

숙지황 전탕액이 백서의 신장내 cGMP 생성과 ANP 수용체에 미치는 영향

이호섭 · 유윤조^{1*}

원광대학교 한의과대학 생리학교실, 1: 우석대학교 한의과대학 생리학교실

Effects of Shudihuang Water Extracts on the cGMP Production and Receptors for Atrial Natriuretic Peptide in the Kidney in Rats

Ho Sub Lee, Yun Cho Yu^{1*}

Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University,
1: Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Woosuk University

The purpose of this study is to investigate the effect of Shudihuang(熟地黄) water extracts on the cGMP production of medulla and cortical membranes, receptors for atrial natriuretic peptide in the kidney by in vitro autoradiography in rats for 8, 16 weeks. The cGMP production of medullary and cortical membranes of the kidney decreased after the administration of Shudihuang water extracts. The density of receptors for atrial natriuretic peptide in the kidney decreased after the administration of Shudihuang water extracts only for 16 weeks. These results suggest that the long term administration of Shudihuang water extracts has decreased plasma renin activity and plasma levels of aldosterone modulated cGMP production of medullary and cortical membranes, density of receptors for atrial natriuretic peptide in the kidney.

Key words : Shudihuang(熟地黄), cGMP production, vitro autoradiography

서 론

한의학에서의 水臟인 腎은 主水, 藏精하여 人身의 수액대사를 주관하고, 骨을 주관하며, 髓를 생하며, 腦를 充하며, 納氣하고, 인체의 생식·생장·발육·노쇠와 밀접한 관계가 있다^{1,2)}. 이러한 腎의 생리는 腎陰과 腎陽의 양 방면으로 개괄되며, 腎陽은 인체 陽氣의 근본이자 先天의 眞火로서 命門 內에 들어 있으며 각 臟腑組織의 생리활동을 온조 추동하는 작용을 발휘하며, 腎陰은 一身 陰液의 근본으로 臟腑·腦·髓·骨을 자양하고, 陽氣의 亢盛을 억제하여 火의 內生을 방지하며 발육과 생식을 유지한다²⁾. 체내의 수액대사와 전해질 대사에 중요한 역할을 하는 renin-angiotensin-aldosterone 系와 atrial natriuretic peptide(ANP)의 상호관계는 水臟인 腎臟의 수액대사를 心火와 腎水 또는 腎陰과 腎陽의 상호관계로 비유한 水火相濟로 표현될 수 있으며^{3,4)}, 이러한 대사과정 중에서 중요한 역할을 하는 腎陰을 補하는 대표적인 숙지황은 補身長壽, 生精血, 補血등의 효과가 있다^{5,6)}. 地

黃은 신혈관 확장과 강심작용 및 이에 따른 이뇨작용이 있으며^{7,8)}, renin 분비를 억제하고⁹⁾, angiotensin 변환효소의 활성도를 억제한다고 하였다⁹⁾. 또한 耨¹⁰⁾는 실험적 신성 고혈압 백서에게 숙지황을 투여한 후 혈압이 하강하며, 朴¹¹⁾은 숙지황 수침 후 나타나는 감압작용은 혈장 renin 활성도의 감소와 관련이 있다고 보고하였다. 俞¹²⁾는 숙지황을 장기 투여할 경우 혈장 renin 활성도와 aldosterone 농도는 감소하고, 혈장 atrial natriuretic peptide 농도는 증가한다고 보고하였다. 따라서 補腎陰의 대표약으로 사용되는 숙지황이 水火相濟로 표현될 수 있다는 renin- aldosterone 系와 ANP의 상호관계에 작용하고 있음을 알 수 있다. 이에 저자는 숙지황 전탕액을 정상 백서에 각각 8, 16주 장기간 경구 투여한 후 신장세포의 막분획에서 guanylyl cyclase 활성도의 변동, in vitro autoradiography에 의한 신장 내 ANP 수용체의 density등을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 실험동물

체중 150-180 g 내외의 Sprague-Dawley 계 백서를 물과 고

* 교신저자 : 유윤조, 전북 원주군 삼례읍 후정리, 우석대학교 한의과대학

E-mail : ycyu@woosuk.ac.kr, Tel : 063-290-1564

· 접수 : 2002/03/23 · 수정 : 2002/05/10 · 채택 : 2002/05/23

형사료 (실험동물(주)용, 삼양동물연구소(주))를 충분히 공급하면서 2주 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2. 약재 및 투여방법

본 실험에 사용한 지황은 원광대학교 한의과대학 부속한방병원에서 사용하는 약재를 실험에 사용하였다. 熟地黃 600 g을 증류수 1500 ml를 담은 삼각 플라스크에 넣고 냉각기를 설치한 후 120분간 가열하여 추출된 전탕액을 3000 rpm으로 30분간 원심분리하고 이를 진공농축기로 감압농축하여 600 ml의 전탕액을 얻었다. 전탕액의 투여는 급수기에 약물을 희석시켜 8, 16주간 각각 투여하였다.

