

Multiple Low Dose Streptozotocin 으로 유도된 고혈당 흰쥐에서 인삼 · 상업 단독 및 복합 처방의 항당뇨 효과

김소영 · 윤서현 · 정성현[#]

경희대학교 약학대학 약물학교실

(Received October 28, 2002; Revised November 25, 2002)

Antidiabetic Effects of Ginseng Radix Alba (GRA) and Mori Folium (MF) on Multiple Low Dose Streptozotocin-induced Diabetic Rats

So Young Kim, Seo Hyun Yoon and Sung Hyun Chung[#]

Laboratory of Pharmacology, School of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Abstract — We compared the hypoglycemic effects of Ginseng Radix Alba (GRA) and Mori Folium (MF) in multiple low dose (MLD) streptozotocin(STZ)-induced diabetic rats. In order to induce hyperglycemic state 25 mg/kg of STZ was injected intraperitoneally for 5 consecutive days. SD rats were randomly divided into diabetic control and treatment groups. Treatment groups were administered with either 500 mg/kg of GRA (G500), 500 mg/kg of MF (M500), or 250 mg/kg of GRA mixed with same dose of MF (GM250) for 3 weeks. Blood glucose level and body weight were measured every 5th day. G500 and M500 both significantly reduced blood glucose levels as compared to the diabetic control group (diabetic control, 458.3 ± 25.4 mg/dl; G500, 275.0 ± 12.0 ; M500, 278.0 ± 15.4 ; GM250, 324.0 ± 18.4). While body weight in diabetic control group was decreased slightly after 3 weeks, treatment groups showed gradual increases of body weight during 3 week-period. Plasma insulin level was increased by treatment with GRA, but those levels in M500 and GM250 groups were similar to the diabetic control (normal control, 32.0 ± 13.9 μ IU/ml; diabetic control, 12.4 ± 1.9 ; G500, 17.5 ± 3.4 ; M500, 11.1 ± 3.2 ; GM250, 10.5 ± 3.7). Urine glucose levels were also remarkably reduced in all treatment groups (normal control, 0.0 ± 0.0 g/day; diabetic control, 11.4 ± 2.5 ; G500, 4.9 ± 0.2 ; M500, 5.7 ± 1.6 ; GM250, 8.2 ± 0.2). At the second and third week of the treatment, food and water intakes were determined. At the third week, food and water intakes were significantly decreased in all treatment groups. Taken together, we may conclude that GRA and MF alone may prevent or delay the development of hyperglycemia, however, synergistic hypoglycemic activity was not be seen in group treated with mixed formula of GRA and MF when compared to GRA or MF alone.

Keywords □ Ginseng Radix Alba (GRA), Mori Folium (MF), MLD-STZ, synergistic hypoglycemic activity

지금까지 당뇨병의 치료와 예방을 위해 전세계적으로 많은 연구가 진행되었음에도 불구하고 당뇨병의 유병율은 꾸준히 증가하는 추세이다. 최근에 비만 인구가 급격히 늘고 있고 또한 부적절한 생활 습관으로 인해 추후 당뇨 환자가 급격히 늘 것으로 우려되어 국가적인 차원의 대처가 시급한 상황이다.^{1,2)} 당뇨병 환자의 30% 이상을 차지하고 있는 2형 당뇨는 인슐린의 작용에 문제가 있거나 혹은 인슐린 분비에 결함이 있어 발생하는 것으로 알려져 있으며 이의 치료를 위한 많은 경구용 혈당강하제들이 개발되어 임상에서 사용되고 있다. 경구용 혈당강하제나 인슐

린 제제를 적극적으로 사용할 경우 혈당 조절이 어느 정도 가능하지만 최근 완료된 두 개의 대규모 임상 시험 결과는 매우 부정적이다.^{3,4)} 적극적으로 당뇨 환자들을 치료하였음에도 불구하고 상당수의 환자들이 목표로 하는 혈당치에 도달하는데 실패하였다는 사실이다. 1형 당뇨에 비해 보다 복잡한 발병 기전을 가진 2형 당뇨의 성공적인 치료를 위해서는 한가지 기전이 아닌 2-3가지 기전을 같이 지니고 있는 약제의 개발이 어느 때 보다도 요구되는 실정이다. 이러한 관점에서 볼 때 다양한 성분을 지니고 있는 천연물로부터 항당뇨 치료제를 개발하는 것은 매우 매력적인 시도가 아닐 수 없다.

