

## 숙지황(*Rehmannia glutinosa*)의 약리작용과 독성

박영철, 이기용, 백낙민, 손혜영, 국윤범<sup>1</sup>, 이선동<sup>2</sup>

대구가톨릭대학교 GLP 센터, <sup>1</sup>상지대학교 한의과대학 방제학교실, <sup>2</sup>상지대학교 한의과대학 예방의학교실

### ABSTRACT

## Pharmacological Action and Toxicity of *Rehmannia glutinosa*

Yeong-Chul Park, Gi-Yong Lee, Lag-Min Baek, Hye-Young Son, Yoon-Boom Kook<sup>1</sup>, Sun-Dong Lee<sup>2</sup>

GLP Center, Catholic University of Daegu

<sup>1</sup>Dept. of Formula Science, School of Oriental Medicine, Sang-Ji University

<sup>2</sup>Dept. of Preventive medicine, School of Oriental Medicine, Sang-Ji University

**Objectives** : *Rehmannia glutinosa* has been used extensively in Korean traditional medicine. Although thorough clinical trials are lacking, Various pharmacological actions for *Rehmannia glutinosa* has been identified newly using animal models. In addition, it was reported that reactive intermediates, potentially causing toxic effects, was isolated from one of components in *Rehmannia glutinosa*. In this article, it is purposed for explanation and introduction of new studies for *Rehmannia glutinosa* in terms of pharmacological action and toxicology.

**Methods** : New studies for *Rehmannia glutinosa* were reviewed and summarized in terms of pharmacological action and toxicity.

**Results and Conclusions** : *Rhmannia glutinosa* and its components including iridoids, saccharides, as well as amino acid, showed a variety of pharmacological actions on the blood system, immune

---

• Correspondence to : Sun-Dong Lee

• 강원도 원주시 상지대길 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

• Tel : 82-33-730-0665 Fax : 82-33-738-7825 E-mail : sdlee@sangji.ac.kr

• 접수 : 2011/ 04/ 19 수정 : 2011/ 06/ 01 채택 : 2011/ 06/ 13

system, endocrine system, cardiovascular system and the nervous system. In addition, it was identified that aucubin, one of major components of *Rhmannia glutinosa* was biotransformed to reactive intermediates by  $\beta$ -glycosidase and acid-hydrolysis, resulting in forming aucubigenin-albumin adduct. Even if a lot of new pharmacological actions has been identified, it should be considered for *Rhmannia glutinosa* to contain the material producing reactive intermediates which may induce the side effects.

**Key word :** *Rhmannia glutinosa*, Pharmacological actions, Toxicity, Reactive intermediates, Aucubin

## 1. 서 론

오늘날 다양한 식물성추출물이 식이보조제로 각광을 받으면서 미국을 비롯한 서구에서 제품화 되어 섭취되고 있다. 현삼과(*Scrophulariaceae*)에 속하는 다년생초인 지황(*Rhmannia glutinosa*) 역시 정제분말 등의 형태로 생리학적 활성을 위해 기능성 식품 및 보조제로 제품화되어 이용되고 있다<sup>1)</sup>. 그러나 서양에서의 지황에 대한 약리작용은 우리나라를 비롯한 중국, 일본 등에서 응용되고 있는 약리작용에 대한 이해에 있어서 현격한 차이가 있다. 한의학에서 지황은 원물질의 가열과 건조 등 여러 단계의 가공과정을 통해 처방되기 때문에 숙지황으로 지칭된다. 이러한 가공의 과정은 지황의 성분 변화가 서양과 동양에서의 약리작용 차이를 유발하는 주요 원인으로 추정된다<sup>2)</sup>. 최근에는 지황으로부터 다당류, 올리고당을 비롯하여 단당류 등의 당류와 이리도이드 배당체를 비롯하여 glycoside와 flavonoid, 아미노산과 무기염류 등 다양한 성분이 분리되고 있다<sup>3)</sup>. 이러한 새로운 성분의 분리와 더불어 지황의 약리작용이 면역계, 중추신경계, 심혈관계, 내분비계와 당대사, 그리고 골대사 등

다양한 생리적 기능 측면에서 새롭게 조명되고 있다<sup>3)</sup>. 따라서 지황과 숙지황에 대한 성분 차이와 더불어 새로운 분리된 성분에 대한 이해는 지황의 다양한 응용의 가능성을 제시할 수 있다.

이러한 지황의 약리작용과는 다르게 돌연변이 및 독성을 유발하는 물질 역시 지황에 포함되어 있는 것이 최근 확인되고 있다<sup>4)</sup>. 지황의 aucubin 성분은 대부분의 독성물질에 의한 독성기전으로 이해되고 있는 활성중간대사체(active intermediates)로 전환된다. 대부분의 한약의 성분은 장이나 특히 간에서 대사(metabolism) 또는 생체전환(biotransformation)되어 친수성 특성으로 전환되어 쉽게 체외로 배출된다. 그러나 이러한 활성중간대사체는 친전자성의 특성을 가져 세포내의 DNA, 단백질, 지질 그리고 당 등과 결합하여 독성을 유발한다. 모든 독성물질에 의한 독성 유발 기전에 있어서 90% 이상이 활성중간대사체 생성에 기인한다는 측면을 고려할 때 지황 역시 활성중간대사체 생성을 통해 독성의 가능성이 있을 것으로 추정된다. 특히 이러한 aucubin의 활성중간대사체 생성은 한약의 간독성을 비롯한 다양한 부작용의 원인이 될 수 있다. 따라서 이에 대한 독성학적 이해는 한약의 부

작용을 예방하는데 있어서 독성학적 필수적인 접근이라고 할 수 있다. 본 내용에서는 새롭게 분리된 지황의 성분과 더불어 주요 유효성분에 대한 약리학적 이해와 지황의 독성 가능성에 대한 독성학적 기전을 서술하여 한약 처방에 새로운 응용과 안전성에 도움을 위해 고찰되었다.

## II. 본 론

### 1. 지황의 주요 성분

지황의 뿌리로부터 분리되었으며 다당류(polysaccharides), 올리고당(oligosaccharides), 스타키오스(stachyose)와 단당류(monosaccharide) 등의 약 70 여종의 단일물질이 분리되었다<sup>3,5-9</sup>. 또한 catalpol과 dihydrocatalpol 등과 같은 이리도이드 배당체(iridoid glycoside), phenol glycoside ionone, flavonoid, 아미노산과 무기염류 등이 지황에 포함되어 있다. 이들 성분들은 지황의 약리효능에 있어서 주요 작용을 한다.

#### 1) Iridoids, monoterpenes and glycosides

이리도이드(iridoid) 배당체는 약리효능을 나타내는 지황의 가장 중요한 유효성분이다. 이리도이드는 isoprene로부터 합성되는 monoterpene으로 Fig. 1에서와 같은 여러 화학구조를 갖고 있다. 이리도이드 배당체는 당이 비당화합물질에 결합하여 있는 일종의 이종당류(heterosaccharide)로 monoterpene에 당이 붙은 있는 구조를 의미한다. 이리도이드 배당체는 단위체(monomer)인 catapol을 포함하여 약 33 여종의 이리도이드 단위체와 분리된 monoterpene이 지황으로부터 확인되었다<sup>5-8</sup>. 이들 이리도이드 배당체는 catalpol을 비롯하여 dihydrocatalpol, danmelittoside, acetylcatalpol, leonuride, aucubin과

melittoside 등이 있다. 특히 속지황은 지황을 여러 번 가열과 건조를 통해 변질된다. 특히 속지황이 검은 이유는 지황의 가장 중요한 유효성분인 catalpol이 분해되어 생성된 glucose 분자들이 서로 결합한 중합(polymerization)에 기인하는 것으로 추정되고 있다<sup>2</sup>. 이러한 연유로 catalpol은 속지황으로 전환된 후, 약 1/20-1/30 정도로 감소된다.

