



지황 품종별 뿌리에서 Iridoid 배당체와 GABA 분석

이상훈* · 윤정수** · 김재광** · 박춘근* · 장재기* · 김연복*†
*농촌진흥청 국립원예특작과학원 인삼특작부, **인천대학교 생명과학부

Analysis of Iridoid Glycoside and GABA Content in the Roots of the *Rehmannia glutinosa* Cultivars

Sang Hoon Lee*, Jeong Su Yoon**, Jae Kwang Kim**, Chun Geun Park*, Jae Ki Chang* and Yeon Bok Kim*†

*Department of Herbal Crop Research, NIHHS, RDA, Eumseong 27709, Korea.

**Division of Life Sciences, Incheon National University, Incheon 22012, Korea.

ABSTRACT

Background: *Rehmannia glutinosa* is a perennial herb belonging to the family Scrophulariaceae. Its roots have been utilized as a traditional medicine. The aim of this study was to elucidate the basic information of the roots of the *R. glutinosa* cultivars and their utilization.

Methods and Results: The roots of *R. glutinosa* cultivars were harvested in the end of March. The two iridoid glycosides, aucubin and catalpol, were analyzed by liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS), whereas γ -aminobutyric acid (GABA) was analyzed by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). The aucubin content was the highest in the Dakang cultivar, whereas no aucubin was detected in the five cultivars. All cultivars had more than 12 mg/g catalpol content, and the maximum catalpol content was found in Jihwang 1. The GABA content was the highest in Suwon 1, and it was 40 times more than that in the Yeongang cultivar.

Conclusions: The highest aucubin, catalpol and GABA contents were detected in the Dakang, Jihwang 1, and Suwon 1, cultivars respectively. This study provides the crucial information regarding the versatile utilization and pedigree selection of *R. glutinosa* cultivars.

Key Words: *Rehmannia glutinosa*, Aucubin, Catalpol, γ -Aminobutyric Acid, Iridoid Glycosides

서 언

지황 (*Rehmannia glutinosa* Liboschitz ex Steudel)은 다년생 식물로서 현삼과 (Scrophulariaceae)에 속하며, 우리나라를 비롯한 중국, 베트남 등지에서 분포한다. 온난한 기후를 좋아하는 작물로서 우리나라 북부지방인 강원도나 중부 산간지역 등 추운 곳에서는 재배가 되지 않는다. 현재 국내 지황의 주산단지인 충남 금산, 전북 정읍, 경북 안동 등 중부나 남부에 있는 지역이며, 농림축산식품부 2015년 특용작물 생산물 실적조사 기준에 의하면 지황의 전국 재배면적은 약 161 ha이고, 전국 농가호수는 559 농가이며, 국내 생산량은 1,363 톤으로

점차 늘어나고 있는 추세이다 (MAFRA, 2016).

최근, 농촌진흥청에서 육성한 지황 신품종을 선호하는 농가가 급속히 증가하고 있다. 지황은 수입 대체 작물로 국내 생산량이 올라 갈수록 수입량은 감소하는 경향을 보인다. 농림축산검역본부 검역통계자료에 의하면 중국으로부터 수입된 양은 2007년 1,619 톤, 2010년 1,750 톤으로 정점을 찍은 후 점점 하락하여 2016년 1,533 톤이 수입되었다.

지황은 1990년대부터 품종육성이 시작되어 현재까지 11 품종이 육성되었다. 최초 품종인 지황 1호는 1995년에 도입육종을 통해 나온 품종으로 수량은 많았으나, 근형이 중국산과 같은 방추형으로 보급이 거의 되지 않았고, 그 후 재래종 선발

†Corresponding author: (Phone) +82-43-871-5673 (E-mail) yeondarabok@korea.kr

Received 2017 May 8 / 1st Revised 2017 June 1 / 2nd Revised 2017 June 12 / 3rd Revised 2017 June 15 / Accepted 2017 June 19

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로 나온 고려 (Kim *et al.*, 2002)가 주로 보급 되었다. 추후에 다수성인 대경과 고품질의 고강 (Kim *et al.*, 2008)이 보급되었으며, 현재는 내병성인 토강 (Lee *et al.*, 2017a)과 다수성인 다강이 보급되어 점차 재배면적이 확산되고 있다. 원강을 비롯한 나머지 품종은 현재 품종보호출원 및 재배심사중으로 추후에 보급될 예정이다.

