KOR. J. ENVIRON. TOXICOL.
Vol. 16, No. 3, 127~131 (2001)

당뇨성 모델에서 차전초의 간보호 및 지질개선효과

윤 수 홍, 하 헌[1,*]

대구가톨릭대학교 약학과, [1]대구산업정보대학 식품가공과

Hepatoprotective and Hypolipidemic Activity of *Plantaginis Herba* Extracts in Diabetic Model

Soo Hong Yoon and Hun Ha[1]

Dept. of Pharmacy, Catholic University of Taegu, Kyongsan, 712-702, Korea,
[1]Dept. of Food Science and Technology, Taegu Polytechnic College, Taegu, 706-711, Korea

ABSTRACT

The antihepatic and hypolipidemic activities and total lipid levels of water extract of *Plantaginis Herba*, used for respiratory and renal disorder in folk medicine, were evaluated in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes was induced by a single injection of streptozotocin (50 mg/kg, i.p.). Water extract of *Plantaginis Herba* recovered enzyme activities such as GOT, GPT, ALP and LDH increased by streptozotocin (STZ) treatment. This crude drug also suppressed the enhanced production of lipid in hyperglycemia. These results strongly suggest that *Plantaginis Herba* be a promising liver-protective and hypolipidemic agent.

Key words : *Plantaginis Herba*, streptozotocin, hyperglycemia

서 론

차전초 (*Plantago asiatica*)는 질경이과 (Plantaginaceae)에 속하는 다년생 초본(草本)으로서 여름철 이삭 꽃이 나올 무렵 잎을 잘라서 잘 씻은 후, 양건한 것을 지칭하며 세계적으로 3속 250종이 있고, 우리 나라에는 질경이, 갯질경이, 황질경이, 창질경이, 가지질경이, 털질경이, 긴 잎질경이 등 1속 7종 1변종이 전국의 산야에 자생하고 있으며, 성미와 효능은 차전자와 비슷하여 청열(淸熱), 양혈(凉血), 해독하는 작용에 의해 열독(熱毒)에 의한 옹종(癰腫)에 활용하고 혈림뇨혈(血淋尿血)에 쓰인다(대한약사회, 1995).

주요 성분으로 aucubin, plantaginin, homoplantagin 등이 보고(이선주, 1979)되고, 특히 aucubin〔1,4a,5,7a-tetrahydro-5-hydroxy-7-(hydroxymethyl) cyclopenta (c)pyran-1-yl-β-D-glucopyranoside〕은 차전초로부터 분리된 일반 iridoid 배당체 (Pailer and Haschke-Hofmeister, 1969)인데, 여러 실험동물에서 CCl_4와 α-amanitin에 야기된 간장해에 대해 그 보호작용 (Chang *et al.*, 1983, 1984; Yang *et al.*, 1983; Chang and Yamaura, 1993)과 또한 생체내 prostaglandin의 합성 중간물질 (Berkowitz *et al.*, 1979; Naruto *et al.*, 1979)로도 알려져 있고, Takeda 등(1980)은 choleretic 작용과 또한 Satoh 등(1991)은 신장의 Na^+/K^+-ATPase 활성에 강력한 억제작용을 가지고 있다고 보고하고 있다.

* To whom correspondence should be addressed.
Tel: 82-53-749-7162, E-mail: hunha@mail.tpic.ac.kr

본 연구에서는 streptozotocin (STZ)으로 유발시킨 당뇨쥐를 대상으로, 차전초 추출물이 간기능 회복 및 지질개선 효과에 미치는 영향에 대해서 검토하였다.

재료 및 방법

대구 약령시장에서 구입한 차전초를 환류 냉각기를 장치하여 수욕상에서 10배의 증류수로 5시간씩 3회 추출한 후, 온시 여과하고 여액을 모아 rotary evaporator를 사용하여 감압 농축 및 동결건조하여 본 실험에 사용하였다.

수컷 Sprague-Dawley 흰쥐 (200~250 g)를 3주 동안 적응 사육시킨 후, 실험에 사용하였다. 적응 사육시에 식이와 식수는 제한하지 않았고, 사료는 삼양사의 고형사료를 사용하였으며, 그 조성은 단백질 22.1%, 조지방 3.5%, 조셀룰로즈 5.0%, 무기질 8.0% 등이었다.

실험동물은 정상군 (Negative Control)과 실험군은 당뇨군 (STZ Control군), 차전초 단독투여군, 차전초+STZ투여군으로 randomized block design법으로 구분 사육하였다.

