

## 高血糖 쥐의 膵藏 酵素活性에 미치는 生津養血湯의 影響

金信錫 · 崔鐘元\* · 李哲浣

### ABSTRACT

Pretreatment with SAENGCHINYANGHYOLTANG to prevent the pancreatic enzymes changes by streptozotocin in rats

Shin-soek Kim\*, Jong-won Choi\*\*, Cheol-whan Lee\*\*  
College of Oriental Medicine, Tae Jon University\*,  
College of Pharmacy, Kyung Sung University\*\*.

The present study was undertaken in order to elucidate the effect of pretreatment with Saengchinyanghyoltang(SYT) on changes in serum glucose level, body weight, water consumption, serum insulin concentration and activities of pancreatic enzymes in rats treated with streptozocin(STZ)-induced diabetic state. Histological studies were also carried out to evaluate the effects on pancreatic tissues and Langerhans islet cells. SYT pretreatment in STZ diabetic rats inhibited the rise of fasting serum glucose concentration and water consumption. Pretreatment with SYT significantly increased the concentration of blood insulin and body weight changes compared to the STZ-treated group.

Pancreatic lipase and trypsin activities were increased, but amylase activity was decreased and pancreatic  $\beta$ -cell was destroyed by STZ but, pretreatment with SYT prevented these STZ-induced changes.

---

\* 大田大學校 韓醫科大學

\*\*慶星大學校 藥學大學

## I. 緒 論

生津養血湯은 沈<sup>1)</sup>의 (沈氏尊生書)에서 “上消者舌赤裂 咽如燒 大渴引飮 日夜無度...通治上消宜生津養血湯”이라 하여 消渴中 上消의 處方으로서 最初로 言及된 이후 歷代 醫家들<sup>2-6)</sup>에 의하여 消渴의 治療에 活用되어 왔다.

糖尿病은 膵藏에 있는 langenhans 섬의  $\beta$ -細胞에서 分泌되는 insulin의 生理作用이 저조하거나 insulin receptor의 수가 적어 insulin의 生理的 기능이 충분하지 못할때 나타나는 高血糖과 尿中에 糖이 檢출되는 現象을 말하는 것으로 insulin의 絶對的 또는 相對的 缺如 및 insulin 作用 저하하는 高血糖 및 이에 수반되는 代謝障碍를 특징으로 하는 疾患群<sup>9)</sup>으로, 韓醫學에서는 消渴의 範疇에 속한다<sup>10,11)</sup>.

消渴은 內經에서 消渴, 消, 消 단, 脾 단, 肺消, 膈消, 消中 및 風消 등의 명칭으로 최초로 기록되어 있으며 內經 이후 歷代 醫家들에 의하여 症候의 양상이나 發顯 藏器에 따라 매우 多樣하게 분류되었고 일반적으로 症狀이 偏重 發顯하는 3消부위와 症候에 따라 上消, 中消, 下消, 와 같이 3消로 區分하고 있다.

原因으로 內經<sup>12)</sup>에서 “二藏結謂之消”라 하여 胃 大藏의 燥熱結聚, “心移熱於肺”라하여 心肺의 熱結 및 “肥美之所發” 등을 言及하였고, 治方으로는 內經에서 “治之以蘭 除棟氣也”를 제시한 이후 朱<sup>13)</sup>는 經絡 降火 生血, 劉<sup>14)</sup> 등은 益腎水 制心火 除腸胃燥熱 除身中律夜, 張<sup>15)</sup>은 淸火 滋陰, 李<sup>16)</sup>는 “消宜養肺淸心 久則滋腎養脾”라고 하여 補脾 益腎을 강조하였으며, 趙<sup>17)</sup>는 治腎爲本이라 하였

고, 程<sup>18)</sup>은 上消는 潤肺淸胃, 中消는 淸胃滋腎, 下消는 滋腎補肺라 하였던바 이는 淸熱과 滋陰으로 요약할 수 있다.

최근 消渴 處方을 이용한 實驗的研究는 많은 學者<sup>19-21)</sup>들에 의하여 보고되고 있으나 이들에 대한 뚜렷한 作用 機轉에 대하여서는 확실하게 보고되고 있지 않는 실정에서 本 研究에서는 消渴에 臨床的으로 많이 이용되고 있는 生津養血湯의 抗糖 尿기전을 究明할 目的으로 實驗 動物을 사용하여 生津養血湯 前湯液을 前處理 하고 streptozotocin 을 投與하여 膵藏의 酵素 變動에 미치는 影響을 膵藏의 組織學的 檢사를 병행하여 검토하였다.

## II. 實 驗

### 1. 動物

일정한 조건(溫度: 20±2 C, 濕度: 40-60%, 明暗: 12시간 light/dark cycle)하에서 飼育한 體重 180-220g의 Sprague-Dawley계 雄性 흰쥐를 사용하였고 實驗 시작 前 24시간 물만 먹이고 絶食하였다. 이때 酵素活性의 日中 變動을 고려하여 實驗動物을 일정기간내 處置 할 수 있도록 조절하였다.

### 2. 藥劑

本 實驗에 사용한 藥劑는 市中에서 購入하여 嚴選한것을 使用하였으며, 處方은 “方藥合編”<sup>22)</sup>에 수록된 生津養血湯으로 1첩의 處方內容과 分量을 다음과 같다.

Prescription of SAENGCHINYANGHYOLTANG

韓藥名	生藥名	重量(g)
當歸	Angelicae gigantis Radix	3.750
白芍藥	Paeoniae Radix	3.750
生地黃	Rehmanniae Radix	3.750
麥門冬	Liriopsis Tuber	3.750
川芎	Cnidii Rhizoma	3.000
黃連	Coptidis Rhizoma	3.000
天花粉	Trichosanthis Rhizoma	2.625
知母(蜜炒)	Anemarrhenae Rhizoma	1.875
黃栢(蜜炒)	Phellodendri Cortex	1.875
蓮肉	Nelumbo Semen	1.875
烏梅	Mume Fructus Praeparatus	1.875
薄荷	Menthae Folium	1.875
甘草	Glycyrrhizae Radix	1.875
Total amount		36.750

3. 方法

1) 檢液의 調製

上記 處方의 10貼 分量 367.5g을 細切하여 蒸溜水로 2회 3시간 加熱 抽出하여 吸引濾過한 濾液을 rotray evaporator로 減壓 濃縮하여 組粘狀 抽出物 108g을 얻어서 本 實驗에서 必要로 하는 濃度로 生理食鹽水에 희석하여 使用하였다.

