고지방식으로 비만이 유도된 C57BL/6 마우스에서 Metformin과 황금추출물의 병용 투여 시 비만관련 지표에 미치는 영향

장세주 · 왕경화 · 최한석¹ · 진영원² · 김호준

동국대학교 한의과대학 한방재활의학과교실, ¹동국대학교 의과대학 내분비내과교실, ²동국대학교 약학대학 약학교실

The Effect of *Scutellariae Radix* Combined with Metformin on Obesity-Relating Biomarker in High Fat Fed C57BL/6 Mice

Seju Chang, Jing-Hua Wang, Han-Seok Choi¹, Young-Won Chin², Hojun Kim

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University, ¹Department of Endocrinology Medicine, College of Medicine, Dongguk University, ²Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Dongguk University

Received: May 7, 2017

Revised: June 8, 2017

Accepted: June 12, 2017

Correspondence to: Hojun Kim
Department of Rehabilitation Medicine
of Korean Medicine, Dongguk University
Ilsan Oriental Hospital, College of Korean
Medicine, Dongguk University, 27
Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang
10326, Korea
Tel: +82-31-961-9111
Fax: +82-31-961-9009
E-mail: kimklar@dongguk.ac.kr

Copyright © 2017 by The Society of Korean
Medicine for Obesity Research

Objectives: The purpose of this study was to investigate anti-obesity effect of *Scutellariae Radix* extract combined with metformin.

Methods: Male C57BL/6 mice, 4 weeks of age, were used to set high-fat diet induced obesity model. They were grouped NOR (normal control), HFD (high fat diet control), MET (metformin, 100 mg/kg/day), MH2 (metformin 50 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day), and HG4 (*Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day). MET, MH2, and HG4 were orally administered for 10 weeks. Body weight was measured every week. Fasting blood glucose, triglyceride, total cholesterol (TC), high density lipoprotein, glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), and glutamic-pyruvic transaminase (GPT) were measured before sacrifice. Oral glucose tolerance test (OGTT) was also performed. Organ weight and internal fat weight were measured after sacrifice.

Results: MH2 group showed a reduction of body weight when compared with HFD group. MH2 group showed stable blood level control which was calculated areas under the curves by OGTT. TC, GOT, GPT level, internal fat, and organ weight in MH2 group reduced.

Conclusions: The combined treatment of *Scutellariae Radix* and Metformin has impact on treating obesity. Further studies are needed to evaluate the effect of Metformin and herbal medicine combination therapy.

Key Words: *Scutellaria bacalensis*, Metformin, Obesity, High fat diet, C57BL/6 mice

서 론

비만은 신체활동 및 성장 등으로 소비되는 에너지보다 섭취한 에너지가 많아 체내 지방이 과도하게 축적되어 발생하는 것으로¹⁾ 단순한 체중 증가 외에도 심혈관계 질환 및 당뇨병 등의 다양한 질환의 발병률을 높이는 요소로 알려져 있다²⁾. 비만으로 인한 지방세포의 크기와 양적 증가는 인체 내 조직에 산화스트레스를 증가시키며 활성산소를 증가시

킨다³⁾. 활성산소는 당뇨병, 신부전, 암 등 다양한 질병의 원인으로 인정되고 있으며⁴⁾ 특히 당뇨병 환자에게서 인슐린을 생성하고 분비하는 췌장 내 β -cell을 파괴시킨다⁵⁾. 따라서 산화스트레스를 조절하는 것이 비만 관리 및 당뇨 치료에 있어 중요한 영향을 미칠 것으로 생각된다.

황금은 한의학에서 淸熱燥濕 瀉火解毒의 효능을 갖고 있으며 동의보감에 열로 나는 갈증을 풀어주며, 황달, 설사를 치료한다고 기록되어 있다. 기존의 연구에서 항염증, 항

산화 작용에 관한 보고가 있으며^{6,7)} 특히 혈장과 간의 총콜레스테롤(total cholesterol, TC)과 중성지방(triglyceride, TG)의 농도는 낮추고⁸⁾, TC에 대한 high density lipoprotein (HDL)-콜레스테롤 비율을 높여 동맥경화를 예방해주며 항고지혈 효과가 있음이 보고된 바 있다⁹⁾.

