

알도즈 환원효소 활성억제와 소비톨 축적 억제로 인한 벌개미취 추출물의 당뇨병성 백내장 발병 지연 효능

김찬식 · 김정현 · 정일하 · 김영숙 · 이 준 · 장대식 · 김진숙*
한국한의학연구원 한의융합연구본부 당뇨합병증연구센터

Slow Development of Diabetic Cataract in Streptozotocin-induced Diabetic Rats via Inhibition of Aldose Reductase Activity and Sorbitol Accumulation by Use of *Aster koraiensis* Extract

Chan-Sik Kim, Junghyun Kim, Il-Ha Jeong, Young Sook Kim, Jun Lee, Dae Sik Jang and Jin Sook Kim*
Diabetic Complications Research Center, Division of Traditional Korean Medicine (TKM) Integrated Research, Korea Institute of Oriental Medicine (KIOM), 483 Exporo, Yuseong-gu, Daejeon 305-811, Korea

Abstract – Diabetic cataract is a major complication of diabetes mellitus. Excess accumulation of sorbitol plays an important role in the pathogenesis of diabetic complications such as cataract formation. In this study, we investigated the inhibitory effect of the extract of the aerial parts of *Aster koraiensis* (AK) on diabetic cataractogenesis. To examine this further, we evaluated sorbitol accumulation during cataract development using streptozotocin-induced diabetic rat, an animal model of type 1 diabetes. Diabetic rats were treated orally with AK (100 mg/kg and 200 mg/kg body weight) once a day orally for 9 weeks. In vehicle-treated diabetic rats, lens opacity was increased, and lens fiber swelling and membrane rupture were observed. In addition, sorbitol accumulation in diabetic lens was markedly enhanced. However, AK treatment delayed the progression of diabetic cataract through the inhibition of sorbitol accumulation, and prevented lens fiber degeneration in a dose-dependent manner. These observations suggest that AK treatment can delay the progression of lens opacification in the diabetic rats during the early diabetic cataractogenesis.

Key words – *Aster koraiensis*, Diabetic cataract, Lens opacity, Lens fiber degeneration, Sorbitol

당뇨병성 백내장은 고혈당으로 인한 수정체의 혼탁을 말하며, 주요한 실명 원인 중 하나이다.¹⁾ 정상적인 수정체는 섬유세포와 상피세포로 일정하게 정렬되어 있다. 상피세포만이 분화증식 할 수 있는 능력을 가지고 있으며, 분열된 세포가 앞쪽의 분화구역 부위에서 수정체 적도부위로 이동하면서 세포모양이 길어지고 섬유세포로 분화 된다. 그러나 만성당뇨상태에서는 수정체의 상피세포가 섬유세포로 비정상적으로 분화, 증식되고, 세포의 기질로 병적으로 축적되어 수정체의 투명성이 상실됨으로써 백내장으로 진전된다.²⁾

당뇨병성 백내장은 당뇨합병증 중의 하나이며, 유발 원인이 아직 정확히 밝혀지지 않는으나 폴리올 경로 (polyol pathway)의 기작 변화에 의한 삼투압 스트레스와 최종당화산물 축적, 자유 라디칼에 의한 산화적 스트레스 증가 등이

알려져 있다.²⁾ 고혈당이 지속 되면 포도당은 수정체내로 빠르게 흡수되어 폴리올 경로의 첫번째 효소인 알도스 환원효소 (aldose reductase; AR)에 의해 소비톨 (sorbitol)로 환원 된다. 과량의 소비톨 축적은 세포내 삼투압을 증가시켜 수정체 변성 (degeneration)을 일으킨다. 폴리올 경로의 활성은 산화적 스트레스와 연관되어 있으며,³⁾ 폴리올 경로의 비정상적인 AR 활성은 조효소인 NADPH를 장기적으로 소비시켜 산화성 스트레스를 증가시켜 수정체의 혼탁을 더욱 가속화 시킨다.⁴⁾

지금까지는 당뇨병성 백내장을 효과적으로 예방하거나 진행을 억제할 수 있는 약제는 개발된 것이 없다. 그러나 최근 천연물에 함유된 생리 활성물질로부터 당뇨합병증 예방 및 치료 물질을 개발하려는 연구가 활발히 진행 되고 있다.^{5,6)} 최근 보고에 의하면 고과(*Momordica charantia*)의 열매 추출물은 당뇨병성 백내장 진행 억제효과를 나타내었고,

*교신저자 (E-mail): jskim@kiom.re.kr
(Tel): +82-42-868-9465

한방에서 진통제로 쓰이는 현호색 (*Corydalis turtschaninovi*)의 dehydrocorydaline 성분은 AR 억제를 통한 항백내장 효과가 보고 되었다.^{7,8)} 이는 천연물이 당뇨병성 백내장 예방에 새로운 후보 물질로써의 가능성이 큼을 의미한다.

