

원저

육계 · 부자의 약침과 경구투여가 2형 당뇨 모델 생쥐의 혈당강화에 미치는 영향

정한성 · 송범용 · 이창현 · 육태한

우석대학교 부속한방병원 침구과

Abstract

Effects of *Cinnamomum Cassia* and *Aconitum Carmichaeli*'s Pharmacopuncture and Oral Administration on Blood Sugar in Type II Diabetic Mice

Jung Han-sung, Song Beom-yong, Lee Chang-hyun and Yook Tae-han

Department of Acupuncture & Moxibustion, Woosuk University Hospital of Oriental Medicine

Objectives : This study was designed to evaluate the antidiabetes effects of *Cinnamomum cassia* and *Aconitum carmichaeli* in type II diabetes mellitus model mice.

Methods : The experimental animals were divided into 3 groups and treated for 50 days as follows: control group, pharmacopuncture group and extract administration group. The effects of *Cinnamomum cassia* and *Aconitum carmichaeli* were observed by measuring body weight, blood glucose, insulin, insulin immunoreactivity of the pancreas and subpopulation of splenocytes.

Results : *Cinnamomum cassia* sample groups were reduced a little body weight than control group. Glucose level of extract administration group lowered than control and pharmacopuncture group. Insulin immunoreactivity of *Aconitum carmichaeli* extract group appeared more effective than control and pharmacopuncture group.

Conclusions : This study shows that *Cinnamomum cassia* and *Aconitum carmichaeli* have a distinct antidiabetes effect in type II diabetes mellitus model.

Key words : *Cinnamomum cassia*, *Aconitum Carmichaeli* Pharmacopuncture, Type II diabetes mellitus, Korean Medicine

* 이 논문은 2010학년도 우석대학교 교내학술연구비 지원에 의하여 연구되었음

· 접수 : 2010. 6. 9. · 수정 : 2010. 8. 7. · 채택 : 2010. 8. 16.

· 교신저자 : 육태한, 전주시 완산구 중화산동 2가 5번지 우석대학교 부속한방병원 침구과

Tel. 063-220-8622 E-mail : nasiss@naver.com

I. 서론

당뇨병은 인슐린 분비의 절대적 또는 상대적 부족이나, 인슐린의 標的細胞에서 인슐린에 대한 생물학적 효과가 감소하여 발생하는 고혈당 상태 및 이에 수반되는 대사 장애가 장기간 지속되어 나타나는 질환이다¹⁾.

한의학에서는 당뇨병을 일반적으로 消渴의 범주에 배속시켜 연구해 왔다. 역대 문헌의 내용을 종합한 결과 消穀善飢하며 渴而多飲하는 病症인 消渴이 고혈당으로 인한 갈증, 체중감소, 다뇨 등의 증상을 나타내는 당뇨병과 유사하다고 판단한 것이다. 장 등²⁾은 당뇨병과 消渴이 상당한 부분에서 일치한다고 보고하였고, 강³⁾은 당뇨병의 만성 합병증이 消渴轉變症과 비슷하다고 하였다. 消渴의 치료는 淸熱補陰을 위주로 하며 淸熱瀉火, 淸胃潤燥, 補陰益腎을 근본으로 하고 있다. 消渴은 上·中·下消로 구분되는데, 上消는 渴而多飲하고 中消는 消穀善飢하며 下消는 渴而尿數 등의 症狀를 특징으로 한다⁴⁾. 上消는 腎水不足에 의하여 心熱이 폐로 전이된 膈消와 元陽火衰로 인한 心寒이 폐로 전달된 肺消로 구분할 수 있다. 中消의 원인은 胃·大腸·脾·小腸의 열로 나타나는 胃火熾盛, 先天의 脾臟 자체가 허약한 脾虛·肺陰이 손상되고 津液의 輸布가 실조되는 肺氣不化, 元陽火衰, 飲食不調 등으로 나눌 수 있다. 특히 胃·大腸·脾·小腸의 燥熱에 의하여 진액이 손상되어 나타난다. 下消의 원인은 陰虛, 陽虛, 上·中消 轉變으로 요약할 수 있는데 陰虛는 元陰, 眞陰, 腎水 등으로 불리는 腎陰의 虛衰를 말하고, 陽虛는 命門에 있는 先天의 眞火가 虛衰한 것을 뜻한다. 또 上消나 中消가 變해서 下消의 原因이 되기도 한다⁵⁾.

임상에서 당뇨병 환자가 多飲, 多食, 多尿하는 한의학적 측면의 일반적인 消渴 증상을 보이지 않는 경우가 많은데, 糖尿病 초기에는 아무 증상이 없거나 전신 무력증만 호소하는 경우가 있다. 이것은 氣虛, 陽虛證으로 진단할 수 있는데 陽虛는 腎陽 즉 命門火의 不足을 의미한다. 命門火는 인체 陽氣의 근본이며 에너지의 원천으로 각 臟腑와 組織에 대하여 溫照, 氣化作用을 발휘하는데 命門火가 부족되면 五臟六腑가 정상 기능을 할 수 없는 것이다⁶⁾.

이에 저자는 당뇨병도 命門火 부족이 원인이 될 수 있을 것으로 추정하여 補陽之劑인 肉桂(약침과 경구 투여)와 附子(약침과 경구투여)를 2형 당뇨병 동물 모

델인 db/db 생쥐에 투여한 후 항당뇨 효과를 실험적으로 관찰한바 유의한 결과를 얻었으므로 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

2형 당뇨모델 생쥐인 C57BLKS/J Iar(+Lepr^{db}/+Lepr^{db}) 20마리를 일본(Japan SLC, Inc)에서 수입하여 온도 20±2°C, 습도 55±5%, dark/light(12시간)조건 하에서 적응시킨 후에 사용하였으며 고휘 pellet사료와 물은 자유 섭취하도록 하였다.

2. 실험군 설정

1) 육계의 항당뇨효과

C57BLKS/J Iar(+Lepr^{db}/+Lepr^{db}) 생쥐 18마리를 3군으로 나누어 각 군에 6마리씩 배정하였고, 실험군은 대조군, 육계약침 및 육계추출액 투여군으로 나누었다.

2) 부자의 항당뇨효과

2형 당뇨모델(BKS.Cg-+Lepr^{db}/+Lepr^{db}/OlaHsd) 생쥐 18마리를 3군으로 나누어 각 군에 6마리씩 배정하였고, 실험군은 대조군, 부자약침군 및 부자추출액 투여군으로 나누었다.

3. 약침액의 추출액과 제조

1)육계약침과 육계추출액의 제조

육계(*Cinnamomum cassia*, 베트남산) 500g을 시중 약업사(대구, 옴니허브)에서 구입하여 육계추출물을 제조하기 위하여 육계 약 250g을 세절한 후 증류수 2.5ℓ를 넣고 전탕, 여과 및 농축하여 300ml의 추출액을 회수하였다. 육계추출액의 투여는 1일 2회 0.2ml를 50일간 경구투여 하였다. 육계약침은 육계 200g에 증류수 2.0ℓ를 가하여 전탕한 후 증류하여 250ml를 회수하여 오전에는 脾俞(BL20)穴과 章門(LR13)穴에, 오후에는 腎俞(BL23)穴과 京門(GB25)穴에 각각 0.1ml씩 50일간 피하주사하였다. 그리고 대조군에는 멸균된 증류수 0.2ml/마리를 하루에 2회 위관(Sonde)을 이용하여 경구투여 또는 피하주사하였다.

