

홍삼 및 숙지황의 혼합추출물의 고혈당강하작용

김학성 · 성연희* · 양재원** · 전병선** · 박웅양 · 박우규*** · 오기완 · 최강주**
충북대학교 약학대학, *수의과대학, **한국인삼연구소, ***한국화학연구소
(1997년 8월 1일 접수)

Hypoglycemic Effects of Extract Mixture of Red Ginseng and Steamed RehManiae Radix on Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Hack Seang Kim, Yeon Hee Seong*, Jai Won Yang**, Byeong Seon Jeon**,
Ung Yang Park, Woo Kyu Park***, Ki Wan Oh and Kang Ju Choi**

College of Pharmacy,

*College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju,

**Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Taejon,

***Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejon, Korea

(Received August 1, 1997)

Abstract : The effects of extract mixture of red ginseng and steamed Rehmaniae radix prepared for antidiabetic activity was examined in streptozotocin-induced diabetic rats. The increased blood glucose level in the streptozotocin-induced diabetic rats was significantly decreased by the treatment with the mixture (800, 1600 mg/kg, p.o.). However, neither red ginseng extract nor steamed Rehmaniae radix extract alone showed significant hypoglycemic effects. The mixture prevented a weight loss in streptozotocin-induced diabetic rats. These results suggest that the mixture has the relieving action against streptozotocin-induced hyperglycemia.

Key words :

서 론

예전부터 고려인삼은 당뇨병에 대하여 사용되어 온 한방방제의 중심적 위치를 차지해 왔으며, 최근의 인삼성분에 관한 기초적인 data와 생화학적인 연구에 의하여 인삼성분중에는 당뇨병의 치료효과가 있는 물질이 있음을 확인하게 되었다. 인삼의 당뇨병에 관한 연구내용을 살펴보면 Saito¹⁾는 epinephrine고혈당, 식이성고혈당에 대한 인삼의 혈당강하작용을 보고하였고, 김²⁾도 epinephrine고혈당에 대한 인삼saponin의 억제작용 및 간과 근육에서의 glycogen분해의 억제작용을 보고하였다. 한편 Pet-

kov³⁾는, 인삼이 insulin과 함께 상승적으로 작용할 뿐만 아니라 혈당강하작용이 있음을 보고하였다. Yokozawa등⁴⁾은 부분정제된 인삼사포닌이 정상rat에서의 지방질대사 및 당류대사와 연관된 여러 가지 대사반응을 촉진시킨다고 보고한 결과가 있다. 그 외 Lei와 Wang⁵⁾ 및 Kimura등⁶⁾도 인삼의 혈당강하작용을 보고하였다. 또 가장 최근의 연구로서 주등⁷⁾은 인삼사포닌 혼합물이나 정제된 ginsenoside, 또는 인삼 지용성분획이 모두 streptozotocin투여로 인한 고혈당에 대하여 혈당강하작용을 나타내고, 활성이 저하된 간의 phosphofructokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphogluconate dehy-

drogenase, glucokinase 그리고 acetyl CoA carboxylase의 활성을 유의성있게 증가시키며 상승된 glucose-6-phosphatase의 활성을 낮추는 효과가 있음을 보고하였으며, glucose와 glucagon이 함유된 perfusion medium에 인삼사포닌 혼합물을 0.001%가 되게 한 후 rat의 간문맥을 통하여 순환시킨 liver perfusion 실험결과에 의하면 인삼사포닌이 glucose대사를 촉진시킨다고 하였다. 이러한 연구자료를 바탕으로 현대인의 문화병으로 불리는 당뇨병의 제반증상을 완화 및 개선시킬 목적으로 여러 가지 인삼제품을 개발하려는 노력이 끊임없이 이루어지고 있으며, 그런 가운데 홍삼을 주로 하며 또 당뇨병 치료를 위한 한방방제에 자주 혼합되는 숙지황을 혼합하여 추출한 제제(홍삼강당제품)를 개발하게 되었다. 그리하여 본 실험에서는 streptozotocin으로 동물에 당뇨병을 유발시킨 후, 홍삼강당제품의 엑스용액을 만성으로 투여하므로써 당뇨병 rat의 높은 혈당량에 어떻게 영향을 미치는가를 연구하였다. 또한 이 혼합엑스의 혈당강화작용이 홍삼에 기인하는지 또는 숙지황에 기인하는지를 밝히기 위하여 각각의 단일엑스에 대하여도 혈당강화효과를 검토하였다.

