J. Ginseng Res.
Vol. 26, No. 4, 173-177(2002)

당화단백질의 형성에 미치는 인삼의 효과

맹성호 · 전강웅 · 배진우#
건국대학교 의과대학
(2002년 9월 16일 접수)

Effects of Ginseng on the Formation of Glycated Protein

Sung Ho Maeng, Kang Woong Chun and Jin-Woo Bae*
Department of pharmacology, college of medicine, Konkuk University
Danwool-Dong 322, Chungjusi, Chungbuk, Korea 380-701
(Received September 16, 2002)

Abstract : We examined effects of red ginseng on the formation of glycated protein *in vivo* and *in vitro*. The mixtures (1 : 1 : 1, v/v/v) with glucose (1.5 g/dl), hemoglobin (10 g/dl) and red ginseng extract (0.5 g/dl) in 0.067 M phosphate saline buffer were incubated for 5 days in shaking water bath (37°C, 70 RPM). Male rats were divided into three groups with one health and two diabetes, consisting of 20 heads in each group. Diabetic rats, induced by streptozotocin injection, were treated with or without red ginseng extract (100 mg/kg/day) for 3 months. The concentration of blood glucose and the rate of glycated hemoglobin were determined by commercial kits. The rate of glycated hemoglobin was significantly decreased by the addition of ginseng extract in comparison with non-addition group *in vitro* (12.17± 1.01% vs 15.9± 1.95%, meansd, $p<0.01$). Even though the levels of blood glucose in rats were not significantly different from each other, the rate of glycated hemoglobin in ginseng treated diabetic rats was ± se significantly lower than non-treated diabetic rats after 3 months (15.1± 2.06% vs 20.1± 2.9%, mean± sd, $p<0.05$). Additionally, the body weight was increased, drinking water volume was decreased non-significantly by the treatment of ginseng extract. These results suggest that ginseng can also inhibit the formation of glycated protein by other mechanisms which are not related with hyoglyemic effect of ginseng.

Key words : Glycated hemoglobin, glucose, ginseng extract, diabetes

서 론

당과 단백질의 아미노산의 비-효소적 반응에 의한 결합을 단백질의 비-효소적 당화반응 또는 'glycation'이라고 정의한다.[1] 이 반응으로 중간생산물인 아마도리 화합물(amadori compound)이 생성되며 이들의 중합(polymerization)에 의하여 분자량이 매우 큰 당화반응의 최종생산물(advanced glycated end products)이 생성되어 조직에 축적되므로 여러 당뇨병의 합병증을 유발하며[2] 노화를 촉진하는[3] 것으로 알려져 있다. 당뇨환자에서는 혈당의 증가로 인하여 혈액내의 알부민[4]과 헤모글로빈[5]은 물론 콜라겐 등의 결체조직,[6] 신경섬유[7] 및 안구 수정체[8]의 당화반응이 정상인에 비해 많이 증가되므로 각종 혈관 질환이 유발되며 신경의 전도속도가 감소되고 백내장의 발병이 촉진되는 것으로 설명되어지고 있다. 일반적으로 당화반응의 정도는 혈당의 농도와 단백질과의 접촉시간에 비례함으로 이를 억제하기 위하여서는 원만한 혈당의 조절과 당뇨병의 조기발견이 우선되지만 당화반응을 직접적으로 억제할 수 있는 물질의 사용도 가능하므로 이에 대한 여러 연구가 시행되고 있다. Aminoguanidine,[9] D-Lysine,[10] ibuprofen, 아스피린,[11] glutathione[12] 및 알파-토코페놀[13] 등이 단백질의 당화반응을 혈당 강하작용에 의하지 않는 방법으로 억제하는 것으로 알려져 있으며 약물의 항-산화작용, 아세틸반응 등과 연관이 있는 것으로 보고 있다.[14] 따라서 인삼의 항-산화작용에 의하여[15,16] 단백질의 당화반응이 억제될 것으로 기대되어 본 실험을 실시하였다.

