

솔잎증류액의 투여가 Streptozotocin으로 유도한 당뇨쥐에서 혈당, 구강내당능검사, 혈액 성분에 미치는 영향

김신희¹ · 황석연² · 박오성³ · 김무강³ · 정영진^{1*}

¹충남대학교 식품영양학과

²충북대학교병원 임상병리과

³충남대학교 수의학과

Effect of *Pinus densiflora* Extract on Blood Glucose Level, OGTT and Biochemical Parameters in Streptozotocin Induced Diabetic Rats

Shin-Hee Kim¹, Seock-Yeon Hwang², Oh-Sung Park³, Moo-Kang Kim³ and Young-Jin Chung^{1*}

¹Dept. of Food and Nutrition, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

²Dept. of Clinical Laboratory, Chungbuk National University Hospital, Cheongju 361-763, Korea

³Dept. of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

Abstract

To investigate the effect of *Pinus densiflora* on biochemical parameters in type I diabetic rats, we evaluated the changes of body weight, fasting blood glucose level, oral glucose tolerance test (OGTT) and biochemical parameters after the intraperitoneal injection of distilled solution of *Pinus densiflora* in streptozotocin (STZ)-induced rats. Thirty-seven male Sprague Dawley rats (180±10 g) were divided into four groups; diabetic mellitus (DM) group received STZ (50 mg/kg BW, i.v.); low level of pine extract (LP) group received *Pinus densiflora* (5 mg/kg BW, i.p.), high level of pine extract (HP) group received *Pinus densiflora* (10 mg/kg BW, i.p.) after the single injection of STZ (50 mg/kg BW, i.v.), respectively. Normal control (NC) group received saline. The change of fasting blood glucose level and OGTT were measured using glucocard II, and the change of biochemical parameter were measured by Automatic Chemistry Analyzer (Hitach-747, Japan). Mean body weight change of DM group was retarded greatly by STZ-exposure. While, body weights of LP and HP groups were progressively increased with some fluctuation, although the increase rates were slower than that of NC group. Fasting blood glucose levels of LP and HP groups were reduced by *Pinus densiflora* injection, although the fasting blood glucose levels were higher than that of NC group. The results of OGTT was significantly improved in both of LP and HP group compared to DM group. Increases of blood glucose, alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) and blood urea nitrogen (BUN) levels by STZ-exposure were attenuated by the *Pinus densiflora* treatment (p<0.05). From the results, it was suggested that *Pinus densiflora* has a tendency to decrease STZ-induced toxicity in terms of monitoring fasting blood glucose, OGTT and some biochemical parameters of rat.

Key words: streptozotocin, *Pinus densiflora*, fasting blood glucose, OGTT, diabetes

서 론

최근 급속한 경제성장으로 인한 생활환경의 변화와 식생활이 서구화됨에 따라 각종 만성 퇴행성질환이 증가하고 있으며 그 중 당뇨병의 발생빈도는 급격히 증가추세에 있다. 당뇨병은 치료하기 쉽지 않은 질병으로 인슐린을 포함하여 glucagon, glucocorticoid 등 호르몬의 불균형으로 당질을 비롯한 단백질, 지질 및 전해질 대사 등 대사조절기능에 이상이 발생하여 고혈당, 당뇨 등의 특징적인 증세를 나타내고 이러한 당뇨병이 지속되면 혈관 및 혈액순환계의 장애 등

만성적인 합병증이 유발된다.(1-3)

현재, 당뇨병을 치료하기 위해서는 인슐린 투여와 식이 및 운동요법이 행해지고 있는데, 주된 치료법인 인슐린 투여는 여러 가지 부작용을 유발하기 때문에 최근에는 당뇨병 치료에 있어 약물요법에 민간요법에서(4) 사용되어 왔던 여러 천연식물로부터 약리활성을 탐구하는 연구들이 국내외에서 활발히 이루어지고 있다(5-7). Hikino 등(8)은 쌀겨(Oryza saciva bran)를 물로 추출한 후 마우스에 투여하여 혈당강화 효과를 확인하였으며, 두릅(9), 구기자(10), 참마(11), 메밀(12) 및 칩(13) 등의 급여가 streptozotocin(STZ) 유발 당뇨

*Corresponding author. E-mail: yjchung@cnu.ac.kr
Phone: 82-42-821-6833, Fax: 82-42-821-8887

흰쥐의 혈중 포도당과 콜레스테롤 함량을 감소시키기도 보고 되고 있다.

우리나라의 대표적인 수종인 소나무는 흔히 적송이라 부르며, 학명은 "*Pinus densiflora* Seib. et Zucc"으로서 한국, 일본, 만주 등 각처의 야산에서 자생하는 식물로(14) 구황식물 및 약용으로 이용되어 왔다. 예로부터 솔잎은 동맥경화, 고혈압, 당뇨병과 같은 노화관련 질환을 예방하는 효능이 있는 것으로 알려져 왔다(15). 솔잎의 약리효능에 관한 연구로는 건조한 솔잎 분말의 에틸아세테이트 및 부탄올 분획이 강한 항노화 작용(16,17)을 하는 것으로 보고되었고, 건조한 솔잎 분말의 에탄올 추출물을 기존 항암제에 첨가하여 먹었을 때 항암작용의 상승효과(18) 및 돌연변이 억제효과(19)를 지니고 있음을 보고한 논문도 있다. 또한, 솔잎 에탄올 추출물의 세균 및 효모에 대한 항균활성을 조사한 결과 높은 항균효과(20)를 보였고, Kim 등(21)은 흰쥐의 식이에 솔잎분말을 첨가하여 사육한 결과 체중이 감소하고 혈당치도 감소하였다고 보고하였다. 또한, 고지방식을 급여한 흰쥐의 혈청, 간의 지질 조성 및 효소와 간조직에 미치는 영향에 관한 연구 보고(22,23)도 있다. 이러한 연구결과로 미루어 솔잎은 다양한 약리활성을 가진 천연식물로서 당뇨의 치료 및 예방 효과가 있을 가능성을 고려해 볼 수 있다. 따라서 본 연구에서는 정상 흰쥐에 streptozotocin을 주사하여 당뇨를 유발시킨 후 솔잎 증류액을 일정기간 복용하여 후 혈당변화, 구강내당능 검사(OGTT), 혈액학적지수 및 조직병리학적 관찰을 통해 항당뇨 효과를 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료