이리도이드 배당체는 지황의 뿌리에서 전체 함량이 16-52% 정도 함유되어 있는 것으로 추정되고 있다(Fig. 1)<sup>6</sup>. 또한 rehmannioside A, B, C, D와 rehmaglutin A, B, C, D를 비롯하여 cerebroside glutinoside, rehmapicroside, purpureaside C, echinacoside, cistanoside A, F, jionoside A1, B1, jioglutoside A와 B, geniposide, ajugoside, 8-epiloganic acid, ajugol, 6-O-vanilloylajugol, 6-Op-coumaroylajugol, 6-O-E-feruloylajugol, 6-O-Z-feruloylajugol, 6-O-(4-O-l-rhamnopyranosyl), vanilloyl-ajugol, methoxyrehmagluti, 6,8-dihydroxyboschnial-actone D와 E, jioglutin A, B, C, jioglutoside, jiofuran, jionoside A2, B2, C, D, E, 2-acetylacteoside, martynoside 등의 이리도이드 배당체와 monoterpene 등이 지황에서 확인되었다(Fig. 2)<sup>3,7,8</sup>. 이리도이드 배당체의 다른 배당체로는 daucosterol, 1-ethyl-d-galactoside, acteoside, isoacteoside, forsythiaside, 3,4-dihydroxy-O-β-d-glucopyranosyl-(1→3)-4-O-caffeoyl-β-d-glucopyranoside, 3,4-dihydroxy-β-phenethyl-O-d-glucopyranosyl-(1→3)-O-α-l-rhamno-pyranosyl-(1→6)-4-O-caffeoyl-β-d-glucopyranoside, 3,4-dihydroxy-β-phenethyl-O-α-l-rhamnopyranosyl-(1→3)-O-β-d-glucopyranosyl-(1→6)-4-O-caffeoyl-β-d-glucopyranoside 등이 지황으로부터 분리되었다. 또한 rehmannan SA와 SB 등 분자량이 각각  $6.4 \times 10^4$  and  $7.9 \times 10^4$ 인 heterosaccharide 역시 지황의 탕제에서 확인되었다<sup>9</sup>.

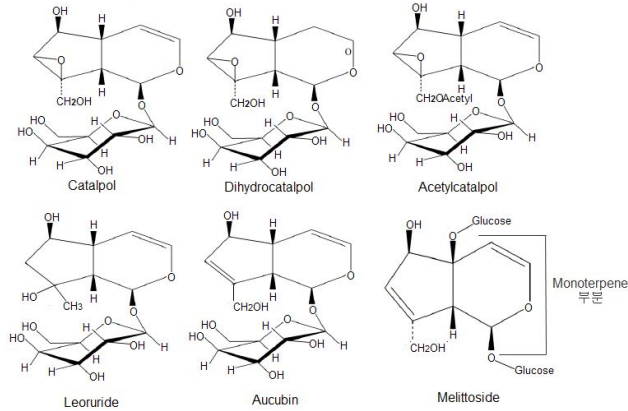


Fig. 1. Various iridoid and monoterpene from *Rehmannia glutinosa* (Adapted from Ref 3) *al.*)

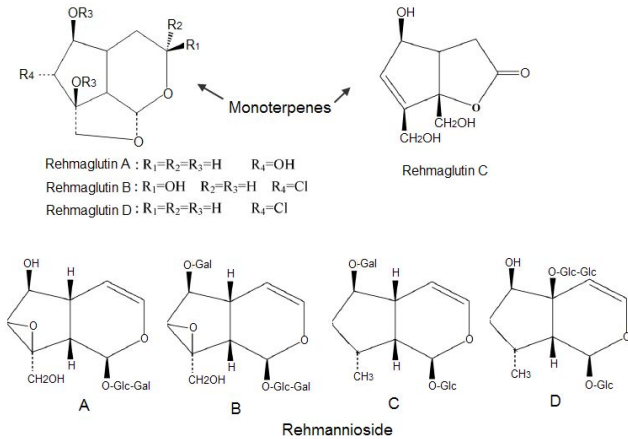


Fig. 2. Various iridoid glycoside and monoterpene from *Rehmannia glutinosa* (Adapted from Ref 3)

## 2) Saccharides(당류)

단당류로는 3가지인 glucose, galactose와 fructose, 그리고 올리고당으로는 mannitol, sucrose, raffinose, mannitriose, stachyose와 verbascose 그리고 다당류로는 *Rehmannia glutinosa* polysaccharide a, b가 지황으로부터 분리되었다<sup>9,10)</sup>. Stachyose는 올리고당의 일종으로 암예방 효능이 확인되었는데 지황의 뿌리에 전체 당의 64.9% 정도로 함유되어 있다. Polysaccharide b는 면역기능과 암세포생장-저해 효능이 있다.

## 3) 아미노산과 유기산

지황의 뿌리는 약 20 여종의 아미노산이 포함되

어 있으며 이중 arginine이 가장 많은 아미노산이다. 뿌리줄기에는 약 15 여종의 아미노산이 있으며 alanine이 가장 많은 아미노산이다. 유기산(organic acid)로는 benzoic acid, caprylic acid, phenylacetic acid, nonanoic acid, decanoic acid, cinnamic acid, 3-methoxy-4-hydroxybenzoic acid, lauric acid, tetradecanoic acid, pentadecanoic acid, oleic acid, palmitic acid, heptadecanoic acid, linoleic acid, stearic acid, nonadecanoic acid, eicosanic acid, heneicosanoic acid 그리고 docosanoic acid 등이 분리되었다<sup>11,12)</sup>.

2. 지황의 약리작용

지황(*Rehmannia glutinosa* Libosch) catalpol은 약리효능에 있어서 활성을 나타내는 가장 중요한 이리도이드 단당-배당체(iridoid monosaccharide glycoside)이다. Catalpol은 지황 중에서 최대 약 5.95 mg/g 정도 함유되어 있다. Catalpol 외에도 다양한 glycoside가 존재하는데 이들의 다양한 추출 및 투여는 다양한 기능이 확인되어 지황의 약리효능에 있어서 핵심적인 구성성분이다. 지황의 약리효능에 대한 고찰에 있어서는 Zhang 등<sup>3)</sup>의 연구결과를 많이 인용하였으며 연구결과는 대부분 랫드와 마우스를 이용하여 이루어졌다.

1) 혈액에 대한 약리효능

Table 1은 지황의 다양한 추출물에 의해 확인된 혈관계에서의 약리효능을 나타낸 것이다. 지황에 의한 혈액에서의 효능은 크게 지혈, 혈액유변

성(hemorheology)과 골수의 조혈작용 등으로 구분된다. 출혈의 정지를 의미하는 지혈은 혈관수축의 주요 과정과 더불어 혈소판 덩어리 및 섬유소 형성 등으로 이루어진다. 지황의 다양한 구성성분은 항응고물질인 아스피린에 의해 유도된 응고시간의 지연을 막아주는 길항작용(antagonism)을 통해 지혈 효능이 확인되었다<sup>13)</sup>. 또한 지황의 추출물은 혈액유변성 감소에 대한 영향 역시 확인되는데 지황이 다양한 원인을 통해 감소된 적혈구 변형능을 증가시키는 역할을 통해 혈액유변성이 설멸되고 있다<sup>14)</sup>. 지황은 이들 세포의 전구세포인 CFU-GM (Colony forming units-granulocytes/macrophages), CFU-E(colony-forming units erythroid)와 BFU-E (Erythroid restricted burst-forming units-erythroid) 등의 분화를 촉진시키는 것으로 확인되었다<sup>15,16)</sup>.

