

五加皮와 竹瀝 배합약물이 Streptozotocin으로 유발된 糖尿 생쥐에 미치는 영향

장경선* · 어성복 · 전병관¹ · 최찬현

동신대학교 한의과대학 생리학교실, 1: 동신대학교 이공대학 환경공학과

Effects of Mixed Extracts with *Acanthopanax chiisanensis* and *Bambusae Caulis in Liquamen* on the Blood Sugar of Diabetic mice induced with Streptozotocin

Kyeong Seon Jang*, Seong Bok Eo, Byung Kwan Jeon¹, Chan Hun Choi

Department of Oriental Medicine, Dongshin University, 1: Department of Environmental Engineering, Dongshin University

This study was carried out to investigate the optimal mixed extract with *Acanthopanax Chiisanensis Nakai* in order to strengthen anti-diabetic effects on the hyperglycemia induced by streptozotocin in mice. The original *Bambusae Caulis in Liquamen* filtered and refined. The effects of *Acanthopanax Chiisanensis Nakai* with *Bambusae Caulis in Liquamen* were administered to mice for 4weeks and its anti-diabetic effect examined. Mice used in this experiment were divided into two groups and distilled water(control), *Acanthopanax Chiisanensis Nakai* mixed with refined *Bambusae Caulis in Liquamen*(AC+BCL.D) were given orally for 28days respectively. And then, experimental groups were observed in terms of blood sugar, creatinine, BUN and GPT. The amount of glucose was significantly decreased compared with the control group(P < 0.01). The amount of creatinine was decreased compared with the control group(P < 0.05). The amount of GPT did not show any differences between two groups.

Key words : *Bambusae Caulis in Liqamen*, *Acanthopanax Chiisanensis Nakai*, Blood Sugar, Streptozotocin, Creatinine, GPT

서 론

당뇨병은 만성내분비성 질환으로서 insulin작용의 절대적 또는 상대적 부족이나 insulin 표적세포에서 insulin의 생물학적 효과 감소로 인하여 발생하는 고혈당 상태 및 탄수화물, 지방, 단백질의 대사장애가 지속되는 질환으로¹⁻³⁾ 渴症, 多食, 多尿, 全身無力症, 皮膚搔痒症, 神經症, 性機能障礙, 齒周疾患, 視力障礙 등의 증상이 나타날 수 있어⁴⁾ 韓醫學에서는 消渴, 皮膚搔痒, 燥, 風痺, 痿, 二陽病, 癰疽, 眼昏, 痺痛 등의 범주에서 이해되고 있으나, 그 발현하는 증상의 유사함 때문에 火熱, 陰虛를 주 원인으로 하는 消渴의 범주로 인식되고 있다⁵⁻⁸⁾. 消渴은 飮食不節, 情志不調, 忿怒過度, 藥物中毒 등의 火熱, 陰虛로 발생한 津液不足과 燥熱이 주요 病因으로⁸⁾ 清熱瀉火補陰^{5,8-9)}의 治法이 운용되고 있다.

五加皮는 오갈피(五加: Araliaceae)科에 속한 落葉灌木 및 同屬 近緣植物의 根皮으로 去風濕, 強筋骨, 益氣健脾, 補腎安神, 強心利水하는 效能이 있으며 鎮靜鎮痛, 白血球 增強作用, 免疫機能增強作用 및 強壯, 降血壓, 降血糖, 抗癌, 解熱, 利尿, 抗炎症의 藥理作用이 있다^{10,11)}. 이 중 국내산 五加皮는 強壯效果, 抗糖尿, 解毒, 肝脂肪分解, 抗癌效果, 抗微生物, 抗腫瘍作用 등의 效能이 보고되고 있다¹²⁻¹⁴⁾. 竹瀝은 대나무를 高溫으로 加熱하여 얻은 汁液으로 氣味가 甘·寒·無毒하고 清熱, 瀉火, 潤燥, 化痰, 養血, 補陰의 效能이 있어¹⁵⁻¹⁷⁾ 火(熱), 痰濁, 陰虛 등을 주 원인으로 하는 당뇨병 및 고혈압 치료에 활용되는 약물의 하나이다¹⁸⁾.

