

구기자 성분의 혈당강하작용

김경순 · 심상희 · 정기화¹ · 정춘식¹ · 고광호 · 박정일 · 허 훈 · 이봉진 · 김박광*

서울대학교 약학대학, ¹덕성여자대학교 약학대학

Anti-diabetic Activity of Constituents of Lycii Fructus

Kyoung Soon KIM, Sang Hee SHIM, Gi Hwa JEONG¹, Chun Sik CHEONG¹, Kwang Ho KO, Jeong Hill PARK, Hoon HUH, Bong Jin LEE and Bak-Kwang KIM*

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 152-742, Korea

¹College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-174, Korea

(Received July 3, 1998; accepted September 3, 1998)

Abstract - In the previous screening on antidiabetic effect of Lycii fructus by glucose transport method using N₂-STZ diabeted rat model, each extracts showed the potent antidiabetic activity. We obtained three compounds isolated from the water fraction, EtOAc fraction and n-BuOH fraction of Lycii fructus in the present work and their structures were identified as 1-carboxy-N,N,N-trimethylmethanaminium hydroxide inner salt, 2,4(1H,3H)-pyrimidinedione and 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone-3-rutinoside. Among the constituents separated from Lycii fructus, 2,4(1H,3H)-pyrimidinedione, 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone-3-rutinoside and ascorbic acid were shown a remarkable antidiabetic effect.

Keywords □ 1-carboxy-N,N,N-trimethylmethanaminium hydroxide inner salt, 2,4(1H,3H)-pyrimidinedione, 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone-3-rutinoside, ascorbic acid, anti-diabetic effect, Lycii fructus

당뇨병(diabetes mellitus)은 당이 뇨로 배설되는 질병으로 췌장에 있는 Langerhans섬의 β-세포에서 분비되는 인슈린의 생리작용이 저조하거나 충분한 양의 인슈린을 공급하지 못함으로써 생기는 질환이다. 당뇨병에는 인슈린 의존성 당뇨병(제1형)과 인슈린 비의존성 당뇨병(제2형)이 있는데 근본적인 치료법이나 특별한 예방법은 없는 실정이다. 당뇨가 유발되면 인슈린과 글루카곤의 분비 이상으로 생체내 대사조절기능이 비정상적으로 되어 고혈당증, 고지혈증 및 케톤산증과 근육과 지방세포에서의 변화도 생기게 된다. 당뇨증상이 오래 지속되면 합병증으로 망막증, 신증, 다리의 괴저, 신경증, 산독증 및 혼수를 유발한다. 현재 당뇨병 치료제로 사용되고 있는 경구혈당강하제중 sulfonylurea제제는 장기간 복용시 심장과 혈관계통의 안전도에 문제가 있으며, biguanide제제중 phenformin도 lactic acidosis, 혈소판감소 및 피부질환을 일으키며 또한 인슈린은 저혈당, 알레르기, 주사부위 피하조직의 비대 또는 위축 등의 부작용이 나타남으로 당뇨병과 관련된 성인병문제가 중요한 사회문제로 대두되어 이에 대한 관심은 날로 증가되고 있는 추

세이다. 따라서 본 연구자들은 민간에서 당뇨병치료제로 많이 쓰여지고 있는 생약으로부터 보다 안전한 혈당강하제를 개발하기 위해 본 연구를 수행하게 되었다.

