

육미지황탕이 카드뮴 중독된 흰쥐의 혈압에 미치는 영향

임종필*, 서은실, 김훈, 송영철

우석대학교 약학대학

Effects of Yukmijihwang-tang on the Blood Pressure in Cadmium-poisoned Rats

Jong Pil Lim*, Eun Sil Suh, Hoon Kim and Yung Chul Song

College of Pharmacy, Woosuk University, Chonju 565-701, Korea

Abstract – Cadmium chloride and Yukmijihwang-tang extract (YJT), a herbal restorative were treated 3 mg/kg *s.c.* and 500 mg/kg *p.o.* respectively, and concurrently to rats, and examined the variations of the body weight, feed efficiency ratio, accumulation of cadmium in kidney, the triglyceride and cholesterol in serum, the blood pressure and heart rate of rats. The values of body weight gained and feed efficiency ratio decreased, and the other values increased significantly in cadmium-treated group, but concurrent administration with YJT showed significant recovery from the toxicity of cadmium.

Key words – Yukmijihwang-tang; blood pressure; cadmium-poisoned; toxicity.

六味地黄湯은 滋補肝腎, 清虛熱, 利濕劑^{1,2)}로서 본 제제에 대한 연구중 신장성 고혈압에 대한 동물실험에서 김 등³⁾은 지속적 혈압강하를, 허 등⁴⁾은 혈청 중 전해질인 Na⁺ 및 Cl⁻ 등의 감소, 육 등⁵⁾은 신염 백서의 요중 단백질 함량이 감소함을 보고한 바 있다. 또한 공해물질 중의 하나인 cadmium에 대한 연구는 비교적 많이 이루어 졌는데 중독 시 폐기종, 단백뇨, 신 독성, 간 독성, 빈혈, 고혈압, 골연화증 등의 유발이 보고되고 있으며⁶⁻¹⁰⁾, 특히 동물 실험에서 신장이 표적장기중의 하나가 되어 신장성 고혈압이 발생한다고 보고되었다.¹¹⁻¹³⁾ 이에 본 저자는 cadmium의 장애로 발생하는 신장성 고혈압에 치료 효과가 기대되는 육미지황탕이 미치는 영향을 소정의 동물실험을 통하여 유의성 있는 결과를 얻었으므로 보고한다.

재료 및 방법

재료 – 六味地黄湯은 方藥合編¹⁴⁾의 처방에 준하여

*교신저자 : Fax 0652-290-1567

숙지황 13 g, 산약, 산수유 각 7 g, 목단피, 복령, 택사 각 5 g을 1첩으로 처방하여 10배의 물을 가하여 전탕후 여과하여 감압 농축 동결 건조하여 건조 분말 엑스 (이하 YJT라 함)로 제조하여 사용시 정제수를 가하여 일정 농도로 만들어 투여하였다 (수득율: 10.5%).

시약 및 기기 – 카드뮴으로는 cadmium chloride (Sigma Co.)를 사용하였고 기타 시약은 시판 특급 이상의 시약을 사용하였다. 기기로는 Spectrophotometer (UV-240, Shimadzu), High speed centrifuge (KR-20000T, Kubota), Autoanalyzer (Hitachi 736-40), Teflon-glass homogenizer (Fisher), ICAP (Jarrel-Ash, Atom Comp. Series 800, USA), Physiograph (Narcotrace 80, Narco Biosystem) 등을 사용하였다.

실험동물 – Rat는 체중 150 g 정도의 건강한 Sprague-Dawley strain (Male)을 사용하였다. 대조군과 Cd 투여 군, YJT 투여 군 및 Cd+YJT 투여 군으로 나누었으며, 실험 군마다 10 마리씩 사용하였다. 대조 군에는 생리식염수 5.0 ml/kg 씩을, Cd 투

여군은 Dudley, Hoffman 등^{8,9)}의 실험치가 Cd로서 3-6 mg/kg 인 점을 감안하여 Cd로서 3 mg/kg씩을 피하로, YJT 투여 군은 허, 유 등^{4,5)}의 실험치를 기준으로 하여 YJT로 500 mg/kg씩을 경구로, Cd+YJT 투여 군은 Cd 투여 군과 같은 방법으로 투여하고 1시간 후 YJT 투여 군과 동일한 방법으로 YJT를 4주간 매일 1회씩 투여하였다.