Metformin은 제2형 당뇨병 환자의 1차 약물요법으로 다용되며 저혈당 증상을 유발하지 않으며 혈당을 낮추어준다¹⁰⁾. 당뇨병 환자에서 metformin은 내인성 글루코스의 생성을 억제하며 또한 인슐린 반응개선제로서 작용을 한다. Metformin은 다른 혈당 강하제와 달리 당뇨 환자의 체중 감소하거나 안정적으로 유지할 수 있도록 돕는다¹¹⁾. Metformin은 혈당강하 작용 외에도 염증 억제 작용을 하는 것으로 알려졌으며¹²⁾ 대항과의 병용 투여 시 항산화효과가 증가된 연구도 보고되었다¹³⁾. 제2형 당뇨병의 유발인자인 비만과 인슐린저항성이 체내 염증 반응이 밀접한 연관을 갖고 있음¹⁴⁾에 따라 metformin과 한약재 병용투여를 통해 비만 치료에 활용할 수 있을 것으로 생각된다.

기존의 연구에서 metformin과 한약재들의 병용 투여에서 황금과의 병용 투여 시 염증조절 및 지방세포 분화 억제 작용에 유의한 효과가 있음을 살펴보았으며¹⁵⁾ 이에 metformin과 황금의 병용투여를 통한 비만치료의 활용 가능성을 알아보기 위해 고지방식으로 비만이 유발된 쥐에 투여 후 체중변화와 비만 관련 지표들을 살펴보고 얻은 결과에 대해 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험시료

실험에 사용된 황금(*Scutellaria bacalensis*)은 동국대학교 일산한방병원에서 제공 받아 사용하였다. 황금은 분쇄 후 에탄올 5 L를 사용하여 4시간 동안 추출하였으며 추출물은 진공 처리 후 -70°C 에서 동결건조를 시행하여 시료 5.82%의 수율로 얻었다. 실험에 사용된 metformin은 동국대학교 일산병원에서 제공받아 사용하였다.

2. 실험동물

4주령의 수컷 C57BL/6j (Koatech, Pyeongtaek, Korea) 쥐들을 처치하기 4주일 전 12시간 단위 명암주기로 일정한

온도(22°C)와 상대습도(40%~60%)가 유지되는 단일 케이지에 보관하였으며 체중 및 음식 섭취량은 실험 내내 주 단위로 모니터링하였다.

동물들은 미국 National Research Council에서 발행한 Guide for the Care and Use of Laboratory Animals에 따라 사육, 관리되었으며 모든 동물 실험은 동국대학교 일산병원의 연구동물윤리위원회의 지침에 따라 수행되었다(IACUC-2015-037).

3. 실험군 설정 및 약물 투약

총 35마리의 실험동물을 4주일간 실험 환경에 적응시킨 후 무작위 배정으로 다섯 가지의 실험군으로 나누었다. 정상식이군(normal control, NOR)은 정상연구식이(normal research diet, AIN-93G), 나머지 넷 고지방식이 실험군(high fat diet, HFD)은 고지방식이(D12492, 60% of the calories)를 사료로 미국 Research Diet사(New Brunswick, NJ, USA)로부터 구입하여 제공하였다.

실험군을 나눈 후 NOR군(n=7)은 14주간 정상연구식이를 섭취하였으며 HFD군은 14주간의 고지방식이를 섭취하였다. HFD군은 5주차부터 14주차까지 네 가지 실험군으로 나누어 metformin 단독 투약군(MET군; n=7, 100 mg/kg/day), 황금 단독 투약군(HG4군; n=7, 400 mg/kg/day), metformin 황금 혼합투약군(MH2군; n=7, metformin 50 mg/kg/day+황금 200 mg/kg/day)으로 약물을 투여하였으며, 남은 HFD군은 정제수를 투여하는 대조군(control; n=7)으로 설정하였다.