본 실험에 사용된 솔잎의 시료는 우선 적송(*Pinus densiflora* Seib. et Zucc)의 잎을 채취, 깨끗한 물로 씻은 후 솔잎 표면의 수분을 완전히 제거하고 고압으로 가압·압착하여 솔잎 수액을 얻었다(수득률 35.5%). 이 솔잎 수액을 증류수에 넣고 온도(90°C)를 일정하게 유지시키며 증류하되 수증기 토출 배관을 통해 나오는 증류액을 냉각장치에 연결하여 솔잎 수액 증류액 원액(수득률 26.2%)을 얻고 이를 5배 농축하여 시료로 사용하였다. 원액의 제조는 (주)선호 바이오텍에서 행하였다.

실험동물 사육 및 당뇨유발

실험동물은 체중 180 ± 10 g의 Sprague-Dawley 중 수컷 흰쥐를 대한실험동물센터에서 구입하여 실험에 사용하였고, 환경에 적응시키기 위해 고형사료(삼양사료 주식회사)로 5일간 예비 사육하였다. 실험군은 1개의 정상대조군(NC)과 3개의 당뇨유발군으로 나누었고, 당뇨유발군은 당뇨대조군(DM), 솔잎저용량 투여군(LP) 및 솔잎고용량 투여군(HP)으로 나눈 후 2주간 사육하였다. 실험식은 일반 식이를 4군 모두에게 공급하였고, LP군은 5 mg/kg의 솔잎증류액을, HP

군은 10 mg/kg의 솔잎증류액을, 정상대조군에는 생리식염수를 매일 복강 투여하였다. 실험기간 중 식이와 물은 자유롭게 섭취시키고, 명암주기는 12시간 간격으로 유지하였다.

당뇨를 유발시키기 위하여 실험동물을 12시간 이상을 절식시킨 후 streptozotocin(STZ) 50 mg/kg을 생리식염수에 녹여서 꼬리정맥에 주사하였고, 정상군은 동량의 생리식염수를 주사하였다. 당뇨유발의 확인은 24시간 후 미정맥에서 채혈하여 혈당 농도를 측정하고 180 mg/dL 이상인 동물만 실험에 사용하였다.

체중의 측정

실험기간 15일, 동안 3일 간격으로 동물의 체중을 측정하여 체중의 변화상태를 비교하였다.

공복혈당의 측정

12시간 이상 절식시킨 후 미정맥에서 얻은 전혈을 혈당측정기(Glucocard II, Japan)를 이용하여 측정하였다.

경구 당부하 검사(OGTT: oral glucose tolerance test)

경구 당부하 검사는 실험종료 3일전에 12시간 절식시킨 다음 미정맥에서 채혈하여 공복시 혈당 수준을 측정하여 초기 혈당으로 한 후 75% glucose 용액(0.15 g glucose/100 g BW)을 intubation tube를 사용하여 경구투여하고 30, 60, 120, 180분에 미정맥으로부터 채혈하여 정맥혈의 혈당농도 변화를 혈당측정기(Glucocard II, Japan)로 측정하였다.

혈액 성분 분석

15일간 실험사육이 끝난 실험동물은 12시간 동안 절식시킨 후 에테르로 가볍게 마취시켜 복대동맥에서 채혈하여 3000 rpm(4°C)에서 15분간 원심분리하여 혈청 분리 후 분석 전까지 -70°C 급속냉동시켜 보관하였다. 임상학적 검사를 위하여 임상화학적 자동분석기(Hitachi-747, Hitachi medical, Japan)를 사용하여 간기능 지수를 나타내는, total protein, albumin, aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase(ALP), 신장기능 지수를 나타내는 creatinine, blood urea nitrogen(BUN), uric acid(UA), calcium(Ca²⁺), inorganic phosphorus(IP), 혈중 지질 농도를 알아보기 위하여 total cholesterol, triglyceride(TG), high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C)를 측정하였다.

병리조직학적 실험

적출한 간 및 췌장조직을 10% 중성포르말린에 고정하여 탈수한 후 칩투과정을 거쳐 파라핀에 포매하고 5 μm의 박절편을 만들어 hematoxylin-eosin염색하여 광학현미경(Leica, Germany)으로 관찰하였다.

통계처리

실험결과는 SPSS program을 이용하여 분석하였다. 각 결과들은 ANOVA 분석을 통해 실험군 별로 평균±표준편

차로 표시하였으며, 각 실험군 간의 평균치의 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 수준에서 Duncan's multiple range test에 의해 사후 검정하였다.

