

개의 腎臟機能에 미치는 木通 水性 엑기스의 影響

李 殷 和

朝鮮大學校 藥學大學

(Received April 10, 1978)

Eun Wha Lee

College of Pharmacy, Cho Sun University, Gwang-Ju 500

An Influence of Water Extract of Akebiae Lignum on Renal Function of the Dog

Abstract—Influence of Akebiae Lignum on the renal function of the dog was observed with water-extract, utilizing clearance technique.

Akebiae Lignum water-extract(AWE) given intravenously in doses of 3.0 mg/kg and 30.0mg/kg elicited a marked antidiuretic effect and produced a distinguished decrease of glomerular filtration rate and renal plasma flow as reduction of sodium and potassium excretion in urine, positive free water clearance and osmolar clearance.

AWE infused into a renal artery in doses of 0.03 mg/kg/min and 0.1 mg/kg/min exhibited identical results to the intravenous action confined only to the infused kidney.

These results suggest that AWE elicits antidiuresis in the dog by decreasing glomerular filtration and renal plasma flow, which are caused by the constriction of vas afferens in the glomeruli.

木通(으름덩굴)은 으름덩굴科(*Larizabalaceae*)에 속하는 蔓性 木本으로써 *Akebia quinata* Decaisne 라는 학명을 가지고 있으며, 이의 蔓莖을 木通(*Akebiae Lignum*)이라고 하여 소염성이노제 및 신염, 부종等に 응용되어 왔다. 또한 약리학적 실험으로는 鶴見等^{4,5)}이 白鼠를 이용하여 水性 extract 을 皮下注射하면 아무런 영향이 없으나 經口投與하면 약간의 尿量增加가 있음을 관찰하였고, 이의 alcohol extract 를 白鼠의 腹腔內에 投與하여 약간의 尿量增加現象이 있음을 보고한바있으나 이의 본태에 관하여서는 거의 알려진바 없다. 따라서 위의 事實들을 확실히 하고 나아가 그 本態를 파악하고자 本實驗을 실시하였다.

實 驗 方 法

試料의 製造—시중에서 구입한 木通을 粗末로 하여 水浴中에서 증류수로써 6時間 간격으로 3회추출하고 이를 농축하여 다시 증류수에 용해, 여과후 여액을 재농축하여 갈색의 extract 을 얻었다. 이때의 收得率은 木通 粗末에 대하여 5.35%에 해당되는 량이었다.

動物 實驗—LD₅₀의 측정실험에는 體重 20~25g의 암수흰쥐를, 腎臟 機能에 관한 실험에는

체중 12.0~18.0kg의 雌雄雜犬을 사용하였다.

LD₅₀ 측정은 일정한 조건으로 飼育한 白鼠 5匹을 一群으로 하여 腹腔內에 Akebiae Lignum water extract (AWE)의 一定量을 일정량의 0.9% saline에 溶解, 투여한 후, 24시간 후에 死亡數를 계산하는 Behrens-Kaerber 方法⁶⁾에 따랐다.

腎臟에 대한 실험중 정맥내 投與實驗은 實驗 전일 絶食시키고 물만 자유로히 취하도록 한 雜犬을 pentobarbital-Na 30mg/kg. i.v.로 麻醉시켜 動物固定臺에 고정한 후 上肢靜脈에 Fisher의 valustate을 이용하여 注入液을 注入하고 雌犬인 경우, 방광에 Foley's catheter를 삽입하여서, 雄犬인 경우, 正中切開로 開腹하여 兩側輸尿管에 挿入固定한 polyethylene管을 통하여 一定時間 간격으로 채뇨하였다.

