

대추과육과 대추잎 혼합발효추출물이 고지방식으로 유발된 고지혈증 흰쥐에 미치는 영향

정명수¹⁾ · 조화은²⁾ · 김혜자³⁾ · 최윤희^{4)*}

¹⁾ 원광대학교 한의대학 예방의학교실, ²⁾ 군장대학교 농식품자원과

³⁾ 경기대학교 대체의학대학원, ⁴⁾ 원광디지털대학교 한방건강학과

Effects of Fermented Extracts *Zizyphus jujuba* Fruits and Leaves Mixture on Hyperlipidemia in Rats Induced by High Fat Diet

MyongSoo Chong¹⁾, Hwaeun Cho²⁾, Heaja Kim²⁾ & YunHee Choi^{2)*}

¹⁾ College of Oriental Medicine, Wonkwang University

²⁾ Department of Agri-food Resource Development, Kunjang University College

³⁾ Graduate School of Alternative Medicine, Kyonggi University

⁴⁾ Department of Oriental Medicine & Healthcare, Wonkwang Digital University

Abstract

Objective : This study was designed to investigate the effects of non fermented *Zizyphus, jujuba* mixture (mixed fruit and leaf : ZM) and fermented *Z. jujuba* mixture(FZM) on fed high-fat diet induced hyperlipidemic rats for development medicinal food.

Method : The extracts prepared for *Zizyphus, jujuba* mixture(ZM) and fermented *Z. jujuba* mixture(FZM) with *Lactobacillus plantarum* and *Saccharomyces cerevisiae*. Experimental group was divided into normal control group(NC group) and high fat diet groups. The high fat diet groups fed high fat diet 2 weeks after was sub-divided into high fat diet control group(HC group), high fat diet positive control group(HPC group), non fermented *Z. jujuba* mixture extract group(ZM group) and fermented *Z. jujuba* mixture extract group(FZM group). NC and HC group was orally administered of 0.9% saline, HPC group administered lovastatin diluted in 0.9% saline at a dose of 10 mg/kg BW, ZM and FZM groups was administered each extracts diluted in 0.9% saline at a dose of 300 mg/kg BW once a day on a fixed time for 4 weeks. In the present study we measured organ weight, epididymal fat tissue weight, concentration of serum lipids, hepatic lipids, MDA contents in liver tissue and metabolic variables in serum.

Results : ZM and FZM suppressed testis weight loss and FZM decreased epididymal fat tissue weight to level of NC group in high-fat diets. ZM and FZM did not influence on serum cholesterol level, but prominently decreased serum triglyceride concentration compared with HC group, and FZM diminished hepatic triglyceride same as serum. ZM and FZM did not impair liver and kidney function and influence positive effects through by suppression of elevation lipid level.

Conclusion : These results suggested that *Z. jujuba* mixture(ZM, FZM) should be useful developing medicinal food for prevention and improvement of hyperlipidemia and FZM is more suitable agent than ZM.

• 접수 : 2015년 3월 11일 • 수정접수 : 2015년 4월 11일 • 채택 : 2015년 4월 12일

*교신저자 : 최윤희, 전북 익산시 신용동 344-2 원광디지털대학교 한방건강학과

전화 : 070-7730-0071, 전자우편 : choiuni@wdu.ac.kr

Key words : *Zizyphus jujuba*, hyperlipidemia, fermentation, medicinal food

I. 서론

발효는 오랜 역사를 가진 전통적인 식품가공기술로 한의학에서도 한약의 독성을 줄이고 효능을 높이는 포제법 중의 하나로 이용되어 왔다. 식품발효는 미생물의 작용을 통해 식품에 좋은 맛과 향, 조직감 등을 부여하고 유용성분을 증진시키는 작용을 한다고 보고되고 있다^{1,2)}. 특히, 당이 붙어 있는 고분자의 유효성분들은 발효를 통해 당이 떨어져 나가면서 저분자화 되어 체내 흡수율이 증가되고, 새로운 활성 성분의 생성과 독성 감소, 저장성의 향상 등 장점을 갖게 된다고 보고 있어³⁻⁵⁾ 한의학에서도 최근 한약의 제형개량과 고부가가치 한약제품 개발을 위한 방법으로 주목받고 있다⁶⁾. 대추 (*Zizyphus jujuba* Mill. var. *inermis* Rehder)는 갈매나무과(Rhamnaceae)에 속하는 낙엽활엽교목의 열매로 『神農本草經』의上品에 收載된 이후 補中益氣, 養心安神, 緩和藥性 등의 효능을 가진 대표적인 한약재료^{7,8)} 이용되어 왔다. 동시에 우리나라의 전통음식에서 주재료 혹은 감미재료 매우 다양하게 이용되고 있는 식품재료이다. 최근 건강한 음식에 대한 사회적 관심과 식품산업계의 트렌드변화를 따라 약재이면서 동시에 식재가 되는 한약자원들이 환영받고 있으나 대추는 당질함량이 매우 높은 과실로 최근 예방의학에서 중요하게 다뤄지고 있는 고지혈증이나 당뇨, 심혈관계 질환 등의 생활습관병의 예방과 개선을 위한 食治 재료로서의 이용에는 한계가 있다. 한편, 대추의 잎(棗葉)은 甘溫한 性味와 清熱解毒 효능을 가지고 있고⁹⁾, 『本草綱目』에 가루로 복용하면 살을 마르게 한다고 『別錄』의 기록을 인용해 기재하고 있다¹⁰⁾. 최근 다양한 식물 잎의 생리활성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있고¹¹⁻¹⁶⁾ 대추잎 또한 감미수용억제성분¹⁷⁾ 및 xanthine oxidase 저해활성, 아질산염소거작용, ACE활성저해작용 등이 있는 것으로 보고되고 있다¹⁸⁾. 이에 감미재료로서의 가치가 높은 대추의 생리활성을 증가시키고 다양한 食治 재료로서 활용가능성을 탐색하기 위해 선행연구에서 대추과육과 대추잎 및 이들의 혼합 발효 추출물의 식품성분과 항산화활성을 분석하였고¹⁹⁾, 이의 효능평가를 위

해 고지방식이로 유도된 고지혈증 흰쥐에게 추출물을 투여, 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료 및 추출물 제조

본 연구에 사용한 대추와 대추잎은 충북 보은에서 재배된 것을 구입하여 정선한 후 사용하였고, 발효에 사용한 유산균(*Lactobacillus plantarum* 3108)과 효모(*Saccharomyces cerevisiae* 7268)는 한국생명공학연구원에서 분양받아 실험에 사용하였다. 대추와 대추잎의 혼합물(대추과육:대추잎 = 4:6)은 조분쇄하여 20배의 증류수를 가하여 환류냉각기를 이용하여 90℃에서 1시간, 60℃에서 2시간 가열 추출하였다. 발효한 대추와 대추잎의 혼합물(대추과육:대추잎 = 4:6)은 10배의 증류수를 넣고 121℃에서 15분간 멸균하여 냉각시킨 후 유산균과 효모 전 배양을 각각 1%씩 접종하여 24℃에서 36시간 발효시켰으며, 여기에 다시 10배의 증류수를 가한 후 환류냉각기를 이용하여 90℃에서 1시간, 60℃에서 2시간 가열 추출하였다. 실험에 사용된 추출물은 추출한 다음 감압 농축하여 동결건조 후 사용하였다.

