

중국 약용식물 추출물의 알도즈 환원 효소 억제 효능 검색 (V)

이윤미 · 김영숙 · 김주환^{1*} · 김진숙*

한국한의학연구원 한의융합연구본부 당뇨합병증연구센터, ¹경원대학교 생명과학과

Screening of Chinese Herbal Medicines with Inhibitory Effect on Aldose Reductase (V)

Yun Mi Lee, Young Sook Kim, Joo Hwan Kim^{1*} 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 – Aldose reductase (AR), the key enzyme in the polyol pathway, plays an important role in the development of the diabetic complications. None of Aldose reductase Inhibitor (ARI) has achieved worldwide use because of limited efficacy or undesirable side effects. Therefore, evaluating natural sources for ARI potential may lead to the development of safer and more effective agents against diabetic complications. Fifty two Chinese herbal medicines have been investigated for inhibitory activities on AR. Among them, twelve herbal medicines, *Artemisia anomala* (aerial part), *Centella asiatica* (aerial part), *Scutellaria baicalensis* (root), *Senecio chrysanthemoides* (whole plant), *Gleditsia japonica* (twig), *Zizyphus jujube* (twig, leaf), *Citrus aurantium* (fruit), *Hydnocarpus anthelmintica* (fruit), *Potaninia mongolica* (aerial part), *Tribulus terrestris* (fruit), *Artemisia apiacea* (aerial part) and *Eclipta prostrate* (aerial part) exhibited a significant inhibitory activity against AR. Particularly, *Artemisia anomala*, *Centella asiatica* and *Scutellaria baicalensis* showed four times more potent inhibitory activity than the positive control, 3,3-tetramethyleneglutaric acid (TMG).

Key words – Aldose reductase inhibitor, Diabetic complications, Chinese herbal medicines

만성의 고혈당 상태에서는 알도즈 환원 효소 (Aldose reductase)는 과도하게 활성화되어 포도당을 소비물로 환원시켜 당뇨병 망막증 (Diabetic retinopathy), 신경증 (D. neuropathy), 신증 (D. nephropathy) 등의 당뇨합병증을 유발시킨다.¹⁻³⁾ 당뇨합병증 예방 및 치료를 위해 알도즈 환원 효소나 세포내 소비물 축적을 억제시키는 약물의 개발하고자 많은 연구들이 진행중이다. 지금까지 개발된 sorbinil, tolrestat,⁴⁾ fidarestat,⁵⁾ zopolrestat,⁶⁾ ponalrestat⁷⁾ 등의 알도즈 환원 효소 억제제들은 합성물질로 동물실험과 임상실험에서 효능이 보고되었으나 낮은 효능 또는 부작용으로 인해 개발 과정에서 중단되었다. 현재 ranirestat는 미국에서 임상 3상 실험 중이며,⁵⁾ epalrestat (ONO-2235, Kinedak; Ono Pharmaceutical Co., Ltd., Chuo-ku, Osaka, Japan)는 일본에서 당뇨병 신경증 치료에 사용되고 있으나^{5,8)} 아직까지 미

국 식품의약품 (FDA)에 허가된 의약품은 없다. 최근에는 천연물에서 분리한 독성이 없고 우수한 효능을 가진 알도즈 환원 효소 억제 물질을 개발하고자 많은 연구들이 진행되고 있다.^{9,10)} 본 연구팀 역시 여러 종의 한약재 추출물 및 한약재에서 분리한 단일 화합물이 *in vitro*에서 알도즈 환원 효소 활성을 저해함을 확인하였다.¹¹⁻¹⁸⁾ 또한 벌개미취 추출물의 알도즈 환원 효소 활성 억제와 제 1형 당뇨 쥐에서 수정체의 변성과 혼탁도 지연 및 소비물 축적을 감소시켜 수정체 섬유세포의 부종, 균질화와 공포변성을 지연하였다.¹⁹⁾ 본 연구에서는 천연물로부터 당뇨 합병증의 진행을 억제하는 약물 검색을 위해, 중국에서 자생 또는 재배되는 52종의 한약재 (생약)를 *in vitro*에서 알도즈 환원 효소 억제 효능을 검색하여 그 결과를 보고하고자 한다.

*교신저자(E-mail):jskim@kiom.re.kr, kimjh2009@kyungwon.ac.kr
(Tel): +82-42-868-9465, +82-31-750-8827

재료 및 방법

실험재료 - 본 실험에 사용된 중국산 약용식물 (Table I) 들은 2006~2007년 경원대학교 생명과학과 김주환 교수팀에 의해 채집되었으며, 동정을 거친 후 실험에 사용하였다. 증거표본은 한국한의학연구원 한의융합연구본부 당뇨합병증연구센터 표본실에 보관 중이다.

