

## 중국약용식물의 최종당화산물 생성저해활성 검색 (VI)

이윤미 · 김영숙 · 김주환<sup>1\*</sup> · 김진숙\*

한국한의학연구원 한의융합연구본부 당뇨합병증연구센터, <sup>1</sup>경원대학교 생명과학과

### Screening of Herbal Medicines from China with Inhibitory Activity on Advanced Glycation End Products (AGEs) Formation (VI)

Yun Mi Lee, Young Sook Kim, Joo Hwan Kim <sup>1\*</sup> and Jin Sook Kim \*

Diabetic Complications Research Center, Division of Traditional Korean Medicine (TKM) Integrated Research, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon 305-811, Korea,

<sup>1</sup>Department of Life Science, Kyungwon University, Seongnam, Kyonggi-do 461-701, Korea

**Abstracts** – Advanced glycation end products (AGEs) has been shown to play an important role in the development of the diabetic complications. The AGEs inhibitors or cross-link breakers attenuate various functional and structural manifestations of diabetic complications. In this study, 69 China herbal medicines have been investigated with an *in vitro* evaluation system using AGEs inhibitory activity. Of these, 28 herbal medicines ( $IC_{50} < 50 \mu\text{g/ml}$ ) were found to have stronger AGEs inhibitory activity compared with aminoguanidine ( $IC_{50} = 59.77 \mu\text{g/ml}$ ). Particularly, 5 herbal medicines, *Camptotheca acuminata* (stem, leaf), *Eurya groffii* (stem, leaf), *Cornus Capitata* (leaf), *Mucuna birdwoodiana* (root), *Nelumbo nucifera* (fruit, seed) showed more potent inhibitory activity (approximately 6-27 fold) than the positive control aminoguanidine.

**Key words** – Advanced glycation endproducts (AGEs), Diabetic complications, Herbal medicines

당뇨 합병증의 원인 중 하나인 최종당화산물 (Advanced glycation end products, AGEs)은 정상적인 상태에서는 단백질과 당이 서로 결합하여 Schiff base가 생성이 되는데 이는 가역반응으로 항상성을 유지한다. 그러나 만성 고혈당 상태에서 당은 비효소적 반응으로 단백질과 결합하여 amadori adducts를 형성하고, 이 반응이 지속적으로 진행되어 비가역적인 최종당화산물을 생성한다. 이것은 혈당이 정상으로 회복이 되더라도, 일단 생성된 최종당화산물은 분해가 되지 않고 단백질과 cross-link하여 혈액 단백질이나 여러 조직에 축적되어 당뇨병 망막증 (Diabetic retinopathy), 신경증 (D. neuropathy), 신증 (D. nephropathy) 백내장 (D. cataract), 동맥경화 (Atherosclerosis) 등과 같은 당뇨 합병증이 나타난다.<sup>1-4)</sup> 따라서 생체 내에서 최종당화산물의 생성을 저해하거나, 이미 생성된 최종당화산물의 조직 내 교차결합 (AGEs-protein cross-link)을 억제하여 당뇨합병증의 치료나 예방 하고자 많은 연구들이 진행되고 있다.<sup>5-8)</sup> 본 연구팀에서도 갈근 (*Pueraria lobata*),<sup>9)</sup> 도라지 (*Platycodon grandiflorum*),<sup>10)</sup> 다래 (*Actinidia*

*arguta*),<sup>11)</sup> 개망초 (*Actinidia arguta*),<sup>12)</sup> 뱀딸기 (*Duchesnea chrysantha*),<sup>13)</sup> 대극 (*Knoxia valerianoides*),<sup>14)</sup> 결명자 (*Cassia tora*),<sup>15)</sup> 산수유 (*Cornus officinalis*)<sup>16)</sup> 의 추출물 및 화합물 들이 최종당화산물 생성 저해와 교차결합 억제하는 효능을 나타냈다. 또한 KIOM-79는 당뇨병성 망막증<sup>17)</sup>과 당뇨병성 신증<sup>18,19)</sup>의 진행을 지연시키는 효능 이외에 제 2형 당뇨 동물 모델의 대동맥에서 최종당화산물 축적 억제와 염증 관련 인자들을 감소시켰다.<sup>20)</sup> 본 연구에서는 지난 보고에 이어,<sup>21-24)</sup> 중국에서 사용되는 약용 식물 69종의 에탄올 추출물을 대상으로 최종당화산물 생성 저해 활성을 *in vitro*에서 검색하였다.

#### 재료 및 방법

**실험재료** – 본 실험에 사용된 약용 식물 (Table I)들은 2006년부터 2008년까지 채집되어, 경원대학교 생명과학과 김주환 교수의 감정을 거친 후 실험 재료로 사용되었다. 사용한 실험 재료의 증거표본은 한국한의학연구원 한의융합 연구본부 당뇨합병증연구센터 표본실에 보관 중이다.

