

導赤散이 白鼠 腎臟機能에 미치는 影響

尹賢子* · 尹用甲* · 康舜洙*

ABSTRACT

Effects of *Dojuksan* on the Renal Function in Rats

Yun Hyun-ja · Yun Young-gab · Kang Sun-soo

This study has been carried out to investigate the effects of *Dojuksan* on the renal functions and internal secretion system, as water balance, urine volume, urinary excretion of sodium and potassium, free water clearance, urinary excretion of creatinine, plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP), plasma levels of aldosterone and plasma renin activity, comparing experimental group which *Dojuksan* water extract were administrated with control group. Sprague-Dawley rats, about 200-250 g, were used for this experiment.

The results of this study were as follows:

1. Water balance decreased significantly after the administration of *Dojuksan* water extract.
2. Urine volume increased significantly after the administration of 100 μ l *Dojuksan* water extract per 100g rat.
3. Urinary excretion of sodium increased significantly but urinary excretion of potassium did not change after the administration of *Dojuksan* water extract.
4. Free water clearance decreased significantly after the administration of *Dojuksan* water extract.
5. Urinary excretion of creatinine increased significantly after the administration of *Dojuksan* water extract.
6. Plasma renin activity did not change after the administration of *Dojuksan* water extract.

* 圓光大學校 韓醫科大學 方劑學教室

7. Plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) did not change after the administration of *Dojuksan* water extract.

8. Plasma levels of aldosterone decreased significantly after the administration of 200 μ l *Dojuksan* water extract per 100g rat.

The results suggest that *Dojuksan* increase the urinary excretion of sodium, and thus reduce the water balance, which resulted from suppression of sodium reabsorption into renal tubule by increasing glomerular filtration rate and decreasing aldosterone.

I. 緒 論

導赤散은 小兒藥證直訣¹¹에 처음 收錄된 處方으로 小兒 心熱을 치료하는데 사용되었으며, 後代^{2-12,46-48}에는 心胸煩熱 口渴面赤 舌尖赤糜爛痛 口舌生瘡 小溲刺痛 小便不利 등과 같은 證狀에 活用되어온 方劑이다.

특히 醫宗金鑑⁴¹에서는 導赤散이 口糜舌瘡 小便黃赤 莖中作痛 熱淋不利를 治療한다 하였고, 醫方集解⁹에서는 便赤淋痛 面赤狂躁 口糜舌瘡 咬牙口渴에 活用하였으며 心熱을 小便으로 排出한다 하였다. 東醫寶鑑³에서는 導赤散을 小便赤澀하거나 혹은 熱淋이 發生할 경우와 發搐 難言하여 合面而臥하고 煩熱 故上竄하며 舌強 故欲言不能叫哭하며 胸熱 故合面而臥에 就涼의 目的으로도 活用하였다. 醫學正傳⁵에서는 導赤散을 心火로 인한 發搐에 活用하였으며, 類證治裁¹⁰에서는 心火上炎으로 인한 舌尖絳乾 病症에도 使用하였다. 近來^{8,12,14,16}에 이르러서는 導赤散을 心熱로 인한 口內炎 自律神經失調症 膀胱炎 腎盂炎 尿血 小便不利 등에 應用하고 있다.

한편 心熱이라함은 交感神經이 興奮된 것으로 心身過勞나 精神의 衝擊과 緊張에서 發生하는 것인데, 그 症狀는 처음에 上氣 頭重 口內炎 心悸 등이 나타나며, 甚하면 不眠 口內炎 舌炎 腎盂炎 膀胱炎 尿道炎 등이 發生하는 것을 말하며 心熱이 있는 病理에 導赤散을 活用한다⁸ 하였다. 그러므로 導赤散은 自律神經失調證과 小便短赤 排尿澀痛 등의 小便異常에 活用^{8,12,14,16}할 수 있으며, 清熱 鎮靜 利尿 強心 消炎 등의 效能^{6-8,11,12,14}이 있는 處方이다.

지금까지의 導赤散에 대한 實驗研究로는 崔¹⁷의 적출 원취 心臟의 血力學的 機能에 미치는 影響, 金¹⁸의 家兔의 腎臟機能에 미치는 影響이 報告된 바 있으나 아직 腎臟內分泌系에 대한 實驗의 研究

는 찾아볼 수 없었다.

이에 著者는 導赤散이 自律神經系와 聯關된 小便과의 關聯性을 究明하고자, 腎臟機能 및 腎臟內分泌系에 미치는 影響을 관찰하였다. 導赤散 煎湯液을 正常 白鼠에 投與한 후 water balance와 尿量의 變動 및 尿中 電解質 排泄量의 變動, 尿中 遊離水分과 creatinine 排泄量의 變動, 血漿 atrial natriuretic peptide (ANP) 濃度와 renin 活性度 및 血漿 aldosterone 濃度의 變化를 觀察하여 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗 材料 및 方法

1. 材料

1) 動物

實驗動物은 體重 200-250g 內외의 Sprague-Dawley系 白鼠를 使用하였으며, 動物飼育場 室內溫度를 23±2℃, 濕度 50±10%로 維持하여 固形飼料(實驗動物 rat用, 三養油脂飼料(株)와 물을 充分히 供給하면서 實驗室 環境에 適應시킨 후 實驗에 使用하였다.

2) 藥物

實驗에 使用한 藥材는 圓光大學校 韓醫科大學 附屬 韓方病院에서 使用하는 藥材를 使用하였다. 處方은 方藥合編⁴⁶에 따라 準하였으며 1貼의 內容과 分量은 다음과 같다.

Prescription of Dojuksan

韓藥名	學 名	重 量 (g)
生地黃	<i>Rehmanniae Radix</i>	3.75
木 通	<i>Akebiae Lignum</i>	3.75
燈 心	<i>Juncus effusus Linne</i>	2.00
甘 草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	3.75
總 計		13.25

2. 方法

1) 煎湯液의 製造

導赤散 10貼 分量인 132.5g에 蒸溜水 2500ml를 넣고 冷却器를 設置한 후 120分間 加熱하였다. 1990ml의 抽出된 煎湯液을 3000rpm으로 30分間 遠心分離하여 1900ml의 導赤散 煎湯液을 얻은 후 600ml로 濃縮하여 實驗에 使用하였다.

2) 採尿와 藥物의 投與

白鼠를 自由롭게 물과 먹이에 接近할 수 있는 metabolic cage에 넣어 1週間 適應시킨 후 實驗을 始作하였다. 1週의 對照期間동안 24時間 尿를 採尿하였으며, 採尿用器, 먹이통, 물통, cage의 清掃는 午前 10-11時에 實施하였다. 藥物은 給水器에 稀釋하여 投與하였다.

