

마황을 포함하지 않은 한약처방 단일중재에 의한 단순비만 치료 : 증례보고

정창운¹, 전선우¹, 정신영², 조희근¹
¹청연중앙연구소, ²청연한방병원

Simple Obesity Treatment by Single Intervention of Herbal Medicines without Ephedra Herba: A Case Report

Chang-woon Jeung¹, Sun-woo Jeon¹, Sin-yeong Jeong², Hee-geun Jo¹
¹Chung-Yeon Central Institute, ²Chung-Yeon Korean Medicine Hospit

ABSTRACT

Objective: Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), one of the gut peptide hormones, has an action to induce satiety, and its effect as an anti-obesity agent is known. Recently, it has been reported that many herbal medicines have an anti-diabetic effect through inhibition of DPP-4 enzyme and inducing of GLP-1 secretion. It is therefore suggested that GLP-1 may be effective for the treatment of obesity. In this study, we report a case of male obese patients treated with herbal medicine as a GLP-1 secretagogue.

Methods: In this study, the patient took a fixed prescription of herbal medicine for 10 weeks and recorded his weight at each visit.

Results: This prescription produced significant weight loss (BMI loss>5%). In the follow-up period after two weeks, the trend of weight loss was observed continuously.

Conclusion: This prescription can be an alternative to ephedra herba-based obesity treatment.

Key words: obesity, herbal medicine, ephedra herba, GLP-1, Berberin, Gardenia

1. 서론

비만은 인체의 에너지 유입과 소비에 있어 에너지 대사가 축적에 치우친 불균형이 나타나 일어나는 체중의 증가로 정의될 수 있는 질환으로, 풍부

한 영양 섭취 및 활동의 감소와 같은 현대인의 생활습관과 깊은 관련이 있는 질환 중 하나이다^{1,2}. 비만 치료에 있어서 고강도의 생활습관 중재는 약물치료와 유사한 효과를 갖고 있는 것으로 알려져 있으나, 임상적으로 통상 약물치료를 포함한 의학 적 중재와 이들 생활습관 중재를 병행하는 것이 일반적이다¹. 실제 침구치료, 한약치료 등 다양한 한의학 적 중재는 단순한 생활습관 관리에 비해 유의미한 체중감소 효과를 가지고 있음이 보고되었다³.

그동안 국내 임상 환경에서는 마황을 주요 약물로 구성한 한약처방이 다수 활용되어 왔다⁴. 하지

· 투고일: 2019.11.25, 심사일: 2019.12.29, 게재확정일: 2019.12.31
· Corresponding author: Hee-geun Jo Chung-Yeon Central Institute,
64 Sangmujungang-ro, Seo-gu, Gwangju, Korea
TEL: +82-62-371-1075 FAX: +82-62-371-1074
E-mail: jho3366@hanmail.net
· 본 연구는 청연중앙연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었습니다.

만 미국 FDA가 2002년 마황 및 마황의 주성분 중 하나인 ephedrine에 대한 건강식품에의 사용을 금지한 이후 국내외에서 마황의 안전성에 대한 긍정적 또는 부정적인 여러 연구들이 발표되었다⁵⁻⁸. 이 같은 논란으로 인하여 마황 이외의 항비만 효과를 갖는 한약 연구에 대한 필요성이 제기되는 상황이다. 실제 마황 외에도 다양한 한약들이 항비만 효과를 나타내고 있으며, 지질 흡수 억제, 지질대사 조절, 미토콘드리아의 활성 조절 등 다양한 기전으로 에너지 대사 균형을 개선시킴으로써 비만치료에 활용되고 있다⁹⁻¹¹. 한편, 최근 임상에서 주목받고 있는 항비만약제인 GLP-1 유사체 Liraglutide는 Orlistat 등의 지방흡수억제제, Phentermin등의 교감신경작용제, Naltrexone, Bupropion 등의 식욕조절제, 교감신경작용제와는 전혀 다른 기전의 항비만제제로 포만감 유도, 식욕 억제의 효능을 갖고 있으며, 이를 바탕으로 주요 임상시험에서 뚜렷한 체중감량효과를 나타내었다^{12,13}.

