

천연 생약 복합 추출물이 Streptozotocin 유발 당뇨성 흰쥐의 혈당 및 인슐린, 혈청 과산화지질 농도에 미치는 효과

박형래·조정순*

명지대학교 식품영양학과

Effects of a Natural Medicinal Multi-plant Extract on Blood Glucose, Insulin Levels, and Serum Malondialdehyde Concentrations in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Hyung-Rea Park and Jung-Soon Cho[†]

Dept. of Food and Nutrition, Myong-Ji University, Yong-in, Kyunggido, 449-728, Korea

Abstract

This study was designed to investigate a natural medicinal multi-plants extract (BG515), which consisted of multi extracts of *Mori folium*, *Rehmannia glutinosa* Liboschitz, *Dioscorea japonica*, *Lycii fructus*, and *Astragalus radix*, on blood glucose, insulin levels, and serum malondialdehyde (MDA) concentrations in streptozotocin-induced diabetic rats. Streptozotocin (STZ) induces a type 1 diabetes mellitus in rats. Type 1 is usually characterized by the presence of islet cell autoantibodies (ICA), autoantibodies to insulin (IAA), and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD), which identify the autoimmune process that leads to β -cell destruction. Thirty-five male Sprague-Dawley (SD) rats weighing 150 ~170 g each (6 weeks old) were randomly divided into one control (Group A) and 4 STZ-induced diabetic groups, and were subjected to one of the following treatment for 12 weeks. Groups A and B were fed basal diets and Group C, D, and E received the same diets as groups A and B, but with supplements of 150 mg/kg, 300 mg/kg, and 600 mg/kg of BG515 orally for 12 weeks, respectively. Diabetes was induced in Groups B, C, D, and E by intravenous injection of 45 mg/kg of STZ per body weight in sodium citrate buffer (pH 4.5) via the tail vein. In the BG515 groups, we found increases in serum insulin levels, compared to the STZ-control group, but these data were not significant. In contrast, blood glucose and serum MDA concentrations decreased in the BG515 groups compare to the STZ-control group. At the 5th week, in all the BG515 administered groups, there were decreases in serum blood glucose levels compared to the STZ-control group, and this activity was very strong in the BG515-1 group at the 12th week. These results suggest that natural bio-complex compounds (BG515) may slightly suppress STZ-induced changes in serum MDA concentration via the maintenance of serum insulin levels, due to the prevention of β -cell and glucagon destruction by STZ.

Key words : Natural medicinal plants-extracts (BG515), streptozotocin, induced diabetic rats, insulin, blood glucose, serum malondialdehyde concentration.

서론

최근 경제 발전에 따른 식생활 습관의 변화와 인구의 고령화 및 각종 스트레스와 관련하여 현대 생명과학의 큰 발전에도 불구하고, 당뇨병은 암 및 순환기계 질환과 더불어 극복되지 않은 3대 질병 중의 하나로 지목되어 사회적으로도 관심의 대상이 되고 있으며, 발병률이 증가됨에 따라 그 예방과 치료에 대한 관심이 집중되고 있다(The Bureau of Statistics 1996).

당뇨병은 유전적 요인과 더불어 후천적 환경 요건, 즉 비

만, 식생활, 운동 부족 및 stress 등에 의해 영향을 받는 질병으로(Morris *et al* 1989), 현대 의학으로 당뇨병을 근원적으로 치료할 수 있는 방법은 아직 개발되지 못하고 있으며, 혈당이 정상적인 수준으로 유지되도록 하는 것이 최선의 치료 방법으로 알려져 있다. 당뇨병의 치료 방법으로는 약물 요법, 운동 요법과 함께 식이 요법이 주로 시도되고 있다(Koivisto VA 1993).

당뇨병이 오래 방치되면, 포도당 이용이 방해받게 되어 조직의 에너지 공급은 지방 및 단백질을 통해 이루어진다. 지방 대사가 촉진됨에 따라 지방 조직에서 β -산화(β -oxidation)가 촉진되어 혈액 중에 있는 지방산의 농도가 증가하여 과지방 상태에 이르게 되며, 그 결과 간에서는 케톤체 형성(ketogenesis)이 촉진되어 혈액 중에 acetoacetate, β -hydro-

[†] Corresponding author : Jung-Soon Cho, Tel : +82-31-330-6201, Fax : +82-31-330-6200, E-mail : chojs@mju.ac.kr

xybutyrate, acetone 등의 농도가 증가하여 ketosis를 일으킨다. 높은 케톤체를 신장으로 배설하기 위해서는 많은 양의 Na^+ 이 손실되어 체액의 손실이 증가함으로 인해서 심한 탈수 상태에 이르게 된다. 또한 단백질 대사의 증가로 인해 혈액 중의 아미노산 농도가 증가하게 되고, 포도당 신생 합성(gluconeogenesis)이 촉진되어 과혈당증을 더욱 악화시키게 된다. 조직 단백질이 파괴됨으로써 세포 내에 다량 존재하고 있는 K^+ 의 손실이 증가하여 세포도 심한 탈수 상태에 이르게 된다.

