

중국산 약용식물의 최종당화산물 생성저해활성 검색 (V)

김영숙^{1,2} · 최성훈^{1,2} · 김주환^{3*} · 김진숙^{1,2*}

¹한국한의학연구원 한의융합연구본부 당뇨합병증연구센터,
²과학기술연합대학원대학교 한의생명공학과, ³경원대학교 생명과학과

Screening of Herbal Medicines from China with Inhibitory Activity on Advanced Glycation End Products (AGEs) Formation (V)

Young Sook Kim^{1,2}, Sung Hoon Choi^{1,2}, Joo Hwan Kim^{3*} and Jin Sook Kim^{1,2*}

¹Diabetic Complications Research Center, Division of Traditional Korean Medicine (TKM) Integrated Research, Korea Institute of Oriental Medicine, 483 Exporo Yuseong-gu, Daejeon, 305-811, Korea

²Korea Traditional medicine and Biotechnology, University of Science & Technology, 217 Gajunro Yuseong-gu, Daejeon, 305-350, Korea

³Department of Life Science, Kyungwon University, Seongnam, Kyonggi-do 461-701, Korea

Abstracts – Advanced glycation end products (AGEs) have been postulated to play a central role in the development of diabetic complications. A variety of different agents that inhibit AGEs have been under investigation. In this study, 66 herbal medicines from China have been investigated with an *in vitro* evaluation system using AGEs formation inhibitory activity. Of these, 31 herbal medicines ($IC_{50} < 50 \mu\text{g/ml}$) were found to have significant AGEs formation inhibitory activity. Particularly, 5 herbal medicines, *Camptotheca acuminata* (branches and leaves), *Quercus franchetii* (branches), *Camellia pitardii* (leaves, branches, and fruits), *Antidesma bunius* (whole plants), and *Loranthus parasiticus* (whole plants) showed more potent inhibitory activity (approximately 6-20 fold) than the positive control aminoguanidine ($IC_{50} = 52.96 \mu\text{g/ml}$).

Key words – Advanced glycation end products (AGEs), Diabetic complications, Herbal medicines

당뇨합병증은 최종당화산물 (Advanced glycation end products, AGEs) 생성 증가,¹⁾ polyol pathway flux의 활성화,²⁾ protein kinase C isoform의 활성화³⁾ 등이 주요 발병 기전으로 알려져 있다. 최종당화산물의 형성 기전은 만성적인 고혈당과 단백질의 지속적인 비효소적 당화반응 (non-enzymatic glycation)으로 Schiff base가 형성되고, 이는 Amadori 초기 당화산물로 생성되어 시간이 지남에 따라 비가역적인 반응으로 최종당화산물이 형성된다.³⁾ 최종당화산물은 당뇨환자의 혈액 내에 높은 농도로 존재하고, 신장, 망막 등 조직내 단백질과 반응하여 각 장기에 축적되어 당뇨병성 신증 (Diabetic nephropathy), 망막증 (Diabetic retinopathy), 백내장 (Diabetic cataract) 등과 같은 당뇨합병증으로 진행된다.^{4,6)} 따라서 지금까지 당뇨합병증을 예방/치료하기 위해 천연물로부터 최종당화산물 생성 저해 효능이 뛰어난 약용식물과

이미 생성된 최종당화산물의 조직 내 교차결합 (AGEs-protein cross-link)을 억제하는 약용식물을 찾고자 하는 많은 연구들이 진행되고 있다.⁷⁻⁹⁾ 본 연구팀 역시 *in vitro* 검색을 통하여 여러 종의 단일 한약재 추출물 및 화합물이 최종당화산물 생성을 저해함을 확인하였다.¹⁰⁻¹³⁾ 그 중 *in vitro*에서 효능이 확인된 한약복합제제 KIOM-79는 당뇨 동물 모델의 망막에서 최종당화산물의 축적을 감소시키고 당뇨병성 망막증의 진행을 지연시켰다.¹⁴⁾ 또한, KIOM-79는 제 1형과 2형 당뇨 동물 모델의 신사구체에서 collagen과 fibronectin의 축적을 억제시켰고, 당뇨병성 신증의 주요인자인 TGF- β 1의 발현을 억제시킴으로써 당뇨병성 신증의 진행을 지연시켰다.^{15,16)} 본 연구에서는 지난 보고에 이어,¹⁰⁻¹²⁾ 중국에서 사용되는 약용 식물 66종의 에탄올 추출물을 대상으로 최종당화산물 생성 저해 활성을 *in vitro*에서 검색하였다.