재료 및 방법

1. 홍삼강당제품의 조성

본 실험에 사용된 동물투여용 홍삼강당제품은 한국인삼연구연구소에서 제공한 시료로서, 홍삼강당제품의 조성은 홍삼(69.01%) 및 숙지황(30.09%)의 혼합엑스이며, 홍삼 및 숙지황의 각각의 엑스에 대하여도 같은 실험을 실시하였다.

2. 실험동물

Rat(Sprague-Dawley 계, 웅성)를 구입하여 온도(22±2°C) 및 습도가 일정하게 조절되는 사육실에서 1주일 이상 사육하여 환경에 적응시키며 그 무게가 150~200 g이 된 동물을 실험에 사용하였다. 1군에 5~10마리를 사용하였다.

3. 시약조제

Streptozotocin은 1 mM Citric acid(pH 4.5)에 용해하며, 항상 투여직전에 조제하여 얼음수욕상에 보존하며 사용하였다.

홍삼강당제품은 생리식염수에 용해하며, 항상 투여

직전에 조제하여 사용하였다.

4. Streptozotocin에 의한 rat의 당뇨병유발

24시간 절식시킨 rat에 streptozotocin(70 mg/kg, i.p.)을 투여하고 7-10 일간 정상적으로 사료를 투여하며 안정시켰다. 꼬리로부터 혈액을 채취하여 혈당량을 측정하여 300 mg/dl의 혈당치를 나타내는 rat를 당뇨병유발 rat로 보고 이것을 실험에 사용하였으며, 당뇨병유발rat는 무작위로 group을 나누어 당뇨병대조군과 강당제품투여군으로 하였다.

5. 홍삼강당제품의 투여 및 혈당강화효과측정

당뇨병이 유발된 rat에, 조제한 홍삼강당제품용액(홍삼과 숙지황혼합엑스, 홍삼엑스 및 숙지황엑스; 100, 200, 400, 800, 1600 mg/kg)을 각 group의 rat에 1일 1회 2주일간 경구 투여하였다. 대조군(당뇨병 대조군)으로서 생리식염수를 투여하였다. 홍삼강당제품용액을 투여하기 시작하여 제 7일과 14일에 ether 마취하에 꼬리정맥로부터 혈액을 채취하여 혈당량을 측정하였다.

6. 혈액중 glucose 함량(혈당량)측정

Glucose가 glucose oxidase에 의하여 산화되어 생성되는 과산화수소수를 peroxidase의 촉매작용으로 diethylaniline 및 4-aminoantipyrine과 산화적축합에 의하여 생성되는 quinone형 색소를 비색정량하는 산화효소법(glucose oxidase method)으로 측정하는 방법¹⁾으로서, 꼬리로부터 혈액을 채취하여 즉시 Reflotest Glucose Boehringer[®]을 사용하여 혈당량을 측정하였다.

7. Streptozotocin의 전신작용에 대한 홍삼강당제품 효과의 측정

당뇨병을 유발시키지 않은 대조군과, streptozotocin에 의하여 당뇨병을 유발시켰으나 홍삼강당제품용액을 투여하지 않은 당뇨병 대조군, 및 홍삼강당제품용액을 투여한 군에 대하여, 홍삼강당제품용액을 투여하기 전과 투여 7일과 14일에 혈액채취와 동시에 체중을 측정하므로써 당뇨병유발 약물의 체장장애에 따른 전신성작용 즉 체중감소에 대한 홍삼강당제품의 억제효과를 검토하였다.

8. 통계처리

모든 실험결과는 평균치 표준오차로 나타내었고, 각 군간의 유의성검증을 위하여 Student's t-test를 실시하였고, p값이 0.05이하인 경우 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

결과 및 고찰

Rat에서 streptozotocin(70 mg/kg body weight)을 1회 복강내 투여하고 7일간 정상사료로 사육하여 당뇨병유발 상황을 조사한 결과 Table 1, 2, 3에 나타난 것과 같이 streptozotocin을 투여한 대조군의 glucose함량은 정상군의 3-4배나 증가하였다. 이와 같이 streptozotocin투여로 혈당치가 300 mg/dl이상으로 상승된 rat를 선정하여 홍삼과 숙지황 혼합엑스, 홍삼엑스, 숙지황엑스를 매일 2주일간 경구 투여하면서 제 7일째와 14일째의 혈당량을 측정하였다. Table 1에 홍삼과 숙지황 혼합엑스의 혈당강하효과를 나타낸 것과 같이 강당제물은 당뇨병rat의 혈당량을 용량

의존적으로 저하시켰으며, 특히 800, 1600 mg/kg의 고용량투여시에 혈당치의 유의성있는 감소를 나타내었다. 이 효과는 2주일간의 투여에 의하여 더 이상의 개선효과는 없으나 혈당강하효과는 지속되었다.

