

## 두릅열수추출물이 당뇨유발 흰쥐의 간조직 중 유해 활성산소 대사효소계 활성에 미치는 영향

김명주<sup>1†</sup> · 조수열<sup>2</sup> · 이미경<sup>3</sup> · 신경희<sup>2</sup>

<sup>1</sup>대구산업정보대학 식품영양과

<sup>2</sup>영남대학교 식품영양학과

<sup>3</sup>경북대학교 식품생물산업연구소

### Effects of *Aralia elata* Water Extracts on Activities of Hepatic Oxygen Free Radical Generating and Scavenging Enzymes in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Myung-Joo Kim<sup>1†</sup>, Soo-Yeul Cho<sup>2</sup>, Mi-Kyung Lee<sup>3</sup> and Kyong-Hee Shin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Food Science and Nutrition, Taegu Polytechnic College, Daegu 706-022, Korea

<sup>2</sup>Dept. of Food and Nutrition, Yeungnam University, Gyeongsangbuk 712-749, Korea

<sup>3</sup>Food and Bio-Industry Research Institute, Kyongbuk National University, Daegu 702-701, Korea

#### Abstract

Oxidative stress is currently suggested as a mechanism underlying diabetes. Accordingly, the present study was designed to evaluate the effect of *Aralia elata* water extracts (AEW) on activities of hepatic oxygen free radical generating and scavenging enzymes in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Male Wistar rats divided into nondiabetic group, diabetic group, and diabetic-AEW supplemented group. The extract was supplemented in 1.14% of raw *Aralia elata*/kg diet for 7 weeks. Diabetes was induced by injecting STZ (55 mg/kg BW, ip) once 2 weeks before sacrificing. The hepatic cytochrome P-450 content, xanthine oxidase and aminopyrine N-demethylase activities were significantly lowered in the diabetic group compared to the nondiabetic group. Whereas, the activities of aniline hydroxylase and oxygen free radical scavenging enzymes, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione S-transferase, were significantly higher in the diabetic group than in the nondiabetic group. However, the supplementation of AEW normalized these enzyme activities in STZ-induced diabetic rats. When the AEW was supplemented with the diabetic rats, hepatic glutathione content was markedly elevated as well as lipid peroxide level was significantly lowered compared to those of the diabetic group. Thus, these results suggested that AEW supplement enhanced the activities of oxygen species metabolizing enzymes in STZ-induced diabetic rats.

**Key words:** oxidative stress, *Aralia elata*, streptozotocin, diabetes

#### 서 론

원자구조상 하나 이상의 짹없는 전자를 가지고 있는 원자나 분자를 유리기 또는 활성산소종이라 한다. 유리기는 생체내의 정상적인 산화과정 중에 생성되는 대사산물이지만 높은 반응성 때문에 세포조직에 손상을 일으켜 질병 및 합병증을 유발하게 된다(1). 즉 유리기가 지질과산화 반응을 촉진하여 과산화물이 생성되고 이들의 산화분해 및 중합반응에 의해 2차 산물이 생성되어 단백질, DNA, 효소 및 T-cell과 같은 면역체를 손상시켜 질환을 일으키게 된다(2). 특히 생체막의 구성성분인 다가불포화지방산에 작용하여 지질과산화물을 생성하여 세포 기능을 손상시키고 조직의 노화와 성

인병을 유발하는 것으로 알려져 있다(3).

당뇨병의 원인과 합병증의 발생에 활성산소종과 유리기들이 관여하는데 특히, 고혈당에 의한 당대사 이상이 나타나는 당뇨병은 체장의 베타세포 손상과 합병증에 의한 조직 손상에 유리기가 관여함을 보고하고 있다(4). 고혈당 상태에서는 포도당이 비효소적으로 단백질에 결합하는 당화과정이 진행되어 구조적·대사적 이상이 나타난다. 당뇨병의 당화과정에서 생성된 유리기는 지질과산화를 촉진하는 등 체내의 산화적 스트레스를 증가시켜 세포조직에 손상을 일으킨다. 또한 지질과산화는 단백질의 당화과정을 촉진하므로 당화과정과 지질과산화의 상호 촉진관계가 보고되어 있다(5).

