

生津養血湯이 高血糖 쥐의 血中脂質成分에 미치는 影響

金信錫, 崔 鐘元*, 李慶姬**, 李哲浣

Effect of SAENGCHINYANGHYOLTANG on the serum lipid composition in streptozotocin-induced diabetic rats

Shinseok Kim, Jongwon Choi*, Kyunghee Lee**, Cheolwhan LeeCollege of Oriental Medicine, Tae Jon University, College of Pharmacy, Kyungsung University*
Dept. of Food Science and Nutrition, Dong-A University**

The purpose of this study was to investigate the effect of pretreatment with Saegchinyanghyoltang(SYT) on the serum lipid composition and atherosclerotic index in streptozotocin(STZ)-induced diabetic rats. SYT pretreatment in STZ-induced diabetic rats inhibited the rise of serum glucose concentration. Serum total lipids and triglyceride levels in the STZ-induced diabetic rats were significantly higher than those in the control group. But in the group pretreated with SYT, triglyceride and lipid levels were significantly lower compared with those of STZ-induced diabetic rat group without STZ. However, the serum phospholipid levels were not statistically different among treatment groups. In the STZ-induced diabetic group, the serum total cholesterol, VLDL-, LDL-cholesterol levels and atherosclerotic index were higher and HDL-cholesterol level was lower compared to the control group. However, these changes were prevented by SYT pretreatment. Pretreatment with SYT significantly increased the activities of serum lipase compared to the STZ-treated group.

* 大田大學校 漢醫科大學, 慶星大學校 藥學大學

** 東亞大學校 食品營養學科

Key words: SYT, Streptozotocin-diabetic, lipase, atherosclerotic index

※ 본 논문은 1995년 8월 22일 대한한의학회에 제출된 논문임.

I. 緒 論

生津養血湯은 “沈氏尊生書”에서 最初로 消渴中 上消의 處方으로 소개된후 歷代 學者들에 의하여 消渴의 治療에 使用되어왔다¹⁻⁶⁾. 消渴이란⁷⁻¹⁰⁾ 症候의 樣象이나 發顯 藏器에 따라 매우 多樣하게 分類되어 왔으나 일반적으로 症狀의 偏重 發顯 部位와 症候에 따라 3消로 區分되고 있다. 消渴은 飲食不節, 努怒過度, 情志失調, 大便後 氣血虛損 및 金石丹藥 濫用等の 誘引으로 心淡上動, 臟腑熱識하여 津液이 枯渴되어 誘發되는 것으로 西洋醫學에서 糖尿病의 誘發 原因과 類似 하다고 할수있다. 消渴 즉 糖尿病이 일어나면 高脂血症이 일어 나는 경우가 많은데 이는 insulin不足에 의한 葡萄糖 利用의 低下를 補償 할 目的으로 肝藏에서 糖新生의 增加 및 葡萄糖의 放出을 增大하여 高血糖이 초래된다. 脂肪組織에 있어서는 葡萄糖의 代謝가 低下되므로서 triglyceride의 素材가되는 glycerophosphoric acid의 供給이 不足하여 triglyceride의 生成이 不足하여 지며, insulin 作用의 不足이 脂肪組織의 hormone sensitive lipase의 活性이 抑制된다. 또한, 肝藏에서 acetyl CoA에서 cholesterol이나 磷脂質等이 合成되어 lipoprotein으로 방출되며 血液中에 lipoprotein이 增加되지만 糖尿病이 誘發되면 insulin의 不足으로 毛細血管壁의 lipoprotein lipase의 活性이 低下되어 血液中에 lipoprotein이 오래 동안 停滯하게 되며 이로인해 糖尿病性 高脂肪血症이 招來되는 것으로 알려져있다¹¹⁻¹³⁾.

最近 消渴 處方을 利用한 實驗實의 研究는 많은 學者¹⁴⁻¹⁶⁾들에 의하여 報告되고 있으며, 著

者等¹⁷⁾도 消渴 處方으로 利用되는 生津養血湯煎湯液의 前處理로 streptozotocin에 의해 誘發된 糖尿病시 나타나는 生理的 現狀이 減少됨을 觀察하고서 이러한 作用의 機轉은 脾臟 細胞中의 酵素 活性을 調節하며 나아가 脾臟 組織의 病變을 阻止하여 주므로서 나타나는 結果로 생각한다는 報告는 있으나 糖尿病 誘發시 惹起되는 體內 脂質成分에 대한 報告는 없는 실정이다. 이에 本 研究에서는 生津養血湯의 또 다른 亢糖尿 機轉을 檢討할 目的으로 實驗 動物을 使用하여 生津養血湯 煎湯液을 前處理하고 streptozotocin을 投與하여 糖尿病시 나타나는 體內 脂質 成分 變動을 檢討하여 얼마의 知見을 얻었기에 이에 報告하고자 한다.

