

중국, 베트남산 약용식물의 최종당화산물 생성저해활성 검색 (IV)

김종민 · 김영숙 · 김주환¹ · 유정림 · 김진숙*

한국한의학연구원 한의융합연구본부 당뇨합병증연구센터, ¹경원대학교 생명과학과

Screening of Herbal Medicines from China and Vietnam with Inhibitory Activity on Advanced Glycation End Products (AGEs) Formation (IV)

Jong Min Kim, Young Sook Kim, Joo Hwan Kim¹, Jeong Lim Yoo, and Jin Sook Kim*

Diabetic Complications Research Center, Division of Traditional Korean Medicine (TKM) Integrated Research, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon 305-811, Korea

¹Department of Life Science, Kyungwon University, Seongnam, Kyonggi-do 461-701, Korea

Abstracts – Advanced glycation end products (AGEs) have been implicated in the development of diabetic complications. The AGEs inhibitors or cross-link breakers attenuate various functional and structural manifestations of diabetic complications. In this study, 64 herbal medicines from China and Vietnam have been investigated with an *in vitro* evaluation system using AGEs inhibitory activity. Of these, eight herbal medicines ($IC_{50} < 50 \mu\text{g/ml}$) were found to have strong AGEs inhibitory activity compared with aminoguanidine (14 days, $IC_{50} = 75.98 \mu\text{g/ml}$; 28 days, $IC_{50} = 88.27 \mu\text{g/ml}$). Particularly, four herbal medicines, *Buddleja officinalis* (whole plant), *Syzygium cuminii* (leaf), *Eugenia caryophyllate* (seed), and *Paeonia suffruticosa* (root) showed more potent inhibitory activity (approximately 5-6 fold) than the positive control aminoguanidine.

Key words – Advanced glycation end products (AGEs), diabetic complications, herbal medicines

만성적인 고혈당과 혈액 및 조직내 단백질의 비효소적, 비가역적 당화 반응에 의해 생성되어지는 최종당화산물 (Advanced glycation end products, AGEs)은 당뇨병성 신증, 망막증, 백내장 등과 같은 당뇨 합병증의 주요 원인 중 하나이다.¹⁻³⁾ 동물실험과 임상실험에서 정상군에 비해 당뇨군의 혈액에서 최종당화산물은 높은 농도를 보이며, 시간이 지남에 따라 조직에 축적되어 결국 각 장기의 손상을 초래한다.³⁾ 생체내에서 최종당화산물의 생성을 저해하거나, 이미 생성된 최종당화산물의 조직내 결합(AGEs-protein cross-link)을 억제하여 당뇨합병증을 치료/예방 하고자 하는 많은 연구들이 진행되고 있다.⁴⁾ 지금까지 최종당화산물의 생성 저해제로는 aminoguanidine, ALT-946, LR-90 등 과 결합 억제제로 ALT-711, PTB등이 개발되어 동물실험과 임상실험에서 당뇨합병증으로 진행이 지연되었으나, 아직까지 미 식품의약국 (FDA)에 허가된 의약품은 전무하다.⁴⁻⁸⁾ 본 연구팀은 한국에서 자생하는 단일 한약재 추출물에서 최종당화산물 생성 저해를 *in vitro*에서 확인하였다.⁹⁻¹¹⁾ 한약복합제

KIOM-79는 최종당화산물 생성을 저해할 뿐 아니라, 단백질과의 결합 (AGEs-protein cross-linking)도 억제시켰다.¹²⁾ 또한, KIOM-79는 제1형과 제2형 당뇨 동물 모델에서 신사구체에 최종당화산물의 축적을 억제하였고, 신증 관련 인자들을 감소시킴으로써 당뇨병성 신증으로 진행되는 것을 막았다.¹¹⁻¹⁴⁾ 본 연구에서는 지난 보고에 이어,⁹⁻¹¹⁾ 중국과 베트남에서 사용되는 약용 식물 62종의 알코올 추출물을 대상으로 최종당화산물 생성 저해 활성을 *in vitro*에서 검색하였다.

재료 및 방법

실험재료 – 약용 식물은 2006월 4월부터 2006년 7월까지 중국, 베트남에서 채취되어, 경원대학교 생명과학과 김주환 교수의 감정을 거친 후 실험 재료로 사용되었다 (Table I). 사용한 실험 재료의 증거표본은 한국한의학연구원 한의융합연구본부 당뇨합병증연구센터 표본실에 보관 중이다.

