

동충하초 균사체를 이용한 법제 유향이 STZ 유발 당뇨쥐의 혈당 및 지질대사에 미치는 영향

김기철¹ · 김혜자² · 조화은² · 최윤희² · 이기남^{2,3} · 정명수^{1,3*}

1: 원광대학교 한의과대학, 2: 원광대학교 한의학전문대학원, 3: 원광대학교 한국전통의학연구소

Effect of Blood Glucose Levels and Lipid Metabolism on Streptozotocin-induced Diabetic Rats of Processed Sulfur with Cordyceps Militaris Mycelium

Ki Chul Kim¹, Hae Ja Kim², Hwa Eun Cho², Yun Hee Choi², Ki Nam Lee^{2,3}, Myong Soo Chong^{1,3*}

1: College of Oriental Medicine, 2: Professional Graduate School of Oriental Medicine, 3: Research Center of Traditional Korean Medicine, Wonkwang University

The purpose of this study was evaluated physiological activity of processed sulfur with Cordyceps militaris mycelium. Effect of blood glucose levels and lipid metabolism on streptozotocin-induced Diabetic Rats. To evaluate of hypoglycemic effects in vivo, we examined blood glucose levels, serum lipid profile and hepatotoxicity of streptozotocin (STZ) induced diabetic rats. Hypoglycemic effect of CM, CM+PSL and CM+PSH groups was significantly higher than DC groups. The activities of ALT, AST and ALP in CM+PSH group were lower than DC, PC groups. These results suggested that processed sulfur with Cordyceps militaris mycelium have activities of hypoglycemic effects.

Key words : physiological activity, processed sulfur, cordyceps militaris, blood glucose, hypoglycemic, lipid profile

서 론

당뇨병은 체장에 있는 β-세포에서의 인슐린 분비장애와 말초조직에 대한 인슐린 저항에 의해 초래되는 고혈당을 특징으로 하는 질환이다¹⁾. 당뇨가 오래 지속되고 치료가 적절히 이루어지지 않으면 혈중 포도당이 체내로 이동되지 못하고 장기간 글리코젠이 분해되며 인슐린이 관여하는 당질, 단백질 및 지방의 에너지 대사에 이상이 초래된다. 이러한 당뇨의 증세가 계속되면 신경변증, 혈관질환 및 폐결핵 등의 수많은 합병증을 수반하게 되고²⁾, 또한 단백질 결핍과 헤모글로빈, 헤마토크릿, 철분 및 아연의 감소경향이 나타나기도 한다고 알려져 있다³⁾. 당뇨는 암과 뇌혈관질환, 심장질환에 이어 사망원인 4위로 총사망자의 23.7%를 차지하고 있으며 지속적으로 증가하고 있는 추세이다⁴⁾. 이러한 당뇨병의 치료를 위해서 식이요법과 운동요법 및 약물요법으로 혈당을 조절하고 당뇨병으로 인한 합병증을 예방하고 있다. 당뇨병환자는 자체 질환보다 고혈당증으로 야기되

는 합병증이 더 심각한 임상적 의의를 가지고 있어 혈당조절을 통하여 증상의 악화를 막는 것이 발병한 합병증을 치료하는 것보다 훨씬 효과적이며 혈당이 잘 조절된 환자의 수명은 정상인에 가깝게 연장시킬 수 있다. 현재 사용되고 있는 대표적인 경구용 혈당강하제로는 설폰닐요소제, 메트포르민, 알파글리코시다아제 저해제 등 다양한 약물들이 판매되고 있으나 약제에 따라 저혈당, 간독성, 체중증가, 복부팽만감 등의 부작용으로 인해 사용이 제한될 수 있기 때문에 부작용이 적은 혈당강하 신소제의 발굴에 대한 관심이 증대되었고 이 분야에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다⁵⁾.

번데기 동충하초(Cordyceps militaris)는 나비목(Lepidoptera)의 유충 또는 번데기를 기주로 하여 주황색의 곤충형 자좌를 형성하는 곤충기생균(Entomopathogenic fungi)의 일종으로 인공재배가 활발하게 이루어지고 있다. 또한 항염증, 항균, 항종양, 면역증강 등 외부물질에 대한 보호 작용, 자양강장, 정력증강, 항피로, 운동능력 향상, 노화방지, 수명연장 등 기초대사활성 증강 작용, 그리고 동맥경화 억제, 콜레스테롤과 중성지방 저하, 혈당강하, 고혈압 치료 등의 질병억제 및 완화 작용 등 다양한 생리활성을 가지고 있으며⁶⁻¹⁵⁾, 건강기능 소재로서 널리

* 교신저자 : 정명수, 전북 익산시 신동동 344-2 원광대학교 한의과대학

· E-mail : neurokid@wku.ac.kr, · Tel : 063-850-6912

· 접수 : 2009/01/13 · 수정 : 2009/01/20 · 채택 : 2009/02/05

이용되어지고 있다.