2. 고지혈증 유발 및 추출물의 투여

실험동물은 6주령의 Sprague Dawley 계의 雄性 흰쥐를 (주)오리엔트에서 분양받아 실험실 환경(온도 22±2℃, 습도 50±5%)에서 한 마리씩 stainless cage에 넣어 일주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험군은 총 6개 군으로, 먼저 정상대조군(NC group)과 고지방식이 급여군으로 나누었으며, 고지방식이 급여군은 2주간 먼저 고지방식을 공급한 후 다시 고지방식이대조군(HC group)과 lovastatin을 투여하는 양성대조군(HPC group), 대추잎과 과육혼합물의 비발효추출물군(ZM group), 혼합물의 발효추출물군(FZM group)으로 나누어 실험을 진행하였다. NC군과 HC군은 0.9%

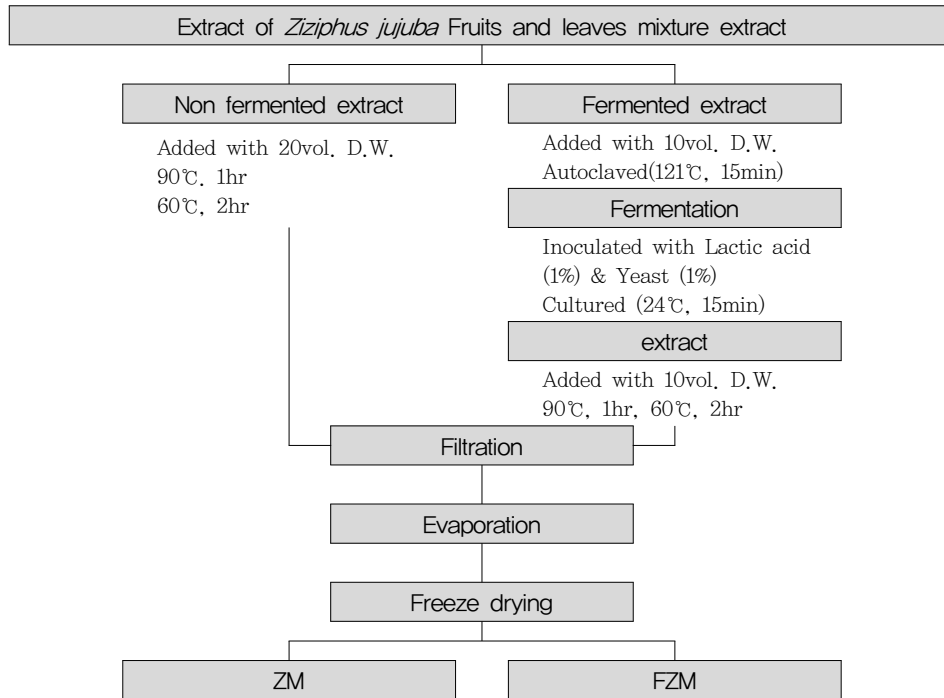


Fig.1. Extraction and fermentation methods of *Zizyphus jujuba*

ZM : extracts of non fermented *Zizyphus jujuba* leave and fruits mixture

FZM : extracts of fermented *Zizyphus jujuba* leave and fruits mixture

saline을, HPC군은 50 mg/kg B.W 농도의 lovastatin을 0.9% saline에 녹여 경구투여 하였으며, ZM군과 FZM군은 각각의 추출물을 300 mg/kg B.W. 농도로 0.9% saline에 녹여 경구투여 하였다. 경구투여는 매일 동일한 시간에 4주간에 걸쳐 진행되었다. 고지방식이 급여실험에 사용된 식이구성은 AIN-93 실험식의 정상식이조성과 고지방식이 조성에 따라 조제하여 사용하였고, 고지방 식이군은 지방급원으로 Lard를 사용하였으며, 총열량의 40%를 지방으로 공급하여 사육하였다(Table 1).

3. 식이섭취량, 체중증가량, 식이효율의 측정

실험기간 동안의 식이섭취량은 매일, 체중은 3일 간격으로 일정시간에 측정하였으며, 식이효율(food efficiency ratio, FER)은 전 체중증가량을 같은 기간 동안의 식이섭취량으로 부터 계산하였다.

4. 혈액 및 조직의 채취

실험동물의 혈액을 채취하기 위해 실험종료 후 12시

간 절식시킨 다음 ether로 마취하여 개복한 후 심장에서 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 2시간 방치한 후 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하여 혈청을 분리하여 분석시료로 사용하였다. 채혈 후 즉시 간장, 신장, 고환, 췌장을 분리 적출하여 생리식염수로 세척한 다음 거즈로 수분을 제거하고 각각의 무게를 측정하였으며 체중 100 g 당 장기무게로 환산하였다.

5. 혈중지질농도의 측정

혈청 중의 총 콜레스테롤, 중성지질, HDL-콜레스테롤 농도는 측정용 kit(Bayer, USA)를 이용하여 자동분석기(Advia 1650, Tokyo, Japan)로 측정하였다. LDL-콜레스테롤 농도는 Friedwald 등의 방법²⁰⁾ {(총 콜레스테롤 - HDL-콜레스테롤) - (중성지방 / 5)}을 이용하여 계산하였으며, 콜레스테롤 농도로부터 결정되어지는 동맥경화지수(atherogenic index : AI)는 Haglund 등의 방법²¹⁾ {(총 콜레스테롤 - HDL-콜레스테롤) / HDL-콜레스테롤}을, 심혈관위험지수(cardiac risk factor : CRF)는 {(총 콜레스테롤/HDL-콜레스테롤)}를 이용하여 계산하였다.

Table 1. Composition of experimental diet in rats fed a high-fat diet

Ingredients	Normal diets (g%)	High fat diets (g%)
Casein	20.3	24.4
Corn Starch	39.7	10.6
Wheat powder	13.2	14.6
Sucrose	10.0	19.4
Cellulose	5.0	5.6
Soybean Oil	7.0	2.8
Lard	-	17.3
AIN-Mineral Mixture	3.5	5.0
AIN-Vitamin Mixture	1.0	1.1
Choline Bitartrate	0.3	0.2
Total	100.0	100.0
Protein (kcal%)	81.2 (21%)	97.4 (21%)
Carbohydrate (kcal%)	251.6 (64%)	178.4 (39%)
Fat (kcal%)	63.0 (15%)	181.4 (40%)
Total calories	395.8 (100%)	457.2 (100%)

LDL - cholesterol = {(total cholesterol - HDL-cholesterol) - (triglyceride / 5)}

AI = {(total cholesterol - HDL-cholesterol) / HDL-cholesterol}

CRF = total cholesterol/HDL-cholesterol

6. 간지질함량의 측정

간 조직의 지질은 Floch법²²⁾으로 추출하여 측정하였다. 즉, 간 조직 2 g에 chloroform : methanol = 2 : 1(v/v) 혼합용액을 Potter-Elvehjem type glass homogenizer(ClassCol, LLC., Terre Haute, USA)를 이용하여 균질화한 후 3,200 rpm에서 10분간 원심분리하고, chloroform층을 취하여 건조시킨 후 에탄올 8 ml로 정용한 후 시료로 사용하였다. 간 조직의 총 콜레스테롤과 중성지질 농도는 각각의 측정용 kit(Asan Co., Korea)를 이용하여 흡광도를 측정하였다.

