

인동초(*Lonicerae Japonica Thunb*) 추출물의 혈당강하 효과

김옥경[†] · 신숙기

[†]대진대학교 자연과학대학 식품영양학과
(2012년 7월 31일 접수 ; 2012년 9월 18일 수정 ; 2012년 9월 21일 채택)

Antidiabetic Effect of *Lonicerae Japonica Thunb* Extract

Ok-Kyung Kim[†] · Sook-Ki Shin

[†]Department of Food and Nutrition, Dae Jin University,
Pochun 487-711, Korea

(Received July 31, 2012 ; Revised September 18, 2012 ; Accepted September 21, 2012)

요약 : 본 실험은 문헌상으로 혈당강하효과가 알려져 있는 인동초를 에탄올로 추출하여 그 추출물을 streptozotocin(STZ)으로 당뇨를 유발시킨 흰쥐에게 투여 후 혈당강하작용을 확인하였다. 또한, 그 유효 성분의 추적을 위하여 여러 용매(hexane, chloroform, ethylacetate, butanol, water)로 계통 분획하여 그 추출물의 항 당뇨효능을 분석한 결과 hexane, water층의 분획물이 당뇨유발 흰쥐에서 glycogen 함량증가와 glucose-6-phosphatase(G-6-Pase), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH)등의 당대사효소 활성에 효과가 있었다.

주제어 : 스트렙토조토신, 혈당강하작용, 인동초.

Abstract : This study was carried out to investigate the antidiabetic effect of *Lonicerae japonica Thunb*(LJ) in the streptozotocin(STZ)-induced diabetic rats. The effective fractions were prepared as a form of organic solvents of hexane, chloroform, ethylacetate, butanol, water fractions prepared from the ethanol extract of LJ. The content of serum glucose and the activities of glucose-6-phosphatase(G-6-Pase) in the hexane and water fractions treated rats were significantly decreased compared to those of the STZ control group. Whereas the activity of hepatic glucose-6-phosphate dehydrogenase(G-6-PDH) was significantly increased in the hexane and water fractions treated rats. In conclusion, these results indicated that the hexane and water fractions of LJ were effective for the antidiabetes in the STZ-induced diabetic rats.

Keywords : streptozotocin, antidiabetic effect, *Lonicerae japonica Thunb*.

[†]주저자 (E-mail : okkim@daejin.ac.kr)

1. 서론

당뇨병(diabetes mellitus)은 경제발전과 도시화로 인하여 육체적 활동이 줄어드는 생활방식으로 변해가면서 전 세계적으로 심각한 대사성 질환으로 대두되고 있다. 특히 2011년에 발표된 국제 당뇨병 연맹의 자료에 의하면 전 세계적으로 당뇨병 환자의 수가 2011년 3억 6천명에서 2030년에는 5억5천명으로 증가될 것으로 예측하고 있다[1]. 우리나라에서도 통계청에 의하면 2000년도의 6위에서 2010년도에는 5위로 상승하였으며, 사망률도 2009년도에 비하여 2010년도에는 5.6%가 증가하였다[2]. 당뇨병은 임상적인 측면에서 본다면 질병자체가 큰 병이라기 보다는 특징적인 만성적 대사 장애로 인하여 발생하는 여러 합병증이 삶의 질을 저하시켜 수명을 단축시킨다. 따라서 당뇨병으로 인한 여러 합병증을 사전에 방지하기 위한 노력이 필요하며 개인은 물론 국가 전체적으로도 의료비용 절감면에서 그 의미가 크다고 생각된다. 최근에는 한방이나 민간요법에서 오랜 기간 전해 내려져 온 혈당저하 작용을 갖는 자연동·식물에 대한 연구가 국내외적으로 활발히 이루어지고 있고, 국민 소득의 증가와 함께 건강에 대한 관심이 높아져 이에 대한 실험이 증가하고 있다[3]. 본 실험에서는 한방과 민간요법에서 혈당 저하제로 쓰이고 있는 인동초를 95% 에탄올로 추출하여 동물실험을 한 결과 혈당저하 효과가 현저함을 알 수 있었다. 혈당저하효과가 있었던 성분의 추적을 위하여 이를 여러 용매(hexane, chloroform, ethylacetate, butanol, water)로 계통분획하여 streptozotocin으로 유발된 흰쥐에 투여하여 유의성 있는 혈당저하를 나타내었기에 보고하고자 한다.