한쪽 신동맥에 약물을 직접 주입하는 실험에서는 성별에 관계없이 靜脈投與時 雄犬의 경우와 같이 처리하여 兩側輸尿管으로부터 따로따로 채뇨케하고 개를 側臥位로 하여 側腹切開로 一側 腎動脈을 노출시켜 鈎狀으로 된 24 gauge 注射針으로 穿刺하여 여기에 가는 polyethylene管으로 Harvard infusion pump에 연결, 30 ml/hr의 速度로 0.9% saline을 繼續注入하여 注射針이 닳지 않도록 하였다가 對照實驗後 注射液과 교환하여 같은 속도로 주입하였다.

Clearance 物質은 일정한 血中濃度에 일시에 도달하도록 初回量을 주사한後 곧이어 中等배설되는만큼 靜脈內에 주입하는 注射液內에 첨가하여 血중농도가 일정하게 유지하도록 하였다. 每 clearance 中間에 股動脈에 넣어둔 polyethylene管 또는 cannule을 통하여 채혈, 원침하여 분리된 血漿을 尿와 함께 clearance 物質 분석에 사용하였다.

尿 및 血漿中の creatinine은 Phillips의 방법⁷⁾, PAH는 Smith 등⁸⁾의 방법에 따라 화학적 분석을 하였으며, Na⁺과 K⁺은 flame photometer로 氷點降下度는 cryoscopy로 측정하였다.

結 果

LD₅₀의 측정—일정한 조건으로 사육한 白鼠(體重, 20~25g) 5匹을 일군으로하여 木通 water extract(AWE) 一定量(100, 200, 300, 500, 700, 1000, mg/kg)을 각각 0.9% saline 0.3 ml에 용해시켜 복강내에 투여하였고 0.9% saline 0.3 ml만을 투여한군을 대조군으로 하여 동일조건하에 사육하면서 24시간後에 관찰한 결과 100 mg/kg에선 대조군과 같이 모두 생존하였으며 200, 300, 500, 700, mg/kg에서 각각 5匹中 1.0, 2.0, 2.0, 3.0마리가 사망하였고 1000 mg/kg에선 5匹전부가 사망하였다(Table I). 따라서 Behrens-Kaerber 方法⁶⁾에 따라 계산한 결과 LD₅₀은 480.0 mg/kg i.p였다.

腎臟 機能에 대한 영향중, 정맥내에 투여 실험—AWE 3.0 mg/kg i.v에서는 뚜렷한 영향이 없었으나 10 mg/kg i.v에서는 尿量이 현저하게 감소하였다. 이때의 糸毬體濾過率(GFR)과 Na⁺

Table I—LD₅₀ to Akebiae Lignum water extract in mouse.

Dose (mg/kg)	100	200	300	500	700	1000
Dead/treated	0/5	1/5	2/5	2/5	3/5	5/5
LD ₅₀ (mg/kg)	480					

A certain dose of Akebiae Lignum water extract dissolved in 0.3 ml of 0.9% saline was injected intraperitoneally. LD₅₀ was calculated by Behrens-Kaerber method. Dead means the numbers of mouse dying for 24 hrs after following the extract.

Table II—Protocol of an experiment showing the effect of Akebiae Lignum water extract on the renal function of dog.

Time (min)	Urine flow (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	Cosm (ml/min)	C _{H₂O}	Na, excr (μEq/min)	K, excr (μEq/min)
Male dog, 12 kg, fasted overnight.							
9:30, Anesthesia with pentobarbital, 30 mg/kg, i. v. Trachea intubated							
9:40, Intravenous infusion into a prolegs vein of 0.9% saline with a speed 10 ml/min. Both ureters catheterized and a femoral artery cannulated.							
11:55, Prime injection of 600 mg creatinine and 72 mg PAH, the infusion switched to 0.9% saline containing 2.4 g creatinine and 360 mg PAH in a liter with a speed 5 ml/min.							
13:25, Collection of urine began.							
0-10	6.10	48.2	128.0	3.37	2.73	503.0	70.0
10-20	5.50	52.2	110.0	3.04	2.46	481.0	70.5
20-30	5.10	52.5	108.0	3.52	1.58	421.0	71.3
Akebiae Lignum water extract, 10 mg/kg i. v.							
30-40	2.10	35.2	76.5	1.74	0.36	205.0	45.5
40-50	3.60	49.3	108.0	3.08	0.52	396.0	47.0
50-60	4.60	46.0	104.0	2.94	1.66	403.0	68.0
60-70	4.40	44.6	109.0	2.87	1.53	363.0	68.1
Akebiae Lignum water extract, 30 mg/kg i. v.							
70-80	3.30	42.2	95.0	2.24	1.06	317.0	70.2
80-90	3.00	42.7	103.0	2.61	0.39	327.0	68.0
90-100	2.70	39.6	97.6	2.39	0.31	282.0	60.2
100-110	2.40	41.5	97.5	2.37	0.03	264.0	56.0

