

오령산 효능에 관한 기초 실험 연구 문헌 분석

김정훈, 신현규
한국한의학연구원 한약기초연구그룹

Analysis of biological experiment on *Oryeong-san* (*Wuling-san*)

Jung-hoon Kim, Hyeun-kyoo Shin
Basic Herbal Medicine Research Group, Korea Institute of Oriental Medicine

ABSTRACT

Objectives : To establish objective and scientific evidence of Korean medicine (KM), the papers on *Oryeong-san* (*Wuling-san*) frequently used in medical institutions of Korean Medicine were analyzed.

Methods : The papers were classified by the registration of domestic or international journals, the year of publication, experimental fields and the kinds of studies on biological activities. The therapeutic mechanism was investigated in accordance with therapeutic effect of *Oryeong-san* (*Wuling-san*).

Results : Out of 57 articles selected, 16 were published in domestic journals, 17 were in Chinese journals and 24 were in Japanese journals. Most papers reported as biological activities were on improvement of renal function. *Oryeong-san* (*Wuling-san*) increased urine factor such as urine excretion and electrolyte balance while decreasing proteinuria, serum factors including creatinine, cholesterol and triglyceride. In addition, injured renal tissue was recovered normally and gene expression controlling urine excretion was down-regulated.

Conclusions : Improvement of renal function could be interpreted as objective and scientific evidence for *Oryeong-san* (*Wuling-san*).

Key words : *Oryeong-san* (*Wuling-san*), biological activity, improvement of renal function, therapeutic evidence

1. 서론

처방에 관한 기초 실험 연구는 특정 질병 모델을 통해 생물학적 효능을 확인하고자 하는 방법으로 임상 시험을 위한 기초단계라고 할 수 있다. 대부분의 생물학적 효능 연구는 세포 내 신호전달이나 주요 cytokine 또는 세포 내 물질의 분비 등을 측정하는 *in vitro* 세포 실험과 동물에 직접 투여하

여 생체 내 효능을 알아보는 *in vivo* 실험으로 구분할 수 있다. 이러한 자연과학적인 실험 방법론이 한의학에도 도입되어 한의학적 치료 수단인 한약이나 침에 대해 생물학적 효능 검색 실험이 많이 이루어지고 있다. 한의학 이론을 통해 만들어진 한약 처방에 대한 생물학적 효능 실험을 실시하는데 있어 실제 처방의 효능과 실험적 효능의 차이에 대해 한계점이 있는 현실이지만, 한의학적 이론을 현대 자연과학적으로 해석하는 필요성 또한 간과할 수 없는 실정이다.

실제 세포나 동물을 통해 처방의 효능을 확인하고 기전을 탐구하는 것은 약효가 발휘되는 직접적

· 교신저자: 신현규 충남 대전시 유성구 전민동 엑스포로 483
한국한의학연구원
TEL: 042-868-9464
E-mail: bi235@hanmail.net

인 경로를 파악할 수 있는 방법으로 지금까지의 기초 실험 연구가 진행되어온 방향이고 현재까지 수많은 효능 검색 방법을 통해 생물학적 활성 연구가 이루어지고 있다. 처방에 대한 효능 연구 또한 다양한 분야에 걸쳐 이루어지기 때문에 이러한 효능 연구 문헌들을 분류하고 정리해서 처방이 가지는 한의학적 이론과 실제 실험 연구의 연관성을 파악하는 일 또한 한의학적 효능의 객관적 근거 마련에 있어서 기초적인 작업이라고 할 수 있다.

오령산은 《傷寒論·辨太陽病脈證并治中》에 처음 등장하는 처방으로 豬苓, 澤瀉, 白朮, 茯苓, 肉桂로 구성되어, 利水滲濕하고 溫陽化氣 함으로써 水濕이나 痰飲의 정체로 나타나는 질환에 이용 가능한 처방이다¹. 현재 한방의료기관 비급여 한약제제 구비율 3위에 해당하는 처방²으로 이를 기본으로 하여 다른 처방과 합방 또는 가감이 이루어지는 주요 처방이라고 할 수 있다. 오령산은 외로 표증이 있고, 내로 수습이 정체되어 나타나는 頭痛發熱, 煩渴引飲하며 水入即吐, 小便不利, 水腫, 泄瀉, 霍亂吐瀉 등을 치료하는 처방으로 체내 수분 대사에 이상에 생겨 발생하는 증상에 사용할 수 있는 처방이다¹. 한의학에서는 ‘腎主水’라고 하여腎이 체내의 모든 水濕에 있어서 중추적인 역할을 담당하고 肺, 脾, 大臟, 膀胱 등이 각각 기능을 발휘하여 水濕의 흡수, 대사, 배설 등이 이루어지게 된다. 서

양의학에서는 신장과 방광이 수액의 대사를 조절하는데 중추적인 역할을 한다고 볼 수 있으므로, 신장의 기능은 한의학에서의腎의 기능과 연관되는 것으로 생각할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 오령산에 관한 기초 실험 연구 문헌을 분류·정리하여 연구 동향을 파악하였고, 오령산의 효능과 연관성이 높다고 판단되는 실험 연구 문헌을 재분석하여 객관적인 활용 근거를 마련하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 자료수집 및 검색어

자료 수집은 ‘한국교육학술정보원(<http://www.riss4u.net>), 한국학술정보(<http://kiss.kstudy.com>), 과학기술정보통합서비스(<http://www.ndsl.kr>), 전통의학정보포털(<http://oasis.kiom.re.kr>), 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), Pubmed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Google scholar(<http://scholar.google.co.kr>), 國立情報學研究所論文情報(<http://ci.nii.ac.jp>), 中國知識基礎設施工程(<http://www.cnki.net>)’ 등 국내외 학술검색 사이트를 이용하였고, 검색어는 ‘오령산, 五苓散, *wuling san, gorei san*’ 등을 사용하였다(Table 1).

Table 1. Electronic Bibliographic Databases and Search Terms for *Oryeong-san (Wuling-san)*.