\*교신저자(E-mail):jskim@kiom.re.kr, kimjh2009@kyunwon.ac.kr  
(Tel): +82-42-868-9465, +82-31-750-8827

**Table I.** Inhibitory activity of ethanol extracts of the herbal medicines and aminoguanidine on AGEs formation *in vitro*

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Inhibition (%)	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
Amarantaceae (비름과)	<i>Achyranthes Asper</i> (우슬)	leaf	10	-16.91 $\pm$ 0.60	>50
			25	-15.53 $\pm$ 0.55	
			50	-12.01 $\pm$ 0.83	
Adiantaceae (공작고사리과)	<i>Adiantum davidii</i> (백배철선필)	whole plant	10	4.13 $\pm$ 1.21	>50
			25	14.28 $\pm$ 0.36	
			50	46.11 $\pm$ 0.81	
Compositae (국화과)	<i>Artemisia anomala</i> (기호)	aerial part	10	12.87 $\pm$ 1.98	34.28
			25	32.21 $\pm$ 1.96	
			50	76.28 $\pm$ 0.75	
Loganiaceae (마전과)	<i>Bauhinia brachycarpa</i> (안협양제갑)	leaf, stem	5	-14.96 $\pm$ 0.21	21.17
			10	2.47 $\pm$ 0.32	
			25	66.13 $\pm$ 0.42	
Scrophulariaceae (현삼과)	<i>Brandisia hancei</i> (래강등)	branch, fruit	5	9.90 $\pm$ 0.30	15.23
			10	38.58 $\pm$ 1.96	
			25	81.93 $\pm$ 0.54	
Nyssaceae (니사과)	<i>Camptotheca acuminata</i> (희수나무)	stem, leaf	1.25	25.66 $\pm$ 1.06	2.05
			2.5	54.01 $\pm$ 0.19	
			10	83.00 $\pm$ 0.48	
Leguminosae (콩과)	<i>Campylotropis polyantha</i> (소작화)	leaf, stem	10	6.01 $\pm$ 0.81	47.61
			25	17.61 $\pm$ 0.77	
			50	54.61 $\pm$ 1.46	
Compositae (국화과)	<i>Carpesium nepalense</i> (니박이천명정)	whole plant	10	-7.64 $\pm$ 2.37	>50
			25	-1.57 $\pm$ 2.70	
			50	4.39 $\pm$ 3.17	
Celastraceae (노박넝쿨과)	<i>Celastrus gemmatus</i> (대아남사등)	stem, leaf	10	-7.79 $\pm$ 3.69	44.89
			25	12.90 $\pm$ 5.55	
			50	59.84 $\pm$ 1.78	
Ulmaceae (느릅나무과)	<i>Celtis tetrandra</i> (박수)	twig, leaf	10	-1.14 $\pm$ 6.83	>50
			25	20.06 $\pm$ 1.22	
			50	34.26 $\pm$ 3.43	
Plumbaginaceae (갯질경이과)	<i>Ceratostigma minus</i> (소람설화)	whole plant	5	16.01 $\pm$ 1.85	17.50
			10	27.24 $\pm$ 0.98	
			25	71.55 $\pm$ 2.09	
Chenopodiaceae (명아주과)	<i>Chenopodium foetidum</i> (덕어)	whole plant	10	5.46 $\pm$ 1.92	>50
			25	10.38 $\pm$ 2.82	
			50	19.34 $\pm$ 1.79	
Ranunculaceae (미나리아재비과)	<i>Cimicifuga mairei</i> (황새승마)	root	10	-2.54 $\pm$ 1.02	>50
			25	2.79 $\pm$ 1.83	
			50	9.21 $\pm$ 3.79	
Thymeleaceae (팔꽃나무과)	<i>Edgeworthia gardneri</i> (전결향)	seed	10	-29.00 $\pm$ 4.12	>50
			25	-18.02 $\pm$ 1.98	
			50	-7.70 $\pm$ 0.22	
Cornaceae (층층나무과)	<i>Cornus Capitata</i> (두상사조화)	leaf	2.5	13.22 $\pm$ 1.0	6.22
			5	49.71 $\pm$ 0.87	
			10	77.53 $\pm$ 0.45	
Rosaceae (장미과)	<i>Cotoneaster dammeri</i> (백자단)	leaf, stem	5	17.40 $\pm$ 0.67	13.25
			10	39.90 $\pm$ 3.45	
			25	93.66 $\pm$ 0.81	
Rosaceae (장미과)	<i>Cotoneaster glaucophyllus</i>	leaf, stem	5	7.91 $\pm$ 2.89	15.93
			10	21.80 $\pm$ 1.58	
			25	88.20 $\pm$ 0.57	