3. 신장세포의 막분획에서 guanylyl cyclase 활성도의 측정

신장조직을 30 mM phosphate buffer (pH 7.2, 1 mM phenanthroline 함유)에 넣어 4 °C 하에서 polytron homogenizer를 사용하여 27,000 rpm으로 30초간씩 3번 마쇄한 후 1,500 g으로 10분간 원심분리한다. 원심분리 후 상층액을 다시 40,000 g, 4 °C 하에서 60분간 초원심분리하여 막분획을 얻는다. 막분획은 50 mM Tris-HCl (pH 7.4)로 세차례 씻은 후 동일한 완충액내에서 sonication하여 단백질의 농도를 균일화 시킨 후 bicinchoninic acid assay kit (Sigma Chemical Co. U. S. A.)를 사용하여 단백질을 정량한다. 막분획에 존재하는 guanylyl cyclase의 활성화는 Brown과 Chen의 방법¹³⁾을 변용하여 사용하였다. 즉 시료를 1 mM IBMX, 1 mM GTP, 0.5 mM ATP, 15 mM creatinine phosphate, 80 µg/ml creatine phosphate phosphokinase 및 4 mM MgCl₂ 가 함유된 50 mM Tris-HCl (pH 7.6)에 넣어 37 °C에서 15분간 incubation하는데, 이때 guanylyl cyclase 활성도의 차이를 관찰하기 위하여 1 µM의 ANP를 첨가한다. 반응은 차가운 50 mM sodium acetate (pH 5.8)로 종료시킨 후 5분간 원심분리하여 상층액을 얻어 이 상층액내의 cGMP를 방사면역측정법으로 측정한다. 즉 standard로 시료를 50 mM sodium acetate buffer (pH 4.8)가 들어 있는 시험관에 넣은 후 cGMP antiserum (Calbiochem Novabiochem Co. U. S. A.)과 ¹²⁵I로 표지된 cGMP (10,000 cpm/tube, DuPont-NEN)를 첨가하여 4 °C하에서 24시간 동안 incubation한다. 그후 charcoal suspension을 첨가하여 4 °C에서 3,000 rpm으로 15분간 원심분리하여 bound form과 free form을 분리하여 gamma counter로 radioactivity를 측정하여 cGMP량을 정량화한다.

4. In vitro autoradiography

신장에 존재하는 ANP수용체의 존재 및 그의 분포를 구명하기 위하여 in vitro autoradiography를 시행한다. 동결시킨 조직을 cryostat를 사용하여 -20 °C에서 20 µm 두께로 절편을 제작하여 gelatin으로 표면 처리한 slide glass에 thaw-mount방법으로 절편을 부착시킨다. 제작된 조직의 slide glass는 vacuum 상자에 넣어 silica gel의 존재하에서 12시간동안 냉장 보관하여 조직내의 잔여 수분을 제거시킨다. Autoradiogram 제작을 위해 조직 slide는 120 mM NaCl과 1 mM phenanthroline이 포함된 30 mM phosphate buffer (pH 7.2)에 조직을 8분간 상온에서

preincubation한다. 이어 incubation buffer (120 mM NaCl, 1 mM phenanthroline, 40 µg/ml bacitracin, 2 µg/ml leupeptin, 100 µg/ml PMSF 및 0.5 % BSA 이 포함된 30 mM phosphate buffer, pH 7.2)에 200 pM의 ¹²⁵I-ANP를 첨가하여 조직을 상온에서 60분간 incubation한다. 여기서 ¹²⁵I-ANP만을 incubation하였을 때 얻어지는 결과를 total binding으로 삼는다. 그리고 specific binding 값을 얻기 위해서는 nonspecific binding 값이 필요한데 이는 ¹²⁵I-ANP를 labelled ligand로 사용하기 때문에 다량 (통상 1 µM)의 unlabeled homologous ligand인 ANP를 incubation buffer에 ¹²⁵I-ANP와 함께 첨가하여 조직을 incubation한다.

