

목단피 추출물의 혈당 강하 효과

박선민¹ · 전동화¹ · 박춘희¹ · 장진선¹ · 박성규² · 고병섭³ · 김보중 · 최수봉*
건국대학교 의과대학, ¹호서대학교 자연과학대학, ²경희대학교 한의과대학, ³한국한의학연구소

Hypoglycemic Effects of Crude Extracts of *Moutan Radicis Cortex*

Sunmin Park¹, Dong Wha Jun¹, Chun Hee Park¹, Jin Sun Jang¹, Seong Kyu Park²,
Byoung-Seob Ko³, Bo Jung Kim, and Soo Bong Choi

School of Medicine, Konkuk University

¹Food and Nutrition, Hoseo University

²College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

³Korea Institute of Oriental Medicine

Hypoglycemic effect of *Moutan Radicis Cortex* (MRC) extract contained in Yukmijihuang-hwan was determined by investigating insulin-sensitizing and α -glucoamylase-suppressing actions. MRC was extracted with 70% ethanol, fractionated by XAD-4 column chromatography with mixture solvent of methanol and water, and utilized for hypoglycemic effect assay. Significant insulin sensitizing activities of MRC extracts were observed in 3T3-L1 adipocytes, giving MRC extracts with 1 ng/mL insulin reach glucose uptake level increased by 50 ng/mL of insulin alone. MRC methanol extracts of 20, 40, 60, and 80% suppressed α -glucoamylase activity *in vitro*. Peak serum glucose levels and area under curve were lower in Sprague Dawley male rats treated with MRC ethanol extract than those treated with cellulose in oral glucose tolerance test using 2 g dextrin/kg body weight. These data suggest MRC extracts contain effective insulin-sensitizing and α -glucoamylase-suppressing compounds for hypoglycemic activity.

Key words: 3T3-L1 adipocytes, insulin sensitizer, α -glucoamylase, *Moutan Radicis*, dextrin

서 론

당뇨병의 원인은 아직까지 확실하게 알려지지는 않았지만 인슐린 민감성의 저하와 인슐린 분비능의 이상에 의해서 나타나는 것으로 추정되고 있다(1). 일반적으로 스트레스나 비만 등으로 인해 인슐린 작용력이 감소하면 인슐린 저항성이 나타난다. 인슐린 저항성을 극복하기 위해서 췌장의 베타세포에서 인슐린 분비가 증가하다가 어느 한도를 넘으면 더 이상 인슐린 분비가 증가하지 못하여 혈당이 높아지고 결국 당뇨병으로 발전하는 것으로 알려져 있다. 한편 이와 반대로 인슐린 분비능이 감소한 경우에는 식후 순간적인 혈당의 상승이 나타날 수 있고 이러한 상태가 반복되면 포도당 독성이 나타나 인슐린 저항성이 유발되고, 당뇨병으로 발전할 수도 있다(1,2). 그러나 전자가 후자에 비해 발생 가능성이 높다고 보고하고 있다. 결국 당뇨병은 혈당이 높아져서 나타나는 질병으로 인슐린 저항성을 감소시키고 인슐린 분비능을 증가시킴으로 호

전시킬 수 있다.

당뇨병의 치료제로 사용하는 약물로는 sulfonylurea 계통의 인슐린 분비능을 증가시키는 것과 간에서의 포도당 신생합성을 감소시키는 metformin 계통의 약물 그리고 최근에 개발된 인슐린 저항성을 개선시키는 thiazolidinedione 계통의 약물이 있다(3,4). 그외에도 탄수화물 섭취 후 탄수화물 소화를 억제하여 혈당 상승을 방지하는 acarbose 계통의 약물도 판매되고 있다(5). 대부분 약물 치료를 하는 경우에는 단일 약물만 사용하기도 있지만 기능이 다른 두가지 이상의 약물을 조합하여 사용함으로 서로 상승효과를 나타내어 혈당이 효과적으로 저하되도록 하고 있다(4,6).

오랜 시간 동안 우리나라를 비롯한 아시아에서는 한약으로 질병을 치료하였다. 동양 의학에서 질병의 치료제는 주로 동의 보감을 기초로 사용하므로 본 연구자들은 예비 연구에서 동의 보감에 나오는 약 50여종의 한약재에서 인슐린 저항성을 감소시키는 물질, 인슐린 분비능을 증가시키는 물질, 그리고 탄수화물의 소화를 억제하는 물질이 있는지를 조사하였다(7). 50여종의 한약재 중 여러 가지의 한약재에서 인슐린 저항성을 저하시키거나 인슐린 분비를 증가시키거나 탄수화물 소화를 억제하는 물질을 발견하였다. 본 연구에서는 그 중 하나인 목단피(*Moutan Radicis Cortex*)를 추출 분획하여 인슐린 작용력과 탄수화물의 소화 미치는 영향을 연구하였다.

