

원 저

## 한약재들의 안지오텐신 전환효소 억제 작용 검색

강대길, 오현철, 손은진, 권태오<sup>1)</sup>, 이호섭  
원광대학교 한의학전문대학원 신약개발학과, 생명자원과학대학<sup>1)</sup>

### In vitro Screening of Oriental Medicinal Plants for Inhibitory Effects on Angiotensin-converting Enzyme

Dae-Gill Kang, Hyun-Cheol Oh, Eun-Jin Sohn, Tae-Oh Kwon<sup>1)</sup>, Ho-Sub Lee

Department of Newly-Developed Drugs, Professional Graduated School of Oriental Medicine, College of Life Science and Natural Resources<sup>1)</sup>, Wonkwang University

**Objective :** Oriental medicinal plants reported to be used as anti-hypertensive drugs have been *in vitro* screened for inhibitory effects on angiotensin-converting enzyme (ACE).

**Methods :** The bioassay is based on inhibition of plasma angiotensin-converting enzyme, as measured from the enzymatic cleavage of the Hip-His-Leu substrate into His-Leu. The plant material is extracted with hexane, ethylacetate, n-butanol and water separately.

**Results :** In total, 51 species (202 extracts) have been investigated and 400 µg/ml of the solvent extracts from 26 extracts inhibit the enzyme activities by more than 50%. Among them, four samples of two plant species (butanol and ethylacetate extracts of *Salvia miltiorrhiza* and butanol and water extracts of *Jeffersonia dubia*) were found to possess a high ACE inhibition ability more than 90%.

**Conclusion :** These results suggested that many Oriental medicinal plants have an antihypertensive effects by inhibition of ACE. (*J Korean Oriental Med* 2001;22(2):3-9)

**Key Words:** Screening, Angiotensin-converting enzyme, Oriental medicinal plants

## 서 론

안지오텐신 전환효소 (Angiotensin converting enzyme, EC.3.4.1.15)는 angiotensin I을 생리 활성이

있는 angiotensin II로 전환 시킨다. Angiotensin II는 혈관을 수축하게 함으로써 혈압을 증가시키고 부신 피질의 사구대에서 알도스테론의 분비를 증가시켜 신장내 염의 저류를 유발시켜 세포외액을 증가하게 함으로써 혈압을 증가시킨다<sup>1)</sup>(Fig 1). 또한 kallikrein /kinin system에서 혈관 이완 물질인 bradykinin의 C-말단을 분해하여 혈관 이완을 억제함으로써 혈압을 증가시킨다<sup>2)</sup>. 안지오텐신 전환효소는 허파, 심장, 신장과 같은 다양한 조직 및 혈장등에 분포하고 있다. 그러므로 안지오텐신 전환효소 억제제는 angiotensin

· 접수 : 2001년 3월 7일 · 채택 : 5월 15일  
· 교신저자 : 이호섭, 원광대학교 한의학전문대학원, 전북 익산시 신용동 344-2  
(Tel. 063-850-6447, Fax. 063-850-7324, E-mail: host@wonkwang.ac.kr)  
· 이 연구는 2001년도 두뇌 한국21사업의 지원과 보건복지부 한방치료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (HMP-00-CO-03-0003)

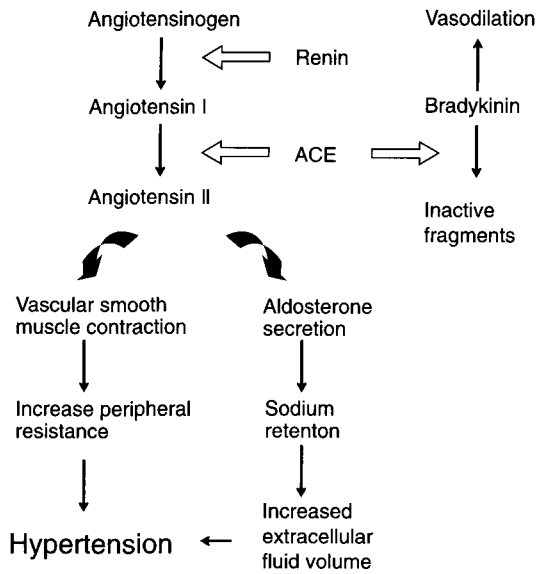


Fig. 1. The suggested hypertensive mechanism of renin-angiotensin system.

