대한한방내과학회지 제30권 4호(2009년 12월)
Korean J. Orient.Int. Med. 2009:30(4)858-879

大補陰丸이 Streptozotocin으로 유도된 白鼠의 당뇨병 및 당뇨병 합병증에 미치는 영향

최우석, 윤경민, 이연경, 강석봉
대구한의대학교 한의과대학 신계내과학교실

Effects of *Daeboeum-hwan* Aqueous Extracts on Streptozotocin-induced Rat Diabetes and Related Complications

Woo-suk Choi, Kyeong-min Yoon, Yeon-kyeong Lee, Seok-bong Kang
Dept. of Oriental Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dae-Gu Haany University

ABSTRACT

Objectives : The object of this study was to investigate the effects of *Daeboeum-hwan* (DBEH) aqueous extracts on Streptozotocin (STZ)-induced rat diabetes and related complications.

Methods : SD rats were divided into 6 groups (n=8): 50 mM citrate buffer and vehicle (distilled water 5 ㎖/㎏) administered group (Intact control), STZ treatment (60 ㎎/㎏, single intraperitoneally administered) and vehicle administered group (STZ control), STZ treatment and silymarin 100 ㎎/㎏ administered group (Reference), and STZ treatment and DBEH extracts 50, 100 and 200 ㎎/㎏ administered groups. DBEH extracts were orally administered once a day for 28 days from 3 weeks after STZ treatment. The results were compared with silymarin 100 ㎎/㎏.

Results : Decreases in the body weights, increase *of kidney* and liver weights, blood glucose, BUN, creatinine, AST, ALT, LDL, triglyceride and total cholesterol levels with decreases of HDL levels, increases of pancreatic MDA contents and decreases of GSH contents were detected in STZ control as compared with intact control. These diabetes and related complications were inhibited by treatment with 100 and 200 ㎎/㎏ of DBEH extracts.

Conclusion : DBEH extracts showed favorable effects on STZ-induced diabetes and related complications mediated by their antioxidant effects as similar to silymarin. Because the lowest dosage (50 ㎎/㎏) of DBEH treated group did not show any favorable effects as compared with STZ control, the effective dosages of DBEH is considered as about 100 ㎎/㎏, while DBEH extracts at 200 ㎎/㎏ showed similar effects as compared with 100 ㎎/㎏ of silymarin. It, therefore, is expected that DBEH will show favorable effects on diabetes and various diabetic complications.

Key words : *Daeboeum-hwan*(DBEH), diabetes, diabetic complication, streptozotocin (STZ), silymarin

Ⅰ. 서 론

당뇨병은 인슐린 분비의 절대적 또는 상대적 부족이나, 인슐린 표적세포에서 인슐린의 생물학적 효과 감소로 인하여 발생되는 고혈당 상태 및 이에 수반되는 대사 장애가 장기간으로 지속되는 질환으로[1-3], 당뇨병의 증상으로는 피로감, 갈증, 다음, 다뇨, 소양감, 체중감소 등이 있다[4].

당뇨병은 당뇨병성 케톤산증, 고삼투압성 비케톤성 혼수, 저혈당 등의 급성 대사성 합병증과 당

· 교신저자: 강석봉 대구시 수성구 상동 165번지
대구한의학교 부속 대구한방병원 신계내과학교실
TEL: 053-770-2102 FAX: 053-770-2055
E-mail: kangsb@dhu.ac.kr

뇨병성 망막병증, 신증, 신경병증 및 당뇨병성 족부병변이나 대혈관 합병증 등의 심각한 만성합병증을 유발한다. 당뇨병의 급성합병증은 인슐린요법의 개발 등으로 감소하였으나, 만성합병증은 계속 증가하는 추세이며 기존의 고식적인 치료법으로는 만족할 만한 효과를 보지 못하는 경우가 많아 새로운 치료법이 절실히 요구되고 있다[1-5].

한의학에서 당뇨병은 "消穀善飢 渴而多飮"하는 병증인 消渴의 범주에 속하며[6], 주요 病機는 "陰虛爲本 燥熱爲標"라고 하여 陰虛와 燥熱로 볼 수 있으며, 治法은 크게 津液을 보충하는 滋陰과 燥熱을 제거하는 淸熱로 귀결시킬 수 있다[7-8].

大補陰丸은《丹溪心法 · 虛損門》[9]에 나오는 처방으로 "降陰火 補腎水" 하는 효능이 있어 肝腎陰虛로 虛火가 上炎되어 나타나는 모든 症狀을 治療하는 대표적인 補陰劑로서 滋陰降火의 典型的인 方劑이다[10].

현재까지 당뇨병에 대해 한약을 이용한 실험적 연구로는 生津甘露湯[7], 玉泉散[11], 桑白皮湯[12], 珍糖元[13], 二至丸[14], 生地黃飮子加味[15], 生津養血湯[16], 滋陰養榮湯[17], 益壽地仙丹[18], 五精丸[19] 등의 方劑와 玉蜀鬚[20], 玫瑰花[21], 白殭蠶[22], 桑葉[23] 등의 單味劑에 대한 보고가 있었으나 아직까지 大補陰丸에 대한 보고는 없었다.

이에 본 연구에서는 大補陰丸의 당뇨병 및 합병증에 대한 효과를 규명하기 위하여, streptozotocin (STZ)으로 당뇨를 유발한 흰쥐에 大補陰丸 물 추출물을 투여한 후, 혈청 성분의 변화와 췌장의 항산화에 미치는 효과 등을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재 료

1) 실험동물

96마리의 암컷 Sprague-Dawely rat (6 weeks old upon receipt, SLC, Japan)를 7일간의 순화과정을 거쳐 실험에 사용하였으며, 순화과정 및 실험 전 기간 동안 온도 (20-25℃)와 습도 (30-35%)가 조절된 사육실에서 rat용 polycarbonate 사육상자에 5마리씩 수용하여 사육하였고, 명암 주기 (light : dark cycle)는 12시간 주기로 조절하였으며, 사료 (Samyang, Korea)와 음수는 자유롭게 공급하였다. 본 실험에 사용된 모든 실험동물은 "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals"[24]에 준하여 취급하였다.

2) 실험약재

본 실험에 사용된 약재는 약업사 (효성약업사, 대구, Korea)에서 매입한 것을 현미경하에서 관능검사를 통하여 선정하여 사용하였으며, 본 실험에 사용된 大補陰丸 1첩 분량의 조성은 <Table 1>과 같다.

Table 1. Composition of *Daeboeum-hwan* Used in This Study

Herbs	Scientific name	Korean name	Amounts(g)
Phellodendri Cortex	*Phellodendron amurense* Rupr	Hwangbaek	160
Anemarrhenae Rhizoma	*Anemarrhena asphodeloides* Bunge	Jimo	160
Rehmanniae Radix Preparata	*Rehmannia glutinosa* (Gaertner) Liboschitz	Sukjihwang	240
Testudinis Plastrum	*Geoclemys reevesii* Gray	Gwipan	240
Total	4 types		800

All individual herbs were purchases fromlocal voucher (Hyo-sung Pharmacy. Co. (Daegu, Korea)) after confirm the morphology under microscopy.

2. 방 법

1) 大補陰丸 추출물 제조

선정된 약제 0.2첩 분량 (160 g)을 취하여 정제수 2,000 ㎖로 가열 추출한 후, 흡인 여과한 여과액

을 rotary vacuum evaporator (N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압 농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (PVTFD10A; ilShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜, 총 20.12 g (수율 약 12.58%)의 진갈색의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 준비한 大補陰丸 물 추출물은 -20℃의 냉장고에 보관 후 실험에 사용하였으며, 본 실험에서 사용한 용매인 증류수에 40 ㎎/㎖의 농도까지 비교적 잘 용해되었다.

2) 당뇨 유발

당뇨병 및 당뇨병 합병증을 유발하기 위하여 Sathishsekar와 Subramanian의 방법[25]에 따라, streptozotocin (Sigma, MO, USA) 60 ㎎/㎏을 50 mM citrate buffer에 용해시켜, 실험동물 체중 ㎏ 당 5 ㎖의 농도로 23 G의 needle이 부착된 3 ㎖ 주사기로 단회 복강투여하였으며, 정상대조군에서는 STZ 대신 50 mM citrate buffer만 동일한 방법으로 투여하였다.

총 96마리 중 80마리는 STZ으로 당뇨병을 유발하였으며, 나머지 16마리는 정상대조군으로 사용하였다. STZ 또는 멸균 생리식염수 투여 21일 후 혈당 (정상대조군 : 80~120 ㎎/㏈, STZ 투여군 : 310~362 ㎎/㏈)과 체중 (정상대조군 : 219~245 g, STZ 투여군 : 172~193 g)이 일정한 대략 반수의 실험동물만 선정하여 실험에 사용하였다.