결과 및 고찰

체중의 변화

솔잎 증류액을 당뇨유발 흰쥐에 15일간 복강 투여한 각 군의 체중 증가량은 Fig. 1에서와 같다. 체중 증가량에 있어서 모든 당뇨유발군은 NC군보다 낮게 나타났다. 실험동물의 체중변화는 초기 체중에 비해 당뇨가 유발되지 않은 NC군은 69.46 ± 3.06 g의 체중증가를 보인 반면, 당뇨대조군은 4.52 ± 29.1 g의 체중감소를 나타내었다. 이는 STZ가 β -cell을 파괴하여 인슐린의 생성 이상으로 당대사의 불균형을 초래한 것으로 보이며, alloxane으로 유도된 당뇨와는 달리 체중이 쉽게 회복되지 않는다는 결과(24)와 일치한다. 당뇨시에는 세포의 포도당 이용이 저하되어 기아상태의 대사 특징을 나타내므로 본 실험결과에서도 모든 실험군이 NC군에 비해 체중감소를 보였다.

그러나, 솔잎투여 6일째에 DM군의 체중은 213.60 ± 19.65 g으로 LP군 228.20 ± 6.62 g, HP군 218.76 ± 16.06 g으로 나타나 DM군이 솔잎투여군에 비해 낮았고 이들 솔잎투여군은 NC군의 체중 243.42 ± 5.97 g에 비해서는 낮았다. 그러나 9일 이후부터는 DM군, LP군, HP군 간에 체중의 차이가 없었으며 세군 모두 NC군에 비해 낮았다.

혈당의 변화

당뇨가 유발된 흰쥐에 솔잎증류액을 15일간 복강 투여했을 때의 공복혈당의 변화를 Fig. 2에 나타내었다. 솔잎투여

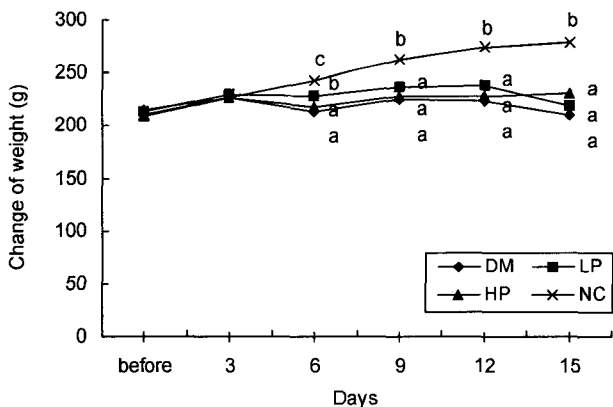


Fig. 1. Effect of *Pinus densiflora* on body weight in STZ-exposed rats.

DM group received single injection of STZ (50 mg/kg BW, i.v.). LP and HP group daily received *Pinus densiflora* 5 mg/kg BW, i.p. and 10 mg/kg BW, i.p. after the single injection of STZ (50 mg/kg BW, i.v.), respectively. NC group received saline each time instead of STZ or *Pinus densiflora*.

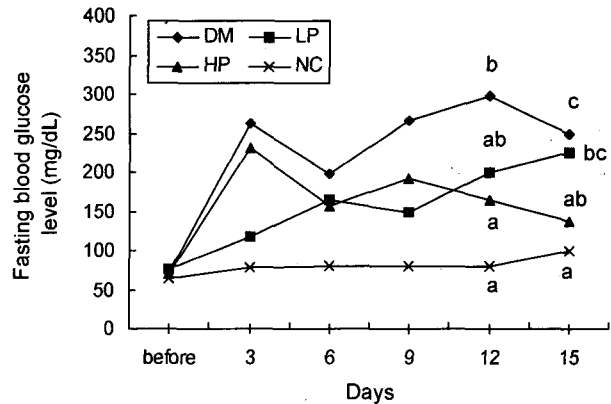


Fig. 2. Effect of *Pinus densiflora* on fasting blood glucose (mg/dL) in STZ-exposed rats.

DM, LP, HP and NC: See the annotation of Fig. 1.

후 초기에는 군에 따른 혈당치의 기록을 보이다가 솔잎투여 후 12일째에 HP군에서 혈당 저하 효과를 나타내었다. 즉, 당뇨유발 후 솔잎투여 3일째의 공복혈당은 NC군의 79.00 ± 10.00 mg/dL에 비해 당뇨유발군 모두에서 혈당이 증가하였으나 유의적이지는 않았다. 당뇨유발군 중 솔잎투여군에서 솔잎투여 12일째에 DM군의 278.78 ± 162.82 mg/dL에 비해 LP군에서는 199.22 ± 115.60 mg/dL, HP군은 165.50 ± 132.88 mg/dL로 HP군에서 유의적인 혈당 감소를 나타내었다. 솔잎투여 15일째의 혈당은 LP군에서 225.67 ± 96.72 mg/dL로 솔잎투여 12일째의 199.22 ± 115.60 mg/dL보다 상승되는 경향을 보였으며 DM군과 유의적인 차이가 없었고, HP군에서 NC군 수준으로 개선되는 경향을 보였다.

