

五味子抽出物이 Alloxan 負荷家兔의 血清成分에 미치는 影響

徐 華 中 · 李 明 烈 · 黃 敬 淑

朝鮮大學校 産業大學 食品營養學科
(1987년 7월 20일 접수)

The Effect of *Schizandrae fructus* Extract on Blood Constituents of Alloxan-Induced Diabetic Rabbits

Sheo Hwa Joong, Lee Myung Yul, Hwang Gyoung Sook

Department of Food and Nutrition, College of Industry, Chosun University.

(Received July 20, 1987)

Abstract

The effect of *Schizandrae fructus* extract (S.F.E.) on experimentally alloxan-induced diabetes in rabbits and the acute toxicity on mice were studied;

LD₅₀ of the extract was 21.50g/kg by intraperitoneal administration in mice.

S.F.E. showed more rapid recovering effect than the control group: all samples showed excellent effect of lowering the hyperglycemia, that is, the blood glucose level was significantly decreased by 800mg/kg in 2 days and by 200mg/kg in 6 days.

SGPT activity was lowered promptly after 4 days in 800mg/kg.

Total cholesterol level was not shown significant lowering effect by 200mg/kg, but rapid by 800mg/kg in 6 days; blood urea nitrogen level was decreased gradually in 800mg/kg after 10 days and 14 days in 200mg/kg.

In histological studies of pancreas, the sample groups exhibited less karyorrhexis, vacuolar and vesicular change, more stable in contents of β -cells than the control group.

緒 論

五味子나무(*Schizandra chinensis* Baillon)¹⁾의 종실인五味子是 茶 또는 夏節期에 화채재료로 널리 이용되며, 漢方에서는 止渴, 酒毒, 鎮咳, 滋養 및 強壯藥으로 이용되고 있다.²⁾

五味子 成分으로는 schizandrin, schizandrol, γ -schizandrin, deoxyschizandrin, gomisins類, α , β -chamigrene, ethamigrenal 등이 報告^{3~7)}된 바 있으며, 國內에서는 金 등⁸⁾이 一般成分, 有機

酸 및 anthocyanin 色素 등에 대하여 發表하였다. 效能實驗에서 中樞興奮 및 利尿作用,⁹⁾ 抗皮膚炎 및 實驗的 肝臟障害에 미치는 影響,¹⁰⁾ 抗菌作用¹¹⁾ 및 抗潰瘍作用 등이^{12~14)} 報告된 바 있으나, 國內外에서 抗糖尿效果 등에 대한 實驗的 研究은 아직 미진한 상태이다. 이에 研究者는五味子메탄을 抽出物을 試料로 mouse에 대한 急性毒성을 實驗하였으며, rabbit에 alloxan으로 誘發시킨 實驗的 糖尿病에 投與하여 blood glucose, total cholesterol, SGPT 및 blood urea nitrogen量을 測定하

고 脾臟의 組織檢査를 實施하여 몇 가지 有意한 結果를 얻었기에 報告한다.

朴料 및 方法

1. 試料의 抽出 및 調製

五味子を 시중에서 購入·乾燥 후 ether로 3회 反復脫脂하고 다시 methanol로 3회 反復抽出 후 全抽出液을 減壓濃縮하여 methanol을 완전 증발 후 乾固하여 收率 13.7%의 extract를 얻었다. 實驗動物에 투여할 엑기스의 調製는 20%, 80%가 함유되도록 saline에 용해하였다.

2. 實驗方法

가) 急性毒性實驗: 平均體重 20g의 mouse 5匹을 1群으로 한 9群을 高형사료로 飼育하면서 豫備實驗에서 얻은 성적을 토대로 본 엑기스를 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14g을 각각 saline 10ml에 용해하여 그 0.4ml씩을 mouse 腹腔內 注射하여 24시간내에 致死되는 마리를 조사하여 平均致死量(LD₅₀)을 Berhrens-Kärber method¹⁵⁾로 산출하였다.

나) 實驗的 糖尿病誘發: 平均體重 2kg의 家兔 5匹을 1群으로 한 3群에 대하여 모든 群을 정상 상태에서 採血한 후 alloxan monohydrate 1.6g¹⁶⁾을 saline 10ml에 용해하여 그 용액 1ml를 耳靜脈에 注射하였다.

