

한국약용식물의 최종당화산물 생성저해활성 검색 (XI)

최소진¹ · 김영숙¹ · 송유진¹ · 김주환² · 김진숙^{1*}

¹한국한의약연구원 한약연구본부 한의신약개발그룹, ²가천대학교 생명과학과

Screening of Korean Herbal Medicines with Inhibitory Activity on Advanced Glycation End Products Formation (XI)

So Jin Choi¹, Young Sook Kim¹, Yoo Jin Song¹, Joo Hwan Kim², and Jin Sook Kim^{1*}

¹Korean Medicine-Based Herbal Drug Development Group, Herbal Medicine Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon 305-811, Korea

²Department of Life Science, Gachon University, Seongnam 461-701, Korea

Abstract – In this study, the inhibitory effect on advanced glycation end products (AGEs) formation of 43 Korean herbal medicines has been evaluated. Among them, 16 Korean herbal medicines were showed to have significant effect ($IC_{50} < 50 \mu\text{g/ml}$) compared to positive reference, aminoguanidine (IC_{50} : $76.47 \pm 4.81 \mu\text{g/ml}$). Especially, five herbal medicines, *Rubus coreanus* (leaves, IC_{50} : $4.49 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$), *Rubus coreanus* (twigs, IC_{50} : $3.80 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$), *Ampleopsis brevipedunculata* (stems, IC_{50} : $7.43 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$), *Lindera erythrocarpa* (leave, IC_{50} : $8.14 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$), and *Lindera erythrocarpa* (stems, IC_{50} : $3.69 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$) showed more potent inhibitory activity (approximately 9-20 fold) than the positive control aminoguanidine.

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

당뇨합병증의 원인으로는 최종당화산물 (advanced glycation end products, AGEs)의 생성, polyol pathway flux의 증가 및 protein kinase C 활성화 등이 주요 발병기전으로 알려져 있다.¹⁻³⁾ 그 중 최종당화산물은 비가역적 산물로 생성된 최종당화산물은 혈당이 정상으로 회복되어도 분해가 되지 않고 혈액 단백질이나 여러 조직에 축적되어 당뇨 합병증을 가속화한다.⁴⁻⁷⁾ 따라서 생체 내에서 최종당화산물의 생성을 저해하거나 이미 생성된 최종당화산물의 단백질과의 교차결합을 억제 또는 절단하여 당뇨합병증을 예방하거나 치료하기 위해 많은 연구들이 진행되고 있다.⁸⁻¹¹⁾ 기존 연구에서 한국, 중국, 베트남산 천연물의 에탄올 추출물에서 최종당화산물 생성 저해효능이 있는 후보군을 발굴하였으며,¹²⁻¹⁹⁾ 1형과 2형 당뇨 동물모델에서 최종당화산물 저해에 따른 합병증 특히 망막증과²⁰⁾ 신증이^{21,22)} 억제됨을 확인하였다. 본 연구에서는 기존에 보고된 바 없는 한국에서 자생하는 약용식물 43종의 에탄올 추출물에서 최종당화산물 생성 저해 활성을 *in vitro*에서 검색하였다.

재료 및 방법

실험재료 – 약용식물은 2009년 4월부터 10월 그리고 2010년 1월부터 2011년 7월까지 전국에서 채취되어, 가천대학교 생명과학과 김주환 교수의 감정을 거친 후 실험 재료로 사용되었다(Table I). 사용한 실험 재료의 증거표본은 한국한의약연구원 한약연구본부 한의신약개발그룹 당뇨합병증 연구팀 표본실에 보관중이다.

