

원저

韓藥複合處方の 腎俞穴 藥鍼 및 口腔投與가 Streptozotocin에 의한 생쥐의 糖尿病에 미치는 영향

이은방* · 조수인** · 류충열* · 조명래*

*동신대학교 한의과대학 침구학교실

**동신대학교 한의과대학 본초학교실

Abstract

Beneficial Effect of Several Herb-Combined Prescription on Streptozotocin-Induced Diabetic Mice

Lee Eun-bang*, Cho Su-in**, Ryu Chung-ryul* and Cho Myung-rae*

*Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

**Department of Herbology, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

Objective : The present study was carried out to investigate the preventive effect of Several Herb-Combined Prescription(SHP) on streptozotocin(STZ)-induced diabetes mellitus.

Methods : SHP was given to mice with the combination of oral administration and herbal-acupuncture stimulation. Experimental diabetes was induced by the injection of STZ(50mg/kg) to the rat via the peritoneum. The effect of SHP on STZ-induced diabetes was observed by measuring the serum level of insulin, glucose, triglyceride, total cholesterol and lipid peroxides. Hepatic activities of catalase and reduced glutathione were examined.

Results : SHP treatment protected them from the hyperglycemia. STZ induced increase of serum triglyceride lowered by SHP treatment.

Conclusions : The SHP treatment showed protective effect on diabetic mouse model, and action mechanism of the effect was thought to be concerned with anti-oxidative stress.

Key words : Several Herb-Combined Prescription(SHP), streptozotocin(STZ)-induced diabetes mellitus, anti-oxidative stress

· 접수 : 2005년 4월 4일 · 수정 : 2005년 4월 23일 · 채택 : 2005년 5월 14일
· 교신저자 : 이은방, 경기도 안산시 단원읍 초지동 740-2 한남스포랜드 204호 사랑샘한의원
Tel. 031-411-8275 E-mail : zekin97@lycos.co.kr

I. 서론

당뇨병은 인슐린 분비의 절대적 또는 상대적이나, 인슐린 표적 세포에서 인슐린의 생물학적 감소로 인하여 발생하는 고혈당 상태 및 이에 해당되는 대사 장애가 장기간 지속되는 질환이다¹⁾. 당뇨병의 유병률은 민족이나 종족, 생활환경 등에 따라 차이가 있으나 경제가 발전하고 생활 양식이 서구화됨에 따라 전 세계적으로 증가하고 있는 추세다. 우리나라의 경우는 서구에 비하여 췌장의 베타세포의 분비 능력이 낮은 것으로 보고되고 있으며 비만형이 많은 것이 특징으로 되어 있다²⁾.

한의학에서 당뇨병은 消渴에 해당된다고 보는데 消渴의 원인은 外感, 飲食不節, 藥物服用, 飲酒, 精神過度, 勞役, 體虛, 失血 등으로 津液이 손상된 것이며 결국은 燥熱火와 寒으로 작용한다. 관련된 장기로는 肝, 心, 脾, 肺, 腎, 胃, 大腸, 三焦 등이 있으며 治法은 清熱, 補陰, 補陽하는데 治腎하는 것이 근간을 이루고 있다³⁾.

최근에는 韓藥, 鍼灸, 藥鍼 등을 이용하여 抗糖尿 작용을 실험적으로 규명하는 연구가 활발히 진행되고 있는데 특히 藥鍼에 관한 연구로는 이⁴⁾, 정⁵⁾ 등이 가시五加皮 藥鍼을 재료로 抗糖尿 및 腎臟保護活性이 있음을 보고하였으며 유 등⁶⁾이 紫河車藥鍼이 糖尿에 의한 흰쥐의 腎臟 손상에 효과적으로 사용될 수 있음을 보고하고 있다. 하지만 여전히 한의학 처방 특히 藥鍼을 재료로 한 연구 결과는 미미한 실정이다.

당뇨병의 연구 경향에 대한 한 논문⁷⁾에 의하면, 당뇨병에 대한 六味地黃湯, 活血潤燥生津飲, 生津養血湯加味方 등 數種에 이르는 既存 韓藥處方의 效能이 실험적으로 연구되고 있으나, 현재 동신대학교 부속 한방병원에서 임상적으로 당뇨병의 치료에 유효한 약물로 구성된 韓藥複合處方을 사용하고 있는 바, 이에 대한 效能 검증이 필요하다고 생각되었다.

따라서 본 연구에서는 임상에서 실제적으로 당뇨병의 치료에 사용되고 있는 處方을, 실험적으로 유발된 생쥐의 당뇨에 經口 및 藥鍼 製劑의 형태로 병용 투여하여 보았다. 藥鍼 시술 부

위는 取穴도 비교적 쉽고 消渴·食多·羸瘦·尿頻 등의 병증에 적용되는 腎俞(BL23),⁸⁻¹⁰⁾로 선정하였으며 적응증이 지금의 당뇨병과 유사하므로 임상에서도 적용될 수 있는 穴位인 것으로 생각된다.