시약 및 기기 - Sodium phosphate monobasic, potassium phosphate dibasic, lithium sulfate, imidazole, NADP, NADPH, DL-glyceraldehyde, 3,3-tetramethyleneglutaric acid, 2-mercaptoethanol, Bovine Serum Albumin 등은 Sigma사 (St. Louis, MO, USA)의 제품을 사용하였으며, 용매는 대정화금 (한국) 제품을 사용하였다. 형광 분석을 위해 Spectrofluorometric detector (Synergy HT Bio-TEK, USA)를 사용하였다.

추출 및 시료조제 - 시료를 분쇄한 후 300 g을 칭량하여 2배 용적의 무수 에탄올을 넣고 실온에서 3회 추출하였다. 여과 후 40°C 이하의 수욕상에서 감압농축하고, 다시 동결건조기에서 건조하였다. 추출물은 실험 직전에 감압 하에서 P₂O₅를 이용하여 12시간 이상 재 건조한 후 DMSO에 용해하고 3차 증류수로 희석하였다.

In vitro에서 알도즈 환원 효소 억제 실험 - Sprague-Dawley rat (250~280 g)의 수정체로부터 알도즈 환원 효소를 Dufrane²⁰⁾ 방법으로 분리하였다. 135 mM Na, K-phosphate buffer (pH 7.0)와 10 mM 2-mercaptoethanol을 적출한 수정

체와 함께 분쇄하였다. 14,000 rpm에서 30 분간 원심 분리한 다음 상층액을 0.2 µm의 filter로 여과하였다. 효소의 단백질은 bovine serum albumin을 표준으로 이용하여 Bradford²¹⁾ 방법으로 정량하였다. 135 mM Na, K-phosphate buffer (pH 7.0), 100 mM lithium sulfate, 0.03 mM NADPH, 0.04 mM DL-glyceraldehyde와 100 µg/ml 효소 혼합액에 0.1% DMSO에 녹인 시료를 가하여 최종용액을 1 ml로 한 뒤 37°C에서 10분간 반응시켰다. 이때 공시료는 0.04 mM DL-glyceraldehyde를 첨가하지 않았으며, 표준액은 135 mM Na, K-phosphate buffer (pH 7.0), 100 mM lithium sulfate에 50 µl NADP (0.2~5 µM)를 사용하였다. 0.3 ml의 0.5 N HCl을 첨가하여 반응을 종료시킨 뒤, 10 mM imidazole이 첨가된 6 M NaOH 1 ml을 가하여 60°C에서 10분간 반응시켜 NADPH가 NADP로 전환되는 것을 Spectrofluorometric detector로 (Ex. 360 nm, Em. 460 nm) 측정하였다. 모든 시료는 triplicate로 수행하여 IC₅₀ 값으로 나타냈다. 알도즈 환원 효소 억제제로 알려진 3,3-tetramethyleneglutaric acid (TMG)²²⁾를 양성 대조군으로 택하여 효능을 비교하였다.

결과 및 고찰

천연물로부터 알도즈 환원효소 억제 약물을 검색하기 위해 중국산 52종의 에탄올 추출물을 이용해 효능을 검색하여 Table I과 같은 결과를 얻었다.

양성대조군인 TMG의 IC₅₀ 값 (5.34 µg/ml)을 기준으로 알

Table I. Inhibitory effect of extracts from herbal medicines on the activities of aldose reductase

Family	Scientific name	Part used	Conc. (µg/ml)	Inhibition (%)	IC ₅₀ (µg/ml)
Araliaceae (두릅나무과)	<i>Acanthopanax sessiliflorum</i>	root	5	-2.15±4.06	>40
			20	2.15±2.46	
			40	19.89±0.93	
Ranunculaceae (미나리아재비과)	<i>Aconitum carmichaeli</i>	root	5	32.90±7.82	19.98
			20	51.61±3.87	
			40	70.97±5.12	
Ranunculaceae (미나리아재비과)	<i>Aconitum ciliare</i>	root	5	29.54±3.85	16.29
			10	40.57±4.81	
			20	56.23±3.85	
Labiatae (꿀풀과)	<i>Agastache rugosa</i>	aerial part	2.5	21.28±8.50	9.31
			5	36.17±2.21	
			10	53.19±4.48	
Compositae (국화과)	<i>Artemisia anomala</i>	aerial part	1	44.09±4.47	1.18
			2.5	64.57±2.36	
			5	72.83±3.54	
Compositae (국화과)	<i>Artemisia apiacea</i>	aerial part	1	19.34±5.14	4.59
			2.5	30.86±6.87	
			5	53.91±0.71	
Compositae (국화과)	<i>Artemisia argyi</i>	aerial part	5	20.67±4.22	>20
			10	37.99±3.35	
			20	49.16±4.22	

