

원 저

## 生津養血湯이 Streptozotocin으로 유발된 당뇨병 Rat 모델의 고혈당 및 간병증과 신병증에 미치는 영향

곽민아, 김민수<sup>1</sup>, 변준석

대구한의대학교 한의과대학 비계내과학교실, 동의대학교 한의과대학 한방재활의학과교실<sup>1</sup>

### Hypoglycemic, Hepatoprotective, and Nephroprotective Effects of -“*Saengjinyanghyul-tang* (*Shēngjīnyǎngxuè-tāng*)”- in Streptozotocin-Induced Diabetic SD Rats

Min-Ah Kwak, Min-Su Kim<sup>1</sup>, Joon-Seok Byun

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine,  
Daegu Haany University

Department of Oriental Rehabilitation Medicine, College of Oriental Medicine,  
Dong-Eui University<sup>1</sup>

**Objectives :** This study aimed to evaluate the hypoglycemic, hepatoprotective, and nephroprotective effects of “*Saengjinyanghyul-tang* (*Shēngjīnyǎngxuè-tāng* : *SJYHT*)” in streptozotocin (STZ)-induced diabetic SD rat model.

**Methods :** SJYHT extracts were once a day dosed for 28 days at a dosage 1000, 500, and 250mg/kg/5ml from 25 days after STZ-dosing, and the changes on blood glucose levels, liver and kidney weight, serum AST, ALT, BUN and creatinine levels were observed with histological changes on the liver and kidney.

**Results :** Increased blood glucose levels, and diabetic hepatopathy & nephropathy including increased serum AST, ALT, BUN and creatinine levels, histological changes after STZ-dosing were dose-dependently reduced by SJYHT extract-dosing.

**Conclusions :** “SJYHT” water extracts have favorable hypoglycemic, hepatoprotective, and nephroprotective effects on the STZ-induced diabetic SD rats. Therefore, it is expected that “SJYHT” has potential for use in the management of diabetes and diabetic complications.

**Key Words:** *Saengjinyanghyul-tang* (*Shēngjīnyǎngxuè-tāng*), diabetes, diabetic hepatopathy, diabetic nephropathy.

## 서 론

당뇨병은 인슐린 분비의 절대적 또는 상대적 부족이나 표적 세포에서 인슐린의 생물학적 효과 감소로 인하여 발생하는 고혈당 및 이에 수반되는 대사 장애가 장기간 지속되어 급·만성 합병증을 동반하는 질환으로, 당뇨병의 치료는 대사 장애의 개선에 의한 합병증의 예방 내지 지연에 목적이 있다<sup>1)</sup>.

당뇨병 시 초래되는 당뇨병성 간병증 (diabetic

· 접수 : 2006년 5월 17일 · 논문심사 : 2006년 5월 17일  
· 채택 : 2006년 6월 15일  
· 교신저자 : 변준석, 대구광역시 수성구 상동 165번지 대구  
한의대학교 부속 대구한방병원 비계내과학교실  
(Tel: 053-763-1121, Fax: 053-764-0566,  
E-mail: jsbyun@dhu.ac.kr)

hepatopathy)과 당뇨병성 신병증 (diabetic nephropathy)은 환자의 사망을 초래할 수 있는 매우 중요한 합병증으로, streptozotocin (이하 STZ)으로 유발된 rat 당뇨병 모델에서도 초래되어 “STZ 유발 rat 당뇨병성 간병증 및 신병증”이라 불린다<sup>2,3)</sup>. 당뇨병 치료제로는 다양한 물질들이 개발되어 있으나, 여러 합병증에 대해 전반적인 효과를 나타내는 약물은 드물고, 당뇨병 자체가 만성 소모성 질환으로 장기적인 약물 투여가 요구됨에 따라 비교적 안전성이 확보된 천연물 추출물이 점차 각광을 받고 있는 실정이다<sup>4)</sup>.

당뇨병의 병증은 동양 의학의 여러 문헌에서 찾아 볼 수 있으며, 消渴, 皮膚瘙癢, 癰疽, 痺痛 등의 범주에 해당된다고 할 수 있는데, 이 중 가장 유사한 병증은 “消穀善飢, 渴而多飲”하는 병증인 消渴로<sup>5)</sup>, 消渴과 당뇨병의 상관성에 대한 비교 연구도 보고되어 있다<sup>6,7)</sup>.

消渴의 治法은 清熱補陰을 위주로 하며 清熱瀉火, 清胃潤燥, 補陰益腎을 치료의 근본으로 하고 있는데<sup>8)</sup>, 清代 沈의 《沈氏尊生書》<sup>9)</sup>에 “上消者舌赤裂 咽如燒 大渴引飲 日夜無度……通治上消宜生津養血湯”이라 하여 처음 기재된 生津養血湯은 瀉心肺之火하고 補陰血生津하는 작용으로 多飲, 口渴하는 上消에 활용되는 처방으로<sup>10-11)</sup>, 고혈당 및 다양한 당뇨병성 합병증에 일정한 효과가 있을 것으로 생각한다. 生津養血湯의 실험적 연구로는 STZ 유발 당뇨병성 rat에 生津養血湯 前處理 후 간 손상<sup>12)</sup>, 고지혈증에 대한 예방효과<sup>13)</sup> 및 혈당 및 췌장에 미치는 효과<sup>14)</sup>와 生津養血湯加玫瑰花가 STZ 유발 고혈당 생쥐의 췌장에 미치는 영향<sup>11)</sup> 등이 보고되어 있으나, 당뇨병 유발 후 나타난 고혈당 및 당뇨병성 간병증, 당뇨병성 신병증에 대한 전반적인 生津養血湯의 실험 연구는 찾아보기 힘든 실정이다.

이에 저자는 生津養血湯의 당뇨병, 당뇨병성 간병증 및 신병증에 대한 효과를 확인하기 위하여 rat에 STZ를 투여하여 당뇨병을 유발한 다음, 生

津養血湯 물 추출물을 투여한 후, 혈당, 간 및 신장 중량, 혈중 AST (aspartate aminotransferase, GOT) 및 ALT (alanine aminotransferase, GPT), 혈중 BUN (blood urea nitrogen) 및 creatinine의 변화와 함께 간 및 신장의 조직학적 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 실험동물

실험동물은 평균 체중 174.23 ± 5.73g/head의 6주령 암컷 Sprague-Dawley (SD) rat (Charles River, Japan)를 실험실 환경에 10일간 순화시킨 다음 실험에 사용하였다. 실험동물은 총 96마리로 3마리씩 분리하여 polycarbonate cage에 수용하고, 온도 20-25℃ 및 습도 30-35%로 조절된 무균시설에서 사육하였으며, 명암주기는 12시간 간격으로 조절하였다. 사료 및 음수는 자유롭게 섭취할 수 있도록 공급하였으며, 약물 투여 시작일과 최종 부검 시 18시간이상 절식시켰고, picric acid를 이용하여 개체 번호를 식별하였다. 모든 실험동물은 “실험동물의 관리와 사용에 관한 지침 (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)”<sup>15)</sup>에 준하여 취급하였다.

#### 2) 약물의 조제

##### (1) 처방의 조성

본 실험에 사용된 모든 약제는 대구한의대학교 부속 대구한방병원에서 구입하여 정선한 것을 사용하였으며, 처방의 조성분량은 《方藥合編》<sup>16)</sup>에 수재된 生津養血湯과 동일하다(table 1).

