J East Asian Soc Dietary Life
23(1): 053~060 (2013)

가시까치밥나무(*Ribes diacanthum* Pall.) 추출물의 Alloxan 투여 마우스에서 혈당 상승 억제 효과

김은선 · 비야르마 비라수렌 · 김미리†

충남대학교 식품영양학과

Preventive Action of *Ribes diacanthum* Pall. against High Blood Glucose Level in Alloxan-induced Diabetic Mice

Eun Sun Kim, Bayarmaa Birasuren and Mee Ree Kim†

Department of Food & Nutrition, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

Abstract

The preventive actions of methanol extracts from *Ribes diacanthum* Pall. (RDP) against high blood glucose levels in alloxan-induced diabetic mice were investigated. ICR mice (male, 8 wks) were divided into four experimental groups: a normal group (N), an alloxan-induced group (control), a RDP 1 mg/kg b.w./day + alloxan group (RDP-1) and a RDP 3 mg/kg b.w./day + alloxan group (RDP-2). Mice were fed RDP extracts for 14 days and then a diabetic condition induced by injecting alloxan (50 mg/kg b.w. i.v.). The total phenolic contents of RDP were 0.508 mg/g. Plasma glucose levels were significantly lower in RDP groups (RDP+alloxan) than the control (alloxan-induced diabetic group). In an oral glucose tolerance test, the glucose levels of RDP extract groups were significantly decreased compared to the control group. The levels of total cholesterol, triglycerides, AST, ALT, uric acid, and blood urea nitrogen in serum were lower in the RDP groups than the control group, whereas levels of HDL-cholesterol showed no difference between treatment groups. We conclude that RDP extracts positively influence blood glucose levels in diabetic mice.

Key words : *Ribes diacanthum* Pall. diabetes, blood glucose, OGTT.

서 론

최근 식생활 패턴의 서구화로 변모와 노인 인구의 증가에 따라 암을 비롯한 심장병, 고혈압, 심근경색증, 동맥경화증, 당뇨병 및 치매 등의 여러 생활 습관 병이 크게 증가하고 있다. 모든 생물체들은 생체 내에서 자유 라디칼 반응에 의해 생성되는 유해한 활성산소종(reactive oxygen species; ROS)을 생성한다. 체내에서 이러한 활성산소종과 유리 라디칼은 세포막 손상, DNA 변성, 단백질 분해, 지질 산화 등을 초래하여 생체 기능을 저하시킴으로써 노화를 유발하고, 암, 동맥경화, 심장병, 당뇨병, 류마티스성 관절염 등과 같은 여러 질환의 원인이 되는 것으로 알려져 있다(He *et al* 1995). 당뇨병은 대표적인 만성 대사성 질환으로 유병율이 매우 높기 때문에 사회적 문제점을 야기할 수 있는 질환으로 대두되어 있다(Lee *et al* 2007). 당뇨병은 인슐린의 분비량이 부족하거나 인슐린 세포 수용 능력 저하 등으로 혈중 포도당의 농도가 높아지는 고혈당을 특징으로 하며, 그로 인하여 생체의 당 이용 능력의 감퇴를 야기하고, 혈중에 과잉 존재하게 되는 당이 심장순환계, 신경계 및 신장의 장애를 초래하고, 더불어 각종 면역기능의 이상과 합병증을 유발시키는 대사질환이다(Lim *et al*). 인슐린을 분비하는 췌장의 β-cell을 선택적으로 파괴하여 당뇨병을 유발시키는 약물을 diabetic reagent라고 하며, alloxan과 순환계 streptozotocin이 가장 많이 알려져 있다. 이러한 당뇨 유발 약물이 투여된 실험동물은 인슐린 의존형 당뇨병과 유사한 증상을 보인다(Kwon *et al* 2001). Alloxan(2,4,5,6-tetraoxohexahydropyrimidine)은 매우 불안정하여 빨리 dialuic acid로 환원되고(Dulin WE 1974), 이것이 자동 산화되면서 여러 가지의 유리기들을 생성하게 된다(Cohen & Heikkila 1974). Alloxan으로 인해 유도되는 제 1형 당뇨는 췌장 β-세포의 기능부전으로 인해 발생된 고혈당이 장기간 지속되면서 β-세포의 기능 이상으로 발생한다고 보고되었다(Defronzo RA 1992, Vinik A 1996). 근본적으로 당뇨병을 치료할 수 있는 방법은 아직 개발되지 못하여 지속적인 혈당 관리가 최선의 치료방법이다. 하지만 현재 경구용

† **Corresponding author** : Mee Ree Kim, Tel: +82-42-821-6837, Fax : +82-42-821-8887, E-mail : mrkim@cnu.ac.kr

혈당 강하제는 저혈당, 체중 증가, 오심, 구토, 소화 불량, 젖산 축적의 위험성, 신부전증, 간 독성 등 여러 가지 형태의 부작용이 나타날 수 있으므로 근본적인 치료에는 한계가 있다(Dillman WH 1980, Bailey CJ 1999). 우리나라와 같이 탄수화물의 섭취가 높은 식생활에서는 당뇨병 유병율도 높게 나타나므로, 최근에는 당뇨병 예방 및 혈당 개선에 적합한 기능성 건강식품을 소재로 한 당뇨병 예방 및 치료제로서의 가능성에 관한 연구들이 활발히 이루어지고 있다(Kim *et al* 2008, Lim SJ 2000).

