

## 전통 처방의 Protein Tyrosine Phosphatase 1B 저해 활성 검색 및 작감황신부탕(芍甘黃辛附湯) 처방 분석

이우정<sup>1</sup> · 김현정<sup>2</sup> · 문홍섭<sup>2</sup> · 김수남<sup>1\*</sup> · 윤 구<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>한국과학기술연구원 천연의약센터, <sup>2</sup>목포대학교 약학대학

### Screening of Korean Traditional Prescriptions with Inhibitory Activity against Protein Tyrosine Phosphatase 1B and Analysis of *Jakgamhwangsinbu-tang* (芍甘黃辛附湯) Prescription

Woojung Lee<sup>1</sup>, Hyun Jung Kim<sup>2</sup>, Hong Seop Moon<sup>2</sup>, Su-Nam Kim<sup>1\*</sup>, and Goo Yoon<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Natural Medicine Center, KIST Gangneung Institute, Gangneung 210-340, Korea

<sup>2</sup>College of Pharmacy and Natural Medicine Research Institute, Mokpo National University, Jeonnam 534-729, Korea

**Abstract** – In order to search for protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors as therapy of type 2 diabetes and obesity from Korean traditional prescriptions, we selected 58 traditional prescriptions based on a review of the Korean traditional medicine books. The hot water extracts of Korean traditional prescriptions were screened for the inhibitory activity against PTP1B. Among the tested extracts, water extracts of *Jakgamhwangsinbu-tang*, *Seonbanghwalmyung-eum*, and *Takreeonjoong-tang* showed relatively good inhibitory activity against PTP1B at the concentration of 30 µg/ml. Additionally, we evaluated PTP1B inhibitory effect for each herbal ingredient and composition in *Jakgamhwangsinbu-tang* (芍甘黃辛附湯). Of the tested ingredients from this herbal medicine, water extracts of *Paeoniae Radix rubra* and *Rhei Rhizoma*, and ethanol extracts of *Paeoniae Radix alba*, *Rhei Rhizoma*, *Asiasari Radix*, and *Aconiti Tuber* showed good PTP1B inhibitory effect. Herbal compositions composed of these active herbal ingredients exhibited significant activity for PTP1B inhibition over 70% at 7.5 µg/ml.

**Key words** – Diabetes, Obesity, Korean traditional prescriptions, Protein tyrosine phosphatase 1B, *Jakgamhwangsinbu-tang*

현재 당뇨와 비만의 치료와 예방을 위해 많은 연구가 진행되고 있으나 질병 유발은 끊임없이 증가하고 있다. 당뇨의 경우 2009년 8월 통계청 발표 결과 암, 뇌질환, 심장질환, 자살에 이어 사망원인 5위를 차지하고 있으며 비만은 전체적으로 거의 모든 질환의 원인으로 부각되고 있는 실정이다.<sup>1)</sup>

현대 의학에서는 이러한 비만과 당뇨를 치유하기 위한 다양한 목표 기작들이 제시되고 있다. 특히 인슐린 감수성이 높은 근육, 간, 지방세포에서 인슐린 신호전달을 조절하는 중요한 효소로 알려진 PTPase 중 protein tyrosine phosphatase 1B(PTP1B)는 신호전달 체계 초기에 인슐린 수용체(Insulin receptor, IR)와 인슐린 수용체 기질(Insulin receptor substrate, IRS)을 탈인산화시키는 negative regulator 일 뿐만 아니라 렙틴 신호전달 체계에도 관여하여 당뇨뿐

만 아니라 비만에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 동물 실험에서 PTP1B의 발현을 억제하면 인슐린 저항성이 낮아지며 고지방식 섭취에도 체중 감소가 있어 비만과 제2형 당뇨가 개선되는 것이 관찰되었다. 이러한 연구 결과 현재 PTP1B는 비만과 당뇨를 동시에 치료할 수 있는 새로운 목표 기작으로 널리 알려져 활발한 약물 개발 연구가 진행 중에 있다.<sup>2-4)</sup>