Abbreviations; GFR and RPF are glomerular filtration rate and renal plasma flow. Cosm and C_{H₂O} are clearances of osmolar substances and free water. Na, excr and K, excr are amount of sodium and potassium in urine.

및 K⁺의 배설량도 뚜렷하게 감소하였다.增量하여 30 mg/kg i. v에서는 尿量減少現象이 더욱 현저할뿐 아니라 더욱 지속적이었으며 이때의 腎臟機能의 변화도 10 mg/kg i. v와 유사하였다.

Table 2는 AWE의 신장기능실험중 한예이다. 이때 creatinine은 GFR를 PAH는 腎血流量(RPF)을 측정하기 위하여 사용하였다.

Fig. 1은 AWE 3.0 mg/kg i. v 투여한 실험 5 예를 綜合한 것이다. 먼저 노량은 대조치 3.50±0.63(mean±S.E) ml/min에서 AWE 3.0 mg/kg後 3.00±0.60 ml/min로 감소하여 통계학적으로는 의의가 없었다. 또한 GFR나 RPF도 전혀 영향을 나타내지 않았으며 尿中 Na⁺排泄量(Na, excr)만이 AWE 3.0 mg/kg i. v.後 330.63±78.01 μEq/min으로서 대조치 369.34±86.03 μEq/min과 비교한다면 有意性인 減少現象을 나타내었다(Fig. 1).

Fig. 2는 AWE 10 mg/kg. i. v 投與後 개의 腎臟機能에 미치는 영향을 관찰한 5 예를 綜合한 것이다. 여기에서는 尿量을 비롯하여 GFR, Na, excr 및 K, excr 그리고 C_{H₂O}가 다같이 의의있는 감소현상을 나타냈다. 그러나 RPF나 Cosm은 변화가 없었다.

Fig 3는 AWE의 30mg/kg, i. v. 實驗 5 예를 綜合할 것이다.

이때에는 尿量을 비롯하여 腎臟의 全機能이 저하되었음을 관찰하였다. 卽 尿量은 4.08±0.66 (mean±S.E) ml/min에서 2.46±0.56 ml/min로 감소(P<0.05)하였고 GFR와 RPF는 各各