$$\text{Specific binding} = \text{Total binding} - \text{Nonspecific binding}$$

¹²⁵I-ANP의 receptor에 대한 결합이 과연 ANP receptor에 특이적 결합인지를 확인하기 위해서는 ANP family에 속하는 peptide와 분자적 구조가 무관한 peptide인 angiotensin II, arginine vasopressin, calcitonin 및 gastrin등을 incubation buffer에 다량 (10 µM 이상) 첨가시켜 ¹²⁵I-ANP의 receptor와의 결합이 이들에 의해 경쟁적으로 억제되지 않음을 확인해야만 한다. Incubation이 종료된 조직 slide는 4 °C의 preincubation buffer로 1회 세척한 후, 이어 4 °C의 증류수로 3회 이상 세척하여 조직 내에 남아 있는 incubation buffer를 완전히 제거시킨 후, 모발 건조기를 사용하여 차가운 공기로 slide를 건조시킨다. 건조된 조직 slide를 [¹²⁵I]-standard (Amersham)와 함께 X-ray film 용 상자에 넣은 후, 그 위에 Hyperfilm-3H(Amersham)을 조직에 완전히 밀착되게 덮은 후, 상온에서 10일 동안 노출시킨다. 그 후 film을 Kodak D-19 현상액으로 현상하고 고정시켜 autoradiogram을 완성한다. 노출이 종료된 조직 slide는 hematoxylin과 eosin으로 염색하여 autoradiogram에 나타난 receptor의 조직학적 위치를 확인하는데 사용한다. Autoradiogram의 정량적 분석은 [¹²⁵I]-standard microscaler (Amersham)을 사용하여 얻어진 autoradiogram의 optical density를 각각 비교함으로써 가능하다. 따라서 microdensitometry 용 computer program이나 cofocal microscope를 이용하여 각 조직에 나타난 ¹²⁵I-ANP의 결합 정도를 산출해 낸다.

5. 통계처리

실험결과의 통계적 처리는 Stat View™ (Brain Power, Inc., Calabasas, CA., U.S.A)를 사용하여 computer (Power Macintosh 6200)로 처리하였으며 p-value가 최소한 0.05 이하인 경우 유의한 차이로 판정하였고, 실험치의 표현은 mean ± SE로 하였다.

실험성적

1. 신장세포의 막분획에서 guanylyl cyclase 활성도의 변동

정상 백서 대조군의 신장내 cortical membrane에서 cGMP 생산량은 6.16 ± 0.88 pmol/mg protein/min이었으며, 1 µM ANP 첨가시 cGMP 생산량은 7.53 ± 0.76 pmol/mg protein/min으로 활성화되었고, 숙지황 8주 투여군의 cGMP량은 4.17 ± 0.16 pmol/mg protein/min이었으며, 1 µM를 ANP 첨가시 cGMP 생산량은 5.35 ± 0.97 pmol/mg protein/min으로 활성화되어 대

조군에 비하여 유의한 변동을 관찰할 수 없었다 (Table 1). 정상 백서 대조군의 신장내 medullar membrane에서 cGMP 생산량은 7.75 ± 0.18 pmol/mg protein/min이었으며, $1 \mu\text{M}$ ANP 첨가시 cGMP 생산량은 77.69 ± 1.62 pmol/mg protein/min로 활성화되었으나, 숙지황 8주 투여군의 cGMP양은 8.86 ± 0.20 pmol/mg protein/min이었으며, $1 \mu\text{M}$ 를 ANP 첨가시 cGMP 생산량은 70.58 ± 0.84 pmol/mg protein/min으로 활성화되어 대조군에 비하여 감소의 경향을 관찰할 수 있었다 (Table 1).

Table 1. Effects of Shudihuang water extract on the cGMP production of the kidney in rats for 8 weeks(pmol/mg protein/min)

	Control		Shudihuang	
	Vehicle	ANP(10^{-9}M)	Vehicle	ANP(10^{-9}M)
Cortex	6.16 ± 0.9	7.53 ± 0.8	4.17 ± 0.2	5.35 ± 1.0
Medulla	7.75 ± 0.2	77.69 ± 1.6	8.86 ± 0.2	70.58 ± 0.8

Control group, normal rats without treatments. Shudihuang group, normal rats treated with Shudihuang water extract for 8 weeks. Cortex, cortical membranes of the kidney in rats. Medulla, medullary membranes of the kidney in rats. Values are mean \pm SE of 10 experiments.

