

수중운동과 天麻 추출물 투여가 streptozotocin으로 유도한 백서의 산화적 효소에 미치는 영향

김은정 · 김용역*

동신대학교 물리치료학과

Effect of Swimming Exercise Training and *Gastrodia Elata Blume* Extract Administration on Oxidative Enzyme Activity in Streptozotocin-induced Diabetic Rat

Eun Jung Kim, Young Eok Kim*

Department of Physical Therapy, Dongshin University

The aim of the present study was to evaluate the possibility of protective effectness of swimming exercise and *Gastrodia elata blume* oral administration against beta-cell damage in streptozotocin (STZ)-induced diabetes in rats. The animals were divided into five groups: the normal group(n=10), the STZ-induced diabetes group(n=10), the STZ-induced diabetes and moderate-intensity exercise group(n=10), the STZ-induced diabetes *Gastrodia elata blume*(300 mg/kg) oral administration group(n=10), the STZ-induced diabetes and moderate-intensity exercise and *Gastrodia elata blume*(300 mg/kg) oral administration group(n=10). Animals in the exercise groups were made to swim moderate swimming exercise protocols once a day for 4 consecutive weeks. Serum glucose concentration and insulin level, superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) were measured in serum. Swimming exercise and *Gastrodia elata blume* extract administration has shown anti-diabetic effect probably through decreasing serum glucose and insulin level and increasing antioxidant enzyme activity.

Key words : diabetes, *Gastrodia elata blume*, oxidative stress, swimming exercise

서 론

조직의 산화적 스트레스와 산화적 손상은 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 당뇨병(diabetes), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)과 같은 만성 질환의 가장 흔한 요인으로 알려져 있으며^{1,2)}, 당뇨 합병증으로 발달함에 있어 고혈당은 가장 위험 요인으로 알려져 있다. 당뇨 합병증 발생 기전에는 최종당화산물(advanced glycation end-products)의 증가^{3,4)}, polyol pathway flux의 증가, protein kinase C isoforms 활성화⁵⁾, 지단백질의 대사⁶⁾, 사이토카인 활성화⁷⁾를 포함한 다양한 기전에 의해 합병증이 유도 된다⁸⁾. 주요 가설은 당뇨상태에서 반응성 산소종(ROS) 증가로 인한 산화적 스트레스로 인해 당뇨 유도는 더욱 증가되

며²⁾, 이는 여러 세포에 세포 기능 불능을 가져오게 된다.

고혈당은 세포 내에서 반응성산소종(reactive oxygen species)을 생성하며, 이러한 반응성산소종은 정상적인 대사과정에서 인체 내 소량 만들어 지지만 이는 바로 superoxide (SOD), catalase(CAT)등과 같은 항산화제 효소들에 의하여 소실된다⁹⁾. 당뇨병 상황에서 세포들은 산화적 스트레스에 의한 손상이 더욱 커지는 것으로 생각되어지며, 이는 당뇨 합병증과도 연관된다. 따라서 당뇨 및 당뇨 합병증을 예방 및 치료를 목적으로 약물치료, 운동요법, 식이조절 외에 천연 약재를 이용한 방법이 사용되고 있다. 그중 당뇨 관리를 위해 가장 많이 사용 되고 있는 운동요법은 당 조절 능력을 개선하며, 삶의 질 증가와 심혈관 위험요소 감소 등 여러 장점을 가지고 있다¹⁰⁾. 또한 저강도 운동은 특히 당뇨 환자에 있어, 인슐린 감수성 증가, 혈압 관리 및 혈중 지질 농도 개선에도 효과적으로 보고되고 있다^{11,12)}. 장기간 운동 시 운동 초기 1주에는 일산화질소(NO)의 농도를 증가시키며, 이러

* 교신저자 : 김용역, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 물리치료학과

· E-mail : ddsuny@hanmail.net, · Tel : 061-330-3397

· 접수 : 2009/11/16 · 수정 : 2009/11/30 · 채택 : 2009/12/11

한 변화는 eNOS 단백질의 증가 결과이다¹³⁾.