두릅나무과 식물 중 두릅(*Aralia elata*)은 다년생 초본으

<sup>†</sup>Corresponding author. E-mail: kimmy@mail.tpic.ac.kr  
Phone: 82-53-749-7155, Fax: 82-53-754-4548

로서 사포닌, 알카로이드, 강심배당체, 정유 등을 함유하고 있어 당뇨, 해소, 위장질환 치료에 이용되고 있다(6,7). 두릅의 효능 성분은 사포닌으로서 껌질과芯에는 사포닌, 알카로이드, 강심배당체, 정유, 당질, 지방, 단백질, 칼슘, 인, 회분, 비타민 C 등이 함유되어 있다(8). Seifulla(9)는 알록산으로 유발한 당뇨환쥐에 있어 두릅나무껍질의 항당뇨효능을 보고 하였으며, Meshcherskaya 등(10)은 저혈당작용, Lee와 Kim(11)은 당뇨유발 토끼에서 혈당강하 작용을 보고하였다. 따라서 본 연구에서는 두릅열수추출물이 당뇨유발 환쥐의 유해 활성산소 생성계와 제거계 효소활성 변화에 미치는 영향을 살펴봄으로써 두릅의 항당뇨효능을 검증하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 시료의 제조

대구 약령시장에서 구입한 두릅의 뿌리를 세척하여 전조시킨 후 균질기로 조직을 파쇄하여 분말화하였다. 뿌리분말 100 g에 중류수 1000 mL를 가한 후 가열팬틀에서 3시간 전탕하여 여과한 다음 상층액을 진공회전증발기로 감압농축한 후 동결건조하여 사용하였다. 본 실험에 사용된 두릅열수추출물의 수율은 18.5%이었다.

### 실험동물 및 식이

실험동물은 Wistar계의 이유한 웅성 흰쥐 30마리를 10일간 기본식이로 적응시킨 후 평균체중이  $120 \pm 10$  g인 것을 난괴법에 의해 정상군(Nondiabetic), 당뇨대조군(Diabetic) 및 두릅열수추출물군(Diabetic-AEW)으로 나누어 7주간 사육하였다. 당뇨유발(12)은 실험종료 2주전에 streptozotocin(STZ, Sigma Chemical Co.)을 0.1 M sodium citrate buffer(pH 4.3)에 녹여 체중 kg당 55 mg을 1회 복강주사하였다. 당뇨유발 3일 후 꼬리의 정맥혈을 취하여 비공복시 혈당이 300 mg/dL 이상인 동물 8마리를 사용하였다. 사육실 온도는  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 유지하였으며 조명의 주기는 12시간(08:00~20:00)으로 조절하였다.

본 실험에 사용한 기본식이는 AIN-76(13)의 식이조성(Table 1)에 준하였으며, 단백질 급원으로는 카제인(Murray, UK)을 공급하고, 탄수화물 급원은 옥수수 전분(신동방), 지방 급원으로는 옥수수 기름(제일제당)을 사용하였다. 실험식이는 사람이 섭취하는 양을 고려하여 기본식이의 kg당 전조중량 기준으로 1.14%의 두릅이 함유되도록 열수추출물 11.42 g을 첨가하여 급여하였으며 물은 제한없이 공급하였다.

### 효소원 조제

희생전 16시간 절식시킨 후 에테르로 가볍게 마취시켜 개복하고 복부대동맥으로 채혈한 후 냉동의 0.25 M 수크로오스 용액으로 간을 관류하여 혈액을 제거한 다음 간조직을 적출하였다. 간조직 1 g당 4배량의 0.25 M 수크로오스 용액을 가하여 균질기로 냉동하에서 마쇄하여 얻은 균질액(20%,

Table 1. Composition of basal diet

Ingredients	Content (g/kg)
Casein	200
Sucrose	500
Corn starch	150
Corn oil	50
Cellulose	50
AIN-mineral mixture <sup>1)</sup>	35
AIN-vitamin mixture <sup>2)</sup>	10
DL-Methionine	3
Choline bitartrate	2

<sup>1)</sup>Mineral mixture (g/kg Min. mix.) according to AIN-76. Calcium phosphate, dibasic 500.00, sodium chloride 74.00, potassium citrate, monohydrate 220.78, potassium sulfate 52.00, magnesium oxide 24.00, maganous carbonate 3.50, ferric citrate 6.00, zinc carbonate 1.60, cupric carbonate 0.30, potassium iodate 0.01, sodium selenite 0.01, chromium potassium sulfate 0.55, sucrose 118.03.

<sup>2)</sup>Vitamin mixture (g/kg Vit. Mix.) according to AIN-76. Thiamine-HCl 0.60, biotin 0.02, riboflavin 0.60, vitamin B<sub>12</sub> (0.1% in mannitol) 1.00, pyridoxine-HCl 0.70, vitamin A palmitate 0.80, niacin 3.00, vitamin E acetate 1.00, calcium pantothenate 1.60, vitamin D<sub>3</sub> 0.25, folic acid 0.20, menadione sodium bisulfite 0.15, sucrose 981.08.

w/v)을  $600 \times g$ 에서 10분간 원심분리하여 핵 및 미마쇄 부분을 제거한 상층액을 얻었다. 이를  $10,000 \times g$ 에서 20분간 원심분리(Hitachi 20PR-520)하여 미토콘드리아 분획을 취하였으며, 분리된 상층액을  $105,000 \times g$ 에서 1시간 동안 초원심분리하여 시토졸 분획과 마이크로소음 분획을 취하였다.