##### (2) 추출

선정된 약제 20貼 분량 (696.8g)을 취하여 정제수 4000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator (N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음, programmable freeze dryer

**Table 1.** Composition of “Saengjinyanghyul-tang (Shēngjīnyǎngxuè-tāng: SJYHT)”

Herbs	Pharmacognostic name	Dose (g)
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	3.75
白芍藥	<i>Paeoniae Radix Alba</i>	3.75
生地黃	<i>Rehmanniae Radix</i>	3.75
麥門冬	<i>Liriodopsis Tuber</i>	3.75
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	3.00
黃連	<i>Coptidis Rhizoma</i>	3.00
天花粉	<i>Trichosanthis Radix</i>	2.62
知母(蜜炒)	<i>Anemarrhenae Rhizoma</i>	1.87
黃柏(蜜炒)	<i>Phellodendri Cortex</i>	1.87
蓮肉	<i>Nelumbinis Semen</i>	1.87
烏梅	<i>Mume Fructus</i>	1.87
薄荷	<i>Menthae Herba</i>	1.87
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.87
<b>Total</b>	<b>13 types</b>	<b>34.84</b>

(PVTFD10A; iShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 1貼 당 6.00g, 총 120.05g (수율 약 17.23%)의 물 추출물을 얻었다.

## 2. 방법

### 1) STZ 유발 당뇨병

각 군 당 12마리씩, 총 96마리의 실험동물 중 84마리는 STZ (Sigma, USA) 60mg/kg을 50mM citrate buffer에 녹여 5ml/kg의 농도로 단회 복강 투여하여 당뇨병을 유발하였다. 이때 정상군 12마리는 50mM citrate buffer만을 동일한 방법으로 동량 주사하였다. STZ 투여 21일 후에 혈당을 측정하여 정상군에 비해 약 40%이상 증가된 (혈당 320mg/dl 이상) 실험동물을 당뇨병 유발 실험동물로 간주하였다<sup>17)</sup>.

### 2) 실험군의 분류

정상군을 제외한 모든 STZ 투여군에서는 STZ 투여 21일 후에 당뇨병 유발 실험동물을 선정하여, 체중 차이가 최소화되게 한 군 당 6마리씩 실험에 사용하였고, 정상군의 경우에는 체중 차이가 비교적 작은 6마리만 선정하여 실험에 사용하였

다. 본 실험에서는 무처리 정상군 (이하 Sham군), STZ 당뇨병 유발 매체 대조군 (이하 Control군), STZ 당뇨병 유발 후 대조 약물인 glybenclamide 3mg/kg, silymarin 25mg/kg 및 captopril 100mg/kg 투여군 (이하 Glybenclamide, Silymarin, Captopril 군), STZ 당뇨병 유발 후 生津養血湯 물 추출물 1000, 500 및 250mg/kg 투여군 (이하 T1, 2, 3군) 의 8개 군으로 구분하였으며(table 2), 각 군의 STZ 투여 전 평균 체중은 각각 173.83±5.74, 174.00±6.81, 174.33±6.98, 173.67±4.08, 174.17±7.94, 174.33±7.55, 174.33±4.46, 175.17±4.75g/head로 관찰되었다.

### 3) 약물의 투여

대조 약물 투여군에서는 glybenclamide (Sigma, USA), silymarin (Sigma, USA) 및 captopril (Sigma, USA) 각각 3mg/kg, 25mg/kg 및 100mg/kg을, 生津養血湯 투여군에서는 추출물 1000, 500 및 250mg/kg을 멸균 증류수에 용해시켜 5ml/kg의 용량으로 매일 1회씩 경구 투여하였다. 또한 Sham 군 및 Control군에서는 동일한 양의 멸균 증류수를 약물 투여군과 동일한 방법으로 투여하였다.

모든 실험물질 및 매체 (vehicle)는 STZ 투여 25 일후부터 28일간 경구 투여하였다.

4) 간 및 신장 중량의 변화

모든 실험동물은 최종 부검 시 Rompun® (xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2mg/kg을 복강 주사하여 진정시키고, Ketalar® (ketamine hydrochloride, 유한양행) 1mg/kg을 복강 주사하여 마취시킨 다음, 우측 신장 및 간을 적출하여 주위 결합조직 등을 제거하고 실질 장기만 g 단위로 중량을 측정하여 절대 중량치를 산출하였다. 또한 개체간의 체중 차이에 기인한 오차를 줄이기 위하여 아래의 공식으로 상대 중량을 측정하였다.

Relative weight(%)=[(absolute liver or kidney weight/body weight at sacrifice)×100]

5) 채혈 및 혈청분리

모든 실험동물은 STZ 투여 3주 후 ethyl ether 로 마취한 다음 안와 정맥총에서 약 1ml의 혈액을 채취하여, 혈당 측정용 NaF tube (Becton Dickinson, USA) 및 일반 clotting activator가 함유된 serum 분리관 (Becton Dickinson, USA)에서 혈청을 분리하였으며, 최종 부검 시 모든 실험동물은 Rompun® (xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2mg/kg을 복강 주사하여 진정시키고, Ketalar® (ketamine hydrochloride, 유한양행) 1mg/kg을 복강 주사하여 마취시킨 다

음, 개복하여 복대정맥에서부터 5ml의 혈액을 채혈하였다. 이후 채혈된 혈액 중 1ml는 혈장 측정을 위해 NaF tube에서 혈청을 분리하였으며, 나머지 4ml는 일반 clotting activator가 함유된 serum 분리관 (Becton Dickinson, USA)에서 혈청을 분리하였다. 모든 혈액은 채혈한 다음 1시간 이내에 3000rpm으로 10분간 원심 분리하여 혈청을 분리하여 사용하였다. 모든 실험동물은 STZ 3주 후 및 최종 희생일에 채혈 전 18시간 이상 절식시켰다.

6) 혈당 측정

안와 정맥총 및 복대 정맥에서 채혈한 혈청을 이용하여, 각각 STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일의 혈당 함량을 측정하였다. 혈당 함량은 일반적인 방법으로 자동혈액분석 장치 (Toshiba 200FR, JAPAN)를 이용하여 mg/dl 단위로 측정하였다.

7) 혈중 AST (GOT)와 ALT (GPT)의 측정

안와 정맥총 및 복대 정맥에서 채혈한 혈청을 이용하여, 각각 STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일의 혈중 AST와 ALT 함량을 측정하였다. 혈중 AST와 ALT 함량은 SICDIA L AST/ALT REAGENT (신양화학, KOREA)를 사용하여 효소법 (enzyme method)으로 자동혈액분석 장치 (Toshiba 200FR, JAPAN)를 이용하여 IU/L 단위로 측정하였다.

Table 2. Experimental Designs Used in This Study

Group ID	Treatment	Dosage	STZ-induced diabetes
Sham	D.W.	5ml/kg	not induced
Control	D.W.	5ml/kg	induced
Captopril	captopril	100mg/kg	induced
Glybenclamide	glybenclamide	3mg/kg	induced
Silymarin	silymarin	25mg/kg	induced
T1	SJYHT extract	1000mg/kg	induced
T2	SJYHT extract	500mg/kg	induced
T3	SJYHT extract	250mg/kg	induced

SJYHT extract: Saengjinyanghyul-tang (Shēngjīnyǎngxuè-tāng) extract

D.W.: distilled water

SJYHT extracts and all reference drugs were dissolved in D.W. and dosed by gastric gavage at 5ml/kg levels. All SJYHT extracts, reference drugs, and vehicle were dosed once a day for 28 days from 25 days after STZ-dosing.

**Table 3.** Changes of Blood Glucose Level in Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetic Rats

Group ID <sup>a)</sup>	Blood glucose level (mg/dl)			
	STZ 21	Changes <sup>b)</sup>	At sacrifice	Changes
Sham	97.67±11.91		99.00±7.04	
Control	338.00±12.63**	246.08%	370.00±29.74**	273.74%
Glybenclamide	339.67±15.25**	0.49%	188.00±16.25**,#	-49.19%
T1	336.00±10.35**	-0.59%	277.33±38.84**,#	-25.05%
T2	340.00±16.69**	0.59%	308.50±19.31**,#	-16.62%
T3	339.67±12.93**	0.49%	326.17±10.89**,#	-11.85%

Values are Mean ± S.D. (n=6)

a): Group ID was listed in Table 2; b): Changes vs Sham or Control

\*\* : p<0.01 compared to that of Sham (MW test)

## : p<0.01 compared to that of Control (MW test)

#### 8) 혈중 BUN과 creatinine의 측정

안와 정맥총 및 복대 정맥에서 채혈한 혈청을 이용하여, 각각 STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일의 혈중 BUN과 creatinine 함량을 측정하였다. 혈중 BUN과 creatinine 함량은 SICDIA BUN /CREATININE REAGENT (신양화학, KOREA)를 사용하여 각각 Urease-UV 법과 Jaffe 법으로 자동혈액분석 장치 (Toshiba 200FR, JAPAN)를 이용하여 IU/L 단위로 측정하였다.