2) 檢液의 投與

檢液의 投與는 흰쥐 10마리를 4群으로 나누어 生理食鹽水를 6주간 經口投與하고 5주제에 0.01M citrate buffer(pH4.5)를 尾靜脈 주사한 正常群(Normal group), 生津養血湯 煎湯液

(SYT)을 6주간 經口投與하고 5주제에 0.01M citrate buffer를 꼬리 靜脈 주사한 STZ處置正常群(SYT-N group), 生理食鹽水를 6주간 經口投與하고 5주제에 SYT(50mg/kg)를 0.01M citrate buffer에 용해하여 꼬리靜脈 주사한 對照群(Control group) 및 生津養血湯 煎湯液 (STY)을 6주간 經口投與하고 5주제에 STZ를 尾靜脈 주사한 SYT處置實驗群(SYT+STZ group)으로 하였다.

3) Strptozotocin 糖尿 誘發

Strptozotocin 50mg/kg을 氷冷上에서 0.01m citrate buffer에 溶解하여 꼬리 靜脈에 주사하였으며 주사후 1주일이 지나 꼬리靜脈에서

혈액을 취한후 glucometer를 이용하여 血糖의 濃도가 200mg/kg 以上인것을 糖尿病 유발로 간주하였다.

#### 4)水分攝取量 및 體重變化的測定

實驗 시작일로 부터 24시간 마다 水分攝取量 및 體重을 測定하였으며 水分攝取量은 STZ를 投與한 후 1주일간을 測定하여 하루 消費량을 산정하였으며 體重은 최초 무게에 대한 體重變化를 산출하였다.

#### 5)血糖, 尿糖 및 insulin含量的測定

血中 糖의 測定은 glucose oxide법에 따라 製된 kit(Exactech blood glucose test strip)을 사용하였고, 尿糖의 測定은 영동 strip(U-19)을 사용하였으며 血清中 insulin含量은 Wilson 등의 方法<sup>23)</sup>에 準하여 製된 RIA Kit를 사용하여  $\gamma$ -counter로 測定하였다.

#### 6)체혈 및 血清分離

動物을 CO<sub>2</sub> gas로 痲醉시킨후 腹部 正中線을 따라 開腹하고 腹部 大動脈으로부터 血液을 채취하고 cold chamber내에서 30分間 放置하여 응고시킨 다음 高速遠心分離器 800xg에서 15分間 遠心分離하여 血清을 分離한 후 그 血清을 實驗에 使用하였다.

#### 7)膵藏 酵素源의 分離

적출한 膵藏은 Duan 등의 方法<sup>24)</sup>에 準해 0.1M KCl, 0.02M CaCl<sub>2</sub>, 0.01M Tris, 0.01% (v/v) Triton을 含有하는 溶液(pH 8.0)을 加하여 마쇄하고 이 均質液을 膵藏中 amylase,

lipase 및 trypsin 등의 活性測定的 酵素源으로 使用하였다. 단 모든 操作은 4 C 이하에서 실시하였다.

#### 8)酵素活性的測定

Amylase 및 lipase의 活性測定은 Cesca<sup>25)</sup>와 Erlanson-Albertsson 등의 方法<sup>26)</sup>에 準해 製된 Kit(Nephlo-meter-amylase,-lipase)를 使用하였으며, trypsin의 活性은 Folkensson 등의 方法<sup>27)</sup>에 準하여 測定하였다. 蛋白質의 定量은 Lowry 등의 方法<sup>28)</sup>에 準해 bovine serum albumin(Fr. V)을 標準品으로 使用하여 測定하였다.

#### 9)組織檢査

膵藏의 組織檢査는 Ambrogi의 方法<sup>29)</sup>에 따라 Hematoxylin-eosin으로 染色하였고, 膵藏中 island  $\beta$ -cell 檢査는 Gomori's aldehyde fuchsin法<sup>30)</sup>에 의하였다.

本 實驗에서 얻어진 結果는 平均  $\pm$  標準偏差로 表示 하였고 統計的 有意性은 Duncan's multiple range test를 利用하였다.

### III. 實驗成績

#### 1. 生津養血湯 煎湯液의 正常群에 대한 血中 葡萄糖 濃度의 變化

生津養血湯 煎湯液이 正常動物의 血中 葡萄糖 濃도에 미치는 影響을 觀察한 結果(Table 1), SYT-N群의 血中 葡萄糖 濃도가 藥物處理前 134.2 $\pm$ 5.9mg/dl이던것이 6주간 投與後에 128.9 $\pm$ 8.7mg/dl로 다소 減少하는 京鄕은 보였으나

生理食鹽水を 投與한 對照群에 比하여 有意性은 없었다.

Table 1. Effect of Liquid Extract of SYT on Blood Glucose Level in Normal Rats

Group Weeks	Normal (mg/dl)	SYT-N (mg/dl)
0	135.8±6.7 <sup>1)</sup>	134.2±5.9
1	132.5±5.4	129.8±5.5
2	131.1±7.3	130.2±3.4
3	137.7±2.3	135.7±8.2
4	133.7±9.5	132.8±3.5
5	136.1±3.5	126.8±8.9
6	136.2±7.2	128.9±8.7

1) Each values represent Mean±S.D. for groups of five rats

Normal : Saline-treated group

SYT-N : SYT-treated and citrate buffer injected group

2. 生津養血湯 煎湯液의 strepозotocin 糖尿群에 대한 血中 糖 濃度의 變化

生津養血湯 煎湯液의 投與 用量(0, 250mg/kg, 500mg/kg, 1,000mg/kg, 1,500mg/kg)과 投與일수(0,1,2,4,6,8, weeks)를 달리하면서 經口投與하고 STZ(50mg/kg)를 尾靜脈에 주사하여 糖尿病을 유발시킨 結果(Table 2) 生津養血湯 煎湯液 250mg/kg 및 500mg/kg을 投與한 群에서는 STZ 단독 投與群에 比해 有意性있는 血糖 降下作用이 없었다. 한편, 1,000mg/kg의 生津養血湯 煎湯液의 投與群은 1주째 부터 血糖치가

STZ 단독 投與群보다 減少되기 시작하여 6주째 부터는 正常 動物水準에 가깝게 抑制되었고 8주째는 6주째와 類似한 結果를 나타내었다. 그러나, 1,500mg/kg의 生津養血湯 煎湯液 投與群에서는 1,000mg/kg의 生津養血湯 煎湯液 投與群 보다 血糖의 減少速度가 훨씬 늦고 驗의 濃度도 각 주마다 1,000Mg/kg 投與群과 비슷하였다. 그러므로 以下の 實驗에서는 生津養血湯 煎湯液의 投與群을 1,000mg/kg으로 6주간 前處理하고 STZ로 誘發된 糖尿 常態에서 生津養血湯 煎湯液의 抗糖尿 作用을 觀察하고자 하였다.

