

수종의 한약재가 Streptozotocin으로 유발된 고혈당 생쥐에 미치는 영향

채중원, 주숙현

동신대학교 한의과대학 소아과학교실

The Effects of Several Herbal Medicine Concentrated Solution on the Hyperglycemic Mice Induced with Streptozotocin

Chae Jung Won, Ju Suk Hyun

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Objective : This study has been carried out to understand the effect of several herbal medicine concentrated solution on the hyperglycemic mice induced with streptozotocin(STZ).

Methods : The 60 mg/kg of STZ injection into mice twice by 24 h interval and then 120 mg/kg of STZ injection again 3 days after the earlier injection. Control group was subjected to natural recovery, however, treated groups were fed 0.2 ml of several herbal medicine-concentrated solution (PA (x2, several herbal medicine-concentrated solution 1 group); PB (x4, several herbal medicine-concentrated solution 2 group)) daily for 6 weeks.

Result : The weight of PA was higher than that of control, but weight of PB was lower than control. The blood level of control increased continuously, reaching to 350mg/dL after 6 weeks, however, PA and PB showed a fast reduction of blood glucose. In blood glucose tolerance test, PA and PB showed better resistance than control. The GOT level is significantly($p < 0.01$) decreased in PA compared with control group. The GPT level is significantly($p < 0.05$) decreased in PA and PB compared with control group. The BUN and creatinine levels are significantly($p < 0.01$) decreased in PA compared with control group. Feeding of several herbal medicine-concentrated solution in a concentration of PA had an efficient effect on regeneration or recovery of Langerhans islet and β -cell damaged by STZ. More Langerhans islet and high insulin-immunohistochemical resistance were observed in PA compared with control, but they were higher in PB than in PA. The number of Langerhans islet and β -cell increased in PA and PB in comparison to control, implying the effect on the regeneration of β -cell and Langerhans islet.

Conclusions: The result from the six weeks of observation demonstrates that the several herbal medicine concentrated solution have a positive effect on lowering the level of blood sugar and they increased insulin concentration. They have an effect for recovery of pancreas tissue and recovery of kidney, liver function from a diabetes mellitus.

Key words: Several Herbal Medicine Concentrated Solution, streptozotocin(STZ) Induced diabetes mellitus, blood glucose, GOT level, GPT level, BUN and creatinine level, Langerhans islet and β -cell.

접 수 : 2006년 3월 31일, 채택일자: 2006년 4월 22일
교신저자 : 주숙현, 서울시 강남구 도곡동 952-3 용문빌딩 3층 규림한의원
(Tel. 02-575-6444, Fax. 02-577-8095, E-mail: yangpa96@hanmail.net)

I. 緒 論

당뇨병은 췌장 β 세포에서 분비되는 호르몬인 인슐린의 절대량이 부족하거나 혹은 생체내 인슐린의 효율이 떨어지면 혈중 포도당의 농도가 증가되어 유발되는 대사성 질환으로¹⁾ 경제가 발전하여 생활양식이 서구화됨에 따라 우리나라뿐만 아니라 전 세계적으로 유병률이 증가하고 있다²⁾.

당뇨병의 병증은 동양의학의 여러 문헌에서 찾아볼 수 있으며 消渴, 皮膚瘙癢, 癰疽, 痺痛 등의 범주에 해당되며 이 중 가장 유사한 병증은 消渴로³⁾ 당뇨병과 消渴의 상관성에 대한 비교 연구는 다각적으로 보고 되고 있다⁴⁾.

消渴의 원인은 外感, 飮食不節, 藥物服用, 飮酒, 精神過度, 勞役, 體虛, 失血 등으로 津液이 손상된 것이며 결국은 燥熱火와 寒으로 작용한다. 消渴은 消穀善飢하며 渴而多飮하는 病症으로 口渴, 小便多, 數小便, 多飮 등의 증상이 있으며, 관련된 장기로는 肝, 心, 脾, 肺, 腎, 胃, 大腸, 三焦등이 있으며 治法은 淸熱, 補陰, 補陽하는데 治腎하는 것이 근간을 이루고 있다⁵⁾.

최근에는 韓藥, 鍼灸, 藥鍼, 電鍼 및 laser 鍼 등을 이용하여 抗糖尿 작용을 실험적으로 규명하는 연구가 활발히 진행되고 있다⁶⁾.

당뇨에 다용되는 개별약재로 生地黃은 陰虛內熱과 消渴을 치료하며⁷⁻⁹⁾, 枳椇子는 止渴除煩, 利大小便, 潤五臟하고¹⁰⁻¹⁵⁾, 天花粉은 淸熱止渴과 利尿작용이 있으며¹⁶⁻²⁰⁾, 梨果 또한 生津潤燥하는¹⁰⁻²⁰⁾ 효능이 있다.

이에 대한 개별약재 연구로는 문²¹⁾은 天花粉 Extract의 가토혈당농도에 미치는 영향에 관한 연구를 하여 亢血糖效果를 보고 하였으며 나²²⁾등은 枳椇子 추출물의 亢血糖效果를, 김²³⁾등은 生地黃과 배의 Phenolic Compound가 Streptozotocin으로 유발된 고혈당 생쥐에 미치는 영향을, 배에 관한 연구로는 Trejo-Gonzalez 등²⁴⁾은 당뇨병에 배의 dietary fiber 등을 함유한 제제가 glucose를 조절한다고 보고하고 있다. 각각의 개별적인 효능은 실험적으로 입증되었으므로 生地黃, 天花粉, 枳椇子, 梨果를 배합해서 streptozotocin(이하 STZ로 略稱)으로 유발된 고혈당 생쥐에 적용하여 그 효과를 확인하고자 이 실험을 진행한 결과 다음과 같은 유의한 결과를 얻었으므로 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 실험재료

1) 실험동물

체중 $28 \pm 1g$ 의 8주령 웅성 생쥐(ICR strain)를 다물사이언스(주, 대전, 대한민국)로부터 구입하여 동신대학교 한의과대학 동물 사육실에서 1주 이상 실험실 환경에 적응시키는 동안 고형사료(삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, Korea)와 물을 충분히 공급하면서, 1주 이상 실험실 환경(온도, $22 \pm 2^\circ C$ 밤/낮, 12hrs)에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 실험약물

동신대학교 부속광주한방병원에서 購入 精選한 生地黄 100g, 天花粉 37.5g, 枳椇子 37.5g과 나주에서 구입한 梨果 10kg을 사용하였다.