3) 실험군 분리 및 약물의 투여

실험동물은 군당 8마리씩 6그룹으로 구분하였다. STZ 대신 50 mM citrate buffer를 투여한 정상대조군 (Intact Control), STZ 및 멸균 증류수를 투여한 STZ 대조군 (STZ Control), STZ 및 silymarin (Sigma, MO, USA) 100 ㎎/㎏을 투여한 silymarin 투여군 (Silymarin 100), STZ 및 大補陰丸 물 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군 (DBEH 50), STZ 및 大補陰丸 물 추출물 100 ㎎/㎏ 투여군 (DBEH 100), STZ 및 大補陰丸 물 추출물 200 ㎎/㎏ 투여군 (DBEH 200)의 6군으로 구분하여 실험하였다 (Table 2).

大補陰丸 추출물 및 silymarin은 각각 멸균 증류수에 용해시켜 동물 체중 ㎏ 당 5 ㎖의 용량으로 STZ 투여 21일 후부터, 매일 1회씩 28일간 금속제 존대 (sonde)가 부착된 3 ㎖ 주사기를 이용하여 강제 경구 투여하였다. 모든 실험동물은 STZ 투여일, 약물투여 시작일 및 최종 부검일에 각각 18시간 정도 절식을 실시하였으며 (이 기간에도 음수는 자유롭게 공급하였다), picric acid로 개체를 식별하였다.

Table 2. Experimental Design Used in Single Dose Toxicity Test

Groups (n=8)		STZ/Test article/Dose (㎎/㎏/day)
Control	Intact control	50 mM citrate buffer and DW treated (5 ㎖/㎏)
	STZ control	STZ 60 ㎎/㎏ and DW treated
Reference	Silymarin	STZ and Silymarin 100 ㎎/㎏ treated
DBEH	DBEH 50	STZ and DBEH 50 ㎎/㎏ treated
	DBEH 100	STZ and DBEH 100 ㎎/㎏ treated
	DBEH 200	STZ and DBEH 200 ㎎/㎏ treated

STZ : streptozotocin
DW : distilled water
DBEH : *Daeboeum-hwan* aqueous extracts
DBEH, silymarin or vehicle were dosed at 5㎖/㎏ volume, once a day for 28 days from 3 weeks after STZ treatment

4) 체중 측정

모든 실험동물의 체중을 STZ 투여일, 약물 투여 시작일, 투여 7, 14, 21, 27 및 최종 희생일에 각각 측정하였으며, 사료섭취에 따른 체중 변화를 최소화하기 위해 STZ 투여일, 약물 투여시작일 및 최종 희생일에 모든 실험동물은 18시간 정도 절식시켰으며, 실험 시작시의 개체 차이에 의한 체중 변화를 최소화하기 위해 하기의 공식[1]을 이용하여 당뇨 및 당뇨 합병증 유발기간인 3주간의 체중변화, 약물 투여 후 4주간의 체중변화 및 STZ 투여일에서 최종 부검일까지의 실험 전기간인 7주간의 체중 변화량인 증체량(body weight gains)을 각각 측정하였다.

EQUATION [1]. Body Weight Gains (g)

Diabetes and complication induction periods

= Body weight gains of 3 weeks of STZ pretreated periods (At STZ treatment ~ 21 days after STZ treatment)

After test article treated periods

= Body weight gains of 4 weeks of test article treatment (Start day of test article treatment ~ at sacrifice, the end of 28 days of test article treatments)

Throughout the whole experimental periods

= Body weight gains of 7 weeks of experiments (At STZ treatment ~ at sacrifice, the end of 28 days of test article treatments)

5) 신장 중량의 측정

최종 희생일에 모든 실험동물의 좌측 신장을 적출하여 분리한 다음 각각의 중량을 측정하여 절대중량으로 하였으며, 체중의 변화에 수반된 이차적 변화를 최소화하기 위해 체중에 대한 각각의 장기 절대중량의 비율인 상대 중량을 하기의 공식[2]를 이용하여 산출하였다.

EQUATION [2]. Relative Kidney Weights (%)

= (Absolute kidney weight / Body weight at sacrifice)× 100

6) 간 중량의 측정

최종 희생일에 모든 실험동물의 간을 적출하여 분리한 다음 각각의 중량을 측정하여 절대 중량으로 하였으며, 체중의 변화에 수반된 이차적 변화를 최소화하기 위해 체중에 대한 각각의 장기 절대중량의 비율인 상대 중량을 하기의 공식[3]을 이용하여 산출하였다.

EQUATION [3]. Relative Liver Weights (%)

= (Absolute liver weight / Body weight at sacrifice)× 100

7) 혈중 glucose 함량의 측정

STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 안와정맥총 (orbital plexus)에서 NaF glucose vacuum tube (Becton Dickinson, USA)에 약 0.3 ㎖의 혈액을 채취한 다음 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 이후 자동혈액분석장치 (Toshiba 200 FR, Japan) 를 이용하여 혈중 glucose 함량을 각각 측정하였다. 후보물질 및 대조약물 투여 전의 개체 차이에 의한 혈중 glucose 함량의 차이를 최소화하기 위해 하기의 공식[4]를 이용하여 후보물질 투여 전후의 혈중 glucose 함량의 변화량을 측정하였다.

EQUATION [4]. Changes of Plasma Glucose Levels (㎎/㎗)

Changes (After test article administration) = Plasma glucose levels at sacrifice−Plasma glucose levels at 21 days after STZ treatment, before test article administration.

8) 혈중 blood urea nitrogen (BUN) 함량의 측정

STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 안와정맥총과 후대정맥 (vena cava)에서 각각 약 0.5 및 6 ㎖의 혈액을 채취하였으며, 상온에서 1시간 정도 방치한 다음 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이후 자동혈액분석장치 (Toshiba 200 FR, Japan) 를 이용하여 혈중 BUN 함량을 각각 측정하였다. 후보물질 및 대조약물 투여 전의 개체 차이에 의

한 혈중 BUN함량의 차이를 최소화하기 위해 하기의 공식[5]를 이용하여 후보물질 투여 전후의 혈중 BUN 함량의 변화량을 측정하였다.

EQUATION [5]. Changes of Serum BUN Levels (㎎/dℓ)

Changes (After test article administration) = Serum BUN levels at sacrifice−Serum BUN levels at 21 days after STZ treatment, before test article administration.

9) 혈중 creatinine 함량의 측정

STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 안와정맥총과 후대정맥에서 각각 약 0.5 및 6 ㎖의 혈액을 채취하였으며, 상온에서 1시간 정도 방치한 다음 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이후 자동혈액분석장치 (Toshiba 200 FR, Japan)를 이용하여 혈중 creatinine 함량을 각각 측정하였다. 후보물질 및 대조약물 투여 전의 개체 차이에 의한 혈중 creatinine 함량의 차이를 최소화하기 위해 하기의 공식[6]을 이용하여 후보물질 투여 전후의 혈중 creatinine 함량의 변화량을 측정하였다.

EQUATION [6]. Changes of Serum Creatinine Levels (㎎/dℓ)

Changes (After test article administration) = Serum creatinine levels at sacrifice−Serum creatinine levels at 21 days after STZ treatment, before test article administration.

10) 혈중 aspartate transferase (AST) 함량의 측정

STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 안와정맥총과 후대정맥에서 각각 약 0.5 및 6 ㎖의 혈액을 채취하였으며, 상온에서 1시간 정도 방치한 다음 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이후 자동혈액분석장치 (Toshiba 200 FR, Japan)를 이용하여 혈중 AST 함량을 각각 측정하였다. 후보물질 및 대조약물 투여 전의 개체 차이에 의한 혈중 AST 함량의 차이를 최소화하기 위해 하기의 공식[7]을 이용하여 후보물질 투여 전후의 혈중 AST 함량의 변화량을 측정하였다.

EQUATION [7]. Changes of Serum AST Levels (IU/L)

Changes (After test article administration) = Serum AST levels at sacrifice−Serum AST levels at 21 days after STZ treatment, before test article administration.