체중 변화율 - 투여 직전의 체중과 최종적으로 약물을 투여한 24시간후의 체중 차를 약물 투여 직전의 체중으로 나누어 백분율로 나타냈다.

사료효율(FER) - 체중 증가량 (g)을 사료 섭취량 (g)으로 나누어 백분율로 나타냈다.

신장중 카드뮴 축적량 - 신장의 중량을 측정 후 적당량을 취하여 Mahaffey 등¹⁵⁾의 방법에 따라 혼화하고 그 중 2g을 취하여 Kjeldahl flask내에서 질산과 과염소산액 혼액 (5:1) 15 ml에 녹였다. 증류수로 희석하여 여과한 후 Inductively Coupled Argon Plasma Excitation (ICAP, Model Atom Comp. Series 800, USA, Jarrel-Ash Co.)을 사용하여 카드뮴의 함량을 측정하였다.

Triglyceride 및 cholesterol 함량 - 복부 대동맥에서 채혈한 혈액의 일부를 시험관에 넣어 30분간 방치한 후에 2,000 g에서 20분간 원심 분리하여 얻은 혈청을 blood autoanalyzer를 사용하여 triglyceride (TG)와 cholesterol (Chol) 의 함량을 조사하였다.

혈압 및 심박수 - Levy¹⁶⁾의 방법에 따라 rat를 hot plate 상에서 40±2°C로 약 15분간 보온시킨 후 꼬리동맥 수축기 혈압을 pneumatic pulse transducer가 부착된 electrophysiograph coupler를 사용하여 physiograph상에 기록하였다. 심박 수는 맥박수를 이용하여 계산하였다. 투약 1시간 후에 마리당 4-5회 반복 측정하여 평균치로 혈압 및 심박 수를 정하였다.

통계처리 - 실험 결과 평균치의 실험 오차를 계산하였고, 대조 군과의 차이를 student-t test를 사용하여 검정하였으며, p 값이 5 % 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

본 실험의 투여 량과 관련하여 허, 유 등^{4,5)}의 연구에서 본 제제의 효과가 농도 의존적이기는 하지만 인체 투여량과 그 효율을 볼 때 당 엑스로서 500

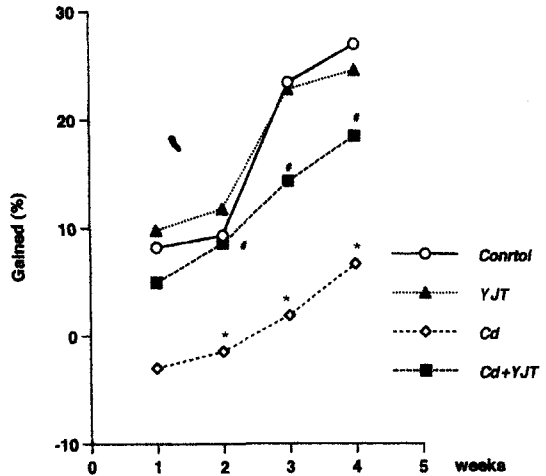


Fig. 1. Effect of Yukmijhwang-tang extract on the body weight in cadmium-poisoned rats. Each value is the mean ± SE of 10 rats. Control: 5.0 ml/kg of saline, Cd: 3 mg/kg of cadmium chloride, YJT: 500 mg/kg of Yukmijhwang-tang, Cd +YJT: 3 mg/kg of cadmium chloride and 500 mg/kg of Yukmijhwang-tang. Significant difference between control and Cd groups (*:p<0.05). Significant difference between Cd groups and Cd+YJT groups (: p<0.05).

mg/kg 정도가 적당하다고 하여 본 실험에서도 동량을 투여하였다.

체중 변화율 - 육미지황탕 투여군은 뚜렷한 체중 증가를 보였고 카드뮴 투여군은 유의성 있게 감소하였으며 카드뮴과 육미지황탕의 병용 투여군은 카드뮴 투여군에 비하여 유의성 있는 개선 효과를 보였다 (Fig. 1). 실험 도중 카드뮴 투여군의 경우는 가끔씩 설사하는 경우도 있었으나 그 외의 특이사항은 없었다.

