

## 산수유 추출물이 Streptozotocin으로 유발된 흰쥐의 항당뇨 및 항산화 작용에 미치는 효과

김 옥 경

대전대학교 자연과학대학 식품영양학과  
(2005년 3월 10일 접수 ; 2005년 5월 30일 채택)

### Antidiabetic and Antioxidative Effects of *Corni fructus* in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Ok-Kyung Kim

Department of Food Science and Nutrition, Dae Jin University,  
Pochon 487-711, Korea

(Received March 10, 2005 ; Accepted May 30, 2005)

**Abstract** : The extraction yield of *Corni fructus* was about 47.5% by extract apparatus. This study was done to investigate the antidiabetic and antioxidative effects of *Corni fructus* in Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. The contents of serum glucose, total cholesterol and hepatic lipid peroxide, glutathione were significantly decreased ( $p < 0.05$ ) in *Corni fructus* treated group compared to the those of STZ-control group, also content of triglyceride (TG), atherogenic index (AI) and activity of catalase were decreased, but not statistically significant. High density lipoprotein (HDL)-cholesterol and HDL-cholesterol/total cholesterol ratio (HTR) were increased in *Corni fructus* treated group compared to the those of STZ-control group. The activities of glutathione-S-transferase (GST) and superoxide dismutase (SOD) were significantly decreased ( $p < 0.05$ ) in *Corni fructus* treated group compared to the those of STZ-control group. The content of hepatic glycogen and activities of glucose-phosphate dehydrogenase (G-6 PDH), glucokin-ase were significantly increased, but activity of glucose-6-phosphatase (G-6 Pase) was decreased in *Corni fructus* treated group compared to the those of STZ-control group. Therefore, these results indicated that ethanol extract of *Corni fructus* would have antidiabetic and antioxidative effects in STZ-induced diabetic rats.

**Keywords** : streptozotocin, corni fructus, antidiabetic and antioxidative effects.

---

† 주저자 (e-mail : okkim@daejin.ac.kr)

## 1. 서론

2003년 통계청이 발표한 우리나라 2002년도 사망원인 중 당뇨병(diabetes mellitus)으로 인한 사망은 인구 10만명 당 25.1명으로 사인 순위 4위이며, 이는 13.5명으로 사인 순위 7위였던 1992년 통계치와 비교하면 무려 3단계나 오르고, 사망자도 11.6명이 증가되어 당뇨병 및 그 합병증으로 인한 사망률이 계속 증가하고 있음을 알 수 있으며[1], 그 원인은 유전적, 대사적, 환경적 요인에 의하여 췌장의  $\beta$ -세포 파괴로 인한 인슐린 분비 감소 또는 말초 조직의 인슐린 저항에 의한 고혈당이 나타나며, 특히 생체 내의 지질과산화물의 생성이 정상인에 비해 더욱 촉진되고 이는 자유라디칼( $O_2^-$ ,  $HO^{\cdot}$ )의 과도한 생성으로 단백질 파괴, 염색체 이상 및 적혈구 파괴 등의 세포 기능 저하와 세포 괴사를 일으킨다[2,3]. 그러나 이러한 자유라디칼에 대한 생체 조직은 superoxide dismutase (SOD), glutathione-S-transferase (GST), glutathione peroxidase (GSH-Px), Catalase 및 glutathione (GSH) 등과 같은 내인성 제거제[4]와 식품에 많은 vitamin A, C, E, flavonoid계 색소, 폴리페놀류 등의 생리활성 물질들이 유리기에 의한 조직 손상을 방어하지만[5], 당뇨병의 경우 고혈당으로 인한 자유라디칼의 과도한 생성으로 상대적으로 내인성 제거제의 부족으로 당뇨병성 망막증, 뇌졸중, 심근경색증, 만성 신부전증, 말초 신경증 및 고지혈증 등의 합병증 등이 나타나지만[6,7], 그 기전은 아직 명확하지 않으나 최근에는 당뇨예방이나 치료를 위한 식용 및 약용 식물등의 천연물을 통한 조직 손상방지와 체내의 방어체계를 갖는 실험들이 많이 보고되고 있다[8-11].

한편, 산수유(*Corni fructus*)는 이른 봄에 노란 꽃이 피어 춘황금화라고도 하며, 가을에 빨간 열매를 맺기 때문에 가을 산호라는 이름을 갖은 산수유나무(*Cornus officinalis*)로 부터 수확되는 붉은 색의 열매로 씨를 제거한 과육을 산수유라 하며[12], 맛은 시고 따뜻한 성질로 민간이나 한약제로 당뇨증, 혈압강하, 항암, 항균, 요통, 이명, 신경쇠약 치료 등의 목적으로 사용하였다[13]. 성분연구로는 loganin, morroniside와 같은 iridoid 배당체와 sweroside와 같은 secoiridoid 배당체, ursolic acid, oleanolic acid 등의 triterpenoid 류, gallic acid, malic acid,

tartaric acid 등이 보고 되었고, tellimagrandin 1, tellimagrandin 2, isoterchebin (cornus tannin 1), 1,2,3-tri-O-galloyl  $\beta$ -glucose, 1,2,6-tri-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose, 1,2,3,6-tetra-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose와 gemin D, cornusiin A, B, C 및 2,3-di-O-gallyol-D-glucose, cornusiin D, E와 F, 1,7-di-O-galloyl-D-sedoheptulose 등의 tannin류가 보고 되었다[14]. 생리활성 연구로는 흰쥐의 항당뇨[15,16], 항염증작용[17], 부종억제작용[18], 정자의 운동성 증가[19], 항균 및 항산화성에 관한 보고[13,20], 산수유 및 차류 (market teas) 식이가 흰쥐의 간기능과 혈액상에 미치는 영향에 관한 연구[21], 건조방법에 따른 산수유의 영양성분[22], 산수유의 영양성분 분석[23], 산수유에 함유된 항암물질의 정제 및 특성[24]에 대하여 보고 되었다. 본 연구에서는 산수유 에탄올 추출물이 streptozotocin으로 유발된 흰쥐의 항당뇨 및 항산화 작용을 실험한 결과 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