Table 2에 홍삼엑스의 혈당강하효과를 나타내었다. 홍삼과 숙지황 혼합엑스의 혈당강하효과의 실험에서 혼합엑스의 효과가 800 mg/kg이상의 고용량에서만 혈당강하효과를 나타내었으므로 홍삼엑스 400, 800, 1600 mg/kg의 효과만을 검토한 결과, 모든 용량에서 당뇨병 대조군보다는 낮은 혈당치를 기록했으나 유의성있는 혈당강하효과는 나타나지 않았다. 2주일의 투여에 의하여도 혈당강하효과의 진전은 없었으며 단 1600 mg/kg투여군에서 다소 혈당치의 감소

Table 1. Hypoglycemic effects of extract mixture of red ginseng and steamed Rehmaniae radix on streptozotocin-induced diabetic rats.

Group	Dose (mg/kg)	No. of animals	blood glucose level (mg/dl)	
			1 week	2 weeks ^{a)}
Normal rat		10	136±5	120±5
Streptozotocin injected rat (control group)		6	459±9	452±12
+Extracts administered rat	200	7	410±19	415±12
	400	5	378±61	381±54
	800	8	218±23**	232±23**
	1600	10	183±33**	210±31**

^{a)} Days after administration (p.o.). Values are means±S.E.. ** p<0.01, compared with streptozotocin injected control rat.

Table 2. Hypoglycemic effects of red ginseng extract on the streptozotocin-induced diabetic rats

Group	Dose (mg/kg)	No. of animals	blood glucose level (mg/dl)	
			1 week	2 weeks ^{a)}
Normal rat		5	136±6	120±9
Streptozotocin injected rat (control group)		3	420±42	456±23
+Extracts administered rat	400	5	452±22	348±12
	800	5	357±47	380±27
	1600	6	394±46	314±45

^{a)} Days after administration (p.o.). Values are means±S.E..

Table 3. Hypoglycemic effects of steamed Rehmaniae radix on the streptozotocin-induced diabetic rats

Group	Dose (mg/kg)	No. of animals	blood glucose level (mg/dl)	
			1 week	2 weeks ^{a)}
Normal rat		4	129±10	143±9
Streptozotocin injected rat (control group)		6	522±25	>600
+Extracts administered rat	400	5	>600	471±61
	800	4	507±57	465±78
	1600	4	504±34	508±53

^{a)} Days after administration (p.o.). Values are means±S.E..

Table 4. Preventive effects of extract mixture of red ginseng and steamed *Rehmaniae radix* on the weight loss in the streptozotocin-induced diabetic rats

Group	Dose (mg/kg)	No. of animals	Change of weight		
			0	1	2 weeks ^{a)}
Normal rat		10	170±5 (100)	212±7** (118)	246±13*** (137)
Streptozotocin injected rat (control group)		6	190±18 (100)	174±17 (92)	170±16 (89)
+Extracts administered rat	200	7	188±13 (100)	175±10 (93)	171±11 (91)
	400	5	172±13 (100)	162±17 (94)	159±21 (92)
	800	8	198±12 (100)	199±13 (101)	216±14 (109)
	1600	10	180±11 (100)	184±12 (102)	200±14 (111)

^{a)} Days after administration (p.o.). Figures in parentheses are percentages of the value measured just before the administration of extracts. Values are mean±S.E., ** p<0.01, *** p<0.001, compared to the value measured before the experiment (0 week).

가 나타났으나 유의성있는 변화는 아니었다.

Table 3에 숙지황엑스의 혈당강하효과를 나타내었다. 400, 800, 1600 mg/kg을 각각 투여한 group에 대하여 혈당강하효과를 측정된 결과, 모든 용량에서 전혀 작용을 나타내지 않았다.