그러나, 기존에 보고된 PTP1B 저해제들의 분자내 극성과 그로 인한 낮은 생체내 활성으로 인해 극성이 작고 생체내 활성을 지닌 PTP1B의 저해제의 필요성이 요구되어지고 있는 실정이며, 또한 최근의 연구 동향은 다양한 성분을 지니고 있는 천연물로부터 유래된 PTP1B 저해제에 관심이 집중되고 있다.<sup>5)</sup>

당뇨병을 전통의학에서는 소갈(消渴)이라 부르며 상소(上消), 중소(中消), 하소(下消) 또는 소갈(消渴), 소중(消中), 소신(消腎) 등으로 나누고 있다. 특히 소중(消中)의 경우 단

\*교신저자(E-mail): gyoon@mokpo.ac.kr, snkim@kist.re.kr  
(Tel): +82-61-450-2682, +82-33-650-3503

(癰)이 변하여 소증이 되는데 이는 요즘의 비만에 해당한다고 볼 수 있다. 소단(消癰)이란 증은 감미한 것을 많이 먹기 때문에 살이 찌고, 그 때문에 그 기가 위로 넘치고 전변하여 소갈이 된다. 이처럼 전통의학에서도 비만과 당뇨가 밀접한 관련이 있는 것으로 본 바, 소갈 처방을 이용하여 약물을 개발할 경우 두 질환을 동시에 치유할 수 있는 가능성이 있다고 사료된다. 또한 당뇨합병증으로 볼 수 있는 옹저(癰疽), 수병(水病), 실명(失明) 등의 질환 처방 역시 중요한 연구 자료로 활용할 수 있을 것이다.<sup>6-8)</sup>

본 연구에서는 전통처방을 활용하여 현대 약학적 개념의 비만과 당뇨를 동시에 치료할 수 있으리라 여겨지는 PTP1B에 대한 저해 활성 효능을 검색하고 나아가 각각의 구성 생약에 대한 효능을 바탕으로 생약복합제제를 재구성하고자 연구를 진행하였다. 전통처방은 전통의서를 참고하여 당뇨합병증으로 볼 수 있는 옹저에 활용한 처방 58개를 선정하여 연구를 진행하였다. 탐색한 58가지 처방 중 3가지 처방인 작감황신부탕(芍甘黃辛附湯), 선방활명음(仙方活命飲) 그리고 탁리온중탕(托裏溫中湯)에서 50% 이상의 PTP1B 저해 활성을 관찰할 수 있었다. 이 세 처방 중 가장 약재 구성이 간단한 작감황신부탕(芍甘黃辛附湯)을 중심으로 처방의 각 구성 생약과 복합제제에 대한 PTP1B 저해 활성 결과를 보고하고자 한다.

### 재료 및 방법

**실험재료** - 한약처방은 방약원리<sup>6,7)</sup> 및 방약합편<sup>8)</sup> 등을 기초로 하였고, 처방을 구성하는 한약재는 전남생약조합(전남화순군 소재)에서 구입하여 사용하였으며 실험재료로 사용된 검색 처방 목록은 Table I과 같다. 또한 작감황신부탕의 각각의 추출물은 한국식물추출물은행에서 구입하여 사용하였다.

**Table I.** Inhibition of PTP1B by hot water extracts of Korean traditional prescriptions

No	Prescription	Inhibition (%) <sup>a</sup>
1	Jintong-san (趁痛散)	- <sup>b</sup>
2	Insamsoongi-san (人蔘順氣散)	-
3	Ohyaksoongi-san (烏藥順氣散)	-
4	Mokhyangbomyung-dan (木香保命丹)	-
5	Palbohoechoon-tang (八寶回春湯)	-
6	Mangeum-tang (萬金湯)	-
7	Bangpoongtongseong-san (防風通聖散)	-
8	Yanggyeok-san I (涼膈散 I)	-
9	Dodam-tang (導痰湯)	-
10	Dodamgunja-tang (導痰君子湯)	-
11	Dokhwalgisaeng-tang (獨活寄生湯)	-