2) 부자약침과 부자추출액의 제조

경포부자(*Aconitum carmichaeli*, 중국산) 500g을 시중 약업사(대구, 유니허브)에서 구입하여 부자추출액을 제조하기 위하여 경포부자 약 250g을 세절한 후 증류수 2.5ℓ를 넣고 전탕, 여과 및 농축하여 300ml의 추출액을 회수하였다. 부자추출액의 투여는 1일 2회 0.2ml를 50일간 경구투여 하였다. 부자약침은 경포부자 200g에 증류수 2.0ℓ를 가하여 전탕한 후 증류하여 250ml를 회수하여, 골도법에 의하여 사람과 동등한 부위의 경혈을 취혈하여 오전에는 脾俞(BL₂₀)穴과 章門(LR₁₃)穴에, 오후에는 腎俞(BL₂₃)穴과 京門(GB₂₅)穴에 각각 0.1ml를 50일간 피하주사하였다. 그리고 대조군에는 멸균된 증류수 동량을 하루에 2회 위관(Sonde)을 이용하여 경구투여 또는 피하주사하였다.

4. 혈당과 체중변화 관찰

실험개시 후 5일 간격으로 50일 동안 생쥐의 앞발에서 란셋을 이용하여 혈액을 채취하여 Accu-Check (Roche diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)와 kit로 혈당을 측정하였고, 그 후에 체중의 변화를 측정하였다.

5. 췌도 내 인슐린분비세포 면역반응 관찰

실험종료 후에 췌도 내 인슐린 분비세포의 면역반응을 관찰하기 위하여 췌장을 절취한 후 10% normal buffered formalin 용액으로 고정하였다. 고정 후 일반적인 방법에 의하여 수세, 탈수과정을 거쳐 paraffin으로 포매하였으며, 포매 후 7μm의 절편을 제작하였다. 혈당조절과 관련된 인슐린분비세포를 면역조직화학염색을 위해 박절한 조직을 0.1M phosphate buffer (PB)로 세척한 후 조직 절편 내에 내재되어 있을 과산화효소를 제거하기 위하여 0.3% H₂O₂로 처리하고 1% normal goat serum과 0.3% triton X-100으로 1시간 처리하여 비특이성 항원의 반응을 제거하였다. 인슐린 분비세포를 관찰하기 위하여 rabbit polyclonal insulin(Sigma)을 각각 1:200으로 희석한 1차항체를 조직 절편에 떨어뜨려 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 이때 1차 항체의 희석은 0.1M PB에 1% normal goat serum(Vector Laboratories, Inc)과 0.3% Triton X-100(Sigma)이 섞여 있는 것을 사용하였다. 그 후 조직 절편들은 실온에서 15분간 2회 0.1M PB로 세척하며

Hsu 등⁷⁾의 방법에 따라 2차 항체인 1:200으로 희석된 biotinylated anti-rabbit IgG(Vector Laboratories, Inc)에 실온에서 1시간가량 반응시켰다. 다시 15분간 2회 0.1M PB 수세과정을 거친 후 peroxidase가 표지된 ABC 용액에 담가 실온에서 1시간가량 반응시켰다. 그 후 다시 0.1M PB로 15분간 2회 수세하고 나서 30mg의 3-3' diaminobenzidine를 150ml의 0.1M PB에 녹인 용액에서 5분간 반응시킨 후 과산화수소를 0.005% 되게 첨가하여 갈색의 발색반응을 약 5분간 시행하였다. 반응이 끝난 조직들은 다시 0.1M PB로 여러 차례 수세하고 통상적인 방법에 따라 탈수와 투명화를 거친 후 permount로 봉입하여 광학현미경으로 관찰하였다.

6. 혈중 인슐린농도 측정

혈중 내 인슐린 농도를 측정하기 위하여 실험 종료 후 희생시켜 안와에서 혈액을 채취하여 혈청을 이용하여 인슐린 농도를 측정하였다. 혈청 내 인슐린 농도의 측정은 mouse insulin ELISA(Enzyme linked immunosorbent assay) kit(Shibayagi, Japan)를 이용하였다. ELISA microplate(96well)에 purified anti-mouse insulin항체를 coating(100μl/well)하여 4℃에서 over night(차광)하면서 흡착시켰다. 다음에 각 well을 aspirate하고 wash buffer(300μl/well)로 3회 세척하고, assay diluent buffer로 희석(5배)하여 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 각 well을 aspirate하고 검체 및 표준용액(biotin-conjugated anti-insulin, 1:4,000)을 well당 100μl씩 가하여 실온에서 2시간 동안 반응시킨 다음 3회 세척하였다. 그 후 assay diluent(1×)로 희석한 detection antibody를 well당 100μl씩 주입하고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 다시 wash buffer(300μl/well)로 3회 세척하고, HRP(Horseradish peroxidase) conjugated streptavidin solution을 각 well당 100μl씩 넣어 실온에서 30분간 반응시킨 다음 3회 세척한 후 기질용액을 각 well당 100μl씩 가하여 차광하에 15분간 발색시켰다. 50μl의 stop solution을 가하여 반응을 정지시키고, ELISA reader로 450nm 파장에서 흡광도를 측정하였다.

7. 비장세포 림프구 아집단(subpopulation) 측정

C57BLKS/J Iar(+Lepr^{db}/+Lepr^{db}) 생쥐에 50일 동안

육계약침과 육계추출액을 주사 또는 경구투여한 후 비장을 적출한 후, 비장세포 부유액을 조제하고 1×10^6 세포/well에 PE(Phycoerythrin) conjugated-anti mouse B220항체 및 FITC(Fluorescein isothiocyanate) conjugated-anti mouse Thy-1항체와 PE-anti CD4 및 FITC-anti CD8 항체로 이중 염색하여 4°C에서 30분간 반응시키고 flow cytometer(excitation: 488nm, emission: 525nm/FITC, 575nm/PE)를 이용하여 림프구의 아집단을 측정하였다.

III. 결과

1. 육계의 항당뇨효과 관찰

1) 육계약침과 육계추출액 투여 후 체중의 변화

육계약침과 육계추출액을 50일간 C57BLKS/J Iar (+Lepr^{db}/+Lepr^{db}) 생쥐에 주사 또는 경구투여한 후 5일 간격으로 50일 동안 체중의 변화를 관찰한 결과 실험개시 전 대조군, 육계약침군 및 육계추출액 투여군의 체중은 각각 36.5±0.9g, 34.7±2.2g, 34.7±1.6g이었다. 육계약침과 육계추출액을 25일간 투여한 후 체중의 변화는 대조군에서는 27.9±1.8g, 육계약침군은 35.0±1.8g, 육계추출액 투여군은 32.3±1.9g으로 대조군이 다른 실험군에 비하여 감소하였다. 육계약침과 육계추출액을

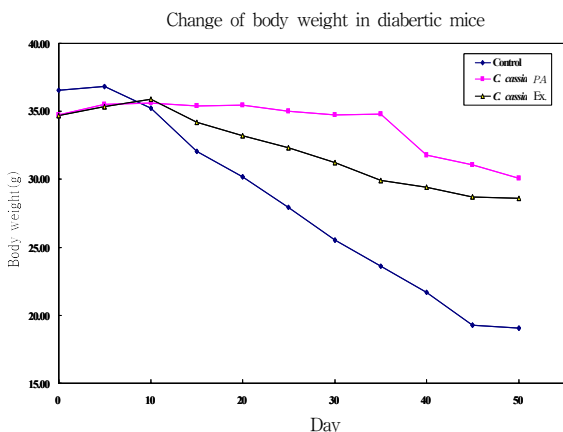


Fig. 1. Changes of body weight in diabetic mice serum after administration of *C cassia* pharmacopuncture and *C cassia* extract during 50 days
Control : saline administration group.
C cassia PA : *C cassia* pharmacopuncture group.
C cassia Ex : *C cassia* extract administration group.