*Corresponding author: Soo Bong Choi, Internal Medicine, Konkuk University, 620-5 Kyohyun-dong, Chungjoo-si, Chungbuk, Korea
Tel: 82-43-845-2129
Fax: 82-43-845-2128
E-mail: sbchoi@kku.edu

재료 및 방법

한약재료

본 실험에 사용한 목단피는 서울 경동시장에서 구입한 후 한국한의약연구원에서 엄격하게 감별하고 선정한 것을 사용하였고, 일련 번호(2002-54)를 붙이고 한국한의약연구원 표본실에 보관하고 있다.

시료의 조제

목단피 1 kg에 70% 에탄올 10 L을 넣고 2시간×2회 열수로 2회 반복 추출한 후 꺼져로 여과하고 2000 rpm으로 원심분리기(Megafuge 1.0R, USA)로 상등액을 분리하고 회전진공 농축기(Buchi R-114, USA)에서 감압농축한 후 동결건조기(Ilsin freeze dryer, Korea)로 건조시켜 분말 추출시료를 만들었다. 열수분말추출시료 1 g을 증류수 10 mL에 현탁시켜 현탁액으로 만든 후, amberlite XAD-4 gel을 충전한 유지컬럼(직경: 30 mm; 길이: 300 mm)으로 정제하였다. 이때 용출액은 메탄올의 양을 증량시켜 극성을 변화시키면서 H₂O(Fr. 1), 20% 메탄올(Fr. 2), 40% 메탄올(Fr. 3), 60% 메탄올(Fr. 4), 80% 메탄올(Fr. 5) 및 100% 메탄올 (Fr. 6)으로 나누어 분획하여 감압농축 후 동결건조하였다. 각각의 분획층은 10% DMSO에 1 mg/mL로 녹인 후 sonicator로 20초 동안 진탕하여 침전물 없이 모두 용해시켰다.

지방세포내로의 포도당 흡수(uptake) 실험

계대 배양과 동일한 방법으로 3T3-L1 섬유아세포(American Type Culture Collection, Manassas, VA)를 12 well plate에 5×10⁴의 세포를 분주한 후 완전히 채워질(confluent) 때까지 배양하였다. 배양용기 바닥을 완전히 채운 지 2일 후에 유도 분화 물질인 분화유도물질인 0.25 μM의 dexamethasone(Sigma-Aldrich, St. Louis, MI, USA), 0.5 mM의 1-methyl-3-isobutylxanthine(Sigma-Aldrich, St. Louis, MI, USA), 10 μg/mL의 인슐린(Sigma-Aldrich, St. Louis, MI, USA)을 넣어 3일 동안 배양한 후 2일에 한번씩 고농도 포도당 Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM)을 새로 바꾸어 주어 지방세포로 완전히 전환된 10-15일 사이에 포도당 흡수 실험을 하였다. 배양용기에 있는 지방세포의 수를 세어 12 well plate에 각 well 마다 5×10⁵의 세포를 분주하여 빈 공간없이 완전히 채우도록 하였다. Well plate에 옮긴 지방세포를 phosphate buffer(PBS)로 세척한 후 1% bovine serum albumin을 함유하고 있는 저농도의 포도당을 함유한 DMEM에서 12시간 이상 지난 후에 효과를 조사할 추출 분획물을 0, 0.3과 3 μg/mL로 3시간 동안 처리하였다. HEPES 용액으로 media를 교환한 후 다시 추출물을 0, 0.3 그리고 3 μg/mL로 처리하고 37°C에서 30분 동안 배양한 후 1 μCi/mL의 [¹⁴C]2-deoxyglucose 와 1 mM 포도당을 첨가하고 22°C에서 30분 동안 배양하여 포도당의 세포내로의 흡수 정도를 ¹⁴C이 세포내로 이동한 양으로 측정하였다. 비특이적으로 포도당이 세포내로 흡수되는 것을 배제하기 위해서 glucose transporter 4 (GLUT4)의 작용을 억제하는 cyto B와 함께 배양하였을 때의 포도당 이동량을 빼고 세포내로 이동한 포도당의 양을 측정하였다. 세포는 10 mM 포도당이 함유한 PBS으로 세척하고 0.5 N NaOH로 세포를 분해하였다. 분해된 세포를 초산으로 중화시키고 함유된 ¹⁴C의 함량을 베타 counter(Tri-Carb 2100TR, Packard Bioscience, IL)로 측정하였다.