30분 경과 후 對照群은 saline 2ml/kg을, 試料 投與群은 20% 및 80%의 試料調製液을 각각 2ml/kg씩 2개 實驗群으로 區分하여 매일 經口投與한 後 2, 4, 6, 10, 14일째 血液學的 檢査를 행하였다. Blood glucose 및 total cholesterol은 酵素法,¹⁷⁾ SGPT는 Reitman Frankel method,¹⁸⁾ blod urea nitrogen은 urease 酵素法¹⁹⁾으로 측정하였다.

다) 脾臟의 組織檢査: 摘出した 脾臟을 2~3mm 두께로 切斷한 후 40% formalin solution에서 10시간 동안 固定시키고 70%, 95% ethanol에 각각 2시간 통과시켜서 脫水시킨 후 chloroform으로 3시간 처리하여 paraffin으로 包埋하였으며, 이를 rotary microtome으로 60 μ 두께로 切斷한 후 haematoxylin-eosin으로 染色하여 檢鏡하였다.

結果 및 考察

1. Mouse 急性比性

試料의 mouse에 대한 平均致死量은 Table 1과 같다. 豫備實驗을 토대로 試料를 體重 kg當 2.5g에서 35.0g까지 9群으로 나뉘어 實施하였던 바 10.0g까지 致死例를 볼 수 없었으나 12.5g부터는 致死하기 시작하여 35.0g에서는 全部 致死하여 平均致死量은 kg當 21.5g으로 이 量을 오미자의 乾量으로 換算하면 약 156.93g에 해당하였다(Table 1).

Table 1. Acute toxicity of *Schizandrae fructus* extract in mice.

Dose(g/kg)	2.5	5.0	10.0	12.5	15.0	20.0	25.0	30.0	35.0	LD ₅₀ (g/kg)
Letality/group	0/5	0/5	0/5	1/5	2/5	3/5	3/5	3/5	5/5	21.5

2. Alloxan으로 誘發된 家兔의 實驗的 糖尿病에 미치는 影響

가) Blood glucose量의 變化: 正常家兔의 血清中 glucose量은 Table 2에서와 같이 100ml당 113.17 \pm 4.48~134.11 \pm 8.78mg이며, alloxan 投與로 제4일째 352.79 \pm 22.36mg로 상승되었다. 800 mg/kg 投與群은 제2일째부터, 200mg/kg 投與群은 제6일째부터 對照群에 비하여 有意性 있는 血糖低下效果를 보여 제12일째는 正常値에 거의 接近

하게 되었다. 本實驗에서 alloxan은 生體內에서 脾臟의 Langerhan's Island내 β -Cell을 選擇적으로 손상하여 insulin 分泌障害를 일으키어 高血糖을 招來하고,²⁰⁾ 또한 肝臟내에서 ephinephrine의 遊離를 足進시켜 liver phosphorylase를 活性化시켜 glycogenolysis가 增加되기 때문이라 한다.²¹⁾ 本實驗에서 試料投與群이 有意性 있는 血糖低下效果를 보이는 alloxan으로 손상된 β -cell의 기능 회복으로 insulin 분비를 증가시키는 것으로 思料된다(Table 2).

Table 2. Effect of *Schizandrae fructus* extract on blood glucose levels of alloxan-induced diabetic rabbits.

Groups	Dose mg/kg (B.W.) (P.O.)	Days					
		before※	2	4	6	10	14
Control		134.11 ±8.78	283.50 ±15.58	352.79 ±23.36	278.69 ±8.23	251.47 ±10.59	215.47 ±6.89
Sample I	200	121.08 ±8.30	232.63 ±18.67	301.23 ±23.97	235.93* ±8.39	229.62* ±9.02	173.05* ±11.44
Sample II	800	123.17 ±9.48	223.83* ±15.37	283.91* ±10.62	233.85* ±10.31	211.58* ±15.00	159.76** ±9.92

1. ※ Normal state.
2. Control and experimental groups are pretreated with alloxan.
3. All values are mean±S.E(mg%) of 5 experiments.
4. * p<0.05, ** p<0.01.