50일간 주사 또는 경구투여한 후 체중의 변화는 대조군에서는 19.1±0.8g으로서 육계추출액 투여군의 28.6±2.0g과 육계약침군의 30.1±1.5g보다 더욱 감소하였다 (Fig. 1).

2) 육계약침과 육계추출액 투여 후 혈당의 변화

육계약침과 육계추출액을 50일간 C57BLKS/J Iar (+Lepr^{db}/+Lepr^{db}) 생쥐에 주사 또는 경구투여한 후 5일 간격으로 50일 동안 혈당의 변화를 관찰한 결과 실험개시 전 대조군, 육계약침군 및 육계추출액 투여군의 혈당은 392±44.2mg/dl 411±35.3mg/dl 및 429±32.9mg/dl였다. 육계약침과 육계추출액을 25일간 투여한 후 혈당의 변화를 관찰한바 대조군에서는 388±45.1mg/dl였으나 육계약침군에서는 414±37.4mg/dl였고, 육계추출액 투여군에서는 261±26.4mg/dl로 육계추출액 투여군이 육계약침군과 대조군보다 의미 있게 감소하였다. 또한 육계약침과 육계추출액을 50일간 주사 또는 투여한 후 혈당의 변화를 관찰한바 대조군에서는 560±56.6mg/dl였으나 육계약침군에서는 491±54.4mg/dl로 대조군에 비하여 감소하였고, 육계추출액 투여군에서는 280±42.3mg/dl로 대조군에 비하여 의미 있게 감소하였다(Fig. 2).

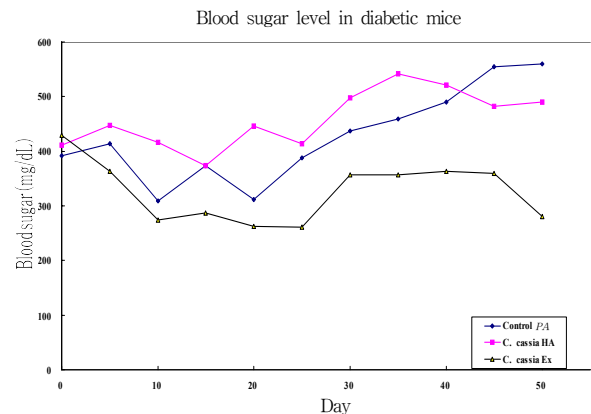


Fig. 2. Changes of blood sugar level in diabetic mice serum after administration of *C cassia* pharmacopuncture and *C cassia* extract during 50 days
Control : saline administration group.
C cassia PA : *C cassia* pharmacopuncture group.
C cassia Ex : *C cassia* extract administration group.

3) 육계약침과 육계추출액 투여 후 췌도내 인슐린 분비세포의 변화

육계약침과 육계추출액을 50일간 C57BLKS/J Iar (+Lepr^{db}/+Lepr^{db}) 생쥐에 주사 또는 경구투여한 후 췌

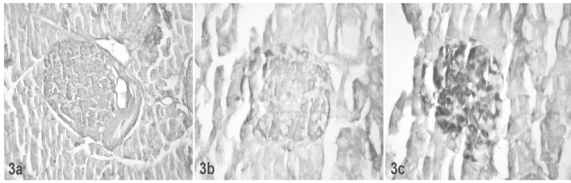


Fig. 3. Light microphotographs taken from 7 μ m-thick sections of the pancreas at *C cassia pharmacopuncture* group and *C cassia* extract group of diabetic mice, processed insulin immunocytochemistry. Insulin immunoreactivity of *C cassia* extract group (3c) appeared strongly compared to control group (3a) and *C cassia* pharmacopuncture group (3b). $\times 200$.

도 내 인슐린 분비세포 면역반응의 강도를 관찰하기 위하여 혈당조절과 관련된 인슐린분비세포를 면역조직화학 염색에 의하여 관찰한바 대조군과 육계약침군에서는 인슐린 분비세포의 염색성은 미약하게 관찰되었으나(Fig. 3a, b), 육계추출액 투여군에서는 다른 군에 비하여 강한 면역반응이 나타났다(Fig. 3c).

4) 육계약침과 육계추출액 투여 후 혈중 내 인슐린 농도의 변화

육계약침과 육계추출액을 50일간 C57BLKS/J Iar (+Lepr^{db}/+Lepr^{db}) 생쥐에 주사 또는 경구투여한 후 혈청 내 인슐린 농도의 변화를 관찰한바 생리식염수를 투여한 대조군은 3.609 \pm 1.28ng/ml였으나 육계약침군에서는 3.843 \pm 1.66ng/ml로 대조군과 비슷하였으나, 육계

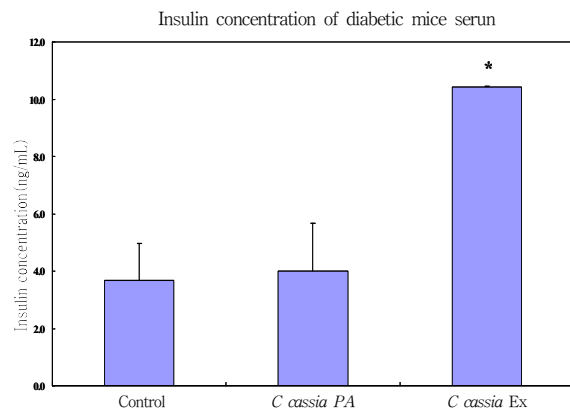


Fig. 4. Change on insulin concentration in diabetic mice serum after administration of *C cassia* pharmacopuncture and *C cassia* extract during 50 days

Control : saline administration group.
C cassia PA : *C cassia* pharmacopuncture group.
C cassia Ex : *C cassia* extract administration group. The data represents the mean \pm SE of 3 mice.
 * : Significantly different from control group(* : $p < 0.05$).

추출액 투여군에서는 10.435 \pm 0.02ng/ml로서 대조군과 육계약침군에 비하여 의미 있게 증가하였다(Fig. 4).

5) 비장세포의 림프구 아집단의 변화

육계약침과 육계추출액을 50일간 C57BLKS/J Iar (+Lepr^{db}/+Lepr^{db}) 생쥐에 주사 또는 경구투여한 후 비장세포 내 B림프구와 T림프구의 변화를 관찰한바 B림프구는 대조군에서 5.8 \pm 0.3%이었으나 육계약침군과 육계추출액 투여군에서는 각각 16.3 \pm 1.4%와 15.3 \pm 1.0%로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가하였다.

T 림프구는 대조군에서는 7.0 \pm 0.5%였고 육계약침군도 대조군과 비슷하게 7.6 \pm 0.9%로 나타났으나, 육계추출액 투여군에서는 15.9 \pm 0.4%로 대조군과 육계약침군에 비하여 유의성 있게 증가하였다.

비장세포 내 T림프구의 아집단 Th세포는 대조군에서 5.2 \pm 0.3%로 나타났고 육계약침군에서는 4.9 \pm 0.3%로 대조군보다 감소하였으나 육계추출액 투여군에서는 8.3 \pm 0.9%로 대조군과 육계약침군에 비하여 유의성 있게 증가하였다.

또한 Tc세포는 대조군에서 3.7 \pm 0.1%였으나 육계약침군에서는 2.6 \pm 0.2%로 대조군보다 감소하였고, 육계추출액 투여군에서는 7.2 \pm 1.4%로 대조군과 육계약침군에 비하여 유의성 있게 증가하였다(Fig. 5).

