

총설

비만에서 장내 미생물 균총의 역할과 발효 한약의 활용

박정현 · 김호준 · 이명종

동국대학교의료원 한방재활의학과

The Role of Gut Microbiota in Obesity and Utilization of Fermented Herbal Extracts

Jung-Hyun Park, O.M.D., Ho-Jun Kim, O.M.D., Myeong-Jong Lee, O.M.D.

Department of Oriental Rehabilitation Medicine, Dongguk University Medical Center

Complex microbial communities play an important role in the human health and co-evolved with human in the form of symbiosis. Many literatures provide new evidences that the increased prevalence of obesity cannot be attributed solely to changes in the human genome, nutritional habits, or reduction of physical activity in our daily lives. The intestinal flora was recently proposed as an environmental factor responsible for the control of body weight and energy metabolism. A number of studies suggest that the modulation of gut microbiota affects host metabolism and has an impact on energy storage and demonstrated a role for the gut microbiota in weight gain, fat increase, and insulin resistance. Variations in microbiota composition are found in obese humans and mice and the microbiota from an obese mouse confers an obese phenotype when transferred to an axenic mouse. As well, the gut microbial flora plays a role in converting nutrients into calories. Specific strategies for modifying gut microbiota may be a useful means to treat or prevent obesity. Dietary modulations of gut microbiota with a view to increasing bifidobacteria have demonstrated to reduce endotoxemia and improve metabolic diseases such as obesity. The fermentation of medicinal herbs is intended to exert a favorable influence on digestability, bioavailability and pharmacological activity of herbal extract. Therefore we also expect that the fermented herbal extracts may open up a new area to treat obesity through modulating gut microbiota.

Key Words : Gut Microbiota, Obesity, Fermented Herbal Extracts

- 교신저자 : 김호준, 경기 고양시 일산구 석사동 동국대학교의료원 한방재활의학과
(031) 961-9101, kimklar@dongguk.ac.kr
- 접수: 09. 05. 13일 수정: 05월 22일 채택: 05월 27일

I. 서 론

비만 인구는 세계적인 유행처럼 증가되고 있다. 비만은 복합적인 유전 인자와 환경 인자를 포함한 다양한 요소로 발생하는데, 예전에 비해 감소된 신체 활동과 쉽게 얻을 수 있는 음식들은 식습관과 생활양식의 변화를 가져왔고¹⁾, 향상된 생활 여건은 인류에게 비만이라는 현대 사회의 부작용을 초래하기도 하였다. 하지만 발전된 국가에서도 지속적으로 증가되는 비만의 유병률을 열량 섭취와 소모의 부적절한 균형으로만 설명하기에는 부족한 점이 있다²⁾.

사람의 유전자 역시 체중을 결정함에 큰 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있으나, 지난 수 십년간의 폭발적인 비만 유병률 증가를 단기간의 유전자의 변화로 발생하였다고 보기는 힘들다는 의견도 제시되고 있다³⁾.

최근의 비만 연구에서는 인간의 장내에 존재하는 미생물 군총(microbiota)에 주목하여, 미생물 군총이 체내 에너지 대사에 영향을 미쳐 비만과의 관련성이 있음을 보고하고 있다⁴⁾. 인간의 체내에서 함께 더불어 살며 진화해온 장내 미생물 군총의 균형은 체내 건강에 중요한 역할을 담당하게 된다. 비만인과 마른 사람간의 장내 미생물 군총이 다름이 밝혀지고 있어, 비만인들이 마른 사람에 비해 음식에서 열량을 흡수하고, 지방세포로 저장을 촉진하는 장내 미생물을 더 많이 가지고 있다고 제시되고 있다⁴⁾.

또한 최근 미생물의 유전 분석에 대한 기술의 발전으로 장내 미생물과 비만과의 관계에 대한 연구가 가속화되고 있는 상태로⁷⁾, 인간의 장내 미생물들의 변화는 급속도로 증가하고 있는 비만 유병률의 중요한 원인으로 여겨지고 있다. 그러므로 미생물 군총의 역할을 파악하고, 균형을 유지하는 것이 비만인들의 에너지 균형을 조절할 수 있는 획기적인 방안이 될 것이라 기대한다.

향후 비만 치료에 있어서는 장내 미생물 균총을 조화롭게 조절하는 것을 간과해서는 안 될 것이며, 미생물 군총과 체중조절 사이의 관계를 밝혀 효과적인 비만 치료의 전략을 제시해야 할 것이다.

본 연구에서 장내 미생물의 체내에서의 역할을 규명하고, 에너지 대사에 관여하여 비만에 취약하게 만드는 기전과 비만치료에 도움이 되는 미생물과 한방치료에 있어 장내 미생물의 균형을 증진시키기 위한 활용 방안을 살펴보도록 한다.

1. 장내 미생물의 체내에서의 역할 - 미생물과 인체의 공생

복잡한 다양성을 지닌 미생물들은 지구상의 거의 모든 환경에 적응을 하면서 존재하여 왔으며, 우리 몸에서도 숲한 미생물들이 우리와 함께 더불어 살고 있다⁸⁾. 장에서만도 인체의 총 세포수보다 많은 약 10배(10^{14} 개)가 더 많은 수가 존재하고, 그 밖의 신체 부위에도 수많은 미생물들이 살고 있어, 우리의 몸은 실로 자연의 미생물 배양기로 비유될 수 있을 것이다⁹⁾. 성인의 장은 100조 개에 이르는 미생물 군총을 가지고 있는데, 이는 인간 유전체보다 100배가 넘는 수로¹⁰⁾, 최근에는 장내에 120여종이 넘는 바이러스가 존재한다는 것이 발견되었다.

장내의 미생물 군집(microbiome)의 형성은 장이라는 특수 환경과 미생물들 간의 복잡한 교류, 그리고 인간과의 상호 이익추구에 직접적인 영향을 받으며 공생해왔기 때문에, 인간과 미생물들은 깊은 상호 의존성을 갖고 다양하고 밀접한 영향을 주고 받는다⁸⁾.

