

麻黃 Hexane 분획물이 생쥐의 지질 대사에 미치는 영향

Effects of Ephedra Herba Hexane Fraction on Lipid Metabolism in Hyperlipidemic Mice

김경민, 김영균, 신길조*

동의대학교 한의과대학 순환신경내과학교실, 동국대학교 한의과대학 한방내과

Kyoung Min Kim, Depa. of Caridovascular & Neurologic Disease, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University
Young Kyun Kim, Depa. of Caridovascular & Neurologic Disease, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University
Gil cho Shin, Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Guk University

- **Objectives** This study was designed to investigate the effects of Ephedra Herba hexane fraction on lipid levels in serum and lipid accumulation in liver tissue in Hyperlipidemic mice.
- **Methods** Hyperlipidemia was induced by providing high fat diet for 4 weeks. Normal group was provided with normal diet. CTL group was provided with high fat diet. Ephedra Herba hexane fraction group was provided with high fat diet and administered orally in the concentration of 1.5mg/kg body weight/day for 2 weeks.
In this experiment, effects on total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, AST, ALT, fasting blood glucose in serum were measured. In addition histopathological changes in liver tissue were also observed.
- **Results** Ephedra Herba hexane fraction did not affects weight gain, serum AST and ALT in hyperlipidemic mice. Oral administration of Ephedra Herba hexane fraction lowered levels of total cholesterol and triglyceride, which were elevated by induction of hyperlipidemia. In addition, Ephedra Herba hexane fraction group showed downward tendency of lipid accumulation compared with CTL group. Finally, administration of Ephedra Herba hexane fraction lowered fasting blood glucose significantly. And Ephedra Herba hexane fraction also ameliorates anti-oxidative stress systems in internal organs which play key role in disease prevention.
- **Conclusion** These results suggest that Ephedra Herba hexane fraction can prevent lipid accumulation in liver tissue through regulation of dyslipidemia and hyperglycaemia.
- **Key words** Ephedra Herba(Mahwang), Hexane fraction, Dyslipidemia, Cholesterol, Triglyceride

* 교신저자: 신길조

경기도 성남시 분당구 수내동 87-2번지 동국대학교
분당한방병원 한방내과

전화: 031 710 3710, FAX: 031 710 3780

■ 서론

최근 들어 도시화된 생활환경과 과도한 영양 섭취, 각종 스트레스 등으로 인하여 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 비만 등의 대사성 질환과 심혈관계 질환이 증가하고 있으며, 최근, 우리나라의 주요 사망원인 중에서 뇌혈관 질환과 심장질환이 아예 이어 2위와 3위를 차지하고 있다¹⁻³⁾.

뇌혈관 질환과 심혈관질환의 위험인자로 비만, 당뇨병, 고혈압, 흡연 등을 들 수 있는데, 이 중에서 당뇨병과 고지혈증이 직접적인 상관성이 있음이 밝혀지고 있다^{4, 5)}. 특히 심혈관 질환은 당뇨병 환자의 주요 사망원인이며, 당뇨병환자의 31~34%는 관상동맥질환을 동반하고 있음이 알려져 있다⁶⁻⁸⁾.

한의학에서는 비만치료를 목적으로 마황을 다용하고 있는데⁹⁾, 이는 지방산 대사를 활성화시키고¹⁰⁾, 콜레스테롤 흡수를 저해하는 효과¹¹⁾가 있는 것으로 보고 되고 있다.

이에 저자는 麻黃의 Hexane 분획물(EH1)을 이용하여 고지방식이 생쥐의 고지혈증 개선, 항산화 및 고지방식으로 상승된 공복 시 혈당을 낮추는 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

■ 재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

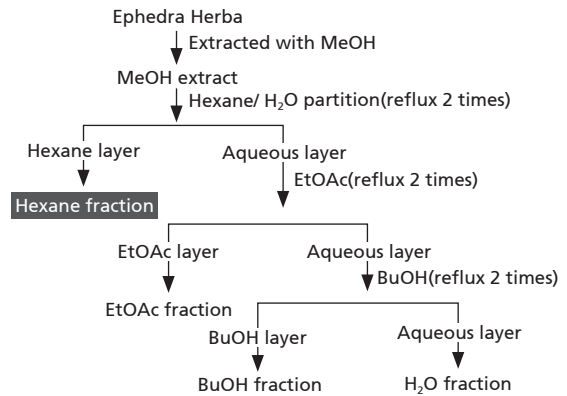
고지혈증 유발을 위하여 6주령 체중 20~25g의 웅성 마우스(샘타코, 한국)를 사용하였다. 실험 동물은 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경(실내온도 24±2℃, 습도 55±5%, 12시간 dark/light)에서 1주일 이상 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재

본 연구에 사용된 麻黃(Ephedra Herba)은 화림제약(부산, 한국)에서 구입, 정선하여 사용하였다.

2. 방법

1) 麻黃 Hexane 분획물의 획득



Scheme 1. Purification Procedure for the Fractions Isolated from Ephedra Herba. Hexane, ethyl acetate, 1-butanol and water were used for solvent.

마황 500g을 실온에서 5일 동안 메탄올에 담가 여과액을 얻는 과정을 2회 반복한 후 동결건조시켜 41.38g의 건조 추출물을 얻었으며 수율은 약 8.3%였다. 이를 다시 Hexane과 물을 1:1로 배합한 용매에 녹여 Hexane 층을 분리하였으며, 역시 2회 반복한 용액을 얻었다. 이후 ethyl acetate, butanol 등을 이용하여 분획물을 얻어 실험에 사용하였으나 본 연구에서는 가장 강한 활성을 보인 Hexane 분획물만을 사용하였으며, 이러한 분획물 획득 과정을 거쳐 얻은 麻黃 Hexane 분획물의 최종 추출물은 0.516g으로 마황 500g에 대한 수율은 0.1%에 해당하였다. 실험에 사용하기 위해 이를 다시 증류수에 희석시켜 냉장 보관하면서 시료로 사용하였다(Scheme 1).

2) 고지혈증 유발 및 실험군 분류

고지혈증 유발을 위하여 4주간 20마리의 고지방식이군(CTL, EH1)에는 고지방 식이를 공급하였으며, 4마리의 정상식이군(Normal)에는 일반사료를 공급하였다. 실험 5주 째에 체중을 기준으로 대조군(CTL) 및 실험군(EH1)을 각각 6마리씩 선별하여 실험에 사용하였다.