약용식물 중에서 특히 인삼은 다양한 생리 활성을 나타내는 체제로서 이제까지 많은 연구자들에 의해 인삼의 항당뇨 활성이 보고되었다. 시험관 내 혹은 실험 동물을 이용하여 또는 사람에

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-961-0373 (팩스) 02-966-3885
(E-mail) suchung@khu.ac.kr

서 인삼의 항당뇨 활성은 이미 많이 보고가 되었다.⁵⁻¹⁰ 최근 정등은 KKAy 마우스에서 백삼 동체와 잔뿌리간의 혈당 강하 활성을 비교한 결과를 보고한바 있다.¹¹ 이같이 인삼의 항당뇨 활성에 대하여는 많은 연구가 진행되었음에도 불구하고 인삼의 혈당 강하 기전에 대해서는 아직 정확히 규명이 안 된 상태이다. 이제까지 보고된 바에 의하면 인삼은 1) 탄수화물의 흡수에 변화를 일으키거나^{6,11} 2) 인슐린 작용성을 개선시키거나^{7,12-14} 혹은 3) 인슐린 분비를 촉진시켜 혈당 강하 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다.^{15,16} 한편 상엽의 경우는 한방에서 소갈증에 사용되어 온 약제 중 대표적인 것으로 혈당 강하 활성은 소장에서 탄수화물의 소화와 관여하는 효소인 α -glycosidase 활성을 억제하는데 기인하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁻¹⁹ 따라서 본 연구에서는 다른 기전에 의해 혈당 강하 활성을 나타내는 것으로 알려진 인삼과 상엽에 대해 단독 투여와 병용 투여간의 혈당 강하 활성을 비교하고자 하였다.

한편 앞에서 이미 언급한 바와 같이 최근 비만 인구가 급격히 증가하면서 당뇨의 특징적인 증상은 보이지 않으나 당부하 시험에서 문제를 나타내는 사람이 증가 일로에 있다. 이러한 사람들을 impaired glucose tolerance (IGT)를 나타내는 사람이라고 지칭하는데, 문제는 이들 중 상당수의 사람들이 중국에는 당뇨병을 결국 앓게 된다는 사실이다. 따라서 이들을 조기에 발견하는 것도 중요하지만 IGT를 가진 사람들이 당뇨병으로 진행되는 것을 차단하거나 지연시킬 수 있는 약제를 개발하는 것 또한 매우 중요한 이슈이다. 이러한 점에 착안하여 본 연구에서는 저용량의 streptozotocin (STZ)을 5일간 SD계 흰쥐에 복강 투여하여 얻은 고혈당 당뇨 질환 모델에 인삼과 상엽을 STZ와 동시에 투여함으로써 이들이 고혈당 발현에 억제 활성을 나타내는지도 살펴 보았다.

실험방법

실험재료

본 실험에 사용된 인삼과 상엽은 경동시장에서 구입하여 음건 후 세절하여 다음과 같이 추출하였다. 인삼과 상엽 각 200 g을 3 L의 증류수로 90°C에서 4시간씩 2회 가온 추출하여 여과한 다음 여액을 감압 농축 및 동결 건조하여 인삼 32 g (16%), 상엽 26 g (13%)을 얻었다.

실험동물

6주령의 수컷 SD rat을 한림실험동물 (화성, 대한민국)로부터 구입하여 본 실험실에서 1주간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험동물은 습도 50%, 온도 24~26°C로 유지되는 동물사육장에서 사육하였으며 물과 사료는 자유롭게 섭취할 수 있도록 공급하였다. 혈액지표 분석을 위한 혈액 채취는 5일마다 실시하였으

며 뇨당 농도 측정을 위한 뇨의 채취는 시료 투여 마지막 주에 실시하였다. 실험군은 Normal control(NC), Diabetic control(DC), 인삼 500 mg/kg 투여군(G500), 상엽 500 mg/kg 투여군(M500), 인삼과 상엽 각 250 mg/kg 투여군(GM250)의 다섯 군으로 나누었다. 6시간 절식 후 100 mM citrate buffer(pH 4.5)에 녹인 25 mg/kg의 STZ를 5일간 매일 오후 4시에 복강 투여를 하여 당뇨를 유도하였고, 시료 투여는 STZ 투여와 동시에 시작하여 3주간 매일 오후 5시에 경구 투여 하였다.

