

고지방식이 유발 제2형 당뇨병모델 마우스에서 작약의 혈당강하 효능

윤인수^{1#} · 정유정^{2#} · 김현정¹ · 임현진¹ · 조승식¹ · 심정현¹ · 강복윤³ · 천승훈³ · 김수남^{2*} · 윤 구^{1*}
¹목포대학교 약학대학, ²한국과학기술연구원 천연의약센터, ³전남대학교 약학대학

Hypoglycemic Effect of *Paeonia lactiflora* in High Fat Diet-Induced Type 2 Diabetic Mouse Model

In-Soo Yoon^{1#}, Yujung Jung^{2#}, Hyun Jung Kim¹, Hyun Jin Lim¹, Seung-sik Cho¹, Jung-Hyun Shim¹,
Bok Yun Kang³, Seung Hoon Cheon³, Su-Nam Kim^{2*}, and Goo Yoon^{1*}

¹College of Pharmacy and Natural Medicine Research Institute, Mokpo National University, Jeonnam 534-729, Korea

²Natural Medicine Center, KIST Gangneung Institute, Gangneung 210-340, Korea

³College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

Abstract – The roots of *Paeonia lactiflora* (PL) has been traditionally used as analgesic, spasmolytic and tonic in Korea, China, and Japan. As part of a search for herbal medicine to treat diabetes and obesity, we confirmed hypoglycemic effect of PL through high fat diet-induced obese and diabetic mice experiments *in vivo*. Treatment of ethanolic extract from PL led to a significant decrease in glucose level, which is comparable to that of an antidiabetic drug metformin. In addition, PL selectively stimulates the transcriptional activities of both peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and γ , and inhibits enzymatic activity of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), which are predicted to be therapeutic target in treatment of type2 diabetes and obesity. Especially, the *n*-hexane fraction (Hx) from PL ethanol extract showed more potent activities on PPAR α and than others and exhibited moderate inhibitory activity against PTP1B.

Key words – *Paeonia lactiflora*, Peroxisome proliferator-activated receptors, Protein tyrosine phosphatase 1B, Hypoglycemic

2012년 통계청 발표 자료에 의하면, 당뇨병은 암, 심장질환, 뇌질환, 자살에 이어 사망원인 5위를 차지하고 있으며, 이에 대한 예방과 치료를 위해 많은 연구가 진행되고 있으나 현재까지 유효율은 꾸준히 증가 추세에 있는 것으로 나타나고 있다.¹⁾ 그러므로, 현대 의학에서는 당뇨병을 치유하기 위한 다양한 목표 타겟들이 제시되고 있으며 천연물을 이용한 치료제 개발도 활발하게 이루어지고 있다. 특히 제2형 당뇨병(diabetes mellitus type 2)는 인슐린 저항성이 주요한 원인으로 알려져 있으므로 이를 개선할 수 있는 타겟들이 주목을 받고 있다. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)는 현재까지 α , β/δ , γ 의 3종류가 알려져 있으며, 몇몇 부작용에도 불구하고 대사성 증후군의 치료제 타겟으로 꾸준히 대두되고 있다. PPAR α 는 주로 간 조직에 분포하여 지방산 및 에너지 대사를 조절하여 중성 지방을 감소