4. 공복혈당 측정

혈중 glucose 수치는 측정 전 12시간 이상 절식 유지 후 희생 전 꼬리 정맥에서 채혈 후 ACCU-CHEK Active (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)를 통해 혈당을 측정하였다.

5. 경구 당부하검사(oral glucose tolerance test, OGTT)

실험동물은 14주간의 식이 투약 중 마지막 주차에 12시간 동안 금식시킨 후 구강을 통해 포도당용액(2 g/kg; Sigma, St. Louis, MO, USA)을 투여하였다. 포도당용액 투여 0, 30, 60, 90, 120분 후 꼬리에서 채혈하여 혈당을 측정

하였다. OGTT를 평가하기 위하여 곡선하면적(areas under the curves, AUC)은 아래의 공식을 통해 구하였다.

AUC (min · mg/dl)=30 minutes×[1/2×(0분 후 혈당+120분 후 혈당)+1×(30분 후 혈당+60분 후 혈당+90분 후 혈당)]

6. 혈액 검사

실험동물의 복강 정맥에서 채혈 후 혈장 채취를 위해 $3,000\times g$ 로 15분간 원심분리를 시행하였다. 혈중 TG, TC, HDL, glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic-pyruvic transaminase (GPT)는 commercial enzymatic assay kits (Asan Pharmaceutical Co., Seoul, Korea)를 사용하여 측정하였다.

7. 조직 채취

실험동물은 14주간의 식이 및 약물 투여 후 12시간 동안 금식시켰으며 zoletil (Virbac, Carros, France)을 사용하여 마취 후 조직을 수집하였다. 간, 신장, 고환지방 및 장간지방을 적출하여 생리식염수로 세척한 후 여과지로 수분을 제거하여 무게를 측정하였다.

8. Oil red O and H&E staining assay

간 조직은 FSC 22 frozen section compound (Leica,

Buffalo Grove, IL, USA)를 사용하여 5 μ m로 절편하였으며 silicone coated slides (Leica) 배치 후 oil red O solution과 H&E (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)로 시료를 염색하였다. 모든 절편은 Olympus BX61 microscope (Olympus Co., Tokyo, Japan)를 통해 Olympus DP70 digital camera (Olympus Co.)로 촬영하였다.

9. 통계방법

실험결과는 평균값±표준편차(mean±standard deviation)로 표시하였다. OGTT, 혈중 TG, TC, HDL, GOT, GPT는 실험 수행 후 각 군의 측정값의 평균을 구하였으며 independent t-test (IBM SPSS ver. 20.0.0 for Windows; IBM Co., Armonk, NY, USA)를 통해 군 간 비교를 하였다. 통계적 유의성은 P값이 0.05 이하인 경우 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 식이군 간 체중변화 비교

약물투여를 시행하는 10주간 체중을 측정하여 각 주마다 체중 증가량을 관찰하였다(Fig. 1). HFD군에서 모든 기간을 통틀어 가장 큰 체중 증가를 보였으며 NOR군의 경우 가장 적은 체중 증가 폭을 보였다. 약물투여군 중에서는 황

Fig. 1. Change of weekly increased body weight (g) and weekly food intake (g). NOR: normal diet control group, HFD: high fat diet control group, MET: metformin 100 mg/kg/day treated group, MH2: metformin 50 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day treated group, HG4: *Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day treated group.

금 단독투여군인 HG4군이 가장 적은 체중 증가를 보였으며 황금, metformin 복합투여군인 MH2군이 가장 큰 체중 증가를 보였으나 통계적으로 유의성은 보이지 않았다. 사료 섭취량 비교 시 HFD군에서 가장 많은 양의 사료를 섭취하였으며 metformin 단독투여군인 MET군에서 가장 적은 양의 사료를 섭취하였다. 약물투여군 간의 섭취량은 유의성 있는 차이를 나타내지는 않았다.

