

소당환이 Streptozotocin으로 유발된 흰쥐의 당뇨에 미치는 영향

정진기, 박용기*

동국대학교 한의학연구소·한방신약개발센터

Antidiabetic Effect of *So-Dang-Hwan* in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Jin Ki Jung, Yong-Ki Park*

Oriental Medicine Research Institute·Oriental Medicine R&D Center, Dongguk University

ABSTRACT

Objectives : *So-Dang-Hwan* (SDH) is used as a traditional treatment of diabetes in oriental clinics in Korea. This study aimed to evaluate antidiabetic effect of SDH in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.

Methods : Diabetes was induced by i.p. injection of STZ (45 mg/kg) to Sprague-Dawley rats. Experimental animals (eight per group), were treated by oral administration of SDH (60 mg/kg body weight) and glibenclimide (1 mg/kg), a known antidiabetic drug for comparison, during 5 weeks. To verify the effect of SDH, the levels of glucose, triglyceride, insulin, BUN and creatinine were measured in sera from experimental diabetic rats, and an oral glucose tolerance test (OGTT) was also performed.

Results : SDH prevented body weight loss in diabetic rats. SDH exhibited at termination, a significant reduction in blood glucose levels in STZ-induced diabetic rats. SDH significantly reduced serum creatinine levels toward the normal levels. The OGTT results showed a significant improvement in glucose tolerance in rats treated with SDH.

Conclusions : These data indicate that SDH treatment may improve glucose homeostasis in STZ-induced diabetes.

Key words : *So-Dang-Hwan*, Streptozotocin, antidiabetic effect, OGTT, creatinine

서론

당뇨병(糖尿病; diabetes mellitus)은 일단 발병하면 완치가 어려운 만성질환의 대표적 질환으로 인슐린

분비 또는 인슐린 작용의 결함에 의해 나타나는 고혈당을 특징으로 하는 대사성질환이다^{1,2)}. 최근 고령화와 생활습관 변화로 당뇨병 환자는 계속 늘어나고 있는 상황으로 전 세계적으로 지난 1985년 3,000만여 명

* 교신저자 : 박용기, 경북 경주시 석장동 707번지 동국대학교 한의과대학 본초학교실
· Tel : 054-770-2661 · E-mail : yongki@dongguk.ac.kr
· 접수 : 2009년 2월 20일 · 수정 : 2009년 3월 18일 · 채택 : 2009년 3월 20일

에 달한 후 2010년이면 2억 2,000만여 명에 이를 것으로 추정되고 있다³⁾. 이에 당뇨병 치료제 시장도 커지고 있고 신약도 꾸준히 개발되고 있는 상황이지만, 아직까지는 지속적이고 적절한 치료제가 없어서 당뇨병 치료제 개발이 더욱 필요한 상황이다. 당뇨병 치료제로 기존 혈당강하제나 인슐린제제 외에 초속효성 인슐린, DPP-4 억제제 등이 다양하게 개발되고 있으나, 여러 합병증에 대해 전반적인 효과를 나타내는 약물은 드물며, 당뇨병 자체가 만성 소모성 질환으로 장기적인 약물 투여가 요구됨에 따라 비교적 안전성이 확보된 천연 약물이 주목을 받고 있는 실정이다⁴⁻⁹⁾.

한의학에서 당뇨병은 주로 消渴로 설명하는데, 消渴은 증세에 따라 上消, 中消, 下消로 분류된다. 《東醫寶鑑·消渴門》에는 서양의학의 당뇨병에 관한 거의 모든 내용과 동일한 증상으로 기술하고 있다^{10,11)}. 消渴은 인체 내부의 燥熱에서 기인된 소모성 만성질환으로 파악되었고, 多渴, 多食, 多尿를 主症候로 제시하고 있는 病證으로 당뇨병을 포괄하고 있는 넓은 범위의 병증으로 이해될 수 있다¹²⁾.

소당환(消糖丸)은 두 가지 한약재와 돼지의 췌장으로 구성된 처방으로, 구성약재 중 하나인 황련(黃連; *Coptidis Rhizoma*, *Coptis japonica* Makino)은 미나리아재비과(Ranunculaceae)에 속하는 여러해살이 초본식물로 중국이 원산이며 生藥用으로 한국, 일본, 중국 등지에서 재배하고 있고 韓方에서는 根莖를 사용하며 苦, 寒, 無毒하고 心, 肝, 胃, 大腸 등에 작용하며, 淸熱濕燥, 淸心除煩, 瀉火解毒 등의 효능이 있어 濕熱痞滿, 嘔吐吞酸, 瀉痢, 黃疸, 高熱神昏, 心火亢盛, 心煩不寐, 血熱吐衄, 目赤, 牙痛, 消渴, 癰腫疔瘡 등의 병을 치료하는 데 사용하는 것으로 알려져 있다¹³⁻¹⁶⁾. 황련에 대해서는 많은 실험연구가 있으며 특히 berberin 성분의 강한 항균작용, 항염증, 지혈, 혈압하강작용, 항암작용 등이 보고되어 있고, 중추신경억제작용이나 신장염 치료, 기관지평활근 확장 및 혈당강하 효과가 있는 것으로 보고되었다¹⁷⁻¹⁹⁾.