본 실험에 사용한 인동초(*Lonicerae japonia Thunb*)는 전국 각처 숲에서 흔히 자라는 덩굴성 목본으로 인동과(*Caprifoliaceae*)에 속하며 그 꽃을 금은화(*Lonicerae Flos*)라고도 부르며, 한방에서는 이뇨, 해독, 화농증 및 종양의 치료제로 사용되어 왔으며[4] 민간에서는 유행성 이하선염, 생선이나 버섯의 중독, 당뇨병 등에 금은화를 다려서 차처럼 마시면 효과가 있다고 하였다[5-6]. 인동초의 성분 연구로 Kawai

등[7]은 다량의 iridoid glycoside와 aglycone을 가진 oleanolic acid와 hederagenin 구조가 있는 saponin을 분리하였으며, Sim 등[8]은 ginnol sterol, glycoside 등을 분리하였고, Wang 등[9]은 chlorogenic acid와 flavonoid, tannin을 분리하였다. 한편, 생리활성 연구로는 인동초에서 분리된 flavonoid 성분의 항염증 작용[10] 및 항돌연변이 작용[11]이 있음이 보고되었고, Kang[12]은 메탄올 추출물의 항균작용을보고 하였으며, 특히 독성이 거의 없는 안전한 식물체라고 하였다. 또한 Chung 등[11]은 ethylacetate 분획에서 분리한 2-aminoluorence, methyl N'-nitroso guanidine, 4-nitro-O-phenylene diamine 등이 mutagen에 의해 생성되는 돌연변이와 종양을 억제한다고 보고하였고, Park[13]은 ethylacetate 분획이 과산화지질 생성을 억제한다고 보고하였으며, Chang 등[14]은 분리된 ochnaflavone이 흰쥐의 혈소판에서 phospholipase A₂를 강하게 저해한다고 보고하였다. 또한 Chang등[15]은 tanine 성분이 human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase 활성을 강하게 저해한다고 보고하였으며, Bensky 등[16]은 추출물이 병원균이나 influenza virus의 활성을 강하게 억제하며 고 cholesterol 식이를 투여한 흰쥐에서 cholesterol값을 낮추는 효과도 있었으며, 감염성 질환 및 외이도염, 화농증, 중이염 등에도 효과가 있다고 보고하였다.

이와 같이 인동초는 다양한 생리활성 작용을 나타내지만, 혈당저하 효과에 대한 체계적인 연구는 미비한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 혈당저하 실험 결과 효과가 있었던 인동초를 여러 유기용매(hexane, chloroform, ethylacetate, butanol, water)로 분획하여 streptozotocin으로 유발된 당뇨 흰쥐에 투여하여 혈액속의 혈당변화, glycogen 함량과 glucose-6-phosphatase(G-6-Pase), glucose-6-phosphate dehydrogenase(G-6-PDH), glucokinase(GK) 등 당대사 효소의 활성을 측정하여 당뇨 치료 또는 예방을 위한 기능성 식품으로 개발할 수 있는 기초적인 자료를 얻고자 한다.

2. 실험

2.1. 시료, 시약 및 기기

본 실험에 사용한 인동초는 서울 경동시장에서 구입(영주산, 국내)하였으며 시약 및 기기는 Kim[17]의 방법에 따라 사용하였다.