별개미취 (*Aster koraiensis* Nakai)는 국화과 (*Compositae*)에 속하며 *Gymnaster koraiensis*라고도 한다. 주로 제주도와 경기도 이남의 논두렁이나 습지에서 자라는 여러해살이 풀로 한국 특산식물이며, 어린 순은 식용으로 사용한다. *Aster* 속의 식물들 중 가새쭈부쟁이 (*A. incisus*)는 이노제로, 참취 (*A. scaber*)는 두통, 현기증에 사용하였고, 항산화 효과에 대한 연구도 다양하게 이루어지고 있다.⁹⁻¹¹⁾ 한의학적으로는 개미취 (*A. tataricus*)와 별개미취 뿌리를 자원 (紫苑)이라 하여 윤편하기 (潤肺下氣), 화담지해 (化痰止咳) 등에 사용하였다.⁹⁾

현재까지 알려진 별개미취의 생리 활성 연구로는 정¹²⁾에 의해 별개미취 뿌리의 분획물이 항암, 항균, 항진균 활성이 있다고 보고 되었을 뿐, 별개미취에 대한 생리 활성이나 당뇨병성 백내장에 관련된 연구는 미비한 상황이다. 그러므로 본 실험에서는 별개미취 추출물 (AK)을 이용하여 STZ로 유도된 당뇨쥐에서 항백내장 효능을 검증 하였다.

재료 및 방법

실험재료 - 본 실험에 사용한 별개미취 재료는 2007년 8월 충남 공주시 의당면 일대에서 채집하였고, 경원대 생명과학과 김주환교수의 감정을 거친 후 사용하였으며 증거표본 (KIOM-83A)은 한국한의학연구원 당뇨병합병증연구센터의 표본실에 보관 중이다.

추출 및 시료조제 - 별개미취 지상부 (꽃, 잎, 줄기; 2.5 kg)를 음건·분쇄한 후 EtOH (3×20 l)로 실온에서 3일간 3회 반복 추출하였다. 여과 후 40°C에서 감압 농축하여 별개미취 EtOH 추출물 (AK) 303 g을 얻었다.

실험동물의 사육 및 당뇨유발 - 동물 실험은 오리엔트 (주)에서 구입 하였으며 실험진행은 다음과 같다. 동물은 일주일의 충분한 적응기를 거친 후 몸무게 180-200 g (6주령) Sprague-Dawley (SD) rat을 사용하였고, 적응기가 끝난 후 16시간 절식을 시키고 0.1 M citrate buffer (pH 4.5)에 용해한 Streptozotocin을 60 mg/kg을 복강 일회 주사 하였다. 복강투여 일주일 이 지난 후 절식 상태에서 혈당을 측정하여 350 mg/dl 이상인 것을 선택하여 무작위로 분배하여 실험에 사용 하였다.

군 분리 - 각각의 군은 정상군 (Normal), 당뇨유발군 (DM), 당뇨 유발군에 AK를 각각 100 mg/kg, 200 mg/kg 처리하여 총 4군으로 나누어 실험 하였다. AK는 물에 용해시켜 매일 구강투여 (5 ml/kg) 하였으며, 총 9주간 동안 실험 진행을 하였다. 시험 기간 중 매주 1회씩 세극등 현미경

(Kowa, Japan)을 이용하여 수정체 혼탁 유무를 관찰 하였다.