구기자(한국식물대보감, 1089, 한국자원식물연구소)는 가지과의 학명 *Lycium chinense* Miller로서, 낙엽관목, 높이 1.2 m, 양성화이며 개화기는 6-7월, 결실기는 10월, 분포생육지는 전국야지 또는 재배되고 있다. 식용, 관상용, 약용으로 쓰이고 있으며, 한방에서는 세안, 소염, 해열, 강장, 당뇨병, 치통 및 보간 등에 사용되고 있다. 이용부위는 식물의 전부, 지골피 또는 구기자로서 무독성이며, 성분으로서는 아미노산, betaine, physalin, zeaxanthin, rutin 등으로서 휘발성분(Sannai 등, 1983; Schultz 등, 1977), 성분단리, (Fujimori 등, 1977; Jiangsu New Medical College (ed), 1977; Mimura 등, 1986; Yahara 등, 1993; Silvearstein 등, 1981; Research Committee of Sensory Evaluation, 1973; Sannai 등, 1984), 구조,(Pouchert 등, 1974; Funayama 등, 1980; Satisfactory IR, NMR, MS and elemental analysis data), 합성(Chantrapromma 등, 1980; Chantrapromma 등, 1981), 당뇨활성(Clemetson, 1976; Odetti 등, 1990) 등에 관한 연구가 발표되어 있다.

* To whom correspondence should be addressed.

저자 등은 전보(Kim 등, 1996, 1997)에 구기자의 부탄올층 IV번 분획이 항 당뇨활성에 유의성 있는 효과를 나타냄을 보고한 바 있다. 이의 계속적인 연구로서 활성을 나타내는 수층 및 유기추출물에 대해서 각 성분을 단리한 후 당뇨 시험을 하였으므로 그 결과를 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 기기

Chrysin, sodium citrate, citric acid 및 streptozotocin은 Sigma Chemical Co.에서, 혈액의 포도당 검사에 사용한 glucose E-kit는 영동제약에서 구입하여 사용하였다. UV/visible spectrophotometer는 Hewlett Packard 8452A Diode-Array 및 원심분리기는 pbi international ALC 4218 centrifuge를 사용하였다.

시험시료 및 실험동물

본 실험에서 사용한 구기자는 충남 청양 운곡농협에서 구입한 후 음건하여 사용하였다. 실험동물은 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 동물실 조건하에서 1주일이상 사육하여 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

수층 분획의 단리 및 구조

구기자 700 g을 1회 12시간씩 4회 반복하여 증류수로 냉침하였다. 침액을 합쳐 감압농축하여 syrup상으로 하였다. 이것을 EtOH로 용출여과하여 흑갈색의 gum상을 제거하였다. 용액을 감압농축하여 syrup상으로 하였다. 이것을 300 ml의 열수에 용해하여 방냉 후 염화수소gas를 포화시켜 하룻밤 방치 후 수욕상에서 송풍농축하여 syrup상으로 하였다. 이것을 800배의 증류수에 용해하여 불용해물을 여과하여 제거하였다. 여액은 활성탄으로 탈색시켜 60°C에서 감압농축하였다. 석출하는 염화칼륨을 제거한 다음 syrup상으로 농축, 방치하여 결정을 얻었다. 이 결정을 95% EtOH로부터 재결정시켜 냉 무수EtOH로 세정하였다. 아질산코발트나트륨의 EtOH포화액에 의하여 K⁺의 정색반응이 음성으로 될때까지 이 조작을 반복하여 백색결정인 Compound A를 얻었다. Compound A는 mp 227°C, 분자량 117인 백색 결정으로서 Nujol법에 의한 IR 및 ¹H-NMR 등 데이터로부터 1-carboxy-N,N,N-trimethylmethanaminium hydroxide inner salt(Betaine) (Mizobuchi 등, 1963)로 동정되었다. 또한 염화수소gas포화액의 일부를 취해 농축하여 순 염산 betaine을 대조로 하여 전개용매 n-BuOH:AcOH:H₂O(5:1:4)의 혼합액으로 paper chromatography를 행하여 Rf=0.21임을 확인하였다.