본 연구 결과, α-glucosidase inhibit 및 항산화 효과 검증을 이용한 시험관내 실험을 통해 본 실험에 사용된 처방이 당뇨 모델에 효과적으로 적용될 수 있는지를 확인하였으며, 이후 생체내 실험을 통해 STZ에 의한 당뇨 모델에 처방의 적용이 유효한지를 확인하였고, 생체에서의 항산화 효과를 확인하여 당뇨 모델에 효과를 나타낸 기전의 일부를 확인하여 보았다. 이러한 연구 과정을 통해 유의한 결과를 얻었으며 이를 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

실험동물은 체중 30g 내외의 ICR계 수컷 생쥐 (대한실험동물센터, Korea)를 사용하였으며, 2주 이상 실험실 환경에 적응시키는 동안 고형사료 (삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, Korea)와 물을 충분히 공급하면서, 2주 이상 실험실 환경(온도, 22±2°C; 밤/낮, 12hrs)에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 처방 및 구성 약재

처방은 저자가 임상에서 사용하고 있는 韓藥複合處方을 재료로 하였고 이를 구성하는 약재는 동신대학교 목동한방병원에서 구입·정선하였으며 처방의 내용은 Table 1과 같다.

3) 시약 및 기기

혈청 중 glucose, triglyceride 및 total cholesterol은 시중에서 국산 측정용 키트(아산제약, 한국)을 구입하였으며, 혈청 중 insulin 함량은 흰쥐 전용 insulin 측정용 키트(Diagnostics

Table 1. Several Herb-combined Prescription(SHP).

韓藥名 (Herbal Name)	生藥名 (Scientific Name)	重量 (Weight, g)
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	각 등분 (Share equally)
生地黃	Rehmanniae Radix	
玄參	Scrophulariae Radix	
丹參	Salvia Miltiorrhizae Radix	
知母	Anemarrhenae Rhizoma	
石斛	Dendrobii Herba	
麥門冬	Liriopsis Tuber	
天花粉	Tricosanthis Radix	
石膏	Gypsum	
黃芪	Astragali Radix	
烏梅	Mume Fructus	
Total Amount		

Products Corp., LA, CA, USA)을 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 Sigma(St. Louis, MO, USA)제품을 구입하였다. 측정을 위해 사용된 기기는 분광광도계(U-2800, Hitachi, Japan), 분쇄기(DIAX 600, Heidolph, Germany), 원심 분리기(VS-15000CFN, Vision, 한국), 동결건조기(E20, Eyla, Japan), 전자 저울(AR2140, OHAUS, USA) 등이었다.

2. 방법

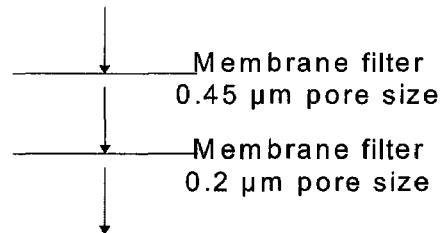
1) 처방의 추출

SHP의 원재료 500g에 증류수 2,500ml을 가한 후 대용 약탕기 (DWP-1800T, 한국)로 2시간 동안 전탕한 후 여과하고 상층액을 감압 농축하고 건조하여 추출물을 얻었으며, 최후의 건조물은 97g이었다. 따라서 SHP은 19.4%의 추출률을 보였다. SHP을 사용치 않을 때는 냉동 보관해 두었다가 실험 직전에 필요한 농도에 맞춰 희석하여 신선하게 사용하였다.

2) 藥鍼液의 제조

藥鍼 주입 시에는 1%농도가 되도록 생리 식염수에 희석하여 0.45 μ m와 0.2 μ m pore size membrane filter를 이용하여 차례로 여과 과정 (Scheme 1)을 거쳐 신선하게 보관하였다가 실험에 사용하였다.

Crude powder buffered in saline



Sample for Herbal-Acupuncture

Scheme 1. Procedure for filtering SHP Herbal-Acupuncture solution.

3) 藥鍼 시술 穴位의 取穴 및 주입기

藥鍼은 당뇨병을 유발시킨 후 인체의 腎俞에 상응하는 부위에 시술하였는데, 생쥐의 經穴 取穴에 관한 내용은 확인할 수 없었으며 실험동물의 체적이 여타의 동물에 비해 작아 정확한 부위를 取穴하는데는 어려움이 있었다. 다만 여타의 동물에서의 取穴 원칙을 참조하여 실험동물에 적용하였는데, 腎俞의 위치는 실험동물의 제2요추 횡 돌기 부위로 추정되는 부분의 척추 정중선에서 0.3cm 떨어진 부위로 하였으며, 藥鍼 주입기로는 용량 1.0ml의 1회용 주사기(주사침 26 guage, 보인메디카, 한국)를 사용하여 동물의 피부로부터 2mm 내외의 깊이로 각 부위에 0.03ml 용량 되도록 주입하였다.

4) 당뇨병의 유도 및 검액 투여

실험군은 정상군, 당뇨병을 유도한 대조군, 당

노병 유도 후 검액인 SHP을 투여한 실험군의 세 종류의 군으로 나누었으며, 각 군에 10마리씩 배정하였다. 대조군과 실험군은 STZ를 10mM citrate buffer에 녹여 pH 4.5에 맞추었고, 50mg/kg weight 되도록 각 동물에 복강 주사하였다. 동일한 날을 시작으로 SHP의 시술도 적용되었는데, SHP의 경구 투여는 실험동물의 체중에 대해 100mg/kg 농도로 10일간 투여하였고, 이 때 樂鍼의 시술도 함께 적용하였다. 대조군은 동량의 생리식염수를 적용하였다.

5) 당뇨 유발 동물의 생체 내에서 당뇨 관련 혈청 조성 변화 측정

혈청 중 insulin, glucose, triglyceride 및 total cholesterol은 측정용 키트를 사용하였으며 분광광도계를 측정용 기기로 사용하였다. 위의 혈청 중 조성을 측정하기 위해 오후 2시에 흰쥐를 경추 탈구로 희생시킨 뒤 심장에서 채혈하였다.

