

# 荷葉 및 荷葉玉泉散이 streptozotocin으로 유발된 糖尿에 미치는 영향

양웅모 · 장문석<sup>1</sup> · 박완수 · 이병희 · 김원남 · 김산웅 · 최동기 · 이학철<sup>2</sup> · 박성규\*

경희대학교 한의과대학 처방제형학교실, 1: 하버드대학교 의과대학 소아병원, 2: 동의대학교 한의과대학 예방의학교실

## Effects of Nelumbo Folium and Hayopokchun-san on Diabetes Mellitus in Streptozotocin Treated Rats

Woong Mo Yang, Mun Seog Chang<sup>1</sup>, Wansu Park, Byong Hee Lee, Won Nam Kim, San-Woong Kim, Dong-gi Choi, Hak Chul Lee<sup>2</sup>, Seong Kyu Park\*

*Department of Prescriptionology, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University,*

*1: Department of Medicine, Division of Newborn Medicine, Children's Hospital and Harvard Medical School,*

*2: Department of Oriental Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University*

The therapeutic anti-diabetic effect of Nelumbo Folium and a poly herbal formula (NOC) was evaluated in the streptozotocin (STZ 60 mg/kg, i.p.) induced diabetic rats. For this study, test articles were orally administrated once a day from 7 d after STZ-injection for 3 weeks. The fasting blood glucose, body weight, pancreas weight changes, oral glucose tolerance test, hemoglobin Alc (Hb A1c) level changes and the histopathological changes were observed. WNL-treated rat had lower fasting blood glucose levels compared to control group and NOC-treated rat had significantly lower fasting blood glucose levels, compared to control group ( $p < 0.05$ ). After 21 days of extract treatment, body weight in control was reduced ( $p < 0.001$ ). WNL and NOC groups were also reduced compared to control group but insignificantly. Pancreas weight of control group was reduced ( $p < 0.001$ ), but the weight of NOC group were increased ( $P < 0.05$ ). During the 2 h oral glucose tolerance test (OGTT), WNL group were improved compared to control group ( $p < 0.05$ ). NOC group were improved compared to control group but insignificantly. WNL and NOC groups had lower Hb Alc level compared to control group. In addition, atrophy of islet and decrease of insulin-producing cells were detected in STZ induced diabetes rats. However, these diabetic changes were decreased in WNL and NOC groups. These results suggest that N. Folium and NOC have favorable effects to inhibit the changes on the fasting blood glucose levels, pancreas weight, glucose tolerance, hemoglobin Alc and the histopathological changes of pancreas in STZ-induced diabetes.

Key words : Nelumbo Folium, NOC (荷葉玉泉散), streptozotocin, diabetes mellitus, OGTT

### 서론

2003년 통계청이 발표한 우리나라 2002년도 사망원인 중 당뇨병으로 인한 사망은 인구 10만명 당 25.1명으로 사인 순위 4위이며, 이는 13.5명으로 사인 순위 7위였던 1992년 통계치와 비교하면 무려 3단계나 오르고, 사망자도 11.6명이 증가되어 당뇨병

\* 교신저자 : 박성규, 서울시 동대문구 회기동 1 경희대학교 한의과대학

· E-mail : comskp@khu.ac.kr, · Tel : 02-961-0330

· 접수 : 2006/10/16 · 수정 : 2006/11/13 · 채택 : 2006/12/01

및 그 합병증으로 인한 사망률이 계속 증가하고 있음을 알 수 있으며<sup>1)</sup>, 그 원인은 유전적, 대사적, 환경적 요인에 의하여 췌장의 β-세포 파괴로 인한 인슐린 분비 감소 또는 말초 조직의 인슐린 저항에 의한 고혈당이 나타나고, 특히 생체내의 지질과산화물의 생성이 정상인에 비해 더욱 촉진되고 있는 자유라디칼 (O<sup>2</sup>, HO)의 과도한 생성으로 단백질 파괴, 염색체 이상 및 적혈구 파괴 등의 세포 기능 저하와 세포 괴사를 일으킨다<sup>2,3)</sup>.

