재)대구테크노파크 한방산업지원센터, 2:대구한의대학교 한의과대학 내과학교실,
3:대구한의대학교 제한동의학술원, 4:(주)푸드웰, 5:대구한의대학교 한의과대학 본초약리학교실

Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Extract of Citri Pericarpium on Serum Lipid Profiles in Subjects: a Randomized, Double-blind

Jin-Sang Lee[1], Eunju Do[1], Min-A Kwak[2], Hyun-Jin Park[1], Il-Do Ha[3],
Ki-jun Sung[4], Mi Ryeo Kim[1,5*]

1:Oriental Medicine Industry Support Center, Daegu Technopark,
2:Department of internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University,
3:Jeahan Oriental Medical Academy, Daegu Haany University, 4:Foodwell Co. Ltd,
5:Department of Herbal Pharmacology, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University,
Daegu 706-828, Korea

ABSTRACT

Objectives : This study was performed to evaluate the efficacy of extract from Citri Pericarpium (CP) on lipid-lowering effect in semi-healthy subjects with increased serum levels of total cholesterol and triglyceride.

Methods : A experimental group (n=45) and placebo group (n=46) were randomly established based on the plasma lipid profiles (triglyceride, total cholesterol etc.) in the semi-healthy subjects, then all subjects randomly took experimental or placebo capsules, which contain 1,200 mg of CP or the same dose of soluble starch per day with regular meals for 8 weeks by double-blind method.

Results : One-hundred forty (140) subjects were screened, then 91 subjects enrolled in the study. No serious adverse events were reported for trial period. The CP treatment showed statistically significant decrease in serum levels of triglyceride both at 4-weeks ($p<0.01$) and at 8-weeks ($p=0.0001$). Futhermore, there was significant difference in the triglyceride levels between CP-treated and placebo group. The CP-treated but not placebo group, experienced decrease in serum levels of total cholesterol at 8-weeks. Then there was no significant difference in the total cholesterol levels between the two groups. In addition, statistically significant difference of AST, ALT, γ-GT serum levels wasn't shown before and after trial in two groups.

Conclusion : These results demonstrate that CP can significantly suppress the elevated triglyceride but not total cholesterol level. Therefore, CP may play a role in the improvement of blood lipid levels, as an effective functional food.

Key Words : Citri Pericarpium, Triglyceride, Cholesterol, Clinical trial, Double-blind method

서 론

현대사회는 서구화된 식생활 습관에 의하여 탄수화물, 지방, 단백질의 과다 섭취와 운동부족에 따라 혈액 내 콜레스테롤 및 지방 축적의 증가로 인한 고지혈증의 위험이 증가되며, 이로 인한 심혈관계 질환의 지속적인 발병률 증가와 더불어 사망률 또한 증가하는 추세이다. 식이로 인한 체내의 콜레스테롤 증가는 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)을 유발

*교신저자 : 김미려. 대구 수성구 상동 165번지 대구한의학교 한의과대학 본초약리학교실 309호.
· Tel : 053-770-2241. · E-mail : mrkim@dhu.ac.kr.
· 접수 : 2011년 2월 17일 · 수정 : 2011년 3월 7일 · 채택 : 2011년 3월 10일

시킬 수 있으며 이로 인하여 심혈관 질환을 야기 시킬 수 있다.

2002년 통계자료에 의하면, 허혈성 심질환, 고혈압성 질환, 뇌혈관 질환이 차지하는 비율이 인구 10만명당 127.8명의 사망률을 보이고 있다[5]. 만성퇴행성질환의 발병은 장기간의 식생활에 의해 영향을 받으며, 혈중 지질 상태와 관련이 깊다[6]. 특히 고지혈증은 동맥경화, 고혈압과 같은 심혈관계 질환과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다[7]. 혈중 지질은 식이 중 흔히 지방 섭취량이 많을 경우 혈중 콜레스테롤이 증가하여 고콜레스테롤혈증이 발생하게 된다[8,9].

현재 고지혈증에 대한 문제를 해결 및 개선하기 위하여 지방의 섭취를 줄이는 식이조절을 통한 식이요법 방안 및 운동에 의하여 체내의 지방을 소비하는 운동요법 그리고 의약품에 의한 약물요법 및 건강 기능성식품이 활발하게 연구되고 있다. 고지혈증 개선을 위한 의약품에 의한 약물요법들은 장기간 복용 시 지용성 비타민 결핍증, 간 및 신장 기능의 저하 등의 부작용을 동반하는 것으로 알려져 있다. 따라서 최근에는 혈청의 지질 농도를 낮추기 위하여 천연물을 이용한 식이요법이나 건강기능식품을 통하여 동맥경화증의 예방이나 치료를 가능하게 할 수 있는 생리활성 물질을 찾아내려는 연구가 활발하게 진행되고 있다[1,2,3].

본 연구에 시험제품으로 사용된 陳皮는 운향과(Rutaceae)에 속한 상록 소교목인 귤(*Citrus unshiu* Markovich)의 성숙한 과실의 과피(Citri Pericarpium)를 건조시킨 것으로, 理氣, 建脾, 燥濕, 化痰하는 중요한 약이 된다. 따라서 理氣建胃, 燥濕化痰하는 작용을 지니고 있으면서 中氣가 不和하여 발생하는 胸悶腹脹, 구토, 噯氣, 식욕부진 및 痰多 咳嗽 등의 증상에 활용 된다[4]. 함유 성분으로는 limonene, auraptin 등이 함유되어 있으며 그 중에서 90% 이상이 limonene이다. Flavonoid 화합물로서 hesperidin, tangertin, nobiletin 등이 함유되어 있으며, 이 중에서 주로 과피의 흰 부위에 함유되어 있는 hesperidin이 90% 이상을 차지한다.