실험동물에서 당뇨를 유발시킨 후 혈당이 증가하는 것은 streptozotocin 투여로 체내에 생성된 nitric oxide(NO·)가 superoxide anion(O₂·-)와 반응하여 peroxinitrite(ONOO-)를 생성하였기 때문으로 보고 있는데(25), peroxinitrite는 췌장 Langerhan's 섬의 β -cell을 파괴하여 인슐린 결핍을 초래하고 포도당에 대한 β -cell의 예민도를 저하시키는 역할을 한다. Peroxinitrite에 의한 인슐린의 기능 저하는 세포내 포도당 이용률을 저하시키고, 당신생을 촉진시켜 고혈당을 초래하게 되고 결국 고혈당은 vascular oxidation 대사에 이상을 초래하여 유리기를 생성하게 된다고 하였다(26). 이러한 산화 스트레스의 증가로 고혈당에 의한 free radical 생성이 증가되고 항산화 역할이 감소되어 각종 free radical에 의한 산화 손상에 매우 취약하게 된다. 이러한 결과로 보아 다양한 생리활성을 가진 솔잎의 성분이 STZ에 의한 peroxinitrite의 형성을 억제하고 β -cell의 손상을 완화시켜 혈당 상승을 저해할 수 있는 가능성을 보였다.

경구당부하 검사(OGTT)

솔잎 증류액의 투여가 당뇨쥐의 내당능에 미치는 영향을 알아보기로 포도당을 경구투여한 후 시간별로 채혈하여 경구 당부하검사에 의해 측정된 결과를 Fig. 3에 나타내었다.

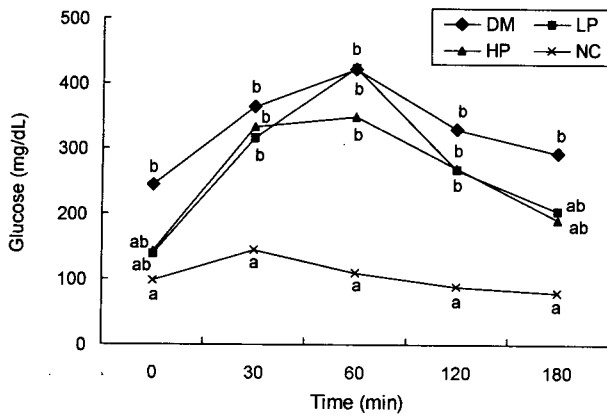


Fig. 3. Effect of *Pinus densiflora* on OGTT in STZ-exposed rats. DM, LP, HP and NC: See the annotation of Fig. 1.

포도당 부하 30분 후에는 NC군의 혈당 농도는 145.43 mg/dL이었으며 이에 비하여 당뇨유발군 세군에서는 유의적으로 높은 혈당 수준을 보였다. 포도당 투여 60분 후에 NC군을 제외한 나머지 당뇨유발군들에서 혈당수준이 최고치를 보였고 HP군의 혈당수준은 347.80 mg/dL로 LP군의 422.56 mg/dL에 비해 낮았으나 유의적인 차이는 없었다. 120분 후에는 모든 실험군의 혈당수준이 감소하기 시작하였고 60분에서와 비슷한 경향을 보였다. 180분 후에는 실험군 모두 공복시 혈당수준으로 내려가는 경향을 나타내었다(Fig. 3). 각 군에 있어서 혈당의 변화곡선을 보면 NC군은 포도당 투여 30분에서 혈당수준이 가장 높게 증가하였다가 120분에서 공복시 수준으로 감소하였고 180분에는 78.57 mg/dL로 공복시 수준보다 낮았다. DM군은 60분에서 혈당치가 가장 높았으며, 180분에는 크게 감소하였으나 공복시 수준보다는 높았다. LP군에서도 60분에 가장 높은 혈당치를 보였으며 유의적인 감소를 보이면서 감소하였으나 공복혈당 수준보다는 높았다. HP군도 60분에서 가장 높은 혈당치를 나타냈고 LP군과 비교시 유의성은 없었으나 120분과 180분에서 점차적으로 감소하였다.

간기능 지수에 미치는 영향

혈청 중 총 단백질과 albumin 농도, AST, ALT, ALP 활

성을 Table 1에 나타내었다. 총 단백질 함량은 유의성은 없었으나, NC군과 술임투여군에서 DM군보다 높게 나타났다. Albumin 농도에서도 총 단백질의 결과와 비슷한 경향을 보였고 실험군들간에 유의적인 차이를 보이지 않았다. 총 단백질의 경우 Choi(27)의 연구결과와도 일치하였고, Ju 등(28)은 혈장 단백질의 농도는 인슐린에 의하여 쉽게 영향을 받지 않는다고 하였으며 정상흰쥐와 당뇨 흰쥐의 혈장 단백질의 수준이 비슷하다고 보고하였다.

혈청 AST 활성도는 NC군에 비해 당뇨유발군에서 세 군 모두 증가하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 ALT의 경우는 NC군과 비교시 세 군의 당뇨유발군 모두에서 활성이 유의적으로 증가했으며 DM군과 비교시 술임투여군의 HP군 12%, LP군 11%의 활성을 감소시키는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. AST 및 ALT는 간세포 손상시 세포외로 유출되어 혈중에 농도가 증가하므로 간 손상의 지표로 이용되는데(29) NC군을 제외한 당뇨유발군에서는 STZ투여로 ALT 활성도의 증가가 나타났으며, 유의성은 없었으나 술임투여에 의해 ALT 활성도가 저하하는 경향을 보였다. AST 활성도는 군간에 유의적인 차이를 보이지 않아 당뇨에 의한 간 손상 여부는 더 검토가 필요한 것으로 보여진다. ALP의 경우 NC군은 136.17±26.23 IU/L로 DM군은 NC군의 3배 정도인 416.56±224.13 IU/L로 증가하였다. 술임투여군에서는 DM군에 비하여 ALP가 감소하였고 HP군에서보다 LP군에서 유의적으로 감소하였다. 본 실험의 결과로 보아 STZ 투여로 상승한 AST, ALT의 활성은 술임투여군에서 유의적이지는 않았지만 HP군의 AST를 제외하고 감소하는 경향을 보였으며 ALP는 STZ투여에 의해 상승된 활성이 술임투여로 감소된 것은 술임투여로 이들 transaminase활성이 억제되었거나, 세포투과성 변화를 안정화시킨 것으로 사료된다.