지황은 뿌리를 약재로 이용하는 약용작물로서, 밭에서 수확한 신선한 지황 뿌리를 생지황 (生地黃), 생지황을 씻어서 말린 것을 건지황 (乾地黃), 생지황을 한약 사인이 함유된 술에 담갔다가 찌서 말린 것을 9 차례 반복하여 제품화한 것을 숙지황 (熟地黃)으로 구분한다. 대한약전 11개정에 따르면 지황은 ‘현삼과 지황 (*Rehmannia glutinosa* Liboschitz ex Steudel)의 뿌리’로 정확한 지표성분에 대한 함량 내용은 없으나, 중국약전에 의하면 지황은 catalpol 0.2% 이상, verbascoside를 0.02% 이상 함유해야 한다는 기준이 있다.

지황은 한방에서 경옥고 (瓊玉膏), 십전대보탕 (十全大補湯), 쌍화탕 (雙和湯) 등의 원료로 사용되어 왔다 (Ma *et al.*, 2000). 주요 성분으로는 aucubin, catalpol, rehmanin, vitamin A, 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde (5-HMF), β -sitosterol, GABA (γ -aminobutyric acid) 등이 있다 (Morota *et al.*, 1989; Park *et al.*, 1989; Wang *et al.*, 2016). 이 중에 catalpol은 생지황의 지표성분으로 효능에 대한 많은 연구가 보고되어 있으며, 품종별로도 함량에 대한 연구가 진행되어 있으나 (You *et al.*, 2011), 최근에 보급된 신품종인 토강 이후의 품종에 대한 연구는 아직 보고된 바 없다.

Chang (1998)과 Reina 등 (2013)은 iridoid 배당체로 알려진 aucubin이 항염증, 항산화, 간 보호에 도움을 준다고 보고하였다. 최근, iridoid 배당체이며 생지황의 지표성분으로 알려진 catalpol은 신장병, 당뇨병, 신경변성질환 등에 효과가 있는 것으로 보고되었다 (Shieh *et al.*, 2011; Jiang *et al.*, 2015; Zhao *et al.*, 2016). GABA는 신경계에서 신경흥분 조절의 역할을 하고 있는데 심신안정, 항불안, 항경련 등에 효과가 있다고 보고된 바 있다 (Chapouthier and Venault, 2001; Watanabe *et al.*, 2002; Foster and Kemp, 2006).

Jelitai와 Madarasz (2005)은 GABA는 또한 배아줄기세포와 신경줄기세포의 성장을 조절하며, 뇌신경자극 유도인자를 거쳐 신경조세포의 성장에 도움을 준다고 보고하였다. 특히 GABA는 현재 국외에서 건강기능식품으로 시판되고 있으며, 국내에서도 국외에서 시판중인 상품을 수입하여 판매하고 있다.

과거 약용작물은 주로 한약재의 용도로 사용되었으나, 최근에는 건강기능식품 원료나 생활용품 등 소비자의 패러다임이 변화됨에 따라 다양하게 사용되고 있다 (Lee *et al.*, 2014; Park *et al.*, 2016). 지황은 중국에서 많이 수입하고 있는 약용작물 중의 하나이며, 현재 한약재로도 중요하지만 기능성식품 원료로도 많이 이용되고 있는 실정이다. 본 연구는 지황 품종

의 용도 다양화를 위한 기초자료를 얻기 위해 농촌진흥청에서 육성한 13개의 품종 뿌리에서 aucubin, catalpol, GABA 함량 비교 분석연구를 수행하게 되었다.

재료 및 방법

1. 실험재료

실험에 사용된 지황 (*Rehmannia glutinosa* Liboschitz ex Steudel) 재료는 국립원예특작과학원 약용작물과 시험포장에서 2015년 4월 중순에 정식하고 그 다음해인 2016년 3월에 수확한 11개의 품종과 지역적응시험 중인 2개 계통 (수원 1호, 수원 9호)의 뿌리를 채취하여 사용하였다. 수확한 뿌리 중에 무작위로 품종 당 각각 20개의 샘플을 채취하여 수세 후 동결건조 한 다음 균질하게 분쇄하여 분석에 사용하였다.

2. Aucubin과 catalpol 분석

Aucubin과 catalpol의 표준물질은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) 제품을 구입하여 사용하였으며, 분석방법은 Sertić 등 (2015)의 방법을 이용하였다.

