



흑삼의 프로사포게닌 추출물이 Streptozotocin으로 유도된 당뇨 쥐에 대한 항당뇨 효과 및 신장보호 효과

공 룡*¹ · 손미례**¹ · 서윤수* · 강옥화* · 주 전* · 김도연** · 최성훈* · 권동렬*[†]

*원광대학교 약학대학 한약학과 한약연구소, **금산국제인삼약초연구소

The Anti-Diabetic Effects and Nephroprotective Effect of Black Ginseng Prosapogenin Extract in Streptozotocin-Induced Mice

Ryong Kong*¹, Mi Yae Shon**¹, Yun Soo Seo*, Ok Hwa Kang*,
Tian Zhou*, Do Yeon Kim**, Sung Hoon Choi* and Dong Yeul Kwon*[†]

*Department of Oriental Pharmacy, College of Pharmacy and Wonkwang Oriental Medicines Research Institute,
Wonkwang University, Iksan 54538, Korea.

**International Ginseng and Herb Research Institute, Geumsan 32723, Korea.

ABSTRACT

Background: This study examined the hypoglycemic and kidney protective effect of black ginseng in streptozotocin-induced diabetic mice.

Methods and Results: Diabetes was induced by treating mice with streptozotocin (STZ) for four weeks. *In vivo* studies were performed in order to investigate the hypoglycemic effect of the black ginseng prosapogenin (GBG05-FF) extract. The body weight and blood glucose level were measured. Moreover, after the mice were sacrificed, the kidneys were isolated and histological changes were observed with hematoxylin and eosin staining. Blood urea nitrogen and creatinine levels were also measured. The results showed that administration of black ginseng increased body weight. Compared to blood glucose levels in STZ mice, blood glucose levels were reduced by 48% in STZ mice supplemented with 300 mg/kg of black ginseng, and by 69% in STZ mice supplemented with 900 mg/kg. Furthermore, histopathological examination of STZ mouse kidneys revealed, changes in the kidneys, epithelial cell damages, inflammatory cell infiltration and glomerulus hypertrophy. However, a significant reduction of glomerular water droplets (indicative of glomerulus hypertrophy) was observed in the kidneys of STZ mice supplemented with black ginseng extract.

Conclusions: These results suggest that black prosapogenin (GBG05-FF) ginseng extract has a significant hypoglycemic effect and can be used as an anti-diabetic substance and renal protective agents as part of dietary supplements or novel drugs.

Key Words: Black Ginseng, Diabetes, Hypoglycemic Action, Kidney Protection

서 언

당뇨는 한방에서 소갈(消渴)이라 하며, 병의 진행 정도에 따라 상초(上焦) 즉 폐(肺)와 연관된 상소(上消)는 구갈희음(口渴喜飲), 위(胃)와 연관된 중소(中消)는 다식이기(多食易肌)의 증상이 나타나고, 신(腎)과 연관된 하소(下消)는

소변빈이양다(小便頻而量多)의 증상을 나타낸다 (Gong *et al.*, 2007; Song *et al.*, 2012; Oh *et al.*, 2013).

현대의학에서 당뇨는 인슐린의 부족이나 세포내 인슐린 저항성으로 인해 고혈당 및 이에 수반되는 대사 장애를 일으키는 대사성 질환으로 분류된다. 최근 식생활의 변화 및 노령화로 인해 당뇨를 비롯한 대사성 질환은 점차 증가하는 추

¹R Kong and MY Shon contributed equally to this paper.

[†]Corresponding author: (Phone) +82-63-850-6802 (E-mail) sssimi@wku.ac.kr

Received 2015 December 2 / 1st Revised 2016 January 4 / 2nd Revised 2016 February 1 / 3rd Revised 2016 February 12 / Accepted 2016 February 13