현재 임상에서 사용되고 있는 혈당 강하 약물로는 sulfonylurea 제제 및 biguanide 제제가 있다. 이 약제의 부작용으로는 저혈당의 위험이 높고 체중 증가, 오심, 구토, 소화 불량 등의 소화기 장애가 발생할 수 있음이 보고되었다(Dillman WH 1980).

경구 혈당 강하제의 치료로 혈당이 잘 조절되지 않는 경우, 많은 환자들이 인슐린 치료를 받게 되는데 인슐린 치료 시 수반되는 고인슐린혈증은 동맥경화증과 비만의 위험을 증가시킬 수 있는 가능성과 저혈당, 알러지, 주사 부위 피하 조직의 비대 또는 위축 등의 부작용을 동반하게 된다(Dillman WH 1980). 최근에는 인슐린 유도체를 분비토록 함으로써 환자의 혈당을 정상으로 유지하고 합병증을 막는데 초점을 맞추고 있으나(Lee et al 2000), 아직 동물 실험 단계에 머물고 있어 실용화되기까지는 상당한 기간이 소요될 것으로 보인다.

이와 같이 당뇨병에 대한 기존의 insulin이나 경구용 혈당 강하제의 투여로는 근원적 치료에 한계가 있기 때문에 최근에는 약물 요법과 함께 다양한 생리 활성을 갖고 있는 기능성 건강식품을 소재로 한 당뇨병 예방 및 치료제로서의 가능성에 관한 연구가 시도되고 있으며 상당수의 환자들이 약물 요법과 함께 민간요법을 시도하고 있는 것으로 나타났다(Lim & Park 2000). 민간요법은 과거의 개인적 경험에서 효과가 구전되어지는 것으로 대부분 과학적 근거가 희박하며 과량 섭취로 인한 독성이나 제조 공정 및 보관상의 오염, 변질의 위험성을 가지고 있다. 따라서 민간요법으로 쓰이는 약물에 대한 과학적인 접근이 요구된다.

상엽(桑葉, *Mori folium*)은 뽕나무 및 동속 근연 식물의 잎으로 味는 苦甘하고 性은 寒하다. 또한 양잠 사료와 식용으로 이용되어 왔다. 상엽이 약으로 쓰여진 최초의 기록은 2,200여년 전 후한시대 장중경이 편찬한 신농본초경(神農本草經)에 기록되어 있으며, 우리나라에서는 조선 선조 때 허준의 동의보감(東醫寶鑑)에 ‘따뜻하고 독이 없으며 각기(脚氣)와 수종(水腫)을 없애주고 대장과 소장을 이롭게 하며 하기(下氣)하고 풍통(風痛)을 없앤다’고 기록되어 있다(Kim et al 1995).

지금까지 상엽의 생리 활성에 대한 연구로는 혈중 중성지방과 콜레스테롤 저하 작용, 동맥경화증 및 고지혈증 등의 치료에 효과가 있다는 것이 확인되었으며(Massayasu et al

1995), 상엽의 수용성 분획물의 혈압 강하, 혈액 유동성 향상, 중금속의 흡착과 해독 효과, 암 발생 억제, 노화 억제 및 항산화 효과(Mandarino LJ 1992) 등의 여러 가지 효능이 밝혀지고 있다.

Kimura 등은 스트렙토조토신(streptozotocin: STZ)으로 당뇨병이 유도된 마우스에서 상엽이 강력한 혈당 강하 작용을 가지는 것으로 밝혔으며 그 작용 기전은 장내 탄수화물 분해 효소를 억제하는 것으로 나타냈다(Mandarino LJ 1992).

최근에는 고탄수화물 식이를 장기간 마우스에 섭취한 동물모델에서 상엽과 누에 분말 추출액이 체중, 혈중 포도당 및 인슐린량 그리고 소장내 glycosidase의 부위별 활성에 미치는 영향을 보고한 바 있다.

지황(地黃, *Rehmannia glutinosa* Liboschitz)은 현삼과에 속하는 다년생 초목으로 신농본초경(神農本草經)에서 최초로 나오는 것으로 그 뿌리를 건조한 것을 건지황(*Rehmannia radix* Liboschitz), 그리고 건지황을 酒蒸한 것을 숙지황(*Rehmannia radix preparata*)이라고 한다(Kim et al 2000, W.L.Li. et al 2004).

지황은 함유되어 있는 여러 당류 성분 중에서도 mannitol의 작용이 조혈과 관계가 있는 것으로 보고되고 있으며, CCl_4 로 손상된 간조직의 회복에 영향을 주어 혈중의 ALT, AST와 혈당량뿐만 아니라 혈구 및 조직 손상의 지표가 되는 LDH, ALP, bilirubin 등의 혈 중 활성 및 농도가 호전되는 효과를 나타내었으며, 아울러 간조직에서 관찰되는 공포의 수와 크기를 유의성있게 감소시켜 간조직을 재생시키는 효과가 있음을 보고하였고(Anders et al 1997), 또한 생지황의 한의학에서의 소갈 즉 당뇨병에서의 항당뇨 효과를 보고하였다.