검액은 MeOH 950 μ l 와 내부 표준물질로서 salidroside (50 mg/l in MeOH) 50 μ l 혼합액에 건조 지황 10 mg 을 용

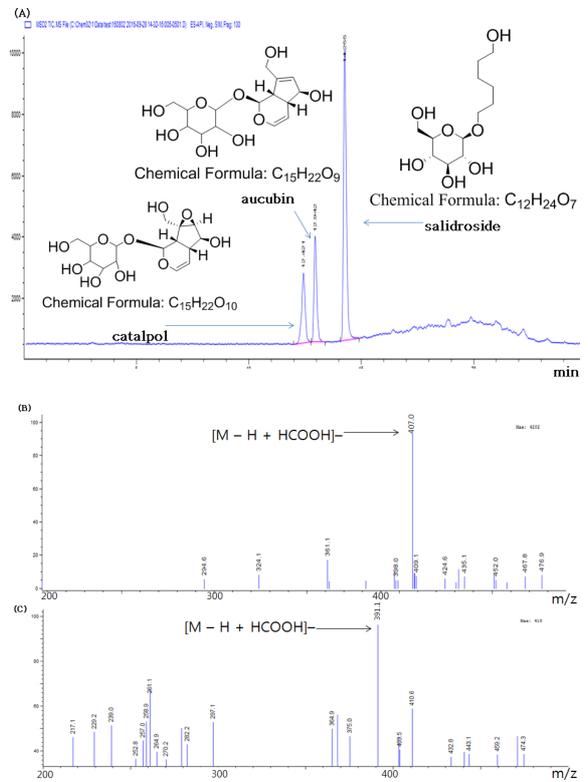


Fig. 1. Selected ion chromatogram (A) and mass spectra (B, C) of catalpol and aucubin from *R. glutinosa* root.

해하여 초음파 추출한 후, 0.5 μm syringe filter를 이용하여 여과하였다. 분석은 Agilent 6120 LC-MS System (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA, USA)을 이용하였고, 컬럼은 Develosil ODS-UG-5 (2 \times 250 mm)을 사용했다. 컬럼 온도는 25°C에서 0.2 ml/min의 flow rate로, 샘플은 5 μl 을 분석기기에 주입해서 분석하였다. 이동상 용액에서의 A line은 0.1% 포름산이 포함된 물을, B line은 아세트나이트릴을 이용하였다. 이동상 용매는 0 - 10 분에서의 A는 100%, 10 - 15 분에서의 A는 50%, 15 - 30 분에서의 A는 5%, 30 분에서의 A는 100%로 용매를 흘려주어 분석을 실시하였다.

Aucubin과 catalpol 그리고 salidroside는 각각 390.10 m/z (-), 407.00 m/z (-), 299.10 m/z (-)의 분자량 값으로 분석되었다. 지황에서 추출한 catalpol과 aucubin의 chromatogram은 Fig. 1과 같다. 정량분석을 위해서 표준물질을 5.00, 2.50, 1.25, 0.63, 0.31, 0.16, 0.08 mg/l 의 농도별로 메탄올에 녹인 후 LC-MS 분석을 실시했다. LOD (limit of detection)는 0.95 $\mu\text{g/l}$ 였으며, 표준물질의 농도별 분석을 실시하였으며 내부 표준물질 salidroside의 상대비로 검량선 식 (catalpol, $y = 0.3500x + 0.0704$, $R^2 = 0.9976$; aucubin, $y = 0.4842x + 0.0618$, $R^2 = 0.9978$)을 만들었고, 이 식을 이용해서 정량분석을 실시했다.

3. GABA 분석

표준물질은 GABA (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)를 구입하여 사용하였으며, 분석 방법은 Park 등 (2012)의 방법을 이용하였다.