12	Yookgunja-tang (六君子湯)	-
13	Samool-tang (四物湯)	-
14	Geopoonjeseup-tang (祛風除濕湯)	-
15	Gagamyoonjo-tang (加減潤燥湯)	-
16	Gameedaebo-tang (加味大補湯)	-
17	Sipjundaebo-tang (十全大補湯)	-
18	Gameejungwa-tang (加味正喞湯)	-
19	Eegigeopoong-san (理氣祛風散)	-
20	Gyeonjung-san (牽正散)	-
21	Cheokdam-tang (滌痰湯)	-
22	Gwakhyangjunggi-san (藿香正氣散)	-
23	Seonghyangjunggi-san (星香正氣散)	-
24	Ganghwalyoopoong-tang (羌活愈風湯)	-
25	Yangyoung-tang (養榮湯)	-
26	Sopoongtang (疎風湯)	-
27	Sosokmyung-tang (小續命湯)	-
28	Jakgamhwangsibu-tang (芍甘黃辛附湯)	55
29	Samgi-eum (三氣飲)	-
30	Sambee-tang (三痺湯)	-
31	Hyangso-san (香蘇散)	-
32	Jeungmeeohbee-tang (增味五痺湯)	-
33	Haengseupyooqi-tang (行濕流氣湯)	-
34	Chunma-hwan (天麻丸)	-
35	Gameegwibee-tang (加味歸脾湯)	-
36	Gameejihwang-tang (加味地黃湯)	-
37	Yungyopaedok-san (連翹敗毒散)	-
38	Gameebulhwageumjunggi-san (加味不換金正氣散)	-
39	Seonbanghwalmyeong-eum (仙方活命飲)	60
40	Sipseon-san (十宣散)	-
41	Takreesodok-san (托裏消毒散)	-
42	Takreehwajoong-tang (托裏和中湯)	-
43	Takreesodok-eum (托裏消毒飲)	-
44	Takree-san (托裏散)	-
45	Takreeonjoong-tang (托裏溫中湯)	59
46	Takreekigi-tang (托裏益氣湯)	-
47	Gilgyung-tang (桔梗湯)	-
48	Yanghyul-eum I (涼血飲 I)	-
49	Sipyookmeeyooqi-eum I (十六味流氣飲 I)	-
50	Mokdan-san (牡丹散)	-
51	Chungchochangbaek-tang (靑草蒼栢湯)	-
52	Tongsoon-san (通順散)	-
53	Yoobuntakree-san (乳粉托裏散)	-
54	Yoonhyanghosim-san (乳香護心散)	-
55	Takreehwanggi-tang (托裏黃湯)	-
56	Takreebokryung-tang (托裏茯苓湯)	-
57	Yanghyul-eum II (涼血飲 II)	-
58	Sipyookmeeyooqi-eum II (十六味流氣飲 II)	-

<sup>a</sup>final concentration: 30 µg/ml. <sup>b</sup>:- less than 50% inhibition

**한약처방 시료의 조제** - 시판되고 있는 약탕기에 각 처방의 구성 생약 및 물을 가하여 2시간 30분 동안 추출하였다. 추출액은 여과하여 evaporator로 농축 시킨 후 freeze dryer를 사용하여 동결 건조시켰다. 동결 건조시킨 한약탕제는 powder 상태로 만들어 검체로 사용하였다.

**생약복합조성물 제조** - 각각의 생약은 동일한 농도의 stock으로 만들어 1:1:1:1의 비율로 혼합 하였다. 생약 4종을 혼합하는 경우, 1:1:1:1로, 생약 2종 혹은 3종을 혼합하는 경우, 나머지는 DMSO로 넣어서 각각의 생약 성분이 최종적으로 7.5 µg/ml씩 들어가도록 만들었다.

**시약** - Recombinant human protein tyrosine phosphatase 1B(PTP1B)는 BIOMOL Research Laboratories, Inc. (Plymouth Meeting, U.S.A.)에서 구입하였고, 기질인 *para*-nitrophenyl phosphate(*p*-NPP)는 New England Biolabs, Inc.(Beverly, MA, U.S.A.)에서 구입하여 사용하였다.

