

地黃 煎湯液 投與가 白鼠의 血漿 Renin 活性度, 血漿 Aldosterone 및 Atrial Natriuretic Peptide 濃度에 미치는 影響

이 호 섭* · 류 도 곤* · 윤 용 갑** · 유 윤 조***

ABSTRACT

Effects of *Rehmannia Radix* Water Extracts on the Plasma Renin Activity and Plasma Levels of Aldosterone and Atrial Natriuretic Peptide in Rats

Ho Sub Lee, Do Gon Ryu, Yong Gap Yun, Yun Cho Yu

Rehmannia Radix is a thick tuberous root about 3-6 cm diameter. The tuberous root is prepared for medicine. The material in the fresh state is *shengdihuang* (生地黃). The material in the dried state is *gandihuang* (乾地黃). *Shudihuang* (熟地黃) is made by taking juicy roots, washing them in millet wine, steaming on a willow frame in a porcelain vessel, drying, and

* 이 논문은 "한국과학재단 후원 의약자원연구센터의 지원에 의한 것"임

* : 원광대학교 한의과 대학 생리학교실

** : 전주 갑자원 한의원

*** : 우석대학교 한의과대학 생리학교실

resteaming and redrying nine times.

The aim of this experiments was to investigate the effect of *Rehmannia Radix* water extracts on the plasma renin activity and plasma levels of aldosterone and atrial natriuretic peptide (ANP) in rats.

The results of study were as follows :

Plasma renin activity was not changed after administration of *Rehmannia Radix* water extracts.

Plasma levels of aldosterone was decreased significantly after administration of *Shudihuang* (熟地黃) water extracts.

Plasma levels of atrial natriuretic peptide was increased significantly after administration of *Shudihuang* (熟地黃) water extracts.

I. 緒 論

韓醫學에서의 腎은 腰部에 屬해 있으며, 九竅 중 耳, 前·後陰과 連繫되어 있고, 그 華는 髮에 나타난다. 腎은 藏精하고, 骨을 主管하며, 髓를 生하며, 腦를 充하며, 納氣하고, 人體의 生殖·生長·發育·老衰와 密接한 關係가 있다¹⁻³⁾. 이러한 腎의 生理는 腎陰과 腎陽의 兩方面으로 概括되며, 腎陰은 一身 陰液의 根本으로 臟腑·腦·髓·骨을 滋養하고, 陽氣의 亢盛을 抑制하여 火의 内生을 防止하며 發育과 生殖을 維持한다⁴⁾.

補腎陰의 代表的인 藥인 地黃은 修治에 따라서 生地黃, 乾地黃, 熟地黃으로 나누어지는데 生地黃은 生津滋陰하며, 乾地黃은 滋陰生血하고, 熟地黃은 補身長壽, 生精血, 補血등의 效果가 있다⁵⁻⁸⁾.

實驗的 研究 結果에 의하면 熟地黃은 腎血管 擴張과 強心作用 및 이에 따른 利尿作用이 있으며⁹⁻¹¹⁾, renin 分泌를 抑制하고¹⁰⁾, angiotensin 變換효소의 활성도를 억제한다고 하였다¹¹⁾.

또한 熟地黃은 angiotensin 變換酵素의 活性도를 抑制한다고 報告되었으며¹¹⁻¹²⁾, Lee 등¹⁰⁾은 熟地黃 投與에 의하여 腎臟의 renin 分泌가 減少한다고 報告하였다.

이에 著者는 地黃 煎湯液을 正常 白鼠에 長期間 經口投與한 후 血漿 renin 活性도와 血漿 aldosterone 및 atrial natriuretic peptide (ANP) 의 變動을 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗 方 法

1. 動 物

實驗動物은 體重 150-180 g 內外의 Sprague-Dawley系 白鼠를 물과 固形飼料 (實驗動物(쥐)用, 삼양유지사료(주))를 充分히 供給하면서 2주以上 實驗室 環境에 適應시킨 후 實驗에 使用하였다.

2. 材 料 및 方 法

1) 材 料 및 煎湯液의 製造

본 實驗에 使用한 各各의 地黃은 圓光大學校 韓醫科大學 附屬韓方病院에서 使用하는 藥材를 實驗에 使用하였다. 各各의 地黃 600 g과 蒸溜水 1,500 ml를 삼각 플라스크에 넣고 冷却器를 設置한 후 120分間 加熱하여 抽出된 煎湯液을 3,000 rpm으로 20分間 遠心分離하고 이를 眞空濃縮器로 減壓濃縮하여 600 ml의 煎湯液을 얻었다.

2) 藥物 投與

藥物の 投與는 給水器에 藥物을 稀釋시켜 8週間 投與하였다.

