

# 枇杷葉의 抗糖尿病藥理活性和 IL-1 $\beta$ 誘發糖尿病 마우스의 膵臟 磷酸化酵素에 미치는 效果에 關한 研究

윤철호 · 정지천 · 김철호\*

동국대학교 한의과대학 내과학교실 · 생화학교실\*

**【초록】** 淸涼生津, 解渴止嘔의 效능이 있으며, 한국등에서 항당뇨병성 한약으로서 사용되어 온 비파엽의 열수출물의 당뇨병치료효과를 검증하기 위하여 alloxan으로 유발된 당뇨병흰쥐의 혈장포도당농도 및 인슐린농도를 측정하였다. 비파엽처리군의 혈장 포도당농도는 현저히 증가하였으며 혈장인슐린농도는 크게 감소하지 않았다. 한편, 당뇨병유발의 내재적인 요소로 알려진 사이토카인인 IL-1 $\beta$ 로 당뇨병을 유발한 뒤 그 효과를 검정했다. 즉, 실험동물을 interleukin-1 $\beta$ 로 처리하여 실험적으로 당뇨병을 유발한 후 glucose의 磷酸化에 관여하는 glucokinase와 hexokinase의 활성을 살펴보았다. 그 결과, 비파엽엑기스는 interleukin-1 $\beta$ 과잉투여 당뇨병으로 인하여 증가된 혈액내glucose농도를 감소시키고 insulin과잉분비를 정상으로 회복시키는데 효과적이었다. 동시에 IL-1 $\beta$ 에 의해 유도된 당뇨마우스에 대한 枇杷葉엑기스 投與가 膵臟glucokinase와 hexokinase의 활성을 촉진하는 것으로 나타나 IL-1 $\beta$ 유발 당뇨병에 효과가 있는 것으로 사료되었다.

**중심낱말 :** 비파엽열수출물, 당뇨병, interleukin-1 $\beta$ , glucokinase, hexokinase,

## I. 緒 論

糖尿病은 糖質 代謝의 異常을 特徵으로 하는 인슐린 作用 不全에 의해 高血糖을 나타내며 渴症, 多尿, 多食 등의 症狀을 主要 特徵으로 하는 代表的인 成人病이다(1). 國內의 糖尿病 有病率은 約 3%로 推定되고 있으며(2), 高 칼로리 食餌 攝取, 診斷 方法의 改善 및 平均 壽命의 延長 등으로 漸次 增加되고 있는 趨勢이다(3). 東洋 醫學에서 糖尿病은 消渴의 範疇에 屬하며(4,5), 陰津虧損하여 燥熱內生하는 것을 基本 病因으로 하고(4) 臨床上 上消, 中消, 下消로 大別되나(4,6) 이 中 中消와 가장 類似

하며(7) “淸熱 生津 止渴”<sup>14)</sup>의 治法이 應用된다. 現在까지 消渴의 治療에 活用되는 藥劑와 處方에 依한 實驗的 研究(8-23)는 많이 報告되었으나 대부분 血糖, insulin 및 血清 中 酵素들의 變化 또는 膵臟  $\beta$ -cell의 組織學的인 變化를 살펴보았을 뿐 인슐린 分泌를 刺戟할 수 있는 glucose 磷酸化 酵素에 對한 研究는 거의 보이지 않는다.

Glucokinase는 膵臟 島細胞 (pancreatic islet  $\beta$ -cell)에서 代謝 過程에 必要한 glucose 磷酸化 酵素로 glucose를 glucose-6-phosphate (G-6-P)로 磷酸化시켜 glycogen을 合成시킴으로서 肝에서의 葡萄糖 合成에 關係한다(24,25). 또한,

肝의 glucokinase는 인슐린에 의해 活性도가 左右되고 胰臟의 glucokinase는 血糖에 의해 酵素 活性이 變化하여 glucokinase의 役割은 糖代謝와 인슐린 分泌調節 因子임을 示唆하였다(26). 또한, Hexokinase는 血中 糖을 組織內로 吸收하여 G-6-P로 바꾸어 주어 一定한 動的 平衡 狀態를 維持시켜 주는데, cytokine의 一種인 interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )는 炎症 疾患時 胰臟의  $\beta$ -cell에 損傷을 주어 인슐린 依存型 糖尿病을 同時에 生成시키며(27), IL-1 $\beta$ 의 過剩 發現이 胰臟에서의 glucose 酸化에 影響을 주는 것으로 알려져 있다(28).

枇杷葉은 清涼生津, 解渴止嘔 등의 效能이 있어(29,30), 消渴의 治療에 活用되어 왔으며(31), alloxan에 의해 誘導된 糖尿病의 高血糖을 減少시키고  $\beta$ -cell에서 insulin 分泌細胞의 數를 增加시키는 效能이 있다고 報告(14)되고 있다. 이에 著者는 枇杷葉의 糖尿病 治療 機轉을 糾明하기 爲한 一環으로(1) 열수추출물의 당뇨병치료효과를 검증하기 위하여 alloxan으로 유발된 당뇨병흰쥐의 혈장포도당농도 및 인슐린농도를 측정하였으며,

### 1. 비파엽열수추출물의 흰쥐간에 대한 급성독성시험

Wistar계 흰쥐에 열수추출물 100, 500, 1,000, 2,000 mg/kg을 7일간 連일경구투여 한 이후, 펜토바비탈 마취방법으로 복대정맥으로부터 채혈하여 s-GOT, s-GPT, 총콜레스테롤, 중성지방, 마트륨, 칼륨, 뇨소질소, 요산, 총단백, 알부민, A/G,  $\gamma$ -GTP, HDL-콜레스테롤, 백혈구수, 적혈구수, 혈소판수를 측정하였으며 체중은 격일간격으로 측정하였다.

그 결과, Table 1에 나타내었듯이, 비파엽의 열수추출물 100, 500, 1,000, 2,000 mg/kg투여군은 정상군에 비교하여 혈액학적영향을 미치지 않았다. 체중에 대해서도 유의한 변화는 인정되지 않았다. 이러한 결과는 비파엽의 추출물이 임상적인 독성을 나타내지 않음을 나타내며 안정성이 있음을 시사하였다.

2) IL-1 $\beta$ 로 實驗的으로 糖尿病을 誘導한 마우스의 血糖, insulin 및 glucokinase와 hexokinase 活性에 미치는 影響을 觀察하였던바 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 實驗 材料

#### 1) 藥材

枇杷葉은 東國大學校 附屬 慶州 韓方病院에서 購入한 後 精選하여 使用하였다.