**PTP1B Activity Assay** - *para*-Nitrophenyl phosphate(*p*-NPP)를 기질로 이용하여 탈인산화 정도를 측정하여 PTP1B에 대한 저해 활성을 검색하였다.<sup>7)</sup> 50 mM citrate buffer(pH 6.0), 0.1 M NaCl, 1 mM EDTA와 1 mM DTT이 포함되어진 완충용액에 20 mM *p*-NPP, PTP1B(0.05 µg) 및 시험할 생약추출물을 넣고 37°C에서 30분간 반응시킨 후, 10 N NaOH 10 µl를 첨가하여 반응을 종결하였다. 생성된 *p*-nitrophenol은 405 nm에서 흡광도를 측정하였다.

## 결과 및 고찰

한국 전통의학 서적을 참고로 하여 응저 치료를 위해 사용되는 58종 처방을 선택하고 약탕기를 이용하여 추출, 건조한 한약처방 시료에 대하여 PTP1B 억제 활성을 검색하였다. 본 연구에서 탐색한 58종 처방 중 작감황신부탕(芍甘黃辛附湯), 선방활명음(仙方活命飲) 그리고 탁리온중탕(托裏溫中湯) 등 3종이 30 µg/ml에서 각각 55%, 60%, 59%의 PTP1B 저해 활성을 나타내는 것을 관찰할 수 있었다(Table I).

작감황신부탕(芍甘黃辛附湯)은 대황부자탕과 작약감초탕의 합방으로 작약(16 g), 감초(10 g), 세신(6 g), 대황(2 g), 부자(1.2 g)의 다섯 가지 약제로 이루어진 처방이다. 작약은 phosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK)의 유전자 발현을 억제함으로써 혈당강하 효과를 나타낸다고 보고된 바 있으며<sup>9)</sup>, 작약에서 분리된 paeoniflorin과 8-debenzoylpaeoniflorin이 항당뇨 효과를 나타낸다는 보고가 있다.<sup>10)</sup> 특히 작약에서 분리된 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl-D-glucopyranose<sup>11)</sup>와 신장감초(*Glycyrrhiza inflata*)에서 분리된 licochalcone A, licochalcone C 및 licochalcone E는 PTP1B에 대한 억제 효과가 이미 보고된 바 있다.<sup>12)</sup> 대황은 당뇨병성 신증과 고콜레스테롤혈증과 같은 대사질환에 효과적이며 streptozotocin

으로 유도된 diabetic mice에서 혈당을 강하시킨다고 보고되어 있다.<sup>13,14)</sup> 대황의 여러 성분 중 sennosides, rhein, rhaponticin은 인슐린 민감성 증가 효과가 보고되어 있다.<sup>14)</sup> 부자의 경우 streptozotocin으로 당뇨를 유도한 rat에서 혈중 glucose 저하 효과가 보고된 바 있다.<sup>15)</sup>

선방활명음(仙方活命飲)은 대황, 금은화가 주약인 처방으로 응저(癰疽)에 사용하는 대표 처방 중 하나이다. 당귀에서 분리된 angelan의 항당뇨 효과와 nodakenin의 aldose reductase 억제 효과가 보고된 바 있으며,<sup>16,17)</sup> 진피는 type 2 diabetes animal 모델에서 장기 복용시 glucose tolerance와 산화적 스트레스를 개선한다는 보고가 있었다.<sup>18,19)</sup> 천화분은 PTP1B 억제 효능이 있음이 알려져 있고<sup>20)</sup> puniceic acid는 PPAR $\alpha$ 와 PPAR $\gamma$  수용체에 대한 활성이 있으며 PPAR $\gamma$ 에 약하게 결합한다고 보고되었으며,<sup>21)</sup> trichosan A는 alloxan으로 유도된 diabetic mice에서 항당뇨 효능을 보였다.<sup>22)</sup> 백지에서 분리된 byakangelicin은 aldose reductase 억제 효과 뿐 만 아니라 동물실험에서 sugar cataract와 당뇨성 신경증에 효과적임이 증명되었다.<sup>23)</sup>

