

원저

가시五加皮 藥鍼이 抗糖尿 및 腎臟保護活性에 미치는 影響

이경근 · 최도영 · 강성길

경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

The Effect of AS Aqua-acupuncture on the Diabetic Rats Induced by Streptozotocin

Kyung-Keun, Lee · Do-Young, Choi · Sung-Keel, Kang

Department of Acupuncture & Moxibustion, college of Oriental Medicine
Kyung-Hee University

Objective ; In order to study the effect of Acanthopanax senticosus(AS) aqua-acupuncture manufactured with water soluble fraction and ether soluble fraction on the streptozotocin induced diabetic rats

Methods ; The fractions of AS aqua-acupuncture were carried out on corresponding bilateral loci of Bisu(BL20) everyday for 4 weeks.

The experimental animals were divided into control group and AS groups(AS water fraction group and AS ether fraction group).

Thereafter the levels of serum glucose, total cholesterol, HDL, triglyceride, AST, ALT, creatinine, BUN, urinary albumin excretion, index of kidney hypertrophy, heart rate, mean blood pressure and fibronectin in glomeruli and tubular cells were measured.

Results ; The increased serum total cholesterol, triglyceride levels, HDL and urinary albumin excretion, the index of kidney hypertrophy, the mean blood pressure and the amount of fibronectin in glomeruli and tubular cells were significantly decreased in the AS groups, showing more significant decrease in the AS water fraction group as compared with the control group. In the serum ALT, AST, creatinine and BUN levels, there were no significant changes in the AS groups as compared with the control group.

- 접수 : 2002년 3월 2일 · 수정 : 3월 13일 · 채택 : 2002년 3월 18일
· 교신저자 : 이경근, 서울시 동대문구 회기동1번지 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 침구과(Tel. 02-958-9198)
E-mail : blueroomlee@hanmail.net

Conclusion ; According to the above results, it reveals that *Acanthopanax senticosus* water soluble and ether soluble fraction have the antidiabetic effect, the antilipidemic effect and the inhibitory effect of renal damage. Also, the results showed that *Acanthopanax senticosus* water soluble fraction is more effective than ether soluble fraction.

Key words : *Acanthopanax senticosus*, aqua-acupuncture, water fraction, ether fraction, diabetes

I. 서론

糖尿病은 고혈당 및 이에 수반되는 대사장애와 여러 가지 원인이 작용하는 불균일한 질환군으로 유전적 또는 환경적 요인과 같이 다양한 병인에 의하여 발생되므로 치료는 장기간의 관리를 필요로 하며 여러 가지의 합병증을 예방하는데 목표를 두고 관리되고 있다¹⁾. 특히 당뇨병의 이환기간이 길어짐에 따라 나타나는 합병증의 경우 엄격한 혈당 조절이 합병증의 예방 및 지연에 도움이 된다는 보고²⁾ 이외의 다른 특정한 효과적인 치료법이 개발되지 못한 실정이다.

당뇨병은 한의학에서 消渴의 범주에 해당³⁾된다고 하여, 韓藥, 鍼, 灸, 電鍼, 藥鍼 및 laser鍼을 이용한 실험적 연구가 보고되었다. 약침의 실험적 보고로는 李⁴⁾와 文⁵⁾은 人蔘을, 金⁶⁾은 白蔘 및 紅蔘을, 李⁷⁾는 地骨皮를 실험동물에 약침하여 고혈당을 조절하는 효과가 있음을 보고하였다.

가시五加皮(*Acanthopanax senticosus*)는 強壯, 強精, 神經痛, 中風, 糖尿 등에 이용된다고 하였으며 임상에서는 益氣健脾, 補腎安神시키는 效能⁹⁾이 있어 風濕痺痛, 腰膝軟弱, 小便頻數, 不眠, 無氣力, 食慾不振 등에 널리 사용되어 왔다¹⁰⁾.

가시五加皮에 대한 연구로는 Brekhmann 등¹¹⁾이 adaptogenic activity가 있다고 보고하면서 항피로

효과, 대사촉진작용, 수면연장작용 등을 보고하였고 항암작용¹²⁾, 면역계의 기능조절 및 면역증강효과^{13,14,15)}, 항알러지효과¹⁶⁾, 항산화작용¹⁷⁾, 및 지방대사조절 및 비만억제효과¹⁸⁾가 있음이 보고되었다.

消渴의 鍼灸治療穴로 足三里, 脾俞, 胃俞, 三陰交, 中脘 등이 활용되고 있는데 이중 脾俞(BL20)는 脾臟의 背俞穴로 多食身瘦를 主治¹⁹⁾하며, 新水扶土祛水濕, 利脾助運化, 益營血하는 穴性으로 消渴을 治療하는 穴²⁰⁾로 알려져 있다.

이에 가시五加皮藥鍼의 항당뇨 및 신장보호활성을 알아보기 위하여 streptozotocin으로 유발시킨 고혈당 spontaneously hypertensive rat에 脾俞(BL20)를 선택하여 가시五加皮 물분획물과 ether 분획물 20% 용액을 약침하여 각각 혈중 포도당 농도 및 혈중 지질에 미치는 영향과 혈압, 간독성 그리고 신장에 미치는 영향을 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험

1. 동물 및 재료

1) 동물

실험 동물은 (주)한림동물사(서울, 대한민국)로부터 구입한 수컷 spontaneously hypertensive rat (SHR)으로 습도 50%, 온도 24~26℃로 유지되는 동물사육장에서 사육하였으며 물은 자유롭게 섭취

할 수 있도록 공급하였다.

