

Streptozotocin으로 유도된 당뇨 흰쥐에서 하소에 사용되는 한약의 항당뇨 효과 비교 연구

오태우^{1#}, 강석용¹, 김경호², 송미영³, 박용기^{1*}

1 : 동국대학교 한의과대학 본초학교실, 2 : 동국대학교 경주한방병원 침구과,
3 : 동국대학교 경주한방병원 재활의학과

Anti-diabetic effect of medicinal plants used for lower wasting-thirst in streptozotocin-induced diabetic rats

Tae Woo Oh^{1#}, Seok Yong Kang¹, Kyung Ho Kim², Mi-Young Song³, Yong-Ki Park^{1*}

1 : Department of Herbology, College of Oriental Medicine, Dongguk University, Gyeongju 780-814, Republic of Korea,
2 : Department of Acupuncture, Dongguk University Gyeongju Oriental Hospital, Gyeongju 780-360, Republic of Korea,
3 : Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Dongguk University Gyeongju Oriental Hospital,
Gyeongju 780-360, Republic of Korea.

ABSTRACT

Objectives : To prove the channel-tropism theory in herbology, we investigated the anti-diabetic effect of six herbal plants used for lower wasting-thirst in streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods : Diabetes was induced in male Sprague-Dawley rats by consecutive injection of streptozotocin (30 mg/kg i.p.) for 5 days. The rats were divided into normal control, diabetic control, and diabetic treatment with Lycii Radicis Cortex (LRC, 300 mg/kg); Corni Fructus (CF, 300 mg/kg); Bombyx Batryticatus (BB, 50 mg/kg); Lycii Fructus (LF, 300 mg/kg); Phellodendri Cortex (PC, 300 mg/kg); Epimedii Herba (EH, 300 mg/kg); and glibenclimide (10 mg/kg) as a reference drug. Herbal extracts or reference drug were administered orally for 28 days. The changes of body weight, food intake and water intake, and serological markers such as blood glucose, serum total cholesterol, triglyceride (TG), blood urea nitrogen (BUN), and creatinine (Cr) were measured.

Results : The decrease of body weight and the increase of food and water intake in STZ-induced diabetic rats was improved by the administration of CF and LF. Also, the enhancement of blood glucose and serum total cholesterol, TG, BUN and Cr in STZ-induced diabetic rats was significantly inhibited by the administration of CF, BB, LF and glibenclimide. On the other hand, EH strongly inhibited the increase of BUN and Cr in the sera of STZ-induced diabetic rats.

Conclusions : These results suggest that among six herbal medicines used lower emaciation of emaciation-thirst disease, CF, BB, LF and EH show a characteristics including the channel-tropism theory.

Key words : Anti-diabetic effect, Channel-tropism theory, Diabetes Mellitus, Emaciation-thirst disease, Lower emaciation herb, Streptozotocin

*교신저자 : 박용기, 경북 경주시 석장동 707번지 동국대학교 한의과대학 본초학교실
· Tel : 054-770-2661 · E-mail : yongki@dongguk.ac.kr
#제1저자 : 오태우, 경북 경주시 석장동 707번지 동국대학교 한의과대학 본초학교실
· Tel : 054-770-2658 · E-mail : taewoo2080@gmail.com
· 접수 : 2013년 8월 22일 · 수정 : 2013년 9월 23일 · 채택 : 2013년 9월 23일

서론

당뇨병은 혈중 포도당의 농도가 높아져 신장에서 재흡수 기전으로도 이를 처리하지 못하게 됨으로써 소변에 당이 섞여 나오는 질병으로 만성 고혈당을 특징으로 하는 대표적 대사성 질환이다¹⁾. 당뇨병에서 혈당의 상승은 몇 가지 원인에 의해 나타나는데, 췌장에 존재하는 랑게르한스섬의 베타세포가 파괴되거나 기능을 상실함으로써 혈중 포도당을 타 조직에서 사용하도록 하는 인슐린의 농도가 감소하여 나타나는 제1형 당뇨와 과도한 영양 공급과 그에 따른 인슐린 농도의 상승이 지속됨에 따라 지방, 간, 근육 등의 세포에서 인슐린에 대한 저항성이 발생하여 나타나는 제2형 당뇨로 나눌 수 있다^{1,2)}. 당뇨병에서 인슐린 양의 감소 또는 저항성 증가는 혈중 포도당 농도의 상승과 더불어 세포가 지질 대사에 의한 에너지 생산에 의존하게 함으로써 혈중 지질의 증가를 가져오며, 이는 당뇨에 흔히 동반되는 합병증으로 각종 혈관계 질환의 원인이 된다²⁾.

한의학에서 당뇨병은 소갈(消渴)의 범주에서 설명하며³⁾, 〈消渴病〉이라 하여 병정도의 진행 단계에 따라 상소(上消), 중소(中消), 하소(下消)로 나누며, 각각 구갈희음(口渴喜飲), 다식이기(多食易飢), 소변빈이양다(小便頻而量多)를 주요 증상으로 한다^{4,5)}. 소갈에서 주요 3대 증상은 다갈(多渴), 다식(多食), 다뇨(多尿)이며 이는 현대 의학적 해석에서 당뇨병이 인슐린의 절대량이 부족하거나(1형 당뇨) 또는 인슐린 저항성 때문에 인슐린이 제대로 작용을 못하게 되면(2형 당뇨), 포도당이 세포 내부로 흡수될 수 없어서 세포는 기아상태가 되고 이로 인해 부족한 세포내 당을 보충하기 위해서 우리 몸에서 허기를 느끼게 되며(polyphagia), 혈액 내 당이 넘침에 따라 신장 세뇨관에서 재흡수가 어려울 정도로 당의 양이 많아져 소변과 함께 당이 배출되게 되고, 삼투압의 원리에 따라 소변 양 자체가 함께 늘게 되며(다뇨, polyuria), 소변 양의 증가에 따라 우리 몸은 탈수상태가 되므로 더 많은 수분을 필요로 하게 되면서 갈증을 느끼게 되는(polydipsia) 증상과 일치한다고 볼 수 있다⁶⁾.