천연 한약재를 사용한 민간 요법중에 많이 이용되고 있는 천마는 난초과(orchidaceae)에 속하며, 여러해살이풀로 일본, 중국, 대만, 한국 등지에 분포하며, 뿌리는 없고 감자와 같은 괴경으로 되어있다. 다년생 초본인 천마(*Gastrodia elata Blume*) 근을 건조한 것으로 본경 상품에 적전으로 수재되었다¹⁴⁻¹⁶⁾. *신농본초경(神農本草經)*에는 천마가 중품으로 분류되어 있으며, 약성론 등의 한의학 서적에 무독한 것으로 분류하고 있고¹⁷⁾, 민가에서도 일찍부터 천마를 두통, 현기증, 수족마비, 중풍, 전간 등을 치료하는데 이용하여 왔다¹⁸⁾. 한의학적으로는 성미(性味)가 감량(甘凉)하고 무독하며, 익기(益氣), 제번지갈(除煩止渴), 해독의 작용을 가지고 있다. 또한, 약재를 침포할 때 지방을 흡착하는 작용을 이용하여 지방을 제거할 수 있고 보비화중(補脾和中)의 효능이 있어 소화흡수 작용을 증진시키는 역할을 한다¹⁹⁾. 천마의 임상적 효능으로는 주로 고혈압, 두통, 성인병, 스트레스, 마비, 신경성 질환, 당뇨병 등 피로 증상에 효능이 있는 것으로 보고되어졌다²⁰⁾. 천마는 전통적인 약재로 널리 이용되어 왔으며, 중국과 국내에 대한 연구도 많이 이루어지고 있는데 이중 천마의 항산화제(antioxidant)로서의 성분을 연구한 결과로서 천마가 당뇨병증에서의 지질농도변화, 항산화에 대한 효능을 입증하는 논문들은 발표된바가 있다^{21,22)}. 천마의 약리학적 효능에 대한 과학적 연구²³⁻²⁵⁾가 활발히 이루어지고 있으나 천마와 수중운동에 대한 항산화 효소변화에 대해 연구한 논문은 아직 미비한 실정이다.

따라서, 본 연구에서는 STZ(streptozotocin)로 유발한 당뇨병에서 天麻 추출물 투여와 수중운동 치료가 산화적 스트레스에 관련한 효소 분석을 통해 항당뇨에 미치는 효과에 대하여 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 당뇨 유발 모델

Sprague Dawley 백서 6 주령을 구입하여 1주일간 사육실 환경에 적응시킨 후 체중이 180~200 g인 백서를 사용하였다. 당뇨유발은 5 mM의 citrate buffer(pH 4.5)에 녹인 streptozotocin을 체중 당 50 mg의 용량으로 복강 내에 주사하였으며, 3일 후 동량으로 1회 추가 접종하였다. 정상 대조군에도 같은 부피의 citrate buffer를 주사 하였다. 당뇨를 유발한 백서들은 5군으로 나누었는데, 정상군(정상대조군, n=10), 허위군(허위대조군, n=10), 실험군 I (당뇨유발 후 천마 300 mg/kg 투여군, n=10), 실험군 II(당뇨 유도후 중강도 수중운동 적용군, n=10), 실험군 III (당뇨유도 후 중강도 수중운동과 천마 추출물 300 mg/kg 투여군, n=10)으로 나누어 당뇨 유발 후 4주 동안 천마 추출물 식이 및 저강도 중등도 수중운동 적용을 실시하였다(Table 1).

2. 수영 운동 방법

수영 운동 적용은 실험 기간 동안 주 5회 1일 20분씩 실시하였으며, 깊이 50 cm, 넓이 150 cm의 원통에 수온은 32 ± 1°C로 맞추어 운동을 실시하였다. 체중의 5%로 꼬리에 추를 달아 체중

부하를 주어 저-중등도 운동을 실시하였다. 수영 운동기간 동안 주위 환경을 관찰하면서 쥐가 정상적으로 운동을 실시하는지와 운동 과부하에 의한 쇼크가 발생하는지 관찰하였다²⁶⁾.