II. 實 驗

1. 動物

一定한 條件(溫度: $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 濕度: 40-60%, 明暗: 12時間 light/dark cycle)하에서 飼育한 體重 $200 \pm 10\text{g}$ 의 sprague-dawley係 雄成 흰쥐를 使用하였고, 實驗前 24時間 물만 먹이고 飼料는 제거하였다. 이때 實驗 條件을 정확히 하기 위하여 動物의 處置는 午前 9時에서 10時 사이로 하였다.

2. 藥 劑

本 實驗에 使用한 藥劑는 市中에서 購入하여 嚴選한것을 使用하였으며, 處方은 “方藥合編”¹⁸⁾ 收載된 生津養血湯으로 1貼의 處方內容과 分量은 다음과 같다.

韓 藥 名	生 藥 名	重 量(g)
當 歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	3.750
白芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	3.750
生地黃	<i>Rehmanniae Radix</i>	3.750
麥門冬	<i>Ophiopogon Tuber</i>	3.750
川 芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	3.000
黃 連	<i>Coptidis Rhizoma</i>	3.000
天花粉	<i>Trichosanthis Rhizoma</i>	2.625
知母(蜜炒)	<i>Anemarrhenae Rhizoma</i>	1.875
黃柏(蜜炒)	<i>Phellodendri Cortex</i>	1.875
蓮 肉	<i>Nelumbo Semen</i>	1.875
烏 梅	<i>Mume Fructus Praeparatus</i>	1.875
薄 荷	<i>Menthae Folium</i>	1.875
甘 草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	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 2回 3時間 加熱 抽出하여 吸引 濾過한 濾液을 rotary evaporator로 減壓 濃縮하여 粗粘上의 抽出物 108g을 얻어 本 實驗에 필요로 하는 濃度로 生理食鹽水에 稀釋하여 使用하였다.

2) 檢液의 投與

檢液의 投與는 實驗動物 10마리를 4群으로 나누어 生理食鹽水를 6週間 經口 投與하고 5주째에 0.01M citrate buffer(pH 4.5)를 꼬리 靜脈에 注射한 定常群(Normal group), 生津養血湯 煎湯液(SYT)을 6週間 經口 投與하고 5주째에 0.01M citrate buffer를 꼬리 靜脈에 注射한

STZ 處置 定常群(SYT-N group), 生理食鹽水를 6週間 經口 投與하고 5주째에 STZ를 0.01M citrate buffer에 溶解하여 꼬리 靜脈에 注射한 對照群(Control group) 및 生津養血湯 煎湯液을 6週間 經口 投與하고 5주째에 STZ를 꼬리 靜脈에 注射한 SYT 處置 實驗群(SYT+STZ group)으로 하였다.

3) Streptozotocin 糖尿 誘發

Streptozotocin(50mg/kg)을 氷冷上에서 0.01M citrate buffer에 溶解하여 꼬리 靜脈에 注射하였으며 注射후 1週日이 지나 꼬리 靜脈에서 血液을 취하여 glucometer를 利用하여 血糖의 濃度가 200mg/kg 以上인 것을 糖尿病 誘發로 看做 하였다.

4) 採血 및 血清分離

動物을 CO₂ gas로 麻酔시킨후 腹部 正中線을 따라 改腹하고 腹部 大動脈으로 부터 血液을 採取하고 cold chamber내에서 30分間 放置하여 凝固시킨 다음 遠心分離機로 800xg에서 15分間 遠心分離하여 血清을 分離한 후 實驗에 使用하였다.

5) 血糖의 測定

血中 糖의 測定은 glucose oxide법¹⁹⁾에 따른 One TouchR II(Lifescan, johnson & johnson Co.)를 使用하여 測定하였다.