STZ (미국, Sigma사) 유도 당뇨병 흰쥐의 경우는 24시간 절식시킨 후, STZ을 체중 1 kg당 50 mg으로 총투여량이 0.5 ml 정도 되도록 하여 1회 복강주사하였다. STZ은 중성 pH와 실내 온도하에서는 급속히 불활성화되기 때문에 citrate buffer (pH 4.0)에 녹여 냉장상태를 유지한 후 10분 내에 사용하였다. 주사 7일 후에 꼬리 정맥으로부터 혈액을 취한 후, 혈당이 300 mg% 이상인 흰쥐를 실험에 사용하였다.

매 시료 투여시에 체중과 혈당검사를 하고, 12시간동안 절식시킨 다음 ether로 가볍게 마취시켜 개복한 즉시 복부대동맥으로부터 혈액을 채취하여 약 30분 동안 실온에서 방치한 뒤 3,000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 상징액을 효소 시료로 사용하였다.

적출한 간과 신장, 췌장 조직은 saline으로 세척 후 gauze로 수분을 제거하고 무게를 측정한 후 −70°C에서 분석시까지 보관하였다.

1. 효소활성과 지질함량 측정

시약은 모두 영국 Randox사의 효소활성과 지질함량 측적용 시약을 사용하였으며, 측정기기는 일본 Hitachi의 736-40 UV-visible spectrophotometer를 사용하였다.

2. 체중 및 장기 무게의 측정

체중은 1, 3, 5, 7, 10일째 시료 투여 직전에 측정하였다. 약물 투여 10일째 도살 후 간과 신장, 췌장을 적출하여 무게를 측정하였다.

3. 통계처리

실험 성적은 평균±표준오차로 표시하였고, 각 군간의 통계적 유의성은 student t-test에 준하여 검정하였다.

결과 및 고찰

1. 체중의 변화

Fig. 1에서와 같이 정상군은 실험 시작일에 226.3 g인데, 3, 5, 7, 10일째 체중이 237.8 g, 240.5 g,

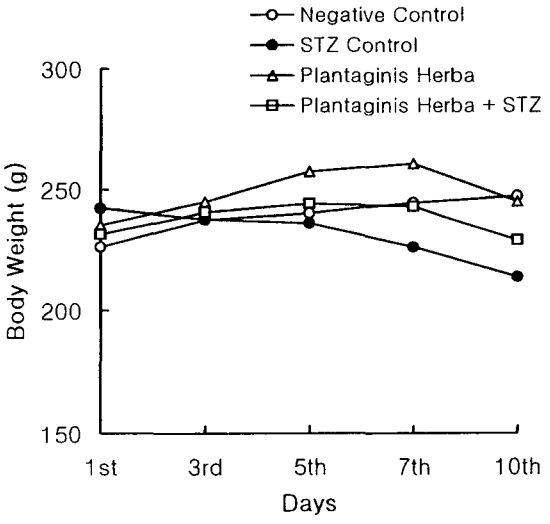

Fig. 1. Effect of *Plantaginis Herba* on body weight in streptozotocin-induced hyperglycemic rats.

243.8 g, 247.3 g으로 증가하였으나, STZ군은 시간이 경과함에 따라 계속해서 감소하여 정상군의 체중의 변화와는 현저한 차이를 보였는데, 시작일과 비교해서 약 10% 정도 체중 감소를 나타내었다. 시료군과 시료+STZ군은 특히 7일째까지 체중이 증가하다가 10일째는 감소하였다.

이는 STZ이 췌장의 β-cell에서 DNA의 strands를 breaking하여 β-cell을 선택적으로 파괴하여 실험동물에 용이하게 당뇨병을 유발시키며 고혈당과 함께 체중감소를 일으킨다 (Rerup, 1970; Beppu, 1987)는 보고와 일치하는 결과이다.

2. 장기 무게의 변화

흰쥐 체중 100 g에 대한 간의 무게는 정상군의 3.46 g인데 비해 STZ군은 4.67 g으로 약 35% 정도의 현저한 증가를 나타내었다 (Table 1). 시료+STZ군은 STZ군에 비해 매우 유의성있는 감소를 나타내어, 거의 정상군 수준인 3.75 g을 나타내었다. 시료군은 거의 정상군과 같은 수준이었다.