7. 간조직의 MDA(malondealdehyde)함량 측정

간은 1 g당 ice cold buffer(50 mM phosphate buffer, 0.1 M sucrose, 2 mM DTT, 50 mM KCl, 30 mM EDTA, pH 7.0) 4 ml를 첨가한 후 Potter-

Elvehjem type glass homogenizer(ClassCol, LLC., Terre Haute, USA)로 15초간 빠르게 균질화한 다음 4,200 rpm에서 20분간 원심분리 하였다. 상등액은 다시 15,000 rpm에서 50분간 원심분리하여 상등액을 취한 후 효소원으로 하였다. 간 조직에서의 지질과산화물 함량은 Ohkawa 등의 방법²³⁾에 따라 효소액 500 µl와 8% SDS 200 µl를 충분히 혼합한 후 실온에서 10분간 방치하였다. 지질과산화물을 생성하기 위해 20% acetic acid와 0.6% thiobarbituric acid(TBA)를 첨가하여 boiling water에 60분간 가열하고, 실온에서 냉각시켰다. 이 후 증류수 300 µl와 buthanol을 5 ml 첨가 후 3,200 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 원심분리하여 얻은 상등액을 취한 후 532 nm에서 흡광도를 측정하고, 1,1,3,3,-tetramthoxypropane을 이용하여 standard curve에 의해 정량하여 MDA nmole/g liver로 표시하였다.

8. 혈중 대사지표물질의 측정

혈청 중의 AST와 ALT, creatinine, BUN, uric acid의 농도는 각각의 측정용 kit(Bayer, USA)를 이용하여 자동분석기(Advia 1650, Tokyo, Japan)로 측정하였다.

9. 통계처리

모든 자료의 통계분석은 SPSS program(ver.12.0)을 이용하여 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)으로 검정하여 평균 ± 표준오차로 나타내었으며, 유의성 검정은 Duncan's multiple range test에 따라 p<0.05 수준에서 검정하였다.

III. 결 과

1. 식이섭취량, 체중 증가량 및 식이효율

고지방식을 급여한 실험동물에게 ZM과 FZM을 투여한 후 체중증가량, 식이섭취량 변화를 측정한 결과, 모든 실험군에서 통계적으로 유의적 차이는 나타나지 않았으며, ZM과 FZM도 체중과 식이섭취량에 영향을 끼치지 못한 것으로 보인다. 식이효율도 모든 군이 유의적 차이를 나타내지 않았다.

2. 조직 및 부고환지방무게

고지방식을 급여한 실험동물에게 대추혼합추출물을 4주간 투여한 후 각 군의 장기무게 변화는 체중

100 g당 무게로 환산하여 나타내었다. 간, 신장의 무게는 모든 실험군이 유의적 차이가 나타나지 않았으나 고환의 경우 NC군이 0.78 g/100g B.W.로 가장 높게 HC군이 0.63 g/100g B.W.로 가장 낮게 나타났으며, 고지방식이급여군이 NC군에 비해 낮은 것으로 나타났고, 나머지 실험군간에는 유의적 차이가 나타나지 않았다. 부고환지방무게의 경우 NC군 1.72 g/100 B.W., HC군 2.29 g/100 B.W., HPC군 2.16 g/100 B.W., ZH군 2.66 g/100 B.W., ZF군 1.96 g/100 B.W.으로 NC군이 가장 낮은 것으로 나타났다. 체중과 식이섭취량에서는 변화가 없었으나 부고환지방의 경우 고지방식이급여군 중에서 FZM군이 가장 낮은 수준을 나타내었으며 이는 NC군과도 통계적으로 동일한 수준으로 나타났다. 그러나 ZM군은 HC군보다도 높게 나타났다.

3. 혈청지질농도

고지방식을 급여한 실험동물에게 대추혼합추출물을 투여한 후 혈청지질 농도를 측정한 결과, 실험군들의 총 콜레스테롤 농도와 HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 농도는 유의적 차이가 나타나지 않았다. 그러나 중성지질 농도의 경우 HC군(103.25 mg/dl)에 비해 ZM군은 40.43%(61.50 mg/dl), FZM군은 51.13%(52.80 mg/dl) 낮은 것으로 나타났으나 유의적 차이가 나타나

Table 2. Effects of *Zizyphus jujuba* extracts on body weight gain, food intake and food efficiency ratio in rats fed a high-fat diet

Group	Food intake (g/day)	Body weight gain (g/day)	FER (%)
NC	19.17±0.87 ^{NS}	5.77±0.39 ^{NS}	30.04±1.17 ^{NS}
HC	18.42±0.45	5.94±0.26	32.19±0.79
HPC	19.16±0.97	6.40±0.60	33.09±1.78
ZM	18.40±0.92	6.12±0.76	32.93±2.60
FZM	17.44±1.16	5.84±0.66	33.13±1.67

All values are mean±S.E.

Means with different superscripts within a given table are significant different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

NC : normal control group

HC : high fat diet control group

HPC : high fat diet positive control group treated by lovastatin

ZM : extract of non fermented *Zizyphus jujuba* mixture group

FZM : extract of fermented *Zizyphus jujuba* mixture group

FER(Food efficiency ratio) = (body weight gain/food intake)×100

NS: Not significant

지는 않았다. 또한 FZM군이 가장 낮은 총콜레스테롤 농도를 나타냄에 따라 동맥경화지수(atherogenic index: AI)와 심장병위험지수(CRF) 모두 FZM군이 다른 군에 비해 유의적으로 낮게 나타났다.