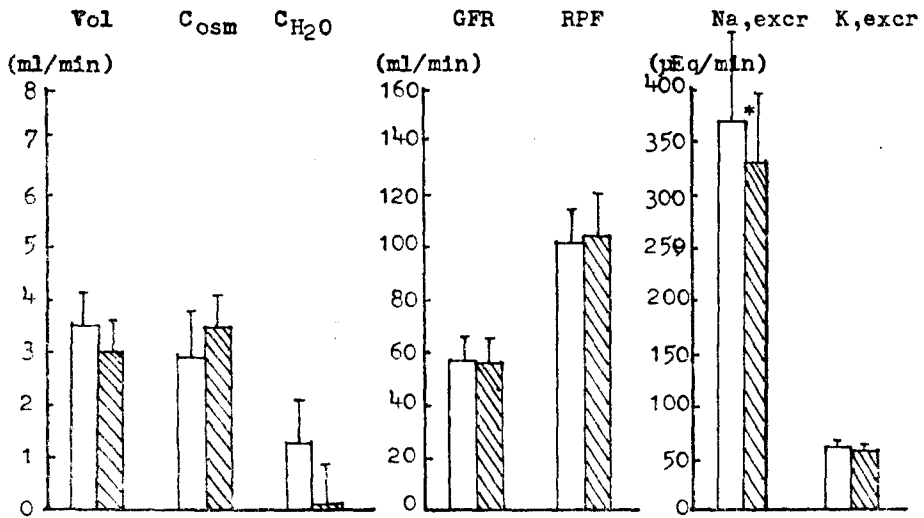


Fig. 1—Effect of Akebiae Lignum water extract(3 mg/kg, i. v.) on the renal function of dog.

Open columns represent control values, shaded columns the values after Akebiae Lignum water extract. Mean values from changes after Akebiae Lignum water extract in 5 dogs and their S. E. are shown. * <0.05 , ** <0.02 , *** <0.01 . Other abbreviations as in table I.

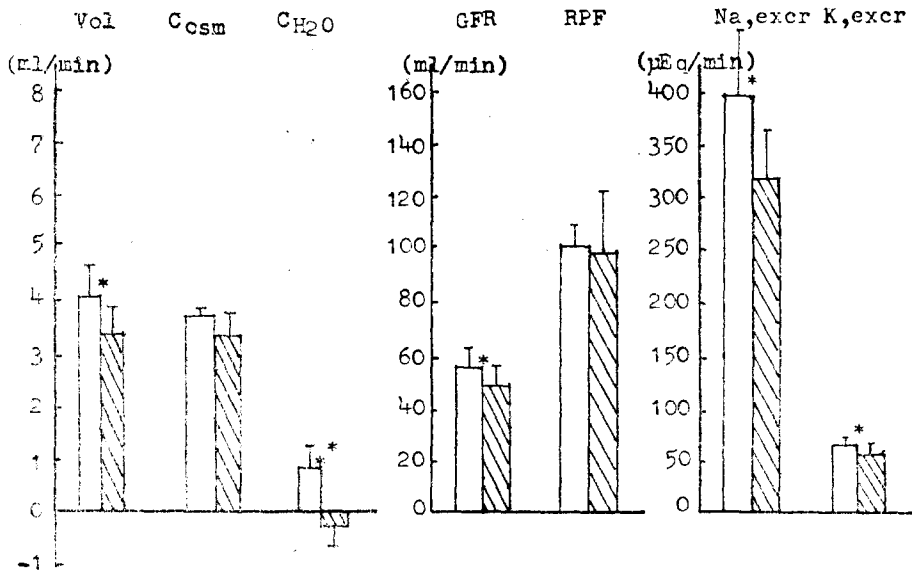


Fig. 2—Effect of Akebiae Lignum water extract(10 mg/kg, i. v.) on the renal function of dog.

Other abbreviations as in table I.