혈액지표 분석

혈액 지표 분석을 위한 혈액 채취는 6시간 절식 후 오후 3시에 실시하였다. 안와정맥으로부터 혈액을 채취하여 5,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 혈장을 분석에 사용하였다. 혈중 포도당 농도는 glucose oxidase method (Trinder법)을 이용하여 측정하였으며 혈장 insulin 농도는 anti-rat insulin antibody를 사용한 insulin enzyme immunoassay kit (Rat Insulin ELISA KIT, Shibayagi, Japan)를 이용하여 측정하였다.

노당 측정

Metabolic cage에서 24시간 동안 채취한 소변을 20배 희석한 후 혈당과 마찬가지로 glucose oxidase method (Trinder법)을 이용하여 노당을 측정하였다.

체중 및 식이 음수량 측정

체중은 5일마다 측정하였으며, 식이 및 음수량은 실험 들째 및 셋째 주에 24시간 동안의 식이 음수 섭취량을 주 3일간 측정하였다.

통계학적 분석

모든 실험 결과는 평균±평균 오차로 나타냈으며 자료 분석은 Student's *t*-test를 이용하여 유의성을 검증하였다.

실험 결과 및 고찰

체중에 미치는 영향

시료 투여 기간 동안의 체중 변화 및 체중 증감은 Fig. 1, Table I과 같다. Fig. 1에서 보듯이 정상 대조군은 체중이 꾸준히 증가하여 마지막 날에 273 g을 나타낸 반면 당뇨 대조군은 체중이 증가하지 않고 오히려 약간 감소하여 시료 투여 전과 비교 시 체중이 8 g 감소하는 경향을 나타내었다. 한편 시료 투여군에서는 당뇨 대조군과 비교 시 체중이 감소하지는 않았으나 유의적인 차이를 나타내지는 못 하였다. G500 투여군과 M500 투여군의 경우는 시료 투여 전에 비해 각각 16 g, 17 g의 체중이 증가한 반

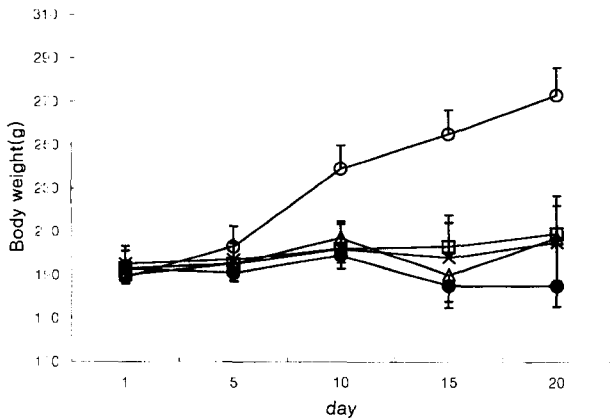


Fig. 1 - Effects of GRA and MF on body weight in MLD STZ-induced diabetic rats; -○-, Normal control, -●-, Diabetic control, -□-, G500, -△-, M500, -×-, GM250.

Table I - Effects of GRA and MF on weight gain in MLD STZ-induced diabetic rats

Group	Weight (g)		Weight gain (g)
	Initial	Last	
NC	188.8 ± 7.5	273.2 ± 12.7	+84
DC	193.2 ± 4.5	184.7 ± 9.5	-8
G500	193.0 ± 8.2	208.5 ± 17.7	+16
M500	190.4 ± 4.2	207.3 ± 19.5	+17
GM250	195.0 ± 8.1	205.0 ± 17.1	+10

Each value represents the mean ± S.E.