2) 재료

(1) 약침약물

전라북도 장수지방에서 재배하는 가시五加皮(A - canthopanax senticosus, 이하 AS)를 중앙대학교 인삼산업연구센터에서 공급받아 사용하였다.

(2) 약침주입기

1.0ml의 약침주입기(주사침 26 gauge, 녹십자의료공업사, 한국)를 사용하였다.

2. 방법

1) 약침액의 조제

가시五加皮(AS)를 陰乾하여 잘 말린 200g의 가시五加皮에 증류수 4,000ml를 가하여 10시간 동안 증탕한 후 감압건조를 통해 900ml로 농축하였다. 450ml의 물 추출액에 동일한 양의 ether를 가하여 잘 혼합한 후 24시간 방치하여 물층과 ether층을 분리한 후 얻어진 물층에 동일한 양의 ether를 가하여 다시 24시간을 방치하였다. 최종적으로 얻은 물층과 ether층을 감압건조한 후 freezing dryer로 동결건조시켜 물분획물을 13.84g, ether분획물을 2.29g을 얻어 20% 용액으로 희석하여 본 실험에 사용하였다.

2) 취혈

인체와 상응하는 부위의 양측 脾俞(BL20)를 骨度分寸에 의거하여 취혈하였다²¹⁾.

3) 약침처치

6주령의 SHR을 본 실험실에서 1주간 적응시켜 7주령이 된 SHR을 대상으로 하루동안 절식시킨 후 STZ 70mg/kg 용량(10mM citrate buffer, pH4.5에 녹임)을 복강으로 투여한 후 3일 후에 혈당이

250mg/dl 이상인 동물을 선별하여 본 실험에 사용하였다. 약침 전 혈당을 기준으로 대조군 8마리, 물분획물 약침군과 ether분획물 약침군을 각각 6마리씩 세 군으로 나누었다. 분말형으로 된 팻트용 일반사료(삼양사, 한국)를 공급하면서 가시五加皮 약침군은 물분획물과 ether분획물을 양측 脾俞穴에 20% 용액을 0.2ml씩 하루 총 0.4ml를 4주간 약침하였다. 대조군은 가시오가피 약침군과 같은 방법으로 0.4ml의 생리식염수를 주입하였다.

4) 채혈

혈당측정을 위한 혈액 채취는 오후 3시에 실시하였다. 약침 4주가 지난 SHR을 마취한 후 안와정맥을 통해 채혈하여 5,000rpm에서 10분간 원심분리 후 얻어진 혈장을 사용하였다. 이 혈장에서 glucose, total cholesterol, HDL, triglyceride, ALT, AST, creatinine 및 BUN의 농도를 측정하였다.

5) 채뇨 및 albumin 측정

약침 4주가 지난 SHR을 대사케이지로 옮겨 뇨중 지표분석을 위해 24시간 동안 뇨를 수집한 후 알부스트레이트 용액을 사용하여 뇨 중 albumin 배설량을 측정하였다.

6) 맥박 및 혈압 측정

맥박과 혈압의 경우는 pulse transducer system과 non-invasive tail cuff방법을 이용하여 측정하였다. 37℃로 항온을 유지하고 있는 heat chamber에 15분간 동물을 안정화시킨 후 5번 꼬리에 cuff를 연결하여 조건에 익숙해지도록 훈련을 시켰다. 그 후 각 동물에 대해 5번 혈압을 측정하였다.

평균 동맥압(mean blood pressure, MBP)은 다음 공식으로 환산하였다.

$$MBP = DBP + 0.33(SBP - DBP)$$

SBP : systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

약침 4주 후에 5일간 매일 그룹별로 오전 9~12시 사이에 혈압을 측정하였다.

7) 신장 무게 측정

실험종료후 실험동물의 left kidney를 취해 무게를 측정하였다.

8) 신장조직내 fibronectin 단백질 발현 측정

신장조직과 시료처리된 세포를 ice-cold lysis buffer(0.125 M Tris-HCl pH 8.0, 3% SDS, 200µM PMSF, 1µM leupeptin, 1 µM pepstatin A)로 균질화한 후 20,000g에서 20분 동안 원심분리하였다. 상등액을 취하여 Lowry method에 의해 protein정량을 한 후 Western-blot에 사용하였다. Protein sample(10µg)을 SDS-polyacrylamide gel에서 전기영동을 실시하고 nitrocellulose membrane(Hybond N, Amersham Pharmacia Biotech, England)에 transfer하였다. Blot을 5% nonfat dry milk로 blocking한 후 anti-fibronectin antibody에 3시간 동안 incubation하였고 다시 1시간 동안 anti-mouse IgG conjugated to horseradish peroxidase (Bio-rad, Hercules, USA)에 incubation하였다. Enhanced chemiluminescence system(Pierce, Rockford, USA)으로 peroxidase의 luminescence detection을 실시하여 얻어진 immunoreactive protein의 상대량을 GS-700 imaging densitometer를 이용하여 분석하였다.

3. 통계처리

모든 실험 결과들은 mean ± SE로 나타내었고 통계처리는 student t-test를 실시하여 p<0.05를

기준으로 유의성 여부를 판정하였다.

III. 성적

1. 혈중 glucose 농도에 미치는 영향

4주 후부터 10일 간격으로 측정한 혈중 glucose 농도는 대조군에 비해 실험군 모두 glucose 농도의 상승을 억제하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다 (Table I).