추출 및 시료조제 – 분쇄한 시료 200 g에 2 L의 에탄올을 넣고 실온상태에서 3일간 3회 추출하였다. 이를 여과하여 40°C의 수욕 상에서 감압농축을 실시한 후, 동결 건조기에 건조하였다. 추출물은 실험 수행 전에 감압 하에서 P₂O₅를 이용하여 24시간 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 vitro*에서 최종당화산물 생성저해 실험** – Vinson과 Howard²³⁾의 방법을 변형하여 실험을 실시하였다. 본 실험

*교신저자(E-mail): jskim@kiom.re.kr
(Tel): +82-42-868-9465

Table I. List of the ethanol extracts of the herbal medicines

Family name	Scientific name	Part used
Rosaceae (장미과)	<i>Agrimonia pilosa</i> (쫄신나물)	Whole plants
Vitaceae (포도과)	<i>Ampelopsis brevipedunculata</i> (개머루)	Stems
Moraceae (뽕나무과)	<i>Broussonetia kazinoki</i> (닥나무)	Leaves
Moraceae (뽕나무과)	<i>Broussonetia kazinoki</i> (닥나무)	Twigs
Leguminosae (콩과)	<i>Caragana sinica</i> (골담초)	Roots
Papaveraceae (양귀비과)	<i>Chelidonium majus</i> (애기똥풀)	Whole plants
Sterculiaceae (벽오동과)	<i>Corchoropsis tomentosa</i> (수까치개)	Whole plants
Cornaceae (층층나무과)	<i>Cornus officinalis</i> (산수유)	Fruits
Fumariaceae (현호색과)	<i>Corydalis speciosa</i> . (산괴불주머니)	Whole plants
Moraceae (뽕나무과)	<i>Cudrania tricuspidata</i> (꾸지뽕나무)	Twigs, stems
Moraceae (뽕나무과)	<i>Cudrania tricuspidata</i> (꾸지뽕나무)	Leaves
Saxifragaceae (범의귀과)	<i>Deutzia glabrata</i> Kom. (물참대)	Twigs, leaves, flowers
Araliaceae (두릅나무과)	<i>Eleutherococcus senticosus</i> (가시오갈피)	Stems
Araliaceae (두릅나무과)	<i>Eleutherococcus sessiliflorus</i> (오갈피나무)	Stems
Theaceae (차나무과)	<i>Eurya japonica</i> (사스레피나무)	Leaves
Balsaminaceae (봉선화과)	<i>Impatiens textori</i> (물봉선)	Aerial parts
Leguminosae (콩과)	<i>Indigofera kirilowii</i> (땅비짜리)	Twigs, leaves, flower
Leguminosae (콩과)	<i>Indigofera pseudotinctoria</i> (낭아초)	Whole plants
Lythraceae (부처꽃과)	<i>Lagerstroemia indica</i> (배롱나무)	Leaves
Lauraceae (녹나무과)	<i>Lindera erythrocarpa</i> (비목나무)	Leaves
Lauraceae (녹나무과)	<i>Lindera erythrocarpa</i> (비목나무)	Twigs
Magnoliaceae (목련과)	<i>Magnolia denudate</i> (백목련)	Flower buds
Moraceae (뽕나무과)	<i>Morus bombycis</i> (산뽕나무)	Stems (twigs)
Moraceae (뽕나무과)	<i>Morus bombycis</i> (산뽕나무)	Leaves
Rutaceae (운향과)	<i>Orixa japonica</i> (상산)	Leaves
Rutaceae (운향과)	<i>Orixa japonica</i> (상산)	Fruits
Valerianaceae (마타리과)	<i>Patrinia scabiosaefolia</i> (마타리)	Aerial parts
Valerianaceae (마타리과)	<i>Patrinia villosa</i> (뚝갈)	Aerial parts
Phytolaccaceae (자리공과)	<i>Phytolacca Americana</i> (미국자리공)	Aerial parts
Simaroubaceae (소태나무과)	<i>Picrasma quassioides</i> (소태나무)	Twigs, leaves
Juglandaceae (가래나무과)	<i>Platycarya strobilacea</i> (굴피나무)	Leaves
Rosaceae (장미과)	<i>Prunus mume</i> (매실나무)	Leaves
Rosaceae (장미과)	<i>Prunus mume</i> (매실나무)	Twigs (1 year)
Rosaceae (장미과)	<i>Prunus mume</i> (매실나무)	Twigs
Anacardiaceae (욱나무과)	<i>Rhus tricocarpa</i> (개욱나무)	Flowers
Anacardiaceae (욱나무과)	<i>Rhus tricocarpa</i> (개욱나무)	Twigs
Rosaceae (장미과)	<i>Rubus coreanus</i> (북분자딸기)	Leaves
Rosaceae (장미과)	<i>Rubus coreanus</i> (북분자딸기)	Twigs
Rosaceae (장미과)	<i>Rubus crataegifolius</i> (산딸기)	Leaves
Polygonaceae (마디풀과)	<i>Rumex crispus</i> (소리쟁이)	Roots
Cruciferae (십자화과)	<i>Thlaspi arvense</i> (말냉이)	Whole plants
Leguminosae (콩과)	<i>Vicia villosa</i> (벧지)	Whole plants
Leguminosae (콩과)	<i>Wisteria floribunda</i> (등)	Stems