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

세이다. 당뇨는 원인에 따라 인슐린 의존성으로 췌장의 랑게르한스섬의 베타세포 (beta cell)의 분비장애로 인슐린 결핍으로 인해 체내 당대사가 제대로 이루어지지 못해 발생하는 제 1형 당뇨와 체내 말초조직의 인슐린 저항성에 의하여 인슐린의 당대사작용 효율이 줄어드는 인슐린 비의존성인 제 2형 당뇨로 분류된다. 특히, 당뇨로 인한 신장 질환은 체내 고혈당 상태가 지속되면서 발생하는 것으로 사구체 미세혈관 손상 및 사구체와 세뇨관의 비대, 당단백질의 분포이상으로 인한 투과성 증대 등이 나타나게 된다. 이로 인해 단백질이 증가하고 사구체 여과율 (Glomerular Filtration Rate, GFR)이 감소되며, 이는 체내 삼투압 불균형을 초래하며 치사율과 관계가 깊은 심혈관계 조직 및 장기에도 손상을 주게 된다 (Tuomilehto *et al.*, 1998; Wolf and Ziyadeh, 1999; Forbes and Cooper, 2013; Vlassara and Uribarri, 2014). 또한 당뇨에 의한 신장 세포의 손상은 초기 염증반응을 매개하는 IL-1, IL-6, IL-8, TNF, NF- κ B 등의 사이토카인 (cytokines)과 케모카인 (chemokines)의 복합적인 작용에 의하여 신장염을 유발하게 된다 (Asgari *et al.*, 2013; Triantafilou *et al.*, 2013). 최근에는 신장질환을 포함한 당뇨로 인한 합병증을 예방하기 위한 선도 물질의 발굴을 천연물 및 천연물 유래 화합물에서 찾는 연구가 활발히 이루어지고 있다 (Renno *et al.*, 2008; Grover *et al.*, 2001; Al-Malki and El Rabey, 2015).

인삼 (*Panax ginseng* C. A. Meyer)은 대표적인 면역계에 작용하는 약물로 한방에서 보기약 (補氣藥)에 속하며, 신선한 인삼은 수삼이라고 하고, 외피를 껍어 양건하거나 홍건한 것은 백삼, 증제한 후 건조한 것을 홍삼이라고 하며 그밖에 태극삼, 흑삼 등이 있다. 인삼의 대표적인 효능은 대보원기 (大輔元氣), 보비익기 (補裨益氣), 생진지갈 (生進止渴), 영신익지 (寧神益智)로 다양한 생리활성 물질이 함유되어 있다 (The Textbook Compilation Committee of Pharmacology of Herb, 2006). 특히 주요 약효성분인 ginsenosides는 지금까지 홍삼에서 32종 백삼에서 24종이 밝혀지면서 그 수치와 가공법을 달리해 일반적인 ginsenosides를 특정 기능을 갖는 ginsenosides로 전환하려는 시도가 계속되고 있다. 더욱이 한방에서는 당뇨 치료에 인삼이 이용되어 왔으며, 실제로 많은 연구에서 인삼의 항당뇨 효과가 밝혀졌다. 특히, 홍삼의 제조 공정은 인삼을 다섯 번 이상의 증숙과 건조과정으로 구성되며 열, 숙성, 분해 과정을 통하여 인체에 유용한 생리활성 성분이 다량으로 생성될 것으로 예측되는 가공 기술이다. 이러한 가공인삼은 수치법을 달리함으로써 주요 약효 성분인 ginsenosides의 종류와 함량이 달라져 일반적인 인삼보다 효과가 좋다고 알려져 있으며, 찌는 과정에서 ginsenosides, saponin, phenolics, proteins의 주요 성분들은 새로운 활성을 가진 구조로 변화된다고 보고되었다 (Baek *et al.*, 1996; Yun, 1996, 2003; Kim *et al.*, 2007a, 2007b). 특히 최근 보고에서 흑삼은 신경보호를

통한 Alzheimer's disease에 의한 기억 상실 억제 효과 (Park *et al.*, 2011), 항비만효과 (Lee *et al.*, 2011)가 있다고 보고되었으며, 유방암에서의 항암 효과 (Kim and Kim, 2015), 혈당 강하효과 (Kim and Kang, 2009)도 보고되었다. 또한, 최근에는 C57BLKS/J-*db/db* 마우스를 이용하여 흑삼의 당뇨 합병증 개선 효과가 보고되었으나 (Kim *et al.*, 2012), 당뇨의 대표적 모델인 STZ를 이용한 당뇨모델에서 흑삼의 신장보호효과에 대한 연구보고는 없었다.