II의 생성과 bradykinin의 분해를 억제시켜 혈압을 강하시킬 목적으로 개발되었다. 현재는 captopril, enalapril, lisinopril 및 temocapril등이 개발되어 상업적으로 이용되고 있으며 고혈압, 울혈성 심부전, 심근경색, 당뇨병 신염, 신부전등의 치료제로 널리 사용되고 있다. 최근 연구에서 다양한 식물로부터 안지오텐신 전환효소 억제제를 개발하기 위하여 많은 연구 결과들이 발표되었다. 윤 등<sup>3)</sup> 한약에서 많이 이용되는 27종의 생약으로부터 안지오텐신 전환효소 억제제를 검색하여 고사리, 박하, 운목향등의 추출물이 안지오텐신 전환효소 억제 활성도가 높다는 것을 보고하였다. Inokuchi 등<sup>4)</sup> 또한 일본의 전통 생약과 중의학에서 고혈압과 관련이 있다고 알려진 생약 65가지를 50% methanol로 추출하여 안지오텐신 억제제를 검색한 바 있다. 또한 인도<sup>6)</sup>, Reunion 섬<sup>7)</sup>, 남아프리카<sup>8)</sup>, 남아메리카<sup>9)</sup> 등에서 자생하는 생약재 추출물에서 안지오텐신 전환효소 억제제를 검색하였다. 식물에서 추출된 안지오텐신 전환효소 억제제는 tannin<sup>10)</sup>, proanthocyanidins<sup>11,12)</sup>, flavonoids<sup>13-14)</sup>, xanthones<sup>15)</sup>, fatty

acid<sup>16)</sup>, terpenoids<sup>17)</sup>, oligosaccharides<sup>18)</sup> 그리고 peptides<sup>12,19)</sup> 등이 있다.

국내에서 사용되어지는 많은 한약재들을 대상으로 안지오텐신 전환효소 억제 효과는 검색되지 않았다. 그러므로 본 연구에서는 한의학에서 고혈압 치료에 효과가 있다고 알려진 한약재 51종을 대상으로 그들의 극성 차이를 근거로 분획하여 안지오텐신 전환효소 억제 효과를 검색하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험재료

본 실험에 사용된 약재들은 시중 약재상으로부터 구입하여 원광대학 한의과대학에서 검증, 엄선하여 사용하였다.

### 2. 시약 및 기기

추출 및 분획에 사용된 시약은 Merk 사 (Darmstadt, 독일)의 시약을 사용하였고, 분석에 사용된 시약은 모두 Sigma 사 (St. Louis, MS, 미국) 시약을 이용하였다. 분석은 Fluorescence spectrophotometer (Hitachi, Model F-2000, Tyokyo, 일본)를 이용하여 분석하였다.

### 3. 추출 및 분획

각 한약재 50g을 건조시킨 후 분쇄기를 이용하여 분말로 하였으며 methanol로 6시간 씩 2회 추출한 후 hexane, ethylacetate, buthanol, 물의 순서로 차례로 분획하여 실험 재료로 이용하였다. Hexane과 ethylacetate 추출물은 ethanol에 20mg/ml의 농도로 녹여서 사용하였고 buthanol 추출물은 50% ethanol 용액에 물 추출물은 물을 용매로 하여 각각 20mg/ml 농도로 하여 사용하였다.

### 4. 쥐 혈장의 분리

250g 정도의 정상 백서 (Spargue-Dawley rat)를 의식이 있는 가운데 단두하여 100U의 heparin이 포함된 tube에 전혈을 채취한 후 4℃에서 3,000g에서 10

분간 원심 분리하여 혈장을 분리하여 실험에 이용하였다.

#### 5. 안지오텐신 전환효소 활성도의 측정

안지오텐신 전환효소 활성도는 혈장을 이용하여 Santos 등<sup>20)</sup>의 방법에 따라 분석하였다. 0.9M의 NaCl과 5mM의 Hip-His-Leu이 포함된 480 $\mu$ l의 40 mM의 sodium borate 완충용액 (pH 8.3)에 10 $\mu$ l의 한약재 추출물을 넣고 10  $\mu$ l의 혈장을 첨가함으로써 반응을 시작하였다. 37 $^{\circ}$ C의 진탕 항온조에서 15분간 반응을 시킨 후 0.34 N의 NaOH를 1.2ml를 첨가함으로써 반응을 정지하고 o-phthalaldehyde (20mg/ml)를 첨가하였다. 10분이 지난 후 200 $\mu$ l의 3 N HCl을 가하여 다시 반응을 정지시키고 3,000 g에서 10분간 원심 분리하여 얻은 상층액을 형광 분광광도계를 이용하여 excitation 365nm, emission 495nm를 측정하여 안지오텐신 전환효소 활성도를 측정하였다. 표준 검량선은 His-Leu을 이용하여 안지오텐신 전환효소 활성도를 계산하였고 blank는 혈장과 NaOH를 역순으로 첨가하여 계산하였다.