추출 및 시료조제 – 시료의 추출 및 조제는 기존 방법과 동일하게 시행하였다.¹¹⁾ 분쇄한 시료 200 g에 1 L의 100% ethanol 혹은 methanol을 넣고 실온상태에서 3일간 3회 추

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

Table I. Inhibitory activity of alcohol extracts of the herbal medicines and aminoguanidine on AGEs formation *in vitro*

Family name or Positive control	Scientific name	Part used	Habitat	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)		Inhibition (%)		IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	
				14 days	28 days	14 days	28 days	14 days	28 days
Aristolochiaceae (취방울덩굴과)	<i>Asarum sieboldii</i>	Root	China	50	50	0.00 \pm 1.07	-6.96 \pm 1.24	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Orchidaceae (난초과)	<i>Gastrodia elata</i>	Tuber	China	50	50	10.26 \pm 2.12	5.27 \pm 0.41	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Acanthaceae (취꼬리망초과)	<i>Andrographis paniculata*</i>	Whole plant	Vietnam	50	50	9.06 \pm 0.06	9.38 \pm 0.23	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Amarantaceae (비름과)	<i>Alternanthera sessilis*</i>	Whole plant	Vietnam	50	50	-15.27 \pm 0.12	1.05 \pm 0.39	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Apocynaceae (협죽도과)	<i>Alstonia scholaris*</i>	Leaf	Vietnam	50	50	6.98 \pm 0.58	-0.74 \pm 2.15	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Apocynaceae (협죽도과)	<i>Buddleja officinalis</i>	Whole plant	Vietnam	5	5	1.46 \pm 3.36	-5.56 \pm 0.48	8.93	17.60
				10	10	66.47 \pm 0.29	10.43 \pm 0.48		
				25	25	96.11 \pm 0.61	85.48 \pm 0.60		
Araceae (천남성과)	<i>Pinellia ternata</i>	Tuber	China	50	50	-5.39 \pm 0.77	6.73 \pm 0.20	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Asclepiadaceae (박주가리과)	<i>Calotropis gigantea*</i>	Leaf	Vietnam	50	50	-6.34 \pm 0.16	-7.91 \pm 0.34	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Boraginaceae (지치과)	<i>Heliotropium indicum*</i>	Whole plant	Vietnam	50	50	-9.00 \pm 0.92	1.15 \pm 0.08	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Chenopodiaceae (명아주과)	<i>Chenopodium ambrosioides*</i>	Aerial part	Vietnam	50	50	2.79 \pm 0.84	-7.38 \pm 0.16	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Schisandraceae (오미자나무과)	<i>Schizandra chinensis</i>	Stem	China	50	50	38.05 \pm 0.95	3.26 \pm 0.63	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Compositae (국화과)	<i>Siegesbeckia pubescens</i>	Aerial part	China	50	50	-5.35 \pm 0.67	-9.63 \pm 0.92	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Compositae (국화과)	<i>Taraxacum mongolicum</i>	Whole plant	China	50	50	-0.61 \pm 0.46	-0.61 \pm 0.46	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Convolvulaceae (메꽃과)	<i>Ipomoea aquatica*</i>	Whole plant	Vietnam	50	50	-2.60 \pm 0.27	-7.10 \pm 3.72	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Convolvulaceae (메꽃과)	<i>Ipomoea batatas</i>	Aerial part	Vietnam	50	50	-10.84 \pm 2.32	8.45 \pm 0.58	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Cucurbitaceae (박과)	<i>Cucurbita pepo*</i>	Leaf, Stem	Vietnam	50	50	-8.55 \pm 0.44	-10.57 \pm 0.44	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Cucurbitaceae (박과)	<i>Momordica charantia</i>	Fruit	Vietnam	50	50	-17.00 \pm 1.30	-15.32 \pm 4.05	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Elaeagnaceae (보리수나무과)	<i>Elaeagnu slatifolia</i>	Leaf, Stem	Vietnam	50	50	11.42 \pm 1.74	4.81 \pm 0.65	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Euphorbia hirta*</i>	Whole plant	Vietnam	2.5	10	-1.91 \pm 0.98	-4.82 \pm 0.43	17.02	42.67
				5	25	5.81 \pm 0.31	16.25 \pm 0.98		
				25	50	78.93 \pm 0.16	63.91 \pm 1.05		
Euphorbiaceae (대극과)	<i>Ricinus communis</i>	Aerial part	Vietnam	50	50	35.06 \pm 1.39	20.14 \pm 0.31	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Fabaceae (콩과)	<i>Gleditsia australis</i>	Seed, Pericarp	Vietnam	50	50	14.53 \pm 0.21	0.26 \pm 0.23	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Fabaceae (콩과)	<i>Mimosa pudica*</i>	Leaf, Stem	Vietnam	50	50	23.61 \pm 0.71	14.41 \pm 0.45	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Fumariaceae (현호색과)	<i>Corydalis turtschaninovii</i>	Tuber	China	50	50	0.68 \pm 0.34	0.77 \pm 0.37	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Labiatae (꿀풀과)	<i>Perilla frutescens var. japonica</i>	Seed	China	50	50	-0.32 \pm 2.16	-12.04 \pm 0.62	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50