산약의 약리 작용으로는 자양, 건비, 강장 보폐, 강정, 소화 촉진, 지사, 거담 작용 등이 알려져 있어 한약재로 널리 쓰이지만 최근 식생활 패턴의 변화와 건강 지향적인 소비 구조의 변화로 생으로 갈아먹기도 하고 구워먹기도 한다. 한편 산약을 주성분으로 한 육미지황탕가산약의 항당뇨 효과에 대한 보고도 있다.

한편 참마를 섭취하며 인슐린 요법을 실시한 환자의 경우, 혈당치가 인슐린 요법만을 실시한 환자에 비하여 더 낮은 혈당치를 보이는 보고도 있다(Lim & Kim 1995). 또한 참마와 비타민 E를 함께 투여하여 혈장 콜레스테롤의 수치가 낮아짐을 보고하기도 하였다(Kim MW 1997).

구기자(枸杞子, *Lycii fructus*)는 가지과에 속하는 낙엽성 소관목인 구기자나무의 성숙한 과실로서 한방에서 약용으로 사용하며 건강 증진이 목적으로 차로도 다량 음용되고 있다. 구기자는 달며 성질은 차고 간과 신장에 작용하여 시력을 개선하고 몸이 허약하여 생기는 병을 다스리며 근육과 뼈를 강하게 한다. 가장 대표적인 성분으로 알려진 zeaxanthin은 간

섬유증의 증상을 호전시키고(Kim *et al* 2002), uracil, betaine, rutin과 같은 물질들이 혈당 강하 효과를 나타낸다는 보고가 있다(Kim *et al* 1998, Shin *et al* 1997).

황기(黃耆, *Astragalus radix*)는 콩과에 속하는 다년생의 초본 식물의 뿌리이다.

이제까지 알려진 황기의 약리 작용은 세포성 및 체액성 면역 증강 효과와 더불어 염증이나 oxidative stress시에 발현하는 COX-2의 활성을 억제하는 효과 등이 보고되고 있으며, 또한 nitric oxide(NO)를 소거하는 효과가 있다고 보고되어 있다(W.L.Li. *et al* 2004).

따라서 본 연구에서는 상업, 지황, 산약, 구기자 및 황기 등 5가지 천연 복합 추출물을 이용하여 STZ로 당뇨를 유발시킨 흰쥐에 12주간 경구 투여하여 사육한 후 혈당, 인슐린, 혈청 과산화 지질에 미치는 영향에 대하여 검토하였다.

실험 재료 및 방법

1. 천연 복합 추출물의 조제

본 실험에 사용된 천연 복합 추출물은 시중 건재약국에서 선별하여 구입한 후 상업 3 kg, 건지황 1 kg, 산약(山藥, *Dioscorea japonica*) 1 kg, 구기자 1 kg, 및 황기 1 kg을 세절 혼합한 후 10 L의 증류수로 3회 80°C에서 열탕하여 2일간 실온에서 magnet stirrer(DMS, DH 201-HS, Korea)로 혼합하면서 추출해서 여과한 후(Whatman filter No.4) 여액을 60°C 이하에서 감압농축하여 진공 농축기(rotary vacuum evaporator : Heidolph VV2011, Germany)로 약 70 Brix 되는 농축액으로 농축시킨 후 이를 다시 건조기에 넣어 열건조시켜 건조 엑기스 210 g을 제조하였다. 그리고 이를 4°C에 보관하였다가 필요에 따라 사용하였다. 이후 본 실험에 사용된 천연 복합 추출물의 명칭은 편의상 BG-515로 명하였다.

2. 실험 동물의 사육 및 식이 조성

실험 동물은 약 4주령이 된 Sprague-Dawley종 흰쥐 스컷

Table 1. The composition of experimental diets

(%)

Ingredients	Basal diet	Groups ¹⁾				
		Normal	STZ-control	BG515-1	BG515-2	BG515-4
Sucrose	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00
Casein	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Corn starch	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Corn oil	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Cellulose	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Mineral(AIN-76) ²⁾	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
Vitamin(AIN-76) ³⁾	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
DL-methionine	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Choline bitartrate	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Streptozotocin			45 mg/kg	45 mg/kg	45 mg/kg	45 mg/kg
BG-515 ⁴⁾				150 mg/kg/day	300 mg/kg/day	600 mg/kg/day

¹⁾ Normal: basal diets, STZ-Control: basal diets + STZ(45 mg/kg·B.W.), BG515-1: basal diets + STZ(45 mg/kg·B.W.) + BG515-150 mg/kg/day, BG515-2: basal diets + STZ(45 mg/kg·B.W.) + BG515-300 mg/kg/day, BG515-4: basal diets + STZ(45 mg/kg·B.W.) + BG515-600 mg/kg/day 3).