시키는 것으로 알려져 있고, PPAR β/δ 는 모든 조직에 고루 분포하며 지방산 대사 및 에너지 항상성에 중요한 역할을 하고 있다고 알려지고 있으며, PPAR γ 는 주로 지방 조직에 분포하고 지방세포 분화, 당대사, 인슐린 감수성 및 지질 저장에 핵심적인 역할을 하고 있다고 알려져 있다.²⁾ 각 타겟 관련 개발된 약물을 보면, PPAR α 리간드인 fibrate 계열 약물은 현재 고지질증 치료제로 사용되고 있으며, PPAR γ 효능제인 thiazolidinedione(TZD) 계열 약물은 당뇨 치료제로 사용되었지만, 심혈관 부작용으로 인해 퇴출되었다.^{3,4)} 이에 현재는 PPAR γ 효능제의 부작용을 감소시키기 위해 PPAR α/γ 복합 효능제 개발과 아직 새로운 약물이 나오지 않고 있는 PPAR β/δ 효능제 개발에 초점이 맞춰지고 있다.⁵⁾ 더하여 protein tyrosine phosphatase 1B(PTP1B)는 근육, 간, 지방세포에서 인슐린 신호전달을 조절하는 중요한 효소로서, 이 효소는 신호전달 체계 초기에 인슐린 수용체(Insulin receptor, IR)와 인슐린 수용체 기질(Insulin receptor substrate, IRS)을 탈인산화시키는 negative regulator일 뿐만 아니라 렙틴 신

#These authors contributed equally to this work

*교신저자(E-mail): gyoon@mkpo.ac.kr, snkim@kist.re.kr

(Tel): +82-61-450-2682, +82-33-650-3503

호전달 체계에도 관여하여 당뇨뿐만 아니라 비만에도 관여하는 것으로 알려져 있다.⁶⁻⁸⁾ PTP1B 저해제 개발은 합성화합물의 낮은 약효와 선택성으로 인하여 천연물 유래의 PTP1B 저해제에 대한 관심이 집중되고 있다.

작약 *Paeonia lactiflora* Pall.(미나리아재비과, Ranunculaceae)은 동북아시아에서 중요한 생약제로서 사용되어 왔으며 전통의학에서는 그 뿌리를 진경, 진통약으로서 양혈(養血), 수렴(收斂), 유간(柔肝), 지통(止痛), 복직근 완화(腹直筋 緩和)의 효능으로 복통, 복만, 신체수축의 동통, 허리 등의 치료에 주로 사용하여 왔다.⁹⁾ 작약의 주요작용으로는 진경, 진정, 혈소관 응집억제 작용, 순환계에 대한 작용, 항암작용, 항염증작용, 면역 증강 작용, 혈당강하 작용, 항알러지 작용 등 다양한 생리활성이 보고되고 있다. 작약의 주성분은 monoterpene glycoside 계열의 paeoniflorin이며 이 외 다른 monoterpene glycoside류로 oxypaeoniflorin, benzoylpaeoniflorin, albiflorin 등이 주로 알려져 있고, tannin류의 galloylpaeoniflorin 등이 보고되었다. 주성분인 paeoniflorin에 대해 항산화 작용, 항알러지 작용, 면역증강작용, 항당뇨 작용 등의 다양한 효능이 보고되고 있다.¹⁰⁾

본 연구에서는 작약 에탄올 추출물이 고지방식이 유발 비만/당뇨 마우스모델 동물실험에서 혈당 강하 효능이 있음을 확인함과 동시에, 추출물과 용매 분획물에 대하여 제2형 당뇨 관련 타겟에 대한 활성을 검색함으로써 작약의 혈당 강하 효능이 어떤 기전에서 유래 하였는지 검증하고자 하였다.

재료 및 방법

생약 및 생약 시료의 조제 - 실험에 사용한 작약은 삼흥 건재약업사에서 구입하여 사용하였으며, 증거표본(MNUYG-011)은 목포대학교 약학대학 표본실에 보관 중이다. 작약(300 g)은 ethyl alcohol(EtOH)(3 L)로 3시간 동안 초음파추출기를 이용하여 추출하였고, 여과한 후 회전농축기로 감압, 농축시켰다. 작약의 EtOH 추출물(78 g)을 증류수(1 L)로 현탁한 후 *n*-hexane, methylene chloride, ethyl acetate를 이용하여 순차적으로 용매 추출하고 농축시켜, 작약 ethyl alcohol 추출물(EtOH) 외에, *n*-hexane 분획물(Hx), methylene chloride 분획물(MC), ethyl acetate 분획물(EA), 물 분획물(DW) 등 4종의 시료를 추가 제조하였다.