持續的인 藥物의 效能을 觀察하기 위하여 對照期間(4日)동안의 數値를 對照值로 하였으며, 投與 후 1, 2週(각 4日 平均)의 實驗值를 比較하였다

3) 採血

藥物의 效能을 觀察하기 위하여 2週間 藥物을 投與한 후 scaffold로 斷頭하여 採血하였다. 血漿 ANP 濃度를 測定하기 위한 採血은 proteolytic enzyme inhibitor mixture (ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA) 5mg/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) 尿의 Creatinine, Electrolytes 및 Osmolarity의 測定

尿의 Creatinine은 Philips 등¹⁹⁾의 方法으로 spectrophotometer (Spectronic 2000, B & L, Rochester, NY., U. S. A.)를 使用하여 定量하였으며, 電解質은 electrolyte analyzer (Nova 4, Newton, MA., U. S. A.)로 分析하였고, osmolarity는 osmometer (3C2, Advanced Instruments, Needham Heights, MA., U. S. A.)를 使用하여 測定하였다.

5) Renin 活性度 測定을 위한 放射免役測定法

血漿 renin 活性度는 少量 (25 μ l)의 血漿에 大量의 renin 基質을 使用하여 生成된 angiotensin I을 測定하는 方法으로 定量하였다²⁰⁾.

Angiotensin I의 抗體는 Goodfriend 등²¹⁾의 carbodiimide 方法을 變用한 Cho 등²⁰⁾의 方法에 따라, angiotensin I [(5-Ile, 9-His)]을 家兔의 血清 albumin에 接合시켜 同量의 Freund's adjuvant 와 잘 섞어 6週間 1回씩 여러 部位에 注射하였다. 2週 후부터 採血하여 그 titer를 測定하였으며, 血漿은 56 °C에서 30分間 不活性化하여 測定하였다. Titer가 決定된 angiotensin I 抗血清은 使用에 便利하도록 一段階 稀釋하여 少量씩 나누어 -70 °C 에 保管하였다.

Renin의 基質은 Cho 등²²⁾의 方法에 따라 만들었 으며 renin 活性度의 測定을 위한 angiotensin I의 測定은 Sealey 등²³⁾의 方法을 變形한 Cho 등^{24, 25)}의 方法에 따랐다.

變換 酵素 및 angiotensinases의 抑制劑로는 EDT A, phenylmethyl- sulfonylfluoride 및 8-hydroxyquinoline을 使用하였다.

Angiotensin I의 radioimmunoassay는 bovine serum albumin을 包含한 Tris-acetate buffer (pH 7.4, 0.1 M)를 使用하는 一般的인 方法에 따랐다.

4°C下에서 18-30 時間 放置 후 charcoal suspension (activated Norit A charcoal, 6.0g: Dextran T 70, 0.625g: phenylmercuric acetate 34 mg: Tris-acetate buffer (pH 7.4, 0.1 M, 1 l 되게함) 으로 bound form 과 free form을 分離하였으며, gamma counter (Autogamma 5500, Packard, Downers Grove, IL, U. S. A.)를 使用하여 그 radioactivity를 測定하였다.

6) 血漿 Atrial Natriuretic Peptide 濃度의 測定

Sep-pak C₁₈ cartridge를 4ml의 acetonitril과 4ml의

0.1% trifluoro-acetic acid (TFA)로 活性化시킨 후 Sep-Pak C₁₈ cartridge에 吸着된 ANP는 60%의 acetonitril 1.5ml로 elution하여 polyethylene tube에 담아 Speed Vac Concentrator (SVC-100H, Farmingdale, NY, U. S. A.)로 蒸發시켰다.

AP III에 대한 抗體는 Cho 등²⁰⁾의 方法에 따라 製造하였다. 즉 AP III의 抗體는 Goodfriend 등²¹⁾의 carbodiimide 方法에 따라 AP III와 bovin ethyroglobuline과 conjugation시켜 同量의 Freund's adjuvant와 잘 섞어 6週間, 1週에 1회씩 여러 部分에 注射하였다. 採血은 2週 후 부터 施行하여, 그 titer를 決定하였으며, 血漿은 56℃에서 30分間 inactivation하여 使用하였다. Titer가 決定된 AP III의 抗血清은 使用에 便利하도록 少量으로 나누어 -70℃에 保管하였다.

[¹²⁵I]AP III의 製造를 위한 iodination은 chloramine-T method에 의하였다. 즉 sodium phosphate buffer (pH 7.4, 0.5 M) 25 μ l가 들어 있는 Eppendorf tube에 5 μ g의 AP III (Peninsula Laboratories, Belmont, CA, U. S. A.)가 들어 있는 5 μ l의 solution과 sodium iodide-125 (1 mCi/10 μ l, Amersham, Aylesbury, Buckinghamshire, England) 10 μ l를 가하였다. Iodination하기 直前に 만든 chloramine-T(3.6 mg/ml) 10 μ l를 가한 후 室溫에서 40초간 조심스럽게 pipette로 混合하고, sodium metabisulfite 대신 30% bovine serum albumin (BSA) 200 μ l를 넣어 反應을 停止시킨 후 Sephadex G-25 column에 조심스럽게 가하고, 0.1 N acetic acid로 elution하였다 (注入速度 0.5ml/min). Elution buffer는 0.3% BSA, 0.3% lysozyme과 0.1% glycine을 包含한 0.1 N acetic acid였으며, fractionation을 위한 tube에는 200 KIU/ml의 aprotinin이 含有된 elution buffer 3ml을 加하여 높은 radioactivity에 의한 AP III의 破壞를 防止하였다. 약 1ml씩 fractionation한 직후 잘 混合하여 25 μ l속에 들어있는 radioactivity를 測定하고, iodinate AP

III의 peak에 該當하는 fraction은 3,000,000cpm/tube가 되도록 나누어 -20℃에 保管하였으며, tube當 8,000cpm이 되도록 하여 使用하였다.

AP III의 radioimmunoassay는 0.2% neomycin, 1 mM EDTA, 50 BAEE/ml SBTI, 0.02% sodium azide 및 1% BSA를 包含한 0.1 M Tris-acetate buffer (pH 7.40)를 使用하였다. Extracted sample은 100 μ l의 Tris-acetate buffer로 reconstitute하여 使用하였다.

Assay는 通常의인 equilibrated RIA 方法을 使用하였으나, disequili-brated assay도 使用하였는 바, 이때는 100 μ l의 antiserum과 試料 100 μ l를 4℃에서 24時間 incubation한 후 [¹²⁵I]ANP를 同量 添加한 후에 bound form과 free form을 分離하였다.