목단피 추출 분획물이 포도당 흡수에 미치는 영향을 조사하기 위해서 목단피 추출 분획물을 DMSO에 1 mg/mL로 녹인 후 이것을 PBS에 0.3과 3 μg/mL로 희석시켜 두 가지 농도에서 포도당 흡수를 측정하였다. 목단피의 각 분획물에 인슐린 민감성 제제가 함유되어 있는지의 여부를 조사하기 위해서 3T3-L1 지방세포에 인슐린 1 ng/mL와 함께 각 분획물을 넣고 1시간 동안 배양한 후에 포도당 흡수 정도를 측정하였고, 대조군은 목단피 분획물 없이 인슐린 1 ng/mL만을 처리한 것을 사용하였다. 모든 실험은 3 반복하였고, 실험결과는 인슐린 1 ng/mL와 목단피 추출물을 처리한 측정값을 인슐린 1 ng/mL만을 처리한 대조군의 값으로 나누어 증가한 정도를 비(fold)로 나타내었다. 분리한 물질이 인슐린의 작용에 관계없이 detergent로 작용하여 세포막을 파괴시켜 포도당 흡수를 증가시키는 것을 배제하기 위해서 인슐린이 0 ng/mL에서 분리한 물질과 함께 포도당 흡수를 측정하였을 때 이 값이 기저(basal) 값보다 높은 것은 포도당 흡수를 증가시킨다고 해도 인슐린 민감성 제제로서의 작용이 없는 것으로 간주하였다.

In vitro α-glucoamylase assay

α-glucoamylase(Sigma-Aldrich, St. Louis, MI, USA)는 50 mM sodium acetate 용액으로(pH 5.0) 5 mg/mL로 희석시키고, 기질인 dextrin 또는 말토즈 20 mg/mL로 증류수에 녹인 후 1:1의 비율로 섞었다. 분획물은 동결건조한 것을 1 mg/mL의 농도로 DMSO로 녹이고 이것을 PBS로 희석하여 사용하였다. 분획물은 50 μg/mL의 농도로 사용하였다. 이 반응 용액은 37°C에서 1시간 동안 배양시켰다. 1시간 후에 반응을 150 μL of 0.2 M NaOH로 종결시키고 중화하기 위해서 150 μL의 0.2 M acetic acid 용액을 넣어주었다. 반응 후 생성되는 유리 포도당 양을 측정하여 α-glucoamylase의 활성을 측정하였다. 대조군은 목단피의 분획층의 용매인 DMSO만을 처리한 것에서 생성되는 유리 포도당 양으로 결정하였다. 결과는 DMSO만을 처리하였을 때 생성되는 유리 포도당 양에 비해 목단피 분획층을 넣었을 때 유리포도당의 생성이 감소되는 정도를 백분율로 계산하였다.

In vivo glucose uptake assay

Sprague Dawley 수컷 백서(중앙 실험 동물, Korea)를 16시간 동안 금식 시킨 후 목단피 추출물을 500 mg/kg 체중을 투여하고 10분 뒤에 dextrin 또는 말토즈를 2 g/kg 체중을 경구투여 한 후 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min에 꼬리로부터 혈액을 채취하여 혈청 포도당 농도를 측정하였다. 실험 동물 수는 각군마다 8마리로 하였다. 정상대조군으로 목단피와 같은 양의 셀룰로스를 사용하였다. 경구 말토즈나 dextrin 부하 검사에서 혈당 변화는 area under the curve를 계산하여 혈당이 상승하는 정도를 나타내는 지표로 사용하였다.

통계처리

결과는 평균±표준편차로 나타내었다. 3T3-L1 지방세포에서 목단피 분획물이 대조군에 비해 포도당 흡수가 증가하는 정도와 in vitro에서 α-glucoamylase의 활성의 변화 정도를 one sample t-test 방법으로 통계적 유의성을 검증하였다. In vivo에서도 목단피의 효과를 셀룰로스를 공급한 정상 대조군과 비교하여 two sample t-test로 통계적 유의성을 검증하였다. 모든 통계 처리의 유의성 검증은 α=0.05로 정하였다.

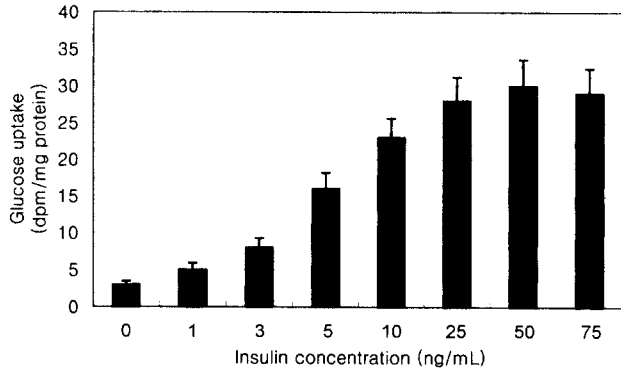


Fig. 1. Insulin dependent glucose uptake by 3T3-L1 adipocytes. The data given are means \pm SD of triplicate measurements.