*교신저자(E-mail): jskim@kiom.re.kr, kimjh2009@kyungwon.ac.kr
(Tel): +82-42-868-9465, +82-31-750-8827

재료 및 방법

실험재료 - 약용 식물은 2007년 3월부터 2007년 8월 그리고 2008년 3월부터 2008년 8월까지 중국에서 채취되어, 경원대학교 생명과학과 김주환 교수의 감정을 거친 후 실험 재료로 사용되었다 (Table I). 사용한 실험 재료의 증거 표본은 한국한의약연구원 한의융합연구본부 당뇨합병증연구센터 표본실에 보관 중이다.

추출 및 시료조제 - 분쇄한 시료 200 g에 1 L의 에탄올을 넣고 실온상태에서 3일간 3회 추출하였다. 이를 여과하여 40°C이하의 수욕 상에서 감압농축을 실시한 후, 동결 건조기에서 건조하였다. 추출물은 실험 수행 전에 감압 하에서 P₂O₅를 이용하여 12시간 이상 재건조한 후 DMSO (Sigma, St. Louis, MO, USA)에 용해시켜 stock solution을 조제하였으며 최종 DMSO의 농도가 0.2%가 되도록 15% TWEEN

80 (Sigma, St. Louis, MO, USA)용액으로 희석하여 사용하였다. 추출에 이용한 에탄올 및 그 외 시약은 1급 및 특급 시약을 사용하였다.

In vitro에서 최종당화산물 생성저해 실험 - Vinson과 Howard¹⁷⁾의 방법을 변형하여 실험을 실시하였다. 본 실험에서는 10 mg/ml의 우혈청 알부민 (bovine serum albumin, Sigma)을 50 mM phosphate buffer (pH 7.4)에 용해시키고, 0.2 M의 fructose와 glucose를 처리하였다. 이 때 50 mM phosphate buffer에 0.02% sodium azide를 넣어 반응기간 동안 박테리아의 생성을 방지하였다. 이 반응액에 추출물 또는 최종당화산물 생성저해제인 aminoguanidine을 넣은 후 37°C에서 14일 동안 반응시켰다. 배양 후에는 spectrofluorometric detector (Bio-TEK, Synergy HT, USA)를 이용하여 형광도를 측정하였다 (Ex : 350, Em : 450 nm). IC₅₀값은 n=3으로 하여 계산되었다.

Table I. Inhibitory activity of ethanol extracts of the herbal medicines and aminoguanidine on AGEs formation *in vitro*