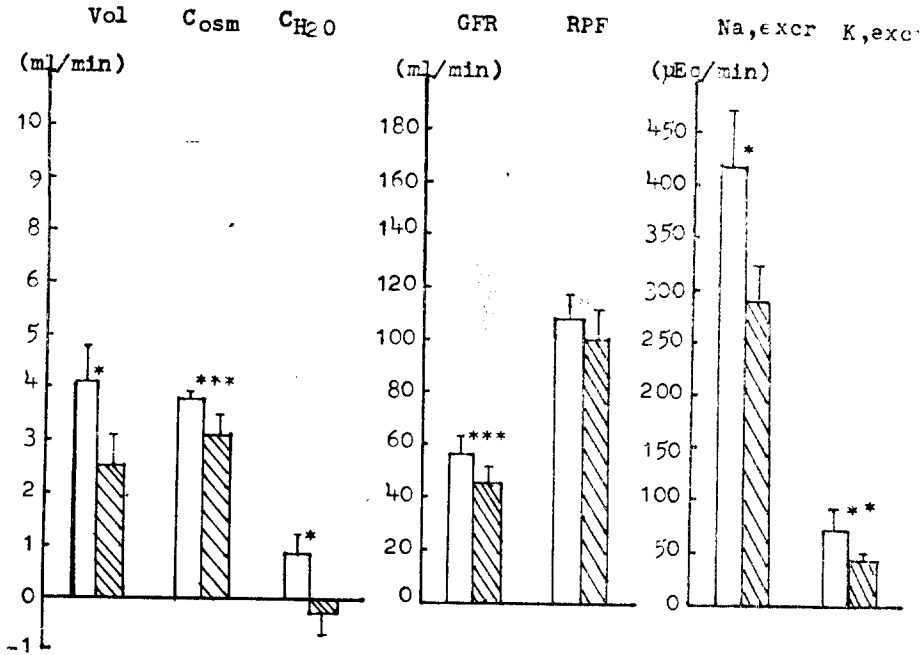


Fig. 3—Effect of Akebiae Lignum water extract (30 mg/kg) on the renal function of dog. Abbreviations as in table I.

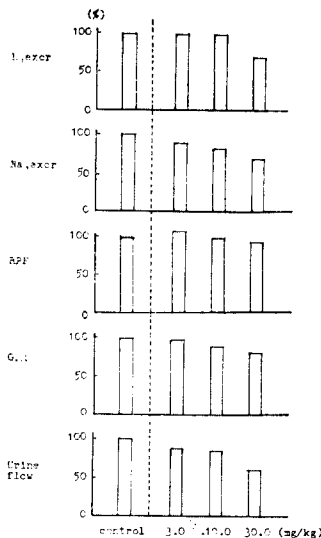


Fig. 4—Effect of Akebiae Lignum water extract (3, 10, 30mg/kg, i. v) on various parameters of renal function in the dog. Control values are calculated into the 100 and percentage changes after Akebiae Lignum water extract. Abscissa: dose of extract. Abbreviations as in table I (data from Fig. 1, 2, 3).

46.66±6.43 ml/min 와 100.06±10.77 ml/min로써 對照值 55.96±6.29ml/min (P<0.01)과 107.36±6.30 ml/min (p<0.05)에 비하여 유의성인 감소를 나타냈다. 또한 Na⁺과 K⁺의 排泄量도 각각의 對照值 416.7±55.12와 71.24±3.20 μEq/min에 對하여 288.1±33.77과 60.20±15.60 μEq/min로 유의적으로 감소하였다. 나아가 Cosm과 C_{H₂O}도 亦是 的의있게 감소하였다.

Fig. 4는 AWE 3.0, 10.0, 및 30.0 mg/kg i. v로 투여하였을 때의 뇨량을 비롯하여 腎臟機能變化를 백분율로 표시한것이다. 즉 뇨량을 검토하면 AWE 3.0 10.0 및 30.0 mg/kg i. v에서 각각의 投與量에서의 對照值를 100.0으로 하였을때 各各 85.4, 83.6 및 60.3%로 감소하였으며 이때의 GFR는 97.5, 89.3과 81.6%로 되었고 RPF는 106.5, 97.8. 및 93.2%로 감소하였으며 Na⁺의 排泄量은 89.5, 80.3, 69.1%이고 k⁺의 배설량은 98.7, 97.2 및 98.8%이었다. 따라서 AWE 30.0mg/kg i. v에서는 뚜렷하게 모든 신장기능이 감소하였으며 나아가 3.0 mg/Kg時와

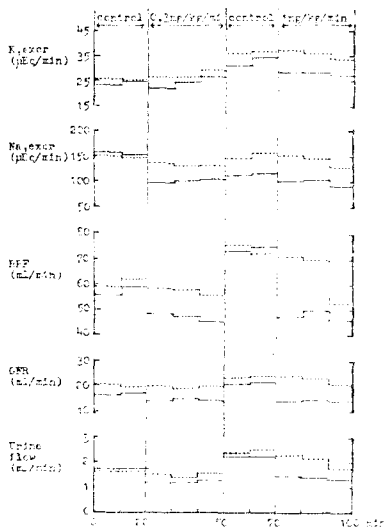


Fig. 5—Effect of Akebiae Lignum water extract infused into one renal artery on various parameters of renal function in the dog.