정상 백서 대조군의 신장내 cortical membrane에서 cGMP 생산량은 3.35 ± 6.47 pmol/mg protein/min이었으며, $1 \mu\text{M}$ ANP 첨가시 cGMP 생산량은 6.47 ± 0.25 pmol/mg protein/min으로 활성화되었으나, 숙지황 16주 투여군의 cGMP양은 6.96 ± 0.59 pmol/mg protein/min이었으며, $1 \mu\text{M}$ 를 ANP 첨가시 cGMP 생산량은 7.29 ± 0.24 pmol/mg protein/min으로 활성화되어 대조군에 비하여 감소의 경향을 관찰할 수 있었다 (Table 2). 정상 백서 대조군의 신장내 medullar membrane에서 cGMP 생산량은 4.26 ± 0.05 pmol/mg protein/min이었으며, $1 \mu\text{M}$ ANP 첨가시 cGMP 생산량은 91.88 ± 3.09 pmol/mg protein/min로 활성화되었으나, 숙지황 16주 투여군의 cGMP양은 5.43 ± 0.61 pmol/mg protein/min이었으며, $1 \mu\text{M}$ 를 ANP 첨가시 cGMP 생산량은 72.19 ± 0.49 pmol/mg protein/min으로 활성화되어 대조군에 비하여 감소의 경향을 관찰할 수 있었다 (Table 2).

Table 2. Effects of Shudihuang water extract on the cGMP production of the kidney in rats for 16 weeks(pmol/mg protein/min)

	Control		Shudihuang	
	Vehicle	ANP(10^{-9}M)	Vehicle	ANP(10^{-9}M)
Cortex	3.35 ± 0.3	6.47 ± 0.3	6.96 ± 0.6	7.29 ± 0.2
Medulla	4.26 ± 0.1	91.88 ± 3.1	5.43 ± 0.6	72.19 ± 0.5

Values are mean \pm SE of 10 experiments. Other legends are the same as in Table 1.

2. ANP receptor에 대한 특이적 결합의 변동

정상 백서 대조군의 신장내 사구체에서 ANP receptor에 대한 특이적 결합의 optical density는 10916.4 ± 976.10 dpm/unit area이었으며, 8주 투여군에서는 11452.4 ± 598.29 dpm/unit area로 유의한 변동을 관찰할 수 없었다 (Table 3). 정상 백서 대조군의 신장내 수질부에서 ANP receptor에 대한 특이적 결합의 optical density는 2201.0 ± 83.31 dpm/unit area이었으며, 8주 투여군에서는 2613.0 ± 306.99 dpm/unit area로 유의한 변동을 관찰

할 수 없었다 (Table 3). 정상 백서 대조군의 신장내 동맥관에서 ANP receptor에 대한 특이적 결합의 optical density는 6871.6 ± 877.39 dpm/unit area이었으며, 8주 투여군에서는 7925.4 ± 570.37 dpm/unit area로 유의한 변동을 관찰할 수 없었다 (Table 3).

Table 3. Effects of Shudihuang water extract on the specific binding density of ^{125}I -ANP to the kidney in rats for 8 weeks

	Specific ^{125}I -ANP binding (dpm/unit area)	
	Control	Shudihuang
Glomeruli	10916.4 ± 976.1	11452.4 ± 598.3
Innermedulla	2201.0 ± 83.3	2613.0 ± 307.0
Intrarenal artery	6871.6 ± 877.4	7925.4 ± 570.4

Control group, normal rats without treatments. Shudihuang group, normal rats treated with Shudihuang water extract for 16 weeks. Values are mean \pm SE of 10 experiments

정상 백서 대조군의 신장내 사구체에서 ANP receptor에 대한 특이적 결합의 optical density는 14247.0 ± 1379.15 dpm/unit area이었으며, 16주 투여군에서는 12332.6 ± 666.27 dpm/unit area로 감소의 경향을 관찰할 수 있었다 (Table 4). 정상 백서 대조군의 신장 수질부에서 ANP receptor에 대한 특이적 결합의 optical density는 2981.5 ± 111.84 dpm/unit area이었으며, 16주 투여군에서는 3299.5 ± 741.45 dpm/unit area로 유의한 변동을 관찰할 수 없었다 (Table 4). 정상 백서 대조군의 신장 동맥관에서 ANP receptor에 대한 특이적 결합의 optical density는 9168.8 ± 487.81 dpm/unit area이었으며, 숙지황 16주 투여군에서는 7505.2 ± 830.96 dpm/unit area로 감소의 경향을 관찰할 수 있었다 (Table 4).