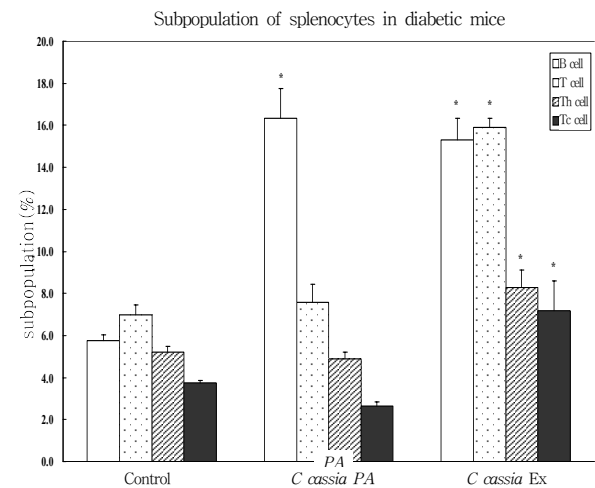


Fig. 5. Changes of subpopulation of splenocytes in diabetic mice serum after administration of *C cassia* pharmacopuncture and *C cassia* extract during 50 days.

Control : saline administration group.
C cassia PA : *C cassia* pharmacopuncture group.
C cassia Ex : *C cassia* extract administration group. The data represents the mean \pm SE of 3 mice.
 * : Significantly different from control group(* : $p < 0.05$).

2. 부자의 항당뇨효과 관찰

1) 부자약침과 부자추출액 투여 후 체중의 변화

부자약침과 부자추출액을 50일간 *db/db* 생쥐(BKS. Cg⁻+Lepr^{db}/+Lepr^{db}/OlaHsd)에 주사 또는 경구투여한 후 5일 간격으로 50일 동안 체중의 변화를 관찰한 결과 실험개시 전 대조군, 부자약침군 및 부자추출액 투여군의 체중은 각각 43.0±0.7g, 42.4±0.8g, 41.8±1.2g이었다. 부자약침과 부자추출액을 25일간 투여한 후 체중의 변화는 대조군에서는 45.6±2.5g, 부자약침군은 46.5±1.7g, 부자추출액 투여군은 44.2±0.9g으로 부자추출액 투여군이 다른 군에 비하여 감소하였다. 부자약침과 부자추출액을 50일간 투여한 후 체중의 변화는 대조군과 부자추출액 투여군에서는 각각 41.6±2.4g과 41.5±2.1g으로 부자약침군의 47.9±2.0g보다 감소하였다(Fig. 6).

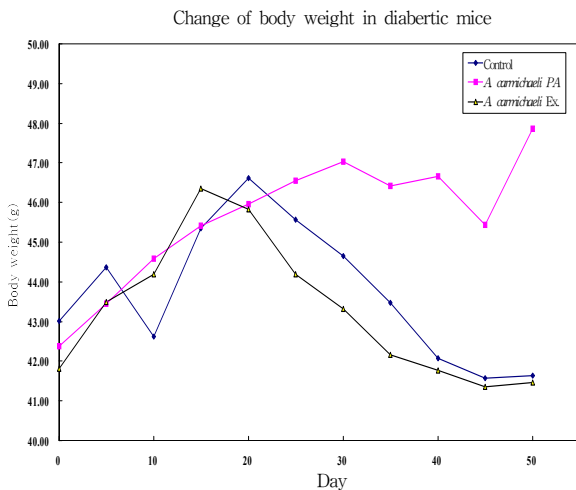


Fig. 6. Changes of body weight in diabetic mice serum after administration of *A. carmichaeli* pharmacopuncture and *A. carmichaeli* extract during 50 days
Control : saline administration group.
A. carmichaeli PA : *A. carmichaeli* pharmacopuncture group.
A. carmichaeli Ex : *A. carmichaeli* extract administration group.

2) 부자약침과 부자추출액 투여 후 혈당의 변화

부자약침과 부자추출액을 50일간 *db/db* 생쥐(BKS. Cg⁻+Lepr^{db}/+Lepr^{db}/OlaHsd)에 주사 또는 경구투여한 후 5일 간격으로 50일 동안 혈당의 변화를 관찰한 결과 실험개시 전 대조군, 부자약침군 및 부자추출액 투여군의 혈당은 462±47.6mg/dl, 426±42.8mg/dl 및 414±36.8mg/dl였다. 부자약침과 부자추출액을 25일간 투

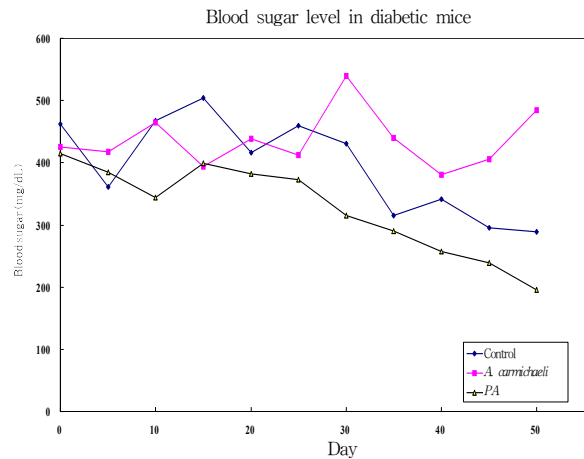


Fig. 7. Changes of blood sugar level in diabetic mice serum after administration of *A. carmichaeli* pharmacopuncture and *A. carmichaeli* extract during 50 days

Control : saline administration group.
A. carmichaeli PA : *A. carmichaeli* pharmacopuncture group.
A. carmichaeli Ex : *A. carmichaeli* extract administration group.

여한 후 혈당의 변화를 관찰한바 대조군에서는 459±13.1mg/dl였으나 부자약침군에서는 413±54.5mg/dl이었고, 부자추출액 투여군에서는 373±32.8mg/dl로 부자추출액 투여군이 부자약침군과 대조군에 비하여 의미 있게 감소하였다. 또한 부자약침과 부자추출액을 50일간 주사 또는 투여한 후 혈당의 변화를 관찰한바 대조군에서는 288±34.5mg/dl였으나 부자약침군에서는 485±43.2mg/dl로 대조군에 비하여 유의하게 증가하였으나, 부자추출액 투여군에서는 195±37.2mg/dl로 대조군에 비하여 의미 있게 감소하였다(Fig. 7).

3) 부자약침과 부자추출액 투여 후 췌도내 인슐린 분비세포의 변화

부자약침과 부자추출액을 50일간 *db/db* 생쥐(BKS.

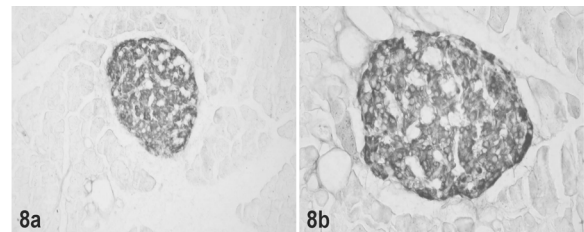


Fig. 8. Light microphotographs taken from 7µm-thick sections of the pancreas at control group of diabetic *db/db* mice, processed insulin immunocytochemistry. Insulin immunoreactivity appeared mildly compared to *A. carmichaeli* extract group. 8a : × 100. 8b, × 200.

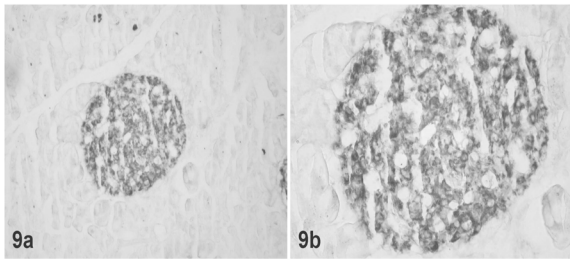


Fig. 9. Light microphotographs taken from 7 μ m-thick sections of the pancreas at *A. carmichaeli* pharmacopuncture group of diabetic *db/db* mice, processed insulin immunocytochemistry

Insulin immunoreactivity appeared mildly compared to *A. carmichaeli* extract group. 9a : $\times 100$. 9b : $\times 200$.