에서는 10 mg/ml의 우혈청 알부민(bovine serum albumin, Sigma)을 0.2 M phosphate buffer(pH 7.4)에 용해시키고, 0.2 M의 fructose와 glucose를 처리하였다. 이 때 0.2 M phosphate buffer에 0.02% sodium azide를 넣어 반응기간 동안 박테리아의 생성을 방지하였다. 이 반응액에 추출물 또는 최종당화산물 생성저해제인 aminoguanidine을 넣은 후 37°C에서 7일 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.

결과 및 고찰

최근 청년 당뇨 환자의 증가와 함께 평균 수명이 연장됨에 따라 당뇨환자의 합병증 문제가 심각하게 대두되고 있다. 만성당뇨로 인한 망막증, 실명, 신경병증, 족부궤양, 신

증 및 신장 이식 등 국가재정뿐만 아니라 환자 및 가족의 삶의 질을 매우 부정적인 영향을 끼치고 있다. 그러나 아직 당뇨완치제도 개발이 안되었으며 합병증 약 개발 또한 요원한 상태이다.^{24,25)} 따라서 최근에는 천연물을 이용하여 당뇨 합병증의 요인 중의 하나인 최종당화산물의 생성을 억제하는 약물의 검색을 위해 많은 연구들이 진행되고 있다. 한국산 생약을 대표적인 최종당화산물의 억제제인 aminoguanidine^{26,27)}은 독성 문제가 제기되어 임상 3상에서 중단되었다. 본 연구팀은 최종당화산물 생성을 강력하게 억제하는 천연물 소재를 발굴하기 위하여 많은 천연소재들의 효능을 검색 발표하였다.¹²⁻¹⁹⁾

본 연구에서도 국내에서 자생하는 약용식물 43종의 에탄올 추출물을 이용하여 최종당화산물 생성 저해 효능을 측정하였다. 양성 대조 약물인 aminoguanidine의 IC₅₀값(76.47±4.81 µg/ml)을 근거로 하여, 추출물이 IC₅₀<50 µg/ml 이면 효능이 있다고 판단하였다. Table II에서 보여 주는 것