Table 1. Classification of experimental groups

Group(n=10)	Characteristics of experimental groups
Normal group	Non treatment
Control group	STZ-induced diabetic rat
Experimental group I	STZ-induced diabetic rat with <i>Gastrodia elata Blume</i> 300 mg/kg oral administration
Experimental group II	STZ-induced diabetic rat with moderate swimming exercise
Experimental group III	STZ-induced diabetic rat with <i>Gastrodia elata Blume</i> 300 mg/kg oral administration and moderate swimming exercise,

3. 天麻 실험 재료 추출

본 실험에 사용한 천마는 화순 시 소재의 전남생약농업협동조합에서 구입하였으며, 건조·분쇄 한 후 사용하였다. 천마 100 g 을 80% 에탄올 500 ml에 넣고 환류 냉각기를 장치한 후 95~100°C 수욕조에서 12시간 동안 온탕하였다. 이 추출액을 약 50°C 정도로 냉각 시키고 여러 겹의 거즈로 여과하여 상등액을 취하였다. 이와 같은 추출 및 여과 조작을 3회 반복하여 상등액을 합하고 회전증발장치(rotary evaporator)를 이용하여 감압 하에서 에탄올을 완전히 증발시켜 농축하였다. 이를 소량의 증류수에 용해하였다. 최종적으로 얻은 천마 추출 용액을 -80°C에서 얼린 후 동결 건조하여 분말로 얻었다.

4. 혈당 측정

혈당은 당뇨 유발 5일 후부터 Glucotrend plus glucose(Roche Diagnostick GmbH, Germany)을 사용하여 미정맥 채혈법으로 당뇨 유발 후, 4주간의 실험 종료 시점에서 혈당의 변화를 측정하였다. 초기 당뇨의 유발에 대한 확인을 위해 혈당이 250 mg/dl 이하인 백서는 제외하고 선별하여 실험을 실시하였다.

5. 혈액학적 분석

실험에 사용된 흰쥐를 실험 종료 후 경추탈골하고 심장창자로 약 3 ml 정도의 혈액을 채취한 다음 원심분리기로 10 분간 3,500 rpm에서 원심 분리하여 혈청을 분리한 후, 인슐린 농도는 백서 인슐린 RIA kit(Linco Research Inc. St. Charles, USA)를 이용하여 radioimmunoassay 측정하였다. SOD 활성도²⁷⁾는 시험관에 50 mM 인산완충액 990 μl, 증류수 17 μl, 시료 17 μl, 5 uM Xanthin Oxidase 17 μl를 넣은 후 실온에서 ELISA(BIO-RAD model 680, Japan)를 이용하여 550 nm에서 흡광도를 측정하였다. Catalase는 50 mM 인산완충액(pH 7.0)으로 희석시킨 측정시료 2.0 ml에 30 mM H₂O₂ 용액 1.0 ml를 넣은 후 20°C에서 파장 540 nm에서의 흡광도 변화를 측정하여 CAT 활성도를 구하였다²⁸⁾.

6. 통계처리

본 연구의 통계학적 검사 분석 시 각 항목별 내용을 SPSS Ver. 12.0k를 이용하여 통계처리 하였다. 측정시기별 실험군 간

의 차이를 비교하기 위해 일요인 분산분석(one-way ANOVA)를 이용하여 분석하였다. 사후검정은 Duncan의 다중범위검사를 실시하였으며 통계학적 유의수준 $\alpha=0.05$ 로 하였다. 각 실험군의 결과는 평균치간 유의성 검증을 위하여 paired t-test를 실시하였다. 각 분석 시 유의수준은 $\alpha=0.05$ 로 설정하여 검정하였다.