In vitro에서 AR 억제 실험 - SD rat (250~280 g)의 수정체로부터 AR을 Dufrane¹³⁾ 방법으로 분리하였다. 135 mM Na, K-phosphatebuffer (pH 7.0)와 10 mM 2-mercaptoethanol을 적출한 수정체와 함께 분쇄하였다. 14,000 rpm에서 30분간 원심 분리한 다음 상층액을 0.2 μm의 filter로 여과하였다. 효소의 단백질은 bovine serum albumin을 표준으로 이용하여 Lowry¹⁴⁾ 방법으로 정량 하였다. 135 mM Na, K-phosphate buffer (pH 7.0), 100 mM lithium sulfate, 0.03 mM NADPH, 0.04 mM DL-glyceraldehyde와 100 μg/ml 효소 혼합액에 0.1% DMSO에 녹인 시료를 가하여 최종 용액을 1 ml로 한 뒤 37°C 에서 10분간 반응시켰다. 이때 공시료는 0.04 mM DL-glyceraldehyde를 첨가하지 않았으며, 표준액은 135 mM Na, K-phosphate buffer (pH 7.0), 100 mM lithium sulfate에 50 ml NADP (0.2~5 μM)를 사용하였다. 0.3 ml의 0.5 N HCl을 첨가하여 반응을 종료시킨 뒤, 10 mM imidazole이 첨가된 6 M NaOH 1 ml을 가하여 60°C에서 10분간 반응시켜 NADPH가 NADP로 전환되는 것을 Spectrofluorometric detector로 (Ex. 360 nm, Em. 460 nm) 측정 하였다. 모든 시료는 triplicate로 수행하여 IC₅₀ 값으로 나타냈다. AR 억제제로 알려진 TMG (3,3-Tetramethyleneglutaric acid)¹⁵⁾를 양성 대조군으로 택하여 효능을 비교하였다.

수정체 혼탁도 측정 - 부검 시 안구를 적출하여 PBS (phosphate buffered saline, pH7.4)에 담가 놓는다. 수정체를 분리하기 위하여 안구의 후방 (posterior approach)에서 조심스레 안구를 절개하여 수정체를 분리하며, 홍채와 모양소체를 분리한 후, CCD카메라가 연결된 광학현미경 (BX51, olympus, Japan) 하에서 수정체를 촬영하였다. 촬영된 수정체 이미지는 Scion image analyzer (Scion Corporation, USA)를 이용하여 혼탁도를 측정하였다.

소비톨 축적 측정 - 수정체 내 소비톨 축적을 측정 하기 위해 D-sorbitol assay kit (Megazyme, Ireland)를 사용 하였다. 샘플 20 μl에 0.24M triethanolamine buffer, NAD⁺/INT, diaphorase와 sorbitol dehydrogenase (SDH)를 혼합하여 10분 배양 후 492 nm에서 측정 하였다.

수정체 섬유 (lens fiber)의 변성 분석 - 백내장 유발에 의한 수정체 섬유의 변성 유무를 관찰하기 위하여 수정체를 10% neutralized formalin (Microme, USA)에 24시간 동안 고정한 후 일반적인 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 4 μm의 두께로 section 한 후 함유과정을 거쳐 rhodamine-labeled wheat-germ agglutinin (WGA, Vector Laboratory, USA)에 염색 후 형광현미경 (BX51, Olympus, Japan)하에서 관찰하였다.

통계처리 - 각 분석값은 평균±분산으로 표시하였으며, 각 실험군 간의 유의성 검증은 GraphPad Prism 4.0 software

(Graph pad, CA, USA)를 사용하여 one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's multiple comparison test를 이용하여 $p < 0.01$ 수준에서 실시하였다.

결 과

In vitro에서 AR 활성 억제 효능 - AK의 AR 활성 억제 효능을 알아본 결과를 Table I에 나타내었다. AK는 양성대조군인 TMG의 IC₅₀ 값 (5.41±0.13 µg/ml)보다 낮은 농도인 1.75±0.08 µg/ml에서 AR 활성 억제 효능을 보였다.

체중과 안구 무게 변화 - 정상군에 비하여 당뇨유발군의 몸무게는 초기보다 현저히 감소 되었고, AK 100, 200 mg/kg를 투여한 군과 당뇨군 간에는 유의성 있는 차이는 보이지 않았다 (Table I). 부검 시 안구를 적출하여 무게를 측정 한 결과 당뇨유발군의 안구 무게는 정상군에 비하여 현저히 증가하였지만, AK 100, 200 mg/kg를 투여한 군과 당뇨유발군 간에 차이는 보이지 않았다.