Family name	Scientific name	Part used	Conc. (µg/ml)	Inhibition (%)	IC ₅₀ (µg/ml)
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Antidesma bunius</i> (오월차)	Whole plants	2.5	2.74±2.14	7.33±0.03
			5	29.41±0.16	
			10	74.89±0.16	
Compositae (국화과)	<i>Aster ageratoides</i> (삼맥자완)	Whole plants	10	16.76±2.35	IC ₅₀ > 50
			25	25.63±1.18	
			50	42.50±2.36	
Geraniaceae (취손이풀과)	<i>Boeninghausenia sessilicarpa</i> (석초초)	Whole plants	5	20.99±1.95	19.62±1.93
			10	33.36±2.53	
			25	60.06±4.19	
Scrophulariaceae (현삼과)	<i>Buddleja asiatica</i> (아주취어초)	Branches, leaves, and flowers	5	21.58±2.77	14.85±0.44
			10	37.08±1.60	
			25	78.42±0.14	
Verbenaceae (마편초과)	<i>Callicarpa macrophylla</i> (대엽자주)	Branches and fruits	5	13.59±1.00	16.47±0.07
			10	22.96±1.06	
			25	80.72±0.58	
Theaceae (차나무과)	<i>Camellia pitardii</i> (착엽서남홍산차)	Leaves, branches and fruits	1.25	14.65±0.47	4.77±0.20
			2.5	28.18±0.79	
			5	52.17±2.12	
Nyssaceae (남과수과)	<i>Camptotheca acuminata</i> (희수)	Branches and leaves	1.25	25.66±1.06	2.57±0.04
			2.5	54.01±0.19	
			5	86.59±0.22	
Fabaceae (콩과)	<i>Campylotropis pinetorum</i> (응모향자초)	Whole plants	10	14.80±4.33	31.27±1.73
			25	40.06±4.89	
			50	80.34±0.22	
Apocynaceae (헝죽도과)	<i>Carissa spinarum</i> (가호자)	Branches and leaves	5	4.66±1.47	19.80±0.35
			10	14.22±0.42	
			25	67.95±1.82	
Rosaceae (장미과)	<i>Chaenomeles sinensis</i> (모과)	Fruits	10	10.34±1.48	IC ₅₀ > 50
			25	10.57±1.48	
			50	18.79±1.46	
Compositae (국화과)	<i>Cirsium chlorolepis</i> (양면자)	Whole plants	10	3.96±2.10	IC ₅₀ > 50
			25	11.72±2.17	
			50	24.25±3.41	

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Ranunculaceae (미나리아재비과)	<i>Clematis chinensis</i> (위령선)	Branches and leaves	10	14.53±2.35	IC ₅₀ > 50
			25	20.77±2.09	
			50	36.70±1.72	
Labiatae (꿀풀과)	<i>Clinopodium megalanthum</i> (촌금초)	Whole plants	10	21.75±2.19	IC ₅₀ > 50
			25	30.16±2.28	
			50	44.42±1.54	
Rosaceae (장미과)	<i>Cotoneaster hebeophyllus</i> (둔엽순자)	Branches	5	16.51±0.97	15.20±0.06
			10	41.35±1.27	
			25	76.28±0.91	
Papilionaceae (콩과)	<i>Craspedolobium schochii</i> (과두등)	Branches and leaves	5	5.24±3.16	17.24±0.28
			10	19.22±1.42	
			25	80.62±2.75	
Compositae (국화과)	<i>Crepis lignea</i> (녹경환양삼)	Whole plants	10	14.62±3.07	IC ₅₀ > 50
			25	22.00±2.83	
			50	49.56±15.52	
Fabaceae (콩과)	<i>Crotalaria assamica</i> (대저시두)	Branches and leaves	10	8.91±1.44	IC ₅₀ > 50
			25	16.33±0.30	
			50	24.80±1.98	
Poaceae (벼과)	<i>Cymbopogon distans</i> (운향초)	Whole plants	10	6.57±1.02	IC ₅₀ > 50
			25	14.48±1.11	
			50	24.96±2.27	
Fabaceae (콩과)	<i>Dalbergia mimosoides</i> (상비등)	Branches	10	3.57±0.25	IC ₅₀ > 50
			25	19.16±3.10	
			50	42.61±1.40	
Urticaceae (췘기풀과)	<i>Debregeasia edulis</i> (수마)	Branches and leaves	5	14.50±1.26	15.91±0.31
			10	28.47±2.67	
			25	80.99±1.05	
Fabaceae (콩과)	<i>Desmodium elegans</i> (아치산마황)	Branches	5	6.06±2.74	15.75±0.48
			10	31.42±3.09	
			25	84.60±0.81	
Ebenaceae (감나무과)	<i>Diospyros lotus</i> (군천자)	Fruits	10	-3.28±0.59	IC ₅₀ > 50
			25	-0.86±3.31	
			50	0.78±1.02	
Sapindaceae (무환자나무과)	<i>Dodonaea viscosa</i> (차상자)	Branches	10	4.11±4.32	IC ₅₀ > 50
			25	17.32±1.23	
			50	30.52±1.69	
Boraginaceae (지치과)	<i>Ehretia corylifolia</i> (서남조강수)	Branches and leaves	10	15.10±2.34	32.65±0.76
			25	36.48±0.79	
			50	77.92±1.33	
Poaceae (벼과)	<i>Erianthus rufipilus</i> (자모)	Whole plants	10	25.91±1.89	39.19±1.73
			25	34.74±1.02	
			50	60.58±1.98	
Araliaceae (두릅나무과)	<i>Fatsia japonica</i> (팔각금반)	Branches, fruits and leaves	10	18.74±3.11	IC ₅₀ > 50
			25	27.01±3.57	
			50	30.82±1.76	
Fabaceae (콩과)	<i>Fordia microphylla</i> (소엽간화두)	Branches and leaves	10	7.13±1.68	42.09±2.62
			25	24.24±1.18	
			50	61.95±4.72	
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Glochidion eriocarpum</i> (모과산반자)	Branches and leaves	5	14.91±0.71	15.77±0.12
			10	32.69±0.81	
			25	79.11±0.59	