4. 간지질함량

고지방식을 급여한 실험동물에게 대추혼합추출물을 4주간 투여한 후 간조직의 지질 농도를 측정하고, 총 콜레스테롤의 경우 각 군간 유의적 차이가 나타나지는 않았으나 FZM군이 다소 낮은 것으로 나타났다. 중성지질의 경우에는 정상대조군인 NC군 135.46

mg/g of liver에 비해 고지방식이급여군들이 모두 높게 나타났으며 ZM과 FZM의 경우 중성지질 농도가 HC군 (345.67 mg/g of liver)에 비해 12.10%(303.82 mg/dl), 46.42%(185.20 mg/dl) 낮은 것으로 나타나 혈청지질 농도와 유사한 경향을 나타냈다. FZM군의 경우 NC군과 유의적으로 동일한 수준으로 나타났다

5. 간조직의 MDA 함량

대추혼합추출물을 4주간 투여한 후 간조직의 지질과 산화 반응 과정에서 만들어지는 최종산물인 MDA(malonaldehyde)함량은 각 실험군간의 유의적 차이가 나

Table 3. Effects of *Zizyphus jujuba* extracts on organ weight and epididymal fat tissue weight in rats fed a high-fat diet (g/100g BW)

	Liver	Kidney	Testis	Epididymal fat tissue
NC	2.43±0.03 ^{NS}	0.66±0.01 ^{NS}	0.78±0.04 ^b	1.72±0.20 ^a
HC	2.51±0.10	0.62±0.02	0.63±0.05 ^a	2.29±0.10 ^{ab}
HPC	2.61±0.07	0.60±0.01	0.70±0.04 ^{ab}	2.16±0.20 ^{ab}
ZM	2.52±0.06	0.64±0.03	0.73±0.04 ^{ab}	2.66±0.30 ^b
FZM	2.39±0.07	0.64±0.01	0.72±0.02 ^{ab}	1.96±0.23 ^a

All values are mean±S.E.

Means with different superscripts within a given table are significant different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

Abbreviated words of experimental groups of hyperlipidemia are same as Table 2.

NS: Not significant

Table 4. Effects of *Zizyphus jujuba* extracts on serum lipid concentration in rats fed a high-fat diet

(mg/dl)

	Cholesterol			Triglyceride	AI	CRF
	Total	HDL	LDL			
NC	66.00±6.19 ^{NS}	14.80±1.20 ^{NS}	35.72±5.59 ^{NS}	77.40±17.63 ^{ab}	3.46±0.26 ^{ab}	4.47±0.26 ^{ab}
HC	63.25±6.11	13.50±1.32	29.10±5.36	103.25±7.33 ^b	3.72±0.35 ^b	4.72±0.35 ^b
HPC	58.20±3.52	14.00±0.83	29.08±3.01	75.60±2.13 ^{ab}	3.16±0.07 ^{ab}	4.16±0.07 ^{ab}
ZM	64.00±15.07	15.25±2.92	36.45±10.72	61.50±10.41 ^a	3.14±0.24 ^{ab}	4.14±0.24 ^{ab}
FZM	56.40±5.45	14.80±1.46	31.04±2.46	52.80±12.46 ^a	2.84±0.23 ^a	3.84±0.23 ^a

All values are mean±S.E.

Means with different superscripts within a given column are significant different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

Abbreviated words of experimental groups are same as Table 2.

LDL cholesterol = {(total cholesterol-HDL cholesterol)-(triglyceride/5)}

AI(Atherogenic index) = (total cholesterol-HDL cholesterol)/HDL cholesterol

CRF(cardiac disease risk factor) = total cholesterol/HDL cholesterol

NS: Not significant

타나지는 않았으나 NC군 2.29 nmol/g of liver, HC군 2.37 nmol/g of liver, HPC군 2.14 nmol/g of liver, ZM군 2.02 nmol/g of liver, FZM군 1.61 nmol/g of liver로 HC군이 가장 높고 FZM군이 가장 낮은 것으로 나타났다.

적인 차이가 나타나지 않았고, BUN와 uric acid의 경우 ZM군과 FZM군이 다른 군들에 비해 낮은 것으로 나타났다.

6. 혈중 대사지표물질

혈청 AST는 ZM군과 FZM군 모두 다른 군들에 비해 유의적으로 낮게, ALT는 FZM군이 다른 군들에 비해 낮게 나타났다. 혈중 creatinine은 각 군 간의 유의

최근 의료과학기술의 발전과 생활수준의 향상으로 질병의 양상 또한 고지혈증, 당뇨, 고혈압 등과 같이 만성질환 및 생활양식 관련 질환 중심으로 바뀌게 되었다. 이에 따라 질병의 치료 또한 직접적인 약물 치료보

IV. 고찰

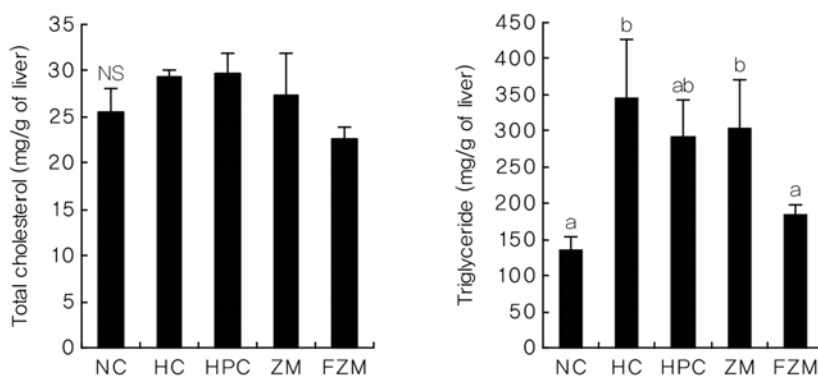


Fig. 2. Effects of *Zizyphus jujuba* extracts on hepatic lipid contents in rats fed a high-fat diet

All values are mean±S.E.

Means with different superscripts within a given column are significant different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

Abbreviated words of experimental groups are same as Table 2.

NS: Not significant

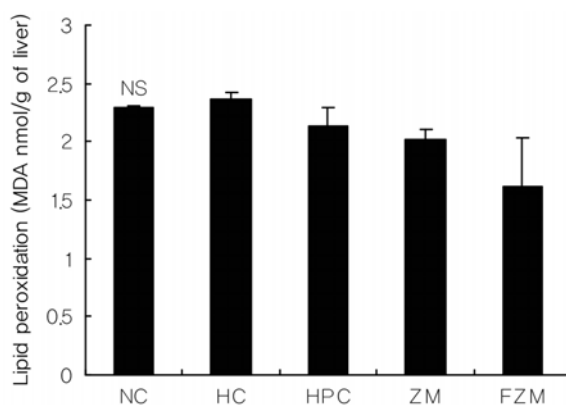


Fig. 3. Effects of *Zizyphus jujuba* extracts on MDA contents of liver tissue in rats fed a high-fat diet

All values are mean±S.E.

Means with different superscripts within a given column are significant different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

Abbreviated words of experimental groups are same as Table 2.

NS: Not significant

Table 5. Effects of *Zizyphus jujuba* extracts on serum AST, ALT, creatinine, BUN and uric acid in rats fed a high-fat diet

	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Creatinine (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Uric acid (mg/dL)
NC	186.00±7.24 ^b	32.20±2.08 ^b	0.56±0.02 ^{NC}	15.92±1.20 ^b	2.70±0.33 ^c
HC	171.75±18.28 ^b	35.00±2.12 ^b	0.60±0.00	15.50±0.41 ^b	2.27±0.27 ^{bc}
HPC	188.75±5.02 ^b	31.80±3.57 ^b	0.56±0.02	13.84±0.63 ^{ab}	2.02±0.15 ^{abc}
ZM	126.00±14.15 ^a	31.75±3.40 ^b	0.52±0.02	12.50±0.74 ^a	1.90±0.24 ^{ab}
FZM	95.60±6.91 ^a	22.80±1.24 ^a	0.54±0.02	12.26±0.97 ^a	1.46±0.12 ^a

All values are mean±S.E.