Bound form과 free form의 分離는 charcoal suspension을 使用하였으나, goat antirabbit γ -globulin antibody를 使用하는 double antibody technique를 使用하여 比較하였다.

Charcoal suspension은 renin assay 方法에 準하여 製造하였다.

7) 血漿 Aldosterone 濃度 測定

血漿 aldosterone 濃度는 aldosterone solid-phase RIA kit (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, U. S. A.)를 使用하여 測定하였다.

3. 統計 處理

實驗結果의 統計 處理는 Stat ViewTM(Brain power, Inc., Calabasas, CA, U. S. A.)를 使用하여 computer (Power Macintosh 6100/66)로 處理하였으며 p-value가 最小한 0.05 以下인 境遇 有意한 差異로 判定하였고, 實驗置의 表現은 mean \pm SE로 하였다.

III. 實驗成績

1. Water Balance에 미치는影響

白鼠 對照群의 water balance는 對照期間동안 $7.13 \pm 0.24 \text{ ml}/100\text{g}$ (of body weight)이었으며, 1, 2週 各各 $7.13 \pm 0.15 \text{ ml}/100\text{g}$, $6.59 \pm 0.14 \text{ ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 變動을 보이지 않았다 (Table 1).

導赤散 ($100\mu\text{l}/100\text{g}$) 投與群의 water balance는 對照期間동안 $8.76 \pm 0.26 \text{ ml}/100\text{g}$ (of body weight)이었으며, 投與 후 1, 2週 各各 $7.44 \pm 0.37 \text{ ml}/100\text{g}$, $7.11 \pm 0.20 \text{ ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 減少 ($p < 0.001$)를 보였다 (Table 2).

導赤散 ($200\mu\text{l}/100\text{g}$) 投與群의 water balance는 對照期間동안 $7.76 \pm 0.31 \text{ ml}/100\text{g}$ 이었으며, 投與 후 1週에 $7.72 \pm 0.20 \text{ ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 變動을 보이지 않았으나, 2週에 $6.80 \pm 0.26 \text{ ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 減少 ($p < 0.01$)를 보였다 (Table 3).

2. 尿量에 미치는影響

白鼠 對照群의 尿量은 對照期間동안 $2.07 \pm 0.10 \text{ ml}/100\text{g}$ 이었으며, 投與 후 1, 2週 各各 $1.84 \pm 0.08 \text{ ml}/100\text{g}$, $2.04 \pm 0.10 \text{ ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 變動을 보이지 않았다 (Table 1).

導赤散 ($100\mu\text{l}/100\text{g}$) 投與群의 尿量은 對照期間동안 $1.58 \pm 0.06 \text{ ml}/100\text{g}$ 이었으며, 投與 후 1, 2週에 各各 $1.79 \pm 0.06 \text{ ml}/100\text{g}$, $1.83 \pm 0.06 \text{ ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 增加 ($p < 0.01$)를 보였다 (Table 2).

導赤散 ($200\mu\text{l}/100\text{g}$) 投與群의 尿量은 對照期間동안 $1.81 \pm 0.14 \text{ ml}/100\text{g}$ 이었으며, 投與 후 1, 2週에 各各 $1.94 \pm 0.07 \text{ ml}/100\text{g}$, $1.97 \pm 0.09 \text{ ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 變動을 보이지 않았다 (Table 3).

3. 尿中 電解質 排泄量에 미치는影響

白鼠 對照群의 尿中 Na^+ 排泄量은 對照期間동안 $142.68 \pm 7.39 \mu\text{Eq}/\text{ml}/100\text{g}$ (of body weight)이

었으며, 1, 2週에 各各 $145.77 \pm 8.93 \mu\text{Eq}/\text{ml}/100\text{g}$, $148.52 \pm 6.75 \mu\text{Eq}/\text{ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 變動을 觀察할 수 없었다 (Table 1).

導赤散 ($100\mu\text{l}/100\text{g}$) 投與群의 尿中 Na^+ 排泄量은 對照期間동안 $101.74 \pm 8.72 \mu\text{Eq}/\text{ml}/100\text{g}$ (of body weight)이었으며, 投與 후 1, 2週에 各各 $133.60 \pm 12.45 \mu\text{Eq}/\text{ml}/100\text{g}$, $139.53 \pm 7.40 \mu\text{Eq}/\text{ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 增加 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)를 보였다 (Table 2).

導赤散 ($200\mu\text{l}/100\text{g}$) 投與群의 尿中 Na^+ 排泄量은 對照期間동안 $101.38 \pm 10.96 \mu\text{Eq}/\text{ml}/100\text{g}$ (of body weight)이었으며, 投與 후 1, 2週에 各各 $140.67 \pm 5.76 \mu\text{Eq}/\text{ml}/100\text{g}$, $150.36 \pm 9.27 \mu\text{Eq}/\text{ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 增加 ($p < 0.01$)를 보였다 (Table 3).

白鼠 對照群의 尿中 K^+ 排泄量은 對照期間동안 $0.71 \pm 0.03 \text{ mEq}/\text{ml}/100\text{g}$ (of body weight)이었으며, 投與 후 1, 2週에 各各 $0.63 \pm 0.03 \text{ mEq}/\text{ml}/100\text{g}$, $0.55 \pm 0.02 \text{ mEq}/\text{ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 變動을 보이지 않았다 (Table 1).

導赤散 ($100\mu\text{l}/100\text{g}$) 投與群의 尿中 K^+ 排泄量은 對照期間동안 $0.59 \pm 0.02 \text{ mEq}/\text{ml}/100\text{g}$ (of body weight)이었으며, 投與 후 1, 2週에 各各 $0.51 \pm 0.02 \text{ mEq}/\text{ml}/100\text{g}$, $0.62 \pm 0.02 \text{ mEq}/\text{ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 變動을 보이지 않았다 (Table 2).

導赤散 ($200\mu\text{l}/100\text{g}$) 投與群의 尿中 K^+ 排泄量은 對照期間동안 $0.57 \pm 0.04 \text{ mEq}/\text{ml}/100\text{g}$ (of body weight)이었으며, 投與 후 1, 2週에 各各 $0.54 \pm 0.02 \text{ mEq}/\text{ml}/100\text{g}$, $0.65 \pm 0.03 \text{ mEq}/\text{ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 變動을 보이지 않았다 (Table 3).

4. 遊離水分 排泄量에 미치는影響

白鼠 對照群의 遊離水分 排泄量은 對照期間동안 $-17.37 \pm 0.51 \text{ ml}/100\text{g}$ (of body weight)이었으며, 1, 2週에 各各는 $-17.57 \pm 0.56 \text{ ml}/100\text{g}$, $-18.08 \pm 0.52 \text{ ml}/100\text{g}$ 으로 有意한 變動을 보이지 않았다 (Table

1).