6) 생체 내에서의 항산화 효과 측정

당뇨 유발 동물에서의 조직의 산화 정도를 측정하기 위해 혈청 중 지질 과산화물 함량, 간에서의 catalase 및 reduced glutathione(GSH) 활성을 측정하였다. 혈청 중 지질 과산화물의 함량은 앞서와 같이 Uchiyama와 Mihara의 방법¹¹⁾에 준하여 측정하였는데, 1% phosphoric acid 3 ml와 0.6% thiobarbituric acid 용액 1ml를 첨가하여 끓는 물에서 60분간 중탕하였다. 1-butanol 4ml를 첨가하여 완전히 섞은 다음 800×g에서 25분간 원심분리 한 후, 상층액의 흡광도를 534 nm와 510 nm에서 측정하였다. MDA 값은 단백질 1 mg 당 pmoles로 표시하였으며, 단백질 농도는 Bradford의 방법¹²⁾으로 측정하였다.

간에서의 catalase 활성은 Aebi의 방법¹³⁾에 따라 측정하였다. 50mM potassium phosphate buffer(pH 7.0)에 효소원 일정량을 넣고 기질로서 10mM H₂O₂ 용액을 가하여 파장 240nm에서 흡광도의 변화를 2분간 측정하였다. 대조 실험으로는 기질인 10mM H₂O₂ 용액 대신 50mM potassium phosphate buffer(pH 7.0)를 가해 다른 조건은 위와 동일하게 하여 흡광도의 변화를

측정하였으며 효소의 활성도는 1분 동안에 1μM의 H₂O₂를 분해시키는 효소의 양을 1unit으로 하였다.

간에서의 GSH 함량 측정은 Ellman 등의 방법¹⁴⁾에 따랐다. 간 조직 균질액을 1,000×g에서 원심분리한 후 상층액에 4% sulfosalicylic acid를 가하여 혼합한 후 100×g에서 10분간 원심분리하고 상층액을 취하여 1mM DTNB 용액과 혼합하여 실온에서 20분간 방치한 후 412nm에서 흡광도를 측정하였으며 GSH 함량은 protein 1mg 당 nmole로 나타내었다.

3. 통계 처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 SAS(The SAS System for Windows, ver. 6.12, SAS Institute, U.S.A.)를 이용하였다. 실험 성적은 평균±표준오차(mean±S.E.)로 나타내었으며, 각 실험군 간 평균의 차이를 검정할 때에는 student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 성 적

1. 혈청 중 insulin 함량 변화

STZ가 췌장의 β 세포를 선택적으로 파괴하여 당뇨병을 유발시킨다는 사실은 잘 알려져 있다. 따라서 STZ에 의한 혈청 중 insulin 함량 저하가 SHP 추출물의 경구 투여와 약침 주입으로 개선될 수 있는지를 관찰하여 보았다(Fig. 1). 그 결과 STZ 주입으로 대조군에서 혈청 중 insulin 함량이 감소하였으나 SHP을 시술한 실험군에서는 대조군과 차이가 나타나지 않았다.

2. 혈청 중 glucose 함량 변화

STZ에 의한 생쥐의 혈청 중 insulin 함량의 저하는 SHP의 경구 투여 및 약침 시술에 영향을 받지 않았으므로 혈청 중 glucose 함량도 변화가 없을 것으로 생각되었다. 그러나 측정 결과

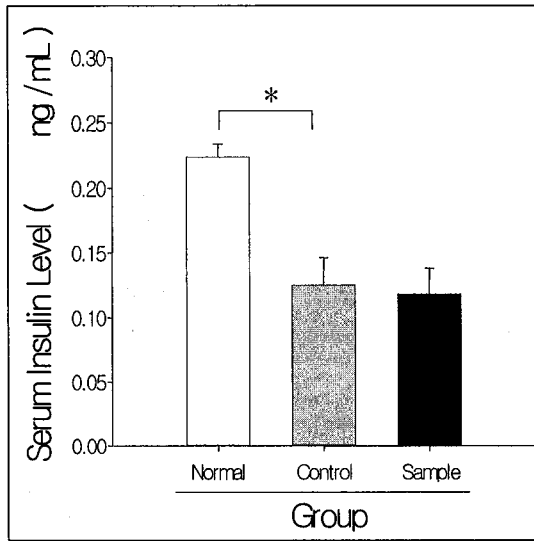


Fig. 1. Effect of SHP extract on serum insulin level in STZ-induced diabetic mice. Diabetic mice were induced by the injection of STZ(50 mg/kg). SHP extract(100 mg/kg body weight for 10 days) oral administration and herbal-acupuncture on BL23 were treated to diabetic mice and blood glucose level was measured. Values are mean±S.E. of six experiments.

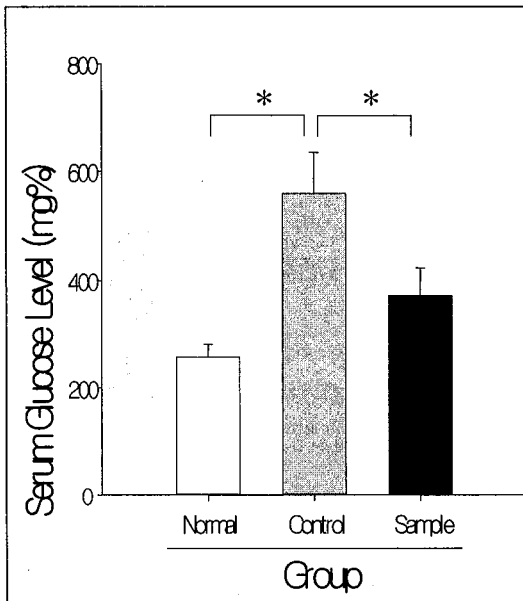


Fig. 2. Effect of SHP extract on serum glucose level in STZ-induced diabetic mice. Diabetic mice were induced by the injection of STZ(50 mg/kg). SHP extract(100mg/kg body weight for 10 days) oral administration and herbal-Acupuncture on BL23 were treated to diabetic mice and blood glucose level was measured. Values are mean±S.E. of six experiments.