C₃H₁₁NO₂(mw:117), mp:227°C, Rf:0.21(n-BuOH:AcOH:H₂O=5:1:4), IR(KBr, v, cm⁻¹):3376, 1619, 1386, 1323, 886, MS(EI):117(M⁺), 96, 84, 73, 58, 44, ¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆):δ 3.30(9H,s,6,7,8-CH₃), 3.79(2H,s,4-

CH₂-)

에틸아세테이트분획의 단리 및 구조

에틸아세테이트 엑스 200 g을 CHCl₃:MeOH(30:1)로 silicagel chromatography를 하여 15개의 대분획으로 나누었다. 이중 Fr.XII 4.4 g을 CHCl₃:MeOH:H₂O(60:4:1)의 혼합용매로부터 CHCl₃:MeOH:H₂O(6:5:1) 혼합용매까지 극성을 증가시켜 유출시키면서 silicagel chromatography를 하여 7개의 중분획으로 나누었다. 계속해서 이중에서 Fr. XII-6 0.9 g을 H₂O, H₂O:MeOH(1:1)의 혼합용매 및 MeOH를 유출용매로 HP 20 column chromatography하여 3개의 세부분획물을 얻었다. 여기서 얻은 Fr.XII-6-a 분획물 92 mg을 CH₂Cl₂:MeOH(1:1)의 혼합용매를 유출용매로 sephadex LH20 column chromatography하여 얻은 물질을 온수에 녹인 다음 냉수와 메탄올로 재결정하여 무색결정인 Compound B(13 mg)를 얻었다. Compound B는 mp 335°C의 무색 결정으로서 anis 황산에 주황으로 발색하였고, ninhydrin시약에 양성반응을 나타냈다. IR spectrum으로부터 1,720 cm⁻¹에서 케톤, 3,290과 1,622 cm⁻¹에서 secondary amide의 존재를 확인할 수 있었다. ¹H-NMR과 ¹³C-NMR data로부터 purine환을 가지고 있음을 추정할 수 있었으며, MS spectrum으로부터 분자량 112[M⁺]인 화합물임을 확인하였다. 이들 데이터로부터 2,4(1H,3H)-pyrimidine dione (Uracil) (Harbone, 1982)로 추정하였으며, 표준품 Uracil의 기기분석 데이터로부터 확인하였다.

C₄H₄O₂N₂(mw:112), mp:335°C, [α]_D²⁵ 0; 2, 4(1H,3H)-pyrimidine dione, TLC system; Rf=0.42(CHCl₃:MeOH:H₂O(15:4:1) silica plates(5715, Merck), UV max(pH 7.0):202.5, 259.5 (log ε×10³, 9.2, 8.2), IR(KBr, v, cm⁻¹):1720(C=O), 1660(C=C), 1622(NH), MS(EI,rel.int.):112(100), 69(67), 68(246), 56(2), 53(2), ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆):10.04(1H, s, 1-NH), 7.37-7.41(1H, t, 4-H), 6.30-6.31(1H, d, 3-H), 5.41-5.43(1H, d, 5-H) ¹³C-NMR(100 MHz, DMSO-d₆):100.26(CH), 142.23(CH), 151.56(C), 164.47(C)

부탄올분획의 단리 및 구조

부탄올 엑스 163 g을 적당량의 소량 메탄올에 녹이고 여기에 소량씩 EtOAc를 가하여 더 이상 침전이 생기지 않을 때까지 가한 다음 경사시켜 EtOAc층을 분리한 후 남은 잔사를 감압건조하여 88 g을 얻었다. 이를 반복하여 얻은 잔사중 200 g을 취해 전개용매 CHCl₃:MeOH:H₂O(15:5:0.2)로 실리카겔 칼럼크로마토그래피를 실시하여 7개의 대분획(Fr.I 9.3 g, Fr.II 8.6 g, Fr.III 80 g, Fr.IV 15 g, Fr.V 30.4 g, Fr.VI 22.6 g, Fr.VII 2.0 g)으로 나누었다. 항 당뇨 활성이 있는 Fr.IV 10 g을 메탄올을 전개용매로 하여 cephadex LH 20 칼럼으로 칼럼크로마토그래피를 실시하여 3개의 Fr.IV-1(2.8 g), Fr.IV-2(3.0 g), Fr.IV-3(3.5 g)을 얻었다. Fr. IV-3은 MeOH:H₂O(1:1)을 전개용매로 cephadex LH 20