11) 혈중 alanine transferase (ALT) 함량의 측정

STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 안와정맥총과 후대정맥에서 각각 약 0.5 및 6 ㎖의 혈액을 채취하였으며, 상온에서 1시간 정도 방치한 다음 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이후 자동혈액분석장치 (Toshiba 200 FR, Japan)를 이용하여 혈중 ALT 함량을 각각 측정하였다. 후보물질 및 대조약물 투여 전의 개체 차이에 의한 혈중 ALT 함량의 차이를 최소화하기 위해 하기의 공식[8]을 이용하여 후보물질 투여 전후의 혈중 ALT 함량의 변화량을 측정하였다.

EQUATION [8]. Changes of Serum ALT Levels (IU/L)

Changes (After test article administration) = Serum ALT levels at sacrifice−Serum ALT levels at 21 days after STZ treatment, before test article administration.

12) 혈중 high density lipoprotein (HDL) 함량의 측정

STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 안와정맥총과 후대정맥에서 각각 약 0.5 및 6 ㎖의 혈액을 채취하였으며, 상온에서 1시간 정도 방치한 다음 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이후 자동혈액분석장치 (Toshiba 200 FR, Japan)를 이용하여 혈중 HDL 함량을 각각 측정하였다. 후보물질 및 대조약물 투여 전의 개체 차이에 의한 혈중 HDL

함량의 차이를 최소화하기 위해 하기의 공식[9]를 이용하여 후보물질 투여 전후의 혈중 HDL 함량의 변화량을 측정하였다.

EQUATION [9]. Changes of Serum HDL Levels (㎎/dℓ)

Changes (After test article administration) = Serum HDL levels at sacrifice−Serum HDL levels at 21 days after STZ treatment, before test article administration.

13) 혈중 low density lipoprotein (LDL) 함량의 측정

STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 안와정맥총과 후대정맥에서 각각 약 0.5 및 6 ㎖의 혈액을 채취하였으며, 상온에서 1시간 정도 방치한 다음 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이후 자동혈액분석장치 (Toshiba 200 FR, Japan)를 이용하여 혈중 LDL 함량을 각각 측정하였다. 후보물질 및 대조약물 투여 전의 개체 차이에 의한 혈중 LDL 함량의 차이를 최소화하기 위해 하기의 공식[10]을 이용하여 후보물질 투여 전후의 혈중 LDL 함량의 변화량을 측정하였다.

EQUATION [10]. Changes of Serum LDL Levels (㎎/dℓ)

Changes (After test article administration) = Serum LDL levels at sacrifice−Serum LDL levels at 21 days after STZ treatment, before test article administration.

14) 혈중 triglyceride 함량의 측정

STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 안와정맥총과 후대정맥에서 각각 약 0.5 및 6 ㎖의 혈액을 채취하였으며, 상온에서 1시간 정도 방치한 다음 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이후 자동혈액분석장치 (Toshiba 200 FR, Japan)를 이용하여 혈중 triglyceride 함량을 각각 측정하였다. 후보물질 및 대조약물투여 전의 개체 차이에 의한 혈중 triglyceride 함량의 차이를 최소화하기 위해 하기의 공식[11]을 이용하여 후보물질 투여 전후의 혈중 triglyceride 함량의 변화량을 측정하였다.

EQUATION [11]. Changes of Serum Triglyceride Levels (㎎/dℓ)

Changes (After test article administration) = Serum triglyceride levels at sacrifice− Serum triglyceride levels at 21 days after STZ treatment, before test article administration.

15) 혈중 total cholesterol 함량의 측정

STZ 투여 21일 후 및 최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 안와정맥총과 후대정맥에서 각각 약 0.5 및 6 ㎖의 혈액을 채취하였으며, 상온에서 1시간 정도 방치한 다음 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이후 자동혈액분석장치 (Toshiba 200 FR, Japan)를 이용하여 혈중 total cholesterol 함량을 각각 측정하였다. 후보물질 및 대조약물 투여 전의 개체 차이에 의한 혈중 total cholesterol 함량의 차이를 최소화하기 위해 하기의 공식[12]를 이용하여 후보물질 투여 전후의 혈중 total cholesterol 함량의 변화량을 측정하였다.

EQUATION [12]. Changes of Serum Total Cholesterol Levels (㎎/dℓ)

Changes (After test article administration) = Serum Total cholesterol levels at sacrifice−Serum Total cholesterol levels at 21 days after STZ treatment, before test article administration.

16) 췌장 내 malondialdehyde (MDA) 및 glutathione (GSH) 함량의 측정

최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 개복하여 췌장을 적출한 다음, 멸균 생리 식염수로 세척하고 주변 지방조직을 제거하였다. 이후 Kavutcu 등의 방법[26]으로 in 9 vols ice-cold 0.15 *M*/L KCl 및 1.9 m*M*/L ethylenediaminetetraacetic acid가 함유된 용액에서 homogenize하고, 상층액을 분리하여 MDA 및 GSH을 측정하였다.

췌장내 단백질 함량은 Lowry 등의 방법[27]으로 bovine serum albumin을 standard로 이용하여 측정하였으며, 지질과산화 (lipid peroxidation) 정도는 Draper와 Hadley의 방법[28]으로 2-thiobarbituric acid를 이용하여 MDA (nmole)/g protein 단위로 측정하였다.

또한 항산화 효능을 판단하기 위해 Eyer와 Podhradsky의 방법[29]으로 microplate reader에 적응시킨 enzymatic recycling procedure를 이용하여 GSH (μmole)/g protein 단위로 측정하였다.

17) 통계처리

모든 수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, 다중비교검증을 이용하여 통계처리를 실시하였고, 분산동질성을 Levene test를 실시하여 검증 하였다. 등분산일 경우 one way ANOVA test를 실시한 다음 least significant differences (LSD) test로 사후검증을 실시하여 군간의 유의성을 측정하였다. 비등분산일 경우에는 비모수 검증인 Kruskal-Wallis H test를 실시하여 유의성이 인정된 경우에는 Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W를 실시하여 군간의 유의성을 검증하였다. 모든 통계처리는 SPSS for Windows (Release 14.0K, SPSS Inc., USA)를 이용하여 평가하였으며, *p*-value가 0.05 이하인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

또한 STZ에 의한 당뇨 및 당뇨 합병증의 유발 정도를 파악하기 위하여 정상대조군과 STZ 대조군과의 percent change를 하기의 공식[13]을 이용하여 측정하였으며, 투여물질의 약효를 명확히 하기 위하여 약물 투여군과 STZ 대조군과의 percent change를 하기의 공식[14]를 이용하여 각각 측정하였다.

EQUATION [13]. Percentage Changes as Compared with Intact Control (%)

= ((Data of STZ control−Data of intact control)/Data of intact control) ×100

EQUATION [14]. Percentage Changes as Compared Streptozotocin Control (%)

=((Data of administered groups−Data of STZ control)/Data of STZ control)×100

III. 결 과

1. 체중의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 유의성 있는 ($p<0.01$) 체중의 감소가 STZ 투여 3주 후부터 인정되었으며, 당뇨 유발 기간, 약물 투여 기간 및 전체 실험 기간 동안의 증체량 역시 각각 정상대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$) 감소를 나타냈다.

한편 silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 유의성 있는 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 체중의 증가가 약물 투여 21일 후부터 인정되었으며, 약물 투여 기간 및 전체 실험 기간 동안의 증체량 역시 각각 STZ 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 증가를 나타냈으나, 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 유의성 있는 체중 및 증체량의 변화가 없었다(Fig. 1).

당뇨 유발 기간 (3주) 동안의 증체량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 -82.26%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 1.20, 4.82, -3.61 및 2.41%의 변화를 나타내어, 약물 투여 전 STZ 대조군 및 모든 군에서 정상대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$) 증체량의 감소가 인정되었다.

약물 투여 기간 (4주) 동안의 증체량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 -181.72%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 80.26, -8.55, 51.97 및 82.89%의 변화를 나타냈다.

전체 실험 기간 (7주) 동안의 증체량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 -110.55%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및

200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 178.26, -13.04, 110.14 및 185.51%의 변화를 나타냈다(Table 3).

2. 신장 중량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 유의성 있는 ($p<0.01$) 신장의 상대 및 절대 중량치 증가가 각각 인정되었으나, silymarin과 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$) 신장의 상대 및 절대 중량치 감소가 인정되었다. 한편 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군과 유사한 신장 중량의 변화를 나타냈다(Table 4).

신장 절대 중량치는 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 73.19%의 변화를 나타내었으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -15.27, 0.48, -10.52 및 -16.20%의 변화를 나타냈다.

신장 상대 중량치는 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 177.16%의 변화를 나타내었으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -24.59, -2.11, -18.29 및 -26.10%의 변화를 나타냈다.