#### 9) 조직표본의 제작

모든 실험동물을 최종 부검일에 우측 신장 및 간의 소편을 절취하여 10% neutral buffered formalin (10% NBF)에 24시간 이상 고정하였다. 이후 고정된 조직은 ethanol 탈수를 거쳐, 일반적인 방법으로 paraffin에 포매하고, 3-4 μm의 연속절편을 제작하였다. 이후 일반적인 방법으로 Hematoxylin - Eosin 염색을 실시하였다.

#### (1) 간 조직 변성율

모든 염색된 간 조직 표본 상에서 자동 조직영상장치 (automated image analysis, analySIS Image Processing; SIS, Germany)를 이용하여 변성 부위가 차지하는 간 조직 변성율 (percentage of degenerative hepatic regions)을 전체 실질 조직에서 차지하는 변성율 (%)로 산출하였다.

#### (2) 신장 조직 변성율

모든 염색된 신장 조직 표본 상에서 자동 조직영상장치 (automated image analysis, analySIS Image Processing; SIS, Germany)를 이용하여 변성 부위가 차지하는 신장 조직 변성율 (percentage of degenerative kidney regions)을 전체 피질 (cortex) 실질 조직에서 차지하는 변성율 (%)로 산출하였다.

#### 10) 통계처리

모든 수치는 평균 ± 표준편차 (n=6)로 나타냈으며, Sham군 또는 Control군과 비교하여 Mann-Whitney Wilcoxon's (MW) test를 실시하여 p값이 0.05 이하일 경우 유의성을 인정하였고, 통계처리는 SPSS for Windows (release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다. 또한 체중의 변화를 제외한 모든 결과는 Control군의 경우 Sham군과 비교한 % changes를 아래의 공식으로 산출하였으며, 실험군에서는 Control군과 비교한 % changes를 아래의 공식을 이용하여 산출하였다.

% changes vs. sham =

$$[(\text{data of control} - \text{data of sham}) / \text{data of control}] \times 100$$

% changes vs. control =

$$[(\text{data of tested group} - \text{data of control}) / \text{data of tested group}] \times 100$$

**결 과**

**1. 生津養血湯의 혈당강하 효과**

STZ 투여 21일 후의 혈당량은 Sham군, Control군, Glybenclamide군, T1, 2, 3군에서 각각 97.67 ± 11.91, 338.00 ± 12.63, 339.67 ± 15.25, 336.00 ± 10.35, 340.00 ± 16.69 및 339.67 ± 12.93mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 혈당량의 증가가 인정되었으며, T1, 2, 3군 및 Glybenclamide군에서도 Control군과 유사한 혈당량을 나타냈다. 한편 모든 실험동물의 최종 희생 시 혈당량은 각각 99.00 ± 7.04, 370.00 ± 29.74, 188.00 ± 16.25, 277.33 ± 38.84, 308.50 ± 19.31 및 326.17 ± 10.89mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 혈당량의 증가가 인정되었으나, Glybenclamide군 및 T1, 2, 3군에서는 Control군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 혈당량의 감소를 나타냈다(table 3).

**2. 生津養血湯의 간 보호 효과**

**1) 간 중량의 변화**

간의 절대 중량치는 Sham군, Control군, Silymarin군, T1, 2, 3군에서 각각 5.408 ± 0.447, 8.196 ± 0.746, 6.044 ± 0.235, 6.560 ± 0.313, 6.916 ± 0.617 및 7.748 ± 0.693g/head로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01 또는 p<0.05) 간 절대 중량치의 증가가 인정되었으며, Silymarin군 및 T1, 2군에서는 Control군에 비해 유의성 있는 (p<0.01 또는 p<0.05) 간 절대 중량치의 감소를 나타냈고, T3군에서도 Control군에 비해 다소 감소된 간 절대 중량치를 나타냈으나, 유의성은 인정되지 않았다. 한편 간의 상대 중량치는 각각 2.371 ± 0.265, 4.952 ± 0.567, 3.266 ± 0.200, 3.393 ± 0.195, 3.769 ± 0.382 및 4.517 ± 0.452%로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 간 상대 중량치의 증가가 인정되었으며, Silymarin군 및 T1, 2군에서는 Control군에 비해 유의성 있는 (p<0.01)

**Table 4.** Changes of Liver and Kidney Weight in STZ-Induced Diabetic Rats

Group ID <sup>a)</sup>	Liver weight		Kidney weight	
	Absolute (g) (changes <sup>b)</sup> )	Relative (%) <sup>c)</sup> (changes)	Absolute (g) (changes)	Relative (%) (changes)
Sham	5.408±0.447	2.371±0.265	0.669±0.050	0.293±0.028
Control	8.196±0.746** (51.55%)	4.952±0.567** (108.88%)	1.155±0.102** (72.56%)	0.699±0.094** (138.51%)
Silymarin	6.044±0.235* <sup>###</sup>	3.266±0.200** <sup>###</sup>	0.868±0.062** <sup>###</sup>	0.522±0.059** <sup>###</sup>
Captopril	(-26.26%)	(-34.04%)	(-24.83%)	(-25.33%)
T1	6.560±0.313** <sup>###</sup> (-19.97%)	3.393±0.195** <sup>###</sup> (-31.49%)	0.891±0.074** <sup>###</sup> (-22.84%)	0.461±0.036** <sup>###</sup> (-34.14%)
T2	6.916±0.617** <sup>#</sup> (-15.63%)	3.769±0.382** <sup>###</sup> (-23.89%)	0.991±0.085** <sup>#</sup> (-14.18%)	0.540±0.049** <sup>###</sup> (-22.79%)
T3	7.748±0.693** (-5.47%)	4.517±0.452** (-8.78%)	1.068±0.067** (-7.53%)	0.624±0.059** (-10.81%)

Values are Mean ± S.D. (n=6)

a): Group ID was listed in Table 2; b): Changes vs Sham or Control

c): Relative weight (%) = [(Absolute liver or kidney weight / Body weight at sacrifice) ×100]

\*: p<0.05 compared to that of Sham (MW test)

\*\* : p<0.01 compared to that of Sham (MW test)

# : p<0.05 compared to that of Control (MW test)

###: p<0.01 compared to that of Control (MW test)

**Table 5.** Changes of Serum AST and ALT Levels in STZ-Induced Diabetic Rats

Group ID <sup>a)</sup>	Serum AST level		Serum ALT level (IU/L)	
	STZ 21 (changes <sup>b)</sup> )	At sacrifice (changes)	STZ 21 (changes)	At sacrifice (changes)
Sham	106.83±16.59	108.17±16.69	47.67±11.31	48.33±11.57
Control	548.83±91.11** (413.73%)	829.83±74.05** (667.18%)	348.02±41.53** (630.12%)	450.83±39.98** (832.76%)
Silymarin	550.00±93.59** (0.21%)	641.00±128.17**,#	351.17±21.51** (0.90%)	259.67±53.17**### (-42.40%)
T1	536.33±74.69** (-2.28%)	668.00±87.82**,#	357.50±50.59** (2.72%)	261.17±51.82**### (-42.07%)
T2	549.00±57.11** (0.03%)	685.50±60.10**,#	342.33±54.72** (-1.63%)	307.83±69.43**### (-31.72%)
T3	550.50±102.36** (0.30%)	934.17±78.54** (12.57%)	342.33±41.39** (-1.63%)	378.33±41.79**### (-16.08%)

Values are Mean ± S.D. (n=6)

a): Group ID was listed in Table 2; b): Changes vs Sham or Control

\*\* : p<0.01 compared to that of Sham (MW test)

# : p<0.05 compared to that of Control (MW test)

### : p<0.01 compared to that of Control (MW test)

간 상대 증량치의 감소를 나타냈고, T3군에서도 Control군에 비해 다소 감소된 간 상대 증량치를 나타냈으나, 유의성은 인정되지 않았다(table 4).