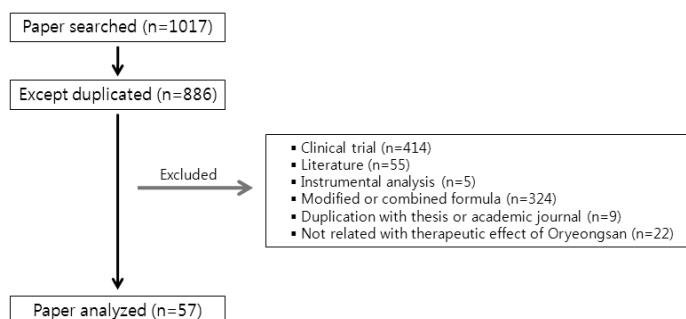
	Electronic bibliographic databases	Search term	Searched paper
국내	한국교육학술정보원 http://www.riss4u.net	오령산, 五苓散	60
	한국학술정보 http://kiss.kstudy.com	오령산, 五苓散	17
	과학기술정보통합서비스 http://www.ndsl.kr	오령산, 五苓散	8
	전통의학정보포털 http://oasis.kiom.re.kr	오령산, 五苓散	21
	한국전통지식포털 http://www.koreantk.com	오령산, 五苓散	55
국외	Pubmed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	Wuling san, Gorei san	23
	Google scholar http://scholar.google.co.kr	Wuling san, Gorei san	5
	國立情報學研究所 論文情報 http://ci.nii.ac.jp	五苓散, Gorei san	259
	中國知識基礎設施工程 http://www.cnki.net	五苓散, Wuling san	569

2. 분석 대상 논문 선정

분석 대상 논문은 인터넷 검색 엔진에서 원문을 구할 수 있는 년도까지를 범위로 정하여, 국내 논문의 경우 1980년부터 2010년까지를 검색년도 범위로 설정하였고, 국외 논문의 경우 1990년부터 2010년까지를 검색년도 범위로 설정하여 이 중 검색된 논문을 대상으로 하였다.

분석에 사용할 논문은 임상 논문 414편, 문헌 연

구 논문 55편, 처방 내 개별 성분 분석 논문 5편, 가감 또는 합방된 오령산으로 실험한 논문 324편, 학위논문과 학술지 논문이 중복되는 논문 9편, 오령산의 효능과 무관 연구가 이루어진 논문 22편 등 829편을 제외하고, 猪苓, 澤瀉, 白朮, 茯苓, 肉桂로 구성된 오령산을 통해 *in vivo*, *in vitro*, *ex vivo* 등 효능 실험을 진행한 연구 논문 57편을 선정하였다 (Scheme 1).



Scheme 1. Flow chart of paper selection.

3. 분석방법

논문 검색기준에 근거하여 선정된 57편의 논문을 각각의 효능에 따라 분류하였고, 각 논문 중 한 논문에서 여러 가지 주제를 다루는 경우 개별 주제별로 다시 분류하였다.

1) 한국, 중국, 일본의 효능 실험 모델 분포

선정 기준에 의해 선별된 논문을 한국, 중국, 일본 등의 국가별로 분류하고, 이를 다시 실험 모델, 즉 생체 내 투여 후 약효를 확인하는 *in vivo* 연구, 세포 내 활성을 확인하는 *in vitro* 연구, 생체에서 분리된 조직을 통해 약효를 확인하는 *ex vivo* 연구 등으로 나누어 각 국가별 실험 진행 상황을 비교하였다.

2) 오령산 효능 연구 동향

한국, 중국, 일본 등의 국가별로 분류된 논문을 다시 구체적인 효능과 발행년도(1995년 이전, 1995~2000년, 2001~2005년, 2006~2010년)로 나누어 시간의 흐름에 따른 효능 연구 경향을 비교하였다. 그리고

국가별 논문을 통합하여 전체 발행 년도별로 분류하여 효능 연구의 동향을 비교하였다.

3) 오령산의 한의학적 효능과 생물학적 실험과의 연관성

한국, 중국, 일본 등의 국가에서 발행된 효능 연구 주제 중 가장 많은 빈도를 나타내면서 오령산의 한의학적 효능인 利水滲濕하고 溫陽化氣와 연관성이 가장 높은 수분 대사 및 이노 효능과 연관되는 것으로 판단되는 주제에 관해 세부적으로 정리하고 각 논문에서 다루는 주요 활성 인자별로 분류하고 정리하였다.

III. 결 과

1. 한국, 중국, 일본의 효능 실험 모델 분포

오령산 효능에 관한 기초 실험 연구 문헌은 국내 및 국외 학술지를 포함하여 총 57편이 분석에 사용되었고, 이 중 국내에서 출판된 논문이 16편,

중국에서 출판된 논문이 17편, 일본에서 출판된 논문이 24편이었다. 실험 모델로는 약물의 생체내 투여 후 약효를 확인하는 *in vivo* 실험이 한국, 중국, 일본에서 모두 87.5%, 94.1%, 91.7%로 세포 내 활성을 확인하는 *in vitro* 실험이나 분리된 조직을 통해 약효를 확인하는 *ex vivo* 실험에 비해 월등히 많이 진행된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1).

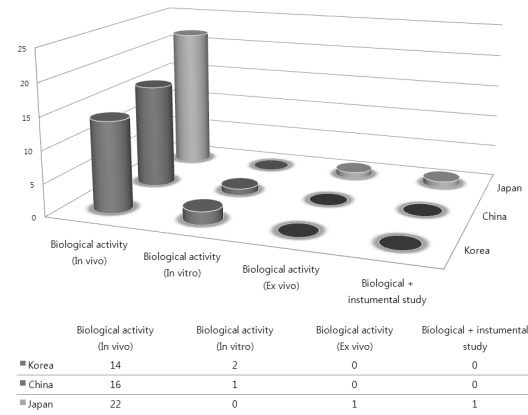


Fig. 1. Distribution of papers classified by country of publishment and experimental Fields.

2. 오령산 효능 연구 동향

전체적으로 신장 기능 개선에 관한 연구가 22편 (38.6%)으로 가장 많은 비율을 보였고, 고혈압 억제에 관한 연구가 각각 12편(21.4%)으로 그 뒤를 이었으며, 간보호 활성(12.5%), 비만 억제(7.1%) 등의 연구가 높은 빈도로 보고되었다. 신장 기능 개선에 관한 연구는 꾸준히 1990년대 이전에 다수가 보고되었고 2000년대 초반까지 감소하는 추세를 보인 이후 2000년대 후반부터 급증하는 것을 알 수 있었다. 고혈압 개선에 관한 연구는 1990년대 이후 큰 폭의 변동 없이 꾸준히 보고되었고, 간보호 효과나 비만 억제 효과에 관한 논문은 2000년 이전에 모든 연구가 진행된 이후로는 보고된 연구 결과가 없었다. 그밖에 안구 기능, 당뇨, 설사 등의 개선에 관한 연구 및 위장관 활성, 해열 및 독성학 관련 연구도 보고되었지만 동향을 파악하기는 어려웠다(Fig. 2).