²⁾ AIN 76 Vitamin Mixture(Modified without vitamin E and vitamin A); g/kg of mix: Thiamin hydrochloride 0.6; Riboflavin 0.6; Pyridoxine hydrochloride 0.7; Nicotinic acid 3.0; D-calcium pantothenate 1.6; Folic acid 0.2; D-biotin 0.02; Cyanocobalamin 0.001; Cholecalciferol(400,000 IU/g) 0.25; Manaquinone 0.005; Ascorbic acid 0.2; Sucrose, finely powdered 992.824.

³⁾ AIN 76 Salt mixture; g/kg of mix: Calcium phosphate, dibasic 500; Sodium chloride 74; Potassium citrate(tripotassium monohydrate) 220; Potassium sulfate 52; Magnesium oxide 24; Manganous carbonate 0.63; Ferric citrate (16~17% Fe) 6; Zinc carbonate(70% Zn) 1.6; Cupric carbonate(53~55% Cu) 0.3; Potassium iodate 0.01; Sodium selenate 0.01; Chromium potassium sulfate 0.55; Sucrose, finely powdered 118.03.

⁴⁾ BG-515 천연 복합물은 물에 녹여 실험 동물에 급여.

40마리를 (주)오리엔트로부터 분양 받아 7일간 고행 사료(pellet)로 사육하면서 환경에 적응시켰다. 1주일간 안정시킨 후 6주령(체중: 150~170 g)이 되었을 때 실험 동물을 난괴법(randomized complete block design)에 의하여 각 군 당 일곱 마리씩 1군의 정상군과 4군의 당뇨 유발군으로 분리하였다. 즉, 당뇨를 유발하지 않고 증류수를 자유 음수시킨 normal 군, STZ로 당뇨를 유발한 후 증류수를 자유 음수시킨 STZ-control 군, 당뇨 유발 흰쥐에 천연 복합 추출물 BG-515를 각각 150 mg/kg/day, 300 mg/kg/day 및 600 mg/kg/day씩 농도별로 증류수에 용해하여 자유 음수시킨 BG515-1 군, BG515-2 군, BG515-4 군으로 구분하여 사육하였다. 기본적인 실험 식이 는 American Institute Nutrition(1970)에서 권장하는 것에 기초하여 제조하였다. 실험 동물은 stainless wire cage에서 한 마리씩 분리 사육하였으며 사육실의 조건은 온도 20~25℃, 습도는 약 60~70%를 유지시켰으며, 광주기는 매일 12시간 간격으로 조절하였다. 식이 섭취량은 매일 일정한 시간에 칭량하여 1일 섭취한 식이의 양을 측정하고 1주일 단위로 주당 1일 평균 식이 섭취량을 구하였으며, 체중은 1주일에 한번씩 일정한 시간에 동물용 체중계(animal balance)로 측정하였으며, 식이 효율(feed efficiency ratio: FER)은 체중 증가량을 식이 섭취량으로 나누어서 구하였다.

3. 당뇨 유발

당뇨를 유발시키기 위하여 16시간 실험 동물을 절식시킨 후, 췌장의 β -세포에만 특이적으로 작용하여 다른 기관에 영향을 미치지 않는다고 알려진 STZ(Sigma Chemical Co.) (Wright & Lacy 1988)을 pH 4.5의 0.01 M citrate buffer에 45 mg/kg B.W. 농도로 녹여 꼬리 정맥에 주사하였다. 정상 대조군은 동량의 0.01 M citrate buffer 용액을 주사하였다.

STZ를 주사한 후 약 7시간이 지나면 혈당량이 급격히 감소하고 인슐린 농도가 상승하다가 서서히 혈당이 상승되고 β -세포의 파괴로 인하여 인슐린 농도가 감소되며 24시간이 경과된 후에는 고혈당 상태가 지속되므로, 주사 후 24시간 후에 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 혈당 측정기로 혈당 농도를 측정하여 혈당 농도가 300 mg/dL 이상인 것을 당뇨가 유발된 것으로 확인하여 실험에 사용하였다.

4. 혈중 포도당 측정

혈중 포도당 농도는 마정맥으로부터 채혈한 혈액을 Precision Q·I·D[®] Blood Glucose Monitoring System(Medisense Inc. USA)으로 직접 측정하였다.

5. 혈청 중 Insulin 농도 측정

혈청 중 insulin 농도는 rat insulin enzyme immunoassay(EIA)

system(Amersham Pharmacia Biotech Inc. USA)을 이용하여 spectrophotometric plate reader로 450 nm에서 OD 값을 구하여 설명서에 나오는 방법에 근거하여 측정하였다.

6. 혈청 중 과산화지질(MDA, malondialdehyde) 측정

혈청 중 과산화지질의 함량 측정은 malondialdehyde를 thio-barbituric acid(TBA)로 비색 정량하는 방법이 준하여 측정하였으며, 측정된 값은 정상 대조군의 평균값에 대한 백분율로 표시하였다.