백내장 유발에 의한 수정체 변화 - 백내장이 유발된 당뇨백서의 안구를 세극등 현미경을 이용하여 관찰한 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 정상군에서는 투명한 수정체가 관찰되는 반면, 당뇨군에서는 불투명하게 혼탁된 수정체가 관찰되었고 수정체 섬유에 의한 다수의 공포(vesicle: 화살표)가 관찰되었다. AK 100 mg/kg 투여한 군에서는 수정체 외곽부위에서 공포가 관찰되었으나, AK 200 mg/kg를 투여한 군은 당뇨유발군에 비해 공포변성이 현저히 감소한 양상을 보였다.

수정체 혼탁도 - 부검시 적출한 안구로부터 수정체를 분리하여 혼탁도를 분석하였다 (Fig. 2). 정상군에서는 수정체의 혼탁이 전혀 관찰되지 않았으며, 당뇨군의 수정체는 전반적인 혼탁 및 수정체 핵까지 불투명해지는 심한 혼탁이 관찰되었다. AK를 투여한 군에서는 당뇨유발군에 비해 농도 의존적으로 수정체 혼탁이 억제되었다. 혼탁 정도를 정량분석하면 AK 100 mg/kg를 투여한 군에서는 당뇨유발군에 비해 혼탁도가 감소하는 경향을 보였으나 AK 200 mg/kg를 투여한 농도군에서는 수정체 혼탁이 유의적으로 억제

되었다.

소비톨 축적 변화 - Fig. 3에서 보는 바와 같이 수정체 내 소비톨의 함량은 정상군에 비해 당뇨유발군에서 유의적으로 증가 하였으며, AK (100 mg/kg, 200 mg/kg)를 투여한 군에서는 당뇨유발군에 비해 농도 의존적으로 유의성 있게 감소 하였다.

수정체 섬유 변성 - 수정체 섬유의 변성 정도를 알아보기 위하여 cell membrane marker인 wheat-germ agglutinin으로 수정체를 염색하여 변화를 관찰 하였다 (Fig. 4). 정상군에서는 수정체 상피세포가 규칙적으로 정렬되어 있었고, 섬유의 배열이 흐트러짐 없이 고르게 잘 분포되어 있다. 그러나 당뇨유발군의 경우 수정체 섬유의 부종(swelling), 균질화(homogenation) 및 공포변성(vesicle formation) 등의 현상이 다수 관찰되었다. AK 투여군에서는 당뇨유발군에 비해

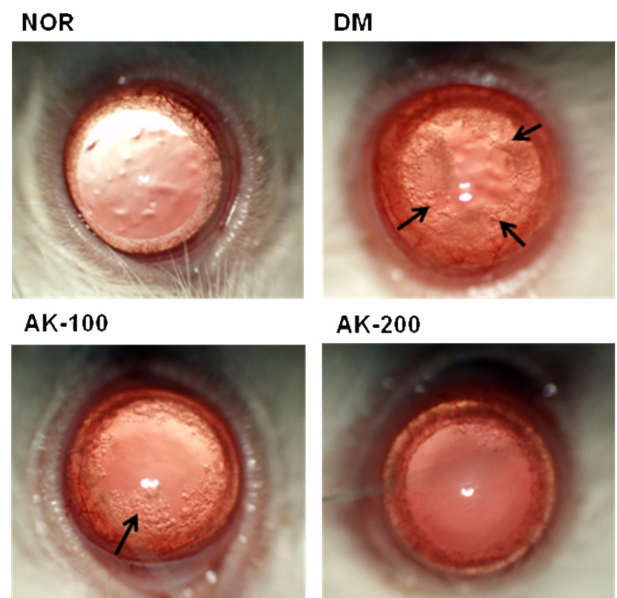


Fig. 1. Slit-lamp microscopy. Representative image of lenses from normal control rat (Nor), streptozotocin induced diabetic rat (DM), DM rat treated with AK at concentration 100 mg/kg (AK-100) and DM rat treated with AK at concentration 200 mg/kg (AK-200).

Table I. Body weight and eye weight of experimental rats.

Group	Body weight (g)		Eye (g/kg)	
	Initial	Final	Left	Right
Nor	301.3±10.4	475.9±10.7	0.33±1.91	0.32±1.91
DM	243.1±1.89	208.5±12.1*	0.73±2.22*	0.73±2.22*
AK-100	241.5±2.72	205.5±23.1	0.72±1.75	0.73±1.75
AK-200	233.8±4.14	206.0±16.39	0.74±2.0	0.75±1.99

Normal control rat (Nor), streptozotocin induced diabetic rat (DM), DM rat treated with AK at concentration 100 mg/kg (AK-100) and DM rat treated with AK at concentration 200 mg/kg (AK-200). All data are expressed as means±SE, n=4. * $p < 0.001$ vs. normal rat.