Table 1. Effective roles of *Rehmannia glutinosa* by components on blood system

작 용	약리작용 및 영향	지황의 투여방법
지혈 (hemostasis)	- 적혈구를 만드는 조혈줄기세포와 전구세포(progenitor cell)의 증식과 분화 촉진에 대한 영향 : Stimulatory	지황의 열수추출물
	- 항응고물질인 아스피린에 의해 유도된 응고시간 연장에 영향 : Antagonism	지황의 자재의 당제 (2.6, 5, 10 g/kg, 4일 동안 복강투여)
혈액유변성 (hemorheology)	- 응고물질인 fibrin의 파괴 감소와 적혈구 변형능(erythrocyte deformability) 감소에 대한 영향 : Antagonism	50% ethanol-지황추출물 (200 mg/kg, 복강투여)
	- 염증 유발 모델의 흉부동맥에서의 결합조직 비후에 대한 영향과 적혈구 변형능에 대한 영향 : Antagonism	
	- 적혈구 변형능과 적혈구 ATP 용량에 대한 영향 : Stimulatory	50% ethanol-지황추출물
	- 응고물질인 fibrin의 파괴에 대한 영향 : Stimulatory	
- Polybrene-유도 적혈구 응집에 대한 영향 : Antagonism		
골수의 조혈작용 (hematopoiesis)	- Collagen과 ADP-유도 혈액혈소판 응집에 대한 영향: Antagonism	숙지황 24%를 함유한 11 종류의 한약으로 조제된 대조환 (Dae-Jo-Hwan)
	- Thrombin에 의해 유도된 fibrinogen의 fibrin으로의 전환에 대한 영향 : Antagonism	
	- Plasminogen 또는 plasmin 활성에 대한 영향: Antagonism	
골수의 조혈작용 (hematopoiesis)	- 골수의 조혈줄기세포 증식과 CFU-GM와 CFU-E, BFU-E 등의 분화에 대한 영향 : Stimulatory	지황의 polysaccharide
	- 조혈미세환경 활성 및 조혈생장인자의 분비에 대한 영향 : Stimulatory	지황의 oligosaccharide
	- Thyroid, reserpine, cyclophosphamide에 의해 유도된 마우스 혈액부족에서 백혈구, 혈소판, 망상적혈구 등의 수, 골수 DNA와 체중에 영향에 대한 영향 : Stimulatory	지황의 glycoside D

## 2) 항암효능

지황에 의한 항암효능의 가능성이 동물실험을 통해 확인되었으며 이는 지황에 포함되어 있는 polysaccharide에 의해 기인하는 것으로 추정되고 있다<sup>17)</sup>. 지황으로 분리된 다당류로는 polysaccharide a, b가 있다. 이들 polysaccharide에 의한 항암효능은 정상세포의 암세포로 전환과 관련된 p53, C-fos 그리고 C-myc 등의 유전자 발현에 대한 영향을 통한 것으로 추정되고 있다. 특히 p53 단백질은 세포주기 진행중지, 손상된 DNA 수선, apoptosis를 유도, 신생혈관생성(angiogenesis) 억제 등을 통

해 발암억제에 있어서 중요한 항-발암유전자로부터 발현된다. 지황의 polysaccharide는 랫드의 Lewis 폐암종조직에서의 p53 유전자 발현의 활성을 유도하는 것으로 확인되었다<sup>18)</sup>. 또한 지황의 polysaccharide는 또 다른 발암유전자인 C-fos, C-myc 유전자의 활성을 억제하는 것으로 항암효능이 설명되고 있다<sup>19)</sup>. 지황의 polysaccharide b는 Lyt-2<sup>+</sup>, CTL(Lyt-2<sup>+</sup> cytotoxic T-Lymphocyte, Lyt-2<sup>+</sup> 세포독성 T세포)의 활성을 유도하는데 이 T-세포는 perforin이라는 물질을 분비하여 암세포를 공격한다(Table 2)<sup>20)</sup>.

Table 2. Effective roles of *Rehmannia glutinosa* by components on tumors

약리작용 및 영향	지황의 투여방법
- H-4-II-E(랫드의 간암세포) 세포의 증식에 대한 영향 : Antagonism - HA22T/VGH(간암세포) 증식에 대한 영향 : Antagonism	지황열수추출물(2-10 g/L)
- HCC(Hepatocellular carcinoma) 세포에서 p53- 매개 apoptosis( 세포자살) : Stimulatory	지황열수추출물(2-10 g/L)
- Hela cell의 증식에 대한 영향 : Antagonism	지황추출물
- Lyt-2+CTL 생산과 독성에 대한 영향 : Stimulatory	지황 polysaccharide b (20 mg/kg 복강 8일간 투여)
- Lewis pulmonary carcinoma tissue( 폐암종조직)에서의 p53 유전자 발현: Stimulatory	지황 polysaccharide
- C-myc 유전자 발현, 폐암종 증식, 정상세포의 암세포로의 분화에 대한 영향 : Antagonism	지황 polysaccharide

\* Lyt-2<sup>+</sup> CTL: Lyt-2<sup>+</sup> Cytotoxic T-Lymphocyte(Lyt-2<sup>+</sup> 세포독성 T-세포)

## 3) 면역계에 대한 약리효능

지황의 면역계에 대한 효능 역시 polysaccharide와 oligosaccharide 그리고 지황의 당제로부터 분리된 rehmannon SA와 SB 등에 의해서 설명되고 있다(Table 3). Polysaccharide b는 tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ , 암세포괴사인자)와 interleukin-1(IL-1) 발현을 억제하는 것으로 알려졌다<sup>21)</sup>. 일반적으로 IL-1은 염증반응을 매개하는 cytokine인데 과량으로 발현되면 호르몬으로 작용하여 발열 및 알레르기 반응과 감염, 외상과 염증반응 후 신속하게 체내에서 발생하는 생리적 과정인 급성기반

응(acute phase response, 혈청에서의 C-반응성 단백질 증가, 고열, 혈관투과성 증가와 대사이상 등의 반응)을 유발한다. TNF- $\alpha$ 는 그림음성세균의 세포막에 존재하는 내독소(bacterial endotoxin)인 lipopolysaccharide(LPS)에 의해 활성화된 림프구에서 생성되는 cytokine이다. 과량의 TNF- $\alpha$ 는 내분비호르몬과 같은 작용을 통해 체온상승 또는 간세포에서 C-반응성 단백질과 같은 급성기반응 단백질(acute phase reactant protein) 생성을 유도한다. 마우스의 성상세포(astrocyte)를 이용한 연구에서 지황의 polysaccharide b는 TNF- $\alpha$ 와 IL-1

분비를 저해하는데 반면에 T-세포의 성장을 촉진시키는 IL-2는 지황의 polysaccharide b와 열수추출물에 의해 증가된다<sup>22)</sup>. B-세포 역시 지황의

oligosaccharide에 의해 활성화되어 황체 생성이 증가되는 것으로 확인되었다<sup>23)</sup>.