나) 血清 중 GPT의 변화: 正常家兔의 SGPT는 Table 3과 같이 35.14±3.78~43.75±4.72unit이며, alloxan 투여로 제2일째 170.35±8.12unit로急増하였다. 그러나 800mg/kg 投與群은 제4일째 139.37±6.39, 200mg/kg 投與群은 제10일째 110.43±6.71로 有意性 있게 低下시켰다. 本 實驗에서

alloxan에 의해上昇된 SGPT²²⁾가 試料投與로 有意性 있는 低下效果를 보이는 肝臟내에 있는 酵素系의 活性을 促進시키고 肝臟의 輕微한 脂肪變性을 회복시킴으로써 肝臟機能이 점차 改善되어 가고 있는 것으로 여겨진다(Table 3).

Table 3. Effect of *Schizandrae fructus* extract on SGPT activity of alloxan-induced diabetic rabbits.

Groups	Dose mg/kg (B.W.) (P.O.)	Days					
		before※	2	4	6	10	14
Control		43.75 ±4.72	170.35 ±8.12	156.22 ±7.34	137.63 ±6.45	129.75 ±8.93	118.43 ±5.40
Sample I	200	39.13 ±5.47	165.78 ±7.53	143.34 ±5.40	125.72 ±5.13	110.43* ±6.71	94.36** ±6.18
Sample II	800	35.14 ±3.78	159.13 ±6.72	139.37* ±6.39	119.49* ±5.63	90.14** ±7.52	79.47** ±8.15

1. ※ Normal state
2. Control and experimental groups are pretrated with alloxan.
3. All values are mean±S.E. (Karmen unit) of 5 experiments.
4. * p<0.05, ** p<0.01.

나) 血清 중 total cholesterol의 변화: 正常家兔의 血清 중 total cholesterol量은 Table 4와 같이 100ml당 65.26±6.95~77.57±15.63mg이며, alloxan 투여로 제2일째 239.41±15.08mg로 증가되었다. 試料 200mg/kg 投與群은 14일간의 투여에서 이미 상승된 total cholesterol量을 뚜렷하게 低下시키지 못했으나 800mg/kg 投與群은 제6일째부터 低下效果를 促進시켰다. 血清 중 total cho-

lesterol量은 食餌 pattern 및 非調節糖尿病과 肝臟의 脂肪變性²³⁾ 등으로 脂肪代謝障得를 받아 增加되는데, 本 實驗에서 五味子抽出物의 大量投與가 위와 같은 非正常的으로上昇된 total cholesterol量을 効果있게 低下시켰음은 高 cholesterol症과 같은 肝臟疾患의 치료 뿐만 아니라, 食餌로서 豫防할 수 있는 健康食品으로 利用될 수 있는 것으로 思料된다(Table 4).

Table 4. Effect of *Schizandrae fructus* extract on total blood cholesterol levels of alloxan-induced diabetic rabbits.

Groups	Dose mg/kg (B.W.) (P.O.)	Days					
		before※	2	4	6	10	14
Control	—	65.26 ±6.95	229.41 ±15.08	216.28 ±13.52	202.40 ±9.95	192.25 ±18.23	155.06 ±21.24
Sample I	200	77.57 ±15.63	218.17 ±11.72	215.16 ±14.37	196.45 ±13.88	180.45 ±17.27	136.24 ±14.64
Sample II	800	70.52 ±14.29	193.67 ±18.41	172.01 ±30.15	153.83* ±15.58	125.43** ±10.81	96.87** ±10.88

1. ※ Normal state.
2. Control and experimental groups are pretreated with alloxan.
3. All values are mean±S.E. (mg/dl) of 5 experiments.
4. * p<0.05, ** p<0.01.

Table 5. Effect of *Schizandrae fructus* extract on blood urea nitrogen levels of alloxan-induced diabetic rabbits.

Groups	Dose mg/kg (B.W.) (P.O.)	Days					
		before※	2	4	6	10	14
Control	—	23.91 ±2.96	54.28 ±6.05	63.79 ±11.79	50.47 ±3.13	46.29 ±6.56	40.15 ±1.08
Sample I	200	25.39 ±1.54	63.76 ±3.01	56.46 ±4.17	40.62 ±3.67	35.78 ±3.89	29.64* ±3.81
Sample II	800	24.19 ±1.23	59.22 ±2.81	54.29 ±3.95	37.79 ±4.79	30.43* ±4.57	27.40* ±3.38

1. ※ Normal state.
2. Control and experimental groups are pretreated with alloxan.
3. All values are mean±S.E. (mg%) of 5 experiments.
4. * p<0.05, ** p<0.01.