Ribes는 보통 Grossulariaceae과에 속하는 유일한 속으로 식용 까치밥나무(까마귀까치밥나무, 적색까치밥나무 및 백색까치밥나무), 구즈베리 나무 및 많은 관상식물을 포함한다. 이전부터 Blackfoot 인디안들은 검정까치밥나무 뿌리(*Ribes hudsonlanum*)를 신장질환과 월경, 폐경기의 치료를 위하여 사용하였으며, Cree 인디안들은 *Ribes glandulosum*의 열매를 임신을 위한 가임기 여성에게 사용하였다. 까치밥나무의 뿌리와 씨는 gamma-linolenic acid의 함량이 높아 pre-menstrual 증후군을 위한 효과적인 처리가 임상으로 확인된 바 있다(Gregory & Tilford 1997). 또한 검정까치밥나무(*Ribes nigrum* L.)의 Ben Alder 품정은 ABTS(2,2'-azinobis(3 ethybenzothiazoline-6-sulfonic acid) radical cation decolorization과 DPPH (1,1-diphenyl-2-picryl hydrazyl) radical 소거능 분석 결과, 안토시아닌과 플라보노이드 함량이 높은 것으로 알려져 있으며, 검정까치밥나무의 폴리페놀 microcapsule은 항산화 물질로 인한 기능성 식품에 함유되기 위한 유망한 식품첨가제를 대표한다(Anna *et al* 2011).

Ribes 속에 속하는 가시까치밥나무(*Ribes diacanthum* Pall.)는 고원의 나무 밑에서 자라는데, 가지에 가시가 있으며, 잎은 어긋나고, 달걀 모양 또는 달걀을 거꾸로 세운 모양이다. 또한 봄에 총상 꽃차례에 황록색 꽃이 많이 피고, 열매는 둥글거나 좀 길쭉한 것도 있으며, 8~9월경에 붉게 익으며, 관상용으로 공원, 유원지에서 재배할 수 있다(Lee UC 1996). 성숙된 과육에는 18종의 아미노산과 10종의 미네랄 성분을 비롯하여 당, 단백질, 지방, 섬유소, vitamin C, vitamin B_1, vitamin B_2, vitamin PP, vitamin A, vitamin E, carotene이 풍부하다고 보고되었다(Khasbagan *et al* 2007). 이러한 가시까치밥나무의 열매는 생것으로 혹은 요리하여 먹기도 하며, 단맛의 산성 향을 가지고, 디저트로 이용이 가능하다고 알려져 있다(Hedrick UP 1972). 하지만 작물 전체에 대한 생리활성에 대한 연구와 추출물의 항당뇨 효과에 대한 연구는 전무한 실정이다.

이에 본 연구에서는 실험동물에 가시까치밥나무(*Ribes diacanthum* Pall.) 추출물을 투여 후 alloxan 에 의한 혈당 상승에 미치는 영향을 확인하기 위해 수행되었다.

재료 및 방법

1. 실험물질

본 실험에 사용된 가시까치밥나무(*Ribes diacanthum* Pall.)는 2010년 몽골에서 재배된 식물의 줄기, 열매, 잎을 사용하였다. 시료는 천연건조시료에 methanol을 첨가하고, 초음파 진탕 추출 후, 3,000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 상등액을 여과하였으며, 3회 반복 추출하였다. 그 후에 evaporator (N-1000, Tokyo Rikakikai Co., Ltd., Japan)로 용매를 휘발하여 추출물만 얻었다.

2. Total Phenol 함량 분석

건조시료 1.5 g에 methanol 50 mL를 넣고 15시간 교반시킨 후 3,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 상등액을 evaporator를 이용하여 감압 농축시킨 뒤, 최종 농도가 200 mg/L 농도가 되도록 추출물을 20 mM PBS buffer를 이용하여 녹인 후, 증류수 2.5 mL에 시료 0.33 mL, Foline-Denis 0.16 mL, Na_2CO_3 0.3 mL를 넣고 암실에서 30분 발생시킨 후, 760 nm에서 흡광도를 측정하였다. Standard는 tannic acid를 사용하였다.

3. 실험 동물

7주령의 수컷 ICR 마우스를 ㈜두열 바이오텍으로부터 공급받아 1주일간의 실험실 순화과정을 거친 후 8주령을 실험에 사용하였다. 동물실의 사육환경은 온도 22±2℃, 상대습도 55±2%, 환기횟수 12 회/시간, 조명주기 12시간(07:00~19:00), 조도 150~300 lux로 조절되었다. 실험동물용 pellet형 고형사료(Purina Rat Chow®, 다물사이언스(주), 한국)를 자유 급여하였다.

4. 시료의 투여 및 당뇨유발

ICR 마우스는 정상군(N), alloxan 투여 대조군(C), alloxan +가시까치밥나무(*Ribes diacanthum* Pall.) 추출물(1 mg/kg b.w./day)(RDP-1), alloxan+가시까치밥나무(*Ribes diacanthum* Pall.) 추출물(3 mg/kg b.w./day)(RDP-2) 총 4군으로 나누어 사육하였다. 시료인 가시까치밥나무(*Ribes diacanthum* Pall.) 추출물을 14일간 농도별로 경구 투여한 후 15일 째에 alloxan monohydrate(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA cat. A7413)를 phosphate buffer에 50 mg/kg b.w. 농도로 녹여 꼬리 정맥에 한 번 주사하여 당뇨를 유도하였다. 정상 및 alloxan 투여 대조군에는 phosphate buffer를 경구 투여하였다. 모든 시료는 200 μL씩 매일 일정한 시간에 경구 투여하였다.