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) ; 043-840-3743 (팩스) 043-851-3230
(E-mail) jinwoo.bae@kku.ac.kr

실험재료 및 방법

1. 시험관 실험

0.067 M의 인산완충용액(PBS)으로 희석하여 헤모글로빈(시그마) 10 g/dl, 포도당(시그마) 1.5 g/dl, 및 홍삼액기스(홍삼정골드, 한국인삼공사) 0.5 g/dl의 농도를 생산하여 대조군(Control)에는 헤모글로빈과 인산완충용액을 1 : 2(v/v)로 혼합하였으며 포도당첨가군(Glucose)에는 헤모글로빈, 포도당 및 인산완충용액을, 인삼처치군(Gl+Ginseng)에는 헤모글로빈, 포도당 및 홍삼액기스를 1 : 1 : 1 (v/v/v)의 비율로 혼합하였다. 그리고 혼합액을 37°C에서 70 RPM으로 5일간 배양한 후 2000 G에서 10분간 원심 분리하여 일부 변성된 헤모글로빈을 침전시킨 후 상등액을 채취하여 당화헤모글로빈 측정용 키트인 Glyc-Affinity GHB(Isolab, USA)를 이용하여 당화율(%)를 측정하였다.

2. 동물실험

150-200 g의 웅성 백서인 Sprague-Dawley를 조당 20두씩 3개조{정상대조군(Healthy), 당뇨대조군(Diabetes), 인삼처치군(Ginseng)}로 분할하여 일반적인 동물실의 조건에서 3개월 동안 사육하였다. 먼저 무작위로 선정된 20두의 미정맥에서 채혈한 혈액으로부터 공복시의 혈당과 당화헤모글로빈의 비율을 측정하여 실험전의 값으로 사용하였다. 당뇨대조군과 인삼처치군에는 streptozotocin 50 mg/kg을 미정맥으로 투여하여 당뇨병을 유발한 후 인삼처치군에는 성인의 투여량을 참고하여 홍삼액기스(홍삼정골드, 한국인삼공사) 100 mg/kg의 용량을 일일 음수량에 희석하여 투여하였다. 매달 음수량과 체중을 관찰하였으며 동물을 최소 12시간 굶긴 후 오전 8-9시에 미정맥에서 0.5-1 ml를 채혈하여 Accutrend Glucometer (Boehringer Mannheim, Germany)에 의하여 혈당을, Glyc-Affinity GHB 키트(Isolab, USA)로 당화헤모글로빈의 비율을 측정하였다.

3. 자료의 분석

시험관 실험에서는 동일 실험을 7회 반복한 결과를, 동물실험에서는 군당 20두에 대한 결과를 평균±표준편차로 기록하였으며 통계적 분석은 SAS의 독립적인 t-test에 의하여 $p<0.05$일 경우 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결과 및 고찰

시험관 실험의 대조군(Control)에서는 9.92±0.68%의 당화헤모글로빈의 비율을 나타낸 반면 포도당을 첨가하여 5일간 배양한 포도당첨가군(Glucose)에서는 15.9±0.61%로 유의하게 증가되었다($p<0.001$). 반면 포도당첨가군에 홍삼액기스를 첨가한 인삼처치군(Gl+Ginseng)에서는 12.17±1.01%로 포도당첨가군에 비하여 유의하게 감소되었다($p<0.01$) (Fig. 1). 이와 같이 포도당의 농도가 같음에도 불구하고 홍삼액기스의 첨가로 당화헤모글로빈의 합성이 저해되는 것은 인삼은 포도당의 농도에 의존하지 않는 다른 방법으로도 당화단백질의 합성을 억제하기 때문으로 생각된다.