탁리온중탕(托裏溫中湯)은 포부자, 건강, 강활 등이 주약인 처방으로 역시 응저(癰疽)에 주로 쓰이는 처방이다. 건강은 동물실험에서 항당뇨 효과를 보였으며,<sup>24)</sup> 목향의 betulinic acid, betulinic acid methyl ester, mokko lactone, dehydrocostuslactone 및 chrysophanol 등의 anthraquinone류에서 PTP1B 억제 효과가 보고되었다.<sup>25,26)</sup>

처방을 구성하는 생약 중 PTP1B 억제 효능을 지닌 주약을 찾고, 나아가 생약복합제제 개발을 위하여 3종의 처방 중 가장 간단한 처방인 작감황신부탕(芍甘黃辛附湯)의 각 구성 생약들에 대한 PTP1B 억제 효능을 비교 분석하는 연구를 진행하였다. 더불어 추출용매에 따른 활성을 비교해 보기 위해 한국추출물은행에서 추출물 분양시 물 추출물 이외에도 에탄올 추출물을 동시에 분양 받아 실험에 사용하였다. 작감황신부탕 구성 생약의 물 추출물과 에탄올 추출물의 PTP1B 저해 활성을 측정한 결과, 물 추출물에서는 초대황, 적작약, 대황, 구감초 순으로 효능이 좋았으며, 백작약, 감초, 세신, 부자는 효과를 보이지 않았다. 에탄올 추출물은 대황, 초백작약, 초대황, 세신, 주중백작약, 폭건백작약, 백작약, 경포부자 순으로 좋은 효능을 보였다. 각 구성 생약의 물 추출물과 에탄올 추출물을 서로 비교한 결과, 백작약 물 추출물은 효능이 거의 없고 에탄올 추출물은 높은 효능을 보인 반면, 적작약의 경우 물 추출물이 좋은 효능을 보였다. 또한, 초적작약의 경우 물 추출물에 비해 에탄올 추출물에서 낮은 효능을 보인 것으로 볼 때, 적작약은 수치를 거치면서 효능이 현저히 감소됨을 알 수 있었다. 대황과 초대황의 경우는 두 추출물에서 모두 좋은 효능을 보였으며, 부자는 경포부자의 에탄올 추출물만이 효능을 보였다(Table II). 이 결과로 보아, 작감황신부탕 물 추출물인 경우 주약인

**Table II.** PTP1B inhibitory activity of water and ethanol extracts of ingredients of *Jakgamhwangsinbu-tang*

Ingredients of <i>Jakgamhwangsinbu-tang</i>		µg/ml	Water extract (%)	Ethanol extract (%)
Paeoniae Radix alba ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	白芍藥	30	14.2	73.6
		10	- <sup>a</sup>	22.9
Paeoniae Radix alba ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	白芍藥(酒焦)	30	-	78.1
		10	-	31.6
Paeoniae Radix alba ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	白芍藥(炒)	30	-	78.2
		10	-	52.2
		7.5	-	41.8
Paeoniae Radix alba ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	白芍藥(曝乾)	30	28.3	75.6
		10	-	29.7
Paeoniae Radix alba ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	白芍藥(土)	30	7.1	* <sup>b</sup>
		10	3.0	*
Paeoniae Radix rubra ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	赤芍藥	30	66.0	*
		10	68.5	*
		7.5	45.4	*
Paeoniae Radix rubra ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	赤芍藥(炒)	30	51.4	36.4
		10	8.4	5.6
Glycyrrhizae Radix ( <i>Glycyrrhiza uralensis</i> )	甘草	30	-	*
		10	-	*
Glycyrrhizae Radix ( <i>Glycyrrhiza uralensis</i> )	甘草(灸)	30	49.7	*
		10	3.4	*
Rhei Rhizoma ( <i>Rheum palmatum</i> )	大黃	30	67.7	76.0
		10	40.9	67.5
		7.5	27.0	61.7
Rhei Rhizoma ( <i>Rheum palmatum</i> )	大黃(炒)	30	70.1	74.6
		10	65.9	38.6
		7.5	52.3	*
Asiasari Radix ( <i>Asarum heterotropoides</i> )	細辛(根)	30	-	80.6
		10	-	51.5
		7.5	*	36.6
Aconiti Tuber ( <i>Aconitum carmichaeli</i> )	附子(唐炮)	30	-	3.8
		10	-	-
Aconiti Tuber ( <i>Aconitum carmichaeli</i> )	附子(京炮)	30	-	65.5
		10	-	14.3