6) 酵素活性 測定 및 脂質組成分析

血清中 lactate dehydrogenase(LDH)의 測定은 Galloway와 Morgan의 方法²⁰⁾에 준하여 測

定하였으며, total cholesterol의測定은 酵素法²¹⁾에 準하여 市中에서 購入한 kit(Eiken Chem. Co.)를 使用하여 實驗하였다. 즉, 氷冷上의 酵素 試液(cholesterol esterase 20.5KU/L, cholesterol oxidase 10.7KU/L, NaOH 1.81g/L 含有)을 緩衝液(KH₂PO₄ 13.6g/L, phenol 1.88g/L 含有)에 溶解한 후 血清 0.02ml에 調製한 酵素試液 3.0ml을 添加한 후 37℃에서 5分間 incubation하여 試藥 blank를 對照로 波長 500nm에서 吸光度를 測定한다. 檢量線에 準해 그 含量을 ml/dl로 表示하였다(標準液中 cholesterol 300mg/dl 含有). 血清 Triglyceride의 測定²²⁾은 McGowan等의 方法에 準하여 調製된 kit(Eiken Chem. Co.)를 使用하여 實驗하였다. 즉, 氷冷上에서 酵素試藥(lipoprotein lipase 450U, glycerol kinase 0.225U, peroxidase 6.6U 含有)을 酵素試藥 溶解液[N, N'-bis(2-hydroxyethyl)-2-aminomethanesulfonase buffer 0.427g/dl 含有]에 溶解한 후 血清 0.02ml에 調製한 酵素試液 3.0ml를 添加한 후 37℃에서 10分間 incubation하여 試藥 blank를 對照로 波長 550nm에서 吸光度를 測定한다. 檢量線에 準해 그 含量을 ml/dl로 表示하였다(標準液中 Triglyceride 300mg/dl 含有). 血清 Phospholipid의 測定은 Chen等²³⁾의 酵素法에 準하여 市中에서 購入한 kit(latron Chem. Co.)를 使用하여 實驗하였다. 즉, 氷冷上에서 酵素試藥(phospholipase 3.9U, choline oxidase 5.6U, peroxidase 3.6U, 4-aminoantipyrine 0.3252mg 含有)을 酵素試藥 溶解液[tris(hydroxymethyl)-aminomethane 6.057mg 含有]에 溶解한 후 血清 0.02ml에 調製한 酵素試

液 3.0ml를 添加한 후 37℃에서 20分間 incubation하여 試藥 blank를 對照로 波長 500nm에서 吸光度를 測定한다. 檢量線에 準해 그 含量을 ml/dl로 表示하였다(標準液中 磷酸脂質 300mg/dl 含有). 血清 High density lipoprotein-cholesterol(HDL-C)의 測定은 Gordon等²⁴⁾의 方法에 準하여 市中에서 購入한 kit(Eiken Chem. Co.)를 使用하여 實驗하였다. 즉, 氷冷上에서 血清 0.2ml, 分離試藥 0.2ml (sod. phosphotungstate 5g/L, MgCl₂ 10g/L 含有)를 취해 3000rpm에서 10分間 遠心分離시킨 후 上澄液 0.1ml를 취해 酵素試藥(cholesterol esterase 20.5KU/L, cholesterol oxidase 10.7KU/L, NaOH 1.81g/L 含有)을 緩衝液(KH₂PO₄ 13.6g/L, phenol 1.88g/L 含有)에 溶解한 후 調製한 酵素試液 3.0ml를 添加한 후 37℃에서 5分間 incubation하여 試藥 blank를 對照로 波長 500nm에서 吸光度를 測定한다. 檢量線에 準해 그 含量을 ml/dl로 表示하였다(標準液中 500mg/dl 含有). 血清 Low density lipoproteincholesterol(LDL-C)의 量과 Very low density lipoproteincholesterol(VLDL-C)의 量은 Fridewald等²⁵⁾에 따라 다음 式에 의하여 算出하였다.

$$LDL-C = [\text{총콜레스테롤양} - (\text{HDL-C} + \text{Triglyceride양}/5)]$$

$$VLDL-C = [\text{총콜레스테롤양} - (\text{HDL-C} + \text{LDL-C})]$$

血清中 lipase의 活性 測定은 Yang等²⁶⁾의 方法에 準하여 市中에서 購入한 kit(Sigma Chem. Co.)를 使用하여 實驗하였다. 즉, 室溫에서 蒸溜水 2.5ml에 50% live oil(v/v) 3.0ml, 0.2M tris(hydroxymethyl)-aminomethane 1.0ml, 血清 1.0ml를 加하여 充分히 섞은 후 6時間

incubation하여 0.05N NaOH로 適正한다. 指試藥은 0.9% thymolphthalein을 使用하여 靑靑색이 나타날때를 終末點으로 한다. Lipase activity는 다음 式에 의하여 算出하였다.

$$\text{Lipase Activity U/L} = \text{Sigma unit} \times 280$$

$$\text{Lipase Activity(Sigma unit/U)} = \text{ml 0.05N}$$

$$\text{NaOH used for TEST} - \text{ml 0.05N NaOH used for Blank}$$

7) 統計處理

本 實驗에서 얻어진 結果는 平均 ± 標準偏差로 標示하였고, 統計的 有意性은 Duncan's new multiple range test를 利用하였다.