導赤散 (100 μ l/100g) 投與群의 遊離水分 排泄量은 對照期間동안 -16.78 \pm 0.45 ml/100g(of body weight)이었으며, 投與 후 1, 2週에 各各 -18.14 \pm 0.46ml/100g, -18.02 \pm 0.38ml/100g으로 有意한 減少 (p<0.05)를 보였다 (Table 2).

導赤散 (200 μ l/100g) 投與群의 遊離水分 排泄量은 對照期間동안 -15.88 \pm 0.68ml/100g(of body weight)이었으며, 投與 후 1, 2週에 各各 -17.61 \pm 0.64ml/100g, -18.41 \pm 0.42ml/100g으로 有意한 減少 (p<0.05, p<0.01)를 보였다 (Table 3).

5. Creatinine 排泄量에 미치는 影響

白鼠 對照群의 creatinine 排泄量은 對照期間동안 4.01 \pm 0.07ml/100g(of body weight)이었으며, 1, 2週 各各 3.83 \pm 0.12ml/100g, 4.05 \pm 0.14ml/100g으로 有意한 變動을 보이지 않았다 (Table 1).

導赤散 (100 μ l/100g) 投與群의 creatinine 排泄量은 對照期間동안 3.91 \pm 0.09ml/100g(of body weight)이었으며, 投與 후 1, 2週 各各 4.17 \pm 0.09 ml/100g, 4.21 \pm 0.09ml/100g으로 有意한 增加 (p<0.05, p<0.01)를 보였다 (Table 2).

導赤散 (200 μ l/100g) 投與群의 creatinine 排泄量은 對照期間동안 3.61 \pm 0.14ml/100g(of body weight)이었으며, 投與 후 1週에는 3.75 \pm 0.09ml/100g으로 有意한 變動을 보이지 않았으나, 2週에는 4.09 \pm 0.11ml/100g으로 有意한 增加 (p<0.01)를 보였다 (Table 3).

6. 血漿 Renin 活性度の 變動

白鼠 對照群의 血漿 renin 活性度は 24.41 \pm 2.54 ngAl/ml/hr이었으며, 導赤散 (100 μ l/100g), (200 μ l/100g) 投與群은 各各 36.11 \pm 3.96ngAl/ml/hr, 29.54 \pm 3.95ngAl/ml/hr으로 有意한 變動을 보이지 않았다 (Table 4).

7. 血漿 Atrial Natriuretic Peptide 濃度の 變動

白鼠 對照群의 血漿 atrial natriuretic peptide 濃度は 42.93 \pm 2.59pg/ml이었으며, 導赤散 (100 μ l/100g), (200 μ l/100g) 投與群은 各各 49.15 \pm 5.71 pg/ml, 42.11 \pm 3.80pg/ml으로 有意한 變動을 보이지 않았다 (Table 4).

8. 血漿 Aldosterone 濃度の 變動

白鼠 對照群의 血漿 aldosterone 濃度は 428.73 \pm 39.63pg/ml 이었으며, 導赤散 (100 μ l/100g) 投與群은 400.65 \pm 48.71pg/ml으로 有意한 變動을 보이지 않았으나, 導赤散 (200 μ l/100g) 投與群은 270.65 \pm 62.64pg/ml으로 有意한 減少 (p<0.05)를 보였다 (Table 4).

Table 1. Changes of renal function (water balance, urine volume, urinary excretion of electrolytes and creatinine and free water clearance) in normal rats

	C	1	2(week)
W B	7.13 \pm 0.24	7.13 \pm 0.15	6.59 \pm 0.14
U V	2.07 \pm 0.10	1.84 \pm 0.08	2.04 \pm 0.10
UNaV	142.68 \pm 7.39	145.77 \pm 8.93	148.52 \pm 6.75
UKV	0.71 \pm 0.03	0.63 \pm 0.03	0.65 \pm 0.02
CH ₂ O	-17.37 \pm 0.51	-17.57 \pm 0.56	-18.08 \pm 0.52
UcrV	4.01 \pm 0.07	3.83 \pm 0.12	4.05 \pm 0.14

Values are mean \pm SE of 10 experiments. C, control periods (mean of 4 days).WB, water balance expressed in ml/100 g of body weight. U V, urine volume expressed in ml/100 g of body weight. UNaV, urinary excretion of sodium expressed in μ Eq/ml/100 g of body weight. UKV, urinary excretion of potassium expressed in mEq/ml/100 g of body weight. CH₂O, free water clearance expressed in ml/100 g of body weight. UcrV, urinary excretion of creatinine expressed in mg/ml/100 g of body weight.

Table 2. Effects of *Dojuksan* water extract (100 μl / 100g) on the renal function in rats

	C	1	2(week)
W B	8.76 \pm 0.26	7.44 \pm 0.37***	7.11 \pm 0.20***
U V	1.58 \pm 0.06	1.79 \pm 0.06**	1.83 \pm 0.06**
U _{Na} V	101.74 \pm 8.72	133.60 \pm 12.45*	139.53 \pm 7.40**
U _K V	0.59 \pm 0.02	0.61 \pm 0.02	0.62 \pm 0.02
C _{H₂O}	-16.78 \pm 0.45	-18.14 \pm 0.46*	-18.02 \pm 0.38*
UcrV	3.91 \pm 0.09	4.17 \pm 0.09*	4.21 \pm 0.09**

Values are mean \pm SE of 10 experiments. *, **, ***, significantly different from the value of control period with p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively. Other legends are the same as in Table 1.

Table 3. Effects of *Dojuksan* water extract (200 μl / 100 g) on the renal function in rats

	C	1	2(week)
W B	7.76 \pm 0.31	7.72 \pm 0.20	6.80 \pm 0.26**
U V	1.81 \pm 0.14	1.94 \pm 0.07	1.97 \pm 0.09
U _{Na} V	101.38 \pm 10.96	140.67 \pm 5.76**	150.36 \pm 9.27**
U _K V	0.57 \pm 0.04	0.64 \pm 0.02	0.65 \pm 0.03
C _{H₂O}	-15.88 \pm 0.68	-17.61 \pm 0.64*	-18.41 \pm 0.42**
UcrV	3.61 \pm 0.14	3.75 \pm 0.09	4.09 \pm 0.11**

Values are mean \pm SE of 10 experiments. *, **, significantly different from the value of control period with p<0.05, p<0.01, respectively. Other legends are the same as in Table 1.

