

三和散이 家兔 腎臟機能에 미치는 影響

*鄭智天

Effect of Sam Hwa San Extract on Renal Function in Rabbit

Ji-Cheon Jeong

College of Oriental Medicine Dong Guk Univ. Kyung Ju Korea.

ABSTRACT

In order to examine that the effect of Sam Hwa San, circulating the vital energy of Sam Cho and controlling body fluid metabolism, gives any influence on renal function, changes in the urine flow, eletrolytes excretion, plasma aldosterone concentration and renin activity were observed after intravenous infusion of the Sam Hwa San extract in rabbit. Also in vitro effect of the herb extract on oxygen consumption in renal cortical slices and ATPase activity in kidney microsomes was measured.

The following results were obtained :

1. The urine flow was markedly increased at 10 min after intravenous infusion of the Sam Hwa San extract(0.134 ± 0.015 vs. 0.433 ± 0.046 ml/min.kg), but return ed to normal value after 40 min of infusion.

2. The glomerular filtration rate was significantly increased at 10 min after in travenous infusion of the Sam Hwa San extract, and the renal plasma flow at 10 and 20 min after infusion of the Sam Hwa San extract, following return to normal value.

3. Na^+ excretion was significantly increased during 10-40 min after intravenous infusion of the Sam Hwa San extract, although showed the maximal rate at 10-20 min. The fractional Na^+ excretion was also increased during 10-40 min.

K^+ excretion was rapidly increased at 10 min after the intravenous Infusion of the Sam Hwa San extract and then gradually decreased to normal level at 40 min. The fractional K^+ excretion was significantly increased during 10-40 min after the intravenous infusion of the Sam Hwa San extract.

* 東國大學校 韓醫科大學 內科學教室

4. The plasma aldosterone concentration and renin activity were not altered by the infusion of the Sam Hwa San extract.

5. The ouabain-sensitive oxygen consumption of renal cortical slices was significantly reduced by the Sam Hwa San extract(0.5 and 1.0 vol.%).

6. The Na-K-ATPase activity of renal microsomes was strongly inhibited by the Sam Hwa San extract(0.5 and 1.0 vol.%).

These results suggest that the Sam Hwa San causes a strong diuretic effect which results from reduction of Na reabsorption in renal tubule by a direct inhibition of Na-pump and, in part, from an increase in renal blood flow. In clinic, it is considered to obtain the therapeutic effect in body fluid metabolism disharmony to cause the circular disorder of vital energy.

I. 緒 論

三和散은 陳⁶¹⁾의 和劑局方에 처음으로 收錄된 方劑로서 川芎 沈香 蘇葉 大腹皮 羌活 木瓜 木香 白朮 檳榔 陳皮 甘草로 構成되어 있으며 그 主治證은 三焦不和 五臟不調 脇肋疼痛 風壅氣滯 手足微腫 腸胃燥澀 大便秘難 等이라 하였다.

이 方劑는 聖濟總錄⁶²⁾에서 三焦病으로 인한 小便不利에 使用하였으며, 그 後 許^{18,11)} 등에 의하여 三焦病의 大小便 不利에 活用되어 왔다.

三焦는 內經 素問¹²⁾ 靈樞秘典論에 “決瀆之官 水道出焉”이라 하였고, 靈樞³⁰⁾ 營衛生會篇에 “上焦如霧 中焦如澆 下焦如瀆”이라 하였으며, 盛¹⁸⁾에 의하면 全身의 氣를 流通시켜 氣化現象으로 呼吸, 循環, 消化, 營養吸收, 排泄, 生殖 等の 基本的인 生命現象에 直接 關與하고 있다고 하였다.

三焦의 病證에 對하여 內經 靈樞¹²⁾ 邪氣臟腑病形篇에서는 “腹氣滿 小腹尤堅 不得小便 窞急 溢則水 溜則爲脹”이라 하였고, 歷代 醫家들은^{11,13,37,61,65)} 三焦를 水穀의 道路라 하여 그 病變이 주로 大小便不利로 나타나며 治法으로는 氣道를 昇降시키고 大小便을 通利시켜야 한다고 하였다.

이와같이 三焦의 氣化를 調節하는 三和散의 效能 가운데 水液代謝를 調節하는 機轉은 주로 下焦의 腎機能과 密接한 關係를 가지고 있으므로 이에 對한 實驗的인 研究는 意義 있는 것이라 思料된다.

三和散의 效能에 對한 實驗으로는 玄³⁹⁾이 생쥐에서 利尿效果와 흰쥐에서 HgCl₂로 誘發된 腎損傷에 恢復作用이 있음을 報告한 바 있으나 腎臟機能에 對한 效果를 體系的으로 研究한 報告는 接한 바 없다.

이에 著者는 三和散이 家兔의 腎臟機能에 미치는 影響을 究明하고자 尿量 및 腎 血流量學的인 變動, 尿中 電解質 排泄量과 血漿 renin 活性度, 血漿 aldosterone 濃度の 變動, 그리고 腎臟組織의 酸素 消耗量, 腎臟組織 細胞膜 分割에서 ATPase 活性에 對한 影響을 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 材 料

1) 藥材

實驗에 使用된 三和散은 許¹¹⁾의 東醫寶鑑에 記載된 內容에 準하여 東國大學校 附屬 韓

方病院에서 사용하고 있는 藥材로 處方을 構成하였으며, 1貼 分量은 다음과 같다.

川 芎	Cnidii Rhizoma	4g
沈 香	Aquilariae Lingnum	2g
蘇 葉	Perillae Folium	2g
大腹皮	Arecae Pericarpium	2g
羌 活	Angelicae Koreanae Radix	2g
木 瓜	Chaenomelis Fructus	2g
木 香	Helenii Radix	1.2g
白 朮	Atractylis Rhizoma	1.2g
檳 榔	Arecae Semen	1.2g
陳 皮	Aurantii nobilis Pericarpium	1.2g
甘 草(炙)	Glycyrrhize Radix	1.2g
	合	20g

2) 動物

實驗動物로는 體重 1.5-2.0kg의 健康한 家兔 (Newzealand White)를 固型飼料과 물을 充分히 供給하면서 2주일간 一定한 條件에 適應시킨 뒤 암수 구별 없이 使用하였다.

2. 方法

1) 檢液의 調製

三和散 20貼 分量 400g을 細切하여 2,000ml round flask에 넣고 1,000ml의 蒸溜水를 加한 다음 冷却器를 附着하여 2時間 加熱 煎湯하고 減壓 濃縮시켜 160ml를 얻어 檢液으로 하였고 遠心分離하여 작은 粒子를 除去한 뒤 生理食鹽水로 2倍로 稀釋하여 使用하였다.

2) 生體 實驗

家兔를 pentobarbital(30mg/kg)을 靜脈 注射하여 麻醉시키고 背位로 動物 固定臺에 固定시킨 다음 頸動脈과 頸靜脈에 카테터를 插入하여 各各 採血과 溶液 注入에 使用하였다. 한 쪽 頸動脈을 露出하여 壓力變換機에 連結한 後 血壓의 變化를 physiograph에 記

錄하였고, 氣管을 切開하여 氣管 cannula를 插入하여 自由로 이 呼吸할 수 있게 하였다. 下腹部를 약 5cm 切開하여 膀胱을 露出시킨 後 膀胱 바로 아래 尿道에 카테터를 插入하여 採尿하였다.

實驗 始作時에 mannitol 50 mg/ml와 p-aminohippurate(PAH)가 10 mg/kg 들어 있는 생리식염수 40ml를 注入하여 尿量이 一定하게 된 後 mannitol(30 mg/ml)과 PAH(10mg%)가 들어 있는 생리식염수를 1 ml/min 速度로 계속 注入하면서 10분 간격으로 3회 採尿 및 採血한 다음 檢液을 1 ml/kg 되게 靜脈內로 서서히 注入한 後 다시 4-5회 採尿 및 採血하고 즉시 遠心分離하여 血漿을 分離하였다.

3) 電解質, PAH 및 creatinine 濃度 測定 및 分析方法

尿와 血漿內 Na^+ , K^+ 含量은 flame photometer(Instrumentation Laboratory, IL-443 : USA)로, creatinine 含量은 Miller and Dubes 90)의 方法에 準하여 測定試藥 kit(Wako Technical Bulletin No. 271-10509, Wako Pure Chemical Ind., Osaka, Japan)로, PAH는 Smith¹⁰⁾ 등의 方法에 의하여 測定하였다.

絲球體 濾過率(GFR)은 creatinine의 血漿 除去率(Ccr)을 測定하여 推定하였고, 腎血漿 流量(RPF)은 PAH의 血漿除去率(C_{PAH})로 推定하였다.

Na^+ 과 K^+ 의 排泄 分率(fractional excretion; FE_{Na} , FE_{K})은 濾過된 量 중에서 排泄된 比率을 가르키는 것으로 각 電解質의 血漿 除去率 즉 C_{Na} 과 C_{K} 을 絲球體濾過率로 나누어 計算하였다.

4) 血漿 renin 活性度 및 aldosterone 濃度 測定

生體 實驗에서와 同一한 方法으로 家兔를

麻醉시킨 후 檢液을 1ml/kg되게 靜脈內 注入한 다음 10분 後에 血液을 採取하여 hormone 測定에 使用하였다.

血漿內 renin 活性도는 血漿 試料 50 μ 에 renin 기질을 添加하여 生成된 angiotensin I (ANGI)을 angiotensin I radioimmunoassay kit (Sorin Biomedical Co., Italy)를 使用하여 測定하였는데, 血漿 試料를 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)와 phenylmethylsulfonylfluoride(PMSF)가 들어 있는 상태에서 37°C에서 90分間 incubation하여 時間當 生成되는 ANGI의 量을 radioimmunoassay 方法으로 gamma counter(DPC GUMBYT CR 20)를 使用하여 測定하였다.

血漿 aldosterone 濃度 測定은 nonchromatography 및 nonextraction radioimmunoassay를 위한 aldosterone kit(DPC Co., Los Angeles, U.S.A.)를 使用하였다. 血液에서 血清을 分離하여 試驗管內에서 24時間 incubation하여 aldosterone을 結合蛋白質에서 分離시킨 後 ethylacetate를 加하여 aldosterone-antibody 複合體를 沈澱시키고 結合되지 않는 aldosterone을 分離한 뒤 radioimmunoassay로 定量하였다.