Table 1. Effects of AS Aqua-acupuncture on the Serum Glucose Level

Group	n	Serum glucose(mg/dl)a			
		Days after 4 weeks aqua-acupuncture			
		0	10	20	30
SHR	6	68±20	73±19	79±12	85±10
Control	8	210±92	246±84	294±96	316±104
ASW	6	209±80	266±161	186±120	215±109
ASE	6	206±73	228±163	234±121	239±166

S : Acanthopanax senticosus

a : mean ± standard deviation

SHR : non-acupunctured group

Control : group aqua-acupunctured with normal saline for 4 weeks

ASW : group aqua-acupunctured with water fraction of AS for 4 weeks

ASE : group aqua-acupunctured with ether fraction of AS for 4 weeks

2. 혈중 total cholesterol 농도에 미치는 영향

Total cholesterol 농도는 대조군이 134.5±10.0 mg/dl, 가시五加皮 물분획물 약침군은 107.7±12.3 mg/dl, ether분획물 약침군은 123.9±9.2mg/dl로 나타나 물분획물 약침군은 대조군에 비하여 혈중 total cholesterol 농도의 유의한(P<0.05) 상승억제 효과가 나타났다(Table II).

Table II. Effect of AS Aqua-acupuncture on the Serum Total Cholesterol Level

Group	n	Total cholesterol(mg/dl)a
Control	8	134.5±10.0
ASW	6	107.7±12.3**
ASE	6	123.9±9.2

AS: *Acanthopanax senticosus*

a: mean ± standard deviation

Control: group aqua-acupunctured with normal saline for 4 weeks

ASW: group aqua-acupunctured with water fraction of AS for 4 weeks

ASE: group aqua-acupunctured with ether fraction of AS for 4 weeks

** : P<0.05: statistically significant difference compared with the control group

3. 혈중 HDL 농도에 미치는 영향

혈중 HDL 농도는 대조군이 22.0±4.0mg/dl, 가시五加皮 물분획물 약침군은 26.6±4.6mg/dl, ether분획물 약침군은 20.0±3.8mg/dl로 나타나 물분획물 약침군은 대조군에 비하여 혈중 HDL을 상승시키는 유의한(P<0.05) 효과가 나타났다(Table III).

Table III. Effect of AS Aqua-acupuncture on the Serum HDL Level

Group	n	HDL(mg/dl)a
Control	8	22.0±4.0
ASW	6	26.6±4.6**
ASE	6	20.0±3.8

** : P<0.05: statistically significant difference compared with the control group

4. 혈중 triglyceride 농도에 미치는 영향

혈중 triglyceride 농도는 대조군이 650±184mg/dl, 가시五加皮 물분획물 약침군은 319±96mg/dl, ether분획물 약침군은 658±130mg/dl로 나타나 물분획물 약침군은 대조군에 비하여 혈중 triglyceride 농도의 유의한(P<0.05) 상승억제효과가 나

타났다(Table IV).

Table IV. Effect of AS Aqua-acupuncture on the Serum Triglyceride Level

Group	n	Triglyceride(ml/dl)a
Control	8	650±184
ASW	6	319±96**
ASE	6	658±130

** : P<0.05: statistically significant difference compared with the control group

5. 혈중 ALT 및 AST 농도에 미치는 영향

혈중 ALT 농도는 대조군이 9.4±8.8IU/L, 가시五加皮 물분획물 약침군은 20.3±6.7IU/L, ether분획물 약침군은 7.3±5.0IU/L로 나타났고, 혈중 AST 농도는 대조군이 11.1±9.1IU/L, 물분획물 약침군은 8.5±6.1IU/L, ether분획물 약침군은 2.3±1.2IU/L로 나타나 실험군 모두 대조군에 비해 ALT 및 AST 농도에 미치는 영향은 없었다(Table V).

Table V. Effect of AS Aqua-acupuncture on the Serum ALT and AST Levels

Group	n	ALT(IU/L)a	AST(IU/L)a
Control	8	9.4±8.8	11.1±9.1
ASW	6	20.3±6.7	8.5±6.1
ASE	6	7.3±5.0	2.3±1.2

6. 혈중 creatinine 및 BUN 농도에 미치는 영향

혈중 creatinine 농도는 대조군이 1.84±0.4mg/dl, 가시五加皮 물분획물 약침군은 1.99±0.7mg/dl, ether분획물 약침군은 1.39±0.5mg/dl로 나타났고, 혈중 BUN 농도는 대조군이 27.7±4.6mg/dl, 물분획물 약침군은 26.9±6.5mg/dl, ether분획물 약침군은 27.3±9.5mg/dl로 나타나 실험군 모두 대조군에 비해 혈중 creatinine 및 BUN 농도에 미치는 영향은 없었다(Table VI).

Table VI. Effect of AS Aqua-acupuncture on the Serum Creatinine and BUN Levels

Group	n	Creatinine(mg/dl)a	BUN(mg/dl)a
Control	8	1.84±0.4	27.7±4.6
ASW	6	1.99±0.7	26.9±6.5
ASE	6	1.39±0.5	27.3±9.5

7. 뇨 중 albumin 배설에 미치는 영향

24시간 뇨 중 albumin 배설량은 대조군이 3 62.8±13.7mg/24h, 가시五加皮 물분획물 약침군은 193.6±26.6mg/24h, ether분획물 약침군은 500.2±30.3mg/24h로 나타나 물분획물 약침군은 대조군에 비해 뇨 중 albumin 배설량의 유의한(P<0.05) 상승억제 효과가 나타났다(Table VII).