한편 소당환의 구성약재 중 하나인 산약(山藥)은 마과(dioscoreaceae)에 속한 다년생 纏繞草本인 마(*Dioscorea batatas* Decne.)와 참마(*D. japonica* Thunb.)의 周皮를 제거한 根莖으로, 우리나라 각지에 분포하고 재배하고 있다²⁰⁾. 산약은 平, 甘하고, 脾, 肺, 腎經 등에 작용하며, 補脾養胃, 生津益肺, 補腎澀精. 治脾虛食少, 久瀉不止, 肺虛喘咳, 腎虛遺精, 帶下, 尿頻, 虛熱消渴 등의 효능이 있어서 기본적으로 補脾氣의 작용으로 脾陽이 虛하거나 脾陰이 약한 경우에 平補

의 작용으로 응용되며, 아울러 肺腎을 補益하고 收斂하는 효능이 있어 固腎澀精하므로 脾虛泄瀉와 肺虛喘咳, 腎虛遺精, 帶下, 尿頻, 消渴 등에 응용된다. 산약에 대한 실험연구로는 당뇨병증 동물모델에서의 혈당강하효과 및 NGF 유도 신경병증 예방효과²¹⁾, 위액분비 촉진효과²²⁾, 면역질환 감소효과²³⁾, 항염증효과²⁴⁾, 중앙증식 억제효과²⁵⁾ 및 골다공증 개선효과²⁶⁾가 보고되었다. 돼지의 췌장은 분말로 한약재들과 함께 환을 지어 먹음으로써 갱년기 장애를 극복하고 당뇨병을 개선시키기 위해 사용되고 있다. 따라서 소당환은 고혈당 및 다양한 당뇨병성 합병증에 일정한 효과가 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서는 STZ에 의해 高血糖이 유발된 흰쥐에서 당뇨병과 합병증 중 하나인 糖尿病性 腎症에 대한 소당환의 효과를 조사하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

실험에 사용된 소당환(SDH)은 황련(黃連), 산약(山藥), 돼지 췌장으로 구성된 處方으로서 구성 한약재는 (주)광명당(울산, 한국)에서 구입하여 정선한 것을 사용하였으며, 돼지 췌장은 삶은 후 완전히 건조하여 분말화한 것을 사용하였다.

2) 실험동물

실험동물로는 평균 200 g, 8주령의 Sprague-Dawley 계 수컷을 샘타코(부산, 한국)로부터 구입하여 사용하였다. 전 실험 기간 동안 일반 고형사료(삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, Seoul, Korea)와 물을 충분히 공급하였으며 실내온도 22±2°C, 습도는 55±5%, 명암은 12시간(Day light 06:00~18:00)을 주기로 실험 종료시까지 일정한 사육조건을 유지시켰다.

2. 방법

1) 시료조제

소당환은 황련, 산약, 돼지췌장을 각각 분쇄기로 마쇄한 후 1:1:0.2 비율로 혼합하여 丸으로 조제하였다.

2) 실험동물 제작

STZ를 0.01M citrate buffer (pH 4.5)에 녹여서 45 mg/kg 용량으로 체중 100 g당 0.1 ml를 단회 복강투여 하였다. STZ를 주사하고 72시간 후 12시간 절식시킨 다음, 꼬리로부터 혈액을 채집하고 당 수치를 측정하여 농도가 300 mg/dL 이상이 되는 동물만 선별하여 실험에 사용하였다.

3) 실험군 선정

실험군은 각 그룹간의 혈당수치 평균값을 맞추어 생리식염수-대조군(Saline-Control), STZ-대조군(STZ Control), SDH 투여군(SDH-60 mg/kg) 및 대조약물인 glibenclamide 투여군(G-1 mg/kg)으로 나누었다. 투여 기간은 4주로 하였으며, 생리식염수-대조군과 STZ-대조군은 체중 100 g당 0.1 ml의 생리식염수를 하루 한번 경구 투여하였고, 약물투여군은 정해진 약물의 농도로 하루 두 번 경구 투여하였다.

4) 체중 측정 및 혈액수집

실험기간 동안 매주 체중변화를 측정하였으며, 투여 0일째 체중을 초기 체중으로, 4주째 체중을 마지막 체중으로 하였다. 모든 실험동물은 12시간 절식시킨 후 꼬리 정맥으로부터 혈액을 수집하였으며 5,000 rpm에 10분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. 분리된 혈청은 -20°C에 보관하고 혈청 분석을 위한 시료로 사용하였다. 최종 부검일에는 모든 동물들을 Rompun® 0.2 mg/kg을 복강에 주사하여 진정시키고, Ketalar® 1 mg/kg을 복강에 주사하여 마취시킨 후 회복하여 복대정맥으로부터 혈액을 채혈하였다. 채혈된 혈액은 1시간 이내에 원심분리하여 혈청을 분리하였다.

5) 혈청성분 측정

혈청 내 glucose 농도는 glucose oxidase 반응을 이용하는 효소시약(아산제약, 서울)으로 500 nm에서 비색정량 하였으며, 인슐린 농도는 rat insulin ELISA kit(중앙실험동물, 일본)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 한편 혈청 내 tryglyceride의 농도는 Kinetic alkaline picrate 방법으로 TG-S kit(아산제약, 서울)를 이용하여 측정하였으며, BUN 농도는 Quanti Chrom™ Urea Assay Kit(BioAssay Systems, USA), creatinine 수치는 Creatinine Assay Kit (BioAssay

Systems)를 사용하여 비색정량법으로 측정하였다.

6) Oral glucose tolerance test(OGTT)

STZ로 당뇨병을 유발시킨 흰쥐에 4주 동안 생리식염수와 약물들을 투여한 후 최소 12시간 절식시킨 다음, SDH와 glibenclamide를 1 ml씩 투여하였다. 10분 후 glucose(1 g/kg/ml)를 경구 투여하였으며, 0분, 30분, 60분, 90분, 120분에 꼬리정맥으로부터 혈액을 채집하여, 혈청을 분리한 다음 glucose의 농도를 측정하였다.