Table 4. Effects of *Dojuksan* water extract on the plasma renin activity (PRA) and plasma levels of aldosterone and atrial natriuretic peptide (ANP) in rats

Group	PRA (ngAl/ml/hr)	ANP (pg/ml)	Aldosterone (pg/ml)
Control	24.41 \pm 2.54	42.93 \pm 2.59	428.73 \pm 39.63
DJS 1	36.11 \pm 3.96	49.15 \pm 5.71	400.65 \pm 48.71
DJS 2	29.54 \pm 3.95	42.11 \pm 3.80	270.65 \pm 62.64*

Values are mean \pm SE. DJS 1: *Dojuksan* (100

μl / 100 g). DJS 2: *Dojuksan* (200 μl / 100 g). *, significantly different from the value of control period with p<0.05.

IV. 考 察

導赤散의 構成藥物은 方藥合編⁴⁵⁾에 의하면 生地黃 · 木通 · 甘草 · 燈心으로 構成되어 있으나, 일부 書籍¹⁻¹²⁾에서는 燈心 대신 竹葉으로 構成되어 있기도 하며, 本方은 消炎 解熱 利尿 鎮靜 등의 效果^{8,12,14,16)}가 있는 處方으로 口內炎 自律神經失調症 膀胱炎 腎盂炎 尿道炎 尿血 小便不利 등^{8,12,14,16)}에 應用되고 있다.

方中の 生地黃은 清熱 涼血 養陰하는 效能^{6,7,11,40,41,48,87-89)}이 있고 解熱 消炎作用^{8,16)}이 있으며 또한 滋養 強壯作用에 依하여 人體를 滋潤 營養하며 體液을 增加시켜서 尿를 稀釋하는 作用¹⁴⁾이 있고, 木通은 降火 利尿 消炎 抗菌作用과 利尿作用^{8,40,92)}이 있으며, 生地黃과 함께 尿를 稀釋하여 刺激性을 낮추므로 方中の 君藥¹⁴⁾이 된다. 燈心은 降心火 清肺熱 利小腸하는 效能^{40,41,48)}있으므로 心肺의 熱을 導하여 上으로부터 下로 順行케 하고, 水道를 通調하여 膀胱으로 傳하는 作用을 하고 利尿作用이 있으므로 本方에서 臣藥으로 사용^{14,87,88)}되었다. 甘草는 清熱導火하고 通淋止痛하며 諸藥을 調和하는 效能^{6,7,11,40,41,48,87-89,91-92)}이 있고 消炎 解毒作用이 있으며 平滑筋의 痙攣을 緩和하므로 本方에서 佐使藥으로 使用¹⁴⁾되었다.

本方의 構成藥物에 대한 配伍에 있어서 生地黃과 木通의 關係를 살펴보면 生地黃의 清熱涼血하는 效能이 木通의 도움으로 清降心火하여 心熱을 小腸 膀胱으로 解消시키는 作用을 하고, 또한 木通의 猛烈的한 清利作用은 生地黃의 養陰하는 效能에 依해서 緩和되어 陰을 傷하지 않고 利尿하니 이 두 藥物의 配伍는 清心과 養陰을 모두 隨行하면서 利尿導熱 下行하므로 清法 利法을 同時에 얻는 것이다^{14,49,52)}. 또한 木通과 燈心の 配伍에서 燈心은 滲利滑澀하여 心肺의

熱을 아래로 下行시키고, 木通은 苦味로써 降火泄 하고 燈心은 淡味로써 滲利를 爲主로 하므로 두 藥物의 配伍는 利水泄熱과 清降心火의 作用을 增加시키는 意味가 있다^{14,49)}. 따라서 以上の 四味를 合用한 導赤散은 清心養陰 利水導熱의 效能이 있어서 心移熱於小腸의 病理로 因한 病症^{2-11,16)}에 使用한다.

한편 導赤散과 五苓散을 比較하면 五苓散은 導赤散과 같이 小便不利에 共通의 作用으로 使用할 수 있지만, 導赤散은 清心 利尿시키는 藥物로 構成되어 清心養陰 利水導熱의 效能²⁻¹²⁾이 있는 處方인 반면, 五苓散은 滲濕利水之劑에 溫陽하는 肉桂가 構成藥物에 포함되어 있어 滲濕利水 建脾化濕 溫陽化氣하는 效能,^{8,14,16)}의 處方이기 때문에 方劑學的으로 區分이 된다. 病理學的으로는 導赤散은 心火로 인한 小便不利에 心火를 小便을 通하여 排出^{6,7,8,41,6)}시킬 目的으로 사용되지만, 五苓散은 太陽經의 表邪가 未解한데 안으로 膀胱에 傳入되어 膀胱의 氣化作用이 不利하게 되어서 나타나는 渴欲飲水 水入則吐하는 水逆證과 水腫泄瀉 小便不利 霍亂吐瀉 등의 蓄水證의 證狀에 水分의 偏在을 調節하고 또 이것을 小便으로 이끌어 諸症을 다스리는 處方^{4,8-10,71,77)}이므로 이들은 方劑學的으로나 病理學的으로 確然히 區分된다고 할 수 있다.

小便을 形成하고 排泄하는 機能은 腎臟의 主要한 機能 중 하나로 이를 통하여 體液의 量과 電解質造成을 調節함으로써 體液의 恒常性을 유지하며, 또 다른 것으로는 內分泌를 통하여 血壓調節, 비타민 D 活性化, erythropoietine의 生成에 關與한다^{26-30,50,51)}.

腎臟을 통한 體液調節은 Na^+ 排泄量에 의해 左右되며 이는 血流動學的的要因과 絲絨體濾過率, 細尿管에서의 再吸收 및 分泌, 交感神經系 및 renin-angiotensin-aldosterone系, ADH, ANP, prostaglandins 등에 의하여 調節된다^{26,28,30,50,51)}.

導赤散에 대한 實驗的 研究에 의하면 本方은 摘出 흰쥐 心臟에서 左心室壓과 心筋의 收縮 및 弛緩力을 強化¹⁷⁾시켰고, 尿量, 絲絨體濾過率, 遊離

水分 排泄量, Na^+ Cl^- K^+ 排泄量을 增加¹⁸⁾시켰으며, 本處方을 構成하는 生地黃은 強心利尿 血壓上昇과 小量에서는 血管을 收縮시키고 多量에서는 血管擴張作用³¹⁻³³⁾이 報告되었고, 木通은 利尿 抗菌 強心作用³⁴⁻³⁶⁾, 甘草은 解毒 抗菌消炎作用과 消化器에서 平滑筋痙攣을 緩和시키는 作用^{37-39,91)}이 報告되었으나 導赤散이 腎臟內分泌에 미치는 影響은 아직 報告된 바 없었다.