Fig. 2. Fasting glucose level after treatment, NOR: normal diet control group, HFD: high fat diet control group, MET: metformin 100 mg/kg/day treated group, MH2: metformin 50 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day treated group, HG4: *Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day treated group. * $P < 0.01$ when compared with the normal group. ** $P < 0.05$ when compared with the control HFD group.

Fig. 3. Change of blood glucose level during oral glucose tolerance test, NOR: normal diet control group, HFD: high fat diet control group, MET: metformin 100 mg/kg/day treated group, MH2: metformin 50 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day treated group, HG4: *Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day treated group.

2. 공복혈당

실험동물 희생 전 시행한 공복혈당 검사에서 HFD군에서 171.6 ± 30.30 mg/dl로 가장 높게 측정되었으며, 이는 NOR군의 99.6 ± 5.55 mg/dl보다 높은 수치였다($P < 0.01$). MET군은 HFD군에 비해 유의하게 혈당이 감소하여 128.2 ± 17.78 mg/dl였다($P < 0.05$). 나머지 군에서는 HFD군에 비해 유의한 혈당감소가 없었다(Fig. 2).

Fig. 4. Areas under the curves (AUC) of oral glucose tolerance test, NOR: normal diet control group, HFD: high fat diet control group, MET: metformin 100 mg/kg/day treated group, MH2: metformin 50 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day treated group, HG4: *Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day treated group. * $P < 0.05$ when compared with the normal group. ** $P < 0.05$ when compared with the control HFD group.

Fig. 5. Blood triglyceride level after treatment, NOR: normal diet control group, HFD: high fat diet control group, MET: metformin 100 mg/kg/day treated group, MH2: metformin 50 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day treated group, HG4: *Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day treated group.

3. 경구 당부하검사 결과 비교

투여 마지막 주차에 시행한 OGTT에서 포도당 투여 120 분 후 혈당은 HFD군에 비해 MH2군이 가장 NOR군에 가깝게 감소하였으며 HG4군은 HFD군에 비해 뚜렷한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3). OGTT 정도를 평가하기 위해 시행한 곡선하면적(area under the curve)을 비교하였을 때 HFD군은 NOR군에 비해 높게 측정되었으며($P<0.05$), 황금, metformin 혼합투약군인 MH2군에서 HFD군에 비해 유의한 차이를 보였다($P<0.05$) (Fig. 4).

4. 혈중 지질 결과 비교

총 TG는 HFD군과 NOR군 및 모든 투여군에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 5).

Fig. 6. Total cholesterol level after treatment, NOR: normal diet control group, HFD: high fat diet control group, MET: metformin 100 mg/kg/day treated group, MH2: metformin 50 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day treated group, HG4: *Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day treated group. * $P<0.01$ when compared with the normal group. ** $P<0.05$ when compared with the control HFD group.

TC 측정 결과에서 HFD군이 187 ± 24 mg/dl로 NOR군 128 ± 15 mg/dl에 비해 높았으며($P<0.01$), MH2군은 179 ± 18 mg/dl로 HFD군에 비해 유의한 감소를 보였다($P<0.05$) (Fig. 6).

혈중 HDL-콜레스테롤은 HFD군이 18.67 ± 2.29 mg/dl로 NOR군의 27.19 ± 4.72 mg/dl에 비해 유의하게 낮았다($P<0.01$). 그러나 다른 투여군은 HFD군과 비교 시 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 7).

5. 장기무게

간, 신장, 고환, 내장지방을 적출하여 무게를 측정하였으며 그 외 지방조직들도 합산하여 총 지방 무게도 함께 측정하였다(Table 1). 각 투여군과 HFD군과의 장기무게 비교

Fig. 7. HDL-cholesterol level after treatment, HDL: high density lipoprotein, NOR: normal diet control group, HFD: high fat diet control group, MET: metformin 100 mg/kg/day treated group, MH2: metformin 50 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day treated group, HG4: *Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day treated group. * $P<0.01$ when compared with the normal group.