칼럼(2 cm×94 cm)을 사용하여 3개(Fr.IV-3-a 0.5 g, b 1.5 g, c 7 g)의 분획으로 나눈 후 Fr.IV-3-c를 다시 cephalexin LH 20 칼럼과 물 및 물-메탄올 혼합용매로 메탄올을 증가시켜 가면서 elute하여 Compound C 7 mg(TLC:CHCl₃:MeOH=1:1)을 얻었다. 정제는 전개용매 MeOH:CHCl₃(3:7)를 써서 preparative silica gel TLC를 행하였다. 이 물질은 mp 195-197°C의 미황색 침상결정으로서 MS 스펙트럼으로부터 분자량 611[M⁺]인 화합물임을 확인하였다. 또한 ¹H-NMR로부터 0.968-0.989 ppm(3H,d,J=8.0 Hz)에서 6"-H peak, 3.057-3.088 ppm(2H, d, J=12.4 Hz)에서 6"-H peak, 3.057-5.059 ppm에서 sugar-H peak, 5.255-5.342 ppm(2H,m)에서 1",1"-H peak, 6.174-6.181 ppm(1H, d, J=2.8 Hz)에서 H-6 peak, 6.365-6.372 ppm(1H, d, J=2.8 Hz)에서 H-8 peak, 6.811-6.840 ppm(1H, d, J=14.6 Hz)에서 5'-H peak, 7.515-7.546 ppm(2H,m)에서 2',6'-H peak, 12.58 ppm (1H,s)에서 5-OH peak를 확인하였다. 이들 데이터로부터 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone-3-rutinoside(Rutin, Merck Index 9th)로 추정하였다.

C₂₇H₃₀O₁₆(mw: 611), dec: 214-215°C, MS(FAB⁺, rel.int.): 611(M⁺, 4.90), 303(M-rutinoside, 30.0), 185(51.0), 93(100), ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.968-0.989(3H, d, J=8.0 Hz, 6"-H), 3.057-3.088(2H, d, J=12.4 Hz, 6"-H), 3.057-5.059 (sugar-H), 5.255-5.342(2H, m, 1", 1"-H), 6.174-6.181(1H, d, J=2.8 Hz, H-6), 6.365-6.372(1H, d, J=2.8 Hz, H-8), 6.811-6.840(1H, d, J=14.6 Hz, 5'-H), 7.515-7.546(2H, m, 2', 6'-H), 12.58(1H, s, 5-OH), ¹³C-NMR(100 MHz, DMSO-d₆): δ 17.5(C-6"), 67.1(C-6"), 68.2(C-5"), 70.8-70.4(C-4", 2", 3"), 72.2(C-4"), 74.2(C-2"), 76.1(C-3", 5"), 93.6(C-8), 76.8, 98.8(C-6), 100.7(C-1"), 101.5(C-1"), 104.2(C-10), 115.3(C-2'), 116.5(C-5'), 121.6(C-1',6'), 133.6(C-3), 144.6(C-3'), 148.3(C-4'), 156.6, 156.4(C-2,9), 161.2(C-5), 163.9(C-7), 177.4(C-4)

당뇨병의 유도 및 혈장 포도당 측정

실험동물을 16시간 절식시킨 후 랫트의 꼬리정맥에 streptozotocin(STZ라 함)을 주사하여 당뇨를 유발시켰다. 이때 STZ는 citrate완충액(pH 4.5)에 녹여 사용하였고, 그

투여량은 체중에 주는 영향을 검토한 실험에서 가장 완만한 체중감소를 보인 45 mg/kg BW로 하였다. 또한 투여 부피는 2 ml/kg BW로 하였다. 꼬리정맥에 STZ주사 24시간 후에 랫트의 안구정맥총에서 모세관을 이용하여 혈액을 채취하여 이를 3,000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장을 분리하여 포도당산화효소법에 따라 혈중 글루코즈 농도를 측정하여 당뇨병의 발생 여부를 확인하였다. 실험동물의 혈장중의 글루코즈 농도가 300 mg/dl 이상인 동물만 이하의 혈당강화효과 실험에서 당뇨병 랫트로 사용하였다.