7) 통계처리

모든 실험 결과는 세 번 반복한 실험의 평균과 표준오차로 계산하고, GraphPad Prism 프로그램의 Student t-test를 사용하여 $p < 0.05$ 수준에서 각 실험군 간의 유의차를 검증하였다.

결 과

1. 체중 변화

4주 동안 생리식염수(Saline), SDH(60 mg/kg) 및 glibenclamide(1 mg/kg)을 투여한 후, 0주, 2주, 4주째의 체중 변화량을 관찰한 결과(Fig. 1), 생리식염수를 투여한 군은 초기 체중(276.3±12.56 g)에 비해 4주째 체중(338.7±7.50 g)이 정상적으로 증가한 반면, STZ-C는 초기체중(273.3±14.53 g)에 비해 4주째 체중은 현저히 감소하였다(182.5±41.33 g). 한편 SDH

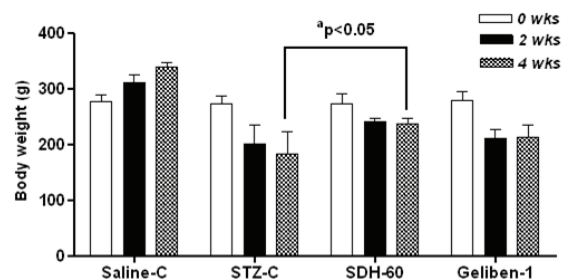


Fig. 1. Change of body weights in streptozotocin-induced diabetic rats administrated SDH for 4 weeks

Changes of Body Weight were represented as average weights on indicated weeks. Saline-C, saline-administrated rats; STZ-C; streptozotocin-induced diabetic rats, SDH-60 : SDH 60 mg/kg-administrated rats; and G-1; glibenclamide 1 mg/kg-administrated rats. Values are represented as mean±SD. ^a $p < 0.05$ as compared to STZ-C.

투여군(237.5±8.66 g)과 glibenclimide 투여군(213.7±22.12 g)은 STZ-C에 비해 체중이 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$). 따라서 SDH는 STZ에 의해 나타나는 체중감소를 억제시켜 주는 것으로 나타났다.

2. 혈당 변화

4주 동안 생리식염수(Saline), SDH(60 mg/kg) 및 glibenclimide(1 mg/kg)을 투여한 후, 혈당 변화를 관찰한 결과(Fig. 2), 생리식염수를 투여한 대조군(Saline-C)의 혈당(s-glucose)은 112.5±5.97 mg/dl로 정상범위로 측정되었으며, STZ-C는 463.5±45.68 mg/dl로 높게 측정되었다. 반면, SDH 투여군에서는 357.1±22.99 mg/dl로 측정되어 STZ-C에 비해 유의적으로($p < 0.01$) 혈당 수치가 감소된 것으로 나타났다. 한편, glibenclimide 투여군(G-1)에서도 272.3±90.90 mg/dl로 측정되어 STZ-C에 비해 유의적으로($p < 0.01$) 혈당 수치가 감소되었다. 따라서 당뇨 쥐에서 SDH는 혈당 수치를 유의적으로 감소시킴으로써 고혈당증을 조절할 수 있는 것으로 나타났다.

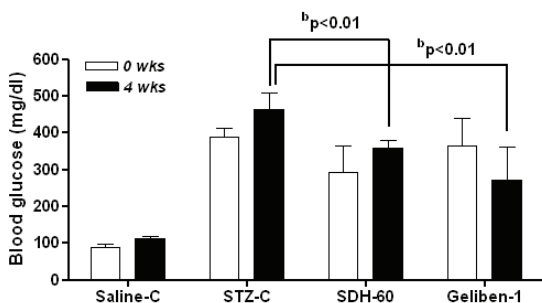


Fig. 2. Effect of SDH on serum glucose levels in streptozotocin-induced diabetic rats

On days 28, fasting serum glucose levels were measured by colorimetric and enzymatic assay. Saline-C, saline-administrated rats; STZ-C; streptozotocin-induced diabetic rats, SDH-60 : SDH 60 mg/kg-administrated rats; and G-1; glibenclimide 1 mg/kg-administrated rats. Values are represented as mean±SD. $p < 0.01$ as compared to STZ-C.

3. 인슐린 변화

4주 동안 생리식염수(Saline), SDH(60 mg/kg) 및 glibenclimide(1 mg/kg)을 투여한 후, 인슐린(s-insulin)의 변화를 관찰한 결과(Fig. 3), 생리식염수를 투여한 대조군은 0.436±0.019 mg/dl 측정된 반면, STZ-C는 0.265±0.110 mg/dl로 감소하였다. 한편 SDH 투여군은 0.275±0.021 mg/dl로 측정되었고, glibenclimide 투여군은 0.479±0.014 mg/dl로 측정되어 glibenclimide 투

여에서 인슐린 농도가 증가된 것으로 나타났다. 따라서 SDH는 glibenclimide에서와 같이 인슐린의 분비에 영향을 주지는 않는 것으로 나타났다.