한편, 상소는 폐(肺), 심(心)의 질환으로 주로 증상은 갈증이며(다음, 식사량은 그대로이고, 소변양은 비교적 많은 편이다. 상소의 증상은 현대 의학적으로는 세포에 포도당 공급의 감소에 따라 세포 기능이 현저히 저하되어 발생하는 것으로 보나 한의학에서는 위와 폐의 진액(津液)이 부족하여 나타나는 것으로 보고 표적 장부의 진액을 보충하는 것으로 표치(標治), 비장(脾臟)의 진액 공급과 기능의 정상화 및 신장의 음액(陰液)을 회복시키는 것을 치료의 기본으로 한다. 또한 중소에서는 갈증과 함께 음식을 잘 먹으면서도 지속적인 공복감과 체중 감소, 허땀(自汗)이 나며, 소변 횟수가 많아지고, 번비가 생기는데 현대 의학적으로는 세포에 포도당 공급이 줄어들면서 지방세포에서 지방의 신합성이 감소하였기 때문으로 보나 한의학에서는 간의 소설기능(疏泄機能)과 비(脾)의 운화기능(運化機能)이 감소하였기 때문으로 보고 위열을 내리고 간, 비의 기능을 정상화하는 것을 목표로 한다. 한편 하소는 신장의 질환으로 당이 배출되는 것으로 소변을 자주, 다량 배출하게 되고(多尿), 소변에 당이나 기름이 섞여 나오며, 신경이 예민해지고 어지럼증, 허리 통증 등의 증상이 나타나며 다리가 약해지게 되는데 현대 의학적으로 신장의 재흡수 기전 붕괴로 소변의 다량 분비에 따른 것이나 한의학적으로 신장의 명문화(命門火)가 쇠하여 기화작용(氣化作用)이 상실된 것으로 보았

으며, 신경이 예민해지고 어지럼증이 나타나는 것은 신장의 음(陰)이 허하여 간의 소설기능(疏泄機能)이 상실되어 상부로 진액의 공급이 제대로 이루어지지 않음에 따른 현상으로 보아 간신음(肝腎陰)과 명문화를 통해 신장의 기능을 회복하는 것을 치료의 핵심으로 보고 있다⁶⁻⁸⁾.

따라서 당뇨병에 효과가 있는 한약은 표적으로 하는 장부 중 어디에 작용하는지 그 작용점에 따라 당뇨병 증상인 상소, 중소, 하소를 개선시키게 될 것이며 이를 바탕으로 한약의 귀경을 설명할 수 있을 것으로 생각되어 우선 본 연구에서는 소갈의 단계 중 하소에서 한약이 각 표적장부의 기능하실에 어떠한 영향을 주는지 알아보기 위해 streptozotocin으로 당뇨병이 유발된 흰쥐에 하소 약물을 투여하고 당뇨병의 하소 증상과 혈액마커의 변화를 중심으로 관찰하였으며 이에 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

본 실험에서 사용된 지골피(*Lycium chinense* Mill, Lycii Radicis Cortex), 산수유(*Cornus officinalis* Sieb. et. Zucc, Corni Fructus), 백강잠(*Bombyx mori* L, Bombyx Batryticatus), 구기자(*Lycium chinense* Mill, Lycii Fructus), 황백(*Phellodendron amurense* Ruprecht, Phellodendri Cortex), 음양곽(*Epimedium brevicornum* Maxim, Epimedium Herba)은 규격화 약재를 (주)광명당제약(울산, 한국)으로부터 구입한 후 동국대학교 한의과대학 본초학교실에서 대한약전에 따라 검정하여 사용하였다.

2) 실험동물

실험동물은 Sprague-Dawley계 7주령 수컷 흰쥐(SD rat, 210-230 g)를 (주)오리엔트바이오(경기도, 한국)로부터 분양받아 1주일 순화시킨 후 실험에 사용하였다. 실험기간동안 일 반 고형사료(삼양사료주식회사, 서울, 한국)와 물을 자유 섭취시켰으며, 실내온도 22±2°C, 습도 55±5%, 명암 12시간(Day light 06:00 ~ 18:00)을 주기로 실험종료 시까지 일정한 사육조건을 유지시켰다.

2. 방법

1) 약물 제조

각 한약재 200 g에 정제수 2L를 가하여 열탕추출기에서 3시간 동안 가열한 후 물추출물을 3겹 거어즈 및 와트만(Whatman No. 1) 여과지로 여과하였다. 이를 회전식 감압농축기를 이용하여 감압농축한 후 동결 건조함으로써 최종 추출물을 제조하였다. 이때 수득율(yield)은 지골피는 19.0%, 산수유는 66.0%, 백강잠은 34.1%, 구기자는 49.45%, 황백은 14.6%, 음양곽은 19.1%였으며, 모든 시료는 냉장보관하면서 실험직전 생리식염수에 희석하여 사용하였다.

2) 당뇨 유발

당뇨를 유발하기 위해서 streptozotocin(STZ, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA)을 0.01M citrate buffer(pH 4.5)로 적정한 다음 30 mg/kg body weight(bw)의 용량으로 체중 100 g당 0.1 ml을 5일 동안 연속적으로 1일 1회 복강 내 주사 하였다. 이때 정상군은 동일한 양의 0.1M citrate buffer를 복강 주사하였으며, 당뇨병 유발을 확인하기 위해 STZ 투여 3일째 12시간 동안 절식시킨 후 꼬리정맥으로부터 채혈한 혈액으로부터 혈당측정검사지(Accu-Check, Roche Diagnostics GmbH, Germany)를 이용하여 혈당을 측정하였고 혈당수치가 250 mg/dl가 넘는 동물을 선발하여 당뇨 유발군으로 실험에 사용하였다.

실험군의 설정에서 정상군은 체중 100 g 당 0.5 ml의 생리식염수를 구강대(oral zonde needle)를 이용하여 경구 투여 하였고, 당뇨 유발군은 각 그룹간의 혈당수치의 평균값을 맞추고 대조군은 생리식염수를 경구 투여 하였으며, 실험군은 당뇨 유발군에 각 약물을 300 mg/kg bw 용량 또는 백강잠은 50 mg/kg bw 용량¹⁸⁾으로 day 0부터 day 28일까지 4주간 매일 1회 정해진 시간에 경구 투여하였다.