Positive control (ursolic acid) IC<sub>50</sub>: 2.9 µM<sup>a</sup>No effect<sup>b</sup>Not tested

작약은 백작약을 사용하여 PTP1B 억제 효능이 거의 없었을 것으로 사료되며 세신, 부자 역시 효능을 보이지 않고 간섭 효과를 보인 것으로 추정되어 PTP1B 억제 효능이 구감초보다는 높으나 대황보다 약한 55%에 머문 것으로 판단되었다. 물 추출물에 비해 에탄올 추출물은 대부분 좋은 효능을 보여 앞으로 전통처방의 약리활성 연구시 물 추출물 이외에도 다양한 용매 추출물을 이용한 연구가 필요하다고

사료된다.

작감황신부탕 구성 약재의 위 활성 결과를 토대로 생약복합제제의 개발을 위한 기초 연구를 수행하고자 구성 생약 중 효능이 좋은 생약을 선별, 배합하여 PTP1B 저해 효능을 측정하였다. 대부분의 경우 7.5 µg/ml 농도에서도 작감황신부탕의 물 추출물이나 각각의 구성 생약의 활성과 비교할 때 월등히 높은 효능을 나타내었으며, 에탄올 추출물로 이

**Table III.** PTP1B inhibitory activity of herbal compositions of *Jakgamhwangsinbu-tang*

No.	Herbal compositions of <i>Jakgamhwangsinbu-tang</i>	$\mu\text{g/ml}$	(%)
1	Paeoniae Radix alba (E <sup>a</sup> ) ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	7.5	66.1
	Asiasari Radix (E) ( <i>Asarum heterotropoides</i> )		
2	Paeoniae Radix alba (E) ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	7.5	72.0
	Rhei Rhizoma (E) ( <i>Rheum palmatum</i> )		
3	Rhei Rhizoma (E) ( <i>Rheum palmatum</i> )	7.5	70.4
	Asiasari Radix (E) ( <i>Asarum heterotropoides</i> )		
4	Paeoniae Radix alba (E) ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	7.5	78.0
	Rhei Rhizoma (E) ( <i>Rheum palmatum</i> )		
	Asiasari Radix (E) ( <i>Asarum heterotropoides</i> )		
5	Paeoniae Radix alba (E) ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	7.5	77.7
	Rhei Rhizoma (E) ( <i>Rheum palmatum</i> )		
	Asiasari Radix (E) ( <i>Asarum heterotropoides</i> )		
	Aconiti Tuber (E) ( <i>Aconitum carmichaeli</i> )		
6	Paeoniae Radix rubra (W <sup>b</sup> ) ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	7.5	74.5
	Rhei Rhizoma (W) ( <i>Rheum palmatum</i> )		
7	Paeoniae Radix rubra (W) ( <i>Paeonia lactiflora</i> )	7.5	69.3
	Rhei Rhizoma (W) ( <i>Rheum palmatum</i> )		

Positive control (ursolic acid) IC<sub>50</sub>: 2.7  $\mu\text{M}$

<sup>a</sup>Ethanol extract

<sup>b</sup>Water extract

루어진 처방 중에서 초백작약, 대황, 세신으로 이루어진 복합제와 초백작약, 대황, 세신, 경포부자로 이루어진 복합처방이 각각 78%, 77.7%로 가장 높은 효능을 나타내었다. 더불어, 이 두 생약복합제의 구성 및 효능을 비교하면 경포부자가 복합제의 PTP1B 저해 효능 상승효과에 도움을 주지 못함을 보여주고 있다. 적작약, 초대황으로 이루어진 복합 조성물은 물 추출물로 이루어진 복합제 중 74.5%로 가장 좋은 효능을 나타내었고, 초대황 대신 대황을 사용한 경우 효능이 조금 감소함을 알 수 있었다(Table III). 전체적으로 복합제제의 효능이 상승한 것으로 보아 차후 처방 분석을 통해 생약이나 추출 조건 등의 새로운 배합을 찾아내는 연구를 진행하여 복합제제 천연물신약 개발에 일조를 할 수 있으리라 여겨진다.