유황(硫黃, Sulfur, S)은 硫黃鑛이나 硫黃鑛物을 채취하여 加熱融解한 다음 상층의 液狀硫黃을 취하여 냉각한 것으로 한의학적으로는 《神農本草經》에 石硫黃이라 기재된 이래 硫黃, 石硫黃, 流黃, 昆侖黃, 黃磺砂 등의 이명을 가지고 있으며, 性은 溫, 有毒하고 味는 酸하다고 기재되어 있다¹⁶⁾. 효능은 여러 문헌에 補火助陽, 溫脾通便, 殺蟲止痒으로 外用 시 疥癬, 禿瘡, 陰疽, 惡瘡 등을 치료하고, 內服 시 陽痿尾冷, 虛喘冷哮, 虛寒便秘 등을 치료하는 것으로 나타나 있다¹⁷⁾. 그러나 유황은 인체에 직접적으로 투여될 경우 독성이 강하기 때문에 오리에 유황을 투여하여 오리를 통해 사람에게 유익하게 藥製化 하여 민간요법으로 예전부터 사용해왔다. 유황을 동물에게 섭취 시키는 것 역시 지나칠 경우 동물에게 병을 초래할 수 있다는 보고들도 있다^{18,19)}. 따라서 유황을 동물에게 투여하여 그 독성을 분해해 사용하는 유황오리와 같은 2차적인 방법 외에 보다 유황의 안전성을 고려한 법제 방법이 필요하다.

이에 본 연구에서는 STZ(Streptozotocin)로 유발된 당뇨쥐에 蘿蔔製를 변형하여 제조한 법제 유황을 동충하초 균사체에 유입시킨 후 유기법제유황을 경구투여 하여 혈당 및 지질대사, 간 기능에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

본 실험에 사용된 유황(硫黃)은 세광화학(주)에서 구입하였으며, 큰번데기 동충하초(*Cordyceps militaris*)균주는 전북농업기술원에서 분양받아 계대 배양 후 실험에 사용하였다. 또한 균주 배양에 사용한 배지는 Potato Dextrose Broth(PDB)배지를 사용하였다. 실험동물은 6주령의 Sprague Dawley계 흰쥐(♂, 4주령, 150 ± 10 g)를 (주)샘타코에서 분양받아 실온 22 ± 2°C, 습도 50 ± 5%가 유지되는 사육실에서 한 마리씩 stainless cage에 넣어 일주일간 적응시킨 후 사용하였다.

2. 시료 제조

본 실험에 사용한 유황의 법제방법은 전통적인 법제 방법 중의 하나인 蘿蔔製의 방법을 변형하여 사용하였다. 동충하초 균사체 배양배지는 법제유황(Processed sulfur; PS)을 0, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 ppm의 농도로 PDB배지에 각각 용해, 분산시키기 위하여 2,450 MHz(1 kw)의 microwave로 10분간 처리하여 법제유황 함유 PDB배지(PDB + PS medium)를 제조한 다음 121°C에서 20분간 멸균한 후 배지로 사용하였다. 각 농도의 법제유황 함유 배지(PDB+PS medium)에 동충하초 균사체 전배양액을 각각 5%(v/v)씩 접종하여 24°C에서 14일간 진탕(170 rpm) 암배양 한 후 회수하여 증류수로 3회 세척, 동결 건조하여 시료로 사용하였다. 각 농도별 법제유황 함유 PDB배지에서 동충하초 균사체를 배양한 배양물 중 1500 ppm과 3000 ppm을 선택하여 실험에 사용하였다.

3. 실험동물의 당뇨유발

당뇨유발은 실험동물을 16시간 절식시킨 후 췌장의 β-세포에만 특이적으로 작용하여 다른 기관에 영향을 미치지 않는다고 알려진 streptozotocin(STZ, Sigma. Co, USA)을 0.01 M citrate buffer(pH 4.5)에 50 mg/kg/body weight 농도로 녹여 복강에 투여하여 유도하였다. 정상군은 동일한 스트레스를 주기 위해 동량의 citrate buffer 용액을 주사하였다. 당뇨병의 유발확인 24시간 후 꼬리정맥에서 혈액을 채취하여 비공복시 혈당농도가 300 mg/dl 이상인 것을 당뇨가 유발된 것으로 간주하여 실험에 사용하였다. 실험군의 분류는 정상대조군(normal control group; NC)과 당뇨유발군으로 분류하였으며 당뇨유발군은 다시 당뇨대조군(diabetic control group; DC)과 당뇨양상대조군(diabetic positive control group; PC), 동충하초 균사체 투여군(Cordyceps militaris group; CM), 동충하초 균사체 + 법제유황 1500 ppm투여군(Cordyceps militaris + 1500 ppm of processed sulfur culture group; CM + PSL), 동충하초 균사체 + 법제유황 3000 ppm투여군(Cordyceps militaris + 3000 ppm of processed sulfur culture group; CM + PSH)의 총 6군으로 나누었다. 정상대조군과 당뇨대조군은 0.9% 식염수를, PC군은 경구용 당뇨치료제인 acarbose를 50 mg/kg/body weight 농도로, 농도별 법제유황 강화 동충하초 균사체는 식염수에 200 mg/kg body weight 농도로 희석하여 1일 1회 일정시간에 경구 투여하였으며 고형사료와 물은 자유롭게 섭취하도록 하였다.