결과 및 고찰

인슐린의 농도에 따른 3T3-L1 지방세포내로의 포도당 흡수 증가

3T3-L1 섬유아세포가 지방세포로 분화되면 인슐린 수용체와 GLUT4가 세포막에 발현되어 인슐린의 target 세포로 전환되어 인슐린 신호 전달 체계를 연구하기에 좋은 모델이다. 또한 3T3-L1 지방세포는 소량으로 빠른 시간내에 많은 분획층에 대한 활성을 조사할 수 있을 뿐 아니라 생체에 존재하는 지방조직과는 달리 대사성 피이드백 루프와 같은 복잡한 대사와 연루되어 있지 않아서 인슐린 민감성 물질 탐색 연구를 하기에 적합하다(8). Kamei 등(9)은 3T3-L1 지방세포는 인슐린의 농도에 따라 포도당의 흡수를 증가시켰고, 또한 식물에서부터 분리한 chalcone의 유도체인 2'-benzyloxychalcone을 첨가하였을 때 인슐린을 도와 인슐린 신호전달체계의 하나의 기전인 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3 kinase)의 활성을 증가시켜 인슐린 작용력을 향상시켰다고 보고하였다.

본 연구에서도 인슐린 0, 1, 3, 5, 10, 25, 50, 75 ng/mL을 처리한 후 포도당 흡수 정도를 측정하였을 때 인슐린 농도가 25 ng/mL까지는 인슐린 농도가 증가함에 따라 포도당 흡수가 증가하였고, 25 ng/mL보다 높은 인슐린 농도에서는 세포내로의 포도당 흡수가 인슐린 농도에 따른 차이가 없었다(Fig. 1).

목단피 추출 분획물이 포도당 흡수에 미치는 영향

목단피는 *Paeonia suffruticosa* Andr.(미나리아재비과 Ranunculaceae)의 근피를 약용으로 만든 것으로 monoterpene glycosides 성분이 항염증에 효과가 있어 한방에서는 소염성 구어혈약으로서 이용되어 왔다(7). 목단피의 paeoniflorin은 혈소판 응집 억제 작용을 하고 fibrinogen을 감소시킨다고 보고되고 있다(10,11). 아직까지 목단피가 혈당 강하의 효과에 대한 보고는 없지만, 소갈(당뇨병) 처방의 하나인 육미지황환에 함유된 약재이므로(7) 본 연구에서는 목단피의 추출물이 인슐린의 작용을 향상시키는 인슐린 민감성 물질로서의 효능이 있는 지 여부와 탄수화물의 소화 흡수에 미치는 영향을 조사하였다. 목단피는 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide(MTT) 실험으로 세포 독성을 측정한 결과 3T3-L1 섬유아세포에 목단피의 메탄올과 물로 분획한 분획층을 본 연구에서 활성을 나타내는 농도인 3 μ g/mL보다 고농도인 1 mg/mL에서 12시간 처리하였을 때 세포의 생존율은 모든 분획층에서 93-98%를 보여 세포 독성의 위험성이 거의 없었다(data not shown).

3T3-L1 지방세포에 1 ng/mL 인슐린과 함께 0.3 μ g/mL 또는

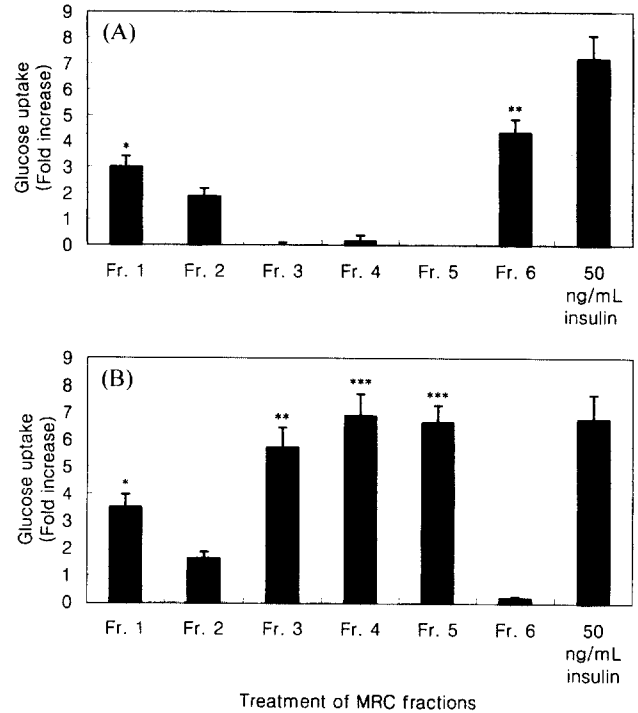


Fig. 2. Effects of *Moutan Radicis Cortex* (MRC) extracts on glucose uptake by 3T3-L1 adipocytes.

Each extract at the level of 0.3 (A) and 3 (B) μ g/mL was treated in the presence of 1 ng/mL insulin.