(Fig. 2) 혈청 중 glucose 함량은 실험군의 경우 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.

3. 혈청 중 triglyceride 함량 변화

정상군에서의 혈청 중 triglyceride 함량이 STZ 투여에 의해 현저히 상승되었으며 SHP의 처치가 상승된 triglyceride 함량을 유의하게 감소시켰다(Fig. 3). 이처럼 STZ에 의한 triglyceride 수치의 상승은 당뇨병에서 고지혈증 특히 고중성지방혈증이 흔히 동반되는 것으로 알려진 당뇨병의 진행 과정이 단기 동물 실험 모델에서도 쉽게 나타났다.

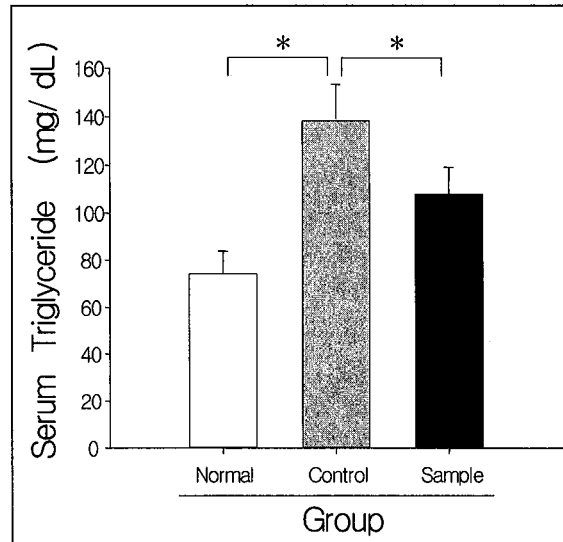


Fig. 3. Effect of SHP on the serum triglyceride level in STZ-induced diabetic mice. Diabetic mice were induced by the injection of STZ(50 mg/kg). SHP extract(100mg/kg body weight for 10 days) oral administration and herbal-Acupuncture on BL23 were treated to diabetic mice and blood glucose level was measured. Values are mean±S.E. of six experiments.

4. 혈청 중 total cholesterol 함량 변화

정상군에서의 혈청 중 total cholesterol 함량이 STZ 투여에 의해 증가하는 경향을 보이기는 했지만 대조군과 비교하여 보았을 때 유의하지는 않았으므로 STZ에 의한 당뇨의 유발이 total cholesterol에는 영향을 주지 않았음을 알 수 있으며(Fig. 4), SHP을 처치한 실험군에도 대조군

과 별다른 차이를 보이지 않았다.

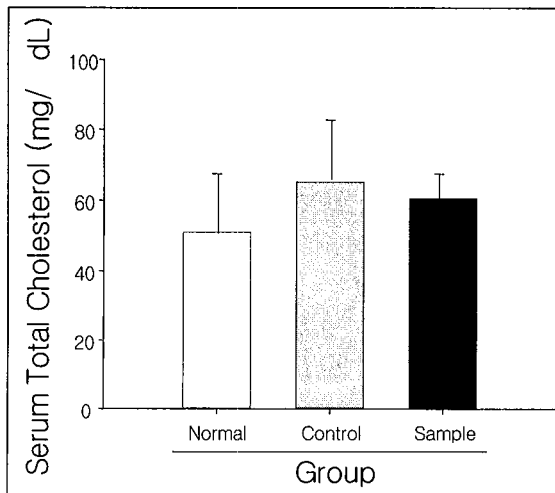


Fig. 4. Effect of SHP on the serum total cholesterol level in STZ-induced diabetic mice. Diabetic mice were induced by the injection of STZ(50 mg/kg). SHP extract(100 mg/kg body weight for 10 days) oral administration and herbal-Acupuncture on BL23 were treated to diabetic mice and blood glucose level was measured. Values are mean±S.E. of six experiments.

5. 혈청 중 지질 과산화물 함량 변화

지질 과산화물의 생성과 이의 혈액 중 함량은 성인병의 발생과 노화에 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 따라서 혈청 내 지질 과산화물의 생성을 억제할 수 있다면 질병의 예방과 치료에 효과적일 것으로 추정할 수 있다. 혈청 내 지질 과산화물의 함량을 관찰한 결과 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하였으나, 실험군과 대조군과의 차이는 나타나지 않았다(Fig. 5).

6. 간 조직 내 catalase 활성 변화

Catalase는 지방의 자동 산화와 유기물의 산화 및 superoxide dismutase(SOD)에 의해 생성된 과산화수소를 산소나 물로 분해하여 배설시킴으로써 산소 유리기로부터 조직의 손상을 방어하는 효소이다¹⁶⁾. STZ에 의해 증가된 catalase는 SHP에 의해 유의하게 감소하였다(Fig. 6).