3) 체중, 음수량 및 섭식량 측정

약물 투여 0일째 체중을 초기(initial) 체중, 28일째 체중을 마지막(final) 체중으로 하여 실험기간 동안 2일 간격으로 체중과 음수량 및 섭식량을 측정하였다.

4) 혈당 측정

혈당의 측정은 매주 1회 최소 8시간 이상 절식시킨 후 모든 동물의 꼬리정맥으로부터 혈액을 수집하여 혈당측정검사지(Accu-Check)를 이용해 측정하였다. 또한 29일째 모든 동물을 희생시키고 심장천자를 통해 혈액을 수집한 후 6,000 rpm에 10분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였으며, -80℃에 보관하면서 혈액마커 분석을 위한 시료로 사용하였다.

5) 혈액마커 측정

혈청 내 총콜레스테롤(total cholesterol)과 포도당(glucose)의 농도는 각각의 효소시약 측정용 kit (V-glucose, 아산제약, 서울, 한국)를 사용하여 500 nm에서 흡광도를 측정하였으며, 중성지방(triglyceride)의 농도는 효소시약(TG-S, 아산제약)을 사용하여 550 nm에서 흡광도를 측정하였고, 혈액요소질소(blood urea creatinine, BUN)와 크레아티닌의 농도는 각각 BUN 측정용 kit(BUN-E, 아산제약)와 크레아티닌 측정용 kit(Creatinine Assay Kit, 다윈바이오)를 이용하여 520 nm와 570 nm에서 흡광도를 측정하였다. 혈청 내 각 혈액 마커의 농도는 kit 내 표준용액의 표준곡선을 이용하여 계산하였다.

6) 통계처리

모든 실험 결과는 GraphPadprism 5.0 통계 프로그램(GraphPad Software, La Jolla, CA, USA)을 이용하여 각 실험군의 평균과 표준편차(mean ± SD)를 이용하여 계산하였으며, 각 그룹 간 비교를 위해 one-way ANOVA를 실시하고, p<0.05 수준에서 각 실험군 간의 유의성을 검증하였다.

결 과

1. 체중 변화에 대한 효과

당뇨 흰쥐에서 체중 변화에 대한 약물의 효과를 측정한 결과 정상군의 체중은 4주까지 정상적으로 증가한 반면, STZ에 의해 당뇨가 유발된 대조군에서는 시간에 의존적으로 감소하였다(Fig. 1). 또한 대조군에 4주 동안 산수유, 구기자 및 대조약물인 glibenclimide를 투여한 실험군에서는 대조군에 비해 유의적으로 체중이 증가하였으며, 지골피, 백강잠, 황백, 음양곽 투여군에서는 체중 증가가 나타나지 않았다.

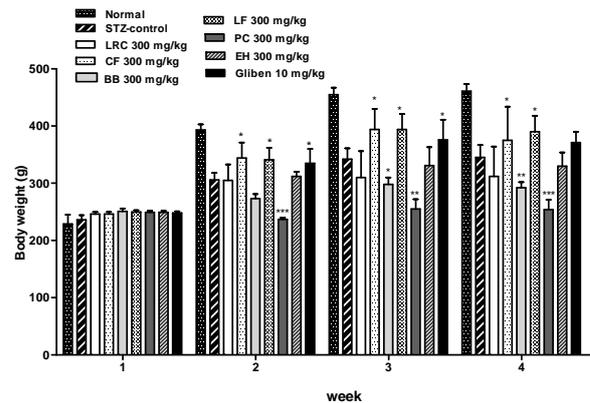


Fig. 1. Effect of herbal extracts on the change of body weight in STZ-induced diabetic rats.

Normal, normal group; STZ-con, streptozotocin-induced diabetic rats; LRC, Lycii Radicis Cortex; CF, Corni Fructus; BB, Bombyx Batryticatus; LF, Lycii Fructus; PC, Phellodendri Cortex; EH, Epimedium Herba; and Gliben, glibenclimide. Values are represented as mean ± SD (n=6). *p(0.05 vs. STZ-control).

2. 혈당 변화에 대한 효과

당뇨 흰쥐에서 혈당 변화에 대한 약물의 효과를 측정한 결과 정상군의 혈당은 4주까지 정상 수치를 나타내는 반면, STZ에 의해 당뇨가 유발된 대조군에서는 1주째부터 현저한 혈당 증가와 함께 4주까지 고혈당 상태를 유지하였다(Fig. 2). 또한 대조군에 4주 동안 산수유, 백강잠, 구기자, 음양곽 및 대조약물을 투여한 실험군에서는 대조군에 비해 유의적인 혈당 감소를 나타내었으며, 특히 산수유와 구기자가 다른 약물에 비해 혈당 강하효과가 우수한 것으로 관찰되었다.

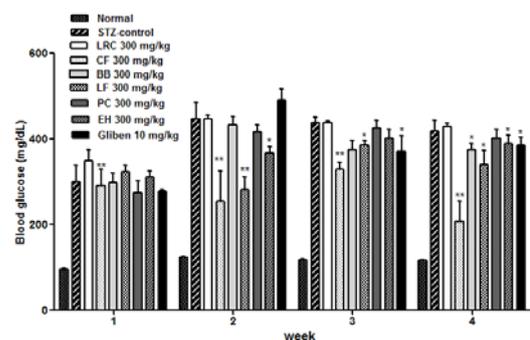


Fig. 2. Effect of herbal extracts on the change of blood glucose level in STZ-induced diabetic rats.

Normal, normal group; STZ-con, streptozotocin-induced diabetic

rats; LRC, Lycii Radicis Cortex; CF, Corni Fructus; BB, Bombyx Batryticatus; LF, Lycii Fructus; PC, Phellodendri Cortex; EH, Epimedii Herba; and Gliben, glibenclimide. Values are represented as mean±SD (n=6). *p<0.05 and **p<0.01 vs. STZ-control.

3. 섭식량의 변화

당뇨 흰쥐에서 섭식양(food intake) 변화에 대한 약물의 효과를 측정된 결과 정상군의 섭식양은 4주까지 정상적으로 증가하였으며, STZ에 의해 당뇨가 유발된 대조군에서는 정상군에 비해 증가하였다(Fig. 3). 또한 대조군에 2주 동안 지골피, 산수유, 구기자를 투여한 실험군에서는 대조군에 비해 유의적으로 섭식양이 감소하였으며, 특히 산수유 투여군에서 4주까지 지속적인 섭식양의 감소가 관찰되었다.