5. 혈당 측정 및 경구 당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

혈당 측정은 마우스를 13시간 절식시킨 후, 당뇨 유발 직전을 1일로 하여, 당뇨 유발 후 3, 6, 9일 간격으로 공복시킨 상태에서 일정한 시간에 꼬리로부터 혈액을 채취한 후, 전혈로부터 혈당측정기(One touch ultra)를 사용하여 측정하였다. OGTT는 가시까치밥나무(*Ribes diacanthum* Pall.) 추출물을 농도 별로 경구 투여하고, 7일 후에 alloxan(50 mg/kg B.W)으로 당뇨를 유도하였다. 실험동물을 12시간 절식시킨 후 포도당 용액(2 g/kg B.W)을 경구 투여하고, 0, 30, 60, 90, 120분에 꼬리정맥으로 채혈하여 전혈로부터 혈당측정기를 사용하여 측정하였다.

6. 체중, 음수량 및 식이 섭취량 측정

체중은 오전 일정한 시각(10:00~11:30)에 측정하였으며, 식이 섭취량은 3일 간격으로 1일 섭취한 식이의 양을 측정하였고, 1일 평균 식이 섭취량을 구하였다. 식이 이용 효율(feed efficiency ration, PER)은 식이 섭취량(g)에 대한 체중 증가량(g)으로 계산하였다.

7. 혈청 및 장기 채취

실험동물들은 24시간 절식시킨 다음 에테르로 마취하여 희생시킨 다음 혈액을 채취한 직후 14,000 rpm에서 15분 냉장원심 분리한 후 혈청을 취하여 −70℃에서 저장하면서 분석에 사용하였다. 채혈 후 간, 신장, 췌장, 비장을 적출하여 각각의 무게를 측정하였다.

8. 혈액의 생화학적 검사

혈청 중 중성 지질(TG), 총 콜레스테롤(TCHO), high density lipoprotein(HDL)-콜레스테롤 함량, aspartate aminotransferase(GOT/AST), alanine aminotransferase(GPT/ALT), uric acid (UA), creatine phosphokinase(CPK), blood urea nitrogen(BUN)을 혈액분석기(DRI-CHEM 3000, Fuji Photo Film Co., Ltd., Japan)를 이용하여 분석하였다.

9. 통계처리

실험을 통하여 얻어진 결과들은 SPSS 12.0(Statistical Package for Social, SPSS Inc., USA) software를 이용하여 ANOVA 처리 후, 유의적 차이가 있는 항목에 대해서 Duncan`s multiple range test로 $p<0.05$ 수준에서 유의차 검정을 실시하였다.

결과 및 고찰

1. Total Phenol 함량

가시까치밥나무(*Ribes diacanthum* Pall.)의 총 폴리페놀 화합물 함량을 tannic acid를 표준용액으로 하여 작성한 검정곡선으로부터 분석한 결과, 0.508 mg/g이었다. 폴리페놀계 산화, 항암 등의 다양한 생리활성을 가진다(Yu *et al* 2006). 일반적으로 식물성분의 항산화 물질이란 한 분자 내에 2개 이상의 phenolic hydroxyl(−OH)기를 가진 방향족 화합물들의 총칭하며, 대표적으로 플라보노이드와 탄닌이 주된 식물계 폴리페놀 물질이다. 식물체에 특수한 색깔을 부여하고 산화-환원 반응에서 기질로 작용하며, 충치 예방, 고혈압 억제, 항산화 활성은 페놀성 화합물이 원인물질로 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.

2. 경구 당 부하 검사(OGTT)

경구 당 부하 검사 결과는 실험기간 중의 시료 투여가 체내의 내당능에 얼마나 조성되었는가를 알아볼 수 있는 지표로서(Hwang *et al* 2008), 가시까치밥나무(RDP) 추출물의 투여가 당뇨 쥐의 내당능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 포도당을 경구 투여한 후 시간별로 채혈하여 측정한 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 포도당 부하 30분 후에는 모든 실험군에서 최고 혈당치를 보였으며, 투여 60분 후 부터는 혈당이 감소하는 경향을 나타내었다. 특히 투여 60분 후에는 가시까치밥나무 추출물 5 mg/kg 투여군(148±93.33 mg/dL)과 가시까치밥나무 추출물 10 mg/kg 투여군(177±1.41 mg/dL)이 정상군(Normal 군, 231±1.4 mg/dL)보다 낮은 혈당 수치를 나타내었다($p<0.05$). 또한 가시까치밥나무 추출물 2 mg/kg 투여군에서 가장 낮은 혈당감소를 나타내어, 이를 결과로 본 연

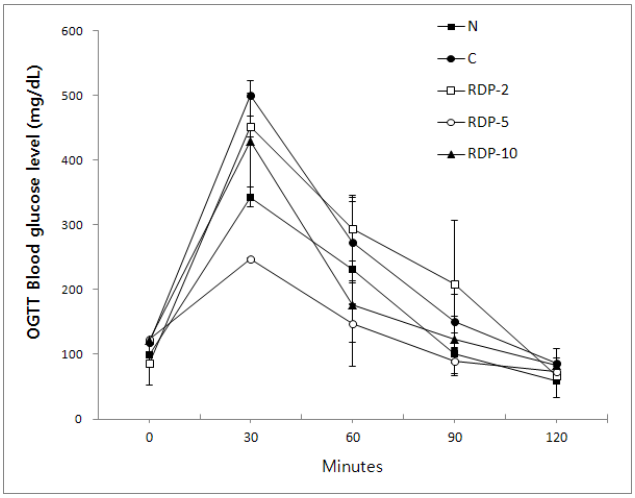

Fig. 1. Effect of *Ribes diacanthum* Pall. on oral glucose tolerance test (OGTT) in alloxan-induced mouse.
N : non-diabetic control. C: diabetic control.
RDP-2 : diabetic *Ribes diacanthum* Pall. 2 mg/kg b.w.
RDP-5 : diabetic *Ribes diacanthum* Pall. 5 mg/kg b.w,
RDP-10 : diabetic *Ribes diacanthum* Pall. 10 mg/kg b.w.