III. 實驗 成績

1. 生津養血湯 煎湯液이 血中 葡萄糖 濃度에 미치는 影響

生津養血湯 煎湯液(1,000mg/kg)을 6週間 前處理하고 streptozotocin(STZ, 50mg/kg, tail vein, i.v.)을 投與하고서 血中の 葡萄糖 濃度を 觀察한 成績이 Table 1이다. 生理食鹽水와 citrate buffer를 投與한 定常群에서의 血糖이 134.2±5.9mg/dl인데 비하여 STZ를 꼬리 靜脈에 投與하고 1주일후의 血糖을 測定한 對照群이 297.8±11.7mg/dl로 有意性(P<0.001)있게 增加되었으나 SYT+STZ군은 157.8±9.4mg/dl로 有意性(P<0.001)있게 定常群 水準으로 減少하였다.

Table 1. Effect of liquid extract of SYT on blood glucose levels in STZ-induced hyperglycemic rats

Group	N	Blood glucose (mg/dl)	Percentage
Normal	6	134.2 ± 5.90 ^{ns}	100
SYT-N	6	128.9 ± 8.77	96
Control	6	297.8 ± 11.7 ^{*2)}	222
SYT-STZ	6	157.8 ± 9.40 [*]	118

1) Each values represent Mean ± S. D.

2) * : p<0.001 (v.s Normal), ** : p<0.001 (v.s Control)

Normal : Saline-treated and citrated buffer injected group

SYT-N : Saengchinyanghyoitang(SYT, 1000mg/kg, p.o.)-treated and citrate buffer injected group

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

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

2. Lactate dehydrogenase(LDH) 活性에 미치는 影響

血清中 LDH의 活性은 定常群이 45.82±3.26 μmoles NADH/min이었으며 對照群과 SYT+STZ군의 酵素 活性은 각각 48.32±1.477±μmoles NADH/min, 52.92±1.84μmoles NADH/min로 定常群에 비해 有意적인 影響은 없었다 (Table 2).

Table 2. Effect of liquid extract of SYT on serum lactate dehydrogenase activity in STZ-induced hyperglycemic rats

Group	N	Activity	Percentage
		μmoles NADH/min	
Normal	6	45.82 ± 3.26 ^{ns}	100
SYT-N	6	43.52 ± 2.12	95
Control	6	48.32 ± 1.47	106
SYT-STZ	6	52.92 ± 1.84	116

1) Each values represent Mean ± S. D.

ns : not significant

Normal : Saline-treated and citrated buffer injected group

SYT-N : Saengchinyanghyoitang(SYT, 1000mg/kg, p.o.)-treated and citrate buffer injected group

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

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

3. 脂質 含量에 미치는 影響

血清中 total lipid의 含量은 定常群이 298.78 ± 2.23mg/dl인데 비해 對照群은 362.02 ± 8.53mg/dl로 增加되었으며 SYT군에서는 287.56 ± 1.83mg/dl로 定常群에 비하여 有意性(P<0.01)있게 減少되었고, SYT+STZ군에서는 325.31 ± 1.33mg/dl로 對照群에 비해 有意性(P<0.001)있게 增加되었다. Triglyceride의 含量에서도 定常群이 72.75 ± 1.77mg/dl인데 비해 對照群에서는 119.45 ± 2.16mg/dl로 增加되었으며 SYT군에서는 65.75 ± 1.77mg/dl로 定常群에 비해 有意性(P<0.01)있는 減少를 보였고 SYT+STZ군에서도 95.73 ± 1.56mg/dl로 對照群에 비하여 有意性(P<0.001)있는 減少를 보였다. 한편 phospholipid의 血中 含量은 定常群이 132.87 ± 3.09mg/dl이었으나 實驗군 모두에서 有意한 차이를 나타내지 않았다(Table 3).