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Inhibition (%)	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
Ericaceae (진달래과)	<i>Craibiodendron yunnanense</i> (운남가목하)	leaf, stem	5	11.12±2.27	16.86
			10	17.36±4.42	
			25	82.08±1.36	
Rosaceae (장미과)	<i>Crataegus scabrifolia</i> (운남산사)	fruit	10	-7.93±7.90	>50
			25	0.57±9.12	
			50	22.42±5.65	
Asclepiadaceae (박주가리과)	<i>Cynanchum paniculatum</i> (산해박)	aerial part	10	0.72±2.45	>50
			25	7.61±1.12	
			50	12.42±0.54	
Boraginaceae (지치과)	<i>Cynoglossum amabile</i> (중국물망초)	leaf	10	-1.46±1.14	>50
			25	1.28±0.42	
			50	20.04±0.16	
Fabaceae (콩과)	<i>Dumasia villosa</i> (유모산혹두)	whole plant	10	7.97±1.34	>50
			25	12.31±1.04	
			50	26.46±1.96	
Compositae (국화과)	<i>Eclipta prostrate</i> (한련초)	aerial part	10	19.95±1.71	36.1
			25	37.49±2.90	
			50	65.84±1.27	
Labiatae (꿀풀과)	<i>Elsholtzia fruticosa</i> (계골시)	whole plant	10	12.18±3.30	33.59
			25	28.78±1.80	
			50	81.29±2.72	
Labiatae (꿀풀과)	<i>Elsholtzia rugulosa</i> (야발자)	whole plant	10	14.10±2.14	44.57
			25	28.77±1.10	
			50	56.03±3.10	
Theaceae (차나무과)	<i>Eurya groffii</i> (강령)	stem, leaf	0.5	0.97±3.31	2.17
			1.25	8.89±5.65	
			2.5	64.87±1.82	
Rutaceae (운향과)	<i>Evodia officinalis</i> (오수유)	fruit	10	-1.47±11.86	38.83
			25	29.42±3.30	
			50	67.65±0.23	
Moraceae (뽕나무과)	<i>Ficus tikoua</i> (지과)	whole plant	10	0.11±1.74	>50
			25	-0.72±1.71	
			50	-1.10±1.68	
Gentianaceae (용담과)	<i>Gentiana veitchiorum</i> (람옥잠롱단)	flower	10	11.81±1.11	>50
			25	24.06±2.71	
			50	37.53±0.58	
Leguminosae (콩과)	<i>Gleditsia japonica</i> (주엽나무)	twig	10	10.30±3.03	38.13
			25	41.59±3.13	
			50	61.66±1.11	
Composita (국화과)	<i>Gynura Segetum</i> (삼칠초)	whole plant	10	-13.69±0.72	>50
			25	-15.78±0.57	
			50	-14.87±0.96	
Caryophyllaceae (석죽과)	<i>Gypsophila oldhamiana</i> (대나물)	root	10	-4.90±2.74	>50
			25	-3.29±4.05	
			50	-0.70±2.24	
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Hedyotis diffusa</i> (백운풀)	aerial part	10	7.35±1.79	>50
			25	15.76±0.82	
			50	26.92±0.90	
Flacourtiaceae (산유자나무과)	<i>Hydnocarpus anthelmintica</i> (대풍자)	fruit	10	6.13±1.20	>50
			25	10.54±0.41	
			50	12.78±0.80	