Table I. Continued

Family	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Umbelliferae (산형과)	<i>Bupleurum chinense</i>	stem, root	10	32.12 \pm 2.78	16.09
			20	67.27 \pm 1.82	
			40	90.30 \pm 1.05	
Theaceae (차나무과)	<i>Camellia pitardii</i>	stem, leaf, fruit	10	36.40 \pm 5.48	18.01
			20	55.70 \pm 0.76	
			40	81.14 \pm 8.46	
Umbelliferae (산형과)	<i>Centella asiatica</i>	aerial part	0.5	37.32 \pm 1.66	1.27
			1	49.28 \pm 3.32	
			2.5	65.58 \pm 3.49	
Rosaceae (장미과)	<i>Chaenomeles sinensis</i>	fruit	10	31.99 \pm 4.59	29.74
			20	44.12 \pm 3.55	
			40	58.09 \pm 2.92	
Ranunculaceae (미나리아재비과)	<i>Cimicifuga mairei</i>	root	15	39.41 \pm 4.44	21.39
			20	49.41 \pm 2.84	
			30	62.35 \pm 3.57	
Rutaceae (운향과)	<i>Citrus aurantium</i>	fruit	1	24.15 \pm 9.37	3.92
			2.5	39.83 \pm 5.14	
			5	72.46 \pm 1.94	
Fabaceae (콩과)	<i>Craspedolobium schochii</i>	stem, leaf	5	26.67 \pm 5.20	14.22
			10	38.756 \pm 7.50	
			20	64.58 \pm 4.02	
Cyperaceae (사초과)	<i>Cyperus rotundus</i>	root	5	21.84 \pm 1.45	17.37
			10	36.39 \pm 1.64	
			20	55.06 \pm 2.19	
Compositae (국화과)	<i>Eclipta prostrata</i>	aerial part	1	26.36 \pm 1.36	4.99
			2.5	36.36 \pm 7.51	
			5	50.91 \pm 6.82	
Rutaceae (운향과)	<i>Evodia officinalis</i>	fruit	2.5	13.65 \pm 3.99	9.43
			5	35.06 \pm 5.11	
			10	51.66 \pm 8.31	
Liliaceae (백합과)	<i>Fritillaria ussuriensis</i>	stem	5	11.62 \pm 3.50	30.95
			10	35.35 \pm 3.15	
			20	62.12 \pm 4.01	
Rubiaceae (꼭두서니과)	<i>Gardenia jasminoides</i>	twig, leaf, stem	2.5	31.16 \pm 8.86	6.40
			5	46.51 \pm 7.16	
			10	64.19 \pm 6.44	
Orchidaceae (난초과)	<i>Gastrodia elata</i>	root	5	13.47 \pm 2.37	28.40
			20	39.90 \pm 3.91	
			40	66.32 \pm 2.37	
Gentianaceae (용담과)	<i>Gentiana scabra</i>	root, rhizome	10	31.31 \pm 3.03	25.77
			20	41.08 \pm 6.49	
			40	68.01 \pm 4.08	
Labiatae (꿀풀과)	<i>Glechome longituba</i>	stem, leaf	5	26.89 \pm 1.05	14.70
			10	43.81 \pm 5.51	
			20	60.12 \pm 3.95	
Fabaceae (콩과)	<i>Gleditsia japonica</i>	twig	1	33.86 \pm 4.09	2.77
			2.5	48.82 \pm 1.80	
			5	68.90 \pm 4.47	
Fabaceae (콩과)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	root	5	38.86 \pm 5.13	6.64
			10	70.14 \pm 2.84	
			20	99.05 \pm 7.30	