3) 採血

地黃 煎湯液의 效能을 持續的으로 觀察하기

위하여 投與 후 8주에 scaffold로 斷頭하여 採血하였다. 血漿 ANP 濃度を 測定하기 위한 採血은 proteolytic enzyme inhibitor mixture (ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 5 mg/ml, soybean trypsin inhibitor (SBTI) 50 BAEE/ml, aprotinin 200 KIU/ml)가 들어 있는 tube에 採血하였으며, 4 °C에서 3000 rpm으로 遠心分離하여 血漿을 分離하였다.

4) 血漿 Renin 活性度 및 血漿 Aldosterone과 ANP 濃度 測定

血漿 renin 活性度 및 血漿 aldosterone과 ANP 濃度 測定은 Lee 등의 方法¹³⁾에 따랐다.

3. 統 計 處 理

實驗結果의 統計的 處理는 Stat View™ (Brain Power, Inc., Calabasas, CA., U.S.A.)를 使用하여 computer (Macintosh IIcx)로 處理하였으며 p-value가 最小한 0.05以下인 경우 有意한 差異로 判定하였고, 實驗置의 表現은 mean ± SE로 하였다.

III. 實 驗 成 績

1. 血漿 Renin 活性度の 變動

白鼠 對照群의 血漿 renin 活性度는 14.04 ±

1.48 ngAI/ml/hr이였으며, 生地黃, 乾地黃, 熟地黃 投與群에서는 各各 12.74±0.48, 13.08±1.10, 11.82±0.69 ngAI/ml/hr으로 對照群에 비하여 有意한 差異를 보이지 않았다 (Table 1).

2. 血漿 Aldosterone 濃度の 變動

白鼠 對照群의 血漿 aldosterone 濃度は 607.8 ±55.8 pg/ml이였으며, 生地黃, 乾地黃 投與群에서는 各各 504.0±52.0, 526.5±65.3 pg/ml로 對照群에 비하여 有意한 差異를 보이지 않았으나, 熟地黃 投與群에서는 370.4±30.9 pg/ml로 對照群에 비하여 有意한 減少 (p<0.01)를 보였으며, 生地黃, 乾地黃 投與群에 비하여 有意한 減少 (p<0.05)을 보였다 (Table 1).

3. 血漿 Atrial Natriuretic Peptide 濃度の 變動

白鼠 對照群의 血漿 atrial natriuretic peptide 濃度は 88.2±5.8 pg/ml이였으며, 生地黃, 乾地黃 投與群에서는 各各 88.9±5.2, 93.3±10.0 pg/ml로 對照群에 비하여 有意한 差異를 보이지 않았으나, 熟地黃 投與群에서는 119.0±9.3 pg/ml로 對照群에 비하여 有意한 增加 (p<0.01)를 보였으며, 生地黃, 乾地黃 投與群에 비하여 有意한 增加 (p<0.01, p<0.05)를 보였다 (Table 1).

IV. 考 察

韓醫學에서의 腎은 腎臟·膀胱·命門·三焦·骨·髓·腦·髮·耳·二陰을 包括하며 生殖器·內分泌器·排泄器系統 및 中樞神經系의 一部를 營爲하는 機能群을 表現한다¹⁴⁻¹⁵. 또한 腎을 五行上 寒과 水의 臟으로 보았으며, 腎이 간직하고 있는 精은 五臟六腑의 根本임을 말하고 있다. 이러한 腎精은 腎陰, 腎陽의 基礎가 된다. 腎陰은 人體 陰液의 根本으로, 各 臟腑에 濡潤과 滋養作用을 하는 機能活動을 위한 物質基礎를 意味하며, 腎陰이 虛하면 潮熱·顴紅·口乾咽燥·脈數無力 등의 熱證이 나타난다^{1-2, 16}.

西洋醫學에서 腎臟의 機能은 老廢物質의 排泄과 恒常性 維持, acid-base balance에 寄與 및 內分泌 器官의 役割 (renin과 renal erythropoietic factor)을 한다. 腎臟에서의 體液調節은 sodium 排泄量에 의해 左右되며, 이는 絲球體 濾過率, 腎 血流量動學的 要因과 交感神經系 및 renin-angiotensin-aldosterone系, ADH, ANP, prostaglandins 등에 의하여 調節된다.

Angiotensin은 腎血管을 收縮시키고 交感神經 活動을 增加시켜 腎血流量과 絲球體 濾過率을 減少시키며 分泌를 促進한다. ANP는 體液과 電解質 代謝에 關여하며, 尿中 Na⁺ 排泄量을 顯著히 增加시킬 뿐 아니라, 集合管에 作用하여 遊離水分 排泄量을 增加시킨다^{14, 16-19}.