실험 5주 째부터 정상군은 계속 일반 식이를 공급하면서 1차 증류수를 1일 1회 구강투여 하였고, 고지혈증군 대조군(CTL)은 고지방식이를 사료로 공급하면서 1차 증류수를 1일 1회 경구 투여하였다.

Table I. Compositions of high fat diet

Ingredients	gm	kcal
Casein	200	800
Sucrose	68.8	275.2
Cellulose	50	0
Soybean Oil	25	225
Lard ^{a)}	245	2,205
Mineral mix	10	0
Vitamin mix	10	40
L-Cystine	3	12
Choline Bitartrate	2	0
Potassium Citrate	16.5	0
DiCalcium Phosphate	13	0
Calcium Carbonate	2	0
Maltodextrin	125	500
Total	773.85	4,057

a) Typical analysis of cholesterol in lard = 0.95mg/gram.

麻黃 Hexane 분획물 투여군(EH1)은 고지방 식이를 공급하면서 麻黃 Hexane 분획물을 1.5mg/kg body weight/day 농도로 경구 투여 하였다. 고지방식은 두열바이오텍(대전, 한국)에 주문 제작하여 사용하였으며, 조성은 Table I과 같다.

3) 체중, 식이량 및 음수량 측정

4주간의 고지혈증 유발 기간이 끝나고, 시료의 투여가 시작되는 날 전자저울을 이용하여 기준 체중을 측정하였으며, 이후 7일 간격으로 체중을 측정하였다. 2주간의 시료 투여기간 동안 주 1회 식이량(g) 및 음수량(ml)을 측정하였다. 측정 단위는 24시간으로 전일 오후 4시에 고형사료와 음용수를 공여한 후, 다음 날 오후 4시에 남은 사료와 음용수의 양을 측정하여 그 차이를 하루 동안의 식이량 및 음수량으로 계산하였다.

4) 혈중 cholesterol 및 triglyceride, AST, ALT, glucose 함량 측정

2주간의 약물 투여가 끝난 후, 생쥐의 복대동맥에서 혈액을 채취하였다. 얻어진 혈액을 5,000×g로 20분간 원심분리하여 상층액을 취하여 혈중 콜레

스테롤 및 triglyceride 함량을 측정하였다. 혈청 중 Total cholesterol, HDL-cholesterol 및 triglyceride, AST, ALT, glucose의 함량은 각각의 측정용 kit(-FUJIFILM, 일본)을 사용하였다.

5) 간 조직에서 지질과산화물인 MDA 함량의 측정

실험 동물을 희생시킨 후, 간 조직을 적출하여 130mM NaCl, 5mM KCl, 10mM Tris-HCl(pH 7.4)로 된 냉장 보관 세척액을 이용하여 혈액을 제거하고, Stadie-Riggs microtome(Tomas Co. USA)을 사용하여, 가로 및 세로의 길이는 각각 1cm로 하여 약 1cm² 넓이와 약 0.3~0.5mm 두께의 간 조직 절편을 제작하였으며, 이를 1% phosphoric acid 3ml과 0.6% thiobarbituric acid 용액 1ml을 첨가하여 끓는 물에서 60 분간 증탕한 후, 1-butanol을 4ml 첨가하여 고루 섞은 후 800×g에서 25 분간 원심분리하여 상층액의 흡광도를 534nm와 510nm에서 측정하는 것으로 평가하였다.

6) 간 조직 내 항산화 효소 활성 측정

간 조직 내 항산화 효소는 환원성 항산화 효소인 GSH, superoxide dismutase(SOD) 및 catalase 함량을 측정하였다. 효소 활성 측정을 위해 적출된 간을 잘게 다진 후 균질을 위한 완충액(154mM KCl, 50mM Tris-HCl, 1mM EDTA, pH 7.4)에 넣은 후 4°C 1,000×g에서 10분동안 원심 분리하여 상층액을 얻은 다음, 동일 방법으로 10,000×g, 100,000×g에서 각각 20분, 60분간 원심분리를 하여 상층액을 얻어 기질로 사용하였다.

GSH 함량은 0.248mg/ml NADPH 용액 700μl, 6 mM 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) 용액 100μl와 증류수 198μl를 cuvette에 넣어 30°C에서 15분간 데운 후 시료 2μl를 넣고 섞은 다음 266 U/ml GSSG reductase 10μl를 첨가하여 412nm에서 흡광도의 변화를 관찰하였고 단위는 μg/mg protein으로 나타내었다.

간 조직 내 SOD 및 catalase는 측정 kit (BIOXY-TECH, SOD-525 및 CATALASE-520 assay kit)을 구입하여 사용하였으며, 구체적인 방법은 사용자 매뉴얼을 따라 spectrophotometer를 이용하여 흡광도

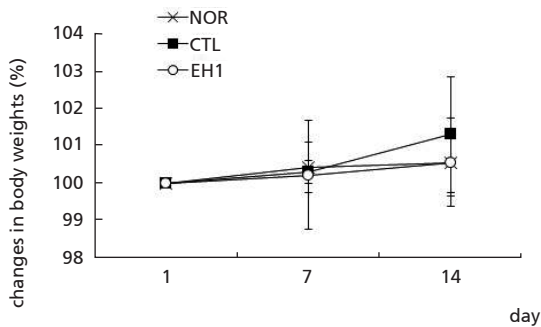


Fig. 1. Effects of EH1 on a Change of Body Weights in Hypercholesterolemic Mice. Body weights were measured on day which EH1 was firstly administered (day 1) and every 7 days. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD.

를 측정하여 효소 활성을 정량하였다.

3. 통계 처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 Sigma plot(Sigma plot for Windows, ver. 11.0, U.S.A.)를 이용하였다. 실험 성적은 mean±SD로 나타내었으며, 실험군 간 평균의 차이를 검정할 때에는 Student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만 일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

■ 성적

1. 체중 변화에 미치는 영향

4주간의 고지혈증 유발 기간이 끝나고, 2주간 시료를 투여하면서 체중변화를 관찰한 결과, 대조군(CTL)에서 경미한 체중 증가가 관찰되었으나, 정상군(NOR)과 통계적 유의성은 없었다(Fig. 1).

EH1군은 대조군에 비해서 경미한 체중감소세를 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 1).

2. 식이량 및 음수량에 미치는 영향

2주간의 실험기간 동안 식이량 및 음수량의 변화를 관찰한 결과 모든 군 사이에 특별한 식이량 및 음

Table II. Effects of TXL on Changes of Food and Water uptake in Hypercholesterolemic Mice.