5) 組織의 酸素 消耗量 測定

腎皮質 切片을 Staddie-Riggs microtome으로 0.5mm 두께로 만들어 使用하였다. 酸素 消耗量은 Clark-type의 酸素電極(YSI model 53, U.S.A.)을 使用하여 25°C에서 測定하였다. 反應을 시작한지 10분 後부터 20分間の 酸素 分壓의 減少를 測定하여 消耗되는 酸素量을 0°C, 1氣壓, 乾燥 空氣 상태로 換算한 후 μ l O₂/g wet tissue.min으로 나타내었다. 三和散의 效果를 보기 위해서는 檢液을 0.5와 1.0vol. % 되게 溶液에 添加하였다.

6) ATPase 活性度の 測定

腎臟 組織에서 Jorgensen과 Skou⁵¹의 方法으로 分離하여 精製한 細胞膜分割(membrane microsomal fraction)에서 Na-K-ATPase(Sodium-Potassium-activated adenosine triphosphatase) 活性은 總 ATPase 活性和 Mg-ATPase 活性和의 差異로서 구하였다. 總 ATPase 活性을 測定하는 incubation 溶液의 基本 組成은 3mM ATP, 3mM MgCl₂, 100mM NaCl, 10mM KCl 및 50mM Tris-HCl(pH 7.4)로 하였고, 여기에 酸素 蛋白質을 0.2ml(200ug/ml) 添加하여 總量이 1ml 되게 하였다. Ouabain-insensitive ATP(Mg-ATPase) 活性은 위의 組成 중 KCl을 빼고 1mM ouabain이 들어 있는 溶液에서 測定하였다. ATP가 들어 있지 않은 溶液에서 37°C에서 10분간 preincubation한 後, ATP를 가하여 10분간 incubation하고, 冷却된 11.67% perchloric acid 0.4ml를 加하여 反應을 中止시켰다. 三和散의 效果를 보는 實驗에서는 檢液을 0.5와 1.0 vol. % 되게 incubation 溶液內에 添加하였다. ATP에서 加水分解되어 遊離된 無機磷酸(inorganic phosphorus)의 濃度는 Fiske 및 Subbarow⁸¹)의 方法으로 測定하였으며 酵素 活性도는 mol Pi/mg protein.hr로 나타내었다. 蛋白質의 量은 gamma globulin을 標準 蛋白質로 하여 Bradford⁷⁵)의 方法으로 測定하였다.

7) 統計 處理

實驗 成績은 mean \pm S.E.로 나타내었고 두 群 間的 差異를 檢定할 필요가 있을 때에는 Student t-test로 檢定하여 p값이 0.05 미만일 때 有意한 것으로 하였다.

III. 實驗 成績

1. 腎臟機能에 對한 三和散의 效果

- 1) 尿量, 絲球體濾過率 및 腎血漿流量의 變化

三和散 煎湯液을 1ml/kg되게 靜脈內로 서서히 注入한 結果 尿量은 10분 以內에 急히 增加하였는데, 檢液 注入 前 0.134 ± 0.015 ml/min.kg이던 尿量이 檢液 注入 後 10분에 0.433 ± 0.046 ml/min.kg로 $363 \pm 65\%$ 增加하였다. 이러한 尿量의 增加는 20분에도 0.424 ± 0.051 ml/min.kg의 높은 상태로 維持되다가 次次 減少하여 30분에 0.260 ± 0.024 ml/min.kg로 되었고, 40분 後에는 正常值 水準으로 恢復되었다 (表 1, 그림 1).

絲球體濾過率의 變化는 檢液 注入 前에 4.469 ± 0.685 ml/min.kg이던 것이 檢液 注入 後 10분에 6.506 ± 0.833 ml/min.kg로 $157 \pm 21\%$ 의 有意한 增加를 보였으며 그 以後에는 次次 減少하여 20분에는 對照값의 $121 \pm 36\%$ 였고, 30분 後에는 거의 正常으로 恢復되었다 (表 1, 그림 2).

腎血漿流量의 變化는 檢液 注入 前 7.563 ± 1.203 ml/min.kg에서 檢液 注入 後 10분에 16.342 ± 2.193 ml/min.kg로 $284 \pm 79\%$ 增加하였고, 20분에도 13.061 ± 2.186 ml/min.kg로 $202 \pm 43\%$ 의 有意한 增加를 보였다. 그러나 30분 後에는 正常值 水準으로 恢復되었다 (表 1, 그림 3).

2) 尿中 Na^+ 및 K^+ 排泄에 對한 效果

三和散 煎湯液 注入에 의한 Na^+ 排泄의 變化를 觀察한 結果, 檢液 注入 前 23.338 ± 4.603 mEq/min.kg에서 檢液 注入 後 10분에 73.259 ± 12.851 mEq/min.kg로 $389 \pm 85\%$ 增加하였고, 20분에는 $395 \pm 97\%$ 로 增加된 상태를 維持한 뒤 30분에 $258 \pm 47\%$ 로 次次 減少하였지만 40분 後에도 $188 \pm 31\%$ 로 有意하게 增加되어 있었다 (表 2, 그림 4).

Na^+ 의 排泄分率은 檢液 注入 前 0.041 ± 0.006 에서 檢液 注入 後 10분에 0.083 ± 0.006 으로 $225 \pm 33\%$ 增加하였고, 20분에는 $268 \pm 53\%$, 30분에는 $263 \pm 45\%$, 40분에는 $248 \pm 33\%$

增加하여 檢液 注入 後 40분까지도 增加된 상태를 維持하였다 (表 2, 그림 5).

K^+ 의 排泄에 對한 影響은 檢液 注入 前에 3.061 ± 0.421 mEq/min.kg이던 것이 檢液 注入 後 10분에 7.300 ± 1.691 mEq/min.kg로 $267 \pm 89\%$ 增加하였고 20분과 30분 後에는 各各 $226 \pm 74\%$ 와 $167 \pm 49\%$ 로 次次 減少하여 40분에는 正常 水準에 도달하였다 (表 2, 그림 6).

K^+ 의 排泄分率은 檢液 注入 前 0.268 ± 0.039 에서 檢液 注入 後 10분에 0.447 ± 0.083 으로 $167 \pm 23\%$ 增加되었고, 20분과 30분에 各各 $155 \pm 19\%$ 와 $164 \pm 20\%$ 로 增加되었으며 40분 後에도 $165 \pm 15\%$ 로 有意하게 增加되었다 (表 2, 그림 7).

2. 血漿內 aldosterone 濃度 및 renin 活性度에 對한 影響

三和散의 利尿效果가 血漿內 aldosterone 濃度和 renin 活性을 變化시킴으로써 나타나는지를 확인하였다. 表 3과 그림 8에서 보는 바와 같이 檢液 注入 前 血漿內 aldosterone 濃度は 418.67 ± 58.43 에서 檢液 注入 後 459.63 ± 59.92 pg/ml로 有意한 變化를 보이지 않았으며, 血漿內 renin 活性도 10.62 ± 2.70 에서 檢液 注入 後 9.06 ± 2.25 ng ANGI/ml.hr로 有意한 變化를 보이지 않았다.

3. 腎臟 皮質 切片에서 酸素 消耗量에 對한 影響

三和散 煎湯液이 腎臟 組織에서 細胞代謝를 抑制하는 지를 확인하기 위하여 酸素 消耗量에 對한 影響을 觀察한 結果 表 4와 그림 9에서 보는 바와 같이 檢液을 0.5% 作用시켰을 때 總 酸素 消耗量은 27.21 ± 1.88 에서 24.43 ± 1.67 $\mu\text{l O}_2/\text{g wet tissue. min}$ 로 有意하게 減少되었고 ouabain에 敏感한 部分은 $12.07 \pm$

1.47에서 $7.95 \pm 0.77 \mu\text{l O}_2/\text{g wet tissue.min}$ 로 有意하게 減少되었다. 檢液을 1.0%로 增加시켰을 경우에는 總酸素 消耗量과 ouabain에 敏感한 部分은 各各 22.28 ± 1.82 와 $6.83 \pm 1.29 \mu\text{l O}_2/\text{g wet tissue.min}$ 로 有意하게 減少되었다. 그러나 ouabain-insensitive 部分은 有意한 變化를 보이지 않았다.

4. 腎臟 組織 細胞膜 分割에서 ATPase 活性에 對한 影響

三和散이 腎臟 組織에서 Na-pump를 直接 抑制하는 지를 확인하기 爲하여 細胞膜을

分離하여 檢液의 效果를 試驗管 內에서 觀察한 結果를 表 5와 그림 10에 나타내었다. 檢液을 0.5%와 1.0% 濃度로 作用시켰을 때 總 ATPase 活性度는 173.53 ± 11.42 에서 各各 130.52 ± 4.12 와 $112.39 \pm 8.82 \mu\text{mol Pi/mg.hr}$ 로 有意하게 抑制되었고, Na-K-ATPase 活性度도 97.85 ± 6.90 에서 54.32 ± 4.33 과 $34.93 \pm 5.40 \mu\text{mol Pi/mg.hr}$ 로 各各 有意하게 減少하였다. 그러나 1 mM ouabain 存在下에서 나타난 ATPase 活性은 檢液에 의해 有意한 影響을 받지 않았다.

Table 1. Effect of Sam Haw San on urin flow (UF), glomerular filtration rate (GFR) and renal plasma flow (RPF).

Time (min)	UF (ml/min.kg)	GFR (ml/min.kg)	RPF (ml/min.kg)
Priming infusion : 1.5 ml/min of 40ml saline containing mannitol(50mg/ml) and PAH(10mg/kg). Sustaining infusion : 1ml/min of saline containing mannitol(30mg/ml) and PAH(10mg%).			
0-10	0.132 ± 0.014	4.467 ± 0.806	7.688 ± 1.140
10-20	0.144 ± 0.017	4.365 ± 0.721	7.747 ± 1.236
20-30	0.127 ± 0.015	4.305 ± 0.529	7.171 ± 1.233
M ± SE	0.134 ± 0.015	4.469 ± 0.685	7.536 ± 1.203
Infusion : Sam Hwa San extract 1ml/kg			
30-40	$0.433 \pm 0.046^{**}$	$6.506 \pm 0.083^*$	$16.342 \pm 2.193^{**}$
40-50	$0.424 \pm 0.051^{**}$	5.415 ± 0.587	$13.061 \pm 2.186^*$
50-60	$0.260 \pm 0.024^*$	3.880 ± 0.428	9.689 ± 1.746
60-70	0.187 ± 0.026	3.185 ± 0.558	8.278 ± 1.779

Data are mean ± SE of seven animals.

*, ** P<0.05 and P<0.01 compared with respective control value, respectively.