검액은 1 ml solvent (MeOH : H₂O : CH₃Cl = 2.5 : 1 : 1) 와 내부표준물질로서 ribitol (200 mg/l ribitol) 60 μl 혼합액에 10 mg의 건조 지황을 용해하여 원심분리한 후, 상층액을 동결 건조하여 농축하였다. GABA의 휘발성 유도체화를 위해 N-methyl-N-trimethylsilyltrifluoroacetamide와 methoxyamine hydrochloride를 첨가하고 trimethylsilyl (TMS) 유도체화 반응을 수행하였다. 분석은 GCMS-QP2010 Ultra system (Shimadzu, Kyoto, Japan)을 이용하였고, 컬럼은 Rtx-5MS (30.0 m \times 0.25 μm \times 0.25 μm)을 사용하였다. 샘플은 280°C로 1 μl 를 분석기기에 주입하였고, 이동상 가스는 초고순도 헬륨을 분당 1 ml씩 흘려주어 분석하였다. 컬럼 온도는 100°C에서 4 분간의 등온 가열 후, 분당 10°C씩 승온 속도로 320°C까지 상승시키고 11 분의 유지 시간을 주어 분석하였다. 이온 소스 온도는 200°C에서, interface의 온도는 280°C에서 분석하였다. GABA의 이온은 304.10 m/z, 내부표준물질로 사용한 리비톨의 이온은 319.10 m/z로 분석하였다.

지황에서 추출한 GABA의 chromatogram은 Fig. 2와 같다. 정량분석을 위해서 표준물질의 농도별 5, 1, 0.1, 0.05 μg 으로 분석을 실시하였으며 내부표준물질 리비톨의 상대비로 검량선

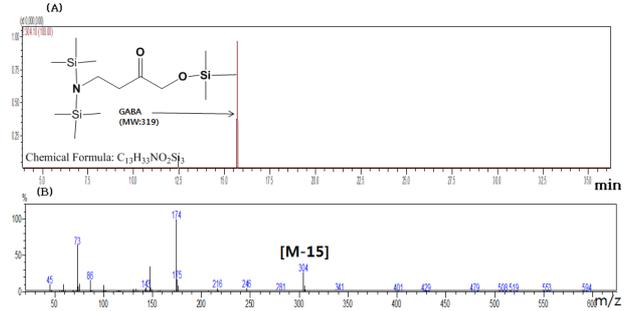


Fig. 2. Extracted ion chromatogram (A) and mass spectrum (B) of GABA (15.701 min, 304.1 m/z) from *R. glutinosa* root.

식 ($y = 0.0575x + 0.0006$, $R^2 = 0.9999$)을 만들었고, LOD (limit of detection)는 0.001 ng이었다.

4. 통계분석

실험결과는 SAS Enterprise Guide 4.2 (Statistical Analysis System 2009, SAS Institute Inc., Cray, NC, USA)로 분석하였고, 3 반복한 결과 값을 평균치 \pm 표준편차 (Means \pm SD)로 나타내었다. 시료간의 유의적인 차이는 Duncan's Multiple Range Test (DMRT)로 유의수준 5% ($p < 0.05$)에서 검증하였다.

결과 및 고찰

1. Aucubin과 catalpol 분석

지황 (*Rehmannia glutinosa* Liboschitz ex Steudel)의 품종별 aucubin 함량은 다강 > 대경, 다황, 세강 > 고려, 토강 > 고강 순으로 높았으며, 원강, 연강, 황강 등 5개 품종은 전혀 검출되지 않았다. 특히 다강 품종의 aucubin의 함량은 0.10 mg/g로 가장 낮은 품종인 고강에 비해 3 배나 많은 함량 차이를 보였다. Catalpol은 생지황 (*Rehmannia glutinosa* Liboschitz ex Steudel)의 지표성분으로 실험결과 모든 품종에서 12 mg/g 이상의 함량을 보였다. Catalpol 함량은 지황 1호가 가장 높았으며 고강, 토강, 연강, 수원 1호는 낮은 함량을 보였다 (Table 1).

지황 품종의 catalpol 함량에 대한 선행 연구에 따르면 그 당시 신품종인 지황 1호, 고려, 고강의 경우 catalpol 함량이 85 - 144 mg/g 정도로 높게 나왔다고 보고되어 있으나 (You *et al.*, 2011), 본 연구에서는 같은 품종이라도 12 - 17 mg/g 정도로 선행 연구에 비해 낮게 나왔다. 그 이유는 선행연구와 수확시기, 재배지, catalpol 분석 방법 등의 차이 때문으로 사료된다.