Means with different superscripts within a given table are significant different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

Abbreviated words of experimental groups are same as Table 2.

NS: Not significant

다는 생활요법을 통한 예방을 강조하고 있다. 특히, 자연회귀와 통합의학, slow medicine에 대한 세계적인 추세에 따라^{24,25)}, 독성이 적고 지속적인 복용이 가능하면서도 건강의 증진과 질병의 예방에 기여하는 생리활성을 가진 약이 되는 음식에 대한 관심은 지속적으로 증가하고 있다²⁶⁻²⁹⁾. 고지혈증은 체내 지질대사 이상으로 혈장내의 콜레스테롤이나 중성지방이 비정상적으로 증가된 상태를 의미하는데 심혈관계질환의 독립적인 위험인자로 임상적으로 중요한 문제가 된다. 이를 위해 다양한 약물들이 개발되었는데 이들 약물의 장기 복용은 지용성비타민 결핍증, 간과 신장의 기능저하 등의 부작용을 동반하는 것으로 알려져 있어 고지혈증의 치료는 약물요법보다는 식이요법이나 생활요법이 일차적으로 이용되는 경우가 많다.

대추는 매우 광범위하게 활용되는 한약자원이며 과육에는 sterols, alkaroids, saponins, vitamins, organic acids, amino acids 등과, 잎에는 falvonoids, alkaloids, vitamin C, rutin 등의 약리성분을 함유하고 있고, 항알러지, 항암, 진해거담, 간보호작용 등의 약리작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있다³⁰⁻³⁴⁾. 또한 대추는 부드럽고 자연스러운 단맛을 가진 식재료로서 감미를 띄는 당류의 함량이 매우 높아 차나 떡, 한과 등 전통다과의 재료로 현재까지도 즐겨 이용되어 오고 있다. 때문에 식치(食治)를 위한 약선음식의 개발에서 감미제로서 다양하게 활용하고 있다. 그러나 당뇨, 고지혈증 등과 같이 식이에서 당섭취를 조절해야 하는 질환에는 그 응용이 제한적일 수밖에 없는 한계를 가지고 있어 만성 대사성 질환들의 예방 및 치료를 위한 신

소재로서 수요확대를 창출하기 위해서는 이러한 단점을 보완할 수 있는 형태로의 개발이 필요한 실정이다.

발효(fermentation)는 미생물의 활동으로 유기화합물이 분해되면서 알코올, 유기산, 탄산가스 등 분해산물을 생성하는 작용으로 식품발효는 식품에 좋은 맛과 향, 조직감을 부여하고 식품의 저장성은 물론 독성물질의 파괴, 소화증진효과 등이 있는 것으로 보고되고 있다^{35,36)}. 특히 알칼로이드나 플라보노이드, 다양한 호르몬 등의 체내 이용률을 높이기 위한 생물전환방법으로 주목받으면서³⁷⁻³⁹⁾ 식품분야에서 뿐만 아니라 발효한약의 개발 분야에서도 그 관심이 크게 증가하고 있다⁴⁰⁻⁴⁶⁾.

이에 본 연구에서는 대추를 만성 대사성 질환들의 예방 치료를 위한 신소재로서 수요확대를 위해 대추과육을 대추잎과 혼합한 추출물과 혼합발효한 추출물을 고지방식이로 급여한 흰쥐에 경구투여한 후 이들의 혈중지질농도와 간지질함량, 간조직의 MDA(malonaldehyde)함량 등에 미치는 영향을 조사, 분석하였다.

식이섭취량과 체중변화의 측정결과 고지방식이 급여 실험에서는 정상식이 급여군과 고지방식이 급여군 간에 지방구성과 칼로리의 차이가 있었음에도 유의적 차이가 나타나지 않았으며, ZM과 FZM군 간에도 유의적 차이가 나타나지 않았다. Melanson 등은 고지방의 첨가가 지방의 산화로 인해 공복감이 억제된다고 보고⁴⁷⁾한 바 있으나 식이섭취량에 있어서도 차이가 나타나지 않음에 따라 이에 대해서는 향후 실험기간의 연장 및 고지방식이구성의 변화를 통해 좀 더 세밀한 연구가 진행될 필요가 있을 것으로 사료된다.

장기무게의 경우 고지방식이급여 실험에서는 간, 신

장의 무게가 모든 실험군간 유의적 차이가 나타나지 않아 체중의 변화와 동일한 경향을 나타내었다. 그러나 고환 무게의 경우 NC군이 가장 높고 HC군이 가장 낮은 것으로 나타났다. 지속적인 고지방식이의 섭취가 고환조직에 끼친 영향에 대한 몇몇 연구결과⁴⁸⁻⁵¹⁾는 장기간에 걸친 고지방식이의 섭취가 고환조직의 발육에 부정적인 영향을 끼치고, 고지방식으로 인한 지방산의 β -oxidation과 산화스트레스 가중으로 고환조직 뿐 아니라 생식계 질환에도 관여한다고 보고하고 있다. 본 연구에서 ZM, FZM군은 HC군에 비해서 고환의 위축 정도가 낮게 나타남에 따라 고지방식에 의한 고환의 위축에 대해 긍정적인 영향을 끼친 것으로 판단된다.

한편, 부고환지방의 무게는 고지방식이 급여군들이 NC군에 비해 모두 높게 나타나 고지방식이의 급여가 체중의 증량에는 영향을 미치지 않았으나 체내 지방축적에는 결정적으로 영향을 미쳤음을 알 수 있었다. 추출물중에서 FZM군의 경우 lovastatin 보다 낮을 뿐 아니라 통계적으로 NC군과 동일한 수준으로 나타남에 따라 체내지방축적을 억제하는 효과가 lovastatin 보다 우수한 것으로 판단되었다. 그러나 ZM군은 FZM군과는 달리 HC군, HPC군 보다 높게 나타났다.

생활수준의 향상과 문명의 발달로 인한 global화는 한국인의 식단을 서구화된 패턴으로 바꾸었고, 이는 고지혈증과 당뇨와 같은 대사성질환의 증가의 원인이 되었으며, 이들 대사성질환들은 심혈관계 질환 등의 독립적인 위험인자로 작용하며 사망률을 증가시키고 있다⁵²⁾. 이들 질환에 있어 가장 중요한 위험인자가 되는 것이 혈중 지질농도⁵³⁾로 본 연구에서는 고지방식을 공급한 동물에 있어서의 혈중지질에 미치는 대추추출물의 영향을 조사하였다. 그 결과, 고지방식이급여 실험에서는 total cholesterol과 HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 등 콜레스테롤은 모든 군에서 유의적 차이가 나타나지 않았으나 중성지질은 HC군이 가장 높게 나타났고, ZM군과 FZM 군은 HC군에 비해 각각 40.43%, 51.13% 낮게 나타났다. 또한 AI와 CRF의 경우 총콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 값의 차이로 인해 결과적으로 HC군이 가장 높게 나타났고, HPC군과 ZM군은 NC군과 동일한 수준으로, FZM군이 가장 낮은 것으로 나타났다. 관상동맥질환자들을 대상으로 지질이상을 연구한 결과에 의하면 관상동맥질환자에서 가장 흔한 지질 이상은 독립된 고콜레스테롤혈증이 아니라 고중성지방혈증, 약간 증가된 LDL cholesterol과 저HDL cho-