본 연구와 같은 한약처방의 다양한 활성 분석을 통해 한약처방 자체의 효능 뿐 만 아니라 다양한 용매의 추출물을 이용하여 한약처방의 약효를 분석하여 약효를 발현하는 주 생약을 찾고, 나아가 그들의 적절한 배합으로 보다 효과적인 처방을 만들어 우수한 생약복합조성물을 개발하는 연구를 진행할 수 있으리라 사료된다.

## 결 론

옹저(癰疽)와 관련된 58종의 전통 한약처방을 이용하여

비만, 당뇨를 동시에 치유할 수 있으리라 기대되는 목표 기작인 PTP1B의 저해제를 검색하였다. 그 중 작감황신부탕(芍甘黃辛附湯), 선방활명음(仙方活命飲), 탁리온중탕(托裏溫中湯)의 세 처방이 30  $\mu\text{g/ml}$ 에서 각각 55, 60, 59%의 저해 활성을 보였다. 작감황신부탕의 구성 생약 중 초대황, 적작약, 대황의 물 추출물과 대황, 초백작약, 초대황, 세신, 주증백작약, 폭건백작약, 백작약, 경포부자의 에탄올 추출물이 우수한 효능을 보였으며 주요 활성을 보인 각각의 생약을 배합한 새로운 생약복합제제의 경우 대부분 7.5  $\mu\text{g/ml}$ 에서 70% 이상의 월등히 좋은 효능을 보였다.

## 사 사

본 논문은 2011학년도 목포대학교 교내연구비 지원에 의하여 연구되었음.

## 인용문헌

- 통계청 (2009) 2008년 사망 및 사망통계결과.
- Zhang, S. and Zhang, Z. Y. (2007) PTP1B as a drug target: recent developments in PTP1B inhibitor discovery. *Drug Discov. Today* **12**: 373-381.
- Montalibet, J. and Kennedy, B. P. (2005) Therapeutic strategies for targeting PTP1B in diabetes. *Drug Discov. Today*