근래 16S rRNA의 염기서열을 기조로 한 분자생물학적 분석 방법들이 도입되면서, 미생물 연구는 새로운 국면을 맞이하였는데, 장내 미생물 군총이 특별히 눈에 띄는 이익이나 불이익을 주지 않는 동반자(commensal)로서의 의미에서부터 발전하여 밀접한 상호관계(mutualism)를 통해 인간의 건강에 다양하게 영향

을 주는 꼭 필요한 장기와 같은 존재로서 인식되기 시작하였다⁸⁾.

장내 미생물들은 대부분 혐기성으로 체내에서 비소화성 전분의 발효를 통해 짧은 사슬 지방산을 공급하여 에너지 대사에 관여하며, 장내 내피세포의 영양 작용과 용모의 생성으로 면역계의 발달에도 도움을 준다⁷⁾. 또한 포합 담즙산의 생체 전환, 비타민의 합성에 관여하는 등¹¹⁾, 체내에서 장에서 흡수된 대사산물을 통해 에너지를 공급하여 에너지 항상성에 관여하게 된다.

최근에는 장내 미생물 군집을 인간의 장기 중의 하나로 보고, 이들 유전자들을 인간 유전체의 연장선에서 보는 시각도 등장하여¹²⁾, 장내 미생물은 ‘*exteriorized organ*’으로 불리어지기도 한다⁷⁾.

2. 장내 미생물 불균형으로 생길 수 있는 질환들

장은 인체와 외부환경 사이에서 가장 넓은 접촉 공간을 차지하면서 인체에 필요한 영양분으로 혈중으로 흡수하고 미생물, 미생물에 의한 부산물, 항원, 장내 염증 전구물질과 같은 인체에 해로운 물질의 흡수를 차단하는 방어벽으로서 역할을 수행한다¹³⁾.

특히 정상 성인에서 장관 내 정상적으로 존재하는 미생물들은 장점막 세포의 기능을 수행하는데 중요한 역할을 하여, 병원균의 증식을 억제하고 *pyroglutamin*과 같은 항생물질과 *short chain fatty acid*를 생산하고 미세용모의 성장과 활동, 장관근육의 주요 성분인 *actin*과 *myosin*의 생성과 장관벽 구조의 형성을 담당한다¹⁴⁾.

또한 장내에서 형성된 독성물질의 제거, 장내 면역 기능을 자극하는 역할에 관여하기 때문에¹⁵⁾, 장내 미생물 군총의 변화는 알러지와 같은 다양한 염증성 질환을 유발시킬 수 있다. 정상 미생물 군총이 줄고 이상 세균이 증식하게 되면 상부 위장관에서 소화가 덜 되어 내려온 단백질을 분해하여 *vasoactive amine*을

생산하여 장내 모세혈관 벽의 투과성이 증가하게 되어¹⁶⁾, 여러 가지 염증성 질환이 발생하게 된다.

혐기성 세균의 과다 증식은 내독소를 생산하거나 직접적으로 장관 벽에 부착하여 손상을 일으키며 호기성 세균은 효소나 대사산물을 통해 장관 벽에 손상을 주기도 한다. 이들은 포합된 (*conjugated*) 형태로 변화되어 배출되는 담즙을 비포합(*deconjugated*) 형태로 전환시켜 지방의 흡수저하를 야기할 뿐 아니라 담즙산이 직접적으로 장벽손상을 일으키게 하는 원인을 제공한다. 또한 자체적으로 단백분해효소를 생산하여 장관의 단백분해효소를 파괴함으로써 음식물 중 단백질의 소화, 흡수를 저하시키며 직접적으로 장관벽에 손상을 주게 된다¹⁵⁾.

증가된 장 투과성은 염증성 장질환의 주요 병인으로 설명되어지는데, 주로 장점막 치밀 결합이 와해되어 염증 관련 물질들이 장 점막으로 지속적으로 들어와 질병의 발생과 악화에 관여한다¹³⁾.

결장암의 발생도 장내 미생물 군총에 의한 발암물질과 발암촉진 물질의 생성에 기인한다는 보고도 있는데¹⁷⁾, 섭취된 식이와 담즙으로 배설된 담즙산이 장내 미생물의 효소 작용에 의해 여러 가지 화학 물질로 전환되고, 이들 중 발암물질과 발암촉진 물질이 결장암, 유방암, 위암의 발생을 촉진하는 것으로 추측하였다. 이 반응에 관여하는 대표적인 장내 세균의 효소로는 *β-glucuronidase*, *azoreductase*, *nitroreductase*, *steroid 7α-dehydroxylase* 등이 알려져 있으며, 이러한 장내세균 효소는 사람이 매일 섭취하는 음식물에 의해서도 많은 영향을 받으며, 장내에 서식하는 미생물의 조성에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있다.

또한 자폐증¹⁸⁾, 강직성 척추염¹⁹⁾, 장염²⁰⁾, 염증성 관절염 등에 이르는 다양한 질병들도 장내 미생물 군총의 변이와 관계가 있는 것으로 보고되어 있다. 장내 미생물 군총의 변화는 관절 염증성 항원들의 흡수를 증가시켜 염증성 관절 질환을 유발하는 것으로 알려져 있다²¹⁾.

류마티스 관절염은 장내 미생물 중 *Clostridium*

perfringens 같은 박테리아 종의 증가와 연관성이 있으며²²⁾, 채식을 섭취한 류마티스 관절염 환자에서 장내 미생물 군총이 변화되고 질병 활성도가 감소되었다고 보고한 연구도 있다²³⁾.

3. 장누수 증후군 Leaky gut syndrome

장 점막 세포의 손상으로 인해 장 투과성이 증가(increased gut permeability)되어 발생하는 일련의 임상적 장애를 가리켜 Leaky gut syndrome(LGS) 라고 하는데, 정상 장 점막 상태에서는 흡수 될 수 없는 거대분자 물질 즉 세균, 진균, 기생충, 소화되지 않은 거대 단백질, 미생물에 의해 생산된 내독소 등이 손상된 세포 간 치밀결합(tight junction)부위를 통해 체내로 흡수되게 되어 여러 가지 증상들이 발생하게 되는 것을 말한다¹³⁾.

증가된 장 투과성은 면역체계의 혼란을 일으키며, 관련 증상으로는 급만성 간질환, 아토피, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 낭창 등의 자가 면역 질환, 음식 알러지, 자폐증 등을 유발한다고 알려져 있다²⁴⁾.