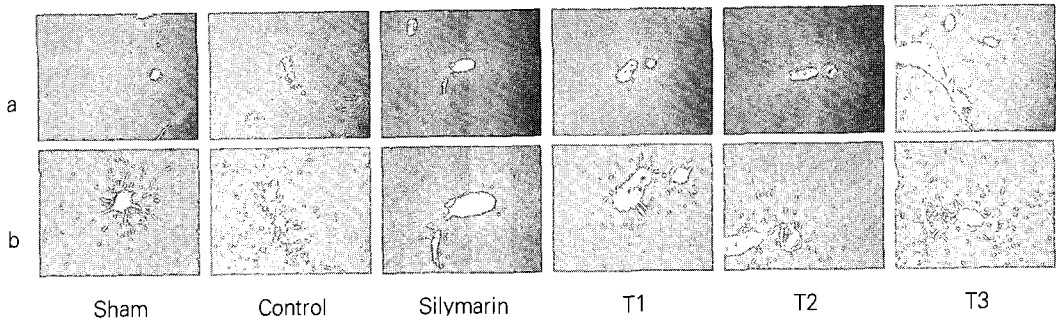
### 2) 혈중 AST 함량의 변화

STZ 투여 21일 후의 혈중 AST 함량은 Sham군, Control군, Silymarin군, T1, 2, 3군에서 각각 106.83 ± 16.59, 548.83 ± 91.11, 550.00 ± 93.59, 536.33 ± 74.69, 549.00 ± 57.11 및 550.50 ± 102.36IU/L로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 혈중 AST 함량의 증가가 인정되었으며, Silymarin 투여군 및 T1, 2, 3군에서도 Control군과 유사한 혈중 AST 함량을 나타냈다. 한편 최종 희생 시의 혈중 AST 함량은 각각 108.17 ± 16.69, 829.83 ± 74.05, 641.00 ± 128.17, 668.00 ± 87.82, 685.50 ± 60.10 및 934.17 ± 78.54IU/L로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 혈중 AST 함량의 증가가 인정되었으나, Silymarin군 및 T1, 2군에서는 Control군에 비해 유의성 있는 (p<0.05) 혈중 AST 함량의 감소를 나타냈다. 또한 T3군에서

는 오히려 다소 증가된 혈중 AST 함량을 나타냈으나 유의성은 인정되지 않았다(table 5).

### 3) 혈중 ALT 함량의 변화

STZ 투여 21일 후의 혈중 ALT 함량은 Sham군, Control군, Silymarin군, T1, 2, 3군에서 각각 47.67 ± 11.31, 348.02 ± 41.53, 351.17 ± 21.51, 357.50 ± 50.59, 342.33 ± 54.72 및 342.33 ± 41.39IU/L로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 혈중 ALT 함량의 증가가 인정되었으며, Silymarin군 및 T1, 2, 3군에서도 Control군과 유사한 혈중 ALT 함량을 나타냈다. 한편 최종 희생 시의 혈중 ALT 함량은 각각 48.33 ± 11.57, 450.83 ± 39.98, 259.67 ± 53.17, 261.17 ± 51.82, 307.83 ± 69.43 및 378.33 ± 41.79IU/L로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 혈중 ALT 함량의 증가가 인정되었으나, Silymarin군 및 T1, 2, 3군에서는 Control군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 혈중 ALT 함량의 감소를 나타냈다(table 5).



**Fig. 1.** Histological profiles of liver in STZ-induced diabetic rats  
 a: Hepatic lobules (× 50); b: Centrolobular regions-high magnification (× 100)  
 Group ID was listed in Table 2; all hematoxylin-eosin stain

Note that classic STZ-induced diabetic hepatopathy including centrolobular degenerative changes consisting of degenerative cells (loss of staining, vacuolation, and lysis) were demonstrated in STZ-induced groups. However, these changes on histological profiles were decreased after silymarin 25mg/kg, SJYHT extract 1000, 500, and 250mg/kg-dosing compared to that of Control.

4) 간 조직 및 histomorphometry의 변화

(1) 간 조직의 변화

Sham군의 경우, 중심정맥을 중심으로 한 정상적인 간 소엽의 조직학적 구조가 인정되었으며, 간동맥 및 정맥과 함께 정상적인 담관으로 구성된 일반적인 간 triad 구조가 관찰되었다. 그러나 Control군의 경우 간 중심정맥을 중심으로 변성세포 zone 이 관찰되어 전형적인 소엽 중심성 변성 (centrolobular

degenerative changes)을 나타냈다. 이러한 변성세포 들은 염색성의 감소, 용해 (lysis) 및 공포화 (vacuolation) 등, 전형적인 STZ-당뇨병성 간병증의 소견을 나타냈다. 한편 이러한 조직학적 변화는 Silymarin 군에서 현저히 감소되어 관찰되었으며, T1, 2, 3 군에서도 투여 용량 의존적인 감소를 나타냈다(fig 1). 그러나 Silymarin군을 포함한 모든 실험물질 투여 군은 Sham군에 비해서는 여전히 심한 조직학적

**Table 6.** Changes of Histomorphometry of Liver and Kidney in STZ-Induced Diabetic Rats

Group ID <sup>a)</sup>	Percentage of degenerative regions (%/1mm <sup>2</sup> ) <sup>c)</sup>			
	Liver	Changes <sup>b)</sup>	Kidney	Changes
Sham	2.03±1.67		1.29±1.01	
Control	67.52±10.06**	3234.07%	64.82±7.16**	4930.92%
Silymarin	41.60±8.06**##	-38.39%		
Captopril			42.99±11.92**##	-33.67%
T1	42.30±12.82**.#	-37.34%	45.92±10.12**##	-29.15%
T2	45.18±11.36**.#	-33.08%	48.65±4.51**.#	-24.95%
T3	51.45±12.51**	-23.80%	52.55±9.62**.#	-18.92%

Values are Mean ± S.D. (n=6)

a): Group ID was listed in Table 2; b) Changes vs Sham or Control

c): Percentages are measured using automated image analyzer

\*\* : p<0.01 compared to that of Sham (MW test)

# : p<0.05 compared to that of Control (MW test)

## : p<0.01 compared to that of Control (MW test)



변성을 나타냈다.

(2) Histomorphometry: 간 조직 변성율의 변화  
 1mm<sup>2</sup>의 간 실질 조직 중 변성 부위가 차지하는 간 조직 변성율은 Sham군, Control군, Silymarin군, T1, 2, 3군에서 각각 2.03 ± 1.67, 67.52 ± 10.06, 41.60 ± 8.06, 42.30 ± 12.82, 45.18 ± 11.36 및 51.45 ± 12.51%로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 간 조직 변성율의 증가가 인정되었으나, Silymarin군 및 T1, 2군에서는 Control군에 비해 유의성 있는 (p<0.01 또는 p<0.05) 간 조직 변성율의 감소를 나타냈다. 또한 T3군에서도 Control군에 비해 다소 감소된 간 조직 변성율을 나타냈으나, 유의성은 인정되지 않았다(table 6).

#### 4. 生津養血湯의 신장 보호 효과

##### 1) 신장 중량의 변화

신장의 절대 중량치는 Sham군, Control군, Captopril군, T1, 2, 3군에서 각각 0.669 ± 0.050, 1.155 ± 0.102, 0.868 ± 0.062, 0.891 ± 0.074, 0.991 ± 0.085 및

1.068 ± 0.067g/head로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 신장 절대 중량치의 증가가 인정되었으나, Captopril군 및 T1, 2군에서는 Control군에 비해 유의성 있는 (p<0.01 또는 p<0.05) 신장 절대 중량치의 감소를 나타냈으며, T3군에서도 Control군에 비해 다소 감소된 신장 절대 중량치를 나타냈으나, 유의성은 인정되지 않았다. 한편 신장의 상대 중량치는 각각 0.293 ± 0.028, 0.699 ± 0.094, 0.522 ± 0.059, 0.461 ± 0.036, 0.540 ± 0.049 및 0.624 ± 0.059%로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 신장 상대 중량치의 증가가 인정되었으나, Captopril군 및 T1, 2군에서는 Control군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 신장 상대 중량치의 감소를 나타냈으며, T3군에서도 Control군에 비해 다소 감소된 신장 상대 중량치를 나타냈으나, 유의성은 인정되지 않았다(table 4).