Table VII. Effect of AS Aqua-acupuncture on the Urinary Albumin Excretion

Group	n	UAE(mg/24h)a
Control	8	362.8±13.7
ASW	6	193.6±26.6**
ASE	6	500.2±30.3

** : P<0.05: statistically significant difference compared with the control group

8. 맥박과 혈압에 미치는 영향

4주간의 약침후 5일간에 걸쳐 5회 측정된 맥박은 대조군이 390.2±7.0beat/min, 가시五加皮 물분획물 약침군은 438.5±8.6beat/min, ether분획물 약침군은 418.2±7.8beat/min로 나타나 실험군은 대조군에 비해 맥박에 미치는 영향은 없었다.

평균동맥압은 대조군이 149.2±8.4mmHg, 물분획물 약침군은 121.3±6.5mmHg, ether분획물 약침군은 128.2±4.4mmHg로 나타나 실험군은 대조군에 비해 평균동맥압을 떨어뜨리는 경향을 보였으나 물분획물 약침군에서만 유의성(P<0.05)이 인정되었다(Table VIII).

Table VIII. Effect of AS Aqua-acupuncture on the Arterial Blood Pressure and Heart Rate

Group	n	HR (beat/min)a	SBP (mmHg)a	DBP (mmHg)a	MBP (mmHg)a
Control	8	390.2±7.0	164.5±7.5	142.3±8.7	149.2±8.4
ASW	6	438.5±8.6	140.2±8.0**	122.7±10.4	121.3±6.5**
ASE	6	418.2±7.8	154.0±3.6	115.7±19.4	128.2±4.4

HR: heart rate

SBP: systolic blood pressure

DBP: diastolic blood pressure

MBP=DBP+0.33(SBP-DBP)

MBP: mean blood pressure

** : P<0.05: statistically significant difference compared with the control group

9. 신장비대지표에 미치는 영향.

신장비대지표는 대조군이 14.6±0.9mg/g, 가시五加皮 물분획물 약침군은 9.9±1.6mg/g, ether분획물 약침군은 12.1±1.4mg/g으로 나타나 실험군은 대조군에 비해 신장비대지표의 상승을 억제시키는 경향을 보였으나 물분획물 약침군에서만 유의성(P<0.05)이 인정되었다(Table IX).

Table IX. Effect of AS Aqua-acupuncture on the Ratio of Kidney to Body Weight

Group	n	Body weight(g)a	Kidney weight(mg)a	Index of kidney hypertrophy(mg/g)a
Control	8	173.3±11.9	2,523±68	14.6±0.9
ASW	6	234.0±17.5**	2,290±225	9.9±1.6**
ASE	6	223.2±15.3**	2,686±162	12.1±1.4

** : P<0.05: statistically significant difference compared with the control group

10. 신장조직내 fibronectin 단백질 발현에 미치는 영향

신장조직내 fibronectin 단백질의 발현 양상을 비교 관찰한 결과 대조군에 비해 실험군 모두 fibrinectin 발현이 유의하게 억제되어 가시오가피 물

분획물 및 ether분획물 약침군 모두 신장세포과괴
를 억제하는 효과를 나타냈다(Fig 1).

【A】 Control 【B】 ASW 【C】 ASE

IV. 고찰

근래에 와서 식생활이 개선되고 생활양식이 편리하여짐에 따라 당뇨병 환자가 증가하고 있다. 당뇨병은 인슐린의 절대적인 양이 적거나 혹은 인슐린이 분비되나 그 生理作用을 충분히 나타내지 못해 생기는 고혈당증으로 뇨 중에 glucose가 검출되는 현상을 말한다²²⁾. 많은 수의 당뇨병 환자들에게 고혈압, 고지혈증 및 비만이 같이 나타나는데 이들 고혈당과 고혈압, 고지혈증 및 비만은 상호연관성이 있어²³⁾ 그에 따른 합병증의 발생도 흔하며, 신장질환 및 뇌허혈질환, 심장질환 등의 동맥경화성 혈관질환의 발생이 당뇨병에 의한 사망원인의 70~80%를 차지하고 있다. 이에 따라 당뇨병과 관련된 성인병 문제가 중요한 건강 문제로 대두되고 있어 이에 대한 치료제의 개발에 관심이 집중되고 있다. 그러나 당뇨병의 원인과 기전이 아직 명확하게 밝혀지지 않아 치료에 어려움이 많으며 당뇨병 합병증의 경우 엄격한 혈당조절이 합병증의 예방 및 조절에 도움이 된다는 보고²⁾ 이외의 효과적인 치료법은 없는 실정이다.

당뇨병은 口渴, 多飲, 多食, 多尿 等の 諸症狀이 한의학의 渴而多飲, 消穀善飢, 渴而尿數, 有膏油 等の 증상인 消渴病과 유사하여 消渴의 범주에 포함시키고 일반적으로 上消, 中消, 下消 等の 三消로 區分하는데, 그 원인에 대해서 《素問》 <陰陽別論>²⁴⁾에서 “二陽結 謂之消”라고 기술된 이후 많은 학자들이 燒의 의미로 보았고²⁵⁾ 그 후의 학자들은 燥, 熱, 火로 보았다^{26,27)}.