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Bignoniaceae (자위과)	<i>Incarvillea arguta</i> (모자초)	Whole plants	10	14.18±1.17	34.00±1.15
			25	32.70±1.54	
			50	76.45±2.90	
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Jasminum mesnyi</i> (야영춘)	Branches	10	3.00±12.26	IC ₅₀ > 50
			25	7.33±0.79	
			50	18.98±0.95	
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Jasminum subhumile</i> (전소형)	Branches and leaves	10	-1.32±2.88	IC ₅₀ > 50
			25	10.29±0.29	
			50	24.69±1.62	
Fabaceae (콩과)	<i>Lespedeza cuneata</i> (철소추)	Whole plants	10	7.29±0.43	IC ₅₀ > 50
			25	22.37±4.28	
			50	34.38±0.50	
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Ligustrum compactum</i> (장엽여정)	Branches and fruits	10	7.83±2.57	IC ₅₀ > 50
			25	18.45±1.15	
			50	43.18±3.21	
Hamamelidaceae (조록나무과)	<i>Liquidambar formosana</i> (풍향수)	Fruits	10	13.27±3.53	IC ₅₀ > 50
			25	17.44±2.08	
			50	27.29±1.85	
Loranthaceae (겨우살이과)	<i>Loranthus parasiticus</i> (상기생)	Whole plants	2.5	6.68±0.90	7.98±0.07
			5	20.46±0.90	
			10	68.49±0.53	
Primulaceae (앵초과)	<i>Lysimachia clethroides</i> (호미진주채)	Whole plants	5	12.62±2.09	15.79±0.25
			10	28.85±1.75	
			25	82.57±1.07	
Lauraceae (녹나무과)	<i>Machilus yunnanensis</i> (전윤남)	Branches and leaves	10	17.34±0.11	32.09±0.85
			25	36.09±2.60	
			50	79.03±1.51	
Musaceae (파초과)	<i>Musella lasiocarpa</i> (지용금련)	Whole plants	10	-6.40±4.53	IC ₅₀ > 50
			25	-2.26±2.45	
			50	2.20±4.18	
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Mussaenda pubescens</i> (옥엽금화)	Branches and leaves	10	1.71±2.05	IC ₅₀ > 50
			25	3.71±1.94	
			50	15.56±1.66	
Valerianaceae (마타리과)	<i>Nardostachys chinensis Batalin</i> (감송)	Whole plants	10	3.81±2.16	IC ₅₀ > 50
			25	-1.69±2.30	
			50	-11.77±6.62	
Poaceae (벼과)	<i>Neyrandia reynaudiana</i> (유노)	Whole plants	10	4.80±2.02	IC ₅₀ > 50
			25	12.82±1.65	
			50	23.24±0.57	
Araliaceae (두릅나무과)	<i>Nothopanax delavayi</i> (장엽양왕차)	Branches and leaves	10	16.90±3.79	IC ₅₀ > 50
			25	25.61±2.90	
			50	36.30±2.57	
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Olea yunnanensis</i> (운남목서람)	Branches	10	5.97±1.57	IC ₅₀ > 50
			25	17.50±0.36	
			50	43.68±0.72	
Labiatae (꿀풀과)	<i>Origanum vulgare</i> (우지)	Whole plants	5	10.64±2.08	18.05±0.50
			10	10.80±1.05	
			25	77.60±2.08	
Buxaceae (회양목과)	<i>Pachysandra axillaris</i> (관등과)	Whole plants	10	1.77±1.48	IC ₅₀ > 50
			25	15.50±4.56	
			50	27.13±0.64	