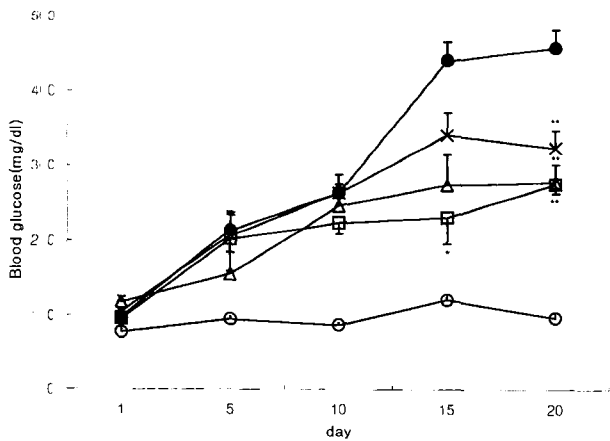


Fig. 2 - Effects of GRA and MF on blood glucose level in MLD STZ-induced diabetic rats; -○-, Normal control, -●-, Diabetic control, -□-, G500, -△-, M500, -×-, GM250. *P<0.05, **P<0.01 vs. DC.

면 GM250 투여군에서는 이보다는 약간 낮은 10 g의 체중 증가를 나타내었다. 이 결과는 STZ 투여로 인한 체중 감소 현상은 인삼이나 상엽 투여로 어느 정도 억제되는 경향을 보여주었지만 그 효과는 크지 않음을 보여주었다.

Table II - Effects of GRA and MF on blood glucose and insulin levels in MLD STZ-induced diabetic rats

Group	Blood glucose (mg/dl)	Insulin (IU/ml)
NC	97.2 ± 9.0	32.0 ± 13.9
DC	458.3 ± 25.4 ^{†††}	12.4 ± 1.9 [†]
G500	275.0 ± 12.0 ^{**}	17.5 ± 3.4 [*]
M500	278.0 ± 15.4 ^{**}	11.1 ± 3.2
GM250	324.0 ± 18.4 ^{**}	10.5 ± 3.7

Each value represents the mean ± S.E. Significantly different from control group: [†]P<0.05, ^{†††}P<0.001 vs. NC; ^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01 vs. DC

혈액 지표에 미치는 영향

혈당의 변화는 Fig. 2에서 보는 바와 같이 당뇨 대조군은 STZ 투여 5일부터 200 mg/dl 이상의 고혈당을 나타내었고 15일 이후에는 400 mg/dl의 고혈당을 유지하였다. 한편 G500 투여군은 실험 시작 후 5일 동안은 당뇨 대조군과 비슷한 경향으로 혈당이 상승하다가 더 이상 혈당이 상승하지 않아 투여 15일째에는 231 ± 35 mg/dl로 당뇨 대조군과 유의적인 차이 (P<0.05)를 보였고 투여가 끝난 20일째에는 275 ± 12 mg/dl의 혈당치를 나타내어 당뇨 대조군과 역시 유의적인 차이를 나타내었다 (P<0.01). M500 투여군 역시 G500 투여군과 비슷하게 투여 마지막 날에 278 ± 24 mg/dl의 혈당치를 나타내어 당뇨 대조군과 유의한 차이를 보여주었다 (P<0.01). 반면 GM250 투여군은 투여 10일째까지 당뇨 대조군과 비슷한 경향으로 혈당이 상승하다가 그 이후 혈당 상승이 둔화되어 투여 마지막 날에는 당뇨 대조군과 비교 시 앞의 두 시료와 마찬가지로 유의한 차이를 나타내었다 (P<0.01).

시료 투여가 종료된 후 마지막 날에 그룹간 혈당 수치를 비교한 결과는 Table II와 같다. 표에서 보듯이 인삼과 상엽 단독 투여군은 당뇨 대조군에 비해 각각 40%, 39% 혈당 상승을 억제하여 거의 같은 활성을 나타낸 반면 인삼과 상엽을 1/2 용량으로 배합하여 투여한 군에서는 당뇨 대조군에 비해 29% 혈당 상승을 억제한 결과를 보여주었다. 이 결과로부터 인삼과 상엽 500 mg/kg 용량은 본 실험에서 사용한 당뇨 질환 모델에서 거의 같은 혈당 상승 억제 활성을 나타낸 반면 두 시료를 배합한 경우는 시료를 단독 투여한 경우보다 혈당 상승 억제 활성이 오히려 작아짐을 알 수 있었다.