결 과

1. 혈당의 변화

각 실험군의 혈당의 변화에 있어서, STZ 투여 전에 정상군은 109.2 ± 13.2 mg/dl이었고, STZ 투여 후 288.5 ± 19.1 mg/dl로 유의하게 혈당이 증가하였다(Table 2). 실험 종료 후 각 실험군에 대한 혈당을 비교한 결과 천마의 농도별 투여 후 실험군 I은 292.6 ± 20.8 mg/dl에서 260.4 ± 22.34 mg/dl로 천마 투여 시 유의한 혈당 감소 효과가 있었으며, 실험군 II는 286.5 ± 16.8 mg/dl에서 253.4 ± 11.38 mg/dl로 유의한 혈당의 감소를 보였다. 실험군 III은 293.5 ± 22.4 mg/dl에서 248.7 ± 10.88 mg/dl로 종료 후까지 고혈당 증세는 있었지만, 각 군당 천마 투여와 수중 운동 시 유의한 혈당 감소를 보였다($P < 0.05$)(Table 2).

Table 2. Effect of *Gastrodia elata blume* oral administration swimming exercise on serum glucose concentration in experimental groups.

Glucose level (mg/dl)	Pre-	1 week	2 week*	3 week*	4 week*
Normal group	109.2 ± 13.2	104.1 ± 10.6	109.7 ± 16.3	105.5 ± 13.2	105.5 ± 13.2
Control group	288.5 ± 19.1^a	294.4 ± 19.4^a	287.5 ± 17.5^a	285.6 ± 20.2^a	283.8 ± 18.5^a
Experimental group I	292.6 ± 20.8	289.6 ± 14.2	273.6 ± 19.66^b	268.2 ± 18.42^b	260.4 ± 22.34^b
Experimental group II	286.5 ± 16.8	290.5 ± 20.6	269.5 ± 25.04^b	260.7 ± 17.35^b	253.4 ± 11.38^b
Experimental group III	293.5 ± 22.4	287.8 ± 19.5	270.5 ± 25.04^b	254.1 ± 8.24^{bc}	248.7 ± 10.88^{bc}

All values are showed mean±SD. Value with different superscripts in the same column are significant($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test and compare with control group.

2. 혈중 인슐린 농도 변화

실험 종료 후 혈중 인슐린 농도 변화를 관찰하였다. 정상군이 310.5 ± 28.78 IU/L이었으며 대조군은 췌장의 β -cell의 파괴로 인하여 168.5 ± 20.48 IU/L로 유의하게 인슐린 농도가 감소하였으며, 실험군 I은 285.6 ± 23.98 IU/L, 실험군 II는 274.6 ± 24.76 IU/L, 실험군 III 260.8 ± 17.42 IU/L의 농도로 유의하게 인슐린 농도가 증가하였다($p < 0.05$).

Table 3. Effect of *Gastrodia elata blume* oral administration swimming exercise on serum insulin concentration in experimental groups.

Insulin (pg/ml)	Normal group	Control group	Experimental group I	Experimental group II	Experimental group III
Insulin (pg/ml)	310.5 ± 28.78	168.5 ± 20.48^a	285.6 ± 23.98^b	274.6 ± 24.76^b	260.8 ± 17.42^{bc}

All values are showed mean±SD. Value with different superscripts in the same column are significant($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test and compare with control group.