3. 간 중량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 유의성 있는 ($p<0.01$) 상대 및 절대 중량치의 증가가 각각 인정되었으나, silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 유의성 있는 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 간 상대 및 절대 중량치의 감소가 인정되었다. 한편 大補陰丸 추출물 50㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군과 유사한 간 중량의 변화를 나타냈다(Table 5).

간 절대 중량치는 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 52.66%의 변화를 나타냈으며 silymarin, 大補陰丸 물 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -14.37, -6.02, -10.09 및 -15.57%의 변화를 나타냈다.

간 상대 중량치는 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 145.16%의 변화를 나타냈으며 silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -23.83, -8.26, -17.76 및 -25.42%의 변화를 나타냈다.

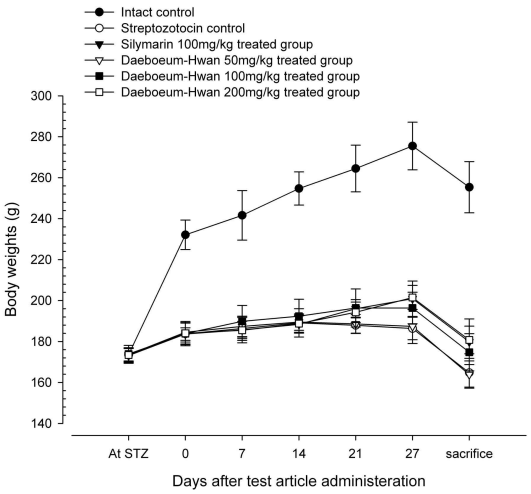

Fig. 1. Body Weight Changes After STZ and Test Article Administration.

Note that the body weights in STZ control were significantly ($p<0.01$) decreased from 3 weeks after STZ treatment, at start of test article administration. These body weight decreases were significantly ($p<0.01$ or $p<0.05$) inhibited by treatment of silymarin, DBEH 100 and 200 ㎎/㎏ from 21 days after start of test article treatment as compared with STZ controls, respectively. No meaningful changes were detected in DBEH 50 ㎎/㎏ treated group as compared with STZ control; Day 0 means at start of test article administration; All animals at STZ treatment day, sacrifice and Day 0 were overnight fasted.

Table 3. Changes on the Body Weight Gains After STZ and Test Article Administration

Groups	Body weight gains during (g)		
	Diabetes and related complications induce periods, before start of test article treatment (3 weeks)	After test article treatments (4 weeks)	Total experimental periods (7 weeks)
Controls			
Intact	58.50±5.32	23.25±8.78	81.75±11.60
STZ	10.38±3.96*	-19.00±5.07*	-8.63±5.97*
Silymarin			
100 mg/kg	10.50±1.69*	-3.75±11.78*#	6.75±11.65*#
DBEH			
50 mg/kg	10.88±2.47*	-20.63±7.71*	-9.75±6.76*
100 mg/kg	10.00±3.07*	-9.13±8.25*##	0.88±7.51*##
200 mg/kg	10.63±3.46*	-3.25±7.92*#	7.38±6.76*#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ compared with Intact control
# $p<0.01$ and ## $p<0.05$ compared with STZ control.

Table 4. Changes on the Kidney Weights After STZ and Test Article Administration

Groups		Kidney weights	
		Absolute (g)	Relative of body weights (%)
Controls	Intact	0.693±0.022	0.272±0.009
	Streptozotocin	1.201±0.085*	0.753±0.068*
Silymarin	100 mg/kg	1.017±0.099*#	0.568±0.071*#
DBEH	50 mg/kg	1.206±0.084*	0.737±0.059*
	100 mg/kg	1.074±0.077*#	0.615±0.043*#
	200 mg/kg	1.006±0.101*#	0.557±0.052*#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ compared with intact control
# $p<0.01$ compared with STZ control.

Table 5. Changes on the Liver Weights After STZ and Test Article Administration

Groups		Liver weights	
		Absolute (g)	Relative of body weights (%)
Controls	Intact	5.134±0.850	2.006±0.292
	Streptozotocin	7.838±0.727*	4.919±0.556*
Silymarin	100 mg/kg	6.712±0.571*#	3.747±0.421*#
DBEH	50 mg/kg	7.367±0.937*	4.512±0.673*
	100 mg/kg	7.048±0.335*##	4.045±0.330*#
	200 mg/kg	6.618±0.649*#	3.669±0.404*#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ compared with intact control
# $p<0.01$ and ## $p<0.05$ compared with STZ control

4. 혈중 glucose 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 약물투여 전후 혈중 glucose 함량 및 변화량이 모두 유의성 있는 ($p<0.01$) 증가를 나타냈다. Silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 혈중 glucose 함량 및 투여 전후 변화량의 유의성 있는 ($p<0.01$) 감소가 인정되었다(Table 6).

그러나 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군과 유사한 혈중 glucose 함량의 변화를 나타냈으며, 모든 약물 투여군에서 약물투여 전 혈중 glucose 함량은 STZ 대조군과 유사하게 관찰되었다.

약물투여 전 혈중 glucose 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 230.40%의 변화를 나타냈으며 silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -2.48, 0.30, -0.19 및 0.08%의 변화를 나타내었다.

약물투여 후 혈중 glucose 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 282.94%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -13.56, 0.47, -8.66 및 -12.18%의 변화를 나타냈다.

약물투여 전후 4주간의 혈중 glucose 함량의 변화량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 1606.25%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -67.58, 1.28, -50.00 및 -71.98%의 변화를 나타냈다.

Table 6. Changes on the Blood Glucose Levels After STZ and Test Article Administration

Groups	Blood glucose levels (㎎/dℓ)		
	At 3 weeks after STZ treatment (A)	At sacrifice, end of 28 days of test article treatment (B)	Changes after test article treatment (B-A)
Controls			
Intact	100.75±12.17	104.75±11.67	4.00±5.88
STZ	332.88±13.88*	401.13±13.09*	68.25±15.67*
Silymarin			
100 ㎎/㎏	324.63±8.48*	346.75±9.51*#	22.13±12.54**#
DBEH			
50 ㎎/㎏	333.88±10.49*	403.00±13.01*	69.13±15.10*
100 ㎎/㎏	332.25±10.85*	366.38±17.15*#	34.13±18.89*#
200 ㎎/㎏	333.13±16.77*	352.25±19.65*#	19.13±15.90**#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ and ** $p<0.05$ compared with intact control
# $p<0.01$ compared with STZ control

5. 혈중 BUN 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 약물투여 전후 혈중 BUN 함량 및 변화량이 유의성 있게 ($p<0.01$) 증가하였다. Silymarin과 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 유의성 있는 ($p<0.01$) 혈중 BUN 함량의 감소가 인정되었다(Table 7).

그러나 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군과 유사한 혈중 BUN 함량의 변화를 나타냈으며, 모든 투여군에서 약물투여 전 혈중

BUN 함량은 STZ 대조군과 유사하게 관찰되었다.

약물투여 전 혈중 BUN 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 202.43%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 0.19, 0.21, -0.21 및 -0.70%의 변화를 나타냈다.

약물투여 후 혈중 BUN 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 269.65%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -14.99, -1.81, -10.50 및 -16.16%의 변화를 나타냈다.

약물투여 전후 4주간의 혈중 BUN 함량의 변화량은 STZ 대조군에서는 정상 대조군에 비해 1533.73%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -67.85, -8.85, -46.31 및 -69.99%의 변화를 나타냈다.

Table 7. Changes on the Serum BUN Levels After STZ and Test Article Administration

Groups	Serum blood urea nitrogen levels (㎎/dℓ)		
	At 3 weeks after STZ treatment (A)	At sacrifice, end of 28 days of test article treatment (B)	Changes after test article treatment (B-A)
Controls			
Intact	19.51±1.25	20.55±1.55	1.04±1.09
STZ	59.01±3.71*	75.96±4.10*	16.95±6.08*
Silymarin			
100 ㎎/㎏	59.13±2.55*	64.58±2.07*#	5.45±2.52*#
DBEH			
50 ㎎/㎏	59.14±3.20*	74.59±5.58*	15.45±7.93*
100 ㎎/㎏	58.89±3.72*	67.99±4.34*#	9.10±2.90*#
200 ㎎/㎏	58.60±2.81*	63.69±3.59*#	5.09±3.58*#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ compared with intact control
# $p<0.01$ compared with STZ control

6. 혈중 creatinine 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 약물투여 전후 혈중 creatinine 함량 및 변화량이 유의성 있는 ($p<0.01$) 증가를 나타냈다. Silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 유의성 있는 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 혈중 creatinine 함량의 감소가 인정되었다(Table 8).