신장기능에 미치는 영향

실험군간에 creatine의 혈중 농도의 차이는 관찰되지 않았다. NC군에 비하여 당뇨유발군에서 혈중 creatinine 농도가 높게 나타났으나 유의적인 차이가 없었다. BUN은 NC군 13.14±1.95 mg/dL 대비 DM군 35.78±9.50 mg/dL로 약 2.7

Table 1. Effect of *Pinus densiflora* on biochemical parameters related to liver function in STZ-exposed rats

Group ¹⁾	Number of rat	Total protein	Albumin	AST	ALT	ALP
		(g/dL)		(IU/L)		
DM	9	5.52±0.66 ^{2)NS3)}	2.89±0.26	78.99±19.03	73.04±19.58 ^{b4)}	416.56±224.13 ^b
LP	9	6.13±0.38	3.21±0.22	76.17±7.69	63.82±9.00 ^b	220.33±55.38 ^a
HP	10	5.83±0.83	3.08±0.41	80.32±12.85	62.35±14.58 ^b	301.38±209.01 ^{ab}
NC	7	5.71±0.53	3.07±0.29	70.04±10.93	46.73±9.31 ^a	136.17±26.23 ^a

¹⁾See the annotation of Fig. 1.

²⁾Mean±SD. ³⁾Not significant.

⁴⁾Different small superscripts in the same column indicate significant differences (p<0.05) between groups by Duncan's multiple range test.

Abbreviations: AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase.

배, LP군은 30.89±8.05 mg/dL로 2.35배, HP군은 27.40±7.49 mg/dL로 2.08배 증가하여 용량효과적으로 유의하게 억제됨을 보였다(p<0.05). 당뇨병성신증에 선행하여 신장의 기능상태를 반영하는 지표로서 creatinine, BUN 등을 측정하는데 creatinine은 근육내의 creatinine phosphate 대사 결과 생성된 물질로 정상인 경우 비교적 일정한 속도로 근육으로부터 유리되므로 혈액내 creatinine의 농도는 일정하게 유지되며 사구체에서 자유롭게 여과되며 재흡수되거나 대사되지 않는다(30). 반면 BUN은 신장 이외에 다른 인자의 영향을 받기 쉬우므로 신장기능의 지표로 creatinine의 경우가 훨씬 특이성이 높다 하겠다. 당뇨로 인한 만성신부전의 경우 creatinine은 사구체 여과율이 감소하여 혈중 creatinine의 농도가 높아진다고 사료되나 본 실험에서 creatinine 농도는 당뇨유발군에서 증가하는 경향이 보이긴 했으나 유의적인 차이가 없음을 신장기능의 저하를 추측할 수 있으나 심각한 합병증상은 나타나지 않은 것으로 볼 수 있다. DM군에서 BUN의 증가는 단백질 및 아미노산의 분해증가, 탈수상태, 신장기능 부전에 따른 신장의 요소배설 감소 등에 기인할 수 있는데, creatinine의 경우로 미루어 보아 신장기능 부전 때문이라기보다는 인슐린 부족으로 인해 당이 에너지로 쓰이지 못하기 때문에 체내에 저장된 단백질이나 아미노산의 분해 증가에 따른 간의 요소합성 및 배설증가와 당뇨로 인한 탈수상태에 의해 BUN의 농도가 높아진 것으로 사료된다.

Uric acid는 NC군에 비해 DM군에서 상승하는 경향을 보였고 솔잎투여군은 DM군과 비교시 낮아지는 경향을 보였으나 모두 유의성은 없었다. Uric acid는 purine 대사의 최종 산물로 사람의 경우 대부분 조직속에 있는 purine에서 유래하는 것으로 purine 대사의 유전적 결함, 요소의 과잉 생산이

나 신장에서의 배출 저하로 인한 고요산혈증을 들 수 있는데, 예를 들면 백혈병 또는 항암제 투여에 의한 세포 파괴나 어떤 약제로 인해 요산이 소변으로 분비되는 것이 저해될 때 혈중 요산이 증가하게 된다(31). Ca²⁺ 농도는 NC군과 비교시 DM군, 솔잎투여군에서 상승되는 경향을 보였으나 유의적인 차이는 관찰되지 않았다. 당뇨의 경우 소변으로의 미네랄의 방출이 높아져 Ca²⁺의 농도가 저하되는 것으로 생각되나 Ca²⁺의 농도가 증가되었음은 앞으로 더 연구되어야 할 것으로 사료된다.