Wang 등 (2016)이 보고한 바에 따르면 품종 마다 앞에서 aucubin과 catalpol의 함량 차이가 있다고 하였는데, 본 실험에

서는 뿌리를 이용하였으나 잎을 이용한 실험처럼 품종마다 aucubin과 catalpol 함량 차이가 있는 것으로 나타났다. 그러나 Wang 등 (2016)이 보고한 바에 따르면 베이징 1호 품종의 잎에서 aucubin의 함량이 적어지면 catalpol의 함량이 많아지는 음의 상관관계를 보인다고 하였는데, 뿌리를 분석한 본 연구에서는 그러한 경향이 나타나지 않았으며, aucubin이 검출되지 않은 품종도 발견되었다. 또한 최근 지황 연구에서 사용된 수원 9호의 뿌리에서 aucubin이 검출되었는데 (Lee *et al.*, 2017b), 본 실험에서는 aucubin이 검출되지 않았다.

약용작물 중에 단삼과 천속단에서 수확시기에 따라 함량변이가 크다는 보고가 있었는데 (Kim *et al.*, 2015a; An *et al.*, 2016), 아마도 선행연구에서 샘플을 채취한 시기와 본 실험에서 샘플을 채취한 시기가 달라서 그런 것으로 생각된다. 그 이유는 선행연구에서는 첫 수확기인 8월 말에 채취하였고, 본 실험은 해를 넘긴 3월 말로 수확 적기를 지났기 때문으로 사료된다. 또한 지상부의 유무가 aucubin의 검출 유무와도 연관이 있을 것으로 사료되는데, 선행연구에서 수확한 시기인 8월은 모든 샘플에 지상부인 잎이 다 자라있는 시기이나, 본 연구에서 수확한 3월 말은 잎이 없는 시기였기 때문이다.

인삼에서 ginsenoside의 경우 잎에서 합성된 ginsenoside가 뿌리로 이동할 수 있다는 연구결과가 보고되었는데 (Kim *et al.*, 2015b), 지황에서도 이와 비슷하게 catalpol의 전구체인 aucubin (Jensen, 1991)이 잎에서 합성된 후 뿌리로 이동해서 검출된 것으로 생각되며, aucubin이 검출되지 않은 품종이 나왔던 이유는 이동했던 aucubin이 겨울을 지나면서 catalpol로의 생합성이 끝나 검출되지 않았을 것으로 생각된다.

지황에서 iridoid 배당체는 aucubin, catalpol, acetylcatalpol, dihydrocatalpol, leonuride 등 33 종류가 넘는 것으로 알려져 있고, 특히 catalpol은 가장 처음 보고된 물질로 약리학적으로 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (Zhang *et al.*, 2008). 지금까지 많은 연구결과는 catalpol을 중심으로 보고되어 있으며, 상대적으로 그 전구체인 aucubin은 연구결과가 적은 편이다. 최근에 지황과 같은 현삼과인 개불알풀속에서 aucubin 함량에 대한 연구가 보고된 바가 있으나 (Kroll-Møller *et al.*, 2017), aucubin도 catalpol 연구처럼 아직까지는 약리학적인 연구가 대부분을 차지하고 있다. 또한 지황은 당 성분들이 다량 함유되어 있다고 보고되었다. 즉 단당류들인 glucose, galactose, fructose, mannito 2당류인 sucrose, 3당류들인 raffinose, mannitriose, 4당류인 stachyose, 5당류인 verbascose, 다당류들인 rehmanner S, rehmanner 등이 보고되었다 (Liu *et al.*, 2013).

최근에 항염증, 항산화 작용이 있는 약용작물을 이용한 기능성화장품 원료 개발 연구가 보고된 바가 많이 있고 (Kim *et al.*, 2010, 2012; Gu *et al.*, 2013), aucubin의 경우 항염증, 항산화 작용이 있는 있으므로 지황도 기능성 화장품 원료

Table 1. Aucubin and catalpol contents of *R. glutinosa* cultivars.

Cultivar	Aucubin (mg/g)	Catalpol (mg/g)
Jihwang 1	0.059 ± 0.004 ^b	17.44 ± 0.02 ^{a*}
Goryeo	0.040 ± 0.004 ^{cd}	15.33 ± 0.42 ^{bc}
Daegyung	0.070 ± 0.001 ^b	15.62 ± 1.84 ^{bc}
Kokang	0.032 ± 0.001 ^d	12.99 ± 0.58 ^d
Tokang	0.046 ± 0.011 ^{cd}	13.49 ± 0.58 ^d
Dakang	0.104 ± 0.012 ^a	16.48 ± 0.50 ^{ab}
Wongang	N/D ^z	15.07 ± 0.93 ^{bc}
Yeongang	N/D ^z	12.91 ± 0.40 ^d
Hwanggang	N/D ^z	14.21 ± 0.36 ^{cd}
Dahwang	0.071 ± 0.006 ^b	16.42 ± 0.83 ^{ab}
Segang	0.086 ± 0.006 ^b	15.53 ± 0.58 ^{bc}
Suwon 1	N/D ^z	13.65 ± 1.09 ^d
Suwon 9	N/D ^z	15.97 ± 0.24 ^b

¹⁾N/D; Not detected. Mean values ± SD from triplicate separated experiments are shown. *Means within a column followed by the same letter are not significant based on the DMRT ($p < 0.05$).