Table 3. Effective roles of *Rehmannia glutinosa* by components on immune system

약리작용 및 영향	지황의 작용물질과 투여
- 마우스의 말초 백혈구에 대한 영향: Stimulatory	지황의 열수추출물
- 췌장에서 Con A-유도 림프구 DNA 와 단백질 합성에 대한 영향: Stimulatory - interleukin-2 생산 : Stimulatory	지황의 열수추출물
- Hydroprednisone acetate-유도 면역 억제된 마우스에서 복막의 대식세포 식작용 기능에 대한 영향 : Stimulatory	지황의 열수추출물
- 복막 대식세포의 항원 발현: Antagonism	열수추출물 (25, 50, 100 mg/kg, 복강 7일 투여)
- 마우스의 정상세포(astrocyte)를 이용한 실험에서 tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )와 interleukin-1(IL-1) 분비에 대한 영향 : Antagonism	지황의 polysaccharide b
- 용혈플라크형성세포 (hemolytic plaque-forming cell) 수에 대한 영향 : Antagonism	지황에서 분리된 phenethyl alcohol glucoside-like compounds (30 mg/kg, 복강투여)
- T세포 증식과 림프구의 IL-2 분비 : Stimulatory	지황의 polysaccharide b
- 탄소청소시험 (carbon clearance test)에서 망내피세포계 강화 활성화에 대한 영향 : Stimulatory	2개의 heterosaccharide rehmannon SA, SB
- 늙은 마우스의 비장에서의 T-세포와 B-세포에 대한 영향: Stimulatory - 복막 대식세포의 식작용에 대한 영향 : Stimulatory	지황의 polysaccharide (10, 20 ml/kg, 6일 복강투여)
- 흉선피질의 비후와 더불어 흉선과 비장 등 면역 장기의 위축(atrophy)에 대한 영향 : Antagonism	지황의 polysaccharide
- 면역-억제된 마우스의 B-세포에서 항체 생성의 회복력에 대한 영향 : Stimulatory	지황의 oligosaccharide (20, 40 mg/kg, 복강투여)

\* Stimulatory : 촉진작용, Antagonism : 길항작용

4) 중추신경계에 대한 약리효능

지황의 대표적인 유효성분인 catalpol은 허혈에 의한 신경세포 보호 기능을 통해 지황의 중추신경계에 대한 약리효능으로 일부 설명되고 있다 (Table 4)<sup>24-26)</sup>. 허혈은 산소가 요구되는 호기성 대사장애, 산소부족에 기인하는 미토콘드리아에서의 ATP 생산 저하와 이에 따른 세포의 기능부전 및 괴사를 유발할 수 있다. 특히 뇌에서의 허혈은 뇌신경세포에 손상을 가져올 수도 있는데 허혈에 의한 뇌신경세포의 손상을 catalpol이 예방하는 효능

이 확인되었다<sup>24)</sup>. 또한 ROS인 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 유도된 PC12 세포(랫드의 부신수질-유래 세포)의 apoptosis가 catalpol에 의해 저해하는 것으로 확인되었다<sup>25)</sup>. 이는 허혈 상태에서 재판류에 의한 세포의 apoptosis 예방을 통해 뇌의 중추신경세포의 보호기전으로도 설명된다. 지황의 중추신경계에 대한 또 다른 효능으로는 신경영양성인자(neurotrophic factors)를 통해 확인되었다<sup>26)</sup>. 신경영양성인자는 신경세포의 생존 및 분화를 유도하는데 이를 유도하는 물질이 신경성장인자(nerve growth factor, NGF)이다. 신

경교세포(glial cell) 및 성상세포에서 지황이 신경 역할로써의 가능성을 의미한다. 영양성인자의 발현을 유도하는데 이는 지황의 NGF

Table 4. Effective roles of *Rehmannia glutinosa* by components on central nervous system

약리작용 및 영향	지황의 작용물질과 투여
- H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 에 유도된 PC12 세포(랫드의 부신수질 유래 세포)의 apoptosis(세포자살)에 대한 영향 : Antagonism	Catalpol(iridoid glucoside)
- 전뇌허혈(Global cerebral ischemia)에 대한 영향 : Antagonism	Catalpol
- 신경교세포(glial cell) 및 성상세포에서는 신경영양성인자(neurotrophic factor) 발현에 대한 영향 : Stimulatory	지황
- 잠재의식을 유발할 수 있는 농도(subliminal dosage)로 진정제 nembutal과 thiopental sodium에 의한 최면에 대한 영향과 caffeine sodium benzoate에 의해 유도된 흥분에 대한 영향 : Antagonism	지황의 열수추출물 (1.5-3 g/kg, 복강투여)
- 진정, 저혈압과 항염증에 대한 영향 : Stimulatory	열수추출의 산성부분 추출물 (0.15 g/kg, 복강투여)
- 일시적 전뇌허혈이 유발된 모래쥐에서의 신경보호에 대한 영향 : Stimulatory	Catalpol

#### 5) 심혈관계에 대한 약리효능

심혈관계에 대한 효능 역시 뇌에서의 허혈에 의한 중추신경계 손상에 대한 지황의 효능과 유사한 기전으로 일부 설명되고 있다(Table 5). 심혈관에서의 허혈은 ATP 고갈을 유도하여 심혈관 손상을 유발하게 되는데 지황의 추출물은 이러한 허혈성 심혈관 손상을 예방한다<sup>27)</sup>. 또 다른 한편으로는 지황에 의한 심혈관의 근육세포의 apoptosis에 대한 저해작용을 들 수 있다. 또한 인위적으로 유도된 고혈압에 대해 지황이 길항작용을 통해 심혈관 계열의 이상에 대해 효능이 있는 것으로 확

인되었다. Fig. 3은 항암제 adriamycin을 심근육세포(H9C2)에 투여한 후, 지황을 열수추출처리하여 apoptosis에 대한 영향을 확인한 것이다<sup>28)</sup>. Apoptosis는 세포가 적절한 신호 자극을 받았을 때 스스로를 죽음을 유도하는 기전으로 진행되는데 이 신호는 caspase-3이라는 단백질분해효소의 활성을 통해 apoptosis 즉 세포자살을 유도한다. 항암제인 adriamycin은 세포의 apoptosis를 유도한다. 지황은 adriamycin-유도 apoptosis에 있어서 caspase-3 활성 저해를 통해 심혈관의 근육세포의 죽음에 저항 또는 보호하는 것으로 알려졌다<sup>28)</sup>.

Table 5. Effective roles of *Rehmannia glutinosa* by components on cardiovascular system

약리작용 및 영향	지황의 작용물질과 투여
- 기니피그에서 심방의 자율 운동신경과 심장기능에 대한 영향 : Antagonism	지황 0.15 mg/g
- 신장-유래 용액에 의한 고혈압에 대한 영향 : Antagonism	지황의 열수추출물
- 저혈에 의한 ATP 고갈로 유도된 심혈관 상해에 대한 영향 : Antagonism	지황
- Adriamycin-유도 심근육세포(H9C2)의 apoptosis에 대한 영향 : Antagonism	지황(2 mg/ml)



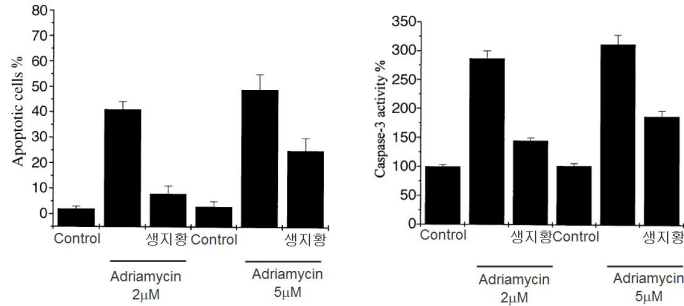


Fig. 3. Protective effects of Saeng-Ji-Hwang on adriamycin-induced cytotoxicity in cardiac muscle cells (Adapted from Ref. 28)

6) 내분비계와 당대사에 대한 약리효능

지황은 내분비계 호르몬인 갑상선호르몬과 인슐린의 분비를 유도하여 당대사 및 혈당을 조절한다. 갑상선호르몬은 갑상선(thyroid)에서 분비되는 호르몬으로 뇌하수체(pituitary)와 이에 연결되어 있는 시상하부(hypothalamus)에 의해 조절된다. 즉 시상하부에서 갑상선자극호르몬분비호르몬(TRH: Thyrotropin Releasing Hormone)→뇌하수체 전엽에서 갑상선호르몬자극호르몬(TSH:Thyrotropin Stimulating Hormone)→갑상선으로 이어지는 자극을 통해 갑상선호르몬이 순차적 전달체계를 통해 혈액으로 분비된다. 지황은 갑상선호르몬인 T4와 T3의 활성을 증가시키는 것으로 확인되었다(Table 6)<sup>29</sup>. 지황의 catalpol과 iridoid glycoside 배당체 그리고 rehmannioside D 등의 성분은 혈당저하를 유도하