Table I. Continued

Family name or Positive control	Scientific name	Part used	Habitat	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)		Inhibition (%)		IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	
				14 days	28 days	14 days	28 days	14 days	28 days
Labiatae (꿀풀과)	<i>Perilla frutescens</i> var. <i>japonica</i>	Stem	China	50	50	14.50 \pm 0.50	-13.95 \pm 0.37	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Lamiaceae (꿀풀과)	<i>Ocimum basilicum</i> *	Aerial part	Vietnam	50	50	-2.07 \pm 0.49	-1.91 \pm 0.10	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Lamiaceae (꿀풀과)	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Root	China	2.5	10	-8.10 \pm 0.93	12.09 \pm 0.79	12.41	27.82
				10	25	38.77 \pm 0.21	45.41 \pm 1.45		
				25	50	114.72 \pm 0.97	95.74 \pm 1.30		
Lauraceae (녹나무과)	<i>Lindera strychnifolia</i>	Root	China	50	50	17.55 \pm 0.80	0.72 \pm 1.30	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Liliaceae (백합과)	<i>Fritillaria ussuriensis</i>	Bulb	China	50	50	-14.22 \pm 0.60	-6.98 \pm 0.11	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Loganiaceae (마전과)	<i>Buddleja officinalis</i>	Whole plant	China	5	1.25	-6.99 \pm 1.97	-20.97 \pm 0.66	17.55	29.59
				10	25	17.05 \pm 1.05	57.76 \pm 0.79		
				25	50	83.22 \pm 0.30	85.91 \pm 0.30		
Malvaceae (아욱과)	<i>Abutilon indicum</i>	Seed	Vietnam	50	50	-13.31 \pm 3.64	-3.10 \pm 0.33	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Meliaceae (멸구슬나무과)	<i>Aglaiia odorata</i>	Leaf	Vietnam	50	50	-10.73 \pm 1.61	10.02 \pm 1.66	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Myrtaceae (도금양과)	<i>Curcuma longae</i>	Root	Vietnam	10	50	-2.34 \pm 1.21	21.58 \pm 0.13	42.69	IC ₅₀ >50
				25		25.44 \pm 0.79			
				50		60.23 \pm 0.70			
Myrtaceae (도금양과)	<i>Syzygium cuminii</i> *	Leaf	Vietnam	2.5	5	10.61 \pm 0.22	16.49 \pm 0.16	9.15	14.82
				5	10	24.56 \pm 0.29	36.33 \pm 0.15		
				10	25	55.27 \pm 0.27	82.63 \pm 0.20		
Nyctaginaceae (분꽃과)	<i>Mirabilis jalapa</i>	Leaf, Stem	Vietnam	50	50	3.74 \pm 0.38	11.38 \pm 0.29	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Papaveraceae (양귀비과)	<i>Argemone mexicana</i>	Aerial part	Vietnam	50	50	-1.20 \pm 1.71	-7.65 \pm 2.48	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Plantaginaceae (질경이과)	<i>Plantago major</i> *	Whole plant	Vietnam	10	50	1.26 \pm 0.42	20.31 \pm 0.53	41.47	IC ₅₀ >50
				25		29.36 \pm 1.26			
				50		61.23 \pm 0.32			
Poaceae (화본과)	<i>Hordeum vulgare</i>	Seed	China	50	50	-25.55 \pm 1.04	-12.81 \pm 0.61	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Poaceae (벼과)	<i>Coix lacryma-jobi</i>	Aerial part	Vietnam	50	50	-3.85 \pm 2.45	-10.26 \pm 1.22	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Portulacaceae (쇠비름과)	<i>Portulaca oleracea</i> *	Whole plant	Vietnam	50	50	-1.54 \pm 1.33	-10.16 \pm 1.86	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Ranunculaceae (미나리아재비과)	<i>Paeonia japonica</i>	Root	China	5	50	9.20 \pm 0.16	28.49 \pm 0.68	30.81	IC ₅₀ >50
				25		37.43 \pm 0.27			
				50		82.97 \pm 0.69			
Ranunculaceae (미나리아재비과)	<i>Coptis chinensis</i>	Root	China	50	50	-26.68 \pm 1.97	-22.38 \pm 0.60	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Ranunculaceae (미나리아재비과)	<i>Paeonia suffruticosa</i>	Root	China	5	5	18.20 \pm 0.87	3.36 \pm 1.62	13.93	17.20
				10	10	41.14 \pm 0.85	24.47 \pm 1.97		
				25	25	85.69 \pm 0.72	78.83 \pm 0.50		
Rosaceae (장미과)	<i>Prunus armeniaca</i>	Seed	China	50	50	-14.13 \pm 1.30	-8.73 \pm 0.90	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Rosaceae (장미과)	<i>Prunus mume</i>	Seed	China	50	50	22.01 \pm 0.98	-5.49 \pm 0.69	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Mussaenda pilosissima</i>	Leaf, Stem	Vietnam	50	50	27.15 \pm 0.71	-0.17 \pm 0.83	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50