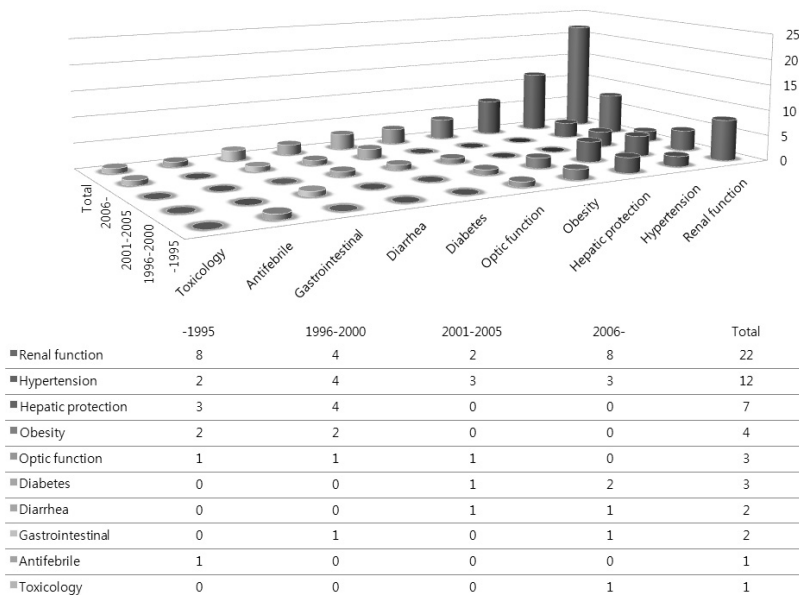


Fig. 2. Distribution of papers by biological activities and year of publishment in Korea, China and Japan.

국가별 연구 진행 상황을 살펴보면, 한국에서는 신장 기능 개선에 관한 연구가 가장 많이 보고되었고, 비만 억제 효능 및 간보호 활성에 관한 연구도 뒤이어 보고되었다. 하지만 대부분 2000년대 이전에 효능 연구가 이루어졌고 그 이후로는 신장 기능 개선 효과와 당뇨 개선에 관한 연구가 2000년대 후반에 각각 1편씩 보고되어 최근에는 오령산 효능에 관한 연구가 많이 이루어지지 않은 것을 확인할 수 있었다. 중국에서도 우리나라에서와 같이 신장 기능 개선에 관한 연구가 가장 많이 보고되었다. 뒤이어 고혈압 개선, 위장관 활성에 관한 연구가 보고되었고, 설사 개선, 당뇨 개선, 독성학 관련 연구가 1편씩 보고되었다. 이 중 신장기능 개선

에 관한 연구는 2000년대 후반 이후 급격한 증가를 보여 이에 오령산이 신부전이나 신장질환에 미치는 영향에 관한 관심이 증가한 것을 확인할 수 있었다. 일본에서는 고혈압 개선에 관한 연구가 가장 많이 보고되었고, 신장 기능 개선, 간보호, 안구 기능 개선 등의 연구가 뒤를 이었으며, 당뇨 및 설사 개선, 해열에 관한 연구도 1편씩 보고되었다. 이 중 고혈압 개선에 관한 연구는 1990년대 후반의 증가 이후 2000년대에 감소하는 추세를 보이긴 했지만 최근까지 연구가 보고 되는 것으로 볼 수 있었고, 신장 기능 개선에 관한 연구도 2000년대 후반에 다시 진행되는 것을 확인할 수 있었다(Table 2).

Table 2. Distribution of Papers on Biological Activities and Year of Publishments.

Country	Biological activity	Number of paper (Year of publishment)				Total	Reference
		-1995	1996-2000	2001-2005	2006-		
Korea	Renal function	5	2	0	1	8	3, 5-8, 11, 12, 23
	Obesity	2	2	0	0	4	44-47
	Hepatic protection	0	3	0	0	3	40-42
	Diabetes	0	0	0	1	1	52
China	Renal function	1	0	1	6	8	10, 16-22
	Hypertension	1	0	1	2	4	26, 31, 34, 35
	Gastrointestinal	0	1	0	1	2	56, 57
	Diarrhea	0	0	1	0	1	54
	Diabetes	0	0	0	1	1	53
	Toxicology	0	0	0	1	1	59
Japan	Hypertension	1	4	2	1	8	25, 27-30, 32, 33, 36
	Renal function	2	2	1	1	6	4, 9, 13-15, 24
	Hepatic protection	3	1	0	0	4	37-39, 43
	Optic function	1	1	1	0	3	48-50
	Diabetes	0	0	1	0	1	51
	Diarrhea	0	0	0	1	1	55
	Antifebrile	1	0	0	0	1	58

3. 오령산의 한의학적 효능과 생물학적 실험과의 연관성
한중일의 효능 연구에서 가장 높은 빈도를 보이

는 활성으로는 신부전이나 신증후군 등으로 인한 신장 기능 저하를 개선시키거나, 배뇨량 증가를 통해 이뇨 효과를 확인하는 연구였다. 이는 오령산의

利水滲濕하고 溫陽化氣하여 체내 수분 대사를 원활하게 하고 소변을 통한 수분 배출 능력을 향상시키는 효능과 부합하여 한의학적인 효능과 실험적 근거가 서로 연관성 있는 것으로 볼 수 있었다. 따라서 처방의 생체 내 효능을 알아보기 위한 *in vivo* 실험 중 경구로 처방을 투여하여 오령산의 작용을 확인한 논문에서 보고된 신장기능 개선과 이뇨 효능에 관련된 인자들을 정리한 결과는 다음과 같다.

신장 기능 개선에 관한 효능 연구는 크게 질환이 없는 상태에서의 오령산 작용과 신장 질환이 있는 상태에서의 개선효과를 나눌 수 있었고, rat과 rabbit, mouse 등을 사용하여 실험이 진행되었다. 먼저 질환이 없는 정상 상태의 rat에 오령산 투여를 통해 소변인자 중 배뇨량과 소변 내 creatinine, K^+ , Na^+ 등이 증가하는 것으로 나타났고, 삼투압 역시 증가하였으며, K^+ 의 손실을 감소시키는 것으로 나타났다. 혈액인자에서는 renin 활성을 증대시키고 atrial natriuretic peptide(ANP) 함량은 감소시키는 것으로 나타났다. 그리고 오령산을 투여한 경우 배뇨량 증가가 가장 두드러진 효능으로 나타났고, 소변 내 Na^+ , Cl^- , K^+ 배설 및 creatinin 제거율, glucose, 수소이온 농도 등이 증가하였으며, 삼투압은 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 혈액 내에서는 순환혈장량과 ANP, hematocrit이 증가하였고, aldosterone은 감소하는 것으로 나타났다. 그리고 신장 피질에서의 aquaporin(AQP3mRNA)과 수

질에서의 AQP2mRNA 및 AQP3mRNA 발현이 감소하였고, V2RmRNA 발현에는 변화가 없는 것으로 나타났다.