혈당 변화와 인슐린 수치의 상관성을 살펴보기 위해 실험 마지막 날에 혈중 인슐린치를 측정하였고 결과를 혈당 수치와 함께 Table II에 나타내었다. 당뇨 대조군의 경우 정상 대조군에 비해 혈액 중 인슐린 수치가 61% 감소하였다. 이는 STZ 투여로 인해 췌장 베타세포가 파괴된 결과라 사료된다. 한편 시료 투여 그룹의 경우 M500과 GM250 투여군에서는 인슐린 수치가 당뇨 대조군과 차이가 없었으나 G500 투여군에서는 인슐린 수치가 당뇨 대조군에 비해 41% 상승하였다. 따라서 인삼의 경우에는 혈

당 상승 억제 활성이 췌장 베타세포 (인슐린을 분비할 수 있는 functional한 베타세포)를 자극하거나 혹은 췌장 베타세포를 STZ로부터 보호한 결과에 기인한다고 추측할 수 있는 반면 상엽이나 인삼·상엽 복합 투여군의 경우는 췌장 외 다른 장기에 영향을 미쳐 혈당 상승을 억제한 것으로 추측할 수 있다. 또한 GM250 투여군에서 인슐린 치가 당뇨 대조군과 비교 시 차이가 없는 것으로 보아 인삼 250 mg/kg 용량은 췌장 베타세포에 대한 작용을 나타내기에는 부족한 용량으로 사료된다. (본 연구실에서 최근 실시한 인삼 사포닌과 비사포닌과의 혈당강하 활성을 비교한 실험 결과를 살펴보면 인삼 사포닌 30 mg/kg (복합투여)은 같은 동물모델에서 혈중 인슐린치를 48% 상승시켜 혈당강하 작용을 나타내는 것으로 분석된 반면 비사포닌 분획은 혈당강하 활성을 보이지 못하였다. 이 실험에서 사포닌 분획은 복강으로 투여한 것으로 평균적으로 인삼 엑스 중 사포닌 분획의 비율을 3%로 본다면 본 실험에서 GM250군의 인삼 250 mg/kg (경구투여)에는 7.5 mg의 총사포닌이 함유되어 있는 것으로 계산이 된다. 따라서 이 용량은 인슐린 분비를 촉진하여 혈당을 떨어뜨리기에는 부족한 용량이라고 사료된다. 또한 두 실험간의 차이로 투여 경로 문제도 있다. 본 실험에서 시료는 모두 경구로 투여한 반면 사포닌에 대한 실험에서는 복강으로 투여하였기에 GM250내 인삼 투여량은 더욱 부족하다. 앞으로 인삼과 상엽 각각에 대해 혈당강하 활성을 위한 최대 및 최소 용량을 먼저 결정한 후 배합 연구를 추진함이 좋을 것으로 사료된다.

노 당에 미치는 영향

고혈당이 유지되는 동안 나타나는 당뇨의 특징적인 증상으로 뇨당 (glycosuria)이 있다. 본 결과는 그룹간 뇨 당 수치를 투여 마지막 주에 비교한 것으로 Table III에 나타내었다. 표에서 보듯이 당뇨 대조군은 정상 대조군에서 전혀 나타나지 않았던 뇨 당이 상당량 나타남을 알 수 있었고 반면 시료 투여군에서는 모두 당뇨 대조군과 비교시 유의한 뇨 당 배설 억제 활성을 나타내었다. 뇨 당 배설을 억제하는 활성은 G500, M500, GM250 투여군 순으로 나타났다. 이 결과 역시 인삼이나 상엽 단독 투여군이 복합 투여군 보다 뇨 당 배설을 억제하는 활성이 나음을 보여주고 있다.