3) 시약 및 기기

혈청 중 glucoses는 Glucometer 4(Bayer co. Germany)로 하였고, 혈청 중 insulin 함량은 흰쥐 전용 insulin 측정용 키트(Diagnostics Products Corp, LA, CA, USA)을 구입하여 사용하였다. 혈청 중GOT와 GPT는 효소활성도 측정용 kit 시약 (Elitech, France)을 사용하였고 기타 시약은 Sigma(St, Louis, MO, USA)제품을 사용하였다. 측정을 위해 사용된 기기는 광도계(photometer 5010, Germany), 분쇄기(DLAX 600, Heidolph, Germany), 동결 건조기(E20, Eyela, Japan), 전자 저울(AR 2140, OHAUS, USA)등이었다.

2. 방법

1) 당뇨유발

실험에 사용한 모든 생쥐는 정상적인 사육 환경에서 1주 이상 적응시킨 후 12시간 동안 절식시킨 다음 각각의 생쥐에 streptozotocin (STZ) 60mg/kg을 24시간 간격으로 2회 복강 투여 한 다음 3일 후에 STZ 120mg/kg을 복강 투여하여 고혈당을 유발시켰다. 공복시 정상 생쥐의 혈당은 약 70 mg/dL 이었으나, 유발 후 hyperglycemic mouse의 혈당이 약 170 mg/dL 인 것을 실험군으로 사용하였다.

2) 약물 추출

원형인 梨果(10kg), 生地黄(100g), 枳椇子(37.5g), 天花粉(37.5g)을 넣고 흐르는 물에 3회 세척한 다음 hammer mill에서 파쇄한 후 3시간 동안 압력 14~15lb/in²와 온도 120°C를 유지하며 30시간 동안 가열한 후 냉각하여 총 6,000mL의 약물을 얻었다.

3) 실험군 설정 및 시료 투여

대조군은 생쥐의 β -cell을 STZ로 파괴시킨 다음 약물을 처치하지 않고 자연 치유과정을 거치게 하였다. 실험군은 고혈당이 유발된 생쥐에 0.2mL(PA)와 0.4mL(PB)의 약물을 매일 구강 투여하였다

4) 체중 측정

대조군은 STZ를 복강 투여하여 췌장의 β -cells를 파괴하였으며, 고혈당이 유발된 다음 약물을 투여하지 않고 통상적인 사료와 물을 공급하였다. PA군은 통상적인 사료와 물을 공급하면서 수종의 한약재를 농축한 다음 매일 0.2mL를 6주간 구강투여 하였으며, PB군은 보다 더 농축한 다음 동일량을 동일기간 투여하

였다. 대조군과 실험군의 체중은 12시간 동안 절식시킨 다음 측정하였으며, 매주 1회 6주 동안 측정하였다.

5) 혈당측정

매주 1회씩 6회 실시하였으며, 측정 12시간 전에 금식을 시킨 다음 꼬리정맥혈을 취하여 Glucometer 4(Bayer co. Germany)로 측정하였다.

6) 당내성 검사

6주째의 대조군, PA군, PB군을 대상으로 실시하였다. 당내성 검사를 시행하기 전에 12시간 동안 절식시킨 다음 glucose(1.0 g/kg body weight)를 복강 주사하였다. 그 이후 30, 60, 90, 120분에 각각 꼬리 정맥을 통하여 혈액을 채취한 다음 혈당을 측정하였다.

7) 혈청 GOT와 GPT측정

실험동물을 심장 천자하여 채혈한 후 혈청을 분리한 다음 glutamic-oxaloacetic transaminase(GOT)와 glutamic-pyruvic transaminase(GPT) 효소활성도 측정용 kit 시약(Elitech, France)을 사용하여 340nm에서 photometer(photometer5010, Germany)로 측정하였다.

8) Creatinine 측정

혈청 0.05ml에 정색시약을 0.4ml을 첨가한 다음 잘 혼합하여 20분간 실온에서 방치한 후 3000rpm에서 10분간 원심분리 하였다. Blank 용 시약 0.3ml, 크레아티닌 표준액 0.3ml과 검체용 시료 0.3ml을 각각의 시험관에 넣고 0.4N NaOH 0.1ml을 각각의 시험관에 첨가한 다음 20분간 실온에서 방치한 후 520nm 파장에서 photometer(photometer 5010, Germany)로 흡

광도를 측정하였다.

9) BUN 측정

40ml의 증류수에 NaOH 1.25g을 녹인 다음 sodium hypochloride 2ml을 가하고 증류수로 총 50ml을 만들었다(A 시약). Phenol 2.5g과 sodium nitroprusside 14.25mg을 증류수에 녹여 50ml로 만들었다(B 시약). EDTA Na₂ 500mg을 glycerin 20ml과 증류수 25ml에 녹인 다음 4% NaOH로 pH 6.5로 맞춘 다음 증류수로 총 50ml을 만들고, 이중 10ml에 urease type III 3mg을 녹였다(C 시약). Urea standard는 urea 200mg/dl를 준비하여, serial dilution 한 620nm에서 흡광도를 측정하였다. 그리고 각 sample 5 μ l에 C 시약 50 μ l를 혼합하여 15분간 상온에 방치한 후, 여기에 A 시약 100 μ l, B 시약 100 μ l를 넣어 15분간 상온에 방치하였다. 여기에 증류수 1000 μ l를 넣은 후 620nm 파장에서 photometer(photometer5010, Germany)로 흡광도를 측정하였다.