Fr. 1-Fr. 6: 1 ng of insulin+each of Fr. 1-Fr. 6.

*Significantly different from 1 ng/mL insulin treated group at $p < 0.05$.

**Significantly different from 1 ng/mL insulin treated group at $p < 0.01$.

***Significantly different from 1 ng/mL insulin treated group at $p < 0.001$.

3 μ g/mL목단피 추출 분획물을 처리하였을 때 포도당 흡수에 미치는 영향을 조사하고 그 결과를 각각 Fig. 2A와 Fig. 2B에 주었다. 이 실험을 통해서 인슐린 민감성 물질을 탐색할 수 있는데 그 근거는 1 ng/mL 인슐린과 추출물을 처리하였을 때 포도당의 흡수가 인슐린을 50 ng/mL를 처리한 만큼 증가한다면 이 추출물은 인슐린 작용을 향상시키는 물질인 인슐린 민감성 물질로 간주할 수 있기 때문이다. 목단피 추출물을 저농도(0.3 μ g/mL)로 처리하였을 때 Fr. 1과 6만 1 ng/mL의 인슐린과 함께 처리하였을 때 분획물을 처리하지 않고 1 ng/mL 인슐린만 처리한 것에 비해서 통계적으로 유의하게 3T3-L1 지방세포에서 포도당 흡수를 증가시켰고, 나머지 분획층은 포도당 흡수를 증가시키는 효과가 없었다(Fig. 2A). 또한 1 ng/mL의 인슐린과 함께 저농도로 분획물을 처리하였을 때 포도당 흡수는 인슐린을 50 ng/mL를 처리한 만큼까지 포도당 흡수가 증가시키지는 못했다.

한편 분획물의 양을 10배 증가시켜 3 μ g/mL와 인슐린 1 ng/mL을 함께 3T3-L1 지방세포에 처리하였을 때 Fr. 1, 3, 4, 또는 5는 포도당 흡수를 증가시켜 인슐린만을 처리한 대조군의 값에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 또한 이때 포도당 흡수량이 저농도로 처리하였을 때 보다 고농도에서 현저하게 증가하여 인슐린 50 ng/mL를 처리한 것과 유사하거나 더 높았다(Fig. 2B). Fr. 6의 경우는 특이하게 저농도인 0.3 μ g/mL와 인슐린 1 ng/mL를 처리하였을 때는 포도당 흡수를 증가시켰는데 오히려 고농도에서는 포도당 흡수를 증가시키지 않았다. 이것은 Fr. 6 분획물이 작용하는 기전은 과도하게 존재하면 negative feedback을 하여 인슐린 작용을 저하시키는 것과 관련이 있는

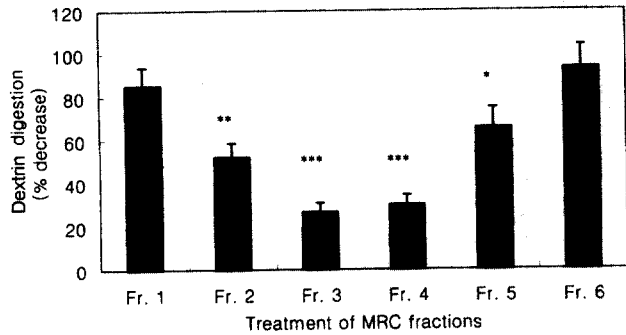


Fig. 3. The effect of *Moutan Radicis Cortex* (MRC) extracts on α -amylase activity.

Fr. 1-Fr. 6: treatment of each of Fr. 1-Fr. 6.

*Significantly different from DMSO treatment group at $p < 0.05$.

**Significantly different from DMSO treatment group at $p < 0.01$.

***Significantly different from DMSO treatment group at $p < 0.001$.

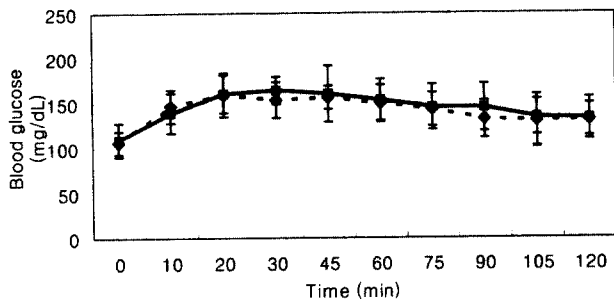


Fig. 4. Changes of serum glucose levels after the consumption of 2 g maltose/kg body weight (n=8).

MRC: *Moutan Radicis Cortex*. 2 g Maltose/kg body weight was provided after 10 minutes orally administered 500 mg MRC extract. Serum glucose levels were measured at 0, 10, 20, 30, 45, 90, 105, and 120 minutes. --◆--: MRC, -■-: Control.

