

八味地黃湯 煎湯液 投與가 白鼠의 血漿 Renin 活性度, 血漿 Aldosterone 및 Atrial Natriuretic Peptide 濃度에 미치는 影響

Effects of *Palmijihwangtang* Water Extracts on the Plasma Renin Activity, Plasma Levels of Aldosterone and Artrial Natriuretic Peptide in Rats

정은경* · 조남수* · 이춘우* · 최민호* · 허진영* · 강성도* · 고정수* · 성은경* · 성기호* · 이관형* · 류도곤* · 이호섭*

1. 緒論

八味地黃湯은 “虛勞腰痛 少腹拘急 小便不利者 八味腎氣丸主之”라 하여 金匱要略¹⁾에 최초로 收錄된 이후 腎陽虛로 인한 諸證^{2, 3, 4, 5, 6, 7)}의 治療에 사용되어 왔다.

八味地黃湯은 溫補腎陽하고 化氣利水の 效能이 있는데^{8, 9)}, 이러한 效能은 視床下部-腦下垂體-副腎皮質機能의 興奮과 調節 및 排尿機能의 調整을 意味한다고 하였다⁸⁾. 最近에는 慢性腎炎, 糖尿病¹⁰⁻¹⁷⁾, 産後尿潴留, 肺氣腫^{10, 11)}, 前立腺肥大, 尿崩症, 陽萎, 高血壓, 更年期 障礙^{11, 12, 14, 17)}, 老人性 夜間頻尿症¹⁶⁾, 腰痛, 副腎皮質 機能 低下症, 慢性氣管支炎, 口內炎¹⁷⁾, 咽喉炎 등에 대한 臨床效果도 報告되고 있다.

姜¹⁸⁾은 家兔에 八味地黃湯을 少量 投與하면 尿量이 增加하지만, 增量하여 投與 하면 尿量이 減少하며 이러한 尿量의 減少는 ADH와 관련이 있다고 하였으며, 盧¹⁹⁾는 八味地黃湯投與가 家兔의 血漿 cortisol 濃度를 增加하게 한다고 報告하였다.

金²⁰⁾은 八味元 投與 후 血清 testosterone 및 estradiol 含量의 增加를 報告하였다. 張²¹⁾은 八味地黃湯이 飢餓 家犬의 血清 cortisol 含量 增加를 抑制하며 體溫上昇을 抑制하는 등 飢餓로 誘發된 全身衰弱症候에 有意한 效果가 있음을 報告하였으며 정²²⁾은 八味地黃湯 煎湯液 投與后 腎臟機能을 관찰하여 報告하였으나 腎臟관련 호르몬에 대한 報告는 없었다.

이에 著者는 補腎陽의 代表方인 八味地黃湯 煎湯液을 正常 白鼠에 投與 후 血漿 renin 活性度, 血漿 aldosterone 濃度 및 atrial natriuretic peptide의 變動을 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

* : 원광 대학교 한의과대학 생리학교실

* 이 논문은 1999년도 원광대학교 교비지원 및 한국과학재단 지정 원광대학교 의약지원연구센터 및 전라북도 도청 (98-16-03-01-A-3)의 지원에 의한 것입니다.

II. 實驗方法

1. 材料

1) 動物

實驗動物은 體重 200-250 g 内外의 Sprague-Dawley계 白鼠를 물과 飼料를 充分히 週어 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 市中에서 購入하여 圓光 大學校 韓醫科大學 本草學教室에서 鑑定한 후 精選하여 使用하였다. 處方의 內容은 東醫寶鑑²⁰⁾에 準하였으며, 實驗에는 煎湯液을 使用하였으므로 原方에 包含된 劑丸을 위한 竅은 使用하지 않았으며, 1첩의 內容과 分量은 다음과 같다.

漢藥名	生藥名	重量(g)
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix</i>	15.000
山藥	<i>Discorene</i>	7.500
山茱萸	<i>Corni Fructus</i>	7.500
白茯苓	<i>Hoelen</i>	5.625
牡丹皮	<i>Moutan Cortex</i>	5.625
澤瀉	<i>Alismatis Rhizoma</i>	5.625
附子	<i>Aconiti Tuber</i>	1.875
肉桂	<i>Cinnamomi Jauveitii Cortex</i>	1.875
總計		50.625

2. 方法

1) 煎湯液의 製造

八味地黃湯 5첩 分量인 253.3 g에 蒸溜水 800 ml를 넣고 冷却器를 設置한 후 120分間 加熱하여 460 ml의 抽出된 煎湯液을 3,000 rpm으로 30分間 遠心分離하여 430 ml의 八味地黃湯 煎湯液을 얻었다.