이상의 결과를 종합하면, 홍삼엑스와 숙지황엑스는 각각 단독으로는 고용량에서도 혈당치를 감소시키지 않으나, 이들의 혼합엑스는 같은 용량에서 현저한 혈당강하작용을 나타내었다. 이와 같은 결과는, 예로부터 인삼과 지황을 주로 하는 여러 가지 한방제를 당뇨병치료에 사용하여 왔듯이, 이들이 혼합되므로서 협동적인 약리작용을 나타내는 것이라고 추정된다. Streptozotocin은 췌장 Langerhans섬의 β-세포를 파괴하여 insulin의 분비를 감소시키며, 이렇게 insulin이 부족한 경우에는 glycogen synthase의 활성이 저하되어 glycogen의 함량이 저하되며, 이에 대하여 사포닌을 비롯한 인삼성분을 투여하면 저하된 이 효소의 활성이 회복됨이 보고되어 있다.⁸⁾ Glucokinase는 간에만 특이적으로 존재하는 효소로 문맥혈당치의 변동에 따라 효소활성이 변동되는 것으로서 혈당이 높을 때 활성이 높아지는 등 glucose와 insulin에 의하여 그 활성이 유도되는 것으로 알려져 있는데 streptozotocin투여로 glucokinase의 활성은 감소하고 인삼성분의 투여로 이 감소된 활성이 증가한다고 하였다.^{8,9)} 또한 insulin이 부족한 상황하에서는 당신생반응에 관여하는 효소들이 활성화되며, 예를 들면, glucose-6-phosphatase의 활성이 증가되며, 이에 대하여 인삼성분은 이 증가된 효소활성을 감소시킴을 보고하였다.^{7,9)} 이처럼 streptozotocin에 의한 췌장 파괴로 인한 insulin분비부족에 의하여 야기되는 glu-

cose metabolism의 부조에 대한 인삼성분의 억제효과에 대한 보고들과 같이, 본 실험의 결과로서 나타난 홍삼강당제품의 혈당강하효과도 같은 mechanism에 의한 직접적인 효소활성작용인지, 홍삼강당제품의 투여로 인한 췌장 손상의 개선작용인지 또는 미량의 insulin과의 상승적인 효과인지는 앞으로 연구되어야 할 것이다.

Table 4에 나타냈듯이 정상rat는 2주일동안에 투여전에 비하여 37%의 유의성있는 체중상승을 보이는 반면, 당뇨유발 rat는 통계적 유의성은 없으나 11%의 체중감소를 나타냈다. 홍삼과 숙지황 혼합엑스의 체중변화에 대한 효과는 400 mg/kg이하의 투여군에서는 체중감소를 보이는 반면, 800, 1600 mg/kg의 현저한 혈당강하작용을 나타내는 용량에서는 각각 9%와 11%의 증가를 나타내었으며, 이는 투여전과 비교하여 통계적 유의성은 없었다. 이와 같이 췌장장애에 따른 전신성효과로서 나타나는 체중감소에 대한 홍삼강당제품의 영향을 검토한 결과 혼합엑스는 혈당강하효과를 나타내는 용량에서 체중증가를 나타냈으며, 또한 data에는 나타내지 않았으나 당뇨병rat의 치사율도 홍삼강당제품 투여군에서는 당뇨병 대조군보다 낮았다(45% → 28%). 예로부터 인삼은 당뇨병환자의 최악증상을 억제하기 위한 식약요법, 운동요법의 보조제로서 쓰여져 왔듯이 이와 같은 결과는 홍삼강당제품이 당뇨병치료 내지는 치료보조제로서 유용함을 나타내주는 결과이다.

요 약

Streptozotocin유발 당뇨병rat의 고혈당에 대한 홍

삼강당제품의 혈당강하효과를 검토하였다. 홍삼과 숙지황의 혼합엑스의 혈당강하효과는 비교적 높은 용량에서 관찰되었으며, 홍삼단독엑스의 당뇨병rat에 대한 작용은 혈당강하작용의 경향은 있었으나 유의성있는 차는 없었다. 숙지황엑스는 혈당강하작용을 나타내지 않았다. 또한 홍삼강당제품의 체중감소억제 현상은 당뇨병동물에 대한 제품의 유용성을 설명하는 좋은 결과라고 생각된다.

인 용 문 헌

1. Saito I. : 臨床醫學 **8**, 822 (1916).
2. 김하근 : 조선의학회지 **22**, 221 (1932).
3. Petkov W. : *Arznmittelforschung* **9**, 305 (1959).
4. Yokozawa T., Seno H. and Oura H. : *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 3095 (1975).
5. Lei H. P. and Wang C. K. : *Chung Hua Weiko Tsa Chih.* **5**, 861 (1957).
6. Kimura M., Waki I., Tanaka O., Nagai Y. and Shibata S. : *J. Pharm. Dyn.* **4**, 402 (1981).
7. 주충노, 김주현 : 고려인삼학회지 **16**(3), 190 (1992).
8. 주충노, 윤수희, 이향숙, 김용덕, 이희봉, 구자현 : 고려인삼학회지 **16**(3), 198 (1992).
9. 주충노, 구자현, 이희봉 : 고려인삼학회지 **17**(1) 13 (1993).
10. Kameno Y. : *Rinsyo Kagaku Bunseki*, Vol. III, Tokyo Kagaku Dojin, Tokyo, p. 1 (1981).