이에 저자는 오갈피에 혼합하여 항당뇨 효능을 높일 수 있는 약물을 선정하기 위하여 streptozotocin을 투여하여 고혈당 생쥐를 유발시킨 다음 五加皮抽出液에 정제 죽력 D를 배합한 약물을 투여한 다음 血糖, creatinine 및 GPT에 미치는 영향을 관찰하였던 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

* 교신저자 : 장경선, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 한의과대학
· E-mail : jangdol@dongshinu.ac.kr · Tel : 061-330-3521
· 접수 : 2003/03/24 · 수정 : 2003/04/30 · 채택 : 2003/05/29

실 험

1. 재료

1) 동물

체중 25g내외의 雄性 생쥐(ICR strain) 41마리를 온도 20±3 (°C), 습도 55±5(%), light/dark 12(hr)의 사육조건에서 1주일 이상 적응시키면서 고품질 pellet 사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 자유로이 섭취케 한 후 사용하였다.

2) 약물

五加皮抽出液(*Acanthopanax chiisanensis*, AC)과 竹瀝原液(Original *Bambusae Caulis in Liquamen*, OBCL)에 적절한 여과 및 蒸溜條件에 의해 얻어진 精製 竹瀝 D(Refined *Bambusae Caulis in Liquamen* D, BCL.D)를 사용하였다.

(1) AC

전남 나주시 노안면에서 재배한 품종인 智異山 五加皮(*Acanthopanax chiisanensis* NAKAI)를 60g을 蒸溜水 1,000ml에 넣어서 4시간 동안 98°C에서 추출하였다.

(2) BCL.D

BCL.D를 얻기 위한 여과 및 蒸溜條件과 물리·화학적 특성은 吳 등^{19,21)}의 방법에 바탕하였다. OBCL에 함유된 有害成分들이 제거된 BCL.D의 물리·화학적 특성은 Table 1, 2와 Fig. 1에 제시된 바와 같다¹⁹⁾.

Table 1. The Physical & chemical properties of BCL.D

BCL	tar (%)	transparency (680nm)	PH	specific gravity	Hunter's color values		
					L	a	b
OBCL	0.674	0.151	4.00	1.012	55.57	33.37	-15.11
BCL.D	0.015	0.036	2.32	1.008	99.83	-0.22	1.22

OBCL : Original *Bambusae Caulis in Liquamen*, BCL.D : Refined *Bambusae Caulis in Liquamen* D

Table 2. Chemical constituents of *Bambusae Caulis in Liquamen* D

No	RT (min)	Mw (g)	Compound	Area
1	0.658	32	Methanol	-
2	2.792	46	Ethanol	△
3	3.050	58	Propanol	△
4	3.692	60	Acetic acid	○
5	5.640	104	Propanoic acid	△
6	7.510	88	Hydroxy buthanone	-
7	8.550	96	Furanaldehyde	-
8	11.36	86	Furanone	-
9	15.14	94	Phenol	-
10	16.49	110	Cyclopentanone	-
11	17.50	108	o-Cresol	-
12	18.23	108	m,p-Cresol	-
13	18.46	124	Mepoxyphenol	-
14	21.65	122	Dimethylphenol	-
15	26.50	139	Nitrophenol	-

* - : non detect, △ : trace, ○ : larger than 20,000 cps

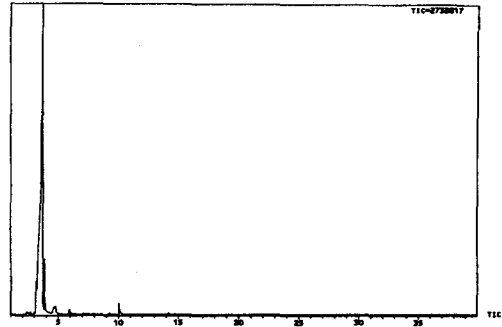


Fig. 1. The result of *Bambusae Caulis in Liquamen* D by Gaschromatography

2. 방법

1) 당뇨생쥐의 유발

糖尿誘發은 각 개체에 streptozotocin(STZ) 200mg/kg을 citrate buffer(pH 4.5)에 녹여 3회에 걸쳐(100mg/kg, 50mg/kg, 50mg/kg) 복강 주사한 후 꼬리정맥에서 血糖을 측정하여 糖尿가 誘發됨을 확인하였다.