따라서 본 연구에서는 STZ로 유도한 당뇨 모델에서 흑삼의 프로사포게닌 추출물 (GBG05-FF)을 이용하여 당뇨로 인해 손상된 신장의 보호 작용을 검증하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구재료

충남 금산 금산수삼시장에서 금산에서 재배된 5년근 인삼 (*Panax ginseng* C. A. Meyer)을 구입하여 사용하였다. 인삼을 스크류 세척기 (Cleaning Machines, Sambo, Pocheon, Korea)에 넣고 10분간 총 3회 반복해서 세척하였으며 세척 과정 중에 껍질이 손상되지 않도록 세척하였다. 세척한 후 무게, 수분 함량, 총당 및 조단백질 등을 분석 한 후, 평균 규격에 맞는 인삼을 선별한 후 흑삼의 가공 원료삼으로 사용하였다. 세척된 인삼은 건조기 (KL-290, WooSung Election Company, Andong, Korea)를 이용하여 50°C에서 24시간 건조하여 표면이 건조된 삼을 제조하였으며 건조삼은 증숙기 (Mach Steamer 10-KM, Daechang ENG, Eumseong, Korea)를 사용하여 95°C에서 6시간 증숙 후, 60°C에서 수분 함량 15%까지 건조하였다. 다시 증숙 및 건조 과정을 5회 반복하여 최종적으로 수분함량이 13% - 15% 이내가 되도록 건조하여 흑삼을 제조 하였다. 제조된 흑삼을 70% ethanol에 1:10의 비율로 넣어 80°C에서 8시간 씩 2회 추출하였으며, 추출한 후 5 μ m 정성여과지 (No. 1, Advantec MFS Inc., Dublin, CA, USA)를 사용하여 여과 하였다. 여과된 추출액을 감압농축기를 이용하여 농축 후 동결건조를 통해 분말 소재로 제조하였다.

제조된 흑삼 에탄올 추출물을 쥐에게 투여하기 위해 정수에 녹여 최종 농도가 300 mg/kg 과 900 mg/kg 이 되도록 하여 사용하였다.

2. 실험동물

동물 실험은 원광대학교 동물실험 윤리위원회의 규정에 따라 심의를 받은 후 진행 하였다 (승인 번호 WKU15-101). 시험 동물은 112마리의 4주령 ICR (15 - 20 g)을 (주)샘타코 (Osan, Korea)에서 구입하였다. 실험동물의 사육은 특정 병원균 부재 (Specific Pathogen Free, SPF)상태를 유지하기 위하여 환기장치를 갖춘 barrier system에서 사육하였다. 사료와 물

은 자유롭게 섭취하도록 하였으며, 실험은 1주간의 적응기간을 거친 후 실시하였다.

3. 당뇨 유발 및 실험군

1주일 간 순화된 쥐를 7마리씩 16군으로 나누고, 이중 12군은 16시간 절식시킨 다음 공복 시 혈당을 확인 후 Streptozotocin (STZ)을 0.1 M sodium citrate buffer (pH 4.5)에 녹여 60 mg/kg/일 용량으로 2회 복강 투여하였다. STZ 투여 후 혈당을 측정하여 400 mg/dL 이상 혈당이 오른 것을 확인 후 GBGFF-05의 경구 투여를 실시하였다. GBGFF-05는 저농도 (300 mg/kg/일), 고농도 (900 mg/kg/일)로 나누어 STZ로 유도된 12군 중 4군씩 선택하여 4주간 경구 투여를 실시하였다. 매주 정상군, 당뇨군, 저농도 실험군, 고농도 실험군 중 한 그룹씩 희생시켜 채혈 및 신장 조직을 적출하였다.

4. 체중 및 혈당 측정

체중은 실험 시작일에 최초 측정 후 매주 1회 같은 요일에 측정하여 실험종료일 4주까지 측정하였다. 공복혈당 (Fasting Blood Glucose, FBG)의 측정은 매주 1회 희생 전 실시하였다. 혈당측정 전 12시간 절식 후 꼬리정맥에서 채혈하였으며, 채혈한 것을 혈당측정기 (Accu-Check, Roche Diagnostics Korea Co., Ltd., Seoul, Korea)를 이용하여 측정하여, 각 실험군에 대한 혈당의 변화를 관찰하였다.

5. 혈청 내 Blood urea nitrogen, Creatinine 측정

채취한 혈액 중 일부를 응고 촉진제가 들어있는 진공 시험관 (Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Austria)에 주입 후 15분간 상온에 방치하여 응고시킨 후 3,000 rpm으로 10분간 원심 분리하여 얻은 혈청으로 Photometer 5010 (Robert Riele GmbH and Co. KG, Staufen, Germany)를 이용하여 546 nm 파장에서 Blood Urea Nitrogen (BUN)을, 505 nm 파장에서 creatinine을 측정하였다.