실험 전 199±31 g 이었던 정상대조군(Healthy)의 체중은 1, 2, 3개월 후에는 각각 258±23 g, 351±15 g, 370±40 g으로 당뇨대조군에 비하여 유의하게 증가한 반면 당뇨대조군에서 (Diabetes)는 실험 전 173±27 g 이었던 체중이 두째달까지

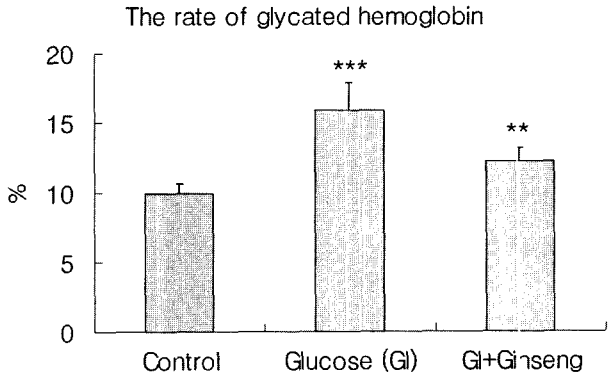

Fig. 1. The effect of ginseng on the rate of glycated hemoglobin *in vitro*. The rate of glycated hemoglobin was significantly enhanced by the addition of glucose (1.5 g/dl) (Control : Glucose=9.9±0.68% : 15.9±1.95%, n=7, ***=$p<0.001$), but significantly decreased by the addition of red ginseng extract (0.5 g/dl) (Glucose : Glucose+Ginseng = 15.9±1.95% : 12.2±1.01%, n=7, **=$p<0.01$).

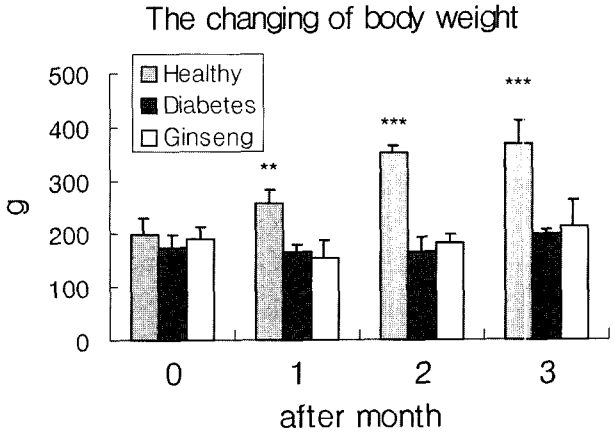

Fig. 2. The changing of body weight in rats. The growth rate was significantly retarded in diabetic rats (**=$p<0.01$, ***=$p<0.001$), induced by the injection of streptozotocin, but increased by the treatment with red ginseng extract non-significantly after two and three months.

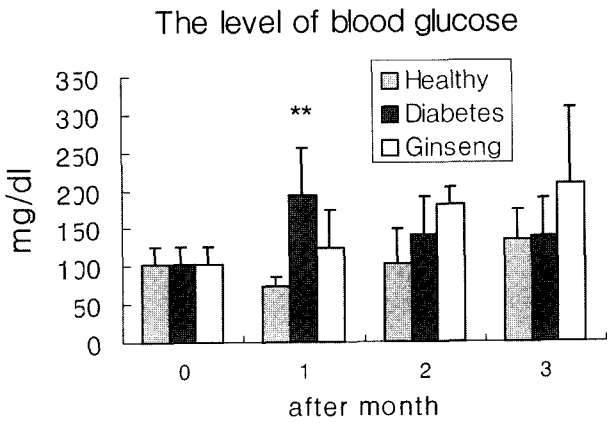

Fig. 3. The level of fasting blood glucose in rats. The levels of blood glucose in diabetic rats were significantly enhanced in comparison with healthy rats (healthy group) after first month (**=p<0.01). But the levels of diabetes and ginseng group were not significantly different from healthy rats after two and three months.

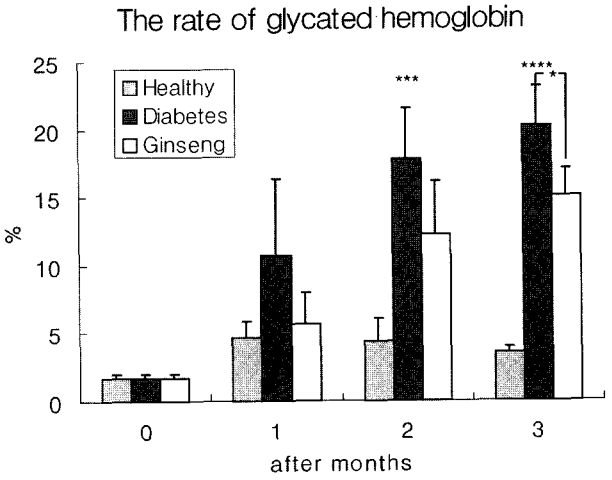

Fig. 4. The rate of glycated hemoglobin in rats. The significantly increased rates of glycated hemoglobin in diabetic rats in comparison with healthy rats (***=p<0.001) were decreased significantly by the treatment with red ginseng extract after three months (*=p<0.05).