Table 1. Organ and Fat Weights between after Treated Groups

Organ weight (g)	Treated group				
	NOR (n=7)	HFD (n=7)	MET (n=7)	MH2 (n=7)	HG4 (n=7)
Liver	0.97 ± 0.11	1.75 ± 0.27	$1.32\pm0.30^*$	$1.29\pm0.29^*$	$1.26\pm0.40^*$
Kidney	0.32 ± 0.03	0.38 ± 0.03	$0.33\pm0.04^*$	$0.35\pm0.03^*$	$0.34\pm0.03^*$
Testis	0.99 ± 0.38	1.82 ± 0.35	$2.60\pm0.50^*$	$2.56\pm0.40^*$	$2.36\pm0.36^*$
Intestinal fat	0.34 ± 0.11	1.43 ± 0.18	$1.11\pm0.38^*$	$1.06\pm0.36^*$	$1.06\pm0.43^*$
Total fat	1.68 ± 0.65	4.20 ± 0.30	$4.74\pm0.67^*$	$4.73\pm0.62^*$	4.30 ± 0.62

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

NOR: normal diet control group, HFD: high fat diet control group, MET: metformin 100 mg/kg/day treated group, MH2: metformin 50 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day treated group, HG4: *Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day treated group.

* $P<0.05$ when compared with the control HFD group.

Fig. 8. GOT (normal range, 8~40 K/ml) and GPT (normal range, 5~30 K/ml) levels after treatment, GOT: glutamic oxaloacetic transaminase, GPT: glutamic-pyruvic transaminase, NOR: normal diet control group, HFD: high fat diet control group, MET: metformin 100 mg/kg/day treated group, MH2: metformin 50 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day treated group, HG4: *Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day treated group. * $P < 0.05$ when compared with the normal group. ** $P < 0.05$ when compared with the control HFD group.

Fig. 9. Histological difference of liver tissue were analyzed with oil red O solution and H&E ($\times 100$). NOR: normal diet control group, HFD: high fat diet control group, MET: metformin 100 mg/kg/day treated group, MH2: metformin 100 mg/kg/day+*Scutellariae Radix* 200 mg/kg/day treated group, HG4: *Scutellariae Radix* 400 mg/kg/day treated group.

시 모든 장기에서 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$). 총 지방 무게는 MET군과 MH2군에서만 HFD군과 비교 시 유의한 감소를 나타냈다($P < 0.05$).

6. 간대사 및 간조직내 지방침착 비교

HFD군의 GOT level은 35.87 ± 6.29 K/ml로 NOR군 24.88 ± 8.62 K/ml에 비해 유의하게 높았으며 MH2군의 GOT는 28.90 ± 3.71 K/ml로 HFD군에 비해 유의하게 감소하였다($P < 0.05$) (Fig. 8).

HFD군의 GPT level은 23.73 ± 4.90 K/ml로 NOR군 6.43 ± 3.15 K/ml에 비하여 유의하게 증가하였으며($P < 0.001$), MET군의 GPT는 14.56 ± 9.19 K/ml ($P < 0.05$), MH2군은 6.25 ± 2.91 K/ml ($P < 0.01$), HG4군은 $10.90 \pm$

5.26 K/ml ($P < 0.01$)로 모두 HFD군에 비하여 유의하게 GPT가 감소하였다(Fig. 8).

간조직의 지질 침착을 Oil red O와 H&E 염색을 통해 비교하였다. 육안상 HFD군이 지질 침착이 가장 많이 유발되었으며 모든 투여군이 HFD군에 비해 지질 침착이 덜 유발된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 9).