Group	Food Uptake (g)	Water Uptake (ml)
NOR ^{a)}	6.06±0.61 ^{b)}	11.29±2.26
CTL	6.08±1.43	11.92±1.61
EH1	5.53±1.33	12.58±2.27

a) NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). b) Values are represented as mean±SD.

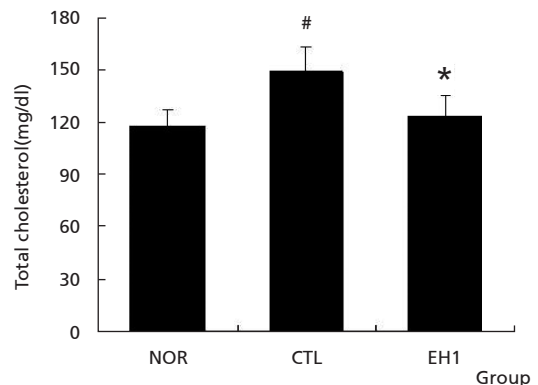


Fig. 2. Effects of EH1 on Total Cholesterol Levels in Hypercholesterolemic mice. Total cholesterol levels in serum were measured using spectro-photometry. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD. #P < 0.05 vs. NOR group, *P < 0.05 as compared to CTL group.

수량의 차이는 관찰되지 않았다(Table II).

3. 혈중 Total cholesterol 함량 변화에 미치는 영향

생쥐의 혈액으로부터 total cholesterol 함량 변화를 관찰한 결과 CTL군에서 148.80±14.18mg/dl로 나타나, 117.33±9.87mg/dl를 보인 NOR군에 비해 유의한 (P<0.05) 증가를 보였고, EH1군에서는 123.50±11.82mg/dl로 나타나 CTL군에 비하여 유의한 (P<0.06) 감소를 보였다(Fig. 2).

4. 혈중 HDL cholesterol 함량 변화에 미치는 영향

생쥐의 혈액으로부터 HDL cholesterol 함량 변화

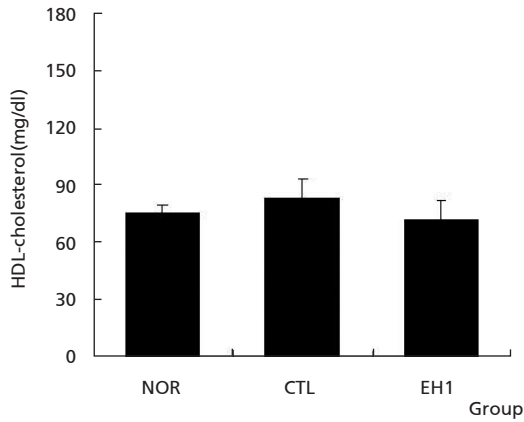


Fig. 3. Effects of EH1 on HDL-Cholesterol Levels in Hypercholesterolemic mice. HDL cholesterol levels in serum were measured using spectro -photometry. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD.

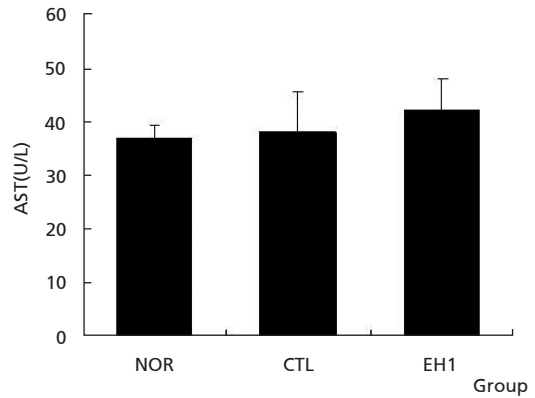


Fig. 5. Effects of EH1 on AST Levels in Hypercholesterolemic mice. AST levels in serum were measured using spectrophotometry. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD.

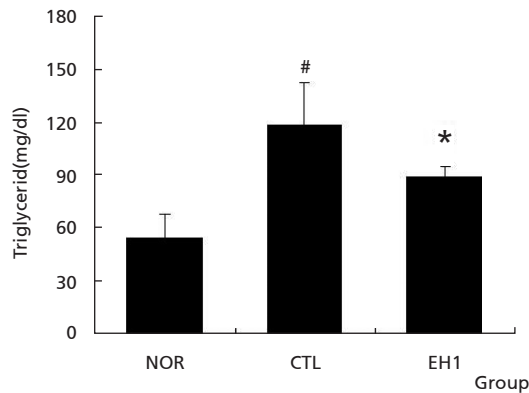


Fig. 4. Effects of EH1 on Triglyceride Levels in Hypercholesterolemic mice. Triglyceride levels in serum were measured using spectro -photometry. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD. #P < 0.05 vs. NOR group, *P < 0.05 as compared to CTL group.

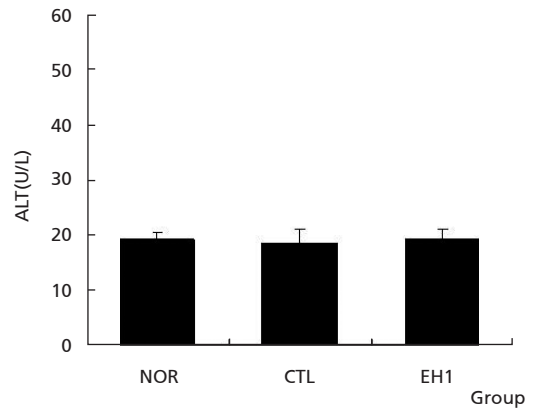


Fig. 6. Effects of EH1 on ALT Levels in Hypercholesterolemic mice. ALT levels in serum were measured using spectrophotometry. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD.

를 관찰한 결과 모든 군에서 특별한 차이를 발견 할 수 없었다(Fig. 3).

5. 혈중 Triglyceride 함량 변화에 미치는 영향

2주간 EH1의 투여가 끝난 후, 생쥐의 혈액으로부터

터 triglyceride 함량 변화를 관찰한 결과 CTL군에서 $118.00 \pm 24.70 \text{mg/dl}$ 로 나타나 $54.50 \pm 13.20 \text{mg/dl}$ 를 보인 NOR군에 비해 유의한 ($P < 0.05$) 증가를 보였고, EH1군은 $89.60 \pm 5.55 \text{mg/dl}$ 로 나타나 CTL군에 비하여 유의한 ($P < 0.05$) 감소를 보였다(Fig. 4).

6. 혈중 AST 함량 변화에 미치는 영향

생쥐의 혈액으로부터 AST 함량 변화를 관찰한 결과 모든 군에서 특별한 차이를 보이지 않았다(Fig. 5).