사료효율 - 각 군에서 시간의 경과에 따라 사료 섭취량은 증가하였고 각 군별 사료의 섭취량은 거의 일정하였으나 효율에 있어서는 카드뮴 투여군에서 현저한 감소를 나타내어 첫 주에는 -0.6 %로 크게 감소한 반면 육미지황탕 투여군에서는 상당한 개선 효과를 나타냈다 (Table I).

신장중의 카드뮴 축적량 - 신장에서 카드뮴 단독 투여시는 control 군에 비해 경시적으로 증가하였다. 그러나 육미지황탕의 병용투여로 유의성있는 회복 효과를 나타냈다 (Table II).

Triglyceride 및 cholesterol 함량 - 고혈압 원인과 관련이 있는 것으로 보고되고 있는 혈청중

Table I. Effect of Yukmijihwang-tang extract on feed efficiency ratio (FER) in cadmium-poisoned rats

Group	weeks	Feed consumed(g)	Net gain (g)	FER (%)
Control	1	764	14.8	1.9
	2	1431	15.6	1.1
	3	2718	43.7	1.6
	4	2990	46.1	1.5
YJT	1	668	16.8	2.5
	2	1686	19.7	1.2
	3	2175	48.2	1.8
	4	3561	50.2	1.4
Cd	1	631	-4.1	-0.6
	2	1861	-1.8	-0.1
	3	2214	2.9	0.1
	4	2915	22.4	0.8
Cd+YJT	1	662	9.1	1.4
	2	1321	13.8	1.0
	3	2648	24.9	0.9
	4	3254	39.2	1.2

Each value is the mean \pm SE of 10 rats. Control: 5.0 ml/kg of saline, Cd: 3 mg/kg of cadmium chloride, YJT: 500 mg/kg of Yukmijihwang-tang, Cd+YJT: 3 mg/kg of cadmium chloride and 500 mg/kg of Yukmijihwang-tang.

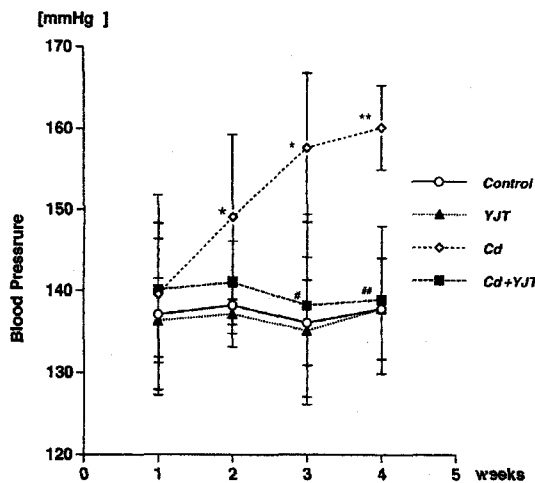


Fig. 2. Effect of Yukmijihwang-tang extract on the blood pressure in cadmium-poisoned rats. Each value is the mean \pm SE of 10 rats. Control: 5.0 ml/kg of saline, Cd: 3 mg/kg of cadmium chlorid, YJT: 500 mg/kg of Yukmijihwang-tang, Cd+YJT: 3 mg/kg of cadmium chloride and 500 mg/kg of Yukmijihwang-tang. Significant difference between control and Cd groups (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$). Significant difference Cd groups and Cd+YJT groups (***: $p < 0.01$).

Table II. Effect of Yukmijihwang-tang extract on the cadmium accumulation in kidney of cadmium-poisoned rats

Groups	weeks	Cd in kidney
Control	1	ND
	2	ND
	3	ND
	4	ND
YJT	1	ND
	2	ND
	3	0.01
	4	ND
Cd	1	25.21 \pm 0.25*
	2	27.01 \pm 0.99*
	3	30.24 \pm 1.01*
	4	31.29 \pm 0.88*
Cd+YJT	1	9.21 \pm 0.19#
	2	8.39 \pm 0.02##
	3	8.96 \pm 0.17###
	4	7.69 \pm 0.09###

ND: not detected. Unit: ppm, Each value is the mean \pm SE of 10 rats. Control: 5.0 ml/kg of saline, Cd: 3 mg/kg of cadmium chloride, YJT: 500 mg/kg of Yukmijihwang tang, Cd+YJT: 3 mg/kg of cadmium chloride and 500 mg/kg of Yukmijihwang-tang. Significant difference between control and Cd groups (*: $p < 0.05$). Significant difference between Cd groups and Cd+YJT groups (#: $p < 0.05$, ##: $p < 0.01$, ###: $p < 0.001$).

cholesterol 및 triglyceride 함량은 Table III에서와 같이 control과 육미지황탕 투여 군에서 뚜렷한 차이는 없었다. 그러나 카드뮴 투여 군은 시간에 따라 서서히 증가하여 3-4주에는 유의성 있는 상승이 있었으며 육미지황탕의 병용 투여로 유의성 있는 회복효과를 나타냈다 (Table III).