신장 질환 모델은 크게 급성 신부전, 신병증, 사구체 질환등으로 나뉘었고, rat이 대부분 사용되었다. 여기에 오령산을 투여한 결과, 단백뇨 감소, 배뇨량 및 creatinine, Na^+ , Cl^- , K^+ 등 배설 증가, 사구체 여과율과 신장 혈류량 증가 및 신장혈관 저항성 감소 등의 효능을 보였다. 혈액에서는 creatinine, blood urea nitrogen(BUN), uric acid, alkaline phosphate(ALP), cholesterol, triglyceride, protein, albumin 등의 함량이 감소되는 결과를 가져왔다. 그리고 신장 조직 내에서 사구체 모세혈관벽 정상화, 사구체 메산지움 세포에서의 fibronectin, laminin, collagen type IV 등 분비 감소, 신장 근위세뇨관 세포에서의 부종과 지방 변성 감소, 족돌기 모양 정상화, 너비와 표면 밀도 증가, 부피 감소 등을 보였다. 그리고 사구체 기저막에서의 음이온 군집 증가를 보였다. 또한 endothelin과 angiotensin II 감소 및 NO 증가, endothelin receptor A와 protein 함량 감소 등을 나타냈다. 탈수 및 전해질 불균형 증상과, 水毒 모델을 사용하여 오령산의 효능을 연구했는데, 탈수 상태에서는 배뇨량을 감소시켰고, 수독 모델에서는 반대로 증가시키는 것으로 나타났다. 그리고 혈액 내 Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- 증가 및 K^+ 감소가 확인되었다(Table 3).

Table 3. Papers of Improving Renal Function on Oral Administration of *Oryeong-san* (*Wuling-san*).

Design (animal)	Symptom (Induction)	Factor of measurement		
		Urine	Blood	Renal tissue
In vivo Rat, n=6 Rabbit, n=2 Mouse, n=1	-	<ul style="list-style-type: none"> •Urine excretion : ↑^{3,5,11,14,23,24)} •Glucose : ↑⁵⁾ •pH : ↑⁵⁾ •Creatinine, Na⁺, K⁺ : ↑¹¹⁾ •Osmolarity : ↑¹¹⁾ •K⁺ loss : ↓¹⁴⁾ •Excretion of Na⁺, Cl⁻ : ↑^{3,23)} •Clearance of creatinine : ↑^{3,23)} •Excretion of K⁺ : ↑²³⁾ •Osmolarity : ↓²³⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> •Circulating blood volume : ↑⁹⁾ •ANF : ↑¹⁰⁾ •Renin activity : ↑¹¹⁾ •ANP : ↓¹¹⁾, ↑²³⁾ •Hematocrit : ↑²³⁾ •Aldosterone : ↓²³⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> •Expression of AQP3mRNA (cortex), AQP2mRNA and AQP3mRNA (medulla) : ↓²⁴⁾ •V2R mRAN : no change²⁴⁾
In vivo Rat, n=10 Mouse, n=1	Dehydration & electrolyte unbalance Furosemide ⁶⁾ Acute renal failure Gentamicin sulfate ⁷⁾ Water-overloaded Desmopressin ¹²⁾ Nephropathy PA ¹⁵⁾ , Adriamycin ^{16,18-22)} Glomerular disease Endothelin-1 ¹⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> •Urine excretion : ↓⁶⁾, ↑^{7,12,16,19,22)} •Proteinuria : ↓^{15,16,18,19,22)} •GFR : ↑^{7,20)} •RBF : ↑^{7,20)} •Excretion of creatinine, Na⁺, Cl⁻, K⁺ : ↑⁷⁾ •RVR : ↓²⁰⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> •K⁺ : ↓⁶⁾ •Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻ : ↑⁶⁾ •Creatinine, BUN, uric acid, ALP, K⁺ : ↓⁷⁾ •Cholesterol : ↓^{15,16,22)} •Triglyceride : ↓^{16,22)} •Albumin : ↑^{16,22)} •Protein : ↑²²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> •GCW : normally thickened¹⁶⁾ •RPTC : edema and fatty degeneration ↓¹⁶⁾ •GMC : proliferation and secretion of FN, LN and Col IV ↓¹⁷⁾ •Foot process : effacement ↓¹⁶⁾, normalized shape^{18,19)}, width and surface density ↓²²⁾, volume density ↑²²⁾ •GBM : loci of anion ↑¹⁸⁾ •Endothelin, angiotensin II : ↓^{20,22)} •Nitrous oxide : ↑²⁰⁾ •ETAR, ETAR/β-actin : ↓²¹⁾ •Urine protein : ↓²¹⁾ •Nephrin mRNA, nephrin protein : ↓²²⁾

PA : puromycin aminonucleoside, GFR : Glomerular filtration rate, RBF : Renal blood flow
 RVR : Renal vascular resistance, BUN : blood urea nitrogen, ALP : alkaline phosphate
 ANP : atrial natriuretic peptide, GCW : glomerular capillary wall, GMC : glomerular mesangial cell
 FN : fibronectin, LN : laminin, Col IV : collagen type IV, RPTC : renal proximal tubule cell
 GBM : glomerular basement membrane, ETAR : endothelin receptor A, ANF : atrial natriuretic factor
 #Reference 13, 35, 37 : Exceptionally administrated through intravenous injection

IV. 고찰

체내 수분 대사가 정상적으로 이루어지지 않게 되면 부종, 설사 등의 여러 증상이 나타나는데 오령산은 이 중 小便不利를 중점적으로 치료하여 水濕停滯를 풀어주는데 주안점이 있다고 볼 수 있다.

소변은 한의학적으로 신, 방광의 주도적인 역할을 통해 형성 및 배설이 이루어지는 것으로 이는 서양의학에서의 신장, 방광의 역할과도 부합된다고 할 수 있다. 이에 본 연구에서는 오령산과 관련된 효능 연구 문헌을 수집하고 분류하여 대부분의 연구가 신장 기능 개선과 혈압 강하 등의 효능으로

보고되었고, 이 중 오령산의 한의학적인 효능과 연관성이 높다고 판단되는 신장 기능 개선에 관한 연구를 추가 분석하여 각각의 활성 기전을 조사하였다.

특정 질환이 유도되지 않은 정상 동물에 오령산을 투여했을 때 대부분 배뇨량의 증가를 통해 오령산의 효능을 확인하였다. 사구체 여과율이 감소하게 되면 근위세뇨관에서의 Na^+ 와 수분 흡수가 증가하게 되고 원위세뇨관으로 전달이 줄어들게 되어 소변배출량이 줄어들게 된다⁶⁰. 오령산 투여를 통해 수분 섭취 증가없이 배뇨량이 증가하고 소변 내 전해질 배출이 많아지는 것은 사구체 여과율 증가와 신세뇨관에서의 전해질 및 수분 재흡수 기전 억제에 의한 이뇨 현상으로 볼 수 있었다^{3,5,11}. Atrial natriuretic peptide(ANP) 또는 Atrial natriuretic factor(ANF)는 심방 또는 심실 벽의 수축에 반응하여 심근세포에서 분비되는 peptide로 나트륨배설이나 배뇨등에 관계하는 것으로 알려져 있다^{61,62}. 오령산 투여로 인해 혈액 내 ANP 또는 ANF level이 증가하게 되면 혈장 내 항이뇨 호르몬인 arginine vasopressin level이 집합관에서의 수분 재흡수를 증가시키는 것을 억제하여 이뇨효과를 나타냈다¹⁰. 하지만 5일 이상 투여한 경우 혈장 renin과 ANP가 증가하는 경향을 보였는데 이는 오령산에 의해 증가된 수분 손실을 보충하기 위한 보완적 변화로 볼 수 있었다¹¹. 이를 통해 오령산은 질병이 없는 정상조건에서 신장 내 사구체 여과율을 증가시키고 세뇨관에서 수분 및 전해질의 재흡수를 억제하여 이뇨량을 증가시키는 것으로 생각할 수 있었다.