시약 - WY14643, troglitazone과 9-*cis* retinoic acid는 Sigma-Aldrich Co.(St Louis, MO, U.S.A.)에서 구입하였으며, GW501516은 Santa Cruz Inc.(Santa Cruz, CA, U.S.A.)에서 구입하여 사용하였다. Recombinant human PTP1B는 BIOMOL Research Laboratories, Inc.(Plymouth Meeting, U.S.A.)에서 구입하였고, 기질인 *para*-nitrophenyl phosphate(*p*-NPP)는 New England Biolabs, Inc.(Beverly, MA, U.S.A.)에서 구입하여 사용하였다.

동물실험 - 모든 동물실험은 한국과학기술연구원의 실험 동물윤리위원회에서 승인된 가이드라인에 따라 수행되었다. 7주령의 웅성(雄性) 마우스(C57BL/6) 32마리를 Shizuoka Laboratory Animal Center(Hamamatsu, Shizuoka, Japan)사에서 구입하여 1주일동안 12시간 조명주기와, 항온(23±2°C), 항습(55±5%)하에 적응시켰다. 그룹 당 8마리씩 4그룹으로 분리한 후, 정상식이군(Con군: 10% kcal fat, 38057, Purina Inc., Seongnam, Korea)과 3군의 고지방식이군(60% kcal fat, D12492, Research Diets, New Brunswick, NJ)으로 나누어 8주간 실험을 진행했다. 고지방식이군 중 한 군은 약물투여 없이 고지방식이만을 섭취시켰고(HFD군), 나머지 두군은 각각 500 mg/kg metformin(MET군)을, 다른 한 군은 100 mg/kg 작약 EtOH 추출물(PL군)을 1일 1회 8주 동안 경구투여 하였다. 실험기간 동안 몸무게, 사료섭취량, 물섭취량을 매일 측정하였다. 몸무게 증가는 실험기간 동안 증가한 평균몸무게로 나타내었으며, 식이효율(food efficiency ratio; FER)은 몸무게 증가량을 식이섭취량으로 나눈 값으로 나타내었다. 실험이 종료된 후 혈당은 안와정맥총에서 채혈하여 Accu-Chek(Roche Diagnostics) 혈당기로 측정되었다.

PPAR 및 RXR 리포터 활성 검색 - CV-1 세포를 24-well plates에 6×10^4 cells/well의 농도로 분주하고 18시간 동안 37°C, 5% CO₂ 조건하에 배양하였다. TransFast™ Transient transfection kit(Promega, USA)을 이용하여 pcDNA-hPPAR α , pcDNA-hPPAR δ , pcDNA-hPPAR γ , 또는 pcDNA-hRXR α expression plasmid와 PPRE-Luc reporter plasmid, pRL-SV40 plasmid(Promega, U.S.A.)를 transfection시켰다. Transfection 다음날 특정 농도의 추출물 및 분획물들과 positive control인 WY14643(PPAR α ; 10 μ M), GW501516(PPAR δ ; 1 μ M), troglitazone(PPAR γ ; 10 μ M), 또는 9-*cis* retinoic acid(RXR α ; 10 μ M)을 처리하고 24시간 배양하였다. 배양한 세포를 PBS로 세척한 후 lysis buffer(Promega, USA)를 이용하여 세포를 용해시켰다. 세포용해액을 대상으로 Dual-Glo® assay kit(Promega, USA)을 이용하여 Luciferase assay를 수행하였다. 측정은 luminometer(Promega, USA)로 firefly와 renilla luciferase의 활성을 측정하여 각 추출물 및 분획물의 PPAR 및 RXR에 대한 활성 능력을 비교하였다.¹¹⁾

PTP1B 활성 검색 - *p*-NPP를 기질로 이용하여 탈인산화 정도를 측정하여 PTP1B에 대한 저해활성을 검색하였다.⁷⁾ 50 mM citrate buffer(pH 6.0), 0.1 M NaCl, 1 mM EDTA 그리고 1 mM DTT이 포함되어진 완충용액에 20 mM *p*-NPP, PTP1B(0.05 μ g) 그리고 생약추출물을 넣고 37°C에서 30분간 반응시킨 후, 10 N NaOH 10 μ L를 첨가하여 반응을 종결하고 생성물 *p*-nitrophenol을 405 nm에서 흡광도를 측정하였다.