혈당강화작용 검색

당뇨가 유발된 흰쥐를 1군을 5-8마리로 하여, 일정량의 시료를 2% tween 20에 녹여 1일 1회, 7일간 경구투여하였다. 약물의 최종투여 24시간 후 ether로 마취시키고 안구정맥총에서 채혈한 후 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 얻은 혈장을 시료로 사용하였다. 고형사료(삼양사료) 및 물은 충분히 공급하였다.

시험결과와 처리

각 시험물질 투여전의 blood glucose level(mg/dl)을 측정 한 다음 시험물질 투여 7일 후의 blood glucose level(mg/dl)을 측정하였다. 각 실험결과는 mean S.E.M.으로 표시하였으며, Analysis of Variance(ANOVA)로 유의성을 검정하였다. 항 당뇨효과에 유의성이 있는 성분물질의 blood glucose inhibition rate는 다음과 같은 식으로 계산하였다.

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{B_0 - B_7}{B_0} \times 100$$

B₀: 시험물질 투여전의 blood glucose level(mg/dl)

B₇: 시험물질 투여 7일 후의 blood glucose level(mg/dl)

실험결과

혈중 혈당량 변화에 대한 시험물질의 효과

Streptozotocin에 의해 유발된 당뇨병 랫트에 대해 구기자 의 에틸아세테이트층 및 부탄올층 IV번 분획을 칼럼 크로마토그래피를 행하여 단리한 Uracil, Rutin, 수층으로부터

Table I. Effect of some constituents on blood glucose level in diabetic rats

Group	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animal	blood glucose level (mg/dl) 0 day	level (mg/dl) 7 days	Blood glucose Inhibition rate (%)
Control	-	11	521.9±54.8	527.3±31.9	
Uracil	45	7	535.5±55.3	437.6±37.5*	18.3
Rutin	180	6	513.0±45.1	411.1±78.4*	19.9
Betaine	45	7	517.4±63.1	488.6±36.4	5.6
Ascorbic Acid	45	7	545.6±67.6	447.0±64.8*	18.1
Daonil®	5	7	545.9±40.1	477.0±36.3	12.6

Values are mean ± S.D., Significantly different from the control (*p<0.05). ® Commercial drug.

얻은 Betaine과 성분이 밝혀진 Ascorbic Acid, 시판품인 Daonil 등 시험물질을 saline에 녹여 1일 1회, 7일간 경구투여하여 약물 최종투여 24시간 후 ether로 마비시키고 안구정맥총에서 채혈한 후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 얻은 혈청을 시료로 사용하여 항 당뇨효능을 검색하였다. 각 성분의 항 당뇨효능을 실험동물의 시험물질 투여 전의 blood glucose level(mg/dl)과 시험물질 투여 7일 후의 blood glucose level(mg/dl)을 측정, 비교하여 Table I에 표시하여 두었다. Uracil, Rutin 및 Ascorbic Acid를 투여한 실험동물의 투여전의 blood glucose level(mg/dl)과 시험물질 투여 7일 후의 blood glucose level(mg/dl)을 비교하여 대략 100(mg/dl) 정도 혈당강하효과를 확인할 수 있었다. Betaine의 경우는 유의성있는 결과는 나오지 않았으나 약간 감소하는 경향을 확인할 수 있었다.