6. 조직 병리적 검사

4주간 경구 투여한 쥐의 신장조직을 적출 후 4%의 paraformaldehyde에 24시간 담가 고정 후, 파라핀 포매 과정을

거친 후 조직 절편기 (microtome)를 이용하여 3 µm 두께로 박절하여 조직슬라이드를 제작하였다. 신장 조직의 Hematoxylin and Eosin (H&E) 염색을 위해 조직슬라이드를 hematoxylin으로 5분간 염색한 후 eosin으로 2-3분간 염색하였다. 또한 각 조직슬라이드를 2% periodic acid 용액으로 10분간 산화시키고 schiff 용액으로 37°C에서 30분간 염색하였다. 염색 조직슬라이드는 광학현미경을 이용하여 조직학적 변화를 관찰하였다.

또한 H&E 염색한 신장 절편을 손상정도에 따라 1-5등급으로 나누어 평가하였으며, 5등급은 손상을 가장 많이 입었다는 것이다. 상세한 손상정도에 따른 등급은 다음과 같다. 1등급은 정상 조직, 2등급은 일부 수질세뇨관 손상, 3등급은 수질세뇨관 손상 및 피질원위세뇨관의 약 33% 손상, 4등급은 피질원위세뇨관의 50% 미만 손상, 5등급은 대부분의 원위세뇨관 및 근위세뇨관의 술가장자리 손상이다. 모든 절편의 손상정도에 대한 평가는 이중맹검 조건에서 실시하였다 (Dobrzynski et al., 2002).

7. 통계처리

모든 실험은 5회 반복하여 평균값과 표준편차로 내었고 means ± SD로 표기하였으며, SPSS, ver. 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 분산분석 (ANOVA)으로 실험군 간의 차이를 Scheffe's test에 의하여 유의성 차이를 $p < 0.05$ 수준에서 검정하였다.

결과 및 고찰

1. 흑삼의 프로사포게닌 추출물 (GBG05-FF)이 STZ 당뇨유발 쥐의 체중에 미치는 영향

GBG05-FF의 당뇨로 인한 체중감소에 미치는 영향을 알아보기 위해 STZ 당뇨유발 쥐에게 매일 300 mg/kg, 900 mg/kg body weight의 GBG05-FF를 4주간 경구 투여한 후, 흰쥐의 체중 증가량을 측정하였다 (Table 1). 그 결과 normal group은 지속적인 체중증가를 보였고, STZ group은 2주까지는 증가하는 경향을 보였으나 3주, 4주에는 감소되는 양상을 보였다. 반면 STZ + GBGFF-05 (300 mg/kg) group은 2주차에 일시적인 체중감소를 보이다가 다시 회복되었으며 STZ + GBGFF-05

Table 1. Body weight in streptozotocin-induced diabetic mice after oral administration of black ginseng ethanol extract.

	Initial weigh (g)	1 Week (g)	2 Week (g)	3 Week (g)	4 Week (g)
Normal	24.9 ± 1.2	30.9 ± 1.1	34.4 ± 2.4	35.6 ± 1.6	37.9 ± 2.0
STZ	25.8 ± 1.6	26.9 ± 1.1	28.2 ± 1.5	27.1 ± 2.4	26.8 ± 1.2
STZ + GBGFF-05 300	25.5 ± 1.3	28.0 ± 1.5	25.6 ± 1.5	27.7 ± 1.6	28.6 ± 1.2
STZ + GBGFF-05 900	24.2 ± 1.7	26.3 ± 2.7	28.4 ± 2.1*	27.8 ± 1.7	31.4 ± 2.0*

Mean values ± SD from triplicate separated experiments are shown. Statistical analyses were conducted using Scheffe's test (n = 5). *Indicate significant difference at $p < 0.05$ vs. each STZ-induced mice group.

Table 2. Blood glucose in streptozotocin-induced diabetic mice after oral administration of black ginseng ethanol extract.