본 연구에 사용된 진피추출물은 높은 혈중 콜레스테롤과 중성지방 수준을 저하시키는 효과가 기대되는 기능성 물질이다. 따라서 진피추출물을 이용하여 혈중 콜레스테롤 수치가 정상 상한치와 질환의 진단범위에 있는 피험자를 대상으로 8주간 복용하게 한 후 위제품군을 대조군으로 하여 유효성 및 안전성을 비교 확인하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

본 연구 대상자는 신문광고를 통해 대구 · 경북에 거주하고 있는 만19세 이상 60세 미만으로 혈중 총콜레스테롤 수치가 170mg/dL ~ 250mg/dL 범위에 해당하고 평소에 특별한 질환이 없는 사람들을 대상으로 하였으며, 연구자로부터 시험의 성격을 충분히 설명 받고 자발적으로 서면 동의서를 작성한 피험자를 대상으로 하였다. 본 연구는 대구한의대학교 부속 대구한방병원 임상시험심사위원회의 승인(IRB 심의번호 : DHUMC-D-09005)을 받았으며, 모든 피험자들에게 시험에 앞서 연구의 기간, 목적 및 방법, 예견되는 효과 및 위험성에 대해 충분히 설명하고 시험참여 동의서를 받았다. 인체시험 선정여부를 확인하기 위해 스크리닝에 140명이 참여하였으며, 다음의 기준에 해당되는 49명의 피험자를 제외한 91명이 무작위 배정되었다.

고콜레스테롤혈증 치료제를 복용하고 있거나, 이뇨제, 고혈압 치료제 등 혈중 콜레스테롤에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하는 경우, 과다한 알코올을 섭취하는 경우, 임신이나 수유중인 경우, BMI 수치가 30이상인 경우, TG (중성지방)가 400mg/dL 이상인 경우, HbA1c (당화혈색소)가 10% 이상인 경우, 채식주의자거나 이 외 식이적 제한이 있는 경우, 상기 외 시험책임자 또는 시험담당자가 시험에 부적절하다고 생각되는 임상소견이 있는 경우는 제외하였다.

2. 시험제품 및 복용량

본 연구에 사용된 진피추출물은 陳皮(Citri Pericarpium, 국내산)를 60% 주정으로 가온 추출 후 여과하여 60 Brix가 되도록 농축하여 제조하였고, 지표성분인 hesperidin의 함량은 약 34mg/g 이었다. 임상시험용 연질캡슐은 진피추출물을 이용하여 한일그린팜(주)에서 제조하였다. 시험제품은 진피추출물을 1 캡슐 당 고형분 함량 기준으로 300mg이 되게 제조하였고, 위약제품은 진피추출물과 동량의 수용성전분이 포함되도록 제조하였다.

3. 시험디자인

연구대상자는 난수표를 이용하여 무작위 배정을 통해 두 군으로 나누어 이중맹검법을 시행하였다. 시험제품군은 진피추출물(1,200mg/1일 섭취량)이 함유된 연질캡슐 제품을 섭취하는 group이며, 위약제품군은 진피추출물 대신 수용성 전분이 함유된 연질캡슐 제품을 섭취하는 group으로 4 capsule/day, 2회(아침 & 저녁) /day, 8주 동안 섭취하는 병행설계로 구성 하였다. 제품을 복용하는 동안 피험자의 식이 조절 및 열량 제한은 별도로 실시하지 않았다.

4. 임상평가

등록된 피험자들은 선정검사, 제품수령일, 4주, 8주에 방문하였다. 선정 검사일에 신체검사와 과거병력조사를 실시하였으며, 혈액검사는 선정검사일, 4주 및 8주째 방문일에 실시하였다. 4주와 8주째 방문 일에 제품 복용량을 확인하여 시험에 대한 순응도를 확인하였으며, 각 방문 시 부작용의 여부를 확인하였다.

5. 생화학적 검사

검사 당일 아침 공복 시 채혈한 정맥 혈중 중성지방(TG, triglyceride), 총콜레스테롤(TC, total-cholesterol), 고밀도지단백(HDL-c, high density lipoprotein-cholesterol), 저밀도지단백(LDL-c, low density lipoprotein-cholesterol), 혈당, AST (aspartic acid transaminase), ALT(alanine trans aminase), Ɣ-GT (gamma-Glutamyl transpepti dase)는 Siemens Dimension X-pand plus

Clinical Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnosteic Inc, USA)를 이용하여 측정하였고, HbA1c는 양이온 교환수지 크로마토그래피법(high-performance liquid chromatography)을 이용하여 검사하였다. 혈청 중 leptin과 adiponectin 농도는 각각 Human Leptin kit (R&D Systems, USA), Human Total Adiponectin/Acrp30 kit (R&D Systems, U)를 사용하여 ELISA reader로 540nm에서 측정하였다.