## 2. 실험

### 2.1. 시약 및 기기

본 실험에 사용한 산수유(양평 산)는 씨를 제거한 것으로 경동시장에서 구입하였으며, 시약은 streptozotocin (STZ), sodium azide, glutathione, glutathione reductase, NADPH, cumene hydroperoxide, 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB), 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB), xanthine, xanthine oxidase, cytochrome C, sodium deoxycholate, 1,1,3,3-tetraethoxypropane, thiobarbituric acid, amyloglucosidase, glucose-6-phosphate, glucose-6-phosphate dehydrogenase, cacodylate, ascorbic acid, glycylglycine, tris-HCl, NAD, ATP, bovine serum albumin (Sigma Co., U.S.A.)을 사용하였으며, glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride (TG) kit는 영동제약의 것을 사용하였고, 나머지 기타 시약은 특급시약을 구입하여 사용하였다.

기기는 Rotary vaccum evaporator (Eyela Co., Japan), Deep freezer (Hannil Co., Korea), Centrifuge (Hannil Co., Korea), UV

spectrometer (Kontron 927, Italy), Homogenizer (Omni, U.S.A.), Ultracentrifuge (Sorval, U.S.A.)등을 사용하였다.

## 2.2. 추출 실험

씨를 제거한 산수유 300g을 유기용매인 에탄올 1,000ml에 넣고 85°C가 유지되는 추출장치에서 4시간씩 3회 추출 후 회전식 진공 농축기에서 농축한 결과 산수유 에탄올 추출물을 얻었다.

## 2.3. 당뇨유발 및 검액의 조제

체중 220±10g 내외의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 1주일간 적응시킨 후 4군으로 나누어 하룻밤 동안 절식시킨 후 STZ를 45mg/kg body weight (b.w) 용량으로 0.01M 시트르산 완충용액 (pH 4.5)에 녹여 2ml/kg, b.w.의 용량으로 꼬리의 정맥을 통하여 주사를 하였다. streptozotocin 주사 48시간 후에 눈의 정맥으로부터 혈액을 채취하여 3000rpm에서 20분간 원심분리하여 얻은 혈청으로부터 혈당치를 측정하여 혈당치가 300mg/dl 이상인 것을 당뇨가 유발된 것으로 생각하여, 정상군(normal), 당뇨 유발 대조군(STZ-control), 당뇨 유발 실험군(STZ-sample)으로 그룹당 6마리씩 나누어 정상군과 당뇨 유발 대조군에는 0.5% carboxyl methyl cellulose(CMC) 용액만을, 실험군은 산수유 에탄올 추출물을 500mg/kg, b.w.과 1,000mg/kg, b.w. 용량으로 각각 0.5% CMC 용액에 현탁시켜 10ml/kg, b.w.씩 1일 1회 7일간 경구투여 하였다.

## 2.4. 효소원 조제 및 분석

혈청 중의 glucose, TG, total cholesterol, HDL-cholesterol 함량과 측정, 간 조직의 cytosol 분획 중의 glutathione-S-transferrase (GST), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) 활성의 효소원 조제를 위한 시료의 전처리 는 Kim[25]의 방법에 따라 분석하였다.

또한 간 조직중의 glycogen 함량과 glucose-6-phosphatase(G-6-Pase), glucose-6-phosphate dehydrogenase(G-6-PDH), glucokinase 등의 당대사를 위한 효소원 전처리와 측정 방법, 단백질의 함량은 Kim[26]의 방법과 유사하게 분석하였다.

## 2.5. 통계처리

모든 실험 결과는 평균치와 표준 ± 표준 오차로 계산하였고, 각 군간의 차이는 Student's t-test를 실시하여 p값이 5% 미만일 때 유의성이 있다고 판정하였다[Pushparaj 등 27].

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1. 산수유 추출물

산수유 300g을 에탄올 1,000ml에 넣고 85°C가 유지되는 추출장치에서 4시간씩 3회 추출 후 회전식 진공 농축기에서 농축하여 142.5g의 에탄올 추출물(수율 47.5%)을 얻었다.

### 3.2. 혈당 저하 효과

혈청내의 혈당저하 효과는 Fig. 1과 같다. 정상군이 99.19±7.25 mg/dL에 비해 당뇨 대조군은 487.23±60.19 mg/dL으로 유의적인 증가(p<0.01)를 나타내었으나 산수유 추출물을 500 mg/kg과 1,000mg/kg을 각각 투여한 군에서는

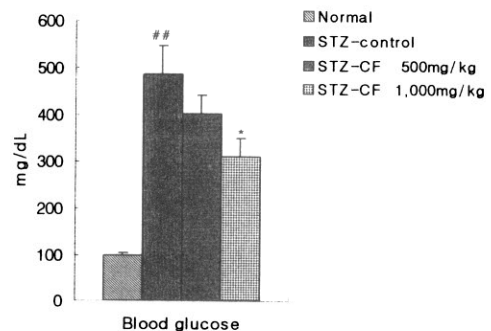


Fig. 1. The serum glucose level of normal and diabetic rats fed on ethanol extract of *Corni fructus*. ##Significantly different from normal at p<0.01, \*Significantly different from STZ-control at p<0.05 by student's t-test.