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Paederia scandens</i> (계요등)	Whole plants	10	1.39±1.27	IC ₅₀ > 50
			25	10.86±1.35	
			50	16.33±1.29	
Ruscaceae (은방울꽃과)	<i>Polygonatum cirrhifolium</i> (권엽황정)	Bulbs	10	-2.99±4.38	IC ₅₀ > 50
			25	-3.13±4.38	
			50	1.57±3.36	
Fagaceae (참나무과)	<i>Quercus aquifolioides</i> (파랑력)	Branches	5	16.07±1.96	16.48±0.22
			10	30.34±1.11	
			25	75.51±2.02	
Fagaceae (참나무과)	<i>Quercus franchetii</i> (추연력)	Branches	1.25	8.15±2.10	4.48±0.31
			2.5	21.93±4.04	
			5	57.65±4.04	
Poaceae (벼과)	<i>Saccharum arundinaceum</i> (반모)	Whole plants	10	5.09±4.02	IC ₅₀ > 50
			25	12.25±2.93	
			50	22.42±3.25	
Rhamnaceae (갈매나무과)	<i>Sageretia thea</i> (작매등)	Branches	5	23.42±1.07	13.24±0.28
			10	40.93±2.60	
			25	86.46±0.70	
Buxaceae (회양목과)	<i>Sarcococca ruscifolia</i> (야선화)	Branches	10	-7.23±1.57	IC ₅₀ > 50
			25	-7.89±3.50	
			50	-6.27±2.59	
Caryophyllaceae (석죽과)	<i>Silene gracilicaulis</i> (세송자초)	Whole plants	10	11.47±2.41	IC ₅₀ > 50
			25	14.56±1.08	
			50	22.42±1.86	
Cruciferae (십자화과)	<i>Sinapis alba</i> (백개)	Seeds	10	-20.41±2.41	IC ₅₀ > 50
			25	-24.88±2.79	
			50	-26.36±3.48	
Sladeniaceae (늑과차과)	<i>Sladenia celastrifolia</i> (독약수)	Branches	5	12.24±0.38	15.33±0.15
			10	36.89±1.00	
			25	80.98±0.76	
Solanaceae (가지과)	<i>Solanum verbascifolium</i> (가연엽수)	Branches, leaves and fruits	10	9.26±1.52	IC ₅₀ > 50
			25	19.90±1.73	
			50	33.13±0.98	
Fabaceae (콩과)	<i>Sophora davidii</i> (백자화)	Branches and leaves	10	10.29±0.35	IC ₅₀ > 50
			25	25.39±3.42	
			50	39.16±1.06	
Rosaceae (장미과)	<i>Spenceria ramalana</i> (마제황)	Whole plants	5	17.86±3.76	17.42±1.03
			10	35.33±2.67	
			25	67.32±1.93	
Thymelaeaceae (팔꽃나무과)	<i>Stellera chamaejasme</i> (서향낭독)	Whole plants	5	11.85±2.96	24.55±0.23
			10	23.84±1.96	
			25	50.49±0.66	
Anacardiaceae (웃나무과)	<i>Terminthia paniculata</i> (삼엽칠)	Whole plants	10	17.92±2.36	32.43±0.73
			25	35.46±2.14	
			50	77.91±0.49	
Ranunculaceae (미나리아재비과)	<i>Thalictrum cultratum</i> (고원당송초)	Roots	10	3.63±1.53	IC ₅₀ > 50
			25	10.67±1.61	
			50	18.05±1.22	
Cannabaceae (삼과)	<i>Trema orientalis</i> (산황마)	Branches and leaves	10	13.05±1.90	31.43±0.39
			25	42.62±1.46	
			50	79.17±0.46	