6. 통계분석

본 연구의 결과는 SAS version 9.1 통계 프로그램을 이용하여 분석하였으며, 통계방법은 제품 사용 전·후에 대한 결과값(outcomes)에 대해 변동성(variation)이 작고, 대칭일 가능성이 높은 정규분포 가정에 적절하게 사용하는 로그차분(Log-difference, %) 분석법을 이용하였다. 또한 평가 가능한 피험자로 최초 무작위 배정된 91명(시험제품군, 45명; 위약제품군, 46명)의 피험자들의 분석항목들에 대해 제품 복용 전과 복용 4주 및 8주후의 결과를 로그차분으로 분석하였으며, p-값(유의확률)이 0.05이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 중도 탈락한 경우 마지막으로 측정한 검사 측정값을 이후의 모든 방문에 적용하여 마치 해당 시점에서 얻어진 것처럼 하는 LOCF (Last-observation-Carried-Forward Analysis)에 따라 데이터 처리를 하였다.

결 과

1. 대상자의 일반 특성

본 임상시험의 목적, 일정, 예측 가능한 위험성에 대한 설명을 받고 연구에 참여하기로 서면 동의한 지원자 140명을 스크리닝하여, 선정 · 제외기준에 적합한 91명을 피험자로 선정하였다. 시험에 참여한 피험자 중 남자는 52명, 여자는 39명이었고, 평균 연령은 42.7±10.4세였다(Table 1). 본 연구에 선정된 피험자들의 평균 신장은 위약제품군, 시험제품군에서 각각 165.5±7.5 cm, 165.7±7.6 cm이었다 평균 체중은 위약제품군 66.6±10.0 kg, 시험제품군 67.2±9.9 kg, 평균 BMI는 각각 24.3±2.6 kg/m^{2,} 24.4±2.4 kg/m^{2}으로 측정되었으며, 수축기와 이완기 혈압은 두 그룹 모두 정상 범위에 속하였다(Table 2). 혈중 TC 농도는 위제품군, 시험제품군이 각각 211.30±22.99, 213.10±20.95 mg/dL이였고, 혈중 TG농도는 위제품군, 시험제품군에서 각각 135.40±47.30, 159.20± 52.20 mg/dL으로서 반 건강인[10]의 범주에 속하였다(Table 3). 그리고 피험자 91명의 평균 제품 복용에 대한 순응도는 87.6±15.0%로 비교적 높게 나타났다. 선정된 91명의 피험자들을 대상으로 연구를 진행하면서 총 25명(27.5%)이 탈락하였는데, 탈락 사유는 순응도 미달 11명(12.0%), 이상반응 4명(4.4%), 시험계획서 위반 10명(10.9%)이었으며(not shown), 이상반응의 종류는 속쓰림, 설사, 복통으로 조사되었다.

Table 1. General characteristics of subjects.

Age	Sex		Number
	Male	Female	
21~30	7	5	12
31~40	13	8	21
41~50	18	15	33
51~60	14	11	25
Total	52	39	91

Table 2. The average values of anthropometric measurements in subjects.

	Placebo group (N=46)	Experimental group (N=45)
Height (cm)	165.5±7.5	165.7±7.6
Weight (kg)	66.6±10.0	67.2±9.9
BMI (kg/m^2)	24.3±2.6	24.4±2.4
S.B.P (mmHg)	124.3±17.3	120.3±17.3
D.B.P (mmHg)	80.80±13.4	78.7±11.5

2. 혈중 TC의 변화

혈중 총콜레스테롤 농도는 시험제품군내에서 복용 전(213.10±20.95 mg/dL)에 비해 복용 4주째(209.80±32.29 mg/dL) 로그차분(~2.18±3.62 %) 분석 결과, 통계적으로 유의하지 않았으나 복용 8주째는 206.40±28.52 mg/dL으로 로그차분(~3.63±9.51%) 분석 결과에서 유의하게 감소됨을 보였다(p<0.05, Table 3). 또한 위약제품군에서도 시험제품군과 마찬가지로 복용 4주째가 아닌 복용 8주째(204.90±29.66 mg/dL)에 복용 전(211.30±22.99 mg/dL)에 비해 통계적으로 유의하게 로그차분(~3.46±9.92%)이 감소하였다(p<0.05, Table 3). 그러나 시험제품군과 위제품군의 두 군간 비교에서는 통계적으로 유의한 차이가 발견되지 않았으며, 각 군간의 상관관계를 고려할 수 있는 반복측정자료 분석법(repeated measured ANOVA, mixed-effect model)을 이용하여 군, 시간, 상호 작용효과를 분석한 결과에서도 통계적 유의성이 관찰되지 않았다.

3. 혈중 TG의 변화

로그차분(Log-difference) 분석법을 이용하여 제품 복용 전-복용 4주후, 복용 전-복용 8주후의 혈중 중성지방 농도를 통계적으로 분석하였다. 시험제품군에서 복용 전(159.20±52.20 mg/dL)에 비해 복용 4주째(138.50±82.78 mg/dL) 로그차분분석 결과, 복용 전에 비해 통계적으로 유의한 감소(~20.89±46.13%, p<0.01)를 보였으며 복용 8주째(128.90±64.52 mg/dL)에도 로그차분(~26.87±3.07%)이 복용 전에 비해 통계적으로 유의하게 감소함을 보였다(p=0.0001). 위약제품군에서는 복용 전에 비해 복용 4주째 및 8주째의 분석 결과 군내에서 통계적 유의성은 관찰되지 않았다(Table 3). 그러나 시험제품군과 위약제품군간의 로그차분 비교분석에서는 복용 4주째에 집단 간 유의한 차이가 있음을 보였다(p<0.05, Table 3). 또한 각 군 간의 상관관계를 고려할 수 있는 반복측정자료 분석법(repeated measured ANOVA, mixed-effect model)을 이용하여 군(group)효과, 시간(visiting time)효과, 상호작용(group- visiting time)효과를 분석한 F-검정 결과에서도 p<0.05로 두 군간 효과가 매우 유의성이 있게 분석되었다(not shown).