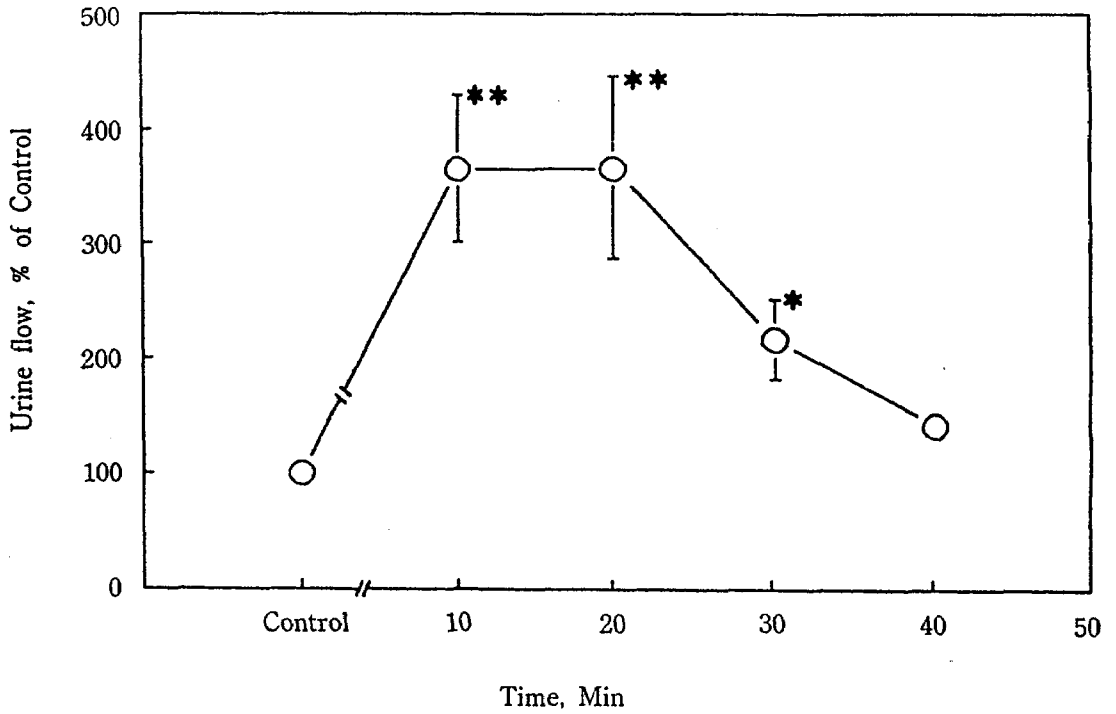


Fig. 1. Effect of intravenous infusion of the Sam Hwa San extract(1ml/kg) on urine flow in rabbit. Each point represents mean \pm SE of seven animals.
 *,** $P < 0.05$ and $P < 0.01$ compared with control, respectively.

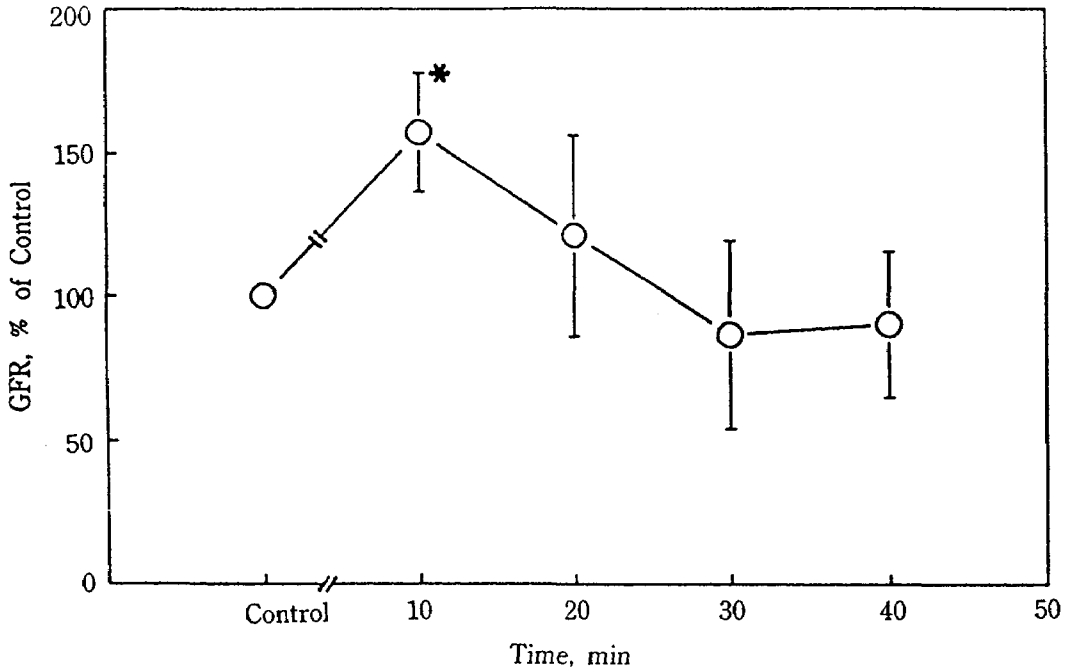


Fig. 2. Effect of intravenous infusion of the Sam Hwa San extract(1ml/kg) on glomerular filtration rate(GFR) in rabbit. Each point represents mean \pm SE of seven animals.

* $P < 0.05$ compared with control.

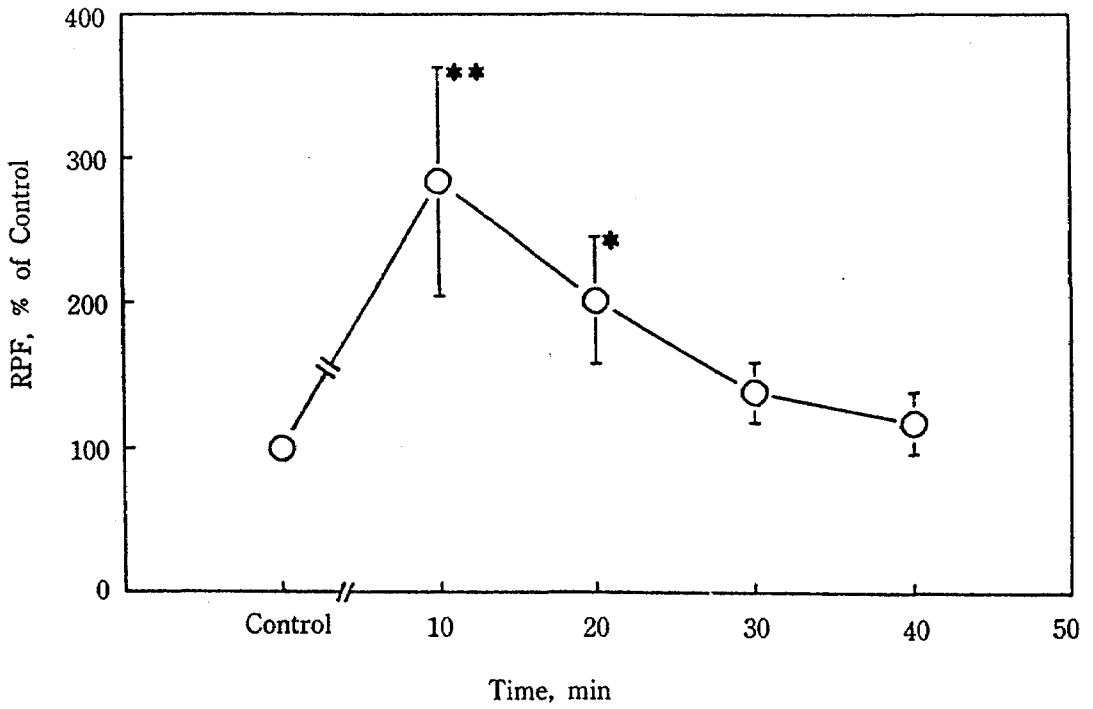


Fig. 3. Effect of intravenous infusion of the Sam Hwa San extract(1ml/kg) on renal plasma flow(RPF) in rabbit. Each point represents mean \pm SE of seven animals.
*** $P < 0.05$ and $P < 0.01$ compared with control, respectively.

Table 2. Effect of Sam Haw San on Na and K excretion in the rabbit.

Time (min)	Na excreted (mEq/min.kg)	K excreted (mEq/min.kg)	FE _{Na}	FE _K
Priming infusion : 1.5 ml/min of 40ml saline contining mannitol(50mg/ml) and PAH(10mg/kg).				
Sustaining infusion : 1 ml/min of saline containing mannitol(30mg/ml) and PAH(10mg%).				
0-10	23.291± 4.342	3.309± 0.624	0.039± 0.006	0.276± 0.050
10-20	24.176± 4.913	3.308± 0.405	0.037± 0.007	0.267± 0.040
20-30	22.547± 4.734	2.567± 0.232	0.044± 0.006	0.266± 0.030
M± SE	23.338± 4.663	3.061± 0.421	0.041± 0.006	0.268± 0.039
Infusion : Sam Hwa San extract 1ml/kg.				
30-40	73.259± 12.851**	7.300± 1.691*	0.083± 0.008**	0.447± 0.083*
40-50	70.111± 14.227**	6.363± 1.650*	0.094± 0.011**	0.451± 0.095*
50-60	48.155± 5.907*	4.773± 1.173*	0.095± 0.010**	0.483± 0.106*
60-70	35.963± 3.552*	3.416± 0.998	0.994± 0.010**	0.357± 0.095*

Data are the mean± SE of seven animals.

*,** P<0.05 and P<0.01 compared with respective control value, respectively.

Abbreviations used : FE_{Na} : fractional excretion of Na.

FE_K : fractional excretion of K.