### 결과 및 고찰

안지오텐신 전환효소 활성도를 측정하는 방법은 다양하게 개발되었으나 일반적인 방법은 합성된 tripeptide의 가수 분해 속도를 측정하는 방법이다<sup>20,21)</sup>. 합성된 tripeptide 중에서 가장 널리 이용되는 것은 angiotensin I의 말단 서열과 같은 hippuryl-L-histidyl-L-leucine을 이용하는 방법이다. Santose 등<sup>20)</sup>은 형광 분광 광도계를 이용하여 혈장 및 혈청에서 안지오텐신 전환효소 활성도를 간편하고 정확하게 측정하는 방법을 개발하였다. 본 실험에서도 이 방법을 이용하여 쥐 혈장의 안지오텐신 전환효소 활성도를 측정할 결과 297 $\pm$ 22  $\mu$ M/min/ml의 활성도를 보였다. 고혈압에 효과가 있다고 알려진 한약 51종을 methanol로 추출한 후 hexane, ethylacetate, buthanol, 물로 분획하여 202 가지의 추출물이 안지오텐신 전환효소 활성도 억제 정도를 측정할 결과 Table 1과 같은 결과를

얻었다. Hexane, ethylacetate에 의한 분획은 ethanol에, 그리고 buthanol 층은 50% ethanol에 녹여 효소 활성도를 측정하였는데 이때 ethanol이 효소 활성도에 미치는 영향은 약 3% 정도 효소 활성도를 억제하였다. 202 종의 추출물 중에서 400 $\mu$ g/ml의 농도로 안지오텐신 전환효소 활성도를 50% 이상 억제하는 추출물은 26종의 추출물이었다. 그 중에서 황련의 buthanol, 물 추출물과 단삼의 ethylacetate, buthanol 추출물등 4가지 추출물은 90% 이상 활성도를 억제하였다. 추출물이 용량 의존적으로 안지오텐신 전환효소 활성도를 억제하는지를 관찰하기 위하여 50% 이상 활성도를 억제하는 추출물을 1,000 $\mu$ g/ml에서 1  $\mu$ g/ml 까지 한약재 추출물을 안지오텐신 전환효소 활성도를 측정하여 IC<sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)을 측정할 결과 Table 2와 같은 결과를 나타냈다. 대부분의 IC<sub>50</sub>은 300-400  $\mu$ g/ml 근처의 값을 보였으나 택사의 물층, 황련의 buthanol, 물 추출물과 단삼의 ethylacetate, buthanol 추출물, 토사자의 ethylacetate 추출물 등은 6종의 추출물은 200 $\mu$ g/ml 이하의 IC<sub>50</sub>을 보였다. 이와같은 실험 결과들은 윤 등<sup>3)</sup>의 결과와 13가지 한약재가 중복되고 Inokuchi 등<sup>4)</sup>의 결과와 18가지 한약재가 중복되지만 31 종의 한약재에 대하여서는 처음으로 안지오텐신 전환효소 활성도 억제 정도를 측정할 결과이다. 특히 윤등은 수용성 분획만을 이용하여 안지오텐신 전환효소 억제 정도를 검색하였고, Inokuchi 등은 50% methanol 추출물을 이용하여 검색한 결과인데 반해 본 실험 결과에서는 한약재를 극성에 따라 hexane, ethylacetate, buthanol, 물을 이용하여 차례로 추출한 후 모든 분획에 대하여 안지오텐신 전환효소 활성도 억제를 측정하였기 때문에 더 정확히 한약재의 약리 작용을 알 수가 있었다.