10) 인슐린면역조직화학적 관찰

생쥐의 췌장조직을 적출하여 4%의 para-formaldehyde를 사용하여 24시간 동안 고정시킨 다음, 췌장조직을 paraffin으로 포매한 후 microtome을 사용하여 조직을 5 μ m 두께로 절편하였다. 절편한 조직을 slide glass 위에 부착시킨 다음 이를 xylene에서 100%, 90%, 80% ethanol 과 같이 농도가 낮아지는 순으로 5분씩 담가서 paraffin을 제거하였다. 다음날 pH 7.2, 0.1M의 phosphate buffer saline (0.9% NaCl) 용액에 하룻밤 동안 배양시킨 다음 15분간 PBS로 세척한 뒤 10% horse serum을 함유한 blocking solution을 사용하여 20분 동안 배양시키고 다시 PBS용액으로 15분간 세척하였다. 세척한 각각의 조직위에

insulin 항체를 처리하고 습도가 높은 상온의 배양접시에서 2시간 동안 배양시킨 뒤 15분간 PBS용액으로 세척하고 biotinylated anti-mouse IgG를 처리하여 30분간 배양시킨 후 15분간 PBS용액으로 세척하였다. 이를 다시 avidin-biotinylated enzyme complex (ABC) reagent (Vector Lab, CA, USA)를 조직에 처리 30분간 반응시키고 다시 PBS용액에서 15분간 세척하였다. DAB 발색시약을 조직에 떨어뜨려 2분간 발색시키고 난 후 흐르는 물에 과량의 염색시약을 제거하였다. 물기를 제거한 후 여과시킨 hematoxylin에 20초간 대조염색을 한 다음 통상적인 방법에 따라 표본을 제작하여 광학현미경($\times 200$)으로 관찰한 후 사진을 촬영하였다.

11) 췌장섬과 β -cells의 관찰

인슐린 면역조직화학 염색을 시행한 대조군과 PA군 PB군 조직의 절편 30개를 계수하였는데 췌장섬의 크기는 고려하지 않았다. 췌장섬에서 관찰되는 β -cells의 계수는 insulin 면역 반응성을 보이는 세포의 수를 계수하였으며, 췌장섬 전체가 insulin 면역반응성을 보일 경우에는 핵의 수를 계수한 후 70%로 환산하였다.

12) 신장의 병리조직학적 관찰

생쥐의 신장 조직을 적출한 다음 24시간 동안 10% 포르말린에 고정하였다. 고정 후 통상적인 방법에 의하여 포매하였으며, $5\mu\text{m}$ 로 절편을 제작한 후 periodic acid-Schiff(PAS)으로 염색한 다음 관찰하였다

13) 평가 및 통계처리

각 군별 실험 성적은 $\text{mean} \pm \text{standard error}$ 로 나타내었다. 각 측정치의 통계처리는 대조

군 값에 대비한 각 시료군의 값을 unpaired t-test를 이용하여 검정하였으며 P 값이 0.05 이하인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

III. 成 績

1) 체중의 변화

대조군의 체중에 비하여 PA군의 체중은 높게 나타나고, PB군의 체중은 대조군에 비하여 낮게 나타났지만 통계적인 유의성은 없었다. (Fig. 1)

2) 혈당의 변화

STZ를 투여하여 고혈당을 유발시킨 생쥐 대조군의 혈당은 유발 후 꾸준히 증가하여 6주 후에는 약 350mg/dL로 나타났다. PA군은 유발 후 3주째부터 통계적으로 유의성 있게 감소하기 시작하여 5주를 제외한 6주까지 낮게 나타나 약 150 mg/dL로 나타났다. PB군의 혈당은 5주까지 대조군보다 약간 낮은 수준을 유지하였으나, 6주에는 통계적으로 유의성($p < 0.01$)있게 감소하였다(Fig. 2)

3) 당내성검사

수종의 한약제를 투여한지 6주째 되던 날 공복 상태에서 생쥐의 당내성검사를 시행하였다. 그 결과 대조군에 비하여 PA군에서 가장 우수한 결과를 보여주었으며, PB군은 대조군보다는 우수하였으나, PA군에 비해서는 유의성이 없었다(Fig. 3).

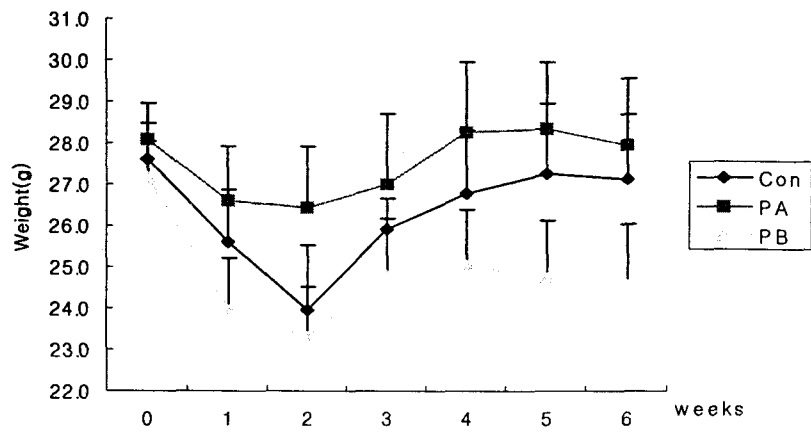


Fig. 1. The changes of body weights. Body weights were measured by 1 week interval during 6 weeks. Con, group of treated with STZ; PA, (0.2mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ; PB, (0.4mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ. Mean±SD, Standard error; Prob> | T | , Values in the T-test

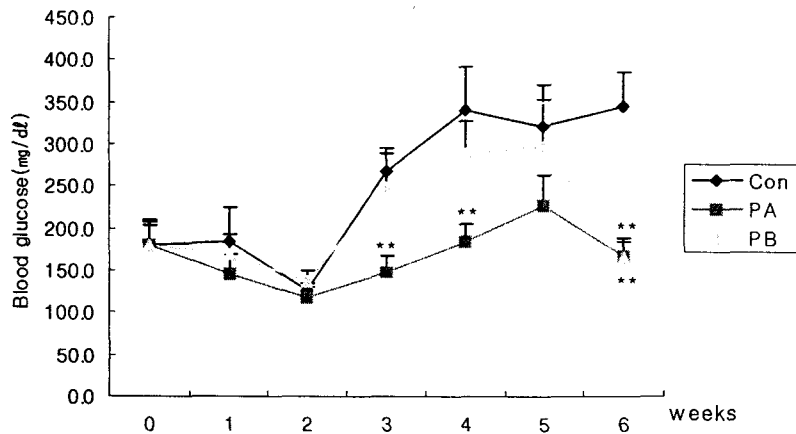


Fig. 2. The changes of blood glucose levels during 6 weeks. Con, group of treated with STZ; PA, (0.2mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ; PB; 0.4mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ. Mean±SD, Standard error; Prob> | T | , * p<0.05; ** p<0.01 compared with control group.