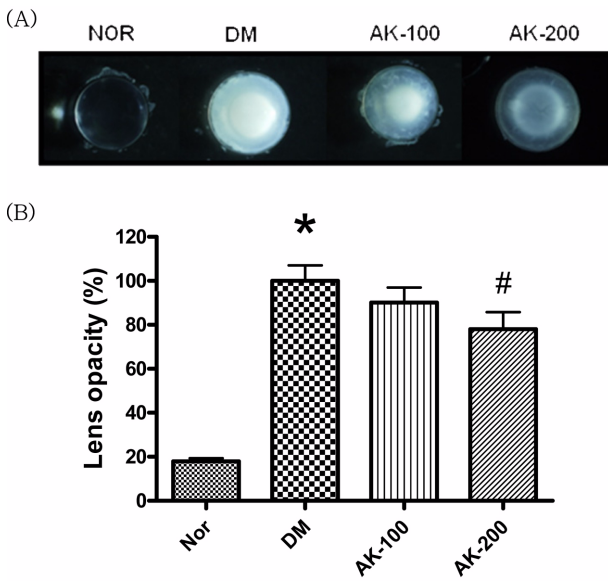


Fig. 2. Cataract development in AK treated rat and analysis of lens opacities. (A) Representative image of lenses from normal control rat (Nor), streptozotocin induced diabetic rat (DM), DM rat treated with AK at concentration 100 mg/kg (AK-100) and DM rat treated with AK at concentration 200 mg/kg (AK-200). (B) All opacities were analyzed from each lens. All data are expressed as means±SE, n=7. *p<0.001 vs. normal rat, #p<0.001 vs. streptozotocin induced diabetic rat.

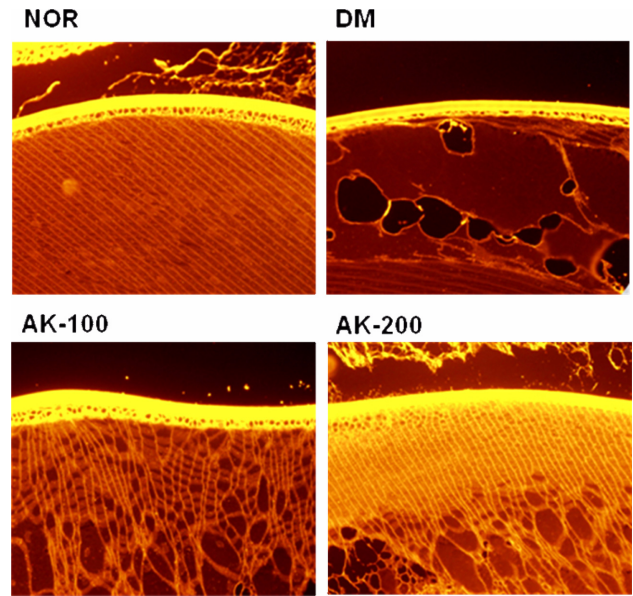


Fig. 4. Degeneration of lens fiber. Representative image of lenses from normal control rat (Nor), streptozotocin induced diabetic rat (DM), DM rat treated with AK at concentration 100 mg/kg (AK-100) and DM rat treated with AK at concentration 200 mg/kg (AK-200). Lens sections were stained with rhodamine-labeled wheat-germ agglutinin. X 200 magnification.