구의 항당뇨 실험의 농도를 가시까치밥나무 추출물 1 mg/kg과 가시까치밥나무 추출물 3 mg/kg으로 설정하여 진행하였다. 이러한 결과는 가시까치밥나무 추출물의 투여가 당의 유입으로 인한 고혈당을 억제시키고, 빠른 속도로 원래의 혈당으로 회복시키는 작용을 가지고 있으며, 이는 식후 고혈당의 조절에도 기여할 수 있을 것이라는 의미를 포함한다.

3. 체중, 음수량 및 식이 섭취량

실험기간 동안의 체중변화를 Fig. 2에 나타내었다. Control 군에 비하여 Normal 군과 RDP-1, RDP-2 군의 체중이 모두 증가하는 경향을 나타내었으며, 체중 측정 6일 째부터 Control 군에 비하여 통계적인 차이를 나타내었다(p<0.05). Alloxan 투여로 당뇨가 유발된 실험동물에서는 췌장 내 β-cell의 파괴로 인해 인슐린 생성이 감소되고, 그 작용이 저하되므로 당대사에 의한 에너지 생산 부족을 초래하고, 이로 인해 체중이 감소하게 된다는 연구 결과로 보아(Lee HS 1997), 체중변화를 통하여 alloxan으로 인한 당뇨 유발을 관찰할 수 있었다. 또한 음수량, 식이 섭취량 및 식이 이용 효율에 미치는 영향을 Table 1에 나타내었다. 모든 실험에서 식이 섭취량은 Normal 군에 비해 Control 군에서 증가하였으며 Control 군에 비해 RDP 추출물 투여군들에서 낮은 경향을 나타내었다. 또한, Control 군의 식이 이용 효율이 유의적으로 낮게 나타났다(p<0.05). 이처럼 Control 군에서 식이 섭취량이 높았지만, Normal 군과 RDP 추출물 투여군에 비해 식이 이용 효율이 떨어지는 것으로 보아 당뇨로 인한 체내 대사의 퇴행적인 변화 때문으로 보인다(Lee *et al* 1994). 음수량 또한 식이 섭취량과 비슷한 경향을 나타내었으며, 이는 RDP 추출물의 섭취가 당뇨 유발 쥐의 다식(polyphasia)증상을 완화시킨 것으로 생각된다.

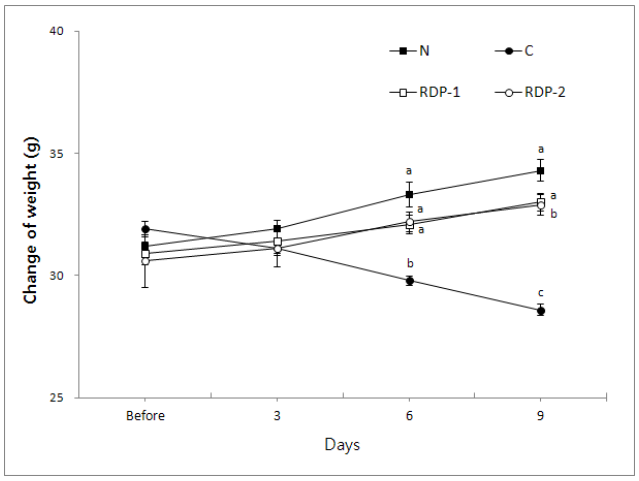

Fig. 2. Changes in body weight of mice during alloxan administration periods.
N : non-diabetic control. C: diabetic control.
RDP-1 : diabetic *Ribes diacanthum* Pall. 1 mg/kg b.w./day.
RDP-2 : diabetic *Ribes diacanthum* Pall. 3 mg/kg b.w./day.
Values with different letters are significantly different by Duncan's multiple range test (p<0.05).

4. 혈당

가시까치밥나무(RDP) 추출물이 혈액 중 포도당 농도에 미치는 영향을 알아보고자 alloxan 투여하기 직전과 alloxan 투여 후 3일 간격으로 혈당을 측정하였다. 시료를 14일간 경구 투여한 후, alloxan으로 당뇨를 유도하여 총 9일 동안 측정하였고, 모든 군은 13시간 절식 상태에서 혈당을 측정하였다. 오차를 줄이기 위해 측정시마다 측정 시간을 일정하게 하였다. Alloxan을 투여하기 전에는 그룹 간의 혈당이 69.8~90.4 mg/dL로 나타났지만, 투여 3일부터는 RDP-1과 RDP-2에서 모두 혈당이 감소하는 것을 관찰할 수 있다(Fig. 3). 또한 alloxan 투여 9일째에 Control 군(317±181.81 mg/dL)에 비

Table 1. Effect of *Ribes diacanthum* Pall. on water intake, diet intake and food efficiency ratio(FER) in mouse

Group	Water intake (ml/day)	Body weight gain (g)	Diet intake (g/day)				FER (%)[1)]
			3 day	6 day	9 day	Mean	
Normal	5.1±0.5$^{c2)}$	2.3±1.1^{ab}	6.8	6	6.3	6.37±0.40	44.2±44.2^{c}
Control	30.3±2.7^{a}	2.46±0.7^{a}	9.3	12.6	11.7	11.20±1.71	−28.4±8.2^{a}
RDP-1	22.4±6.0^{b}	1.5±0.5^{b}	11.5	7.4	6.8	8.57±2.56	18.6±5.8^{b}
RDP-2	23.2±6.4^{b}	1.8±1.3^{b}	10.8	7.38	6.98	8.39±2.10	21.2±16.1^{b}

Values represent means±S.D. (n = 5).
[1)] FER = {Body weight gain (g) / Diet intake (g)} × 100.
[2)] Values with different letters within the column are significantly different by Duncan`s multiple range test (p<0.05).
RDP-1 : RDP 1 mg/kg b.w./day.
RDP-2 : RDP 3 mg/kg b.w./day.