는데 이는 갑상선호르몬의 활성화에 기인하는 것으로 추정된다<sup>30</sup>. Glucose 분해의 해당과정을 촉진하는 glucokinase를 비롯하여 glucose-6-phosphate dehydrogenase(G-6-PD)의 활성 촉진, 역시 지황의 혈당강화 중요한 기전으로 이해되고 있다. 또한 지황은 췌장에서 인슐린을 분비하는 β-세포 활성을 통해 인슐린 분비를 증가시켜 혈당저하를 유도한다. 인슐린은 간에서 포도당의 저장형태인 글리코겐(동물의 저장 탄수화물)으로 전환을 유도하며 glucose 생성과정(gluconeogenesis : 비탄수화물 공급원으로부터 포도당을 만드는 것)을 억제한다<sup>32</sup>. 이러한 지황의 혈당강화에 대한 효능은 당뇨 유발 물질인 알록산(alloxan)을 투여한 랫드에서 또한 확인되었다<sup>33</sup>.

Table 6. Effective roles of *Rehmannia glutinosa* by components on endocrine system and glucose metabolism

약리작용 및 영향	지황의 작용물질과 투여
- 갑상선호르몬(T3, T4)에 대한 영향: Stimulatory	지황
- 뇌하수체-내분비계의 형성과 기능에 대한 glucocorticoids의 영향 : Antagonism	지황(3 g/kg)
- 혈당저하에 대한 영향: Stimulatory	Catalpol과 iridoid glycoside monomer, rehmannioside D
- 마우스 간의 glucokinase와 G-6-PD, 그리고 인슐린 분비에 대한 영향: Stimulatory	지황에탄올추출물
- 3T3-L1 지방전구세포의 glucose 소비에 대한 영향 : Stimulatory	지황의(100 mg/kg,
- Alloxan-유도 당뇨에 있어서 glucose 수준에 대한 영향 : Antagonism	15일 복강투여)
- 당뇨 마우스에서 혈당에 대한 영향 : Antagonism	Glycoside D
- 혈당농도의 변화에 대한 미세조절 및 β-세포에 대한 영향 :	지황
- 3T3-L1 지방세포와 Hs68 피부 섬유아세포에 대한 당 흡수에 대한 영향: Stimulatory	지황
- 당뇨성 신증(diabetic nephropathy) : Antagonism	건지황

7) 골대사(bone metabolism)에 대한 약리효능

골은 일생을 통해 개형(remodelling)이라는 과정을 통해 지속적으로 교체된다. 정상적인 신체의 상태에서 골개형(bone remodelling)은 오래된 골을 제거하는 파골세포(osteoclast)에 의한 골흡수(bone resorption)와 제거된 위치에서 조골세포(osteoblast)에 의한 새로운 골형성(bone formation)으로 이루어진다. 이러한 두 과정 즉, 골흡수와 골형성은 서로 밀접히 연관되어 이루어지며 이를 상호조화적인 짝지움반응(coupling reaction)이라고 한다(Fig. 4)<sup>34)</sup>. 짝지움반응은 골의 정상적인 구조적 특성을 유지하는데 중요하다. 그러나 골개형에 있어서 두 세포간의 균형적인 역할에 부조화가 일어나면 골질환이 발생한다. 예를 들어 노화와 에스트로젠 결핍에 의해 폐경기 여성에게 많이 발생하는 골다공증은 총골량(total bone mass)이 감소하는 골질환이며 파골세포에 의한 골흡수 증가에 의한 골상실(bone loss)이 그 원인으로 설명되고 있다. 따라서 골흡수와 골형성의 골개형과 관련하여 조골세포와 파골세포의 세포 생물학적 생성 기전과 이들 기전을 조절하는 요소들에 대한 이해는 골질환 발생 기전을 이해하는데 중요하다.

지황은 골흡수(bone resorption)에 의해 제거된 위치에서 조골세포의 활성을 유도하여 골형성(bone formation)을 유도하는 것으로 확인되었다<sup>35)</sup>. 이러

한 지황의 조골세포 활성화에 대한 영향은 alkaline phosphatase 측정을 통해 확인할 수 있다. Alkaline phosphatase는 세포내 다양한 분자화합물인 뉴클레오티드, 단백질 그리고 알카로이드 물질 등으로부터 인산을 제거하는 가수분해효소의 일종이다. 특히 alkaline phosphatase는 간과 뼈에서 활성이 가장 많다. 또한 alkaline phosphatase는 골을 생성하는 조골세포로부터 만들어져 혈액으로 방출된다. 따라서 혈청에서의 alkaline phosphatase 활성이 높다는 것은 조골세포의 활성이 높다는 것을 의미한다. 랫드에 지황을 투여한 결과, 혈청 alkaline phosphatase 활성이 증가되는 것이 확인되었다. 이외에도 지황은 대퇴골에 있어서 칼슘과 골밀도를 증가시키는 것으로 확인되었다(Table 7)<sup>36)</sup>.

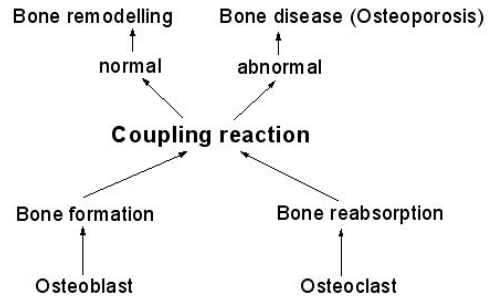


Fig. 4. Proposed mechanisms for bone remodelling and osteoporosis(Adapted from Ref. 34)

Table 7. Effective roles of *Rehmannia glutinosa* by components on bone metabolism

약리작용 및 영향	지황의 작용물질과 투여
- 조골세포(osteoblasts)의 alkaline phosphatase 활성과 증식에 대한 영향: Stimulatory	지황
- 골흡수(bone resorption)에 있어서 peptide 기질의 인산화에 대한 영향: Antagonism	숙지황이 포함된 육미지황탕
- 대퇴골의 칼슘 보유와 골밀도 (Bone mineral density, BMD)에 대한 영향 : Stimulatory	지황

8) 기 타

지황은 생체 노화의 중요한 원인의 하나인 산화

적 스트레스(oxidative stress)에 대한 항산화적 효능이 있다. 지황은 산화적 스트레스의 원인이 되는

유해활성산소인 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 산소와 H<sub>2</sub>O로의 전환을 유도하는 GSH peroxidase(GPX) 활성과 superoxide anion radical을 제거하는 superoxide dismutase (SOD)의 활성을 증가시키는 것으로 확인되었다 (Table 8)<sup>37)</sup>. 또한 ROS를 비롯하여 프리라디칼에 의한 지질의 산화적 손상 과정인 지질과산화(lipid peroxidation)의 최종산물인 malondialdehyde(MDA)

생성이 지황 투여에 의해 감소되었다. 이와 같이 지황은 항산화적 효능을 통해 항노화 효능의 가능성이 추정되고 있으며 이 외에도 만성위축성위염 (Chronic atrophic gastritis)과 위산분비 억제 등을 통해 항궤양 효능을 비롯하여 신장기능 개선에 대한 효능이 있는 것으로 추정되고 있다<sup>38)</sup>.