韓醫學에서 당뇨병의 多飲, 多食, 多尿하는 病症은 消渴의 範疇에 속하는데<sup>4)</sup>, 消渴은 消穀善肌하며 渴而多飲하는 病症으로

口渴, 小便多, 數小便, 多飲, 小便必澀 등의 증상이 있으며 처방은 淸熱補陰을 위주로 하며 淸熱瀉火, 淸胃潤燥, 補陰益腎을 治療의 根本으로 하고 있다<sup>5,6)</sup>. 소갈의 치료 처방은 상소증에 감심탕 (降心湯), 중소증에 順氣散, 하소증에 六味地黃丸 및 소갈의 통치 처방으로 玉泉散 등이 기록되어 있다<sup>7)</sup>.

본 실험에서는 荷葉 및 기존의 연구를 바탕으로 방제학의 配伍原則에 근거하여 처방의 비율을 조정한 새로운 처방 (荷葉玉泉散)을 streptozotocin (STZ)으로 유발된 당뇨 쥐에 투여하여 혈당 강하 작용과 내당능에 대한 효능 및 체장 조직에 미치는 영향을 조사하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 실험동물

본 연구에 사용된 동물은 수컷 8주령 SD계 흰쥐 (Samtaco, Korea)을 사용하였다. 물과 사료 (Purina Inc., Korea)는 자유롭게 먹도록 하였으며, 낮과 밤의 주기는 각각 12시간으로 온도 18~24℃, 습도 40~60%의 사육실 환경에서 1주간 적응시킨 후 실험하였다.

#### 2) 시료

본 실험에 사용한 하엽은 전라남도 무안군에서 채취하여 (주)다연에서 가공한 것을 사용하였으며, 그 외의 약재는 서울 동대문구 제기동의 원광약업사에서 구입하여 정선하여 사용하였다. 당뇨 유발 물질인 streptozotocin (STZ)는 sigma chemical (USA) 제품을 사용하였으며 그 외 시약은 일급시약을 사용하였다.

실험에 사용한 하엽 및 하엽옥천산 처방은 경희대학교 처방제형학 교실에서 처방하였으며, 실험에 사용한 처방내용과 1첩분량은 아래와 같다.

Table 1. 실험에 사용한 하엽 및 하엽옥천산 처방

Herbs	Pharmaceutical name	Dose(g)
荷葉	<i>Nelumbo Folium</i>	300
Total		300
荷葉	<i>Nelumbo Folium</i>	37.5
葛根	<i>Puerariae Radix</i>	18.75
生地黄	<i>Rhemaniae Radix</i>	18.75
五味子	<i>Schizandrae Fructus</i>	18.75
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	18.75
薏苡仁	<i>Coicis Semen</i>	187.5
Total		300

#### 3) 검액의 조제

하엽 300 g을 증류수 6,000 ml를 가한 다음 냉각기를 부착하여 2시간동안 가열한 다음 여과지로 감압여과한 여과액을 rotary vaccum evaporator로 감압 농축하여 동결건조기를 이용하여 건조 예기스 63.5 g (수율 21.2%)을 얻었다. 하엽옥천산 300 g을 같은 방법으로 처리하여 건조 예기스 48.6 g (수율 16.2%)을 얻었다.

### 2. 실험 방법

1주간 실험실 환경에 적응시킨 실험동물을 streptozotocin

(STZ)을 0.1 M citrate buffer (pH 4.8, Sigma chemical, USA)에 용해시켜 투여한 후 (60 mg/kg, i.p.) 일주일 후 공복 시 혈당을 측정하여 혈중 glucose 농도가 250 mg/dl 이상 된 rat을 실험에 사용하였다. 각 실험군은 정상군, STZ 투여군 (대조군), STZ투여 후 하엽추출액 투여군 (하엽투여군), STZ투여 후 하엽옥천산 추출액 투여군 (하엽옥천산투여군)으로 나누었으며, 각 군은 8마리로 하였다. 물과 사료를 충분히 공급하면서 정상군과 대조군은 1차 증류수를, 하엽투여군과 하엽옥천산투여군은 준비한 사료를 50 mg/1 ml의 농도로 1차 증류수에 녹여서 3주간 1일 1회씩 21회 연속투여 (200 mg/kg/day, p.o.)하였다.