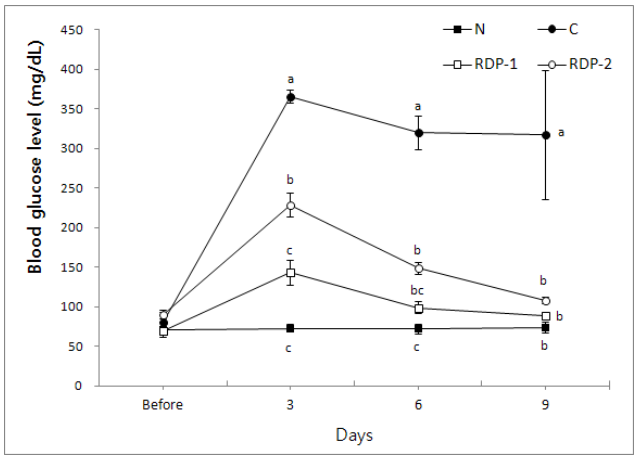

Fig. 3. Blood glucose levels of normal or diabetic mouse fed *Ribes diacanthum* Pall. (mg/dL).
N : non-diabetic control. C: diabetic control.
RDP-1 : diabetic *Ribes diacanthum* Pall. 1 mg/kg b.w./day.
RDP-2 : diabetic *Ribes diacanthum* Pall. 3 mg/kg b.w./day.
Values with different letters are significantly different by Duncan's multiple range test (p<0.05).

하여 RDP-1과 RDP-2의 혈당은 각각 88.60±8.79 mg/dL, 100±60±8.23 mg/dL로 Normal 군(73.80±14.65 mg/dL)에 함께 Control 군에 통계학적인 유의성을 나타내었다(p<0.05). 당뇨 합병증의 원인인 고혈당 현상을 치료하기 위하여 혈당 강하효과는 당뇨 합병증 발생 방지를 위해 필수적이라고 할 수 있다고 보고되었다(Han HK 2010). 따라서 본 연구에 사용된 RDP 추출물의 섭취가 alloxan 당뇨 유발 흰쥐에게 급격한 혈당 증가를 억제하거나 혈당을 감소시켜 당뇨병이 호전되는데 영향을 줄 수 있을 것으로 사료되며, 이를 과학적으로 증명하기 위해서는 조직학적인 검경 등이 앞으로 시행되어야 한다고 사료된다.

5. 장기 무게

실험동물의 간, 신장, 췌장, 비장의 무게는 체중 차이로 인한 차이를 최소화하기 위해 체중 100 g당으로 환산하여 Table 2에 제시하였다. 간, 신장, 비장 및 췌장의 무게는 당뇨 유도에 의해 무게가 증가하는 경향을 나타내었다. 당뇨 유발로 인하여 alloxan 투여한 Control 군의 간 무게가 5.01±0.37 g으로 정상군의 간 무게 4.44±0.47 g에 비해 증가하였다. 당뇨병에서 간의 비대는 당뇨 유도제로 인한 체내 insulin의 저하로 당 대사가 정상적으로 원활하게 일어나지 않게 되어, acetyl-CoA에서의 지질 생합성 체계가 형성되어 간장 내에 지질 성분이 축적되기 때문이라고 보고되어 있다(Lim SJ 1995). RDP 추출물 투여군의 신장무게는 Control 군에 비하여 다소 감소하였으나 모두 통계학적인 유의성은 없었다. 신장 무게

Table 2. Organ weight of normal or diabetic mouse fed *Ribes diacanthum* Pall. (g/100g b.w.)

Group	Liver	Kidney	Pancreas	Spleen
Normal	4.44±0.47$^{b1)}$	1.49±0.16^{b}	0.66±0.16$^{NS2)}$	0.29±0.02^{NS}
Control	5.01±0.37^{a}	1.72±0.15^{a}	0.78±0.20	0.33±0.08
RDP-1	4.99±0.58^{a}	1.70±0.17^{ab}	0.75±0.19	0.36±0.04
RDP-2	4.79±0.34	1.62±0.26	0.64±0.12	0.35±0.08

Values represent means±S.D. (n = 5).
[1)] Values with different letters within the column are significantly different by Duncan`s multiple range test (p<0.05).
[2)] [NS] Not Significantly.
RDP-1 : RDP 1 mg/kg b.w./day.
RDP-2 : RDP 3 mg/kg b.w./day.