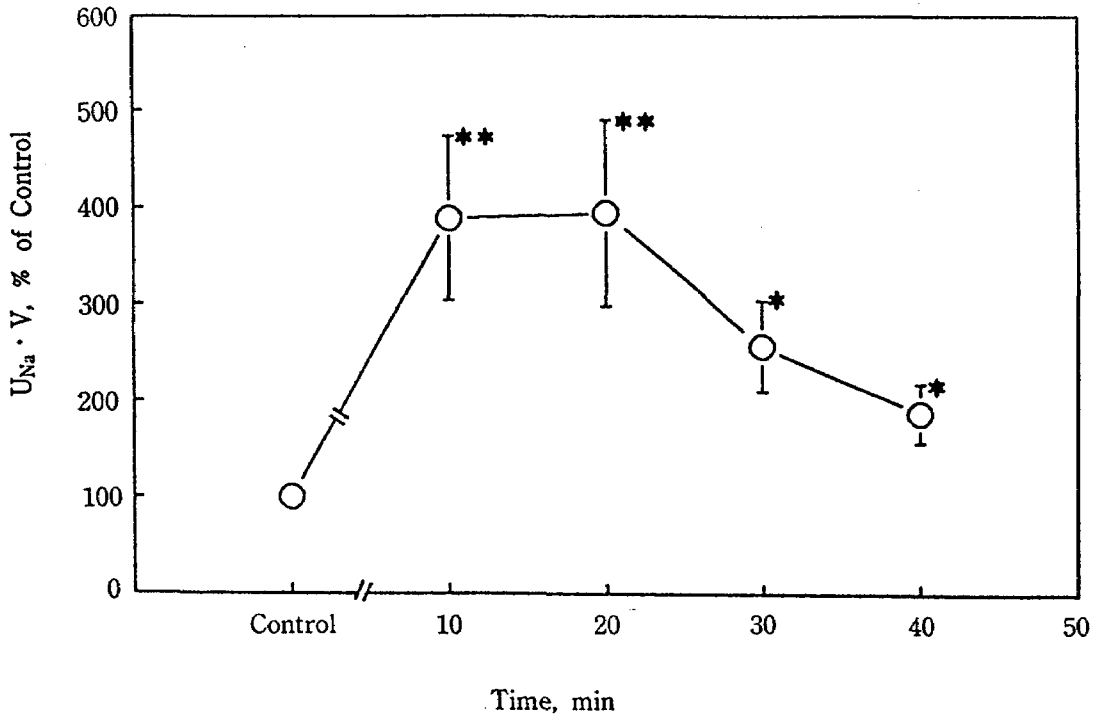


Fig. 4. Effect of intravenous infusion of the Sam Hwa San extract(1ml/kg) on Na excretion in rabbit. Each point represents mean \pm SE of seven animals.
*,** $P < 0.05$ and $P < 0.01$ compared with control, respectively.

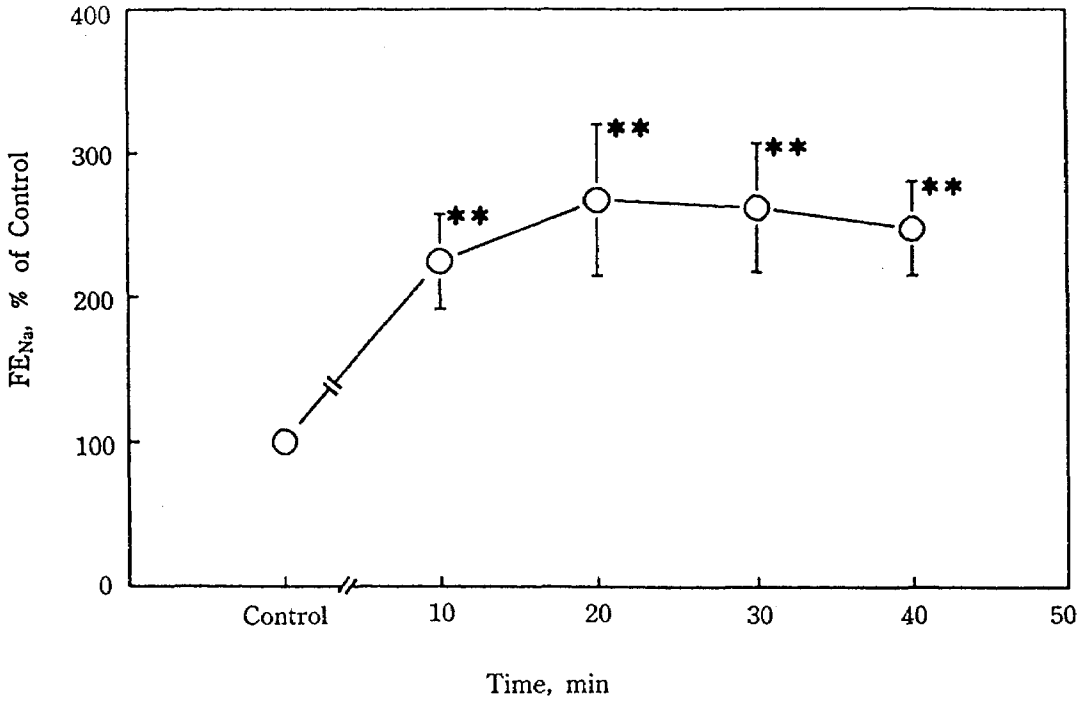


Fig. 5. Effect of intravenous infusion of the Sam Hwa San extract(1ml/kg) on the fraction Na excretion(FENa) in rabbit. Each point represents mean \pm SE of seven animals.
** P<0.01 compared with control.

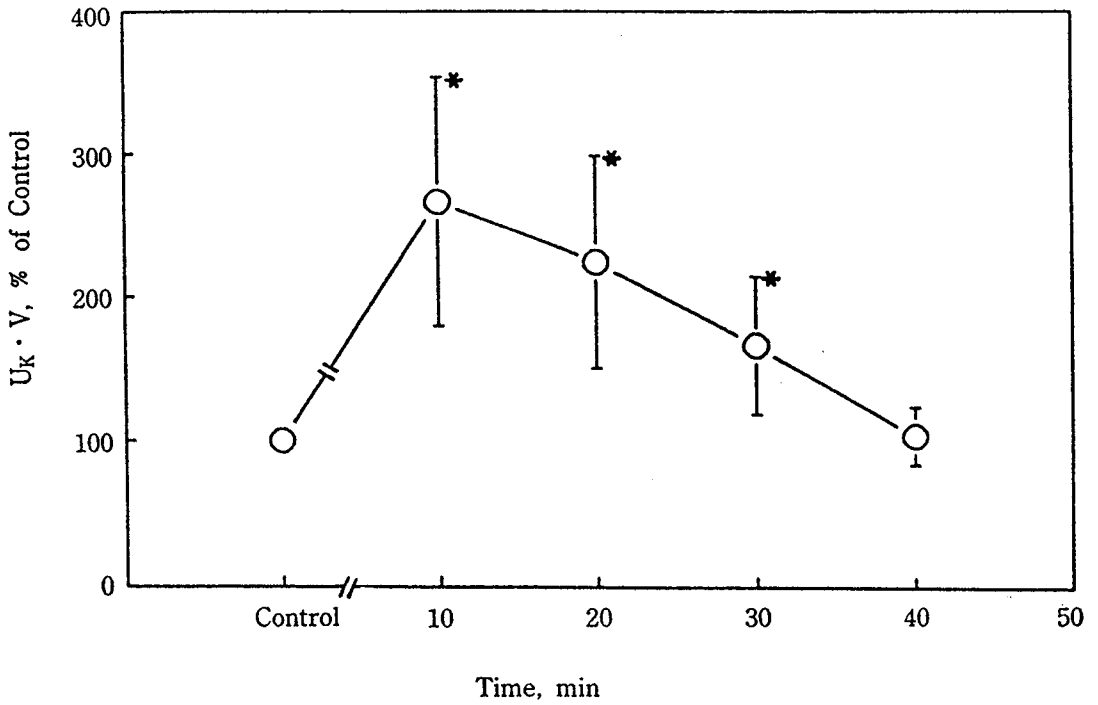


Fig. 6. Effect of intravenous infusion of the Sam Hwa San extract(1ml/kg) on K excretion in rabbit. Each point represents mean \pm SE of seven animals.

* $P < 0.05$ compared with control.

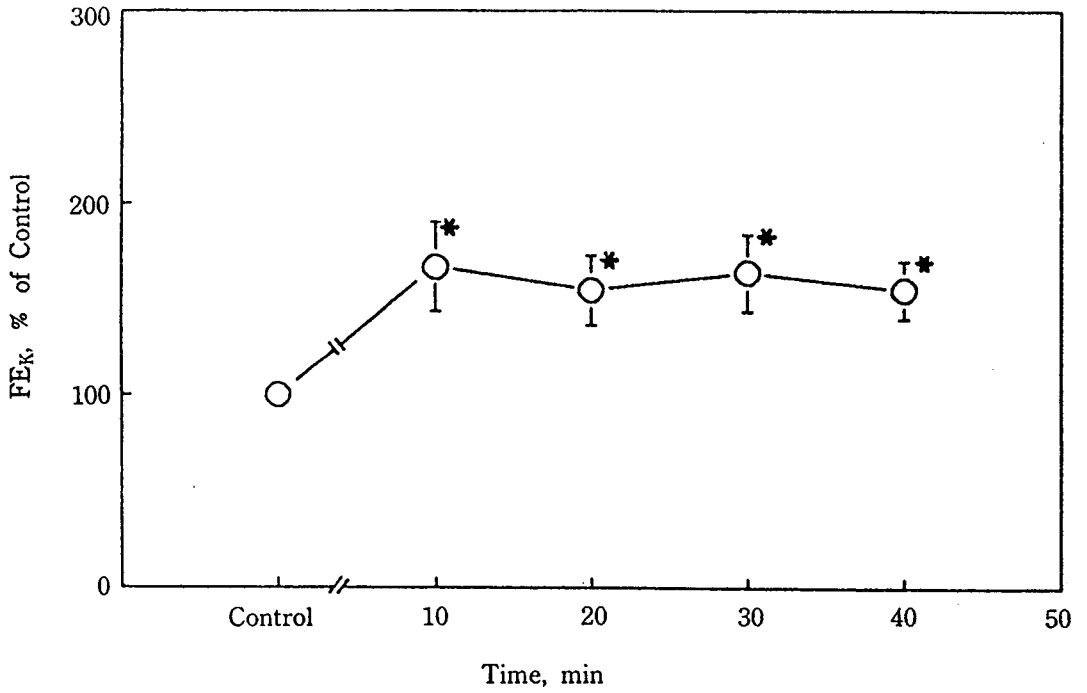


Fig. 7. Effect of intravenous infusion of the Sam Hwa San extract(1ml/kg) on the fraction K excretion(FEK) in rabbit. Each point represents mean \pm SE of seven animals.

* $P < 0.05$ compared with control.

Table 3. Effect of Sam Hwa San extract on plasma aldosterone concentration and renin activity.

	Control	Sam Hwa San (1 ml/kg)
Aldosterone (pg/ml)	418.67 ± 58.43	459.63 ± 59.92
Renin activity (ng ANGI/ml.hr)	10.62 ± 2.70	9.06 ± 2.25

Data are mean ± SE of seven animals.