藥鍼을 이용한 消渴에 대한 실험적 보고로는 李⁴⁾와 文⁵⁾은 人蔘을, 金⁶⁾은 白蔘 및 紅蔘을, 李⁷⁾는 地骨皮를 각각 실험동물에 약침하여 고혈당을 조절하는 효과가 있음을 보고한 바 있다.

【 A 】

【 B 】

【 C 】

Fig. 1. Immunoperoxidase staining for fibronectin in glomeruli and tubular cells

가시五加皮는 두릅나무과에 속한 落葉灌木인 五加皮 *Acanthopanax sessiliflorus* (Rupr. et Max) Seem.의 一種으로 一名 시베리아 人蔘이라 불리며, 러시아의 우수리강 유역의 하바로부스크지역(45-50°N)과 사할린(46-51°N), 중국의 흑룡강성, 길림성, 요령성 등의 동북 산간지역(39-51°N) 및 일본의 북해도 동북부 등의 극동아시아 지역에 주로 분포하며 한반도에서는 消化莖이 길고 열매가 둥근 모양을 한 가시五加皮나무(*Acanthopanax senticosus*)를 비롯한 14종이 야생 또는 재배되고 있는데 대개 백두산 일원과 태백산맥을 따라 설악산, 오대산, 덕유산 등과 지리산, 치악산, 계방산, 태백산 등의 표고 900m 내외의 심산 계곡에서 자라고, 높이는 2-3m 정도이며, 性狀은 다른 五加皮에 비교하여 가시가 줄기 전체에 가늘게 털이 난 것처럼 많이 있는 것이 특징이다^{28,29,30}.

가시五加皮의 性味는 溫, 無毒, 辛微苦하고 脾腎經에 歸經하며, 益氣健脾, 補腎安神하는 效能⁹이 있어 임상에서는 風濕痺痛, 腰膝軟弱, 小便頻數, 不眠, 無氣力, 食慾不振 등에 널리 사용되어 온 한약재¹⁰이다. 그 성분은 eleutheroside A·E, triterpenoid saponin I·II, protoprimumagenin A 등이며 여름과 가을에 채취하여 根皮나 樹皮를 細切, 晒乾하여 사용한다^{9,10}.

가시五加皮 성분의 약리학적 연구로는 Brekhmann 등¹¹이 *Eleutherococcus senticosus*의 根皮로부터 분리된 lignan계 배당체인 eleutheroside A-E가 adaptogenic activity가 있다고 보고하면서 eleutheroside B 및 E는 인삼 배당체보다도 그 효능이 더 강하다고 주장하였으며 또한 根皮, 樹皮 및 葉 추출물의 항피로효과, 대사촉진작용, 수면연장작용 등을 보고하였다.

가시五加皮 약리작용에 대한 연구를 통해 eleutheroside, syringine 등이 중추신경계흥분, 항피로, 항염, 해독, 내분비조절, 조직재생 및 항종양작

용을 나타낸다는 보고^{31,32,33}가 중국에서 있었고, Bruce Hacker 등¹²은 *Acanthopanax senticosus* 根皮의 약침엑기스가 mouse의 백혈병 세포와 악성 종양에 대하여 항암작용이 강력하다는 것을 발표하였으며, 황 등¹⁷은 가시五加皮 熱水추출물의 경구투여가 혈중 glucose, cholesterol, triglyceride를 감소시키며 rat의 수영시간을 연장하는 효과가 있음을 보고하였고 成¹⁸은 가시五加皮 熱水추출물이 혈중 LDL, VLDL 농도를 감소시키고 HDL 농도를 증가시키며, 糞便을 통한 담즙산과 triglyceride 배설량의 증가 및 지방간의 개선효과가 있음을 관찰하여 가시五加皮 熱水추출물의 경구투여가 고지방식이에 의한 비만을 억제하는 효과가 있음을 보고하였다.

이상의 결과들은 가시五加皮가 항당뇨작용 및 항지질작용이 우수하고 특히, 가시五加皮 熱水추출물의 경구투여가 혈중 glucose 농도를 감소시키며 고지방식이로 인한 비만을 억제하는 효과 및 total cholesterol과 triglyceride 농도를 감소시키는 효과가 있음을 알 수 있다.

당뇨병을 유발시키는 약물인 streptozotocin (STZ)의 투여는 비장의 β -cell 및 endocrine gland에 의한 특이성이 현저하여 pancreatic islet cell내로의 STZ의 uptake가 증가됨과 동시에 ADP-ribose synthetase의 과활성화에 의하여 세포내 nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)가 과다 소비되어 NAD의 전구체인 nicotinamide의 β -cell 내로의 uptake 감소와 더불어 세포내 NAD활성이 억제되어 langelhans islet β -cell의 조직학적 변화가 나타나고, m-RNA의 저하로 insulin의 생합성이 저하되어 궁극적으로 insulin의 분비감소로 당뇨병이 유발되는 것으로 알려져 있다^{34,35,36}.

현재까지 가시五加皮에 대한 연구는 주로 경구투여로 인한 항당뇨효과 및 항지질효과를 알아보기 위한 연구에 집중되어 왔으며 분획 추출물의 종류에 따른 각각의 효과를 비교검토한 실험이 이루어

지지 않았다. 또한 가시五加皮의 항당뇨효과를 알아보기 위한 연구에서 당뇨의 합병증 내지 병발증이라 할 수 있는 고혈압이나 신장병증에 대한 연구가 제대로 이루어지지 않았다.