7. 통계 분석

각 군 간의 유의성 검정은 one way analysis of variance(ANOVA) 검정을 하였고, 실험군 간의 차이는 Statistical Analysis Software(SAS institute)를 이용하여 Duncan's new multiple test에 의하여 $p < 0.05$ 의 수준으로 하였다.

결과 및 고찰

1. 혈당 농도

STZ에 의해 당뇨가 유발된 흰쥐에 12주 동안 항당뇨 천연 복합 물질 BG-515를 투여한 후 7일 간격으로 혈액 포도당 수준을 조사한 Table 2의 결과 모든 실험군이 정상군에 비하여 현저하게 높은 혈당 수준을 나타내었다. 실험 4주까지는 STZ-control군과 항당뇨 천연 복합 물질 BG-515를 투여한 실험군 사이에 유의적인 차이는 나타나지 않았으나, 실험 5주 후부터 시작하여 STZ-control 군과 비교하여 BG515-1 군, BG 515-2 군, BG515-4 군에서 유의적인 혈당 강하 효과를 보이기 시작하여 실험 12주 후에는 BG515-1 군, BG515-2 군, BG515-4 군에서 모두 현저하게 혈당치가 감소되었으며, 그 중 BG515-1 군에서 가장 좋은 혈당 강하 효과를 나타내었다.

본 연구에서 사용된 STZ는 특히 β -세포에서 절대적인 인슐린 부족을 유발하기보다는 초기 단계에서 포도당에 대한 신속한 인슐린 분비 반응을 손상시켜 고혈당증을 유발한다.

혈당은 혈액내로 흡수되어 유입되는 당, 혈액에서 각 조직으로 제거되는 당 및 간에서 glycogen 분해와 당 신생 작용에 의하여 혈액으로 배출되는 당에 의하여 영향을 받는다. 당뇨 유발쥐의 경우, 인슐린 기능 부진으로 인하여 혈액에서 각 조직으로 유입되는 당이 감소하고, 간에서 당 신생 작용에 의하여 혈액내로 배출되는 당이 증가하여 고혈당을 초래한다. 비만과 당뇨인 쥐의 경우, Wittmers와 Haller(1983)는 포도당이 체내로 유입된 후 혈액에서의 당 제거의 기능 저하보다는 간에서의 당 배출 역제가 제대로 되지 못하는 것이 고혈당 초래의 주 원인이 된다고 보고하였다.

본 실험에서 나타난 혈당 강하 효과는 항당뇨 천연 복합

Table 2. Blood glucose levels in diabetic rats fed on experimental diets for 12 weeks^{1,2)} (mg/dL)

Weeks	Group ³⁾				
	Normal	STZ-control	BG515-1	BG515-2	BG515-4
0	86.14±2.82	376.71±17.33	377.14±20.34	375.86±17.78	375.14±17.4
1st	89.57±2.87	386.43±25.36	409.43±29.69	395 ±24.76	436.71±19.75
2nd	93 ±2.53	420.14±14.48	365.71±30.59	409 ±19.25	384.29±20.79
3rd	90.43±2.77	365.14±14.36	351.43±31.15	363.71±10.41	362.29±14.7
4th	86.14±2.82	376.71±17.33	377.14±20.34	375.86±17.78	375.14±17.4
5th	88.71±3.31	343.71± 9.36	267.29±24.56	271.14± 7.3	266.14±14.99
6th	94.71±4.64	350.29± 7.03	255.71±33.61	275.71±34.88	292.43±20.91
7th	91.43±4.81	336.86± 4.93	276 ±38.66	301.86±21.15	261.71±33.21
8th	90.14±4.84	328.14±10.45	223.57±32.75	268.71±33.24	268.29±26.74
9th	90.14±2.96	328.86± 9.22	225.14±27.15	260.57±29.13	270.00±20.30
10th	86.43±2.67	336.29±18.43	230.43±24.75	260.86±30.85	275.29±16.31
11th	89.86±3.23	334.57±13.96	228.14±28.64	258.86±31.93	264.29±24.5
12th	88.29±3.68	330.57±11.71	224.57±29.03	255.71±21.17	263.71±21.72

¹⁾ Values are mean±S.D., n=7.

²⁾ Same alphabet doesn't mean different value significantly at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test.

³⁾ Normal: basal diets, STZ-Control: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.), BG515-1: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.) + BG515-150 mg/kg/day, BG515-2: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.) + BG515-300 mg/kg/day, BG515-4: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.) + BG515-600 mg/kg/day.