Table 8. Various roles of *Rehmannia glutinosa* by components in other effects

작 용	약리작용 및 영향	지황의 투여방법
항노화 (anti-senscence)	- 혈액 GSH-Px(glutathione peroxidase) 활성과 세포 매개 면역 과 IL-2 유전자 발현 등에 대한 영향 : Stimulatory	지황
	- 간의 지질과산화에 대한 영향 : Antagonism	지황
	- 뇌의 미토콘드리아에서의 monoamine oxidase activity : Antagonism	Chloroform 및 열수 ethanol 등에 의한 지황추출물
	- 뇌의 SOD 활성에 대한 영향 : Stimulatory - Malondialdehyde(MDA) 농도 : Antagonism	Chloroform 및 열수 ethanol 등에 의한 지황추출물
	- d-galactose amine에 의해 유도된 세대센스 모델 마우스에서 뇌의 NOS와 SOD 활성에 대한 영향 : Stimulatory	지황
항궤양 (Anti-ulcer)	- Chronic atrophic gastritis(만성위축성위염)에 대한 영향 : Antagonism	지황
	- 위산 분비에 대한 영향: Antaginism - 궤양 치료: Stimulatory	건지황
	신장기능 개선 (improvement of kidney function)	- 사구체 상피세포 발달기융합(Glomeruli epithelia foot process fusion) : Stimulatory

### 3. 지황의 독성과 부작용

1) 주요 한약의 활성중간대사체(reactive intermediates)의 생성 유무

지황의 가장 중요한 유효성분은 이리도이드 배당체이며 가장 중요한 단위체인 catalpol을 포함하여 약 33 여종의 이리도이드 단위체와 분리되었다. 이리도이드는 monoterphen에 당이 붙어 있는 형태인데 당 부분이 분리된 aglycon은 monoterephen 형태가 된다. 지황의 이리도이드 배당체인 aucubin (1,4a,5,7a-tetra-5-hydrxy-7-(hydroxymethyl) cyclopenta

(c)pyran-1-yl-β-D-glucopyranoside)은 β-glycosidase에 의한 생체전환을 통해 당이 분리된 aglycon 부분인 aucubigenin으로 전환된다. 특히 aucubigenin이 단백질의 친핵성부위와 공유결합이 가능한 친전자성대사체의 활성중간대사체이라는 것이 추정되고 있다. Fig. 5은 aucubin의 활성중간대사체로의 전환 기전을 나타낸 것이다. Aucubin이 β-glycosidase에 의해 당이 분리되면서 aucubigenin으로 전환된다<sup>39)</sup>. 일반적으로 이리도이드 배당체는 당이 분리되며 화학구조적으로 대단히 불안정

하여 산과 같은 환경에서 쉽게 구조가 변한다. Aucugenin 역시 monoterphen의 pyran ring이 쉽게 깨지면서 2개의 aldehyde인 dialdehyde로 전환된다. Aldehyde 구조는 단백질 또는 DNA의 전자가 풍부한 부위인 친핵성부위(nucleophilic site)와의 shift base(분자 내에서 자연적인 전자의 이동을 통해 형성되는 분자구조의 재배열) 기전을 통해 결합하는 친전자성이다. 따라서 aucubin은  $\beta$ -glycosidase와 자연분해를 통해 친전자성대사체로 전환된다.

Fig. 6은 aucubin과 혈청 albumin에  $\beta$ -glycosidase의 유무에 따라 aucubigenin-albumin adduct 생성 정도를 확인한 것이다<sup>39)</sup>.  $\beta$ -glycosidase를 넣은 군에서는 aucubigenine-albumin adduct의 생성 함량이  $\beta$ -glycosidase를 넣지 않은 군과 비교하여 유의

하게 증가하는 것을 알 수 있다. 이는 aucubin이  $\beta$ -glycosidase에 의해 aucubigenine으로 전환되며 aucubigenin은 자연분해에 의해 친전자성대사체로 전환을 통해 albumin과의 adduct 형성으로 설명된다.  $\beta$ -glycosidase는 소장의 세균에 많이 분포되어 있는데 이는 지황의 독성 기전에 중요하다고 할 수 있다. 이들 효소에 의한 지황의 주요 성분인 aucubin은 친전자성대사체로 전환되어 독성을 유발할 수 있는 가능성이 있다. 따라서 지황 역시 과량으로 투여 시, aucubin에 의한 독성 가능성이 있을 것으로 추정된다. 그러나 숙지황의 경우에는 열을 가하고 다시 건조하여 이리도이드 배당체가 변성되어 aucubin의 함량은 상당히 감소되어 aucubin의 친전자성대사체 생성을 통한 독성은 거의 미약할 것으로 사료된다.

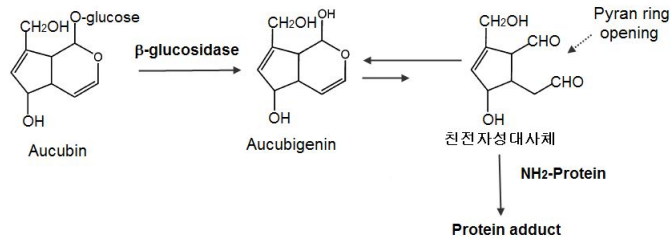


Fig. 5. mechanisms for the formation of reactive intermediates from aucubin(Adapted from Ref 39)

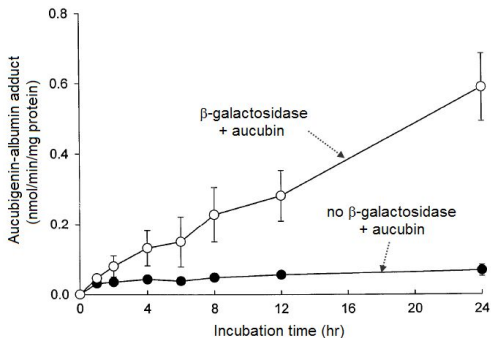


Fig. 6. Aucubigenin-albumin adduct followed by biotransformation of aucubin by  $\beta$ -glycosidase activation(Adapted from 39)

## 2) 지황의 cytochrome P450에 영향 및 약물상호작용

지황과 cytochrome P450과 관련성은 거의 연구가 되어 있지 않았으며 활성중간대사체를 생성하는 aucubin은 cytochrome P450의 활성을 저해한다는 것이 확인되었다<sup>4)</sup>. 따라서 지황의 aucubin에 의한 cytochrome P450에 대한 많은 연구가 향후 필요하다. 지황과 다른 당제 및 양약과의 상호작용의 가능성은 지황의 약리효능을 바탕으로 추정되고 있다. Man-Shen-Ling은 지황을 포함하고 있는 당제인데 출혈과 관련된 양약과 함께 복용 시 출혈의 위험성을 증가시킨다. 예를 들어 aspirin,