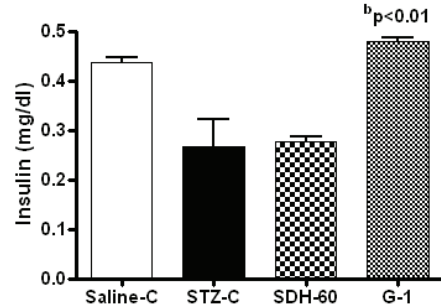


Fig. 3. Effect of SDH on serum insulin levels in streptozotocin-induced diabetic rats

On days 28, fasting serum insulin levels were measured by colorimetric and enzymatic assay. Saline-C, saline-administrated rats; STZ-C; streptozotocin-induced diabetic rats, SDH-60 : SDH 60 mg/kg-administrated rats; and G-1 ; glibenclimide 1 mg/kg-administrated rats. Values are represented as mean±SD. $p < 0.01$ as compared to STZ-C.

4. 중성지방 변화

중성지방(triglyceride; TG)은 3분자의 지방산이 에스테르 결합을 한 화합물로 가수분해 되어 유리지방산(free fatty acid)을 혈액 중에 방출함으로써 유리지방산의 축적과 인슐린저항성을 유발하게 된다. 따라서 본 연구에서는 중성지방(s-TG) 축적에 대한 SDH의 효과를 조사하였다(Fig. 4).

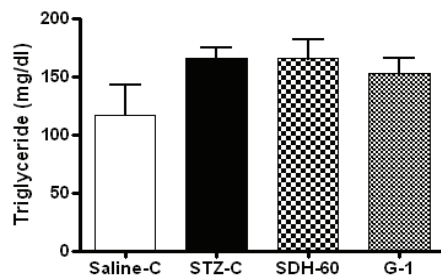


Fig. 4. Effect of SDH on serum triglyceride levels in streptozotocin-induced diabetic rats

On days 28, fasting serum triglyceride levels were measured by colorimetric and enzymatic assay. Saline-C, saline-administrated rats; STZ-C; streptozotocin-induced diabetic rats, SDH-60 : SDH 60 mg/kg-administrated rats; and G-1; glibenclimide 1 mg/kg-administrated rats. Values are represented as mean±SD.

먼저 생리식염수를 투여한 대조군에서는 116.6±51.9 mg/dl로 측정되었고, STZ-C는 165.3±19.26 mg/dl로 증가되었다. 한편, SDH 투여군은 165.1±32.86 mg/dl,

glibenclamide 투여군은 152.8±26.58 mg/dl로 측정되었으며 SDH와 glibenclamide의 투여는 모두 중성지방 수치를 변화시키지 않는 것으로 나타났다.

5. OGTT에 대한 효과

4주간 생리식염수, SDH, glibenclamide를 투여한 후 경구포도당 내성시험(OGTT)을 수행하였다(Fig. 5).

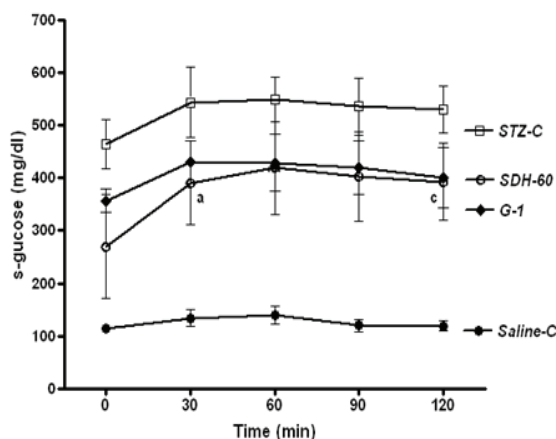


Fig. 5. Effect of SDH on serum glucose level in normal and streptozotocin-induced diabetic rats after glucose administration

Serum glucose levels were measured at 0 min, 30 min, 60 min, 90 min and 120 min after glucose loading by colorimetric and enzymatic assay. Saline-C, saline-administrated rats; STZ-C; streptozotocin-induced diabetic rats, SDH-60 : SDH 60 mg/kg-administrated rats; and G-1; glibenclimide 1 mg/kg-administrated rats. Values are represented as mean±SD. ^a*p* < 0.05 and ^c*p* < 0.001 as compared to STZ-C.

Glucose loading 후 0분, 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 혈당(s-glucose)을 측정한 결과, 생리식염수를 투여한 대조군에서는 114±7.4 mg/dl, 133.9±16.7 mg/dl, 139.2±17.6 mg/dl, 119.5±11.5 mg/dl, 119.01±9.64 mg/dl로 측정되었고, STZ-C에서는 464.2±46.3 mg/dl, 544.1±66.4 mg/dl, 549.2±43.02 mg/dl, 536.1±54.3 mg/dl, 530.0±45.2 mg/dl로 측정되어 s-glucose 농도가 120분 후에도 고혈당을 유지하였다. 한편 SDH 투여군은 269.6±98.6 mg/dl, 390.0±79.7 mg/dl, 419.1±55.6 mg/dl, 402.01±84.7 mg/dl, 392.2±73.3 mg/dl로 측정되어 STZ-C에 비해 초기 혈당이 감소하였고, 120분 후 유의적으로(*p* < 0.001) 감소되었다. 한편 glibenclamide 투여군도 357.1±23.1 mg/dl, 431.0±40.2 mg/dl, 429.1±55.1 mg/dl, 419.8±50.7 mg/dl, 400.7±57.7 mg/dl로 초기 혈당이 감소하였고, 120분 후에도 유의적으로(*p* < 0.001) 혈당

이 감소된 것을 확인하였다. 따라서 SDH의 투여는 STZ에 의해 증가되는 포도당 내성을 유의적으로 감소시키는 것으로 나타났다.