추출물 BG-515의 혈당 조절 가능성을 보여주었다. 천연 복합 추출물 BG-515에 함유되어 있는 myo-inositol, quercetin 등과 같은 당뇨병과 galactosemia에 좋은 효과를 보인다고 알려진(Massayasu *et al* 1995) 성분들의 작용에 의하여 포도당에 대한 인슐린의 감수성이 개선되었거나 손상된 췌장 β -세포의 기능이 신속하게 회복되어 나타난 것으로 사료된다. 그리고 항당뇨 천연 복합 추출물 BG-515 고농도 투여군 BG515-4 군에서보다 저농도 투여군 BG515-1 군에서 보다 더 좋은 혈당 강하 작용을 나타내는 것으로 보아 본 동물 시험의 최적 농도는 흰쥐 체중 kg당 150 mg인 것으로 추정된다.

2. Insulin 농도

Table 3과 같이 혈 중 인슐린은 정상군에 비해 모든 실험군에서 현저하게 낮은 수치를 나타내었다. BG515-1군, BG515-2 군 및 BG515-4 군에서 STZ-control 군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었으며 BG515-2 군에서 증가폭이 가장 크게 나타났다.

인슐린은 췌장의 β -세포에서 분비되는 호르몬으로, 혈액

속의 당분(포도당)을 몸속의 여러 장기에서 이용할 수 있도록

Table 3. Insulin levels of diabetic rats fed on the experimental diets for 12 weeks^{1,2)} (ng/dL)

Insulin	Group ³⁾				
	Normal	STZ-control	BG515-1	BG515-2	BG515-4
	13.89±1.1 ^a	4.37±1.14 ^b	6.85±1.61 ^c	7.67±1.52 ^c	6.92±1.41 ^c

¹⁾ Values are mean±SD, n=7.

²⁾ Same alphabet doesn't mean different value significantly at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test.

³⁾ Normal: basal diets, STZ-Control: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.), BG515-1: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.) + BG515-150 mg/kg/day, BG515-2: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.) + BG515-300 mg/kg/day, BG515-4: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.) + BG515-600 mg/kg/day.

록 하여 혈당을 일정하게 유지하는 역할을 할 뿐만 아니라 우리가 섭취하는 주요 영양소인 지질과 단백질 대사에도 중요한 역할을 수행한다. 고인슐린혈증은 비만과 각 조직의 과성장의 원인이 될 뿐만 아니라 직접적으로 renin angiotensin-aldosterone system에 영향을 미쳐 혈압 상승의 원인이 될 수 있다. 또한 동맥벽의 대사 장애를 유발하여 동맥경화증의 발생 원인이 될 수 있으며, 혈청 지질 대사 이상을 초래하여 동맥 경화증을 더욱 진행시켜 심혈관계 질환, 신증, 망막증 등을 악화시키는 것으로 보고되고 있다. Kimura 등은 상업에서 fagomine(1,2-dideoxynojirimycin)과 GAL-DNJ(2-O-D-galactopyranosyl-1-dideoxynojirimycin) 등 6가지의 N-containing sugar를 분리하였다(Massayasu *et al* 1995). GAL-DNJ는 α -glucosidase, α -mannosidase, β -agalactosidase에 대해 강한 억제 작용을 나타냈으나, 인슐린 농도에는 영향을 나타내지 않았다. 한편 fagomine은 α -glycosidase의 억제 작용은 적으나 3 mM 농도에서 관류 흰쥐 체장에서 인슐린의 분비를 4배 이상 증가시켰다. 그러나 fagomine의 상업 물 추출물내 함량이 0.086%로 매우 낮으므로 천연 복합 물질 BG-515의 투여가 직접적으로 인슐린 분비를 자극하지는 않을 것으로 추측되나 이에 대한 정확한 규명이 요구된다.

본 실험에서 항당뇨 천연 복합 물질 BG-515 투여군에서 STZ-control 군에 비하여 혈 중 인슐린 농도가 높게 나타났는데, 이는 췌장에 있는 Langerhans 섬의 β -세포에서 분비되는 인슐린의 생리 작용이 저조하거나 인슐린 수용체의 수가 적어 생리적 기능이 충분하지 못할 때 나타나는 고혈당의 치료에 항당뇨 천연 복합 물질 BG-515의 투여가 어느 정도 효과를 발휘함을 시사한다.

또한 시료 투여군에서 β -세포의 인슐린 분비 기능이 유지되고 있음을 시사하는데, 이는 β -세포의 보호 효과에 기인할 가능성이 있으며, 세포 수준과 보완된 동물 실험을 통해 β -세포의 인슐린 분비와 보호에 대한 항당뇨 천연 복합 물질 BG-515의 효과를 확인, 규명하는 실험이 앞으로 계속하여 진행되어야 할 것이다.

3. 혈청 중 과산화 지질

혈청 중 과산화 지질 수준은 Table 4에 표시한 바와 같다. 과산화지질 수준은 모든 실험군에서 정상군에 비하여서는 유의적인 증가를 나타내었다. STZ-control 군에서 정상군에 비해 유의적인 증가를 나타내는 반면 BG515-1 군, BG515-2 군 및 BG515-4 군에서 STZ-control 군에 비해 유의적인 감소를 나타내었다.