장 점막은 위장관 면역기능에 매우 중요한 요소로 장 점막의 손상은 점막의 투과성을 증가시켜 장내 세균 전이 및 장관내독소 전이에 의한 패혈증과 내독소 혈증을 일으킬 수 있다. 화상, 비스테로이드성 항염제 유발 위장관 질환, 흉부수술, 개복술, 염증성 장질환, 췌장염 등 여러 가지 질환 및 스트레스 상황에서 장점막 투과성이 증가할 수 있고, 그로 인한 장내 세균 전위와 내독소 혈증의 위험성도 증가하게 된다^{25,26)}.

장내 세균은 세균성 복막염 및 균혈증을 유발하는 것으로 알려져 있는데, 장내세균의 전위(bacterial translocation)는 장의 운동 이상에 의한 장내세균의 과증식, 숙주 면역 기능의 감소와 더불어 장 투과성의 변화가 중요한 발생 기전으로 제시되고 있다²⁷⁾.

또한 장 투과성의 변화는 간경변증과 같은 만성 간질 환자에서 세균성 감염이 일어나는 것 뿐 아니라

알코올성 간질환의 발생기전에도 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며²⁷⁾, 알코올 섭취가 장관 벽 기능 이상을 유발하여 장내세균의 내독소가 순환혈류로 유입되어 간에 염증성 반응이 유발된다고 본다. 장 투과성이 증가한 환자에서 심한 감염증과 패혈성 합병증의 빈도가 높다는 연구결과도 있다²⁸⁾.

4. 내독소 염증 유발기전과 대사 증후군

Leaky gut의 발생이 질병 발생에 어떻게 관여하는지에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데 그 중에서 가장 주목 받고 있는 발생기전은 내독소 혈증을 통한 반응이다.

내독소 혈증(endotoxemia)은 그람 음성균에 의한 내독소(endotoxin)인 지질다당질(lipopolysaccharide, LPS)과 Interlukin-1(IL-1), 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)와 같은 염증을 일으키는 전구물질 등이 혈중으로 유입되어 일어나는 병태를 지칭한다²⁴⁾.

NF kappa β 와 TNF- α 를 통한 산화스트레스를 유발함으로써 각 장기에 손상을 주며^{29,30)}, 과도한 유도산 화질소(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 합성의 생성을 촉진하여 leaky gut의 형성뿐 아니라 질병 발생에 관여하는 것으로 알려져 있는데,^{31,32)} 장내 그람 음성균의 세포벽에 존재하는 내독소중의 하나인 LPS는 TNF- α , CRP(C-reactive protein) 등과 같은 여러 가지 염증성 및 항염증성 cytokine의 분비를 자극하게 된다.

TNF- α 는 세균에 감염된 동물의 혈중에서 추출된 종양괴사를 일으키는 물질로, 단핵구, 대식세포구, 마크로파지 등에서 분비되는 cytokine으로, 대부분의 지방세포 형성인자 및 cytokine과 마찬가지로 지방세포의 분화를 억제하여, 비만을 유발시킬 수 있다³³⁾.

비만과 관련된 대사증후군은 지속적인 낮은 정도의 만성 염증 상태(low grade systemic chronic inflammation)를 나타내어 염증과 밀접한 연관성이 있는데, 장내 세균총의 불균형은 이러한 염증 상태를 지속시키

므로, 당뇨 및 비만과 같은 대사 증후군을 유발시키는 것으로 볼 수 있다³⁴⁾.

미생물 군총의 변화가 염증을 초래하는 기전은 다음과 같이 가정할 수 있다. 장내 미생물 중 그람 음성균의 LPS가 toll like receptors 4(TLR 4)를 매개로 하여 장내 혈관 속으로 전위된 뒤³⁵⁾, 고지방 식이로 유발된 내피 세포에서 생성된 킬로마이크론(chylomicron)을 이용하여 타 장기로 이동하게 된다³⁶⁾. 그 후 면역세포의 표면에 부착된 mCD14와 TLR4 복합체에 결합하여 염증전구 물질(proinflammatory cytokine)의 분비를 촉진하여 염증이 유발되며, 비만유발의 위험성을 높이게 된다³⁷⁾.

당뇨 경향이 있는 쥐에게 항생제 치료로 장내 미생물 군총을 변화시킨 실험에서 체장 베타 세포의 파괴를 야기시키는 염증반응이 줄어 당뇨로의 이환을 감소시켰다는 연구 결과는 미생물 군총의 불균형으로 인한 염증의 발생과 대사증후군의 관련성을 보여 준다³⁸⁾.

LPS는 고지방 식이로 유발되는 대사 증후군의 초기 원인인자로 볼 수 있는데, 고지방 식이를 섭취하였던 쥐는 장내 LPS 농도가 증가하였으며, 4주 뒤에는 혈장에서 LPS 농도가 정상 쥐의 2-3배로 증가하여 내독소 혈증이 유발되었음을 알 수 있었다³⁹⁾. 정상 쥐에 혈장 LPS를 주입하면 인슐린 저항성, 고혈당증, 체중이 증가된 반면, 고지방 식이를 섭취한 쥐에게 항생제를 이용한 치료 시 내독소와 염증 지표, 내당능이 개선되고, 체중 증가 정도가 감소되었으며, LPS의 주된 수용체인 CD14가 결핍된 쥐도 항생제 치료를 받은 쥐와 비슷한 대사 반응의 개선을 보여, 내독소인 LPS가 2형 당뇨와 비만의 유발인자임을 알 수 있었다⁴⁰⁾.

또한 높은 체질량 지수, 2형 당뇨병인 사람들에게서 당뇨가 없는 대조군에 비해 혈청 LPS 농도가 높았으며, 공복 인슐린은 당뇨가 아닌 사람에게서도 LPS 농도와 연관성이 있는 것을 볼 수 있었다⁴¹⁾.

이론적으로 내독소 혈증을 감소시키기 위해서는 장관 내 세균의 과증식을 억제하고 장관 투과성을 감소시켜야 하며, 숙주의 면역반응을 강화해야 하는데,

이중 가장 중요한 것은 손상된 장관 점막세포를 회복 또는 재생시켜 장관투과성을 감소시키는 것으로 여겨지고 있다. 여기서 손상된 장관점막세포의 재생에는 점막세포성장인자가 중요하게 생각되고 있으며 그 외에도 재생에 필요한 영양성분들이 필요하리라 생각할 수 있다⁴²⁾.