Streptozotocin(45mg/kg, b.w)[ 0.01M citric acid buffer(pH 4.5)] was intravenous injected into the tail vein. The ethanol extract of *Corni fructus* was administrated orally once a day in experimental rats for 7 days.

403.69±39.69 mg/dL, 311.76±38.86 mg/dL로 당뇨대조군의 487.23±60.19 mg/dL과 비교하여 감소를 나타내었으며, 특히 1,000mg/kg을 투여한 군에서는 유의적인 감소( $p<0.05$ )를 나타내었다.

### 3.3. 지질성분 함량 분석

추출물 투여에 의한 혈청지질 성분 함량은 Table 1과 같다. TG와 총 콜레스테롤의 함량은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 유의적인 증가( $p<0.05$ )를 나타내었으며 이는 Goldberg[28], Cho 등[29]의 보고와 유사하였다. TG 함량은 추출물 500mg/kg과 1,000mg/kg 투여에 의해 각각 103.86±14.62mg/dL, 109.76±18.71mg/dL의 감소를 나타내었으나 당뇨대조군과 비교하여 유의성은 없었다. 총 콜레스테롤 함량은 추출물 투여에 의하여 각각 105.31±5.51mg/dL, 96.11±6.48mg/dL의 감소를 나타내었으며, 특히 1,000mg/kg을 투여한 군에서 당뇨대조군과 비교하여 유의적인 감소( $p<0.05$ )를 나타내었다. HDL-cholesterol 함량은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 증가를 나타내었다. 이는 Goldberg [28], West[30]의 보고와 다른 결과를 나타내었으나 Cho[29], Bang 등[31], Lim 등[32] 실험과 비슷한 결과를 나타내었다. 추출물 투여에 의해 42.56±4.11mg/dL, 54.10±6.59mg/dL를 나타내었으나 당뇨대조군과 비교하여 유의성은 없었다.

혈청지질 농도가 당뇨 합병증의 일종인 심혈관계 질환에 미치는 영향을 조사하기 위하여 HDL-cholesterol과 Total cholesterol과의 비율인 HTR과 동맥경화지수인 AI (Atherogenic Index)를 구한 것은 Table 2와 같다. HTR은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 감소를, AI은 증가를 나타내었으나 유의성은 없었다. 그러나 HTR은 추출물 투여에 의해 각각 0.42±0.06, 0.60±0.12로 당뇨대조군과 비교하여 증가를 나타내었으며 AI은 추출물 투여에 의해 각각 1.63±0.33, 1.20±0.16로 당뇨대조군과 비교하여 감소를 나타내었으나 유의성은 없었다. 이는 Bang 등[31]의 인동초 투여와 Lee 등[33]의 배양인삼분말 투여에 의한 실험과 유사한 결과를 나타내었고, 특히 순환기 질환의 발병 초기의 지표로 알려진 동맥경화 지수(AI)의 감소를 나타내어 산수유 에탄올 추출물이 당뇨 쥐의 지질 대사에 효과가 있는 것으로 사료된다.

### 3.4. 간 조직 중의 lipid peroxide 및 glutathione 함량

lipid peroxide 반응은 유리기들에 의해 세포막 지질의 불포화지방산들이 산화적 분해를 일으키는 것으로, lipid peroxide의 지표가 되는 malondialdehyde (MDA) 함량은 Fig. 2와 같다. 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 증

Table 1. The Serum Lipid Profile of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Corni fructus*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	Triglyceride	Total cholesterol	HDL-cholesterol
		(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)
Normal	-	85.29±12.48 <sup>1)</sup>	92.15±6.86	32.21±2.58
STZ <sup>2)</sup> -control	-	137.62±14.31 <sup>#</sup>	132.55±12.01 <sup>#</sup>	43.85±6.28
STZ + CF <sup>3)</sup>	500	103.86±14.62	105.31±5.51	42.56±4.11
STZ + CF	1,000	109.76±18.71	96.11±6.48*	54.10±6.59

<sup>1)</sup>Values are the mean±S.E.(n=6)

<sup>2)</sup>Streptozotocin(45mg/kg, b.w)[ 0.01M citric acid buffer(pH 4.5)] was intravenous injected into the tail vein.

<sup>3)</sup>The ethanol extract of *Corni fructus* was administrated orally once a day in experimental rats for 7 days.

<sup>#</sup>Significantly different from normal at  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ , <sup>\*\*\*</sup>Significantly different from STZ-control at  $p<0.05$ ,  $p<0.01$  by student's *t*-test.

Table 2. The HTR and AI of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Corni fructus*

Experimental group	Dose (mg/kg,b.w,p.o)	HTR <sup>1)</sup>	AI <sup>2)</sup>
Normal	-	0.37±0.05 <sup>3)</sup>	2.04±0.50
STZ <sup>4)</sup> -control	-	0.35±0.07	2.45±0.64
STZ + CF <sup>5)</sup>	500	0.42±0.06	1.63±0.33
STZ + CF	1,000	0.60±0.12	1.20±0.16

<sup>1)</sup>HTR : HDL-cholesterol/Total cholesterol ratio

<sup>2)</sup>AI : Atherogenic index: (Total cholesterol-HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol

<sup>3,4,5)</sup> : See the legend of Table 1

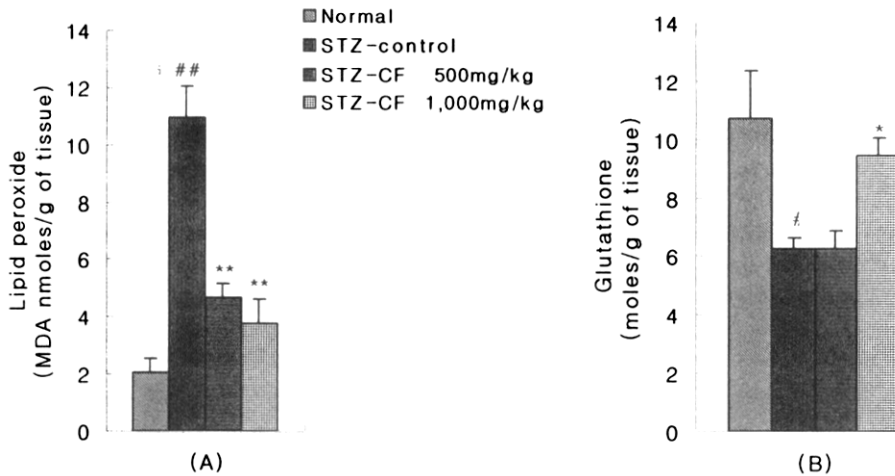


Fig. 2. The content of hepatic lipid peroxide(A) and glutathione(B) in normal and diabetic rats fed on ethanol extract of *Corni fructus*. ##Significantly different from normal at p<0.05, p<0.01, \*\*\*Significantly different from STZ-control at p<0.05, p<0.01 by student's t-test. STZ(45mg/kg, b.w)[0.01M citric acid buffer(pH 4.5)] was intravenous injected into the tail vein. The ethanol extract was administrated orally once a day in experimental rats for 7 days.

4가(p<0.05)를 나타내었다. 이는 STZ 투여로 인한 당뇨유발시 oxygen free radical의 생성과 산화적 스트레스가 증가하여 조직내의 lipid peroxide이 증가된 결과 간 조직에서 함량이 증가한다는 보고[34,35]와 비슷한 결과를 나타내었다. 그러나 추출물 투여에 의해 간 조직중에 각각 4.68±0.49 nmoles/g, 3.77±0.85 nmoles/g를 나타내어 당뇨대조군과 비교하여 유의적인 감소

(p<0.01)를 나타내었으며 이것은 Lee 등[36]의 다시마, Han[37]의 택사 추출물 투여에 의한 lipid peroxide 함량의 감소를 나타낸 것과 유사한 결과를 나타내었다. 특히 당뇨가 유발되면 지질대사 이상으로 혈액 중의 지질이 증가하고 과다한 lipid peroxide 생성에 의한 혈관계 및 동맥경화증 등의 조직손상 가능성 등이 보고되고 있다[38-40].

Glutathione의 함량은 Fig. 2과 같이 정상군에 비하여 당뇨 대조군에서 유의적인 감소( $p < 0.05$ )를 나타내었으나 추출물 투여에 의하여 각각  $6.30 \pm 0.57$  moles/g,  $9.42 \pm 0.64$  moles/g를 나타내어 당뇨대조군과 비교하여 증가를 나타내었으며, 특히 1,000mg/kg을 투여한 군에서는 유의적인 증가( $p < 0.05$ )를 나타내었다. glutathione은 세포내의 자유라디칼의 제거,  $H_2O_2$ 와 lipid peroxide 등의 독성물질을 전이, 분해, 이물질의 포합 형성 반응등에 쓰이며 또한 단백질이나 DNA의 합성, 아미노기의 이동, 효소활성의 조절등 체내의 중요한 반응에 관여하는 물질[41,42]이다. 따라서 본 실험 결과 추출물이 STZ 투여로 생성된 자유라디칼 등의 제거로 glutathione의 소모를 적게하여 그 함량이 증가된 결과로 사료된다.

### 3.5. 간 조직 중의 GST, SOD 및 Catalase의 활성

추출물 투여에 의한 GST, SOD 및 Catalase 활성 변화는 Table 3과 같다. GST는 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 감소( $p < 0.05$ )를 나타내어 Bang 등[31] 과 Agius 등[43]의 실험과 반대되는 결과를 나타내었으나 Latha 등[44]의 실험과는 비슷한 결과를 나타내었다. 그러나 추출물 투여에 의해 각각  $156.14 \pm 14.37$  nmoles/mg/protein/min,  $186.42 \pm 10.09$  nmoles/mg/protein/min로 당뇨대조군과 비교하여 유의적인 증가( $p < 0.05$ )를 나타내었다. 이는 GST가 체내에서 생성된 친전자성 독성물질에 glutathione의 thiol기를 포집시켜서 독성물질을 전이 분해시키는 작용을 한다는 보고

[45]에 따라 추출물이 독성 물질을 glutathione에 포집시켜 배설을 촉진시킴으로써 STZ 투여에 의한 간손상을 보호하여 그 함량이 증가된 결과로 사료된다.

SOD는 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 감소( $p < 0.05$ )를 나타내어 Latha 등[44]의 실험과 비슷한 결과를 나타내었으며 추출물 투여에 의해 각각  $27.37 \pm 5.5$  units/mg/protein/min,  $15.91 \pm 3.28$  units/mg/protein/min로 당뇨대조군과 비교하여 유의적인 감소( $p < 0.05$ )를 나타내었으며, 특히 500mg/kg 투여군에서는 유의적인 증가( $p < 0.05$ )를 나타내었다. SOD는 활성산소( $O_2^-$ )를  $H_2O_2$ 와  $O_2$ 로 전환시켜 활성산소에 의해 생기는 산화적 손상의 일차적 방어에 관여하며 비정상적으로 증가된 활성산소를 제거하기 위해 그 활성도가 높아진다는 보고[46]에 따라 추출물이 STZ 투여에 의해 생성된 활성산소를 억제할 수 있는 생리활성 물질이 함유되어 있는 것으로 사료된다.

