

베트남 약용식물의 최종당화산물 생성저해활성 검색(XIV)

최소진¹ · 김영숙¹ · 김주환² · Tran The Bach³ · 김진숙^{1*}

¹한국한의약연구원 한의약융합연구부, ²가천대학교 생명과학과, ³베트남과학기술원 생태생물자원연구소 식물학과

Screening of Herbal Medicines from Vietnam with Inhibitory Activity on Advanced Glycation End Products Formation (XIV)

So Jin Choi¹, Young Sook Kim¹, Joo Hwan Kim², Tran The Bach³ and Jin Sook Kim^{1*}

¹Korean Medicine Convergence Research Group, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon 305-811, Korea

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

³Department of Botany, Institute of Ecology and Biological Resources, Vietnamese Academy of Science and Technology, Hanoi, Vietnam

Abstract – In this study, 80 herbal medicines from Vietnam have been investigated with an *in vitro* evaluation system using advanced glycation end products (AGEs) formation inhibitory activity. Of these, 10 herbal medicines (IC₅₀: <5 µg/ml) were found to have significant AGEs formation inhibitory activity. Particularly, herbal medicines *Strobilanthes pateriformis* (aerial parts), *Rhodamnia dumetorum* (twigs), *Glochidion rubrum* (twigs), *Dipterocarpus obtusifolius* (twigs), *Bombax ceiba* (twigs), *Amesiodendron chinense* (twigs), *Bauhinia coccinea* (twigs), *Lithocarpus laouanensis* (twigs), *Bauhinia bracteata* (twigs) and *Conarus paniculatus* (twigs), showed more potent inhibitory activity (approximately 16-31 fold) than the positive control aminoguanidine (IC₅₀: 76.47 µg/ml).

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

당뇨병 환자의 만성적인 고혈당은 최종당화산물(Advanced glycation end products, AGEs)을 생성시키고, 이는 polyol pathway flux의 증가 및 protein kinase C 활성화 등을 증가시켜,¹⁻⁴⁾ 당뇨병 망막증(diabetic retinopathy), 당뇨병 백내장(diabetic cataract), 당뇨병 신증(diabetic nephropathy)과 같은 당뇨병병증을 유발한다.⁵⁻⁷⁾ 이 중 최종당화산물은 단백질과 환원당의 비효소적 반응에 의해 산화적이거나 비산화적으로 생성되는데, 일단 생성이 되면 혈당이 정상으로 회복되어도 분해되지 않고 단백질 생존 기간 동안 혈중이나 조직에 축적되어, 단백질과 교차결합(AGEs-protein cross-link)하여 혈액 단백질이나 여러 조직에 축적되어 당뇨 합병증을 가속화하게 된다.⁸⁻¹⁰⁾ 따라서 생체 내에서 최종당화산물의 생성을 저해하거나 이미 생성된 최종당화산물의 단백질과의 교차결합을 억제 또는 절단하여 당뇨병병증을 예방하거나 치료하기 위해 많은 연구들이 진행되고 있다.¹¹⁻²⁰⁾ 본 연구에서는 베트남에서 사용되는 약용식물 80종의 에탄올

추출물을 대상으로 최종당화산물 생성 저해 활성을 *in vitro* 에서 검색하였다.

재료 및 방법

실험재료 – 약용식물은 2012년 10월부터 2014년 5월까지 베트남에서 채취되어, 가천대학교 생명과학과 김주환 교수의 감정을 거친 후 실험 재료로 사용되었다(Table II). 사용한 실험 재료의 증거표본은 한국한의약연구원 표본실에 보관 중이다.

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 건조기에서 건조하였다. 추출물은 실험 수행 전에 감압 하에서 P₂O₅를 이용하여 24시간 이상 재건조한 후 DMSO(Sigma, St. Louis, MO, USA)에 용해시켜 stock solution을 조제하였으며 DMSO의 최종 농도가 0.2%가 되도록 15% Tween 80(Sigma, St. Louis, MO, USA)용액으로 희석하여 사용하