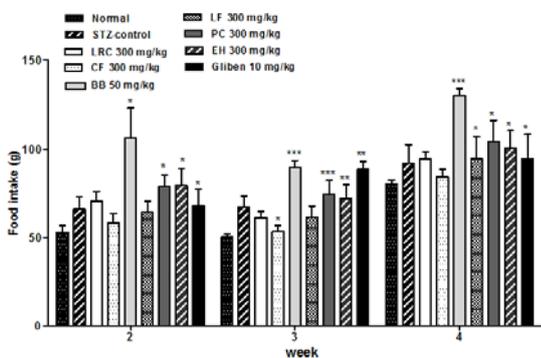


Fig. 3. Effect of herbal extracts on the change of food intake in STZ-induced diabetic rats. Normal, normal group; STZ-con, streptozotocin-induced diabetic rats; LRC, Lycii Radicis Cortex; CF, Corni Fructus; BB, Bombyx Batryticatus; LF, Lycii Fructus; PC, Phellodendri Cortex; EH, Epimedii Herba; and Gliben, glibenclimide. Values are represented as mean±SD (n=6). *p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001 vs. STZ-control.

4. 수분 섭취량의 변화

당뇨 흰쥐에서 수분 섭취양(water intake) 변화에 대한 약물의 효과를 측정된 결과 정상군의 수분 섭취양은 STZ에 의해 당뇨가 유발된 대조군이 정상군에 비해 시간에 의존적으로 현저한 증가를 나타내었다(Fig. 4). 또한 대조군에 4주 동안 산수유, 구기자 및 대조약물을 투여한 실험군에서는 대조군에 비해 유의적으로 수분 섭취량이 감소하였으며, 4주째는 정상군과 유사한 수준까지 감소하는 것으로 관찰되었다.

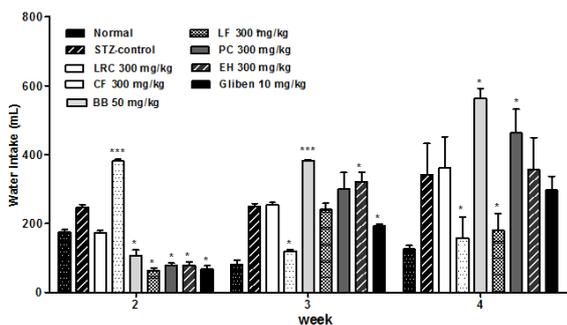


Fig. 4. Effect of herbal extracts on the change of water intake in STZ-induced diabetic rats. Normal, normal group; STZ-con, streptozotocin-induced diabetic

rats; LRC, Lycii Radicis Cortex; CF, Corni Fructus; BB, Bombyx Batryticatus; LF, Lycii Fructus; PC, Phellodendri Cortex; EH, Epimedii Herba; and Gliben, glibenclimide. Values are represented as mean±SD (n=6). *p<0.05 and ***p<0.001 vs. STZ-control.

4. 혈액마커의 변화

당뇨 유발에 따른 혈액 마커의 변화에 대한 약물의 효과를 확인하기 위해 총콜레스테롤(total cholesterol), 중성지방(TG) 및 혈액요소질소(BUN), 크레아티닌(creatinine)의 변화를 측정하였다(Fig. 5). 그 결과 정상군에 비해 STZ에 의해 당뇨가 유발된 대조군에서 총콜레스테롤, 중성지방, 혈액요소질소 및 크레아티닌의 농도가 증가하였으며, 산수유와 음양곽을 투여한 군에서 중성지방의 농도가 감소하였고 지골피, 산수유, 백장잠, 음양곽 및 대조약물을 투여한 군에서 혈액요소질소의 수치가 감소하였으며 산수유와 음양곽 및 대조약물을 투여한 군에서 크레아티닌 수치가 감소하는 것으로 나타났다. 특히 산수유와 음양곽은 중성지방 뿐 아니라 혈액요소질소와 크레아티닌을 모두 감소시키는 것으로 나타났다.

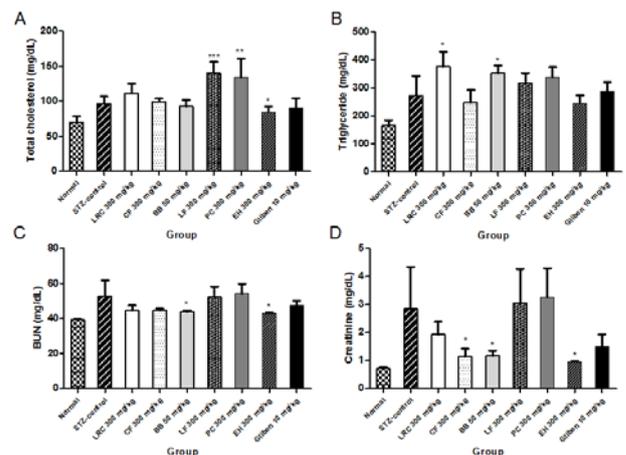


Fig. 5. Effect of herbal extract on the changes of serological markers in streptozotocin-induced diabetic rats. The levels of Total cholesterol (A), triglyceride (B), BUN (C) and creatinine (D) were measured in the sera of STZ-induced diabetic rats. Normal, normal group; STZ-con, streptozotocin-induced diabetic rats; LRC, Lycii Radicis Cortex; CF, Corni Fructus; BB, Bombyx Batryticatus; LF, Lycii Fructus; PC, Phellodendri Cortex; EH, Epimedii Herba; and Gliben, glibenclimide. Values are represented as mean±SD (n=6). *p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001 vs. STZ-control.