Catalase는 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 증가( $p < 0.01$ )를 나타내어 Lee 등[33]과 Kakkar 등[47]의 보고와 유사한 결과를 나타내었다. 간조직에서 catalase 함유량이 큰 것은 지방의 자동산화, 유기물의 산화 또는 SOD에 의해 생성된  $H_2O_2$ 를 분해하기 위한 것이라는 보고[48]에 따라 본 실험 결과 당뇨대조군에서 catalase 활성도가 증가한 것으로 사료된다. 추출물 투여에 의해 각각  $636.83 \pm 40.30$  moles/mg/protein/min,  $579.06 \pm 60.07$  moles/mg/protein/min로 당뇨대조군과 비교하여 감소를 나타내었으나 유의성은 없었으며, 감소 원인은 STZ 투여에 의한 자유라디칼의 생성을 억제시

Table 3. The Hepatic Cytosolic GST, SOD, Catalase Activities of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Corni fructus*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	GST <sup>1)</sup>	SOD <sup>2)</sup>	Catalase <sup>3)</sup>
Normal	-	$130.76 \pm 9.39^{d)}$	$31.29 \pm 6.55$	$262.22 \pm 35.68$
STZ <sup>3)</sup> -control	-	$104.39 \pm 6.74^e$	$10.57 \pm 2.81^f$	$636.54 \pm 41.86^{ff}$
STZ + CF <sup>b)</sup>	500	$156.14 \pm 14.37^*$	$27.37 \pm 5.55^*$	$636.83 \pm 40.30$
STZ + CF	1,000	$186.42 \pm 10.09^{**}$	$15.91 \pm 3.28$	$579.06 \pm 60.07$

<sup>1)</sup>Glutathione-S-transferase : nmoles/mg/protein/min,

<sup>2)</sup>Superoxide dismutase : units/mg/protein/min,

<sup>3)</sup>moles/mg/protein/min <sup>4,5,6)</sup> : See the legend of Table 1.

킨 결과로 사료된다.

lipid peroxide와 항산화 방어계를 측정한 결과 산수유 에탄올 추출물이 이들 활성 변화를 정상으로 회복시킴으로 당뇨유발시 산화적 반응에 대한 방어작용을 갖는 물질을 함유하고 있음을 알 수 있었다.

### 3.6. 간 조직 중의 Glycogen 함량

간 조직 중의 glycogen 함량은 Table 4과 같다. 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 감소( $p<0.01$ )를 나타내었다. 이것은 Bang 등 [31], Chung 등[49]의 보고와 유사한 결과를 나타내었으며, STZ 투여에 의해  $\beta$ -cell의 파괴로 인슐린 분비가 저하되어 간내의 glycogen synthase 활성이 감소되고 glycogen을 분해하는 효소인 glycogen phosphorylase의 활성이 증가되어 간내의 glycogen 함량을 감소시킨다는 보고[50]에 따라 당뇨대조군에서 감소를 나타내었으나 추출물을 투여한 군에서 증가를 나타내었으며, 특히 1,000mg/kg 투여군에서  $107.80\pm 21.97$  g/g 로 당뇨대조군과 비교하여 유의적인 증가( $p<0.05$ )를 나타내었는데, 이는 추출물의 혈당저하 실험에서 1,000mg/kg에서 유의적으로 혈당치를 감소시킨 결과 간의 glycogen 함량을 증가시킨 것으로 사료된다.

### 3.7. 간 조직 중의 Glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) 활성

G-6-Pase 활성은 Table 4과 같다. 정상군에

비하여 당뇨대조군에서 유의적인 증가( $p<0.05$ )를 나타내었다. 이것은 Cho 등 [29], Ghosh 등 [51], Kim 등[52]의 보고와 유사한 결과를 나타내었다. G-6-Pase는 주로 간과 신장에 분포하며 microsome에 존재하는 막부착 효소로서 탄수화물 대사에 중요하게 관여하며, 또한 glycogen의 분해 및 포도당 신생 작용의 촉매 효소이다. 추출물 투여에 의해 각각  $1.98\pm 0.13$  nmoles/mg/protein/min,  $2.00\pm 0.16$  nmoles/mg/protein/min로 당뇨대조군과 비교하여 감소를 나타내었으나 유의성은 없었다.

### 3.8. 간 조직 중의 Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH) 활성

G-6-PDH의 활성은 Table 4과 같다. 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적인 감소( $p<0.05$ )를 나타내었다. 이는 Shibib 등[53], Kim 등[54]의 보고와 유사하였다. G-6-PDH는 체내의 모든 세포에 glucose 대사 과정의 pentose phosphate 경로로 들어가는 최초의 과정에 관여하는 효소로써, STZ 투여에 의해 유발된 당뇨군은 G-6-PDH의 효소 활성 감소에 따른 ribose-5-phosphate와 NADPH의 생성 감소를 유발한다. 추출물 투여에 의하여 각각  $0.64\pm 0.18$  moles/mg/protein/min,  $0.95\pm 0.41$  moles/mg/protein/min를 나타내었으며 이는 당뇨대조군과 비교하여 증가를 나타내었으며 특히 1,000mg/kg에서 유의적인 증가( $p<0.05$ )를 나타내었다.