6. BUN 변화

BUN은 혈액 속에 존재하는 요소로 단백질이나 아미노산의 최종산물이며 간에서 생성되어 신장에서 배출되는데, 신장 기능이 나쁘면 배출되지 못하고 몸속에 축적되기 때문에 혈청 BUN의 농도는 신장 기능을 평가하는 좋은 지표가 된다. 따라서 본 연구에서는 당뇨 쥐에서 BUN 축적에 대한 SDH의 효과를 조사하였다(Fig. 6).

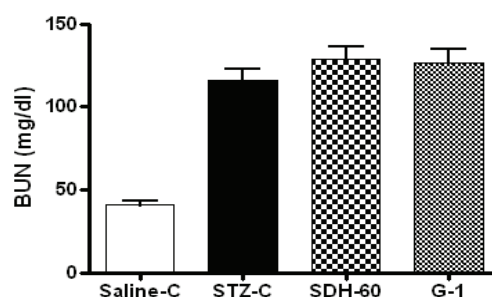


Fig. 6. Effect of SDH on serum BUN levels in streptozotocin-induced diabetic rats

On days 28, serum BUN concentrations were measured by colorimetric and enzymatic assay. Saline-C, saline-administrated rats; STZ-C; streptozotocin-induced diabetic rats, SDH-60 : SDH 60 mg/kg-administrated rats; and G-1; glibenclimide 1 mg/kg-administrated rats. Values are represented as mean±SD.

생리식염수 대조군에서는 혈청 BUN의 농도가 40.53 ±5.13 mg/dl로 측정되었으며, STZ 대조군은 115.7±13.86 mg/dl로 높게 측정되었다. 또한 SDH를 투여한 경우 BUN의 농도는 128.4±16.12 mg/dl, glibenclamide를 투여한 경우에는 126.2±17.16 mg/dl로 STZ 대조군에 비해 BUN의 농도가 감소하지 않았다. 즉 SDH의 투여는 STZ에 의해 축적되는 s-BUN의 농도에는 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

7. 크레아티닌 변화

크레아티닌(creatinine)은 요소질소나 요산과 마찬가지로 근육에서 에너지로 사용된 후 크레아틴인산(creatine phosphate)이나 크레아틴으로 형성되고 혈중으로 유출되어 신장으로 배출되게 되는데 신장 기능이 나빠지면 정상범위에서 벗어나게 되므로, 혈중

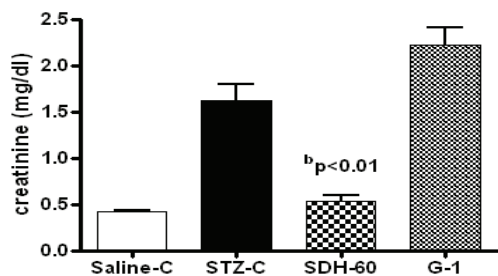


Fig. 7. Effect of SDH on serum creatinine levels in streptozotocin-induced diabetic rats

On days 28, serum creatinine concentrations were measured by colorimetric and enzymatic assay. Saline-C, saline-administrated rats; STZ-C; streptozotocin-induced diabetic rats, SDH-60 : SDH 60 mg/kg-administrated rats; and G-1; glibenclamide 1 mg/kg-administrated rats. Values are represented as mean±SD.

크레아티닌의 농도는 신장 기능의 지표가 된다. 따라서 본 연구에서는 당뇨 쥐에서 크레아티닌의 축적에 대한 SDH의 효과를 조사하였다(Fig. 7).

생리식염수 대조군에서는 혈청 크레아티닌의 농도가 0.42±0.02 mg/dl로 측정되었으며, STZ-C는 1.62±0.35 mg/dl로 높게 측정되었다. 또한 SDH를 투여한 경우 크레아티닌의 농도는 0.53±0.13 mg/dl로 STZ-C에 비해 유의적으로($p < 0.01$) 감소하였다. 한편 glibenclamide 투여군은 2.22±0.37 mg/dl로 크레아티닌 수치가 감소하지 않은 것으로 나타났다. 따라서, SDH의 투여는 STZ에 의한 크레아티닌의 축적을 감소시키는 것으로 나타났다.

고찰

당뇨병은 인슐린 작용의 부족에 의한 만성 고혈당증을 특징으로 하면서 여러 특징적인 대사 이상을 수반하는 질환이다^{1,2)}. 당뇨병은 고혈당 자체도 문제이지만 만성화될 때 동반되는 합병증이 보다 심각하며 고혈당이 지속됨에 따라 특징적인 혈관장애가 발생하는데 보통 망막증, 신증, 신경장애의 3대 합병증이 나타나며, 그 외에 동맥경화에 의한 뇌경색, 심근경색, 폐쇄성 동맥경화증의 위험률도 높고 기타 감염증에 걸리기도 쉽다¹⁻³⁾. 현재 당뇨병 치료제로는 인슐린 제제, sulfonylurea계, biguanide계, α -glucosidase 저해제, glitazone계, meglitinide계 등이 있으며, 지속적으로 사용하게 되면 저혈당과 간독성 등의 부작용이 발생할 수 있어 근본적인 치료방법이 되지 않는 못하고 있다²⁰⁾. 따라서 부작용이 덜하고 당뇨병 개선에 효과적인 천연약물

에 대한 연구가 최근 많이 이루어지고 있다^{4-9,22)}.

당뇨병의 병증은 한의학에서 消渴, 皮膚瘙癢, 燥, 風痺, 痿, 二陽病, 癰疽, 眼昏, 痺痛등의 범주에 속하며 이 중 가장 근접한 병증은 消渴로, 여러 문헌에 나타난 消渴의 轉變症은 당뇨병의 만성 합병증에서 나타날 수 있는 증상들과 유사하다^{10,11)}. 四象醫學에서는 消渴을 체질적으로 구분하여 少陰人에서는 食消의 증상이 消渴과 유사한 증상을 가지고 있는 것으로 파악하였고, 太陰人에서는 燥熱로 인지하였으며, 少陽人에서는 上消, 中消, 下消로 나누어 설명하고 있다¹²⁾.