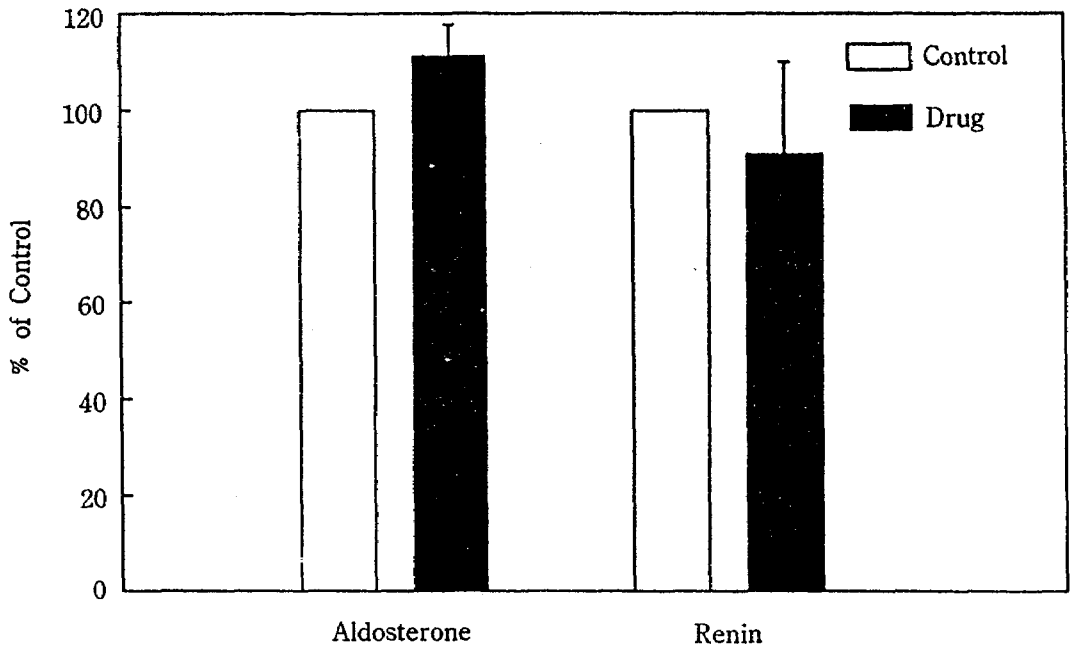


Fig. 8. Effect of intravenous infusion of the Sam Hwa San extract(1ml/kg) on the plasma aldosterone concentration and renin activity in rabbit. Each point represents mean ± SE of seven animals.

Table 4. Effect of Sam Hwa San extract on oxygen consumption in renal cortical slices.

	Total	Ouabain-insensitive	Oubain-sensitive
	($\mu\text{l O}_2/\text{g wet tissue}\cdot\text{min}$)		
Control	27.21 \pm 1.88	15.53 \pm 1.47	12.07 \pm 1.47
Sam Hwa San			
0.5%	24.43 \pm 1.67*	16.23 \pm 1.43	7.95 \pm 0.77*
1.0%	22.28 \pm 1.82*	15.14 \pm 1.64	6.83 \pm 1.29*

The concentration of ouabain was 1 mM.

Data are mean \pm SE of 10 determinations.

* P < 0.05 compared with control value.

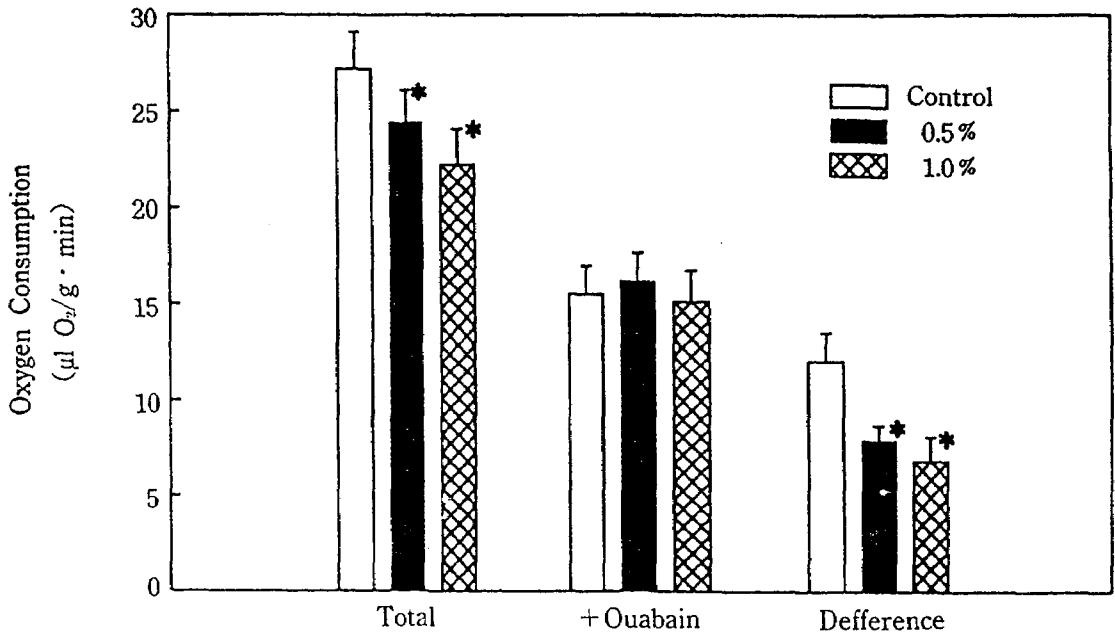


Fig. 9. Effect of the Sam Hwa San extract on oxygen consumption of rabbit renal cortical slices.

Data are mean \pm SE of 10 determinations.

* P < 0.05 compared with control.

Table 5. Effect of Sam Hwa San extract on ATPase activities in kidney microsomes.

	Total	+ Ouabain(1mM) (Mg-ATPase)	Na-K-ATPase
	($\mu\text{mol Pi/mg protein.hr}$)		
Control	173.53 \pm 11.42	75.68 \pm 4.73	97.85 \pm 6.90
Sam Hwa San			
0.5%	130.52 \pm 4.12*	75.13 \pm 6.53	54.32 \pm 4.33*
1.0%	112.39 \pm 8.82*	70.45 \pm 10.83	34.93 \pm 5.40*

Data are mean \pm SE of six determinations.

* P < 0.05 compared with control.

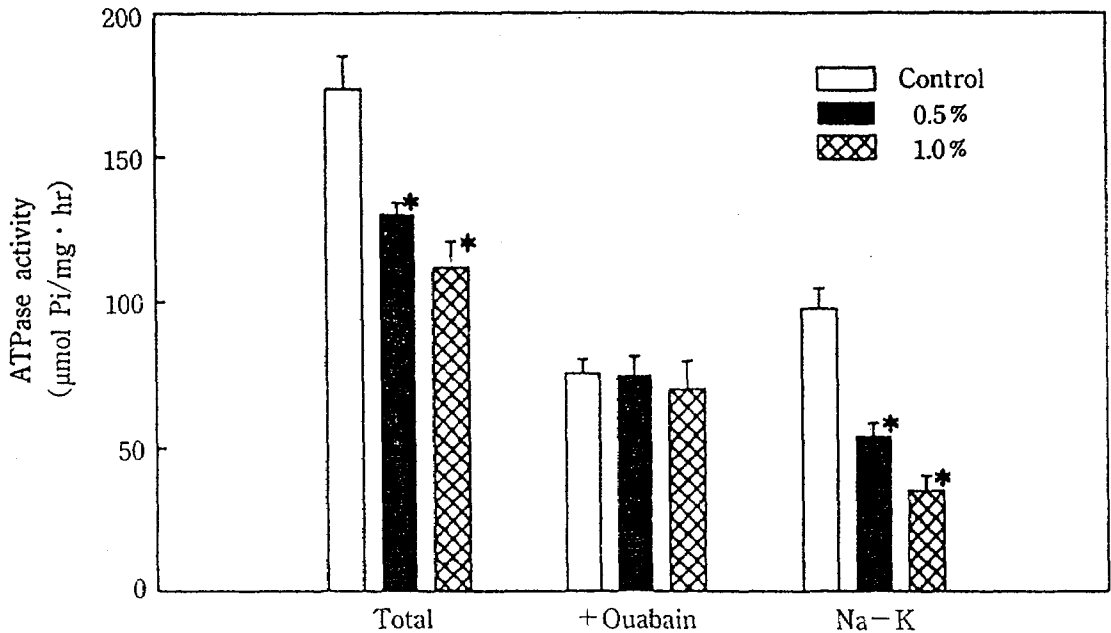


Fig. 10. Effect of the Sam Hwa San extract on ATPase activities of rabbit renal microsomes.

Data are mean \pm SE of six determinations.

* P < 0.05 compared with control.

IV. 考 察

三焦에 對한 歷代의 學說을 綜合하여 보면 上焦는 宣發衛氣하고 水穀의 精微를 布散하므로써 全身을 營養하니 주로 心肺의 氣血輸布作用에 의한 呼吸循環을 主管하고, 中焦는 體內로 들어온 飲食物의 消化 吸收 및 水穀精微의 輸布와 血液을 化生하는 作用이니 주로 脾胃의 營養 吸收作用이고, 下焦는 大便과 小便을 排出하는 作用으로 주로 大腸과 腎,膀胱의 排泄作用이라 할 수 있다.^{13,15,24, 48,50,57,65,67)}

이와같이 三焦는 全身의 生理機能을 調節하며, 水液의 運行은 氣의 昇降出入에 의하므로 三焦氣化에 의해 水液代謝가 이루어지는 것으로 알려져 있다.^{15,18,24,48)}

이러한 三焦의 機能에 障礙가 일어나면 水液이 運行되지 못하고 停滯되어 喘滿,留飲, 中滿,腫滿 등이 發生하고,^{11,52)} 따라서 代謝過程의 最終 產物인 大小便의 不利로 表現되며 특히 下焦의 病證에서 두드러지는데⁴⁶⁾ 張⁵⁹⁾은 “下焦不治則 水亂二便”이라 하였으며, 大小便不通을 三焦約^{11,45,69)}이라 하였다.

三焦病의 通治法으로 許¹¹⁾는 大小便을 通利해야 한다고 하였으며, 聖濟總錄⁶¹⁾에 의하면 氣道를 昇降시킨 즉 腹滿이 自消하고 水道가 自利한다고 하였다.

三和散은 和劑局方⁶⁴⁾에 收錄된 以來 三焦病에 많이 使用되어 왔으며,^{1,5,6,8,11,61)} 주로 氣가 疏通되지 못하여 일어난 痛症^{12,11,47,57,58)} 脹滿, 浮腫^{1,57,61)} 便秘^{3,42,54,58,62)} 尿不利, 尿閉⁴⁾ 등의 病證에 活用된 점으로 보아 氣의 循行障礙로 생기는 疾患에 有效하다고 할 수 있으며 理氣效能에 의해 下焦의 排泄機能을 增加시켜 利尿作用을 나타낼 것으로 생각된다.