통계처리 - 자료는 동물실험의 경우 평균±표준오차, 세포

실험의 경우 평균±표준편차로 나타내었다. 두 그룹간 통계적 유의성 검사는 Student's *t*-test를 사용하였으며, *P*<0.05인 경우 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

결과 및 고찰

기존에 보고된 작약(*P. lactiflora*)의 항당뇨 효능 및 PPAR, PTP1B 관련 활성성분을 살펴보면, tannin 성분인 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl-D-glucopyranose의 PTP1B 억제 효능이 보고되었으며,¹²⁾ 작약 초임계 추출물의 PPAR α 활성이 보고되었다.¹³⁾ 또한 작약은 phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)의 유전자 발현을 억제함으로써 혈당강하 효과를 나타낸다고 보고되어 있으며,⁷⁾ 작약 ethyl acetate 추출물에서 분리된 monoterpene glycoside계 paeoniflorin과 8-debenzoylpaeoniflorin을 streptozotocin(STZ)으로 유발한 당뇨병모델 랫에 정맥투여시 혈당강하 효능을 나타낸다는 보고가 있다.¹⁴⁾ 그러나 당뇨병자의 대부분이 제2형 당뇨병이며, 서구화된 식생활과 활동량의 감소로 비만인구가 늘어나면서 당뇨병률이 증가하는 추세를 고려한다면, 고지방식으로 유도된 당뇨/비만 동물모델을 이용한 효능평가와 관련된 타겟의 활성평가 등이 추가로 이루어져야 한다고 여겨져 본 실험을 진행하였다.

본 연구팀이 수행한 이전 연구결과를 바탕으로¹⁵⁾ 작약의 혈당 강하 효능을 검증하기 위하여 고지방식으로 유발된 당뇨/비만 C57BL/6 마우스모델에 metformin을 양성대조군으로 하여 작약 EtOH 추출물을 경구투여 하였다. 8주 동안 마우스의 체중 변화를 측정할 결과, MET군은 뚜렷한 체중 감소 효능을 보인데 반해, PL군은 약물투여 없이 고지방식 이만을 섭취한 군(HFD군)과 비교하여 유의성 있는 변화를 보여주지 않았다(Fig. 1A). 또한 PL군의 식이섭취량(food intake) 및 식이효율(FER) 역시 HFD군과 차이가 없어 전반적으로 크게 좋은 효능을 보이지는 않았다(Table I). 마우스의 간 무게 측정결과는 HFD군(1.80±0.27 g)에 비해 PL군(1.42±0.15 g)이 낮게 나타났으나, MET군(1.06±0.06 g)에 비해 상당히 약한 효능을 보여주었다(Fig. 1B). 그러나 8주 후