4. 혈중 HDL-c와 LDL-c의 변화

혈중 HDL-c 농도는 위제품군이 아닌 시험제품군에서만 복용 전(54.33±12.49 mg/dL)에 비해 복용 8주째(60.38±69.29 mg/dL)에 로그차분(~2.26±40.15%)이 통계적으로 유의하게 증가함을 보였다($p<0.05$). HDL-c 농도의 시험제품군과 위제품군과의 군 간 로그차분 분석에서는 통계적 유의성을 보이지 않았으며, LDL-c의 로그차분 분석 결과에서도 두 군 간 통계적 유의성을 보이지 않았다(Table 3).

Table 3. Changes of serum lipid profiles in subjects fed extract of CP for 8 weeks.

Groups	Placebo group (N=46) (mean±SD)			Experimental group (N=45) (mean±SD)		
	Baseline (0 week)	4 weeks	8 weeks	Baseline (0 week)	4 weeks	8 weeks
TC (mg/dL)[1)]	211.30±22.99	210.90±31.08	204.90±29.66*	213.10±20.95	209.80±32.29	206.40±28.52*
TG (mg/dL)[2)]	135.40±47.24	132.50±52.68	125.10±62.89	159.20±52.20	138.50±82.78**	128.90±64.52***
HDL-c (mg/dL)[3)]	59.07±14.50	51.61±10.08	52.76±10.41	54.33±12.49	61.56±69.48	60.38±69.29*
LDL-c (mg/dL)[4)]	120.20±29.08	119.30±34.03	116.10±29.06	121.80±23.22	121.40±21.43	119.10±21.19

1) TC: Total cholesterol, 2) TG: Triglyceride, 3) HDL-c: HDL-cholesterol, 4) LDL-c: LDL-cholesterol
*$p<0.05$, **$p<0.01$, ***$p\leq0.0001$; significantly different from baseline in each groups by t-test using log difference.
As a results, the statistical data for TC, HDL-c, and LDL-c between two group (placebo & experiment) was not significant: But, the statistical data for TG between two group was significant, p-value was 0.0439 in 4 week.

5. 혈중 adiponectin과 leptin의 변화

Adiponectin은 지방세포에서 분비되는 단백질로 지방과 당 대사에 관여하며, leptin은 지방조직에서 생성되어 식욕을 억제하는 단백질로 알려져 있다. 혈중 adiponectin과 leptin의 변화를 보기 위하여 복용 전과 복용 8주째에 두 군에 속한 피험자들의 혈액을 채취하여 분석하였다(Table 4).

혈중 adiponectin 농도는 각각의 제품군내에서 복용 전에 비해 복용 후 로그차분에 대한 통계 적 유의성이 관찰되지 않았으나, leptin의 농도는 두 군 모두에서 시험제품과 위제품 복용 전에 비해 복용 8주째에 각각 로그차분(~55.66±74.02%,~58.49±77.490%)의 통계적 유의성이 관찰되었다($p<0.0001$). 그러나 두 군 간의 분석에서는 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 4. Changes of serum levels of adiponectin and leptin in subjects fed extract of CP for 8 weeks.

Groups	Placebo group (N=46) (mean±SD)		Experimental group (N=45) (mean±SD)	
	Baseline (0 week)	8 weeks	Baseline (0 week)	8 weeks
Adiponectin (ng/ml)	3187±2234	2838±2256	3818±2729	4304±2978
Leptin (pg/ml)	14366±9754	9114±8026***	13667±8698	7953±5966***

***$p\leq0.0001$; significantly different from baseline in each groups by t-test using log difference
As a results, the statistical data for adiponectin and leptin between two group (placebo & experiment) was not significant. p-value of adiponectin and leptin was each 0.1288 and 0.8613 in 8 weeks.

6. 혈중 gulcose 및 HbA1c의 변화

시험제품과 위제품군에서 모두 복용 전에 비해 복용 8주째에 혈당은 변화를 보이지 않았다(Table 5). 그러나 혈중 HbA1c의 농도는 시험제품과 위제품군내에서 각각 로그차분(~2.70± 3.80%, ~1.95±5.69%) 분석결과 통계적 유의성($p<0.05$, $p<0.001$)을 보였으나, 두군 간에 통계적으로 유의한 효과는 없었다(Table 5).

Table 5. Changes of serum levels of glucose and HbA1c in subjects fed extract of CP for 8 weeks.

Groups	Placebo group (N=46) (mean±SD)		Experimental group (N=45) (mean±SD)	
	Baseline (0 week)	8 weeks	Baseline (0 week)	8 weeks
Glucose (mg%)	83.67±10.82	85.59±13.40	85.71±14.66	83.64±9.77
HbA1c (%)	5.70±0.47*	5.59±0.49*	5.75±0.384	5.60±0.36***

*$p<0.05$, ***$p\leq0.0001$; significantly different from baseline in each groups by t-test using log difference
As a results, the statistical data for glucose & HbA1c between two group (placebo & experiment) was not significant. p-value of glucose and HbA1c was each 0.2092 and 0.4581 at 8 weeks.