5. 장내 미생물이 에너지 대사의 개인차를 일으키는 기전

최근의 비만 연구에서는 장내 미생물 군총에 주목하여, 미생물 군총으로 인해 에너지 대사가 달라지고 체중에 영향을 줄 수 있음을 밝히고 있다.

Gordon의 연구에서는 장내 미생물과 비만과의 연관성을 살펴보기 위해 비만한 사람과 쥐의 장내 미생물 군총과 마른 대조군의 것을 비교하여, 비만군이 마른 대조군에 비해 박테로이데트(bacteroidetes) 계열의 박테리아가 적은 반면, 피르미쿠트(firmicutes) 계열의 박테리아가 많음을 밝혀 특정 박테리아의 구성비가 비만에 기여하는 것으로 보았다⁴³⁾.

또한 12명의 비만한 사람을 대상으로 1년에 걸친 식이조절로 체중 조절을 한 연구에서는 체중 감소에 따라 장내 미생물 군총의 변화를 가져왔다고 밝혔는데, 박테로이데트 박테리아가 체중 감소 후 증가하고, 피르미쿠트 계열의 박테리아가 마른 사람의 비율 정도로 줄었다고 하였다⁴³⁾.

비만이 장내 미생물 군총의 환경을 변화시킬 수 있음이 밝혀졌고, 역으로 미생물 군총의 구성이 비만을 유발하는 지에 대한 연구도 이루어졌다.

장내 미생물 군총은 불소화성의 음식을 분해하여 에너지 대사에 관여하게 되는데, 무균 쥐에게 정상 쥐의 장내 미생물 이식식 음식 섭취의 증가가 없었음에도 불구하고 체지방이 60% 증가하고 인슐린 저항성이 높아진 연구 결과에서, 장내 미생물 군총의 구성 성분이 음식으로부터 에너지를 얻는 효율에 영향을

미쳤다고 생각할 수 있다⁵⁾.

즉, 비만한 쥐의 장내 미생물 군총이 마른 대조군에 비해 음식으로부터 영양을 얻어내어 저장하는 것에 더 효율적으로 작용 한다고 볼 수 있는 것이다⁴⁴⁾.

다른 연구에서도 **leptin** 결핍 비만 쥐의 미생물 군을 마른 무균 쥐의 장에 이식하였을 때 2주 뒤 지방이 증가되었으며, 이는 마른 쥐의 미생물을 이식받은 대조군 쥐에 비해 유의성 있는 차이를 나타내었다. 종합하여 보면 음식으로부터 열량을 추출하는 효율의 차이는 미생물 군총의 구성비에 의한 것으로 볼 수 있으며, 이로 인해 체중의 차이가 나타나는 것으로 보여 진다⁴⁵⁾.

미생물이 체중 증가를 일으키는 기전은 첫째 장내 당질 흡수의 증가, 둘째 불소화성 음식으로부터 열량 흡수의 증가(발효를 통한 짧은 지방산 사슬의 형성), 셋째로 높은 혈당으로 인한 고인슐린 혈증을 초래하여 지방생성(**lipogenesis**)을 촉진하여 생기는 것으로 설명할 수 있다⁴⁶⁾.

지방저장에 관여하는 지방분해 효소(**Lipoprotein lipase, LPL**)는 다당류를 단당이나 짧은 사슬 지방산으로 발효하여 흡수시켜 간에서의 중성지방의 형성을 촉진하게 되는데⁴⁶⁾, 장관 상피세포에 있는 **fasting-induced adipose factor(FIAF)**는 **LPL**의 활성도를 저해하는 역할을 한다. 장내 미생물 군총의 변화로 인해 **FIAF**가 억제되면 결과적으로 지방세포에서 **LPL** 활성을 유발하여, 간에서 생성되는 중성지방의 축적을 증가시키게 된다. 무균쥐의 장에 정상 쥐의 장내 미생물을 이식하였을 때 나타난 체중 증가는 **FIAF**의 억제로 인한 **LPL**의 활성으로 볼 수 있다. 이러한 실험 결과는 장내 미생물 군총이 에너지 저장을 조절하여 체중에 영향을 주는 것으로 볼 수 있다⁵⁾.

초기 장내 미생물 군총의 획득은 병원균에 대한 보호와 자연적인 면역 과정의 발달로 볼 수 있으며, 유전체와 환경은 이러한 장내 환경의 균형을 결정하는 중요한 인자이다⁴⁷⁾.

초기 획득된 장내 미생물 군총이 장차 비만에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구가 이루어졌는데, 비만한 소아와 정상 체중의 소아의 유아기 시절 장내 미생물 군총을 비교한 결과 정상 체중의 소아는 유아기 때 비만 소아에 비해 **bifidobacteria**가 많았으며, 비만 소아는 **staphylococcus aureus**가 많은 것으로 나타났다. 생후 첫 달에 모체 피부를 통해 대개의 유아들은 **S.aureus**를 전위 받는데⁴⁸⁾, 이는 후에 염증 전구물질을 운반하는 초항원(**superantigen**) 같은 독소를 생성하게 된다. 이러한 유아시절의 장내 미생물 군의 **S. aureus** 같은 균들의 전위는 전신 염증 표지자인 **CD14**를 증가시켜 지속적인 염증상태를 유발하여 비만과 관여되는 것으로 보인다⁴⁹⁾.

6. 비만에 도움이 되는 미생물

장내 미생물의 구성이 비만에 밀접한 영향을 주는 것이 밝혀짐에 따라, 비만치료에 도움이 되는 미생물들의 연구도 활발해지고 있다.

고지방 식이로 비만이 유발된 쥐에서 **prebiotic oligo-fructose**의 섭취는 장 내 **bifidobacteria**의 수를 회복시키고⁵⁰⁾, 혈청 **LPS** 농도를 정상화시켜, 염증 상태를 감소시키고 내당능과 인슐린 분비의 개선을 보였다. 다른 연구에서도 **prebiotic**의 섭취가 **bifidobacteria**을 증가시켜 체중이나 지방간, 대사 장애등에 효과적이었다고 보고하였다⁵¹⁾.