이에 저자들은 Liraglutide가 통상적인 당뇨 치료 용량을 상회하여 투여할 때 항비만 효과가 나타났다는 점에 착안하여¹⁴, 기존의 임상시험에서 항당뇨 효과가 뚜렷한 것으로 확인된 황련 등의 본초를 주축으로¹⁵⁻¹⁷ 한 GLP-1 분비촉진¹⁸ 및 DPP-4 억제^{19,20}를 통한 GLP-1 작용 증가 효과가 확인된 한약을 중심으로 마황이 포함되지 않은 한약을 단순비만 환자에 투약하여 그 결과를 다음과 같이 증례로 보고한다.

II. 증례

증례의 환자는 1983년생 남자로 2018년 10월 29일 단순비만의 치료를 희망하여 내원하였다. 환자는 30대에 들어선 이후 장기간 사무직에 종사하며 운동 등의 부족으로 인하여 체중이 점진적으로 증가하는 경향을 보였다고 하였다. 과거력, 가족력 및 약물력 등에서 특이소견이 없었으므로 별도의 대사이상 및 내과적 질환을 배제하여 단순비만으로

진단하였다. 환자는 과거 한약 처방을 통한 체중감량을 시도하였으나, 마황이 포함된 한약처방임을 고지받고 복용하던 중 심계항진 및 불면이 발생하여 복용을 중단한 사례가 있었다고 호소하였다.

이에 따라 기존 연구들에서 체중감량이 시사되는 본초들과 함께, 황련을 군약으로 하는 조성의 처방으로, 마황이 포함되지 않은 한약을 조성하여 치료하기로 하였다. 환자에게 복용시 황련 특유의 맛으로 인해 어려움이 있을 수 있음을 설명하고 黃連 40 g, 梔子 20 g, 丹蔘 20 g, 虎杖根 30 g, 桂枝 8 g, 枳實 8 g, 전탕액 360 cc를 하루 3회로 나누어, 식사 1시간 전에 120 cc씩 복용하도록 하였다. 환자의 체중 및 BMI, 체지방 등을 1주일에 한번씩 내원하여 Inbody 검사기를 통해 측정하도록 하였으며 치료 기간은 약 2개월 정도로 설명하고 투약을 시작하였다.

환자의 개인사정상 별도의 생활습관 관리 및 침 치료 등의 부가적인 한의진료는 시행하지 않았다. 투약 기간 동안 약물의 용량 및 구성은 변경하지 않았으며, 2019년 1월 7일까지 지속적으로 약물을 투약하였다.

III. 결 과

10주간의 투여에서 환자에 대한 체중 및 BMI의 유의미한 감소를 확인한 후 투약을 종료하였다 (Table 1, Fig. 1). 이후 2019년 1월 30일 경과추적을 위한 상담내원시 체중이 지속적으로 감소 중으로써 3주 사이 weight cycling이 발생하지 않았음을 확인하였다. 복용 중 단기간의 불면 및 소화장애가 이상반응으로 관찰되었으나 모두 1, 2일 이내에 호전되어 약물에 의한 위해반응으로 판단하지 않았다. 10주 투여 및 3주 후 경과추적을 통해 최종적으로 환자의 체중 및 BMI는 7.19% 감소하였음을 확인하였고, 체지방률은 23.3%에서 22.0%로 감소하였음을 확인하였다.

본 증례의 환자는 본 약물 복용후 즉각적인 뚜

마황을 포함하지 않은 한약처방 단일중재에 의한 단순비만 치료 : 증례보고

릿한 식욕 감소 경향이 있음을 보고하였다. 약물 복용중 식사량은 통상시의 3/4-1/2가량이며, 약물 복용도중에는 이러한 경향이 크게 변화하지 않았다고 하였다.