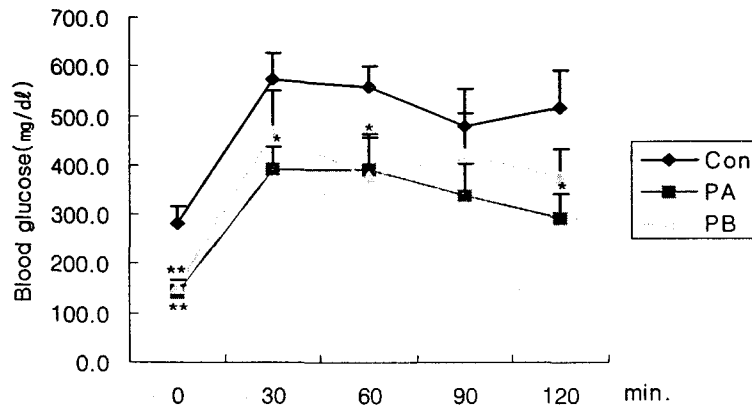


Fig. 3. Comparison of blood glucose tolerance test on 6 weeks. The blood glucose levels were measured at 30, 60, 90, and 120 minutes. Con, group of treated with STZ; PA, (0.2mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ; PB; (0.4mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ. Mean±SD, Standard error; Prob> | T |, * p<0.05; ** p<0.01 compared with control group.

4) 혈청 GOT와 GPT 측정

PB군 모두 대조군에 비하여 유의성(p<0.05)

수종의 한약재를 실험한 결과 GOT는 대조군에 비하여 PA군에는 유의성(p<0.01)있게 나타났다. PB군은 대조군에 비하여 낮았으나 유의성은 없었다. 혈청 GPT의 활성은 PA군과

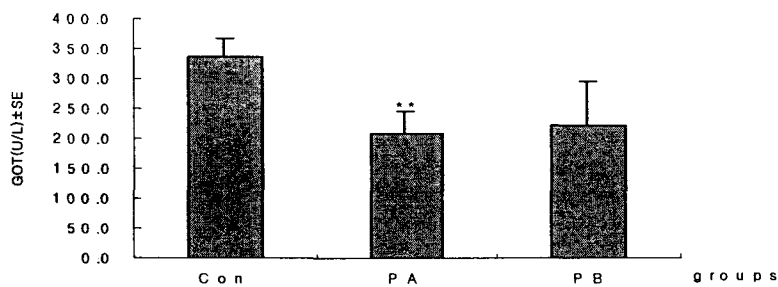


Fig. 4. The changes of GOT activities on 6 weeks. Con, group of treated with STZ; PA, (0.2mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ; PB, (0.4mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ. Mean±SD, Standard error; Prob> | T |, ** p<0.01 compared with control group.

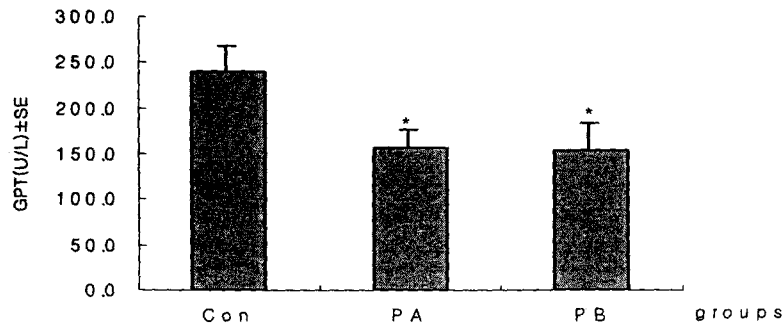


Fig. 5. The changes of GPT activities on 6 weeks. Con, group of treated with STZ; PA, (0.2mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ; PB, (0.4mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ. Mean±SD, Standard error; Prob> | T |, * p<0.05; compared with control group.

5) Creatinine과 BUN의 측정

STZ로 유발된 고혈당 생쥐(대조군)와 수종의 한약재를 먹인 실험군사이의 creatinine과 BUN농도를 검색한 결과 수종의 한약재를 투여한 PA군에서는 대조군에 비하여 통계적으로 유의성(p<0.01)있게 creatinine의 농도가 낮게

나타났으며, PB군에서는 대조군에 비하여 다소 낮게 나타났지만 유의성은 없었다(Fig. 6). BUN 농도 또한 PA군에서 낮게 나타났으나 유의성은 없었다(Fig. 7).

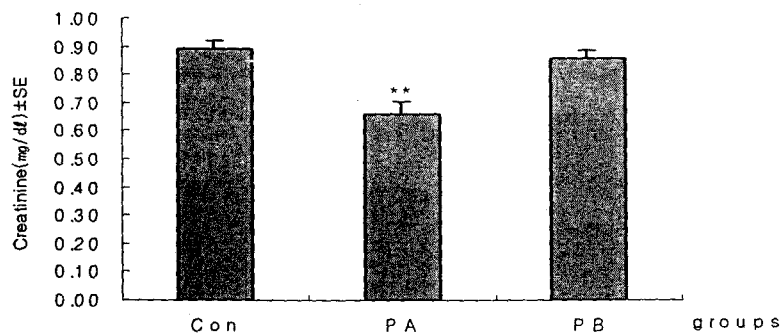


Fig. 6. The comparison of creatinine contents on 6 weeks. Con, group of treated with STZ; PA, (0.2mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ; PB, (0.4mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ. Mean±SD, Standard error; Prob> | T |, ** p<0.01; compared with control group.

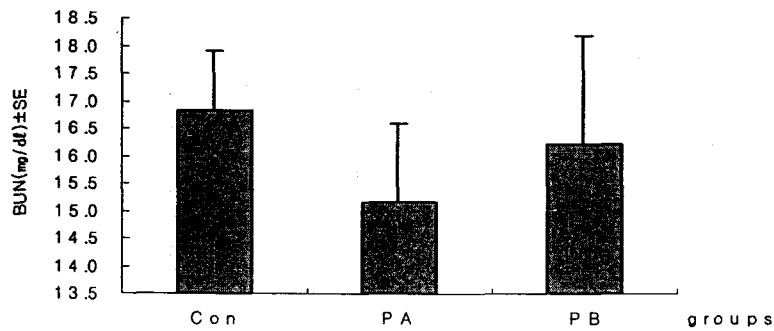


Fig. 7. The comparison of plasma blood urea nitrogen(BUN) contents on 6 weeks. Con, group of treated with STZ; PA, (0.2mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ; PB,(0.4mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ. Mean±SD, Standard error; Prob> |T|, * p<0.05; compared with control group.