그 構成 藥物은 藥性이 모두 溫하며 味는 大部分 辛苦이고, 白朮, 甘草, 羌活, 木瓜를

除外한 藥物은 理氣劑로서 血中氣藥으로 活血行氣開鬱하는 川芎, 降氣의 效能이 큰 沈香을 비롯하여 모두 行氣, 下氣의 效能이 있다.^{40,43,51,53)} 또 大腹皮와 檳榔, 白朮은 行水, 利小便하는 效能이 있고 蘇葉, 木香, 陳皮에도 利尿作用이 있으며,^{7,43,60)} 三和散을 생쥐에 經口 投與하여 有意한 利尿效果가 나타난 報告³⁹⁾도 있다.

腎臟에서 藥物이 細尿管을 통한 Na 再吸收를 直接 抑制한다면 尿量이 增加하게 될 것이고, 또한 腎血流量을 增加시키게 되면 주로 絲球體濾過率이 變化되어 尿量이 增加될 것이다.⁷⁹⁾ 이 중에 細尿管의 Na 再吸收機能을 抑制시키는 藥物이 絲球體濾過率을 亢進시키는 藥物에 比하여 尿量을 顯著히 增加시키게 되며, 또 두 部分에 모두 關與하여 利尿效果를 招來하는 藥物도 있다.^{80,82,89)}

腎臟에 作用하는 韓方 藥物에 對한 研究로는 白朮³¹⁾이 細尿管에 對한 直接作用으로, 商陸¹⁷⁾은 血流力學的인 改善에 의해, 茯苓³⁴⁾과 遠志²²⁾는 두 部分에 모두 關與하나 細尿管에서 再吸收 抑制가 優勢하게 作用하여 利尿效果가 있음이 報告되었고, 木通^{18,21)}은 腎血流量 減少에 의해, 瓦松^{14,25)}은 一部 細尿管 再吸收 抑制와 더불어 주로 腎血流量 減少에 의해 抗利尿 作用을 나타내는 것으로 報告되었다.

處方に 의한 研究로는 五苓散³²⁾, 四物湯²³⁾, 控涎丹³⁵⁾ 등이 腎血流量의 變化와 細尿管에서 Na 再吸收 變化에 의해, 猪苓湯³⁷⁾은 血流力學的인 改善에 의해, 茯苓湯²⁴⁾과 濟生腎氣丸²⁶⁾은 血流力學的인 改善과 aldosterone 減少에 의해 細尿管에서의 Na 再吸收를 抑制하므로써 利尿效果를 나타내는 것으로 報告되었고, 萬全木通湯²⁹⁾은 靜脈內 注入에 의한 抗利尿作用과 腎動脈內 注入에 의한 利尿作用이 腎血流力學的인 要因에 의한다는 報告가 있으

며, 活血之劑인 疎經活血湯³⁰⁾에 對한 實驗도 있었으나 理氣之劑에 대한 研究報告는 없었다.

三和散의 利尿效果와 그 作用機轉을 究明하기 위하여 家兔에서 尿量의 變化를 調查하였던 바 靜脈 注入 後 10분에 強力한 利尿作用을 나타내어 尿量과 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量이 顯著하게 增加되었다.

이러한 結果는 “水者氣之子이고 氣者水之母이며 氣行則水行하고 氣滯則水滯한다”는 李¹⁴⁹⁾ 등의 理論과 “氣可以化水”⁹⁾ 한다는데 비추어 三和散의 行氣, 下氣 效能이 水의 流通을 촉진시켜 尿의 排泄을 增加시키는 것으로 볼 수 있다.

따라서 氣의 循行이 障礙되어 小便의 排出이 順調롭지 못한데 活用될 수 있는데, 張³⁸⁾은 尿閉를 4가지 原因으로 나누면서 그 중 小腸과 膀胱 사이에 氣結하여 壅閉不通이 된 氣實而閉에 破氣行氣를 爲主로 治療한다고 하였고, 許¹¹⁾는 氣가 化하지 못하여 小便不通이 된데 陳皮茯苓湯에 木香, 沈香을 쓰는 行氣治法을 提示하였으며, 李³⁶⁾는 氣滯로 水道를 通調할 수 없는 경우에 急히 順氣하라고 하였다.

또한 中醫內科學⁴⁴⁾에서는 七情內傷으로 因해 肝鬱氣滯하여 氣機不調하므로써 三焦水液의 運行과 氣化의 失調로 水道의 通行이 沮害되어 發生된 尿閉에 理氣劑로서 下焦의 氣血을 運行하여 水道를 通利한다고 하였으며, 陳⁶⁹⁾은 行氣治法의 하나로 五皮散 등으로 行氣利水함을 說明하였다.

그리고 三和散 構成 藥物의 氣味는 大部分 辛溫으로서, 內經 素問¹²⁾ 藏氣法時論에 “腎苦燥 急食辛以潤之 開子理 致津液通氣也”라 하여 辛味藥이 發散 및 開閉行氣作用이 있음으로 氣機鬱滯로 因하여 津液과 血의 運行, 輸布가 障礙되어 大便燥結 小便不通 등의

症狀이 생겨난 것을 改善시키며^{66,68)} 津液의 流通을 촉진하여 利尿效果가 나타난다고 할 수 있으며, 辛溫 藥物인 桂枝²⁸⁾에서도 利尿效果가 報告된 바 있다.

本 實驗에서 腎血漿流量이 三和散 注入 後 10분과 20분에 有意한 增加를 하였으며 絲球體濾過率도 注入 後 10분에 有意한 增加를 나타낸 것은 三和散의 利尿作用이 血流力學的인 改善에 의해 일어날 可能性을 보여주고 있다.

腎臟에서 血流力學的인 變化는 全身 血壓의 增減과 腎臟에 分布된 血管의 收縮 또는 弛緩으로 大別할 수 있는데²⁵⁾ 三和散 注入 後 血壓은 별다른 影響이 없거나 약간 下降하는 傾向을 보였으므로 初期에 나타난 腎血漿流量의 增加는 腎血管의 擴張 등에 起因된 것으로 推測된다.

이것은 東醫學의 理論에 “血者氣之配이고 氣者血之帥이며 氣行則血行하고 氣止則血止”¹¹⁴⁾ 하므로 三和散의 行氣 效能이 腎臟 血流에 影響을 준 것으로 생각되며, 또한 “氣溫則血滑하고 氣寒則血澁”¹¹⁾ 하므로 三和散 構成藥物의 溫한 性質이 血의 流通을 活發하게 한 것으로 여겨진다.

그런데 本 實驗에서 나타난 利尿效果는 全적으로 腎血漿流量의 增加로 說明될 수 없다. 즉, 腎血漿流量의 增加가 30분 後에는 正常水準으로 恢復되었고 絲球體濾過率의 增加도 20분 後에는 有意한 變化를 보이지 않았으나 尿量은 藥物 注入 後 30분까지 有意한 增加를 보였으며 特히 Na^+ 排泄은 40분까지 有意한 增加를 보였다. 또한, 三和散 注入 後 10분에 絲球體濾過率이 增加하였지만 그 增加 程度가 160%인데 反해 尿量은 약 360% 增加로 絲球體濾過率의 增加에 비해 尿量이 顯著히 增加하고 있다. 따라서 初期에 나타난 利尿效果는 一部分 腎血漿流量 增加로 因한 絲

球體濾過率의 增加에 起因한 것으로 看做될 수 있다.

한편 本 實驗에서 Na^+ 의 排泄 分率이 檢液 注入 前에 0.041 ± 0.006 으로 濾過된 Na^+ 量의 약 4%가 排泄되고 96%는 再吸收되었으나 檢液 注入 後에는 이 값이 약 $0.083 \sim 0.095$ 範圍로 2倍 以上 增加함을 보였다. 이 結果는 Na^+ 再吸收가 強力하게 抑制되었음을 意味하며 이로 因해 尿量의 增加가 招來되었음을 가르킨다.

三和散이 만약 腎臟에서 renin 分泌를 抑制함으로써 副腎皮質에서의 aldosterone 分泌를 抑制한다면 腎細尿管에서 Na^+ 의 再吸收가 抑制되어 利尿作用이 나타날 것이다. 그러나 本 實驗 結果 血漿內 aldosterone 濃度나 renin 活性도가 三和散 注入 後 有意한 變化를 보이지 않았고, aldosterone 濃度は 오히려 增加한 傾向을 보였으므로 三和散의 利尿 機轉은 renin-angiotensin-aldosterone系와 關聯되지 않은 것으로 여겨진다.

本 實驗에서 三和散 注入 後 K^+ 의 尿中 排泄量이 有意하게 增加되었는데 이는 尿量의 增加에 따른 結果로 보여진다.

腎臟에서 尿量의 調節은 Na 排泄量으로 좌우되며⁷⁶⁾ Na의 排泄 調節은 絲球體濾過率과 Na 再吸收에 달려 있다.³⁾ Na 再吸收는 주로 Na-pump에 의해 이루어지는데,⁷³⁾ Na-pump는 細胞의 電解質 環境 維持⁷⁴⁾ 뿐만 아니라 神經細胞의 興奮 傳達⁹⁶⁾ 그리고 筋肉의 收縮⁹⁵⁾ 등 여러가지 生理的 機能에 關係하고 있으며, 여러 組織의 上皮細胞에서는 Na^+ 는 물론 여러가지 無機, 有機 物質의 吸收에도 關與하고 있다.^{84,87,92)}

이 Na-pump는 ATP를 에너지원으로 使用하고 있음이 밝혀졌고,⁷⁷⁾ Skou⁹⁷⁾에 의해 게(蟹)의 末梢神經에서 Na-K-ATPase의 存在가 처음 發見됨으로서 Na-pump가 Na-K-AT-

Pase일 것으로 認定된 이래 많은 研究者에 의해 그 役割이 證明된 바 있는데,^{79,91,100)} Na-K-ATPase는 生體膜을 통한 Na^+ , K^+ 의 能動的 輸送에 關與하는 重要한 酵素(78,94)로서 腎細尿管 細胞에서는 能動的인 Na 再吸收에 重要한 役割을 한다.⁸⁰⁾

三和散이 Na-pump를 直接 抑制하여 利尿作用을 나타낼 可能性이 있어 이에 對한 實驗을 行한 結果 腎皮質 切片에서 ouabain에 敏感하지 않은 酵素 消耗量에는 影響 없이 ouabain에 敏感한 酵素 消耗量을 有意하게 抑制하였다. 腎皮質 切片은 細胞가 完全하게 살아있기 때문에 細胞代謝로 因해 酵素를 계속 消耗하게 되며, 이때 ouabain에 敏感한 酵素 消耗量은 Na-pump에 의해 消耗하는 酵素量으로 看做된다. 이것은 ouabain이 Na-pump를 特異하게 抑制하는 藥物이기 때문이다.^{83,86,98)}

腎臟의 代謝에너지는 많은 量이 Na를 能動的으로 再吸收하는데 利用되며 Na 再吸收가 增加할 때는 언제나 酵素 消耗量도 增加하므로³⁾ 三和散이 ouabain에 敏感한 酵素 消耗量을 有意하게 抑制한 것은 腎細尿管에서 Na-pump를 直接 抑制하여 Na^+ 再吸收를 抑制함으로써 Na 排泄의 增加와 그로 因한 利尿效果를 나타냄을 暗示하고 있다.