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

Family name	Scientific name	Part used	Conc. (µg/ml)	Inhibition (%)	IC ₅₀ (µg/ml)
Rosaceae (장미과)	<i>Agrimonia pilosa</i> (쑥신나물)	Whole plants	5	25.53±0.30	18.22±0.27
			10	40.03±0.61	
			25	60.29±0.62	
Vitaceae (포도과)	<i>Ampelopsis brevipedunculata</i> (개머루)	Stems	2.5	9.22±0.83	7.43±0.09
			5	30.63±0.44	
			10	70.93±0.96	
Moraceae (뽕나무과)	<i>Broussonetia kazinoki</i> (닥나무)	Leaves	75	41.98±0.78	>75
Moraceae (뽕나무과)	<i>Broussonetia kazinoki</i> (닥나무)	Twigs	75	44.30±1.54	>75
Leguminosae (콩과)	<i>Caragana sinica</i> (골담초)	Roots	75	16.16±2.51	>75
Papaveraceae (양귀비과)	<i>Chelidonium majus</i> (애기똥풀)	Whole plants	10	-3.59±2.64	>50
			25	2.03±4.11	
			50	3.28±3.79	
Sterculiaceae (벽오동과)	<i>Corchoropsis tomentosa</i> (수까치깨)	Whole plants	75	33.27±3.95	>75
Cornaceae (층층나무과)	<i>Cornus officinalis</i> (산수유)	Fruits	75	15.83±1.13	>75
Fumariaceae (현호색과)	<i>Corydalis speciosa</i> (산괴불주머니)	Whole plants	10	12.21±3.25	>50
			25	14.43±4.97	
			50	28.43±1.50	
Moraceae (뽕나무과)	<i>Cudrania tricuspidata</i> (꾸지뽕나무)	Twigs, stems	10	15.17±1.19	39.92
			25	34.66±0.54	
			50	60.86±1.72	
Moraceae (뽕나무과)	<i>Cudrania tricuspidata</i> (꾸지뽕나무)	Leaves	10	18.04±1.24	>50
			25	32.50±3.37	
			50	49.10±0.47	
Saxifragaceae (범의귀과)	<i>Deutzia glabrata</i> Kom. (물참대)	Twigs, leaves, flowers	10	20.39±1.59	39.92
			25	37.53±2.51	
			50	58.98±1.89	

Table II. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Araliaceae (두릅나무과)	<i>Eleutherococcus senticosus</i> (가시오갈피)	Stems	75	46.15 \pm 0.22	>75
Araliaceae (두릅나무과)	<i>Eleutherococcus sessiliflorus</i> (오갈피나무)	Stems	75	35.31 \pm 2.89	>75
Theaceae (차나무과)	<i>Eurya japonica</i> (사스레피나무)	Leaves	10 25 50	34.16 \pm 2.21 45.80 \pm 1.08 53.17 \pm 0.25	40.69 \pm 0.69
Balsaminaceae (봉선화과)	<i>Impatiens textori</i> (물봉선)	Aerial parts	75	29.06 \pm 1.88	>75
Leguminosae (콩과)	<i>Indigofera kirilowii</i> (땅비싸리)	Twigs, leaves, flowers	5 10 25	17.94 \pm 1.85 30.71 \pm 2.01 67.24 \pm 0.71	17.95
Leguminosae (콩과)	<i>Indigofera pseudotinctoria</i> (낭아초)	Whole plants	75	43.06 \pm 2.70	>75
Lythraceae (부처꽃과)	<i>Lagerstroemia indica</i> (배롱나무)	Leaves	5 10 25	18.52 \pm 0.43 41.69 \pm 0.08 67.50 \pm 1.29	16.45 \pm 0.37
Lauraceae (녹나무과)	<i>Lindera erythrocarpa</i> (비목나무)	Leaves	2.5 5 10	18.26 \pm 0.62 35.24 \pm 1.21 59.32 \pm 0.21	8.14 \pm 0.20
Lauraceae (녹나무과)	<i>Lindera erythrocarpa</i> (비목나무)	Twigs	1 2.5 5	27.97 \pm 1.43 42.09 \pm 1.10 59.75 \pm 1.21	3.69 \pm 0.14
Magnoliaceae (목련과)	<i>Magnolia demudate</i> (백목련)	Flower buds	75	31.20 \pm 0.65	36.94 \pm 2.06
Moraceae (뽕나무과)	<i>Morus bombycis</i> (산뽕나무)	Stems (twigs)	5 10 25	17.24 \pm 0.58 41.78 \pm 0.23 64.89 \pm 0.15	17.31 \pm 0.04
Moraceae (뽕나무과)	<i>Morus bombycis</i> (산뽕나무)	Leaves	75	43.09 \pm 1.90	>75
Rutaceae (운향과)	<i>Orixa japonica</i> (상산)	Leaves	10 25 50	8.20 \pm 1.44 25.74 \pm 1.98 43.37 \pm 0.84	>50
Rutaceae (운향과)	<i>Orixa japonica</i> (상산)	Fruits	10 25 50	4.62 \pm 4.03 22.21 \pm 3.79 46.50 \pm 2.53	>50
Valerianaceae (마타리과)	<i>Patrinia scabiosaefolia</i> (마타리)	Aerial parts	75	23.39 \pm 1.07	>75
Valerianaceae (마타리과)	<i>Patrinia villosa</i> (뚝갈)	Aerial parts	75	20.54 \pm 1.27	>75
Phytolaccaceae (자리공과)	<i>Phytolacca Americana</i> (미국자리공)	Aerial parts	75	21.50 \pm 2.85	>75
Simaroubaceae (소태나무과)	<i>Picrasma quassioides</i> (소태나무)	Twigs, leaves	75	20.38 \pm 4.63	>75
Juglandaceae (가래나무과)	<i>Platycarya strobilacea</i> (굴피나무)	Leaves	75	37.25 \pm 1.07	>75
Rosaceae (장미과)	<i>Prunus mume</i> (매실나무)	Leaves	75	26.85 \pm 2.94	>75