Table 2. Dose and Day Response of Liquid Extract of SYT on Blood Glucose Level in STZ-Induced Diabetic Rats

Group	Dose (mg/kg)	Blood Glucose Level(mg/dl)					
		0	1	2	4	6	8(Weeks)
Cotrol	0		301.7±7.9	320.2±10.8	287.0±9.6	297.8±11.7	300.9±7.3
SYT+STZ	250		306.5±8.4	302.9±8.7	315.6±11.2	287.6±15.2	276.9±8.3**
SYT+STZ	500	134.2±5.9 <sup>1)</sup>	310.9±11.6	289.8±5.6*	278.6±7.8	290.3±10.2	250.6±4.6***
SYT+STZ	1,000		220.3±9.6***	207.7±10.5***	173.8±5.9***	157.8±9.4***	153.5±5.4***
SYT+STZ	1,500		213.6±6.8***	196.7±8.7***	178.7±9.8***	169.9±3.8***	157.3±11.2***

1) Each values represent Mean  $\pm$  S.D. for groups of six rats

2) Value of statistical significance as compared with the data of control group

\*  $< 0.05$ (v.s Control)

\*\*  $< 0.01$ (v.s Control)

\*\*\*  $< 0.001$ (v.s Control)

Control : Streptozotocin(50mg/kg)i.v injected group

SYT+STZ : Streptozotocin(50mg/kg) i.v. injected and SYT-treated group

3. 水分攝取量 및 體重에 미치는 影響

STZ를 處理한 對照群에서는 體重에  $-18.58 \pm 0.59\%$ 로 正常群보다 有意性 ( $p < 0.001$ ) 있게 減少되었고 水分의 攝取量은  $46.08 \pm 2.72$ ml/day로 正常群  $12.29 \pm 0.92$ ml/day보다 有意性( $p < 0.001$ ) 있게 抑制 되었으나 SYT+STZ群은 對照群

에 比하여 體重 減少 또는 水分 攝取量이 有意性 ( $p < 0.001$ ) 있게 抑制 되었다. 또한 體重에 대한 肝藏의 무게 比는 STZ에 의해 增加되던 것이 SYT+STZ群에서는 有意性 ( $p < 0.01$ ) 있게 減少 되었다.(Table 3).

Table 3. Effect of Liquid Extract of SYT on the Changes of Body Weight and Water Intake in STZ-Induced Hyperglycemic Rats.

Group	Gaining Weight of Body (%)	Liver/Body Weight (%)	Water Intake (ml/day)
Normal	$9.52 \pm 0.65^{1)}$	$3.78 \pm 0.71$	$12.29 \pm 0.92$
SYT-N	$10.87 \pm 0.77$	$3.98 \pm 0.41$	$11.82 \pm 1.12$
Control	$-18.58 \pm 0.59^{+++2)}$	$5.79 \pm 0.07^{++}$	$46.08 \pm 2.72^{++}$
SYT-STZ	$-5.71 \pm 0.63^{***}$	$4.10 \pm 0.43^{**}$	$20.86 \pm 1.62^{***}$

1) Each values represent Mean S.D. for groups of six rats

2) +  $< 0.05$ (v.s Normal) \*  $< 0.05$ (v.s Control)

++  $< 0.01$ (v.s Normal) \*\*  $< 0.01$ (v.s Control)

+++  $< 0.001$ (v.s Normal) \*\*\*  $< 0.001$ (v.s Control)

Normal : Saline-treated group

SYT-N : SYT-treated and citrate buffer injected group

Control : Streptozotocin(50mg/kg) i.v injected group

SYT+STZ : Strptozotocin(50mg/kg) i.v injectde and SYT-treated group

4. 血糖, 尿糖 및 血中 insulin의 含量 變化에 미치는 影響

血糖은 正常群이 134.2±5.9mg/dl인데 비하여 對照群이 297.8±11.7mg/dl로 有意性 있게 (p<0.001) 增加되었으나 SYT+STZ群은 157.8±9.4mg/dl로 有意性(p<0.001)있게 減少하였다.

Insulin의 濃度는 正常群이 46.32±1.52μIU/ml인데 비하여 對照群이 13.56±1.73μIU/ml로 有意性(p<0.001)있게 減少 되었으며 SYT+STZ群은 30.26±2.27μIU/ml으로 對照群에 비해 有意性(p<0.001)있게 增加되었다. 한편 尿糖은 正常群이 陰性, 對照群이 +++인데 비하여 SYT+STZ群은 -에서 +로 나타났다(Table 4).

Table 4. Effect of Liquid Extract of SYT on Blood Glucose, Serum Insulin and Urine Glucose Levels in STZ-Induced Hyperglycemic Rats.

Group	Blood Glucose (mg/dl)	Serum Insulin (μIU/ml)	Urine Glucose <sup>f</sup>
Normal	34.2±5.9 <sup>1)</sup>	46.32±1.52	-
SYT-N	128.9±8.77	48.56±2.63	-
Control	297.8±11.7 <sup>++2)</sup>	13.56±1.73 <sup>+++</sup>	+++
SYT-STZ	157.8±9.4 <sup>***</sup>	30.26±2.27 <sup>***</sup>	-~+

1) Each values represent Mean S.D. for group of six rats

2) +<0.05(v.s Normal) \*<0.05(v.s Control)

++<0.01(v.s Normal) \*\*<0.01(v.s Control)

+++<0.001(v.s Normal) \*\*\*<0.001(v.s Control)

Narmal : Saline-treated group

SYT-N : SYT-treated and citrate buffer injected group

Control : Streptozotcin(50mg/kg) i.v injected and SYT-treated group

# : - : negative + : 250mg/dl ++ : 500mg/dl +++ : 1mg/dl

5. 膵藏中 酵素 活性 變化

糖尿病 유발의 주 관여 장기가 膵藏으로 알려져 있으며 insulin의 生成도 膵藏의 β-細胞에 의해 조절되는 것으로 膵藏中의 酵素 變動에 어떤 影響을 주는가를 觀察 할 目的으로 STZ投與群과 生津養血湯 煎湯液을 6주간 前處理 하고 STZ를 投與

한 群의 膵藏中 amylase, lipase 및 trypsin의 酵素活性을 觀察한 成績이 Table 5이다.