*교신저자(E-mail): jskim@kiom.re.kr

(Tel): +82-42-868-9465, +82-10-8706-4122

Table I. 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)
Acanthaceae (쥐꼬리망초과)	<i>Strobilanthes pateriformis</i>	aerial parts	1	25.63±2.64	3.85±0.14
			2.5	40.34±0.90	
			5	58.82±1.19	
Actinidiaceae (다래나무과)	<i>Saurauia roxburghii</i>	twigs	75	46.68±1.55	>75
Anacardiaceae (웃나무과)	<i>Buchanania reticulata</i>	twigs	2.5	13.26±1.53	8.41±0.22
			5	36.51±1.27	
			10	56.99±1.31	
Ancistrocladaceae (안키스트로클라투스과)	<i>Ancistrocladus cochinchinensis</i>	twigs	2.5	14.53±1.72	9.05±0.12
			5	28.10±2.52	
			10	55.17±1.36	
Annonaceae (포도나무과)	<i>Fissistigma chloroneurum</i>	leaves and twigs	75	20.58±0.44	>75
Annonaceae (포도나무과)	<i>Rauwenhoffia siamensis</i>	twigs	75	48.41±2.16	>75
			25	33.51±0.36	
			50	39.57±2.49	
Annonaceae (포도나무과)	<i>Mitrephora maingayi</i>	twigs	75	52.03±0.85	74.40±0.38
			1	14.90±0.42	
			2.5	22.91±2.83	
Annonaceae (포도나무과)	<i>Polyalthia hancei</i>	twigs	5	50.27±2.74	5.13±0.33
			75	13.16±0.42	
			75	13.16±0.42	
Apiaceae (미나리과)	<i>Hydrocotyle chinensis</i>	whole plants	75	13.16±0.42	>75
Apocynaceae (협죽도과)	<i>Willughbeia cochinchinensis</i>	twigs	2.5	14.07±1.93	8.16±0.15
			5	31.34±1.47	
			10	61.11±0.98	
Apocynaceae (협죽도과)	<i>Alyxia annamensis</i>	twigs	75	27.34±3.43	>75
Apocynaceae (협죽도과)	<i>Micrechites polyanthus</i>	twigs	75	33.74±1.60	>75
Apocynaceae (협죽도과)	<i>Strophanthus perakensis</i>	twigs	75	28.10±1.52	>75
Asclepiadaceae (박주가리과)	<i>Hoya villosa</i>	aerial parts	75	22.14±3.08	>75
Asclepiadaceae (박주가리과)	<i>Telectadium dongnaiense</i>	aerial parts	10	38.96±0.77	34.89±0.78
			25	47.98±0.45	
			50	55.26±0.54	
Asteraceae (국화과)	<i>Centratherum intermedium</i>	whole plants	10	21.55±0.84	39.06±0.57
			25	36.38±1.33	
			50	60.66±1.30	
Bignoniaceae (능소화과)	<i>Fernandoa brilletii</i>	leaves and twigs	75	9.04±1.79	>75
Bombacaceae (판야과)	<i>Bombax ceiba</i>	twigs	1	3.19±1.11	4.11±0.03
			2.5	16.15±0.95	
			5	67.41±0.65	
Boraginaceae (지치과)	<i>Cordia dichotoma</i>	leaves and twigs	25	27.26±1.39	65.37±1.35
			50	37.70±0.63	
			75	57.38±1.42	
Burseraceae (감람과)	<i>Canarium parvum</i>	twigs	75	33.32±5.00	>75
Caesalpinaceae (실거리나무과)	<i>Bauhinia coccinea</i>	twigs	1	11.57±1.84	3.93±0.01
			2.5	47.87±0.81	
			5	56.40±0.22	
Caesalpinaceae (실거리나무과)	<i>Bauhinia bracteata</i>	twigs	1	34.00±0.31	4.56±0.16
			2.5	38.21±0.76	
			5	52.85±1.16	
Clusiaceae (클루시아과)	<i>Garcinia cowa</i>	twigs	5	21.12±0.13	17.35±0.65
			10	42.68±0.59	
			25	63.12±2.59	

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Connaraceae (콘나루스과)	<i>Connarus paniculatus</i>	twigs	1	34.91 \pm 2.52	2.75 \pm 0.31
			2.5	55.08 \pm 2.52	
			5	61.68 \pm 2.78	
Cyperaceae (사초과)	<i>Scirpus grossus</i>	whole plants	75	46.12 \pm 0.54	>75
Dioscoreaceae (마과)	<i>Dioscorea hamiltonii</i>	twigs	2.5	28.84 \pm 7.27	7.02 \pm 0.77
			5	41.60 \pm 5.98	
			10	63.05 \pm 3.97	
Dipterocarpaceae (이엽시과)	<i>Dipterocarpus obtusifolius</i>	twigs	1	60.22 \pm 1.04	4.11 \pm 0.14
			2.5		
			5		
Ebenaceae (감나무과)	<i>Diospyros lancaefolia</i>	twigs	10	28.34 \pm 0.36	48.17 \pm 3.3
			25	35.51 \pm 1.75	
			50	51.55 \pm 1.72	
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Croton tiglium</i>	leaves and twigs	75	22.08 \pm 1.44	>75
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Glochidion rubrum</i>	twigs	1	30.58 \pm 1.13	2.38 \pm 0.03
			2.5	57.74 \pm 1.05	
			5	76.86 \pm 0.91	
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Hevea brasiliensis</i>	twigs	5	19.50 \pm 0.61	18.76 \pm 0.64
			10	38.69 \pm 1.14	
			25	60.64 \pm 1.69	
Fabaceae (콩과)	<i>Acacia dongnaiensis</i>	twigs	75	49.74 \pm 0.84	>75
			25	15.45 \pm 1.89	
			50	30.22 \pm 1.44	
Fabaceae (콩과)	<i>Campylotropis splendens</i>	twigs	75	56.51 \pm 1.48	69.46 \pm 1.15
			10	24.86 \pm 2.29	
			25	46.72 \pm 3.13	
Fabaceae (콩과)	<i>Ormosia henryi</i>	twigs	50	72.59 \pm 1.77	29.97 \pm 1.99
			25	31.41 \pm 0.93	
			75	56.01 \pm 1.90	
Fabaceae (콩과)	<i>Crotalaria bracteata</i>	twigs	50	40.00 \pm 0.53	65.40 \pm 0.78
			75	56.01 \pm 1.90	
			2.5	30.63 \pm 2.74	
Fabaceae (콩과)	<i>Cassia javanica</i>	twigs	5	33.24 \pm 2.29	6.89 \pm 0.35
			10	68.96 \pm 1.32	
			5	24.36 \pm 0.69	
Fabaceae (콩과)	<i>Caesalpinia decapetala</i>	twigs	10	45.37 \pm 2.64	19.41 \pm 1.17
			25	55.55 \pm 1.40	
			75	31.33 \pm 3.28	
Fagaceae (참나무과)	<i>Lithocarpus tubulosus</i>	twigs	75	31.33 \pm 3.28	>75
Fagaceae (참나무과)	<i>Lithocarpus laouanensis</i>	twigs	1	31.72 \pm 1.66	4.61 \pm 0.22
			2.5	40.17 \pm 1.03	
			5	51.75 \pm 1.42	
Fagaceae (참나무과)	<i>Lithocarpus corneus</i>	twigs	75	43.76 \pm 1.04	>75
Fagaceae (참나무과)	<i>Castanopsis echinophora</i>	twigs	75	40.49 \pm 1.12	>75
Fagaceae (참나무과)	<i>Castanopsis pseudoserrata</i>	twigs	75	21.96 \pm 1.14	>75
Fagaceae (참나무과)	<i>Lithocarpus thomsonii</i>	twigs	75	47.80 \pm 0.82	>75
Flacourtiaceae (이나무과)	<i>Scolopia nana</i>	twigs	2.5	60.14 \pm 2.38	9.39 \pm 0.16
			5		
			10		