고찰

한의학에서 소갈의 소(消)는 태운다는 뜻으로 몸의 진액과 정혈, 기육을 태우는 것이며 갈증이 생기므로 消渴이라고 하였다. 일반적으로 소갈은 상소(上消), 중소(中消), 하소(下消)로 구분되는데 상소는 심화(心火)가 성하므로 심한 갈증이 주요 증상으로 나타나고, 중소는 비허(脾虛)로 잘 먹지만 살이 빠지게 되며, 땀이 나고, 대변이 단단하고, 소변이 잦으며, 위열이 많은 사람이 발생하기 쉬운 것으로 보고 있다. 또한 하소는 신허(腎虛)로 인해 발생하여 번조가 있고, 물을 찾으며, 귀가 마르고, 소변이 기름 같고, 다리와 무릎이 마르고

가늘어지는 증상을 나타낸다.

현대 의학에서 당뇨의 증상은 탄수화물, 단백질, 지질대사의 이상으로 인한 증상과 혈관을 중심으로 생기는 만성합병증에 의한 증상으로 나누는데 다음, 다식, 당뇨의 3대 증상에 대하여 인슐린의 분비 부족이나 저항성 증가로 혈당이 올라가게 되면, 소변으로 당 배출이 증가하고 신세뇨관의 삼투압 증가로 수분이 함께 배설되며, 당뇨로 인한 수분의 손실과 지속되는 고혈당으로 혈액의 삼투압이 증가하여 갈증을 느끼게 되므로 물을 자주 마시게 되고, 혈당은 높으나 세포의 에너지원으로 이용되지 못하고 소변으로 자꾸 빠져나가게 되어 세포가 상대적으로 굶고 있는 상태가 되므로 이를 보완하기 위해 음식을 자주 먹게 된다고 보고 있다. 이러한 해석은 한의학에서 다음, 다식, 당뇨 현상과 유사하다고 할 수도 있다. 한의학에서 당뇨는 소갈의 범주로 폐의 당 흡수 장애에 따른 체액부족, 화열(火熱)에 의한 구갈(口渴)에 따른 다음(多渴) 증상의 상소와 췌장손상(염증)에 따른 인슐린 분비 및 당 소모 장애(인슐린 저항성)에 따른 다식(多食) 증상의 중소, 간 손상(염증)에 따른 당 소모 장애 및 간과 신장의 진액 소모에 따른 다뇨(多尿) 증상의 하소로 구분한다. 따라서 당뇨에 있어 현대 의학적 치료는 혈당 조절이 목표로 1세대의 췌장을 자극, 인슐린 분비를 촉진시키는 약물에서부터 간에서의 당 생성 억제, 말초 조직에서의 당 사용 촉진, 근육이나 지방, 간세포에서의 당흡수 촉진, 인크레틴 분해 억제 등 4세대에 이르기까지 다양한 약물들이 개발되고 반면 부작용 또한 다양하게 보고되고 있다. 한편, 한의학적 치료는 상소, 중소, 하소에 따라 한약 적용을 달리함으로써 표적 장부의 기능회실을 조절함으로써 인체 항상성 회복을 통한 근본적 개선을 목표로 한다. 특히 하소는 신장의 질환으로 당이 배출되는 것으로 소변을 자주, 다량 배출하게 되고(多尿), 소변에 당이나 기름이 섞여 나오며, 신경이 예민해지고 어지럼증, 허리 통증 등의 증상이 나타나며 다리가 약해지게 되는데 현대 의학적으로 신장의 재흡수 기전 붕괴로 소변의 다량 분비에 따른 것이나 한의학적으로 신장의 명문화(命門火)가 쇠하여 기화작용(氣化作用)이 상실된 것으로 보았으며, 신경이 예민해지고 어지럼증이 나타나는 것은 신장의 음(陰)이 허하여 간의 소설기능(疏泄機能)이 상실되어 상부로 진액의 공급이 제대로 이루어지지 않음에 따른 현상으로 보아 간신음(肝腎陰)과 명문화를 통해 신장의 기능을 회복하는 것을 치료의 핵심으로 보고 있다⁶⁻⁸⁾. 따라서 하소에서는 생진지갈(生津止渴)하고, 청열사화(淸熱瀉火)시키는 한약으로 인삼복령산(人參茯苓散), 팔미원(八味元), 가미지황탕(加味地黃湯), 가미신기환(加味腎氣丸) 등을 주로 사용하며, 더불어 비기(脾氣)를 보하는 한약을 가감한다. 즉, 당뇨병의 현대 의학적 치료는 혈당 조절을 기본으로 하고 있으나, 한의학적 치료는 표치(標治)로서 위, 폐의 기음양허(氣陰兩虛)를 치료하고, 본치(本治)로서 간신음허(肝腎陰虛), 비신양허(脾腎陽虛)를 치료하는 것으로 한약의 귀경(歸經)으로써 간(肝), 비(脾), 위(胃), 폐(肺), 신(腎)에 해당하는 한약을 조합하여 인체 내 항상성을 회복하는 근본적 치료를 하게 된다. 따라서 본 연구에서는 주로 하소 증상에 사용하는 한약을 대상으로 당뇨에 있어 하소의 표적장부인 간과 신장에서의 역할을 알아보기 위해 STZ 투여로 당뇨가 유발된 흰쥐에 4주간 하소 한약을 투여한 후 나타나는 증상변화와 혈액마커 변화를 관찰함으로써 항당뇨효과를 확인하였다.