소당환(消糖丸)은 한방 임상에서 당뇨병을 치료하기 위해 사용하는 처방이며, 구성약재 중 하나인 황련(黃連)은 예로부터 눈병이나 설사의 약재로 사용해 왔는데, 한방에서는 淸熱燥濕, 淸心除煩, 瀉火解毒 작용이 있어 진정약, 염증약으로 충혈 및 염증성 질환, 가슴 두근거림과 정신불안, 복통, 설사, 이질 등에 사용하고 있다¹⁶⁾. 황련의 berberin 성분은 항균, 항염, 해열, 지혈, 혈압강하, 항암 작용과 리담제거, 진정작용, 중추신경억제, 기관지평활근 확장, 신장염 완화 및 혈당강하 효과가 있는 것으로 보고 되고 있다¹⁷⁻¹⁹⁾. 한편 산약은 韓方에서 어지러움, 두통, 진정, 체력보강, 담 제거 등 자양, 강장, 강정제로 널리 이용해 왔다. 산약의 효능 연구로는 당뇨병증 동물모델에서의 혈당강하효과와 NGF 유도를 통한 신경병증 예방효과²¹⁾, 위액분비 촉진효과²²⁾, 면역질환 감소효과²³⁾, 항염증효과²⁴⁾, 종양증식 억제효과²⁵⁾ 및 골다공증 개선효과²⁶⁾가 보고되어 있으며, 최근 12가지 성분이 분리 동정되었다²⁷⁾.

한편 혈액 내에 포도당 농도가 높을 때 췌장의 랭게르한스섬에서 인슐린을 분비함으로써 혈중에 존재하는 포도당을 저장 형태인 글리코겐으로 바꾸거나 혹은 지방질의 축적을 유도하게 되며, 이 기능이 망가지게 되면 당뇨병이 발병하게 된다¹⁻³⁾. 돼지 췌장은 분말로 한약재들과 함께 환을 지어 먹음으로써 갱년기 장애를 극복하고 당뇨병을 개선시키기 위해 사용되고 있다. 따라서 위의 한약재와 돼지의 췌장으로 구성되는 본 처방은 고혈당 및 다양한 당뇨병성 합병증에 일정한 효과가 있을 것으로 사료되며, 본 연구에서는 당뇨병에 대한 소당환의 효능에 대한 연구가 없음에 착안하여 STZ에 의해 고혈당이 유발된 흰쥐의 당뇨병과 합병증인 신증에 대한 소당환의 효과를 조사하였다.

인위적인 당뇨병의 유발은 주로 alloxan이나 STZ 등의 약물을 처리하여 유발하게 되는데, 일반적으로

STZ가 alloxan에 비해 독성이 낮은 것으로 알려져 있어 당뇨병 동물모델로 흔히 사용되고 있다²⁸⁾. STZ는 nitrosourea계 alkylating agent의 한 종류로서, 췌장의 베타세포를 선택적으로 파괴함으로써 인슐린 분비가 감소되어 정상적인 당대사가 이루어지지 않게 되고 결과적으로 고혈당증의 특징적인 증상을 유발하게 된다²⁹⁾. 췌장의 베타세포의 기능을 판정하기 위해서는 포도당의 자극 정도와 인슐린 분비량과의 관련성이 중요하며, 공복 혈당치, 경구 및 정맥 내 당부하 시험, 공복 인슐린 농도의 측정 등으로 베타세포의 인슐린 분비 변화를 확인할 수 있다. 본 연구에서는 흰쥐에 STZ를 복강 투여하여 당뇨병을 유발하였으며, 당뇨병에 대한 소당환의 효과를 확인하기 위해 4주간 경구 투여한 후 체중 변화량과 혈청 내 생화학 지표인자들의 변화를 측정하였다. 또한 현재 당뇨병 치료제로 사용하고 있는 경구혈당강하제인 glibenclimide와 효과를 비교하였다. STZ 투여에 의한 췌장 베타세포의 파괴와 인슐린 저항성의 증가로 당뇨병 상태가 유발되면서 쥐의 체중은 정상군에 비해 급격히 감소하였으며, 소당환의 투여는 이러한 체중감소를 억제시켜 주었다.

경구포도당 내성 시험은 당뇨병의 진단에 일반적으로 사용되는 방법으로서 당을 체내 투여하고 시간별로 혈액을 채취하여 혈당농도를 측정함으로써 고혈당 여부를 조사하는 방법인데 사람의 경우 공복시 포도당을 먹은 후 2시간에 혈당이 정상으로 떨어지지 않고 200 mg/dl 이상일 경우에 당뇨병으로 진단하게 된다. 또한 소당환은 STZ 대조군에 비해 혈당을 유의적으로 감소시켜 혈당강하효과를 나타내었으며, 경구포도당 내성 시험에서 STZ에 의해 증가되는 포도당 내성을 유의적으로 감소시키는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 소당환이 포도당 분해를 조절할 수 있음을 상대적으로 보여주는 결과이다.