2) 실험군 및 약물투여

당뇨가 확인된 개체를 Control과 실험군으로 분류한 후 Control은 증류수 0.2ml를, 실험군은 AC와 BCL.D를 10 : 1로 희석한 희석액 0.2ml를 각각 격일간격으로 4주간 경구투여하였다.

3) 혈당의 측정

각 개체들의 심장에서 채혈을 한 후 원심분리(5000 rpm, 20분)시켜 혈청을 분리하였다. 분리된 혈청 0.01ml과 표준액(AM210-3, Glucose 200mg/dl 함유) 0.01ml에 각각 효소시액(AM201-1, glucose oxidase, peroxidase, mutarotase, glycin 함유) 1.5ml를 넣고 잘 혼합하여 37°C에서 5분간 방치한 후 증류수와 효소시액을 섞어 만든 시약 blank를 대조군으로 파장 500nm에서 흡광도를 spectrophotometer로 측정하였다.

4) Creatinine 측정

혈청 0.1ml에 제단백·정색시액(AM119-1)을 잘 혼합하여 20분간 실온에 방치 후, 3000rpm에서 10분간 원심분리시켜 제단백상청 0.6ml를 분리하였다. 4.0N 수산화나트륨용액(AM119-2) 0.2ml를 혼합하여 20분간 실온에 방치 후, 파장 520nm에서 시약 blank(AM119-3)를 대조군으로 spectrophotometer로 측정하였다.

5) GPT(ALT) 측정

먼저 표준곡선시액(pyruvate lithium)과 기질액(L-asparagin acid, α-ketoglutamic acid) 정색시액(2,4-dinitro phenyl hydrazin)을 이용하여 표준곡선을 작성하였다. 그리고 기질액 100μl을 37°C에서 5분간 방치한 후 혈청 20μl를 잘 혼합하여 37°C에서 30분간 방치하였다. 다시 여기에 정색시액 100μl를 잘 혼합하여 실온에 20분간 방치한 후 0.4N NaOH 1ml를 혼합한 다음 실온에서 10분간 방치시킨 후 505nm에서 증류수를 대조군으로 spectrophotometer로 측정하였다.

3. 통계처리

실험결과에 대한 통계처리는 SPSS(Statistical Package for

the Social Sciences) 7.5 program을 통한 독립표본 검정을 시행하여 각 군들 간의 통계적 유의성을 검증하였다. P값이 0.05이하 일 때 유의성이 있는 것으로 평가하였다.

성적

1. 血糖에 미치는 영향

대조군의 혈당이 277.50 ± 51.44 (mg/dl)인데 비하여 AC+BCL.D는 171.75 ± 22.37 (mg/dl)으로 나타나 실험군은 대조군에 비하여 유의성있는 감소($P < 0.01$)현상을 나타내었다(Fig. 2).

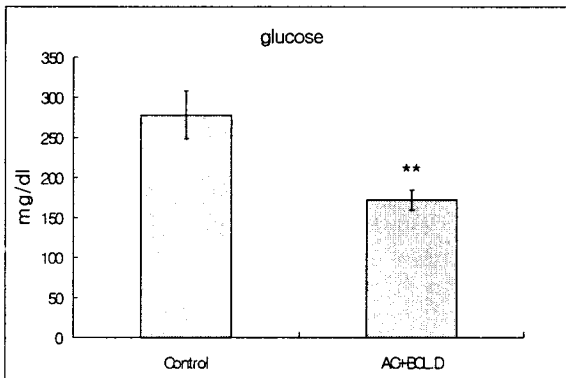


Fig. 2. Comparison with the serum blood glucose levels(mg/dl) a-mong control and the other group. Diabetic pathologic model were induced by injected streptozotocin 200mg/kg(i.p.), Control : Group of Distilled Water 0.2 ml administered to mice for 4 weeks 1 time/2day, AC+ BCL.D : Group of AC mixed with refined BCL. D(10 : 1) 0.2ml administered to mice for 4 weeks 1 time/2day **. P-value vs Control group(** : P<0.01)