Solid lines represent the infused kidney, broken lines the contralateral. Abbreviations as in table I. (expt. 138)

그 深度가 증강되었음을 관찰하였다. 이와 같은 양상을 10분간격으로 30분간 관찰하는 동안 마지막 10분간은 對照腎의 노량도 實驗腎과 비슷하게 감소하였을 뿐 아니라 이에 관련된 腎機能의 諸元이 다같이 實驗腎과 유사하여졌다.

考 察

木通의 water extract(AWE)를 개의 정맥내 투여하였을 때 항이뇨적으로 작용하였으며 이 때 腎血流量(RPF)를 비롯하여 糸球濾過率(GFR)이 감소하였을 뿐 아니라 Na^+ 및 K^+ 의 배설량이 감소하였으나 이의 재흡수율에는 영향이 없었다.

一側 腎動脈에 투여하였을 경우에는 정맥투여시와 같은 결과가 AWE를 주입한 腎에 한하여 일어났다.

이상 결과는 AWE는 개에서 抗利尿的으로 작용하며 이는 腎臟內에서 직접 血流力學的 변화

비교하여 그 減少現象이 현저하였음을 알 수 있었다. 다시 말하면 AWE의 量의 증가에 따라 노량을 비롯하여 腎機能의 저하가 강화되어 dose-response curve가 형성되었음을 확인할 수 있었다.

한쪽 腎動脈에 投與實驗—AWE에 의한 노량감소 및 腎機能低下가 신장에 대한 직접적인 작용인지 그렇지 않으면 內因한 물질을 통한 二次的인 작용인가를 검토하기 위하여 AWE의 일정량을 左側 腎動脈에 주입하면서 右側 腎機能의 변화와 비교관찰하였다.

Fig 5는 좌측 腎臟動脈에 AWE를 주입한 실험 4예중 1예를 표시한 것이다.

여기서 실선은 AWE를 주입한 腎臟(右側 腎臟) 機能의 변화를 도기한 것이고 점선은 對照腎(右側 腎)의 기능의 변화를 나타낸 것이다.

먼저 10분 간격으로 20분간의 대조기간동안의 腎機能은 좌우 양측 다같이 비슷함을 관찰할 수 있었다. 이 對照期後 AWE를 0.3 mg/kg/min의 速度로 左側 腎動脈에 주입하였을 때 노량을 비롯하여 GFR, RPF 및 Na^+ 과 K^+ 의 배설량이 注入腎에 한하여 뚜렷하게 감소하였음을 관찰할 수 있었다. 이때 AWE 注入을 중단하고 0.9% saline으로 交換注入하였을 때는 對照腎과 유사하게 회복되었음을 확인한 후 다시 AWE를 증량하여 1.0 mg/kg/min로 주입하면 노량을 비롯하여 모든 腎機能의 저하양상이 0.3 mg/kg/min時와 비슷하였으나

즉 RPF와 GFR의 감소에 기인된 것 같다.

일반적으로 抗利尿作用의 기전은 GFR와 RPF의 감소에 의한 경우와 腎細尿管에서의 water나 전해질의 재흡수축진등을 들 수 있다.

RPF가 감소하면 GFR가 감소하게되며 사구체에서 여과율이 감소하면 노량의 감소는 물론 腎細尿管에서 Na^+ 및 K^+ 의 재흡수율이 증가하지 않고 일정하다하더라도 腎細尿管에서의 負荷가 감소되었기 때문에 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量이 감소하게 되고 이에 따라 抗利尿作用이 나타난다.