生地黃은 玄蔘科에 속한 地黃의 根으로 性은 大寒 無毒하고 味는 甘微苦하며, 歸經은 心, 肝,

腎하여 祛瘀, 生津止渴하는 약이다⁵⁻⁷⁾.

乾地黃은 玄蔘科에 속한 地黃의 根을 乾燥한 것으로 性은 寒 無毒하고 味는 甘하며, 歸經은 心, 肝, 腎, 心包, 小腸經으로 補血, 滋陰, 益氣, 破惡血, 利耳目, 清血調經하는 약이다^{5, 7-8)}

熟地黃은 玄蔘科에 속한 地黃의 根을 九蒸九曝한 것으로 性은 微溫無毒하고 味는 甘하며 歸經은 心, 肝, 腎經으로 補血氣, 滋腎水, 益眞陰, 補骨髓하며 滋養強壯의 效果가 있으며 補身長壽의 要藥이다⁵⁻⁸⁾.

Lee 등¹⁰⁾은 地黃 煎湯液을 無麻醉 家兔의 腎動脈에 直接 投與하였는 바, 生地黃 投與時 尿量, 遊離水分 排泄量은 減少하였고, 尿中 Na^+ , Cl^- 排泄量은 增加하였으며, 乾地黃 投與時 尿量, 絲球體 濾過率, 尿中 Na^+ , Cl^- 排泄量은 減少하였고, 熟地黃 投與時 尿量, 絲球體 濾過率은 減少하였으나 尿中 Na^+ , K^+ , Cl^- 排泄量은 增加하였으며, 熟地黃, 乾地黃 投與時에 renin 分泌率은 減少하였지만 生地黃 投與時 renin 分泌率은 變動이 없었다고 하였다.

熟地黃은 六味地黃湯의 主要 構成要素로서 李²⁰⁾는 實驗的 腎性 高血壓 白鼠에게 六味地黃湯을 經口投與를 한 結果, 有意한 血壓降下 效能이 있었으며, 이러한 作用은 血漿 renin 活性度の 減少와 關聯이 있다고 報告하였고, 鄭²¹⁾은 正常 白鼠에게 六味地黃湯을 經口投與한 結果, 血漿 renin 活性도와 ANP는 減少시키나, 血漿 aldosterone 濃度는 增加시킨다고 報告하였다.

盧²²⁾는 實驗的 腎性 高血壓 白鼠에게 熟地黃

을 經口投與한 結果 有意한 血壓下降 效能이 있었으며, 自發性 高血壓 白鼠에게 熟地黃을 經口投與한 結果 血漿 aldosterone 濃度가 有意하게 增加하였다고 報告하였으며, 朴²³⁾은 熟地黃 水鍼에 의한 實驗的 腎性 高血壓 白鼠의 血壓降下 作用은 血漿 renin 活性度の 減少와 關聯이 있다고 報告하였다.

熟地黃은 味甘, 性微溫으로 滋陰·補腎·生精, 益髓鎮精하고, 實驗的 研究 結果에 의하면 腎血管擴張과 強心作用 및 이에 따른 利尿作用이 있으며⁹⁻¹¹⁾, renin 分泌를 抑制하고 絲球體 濾過率과 尿量을 增加시킨다¹⁰⁾. 熟地黃은 angiotensin 變換酵素의 活性度を 抑制한다고 報告되었으며¹¹⁻¹²⁾ Lee 등¹⁰⁾은 熟地黃 投與에 의하여 腎臟의 renin 分泌가 減少한다고 報告하였다.

本 實驗의 內容은 水鍼이나 靜脈내 投與, 短時間의 經口 投與效果를 觀察한 것이 아니라 經口 投與에 의한 長期間의 效果를 觀察한 實驗이며, 實驗의 對象은 正常 白鼠로 自發性 高血壓 白鼠, 無麻醉 家兔, 實驗的 腎性 高血壓 白鼠등과는 差異가 있다.

本 實驗에서 血漿 renin 活性도는 熟地黃 投與群에서 對照群에 비하여 減少의 傾向을 보였고, 血漿 aldosterone 濃度는 對照群 및 生地黃, 乾地黃 投與群에 비하여 有意한 減少를 觀察할 수 있었다. 또한 血漿 atrial natriuretic peptide 濃度는 熟地黃 投與群에서 對照群 및 生地黃, 乾地黃 投與群에 비하여 有意한 增加를 觀察할 수 있었다.