2. Creatinine의 변화

대조군의 Creatinine은 0.85 ± 0.14 (mg/dl)인데 비하여 AC+BCL.D는 0.63 ± 0.06 (mg/dl)를 나타내 유의성 있는 감소($P < 0.05$)를 보였다.(Fig. 2).

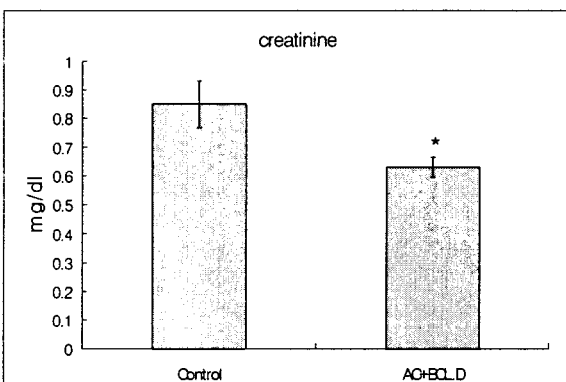


Fig. 3. Comparison with the serum creatinine(mg/dl) among control and the other group. Other legends are the same as Fig. 2.

3. GPT(ALT)의 변화

대조군의 GPT는 124.00 ± 20.98 (Karmen/mg)이며 AC+BCL.D는 110.00 ± 18.83 (Karmen/mg)으로 나타나 대조군과 실험군 사이의 유의성 있는 변화는 없어 죽력이 장간에 해로운 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다(Fig. 3).

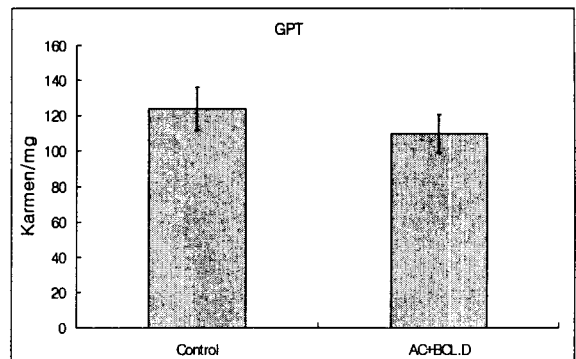


Fig. 4. Comparison with the serum GPT(Karmen/mg) among control and the other group. Other legends are the same as Fig. 2.

고찰

본 연구는 오가피에 抗糖尿效能을 높일 수 있는 적합한 배합 약물을 선정하기 위한 것으로서 五加皮抽出液에 정제 죽력 D를 혼합한 다음 streptozotocin으로 유발된 高血糖 생쥐에 경구 투여하여 血糖, creatinine 및 GPT에 미치는 영향을 조사하였으며 이전에 진행된 오가피추출액의 연구¹⁴⁾와 정제 죽력 D의 연구²²⁻²³⁾를 바탕으로 고찰 하고자 한다.

본 연구에서 streptozotocin으로 糖尿를 유발시킨 후 식염수를 경구투여한 對照群과 竹瀝配合藥물을 경구투여한 실험군의 血糖을 측정된 결과 對照群에 비하여 오가피추출액에 정제 죽력 D를 배합한 약물 투여군에서 有意性있는 감소를 나타냈다(Fig. 2). 이 결과는 張 등¹⁴⁾의 streptozotocin으로 糖尿를 유발시킨 후 五加皮 單味와 정제 죽력 D를 투여하였을 때 對照群에 비하여 약물 투여군에서 血糖을 有意性 있게 감소시켰다는 보고와 같은 결과가 관찰된 것으로 이는 오가피추출액, 정제 죽력 그리고 오가피추출액에 정제 죽력을 배합한 약물이 streptozotocin으로 유발된 당뇨 생쥐의 血糖을 有意性 있게 감소시키는 것을 알 수 있었다.