6) 인슐린 면역조직화학적 관찰

6주 짜에 인슐린 면역조직화학적 관찰한 결과 대조군 췌장에서는 췌장섬들이 대부분 손상되어 거의 관찰되지 않았으며, 소수 관찰되는 췌장섬에서는 insulin-positive 세포들이 매우 드물게 관찰되며 insulin 면역성도 매우 낮게 나타났다(Fig. 8a). PA군(Fig. 8b)에서는 대조군에 비하여 다수의 췌장섬이 관찰되었고 insulin 면역반응성 또한 대조군에 비하여 높게 나타났다. PB군(Fig. 8c)에서는 보다 큰 췌장섬들이 관찰되었고 보다 다수의 췌장섬과 높은 insulin 면역반응성을 보여주었다.

7) 췌장섬과 β-cell의 계수

본 연구에서 대조군, PA군, PB군의 췌장을 절취하여 영구시료를 제작한 후 각 조직의 절편당 췌장섬의 수와 췌장섬 속에서 insulin 면역반응성을 보이는 세포의 수를 계수하여 통계처리를 한 결과 췌장섬의 수는 대조군에 비하여 PA군과 PB군 모두에서 통계적으로 유의성(p<0.01) 있게 증가하였다(Fig. 9). 췌장섬에서 insulin에 면역반응성을 보이는 β-cells의 수는 PB군만 대조군에 비하여 유의성(p<0.05) 있게 증가하였다(Fig. 10).

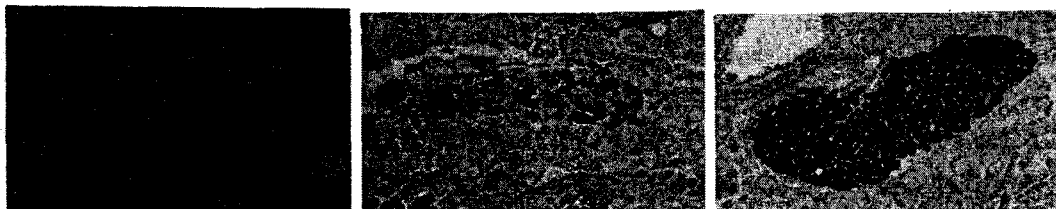


Fig. 8. Light micrographs showing insulin-immunohistochemical changes for β-cells. a, control group; b, PA experimental group; c, PB experimental group. LI, Langerhan's islet. Insulin-immunohistochemical staining, ×200.

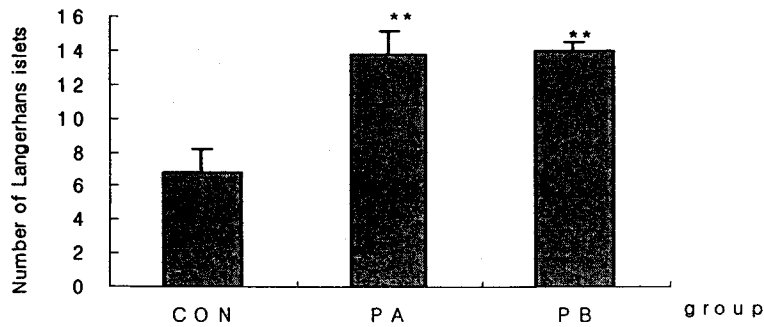


Fig. 9. The number of Langerhans islet on 6 weeks. Con, group of treated with STZ; PA, (0.2mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ; PB; (0.4mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ. Mean±SD, Standard error; Prob> | T |, ** p<0.01; compared with control group.

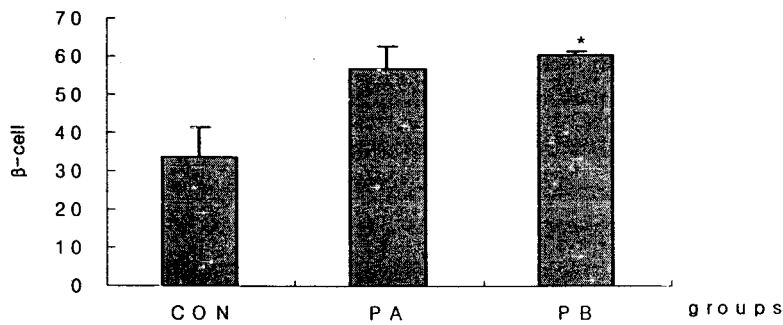


Fig. 10. The number of β -cells on 6 weeks. Con, group of treated with STZ; PA, (0.2mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ; PB, (0.4mL of concentrated solution/day) feeding to mice following treatment with STZ. Mean±SD, Standard error; Prob> | T |, * p<0.05; compared with control group.

8) 신장의 병리조직학적 관찰

신장의 병리조직학적 관찰을 한 결과 대조군의 신장에서는 사구체와 세뇨관에서 뚜렷한 조직학적인 손상 소견은 관찰되지 않았으나 전반적으로 근위세뇨관의 미세음모에서 PAS-양성 물질이 미약하게 관찰되었다(Fig. 11a). PA

군(Fig. 11b)에서는 대조군에 비하여 PAS-양성반응 물질이 다소 많이 관찰되었다. PB군(Fig. 11c)에서는 대조군이나 PA군에 비하여 PAS-양성반응 물질이 가장 뚜렷하게 관찰되었다.

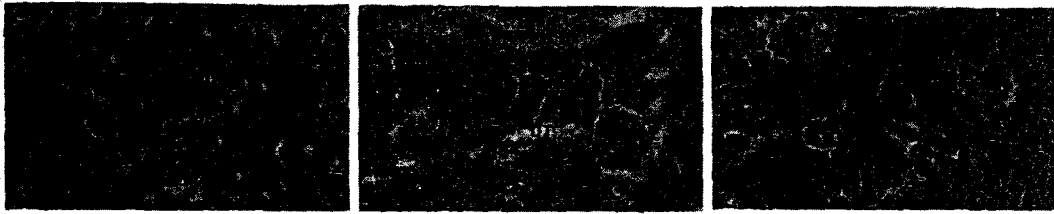


Fig. 11. Light micrographs showing nephron. a, control group; b, PA experimental group; c, PB experimental group. DT, distal convoluted tubule; PT, proximal convoluted tubule; G, glomerulus. Periodic acid Schiff staining, $\times 200$.