Table 2. GABA content of *R. glutinosa* cultivars.

Cultivar	GABA (mg/g)
Jihwang 1	0.097 ± 0.016 ^{d*}
Goryeo	0.043 ± 0.009 ^g
Daegyung	0.067 ± 0.003 ^{def}
Kokang	0.061 ± 0.012 ^{ef}
Tokang	0.085 ± 0.007 ^{de}
Dakang	0.101 ± 0.007 ^d
Wongang	0.170 ± 0.025 ^c
Yeongang	0.027 ± 0.005 ^f
Hwanggang	0.045 ± 0.011 ^{fg}
Dahwang	0.097 ± 0.014 ^d
Segang	0.090 ± 0.006 ^{de}
Suwon 1	1.032 ± 0.040 ^a
Suwon 9	0.258 ± 0.032 ^b

Mean values ± SD from triplicate separated experiments are shown. *Means within a column followed by the same letter are not significant based on the DMRT ($p < 0.05$).

로 이용가능성이 있을 것으로 생각된다. Catalpol의 경우 혈당 강하 작용이 있어 당뇨병 치료제로 만들기 위한 연구가 많이 보고되고 있는 것으로 볼 때 (Huang *et al.*, 2010; Bao *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2016), 앞으로 기능성 식품 원료 및 제약 원료로도 이용가능성이 있을 것으로 생각된다.

2. GABA 분석

GABA의 경우 모든 품종에서 함유하고 있었으며, 수원 1호에서 가장 높은 함량을 보였다. 또한 가장 낮은 GABA 함량을 보인 연강에 비해 수원 1호는 1.032 mg/g로 거의 40 배나 많은 함량 차이를 보였다 (Table 2).

Kim 등 (2013)에 의하면 약용작물인 황금의 뿌리에서도 GABA가 함유되어 있다고 하였고, Yang 등 (2014)이 보고한 삼칠삼에서도 GABA가 함유되어 있다고 하였다. 본 실험에서도 삼칠삼과 황금처럼 지황의 뿌리에도 GABA가 함유되어 있음을 알 수 있었다. 아직까지 지황 품종의 지하부에서 GABA에 대한 연구가 없었기에 본 실험은 그 자체로 의의가 있다고 생각되나, 지상부의 GABA 함량 연구와 비교해 볼 때 (Lee *et al.*, 2017b), 수원 1호를 제외하고는 지상부에 더 높은 함량이 있어 GABA를 쓰기에는 지하부보다는 지상부가 더 적절할 것으로 사료된다.

본 결과를 통하여 지황에 지표 성분인 catalpol 뿐만 아니라 아직까지 연구되지 않은 aucubin, GABA가 포함되어 있음을 알 수 있었고, 향후 지황이 식품원재료나 기능성식품 원료 등 용도의 다양화를 시도할 때 귀중한 기초자료가 될 것으로 생각된다. 또한 지황의 각 품종에 대한 성분 분석 결과는 한약재 용도가 아닌 다른 용도로 쓰일 수 있는 지황 품종 선발에 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 연구사업(과제번호: PJ010292022017)의 지원에 의해 이루어진 결과로 이에 감사드립니다.