또한 환자는 지속적으로 약물 복용을 하였으며,

높은 복용순응도를 보였으나 체중감량의 형태는 통상적인 비만환자의 진료에서 임상적으로 흔히 볼 수 있는 체중정체기(weight loss plateau)의 반복을 관찰할 수 있었고, 체지방률의 감소는 체중감량에 비해 상대적으로 두드러지지 않았다.

Table 1. Timeline of Case Report

Date	Weight	BMI (kg/m ²)	Percent body fat	Skeletal muscle mass (kg)	Interventions
2018.10.29.	Initial visit : 75.1 kg	25.1	22.3%	31.1	Herbal medication
2018.11.05.	Visit 1 : 74.4 kg	24.8	22.1%	31.4	Herbal medication
2018.11.12.	Visit 2 : 74.5 kg	24.9	21.5%	31.2	Herbal medication
2018.11.19.	Visit 3 : 74.0 kg	24.7	21.9%	31.1	Herbal medication
2018.11.26.	Visit 4 : 72.4 kg	24.2	21.0%	30.8	Herbal medication
2018.12.03.	Visit 5 : 72.4 kg	24.2	20.9%	30.5	Herbal medication
2018.12.10.	Visit 6 : 70.9 kg	23.7	20.5%	29.9	Herbal medication
2018.12.17.	Visit 7 : 70.3 kg	23.5	20.3%	30.0	Herbal medication
2018.12.24.	Visit 8 : 70.7 kg	23.6	20.6%	30.1	Herbal medication
2018.12.31.	Visit 9 : 70.7 kg	23.6	20.8%	30.2	Herbal medication
2019.01.07.	Final visit : 71.0 kg	23.7	20.8%	30.0	Medication complete
2019.01.30.	Follow up visit : 69.7 kg	23.3	21.0%	28.8	Progress observation

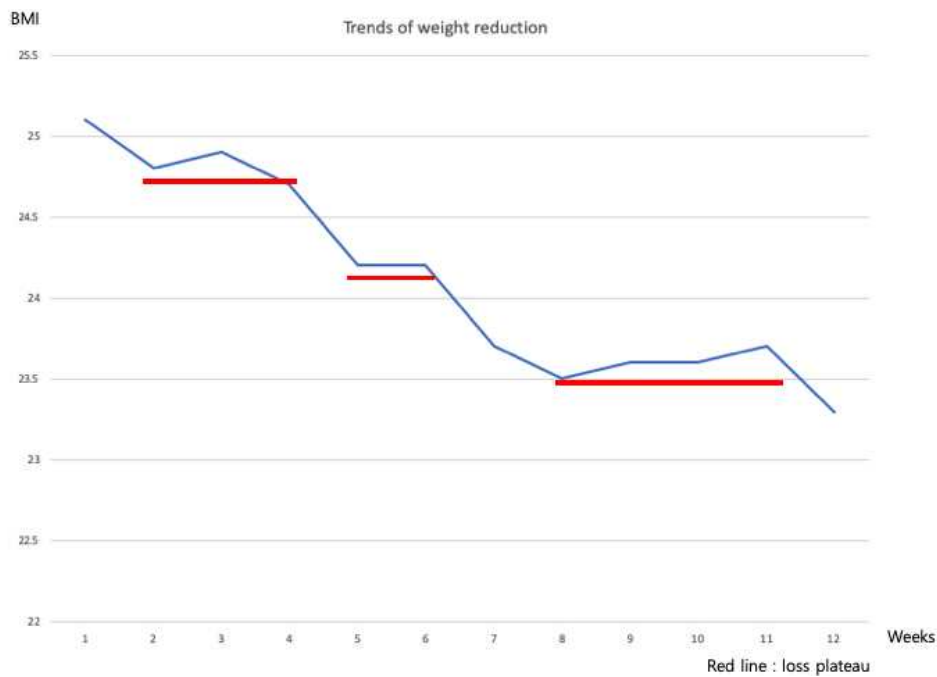


Fig. 1. Timeline of case report.