혈청 지질 농도에 미치는 영향

혈청 지질 분석 결과는 Table 3에 나타내었다. 혈청 총콜레스테롤 농도는 DM군과 솔잎투여군에서 NC군보다 약간 높은 수준을 보였으나 유의성은 없었다. 당뇨 흰쥐에 메틸을 급여한 Lee 등(12)의 연구 및 Choi와 Han(32)의 연구에서도 당뇨 흰쥐의 혈장 콜레스테롤 함량이 정상동물과 비슷한 수준을 나타내었다고 하였으며, 모든 당뇨유발군에서 총콜레스테롤 수치가 증가하는 것은 당뇨가 유발된 흰쥐의 대사에 있어서 탄수화물이 에너지원으로 이용되지 못하고 유리지방산이 에너지로 이용되면서 콜레스테롤을 합성하기 때문이라고 추정하였다(33). 당뇨가 잘 조절되지 않는 상태에서는 간의 HMG-CoA reductase의 활성이 감소하고, 장의 HMG-CoA reductase는 활성이 증가하는데 이로 인해 장내의 콜레스테롤 이동이 증가되어 당뇨에 수반되는 합병증으로 혈장내 높은 수준의 콜레스테롤과 중성지방의 농도로 특징되는 고지혈증이 나타난다고 보고된 바 있다(34).

중성지방은 NC군에 비해 DM군에서 높게 나타났으며 솔잎투여군에서도 이와 비슷한 수준을 보였다. 당뇨병의 주된

Table 2. Effect of *pinus densiflora* on biochemical parameters related to renal function in STZ-exposed rats (mg/dL)

Group ¹⁾	Number of rat	Creatinine	BUN	UA	Ca ²⁺	IP
DM	9	0.51±0.04 ^{2)NS3)}	35.78±9.50 ^{c4)}	1.19±1.38	12.17±1.62	8.92±2.04
LP	9	0.54±0.04	30.89±8.05 ^{bc}	0.74±0.21	12.09±0.67	8.99±0.96
HP	10	0.49±0.05	27.40±7.49 ^b	0.93±0.43	12.51±1.03	8.94±1.05
NC	7	0.47±0.04	13.14±1.95 ^a	0.74±0.52	11.10±1.20	8.36±0.82

¹⁾See the annotation of Fig. 1.

²⁾Mean±SD. ³⁾Not significant.

⁴⁾Different small superscripts in the same column indicate significant differences (p<0.05) between groups by Duncan's multiple range test.

Abbreviations: BUN, blood urea nitrogen; UA, uric acid; Ca²⁺, calcium; IP, inorganic phosphorus.

Table 3. Effect of *Pinus densiflora* on biochemical parameters related to serum lipid concentrations in STZ-exposed rats (mg/dL)

Group ¹⁾	Number or rat	Total cholesterol	Triglyceride	HDL-C	LDL-C
DM	9	99.89±16.56 ^{2)NS3)}	65.11±24.06	57.08±8.35	17.16±5.54
LP	9	99.22±11.00	63.33±11.58	57.90±6.40	17.80±2.25
HP	10	96.80±12.78	68.20±50.52	57.40±6.43	16.97±2.82
NC	7	89.00±11.17	48.29±12.63	51.46±6.42	18.43±2.36

¹⁾See the annotation of Fig. 1.

²⁾Mean±SD. ³⁾Not significant.

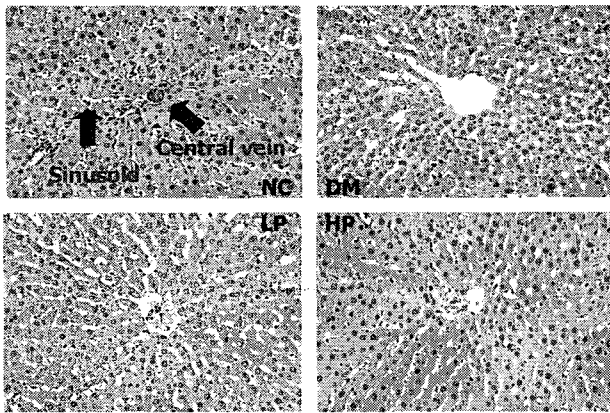


Fig. 4. Light micrograph of the liver in rats.

합병증으로 죽상경화증과 고지혈증이 관련되는데 고지혈증의 경우 정상보다 혈장내 지방산이 중성지방으로 전환되는 속도가 증가하여 혈장내 중성지방 농도가 높아진다는 사실은 잘 알려져 있다(35). 본 실험에서도 당뇨시 혈장 중성지방 농도가 증가됨은 일치하였으나 솔잎투여에 의해 혈청 중성지방이 감소되지는 않았다. 혈청 중의 HDL-cholesterol과 LDL-cholesterol은 모든 실험군간의 유의적인 차이가 없었다. 이들 솔잎의 투여는 혈청 지질 농도에 크게 영향을 미치지 않은 것으로 추정된다.