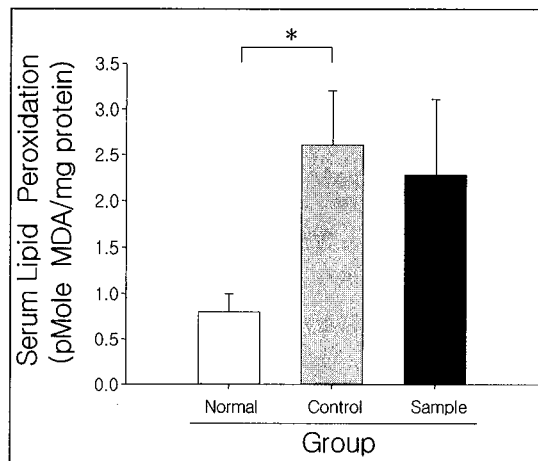


Fig. 5. Effect of SHP on the serum lipid peroxide level in STZ-induced diabetic mice. Diabetic mice were induced by the injection of STZ(50 mg/kg). SHP extract(100 mg/kg body weight for 10 days) oral administration and herbal-Acupuncture on BL23 were treated to diabetic mice and blood glucose level was measured. Values are mean±S.E. of six experiments.

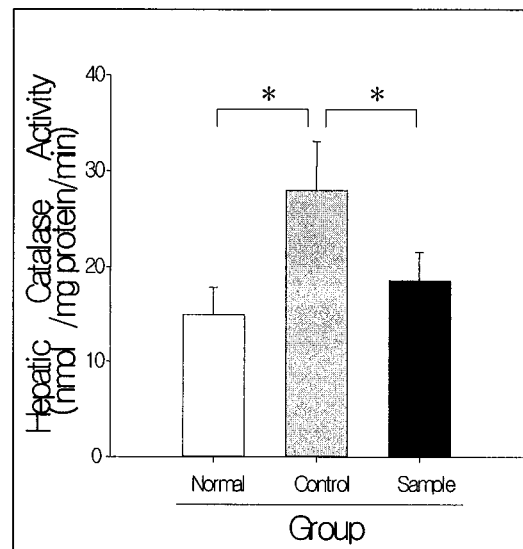


Fig. 6. Effect of SHP on the serum catalase level in STZ-induced diabetic mice. Diabetic mice were induced by the injection of STZ(50 mg/kg). SHP extract(100mg/kg body weight for 10 days) oral administration and herbal-Acupuncture on BL23 were treated to diabetic mice and blood glucose level was measured. Values are mean±S.E. of six experiments.

7. 간 조직 내 GSH 활성 변화

Glutathione은 외부에서 유입된 유독 물질과 포합 반응을 하여 체외로 배출시키므로 독성 물질에 대한 생체의 방어 능력을 간접적으로 측정할 수 있는 기준이 될 수 있다¹⁷⁾. 간 조직에서의 GSH 함량은 대조군에서 STZ에 의해 증가하였으나 SHP를 처치한 실험군에서는 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였으나 유의하지는 않았다(Fig. 7).

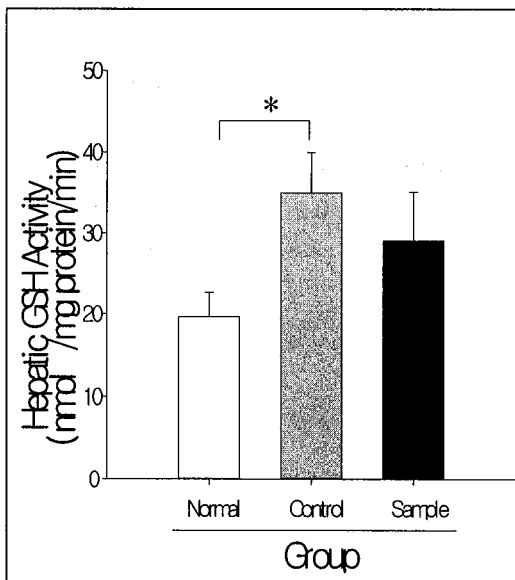


Fig. 7. Effect of SHP on the serum GSH level in STZ-induced diabetic mice. Diabetic mice were induced by the injection of STZ(50 mg/kg). SHP extract(100mg/kg body weight for 10 days) oral administration and herbal-Acupuncture on BL23 were treated to diabetic mice and blood glucose level was measured. Values are mean±S.E. of six experiments.

IV. 고찰

당뇨병은 가장 흔한 대사성 질환으로 우리나라 뿐만 아니라 세계적으로 많은 사람들이 당뇨병 및 그 합병증으로 고통 받고 있는 질환이다. 당뇨병은 췌장 베타세포에서 분비되는 호르몬인

insulin의 절대량이 부족하거나 혹은 생체 내 인슐린의 효율이 떨어지면 혈중 포도당의 농도가 증가되어 유발되는 잘 알려져 있다¹⁾. 당뇨병의 치료제로 사용되고 있는 약물들은 여러 가지 부작용을 가지고 있으며 작용 효과 또한 만족스럽지 못하다. 따라서 부작용이 없이 당뇨병을 효과적으로 치료할 수 있는 약물 개발이 시급한 실정이며 이 분야의 많은 연구가 계속되고 있다.

당뇨병의 유병률은 민족이나 종족 생활환경 등에 따라 차이가 있으나 경계가 발전하고 생활양식이 서구화됨에 따라 전 세계적으로 유병률이 증가하고 있으며 이러한 현상은 우리나라에서도 1970년 1% 미만으로 추정되던 것이 1980년대 말에는 약 3%, 1990년대에는 보고자에 따라 5~8%의 유병률을 보고하고 있으며 내당능 장애도 일부 지역에는 8.9%로 보고 되고 있다. 우리나라 사람들은 서구인에 비하여 베타세포의 분비 능력이 낮은 것으로 보고 되고 있으며 비만형이 많은 것이 특징으로 되어 있다²⁾.