오히려 감소되었다가 3개월 후에는 199±18 g으로 약간 증가하였다. 한편 실험 전 189±24 g이었던 인삼처치군(Ginseng)의 체중은 첫달 후에는 154±32 g으로 감소되었다가 2개월 후에는 181±17 g으로 실험 전의 상태로 회복되었으며 3개월 후에는 213±49 g으로 당뇨대조군보다 증가하였으나 유의적인 차이는 없었다(Fig. 2).

실험 전 102±23 mg/dl의 혈당치는 1, 2, 3개월 후 정상대조군에서 각기 74±12.6 mg/dl, 103.9±46.5 mg/dl, 134±40 mg/dl를 나타내었다. 그러나 당뇨대조군에서는 1개월 후 192±65 mg/dl로 정상대조군에 비하여 유의하게($p<0.01$) 증가되었다가 2, 3개월 후에는 140±52 mg/dl, 139±50 mg/dl으로 감소되었다. 한편 인삼처치군에서는 시간이 경과함에 따라 각기 123±51 mg/dl, 179±25 mg/dl, 206±101 mg/dl으로 증가되었지만 2, 3개월 후의 혈당치는 세 군간의 통계적인 차이는 없었다(Fig. 3).

정상대조군의 당화헤모글로빈의 비율은 3개월 동안 3.5-4.6%를 유지한 반면 당뇨대조군에서는 1, 2, 3개월 후 각기 10.7±5.6%, 17.8±3.7%, 20.1±2.9%로 정상대조군에 비하여 2, 3개월 후부터는 매우 유의하게 증가되었고 또한 시간이 경과할수록 그 차이는 커졌다. 한편 인삼처치군에서의 당화헤모글로빈의 비율은 3개월 동안 각기 5.7±2.3%, 12.2±3.9%, 15.1±2.1%로 당뇨대조군과 같이 시간이 경과될수록 점진적으로 증가되었으나 전반적으로 당뇨대조군보다 낮았으며 3개월 후에는 유의한($p<0.05$) 차이를 나타내었다(Fig. 4).

실험 전 각 군의 일일 음수량이 140-160 ml/kg(체중) 이었으나 streptozotocin을 투여한 당뇨대조군과 인삼처치군에서는 일주일 후 3000 ml/kg 이상으로 증가되었다가 2개월 후에는 1500 ml/kg으로 감소되었다. 3개월 후에는 당뇨대조군의 612 ml/kg에 비하여 인삼처치군에서는 431 ml/kg으로 인삼처치군에서 더욱 감소하였다.

Streptozotocin의 투여 1개월 동안의 당뇨대조군과 인삼처치군에서의 혈당의 증가와 체중의 감소 및 음수량의 현격한 증가로 보아 streptozotocin의 투여로 당뇨병이 유발된 것이 확실하였다. 그러나 3개월 후부터는 음수량이 감소하고 체중이 증가하며 혈당이 정상대조군과 비슷해지는 것으로 보아 streptozotocin에 의한 손상으로부터 서서히 회복되어 진 것으로 생각되며 이는 특히 인삼처치군에서 더욱 확실하였다. 혈당치는 매월 1회 측정하였으므로 실험동물의 평균 혈당치를 대변하기에는 다소 무리가 있겠으나 3개월 후의 인삼처치군의 혈당은 다른 두 군과 비교하여 유의한 차이가 없음에도 불구하고 당화헤모글로빈의 비율은 정상대조군에 비하여 유의하게 높았으며 당뇨대조군에 비하여서는 유의하게 감소되었다. 또한 시험관 실험에서 포도당의 농도가 같음에도 불구하고 홍삼액기스의 첨가로 당화헤모글로빈의 합성이 유의하게 억제되었다. 이런 결과들로 보아 인삼은 당화단백질의 생성을 포도당의 농도에 의존하지 않는 다른 방법으로도 억제하는 것으로 생각된다.