腎臟에 미치는 영향을 평가하기 위하여 혈청 creatinine을 검사해 보았다. 혈청 creatinine 측정은 신기능을 평가하는 생화학 검사로서 이들은 간접적으로 사구체 여과율을 나타내 신기능 장애 정도, 투여약물의 용량조절 등을 평가하는데 이용되어진다. 항상상태(steady state)에서 혈청 creatinine 농도는 크레아티닌의 생성률, 분포용적 및 배설률에 의해 결정되고, 크레아티닌의 생성률과 분포용적은 대개 일정하므로 혈청 creatinine 농도는 creatinine 배설률, 즉 creatinine 청소율과 직접적인 상관관계가 있게 된다²⁴⁾. 측정된 creatinine은 對照群과 오가피에 정제 죽력을 배합한 약물 투여군사이의 약간의 有意性있는 변화가 관찰되었다(Fig. 3). 이 결과는 李 등¹¹⁾의 streptozotocin으로 糖尿를 誘發시킨 후 가시오가피 약침을 시술한 후 對照群과 약침시술군의 creatinine 數値를 비교했을 때 통계적인 차이가 없었다는 보고와 張 등^{14,22-23)}의 streptozotocin으로 糖尿를 誘發시킨 후 정제 죽력을 투여한 후 對照群과 竹瀝 投與群의 creatinine 數値를 비교했을 때 통계적인 차이가 없었다는 보고와는 다른 결과이기 때문에 이후 확인실험이 필요하다고 사료된다.

肝臟에 미치는 영향을 평가하기 위하여 혈청 GPT를 검사

해 보였다. GPT는 아미노산으로부터 유리되는 아미노기를 α -keto acid로 전이시키는 轉移酵素로서 肝細胞 中 細胞質에 분포하고 있으며 組織에 장애가 생기면 血液 中으로 多量 流出되기 때문에 血清 酵素 活性는 增加한다. 그러나 分子量이 크므로 組織에 현저하게 濃度가 높고, 血中으로도 流出이 쉬운 혈행구조를 갖고있는 心筋, 肝, 筋肉, 血球에 장애가 있으면 血清 효소 活性는 增加하지만 다른 臟器에 損傷이 있으면 거의 增加하지 않아 肝機能 및 損傷 정도를 측정하는 指標로 널리 이용되고 있다²⁵. 측정된 GPT는 對照群과 오가피추출액에 정제 죽력 D를 혼합한 藥物 투여군 사이의 有意性있는 변화는 없었다(Fig. 4). 이 결과는 李 등¹¹)의 streptozotocin으로 糖尿를 誘發시킨 후 가시오가피 약침을 시술한 후 對照群과 약침시술군의 GPT數値를 비교했을 때 통계적인 차이가 없었다는 보고와 같은 것이다. 또한 張 등^{14,22-23})의 streptozotocin으로 糖尿를 誘發시킨 후 정제 죽력을 투여하였을 때 對照群과 竹瀝 투여군의 GPT數値 비교에 있어서 통계적인 차이가 없었다는 보고와 같은 것이다.

이상의 결과를 정리해보면 streptozotocin으로 유발된 당뇨 생쥐에 오가피추출액 單味를 투여하였을 경우보다 정제 竹瀝을 배합한 약물을 투여하였을 경우 血糖降下의 효과를 높일 수 있음을 알 수 있었다.

결 론

五加皮抽出액에 정제 죽력 D를 배합한 다음 streptozotocin으로 유발된 고혈당 생쥐에 경구투여하여 血糖, creatinine 및 GPT에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

血糖은 대조군에 비하여 실험군에서 유의성있는 감소를 나타냈다. Creatinine은 대조군에 비하여 실험군에서 약간의 유의성있는 감소를 나타냈다. GPT는 대조군에 비하여 실험군에서는 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다.

감사의 글

본 연구는 농림부 농림기술개발사업(첨단, 가공분야)의 지원에 의하여 이루어진 것임.