이에 가시五加皮 분획물약침의 항당뇨 활성을 알아보기 위하여 STZ로 유발시킨 고혈당 spontaneously hypertensive rat에 脾臟의 背俞穴로 多食身瘦를 主治¹⁹⁾하며, 新水扶土祛水濕, 利脾助運化, 益營血하는 穴性으로 消渴을 치료하는 穴²⁰⁾로 알려진 脾俞(BL20)를 선택하고 가시五加皮 물분획물과 ether분획물 20% 용액을 약침하여 각각의 혈중 glucose 농도 및 혈중 지질에 미치는 영향과 혈압, 간독성 및 신장에 미치는 영향을 알아보기 위해 본 실험을 시행하였다.

가시五加皮 물분획물과 ether분획물의 脾俞 약침이 혈중 glucose 농도에 미치는 영향을 알아보기 위한 실험에서 실험군이 대조군에 비해 혈중 glucose 농도상승을 억제시키는 경향을 보였으나 유의성은 나타나지 않아, 기존의 비만식으로 인한 고혈당 유발 실험동물에 가시五加皮 熱水추출물 경구투여가 나타낸 혈당강하효과는 나타나지 않았다. 이는 고혈당 유발방법, 경구투여와 약침의 차이, 약물추출방식, 넷째 투여량에 따른 다른 결과로 볼 수 있으며 앞으로의 연구가 필요한 부분이다.

당뇨병 환자의 경우 고혈당이 상당기간 지속됨으로서 효소에 의해 매개되지 않는 단백질의 비특이적 당화반응이 촉진되며 당뇨병성 미세혈관 합병증이 발병하게 된다. 또한 당뇨 환자들에서 볼 수 있는 지질대사 이상으로 고지혈증, 특히 고 triglyceride 혈증이 가장 높은 빈도로 나타나며³⁷⁾, 이러한 고지혈증은 그 자체가 죽상 동맥경화를 유발하거나 진행을 가속화시킨다. 당뇨유발 실험동물에서 고지혈증의 진행 과정에 가시五加皮 물분획물과 ether분획물의 脾俞약침이 미치는 영향을 관찰하기 위해 total cholesterol, HDL, triglyceride의 농도

를 측정된 실험에서 가시五加皮 물분획물 약침군은 대조군에 비해 혈중 total cholesterol과 triglyceride 농도의 상승억제효과를 나타냈으며 혈중 HDL을 상승시키는 효과를 나타내어 가시五加皮 熱水추출물의 경구투여로 인한 항지질효과와 일치하였다.

가시五加皮 약침의 간독성 유무를 알아보기 위해 간독성 지표인 ALT와 AST 농도를 측정된 결과 실험군 모두 ALT와 AST 활성에서 정상범위(0-50IU/L) 내의 수치를 나타내어 간독성은 나타나지 않았다.

가시五加皮 약침 4주 후 5일간의 맥박과 평균동맥압의 변화를 관찰한 결과 맥박에 있어서는 실험군과 대조군간에 유의성 있는 차이가 발견되지 않았으나 평균동맥압에 있어서는 실험군 모두 대조군에 비해 평균동맥압을 떨어뜨리는 경향을 보였으나 물분획물 약침군에서만 평균동맥압이 유의성 있게 하강하였다. 이는 가시五加皮 물분획물 脾俞약침이 항고혈압효과를 나타낸다는 의미로 그 기전이 본태성 고혈압에 해당되는 것인지 당뇨병 합병증으로 인한 신장성 고혈압에 해당되는 것인지는 앞으로의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

고혈당과 고혈압은 신장 사구체를 비후시켜 신장 세포의 증식 및 경화로 신장기능의 저하를 가져오게 되고 단백뇨가 나타나게 된다. 한편 신장기능의 이상은 albumin 배설(urinary albumin excretion, UAE), 혈중 creatinine과 BUN 및 신장비대지표 등을 통해 알 수 있는데, 신장비대지표란 체중 대비 신장의 무게를 지표화한 것으로 신장기능의 이상으로 인한 신장조직의 비후를 평가하는 지표로 활용될 수 있다. 당뇨유발 실험동물의 신장기능에 미치는 영향을 알아보기 위한 실험에서 실험군 모두 대조군에 비해 혈중 creatinine과 BUN 농도의 상승 억제효과는 나타나지 않았으나 신장비대지표 측정 실험에서는 실험군 모두 대조군에 비해 신장비대지

표 상승억제경향을 보였으며 물분획물 약침군에서는 유의성이 있었다. 또한 24시간 수집한 뇨 중 albumin 배설량을 비교하여 신장기능의 이상에 대한 가시五加皮 약침의 보호활성을 알아보기 위한 실험에서 4주간의 약침자극 후 24시간 수집한 뇨 중 albumin 배설량에 있어서 물분획물 약침군은 대조군에 비해 뇨 중 albumin 배설량의 상승억제효과가 있었다.