warfarin 그리고 heparin 등과 같은 항응고제를 비롯하여 clopidogrel과 같은 항혈소판제, ibuprofen과 naproxen 등과 같은 비스테로이드성 항염증제 등은 지황과 함께 투여 시 출혈의 위험성을 증가시킨다<sup>40</sup>). 지황은 은행잎추출물(*Ginkgo biloba*)과 마늘 및 미국을 비롯하여 여러 나라에서 전립선비대증 예방과 치료에 이용되는 쏘 팔메토(*Saw Palmetto*) 등과 함께 복용 시 출혈의 위험성을 증가시킨다. 또한 지황이 포함된 당제인 Liu wei di huang tang은 혈압을 낮추기 때문에 항고혈압제 약약 투여는 유의하여야 한다<sup>42</sup>). 지황은 이론적으로는 항암치료제의 독성을 감소시킬 수 있다. 지황을 비롯하여 *Paeonia lactiflora*, *Ligusticum wallichii*, *Angelica sinensis*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Poria cocos*, *Atractylodes macrocephala*, *Panax ginseng*, *Astragalus membranaceus*와 *Cinnamomum cassia* 등으로 구성되어 있는 Shi-Quan-Da-Bu-Tang(SQT)은 항암제투여 및 방사선치료의 효능을 감화시키며 또한 부작용을 감소시킨다. 지황은 이노제와 함께 투여하였을 경우에 상가효과(additive effect, 두 물질을 동시에 투여할 경우 정확히 개별적으로 투여한 경우의 효능을 합한 것과 동일효과를 나타내는 경우)가 나타난다<sup>40</sup>). 이노효능을 가지고 있는 황기와 함께 복용하였을 경우에 상가작용의 이노효능이 나타난다. 지황은 혈당 감소를 유도하기 때문에 저혈당이나 당뇨병을 가진 환자에게 투여는 지속적인 혈당을 측정하면서 부여할 필요가 있다. 또한 항콜레스테롤 약물 역시 지황에 의해 상가효과가 추정된다. 지황은 또한 갑상선호르몬의 유도를 촉진하기 때문에 갑상선호르몬 약물과 상가(additional effects)효과를 유발할 수 있다. Sheehan's syndrome은 분만 후 뇌하수체괴사라고도 하는데 분만 뒤 산소 결핍으로 뇌하수체전엽의 세포가 파괴되어 발생하는 질환이다. 특히 임신 및 분만 뒤에 오는 뇌하수체호르몬 부족증(뇌하수체기능감퇴증)으로 기인하는데 지황 투여를 통해 뇌하수체-시상하부계(hypothalamic-pituitary system)의 자극을 유도하여 갑상선호르

몬의 생성을 증가시킨다<sup>40</sup>). 이와 같이 지황은 갑상선호르몬의 상가작용을 통해 갑상선호르몬의 생성을 증가시킬 수 있다.

이 외에 지황은 또한 항히스타민제(특정 비만세포에서 방출되는 히스타민의 약리학적 효과를 선택적으로 길항시키는 약물)와의 상호작용 가능성 제시되고 있다<sup>39</sup>). 지황은 스테로이드호르몬인 corticosteroid와 상호작용을 통해 corticosteroid 작용의 상승을 유발할 수 있다. 이들 호르몬은 보통 신장 위에 위치한 부신피질(adrenal cortex)이라는 곳에서 생성되고 뇌의 흥분능력과 신경전달물질의 물질대사 모두에 영향을 주는 상가효능이 지황과 함께 투여 시 나타날 수 있다.

### 3) 지황의 부작용과 일반 독성

일반적으로 지황은 여러 연구를 통해서 독성이 미약한 것으로 추정되고 있다. 지황의 가장 잘 알려진 부작용은 과량복용에 의한 복부팽배(abdominal distension)와 묽은 변(loose stools) 등이 있다 또한 다른 한약과 함께 복용 시 복용 시작과 더불어 졸음, 에너지 부족과 가슴이 두근거리는 심계항진 등이 있다<sup>41</sup>). 이러한 증상들은 당제를 지속적으로 복용하는 동안 사라지는 가역적인 반응이다. 임상적으로 투여되는 양은 12-20g 정도이며 쉬이한증 후군을 가진 환자에게는 900 ml의 물에 약 90g의 지황뿌리를 당제로 만들어 약 200ml 정도 투여되었다<sup>41</sup>). 또한 3일 및 6일 그리고 14일 간격으로 동일한 용량이 3-4번 정도 투여되었다. 또한 2-3개월 동안 5일 간격으로 매회 45-50g 정도의 지황이 투여되었다. 알러지 반응이 있거나 임신부에게 투여는 다소 주의가 요망되며 가능한 투약을 삼가는 것이 바람직하다.

지황에 대한 LD<sub>50</sub>은 당제로 마우스의 복강 투여를 통해 약 2.8g/kg으로 확인되었다. 또한 지황 알콜추출물 또는 지황당제를 1일 60g/kg을 3일간 마우스 투여한 결과 어떤 부작용과 사망이 없는 것으로 확인되었다. 동일한 지황당제를 18g/kg을 랫드에 2개월 동안 경구투여한 결과, 조직병리학

적 및 혈액생화학적 그리고 체중 측면에서 어떤 변화를 동반한 어떤 부작용 또는 독성이 없는 것이 확인되었다<sup>41,42)</sup>.

### III. 요약 및 결론

지황의 뿌리로부터 다당류, 올리고당, 스타치오즈와 단당류 등의 약 70 여종의 단일물질이 분리되었다. 또한 catalpol과 dihydrocatalpol 등과 같은 이리도이드 배당체(iridoid glycoside), phenol glycoside ionone, flavonoid, 아미노산과 무기염류 등이 또한 지황에 포함되어 있다. 이들 성분들은 지황의 약리효능에 있어서 주요 작용을 한다.

지황의 catalpol은 약리효능에 있어서 활성을 나타내는 가장 중요한 이리도이드 단당-배당체(iridoid monosaccharide glycoside)로 확인되었다. 지황의 catalpol은 혈당저하, 이노 완하 효능, 소염과 간보호 효능, 항무산소 효능(anti-anoxia effect)과 면역조절 효능이 확인되었다. 이외에도 지황의 주요 성분들은 혈관계, 면역계, 내분비계, 심혈관계와 신경계 등에서 다양하게 약리작용을 하는 것으로 확인되었다.

그러나 aucubin은  $\beta$ -glycosidase와 자연분해를 통해 친전자성대사체의 활성중간대사체로 전환된다. Aucubin과 혈청 albumin에  $\beta$ -glycosidase의 유무에 따라 aucubigenin-albumin adduct 생성 정도가 확인되었는데 이는 지황에 의해서 체내의 다양한 효소 등의 단백질과 결합을 통해 독성의 가능성을 의미한다. 비록 이러한 활성중간대사체 생성의 가능성은 있지만 일반적으로 지황당체를 1일 60g/kg을 3일간 마우스 투여한 결과 어떤 부작용과 사망이 없는 것으로 확인되어 독성이 약할 것으로 사료된다. 그러나 약물상호작용의 위험성이 있고 알레르기 반응 등이 있을 수 있어 임상부에게 투여는 다소 주의가 요망되며 가능한 투약을 삼가는 것이 바람직하다.

### 참고문헌

1. www.rain-tree.com/rehmannia.
2. Wang, HG, Bian, BL, Yang, J., A study on catalpol content changes in *Rehmannia glutinosa*(Gaertn.) Libosch. under certain conditions. China Journal of Chinese Materia Medica. 1997;22:408-9.
3. Ru-Xue Zhang, Mao-Xing Li, Zheng-Ping Jia. *Rehmannia glutinosa: Review of botany, chemistry and pharmacology*. Journal of Ethnopharmacology. 2008;117:199-214.
4. Bartholomaeus, A, Ahokas, J. Inhibition of P-450 by aucubin: is the biological activity of aucubin due to its glutaraldehyde-like aglycone? Toxicol. Lett. 1995;80:75-83.
5. Oshio, H., Inouye, H., Iridoid glycosides of *Rehmannia glutinosa*. Phytochemistry. 1982;21:133-8.
6. Morota, T, Sasaki, H, Sugama, K, Nishimura, H, Chin, M, Mitsushashi, H. Two non-glycosidic iridoids from *Rehmannia glutinosa*. Phytochemistry. 1990;29:523-6.
7. Takashi Morota, Hiroshi Sasaki, Hiroaki Nishimura, Kô Sugama, Masao Chin(Chen Zhengxiong), Hiroshi Mitsushashi. Two iridoid glycosides from *Rehmannia glutinosa*. Phytochemistry. 1989;28(8):2149-53.
8. Oshio, H, Naruse, Y, Inouye, H. Quantitative analysis of iridoid glycosides of *Rehmanniae Radix*. Shoyakugaku Zasshi. 1981;35:291-4.
9. Tomoda, M., Miyamoto, H., Shimizu, N., Gonda, R., Ohara, N., Characterization of two polysaccharides having activity on the reticuloendothelial system from the root of *Rehmannia glutinosa*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo). 1994;42:625-9.