Table 4. The Hepatic Glycogen, Cytosolic Glucose-6-phosphatase, Glucose-6-phosphate Dehydrogenase, Glucokinase Activities of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Corni fructus*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	Glycogen <sup>1)</sup>	Glucose-6-Pase <sup>2)</sup>	Glucose-6-PDH <sup>3)</sup>	Glucokinase <sup>4)</sup>
Normal	-	$118.08\pm 6.81^{7)}$	$1.89\pm 0.09$	$1.13\pm 0.19$	$0.10\pm 0.02$
STZ <sup>b)</sup> -control	-	$51.83\pm 2.93^{**}$	$2.62\pm 0.28^{\#}$	$0.44\pm 0.06^{\#}$	$0.03\pm 0.01^{\#}$
STZ + CF <sup>c)</sup>	500	$59.32\pm 7.62$	$1.99\pm 0.13$	$0.64\pm 0.18$	$0.07\pm 0.01$
STZ + CF	1,000	$107.08\pm 21.97^*$	$2.00\pm 0.16$	$0.95\pm 0.09^*$	$0.09\pm 0.02^*$

<sup>1)</sup>mg/g of tissue, <sup>2)</sup>Glucose-6-phosphatase : nmoles/mg/ protein/min,

<sup>3)</sup> Glucose-6-phosphate dehydrogenase : moles/mg protein/min), <sup>4)</sup>nmoles/mg/protein/min

<sup>5),6),7)</sup> : See the legend of Table 1.

### 3.9. 간 조직 중의 Glucokinase (GK) 활성

GK의 활성은 Table 4과 같다. 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 감소( $p < 0.05$ )를 나타내었다. 이것은 Kim 등[52]의 보고와 유사하였다. GK는 당대사 항상성 유지에 관여하고 인슐린에 의해 조절되며, 특히 당뇨병에 있어서 GK 활성 감소가 특징적으로 나타나며, 활성 감소시 당대사 이용율을 저하시킨다[55]. 본 실험 결과 추출물 투여시 각각  $0.07 \pm 0.01$  nmoles/mg/protein/min,  $0.09 \pm 0.02$  nmoles/mg/protein/min로 당뇨대조군과 비교하여 증가를 나타내었으며 특히 1,000mg/kg을 투여한 군에서 유의적인 증가( $p < 0.05$ )를 나타내었다.

## 4. 결론

Streptozotocin(STZ)으로 유발된 당뇨 흰쥐에게 산수유 에탄올 추출물을 500mg/kg과 1,000mg/kg으로 각각 1일 1회 7일간 투여 후 혈당 저하, 지질대사, 항산화 작용 및 당대사 분석 실험 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. STZ 투여로 증가된 혈당치가 추출물 1,000mg/kg 투여에 의하여 유의적인 감소를 나타내었다.
2. STZ 투여로 증가된 TG, total cholesterol, AI의 수치는 추출물 투여에 의하여 감소를 나타내었으며 특히 total cholesterol은 500mg/kg과 1,000mg/kg의 두용량 모두에서 유의적인 감소를 나타내었으며, HDL-cholesterol과 HTR은 추출물 투여에 의하여 증가를 나타내었으나 유의성은 없었다.
3. STZ 투여로 lipid peroxide와 glutathione 함량은 각각 유의적인 증가와 감소를 나타내었으나 추출물 1,000mg/kg 투여에 의해 유의적인 감소와 증가를 나타내었다.
4. STZ 투여로 감소된 GST, SOD 활성도가 추출물, 특히 두용량 모두에서 유의적인 증가를 나타내었으며 catalase 활성도는 추출물 투여에 의해 감소를 나타내었으나 유의성은 없었다.
5. STZ 투여로 감소된 glycogen, glucose-6-phosphate dehydrogenase, glucokinase 등의 활성도가 추출물 1,000mg/kg 투여로 각각 유의적인 증가를 나타내었고, STZ 투여로

증가된 glucose-6-phosphatase 활성도는 추출물 투여로 감소를 나타내었으나 유의성은 없었다.

이상의 실험을 통하여 산수유 에탄올 추출물이 STZ로 유발된 흰쥐의 혈당 저하 작용, 지질대사의 개선효과, 항산화 작용 및 정상적인 당대사 활성을 갖는 유효성분을 함유하고 있음을 알 수 있었으며 앞으로 이에 대한 유효성분의 분리가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## 감사의 글

이 논문은 2005학년도 대전대학교 학술연구비 지원으로 수행된 연구의 결과이며 이에 감사 드립니다.

## 참고문헌

1. Korea National Statistical Office. The Cause of Death Statistics (2003).
2. C. S. Moody and H. M. Hassan, Mutagenicity of Oxygen Free Radicals. *Proc. Natl. Acsd. SCI.*, **79**, 2855 (1982).
3. V. B. C. Junqueira, K. Simiz, L. A. Videla and S. B. Barros, Dose Dependent Study of the Effects of Acute Lindamce Administration on Rat Liver Superoxide Anion Production Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Peroxidation. *Toxicology*, **41**, 193 (1996).
4. H. M. Hassan, Free Radical. *Biol. Med.*, **5**, 377 (1988).
5. T. Byers and G. Perry, Dietary Carotenes, Vitamin C and Vitamin E as Protective Antioxidants in Human Cancers. *Ann. Rev. Nutr.*, **12**, 135 (1992).
6. E. S. Tai, S. D. Lim, B. Y. Tan, S. K. Chew, D. Heng and C. E. Tan, Screening for Diabetes Mellitus : A Two-Step Approach in Individuals with Impaired Fasting Glucose Improves Detection of Those at Risk of Complications *Diabetes Med.*, **17**, 771 (2000).