lesterol의 특징을 나타낸다고 하였으며^{54,55)}, 최근에는 많은 역학조사들이 고중성지방혈증이 심혈관계질환의 발생과 정의 상관관계가 있음을 보고하고 있고, 더 나아가 독립된 위험인자로 보는 시각들이 늘어나고 있다⁵⁶⁻⁵⁸⁾. 고지방식으로 과다생성된 중성지방은 혈액 내 CEPT(cholesteryl ester transfer protein)와 간지방 분해효소(hepatic lipase)에 의해 LDL의 생성증가로 이어지고, 증가된 LDL은 활성산소종들과 결합하면서 산화LDL을 형성하며, 이러한 산화LDL의 염증반응이 동맥경화의 원인이 된다⁵⁹⁾. 때문에 고지방식이급여군에서 대추혼합추출물의 중성지방저하 효과는 서구화된 식사패턴으로 인해 발생할 수 있는 심혈관계 질환 등의 위험성을 낮추고 이들 질환을 예방, 개선하는데 유용하게 활용할 수 있을 것으로 판단된다.

간은 혈장지질을 매개하는 생체의 지질대사의 중심적 역할을 하는 중요한 장기로 간의 지질대사이상은 지질의 합성, 분해, 수송 전 과정에 걸쳐 나타날 수 있다. 이에 고지방식을 급여한 실험군들의 간지질과 과산화지질함량을 측정하였다. 그 결과, 혈액에서와 같이 총콜레스테롤 함량은 군 간의 유의적 차이가 나타나지 않았으나 중성지질은 NC군에 비해 모든 고지방식이 급여군들에서 매우 높은 것으로 나타났는데 이는 고지방식이섭취에 의한 잉여에너지가 간에서 중성지방 과다 생성으로 이어져 축적되었기 때문으로 판단된다. 고지방식이 급여군 중에서 FZM군은 NC군에 비해서는 중성지질 함량이 높게 나타났으나 HC군에 비해서는 46.42%나 낮은 것으로 나타났다. 그러나 ZM군의 경우 lovastatin을 투여한 HPC군 보다 높게 나타나 부고환지방 무게 측정결과와 동일한 양상을 나타내 발효한 추출물에 비해 지방의 축적억제 효과가 매우 떨어지는 것으로 판단된다. 간 조직에서의 지질과산화물의 함량은 실험군간 유의적 차이가 나지는 않았으나 FZM군이 가장 낮게 나타나 FZM이 지질과산화물의 생성을 일정부분 억제한 것으로 판단된다.

지질대사에 대한 ZM과 FZM의 차이는 발효공정에 따른 것으로 판단되는데 발효(fermentation)는 미생물의 활동으로 유기화합물이 분해되면서 알코올, 유기산, 탄산가스 등 분해산물을 생성하는 작용으로 이를 통해 백신이나 효소, 에탄올, lactic acid 등과 steroids 등의 생물전환반응 제품 및 유전자 조작을 통한 새로운 단백질 등 다양하고 유용한 물질을 생산하는데 이용되고 있으며, 알칼로이드나 플라보노이드, 다양한 호르몬

등의 체내 이용률을 높이기 위한 생물전환방법으로 주목받으면서⁶⁰⁻⁶²⁾ 식품분야에서 뿐만 아니라 인삼을 비롯한 발효한약의 개발 분야에서도 그 관심이 크게 증가하고 있다⁶³⁻⁶⁶⁾. FZM의 경우는 항산화활성이 ZM에 비해 다소 낮게 나타났으나 대추과육 단일 추출물에 비해 월등히 높았고, 유산균과 효모를 이용한 발효과정을 거치면서 대추과육의 당질을 분해시켜 체내로 유입되는 당 함량을 낮추고 알코올의 생성으로 유용성분의 용출을 용이하게 하는 동시에 유용성분들의 체내 흡수율을 높여 지질의 체내 흡수 뿐 아니라 지질의 합성 및 축적을 억제한 결과로 판단된다. AST와 ALT는 간 손상 시 세포외로 다량 유출되어 혈액에 증가됨으로써 간 손상의 지표로 이용되는 효소이며,⁶⁷⁾ creatinine, BUN, uric acid는 신장기능의 이상이 있을 때 배설되지 못하고 체내에 쌓이게 되는 대사산물들이다. 본 실험에서는 ZM과 FZM 모두 간, 신기능에 손상을 일으키지 않은 것으로 판단되며, 오히려 지질상승억제를 통해 긍정적인 영향을 미친 것으로 판단된다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 대추과육과 잎의 비발효추출물(ZM)과 발효추출물(FZM)은 고지방식이 급여 동물의 혈중 중성지질함량을 낮추는 것으로 나타났다. 특히, FZM의 경우 혈중중성지질 뿐만 아니라 부고환 지방무게와 간조직의 중성지질함량도 크게 낮추어 ZM에 비해 우수한 것으로 나타났다. FZM의 이러한 효과는 양성대조군인 lovastatin보다 우수한 것으로 나타남에 따라 당질함량이 높은 대추를 잎과의 혼합과 발효를 이용해 고지혈증과 이로 인해 발생하는 각종 질환의 예방과 개선을 위한 medicinal food로의 개발이 가능할 것으로 사료된다.

V. 결 론

대추과육과 대추잎을 이용해 고지혈증과 당뇨 및 이로 인한 심혈관계질환 등을 예방하고 개선시킬 수 있는 다양한 藥膳을 개발하기 위해 대추과육과 잎 혼합물의 발효추출물과 비발효추출물 고지방식이를 급여한 쥐에 투여한 후 체내에 미치는 영향을 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. ZM과 FZM은 고지방식이를 급여한 쥐의 체중증가량과 식이섭취량에는 영향을 주지 못하였으나, 장기

무게에 있어서, 고지방식이로 인한 고환무게의 감량을 ZM, FZM 모두 억제하는 것으로 나타났다. 부고환지방무게를 FZM은 정상수준으로까지 낮추었으나 ZM는 부고환지방축적을 억제하지 못하였다.