10. Kitagawa, I, Nishimura, T, Furubayashi, A, Yosioka, I, On the constituents of rhizome of *Rehmannia glutinosa* Libosch. forma *hueichingensis* Hsiao. *Yakugaku Zasshi*. 1971;9:593-6.
11. Liu, GC, Du, HQ, Liang, L, Determination of catalpol in *Rehmannia glutinosa* by HPLC. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 1992; 23:71-3.
12. Toshiko, H., Katsuya, K., Shuhichi, T., Utako, A., Constituents of leaves and root of kaikai jio. *Shoyakugaku Zasshi*. 1982;36:1-11.
13. Yuan, Y, Hou, SL, Lian, TS, Han, YX, Studies of *Rehmannia glutinosa* Libosch. f. *hueichingensis* as a blood tonic. *China Journal of Chinese Materia Medica*. 1992;17:366-8.
14. Kubo, M., Asano, T., Shiimoto, H., Matsuda, H., Studies on rehmanniae radix. I. Effect of 50% ethanolic extract from steamed and dried rehmanniae radix on hemorheology in arthritic and thrombotic rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 1994;17:1282-6.
15. Liu, FJ, Cheng, JP, Zhao, XN, Tang, JF, Ru, XB, Feng, XW, Gu, GM, Effect of *Rehmannia glutinosa* polysaccharides on hematopoietic stem cells, hematopoietic progenitor cells and peripheral blood in mice. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*. 1996;12:12-20.
16. Liu, FJ, Zhao, XN, Nie, W, Tang, JF, Ru, XB, Gu, G.M, Improvements of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides on immune functions in mice. *Chinese Pharmacological Bulletin*. 1998 ;14:90.
17. Wei, XL, Ru, XB, Effects of low-molecular-weight *Rehmannia glutinosa* polysaccharides on p53 gene expression in Lewis lung cancer cells in vitro. *Chinese Pharmacological Bulletin*. 1998;14:245-8.
18. Wei, XL, Ru, XB, Effects of low-molecular weight *Rehmannia glutinosa* polysaccharides on p53 gene expression. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1999;18:471-4.
19. Chao, JC-J, Chiang, SW, Wang, CC, Tsai, YH, Wu, MS, Hot waterextracted *Lycium barbarum* and *Rehmannia glutinosa* inhibit proliferation and induce apoptosis of hepatocellular carcinoma cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12:4478-84.
20. Chen, LZ, Feng, XW, Zhou, JH, Effects of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide b on T-lymphocytes in mice bearing sarcoma 180. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1995;16:337-40.
21. Chen, LZ, Feng, XW, Tang, JF, Immunotumoricidal effect of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide b and its mechanism. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*. 1993;7:153-6.
22. Kim, HM, An, CS, Jung, KY, Choo, YK, Park, JK, Nam, SY, *Rehmannia glutinosa* inhibits tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 secretion from mouse astrocytes. *Pharmacological Research*. 1999;40:171-6.
23. Liu, FJ, Zhao, XN, Nie, W, Tang, JF, Ru, XB, Gu, GM, Improvements of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides on immune functions in mice. *Chinese Pharmacological Bulletin*. 1998;14:90.
24. Li, DQ, Duan, YL, Bao, YM, Liu, CP, Liu, Y, An, LJ, Neuroprotection of catalpol in transient global ischemia in gerbils. *Neuroscience Research*. 2004;50:169-77.
25. Jiang, B, Liu, JH, Bao, YM, An, L.J., Catalpol inhibits apoptosis in hydrogen peroxide-induced PC12 cells by preventing cytochrome *c* release and inactivating of caspase cascade. *Toxicol.*

- 2004;43:53-9.
26. Yu, H, Hashi, K, Tanaka, T, Sai, A, Inoue, M. *Rehmannia glutinosa* induces glial cell line-derived neurotrophic factor gene expression in astroglial cells via cPKC and ERK1/2 pathways independently. *Pharmacological Research*. 2006; 54:39-45.
  27. Seto, T. Substances acted on circulatory system from *Rehmannia glutinosa*. *Foreign Medical Sciences: TCM Section*. 1992;14:301.
  28. Chae, HJ, Kim, HR, Kim, DS, Woo, ER, Cho, YG, Chae, SW, Saeng-Ji-Hwang has a protective effect on adriamycin-induced cytotoxicity in cardiac muscle cells. *Life Sciences*. 2005;76 :2027-42.
  29. Zha, LL. Experimental effect of *Rehmannia glutinosa* on the pituitary and adrenal cortex in a glucocorticoid inhibition model using rabbits. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1998 :8:95-70.
  30. Hou, SL, Sheng, JW, Study of nourishing Yin action of the prepared rhizoma rehmanniae. *Chinese Journal of Chinese Materia Medica*, 1992;17:301-3.
  31. Yu, Z, Wang, J, Li, GS, Wang, YS. Experimental study on rehmannioside D in the action of nourishing yin, enriching the blood and reducing the blood sugar. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2001;28:240-2.
  32. Zhang, RX., Zhou, J.H., Zhang, Y.X., Jia, Z.P., Effects of thymectomy on glucose metabolism in rats and modulation of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides on glucose metabolism in thymectomized rats. *Chinese Pharmacological Bulletin*. 2002;18:194-7.
  33. Zhang, RX, Zhou, JH, Jia, ZP, Zhang, YX, Gu, G. Hypoglycemic effect of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharide in hyperglycemic and alloxan-induced diabetic rats and its mechanism. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004;90:39-43.
  34. 박영철, 고영도, 한정호, 김미경. 골개형(Bone Remodelling)의 분자생물학적 기전에 대한 노화, 에스트로젠 및 산화적 스트레스의 영향. *J. Toxicol. Pub. Health*. 2006;22(3):253-66.
  35. Oh, KO, Kim, SW, Kim, JY, Ko, SY, Kim, HM, Baek, JH, Ryoo, HM, Kim, JK, Effect of *Rehmannia glutinosa* Libosch. extracts on bone metabolism. *Clinica Chimica Acta*. 2003; 334:185-95.
  36. Yoon, GA, Kim, YM, Chi, GY, Hwang, HJ. Effects of tuna bone and herbal extract on bone metabolism in ovariectomized rats. *Nutrition Research*. 2005;25:1013-9.
  37. Qu, FY, Yu, DC, Ou, Q, Wei, XD, Bai, SG. Effects of different extracts of *Rehmannia glutinosa* Libosch. on the brain SOD and MDA of D-galactose-induced senile mice. *Heilongjiang Medicine and Pharmacy*. 1998; 21:6-7.
  38. Chen, JL. Treatment of gastritis and peptic ulcer in 30 middle and aged patients with an modified traditional Chinese decoction "Yiguanjian". *Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine*. 1994;16:17-48.
  39. Kim, Dong-Hyun, Bok-Ryang Kim, Ji-Yeon Kim, Yo-Chan Jeong. Mechanism of covalent adduct formation of aucubin to proteins. *Toxicology Letters*. 2000;114:181-8.
  40. [www.healthline.com/natstandardcontent/rehmannia](http://www.healthline.com/natstandardcontent/rehmannia).
  41. [www.mdidea.com](http://www.mdidea.com): Research Update: *Rehmannia glutinosa*.
  42. Wang WK, Hsu TL, Wang YY. Liu-wei-dihuang: a study by pulse analysis. *Am J Chin Med*. 1998;26(1):73-82.