Lipase, trypsin의 活性에서 對照群은 正常群에 비해 各各 293.21±17.37mU/mg protein, 87.51±2.97mU/mg protein으로 현저히 增加 되었으며, SYT+STZ群에서는 各各 178.26±

10.23mU/mg protein으로 對照群에 비해 有意性(p<0.001)있게 減少되었다.

또한 amylase 活性에서 對照群은 酵素의 活性이 7.98±0.75mU/mg protein으로 正常群에 비

해 현저한 抑制를 보였으나 SYT+STZ群에선 對照群에 비해 15.32±0.85mU/mg protein으로

有意性(p<0.001)있게 增加되었다.

Table 5. Effect of Liquid Extract of SYT on the Pancreatic Amylase, Lipase and Trypsin Activities in STZ-Induced Hyperglycemic Rats

Group	Amylase	Lipase	Trypsin
	mU/mg protein		
Normal	32.36±2.037 <sup>1)</sup>	148.57±5.93	68.37±3.6
SYT-N	28.25±2.39	139.63±9.49	65.37±1.58
Control	7.98±0.75	293.21±17.37	87.51±2.97
SYT+STZ	15.32±0.85 <sup>***2)</sup>	178.26±10.32 <sup>***</sup>	71.23±1.57 <sup>***</sup>

1) Each values represent Mean S.D for groups of rats

2) \*(<0.05(v.s Control)

\*\*(<0.01(v.s Control)

\*\*\*(<0.001(v.s Control)

Normal : Saline-treated group

SYT-N : SYT-treated and citrate buffer injected group

Control : Streptozotocin(50mg/kg) i.v. injected group

SYT+STZ : Streptozotocin(50mg/kg) i. v. injected and SYT-treated group

6. 膵藏 組織變化 및 islet β細胞에 미치는 影響  
生津養血湯 煎湯液 및 STZ投與가 膵藏 組織 및  
islet β細胞에 미치는 影響을 觀察한 結果가 Fig  
1. 및 Fig2. 이다.

生理食鹽水와 生津養血湯 煎湯液만을 投與한  
群과 STZ投與群 및 生津養血湯 煎湯液을 前處理  
하고 STZ를 投與한 群에서의 膵藏 組織을 光學  
顯微鏡으로 400배율로 조사하였을 때 外分泌 細胞  
및 islet의 특이한 變化가 觀察되지 않았고

islet β細胞를 Gomori's aldehyde fuchsin 法  
으로 染色 後 1,000배율로 조사 하였을때 STZ投  
與로 因하여 islet에 β細胞가 破壞되었으며 生津  
養血湯 煎湯液의 前處理로 STZ에 의한 islet β細  
胞의 損傷이 對照群에 미치지 않는 對照群  
과 類似하게 잘 보존되고 있음을 보여주고 있  
다.



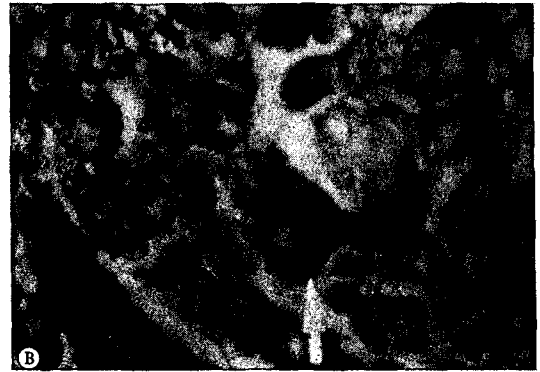
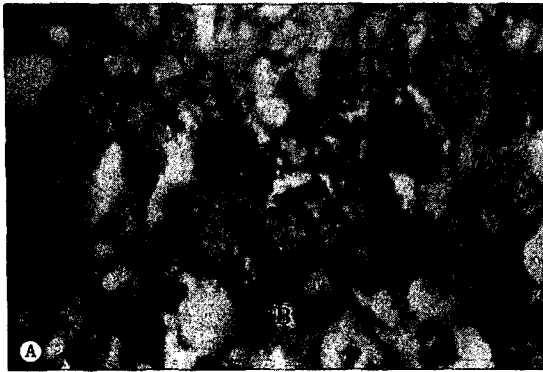
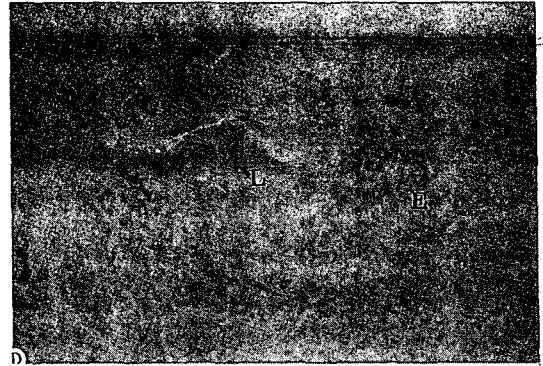
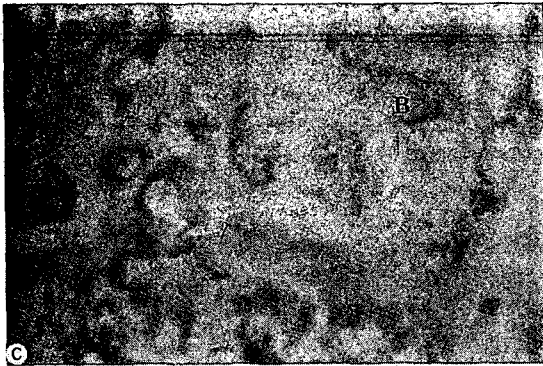


Fig 1. Photomicrographs of pancreas langerhan's islet in rats. (Gomori's aldehyde fuchsin method, magnification, x1,000)

A : Pancreas section from normal rats.  
The pancreas langerhan's islet  $\beta$ -cell is essentially normal.  
B : Langerhan's islet  $\beta$ -cell.