Table I. Continued

Family	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Poaceae (화분과)	<i>Hordeum vulgare</i>	fruit	5	29.00±2.29	23.60
			10	41.01±1.73	
			40	65.10±2.29	
Flacourtiaceae (산유자나무과)	<i>Hydnocarpus anthelmintica</i>	fruit	1	25.91±4.79	4.04
			2.5	36.36±5.16	
			5	58.18±3.15	
Hamamelidaceae (조롱나무과)	<i>Liquidambar formosana</i>	fruit	5	19.16±5.90	>20
			10	31.03±7.18	
			20	45.59±2.65	
Schizaeaceae (실고사리과)	<i>Lygodium japonicum</i>	aerial part	10	33.10±2.77	28.35
			20	39.02±2.63	
			40	63.07±4.35	
Lauraceae (녹나무과)	<i>Machilus yunanensis</i>	stem, leaf	10	50.00±2.34	11.40
			20	58.67±7.01	
			40	89.80±1.77	
Cucurbitaceae (박과)	<i>Malus pumila</i>	fruit	2.5	22.83±3.26	8.74
			5	38.77±3.82	
			10	53.99±0.63	
Fabaceae (콩과)	<i>Nogra guangxiensis</i>	root	10	26.58±1.98	37.82
			20	34.49±1.90	
			40	52.22±2.19	
Araliaceae (두릅나무과)	<i>Nothopanax delavayi</i>	stem, leaf	5	24.22±4.11	17.53
			10	42.15±12.83	
			20	53.81±9.16	
Ranunculaceae (미나리아재비과)	<i>Paeonia japonica</i>	root	10	39.01±2.05	18.66
			20	51.57±2.69	
			30	64.57±3.39	
Labiatae (꿀풀과)	<i>Perilla frutescens</i>	stem	5	38.64±4.51	12.44
			20	61.36±4.29	
			40	93.18±1.70	
Campanulaceae (초롱꽃과)	<i>Platycodon grandiflorum</i>	root	5	30.56±2.41	33.56
			20	44.44±6.05	
			40	52.78±1.39	
Polygalaceae (원지과)	<i>Polygala sibirica</i>	root, rhizome	10	24.91±1.63	33.03
			20	38.43±6.78	
			40	56.94±4.44	
Rosaceae (장미과)	<i>Potaninia mongolica</i>	aerial part	1	24.74±1.81	4.13
			2.5	40.77±2.18	
			5	55.40±2.18	
Rosaceae (장미과)	<i>Prunus mume</i>	fruit	5	-5.62±3.51	>40
			10	15.17±5.92	
			40	26.40±4.24	
Rosaceae (장미과)	<i>Prunus mume</i>	stem	10	40.13±1.96	19.36
			20	50.16±4.70	
			40	72.10±1.09	
Polygonaceae (마디풀과)	<i>Reynoutria elliptica</i>	rhizome	2.5	41.7±4.86	5.56
			5	48.58±9.43	
			10	61.94±3.06	
Scrophulariaceae (현삼과)	<i>Scrophularia buergeriana</i>	root	5	-8.48±4.58	>40
			20	18.79±11.83	
			40	32.12±6.39	

Table I. Continued

Family	Scientific name	Part used	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition (%)	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Labiatae (꿀풀과)	<i>Scutellaria baicalensis</i>	root	1	44.03±3.11	1.33
			2.5	66.26±7.94	
			5	86.42±4.28	
Compositae (국화과)	<i>Senecio chrysanthemoides</i>	whole plant	1	38.05±8.16	2.37
			2.5	55.22±6.73	
			5	65.32±3.25	
Compositae (국화과)	<i>Siegesbeckia pubescens</i>	aerial part	10	48.96±5.92	10.90
			20	54.69±4.13	
			40	61.46±3.25	
Caryophyllaceae (석죽과)	<i>Silene gracilicaulis</i>	whole plant	10	30.52±3.54	28.44
			20	46.95±9.06	
			40	65.26±14.11	
Liliaceae (백합과)	<i>Smilax china</i>	twig, leaf	5	42.17±3.63	9.67
			10	50.48±2.0	
			20	66.13±1.11	
Stemonaceae (백부과)	<i>Stemona japonica</i>	root	5	24.03±6.48	18.98
			10	32.16±2.12	
			20	52.30±1.06	
Zygophyllaceae (남가새과)	<i>Tribulus terrestris</i>	fruit	1	33.46±2.97	4.53
			2.5	44.09±2.97	
			5	51.18±3.80	
Cucurbitaceae	<i>Trichosanthes kirilowii</i>	root	5	39.67±4.73	9.31
			10	53.33±3.21	
			20	70.33±1.15	
Compositae (국화과)	<i>Xanthium sibiricum</i>	fruit	5	30.38±2.53	8.54
			7.5	42.62±10.91	
			10	58.65±0.73	
Zingiberaceae (생강과)	<i>Zingiber officinale</i>	root	5	22.12±3.86	33.88
			20	38.05±1.77	
			40	56.05±4.18	
Rhamnaceae (갈매나무과)	<i>Zizyphus jujuba</i>	twig, leaf	1	19.47±2.38	3.49
			2.5	38.93±8.12	
			5	68.32±4.77	
			3.72	20.92±6.52	
			4.66	35.15±6.91	
	TMG ^a		5.59	56.90±4.41	

IC₅₀ values were calculated from the dose inhibition curve.