Table I. Continued

Family name or Positive control	Scientific name	Part used	Habitat	Conc. (µg/ml)		Inhibition (%)		IC ₅₀ (µg/ml)	
				14 days	28 days	14 days	28 days	14 days	28 days
Rutaceae (운향과)	<i>Citrus junos</i>	Fruit	China	50	50	-3.59±1.82	-4.87±0.50	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Rutaceae (운향과)	<i>Citrus reticulata</i>	Pericarp	China	50	50	0.00±1.07	-12.72±0.35	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Rutaceae (운향과)	<i>Euodia lepta</i> *	Leaf	Vietnam	2.5	50	9.39±0.64	31.42±0.28	48.31	IC ₅₀ >50
				5		18.07±0.72			
				50		51.19±0.72			
Sapindaceae (무환자나무과)	<i>Cardiospermum halicacabum</i> *	Whole plant	Vietnam	50	50	41.60±1.13	10.76±2.07	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Sapotaceae (사포타과)	<i>Chrydophyllum cainito</i>	Leaf	Vietnam	50	50	48.53±0.48	3.43±2.48	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Scrophulariaceae (현삼과)	<i>Rehmannia glutinosa</i>	Root	Vietnam	50	50	-16.53±3.45	-3.40±0.16	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Scrophulariaceae (현삼과)	<i>Scoparia dulcis</i>	Whole plant	Vietnam	50	50	-1.83±2.01	19.63±0.23	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Scrophulariaceae (현삼과)	<i>Eugenia Caryophyllate</i> *	Seed	Vietnam	2.5	5	-1.24±0.40	-3.62±0.40	7.34	15.96
				5	10	24.65±0.23	36.14±0.40		
				10	25	78.38±0.67	84.79±0.33		
Solanaceae (가지과)	<i>Solanum nigrum</i> *	Whole plant	Vietnam	50	50	3.00±0.42	3.63±0.23	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Sterculiaceae (벽오동과)	<i>Helicteres angustifolia</i>	Leaf, Stem	Vietnam	50	50	36.24±0.58	8.57±0.36	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Umbelliferae (미나리과)	<i>Saposhnikovia divaricata</i>	Root	China	50	50	27.67±1.84	-91.11±0.20	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Umbelliferae (산형과)	<i>Bupleurum chinense</i>	Root	China	50	50	-9.97±0.31	-16.85±0.50	IC ₅₀ >50	IC ₅₀ >50
Verbenaceae (마편초과)	<i>Clerodendrum paniculatum</i> *	Leaf, Stem	Vietnam	10	50	-5.71±0.86	-0.22±2.25	44.94	IC ₅₀ >50
				25		4.29±1.25			
				50		62.86±0.86			
Verbenaceae (마편초과)	<i>Duranta repens</i> *	Leaf, Stem	Vietnam	10	10	-7.95±0.44	0.48±0.60	41.50	47.24
				25	25	17.15±0.77	10.60±0.39		
				50	50	66.67±0.44	56.70±0.88		
Aminoguanidine				55.5	74	36.14±1.96	43.50±0.85	75.98	88.27
				74	92.5	47.27±1.48	52.31±1.15		
				92.5	111	62.44±0.89	60.01±0.75		

IC₅₀ values were calculated from the dose inhibition curve. *, methanol extract.