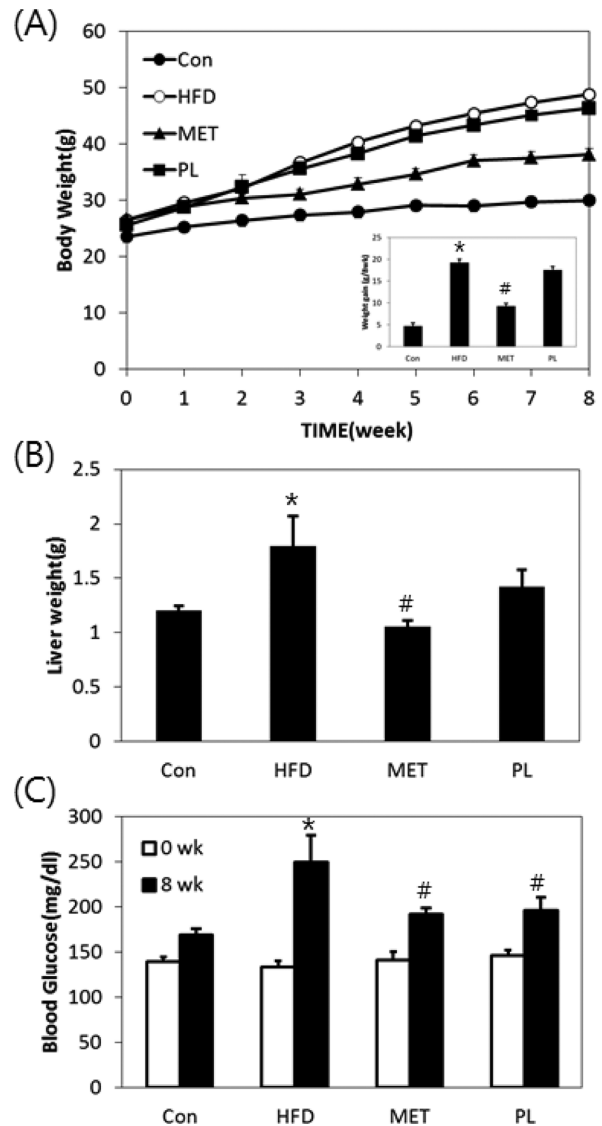


Fig. 1. The effects of ethanol extract of PL on body weight gain (A), liver weight (B), and blood glucose level (C) induced by high fat diet (HFD) during 8 week period. Values represent the mean ± SE (n=8). PL, 100 mg/kg of *Paeonia lactiflora*; MET, 500 mg/kg of metformin. **P*<0.05 vs. control; #*P*<0.05 vs. HFD group.

Table I. Effects of ethanol extract of PL on weight gain, food intake and food efficiency ratio

Group	Dose (mg/Kg)	Initial	Final	Weight gain	Food intake (g/8wk)	Food efficiency ratio (×10 ⁻³)
Con	-	23.49±0.79	29.96±0.82	4.72±0.66	255.12	18.50
HFD	-	26.49±0.24	48.80±0.32*	19.27±0.75*	132.91	144.99
HFD + MET	500	26.49±0.63	38.09±1.06#	9.28±0.62#	126.07	73.61
HFD + PL	100	25.55±0.58	46.33±1.53#	17.59±0.74	132.43	132.82

Values represent the mean±SE (n=8).

Food efficiency ratio=[weight gain (g/8wk)]/[food intake (g/8wk)].

**P*<0.05 vs. control; #*P*<0.05 vs. HFD group.

공복혈당을 측정 한 결과, 작약 추출물 PL군의 혈당치가 196±14.55 mg/dl로 HFD군(249±30.30 mg/dl)에 비해 뚜렷한 감소를 나타내었고, 이는 대조약물 투여군인 MET군(191.43±7.30 mg/dl)에 필적함을 보여주었다(Fig. 1C). 이 결과를 종합해 보면 작약 추출물은 고지방식이로 유발되는 당뇨에서 혈당을 강하시키는 효능을 유의성 있게 나타내나, 비만과 관련해서는 효능을 보이지 않는 것으로 보인다. 중국의 한 그룹에서 비알코올성 지방간 모델에서 작약의 총당추출물이 인슐린저항성을 개선하고, 지질프로파일을 개선함을 보고하였는데, 이는 본 작약추출물도 비슷한 기전으로 작용하여 인슐린 저항성을 개선하여 혈당을 강하시키는 효능을 나타내었을 것으로 추정할 수 있다.¹⁶⁾