3. 혈액학적 검사

생체 내 항산화 방어 기구 중 효소적 방어계의 하나로서 superoxide radical를 H_2O_2 로 환원시키므로써 산소독으로부터 생체를 보호하는 SOD 활성을 측정된 결과는 Table 4와 같다. 실험 종료 후 superoxide dismutase(SOD)를 측정된 결과 정상군 118.5 ± 15.66 unit/mg protein/min에서 당뇨군 80.5 ± 12.28 unit/mg protein/min으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$). 천마를 투여한 실험군 I은 99.8 ± 9.62 unit/mg protein/min, 저-중강도 수영운동을 실시한 실험군 II에서 103.38 ± 11.54 unit/mg protein/min, 천마 투여와 수영운동을 병행 실시한 실험군 III은 95.8 ± 10.66 unit/mg protein/min으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$). CAT는 정상군 1.88 ± 0.24 μ M/min/mg protein에서 당뇨군 3.17 ± 0.53 μ M/min/mg protein으로 유의한 증가를 보였으며, 실험군 II에서 2.98 ± 0.85 μ M/min/mg protein, 천마 투여와 수영운동을 병행 실시한 실험군 III은 2.43 ± 0.38 μ M/min/mg protein으로 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$).

Table 4. Effect of *Gastrodia elata blume* oral administration swimming exercise on serum GSHPx, SOD, and CAT levels in normal and diabetic rats.

	Normal group	Control group	Experimental group I	Experimental group II	Experimental group III
SOD (unit/mg protein/min)	118.5 ± 15.66	80.5 ± 12.28^a	99.8 ± 9.62^b	103.38 ± 11.54^b	95.8 ± 10.66^b
CAT (μ M/min/mg protein)	1.88 ± 0.24	3.17 ± 0.53^a	2.98 ± 0.85^b	2.54 ± 0.61^b	2.43 ± 0.38^b

All values are showed mean±SD. Value with different superscripts in the same column are significant($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test and compare with control group.

고 찰

당뇨는 대사성 질환으로 당뇨병은 무른 신경퇴행성 질환인 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 등의 발병에 있어 세포의 미토콘드리아 기능이상이 관련되는 것으로 보고되고 있다²⁹). 산화적 스트레스는 독성이 강한 자유라디칼에 의한 반응의 결과로 인해 혈관을 비롯한 여러 조직의 손상을 초래한다. Superoxide radical, hydroxyl radical, oxygen 등과 같은 자유라디칼은 세포에 손상을 주며, 특히 세포막의 불포화지방산에 작용하여 지질과산화물을 생성하고, 이로 인해 세포의 기능을 손상시킴으로써 조직의 노화와 여러 질병의 발병 원인이 된다³⁰). 당뇨병 환자는 만성적으로 고혈당에 노출됨에 따라 조직 세포 내 산화적 스트레스를 유발하며, 항산화 보호체계의 활성성을 감소시켜 결과적으로 자유 산소종의 증가를 가져온다. 이는 항산화 보호체계의 교란을 통하여 증명할 수 있는데 SOD, CAT, GPx, GSH같은 항산화 효소의 활동의 감소를 통하여 설명할 수 있다³¹). 본 실험에서는 streptozotocin을 주사하여 당뇨를 유발하였으며, 이러한 STZ 접종에 의한 당뇨병의 급작스런 유발은 많은 세포와 조직학에서 반응성 산소종을 생성하며, 항산화 효소의 활성성을 감소함으로 인해 조직에 산화적 손상을 유도한다³²). 본 실험에서는 천마와 수영운동을 적용 후 혈당의 변화, 혈액 내 Insulin 농도의 변화, 항산화 효소 관련 분석 등을 통하여 당뇨에 천마와 수영운동의 항산화 효과를 확인하고자 하였다.

혈당의 변화와 Insulin의 변화를 살펴보면 실험대조군에서 정상군과 비교하여 유의성있게 혈당이 증가($p < 0.05$)하는 것으로 보아 당뇨의 유발이 잘 이루어 졌음을 알 수 있었으며 실험 종료 후 혈중 당 농도는 실험대조군에 비해 천마 투여와 수중운동을 실시한 모든 실험군에서 유의하게 감소하였다. 그리고 혈중 Insulin농도의 변화는 정상군과 비교하여 모두 유의적으로 증가함을 알 수 있었으며($p < 0.05$) 특히 실험군 III에서 실험군들과 비교하여 유의성 있는 증가가 나타나는 것으로 밝혀졌다($p < 0.05$).