REFERENCES

- An C, Kim YG, An TJ, Hur M, Lee J, Lee Y, Cha SW and Song BH. (2016). Variation of yield and loganin content according to harvesting stage of *Dipsacus asperoides* Wall. Korean Journal of Medicinal Crop Science. 24:110-114.
- Bao Q, Shen X, Qian L, Gong C, Nie M and Dong Y. (2016). Anti-diabetic activities of catalpol in *db/db* mice. Korean Journal of Physiology and Pharmacology. 20:153-160.
- Chang IM. (1998). Liver-protective activities of aucubin derived from traditional oriental medicine. Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology. 102:189-204.
- Chapouthier G and Venault P. (2001). A pharmacological link between epilepsy and anxiety? Trends Pharmacological Sciences. 22:491-493.
- Foster AC and Kemp JA. (2006). Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics. Current Opinion in Pharmacology. 6:7-17.
- Gu HA, Kim HS, Kim MJ, Yu ER, Joe G, Jang J, Kim B and Park SN. (2013). Characterization and transdermal delivery of ethosomes loaded with *Eucommia ulmoides* extract. Applied Chemistry for Engineering. 24:639-644.
- Huang WJ, Niu HS, Lin MH, Cheng JT and Hsu FL. (2010). Antihyperglycemic effect of catalpol in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Natural Products. 73:1170-1172.
- Jelitai M and Madarasz E. (2005). The role of GABA in the early neuronal development. International Review Neurobiology. 71:27-62.
- Jensen SR. (1991). Plant iridoids, their biosynthesis and distribution in angiosperms. In Harborne JB and Tomas-Barberan FA.(ed.), Ecological chemistry and biochemistry of plant terpenoids. Oxford University Press. London, England. p.133-158.
- Jiang B, Shen RF, Bi J, Tian XS, Hinchliffe T and Xia Y. (2015). Catalpol: A potential therapeutic for neurodegenerative diseases. Current Medicinal Chemistry. 22:1278-1291.
- Kim DH, Park CH, Park HW, Park CG, Sung JS, Yu HS, Kim GS, Seong NS, Kim JC, Kim MS, Bae SG and Chung BJ. (2008). A new high-quality, disease resistance and high-yielding *Rehmannia glutinosa* cultivar, 'Kokang'. Korean Journal of Breeding Science. 40:84-87.
- Kim GE, Kim JH, Hong SK, Kim TG and Kim DG. (2010). Anti-acne and anti-atopic dermatitis effect of plant extracts including *Eucommia ulmoides* Oliv and *Phellodendron amurense*. Korean Chemical Engineering Research. 48:700-703.
- Kim JY, Oh DH, Park CB, Song YE, Choi SY, Ryu JH, Park CH and Han SI. (2002). A new variety 'Goryeo-jihwang' of *Rehmannia glutinosa* LIBOSCH. Korean Journal of Breeding Science. 34:276-277.
- Kim YB, Uddin MR, Kwon DY, Lee MK, Kim SJ, Lee C and Park SU. (2013). Cloning and characterization of a cDNA encoding calcium/calmodulin-dependent glutamate decarboxylase from *Scutellaria baicalensis*. Natural Product Communications. 8:1233-1236.
- Kim YG, An TJ, Hur M, Lee JH, Lee YJ and Cha SW. (2015a). Changes of major components and growth characteristics according to harvesting times of *Salvia miltiorrhiza* Bunge. Korean Journal of Medicinal Crop Science. 23:395-399.
- Kim YJ, Zhang D and Yang DC. (2015b). Biosynthesis and biotechnological production of ginsenosides. Biotechnology Advances. 33:717-735.
- Kim YO, Lee SW, Sohn SH, Kim SY, Oh MS and Kim SK. (2012). Anti-inflammatory effects of water extract of *Eucommia ulmoides* OLIVER on the LPS-induced RAW 264.7 cells. Korean Journal of Medicinal Crop Science. 20:381-386.
- Kroll-Møller P, Pedersen KD, Gousiadou C, Kokubun T, Albach D, Taskova R, Garnock-Jones PJ, Gotfredsen CH and Jensen SR. (2017). Iridoid glucosides in the genus *Veronica*(Plantaginaceae) from New Zealand. Phytochemistry. 140:174-180.
- Lee SH, Kim DH, Park CB, Han SH, Park CB, Park HR, Kim YB and Park CG. (2017a). A disease resistance and high-yielding *Rehmannia glutinosa* Libosch. ex Steud. cultivar, 'Tokang'. Korean Journal of Breeding Science. 49:36-40.
- Lee SH, Yoon JS, Kim JK, Park CG, Kim SC, Jung CS, Chang JK and Kim YB. (2017b). Aucubin, catalpol, and GABA contents in different plant parts of *Rehmannia glutinosa* cultivars. Korean Journal of Medicinal Crop Science. 25:16-21.
- Lee WY, Na SJ, Park EJ and Han SU. (2014). The comparison of tannins and nutritional components in the acorn of major oak trees in Korea. Korean Journal of Plant Resources. 27:279-285.
- Liu Z, Lou Z, Ding X, Li X, Qi Y, Zhu Z and Chai Y. (2013). Global characterization of neutral saccharides in crude and processed radix rehmanniae by hydrophilic interaction liquid chromatography tandem electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry. Food Chemistry. 141:2833-2840.
- Ma JY, Ha CS, Sung HJ and Zee OP. (2000). Hemopoietic effects