그러나 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군과 유사한 혈중 creatinine 함량의 변화를 나타내었으며, 모든 투여군에서 약물 투여 전 혈중 creatinine 함량은 STZ 대조군과 유사하게 관찰되었다.

약물투여 전 혈중 creatinine 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 27.84%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 0.50, 0.17, -0.50 및 0.67%의 변화를 나타냈다.

약물투여 후 혈중 creatinine 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 76.62%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -18.09, 0.35, -13.83 및 -19.62%의 변화를 나타냈다.

약물투여 전후 4주간의 혈중 creatinine 함량의

변화량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 1975.00%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -62.65, 0.80, -45.78 및 -68.27%의 변화를 나타냈다.

Table 8. Changes on the Serum Creatinine Levels After STZ and Test Article Administration

Groups	Serum creatinine levels (㎎/dℓ)		
	At 3 weeks after Streptozotocin treatment (A)	At sacrifice, end of 28 days of test article treatment (B)	Changes after test article treatment (B-A)
Controls			
Intact	0.58±0.05	0.60±0.02	0.02±0.04
STZ	0.75±0.06*	1.06±0.15*	0.31±0.14*
Silymarin			
100 ㎎/㎏	0.75±0.09*	0.87±0.09*,##	0.12±0.05*,#
DBEH			
50 ㎎/㎏	0.75±0.04*	1.06±0.21*	0.31±0.21*
100 ㎎/㎏	0.74±0.05*	0.91±0.08*,##	0.17±0.09*,##
200 ㎎/㎏	0.75±0.04*	0.85±0.10*,#	0.10±0.12#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ compared with intact control
# $p<0.01$ and ## $p<0.05$ compared with STZ control

7. 혈중 AST 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 약물투여 전후 혈중 AST 함량 및 변화량이 유의성 있는 ($p<0.01$) 증가를 나타냈다. Silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 유의성 있는 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 혈중 AST 함량 및 변화량의 감소가 인정되었다. 한편 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군과 유사한 혈중 AST 함량의 변화를 나타냈으며, 모든 투여군에서 약물투여 전 혈중 AST 함량은 STZ 대조군과 유사하게 관찰되었다 (Table 9).

약물투여 전 혈중 AST 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 280.25%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 1.43, -0.46, 0.24 및 -0.09%의 변화를 나타냈다.

약물투여 후 혈중 AST 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 670.36%의 변화를 나타내었으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -27.40, -1.65, -19.92 및 -26.96%의 변화를 나타냈다.

약물투여 전후 4주간의 혈중 AST 함량의 변화량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 6812.73%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -52.37, -2.68, -37.38 및 -50.24%의 변화를 나타냈다.

Table 9. Changes on the AST Levels After STZ and Test Article Administration

Groups	Serum AST levels (IU/L)		
	At 3 weeks after STZ treatment (A)	At sacrifice, end of 28 days of test article treatment (B)	Changes after test article treatment (B-A)
Controls			
Intact	108.25±16.41	115.13±13.54	6.88±5.84
STZ	411.63±27.87*	886.88±140.41*	475.25±140.23*
Silymarin			
100 ㎎/㎏	417.50±18.09*	643.88±111.66*#	226.38±120.86*#
DBEH			
50 ㎎/㎏	409.75±15.65*	872.25±89.68*	462.50±93.48*
100 ㎎/㎏	412.63±15.41*	710.25±111.41*##	297.63±103.84*#
200 ㎎/㎏	411.25±14.71*	647.75±62.57*#	236.50±69.51*#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ compared with intact control
# $p<0.01$ and ## $p<0.05$ compared with STZ control

8. 혈중 ALT 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 약물투여 전후 혈중 ALT 함량 및 변화량이 유의성 있게 ($p<0.01$) 증가하였다. Silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 유의성 있게 ($p<0.01$) 혈중 ALT 함량 및 변화량이 감소하였다. 한편 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군과 유사한 혈중 ALT 함량의 변화를 나타냈으며, 모든 투여군에서 약물투여 전 혈중 ALT 함량은 STZ 대조군과 유사하게 관찰되었다(Table 10).

약물투여 전 혈중 ALT 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 632.31%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -0.12, 0.72, 0.18 및 0.12%의 변화를 나타냈다.

약물투여 후 혈중 ALT 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 1254.22%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -18.80, -0.56, -10.65 및 -20.11%의 변화를 나타냈다.

약물투여 전후 4주간의 혈중 ALT 함량의 변화량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 8375.00%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -37.29, -1.83, -21.36 및 -40.12%의 변화를 나타냈다.

9. 혈중 HDL 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 약물투여 전후 혈중 HDL 함량 및 변화량이 유의성 있게 ($p<0.01$) 감소하였다. Silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 유의성 있게 ($p<0.01$) 혈중 HDL 함량 및 변화량이 증가하였다. 한편 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군에 비해 유의한 변화가 없었다. 모든 투여군에서 약물투여 전 혈중 HDL 함량은 STZ 대조군과 유사하였다 (Table 11)

약물투여 전 혈중 HDL 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 -39.19%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 0.70, -1.05, 0.35 및 -0.35%의 변화를 나타냈다.

약물투여 후 혈중 HDL 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 -68.24%의 변화를 나타내었으며, Silymarin, 大補陰丸 물 추출물 50, 100 및 200㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 61.73, 0.62, 42.59 및 62.35%의 변화를 나타내었다.

약물투여 전후 4주간의 혈중 HDL 함량의 변화량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 -428.95%의 변화를 나타내었으며, Silymarin, 大補陰丸 물 추출물 50, 100 및 200㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 78.40, 3.20, 54.40 및 81.60%의 변화를 나타내었다.

Table 10. Changes on the ALT Levels After STZ and Test Article Administration

Groups	Serum ALT levels (IU/L)		
	At 3 weeks after Streptozotocin treatment (A)	At sacrifice, end of 28 days of test article treatment (B)	Changes after test article treatment (B-A)
Controls			
Intact	28.63±5.66	31.13±4.02	2.50±3.46
STZ	209.63±15.44*	421.50±19.09*	211.88±18.47*
Silymarin			
100 ㎎/㎏	209.38±19.12*	342.25±31.49*#	132.88±28.49*#
DBEH			
50 ㎎/㎏	211.13±12.49*	419.13±25.31*	208.00±34.83*
100 ㎎/㎏	210.00±12.62*	376.63±14.56*##	166.63±21.51*#
200 ㎎/㎏	209.88±12.21*	336.75±34.48*#	126.88±30.40*#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ compared with intact control
# $p<0.01$ compared with STZ control

Table 11. Changes on the HDL Levels After STZ and Test Article Administration

Groups	Serum HDL levels (㎎/dℓ)		
	At 3 weeks after STZ treatment (A)	At sacrifice, end of 28 days of test article treatment (B)	Changes after test article treatment (B-A)
Controls			
Intact	59.00±6.39	63.75±7.63	4.75±5.82
STZ	35.88±6.60*	20.25±2.55*	-15.63±6.48*
Silymarin			
100 ㎎/㎏	36.13±2.70*	32.75±5.50*#	-3.38±6.89*#
DBEH			
50 ㎎/㎏	35.50±2.98*	20.38±1.67*	-15.13±2.10*
100 ㎎/㎏	36.00±4.72*	28.88±2.10*#	-7.13±3.27*#
200 ㎎/㎏	35.75±5.57*	32.88±3.98*#	-2.88±4.32*#

Values are expressed Mean ± S.D. of eight rats
* $p<0.01$ compared with intact control
# $p<0.01$ compared with STZ control

10. 혈중 LDL 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 약물투여 전후 혈중 LDL 함량 및 변화량이 유의성 있게 ($p<0.01$) 증가하였다. Silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 유의하게 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 혈중 LDL 함량 및 변화량이 감소하였다. 한편 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군에 비해 유의한 변화가 없었다. 모든 투여군에서 약물투여 전 혈중 LDL 함량은 STZ 대조군과 유사하게 관찰되었다(Table 12).

약물투여 전 혈중 LDL 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 117.02%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -0.98, 1.96, 0.98 및 0.00%의 변화를 나타냈다.

약물투여 후 혈중 LDL 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 277.55%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -23.78, 0.54, -17.84 및 -24.32%의 변화를 나타냈다.

약물투여 전후 4주간의 혈중 LDL 함량의 변화량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 4050.00%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -51.81, -1.20, -40.96 및 -54.22%의 변화를 나타냈다.