##### 2) 혈중 BUN 함량의 변화

STZ 투여 21일 후의 혈중 BUN 함량은 Sham군, Control군, Captopril군, T1, 2, 3군에서 각각

Table 7. Changes of Serum BUN and Creatinine Levels in STZ-Induced Diabetic Rats

Group ID <sup>a)</sup>	Serum BUN level		Serum creatinine level (mg/dl)	
	STZ 21 (changes <sup>b)</sup> )	At sacrifice (changes)	STZ 21 (changes)	At sacrifice (changes)
Sham	19.64±1.68	20.31±1.35	0.42±0.05	0.45±0.05
Control	58.73±8.96** (199.02%)	77.75±4.67** (282.80%)	0.68±0.10** (60.24%)	0.78±0.06** (75.66%)
Captopril	58.60±3.19** (-0.22%)	42.79±10.55**,# (-44.96%)	0.68±0.08** (0.49%)	0.65±0.05**,# (-17.06%)
T1	57.66±2.93** (-1.82%)	44.60±8.42**,# (-42.63%)	0.67±0.07** (-1.97%)	0.63±0.04**,# (-18.98%)
T2	58.85±5.34** (0.20%)	52.89±7.30**,# (-31.98%)	0.69±0.09** (1.03%)	0.67±0.09**,# (-14.71%)
T3	59.15±5.51** (0.70%)	62.38±8.75**,# (-19.77%)	0.68±0.09** (0.25%)	0.73±0.05** (-7.04%)

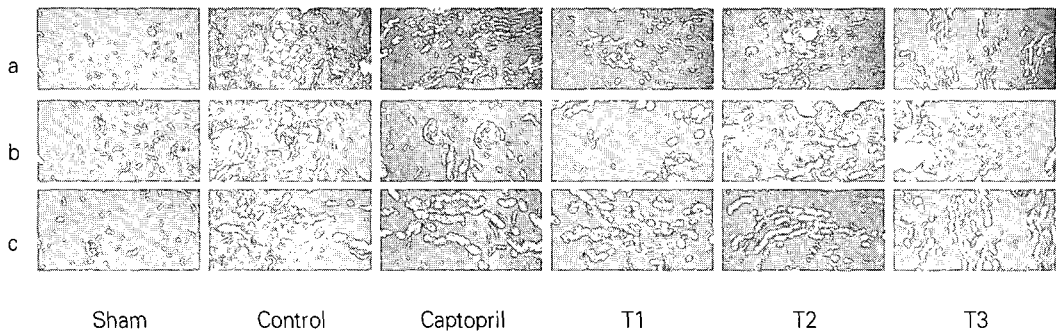
Values are Mean ± S.D. (n=6)

a): Group ID was listed in Table 2; b): Changes vs Sham or Control

\*\* : p<0.01 compared to that of Sham (MW test)

# : p<0.05 compared to that of Control (MW test)

## : p<0.01 compared to that of Control (MW test)



**Fig. 2.** Histological profiles of kidney in STZ-induced diabetic rats  
a: Cortex regions ( $\times 50$ ); b: Glomerulus regions ( $\times 100$ ); c: Tubular regions ( $\times 100$ )  
Group ID was listed in Table 2; all hematoxylin-eosin stain

Note that classic STZ-induced nephropathy consisting of tubular necrosis and vasodilated glomerulus were demonstrated in STZ-induced groups. Vacuolation and necrotic changes were detected in convoluted tubules with various degrees of fibrosis and in glomerulus, vasodilated capillaries were also detected. However, these changes on histological profiles were decreased after captopril 100mg/kg, SJYHT extract 1000, 500, and 250mg/kg-dosing compared to that of Control.

$19.64 \pm 1.68$ ,  $58.73 \pm 8.96$ ,  $58.60 \pm 3.19$ ,  $57.66 \pm 2.93$ ,  $58.85 \pm 5.34$  및  $59.15 \pm 5.51$ mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 혈중 BUN 함량의 증가가 인정되었으며, Captopril군 및 T1, 2, 3군에서도 Control군과 유사한 혈중 BUN 함량을 나타냈다. 한편 최종 희생 시의 혈중 BUN 함량은 각각  $20.31 \pm 1.35$ ,  $77.75 \pm 4.67$ ,  $42.79 \pm 10.55$ ,  $44.60 \pm 8.42$ ,  $52.89 \pm 7.30$  및  $62.38 \pm 8.75$ mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 혈중 BUN 함량의 증가가 인정되었으나, Captopril군 및 T1, 2, 3군에서는 Control군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$  또는  $p < 0.05$ ) 혈중 BUN 함량의 감소를 나타냈다(table 7).

### 3) 혈중 creatinine 함량의 변화

STZ 투여 21일 후의 혈중 creatinine 함량은 Sham군, Control군, Captopril군, T1, 2, 3군에서 각각  $0.42 \pm 0.05$ ,  $0.68 \pm 0.10$ ,  $0.68 \pm 0.08$ ,  $0.67 \pm 0.07$ ,  $0.69 \pm 0.09$  및  $0.68 \pm 0.09$ mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 혈중 creatinine 함량의 증가가 인정

되었으며, Captopril군 및 T1, 2, 3군에서도 Control군과 유사한 혈중 creatinine 함량을 나타냈다. 한편 최종 희생 시의 혈중 creatinine 함량은 각각  $0.45 \pm 0.05$ ,  $0.78 \pm 0.06$ ,  $0.65 \pm 0.05$ ,  $0.63 \pm 0.04$ ,  $0.67 \pm 0.09$  및  $0.73 \pm 0.05$ mg/dl로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 혈중 creatinine 함량의 증가가 인정되었으나, Captopril군 및 T1, 2군에서는 Control군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$  또는  $p < 0.05$ ) 혈중 creatinine 함량의 감소를 나타냈다. 또한 T3군에서도 Control군에 비해 다소 감소된 혈중 creatinine 함량을 나타냈으나, 유의성은 인정되지 않았다(table 7).

### 4) 신장 조직 및 histomorphometry의 변화

#### (1) 신장 조직의 변화

Sham군의 경우, 피질부분에서는 정상적인 사구체, 원위 및 근위 곡세관 등 전형적인 정상 nephron 구조가 인정되었으며, 피질부분으로 신장된 집합세관으로 구성된 수질방사(medullary ray) 역시 정상적으로 관찰되었다. 그러나 Control군의 경우 세뇨관 상피세포의 공포화 및 괴사, 세뇨관의 섬유화와 함께 현저한 사구체의 모세혈관 확장성 위

축(vasodilated atrophy) 등 전형적인 STZ-당뇨병성 신병증의 소견을 나타냈다. 한편 이러한 세뇨관 및 사구체의 조직학적 변화는 Captopril군에서 현저히 감소되어 관찰되었으며, T1, 2, 3군에서도 투여 용량 의존적인 감소를 나타냈다(fig 2). 그러나 Captopril군을 포함한 모든 실험물질 투여군은 Sham군에 비해서는 여전히 심한 조직학적 변성을 나타냈다.

(2) Histomorphometry: 신장 조직 변성율의 변화  
1mm<sup>2</sup>의 신장 실질 조직 중 변성 부위가 차지하는 신장 조직 변성율은 Sham군, Control군, Captopril군, T1, 2, 3군에서 각각 1.29 ± 1.01, 64.82 ± 7.16, 42.99 ± 11.92, 45.92 ± 10.12, 48.65 ± 4.51 및 52.55 ± 9.62%로 관찰되어, 모든 STZ 당뇨 유발군에서 Sham군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 신장 조직 변성율의 증가가 인정되었으나, Captopril군 및 T1, 2, 3군에서 Control군에 비해 유의성 있는 (p<0.01 또는 p<0.05) 신장 조직 변성율의 감소를 나타냈다(table 6).