에 있어서는 정상군은 1.49±0.16 g인데 비하여 Control 군은 1.72±0.15 g으로 유의적으로 증가하였다(p<0.05). 당뇨쥐에서 신장의 비대는 포도당이 galactose 또는 glycogen으로 대사되어 사구체 내의 mesangial cell에 축적되어 신장 비래를 초래한다고 보고되었다(Steer HA 1985). 췌장은 Control 군에서 약간 높았으나 그룹 간의 유의적인 차이는 나타내지 않았으며, 비장 또한 차이가 없었다. 본 연구에서 당뇨 쥐의 간과 신장의 무게가 Normal 군에 비하여 Control 군이 높은 것은 당뇨로 인한 당대사의 이상과 신장 부담이 증가로 인해 나타난 결과로 보인다. 또한 Control 군이 Normal 군에 비하여 상대적인 체중 감소로 100 g당 장기 무게가 증가한 것으로 생각된다. Alloxan 투여군들 간의 비교에 의하면 RDP 추출물을 투여한 군들의 간과 신장의 무게는 Control 군에 비해 다소 감소하는 경향이 있었으나 통계학적인 유의성은 나타나지 않았다. 이와 같은 간과 신장의 무게 변화는 RDP 추출물의 투여에 따른 당대사의 개선과 이로 인한 신장 부담의 감소에 의한 결과로 사료된다.

6. 혈청 지질 농도 및 총 콜레스테롤 농도

가시까치밥나무(RDP) 추출물의 투여로 인한 혈청 내 total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride은 Table 3과 같다. 모든 당뇨 유도군에서 혈청 중 총콜레스테롤 함량이 유의하게 증가되었는데, 이는 탄수화물이 에너지원으로 이용되지 못하고 유리지방산이 에너지로 이용되면서 콜레스테롤을 합성하기 때문인 것으로 보인다(Kim SH 2008). 혈장 내 HDL-콜레스테롤은 Control 군이 110.0±0.0 mg/dL로 가장 높게 나타났으나, 그룹 간의 통계학적인 유의성을 보이지 않았다. 중성지질함량은 Normal 군(154.0±32.5 mg/dL), Control 군(335.5±43 mg/dL), RDP-1(208.3±64.5 mg/dL), RDP-2는 213.3±75.9

Table 3. Plasma total cholesterol(TCHO), HDL-cholesterol(HDL), triglyceride(TG) levels of normal or diabetic mouse fed *Ribes diacanthum* Pall.

Group	TCHO	HDL(mg/dL)	TG(mg/dL)	HTR[1)]	Atherogenic Index (AI)[2)]
Normal	258.0±2.8[b]	91.0±26.9[NS3)]	154.0±32.5[b]	0.35±0.11	1.97±0.91
Control	425.0±35.4[a4)]	110.0±0.0	335.5±43.1[a]	0.26±0.02	2.86±0.32
RDP-1	335.8±38.1[b]	97.0±15.1	208.3±64.5[ab]	0.26±0.03	2.49±0.41
RDP-2	322.8±39.9	110.0±0.0	213.3±75.9[ab]	0.26±0.04	1.93±0.36

Values represent means±S.D. (n = 5).
1) HTR = HDL-cholesterol/total cholesterol.
2) Atherogenic Index (AI) = (TC − HDL-C) / HDL-C.
3) NS Not Significantly.
4) Values with different letters within the column are significantly different by Duncan`s multiple range test ($p<0.05$).
RDP-1 : RDP 1 mg/kg b.w./day.
RDP-2 : RDP 3 mg/kg b.w./day.

mg/dL로 나타났다($p<0.05$). 동맥경화지수(AI)는 RDP-2에서 1.93±0.36 mg/dL로 가장 낮은 수치를 나타내었으며, Control 군(2.86±0.3 mg/dL)에서 가장 높은 수치를 나타내었으나 유의적인 차이를 보이지 않았다. 당뇨 유도 쥐의 혈중 중성지방 함량의 증가 원인은 당뇨로 인해 당대사의 이상이 지질대사에 장애를 일으킨 것으로 insulin 부족으로 인하여 VLDL과 chylomicron 대사가 저하되기 때문이라고 보고되었다(Siegel RD 1996). 본 연구에서는 가시까치밥나무(RDP) 추출물의 투여로 총 콜레스테롤, 혈청 중 중성 지방을 감소시켰으나, HDL-cholesterol은 통계학적인 유의성이 나타나지 않았다. 고농도의 혈중 콜레스테롤과 중성 지질 함량에 의한 고지혈증은 당뇨병에 수반되는 합병증으로 이로 인한 동맥경화증은 당뇨환자 사망의 가장 큰 원인이 되고 있다. 특히 고콜레스테롤혈증은 허혈성 심질환 및 동맥경화증의 주원인으로 인슐린 비의존형 당뇨환자에게 많이 나타나는 것으로 알려지고 있다(Leby RI 1991). 본 실험에 따라서 RDP 추출물의 지속적인 투여는 혈청 지질 조성을 개선하며, 또한 당뇨로 인한 동맥경화와 심장질환의 합병증 예방에 효과가 있을 것으로 사료된다.

7. 간 기능지수에 미치는 영향

혈청 중 AST, ALT활성을 Table 4에 나타내었다. AST 및 ALT는 간세포 손상 시 세포외로 유출되어 혈중에 농도가 증가하므로 간 손상의 지표로 이용된다(Brusch W 1986). 혈청 AST 활성도는 Normal 군에서 86.0±0.0 U/L, RDP-1에서 74.0±11.8 U/L, RDP-2 78.0±14.9 U/L로 Control 군(128.5±20.5 U/L)에 유의적인 감소 차이를 나타내었다($p<0.05$). ALT의 경우는 Control 군(72.5±0.7 U/L)에서 가장 높은 활성도를 나타내고, RDP-1에서는 44.3±7.1 U/L로 가장 낮은 활성을

Table 4. Serum alanine aminotransferase(ALT) and aspartate aminotransferase(AST) of normal or diabetic mouse fed *Ribes diacanthum* Pall.