7. 혈중 AST, ALT, γ-GT의 변화

복용 전, 제품 복용 후, 간기능 검사 지표로 사용되고 있는 혈중 AST, ALT, γ-GT의 변화를 살펴보았다. 시험제품군을 복용한 군에서 혈중 AST 수치는 복용 전(35.69±11.40 IU/L)에 비해 8주째(34.16±14.19 IU/L)에 큰 변화를 보이지 않았으며, 군 내 및 위제품군과의 군 간 비교에서도 통계적 유의성을 보이지 않았다(Table 6). 혈중 ALT 수치는 시험제품군에서 복용 전(24.38±6.45 IU/L)에 비해 복용 8주째(25.87±9.46 IU/L)에 로그차분의 유의한 변화는 없었다. 위제품을 복용한 군에서 복용 전(37.39±12.50 IU/L)에 비해 8주째(33.24±14.67 IU/L)로 로그차분(~13.91±28.65%) 분석에서 통계적 유의성을 보였으나($p<0.05$), 두 군 간에 에 통계적으로 유의한 변화는 없었다. 혈중 γ-GT 수치는 시험제품군에서 복용 전(54.09±40.40 IU/L)에 비해 복용 8주째(49.02±25.98 IU/L)에 로그차분의 유의한 변화는 없었다. 위제품을 복용한 군에서 복용 전(49.17±29.51 IU/L)에 비해 8주째(41.43±22.02 IU/L) 로그차분(~13.95±41.62%) 분석에서 통계적 유의성을 보였으나($p<0.05$), 두 군간에 통계적 유의성은 발견되지 않았다. 따라서 시험제품과 위약제품 복용 전과 후에 간 기능에는 변화가 없다는 것을 의미한다(Table 6).

Table 6. Changes of serum levels of AST, ALT, γ-GT in subjects fed extract of CP for 8 weeks.

Groups	Placebo group (N=46) (mean±SD)			Experimental group (N=45) (mean±SD)		
	Baseline (0 week)	4 weeks	8 weeks	Baseline (0 week)	4 weeks	8 weeks
AST (IU/L)[1)]	26.80±7.94	26.04±7.42	24.85±7.61	35.69±11.40	34.44±14.17	34.16±14.19
ALT (IU/L)[2)]	37.39±12.50	35.35±12.91	33.24±14.67*	24.38±6.45	26.96±8.33	25.87±9.46
γ-GT (IU/L)[3)]	49.17±29.51	48.74±38.63	41.43±22.02*	54.09±40.40	49.53±31.51	49.02±25.98

1) AST: aspartic acid transaminase, 2) ALT: alanine transaminase 3) γ-GT: gamma-glutamyl transferase
*$p<0.05$; significantly different from baseline in each groups by t-test using log difference.
As a results, the statistical data for AST, ALT, γ-GT and between two group (placebo & experiment) was not significant. p-value of AST, ALT, γ-GT was each 0.1502, 0.2776, 0.1753 at 8 weeks.

고 찰

우리나라는 1970년대 이후 지속적인 경제성장 과 국민 소득의 증가로 식물성 식품의 섭취량은 감소한 반면 동물성 식품의 섭취량은 크게 증가하였다. 또한 서구화되어 가고 있는 식생활로 인해 동맥경화증이나 고혈압 등의 순환기 관련 만성질환 발병률이 급격하게 증가하고 있다. 그 동안 우리나라의 식사패턴은 당질 섭취량이 많고 지방 섭취량이 적어 고지혈증 중에서도 고중성지방혈증이 많은 것으로 나타났으나, 최근에는 육류와 가공식품의 섭취증가로 고콜레스테롤증인 사람의 비율이 증가하는 추세라고 한다[11-15].

본 연구에 사용된 진피는 분류학상으로 Citrus 속에 해당되는 귤류의 과피 또는 진피라고 부르며, 특히 과피의 기능성에 대한 관심들이 집중되어 있는데 예를 들면 항염작용 및 설사억제효능[16], 항알러지효과[17], 대식세포의 활성증대[18,19] 등과 같은 약리활성들이 보고된 바 있다. 그러나 진피는 한약재의 구성성분에서 매우 중요한 약재성분으로 인정되어 왔으나 현대 약리학적 측면에서의 활성은 많이 알려져 있지 않다.

최근 발표된 몇몇 보고에 따르면 감귤류는 polyphenol류, vitamin류, lomonoid류, synepheine 등의 다양한 화합물을 함유하고 있으며[20], rutin 및 deosmine 등의 일반적인 flavonoid류, hesperidin, naringin 등 citrus 과일 특유의 flavonoid류, 또한 채소나 과일에서는 보고되지 않는 감귤류 고유의 tangeretin, nobietin 등의 flavonoid류가 함유되어 있다[21]. 특히 감귤 과피에는 폐놀성 화합물이 높은 농도로 존재하기 때문에 flavonoid류의 풍부한 공급원이 된다[22,23]. 그 중에서도 naringin은 귤과 포도의 껍질에 분포되어 있는 성분으로서 몇몇 연구를 통해 항암효과[24]와 간보호 효과[25,26]가 있다고 보고되고 있다. 최근에는 화학적으로 naringin과 유사한 물질인 hesperidin이 혈중 콜레스테롤 수치를 저하시킨다는 보고도 있다[27].

본 연구에서는 총 91명(시험제품군, 45명; 위약제품군, 46명)의 피험자들을 대상으로 8주간 시험제품(진피추출물이 포함된 캡슐)과 위약제품(진피추출물이 없는 캡슐)을 복용시킨 뒤 4주째와 8주째에 혈액을 채취하여 분석하였다. 검사 결과에 대한 분석은 단순 증감률 분석이 아닌 로그차분(log-difference) 분석을 이용하였다. 로그차분의 자료는 변동성(variation)이 작고, 대칭일 가능성이 높은 정규분포 가정에 적절하게 사용되므로, 로그차분을 이용한 분석을 통계방법으로 사용하였다.