### 3. 공복시 혈당 측정

실험군은 약물 투여 전, 투여 후 매 1주일마다 꼬리 정맥을 통하여 채혈하였다. 공복시 혈당 측정은 16시간 절식 후 실시하였다. 혈당은 혈당측정기 아큐체센서 (Rosche diagnostic Co., U.S.A.)를 사용하여 측정하였다.

### 4. 체중 측정 및 체장 무게 측정

일주일에 한번 체중 변화량을 조사하였다. 실험 종료 후 각 군을 ether로 마취하고 체장을 채취하여 무게를 측정하여 비교하였다.

### 5. 당부하검사 oral glucose tolerance test (OGTT)

OGTT는 약물 투약 마지막 날에 측정하였다. 측정 당일 16시간 절식 후 glucose를 2 g/kg의 용량으로 구강 투여하였다. 혈당 측정은 꼬리 정맥을 통하여 0, 30, 60, 120분 간격으로 측정하였다.

### 6. 혈중 당화헤모글로빈 (hemoglobin Alc, HbAlc) 측정

3주간의 실험 종료 후 ether로 마취하여 혈액을 심장으로부터 채혈하였다. 당화헤모글로빈 (hemoglobin Alc, HbAlc) 측정을 위해 채혈한 혈액중 whole blood 0.7 ml은 EDTA가 처리된 튜브에 넣어 4℃이하에서 측정시까지 보관하였다. 당화헤모글로빈은 turbidimetric inhibition immunoassay (TINIA) 방법으로 cobas integra 800 (Roche, Switzerland)를 사용하여 7일 이내에 측정하였다.

### 7. 조직병리학적 변화

각 군을 ether로 마취하고 조직 표본은 체장으로 하였다. 채취된 조직은 4% 포르말린에서 고정시키고 통상적인 방법으로 파라핀에 포매한 후 4 μm로 박절하여 H-E (Hematoxylin & Eosin) staining을 시행하여 광학현미경으로 관찰하였다.

### 8. 통계처리

실험성적은 평균치±표준오차(Mean±SEM)로 나타내었으며, 대조군과 실험군의 평균의 차이를 검정할 때에는 Student's t-test로 검정하여 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 공복시 혈당

각 실험군은 16시간 절식시킨 후 미정맥을 통해 공복시 혈당을 측정하였다. 공복시 혈당은 검액 투여 시작 당일, 1 주일 및 2 주일 경과 후 측정하였으며 측정된 값은 아래 표와 같다 (Table 2). 힘 시작 당일 정상군의 공복 시 혈당은 94.43 ± 8.43 mg/dl이었고, 대조군, 하엽투여군, 하엽옥천산투여군의 공복 시 혈당은 각각 331.8 ± 43.28 mg/dl, 329.0 ± 43.02 mg/dl, 327.8 ± 40.83 mg/dl이었으며, 각 군간의 유의성은 없었다. 검액 투여 1 주 후와 2 주 후의 혈당을 측정된 결과, 대조군은 340 ± 36.49 mg/dl, 356.4 ± 44.67 mg/dl로 지속적으로 상승하였으며, 정상군에 비해 유의성 있는 혈당 상승을 나타내었다 (p < 0.01). 하엽투여군은 실험시작 1, 2 주 후 각각 338.6 ± 35.65 mg/dl, 335.6 ± 28.08 mg/dl로 혈당이 감소하는 경향이 있었으나, 유의성은 없었다. 하엽옥천산투여군은 실험시작 1, 2 주 후 각각 336.4 ± 39.01 mg/dl, 327.8 ± 32.68 mg/dl로 혈당이 감소하였으며, 실험 2주차의 혈당은 유의성있게 감소하였다 (p < 0.05).