참고문헌

- 민헌기 : 臨床內分泌學, 서울, 高麗醫學, pp.266-70, 1990.
- 大韓糖尿病學會 : 糖尿病學, 서울, 圖書出版高麗醫學, pp.1-3, 48-50, 71-74, 125-137, 139-140, 178-190, 197, 213-214, 217-218, 226-227, 240, 277-278, 292, 383-389, 399-401, 1992.
- 大韓醫學協會 分科學會 協議會 : 糖尿病의 治療, 서울, 麗文覽, pp.1-5, 1992.
- 김영설 : 당뇨병 알아야 이긴다, 서울, 홍신문화사, pp.55-67, 2001.
- 杜鎬京 : 東醫腎系學, 서울, 東洋醫學研究院, pp.841-850,1131-1146, 1173, 1993.
- 杜鎬京 : 東醫腎系學研究, 서울, 成輔社, pp. 409-430, 1994.
- 杜鎬京 : 臨床腎系學研究, 서울, 成輔社, pp.526-556, 1995.
- 李聖賢 : 桑白皮湯과 搜風順氣丸이 db/db mouse의 糖代謝에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 博士學位論文, 1998.
- 張介賓 : 景岳全書, 北京, 人民衛生出版社, pp.406-410, 1995.
- 鄭淇化 : 지리산 오갈피 나무 根皮 抽出液의 藥理作用, 경희약대논문집 9:21-29, 1981.
- 이경근·최도영·강성길 : 가시오가피 약침이 항당뇨 및 신장보호활성에 미치는 영향, 대한침구학회지 19(2):1-13, 2002.
- 李永喆·徐榮培 : 五加皮에 對한 文獻의 考察, 대전대학교 한의학연구소 논문집 8(1):277-289, 1999.
- 왕완균·최수부·김일혁 : 가시오갈피 및 두충 혼합엑스의 생리활성, 생약학회지 27(1):65-74, 1996.
- 장경선·최찬현·정기상·오영준·전병관 : 대나무숯 제조 과정에서 나오는 죽초액과 오가피가 Streptozotocin으로 유발된 당뇨 생쥐에 미치는 영향(Ⅲ), 동의생리병리학회지 15(6):941-945, 2001.
- 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.303, 1966.
- 王浴生 外 : 中藥藥理與應用, 北京, 人民衛生出版社, p.109, 198, 264, 424, 442, 460, 483, 723, 767, 853, 1983.
- 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 永林社, pp.128-132, 169, 221, 372-374, 400-406, 509-511, 1992.
- 이경섭 : 竹瀝湯, 加味竹瀝湯이 血壓 및 血糖에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 博士學位論文, 1980.
- 김해진·김선민·오영준·정기상·장경선 : 정제 방법에 따른 죽력의 물리·화학적 특성 연구(I), 동의생리병리학회지 15(3):473-476,2001.
- 오영준·김해진·황병길·김선민·장경선·김재창 : 정제방법에 따른 저온추출 죽력의 특성 비교, 동의생리병리학회지 16(3):532-536, 2002.
- 오영준·김해진·김선민·장경선·이창운·정동주 : 생산공법을 달리한 죽력의 특성 비교, 동의생리병리학회지 16(3):479-482, 2002.
- 정찬원, 장경선, 최찬현, 오영준 : 대나무숯 제조과정에서 나오는 죽력이 Streptozotocin으로 유발된 당뇨 생쥐에 미치는 영향(I), 동의생리병리학회지 15(1):28-35, 2001.
- 장경선, 최찬현, 정동주 : 대나무숯 제조과정에서 나오는 죽력이 Streptozotocin으로 유발된 당뇨 생쥐에 미치는 영향(Ⅱ), 동의생리병리학회지 15(3):469-472, 2001.
- 서울대학교 의과대학 : 신장학, 서울, 서울대학교 출판부, p.3, 385-386, 1994.
- Retman, S. and Frankel, S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases, Am. J. Clin. Patrol., (28):58-63, 1957.