## 고 찰

당뇨병은 heterogenous형 대사성 질환의 하나로 혈당 및 뇨당의 증가를 특징으로 하며, 급·만성 합병증을 동반하여 치료가 어려운 대표적인 만성 소모성 질환으로 알려져 있는데<sup>18)</sup>, 이러한 당뇨병성 합병증 중 현재 임상에서 가장 문제시 되고 있는 것으로는 당뇨에 의해 초래되는 신장병증과 간손상 및 이로 인한 고지혈증을 들 수 있다<sup>19)</sup>.

인위적인 당뇨병의 유발은 주로 alloxan이나 STZ 등의 약물처리로 실행하는데, 간, 신장의 장애 및 골수의 파괴를 초래하는 등 여러 부작용 역시 동시에 수반되므로<sup>17,18)</sup>, 이러한 부작용도 약물의 효과를 평가하는 중요한 모델로 간주되고 있다. 일반적으로 alloxan에 비해 STZ가 독성이 낮은 것으로 알려져 있어, rat 등 설치류를 이용한 당뇨병 모델에서는 STZ 유발 rat 모델이 type II 당뇨병

모델로 흔히 이용되고 있다<sup>17,18)</sup>.

한의학에서는 당뇨병에서 발현되는 증상이 消渴과 유사하기 때문에 “消穀善飢, 渴而多飲”하는 병증인 消渴의 범주로 보고 있으며, 당뇨병에서 인슐린의 결핍은 腎陰虛, 신경 전달로 인한 호르몬의 분비 관계는 水火既濟, 고혈당은 火熱이라는 개념과 연관 지을 수 있다<sup>5)</sup>. 이와 관련하여 消渴의 治法도 清熱補陰을 위주로 하며 清熱瀉火, 清胃潤燥, 補陰益腎을 치료의 근본으로 삼고 있다<sup>8)</sup>.

박<sup>20)</sup>이 消渴의 개념과 치료의 대강을 발표한 이후, 백 등<sup>21)</sup>은 원인과 분류에 대한 연구를, 강 등<sup>5)</sup>은 증상에 대한 病機論의 연구를, 그리고 장 등<sup>6)</sup>과 강<sup>7)</sup>은 消渴과 당뇨병에 대한 비교 연구를 보고하는 등, 消渴과 당뇨병의 원인, 병인병기, 치법, 침구, 약물치료 및 운동요법, 사상체질과의 연관성 등 다양한 방면에서 진행된 고찰과 실험을 통해 한의학적 치료 방법으로 유의한 항당뇨 작용을 기대할 수 있게 되었다<sup>22)</sup>.

生津養血湯은 補血活血, 潤燥, 養新血하는 當歸, 養血斂陰, 緩急止痛하는 白芍藥, 清熱養血하는 生地黃, 生津潤肺, 瀉熱除煩하는 麥門冬, 活血行氣, 祛風止痛散瘀하는 川芎, 瀉心火, 清熱하는 黃連, 降火潤燥, 解渴하는 天花粉, 壯水清金, 潤腎滋陰, 止渴除煩하는 知母, 瀉腎火하는 黃柏, 益氣清心, 補中養神하는 蓮肉, 斂肺, 生津止渴하는 烏梅, 宣滯解鬱, 消散風熱하는 薄荷, 清熱解毒하는 甘草 등의 약물로 구성되어 瀉心肺之火, 補陰血生津하는 작용으로, 上消의 熱結로 인한 消渴에 활용되는 처방으로<sup>10-12)</sup>, 고혈당 및 다양한 당뇨병성 합병증에 일정한 효과가 있을 것으로 생각한다.

STZ 유발 당뇨병 모델은 당뇨병 치료제를 개발하는데 있어서 가장 기본적인 실험 모델로 현재까지 수많은 천연물 유래 추출물의 혈당강하 효과가 STZ 유발 당뇨병 rat 모델에서 평가되어 왔다<sup>2,17)</sup>. 또한 고혈당에 대한 대조 약물로 사용된 glybenclamide는 혈당강하 효과가 뛰어난 경구용 sulphonylurea계 당뇨병 치료제로, STZ 유발 rat 당뇨병 모델에

서의 혈당강하 효과도 입증되어 있다<sup>23,24)</sup>. 한편 STZ 투여 후 혈당상승은 STZ에 의한 인슐린 생산 세포의 파괴에서 유래되며, 이러한 혈당 상승을 감소시키는 것이 당뇨병 치료제 개발의 최우선으로 알려져 있다<sup>25,26)</sup>. 본 연구에서도 STZ 투여 21일 후 현저한 혈당 상승이 있었으나, 이러한 고혈당이 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 용량 의존적으로 유의하게 감소되었으므로, 生津養血湯은 고혈당에 대한 혈당강하 효과를 가지고 있는 것으로 생각한다. 하지만 본 실험의 최대 용량인 生津養血湯 물 추출물 1000mg/kg 투여군에서도 대조 약물인 glybenclamide 3mg/kg 투여군보다 혈당강하 효과가 저조하여, 生津養血湯 물 추출물은 동일 용량의 glybenclamide에 비해 비교적 낮은 효과를 나타낼 것으로 판단한다.

당뇨병 시 초래되는 당뇨병성 간병증은 중요한 합병증 중 하나로<sup>2)</sup>, STZ 유발 rat 당뇨병성 간병증 모델에서 여러 가지 천연물 추출물들의 간 보호 효과가 평가되어 왔다<sup>2,3,19,24)</sup>. 또한 당뇨병성 간병증에 대한 대조 약물로 사용된 silymarin은 flavonoid의 일종으로, 간의 단백질 합성 촉진 및 glutathione 산화 억제 작용을 가지고 있어 독성 물질에 의해 초래된 간 손상에 대한 뛰어난 보호 작용을 나타내는 것으로 알려져 있으며, STZ 유발 rat 당뇨병 모델에서의 간 보호 효과 역시 잘 입증되어 있다<sup>27,28)</sup>. 한편 당뇨병성 간병증 시 간 중량의 현저한 상승이 초래되며, 이러한 간 중량의 변화는 당뇨병성 간병증에 대한 치료 약물의 효과 평가 시 가장 기본적인 지표로 알려져 있다<sup>2,29)</sup>. 본 연구에서도 STZ 투여 후 현저한 간의 절대 및 상대 중량치 증가가 관찰되었으나, 이러한 변화는 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 용량 의존적으로 유의하게 감소되었으므로, 生津養血湯이 STZ에 의해 초래된 간 중량의 증가를 억제하는 것으로 생각한다. 한편 간 중량 증가의 억제 정도는 生津養血湯 물 추출물 1000 및 500mg/kg 투여군에서 silymarin 25mg/kg 투여군과 유사한 효과가 있었다.

혈중 AST와 ALT는 STZ 유발 당뇨병성 간병증 시 현저한 상승이 초래되므로, 당뇨병성 간병증을 평가하는데 있어서 중요한 지표 중 하나로 알려져 있다<sup>2,30)</sup>. 본 연구에서도 STZ 투여 21일 후 현저한 혈중 AST와 ALT 함량의 상승이 초래되었으나, 이러한 변화는 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 용량 의존적으로 유의하게 감소되었으므로, 生津養血湯이 STZ에 의해 초래된 간병증을 억제하는 것으로 생각한다. 한편 혈중 AST와 ALT 함량 증가의 억제 정도는 生津養血湯 물 추출물 1000mg/kg 투여군에서 silymarin 25mg/kg 투여군과 유사한 효과가 있었다.