혈중 TC 농도를 분석한 결과 시험제품군에서 복용 4주째(209.80± 32.29 mg/dL)는 통계적으로 유의하지 않았으나, 복용 8주째(206.40± 28.52 mg/dL)에는 복용 전에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다($p<0.05$). 또한 위약제품군에서도 시험제품군과 마찬가지로 복용 8주째(204.9±29.66 mg/dL)에는 통계적으로 유의하게 분석되어, 두 군 모두 복용 8주째에는 통계적 유의성이 관찰되었다. 그러나 두 군간 비교에서는 통계적으로 유의한 차이가 발견되지 않았다. 반면, 혈중 TG 농도의 경우, 시험제품군에서는 복용 4주째에 138.50±82.78 mg/dL, 복용 8주째에 128.90±64.52 mg/dL으로 군내에서 복용 전에 비해 각각 로그차분($p<0.0$, $p=0.0001$)의 유의한 감소를 보였으나, 위약제품군에서는 복용 전-복용 4주째 및 8주째의 로그차분 분석 결과 군내 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 그러나 시험제품군과 위약제품군간의 비교분석에서는 집단 간 로그차분의 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 따라서 진피추출물의 8주간 복용은 반건강인의

혈중 TG의 감소에 효과가 있는 것으로 보여 진다.

8주간의 시험제품 및 위약제품을 복용한 피험자들의 간기능에 변화가 있는지 알아보기 위하여 간기능 검사 지표로 사용되고 있는 AST, ALT, γ-GT의 변화를 보았다. 시험제품군을 복용한 피험자들의 경우, 혈중 AST 수치는 복용 4주째와 8주째 채혈된 혈액검사에서 큰 변화를 보이지 않았으며, 군 내 및 위제품군과의 군 간 비교에서도 통계적 유의성을 보이지 않았다. ALT와 γ-GT는 위제품을 복용한 군에서 8주째에 통계적 유의성을 보였으나($p<0.05$), 시험제품군과의 통계적 유의성은 보이지 않았다. 이들은 생체 내 아미노산의 생성에 관여하는 효소로서 간에 가장 많은 양이 존재하며, 약물이나 스트레스에 의하여 간 조직이 손상되면 혈액 중에 이들 효소들의 활성이 증가하는데[28], 특히 고지방식을 할 경우 간 실질세포의 장애를 일으켜 AST와 ALT가 혈액 중으로의 방출이 항진되면서 혈액중의 활성이 증가하는 것으로 알려져 있다[29]. 따라서 본 실험결과로 볼 때, 시험제품과 위약제품 복용 전과 후에 간 기능에는 변화가 없다는 것을 의미하며 이러한 효소들의 활성에 나쁜 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

일반적으로 혈중 지질 증가가 체내 지방대사 및 체지방량과도 관련성이 있을 수 있으므로 진피추출물이 adiopnectin과 leptin 농도에 영향을 미치는지 알아보았다.

Adiponectin은 지방세포에서 분비되는 단백질로서 지방과 당 대사에 관여하는 물질이며, 인슐린 저항성이 있거나 비만인 사람에서 혈중 농도가 감소한다[30,31]. Adiponectin 양이 낮으면 비만, 인슐린 저항성, 관상동맥질환, 고지혈증 발생이 증가하는 것으로 나타나 새로운 대사증후군의 지표로 이용되고 있다[32]. Leptin은 식품섭취와 에너지 균형의 변화를 통하여 체지방을 조절하는 기능을 가지고 있다[33,34]. 피험자들을 대상으로 제품 복용 전과 복용 8주째에 혈액을 채취하여 adiponectin과 leptin 농도를 분석한 결과, adiponectin은 시험제품과 위제품 복용군인 두 군 간에 통계적 유의성이 관찰되지 않았다. 또한 leptin 농도는 시험제품 복용군과 위제품 복용군내에서 각각 유의한 변화를 보였으나, adiponectin과 마찬가지로 두 군간에 통계적으로 유의한 효과는 보이지 않았다.

본 시험에서 발생한 이상반응은 4.4%로 나타났으며, 이상반응의 종류는 속쓰림, 설사, 복통으로 조사되었다. 이상반응으로 탈락된 피험자들에 대한 추적조사 결과, 제품 복용 중지 후 시간이 지남에 따라 호전되었으나, 위약제품군과 시험제품군에서 각각 2명씩 나타난 것으로 보아 시험제품과의 관련성은 없는 것으로 생각된다.

본 인체시험에서 시험제품인 진피추출물은 투여군내에서는 혈청 중 TC 농도에 통계적으로 유의한 감소를 보였으나, 위약제품군과 비교한 결과에서는 통계적 유의성을 보이지 않았다. 이 같은 결과는 citrus flavonoid인 hesperidin과 naringin을 가지고 임상시험을 실시한 결과, 콜레스테롤에는 아무런 영향을 주지 않았다는 보고[35]와 일치하였다. 그러나 혈중 TG 농도의 경우에는, 위약제품군과 다르게 진피추출물을 투여한 시험제품군 내에서 복용 전에 비해 복용 후 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 복용기간에 따른 위약제품군과의 비교 분석에서도 통계적으로 유의한 감소 효과를 보여 증가된 혈중 TG의 감소 및 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 보여 진다. 그리고 진피추출물 복용에 따른 간기능 지표효소의 관찰에서 시험 전에 비해 시험 후에 변화를 보이지 않아 진피추출물이 간기능에는 영향을 미치지 않는 것으로 검증되었다. 한편 본 인체적용시험의 경우 시험에 영향을 줄 수 있는 진피가 함유된 차 형태 및 제품의 섭취는 못하게 하였으나, 과도한 식이 및 열량 섭취를 제한하지 않고 수행하였음에도 불구하고 통계적으로 시험제품군과 위약제품군 간에 혈중 지질 감소와 같은 유의적인 효능이 관찰되었다. 그러므로 추후의 연구에서 일정량의 식이 및 열량 섭취를 엄격하게 제한, 유도한다면 더 현저하고 유의한 효능이 검색될 것으로 기대된다. 따라서 위의 결과들로 보아 진피추출물은 지질개선 효능이 있는 안전한 건강기능성 식품 또는 소재로서 사용되어 질 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