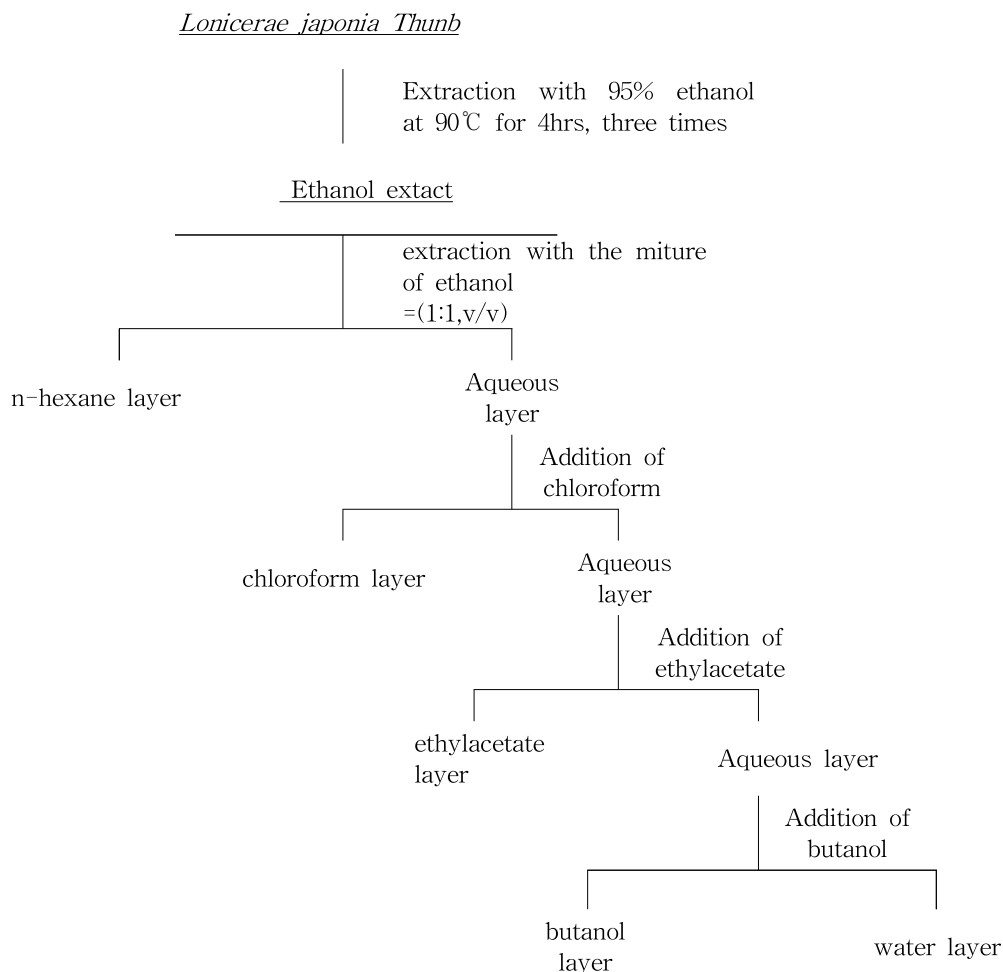
즉, 시약은 streptozotocin(STZ), amyloglucosidase, glucose-6-phosphate, glucose-6-phosphate dehydrogenase, ascorbic acid, glycylglycine, Tris-HCl, NAD, ATP, bovine serum albumin 등은 Sigma Co.(U.S.A)의 제품을 사용하였으며, glucose kit는 영동제약(Korea)의 것을, 나머지 기타 시약은 특급시

약을 구입하여 사용하였다.

기기는 rotary vaccum evaporator(Eyela Co., Japan), deep freezer(Hannil Co., Korea), ultracentrifuge(sorval,U.S.A), centrifuge(Hannil Co., Korea), UV spectrometer(Kontron 927, Italy), homogenizer(Omni, U.S.A.)등을 사용하였다.

2.2. 추출실험

인동초 340g에 95% 에탄올 2,000 mL를 넣고, 90°C로 4시간씩 3회 가열, 여과, 감압농축하여 에탄올 추출물을 얻었다.



Scheme 1. Extraction and fractionation of *Lonicerae japonia Thunb*.