STZ를 실험동물에 투여할 경우 1주일 이내에 혈당이 400mg/dl로 고혈당이 유발되며 이로 인해 신장 사구체, 특히 mesangial cell의 비후가 나타난다. 그 결과 사구체 여과속도가 빨라지게 되며 이러한 상태가 지속될수록 신장세포의 증식과 경화가 나타나 결국 사구체 경화로 이어지게 되면 macroalbuminuria가 일어나 말기신장질환(end-stage renal failure, ESRF)으로 인해 사망에 이를 수도 있게 된다. ESRF가 나타나는 원인이 되는 target 물질들에는 TGF- β_1 , fibronectin, mitogenactivated protein kinase(MAPK such as ERK, p38, JNK) 등의 유전자 및 단백질들이 있다³⁸⁾. 또한 당뇨병 환자들에 있어 미세혈관병변으로 인한 당뇨병성 신병증은 주요한 합병증의 하나이며 이들에 있어 신장조직의 미세혈관 기저막 비후는 특징적인 소견으로 알려져 있다³⁹⁾. 특히 기저막을 이루는 당단백성분 중 중요한 fibronectin은 α_2 -glycoprotein으로서 주로 간과 혈관내피 세포에서 생성되며 그 기능은 혈관 내피세포 손상시 내벽의 교원조직에 혈소판과 적혈구의 침착을 유도하고, 적혈구의 변형능을 감소시킨다고 알려져 있어⁴⁰⁾, fibronectin의 비이상적 증가는 혈액의 점도상승과 적혈구의 변형능 감소를 일으켜 당뇨병성 미세혈관을 발생시키고 진행시킨다⁴¹⁾. 또한 미세단백뇨를 보이는 초기당뇨병성 신병증 환자들은 혈장 fibronectin의 유의한 상승을 보이며^{42,43)}, 뇨 중 fibronectin 배설량은 당뇨병성 신병증의 輕重과 좋은 상관 관

계를 보이고 혈중 BUN, creatinine 농도 및 24시간 뇨단백 배설량과 유의한 상관성이 있다⁴⁴⁾. 신장비대의 한 지표라 할 수 있는 extracellular matrix(ECM) protein인 fibronectin 단백질의 신장조직내 발현 양상을 그룹간 비교 관찰하여 신장손상 정도를 알아보기 위한 실험에서 대조군에 비해 가시五加皮 물분획물과 ether분획물 약침군 모두 fibronectin 단백질 발현이 억제되었으며, 이는 24시간 수집한 뇨중 albumin 배설량의 상승억제효과 및 신장비대지표의 상승억제효과와 함께 가시五加皮 약침, 특히 물분획물 脾俞약침이 고혈당에 의한 당뇨병성 신병증의 진행을 억제하며 신장세포 파괴에 대한 보호활성을 갖는 것이라 할 수 있다.

이상과 같이 가시五加皮 분획물 중 물분획물의 脾俞약침은 당뇨병 유발 실험동물의 혈중 total cholesterol과 triglyceride 농도의 상승을 억제하고 혈중 HDL 농도를 상승시키며 평균동맥압을 떨어뜨리고, 또한 뇨 중 albumin 배설량 상승을 억제하고 신장조직내 fibronectin 단백질 발현을 억제하여 항당뇨, 항지질 및 신장보호활성을 나타내었다.

향후 가시五加皮 약침을 항당뇨, 항지질 효과 활용 및 당뇨병성 신장병증의 예방을 위해 사용하기 위해서는 가시五加皮의 물분획물 약침을 사용해야 하며, 다양한 경혈들에 대한 약침효과와 다양한 가시五加皮 물분획물 약침투여량에 따른 항당뇨, 항지질, 신장보호활성과의 연관성에 대한 연구 및 각각의 활성에 대한 세포수준의 기전연구를 통해 韃장 β 세포의 인슐린 분비와 신장보호활성에 대한 가시五加皮 약침의 효과를 확인, 규명하는 지속적인 연구가 필요할 것으로 사려되며 이를 통해 가시五加皮 藥針液의 개발과 당뇨병 치료에 응용할 수 있을 것으로 기대된다.

V. 결론

가시五加皮藥鍼이 항당뇨 및 신장보호활성에 미치는 영향을 규명하기 위해 spontaneously hypertensive rat(SHR)에 streptozotocin으로 고혈당을 유발시키고, 인체의 脾俞(BL20)에 상응하는 부위에 일정한 방법으로 가시五加皮 물분획물 및 ether분획물을 약침 후, 혈중 glucose 및 지질에 미치는 영향과 혈압, 간독성 및 신장에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 가시五加皮藥鍼은 혈중 glucose 농도의 상승을 억제하는 경향은 있었으나 유의성은 나타나지 않았다.

2. 가시五加皮 물분획물藥鍼은 혈중 total cholesterol과 triglyceride 농도의 상승을 억제하고 HDL 농도를 상승시키는 효과가 있었다.

3. 가시五加皮藥鍼은 혈중 ALT와 AST, creatinine과 BUN 농도에 영향을 미치지 않았다.

4. 가시五加皮 물분획물藥鍼은 뇨 중 albumin 배설량의 상승을 억제하는 효과가 있었다.

5. 가시五加皮藥鍼은 신장비대지표상승을 억제시키는 경향을 보였으나 물분획물 약침군에서만 유의성 있게 억제되었다.

6. 가시五加皮藥鍼은 맥박에 영향을 미치지 않았으나, 평균동맥압은 물분획물 약침군에서만 유의성 있게 하강하였다.

7. 가시五加皮藥鍼은 신장조직내 fibronectin 단백질 발현을 억제시켜 신장을 보호하는 활성이 있었다.