#### 2) 動物

Male mice는 生後 3週째에 (體重 12-18 g) 韓國科學技術研究院 生命工學研究所 遺傳資源센터 實驗動物 事業室에서 分讓 받았다. 모든 마우스들은 10마리씩 마누어 플라스틱 cage에 收用하고 물과 食餌를 자유롭게 攝取할 수 있도록 充分히 供給하였다. 實驗期間 동안 飼育 環境은 室溫에서, 濕度는 60%, 明暗週期는 12時間 間隔으로 維持하였다. 한편, alloxan처리 당뇨병유발을 위해서 Wistar계 흰쥐를 위 연구소에서 구입하여 사용하였다.

#### 3) 試藥

모든 一般的인 試藥들은 主로 Sigma Co. 및 Wako Pure Chemicals Co. (Tokyo, Japan) 製品의 特級品을 購入하여 使用하였다. 免疫 및 活性 試藥은 日本의 Daiichi Co.와 Boehringer Mannheim Biochemicals Co.에서 購入하였다. Cytokine인 IL-1 $\beta$ 는 東國大學校 韓醫科大學 生化學 教室에서 클로닝한 재조합 마우스 IL-1 $\beta$ 를 使用하였다. 또한, s-GOT, s-GPT, 총콜레스테롤, 중성지방, 나트륨, 칼륨, 뇨소질소, 요산, 총단백, 알부민, A/G,  $\gamma$ -GTP, HDL-콜레스테롤, 백혈구수, 적혈구수, 혈소판수측정용 키트는 일본의 Daiichi Pharmaceutical Co. (Tokyo, Japan)에서 구입하여 사용하였다.

## 2. 實驗 方法

### 1) 檢液의 調製

枇杷葉 500 g을 蒸溜水로 抽出, 濾過하여 그 溶液을 凍結 乾燥한 後 粉末化시킨뒤 必要에 따라 蒸溜水에 녹여 檢液으로 使用하였다.

### 2) 糖尿病의 誘導 및 檢液의 投與

實驗 動物은 正常群, IL-1 $\beta$ 處理 糖尿群 (以下 對照群이라 함), IL-1 $\beta$ 處理 糖尿 誘發 後 枇杷葉 處理群 (以下 枇杷葉 處理群이라 함)으로 各 群에 20마리씩 配定하여 實驗에 使用하였다. 對照群과 枇杷葉 處理群은 IL-1 $\beta$  (10  $\mu$ g/10 g)를 마우스 10  $\mu$ g/10 g씩 腹腔內 3日間에 걸쳐 3回 注射하였다. 枇杷葉 處理群은 IL-1 $\beta$ 注射 後 枇杷葉 濃縮液을 0.2 mg/20 g씩 1日 2回 2週間 經口로 投與하였으며, 對照群은 蒸溜水를 2週間 經口 投與하였다.

### 3) 試料 收集 및 前 處理

反復的으로 血糖을 測定하고자 할 때는 heparin 處理 毛細管으로 眼球下 靜脈에서 血液을 約 200  $\mu$ l 뽑아 使用하였다. 마우스들은 decapitation 方法으로 희생시킨 後 血液을 eppendorf tube에 받아 30分間 세워둔 後 microcentrifuge로 10分間 15000 rpm에서 遠心 分離하였다. 血清은 바로 50  $\mu$ l씩 分注하여 保管하였고 血清 인슐린 分析時 使用하였다. 肝臟 組織은 摘出하여 차가운 食鹽水에 洗滌한 後 吸濕紙로 물기를 除去한 後 重量을 測定하였다. 肝臟 組織은 곧바로 10배의 50 mM sodium phosphate 緩衝液(pH 7.0)을 加하여 Homogenizer로 均質化하고 4 $^{\circ}$ C, 100,000 $\times$ g에서 1時間 동안 超遠心 分離하여 cytosol 分割을 얻었다. 이 中 一部를 冷凍 保管하거나 酵素 活性 測定과 蛋白質 含量 分析에 利用하였다.

### 4) 血糖 및 血清 인슐린 定量

血糖은 Glucose oxidase法으로 測定하였고 인슐린은 mouse insulin assay kit (Daichi radioisotope Labs, Tokyo, Japan, #20008)을 使用하거나 KIST 附設 生命工學 研究所와 청도 製藥(株)에서 開發한 糖尿 自動 分析器機로

測定하였다.

### 5) Glucokinase와 Hexokinase 活性 測定

Glucokinase와 Hexokinase 活性 測定은 Walker 方法(32)을 若干 修正하여 測定하였다. 反應 緩衝溶液 (50 mM sodium phosphate 緩衝液(pH 7.0), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM ATP., 0.2 unit Glucose-6-phosphate dehydrogenase) 1.0 ml에 (A) 100 mM Glucose, (B) 0.1 mM Glucose, (C) 100 mM N-acetylglucosamine 100  $\mu$ l씩과 組織 抽出物 100  $\mu$ l, 蒸溜水 300  $\mu$ l를 各 各 넣어 反應시켰다. 反應後 分光 光度計를 使用하여 340 nm에서 分當 吸光度 變化를 測定한 다음 (A)-(B)=Glucokinase 活性, (B)-(C)=Hexokinase 活性으로 計算하였다. 同時에 보다 正確하게 하기 爲해서 D-[U-<sup>14</sup>C]glucose (1900-1920 dpm/nmol)로부터 生成되는 D-[U-<sup>14</sup>C]glucose-6-phosphate量을 測定하였다(33,34).

### 6) 蛋白質의 定量

蛋白質의 定量은 Lowry 方法(35)을 使用하였으며 非活性度 測定에 使用하였다. 한편, 實驗 結果의 有意性 檢定은 Student's t-test를 利用하여 相互比較하여 觀察하였으며, 檢定時 P값이 0.05미만일 때를 統計的으로 有意하다고 보았다(36).

### 7) 흰쥐간에 대한 급성독성시험

Wistar계 흰쥐에 열수추출물 100, 500, 1,000, 2,000 mg/kg을 7일간 연일경구투여 한 이후, 펜토바비탈 마취방법으로 복대정맥 채혈을 한 뒤, 비파열열수추출물 100, 500, 1,000, 2,000 mg/kg투여군과 정상군의 혈액학적 성상을 측정하였다.

## III. 實驗 結果

### 1. 비파열열수추출물의 흰쥐간에 대한 급성독성시험

Wistar계 흰쥐에 열수추출물 100, 500, 1,000

, 2,000 mg/kg을 7일간 연일경구투여 한 이후, 펜토바비탈 마취방법으로 복대정맥으로부터 채혈하여 s-GOT, s-GPT, 총콜레스테롤, 중성지방, 마트륨, 칼륨, 뇨소질소, 요산, 총단백, 알부민, A/G,  $\gamma$ -GTP, HDL-콜레스테롤, 백혈구수, 적혈구수, 혈소판수를 측정하였으며 체중은 격일간격으로 측정하였다.