2.3. 인동초 에탄올 추출물의 분획

인동초 에탄올 추출물을 Scheme 1과 같이 여러 용매에 따라 분획하고 감압·농축하여 hexane 분획물 11.30 g(수율:7.20%), chloroform 분획물 11.80 g(수율:7.18%), ethylacetate 분획물 15.00 g(수율:10.05%), buthanol 분획물 60.71 g(수율:38.67%)과 water 분획물 52.18 g(수율:33.24%)을 각각 얻었다.

2.4. 당뇨유발 및 검액의 조제

체중 210 ± 15 g 내외의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 1주일간 적응시킨 후 6군으로 나누어 하룻밤 동안 절식시킨 후 당뇨유발군은 STZ를 43 mg/kg, b.w.용량으로 정상군은 0.9% saline을 꼬리정맥(미정맥)에 주사를 하였다. 미정맥 주사 48시간 후에 눈의 정맥(안와정맥)으로부터 채혈하여 3,000 rpm, 20분 원심 분리하여 얻은 혈청으로부터 포도당 측정용 키트를 사용하여 혈당수준이 300mg/dL 이상인 것을 당뇨 유발 흰쥐로 간주하였다. 실험군은 정상군(normal), 당뇨 유발 대조군(STZ-control), 당뇨 유발 실험군(STZ-sample)으로 나누고 그룹 당 7마리씩 나누어 정상군과 당뇨 유발 대조군에는 0.5% carboxyl methyl cellulose(CMC) 용액만을, 실험군은 인동초 에탄올 추출물을 1,000 mg/kg, b.w 및 hexane, chloroform, ethylacetate, buthanol, water 등의 용매로 얻어진 분획물을 수율에 따라 216 mg/kg, 215 mg/kg, 302 mg/kg, 387 mg/kg, 332 mg/kg의 용량으로 각각 0.5% CMC 용액에 현탁시켜 10mL/kg b.w. 씩 1일 1회 7일간 경구 투여 하였다.

2.5. 효소원 조제 및 분석

혈청중의 glucose 함량과 간조직 중의 glycogen함량, 당대사를 위한 G-6-Pase, G-6-PDH, GK 활성은 Kim[17]과 같은 방법으로 측정하였다.

즉, glycogen 함량과 당대사를 위한 효소원 전처리하는 간 2 g을 0.1M ice-cold citrate buffer(pH 4.2) 6mL를 넣어 균질화시킨 후 3,000 rpm, 10분간 원심분리하여 상층액에서 glycogen함량, G-6-Pase과 G-6-PDH 활성을 측정하였고, GK활성은 간 2g을 1 mM EDTA가 혼합된 buffer 6mL에 넣어 균질화한 다음, 6,000 rpm에서 1시간 동안 원심분리하여 상층

액을 취하여 측정하였다.

2.6. 통계처리

모든 실험 결과는 평균치와 \pm 표준오차로 계산하였고, 각 군간의 차이는 Student's t-test를 실시하여, p값이 5% 미만일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 인동초 에탄올 추출물

인동초 340g을 95% 에탄올 2,000 mL를 넣고, 95°C가 유지되는 추출장치에서 4시간씩 3회 추출 후 일반 여과지에서 여과하고 회전 농축기에서 농축하여 43 g의 에탄올 추출액(수율:12.7%)을 얻었다.

3.2. 혈당저하 효과

혈청내의 혈당저하 효과는 Table 1과 같다. 정상군의 혈당치가 116.02 ± 4.64 mg/dL에 비해 당뇨 대조군은 515.01 ± 62.14 mg/dL로 유의적인 증가($p < 0.05$)를 나타내었으나 인동초 에탄올 추출물 1,000 mg/kg을 투여한 군에서는 253.59 ± 70.00 mg/dL로 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내었다. 한편, 여러 용매로 추출한 분획 추출물 투여에 의한 결과는 Table 2와 같이 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 481.13 ± 20.34 mg/dL로 유의적인 증가($p < 0.05$)를 나타내었으나 hexane과 water 분획 추출물을 투여한 군에서 각각 350.25 ± 12.73 mg/dL, 402.18 ± 10.27 mg/dL로 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내었다.