2. ZM과 FZM은 고지방식이를 급여한 쥐의 혈중 콜레스테롤 함량에는 영향을 끼치지 못했으나, 중성지질 함량은 HC군에 비해 크게 낮추었으며, FZM은 혈중 중성지질 뿐 아니라 간조직의 중성지질 농도도 크게 낮추었고, 이는 lovastatin에 비해 우수한 것으로 나타났다.
3. ZM과 FZM 모두 간, 신기능에 손상을 일으키지 않았으며 오히려 지질상승억제를 통해 긍정적인 영향을 나타내었다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 당질함량이 높은 대추과육 단독사용의 단점을 대추잎과의 혼합을 통해 개선할 수 있으며 발효과정을 거칠 경우 고지방식이 급여로 인한 지질상승 억제효과가 증강된다는 결과를 얻었다. 이에 따라 향후 대추과육과 잎의 혼합발효추출물을 이용해 고지혈증의 예방과 개선을 위한 medicinal food로의 개발이 가능할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 원광대학교 교내연구비 지원에 의해 연구되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Hubert J, Berger M, Nepveu F, Paul F, Dayde J. Effects of fermentation on the phytochemical composition and antioxidant properties of soy germ. *Food Chem* 2008. 109:709-721.
2. Oboh G, Alabi KB, Akindahunsi AA. Fermentation changes the nutritive values, polyphenol distribution, and antioxidant properties of *Parkia biglobosa* seeds (African locust beans). *Food Biotechnol* 2008. 22: 363-376.
3. Na HS, Kim KS, Lee MY. Effect of Jujube Methanol Extract on the Hepatotoxicity in CCl4-Treated Rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 1996. 25: 893-855.

4. Pryor WA. Oxy-radicals and related species : their formation, lifetimes, and reactions. *Annu. Rev. Physiol.* 1986. 48: 657-667.
5. Shon MY. Antioxidant and anticancer activities of *Poria cocos* and *Machilus thunbergii* fermented with Mycelial Mushrooms. *Food Ind. Nutr.* 2007. 12: 51-57.
6. Jung YJ, Han DO, Choi BH, Park C, Lee HJ, Kim SH, Hahm DH. Effect of Fermented Herbal Extracts, HP-1 on Enzyme Activities and Gene Expressions Related to Alcohol Metabolism in Ethanol-loaded Rats. *Korean journal of oriental physiology & pathology.* 2007. 21(2):387-91.
7. 전국한의학대학 공동교재편찬위원회. *본초학*. 서울: 영림사. 2004. 588-589.
8. Bensky D, Gamble A. *Chinese Herbal Medicine Materia Medica*. Washington: Eastland Press, 1993:322-323.
9. 南京中醫藥大學. *中藥大辭典*. 上海. 上海科學技術出版社. 2006. 1851
10. 李時珍. *本草綱目*. 北京. 人民衛生出版社. 1982. 1758.
11. Choi MK, Lee JS, Park WJ, Kim MH, Kang MH : Effects of the Ethanol Extract from *Lycii folium* Leaves on Obesity and Blood Biochemical Indices in High-fat Diet Induced Obese Rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2009. 38(12):1707-1711.
12. Yoo KH, Jeong JM : Antioxidative and Anti-allergic Effect of Persimmon Leaf extracts. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2009. 38(12):1691-1698.
13. Maity TK, Mandal SC, Pal M, Saha BP : Antihepatotoxic Activity of *Cassia tora* Leaf Extract. *Natural Product Sciences.* 1998. 4(4): 226-229.
14. Choi, N, Lee J, Shin HS : Antioxidant Activity and Nitrite Scavenging Ability of Olive Leaf (*Olea europaea* L.) Fractions. *KOREAN J. FOOD SCI. TECHNOL.* 2008. 40(3): 257-264.
15. Kim SJ, Park JH, Choi SY, Son KH, Kim KU : Isolated and Identification of Biological Activity Compounds from Leaves and Stem of *Paeonia lactiflora* Pallas. *Korean J. Medicinal Crop Sci.* 2007. 15(1):6-11.
16. Park SH, Chang EY : Antimutagenic and Cytotoxic Effects of *Hovenia dulcis* Thumb Leaves Extracts. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2007. 36(11):1371-1376.
17. Kurihara Y, Ookubo K, Tasama H, Akiyama Y, Yagi A, Halpern B: Studies on the taste modifiers. I. Purification and structure determination of sweetness inhibiting substance in leaves of *Zizyphus jujuba*. *Tetrahedron.* 1988. 44(1):61-66.
18. Jin Q, Park JR, Kim JB, Cha MH : Physiological Activity of *Zizyphus jujuba* Leaf Extracts. *J. Korean Soc Food Sci. Nutr.* 1999.28(3):593-598.
19. Hwaeeun Cho, MyongSoo Chong, YunHee Choi: Evaluation of Composition and Antioxidant Activity form *Zizyphus jujuba* Fruits and Leaves Extracts for development medicinal food. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology.* 2010. 24(5):859-865
20. Friedwald WT, Ley RI, Fredrickson DS : Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972. 18:499-502.
21. Haglund O, Loustarinen F, Wallin F, Wicell I, Saldeen T : The effect of fish oil on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in mans supplemented with vitamin. *Eur J Nutr.* 1991. 121:165-172.
22. Folch J, Lees M, Stanley GSH : A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissue. *J Bio Chem.* 1957. 226:497-509.
23. Ohkawa H, Ohish N, Yagi K : Assay for peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979. 95:351-336.
24. Ji W, Gong BQ : Hypolipidemic effects and mechanisms of *Panax notoginseng* on lipid

- profile in hyperlipidemic rats. *J Ethnopharmacol*. 2007. 113(2): 318–324.
25. Ladd Bauer J : Slow medicine. *J Altern Complement Med*. 2008. 14(8):891–892.
 26. Howard BV, Kritchevsky D : Phytochemicals and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 95(11):2591–2593. 1997.
 27. Hung HC, Merchant A, Willett W, Ascherio A, Rosner BA, Rimm E, Joshipura KJ : The association between fruit and vegetable consumption and peripheral arterial disease. *Epidemiology*. 14(6):659–665. 2003.
 28. Mozaffarian D, Kumanyika SK, Lemaitre RN, Olson JL, Burke GL, Siscovick DS : Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. *JAMA*. 289(13):1659–1666. 2003.
 29. Athukorala Y, Kim KN, Jeon YJ : Antiproliferative and antioxidant properties of an enzymatic hydrolysate from brown alga, *Ecklonia cava*. *Food Chem Toxicol*. 44(7):1065–1074. 2006.
 30. Rhee YK, Kim DH, Han MJ : Inhibitory effect of *Zizyphi fructus* on β -glucuronidase and tryptophanase of human intestinal bacteria. *Kor J Food Sci Technol*. 1998. 30:199–205.
 31. Na HS, Kim KS, Lee MY : Effect of jujube methanol extract on the hepatotoxicity in CCl_4 -treated rats. *J Kor Soc Food Sci Nutr*. 1996. 25(5):893–855.
 32. Han BH, Pack MH : Sedative activity and its active components of *Zizyphi fructus*. *Arch Pharm Res*. 1987. 10:208–211.
 33. Okamura N, Yagi A, Nishioka I : Studies on the constituents of *Zizyphi fructus*. V. Structure of glycosides of benzyl alcohol, vomifoliol and naringenin. *Chem Pharm Bull*. 1981. 26: 1798–1802.
 34. Lee SK : Studies on the constituent of the leaves of *Zizyphus jujuba* Mill. PhD thesis, Pusan National University. Pusan, Korea. 1989.
 35. Hubert J, Berger M, Nepveu F, Paul F, Dayde J. Effects of fermentation on the phytochemical composition and antioxidant properties of soy germ. *Food Chem* 2008. 109:709–721.
 36. Oboh G, Alabi KB, Akindahunsi AA, Fermentation changes the nutritive values, polyphenol distribution, and antioxidant properties of *Parkia biglobosa* seeds (African locust beans). *Food Biotechnol* 2008. 22: 363–376.
 37. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY : Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol*. 2006. 100(6):1171–85.
 38. Park MS, Kim MJ, Ji GE : Assessment of lipopolysaccharide-binding activity of *Bifidobacterium* and its relationship with cell surface hydrophobicity, autoaggregation, and inhibition of interleukin-8 production. *J Microbiol Biotechnol*. 2007. 17(7):1120–1126.
 39. Hong KJ, Lee CH, Kim SW : *Aspergillus oryzae* GB-107 Fermentation improves nutritional quality of food soybeans and feed soybean meals. *J Medicinal Food*. 2004. 7(4): 430–435.
 40. Trinh HT, Han SJ, Kim SW, Lee YC, Kim DH : *Bifidus* fermentation increases hypolipidemic and hypoglycemic effects of red ginseng. *J Microbiol Biotechnol*. 2007. 17(7):1127–1133.
 41. Seo JY, Lee JH, Kim NW, Kim YJ, Chang SH, Ko NY, Her E, Yoo YH, Kim JW, Lee BY, Lee HY, Kim YM, Choi WS : Inhibitory effects of a fermented ginseng extract, BST204, on the expression of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated murine macrophages. *J Pharm Pharmacol*. 2005. 57(7): 911–918.
 42. Hyung-Seok Kim, Hyo-Sang Han, Young-Jong Lee : Studies on Immuno modulating Acitivity of Fermented Sophorae Radix Extract. *Kor. J. Herbology* 2011 ; 26(2) : 17–23