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Inhibition (%)	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
Leguminosae (콩과)	<i>Indigofera hancockii</i> (창산목람)	leaf, stem	10	2.75±1.28	>50
			25	14.18±0.64	
			50	43.43±0.59	
Fabaceae (콩과)	<i>Indigofera pseudotinctoria</i> (낭아초)	stem, leaf	10	-11.17±5.07	>50
			25	1.54±2.20	
			50	20.56±2.95	
Labiatae (꿀풀과)	<i>Isodon polystachys</i>	whole plant	10	3.85±1.93	>50
			25	10.05±2.64	
			50	33.09±0.23	
Solanaceae (가지과)	<i>Leptodermis pilosa</i> (천전야정향)	whole plant	10	1.09±1.51	>50
			25	3.09±1.69	
			50	5.64±1.07	
Caprifoliaceae (인동과)	<i>Leycesteria formosa</i> (귀취소)	whole plant	10	11.79±0.61	>50
			25	17.18±2.03	
			50	47.30±16.19	
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Ligustrum compactum</i> (장협너정)	branch, fruit	10	7.83±2.57	>50
			25	18.45±1.15	
			50	43.18±3.21	
Oleaceae (물푸레나무과)	<i>Ligustrum lucidum</i> (제주광나무)	leaf	10	-10.16±0.36	>50
			25	0.31±0.75	
			50	35.69±0.75	
Borraginaceae (지치과)	<i>Lithospermum erythrorhizon</i> (지치)	root	10	16.61±1.04	>50
			25	25.36±3.09	
			50	43.41±1.76	
Lauraceae (녹나무과)	<i>Litsea pungens</i> (목강자)	branch	5	15.67±1.63	16.91
			10	25.34±0.90	
			25	75.86±1.43	
Caprifoliaceae (인동과)	<i>Lonicera Japonica</i> (붉은인동)	leaf, flower	10	-6.47±0.45	36.43
			25	28.71±0.33	
			50	77.27±0.33	
Labiatae (꿀풀과)	<i>Lycopus lucidus</i> (쉽싸리)	aerial part	10	-20.13±0.36	>50
			25	-19.81±0.72	
			50	-10.18±0.77	
Ericaceae (진달래과)	<i>Lyonia ovalifolia</i> (남촉)	leaf, stem,	5	7.84±2.55	19.40
		fruit	10	16.01±0.11	
			25	67.32±0.30	
Fabaceae (콩과)	<i>Millettia velutina</i> (용모애두)	stem, leaf	5	-1.94±3.67	21.66
			10	80.08±6.46	
			25	61.88±4.43	
Leguminosae (콩과)	<i>Mucuna birdwoodiana</i> (백화유마등)	root	2.5	1.79±3.28	7.59
			5	27.89±1.71	
			10	71.54±1.49	
Nymphaeaceae (수련과)	<i>Nelumbo nucifera</i> (연꽃)	fruit, seed	2.5	-4.55±2.16	8.73
			5	11.72±2.80	
			10	62.99±1.71	
Crassulaceae (돌나물과)	<i>Orostachys japonica</i> (바위솔)	whole plant	10	-22.24±3.31	>50
			25	-13.33±0.96	
			50	17.56±2.63	
Bignoniaceae (능소화과)	<i>Oroxylum indicum</i> (목호집)	seed	5	8.85±1.73	21.99
			10	18.06±3.20	
			25	58.05±2.23	

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Inhibition (%)	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
Ericaceae (진달래과)	<i>Pieris formosa</i> (마취목)	twig, leaf	5	6.98±13.82	14.45
			10	35.71±5.90	
			25	92.94±3.92	
Cupressaceae (측백나무과)	<i>Platycladus orientalis</i> (측백)	seed	10	-11.42±0.62	>50
			25	-14.23±0.12	
			50	-13.75±0.59	
Pteridaceae (고사리과)	<i>Pteridium excelsum</i> (꺾채)	whole plant	10	2.45±1.94	>50
			25	11.10±0.66	
			50	41.78±0.77	
Rosaceae (장미과)	<i>Pyrus pyrifolia</i> (돌배나무)	fruits	10	20.76±1.14	>50
			25	16.78±4.26	
			50	25.91±0.70	
Rubiaceae (운향과)	<i>Rubia cordifolia</i> (갈퀴꼭두서니)	whole plant	10	4.40±2.65	>50
			25	11.47±5.68	
			50	20.34±2.07	
Caprifoliaceae (인동과)	<i>Sambucus chinensis</i> (록영)	leaf, stem	10	-13.56±4.35	>50
			25	-12.11±4.53	
			50	-5.16±6.44	
Compositae (국화과)	<i>Saussurea deltoidea</i> (대만청목향)	whole plant	10	-7.50±2.99	>50
			25	-2.82±3.01	
			50	13.78±4.12	
Compositae (국화과)	<i>Saussurea laniceps</i> (먼두설련화)	whole plant	10	-3.63±1.32	>50
			25	6.33±2.61	
			50	24.12±0.76	
Labiatae (꿀풀과)	<i>Scutellaria orthocalyx</i> (소황금)	whole plant	10	-2.10±1.14	36.28
			25	33.62±3.24	
			50	73.92±1.89	
Selaginellaceae (부처손과)	<i>Selaginella pulvinata</i> (점상권백)	whole plant	10	12.99±2.87	>50
			25	18.22±0.68	
			50	25.25±2.11	
Pedaliaceae (참깨과)	<i>Sesamum indicum</i> (참깨)	fruit	10	-6.39±2.20	>50
			25	8.37±2.28	
			50	27.70±0.60	
Liliaceae (백합과)	<i>Smilax menispermoides</i> (방기협발계)	leaf, stem	10	12.22±1.19	>50
			25	16.20±0.58	
			50	18.37±0.25	
Menispermaceae (방기과)	<i>Stephania Delavayi</i> (일문진)	aerial part	10	-6.45±0.65	>50
			25	1.91±0.41	
			50	20.43±0.65	
Rosaceae (장미과)	<i>Stranvaesia davidiana</i> (홍과수)	stem, leaf	10	40.02±2.69	>50
			25	40.89±30.7	
			50	45.50±2.61	
Gentianaceae (용담과)	<i>Swertia macrosperma</i> (만대당약)	whole plant	10	-8.55±3.46	>50
			25	2.10±3.70	
			50	19.36±1.39	
Zygophyllaceae (남가새과)	<i>Tribulus terrestris</i> (남가새)	fruit	10	-8.74±3.56	>50
			25	-5.96±4.19	
			50	-2.46±0.77	