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Valerianaceae (마타리과)	<i>Valeriana jatamansii</i> (지주향)	Underground stem and roots	10	-18.69±1.16	IC ₅₀ > 50
			25	-56.99±1.64	
			50	-110.19±4.09	
Adoxaceae (연복초과)	<i>Viburnum atrocyaneum</i> (남흑과협)	Branches	10	6.36±2.22	IC ₅₀ > 50
			25	9.53±1.02	
			50	31.34±0.34	
Adoxaceae (연복초과)	<i>Viburnum congestum</i> (밀화협)	Branches and leaves	5	7.06±0.00	17.66±0.16
			10	28.97±2.06	
			25	72.55±0.48	
Rutaceae (운향과)	<i>Zanthoxylum acanthopodium</i> (자화초)	Branches and leaves	10	25.98±1.28	26.31±1.89
			25	50.04±5.85	
			50	82.36±1.02	
Aminoguanidine (Positive Control)			18.5	15.50±1.79	52.96±1.95
			37	33.56±0.51	
			55.5	52.81±2.81	

IC₅₀ values were calculated from the dose inhibition curve.

결과 및 고찰

만성적인 고혈당과 단백질의 반응이 비가역적으로 진행되어 최종당화산물이 생성되며, 이렇게 생성된 최종당화산물은 collagen, laminin, fibronectin과 같은 수명이 긴 기질 단백질과 비가역적인 교차결합을 이루어 여러 가지 당뇨합병증을 유발시킨다. 이 때문에 당뇨합병증은 혈당이 정상적으로 회복되었음에도 발병하는 경우가 많다. 따라서 최근에는 당뇨 합병증에서 증가되는 주요 인자인 최종당화산물의 생성을 억제하고자 천연물로부터 독성이 없고 우수한 효능을 가진 새로운 약물의 발굴을 위해 많은 연구들이 진행되고 있다.⁷⁻¹³⁾ 본 연구에서도 천연물로부터 당뇨 합병증의 진행을 억제하는 약물 검색을 위해, 중국에서 사용되는 약용 식물 66종의 에탄올 추출물을 이용하여 최종당화산물 생성 억제 효능을 14일간 반응시킨 후 측정하였다. 양성 대조 약물인 aminoguanidine의 IC₅₀값 (52.96 $\mu\text{g/ml}$)을 근거로 하여, 추출물이 IC₅₀<50 $\mu\text{g/ml}$ 이면 효능이 있다고 판단하였다. Table I에서 보여 주는 것과 같이 31종의 식물 추출물에서 IC₅₀<50 $\mu\text{g/ml}$ 로 최종당화산물 생성 억제 효능을 보였고, 그 중에서 5종의 추출물 [*Camptotheca acuminata*의 가지, 잎 (2.57 $\mu\text{g/ml}$), *Quercus franchetii*의 가지 (4.48 $\mu\text{g/ml}$), *Camellia pitardii*의 잎, 가지, 열매 (4.77 $\mu\text{g/ml}$), *Antidesma bunius*의 전초 (7.33 $\mu\text{g/ml}$), *Loranthus parasiticus*의 전초 (7.98 $\mu\text{g/ml}$), *Anisodus luridus*의 전초 (7.98 $\mu\text{g/ml}$)]은 IC₅₀가 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하로 aminoguanidine보다 약 6-20배 이상의 우수한 효능이 있음을 알 수 있었다.

남과수과의 *C. acuminata*는 줄기와 수피에 강한 항암효과를 나타내는 alkaloid인 camptothecin이 함유되어 있으며,¹⁸⁾ 항산화 활성이 보고되었다.¹⁹⁾ *A. bunius*는 태국에서 전통적