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

도즈 환원 효소 억제 효능을 판단하였으며, *Artemisia anomala*의 지상부 (1.18 $\mu\text{g/ml}$), *Centella asiatica*의 지상부 (1.27 $\mu\text{g/ml}$), *Scutellaria baicalensis*의 뿌리 (1.33 $\mu\text{g/ml}$), *Senecio chrysanthemoides*의 전초 (2.37 $\mu\text{g/ml}$), *Gleditsia japonica*의 소지 (2.77 $\mu\text{g/ml}$), *Zizyphus jujube*의 소지, 잎 (3.49 $\mu\text{g/ml}$), *Citrus aurantium*의 열매 (3.92 $\mu\text{g/ml}$), *Hydnocarpus anthelmintica*의 열매 (4.04 $\mu\text{g/ml}$), *Potaninia mongolica*의 지상부 (4.13 $\mu\text{g/ml}$), *Tribulus terrestris*의 열매 (4.53 $\mu\text{g/ml}$), *Artemisia apiacea*의 지상부 (4.59 $\mu\text{g/ml}$), *Eclipta prostrata*의 지상부 (4.99 $\mu\text{g/ml}$) 가 우수한 효능을 지닌 것으로 확인

되었다. *Artemisia anomala*와 *Artemisia apiacea*는 flavonoid 등의 성분을 함유하고 항산화 효능이 있으며,²³⁻²⁶⁾ *Centella asiatica*는 당뇨병환자의 상처 치료 효능과 당뇨 황반 부종에 효능을 나타내었다.^{27,28)} *Scutellaria baicalensis*는 중국에서 오랫동안 제 2형 당뇨병환자의 당대사를 조절하는 복합제제에 포함된 한약재로 사용되고 있으며, 항염, 항암 등에 효능이 보고되었다.²⁹⁻³¹⁾ 또한, *Scutellaria baicalensis*의 ethylacetate와 butanol 층에서 얻은 분획물은 in vitro에서 AR 억제 효능을 보였고, 활성물질인 baicalin과 wogonin-7-O-glucuronide은 galactose에 의해 유도된 쥐에서 백내장이 억

제되었고, 당뇨취의 수정체에서 sorbitol 생성이 억제됨을 확인하였다.³²⁾ *Senecio chrysanthemoides*는 진초의 성분 연구와 지상부에서 eudesmanolide 계열의 신물질이 분리되었으며,^{33,34)} *Lithospermum erythrorhizon*은 뿌리 성분 연구와 아토피 피부염의 효능 연구가 보고되었다.^{35,36)} *Gleditsia japonica*와 *Zizyphus jujube*는 항산화 효능을 가지고 있으며, *Zizyphus jujube*는 항비만, 항염 작용 등이 보고되었다.³⁷⁻⁴⁰⁾ *Citrus aurantium*은 당뇨 mouse에서 간의 항산화와 조직 내 지방 감소 효능이 있으며,^{41,42)} *Hydnocarpus anthelmintica*는 seed oil의 지방산에 관한 연구가 보고되었다.⁴³⁾ *Tribulus terrestris*는 STZ로 유도된 쥐에서 혈당강하, 지질 및 산화스트레스 감소 효능을 나타내었으며,^{44,45)} *Eclipta prostrate*는 살초력과 Essential oil 성분에 관한 연구가 보고되었다.^{46,47)} *Potaninia mongolica*에 관한 연구, 보고는 이뤄지지 않았으며, 위 12종 모두 알도스 환원 효소 억제 효능에 관한 보고는 없었다. 본 연구 결과는 안전하고 우수한 알도스 환원 효소 억제제 후보 물질 발굴을 위한 기초자료로 활용될 수 있을 뿐만 아니라, 당뇨합병증 예방 및 치료제 개발에 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

52종의 중국산 약용식물 에탄올 추출물을 *in vitro*에서 알도스 환원 효소 억제활성 검색하였다. 그 결과 12종의 추출물이 양성대조군인 TMG보다 효능이 있음을 확인하였고, 그 중 *Artemisia anomala*의 지상부, *Centella asiatica*의 지상부, *Scutellaria baicalensis*의 뿌리 3종은 양성대조군보다 4배 이상의 우수한 효능을 나타내었다.