7. 혈중 ALT 함량 변화에 미치는 영향

생쥐의 혈액으로부터 ALT 함량 변화를 관찰한 결과 모든 군에서 특별한 차이를 발견 할 수 없었다(Fig. 6).

8. 혈중 Glucose 함량 변화에 미치는 영향

2주간 EH1의 투여가 끝난 후, 생쥐의 혈액으로부터 Glucose 함량 변화를 관찰한 결과 CTL군에서 152.20 ± 17.80 mg/dl로 나타나 118.33 ± 15.31 mg/dl를 보인 NOR군에 비해 유의한 ($P < 0.05$) 증가를 보였고, EH1군은 108.00 ± 15.30 mg/dl로 나타나 CTL군에 비하여 유의한 ($P < 0.05$) 감소를 보였다(Fig. 7).

9. 간 조직 중 지질과산화물의 함량 변화

생쥐의 간 조직으로부터 지질과산화물인 MDA 함량을 측정된 결과 CTL군에서 162.8 ± 16.6 pmole MDA/mg protein으로 나타나 125.2 ± 16.6 pmole MDA/mg protein을 보인 NOR군에 비

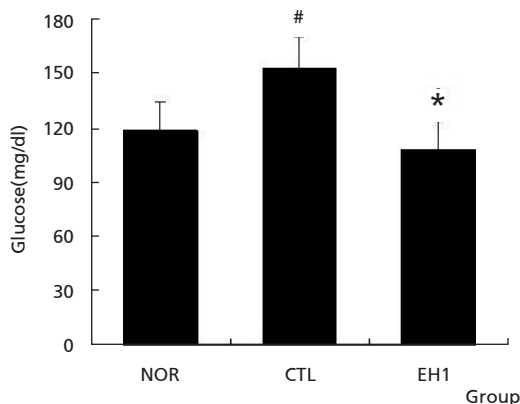


Fig. 7. Effects of EH1 on Glucose Levels in Hypercholesterolemic mice. Glucose levels in serum were measured using spectrophotometry. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD. [#]P < 0.05 vs. NOR group, ^{*}P < 0.05 as compared to CTL group.

해 유의한 ($P < 0.05$) 증가를 보였고, EH1군은 140.4 ± 11.5 pmole MDA/mg protein으로 CTL군에 비해 유의하게 ($P < 0.05$) 감소하였다(Fig. 8).

10. 간 조직 내 항산화 효소 활성의 변화

2주간 EH1의 투여가 끝난 후, 생쥐의 간 조직으로부터 GSH 활성을 확인한 결과 NOR군, CTL군 및 EH1군에서 각각 1.70 ± 0.35 , 0.86 ± 0.22 및 1.10 ± 0.29 μg/mg protein으로 나타나 NOR군에 비해 CTL군에서 유의하게 ($P < 0.05$) 감소하였으나, CTL군과 EH1군 사이에는 차이가 나타나지 않았다(Fig. 9).

이에 비해 SOD의 경우 NOR군, CTL군 및 EH1군에서 각각 12.11 ± 1.98 , 10.61 ± 2.74 및 10.28 ± 1.36 U/mg protein로 각 실험군 사이에 차이가 없었다(Fig. 10).

그러나, catalase 활성의 경우 NOR군, CTL군 및 EH1군에서 각각 11.32 ± 2.22 , 7.06 ± 1.14 및 10.14 ± 1.12 k/g protein으로 나타나 NOR군에 비해 유의있게 ($P < 0.05$) 증가되었던 CTL군에서의 GSH 활성이 EH1군에서 유의하게 ($P < 0.05$) 감소됨을 확인할 수 있었다(Fig. 11).

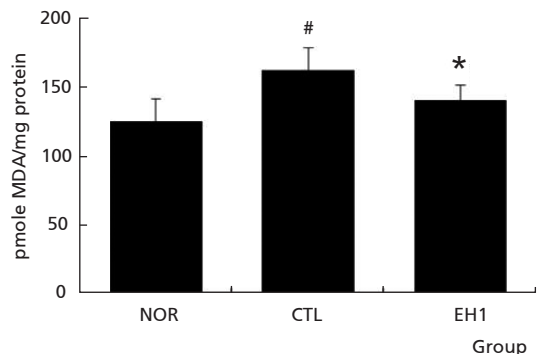


Fig. 8. Effects of EH1 on Lipid Peroxidation Levels in Hypercholesterolemic mice. Lipid peroxidation in liver tissues were measured using spectrophotometry. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD. [#]P < 0.05 vs. NOR group, ^{*}P < 0.05 as compared to CTL group.

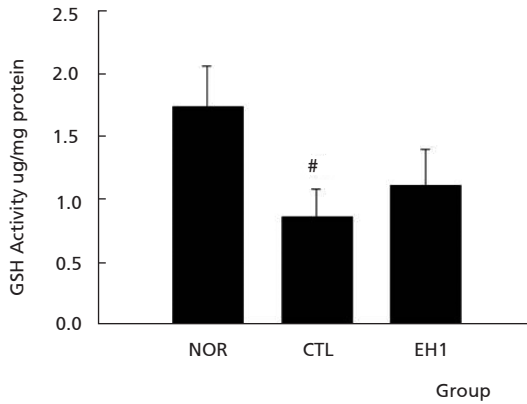


Fig. 9. Effects of EH1 on GSH Activities of Liver Tissues in Hypercholesterolemic mice. GSH activities in liver tissues were measured using spectrophotometry. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD. #P < 0.05 vs. NOR group.

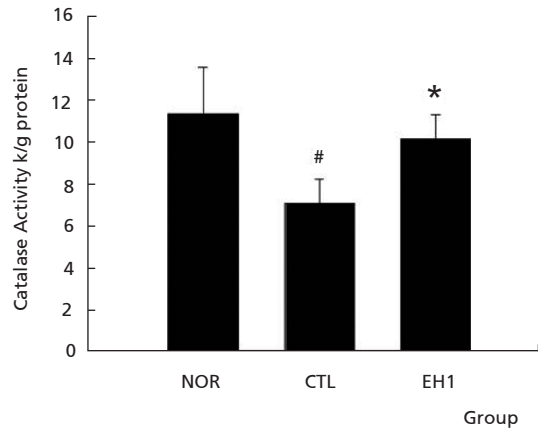


Fig. 11. Effects of EH1 on Catalase Activities of Liver Tissues in Hypercholesterolemic mice. Catalase activities in liver tissues were measured using spectrophotometry. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD. #P < 0.05 vs. NOR group, *P < 0.05 as compared to CTL group.