Aquaporin(AQP)은 소변 조절에 관여하는 세포막 단백질로서 주로 세뇨관에서의 수분 재흡수에 관여하는데, AQP1은 근위세뇨관, Henle loop의 얇은 하행각에 존재하고, AQP2~4는 집합관의 principal cell에 존재하는데, 이 중 AQP2는 vasopressin에 의해 조절되어 소변농축에 관여한다⁶³. 오령산 투여에 의해 신장의 수질과 피질에서 AQP2mRNA와 AQP3mRNA발현이 감소하는 것으로 이뇨효과를

보였고, vasopressin type 2 receptor(V2R) mRNA 발현량 변화는 관찰되지 않는 것을 통해 오령산이 신장에서 직접적으로 AQP2mRNA와 AQP3mRNA를 down regulation함으로써 이뇨효능을 보이는 것으로 확인되었다. 또한 100 mg/kg농도에서는 이뇨효과를 보이거나 300 mg/kg농도에서는 보이지 않는 것은 약 30 mg이 녹아있는 2-3mL의 saline의 삼투압이 30-50 mEq/L이므로 생리식염수의 삼투압보다 높아서 소장흡수가 지연되는 것으로 나타났다²⁴. 사구체를 투과한 수분이 Henle loop를 통과하는 동안 NaCl과 물이 각각 간질에 투과되어 농축되는데, 이렇게 농축된 수분이 집합관에 모여 urea와 함께 소변으로 배출된다. 오령산 투여에 의해 AQP2mRNA와 AQP3mRNA 발현이 감소하게 되면 집합관에서의 AQP의 역할이 줄어들어서 수분을 간질로 투과시키지 않게 되고 결국 소변 농축이 이루어지지 않아서 소변량이 증가하는 것으로 볼 수 있었다.

질환을 유도한 실험모델로 gentamicin sulfate로 유도한 급성 신부전, puromycin aminonucleoside와 adriamycin으로 유도한 신병증, 그리고 endothelin-1으로 유도한 사구체 질환 등에 대한 오령산의 개선 효능을 확인하였다.

Gentamicin sulfate(또는 gentamicin)는 세뇨관, 사구체 및 간질의 변성, 괴사, 세포용해, 피질 세뇨관 박리와 함께 mesangium hypercellularity, 내피세포 증식 및 모세혈관 울혈 등의 사구체와 세뇨관 변성을 일으키고 혈액 내 alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase(AST), alkaline phosphatase(ALP), creatinine, urea 등을 증가시킨다⁶⁴. 이로 인해 신부전이 유발되면 전해질 손실이 증가하고 뇨량 및 노폐물 배설이 감소하는데 이는 사구체 여과 기능이 저하되어 발생하는 것으로 오령산 투여를 통해 소변량이 증가하고 전해질 손실이 감소하며 체내 노폐물 배설이 증가하는 것으로 나타났다. 이는 사구체 여과 기능과 세뇨관 기능이 회복되어 이러한 증상이 개선되는 것으로 볼 수

있었다⁷. 그리고 puromycin aminonucleoside(PA)는 사구체의 여과 장벽에 손상을 일으켜 단백뇨를 야기시키고⁶⁵, 혈장 단백질 감소, 콜레스테롤 및 triglyceride, creatinine 증가, 신사구체 경화 등을 유발하는데⁶⁶, 이 중 혈중 LDL cholesterol은 신동맥과 신모세혈관에 혈관경화성 손상을 일으켜 사구체 여과율을 감소시키는 것으로 알려져 있다^{67,68}. 오령산은 장기간의 콜레스테롤로 인해 혈소판응집으로 혈전이 형성되어 신사구체 경화증 발생 위험 상태에서 외원성 콜레스테롤 흡수 억제하고 내재성 콜레스테롤 대사를 조절하여 혈중 콜레스테롤을 감소시킴으로써 신장 혈관의 경화성 손상을 방지하는 것으로 확인되었다²². Endothelin-1은 glomerular mesangial cell(GMC)의 hypertrophy를 일으켜⁶⁹ mesangium에서의 백혈구 침윤, 신장염 등 사구체 질환의 주요 원인으로 알려져 있다^{70,71}. 오령산은 GMC에 특이적으로 작용하여 endothelin-1이 GMC 자극하는 것을 감소시켜 endothelin-1에 대한 길항작용을 하는 것으로 확인되었다¹⁷. 이를 통해, Gentamicin sulfate, PA, endothelin-1 등으로 인한 사구체 여과 기능 손상, 세뇨관 기능 저하, mesangial cell의 변이 등 신장의 수분 배설에 관여하는 인자들의 손상 및 기능 저하가 오령산 투여에 의해 정상 수준으로 회복되는 것으로 볼 수 있었다.

신병증을 유발하는 또다른 인자인 adriamycin(ADR)은 신사구체 podocyte의 죽돌기를 광범위하게 융합시키고, 신사구체 경화를 유발하며, 신세뇨관 상피세포 내 mitochondrial swelling과 공포형성 등의 손상을 일으킨다⁷². 그리고 사구체 세포에서의 proteoglycan과 glycosaminoglycan 합성을 감소시켜 사구체 내피세포층 형성이 줄어들게 하고 이로 인해 단백질 등의 거대 분자가 통과되며 또한 사구체 전하선택성을 감소시킨다⁷³. 이로 인해 사구체 투과성이 변화되고 세뇨관 흡수 장애가 발생하며 신장 혈류량이 감소하여 부종과 단백뇨가 생기게 된다. 이에 오령산이 사구체 slit diaphragm을 회복시키고 죽돌기 융합을 개선시키며, 혈관저항성 감

소, 사구체 여과율 증가, 신혈류량 증가 등의 혈액 흐름 증가를 통해 신조직내 혈관 수축인자인 endothelin-1, angiotensin-II를 감소시키고 혈관 이완인자인 NO를 증가시켜 혈관을 이완하게 하여 혈류량을 증가시키는 것으로 확인하였다. 또한 기저막에 존재하는 heparan sulfate proteoglycan(HSPG)은 sulfate와 carboxyl기를 가지고 있어서 이들에 의해 음이온 성질을 띠게 되는데 이들이 사구체 기저막의 젤 양상과 전하 장벽, 크기 장벽 형성에도 중요한 역할을 하여, HSPG 소실이 있는 경우 단백뇨가 발생할 수 있는데⁷⁴, 오령산내 구성 성분 중 사구체 기저막에 존재하는 HSPG내 sulfate 골격과 polycarboxylate와 유사한 구조를 가진 것으로 인해 HSPG가 음이온을 띌 수 있도록 도와주는 것으로 볼 수 있었다.