Table 3. Effect of liquid extract of SYT on serum total lipid, triglyceride and phospholipid levels in STZ-induced hyperglycemic rats

Group	Total lipid	Triglyceride	Phospholipid
	mg/dl		
Normal	298.78 ± 2.23 ¹⁾	72.75 ± 1.77	132.87 ± 3.09 ^{ns}
SYT-N	287.56 ± 1.83 ^{**2)}	65.75 ± 1.77 ^{**}	128.55 ± 3.06
Control	362.02 ± 8.53	119.45 ± 2.16	133.43 ± 1.44
SYT-STZ	325.31 ± 1.33 ^{***}	95.73 ± 1.56 ^{***}	137.83 ± 3.90

1) Each values represent Mean ± S. D. for six experiments
 2) ** : p< 0.01 (v.s Normal), *** : p< 0.001 (v.s Control)
 ns : not significant

Normal : Saline-treated and citrated buifer injected group
 SYT-N : Saengchinyanghyoltang(SYT, 1000mg/kg, p.o.)-treated and citrate buifer injected group
 Control : Streptozotocin(STZ, 50mg/kg) i.v. injected group
 SYT-STZ : STZ(50mg/kg) i.v. injected and SYT-treated group

4. Lipase의 活性에 미치는 影響

血清中 lipase의 活性은 定常群이 1.32 ± 0.05 unit인데 비해 對照群에서 0.35 ± 0.03 unit로 抑制되었으나 SYT+STZ군에서는 0.87 ± 0.08로 有意性(P<0.001)있게 增加되었다(Fig.1).

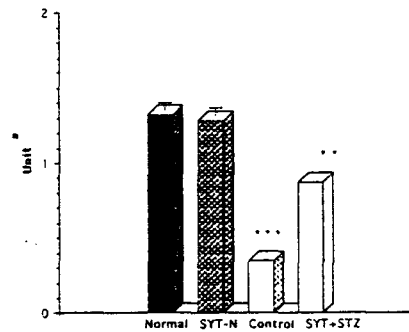


Fig. 1. Effect of liquid extract of SYT on serum lipase activity in STZ-induced hyperglycemic rats.

Rats were orally administered sangchinyanghyoltang(SYT, 1000mg/kg p.o.) daily for six weeks, and sacrificed seven days after STZ(50mg/kg tail vein, i.v.). The assay procedure was described in the material and methods. values are mean ± S.D. for six experiments. Significantly different from normal(** : p< 0.01, *** : p< 0.001).

#: One unit of 0.05N-NaOH(ml) needed to neutralize fatty acid formed

5. Total cholesterol, lipoprotein의 含量 및 動脈硬化指數의 變化

血清中 total cholesterol 및 VLDL, LDL-cholesterol 등의 含量은 對照群에서 각각 152.84 ± 3.92mg/dl, 105.4 ± 3.02mg/dl로 定常群에 비해 增加되었던 것이 SYT+STZ群에서는 定常群의 水準에는 미치지 못하였으나 對照群에 비해 각각 有意性(P<0.001)있는 減少를 보였다. 血清中 HDL-cholesterol 含量에 있어서는 對照群에서 定常群에 비해 41.70 ± 1.1mg/dl로 減少되었으나 SYT+STZ군에서는 49.78 ±

0.57mg/dl로 有意性(P<0.001)있게 增加되었다. 한편 動脈硬化指數는 定常群의 1.18±0.12에 비해 對照群에서 2.69±0.21로 顯著히 減少되었으나 SYT+STZ군에서 1.39±0.13으로 對照群에 비해 有意性(P<0.001)있는 減少를 관찰할 수 있었다(Table 4).

Table 4. Effect of liquid extract of SYT on serum total cholesterol VLDL, LDL, HDL-cholesterol and atherosclerotic index in STZ-induced hyperglycemic rats

Group	Total-C	VLDL, LDL-C	HDL-C	AI*
	mg/dl			
Normal	101.82 ±1.79 ¹⁾	62.1 ±3.40	46.87 ±0.77	1.18 ±0.12
SYT-N	99.81±0.70	61.7 ±0.80	46.80 ±2.00	1.13 ±0.37
Control	152.84±3.92**	105.4 ±3.02**	41.70 ±1.10*	2.69 ±0.21**
SYT-STZ	118.55±1.47***	72.1 ±2.57***	49.78 ±0.57***	1.39 ±0.13***