4. 체중 증가량, 식이섭취량 및 식이효율 및 혈당 측정

실험기간 동안의 식이섭취량은 매일, 체중은 3일 간격으로 일정시간에 측정하였으며 식이효율(food efficiency ratio, FER)은 전 체중 증가량을 같은 기간 동안의 식이섭취량으로부터 계산하였다. 혈당측정은 3일 간격으로 일정시간에 꼬리정맥에서 채혈하여 혈당측정기(Accu-chek Active, Roche Diagnostics GmbH, Germany)를 이용하여 측정하였다.

5. 혈액 및 조직의 채취

실험동물의 혈액을 채취하기 위해 실험종료 후 16시간 절식시킨 후 ether로 마취하여 개복한 후 심장에서 혈액을 취하였다. 채취한 혈액은 2시간 방치한 후 3,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 혈청을 분리하여 분석시료로 사용하였다.

6. 혈청의 대사 지표물질과 지질 함량 측정

혈청 중의 ALT(alanine aminotransferase)와 AST(aspartate aminotransferase), ALP(alkaline phosphatase), 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지질의 농도는 각각의 측정용 kit(Bayer, USA)를 이용하여 자동분석기(Advia 1650, Tokyo, Japan)로 측정하였다.

7. 간 조직의 형태학적 분석

간은 조직학적 관찰을 위하여 조직을 NBF(neutral buffered formalin) 용액(pH 7.2~7.4)에 고정한 다음 수세, 탈수 과정을 거친 후 paraffin 포매한 후 hematoxylin-eosin 염색하여 광학현미

경으로 관찰하였다.

8. 통계처리

모든 자료의 통계분석은 SPSS program을 이용하여 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)로 검정하여 평균 ± 표준오차로 나타내었으며, 유의성 검정은 Duncan's multiple range test에 따라 p<0.05 수준에서 검정하였다.

결 과

1. 체중증가량, 식이섭취량 및 식이효율

당뇨유발 후 2주 동안의 체중증가량, 식이섭취량 및 식이효율을 측정된 결과, 식이 섭취량은 NC군 21.34 g에 비하여 DC군 26.78 g, PC군 28.48 g로 나타났으며, CM, CM+PSL 및 CM+PSH군 모두에서 각각 28.98, 28.71 및 28.76 g로 대조군에 비해 높게 나타났다. 또한 일일 체중 증가량은 NC군에서는 6.07 g/day로 체중이 증가한 반면 DC군 -0.48 g/day 감소하였으며, PC군 0.96 g/day, CM, CM+PSL 및 CM+PSH군 각각 0.17, 0.07 및 0.40 g/day로 체중이 증가되었다. 그 결과 식이효율은 NC군에서는 28.31%로 나타난 반면 DC군 -1.81%, PC군은 3.38%, CM, CM+PSL 및 CM+PSH군은 0.52, 0.21 및 1.13%로 나타나 각 실험군 간에는 유의적인 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Effect on processed sulfur with Cordyceps militaris mycelium on body weight gains, food intake and food efficiency ratio(FER) in STZ-induced diabetic rats

Group	Body weight gain (g/day)	Food intake (g/day)	Food efficiency ratio (%)
NC	6.07 ± 0.46 ^d	21.34 ± 0.88 ^d	28.31 ± 1.09 ^d
DC	-0.48 ± 0.21 ^a	26.78 ± 0.53 ^b	-1.81 ± 0.78 ^a
PC	0.96 ± 0.30 ^b	28.48 ± 0.28 ^{cd}	3.38 ± 1.06 ^a
CM	0.17 ± 0.75 ^e	28.98 ± 0.26 ^c	0.52 ± 2.60 ^a
CM + PSL	0.07 ± 0.40 ^e	28.71 ± 0.76 ^c	0.21 ± 1.45 ^a
CM + PSH	0.40 ± 0.60 ^e	28.76 ± 0.73 ^c	1.13 ± 2.23 ^a

Values are mean ± SE of five rats from each group. Means with different superscripts within a table are significant different at p<0.05 by Duncan's multiple range test. NC : normal control group, DC : diabetic control group, PC : diabetic positive control group, CM : Cordyceps militaris group, CM + PSL : CM + 1500 ppm of processed sulfur culture group, CM + PSH : CM + 3000 ppm of processed sulfur culture group.

2. 혈당에 미치는 영향

법제 유효 강화 동충하초 균사체의 투여에 따른 혈당 농도를 3일 간격으로 측정된 결과, 각 시료의 투여가 시작된 1일째 혈당은 대조군의 경우 NC 111.00 mg/dL, DC군 429.00 mg/dL 및 PC군 365.50 mg/dL로 나타났다. 반면 CM군은 다소 높은 402.25 mg/dL이었으며, CM+PSL군과 CM+PSH군은 각각 375.00, 380.50 mg/dL로 DC군에 비해 유의적으로 낮은 농도를 보였다. 한편, 3일째 각 실험군의 혈당은 DC군 505.50 mg/dL에 비해 PC군은 379.00 mg/dL로 감소하였으며 CM군과 CM+PSH군에서 각각 454.25, 441.00 mg/dL로 PC군과 유의적으로 비슷한 감소경향을 보였다. 마지막 15일째 역시 DC군은 지속적으로 고혈당을 유지한 반면 CM군, CM+PSL 및 CM+PSH군은 각각 376.75, 377.33 및 397.25 mg/dL로 유의적으로 감소하였다(Fig. 1).