Nephrin은 사구체 내 slit diaphragm의 구조 형성과 신호 전달에서 중요한 역할을 하는데⁷⁵, nephrin gene 발현 감소와 같은 변이가 생기게 되면 단백뇨와 같은 울혈성 신장질환이 발생할 수 있다⁷⁶. 이와 반대로 ADR에 의해 nephrin의 발현이 증가하여 이로 인해 podocyte의 손상이 발생할 수 있다⁷⁷. Angiotensin-II 역시 nephrin의 dephosphorylation과 podocyte 손상을 야기할 수 있는데⁷⁸, 오령산 투여로 신장의 renin-angiotensin 과생산 억제를 통해 nephrin gene 발현을 조절할 수 있는 것으로 확인되었다²².

Gentamicin sulfate, PA, endothelin-1 등과 마찬가지로 ADR에 의해서도 사구체와 세뇨관에 조직적인 변성을 유발하여 단백질과 같은 거대 분자의 여과가 이루어지지 않게 되는데, 오령산 투여로 인해 사구체 여과율 개선과 같은 기능적인 면뿐만 아니라 구조적인 손상의 회복까지 가능한 것으로 판단되었다.

이뇨제인 furosemide에 의해 수분 손실이 많아지고 Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- 등의 농도가 감소한 경우에는 오히려 오령산이 배뇨를 감소시켜 전해질 손실을 억제하는 방향으로 작용하였다⁶. 이는 오령산이 수

분을 체내로 배설하는 이노효능만을 가진 것이 아니라, 수분 손실이 많은 상태에서는 오히려 수분 배출을 감소시켜 체내 수분 대사에서 항상성을 유지하게 하는 것으로 볼 수 있었다.

V. 결 론

오령산의 효능에 관한 한국, 중국, 일본에서의 기초 실험 연구 문헌을 수집·분류·정리하여 연구 동향을 살펴본 결과, 신장 기능 개선을 통해 수분 대사를 원활하게 하는데 많은 연구가 이루어진 것으로 확인할 수 있었고, 이는 오령산의 한의학적 효능인 利水滲濕하고 溫陽化氣과 가장 연관성이 높은 것으로 판단되었다. 水濕停滯로 인한 小便不利를 주된 치료 대상으로 삼는 오령산의 효능과 마찬가지로 신장 기능 개선에 있어서도 오령산이 사구체와 세뇨관의 기능을 개선하여 사구체 여과율과 세뇨관 재흡수 증가를 통해 소변 배출을 원활하게 하였고, 이에 더하여 사구체의 조직적인 손상이나 구조적 변형으로 인해 발생한 단백뇨 등의 거대분자 배설에 있어서도 사구체 조직이나 구조 세포의 손상을 회복시켜 사구체의 여과 기능이 제 역할을 할 수 있게 해 주었다. 이러한 연구에서 확인한 바와 같이, 오령산과 관련된 효능 연구 중 대부분을 차지하는 신장 기능 개선과 이에 따른 이뇨에 관한 연구는 오령산의 한의학적 효능에 대해 실험적인 방법을 통해 검증해보고자 하는 노력의 일환으로 생각할 수 있었다. 그리고 오령산이 신장 기능과 이뇨 작용을 개선하는 기전에 대해 알아봄으로써 오령산이 가지는 한의학적 효능에 대한 과학적인 해석이 가능할 것으로 생각할 수 있다.

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 표준한방처방 EBM 구축사업(K12030)의 지원으로 진행되었습니다.

참고문헌

1. 한의과대학 방제학교수 공편저. 방제학. 서울: 영림사; 2003, p. 504-6.
2. 박요한, 황대선, 신현규. 한방의료기관 한약제제 구비 현황 조사 연구. 대한한의학방제학회지 2010;18(1):43-56.
3. 李尙仁. 五苓散 및 加味五苓散이 家兔利尿作用에 미치는 영향. 경희대학교 한의학과 박사학위논문. 1980.
4. 田中 重雄, 晶 利明, 田端 守. 五苓散料の藥理活性に基づく處方解析. 藥學雜誌. 1984;104(6):601-6.
5. 朴炫局, 申攻圭. 家兔의 利尿와 尿成分變化에 미치는 五苓散 및 四物湯의 影響. 동서의학 1985;10(2):18-30.
6. 林準圭. 五苓散 煎湯液이 白鼠의 血清 電解質變化에 미치는 影響. 대전대학교 한의학과 석사학위 논문. 1990.
7. 安世永. 五苓散 및 六味地黃湯이 Gentamicin Sulfate로 誘發된 白鼠의 急性腎不全에 미치는 影響. 경희대학교 한의학과 박사학위논문. 1993.
8. 任哈姦. 五苓散, 六味地黃湯, 補中益氣湯, 人蔘敗毒散이 Gentamicin Sulfate로 損傷시킨 白鼠의 腎組織 病變에 미치는 影響. 경희대학교 한의학과 석사학위 논문. 1995.
9. 中西 由香, 織田 眞智子, 唐方, 阿部 博子. 利水劑としての五苓散の作用第 3 報. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku* 1995;12:41.
10. 周聯, 陳芝喜. 五苓散及其組分對正常小鼠血漿心鈉素含量的影響. 中國中西醫結合雜誌 1995;15(1):36-7.
11. 金京娥, 閔永基, 李昊燮, 柳道坤. 五苓散煎湯液의 胃內 直接投與가 白鼠의 腎臟機能과 血漿 Renin 활성화도 및 Atrial Natriuretic Peptide 濃度에 미치는 影響. 동 의 생 리 학 회 지 1996;11(2):89-98.