혈당강하효과가 있는 성분물질의 blood glucose inhibition rate

시험물질중에서 유의성이 있는 혈당강하효과를 나타내는 물질에 대해서 [시험결과의 처리]에 준해서 각 시험물질의 blood glucose inhibition rate를 구하여 Table I에 요약하였다. 구기자의 단리성분들의 blood glucose inhibition rate를 구한 결과 Uracil은 18.3%, Rutin은 19.9%, Betaine은 5.6%, Ascorbic Acid는 18.1%의 blood glucose inhibition rate를 나타내었다.

결론 및 고찰

구기자의 에틸아세테이트층은 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}(30:1)$ 로 silicagel column chromatography를 행하여 Fr. XII를 얻은 다음 이것을 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}(60:4:1 \rightarrow 6:5:1)$ 로 gradient하여 7개의 분획으로 나누었다. 이중에서 Fr.XII-6을 HP 20 column chromatography하여 3개로 나눈 다음 이중 Fr.XII-6-a(0.4 g)에 대해 Sephadex LH 20 column chromatography를 행하여 2,4(1H, 3H)-pyrimidine dione($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_2$, mw 112, Uracil)를 단리하였다. 이 물질은 유의성있는 당뇨효과를 나타내었다. 그리고 항 당뇨활성에 유의성이 있는 부탄올엑스의 Fr.IV분획을 cephadex LH 20 칼럼을 사용하여 메탄올 전개용매를 써서 3개(Fr.IV-1,2,3)로 나누었다. 이 Fr.IV-3을 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}(1:1)$ 전개용매로 cephadex LH 20 칼럼을 행하여 3개(Fr.IV-3-a,b,c)로 나눈 다음 다시 Fr. IV-3-c를 cephadex LH 20 칼럼과 물 및 물-메탄올 혼합용매로 메탄올을 증가시켜 가면서 elute하여 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone-3-rutinoside($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$, mw 611, Rutin)를 단리하였다. 이 물질의 $\text{LD}_{50}(\text{i.v., in mice})$ 는 950 mg/kg (propylene glycol soln)이다. (Merck Index 9th, p8062; Harrison 등, 1950) 그리고 수층으로부터 얻은 백색결정은 IR 및 $^1\text{H-NMR}$ 등 데이터로부터 1-carboxy-N,N,N-trime-

thylmethanaminium hydroxide inner salt($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$, mw 117, Betaine)로 확인되었다. 이들 단리물질 중에서 rutin과 ascorbic acid는 당뇨활성이 보고된 바 있으나(Clemetson, 1976; Odetti 등, 1990) uracil과 betaine은 보고된 바 없어 이들 물질에 대한활성을 검토하였다.

Streptozotocin에 의해 유도된 당뇨병 랫드에 대해 Uracil, Rutin, Betaine 및 Ascorbic acid를 시험물질로 하여 시험물질 투여전의 blood glucose level(mg/dl)과 시험물질 투여 7일후의 blood glucose level(mg/dl)을 측정, 비교하여 Uracil, Rutin 및 Ascorbic acid는 대략 100(mg/dl) 정도 혈당강하효과를 확인할 수 있었다. 그리고 시험물질중에서 유의성있는 혈당강하효과를 나타낸 물질에 대해서 blood glucose inhibition rate를 구해 본 결과 Uracil, Rutin 및 Ascorbic acid가 18% 이상의 혈당강하효과를 확인할 수 있었다.

이상의 결과로부터 Uracil, Rutin 및 Ascorbic acid는 유의성있는 항 당뇨효과를 나타내어 새로운 당뇨제로서의 가능성을 제시하는 바 차후 이에 대한 계속적 연구가 필요하다고 사료된다.

감사의 말씀

이 연구는 1997년도 과기처 선도기술개발사업연구비 지원 (과제번호: 4-2-24)으로 수행되었으며, 이에 심심한 사의를 표하는 바이다.