Table 4. Effects of Shudihuang water extract on the specific binding density of ^{125}I -ANP to the kidney in rats for 16 weeks

	Specific ^{125}I -ANP binding (dpm/unit area)	
	Control	Shudihuang
Glomeruli	14247.0 ± 1379.2	12332.6 ± 666.3
Innermedulla	2981.5 ± 111.84	3299.5 ± 741.5
Intrarenal artery	9168.8 ± 487.8	7505.2 ± 831.0

Values are mean \pm SE of 10 experiments

고찰

한의학에서腎은 생명의 기초 물질인 발육과 생식의 精을 주관하는 장기로서 五臟六腑의 精氣를 저장하고¹⁴⁾, 五行上 寒과 水의 臟으로 보았으며, 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 기초가 된다. 腎陰은 人體陰液의 근본으로, 각 臟腑에 濡潤과 滋養作用을 하는 기능활동을 위한 물질기초를 의미하며, 腎陰이 虛하면 潮熱·靑紅·口乾咽燥·脈數無力 등의 熱證이 나타난다¹²⁾. 水臟인 腎臟의 수액대사는 心火와 腎水 또는 腎陰과 腎陽의 상호관계를 비유한 水火相濟로 설명을 하는데, 水火相濟는 五行學說의 水火相剋關係로서 心火와 腎水 또는 腎陰과 腎陽가 상호 협력하여 생리적 동적 평형을 유지하는 것을 말하며, 이는 水升火降, 陽降陰升이

라는 정상적인 氣機가 지켜지는 것으로, 인체 내의 升降出入 운동 중 上焦에 속하고 그 性이 動을 주관하는 까닭에 陽(火)으로서 위주가 되는 心과, 下焦에 속하고 그 性이 靜을 주관하는 까닭에 陰(水)으로서 위주가 되는 腎은 상호 작용하고 상호 제약함으로써 정상적인 생리활동을 유지시켜 주는 것을 말하며, 정상 정황하에 있어서 心火는 腎에 하강하여 腎陽을 資助함으로써 共同으로 腎陰을 溫煦케하여 腎水를 不寒케 하고, 또한 腎水는 心에 相濟하여 이로서 心陰을 資助하므로써 공동으로 心陽을 濡養하여 心陽을 不亢케 하고, 다른 한편으로 腎中의 眞陽은 상승하여 心火를 溫煦한다¹⁵⁾. 그 동안의 실험보고에 의하면, 宋³⁾은 腎俞 자침에 의해 심방에서 분비되는 ANP 농도가 감소하는 것은 腎臟이 心臟의 기능을 조절할 수 있으며 水克火를 입증하는 것으로 설명하였으며, 鄭⁴⁾은 육미지황탕과 팔미지황탕 투여에 의한 혈장 aldosterone 농도의 변동이 서로 상이한 것은 補腎陰, 補腎陽의 차이라고 설명하였다. Renin-angiotensin mechanism은 혈압이 급격히 하강할 때 사구체여과율을 유지하는 기전이다¹⁶⁾. 이 조절기전은 명확히 규명되지 않았으며 국소적으로 신장 내에서 Na⁺ 배설을 조절하여 혈액량을 유지하고 혈관저항을 조절하여 혈압을 유지하는 것으로 알려져 있다. Angiotensin II와 aldosterone은 음식되먹이기 기전에 의해 조절되며, angiotensin II의 작용은 인체의 가장 강력한 혈관수축 물질로 Aldosterone 분비의 직접적인 자극제이다. Aldosterone의 주요기능은 Na⁺ 및 Cl⁻의 농도를 유지하고 신장의 세뇨관에서 Na⁺ 재흡수를 증가시키며, 출혈에 의한 혈압저하를 방지한다. ANP는 강한 이뇨와 Na⁺ 배설항진, 혈압강하 작용이 있으며, 신장에서 사구체 여과율을 증가시키고, Na⁺과 물의 재흡수를 억제한다. 즉 심방에서 분비되는 ANP는 고혈압의 발생과 유지에 중요한 기전인 renin-angiotensin- aldosterone 계와는 반대의 역할을 한다^{17,18,19)}.