Table I. Continued

Family name	Scientific name	Part used	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Inhibition (%)	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
Celastraceae (노박덩굴과)	<i>Tripterygium hypoglaucom</i> (근명산해당)	leaf, stem, fruit	5	13.15 $\pm$ 1.94	16.04
			10	28.09 $\pm$ 2.08	
			25	80.95 $\pm$ 0.28	
Rutaceae (윤향과)	<i>Zanthoxylum acanthopodium</i> (모자화초)	stem, leaf	2.5	16.38 $\pm$ 0.26	24.93
			5	21.18 $\pm$ 3.68	
			25	50.04 $\pm$ 5.85	
	<i>Aminoguanidine</i> (Positive Control)		37	39.12 $\pm$ 2.87	59.77
			55.5	48.66 $\pm$ 1.89	
		74	56.30 $\pm$ 1.87		

IC<sub>50</sub> values were calculated from the dose inhibition curve.

**추출 및 시료조제** - 분쇄한 시료 200 g에 1 L의 에탄올을 넣고 실온상태에서 3일간 3회 추출하였다. 이를 여과하여 40°C이하의 수욕 상에서 감압농축을 실시한 후, 동결 건조기에서 건조하였다. 추출물은 실험 수행 전에 감압 하에서 이산화인(P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)를 이용하여 12시간 이상 재 건조한 후 DMSO (Sigma, St. Louis, MO, USA)에 용해시켜 stock solution을 조제하였으며 최종 DMSO의 농도가 0.2%가 되도록 15% TWEEN 80 (Sigma, St. Louis, MO, USA)용액으로 희석하여 사용하였다. 추출에 이용한 에탄올 및 그 외 시약은 1급 및 특급시약을 사용하였다.

**In vitro에서 최종당화산물 생성저해 실험** - Vinson과 Howard<sup>25)</sup>의 방법을 변형하여 실험을 실시하였다. 본 실험에서는 50 mM phosphate buffer (pH 7.4)에 용해시킨 10 mg/ml의 우혈청 알부민 (bovine serum albumin, Sigma) 0.7 ml과 0.2 M의 fructose와 glucose 0.1 ml을 여러 농도의 추출물 0.2 ml과 함께 혼합하여 1 ml이 되도록 처리하였다. 이를 37°C에서 14일 동안 당화 반응시켰다. 이 때 50 mM phosphate buffer에 0.02% sodium azide를 넣어 반응기간 동안 박테리아의 생성을 방지하였다. 양성 대조군으로 추출물 대신 최종당화산물 생성저해제인 aminoguanidine을 사용하였다. 배양 후에는 spectrofluorometric detector (Bio-TEK, Synergy HT, USA)를 이용하여 형광도를 측정하였다 (Ex : 350, Em : 450 nm). 모든 시료는 triplicate로 수행하여 IC<sub>50</sub> 값으로 계산되었다.

## 결과 및 고찰

천연물로부터 최종당화산물 생성 억제 약물을 검색하기 위해 중국산 69종의 에탄올 추출물을 이용해 효능을 검색하여 Table I과 같은 결과를 얻었다. 양성 대조 약물인 aminoguanidine의 IC<sub>50</sub> 값 (59.77  $\mu\text{g/ml}$ )을 근거로 하여, 추출물이 IC<sub>50</sub> 값이 50  $\mu\text{g/ml}$ 이하 이면 효능이 있다고 판단하였다. Table I에서 보여 주는 것과 같이 28종의 식물 추출물에서 IC<sub>50</sub> 값이 50  $\mu\text{g/ml}$ 이하로 최종당화산물 생성 저해