그 결과, Table 1에 나타내었듯이, 비파엽의 열수추출물 100, 500, 1,000, 2,000 mg/kg투여군은 정상군에 비교하여 혈액학적영향을 미치지 않았다.체중에 대해서도 유의한 변화는 인정되지 않았다. 이러한 결과는 비파엽의 추출물이 임상적인 독성을 나타내지 않음을 나타내며 안정성이 있음을 시사하였다.

2. IL-1 $\beta$ 처리 당뇨마우스의 體重, 血糖 및 인슐린 分泌의 變化

재조합IL-1 $\beta$ 를 마우스의 體重 10 g當 (10  $\mu$

g/10 g) 씩 腹腔內 3日間, 6회에 걸쳐 注射한 後 1日, 7日, 14日 3회에 걸쳐 正常群, 對照群 및 枇杷葉 處理群의 體重 變化를 觀察하였다. 그 結果 IL-1 $\beta$ 만 注射한 對照群의 體重 增加가 가장 甚하였으며 다음으로 枇杷葉 處理群에서 增加가 認定되었다. 그 中 1週日 後의 體重 變化를 票 1에 나타냈다. 正常群의 體重이 13.4 g인데 反하여 IL-1 $\beta$ 만을 注射한 對照群은 19.5 g을 나타내어 甚한 體重 增加가 認定되었으며 IL-1 $\beta$ 注射 後 枇杷葉 處理群은 16.5 g으로 相當한 體重 減少 現狀을 보였다 (Table 3). 그러나 IL-1 $\beta$ 처리 마우스의 골절부분에서 심한 염증성열반응이 수반되어 당뇨병 이외에 염증을 수반하는 것으로 생각되었다. 한편, 血清 glucose 量은 正常群이 56.4 mg/l, IL-1 $\beta$ 注射 對照群은 221.5 mgU/l로 나타나 혈당이 크게 증가하였으나 IL-1 $\beta$ 注射 後 枇杷葉 處理群에서는 125.7 $\pm$ 17.6 mg/l로서 정상군의 수치의 약

Table 1. Acute toxicity of EF in Rats

| Group       | s-GOT (U/L)  | s-GPT (U/L) | Total cholesterol (mg/ml) | Trigly-glyceride | Albumin (g/ml) | $\gamma$ -GTP (U/L) | HDL-cholesterol (mg/ml) |
|-------------|--------------|-------------|---------------------------|------------------|----------------|---------------------|-------------------------|
| Control     | 124 $\pm$ 14 | 32 $\pm$ 4  | 65 $\pm$ 3                | 87 $\pm$ 11      | 2.5 $\pm$ 0.2  | 5 $\pm$ 0           | 57 $\pm$ 4              |
| Extract     |              |             |                           |                  |                |                     |                         |
| 100 mg/kg   | 123 $\pm$ 12 | 37 $\pm$ 3  | 61 $\pm$ 2                | 77 $\pm$ 6       | 2.3 $\pm$ 0.1  | 5 $\pm$ 1           | 64 $\pm$ 3              |
| 500 mg/kg   | 121 $\pm$ 13 | 34 $\pm$ 3  | 63 $\pm$ 5                | 81 $\pm$ 3       | 2.4 $\pm$ 0.2  | 5 $\pm$ 0           | 61 $\pm$ 3              |
| 1,000 mg/kg | 124 $\pm$ 11 | 35 $\pm$ 4  | 59 $\pm$ 3                | 67 $\pm$ 3       | 2.2 $\pm$ 0.1  | 5 $\pm$ 0           | 59 $\pm$ 4              |
| 2,000 mg/kg | 131 $\pm$ 9  | 33 $\pm$ 2  | 60 $\pm$ 4                | 80 $\pm$ 4       | 2.5 $\pm$ 0.1  | 4 $\pm$ 1           | 60 $\pm$ 1              |

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. with 5 animals.

Table 2. Blood cell numbers affected by EF in Rats

| Group       | A/G (U/L)      | Leucocytes (x10 <sup>3</sup> / $\mu$ l) | Red Blood cells (x10 <sup>6</sup> / $\mu$ l) | Blood platelets (x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l) |
|-------------|----------------|---|--|--|
| Control     | 0.8 $\pm$ 14   | 6.2 $\pm$ 0.7                           | 6.5 $\pm$ 0.3                                | 105 $\pm$ 6                                  |
| Extract     |                |   |  |  |
| 100 mg/kg   | 0.7 $\pm$ 0.03 | 6.47 $\pm$ 0.7                          | 6.1 $\pm$ 0.2                                | 103 $\pm$ 7                                  |
| 500 mg/kg   | 0.7 $\pm$ 0.02 | 6.3 $\pm$ 0.8                           | 5.3 $\pm$ 0.5                                | 96 $\pm$ 6                                   |
| 1,000 mg/kg | 0.8 $\pm$ 0.03 | 5.8 $\pm$ 0.9                           | 6.2 $\pm$ 0.6                                | 112 $\pm$ 7                                  |
| 2,000 mg/kg | 0.7 $\pm$ 0.04 | 6.2 $\pm$ 1.1                           | 5.8 $\pm$ 0.5                                | 115 $\pm$ 8                                  |

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. with 5 animals.

Table 5. Plasma insulin levels of normal, control and EF-treated diabetic mice

| Plasma insulin (nU/ml) | Normal         | Control         | Eriobotryae Folium |
|------------------------|----------------|-----------------|--------------------|
| feed                   | 42.5 $\pm$ 6.7 | 72.1 $\pm$ 5.6  | 64.5 $\pm$ 7.7     |
| fast                   | 26.4 $\pm$ 3.2 | 63.5 $\pm$ 6.5* | 51.1 $\pm$ 2.3#    |

Values are mean  $\pm$  S.E. for 20 animals.

# : significantly different from control mice at P<0.05 by t-test.

12까지 감소하여 회복되는 효과가 인정되었다 (Table 4). 한편, 혈청인슐린의 농도 正常群이 26.4 nU/ml인 反面, IL-1 $\beta$ 만을 注射한 對照群은 63.5 nU/ml로 나타나 인슐린 分泌가 甚하게 나타났으며, IL-1 $\beta$ 注射 後 枇杷葉 處理群에서는 52.1 nU/ml으로 나타나 인슐린의 分泌가 對照群에 比하여 抑制되는 것으로 나타났다 (Table 5).