따라서 導赤散이 體內水分의 變化에 影響을 미치는 가를 알아보기 위하여 導赤散을 投與한 結果 導赤散 100 μl /100g 投與群에서는 1, 2週 후 모두 有意性 있는 減少를 보였으며, 導赤散 200 μl /100g 投與群에서는 1週 후에는 變化가 없었고 2週 후에는 有意性 있는 減少를 보인 것으로 보아 導赤散이 體內 水分含量의 變化에 影響을 미친 것을 알 수 있다.

導赤散이 體內 water balance에 影響을 미쳐 水分含有量을 減少시켰는데, 水分損失은 皮膚와 肺를 통한 不感損失, 大便과 小便을 통한 排泄로 이루어지며 正常狀態인 경우 不感損失은 거의 變化가 없으며 大便을 통한 損失 역시 무시할 수 있을 정도이므로 水分의 平衡狀態는 주로 攝取量과 小便量에 의하여 決定^{26,28,30)}된다고 볼 수 있다. 따라서 小便을 통한 水分減少가 있는지를 알아보기 위하여 尿量을 測定해 본 結果, 導赤散 100 μl /100g 投與群에서는 1, 2주 후에 有意性있는 增加를 보여 導赤散 100 μl /100g 投與群은 絲絨體濾過率을 增加시키거나 細尿管에서 再吸收 및 分泌機轉에 作用하여 尿量을 增加시킨 것으로 생각할 수 있으나, 導赤散 200 μl /100g 投與群에서는 水分含量은 減少시켰지만 尿量의 變化는 없었다.

導赤散投與 후 電解質 排泄量 測定에 있어서 Na^+ 排泄量은 導赤散 100 μl /100g 投與群과 導赤散 200 μl /100g 投與群 모두에서 有意性 있는 增加를 보였으나, K^+ 排泄量은 對照群과 導赤散 投與群 모두에서 有意性 있는 變化를 보이지 않았다. 이

상의 결과는 導赤散이 絲毬體濾過率을 增加시키거나 細尿管에서 Na^+ 再吸收를 抑制함으로써 尿量을 增加시켜 水分含量을 減少시킨 것으로 생각할 수 있으나 遠位細尿管에서의 分泌와는 관계가 없음을 示唆한다고 볼 수 있다.

遊離水分과 creatinine 排泄量은 絲毬體濾過率을 알 수 있는 指標가 되므로 導赤散을 投與한 후 이들의 排泄量을 測定해본 結果 遊離水分 排泄量은 導赤散 投與群에서 모두 1, 2周 후에 有意性 있는 減少를 보였고, creatinine 排泄量은 導赤散 $100\mu\text{l}/100\text{g}$ 投與群에서는 1, 2週 후 각각 有意性 있는 增加를 보였고 導赤散 $200\mu\text{l}/100\text{g}$ 投與群에서는 1週 후에는 有意性 있는 變化가 없었으나 2週 후에는 有意性 있는 增加를 보인 結果를 나타냈는데 이는 導赤散이 絲毬體에 作用하여 絲毬體濾過率을 增加시켜 尿量을 增加시킨 것으로 생각할 수 있다.

本 實驗에서 renin 活性度는 導赤散 投與群 모두에서 變化가 되지 않았고, 血漿 aldosterone 濃度는 導赤散 $100\mu\text{l}/100\text{g}$ 投與群에서 有意性 있는 變化를 보이지 않았으나 導赤散 $200\mu\text{l}/100\text{g}$ 投與群에서는 有意性 있는 減少를 보였다. 이상과 같은 結果를 볼 때 導赤散 $100\mu\text{l}/100\text{g}$ 投與群에서는 renin-angiotensin-aldosterone system에 作用하여 細尿管의 Na^+ 再吸收를 抑制함으로써 尿量을 增加시키지 않았음을 나타내는 것으로, 絲毬體濾過率을 增加시켜서 尿量을 增加시켰음을 示唆하는 것으로 思料된다. 또한 導赤散 $200\mu\text{l}/100\text{g}$ 投與群에서는 어떤 理由인지는 모르지만 renin-angiotensin-aldosterone system 중에서 renin 活性 機轉에는 作用하지 않으면서 그 以下 system에 作用하였거나 다른 經路의 機轉을 통하여 aldosterone 分泌를 減少시켜 細尿管에서 Na^+ 再吸收를 抑制시킨 것으로 생각된다. 하지만 尿量의 變化에 영향을 미치지 않은 結果와 綜合해 볼 때 앞으로 이에 대한 많은 研究가 있어야 할 것으로 생각된다.

ANP는 心臟의 心房細胞에서 合成되어 血中으

로 分泌되는 hormone으로 尿量 및 尿中 Na^+ 排泄量을 增加시키고 血管을 弛緩시키며 renin 및 aldosterone 分泌를 抑制시킴으로서 體內水分과 電解質 및 血壓調節에 중요한 役割을 한다²⁶⁻³⁰.

本 實驗에 使用된 導赤散은 自律神經系不調症을 兼한 小便不利 등을 包括하는 心移熱於小腸 病理에 使用하는 處方임에도 血漿 ANP 濃度는 導赤散 投與群 모두에서 有意性 있는 變化를 보이지 않았다. 이는 韓醫學的 病理 理論에 適合한 實驗動物 model과의 차이점 때문이지 아니면 實驗動物 개체 차이에 의한 特異性 때문인지는 앞으로 계속적인 研究가 있어야 할 것으로 생각한다.

이상의 結果를 綜合해 볼 때 導赤散은 Na^+ 排泄量을 增加시켜 體內水分含量을 減少시켰으며, 이는 絲毬體濾過率을 增加시키고 aldosterone 分泌를 減少시켜 細尿管에서 Na^+ 再吸收를 抑制시킨 것에 起因한 것으로 볼 수 있다.

V. 結 論

導赤散이 白鼠의 腎臟機能, 血漿 renin 活性度, 血漿 aldosterone 및 ANP 濃도에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 導赤散 投與群은 體內 水分含量을 有意性 있게 減少시켰다.
2. 導赤散 $100\mu\text{l}/100\text{g}$ 投與群은 尿量을 有意性 있게 增加시켰다.
3. 導赤散 投與群은 尿中 Na^+ 排泄量을 有意性 있게 增加시켰으나 尿中 K^+ 排泄量에는 變化가 없었다.

4. 導赤散 投與群은 遊離水分 排泄量을 有意性 있게 減少시켰다.

5. 導赤散 投與群은 尿中 creatinine 排泄量을 有意性 있게 增加시켰다.

6. 導赤散 投與群은 血漿 renin 活性도를 變化시키지 못했다.

7. 導赤散 100 μ l/100g 投與群은 血漿 aldosterone 濃도를 變化시키지 못했으나 導赤散 200 μ l/100g 投與群은 有意性 있게 減少시켰다.