B : Pancreas section from rats treated with SYT(1,000mg/kg).  
Langerhan's islet is similar to normal rats.



C : Pancreas section from rats treated with STZ (50mg/kg).  
Langerhan's islet  $\beta$ -cell is shown to be destroyed.

D : Pancreas section from rats pretreated with SYT and STZ. The destruction of Langerhan's islet  $\beta$ -cell was slightly diminished as compared with that in C.

Liquid extract of SYT(1,000mg/kg) was orally administered to rats once a day for six weeks, and then 50mg/kg of STZ was injected into the vein of tail. The rats were sacrificed seven days after STZ injection.

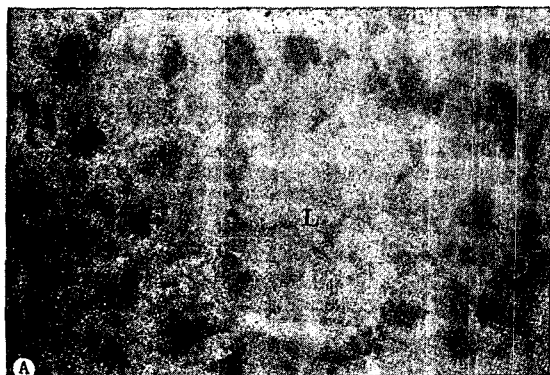
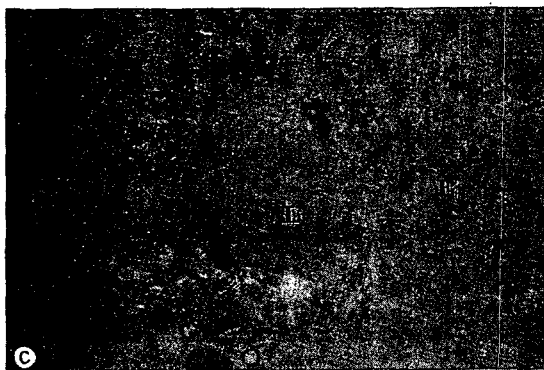


Fig 2. Histological appearances of the pancreatic tissue in rats.  
(Hematoxylin and eosin stain, magnification, x400)

A : Pancreas section from Normal rats.  
The pancreas structure is essentially normal.  
E : exocrine gland, L : langerhan's island

B : Pancreas section from rats treated with SYT(1,000mg/kg).  
The pancreas structure is similar to STZ-treated rats.



C : Pancreas section from rats treated with STZ (50mg/kg).  
The pancreas structure is similar to normal rats.

D : Pancreas section from rats pretreated with SYT and STZ. The pancreas structure is similar to SYT-treated rats.  
Liquid extract of SYT(1,000mg/kg) was orally administered to rats once a day for six weeks, and then 50mg/kg of STZ was injected into the vein of tail. The rats were sacrificed seven days after STZ injection.

#### IV. 考 察

糖尿病은 發顯되는 症狀이 消渴과 유의하기 때문에 韓醫學에서는 消渴의 범주에서 해석하고 있다<sup>10,11)</sup>. 消渴에서 “消”은 “消者 燒也 如火烹燒物理者也”, “消者 消歛也亦消耗也”이며<sup>31)</sup>, “渴”은 “口渴欲飲”<sup>32)</sup>으로 消渴은 人體 內部の 燒熱로 因하여 多飲, 多食, 多尿, 消水 등을 特徵으로 하는 慢性 消耗性疾患으로 廣義는 消 단, 狹義는 善飲者로서 前者는 衆消를 지칭하는 것이고, 後者는 上消만을 意味하는 것이다<sup>33)</sup>. 消渴은 內經에서 最初로 記錄되어 있으며, 內經以後 名稱과 分類는 歷代醫家들에 의하여 매우 多樣한데 名稱은 症狀의 樣相이나 發顯藏器에 依據하여 消, 消穀, 消中, 消 단, 脾消, 膈消, 肺消, 高消, 風消, 上消, 中消 및 下消 등으로 表現되어 왔으며<sup>14,15,34,35)</sup>, 分類로는 張 등<sup>15)</sup>은 陰消, 養消로 李 등<sup>36)</sup>은 氣分渴, 血分渴으로 張<sup>15)</sup>은 膈膜之消, 腸胃之消, 膏液之消 및 肌肉之消 津 등<sup>37)</sup>은 三消에 따라 上消는 消渴, 中消는 消中, 下消는 消腎으로 區分하였으나 大部分 醫家들은 症狀이 偏中發顯하는 三消部位와 症狀에 따라 上消, 中消, 下消로 分類하여 上消는 心肺, 中消는 脾胃, 下消는 腎에 各各 배속시켰다. 消渴은 飲食不節, 努慾過度, 情志失調, 大便 後 氣血虛損 및 金石丹藥濫用 등의 유인으로 火淡上動, 臟腑熱識하여 津液이 枯渴되어 誘發되는 것으로 이는 西洋醫學에서 糖尿病의 有發 原因中에 遺傳, 스트레스, 飲食, 藥物 및 肥滿 등을 제시한 것과 유사하다 할 수 있다. 消渴의 原因에 대하여 內經에서 二腸結胃之消라 하여 위대장의 燥熱의 結연으로 心二熱於肺라 하여 心肺의 結果로 肥美之所發이라 하여 膏染之疾로 說明하고 있고, 以後에 張<sup>15)</sup>은 實火者는 邪

熱有餘, 虛火者는 津陰不足을 들었고, 劉 등<sup>14)</sup>은 燥熱太甚, 公<sup>38)</sup>은 內虛有熱, 葉<sup>39)</sup>은 陰棄養腸抗津 幸熱淫, 朱 등<sup>13)</sup>은 腎氣不足, 楊 등<sup>40)</sup>은 腎水不上昇 心火不下降, 黃<sup>22)</sup>은 厥陰之病으로 風火가 津液을 貌傷하여 發生한다고 하였고, 張<sup>15)</sup>은 이들을 結合하여 陰虛爲本 燥熱爲標라고 하여 陰虛와 燥熱이 主要 病機라고 主張하였다.