IV. 考 察

인체는 췌장에서 1일 2mg 정도의 insulin이 분비된다. 인슐린의 작용은 포도당을 glycogen으로 저장하는 일을 하며 지방과 단백질 합성에 중요한 일을 하는데 이러한 인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍 및 조직에서의 인슐린의 작용저하(인슐린 저항성)에 기인한 고혈당 및 이에 수반되는 대사 장애를 특징으로 하는 질환군을 당뇨병이라 한다²⁵⁻²⁸⁾.

인슐린의존성 당뇨병의 주된 병인은 β 세포 파괴이며 유전적 요인들, 그리고 이 두 요인과 관계 깊은 자가 면역을 들 수 있다^{25,26)}.

인슐린 비의존성 당뇨병은 80% 이상이 비만과 관련이 있는데 베타세포의 기능은 충분히 유지되어 있으나 말초조직의 인슐린에 대한 저항성이 있게 된다^{25,26)}.

당뇨병은 한의학에서 消渴의 범주에 속하는데²⁹⁻³⁴⁾ 消渴은 消穀善肌하며 渴而多飲하는 병증으로 消는 燒로서 태운다는 뜻이며^{5,35)} 渴은 입이 마른다는 표현³⁵⁾으로 胃나 大腸의 熱性變化와 肝, 腎의 火邪나 燥熱로 血管系, 神經系, 內分泌系에 이상이 초래되어 여러 복합증이 일어남을 말한다³³⁾. 消渴의 症狀으로는 口渴, 小便多, 數小便, 多飲, 小便必紺

등이 있으며 치료는 원인 및 병증에 따라 다양한 치법이 있을 수 있으나 대체로 清熱補陰을 위주로 하며 清熱瀉火, 清胃潤燥, 補陰益腎을 治療의 근본으로 하고 있다^{5,26-27,35)}.

消渴의 개념에 관해서는 박³⁶⁾이 그 개념과 치료의 대강에 대해 발표한 이후, 신³⁷⁾이 生脈散 薔薇根을 이용하여 alloxan으로 유도된 당뇨 모델에 적용하였으며 채³⁸⁾등은 消渴의 병인병기와 침구치료에 관한 문헌적 고찰을, 백³⁹⁾등이 소갈의 원인과 분류에 관한 문헌적 고찰을 보고하는 등 消渴이라는 병증에 대한 연구가 비교적 활발히 이루어지고 있다.

또 개별 한약재와 한약처방을 중심으로 한 당뇨병 연구로는 石蒜⁴⁰⁾, 黃連⁴¹⁾, 六味地黃湯 加山藥⁴²⁾, 加味四物湯⁴³⁾, 紫河車藥鍼⁴⁴⁾등이 있다. 하지만 여전히 개별한약이나 한약처방을 재료로 한 연구 결과는 미미한 실정이다.

본 연구에서 쓰인 개별 한약재의 효능을 고찰하면 生地黃(Rehmanniae Radix)⁷⁻⁹⁾은 玄參科(Scrophulariaceae)에 속한 다년생 草本인 地黃의 신선한 뿌리로, 효능은 清熱生津, 養血止血하며 陰虛內熱, 消渴등에 응용한다.

枳椇子는 갈매나무과(Rhamnaceae) 식물인 헛개나무(枳椇子, *Hovenia dulcis* THUNB)의 肉質이 있는 과실 꼭지가 달린 열매나 종자인데¹⁰⁻¹⁴⁾, 효능은 止渴除煩, 利大小便, 潤五臟

한다¹⁵⁾.

하늘타리의 뿌리를 천화분(Trichosanthis Radix)이라 하며, 봄과 가을에 캐어 걸쭉질을 벗겨 햇볕에 건조하는데 이 천화분은 전분을 많이 함유하고 있으며 효능은 淸熱止渴作用과 排膿, 解熱, 利尿가 있다¹⁶⁻²⁰⁾.

배(Pyrus pyrifolia NAKAI, 梨)는 異名이 快果, 果宗, 玉乳, 密父라하여 甘, 微酸, 寒, 無毒하다¹⁹⁾. 배는 生津潤燥, 淸熱化痰 작용이 있기 때문에 熱病으로 津液이 손상되거나, 煩燥와 渴症이 있는 경우에 유효하다^{19,20)}.

문²¹⁾은 天花粉 Extract의 가토혈당 농도에 미치는 영향에 관한 연구를 하여 亢血糖效果를 보고 하였으며 나²²⁾등은 枳椇子 추출물의 亢血糖效果를, 김²³⁾등은 生地黃과 배의 Phenolic Compound가 Streptozotocin으로 유발된 고혈당 생쥐에 미치는 영향을, 배에 관한 연구로는 Trejo-Gonzalez 등²⁴⁾이 당뇨병에 배의 dietary fiber 등을 함유한 제제가 glucose를 조절한다고 보고하여 개별 약제의 효능은 실험적으로 입증되었으므로 배합한 약물의 효과를 알아보려고 한 연구에서 생쥐에 STZ를 60 mg/kg을 24시간 간격으로 2회 투여한 다음 3일 후에 STZ 120mg/kg을 복강 투여하여 고혈당을 유발시켰으며, 6주동안 수종의 한약재를 1/2로 농축한 것(PA군) 과 1/4로 농축한 것 (PB군)으로 구분하여 각각 0.2mL씩 매일 투여하여 당뇨에 미치는 영향을 살펴보았다.

제 1형 당뇨병 환자들 대부분은 비만이지만 병이 만성적이거나 병증이 심하면 체중감소현상이 나타나는데⁴⁵⁾ 체중변화는 PA군은 체중이 높게 나타나고, PB군은 체중이 대조군보다 낮게 나타나서 통계적인 유의성이 없었다(Fig. 1). 또 STZ를 투여하여 β -cell을 선택적으로 파괴시킨 생쥐에서는 점차적으로 인슐린 분비는 감소하고 혈당은 상승하는데^{46,47)} 혈당의 변

화를 측정된 결과 PA군과 PB군이 통계적으로 유의성있게 감소하였고(Fig. 2), 당내성 검사 역시 PA군은 가장 우수한 결과를 보여주었으며 PB군도 대조군보다는 우수하여(Fig. 3) 그 결과로 보아 STZ에 의하여 파괴된 췌장섬의 β -cell이 손상으로부터 회복 되었거나, 재생되었을 것으로 사료되었다.