흰쥐 체중 100 g에 대한 췌장의 무게는 STZ 투여로 0.42 g으로 약간 감소하였으나, 유의성은 없었다. 시료군은 0.50 g으로 정상군과 유사하였고, 시료+STZ군에서도 별다른 변화가 관찰되지 않았다.

흰쥐 체중 100 g에 대한 신장의 무게 역시 정상군에 비해 STZ군이 1.05 g으로 10% 정도 감소하였다. 시료군에서는 1.18 g로서 거의 정상군 수준이었다. 시료+STZ군에서는 1.04 g으로 STZ군과 비교해 신장의 무게가 변화가 없었다.

3. 혈청 glucose 함량 변화

당뇨병 진단의 필수인 혈당량 변화에 대한 차전초의 영향은 Table 2와 같다. STZ군은 458.9 mg/dl으로 정상군의 128.5 mg/dl에 비해 3.5배 정도 유의성 있는 증가를 보였다. 시료군은 131.6 mg/dl으로 정상군 수준이었고, 시료+STZ군은 332.4 mg/dl로 STZ에 비해 매우 유의성 있는 감소를 보였다.

이는 차전초 추출물이 STZ에 의해 파괴된 Langerhans' island의 β세포를 회복시키거나 insulin 생성을 촉진시키는 것으로 사료된다.

4. 혈청 transaminase와 ALP와 LDH 활성 변화

STZ를 실험동물에 투여하여 고혈당을 유발시켰을 때, 혈청 transaminase와 ALP와 LDH의 활성 변화에 미치는 차전초의 효과는 Table 3과 같다. 시료만 투여했을 때, 두 효소의 활성은 정상군과 비교하여 변화가 없었다. 그러나 STZ 투여로 GOT와 GPT 활성이 각각 정상군의 118.8 IU/L과 56.7 IU/L에서 거의 30%, 40% 가까이 증가한 157.3 IU/L과 78.0 IU/L로서, 이는 STZ 투여로 간손상이 확실히 나타났음을 보여준다. 또한 시료+STZ군에서는 124.9 IU/L와 55.9 IU/L로 회복시켜 STZ로 인한 간세포 막손상이 차전초에 의해 상당히 개선될 가능성을 시사했다. 시료군은 거의 정상군과 비교해 변화가 없었다. 간기능 담도계 장해의 지표인 ALP 활성이 정상군의 169.7 IU/L에서 STZ 투여로 199.4 IU/L로 증가하였으나, 시료+STZ군에서는 181.9 IU/L를 나타내었다. 시료 투여군은

Table 2. Effect *Plantaginis Herba* on serum glucose level in streptozotocin-induced hyperglycemic rats

Group	No. of rats	Dose (mg/kg)	Glucose (mg/dl)
Negative control	10	–	128.5±7.2
STZ control	10	–	458.9±16.5*
Plantaginis Herba	10	50	131.6±13.5
Plantaginis Herba+STZ	10	50	332.4±9.6*

*Data shows mean±S.E. and statistical significance ($p<0.05$)

Table 1. Effect *Plantaginis Herba* on organ weight change in streptozotocin-induced hyperglycemic rats (g)

Group	No. of Rats	Dose (mg/kg)	Liver	Pancreas	Kidney
Negative control	10	–	3.46±0.33	0.48±0.04	1.21±0.31
STZ control	10	–	4.67±0.49*	0.42±0.13	1.05±0.14
Plantaginis Herba	10	50	3.54±0.24	0.50±0.04	1.18±0.35
Plantaginis Herba+STZ	10	50	3.75±0.55*	0.43±0.07	1.04±0.15

*Data shows mean±S.E. and statistical significance ($p<0.05$)

Table 3. Effect *Plantaginis Herba* on serum GOT, GPT, ALP and LDH activities in streptozotocin-induced hyperglycemic rats (IU/L)

Group	GOT	GPT	ALP	LDH
Negative control	118.8±18.0	56.7±9.7	169.7±22.6	141.8±15.5
STZ control	157.3±12.0*	78.0±5.9	199.4±44.4*	176.1±12.1
Plantaginis Herba	120.4±6.7	55.4±16.4	175.6±44.2	139.8±19.3
Plantaginis Herba+STZ	124.9±17.1*	55.9±13.1	181.9±29.2	147.4±30.0*

*Data shows mean±S.E. and statistical significance ($p<0.05$)

Table 4. Effect *Plantaginis Herba* on serum lipid level in streptozotocin-induced hyperglycemic rats (mg/dl)