- Ther. Strateg.* **2**: 129-135.
4. Van Huijsduijnen, R. H., Bombrun, A. and Swinnen, D. (2002) Selecting protein tyrosine phosphatase as drug targets. *Drug Discov. Today* **7**: 1013-1019.
  5. Bialy, L. and Waldmann, H. (2005) Inhibitors of protein tyrosine phosphatases: Next-generation drugs? *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**: 3814-3839.
  6. 정민성 (1982) 동의학총서 III 방약원리 (상), 경성문화사, 서울.
  7. 정민성 (1982) 동의학총서 III 방약원리 (하), 경성문화사, 서울.
  8. 황도연 (1989) 증맥 방약합편, 남산당, 서울.
  9. Juan, Y.-C., Tsai, W.-J., Lin, Y.-L., Wang, G.-J., Cheng, J.-J., Yang, H.-Y., Hsu, C.-Y., and Liu, H.-K. (2010) The novel anti-hyperglycemic effect of *Paeoniae radix* via the transcriptional suppression of phosphoenopyruvate carboxykinase (PEPCK). *Phytomedicine* **17**: 626-634.
  10. Hsu, F. L., Lai, C. W. and Cheng, J. T. (1997) Antihyperglycemic effects of paeoniflorin and 8-debenzoylpaeoniflorin, glucosides from the root of *Paeonia lactiflora*. *Planta Med.* **63**: 323-325.
  11. Baumgartner, R. R., Steinmann, D., Heiss, E. H., Atanasov, A. G., Ganzera, M., Stuppner, H. and Dirsch, V. M. (2010) Bioactivity-guided isolation of 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl-D-glucopyranose from *Paeonia lactiflora* roots as a PTP1B inhibitor. *J. Nat. Prod.* **73**: 1578-1581.
  12. Yoon, G., Lee, W., Kim, S. N. and Cheon, S. H. (2009) Inhibitory effect of chalcones and their derivatives from *Glycyrrhiza inflata* on protein tyrosine phosphatase 1B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**: 5155-5157.
  13. Goto, H., Shimada, Y., Tanikawa, K., Sato, S., Hikiyama, H., Sekiya, N. and Terasawa, K. (2003) Clinical evaluation of the effect of Daio (Rhei Rhizoma) on the progression of diabetic nephropathy with overt proteinuria. *Am. J. Chin. Med.* **31**: 267-275.
  14. Choi, S. B., Ko, B. S., Park, S. K., Jang, J. S. and Park, S. (2006) Insulin sensitizing and  $\alpha$ -glucoamylase inhibitory action of sennosides, rheins and rhaponticin in Rhei Rhizoma. *Life Sci.* **78**: 934-942.
  15. Liou, S. S., Liu, I. M. and Lai, M. C. (2006) The plasma glucose lowering action of Hei-Shug-Pian, the fire-processed product of the root of *Aconitum (Aconitum carmichaeli)*, in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* **106**: 256-262.
  16. Kim, H. M., Kang, J. S., Park, S. K., Lee, K., Kim, J. Y., Kim, Y. J., Hong, J. T., Kim, Y. and Han, S. B. (2008) Antidiabetic activity of angelan isolated from *Angelica gigas* Nakai. *Arch. Pharm. Res.* **31**: 1489-1496.
  17. Lee, S., Jung, S. H., Lee, Y. S. and Shin, K. H. (2002) Coumarins from *Angelica gigas* roots having rat lens aldose reductase activity. *J. Appl. Pharmacol.* **10**: 85-88.
  18. Minoru, S., Kazunori, O. and Masamichi, Y. (2006) Effect of chronic administration of fruit extract (*Citrus unshiu* Marc.) on glucose tolerance in GK rats, a model of type 2 diabetes. *Biosci. Biotech. Bioch.* **70**: 293-295.
  19. Minoru, S., Makoto, O., Kazunori, O. and Masamichi, Y. (2006) Chronic administration of Satsuma mandarin fruit (*Citrus unshiu* Marc.) improves oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat liver. *Biol. Pharm. Bull.* **29**: 588-591.
  20. Hong, J. H., Lee, M. S., Bae, E. Y., Kim, Y. H., Oh, H. C., Oh, W. K., Kim, B. Y. and Ahn, J. S. (2004) Screening of the inhibitory activity of medicinal plants against protein tyrosine phosphatase 1B. *Kor. J. Pharmacogn.* **35**: 16-21.
  21. Raquel, H., Marianne, O., Alexandra, E., Margaret, D. and Josep, B. (2009) Activation of PPAR gamma and alpha by Punicic acid ameliorates glucose tolerance and suppresses obesity-related inflammation. *J. Am. Coll. Nutr.* **28**: 184-195.
  22. Hikino, H., Yoshizawa, M., and Suzuki, Y. (1989) Isolation and hypoglycemic activity of trichosans A, B, C, D, and E: glycans of *Trichosanthes kirilowii* roots. *Planta Med.* **55**: 349-350.
  23. Shin, K.-S., Chung, M.-S. and Cho, T.-S. (1994) Effects of furanocoumarins from *Angelica dahurica* on aldose reductase and galactosemic cataract formation in Rats. *Arch. Pharm. res.* **17**: 331-336.
  24. Ojewole, J. A. (2006) Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats. *Phytother. Res.* **20**: 764-772.
  25. Choi, J. Y., Na, M., Hwang, I. H., Lee, S. H., Bae, E. Y., Kim, B. Y. and Ahn, J. S. (2009) Isolation of betulinic acid, its methyl ester and guaiane sesquiterpenoids with protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity from the roots of *Saussurea lappa* C. B. Clarke. *Molecules* **14**: 266-272.
  26. Li, S., An, T.-Y., Li, J., Shen, Q., Lou, F.-C. and Hu, L.-H. (2006) PTP1B inhibitors from *Saussurea lappa*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **8**: 281-286.
- (2013. 3. 22 접수; 2013. 4. 9 심사; 2013. 5. 7 게재확정)