인삼이 당뇨병에 미치는 영향에 대하여서는 많은 연구자에 의하여 보고되고 있는바 Konno[17] 및 Oshima[18] 등은 인삼 중에 혈당을 내리는 성분을 분리하게 되었고 정 등[19]은 이런 혈당의 강하는 인삼의 투여로 장으로부터 포도당의 흡수, 간에서의 glucose-6-phosphatase의 활성이 억제되기 때문이라고 보고하였다. Soltaniemi 등[20]은 36명의 인슐린 비의존성 당뇨

환자(NIDDM)에 200 mg의 인삼을 투여한 결과 당화헤모글로빈과 공복시의 혈당이 감소되었다고 보고하였으며 Vuksan등[21]은 건강한사람에게 포도당 내성검사(glucose tolerance test)를 실시한 결과 1-3 g의 인삼을 미리 투여한 후 포도당을 섭취하였을 때만 혈당치가 낮았다고 보고하였다. 또한 Vogler[22] 등은 16편의 인삼에 관한 임상시험을 분석한 결과 인삼이 육체적 정신적 능률의 향상 및 인지력, 면역력 및 당뇨병을 개선한다는 확실한 근거가 없다고 발표하였다.

지금까지의 본 연구자의 경험과[23,24] 다른 연구자[25-27]의 에탄올과 포도당의 흡수에 미치는 인삼의 영향에 대한 결과로 보아 인삼은 에탄올과 포도당의 대사에 영향을 주기보다는 장관에서의 흡수를 억제할 가능성이 있어 반듯이 인삼을 먼저 투여하고 시간적 간격을 둔 후 에탄올이나 포도당을 섭취하여야 혈중농도의 차이가 있을 것으로 생각되어진다. 따라서 지금까지의 많은 연구자들은 이런 점을 고려하지 않고 혈당을 측정하였으므로 인삼의 투여시간에 따라 다른 결과를 나타내었을 것으로 생각된다. 따라서 인삼이 혈당에 미치는 작용을 관찰하기 위하여서는 인삼의 투여시기를 고려하여야 할 것으로 생각된다.

요 약

당화헤모글로빈의 형성을 포함한 당뇨병에 대한 인삼의 보호작용에 대하여 조사하고자 인산완충용액으로 포도당(1.5 g/dl), 헤모글로빈(10 g/dl) 및 홍삼액기스(0.5 g/dl)의 혼합용액(1 : 1 : 1, v/v/v)을 생산하여 시험관에 옮긴 후 37°C에서 5일간 배양하였다. 또한 웅성 백서를 각 군당 20두씩 할당하여 건강한 군과 streptozotocin으로 유발된 당뇨군으로 나누고 이를 다시 인삼투여군과 그 대조군으로 나누어 홍삼액기스를 음용수에 용해하여 100 mg/kg/day의 용량을 3개월 동안 투여하였다. 혈당의 농도와 당화헤모글로빈의 비율은 시판되는 키트를 사용하여 측정하였다.

홍삼액기스를 첨가한 시험관의 당화헤모글로빈이 첨가하지 않는 대조군에 비하여 유의하게 감소되었으며(12.17±1.01% : 15.9±1.95%, $p<0.01$) 홍삼액기스를 투여한 당뇨쥐의 혈당은 그 대조군에 비하여 유의한 차이가 없음에도 불구하고 3개월 후의 당화헤모를로빈의 비율이 유의하게 감소되었다(15.1±2.06% : 20.1±2.9%, $p<0.05$). 또한 3개월 후 홍삼액기스를 투여한 당뇨쥐는 그 대조군에 비하여 체중이 증가 되었으며 음수량이 감소 되었다.