Table 12. Changes on the LDL Levels After STZ and Test Article Administration

Groups	Serum LDL levels (㎎/dℓ)		
	At 3 weeks after STZ treatment (A)	At sacrifice, end of 28 days of test article treatment (B)	Changes after test article treatment (B-A)
Controls			
Intact	5.88±1.81	6.13±1.81	0.25±1.28
STZ	12.75±1.58*	23.13±3.80*	10.38±4.41*
Silymarin			
100 ㎎/㎏	12.63±1.92*	17.63±2.50*#	5.00±3.12*#
DBEH			
50 ㎎/㎏	13.00±2.27*	23.25±3.33*	10.25±4.33*
100 ㎎/㎏	12.88±2.10*	19.00±1.60*#	6.13±2.17*##
200 ㎎/㎏	12.75±2.66*	17.50±2.56*#	4.75±3.96**#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ and ** $p<0.05$ compared with intact control
# $p<0.01$ and ## $p<0.05$ compared with STZ control

11. 혈중 triglyceride 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 약물투여 전후 혈중 triglyceride 함량 및 변화량이 유의성 있게 ($p<0.01$) 증가하였다. Silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 유의하게 ($p<0.01$) 혈중 triglyceride 함량 및 변화량이 감소하였다. 한편 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군에 비해 유의한 변화가 없었다. 모든 투여군에서 약물투여 전 혈중 triglyceride 함량은 STZ 대조군과 유사하게 관찰되었다(Table 13).

약물투여 전 혈중 triglyceride 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 987.32%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및

200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 0.62, -0.41, -0.08 및 0.45%의 변화를 나타냈다.

약물투여 후 혈중 triglyceride 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 1757.03%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -23.56, -3.05, -17.50 및 -26.90%의 변화를 나타냈다.

약물투여 전후 4주간의 혈중 triglyceride 함량의 변화량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 7623.33%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -48.99, -5.83, -35.82 및 -55.68%의 변화를 나타냈다.

Table 13. Changes on the Triglyceride Levels After STZ and Test Article Administration

Groups	Serum triglyceride levels (㎎/dℓ)		
	At 3 weeks after STZ treatment (A)	At sacrifice, end of 28 days of test article treatment (B)	Changes after test article treatment (B-A)
Controls			
Intact	28.25±7.89	32.00±8.11	3.75±5.37
STZ	304.64±21.19*	594.25±49.67*	289.63±52.61*
Silymarin			
100 ㎎/㎏	306.50±20.50*	454.25±48.11*#	147.75±52.11*#
DBEH			
50 ㎎/㎏	303.38±26.82*	576.13±95.94*	272.75±100.65*
100 ㎎/㎏	304.38±14.35*	490.25±39.05*#	185.88±43.24*#
200 ㎎/㎏	306.00±18.64*	434.38±66.52*#	128.38±78.89*#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ compared with intact control
# $p<0.01$ compared with STZ control

12. 혈중 total cholesterol 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 약물투여 전후 혈중 total cholesterol 함량 및 변화량이 유의성 있게 ($p<0.01$) 증가하였다. Silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 유의성 있게 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 혈중 total cholesterol 함량 및 변화량이 감소하였다. 한편 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군에 비해 유의한 변화가 없었다. 모든 투여군에서 약물투여 전 혈중 total cholesterol 함량은 STZ 대조군과 유사하게 관찰되었다(Table 14).

약물투여 전 혈중 total cholesterol 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 75.96%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -0.31, -0.10, 1.04 및 -0.83%의 변화를 나타냈다.

약물투여 후 혈중 total cholesterol 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 135.03%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -21.24, 0.89, -15.65 및 -22.13%의 변화를 나타냈다.

약물투여 전후 4주간의 혈중 total cholesterol 함량의 변화량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 1373.08%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -73.63, 3.39, -57.44 및 -75.46%의 변화를 나타냈다.

Table 14. Changes on the Total Cholesterol Levels After STZ and Test Article Administration

Groups	Serum total cholesterol levels (㎎/dℓ)		
	At 3 weeks after STZ treatment (A)	At sacrifice, end of 28 days of test article treatment (B)	Changes after test article treatment (B-A)
Controls			
Intact	68.13±11.38	71.38±12.84	3.25±3.81
STZ	119.88±15.23*	167.75±24.29*	47.88±20.74*
Silymarin			
100 ㎎/㎏	119.50±9.30*	132.13±13.03*#	12.63±11.27#
DBEH			
50 ㎎/㎏	119.75±10.82*	169.25±14.85*	49.50±20.64*
100 ㎎/㎏	121.13±8.85*	141.50±9.46*##	20.38±16.04**#
200 ㎎/㎏	118.88±9.37*	130.63±8.81*#	11.75±11.76#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ and ** $p<0.05$ compared with intact control
# $p<0.01$ and ## $p<0.05$ compared with STZ control

13. 췌장 내 MDA 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 췌장 내 MDA 함량이 유의성 있게 ($p<0.01$) 증가하였다. Silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 유의하게 ($p<0.01$) 췌장내 MDA 함량이 감소하였다. 한편 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군에 비해 유의한 변화를 나타내지 못했다(Fig. 2).

췌장내 MDA 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 108.61%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 -23.30, -4.18, -17.91 및 -24.83%의 변화를 나타냈다(Table 15).

14. 췌장 내 GSH 함량의 변화

정상대조군에 비해 STZ 대조군에서는 췌장 내 GSH 함량이 유의성 있게 ($p<0.01$) 감소하였다. Silymarin, 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 각각 STZ 대조군에 비해 약물투여 후 유의하게 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) 췌장 내 GSH 함량이 증가하였다. 한편 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군은 STZ 대조군과 비교하여 유의한 변화를 보이지 않았다(Fig. 3).

췌장 내 GSH 함량은 STZ 대조군에서는 정상대조군에 비해 -69.10%의 변화를 나타냈으며, silymarin, 大補陰丸 추출물 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서는 STZ 대조군에 비해 각각 50.69, -2.78, 22.22 및 52.78%의 변화를 나타냈다(Table 15).

Table 15. Changes on the Pancreatic MDA and GSH Contents After STZ and Test Article Administration

Groups	Pancreatic contents	
	MDA (nmole/g protein)	GSH (mole/g protein)
Controls		
Intact	33.40±4.92	58.25±7.96
Streptozotocin	69.68±10.62*	18.00±2.67*
Silymarin		
100 ㎎/㎏	53.44±8.37*#	27.13±3.64*#
DBEH		
50 ㎎/㎏	66.76±9.73*	17.50±2.07*
100 ㎎/㎏	57.20±4.55*#	22.00±1.51*##
200 ㎎/㎏	52.38±7.00*#	27.50±3.82*#

Values are expressed Mean ± SD of eight rats
* $p<0.01$ compared with intact control
# $p<0.01$ and ## $p<0.05$ compared with STZ control

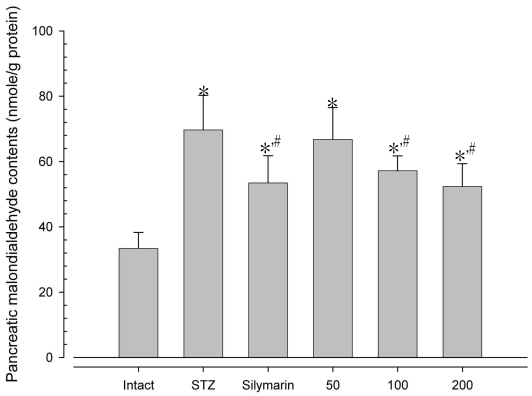

Fig. 2. Changes on the Pancreatic Malondialdehyde Contents After STZ and Test Article Administration.

Note that the pancreatic malondialdehyde (MDA) contents was significantly ($p<0.01$) increased in STZ control as compared with intact control. It means, lipid peroxidation was increased by treatment of STZ. However, these pancreatic MDA contents increases were significantly ($p<0.01$) inhibited by treatment of silymarin, *Daeboeum-hwan* 100 and 200 ㎎/㎏, respectively. Quite similar pancreatic MDA contents were detected in *Daeboeum-hwan* 50 ㎎/㎏-treated group as compared with STZ control; Silymarin was dosed as 100 ㎎/㎏ of body weights; STZ, Streptozotocin; * $p<0.01$ compared with intact control # $p<0.01$ compred with STZ control.