3.3. 간 조직중의 glycogen 함량

인동초 에탄올 추출물과 여러 용매로 분획 추출한 분획물을 투여한 군에서의 간 조직 중 glycogen 함량은 Table 3, Table 4와 같다. 정상군과 비교하여 당뇨 대조군에서 45.36 ± 10.17 mg/g of tissue 으로 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내었다. 이것은 Bang 등[18], Lim 등[19]의 보고와 유사한 결과를 나타내었다. 그 원인은 Kim[17]의 보고에서와 같이 따라 당뇨유발제인 STZ가 β -cell에만 선택적으로 작용한 결과 세포괴괴가 일어나 glycogen 분해가 촉진되어 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 감소를 나

Table 1. Serum Glucose Level of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Lonicerae Japonica Thunb*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w.)	Glucose(mg/dL)
Normal	-	116.02±4.64 ¹⁾
STZ ²⁾ -control	-	515.01±62.14 [#]
STZ+L.J ³⁾	1000	253.59±70.00*

¹⁾Values are the mean±S.E.(n=7)

²⁾Streptozotocin(43 mg/kg, b.w) [0.01 M-citric acid buffer(pH 4.5)] was intraperitoneal(i.p) injected into the tail vein. [#] : value is significantly different from normal at p<0.05, and * : value is significantly different from STZ-control at p<0.05 by student's *t*-test.

³⁾The ethanol extract of *Lonicerae japonica Thunb* was administrated orally once a day in rats for 7 days.

Table 2. Serum Glucose Level of Normal and Diabetic Rats Fed on Various Fractions of *Lonicerae japonica Thunb*

Experimental group	Dose (mg/kg,b.w,p.o)	Glucose(mg/dl)
Normal	-	107.05±7.52 ¹⁾
STZ ²⁾ -control	-	481.13±20.34 [#]
Hexane fr ³⁾ . + STZ	216	350.25±12.73*
Chloroform fr. + STZ	215	478.04±25.73
Ethylacetate fr. + STZ	302	443.07±18.32
Buthanol fr.+ STZ	387	380.89±48.73
Water fr. + STZ	332	402.18±10.27*

^{1),2),3)#,*} : see the legend of Table 1.

타내었으나 인동초 에탄올 추출물 1,000mg/kg, b.w.을 투여한 군에서 81.24±4.31 mg/g of tissue로 당뇨대조군과 비교하여 유의적인 증가 (p<0.05)를 나타내었다 이것은 Table 1의 혈당 저하 실험에서 당뇨대조군과 비교하여 추출물 1,000mg/kg, b.w.을 투여시 유의적으로 혈당치를 감소시킨 결과 간의 glycogen 함량을 증가

시킨 것으로 사료되며, 분획물 투여에 의한 glycogen 함량도 Table 4에서와도 같이 hexane, water 분획물에서 유의적인 증가 (p<0.05)를 나타내었으며 그 증가 원인은 인동초 에탄올 추출물 투여시와 같은 원리라고 생각된다.

Table 3. The Content of Hepatic Glycogen of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Lonicerae japonia Thunb*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w.)	Glycogen ¹⁾
Normal	-	118.27±13.25 ²⁾
STZ ³⁾ -control	-	45.36±10.17 [#]
STZ+LJ ⁴⁾	1000	81.24±4.31 [*]

¹⁾mg/g of tissue ^{2),3,4),#,*} : see the legend of Table 1.

Table 4. The Content of Hepatic Glycogen of Normal and Diabetic Rats Fed on Various Fractions of *Lonicerae japonia Thunb*

Experimental group	Dose(mg/kg, b.w, p.o)	Glycogen ¹⁾
Normal	-	107.05±7.52 ²⁾
STZ ³⁾ -control	-	48.11±15.17 [#]
Hexane fr ⁴⁾ . + STZ	216	95.25±12.73 [*]
chloroform fr. + STZ	215	47.80±25.73
Ethylacetate fr. + STZ	302	55.43±18.32
buthanol fr.+ STZ	387	38.09±48.73
water fr. + STZ	332	110.42±10.27 [*]

¹⁾mg/g of tissue ^{2,3,4),#,*} : see the legend of Table 1.