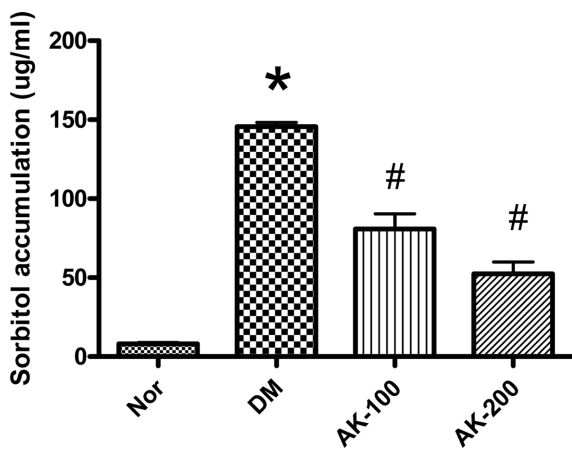


Fig. 3. Accumulation of sorbitol in the lens of diabetic rat. Normal control rat (Nor), streptozotocin induced diabetic rat (DM), DM rat treated with AK at concentration 100 mg/kg (AK-100) and DM rat treated with AK at concentration 200 mg/kg (AK-200). All data are expressed as means±SE, n=4. *p<0.001 vs. normal rat, #p<0.001 vs. streptozotocin induced diabetic rat.

농도 의존적으로 섬유소 함량의 부족, 균질화와 공포변성을 억제 하였다. 특히 AK 200 mg/kg 투여군은 100 mg/kg 투여군 보다 수정체 손상 진행도가 상당히 억제 된 것을 보여주었다.

고 찰

당뇨병은 일단 발병하면 완치가 어려운 대표적인 만성질환이다. 더욱이 의학의 발달로 평균 수명이 연장 되어 고령화와 생활습관 변화로 당뇨병 환자수는 증장년층으로 매년 늘어나는 상황이다. 특히 당뇨병성 백내장의 경우 당뇨 환자가 정상인 보다 발병률이 높고 젊은 나이에도 발병 확률이 증가 한다고 보고 되었다.^{16,17} 백내장 수술은 일반 백내장 환자에게는 비교적 안전한 수술이나, 당뇨병 환자의 경우는 수술 후 당뇨병성망막증이나 황체혈관신생의 발생으로 오히려 시력장애를 가속화 하는 경우가 적지 않다.^{18,19} 또한, 백내장 발생을 10년 지연 시키면 수술의 필요성을 45% 감소시킬 수 있다고 보고 되었다.²⁰ 그러므로 당뇨병성 백내장 발병을 지연시키면 실명 등의 심각한 상황을 피할 수 있고, 동시에 국가 및 환자의 재정 부담을 크게 줄일 수 있다.

고혈당으로 인한 수정체의 정상 생리, 생화학적 변화에 대한 많은 연구가 수행 중이며, 특히 백내장 발생억제를 위해 백내장의 발생기전 및 수정체 상피세포의 변이에 대한 연구가 진행 중이다.^{21,22} 당뇨병성 백내장의 경우 sorbinil, tolrestat, zopolrestat, zenarestat, ponalrestat과 같은 AR 억제제 가²³ 동물실험에서 그 효능이 알려져 있으나 임상시험에서 효과가 미비 하였고 부작용이 발생하여 개발이 중단 되었다. 그럼에도 불구하고 인도에서 약용으로 쓰이는 *Embllica*

Table II. Inhibitory activity of AK on aldose reductase *in vitro*

Sample	Conc. (µg/ml)	Inhibition (%)	IC ₅₀ (µg/ml)
AK	0.5	24.09±1.26	1.75±0.08
	1	40.15±1.67	
	2.5	62.77±2.19	
TMG ^a	3.72	33.03±4.36	5.41±0.13
	4.66	40.27±1.36	
	5.59	51.58±0.78	

Inhibitory activity was expressed as mean±S.D. of triplicate experiments. IC₅₀ values were calculated from the dose inhibition curve.

^aTMG (3,3-Tetramethyleneglutaric acid) was used as positive control.

*officinalis*의 추출물은 streptozotocin으로 유도한 당뇨 백서에서 AR의 작용을 억제하여 당뇨로 인한 수정체 혼탁을 예방한다고 보고^{24,25}가 있는 등 AR 저해제로써 부작용을 극복하고 항백내장 효능이 좋은 천연물을 찾기 위한 연구가 계속되고 있다.

별개미취의 활성 작용에 관한 보고로는 별개미취 뿌리의 분획물이 항암, 항균, 항진균 활성이 있다는 보고¹²등이 있을 뿐, 별개미취에 대한 당뇨병성 백내장에 관한 효능은 현재까지 알려지지 않았다. 본 실험결과 *in vitro* AR 활성 억제 실험에서 AK가 AR 활성을 현저히 억제 함을 관찰하였다 (Table II). 따라서 이러한 *in vitro* 결과를 토대로 AK (100, 200 mg/kg)를 당뇨 쥐에 9 주간 투여하여 효능을 관찰하였다. 세극등 현미경으로 수정체의 변화를 관찰한 결과 수정체의 변성 및 수정체 혼탁도는 AK 투여군에서 효과적으로 억제 되었으며 (Fig. 1), 부검시 분리한 수정체의 혼탁도를 측정해 본 결과에서도 AK 투여군이 당뇨군에 비해 농도 의존적으로 혼탁도를 지연 시킴을 관찰 하였다 (Fig. 2).