당뇨병의 병증은 동양의학의 여러 문헌에서 찾아볼 수 있으며 消渴·皮膚癢癢·癰疽·痺痛 등의 범주에 해당되며 이 중 가장 비슷한 病證은 消渴이다²⁵⁾. 당뇨병에서 insulin의 결핍은 신음허라는 관점과 신경진달로 인한 호르몬의 분비관계는 수화기체의 관점과 고혈당은 화열이라는 개념과 연관지을 수 있다¹⁸⁾.

消渴의 개념에 관해서는 박¹⁹⁾이 그 개념과 치료의 대강에 대해 발표한 이후, 김²⁰⁾이 白虎湯을 이용하여 alloxan으로 유도된 당뇨 모델에 적용하였으며, 유 등²¹⁾은 消渴의 침구치료법에 관한 문헌적 고찰을, 채 등²²⁾은 消渴의 병인병기와 침구치료에 관한 문헌적 고찰을, 박 등²³⁾이 침자극이 시험적 消渴에 미치는 영향에 대한 면역조직화학적 연구를 보고한 바 있으며, 백 등²⁴⁾이 消渴의 원인과 분류에 관한 문헌적 고찰을 보고하는 등 消渴이라는 병증에 대한 연구가 비교적 활발히 이루어지고 있다.

消渴은 『黃帝內經·素問』²⁵⁾에서 “二陽結 謂之消”라고 처음으로 기록된 이래 역대 의가들에 의하여 다양한 명칭으로 그 병인 및 치료에 대하여 많은 기록이 있어왔다. 가까이 『東醫寶鑑』²⁶⁾에서는 消渴을 三消로 나누어 “大渴引飲

善食而瘦 小便如膏” 등과 같이 그 증상을 기록하고 있다. 이러한 증상은 현대적 의미에서 糖尿病과 많은 유사성이 있는 것으로 생각되어진다.

최근 한약재를 비롯한 생약 자원을 재료로 하여 항 당뇨 효과에 관한 연구들이 활발하게 발표되고 있으며, 중국에서도 藥, 鍼, 灸, 電鍼, 藥鍼 및 laser鍼 등 다양한 침구자극을 이용하여 당뇨에 미치는 영향을 연구한 결과가 보고되고 있다⁴⁾. 약침에 관한 연구로는 이 등⁵⁾이 가시五加皮 藥鍼을 재료로 抗糖尿 및 腎臟保護活性이 있음을 보고한 이후 유 등⁶⁾이 紫河車藥鍼이 糖尿에 의한 腎臟 손상에 효과적으로 사용될 수 있음을, 정 등⁷⁾이 가시五加皮藥鍼이 糖尿誘發抑制 및 腎臟保護活性이 있음을 보고하고 있다. 하지만 여전히 한의학 처방 특히 藥鍼을 재료로 한 연구 결과는 미미한 실정이다.

藥鍼은 인체에서는 쉽게 시술할 수 있으나 소형 동물을 이용한 실험에서는 적용 부위의 선정에 많은 문제가 있다. 인체에서와 같이 넓은 체표 면적을 가지고 있지 않아 혈위의 선정에도 많은 어려움이 있으며, 선정된 혈위에서의 주입 용량도 고려하지 않으면 안 된다. 유 등²¹⁾은 消渴의 침구치료법에 관해 문헌적으로 고찰하면서 消渴에 관한 주치증을 갖고 있는 正經의 穴位를 조사하였으며 그 결과 경락별로는 족태양방광경이 消渴의 치료에 가장 많이 사용되었음을 보고하였고, 채 등²²⁾도 消渴의 병인병기와 침구치료에 관한 연구를 진행하면서 消渴과 장부와의 관계에서 脚肺腎의 세 장부가 가장 밀접한 관계가 있음을 보고하였으며 또한 경락의 사용 빈도 역시 족태양방광경이 많은 것으로 보고하였다. 특히 腰背部의 혈위 중에서는 腎俞가 가장 많이 사용되었음도 함께 보고하고 있다. 따라서 본 연구에서는 韓藥複合處方(Several Herb-combined Prescription; SHP)을 재료로 선정한 후 사용 穴位를 위와 같은 맥락에서 腎俞로 정하였으며 치료 효율을 극대화하고자 경구 투여도 함께 실시하였다. 腎俞(BL23)는 足太陽膀胱經의 背俞穴로써 제2요추 아래 양쪽으로 각 1寸 5분에 위치하며 滋補腎陰, 祛水濕, 強腰脊, 益聰明目 등의 효능이 있어 腎臟炎, 腎虛腰痛, 小便濁, 水腫 등의 병증에 많이 응용되고 있으며, 腎氣의 轉輸之處

로서 신장의 기능과 밀접한 연관성을 가지고 있다⁸⁻¹⁰⁾.