출하였다. 이를 여과하여 40°C이하의 수욕 상에서 감압농축을 실시한 후, 동결 건조기에서 건조하였다. 추출물은 실험 수행 전에 감압 하에서 P₂O₅를 이용하여 12시간 이상 건조한 후 DMSO (Sigma, St. Louis, MO, USA)에 용해시켜 stock solution을 조제하였으며 최종 DMSO의 농도가 0.2%가 되도록 15% TWEEN 80 (Sigma, St. Louis, MO, USA) 용액으로 희석하여 사용하였다. 추출에 이용한 ethanol, methanol, 그 외 시약은 1급 및 특급시약을 사용하였다.

In vitro에서 최종당화산물 생성저해 실험 - Vinson과 Howard¹⁵⁾의 방법을 변형하여 실험을 실시하였다. 단백질은 포도당과 결합하면 초기 당화 산물인 Schiff-base가 형성되

고, 시간이 지남에 따라 Amadori product가 생성된다. 초기 당화산물은 2~4주간의 지속적인 화학반응을 통하여 최종당화 산물을 형성하게 된다. 형성된 최종당화산물은 매우 안정적이며, 비가역적이고, 형광을 나타낸다. 본 실험에서는, 우혈청 알부민 (bovine serum albumin, Sigma, St. Louis, MO, USA, 10 mg/ml)을 50 mM phosphate buffer (pH 7.4)에 용해시키고, 0.2 M의 fructose와 glucose를 처리하였다. 이 때 50 mM phosphate buffer에 0.02% sodium azide를 넣어 반응기간 동안 박테리아의 생성을 방지하였다. 이 반응액에 추출물 또는 최종당화산물 생성저해제인 aminoguanidine을 넣은 후 37°C에서 14일과 28일 동안 반응시켰다. 배양

후에는 spectrofluorometric detector (Bio-TEK, Synergy HT, USA)를 이용하여 형광강도를 측정하였다(Ex : 350, Em : 450 nm). IC₅₀값은 n=3으로 하여 계산되었다.