3.4. 간 조직 중의 G-6-Pase활성

G-6-Pase활성은 Table 5와 같다. G-6-Pase는 microsome에 존재하는 막부착 효소[20]로서 탄수화물 대사에 중요하게 작용, 특히 이것은 glycogen의 분해 및 포도당 신생 작용의 촉매 효소이며 cyclic AMP, gluco-corticoids, glucose, fatty acid 및 간 체장 부분의 절개에 의해 발현이 증가되는 반면에 insulin, tumor necrosis factor 및 interleukin-6에 의해 억제된다[21]. 특히 STZ 투여는 G-6-Pase mRNA의 발현을 증가시키고, 그 결과 당뇨병에서 G-6-Pase 활성을 증가시키며 고혈당과 함께 혈장의 protein kinase 활성도와 insulin 농도를 감소시킨다는 보고[22]에 따라 본 실험에서도 STZ 투여로 인해 정상군과 비교하여 당뇨 유발 대조군에서 유의적인 증가(p<0.05)를 나타내었으나 hexane과 ethylacetate, water 분획물을 각 각 투여한 군에서 유의적인 증가(p<0.05)를

나타내었다.

3.5. 간 조직 중의 G-6-PDH활성

G-6-PDH의 활성은 Table 5와 같다. G-6-PDH는 glucose 대사 과정의 pentose phosphate pathway로 들어가는 최초 과정에 관여하는 효소이며, 또한 glutathione peroxidase가 환원형 glutathione을 산화형 glutathione으로 환원시키는데 필요한 NADPH를 생성하는 효소로서[23]로서 본 실험에서는 STZ 투여로 정상군에 비하여 당뇨 대조군에서 유의적인 감소(p<0.05)를 나타내었으나 hexane과 water 분획물을 투여한군에서 각 각 유의적인 증가(p<0.05)를 나타내었다

3.6. 간 조직 중의 GK 활성

GK의 활성은 Table 5와 같다. GK는 간, 체장, 시상하부, 뇌하수체, 위염, 장내분비 K-세포

와 L-세포에서 분비되는 hexokinase IV로 알려져 있으며[24] 또한 당대사의 항상성 유지에 관여하고 insulin에 의해 조절되며, 특히 당뇨병 유발시에 GK 활성 감소가 특징적으로 나타나며, 활성 감소시 당대사 이용율을 저하시킨다는 보고[25]에 따라 본 실험에서도 정상군과 비교하여 당뇨 대조군에서도 유의적인 감소($p<0.05$)를 나타내었으나 chloroform 분획물을 제외한 나머지 분획물 투여군에서 당뇨대조군과 비교하여 증가를 보였으나 유의성은 없었다. 이것은 Vats 등[25] 및 Kim 등[17]의 보고와 유사하였다.

4. 결론

STZ 투여로 당뇨가 유발된 흰쥐에게 인동초 에탄올 추출물을 1,000 mg/kg, b.w. 용량으로 1 일, 1회, 7일간 투여한 결과 혈당저하를 확인하였으며, 그 유효성분 추적을 위하여 여러 용매

(hexane, chloroform, ethylacetate, buthanol, water)로 계통분획하여 그 분획 추출물의 수율에 따라 실험한 결과는 다음과 같다.

1. STZ 투여로 증가된 혈당치는 인동초 에탄올 추출물 1,000 mg/kg, b.w과 hexane, water 분획물 추출물 투여에 의해 당뇨 대조군과 비교하여 유의적인 감소($p<0.05$)를 나타내었다.
2. STZ 투여로 감소된 glycogen 함량은 인동초 에탄올 추출물과 hexane, water 분획물 추출물 투여에 의해 유의적인 증가($P<0.05$)를 나타내었다.
3. G-6-Pase 활성도는 당뇨대조군에서 유의적인 증가($p<0.05$)를 나타내었으나, hexane, ethylacetate, water 분획 추출물을 투여한 군에서 유의적인 감소 ($p<0.05$)를 나타내었다.
4. G-6-PDH 활성도는 당뇨 대조군에서 유의적인 감소를 나타내었으나 hexane, water