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. (µg/ml)	Inhibition (%)	IC ₅₀ (µg/ml)
Flacourtiaceae (이나무과)	<i>Osmelia philippinensis</i>	twigs	5	33.76±3.96	19.01±1.66
			10	46.71±0.40	
			25	54.15±1.36	
Lauraceae (녹나무)	<i>Cinnamomum inconspicuum</i>	twigs	1	22.45±1.08	5.02±0.15
			2.5	25.86±3.55	
			5	51.68±0.85	
Lauraceae (녹나무)	<i>Cinnamomum soncaurium</i>	twigs	5	22.15±0.54	18.86±0.53
			10	46.01±0.89	
			25	56.94±1.11	
Lauraceae (녹나무)	<i>Phoebe macrophylla</i>	twigs	2.5	18.92±0.71	8.54±0.49
			5	39.59±0.85	
			10	54.90±3.01	
Magnoliaceae (목련과)	<i>Manglietia blaoensis</i>	twigs	5	14.48±1.58	19.27±0.48
			10	39.40±0.37	
			25	59.63±1.46	
Malvaceae (아욱과)	<i>Byttneria aspera</i>	twigs	75	46.78±0.84	>75
Melastomataceae (산석류과)	<i>Memecylon lilacinum</i>	twigs	75	39.04±1.63	>75
Melastomataceae (산석류과)	<i>Melastoma eberhardtii</i>	twigs	75	31.70±0.92	>75
Melastomataceae (산석류과)	<i>Memecylon angustifolium</i>	twigs	75	47.69±1.38	>75
Menispermaceae (새모래덩굴과)	<i>Tinomiscium petiolare</i>	fruits	75	43.35±2.72	>75
Moraceae (뽕나무과)	<i>Ficus callophylla</i>	twigs	1	11.81±2.32	8.58±0.37
			2.5	36.04±2.44	
			5	55.97±2.22	
Myrtaceae (도금양과)	<i>Rhodamnia dumetorum</i>	twigs	1	32.46±0.77	3.88±0.13
			2.5	39.02±2.63	
			5	58.05±0.90	
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Linociera ramiflora</i>	twigs	75	25.78±3.21	>75
			25	33.62±0.00	
Opiliaceae (오필리아과)	<i>Opilia amentacea</i>	twigs	50	47.02±1.03	52.09±0.76
			75	65.40±0.90	
			75	65.40±0.90	
Opiliaceae (오필리아과) (오필리아과)	<i>Cansjera rheedii</i>	twigs	75	41.09±0.17	>75
Pentaphylacaceae (펜타필락스과)	<i>Eurya ciliata</i>	twigs	75	43.34±3.03	>75
Polygalaceae (원지과)	<i>Xanthophyllum urophyllum</i>	twigs	75	40.15±3.70	>75
Rosaceae (장미과)	<i>Pyrus calleryana</i>	twigs	75	45.11±3.14	>75
Rosaceae (장미과)	<i>Pyrus calleryana</i>	leaves	75	27.59±0.70	>75
Rosaceae (장미과)	<i>Pyrus calleryana</i>	stems	75	32.47±1.28	>75
			2.5	17.31±1.90	8.87±0.32
			5	34.32±0.83	
10	54.47±1.80				
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Ixora varians</i>	twigs	2.5	16.98±0.51	8.49±0.35
			5	30.74±1.47	
			10	58.40±2.18	
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Mussaenda dehiscentis</i>	twigs	75	13.55±2.98	>75
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Mussaenda dehiscentis</i>	leaves	75	34.68±1.52	>75
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Mussaenda dehiscentis</i>	stems	75	26.15±0.49	>75
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Cephalanthus angustifolius</i>	aerial parts	75	31.91±2.38	>75