Triglyceride는 glycerol과 지방과의 ester 결합이며 95%가 지방조직에 존재하여 과산화지질 유리 증가와 밀접한 관계가 있다. 또한 cholesterol은 liver disease, ether, 당뇨, cadmium에 의해 증가한다.¹⁷⁾

혈압 및 맥박수 - Control과 육미지황탕 투여 군은 별다른 변화가 없었다. 카드뮴 단독 투여 군은 control 군에 비해 경시적으로 증가하였다. 그러나 육미지황탕의 병용투여로 유의성 있는 회복효과를 나타냈다 (Table IV, Fig. 2).

일반적으로 Cd의 축적은 신장기능 저하를 일으켜 혈압 및 맥박수가 증가하는 것으로 사료된다.¹¹⁻¹³⁾

Table III . Effect of Yukmijihwang-tang extract on the concentration of triglyceride and cholesterol in serum of cadmium-poisoned rats

Groups	weeks	TG [mg/dl]	Chol [mg/dl]
Control	1	55.89±3.11	52.45±3.65
	2	53.78±3.13	50.18±2.17
	3	54.81±3.18	51.34±4.16
	4	53.44±4.01	50.67±3.05
YJT	1	53.85±2.14	51.46±1.89
	2	51.43±3.18	49.11±3.44
	3	49.22±1.98	46.78±2.36
	4	47.44±4.35	44.22±4.05
Cd	1	56.41±2.14	53.98±2.45
	2	59.74±5.17	56.77±3.18
	3	67.41±1.09*	60.18±4.88*
	4	80.15±3.19**	76.21±3.59**
Cd+YJT	1	55.57±3.12	54.32±3.05
	2	56.79±4.08	55.26±1.88
	3	57.49±1.99 [#]	56.71±4.00
	4	55.22±3.22 [#]	53.11±3.18 [#]

TG: triglyceride, Chol: cholesterol. Each value is the mean ± SE of 10 rats. Control: 5.0 ml/kg of saline, Cd: 3 mg/kg of cadmium chloride, YJT: 500 mg/kg of Yukmijihwang-tang, Cd+YJT: 3 mg/kg of cadmium chloride and 500 mg/kg of Yukmijihwang-tang. Significant difference between control and Cd groups (*: p<0.05, **: p<0.01). Significant difference between Cd groups and Cd+YJT groups ([#]: p<0.05, [#]#: p<0.01).

상기 효과에 대하여 본 방제를 구성하는 각 단미 약재의 효과도 신장과 관련이 있으나 한방적 이론에 근거하면 숙지황, 산수유, 산약의 三補와 목단피, 택사, 복령의 三瀉효과¹⁸⁾라 하였으므로 개별 단미 약재의 효과보다는 본 방제를 구성하는 모든 약재의 복합적인 상호작용에 의한 효과가 아닌가 사료된다. 또한 이선탕, 가미소요산, 용담사간탕, 산조인탕, 천왕보심단 등 고혈압에 유효한 방제¹⁹⁾들이 많이 있어 추후 계속하여 관련 연구가 필요하다고 사료된다.

결 론

중금속 중독을 일으키는 카드뮴과 補肝腎劑로 사용되는 육미지황탕을 흰쥐에게 카드뮴과 탕액스로서 각각 3 mg/kg 및 500 mg/kg 씩 단독 투여 군 및 그것들의 병용 투여 군에 4주간 피하 및 경구 투여

Table IV . Effect of Yukmijihwang-tang extract on the heart rate change in cadmium-poisoned rats.