1) Each values represent Mean ± S. D. for six experiments

2) * : p<0.05(v.s Control), ** : p<0.01(v.s Control)

*** : p<0.001(v.s Control), ns : not significant

Normal : Saline-treated and citrate buffer injected group

SYT-N : Saengchinyanghyoltang(SYT, 1000mg/kg, p.o.)-treated and citrate buffer injected group

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

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

* : Atherosclerotic index=(Total cholesterol-HDL-C) / HDL-C

IV. 考 察

歷代 學者들로부터 糖尿病 즉 消渴의 治療制로 널리 使用되고 있는 生津養血湯으로 부터 水層을 抽出하여 煎湯液을 얻고 이 煎湯液을 對象을 亢糖尿作用 및 糖尿시 惹起되는 高脂血症의 改善 效果에 어떠한 影響을 주는가를 觀察하였다.

生津養血湯 煎湯液(1,000mg/kg, p.o.)을 6週間 前處理하고 마지막 1주째에 streptozotocin (STZ, 50mg/kg, tail vein i.v.)을 投與하여 糖尿病을 誘發시킨 흰쥐에서 亢糖尿作用을 觀察하였던 바 STZ에 의하여 顯著히 增加되던 血中

糖의 濃度가 生津養血湯의 煎湯液의 前處理로 定常 水準에 가깝게 血糖의 濃度가 減少되었다.

이러한 血糖의 低下는 前報¹⁷⁾에서 生津養血湯 煎湯液의 前處理로 STZ에 의해 誘導된 臨床的인 糖尿現狀이 沮害되는 것은 糖尿病을 誘發시키는 藥物인 STZ의 投與는 膵臟의 β-cell 및 endocrine gland에 의한 特異性이 顯著하여 pancreatic islet cell내로의 STZ의 uptake가 增加됨과 同時에 STZ에 의한 DNA strand 損傷의 repair system에 關與하는 酵素인 poly(ADP-ribose) synthetase의 over activation에 의하여 細胞내 NAD가 過剩 消費되어 NAD의 前驅體인 nicotinamide의 β-cell내로의 uptake 減少와 더불어 細胞내 NAD活性이 抑制되어 langelhans islet β-cell의 組織學的 變化가 나타나고, m-RNA의 低下로 proin-sulin의 生合成이 低下되어 窮極의으로 insulin의 分泌 減少로 糖尿病이 誘發되는 것으로 알려져 있는데²⁷⁻²⁹⁾, 生津養血湯의 煎湯液의 前處理로 STZ에 의하여 誘導되는 糖尿作用을 沮止하는 것은 STZ에 의해 膵臟의 組織 破壞를 沮止하므로써 insulin의 血中 濃度의 維持를 圓滑하게 시켜주므로써 나타날 것이라는 實驗 結果를 뒷바침 하는 것으로 생각된다.

血清中 lactate dehydrogenase(LDH)는 生體內에서 解糖係의 최종 段階에서 作用하는 酵素³⁰⁾로 lactate를 pyruvate로 轉換하는 可逆 反應을 觸媒하는 酵素인데 STZ 投與로서의 糖尿病 誘發시와 生津養血湯 煎湯液을 前處理하고 STZ를 投與시 LDH 活性에는 別다른 影響을 미치지 않는 點으로 보아 糖尿時 glucose 代謝

과정에서 pyruvate에서 lactate로의轉換이 되지 않고 acetyl Co-A계로의 glucose 代謝가 維持되고 있음을 示唆하고 있다. STZ에 의해 誘導된 糖尿病 狀態에서 體內 脂質代謝中 특히 血中 脂質 成分에 어떠한 影響을 주는가를 觀察하였을때 total lipid와 triglyceride 含量은 STZ에 의하여 顯著히 增加되나 生津養血湯 煎湯液의 前處理로 STZ에 의한 total lipid와 triglyceride의 含量 增加가 有意性 있게 阻止되었고, phospholipid 含量은 有意한 影響이 觀察되지 않았다.

이러한 現狀은 糖尿病 誘發시 體內 insulin의 低下로 TCA cycle에서 정상적인 糖의 代謝가 圓滑하게 일어나지 않아 acetyl Co-A에서의 脂質 代謝係가 形成되고 肝藏內에서 脂質 成分이 蓄積되어 血中の total lipid와 triglyceride의 流出이 增加되어 일어나는 結果^{31,32)}로 생각되며, 生津養血湯 煎湯液의 前處理가 STZ에 의해 誘發되는 糖과 脂質 代謝의 不均衡을 調節하여 주는것으로 思料된다.