이는 천마 추출물과 유효성분이 항산화와 관련하여 효과가 있다는 연구^{33,34})와 관련하여 천마가 실험군에서 혈당의 감소와 인슐린의 증가를 유의성 있게 변화시킨 것으로 사료된다. 또한 본 연구결과에서 수중운동 적용 시 혈당 완화는 물리적 활동은 혈당의 항상성을 개선한다는 연구 보고³⁵)와 일치한다. 이는 300 mg/kg의 천마 투여 및 수중운동을 실시하였을 때 혈당 감소와 인슐린분비를 증가시켜주는 것으로 천마 투여와 수중운동이 항 당뇨의 효과가 있다는 것으로 사료되어지며, 더욱 구체적인 연구가 이루어 져야 할 것으로 생각된다.

당뇨병 상황에서 생물학적 반응으로 생성된 자유라디칼을 제거시켜 생체를 보호하는 생리적 항산화 효소로는 superoxide dismutase(SOD), catalase(CAT), glutathione peroxidase (GSHpx), glutathione S-transferase(GST) 등이 있으며 저분자로서 항산화제 혹은 자유라디칼 제거 역할을 하는 것으로 tocopherol, β -carotene, ascorbic acid 및 glutathione 등이 알려져 있다³⁶). 이러한 생체 내 자유라디칼의 제거제인 항산화 방어계(antioxidative defense system)가 불균형 상태가 되면 조직에 산화적 손상을 주게 된다. 그러므로 조직을 과산화로부터 방어하기 위해서는 생체의 항산화방어계를 강화시켜야 한다. 본 연구결과에서 SOD와 CAT 모두 당뇨대조군에 비하여 실험군에서 유의한 효과를 보였다. 이는 천마 투여와 수중운동이 항산화 방어계를 활성화 하는 것으로 보여진다. 운동을 포함한 인체의 산화스트레스는 골격근과 심장 그리고 간의 항산화 효소, 즉SOD, CAT, GPX, GRD의 활성을 증대 시킨다³⁷). 최근 Kostić 등(2009)³⁸)의 연구에 의하면 당뇨환자에 있어 운동은 Ox LDL(oxidized LDL cholesterol), SOD, GSH-Px 농도를 높였다. 자유 라디칼의 조직 손상에 방어하는 기작이며, 물리적 활동이 간과 근육에 있어 산화적 스트레스를 감소하고, 항산화 효소를 증가시킨다. 골격근에 있어 운동 능력과 미토콘드리아 기능은 산화적 스트레스에 대한 저항을 증가시키며, 2형 당뇨에 있어 운동은 미토콘드리아 기능과 산화적 스트레스를 조절하는데 효과적이라는 연구보고와도 관련 된다³⁹).

이상의 연구 결과로 보아 당뇨 유발 백서에서 수중운동 적용과 천마 투여 시 실험대조군에 비하여 다른 모든 실험군에서 산화적 효소에 미치는 영향이 유의한 것으로 나타났으며 이는 천마와 수중운동이 당뇨에 효과적인 것으로 나타났으며, 그중 특히 300 mg/kg의 농도로 천마를 투여와 수중운동을 병용 실시하였을 때 다른 실험군들과 유의적인 차이가 나타남을 알 수 있었다. 천마와 수중운동이 당뇨와 관련하여 혈당 및 항산화 관련 효소에 영향을 주는 것으로 사료된다.

결 론

STZ로 유발한 당뇨병증의 백서에 수중운동과 천마 (Gastrodia elata Blume) 추출물을 4주간 적용하여 혈당, 혈중 insulin, SOD, CAT 등을 통하여 STZ로 유도한 당뇨병 백서에 미치는 산화적 스트레스 및 혈당 완화 효과를 살펴보았다. 혈중 insulin 농도는 당뇨유도 대조군에 비하여 모든 실험군에서 유의하게 증가하였으며, 혈청 내 SOD, CAT는 수중운동과 천마 투여군에서 유의하게 감소하였으며, 특히 수중운동과 천마 투여를 병용 적용한 실험군 III에서 혈당 감소 및 산화적 스트레스 감소에 더욱 효과적이었다.