	1 Week (mg/dL)	2 Week (mg/dL)	3 Week (mg/dL)	4 Week (mg/dL)
Normal	140.0 ± 3.0	120.7 ± 6.1	141.3 ± 19.6	154.0 ± 10.6
STZ	407.3 ± 12.5	339.3 ± 19.0	498.0 ± 49.4	565.0 ± 62.2
STZ + GBGFF-05 300	417.7 ± 43.7	319.0 ± 25.2	244.7 ± 41.5*	294.3 ± 22.0*
STZ + GBGFF-05 900	381.7 ± 26.1	349.0 ± 22.5	278.0 ± 34.6*	175.3 ± 84.5*

Mean values ± SD from triplicate separated experiments are shown. Statistical analyses were conducted using Scheffe's test (n = 5). *Indicate significant difference at $p < 0.05$ vs. each STZ-induced mice group.

(900 mg/kg) group은 3주차에 약간의 체중감소를 보이고 4주차에는 다시 증가 하였다. 결과적으로 4주차에는 normal group 37.9 ± 2.0 g에 비해 STZ group은 26.8 ± 1.2의 체중 감소를 보였으며, STZ + GBGFF-05 (300 mg/kg) group은 28.6 ± 1.2 g, STZ + GBGFF-05 (900 mg/kg) group은 31.4 ± 2.0 g의 체중 증가를 보였다. 이는 당뇨로 인한 체중감소는 STZ 투여로 췌장의 beta-cell이 파괴되어 인슐린 생성 장애를 일으켜 당대사의 불균형을 초래함으로써, 세포 내에서 포도당 이용률이 감소하게 되어 체지방 및 체단백질의 지속적인 손실로 체중이 감소된 것으로 해석된다 (Beppu *et al.*, 1987). 또한, GBGFF-05 투여 시 체중증가는 당대사의 불균형이 해소되어 체내의 포도당 이용률이 회복된 것으로 보인다.

2. 흑삼의 프로사포게닌 추출물 (GBG05-FF)이 STZ 당뇨유발 쥐의 혈당저하에 미치는 영향

GBG05-FF의 혈당강화작용을 알아보기 위하여 STZ 당뇨유발 쥐에게 매일 300 mg/kg, 900 mg/kg body weight의 GBG05-FF을 4주간 경구 투여 후, 혈당을 측정된 결과 normal group과 STZ group은 0주에서 4주로 진행될수록 혈당이 지속적으로 증가하였다. 특히, STZ group의 혈당은 1주에 407.3 ± 12.5 mg/dL에서 4주에는 565.0 ± 62.2 mg/dL로 28% 증가하였다. 반면 STZ + GBGFF-05 (300 mg/kg) group은 1주에 417.7 ± 43.7 mg/dL에서 294.3 ± 22.0 mg/dL로 29% 감소하였고 STZ + GBGFF-05 (900 mg/kg) group은 1주에 381.7 ± 26.1 mg/dL에서 175.3 ± 84.5 mg/dL로 54% 감소하였다. 4주차에서의 결과를 보면, STZ group에 비해 STZ + GBGFF-05 (300 mg/kg) group과 STZ + GBGFF-05 (900 mg/kg) group은 각각 48%, 69%의 혈당 감소 효과를 나타내었다 (Table 2). 따라서 기존의 연구보고 (Kim and Kang, 2009)를 뒷받침하는 결과로서 GBG05-FF가 현저한 혈당강화 기능이 있음을 확인할 수 있었다.

3. 흑삼의 프로사포게닌 추출물 (GBG05-FF)이 STZ 당뇨유발 쥐의 신장의 기능에 미치는 영향

GBG05-FF이 당뇨로 인한 신장기능 장애에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈청 내 BUN과 creatininie 측정하였다. BUN은 신장의 건강상태를 확인하기 위한 지표 중 하나로 과도한