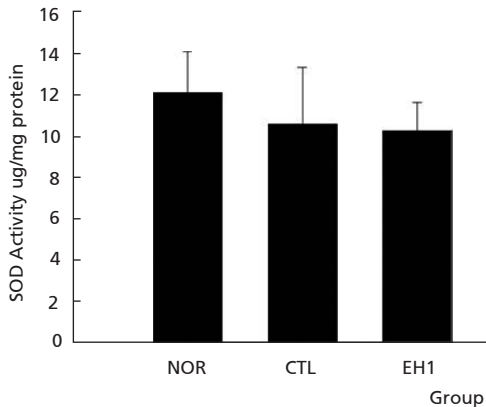


Fig. 10. Effects of EH1 on SOD Activities of Liver Tissues in Hypercholesterolemic mice. SOD activities in liver tissues were measured using spectrophotometry. NOR : naive Mice (n=4), CTL : Hypercholesterolemic Mice (n=6), EH1 : EH1 administered Mice (n=6). Values are represented as mean±SD.

고찰

마황(麻黃)은 마황과에 속한 다년생 초본인 草麻黃(*Ephedra sinica* Stapf.)의 草質莖을 약용하며, 중국에서는 中麻黃(*E. intermedia* Schrenk et C.A. Mey.) 또는 木賊麻黃(*E. equisetina* Bge.) 등도 사용

된다¹²⁾. 마황은 가장 대표적인 發散風寒藥으로 辛微苦溫하며 肺, 膀胱으로 歸經하여 發汗散寒, 宣肺平喘, 利水消腫, 溫散寒邪의 효능을 가지기 때문에 風寒感冒, 胸悶喘咳, 風水浮腫 및 中風등의 神經系 疾患에 多用되어 왔다^{12, 13)}.

약리학적으로는 여러 종류의 alkaloid와 소량의 정유가 함유되어 있다. alkaloid는 약 1~2%를 차지하는데, 그 중 주요 유효성분은 l-ephedrine으로 전체 alkaloid의 약 80~85%를 차지한다. 그 다음으로 많이 함유된 성분은 d-pseudoephedrine 및 미량의 l-norephedrine, d-norpseudoephedrine, l-methylephedrine, d-methylpseudoephedrine 등이 있으며, 그 외에 tannin, flavonoid 등의 당류화합물과 citric acid, oxalic acid 등의 유기산류 등이 함유되어 있는 것으로 알려져 있다^{14, 15)}.

Ephedrine은 마황의 주요 성분으로 α-, β1-, β2-agonism에 의해서 교감신경을 자극하여, 열생산 및 대사량 증가, 심박동 및 심혈류량 증가, 말초혈관 수축작용, 기관지 및 위장관 평활근을 이완시키는 효과가 있다. 중추신경을 자극하여, dopamine 분비 증가와 더불어 단기적인 흥분, 각성, 피로감소, 식욕

억제, 운동수행능력 증가 등의 효과를 나타낸다. 그러나, 과다 복용할 경우에는 불안, 동요, 불면 등의 자율신경계 부작용을 유발시키는 것으로 알려져 있다^{16, 17)}.

Pseudoephedrine은 이노 작용과 소염작용의 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 식욕억제나 충혈제거제로 이용되고 있다¹⁸⁾.

그간 마황에 관한 연구를 살펴보면, 항소양¹⁹⁾ 및 항천식²⁰⁾과 항암 활성²¹⁾, 항산화²²⁾, 항염증²³⁾, 항알러지²⁴⁾ 효능이 있다고 보고 되었으며, 최근에는 급성 척수 손상(spinal cord injury)에 있어 항보체작용(anti-complement function)을 통해 운동 기능을 회복시킨다는 보고²⁵⁾와 alkaloid 성분 이외인 polysaccharide 성분의 면역 억제 작용을 통한 자가면역질환이나 아토피질환에 응용 가능성에 대해 보고 되고 있다²⁶⁾.

비만은 심혈관 질환이나 당뇨병, 지질대사 이상과 같은 성인병과 매우 밀접한 관계가 있다. 비만치료를 위해 교감신경 흥분성 amine인 Sibutramine과 선택적 CB1 수용체(The cannabinoid-1 receptors) 길항제인 Rimonabant 등이 사용되었으며^{27, 28)}, Ephedrine의 경우 전통적인 천식 치료 목적 이외에 식욕 억제, 체중 감량 보조 등의 목적으로 단독 혹은 ephedrine-caffein 혼합물로 사용되었다²⁹⁾.

하지만, 이들 비만치료제들은 다년간 임상 사용과정 중 부작용과 관련된 증례가 지속적으로 보고되어, Sibutramine은 심혈관 질환 위험도가 높은 사람에게 심혈관 질환 발병을 높인다는 연구결과로 2010년에 판매 중단되었고³⁰⁾, Rimonabant는 우울, 흥분, 자살관념(suicidal ideation) 등의 부작용 때문에 2009년 유럽시장에서 판매 중단되었다³¹⁾. Ephedrine의 경우도 단기간의 섭취는 체중을 줄여주는 효과가 있으나, 장기간의 섭취는 신경정신, 심혈관계, 자율신경계, 위장 관련 증상을 야기할 수 있어, 미국의 FDA에서는 2004년부터 식품보조제로서의 마황 사용에 여러 가지 규제조치를 취하고 있다^{32, 33)}.

우리나라에서는 경구로 섭취한 지질의 체내흡수를 떨어뜨려서 체중감량효과를 나타내는 Orlistat, 중추신경계에서 norepinephrine의 분비를 촉진함

으로써 식욕을 억제하는 Phentermine, 중추신경계에서의 교감신경 유사작용을 통해 식욕억제효과를 나타내는 Diethylpropion, 중추신경계에서 monoamine oxidase를 억제함에 따라 norepinephrine의 재흡수를 막음으로써 식욕억제 효과를 나타내는 것으로 알려진 Mazindol 등이 승인되어진 비만약제로 이용되고 있다³⁴⁾.

그러나, 대부분의 약물이 교감신경 효현제의 특성을 가지고 있어, 입마름, 불면 등의 부작용과 약물 의존성, 심혈관 질환의 위험, 자살충동 및 기분장애에 대해 주의해야 된다고 보고되고 있다. 또한, Orlistat를 제외하고는 장기간의 임상연구가 아직은 미비한 상태이다³⁵⁾.