당뇨병에서 산화적 스트레스에 대한 감수성이 높아져서 지질의 과산화가 쉽게 일어나며(Haffner SM 1998), 당뇨병 환자에게서 관찰되는 advanced glycosylation endproducts(AGE)

Table 4. Serum MDA concentration in rats fed on experimental diets for 12 weeks^{1,2)} (%)

MDA	Group ³⁾				
	Normal	STZ-control	BG515-1	BG515-2	BG515-4
	100±12	155±19	107±16	121±15	116±18

¹⁾ Values are mean±SD, $n=7$.

²⁾ Same alphabet doesn't mean different value significantly at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

³⁾ Normal: basal diets; STZ-Control: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.),
BG515-1: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.) + BG515-150 mg/kg/day,
BG515-2: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.) + BG515-300 mg/kg/day,
BG515-4: basal diets + STZ(45 mg/kg · B.W.) + BG515-600 mg/kg/day.

가 혈 중 LDL의 산화적 변형을 촉진시킨다(Makita *et al* 1993). 이러한 산화적 스트레스의 증가에 의한 조직 손상이 당뇨병에서 만성 합병증을 유발시키는 주된 원인으로 여겨진다. 한편 alloxan이나 STZ를 사용하여 당뇨병을 유발시킨 실험 동물이나 또는 당뇨병 환자들에게서 항산화 영양소를 중심으로 체내 영양소 상태가 현저하게 변화된 것이 보고되고 있다(Cunningham JJ 1998, Hirano *et al* 1997).

과산화 지질은 유리산소, 금속 이온이 생체막의 불포화 지방산에 작용하여 일어나는 반응 생성물로서 생체 내 지질 대사 이상을 초래하기도 한다. 생체 내에서 과산화 지질은 세포의 구성 성분인 단백질, RNA 그리고 DNA와 작용하여 항산화 효소가 존재하는 미토콘드리아 등의 기능 이상과 생화학적 변화를 일으키며, 이로 인해 동맥경화를 비롯한 퇴행성 질환을 촉진하는 물질로 주목받고 있다. 혈관계 질환 등을 위시한 만성 질환 발생의 병리기전 중의 하나로 생각되는 과산화 지질은 체내 지질 대사 이상으로 상승된 LDL을 oxidized-LDL로 전환시키게 되며 이것은 동맥 내피 막의 손상과 기능 손실 등을 초래시킨다.

본 실험에서 체내 과산화적 손상의 지표가 되는 혈청 중 총 과산화 지질은 모든 실험군에서 정상군에 비하여 높게 나타났는데, 이 결과는 STZ로 유도한 당뇨쥐에서 과산화 지질의 함량이 증가하였다는 결과와 자유 라디칼이 당뇨병의 유발인자로서 합병증 발생에 중요한 역할을 한다는 보고를 뒷받침한다고 볼 수 있다(Karasu *et al* 1997, Garg *et al* 1996). 그리고 BG515-1 군, BG515-2 군 및 BG515-4 군에서 STZ-control 군에 비해 유의적인 감소를 나타내었는데, 이는 천연 복합 물질 BG-515에 함유되어 있는 kaempferol 및 naringenin 유도체로 알려진 성분들이 항산화 물질로서 작용한 결과에

기인한 것으로 사료된다(Park *et al* 1995).

요약 및 결론

본 실험에서 항당뇨 효과가 기대되는 천연 복합 추출물 BG-515를 STZ로 당뇨를 유발시킨 흰쥐에게 12주간 섭취시킨 후, 혈당, 인슐린, 혈청 과산화 지질 농도에 대한 관찰을 진행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈 중 포도당 수준은 모든 실험군이 정상군에 비하여 현저하게 높은 혈당 수준을 나타내었으며, 실험 4주까지는 STZ-control 군과 천연 복합 추출물 BG-515를 투여한 실험군 사이에 유의적인 차이는 나타나지 않았으나, 실험 5주후부터 시작하여 STZ-control 군과 비교하여 모든 실험군에서 유의적인 혈당 강하 효과를 보이게 시작하여 실험 12주 후에는 BG515-1 군, BG515-2 군 및 BG515-4 군에서 모두 유의적인 혈당 감소 효과를 나타내었으며 유의적이지는 않지만 비교적 BG515-1 군에서 가장 좋은 혈당 강하 효과를 나타내었다.
2. 혈청 중 인슐린은 정상군에 비해 모든 실험군에서 현저하게 낮은 수치를 나타내었다. BG515-1 군, BG515-2 군 및 BG515-4 군에서 STZ-control 군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었으며, 그 중 BG515-2 군의 증가폭이 가장 크게 나타났다.
3. 혈청 중 과산화 지질의 수준은 모든 실험군에서 정상군에 비하여 유의적인 증가를 나타내었으며, BG515-1 군, BG515-2 군 및 BG515-4 군에서 STZ-control 군에 비하여 유의적인 감소를 나타내었다.