Group	GOT/AST (U/L)	GPT/ALT (U/L)
Normal	86.0± 0.0b[1)]	30.5± 3.3[c]
Control	128.5±20.5[a]	72.5± 0.7[a]
RDP-1	74.0±11.8[b]	44.3± 7.1[bc]
RDP-2	78.0±14.9	61.3±15.2[ab]

Values represent means±S.D. (n = 5).
1) Values with different letters within the column are significantly different by Duncan`s multiple range test ($p<0.05$).
RDP-1 : RDP 1 mg/kg b.w./day.
RDP-2 : RDP 3 mg/kg b.w./day.

나타내었다($p<0.05$). 본 실험의 결과로 보아 alloxan 투여로 상승한 AST, ALT의 활성은 RDP 추출물의 투여로 감소하는 경향을 보였으며, ALT는 alloxan 투여에 의해 상승된 활성이 가시까치밥나무 추출물의 투여로 감소된 것은 투여로 Transaminase 활성이 억제되었거나, 세포 투과성 변화를 안정화시킨 것으로 사료된다.

8. 신장 기능에 미치는 영향

Purine에서 유래하는 urin acid(UA)는 purine 대사의 유전적 결함, 요소의 과잉 생산이나 신장에서의 배출 저하로 인한 고 뇨산혈증을 들 수 있다. Table 5와 같이 UA가 Normal 군이 3.6±0.1 mg/dL로 나타났으며 RDP-1, RDP-2에서 1.1±0.6 mg/dL, 1.0±0.7 mg/dL로 Normal 군에 대해 통계적인 유의성이 관찰되었다($p<0.05$). 또한 당뇨병성신증에 선행하여 신

Table 5. Serum uric acid(UA) and blood urea nitrogen(BUN) of normal or diabetic mouse fed *Ribes diacanthum* Pall.

Group	UA (mg/dL)	BUN (mg/dL)
Normal	3.6±0.1[a1)]	27.1±0.2[b]
Control	2.1±0.2[b]	41.2±4.7[a]
RDP-1	1.1±0.6[b]	32.5±3.5[b]
RDP-2	1.0±0.7	28.5±3.1[b]

Values represent means±S.D. (n = 5).
1) Values with different letters within the column are significantly different by Duncan`s multiple range test (p<0.05).
RDP-1 : RDP 1 mg/kg b.w./day.
RDP-2 : RDP 3 mg/kg b.w./day.

장의 기능 상태를 반영하는 지표로서 blood urea nitrogen (BUN)을 측정하였다. Normal 군이 27.1±0.2 mg/dL로 가장 낮았으며, RDP-2(28.5±3.1 mg/dL), RDP-1(32.5±3.5 mg/dL), Control 군(41.2±4.7 mg/dL)의 순서로 나타났으며, Control 군과 다른 그룹 간의 유의적 차이가 나타났다. BUN의 증가는 인슐린 부족으로 인해 당이 에너지로 쓰이지 못하기 때문에 체내에 저장된 단백질이나 아미노산의 분해증가에 따른 간의 요소합성 및 배설증가와 다뇨로 인한 탈수상태에 의해 BUN의 농도가 높아진 것으로(Kim SH 2005), 본 실험의 결과로 볼 때 가시까치밥나무 추출물의 투여는 당대사 장애를 회복시켜 단백 이화작용을 감소시키고, 당뇨합병증인 acidosis를 완화시킬 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

가시까치밥나무(*Ribes diacanthum* Pall.) 투여가 alloxan으로 유도된 당뇨 모델 마우스에서 혈당 저하 효과 및 혈청 지질에 미치는 영향을 관찰하였다. 마우스는 Normal 군, Alloxan 투여 대조군(Control 군), alloxan+가시까치밥나무 추출물(1 mg /kg B.W/day)(RDP-1), alloxan+가시까치밥나무 추출물(3 mg /kg B.W/day)(RDP-2) 군으로 나누어 실험하였다. 가시까치밥나무 투여군들은 14일 동안 RDP 추출물을 두 가지 농도로 경구 투여한 후 꼬리정맥으로 alloxan을 주입하여 당뇨를 유도하였다. RDP 추출물의 항산화 실험 결과, 총 폴리페놀 함량은 0.5 mg/g으로 분석되었다. 또한 식이 섭취량과 수분섭취량은 alloxan 투여군이 Normal 군에 비하여 유의적으로 증가하였고, 간과 신장의 무게 또한 Normal 군에 비하여 유의적으로 증가하였다. 혈당 개선 실험 결과, alloxan의 정맥주사에 의해 유도된 제1형 당뇨 마우스 모델에 있어서, RDP 추출물의 투여가 Control 군에 비하여 혈당의 상승을 크게 억제하였으며, RDP 추출물 농도 간에는 혈당 개선에 크게 차이가 나지 않았다. 혈액 분석 결과, 중성 지질 함량과 총 콜레스테롤 함량은 Normal 군에 비해 Control 군에서 다소 높아 유의적인 차이를 보였으며, RDP 추출물의 투여군들은 유의적으로 감소하는 경향을 보였다. HDL-cholesterol은 그룹 간의 유의적인 차이를 나타내지 않았지만, 혈청 AST 활성도와 BUN은 RDP 추출물 투여군에서 Control 군에 비하여 유의적으로 감소하였다. 본 실험에서는 insulin 함량과 인슐린을 분비하는 췌장 β-cell의 기능을 알 수 있는 C-peptide 함량은 측정되지 않아 보다 더 많은 연구가 필요하나, 이러한 결과로 보아 RDP 추출물은 혈당 개선을 위한 기능성 식품소재 혹은 산업적 응용가능성이 높은 유용한 소재인 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2011-0013606).