Table II. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Rosaceae (장미과)	<i>Prunus mume</i> (매실나무)	Twigs (1 year)	10	28.49±0.65	32.57±0.37
			25	48.96±0.96	
			50	62.22±0.48	
Rosaceae (장미과)	<i>Prunus mume</i> (매실나무)	Twigs	5	16.39±0.45	16.67±0.19
			10	45.76±0.88	
			25	65.77±0.20	
Anacardiaceae (웃나무과)	<i>Rhus tricocarpa</i> (개웃나무)	Flowers	75	46.62±0.74	>75
Anacardiaceae (웃나무과)	<i>Rhus tricocarpa</i> (개웃나무)	Twigs	75	39.42±1.39	>75
Rosaceae (장미과)	<i>Rubus coreanus</i> (복분자딸기)	Leaves	1	10.51±1.96	4.49±0.03
			2.5	23.91±0.61	
			5	56.98±0.37	
Rosaceae (장미과)	<i>Rubus coreanus</i> (복분자딸기)	Twigs	1	32.28±1.86	3.80±0.34
			2.5	47.16±4.25	
			5	55.13±2.04	
Rosaceae (장미과)	<i>Rubus crataegifolius</i> (산딸기)	Leaves	75	41.37±1.12	>75
Polygonaceae (마디풀과)	<i>Rumex crispus</i> (소리쟁이)	Roots	10	20.22±0.31	28.67
			25	44.97±2.20	
			50	83.23±1.03	
Cruciferae (십자화과)	<i>Thlaspi arvense</i> L. (말냉이)	Whole plants	10	3.41±0.61	>50
			25	8.77±2.39	
			50	19.25±0.74	
Leguminosae (콩과)	<i>Vicia villosa</i> Roth (벧지)	Whole plants	10	-2.45±1.43	>50
			25	4.67±1.07	
			50	14.57±0.36	
Leguminosae (콩과)	<i>Wisteria floribunda</i> (등)	Stems	75	24.89±3.13	>75
Aminoguanidine					76.47±4.81

IC₅₀ values were calculated from the dose inhibition curve.

과 같이 16종의 식물 추출물에서 IC₅₀<50 $\mu\text{g/ml}$ 로 최종당화산물 생성 저해 효능을 보였고, 그 중에서 5종의 추출물 *Rubus coreanus*의 잎(4.49±0.03 $\mu\text{g/ml}$)과 가지(3.80±0.34 $\mu\text{g/ml}$), *Ampleopsis brevipedunculata*의 줄기(7.43±0.09 $\mu\text{g/ml}$), *Lindera erythrocarpa*의 잎(8.14±0.20 $\mu\text{g/ml}$)과 줄기(3.69±0.14 $\mu\text{g/ml}$)은 IC₅₀가 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하로 aminoguanidine보다 약 9-20배 이상의 우수한 효능이 있음을 알 수 있었다.