한의학에서도 비만에 대한 다양한 치료법이 개발되었으며, 마황은 가장 대표적으로 응용된 약물 중의 하나라고 할 수 있다^{9, 36)}. 임상 연구에서 2주간의 마황 복용으로 체지방, 체지방율의 유의성 있는 감소를 보고 하였으나, 마황 복용군의 일부분에서는 심혈관계 및 자율신경의 부작용도 보고되었으며^{37, 38)}, 장기간의 마황함유 한약 복용 후 발생한 근육병 증례도 보고되었다³⁹⁾. 이에 비만치료와 체중감량 목적으로 사용되는 마황의 유효성, 안전성 및 용량에 대한 고찰과 사용 지침의 필요성이 제기되어 많은 연구를 하고 있다⁴⁰⁻⁴²⁾.

이처럼 마황의 항고지혈증, 항비만 효과와 관련된 연구는 많았으나, 대부분 마황 복합 처방 및 단일 약재 조추출물(粗抽出物)의 수준에서 연구되어졌으며, 마황의 분획물에 대한 효과를 검증한 연구는 이루어진 바가 없다. 이에 저자는 생쥐에 고지방식이를 급여함으로써 유발된 고지혈증에 마황 분획물들을 투여하여 혈청 중 콜레스테롤 함량 변화에 Hexane 분획물이 가장 강한 활성을 나타낸다는 것을 확인하였으며, 본 연구에서는 마황 Hexane 분획물(EH1)만을 연구 재료로 사용하였다.

본 연구의 결과에서 6주간의 고지방식이의 급여를 통해 혈중 total cholesterol과 triglyceride가 정상식이군에 비해 유의하게 증가된 고지혈증이 유발되었으며, 공복 시 혈당이 유의한 수준으로 증가하였다.

약물 투여가 진행되었던 마지막 2주간의 체중 변화를 살펴보면, 모든 군에서 특별한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). 체중 변화의 경우 약물 투여를 시작 하던 날의 체중을 기준으로 삼아 변화량을 백분율로 나타낸 것으로 정상군은 2주간 체중이 0.54% 증가하였고, 대조군은 1.3% 증가한데 반해 EH1군은 정상군 수준인 0.55% 증가하는데 그쳐, EH1군의 체중 증가율이 대조군의 절반 수준보다 낮았지만 통계적 유의성은 없었다. 이는 비교적 짧은 측정 기간 (2주) 때문인 것으로 생각되며, 추후 연구에서는 장 기간 기간별 체중 변화에 미치는 영향을 조사하여야 할 것으로 사료된다.

식습관은 비만, 당뇨, 고지혈증의 호전과 악화에 직접적으로 영향을 미칠 수 있다⁴³⁾. 2주간의 실험기간 동안 식이량과 음수량 변화를 살펴본 결과 모든 군에서 특별한 차이를 발견할 수 없었다(Table II). 이를 통해 마황 Hexane 분획물이 식욕 억제의 방법으로 고지혈증을 조절하지 않았음을 알 수 있었다.

혈중 cholesterol 수치는 심혈관질환 위험인자와 직접적으로 관련이 있으며, 이를 조절하는 것을 심혈관 질환 예방의 지표로 삼을 수 있다⁴⁴⁾. 본 연구의 결과에서 고지방식이에 의하여 증가된 total cholesterol 및 triglyceride 함량이 마황 Hexane 분획물 투여에 의하여 유의한 수준으로 감소되었다(Fig. 2,4). 이러한 결과는 마황 Hexane 분획물의 항고지혈증 작용으로 해석될 수 있다.

다만, 혈중 HDL cholesterol 수치가 유의한 수준은 아니지만, CTL군에서 다소 증가되었는데, 이는 콜레스테롤 역전달(Reverse Cholesterol Transport) 이라고 알려져 있는 기전에 의해 일시적으로 증가한 것으로 추측되며, 향후 지속적인 고지방식이 투여 후 혈중 HDL cholesterol 수치의 변화를 확인해 볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

간 조직 내 지방 축적으로 인한 2차적인 간손상 및 이의 회복 여부를 확인하기 위하여 지질과산화물 중 하나인 malondialdehyde(MDA) 함량을 측정하였는데, 고지방식이에 의해 관련 수치가 증가하였음을 확인하였으며 이는 고지혈증으로 인해 간조직 손상의 가능성이 있음을 보여 준다(Fig. 8). 마황

Hexane 분획물 투여는 이러한 지질과산화물의 증가를 유의하게 억제하였으므로 향후 다양한 간손상 모델에 마황 Hexane 분획물을 적용해볼 수 있음을 나타낸다.

Aspartate aminotransferase(AST)와 Alanine aminotransferase(ALT)는 간세포에 존재하는 aminotransferase의 일종으로 간기능 검사(Liver function tests, LFT)의 주요한 측정 항목이다⁴⁵⁾.

AST와 ALT는 간장이나 심장 등에 다량 존재하며, 간세포가 손상되었을 때 혈중으로 다량 분비되므로 간세포 손상의 표지로 활용되고 있다⁴⁵⁾. 본 연구의 결과에서 대조군의 경우 지질과산화물이 증가하였음에도 불구하고 AST 및 ALT의 함량에서는 특별한 변화를 보이지 않았으며, 마황 Hexane 분획물 투여군 역시 정상군과 유사한 수준을 보였다(Fig. 5, 6). 이러한 결과는 연구에 사용된 동물 모델은 경미한 고지혈증 모델로 간 조직까지 파괴되지는 않았다는 것을 의미한다. 또한, 본 연구에서 사용된 기간과 농도 내에서 마황 Hexane 분획물의 투여가 특별히 간세포를 파괴하지는 않는다는 것을 의미하기도 한다. 이는 제한적이지만 안전성 입증에 위한 보조 자료로 활용 될 수 있다고 생각한다.

고혈당이 심혈관 질환을 일으키는 명확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않음에도 불구하고, 고혈당과 관상동맥 및 뇌혈관 같은 순환기계 질환과의 상관성은 매우 밀접한 것으로 보고되고 있다^{46, 47)}. 본 연구의 결과에서 6주간의 고지방식이 섭취는 유의한 수준의 공복 시 혈당 상승을 가져왔으며, 마황 Hexane 분획물의 투여는 이러한 공복 시 혈당을 정상 수준으로 낮추었다(Fig. 7).