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. (µg/ml)	Inhibition (%)	IC ₅₀ (µg/ml)
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Lasianthus langkokensis</i>	twigs	75	44.53±1.73	>75
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Guettarda speciosa</i>	twigs	5	27.68±0.40	15.93±0.21
			10	40.77±0.34	
			25	66.77±1.29	
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Chassalia curviflora</i>	twigs	75	23.49±3.00	>75
Sapindaceae (무환자나무과)	<i>Amesiodendron chinense</i>	twigs	1	16.99±2.96	4.68±0.08
			2.5	24.81±1.39	
			5	54.55±0.96	
Sapotaceae (산람과)	<i>Planchonella clemensii</i>	twigs	5	37.58±0.93	15.50±0.97
			10	49.25±0.97	
			25	57.40±1.18	
Symplocaceae (노린재나무과)	<i>Symplocos adenophylla</i>	twigs	2.5	21.22±0.31	8.19±0.13
			5	35.67±1.10	
			10	58.45±0.54	
Theaceae (차나무과)	<i>Eurya cerasifolia</i>	twigs	2.5	28.84±3.91	6.69±0.39
			5	44.99±1.49	
			10	64.14±1.17	
Thymeleaceae (서향나무과)	<i>Linostoma decandrum</i>	leaves and twigs	75	44.46±2.98	>75
Verbenaceae (마편초과)	<i>Vitex ajugaeflora</i>	twigs	5	20.59±3.09	18.75±1.29
			10	46.35±2.37	
			25	57.33±2.4	
Violaceae (제비꽃과)	<i>Rinorea anguifera</i>	twigs	10	62.49±2.52	30.73±0.43
			25		
			50		
<i>Aminoguanidine</i>					76.47

IC₅₀ values were calculated from the dose inhibition curve.

Table II. Extracts numbers and collect localities of the herbal medicines from Vietnam

ID	Family name	Scientific name	Part used	Collect Locality
DiAB2012-147	Acanthaceae (쥐꼬리망초과)	<i>Strobilanthes pateriformis</i>	aerial parts	Lang Son, Huu Lien Reserve
DiAB2013-029	Actinidiaceae (다래나무과)	<i>Saurauia roxburghii</i>	twigs	Hoa Binh, Mai Chau, Pa Co
DiAB2013-015	Anacardiaceae (웃나무과)	<i>Buchanania reticulata</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-005	Ancistrocladaceae (안키스트로클라투스과)	<i>Ancistrocladus cochinchinensis</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2012-146	Annonaceae (포도나무과)	<i>Fissistigma chloroneurum</i>	leaves and twigs	Lang Son, Huu Lien Reserve
DiAB2013-009	Annonaceae (포도나무과)	<i>Rauwenhoffia siamensis</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-046	Annonaceae (포도나무과)	<i>Mitrephora maingayi</i>	twigs	Ha Tinh prov., Vu Quang distr., Vu Quang National Park
DiAB2014-079	Annonaceae (포도나무과)	<i>Polyalthia hancei</i>	twigs	Quang Nam prov., Nam Giang distr., Ta Poo comm.
DiAB2013-030	Apiaceae (미나리과)	<i>Hydrocotyle chinensis</i>	whole plants	Hoa Binh, Mai Chau, Pa Co

Table II. Continued

ID	Family name	Scientific name	Part used	Collect Locality
DiAB2013-004	Apocynaceae (협죽도과)	<i>Willughbeia cochinchinensis</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-045	Apocynaceae (협죽도과)	<i>Alyxia annamensis</i>	twigs	Kon Tum prov., Sa Thay distr., Sa Son comm.
DiAB2014-077	Apocynaceae (협죽도과)	<i>Microchites polyanthus</i>	twigs	Gia Lai prov., K Bang distr., So Pai comm.
DiAB2014-083	Apocynaceae (협죽도과)	<i>Strophanthus perakensis</i>	twigs	Quang Tri prov., Huong Hoa distr., Huong Viet comm.
DiAB2012-149	Asclepiadaceae (박주가리과)	<i>Hoya villosa</i>	aerial parts	Lang Son, Huu Lien Reserve
DiAB2013-043	Asclepiadaceae (박주가리과)	<i>Telectadium dongnaiense</i>	aerial parts	Quang Nam prov., Nam Giang distr., Ca Dy comm.
DiAB2013-038	Asteraceae (국화과)	<i>Centratherum intermedium</i>	whole plants	Thua Thien-Hue prov., Phong Dien distr., Phong Dien
DiAB2012-144	Bignoniaceae (능소화과)	<i>Fernandoa brilletii</i>	leaves and twigs	Quang Tri, Huong Hoa
DiAB2013-023	Bombacaceae (판야과)	<i>Bombax ceiba</i>	twigs	Thai Nguyen, Phu Luong, Yen Ninh
DiAB2012-148	Boraginaceae (지치과)	<i>Cordia dichotoma</i>	leaves and twigs	Lang Son, Huu Lien Reserve
DiAB2014-090	Burseraceae (감람과)	<i>Canarium parvum</i>	twigs	Lao Cai prov., Van Ban distr., Liem Phu comm.
DiAB2013-036	Caesalpiniaceae (실거리나무과)	<i>Bauhinia coccinea</i>	twigs	Da Nang prov., Hoa Vang distr., Hoa Ninh comm.
DiAB2013-048	Caesalpiniaceae (실거리나무과)	<i>Bauhinia bracteata</i>	twigs	Ha Tinh prov., Vu Quang distr., Vu Quang National Park
DiAB2013-024	Clusiaceae (클루시아과)	<i>Garcinia cowa</i>	twigs	Bac Kan, Cho Don, Bang Lung
DiAB2014-085	Connaraceae (콩나루스과)	<i>Connarus paniculatus</i>	twigs	Quang Tri prov., Huong Hoa distr., Huong Son comm.
DiAB2013-022	Cyperaceae (사초과)	<i>Scirpus grossus</i>	whole plants	Ha Tay, Quoc Oai
DiAB2014-087	Dioscoreaceae (마과)	<i>Dioscorea hamiltonii</i>	twigs	Lao Cai prov., Van Ban distr., Liem Phu comm.
DiAB2013-020	Dipterocarpaceae (이엽시과)	<i>Dipterocarpus obtusifolius</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-012	Ebenaceae (감나무과)	<i>Diospyros lancaefolia</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2012-150	Euphorbiaceae (대극과)	<i>Croton tigilium</i>	leaves and twigs	Bac Can, Na Ri
DiAB2013-017	Euphorbiaceae (대극과)	<i>Glochidion rubrum</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-031	Euphorbiaceae (대극과)	<i>Hevea brasiliensis</i>	twigs	Quang Binh, Quang Trach, Viet Trung town
DiAB2013-011	Fabaceae (콩과)	<i>Acacia dongnaiensis</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve

Table II. Continued

ID	Family name	Scientific name	Part used	Collect Locality
DiAB2013-014	Fabaceae (콩과)	<i>Campylotropis splendens</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-028	Fabaceae (콩과)	<i>Ormosia henryi</i>	twigs	Bac Kan, Cho Don, Binh Trung
DiAB2013-044	Fabaceae (콩과)	<i>Crotalaria bracteata</i>	twigs	Lao Cai prov., Van Ban distr., Liem Phu comm.
DiAB2014-007	Fabaceae (콩과)	<i>Cassia javanica</i>	twigs	Binh Thuan prov., Bac Binh distr., Phan Son comm.
DiAB2014-084	Fabaceae (콩과)	<i>Caesalpinia decapetala</i>	twigs	Quang Tri prov., Huong Hoa distr., Huong Viet comm.
DiAB2013-027	Fagaceae (참나무과)	<i>Lithocarpus tubulosus</i>	twigs	Bac Kan, Cho Don, Binh Trung
DiAB2013-042	Fagaceae (참나무과)	<i>Lithocarpus laouanensis</i>	twigs	Quang Nam prov., Nam Giang distr., Ca Dy comm.
DiAB2013-047	Fagaceae (참나무과)	<i>Lithocarpus corneus</i>	twigs	Ha Tinh prov., Vu Quang distr., Vu Quang National Park
DiAB2014-072	Fagaceae (참나무과)	<i>Castanopsis echinophora</i>	twigs	Lam Dong prov., Dam Rong distr., Da Knang comm.
DiAB2014-073	Fagaceae (참나무과)	<i>Castanopsis pseudoserrata</i>	twigs	Gia Lai prov., K Bang distr., Son Lang comm.
DiAB2014-075	Fagaceae (참나무과)	<i>Lithocarpus thomsonii</i>	twigs	Lam Dong prov., Da Hoai distr., Da P'loa comm.
DiAB2013-019	Flacourtiaceae (이나무과)	<i>Scolopia nana</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-041	Flacourtiaceae (이나무과)	<i>Osmelia philippinensis</i>	twigs	Da Nang prov., Hoa Vang distr., Hoa Ninh comm.
DiAB2014-078	Lauraceae (녹나무)	<i>Cinnamomum inconspicuum</i>	twigs	Quang Nam prov., Nam Giang distr., Ta Bhing comm.
DiAB2014-080	Lauraceae (녹나무)	<i>Cinnamomum soncaurium</i>	twigs	Quang Tri prov., Huong Hoa distr., Huong Phung comm.
DiAB2014-082	Lauraceae (녹나무)	<i>Phoebe macrophylla</i>	twigs	Quang Tri prov., Huong Hoa distr., Huong Viet comm.
DiAB2013-039	Magnoliaceae (목련과)	<i>Manglietia blaoensis</i>	twigs	Da Nang prov., Hoa Vang distr., Hoa Ninh comm.
DiAB2014-081	Malvaceae (아욱과)	<i>Byttneria aspera</i>	twigs	Quang Tri prov., Huong Hoa distr., Huong Phung comm.
DiAB2013-006	Melastomataceae (산석류과)	<i>Memecylon lilacinum</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2014-074	Melastomataceae (산석류과)	<i>Melastoma eberhardtii</i>	twigs	Binh Thuan prov., Duc Linh distr., Me Pu comm.
DiAB2014-076	Melastomataceae (산석류과)	<i>Memecylon angustifolium</i>	twigs	Lam Dong prov., Da Hoai distr., Ha Lam comm.
DiAB2012-136	Menispermaceae (새모래덩굴과)	<i>Tinomiscium petiolare</i>	fruits	Bac Can, Na Ri
DiAB2013-018	Moraceae (뽕나무과)	<i>Ficus callophylla</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-016	Myrtaceae (도금양과)	<i>Rhodamnia dumetorum</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-008	Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Linociera ramiflora</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve

Table II. Continued

ID	Family name	Scientific name	Part used	Collect Locality
DiAB2013-010	Opiliaceae (오피리아과)	<i>Opilia amentacea</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-050	Opiliaceae (오피리아과)	<i>Cansjera rheedii</i>	twigs	Thanh Hoa prov., Nhu Thanh distr., Hai Van comm.
DiAB2014-086	Pentaphylacaceae (펜타필락스과)	<i>Eurya ciliata</i>	twigs	Lao Cai prov., Van Ban distr., Liem Phu comm.
DiAB2014-089	Polygalaceae (원지과)	<i>Xanthophyllum urophyllum</i>	twigs	Lao Cai prov., Van Ban distr., Liem Phu comm.
DiAB2013-025	Rosaceae (장미과)	<i>Pyrus calleryana</i>	twigs	Bac Kan, Cho Don, Bang Lung
DiAB2013-025-1	Rosaceae (장미과)	<i>Pyrus calleryana</i>	leaves	Bac Kan, Cho Don, Bang Lung
DiAB2013-025-2	Rosaceae (장미과)	<i>Pyrus calleryana</i>	stems	Bac Kan, Cho Don, Bang Lung
DiAB2013-040	Rosaceae (장미과)	<i>Eriobotrya cavaleriei</i>	twigs	Da Nang prov., Hoa Vang distr., Hoa Ninh comm.
DiAB2013-007	Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Ixora varians</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-026	Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Mussaenda dehiscens</i>	twigs	Bac Kan, Cho Don, Quang Bach
DiAB2013-026-1	Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Mussaenda dehiscens</i>	leaves	Bac Kan, Cho Don, Quang Bach
DiAB2013-026-2	Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Mussaenda dehiscens</i>	stems	Bac Kan, Cho Don, Quang Bach
DiAB2013-033	Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Cephalanthus angustifolius</i>	aerial parts	Quang Binh, Quang Ninh, Truong Son
DiAB2013-034	Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Lasianthus langkokensis</i>	twigs	Lao Cai prov., Van Ban distr., Liem Phu comm.
DiAB2013-037	Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Guettarda speciosa</i>	twigs	Da Nang prov., Hoa Vang distr., Hoa Ninh comm.
DiAB2014-088	Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Chassalia curviflora</i>	twigs	Lao Cai prov., Van Ban distr., Liem Phu comm.
DiAB2013-032	Sapindaceae (무환자나무과)	<i>Amesiodendron chinense</i>	twigs	Quang Binh, Quang Trach, Viet Trung town
DiAB2013-049	Sapotaceae (산람과)	<i>Planchonella clemensii</i>	twigs	Ha Tinh prov., Ky Anh distr., Ky Son comm.
DiAB2013-035	Symplocaceae (노린재나무과)	<i>Symplocos adenophylla</i>	twigs	Lao Cai prov., Van Ban distr., Liem Phu comm.
DiAB2013-003	Theaceae (차나무과)	<i>Eurya cerasifolia</i>	twigs	Bac Can, Na Ri
DiAB2012-145	Thymeleaceae (서향나무과)	<i>Linostoma decandrum</i>	leaves and twigs	Quang Tri, Huong Hoa
DiAB2013-013	Verbenaceae (마편초과)	<i>Vitex ajugaeflora</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve
DiAB2013-021	Violaceae (제비꽃과)	<i>Rinorea anguifera</i>	twigs	Ba Ria-Vung Tau, Binh Chau-Phuoc Buu Reserve

였다. 추출에 이용한 에탄올 및 그 외 시약은 1급 및 특급 시약을 사용하였다.

*In vitro*에서 최종당화산물 생성저해 실험 - Vinson과 Howard²¹⁾의 방법을 변형하여 실험을 실시하였다. 본 실험

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 동

안 박테리아의 생성을 방지하였다. 이 반응액에 추출물 또는 최종당화산물 생성저해제인 aminoguanidine을 넣은 후 37°C에서 7일 동안 반응시켰다. 이때 시료의 IC₅₀값을 구하기 위해 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 75 µg/ml의 7개 농도에서 실험 하였다. 배양 후에는 spectrofluorometric detector(Bio-TEK, Synergy HT, USA)를 이용하여 형광도를 측정하였다(Ex.: 350, Em.: 450 nm). 추출물의 최종당화산물 생성 저해 활성 효과는 『최종당화산물 생성 저해 활성(%) = 100 - {(배양한 시료 형광도 - 배양하지 않은 시료 형광도) × 100 / (배양한 시료 형광도 - 배양하지 않은 시료 형광도)의 평균(n=3)}』의 수식에 따라 산출하였다. 최종당화산물 생성 저해 활성 분석은 3반복을 1회로 하여 3회 이상 반복 하였으며, 통계처리는 평균±표준오차(mean±SE)로 표기하였다.