7. I. C. West, Radicals and Oxidative Stress in Diabetes. *Diabet Med.*, **17**, 171(2000).
8. K. S. Lee, B. S. Bae, M. J. Bae, M. A. Jang, J. S. Seo and Y. S. Choi, Effect of *Sea Tangle* and *Metformin* on Lipid Peroxide and Antioxidant Levels in Diabetic Rats. *The Korean Nutrition Society*, **32**, 230 (1999).
9. S. J. Lim, J. G. Jeong, M. W. Kim, S. S. Choi, H. K. Han and M. W. Kim Effects of *Benincasa hispida* Intake on Blood Glucose and Lipid Level in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.*, **36**, 335 (2003).
10. M. Latha and L. Pari, Modulatory effect of *Scoparia dulcis* in oxidative Stress-Induced Lipid Peroxidation in Streptozotocin Diabetic Rats. *J. Med. Food*, **6**, 379 (2003).
11. M. D. Ivorra, M. Paya, A. Villar, A Review of Natural Products and Plants as Potential Antidiabetic Drugs. *J. Ethnopharmacol.*, **27**, 23 (1989).
12. S. R. Chung, K. H. Jeune, S. Y. Park and S. J. Jang, Toxicity and Lectins Constituents from the Seed of *Cornus officinalis*, *Korean J. Pharmacogn.*, **24**, 177 (1993).
13. K. I. Seo, S. W. Lee and K. H. Yang, Antimicrobial and Antioxidative Activities of *Corni fructus* Extracts. *Korean J. Postharvest Sci. Technol.*, **6**, 99 (1999).
14. T. Guilian, T. Zhang, F. Yang and Y. Ito, Separation of Gallic Acid from *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc by High Speed Counter Current Chromatography. *J. Chromatogr.*, A, **886**, 309 (2000).
15. J. Yamahara, H. Mibu, T. Sawada, H. Fujimura and S. Takino, Antidiabetic Principles of *Corni fructus* Experimental Diabetes Induced by Streptozotocin. *Yakugaku Zasshi*, **101**, 86 (1981).
16. Y. K. Park, W. K. Whang and H. I. Kim, The Antidiabetic Effects of Extract from *Cornus officinalis* Seed. *Chung-Ang J. Pharm. Sci.*, **9**, 5 (1995).
17. Y. Dai, B. Hang, and Z. Huang, Inhibition of *Corni fructus* on experimental inflammation. *Chung Kuo Chung Yao Ts Chih* **17**, 307 (1992).
18. D. H. Won, J. H. Cho, H. S. Kim, J. H. Ko, J. Lee, S. A. Park, H. J. Lee, C.S.Yook, I. H. Kim and B. P. Won, Studies on the Analysis of *Corni fructus* and Its Preparation. The Annual Report K DFA, **1**, 197 (1996).
19. H. Jeng, C. M. Wu, S. J. Su and W. C. Chang, A Substance Isolated from *Cornus officinalis* Enhances the Rotility of Human Sperm. *Am. J. Chinese Med.*, **25**, 301 (1997).
20. Q. Peng, Z. Wei and B. Lau, Medical Plants Research *Corni fructus* Attenuates Oxidative Stress in Macrophages and Endothelial Cells *Am. J. Chinese Med.*, **26**, 291 (1998).
21. H. K. Joo and D. J. Jang, Effects of Shanshuyu(*Cornus Officinalis* Sieb) Tea and Market Teas Feeding on the Hepatology and Liver Function of Rat. *Korean J Dietary Culture*, **4**, 257 (1989).
22. Y. C. Lee, Y. E. Kim, B. Y. Lee and C. J. Kim, Chemical Compositions of *Corni Fructus* and Separating Properties of Its Flesh by Drying. *Korean J. Food Sci. Technol.*, **24**, 447 (1992).
23. Y. D. Kim, H. K. Kim and K. J. Kim, Analysis of Nutritional Components of *Cornus officinalis*. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.*, **32**, 783 (2003).
24. B. H. Kim, K. W. Park, J. Y. Kim, I. Y. Jeong, C. H. Yang, Y. S. Cho, S. T. Yee and K. I. Seo, Purification and Characterization of Anticarcinogenic Compound from *Corni fructus*. *Korean J. Food Technol.*, **36**, 1001 (2004).
25. O. K. Kim, The Effects of *Sedum sarmentosum* Bunge Extract Using Super Critical Carbon Dioxide on Lipid Metabolism, Lipid Peroxidation and Antioxidation in Carbon Tetrachloride