2) 藥物의 投與

白鼠를 자유롭게 물과 먹이에 接近할 수 있는 metabolic cage에 넣어 1週간 適應시킨 후 實驗을 始作하였다. 藥物은 給水機에 稀釋하여 投與

하였으며, kg당 1.5ml 投與群과 3.0ml 投與群으로 나누어 실험하였다.

3) 採血

血漿 renin 活性度의 變動을 觀察하기 위하여 藥物 投與 후 2週에 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) 5 mg/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) Renin 活性度 測定을 위한 放射免疫測定法 血漿 renin 活性度는 Lee 등²³⁾의 方法에 따라 방사면역측정법으로 측정하였다.

5) 血漿 Atrial Natriuretic Peptide 濃度의 測定 혈장 Atrial Natriuretic Peptide는 Lee 등²³⁾의 方法에 따라 방사면역 측정법으로 측정하였다.

6) 血漿 Aldosterone 濃度 測定

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

3. 統計的 處理

實驗結果의 統計的 處理는 Stat ViewTM (Brain Power, Inc., Calabasas, CA., U.S.A.)를 使用하여 computer (Macintosh IICx)로 處理하였으며 p-value가 最少한 0.05 以下인 境遇 有意한 差異로 判定하였고, 實驗值의 表現은 mean±SE로 하였다

III. 實驗成績

1. 血漿 Renin 活性度의 變動

八味地黃湯 投與群의 血漿 renin 活性度는 對照群에 비하여 有意한 差異를 보이지 않았다 (Table. 1.)

2. 血漿 Aldosterone濃度の 變動

八味地黃湯 1.5, 3 ml/kg 投與 후 血漿 aldosterone 濃度는 각각 151.8 ± 19.9 pg/ml, 76.6 ± 12.9 pg/ml로 對照群에 비하여 有意한 減少 (p<0.001)를 보였다 (Table. 2).

3. 血漿 Atrial Natriuretic Peptide 濃度の 變動

八味地黃湯 1.5 ml/kg, 3 ml/kg 投與群의 血漿 atrial natriuretic peptide 濃度는 각각 36.1±3.4, 33.0 ± 2.3 pg/ml로 對照群에 비하여 有意한 減少 (p<0.01, p<0.001)를 보였다 (Table. 3).

IV. 考察

東洋醫學에서 臟腑의 概念은 實質의 臟器 뿐만 아니라, 藏象이라 하여 人體의 生理機能과 病理變化의 各種 反影을 概括하고 있는 것으로 生體의 全機能을 五臟六腑로 區分한 機能的 複合體의 單位이다. 즉 五臟이란 生體機能 發顯의 特徵을 五種의 機能군으로 類屬시킨 概念으로 定義 할 수 있다.²⁴⁻²⁶⁾

이러한 五種의 機能群 중 腎은 腎臟, 膀胱, 命門, 三焦, 骨, 髓, 腦, 髮, 耳, 二陰을 包括하며, 生殖器, 內分泌器, 排泄器系統 및 中樞神經系의 一部를 營爲하는 機能群을 表現한다.²⁷⁾

<<素問, 陰陽應象大論>>²⁸⁾에 " 其在天爲寒 在地爲水 在體爲骨 在臟爲腎" 이라하고 <<素問, 上古天真論>>²⁸⁾에서 "腎者主水 受五臟六腑之精而藏之"라 하여 腎을 五行上 寒과 水의 臟으로 보았으며, 또 腎이 간직하고 있는 精은 五臟六腑의 根本임을 말하고 있다.