중성지방은 3분자의 지방산이 에스테르 결합을 한 화합물로 가수분해 되어 유리지방산(free fatty acid)을 혈액 중에 방출함으로써 유리지방산의 축적과 인슐린저항성을 유발하게 된다. 즉 당뇨병합병증의 경우 고지혈증과 고혈압을 동반하게 되는데 고지혈증은 중성지방의 증가와 직접 연관된다. 본 연구에서 소당환은 glibenclimide에서와 마찬가지로 중성지방 수치는 변화시키지는 않는 것으로 나타났다.

당뇨병의 합병증은 일시적으로 혈당이 지나치게 높아지거나 낮아짐으로써 나타나는 급성합병증과 장기간에 걸쳐 오랫동안 고혈당이 지속될 경우 나타나

는 만성합병증이 있는데 만성합병증의 경우 시력 장애, 신경성 장애, 신장 기능 장애, 심장 기능 장애 등으로 나타나게 된다¹⁻³⁾. 특히 당뇨병성 신증(diabetic nephropathy)은 혈당조절의 실패로 인해 나타나는 당뇨병의 3대 합병증의 하나로 신사구체의 미세혈관병변을 기본병변으로 하는 질환으로 일반적으로 당뇨병 발생 수년에 걸쳐 서서히 발생하며 당뇨병 환자의 사망원인으로서 매우 중요하게 생각되고 있다^{30,31)}. 본 연구에서는 당뇨병의 만성합병증 중 신장의 기능장애와 대사이상에 대한 소당환의 효능을 평가하기 위해 혈청요소질소와 크레아티닌의 농도를 측정하였다.

BUN은 혈액속의 요소이며 단백질이나 아미노산의 최종산물로 간에서 생산되어 콩팥으로 배출되는 물질인데, 실제 사람에게 없어서는 안 될 단백질과 아미노산의 산물이므로 사람에게겐 언제나 일정량이 생산되게 된다³²⁾. 또한 BUN은 혈액 속에 존재하는 요소로 단백질이나 아미노산의 최종산물이며 간에서 생성되어 신장에서 배출되는데, 신장 기능이 나쁘면 배설되지 못하고 몸속에 축적되기 때문에 혈청 BUN의 농도는 신장 기능을 평가하는 좋은 지표가 된다. 본 연구에서 소당환은 당뇨병으로 인해 발생하는 BUN의 축적을 감소시켜주지는 못하는 것으로 나타났다.

한편 크레아티닌은 근육, 뇌, 심장 등에 존재하여 에너지를 보관하는 역할을 하는 크레아틴 효소가 대사된 물질로서 대개 혈액 속이나 근육에 존재하고 신장을 통해서 몸 밖으로 배설이 된다^{31,32)}. 즉 혈액 내 BUN과 크레아티닌은 체내에서 에너지로 사용되는 단백질들의 노폐물이며 특히 크레아티닌은 BUN과 달리 식이성 단백질의 과잉섭취나 위장관 내 출혈 등의 신장 이외의 인자에 대하여 영향을 받지 않는 특이성 때문에 사구체 여과율의 측정 물질로 BUN보다 더 특징적인 지표로 임상적 의미를 가지고 있다. 본 연구에서 소당환은 STZ 흰쥐에서 혈청 내 크레아티닌의 수치를 유의적으로 떨어뜨리는 것으로 나타났다. 이는 소당환이 당뇨 만성합병증시 나타나는 신장 기능이상이나 대사이상의 진행을 개선시켜 줄 수 있음을 의미하는 결과이다.

결론적으로 소당환의 투여는 STZ에 의해 유발된 흰쥐에서 혈당과 혈청 크레아티닌의 농도를 유의적으로 감소시킴으로써 당뇨병합병증인 당뇨병성 신증의 개선효과가 있는 것으로 나타났다. 이는 소당환이 인슐린 기능저하로 인해 나타나는 고혈당의 치료에 효과적일 수 있음을 의미하며, 나아가 혈당조절 실패로 인한 당뇨병합병증으로부터 신장을 보호할 수 있음을 의미한다.

결론

본 연구에서는 糖尿病과 糖尿病性 腎症에 효과가 기대되는 처방약물인 消糖丸의 抗糖尿 效果를 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 消糖丸은 STZ 당뇨 쥐에서 체중 감소를 억제시키는 것으로 나타났다.
2. 消糖丸은 STZ 당뇨 쥐에서 혈당수치를 유의적으로 감소시킴으로써 혈당강하효과를 나타내었다.
3. 消糖丸은 STZ 당뇨 쥐에서 혈청 인슐린과 중성지방 변화에는 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.
4. 消糖丸은 STZ 당뇨 쥐에서 크레아티닌의 농도를 유의적으로 감소시킴으로써 신장손상에 대한 보호 효과를 나타내었다.

이상의 결과로 볼 때 消糖丸은 STZ로 유발된 당뇨병 흰쥐에서 혈당강하를 통해 항당뇨 효과를 나타내며, 크레아티닌의 축적을 억제함으로써 당뇨병으로 인한 신부전으로의 진행을 완화시키는 효과가 있는 것으로 나타났다.