고지혈증이 간 손상을 유발하지는 않았지만 간 조직 내 지질과산화물은 증가시켰는데, 송²²⁾은 시험관 실험에서 마황 추출물이 여러 조건에서 활성 산소를 소거함과 동시에 지질과산화를 억제하였으며 이러한 현상이 페놀 함량에 농도 의존적으로 나타남을 보고하였는데, 마황 Hexane 분획물 투여가 생체 내 항산화 체계에 영향을 미쳐 간 조직에서의 지질과산화물 생성을 억제한 것으로 추정된다. 이에 간 조직 내에서의 SOD, GSH 등 항산화 효소 활성도 함께

측정하여 보았다.

SOD는 활성산소의 산화과정에서 생성되는 super-oxide anion radical을 제거하며 가장 유해한 활성산소 대사물인 hydroxy radical의 생성을 방지하는 대표적인 효소이다. Catalase는 과산화수소를 물로 환원시키는 역할을 담당하는 효소로서 SOD와 함께 체내 항산화효소 system의 근간을 이루고 있다. 생체내의 대사 과정 중에서 발생된 유독한 활성산소들은 SOD에 의하여 H₂O₂와 O₂로 변환되며, 이렇게 변환된 H₂O₂는 catalase에 의하여 H₂O와 O₂로 변환되어 생체조직을 보호한다. GSH는 H₂O₂를 제거하고 과산화지질을 분해하여 해독하는 역할을 하며 불포화지방산의 과산화를 방지한다^{48, 49}).

고지혈증 유발로 인해 간 조직 내 GSH 및 catalase 활성이 유의성 있게 낮아졌으며, 이 중 catalase의 경우 마황 Hexane 분획물의 투여로 인해 활성이 유의성 있게 회복됨을 보였다 (Fig. 9, 11). 이는 마황 Hexane 분획물의 항산화효과로 인한 것으로 추정된다.

상기한 내용을 종합하여보면, 마황 Hexane 분획물은 고지혈증 및 공복 시 혈당의 상승을 조절하였으며, 간의 지질 대사 이상으로 인한 지질과산화물의 생성도 억제하였는데, 이러한 과정에 생체 내 항산화 효소인 catalase가 주요한 작용을 하였음을 알 수 있다. 또한, 심혈관 질환의 주요한 인자인 혈중 지질과 혈당을 동시에 조절함으로써 심혈관 질환의 예방 및 치료 효과를 기대할 수 있으므로 추후 관련 연구들을 통하여 이를 확인하여야 할 것으로 생각한다.

■ 결론

마황 Hexane 분획물이 고지혈증 생쥐에서 혈중 콜레스테롤 함량 및 간 조직의 지방 축적에 미치는 영향을 확인하기 위하여 식이를 통해 고지혈증을 유발한 후, 2주간 마황 Hexane 분획물을 투여한 다음 혈중 total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride 함량 변화 및 공복 시 혈당 변화를 관찰하고, 간을 적출하여 조직병리학적 이상 변화를 확인한 다음, 간 세포 손상 여부 확인을 위한 AST 및 ALT 검사 등을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 마황 Hexane 분획물이 고지혈증 유발에 의하여 상승된 혈중 total cholesterol, triglyceride 함량을 유의한 수준으로 낮추었다.
2. 마황 Hexane 분획물이 고지혈증에 수반되어 나타나는 간 조직 내의 지질과산화물의 생성도 유의하게 억제하였다.
3. 마황 Hexane 분획물이 고지혈증 유발에 의하여 상승된 공복 시 혈당을 유의한 수준으로 낮추었다.
4. 마황 Hexane 분획물이 고지혈증 유발에 의하여 감소된 간 조직 내 항산화 효소의 활성을 일부 상승시켰다.

이러한 결과들을 통하여 마황 Hexane 분획물이 이상지질혈증 개선과 공복 시 혈당 조절, 간 내의 지질과산화물 생성 억제 작용이 있음을 알 수 있었다.

참고 문헌

1. Bae NK, Kwon IS, Cho YC. Ten Year Change of Body Mass Index in Korean: 1997~2007. The Korean J of Obesity. 2009;18(1):24-30.
2. Lim S, Choi SH, Shin H, Cho SI. Increasing Prevalence of Metabolic Syndrome in Korea: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998-2007. Diabetes Care. 2011;34:1323-28.
3. Population and Social Statistics Bureau. The result of Cause of death statistics In 2010. Seoul : Statistics Korea. 2011:6-11
4. Bernard JG, Barry JM, Robert OB, Joseph AD, Michael AF et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diganosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2011:2768.
5. Lim DY, Park KY, Kim BJ, Lee KW, Lee MJ, Yom SH et al.. Cardiovascular Risk according to the Components of Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetes. J Korean Diabetes. 2009;10(3):196-203.
6. Yoon JS. Postprandial Hyperglycemia and Cardiovascular Disease. J Korean Diabetes. 2012;13(1):18-22.