Table 5. The Hepatic Cytosolic G-6-Pase, G-6-PDH, GK Activities of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract Fraction of *Lonicerae japonia Thunb*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	G-6-Pase ¹⁾	G-6-PDH ²⁾	GK ³⁾
Normal	-	1.89±0.09 ⁴⁾	0.72±0.02	0.08±0.02
STZ ⁵⁾ -control	-	2.34±0.17 [#]	0.59±0.01 [#]	0.03±0.01
Hexane fr ⁶⁾ . + STZ	216	1.73±0.11 [*]	1.23±0.02 [*]	0.04±0.01
Chloroform fr. + STZ	215	2.35±0.18	1.23±0.01	0.03±0.01
Ethylacetate fr. + STZ	302	1.85±0.05 [*]	1.11±0.01	0.05±0.01
Buthanol fr. + STZ	387	1.98±0.13	1.11±0.02	0.05±0.01
Water fr. + STZ	332	1.88±0.11 [*]	1.32±0.02 [*]	0.04±0.01

¹⁾Glucose-6-phosphatase : nmoles/mg/protein/min

²⁾Glucose-6-phosphate dehydrogenase : moles/mg/protein/min

³⁾glucokinase : nmoles/mg/protein/min ⁴⁾Values are the mean±S.E.(n=7)

⁵⁾Streptozotocin(45 mg/kg, b.w)[0.01M citric acid buffer(pH 4.5)] was i.p. injected into the tail vein.

^{#,*} : see the legend of table 1.

⁶⁾The various fractions of *Lonicerae japonia Thunb.* were administrated orally once a day in experimental rats for 7 days.

분획 추출물 투여군에서 유의적인 증가 ($P<0.05$)를 나타내었다.

5. GK 활성도는 당뇨 대조군에서 감소를 나타내었으나 분획추출물 투여에 의해 증가를 나타내었고 유의성은 없었다.
6. 이와같이 인동초 에탄올 추출물 1,000 mg/kg, b.w.투여시 혈당 저하를 나타내었고 유기용매 특히 hexane과 water 분획 추출물이 당대사 활성을 갖는 유효 성분을 함유하고 있음을 알 수 있었다.

감사의 글

본 논문은 2012학년도 대전대학교 학술연구비지원으로 수행된 연구의 결과이며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. P. Daisy, K. Saipriya, Biochemical Analysis of *Cassia fistula* Aqueous Extract and Phytochemically Synthesized Gold Nanoparticles as Hypoglycemic Treatment for Diabetes Mellitus, *Int. J. nanomedicine*, **7**, 1189 (2012).
2. Statistics Korea, Mortality Database, 6 (2011).
3. S. J. Lim, H.K. Han, Effects of Edible and Medical Plants Intake on Blood Glucose, Glycogen and Protein Levels in Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *Korea J. Nutr.*, **36**, 981 (2003)
4. Shougakukan, The Dictionary of Chinese Drugs. Vol. III, Shanghai Science and Technologic Publisher and Shougkukan, Tokyo, 2027 (1985)
5. J. T. Song, Thesaurus of Korean Resoutces Plants. Miropress, Seoul, Korea. 982(1983).
6. T. B. Lee, Iillustrated Flora of Korea Hyangmoonsa Press, Seoul, Korea. 352(1983)
7. H. Kawai, M. Kuroyanagi, K. Kuroyanagi, K. Umehara, A. Ueno, and M. Satake, Studies on the saponins of *Lonicera japonica* Thumb. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4796 (1998)
8. K. S. Sim, C. K. Moon, C. K. Ryu, I. S. Cheon, J. H. Chung, and D. S. Park, Ginnol, Sterols and Glycosides from *Lonicerae Flos*, *Yakhak Nonmunjip*, **4**, 79, Seoul Univ. Press, Seoul. Korea.(1979).
9. G. Wang, X. Zhu, X. Wang, J. Jia, W. Yuan, Y., Nan, Analysis of Chemical Contituent of Essential Oil in *Lonicera japonica* Thumb. Cultivated on the Northern Plain of Henan Province, *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, **17**, 268 (1981).
10. H. P. Kim, K. H. Son, J. S.Kim, and S. S. Kang, Flavonoids. Potential Anti-Inflammatory Agents. *Natural Products Sci.* **2**, 1 (1996).
11. K. C. Chung, D. Y. Kwon, S. H. Baek, S. H. Kim, and H. W. Chang, Effects of *Lonicera japonica* Flo's Ethylacetate Fraction on Mutagenecity. *Yakhak Hoeji*. **32**, 328 (1998).
12. O. H. Kang, : Study in Pharmacology Effect of *Lonicerae japonica* Thumb Woo Seok University Thesis (1983).
13. J. O. Park, Studies on the Flavonoid Components of *Lonicera japonica* and Their Biological Activies. Yeungnam University, Ph. D. Thesis.(1997).
14. H. W. Chang, S. H. Baek, K. W. Chung, K. H. Son, H. P. Kim, and S. S. Kang, Inactivation of Phospholipase A2 by Naturally Occurring Biflavonoid, Ochnaflavone, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **205**, 843, 1994.
15. C. W. Chang, M. T. Lin, S. S. Lee, K. C. Liu, F. L. Hsu, and J. Y. Lin, Differential Inhibition of Reverse Transcriptase and Cellular DNA Polymerase-Activities by Lignans Isolated from Chinese Herbs, *Antiviral Res.*, **27**, 367(1995).
16. D. Bensky, and A. Gamble, Chinese