감사의 글

본 연구는 동국대학교 교내 연구비지원에 의한 것으로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. 카톨릭대학교 의과대학 내분비내과 편. 당뇨병의 진단과 치료 1. 제3판. Koomonsa Medical Science. 2006.
2. 서울대학교 의과대학 내과학교실 편. 최신지견 내과학. 군자출판사. 1997 : 788.
3. 당뇨병 치료제 기술. 한국기술은행. 2007 : 1-10.
4. 이경진, 함인혜, 부영민, 김호철, 최호영. 연전초(連錢草) 추출물이 Streptozotocin으로 유발시킨 흰쥐의 당뇨에 미치는 영향. 대한본초학회지 2008 ; 23 : 175-80.
5. 김옥경. Streptozotocin 유발 당뇨 흰쥐에 대한 금전초 추출물의 혈당 강하 효과. 생약학회지. 2004 ; 35(4) : 300-8.
6. 박형래, 조정순. 천연 생약 복합 추출물이 streptozotocin 유발 당뇨병 흰쥐의 혈당 및 인슐린, 혈중 과산화지질 농도에 미치는 효과. 한국조리과학회지. 2007 ; 17 : 205-12.
7. 함인혜, 정은식, 이병희, 최호영. 상지(桑枝)가 흰쥐의 혈압 및 Streptozotocin유발 당뇨에 미치는 영향. 대한본초학회지 2008 ; 23(2) : 203-12.
8. 임숙자, 이민환. 동과(Benincasa hispida) 분획물의 투여가 Streptozotocin 유발 당뇨 흰쥐의 간장 지질수준 및 지질과산화에 미치는 영향. 한국영양학회지. 2006 ; 39 : 513-19.
9. 주영승, 고병섭. 동의보감 당뇨 처방에 사용되는 한약재에서 인슐린성 물질의 탐색. 한국응용생명화학회지. 2002 ; 45 : 47-52.
10. 김용모. 韓醫學的으로 본 糖尿病의 概說. 大韓韓醫學會誌. 1981 ; 2(1) : 74.
11. 장태수, 정해철, 류봉하. 증상을 중심으로 본 消渴과 糖尿病의 관계. 대한한방내과학회지. 1985 ; 2(1) : 61-9.
12. 강석봉. 消渴의 전변증과 糖尿病의 만성 합병증에 대한 비교 고찰. 대한한의학회지. 1998 ; 19 : 137-52.
13. 이상인, 안덕균, 신민교, 노승현, 이영중, 김선희. 한약임상응용. 정보사. 1990. 116-7, 319-20.
14. 허준. 동의보감. 대성출판사. 1994. 723.
15. 강병수, 이장천, 주영승, 오수석, 박용기. 원색한약도감. 동아문화사. 2008. 404-9, 996-1001.
16. 전국한의학대학 공동교재편찬위원회 편저. 본초학. 영림사. 2007 : 218-200.
17. Yin J, Zhang H, Ye J. Traditional chinese medicine in treatment of metabolic syndrome. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2008 ; 8 : 99-111
18. Tang LQ, Wei W, Chen LM, Liu S. Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats. J Ethnopharmacol. 2006 ; 108 : 109-15.
19. Liu WH, Hei ZQ, Nie H, Tang FT, Huang HQ, Li XJ, Deng YH, Chen SR, Guo FF, Huang WG, Chen FY, Liu PQ. Berberine ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by suppression of both oxidative stress and aldose reductase. Chin Med J. 2008 ; 121 : 706-12
20. 전국한의학대학 공동교재편찬위원회 편저. 본초학. 영림사. 2007 : 581-2.

21. 강동호, 최상진, 이태호, 손미원, 박지호, 김선여. 산약의 항당뇨 특성연구(1). 한국식품영양학회지. 2008 ; 21 : 425-9.
22. 전정례, 이지선, 이추희, 김종연, 김순동, 남두현. Dioscin을 함유한 산약의 에탄올 추출물이 쥐 모델에서 위장관 기능에 미치는 영향. Arch Pharm Res. 2006 ; 29 : 348-53.
23. Zhao G, Kan J, Li A, Chen Z. Structural features and immunological activity of a polysaccharide from *Dioscorea opposita* Thunb roots. Carbohydr Polymers. 2005 ; 61 : 125-31.
24. Kim MJ, Kim HN, Kang KS, Baek NI, Kim DK, Kim YS, Jeon BH, Kim SH. Methanol extract of *Dioscoreae Rhizoma* inhibits pro-inflammatory cytokines and mediators in the synoviocytes of rheumatoid arthritis. Int Immunopharmacol. 2004 ; 4 : 1489-97.
25. Hu K, Yao X. The cytotoxicity of methyl protodioscin against human cancer cell lines in vitro. Cancer Invest. 2003 ; 21 : 389-93.
26. Yin J, Tezuka Y, Kouda K, Tran QL, Miyahara T, Chen Y, Kadota S. Antiosteoporotic activity of the water extract of *Dioscorea spongiosa*. Biol Pharm Bull. 2004 ; 27 : 583-6.
27. Bai B, Li MJ, Wang Y, Liu XH. Studies on chemical constituents of *Dioscorea opposita*. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2008 ; 33 : 1272-4.
28. Brøndum E, Nilsson H, Aalkjaer C. Functional abnormalities in isolated arteries from Goto-Kakizaki and streptozotocin-treated diabetic rat models. Horm Metab Res. 2005 ; 37 : 56-60.
29. Hsu WH, Crump MH. The endocrine pancreas. In: Veterinary endocrinology and reproduction (McDonald LE and Pineda MH, eds). 4th edition. Philadelphia : Lea & Febiger. 1989 ; 186-201.
30. Zhang YW, Xie D, Xia B, Zhen RT, Liu IM, Cheng JT. Suppression of transforming growth factor-beta1 gene expression by Danggui buxue tang, a traditional Chinese herbal preparation, in retarding the progress of renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats. Horm Metab Res. 2006 ; 38(2) : 82-8.
31. Polenaković MH. Options in uraemia therapy for diabetics with end-stage renal disease. Prilozi. 2004 ; 25(1-2) : 27-51.
32. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. Am J Med Sci. 2007 ; 334(4) : 283-90.