## 2. IL-1 $\beta$ 처리 당뇨병마우스의 肝臟 Glucokinase 活性減少와 비파엽엑기스의 改善效果

Glucokinase는 glucose 磷酸化酵素로 glucose를 G-6-P로 磷酸化시키는 첫단계 효소로 당뇨병에서 본 glucokinase효소활성의 감소를 수반하는 경우 혈당이 증가하게 된다. 따라

서 잉여 glucose를 glycogen으로 저장하는 肝의 중요효소임이 알려져 있다(24,25). 또한, 肝의 glucokinase는 인슐린에 依해 活性도가 左右되고 肝臟의 glucokinase는 血糖에 依해 酵素 活性이 變化하여 glucokinase의 役割은 糖代謝와 인슐린 分泌調節因子임을 示唆하였다 (26). 또한, Hexokinase는 血中 糖을 組織內로 吸收하여 G-6-P로 바꾸어 주어 一定한 動的 平衡 狀態를 維持시켜 주는데, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )는 炎症 疾患時 肝臟의  $\beta$ -cell에 損傷을 주어 인슐린 依存型 糖尿病을 同時에 生成시키며(27), IL-1 $\beta$ 의 過剩 發現이 肝臟에서의 glucose 酸化에 影響을 주는 것으로 알려져 있다(28). 그러나 IL-1 $\beta$ 이 어떠한 기전에 의해 glucokinase의 활성에 影響을 주는지 연구되어

Table 3. Body weight and diet intake of normal, control and EF-treated diabetic mice

|                     | Normal         | Control         | Eriobotryae Folium |
|---------------------|----------------|-----------------|--------------------|
| Body weight (g)     | 13.4 $\pm$ 1.4 | 19.5 $\pm$ 5.4* | 16.5 $\pm$ 3.7     |
| Diet intake (g/day) | 2.5 $\pm$ 0.52 | 2.8 $\pm$ 0.9   | 3.0 $\pm$ 0.8      |

Values are mean  $\pm$  S.E. for 20 animals.

\* : significantly different from normal mice at P<0.05 by t-test.

Table 4. Serum glucose levels of normal, control and EF-treated diabetic mice

| Serum glucose (mg/l) | Normal           | Control           | Eriobotryae Folium |
|----------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| feed                 | 147.4 $\pm$ 18.2 | 267.4 $\pm$ 92.2  | 155.4 $\pm$ 15.5   |
| fast                 | 56.2 $\pm$ 6.5   | 221.5 $\pm$ 65.4* | 125.7 $\pm$ 17.6   |

Values are mean  $\pm$  S.E. for 20 animals.

\* : significantly different from normal mice at P<0.05 by t-test.

있지 않으나 B-세포의 기능저하에 의한 효소유전자발현의 감소, 효소의 SH domain의 이탈 등에 의한 효소활성감소 등을 생각할 수 있다.

본 실험에서는 이러한 IL-1 $\beta$ 이 췌臟에서의 glucose 代謝에 어떠한 影響이 있는지를 알아보기 爲하여 마우스에 IL-1 $\beta$  處理를 한 後 glucose를 腹腔內에 各 1g/ml 1回 注射한 다음 48時間 동안 췌臟에서의 glucokinase와 hexokinase 活性 變動을 觀察하였다. IL-1 $\beta$ 를 注射한 對照群에서는 正常群에 比하여 췌臟內에서의 glucokinase 活性이 顯著히 低下되는 事實이 發見되었다. 이러한 결과는 기존의 IL-1 $\beta$ 의 당뇨병유발에 직접 관여하고 있음을 강하게 시사하는 것으로 분자생물학적인 해명이 필요할 것이다. 한편, IL-1 $\beta$ 를 注射한 後 당뇨병유발이 확인된 상기 마우스에 대한 비파엽액기스가 미치는 효과를 알아보기 위하여 再次 枇杷葉 抽出物을 投與하였다. 그 결과, 實驗群에서는 glucokinase의 活性이 거의 正常에 가깝게 增加되는 것을 알 수 있었다 (Fig. 1)

즉, IL-1 $\beta$ 를 주사한 후 glucokinase 효소활성은 주사직후 0.18 mU/mg 이었으나 시간이 경과함에 따라 점차 감소하여 1시간후에는 0.16 mU/mg 이었으며, 10시간후에는 0.15 mU/mg 로 더욱 감소하였다. 그러나 48시간째에는 약간의 증가현상이 보여 혈중에 주사된 IL-1 $\beta$ 양이 점차 감소되어 가는 것으로 생각되었다. 한편, IL-1 $\beta$ 주사후 비파엽액기스를 투여한 마우스의 경우 glucokinase 효소활성은 주사직후 IL-1 $\beta$ 양이 0.18 mU/mg 이었으나 시간이 경과함에 따라 점차 증가하여 1시간후에는 0.20 mU/mg 이었으며, 10시간후에는 0.24 mU/mg 로 더욱 증가하였다. 그러나 48시간째에서도 0.24 mU/mg 으로 효소활성이 안정되어 있었다. 이러한 결과는 비파엽액기스가 glucokinase 및 hexokinase 불활성에 의한 당뇨병에 대한 개선효과가 있음을 시사하였다.

### 3. IL-1 $\beta$ 처리에 의한 糖尿마우스의 췌臟 hexokinase活性減少에 대한 비파엽액기스의 改善效果

한편, IL-1 $\beta$ 처리 당뇨마우스에 있어서 glucose인산화 대체효소인 glucokinase 효소와 유사한 활성을 갖는 6탄당磷酸化酵素인 hexokinase에 대한 비파엽액기스의 영향을 조사하였다. 그결과, hexokinase 活性 또한 IL-1 $\beta$ 를 注射한 對照群에서는 顯著하게 正常群에 比하여 酵素 活性이 減少되었다. 그러나, IL-1 $\beta$  處理 後 枇杷葉을 投與한 實驗群에서는 對照群에 比해 顯著하게 hexokinase의 活性이 增加되는 것으로 나타났다(Fig. 2). 즉, IL-1 $\beta$ 를 주사한 후 hexokinase 효소활성은 주사직후 4.02 mU/mg 이었으나 시간이 경과함에 따라 점차 감소하여 1시간후에는 3.42 mU/mg 이었으며, 10시간후에는 3.0 mU/mg 로 더욱 감소하였다. 48시간째에서도 hexokinase활성은 3.0 mU/mg 으로 변동이 없었으며 이는 glucokinase 경우와는 반대되는 결과였다. 한편, IL-1 $\beta$ 주사후 비파엽액기스를 투여한 마우스의 경우 hexokinase 효소활성은 주사직후 IL-1 $\beta$ 양이 5.0 mU/mg 이었으나 시간이 경과함에 따라 점차 증가하여 1

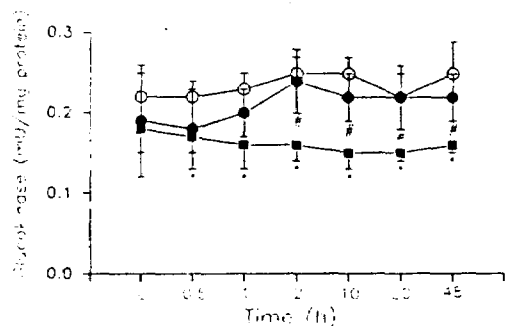


Fig. 1. Effects of IL-1 $\beta$  on the glucokinase activity in pancreatic cells.