腎細尿管에서의 water나 전해질의 재흡수축진에 의한 抗利尿現象은 대체적으로 GFR나 RPF의 감소를 동반하지 않는 것이 보통이다. 따라서 본 실험에서의 AWE에 의한 抗利尿는 腎細尿管에서의 작용이 아닌 血流力學的 감소에 그 원인이 있는 것으로 사료된다.

RPF의 감소에 따른 GFR 감소와 더불어 노량의 감소는 acetylcholine^{9,10}, serotonin¹¹, bradykinin^{12,13} 및 Kallidin^{12~14} 등의 靜脈投與의 경우에서 흔히 볼 수 있는데 이것들은 다같이 血管의 확장에 따른 현저한 혈압강하에 기인되는 것으로서 腎動脈에 이들 약물을 직접 투여하는 경우 다같이 腎臟의 輸入管의 확장에 따라 RPF와 GFR의 증가와 더불어 이노적으로 반전된다. 따라서 AWE의 GFR와 RPF의 감소에 따른 抗利尿作用이 acetylcholine 등과 같이 血管擴張에 의한 血壓降下에 따른 것이라고는 생각할 수 없다.

RPF와 GFR의 감소의 원인은 交感神經系의 흥분에 따라 vascular tone이 올라가서 全身血壓이 올라가는 경우 preglomerular vessel 역시 수축하므로써 RPF가 감소하고 대체로 다른 腎臟尺度 역시 감소하는 경우도 생각할 수 있다. 그러나 혈압이 저하되는 때는, 即 100 mmHg 이하에서는 濾過率이 급격히 감소하고 50~60 mmHg의 血壓에서는 사구체에서 여과가 완전히 정지됨을 볼 수 있으나 血壓上昇時에는 腎臟이 보유하고 있는 autoregulatory function(自動調節能力)으로 말미암아 動脈血壓이 80~180 mmHg 범위안에서는 血流이 거의 일정하게 유지된다. 또한 血壓이 50% 상승하여도 血流은 6~8%의 증가밖에는 볼수없음이 알려져 있다¹⁵.

따라서 AWE의 血壓에 대한 영향을 관찰하지 않았으므로 확인할 수는 없지만 血壓上昇에 따른 결과라고 보기는 어렵다. 그러나 이의 가능성은 완전히 배제할 수는 없다. 왜냐하면 腎臟內에는 副交感神經을 비롯하여 交感神經纖維가 분포되어있음이 알려져 있기 때문이다.

本實驗에서 AWE의 腎動脈에 직접 주입시에도 靜脈投與시와 같은 결과가 注入腎에 나타났다는 것을 고려한다면 AWE는 腎臟에 직접 작용하여 RPF와 GFR를 감소시키는 것이라고 볼 수 있었다. 그런데 일반적으로 GFR와 RPF는 vas afferense와 vas efferense의 tone의 차에 따라 크게 좌우된다¹⁶. 즉 vas afferense의 tone이 감소하여 이것이 확장하면 腎血流과 함께 GFR이 증가하며 이의 축소는 RPF와 GFR양자의 감소를 초래한다. 한편 vas efferense의 축소는 RPF의 감소와 더불어 GFR의 증가를 가져오고 반대로 이의 확장은 RPF의 증가와 더불어 濾過壓의 감소로 인하여 GFR의 감소를 가져온다. 따라서 本實驗에서의 AWE는 GFR의 현저한 감소와 RPF의 약간의 감소를 가져왔기 때문에 AWE는 주로 系毬體의 vas afferense에 작용하여 이를 수축시킨다고 생각할 수 있다.