한편 STZ이나 alloxan과 같은 세포독성 물질은 포도당과 유사한 분자구조를 포함하고 있어 내분비세포인 베타세포를 선택적으로 파괴하게 되는데 실험적으로 당뇨 유발을 위해 STZ를 실험동물에 고용량(60-70 mg/kg)으로 단회주사하거나, 낮은 용량(30-40 mg/kg)을 반복 주사함으로써 제1형 당뇨를 유발시키게 된다⁹⁾. STZ를 고용량으로 단회 투여할 경우 베타세포의 급격한 파괴가 나타나고 주사 24-48시간 후 거의 대부분의 베타세포와 일부 알파세포가 용해(cell lysis)되는데 이때 사람의 제1형 당뇨에서와 같은 단핵세포(mononuclear cell)의 침윤에 따른 insulinitis는 관찰되지 않으며, 72시간 경과 후 췌장 소도 내 알파세포의 재생으로 원래 크기로 회복하게 된다^{10,11)}. 반면, 저용량 STZ의 반복투여는 insulinitis에 의한 베타세포 사멸(apoptosis)로 미분화 췌장의 극부적 신생 및 내분비세포 사멸, 베타세포의 부분 증식 등의 유형 관찰에 용이하다. 본 연구에서는 고용량 단회투여에 따른 베타세포의 즉각적이며 급격한 파괴에 따른 췌장 손상 모델이 아닌 STZ 저용량(30 mg/kg)을 5일간 연속적으로 투여하여 베타세포사멸에 따른 insulinitis 유발 모델을 사용하였다. 또한 하소 한약을 대상으로 항당뇨 효과를 비교한 결과, 산수유와 구기자가 기타 약물에 비해 체중감소 억제, 섭식량과 음수량 증가 억제, 혈당 강하 및 혈액 내 중성지방과 혈액요소질소, 크레아티닌 감소에 좋은 효과를 나타내었다. 또한 음양곽은 산수유나 구기자에 비해 혈당 조절 효과는 미미하였으나 신장기능 평가지표인 혈액요소질소와 혈청 크레아티닌에 있어 매우 유의한 감소 효과를 나타냄으로써 신장을 보호하는 효과가 있음을 알 수 있었다.

구기자(枸杞子)는 가지과(Solanaceae) 구기자나무(*Lycium chinense* Miller) 또는 영하구기(寧夏枸杞, *Lycium barbarum* Linne)의 열매(Lycii Fructus)로써 자보간신(滋補肝腎), 익정명목(益精明目), 치간신음허(治肝腎陰虧), 요슬산연(腰漆酸軟), 두훈(頭暈), 목현(目眩), 목혼다루(目昏多淚), 허로해수(虛勞咳嗽), 소갈(消渴), 유정(遺精)에 사용하며, 성미(性味)는 평감(平甘)하고, 귀경은 간(肝)과 신(腎)이다. 구기자의 당뇨에 대한 현대 약리 연구로는 alloxan-유도 및 STZ-유도 당뇨 흰쥐에서의 체중 증가, 혈당 강하, 총콜레스테롤 및 중성지방 감소 및 당뇨병성 백내장과 망막병증에 대한 개선 효과가 보고된 바 있다¹²⁻¹⁴⁾. 또한 최근 구기자의 다당체(polysaccharide)에 대한 고혈당 조절 효과가 보고되었다^{15,16)}. 백강잠은 누에(*Bombyx mori* Linne)의 유충이 백강명균(*Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill.)의 감염에 의한 백강병으로 경직사한 총체(*Bombyx Batryticatus*)로써 식풍지경(息風止癢), 소산풍열(疏散風熱), 화담산결(化痰散結), 청열해독(淸熱解毒), 청열조습(淸熱燥濕), 치중풍실음(治中風失音), 경간(驚癇), 두풍(頭風), 후풍(喉風), 후비(喉痺), 나력결핵(癩癧結核), 풍창은진(風瘡癢疹), 단독(丹毒), 무명종독(無名腫毒), 남자음양(男子陰瘡), 여자대하(女子帶下)의 효능이 있으며, 성미는 평(平), 함신(鹹辛)하고, 귀경은 간, 폐(肺), 위(胃)이다. 또한 백강잠의 당뇨에 대한 현대 약리 연구로는 STZ-유도 당뇨 흰쥐에서의 고혈당 억제, 지방간 억제, 총콜레스테롤 감소¹⁷⁾, 소변 알부민 감소, BUN과 크레아티닌 감소, TGF-beta1/Smad3 기전 차단에 의한 신장손상 억제 등의 효과^{18,19)}가 보고되었다. 산수유(山茱萸)는 산수유나무 (*Cornus officinalis* Siebold et Zuccarini, Cornaceae)의 잘 익은 열매(Corni Fructus)로써