Table 2. Effects of Herb Extract on Fasting Blood Glucose Concentration

Group	Fasting Blood Glucose level (mg/dl)		
	0 week	1 week	2 week
Nor	94.43±8.43	94.71±4.77	95.14±5.88
Con	331.8±33.28**	340±36.49**	356.4±24.67**
WNL	329.0±43.02	338.6±35.65	335.6±28.08
NOC	327.8±40.83	336.4±29.01	327.8±22.68*

Each value is mean±standard deviation. # Significantly different from the normal value (##: p < 0.01). \* Significantly different from the control value (\*: p < 0.05). Nor: treated orally with D.W. Con: STZ-treated group. WNL: STZ (60 mg/kg) and water extracts of Nelumbo folium (200 mg/kg/day) treated group. NOC: STZ (60 mg/kg) and water extracts of Hayopokchun-san (200 mg/kg/day) treated group

### 2. 체중 및 체장 무게

검체가 당뇨 유발 흰쥐의 체중에 미치는 영향을 살펴본 결과는 다음과 같다 (Fig. 1).

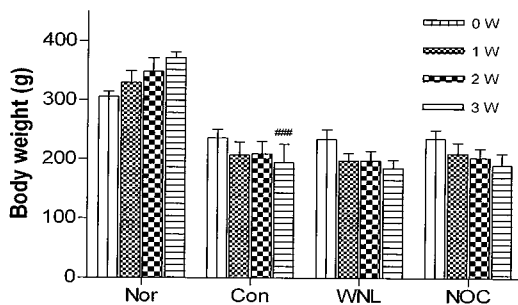


Fig. 1. Body weight change. Each value is mean±standard deviation. # Significantly different from the normal value (##: p<0.001). Nor: treated orally with D.W. Con: STZ-treated group. WNL: STZ (60 mg/kg) and water extracts of Nelumbo folium (200 mg/kg/day) treated group. NOC: STZ (60 mg/kg) and water extracts of Hayopokchun-san (200 mg/kg/day) treated group

검액 투여 시작일 정상군, 대조군, 하엽투여군, 하엽옥천산투여군의 체중은 각각 305.57 ± 9.11 kg, 236.2 ± 15.19 kg, 234.4 ± 16.7 kg, 235.4 ± 15.36 kg이었다. 정상군의 1주, 2주, 3주 체중

은 각각 329.43 ± 19.6 kg, 347.83 ± 23.54 kg, 371.86 ± 10.17 kg으로 증가하였다. 대조군의 1주, 2주, 3주 체중은 각각 207.6 ± 22.68 kg, 209.4 ± 21.94 kg, 194.8 ± 31.35 kg로 정상군에 비해 유의성 있게 감소하였다 (p < 0.001). 하엽투여군의 1주, 2주, 3주 체중은 각각 197.8 ± 13.14 kg, 198.0 ± 16.64 kg, 185.4 ± 13.83 kg로 감소하는 경향을 나타내었다. 하엽옥천산 투여군의 1주, 2주, 3주 체중은 각각 210.2 ± 18.62 kg, 203.0 ± 16.23 kg, 190.4 ± 20.33 kg로 감소하는 경향을 나타내었다. 정상군의 체장 무게는 1.82 ± 0.40 g이었으며 대조군의 체장 무게는 0.87 ± 0.17 g로 정상군에 비해 유의성 있게 감소하였다 (p < 0.001). 하엽투여군과 하엽옥천산투여군 각각 0.87 ± 0.10 g, 1.01 ± 0.26 g로 대조군과 같거나 증가하였다 (Table 3).

Table 3. Effects of Herb Extract on Pancreas Weight

Group	pancreas weight (g)
	Nor
Con	0.87 ± 0.17***
WNL	0.87 ± 0.1
NOC	1.01 ± 0.26*

Each value is mean±standard deviation. # Significantly different from the normal value (##: p < 0.001). \* Significantly different from the control value (\*: p < 0.05)

### 3. 구강 당부하 검사 결과

약물투여 마지막날 16시간 절식 후 구강투여에 의한 내당능을 측정하였다. 정상군은 115.3±10.0 mg/dl, 133.3±15.4 mg/dl, 124.3±6.7 mg/dl, 129.7±9.9 mg/dl의 수치를 나타내었다 (Table 4).

검액투여군은 대조군에 비하여 개선되었으며, 하엽투여군은 유의성있게 감소하였다 (p < 0.05). 하엽옥천산투여군 역시 개선되는 경향이 있으나 유의성은 나타나지 않았다 (Fig. 2).