- Induced Hepatotoxicity in Rats *J. of Korean Oil Chem. Soc.*, **21**, 204 (2004).
26. O. K. Kim, Antidiabetic Effect of *Glechoma hederacea* LINNAEUS in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats *Kor. J. Pharmacogn.*, **35**, 300 (2004)
  27. P.N. Pushparaj, B.K.H. Tan and C.H. Tan, The Mechanism of Hypoglycemic action of the Semi-purified Fraction of *Averrhoa bilimbi* in Streptozotocin-Diabetic rats. *Life Sciences*, **70**, 535 (2001)
  28. R. B. Goldberg, Lipid Disorders in Diabetes. *Diabetes Care*, **4**, 561(1981).
  29. S. Y. Cho, J. Y. Park, E. M. Park, M. S. Choi and M. K. Lee, Alternation of Hepatic Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Profile in Streptozotocin Induced Diabetic Rats by Supplementation of Andelion Water Extract. *Clin Chim Acta*, **317**, 109 (2002).
  30. K. M. West, M. M. Ahuja and P. H. Bennett, The Role of Circulating Glucose and Triglyceride Concentration and Their Interaction With Other "Risk Factor" as Determinants of Arterial Disease in Nine Diabetic Population Samples from WHO Multinational Study. *Diabetes Care*, **6**, 361 (1983).
  31. M. A. Bang, Y. J. Cho and H. A. Kim, Effect of Indongcho on Glucose and Lipid Metabolism and Antioxidative Enzyme System in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Korean J. Dietary Culture.*, **17**, 377 (2002).
  32. S. J. Lim, J. G. Jeong, M. W. Kim and S. S. Choi, Effects of *Benincasa hispida* Intake on Blood Glucose and Lipid Level in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.*, **36**, 335 (2003).
  33. I. S. Lee, S. O. Lee and I. Z. Lee, Effects of Tissue Cultured Ginseng on Blood Glucose and Lipids in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Korean J. Food Sci. Technol.*, **35**, 280 (2003).
  34. S. Z. Lee, S. H. Park and H. S. Lee, Changes in Vivo Lipid Peroxidation and Antioxidation Defense in Streptozotocin Induced Rats : A Time Course Study. *The Korean Nutrition Society.*, **34**, 253 (2001).
  35. S. Celik, G. Baydas, O. Yilaz, Influence of Vitamin E on the Levels Fatty Acids and MDA in Some Tissues of Diabetic Rats. *Cell Biochem Funct.*, **20**, 67 (2002).
  36. K. S. Lee, Y. S. Choi and J. S. Seo, Sea Tangel Supplementation Lowers Blood Glucose and Supports Antioxidant Systems in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *J. of Medicinal Food*, **7**, 130 (2004).
  37. H. K. Han, Effects of *Alisma canaliculatum* Butanol Fraction with Vitamin E on Glycogen, Lipid Levels, and Lipid Peroxidation in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Korean J. Food Sci. Technol.*, **36**, 467 (2004).
  38. I. Frielovich, The Biology of Oxygen Radicals. the Superoxide Radical as an Agent of Oxygen Toxicity : Superoxide Dismutase Provides an Important Defense. *Science*, **201**, 875 (1978).
  39. Y. Levy, H. Za : atsberg, A. Ben-Amotz, Y. Kanter, M. Aviram, Dietary Supplementation of a Natural Isomer Mixture of Beta-Carotene Inhibits Oxidation of LDL Derived from Patients with Diabetes Mellitus. *Ann. Nutr. Metab.*, **44**, 54 (2000).
  40. M. Kinalsaki, A. Sledziewski, B. Telejko, W. Zarzycki, I. Kinalska, Lipid Peroxidation and Scavenging Enzyme Activity in Streptozotocin-Induced Diabetes *Acta Diabetol.*, **37**, 179 (2000).
  41. G. M. Cohen, and R. B. Freedom, Roles and Functions of Glutathione. *Biochem. Soc. Trans.*, **10**, 78 (1982).
  42. A. Meister, Selective Modification of Glutathione Metabolism. *Science*. **220**, 472 (1983).
  43. C. Agius, and A. S. Gidari, Effect of

- Streptozotocin on the Glutathione S-transferases of Mouce Liver Cytosol. *Biochem Pharmacol.*, **34**, 811 (1985).
44. M. Latha, and L. Pari, Modulatory Effect of *Scoparia dulcis* in Oxidative Stress-Induced Lipid Peroxidation in Streptozotocin Diabetic Rats. *J. Med. Food*, **6**, 379 (2003).
  45. R. M. Vos and P. J. Van Bladern, Glutathione-S-transferase in Relation to Their Role in the Biotransformation of Xenobiotics. *Chem. Biol. Interact.*, **75**, 241 (1990).
  46. C. H. Cropo, J. M. McCord, and E. Fridovich, Preparation and Assay of Superoxide Dismutase. In *Methods in Enzymology*, Fleischer, D. and Packer, L.(eds.), *Academic Press*, **52**, 382 New York (1978).
  47. R. Kakkar, J. Kalra,, S. V. Mantha and K. Prasod, Lipid Peroxidation and Activity of Antioxidant Enzymes in Diabetic Rats. *Molecular and Celluar Biochemistry*. **151**, 113 (1995).
  48. A. Deisseroth and A. L. Dounce, Catalase Physical and Chemical Properties, Mechanism of Catalysis and Physiological Role. *Physiol. Rev.* **50**, 3 (1970).
  49. Y. E. Chung, S. W. Kim, J. Y. Lim, E. S. Kim and J. Y. Park, Effect of Decreased Plasma Glucose Free Fatty Acids by an Antilipolytic Agent on Plasma Glucose Level and Liver Glycogen Content in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *The Korean diabetic society*, **23**, 46 (1999).
  50. M. D. Meglasson, T. P. Burch, D. K. Berner, H. Najafi and F. M. Matschinsky, Identification of Glucokinase as an Alloxan Sensitive Glucose Sensor of the Pancreatic  $\beta$ -cell. *Diabetes*, **35**, 1163 (1986).
  51. R. Ghosh, B. Mukherjee and M. A. Chattejee, Novel Effect of Selenium on Streptozotocin Induced Diabetic Mice. *Diabetes Res.*, **25**, 165 (1994).
  52. Y. Y. Kim, H. J. Kang, S. K. Ko and S. H. Chung, Sopungsungi-won(SP) Prevents the Onset of Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Arch Pharm Res.*, **25**, 923 (2002).
  53. B. A. Shibib, L. A. Khan and R. Rahman, Hypoglycaemic Activity of *Coccinia india* and *Morordica charantia* in Diabetic Rats : Depression of the Hepatic Gluconeogenic Enzymes Glucose-6-phosphatase and Fructose-1,6-bisphosphatase and Elevation of Both Liver and Red Cell Shunt Enzyme Glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem. J.*, **15**, 267 (1993).
  54. O. K. Kim, S. Y. Park, and K. H. Cho, Effect of *Commelina communis* extract on blood glucose level and changes in enzymatic activity in alloxan diabetic rats. *Kor. J. Pharmacogn.*, **22**, 225 (1991).
  55. S. Y. Kim, H. I. Kim, T. H. Kim, S. S. Im and S. K. Park, SREBP-1c the Insulin Dependent Hepatic Glucokinase Expression. *J. Bio. Chem.*, **279**, 30823 (2004).