이러한 동물실험 결과를 바탕으로 본 연구팀은 작약의 혈당 강하 효능이 발휘되는 기작과 유효 성분이 포함된 분획을 추적하고자 작약의 EtOH 추출물에 대한 용매 분획물을 제조하고 PPARs와 RXRα 유전자가 transfection된 세포에 처리하여 luciferase assay를 통해 PPARs 및 RXR에 대한 활성 능력을 측정하였으며, 각 시료에 대한 PTP1B 효소 억제 효능 역시 검증하였다(Fig. 2). 활성 검색 결과, 작약의

EtOH 추출물에서 유래한 유기용매 분획물 Hx, MC 및 EA 시료가 모(母) 추출물인 EtOH 시료에 비하여 전반적으로 효능이 강하게 나타났다. 각 추출물을 동일 농도(100 µg/mL)에서 비교한 결과, PPARα에 대한 활성(Fig. 2A)은 Hx 분획물이 EtOH 시료 투여군과 비교하여 3배 이상 높은 활성을 보여주었고, MC층도 2배로 강한 효능을 보였다. PPARγ의 활성은 대조약물인 triglitazone(TRO)에 비하여 약하지만 모든 유기용매 분획물에서 전반적으로 좋은 활성을 보였다. 그러나 PPARδ(Fig. 2B)과 RXRα(Fig. 2D)에서는 효능을 거의 나타나지 않았다. 따라서 PPAR의 경우는 α와 γ에서 효능제(agonist)의 역할을 할 가능성이 높을 것으로 추정되며, 이는 혈당 강하 효능의 결과로 이어졌으리라 사료된다. PPARα는 미토콘드리아와 퍼옥시좀에서 지방산 산화를 조절하는 기능을 가지고 있으며 아주 우수한 이상지질혈증 조절의 타겟으로 생각되고 있다.¹⁷⁾ 즉 HFD에 의해 간에 지방이 과도하게 축적되는 현상을 PPARα 활성화된 작약이 유의성이 있지는 않지만 억제함으로써 과도한 지질에 의해 발생이 가속화될 수 있는 제2형 당뇨를 어느 정도는 개선할 수 있는 것으로 추정된다. 다른 당뇨 치유 목표기작 중 하