고혈당이 오래 지속되면 간과 신장의 조직이 손상되어 기능적인 장애를 일으키게 된다. 그래서 혈청 GOT와 GPT, Creatinine과 BUN을 검색하였는데 GOT는 대조군에 비하여 PA군이 유의성(P<0.01)있게 낮게 나타났고 PB군은 대조군에 비하여 낮았으나 PA군에 비해서는 다소 높게(Fig. 4), 혈청 GPT의 활성은 PA군과 PB군 모두 대조군에 비하여 유의성(P<0.05)있게 낮았다(Fig. 5). 또 Creatinine은 PA군에서는 대조군에 비하여 통계적으로 유의성(P<0.01)있게 낮게 나타났으며, PB군에서는 대조군에 비하여 다소 낮게 나타났지만 유의성은 없었다(Fig. 6). BUN농도 또한 PA군에서 가장 낮게 나타나고 대조군에서 가장 높게 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 7). 이와같은 결과로 보아 고혈당의 지속에 의해서 손상된 간과 신장의 기능을 회복시키는 데 영향을 미쳤을 것으로 사료되며 더 나아가 간기능에 유해한 영향을 미치지 않을 것으로 사료된다.

고혈당이 오랫동안 지속되면 β -cell의 인슐린 유전자의 전사와 인슐린의 합성기능이 손상되어 혈액내 인슐린 농도가 감소하는데^{48,49)} 인슐린 면역조직화학적 관찰을 한 결과 대조군 췌장에서는 췌장섬들이 대부분 손상되어 거의 관찰되지 않았으며, 소수 관찰되는 췌장섬에서는 insulin-positive 세포들이 매우 드물게 관찰되었을 뿐만 아니라 insulin 면역성도 매우 낮게 나타났다(Fig. 8a). PA군(Fig. 8b)에서는

대조군에 비하여 다수의 췌장섬이 관찰되었을 뿐만 아니라 insulin 면역반응성 또한 대조군에 비하여 높게 나타났다. PB군(Fig. 8c)에서는 보다 큰 췌장섬들이 관찰되었을 뿐만 아니라 보다 다수의 췌장섬과 높은 insulin 면역반응성을 보여주었다. 이와 같은 결과로 보아 STZ로 손상된 췌장섬 β -cells의 회복 또는 재생에 관여하고 있음을 확인할 수 있었다. 췌장섬의 수는 대조군에 비하여 PA군과 PB군 모두에서 통계적으로 유의성($p < 0.01$) 있게 증가하였다(Fig. 9). 췌장섬에서 insulin에 면역반응성을 보이는 β -cells의 수가 PB군에서 대조군에 비하여 유의성($p < 0.05$) 있게 증가하였다(Fig. 10). 이와 같은 결과로 보아 STZ로 손상된 생쥐에 실험군이 β -cells의 재생과 췌장섬의 재생에 영향을 미쳤을 것으로 생각되었다.

고혈당이 지속되면 신장의 조직에서 다양한 병리조직학적인 변화가 나타나기 시작한다. 대조군의 신장에서는 사구체와 세뇨관에서 뚜렷한 조직학적인 손상 소견은 관찰되지 않았으나 전반적으로 근위세뇨관의 미세용모에서 PAS-양성 물질이 미약하게 관찰되었다(Fig. 11a). PA군(Fig. 11b)에서는 대조군에 비하여 PAS-양성반응 물질이 다소 많이 관찰되었다. PB군(Fig. 11c)에서는 대조군이나 PA군에 비하여 PAS-양성반응 물질이 가장 뚜렷하게 관찰되었다. 이와 같은 결과로 보아 신장의 보호 또는 독성으로부터 방어기능이 있을 것으로 사료되었다.

이상의 결과를 종합하면 수종의 한약재는 STZ에 의한 고혈당 생쥐에서 체중의 변화에는 영향을 미치지 못하였으며 혈당의 변화, 당내성 검사, 혈청 GOT와 GPT 수치, Creatinine과 BUN의 수치, 췌장섬의 계수, 인슐린 면역조직화학과 신장의 병리조직학적 관찰에 영향을 미치고 있다고 생각된다.

V. 結 論

수종의 한약재가 STZ에 의해 유발된 생쥐의 당뇨병에 미치는 영향을 확인한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. PA군은 대조군에 비해 체중변화에 유의성이 있었으나 PB군은 유의성이 없었고 glucose 함량변화에서는 PA군은 지속적인 유의성을 보였으나 PB군은 6주째부터 유의성 있게 감소하였으며 당내성 검사에서도 PA군에서 PB군보다 유의성 있게 감소하였다.
2. PA군에서 STZ에 의해 상승된 혈청 중 GOT는 PB군보다 유의성 있게 감소되었고, GPT는 PA군과 PB군에서 유의성 있게 감소하였으며, 혈청 중 Creatinine과 BUN의 수치는 PA군에서는 유의성이 있게 감소되었으나, PB군은 유의성이 없었다.
3. PA군보다 PB군에서 췌장섬의 크기와 계수, 인슐린 면역성이 유의성 있게 증가하였다.
4. PA군과 PB군에서 모두 췌장섬의 수는 유의성 있게 증가하였으나 β -cells의 수는 PB군에서만 유의성 있게 증가하였다.
5. PA군보다 PB군에서 근위세뇨관 미세용모의 PAS-양성반응 물질이 유의성 있게 증가하였다.

이상의 결과로 보아 수종의 한약재는 STZ에 의한 고혈당 생쥐에서 체중의 변화에는 영향을 미치지 못하였으나 혈당의 강하, 인슐린 농도 상승, 췌장조직의 회복 또는 재생에 관여하고, 간기능 회복에 영향을 미치고 있었다. 따

라서 수종의 한약재는 당뇨 치료에 도움을 줄 것이며, 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