라) 血清 중 urea nitrogen 量의 變化: 正常家兔의 血清 중 urea nitrogen 量은 Table 5에 나타난 바와 같이 100ml당 23.91±2.96~25.39±1.54mg이며, alloxan 투여로 제2일째 54.28±6.05mg로 증가되었다. 그러나 試料 800mg/kg 投與群은 제10일째부터, 200mg/kg 投與群은 제14일째부터 有意性 있는 低下를 나타내었다. 本 實驗에서 五味子抽出物이 對照群에 비해 blood urea nitrogen 量을 低下시켰음은 alloxan 投與로 인하여 손상을 입었던 腎臟의 變化²⁴⁾가 차츰 改善되어 가고 있는 것으로 思料된다(Table 5).

3. 脾臟의 組織檢査

: 正常家兔의 脾臟은 Fig. 1에 나타난 바와 같이

cell내의 각종 미세구조물질의 배열이 정연함을 알 수 있다. 對照群은 cell의 각 부위에서 cytoplasm 내의 vacuolar change가 많았으며, vesicular change도 發見되었고 karyorrhexis를 볼 수 있으며, cell membrane은 아주 不定型에 가까웠고 β -cell이 무수히 破壞되었음을 볼 수 있다(Fig. 2).

試料 200mg/kg 投與群은 아직도 alloxan의 毒作用에 의한 β -cell의 破壞는 많았으나 vacuolar change은 對照群에 비해 매우 감소되었으며, cell내의 배열도 차츰 正常을 되찾아 가고 있는 것으로 思料되었고(Fig. 3), 試料 800mg/kg 投與群은 nucleus 및 cytoplasm내의 물질이 正常的인 形態로 유지되어 가고 있음을 볼 수 있다(Fig. 4).

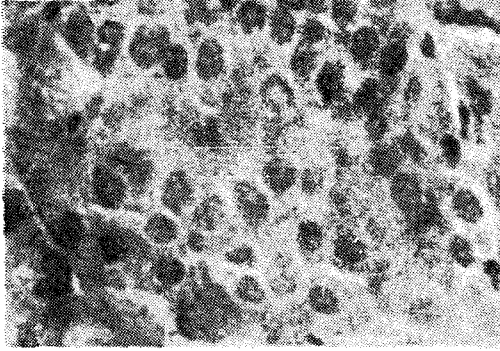


Fig. 1. Pancreas from normal rabbit.
The shape of cell is stabilized.



Fig. 2. Pancreas from rabbits treated with alloxan. Vacuolar and vesicular changes were great. Cell membranes were extremely sharpless and karyorrhexis was found.

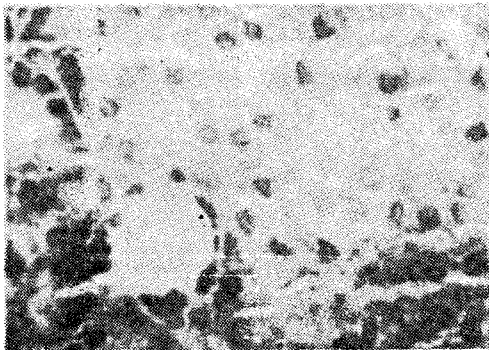


Fig. 3. Pancreas from rabbits treated with alloxan plus S.P.E. 200mg/kg. Despite mass-destruction of β -cell, vacuolar change reduced greatly. Arranges in the internal cell grew to normalization.

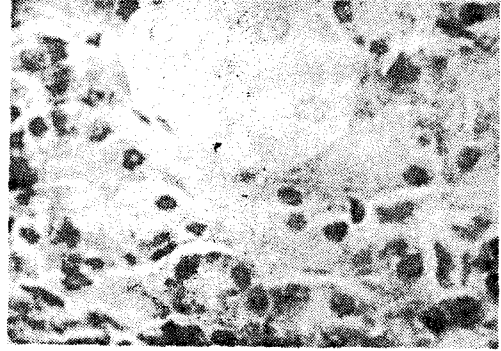


Fig. 4. Pancreas from rabbits treated with alloxan plus S.F.E. 800mg/kg. Stability of substances in nucleus and cytoplasm was found.