당뇨병성 합병증의 하나로 당뇨병성 간병증 시에는 조직학적으로 변성세포들이 소엽 중심성으로 관찰되므로 이러한 간의 소엽 중심성 변성 역시 당뇨병성 간병증을 평가하는데 있어서 중요한 지표 중 하나로 알려져 있다<sup>31,32)</sup>. 본 연구에서도 STZ 투여 후 소엽 중심성 변성을 위주로 하는 전형적인 당뇨병성 간병증의 조직학적 변화가 관찰되었으며, 변성 부위의 현저한 증가 역시 관찰되었으나, 이러한 변화는 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 용량 의존적으로 유의하게 감소되었으므로, 生津養血湯이 STZ에 의해 초래된 간병증을 억제하는 것으로 생각한다. 한편 당뇨병성 간 병증의 조직학적 변화에 대한 억제 정도는 본 실험의 최소 용량인 生津養血湯 물 추출물 250mg/kg 투여군에서도 silymarin 25mg/kg 투여군과 유사한 효과가 있었다.

이상에서 당뇨병성 간병증에 대한 生津養血湯 물 추출물의 효과를 관찰한 결과, STZ 투여 후 현저한 간 중량의 증가, 혈중 AST 및 ALT 함량의 증가와 함께 간 조직 변성율의 증가 및 소엽 중심성 간변성과 같은 전형적인 STZ 유발 당뇨병성 간병증이 관찰되었으나, 이러한 병증은 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 용량 의존적으로 유의하게 감소되었으므로, 生津養血湯은 당뇨병성 간병증에 대해 치료 효과를 가지고 있는 것으로 생

각한다. 하지만 동일 용량을 투여하는 경우, 生津養血湯 물 추출물의 당뇨병성 간병증에 대한 치료 효과는 대조 약물인 silymarin보다 비교적 낮은 것으로 판단한다.

당뇨병 시 초래되는 당뇨병성 신병증 역시 중요한 합병증 중 하나로<sup>3)</sup>, STZ 유발 rat 당뇨병성 신병증 모델에서 여러 가지 천연물 추출물들의 신장 보호 효과가 평가되어 왔다<sup>2,3,24)</sup>. 또한 당뇨병성 신병증에 대한 대조 약물로 사용된 captopril은 대표적인 ACE (angiotensin converting enzyme) 저해제로, 당뇨병성 신병증을 위시한 만성 신부전 등 신장 병증의 치료에 널리 이용되고 있으며, STZ 유발 rat 당뇨병성 신병증 모델에서의 신장 보호 효과 역시 잘 입증되어 있다<sup>33)</sup>. 한편 당뇨병성 신병증시 신장 중량의 현저한 상승이 초래되며, 이러한 신장 중량의 변화는 당뇨병성 신병증에 대한 치료 약물의 효과 평가 시 가장 기본적인 지표로 알려져 있다<sup>34,35)</sup>. 본 연구에서도 STZ 투여 후 현저한 신장의 절대 및 상대 중량치 증가가 관찰되었으나, 이러한 변화는 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 용량 의존적으로 유의하게 감소되었으므로, 生津養血湯이 STZ에 의해 초래된 신장 중량의 증가를 억제하는 것으로 생각한다. 한편 신장 중량 증가의 억제 정도는 본 실험의 최소 용량인 生津養血湯 물 추출물 250mg/kg 투여군에서도 captopril 100mg/kg 투여군과 유사한 효과가 있었다.

혈중 BUN과 creatinine은 STZ 유발 당뇨병성 신병증 시 현저한 상승이 초래되므로, 당뇨병성 신병증을 평가하는데 있어서 매우 중요한 지표 중 하나로 알려져 있다<sup>35,37)</sup>. 본 연구에서도 STZ 투여 21일 후 현저한 혈중 BUN과 creatinine 함량의 상승이 초래되었으나, 이러한 변화는 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 용량 의존적으로 유의하게 감소되었으므로, 生津養血湯이 STZ에 의해 초래된 신병증을 억제하는 것으로 생각한다. 한편 혈중 BUN 함량 증가의 억제 정도는 生津養血湯 물 추

출물 1000mg/kg 투여군에서, 혈중 creatinine 함량 증가의 억제 정도는 生津養血湯 물 추출물 1000 또는 500mg/kg 투여군에서 captopril 100mg/kg 투여군과 유사한 효과가 있었다.

당뇨병성 합병증의 하나로 당뇨병성 신병증 시에는 조직학적으로 세뇨관의 심한 괴사 및 공포화와 함께 섬유화가 초래되며, 사구체에서는 모세혈관 확장성 위축이 초래되는데, 이러한 전형적인 조직학적 변화 역시 당뇨병성 신병증을 평가하는데 있어서 중요한 지표 중 하나로 알려져 있다<sup>31,32,35,37)</sup>. 본 연구에서도 STZ 투여 후 현저한 세뇨관 괴사와 사구체의 모세혈관 확장성 위축을 위주로 하는 전형적인 당뇨병성 신병증의 조직학적 변화가 관찰되었으며, 변성 부위의 현저한 증가 역시 관찰되었으나, 이러한 변화는 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 용량 의존적으로 유의하게 감소되었으므로, 生津養血湯이 STZ에 의해 초래된 신병증을 억제하는 것으로 생각한다. 한편 당뇨병성 신병증의 조직학적 변화에 대한 억제 정도는 본 실험의 최소 용량인 生津養血湯 물 추출물 250mg/kg 투여군에서도 captopril 100mg/kg 투여군과 유사한 효과가 있었다.

이상에서 당뇨병성 신병증에 대한 生津養血湯 물 추출물의 효과를 관찰한 결과, STZ 투여 후 현저한 신장 중량의 증가, 혈중 BUN 및 creatinine 함량의 증가와 함께 신장 조직 변성율의 증가 및 세뇨관 괴사, 사구체의 모세혈관 확장성 위축과 같은 전형적인 STZ 유발 당뇨병성 신병증이 관찰되었으나, 이러한 병증은 生津養血湯 물 추출물 투여에 의해 용량 의존적으로 유의하게 감소되었으므로, 生津養血湯은 당뇨병성 신병증에 대해 치료 효과를 가지고 있는 것으로 생각한다. 하지만 동일 용량을 투여하는 경우, 生津養血湯 물 추출물의 당뇨병성 신병증에 대한 치료 효과는 대조 약물인 captopril보다 비교적 낮은 것으로 판단한다.

이상의 결과들을 종합해 보면, 生津養血湯은 STZ 유발 당뇨병 모델의 고혈당, 간병증 및 신병

증에 대해 비교적 양호한 치료 효과를 나타내는 것으로 관찰되어, 당뇨병 및 당뇨병성 합병증의 치료에 유용할 것으로 생각하며, 1000 또는 500mg/kg 이상의 生津養血湯 물 추출물 투여는 glybenclamide 3mg/kg 투여에 비해 혈당강하 효과는 비교적 낮을 것으로 판단하나, silymarin 25mg/kg 및 captopril 100mg/kg 투여와 유사한 간병증 및 신병증의 치료 효과를 나타낼 것으로 판단한다. 또한 生津養血湯은 13종의 한약재로 구성된 복합 처방으로, 향후 고혈당, 당뇨병성 간병증 및 신병증에 대한 주요 유효 성분 및 작용 기전에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각한다.

## 결론

본 연구에서는 生津養血湯의 당뇨병, 당뇨병성 간병증 및 신병증에 대한 효과를 확인하기 위하여 rat에 STZ를 투여하여 당뇨병을 유발한 다음 生津養血湯 물 추출물을 투여한 후, 혈당, 간 및 신장 중량, 혈중 AST 및 ALT, 혈중 BUN 및 creatinine의 변화와 함께 간 및 신장의 조직학적 변화를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 生津養血湯 물 추출물은 대조군에 비해 STZ 유발 고혈당을 용량 의존적으로 유의하게 감소시켰다.

2) 生津養血湯 물 추출물은 대조군에 비해 간 중량, 혈중 AST 및 ALT 함량, 간 조직 변성율의 증가 및 소엽 중심성 간변성과 같은 전형적인 STZ 유발 당뇨병성 간병증을 용량 의존적으로 유의하게 감소시켰다.