문 헌

Anna M, Bakowaska-Barczak, Koloziejczyk PP (2011) Black currant, polyphenols: Their storage stability and microencapsulaton. Industrial Crops and Products. Industrial Crop. pp 1301-1309.

Bailey CJ (1999) Insulin resistance and antidiabetic drugs. *Biochem Pharmacol* 58: 1511-1520.

Brusch W, Schulte HR (1986) Cytoprotective effect of the prostacyclin derivative iloprost against liver cell death induced by the hepatotoxins carbon tetrachloride and bromobenzene. *Klin Wochenschr* 64: 47-50.

Cohen G, Heikkila RE (1974) The generation of hydrogen peroxide, superoxide radical and hydroxyl radical by 6-hydroxy dopamine, dialuric acid and related cytotoxic agents. *J Biol Chem* 249: 2447.

DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E (1992) Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 15: 318-368.

Dillman WH (1980) Diabetes mellitus induces changes in cardiac myosin of the rat. *Diabetes* 29: 579-582.

Dulin WE, Gerritsen GC, Change AY (1974) Experimental and spontaneous diabetes in animals. Medical Examinations. p 361.

Gregory L, Tilford (1997) Edible and medicinal plants of the

west. Mountain Press Publishing Company, Montana. p 239.

Han HK, Je HS, Kim GH (2010) Effects of *Cirsium japonicum* powder on plasma glucose and lipid level in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J Food Sci Technol* 42: 343-349.

He J, Klag MJ, Whelton PK, Mo JP, Chen JY, Qian MC, Mo PS, He GQ (1995) Oats and buckwheat intakes and cardiovascular disease risk factors in an ethnic minority of China. *Am J Clin Nurt* 61: 366-372.

Hedrick UP (1972) Sturtevant's edible plants of the world. Dover Publications. ISBN 0-486-20459-6.

Hwang KY, Kim YH, Cho YS, Park YS, Lee JY, Kng KD, Kim K, Joo DK, Ahn DK, Seong SI (2008) Hypoglycemic effect of fermented soybean culture mixed with mulberry leaves on neonatal streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Food Sci Nutr* 37: 452-458.

Khasbagan S, Geng XH, Orgil JF, Chen S (2007) Nutritional contents of the fruits of *Ribes diacanthum* Pall. and its evaluation of edible value. *J Inner Mongolia Normal University* 4: 92-94.

Kim JW, Cha JY, Heo JS, Jin HJ, Cho YS (2008) Hypoglycemic effect of *Chlorella* sp. CMS-1 water extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Life Science* 18: 1584-1591.

Kim SH, Hwang SY, Park OS, Kim MK, Chung YJ (2005) Effects of *Pinus densiflora* extract on blood glucose level, OGTT and biochemical parameters in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J Food Sci Technol* 34: 973-979.

Kim SH, Kang JS, Lee SJ, Chung YJ (2008) Antidiabetic effect of Korean red ginseng by puffing process in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 37: 701-707.

Kwon EK, Choi EM, Koo SJ (2001) Effects of mucilage from yam (*Dioscorea batatas* Decene) on bllod glucose and lipid compisition in alloxan-induced diabetic mice. *Korean J Food Sci Technol* 33: 795-801.

Leby RI (1991) Cholesterol, lipoproteins, apolipoproteins and heart disease; present status and future prospects. *Clin Chem* 27: 653-662.

Lee BR, Koh KO, Park PS (2007) Antihyperglycemic effects of green tea extract on alloxan-induced diabetic and OLETF rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 36: 696-702.

Lee HS (1997) Hypolgycemic effect of silkworm powder in alloxan and streptozotocin induced hyperglycemic mouse. *MS Thesis* Seoul National University, Seoul. pp 2-3.

Lee JS, Son HS, Maeng YS, Chang YK, Ju JS (1994) Effects of buck wheat on organ weight, glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutrition* 27: 819-827.

Lee UC (1996) An illustrated guide to Korean flora. Kyohaksa, Seoul. p 624.

Lim SJ, Kim SY, Lee JW (1995) The effects of Korean wild vegetables on blood glucose levels and liver-muscle metabolism of streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 28: 585-594.

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.

Lim SY, Lee CY, Park YC, Kim JB (2007) Effects of hanbag mushroom(*Grifola frondosa*) on oxidative stress in diabetic rats. *journal of Life Science* 17: 1571-1575.

Siegel RD, Cuples A, Schaefer EJ, Wilson PWF (1996) Lipoproteins, apolipopreteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the framingham offspring study. *Metabolism* 45: 1267-1272.

Steer HA, Socher M, Mclean P (1985) Renal hypertrophy in experimental diabetes changes in pentose phophate pathway activity. *Diabetes* 34: 485-490.

Vinik A, Pittenger G, Rafaeloff R, Rosenberg L, Duguid W. 1996. Determinants of pancreatic islet cell mass: a balance between neogenesis and senescence/apoptosis. *Diabetes Rev* 4: 235-263.

Yu MH, Im HG, Lee HJ, Ji YJ, Lee IS (2006) Components and their antioxidative activities of methanol extracts from sarcocarp and seed of *Zizyphus jujuba* var. *inermis* Rehder. *Korean J Food Sci Technol* 38: 128-134.

접 수: 2013년 1월 21일
최종수정: 2013년 2월 12일
채 택: 2013년 2월 22일