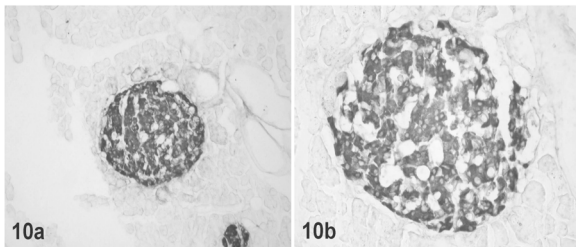


Fig. 10. Light microphotographs taken from 7 μ m-thick sections of the pancreas at *A. carmichaeli* extract group of diabetic *db/db* mice, processed insulin immunocytochemistry.

Insulin immunoreactivity appeared strongly compared to control group and *A. carmichaeli* pharmacopuncture group. 10a : $\times 100$; 10b : $\times 200$.

Cg^{-/-}Lepr^{db}/+Lepr^{db}/OlaHsd에 주사 또는 경구투여한 후 췌도 내 인슐린 분비세포의 면역반응 강도를 관찰하기 위하여 혈당조절과 관련된 인슐린분비세포를 면역조직화학 염색에 의하여 관찰한바 대조군에서는(Fig. 8a, b) insulin 분비세포의 염색강도가 부자약침군(Fig. 9a, b)보다 약간 강하게 관찰되었으나, 부자추출액 투여군은 대조군이나 부자약침군보다 더욱 강한 면역반응이 나타났다(Fig. 10a, b).

IV. 고 찰

당뇨병은 경제가 발전하고 평균 수명이 증가되며 노령 인구가 늘어나고 생활양식이 서구화됨에 따라 전 세계적으로 유병률이 폭발적으로 증가하고 있다. 2004년도 대한당뇨병학회 역학위원회의 보고에 의하

면 국내 당뇨병 환자의 수는 522만여 명으로 추정되고 내당능 장애 환자 또한 500만 명 이상으로 예상되고 있다. 당뇨병에 의한 사망률은 인구 십만 명당 1992년 13.5명으로 전체 사망 원인 중 7위였으나 2002년 25명으로 암, 뇌혈관 질환, 심장 질환에 이은 4위를 차지하였다. 1997년 미국 당뇨병학회는 당뇨병을 구분할 때 인슐린 의존성 및 비의존성 당뇨병의 분류가 병태 생리를 반영하지 못하기 때문에 대신 제1형과 제2형 당뇨병의 명칭을 사용할 것을 제안하였다. 제1형 당뇨병은 베타세포의 자가면역 질환에 의한 파괴로 발생하는 면역 매개성 당뇨병과 원인불명의 특발성 제1형 당뇨병으로 구분된다. 제2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 인슐린 결핍이 복합적으로 작용하여 발생된다⁸⁾. 또 당뇨병이 발생하는 원인에 따라 분류하면 1차성 당뇨병과 2차성 당뇨병으로 나눌 수 있다. 1차성 당뇨병은 선천적인 것으로, 유전인자에 의해 발병하거나 특별한 원인을 찾을 수 없는 형태의 당뇨병이다. 이에 비해 2차성 당뇨병은 원인이 되는 다른 질환에 의해 발병한다는 데 그 특색이 있다. 1차성 당뇨병인지 또는 2차성 당뇨병인지에 따라 치료 방침도 다르게 세워야 한다⁹⁾.

당뇨병 발병 이후의 치료는 완치가 거의 불가능하기 때문에 당뇨병 치료의 목적은 당뇨병으로 인한 증상을 개선시키고 급만성 합병증을 막는 데 있다. 즉 첫째 고혈당에 의한 多飲, 多食, 多尿 및 피로감 등의 증상을 없애고, 둘째 치료에 수반되는 저혈당이나 반대로 심한 인슐린 결핍으로 인한 당뇨병성 케톤산증, 고혈당성 고삼투압 증후군과 같은 급성 합병증을 예방 치료하고, 셋째 망막변증, 신증, 신경병증, 족상경화증, 뇌혈관 질환 및 관상동맥 질환 같은 만성 합병증을 예방 하는 데 있다. 혈당의 조절과 관련된 당뇨병 관리를 위해서는 흔히 3대요법이라고 하는 식사요법, 운동요법, 약물요법을 시행하여야 한다. 이에 대하여 대한당뇨병학회에서는 한국인에 적합한 당뇨병 관리 지침으로 환자별로 개별화된 섭취열량 결정방법, 운동의 강도와 방법, 약물치료의 원칙과 병합요법을 제시하고 있다⁸⁾.

제2형 당뇨병의 발생에는 말초조직 및 간에서의 당 대사를 자극하는 인슐린의 작용 능력이 감소되는 insulin resistance와 relative insulin deficiency 그리고 이 두 가지 병인에 환경적 요소와 유전적 요소가 영향을 미친다. 특히 비만과 밀접한 관련이 있는데 아직까지 비만이 당뇨병의 발생에 기여하는 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 현재까지는 지방세포에서 분비

되는 여러 가지 인자들이 간장, 지방조직, 근육 등에 영향을 미침으로써 인슐린 작용을 저해하는 것으로 알려져 있다. 그리고 체중이 증가함에 따라 인슐린에 대한 감수성이 감소되는 것은 명확한 사실이므로 비만이 인슐린 저항성을 유발시킨다고 말할 수 있다¹⁰⁾.

肥人은 氣가 虛하므로 寒이 生하고, 寒에서 또한 濕이 生하고, 濕에서 痰이 生하며, 瘦人은 血이 虛하여 熱이 生하고, 熱에서 또한 火가 生하고, 火에서 燥가 生하므로 肥人은 寒濕이 많고, 瘦人은 燥熱이 많다고 하였다. 이것은 비만인 질병 치료에서 주로 氣와 陽을 補해야 하고 瘦人은 血과 陰을 補해야 된다는 것을 의미한다¹¹⁾.

한의학에서는 당뇨병과 똑같은 병명을 찾을 수가 없다. 한의학 문헌에도 당뇨병이라는 말은 나오지 않는다. 《黃帝內經·素問¹²⁾·氣厥論》과 《黃帝內經·素問¹²⁾·奇病論》에 消癯, 消中, 風消, 膈消, 食亦, 肺消 등이 처음 언급되었으며 消穀善飢, 飲一溲二, 善食而瘦, 口甘 등의 증상을 消渴이라 하고 당뇨병과 유사한 것으로 인식하여 왔다. ‘消’의 사전적 해석은 사라지다 또는 없어지다로 되어 있고 ‘渴’의 해석은 입, 목이 마르다로 되어 있다. 消渴病은 體液이 사라져 목이 말라 물이 자꾸 먹히는 증상을 나타낸다. 또한 消渴의 消는 연소, 소모 즉 태운다는 뜻이며 胃나 大腸의 熱性 변화로 소화액이나 소화기 내분비계에 이상이 초래되어 체중 감소가 일어남을 뜻한다. 그리고 命門, 肝, 三焦의 인체 기능 활동을 推進하는 원동력인 相火가 이상 亢進되어 체중 감소가 되고 內熱에 의해 체액이 감소되어 수분 섭취를 갈구하는 증상을 나타낸다¹³⁾. 消渴이 오래되어 나타나는 癰疽, 中滿, 水病 및 失明 등은 消渴轉變證이라고 하였는데 당뇨병의 만성 합병증과 유사함을 알 수 있다³⁾.