본 實驗의 結果를 綜合해 보면 熟地黃의 長期 間 投與는 正常 白鼠의 血漿 aldosterone과 atrial natriuretic peptide 濃度에 影響을 주는 것으로 思料된다.

V. 結 論

地黃 煎湯液 投與가 白鼠의 血漿 renin 活性 度, 血漿 aldosterone 및 atrial natriuretic peptide 濃度에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 熟地黃 煎湯液 投與 후 血漿 aldosterone 濃度는 有意하게 減少하였다.
2. 熟地黃 煎湯液 投與 후 血漿 ANP 濃度는 有意하게 增加하였다.

以上の 結果를 綜合하면 熟地黃 煎湯液의 長期 間 投與는 血漿 aldosterone과 atrial natriuretic peptide 濃度에 影響을 주는 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 李兆華. 腎與腎病的證治, 北京, 河北人民出版社, pp. 8-9, 28-32, 39, 1979
2. 盛增秀 외. 藏象概說, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 41-52, 1984
3. 金完熙. 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp. 24, 281-303, 1985
4. 內山惠子. 中醫診斷學ノト, 千葉, 東洋醫學出版社, pp. 125-126, 1981
5. 陸昌洙 외. 韓藥學 II, 서울, 光明醫學社, p. 141, 1992
6. 李尙仁 외. 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp. 354-355, 1986
7. 申佶求. 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.92-93, 1981
8. 辛民教. 本草維新, 慶苑文化社, p. 78, 1979
9. 安正華, 高學敏. 八味丸과 六味丸의 臨床應用例, 東洋醫學, pp. 26, 28-31, 1984
10. Lee, H. S., S. T. Kim, K. C. Cho. Effects of *Rhemannia Radix* water extracts on the renal function and renin secretion rate in unanesthetized rabbits. *American Journal of Chinese Medicine*, Vol. XXi, No. 2, pp. 179-186, 1981
11. 尹惠淑, 鄭聖顯, 韓秉勳. 植物生藥의 angiotensin 變換酵素 抑制作用檢索, 서울, 大韓生藥學會誌, 12(1):51-54, 1981
12. Jin Ichi Inokuchi, Hikaru Okabe, tatsuo Yamauchi and Atsuo Nagamatsu, Inhibitors of angiotensin converting enzyme in crude drugs, I. *Chem. Pharm. Bull.* 32(9) 3615-3619, 1984
13. Ho Sub Lee, Jong Chan Song, Kyung Sik Kim. Effects of acupuncture on the plasma

- atrial natriuretic peptide, aldosterone and renin activity in man, *Acupuncture & Electro-therapeutics Res., Int. J.*, Vol. 16, pp. 111-115, 1991
14. 杜鎬京. 東醫腎系學(上), 서울, 東洋醫學研究院, pp. 3-12, 1991
 15. 金完熙. 臟腑生理學, 서울, 慶熙大學校 韓醫科大學, pp. 1-9, 1987
 16. 金完熙. 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp. 24, 281-303, 1985
 17. 成虎慶 외. 生理學, 서울, 의학문화사, pp. 184-185, 269-290, 323-333, 1989
 18. Brenner, B. M., Rector F. C. *The Kidney*, Saunders, pp. 371-399, 650-679, 723, 741, 1981
 19. Laragh, J. H., M. Angers, W. G. Kelly, and S Lieberman. Hypertensive agents and pressor substances. *J. Am. Med. Assoc.* 174:234-240, 1960
 20. 李彦政. 六味地黃湯 煎湯液이 腎性 高血壓 白鼠의 血壓 및 血漿 renin 活性도에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1985
 21. 鄭銀卿. 六味地黃湯과 八味地黃湯 煎湯液 投與가 白鼠의 腎臟機能, 血漿 Renin 活性度, Aldosterone 및 ANP 濃도에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1994
 22. 魯鎮求. 熟地黃 煎湯液과 附子 煎湯液 投與가 白鼠의 腎臟機能과 血漿 Renin 活性度 및 ANP 濃도에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1993
 23. 朴呈培. 地黃 水鍼이 實驗的 腎性 高血壓 白鼠의 腎臟 機能에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1993

Table 1. Effects of Rhizoma rehmannia water extract on the plasma levels of renin activity (PRA), aldosterone and atrial natriuretic peptide (ANP) in rats

Group	PRA	ANP	Aaldosterone
Control	14.04±1.48	88.22±5.75	607.8±55.8
Shengdihuang	12.07±0.48	88.88±5.19	504.0±52.0
Gandihuang	13.08±1.10	93.30±9.99	526.5±65.3
Shudihuang	11.82±0.69	119±9.3*	370.4±30.9*

Values are mean±SE 10 experiments. *, significantly different from the control group with p<0.01