이러한 腎精은 腎陰, 腎陽의 基礎가 되며, 腎陰은 人體陰液의 根本으로, 各 臟腑에 濡潤과 滋養作用을 하는 機能活動을 위한 物質基礎를 意味하며, 腎陰이 虛하면 潮熱, 靚紅, 口乾咽燥, 脈數無力 등의 熱證이 나타나고, 腎陽은 人體陽氣의 根本이자 先天의 眞火로 腎臟生理機能의 動力이자 身體 熱 에너지의 源泉이 되어, 各 臟腑組織에 대하여 溫煦, 氣化作用을 發揮하는바, 腎陽이 虛하면 形寒肢冷, 面色蒼白, 腰膝痠軟, 便溏水清, 浮腫, 陽萎遺精, 脈沈遲 등의 寒證이 나타난다.^{24, 29-33)}

腎陽虛에 대하여 姜 등¹⁸⁾은 副腎皮質의 機能低下라고 하였고, 鄭 등^{22, 38)}은 腎氣虛의 程度가 進行되어 溫煦作用의 減退로 인한 寒證이 나타나는 것으로 內分泌 機能低下에 起因하는 同化作用의 強弱, 循環不良, 腦의 興奮性 低下 등에서 오는 證候라 하였다. 이러한 腎陽의 氣化作用을 根據로 腎은 肺, 脾의 有機的인 協助아래 人體水液代謝를 主管하게 된다. 즉 胃로 들어온 水分은 脾의 運化輸布作用에 의하여 肺로 上輸되고, 肺

Table 1. Effects of *Palmijihwangtang* water extracts on the plasma renin activity in normal rats

Group	Plasma Renin Activity (ngAI/ml/hr)
Normal	11.22 ± 1.43
PM (1.5 ml/kg)	10.91 ± 1.00
PM (3.0 ml/kg)	10.03 ± 0.72

Values are mean±SE of 15 experiments. PM (1.5ml/kg), normal rats with treatment of *Palmijihwangtang* water extract 1.5 ml/kg. PM (3.0 ml/kg), normal rats with treatment of *Palmijihwangtang* water extract 3.0 ml/kg.

Table 2. Effects of *Palmijihwangtang* water extract on the plasma aldosterone concentration in normal rats

Group	Plasma Aldosterone Concentration (pg/ml)
Normal	158.4 ± 9.9
PM (1.5 ml/kg)	151.8 ± 19.9***
PM (3.0 ml/kg)	76.6 ± 12.9***

Values are mean±SE of 15 experiments. ***, significantly different from the value of normal group with p(0.001). Other legends are the same as in Table 1.

Table 3. Effects of *Palmijihwangtang* water extracts on the plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in normal rats.

Group	Plasma ANP Concentration (pg/ml)
Normal	51.7 ± 3.3
PM (1.5 ml/kg)	36.1 ± 3.4**
PM (3.0 ml/kg)	33.0 ± 2.3***

Values are mean±SE 15 experiments. **, ***, significantly different from the value of normal group with p(0.01, p(0.001), respectively. Other legends are the same as in Table 1.

의 通調肅剛機能에 의하여 膀胱으로 내려가는데, 膀胱으로 내려온 水分은 腎陽의 氣化作用으로 清濁으로 區分되어, 清者는 肺로 上昇하여 全身으로 散布되고, 濁者는 膀胱을 通하여 體外로 排泄되는 것이니, 이러한 昇清降濁의 循環過程에 의하여 人體水液代謝의 平衡이 維持된다. 正常的인 生理狀態下에서는 腎陰과 腎陽이 平衡을 維持하기 때문에 腎氣의 開闔作用이 正常的으로 이루어지게 되고 이로 인해 小便이 正常的으로 排出된다. 그러나 腎陰과 腎陽의 動態平衡이 失調되면 腎의 氣化作用이 失調되어 水液의 貯留 또는 流失過多現象이 發生한다³³⁾.

方劑學的 側面에서 살펴보면 熟地黃, 山藥, 山藥이 補腎陰, 補肝腎, 補脾胃하고, 澤瀉, 木丹皮, 茯苓은 滲腎濕, 瀉肝火, 滲脾濕하여 補瀉가 相互作用하는 가운데 溫補命門眞火하여 引火歸元하는 肉桂와 附子를 더함으로써 諸藥이 함께 溫補腎陽하는 作用을 한다^{11-13, 32)}.

實驗的 研究結果에 의하면 附子は 強心作用, 消炎作用, 腦下垂體-副腎皮質系統 興奮作用이 있고^{16, 35-37)}, 血漿 renin 活性度 및 血漿 aldosterone 濃度を 減少시킨다.

八味地黃湯 및 加味方이 腎臟機能에 미치는 影響에 대한 實驗的 研究가 報告 되었다²¹⁻²²⁾. 이러한 研究 報告들은 短期間에 靜脈을 통해 藥物을 投與하는 方法이 利用되었을 뿐 經口 投與에 의한 實驗은 없었다.