것으로 추정된다. 이때 분리한 분획물의 포도당 흡수 증가 효과가 특이적으로 인슐린의 작용을 향상시켜서 나타내는 현상 인지 분획물이 세포에 detergent로 비특정적으로 작용하여 포도당을 세포내로 이동하는 것인지를 조사하기 위해 인슐린을 첨가하지 않고 분획물만을 넣은 상태에서 포도당을 흡수하는 정도를 측정하였는데 그 값이 기저값과 유사하거나 오히려 낮아 분획물이 detergent로 작용하여 비특이적으로 포도당의 흡수를 증가시키는 것은 아니었다. 그러므로 목단피 분획물 중 Fr. 1, Fr. 3, Fr. 4, Fr. 5에는 3T3-L1 지방세포에서 저농도의 인슐린 존재하에서 인슐린 작용을 향상시켜 고농도의 인슐린이 존재하는 만큼 포도당의 포도당 흡수를 증가시키는 인슐린 민감성 물질이 존재한다는 것을 알 수 있었다.

In vitro에서 목단피 추출 분획물이 α -glucoamylase 활성에 미치는 영향

Fig. 3에는 목단피 추출 분획물이 α -glucoamylase 활성에 작용하여 기질인 dextrin을 포도당으로 분해하는데 미치는 효과에 대한 결과를 주었다. 목단피의 분획물은 대부분 α -glucoamylase의 활성을 현저하게 감소시켜 생성된 유리 포도당의 양이 적었다. 본 실험은 목단피 분획물(Fr. 2, Fr. 3, Fr. 4 그리고 Fr. 5)을 50 μ g/mL로 1시간 동안 배양하였을 때의 결과인데, 이러한 조건은 다른 연구 논문에서 일반적으로 α -glucoamylase의

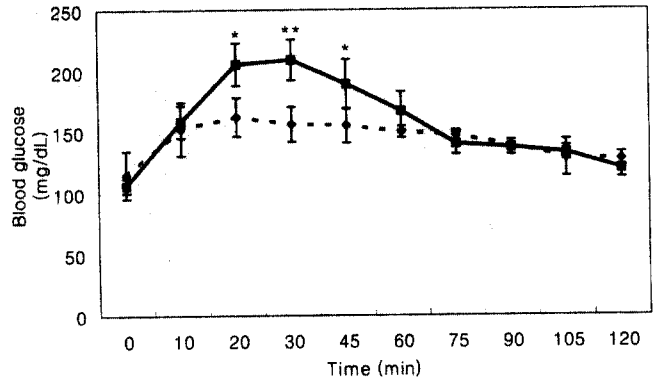


Fig. 5. Changes of serum glucose levels after the consumption of 2 g dextrin/kg body weight (n=8).

*Significantly different from the treatment group at $p < 0.05$.

**Significantly different from the treatment group at $p < 0.01$.

MRC: *Moutan Radicis Cortex*. 2 g Dextrin/kg body weight was provided after 10 minutes orally administered 500 mg MRC extract. Serum glucose levels were measured at 0, 10, 20, 30, 45, 90, 105, and 120 minutes. --◆--: MRC, -■-: Control.

활성을 억제하는 물질(분획물)을 탐색할 때 사용하는 조건보다 분획물의 농도는 낮았고 배양시간은 길었다. 그럼에도 불구하고, 목단피 분획물이 조건에서도 α -glucoamylase의 활성을 효율적으로 억제한다는 것을 알 수 있었다. 한편 in vitro에서는 기질로 말토스를 사용하였을 때도 목단피 분획 추출물(Fr. 2, Fr. 3, Fr. 4, 그리고 Fr. 5)은 α -glucoamylase의 활성을 control에 비해 30-70%를 감소시켰고, 이 결과는 말토스 대신 dextrin을 기질로 사용하였을 때도 유사한 경향을 나타내었다(data not shown).