IV. 고 찰

본 증례에서는 마황을 사용하지 않은 한약 단일 중재를 통하여 비만 환자의 유의미한 체중 및 BMI 감소를 이끌어내었으며, 이 과정에서 특별한 약물위해반응은 확인되지 않았다는 점을 확인하였다. 또한, 치료 종결 후에도 체중이 지속적으로 감소하는 경향을 보였다는 점도 흥미로운 결과라 할 수 있다. 증례에서 체중감량의 경향은 일반적인 비만 치료에서와 같이 감량과 정체기의 반복을 확인할 수 있었다.

한약 비만치료에 대한 기존의 연구들을 살펴보면 Sui Y 등은 한약이 위약(placebo) 및 생활습관 관리에 비해 체중감량에 효과적이며, 부작용에 있어 시판 항비만제에 비해 안전함을 보고하였다²¹. Hasani-Ranjbar S 등은 한약에 따라 체중, 체지방, 허리둘레, 식욕 감소에 유의미한 효과가 있음을 보고하였고, 한약 투여로 인한 부작용은 특별히 인정되지 않았다²².

국내에서의 한약에 의한 비만치료는 그동안 마황의 ephedrine이 갖는 생리활성에 의존한다는 인식이 일반적이었다. 하지만 마황을 포함하지 않은 여러 조성의 항비만 한약들이 연구되어왔고, 황련의 Berberine, 후박의 Honokiol, 갈근의 Genistein, 호장근의 Resveratrol, 강황의 Curcumin, 감초의 Glycyrrhizin 등이 항비만 효과가 있음이 보고되었다. 이들은 교감신경계의 활성화를 통해 식욕을 억제하는 마황과는 다른 기전으로 항비만 효과를 나타낸다. 리파아제에 대한 길항작용을 통해 지질의 흡수를 방해하거나, PPAR-gamma 작용제, UCP-1 작용제, AMPK작용제, DPP-4억제제 혹은 GLP-1 작용제 등으로서의 활성을 통해 에너지 섭취의 감소 및 에너지 소모의 증가를 통한 에너지 대사균형의 조절효과를 나타낼 수 있다. 이 외에도 한약의 다양한 약리활성성분에 의한 식욕의 억제, 칼로리의 흡수 저해, 지방세포의 기능 조절, 에너지 소비 증가, 장내미생물 조절 등이 일차적인 비만의

개선에 도움을 줄 수 있을 것이며, 항염증, 항산화, 면역 및 대사조절 효과 기전을 바탕으로 이차적인 대사 장애에 대해서도 효과를 발휘할 것으로 기대할 수 있다^{10,11,23-26}.

비만치료의 일차적 목표에는 만성염증으로 인한 대사 악영향을 개선하는 것이 포함되어 있다. 체중의 5~10% 감소로 정의되는 체중 감량은 비만관련 대사 위험인자 및 이와 관련된 장애들에 대한 임상적으로 의미있는 개선(Clinically significant Improvement)과 관련이 있다. 불과 5%의 체중 감소만으로도 뚜렷한 베타세포기능 및 인슐린에 대한 간 및 골격근의 감수성이 개선되며, 체중감소가 크면 클수록 지방조직 관련 장애의 개선효과가 커진다². 통상 5~10%의 체중 감량이 비만에 의한 건강상의 부작용과 삶의 질 개선에 뚜렷한 효과가 있음이 알려져 있으며, 본 처방의 모티브가 된 liraglutide의 임상시험에서는 8주 시점에서 약 5% 이상의 체중감량 효과가 나타났고 56주 투여 후 최종적으로 평균 8%의 체중 감량효과가 있음이 확인되었다¹³. 이러한 결과에 비춰볼 때 본 연구에서 10주 투여, 3주 추적관찰 시점에서 환자의 체중이 감소한 것은 본 증례에 사용된 처방이 장기적으로 이와 유사한 효과를 가지고 있을 가능성을 시사한다.