43. Si-Eun Yong¹, Pil-Sang Park², Ji-Min Lim¹, Hyuk-Jin Kwon¹, Ji-Ho Choi¹, Yoon-Hee Choi¹, Eun-Mi Kim¹, Shin-Young Park, Studies on Antioxidant and Antidiabetic Effects of Fermented *Cnidium officinale Makino*. Kor. J. Herbology 2011. 26(4) : 109-113
44. Hee-Young Ahn, Kyu-Rim Park and Young-Su Cho : Effect of Fermented *Angelica gigas* Nakai on Lipid Metabolism in Orotic Acid Model Rats. Journal of Life Science, 2014, 24(7). 743-749
45. Ji Eun Jung and Eun Ju Cho : Protective Effects of *Zizyphus jujuba* and Fermented *Zizyphus jujuba* from Free Radicals and Hair Loss. *J Korean Soc Food Sci Nutr*. 2014. 43 (8), 1174-1180.
46. Mi Hyun Kim, Jong Gyu Kim* and Jae Hong Choi : Antioxidant Activity and Changes in Major Functional Components of Fermented *Gastrodia elata* Blume. Korean J. Food & Nutr. 2014. 27(4), 684-691.
47. Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH, Smith FJ, Campfield LA : Blood glucose patterns and appetite in time-blinded humans: carbohydrate versus fat. *Am J Physiol*, 1999, 277: R337-345.
48. Shirai T, Ikemoto I : Mechanism of alcoholic testicular damage, *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1992. 83(3): 305-314.
49. Bartness TJ, Milner R, Geloan A, Trayhurn P : Effects of high fat diets on hibernation and adipose tissue in Turkish hamsters. *J Comp Physiol*, 1991, 161(5): 451-459.
50. Wang Y, Liu XP, Qin DN, Chen S, Li YS : Diet-induced obesity affects testis development in pubertal rats. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2007. 13(6):514-519.
51. Yixuan Duan, Yanpeng An, Ning Li, Bifeng Liu, Yulan Wang, Huiru Tang : Multiple Univariate Data Analysis Reveals the Inulin Effects on the High-Fat-Diet Induced Metabolic Alterations in Rat Myocardium and Testicles in the Preobesity State. *J. Proteome Res*, 2013. 12. 3480-3495
52. Lovegrove J.A., Jackson K.G. : "Coronary Heart Disease" ed. by Gibson G.R., Williams C.M., Functional food, Cambridge, Woodhead, 2000. p.97-139.
53. Erkkilä AT, Sarkkinen ES, Lehto S, Pyörälä K, Uusitupa MI : Dietary associates of serum total, LDL, and HDL cholesterol and triglycerides in patients with coronary heart disease. *Prev Med*, 1999. 28(6): 558-665.
54. 대한당뇨병학회 : 당뇨병학 3th ed. Seoul, 고려의학, 2005, p.443-444.
55. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, McNeely MJ, Edwards KL, Curb JD, Sharp DS : Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol*. 2000; 86(4): 412-416.
56. Austin MA, Hokanson JE, Edward KL : Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*, 1998; 81, 7B-12B.
57. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A : The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*, 1998; 19(suppl M): M8-M14.
58. National cholesterol Education Program. Third report of the National cholesterol Education Program(NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in Adult Treatment Panel III(ATP III):final report. 2002 : Available from <http://nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>
59. Violi F., Micheletta F., Luliano L : Antioxidant strategy for cardiovascular disease. *Lancet*, 2001; 357: 1704-1706.
60. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY : Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol*, 2006; 100(6): 1171-85.

61. Park MS, Kim MJ, Ji GE : Assessment of lipopolysaccharide-binding activity of Bifido-bacterium and its relationship with cell surface hydrophobicity, autoaggregation, and inhibition of interleukin-8 production. *J Microbiol Biotechnol*, 2007; 17(7): 1120-1126.
62. Hong KJ, Lee CH, Kim SW : Aspergillus oryzae GB-107 Fermentation improves nutritional quality of food soybeans and feed soybean meals. *J Medicinal Food*, 2004; 7(4): 430-435.
63. Trinh HT, Han SJ, Kim SW, Lee YC, Kim DH : Bifidus fermentation increases hypolipidemic and hypoglycemic effects of red ginseng. *J Microbiol Biotechnol*, 2007; 17(7): 1127-1133.
64. Seo JY, Lee JH, Kim NW, Kim YJ, Chang SH, Ko NY, Her E, Yoo YH, Kim JW, Lee BY, Lee HY, Kim YM, Choi WS : Inhibitory effects of a fermented ginseng extract, BST204, on the expression of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated murine macrophages. *J Pharm Pharmacol*, 2005; 57(7): 911-918.
65. Ham S, Lim B, Yu J, Ka SO, Park BH : Fermentation increases antidiabetic effects of *Acanthopanax Senticosus*. *Korean Journal of Oriental Physiology and Pathology*, 2008; 22(2): 340-345.
66. Seo MH : Effect of fermented red ginseng extracts on biological activity and blood glucose level in streptozotocin induced diabetic rats. OMD thesis, Wonkwang University, Iksan, Korea, 2007.
67. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: Harrison's principles of Internal Medicine. 16th ed, New York, Mcgraw-Hill Medical Publishing Division, p. 1814-1815.