사 사

본 연구는 한국한의학연구원 기관고유사업비 (K10040)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

인용문헌

- Vinson, J. A. and Howard III, T. B. (1996) Inhibition of protein glycation and advanced glycation end products by ascorbic acid and other vitamins and nutrients. *J. Nutr. Biochem.* **7**: 659-663.
- Collins, J. B. and Corder, C. N. (1977) Aldose reductase and sorbitol dehydrogenase distribution in substructures of normal and diabetic rats lens. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* **16**: 242-243.
- Dvonik, D., Gabbay, K. H. and Kinoshita, J. H. (1973) Polyol accumulation in galactosemic and diabetic rats. *Science* **182**: 1146-1148.
- Constantino, L., Rastelli, G., Vianello, P., Cignarella, G. and Barlocco, D. (1999) Diabetes complications and their potential prevention: aldose reductase inhibition and other approaches. *Med. Res. Rev.* **19**: 3-23.
- Schemmel, K. E., Padiyara, R. S. and D'Souza, J. J. (2010) Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J. Diabetes Complicat.* **24**: 354-360.
- Beyer-Mears, A., Mistry, K., Diecke, F. P. and Cruz, E. (1996) Zopolrestat prevention of proteinuria, albuminuria and cataractogenesis in diabetes mellitus. *Pharmacology* **52**: 292-302.
- Faes, T. J., Yff, G.A., DeWeerd, O., Lanting, P., Heimans, J. J. and Bertelsmann, F.W. (1993) Treatment of diabetic autonomic neuropathy with an aldose reductase inhibitor. *J. Neurol.* **240**: 156-160.
- Kawai, T., Takei, I., Tokui, M., Funae, O., Miyamoto, K., Tabata, M., Hirata, T., Saruta, T., Shimada, A. and Itoh, H. (2010) Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes, in relation to suppression of N(ε)-carboxymethyl lysine. *J. Diabetes Complicat.* **24**: 424-432.
- Lee, Y. S., Kim, S. H., Jung, S. H., Kim, J. K., Pan, C. H. and Lim, S. S. (2010) Aldose reductase inhibitory compounds from *Glycyrrhiza uralensis*. *Biol. Pharm. Bull.* **33**: 917-921.
- Fatmawati, S., Kurashiki, K., Takeno, S., Kim, Y. U., Shimizu, K., Sato, M., Imaizumi, K., Takahashi, K., Kamiya, S., Kaneko, S. and Kondo, R. (2009) The inhibitory effect on aldose reductase by an extract of *Ganoderma lucidum*. *Phytother. Res.* **23**: 28-32.
- Jang, D. S., Yoo, N. H., Kim, N. H., Lee, Y. M., Kim, C. S., Kim, J. Kim, J. H. and Kim, J. S. (2010) 3,5-Di-O-caffeoyl-epi-quinic acid from the leaves and stems of *Erigeron annuus* inhibits protein glycation, aldose reductase and cataractogenesis. *Biol. Pharm. Bull.* **33**: 329-333.
- Yoo, N. H., Jang, D. S., Yoo, J. L., Lee, Y. M., Kim, Y. S., Cho, J. H. and Kim, J. S. (2008) Erigeroflavanone, a flavanone derivative from the flowers of *Erigeron annuus* with protein glycation and aldose reductase inhibitory activity. *J. Nat. Prod.* **71**: 713-715.
- Kim, J. M., Jang, D. S., Lee, Y. M., Yoo, J. L., Kim, Y. S., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2008) Aldose reductase and protein glycation inhibitory principles from the whole plant of *Duchesnea chrysantha*. *Chem. Biodivers.* **5**: 352-356.
- Yoo, N. H., Jang, D. S., Lee, Y. M., Jeong, I. H., Cho, J. H., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2010) Anthraquinones from the roots of *Knoxia valerianoides* inhibit the formation of advanced glycation end products and rat lens aldose reductase *in vitro*. *Arch. Pharm. Res.* **33**: 209-214.
- Lee, Y. M., Kim, N. H., Kim, J. M., Kim, Y. S., Jang, D. S., Kim, J. H., Bae, K. H. and Kim, J. S. (2008) Screening of inhibitory effect on aldose reductase of Korean herbal med-