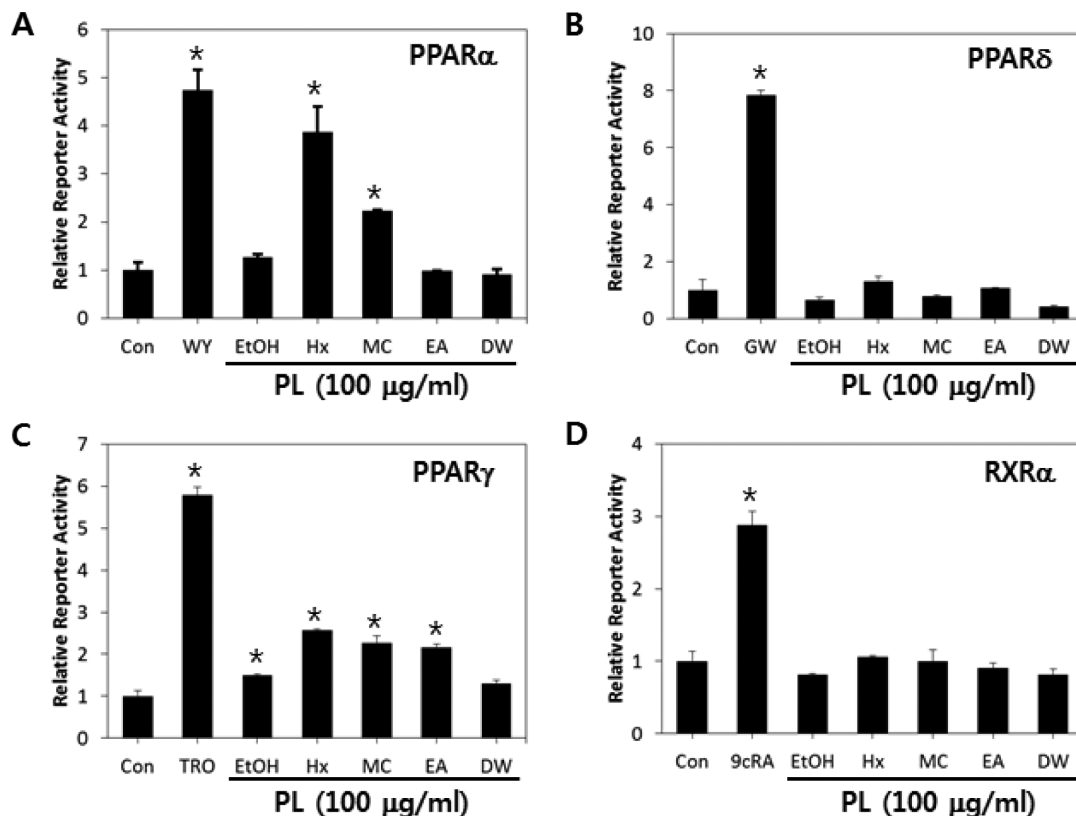


Fig. 2. Effects of ethanol extract and each solvent fractions of PL on PPARα (A), PPARδ (B), PPARγ (C), and RXRα (D). Values represent the mean±SD (n=3). EtOH, Ethanol; Hx, *n*-Hexane; MC, Methylene chloride; EA, Ethyl acetate; DW, Water; WY, 10 µM WY14,643; GW, 1 µM GW501516; TRO, 10 µM Troglitazone; 9cRA, 9-cis retinoic acid. Each bar represents the mean±SD of duplicates. **P*<0.05 vs. control.

Table II. Inhibition of PTP1B by the ethanol extract and solvent fractions of PL

Samples	IC ₅₀ (μg/ml)
EtOH	35.2
Hx	24.6
MC	48.7
EA	10.0
DW	>100
Ursolic acid ^a	3.2

^aPositive control

나인 PTP1B 활성을 검색한 결과 EA 분획물(IC₅₀ 10 μg/mL)이 높은 활성을 보였으며 다음으로 Hx 분획물(IC₅₀ 24.6 μg/mL)과 MC 분획물(IC₅₀ 48.7 μg/mL)이 좋은 효능을 보였으며(Table II), 이 결과 또한 혈당강하 효능에 일조를 했으리라 여겨진다. 즉 PTP1B는 인슐린수용체 타이로신잔기의 인산화를 조절함으로써 인슐린에 대한 감수성을 조절하여 혈당을 강하시키는 기전으로 작용했을 것으로 사료된다.¹⁸⁾

상기 결과를 종합할 때, 제2형 당뇨와 관련된 약의 혈당강하 효능은 단순히 하나의 표적에 작용하는 효능이라기 보다는 PPAR α 와 γ 그리고 PTP1B 등이 복합적으로 효능을 발휘하게 하는 것으로 사료되어진다. 특히 약의 유기용매 분획물 중, Hx 시료는 해당 표적에서 가장 좋은 효능을 보여주고 있어 현재 성분 분리 연구를 진행 중에 있다.

결 론

고지방식이 유발 당뇨/비만모델 마우스 동물실험을 통해 확인한 결과, 약 추출물은 유의성 있는 혈당 강하 효능을 보여주었다. 이러한 항당뇨 효능에 관여하는 타겟과 그 효능 분획을 밝히기 위하여 검색한 결과, 약의 Hx 분획물이 가장 좋은 PPAR α 과 PPAR γ 효능을 보였으며, PTP1B 억제 효능 또한 우수하였다. 이로써 약의 혈당 강하 효능은 PPAR α , PPAR γ , PTP1B 등이 복합적으로 작용하는 것으로 여겨지며 약의 분획물 중 Hx 분획물이 전반적으로 가장 효능이 우수하여 유효성분 연구를 진행 중에 있다. 또한 유효성분 분리 후에는 인슐린 민감도와 관련된 단백질의 발현 및 인산화를 측정하여 인슐린 신호전달 관련 시그널 중 어느 부분에 약의 효능성분이 작용하여서 혈당강하효능을 나타내는지에 대한 기전연구를 수행할 예정이다.