결과 및 고찰

최근 당뇨병의 발생이 급증하고 있으며 발생 연령이 낮아짐과 동시에 인간의 평균 수명은 길어지고 있어 만성 당뇨병 합병증의 문제가 심각하게 대두되고 있다. 당뇨병 합병증에서 증가되는 주요 인자인 최종당화산물의 제거 및 생성을 억제하고자,⁴⁾ 독성이 없고 우수한 효능을 가진 새로운 합성 약물의 발굴을 위해 많은 연구들이 진행되고 있다.^{5-8, 12)} 본 연구에서는 천연물로부터 당뇨병 합병증의 진행을 억제하는 약물 검색을 위해, 중국과 베트남에서 사용되는 약용식물 62종의 100% 알코올 추출물을 이용하여 최종당화산물 생성 저해 효능을 14일과 28일간 반응시켜 측정하였다. 특히, 28일간의 장기 실험을 추가함으로써 추출물이 장기적으로 최종당화산물 생성 저해 효능을 갖는지 관찰하였다. 양성 대조 약물인 aminoguanidine의 IC₅₀값은 14일에 75.98 µg/ml을 나타냈고, 28일에는 88.27 µg/ml을 보였다 (Table I). 양성 대조 약물의 IC₅₀값을 근거로 하여, 추출물이 IC₅₀ < 50 µg/ml이면 효능이 있다고 판단하였다. Table I에서 보여 주는 것과 같이 14일 반응시 13종의 식물 추출물에서 IC₅₀ < 50 µg/ml로 최종당화산물 생성 저해 효능을 보였고, 그 중에서 3종의 추출물(*Buddleja officinalis*-whole plant: 8.93 µg/ml, *Syzygium cuminii*-leaf: 9.15 µg/ml, *Eugenia caryophyllate*-seed: 7.34 µg/ml)은 IC₅₀가 10 µg/ml이하로 aminoguanidine보다 약 8-10배 이상의 우수한 생성 저해 효능이 있음을 알 수 있었다. 장기적인 억제 효능을 관찰하기 위해 28일간 배양 하였을 때 10종의 추출물에서 IC₅₀ < 50 µg/ml로 최종당화산물 생성 저해 효능을 보였다. 8 종의 추출물 중에서 앞에서 언급한 3종의 추출물 (*B. officinalis*: 17.60 µg/ml, *S. cuminii*: 14.82 µg/ml, *E. caryophyllate*: 15.96 µg/ml)은 IC₅₀가 20 µg/ml이하로 aminoguanidine보다 약 5-6배 이상으로 장기적으로도 억제 효능이 우수한 것으로 확인하였다. 그 외에도 *P. suffruticosa*의 뿌리 추출물은 14일에 13.93 µg/ml로 28일에 17.20 µg/ml로 억제 효능이 우수하였다. 협죽도과의 *B. officinalis*는 오래 전부터 한국과 중국에서 혈관성 질환, 당뇨, 울혈 등에 사용되었으며,^{16,17)} 고혈당에서 배양된 human umbilical vein endothelial cells (HUVEC)에서 염증 인자를 감소시킴으로써 당뇨병성 혈관 질환에서 나타나는 염증 개선 효과가 있음이 보고되었다.¹⁸⁾ 또한, *S. cuminii*는 백 년 전부터 혈당강하 보조제로 사용되었으며,¹⁹⁾ 최근 들어 신경정신약리학적 효능,²⁰⁾ 해열작용과 항염증 활성이 보고되었다.²¹⁾ *E. caryophyllate*은 항응고 작용과²²⁾ 항산화 작용이 보고되었다.²³⁾

위 언급된 4종의 약용 식물은 최종당화산물 생성 억제 효능이 보고된 바 없으며, 장기간 억제 효능도 양성 대조 약물 보다 5-6배 이상 우수한 것으로 확인되었으므로, 동물과 전임상 실험을 통해 *in vivo* 효능 확인이 필요하다 사료된다. 본 연구 결과는 중국, 베트남 약용 식물로부터 안전하고 효능이 좋은 최종당화산물 생성 저해제 후보를 발굴하기 위한 기초자료로 활용될 수 있으며, 당뇨에 의해 나타나는 합병증 치료제 개발의 기반을 구축하는데 기여할 수 있을 것이다.

결론

기원이 확인된 중국, 베트남산 약용 식물 62종의 100% 알코올 추출물이 *in vitro*에서 최종당화산물 생성저해 효능이 검색되었다. 그 결과 8 종이 양성대조군인 aminoguanidine 보다 우수한 효능이 있음을 확인하였고, 그 중 *Buddleja officinalis* (whole plant), *Syzygium cuminii* (leaf), *Eugenia caryophyllate* (seed), *Paeonia suffruticosa* (root) 등 4종의 추출물은 장기적으로 양성대조군 보다 5-6배 억제 효능이 우수한 것으로 나타났다.

사사

본 연구는 한국한의약연구원 일반 및 기관고유 사업비 (L08010, K09030)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

인용문헌

- Ahmed, N. (2005) Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* **67**: 3-21.
- Larkins, R. G. and Dunlop, M. E. (1992) The link between hyperglycaemia and diabetic nephropathy. *Diabetologia* **35**: 499-504.
- Brownlee, M. (2005) The Pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes* **54**: 1615-1625.
- Huebschmann, A. G., Vlassara, H., Regensteiner, J. G. and Reusch, J. (2007) Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Annual review of diabetes* 2007 51-63.
- Rahbar, S. and Figarola, J. L., (2003) Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.* **419**: 63-79.
- Wilkinson-Berka, J. L., Kelly, D. J., Koerner, S. M., Jaworski K., Davis, B., Thallas, V. and Cooper, M. E. (2002) ALT-946 and aminoguanidine, inhibitors of advanced glycation, improve severe nephropathy in the diabetic transgenic (mREN-2)27 rat. *Diabetes.* **51**: 3283-9.