체지방을 줄이는 등의 효과로 비만에 도움이 된다고 잘 알려진 **Conjugated linoleic acid (CLA)**는 대개 음식 섭취를 통해서 공급되어지는데, 장내 **lactic acid-producing bacterium (LABs)** 계열의 **probiotics**가 발효 과정을 통해 **trans-10, cis-12-CLA**를 공급하여 비만치료에 효과를 보일 것으로 기대된다. 특히 **probiotics**는 장에서 지속적으로 **CLA**를 공급할 수 있으므로, 순수한 형태의 **CLA**를 먹는 것 보다 더 오래 효과를 발휘할 수 있는 장점이 있다⁵²⁾.

Probiotics가 **LDL** 콜레스테롤 농도를 낮춘다는 연구

결과가 있는데, *Enterococcus faecium*과 *Streptococcus thermophilus* 등의 probiotics 가 함유된 요구르트를 섭취하여 LDL 콜레스테롤의 수치를 8.4% 감소시켰다고 보고하였다⁵³⁾. 하지만 probiotics마다 효과가 다양하게 나타나 *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*을 사용한 연구에서는 체중이나 지방률, 콜레스테롤에 별다른 영향을 주지 못해⁵⁴⁾, 연구가 더 필요한 실정이다.

7. 발효한약이 장내 미생물 균형에 미치는 영향

최근 한의학계에서는 발효한약에 대한 관심이 높아지고 있다. 발효한약은 전통발효 공법을 통해 한약재를 미생물이 잘 이용할 수 있게 찌거나 삶은 다음, 공기 중의 미생물 또는 유산균과 같은 순수 분리 미생물을 이용하여 발효한 한약재를 말한다. 이는 한약재 약효 성분의 체내 흡수율과 생체 이용률을 모두 극대화시킨 일종의 가공방법으로 약리적 기능성 뿐만 아니라 한약의 체형개량과 포제방법을 향상시킬 수 있는 것이다⁵⁵⁾.

발효는 아주 오래 전 인간이 자연에서 찾아낸 매우 유용한 친환경 가공기술로 장류, 요구르트, 술 등의 식품 뿐만 아니라 한의학에서도 한약의 효능을 변화시키거나 높이는 炮製法 중 하나인 발효법을 이용해 치료하였다. 발효법이란 약물을 일정한 처리를 거친 후 일정 온도와 습도의 조건하에서 곰팡이와 효소의 촉매 분해 작용에 의해 약물을 발효시키는 방법으로, 한약에 따라 일정한 방법을 채용한 후 온도와 습도가 적합한 환경 중 발효를 진행하게 된다. 발효법을 이용하는 한약으로는 神麴, 淡豆豉, 紅麴 등이 있다⁵⁶⁾.

발효 한약을 사용한 선행연구에서 다양한 기능과 활용성을 보고하고 있다. 艾葉 발효 추출물은 대식세포에 세포독성을 과도하게 유발하지 않으면서 reactive oxygen species(ROS) 생성을 증가시키고 산화질소(nitric oxide) 생성을 감소시켰으며 LPS로 유발된 대식세포의 TNF- α 와 IL-6 생성증가를 억제하여 면역 활성을 가진

것으로 나타났다⁵⁷⁾. 이는 애엽 발효 추출물이 cytokine 발현을 억제하여 염증 반응을 감소시키는 것으로 비만 치료에도 효과를 보일 것으로 기대된다.

한약 혼합제제와 녹용발효추출물을 섭취한 동물 실험에서는 장골 성장 길이와 총 성장관 높이가 유의적으로 증가되고, 성장관내 골형성 단백질(bone morphogenic protein 2, BMP-2)과 인슐린양 성장인자(Insulin-like growth factor 1, IGF-1)의 발현을 향상되었다고 보고하였다⁵⁸⁾.

섭취하는 음식 중 어떤 유효 성분들은 실험실에서 측정하면 활성이 없으나 경구 투여시 장내 미생물들의 전환으로 생리적인 기능을 나타내기도 하는데, 이는 실제 체내에서 흡수되어 사용되기 위해서는 장내 미생물들의 역할이 중요함을 나타내는 것이다.

예를 들어 인삼의 주성분인 ginsenoside는 경구 투여시 장내 미생물의 대사를 받아 compound K와 같은 화합물로 전환되어 강함 암세포 독성과 암전이 억제 활성을 나타내게 되는데, 이러한 대사 반응은 장내의 bacterioides, fusobacterium, provotella 등에 의해 촉발되는 것이다. 물리화학적인 방법에 의해서도 전환될 수 있는데, 인삼 중의 ginsenoside Rb1, Rb2, Rc 등은 열처리에 의해 Rg3로 전환되어, 복용 시에 장내에서 미생물들에 의해 ginsenoside Rh 2, protopanaxdiol로 전환된다. 암세포에 대한 세포 독성도 인삼사포닌의 대사체인 compound K나 ginsenoside Rh2가 우수하다고 보고되고 있어 처리 과정이나 장내 미생물 대사의 차이로 약효에 영향 줄 수 있음을 알 수 있다. 98명의 사람들을 대상으로 인삼의 사포닌 성분을 약효성분으로 전환시키는 능력을 측정하였을 때, 사람에 따라 다양한 차이를 보였는데, 거의 대사시키지 못하거나 전혀 대사시키지 못하는 사람들이 20% 정도였다. 약효의 성분을 증진시키기 위해서는 활성성분으로 전환시키는 방법의 개발이 필요할 것이며, 발효를 통해 기능을 활성화 시킬 것으로 기대할 수 있다.

백삼 농축액, 발효인삼 농축액, 홍삼 농축액의 유효

성분인 고휘분 조사 결과, 발효인삼 농축액, 백삼 농축액, 홍삼 농축액 순으로 높았는데, 발효를 통해 한약물의 유효 성분이 활성화되었다고 생각할 수 있다⁵⁹). 임상 응용에서 부위 및 가공을 통해 안전성과 유효성에 대한 추가적인 검토가 필요할 것이라 생각되어진다.