참고문헌

- 최신 원색판, 한국 식물대보감, 자원편, 하권, 한국자원식물연구소 편, p120 (1989).
- A. Sannai, T. Fujimori, and K. Kato. (1983). "Neutral Volatile Components of *Lycium chinense* M.", *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 2397-2399.
- A. Sannai, T. Fujimori, R. Uegakiand, and T. Akaki. (1984). "Isolation of 3-hydroxy-7,8-dihydro- β -ionone from *Lycium chinense* M.", *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 1629-1630.
- Clemetson, C. A. (1976). Ascorbic acid and diabetes mellitus. *Med. Hypotheses* **2**, 193-194.
- C. J. Pouchert, and J. R. Campbell. (1974). *The Aldrich Library of NMR spectra* Vol. IV, p. 135, Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee.
- E. Piers and K. F. Cheng. (1967). *Can. J. Chem.*, **45**, 1591.
- Harrison et al. (1950). *J. Am. Pharm. Assoc.* **39**, 557.
- J. H. Schultz, R. A. Flath, T. R. Mon, S. B. Egging, and R. Teranishi. (1977). *J. Agric. Food Chem.*, **25**, 446.
- Jiangsu New Medical College (ed), "Chinese Drug Dictionary", Shanghai Science and Technology Publishing Co., pp 819-821 (1977).
- J. H. Kim, K. S. Kim, J. H. Park, B. J. Lee, H. Huh, G. H. Jeong, C. S. Cheong, and B-K. Kim. (1996). Antidiabetic Effect Screening of Some Natural Products, *J. Appl. Phar-*

- macol.*, **4**, 291-295.
- J. H. Kim, K. S. Kim, G. H. Jeong, C. S. Cheong, K. H. Ko, J. H. Park, B. J. Lee, H. Huh, and B-K. Kim. (1997). Antidiabetic Activity of Lycii fructus, *Kor. J. Pharmacogn.*, **28**, 138-142.
- K. Chantrapromma, and B. Ganem. (1981). "Total synthesis of kukoamine A, an antihypertensive constituent of *Lycium chinense*", *Tetrahedron Letters* **22**, 23-24.
- K. Mizobuchi, Y. Inoue, M. Nagai, and J. Higashi. (1963). *Shoyakugaku Zasshi*, **17**, 16.
- Merck Index 9th, p 8062.
- N. Mimura, and T. Knishita. (1986). *J. Chromatogr.*, **352**, 169.
- Odetti, P. R., Borgoglio, A., De Pascale, A., Rolandi, R. and Adezati, L. (1990). Prevention of diabetes-increased aging effect on rat collagen-linked fluorescence by aminoguanidine and rutin. *Diabetes* **39**, 796-801.
- Part 4 of "The Chemistry of Naturally-Occuring Polyamines". For Part 3 see K. Chantrapromma and B. Ganem, *Tetrahedron Letters* **21**, 2605 (1980).
- R. M. Silvearstein, G. C. Bassler, and T. C. Morrill. (1981). "Spectrometric Identification of organic Compounds", 4th Ed. John Wiley & Sons, New York, p 110.
- Research Committee of Sensory Evaluation, "Sensory Evaluation Handbook," ed. by the Union of Japanese Scientists and Engineers, JUSE Press Ltd., Tokyo, 1973, p 398.
- S. Yahara, C. Shigeyama, T. Ura, K. Wakamatsu, T. Yasuhara, and T. Nohara. (1993). "Cyclic peptides, acicyclic diterpene glycosides and other compounds from *Lycium chinense* Mill", **41**, 703-709.
- S. Funayama, K. Yoshida, C. Konno, and H. Hikino. (1980). "Structure kukoamine A, a hypotensive principle of *Lycium chinense* root barks", *Tetrahedron Letters* **21**, 1355-1356.
- Satisfactory IR, NMR, MS and elemental analysis data were obtained for achromatographically pure sample of this substance.
- T. Fujimori, R. Kasuga, H. Kaneko, and M. Noguchi. (1977). *Phytochemistry* **16**, 394.
- J. B. Harbone, and T. J. MabryThe. (1982). *Flavonoids* (Advances in research), p62.