參考文獻

1. Harrison TR. Principles of Internal Medicine, Diabetes Mellitus. 11th ed. New York:McGraw-Hill Book Company. 1987:1778-97.
2. 대한당뇨병학회. 당뇨병학. 서울:고려의학. 1998:1-55.
3. 강석봉. 消渴病의 증상에 대한 病機論의 접근. 東西醫學. 1998;23(4):21-40.
4. 박헌재. 消渴의 개념과 그 치료에 관한 管見. 東西醫學. 1977;2(1):26-31.
5. 장인규. 消渴에 대한 문헌적 연구. 東西醫學. 1985;10(1):94-101.
6. 曹少鳴. 鍼刺, 艾灸, 鍼灸治療糖尿病의 比較研究. 中國鍼灸. 1997;17(10):586
7. 全國韓醫科大學本草學教室. 本草學. 서울:永林社. 1992:419-20.
8. 辛民敎. 原色臨床本草學. 서울:永林社. 1989:312-3.
9. 李尙仁, 安德均, 辛民敎. 漢藥臨床應用. 서울:成補社. 1978:134-6.
10. 江蘇新醫學院. 中藥大辭典. 서울:鼎談. 1997:3938-9.
11. 金在佶 外. 東洋天然藥物原色圖鑑. 서울:永林社. 1995:289.
12. 鄭普燮. 鄉藥(生藥)大辭典. 서울:永林社. 1998:291-2.
13. 熊輔新. 臨床漢藥辭典. 서울:醫聖堂. 1994:105.
14. 과학백과사전종합출판사. 재편집동의학사전. 서울:까치글방. 1997:1162.
15. 朱東樵. 本草詩箋. 台北:施風出版社. 1974:134.
16. 申佶求. 申氏本草學各論. 서울:壽文社. 1973:617.
17. 金最壽. 本草學. 서울:進明出版社. 1975:78.
18. 陸昌洙, 文永熙. 藥用植物學各論. 서울:梨花文化社. 1973:216.
19. 陳貴廷. 本草綱目通釋. 北京:學苑出版社. 1992:1449-50.
20. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:大中書館. 1997:771,807,901,960.
21. 문석재. 天花粉 Extract의 가토혈당 농도에 미치는 影響에 관한 研究. 東西醫學. 1982;7(1):38-45.
22. 김정상, 나창수, 은종방. 枳椇子(Hovenia dulcis Thunb)추출물이 Streptozotocin으로 유발된 고혈당 생쥐에 미치는 影響. 한국식품영양과학회지. 2005;34(5):632-7.
23. 김정상, 나창수. 生地黃(Rehmanniae Radix)과 배의 Phenolic Compound가 Streptozotocin으로 유발된 高血糖 생쥐에 미치는 影響. 한국식품영양과학회지. 2004;33(1):66-71.
24. Trejo-Gonzalez A Gabriel-Orti .Puebla-Pere AM. Huizar-Conteras MD. Munguia-Mazariegos MR. Mejia-Arreguin S. Calva E. purified extract from prickly pear cactus (Opuntia fuliginosa) controls experimentally induced diabetes in rats. J Ethno-

- pharmacol. Dec 1996;55(1):27-33.
25. 대한당뇨병학회. 당뇨병학. 서울:고려의학. 1998;10,23,551-69.
 26. 杜鎬京. 東醫腎系學(下). 서울:東洋醫學研究院. 1993:1167-8.
 27. 杜鎬京. 臨床腎系學研究. 서울:成輔社. 1995:526-82.
 28. 해리슨번역편찬위원회. 해리슨내과학(II). 서울:鼎談. 1997:2162-3.
 29. 上海中醫學院. 中醫內科學. 上海:商務印書館. 1972:503.
 30. 朴炳昆. 漢方臨床四十年. 서울:大光文化社. 1993:338-9.
 31. 裴元植. 最新漢方臨床學. 서울:南山堂. 1994:560-9.
 32. 蔡仁植. 漢方臨床學. 서울:大成文化社. 1987:256.
 33. 上海中醫學院. 上海市衛生局. 中醫內科學. 上海:人民衛生出版社. 1982:192.
 34. 李挺. 醫學入門. 서울:南山堂. 1985:1525-30.
 35. 金完熙. 消渴에 應用되는 白虎湯이 Alloxan糖尿에 미치는 影響. 東醫生理學會誌. 1983;1(1):5-22.
 36. 朴헌재. 소갈(당뇨병)의 개념과 그 치료에 관한 관견(管見). 동서의학. 1977;2(1):26-31.
 37. 신재용. 生脈散薔薇根의 Alloxan투여 白鼠의 血糖量에 미치는 影響. 醫林. 1983:153.
 38. 채우석, 김영희. 消渴의 病因病機와 鍼灸治療에 관한 文獻的 考察. 大田大學校 漢醫學論文集. 1995;4(1):269-85.
 39. 백정한, 김종대, 강석봉. 消渴의 原因과 分類에 관한 文獻的 考察. 東西醫學. 1995;20(3):41-59.
 40. 양용준, 김연섭, 석산이. Streptozotocin으로 유발된 당뇨에 대한 면역조직화학적 연구. 대한분초학회지. 2004;19(1):111-9.
 41. 김진택. 황백(黃柏), 황련(黃連)이 실험적 당뇨흰쥐에 미치는 영향. 方劑學會誌. 1990;1(1):163-72.
 42. 광규호, 김성훈, 송효정. 六味地黃湯加山藥이 Alloxan 당뇨백서의 혈당 및 혈청 변화에 미치는 영향. 대한동의병리학회지. 1993;8:137-57.
 43. 장세환, 최종백, 加味四物湯이 糖尿에 미치는 影響에 관한 實驗的 研究. 大韓漢醫學會誌. 1991;12(2):97-112.
 44. 유진호, 최도영, 강성길. 紫河車藥鍼이 糖尿유발 흰쥐의 腎臟保護機能에 미치는 影響. 大韓鍼灸學會誌. 2002;19(4):152-66.
 45. Daniel P Jr, Robert SS, Alain B. Ellenberg & Rifkin's diabetes mellitus. 6th ed. McGraw-Hill press, New York. 2003: 437-439.
 46. Ahmed I, Adeghate E, Cummings E, Sharma AK, Singh J. Beneficial effects and mechanism of action of Momordica charantia juice in the treatment of streptozotocin induced diabetes mellitus in rat. Mol Cell Biochem 2004;261:63-70.
 47. Kim JS. Effect of Rhemanniae Radix on the hyperglycemic mice induced with streptozotocin. J Korean Soc Food Sci Nutr 2004;33:1133-8.
 48. Poitout V, Olson LK, Robertson RP. Chronic exposure of β TC-6 cells to supraphysiologic concentrations of glucose decreases binding of the

RIPE3b1 insulin gene transcription activator. J Clin Invest 1996;97: 041-6.

49. Moran A, Zhang HJ, Olson LK, Harmon JS, Poitout V, Robertson RP. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. J Clin Invest 1997; 9:534-9.