장 펩티드(gut peptides hormones)의 하나인 인크레틴(cretin)은 포도당 의존적으로 인슐린 분비를 증가시키는 위장관 시스템에 의해 생성되는 호르몬 그룹을 말한다. 이중 GLP-1은 주요 인크레틴으로서 췌장세포를 보호하고 포만감을 유발하며 포도당 의존성 글루카곤 분비를 억제하고 간내 포도당 생성을 감소시키는 한편, 소화관의 운동을 억제하는 효과를 발휘하고 위 배출능을 감소시킨다. 이에 GLP-1의 분해를 촉진하는 효소인 Dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)를 억제하면 GLP-1의 작용을 증가시켜 항 당뇨 효과를 나타낼 수 있으며, GLP-1의 식욕억제 및 포만감 유도작용에 착안해 이를 항비만 약제로도 사용할 수 있다^{13,27}.

본 연구에 사용된 처방은 황련, 치자, 단삼, 호장

근, 계지, 지실을 조합한 것이다. 황련의 주요 약리 성분으로 isoquinoline의 하나인 berberine은 잘 알려진 당뇨 치료효과를 갖고 있다. 많은 연구자들은 berberine이 AMPK 경로 활성화를 통해 혈당 수준을 낮추고 인슐린분비를 증가 시키며 체중과 지질 수준을 낮추고 내당능 및 인슐린 저항성을 감소시킬 수 있으며 bitter taste receptor를 자극하여 글루카곤 유사 펩타이드-1(GLP-1) 수준을 증가시키며, ROS 생산을 감소시키는 항산화작용, 미토콘드리아 기능 장애의 개선효과, 항염증효과를 가질 것으로 보고하고 있다^{17,28}. 임상적으로 Tong Xiaolin 등은 당뇨치료 목적의 일일 황련투여 용량은 환자의 FBG에 따라 최소 15 g에서 최대 60 g을 사용할 것을 권장하고 있다²⁹. 본 증례에서는 liraglutide가 대용량에서 뚜렷한 항비만 효과를 나타냈다는 점에 착안하여 일 40 g 투여 용량을 결정하였다.

또한 우울과 스트레스, 식욕간에는 밀접한 관련성이 존재한다³⁰. 속효성 항우울효과가 있음이 알려진 월국환의 근약인 치자의 주성분인 geniposide는 GLP-1수용체 작용제이며^{31,32}, genipin은 미토콘드리아의 uncoupling 활성화, 지질대사 조절을 통한 항당뇨, 항비만효과가 있음이 보고되었다³³⁻³⁵. 이 증례에서는 월국환의 항우울작용과 전통적 투여량을 고려하여 일 투여 치자 용량을 20 g으로 정하였다. 호장근은 항당뇨성분인 Resveratrol을 주성분으로 함유하고 있으며, 이에 인슐린저항성 개선을 나타낼 것으로 생각되고 있다³⁶. 그 기전은 미토콘드리아 F1F0-ATPase/ATP 합성효소(complex V)를 억제하여 ADP의 인산화를 통한 ATP생성을 억제하는 것과 깊은 관계가 있는 것으로 생각된다³⁷. 단삼은 항산화, 항염증과 관련된 지질강하, 심혈관 질환의 치료효과를 나타내며³⁸, 계지의 신남알데하이드(Cinnamaldehyde) 식욕증진 효능을 가지는 그렐린 분비의 조절³⁹과 지질대사의 조절을 통한 항비만 효과를 나타내었음이 보고되었다⁴⁰. 지실의 주성분중 하나인 naringin은 비만 및 당뇨에서의 인슐린 저항성 개선 효과가 보고되었다⁴¹.

이에 본 증례에 사용된 처방은 황련과 치자를 중심으로 한 GLP-1수용체 작용 및 GLP-1 분비 촉진 및 당, 지질흡수억제^{17,28,31,32,42,43}를 주요 항비만 작용으로 하며, 호장근, 단삼, 계지, 지실이 가진 다양한 에너지 대사 조절 및 미토콘드리아 호흡 활성 조절을 통한 항 비만 효과를 비롯한 다양한 작용기전을 통하여 비만 및 대사질환에서 치료효과를 가질 것으로 생각된다⁴⁴. 체중 감량 후 다시 체중이 증가하는 weight cycling에 대해서도 최근 장내미생물 및 지방세포의 리모델링에 의한 염증반응의 증가와의 상관성이 보고되어 있다^{45,46}. 이와 관련하여 본 증례에서 환자는 투약 종료 이후에도 지속적인 체중감량효과를 보였는데, 이에 대해서 황련의 장내미생물 조성 변경을 통한 SCFA의 증가, 항염증성 경향 증가를 통한 염증 개선과 이에 수반되는 인슐린 저항성 개선 기전이 효과발현에 관여한 것으로 볼 수 있다^{47,48}.