감사의 글

본 연구는 2007년도 동신대학교 학술연구비 지원으로 수행된 연구 결과임.

참고문헌

1. Baynes, J.W., Thorpe, S.R. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 48(1):1-9, 1999.
2. Baynes, J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40: 405-412, 1991.
3. Brownlee, M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Ann Rev Med*. 46: 223-234, 1996.
4. Vlassara, H. Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes*. 46(Suppl. 2): 19-25, 1997.
5. Ishii, H., Daisuke, K., King, G.L. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus. *J Mol Med*. 76(1):21-31, 1998.
6. Witztum, J.L. Role of modified lipoproteins in diabetic macroangiopathy. *Diabetes*. 46(Suppl. 2):112-114, 1997.
7. Sharma, K., Ziyadeh, F.N. Biochemical events and cytokine interactions linking glucose metabolism to the development of diabetic nephropathy. *Sem Nephrol* 17(2):80-92, 1997.
8. Hamada, Y., Fujii, H., Fukagawa, M. Role of oxidative stress in diabetic bone disorder. *Bone*. 45(1):35-38, 2009.
9. Michikawa, M., Lim, K.T., Mclamon, J.G., Kim, S.U. Oxygen radical-induced neurotoxicity in spinal cord neuron cultures. *J Neurosci Res*. 37(1):62-70, 1994.
10. Delp, M.D. Effects of exercise training on endothelium-dependent peripheral vascular responsiveness. *Med Sci Sports Exerc*. 27(8):1152-1157, 1995.
11. Walker, K.Z., Piers, L.S., Putt, R.S., Jones, J.A., O'Dea, K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and