미토콘드리아 분획은 catalase(CAT) 활성 측정에, 시토졸 분획은 xanthine oxidase(XO), superoxide dismutase(SOD), glutathione peroxidase(GSH-Px), glutathione reductase(GR), glucose 6-phosphate dehydrogenase(G6PD) 및 glutathione S-transferase(GST) 활성 측정에, 마이크로소음 분획은 cytochrome P-450(P-450) 함량과 aminopyrine N-demethylase(AD), aniline hydroxylase(AH) 활성 측정에 사용하였다. 효소의 활성도는 소의 혈청 알부민을 표준품으로 하여 Lowry 등의 방법(14)에 준해 측정한 단백질 mg당의 고유 활성도로 나타내었다.

### 효소활성도 측정

간조직 중의 AD와 AH 활성은 Imai 등의 방법(15), XO 활성은 Stirpe와 Della의 방법(16), SOD 활성도는 Marklund과 Marklund의 방법(17)으로, CAT 활성도는 Aebi의 방법(18), GSH-Px 활성도는 Paglia와 Valentine의 방법(19), GST 활성도는 Habig 등의 방법(20), GR 활성은 Pinto와 Bartley의 방법(21), 그리고 G6PD 활성은 Pitkanen 등의 방법(22)에 준하여 측정하였다.

### Cytochrome P-450 함량 측정

간조직 중 P-450 함량은 Omura와 Sato의 방법(23)에 준하여 시험관내에 마이크로소음 분획을 넣고 바늘을 통해 1분간 일산화탄소 가스를 발생시킨 후 환원제로 디티오니트

나트륨 30 mg을 넣고 혼합하여 1분간 일산화탄소 가스를 발생시켰다. 이상의 조작은 4°C 이하에서 행하였다.

기포 생성이 끝난 후 분광광도계를 사용하여 파장 400~500 nm에서 마이크로소음 분획과 CO 결합 마이크로소음 상호간 스펙트럼 차이를 그려 P-450 CO-complex에 의한 흡광량으로 하고, P-450 CO-complex의 몰흡광계수( $\epsilon = 91 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )를 이용하여 함량을 계산하였다. P-450 함량은 마이크로소음 단백질 1 mg당 nmol로 나타내었다.

#### 글루타티온 및 과산화지질 함량

글루타티온 함량은 Ellman의 방법(24), 과산화지질 함량은 Ohkawa 등의 방법(25)에 의하여 측정하였다.

#### 통계처리

실험결과는 SPSS package 프로그램을 이용하여 실험군 당 평균±표준편차로 표시하였고 각 군간의 평균치의 통계적 유의성은  $p<0.05$  수준에서 Duncan's multiple test에 의해 검정하였다.

#### 결과 및 고찰

##### 유해 활성산소 생성계 효소 활성도에 미치는 영향

두릅열수추출물을 급여한 흰쥐에게 STZ를 투여하여 간조직 중의 유해 활성산소 생성에 관여하는 P-450 함량 및 효소 활성도를 Table 2에 나타내었다.

STZ를 투여한 당뇨대조군의 P-450 함량은 정상군에 비해 60%의 유의적인 감소가 나타났으나 두릅열수추출물 급여시 당뇨대조군에 비해 유의적인 증가를 관찰하였다. P-450은 체내로 유입된 이물질을 산화시키는 소포체의 mixed function oxidase(MFO)계 막결합 효소로서 간세포의 소포체막에 지방산, 스테로이드 등의 내인성 물질과 약물이나 발암물질 등 외부로부터 유입된 물질을 대사하는 효소이다. 또한 MFO계의 생성물질은 대부분 생물학적으로 비활성이므로 체내에서 중요한 해독기전으로 알려져 있다(26). 본 실험에서 STZ투여로 정상군에 비해 당뇨대조군의 P-450 함량이 감소된 것은 phase I 단계가 손상된 결과로 사료되며, 두릅열수추출물을 급여로 P-450 함량이 증가되는 것으로 보아 STZ 투여에 의해 억제된 유리기 방어계인 phase I 단계를 두릅열수추출물이 활성화할 수 있을 것으로 생각된다.