Liraglutide의 주요 부작용으로서 오심, 구역과 같은 대표적인 소화기계 부작용과 함께 드물게 체장염과 같은 부작용이 보고되어있다. 이는 GLP-1 작용을 통해 효과를 나타낼 수 있는 본 처방에서도 발생할 수 있는 문제로 추정되는데, 본 증례에서도 환자는 복용 초기 약간의 복부불편감을 호소하였다. 증례의 대상이 된 환자는 특히 식후에 본 약제를 복용하는 경우에 이러한 불편감이 두드러졌다고 호소하였는데, 이는 포만감을 유발하는 GLP-1의 약리작용과 관련성이 있음을 유추해볼 수 있다. 그러나 투여가 지속되며 이러한 이상반응은 사라졌으므로, 향후의 연구를 통하여 liraglutide와 유사한 양상의 소화기 이상반응이 발생하는 지에 대한 검토가 필요할 것으로 생각된다. 그 외에 본 증례에서 투여 도중 초기에 단기간의 불면을 호소하여 수면전 복용을 피하도록 한 이후에는 약물관련 유의미한 위해반응은 없었다. 이와 관련하여 기존 연구에서 황련을 군약으로 하는 처방의 안전성에 대해서는 특별히 유의한 위해반응이 보고된 바는 없는 것으로 추정된다²⁹.

본 증례는 근본적으로 1례에 대한 보고라는 제한이 있으며, 향후 기초연구를 통한 황련 등 본 처방에 포함된 본초들의 항비만 기전의 규명과 함께, 임상적으로 안전한 용량의 결정, 부작용의 개선 등 다양한 연구를 진척시킬 필요가 있다. 또한, 양질의 임상연구를 통해 장기 투여에 따른 유효성과 안전성에 대한 근거를 구축할 필요가 있다.

V. 결 론

본 증례를 통해 현대적 연구 방법론을 바탕으로 새롭게 조성한 한약 처방을 단일 중재로 활용하여 비만의 치료에 유의미한 결과를 확인할 수 있었다. 다만, 개별 증례로써의 한계는 분명하므로 향후 장 펩티드와 장내미생물과 관련한 한약의 기전에 대하여 실험연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다. 또한, 마황을 군약(君藥)으로 하지 않는 비만 한약 처방에 대한 다양한 임상연구를 시도할만한 가치도 뚜렷할 것으로 여겨진다.

참고문헌

- Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med* 2017;376(15):1492.
- González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17034.
- EBM-based Obesity KMCPG Development Committee (Korea Institute of Oriental Medicine, The Society of Korean Medicine for Obesity Research). *KMCPG-Obesity*. Daejeon Korea: Elsevier Korea: 2016.
- Jeong JW, Cho SW. Trend Research of the Human Body-Oriented Obesity Studies on Korean Medicine. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation* 2016;26(1):49-61.
- Song MY, Kim HJ, Lee MJ. The Safety Guidelines for use of Ma-huang in Obesity Treatment. *Journal of Korean Oriental Association for Study of Obesity* 2006;6(2):17-27.
- Jo GW, Ok JM, Kim SY, Lim YW. Review on the Efficacy and Safety of Mahuang and Ephedrine in the Treatment of Obesity - Focused on RCT. *J Korean Med* 2018;38(3):170-84.
- Zell-Kanter M, Quigley MA, Leikin JB. Reduction in ephedra poisonings after FDA ban. *N Engl J Med* 2015;372(22):2172-4.
- Hallas J, Bjerrum L, Støvring H, Andersen M. Use of a prescribed ephedrine/caffeine combination and the risk of serious cardiovascular events: a registry-based case-crossover study. *Am J Epidemiol* 2008;168(8):966-73.
- Liu Y, Sun M, Yao H, Liu Y, Gao R. Herbal Medicine for the Treatment of Obesity: An Overview of Scientific Evidence from 2007 to 2017. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;2017:8943059.
- Fu C, Jiang Y, Guo J, Su Z. Natural Products with Anti-obesity Effects and Different Mechanisms of Action. *J Agric Food Chem* 2016;64(51):9571-85.
- Martel J, Ojcius DM, Chang CJ, Lin CS, Lu CC, Ko YF, et al. Anti-obesogenic and antidiabetic effects of plants and mushrooms. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(3):149-60.
- Daneschvar HL, Aronson MD, Smetana GW. FDA-Approved Anti-Obesity Drugs in the United States. *Am J Med* 2016;129(8):879.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in

- Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373(1):11-22.
14. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy* 2015;35(10):926-34.
 15. Zhen Z, Chang B, Li M, Lian FM, Chen L, Dong L, et al. Anti-diabetic effects of a *Coptis chinensis* containing new traditional Chinese medicine formula in type 2 diabetic rats. *Am J Chin Med* 2011;39(1):53-63.
 16. Lian F, Li G, Chen X, Wang X, Piao C, Wang J, et al. Chinese herbal medicine Tianqi reduces progression from impaired glucose tolerance to diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):648-55.
 17. Tong XL, Wu ST, Lian FM, Zhao M, Zhou SP, Chen XY, et al. The safety and effectiveness of TM81, a Chinese herbal medicine, in the treatment of type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(5):448-54.
 18. Yu Y, Hao G, Zhang Q, Hua W, Wang M, Zhou W, et al. Berberine induces GLP-1 secretion through activation of bitter taste receptor pathways. *Biochem Pharmacol* 2015;97(2):173-7.
 19. Al-masri IM, Mohammad MK, Tahaa MO. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) is one of the mechanisms explaining the hypoglycemic effect of berberine. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2009;24(5):1061-6.
 20. Gao Y, Zhang Z, Zhu J, Li B, Li Z, Zhu W, et al. Recent progress in natural products as DPP-4 inhibitors. *Future Med Chem* 2015;7(8):1079-89.
 21. Sui Y, Zhao HL, Wong VC, Brown N, Li XL, Kwan AK, et al. A systematic review on use of Chinese medicine and acupuncture for treatment of obesity. *Obes Rev* 2012;13(5):409-30.
 22. Hasani-Ranjbar S, Jouyandeh Z, Abdollahi M. A systematic review of anti-obesity medicinal plants - an update. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12(1):28.
 23. Xu L, Zhao W, Wang D, Ma X. Chinese Medicine in the Battle Against Obesity and Metabolic Diseases. *Front Physiol* 2018;9:850.
 24. Al-masri IM, Mohammad MK, Tahaa MO. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) is one of the mechanisms explaining the hypoglycemic effect of berberine. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2009;24(5):1061-6.
 25. Yu Y, Liu L, Wang X, Liu X, Liu X, Xie L, et al. Modulation of glucagon-like peptide-1 release by berberine: in vivo and in vitro studies. *Biochem Pharmacol* 2010;79(7):1000-6.
 26. Zhang Y, Ding Y, Zhong X, Guo Q, Wang H, Gao J, et al. Geniposide acutely stimulates insulin secretion in pancreatic β -cells by regulating GLP-1 receptor/cAMP signaling and ion channels. *Mol Cell Endocrinol* 2016 Jul 15;430:89-96.
 27. Brunton S. GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: is one approach more successful or preferable than the other? *Int J Clin Pract* 2014;68(5):557-67.
 28. Xu L, Li Y, Dai Y, Peng J. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Pharmacol Res* 2018;130:451-65.
 29. Pang B, Yu XT, Zhou Q, Zhao TY, Wang H, Gu CJ, et al. Effect of *Rhizoma coptidis* (Huang Lian) on Treating Diabetes Mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015:921416.
 30. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC,

- Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry* 2019;24(1):18-33.
31. Ren L, Chen G. Rapid antidepressant effects of Yueju: A new look at the function and mechanism of an old herbal medicine. *J Ethnopharmacol* 2017;203:226-32.
 32. Liu J, Yin F, Zheng X, Jing J, Hu Y. Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage via MAP kinase pathway. *Neurochem Int* 2007;51(6-7):361-9.
 33. Zhang CY, Parton LE, Ye CP, Krauss S, Shen R, Lin CT, et al. Genipin inhibits UCP2-mediated proton leak and acutely reverses obesity- and high glucose-induced beta cell dysfunction in isolated pancreatic islets. *Cell Metab* 2006;3(6):417-27.
 34. Guan L, Gong D, Yang S, Shen N, Zhang S, Li Y, et al. Genipin ameliorates diet-induced obesity via promoting lipid mobilization and browning of white adipose tissue in rats. *Phytother Res* 2018;32(4):723-32.
 35. Shan M, Yu S, Yan H, Guo S, Xiao W, Wang Z, et al. A Review on the Phytochemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicology of Geniposide, a Natural Product. *Molecules* 2017;22(10):1689.
 36. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol* 2017;1:35.
 37. Kim J, Yang G, Kim Y, Kim J, Ha J. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities. *Exp Mol Med* 2016;48:224.
 38. Wang L, Ma R, Liu C, Liu H, Zhu R, Guo S, et al. *Salvia miltiorrhiza*: A Potential Red Light to the Development of Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des* 2017;23(7):1077-97.
 39. Camacho S, Michlig S, de Senarclens-Bezençon C, Meylan J, Meystre J, Pezzoli M, et al. Anti-obesity and anti-hyperglycemic effects of cinnamaldehyde via altered ghrelin secretion and functional impact on food intake and gastric emptying. *Sci Rep* 2015;5:7919.
 40. Zuo J, Zhao D, Yu N, Fang X, Mu Q, Ma Y, et al. Cinnamaldehyde Ameliorates Diet-Induced Obesity in Mice by Inducing Browning of White Adipose Tissue. *Cell Physiol Biochem* 2017;42(4):1514-25.
 41. Alam MA, Subhan N, Rahman MM, Uddin SJ, Reza HM, Sarker SD. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Adv Nutr* 2014;5(4):404-17.
 42. Ye XP, Song CQ, Yuan P, Mao RG. α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitory Activity of Common Constituents from Traditional Chinese Medicine Used for Diabetes Mellitus. *Chinese Journal of Natural Medicines* 2010;8(5):349-52.
 43. Seyedan A, Alshawsh MA, Alshagga MA, Koosha S, Mohamed Z. Medicinal Plants and Their Inhibitory Activities against Pancreatic Lipase: A Review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:973143.
 44. Hu J, Shi K, Meng Q. Mapping the knowledge of international Chinese medicines treatment on type 2 diabetes: A bibliometrical study. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences* 2016;3(4):263-72.
 45. Thaiss CA, Itav S, Rothschild D, Meijer MT, Levy M, Moresi C, et al. Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting

- weight regain. *Nature* 2016 Dec 22;540(7634):544-51.
46. van Baak MA, Mariman ECM. Mechanisms of weight regain after weight loss - the role of adipose tissue. *Nat Rev Endocrinol* 2019 May; 15(5):274-87.
47. Tong X, Xu J, Lian F, Yu X, Zhao Y, Xu L, et al. Structural Alteration of Gut Microbiota during the Amelioration of Human Type 2 Diabetes with Hyperlipidemia by Metformin and a Traditional Chinese Herbal Formula: a Multicenter, Randomized, Open Label Clinical Trial. *MBio* 2018;9(3):e02392-17.
48. Wei X, Tao J, Xiao S, Jiang S, Shang E1, Zhu Z, et al. Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gutmicrobiota. *Sci Rep* 2018;8(1):3685.