다음에 AWE의 血流力學的인 작용과 抗利尿效果와의 관계는 GFR의 급격한 감소가 있을때 細尿管에서의 재흡수기능이 크게 비례하여 감소하지 않는 경우는 glomerular-tubular balance가 깨여지고 또 여과된 것이 細尿管에 오래 머물러 있게되어 심한 재흡수가 일어나므로 배설될 전해질과 노량이 감소하게 될 것이다¹⁷.

따라서 AWE에 의한 抗利尿作用 기전도 위에서와 같이 GFR의 심한 감소로 인하여 노중에

배설되는 Na^+ 및 K^+ 양의 감소와 이에 따라 뇨량감소가 일어나는 것으로 사료된다.

본실험에서 측정된 AWE의 LD_{50} 은 480 mg/kg i. p. 로써 개의 정맥내에 투여한 AWE 양은 최고치, 30 mg/kg i. v. 와는 상당한 거리감이 있다. 따라서 과량투여로 인한 부작용이나 독작용으로 인한 뇨량감소는 고려되지 않아도 될 것 같다. 물론 투여방법의 차이가 있기 때문에, 또는 동물의 種差 때문에 異意가 전혀 없는 것은 아니다.

結 論

木通의 신장에 대한 영향을 관찰하기 위하여 이의 水性 extract 를 개의 靜脈內에 투여하였을 때 抗利尿의으로 작용하였으며 이때의 腎臟 機能은 腎血流量을 비롯하여 糸毬體 濾過率이 감소하였고 이에 비례하여 Na^+ 과 K^+ 의 배설량 및 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 와 Cosm 도 감소하였다.

한쪽 腎動脈에 AWE 를 투여하였을 때도 靜脈投與時와 같은 결과가 AWE 注入腎에 한하여 나타났다.

이상의 결과는 AWE 는 개에서 抗利尿의으로 작용하며 이 작용은 주로 vas afferense 의 축소에 의하여 糸毬體 濾過率 및 腎血流量의 감소에 기인된 것 같다.

본 연구를 지도하여 주신 高錫太 博士님과 實驗에 협조하여 준 林東潤先生님에게 감사를 드립니다.

文 獻

1. 文永熙, 陸昌洙 등, 藥用植物學各論, 梨花文化社, 서울, 1973, p-136.
2. 赤松金芳, 新訂和漢藥, 醫齒藥出版株式會社, 東京, 1974, p-435
3. 申佶求, 申氏本草學各論, 壽文社, 서울, 1973, p-325.
4. 鶴見介登, 瀧 公一, 市岡 弘 등, 岐阜醫學大學紀要, 11, 129 (1963)
5. 上同, 11, 138(1963)
6. 高錫太, 金在完 등, Experimental Pharmacology, 藥事研究社, 서울, 1977. p-21.
7. R. A. Phillips, In Peters and Van Slyke, Quantitative Clinical Chemistry, vol. 2, methods, Williams and Wilkins, Baltimore, 1943.
8. H. W. Smith, N. Finkelstein, L. Aliminos, B. Crawford and M. Graber, J. Clin. Invest., 24, 288 (1945)
9. R. B. Harvey, Am. J. Physiol., 211, 487(1966)
10. M. D. MacFaelane, Am. J. Physiol., 218, 851 (1970)
11. V. Erspamer, Pharmaco. Rev., 6, 425 (1954)
12. Ba Barac, C. R., Soc. Biol., 151, 1771 (1957)
13. O. Heidenreich, P. Keller and Y. Kook, Arch. exp. Path. Pharmacol., 247, 243 (1964)
14. E. Stuermer, and B. Berde, Arch. exp. Path. Pharmacol., 243, 355 (1962)
15. G. M. Everett, In Neuropharmacology, ed. by E. Rothlin, vol. 2, 279-484, 1961.
16. H. Voltin, Renal Function, Mechanisms preserving fluid and solute, Little, Brown & Co., Boston, 1973. p-89.
17. R. E. Pitts, Physiology of the Kidney and Body Fluids, Yearbook Med. Publ. Inc., Chicago, 1963. p-202.