In vivo에서 목단피 추출 분획물이 α -glucoamylase 활성에 미치는 영향

In vitro 실험에서 목단피 분획물의 대부분 층에 α -glucoamylase 억제제가 함유되어 있었으므로 in vivo 실험에서는 컬럼으로 분획한 것을 사용하지 않고 70% 메탄올로 추출하여 동결 건조시킨 것을 사용하였다. Fig. 4는 406 \pm 63 g의 숫컷 백서에 500 mg/kg 체중의 목단피 추출물이나 셀룰로스를 공급한 후에 2 g/kg 체중의 말토스를 공급하였을 때 혈당 변화를 나타내었다. 말토스를 기질로 공급하였을 때 혈당 검사 결과는 최고 혈당 값 그리고 혈당 변화 그래프로부터 계산한 area under the curve는 목단피 추출물을 투여 한 군과 셀룰로스를 투여한 대조군 사이에 차이가 거의 없었다(Fig. 6). 그러나 이와는 달리 기질을 dextrin으로 사용하였을 때는 셀룰로스에 비해 목단피 추출물이 dextrin 섭취 후 10분에서 30분까지의 혈중 포도당 농도가 대조군에 비해 현저하게 낮았다(Fig. 5). 본 연구는 당을 투여하기 30분 전에 MRC 추출물을 1회 경구 투여하였으므로 이 결과로 MRC 추출물이 인슐린 민감성에 미치는 영향을 유추하기 어렵다. 일반적으로 인슐린 민감성이 향상되기 위해서는 적어도 일주일 이상 복용해야 하므로 1회 복용으로는 인슐린 민감성 향상으로 인한 혈당 강하 효과를 기대하기 어려우므로 MRC 추출물을 투여한 후 말토스를 공급하였을 때 대조군에 비해 혈당이 저하되지 않은 것만으로 인슐린 민감성에 효과가 없는 것으로 단정할 수는 없다. 즉, 말토스나 dextrin을 투여하기 30분 전에 추출물을 한번 투여하고 말토스나 dextrin을 공급한 후 혈당은 조사하였으므로 추출물의 혈당에 미치는 효

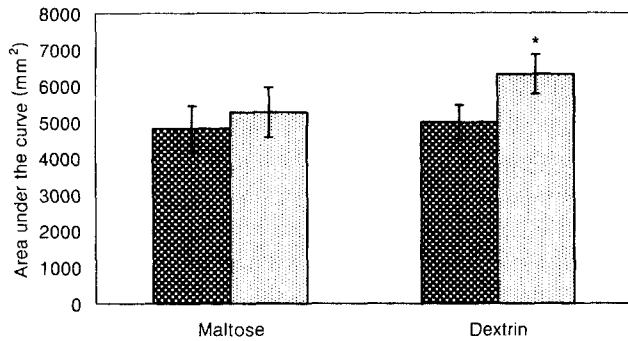


Fig. 6. Area under the curve of serum glucose levels after the consumption of maltose or dextrin in addition of *Moutan Radicis Cortex* (MRC) or cellulose.

*Significantly different from the treatment group at $p < 0.05$.

--□--: MRC, -▨-: Control.

과는 소화 흡수에 미치는 영향만으로 간주해야 한다. Conif 등에(12) 의해서 보고한 acarbose의 결과에 비해 본 연구에서 사용한 목단피 추출물은 dextrin으로 경구 부하 검사를 하였을 때 혈당 상승을 현저하게 감소시켰고, 뒤늦게 흡수되어 시간이 지나면서 뒤늦게 혈당이 상승되지도 않았다. 본 연구에서 *in vivo*로 직접적으로 α -glucoamylase의 활성을 측정하지 않았으므로 경구 혈당 검사에서 혈당 상승의 저하가 그 효소의 활성 감소에 의한 것이라고 단정할 수는 없다. 그러나 *in vitro* 실험에서 목단피 분획물이 현저하게 α -glucoamylase의 활성을 감소시켰으므로 경구 혈당 검사에서 혈당 상승의 저하가 효소 활성의 감소와 관련이 있을 것으로 추정할 수 있다.

Acarbose는 가역적으로 α -D-glycosidase 활성을 억제시키는 약물로 주로 소장 세포의 점막에 존재하는 maltase의 활성을 억제시키는 것으로 알려졌다(12). 그러나 실제로 acarbose는 말토스 분해를 억제시키는 효과는 약하고 오히려 설탕의 분해를 강력하게 억제하는 것으로 알려졌다(13,14). 목단피 추출물은 *in vivo*에서 말토스의 분해를 억제하지는 못하였고 dextrin의 흡수만을 억제하였다. 또한 다른 연구에서 사람에게 고용량인 300 mg의 acarbose를 경구 투여하였을 때 말토스의 흡수에 큰 영향을 주지 않았고 또한 식사 후 혈당은 감소하였지만 그 작용 시간이 짧아 하루 동안의 혈당에는 큰 차이가 없었다(15,16). 또한 비만 당뇨 백서에 3.5와 7.5개월 동안 acarbose를 공급하였을 때 혈당 농도의 변화는 미미하였지만 공복과 경구 당부하 검사 동안의 인슐린 농도가 현저하게 감소하였고 혈청 지질 농도가 감소하였다고 보고하였다. 그러므로 acarbose는 식사 혈당 감소가 현저하지 않지만 장기간 동안 공급하면 조금씩 혈당이 감소하고 인슐린 작용력도 향상되어 당뇨병에 효과적인 것으로 여겨진다(17). 여러 연구에서 보여준 acarbose의 혈당 강하 효과보다 본 연구에서 조사한 목단피 추출물은 단기간의 효과를 조사한 것이기는 하지만 탄수화물을 경구 투여한 후 혈당 강하 효과가 월등할 뿐 아니라 인슐린 민감성 물질도 함유되어 있으므로 혈당 강하에 효과가 높을 것으로 추정된다.