XO의 활성 역시 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적

으로 감소되었으나 두릅열수추출물 급여군( $2.02 \pm 0.34 \text{ nmol/mg protein}$ )이 정상군과 유사한 수준으로( $2.23 \pm 0.36 \text{ nmol/mg protein}$ ) 나타난 것은 P-450의 변화양상과 유사하였다. 생체내 유리기 생성계의 하나인 XO는 퓨린, 피리미딘, 알데하이드류, 헤테로사이클릭 화합물 등의 대사에 관여하는 비특이적 효소로서 생체에서 주로 퓨린체의 대사산물인 하이포크산틴을 크산틴으로, 크산틴을 다시 산화시켜 요산을 생성하는 반응의 촉매로 작용하며 이 과정에서 유리기를 생성한다(27)고 알려져 있다. 이와같이 본 실험에서 당뇨로 감소된 P-450 함량과 XO 활성이 두릅열수추출물 급여시 유의적으로 증가됨으로써 STZ 투여로 인한 체내 유해 활성산소 대사계의 비정상적 활성 변화를 완화시킬 수 있을 것으로 생각된다.

간조직 중의 AD 활성은 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적으로 감소된 반면 AH 활성은 당뇨대조군이 정상군에 비하여 유의적인 증가를 보였다. 그러나, 7주간 두릅열수추출물을 급여는 이들 효소의 활성 변화를 억제하는 것으로 나타났다. 두릅열수추출물 급여군의 AD활성은 당뇨대조군에 비해 증가하였고 AH 활성은 감소하는 것으로 나타났다. Chen 등(28) 역시 STZ에 의한 당뇨실험에서 간조직의 마이크로솜내 AH 활성이 증가된다고 보고함으로써 본 실험결과와 일치한다. 즉 당뇨의 발병은 케톤체와 유리기방산의 대사 및 인슐린 작용과 관련되며 성장호르몬과 약물대사효소계의 영향을 받기 때문에(29) AD의 활성이 감소되고 AH의 활성은 증가된 것으로 사료된다.

##### 유해 활성산소 제거계 효소 활성도에 미치는 영향

Table 3에는 간조직 중의 유해 활성산소 제거효소인 SOD, CAT, GSH-Px, GST, GR 및 G6PD 활성 변화를 나타내었다.

본 실험에서 SOD 활성은 STZ만을 투여한 당뇨대조군이 정상군에 비하여 유의적으로 증가되었으나 두릅열수추출물을 급여에 따른 변화는 관찰되지 않았다. STZ 투여로 SOD 활성이 유의적으로 증가되었는데 이는 당뇨유발로 증가된 활성산소를 소거하려는 생리적 적응현상으로 당뇨병의 경우 활성산소 생성이 현저하게 증가된다는 Wolff 등(30)의 보고와 과혈당증에 의한 단백당화가 항진됨으로써 그 반응으로부터 활성산소가 발생하는데 이 활성산소의 제거를 위하여 SOD가 활성화된 것으로 사료된다. SOD는 산화적 스트레스에 대한 세포의 방어에 일차적으로 관여하는 금속이온 효소로서 슈퍼옥사이드를 반응성이 약한 과산화수소로 전환시키

Table 2. Effect of *Aralia elata* water extracts on activities of hepatic reactive oxygen species generating enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats

Group	Nondiabetic	Diabetic	Diabetic-AEW
Cytochrome P-450 (nmol/mg protein)	$0.42 \pm 0.06^{1a2)}$	$0.25 \pm 0.04^b$	$0.34 \pm 0.05^a$
Xanthine oxidase (uric acid nmol/mg protein)	$2.23 \pm 0.36^a$	$1.25 \pm 0.55^b$	$2.02 \pm 0.34^a$
Aminopyrine N-demethylase (nmol/mg protein/min)	$0.20 \pm 0.01^a$	$0.13 \pm 0.01^c$	$0.17 \pm 0.01^b$
Aniline hydroxylase (nmol/mg protein/min)	$0.09 \pm 0.02^b$	$0.15 \pm 0.01^a$	$0.10 \pm 0.02^b$

1)Values are mean $\pm$ SD ( $n=8$ ).

2)Means within a row with same superscript are not significantly different between the groups ( $p<0.05$ ).

Table 3. Effect of *Aralia elata* water extracts on activities of hepatic reactive oxygen species scavenging enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats

Group	Nondiabetic	Diabetic	Diabetic-AEW
Superoxide dismutase (Unit/mg protein)	8.37±0.31 <sup>1b2)</sup>	10.62±0.51 <sup>a</sup>	9.85±0.95 <sup>a</sup>
Catalase (nmol/mg protein/min)	18.56±1.85 <sup>c</sup>	32.65±1.14 <sup>a</sup>	26.29±0.94 <sup>b</sup>
Glutathione peroxidase (nmol/mg protein/min)	2.81±0.17 <sup>c</sup>	5.20±0.78 <sup>a</sup>	4.32±0.41 <sup>b</sup>
Glutathione S-transferase (nmol DNCB/mg protein/min)	15.45±0.50 <sup>c</sup>	19.34±1.03 <sup>a</sup>	18.00±0.78 <sup>b</sup>
Glutathione reductase (nmol/mg protein/min)	45.57±6.02 <sup>c</sup>	77.39±3.61 <sup>a</sup>	62.49±1.70 <sup>b</sup>
Glucose-6-phosphate dehydrogenase (nmol/mg protein/min)	15.56±0.37 <sup>c</sup>	34.02±0.66 <sup>a</sup>	28.64±0.81 <sup>b</sup>

<sup>1)</sup>Values are mean±SD (n=8).