Group	Total-Cholesterol	HDL-Cholesterol	LDL-Cholesterol	Phospholipid	Triglyceride
Negative control	40.0±5.1	9.6±1.6	2.1±1.4	77.3±11.8	40.0±7.9
STZ control	56.0±10.1	6.1±2.9*	3.1±1.3	91.0±11.9	54.6±10.9
Plantaginis Herba	42.2±8.2	10.4±1.8	2.0±0.7	77.2±8.7	37.2±9.0
Plantaginis Herba+STZ	38.0±7.9	9.7±2.2*	1.7±0.7	77.4±13.7	40.3±9.0

*Data shows mean±S.E. and statistical significance ($p<0.05$)

거의 정상군 수준인 175.6 IU/L이었다. 혈청 LDH 활성은 STZ 투여로 176.1 IU/L까지 약 25% 정도 활성이 증가되었으나, 시료+STZ군에서는 147.4 IU/L로 유의성 있게 회복되었다. 시료군은 139.8 IU/L로 정상군 수준이었다.

이와 같은 결과는 STZ에 의해 유도된 간독성 (Klaassen, 1986)이 차전초 추출물에 의해 상당히 호전된다는 것을 시사한다.

5. 혈청 지질 함량 변화

차전초 추출물의 실험적 당뇨 모델에서의 지질 변동에 미치는 영향은 Table 4와 같다.

STZ 투여는 혈청 total cholesterol 함량을 정상군의 40.00 mg/dl에서 56.50 mg/dl으로 증가시켰으며, 시료+STZ군에서로 거의 정상군 수준인 38.0 mg/dl으로 감소시켰다. 혈청 HDL-cholesterol 함량은 실험동물에 STZ 50 mg/kg을 복강 투여했을 때, 정상군의 9.6 mg/dl에 비해 6.1 mg/dl으로 감소를 가져왔으나, 시료+STZ 군에서 HDL-cholesterol 함량이 정상군 수준인 9.7 mg/dl으로 회복되는 것을 관찰할 수 있었다. STZ 투여로 3.1 mg/dl로 증가된 혈청 LDL-cholesterol 함량이 시료+STZ군에서 정상군 보다 더 감소한 1.7 mg/dl로 감소를 나타냈다. 혈중 cholesterol 함량이 차전초에 의해 개선되는 것은 다당류가 담즙의 배출 증가시키고 reabsorption을 억제한다 (Story and Kritchevsky, 1976)는 보고와 유사한 내용이다. 혈청 phospholipid 함량은 STZ 투여로 77.3 mg/dl으로 증가하였지만, 시료+STZ군에서 정상군 수준인 77.4 mg/dl 로 감소하였다. 시료군은 정상군과 비교해 별다른 변화가 관찰되지 않았다. 혈청 triglyceride 함량 변화는 STZ 투여로 54.60 mg/dl으로 증가되고, 시료+STZ군에서는 40.3 mg/dl으로 회복되었으나 유의성은 없었다.

이런 비정상적인 지질대사는 insulin의 결핍으로 triglyeride의 가수분해가 촉진되어 결과적으로 glycerol과 free fatty acid로의 전환이 증가된 결과로 사료된다.

제 2 형 당뇨환자들에서 볼 수 있는 지질대사 이상으로 고중성지방혈증이 가장 높은 빈도로 나타나며, 이러한 고지혈증은 그 자체가 죽상 동맥강화를 유발하거나 진행을 가속화시킨다 (Friedwald, 1972; Fredrick, 1990).

고중성지방혈증은 간에서 초저밀도지질단백의 합성이 증가되거나 lipoprotein lipase의 활성감소로 인해 발병한다. 제 2 형 당뇨에서 저밀도지질단백은 정상농도를 유지하나 VLDL의 합성이 증가하는 제 2b 형 고지혈증이 일반적이며 이들 환자에서 혈중 유리 지방산의 증가는 인슐린 저항성을 조장하여 혈당의 조절을 악화시킬 수 있다 (Kissebah, 1991).

간손상을 일으키는 많은 물질은 triglyceride의 형태로 parenchymal cell에 지방축적을 일으킨다. 일반적으로 triglyceride의 축적은 parenchymal cell에 의한 triglyceride의 합성과 순환계로의 방출사이의 불균형에 의한 것이라 사료된다.

이상의 결과를 종합해 보면 STZ로 유발한 실험적 당뇨 모델에서 차전초 열수 추출물이 고혈당과 간손상 또 이러한 당뇨상태에서 야기되는 간조직내 지방 축적에 대해서도 상당한 개선 효과가 존재함을 시사한다.