씨를 제거한 것이며, 보익간신(補益肝腎), 삼정고탈(澀精固脫), 치현훈이명(治眩暈耳鳴), 요슬산통(腰膝酸痛), 양위유정(陽痿遺精), 유뇨(遺尿), 뇨의빈삭(尿意頻數), 붕루대하(崩漏帶下), 대한허탈(大汗虛脫), 내열소갈(內熱消渴)의 효능이 있으며, 성미는 미온(微溫), 산삼(酸澁)하고, 귀경은 간과 신이다. 산수유(山茱萸)의 당뇨에 대한 현대 약리연구로는 STZ-유도 당뇨 흰쥐에서 혈당 저하, 총콜레스테롤과 중성지방 감소, 항산화효소 활성 증가, 간에서의 당소모 촉진²⁰⁾, 제2형 비만형 당뇨 흰쥐에서의 미세알부민, 혈액요소질소, 크레아티닌, N-acetyl- β -D-glucosaminidase 감소^{21,22)}, 인슐린 분비 증가 및 GLUT-4 발현 증가에 따른 근육과 지방세포에서의 당 소모 촉진²³⁾ 등에 대한 효과가 보고되었다. 음양곽(淫羊藿)은 삼지구엽초(*Epimedium koreanum* Nakai), 음양곽(*Epimedium brevicornum* Maximowicz), 유모음양곽(柔毛淫羊藿, *Epimedium pubescens* Maximowicz), 무산음양곽(巫山淫羊藿, *Epimedium wushanense* T. S. Ying) 또는 전엽음양곽(箭葉淫羊藿, *Epimedium sagittatum* Maximowicz (Berberidaceae)의 지상부(Epimedium Herba)로써 보신장양(補腎壯陽), 거풍제습(祛風除濕), 치양위불거(治陽痿不舉), 소변인력(小便淋瀝), 근골연급(筋骨攣急), 반신불수(半身不遂), 요슬 무력(腰膝無力), 풍습비통(風濕痺痛), 사지불인(四肢不仁), 갱년기 고혈압 등에 사용하며, 성미는 온(溫), 신감(辛甘)하고, 귀경은 간과 신이다. 음양곽의 당뇨에 대한 현대 약리연구로는 음양곽 추출물에 대한 보고는 없으나 성분 연구로써 icariside III의 STZ-유도 당뇨 흰쥐에서 icariside III 성분의 신장섬유화 억제 효과²⁴⁾, Icaritin 성분의 당뇨병성 신증에 대한 신장 섬유화 억제 및 혈당 강하, 혈액요소질소와 크레아티닌 감소, 항산화효소 활성화 등에 대한 효과²⁵⁾가 보고되었다. 지골피(地骨皮)는 구기자나무 또는 영하구기(Solanaceae)의 뿌리껍질(Lycii Radicis Cortex)로써 양혈제증(涼血除蒸), 청폐강화(淸肺降火), 치음허조열(治陰虛潮熱), 골증도한(骨蒸盜汗), 폐열해수(肺熱咳嗽), 객혈(咯血), 녹혈(衄血), 내열소갈(內熱消渴)에 사용하며, 성미는 한(寒), 감(甘)하고, 귀경은 폐, 간, 신이고, 당뇨에 대한 현대 약리연구로는 STZ-유도 당뇨 흰쥐에서 인동등지골피탕의 혈당 강하, 중성지방 및 혈액요소질소, 크레아티닌 감소 효과²⁶⁾, 고지방식이-유도 비만형 당뇨 흰쥐에서의 혈당 강하, 총콜레스테롤 및 중성지방, LDL-콜레스테롤, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase 감소, TNF- α , IL-6 등의 염증사이-4 토키인 감소 효과²⁷⁾, Alloxan-유도 당뇨 흰쥐에서의 체중감소 억제 및 혈당 강하 효과²⁸⁾ 등이 보고되었다. 황백(黃柏)은 황벽나무(Phellodendron amurense Ruprecht) 또는 황피수(黃皮樹, Phellodendron chinense Schneider, Rutaceae)의 줄기껍질(Phellodendri Cortex)로 주피를 제거한 것(Phellodendri Cortex)이며, 청열조습(淸熱燥濕), 사화해독(瀉火解毒), 퇴허열(退虛熱), 치습열사리(治濕熱瀉痢), 황달(黃疸), 대하(帶下), 열림(熱淋), 각기(脚氣), 위벽(痿痺), 골증노열(骨蒸勞熱), 도한(盜汗), 유정(遺精), 창양종독(瘡瘍腫毒), 습진소양(濕疹瘙癢), 자음강화(滋陰降火), 용우음허화왕(用于陰虛火旺), 도한골증(盜汗骨蒸)에 사용하고, 성미는 한고(寒苦)하며, 귀경은 신, 방광(膀胱), 대장(大腸)이다. 황백의 당뇨에 대한 현대 약리연구로는 STZ-유도 당뇨 마우스에서의 간과 췌장에 대한 지질과산화물 생성 억제 및 항산화 효과²⁹⁾, 당뇨병성 신증에 대한 혈당 강하 및

신장조직에서의 항산화효과³⁰⁾, 황백의 성분으로써 berberine의 신장 손상에 대한 항산화 효과 및 aldose reductase 억제 효과³¹⁾ 등이 보고되었다. 이와 같이 하소 약물의 경우 대부분 현대 약리연구를 통해 STZ-고용량 단회투여-유도 당뇨 동물 및 비만형 당뇨 동물모델을 통해 고혈당 억제, 지방대사 조절, 당 소모 촉진 및 혈액요소질소나 크레아티닌 감소를 통한 신장기능 개선, 항산화 활성화 등에 대한 효과가 보고되고 있다. 그러나 기존 연구는 STZ 투여용량이 다양하고, 대상 약물의 추출방법이나 투여용량, 투여기간도 다양하며, 측정된 혈액마커 등의 변화도 다양하였으며, 하소 약물로서의 표적 장부에 대한 역할 등의 고찰이 이루어지지 않아 한약의 귀경에 대한 한의학적 해석을 현대 약리결과로 증명하기에 부족하다고 사료되었다. 본 연구에서 사용한 하소 한약들의 당뇨로 인한 다음, 다식, 당뇨 증상과 현저한 체중감소, 고혈당, 지질대사산물의 증가 및 신장기능 손상으로 인한 혈액요소질소와 크레아티닌의 증가등에 대한 조절효과를 비교하였을 때 구기자, 산수유, 음양곽이 하소 증상을 개선시키는 역할을 가장 잘 나타내는 것으로 확인되었다. 향후 하소 한약을 대상으로 각 장부에서의 기능허실에 대한 역할을 분석하기 위해 조직학적 변화를 확인할 예정이며, 제2형 당뇨 동물모델을 통해 상소, 중소, 하소의 단계에 따른 하소 한약의 역할 분석이 필요할 것으로 사료된다.

결론

본 연구에서는 하소에 사용되는 한약을 대상으로 Streptozotocin-유도 당뇨 흰쥐에서의 효과를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. STZ-유도 당뇨 흰쥐에서 산수유와 구기자는 당뇨로 인한 체중의 현저한 감소를 억제하였다.
2. STZ-유도 당뇨 흰쥐에서 산수유, 구기자, 백강잠, 음양곽은 당뇨로 인한 고혈당 증상을 개선하였다.
3. STZ-유도 당뇨 흰쥐에서 산수유와 구기자는 당뇨로 인한 섭식량의 증가를 감소시켰다.
4. STZ-유도 당뇨 흰쥐에서 산수유와 구기자는 당뇨로 인한 음수량의 증가를 감소시켰다.
5. STZ-유도 당뇨 흰쥐에서 산수유와 음양곽은 당뇨로 인한 총콜레스테롤과 중성지방의 증가를 감소시

이상의 결과로부터 하소에 사용되는 한약 중 산수유, 구기자, 음양곽이 항당뇨효과가 있음을 알 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 2013년 한국한의학연구원 한의이론과학화사업의 연구비 지원에 의해 이루어졌으며, 이에 감사드립니다

(K-2013-A0175-00003).