VI. 참고문헌

1. American diabetes association. Clinical practice recommendations. diabetes care. 1995;18(suppl. 1):1-96

2. Flint MA et al. Prevention of the complications of diabetes. Prim. Care. 1988;15(2):277-284

3. 李昌彬. 糖尿病의 韓醫學의 治療方法. 東洋醫學. 1977;3(1):41-42

4. 李惠貞 外. Alloxan糖尿病家兎에 對한 人蔘水鍼의 效果 및 Horseradish peroxidase의 軸突逆輸性에 關한 研究. 慶熙韓醫大論文集. 1987;10:169-187

5. 文炳宇 外. 人蔘水鍼이 糖尿白鼠의 血管收縮과 弛緩, 構造 및 血液에 미치는 影響. 大韓鍼灸學會誌. 1993;10(1):353-370

6. 金雄時 外. 白蔘水鍼 및 紅蔘水鍼이 Alloxan糖尿病 흰쥐에 미치는 影響. 大韓鍼灸學會誌. 1989;6(1):1-13

7. 李壯載. 地骨皮 Hexane 藥鍼이 鎮痛 및 血糖變化에 미치는 影響. 大田大學校 大學院 1997

8. 李時珍. 本草綱目. 서울:高文社. 1974:1204

9. 安德均. 원색한국본초도감. 서울:教學社. 1999 :736

10. 全國韓醫科大學教授共編著. 本草學. 서울:永林社. 1991:283

11. Brekhman II, Dardymov IV. Pharmacological investigation of glycosides from Ginseng and Eleutheroside. Lloydia ; 32(1):1969:46-51

12. Bruce Hacker et al. Jour. of Pharm. Sci. 1984;73(2):270-272

13. 劉禮意 等. 南五加“扶正固本”作用的實驗研究. 中草藥. 1987;18(3):27

14. 劉禮靜 等. 南五加總皂(配糖體)藥理作用的研究. 中成藥研究. 1985;4:41

15. 任中根. 五加皮의 造血 및 免疫調節效果에 對한 實驗的 研究. 大韓本草學會誌. 2000;15(1):1-17

16. 윤중태 외. 刺五加皮 藥鍼液의 抗알러지 效果에 對한 實驗的 研究. 大韓鍼灸學會誌. 2001;18(2):136-149
17. 황완규 외. 가시오가피 및 두충 혼합액기스의 생리활성. Kor. J. Pharmacogn. 1996;27(1):65-74
18. 成泰洙. 靈芝, 五加皮 및 川芎의 熱水抽出液이 高脂肪食餌에 의한 肥滿誘導 白鼠의 脂肪蓄積에 미치는 影響. 嶺南大學校 大學院. 1991
19. 楊繼洲. 鍼灸大成. 文光圖書有限公司. 北市. 中華民國. 中華民國 77年:293
20. 全國韓醫科大學校 鍼灸·經穴學教室 編著. 鍼灸學(上). 集文堂. 서울. 1988:486
21. 高炯均. 腧穴에서의 骨度分寸에 依한 相應穴位. 大韓鍼灸學會誌. 1996;16(3):115-122
22. Susan AE et al. Diabetes Care. 1998;21:1637-1643
23. Wing RR et al. A prospective study of cycling on cardiovascular risk factors. Arch Intern Med. 1995;155:1416-1422
24. 馬元壹·張隱庵 譯. 黃帝內經素問靈樞合編. 成輔社. 서울. 1975:24
25. 謝觀. 中國醫學大辭典. 常務印書館. 香港. 1971:896-897
26. 朱震亨. 丹溪心法(下). 成輔社. 서울. 1976:83
27. 李杲. 東垣十書(上). 鴻文書局. 上海. 1975:12-13
28. 韓德龍. 國產 五加皮類의 資源化. 東洋醫學研究所 論文集. 1983:1-79
29. 趙武衍. 原色韓國樹木圖鑑. 서울:아카데미. 1989:383
30. 박문수. 약용식물 “가시오가피” 실생번식 기술개발, 후숙과 휴면타과과정 거쳐 종자방아에 성공. 研究와 指導. 1994;35(162): 88-91
31. 王本祥 外. 現代中藥藥理學. 天津:天津科學技術出版社. 1997:423-424
32. 王浴生 外. 中藥藥理與應用. 北京:人民衛生出版社. 1983:626-637
33. 黃泰康 外. 常用中藥成分與藥理手冊. 北京:中國醫學科技出版社 1994:518-524
34. Chales A et al. Effect of streptozotocin on the glutathion S-transferase of mouse liver cytosol. Biochem. Pharmacol. 1985;34(6), 811, 1985
35. Wright JR et al. Effect of niacin/nicotinamide deficiency on the diabetogenic effect of streptozotocin. Experimentia. 1988;44:38
36. Susan PL et al. Mechanism of nicotinamide and thymidine protection from alloxan and streptozotocin toxicity. Diabetes. 1988;37:1015
37. Fredrick LD. Hyperlipidemia in diabetes mellitus. Diab. Metab. Rev. 1990;6:41-61
38. Mosesson MW et al. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. Blood. 1980;56:145-158
39. Timpl R. Recent advances in the biochemistry of glomerular basement membrane. Kidney Int. 1986;30:293-298.
40. McMillan DE et al. Reduced erythrocyte deformability in diabetes. Diabetes. 1978;27:895-901
41. Schmid-Schonbein H et al. Red cell aggregation and red cell deformability

- in diabetes. *Diabetes*. 1976;25:(Suppl 2)897-902
42. Giorgio LA et al. Increased plasma fibronectin concentration in diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1988;11:527-530
43. Lawrence DA. Transforming growth factor- β , an overview. *Kidney*. 1995;47:S19-S23
44. 여준기 외. 당뇨병환자에서 뇨중 fibronectin 농도의 증가에 관한 연구. *계명대의논문집*;13(4):368-373