高脂血症은 動脈硬化症의 指標로서 小腸에서 triglyceride의 合成과 chylomicron의 分泌 增加, 肝藏에서의 triglyceride의 合成 增加 및 VLDL, LDL-cholesterol 合成 및 分泌 增加, HDL-cholesterol의 合成 低下 및 lipase의 活性 減少로 인한 末梢組織 에서의 triglyceride의 除去 減少에 起因³³⁻³⁵⁾하는 것으로 本 實驗에서 STZ投與로 total cholesterol, VLDL-, LDL-cholesterol의 血中 含量이 顯著히 增加되던 것이 生津養血湯 煎湯液의 前處理로 減少되었고, HDL-cholesterol 含量은 STZ 投與로 減少되었으며 生津養血湯 煎湯液의 前處理로 多少 增加

되었으나 有意한 影響은 없었으며, 血中 lipase의 活性은 STZ의 投與로 顯著히 抑制되던 것이 生津養血湯의 煎湯液을 前處理 하므로서 거의 定常群 狀態에 가깝게 回復되었다. 이러한 結果는 체내 insulin 不足으로 脂肪 組織에서의 遊離 脂肪酸의 過多 放出과 肝藏에서 triglyceride의 合成 增加 및 lipase의 活性 低下로 血中으로 부터 脂肪 組織으로의 脂肪 移動이 일어나지 않아 高脂血症을 招來한다는 報告³⁶⁻³⁸⁾와 關聯 시켜볼 때, 生津養血湯 煎湯液의 前處理로 STZ에 의해 增加되던 動脈硬化指數가 減少되는 것은 HDL-cholesterol 含量 增加 및 lipase의 活性 回復에 의하여 體內 脂肪 成分의 末梢 組織으로의 利用 促進과 脂質의 分解 促進에 의하여 나타나는 結果로 생각된다.

V. 結 論

生津養血湯의 糖尿性 高脂血症을 改善하여 주는 效果가 있는가를 研究 할 目的으로 streptozotocin으로 糖尿病性 高脂血症을 誘發시킨 흰쥐를 model 動物로하여 血中 脂質成分의 含量 및 酵素學的인 作用을 相互 比較 觀察하여 아래와 같은 結論을 얻었다.

生津養血湯 煎湯液의 前處理로 STZ에 의해 分解 誘發되는 血中脂質 成分인 total lipid 및 triglyceride의 含量은 STZ의 投與로 顯著히 增加되던것이 生津養血湯 煎湯液의 前處理로 抑制되었다. 血中 lactate dehydrogenase 活性 및 phospholipid의 含量에는 별다른 影響이 없었다. 血中 total cholesterol, VLDL-,

LDL-cholesterol 含量 및 動脈硬化指數는 STZ의 投與로서 顯著히 增加되었으며, 生津養血湯煎湯液의 前處理로 STZ의 投與로 增加되던 것이 抑制되었다. HDL-cholesterol 含量 및 血中 lipase의 活性은 糖尿時 顯著히 抑制되던 것이 生津養血湯煎湯液의 前處理로 定常 수준에 가깝게 增加되었다.