고찰 및 결론

본 연구는 기존 연구에서 metformin과 황금의 병용 투여 시 항산화효과를 통한 세포보호작용과 지질세포 분화억제를 관찰하여¹⁴⁾ 이를 비만치료에 활용하기 위해 고지방식으로 유도된 비만 쥐 모델에서 비만관련 지표의 변화를 살펴

보았다. Metformin 단독 투여한 비만식이 쥐에서 항비만 효과를 본 기존의 실험연구에서는 fibroblast growth factor 유도를 통하여 백색지방세포의 분화를 억제하였으며 혈당 대사를 개선시켰다¹⁶⁾. 다른 연구에서 metformin은 고렙틴 혈증을 개선시켰으며 체중 감소와 혈당 불내성 감소를 보였다¹⁷⁾. 황금은 기존 연구에서 항염증, 항산화 작용이 보고가 되었으며^{6,7)} 특히 간과 혈중 지질대사에 영향을 주는 것으로 알려져 있었다^{8,9)}. 또한 최근 연구에서 황금은 체중 증가와 고중성지방혈증을 치료 약재로 쓰일 수 있다는 가능성을 보여주었다¹⁸⁾. 이에 본 실험에서 metformin과 병용 투여 시 체내 지방대사에 변화를 줄 것으로 기대하였다.

고지방식이를 통해 실험동물의 과체중을 유발시켰으며 주 1회 시행한 체중 측정에서 약물투여군들은 대조군인 HFD군에 비해서 체중 증가량이 감소하여 나타나는 것으로 나타났다. 약물투여군 내에서 황금 단독투여군인 HG4군이 제일 적은 체중 증가 폭을 보였고 황금, metformin 혼합투여군인 MH2군이 가장 큰 체중 증가 폭을 보였으나 약물투여군 내에서는 유의한 차이를 나타나지 않아 약물투여군에서 체중 증가와 직접적인 관련성은 보기 어려웠다. 사료섭취량 비교 시 약물투여군들이 모두 대조군인 HFD군에 비해서는 낮은 섭취량을 보였으나 약물투여군 간의 유의한 차이는 보이지 않아 섭취량에 따른 체중변화 영향은 미비할 것으로 보인다.

Metformin은 혈당치료제로 다용되는 약물이며 비만이 당뇨와 같은 대사질환과 관련성이 큰 만큼¹⁵⁾ 혈당관련 지표도 함께 살펴보았다. 실험동물의 희생 전 마지막으로 시행된 공복혈당을 비교했을 때 HFD군의 경우 NOR군에 비해 유의성 있는 증가를 나타내어 고혈당 상태가 적절히 유도되었음을 확인할 수 있었다. 약물투여군 내에서 공복혈당은 모든 투약군의 공복혈당이 HFD군과 비교시 감소되었으며 MET군은 유의성 있는 감소를 나타냈지만 다른 투약군에서는 유의성 있는 결과가 관찰되지 않았다. 실제 혈당 대사 능력을 살펴보기 위하여 OGTT를 시행하였으며 OGTT 결과 비교를 위해 AUC를 시행하여 비교하였다. OGTT 기간 동안 MET군은 가장 혈당의 변동 폭이 크게 나타났으며 MH2군은 가장 완만한 혈당 변화 폭을 보였다. AUC를 비교하였을 때 MH2군이 HFD군과 비교시 유의성 있는 감소 값을 보여 황금과 metformin 혼합군이 안정적인 혈당 유지를

해주었음을 확인하였다. 이는 기존의 사용되는 혈당강하제들이 갖고 있는 부작용 중 하나인 급격한 혈당저하 작용¹⁹⁾을 한약재와 동반 투여로 기존약재들의 부작용들을 완만하게 조절이 가능할 것으로 생각되는 부분이며 추후 지속적인 연구가 필요할 것이다.