사 사

본 논문은 2013학년도 목포대학교 교내연구비 지원에 의하여 연구되었음.

인용문헌

- 통계청 (2013) 2012년 사망 및 사망통계결과.
- Paton, C. M. and Ntambi, J. M. (2009) Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Endocrinology Metab.* **297**: E28-E37.
- Bajaj, M., Suraamornkul, S., Hardies, L. J., Glass, L., Musi, N. and DeFronzo, R. A. (2007) Effects of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha and PPAR-gamma agonists on glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetologia* **50**: 1723-1731.
- Nissen, S. E. and Wolski, K. (2007) Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* **356**: 2457-2471.
- Adeghate, E., Adem, A., Hasan, M. Y., Tekes, K. and Kalasz, H. (2011) Medicinal chemistry and actions of dual and pan PPAR modulators. *Open Med. Chem. J.* **5**: 93-98.
- Zhang, S. and Zhang, Z. Y. (2007) PTP1B as a drug target: recent developments in PTP1B inhibitor discovery. *Drug Discov. Today* **12**: 373-381.
- Montalibet, J. and Kennedy, B. P. (2005) Therapeutic strategies for targeting PTP1B in diabetes. *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* **2**: 129-135.
- Van Huijsduijnen, R. H., Bombrun, A. and Swinnen, D. (2002) Selecting protein tyrosine phosphatase as drug targets. *Drug Discov. Today* **7**: 1013-1019.
- 박종희 (2002) 한약백과도감 (하), 693. 도서출판 신일상사, 서울.
- 생약학교재 편찬위원회 (2006) 생약학, 200. 동명사, 서울.
- Lee W, Ham J, Kwon H. C., Kim Y. K. and Kim S. N. (2013) Anti-diabetic effect of amorphastilbol through PPAR α / γ dual activation in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun.* **432**: 73-79.
- Baumgartner, R. R., Steinmann, D., Heiss, E. H., Atanasov, A. G., Ganzera, M., Stuppner, H. and Dirsch, V. M. (2010) Bioactivity-guided isolation of 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-D-glucopyranose from *Paeonia lactiflora* roots as a PTP1B inhibitor. *J. Nat. Prod.* **73**: 1578-1581.
- Kim, B., Lee, S. M., Hwang, T. Y. and Kim, H. S. (2013) Anti-oxidative and skin barrier effects of natural plants with a supercritical extract. *Korean J. Food Preserv.* **20**: 597-601.
- Hsu, F. L., Lai, C. W. and Cheng, J. T. (1997) Antihyperglycemic effects of paeoniflorin and 8-debenzoylpaeoniflorin, glucosides from the root of *Paeonia lactiflora*. *Planta Med.* **63**: 323-325.
- Lee, W., Kim, H. J., Moon, H. S., Kim, S. N. and Yoon, G. (2013) Screening of Korean traditional prescriptions with inhibitory activity against protein tyrosine phosphatase 1B and analysis of *Jakgamhwangsinbu-tang* (苟甘黃辛附湯) prescription. *Kor. J. Pharmacogn.* **44**: 176-181.

16. Zheng, L. Y., Pan, J. Q. and Lv, J. H. (2008) Effects of total glucosides of paeony on enhancing insulin sensitivity and antagonizing nonalcoholic fatty liver in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. **33**: 2385-2390.
17. Desvergne, B. and Wahli, W. (1999) Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.* **20**: 649-688.
18. Lee, W., Yoon, G., Hwang, Y. R., Kim, Y. K. and Kim, S. N. (2012) Anti-obesity and hypolipidemic effects of *Rheum undulatum* in high-fat diet-fed C57BL/6 mice through protein tyrosine phosphatase 1B inhibition. *BMB Rep.* **45**: 141-146.
(2014. 6. 17 접수; 2014. 8. 20 심사; 2014. 9. 4 게재확정)