Table 4. Effects of Herb Extract on Oral Glucose Tolerance Test

Group	N	0.0 hr	0.5 hr	1.0 hr	1.5 hr	2.0 hr
Nor	5	115.3±10.0	126.4±12.3	133.3±15.4	124.3±6.7	129.7±9.9
Con	5	396.2±32.2	485.2±29.7	547.4±42.6	515.0±26.8	471.2±30.5**
WNL	5	395.0±29.6	495.0±27.7	553.8±36.5	487.6±23.8	437.6±58.6*
NOC	5	389.4±59.1	493.2±43.2	545.0±57.2	499.4±36.6	454.4±26.6

Each value is mean±standard deviation. # Significantly different from the normal value (##: p < 0.001). \* Significantly different from the control value (\*: p < 0.05)

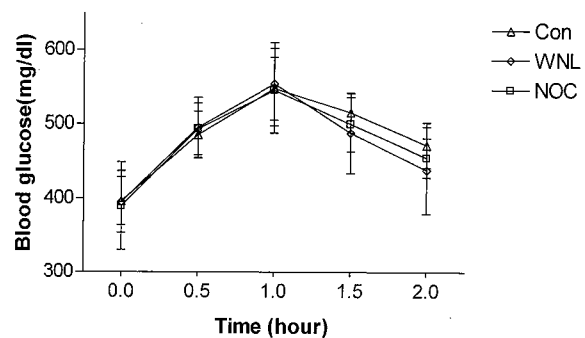


Fig. 2. Oral glucose tolerance test in STZ-treated rat after 3-weeks treatment with herb extract. Con: STZ-treated group (60 mg/kg). WNL: STZ (60 mg/kg) and water extracts of Nelumbo folium (200 mg/kg/day) treated group. NOC: STZ (60 mg/kg) and water extracts of Hayopokchun-san (200 mg/kg/day) treated group

4. 혈중 당화헤모글로빈 (hemoglobin A1c, HbA1c) 측정 결과

검역투여가 끝난 실험동물의 당화헤모글로빈을 측정하였다. 대조군의 당화헤모글로빈 농도는 9.84±0.86%로 정상군에 비해 유의성 있게 높았으며 (p < 0.01), 하엽투여군의 혈중 당화헤모글로빈의 농도는 대조군에 비하여 약간 상승하였으나 유의성은 없었다. 하엽옥천산의 당화헤모글로빈 농도는 9.55±1.27%로 대조군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다 (Table 5).

Table 5. Effects of Herb Extract on Blood HbA1c Concentration

Group	Blood HbA1c Level (%)
Nor	3.76±0.08
Con	10.07±0.63 <sup>###</sup>
WNL	10.38±0.79
NOC	9.55±1.27

Each value is mean±standard deviation. # Significantly different from the normal value (###: p<0.001)

5. 췌장의 병리조직학적 관찰

H-E 염색 결과, 당뇨 유발군은 랑게르한스섬의 수와 크기가 줄었으며 위축과 주위 조직의 침범이 관찰되었다. 하엽투여군과 하엽옥천산투여군에서는 이런 비정상적인 조직 변화가 대조군에 비해 크게 개선되었다 (Fig. 3).

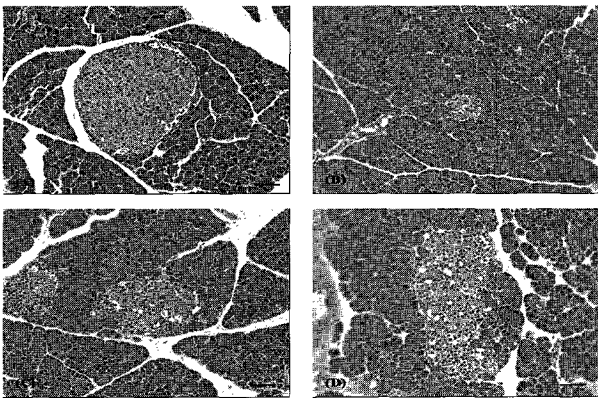


Fig. 3. Histological profiles of pancreas in Nor (A), Con (B), WNL (C), NOC (D) groups Note that relatively-well documented pancreatic islets and tightly arranged islet cells were observed in Normal. Atrophy and vacuolation of islet cells according to destroy of B cells were demonstrated in Control. However, these abnormal changes were reduced in WNL and NOC groups compared to that of Control. Hematoxylin and eosin stain, scale bar = 50 μm