<sup>2)</sup>Means within a row with same superscript are not significantly different between the groups (p<0.05).

는 유리기 제거효소이다(30). 당뇨는 미토콘드리아의 항산화방어계에 다중기능 변화를 유도하고 저분자 항산화제인 비효소적 방어계보다 효소적 제거계인 SOD의 활성을 증가시킨다고 보고(31,32)되어 있다.

CAT는 지방의 자동산화와 유기물의 산화 및 SOD에 의해 생성된 과산화수소를 GSH-Px와 함께 산소나 물로 분해하여 배설시킴으로써 유리기로부터 조직의 손상을 방어하는 효소(33)이다. 당뇨대조군에서 증가된 CAT의 활성은 두릅열수추출물 급여시 유의적으로 감소되었는데 본 실험에서 당뇨에 의한 CAT의 활성 증가는 STZ 투여로 과산화수소와 같은 활성산소종이 증가된 때문이며 두릅열수추출물 급여시 CAT 활성이 당뇨대조군에 비하여 감소된 것으로 보아 SOD 활성이 유의적이지는 않으나 당뇨대조군에 비해 낮은 결과와 관련이 있을 것으로 사료된다.

간조직 중의 GSH-Px 활성은 당뇨대조군에 비하여 두릅열수추출물 급여군에서 유의적인 감소가 나타났다. 이는 CAT의 활성 변화와 유사한 경향이었다. 실험식이 급여로 GSH-Px 활성이 감소된 것은 시료의 생리활성 성분들이 과산화물 생성을 억제한 때문으로 생각되며, 당뇨대조군이 정상군에 비해 GSH-Px 활성이 유의적으로 증가된 것은 SOD 활성이 증가됨으로써 과산화수소가 축적되는 것을 예방하기 위하여 GSH-Px 활성이 상대적으로 증가되었으며(34) 두릅열수추출물 급여로 GSH-Px 활성이 감소된 것은 활성산소의 생성억제와 관련된 것으로 사료된다. Hermenegildo 등(35)은 STZ으로 당뇨를 유발했을 경우 GSH-Px 활성이 증가되었다고 보고하였으며 당뇨시 GSH-Px의 활성 증가는 손상된 신장조직에 대한 보상반응이라는 Kinalska 등(36)의 보고와 간조직이 손상되면 보상작용으로 글루타티온의 합성능을 높여 GSH-Px 활성을 증가시키고 글루타티온의 전환율이 증가되어 혈중으로 글루타티온의 방출이 증가된다는 Yoshida 등(37)의 보고로 뒷받침된다.

간조직 중의 GST 활성은 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적으로 증가되었으나 두릅열수추출물 급여시 당뇨로 증가된 활성이 유의적으로 억제되었다. 당뇨로 인해 생성된 활성산소는 GST에 의해 글루타티온과 포합되어 제거되는데 글루타티온이 고갈되면 지질과산화물이 증가되어 독성을 일으키기 때문에 본 실험결과는 STZ에 의한 산화적

스트레스의 방어작용으로 GST 활성이 증가된 것으로 생각된다. GST는 변이성 물질, 발암물질, 독성물질 등의 대사산물과 내인성 독소 중 친전자성체물질 등에 환원형 글루타티온을 포함시켜 글루타티온 티오에스테르 형성반응을 촉매하여 무독화하는 효소이다(38). 따라서 본 실험에서 STZ 단독투여군의 GST 활성이 증가된 것은 STZ으로 유도된 산화적 손상으로부터 간조직을 보호하기 위한 적응반응이며 또한 두릅열수추출물 급여시 GST의 활성 감소는 고혈당에 대한 산화적 반응을 억제할 수 있을 것으로 사료된다.

당뇨의 경우 항산화방어계의 손상으로 SOD, GSH-Px, GR과 같은 항산화효소의 활성이 변화되고 글루타티온 대사가 손상을 받는 것으로 보고(39)되어 있다. 간조직 중의 GR 활성은 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적으로 증가되었으나 실험식이 급여시 유의적으로 감소되었다. GR은 직접적으로 과산화물을 소거하지는 않으나 과산화수소나 유기과산화물 환원에 사용되는 글루타티온의 재생산에 관여하는 것으로 알려져 있다(40). 이와같이 본 실험결과에서도 글루타티온을 산화하는 GSH-Px 효소와 환원효소인 GR의 효소가 같은 양상임을 알 수 있다.