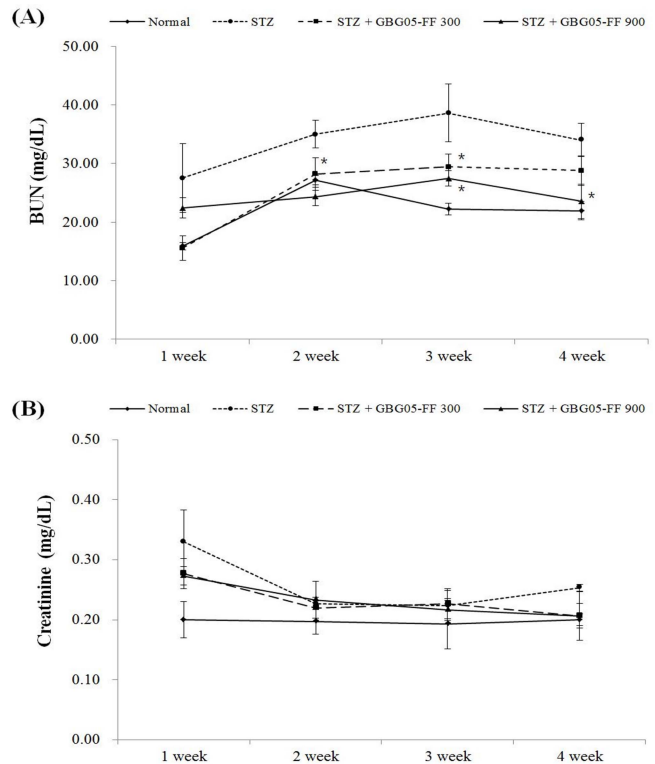


Fig. 1. Effect of GBGFF-05 on serum biochemical parameters of STZ-induced mice for 4 weeks. (A); Blood Urea Nitrogen (BUN), (B); creatinine. Normal; non-diabetic group, STZ; diabetic control group, STZ + GBGFF-05 300; diabetic group treated with GBGFF-05 (300 mg/kg), STZ + GBGFF-05 900; diabetic group treated with GBGFF-05 (900 mg/kg). *Indicate significant difference at $p < 0.05$ vs. each STZ-induced mice.

단백질 섭취와 GFR의 감소, 저혈량증 등의 요인에 의해 증가될 수 있다. 특히 당뇨로 인한 사구체 미세혈관 손상 및 사구체 비대는 GFR을 감소시켜 BUN이 증가하게 된다 (Hewitt *et al.*, 2004). 또한, creatinine은 근육 내 대사에서 발생하는 creatine의 부산물로 사구체에서 여과되어 세뇨관의 재흡수를 거치지 않기에 신장 건강상태를 확인하는 지표로 자주 쓰인다. 역시 신장의 사구체 이상으로 여과율이 감소하게 되면 혈액 내 creatinine의 농도는 올라가게 된다 (Allen, 2012). 따라서 실험 결과, BUN에서는 STZ group과 비교할 때 STZ + GBGFF-05

(300 mg/kg) group이 낮은 수치를 나타냈으며, STZ + GBGFF-05 (900 mg/kg) group에서는 normal group과 유사한 수치를 나타냈다 (Fig. 1A). Creatinine에서는 실험군 전체에서 감소하는 경향을 보였으며, STZ group에 비해 STZ + GBGFF-05 (300 mg/kg) group과 STZ + GBGFF-05 (900 mg/kg) group에서는 낮은 수치를 보였으나, 유의적인 차이는 나타나지 않았다 (Fig. 1B). 이러한 BUN이 증가하는 것은 STZ에 의한 beta-cell의 파괴로 체내 인슐린이 부족하게 되고, 세포에서의 당 에너지 대사가 제대로 이루어지지 않아, 체내 저장된 단백질이 분해되고 이에 따른 간의 요소 합성이 증가하였기 때문인데 GBGFF-05는 체내 저장된 단백질 분해와 간의 요소합성 증가를 억제함으로써 당뇨로 인한 합병증 중 신장의 기능을 회복시킨 것으로 사료된다.

4. 흑삼의 프로사포게닌 추출물 (GBG05-FF)이 STZ 당뇨유발 쥐의 신장의 조직학적 변화에 미치는 영향

GBG05-FF이 당뇨유발 쥐의 병리조직학적 변화에 미치는 영향을 알아보기 위해 hematoxylin and eosin 염색으로 관찰하였으며, 신장의 손상정도를 수치화하였다. 그 결과, 신장조직

에서 normal group이 신장 사구체 (renal glomerulus)의 고분포와 사구체 내 혈관극 (vascular pole), 원위요세관 (distal tubules), 요세관극 (uninary pole), 주머니공간 (capsular space), 사구체 상피세포 (podocytes)등이 잘 보존되었다. 반면, STZ group에서는 사구체 비후 (hypertrophy)와 함께 염증세포의 침윤과 이형상피세포의 형성 등 형태적 손상이 관찰되었으나, STZ + GBGFF-05 (300 mg/kg) group과 STZ + GBGFF-05 (900 mg/kg) group에서는 염증세포의 침윤이 현저하게 감소되는 것이 관찰되었다 (Fig. 2).