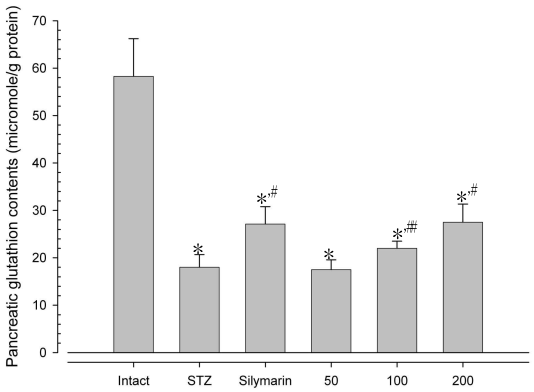

Fig. 3. Changes on the Pancreatic Glutathione Contents After STZ and Test Article Administration.

Note that the pancreatic glutathione (GSH) content was significantly ($p<0.01$) decreased in STZ control as compared with intact control. It means, oxidative stress was induced by treatment of STZ. However, these pancreatic GSH contents decreases were significantly ($p<0.01$) inhibited by treatment of silymarin, *Daeboeum-hwan* 100 and 200 ㎎/㎏, respectively; Quite similar pancreatic GSH contents were detected in *Daeboeum-hwan* 50 ㎎/㎏-treated group as compared with STZ control; Silymarin was dosed as 100 ㎎/㎏ of body weights; STZ, Streptozotocin; * $p<0.01$ compared with intact control; # $p<0.01$ and ## $p<0.05$ compared with STZ control.

Ⅳ. 고 찰

본 연구에서는 大補陰丸의 당뇨병 및 당뇨병 합병증에 대한 효과를 관찰하기 위하여, STZ으로 당뇨를 유발한 흰쥐에 大補陰丸 추출물을 50, 100 및 200 ㎎/㎏의 농도로 28일간 경구투여한 후, 체중과 혈중 glucose 함량의 변화를 측정하여 항당뇨 효과를 평가하였고, 신장과 간의 중량 및 혈중 BUN, creatinine, AST, ALT 함량의 변화를 측정하여 각각 당뇨병성 신증 및 간병증에 미치는 영향을 평가하였으며, 혈중 HDL, LDL, triglyceride 및 total cholesterol 함량의 변화를 측정하여 당뇨병성 고지혈증에 대한 효과를 평가하였다. 또한 췌장 내 GSH 함량을 측정하여 항산화 효과를 관찰하였고, 췌장 내 MDA 함량을 측정하여 지질과산화에 미치는 영향을 관찰하였다. 실험결과는 silymarin 100 ㎎/㎏ 투여군과 각각 비교하였다.

STZ 투여 후 나타난 체중 및 증체량의 감소는 STZ 자체의 독성 또는 STZ에 의해 유발된 당뇨병에 수반된 이차적인 변화로 판단되며 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서 STZ 대조군에 비해 용량의존적으로 유의하게 체중감소 억제효과가 관찰되었다. 이 결과는 大補陰丸의 항당뇨 효과를 간접적으로 나타내는 증거로 판단되나, 면역활성 등 다른 약리작용의 결과일 가능성도 배제할 수는 없다.

STZ 투여로 유발된 혈중 glucose 함량의 상승은

大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서 STZ 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 체중감소 억제효과와 마찬가지로 혈당강하 효과에서도 大補陰丸 추출물 50 ㎎/㎏ 투여군에서는 유의한 효과는 없었으며, 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군은 silymarin 100 ㎎/㎏ 투여군과 유사한 효과를 나타내어 大補陰丸이 당뇨병의 고혈당 치료에 효과가 있을 것으로 판단된다.

당뇨병의 합병증 중 미세혈관 병변이 신장을 침습하여 일어나는 당뇨병성 신증은 당뇨병 환자의 가장 중한 장기적인 합병증으로 단백뇨의 발생에 이어 신부전으로 진행한다[5]. 당뇨병성 신증의 초기에는 신장비대가 나타나는 것으로 알려져 있으며[5], 본 실험에서 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군은 STZ에 의한 신장 중량의 증가, 혈중 BUN 및 creatinine 함량의 증가를 각각 유의하게 억제하여 大補陰丸이 당뇨병성 신증에 효과가 있을 것으로 판단된다.

중년의 비만한 제2형 당뇨병 환자에서는 지방간 간염이라고 불리는 간지방 괴사가 흔하다[5]. 인슐린 저하로 당대사가 정상적으로 이루어지지 않아 간에서 비정상적인 해당작용 (glycosylation) 에 의한 지방축적과 섬유화와 같은 당뇨병성 간병증이 수반되어 간 중량의 증가와 혈중 AST 및 ALT의 증가가 초래된다[25,30-1]. 본 실험의 결과 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서 STZ에 의한 간 중량의 증가, 혈중 AST 및 ALT 함량의 증가가 각각 유의하게 억제되었다.

당뇨병에서는 인슐린 결핍으로 지방조직의 분해를 통한 지방산의 유리가 많아져서 혈당의 상승은 물론 지방간이나 고지혈증 등을 초래하게 되며, 이러한 혈청 지질이나 지단백 이상은 당뇨병 환자의 주된 사망원인인 죽상경화성 혈관합병증의 발생에 주된 역할을 하고 있다[5]. 일반적으로 혈중 LDL, triglyceride 및 total cholesterol 함량의 증가에 수반된 혈중 HDL 함량의 감소가 가장 심각한 문제로 받아들여지고 있으며[32-4], 본 실험의 결과 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서 각각 STZ에 의한 혈중 LDL, triglyceride 및 total cholesterol 함량의 증가와 혈중 HDL 함량의 감소가 유의하게 억제되어, 大補陰丸이 당뇨병성 고지혈증에 대한 치료효과 및 혈관합병증 예방에 효과가 있을 것으로 기대된다.

최근의 연구에 따르면 free radical에 의한 췌장 β 세포의 손상과 같은 항산화 방어기전의 변화가 당뇨병의 유발에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[18,35]. 당뇨병과 같은 고혈당 상태는 oxidative stress를 증가시키고 항산화 방어기전을 저하시켜 더 많은 free radical을 형성하며 지단백 산화를 촉진시키고 과산화지질을 형성하게 된다. 이러한 free radical, 산화 지단백 및 과산화지질 등은 조직 및 혈관 내피세포를 손상시켜 죽상경화성 혈관합병증 등을 유발하게 된다[5,30,36-7].

본 실험에서 STZ 투여 후 췌장에서 지질과산화물인 MDA 함량이 증가하고 항산화물질인 GSH 함량이 감소한 것으로 보아 지질과산화 등의 oxidative stress와 항산화 기능저하로 췌장이 손상되어 당뇨병 및 당뇨병 합병증이 유발된 것으로 추측된다. 한편 이러한 췌장 내 MDA 함량의 증가와 GSH 함량의 감소는 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서 각각 용량의존적으로 유의하게 억제되었다. 이러한 결과로 보아 大補陰丸은 지질과산화 억제효과 및 항산화 효능이 있는 것으로 판단되며, STZ 유발 당뇨병 및 당뇨병 합병증에 대한 효과가 항산화효과에 의해 초래되는 것으로 추측된다. 또한 STZ 유발 당뇨병 및 합병증에 염증반응 역시 깊은 관여를 하는 것으로 알려져 있어[38-40], 大補陰丸의 STZ 유발 당뇨병 및 당뇨병 합병증에 대한 효능이 항염 효과에 의한 것일 가능성을 배제할 수 없으며 이에 대한 다양한 방면의 기전적 연구가 수행되어야 할 것으로 생각한다.

이상의 결과들을 종합해 보면 STZ으로 당뇨병을 유발한 흰쥐의 체중감소, 고혈당, 신증, 간병증, 고지혈증 및 췌장의 산화적 손상 등에 大補陰丸

추출물을 투여한 결과, 모든 항목에서 최저 용량인 50 ㎎/㎏ 투여군을 제외한 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서 유의한 효과를 나타내어 大補陰丸이 당뇨병 및 당뇨병 합병증에 유효할 것으로 판단된다. 또한 大補陰丸 100 ㎎/㎏ 투여군부터 비교적 우수한 효과가 인정되어 大補陰丸의 유효 투여량은 100 ㎎/㎏ 전후로 판단되며, 본 실험의 결과 大補陰丸 200 ㎎/㎏ 투여는 silymarin 100 ㎎/㎏ 투여와 유사한 효과를 나타냈다.

또한 大補陰丸 추출물 100 및 200 ㎎/㎏과 silymarin 100 ㎎/㎏ 투여에 의해 췌장 내 MDA 함량의 증가와 GSH 함량의 감소가 매우 효과적으로 억제되어 大補陰丸의 당뇨병 및 합병증에 대한 효과가 지질과산화 억제에 의한 항산화에 의해 유발되는 것으로 판단되나, 면역활성이나 항염효과 등 다양한 방면의 기전적인 연구를 더 수행해야 할 것으로 생각된다.