또한 腎臟組織을 分離하여 精製한 細胞膜 分割에서 ATPase 活性에 對한 三和散의 效果를 測定한 結果 ouabain 存在時에는 影響을 나타내지 못하고 ouabain에 敏感한, 즉 Na-K-ATPase(Na-pump)를 有意하게 抑制하므로써 三和散이 直接 Na-pump를 抑制하여 Na의 再吸收를 妨害하고 있음을 強力히 暗示하고 있다.

腎臟을 包含한 여러 組織의 細胞膜에서 많은 有機物質이 Na^+ 에 依存하여 移動하기 때문에⁹³⁾ Na-pump에 關係하는 Na-K-ATPase

는 Na^+ 의 移動 뿐만 아니라 다른 物質의 移動에도 重要하므로^{64,67)} 이 酵素 活性의 變化는 여러가지 生理的 變化를 招來한다.^{71,72)} phenolphthalein 등의 下劑는 白鼠 小腸內 Na-K-ATPase 를 抑制하며 이에 의해 小腸內 Na^+ 吸收가 抑制될 수 있으며,³⁰⁾ 人蔘 saponin은 種類에 따라 白鼠 小腸 粘膜과 心臟, 腎臟에서 Na-K-ATPase 活性을 抑制 또는 增加시킨다는 報告가 있다.^{16,33,38)}

한편 宋⁷³⁾과 高橋⁷⁰⁾의 報告에 따르면 強心作用에 의한 腎血流量의 增加와 腎血管의 擴張에 의해서도 絲球體濾過率이 增加되어 尿量의 增加를 招來한다고 하였다.

三和散이 腎臟組織에서 Na-K-ATPase 를 抑制한 것으로 보아 心臟에서도 이 酵素를 抑制할 可能性이 있을 것으로 생각되며, 그로 인해 陽性變力作用이 나타나 心臟의 收縮力을 增加시켜¹⁰⁾ 腎血流量이 增加되어 利尿效果에 影響을 미칠 수 있을 것으로 豫測할 수 있으나 本 實驗에서 三和散 注入 後 血壓의 變動이 나타나지 않은 점은 檢討해 볼 課題라고 생각된다.

本 實驗 結果들을 綜合해 볼 때 三和散은 腎臟에서 一部分 腎血流量의 增加에 의해 絲球體濾過率을 增加시켜 利尿效果를 나타낼 可能性도 있지만, 大部分 腎細尿管에서 Na-pump 를 直接 抑制하여 Na 再吸收를 減少시킴으로써 利尿作用을 나타낼 可能性을 強力히 暗示하고 있다. 아울러 三和散이 다른 組織의 Na-pump 에 어떤 役割을 할 것인지는 대단히 興味로운 疑問으로 남아 있어 이에 對한 研究가 더욱 進行되어야 할 것으로 思料된다.

本 實驗과 腸管 運動에 對한 實驗³⁰⁾을 통해 三和散이 大便 뿐만 아니라 小便의 排出을 촉진시키는 것으로 보아 三和散의 理氣效能은 下焦의 大小便 排泄機能과 密接한 關聯이

있을 것으로 여겨지며, 氣의 循行障導로 因한 小便不利의 治療에 有效할 것으로 思料된다.

V. 結 論

三焦의 氣를 循行시켜 水液代謝를 調節하는 三和散이 腎臟機能에 어떠한 影響을 미치는 지를 究明하기 위하여 三和散 煎湯液을 家兔에 靜脈內 注入한 結果 強力한 利尿作用이 나타남을 觀察하고, 그 作用 機轉을 밝히기 위하여 血漿內 aldosterone 濃度 및 renin 活性度, 腎臟組織의 酸素 消耗量 및 Na-pump 에 對한 影響을 觀察한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 三和散은 注入 後 10분에 尿量을 0.134 ± 0.015 에서 0.433 ± 0.046 ml/min.kg로 顯著히 增加시켰으며 40분 後에는 尿量이 正常值 水準으로 恢復되었다.

2. 絲球體濾過率은 三和散 注入 後 10분에만 有意하게 增加하였고, 腎血漿流量도 10분과 20분에만 有意하게 增加하였고 그 以後에는 正常 水準으로 恢復되었다.

3. Na 排泄과 排泄分率이 三和散 注入 後 10분부터 20분까지 最高 增加 樣相을 보였으며 40분까지 有意한 增加를 보였고, K 排泄은 三和散 注入 後 10분부터 30분까지 有意한 增加를 보였으며 排泄分率은 40분까지 有意한 增加를 보였다.

4. 三和散 注入 後 10분에 測定한 血漿內 aldosterone 濃度 및 renin 活性度 는 有意한 變化를 보이지 않았다.

5. 腎臟 皮質 切片의 ouabain에 敏感한 酸素 消耗量은 三和散에 의해 留意하게 減少되었다.

6. 腎臟組織細胞膜分劃에서 Na-K-ATPase 活性도는 三和散에 의해 有意하게 抑制되었다.

以上の結果로 보아 三和散이 一部分은 腎血流量을 增加시키는 效果를 가지고 있지만 大部分은 腎細尿管에서 直接 Na-pump를 抑制하여 利尿作用을 나타낼 것으로 여겨지며, 臨床에서 氣의 循行障導로 인한 水液代謝失調에 治療效果를 거둘 수 있을 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 康命吉：濟衆新篇，서울，杏林書院，p.65, pp.109~11, p.185, 1975.
2. 金相孝：東醫神經精神科學，서울，杏林出版，pp.62~3, 258~64, 277~81, 300~1, 1984.
3. 金祐謙：腎生理學，서울，도서출판 생명의 이치，pp.50~1, 108~21, 146~66, 1988.
4. 杜鎬京：東醫腎系內科學，서울，東洋醫學研究院，pp.56~66, p.206, 213, 1987.
5. 申載鏞 編著：方藥合編解說，서울，成輔社，p.146, 1988.
6. 廉泰煥：韓方處方解說，서울，杏林書院，p. 229, 1967.
7. 李尚仁：本草學，서울，醫藥社，pp.55~9, 170~80, p.193, pp.228~9, 344~5, 367~8, 370~1, 392~3, 398~9, 536~7, 1975.
8. 周命新：醫門寶鑑，서울，杏林書院，p.75, pp.283~4, p.453, 1971.
9. 崔達永，金完熙 共編：臟腑辨證論治，서울，成輔社，p.69, pp.85~7, 1985.
10. 韓國藥學大學協議會 藥物學分科會：藥物學，서울，文聖社，p.346~8, 1982.
11. 許 浚：東醫寶鑑，서울，南山堂，p.89, 91, 106, 154, 172, pp.194~6, 1976.
12. 洪元植 編：精校 黃帝內經，서울，東洋醫學研究院，p.24, 30, 216, pp.246~7, 1981.
13. 洪元植 編著：中國醫學史，서울，東洋醫學研究院，pp.243~4, 1984.
14. 權容俊：瓦松이 腎髓質의 Na-K-ATPase 活性도에 미치는 影響，忠南大學校 大學院 碩士學位 論文，1986.
15. 金完熙，金廣中：三焦에 대한 生理學的 考察，東洋醫學，10(1)：74~82, 1985.
16. 金洛斗外：人蔘의 強壯效果에 관한 研究，白鼠 心臟에 대한 人蔘 사포닌의 效果，약학회지，24：15~23, 1980.
17. 金仁순의：수종 생약제가 신기능 및 신장 Na^+K^+ -ATPase에 미치는 영향，대한약리학회 잡지，16：51~6, 1980.
18. 盧正祐：三焦에 관한 研究，慶熙大學校 大學院 博士學位 論文，1976.
19. 魯鎮求：無麻酔家兔에서 木通水性 액기스의 腎臟機能에 미치는 影響，圓光大學校 大學院 碩士學位 論文，1985.
20. 柳深根：茯苓湯煎湯液이 家兔의 腎臟機能，血漿 Aldosterone, Renin 活性度 및 Atrial Natriuretic Peptide에 미치는 影響，圓光大學校 大學院 博士學位論文，1987.
21. 文錫哉：木通 ethanol extract의 腎臟機能에 미치는 影響에 관한 研究，圓光大學校 大學院 碩士學位 論文，1980.
22. 朴大圭，李琬夏：遠志 Saponin의 利尿效果 및 中樞 抑制作用에 관한 研究，생약학회지，14：178~192, 1983.
23. 朴炫局外：家兔의 利尿와 尿成分 變化에 미치는 五苓散 및 四物湯의 影響，東西醫學，10(2)：18~30, 1985.
24. 裴廷燁，洪茂昌：三焦의 機能과 病證의 相關性에 대한 研究，大韓 韓醫學會誌，4(2)：53~8, 1983.