홍국(red yeast rice)은 쌀에 홍국균을 접종하여 생산한 발효물로서, 기능 성분인 모나콜린K(monacolin-K)는 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme(HMG-CoA) reductase inhibitor로 작용하며 이는 mevlinolin 또는 lovastatin으로도 알려진 statin 계열 약물의 주성분이다⁶⁰). 많은 연구에서 모나콜린 K는 콜레스테롤 합성을 저해하여 항 콜레스테롤 효과를 나타내는 것으로 보고하였으며, 현재 국내에서도 홍국은 식품의약품안전청(KFDA)의 혈중 콜레스테롤 조절 관련 기준규격 고시형 건강기능식품 원료로 등재되어 있다.

홍국의 기능성분인 모나콜린 K는 statin계 약제로 개발되어 당뇨병자, 공복혈당 장애자 및 내당능 장애자에서 콜레스테롤 개선과 함께 혈중 중성지질의 감소가 관찰되어 당대사와 관련된 개선 효과가 보고되고 있다⁶¹).

II. 고찰 및 결론

장내 미생물은 출생 때부터 모체로부터 이식되어와 환경 등에 영향을 받아 개개별로 다른 장내 미생물 군집을 형성하는데, 무수히 많은 숫자의 미생물 균총이 체내에 함께 살며 균형을 이루어 여러 가지 생리적인 기능을 담당하게 된다.

최근에 장 미생물과 비만과의 연관성이 밝혀지면서, 미생물 연구의 중요성이 더욱 강조되고 있는데, 미생물의 구성에 따라 에너지 대사가 달라져, 체중조절에 중요한 역할을 담당하는 것으로 보인다.

여러 연구에서 비만인과 정상인의 장내 미생물 균총이 다름이 밝혀져, 특정 미생물들의 구성이 체중에

영향을 미치는 것으로 밝혀졌으며, 장내 미생물 균총을 다른 장에 이식하였을 때 역시 체중 변화가 유도되어 장 미생물과 비만과의 밀접한 연관성이 있음을 알려준다.

장내 미생물 균총이 에너지 대사에 관여하여 비만을 유발하는 기전은 특정한 미생물 균총이 음식으로부터 더 많은 열량을 추출해내고, 장내 미생물 균총의 변화로 장관 상피의 FIAF가 억제되어 결과적으로 LPL이 활성화되어 간에서의 중성지방의 생성을 촉진하여 이루어진다. 또한 장내 미생물 균총의 변화는 혈장 내 내독소인 LPS를 증가시키고 염증을 유발하여 결국 비만이나 제 2형 당뇨 같은 대사 증후군을 초래하는 것으로 설명되어진다⁴⁶).

장내 세균이나 내독소가 증가된 장 투과성으로 인하여 다른 원위부 장기로 이동하는 것을 장내세균전위라고 하는데, 이로 인해 내독소 혈증 및 다양한 질환이 발생하게 되며⁶²), 장내세균전위를 치료하거나 예방하려는 시도로 장내세균의 과증식을 억제하기 위하여 항생제 등을 사용하였는데, 항생제 사용에 의한 내성균주의 발현의 문제점과 아직 임상적으로 충분한 결과가 획득되지 못하는 등 여러 문제가 있다⁶³).

증가된 장점막의 투과성을 감소시키고 면역 반응을 강화하기 위해 손상된 장관점막세포를 재생시키는 영양인자들이 필요한데, 유산균을 이용한 발효음식이 장내 미생물 균총의 기능을 회복시킬 것으로 주목받고 있다.

발효는 유산균에 의한 음식물의 처리 과정으로 병원체 물질의 오염을 피하고 음식 맛을 증가시키기 위해 오래전부터 사용되어져 온 방법으로, 유산균이 면역 증진, 장점막 방어벽의 안정화 등의 효과가 있다는 것이 알려지면서 발효를 이용한 치료법들이 기대를 끌고 있다⁶⁴).

장내 미생물 균총의 불균형은 염증성 장질환, 알러지 및 류마티드 관절염 등 다양한 질환을 유발시키는데, probiotics가 장내 유익균과 해로운 균의 구성을

조정하여 항상성을 유지하여 건강을 증진시키는 것으로 알려져 있다⁶⁵⁾. 비만치료에도 **prebiotics**와 **probiotics**는 좋은 효과를 보여, 염증상태를 감소시키고 내당능과 인슐린 분비의 개선을 보였으며⁵⁰⁾, 체중 조절과 지방간, 대사 장애 등에도 효과적이라고 보고되었다⁶⁶⁾.

Probiotics는 장내 서식이 가능한 미생물이므로, 지속적인 건강 유지 효과를 보일 수 있으므로 장기적인 관리가 요구되는 비만치료에서 **probiotics**를 활용한 치료가 좋은 효과를 나타낼 것으로 기대된다.

실제 체내에서 흡수되어 약효가 발휘되기 위해서는 장내 미생물의 생리적 기능이 중요한 역할을 하는데, 발효공법을 통해 한약재를 미생물이 잘 이용할 수 있게 수치한 발효 한약은 약효성분의 체내흡수율과 생체 이용률을 극대화시킬 수 있다⁵⁵⁾.

발효 한약을 이용한 선행연구에서 항암⁶⁷⁾ 항알러지 효과⁶⁸⁾, 면역 증강 작용의 증가⁶⁹⁾

등이 보고되었으며, 같은 발효 추출물을 이용하여 폐경기 유발 쥐의 지방량을 감소시키는 등 비만치료에 있어서도 발효한약의 임상 이용을 기대할 수 있다⁷⁰⁾.

마황은 비만치료를 목적으로 가장 많이 연구된 본초로, 식욕을 감소시키고, 소장에서 콜레스테롤 흡수를 저해하며, 지방조직에서 에너지 소비를 증가시켜 체지방 분해를 가속화시키는 등 비만치료에 대한 효과가 잘 알려져 있지만⁷¹⁾, 마황의 주성분인 **ephedrine**의 심혈관계, 중추신경계에 미치는 영향으로 마황의 사용과 그 용량에 대한 문제가 꾸준히 제기되어 왔다⁷²⁾. **Lactococcus confusus** 균주로 발효시킨 마황은 비만 유발 쥐의 체중 감소 및 지질대사에 대한 마황의 비만 치료 효과를 유지하면서, 세포수준에서의 지방세포 분화 억제 효과를 나타내었고, **ephedrine**의 과량 섭취로 인해 발생할 수 있는 부작용인 정서 및 행동의 변화를 관찰하였을 때, 마황을 섭취한 군에서는 불안증이 심화되었으나, 발효마황을 섭취한 군에서는 불안 증세가 나타나지 않아 발효 마황은 마황의 교감신경자극에

의한 부작용이 상대적으로 경미한 것으로 사료된다⁷³⁾.