Groups	weeks	Heart Rate(beats/min.)
Control	1	132.12±10.21
	2	133.11±6.21
	3	134.01±9.11
	4	132.19±5.30
YJT	1	131.18±4.25
	2	132.12±9.11
	3	132.12±3.56
	4	132.12±8.42
Cd	1	136.36±9.08
	2	141.35±10.01*
	3	149.21±1.23*
	4	151.13±3.17**
Cd+YJT	1	135.16±4.02
	2	137.02±1.59
	3	134.34±7.51 [#]
	4	133.46±6.97 [#]

Each value is the mean±SE of 10 rats. Control: 5.0 ml/kg of saline, Cd : 3 mg/kg of cadmium chloride, YJT : 500 mg/kg of Yukmijihwang-tang, Cd+YJT: 3 mg/kg of cadmium chloride and 500 mg/kg of Yukmijihwang-tang. Significant difference between control and Cd groups (*: p<0.05, **: p<0.01). Significant difference between Cd groups and Cd+YJT groups ([#]: p<0.05, [#]#: p<0.01).

하여 혈압 변화에 미치는 영향을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

카드뮴 투여 군에서 경시적으로 체중감소와 사료 효율의 저하가 있었고, 카드뮴은 신장에서 상당한 축적을 보였고, 카드뮴 투여로 triglyceride 와 cholesterol의 경우 3-4주 째 유의성 있는 증가를 나타냈으며 혈압 및 박동수도 높아졌으나, 육미지황탕의 병용 투여로 유의성 있는 개선효과를 보았다.

사 사

본 연구는 1999학년도 우석대학교 학술연구비의 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드린다.

인용문헌

1. 神戸中醫學研究會 (1982) 中醫處方解説, 39. 醫齒藥出版, 東京.

2. 生藥學 教授 協議會 (1994) 本草學, 784. 大韓 藥 師會.
3. 김우식, 이동희 (1979) 육미지황탕 전탕액이 가토 혈압 및 백서 간 TBA에 미치는 영향에 관한 연구. 경희한의대 논문집 2: 145-152.
4. 허중희, 유가원 (1984) 육미지황탕이 백서의 혈당 량에 미치는 영향. 경희한의대 논문집 7:135-152.
5. 유지운 (1986) 육미지황탕이 항개량형 마빈신염에 미치는 영향. 원광대학교 대학원 논문집 3:541-564.
6. Hagino, N. and Yoshida, K. (1961) A study on the etiology of so called "Itai- Itai" disease. *J. Japan Orthop. Cd. Soc.* 20: 812-815.
7. Elinder, C. G., Edling, C., Lindberg, E. and Kagedal, B. (1985) Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 42: 754-756.
8. Dudley, E. R., Curtis, D. (1985) Cadmium-induced hepatic and renal injury in chronically exposed rats. *Toxicol. and Applied Pharmacol.* 77: 41-49.
9. Hoffman, E. O., Cook, J. A. and Coover, J. A. (1975) The effects of acute cadmium administration in the liver and kidney of the rat. *Lab. Invest* 40: 43-46.
10. 齋藤寬 (1984) 有害金屬と 生活環境. 藥局 35: 1147-1151.
11. Nordberg, G. F. (1972) Cadmium metabolism and toxicity. *Environ. Physiol Biochem.* 2 : 121- 127
12. Nomiyama, K. (1980) Recent progress and perspectives in cadmium health effects studies. *Sci Total Environ.* 14: 199-204.
13. Edward, J. C. (1993) Nutrition and environmental health, 303. A Wiley-Interscience Publication, New York.
14. 황도연 (1984) 증맥·방약합편, 155. 남산당, 서울.
15. Mahaffey, R. K., Capar, G. S., Gladen, C. B. and Fowler, A. B. (1981) Concurrent exposure to lead, cadmium and arsenic. -Effects on toxicity and concentrations in the rat-. *J. Lab. Clin. Med.* 98: 231-235.
16. Levy, J. V. (1976) Beta adrenergic receptor blocking drudgs in spontaneous hypertension. *Am. J. Med.* 61: 779-783.
17. Hayes, A. W. (1989) Principles and methods of toxicology. 2nd ed. 265. Raven Press. USA.
18. 神戸中醫學研究會 (1982) 中醫處方解説, 40. 醫齒藥出版, 東京.
19. 神戸中醫學研究會 (1982) 中醫處方解説, 67, 217, 217, 384, 386. 醫齒藥出版, 東京.

(1999년 6월 28일 접수)