Table III – Effects of GRA and MF on urine glucose levels in MLD STZ-induced diabetic rats

Group	Urine glucose(g/day)
NC	0.0±0.0
DC	11.4±2.5 ^{†††}
G500	4.9±0.2 ^{**}
M500	5.7±1.6 [*]
GM250	8.2±0.2 [*]

Each value represents the mean ± S.E. Significantly different from control group : ^{†††}*P*<0.001 vs. NC; ^{*}*P*<0.05, ^{**}*P*<0.01 vs. DC

Table IV – Effects of GRA and MF on food and water intakes in MLD STZ-induced diabetic rats

	Food intake (g/rat/day)	Water intake (ml/rat/day)
2 wk		
NC	20.5±0.8	40.3±4.5
DC	25.9±0.6 ^{††}	142.0±0.0 ^{†††}
G500	22.9±0.7 [*]	114.0±2.3 ^{***}
M500	26.2±0.3	122.0±5.3 ^{**}
GM250	24.8±1.4	127.7±10.3
3 wk		
NC	20.7±0.5	38.0±1.0
DC	33.7±0.8 ^{†††}	178.3±1.1 ^{†††}
G500	24.1±0.3 ^{***}	108.0±5.3 ^{***}
M500	28.0±0.9 ^{**}	122.4±2.4 ^{***}
GM250	24.9±0.9 ^{***}	128.0±4.2 ^{***}

Each value represents the mean ± S.E. Significantly different from control group : ^{††}*P*<0.01, ^{†††}*P*<0.001 vs. NC; ^{**}*P*<0.01, ^{***}*P*<0.001 vs. DC

식이 및 음용수 섭취량에 미치는 영향

고혈당이 유도되는 과정에서 당뇨의 특징적인 증상인 다식 (polyphagia)과 다갈 (polydipsia) 현상에 시료들이 미치는 영향을 시료 투여 2주와 3주째에 비교한 결과를 Table IV에 나타내었다. 정상 대조군은 실험 전기간에 걸쳐 식이량과 음용수 섭취량에 커다란 차이를 보이지 않은 반면 당뇨 대조군은 고혈당이 유도되면서 식이량과 음용수 섭취량이 큰 폭으로 증가함을 알 수 있다. 3주째에 당뇨 대조군은 정상 대조군에 비해 식이량과 음용수 섭취량이 각각 163%, 469% 유의하게 증가하였다 (*P*<0.001). 한편 시료 투여군에서는 투여 2주째에는 인삼 단독투여군에서 유일하게 식이 및 음용수 섭취량이 당뇨 대조군에 비해 유의하게 감소한 반면 3주째에는 모든 그룹에서 유의한 차이를 나타내었다. 3주째에 음용수 섭취량을 그룹간 비교해 본 결과 G500, M500, GM250 순으로 음용수 섭취량을 감소시키는 활성을 나타내었다.

결론

3주간의 인삼 상엽 단독 및 복합 투여가 저용량 STZ로 유도된 당뇨 흰쥐의 체중, 혈당, 혈중 인슐린, 식이 및 음용수 섭취량에 미치는 영향을 검토한 결과 인삼, 상엽 각 500 mg/kg 용량을 단독으로 투여한 그룹 (G500과 M500)은 체중, 혈당, 식이 및 음용수 섭취량에서 비슷한 크기의 활성을 나타낸 반면 인삼 250 mg/kg과 상엽 250 mg/kg을 배합하여 투여한 그룹 (GM250)은 인삼 혹은 상엽을 단독으로 투여한 그룹에 비해 모든 지표에서 낮은 활성을 나타내어 배합에 따른 상승 효과는 얻지 못하였다. 본 실험 결과로부터 인삼이나 상엽 물 추출물 엑스는 고혈당이 유도되는 시기에 투여할 경우 혈당 상승을 효과적으로 차단시키는 활성을 나타내어 당뇨의 특징적인 증상은 없으나 impaired

glucose tolerance (IGT)를 나타내는 사람에서 향후 당뇨병의 발병을 예방할 수 있는 제제로 개발이 가능하리라 기대한다.

감사의 말씀

본 연구는 2001년 경희대학교 자유공모과제의 지원을 받아 수행하였으며 이에 감사를 드립니다.