25. 成惠淑：瓦松의 알콜 抽出物이 家兔 腎臟機能에 미치는 影響, 忠南大學校 大學院, 博士學位 論文, 1987.
26. 宋峰根：濟生腎氣丸 煎湯液이 家兔 腎臟機能에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 博士學位 論文, 1990.
27. 宋錫奎：Panaquilon의 摘出조개 心臟에 對한 作用, 大韓藥理雜誌, 6 : 9~13, 1970.
28. 梁熙昌, 具本泓：桂枝의 芳香性 物質이 家兔의 腎, 脾, 및 循環系 機能에 미치는 影向, 慶熙醫學, 5 : 68~78, 1989.
29. 禹貞淳：萬全木通湯 水性 엑기스가 개의 腎臟機能에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院 碩士學位 論文, 1983.
30. 尹用甲外：疎風活血湯이 家兔의 腎臟機能에 미치는 影響, 圓光韓醫大 論文集, 2 : 159~170, 1984.
31. 李敦日, 高錫太：白朮의 腎臟作用에 관한 研究, 藥學會誌, 20 : 97~106, 1976.
32. 李尚仁：五苓散 및 加味五苓散이 家兔 利尿作用에 미치는 影響, 生藥學會誌, 12 : 31~43, 1981.
33. 李神雄外：人蔘 Saponin이 羊腎臟에서 精製한 Na^+ , K^+ -ATPase의 活性, 磷酸化 및 (3H) Ouabain 결합에 미치는 영향, 약학회지, 29 : 76~89, 1985.
34. 李源哲：茯苓이 家兔의 血壓 및 腎機能에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 博士學位 論文, 1986.
35. 鄭京任, 具本泓：控涎丹이 家兔 利尿作用에 미치는 影響, 慶熙韓醫大 論文集, 5 : 297~307, 1982.
36. 鄭智天：氣秘에 應用되는 三和散이 腸運動에 미치는 影響, 東國大學校 大學院, 碩士學位 論文, 1986.
37. 趙相燮：猪苓湯煎湯液이 家兔 및 개의 腎臟機能에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院 碩士學位 論文, 1984.
38. 趙允成外：人蔘 사포닌이 白鼠 腸粘膜 Na^+ , K^+ -ATPase에 미치는 影響에 관한 研究, 약학회지, 22 : 120~27, 1978.
39. 玄庸權, 張仁圭：三和散이 利尿 및 腎損傷에 미치는 影響에 관한 研究, 慶熙韓醫大 論文集, 5 : 325~34, 1982.
40. 唐慎微編：重修政和經史證類備用本草, 臺北, 南天書局有限公司, p.148, 151, pp. 157~8, p.160, pp.174~5, 307~8, p.319, 332, 461, pp.467~8, p.514, 1976.
41. 唐容川：血證論, 上海, 人民出版社, p.17, 69, 1984.
42. 方賢：奇效良方, 香港, 常務印書館, pp. 267~79, 582~7, 1977.
43. 上海中醫學院編：中草藥學, 香港, 常務印書館, pp.29~30, 34~5, p.275, pp.350~2, p.355, pp.360~1, 372~3, 378~9, 520~1, 525~6, 618~9, 1983.
44. 上海中醫學院編：中醫內科學, 香港, 常務印書館, pp.118~20, 1983.
45. 巢元方：諸病源候論, 北京, 人民衛生出版社, p.86, 91, 1982.
46. 孫思邈：備急千金要方, 서울, 大成文化社, pp.362~66, 1984.
47. 楊士瀛：仁濟直指, 臺北, 新文豐出版公司, p.221, 243, 373, pp.610~1, p.674, 1982.
48. 王慶其, 錢承輝：中醫藏象學, 上海, 上海中醫學院出版社, p.144~7, 1987.
49. 王履：醫經溯洄集(東垣十種醫書中), 서울, 大成文化社, pp.646~7, 1983.
50. 王冰註：黃帝內經 素問靈樞, 臺北, 國風出版社, 營衛生會篇, 1969.
51. 王浴生外：中藥藥理與應用, 北京, 人民衛生出版社, pp.119~26, 169~72, 264~73, 326~9, 567~73, 1208~12, 1983.
52. 王好古：此事難知(東垣十種醫書中), 서

- 을, 大成文化社, pp.327~9, 1083.
53. 吳儀洛撰：本草從新, 上海, 上海科學技術出版社, p.4,7, pp.10~1, 17~8, 41~2, 49~50, 58~9, 149~50, 197~9, 1982.
 54. 危亦林：世醫得效方(文淵閣四庫全書 746 冊中), 臺灣, 商務印書館, p.154, 212, 1983.
 55. 李時珍：本草綱目, 臺北, 文光圖書公司, pp.400~1, 425~6, 460~2, 487~9, 497~9, 536~7, 1010~2, p.1022, pp.1046~9, 1108~9, 1977.
 56. 李中梓：醫宗必讀, 臺北, 文光圖書有限公司, pp.317~8, 1977.
 57. 李 梴：醫學入門, 서울, 南山堂, pp.13 90~3, 1528~30, p.2299, 1985.
 58. 張介賓：景岳全書, 臺北, 國風出版社, pp. 578~88, p.1102, 1972.
 59. 張介賓：張氏類經, 臺北, 文光圖書有限公司, p.45, 1980.
 60. 全國中草藥匯編編寫組編：全國中草藥匯編, 北京, 人民衛生出版社, pp.40~1, 133~4, 153~4, 171~3, 237~9, p.282, pp.401~2, 435~6, 835~6, 898~9, 1983.
 61. 曹孝忠外：聖濟總錄, 臺北, 新文豐出版社, p.469, pp.810~4, 1978.
 62. 朱震亨：丹溪心法附餘, 서울, 大成文化社, pp.509~14, 516~9, 1982.
 63. 中華人民共和國衛生部藥典委員會編：中華人民共和國藥典, 北京, 人民衛生出版社, p.18, 26, pp.42~3, 65~6, p.81, pp. 152~3, p.301, 322, 332, 1985.
 64. 陳師文 等編：太平惠民和劑局方, 臺北, 旋風出版社, 卷三 p.4, 1975.
 65. 扁 鵲：難經, 서울, 成輔社, 31難, 38難, 66難, 1976.
 66. 李 筠外：“辛苦燥, 急食辛以潤之”小議, 遼寧中醫雜誌, 9：13~4, 1989.
 67. 重慶市中醫研究所：“三焦”概念의 檢討와 그 臨床上의 應用, 東洋醫學, 8(2)：75~81, 1982.
 68. 陳松育：關於中藥“辛潤”理論的探討, 中醫雜誌, 1：67, 1987.
 69. 陳學勤：行氣法初探, 福建中醫藥, 113：6~7, 1985.
 70. 高橋富雄：藥用人蔘 γ -키스에關する基本的 研究, 日藥理誌, 57：119, 1961.
 71. Adams, R.J. and Schwartz, A.：Comparative mechanism for contraction of cardiac and skeletal muscle. Chest 78(suppl)：123, 1980.
 72. Akera, T. and Brody, T.M.：The role of the Na^+ , K^+ -ATPase in the inotropic action of digitalis. Pharmacol. Rev. 29：187, 1977.
 73. Arthur, C. Guyton：Text Book of Medical physiology, W.B.Saunders Company, Philadelphia, pp.262~938, 1986.
 74. Bently, P.J.：Endocrines and osmoregulation, Springer-Verlag, Berlin, 1971.
 75. Bradford, M. M.：A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Ana l. Biochem., 72：248~254, 1976.
 76. Brenner, B.M., and Rector F.C.：The Kidney, W.B.Saunders, pp.371~741, 1981.
 77. Caldwell, P.C. Hodgkin, A.L. Keynes, R.D. and Shaw, T.I.：The effect of injectin energy-rich phosphate compounds on the active transport of ions in the giant axons of loligo. J. Physiol., 152：561, 1960.
 78. Dahl, J.L. and Hokin, L.E.：The Na-K-ATPase. Annu. Rev. Biochem., 43：327, 1974.
 79. Dunham, E.T. and Glynn, I.M.：Adenosine triphosphatase activity and active movements of alkali metal ions. J. Physiol., 156

- : 274, 1961.
80. Edwards BR, et al : Micropuncture study of diuretic effects on sodium and calcium reabsorption in the dog nephron. *J. Med.*, 288 : 1087, 1973.
 81. Fiske, C. H. and SubbaRow, Y. : The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.*, 66 : 375~400, 1925.
 82. Frazier, H.S. and Yager, H. : The clinical use of diuretics, *New Engl. J. Med.*, 288 : 246~49, 1973.
 83. Glynn, I.M. : Action of cardiac glycosides on ion movements. *Pharmacol. Rev.*, 16 : 381, 1964.
 84. Hokin, L.E. and Dahl, J.L. : The sodium-potassium adenosine triphosphatase. In *Metabolic Pathways, Metabolic Transport*, ed. by L.E. Hokin, vol VI, Academic Press, New York, pp. 267~315, 1972.
 85. Jorgensen, P. L. and Skou, J. C. : Purification and characterization of (Na⁺-K⁺)-ATPase in preparations from the outer medulla of rabbit kidney. *Biochim. Biophys. Acta*, 233 : 366~388, 1971.
 86. Judah, J.D. and Ahmed, K. : Inhibitors of transport and cation activated ATPase. *J. Cell Comp. Physiol.*, 64 : 355, 1964.
 87. Kaback, H.R. : Transport, *Annu. Rev. Biochem.*, 39 : 561, 1970.
 88. Katz, A.I. and Epstein, F.H. : Physiologic role of sodium-potassium activated adenosine triphosphatase in the transport of cations across biologic membrane. *New Engl. J. Med.* 278 : 253~361, 1968.
 89. Katz, B. : *Nerve, muscle, and synapse*, McGraw-Hill, New York, 1966.
 90. Miller B.F., and Dubes R. : *J. Biol. Chem.* 121,447, 1937. as cited by creatinine set, IATRON, Japan, 1979.
 91. Post, R.L. and Jolly, P.C. : Linkage of sodium, potassium and ammonium active transport across the human erythrocyte membrane. *Biochim. Biophys. Acta*, 25 : 118, 1957.
 92. Rega, A.F. and Garrahan, P.J. : In the *Enzymes of Biological Membranes*, ed. by A. Martonosi, vol.3, Plenum Press, New York, pp. 303~14, 1976.
 93. Schultz, S.G. and Curran, P.F. : Coupled transport of sodium and organic solutes. *Physiol. Rev.*, 50 : 637, 1970.
 94. Schwartz, A., Lindenmayer, G.E. and Allen, J.C. : The sodium-potassium adenosine triphosphatase. *Physiological and biochemical aspects. Pharma. Rev.*, 27 : 3, 1975.
 95. Smith H.W., Finkelstein N., Aliminoso L., Crawford B. and Graber M. : The clearances of substituted hippuric acids in dogs and man. *J. Clin. Invest.* 24 : 288~293, 1945.
 96. Somjen, G.G. : Electrophysiology of neuroglia. *Annu. Rev. Physiol.*, 37 : 163, 1975.
 97. Skou, J.C. : The influence of some cations on adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim. Biophys. Acta*, 23 : 394, 1957.
 98. Stekhoven, S. F. and Bonting, S. L. : Transport adenosine triphosphatase : Properties and functions. *Physiol. Rev.*, 61 : 1~76, 1981.
 99. Stoner, L.C. and Trimble, M.E. : Effects of MK~196 and furosemide on rat medullary thick ascending limbs of Henle's loop in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 221, 715,