Glycolytic enzyme activity was assayed in pancreatic tissues as described in experimental section and was calculated by least squares regression analysis. Results are means  $\pm$  S.E. for 20 animals. \* : significantly different from normal mice at  $P < 0.05$  by t-test. # : significantly different from IL-1 $\beta$  mice at  $P < 0.05$  by t-test

시간후에는 5.20 mU/mg 이었으며, 10시간후에는 5.4 mU/mg로 더욱 증가하였다. 그러나 48시간째에서도 5.3 mU/mg으로 효소활성이 안정되었는데 이는 glucokinase의 경우와 유사하였으며, 비파엽엑기스는 실험적으로 유발된 당뇨마우스의 췌장 hexokinase불활성에 큰 개선효과가 있음을 시사하였다.

#### IV. 考 察

東洋 醫學에서 糖尿病은 消渴의 症候와 類似한데(4,5) 陰津虧損하여 燥熱內生하는 것을 基本 病因으로 하며(4) 臨床上 肺燥, 胃熱, 腎虛의 主된 原因에 따라 上消, 中消, 下消로 分類된다(4,6). 上消는 “多飲水而少食, 大小便如常”, 中消는 “多飲食而小便赤黃”, 下消는 “小便濁淋如膏淋之狀” 등으로 症狀을 表現(37)하였으며, 各其 “清熱瀉火 生津止渴”, “清胃瀉火 養陰潤燥”, “清熱生津 滋陰補腎”의 治法을 活用하고 있다(6).

枇杷葉은 味苦 性涼하고 肺·胃經에 歸經하여 清涼生津, 解渴止嘔의 效能이 있어 肺熱·胃熱로 因한 咳嗽, 口渴, 呃逆 噯氣 등의 症狀을 治療하고(29,30), 生地黃飮子(31)에 入하는 등 消渴의 治療에도 活用되어 왔으며, 實驗적으로 是 alloxan에 依해 誘導된 糖尿病에서 增加된 血糖을 減少시키고 胰臟 島細胞內의 insulin 分泌細胞의 數를 增加시키는 效能이 있다고 報告(14)된 바 있다. 그러므로, glucose 磷酸化 酵素 活性에 影響을 주어 糖尿病 治療에 效果를 나타낼지를 檢討하고자 本 實驗을 試圖하였다.

體重에 있어서 正常群의 13.4 $\pm$ 1.4 g에 比하여 IL-1 $\beta$ 로 糖尿가 誘發된 對照群은 1週日後 19.5 $\pm$ 5.4 g으로 有意性 있는 增加를 보였으며, IL-1 $\beta$ 注射 後 枇杷葉을 投與한 實驗群의 경우는 16.5 $\pm$ 3.7 g으로 減少하는 傾向을 보였다. 또한, 空腹時의 血清中 glucose와 insulin 量이 對照群에서는 正常群에 比하여 모두 有意性 있는 增加를 나타내었으며, 枇杷葉 投與群에서는 糖尿病으로 增加된 insulin 量을 有意

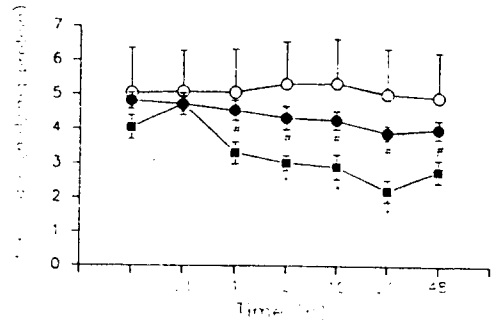


Fig. 2. Effects of IL-1 $\beta$  on the hexokinase activity in pancreatic cells. Glycolytic enzyme activity was assayed in pancreatic tissues as described in experimental section and was calculated by least squares regression analysis. Results are means  $\pm$  S.E. for 20 animals. \* : significantly different from normal mice at P<0.05 by t-test. # : significantly different from IL-1 $\beta$  mice at P<0.05 by t-test

性있게 減少시키는 것으로 나타나 糖尿病에 效果가 있음을 示唆하였다. 이러한 結果는 肥滿한 狀態에서는 인슐린이 過多 分泌된다는 것을 (38) 다시 立證한 것이며, 糖尿病이 있는 경우 肥滿의 發生 頻度가 正常人에 比하여 約 2배 정도 높으며, 體重이 標準보다 增加할 수록 糖尿病의 頻度가 높다는 이의 報告(39)와 關聯시켜 볼 때 意味하는 바가 크다고 여겨진다.

또한, 인슐린 非依存型 糖尿病 (NIDDM) 患者가 肥滿인 경우 인슐린 抵抗을 더욱 增加시켜 糖尿病의 經過를 惡化시킬 수 있으며(40), 體重減少 後 長·短期 罹患 NIDDM 患者의 空腹時 血糖이 有意性있게 減少하고 短期 罹患 NIDDM 患者의 空腹 인슐린 濃度가 有意性있게 減少한다는 報告(41)를 想起할 때, 枇杷葉을 投與한 實驗群이 對照群에 比하여 體重과 食餌 攝取量이 減少한 것이 비록 有意性은 없었으나 枇杷葉이 食餌 攝取을 抑制시켜 體重 增加를 阻止하므로써 NIDDM의 經過를 어느 정도 抑制시킬 수 있다고 여겨진다.