고혈당 상태가 오래 지속 되면 AR에 의해 당은 소비톨로 환원 되어 세포막을 통과하지 못하고 수정체 내에 축적 된다.²⁶ 수정체에서 소비톨의 축적으로 인한 삼투압 스트레스는 당뇨병성 백내장을 일으키는 주요 원인 중 하나이다.²⁷ 본 실험에서 정상군에 비해 당뇨유발군 수정체내에 증가한 소비톨 농도가 AK에 의해 농도 의존적으로 감소하였다 (Fig. 3). 안구 세포내에 과량의 소비톨이 축적하게 되면 세포내 삼투압 증가로 인해 세포내액이 증가하여 수정체의 섬유세포가 팽창 (swelling)하여 공포변성 (vacuole)을 형성하며, 결국에는 섬유조직의 심한 균질화 (homogenation)를 일으킨다. 이러한 수정체 섬유의 미세한 변화를 관찰하기 위해 수정체를 cell membrane marker인 wheat-germ agglutinin으로 염색해 본 결과에서도 당뇨유발군에서 발생한 수정체 섬유세포의 팽창, 균질화 및 공포변성이 AK에 의해 억제 함을

관찰 하였다 (Fig. 4).

본 연구에서는 동물실험을 통하여 당뇨병성 백내장의 진행을 지연시킬 수 있는 새로운 천연물로서 별개미취의 가능성을 제시하였다. 별개미취는 한국에서만 자라는 특산종으로 어린 순은 나물로 먹으며, 근집성이 좋아 화단 등 관상용으로 많이 쓰이는 식물이다. 본 실험에서는 AK가 AR의 비정상적인 활성과 소비톨 축적을 억제하고, 수정체 섬유세포의 부종, 균질화, 공포변성까지 지연 하여 당뇨병성 백내장의 발병을 지연할 수 있음을 최초로 밝혔다. 이상의 결과를 토대로 별개미취가 당뇨합병증 예방 및 지연 후보 물질로서 이용 가능성이 있을 것으로 사료된다.

사 사

본 연구는 한국한의학연구원 일반 및 기관고유 사업비 (L08010, K09030)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

인용문헌

- Brian, G. and Taylor, H. (2001) Cataract blindness--challenges for the 21st century. *Bull. World Health Organ.* **79**: 249-256.
- Kyselova, Z., Stefek, M. and Bauer, V. (2004) Pharmacological prevention of diabetic cataract. *J. Diabetes Complications.* **18**: 129-140.
- Hutton, J. C., Schofield, P. H., Williams, J. F., Regtop, H. L. and Hollows, F. C. (1976) The effect of an unsaturated-fat diet on cataract formation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br. J. Nutr.* **36**: 161-177.
- Spector, A. (1995) Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J.* **9**: 1173-1182.
- Coms, C. M. (2003) Herbal remedies and clinical biochemistry. *Ann. Clin. Biochem.* **40**: 489-507.
- Tapsell, L. C., Hemphill, I., Cobiac, L., Patch, C. S., Sullivan, D. R., Fenech, M., Roodenrys, S., Keogh, J. B., Clifton, P. M., Williams, P. G., Fazio, V. A. and Inge, K. E. (2006) Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *Med. J. Aust.* **185**: S4-24.
- Srivastava, Y., Venkatakrishna-Bhatt, H. and Verma, Y. (1988) Effect of *Momordica charantia* Linn. pomous aqueous extract on cataractogenesis in murrin alloxan diabetics. *Pharmacol. Res. Commun.* **20**: 201-209.
- Kubo, M., Matsuda, H., Tokuoaka, K., Kobayashi, Y., Ma, S. and Tanaka, T. (1994) Studies of anti-cataract drugs from natural sources. I. Effects of a methanolic extract and the alkaloidal components from *Corydalis tuber* on *in vitro* aldose reductase activity. *Biol. Pharm. Bull.* **17**: 458-459.
- 김창민, 심민교, 안덕균, 이경순. (1998) 완역 중약대사전,