八味地黃湯의 君藥은 熟地黃이다. 趙³⁵⁾는 熟地黃 投與에 의하여 腎臟의 renin 分泌가 減少한다고 報告하였다. 姜¹⁸⁾은 八味地黃湯 少量 投與시 尿量이 增加하나, 增量하여 投與하면 尿量이 減少한다고 하였다.

八味地黃湯 投與 후 血漿 aldosterone 濃度は 減少를 보였으나 血漿 renin 活性度は 有意한 變動을 보이지 않았다. 八味地黃湯 投與 후 血漿 atrial natriuretic peptide 濃度は 有意한 減少를 보였다. 이러한 變化는 六味地黃湯 煎湯液 投與 후 血漿 aldosterone의 增加를 報告한 鄭³⁸⁾의 연구로 미루어 補腎陰과 補腎陽의 差異를 시사하

고 있으며 補腎과 관련이 있는 藥物의 投與에 의한 血漿 ANP 濃度の 減少는 宋³⁹⁾의 보고서와 같이 腎臟과 心臟과의 관련성을 나타냈다고 思料된다.

V. 結論

八味地黃湯 煎湯液 投與가 白鼠의 血漿 renin 活性度, 血漿 aldosterone 濃度 및 atrial natriuretic peptide 濃도에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 八味地黃湯 煎湯液 投與 후 血漿 renin 活性度は 有意한 減少를 보였다.
2. 八味地黃湯 煎湯液 投與 후 血漿 ANP 濃度は 有意한 減少를 보였다.
3. 八味地黃湯 煎湯液 投與 후 血漿 aldosterone 濃度は 有意한 減少를 보였다.

= Abstract =

Effects of *Palmijihwangtang* Water Extracts on the Plasma Renin Activity, Plasma Levels of Aldosterone and Artrial Natriuretic Peptide in Rats

Jeong, Weun-Kyung* · Cho, Nam-su* · Lee, Chun-Woo* · Choi, Min-ho*, Hea, Jin-young* · Kang, Sung-do* · Go, Jeong-roo* · Sung, Yeun-Kyung* · Sung, Ki-ho* · Lee, Kwang-hyung* · Ryu, Do-Gon* · Lee, Ho-sub*

*Dept. of physiology, college of oriental medicine, Won-Kwang Univ., Iksan, Korea.

The aim of the present experiments was to investigate the effect of *Palmijihwangtang* water extracts on the plasma renin activity and plasma levels of atrial natriuretic peptide and aldosterone in

rats .

The results of this study were as follows :

1. Plasma renin activity was not different after the administration of *Palmijihwangtang* water extracts .
2. Plasma levels of aldosterone decreased significantly after the administration of *Palmijihwangtang* water extract 3.0 ml/kg.
3. Plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) decreased significantly after the administration of *Palmijihwangtang* water extracts.