G6PD는 GSH-Px가 GSSG를 GSH로 환원시키는데 필요한 NADPH를 생성하는 효소이다(41). 본 실험에서 G6PD 활성은 STZ 투여시 유의적으로 증가되었으며 두릅열수추출물 급여시 STZ 단독투여에 비하여 유의적인 억제효과가 나타났다. STZ으로 유도된 당뇨는 연령에 상관없이 G6PD의 mRNA 수준을 증가시키며 혈당과의 상관성을 나타낸다는 Liu 등(42)의 보고에서처럼 본 실험에서 두릅열수추출물 급여로 인한 G6PD 활성 감소는 혈당강하와 관련될 것이라 생각한다. 따라서 STZ 투여로 G6PD 활성이 증가된 것은 GR 활성 증가와 글루타티온 생산에 대한 요구로써 NADPH를 증가시키는 반응이며(41) 나아가 CAT 활성에도 영향을 미친 것으로 생각된다.

간조직 중의 글루타티온과 과산화지질 함량에 미치는 영향

두릅열수추출물의 급여가 당뇨가 유발된 흰쥐의 간조직 중 글루타티온과 과산화지질 함량에 미치는 영향은 Fig. 1과 2에 나타내었다.

정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적으로 감소된 글

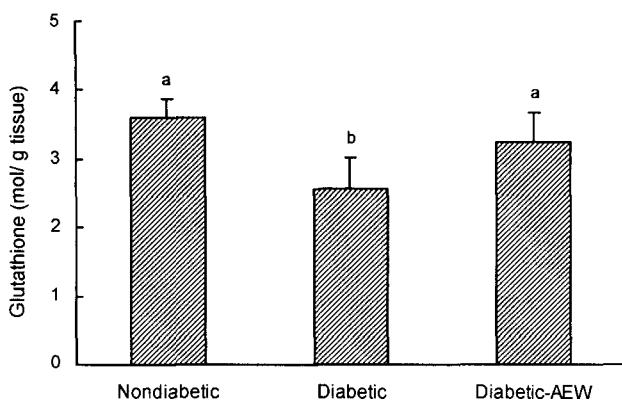


Fig. 1. Effect of *Aralia elata* water extracts on hepatic glutathione contents in streptozotocin-induced diabetic rats. The means not sharing a common letters are significantly different between groups ( $p<0.05$ ). Mean $\pm$ SD (n=8).

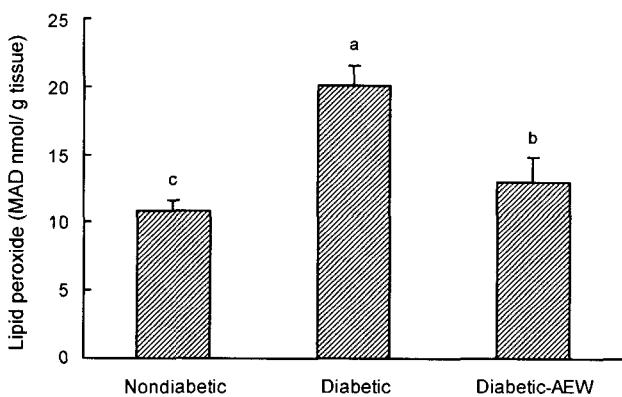


Fig. 2. Effect of *Aralia elata* water extracts on hepatic lipid peroxide contents in streptozotocin-induced diabetic rats. The means not sharing a common letters are significantly different between groups ( $p<0.05$ ). Mean $\pm$ SD (n=8).

루타티온 함량은 두릅열수추출물 급여시 정상수준 가까이 회복되었다. 이는 두릅에 함유된 생리활성 물질이 STZ 투여에 의해 생성된 과산화수소 등의 활성산소를 제거하고 조직내 산화적 스트레스로 인한 글루타티온 손실을 억제함으로써 함량이 증가된 것으로 생각된다. 글루타티온은 세포에 상당량 존재함으로서 생체 방어역할을 하고 항산화효소를 생성하는데 이용된다. 과량의 과산화수소나 하이드록실 유리기는 조직의 GSH/GSSG 비율이 정상적으로 유지되는 것을 저해하여 GSSG가 축적되어 -SH기와 결합함으로써 효소들을 불활성화시킨다(43).

간조직 중 과산화지질 함량은 STZ만을 투여한 당뇨대조군이 정상군에 비하여 1.8배의 유의적인 증가를 나타낸 반면 두릅열수추출물을 급여시 당뇨대조군에 비해 그 함량이 유의적으로 감소하였다. 과산화지질 함량은 세포내 산화적 스트레스의 증가, 즉 활성산소종의 생성 증가 및 항산화적 방어력 약화로 축적되는데 이 반응은 독성 화합물과 약물에 의한 간손상의 기전으로 알려져 있다(44). 본 실험에서 STZ 투여시 당뇨의 특징인 글루타티온의 고갈과 과산화지질의 함량

증가는 결과를 관찰할 수 있었으며 실험식이 급여로 글루타티온의 함량이 정상수준 가까이 회복되었고 과산화물지질의 함량 증가가 억제되는 것이 관찰됨으로써 두릅열수추출물이 당뇨로 인한 산화적 스트레스의 예방과 개선에 효과적일 것으로 생각된다.