消渴의 發生 기전에 대하여 《黃帝內經·素問¹²⁾·陰陽別論》에서 二陽結 謂之消라 하여 足陽明胃經과 手陽明大腸經에 熱이 맺혀 발생한다고 하였고, 역대 醫家들은 內傷勞役, 燥熱한 음식을 먹고 火가 炎上하여 津液을 손상시켜 발생한다고 했고⁴⁾ 음주 과다로 인한 虛熱이 원인이라고¹⁴⁾ 하는 등 주로 實熱 또는 虛熱로 인한 燥證을 중요시 하였다.

또 燥는 火熱에 속하며 氣의 손상을 잘 일으키기 때문에 消渴病에서는 氣虛가 나타나게 되는데 여기서 氣는 腎氣로 腎氣가 손상되면 陽虛하게 되며 陽虛하면 命門火를 生하지 못하고 命門火가 衰하게 되면 相火不生하게 된다. 相火가 부족하면 肝에 居하지 못하게 되므로 肝陽失調하게 되고 이로 인해 肝·腎의 陽

이 虛하게 되며 陽虛하면 精枯津枯하게 되어 口渴喜飲, 多尿少溲하는 病이 생기는 것이라고 했다¹⁵⁾. 陽虛는 命門火의 부족을 뜻한다. 命門은 生命의 門이다. 右腎命門說, 兩腎命門說, 兩腎之間命門說 등이 있지만 命門은 腎과 끊임없이 상통하므로 분리할 수가 없다. 腎은 五臟의 本이고 五臟六腑의 陰은 腎陰에서 滋助되고 五臟六腑의 陽은 腎陽에서 溫養된다. 腎陽이 바로 命門火이다¹⁶⁾. 命門은 精血의 海이고 五臟六腑의 本이 된다. 또 命門은 元氣의 根, 水火의 宅으로 五臟의 陰氣는 命門이 아니면 滋養할 수 없고 五臟의 陽氣는 命門이 아니면 나타날 수 없으며, 脾胃는 中州의 土로 火가 아니면 生할 수 없다. 따라서 반드시 下部에서 春氣가 시작되고 三陽이 땅에서 일어나야 萬物이 化生할 수 있으니 命門의 陽氣가 脾胃의 母라고 할 수 있다¹⁷⁾. 저자의 생각에는 脾는 현재의 脾臟으로 볼 수 있으므로 命門火의 부족이 脾臟의 기능을 저하시킬 수도 있음을 추측할 수 있다.

命門의 기능은 내분비 계통의 중요 조성 성분인 뇌하수체의 기능을 담당한다고 보았다. 뇌하수체는 중추신경의 통제를 받고 직·간접적으로 시상하부와 연결 되어있다. 뇌하수체는 각종 호르몬을 통하여 체내 대사 및 각 조직의 활동에 영향을 미치는데 命門火를 뇌하수체 기능에 비유할 수 있다^{16,18,19)}. 노인병, 만성병(당뇨병, 관상동맥질환, 고혈압)은 시상하부-뇌하수체-부신피질축, 시상하부-뇌하수체-성선축 및 시상하부-뇌하수체-갑상선축의 기능실조와 관련이 있다. 신허증 환자는 뇌하수체 전엽, 부신피질, 갑상선, 고환, 난소 등 선체가 퇴행성 변화를 나타낸다¹⁸⁾. 腎陽虛가 인체의 기능퇴퇴를 유발할 뿐 아니라 氣血의 운행에도 영향을 미친다. 腎陽虛가 발전하여 血瘀 현상이 나타나 신사구체 혈관계, 신동맥 경화 등으로 당뇨병성 신증이 생기는데 補腎活血法으로 당뇨병 및 당뇨병성 신증을 치료하여 현저한 효과를 얻었다는 보고가 있다¹⁸⁾.

消渴은 환자의 증상을 관찰하여 판단하는 병이다. 그러나 당뇨병은 혈액 속의 포도당 수치를 봐서 진단하는 병명이므로 당뇨병과 消渴을 비판없이 유사한 병으로 판단하면 안 될 것으로 생각된다. 특히 임상에서 접할 수 있는 당뇨병 환자는 음식 소화가 잘 되면서 배가 잘 고프고 물을 많이 마시면서 소변을 자주 보는 등의 消渴 증상이 전혀 없는 경우를 더 많이 볼 수 있다. 단지 전신 피로감 또는 아무 증상이 없는 당뇨병도 많이 있다. 과거에는 임상 진단이 보편화 되지 않아 환자 자신이 모르는 상태에서 당뇨병이 많이 진

행되어 소갈의 병증과 비슷할 때 인지하게 되었지만 지금은 건강에 대한 관심, 정부 정책, 의료기기의 대중화로 인해서 초기 당뇨병이나 당뇨병 전 단계인 내당능 장애에서의 진단이 가능하게 되어 한의학계에서도 새로운 각도에서 당뇨병 치료 방향을 설정해야 할 것으로 생각한다.

그 동안 당뇨병에 대한 많은 연구가 있었는데, 이 중 약침을 활용한 것은 박²⁰⁾이 麥門冬藥鍼의 脾腧穴 주입으로 혈청 내 glucose 수치는 내리고 insulin함량을 증가시켰다는 연구가 있었고, 정 등²¹⁾과 이 등²²⁾유 등²³⁾은 가시오가피, 자하거약침이 신장 보호 활성 작용이 있어서 당뇨병성 신증의 예방과 치료에 도움이 될 수 있음을 보여주었고, 박 등²⁴⁾은 산양산삼약침이 당과 지질의 혈중 농도에 유의한 변화를 일으키고, 항산화와 관련된 효소들을 활성화시키는 작용이 있음을 연구하였다. 또 이 등²⁵⁾ 박 등²⁶⁾ 나 등²⁷⁾은 당뇨1호방을 실험군에 경구 및 약침주사 구분 없이 병용 투여하여 혈당 강하, triglyceride, creatinine, BUN 수치 감소, α-glucosidase 저해 및 DPPH 라디칼 소거 활성 실험을 보고하였다. 그런데 이러한 실험들은 대부분 Streptozotocin으로 유발된 mouse를 이용하였다. 이에 비하여 저자는 전체 당뇨병 환자의 90% 정도를 차지하는 제2형 당뇨병에 대하여 혈당 강하 효과를 알아보기 위해 더욱 적합한 모델인 db/db mouse를 실험에 활용하였다.

Db/db mouse는 염색체 4번에 존재하는 diabet gene의 돌연변이로 인해 고혈당, 다식, 비만, 인슐린 저항성, 고렙틴 혈중 등을 특징으로 하는 동물 모델로 제2형 당뇨병 환자와 유사한 증상을 보이므로 당뇨병과 관계된 대사 이상의 연구에 유용하다²⁸⁾. Db 유전자 돌연변이는 Bar Harbor의 C57BL/ksJ중에서 우연히 나타났다. C57BL/ksJ는 C57BL/6J종의 동종번식으로서 ob 유전자의 수용체로 작용하게 된다. Db mouse에서 나타나는 것은 특정한 유전자에 의한 것보다 배경이 되는 6J 또는 ks계놈의 수정에 의한 것으로 알려져 있다²⁹⁾. Db/db 생쥐는 비만과 당뇨병이 있으며 당뇨병의 정도는 유전적 배경에 따라 크게 달라진다. C57BL/6 배경의 db/db 생쥐의 당뇨병 발생률은 ob/ob 생쥐와 비슷하나 모체가 되는 C57BL/ks 배경의 db/db 생쥐는 심한 당뇨병을 보인다. 생후 10~14 일경에 고인슐린혈증이, 3주경에 비만이 관찰되고 4~8주경에는 고혈당이 발생한다. 혈중 인슐린은 정상 10배까지 상승하며 3-6개월령에 이르러 체도 질량이 심각하게 감소하고 심한 고혈당, 케톤증이 발생

하여 인슐린 치료를 해도 결국 죽게 된다. 또 심근 질환, 말초 신경병증, 시상 하부의 이상도 나타난다⁸⁾.