으로 위장질환, 설사, 소화불량, 당뇨 등에 사용되어 온 약용식물로서 catechin, procyanidin B1 그리고 B2와 같은 flavonoid가 함유되어 있으며,²⁰⁾ 이러한 flavonoid중 catechin과 proanthocyanidin은 최종당화산물 생성 억제 효능이 보고되었다.²¹⁾ *L. parasiticus*는 항산화 작용과²²⁾ HEK 293 cells에서 cisplatin으로 유도된 신장손상에 대한 강한 회복 효과가 보고되었다.²³⁾ *Q. franchetii*와 *C. pitardii*는 당뇨합병증에 대한 약리활성연구가 보고된 바가 없으나, *Q. franchetii*의 동속식물인 *Q. alba*는 캐나다 북방림의 토착민에 의해 전통적으로 당뇨병 및 합병증에 사용되었으며, 항당뇨 효능이 있는 녹차와 유사한 활성산소 소거능이 보고되었다.²⁴⁾ 또한, *C. pitardii*의 동속식물인 *C. sinensis*는 당뇨 유래 고혈압 동물모델에서 산화적 스트레스를 억제함으로써 신장 손상의 개선이 보고되었다.²⁵⁾

위 언급된 5종의 약용 식물은 양성 대조 약물 보다 6-20배 이상 최종당화산물 생성 억제 효능이 우수한 것으로 확인되었으므로, 전임상 실험을 통해 *in vivo* 효능 확인이 필요하다. 본 연구 결과는 중국산 약용 식물로부터 안전하고 효능이 좋은 최종당화산물 생성 억제제 후보를 발굴하기 위한 기초 자료로 활용될 수 있으며, 당뇨에 의해 나타나는 합병증 치료제 개발의 기반을 구축하는데 기여할 수 있을 것이다.

결론

기원이 확인된 중국산 약용 식물 66종의 에탄올 추출물이 *in vitro*에서 최종당화산물 생성 억제 효능이 검색되었다. 그 결과 31종이 양성대조군인 aminoguanidine보다 우수한 효능이 있음을 확인하였고, 그 중 *Camptotheca acuminata*

(가지, 잎), *Quercus franchetii* (가지), *Camellia pitardii* (잎, 가지, 열매), *Antidesma bunius* (전초), *Loranthus parasiticus* (전초) 등 5종의 추출물은 양성대조군 보다 6-20배 억제 효능이 우수한 것으로 나타났다.

사 사

본 연구는 한국한의학연구원 기관고유사업(K10040, K11040)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