지질대사의 변화를 살펴보기 위하여 혈중 TG와 콜레스테롤을 살펴보았다. TG의 경우 MET군은 HFD군에 비해서 증가된 모습을 보이며 MH2와 HG4군은 HFD군에 비해 감소된 결과를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않아 황금투약과 TG 간의 유의한 관계를 볼 수 없었다. TC 비교 시 HFD군이 NOR군에 비해 유의한 증가를 나타낸 것으로 보아 실험동물의 고지혈증 모델이 잘 설정된 것을 확인할 수 있었다. 모든 투약군이 HFD군에 비해 TC가 감소된 것으로 나타났으며 황금 혼합투여군인 MH2군의 경우 통계적으로 유의성 있는 차이를 보였다. HDL-콜레스테롤은 HFD군의 경우 NOR군에 비해 유의성 있는 감소를 보여 실험모델의 적정성은 검증되었으나 약물투약군 사이의 유의성 있는 차이는 보이지 않았다. 이에 본 연구에서는 혈중지질의 총량에 대한 감소는 실험을 통하여 관찰할 수 있었으나 지질 구성성분 사이의 유의성 있는 연관성은 관찰되지 않아 지질대사에 미치는 영향에 대해서는 추후 지속적인 연구를 통해 밝혀내야 할 것으로 생각된다.

실험동물 희생 후 장기무게 및 지방무게를 측정하여 체내 지방의 변화정도를 측정하였다. 간, 신장, 고환 등 상대적으로 지방 침착정도를 확인하기 쉬운 장기의 무게들을 비교하였으며 모든 투약군에서 HFD군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다. 내장지방량 비교 시에도 모든 투약군에서 HFD군보다 유의성 있는 감소를 나타내었다. 채취한 모든 지방조직의 합을 구하여 측정한 총지방량에서도 MET군과 MH2군은 유의성 있는 감소를 나타내었다. 내장지방이 비만 및 대사증후군의 예후에 중요한 요인으로 알려져 있으며²⁰⁾ 비만환자 관리에 있어 단순한 체중 감소보다 체내 지방량의 조절이 우선적이다. 이에 MH2군에서 체내지방의 감소는 후에 metformin 한약재 복합투여를 통한 비만치료 활용이 가능할 수 있는 근거가 될 것으로 생각된다.

간수치와 간조직의 지방 침착 정도를 비교했을 때 모든 실험군에서 간수치는 정상범위를 나타내었으며 GOT는 복합투여군인 MH2군이 HFD군에 비해 유의성 있는 감소를

보였으며 GPT는 모든 투약군에서 HFD군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다. 실제 간 조직 채취 후 시료를 통한 염색으로 지방 침착도를 육안으로 비교하였으며 HFD군의 경우 가장 많은 지방 침착도를 보여 지방간이 유도되었음을 알 수 있었다. 모든 투약군들이 육안상 HFD군에 비해 적은 지방 침착도를 보였다. 이에 황금과 metformin 병용 투여 시 장기 및 체내 지방의 감소를 유도하는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 황금 metformin의 복합투여군이 황금 단독투여군 및 metformin 단독투여군에 비해 지방 침착 감소 효과가 우위성을 갖는가에 대해서는 본 실험으로 확인할 수 없어 추후 지속적인 연구가 이루어져야 될 것으로 생각된다.

본 연구는 고지방식으로 비만이 유도된 실험 쥐에서 metformin과 황금의 병용 투여 시 비만관련 지표들의 변화를 살펴보았다. 특히 경구 OGTT에서 황금과 metformin 복합투여군이 안정적인 혈당유지를 해주며 체내 지방량 감소에 유의성 있는 결과를 나타냈다. 이에 비만 치료 및 관리에 한약재와 metformin의 활용이 가능할 것으로 생각되며 추후 지속적인 연구를 통해 본 연구 결과가 임상 및 치료에 활용이 필요할 것이다.