7. Richard JM, George J. Intensive Glucose Control and Cardiovascular Outcomes in Type2 Diabetes. *Heart, Lung and Circulation*. 2011;20(10):647-54.
8. Sheu WH, Rosman A, Mithal A, Chung N, Lim YT, Deerochanawong C et al. Addressing the burden of type 2 diabetes and cardiovascular disease through the management of postprandial hyperglycaemia: an Asian-Pacific perspective and expert recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92:312-21.
9. Hwang MJ, Shin HD, Song MY. Literature Review of Herbal Medicines on Treatment of Obesity Since 2000 - Mainly about Ephedra Herba. *Korean J Obes*. 2007;7(1):39-54.
10. Lee YJ, Lee MJ. The Efficiency of Ephedrae Herba on the Obese Zucker Rat's Lipid of Blood Serum and Fatty Acid Metabolism of Skeletal Muscles. *J Oriental Rehab Med*. 2005;15(3):99-111.
11. Cho EJ, Ryu BH, Song BK, Lee TH, Suh PG, Ryu SH et al. Purification and Characterization of the Inhibitory Principle against Pancreatic Cholesterol Esterase from Ephedra berba. *J Korean Soc Food Sci Nutr*. 1999;28(4):816-21.
12. Herbology Editorial Committee of Korean Medicineschools. *Herbology [Boncho-hak]*. Seoul:Young-Lim Press. 2004:154-6.
13. Hwang CH, Yun YG. Study on Application of Herba Ephedrae Main Blended Prescription from Dongeuybogam. *Korean J Oriental Medical Prescription*. 2005;13(2):193-206.
14. Rotblatt, Ziment. *Evidence-Based Herbal Medicine*. Seoul:Hanuri. 2002:127-30.
15. Kim HC. *Herbal pharmacology*. Seoul:Jipmoomdang. 2008:63-6.
16. Maglione M, Miotto K, Iguchi M, Jungvig L, Morton SC, Shekelle PG. Psychiatric effects of ephedra use: an analysis of Food and Drug Administration reports of adverse events. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):189-91.
17. Richard AH, Pamela CC, Richard DH, Mary JM. Lim DY Translation. *Lippincott's Illustrated Review Pharmacology*. 3rd rev. ed. Seoul:shinilbooks. 2006:78.
18. David EG, Armen HT, Ehrin JA, April WA. *Principles of Pharmacology*. 3rd rev. ed. Baltimore:Wolters Kluwer. 2012:139.143.
19. Shin YW, K DH. The Anti-Scratching Effect of Ephedrae Herba and Ephedrae Radix. *Bull. K.H. Pharma. Sci*. 2005;33(1):17-22.
20. Lee SC, Park SJ, Seo SW, Hwang SW, Kim YW, Song DS et al. Effect of Herba Ephedrae on Airway Hyperreactivity. *The Korean J of Herbology*. 2005;20(4):69-75.
21. Jeong HS, Han JG, Ha JH, Kim Y, Oh SH, Kim SS et al. Enhancement of Anticancer Activities of Ephedra sinica, Angelica gigas by Ultra High Pressure Extraction. *Korean J of Medicinal Crop Science*. 2009;17(2):102-8.
22. Song SM, Song YK, Lim HH, Kwon KR, Lim TJ. Effects of Ephedrae Herba on the activity of antioxidant. *The J of Pharmacopuncture*. 2007;10(2):57-65.
23. Lee E. Effect of Ephedrae Herba on Immunomodulatory Activity in Lipopolysaccharide-Exposed Rats and Raw 264.7 Cells. *Korean J. Plant Res*. 2009;22(5):431-7.
24. Shin YK, H JC, Lee JH, Lee SH. Analysis of the Anti-Allergic Activities of Active Components Produced by Solid Fermentation of *Phellinus baumii* and *Ephedra sinica*. *Korean J. Food Preserv*. 2010;17(2):297-300.
25. Lianman L, Jingbo L, Yue Z, Guangyu F. Ephedra sinica inhibits complement activation and improves the motor functions after spinal cord injury in rat. *Brain Res Bull*. 2009;78:261-6.
26. Haixue K, Yonggang X, Bingyo Y, Qihong W, Yanhong W. Screening and comparison of the immunosuppressive activities of polysaccharides from the stems of *Ephedra sinica* Stapf. *Carbohydrate Polymers*. 2011;83:787-95.
27. W Philip T james, Arne A, Nick F, Jannik H, Peter K, Stephan R et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9246):2119-25.
28. Kang JG, Park CY. Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. *Diabetes Metab J*. 2012;36:13-25.
29. Buemann B, Marckmann P, Christensen NJ,

- Astrup A. The effect of ephedrine plus caffeine on plasma lipids and lipoproteins during a 4.2MJ/day diet. *International J Obesity*. 1994;18(5):329-32.
30. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP et al. SCOUT Investigators; Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363:905-17.
 31. Robin C, Pernelle KK, Else MB, Henning B, Aren A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007;370(9600):1706-13.
 32. Casey MF, Julie LK, Eric SM, Michael AF, Mark C.P. Haigney. Coronary artery aneurysm and thrombosis following chronic ephedra use. *Int J Cardiol*. 2010;139(1):11-3.
 33. Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. The need for regulation of dietary supplements – lessons from ephedra. *JAMA*. 2003;289(12):1568-70.
 34. Kim KK. Pharmacotherapy for obesity. *J Korean Med Assoc*. 2011;54(4):409-18.
 35. Choi JM, Kim CB. Obesity management and scientific evidence. *J Korean Med Assoc*. 2011;54(3):250-65.
 36. Moon SJ, Kong JC, Kwon YD, Song YS, Han AL, Kwon YM et al. Review of Clinical Studies on Oriental Medicine Treatment for Obesity in the Korean Literature. *Korean J. Orient. Med*. 2010;16(3):88.
 37. Yang CS, Hsing LC, Yeo JJ, Seo ES, Jang IS. Effects of Ephedra on Weight Loss and Heart Rate Variability: A Double-Blind Randomized Controlled Pilot Study. *Korean J. Orient. Med*. 2006;27(4):836-44.
 38. Yeo JJ, Hsing LC, Yang CS. Effects of Mahuang for Weight Loss in Healthy Adults : A Double-Blind, Controlled, Randomized, Clinical Trial. *Korean J. Orient*. 2007;28(1):63-71.
 39. Baek JH, Suh BC, Kim YB, Chung PW, Moon HS, Jin DK et al. Myopathy Following Ingestion of Ma-huang (Ephedra)-based Herbal Remedy. *J Korean Neurol Assoc*. 2009;27(4):424-7.
 40. Kim HJ, Han CH, Lee EJ, Song YK, Shin BC, Kim YK. A Clinical Practice Guideline for Ma-huang(Ephedra sinica) Prescription in Obesity. *J Korean Med Obes Res*. 2007;7(2):27-37.
 41. Jang IS, Yang SC, Hwang EH. The Need for Clinical Practice Guidelines in Usage of Ma-huang in Weight Loss. *J Korean Med Obes Res*. 2007;7(1):23-9.
 42. Song YK, Lim HH. Clinical Application of Ma Huang in the Obesity Treatment. *J Korean Med Obes Res*. 2007;7(1):1-7.
 43. Park JA, Yoon JS. Comparison of Dietary Habits and Nutrient Intakes in Subjects with Obesity or Hyperglycemia Classified Metabolic Syndrome. *Korean J Nutr*. 2005;38(8):672-81.
 44. Priya K, Philip G. Role of the Metabolic Syndrome in Risk Assessment for Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2006;295(7):819-21.
 45. Daniel HC, Andrew KK, Sam JL, Hilary E.L R. translator-editor Yonse University College of internal Medicine. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 32nd rev. ed. Seoul:Shinheung. 2009:574.
 46. Tanne D. Impaired glucose metabolism and cerebrovascular diseases. *Adv Cardiol*. 2008;45:107-13.
 47. Ralph AD, Muhammad AG. Assessment and Treatment of Cardiovascular Risk in Prediabetes: Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Am J Cardiol*. 2011;108(3):3-24.
 48. Irwin F. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*. 1995;64:97-112.
 49. Gray NL, John T. Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mech Ageing Dev*. 2005;126(3):365-79.