- icines and preventive effect of *Catalpa bignonioides* against xylose-induced lens opacity (I). *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 165-173.
16. Lee, Y. M., Kim, J. M., Kim, Y. S., Jang, D. S., Kim, J. H., Bae, K. H. and Kim, J. S. (2008) Screening of inhibitory effect on aldose reductase of Vietnam herbal medicines (II). *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 324-329.
 17. Lee, Y. M., Kim, J. M., Kim, Y. S., Jang, D. S., Kim, J. H., Bae, K. H. and Kim, J. S. (2009) Screening of Chinese herbal medicines with inhibitory effect on aldose reductase (III). *Kor. J. Pharmacogn.* **40**: 394-399.
 18. Lee, Y. M., Kim, Y. S., Bae, K. H., Kim, J. H. and Kim, J. S. (2010) Screening of Chinese herbal medicines with inhibitory effect on aldose reductase (IV) *Kor. J. Pharmacogn.* **41**: 289-296.
 19. Kim, C. S., Kim, J., Jeong, I. H., Kim, Y. S., Lee, J., Jang, D. S. and Kim, J. S. (2009) Slow development of diabetic cataract in streptozotocin-induced diabetic rats via inhibition of aldose reductase activity and sorbitol accumulation by use of *Aster koraiensis* extract. *Kor. J. Pharmacogn.* **40**: 339-344.
 20. Dufrane, S. P., Malaisse, W. J. and Sener, A. (1984) A micromethod for the assay of aldose reductase, its application to pancreatic islets. *Biochem. Med.* **32**: 99-105.
 21. Bradford, M. (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* **72**: 248-254.
 22. Kinoshita, J. H., Dvornik, D., Kraml, M. and Gabbay, K. H. (1968) The effect of an aldose reductase inhibitor on the galactose-exposed rabbit lens. *Biochim. Biophys. Acta.* **24**: 472-475.
 23. Wen, J., Shi, H., Xu, Z., Chang, H., Jia, C., Zan, K., Jiang, Y and Tu, P. (2010) Dimeric guaianolides and sesquiterpenoids from *Artemisia anomala*. *J. Nat. Prod.* **73**: 67-70.
 24. Liao, H., Banbury, L. K. and Leach, D. N. (2008) Antioxidant activity of 45 Chinese herbs and the relationship with their TCM characteristics. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **5**: 429-434.
 25. Kim, K. S., Lee, S., Lee, Y. S., Jung, S. H., Park, Y., Shin, K. H. and Kim, B. K. (2003) Anti-oxidant activities of the extracts from the herbs of *Artemisia apiacea*. *J. Ethnopharmacol.* **85**: 69-72.
 26. Lee, S., Kim, K. S., Jang, J. M., Park, Y., Kim, Y. B. and Kim, B. K. (2002) Phytochemical constituents from the herba of *Artemisia apiacea*. *Arch. Pharm. Res.* **25**: 285-288.
 27. Paocharoen, V. (2010) The efficacy and side effects of oral *Centella asiatica* extract for wound healing promotion in diabetic wound patients. *J. Med. Assoc. Thai.* **93**: 166-170.
 28. Forte, R., Cennamo, G., Finelli, M. L., Bonavolonta, P., Crecchio, G. D. and Greco, G. M. (2011) Combination of flavonoids with *Centella asiatica* and *Melilotus* for diabetic cystoid macular edema without macular thickening. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* Feb 12. [Epub ahead of print]
 29. Zhen, Z., Chang, B., Li, M., Lian, F.M., Chen, L., Dong, L., Wang, J., Yu, B., Liu, W.K., Li, X.Y., Qin, P.J., Zhang, J.H. and Tong, X.L. (2011) Anti-diabetic effects of a *coptis chinensis* containing new traditional chinese medicine formula in type 2 diabetic rats. *Am. J. Chin. Med.* **39**: 53-63.
 30. Kim, E. H., Shim, B., Kang, S., Jeong, G., Lee, J.S., Yu, Y. B. and Chun, M. (2009) Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* extract via suppression of immune modulators and MAP kinase signaling molecules. *J. Ethnopharmacol.* **126**: 320-331.
 31. Park, K. I., Park, H. S., Kang, S.R., Nagappan, A., Lee, D. H., Kim, J. A., Han, D. Y. and Kim, G. S. (2011) Korean *Scutellaria baicalensis* water extract inhibits cell cycle G1/S transition by suppressing cyclin D1 expression and matrix-metalloproteinase-2 activity in human lung cancer cells. *J. Ethnopharmacol.* **133**: 634-641.
 32. Shin, K. H., Chae, Y. J., Chung, M. S. and Lee, H.J. (1991) Effect of flavonoids from *Scutellariae radix* on cataract formation and polyol accumulation in rat lens. *Kor. J. Pharmacogn.* **25**: 41-46.
 33. Mengi, N., Taneja, S. C., Mahajan, V. P. and Mathela, C. S. (1991) Eudesmanolides from *Senecio chrysanthemoides*. *Phytochem.* **30**: 2329-2330.
 34. Lin, S., Zhanf, Z., Shen, Y., Li, H., Shan, L., Liu, R., Xu, X. and Zhanf, W. (2010) Ethyl acetate-soluble chemical constituents from whole plants of *Senecio chrysanthemoides*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* **35**: 1137-1141.
 35. Ito, Y., Onobori, K., Yamazaki, T. and Kawamura, Y. (2011) Tigloylshikonin, a new minor Shikonin derivative, from the roots and the commercial root extract of *lithospermum erythrorhizon*. *Chem. Pharm. Bull.* **59**: 117-119.
 36. Lee, J. H., Jung, K.M., Bae, I.H., Cho, S., Seo, D.B., Lee, S.J., Park, Y.H. and Lim, K.M. (2009) Anti-inflammatory and barrier protecting effect of *Lithospermum erythrorhizon* extracts in chronic oxazolone-induced murine atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* **56**: 64-66.
 37. 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.
 38. Al-Reza, S.M., Yoon, J.I., Kim, H.J., Kim, J.S. and Kang, S. C. (2010) Anti-inflammatory activity of seed essential oil from *Zizyphus jujuba*. *Food Chem. Toxicol.* **48**: 639-643.
 39. Zhang, H., Jiang, L., Ye, S., Ye, Y. and Ren, F. (2010) Systematic evaluation of antioxidant capacities of the ethanolic extract of different tissues of jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) from China. *Food Chem. Toxicol.* **48**: 1461-1465.
 40. Kubota, H., Morii, R., Kojima-Yuasa, A., Huang, X., Yano, Y. and Matsui-Yuasa, I. (2009) Effect of *Zizyphus jujuba* extract on the inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Am. J. Chin. Med.* **37**: 597-608.
 41. Jiao, S., Huang, C., Wang, H. and Yu, S. (2007) Effects of