현재 인슐린 의존성 당뇨병의 연구는 당뇨 유발 약물로 알려진 alloxan 및 streptozotocin (STZ)을 실험동물에 투여하여 이루어지고 있으며, 이들 약물은 주로 췌장 베타세포만을 선택적으로 파괴하여 당뇨병을 유발시킨다고 알려져 있다²⁷⁻²⁸⁾. 본 연구에서 당뇨병을 유발시킨 약물인 STZ는 백혈병 치료제와 발암물질로도 보고되었는데 당뇨병 유발 작용은 1963년 우연히 발견되었으며 이후 시험 동물에서 당뇨를 유발하는 물질로 가장 널리 사용되어지고 있다. 생체에 투여된 후 고혈당과 함께 췌장 소도에 림프구의 침윤, 즉 소도염이 진행되며, insulin 결핍에 의한 고혈당이 초래되기 전에 오랜 기간 동안 β 세포의 파괴가 서서히 진행된다는 점에서 사람의 insulin 의존형 당뇨병과 유사한 것으로 생각되어진다²⁹⁾.

SHP은 현재 동신대학교 부속 한방병원에서 糖尿病患者에게 사용하고 있는 처방으로, 糖尿病에 임상적으로 유의한 효과가 있는 한약재를 조합한 韓藥複合處方이다. 既存의 韓藥 處方の 抗糖尿作用에 관하여 六味地黃湯, 生津養血湯加味方, 活血潤燥生津飲, 清心蓮子飲, 加味四物湯, 牛黃清心元 등¹⁰⁾의 실험적 연구가 진행된 바 있으나 糖尿病에 有效한 個別 藥物로 구성된 處方에 대한 실험은 찾아볼 수 없었다. 處方 構成 藥物의 效能을 살펴보면 다음과 같다. 熟地黃은 補血 滋陰하며, 生地黃은 清熱涼血하는데 清熱과 補虛를 동시에 할 필요가 있을 경우에는 生地黃과 熟地黃을 併用한다. 玄參은 滋陰降火하며, 丹參은 活血祛瘀 시킨다. 石膏, 知母는 清熱瀉火하며 天花粉·麥門冬으로 口渴·煩熱 등 肺胃의 燥熱 症狀을 除한다. 石斛은 胃陰을 滋養하며, 黃芪는 補氣藥으로 強壯, 利尿, 抗腎炎의 藥理作用이 있으며 烏梅는 固澀藥으로 斂肺·澀腸·生津의 藥理作用이 있다³⁰⁾. 消渴의 치료에 대하여 明이전에는 주로 燥熱을 除하는 치법이 다용되었으나, 靑이후에는 腎을 중심으로 하는 滋腎 및 養陰法이 자주 응용되었는데³¹⁾, 본 처방의 약제 구성은 糖尿病症 및 合併症의 기본병리인 陰虛·燥熱·陽虛·氣虛 등에 광범위하게 응용될 수 있는 약

물로 구성되어 있다.

본 연구에서는 STZ를 생쥐에 50mg/kg weight 되도록 복강 주사함으로써 당뇨를 유발시켰으며, 10일 동안 100mg/kg 농도의 SHP의 경구 투여 및 藥鍼 시술을 병용하여 당뇨에 미치는 영향을 살펴보았다.

그 결과 STZ에 의한 혈청 중 insulin 함량의 저하가 SHP 처치에 영향을 받지 않았다(Fig. 1). 그러나 혈청 중 glucose 함량은 유의하게 감소하였다(Fig. 2). 그러므로 SHP은 혈당을 조절하는 효과를 보였는데 이는 SHP이 생쥐에 있어서 insulin의 혈당 조절 작용 이외의 경로를 통해 혈당을 강하시키는 효과가 있는 것으로 생각된다.

당뇨병에서 혈청 지질이나 지단백 이상은 오늘날 당뇨병 환자의 주된 사망 원인이 되고 있는 죽상경화성 질환의 발생에 주된 역할을 하고 있다²⁾. 혈청 중 triglyceride 함량이 STZ 투여에 의해 현저히 상승되었으며 SHP의 처치가 상승된 triglyceride 함량을 유의하게 감소시켰다(Fig. 3). 혈청 중 total cholesterol 함량에는 STZ 투여나 SHP의 처치가 별다른 영향을 나타내지 못했다(Fig. 4).

활성 산소의 공격에 의한 지질과산화 반응으로 생성되는 과산화 지질의 생성은 강한 세포 독성을 나타내기 때문에 이의 혈액 중 함량은 성인병의 중증도 뿐만 아니라 노화 과정에 관여한다는 사실이 밝혀져 있으므로¹⁵⁾ 혈청 내 지질 과산화물의 생성을 억제할 수 있다면 질병의 예방과 치료에 효과적일 것이다. STZ 투여로 인해 혈청 내 지질과산화물의 함량이 증가하였으나 SHP의 처치가 이에 영향을 미치지 못하였다(Fig. 5). STZ에 의해 증가된 catalase는 SHP에 의해 감소되었으나(Fig. 6), 환원형 glutathione인 GSH의 활성은 대조군과 차이가 없었다(Fig. 7). 위와 같은 STZ에 의한 항산화 효소의 활성 증가는 추측컨대 STZ에 의한 산화적 스트레스의 방어 작용으로 catalase와 GSH의 활성이 증가된 것으로 생각된다. 따라서 SHP에 의해 catalase의 활성이 낮아진 것은 산화적 스트레스의 경감으로 인한 것으로 추정된다.

이상의 결과를 종합하면 SHP은 STZ에 의한 생쥐의 당뇨 모델에서 혈중 insulin과 total

cholesterol의 변화에는 영향을 미치지 못하였으나 혈중 glucose 및 triglyceride 수치를 낮추었으며, 생체 내 항산화 효소인 catalase의 활성에 영향을 미쳤으며, 생쥐에 있어서는 지질과 당질의 대사에 관여함으로써 혈당을 조절할 수 있음을 보여주었다.