결과 및 고찰

최근 당뇨병성 만성 합병증의 발생이 증가함에 따라 당뇨병 합병증의 원인 중 하나인 최종당화산물의 생성 억제제가 당뇨병 합병증의 예방 및 치료제로 제시되었다.^{22,23)} 대표적인 최종당화산물 억제제인 aminoguanidine은 독성 문제가 제기 되어 독성이 없는 안전한 천연물의 검색을 위해 많은 연구들이 진행되고 있다.^{24,25)} 본 연구팀은 최종당화산물 생성을 강력하게 억제하는 천연물 소재를 발굴하기 위하여 많은 천연소재들의 효능을 검색 발표하였다.¹¹⁻²⁰⁾

본 연구에서도 베트남에서 자생하는 약용식물 80종의 에탄올 추출물을 이용하여 최종당화산물 생성 저해 효능을 측정하였다. 양성 대조 약물인 aminoguanidine의 IC₅₀값(76.47±4.8 µg/ml)을 근거로 하여, 추출물이 IC₅₀: <50 µg/ml 이면 효능이 있다고 판단하였다. 24종의 식물 추출물이 IC₅₀: <10 µg/ml로 최종당화산물 생성 저해 효능을 보였고, 그 중에서 10종의 추출물 *Strobilanthes pateriformis*의 지상부(3.85±0.1 µg/ml), *Rhodamnia dumetorum*의 소지(3.88±0.1 µg/ml), *Glochidion rubrum*의 소지(2.38±0.0 µg/ml), *Dipterocarpus obtusifolius*의 소지(4.11±0.1 µg/ml), *Bombax ceiba*의 소지(4.11±0.0 µg/ml), *Amesiodendron chinense*의 소지(4.68±0.1 µg/ml), *Bauhinia coccinea*의 소지(3.93±0.0 µg/ml), *Lithocarpus laouanensis*의 소지(4.61±0.2 µg/ml), *Bauhinia bracteata*의 소지(4.56±0.2 µg/ml), *Connarus paniculatus*의 소지(2.75±0.3 µg/ml)는 IC₅₀가 5 µg/ml 이하로 aminoguanidine보다 약 16-31배 이상의 우수한 효능을 보였다.

도금양과의 *R. dumetorum*의 소지와 뿌리는 HepG2 cell 과 Vero cell에 대해 세포 독성이 있다고 보고되었다.²⁶⁾ 대극과의 *G. rubrum*는 복통 및 다양한 질병에 사용되었다고 기록되어 있으며,²⁷⁾ 가수분해성 타닌인 glochiin M₁, glochiin

M₂, glochiin C₁과 lignan, neolignan glucoside, tachioside 2'-O-4"-methylgallate가 함유되어 있다고 보고되었다.^{28,29)} 이 엽시과의 *D. sifolius*의 줄기에서 발견된 새로운 terpene은 암세포에 증식 억제 효과가 있다고 보고되었다.³⁰⁾ 판야과의 *B. ceiba*의 잎에서 새롭게 발견된 C-glycoside이 동물모델에서 혈압강화와 저혈당 활성이 있다고 보고되어 최종당화산물 생성 억제제로써 개발 가치가 매우 높다고 사료된다.^{31,32)} 줄기에서 분리한 shamimicin 또한 동물모델에서 혈압을 강하시킨다고 보고되었다.³³⁾ 또한 당뇨모델 쥐에서 혈당을 강하시키고, 혈중지질을 감소시켜 항당뇨활성을 나타낸다고 보고되었다.³⁴⁾ 꽃의 추출물은 isoniazid와 rifampicin로 유도된 간독성에 대해 간보호 효과가 있으며,³⁵⁾ 다양한 phenolic 성분들이 함유되어 있어 phytochemical로서 항산화효과가 있다고 보고되었다.³⁶⁻³⁸⁾ 또한 옥살산칼슘 요로결석증에 대한 위험을 감소시킨다고 보고되었다.³⁹⁾ 쥐꼬리망초과의 *S. pateriformis*, 무환자나무과의 *A. chinense*, 실거리나무과의 *B. coccinea*, 참나무과의 *L. laouanensis*, 실거리나무과의 *B. bracteata*, 큰나루스과의 *C. paniculatus*는 효능 및 성분에 관한 연구가 진행된 바 없으며, 위 언급된 10종의 약용 식물은 최종당화산물 생성 억제 효능이 보고된 바 없으며, 양성 대조 약물 보다 16-31배 이상 최종당화산물 생성 억제 효능이 우수한 것으로 확인되었으므로, 전임상 실험을 통해 *in vivo*효능 확인이 필요하다고 생각된다. 본 연구 결과는 베트남 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.

결론

기원이 확인된 베트남 약용식물 80종의 에탄올 추출물을 대상으로 *in vitro*에서 최종당화산물 생성저해 효능을 검색 하였다. 그 결과 24종이 양성대조군인 aminoguanidine 보다 우수한 효능이 있음을 확인하였고, 특히 *S. pateriformis*의 지상부, *R. dumetorum*의 소지, *G. rubrum*의 소지, *D. obtusifolius*의 소지, *B. ceiba*의 소지, *A. chinense*의 소지, *B. coccinea*의 소지, *L. laouanensis*의 소지, *B. bracteata*의 소지, *C. paniculatus*의 소지의 10종의 추출물은 양성대조군(aminoguanidine: IC₅₀: 76.47±4.81 µg/ml) 보다 16-31배 억제 효능이 우수하므로 당뇨병 예방 및 치료제로 가능성이 있다고 판단하였다.