References

1. The Korean Association of Internal Medicine. Diabetes Mellitus, Harrison's Principles of Internal Medicine 18th. Seoul : MIP. 2013 ; 2 : 2144-66.
2. Endocrinology College of Medicine Catholic University. Textbook of Diabetes. 3rd ed, Seoul : KMS. 2005 : 263-431.
3. Hong WS. Hwang-Je-Nae-Gyeong-So-Moon. Seoul : Publisher of Oriental medicine. 1981 : 18, 138, 145, 163, 179, 180, 238, 249, 257, 263, 269, 274, 297, 299, 301, 304.
4. Song JC, Kim SU, Chae SA, Eom DM. A review on thirst disease prescription in Sikryochanyo. J Oriental Medical Classics, 2012 ; 25(3) : 39-49.
5. Gong SE, Yoon IJ, Heo DS, Oh MS. Study of oriental medical science documentary records of "So-gal". J Daejeon University Inst Orient Med, 2007 ; 16(1) : 107-14.
6. Cho SY, Yoo WJ, Ahn SW, Kim NI. The formation of Sogal concept and classification in Korean Traditional Medicine. Korean J Orient Med. 2007 ; 13(2) : 1-14.
7. Kim YS. Study of oriental medical science documentary records relation components and sweetness used for prescription of Dongeuibogam sogalmoon. J Daejeon University Inst Orient Med. 1997 ; 7(2) : 479-95.
8. Kang SB, Kim GC. A pathological approach about symptoms of So-gal. J East West Med. 1999 ; 23(4) : 21-40.
9. Korea Food & Drug Administration. Activity test Guideline of Herb Medicine -Diabetes-. Korea Food & Drug Administration. 2008.
10. King AJ. The use of animal models in diabetes research. Br J Pharmacol. 2012 ; 166(3) : 877-94.
11. Tesch GH, Allen TJ. Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. Nephrology (Carlton). 2007 ; 12(3) : 261-6.
12. Seo HJ, Jun SJ, Lee MY. Effects of Lycii fructus extract on Experimentally Induced Liver Damage and Alloxan Diabetes in Rabbits. J Korean Soc Food Nutr. 1996 ; 15(2) : 136-43.
13. Kim OK. Antidiabetic and Antioxidative Effect of Lycii fructus in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Kor J Pharmacogn. 2009 ; 40(2) : 128-36.
14. Jeon YH, Moon JW, Kweon HJ, Jeoung YJ, An CS, Jin HL, Hur SJ, Lim BO. Effects of Lycii fructus and Astragalus membranaceus Mixed Extracts on Immunomodulators and Prevention of Diabetic Cataract and Retinopathy in Streptozotocin-induced Diabetes Rat Model. Korean J Medicinal Crop Sci. 2010 ; 18(1) : 15-21.
15. Li XM. Protective effect of Lycium barbarum polysaccharides on streptozotocin-induced oxidative stress in rats. Int J Biol Macromol. 2007 ; 40(5) : 461-5.
16. Jing L, Cui G, Feng Q, Xiao Y. Evaluation of hypoglycemic activity of the polysaccharides extracted from Lycium barbarum. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2009 ; 6(4) : 579-84.
17. Yoon SH, Ha H. The Effect of Bombycis corpus on Streptozotocin-induced Diabetic Rats. J Korean Soc Hygienic Sciences. 2006 ; 6(1-2) : 11-22.
18. Cong L, Cao G, Renyu X, Zhonghua P, Xiaojian Z, Zhou W, Gong C. Reducing blood glucose level in T1DM mice by orally administering the silk glands of transgenic hIGF-I silkworms. Biochem Biophys Res Commun. 2011 ; 410(4) : 721-5.
19. Song CJ, Fu XM, Li J, Chen ZH. Effects of sericine on TGF-beta1/Smad3 signal pathway of diabetic nephropathy rats kidney. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2011 ; 27(1) : 102-5.
20. Kim OK. Antidiabetic and Antioxidative Effects of Corni fructus in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. J Korean Oil Chemists Soc. 2005 ; 22(2) : 157-67.
21. Yamabe N, Kang KS, Goto E, Tanaka T, Yokozawa T. Beneficial effect of Corni Fructus, a constituent of Hachimi-jio-gan, on advanced glycation end-product-mediated renal injury in Streptozotocin-treated diabetic rats. Biol Pharm Bull. 2007 ; 30(3) : 520-6.
22. Liu H, Xu H, Shen C, Wu C. Effect of the best compatibility of components in Corni Fructus on WT1 expression in glomerular podocytes of type 2 diabetic rats with early nephropathy. Am J Chin Med. 2012 ; 40(3) : 537-49.
23. Qian DS, Zhu YF, Zhu Q. Effect of alcohol extract of Cornus officinalis Sieb. et Zucc on GLUT4 expression in skeletal muscle in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic mellitus rats. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2001 ; 26(12) : 859-62.
24. Zhou F, Xin H, Liu T, Li GY, Gao ZZ, Liu J, Li WR, Cui WS, Bai GY, Park NC, Xin ZC. Effects of icaraside II on improving erectile function in rats with streptozotocin-induced diabetes. J Androl. 2012 ; 33(5) : 832-44.
25. Qi MY, Kai-Chen, Liu HR, Su YH, Yu SQ.

- Protective effect of Icaritin on the early stage of experimental diabetic nephropathy induced by streptozotocin via modulating transforming growth factor β 1 and type IV collagen expression in rats. *J Ethnopharmacol*. 2011 ; 138(3) : 731-6.
26. Bae HS, Park SS, Jung JK, Yoon CH, Byun SH, Park YK. Anti-diabetic Effect of Indongdeungjokolpi-tang in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Kor J Herbology*. 2008 ; 23(4) : 103-12.
27. Ye Z, Huang Q, Ni HX, Wang D. Cortex Lycii Radicis extracts improve insulin resistance and lipid metabolism in obese-diabetic rats. *Phytother Res*. 2008 ; 22(12) : 1665-70.
28. Gao D, Li Q, Liu Z, Li Y, Liu Z, Fan Y, Li K, Han Z, Li J. Hypoglycemic effects and mechanisms of action of Cortex Lycii Radicis on alloxan-induced diabetic mice. *Yakugaku Zasshi*. 2007 ; 127(10) : 1715-21.
29. Seo SY, Kim H. Effects of *Aralia canescens* and *Phellodendron amurense* Extracts on Streptozotocin Induced Diabetic ICR Mice. *J Korean Soc Food Sci Nutr*. 1997 ; 26(4) : 689-96.
30. Kim HJ, Kong MK, Kim YC. Beneficial effects of *Phellodendri Cortex* extract on hyperglycemia and diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMB Rep*. 2008 ; 41(10) : 710-5.
31. 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(8) : 706-12.