消渴의 症狀은 多飲, 多食, 多尿 등을 特徵으로 하는 疾患으로 三多症狀의 輕重에 따라 上消는 輕渴引陰 小便頻數, 中消는 消穀善飢 而肌瘦不甚渴便數, 下消는 腿膝枯燥 骨節疼痛 飲而水溺 稠濁如膏라 區分하여<sup>41,42)</sup> 上消는 多飲, 中消는 多食, 下消는 多尿의 症狀이 偏重됨을 알 수 있다. 消渴의 治療에 대하여 內經에서 治之이란 制津以蘭 氣也를 提示한 以後 朱<sup>13)</sup>은 涼肺 降火 生血, 劉 등<sup>14)</sup>은 益腎水 制心火 除腸胃燥熱 濟身津液, 張<sup>43)</sup>은 瀉火 滋補陰, 李<sup>44)</sup>는 初宜養肺降心 久耑則滋腎養脾라 하여 補脾益腎을 強調하였고, 趙<sup>2)</sup>는 治腎爲本이라 하였고, 程<sup>18)</sup>은 上消는 潤肺清胃, 中消는 清胃 滋腎, 下消는 滋腎潤肺이라 하였는데 이들의 主張은 清熱과 滋陰으로 귀결될 수 있다.

生津養血湯은 沈<sup>1)</sup>의 沈氏尊生書에서 最初로 수록된 이후 瀉心肺之火하고 補陰血生津하는 功效가 있어 歷代 醫家들에 의하여 消渴中 多飲 口渴 등의 特征으로 하는 上消의 處方으로 活用되어 왔다. 本 處方은 當歸, 白芍藥, 生地黃, 川芎, 麥門冬, 黃連, 天花粉, 知母, 黃佰, 蓮肉, 烏梅, 薄荷 및 甘草로 構成되었으며, 各各의 藥效를 살펴보면 當歸는 補血活血 潤燥 養腎血하고, 川芎은 活血行氣하고 祛風止通散瘀하고 生地黃은 清血養血하고, 白芍藥은 養血檢陰 緩急止痛하는데 以上은 陰血을 養하는 것이며, 麥門冬은 生津 潤肺 瀉熱除煩 하

고, 黃連은 瀉心火 清熱하고, 天火粉은 降火潤燥 解渴하고, 知母는 壯水清金 潤腎滋陰 止渴除煩하고, 黃芩은 瀉腎火하고, 蓮肉은 益氣清心 補中養神하고 烏梅는 健脾生津止渴하고, 薄荷는 宣滯解鬱 消散風熱하며, 甘草는 清熱解毒하여 무릇 上消의 熱結로 인한 消渴에 應用될 수 있는 것이다<sup>45-49)</sup>.

이에 著者는 生津養血湯 煎湯液을 實驗動物에 前處理하고서 Streptozotocin(이하 STZ라 약함)으로 유도된 糖尿성 흰쥐를 모델로 하여 生津養血湯 煎湯液의 抗糖尿기전을 구명 할 목적으로 膵藏의 酵素 變動 및 組織學的 檢査를 병행하여 本 實驗을 實施하였다. STZ는 膵藏의  $\beta$ 細胞를 직접 破壞할수있는 化學物質이며 streptomyces achromogenes로 부터 分離 정제된 methylnitrosourea의 gluxopyranose 誘導體로서 癌治療 목적으로 開發된 抗生物質의 一種이다<sup>50,51)</sup>. STZ의 作用으로는 antineoplastic effect로서 癌治療에 應用<sup>52)</sup>되고 있으며, 그 作用기전은 一般的으로 alkylating agent로 인식되고 있으며, 또 다른 효과로는 diabetogenic effect로서 實驗實的인 糖尿 誘發物質로 使用되고 있다. 지금까지 알려진 STZ의 糖尿誘發 기전으로는 그 分子 構造上 D-glucopyranose핵이 있어서 pancrease의  $\beta$ 細胞의 exocrine gland에 대한 特異성이 현저 해지고 pancreatic islet cell내로의 STZ의 uptake가 增加됨과 동시에 STZ에 의한 DNA strand 損傷의 repair system에 關여하는 酵素인 poly(ADP-ribose) synthetase의 over activation에 의하여 細胞내 NAD가 過剩소비되어 NAD의 前구체인 nicotinamide의  $\beta$ -cell내로의 uptake減少와 더

불어 細胞내 NAD活性이 抑制되어 langerhans islet  $\beta$ -cell의 組織學的 變化가 나타나고, mRNA의 低下로 proinsulin의 生合성이 低下되어 窮極的으로 insulin의 分泌 減少로 糖尿病이 유발되는 것으로 알려져 있다<sup>53-56)</sup>.

生津養血湯 煎湯液이 正常 動物의 血糖 濃度에 어떠한 影響을 주는가를 관찰한 결과 生津養血湯 煎湯液 자체는 正常 動物의 glucose 濃度에 별다른 影響을 미치지 않는 것으로 나타났으며, 또한 STZ에 의해 유도된 糖尿 상태에서 生津養血湯 煎湯液의 投與用量 및 日數에 따른 血糖 濃度を 觀察하였을때 生津養血湯 煎湯液을 1,000mg/kg을 投與한 群에서 4주부터 血糖이 低下되기 시작하여 8주까지 현저한 血糖의 低下를 볼 수 있었다.

上記의 結果를 토대로 하여 生津養血湯 煎湯液 1,000mg/kg을 6주간 前處理하고 STZ를 投與하여 糖尿性 實驗 모델로 選定하여 生津養血湯 煎湯液의 抗糖尿 作用을 檢査하였다. 生津養血湯 煎湯液을 前處理 하고 STZ를 投與하고서 抗糖尿 症狀을 觀察할 目的으로 體重, 水分 攝取量, 血糖 및 尿糖을 測定 하였을때 STZ에 의하여 현저히 變化되던 糖尿 症狀들이 生津養血湯煎湯液을 前處理하므로써 正常群 水準에는 미치지 못하지만 STZ로 유도된 糖尿 狀態에서 보다는 현저히 抑制 되었으며, 또한 血中 insulin의 含量도 生津養血湯 煎湯液을 前處理 하므로써 STZ에 의한 insulin 濃度の 低下가 抑制 되었다. 이로부터 生津養血湯 煎湯液을 前處理하고 STZ를 投與하므로써 STZ에 의하여 유발된 糖尿 症狀이 正常水準의 狀態로 개선되고 있음을 觀察 할 수 있었으며, 특히 血中 insulin의 濃도가 STZ에 의해 현저

히 抑制되던 것이 生津養血湯 煎湯液을 前處理 하므로 增加되고 있는 점으로 insulin의 生成 過程에 生津養血湯 煎湯液이 關여 할 것이라는 可能性을 提示한 結果로 사료된다.