이상의 결과를 종합하면 4주간 streptozotocin 유도 당뇨병 모델을 이용하여 흑삼의 혈당강하 효과를 밝히고 신장의 보호 효과를 연구한 결과 STZ + GBGFF-05 (300 mg/kg) group과 STZ + GBGFF-05 (900 mg/kg) group은 신장 보호효과를 나타냈으며, 신장 보호효과로 인해 혈당강하 효과와 체중 감소 억제효과를 보이는 것으로 보인다. 따라서 이는 흑삼의 신장과 연관된 항당뇨 효과의 밝힘으로써 한방에서 소갈 (消渴)의 하소 (下消) 단계에 해당하는 표적장기로 신 (腎)의 역할 분석을 위한 당뇨 동물모델로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 금산군 금산인삼평화사업(과제번호: 2015-403-02)의 지원에 의해 이루어진 결과로 이에 감사드립니다.

REFERENCES

Allen PJ. (2012). Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 36:1442-1462.

Al-Malki AL and El Rabey HA. (2015). The antidiabetic effect of low doses of *Moringa oleifera* Lam. seeds on streptozotocin induced diabetes and diabetic nephropathy in male rats. *BioMed Research International*. 2015:381040. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/381040/>(cited by 2015 Jan 5).

Asgari E, Le Fricc G, Yamamoto H, Perucha E, Sacks SS, Khl J, Cook HT and Kemper C. (2013). C3a modulates IL-1 β secretion in human monocytes by regulating ATP efflux and subsequent NLRP3 inflammasome activation. *Blood*. 122:3473-3481.

Baek NI, Kim DS, Lee YH, Park JD, Lee CB and Kim SI. (1996). Ginsenoside Rh4, a genuine dammarane glycoside from Korean red ginseng. *Planta Medica*. 62:86-87.

Beppu H, Maruta K, Krner T and Kolb H. (1987). Diabetogenic action of streptozotocin: Essential role of membrane permeability. *Acta Endocrinologica*. 114:90-95.

Dobrzynski E, Montanari D, Agata J, Zhu J, Chao J and Chao L. (2002). Adrenomedullin improves cardiac function and prevents renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 283:E1291-E1298.

Forbes JM and Cooper ME. (2013). Mechanisms of diabetic

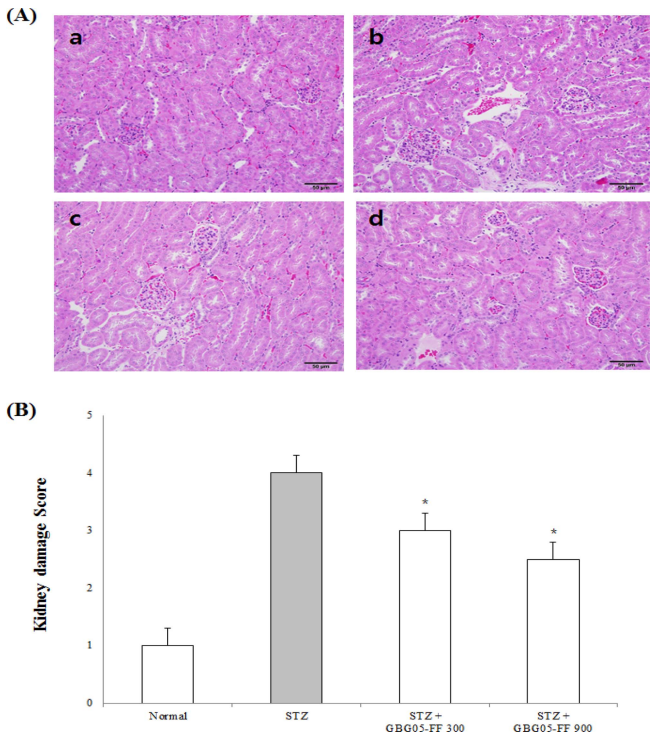


Fig. 2. Effect of GBGFF-05 on STZ-diabetic mice in the kidney. Histological sections of mice kidneys, (A); typical histological kidney sections (magnification \times 200) from a; normal, b; STZ, c; STZ + GBGFF-05 (300 mg/kg), d; STZ + GBGFF-05 (900 mg/kg). (B); quantification of kidney tubule damage (scaled 1 - 5), carried out under double-blind conditions. Values are means \pm SE (n = 5). *Indicate significant difference at $p < 0.05$ vs. each STZ-induced mice.