효능을 보였고, 그 중에서 *Camptotheca acuminata*의 줄기, 잎 (2.05  $\mu\text{g/ml}$ ), *Eurya groffii*의 줄기, 잎 (2.17  $\mu\text{g/ml}$ ), *Cornus Capitata*의 잎 (6.22  $\mu\text{g/ml}$ ), *Mucuna birdwoodiana*의 뿌리 (7.59  $\mu\text{g/ml}$ ), *Nelumbo nucifera*의 열매, 종자 (8.73  $\mu\text{g/ml}$ ) 5종의 추출물 IC<sub>50</sub> 값이 10  $\mu\text{g/ml}$  이하로 aminoguanidine보다 약 6-27배 이상의 우수한 효능이 있음을 알 수 있었다. *Camptotheca acuminata*는 항균활성<sup>26)</sup>을 가지며, 추출물과 화합물들의 항암효능<sup>27,28)</sup>이 보고되었다. *Cornus Capitata* 뿌리의 성분 연구<sup>29)</sup> 및 항균활성<sup>30)</sup>, 잎의 항바이러스 활성<sup>31)</sup>과 종자의 alkaloids 성분 연구<sup>32)</sup>가 보고되었다. *Mucuna birdwoodiana*의 덩굴줄기는 중국에서 전통적으로 손목 무릎 등의 관절 통증, 생리불순에 사용된 식물로 isoflavone glycosides, Triterpenes 등의 성분 연구가 보고되었다.<sup>33-35)</sup> *Nelumbo nucifera* 중국에서 전통 의약품으로 신경질환, 불면증, 고열, 고혈압과 부정맥과 같은 혈관질환에 쓰였으며, 최근에는 추출물과 화합물에서 항 HIV 효능과 in vitro와 in vivo에서 인슐린 분비를 촉진시키고 혈당을 조절하는 효능이 보고되었다.<sup>36-41)</sup> *Eurya groffii*에 관한 연구는 아직까지 보고되지 않았으며, 위 언급된 5종의 최종당화산물 생성 억제 효능 및 효능을 나타내는 유효 성분에 대한 보고가 이뤄지지 않아 이에 대한 구체적인 연구가 필요하다고 사료된다. 본 연구 결과는 약용 식물로부터 안전하고 효능이 우수한 최종당화산물 생성 저해제 후보를 발굴하기 위한 기초 자료로 활용될 수 있으며, 당뇨합병증 예방 및 치료제 개발에 이용될 수 있을 것이다.

## 결론

기원이 확인된 중국 약용 식물 69종의 에탄올 추출물이 in vitro에서 최종당화산물 생성저해 효능이 검색되었다. 그 결과 28종이 양성대조군인 aminoguanidine보다 우수한 효능이 있음을 확인하였고, 그 중 *Camptotheca acuminata* (줄기, 잎), *Eurya groffii* (줄기, 잎), *Cornus Capitata* (잎), *Mucuna birdwoodiana* (뿌리), *Nelumbo nucifera* (열매, 종자) 등 5종

의 추출물은 양성대조군 보다 6-27배 우수한 효능을 나타냈다.

## 사 사

본 연구는 한국한의학연구원 기관고유사업비 (K10040)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 인용문헌