糖尿病 유발의 主 장기가 膵藏으로 알려져 있으므로 本 論文에서는 膵藏中의 酵素 活性에 미치는 影響을 觀察한 結果 STZ에 의하여 脂肪을 分解하여 유리 脂方酸과 glycerol을 生成하는 膵藏 lipase<sup>57)</sup> 酵素 活性 및 蛋白質을 分解하는 trypsin<sup>26)</sup>의 酵素 活性이 현저히 增加되던 것이 生津養血湯 煎湯液을 前處理 하므로 STZ 投與에 의하여 增加되던 酵素의 活性이 正常群 水準에 가깝게 회복됨을 觀察 할 수 있었으며, 炭水化合物을 分解시키는 酵素인 amylase<sup>58)</sup>의 活性은 STZ 投與로 抑制되던 것이 生津養血湯 煎湯液의 前處理로 正常 水準에는 미치지 않으나 STZ 단독 投與群보다는 增加되었다. 이는 lipase 및 trypsin의 活性과 amylase의 活性에 미치는 影響이 서로 상반되게 나타나는 것은 糖尿狀態에서 炭水化合物 대신에 단백질 및 脂方의 소화흡수가 增加됨으로서 나타날 것이라는 보고<sup>23)</sup>와 관련시켜볼 때 生津養血湯 煎湯液의 前處理로 膵藏中 酵素活性變動이 회복되는 것은 血中 인슐린 含量과 關聯이 있는 것으로 사료된다. 더구나 膵藏組織學的 소견으로는 STZ 投與로 膵藏의 分泌 細胞가 正常으로 유지되어 膵藏炎으로 因하여 야가되는 血中 lipase의 血中 增加와는 반대로 本 實驗에서는 도리어 減少되는 結果와 일치하고 있다.

또한 膵藏의 langerhan.s islet中에서는  $\beta$ -cell이 insulin 分泌에 關여하므로 膵藏의 islet  $\beta$ -cell을 組織學的으로 觀察한 結果 STZ 投與로  $\beta$ -cell이 大量 破壞 되었으나 生津養血湯 煎湯液

의 前處理로  $\beta$ -cell의 破壞가 多少 회복되었다. 이는 生津養血湯 煎湯液의 前處理가 膵藏 langerhan.s islet  $\beta$ -cell의 파괴를 저지시켜주어 insulin의 分泌를 調節하므로서 糖尿病시 야기되는 生理的 現象 및 膵藏 酵素 活性을 調節하는 역할을 담당 할 것으로 생각되어진다.

以上の 實驗 結果를 綜合하여 볼 때 臨床에서 糖尿病에 使用되는 生津養血湯은 抗 糖尿作用을 나타내는 生理 活性 物質 成分 즉 膵藏의  $\beta$ 細胞의 破壞를 저지하는 物質이 含有되어 있을 것으로 생각되며 膵藏의 langerhan.s islet  $\beta$ -cell 破壞로 야기되는 糖尿病의 豫防 및 治療 目的으로 使用할 수 있을 것으로 사료된다.

## V. 結 論

生津養血湯의 抗 糖尿作用을 研究 할 目的으로 streptozotocin으로 糖尿病을 유발시킨 흰쥐를 모델 動物로 하여 水分 攝取量과 體重, 血糖, 尿糖 및 血中 insulin含量과 膵藏中 酵素 變動을 形態學的 측면과 함께 상호 비교 관찰 하였다.

生津養血湯 煎湯液의 前處理로 STZ에 의해 誘發되는 糖尿病시 나타나는 生理的 現象의 減少 및 血糖 增加가 有意性있게 減少되었으며 血中 insulin의 濃度도 STZ에 의해 현저히 抑制되던 것이 生津養血湯 煎湯液의 前處理로 正常 水準으로 회복되었다. 膵藏中 lipase 및 trypsin活性은 STZ 投與에 의해 增加 되었으나, amylase活性은 對照群에 比하여 抑制되었다. 한편 生津養血湯 煎湯液을 前處理하고 STZ를 投與하므로 STZ단독 投與로 증감되던 lipase, trypsin 및 amylase의 活性이 正常 水準으로 회복되었다. 膵藏의 形態學

的인 變化에서는 STZ投與로 胰藏 小葉 細胞 및 胰管을 包含하는 外分泌系의 組織에는 變함이 없었으나 langerhan.s islet β細胞가 甚하게 破壞되었고 生津養血湯 煎湯液의 前處理로 β細胞의 破壞가 현저하게 減少되었다.

#### 參考文獻

1. 沈金鰲 : 沈氏尊生書, 臺北, 自由出版社, p. 404-410, 1980.
2. 趙 佶 : 聖濟總錄, 北京, 人民衛生出版社, 上冊, p.1064, 1987.
3. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.506-507, 1966.
4. 吳克潛 : 古今醫方集成, 上海, 上海大衆書局, p.560, 1936.
5. 李正來 : 大韓醫學全集, 서울, 第一文化社, p. 1409, 1989.
6. 江克明, 包明 偏著 : 簡明方劑辭典, 上海, 上海科學技術出版社, p.308, 1989.
7. 申載用 : 方劑合編解說, 서울, 成輔社, p. 1138, 1988.
8. 韓國鍼灸藥開發研究會 : 東醫學總書(方藥原理), 서울, 京城文化社, 上卷, p.366-367, 1982.
9. R.K. Campbell and C.F.Steil, Diabetes, In: Clinical Pharmacy and Therapeutics, Williams, Wilkins 4 ed., 176, 1988.
10. 金定濟 : 珍療要鑑, 서울, 東洋醫學研究院, p. 582-583, 1974.
11. 裴元植 : 韓方臨床學, 서울, 南山堂, p.508-511, 1981.
12. 王琦外 : 黃帝內經素問今澤, 서울, 成輔社, p. 43, 182, 223-224, 1983.
13. 朱震亨 著, 方廣 註 : 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, 下卷, p.503-509, 1984.
14. 劉河間 : 劉河間三六書, 서울, 成輔社, p.83, 1976.
15. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 翰成社, p.348-352, 1983.
16. 李 挺 : 醫學入門, 서울, 大星文化社, 卷5, p.127-129, 1981.
17. 趙獻可 : 醫寬(古今圖書集成醫部全錄), 卷 281, p.1315-1317, 1984.
18. 程國彭 : 醫學心悟, 香港, 友聯出版社, p.193, 1961.
19. 金完熙 : 消渴에 應用되는 白虎湯이 Alloxan糖尿에 미치는 影響, 서울, 慶熙大學 校 大學院 韓醫大 博士論文, p.121, 1978.
20. 許鐘會 : 加味六味地黃湯이 Streptozotocin 白鼠의 血糖量에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大 論文集, Vol.7, p.135-152, 1984.
21. 鄭大奎 : 加味地黃湯과 鴨拓草 實驗室的 糖尿에 미치는 影響, 서울, 慶熙大學 大學院 博士學位論文, 1988.
22. 黃度淵 : 方藥合編, 서울, 南山堂, p.186, 1978.
23. M.A. Wilson and L.E.M. Miles, Radioimmunoassay of insulin, In: Handbook of radioimmunoassay, G.E. Abraham ed., M. Decker Inc, New York, 275, 1977.
24. R.D. Duan, J. Doensgen, C. Wicker, B. Westrom and C.E. Albertsson, Increased