감사의 글

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부(양한방 융합기반 기술개발사업)의 재정지원을 받아 수행된 연구임(HI14C0558)

References

- Haslan DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005 ; 366(9442) : 1197-209.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interaction between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005 ; 111(11) : 1148-54.
- Carriere A, Carmona MC, Fernandez Y. Mitochondrial reactive oxygen species control the transcription factor CHOP-10/GADD153 and adipocyte differentiation: a mechanism for hypoxia-dependent effect. *J Biol Chem*. 2004 ; 279(39) : 40462-9.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007 ; 39(1) : 44-84.
- Kim HJ, Lee SG, Park SJ, Yu MH, Lee EJ, Lee SP, et al. Antioxidant effects of extracts from fermented red ginseng added with medicinal herbs in STZ-induced diabetic rats. *Korean J Food Sci Technol*. 2012 ; 44(3) : 367-72.
- Kim KS, Kim LH, Rhee YJ, Lee SH, Choi JH, Ko HN. Analysis on research trend of studies related with *Scutellariae Radix* in Korea. *Korean J Orient Physiol Pathol*. 2011 ; 25(6) : 1095-101.
- Kim EH, Shim B, Kang S, Jeong G, Lee JS, Yu YB, et al. Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* extract via suppression of immune modulators and MAP kinase signaling molecules. *J Ethnopharmacol*. 2009 ; 126(2) : 320-31.
- Song K, Lee S, Kim B, Park A, Kim A. Extracts of *Scutellaria baicalensis* reduced body weight and blood triglyceride in db/db mice. *Phytother Res*. 2013 ; 27(2) : 244-50.
- Yoon HJ, Park YS. Effects of *Scutellaria baicalensis* water extract on lipid metabolism and antioxidant defense system in rats fed high fat diet. *J Korean Soc Food Sci Nutr*. 2010 ; 39(2) : 219-26.
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci*. 2012 ; 122(6) : 253-70.
- Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, Amico F. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2005 ; 3(5) : 457-61.
- Balavoine GGA, Geletii YV. Peroxynitrite scavenging by different antioxidants. Part 1: convenient assay, Nitric Oxide. 1999 ; 3(1) : 40-54.
- Patel RP, McAndrew J, Sellak H, White CR, Jo H, Freeman BA, et al. Biological aspects of reactive nitrogen species. *Biochim Biophys Acta*. 1999 ; 1411(2-3) : 385-400.
- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000 ; 106(4) : 473-81.
- Seju C, Kyungsun H, Wang J, Chae H, Choi Y, Chin Y, et al. Effect of *Atractylodes rhizoma alba*, *Houttuyniae herba*, *Lonicerae flos*, *Scutellariae radix* and *Coptis rhizoma* extracts combined with metformin on the antioxidant and adipocyte differentiation inhibition. *J Korean Med Obes Res*. 2015 ; 15(1) : 24-32.
- Kim EK, Lee SH, Jhun JY, Byun JK, Jeong JH, Lee SY, et al. Metformin prevents fatty liver and improves balance of white/brown adipose in an obesity mouse model by inducing FGF21. *Mediat Inflamm*. 2016 ; 2016 : 5813030.
- Matsui Y, Hirasawa Y, Sugiura T, Toyoshi T, Kyuki K, Ito M. Metformin reduces body weight gain and improves glucose intolerance in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Biol Pharm Bull*. 2010 ; 33(6) : 963-70.

18. Song KH, Lee SH, Kim BY, Park AY, Kim JY. Extracts of *Scutellaria baicalensis* reduced body weight and blood triglyceride in db/db mice. *Phytother Res.* 2013 ; 27(2) : 244-50.
19. Moisan J, Brenton MC, Villeneuve J, Gregoire JP. Hypoglycemia-related emergency department visits and hypoglycemia-related hospitalizations among new users of antidiabetes treatments. *Can J Diabetes.* 2013 ; 37(3) : 143-9.
20. Hirsh KR, Smith AE, Blue MN, Mock MG, Trexler ET. Influence of segmental body composition and adiposity hormones on resting metabolic rate and substrate utilization in overweight and obese adults. *J Endocrinol Invest.* 2017. doi:10.1007/s40618-017-0616-z.