12. 金洸洙, 五苓散, 補中益氣湯, 麥苓白朮散이 Mesanial Cell 증식과 Fibronectin 발현에 미치는 影響. 경희대학교 한의학과 석사학위논문. 2000.
13. 大西 憲明, 長澤 一樹, 横山 照由. モデルマウスを用いた漢方方劑の利水作用の檢証. 和漢医藥學雜誌 2000;17:131-6.
14. 赤瀬朋秀, 眞崎義彦, 加賀谷肇, 遠藤忠雄, 田代眞一. 單離灌流腎を用いたラット腎に對する五苓散の藥理効果に關する實驗的檢討. 和漢医藥學雜誌 2000;17:215-20.
15. 織田 眞智子, 前田 佳奈, 東野 英明. 五苓散及び構成生藥 1 抜き處方のピューロマイシンアミノヌクレオシド(PA)腎障害に及ぼす作用. 和漢医藥學雜誌 2002;19(Supplement):60.
16. 韓宇萍, 王宁生, 宓穗卿. 五苓散對阿霉素型腎病綜合征大鼠治療作用的實驗研究. 中藥新藥与臨床藥理 2003;14(4):223-7.
17. 何嵐, 陳朝暉, 徐月紅, 王宁生. 五苓散含藥血清對大鼠系膜細胞增殖性及細胞外基質的影響. 中藥材 2006;29(8):819-20.
18. 何嵐, 彭皮, 陳朝暉, 蔡宇, 歐明. 五苓散保護阿霉素腎病大鼠腎小球濾過屏障的實驗研究. 中藥材 2006;29(3):272-4.
19. 何嵐, 王宁生. 五苓散減輕阿霉素腎病大鼠蛋白尿的實驗研究. 中成藥 2006;28(10):1532-4.
20. 何嵐, 蔡宇, 陳朝暉, 蔣建敏, 王宁生. 五苓散對阿霉素腎病大鼠腎臟血流動力學的影響. 中國中藥雜誌 2006;31(16):1358-60.
21. 何嵐, 蔡宇, 陳朝暉, 胡海燕, 王宁生. 五苓散對阿霉素腎病大鼠腎組織內皮素A型受体表達的影響. 中成藥 2007;29(7):963-6.
22. He L, Rong XL, Jiang JM, Liu PQ, Li YH. Amelioration of anti-cancer agent adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats by Wulingsan (Gorei-San), a blended traditional Chinese herbal medicine. *Food Chem Toxicol* 2008;46:1452-60.
23. 安裕美. Oryeongsan has different effects on water and electrolyte balance by routes of administration. 원광대학교 한의학전문대학원 석사논문. 2010.
24. Kurita T, Nakamura K, Tabuchi M, Orita M, Ooshima M, Higashino H. Effects of Gorei-san: A Traditional Japanese Kampo Medicine, on Aquaporin 1, 2, 3, 4 and V2R mRNA Expression in Rat Kidney and Forebrain. *J Med Sci* 2011;11(1):30-8.
25. 松原 利行, 上野 美穂, 齊藤 晴夫. 腦卒中易發性高血壓ラット(SHRSP)における五苓散の腦卒中予防効果. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku* 1993;10:46.
26. 張仲一, 高嵐. 五苓散對大白鼠實驗性急性腎型高血壓影響的實驗觀察. 天津中醫 1994;11(4):29-30.
27. 織田 眞智子, 前田 佳奈, 東野 英明. Deoxycorticosterone acetate(DOCA)-食塩高血壓ラットに對する五苓散, 柴苓湯の作用. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku* 1999;16:102.
28. 前田 佳奈, 織田 眞智子, 平野 治男, 山本 由紀子, 東野 英明. 腦卒中易發症性高血壓自然發症ラット(SHRSP)に對する五苓散, 柴苓湯の作用. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku* 1999;16:101.
29. 前田 佳奈, 織田 眞智子, 東野 英明. 腦卒中易發症性高血壓自然發症ラット(SHRSP)に對する五苓散・柴苓湯の生体内水の動態に及ぼす作用. 和漢医藥學雜誌 2000;17:81.
30. 織田 眞智子, 前田 佳奈, 東野 英明, 平野 治男, 山本 由紀子. 五苓散變方および柴苓湯の腦卒中易發症性高血壓自然發症ラット(SHRSP)における水代謝調節作用. 和漢医藥學雜誌 2000;17:157-64.
31. 韓宇萍, 王宁生, 宓穗卿, 劉啓德. 五苓散對腎性高血壓大鼠降壓作用的實驗研究. 中西医結合學

- 報 2003;1(4):285-8.
32. 前田 佳奈, 織田 眞智子, 平野 治男, 東野 英明. Deoxycorticosterone acetate(DOCA)誘發高血壓ラットに對する漢方藥 : 五苓散変方および柴苓湯の作用. 和漢医薬學雜誌 2003;20(2):74-81.
 33. 大島 佳奈, 東野 英明. 生体内水の動態に及ぼす五苓散の作用(一般演題抄録, 第55回近畿大學醫學會學術講演會). 近畿大医誌 2004;29(1):22A.
 34. 李春娟, 徐太生, 馮占榮, 金東明. 仲景五苓散法對實驗性代謝綜合征大鼠高血壓的影響. 吉林中医藥 2007;27(5):56.
 35. 李春娟, 金東明. 五苓散治療代謝性高血壓的實驗研究. 吉林中医藥 2008;28(2):150-1.
 36. Kiga C, Goto H, Sakurai H, Hayashi K, Hikiami H, Shimada Y, et al. Effects of traditional Japanese(Kampo) medicines(orengedokuto, goreisan and shichimotsukokato) on the onset of stroke and expression patterns of plasma proteins in spontaneously hypertensive stroke-prone rats. 和漢医薬學雜誌 2008;25(5/6):125-32.
 37. 秋山 一誠, 織田 眞智子, 中西 由香, 阿部 博子. CCl₄ 肝障害に對する利尿劑(五苓散)の作用第 1 報. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku* 1993; 10:71.
 38. 織田 眞智子, 秋山 一誠, 中西 由香, 阿部 博子. CCl₄ 肝障害に對する利尿劑(五苓散)の作用第 2 報. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku* 1993; 10:72.
 39. 織田 眞智子, 中西 由香, 唐方, 阿部 博子. CCl₄ 肝障害に對する利尿劑(五苓散)の作用. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku* 1995;12:42.
 40. 신흥목, 김호현, 김길원, 신억섭. 五苓散의 전 처치가 CCl₄ 投與로 인한 흰쥐의 肝의 SOD 活性 및 過酸化脂質 含量에 미치는 影響. 동의 생리학회지 1996;11(1):171-80.
 41. 권오성, 최홍식, 이준희, 강운호. 五苓散이 CCl₄ 投與로 인한 흰쥐의 損傷肝에 미치는 影響. 한 의학연구소 논문집 1996;5(1):131-47.
 42. 이준희, 강운호. 五苓散이 Galactosamine 誘導 肝毒性 흰쥐의 Antioxidant Enzyme 活性과 Lipid peroxidation에 미치는 影響. 대한한방내 과학회지 1997;18(1):218-30.
 43. 織田眞智子, 中西由香, 唐 方, 阿部博子. CCl₄肝 障害に對する五苓散の作用. 和漢医薬學雜誌 1998; 15(1):78-82.
 44. 金貞娟. 五苓散과 五苓散加蒼朮이 肥滿 白鼠의 體重에 미치는 影響. 원광대학교 한의학과 석 사학위 논문. 1993.
 45. 白旻龍. 五苓散이 Dexamethasone등으로 誘導된 adipocyte에 미치는 影響. 원광대학교 한의학과 석사학위 논문. 1995.
 46. 李相奉. 五苓散이 肥滿誘導 흰쥐의 체중 및 血 清脂質에 미치는 영향. 동국대학교 한의학과 석사학위 논문. 1996.
 47. 林瑩鎬. 五苓散이 肥滿誘導 白鼠의 肝과 副睪丸 周圍의 脂肪組織, 血清脂質 및 尿中 Hormone 의 變化에 關한 研究. 원광대학교 한의학과 박 사학위 논문. 1998.
 48. 上川床總一郎, 所敬東洋, 浜崎秀久, 石田明允. ウ シ毛様体筋に對する漢方製劑の作用. 日本眼科學 會雜誌 1994;98(11):1061-6.
 49. 植田 孝子, 植田 俊彦, Donald A, 福田 紹平, 本宮 有希子, 荒井 裕一朗, et al. 角膜新生血管 モデルにおける柴苓湯, 五苓散または小柴胡湯 の効果. 和漢医薬學會大會要旨集 1997;14:129.
 50. 山田 利津子, 上野 聰樹, 山田 誠一. 網膜浮腫改 善劑五苓散投與後の家兎眼窩內動脈の血流動態. 和漢医薬學雜誌 2002;19(Supplement):72.
 51. 森元 康夫, 阪田 美智子, 大野 晶子, 前河 智子, 田島 滋. 糖尿病動物KKAYマウスの血糖値, 飲 水量及び尿量に對する白虎加人參湯, 防風通聖