본 시험에서는 혈중지질에 대한 "진피추출물"의 효능을 평가하고자 위약제품을 대조로 하여 8주간 무작위 배정, 이중맹검, 단일기관 인체적용시험을 실시한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 140명을 스크리닝하여 91명의 피험자를 선정하였으며, 시험에 참여한 피험자 중 남자는 52명, 여자는 39명이었고, 평균 연령은 42.7±10.4세였다.

2. 본 연구에 등록된 피험자들의 평균 신장은 위약제품군이 165.5±7.5 cm, 시험제품군이 165.7±7.6 cm 이었으며, 평균 체중은 위약제품군이 66.6±10.0 kg, 시험제품군이 67.2± 9.9 kg 으로 나타났으며, 평균 BMI는 각각 24.3±2.6 kg/m^2, 24.4±2.4 kg/m^2으로 측정되었다. 또한 피험자들의 혈중 평균 TC 농도는 위제품군, 시험제품군 각각 211.30± 22.99, 213.10±20.95 mg/dL, 평균 혈중 TG 농도는 위제품군, 시험제품군에서 각각 135.40±47.30, 159.20±52.20 mg/dL으로서 반건강인의 범주에 속하였다.

3. TC의 로그차분 분석 결과, 시험제품군과 위제품군 두 군 모두 복용 4주째에는 통계적으로 유의하지 않았으나, 복용 8주째에는 통계적으로 유의하게 감소되었다($p<0.05$). 그러나 두 군간 비교에서는 통계적 유의성이 관찰되지 않았다.

4. TG의 로그차분 분석 결과, 복용 4주째($p<0.01$)와 8주째($p=0.0001$)에 시험제품군내에서는 통계적으로 매우 유의한 감소를 보였으나, 위약제품군에서는 통계적 유의성이 관찰되지 않았다. 또한 시험제품군과 위약제품군간의 비교분석에서는 복용 4주째에 집단 간 유의한 차이를 보였다($p<0.05$).

5. HDL-c의 로그차분 분석 결과, 시험제품군에서만 복용 8주째에 통계적 유의성을 보였으며($p<0.05$), 위약제품군과의 군 간 분석에서는 통계적 유의성을 보이지 않았다. 마찬가지로 LDL-c의 로그차분 분석 결과에서도 두 군 간 분석에서 통계적 유의성을 보이지 않았다.

6. Glucose에 대한 분석에서도 복용 후 별다른 변화를 보이지 않았으나, HbA1c의 경우에는 시험제품군과 위제품군 두 군내에서 모두 통계적 유의성을 보였다. 그러나 군 간에는 통계적 유의성을 보이지 않았다.

7. 혈청 중 간기능 검사 지표로 사용되고 있는 AST, ALT, γ-GT의 변화를 살펴본 결과, 시험제품군과 위약제품군간의 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다.

8. 혈중 adiponectin과 leptin의 변화를 보기 위하여 복용 전과 복용 8주째에 두 군에 속한 피험자들의 혈액을 채취하여 분석하였다. 그 결과, adiponectin은 각각의 제품군 내에서 통계적 유의성이 관찰되지 않았으나, leptin의 경우에는 시험제품군 및 위약제품군내에서 각각 통계적 유의성이 관찰되었다($p<0.0001$). 그러나 두 군 간의 분석에서는 통계적으로 유의하지 않았다.

이상의 인체적용시험 결과에서 진피추출물의 8주 투여는 반건강인의 혈중 지질, 특히 중성지방 수치를 위제품에 비하여 유의하게 감소시켰으므로 증가된 혈중 중성지방 개선에 효능이 있으면서, 간기능에 영향을 미치지 않는 안전한 건강기능식품 소재로서 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 지식경제부 지역전략기획기술개발과제(과제번호: 70004946)의 지원에 의하여 이루어 진 것입니다.