이상의 결과로 볼 때 천연 생약 복합 추출물은 STZ 유발 당뇨병 흰쥐의 혈당 강하, 인슐린량 증가, 혈청 과산화지질 감소에 효과가 있다고 나타났다.

문헌

- American Institute of Nutrition (1970) Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Committee on standards for nutritional studies. *J Nutr* 107-1340.
- Cunningham JJ (1998) Micronutrients as nutraceutical interventions in diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 17: 7-10.
- Dillman WH (1980) Diabetes mellitus induces changes in cardiac myosin of the rat. *Diabetes* 29: 579-582.
- Garg MC, Ojha S, Bansal DD (1996) Antioxidant status of streptozotocin diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 34: 264-266.
- Haffner SM (1998) Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 21: 160-178.
- Hirano R, Kondo K, Iwamoto T (1997) Effect of antioxidants on the oxidative susceptibility of low-density lipoprotein. *J Nutr Sci Vitaminol* 43: 435-444.
- Karasu C, Ozansoy G, Bozkurt O, Erdogan D, Omeroglu S (1997) Antioxidant and triglyceride-lowering effects of vitamin E associated with the prevention of abnormalities in the reactivity and morphology of aorta from streptozotocin-diabetic; *ats. Metabolism* 46: 872-879.
- Kim CY, Kañg SH, Jeong GW, Cheong CS, Kim BK, Huh H (2000) Galactolipids from *Mori folium* and their hypoglycemic effect. *Korean J Pharmacogn* 31: 95-100.
- Kim HP, Lee EJ, Kim YC, Kim J, Kim HK, Park JH, Kim SY, Kim YC (2002) Zeaxanthin dipalmitate from *Lycium chinense* fruit reduces experimentally induced hepatic fibrosis in rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 25: 390-392.
- Kim JS, Kang SS, Lee MW, Kim OK (1995) Isolation of flavonoids from the leaves of *Aralia continentalis*. *Korean J Pharmacoge* 26: 239-243.
- Kim KS, Shim SH, Jeong GH, Cheong CS (1998) Anti-diabetic activity of constituents of *Lycii fructus*. *J Applied Pharmacology* 6: 78-382.
- Kim MW (1997) Effects of H₂O fraction of *Dioscorea japonica* Thunb with vitamin E on glucose and lipid metabolism in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J Sco Food Sci* 13: 500-506.
- Kimura M, Chen FJ, Nakashimqa N, Kimura I, Asano N, Koya S (1995) Anti hyperglycemic effect of N-containing sugars delived from mulberry leaves in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Traditional Medicine* 12: 214-219.
- Koivisto VA (1993) Insulin therapy in type II diabetes. *Diabetes Care* 16: 29-39.
- Lee HC, Kim SJ, Kim SS, Shin HC, Yoon JW (2000) Remission in models of type 1 diabetes by gene therapy using a single-chain insulin analogue. *Nature* 408: 483-488.
- Lim SJ, Park HJ (2000) The effect of BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* with selenium on blood glucose level and lipid peroxidation in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 33: 703-711.
- Makita Z, Fuh H, Vlassra H (1993) Circulating advanced glycosylation endproducts(AGEs) react and promote oxidation of plasma LDL more efficiently than glucose. *Diabetes* 42: 84-95.
- Mandarino LJ (1992) Current hypothesis for the biochemical

- basis of diabetic retinopathy, *Diabetes Care* 15(12) : 1892.
- Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Rimm AA (1989) Obesity and heredity in the etiology of non-insulin dependent diabetes mellitus in 33, 662 adult white women. *Am J Epidemiol* 130: 112-121.
- Park JC, Choi JS, Choi JW (1995) Effects of the fractions from the leaves, fruits, stems and roots of *Cudrania tricuspidata* and flavonoids on lipid peroxidation. *Korean J Pharmacogn* 26: 377-384.
- Shin JS, Kim KS, Jeong CH, Cheong CS (1997) Antidiabetic activity of *Lycii fructus*. *Korean J Pharmacogn* 28: 138-142.
- Sima AAF, Dunlap JA, Daridson EP, Wiese TJ, Lightle RLF, Greene DA, Yorek MA (1997) Supplemental myo-inositol prevents L-fucose-induced diabetic neuropathy. *Diabetes* 46: 32-35.
- The Bureau of Statistics (1996) Statistical annual of mortality cause, p 37.
- W.L.Li. HCZ, Bukuru J, Kimpe N De (2004) Natural medicines used in the traditional chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 92: 1-19.
- Wittmers LE Jr, Haller EW (1983) Effects of adrenalectomy on the metabolism of glucose in C57BL/6J(ob/ob) mice. *Metabolism* 32: 1093-1100.
- Wright JR, Lacy PE (1988) Synergistic effects of adjuvants, endotoxin, and fasting on induction of diabetes with multiple low doses of streptozotocin in rats. *Diabetes* 37: 112-118.

(2007년 2월 9일 접수, 2007년 3월 19일 채택)