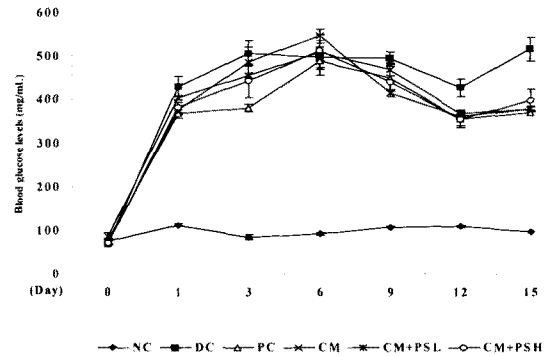


Fig. 1. Effect of processed sulfur with Cordyceps militaris mycelium on blood glucose levels in STZ-induced diabetic rats. Abbreviated words of experimental groups are same as table 1.

3. 혈청 지질의 변화

법제 유효 강화 동충하초 균사체의 투여에 따른 혈청 지질을 측정된 결과, 총 콜레스테롤 농도는 DC군에서 53.25 mg/dL로 유의적으로 가장 낮은 농도를 보인 반면, NC군과 PC군에서 각각 67.67, 63.00 mg/dL로 나타났다. 이에 CM군 62.75 mg/dL, CM+PSL군 67.67 mg/dL 및 CM+PSH군 65.25 mg/dL로 나타나 실험군 간 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 한편, HDL콜레스테롤 농도에서 실험대조군인 NC, DC 및 PC군 모두 각각 23.00, 22.00 및 24.25 mg/dL로 유의적으로 낮게 나타난 반면, CM군 26.25 mg/dL, CM+PSH군 29.75 mg/dL 및 CM+PSL군 31.00 mg/dL로 유의적으로 높게 나타났다. 중성지질 농도의 경우 PC군에서 가장 높은 94.50 mg/dL로 나타났으며 이에 반해 실험군 모두 각각 65.00, 66.67 및 57.00 mg/dL로 유의적으로 낮게 나타났다(Table 2).

Table 2. Effect of processed sulfur with Cordyceps militaris mycelium on serum lipid profiles in STZ-induced diabetic rats(mg/dL)

Group	Total cholesterol	HDL-cholesterol	Triglyceride
NC	67.67 ± 0.33 ^c	23.00 ± 0.58 ^d	75.00 ± 3.61 ^{ab}
DC	53.25 ± 1.97 ^a	22.00 ± 0.70 ^d	54.75 ± 1.79 ^b
PC	63.00 ± 0.41 ^b	24.25 ± 1.25 ^d	94.50 ± 14.29 ^d
CM	62.75 ± 2.06 ^b	26.25 ± 1.89 ^{ab}	65.00 ± 6.15 ^b
CM + PSL	67.67 ± 3.71 ^c	31.00 ± 0.58 ^c	66.67 ± 4.91 ^a
CM + PSH	65.25 ± 4.96 ^c	29.75 ± 2.21 ^c	57.00 ± 6.15 ^b

Values are mean ± SE of five rats from each group. Means with different superscripts within a table are significant different at p<0.05 by Duncan's multiple range test. Abbreviated words of experimental groups are same as table 1.

4. 혈청 중간 기능 지표물질의 변화

법제 유효 강화 동충하초 균사체의 투여에 따른 혈청 중 metabolic variables를 측정된 결과, 혈청에서의 간 기능의 지표인 AST는 NC군이 148.67 U/L인데 반해 DC군은 226.25 U/L, PC군과 CM군은 각각 217.25 U/L, CM+PSL군 218.33 U/L로 유의적으로 높게 나타난 반면, CM+PSH군은 152.50 U/L로 나타나 NC군과 유의적으로 동일한 수준으로 나타났다. 그러나 ALT의 경우 NC군이 37.33 U/L인 반면 DC군 79.50 U/L, PC군 88.25 U/L, CM군, CM+PSL 및 CM+PSH군에서 각각 82.50, 80.33, 69.75 U/L로 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 또한,

ALP의 경우 NC군 208.67 U/L, DC군 396.25 U/L, PC군 492.75 U/L로 나타났으며 CM군, CM+PSL 및 CM+PSH군은 각각 472.00, 411.00 및 389.75 U/L의 활성을 보였으나 군 간에는 유의적 차이가 나타나지 않았다(Table 3).

Table 3. Effect of processed sulfur with Cordyceps militaris mycelium on serum AST, ALT and ALP activities in STZ-induced diabetic rats (U/L)

	AST	ALT	ALP
NC	148.67 ± 2.91 ^a	37.33 ± 2.85 ^a	208.67 ± 6.17 ^a
DC	226.25 ± 12.25 ^b	79.50 ± 3.86 ^c	396.25 ± 29.76 ^b
PC	217.25 ± 9.15 ^b	88.25 ± 8.11 ^b	492.75 ± 49.08 ^b
CM	217.25 ± 8.00 ^b	82.50 ± 7.12 ^b	472.00 ± 98.46 ^b
CM + PSL	218.33 ± 17.13 ^b	91.67 ± 13.67 ^b	411.00 ± 85.64 ^b
CM + PSH	152.50 ± 3.77 ^a	69.75 ± 6.82 ^b	389.75 ± 16.63 ^b

Values are mean ± SE of five rats from each group. Means with different superscripts within a table are significant different at p<0.05 by Duncan's multiple range test. Abbreviated words of experimental groups are same as table 1.