V. 결 론

韓藥複合處方の 경구 투여 및 약침 병용 시술이 STZ에 의해 유발된 생쥐의 당뇨병에 미치는 영향에 확인한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 韓藥複合處方の 경구 투여 및 약침 병용 시술이 STZ에 의한 혈청 중 insulin 함량에는 변화를 나타내지 않았으나 혈청 중 glucose 함량은 감소시켰다.
2. 韓藥複合處方の 경구 투여 및 약침 병용 시술이 STZ에 의해 상승된 혈청 중 triglyceride 함량을 유의하게 감소시켰으나 혈청 중 total cholesterol 함량에는 영향을 나타내지 못했다.
3. STZ 투여로 인해 혈청 내 지질과산화물의 함량이 증가되었으나 韓藥複合處方の 경구 투여 및 약침 병용 시술은 이에 영향을 미치지 못하였다.
4. STZ에 의해 증가된 catalase 활성이 韓藥複合處方の 경구 투여 및 약침 병용 시술에 의해 감소되었으나, GSH의 활성에는 유의한 변화가 나타나지 않았다.

VI. 참고문헌

1. 민헌기. 임상 내분비학. 서울:고려의학. 1999: 349.
2. 대한당뇨병학회. 당뇨병학. 서울:고려의학. 1998:1-55.
3. 장인규. 消渴에 대한 문헌적 연구. 동서의학.

- 1985;10(1):94-101.
4. 이경근, 최도영, 강성길. 가시五加皮 藥鍼이 抗糖尿 및 腎臟保護活性에 미치는 影響. 대한 침구학회지. 2002;19(2):1-13.
 5. 정중운, 이운호, 강성길. 가시五加皮藥鍼이 糖尿誘發抑制 및 腎臟保護活性에 미치는 影響. 대한 침구학회지. 2003;20(3):1-14.
 6. 유진호, 최도영, 강성길, 紫河車藥鍼이 糖尿誘發 흰쥐의 腎臟保護機能에 미치는 影響. 대한 침구학회지. 2002;19(4):152-166.
 7. 이은방, 나건호, 류충열, 조명래. 糖尿病의 연구 경향에 대한 고찰. 대한한의학회지. 2004; 25(3):169-179.
 8. 崔容泰 외. 鍼灸學. 서울:집문당. 1988:489, 1457.
 9. 高武. 鍼灸聚英. 上海:上海科學技術出版社. 1961:63,64.
 10. 楊繼洲. 鍼灸大成 影印本. 서울:대성문화사. 1985:299,300.
 11. Uchiyama M. and Mihara M. : Determination of malonaldehyde precursor in tissue by thiobarbituric acid test, Anal. Biochem. 1987;86:271-278.
 12. Bradford M. M. : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dry binding., Anal. Biochem. 1976;72:248-524.
 13. Aebi H. In Methods of Enzymatic Analysis(Bergmeyer, H. U. eds.), New York: Academic press. 1974:674-678.
 14. Ellman GL: Tissue sulfhydryl group, arch. Biochem. Biophys., 1959;82:70-77.
 15. Yagi K : Lipid peroxides and human disease, Chemistry and Physics of Lipids, 1987;45,337-351.
 16. Deisseroth A and Dounce AL. Catalase physical and chemical properties, mechanism of catalysis and physiological role. Physiol Rev. 1970;50:3-24.
 17. Boyland E and Chasseud LF. The role of glutathione and glutathione-s-transferase in mercapturic acid biosynthesis. ADV Enzymol. 1969;32:173-219.
 18. 姜錫峯, 金權鐵. 消渴病의 症狀에 대한 病機論的 接近. 東西醫學. 1998;23(4):21-40.
 19. 박헌재. 소갈(당뇨병)의 개념과 그 치료에 관한 관견. 황제의학. 1977;2(1):26-31.
 20. 김완희. 소갈(消渴)에 응용되는 백호탕이 Alloxan 당뇨에 미치는 영향. 동서의학. 1979;4(2):2-31.
 21. 유성현, 이임근. 소갈(消渴)의 침구치료혈에 (鍼灸治療穴) 관한 문헌적 고찰. 동서의학. 1989;14(3):15-31.
 22. 채우석, 김영희. 소갈의 병인병기와 침구치료에 관한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학논문집. 1995;4(1):269-285.
 23. 박찬우, 이학인. 침자극이 시험적 소갈에 미치는 영향에 대한 면역조직화학적 연구. 제한동의학술원논문집. 1997;2(1):156-176.
 24. 백정환, 김종대, 강석봉. 소갈의 원인과 분류에 관한 문헌적 고찰. 동서의학. 1995;20(3) :41-59.
 25. 王冰 註. 黃帝內經素問. 臺北:臺灣中華書局. 1972:84.
 26. 許浚. 東醫寶鑑 雜病篇. 서울:大星文化社. 1990:239-248.
 27. Dunn JS, Sheehan HL, McLetchie NG: Necrosis of Langerhans produced experimentally. Lancet I. 1943:484-7.
 28. Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV:Studes on the diabetogenic actions of streptozotocin. Cancer Chemother Rep 1963;29:91-8.
 29. 양용준, 김연섭. 석산이 Streptozotocin으로 유발된 당뇨에 대한 면역조직화학적 연구. 대한분초학회지. 2004;19(1):111-119.
 30. 이상인 외 編譯. 漢藥臨床應用. 서울:成輔社. 1986:86-407.
 31. 송효정. 소갈속신(消渴屬腎)의 병인병리 및 치료에 관한 연구. 대한한의학회지. 1991; 12(1):9-30.