Ⅴ. 결 론

본 연구에서는 大補陰丸의 당뇨병 및 합병증에 대한 효과를 규명하기 위하여 STZ으로 당뇨병을 유발한 흰쥐에 50, 100 및 200 ㎎/㎏ 大補陰丸 추출물을 투여한 후 체중, 혈당, 장기 중량, 혈청 성분의 변화 및 췌장내 MDA, GSH 함량을 측정한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 大補陰丸 추출물은 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서 STZ 대조군에 비해 체중 및 증체량의 감소를 유의하게 억제하였고, 혈중 glucose 함량은 유의하게 감소시켰다.
2. 大補陰丸 추출물은 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서 STZ 대조군에 비해 신장 및 간 중량을 유의하게 감소시켰고, 혈중 BUN, creatinine, AST 및 ALT 함량을 유의하게 감소시켰다.
3. 大補陰丸 추출물은 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서 STZ 대조군에 비해 혈중 HDL 함량은 유의하게 증가시키고, 혈중 LDL, triglyceride 및 total cholesterol 함량은 유의하게 감소시켰다.
4. 大補陰丸 추출물은 100 및 200 ㎎/㎏ 투여군에서 STZ 대조군에 비해 췌장내 MDA 함량은 유의하게 감소시키고, 췌장 내 GSH 함량은 유의하게 증가시켰다.

이상에서 大補陰丸 추출물은 STZ으로 유발한 당뇨 흰쥐에서 체중감소, 고혈당, 신증, 간병증, 고지혈증 및 췌장의 산화적 손상 등에 모두 용량의 존적으로 유의한 효과를 나타내어 향후 大補陰丸이 당뇨병 및 당뇨병 합병증 치료에 유효할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 강석봉. 소갈의 전변증과 당뇨병의 만성합병증에 대한 비교고찰. 대한한의학회지. 1998;19(2):137-52.
2. 두호경. 동의신계학(하). 서울: 동양의학연구원; 1993, p. 1167-8.
3. 민헌기. 임상내분비학. 서울: 고려의학; 1990, p. 266-70.
4. 서울대학교 의과대학. 내분비학원론. 서울: 서울대학교 출판부; 1998, p. 407-57.
5. 대한당뇨병학회. 당뇨병학. 제2판. 서울: 고려의학; 1998, p. 34, 53-63, 265-71, 385, 493, 531, 607.
6. 강석봉, 김권철. 소갈병의 증상에 대한 병기론적 접근(당뇨병의 삼대 증상을 중심으로). 동서의학. 1998;23(4):21-40.
7. 백정한, 강석봉. 生津甘露湯과 生津甘露湯加天花粉이 고혈당 백서에 미치는 영향. 대한예방한의학회지. 1999;3(1):83-100.
8. 강신익, 안세영, 두호경. 동의보감 消渴門에 수재된 처방들의 혈당강하효과에 대한 초보적 검색. 대한한의학회지. 1998;19(1):27-37.

9. 朱震亨. 丹溪心法. 台北: 五洲出版社; 1969, p. 669-70.
10. 국윤범, 금상찬, 박선동, 박성규, 서부일, 서영배 외. 方劑學. 서울: 永林社; 2008, p. 304-5.
11. 김권철, 박지현, 강석봉. 天花散과 玉泉散이 고혈당 白鼠에 미치는 영향. 대한예방한의학회지. 2000;4(1):132-43.
12. 이성현, 안세영, 두호경, 정성현. db/db 마우스에서 상백피탕의 혈당강하 활성 및 기전연구. 약학회지. 1999;43(6):818-26.
13. 김형준, 윤철호, 정지천. 珍糖元의 고혈당 조절 작용 및 기전에 관한 연구. 대한한방내과학회지. 2004;25(2):277-87.
14. 정호기, 정지천. 二至丸의 고혈당 조절 작용 및 기전에 관한 연구. 대한한의정보학회지. 2004;10(1):8-22.
15. 최창원, 김희철. 生地黃飮子加味가 Streptozotocin으로 유발된 당뇨생쥐에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2005;26(1):12-47.
16. 곽민아, 김민수, 변준석. 生津養血湯이 Streptozotocin으로 유발된 당뇨병 Rat 모델의 고혈당 및 간병증과 신병증에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2006;27(2):155-73.
17. 이형호, 이영수. 자음양영탕이 Streptozotocin (STZ)로 유발된 생쥐의 고혈당에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2007;28(3):510-18.
18. 전창민, 정지천. 益壽地仙丹이 Streptozotocin으로 유발된 당뇨병 흰쥐의 신기능, 활성산소, 활성질소 및 Polyol Pathway에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2007;28(1):237-48.
19. 공태현, 정지천. Ob/ob mouse에서 五精丸이 혈당, 고지혈증, Polyol Pathway 및 항산화작용에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2007;28(3):57-69.
20. 김연섭. 玉蜀鬚가 실험적 당뇨에 미치는 영향. 동의생리학회지. 1995;10(2):41-8.
21. 김희철, 김정상. 玫瑰花 잎, 줄기, 뿌리가 streptozotocin으로 유발된 당뇨흰쥐에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 1996;17(1):278-89.
22. 정병무, 현민경, 신원용, 김미랑, 신현철, 윤철호 외. Streptozotocin으로 유발된 당뇨쥐에 대한 白殭蠶의 혈당 및 당대사 효소활성에 관한 효과. 대한한방내과학회지. 2004;25(2):288-97.
23. 김오곤, 정지천. 고혈당 흰쥐에서 桑葉의 혈당 조절과 항산화 작용에 관한 연구. 대한한방내과학회지. 2006;27(4):811-21.
24. Institute of Laboratory Animal Resources(Commission on Life Sciences, National Research Council, USA). Guide for the care and use of laboratory animals. 7. Washington, D.C.: National Academic press; 1996, p. 1-118.
25. Sathishsekar D, Subramanian S. Beneficial effects of *Momordica charantia* seeds in the treatment of STZ-induced diabetes in experimental rats. Biol Pharm Bull. 2005;28:978-83.
26. Kavutcu M, Canbolat O, Oztrk S, Olcay E, Ulutepe S, Ekinci C, Gkhun IH, Durak I. Reduced enzymatic antioxidant defense mechanism in kidney tissues from gentamicin-treated guinea pigs: effects of vitamins E and C. Nephron. 1996;72:269-74.
27. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951;193:265-75.
28. Draper HH, Hadley M. Methods in Enzymology. New York: Academic Press. 1990:421.
29. Eyer P, Podhradsk D. Evaluation of the micromethod for determination of glutathione using enzymatic cycling and Ellman's reagent. Anal Biochem. 1986;153:57-66.
30. Ceriello A, Quatraro A, Giugliano D. New insights on non-enzymatic glycosylation may lead to therapeutic approaches for the prevention of diabetic complications. Diabet Med. 1992;9:297-9.

31. Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Bolkent S, Orak H, Karabulut-Bulan O. Protective effects of metformin treatment on the liver injury of streptozotocin-diabetic rats. Hum Exp Toxicol. 2005;24:129-35.
32. Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, Athyros VG, Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. Am Heart J. 2004;148:635-40.
33. Forrester JS, Makkar R, Shah PK. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition: an update for clinicians. Circulation. 2005; 111:1847-54.
34. Kamada T, Hata J, Kusunoki H, Ito M, Tanaka S, Kawamura Y, Chayama K, Haruma K. Eradication of *Helicobacter pylori* increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. Dig Liver Dis. 2005;37: 39-43.
35. Garg MC, Singh KP, Bansal DD. Effect of vitamin C supplementation on oxidative stress in experimental diabetes. Indian J Exp Biol. 1997;35:264-6.
36. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care. 1996;19:257-67.
37. Collier A, Wilson R, Bradley H, Thomson JA, Small M. Free radical activity in type 2 diabetes. Diabet Med. 1990;7:27-30.
38. Smirnov VV, Mazurina NA. Role of insulitis and autoimmune component in the etiology of diabetes mellitus. Arkh Patol. 1980;42:84-8.
39. Kolb H, Burkart V, Appels B, Hanenberg H, Kantwerk-Funke G, Kiesel U, Funda J, Schraermeyer U, Kolb-Bachofen V. Essential contribution of macrophages to islet cell destruction in vivo and in vitro. J Autoimmun. 1990;3: 117-20.
40. Tesch GH, Nikolic-Paterson DJ. Recent insights into experimental mouse models of diabetic nephropathy. Nephron Exp Nephrol. 2006;104: 57-62.