5. 간 조직의 형태변화

법제 유향 강화 동충하초 균사체의 투여로 인한 간 조직의 형태학적 변화를 관찰한 결과, NC군의 간세포는 중심 정맥을 향하여 잘 배열되어 있으나, DC군은 크고 작은 지방구를 형성하여 지방 침착을 보였으며, 세포 내 수분의 유입으로 인한 팽창 현상이 일부 관찰되었다. 또한 PC군의 경우 DC군과 마찬가지로 작은 지방구가 간 조직 전체적으로 퍼져 있었으며 수분에 의한 세포 팽창 현상이 일부 관찰되었다. CM군의 간 조직 역시 일부 작은 지방구가 관찰되었으나, 수분의 의한 세포 팽창 현상은 보이지 않았으며 법제유향 강화 동충하초 균사체를 투여한 CM+PSL 군과 CM+PSH군 역시 간 독성과 관련된 특이한 이상 소견은 보이지 않았으며, 약간의 지방구가 관찰되었다(Fig. 2).

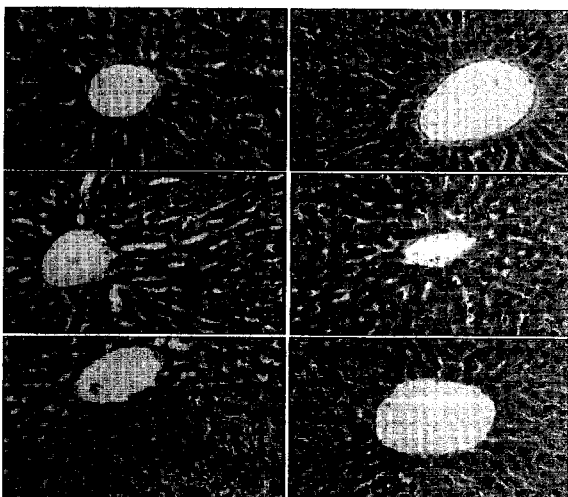


Fig. 2. Effect of processed sulfur with Cordyceps militaris mycelium on pathological changes of the Liver in STZ-induced diabetic rats. Hematoxylin and eosin-stained paraffin sections of liver, magnification of histological section × 200. Abbreviated words of experimental groups are same as table 1.

고찰

광물성 약재인 유향은 內服하면 補火助陽, 祛寒通便하여 陽

衰陰寒의 證을 치료하며, 附子, 肉桂 등의 助陽藥과 배합하여 命門火衰로 인한 腰膝冷痛과 陽痿, 腎不納氣로 인한 喘逆과 虛寒腹痛 등의 症을 치료 한다¹⁷⁾. 그러나 性이 溫 하고 毒이 있어 內服할 때는 신중히 사용해야 하고 마땅히 법제를 하여 사용하도록 하고 있어 현대에서는 매우 국한적으로 사용되고 있으며 그로 인해 유향의 여러 효능에도 불구하고 內服에 대한 연구는 매우 제한적인 수준에 그치고 있다. 유향의 法製에 관해서는 《雷公炮炙論》에 藥汁을 이용한 製法에 대해 기록하고 있고, 《證類本草》에 火煉, 燒煉하는 製法과 《三因極一病證方論》에 豬腸內煮製法, 《普濟方》의 羅菴製, 《醫學入門》의 豆腐中煮 등의 製法이 기록되어져 있으나 현대에는 羅菴製, 豆腐中煮, 豬腸內煮 등의 方法이 사용되고 있다²⁰⁾. 본 실험에서는 유향의 법제 방법 중에서 羅菴製를 변형한 것으로 羅菴子 외 5종의 한약재와 煎湯한 후 침지, 회수하여 가열하여 완전히 용융시킨 뒤 건조해 사용하는 방법을 사용하였다. 동물을 이용하는 방법으로는 병에 강하고 독성 물질에 대해 해독력이 있는 오리를 통해 사람에게 유익하게 藥劑化하여 민간요법으로 예전부터 사용해왔다. 그러나 유향을 동물에게 섭취 시키는 것 역시 지나칠 경우 동물에게 병을 초래할 수 있다는 보고들도 있다^{18,19)}. 따라서 유향을 동물에게 투여하여 그 독성을 분해해 사용하는 유향오리와 같은 2차적인 방법 외에 보다 유향의 안전성을 고려한 법제 방법이 필요하다. 본 연구에서는 법제유향을 동충하초 균사체에 유입시켜 독성 등의 부작용을 제거한 법제유향 동충하초 균사체의 생리활성을 알아보고자 in vitro 분석을 토대로 STZ(Streptozotocin)로 유발된 당뇨쥐를 이용하여 항당뇨 실험을 실시하여 법제유향 강화 동충하초 균사체 내의 법제유향의 항당뇨에 관한 효능을 조사하였다. 즉, 췌장의 β-세포에만 특이적으로 작용하여 다른 기관에 영향을 미치지 않는다고 알려진 STZ(streptozotocin)를 이용하여 당뇨를 유발한 흰쥐에 CM, CM+PSL 및 CM+PSH를 2주간 경구 투여하여 생체 내에서의 작용을 관찰하였다. 실험기간 동안 NC군은 6.07 g/day로 체중이 증가한 반면 DC군은 0.48 g/day 감소 경향을 보였으며, PC군을 비롯한 실험군 모두에서 유의적으로 약하게 체중이 감소하였다. 이는 STZ에 의한 당뇨유발로 인슐린의 기능저하가 나타나 세포내 포도당 이용률이 감소하면서 간, 근육, 지방조직의 지방과 단백질이 부족한 에너지를 생산하는데 이용되었기 때문인 것으로 사료되며 DC군의 체중감소가 가장 많은 것으로 나타남으로써 DC군의 경우 다른 군들에 비해 인슐린의 기능저하가 컸을 것으로 추정된다. 식이섭취량이 있어도 당뇨유발군들은 NC군에 비해 높은 식이섭취량을 나타냈으나 군 간의 유의적 차이는 나타나지 않았다. 식이효율에 있어서는 체중 감소가 가장 높았던 DC군이 가장 낮았고 CM, CM+PSL 및 CM+PSH 투여군 간에는 유의적 차이가 나지 않았다.