인용문헌

- Sakurai, T. and Tsuchiya, S. (1988) Superoxide production from nonenzymatically glycosylated protein. *FEBS Lett.* **236**: 406-410.
- Shinohara, R., Mano, T., Nagasaka, A., Sawai, Y., Uchimura, K., Hayashi, R., Hayakawa, N., Nagata, M., Makino, M., Kakizawa, H., Itoh, Y., Nakai, A. and Itoh, M. (1998) Effects of thyroid hormone on the sorbitol pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochim. Biophys. Acta* **1425**: 577-586.
- Bucala, R., Cerami, A. and Vlassara, H. (1995) Advanced glycosylation end products in diabetic complications. *Diabetes Rev.* **3**: 258-268.
- Larkins, R. G. and Dunlop, M. E. (1992) The link between hyperglycaemia and diabetic nephropathy. *Diabetologia* **35**: 499-504.
- Brownlee, M. (2005) The Pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes* **54**: 1615-1625.
- Ahmed, N. (2005) Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **67**: 3-21.
- Yokozawa, T., Nakagawa, T. and Terasawa, K. (2001) Effects of oriental medicines on the production of advanced glycation endproducts. *J. trad. Med.* **18**: 107-112.
- Jang, D. S., Kim, J. M., Lee, Y. M., Kim, Y. S., Kim, J.-H. and Kim, J. S. (2006) Puerariafuran, a new inhibitor of advanced glycation end products (AGEs) isolated from the roots of *Pueraria lobata*. *Chem. Pharm. Bull.* **54**: 1315-1317.
- Huebschmann, A. G., Vlassara, H., Regensteiner, J. G. and Reusch, J. (2006) Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes care* **29**: 1420-1432.
- Jang, D. S., Lee, Y. M., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2006) Screening of Korean traditional herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation. *Kor. J. Pharmacogn.* **37**: 48-52.
- Lee, Y. M., Kim, Y. S., Kim, J. M., Jang, D. S., Kim, J. W., Yoo, J. L. and Kim, J. S. (2008) Screening of Korean herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (II). *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 223-227.
- Kim, C.-S., Jang, D. S., Kim, J. H., Lee, G. Y., Lee, Y. M., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2008) Inhibitory effects of the seeds of *Cornus officinalis* on AGEs formation and AGEs-induced protein cross-linking. *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 249-254.
- Lee, G. Y., Jang, D. S., Lee, Y. M., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2008) Constituents of the seeds of *Cornus officinalis* with inhibitory activity on the formation of advanced glycation end products (AGEs). *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **51**: 316-320.
- Sohn, E. J., Kim, Y. S., Kim, C.-S., Lee, Y. M. and Kim, J. S. (2009) KIOM-79 prevents apoptotic cell death and AGEs accumulation in retinas of diabetic db/db mice. *J. Ethnopharmacol.* **121**: 171-174.
- Kim, Y. S., Lee, Y. M., Kim, C.-S., Sohn, E. J., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2006) Inhibitory effect of KIOM, a new herbal prescription, on AGEs formation and expression of type IV collagen and TGF- β 1 in STZ-induced diabetic rats. *Kor. J. Pharmacogn.* **37**: 103-109.
- Jung, D. H., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2009) KIOM-79 prevents S100b-induced TGF- α 1 and fibronectin expression in mouse mesangial cells. *J. Ethnopharmacol.* **125**: 374-379.
- Vinson J. A. and Howard III T. B. (1996) Inhibition of protein glycation and advanced glycation endproducts by ascorbic acid and other vitamins and nutrients. *J. Nutr. Biochem.* **7**: 659-663.
- Hengel, A. J., Harkes, M. P., Wichers, H. J., Hesselink, P. G. M. and Buitelaar, R. M. (1992) Characterization of callus formation and camptothecin production by cell lines of *Camptotheca acuminata*. *Plant Cell Tissue Organ. Cult.* **28**: 11-18.
- Jung, S.-J., Lee, J. H., Song, H. N., Seong, N. S., Lee, S. E. and Baek, N. I. (2004) Screening for antioxidant activity of plant medicinal extracts. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **47**: 135-140.
- Butkhup, L. and Samappito, S. (2008) An analysis on flavonoids contents in mao luang fruits of fifteen cultivars (*Antidesma bunius*), grown in northeast Thailand. *Pak. J. Biol. Sci.* **11**: 996-1002.
- Jang, D. S., Lee, G. Y., Lee, Y. M., Kim, Y. S., Sun, H., Kim, D. H. and Kim, J. S. (2009) Flavan-3-ols having a γ -lactam from the roots of *Actinidia arguta* inhibit the formation of advanced glycation end products *in vitro*. *Chem. Pharm. Bull.* **57**: 397-400.
- Cha, E. E., Kim, B. S., Kim, D. H., Lee, Y. K., Kim, Y. J. and Kang, J. S. (2003) Study on antioxidant action of *Loranthus parasiticus* (L) merr. *Korean. J. Oriental Physiol. Pathol.* **17**: 939-945.
- Sohn, S. H., Lee, H. J., Nam, J. Y., Kim, S. H., Jung, H. J., Kim, Y. S., Shin, M. K., Hong, M. C. and Bae, H. S. (2009) Screening of herbal medicines for the recovery of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **28**: 206-212.

24. McCune, L. M. and Johns, T. (2002) Antioxidant activity in medicinal plants associated with the symptoms of diabetes mellitus used by the indigenous peoples of the north american boreal forest. *J. Ethnopharmacol.* **82**: 197-205.
25. Ribaldo, P. D., Souza, D. S., Biswas, S. K., Block, K., Lopes

de Faria, J. M. and Lopes de Faria, J. B. (2009) Green tea (*Camellia sinensis*) attenuates nephropathy by downregulating Nox4 NADPH oxidase in diabetic spontaneously hypertensive rats. *J. Nutr.* **139**: 96-100.

(2011. 1. 25 접수; 2011. 3. 3 심사; 2011. 3. 3 게재확정)