參考文獻

1. 吳克潛：古今醫方集成，上海，上海大眾書局，p. 560, 1936.
2. 許 浚：東醫寶鑑，서울，南山堂，p. 506, 1966.
3. 沈金鰲：沈氏尊生書，臺北，自由出版社，p. 404, 1980.
4. 趙 信：聖濟總錄，北京，人民衛生出版社，上冊，p. 1064, 1987.
5. 李正來：大韓醫學全集，서울，第一文化社，p. 1409, 1989.
6. 江克潛：古今醫方集成，上海，上海大眾書局，p. 308, 1989.
7. 李基淳：漢方內科學，서울，高文社，p. 405, 1969.
8. 上海中醫學院：中醫內科學，港香，商務印書館，p. 503, 1977.
9. 寬用中醫內科學編輯委員會：寬用中醫內科學，上海，上海科學技術出版社，p. 475, 1986.
10. 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, 1991.
11. Bloch, K., and Vance, D. : Control mechanism in the synthesis of saturated fatty acids, *Ann. Rev. Biochem.*, 46, 263, 1977.
12. Schaefer, E. J., Eisenberg, S., and Levy, R. I. : Lipoprotein apoprotein metabolism, *J. Lipid Res.*, 19, 667, 1978.
13. Wakil, S. J., Stoops, J. K., and Joshi, V. C. : Fatty acid synthesis and its regulation, *Ann. rev. Biochem.*, 52, 537, 1983.
14. 金完熙：消渴에 應用되는 白虎湯이 Alloxan 糖尿에 미치는 影響，慶熙大學校大學院 漢醫大 博士論文，p. 121, 1978.
15. 許鐘會：加味六味地黃湯이 streptozotocin 白鼠의 血糖量에 미치는 影響，서울，慶熙漢醫大 論文集，Vol. 7. p. 135. 1984.
16. 鄭大奎：加味地黃湯과 오석초 實驗的 糖尿에 미치는 影響，서울，慶熙大學校 大學院 博士學位論文，1988.
17. 金信錫，崔鐘元，李哲浣：高血糖 쥐의 肝臟 酵素活性에 미치는 生津養血湯의 影響，大韓漢醫學會誌，15(2), 429, 1994.
18. 黃度淵：方藥合編，서울，南山堂，p. 186, 1978.
19. Trinder, P. : Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor, *Ann. Clin. Biochem.*, 6, 24, 1969.
20. Galloway, R. E. and Morgan, J. M. : Serum pyruvate and lactate in uremia, *Metabolism*, 13, 818, 1964.
21. Sten, E. A. : Lipids, lipoproteins and

- apolipoproteins. In: Textbook of clinical chemistry, W. B. Saunders Co., p. 884, 1986.
22. McGowan, M. W., Artiss, J. D. and Strandbergh, D. R. : A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides, *Clin. Chem.*, 29, 538, 1983.
23. Chen, P. S., Toribara, T. Y. and Warner, H. : Microdetermination of phosphorus, *Anal. Chem.*, 28, 1756, 1956.
24. Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B. and Dawber, T. R. : High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease, *Am. J. Med.*, 62, 707, 1977.
25. Friedwald, W. T., Levy, R. I. and Fredrickson, D. S. : Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge, *Clin. Chem.*, 18, 499, 1979.
26. Yang, J. S. and Biggs, H. G. : A rapid and reliable measurement of serum lipase activity, *Clin. Chem.*, 17, 12, 1971.
27. Charles, A. and Anthony, S. G. : Effect of streptozotocin on the glutathion S-transferase of mouse liver cytosol, *Biochem. Pharmacol.*, 34(6), 811, 1985.
28. Wright, J. R., Mendola, J. and Lacy, P. E. : Effect of niacin/nicotinamide deficiency on the diabetogenic effect of streptozotocin, *Experimentia*, 44, 38, 1988.
29. Susan, P. L., Carolyn, R. H., Pam, M. F., Nancy, J. P. and Glenn, L. W. : Mechanism of nicotinamide and thymidine protection from alloxan and streptozotocin toxicity, *Diabetes*, 37, 1015, 1988.
30. Ashwell, G. and Morell, A. G. : The role of surface carbohydrate in the hepatic recognition and transport of circulating glycoprotein, *Adv. Enzymol.*, 44, 99, 1974.
31. Grey, N. J., Karls, I. and Kipnis, D. M. : Physiologic mechanisms in the development of starvation ketosis in man, *Diabetes*, 24, 10, 1975.
32. Foster, D. W. and McGarry, J. D. : The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis, *New Engl. J. Med.*, 309, 159, 1983.
33. Goldstein, J. L. and Brown, M. S. : Familial hypercholesterolemia. A genetic regulatory defect in cholesterol metabolism, *Am. J. Med.*, 58, 147, 1975.
34. Miller, N. E. : The evidence for the antiatherogenicity of high density lipoprotein in man, *Lipids*, 13, 914, 1978.
35. Ross, R. : The pathogenesis of atherosclerosis, An update. *New Engl. J. Med.*, 314, 488, 1986.
36. Havel, R. J., Goldstein, J. L. and Brown, M. S. : *Lipoproteins and lipid transport. Metabolic control and disease*, 8th ed., Saunders, p. 393, 1980.

37. McGarry, J. D. and Foster, D. W. : Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Ann. Rev. Biochem.*, 49, 395, 1980.
38. Pittiaho, H. I., Salmela, P. I., Sotaniemi, E. A., Pelkonen, R. O., Pitkanen, U. and Luoma, P. V. : Drug metabolism in diabetic subjects with fatty livers, *Br. J. Clin. Pharmac.*, 18, 895, 1984.