법제 유향 강화 동충하초 균사체 투여에 따른 혈당 농도를 3일 간격으로 측정된 결과 실험 기간 중 DC군은 지속적으로 고혈당을 유지한 반면 15일 간의 시료 투여완료 후 혈당이 PC군과 비슷한 경향으로 CM군, CM+PSL 및 CM+PSH군에서 유의적으로 감소하였다. 특히, 혈당감하경향에 있어서는 CM+PSH군이 acarbose 투여군인 PC군과 유사하게 상승과 하락의 기록변화가

없이 지속적으로 낮아지는 경향을 나타내었다. 본 연구에 사용된 시료들의 이러한 혈당강하효능은 *Agaricus campestris*가 당뇨병 동물에서 insulin 분비를 촉진시킨다는 Gray and Flatt의 연구²¹⁾, STZ로 유발한 당뇨쥐에서 *Phellinus linteus*와 *Lentinus edodes* 차가버섯의 균사체가 혈장 glucose를 감소시켰다는 Kim 등²²⁾과 Yang 등²³⁾, Yang 등²⁴⁾의 버섯균사체를 이용한 혈당강하에 관한 연구와 유사한 경향이였다. 당뇨병에서 가장 빈번하게 관찰되는 지질대사 이상은 혈중 중성지방과 콜레스테롤의 증가 등이며 이러한 고지혈증은 그 자체가 죽상동맥경화를 유발하거나 혹은 당뇨병에 의해 이미 발생한 죽상동맥경화의 진행을 더욱 가속화시켜 결과적으로 허혈성 심장질환을 비롯한 당뇨병의 심혈관계 합병증의 발생에 영향을 미친다²⁵⁾. 이로 인해 당뇨병 환자에 있어 혈관계 합병질환의 발병율은 정상인에 비해 2-5배 높고²⁶⁾ 이들 질환은 당뇨병으로 인한 사망의 70-80%를 차지한다고 보고되고 있다²⁷⁾. 때문에 혈청 지질 농도는 혈당 조절과 더불어 합병증예방을 위한 매우 중요한 변수가 된다. 법제유황 강화 동충하초 균사체의 투여에 따른 각 실험군의 총 콜레스테롤 농도, HDL-콜레스테롤 농도 및 중성지질 농도를 살펴본 결과 DC군이 NC군에 비해 낮게 나타났다. 이는 당뇨병으로 인해 당과 지질대사의 불균형으로 인한 현상으로 사료된다. 그러나 각 시료 투여군의 경우 총콜레스테롤 농도에 있어서 PC군과 더불어 모두 NC군과 유의적으로 동일한 수준으로 나타났으며 중성지질에 있어서는 PC군에서 유의적으로 가장 높게 나타났다. HDL-콜레스테롤 농도에 있어서 대조군과 실험군간의 유의적인 차이를 보였다. 특히 법제유황을 강화시킨 동충하초 균사체에서 고농도보다 저농도에서 높게 나타났다. CM군보다 유의적으로 높게 나타났다. 이는 현재 경구용 혈당강하제로 사용되는 약물인 acarbose와 비교할 때 혈당조절에 있어서는 유사하거나(CM+PSH군) 혹은 다소 떨어지더라도(CM+PSL군) 당뇨병으로 인한 고지혈증의 개선능력은 더 우수하다는 결과로 판단된다. Chae 등²⁸⁾은 법제유황을 30% 함유한 복합한약 재제가 혈중지질농도를 낮춘다는 보고를 한 바 있는데 이들은 황 함유물질이 norepinephrine 분비를 증가시켜 갈색 지방세포의 성장을 촉진하고 중성지방 분해를 촉진하여 혈장지질 농도를 감소시킨다는 보고에 근거해 기전을 설명하고 있다. 따라서 추후 실험적 고지혈증 동물모델에서의 추가 실험을 통해 지질강하효과를 검증한다면 당뇨병 뿐만 아니라 고지혈증과 더 나아가 대사증후군(metabolic syndrome)의 예방과 치료의 기능성 소재로서의 가능성을 제시할 수 있을 것이라 판단된다.