고찰 및 결론

당뇨병 (Diabetes Mellitus)이란 인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍 및 조직에서의 인슐린 작용성 저하 (인슐린 저항성)에 기인한 고혈당 및 이에 수반되는 대사장애를 특징으로 하는 질환군으로, 치료의 목표는 혈당의 효과적인 조절을 통하여 합병증의 발생을 예방하거나 지연시키는 것이다<sup>9)</sup>. 당뇨병은 인슐린이 분비 되지 않거나 인슐린의 작용력이 감소하여 나타나는 것으로 전자는 제1형 당뇨병에 그리고 후자는 제2형 당뇨병에 속한다<sup>9)</sup>. 우리나라를 비롯하여 세계적으로 전체 당뇨병 환자의 90-95%가 제2형 당뇨병으로 밝혀져 있다<sup>10)</sup>. 최근 경제 및 문화의 급속한 발전에 따른 생활 수준의 향상, 당뇨병에 대한 국민의 인식도 증

가, 진단 방법의 개선, 평균 수명의 연장 등으로 당뇨 환자의 이환율이 증가하는 추세에 있으며, 일부 계층에서는 심각한 건강 문제로 나타나고 있다<sup>11)</sup>. 엄격한 혈당조절은 당뇨병성 합병증의 발생을 예방하거나 지연시킬 수 있음이 밝혀져 있어<sup>12)</sup>, 당뇨병 치료에서 혈당조절의 중요성은 어느 때보다도 강조되고 있는 실정이다<sup>13)</sup>. 그러나 현재까지 제2형 당뇨병의 치료에 효과적인 약제들은 엄격한 혈당조절이나 당뇨병의 합병증을 예방하는데 부족한 점이 많으며, 더욱 새로운 치료제의 개발이 요구되고 있다<sup>14)</sup>.

우리나라를 비롯한 아시아의 여러 나라에서는 민간요법으로 여러 가지 약초들을 당뇨병 및 여러 질병의 치료제로 사용하여 왔지만 이에 대한 과학적인 연구는 많지 않다<sup>15)</sup>. 최근 연구를 보면 하엽추출물은 비만에 효과가 있으며<sup>16)</sup>, 해열, 지혈 작용과 열사병에 효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>17)</sup>. 최근에 중국에서는 비만치료를 위해 하엽으로 차를 달여 마신다는 보고가 있다<sup>18)</sup>. 옥천산은 한의학에서 당뇨를 치료하는 대표적인 처방 중 하나로 혈당 개선 효과를 통해 제2형 당뇨를 치료하는 항당뇨 효능이 보고되었으며<sup>19)</sup>, 인슐린 작용을 향상시키는 인슐린 민감성 물질이 함유되어 있다는 보고가 있다<sup>20)</sup>.

본 실험에서 사용한 streptozotocin (STZ)은 D-glucosamine의 N-nitro 유도체로서 streptomyce achromogense로부터 추출된 항생물질로 항종양 작용을 갖고 있으며 정맥내 투여시 당뇨병을 일으킨다. STZ의 당뇨 유발은 정맥내 투여후 1시간 이후부터 빠르게 췌장의 β세포에 선택적으로 작용하여 탈과립시킴으로서 일어난다<sup>21)</sup>. 이렇게 유발된 흰 쥐로 각 항목을 평가한 결과 하엽투여군의 체중 감소가 가장 두드러지게 나타났다. 체중과다 특히 복부비만은 대사질환과 관계가 있고 대사질환을 정상화시키기 위해서는 정상체중에 도달하는 것이 최상으로 알려져 있다<sup>22)</sup>. 따라서 이러한 체중 감소가 혈당을 개선시키는 효능에 도움이 된 것으로 사료된다. 또한 경구 당부하 검사 결과 대조군에 비해 유의성 있게 내당능이 향상되었다. 이러한 결과에서 하엽 추출물에 인슐린 민감성 물질이 포함되어 있을 것으로 사료된다. 하엽옥천산의 경우 fasting blood glucose level이 대조군에 비해 유의성 있게 낮았으며, 췌장무게 역시 유의성있게 개선되었다. HbA1c의 경우도 유의성은 없었으나 가장 개선되는 경향을 나타내었다.