結 論

五味子の抽出物에 대하여 mouse를 사용한 毒性實驗과 家兔의 alloxan 投與에 의해 誘發된 實驗的 糖尿病의 血清成分에 미치는 影響을 實驗하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 急性毒性實驗에서 mouse의 LD_{50} 은 21.5g/kg 이었다.

2. Alloxan으로 誘發된 家兔의 實驗的 糖尿病은 五味子抽出物投與로 有意性있게 回復되었는데 특히 大量投與群에서 더욱 빨랐다.

1) Blood glucose量은 全試料投與群에서 有意性 있는 血糖降下效果를 보였는데, 試料 800mg/kg은 제2일째, 200mg/kg은 제6일째부터 有意性이 있었다.

2) SGPT 活性度에서 800mg/kg는 제4일째부터 有意性이 큰 低下效果를 나타냈다.

3) Total cholesterol量에서 少量投與群은 試料投與期間 동안 有意性 있는 回復을 보이지 않았으나 800mg/kg은 제6일째부터 빠른 回復度를 나타냈으며, 血清 중 urea nitrogen量은 800mg/kg은 제10일째부터, 200mg/kg은 제4일째부터 有意性 있는 回復을 보였다.

4) 胰臟의 組織檢査에서 試料投與群은 對照群에 비하여 karyorrhexis가 적어졌으며, vacuolar와 vesicular change가 줄어들고 cell의 形態가 正常的으로 되돌아가고 β -cell의 破壞가 감소되었다.

參 考 文 獻

1. 이창복: 대한식물도감, 향문사, 375 (1982).
2. 未松金芳: 和漢藥, 醫齒藥株式會社, 430 (1974).
3. Kochetkov: N.K. et al, *Tetrahedron Letters*, **730** (1961).
4. Kochetkov, N.K. et al: *J. Gen. Chem(U. S.S.R.)*, **31**, 3454 (1961).
5. Ikeya, Y. et al: *Chem. Pharm. Bull*, **27**, 1583 (1979).
6. 池谷, 田口等: 日本生藥會 第26回年會 講演要旨集, **3** (1979).
7. Ikeya, Y. et al: *Tetrahedron Letters*, **17**, 1359 (1976).
8. 김경임등: 韓國食品科學會誌, **5**(3), 178(1973)
9. Volicer, L. et al: *Arch. int. Pharmacodyn*, **163**, 249 (1966).
10. 包天桐, 徐桂芳: 葯學學報, **14**, 1 (1979).
11. Zapotilk, F.T. et al: *Farm. Zh.* **31**(3), 79 (1976).
12. 前田信也等: 藥學雜誌, **101**, 1030 (1981), 제 1보.
13. 前田信也等: 藥學雜誌, **102**, 579 (1982), 제 2보.
14. 前田信也·竹田茂文等: 日藥理誌, **85** (1985), 제3보.
15. Behrens, B.: *Arch. Exp. Path. Pharmacol*, **140**, 237 (1928).
16. Lazaraw, A.: *Proc. Soc. Exptl. Med*, **61**, 441 (1946).
17. Kind, P.R.N., King, E.J.: *J. Clin. Pathol*, **7**, 322 (1954).
18. Karmen, A.: *J. Clin. Invest*, **34**, 126 (1955).
19. Kurokawa, S.: *Shikoku Igaku Zasshi*, **18**, 136 (1982).
20. Kailey, O.T., Bailey, C.C.: *Am. J. Medic. Sci*, **203**, 450 (1977).
21. Kirchlaum, A., Wells, L.T.: *Proc Soc. Exper. Biol. and Med*, **53**, 294 (1945).
22. Rosen, F, etah: *J. Biol. Chem*, **234**, 476 (1956).
23. Barbara Rudas: *Nature*, **211**, 320 (1966).
24. Lazarow, A, and Patterson: *J. W. Sci*, **103**, 208 (1948).