- in pancreatic lipase and trypsin activity and their m-RNA levels in streptozotocin induced diabetic rats, *Dig. Dis. Sci...*, 34, 243, 1989.
25. M. Ceska and K. Birath : A new rapid methods for the clinical determination of alpha amylase activities in human serum and urine. Optimal conditions. *Clin. Chim. Acta.*, 26, 437, 1969.
26. C. Erlason-Albertsson, A. Larsson and R. D. Duan: Secretion of pancreatic lipase and colipase from rat pancreas, *Pancreas*, 2, 531, 1987.
27. H.G. Folksson, B.R. Westrom, S. Lundin and B.W. Karlsson: Decreased passage of the nonapeptide dNAVp over the intestinal epithelium during development in the young rat. *Acta. Physiol. Scand.*, 133, 283, 1988.
28. O.H. wowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr and R.J. Randall: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193, 265, 1951.
29. L.P. Ambrogi : *Manual of histologic staining technice*. Armed Forces Institute of Pathology, Washiontion, D. C. 1975.
30. G.L. gomori : *Manual of histologic staining methods of the armed forced institute of pathology*, American Registry of Pathology, 3rd ed. p. 78, 1978.
31. 北京醫學學院 編 : 常見病中的 臨床手冊, 北京, 衛生出版社, p.232-233, 1978.
32. 朴炳昆 : 韓方臨床40年, 서울, 杏林出版社, p. 338-339, 1973.
33. 申載鏞 : 糖尿病과 消渴, 서울, 翰成社, p.11, 12,16,17,21,22,58-60, 1985.
34. 樓全善 : 醫學綱目, 臺南, 臺南北日出版社, 3卷, p.45-65, 1974.
35. 方 賢 : 奇效良方, 香港, 商務印書官, p.642, 643, 1977.
36. 李基淳 : 韓方內科學, 서울, 高文社, p.405, 1969.
37. 陳貴延, 楊思樹 主編 : 實用中西醫結合診斷治療學, 北京, 中國醫藥技術出版社, p.669-671, 1991.
38. 公연현 : 萬病回春, 서울, 杏林出版社, p.70, 71, 1978.
39. 葉 柱 : 臨證指南醫案, 臺北, 新文豐出版公司, p.415-417, 1981.
40. 楊維傑 編 : 黃帝內經素問靈樞譯解, 서울, 成輔社(素問), p.70,74,243,291,310,359, (靈樞) p.46,345,351,353,266, 1980.
41. 陳 言 : 三因極一病證方論, 北京, 人民衛生出版社, p.136-137, 1957.
42. 李用粹 : 證治彙補, 華北, 旋風出版社, p.316, 317, 1977.
43. 張介賓 : 張氏類經, 서울, 成輔社, p.1149, 1150, 1982.
44. 李麟帝 : 柚珍經驗神方, 서울, 癸丑文化社, p. 65,66, 1973.
45. 孟華燮 : 方藥指鍼, 서울, 南山堂, p.231, 1976.
46. 李尙仁 : 本草學, 서울, 修書院, p.59,102,

- 104,107,110,121,158,206,408,482,483, 502,508, 1975.
- 47.張蔭庵, 葉天社, 陳修院 : 本草三家合註, 서울, 成輔社, p.16,17,25,26,30,31,72,73,101-105,118,119,133,134, 1981.
- 48.李時珍 : 本草綱目, 北京, 人民衛生出版社, 上冊, p.691-693, 725, 726, 771, 772, 780, 781, 833, 834, 849, 850, 917, 918, 1020, 1033, 1034, 1267, 1268, 1982.
- 49.吳善 等述 : 神農本草經, 北京, 人民衛生出版社, p.13,17,26,64,65,67, 1963.
- 50.A.A. Like and A.A. Rossin : Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus, science, 198,415, 1976.
- 51.A.A. Rossin, A.A. Like, W.E. Dulin and G.F. Cahill: pancreatic beta cell toxicity by streptozotocin anomers, Diabetes, 26, 1120, 1977.
- 52.AHFS Drug Information, the American Society of Hospital Pharmacists, inc., 599, 1991.
- 53.G.L. Wilson, N.J. Patton, J.M. McCord, D.W. Mullins and B.T. Mossman: mechanism of streptozotocin and alloxan-induced change in rat  $\beta$ -cell, Diabetologia, 27,587, 1984.
- 54.A. Hayak, T. Barala, F. Wogenrich and C.M. Guardian: Fetal rat islet insulin deficiency following maternal administration of streptozotocin, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 180, 209, 1985.
- 55.G.L. Wilson, P.C Hartig, N.J. Patton and S.P. LeDoux: Mechanism of nitrosourea-induced  $\beta$ -cell damage, Diabetes, 37,213, 1988.
- 56.S. Sandler and I. Swenne : Effects of streptozotocin exposure in vitro on the replication and repair of DNA in fetal rat pancreatic islet cells, Pancreas, 4,53, 1989.
- 57.N.W. Tietz and S. Frankel : Measurement of lipase activity in serum, In: Standard methods of clinical chemistry, G.R. Cooper, ed. New York, Academic Press, 7,19, 1972.
- 58.M. Somogy : Enzymology, In: Clinical laboratory methods. 9th ed. The C.V. Mosby Co., 588, 1982.