7. Peppas, M., Brem, H., Cai, W., Zhang, J. G., Basgen, J., Li, Z., Vlassara, H. and Uribarri, J. (2006) Prevention and reversal of diabetic nephropathy in db/db mice treated with alagebrium (ALT-711). *Am. J. Nephrol.* **26**: 430-6.
8. Yang, S., Litchfield, J. E. and Baynes, J. W. (2003) AGE-breakers cleave model compounds, but do not break Maillard crosslinks in skin and tail collagen from diabetic rats. *Arch. Biochem. Biophys.* **412**: 42-6.
9. Jang, D. S., Lee, G. Y., Kim, Y. S., Lee, Y. M., Kim, C. S., Yoo, J. L. and Kim, J. S. (2007) Anthraquinones from the seeds of *Cassia tora* with inhibitory activity on protein glycation and aldose reductase. *Biol. Pharm. Bull.* **30**: 2207-10.
10. Jang, D. S., Lee, Y. M., Kim, Y. S. and Kim, J. S. (2006) Screening of Korean traditional herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation. *Kor. J. Pharmacogn.* **37**: 48-52
11. Lee, Y. M., Kim, Y. S., Kim, J. M., Jang, D. S., Kim, J. W., Yoo, J. L. and Kim, J. S. (2008) Screening of Korean herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (II). *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 223-227
12. Kim, Y. S., Kim, J., Kim, C.-S., Sohn, E. J., Lee, Y. M., Jeong, I. H., Kim, H., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2009) KIOM-79, an Inhibitor of AGEs-Protein Cross-linking, Prevents Progression of Nephropathy in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009 Jul 15. [Epub ahead of print]
13. Kim Y. S., Lee, Y. M., Kim, C.-S., Sohn, E. J., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2006) Inhibitory effect of KIOM, a new herbal prescription, on AGEs formation and expression of type IV collagen and TGF- β 1 in STZ-induced diabetic rats. *Kor. J. Pharmacogn.* **37**: 103-109
14. Kim, C.-S., Sohn, E. J., Kim, Y. S., Jung, D. H., Jang, D. S., Lee, Y. M., Kim, D. H. and Kim, J. S. (2007) Effects of KIOM-79 on hyperglycemia and diabetic nephropathy in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *J. Ethnopharmacol.* **111**(2): 240-247
15. Vinson, J. A. and Howard, T. B. (1996) Inhibition of protein glycation and advanced glycation endproducts by ascorbic acid and other vitamins and nutrients. *J. Nutr. Biochem.* **7**: 659-663.
16. Piao, M. S., Kim, M. R., Lee, D. G., Park, Y., Hahm, K. S., Moon, Y. H. and Woo, E. R. (2003) Antioxidative constituents from *Buddleia officinalis*. *Arch. Pharm. Res.* **26**: 453-457.
17. Houghton, P. J., Mensah, A. Y., Iessa, N. and Hong, L. Y. (2003) Terpenoids in *Buddleja*: relevance to chemosystematics, chemical ecology and biological activity. *Phytochemistry* **64**: 385-393.
18. Kang, D. G., Lee, Y. J., Kim, J. S. and Lee, H. S. (2008) *Buddleja officinalis* inhibits high glucose-induced matrix metalloproteinase activity in human umbilical vein endothelial cells. *Phytother. Res.* **22**: 1655-1659
19. Helmstädter A. (2008). *Syzygium cumini* (L.) SKEELS (Myrtaceae) against diabetes--125 years of research. *Pharmazie.* **63**: 91-101.
20. Chakraborty, D., Mahapatra, P. K. and Chaudhuri, A. K. (1986). A Neuropsychopharmacological study of *Syzygium cumini*. *Planta. Med.* **52**: 139-143
21. Mahapatra, P. K., Chakraborty, D. and Chaudhuri, A. K. (1986) Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities of *Syzygium cumini*. *Planta. Med.* **52**: 540.
22. Lee, J. I., Lee, H. S., Jun, W. J., Yu, K. W., Shin, D. H., Hong, B. S., Cho, H. Y. and Yang, H. C. (2000). Screening of anticoagulant activities in extracts from edible herbs. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **29**: 335-341.
23. Kim, B. J., Kim, J. H., Kim, H. P. and Heo, M. Y. (1997). Biological screening of 100 plant extracts for cosmetic use (II): anti-oxidative activity and free radical scavenging activity. *Int. J. Cosmet. Sci.* **19**: 299-307.

(2009년 9월 2일 접수)