- Herbal Medicine, *Materia Medica*, 85 Eastland Press, (1986).
17. O. K. Kim, Antidiabetic and Antioxiditive Effects of *Lycii Fructus* on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *J. oil chemists Soc.* **25**, 73 (2008).
 18. M. A. Bang, Y. J. Cho, H. A. Kim, Hypoglycemic and Antioxidant Effect of Dietary *Hamcho* Powder in Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *J. Korean Soc. Food Sci. Nutri.* **31**, 840(2002).
 19. S. J. Lim, J. J. Gil, K. M. Wha, Effects of *Benincasa Hispida* Intake on Blood Glucose and Lipid Level in Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *Korean J. of Nutr.* **36**, 335 (2003).
 20. S. Y. Cho, Cultivation and Distribution of Silkworm-Dongchunghacho(*Paecilomyces Japonica*), 1st International Symposium on *Codyceps*. *Kor. J. Soc. Food Sci Nutri.* **1**, 73 (1999).
 21. G. Mithieux, H. Vidal, C. Zitoun, N. Bruni, N., Daniele, and C. Minassian, Glucose-6-phosphatase m-RNA and Activity are Increased to the Same Extent in Kidney and Liver of Diabetic Rats, *Diabetes*, **45**, 891 (1996).
 22. Z. Liu, E. J. Barrett, A. C. Dalkin, A.D. Zwart, and J. Y. Chou, Effect of Acute Diabetes on the Rat Hepatic Glucose-6-phosphatase Activity and Its Messenger RNA Level. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **38**, 680 (1994).
 23. S. Himeno, A. Takekawa, and N. Imura, Species Diffence in Hydroperoxide Scavenging Enzymes with Special Reference to Glutathione Peroxidase in Guinea-Pigs. *Comp. Biochem. Physiol. B*, **104**, 27 (1993).
 24. A. V. Alabro : Liver Glukinase(A4564) Induces Potent Hypo glycemia without Dyslipidemia through a Paradoxical Induction of the Catalytic Subunit of glucose-6-phosphatase *Int. J. Endocrinol.*, 707928 (2011).
 25. V. Vats, S. P. Yadav, and J. K. Grover, Ethanolic Extract of *Ocimum Sanctum* Leaves Partially Attenuates Streptozotocin-Induced Alterations in Glycogen Content and Carbohydrate Metabolism in Rats, *J. ethnopharmacology*, **90**, 155 (2004).