사사

본 연구는 한국한의학연구원 기관고유사업(K14040, K15270)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

인용문헌

1. Sakurai, T. and Tsuchiya, S. (1988) Superoxide production from nonenzymatically glycosylated protein. *FEBS Lett.* **236**: 406-410.
2. 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.
3. Bucala, R., Cerami, A. and Vlassara, H. (1995) Advanced glycosylation end products in diabetic complications. *Diabetes Rev.* **3**: 258-268.
4. Huebschmann, A. G., Vlassara, H., Regensteiner, J. G. and Reusch, J. (2006) Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* **29**: 1420-1432.
5. 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.
6. 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.
7. Larkins, R. G. and Dunlop, M. E. (1992) The link between hyperglycaemia and diabetic nephropathy. *Diabetologia* **35**: 499-504.
8. Ahmed, N. (2005) Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **67**: 3-21.
9. 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.
10. Rahbar, S. and Figarola, J. L. (2003) Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.* **419**: 63-79.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Lee, Y. M., Kim, Y. S., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2013) Screening of Korean herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products formation (IX). *Kor. J. Pharmacogn.* **44**: 298-304.
20. Choi, S. J., Song, Y. J., Kim, Y. S., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2013) Screening of Korean herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products formation (XI). *Kor. J. Pharmacogn.* **44**: 372-378.
21. Vinson, J. A., and Howard, 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.
22. Strowig, S. and Raskin, P. (1992) Glycemic control and diabetic complications. *Diabetes Care* **15**: 1126-1140.
23. Yki-Jarvinen, H. (1990) Acute and chronic effects of hyperglycemia on glucose metabolism. *Diabetologia* **33**: 579-585.
24. Edelstein, D. and Brownlee, M. (1992) Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine. *Diabetes* **41**: 26-29.
25. 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.
26. Prayong, P., Barusrux, S. and Weerapreeyakul, N. (2008) Cytotoxic activity screening of some indigenous Thai plants. *Pitoterapia* **79**: 598-601.
27. Siri, V. R. and Frank, J. (1982) New plant sources for drugs and foods from the New York Botanical Garden Herbarium, p.159, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, London.
28. Chen, L. G., Yang, L. L., Yen, K. Y., Hatano, T., Yoshida, T. and Okuda, T. (1995) Tannins of euphorbiaceous plants.

- XIII.¹⁾ New hydrolysable tannins having phloroglucinol residue from *Glochidion rubrum* Blume. *Chem. Pharm. Bull.* **43**: 2088-2090.
29. Cai, W. H., Matsunami, K., Otsuka, H., Shinzato, T. and Takeda, Y. (2009) Lignan and neolignan glucoside, and tachi-oxide 2-O-4-methylgallate from the leaves of *Glochidion rubrum*. *J. Nat. Med.* **63**: 408-414.
30. Khiev, P., Kwon, O. K., Song, H. H., Oh, S. R., Ahn, K. S., Lee, H. K. and Chin, Y. W. (2012) Cytotoxic terpanes from the stems of *Dipterocarpus obtusifolius* collected in Cambodia. *Chem. Pharm. Bull.* **60**: 955-961.
31. Faizi, S. and Ali, M. (1999) Shamimin: a new flavonol C-glycoside from leaves of *Bombax ceiba*. *Planta Med.* **65**: 383-385.
32. Saleem, R., Ahmed, M., Hussain, S. A., Qazi, A. M., Ali, M.H., Faizi, S. and Akhtar, S. and Hussain, S. N. (1999) Hypotensive, hypoglycaemic and toxicological studies in the flavonol C-glycoside shamimin from *Bombax ceiba*. *Planta Med.* **65**: 331-334.
33. Saleem, R., Ahmad, S. I., Ahmed, M., Faizi, Z., Rehman, S. Z., Ali, M. and Faizi, Z. (2003) Hypotensive activity and toxicology of constituents from *Bombax ceiba*. *Biol. Pharm. Bull.* **26**: 41-46.
34. Bhavsar, C. and Talele, G. S. (2013) Potential anti-diabetic activity of *Bombax ceiba*. *Bangladesh J. Pharmacol.* **8**: 102-106.
35. Ravi, V., Patel, S. S., Verma, N. K., Datta, D. and Saleem, T. M. (2010) Hepatoprotective activity of *Bombax ceiba* Linn against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats. *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod.* **3**: 19-26.
36. Said, A., Aboutabl, E. A., Nofal, S. M., Tokuda, H. and Raslan, M. (2011) Phytoconstituents and bioactivity evaluation of *Bombax ceiba* L. flowers. *J. Trad. Med.* **28**: 55-62.
37. Chakraborty, D. D., Ravi, V. and Chakraborty, P. (2010) Phytochemical evaluation and TLC protocol of various extracts of *Bombax ceiba* Linn. *IJPSR.* **1**: 66-73.
38. Vieira, T. O., Said, A., Aboutabl, E., Azzam, M. and Pasa, T. B. C. (2009) Antioxidant activity of methanolic extract of *Bombax ceiba*. *Redox Rep.* **14**: 41-46.
39. Gadge, N. B. and Jalapure, S. S. (2012) Curative treatment with *Bombax ceiba* fruit reduces risk of calcium oxalate urolithiasis in rats. *Biol. Pharm.* **3**: 310-317.

(2015. 8. 3 접수; 2015. 8. 31 심사; 2015. 9. 17 게재확정)