병리조직학적 소견

적출한 간 및 췌장조직의 관찰 결과를 Fig. 4, 5에 나타내었다. 간조직의 경우 NC군 및 DM군을 포함한 솔잎투여군에서 유의할 만한 변화가 관찰되지 않았다. NC군에서는 간소엽, sinusoid 구조의 변성이나 중심정맥성주위성 변화, 담관 및 문맥주위의 특이적인 변화는 관찰되지 않았다. 예를 들어 NC군에서는 간세포들이 간소엽의 가장 자리를 향해 방사형으로 코드 모양의 배열을 보이는 반면, DM과 솔잎투여군의 일부에서도 염증세포의 침윤이 부분적으로 관찰되었으나 이는 STZ에 의한 영향이라기보다는 외부 환경에 의한 영향 때문으로 생각된다. 한편 췌장조직의 췌도세포에 대한 소견에서는 NC군의 경우 유의한 소견은 발견되지 않은 반면 DM군의 경우 췌장실질의 괴사 및 출혈성 병변이 관찰되며, 지방세포의 괴사 또한 관찰되는 것으로 보아 STZ에 의한 당뇨의 유도는 적절한 것으로 평가된다고 하겠다. 또한, 솔잎투여군인 LP군과 HP군에서 DM군에서 관찰되었던 유의한 소견들이 부분적으로 관찰되나 당뇨대조군과 비교시에는 억제되는 현상을 관찰할 수 있었다.

요 약

한국에서 자생하는 흑송의 솔잎을 재료로 하여 항당뇨효능에 대한 생리활성을 규명하고자 STZ로 당뇨를 유발시킨 흰쥐에 솔잎증류액을 15일간 복강투여 후 체중, 혈당, OGTT,

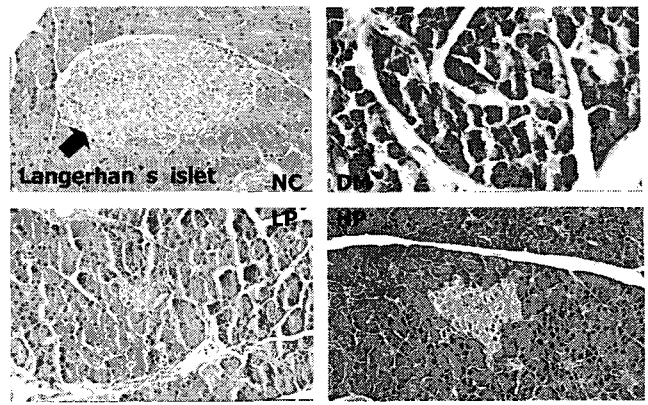


Fig. 5. Light micrograph of the Langerhan's islet in rats.

혈액성분에 미치는 영향 및 간과 췌장의 조직병리학적 변화를 관찰하였다. 솔잎 투여군의 체중은 솔잎투여 6일째에 잠시 체중의 상승이 나타났을 뿐 그 이후에는 DM군에서와 같이 체중의 증가를 보이지 않았다. 공복혈당은 DM군에 비해 솔잎투여군에서 용량효과적으로 낮아지는 경향을 보였으며 15일째에 HP군에서 NC군의 수준으로 근접하였다. 구강내당능 검사결과 혈당곡선은 DM군에 비해 통계적 유의성은 없었으나 솔잎투여군에서 투여용량에 따라 감소경향을 보였다. 간기능관련지수로서 혈장내 total protein, albumin, AST는 솔잎투여에 따른 변화가 없었고, ALP와 ALT는 솔잎투여군 모두에서 DM군에 비해 감소하는 경향을 나타내었다. 신장기능 관련지수에서는 creatinine, uric acid, calcium, IP는 개선 경향이 관찰되지 않았으나, BUN에서는 DM과 비교시 솔잎투여군 모두에서 용량효과적으로 개선되는 경향을 보였다. 지질대사관련지수로서 total cholesterol, TG, HDL-C, LDL-C 농도는 모든 실험군간에 유의적인 차이를 보이지 않았다. 간조직과 췌장조직 병리학적 관찰결과 간조직의 경우 DM군과 솔잎투여군의 일부에서 염증세포의 침윤이 부분적으로 관찰되었고 췌도세포에서는 DM군은 췌장실질의 괴사, 출혈성 병변, 지방세포의 괴사가 관찰되었으나 솔잎투여군 모두에서 DM군에 비해 억제되는 현상을 관찰할 수 있었다. 결론적으로 솔잎추출물 투여에 의해 공복혈당이 낮아지고 당내성이 높아지는 경향을 보였고 간기능 지표 중 ALP와 ALT, 신장기능지표 중 BUN만이 솔잎 투여에 의한 개선효과를 나타내었으며, 혈중 지질 개선효과는 나타내지 않았다.

문 헌

1. Gonuth SM. 1973. Plasma insulin and glucose profiles in normal, obese and diabetic persons. *Ann Intern Med* 79: 812-817.
2. Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. 1982. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 31: 903-910.
3. Kannel WB, McGee DL. 1979. Diabetes and cardiovascular