참고문헌

1. 김희숙, 최종원, 허영미, 류성호, 서판길. 췌장 콜레스테롤 에스터레이즈 저해제로서의 계피 추출물이 혈중 콜레스테롤 농도에 미치는 영향. 생명과학회지. 2002;12(1): 106-112.
2. 남경희, 백현욱, 최태윤, 윤순규, 박세원, 정효지. 양파의 알코올 추출물이 고콜레스테롤혈증 환자의 지질 성상에 미치는 영향. 한국영양학회지. 2007;40(3):242-248.
3. 송용범, 경종수, 박성범, 위재준, 도재호, 김영숙. 홍삼물 추출물이 고콜레스테롤 식이로 유도된 고콜레스테롤 혈증에서 간 기능 회복에 미치는 영향. 고려인삼학회지. 2008; 32(4):283-290.
4. 서부일, 이제현, 최호영, 권동렬, 부영민, 한약본초학. 영림사. 2006;466-468.
5. Summary Report of the Cause of Death Statistics. Korea National Statistical Office. 2002
6. Lee IY, Lee L. Influence of Cardio- vascular Risk Factor on Serum Lipid Levels and Fatty Acid Composition in Middle-aged Men. The Korean Nutrition Society. 1998; 31:315-323.
7. Grundy SM, Denke MA. Dietary influence on serum lipids and lipoprotein. J Lipid Res. 1990;31:1149-11729.
8. McGee DM, Reed DM, Yano K, Kagan A and Tillotson J. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu heart program. Relationship to nutrient intake. Am J Epidemiol. 1984; 119: 667-676.
9. Grundy SM. Monounsaturated fatty acids, plasma cholesterol, and coronary heart desease. Am J Cin Nutr. 1987;45: 1168-1175.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004;110(2):227-239.
11. Lim SH, Baik IK, Lee HS, Lee YJ, Chung NS, Jho SY, Kim SS. Effects of the life style in patients with coronary artery disease on the serum lipid concentrations and atherosclerotic coronary lesion. Korean J Lipidology. 1995; 5(1):71-83.
12. Lee YC, Synn HA, Lee KY, Park YH, Lee CS. A study on concentrations of serum lipids and food & daily habit of healthy Korean adults. Korean J Lipidology. 1992;2(1):41-51.
13. Park YH, Rhee CS, Lee YC. Distribution Patterns of Serum Lipids by Degree of Obesity and Blood Pressure in Korean Adults. Korean J Lipidology. 1993; 3(2):165-181.
14. Cho SH, Choi YS. Dietary therapy of hyperlipidemia. Korean J Lipidology. 1994;4(2): 109-117.
15. Lee JS, Lee MH, Kwon TB, Ju JS. A study on the concentration of serum lipid and its related factors of persons over 40 years old in Whachon area, Kang-won Do. Korean J Nutr. 1996; 29(9):1035-1041.
16. Guengerich FP, Kim DM. In vitro inhibition of dihydropyridine oxidation and aflatoxin B1 activation in human liver microsomes by naringenin and other flavonoids. Carcinogenesis. 1990; 11:2275-2279.
17. Chung SK, Kim SH, Choi YH, Song EY, Kim SH. Status of citrus fruit production and view of utilization in Cheju. Food Ind. Nutr. 2000;5:42-52.
18. AOAC. Official Methods of AOAC Intl. 15th ed. Method 994. Association of Official Analytical Chemists. Washington, DC, USA. 1990.
19. Kim CJ. Screening of physiologically active substance. Jayou Academy, Seoul, Korea. pp. 1996;325-338.
20. Laura B. Chemistry, dietary sources, metabolism,

and nutritional significance. Nutr Rev. 1998;56:317-333.
21. Cha JY, Kim SY, Jeong SJ, Cho YS. Effects of hesperetin and naringenin on lipid concentration in orotic acid treated mice. Korean J Life Sci. 1999;9: 389-394.
22. Manthey JA, Grohmann K. Phenolics in citrus peel byproducts: Concentrations of hydroxycinnamates and poly-methoxyl -ated flavones in citrus peel molasses. J Agric Food Chem. 2001; 49:3268-3273.
23. Rousff RL, Matrin SF, Youtsey CO. Quantitative survey of narirutin, naringin, hesperidin and neohesperidin in citrus. J Agric Food Chem. 1987;35:1027 -1030.
24. Aboobaker VS, Balgi AD, Bhattacharya RK. In vivo effect of dietary factors on the molecular action of aflatoxin B1: Role of non-nutrient phenolic compounds on the catalytic activeity of liver fraction. In Vivo. 1994;8:1095-1098.
25. Gordon PB, Holen I, Seglen PO. Protection by naringin and some other flavonoids of hepatocytic autophagy and endocytosis against inhibition by okadaic acid. J Biol Chem. 1995;270: 5830-5838.
26. Blankson H, Holen I, Seglen PO. Disruption of the cytokeratin cyto- skeleton and inhibition of hepatocytic autophagy by okadaic acid. Exp Cell Res. 1995;218:522-530.
27. Gabor M, Antal A, Liptak K. Capillary resistance in the skin of rats fed flavone-free and atherogenic diets, and their response to hesperidin- methylchakone. Acta Physiol Acad Sci Hung. 1970;38:71-75.
28. Kang BH, Son HY, Ha CS, Lee HS, Song SW. Reference values of hematology and serum chemistry in Ktc: Sprague-Dawley rats. Korean J Lab Ani Sci. 1995;11:141-145.
29. Lee JJ, Lee YM, Shin HD, Jeong YS, Lee MY. Effect of vegetable sprout power mixture on lipid metabolism in rats fed high fat diet. J Korean Soc Food Sci Nurt. 2007;36:965-974.
30. Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, Anai M, Onishi Y, Ono H, Inukai K, Abe M, Fukushima Y, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. Diabetes. 2002;51:1737-1744.
31. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. Diabetes. 2001;50:1126-1133.
32. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. Nat Med. 2001;7:947-953.
33. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science. 1995;269:543-546.
34. Pelleymounter MA, Cullec MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effect of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science. 1995;269:540-543.
35. Demonty I, Lin Y, Zebregs YE, Vermeer MA, van der Knaap HC, Jäkel M, Trautwein EA. The citrus flavonoids hesperidin and naringin do not affect serum cholesterol in moderately hypercholesterolemic men and women. J Nutr. 2010;140(9):1615-1620.