- women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 22(4):555-561, 1999.
12. Boulé, N.G., Kenny, G.P., Haddad, E., Wells, G.A., Sigal, R.J. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 46(8):1071-1081, 2003.
 13. Sessa, W.C., Pritchard, K., Seyedi, N., Wang, J., Hintze, T.H. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res*. 74(2):349-353, 1994.
 14. 堀田滿. 世界有用植物圖鑑. 東京, 平凡社, p 476, 1988.
 15. 李尙仁. 本草學. 서울, 修書院, p 232, 1981.
 16. 吳普. 神農本草經, 北京. 人民衛生出版社, p 288, 1982.
 17. 中약대사전편찬위원회. 中약대사전. 정담출판사, 서울, pp 4105-4110, 1997.
 18. Lee, B.Y., Yang, Y.M., Han, C.K. Analysis of the aroma pattern of *Gastrodia Rhizoma* by the drying condition. *J Korean Soc Food Sci Nutr*. 34: 13-17, 2002.
 19. 박성혜, 조좌형, 안병용. 천마의 식품학적 활용을 위한 기초 연구. *J East Asian Soc Dietary Life*. 17(4):554-562, 2007.
 20. 홍희도, 김영찬, 금인경, 김성수, 김경임, 한찬규. 천마 분획물이 고지방식이를 급여한 흰쥐의 혈청 지질농도에 미치는 영향. *한국응용생명화학회지* 48(4):370-374, 2005.
 21. 허진철, 박자영, 안상미, 이진만, 윤치영, 신흥목, 권택규, 이상한. 천마추출물의 항산화 및 항암 활성. *한국식품저장유통학회지* 13(1):83-87, 2006.
 22. Seong, J.Y., Ju, R.K. Chae, K.L., Jeong, E.H., Jae, H.L. *Gastrodia elata* blume and an active component, p-hydroxybenzyl alcohol reduce focal ischemic brain injury through antioxidant related gene expressions. *Biol pharm Bull*. 28(6):1016-1020, 2005.
 23. Ha, J.H., Lee, D.U., Eah, K.Y., Hah, J.S., Kim, H.J., Young, C.S., Huh, K. Modulation of ligand binding to the GABA-benzodiazepine receptor complex by *Gastrodia elata* Blume. *The Journal of Applied Pharmacology*. 5: 325-330, 1997.
 24. Kim, H.J., Kang, W.W., Moon, K.D. Quality characteristics of bread added with *Gastrodia elata* Blume powder. *Korean J Food Sci Technol*. 33: 437-443, 2001.
 25. Kang, T.S., Kong, Y.J., Kwon, H.J., Choi, B.K., Hong, J.G., Park, Y.K. A studies on the chemical composition and in vitro biological activities of a hot water extracts of *Gastrodia elata*. *The Korean Journal of Mycology*. 30: 136-141, 2002.
 26. Gobatto, C.A., De Mello, M.A., Sibuya, C.Y., De azevedo, J.R., Dos santos, L.A., Kokubun, E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 130(1):21-27, 2001.
 27. Marier, C.M., Chan, P.H. Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders. *Neuroscientist*. 8(4):323-334, 2002.
 28. Johansson, L.H., Borg, L.A. A spectrophotometric method for determination of catalase activity in small tissue samples. *Anal Biochem*. 174(1):331-336, 1988.
 29. Pak, J.W., Herbst, A., Bua, E., Gokey, N., McKenzie, D., Aiken, J.M. Rebuttal to Jacobs: the mitochondrial theory of aging: alive and well. *Aging Cell*. 2(1):9-10, 2003.
 30. Freeman, B.A., Crape, J.D. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*. 47(5):412-426, 1982.
 31. Hong, J., Bose, M., Ju, J., Ryu, J.H., Chen, X., Sang, S., Lee, M.J., Yang, C.S. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*. 25(9): 1671-1679, 2004.
 32. Anwer, T., Sharma, M., Pillai, K.K., Haque, S.E., Alam, M.M., Zaman, M.S. Protective effect of bezafibrate on streptozotocin-induced oxidative stress and toxicity in rats. *Toxicology*. 229(1):165-172, 2007.
 33. 김경임, 한찬규, 성기승, 이옥환, 박정민, 이부용. 천마 분말, 에탄올 및 열수추출물이 고지방식이를 급여한 흰쥐의 혈청 지질과 체지방에 미치는 영향. *한국식품과학회지* 35(4):720-725, 2003.
 34. Coskun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., Oter, S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res*. 51(2):117-123, 2005.
 35. Gomes, R.J., Leme, J.A., de Moura, L.P., de Araújo, M.B., Rogatto, G.P., de Moura, R.F., Luciano, E., de Mello, M.A. Growth factors and glucose homeostasis in diabetic rats: effects of exercise training. *Cell Biochem Funct*. 27(4):199-204, 2009.
 36. Borrello, S., Seccia, A., Galeotti, T., Bartoli, G.M., Farallo, E., Serri, F. Protective enzymes in human epidermal carcinomas and psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 276(5):338-340, 1984.
 37. Jenkins, R.R. Free radical chemistry; Relationship to exercise. *Sports medicine*. 5: 156-170, 1988.
 38. Kostić, N., Caparević, Z., Marina, D., Ilić, S., Radojković, J., Cosić, Z., Bakić-Celić, V. Clinical evaluation of oxidative stress in patients with diabetes mellitus type II impact of acute exercise. *Vojnosanit Pregl*. 66(6):459-464, 2009.
 39. Yokota, T., Kinugawa, S., Hirabayashi, K., Matsushima, S., Inoue, N., Ohta, Y., Hamaguchi, S., Sobirin, M.A., Ono, T., Suga, T., Kuroda, S., Tanaka, S., Terasaki, F., Okita, K., Tsutsui, H. Oxidative stress in skeletal muscle impairs mitochondrial respiration and limits exercise capacity in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 297(3):1069-1077, 2009.