- 4625-4630. 정담, 서울.
10. Kim, H. K., Kwon, Y. J., Kim, E. and Nahmgung, B. (2004) Changes of total polyphenol content and antioxidant activity of *Aster scaber* Thunb extracts with different microwave-assisted extraction conditions. *Kor. J. Food Preserv.* **11**: 88-93.
 11. Heo, S. I., Jin, Y. S., Sa, J. H., Shim, T. H. and Wang, M. H. (2005) Composition analysis and antioxidative activity from different organs of *Aster ciliosus* Kitamura. *Kor. J. Pharmacogn.* **36**: 164-170.
 12. 정현주. (1999) 별개미취의 성분 및 생리활성. *충남대학교 대학원 박사학위 논문*.
 13. Dufrane, S. P., Malaisse, W. J. and Sener, A. (1984) A micromethod for the assay of aldose reductase, its application to pancreatic islets. *Biochem. Med.* **32**: 99-105.
 14. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**: 265-275.
 15. Kinoshita, J. H., Dvornik, D., Kraml, M. and Gabbay, K. H. (1968) The effect of an aldose reductase inhibitor on the galactose-exposed rabbit lens. *Biochim. Biophys. Acta.* **158**: 472-475.
 16. 신경환, 김재찬, 김원식, 안병현, 이진학, 노세현, 송준경, 이용환. (1992) 한국 백내장 역학 조사회에 의한 노인성 백내장의 제반 위험 인자에 관한 연구 조사. *J. Korean Ophthalmol. Soc.* **33**: 127-134.
 17. Fujiwara, T., Yata, K., Yamamoto, A., Nagano, K. and Itoh, K. (1987) Epidemiology of cataract--clinical evaluation with retro-illumination photography. *Dev. Ophthalmol.* **15**: 16-23.
 18. Schatz, H., Atienza, D., McDonald, H. R. and Johnson, R. N. (1994) Severe diabetic retinopathy after cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.* **117**: 314-321.
 19. Sadiq, S. A., Chatterjee, A. and Vernon, S. A. (1995) Progression of diabetic retinopathy and rubeotic glaucoma following cataract surgery. *Eye (Lond).* **9 (Pt 6)**: 728-738.
 20. Hiller, R., Sperduto, R. D. and Ederer, F. (1983) Epidemiologic associations with cataract in the 1971-1972 National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* **118**: 239-249.
 21. Ai, Y., Zheng, Z., O'Brien-Jenkins, A., Bernard, D. J., Wynshaw-Boris, T., Ning, C., Reynolds, R., Segal, S., Huang, K. and Stambolian, D. (2000) A mouse model of galactose-induced cataracts. *Hum. Mol. Genet.* **9**: 1821-1827.
 22. Lee, A. Y., Chung, S. K. and Chung, S. S. (1995) Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **92**: 2780-2784.
 23. Anil Kumar, P. and Bhanuprakash Reddy, G. (2007) Focus on molecules: aldose reductase. *Exp. Eye Res.* **85**: 739-740.
 24. Suryanarayana, P., Kumar, P. A., Saraswat, M., Petrash, J. M. and Reddy, G. B. (2004) Inhibition of aldose reductase by tannoid principles of *Embllica officinalis*: implications for the prevention of sugar cataract. *Mol. Vis.* **10**: 148-154.
 25. Suryanarayana, P., Saraswat, M., Petrash, J. M. and Reddy, G. B. (2007) *Embllica officinalis* and its enriched tannoids delay streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Mol. Vis.* **13**: 1291-1297.
 26. Lerner, B. C., Varma, S. D. and Richards, R. D. (1984) Polyol pathway metabolites in human cataracts. Correlation of circulating glycosylated hemoglobin content and fasting blood glucose levels. *Arch. Ophthalmol.* **102**: 917-920.
 27. Dvornik, E., Simard-Duquesne, N., Krami, M., Sestanj, K., Gabbay, K. H., Kinoshita, J. H., Varma, S. D. and Merola, L. O. (1973) Polyol accumulation in galactosemic and diabetic rats: control by an aldose reductase inhibitor. *Science.* **182**: 1146-1148.

(2009년 11월 13일 접수)