이런 결과들로 보아 인삼은 당화단백질의 형성을 저혈당 작용이 아닌 다른 방법으로도 억제할 수 있을 것으로 생각한다.

감사의 글

이 논문의 일부는 2002년도 건국대학교 학술연구지원에 의한 결과로 이에 사의를 표합니다.

인용문헌

1. Furth A. J. : *Analytical Biochem* **175**, 347-360 (1988).
2. Brownlee M., Vlassara H. and Cerami A. : *Ann Intern Med* **101**, 527-537 (1984).
3. Monnier, V. M., Cerami, A. : *Science* **211**, 491-493 (1981).
4. Wörner, W., Bae, J. W., Pfleiderer, S. and Rietbrock. N. : *N. schniedberg Arch of Pharm Suppl* **340**, 424 (1990).
5. Fluckiger, R. and Winterhalter, K. G. : *FFBS Lett* **71**, 356-360 (1976).
6. Kohn, R. R., Cerami, A. and Monnier, V. A. : *Diabetes* **33**, 57-59 (1984).
7. Valssara, H., Brownlee. M. and Cerami, A. : *Diabetes* **32**, 670-674 (1983).
8. Crompton, M., Rixon, K. C. and Harding, J. J. : *Exp Eye Res* **40**, 297-311 (1985).
9. Lewis, B. S. and Harding, J. J. : *Exp Eye Res* **50(5)**, 463-467 (1990).
10. Sensi, M., Pricci, F, De Rossi, M, G. and Morano, S. : *Clin Chem* **35(3)**, 384-387 (1989).
11. Harding, J. J., Egerton, M. and Harding, S. S. : *Acta Ophthalmol* **67**, 518-524 (1988).
12. Ortwerth, B. J. and Olesen, P. R. : *Exp Eye Res* **47(5)**, 737-750 (1988).
13. Ceriello, A., Giugliano, D., Quatraro, A, Dello Rsso, P. and Torella, R. : *Diabete-Metab* **14(10)**, 40-42 (1988).
14. Hunt, J. V., Dean, R. T. and Wolff, S. P. : *Biochem J* **256**, 205-212 (1988).
15. Kim, H. S. and Lee, B. M. : *J Toxicol Environ Health* **8**, 583-98 (2001).
16. 이화재, 김동윤, 장재철 : 고려인삼학회지 **23**(3), 182-189 (1999).
17. Konno, C., Murakami, M., Oshima, Y. and Hikino, H. : *J. Ethnopharmacol* **14**(1), 69-74 (1985).
18. Oshima, Y., Konno, C. and Hikino, H. : *J. Ethnopharmacol* **14**(2-3), 255-9 (1985).
19. Chung, S. H., Choi, C. G. and Park, S. H. : *Arch Pharm Res* **24**(2), 214-8 (2001).
20. Soltaniemi, E. A., Haapakoski, E. and Rautio, A. : *Diabetes Care* **18**(10), 1373-5 (1995).
21. Vuksan, V., Sievenpiper, J. L., Wong, J., Xu, Z. : *Am J Clin Nutr* **73**, 753-8 (2001).
22. Vogler, B. K., Pittler, M. H. and Ernst, E. : *Eur J Clin Pharmacol* **55**(8), 567-75 (1999).

23. 배진우 : 에탄올의 약동학에 미치는 홍삼액시스의 효과. 고려인삼학회지 **23**(3), 172-175 (1999).
24. 배진우 : 홍삼복방 시제품의 임상학적 숙취해소 효능 규명. 2000년 인삼 연구결과 년차 보고서 88-97.
25. Koo. M. W. L. : Effects of ginseng on ethanol induced sedatior in mice. *Life Science* **64**(2), 153-160 (1999).
26. Lee Y. J., Pantuck C. B., Pantuck E. J. : Effect of ginseng on plasma levels of ethanol in the rat. *Planta Med.* **59**, 17-19 (1993).
27. Onomura M., Tsukada H., Fukuda K., Hosokawa M., Nakamura H., Kodama M., Ohya M., Seino Y. : Effects of ginseng radix on sugar absorption in the small intestine. *Am J Chin Med* **27**(3-4), 347-54 (1999).