송³⁾과 정⁴⁾은 체내의 수액대사와 전해질 대사에 중요한 역할을 하는 renin-angiotensin- aldosterone 계와 ANP의 상호관계는 水火相濟로 표현될 수 있을 것이라고 하였다. 이러한 대사과정 중에서 중요한 역할을 하는 腎陰을 補하는 대표적 약으로 사용되는 숙지황은 地黃의 근을 九蒸九曝한 것으로 性은 微溫無毒하고 味는 甘하며 歸經은 心, 肝, 腎經으로 補血氣, 滋腎水, 益眞陰, 補骨髓하며 滋養強壯의 효과가 있으며 補身長壽의 要藥이다⁵⁾. 숙지황은 신 혈관확장과 감압작용 및 이에 따른 이뇨작용이 있으며⁷⁾, Lee 등⁸⁾은 지황 전탕액을 무 마취 가토의 신 동맥에 직접 투여하였을 때 숙지황 투여 시 뇨량과 사구체 여과율은 감소하였으나 뇨 중 Na⁺, K⁺, Cl⁻ 배설량은 증가하였으며, renin 분비율은 감소한다고 하였다. 또한 尹 등⁹⁾은 지황이 angiotensin 변환 효소의 활성도를 억제한다고 보고하였다. 朴¹¹⁾은 숙지황 水絀 후 실험적 신성 고혈압 백서의 혈압이 하강하며, 이러한 감압작용은 혈장 renin 활성도의 감소와 관련이 있다고 報告하였다. 육미지황탕과 팔미지황탕의 균약은 숙지황이다. 李²⁰⁾는 실험적 신성 고혈압 백서에게 육미지황탕을 경구투여를 한 후 혈압이 하강하며, 이러한 작용은 혈장 renin 활성도의 감소와 관련이 있다고 보고하였고, 金²¹⁾은 六味地黃湯 투여 후 家兔의 뇨량 증가는 혈장 aldosterone의 농도 감소와 관련있다고 하였고, 邊 등²²⁾은 자발성 고혈압 백서에 六味地黃湯 腎俞 藥針할 경우 혈장 aldosterone,

ANP 농도는 감소하였다고 보고하였다. 지황을 정상 백서에 장기간 경구 투여한 俞¹²⁾의 결과를 보면 생지황 건지황 투여군에서는 혈장 renin 활성도 및 혈장 aldosterone, ANP 농도는 변동을 보이지 않았으나, 숙지황 8, 16주 투여군에서 혈장 renin 활성도와 aldosterone 농도는 감소하였고, 혈장 ANP농도는 증가하였다. 지황이 renin 분비를 억제하고⁸⁾, angiotensin 변환효소의 활성도를 억제하며⁹⁾, 실험적 신성 고혈압 백서에게 경구 투여시 혈압이 하강하며¹⁰⁾, 숙지황 약침이 혈압을 하강시키고 혈장 renin 활성도를 감소시킨다¹¹⁾는 보고와 같이 볼 때 지황의 단기간 처치는 혈장 renin 활성도를 감소시키며, 장기간 투여도 renin-aldosterone system을 감소시키므로 補腎陰의 대표 약인 지황은 renin-aldosterone system을 억제함을 알 수 있다.

본 실험은 혈장내 renin, aldosterone 발현에 영향을 주는 신장세포의 막분획에서의 guanylyl cyclase 활성도에 숙지황 장기 투여가 어떤 영향을 주는지 알아보기 위해 숙지황을 8, 16주 각각 투여하였다. 그 결과 숙지황 8주 투여군보다 16주 투여군에서 대조군에 비하여 감소의 경향을 보였다. 또한 신장 내 ANP receptor에 대한 특이적 결합을 살펴본 결과 8주 투여군보다 16주 투여군에서 대조군에 비하여 신장 내 사구체와 동맥관에서 감소의 경향을 보였다. 본 실험 결과를 종합해 보면 신장기능 조절에 관여하며, renin-aldosterone system을 억제한다고 보고된 補腎陰의 대표 약인 숙지황은 신장세포의 막분획에서 guanylyl cyclase 활성도와 신장 내 ANP receptor에 대한 특이적 결합에 영향을 주어 renin- aldosterone system과 신장기능에 관여하는 것으로 사료된다.