제2형 당뇨병은 일차적으로 식이 및 운동을 통한 비약물적 치료를 우선 시행하지만 혈당 조절이 용이치 않아 경구용 혈당 강하제나 인슐린의 투여가 요구되는 경우가 많다. 그런데 경구용 혈당 강하제는 부작용으로 저혈당과 혈액의 적혈구 형성 부전, 골수 형성 부전, 무과립구증, 용혈성 빈혈이 발생하고 피부에는 발진, 결절성 홍반, 소양증, 자반증 등을 유발하고 간기능 장애, 황달, 구역, 구토, 담즙울체, 혈관 홍조, 빈맥, 항 이뇨 등을 일으킨다³⁰⁾. 또 인슐린 주사요법은 환자에게 불편을 줄 뿐만 아니라 저혈당의 위험성이 따르고 장기 사용 시 비만을 촉진시켜 장기적인 혈당 관리에 어려움을 줄 수 있다. 특히 노인 당뇨병 환자의 저혈당은 가장 유념해야 할 문제이며 젊은 층과는 달리 뇌나 심장의 기능이 저하되어 있어 심각한 손상을 일으킬 수 있다³¹⁾. 그러므로 혈당 조절이 잘 되면서 저혈당의 빈도가 낮은 천연 약물의 개발이 절실히 요구된다고 판단한다.

肉桂는 牡桂라고도 하는데 녹나무과에 속한 常綠喬木인 肉桂나무의 樹皮를 건조한 것으로 성분으로는 정유 성분이 1~2% 함유되어 있고, cinnamaldehyde가 75~90%, 그 밖에 유기산, 탄닌, 진분, 수지, 점액, mannitol 광물질 등이 있다. 性은 大熱 無毒하고 辛味하며 腎·脾·膀胱에 歸經한다. 效能이 補命門相火不足, 疏通血脈, 心神養育, 暖脾胃하여 亡陽虛脫, 腰膝冷痛, 上氣咳逆, 卒然心痛, 除積冷, 腹痛泄瀉, 寒疝奔豚 등을 治하며 약리 작용으로는 해열 및 소염 진통, 혈압 강하, 혈류량 증가, 강직성 경련 억제, 위산 분비 억제, cytotoxic T cell 증식 촉진, Helicobacter pylori 성장 억제, 항돌연변이, 항암 작용이 있다³²⁻³⁷⁾.

육계약침과 추출액 투여 후 대조군에 비하여 체중 감소가 적게 나타났다. 이것은 대조군이 실험 환경에 적응하기 힘들었다는 것을 의미하고 반면에 실험군은 육계의 투여로 인해서 체력의 저하 없이 환경에 잘 적응했음을 의미한다고 생각된다. 혈당의 변화는 대조군에서 25일부터 50일로 갈수록 혈당이 더욱 증가하였는데 육계추출액 투여군에서는 25일과 50일간 유의성 있게 혈당이 감소되었다. 이에 비하여 약침군은 혈당 변화가 별로 나타나지 않다가 실험이 진행될수록 오히려 혈당이 약간 증가되었다. 이것은 육계 약침 용량의 부족 때문이 아닌가 생각되고 약침 추출 방식에도 원인이 있을 것으로 추측하고 또 한약은 氣와 味를 활용하여 약효를 나타내는데 약침은 약물을

전당한 후 증류하는 방식을 취함으로써 味는 없고 氣만을 활용하게 된 것이 아닌가 생각된다. 또 사료공급 제한을 두지 않은 실험 환경과 약물투여 방식의 영향으로 추정된다.

결과적으로 대조군은 체중이 감소되면서 오히려 혈당은 올라간 결과를 나타냈고 육계약침군도 체중에는 큰 변화가 없었지만 혈당은 약간 증가되었고 오직 육계추출액 투여군만 체중의 큰 변화 없이 혈당 강하작용이 현저하게 나타났는데 이는 약침보다 약물 구강투여가 더 효과적임을 보여주는 것이다. 그리고 일반적으로 체중이 감소되면 혈당도 강하되는 것이 보통인데 대조군은 반대의 결과였다. 육계추출액 구강투여의 항당뇨효능을 확인할 수 있는 부분이다.

췌도 내 인슐린 분비세포의 면역반응의 강도를 관찰하기 위하여 면역조직화학 염색에 의하여 나타난 인슐린 분비세포의 염색성은 육계추출액 투여군에서 대조군과 약침군에 비하여 강한 면역 반응을 나타냈다. 이것은 antigen이 많아 합성이 잘 되었고 인슐린이 더 많이 분비되었음을 추정해 볼 수 있다.

혈청 내 인슐린 농도를 측정하였는데 육계약침군과 대조군에 비하여 육계추출액 투여군에서 현저히 증가되어 인슐린 분비 활동이 촉진되었음을 알 수 있다. 면역기능과 관계된 B림프구, T림프구, Th세포, Tc세포를 비장세포에서 관찰한 결과 B림프구는 육계약침군과 육계추출액 투여군 모두에서 유의성 있게 증가하였고 T림프구는 육계추출액 투여군에서만 유의성 있게 증가 되었다. Th세포와 Tc세포는 대조군보다 육계약침군에서 약간 감소하였으나 육계추출액 투여군에서는 유의성 있게 증가하였다. 이것은 외부 환경의 미생물이나 병원체가 들어오는 것을 방어하고 일단 침입한 병원체도 제거할 수 있는 시스템인 면역기능 증강에도 육계추출액이 유효하다는 것을 의미한다.

附子는 미나리아재비과에 속한 다년생 초본인 附子의 子根을 가공한 것으로 性味는 大熱 有毒 辛甘하고 腎·心·脾에 歸經하며 陽中의 陽性을 타고난 약이다. 성분은 알칼로이드가 약 0.5% 함유되어 있고 aconitine계열의 aconitine, mesaconitine, aconine, hypaconitine 등이 있으며 atisine계열의 atisine, songorine, kobusine, ignavine, napelline 등이 있다. 補火助陽, 回陽逆逆, 溫經散寒, 除濕止痛, 走不留하는 效能이 있어서 大汗亡陽, 心腹冷痛, 脾泄冷痢, 小兒慢驚, 風寒濕痺, 沈寒痲冷 등을 다스린다. 약리 작용으로는 心筋 收縮力 증가, 체온 상승, 말초 혈액순환 개선, 진통 항염 효과가 있다.³²⁻³⁷⁾

부자약침과 추출액 투여 후의 체중 변화는 25일 간에는 대조군과 실험군 모두 별 변화 없었으나, 50일 투여 후에는 부자약침군만이 증가 되었다. 이는 대조군에 비해 부자약물로 인하여 기력이 좋아졌을 것으로 추정된다. 부자추출액 투여와 약침군의 혈당변화는 25일간 투여한 후 대조군과 부자약침군에서 실험개시 전 혈당과 별 차이가 없었으나 부자추출액 투여군에서는 유의성 있게 감소가 나타났다. 실험 50일 후에는 대조군에서도 혈당 감소가 나타났는데 부자추출액 투여군에서는 더욱 유의성 있게 혈당 강하가 있었다. 반면에 부자약침군은 오히려 혈당 상승이 나타났다. 육계실험군의 혈당 변화와 유사한 점을 발견할 수 있었다.

췌도 내 인슐린 분비세포를 면역조직화학 염색에 의하여 관찰한바 대조군에서 부자약침군보다 염색 강도가 강하게 관찰되었고, 부자추출액투여군이 대조군, 부자약침군보다 더욱 강한 면역반응을 나타냈다. 이는 부자추출액 투여로 인슐린이 많이 합성되고 분비된다는 것을 추정해 볼 수 있다.