8. 導赤散 投與群은 血漿 ANP 濃도를 變化시키지 못했다.

이상의 結果를 綜合해 볼 때 導赤散은 Na^+ 排泄量을 增加시켜 體內水分含量을 減少시켰으며, 이는 絲絨體濾過率을 增加시키고 aldosterone 分泌를 減少시켜 細尿管에서 Na^+ 再吸收를 抑制시킨 것에 起因한 것으로 생각된다.

參考文獻

1. 錢 乙: 小兒藥證直訣(卷上), 서울, 癸丑文化社, p.2, 1974.
2. 李 挺: 國譯編主醫學入門 IV, 서울, 南山堂, p.389, 1982.
3. 許 浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.84, 142, 151, 170, 417, 636- 638, 648, 656, 662, 664, 1989.
4. 吳 謙 外: 醫宗金鑑, 서울, 大星文化社, pp.

49-51(上卷), 80-81(中 卷), 1983.

5. 虞 搏: 醫學正傳, 서울, 成輔社, p.396, 1986.
6. 宗全和: 中醫方劑通釋, 河北, 河北科學技術出版社, pp.82-83, 1995.
7. 許濟群 外: 方劑學, 北京, 人民衛生出版社, pp. 153-154, 1995.
8. 康舜洙: 바른方劑學, 서울, 大成文化社, pp.118 -119, 126-127, 1996.
9. 王 昂: 原本醫方集解, 서울, 大成文化社, pp.245 -249, 312-313, 1989.
10. 林珮琴: 類證治裁, 台北, 旋風出版社, pp.24 -25, 28, 60, 69, 448- 450, 453, 469, 482, 498, 523, 1967.
11. 游士勳 外: 實用中醫方劑學, 臺北, 樂群出版社, pp.81-83, 1984.
12. 東醫科學院: 東醫處方大全 2, 서울, 麗江出版社, p.1082, 1993.
13. 崔達永 外: 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp. 106, 188-189, 195- 196, 334, 337, 363, 1985.
14. 李尙仁 外: 方劑學, 서울, 永林社, pp.119 -120, 287-289, 1990.
15. 金完熙 外: 臟腑學的 理論과 臨床, 서울, 一中社. pp.98-143, 1996.
16. 尹用甲: 東醫方劑와 處方解說, 서울, 醫聖堂, pp.554-561, 265-281, 1998.
17. 崔赫鏞: 導赤散이 摘出 된 쥐 心臟의 血力學的 機能에 미치는 影響, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1996.
18. 金仁婁: 導赤散 煎湯液이 家兔의 腎臟機能 에 미치는 影響, 이리, 圓光大學校 大學院, 1989.
19. Phillips, R. A. In Quantitative Clinical Chemistry Methods, Vol. 2, Edited by J. P. Peter and Vanslyke, D. D., Williams and Wilkins, 1944.

20. Cho, K. W., S. H. Kim and G. Y. Koh. Radioimmunoassay and characterization of renin-angiotensin system in the fresh water turtle. *J. Exp. Zool.*, 242: 255-262, 1987.
21. Goodfriend, T. L., L. Levine and G. D. Fasman. Antibodies to bradykinin and angiotensin, A use of carbodiimide in immunology. *Sci.*, 144: 1344-1346, 1964.
22. Cho, K. W. and R. L. Malvin. Renin inactivation during in vitro. *Experimental. Am. J. Physiol.* 236 :501-504, 1979.
23. Sealey, J. E. and J. H. Laragh. Searching out low renin patients Limitation of some commonly used methods. *Am. J. Med.*, 55: 303-314, 1973.
24. Cho, K. W., S. H. Kim, G. Y. Koh, K. H. Seoul, K. S. Huh, D. Chu, N. S. Rapp, H. B. Moon, K. K. Kim, and Y. J. Kook. Plasma oncentration of atrial natriuretic peptide in differente phase of Korean hemmorrhagic fever. *Nephron*, 51(2): 215-219, 1989.
25. Cho, K. W. and S. H. Kim. Factors affecting the relationship between renal renin activity and plasma renin activity. *Kor. J. Physiol.*, 16: 63-69, 1982.
26. 김기환 外: 腎臟學, 서울, 서울대학교 出版部, pp.31-122, 397- 400, 1996.
27. 金祐謙: 體液, 서울, 생명의 이치, pp.14-101, 147-153, 1990.
28. 강성귀: 腎臟學, 서울, 高麗醫學, pp.1-30, 1994.
29. 金祐謙: 人體의 生理, 서울, 생명의 이치, pp.134-157, 1991.
30. 杜鎬京: 東醫腎系學, 서울, 東洋醫學研究院, pp.225-309, 1993.
31. 朴昌烈: 生地黃 및 그製劑中の Catalpol定量, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1987.
32. 權南源 外: 生地黃 및 大薊가 생쥐 血漿 Prothrombin Time에 미치는 影響, 경희 5(1): 259, 1982.
33. 黃永明: 生地黃 乾地黃 熟地黃이 細胞性 免疫反應 및 體液性 免疫反應에 미치는 影響, 한의 8(2): 82, 1987.
34. 崔道永: 木通 水鍼刺戟이 Gentamicine Sulfate로 誘發된 흰쥐의 急性腎不全에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
35. 文錫哉: 木通 ethanol extract의 腎臟機能에 미치는 影響에 관한 研究, 圓光大學校 韓醫大論文集, 이리, 1: 184-194, 1980.
36. 李承穆: 木通 Methanol 액기스가 쥐의 細網內皮系의 貪食能에 미치는 影響, 서울, 中央大學校 大學院, 1986.
37. 權文鉉 外: 甘草와 雷公藤合劑 煎湯液이 마우스의 免疫抑制에 미치는 影響, 이리, 圓光 4(1): 337, 1994.
38. 韓淸光 外: 甘草의 修治에 따른 效能 變化, 본초 1(2): 207, 1986.
39. 韓宗현 外: 甘草의 有效成分 含量에 관한 研究, 본초 11(2): 207, 1996.
40. 申吉求: 申氏本草學(各論), 서울, 壽文社, pp.16-20, 88-90, 325-329, 350-351, 1979.
41. 辛民教: 臨床本草學, 서울, 永林社, pp.172-175, 252-254, 677-678, 680, 1997.
42. 柳道坤 外: 腎機能에 대한 東西醫學的 考察, 대한한의학회지, 8 (1): 102-122, 1987.
43. 全國韓醫科大學 心系內科學教室: 東醫心系內科學, 서울, 書苑堂, 1995.
44. 朴呈培 外: 腎俞 熟地黃 水鍼이 正常 및 實驗的 腎性高血壓 白鼠의 腎臟機能에 미치는