- of rhizoma rehmanniae preparata on cyclophosphamide-induced pernicious anemia rats. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 31:325-334.
- Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs(MAFRA).** (2016). Final results of the 2015 census of agriculture, forestry and fisheries. Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs. Sejong, Korea. p.335.
- Morota T, Sasaki H, Nishimura H, Sugama K, Chin M and Mitsuhashi H.** (1989). Two iridoid glycosides from *Rehmannia glutinosa*. *Phytochemistry*. 28:2149-2153.
- Park BY, Chang SM and Choi J.** (1989). Relationships between the inorganic constituents content and the catalpol and sugar content in the rhizoma of *Rehmannia glutinosa*. *Journal of the Korean Agricultural Chemical Society*. 32:249-254.
- Park SY, Park WT, Park YC, Ju JI, Park SU and Kim JK.** (2012). Metabolomics for the quality assessment of *Lycium chinense* fruits. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 76:2188-2194.
- Park YJ, Cheon GY, Song HW, Shin CS, Ku YG, Kang NR and Heo BG.** (2016). Mineral composition and physiological activities of methanol extract from the seeds of *Persicaria tinctoria*. *Korean Journal of Plant Resources*. 29:32-38.
- Reina E, Al-Shibani N, Allam E, Gregson KS, Kowolik M and Windsor LJ.** (2013). The effects of *Plantago major* on the activation of the neutrophil respiratory burst. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 3:268-272.
- Sertić M, Crkvenčić M, Mornar A, Pilepić KH, Nigović B and Maleš Ž.** (2015). Analysis of aucubin and catalpol content in different plant parts of four *Globularia* species. *Journal of Applied Botany and Food Quality*. 88:209-214.
- Shieh JP, Cheng KC, Chung HH, Kerh YF, Yeh CH and Cheng JT.** (2011). Plasma glucose lowering mechanisms of catalpol, an active principle from roots of *Rehmannia glutinosa*, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 59:3747-3753.
- Wang Y, Liao D, Qin M and Li X.** (2016). Simultaneous determination of catalpol, aucubin and geniposidic acid in different developmental stages of *Rehmannia glutinosa* leaves by high performance liquid chromatography. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. Hindawi Publishing Corporation. Cairo, Egypt. 2016:4956589. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4956589/pdf>(cited by 2017 June 23)
- Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T and Hayasaki H.** (2002). GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *International Review of Cytology*. 213:1-47.
- Yang JJ, Liu Y, Cui XM, Qu Y and Huang LQ.** (2014). Determination of gamma-aminobutyric acid in aerial part of *Panax notoginseng* by HPLC. *China Journal of Chinese Materia Medica*. 39:606-609.
- You BR, Kim HR, Kim HJ, Lee JY, Lee SY, Song MR, Park JY and Kim MR.** (2011). Catalpol content and antioxidant activities in various cultivars of *Rehmannia glutinosa*. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*. 40:481-485.
- Zhang RX, Li MX and Jia ZP.** (2008). *Rehmannia glutinosa*: Reviv of botany chemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*. 117:199-214.
- Zhao M, Tao J, Qian D, Liu P, Shang EX, Jiang S, Guo J, Su SL, Duan JA and Du L.** (2016). Simultaneous determination of loganin, morroniside, catalpol and acteoside in normal and chronic kidney disease rat plasma by UPLC-MS for investigating the pharmacokinetics of *Rehmannia glutinosa* and *Cornus officinalis* Sieb drug pair extract. *Journal of Chromatography B*. 1010:122-129.
- Zhu H, Wang Y, Liu Z, Wang J, Wan D, Feng S, Yang X and Wang T.** (2016). Antidiabetic and antioxidant effects of catalpol extracted from *Rehmannia glutinosa*(Di-huang) on rat diabetes induced by streptozotocin and high-fat, high-sugar feed. *Chinese Medicine*. 11:1-10.