장미과의 *R. coreanus*(복분자딸기)의 열매는 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6(IL-6) 분비를 억제하고, nitric oxide(NO)의 생산 감소와 inducible nitric oxide synthases(iNOS), cyclooxygenase-2(COX-2)와 같은 염증유발 단백질의 발현을 억제하여 항알레르기, 항염 작용을 한다고 보고되었고,^{28,29)} 열매, 잎, 뿌리의 추출물의 항산화, 미백, 주름 개선 효과가 보고되었다.³⁰⁾ *R. coreanus*의 물 추출물, 에탄올 추출물은 돌연변이 억제 효과가 뛰어나고, Hep3B와 Hela

cell의 성장을 억제한다고 보고되었다.³¹⁾ *R. coreanus*의 줄기와 잎에서 분리한 tannins가 항산화작용을 한다고 보고되었다.³²⁾ 포도과에 속하는 *A. brevipedunculata*(개머루)는 메탄올 추출물이 환원력이 강하고, 리놀산 과산화와 플라스미드 DNA 산화를 억제시키고,³³⁾ 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl(DPPH) 라디칼에 대한 산화능이 강해 항산화 효과가 있으며, 암세포에 대한 증식 억제효과를 나타낸다고 보고되었다.³⁴⁾ 마우스에서 사염화탄소에 의해 유도된 간독성을 억제시켜 간 기능을 회복시켜 주는 효과가 있다고 보고되었다.³⁵⁾ 또한 병원성 미생물에 대해 항균작용을 한다고 보고되었다.³⁶⁾ 녹나무과인 *L. erythrocarpa*(비목나무)가 사람면역결핍바이러스 타입 1(HIV-1) 단백질 분해효소에 대해 억제효과를 가지는 것으로 보고되었다.³⁷⁾ 또한 lipopolysaccharide(LPS)로 유도된 대식세포에서 NO, iNOS와 COX-2를 억제하여 항염작용을 한다고 보고되었다.³⁸⁾ 일본에서는 위장약과 신경

통의 진통제로 사용되고 있으며,³⁹⁾ *L. erythrocarpa*의 잎은 항균활성을 한다고 보고되었다.⁴⁰⁾ 또한 산화스트레스가 유도된 H9c2의 apoptosis를 억제하여 항산화 작용을 한다고 보고되었다.⁴¹⁾

위 언급된 5종의 약용 식물은 최종당화산물 생성 억제 효능이 보고된 바 없으며, 양성 대조 약물 보다 9-20배 이상 최종당화산물 생성 억제 효능이 우수한 것으로 확인되었으므로, 전임상 실험을 통해 *in vivo* 효능 확인이 필요하다고 생각된다. 본 연구 결과는 국내 약용식물로부터 안전하고 효능이 좋은 최종당화산물 생성 저해제 후보를 발굴하기 위한 기초 자료로 활용될 수 있으며, 당뇨에 의해 나타나는 합병증 치료제 개발의 기반을 구축하는데 기여할 수 있을 것이다.

결 론

기원이 확인된 국내산 약용식물 43종의 에탄올 추출물이 *in vitro*에서 최종당화산물 생성저해 효능이 검색되었다. 그 결과 16종이 양성대조군인 aminoguanidine 보다 우수한 효능이 있음을 확인하였고, 특히 복분자딸기의 잎(IC₅₀: 4.49±0.03 µg/ml)과 가(IC₅₀: 3.80±0.34 µg/ml), 개머루 줄기(IC₅₀: 7.43±0.09 µg/ml), 비목나무 잎(IC₅₀: 8.14±0.20 µg/ml)과 줄기(IC₅₀: 3.69±0.14 µg/ml) 등 5종의 추출물은 양성대조군(aminoguanidine: IC₅₀: 76.47±4.81 µg/ml) 보다 9-20배 억제 효능이 우수하므로 당뇨합병증 예방 및 치료제로 개발될 가능성이 있다.