- 影響, 圓光韓醫學, 3(1): 187-195, 1993.
45. 趙東基: 地黃煎湯液 投與가 무마취 家兔의 腎臟機能에 미치는 影響, 이리, 圓光大學校 大學院, 1986.
 46. 黃度淵: 對譯證脈方藥合編, 서울, 南山堂, p.195, 1996.
 47. 申載鏞: 方藥合編解說, 서울, 成輔社, p.243, 1991.
 48. 尹吉榮: 東醫臨床方劑學, 서울, 明寶出版社, p.520, 1985.
 49. 康秉秀 外: 臨床配合本草學, 서울, 永林社, pp. 94-97, 263-267, 534- 538, 1994.
 50. 김구자 外: 生理學, 서울, 高麗醫學, p.108, 1986.
 51. 성호경 外: 生理學, 서울, 醫學文化社, pp.184 -185, 269-290, 323-333, 1989.
 52. 楊濟 外: 臨床用藥配伍指南, 北京, 中國醫藥科學出版社, pp.160- 164, 708-712, 879-880, 1043-1048, 1996.
 53. Okamoto, K., and K. Aoki. Development of a spontaneously hypertensive rats. Jpn., 27: 282-293, 1963.
 54. Yamori, Y. Physiopathology of the various strains of spontaneously hypertensive rats. In hypertension, 2nd ED., edited by Genest, J., Kuchel, O., Hamet P., and M. Cantin, McGraw-Hill Book Co., New York, pp. 556-581, 1983.
 55. Bagby, S., P., W. J. McDonald, and G. A. Increased plasma renin activity(PRA) in mature spontaneously hypertensive rats. Kidney Int., 8: 436, 1975.
 56. De Jong, W., W. lovenberg, A., Sjoerdsma. Increased plasma renin activity(PRA) in mature spontaneously hypertensive rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 139: 1213-1216, 1972.
 57. Lee, H. S. T. K, K. C. Cho. Effects of Rhemanniae Radix water extract on the renal function and renin secretion rate in unanesthetized rabbits. American Journal of chinese Medicine, 21(2): 179-186, 1993.
 58. Guyton AC. Text Book of Medical physiology. Philadelphia: W. b. Saunders Co., pp.262-271, 282-285, 1986.
 59. Miller SE., and Weller JM. Textbook of Clinical Pathology. Baltimore: The williams and wilkins Co., pp.235-238, 254-259, 1971.
 60. Suki W., Rector FC. Jr., and Seldin DW. The Site of Action of Furosemide and Other Sulfonamide Diuretics in the Dog. J. Clin. Invst., 44(9): 1458-1469, 1965.
 61. Heinemann HO., Demartin FE., and Laragh JH. The Effect of Chlorothiazide on Renal Excretion of Electrolytes and Free Water. am. J. Physiol. 26: 853-861, 1959.
 62. Vander AJ. renal Physiol. New York: McGraw-Hill, pp.5-7, 99, 119, 121-124, 1985.
 63. Simpson WR., and Weterman MR. Regulation by ACTH of steroid hormone biosynthesis in the adrenal cortex. Can. J. Biochem. Cell Biol., 61: 692-707, 1983.
 64. Weidmann P., Maxwell MH., Lupu AN. Plasma aldosterone in terminal renal failure. Annu. Intern. Med., 78(1): 13-18, 1973.
 65. Kisch B. Electron microcopy of the atrium of the heart. I.Guineapig. Exp. Med. Surg., 14: 99-112, 1956.

66. De Bold AJ. Heart Atria Granularity Effects of Changes in Water Electrolyte Balance. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 161: 508-511, 1979.
67. Cantin M., and Genest J. The heart and the atrial natriuretic factor. Endocrin. Rev., 6: 107-127, 1985.
68. 方文賢 外: 中醫內科症狀辨治手冊, 北京, 中國標準出版社, pp.90, 215, 221, 223, 425, 440, 450, 1989.
69. 成輔社編輯部: 天真處方解說, 서울, 成輔社, pp.282-283, 1987.
70. 고건일 外: 인체생리학, 서울, 探求堂, p.403, 1993.
71. 李尙仁 外: 方劑學, 서울, 癸丑出版社, pp. 166-167, 202, 1979.
72. 申天浩: 問答式 方劑學, 서울, 成輔社, pp.214 -215, 251-252, 1992.
73. 金定濟: 診療要鑑(下卷), 서울, 東洋醫學研究所, p.180, 363, 1983.
74. 黃道淵: 醫宗損益(上), 서울, 醫藥社, pp.76 -77, 142-143, 1976.
75. 傳統醫學研究所: 한의학사건, 서울, 成輔社, p.243, 1994.
76. 謝 觀: 東洋醫學大辭典, 서울, 高文社, p.1023 , 1987.
77. 周命新: 醫門寶鑑, 大邱, 東洋綜合通信教育院出版社, p.14-15, 451, 1987.
78. 彭怀仁 外: 中醫方劑大辭典, 北京, 人民衛生出版社, pp.822-825, 1995.
79. 彭怀仁 外: 中華名醫方劑大全, 北京, 金盾出版社, p.301, 1994.
80. 江克明 外: 方劑大辭典, 서울, 醫聖堂, p.479, 1991.
81. 王線之: 方劑學, 北京, 貴州科學出版社, pp. 141-142, 1983.
82. 上海中醫學院中醫文獻研究所: 中醫病證小方辭典, 天津, 天津科學技術出版社 p.648, 1992.
83. 李大琦: 中醫方劑學, 香港, 四川科學技術出版社, pp.66-67, 1988.
84. 陳夢雷 外: 醫部全錄, 서울, 大星文化社, p.435, 1992.
85. 舟小峰 外: 歷代名醫良方注釋, 北京, 科學技術文獻出版社, pp.223- 224, 1983.
86. 陸 拯: 近代中醫珍本集內科分冊, 浙江科學技術出版社, p.83, 274, 569, 672, 1991.
87. 熊輔信: 臨床韓藥辭典. 서울, 醫聖堂, pp.130 -131, 310-312, 325, 501-503, 1994.
88. 周鳳梧 外: 古今藥方縱橫, 北京, 人民衛生出版社, pp.306-321, 第2輯, pp.326-337, 1994.
89. 吳儀洛: 本草從新, 서울, 杏林書院, pp.47, 58. 97, 1982.
90. 李文錡: 內科學(上), 서울, 學林社, pp.1189 -1204, 1986.
91. 王裕生: 中藥藥理學應用, 北京, 人民衛生出版社, pp.264-277, 1983.
92. 李尙仁: 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.105 -106, 163-165, 323- 327, 1986.