Glucokinase는 1963年 肝에서 葡萄糖 合成에 關聯된 glucose 磷酸化 酵素로 發見(24,25)되어 G-6-P 生成 研究에 많은 寄與를 하게 되었다. 이 酵素는 肝과 膵臟에서 UDP-glucose를 生成시켜 肝의 glycogen 生合成 전구체로 利用되는데 關與한다(42). UDP-glucose는 다시 UDP-glucose glycogen glycosyltransferase (glycogen synthase)에 依해 肝에서 正常的인 glycogen을 合成하며 이때 이 酵素 活性은 G-6-P에 依存的이며 當時 葡萄糖 磷酸化 酵素로 알려진 hexokinase 活性을 抑制하는 것으로 報告되었다(24,25). 따라서 G-6-P의 生成과 glucokinase와의 相互 關係가 現在 많은 研究者들에게 關心의 對象이 되고 있다. Glucokinase는 肝과 膵臟에 特異하게 存在하며 肝의 glucokinase는 인슐린의 調節을 받아 葡萄糖 利用 및 glycogen 貯藏 等に 關與하고 膵臟 glucokinase의 경우 血中內 葡萄糖의 濃度를 感知하여 인슐린 分泌를 調節하는 것으로 알려져 있어 NIDDM의 病因에 關聯되는 重要的 酵素로 認識되고 있다(43,44). 본 酵素의 Km은 約 5.7 mM로서 葡萄糖에 對한 親和力이 다른 葡萄糖 磷酸化 酵素, 즉 hexokinase의 Km 100 mM보다 훨씬 낮아 空腹時나 食餌 攝取 後와 같은 生理的인 糖濃度 變化에 酵素 活性度 差異가 急激하게 變化한다(45-47). 膵臟 glucokinase는 生成物 阻害를 받지 않고 實驗 動物의 食餌 狀態를 敏感하게 反映한다는 等の 特徵으로 미루어 보아 glucokinase가 glucose receptor 役割을 하고 있을 것으로 推定되고 있다(48). 또한, glucose 以外의 糖類는 基質로 使用치 않는 매우 特異的인 基質 特異性을 갖고 있다. 즉,  $\alpha$ -glucose와  $\beta$ -glucose의 anomeric form에 對한 다른 親和性을 갖고 있어 NIDDM 患者의 膵臟은  $\beta$ -glucose 刺戟에 正常的으로 反應을 하지만  $\alpha$ -glucose에 對해서는 正常人보다 酵素 活性이 弱한 것으로 알려져 있다(49).

앞서 나타난 枇杷葉의 血糖과 인슐린 分泌 低下 作用을 보다 仔細히 糾明하기 爲하여 IL-1 $\beta$ 유발 당뇨마우스의 glucose의 初期 磷酸

化 酵素인 glucokinase와 hexokinase의 活性에 對한 影響을 살펴 보았다. cytokine인 IL-1 $\beta$ 은 인슐린 依存型 糖尿病(IDDM)에 同伴되는  $\beta$ -cell의 技能的, 構造的 損傷을 仲裁하는 抗原 特異性 糖蛋白으로 膵臟 島細胞를 浸潤한 食食 細胞에서 分泌된다(27). IL-1 $\beta$ 는 膵臟 島細胞에서의 인슐린 分泌와  $\beta$ -cell에 對한 細胞 毒性을 效果의으로 調節하여 最近에 많은 研究의 對象이 되고 있다(27,50,51). 膵臟 島細胞를 IL-1 $\beta$ 에 짧게(1時間 정도) 露出시키면 인슐린 分泌를 上昇시키지만, 길게(48時間 정도) 露出시키면 인슐린 分泌와 生合成을 阻害하며(52,53,54) 더 오랫동안 露出시키면  $\beta$ -cell을 破壞하게 되고 死滅시키게 된다(28). 結局, 食食細胞에서 分泌되는 IL-1 $\beta$ 가 過剩 發現되면  $\beta$ -cell의 技能的, 構造的 損傷을 招來하여 膵臟의 glucose 酸化에 影響을 주어 IDDM을 誘發하는데, 이는 IL-1 $\beta$ 가  $\beta$ 細胞의 미토콘드리아 機能을 阻害함을 알 수 있다(53,54). 그런데, 膵臟 細胞는 여러 가지 細胞 形態가 混在된 群集이므로 IL-1 $\beta$ 가 各 細胞의 代謝 狀態에 各 其 다르게 效果를 줄 수 있음을 示唆한다.

본 實驗에서는 cytokine의 關與로 因하여 膵臟  $\beta$ -cell이 損傷을 받아 나타나는 IDDM에 枇杷葉이 어떠한 作用을 하는지 살펴보았다. IL-1 $\beta$ 를 注射한 對照群에서는 正常群에 比하여 膵臟內에서의 glucokinase 活性이 顯著히 低下되는 새로운 事實이 發見되었다. 이 結果는 IL-1 $\beta$ 에 依하여 糖尿病이 誘發되는 기작이 바로 glucokinase 阻害를 통한 glucose 轉換 過程의 初期 反應損傷 때문에 解析되며 alloxan과 똑 같은 結果임을 示唆하였다. 그러나, IL-1 $\beta$ 를 注射한 後 枇杷葉 抽出物을 投與한 實驗群에서는 glucokinase의 活性이 거의 正常에 가깝게 增加되는 것을 알 수 있었다.

한편, hexokinase 活性도 IL-1 $\beta$ 處理에 依해 阻害를 받아 glucokinase와 같이 顯著히 低下되는 特性을 보였으며, 枇杷葉 投與로 有意性 있게 增加되었다. 그러므로, 枇杷葉은 IL-1 $\beta$ 로 因해 損傷된 膵臟  $\beta$ -cell에 對하여 glucokinase 및 hexokinase 活性을 增加시키는 作用



을 나타내어 IDDM에도 效果가 있을 것으로 여겨진다.

以上の 結果를 綜合하면, 枇杷葉은 IL-1β로 誘發된 糖尿病 마우스에서 glucose 磷酸化 酵素인 glucokinase와 hexokinase의 活性을 增加시키는 效果가 있는 것으로 나타나 枇杷葉이 糖尿病의 治療에 效果가 있을 것으로 여겨진다. 또한, 實驗 도중 IL-1β가 glucokinase 活性을 減少시켜 糖 代謝過程 中 初期 磷酸化 反應에 作用하고 있다는 새로운 事實을 發見하였는데, IL-1β의 glucokinase에 對한 作用 機轉을 分子 水準에서 解明해야 할 것으로 思料된다.