3) 生津養血湯 물 추출물은 대조군에 비해 신장 중량, 혈중 BUN 및 creatinine 함량, 신장 조직 변성율의 증가 및 세뇨관 괴사, 사구체의 모세혈관 확장성 위축과 같은 전형적인 STZ 유발 당뇨병성 신병증을 용량 의존적으로 유의하게 감소시켰다.

이상에서 生津養血湯은 STZ 유발 당뇨병 모델의 고혈당, 간병증 및 신병증에 대해 비교적 양호

한 결과를 나타내어, 향후 당뇨병 및 당뇨병성 합병증의 치료에 유용할 것으로 생각한다.

## 參考文獻

1. 서울대학교 의과대학 내과학교실 편. 최신지견 내과학. 서울: 군자출판사. 1997: 788.
2. Hwang HJ, Kim SW, Lim JM, Joo JH, Kim HO, Kim HM, Yun JW. Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 2005; 76(26): 3069-3080.
3. Prakasam A, Sethupathy S, Pugalendi KV. Influence of *Casearia esculenta* root extract on glycoprotein components in streptozotocin diabetic rats. *Pharmazie.* 2005;60(3): 229-232.
4. Lee JE, Kim HJ, Choi EK, Chai HY, Yun YW, Kim DJ, Nam SY, Lee BJ, Ahn BW, Kang HG, Kim YB. Four-week repeated-dose toxicity study on *Pinellia* Extract. *Korean J Lab Anim Sci.* 2003; 19: 127-141.
5. 강석봉, 김권철. 消渴病의 症狀에 대한 病機論的 接近(당뇨병의 삼대 증상을 중심으로). *동서의학.* 1998; 23(4): 21-40.
6. 장태수, 정해철, 류봉하. 증상을 중심으로 본 소갈(消渴)과 당뇨병의 관계. *대한한방내과학회지.* 1985; 2(1): 61-69.
7. 강석봉. 소갈(消渴)의 전변증과 당뇨병의 만성 합병증에 대한 비교 고찰. *대한한의학회지.* 1998; 19(2): 137-152.
8. 최해운, 정태영, 서부일, 김종대, 박동일. Streptozotocin으로 誘發된 糖尿白鼠에서 數種의 韓藥材가 血糖降下에 미치는 影響. *대한본초학회지.* 2003; 18(2): 121-127.
9. 沈金鰲. 沈氏尊生書. 北京: 中國中醫藥出版社. 1997: 276-282.

10. 申載鏞 方藥合編解說 2. 서울: 成輔社, 1989: 138.
11. 홍광표, 나창수, 장경선, 김희철, 박민희, 김정상. 生津養血湯加味方과 玫瑰花가 streptozotocin으로 유발된 고혈당 생쥐의 췌장에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2001; 22(4): 79-89.
12. 金信錫, 崔鍾元, 李慶姬, 金碩煥, 李哲浚. 高血糖 쥐의 肝代謝酵素系에 미치는 生津養血湯의 影響. 대한한의학회지. 1995; 16(2): 320-336.
13. 金信錫, 崔鍾元, 李慶姬, 李哲浚. 生津養血湯이 高血糖 쥐의 血中脂質成分에 미치는 影響. 대한한의학회지. 1995; 16(2): 337-347.
14. 金信錫, 崔鍾元, 李哲浚. 高血糖 쥐의 膵臟酵素活性에 미치는 生津養血湯의 影響. 대한한의학회지. 1994; 15(2): 429-444.
15. Institute of Laboratory Animal Resources (Commission on Life Sciences, National Research Council, USA). Guide for the care and use of laboratory animals. 7th edition. Washington, D.C.: National Academic press. 1996: 1-118.
16. 黃度淵 方藥合編. 서울: 南山堂. 1992: 186-187.
17. Sathishsekar D, Subramanian S. Beneficial effects of Momordica charantia seeds in the treatment of STZ-induced diabetes in experimental rats. Biol Pharm Bull. 2005; 28(6): 978-983.
18. Hsu WH, Crump MH. The endocrine pancreas. In: Veterinary endocrinology and reproduction (McDonald LE and Pineda MH, eds). 4th edition. Philadelphia: Lea & Febiger. 1989: 186-201.
19. Gupta S, Kataria M, Gupta PK, Murganandan S, Yashroy RC. Protective role of extracts of neem seeds in diabetes caused by streptozotocin in rats. J Ethnopharmacol. 2004;90(2-3): 185-189.
20. 박헌재. 소갈(당뇨병)의 개념과 그 치료에 관한 관견(管見). 동서의학. 1977; 2(1): 26-31.
21. 백정환, 김종대, 강석봉. 소갈의 원인과 분류에 관한 문헌적 고찰. 동서의학. 1995; 20(3): 41-59.
22. 이은방, 나건호, 류충열, 조명래. 糖尿病의 연구 경향에 대한 고찰(한의 학술 논문 검색을 중심으로). 대한한의학회지. 2004; 25(3): 169-179.
23. Takahashi N, Ooie T, Saikawa T, Iwao T, Yoshimatsu H, Sakata T. Long-term treatment with glibenclamide increases susceptibility of streptozotocin-induced diabetic rat heart to reperfusion-induced ventricular tachycardia. Exp Biol Med (Maywood). 2003; 228(10): 1234-1238.
24. Pari L, Venkateswaran S. Protective role of Phaseolus vulgaris on changes in the fatty acid composition in experimental diabetes. J Med Food. 2004; 7(2): 204-209.
25. Akhiani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of Zingiber officinale in streptozotocin-induced type I diabetic rats. J Pharm Pharmacol. 2004; 56(1): 101-105.
26. Anjaneyulu M, Chopra K. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004; 31(4): 244-248.
27. Soto CP, Perez BL, Favari LP, Reyes JL. Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol. 1998; 119(2) : 125-129.
28. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. Drugs. 2001; 61(14): 2035-2063.
29. Kordowiak AM, Goc A, Drozdowska E, Turyna B, Dabros W. Sodium orthovanadate exerts influence on liver Golgi complexes from control and streptozotocin-diabetic rats. J Inorg Biochem. 2005; 99(5): 1083-1089.
30. Onishi E, Yamada T, Yamada K, Inoue H,

- Seyama Y, Yamashita S. Comparison of experimental diabetes induced by streptozotocin and cyproheptadine. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1986; 87(2): 105-112.
31. Shinde UA, Goyal RK. Effect of chromium picolinate on histopathological alterations in STZ and neonatal STZ diabetic rats. *J Cell Mol Med*. 2003; 7(3): 322-329.
32. Bolkent S, Yanardag R, Karabulut-Bulan O, Ozsoy-Sacan O. The morphological and biochemical effects of glibornuride on rat liver in experimental diabetes. *Hum Exp Toxicol*. 2004 ; 23(5): 257-264.
33. Isogai S, Kameyama M, Iso K, Yoshino G. Protective effects of a small dose of captopril on the reduction of glomerular basement membrane anionic sites in spontaneously hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Diabetes Complications*. 1998; 12(3) : 170-175.
34. Kalender B, Ozturk M, Tuncdemir M, Uysal O, Dagistanli FK, Yegenaga I, Erek E. Renoprotective effects of valsartan and enalapril in STZ-induced diabetes in rats. *Acta Histochem*. 2002; 104(2): 123-130.
35. Saad SY, Najjar TA. Effects of STZ-induced diabetes and its treatment with vanadyl sulphate on cyclosporine A-induced nephrotoxicity in rats. *Arch Toxicol*. 2005; 79(9): 493-499.
36. Murali B, Goyal RK. Effect of chronic treatment with losartan on streptozotocin induced diabetic nephropathy. *Clin Exp Hypertens*. 2001; 23(7) : 513-520.
37. Han SY, So GA, Jee YH, Han KH, Kang YS, Kim HK, Kang SW, Han DS, Han JY, Cha DR. Effect of retinoic acid in experimental diabetic nephropathy. *Immunol Cell Biol*. 2004 ; 82(6): 568-576.