혈중 AST, ALT 및 ALP는 생체 내 아미노산을 형성하는 역할을 하는 효소로서 여러 장기세포에 존재하지만 그 중 간에 가장 많은 양이 존재하며 약물이나 외부적 스트레스에 의해 간 조직이 손상을 받으면 혈액중 이들 효소들의 활성이 증가하게 되어 간 기능을 살펴보는 하나의 지표가 된다. 본 연구에서 각 실험군의 AST와 ALT는 NC군에 비해 당뇨 유발군들이 모두 높게 나타남으로써 STZ를 이용한 당뇨유발이 간 기능의 손상을 가져온다는 Rho 등²⁹⁾의 보고와 일치하는 것으로 사료된다. 특히 지속적으로 고혈당을 유지했던 DC군이 가장 높게 나타난 것은 STZ의 영향 뿐 아니라 지속적인 고혈당으로 인한 2차적 손상으로 보

여 진다. 또한 DC군과 달리 당뇨유발군 중에서 혈당의 조절이 양호하게 이루어져 지속적인 혈당저하를 나타냈던 PC군이 DC군과 유사한 농도로 나타난 것은 약물 투여로 인한 간 기능의 손상으로 판단된다. 법제 유황 강화 동충하초 균사체를 투여한 CM+PSH군의 AST활성은 NC군과 유의적으로 유사한 수준으로 낮게 나타나 법제 유황에 의한 특이적 간 손상은 없는 것으로 판단된다. 법제 유황 강화 동충하초 균사체의 투여로 인한 간 조직의 형태학적 변화를 관찰한 결과, NC군의 간세포는 중심 정맥을 향하여 잘 배열되어 있었으며, DC군은 크고 작은 지방구를 형성하여 지방 침착과 함께 세포 내 수분의 유입으로 인한 팽창 현상이 일부 관찰되었다. 또한 PC군의 경우 DC군과 마찬가지로 작은 지방구가 간 조직 전체적으로 퍼져 있었으며 수분에 의한 세포 팽창 현상이 일부 관찰되었다. CM군의 간 조직 역시 일부 작은 지방구가 관찰되었으나, 수분의 의한 세포 팽창 현상은 보이지 않았으며 법제유황 강화 동충하초 균사체를 투여한 CM+PSL군과 CM+PSH군 역시 법제 유황으로 인한 간 독성과 관련된 특이한 이상 소견은 보이지 않았으며, 약간의 지방구가 관찰되었다.

결 론

동충하초 균사체를 이용하여 법제유황(processed sulfur, PS)의 생리활성을 평가하고자 STZ로 유발된 당뇨쥐의 혈당 및 지질대사, 간 기능에 미치는 영향을 조사한 결과, STZ로 유발된 당뇨쥐의 혈당은 당뇨유발 15일째 초기 혈당 대비 DC군이 지속적으로 고혈당을 유지한 데 비해 PC군과 동충하초 균사체 투여군 모두 혈당이 낮아지는 것으로 나타났으며, 특히 CM+PSH군은 실험 기간 동안 PC군과 비슷한 경향으로 혈당이 감소하였다. CM+PSH군의 경우 AST활성이 유의적으로 낮아져 NC군과 유사한 수준으로 나타났으며, 총 콜레스테롤은 CM, CM+PSL 및 CM+PSH군 모두 NC군과 유사한 수준이었으며, 중성지질의 경우 PC군에서 유의적으로 가장 높게 나타났다. 한편, HDL-콜레스테롤은 NC, DC 및 PC군에 비해 실험군 모두에서 유의적으로 높게 나타났는데, 특히 법제유황 강화 동충하초 균사체 투여군에서 높게 나타났다. CM군의 간 조직 역시 일부 작은 지방구가 관찰되었으며 법제유황 강화 동충하초 균사체를 투여한 CM+PSL군과 CM+PSH군 역시 간 독성과 관련된 특이한 이상 소견은 보이지 않았으며, 약간의 지방구가 관찰되었다. 이상의 결과를 종합해 보면 동충하초 균사체에 유입시킨 법제 유황은 혈당과 지질대사에 유의한 효과가 있음을 알 수 있었으며, 간 독성에 대한 안전성도 일부 확인하였다. 따라서 향후 지속적인 실험과 면밀한 연구 검토 후 법제 유황의 다양한 활용이 가능할 것으로 판단된다.