사 사

본 연구는 한국한의학연구원 기관고유사업(K12040, K13040)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.
- 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.
- Huebschmann, A. G., Vlassara, H., Regensteiner, J. G. and Reusch, J. (2006) Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* **29**: 1420-1432.
- Rahbar, S. and Figarola, J. L. (2003) Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.* **419**: 63-79.
- Wilkinson-Berka, J. L., Kelly, D. J., Koerner, S. M., Jaworski, K., Davis B., Thallas, V. and Cooper, M. E. (2002) ALT-946 and aminoguanidine, inhibitors of advanced glycation, improve severe nephropathy in the diabetic transgenic (mREN-2) 27 rat. *Diabetes* **51**: 3283-3289.
- Peppas, M., Brem, H., Cai, W., Zhang, J. G., Basgen, J., Li, Z., Vlassara, H. and Uribarri, J. (2006) Prevention and reversal of diabetic nephropathy in db/db mice treated with alagebrium (ALT-711). *Am. J. Nephrol.* **26**: 430-436.
- Yang, S., Litchfield, J. E. and Baynes, J. W. (2003) AGE breakers cleave model compounds, but do not break maillard crosslinks in skin and tail collagen from diabetic rats. *Arch. Biochem. Biophys.* **412**: 42-46.
- 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.
- Jeong, I. H., Kim, J. M., Jang, D. S., Kim, J. H., Cho, J. H. and Kim, J. S. (2009) Screening of Korean herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (III). *Kor. J. Pharmacogn.* **40**: 382-387.
- Kim, J. M., Kim, Y. S., Kim, J. H., Yoo, J. M. and Kim, J. S. (2009) Screening of herbal medicines from China and Vietnam with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (IV). *Kor. J. Pharmacogn.* **40**: 388-393.
- Kim, Y. S., Choi, S. H., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2011) Screening of herbal medicines from China with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (V). *Kor. J. Pharmacogn.* **42**: 46-53.
- Lee, Y. M., Kim, Y. S., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2011) Screening of herbal medicines from China with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (VI). *Kor. J. Pharmacogn.* **42**: 161-168.
- Choi, S. J., Kim, Y. S., Song, Y. J., Lee, Y. M., Kim, J. H. and