- Citrus aurantium* extract on liver antioxidant defense function in experimental diabetic mouse. *Wei Sheng Yan Jiu*. **36**: 689-692.
42. Campbell, J. I., Mortensen, A. and Mølgaard, P. (2006) Tissue lipid lowering-effect of a traditional Nigerian anti-diabetic infusion of *Rauwolfia vomitoria* foilage and *Citrus aurantium* fruit. *J. Ethnopharmacol.* **104**: 379-386.
43. Christie, W. W., Brechany, E. Y. and Shukla, V. K. (1989) Analysis of seed oils containing cyclopentenyl fatty acids by combined chromatographic procedures. *Lipids*. **24**: 116-120.
44. El-Tantawy, W. H. and Hassanin, L.A. (2007) Hypoglycemic and hypolipidemic effects of alcoholic extract of *Tribulus alatus* in streptozotocin-induced diabetic rats: a comparative study with *T. terrestris* (Caltrop). *Indian J. Exp. Biol.* **45**: 785-790.
45. Amin, A., Lotfy, M., Shafiullah, M. and Adeghate, E. (2006) The protective effect of *Tribulus terrestris* in diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1084**: 391-401.
46. Chen, C. N., Chen, Q., Liu, Y.C., Zhu, X.L., Niu, C.W., Xi, Z. and Yang, G.F. (2010) Syntheses and herbicidal activity of new triazolopyrimidine-2-sulfonamides as acetohydroxyacid synthase inhibitor. *Bioorg. Med. Chem.* **18**: 4897-4904.
47. Ogunbinu, A. O., Flamini, G, Cioni, P. L., Ogunwande, I. A. and Okeniyi, S. O. (2009) Essential oil constituents of *Eclipta prostrata* (L.) L. and *Vernonia amygdalina* Delile. *Nat. Prod. Commun.* **4**: 421-424.
- (2011. 4. 14 접수; 2011. 6. 3 심사; 2011. 6. 7 게재확정)