- complications. *Physiological Reviews*. 93:137-188.
- Gong SE, Yoon IJ, Heo DS and Oh MS.** (2007). Study of Oriental medical science documentary records of “So-gal”. *Journal of Daejeon University Institute of Oriental Medicine*. 16:107-114.
- Grover JK, Vats V, Rathi SS and Dawar R.** (2001). Traditional Indian anti-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 76:233-238.
- Hewitt SM, Dear J and Star RA.** (2004). Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *Journal of the American Society of Nephrology*. 15:1677-1689.
- Kim AJ, Yoo HS and Kang SJ.** (2012). Ameliorative effect of black ginseng on diabetic complications in C57BLKS/J-*db/db* mice. *Korean Journal of Food Science and Nutrition*. 25:99-104.
- Kim KT, Yoo KM, Lee JW, Eom SH, Hwang IK and Lee CY.** (2007a). Protective effect of steamed American ginseng(*Panax quinquefolius* L.) on V79-4 cells induced by oxidative stress. *Journal of Ethnopharmacology*. 111:443-450.
- Kim SJ and Kim AK.** (2015). Anti-breast cancer activity of fine black ginseng(*Panax ginseng* Meyer) and ginsenoside Rg5. *Journal of Ginseng Research*. 39:125-134.
- Kim SN and Kang SJ.** (2009). Effects of black ginseng(9 times-steaming ginseng) on hypoglycemic action and changes in the composition of ginsenosides on the steaming process. *Korean Journal of Food Science and Technology*. 41:77-81.
- Kim SN, Ha YW, Shin H, Son SH, Wu SJ and Kim YS.** (2007b). Simultaneous quantification of 14 ginsenosides in *Panax ginseng* C. A. Meyer(Korean red ginseng) by HPLC-ELSD and its application to quality control. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 45:164-170.
- Lee MR, Yun BS, In OH and Sung CK.** (2011). Comparative study of Korean white, red, and black ginseng extract on cholinesterase inhibitory activity and cholinergic function. *Journal of Ginseng Research*. 35:421-428.
- Oh TW, Kang SY and Park YH.** (2013). Histological analysis of five organs in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean Journal of Herbology*. 28:39-45.
- Park HJ, Shim HS, Kim KS and Shim I.** (2011). The protective effect of black ginseng against transient focal ischemia-induced neuronal damage in rats. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. 15:333-338.
- Renno WM, Abdeen S, Alkhalaf M and Asfar S.** (2008). Effect of green tea on kidney tubules of diabetic rats. *British Journal of Nutrition*. 100:652-659.
- Song JC, Kim SU, Chae SA and Eom DM.** (2012). A review on thirst disease prescription in “Sikryochanyo”. *The Journal of Korean Medical Classics*. 25:39-49.
- The Textbook Compilation Committee of Pharmacology of Herb.** (2006). *Pharmacology*. Dongmyeong Publishers. Paju, Korea. p.773-775.
- Triantafilou K, Hughes TR, Triantafilou M and Morgan BP.** (2013). The complement membrane attack complex triggers intracellular Ca²⁺ fluxes leading to NLRP3 inflammasome activation. *Journal of Cell Science*. 126:2903-2913.
- Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsn T, Rastenyte D, Sarti C and Reunanen A.** (1998). Incidence of cardiovascular disease in Type 1(insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia*. 41:784-790.
- Vlassara H and Uribarri J.** (2014). Advanced glycation end products(AGE) and diabetes: Cause, effect, or both? *Current Diabetes Reports*. 14:453. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903318>(cited by 2015 Dec 21).
- Wolf G and Ziyadeh FN.** (1999). Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney International*. 56:393-405.
- Yun TK.** (1996). Experimental and epidemiological evidence of the cancer-preventive effects of *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Nutrition reviews*. 54:S71-81.
- Yun TK.** (2003). Experimental and epidemiological evidence on non-organ specific cancer preventive effect of Korean ginseng and identification of active compounds. *Mutation Research*. 523-524:63-74.