이상을 총괄해 보면 命門火를 補하는 肉桂·附子는 약침에 비하여 추출액 경구투여가 더욱 항당뇨 효과가 있음을 실험적으로 알 수 있었는데 향후 약침 용량을 늘리거나 약침 추출법을 달리하고 사료 공급에 제한을 두는 방식으로 연구를 진행하거나 경구투여와 약침을 동시에 시술하는 실험을 하면 더욱 의미 있는 결과가 나올 것으로 생각된다.

V. 결 론

육계(약침과 추출액)와 부자(약침과 추출액)를 2형당뇨모델 생쥐인 C57BLKS/Jlar(+Lepr^{db}/+Lepr^{db})와 BKS.Cg-+Lepr^{db}/+Lepr^{db}/OlaHsd에 50일간 투여한 후 항당뇨 효과와 면역반응을 실험적으로 관찰한바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 육계추출액 투여군(280±42.3mg/dl)은 육계약침군(491±54.4mg/dl)과 대조군(560±56.6mg/dl)에 비하여 혈당을 유의성 있게 감소시켰다. 또 췌도 내 인슐린 분비세포의 면역반응도 육계약침군이나 대조군에 비하여 증가하였다.
2. 비장세포 내 B림프구는 대조군에서 5.8±0.3%였으나 육계약침군과 육계추출액 투여군에서는 각

각 $16.3 \pm 1.4\%$ 와 $15.3 \pm 1.0\%$ 로 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다.

3. 비장세포 내 T 림프구는 육계추출액 투여군($15.9 \pm 0.4\%$)이 대조군($7.0 \pm 0.5\%$)과 육계약침군($7.6 \pm 0.9\%$)에 비하여 유의성 있게 증가하였고, T세포 내 Tc세포도 육계추출액 투여군($7.2 \pm 1.4\%$)이 대조군($3.7 \pm 0.1\%$)과 육계약침군($2.6 \pm 0.2\%$)에 비하여 의미 있게 증가하였다.
4. 부자추출액 투여군($195 \pm 37.2 \text{mg/dl}$)은 부자약침군($485 \pm 43.2 \text{mg/dl}$)과 대조군($288 \pm 34.5 \text{mg/dl}$)에 비하여 혈당을 의미 있게 감소시켰다. 또 췌도 내 인슐린 분비세포의 면역반응도 부자약침군이나 대조군에 비하여 증가하였다.

VI. 참고문헌

1. 민현기. 臨床內分泌學. 서울 : 高麗醫學. 1999 : 349.
2. 장태수, 정해철, 류봉하. 증상을 중심으로 본 소갈과 당뇨병의 관계. 대한한방내과학회지. 1985 ; 2(1) : 61-9.
3. 강석봉. 소갈의 전변증과 당뇨병의 만성합병증에 대한 비교 고찰. 대한한의학회지. 1998 ; 19(2) : 137-52.
4. 안병국. 國譯 編註醫學入門 IV. 서울 : 崇文社. 1974 : 360-6.
5. 신재용. 당뇨병과 소갈. 서울 : 成輔社. 1995 : 34-6.
6. 두호경. 臨床腎系學研究. 서울 : 成輔社. 1995 : 14, 30.
7. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotinperoxidase complex(ABC) in immunoperoxidase techniques : A comparison between ABC and unlabeled antibody(PAP) procedures. J Histochem Cytochem. 1981 : 29, 577-80.
8. 대한당뇨병학회. 당뇨병학. 서울 : 고려의학. 2005 : 1-3, 194-225, 675.
9. 김영철. 당뇨병 알아야 이긴다. 서울 : 홍신문화사. 2006 : 33.
10. 대한비만학회. 임상비만학. 서울 : 고려의학. 2008 : 143, 153-67, 261-77.
11. 김정제. 診療要鑑(上). 서울 : 동양의학연구원. 1974 : 62.
12. 王冰. 新編黃帝內經素問. 서울 : 대성문화사. 1994 : 23-5, 117-8, 146-8.
13. 김영갑, 김원중. 糖尿病과 消渴病. 서울 : 동화서적. 2006 : 152.
14. 손사막. 비급천금요방. 서울 : 대성문화사. 1992 : 651-61.
15. 박대원, 박경수. 명의 31인의 소갈협방 해설집. 서울 : 의성당. 2004 : 14.
16. 조재운, 금경수, 황우준. 중의보신활혈법연구. 부산 : 한국정화의학연구재단. 2006 : 13-6, 42-55.
17. 장개빈 저. 안영민 역. 경약전서. 서울 : 한미의학. 2009 : 109-10.
18. 조재운, 금경수, 황우준. 보신활혈법과 신장질병. 부산 : 한국정화의학연구재단. 2006 : 1, 13-22.
19. 홍순용, 박경. 명문(심포)삼초의 기능과 내분비계통 자율신경계통에 대한 비교 연구. 대한한의학회지. 1983 ; 4(1) : 30-6.
20. 박재영, 박희수. 맥문동 약침액이 streptozotocin으로 유발된 흰쥐의 당뇨병에 미치는 영향. 대한약침학회지. 2000 ; 3(2) : 100-26.
21. 정중운, 이운호, 강성길. 가시오가피 약침이 당뇨 유발억제 및 신장보호 활성화에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2003 ; 20(3) : 2-12.
22. 이경근, 최도영, 강성길. 가시오가피 약침이 항당뇨 및 신장보호 활성화에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002 ; 19(2) : 2-11.
23. 유진호, 최도영, 강성길. 자하거 약침이 당뇨유발 흰쥐의 신장보호 기능에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002 ; 19(4) : 153-65.
24. 박원필, 권기록, 이은. 산양산삼 약침이 고지방식이에 의한 당뇨병 유발 흰쥐에 미치는 영향. 대한약침학회지. 2005 ; 8(2) : 97-107.
25. 이은방, 조수인, 류충열, 조명래. 한약복합 처방의 신수혈 약침 및 구강투여가 streptozotocin에 의한 생쥐의 당뇨병에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2005 ; 22(3) : 114-21.
26. 박사현, 조수인, 채우석, 조명래. 한약복합처방 약침 및 경구투여가 streptozotocin에 의한 흰쥐의 당뇨병과 항산화능에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2005 ; 22(1) : 2-10.
27. 나건호, 조수인, 조명래. 당뇨1호방의 약침 및 구강투여가 streptozotocin에 의한 흰쥐의 당뇨병성 신증에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2005 ; 22(5) : 2-8.

28. 장경선, 정기상, 최찬헌. 죽력이 db/db mouse의 혈당강하에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2003 ; 17(1) : 177-82.
29. 권영구, 김순일, 변상혁, 이병철, 안영민, 안세영, 두호경. 2형 당뇨병 실험동물 모델의 동양의학적 접근. 대한한방내과학회 춘계학술대회. 2003 : 134-40.
30. 허갑범. 내 몸에 맞는 당뇨건강법. 서울 : 디앤씨 미디어. 2008 : 214-5.
31. 대한노인병학회. 노인병학. 서울 : 의학출판사. 2005 : 781-2.
32. 전국한의과대학 본초학교실. 본초학. 서울 : 영림사. 1995 : 331-2, 336.
33. 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순. 완역 중약대사전 서울 : 정담. 1998 : 2396-404, 4348-58.
34. 신재용. 방약합편해설. 서울 : 정보사. 1989 : 560-1, 572-3.
35. 한방약리학 교재편찬위원회. 한방약리학. 서울 : 신일북스. 2009 : 124-8, 430-6.
36. 약품식물학연구회. 약품식물학각론. 서울 : 한국학 습교재사. 1984 : 154-5, 178-9.
37. 江詒庵. 本草備要. 大邱 : 東洋綜合通信教育院出版部. 1985 : 75-6, 107.