### V. 結論

枇杷葉이 糖尿病의 治療에 效果가 있는지를 알아 보기 爲하여 IL-1β로 處理하여 實驗的으로 糖尿病을 誘發한 後 glucose의 初期 磷酸化에 關與하는 glucokinase와 hexokinase의 活性을 살펴본 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 비파엽열수추출물의 흰쥐간에 대한 급성독성 시험에서 s-GOT, s-GPT, 총콜레스테롤, 중성지방, 나트륨, 칼륨, 요소질소, 요산, 총단백, 알부민, A/G,  $\gamma$ -GTP, HDL-콜레스테롤, 백혈구수, 적혈구수, 혈소판수를 측정 한 결과 두여군은 정상군에 비하여 혈액학적인 영향을 미치지 않았으며 임상적인 독성이 없었다.
2. IL-1 $\beta$ 注射에 의해 體重과 空腹時의 glucose 및 insulin 分泌가 增加되었으나, 枇杷葉 投與에 의해 空腹時의 insulin 分泌가 有意性 있게 減少하였으며 體重과 空腹時의 glucose는 有意性은 없었으나 對照群에 比하여 減少하였다.
3. IL-1 $\beta$ 注射에 의해 血清 中 glucose值가 正常群에 比하여 顯著하게 增加되었으나 枇杷葉 投與에 의해 顯著히 減少되었다. Insulin 值의 上昇과 分泌 遲延도 枇杷葉 投與群에서는 正常群과 類似한 傾向을 보였다.
4. Glucokinase와 hexokinase의 活性은 IL-1 $\beta$ 注

射에 依해 顯著히 減少되었으나, 枇杷葉 投與에 依해 有意性 있게 上昇되었다.

5. IL-1 $\beta$ 는 glucokinase와 hexokinase의 活性을 阻害하였으며, 枇杷葉 投與群은 IL-1 $\beta$ 注射로 低下된 glucokinase의 活性을 거의 正常水準으로 回復시켰으며 hexokinase의 活性도 有意性 있게 增加시켰다.

以上の 結果로, 枇杷葉은 IL-1 $\beta$ 로 誘發된 糖尿病에서 glucose 磷酸化 酵素인 glucokinase와 hexokinase의 活性을 增加시키는 것으로 나타나 糖尿病의 治療에 效果가 있는 것으로 여겨진다.

### VI. 參考文獻

1. 杜鎬京 : 東醫腎系學(下), 東洋醫學研究院, pp.1142, 1158, 1993
2. 민현기 : 한국인 당뇨병의 임상적 특징, 당뇨병, 16(3), 163-174, 1992
3. 安弼濬 : 保健社會白書, 보건사회부, pp.87-88, 1992
4. 方藥中 : 實用中醫內科學, 上海科學技術出版社, pp.477, 1986
5. 柴瑞燾 : 基層中醫學習園地, 消渴, 山西中醫, (1), 56, 1993
6. 余永譜 : 中醫治療內分泌代謝病, 浙江科學技術出版社, pp.239, 243, 1992
7. 杜鎬京 : 東醫腎系學研究, 東醫腎系研究會, p.430, 1994
8. 姜庭鎬 : 活血潤燥生津飲이 Alloxan投與 白鼠에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院 學位 論文集 第 5集, pp.255-277, 1982
9. 郭桂姸 : 六味地黃湯加山藥이 Alloxan 糖尿白鼠의 血糖 및 血清 變化에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 碩士 學位 論文, 1992
10. 權寧哲 : 蠶이 Alloxan投與 家兔의 血糖量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 博士 學位 論文, 1986
11. 勁宅 : 六味地黃湯이 Alloxan投與 흰쥐의 糖尿病 및 腎障礙에 미치는 影響, 慶熙大

- 學校 大學院 博士 學位 論文, 1988
12. 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 博士 學位 論文, 1978
  13. 金雄時 : 水蓼, 白蓼 및 紅蓼水鍼이 Alloxan 糖尿病 흰쥐에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 碩士 學位 論文, 1989
  14. 金熙哲 : 枇杷葉이 糖尿 흰쥐의 腺臟 內分泌 細胞에 미치는 影響에 관한 研究, 東國大學校 大學院 碩士 學位 論文, 1992
  15. 盧宗植 : 鹿茸, 人參, 鴨跖草 水鍼의 糖尿病에 對한 效果 및 免疫機能에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 博士 學位 論文, 1988
  16. 朴振成 : 人參茯苓散이 Alloxan 投與 白鼠의 Juxtaglomerular cell에 미치는 影響, 東國大學校 大學院 碩士 學位 論文, 1991
  17. 孫洛源 : Alloxan 糖尿에 白虎湯이 미치는 影響에 對한 免疫組織化學的 研究, 慶熙大學校 大學院 博士 學位 論文, 1990
  18. 載鏞 : 生脈散 薔薇根의 Alloxan 投與 白鼠의 血糖量에 미치는 影響, 醫林, 158:12, 1983
  19. 吳政錫 : 玉泉散이 Alloxan 投與 白鼠 血清의 代謝 基質에 미치는 影響, 東國大學校 大學院 碩士 學位 論文, 1990
  20. 李惠貞 : Alloxan 糖尿病 家兔에 대한 人參 水鍼의 效果 및 Horseradish peroxidase의 軸突逆輸性에 관한 研究, 慶熙大學校 大學院 博士 學位 論文, 1986
  21. 田成珠 : 枸杞子 抽出物이 家兔의 實驗的 肝臟障礙 및 Alloxan 負荷 糖尿病에 미치는 影響, 朝鮮大學校 大學院 碩士 學位 論文, 1985
  22. 黃敬淑 : 五味子 抽出物이 Alloxan 負荷 家兔의 血清成分에 미치는 影響, 朝鮮大學校 大學院 碩士 學位 論文, 1986
  23. 黃承贊 : 흰쥐의 Alloxan 糖尿에 白虎湯 및 人參白虎湯이 미치는 影響에 관한 研究, 大邱 韓醫科大學 大學院 博士 學位 論文, 1991
  24. Sharma, C., Manjeshwar, R., Weinhouse, S. : Effects of diet and insulin on glucose-adenosine triphosphate phosphotransferases of rat liver, *J. Biol. Chem.*, 238, 3841-3845, 1963
  25. Walker, D., Rao, S. : The role of glucokinase in the phosphorylation of glucose by rat liver, *Biochem. J.*, 190, 360, 1964
  26. Bedoya, F. J., Wilson, J. M., Ghosh, A. K., Finegold, D., Matschinsky, F. M. : The glucokinase glucose sensor in Human pancreatic islet tissue, *Diabetes*, 35, 61-67, 1986
  27. Mandrup-Poulsen T., Bendtzan K., Nielsen, J. H., Bendixen, G., Nerup, J. : Cytokines cause functional and structural damage to isolated islets of Langerhans, *Allergy*, 40, 424-429, 1985
  28. Sandler, S., Anderson, A., Hellerström, C. : Inhibitory effects of interleukin-1 on insulin secretion, insulin biosynthesis and oxidase metabolism of isolated rat pancreatic islets, *Endocrinology*, 121, 1424-1431, 1987
  29. 李尙仁 : 本草學, 修書院, pp. 340-341, 1981
  30. 高學敏 : 中草藥, 中國醫學技術出版社, pp. 275-276, 1989
  31. 許 浚 : 東醫寶鑑, 南山堂, p. 508, 1989
  32. Walker, D. G., Parry, M. J. : Glucokinase in liver, *Methods in enzymology*, Bergmayer ed., pp.380-389, 1986
  33. Stanley, J. C., Dohm, G. L., McManus, B. S., Newsholm. E. A. : *Biochem. J.* 224, 667-671, 1984
  34. Waddell, I.D., Burchell, A. : *Biochemical J.* 255, 471-476, 1988
  35. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J. : Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, 193, 265-275, 1951
  36. Zar, J. H. : *Biostatistical Analysis*, N. J.