쌀에 홍국 균을 접종하여 생산한 홍국의 항 콜레스테롤 효과 및 당대사 개선 효과도 잘 알려져 임상에서 응용되고 있다.

그러나 다양한 발효한약의 비만치료 효과에 대한 임상 연구는 미흡한 실정으로 치료 전 후의 비교 연구가 필요한 실정이다. 특히 발효 한약의 항비만 효과가 발효에 의해 변화된 약성 또는 2차적인 생성물에 의한 것인지, 유산균 자체의 효과인지 알아보기 위해서 유산균 대조군과의 비교도 필요할 것이다. 발효한약 복용 후 장내 세균총의 변화를 관찰하는 것이 비만 조절과 에너지 대사에 미치는 기전을 연구하는데 도움이 되리라 사료된다.

지속적으로 증가하고 있는 비만의 유병률을 단순히 열량과 소모의 역학적인 불균형 관계로만 설명하기에는 부족하다. 최근에 비만과의 밀접한 연관성이 밝혀지고 있는 장내 미생물들의 구조와 기능을 파악하고, 미생물 군총의 균형을 맞추기 위해 노력하는 것이 미래의 비만 치료에 있어 효율적인 접근이 될 수 있을 것이다.

또한 발효 한약은 약효성분의 체내 흡수율과 생체 이용률을 활성화시킬 수 있으므로, 비만치료에 있어 그 역할을 더욱 기대해볼만 하다. 향후 잘 계획된 임상시험을 통해 발효 한약의 비만에 대한 효과와 안전성의 검토가 이루어져야 될 것이다.

Ⅲ. 참고문헌

1. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*. 1998;280:1371-4.
2. D. Raoult. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;doi:10.1007/s10096-008-0490-x.
3. Hill, JO. Understanding and addressing the epi-

- demic of obesity: An energy balance perspective. *Endocr. Rev.* 2006;doi:10.1210/er.2006-0032.
4. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:11070-5.
 5. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:15718-23.
 6. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:979-84.
 7. Christina A. Tennyson and Gerald Friedman. Microecology, obesity, and probiotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:422-7.
 8. 김희남. 유전체학시대의 장내 미생물 군집에 대한 새로운 기능적 발견. *Biochemistry and Molecular Biology News.* 2007;3:1-5.
 9. Whitman W, D Coleman, et al. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:6578-83.
 10. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312:1355-9.
 11. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized healthcare. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:431-8.
 12. Paul BE, Elisabeth MB, Charles NB, et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-8.
 13. Farhadi A, Banan A, Fields J & Keshavarzian A et al. Intestinal barrier:an interface between health and disease. *J of Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(5):479-97.
 14. Le Blay G, Blottiere HM, Ferrier L & Le Foll E et al. Short chain fatty acids induce cytoskeletal and extracellular protein modifications associated with modulation of proliferation on primary culture of rat intestinal smooth muscle cells. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1623-30.
 15. Marik PE. Iglesias J. Intestinal mucosal permeability: mechanism and implications for treatment. *Crit Care.* 1999;27(8):1650-1.
 16. Sawada Y, Pereira SP, Murphy GM & Dowling RH et al. Polyamines in the intestinal lumen of patients with small bowel bacterial overgrowth. *Biochem Soc Trans.* 1994;22(4):392S.
 17. Lee WK, Lee SM, Bae HS, Baek YG. Effect of *Bifidobacterium longum* HY8001 Administration on human fecal bacterial enzymes and microflora. *Kor J Appl Microbiol Biotechnol.* 1999; 27(4):267-72.
 18. Finegold S. D. Molitoris, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis.* 2002;35:S6-S16.
 19. Stebbings S, K Munro, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology.* 2002;41:1395-401.
 20. Ott S, M Musfeldt, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2004;53:685-93.
 21. Lehtonen L, Kortekangas P, Oksman P, Eerola E, Aro H, Toivanen A. Synovial fluid muramic acid in acute inflammatory arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994;13;1127-30.

22. Shinebaum R, Neumann VC, Cooke EM, Wright V. Comparison of faecal flora in patients with rheumatoid arthritis and controls. *Br J Rheumatol.* 1987;26:329-33.
23. Peltonen R, Nenonen M, Helve T, Hänninen O, Toivanen P, Eerola E. Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet. *Br J Rheumatol.* 1997;36(1):64-8.
24. Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E & Petersen GM et al. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. *Ann. Intern. Med.* 1986;105:883-5.
25. Deitch EA, Berg R, Specian R. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg.* 1987;122:185-90.
26. Caridis DT, Reinhold RB, Woodruff PWH, Fine J. Endotoxaemia in man. *Lancet.* 1972;2:1381-6.
27. Ramachandran A, Balasubramanian KA. Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: its role in spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:607-12.
28. Parlesak A, Schafer C, Schutz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol.* 2000;32:742-7.
29. Basu S & Eriksson M. Oxidative injury and survival during endotoxemia. *FEBS Lett.* 1998;6;438(3):159-60.
30. Jokelainen, Reinke & Nanji. Nf-kappa B activation associated with free radical generation and endotoxemia and precedes pathological liver injury in experimental alcoholic liver disease. *Cytokine.* 2001;16(1):36-9.
31. Sanchez-Rodriguez A, Criado M, Rodriguez-Lopez AM & Esteller A et al. Increased nitric oxide synthesis and inducible nitric oxide synthase expression in patients with alcoholic and non-alcoholic liver cirrhosis. *Clin Sci.* 1998;94(6):637-43.
32. Hickey MJ, Sihota E, Amrani A & Santamaria P et al. Inducible nitric oxide synthase in endotoxemia: chimeric mice reveal different cellular sources in various tissues. *FASEB J.* 2002;16(9):1141-3.
33. Schäffler A, Möller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of Adipose Tissue as an Inflammatory Organ in Human Diseases. *Endocr Rev.* 2006;27(5):449-67.
34. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111-9.
35. Neal MD, Leaphart C, Levy R, Prince J, Billiar TR, Watkins S, Li J, Cetin S, Ford H, Schreiber A, Hackam DJ: Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J Immunol.* 2006; 176:3070-9.
36. Vreugdenhil AC, Rousseau CH, Hartung T, Greve JW, van 't Veer C, Buurman WA. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein mediates LPS detoxification by chylomicrons. *J Immunol.* 2003; 170: 1399-405.
37. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC: CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science.* 1990; 249:1431-3.
38. Brugman S, Klatter FA, Visser JT, Wildeboer-Veloo AC, Harmsen HJ, Rozing J, Bos NA: Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat: is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia.* 2006;49:2105-8.
39. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic

- endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761-72.
40. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;doi:10.2337/db07-1403.
41. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E740-E747.
42. Seo HY, Jeon WK, Kang JH, et al. The Effect of Preoperative Oral Application of Bovine Colostrum on Endotoxemia and TNF- α in Abdominal Surgery. *J Korean surgical society*. 2006;70(6):462-9.
43. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S. & Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022-3.
44. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald M, Magrini V, Mardis ER. and Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027-31.
45. Matej Bajzer, Randy JS. Obesity and gut flora. *Nature*. 2006;444:1009-10.
46. Patrice D. Cani and Nathalie M. Delzenn. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:729-34.
47. Palmer C, Bik EM, Digiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007; 5:e177.
48. Lindberg E, Adlerberth I, Hesselmar B, et al. High rate of transfer of *Staphylococcus aureus* from parental skin to infant gut flora. *J Clin Microbiol*. 2004;42:530-4.
49. Lundell A-C, Adlerberth I, Lindberg E, et al. Increased levels of circulating soluble CD14 but not CD83 in infants are associated with early intestinal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:62-71.
50. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improves high-fat diet-induced diabetes through a mechanism associated with endotoxemia. *Diabetologia*. 2007;50(11):2374-83.
51. Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, et al. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:723-6.
52. Lee K, Paek K, Lee HY, Park JH, Lee Y. Antiobesity effect of trans-10,cis-12-conjugated linoleic acid-producing *Lactobacillus plantarum* PL62 on diet-induced obese mice. *J Appl Microbiol*. 2007;103(4):1140-6.
53. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, et al. Effect of 8week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:288-97.
54. Ali AA, Belasquez MT, Hansen CT, Mohamed AI, Bhathena SJ. Effects of soybean isoflavones, probiotics, and their interactions on lipid metabolism and endocrine system in an animal model of obesity and diabetes. *J Nutr Bioch*. 2004;15:583-90.
55. Jung YJ, Han DO, Choi BH, et al. Effect of Fermented Herbal Extracts, HP-1 on Enzyme Activities and Gene Expressions Related to Alcohol

- Metabolism in Ethanol-loaded Rats. Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 2007;21(2): 387-91.
56. Choi JH, Kim HM, Song YS, et al. Anti-aging Effects *Saccharomyces* Fermented Modified *Kyungohkgo* Extract on Skin. Kor J. herbology. 2007; 22(4):227-32.
57. Han HS, Park WS, Lee YJ. Studies on the Immuno Modulating Acitivity of Fermented *Artemisiae Argyi Folium* Extract. Kor J. herbology. 2008;23(3): 103-12.
58. Lee SN, Son JB, Son JH, et al. Effects of Herbal Composition and Fermented *Cervi Pantotrichum Cornu* on Longitudinal Bone Growth in Adolescent Male Rats. Kor J. herbology. 2009;24(1): 121-31.
59. Kong BM, Min JW, Kim SY, et al. Physico-Chemical Characteristics of White, Fermented and Red Ginseng Extracts. Kor J. Ginseng. 2008; 32(3):238-43.
60. Patrick L, Uzick M. Cardiovascular disease; C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase, Red yeast rice and olive oil polyphenols. Altern Med Rev. 2001;6(3): 248-71.
61. Kang MR, Kim JY, Hyun YJ, et al. The effect of Red-Yeast-Rice supplement on serum lipid profile and glucose control in subjects with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. Kor J. Nutr. 2008;41(1):31-40.
62. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. Adv Exp Med Biol. 1999;473: 11-30.
63. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine n critically ill patients?: a systematic review of the evidence. JAMA. 2001;286:944-53.
64. Gotteland, M., Cruchet, S. and Verbeke, S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indomethacin in humans. Aliment. Pharmacol. Ther. 2001; 15:11-7.
65. Kanauchi, O., Mitsuyama, K., Araki, Y. and Andoh, A. Modification of intestinal flora in the treatment of inflammatory bowel disease. Curr. Pharm. Des. 2003;9:333-46.
66. Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, et al. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Eur J Clin Nutr 2005;59:723-6.
67. 김동현, 이승원, 박주석, 장일성. 대장암모델 생쥐에 발효농용의 발암 억제 효과. 경희학대논문집. 1995;23:93-5.
68. 서영국. 어성초 즙 발효제품의 항산화 및 항알레르기 활성. 2005. 순천대학교.
69. 김동현. 농용발효와 생리활성. 생약학회지. 1994; 25(3):233-7.
70. 이정운, 이영철, 김동현, 나혜숙, 마진열. 발효기법을 이용한 SD rat의 갱년기 비만 치료효과에 관한 연구. 한국임상약학회지. 2005;15(2):118-26.
71. 송희옥. 마황이 Zucker rats의 체중, 식욕, 혈액, 지방조직 및 지방대사 관련 유전자 변화에 미치는 영향. 2006. 경희대학교.
72. Sandra LC, Sharpless KE, Satterfield MB, Ihara T, Phinney KW, Yen JH, Wise SA, Gay ML, Lam JW, McCooeye M, Gardner G, Fraser C, Sturgeon R, Roman M. Determination of ephedrine alkaloids in dietary supplement standard reference materials. Anal Chem. 2005;77(10):101-12.

73. Shin YJ. The effects of fermented *Mahuang* on obese rats fed by high fat diet. 2009. Graduated school of Dong-guk University.