문헌

- 1) Morkdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Nelson, D. E., Engelgau, M. M., Victor, F. and Marks, J. S. : Diabetes trends in US: 1990-1998. *Diabetes Care* **23**, 1278 (2000).
- 2) Sorensen, T. T. : The changing of lifestyle of the world. *Diabetes Care* **23**(suppl 2), B1 (2000).
- 3) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) groups : *Engl. J. Med.* **342**, 381 (2000).
- 4) The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) groups : *JAMA* **287**, 2542 (2002).
- 5) Omishi, Y., Takagi, S., Miura, T., Usami, M., Kako, M., Ishihara, E., Yano, H., Tanigawa, K. and Seino, Y. : Effect of ginseng radix on GLUT2 protein content in mouse liver in normal and epinephrine-induced hyperglycemic mice. *Biol. Pharm. Bull.* **19**, 1230 (1996).
- 6) Oumra, M., Tsukada, H., Fukuda, K., Hosokawa, H., Nakamura, H., Kadama, M., Ohya, M. and Seino, Y. : Effects of ginseng radix on sugar absorption in the small intestine. *Am. J. Chin. Med.* **27**, 347 (1999).
- 7) Atele, A. S., Zhou, Y. P., Xie, J. T., Wu, J. A., Zhang, L., Dey, L., Pugh, W., Rue, P. A., Polonsky, K. S. and Yuan, C. S. : Antidiabetic effects of Panax ginseng Berry extract and the identification of an effective component. *Diabetes* **51**, 1851 (2002).
- 8) Sotaniemi, E. A., Haapakoski, E. and Rautio, A. : Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* **18**, 1373 (1985).
- 9) Yokozawa, T., Kobayashi, T., Kawai, A., Oura, H. and Kawashima, Y. : Stimulation of lipid and sugar metabolism in ginsenoside-Rb2 treated rats. *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 2766 (1984).
- 10) Viksan, V., Leiter, A. L., Stavra, M. B., Josse, R. G., Seivenpiper, J. L., Xu, Z. and Beljan-Zdravkovic, U. : Similar postprandial glycaemic reductions with escalation of dose and administration time of American Ginseng type 2 diabetes. *Diabetes Care* **23**, 1221 (2000).
- 11) Chung, S. H., Choi, C. G. and Park, S. H. : Comparisons between white ginseng radix and rootlet for antidiabetic activity and mechanism in KKAY mice. *Arch. Pharm. Res.* **24**(3), 214 (2001).
- 12) Oshima, Y., Sato, K. and Hikino, H. : Isolation and hypoglycemic activity of quinquefolans A, B, and C, glycans of Panax quinquefolium roots. *J. Nat. Prod.* **50**, 188190 (1987).
- 13) Yokozawa, T., Kobayashi, T., Kawai, A., Oura, H. and Kawashima, Y. : Stimulation of lipid and sugar metabolism in ginsenoside-Rb2 treated rats. *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 2766 (1984).
- 14) Hasegawa, H., Matsumiya, S., Murakami, C., Kurokawa, T., Kasai, R., Ishibashi, S. and Yamasaki, K. : Interactions of ginseng extract, ginseng separated fractions, and some triterpenoid saponins with glucose transporters in sheep erythrocytes. *Planta Med.* **60**, 153 (1994).
- 15) Kimura, M., Waki, I., Chujo, T., Kikuchi, T., Hiyama, C., Yamazaki, K. and Tanaka, O. : Effects of hypoglycemic components in ginseng radix on blood insulin level in alloxan diabetic mice and one insulin release from perfused rat pancreas. *J. Pharm. Dyn.* **4**, 410 (1981).
- 16) Hitonobu, I. W., Masatoshi, Y. and Kimura, M. : Effects of hypoglycemic component of ginseng radix on insulin biosynthesis in normal and diabetic animals. *J. Pharm. Dyn.* **5**, 547 (1982).
- 17) Chung, S. H., Choi, M. H. and Ryu, J. H. : Rat intestinal α -glycosidase inhibitory activities of mulberry leaves (Folium Mori) water fraction. *The Kyung Hee J. of Genet. & Mol. Biol.* **8**, 38 (1996).
- 18) Chung, S. H., Kim, M. S. and Choue, R. W. : Effect of Mori folium column fraction on intestinal α -glycosidase activity in mice administered with a high carbohydrate-containing diet. *Yakhak Hoeji* **41**(4), 484 (1997).
- 19) Ryu, J. W., Yook, C. S. and Chung, S. H. : Effects of Mori folium ethanol soluble fraction on mRNA expression of glucose transporters, acetyl-CoA carboxylase and leptin. *Yakhak Hoeji* **42**(6), 589 (1998).