결 론

숙지황 전탕액 장기 투여가 정상 백서의 신장세포의 막분획에서 guanylyl cyclase 활성도의 변동, in vitro auto-radiography를 통한 신장 내 atrial natriuretic peptide receptors의 density 등에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 숙지황 8, 16주 투여군에서 신장 내 막분획에서의 guanylyl cyclase 활성도는 감소의 경향을 보였으며, 특히 숙지황 16주 투여군에서 신장 내 ANP receptor에 대한 특이적 결합은 신장 내 사구체와 동맥관에서 감소의 경향을 보였다. 이상의 결과를 보아 혈장 renin-aldosterone system을 억제하는 숙지황은 신장세포의 막분획에서 guanylyl cyclase 활성도에 영향을 주어 신장기능에 관여하는 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 우석대학교 교내학술연구비지원에 의하여 연구됨.

참고문헌

1. 李兆華. 腎與腎病的證治, 北京, 河北人民出版社, pp. 8-9, 28-32, 39, 1979.
2. 金完熙. 臟腑辨證論治, 서울, 성보사, pp. 24, 281-303, 1985.

3. 宋鍾燦. 心俞, 腎俞 鍼刺가 人體의 血漿 Atrial Natriuretic Peptide, β -Endorphin, Aldosterone, Cortisol 및 Renin 活性度에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1988.
4. 鄭銀卿. 六味地黃湯과 八味地黃湯 煎湯液 投與가 白鼠의 腎臟機能, 血漿 Renin 活性度, Aldosterone 및 ANP 濃도에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1994.
5. 陸昌洙. 韓藥學 II, 서울, 光明醫學社, p. 141, 1992.
6. 申佶求. 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp. 92-93, 1981.
7. 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.
8. Lee, H. S., S. T. Kim, K. C. Cho. Effects of *Rhemanniae Radix* water extract on the renal function and renin secretion rate in unanesthetized rabbits. *American Journal of Chinese Medicine*, Vol. XXI, No. 2, pp. 179-186, 1981.
9. 尹惠淑, 鄭聖顯, 韓秉勳. 植物生藥의 angiotensin 變換酵素 抑制作用檢索, 서울, 大韓生藥學會誌, 12(1); 51-54, 1981.
10. 魯鎮求. 熟地黃 煎湯液과 附子 煎湯液 投與가 白鼠의 腎臟機能과 血漿 Renin 活性度 및 ANP 濃도에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1993.
11. 朴呈培. 地黃 水鍼이 實驗的 腎性 高血壓 白鼠의 腎臟 機能에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1993.
12. 俞閔朝, 李昊燮. 地黃 煎湯液 投與가 白鼠의 血漿 Renin 活性度, 血漿 Aldosterone 및 ANP 濃도에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 제 17권 1호, pp. 329-335, 1996.
13. Brown, J and Chen, Q. Regional expression of natriuretic peptide receptors during the formation of arterial neointima in the rabbit, *Circ Res.* 77: 906-918, 1995.
14. 杜鎬京. 東醫腎系學(上), 서울, 東洋醫學研究院, pp.3-12, 1991.
15. 俞閔朝, 李光揆, 陸相元. 水火相濟에 대한 文獻的 考察, 東醫生理學會誌, 제 13권 제 1호, pp. 49-66, 1998.
16. 姜斗熙. 生理學, 서울, 新光出版社, pp. 6-87, 1992.
17. 金宗훈, 강남부, 김영진, 김선희, 조경우. 신동맥내 투여한 Angiotensin II가 신장기능 및 Renin 분비에 미치는 영향, 대한생리학회지 제23권 제2호, pp. 363-364, 1989.
18. 이인모. 인체생리학, 형설출판사, pp. 440-441, 1992.
19. 심문균, 이정수, 김시현. 인체생리학, 서울, 賢文社, pp. 290, 272-275, 1992
20. 李彥政. 六味地黃湯 煎湯液이 腎性 高血壓 白鼠의 血壓 및 血漿 renin 活性도에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1985
21. 金炯均. 左歸飲과 六味地黃湯 煎湯液 投與가 家兔 腎臟機能 및 血漿 Aldosterone濃도에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1992.
22. 邊宰煥, 俞閔朝, 李昊燮, 金庚植. 藥針이 自發性 高血壓 白鼠의 血壓 및 腎臟機能에 미치는 影響, 大韓針灸學會誌 제 13권 제 2호, pp. 384-404, 1996.