- Prentice Hall, Inc., p.96, 1984
37. 虞搏 : 醫學正傳, 成輔社, p.277, 1986
38. Karam, J. H., Grodsky, G. M., Forsham, P. H. : Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay, *Diabetes*, 12, 197, 1963
39. 이광우, 손호형, 강성구, 방병기, 박두호, 민병석, 송혜향 : 한국인 18,201명에서 당뇨병과 관련질환에 관한 역학적 연구, *당뇨병*, 8(1), 5-14, 1984
40. Sins, E. A. H. : Why, oh why can't they just lose weight? In : Mckee G. ed Special Report : Obesity & Other Eating Disorders Nutrition & MD, 1978
41. 박유경, 이종호, 윤지영, 박은주, 정윤석, 이현, 현철, 허갑범 : 체중과다 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 체중감소가 당질 및 지질 대사에 미치는 영향, *당뇨병*, 18(1), 31-39, 1994
42. Munch-Peterson, A., Kalckar, H.M., Cutdo, E., Smith, E. E. B. : *Nature*. 172, 1036, 1953
43. Matschinsky, F. M. : Glucokinase gene structure : Functional implications of molecular genetic studies. *Diabetes*, 39, 523-527, 1990
44. Permutt, M. A., Chiu, K. C., Tanizawa, Y. : Perspective in diabetes Glucokinase and NIDDM : A candidate gene that paid off. *Diabetes*, 41, 1367-1372, 1992
45. Meglasson, M. D., Marchisky, F. M. : New perspectives on pancreatic islet glucokinase, *Am. J. Physiol.*, 246 (Endocrinol Metab. 9), E1-E13, 1984
46. Meglasson, M. D., Marchisky, F. M. : Purification of the putative islet cell glucose sensor GK from isolated pancreatic isles and insulimoa tissue, *J. Biol. Chem.*, 259, 343-346, 1984
47. Niki, A., Niki, H., Kunoh, Y. : Insulin release by glucose anomers in a rat model of non-insulin-dependent diabetes, *Diabetologia*, 31, 65-67, 1988
48. Meglasson, M. D., Marchisky, F. M. : Purification of the putative islet cell glucose sensor GK from isolated pancreatic isles and insulimoa tissue, *J. Biol. Chem.* 259, 343-346, 1984
49. Lenzen, S., Freytag, S., Penten, U. : Inhibition of glucokinase by alloxan through interaction with SH groups in the sugar-binding site of the enzyme, *Molecular Pharmacol.*, 34, 395-400, 1988
50. Mandrup-Poulsen T., Bendtzen K., Nerup, J., Dinarello C. A., Svenson, M., Nielsen, J. H. : Affinity-purified human interleukin 1 is cytotoxic to isolated islets of Langerhans, *Diabetologia*, 29, 63-67, 1986
51. Rabinoviich, A., Pukel, C., Baquerizo, H. : Interleukin 1 inhibits glucose-mediated insulin and glucagon secretion in rat islet monolayer cultures, *Endocrinology*, 122, 2393-2398, 1988
52. Bendtzen, K. Mandrup-Poulsen, T., Dinarello, C. A., Nerup, J., Nielsen, J. H., Svenson, M. : Cytotoxicity of human P17 interleukin-1 for pancreatic islets of Langerhans, *Science*, 232, 1545-1547, 1986
53. Spinas, G. A., Hansen, B. S., Linde, S., Kastern, W., Molvig, J., Mandrup-Poulsen, T., Dinarello, C. A. Nielsen, J. H., Nerup, J. : Interleukin 1 dose-dependently affects the biosynthesis of (pro) insulin in isolated rat islets of Langerhans, *Diabetologia*, 30, 474-480, 1987
54. Zawalich, W. S., Diaz, V. A. : Interleukin 1 inhibits insulin secretion from isolated perfused rat islets, *Diabetes*, 35, 1119-1123, 1986

= Abstract =

**Anti-diabetic effect and effect on glucose-phosphorylase activities of the leaf of *Eriobotryae folium* on diabetes mellitus mice induced by interleukin-1 $\beta$**

Cheol-Ho Yoon · Ji-Cheon Jeong · Cheorl-Ho Kim\*

*Department of Internal Medicine · Department of Biochemistry and Molecular Biology\*,  
College of Oriental Medicine, Dongguk University*

Studies were conducted on anti-diabetic effect of the water extract from leaves of *Eriobotryae folium*, which had been used in Korea as a remedy for diabetes. The extract was found to inhibit the increase in the plasma level of sugar but not the decrease in the plasma level of insulin in alloxan-induced diabetic rats. Also, we investigated the in vivo effect of an aqueous extract (referred to as EF) from *Eriobotryae folium* on glucokinase and hexokinase activities of diabetes mellitus induced by interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). After 1 week of IL-1 $\beta$  injection, the levels of serum glucose concentration and insulin secretion were dramatically increased. However, the insulin secretion was decreased with administration of EF. The level of glucose concentration was decreased by EF administration. Furthermore, it was observed that EF was effective in recovering the levels of insulin secretion. Enzyme activities of the glucokinase and hexokinase, which are key enzymes of glucose phosphorylation, were decreased by IL-1 $\beta$ . EF administration to the mice allowed proportional increasing by stimulation of induction of enzyme activities as high as normal group. These results suggested that EF is highly effective in treatment of diabetes mellitus induced by IL-1 $\beta$ .

**Key Words** : *Eriobotryae folium*, diabetes mellitus, interleukin-1 $\beta$ , glucokinase, hexokinase