- Ahmed, N. (2005) Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **67**: 3-21.
- Larkins, R. G. and Dunlop, M. E. (1992) The link between hyperglycaemia and diabetic nephropathy. *Diabetologia* **35**: 499-504.
- Yokozawa, T., Nakagawa, T. and Terasawa, K. (2001) Effects of oriental medicines on the production of advanced glycation endproducts. *J. trad. Med.* **18**: 107-112.
- Huebschmann, A. G., Vlassara, H., Regensteiner, J. G. and Reusch, J. (2006) Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes care.* **29**: 1420-1432.
- Rahbar, S. and Figarola, J. L. (2003) Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.* **419**: 63-79.
- Wilkinson-Berka, J. L., Kelly, D. J., Koerner, S. M., Jaworski, K., Davis, B., Thallas, V. and Cooper, M. E. (2002) ALT-946 and aminoguanidine, inhibitors of advanced glycation, improve severe nephropathy in the diabetic transgenic (mREN-2) 27 rat. *Diabetes* **51**: 3283-3289.
- Peppas, M., Brem, H., Cai, W., Zhang, J. G., Basgen, J., Li, Z., Vlassara, H. and Uribarri, J. (2006) Prevention and reversal of diabetic nephropathy in db/db mice treated with alagebrium (ALT-711). *Am. J. Nephrol.* **26**: 430-436.
- Yang, S., Litchfield, J. E. and Baynes, J. W. (2003) AGE-breakers cleave model compounds, but do not break maillard crosslinks in skin and tail collagen from diabetic rats. *Arch. Biochem. Biophys.* **412**: 42-46.
- Jang, D. S., Kim, J. M., Lee, Y. M., Kim, Y. S., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2006) Puerariafuran, a new inhibitor of advanced glycation end products (AGEs) isolated from the roots of *Pueraria lobata*. *Chem. Pharm. Bull.* **54**:1315-1317.
- Jang, D. S., Lee, Y. M., Jeong, I. H. and Kim, J. S. (2010) Constituents of the flowers of *Platycodon grandiflorum* with inhibitory activity on advanced glycation end products and rat lens aldose reductase in vitro. *Arch. Pharm. Res.* **33**: 875-880.
- Jang, D. S., Lee, G. Y., Lee, Y. M., Kim, Y. S., Sun, H., Kim, D. H. and Kim, J. S. (2009) Flavan-3-ols having a gamma-lactam from the roots of *Actinidia arguta* inhibit the formation of advanced glycation end products in vitro. *Chem. Pharm. Bull.* **57**: 397-400.
- Jang, D. S., Yoo, N. H., Kim, N. H., Lee, Y. M., Kim, C. S., Kim, J. Kim, J. H. and Kim, J. S. (2010) 3,5-Di-O-caffeoyl-epi-quinic acid from the leaves and stems of *Erigeron annuus* inhibits protein glycation, aldose reductase and cataractogenesis. *Biol. Pharm. Bull.* **33**: 329-333.
- Kim, J. M., Jang, D. S., Lee, Y. M., Yoo, J. L., Kim, Y. S., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2008) Aldose reductase and protein glycation inhibitory principles from the whole plant of *Duchesnea chrysantha*. *Chem. Biodivers.* **5**: 352-356.
- Yoo, N. H., Jang, D. S., Lee, Y. M., Jeong, I. H., Cho, J. H., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2010) Anthraquinones from the roots of *Knoxia valerianoides* inhibit the formation of advanced glycation end products and rat lens aldose reductase in vitro. *Arch. Pharm. Res.* **33**: 209-214.
- Lee, G. Y., Jang, D. S., Lee, Y. M., Kim, J. M. and Kim, J. S. (2006) Naphthopyrone glucosides from the seeds of *Cassia tora* with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation. *Arch. Pharm. Res.* **29**: 587-590.
- Lee, J., Jang, D. S., Kim, N. H., Lee, Y. M., Kim, J. and Kim, J. S. (2011) Galloyl glucoses from the seeds of *Cornus officinalis* with inhibitory activity against protein glycation, aldose reductase, and cataractogenesis ex vivo. *Biol. Pharm. Bull.* **34**: 443-446.
- Sohn, E. J., Kim, Y. S., Kim, C. S., Lee, Y. M. and Kim, J. S. (2009) KIOM-79 prevents apoptotic cell death and AGEs accumulation in retinas of diabetic db/db mice. *J. Ethnopharmacol.* **121**: 171-174.
- Kim, Y. S., Lee, Y. M., Kim, C. S., Sohn, E. J., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2006) Inhibitory effect of KIOM, a new herbal prescription, on AGEs formation and expression of type IV collagen and TGF- $\beta$ 1 in STZ-induced diabetic rats. *Kor. J. Pharmacogn.* **37**: 103-109.
- Kim, Y. S., Kim, J., Kim, C. S., Sohn, E. J., Lee, Y. M., Jeong, I. H., Kim, H., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2009) KIOM-79, an inhibitor of AGEs-protein cross-linking, prevents progression of nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2009 Jul 15. [Epub ahead of print]
- Sohn, E., Kim, J., Jeong, I. H., Kim, C. S., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2011) Combination of medicinal herbs KIOM-79 reduces advanced glycation end product accumulation and the expression of inflammatory factors in the aorta of Zucker diabetic fatty rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2011:784136. Epub 2011 Feb 15.
- Jang, D. S., Lee, Y. M., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2006) Screening of Korean traditional herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation. *Kor. J. Pharmacogn.* **37**: 48-52.
- Lee, Y. M., Kim, Y. S., Kim, J. M., Jang, D. S., Kim, J. H., Yoo, J. L. and Kim, J. S. (2008) Screening of Korean herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (II). *Kor. J. Pharmacogn.* **39**:

- 223-227.
23. Jeong, I. H., Kim, J. M., Jang, D. S., Kim, J. H., Cho, J. H. and Kim, J. S. (2009) Screening of Korean herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (III). *Kor. J. Pharmacogn.* **40**: 382-387.
  24. Kim, J. M., Kim, Y. S., Kim, J. H., Yoo, J. L. and Kim, J. S. (2009) Screening of herbal medicines from China and Vietnam with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (IV). *Kor. J. Pharmacogn.* **40**: 388-393.
  25. Vinson, J. A. and Howard III, T. B. (1996) Inhibition of protein glycation and advanced glycation endproducts by ascorbic acid and other vitamins and nutrients. *J. Nutr. Biochem.* **7**: 659-663.
  26. Ding, T., Jiang, T., Zhou, J., Xu, L. and Gao, Z. M. (2010) Evaluation of antimicrobial activity of endophytic fungi from *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae). *Genet. Mol. Res.* **9**: 2104-2112.
  27. Ping, Y. H., Lee, H. C., Lee, J. Y., Wu, P. H., Ho, L. K., Chi, C. W., Lu, M. F. and Wang, J. J. (2006) Anticancer effects of low-dose 10-hydroxycamptothecin in human colon cancer. *Oncol. Rep.* **15**: 1273-1279.
  28. Zhanga, J., Yu, Y., Liua, D. and Liua, Z. (2007) Extraction and composition of three naturally occurring anti-cancer alkaloids in *Camptotheca acuminata* seed and leaf extracts. *Phytomedicine* **14**: 50-56.
  29. Tanaka, N., Tanaka, T., Fujioka, T., Fujii, H., Mihashi, K., Shimomura, K. and Ishimaru, K. (2001) An ellagic compound and iridoids from *Cornus capitata* root cultures. *Phytochemistry* **57**: 1287-1291.
  30. Tanaka, N., Nishikawa, K. and Ishimaru, K. (2003) Antioxidative capacity of extracts and constituents in *Cornus capitata* adventitious roots. *J. Agric. Food Chem.* **51**: 5906-5910.
  31. Bhakuni, D. S., Dhar, M., Ar, M. L., Dhawan, B. N. and Mehrotra, B. N. (1969) Screening of Indian plants for biological activities. Part . *Indian J. Exp. Biol.* **7**: 250-262.
  32. Smolenski, S. J., Silinis, H. and Farnsworth, N. R. (1974) Alkaloid screening. *J. Nat. Prod.* **37**: 506-536.
  33. Chiang Su New Medical College, Dictionary of Chinese Medicine (Shanghai Science and Technology Press, Shanghai, 1977, Vol. I, p. 2071.
  34. Gong, T., Zhang, T., Wang, D. X., Liu, P., Chen, R. Y. and Yu, D. Q. (2010) Two new isoflavone glycosides from *Mucuna birdwoodiana*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **12**: 199-203.
  35. Ding, Y., Kinjo, J., Yang, C. R. and Nohara, T. (1991) Triterpenes from *Mucuna birdwoodiana*. *Phytochemistry* **30**: 3703-3707.
  36. Chen, Y., Fan, G. R., Wu, H. L., Wu, Y. T. and Mitchell, A. (2007) Separation, identification and rapid determination of liensine, isoliensinine and neferine from embryo of the seed of *Nelumbo nucifera* Gaertn by liquid chromatography coupled to diode array detector and tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **43**: 99-104.
  37. Liu, C. P., Tsai, W. J., Lin, Y. L., Liao, J. F., Chen, C. F. and Kuo, Y. C. (2004) The extracts from *Nelumbo Nucifera* suppress cell cycle progression, cytokine genes expression, and cell proliferation in human peripheral blood mononuclear cells. *Life Sci.* **75**: 699-716.
  38. Mukherjee, P. K., Saha, K., Balasubramanian, R., Pal, M. and Saha, B. P. (1996) Studies on psychopharmacological effects of *Nelumbo nucifera* Gaertn. rhizome extract. *J. Ethnopharmacol.* **54**: 63-67.
  39. Kashiwada, Y., Aoshima, A., Ikeshiro, Y., Chen, Y. P., Furukawa, H., Itoigawa, M., Fujioka, T., Mihashi, K., Cosentino, L. M., Morris-Natschke, S. L. and Lee, K. H. (2005) Anti-HIV benzyloquinoline alkaloids and flavonoids from the leaves of *Nelumbo nucifera*, and structure-activity correlations with related alkaloids. *Bioorg. Med. Chem.* **13**: 443-448.
  40. Chen, Y., Fan, G., Wu, H., Wu, Y. and Mitchell, A. (2007) Separation, identification and rapid determination of liensine, isoliensinine and neferine from embryo of the seed of *Nelumbo nucifera* Gaertn. by liquid chromatography coupled to diode array detector and tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **43**: 99-104.
  41. Huang, C. F., Chen, Y. W., Yang, C. Y., Lin, H. Y., Way, T. D., Chiang, W. and Liu, S. H. (2011) Extract of Lotus leaf (*Nelumbo nucifera*) and its active constituent catechin with insulin secretagogue activity. *J. Agric. Food Chem.* **59**: 1087-1094.
- (2011. 4. 14 접수; 2011. 6. 16 심사; 2011. 6. 16 게재확정)