감사의 글

이 논문은 원광대학교 2008년도 교내연구비 지원에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

- Narle, A., Krall, L.P., Bradley, R.F., Christlieb, A.R., Soell, J.S. Joslin's, Diabetes mellitus, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985.
- Campbell, R.K., Steil, C.F. Diabetes, clinical pharmacy and therapeutics, 4th ed. Williams & Wilks, 1988.
- Choi, M.S. Influence of body fat distribution on glucose tolerance and serum lipids in patient with non-insulin dependent diabetes mellitus. The Graduate School Yonsei University, 1991.
- 통계청. 사망통계연보. 2006.
- Shon, M.Y., Choi, S.Y., Cho, H.S., Sung, N.J. Effects of cereal and red ginseng flour on blood glucose and lipid level in streptozotocin-induced diabetic rats. J Korean Soc Food Sci Nutr 33(9):1463-1468, 2004.
- Park, C.S., Kwon, C.J., Choi, M.A., Park, G.S., Choi, K.H. Antibacterial activities of Cordyceps spp., Mugwort and pine needle extracts. Korean J of Food Preservation 29: 121-131, 2002.
- Lee, S.H., Ko, S.S., Youn, Y.J., Lee, J.I. Effect of Cordyceps militaris on maximal aerobic power and recovery of fatigue. JKSSPE 6(2):187-193, 2002.
- Kim, M.N., Oh, S.W., Lee, D.S., Ham, S.S. Antioxidative and antimutagenic effect of the ethanol extract from Cordyceps militaris. Korean J Postharvest Sci Technol 8(1):109-117, 2001.
- Kim, J.H., Cho, M.R., Ryu, C.R., Chae, W.S. Effect of Cordyceps militaris mycelia (CMM) oral administration and herbal acupuncture at BL13, LU4 on asthma induced by ovalbumin in rats. The Journal of Korean Acupuncture & Moxibution Society 19(2):39-50, 2002.
- Kim, S.J., Lim, D.K., Park, C.W., Cerbo, R.M., Hyung, S.W., Lee, K.K., Kim, J.O., Ha, Y.L. Inhibition of free radical-induced lipid oxidation by the extract from submerged liquid culture of mushrooms in the medium containing mulberry tree powders. J Korean Soc Food Sci Nutr. 33(2):255-261, 2004.
- Kim, H.S., Roh, Y.J., Choe, M. Cordyceps militaris increases hepatic glucokinase activities. J Korean Soc Food Sci Nutr 34(2):158-161, 2005.
- Lim, H.W., Kwon, Y.M., Cho, S.M., Kim, J.H., Yoon, G.H., Lee, S.J., Kim, H.W., Lee, M.W. Antitumor activity of Cordyceps militaris on human cancer cell line. Korean Journal of Pharmacognosy 35(4):364-367, 2004.
- Koh, J.B. The effects of Cordyceps militaris on lipid metabolism, protein levels and enzyme activities in rats fed a high fat diet. The Korean Nutrition Society 35(4):414-420, 2002.
- Koh, J.B., Choi, M.A. Effect of Cordyceps militaris on lipid metabolism in rats fed cholesterol diet. The Korean Nutrition Society 34(3):265-270, 2001.
- Kwon, S.H., Woo, H.J., Han, D.S., Kim, M.K. Effect of dried powders and water extracts of paecilomyces tenuipes and Cordyceps militaris on lipid metabolism, antioxidative capacity and immune status in rats. The Korean Nutrition Society 34(3):271-284, 2001.
- 黄魄鞭魁. 神農本草經. 中醫古籍, pp 156-160, 1978.
- 본초학교수공저. 본초학 6판. 서울, 영림사, pp 639-640, 1991.
- Barretine, B.F., Ruffin, B.G. Salt and gypsum as regulators of cottonseed meal intake. Miss.State Univ. Agri Sta Inform Cheet. p 587, 1958.
- Bouchard, R., H.R. Conrad. Sulphur requirement of lactating dairy cows. H. Utilization of sulphates, molasses and lignin-sulfonate. J Dairy Sci 56: 142, 1973.
- 김기영, 송호준. 한약포제학. 서울, 신일상사, p 515, 516, 1992.
- Gray, A.M., Flatt, P.R. Insulin-releasing and insulin-like activity of Agaricus campestris (mushroom). J Endocrinol 157: 259-266, 1998.
- Kim, D.H., Yang, B.K., Hur, N.J., Das, S., Yun, J.W., Choi, Y.S., Song, C.H. Hypoglycemic of Phellinus linteus (Berk. et curt) Teng (Aphylophoro mycetideae) in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Med Mushr 3: 21-26, 2001.
- Yang, B.K., Kim, D.H., Song, C.H. Production of Lentinus edodes mycelia in submerged culture and it's hypoglycemic effect in diabetic rats. Kor J Mycol 30: 131-135, 2002.
- Yang, B.K., Cho, K.Y., Wilson, M.A., Song, C.H. Effects of Inonotus obliquus mycelia on the level of plasma glucose and lipids in streptozotocin-induced diabetic rats. Kor J Mycol 33: 64-68, 2005.
- Ditzel, J. Oxygen transport impairment in diabetes. Diabetes 25(Supple 2):832, 1976.
- Goldberg, R.B. Lipid disorders in diabetes. Diabetes Care 4: 561-572, 1981.
- Choi, Y.G., Lee, T.H. Diabetes mellitus and hyperlipidemia. Medical Pub, Seoul, pp 111-134, 1995.
- Chae, M.H., No, J.G., Jhon, D.Y. Effect of high fat diet containing Hangbisan on the body weight and blood lipid composition in the rats. J Korean Soc Food Sci Nutr. 35(4):416-421, 2006.
- Rho, H.M., Choi, M.A., Koh, J.B. Effects of raw soy flour (yellow and black) in serum protein concentrations and enzyme activity in streptozotocin-diabetic rats. J Korean Soc Food Sci Nutr 27: 724-730, 1998.