Key Words: Renin activity, Atrial Natriuretic Peptide, Aldosterone

參考文獻

1. 張 機, 金匱要略方論, 서울, 成輔社, pp.34-35, 1985
2. 許 浚, 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.147, 1975
3. 王肯堂, 六科準繩, 서울, 翰成社, pp. 67-68, 1982
4. 張介賓, 景岳全書, 臺北, 臺聯國風出版社, pp. 196-198, 1073, 1976
5. 樓 英, 醫學綱目, 臺南, 北一出版社, pp. 49, 1978
6. 方 賢, 奇效良方, 香港, 商務印書館, pp. 383, 1977
7. 徐靈胎, 蘭臺軌範, 徐靈胎醫書全集, 臺北, 五洲出版社, pp. 147-148, 1981
8. 錢伯文, 金櫃腎氣丸的組方意義和臨床應用, 上海, 上海中醫藥雜誌, 13-14, 1983 (3)
9. 安徽中醫學院, 中醫臨床手冊, 安徽, 安徽科學出版社, pp. 349-350, 1975
10. 上海中醫學院, 方劑學, 香港, 商務印書館, pp. 247-250, 1983
11. 游士勳 外, 實用中醫方劑學, 臺北, 樂群出版社, pp. 411-415, 1983
12. 李尙仁, 天真處方解說, 서울, 成輔社, pp. 93-95, 1987
13. 江克明, 方劑大辭典, 서울, 醫聖社, pp. 267, 640, 1989
14. 中醫大辭典編輯委員會, 中醫學大辭典(方藥分冊), 北京, 人民衛生出版社, pp.138-304, 1982
15. 許鴻源 外, 常用漢方方劑, 臺北, 華安出版社, pp. 180-181, 1980
16. 久保道德 外, 漢方醫藥學, 서울, 東南出版社, pp. 127-134, 177-185, 158, 232, 1985
17. 安正華, 高學敏, 八味丸과 六味丸의 臨床應用例, 東洋醫學, pp. 26, 28-31, 1984
18. 강인수, 우귀음과 八味地黃湯 煎湯液 投與가 家兔 腎臟기능 및 血漿 aldosterone 濃度에 미치는 影響, 圓光大學校, 1991
19. 노영범, 六味地黃湯과 八味地黃湯 煎湯液이 家兔의 血漿 cortisol 濃度에 미치는 影響, 圓光大學校, 1988
20. 김상우, 팔미원이 성기능과 항피로에 미치는 影響, 경희대학교, 1989
21. 장승환, 八味地黃湯이 餓餓家犬의 체중, 체온, 혈청중진해질 및 cortisol 변동에 미치는 影響, 圓光大學校, 1987
22. 정은경, 八味地黃湯 煎湯液 投與가 白鼠의 腎臟機能에 미치는 影響, 동의생리학회지, pp. 157-164, Vol. 12, No. 1, 1997.
23. Lee Ho Sub, Song Jong Chan, Kim Kyung Sik : Effect of Acupuncture on The Plasma Atrial Natriuretic Peptide, Aldosterone and Renin Activity in Man, Acupuncture and Electro-Therapeutics Res., Int. J., Vol. 16, pp. 111-115, 1991.
24. 柳道坤, 李昊燮, 姜舜洙, 鄭遇悅, 腎機能에 대한 東西醫學的 考察, 大韓漢醫學會誌, 제8권 1호, pp. 102-122, 1987
25. 杜鎬京, 東醫腎系學(上), 서울, 東洋醫學研究院, pp. 3-12, 1991
26. 崔虎錫 譯, 漢方臨床入門, 서울, 成輔社, pp. 35-36, 213-220, 1985
27. Cho, K. W. and S. H. Kim. Factors affect in the relationship between renal renin activity and plasma renin activity. Kor. J. Physiol., 16, 63-68, 1982
28. 金完熙, 臟腑生理學, 서울, 경희대학교 한의과대학 생리학교실, pp.1-9, 1987
29. 崔虎錫 1.張 機, 金匱要略方論, 서울, 成輔社,

- pp.34-35, 1985
30. 鄭遇悅, 漢方病理學(各論), 이리, 圓光大學校 漢醫科大學 病理學教室, pp. 225-252, 1985
 31. 朴英培, 金泰熙, 漢方診斷學(Ⅱ), 서울, 成輔社, pp. 86-92, 1986
 32. 中醫大辭典編輯委員會, 中醫學大辭典(基礎理論分冊), 北京, 人民衛生出版社, pp. 134-135, 169-170, 186, 192, 1982
 33. 上海中醫學院, 中醫基礎學, 香港, 商務印書館, pp. 125-126, 1981
 34. Marshall, E.K. Jr., and Kolls, A.C., Studies on the nervous control of the kidney in relation to diuresis and urinary secretion. Am. J. Physiol. 49, 302-316, 1919
 35. 趙東基, 地黃煎湯液 投與가 無麻酔 家兔의 腎臟 기능에 미치는 影響, 이리, 圓光大學校 大學院, 1986
 36. 上海中醫學院, 中草藥學, 香港, 상무인서관, pp.127, 226, 229, 292, 296, 521, 525, 555, 561, 681, 589, 1983
 37. 廣東中醫學院, 中醫方藥學, 北京, 廣東人民出版社, pp.153, 234, 237, 303, 305, 306, 551, 561, 589, 1983
 38. 정은경, 六味地黃湯 煎湯液 投與가 血漿 Renin 活性度, Aldosterone 및 ANP 濃度에 미치는 影響, 대한학의학회지, pp.459-465, Vol. 18, No. 1, 1997.
 39. 송중찬, 心輸, 腎輸 鍼刺가 人體의 血漿 ANP, β -endorphin, aldosterone, cortisol 및 renin 活性度에 미치는 影響, 원광대학교 대학원, 1988.