결 론

민간에서 주로 사용되는 약용 식물들 중 항고혈당과 간보호 효과가 동시에 기대되는 생약을 찾고자 대표적인 실험적 당뇨 유발 물질인 STZ으로 당뇨와 간손상을 유도하고, 시료(차전초 추출액)의 지질개선효과와 간보호 효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 체중변화에 있어서 정상군과 시료 투여군은 실험 시작일과 3, 5, 7, 10일째 체중이 증가하였으나, STZ군은 계속해서 감소하여 정상군의 체중의 변화에 비해 현저한 대조를 나타내었다.

2. 장기무게에 있어서 간 무게는 당뇨병 유발시 증가하였으나, 췌장과 신장의 무게가 감소함을 보였다.

3. 시료의 투여는 STZ의 투여로 증가한 혈청 GOT, GPT, ALP와 LDH활성을 현저히 회복시켰다.

4. 혈청의 지질 함량은 STZ의 투여로 현저히 증가하였으나, 시료의 투여로 유의성 있는 회복을 나타내었다. HDL-cholesterol함량은 STZ의 투여로 현저히 감소하였으나, 시료의 투여로 유의성 있는 회복을 나타내었다.

참 고 문 헌

이선주. 생약학, 1979; 267.

대한약사회. 본초학 1995; 373.

Beppu H, Maryta K, Kurner T and Kolb H. Diabetogenic action of streptozotocin: essential role of membrane permeability. Acta Endocrinol, 1987; 114(1) : 90-5.

Berkowitz WF, Sasson I, Sampathkumar PS, Hrabie J, Cloudhry S and Pierce D. Chiral prostanoid intermediates from aucubin. Tetrahedron letter 1979; 19 : 1641-1644.

Chang IM and Yamaura Y. Aucubin: A new antidote for poisonous Amanita mushrooms. Phytother. Res., 1993; 7 : 53-56.

Chang IM, Ryu JC, Park YC, Yun (Choi) HS and Yang KH. Protective activities of Aucubin against carbon-tetrachloride-induced liver damage in mice. Drug Chem. Toxicol., 1983; 6 : 443-453.

Chang IM, Yun (Choi) HS, Kim YS and Ahn JW. Aucubin; Potential antidote for alpha-amanitin poisoning. Clin. Tox., 1984; 22 : 77-85.

Fredrick LD. Hyperlipidemia in diabetes mellitus. Diab. Metab. Rev., 1990; 6 : 41.

Friedwald WT, Levy RI and fedreicson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem., 1972; 18 : 499-508.

Haglund O, Loustarinen R, Wallin R, Wibell I and Saldeen T. The effect of fish oil on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in humans supplemented with vitamin. Eur. J. Nutr., 1991; 121 : 165-172.

Kissebah AH, Alflasis S, Evans DJ and Adams PW. Integrated regulation of very low density lopoprotein triglycerides and apolipoprotein B kinetic in NIDDM. 1992; Diabetes, 31 : 217.

Klaassen CD, Amdur MO and Doul JD. Toxicology, MacMillian 1986, 305.

Naruto M, Ohno K, Naruse N and Takeuchi H. Synthesis of prostaglandins and their congeners I. (+)-11-deoxy-11-hydroxymethyl prostaglandin F2 from aucubin. Tetrahedron letter, 1979; 3 : 251-254.

Rerup CC. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. Pharmacol Rev 1970; Dec; 22(4) : 485-518.

Satoh K, Yasuda I, Nagai F, Ushiyama K, Akiyama K and Kano I. The effects of crude drugs using diuretic on horse kidney ($Na^+ + K^+$)-adenosine triphosphatase. Yakugaku Zasshi, 1991; 111(2) : 138-45.

Story JA and Kritchevsky D. Comparison of the binding of various bile acids and bile salts in vitro by several types of fiber. J Nutr 1976; Sep; 106(9) : 1292-4.

Takeda S, Yuasa K, Endo T and Aburada M. Pharmacological studies on iridoid compound II. J. Pharm. Dyn., 1980; 3 : 485-492.

Yang KH, Kwon TJ, Choe SY, Yun (Choi) HS and Chang IM. Protective effect of Aucuba japonica against carbon tetrachloride-induced liver damage in rat. Drug Chem. Toxicol, 1983; 6 : 429-441.