- 散及び五苓散の作用. 藥學雜誌 2002;122(2):163-8.
52. 신은정, 최한별, 한은정, 정성현. 오령산의 피오 글리타존 부작용 경감 효과. 약학회지 2007;51(5):307-12.
 53. Liua IM, Tzeng TF, Liou SS, Chang CJ. The amelioration of streptozotocin diabetes-induced renal damage by Wu-Ling-San(Hoelen Five Herb Formula), a traditional Chinese prescription. *J Ethnopharmacol* 2009;124:211-8.
 54. 劉洋, 蘇鳳哲, 徐華洲, 于文濤. 五苓散對腹瀉模型小鼠結腸AQP-4mRNA表達的影響. 中國中醫基礎醫學雜誌 2005;11(3):197-8.
 55. 岡村 信幸, 高山 健人, 海田 朋美. 塩類下劑誘發下痢モデルマウスに對する五苓散の効果. 日本東洋醫學雜誌 2009;60(5):493-501.
 56. 高立云, 胡格, 楊佐君, 段慧琴, 周宏超, 穆祥. 中藥方劑五苓散對SLT-2e影響大鼠腸黏膜微血管內皮細胞分泌NO的觀察. 中獸醫醫藥雜誌 2008;27(6):17-9.
 57. 李岩, 麻樹人. 五苓散對小鼠胃排空及小腸推進功能的影響. 中華消化雜誌 1997;17(1):9.
 58. 伊丹 孝文, 江馬 眞, 坂本 純, 細田 勝子, 野口 衛, 川崎 浩之進. 細菌內毒素による發熱ウサギを用いた漢方方劑の解熱作用の検討. 藥學雜誌 1992;112(2):129-34.
 59. 張銀卿, 王宁生, 劉啓德, 叶少梅, 歐衛平. 五苓散的毒性評價. 中國現代藥物應用 2008;2(12):16-8.
 60. Pitts RF, Duggan JJ, Miner P. Studies on diuretics. II. The relationship between glomerular filtration rate, proximal tubular absorption of sodium and diuretic efficacy of mercurials. *J Clin Invest* 1950;29(3):372-9.
 61. Matsukawa T, Miyamoto T. Angiotensin II-stimulated secretion of arginine vasopressin is inhibited by atrial natriuretic peptide in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300(3):624-9.
 62. Boldt J, Suttner SW. Physiology and Pathophysiology of the Natriuretic Peptide System. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2006; 3:101-9.
 63. Tamma G, Procino G, Svelto M, Valenti G. Cell culture models and animal models for studying the patho-physiological role of renal aquaporins. *Cell Mol Life Sci* 2011. DOI: 10.1007/s00018-011-0903-3.
 64. Alarifia S, Al-Doaiss A, Alkahtani S, Al-Farraj SA, Al-Eissa MS, Al-Dahmash B, et al. Blood chemical changes and renal histological alterations induced by gentamicin in rats. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2012;19(1):103-10.
 65. Dunér F, Lindström K, Hulthenby K, Hulkko J, Patrakka J, Tryggvason K, et al. Permeability, Ultrastructural Changes, and Distribution of Novel Proteins in the Glomerular Barrier in Early Puromycin Aminonucleoside Nephrosis. *Nephron Exp Nephrol* 2010;116:42-52.
 66. 保莉, 羅紅艷, 鄭亞莉. 單次尾靜脈注射嘌呤霉素氨基核苷制作大鼠腎病模型的研究和評價. 宁夏醫學雜誌 2011;8:689-91.
 67. Morita Y, Homma Y, Igarashi M, Miyano R, Yamaguchi H, Matsuda M, et al. Decrease in glomerular filtration rate by plasma low-density lipoprotein cholesterol in subjects with normal kidney function assessed by urinalysis and plasma creatinine. *Atherosclerosis* 2010;210(2):602-6.
 68. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease(Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181-92.

69. Goruppi S, Bonventre JV, Kyriakis JM. Signaling pathways and late-onset gene induction associated with renal mesangial cell hypertrophy. *EMBO J* 2002;21(20):5427-36.
70. Gomez-Garre D, Ruiz-Ortega M, Ortego M, Largo R, Lopez-Amanda MJ, Plaza JJ, et al. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth. *Hypertension* 1996;27:885-92.
71. Menè P. Physiology and pathophysiology of the mesangial cell. *Nefrologia* 1996;14:8-13.
72. 趙洪雯, 余榮杰, 彭侃夫, 李敏, 干磊, 吳雄飛. 大鼠阿霉素腎病超微結構轉變過程實驗研究. *重慶醫學* 2008;37(8):798-9.
73. Jeansson M, Björck K, Tenstad O, Haraldsson B. Adriamycin Alters Glomerular Endothelium to Induce Proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:114-22.
74. 고철우. 신사구체 기저막의 Heparan Sulfate Proteoglycan(HSPG). *소아과* 1996;39(12):1643-52.
75. Welsh GI, Saleem MA. Nephritin - signature molecule of the glomerular podocyte?. *J Pathol* 2010;220:328-37.
76. Neil S. Sheerin. A Novel Role for Nephritin in the Maintenance of Glomerular Structure. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1661-3.
77. Gao X, Xu H, Liu H, Rao J, Li Y, Zha X. Angiotensin-like protein 3 regulates the motility and permeability of podocytes by altering nephritin expression in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;399:31-6.
78. Ren Z, Liang W, Chen C, Yang H, Singhal PC, Ding G. Angiotensin II induces nephritin dephosphorylation and podocyte injury: Role of caveolin-1. *Cell Signal* 2012;24(2):443-50.