- Kim J. S. (2012) Screening of Korean herbal medicines with inhibitory Activity on advanced glycation end products formation (VII). *Kor. J. Pharmacogn.* **43**: 345-351.
19. Choi, S. J., Song, Y. J., Kim, Y. S., Kim, J. H., Hang, S., Bach, T.T. and Kim J. S. (2012) Screening of herbal medicines from China and Vietnam with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (VIII). *Kor. J. Pharmacogn.* **43**: 338-344.
 20. 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.
 21. Kim, Y. S., Lee, Y. M., Kim, C. S., Sohn, E. J., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2006) Inhibitory effect of KIOM-79, 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.
 22. Kim, Y. S., Kim, J., Kim, C. S., Sohn, E. J., Lee, Y. M., Jeong, I. H., Kim, H., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2009) KIOM-79, an inhibitor of AGEs-protein cross-linking, prevents progression of nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2009 Jul 15. [Epub ahead of print]
 23. 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.
 24. Strowig, S. and Raskin, P. (1992) Glycemic control and diabetic complications. *Diabetes Care* **15**: 1126-1140.
 25. Yki-Jarvinen, H. (1990) Acute and chronic effects of hyperglycemia on glucose metabolism. *Diabetologia* **33**: 579-585.
 26. Edelstein, D. and Brownlee, M. (1992) Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine. *Diabetes* **41**: 26-29.
 27. Soulis, T., Cooper, M. E., Bucala, R. and Jerums, G. (1996) Effects of aminoguanidine in preventing experimental diabetic nephropathy are related to the duration of treatment. *Kidney Int.* **50**: 627-634.
 28. Shin, T. Y., Shin, H. Y., Kim, S. H., Kim, D. K., Chae, B. S., Oh, C. H., Cho, M. G., Oh, S. H., Kim, J. H., Lee, T. K. and Park, J. S. (2006) *Rubus coreanus* unripe fruits inhibits immediate-type allergic reaction and inflammatory cytokine secretion. *Nat. Prod. Sci.* **12**: 144-149.
 29. Park, J. H., Oh, S. M., Lim, S. S., Lee, Y. S., Shin, H. K., Oh, Y. S., Choe, N. H., Park Yoon, J. H. and Kim J. K. (2006) Induction of heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effects of the ethanol extract of *Rubus coreanus* in murine macrophages. *BBRC.* **351**: 146-152.
 30. Park, C. M., Jeong, M. S., Yang, D. Y. and Choi, J. W. (2007) The study on the effect of *Rubus coreanus* miquel extract as a cosmetic ingredient. *J. Soc. Cosmet. Scientist. Korea.* **33**: 41-45.
 31. Jeon, Y. H., Choi, S. W. and Kim, M. R. (2009) Antimutagenic and cytotoxic activity of ethanol and water extracts from *Rubus coreanus*. *Korean J. Food Cookey Sci.* **25**: 379-386.
 32. Kim, K. H., Lee, Y. A., Kim, J. S., Lee, D. I., Choi, Y. W., Kim H. H. and Lee. M. W. (2000) Antioxidant activity of tannins from *Rubus coreanus*. *Kor. J. Pharmacogn.* **44**: 354-357.
 33. Wu, M. J., Yen, J. H., Wang, L. and Weng, C. Y. (2004) Antioxidant activity of porcelainberry (*Ampelopsis brevipedunculata*(Maxim.) Trautv.). *Am. J. Chin. Med.* **32**: 681-693.
 34. Rhim, T. J. and Choi, M. Y. (2010) The antioxidative effects of *Ampelopsis brevipedunculata* extracts. *Korean. J. Plant. Res.* **25**: 445-450.
 35. Yabe, N. and Matsui, H. (2000) *Ampelopsis brevipedunculata* (Vitaceae) extract inhibits a progression of carbon tetrachloride-induced hepatic injury in the mice. *Phytomedicine.* **7**: 493-498.
 36. Choi, M. Y. and Rhim, T. J. (2010) Antimicrobial effect of *Ampelopsis brevipedunculata* extracts on food spoilage or foodborne disease microorganism. *Korean. J. Plant. Res.* **23**: 430-435.
 37. Park, J. C. (2003) Inhibitory effects of Korean plant resources on human immunodeficiency virus type 1 protease activity. *OPEM.* **3**: 1-7.
 38. Wang, S. Y., Lan, X. Y., Xiao, J. H., Yang, J. C., Kao, Y. T. and Chang, S. T. (2008) Antiinflammatory activity of *Lindera erythrocarpa* fruits. *Phytother. Res.* **22**: 213-216.
 39. Liu, S. Y., Hisada, S. and Inagaki, I. (1973) Terpenes of *Lindera erythrocarpa*. *Phytother. Res.* **12**: 233.
 40. Choi, Y. H., Kwon, S. Y., Kim, J. H., Baek, N.I., Choi, G. J., Cho, K.Y. and Lee, B. M. (2003) Isolation of antifungal active compounds from the leaves of *Lindera erythrocarpa*. *J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **46**: 150-153.
 41. Kim, J. A., Jung, Y. S., Kim, M. Y., Yang, S. Y., Lee, S. H. and Kim, Y. H. (2011) Protective effect of components isolated from *Lindera erythrocarpa* against oxidative stress-induced apoptosis of H9c2 cardiomyocytes. *Phytother. Res.* **25**: 1612-1617.

(2013. 9. 12 접수; 2013. 10. 18 심사; 2013. 11. 6 게재확정)