이상의 결과를 종합하여 하엽옥천산이 당뇨 개선 효과가 뛰어난 것으로 판단되며, 향후 당뇨 치료약으로서의 개발을 위해 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

참고문헌

1. Korea National Statistical Office. The Cause of Death Statistics, 2003.
2. ZMoody, C.S., Hassan, H.M. Mutagenicity of Oxygen Free Radicals. Proc. Natl. Acsd. SCI. 79: 2855-2859, 1982.
3. Junqueira, V.B., Simiz, K., Videla, L.A., Barros, S.B. Dose Dependent Study of the Effects of Acute Lindane Administration on Rat Liver Superoxide Anion Production Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Peroxidation.

- Toxicology. 41(2):193-204, 1986.
4. 杜鎬京. 東醫腎系學(下). 서울, 東洋醫學研究院. pp 1167-1168, 1993.
  5. 杜鎬京. 臨床腎系學研究. 서울, 成輔社. pp 526-582, 1995.
  6. 上海中醫學院. 中醫內科學. 上海, 商務印書館. p 503, 1972.
  7. 許浚, 東醫寶鑑. 서울, 南山堂. p 98, 140-142, 1990.
  8. 민현기. 臨床內分泌學. 서울, 고려의학. pp 268-269, 1990.
  9. 고병섭, 박성규, 최수봉, 전동화, 최미경, 박선민. 오미자 추출물의 혈당 강하 효과에 관한 연구, J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem. 47(2):258-264, 2004.
  10. Boden, G. Perspectives in diabetes. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 45: 3-10, 1996.
  11. 고병섭, 박민정, 박소민, 전원경, 천진미, 정필문, 박선민, 최수봉, 오명숙, 장문석, 박성규. 가미옥천산의 ICR 마우스 경구 투여에 의한 급성 독성시험 연구. 동의생리병리학회지. 19(5):1200-1203, 2005.
  12. DeFronzo, R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med., 131: 281-303, 1999.
  13. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 329: 977-986, 1993.
  14. 이광우, 새로운 당뇨병 치료제, 당뇨병 21(2):39-45, 1997.
  15. 고병섭, 박성규, 최수봉, 전동화, 장진선, 박선민. 오매 추출물의 혈당 강하 효과. J Korean Soc Food Sci Nutr. 33(6): 951-957, 2004
  16. Jung, H.A., Kim, J.E., Chung, H.Y., Choi, J.S. Antioxidant principles of Nelumbo nucifera stamens. Archives of Pharmacal Research 26: 279-285, 2003.
  17. Bensky, D., Clavey, S., Stoger, E. (Eds.). Materia Medica, third ed. USA, Eastland Press Inc. pp. 193-194, 2004
  18. Onishi, E., Yamada, K., Yamada, T., Kaji, K., Inoue, H., Seyama, Y., Yamashita, S. Comparative effects of crude drugs on serum lipids. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 32: 646-650, 1984.
  19. Mun Seog Chang, Myung Sook Oh, Do Rim Kim, Kye Jin Jung, Sunmin Park, Soo Bong Choi, Byoung-Seob Ko, Seong Kyu Park. Effects of Okchun-San, a herbal formulation, on blood glucose levels and body weight in a model of Type 2 diabetes. Journal of Ethnopharmacology 103: 491-495, 2006.
  20. 박선민, 최미경, 전동화, 최수봉, 박성규, 이미영, 김호경, 황영희, 고병섭. 消渴 치료 處方 加減이 3T3-L1 Adipocytes에서 인슐린 유사성과 인슐린 민감성에 미치는 영향. 동의생리병리학회지 18(2):451-456, 2004.
  21. Junod, A., Lambert, A.E., Orici, L., Pictet, R., Gonet, A.E., Renol, A. Studies of the Diabetogenic action of streptozotocin. Proc Soc Exp Biol Med. 126, 201-205, 1967.
  22. Reaven, G.M., The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease, Metabolism 41, 16-19, 1992.