요 약

한의학에서 당뇨병(소갈) 처방으로 사용되는 육미지황환의 성분 중의 하나인 목단피의 혈당 강하 효과를 조사하기 위해서 목단피를 70% 에탄올로 추출한 후 XAD-4 column으로 분획하

여 인슐린 민감성을 향상시키고 α -glucoamylase 활성을 억제하는 분획층이 있는지를 조사하였다. 3T3-L1 지방세포에서 소량의 인슐린(1 ng/mL)의 존재하에서 20, 40, 60% 메탄올 분획층은 인슐린 작용을 증가시켜 포도당 흡수를 효과적으로 증가시키는 인슐린 민감성 성분이 함유되어 있었다. 또한 20, 40, 60, 80% 메탄올 분획층에는 α -glucoamylase의 활성을 억제하여 말토스와 dextrin의 α -glycosidic 결합이 분해되는 것을 억제시키는 성분이 함유되어 있었다. *In vivo*에서 실험동물에게 목단피의 70% 메탄올 추출물을 투여한 후 말토스와 dextrin로 경구 부하 검사를 하였을 때 dextrin만이 투여하였을 때에 대조군인 셀룰로스에 비해 혈당의 상승이 현저하게 낮았고 이것은 dextrin의 소화 흡수의 감소에 의한 것으로 추정된다. 앞으로 효과가 있는 분획층을 더 분리하여 인슐린 민감성 물질과 α -glycoamylase의 활성을 억제시키는 유효성분을 분리하고자 한다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 한방치료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것으로 이에 감사드립니다(02-PJ9-PG1-CO02-0002).

문 헌

- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care* 15: 318-353 (1992)
- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 42: 1663-1672 (1993)
- Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, Kim D, Baron AD. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 2370-2377 (2003)
- Tosi F, Muggeo M, Brun E, Spiazzi G, Perobelli L, Zanolin E, Gori M, Coppini A, Moghetti P. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. *Metabolism* 52: 862-867 (2003)
- Oudjeriouat N, Moreau Y, Santimone M, Svensson B, Marchis-Mouren G, Desseaux V. On the mechanism of alpha-amylase. *Eur. J. Biochem.* 270: 3871-3879 (2003)
- Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ. Multi-center, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. *Clin. Ther.* 25: 890-903 (2003)
- Hae J. DongEuBoGam. Namsandang, Seoul, Korea (1990)
- Takahashi N, Kawada T, Goto T, Yamamoto T, Taimatsu A, Matsui N, Kimura K, Saito M, Hosokawa M, Miyashita K, Fushiki T. Dual action of isoprenols from herbal medicines on both PPARgamma and PPARalpha in 3T3-L1 adipocytes and HepG2 hepatocytes. *FEBS Lett.* 514: 315-322 (2002)
- Kamei R, Kadokura M, Kitagawa Y, Hazeki O, Oikawa S. 2'-benzoyloxychalcone derivatives stimulate glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Life Sci.* 73: 2091-2099 (2003)
- Hirai A, Terano T, Hamazaki T, Sajiki J, Saito H, Tahara K, Tamura Y, Kumagai A. Studies on the mechanism of antiaggregatory effect of Moutan Cortex. *Thromb. Res.* 31: 29-40 (1983)
- Ishida H, Takamatsu M, Tsuji K, Kosuge T. Studies on active substances in herbs used for oketsu ("stagnant blood") in Chinese medicine. V. On the anticoagulative principle in moutan cortex. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 35: 846-848 (1987)
- Coniff R, Krol A. Acarbose: a review of US clinical experience. *Clin. Ther.* 19: 16-26 (1997)

13. Scheen AJ. Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: a critical review of controlled trials. *Diabetes Metab.* 24: 311-320 (1998)
14. Clissold SP, Edwards C. Acarbose: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 35: 214-243 (1988)
15. Hayakawa T, Kondo T, Okumura N, Nagai K, Shibata T, Kitagawa M. Enteroglucagon release in disaccharide malabsorption induced by intestinal alpha2 glucosidase inhibition. *Am. J. Gastroenterol.* 84: 523-526 (1989)
16. Herrmann BL, Schatz H, Pfeiffer A. Continuous blood glucose monitoring: the acute effect of acarbose on blood glucose variations. *Med. Klin.* 93: 651-655 (1998)
17. Carrascosa JM, Molero JC, Fermin Y, Martinez C, Andres A, Satrustegui J. Effects of chronic treatment with acarbose on glucose and lipid metabolism in obese diabetic Wistar rats. *Diabetes Obes. Metab.* 3: 240-248 (2001)

(2003년 12월 19일 접수; 2004년 5월 28일 채택)