- disease. *JAMA* 241: 2035-2038.
4. Bailey CJ, Day C. 1989. Traditional plant medicines as treatments for diabetes care. *Diabetes Care* 12: 553-564.
 5. Choi JS, Chung HY, Han SY. 1990. A preliminary study on hypercholesterolemic and hyperglycemic activities of some medical plants. *Korean J Pharm* 21: 153-157.
 6. Kim TH, Yang KS, Whang SH. 1990. Studies on the physiochemical activities of *Commelinae herba* extract on the normal and streptozotocin-induced hyperglycemic rats. Thesis collection. *SM Pharm Sci* 7: 39-59.
 7. Lim SJ, Kim SY, Lee JW. 1995. The effects of Korean wild vegetables on blood glucose level and liver-muscle metabolism of streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 28: 585-594.
 8. Hikino H, Takahashi M, Oshima Y, Konno C. 1998. Isolation and hyperglycemic activity of oryzabrans A, B, A and D, glycans of *Oryza sativa* bran. *Planta Medica* 54: 1-3.
 9. Lee MY, Lee JS, Sheo HJ. 1988. Effects of *Aralia elata* extract on experimentally alloxan induced diabetes in rabbits. *J Korean Soc Food Nutr* 17: 57-61.
 10. Sheo HJ, Jun SJ, Lee MY. 1986. Effects of *Lycii fructus* extract on experimentally induced liver damage and alloxan diabetes in rabbits. *J Korean Soc Food Nutr* 15: 136-143.
 11. Kim MH. 1995. Hypoglycemic effect of *Dioscorea japonica thunb* in streptozotocin-induced diabetic rats. *PhD Dissertation*. Duksung Women's University.
 12. Lee JS, Son HS, Maeng YS, Chang YK, Ju JS. 1994. Effects of buckwheat on organ weight, glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 27: 819-827.
 13. Hsu FL, Liu IM, Kuo DH, Chen WC, Su HC, Cheng JT. 2003. Antihyperglycemic effect of *puerarin* in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nat Prd* 66: 788-792.
 14. 고경식. 1991. 한국식물검색도감. 아카데미출판사, 서울. p 16.
 15. 김완희. 1983. 최신 동의보감. 태평양출판공사, 서울. p 960.
 16. Choi JH, Kim DI, Park SH, Kim DW, Lee JH, Kim HS. 2001. Investigation of anti-aging effect and determination of chemical structure of pine needle (*Pinus densiflora*) through animal experiment III. Effects of butanol fraction on oxygen radicals and their scavenger enzymes in brain of SD rats. *Korean J Gerontol* 11: 7-13.
 17. Choi JH, Kim DI, Park SH, Kim CM, Kim SH. 2001. Investigation of anti-aging effect and determination of chemical structure of pine needle (*Pinus densiflora*) through animal experiment IV. Effects of ethyl acetate fraction on oxygen radicals and their scavenger enzymes in liver of SD rats. *Korean J Gerontol* 11: 14-20.
 18. Kim EJ, Jung SW, Choi KP, Ham SS. 1998. Cytotoxic effect of the pine needle extracts. *Korean J Food Sci Technol* 30: 213-217.
 19. Kong Z, Lui Z, Ding B. 1995. Study on antimutagenic effect of pine needle extract. *Mutat Res* 347: 101-104.
 20. Choi EJ, Lee E, Rhin TJ, Cha BC, Park HJ. 1997. Antimicrobial activities of pine needle (*Pinus densiflora*) extract. *Korean J Appl Microbial Biotechnol* 25: 293-297.
 21. Kim JD, Yoon TH, Choi M, Lim KJ, Ju JS, Lee SY. 1991. Effect of dietary supplementation with pine leaf on lipid parameters in rats. *Korean J Gerontol* 1: 47-50.
 22. Kang YH, Park YK, Ha TY, Moon KD. 1996. Effect of pine needle extracts on serum and liver lipid contents in rats fed high fat diet. *J Korean Soc Food Nutr* 25: 367-373.
 23. Kang YH, Park YK, Ha TY, Moon KD. 1996. Effect of pine needle extracts on enzyme activity of serum and liver, liver morphology in rats fed high fat diet. *J Korean Soc Food Nutr* 25: 374-378.
 24. Beppu H, Maruta K, Krner T, Kolb H. 1987. Diabetogenic action of streptozotocin: essential role of membrane permeability. *Acta Endocrinol (Copenh)* 114: 90-95.
 25. Matkovics B, Kotorman M, Varga IS, Hai DQ, Varga C. 1998. Oxidative stress in experimental diabetes induced by streptozotocin. *Acta Physiol Hung* 85: 29-38.
 26. Kahn CR. 1985. The molecular mechanism of insulin action. *Ann Rev Med* 36: 249-251.
 27. Choi SS. 1995. (The) effects of *trichosanthes kirilowii max.* extract on blood glucose levels and energy metabolism of streptozotocin-induced diabetic rats. *PhD Dissertation*. Duksung Women's University.
 28. Ju JS, Choi M, Koh ES, Choi MG. 1989. Effect of adrenal hormones and diets on diabetic rats. *Korean J Nutr* 22: 63-69.
 29. Bursch W, Schulte HR. 1986. Cytoprotective effect of the prostacyclin derivative iloprost against liver cell death induced by the hepatotoxins carbon tetrachloride and bromobenzene. *Klin Wochenschr* 64 (suppl. 7): 47-50.
 30. Guyton & Hall. 1996. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. W.B. Sanders, Philadelphia. p 346.
 31. Park IK. 2000. *Biochemistry*. 2nd ed. Life Sci, Seoul. p 336.
 32. Choi MJ, Han YJ. 1994. Effects of the soy protein level on plasma glucose, lipid, and hormones in streptozotocin-diabetic rats. *Korean J Nutr* 27: 883-891.
 33. Lim SJ, Kim SH. 2001. The effect of each fraction of methanol extract of *Alisma canaliculatum* on blood glucose levels and lipid metabolism in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 34: 619-625.
 34. O'Meara NMG, Devery RAM, Owens D, Collins PB, Johnson AH, Tomkin GH. 1990. Cholesterol metabolism in alloxan-induced diabetic rabbit. *Diabetes* 39: 626-633.
 35. Nikkila EA, Kekki M. 1973. Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus. *Metabolism* 22: 1-22.

(2005년 4월 19일 접수; 2005년 7월 23일 채택)