## 요약

Wistar계 흰쥐에게 두릅열수추출물을 7주간 급여하였으며 당뇨유발은 희생 2주전 streptozotocin을 투여하여 혈당이 300 mg/dL 이상인 흰쥐를 대상으로 유해 활성산소 대사계에 미치는 영향을 구명하였다. 간조직 중 유해 활성산소 생성계인 P-450 함량과 XO 및 AD 활성은 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적으로 감소된 반면, AH 활성은 증가되었다. 두릅열수추출물 급여로 이들 유해 활성 생성계 효소 활성 변화가 완화되는 것으로 나타났다. 또한 SOD, CAT, GSH-Px 및 GST, GR과 같은 유해 활성산소 제거계와 G6PD 효소들은 당뇨유발로 유의적인 증가를 보였으나, 두릅열수추출물 급여군에서는 이들 효소 활성이 낮았다. 당뇨유발로 항산화물질인 글루타티온 함량은 유의적으로 감소된 반면 지질과산화물 생성은 유의적으로 증가되었다. 그러나 두릅열수추출물 급여는 당뇨대조군의 이들 함량 변화를 유의적으로 억제하는 것으로 나타났다. 이상의 결과에서 두릅열수추출물 급여는 STZ 투여로 인한 유해 활성산소 대사계 변화를 완화시킬 뿐만 아니라 지질과산화물 생성을 억제함으로써 산화적 스트레스로 인한 당뇨합병을 예방할 수 있을 것으로 사료된다.

## 감사의 글

이 논문은 2002년도 대구산업정보대학 학술연구비 지원에 의한 논문임.

## 문헌

- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. 1996. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetic Care* 19: 257-267.
- Borek C. 2001. Antioxidant health effects of aged garlic extracts. *The J Nutr* 131: 1010S-1015S.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. 1999. Free radicals in biology and medicine. *The International J Bioc Cell Biology* 31: 1454-1468.
- Baynes JW. 1991. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40: 405-412.
- Reaven P. 1995. Dietary and pharmacologic regimens to reduce lipid peroxidation in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 62: 1483S-1489S.
- 문교부편. 1982. 한국동·식물도감. p 243-250.
- 이선주. 1976. 한국민속약. 서문당, 서울. p 99-106.
- 지형준, 김현수. 1983. 생약의 Saponin 성분에 관한 연구(제2 보). 해동피의 saponin 성분. 서울대 생약연구소 업적집 22:

- 121-128.
9. Seifulla HI. 1962. Lekarstvennie sredstva iz rasteniy. *Medgiz Mosco* 12: 278-378.
  10. Meshcherskaya KA, Dzhumaeva TI, Litvinenko TN. 1978. Antihyperglycemic constituent of *Aralia elata* root bark. *Chem Abstr* 88: 115362d-115363d.
  11. Lee EB, Kim OK. 1993. Antihyperglycemic constituent of *Aralia elata* Root Bark (1) - Antihyperglycemic action of the extract and fractions. *Korean J Pharmacognosy* 24: 213-218.
  12. Rakieten N, Gordon BS, Cooney DA, Davis RD, Schein PS. 1968. Renal tumorigenic action of streptozotocin (NSC-85998) in rats. *Cancer Chemother Rep* 52: 563-567.
  13. American Institute of Nutrition. 1977. Report of the American Institute of nutrition Ad Hoc committee on standards for nutritional studies. *J Nutr* 107: 1340-1348.
  14. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. 1951. Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275.
  15. Imai T, Ito A, Sato R. 1966. Evidence of biochemically different type of vesicles in the hepatic microsomal fraction. *J Biochem* 60: 417-428.
  16. Stirpe F, Della CE. 1969. The regulation of rat liver xanthine oxidase. Conversion *in vitro* of the enzyme activity from dehydrogenase (Type D) to oxidase (Type O). *J Biol Chem* 244: 3855-3863.
  17. Marklund S, Marklund G. 1974. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem* 47: 469-474.
  18. Aebi H. 1974. Catalase. In *Methods of Enzymatic Analysis*. Bergmeyer HU, ed. Academic Press, New York. Vol 2, p 673.
  19. Paglia ED, Valentine WN. 1967. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocytes glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 70: 158-169.
  20. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. 1974. Glutathione S-transferase: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 249: 7130-7139.
  21. Pinto RE, Bartley W. 1969. The effect of age and sex on glutathione peroxidase activities and on aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates. *Biochem J* 112: 109-115.
  22. Pitkanen E, Pikanen O, Uotila L. 1997. Enzymatic determination of unbound D-mannose in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35: 761-766.
  23. Omura T, Sato R. 1964. The carbon monooxide-binding pigment of liver microsomes. II. Solubilization, purification and properties. *J Biol Chem* 239: 2379-2385.
  24. Ellman GL. 1959. Tissue sulfhydryl group. *Arch Biochem Biophys* 82: 70-77.
  25. Ohkawa H, Ohishi N, Yaki K. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95: 351-358.
  26. Schenkman JB, Thummel KE, Favreau LV. 1989. Physiological and pathophysiological alteration in rat cytochrome P450. *Drug Metab Rev* 29: 557-584.
  27. Duke EJ, Joyce P, Ryan JP. 1973. Characterization of alternative molecular forms of xanthine oxidase in the mouse. *J Biochem* 131: 187.
  28. Chen TL, Chen SH, Tai TY, Chao CC, Park SS, Guengerich FP, Ueng TH. 1996. Induction and suppression of renal and hepatic cytochrome P450-dependent monooxygenases by acute and chronic streptozotocin diabetes in hamsters. *Arch Toxicol* 70: 202-208.
  29. Raza H, Ahmed I, Lakhani MS, Sharma AK, Pallot D, Montague W. 1996. Effect of bitter melon (*Monordica charantia*) fruit juice on the hepatic cytochrome P450-dependent monooxygenases and glutathione S-transferase in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochem Pharm* 52: 1639-1642.
  30. Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. 1991. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and aging. *Free Radic Biol Med* 10: 339-352.
  31. Sukalski KA, Pinto KA, Bertson JL. 1993. Decreased susceptibility of liver mitochondria from diabetic rats to oxidative damage and associated increase in alpha-tocopherol. *Free Rad Biol Med* 14: 57-65.
  32. Kristal BS, Koopmans SJ, Jackson CT, Ikeno Y, Park BJ, Yu BP. 1997. Oxidant-mediated repression of mitochondrial transcription in diabetic rats. *Free Rad Biol Med* 22: 813-833.
  33. Deisseroth A, Dounce AL. 1970. Catalase physical and chemical properties, mechanism of catalysis and physiological role. *Physiol Rev* 50: 3-24.
  34. Warner HR. 1994. Superoxide dismutase, aging and degenerative disease. *Free Rad Biol Med* 17: 249-258.
  35. Hermenegildo C, Raya A, Roman J, Romero FJ. 1993. Decreased glutathione peroxidase activity in sciatic nerve of alloxan-induced diabetic mice and its correlation with blood glucose levels. *Neurochem Res* 18: 893-896.
  36. Kinalski M, Sledziewski A, Telejko B, Zarzycki W, Kinalska I. 2000. Lipid peroxidation and scavenging enzyme in streptozotocin-induced diabetes. *Acta Diabetol* 37: 179-183.
  37. Yoshida M, Fukunga TK, Yasumoto K. 1984. Variation of glutathione level and synthesis activity in chick liver due to selenium and vitamin E deficiency. *J Biochem* 96: 1391-1397.
  38. Kovachich GB, Mishra OP. 1983. The effect of ascorbic acid in malondialdehyde formation,  $K^+$ ,  $Na^+$  and water content of brain slices. *Exp Brain Res* 50: 62-68.
  39. McLennan SV, Heffernan S, Wright L. 1991. Changes in hepatic glutathione metabolism in diabetes. *Dibates* 40: 344-348.
  40. Jang YS, Ahn HS, Kim HR. 1998. Effects of vitamin E supplementation on the lipid peroxides and activities of antioxidative enzymes in the pancreas of diabetic KK mice. *Korean J Nutr* 31: 153-158.
  41. Himeno S, Takekawa A, Imura N. 1993. Species difference in hydroperoxide scavenging enzymes with special reference to glutathione peroxidase in guinea-pigs. *Comp Biochem Physiol B* 104: 27-31.
  42. Liu Z, Barrett EJ, Dalkin AC, Zwart AD, Chou JY. 1994. Effect of acute diabetes on the rat hepatic glucose-6-phosphatase activity and its messenger RNA level. *Biochem Biophys Res Commun* 38: 680-686.
  43. Lee MJ, Ryu BM, Lee YS, Moon GS. 2002. Effect of long *buchu* (Chinese chives) diet on antioxidative system of ICR mice. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 31: 834-839.
  44. Plaa GL, Wischi HP. 1976. Chemicals during and lipid peroxidation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 16: 125-131.

(2003년 11월 14일 접수; 2004년 3월 15일 채택)