안지오텐신 전환효소 억제제는 captopril, enalapril, lisinopril 및 temocapril등이 개발되어 상업적으로 이용하고 있고 고혈압, 울혈성 심부전, 심근 경색, 당뇨병 신염, 신부전등의 치료제로 널리 사용되고 있다. 특히, 신-혈관성 고혈압의 원인은 renin-angiotensin계 (RAS)의 항진이 가장 중요한 인자로 알려져 있으므로 RAS를 차단하기 위하여 안지오텐신 전환효소 억

Table 1. Effects of Oriental Plant Medicine Extracts on Angiotensin Coverting Enzyme Activities

韓藥材名	Taxonomy	Plant part	ACE Inhibition (%)			
			Hexane	Ethylacetate	n-Butanol	Water
猪 苓	<i>Polyporus umbellatus</i>	Mushroom	0	10.5	59.8	9.2
牡丹皮	<i>Paeonia suffruticosa</i>	Root bark	0	20.0	42.2	24.5
地 黄	<i>Rehmannia glutinosa</i>	Root	1.1	16.4	15.1	40.2
肉 桂	<i>Cinnamomum loureirii</i>	Bark	13.9	35.3	46.1	0
黄 芩	<i>Scutellaria baicalensis</i>	Root	21.4	71.5	44.4	14.5
澤 瀉	<i>Alisma plantago-aquatica</i>	Tuber	89.4	3.5	21.9	8.7
蒼 朮	<i>Atractylodes japonica</i>	Root	25.4	28.2	13.3	20
梔 子	<i>Gardenia jasminoides</i>	Fruit	13.9	40.3	20.7	18.6
木 通	<i>Akebia quinata</i>	Stem	28.4	36.4	11.6	15.1
羊 乳	<i>Codonopsis lanceolata</i>	Root	5.1	10.6	7.9	27.0
枸杞子	<i>Lycium chinensis</i>	Fruit	8.1	8.3	9.8	19.0
柿 葉	<i>Diospyros kaki</i>	Leaf	6.5	50.1	21.1	8.7
白果葉	<i>Ginkgo biloba</i>	Leaf	5.1	52.7	39.8	5.2
黄 芪	<i>Astragalus membranaceus</i>	Root	12.5	29.0	18.0	29.4
防 己	<i>Sinomenium acutum</i>	Root	29.3	28.1	32.0	11.9
靈 芝	<i>Ganoderma japonicum</i>	Mushroom	16.6	30.2	7.7	9.7
夏枯草	<i>Brunella vulgaris</i>	Fruit	ND	9.6	54.0	14.7
問 荆	<i>Equisetum arvense</i>	Whole	5.6	54.4	67.5	9.0
甘 菊	<i>Chrysanthemum indicum</i>	Flower	12.8	17.1	61.2	20.2
貝 母	<i>Fritillaria ussuriensis</i>	Tuber	26.5	62.3	58.8	28.5
玉 竹	<i>Polygonatum odoratum</i>	Root	0	41.9	1.5	2.0
黄 精	<i>Polygonatum sibiricum</i>	Root	18.8	19.6	15.4	20.8
紅 花	<i>Carthamus tinctoris</i>	Flower	2.8	49.0	36.4	8.4
玉米鬚	<i>Zea mays</i>	Hair	35.5	34.9	12.8	ND
酸棗仁	<i>Zizyphus jujuba</i>	Seed	15.4	22.5	44.4	7.8
篇 蓄	<i>Polygonum aviculare</i>	Whole	19.9	30.3	69.2	63.4
牛 膝	<i>Achyranthes japonica</i>	Root	26.6	25.3	10.7	14.6
瞿 麥	<i>Dianthus superbus</i>	Whole	20.1	40.6	36.6	15.4
五加皮	<i>Acanthopanax sessiliflorus</i>	Root bark	43.6	65.3	0	0
辛 夷	<i>Magnolia liliflora</i>	Flower	30.7	43.6	24.3	8.0
黄 連	<i>Jeffersonia dubia</i>	Root	32.5	45.4	100	100
白芍藥	<i>Paeonia japonica</i>	Root	0	41.4	12.8	11.8
麻子仁	<i>Cannabis sativa</i>	Seed	21.8	18.0	16.9	17.0
杜 冲	<i>Eucommia ulmoides</i>	Bark	5.1	22.1	26.5	30.0
山 楂	<i>Craetagus pinnatifida</i>	Fruit	5.1	23.7	8.0	0
丁公皮	<i>Sorbus amurensis</i>	Bark	14.9	25.6	0	12.9
决明子	<i>Cassia tora</i>	Seed	10.9	52.0	5.6	19.5
木 香	<i>Saussurea lappa</i>	Root	33.3	10.7	49.6	38.2
丹 蔘	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Root	49.3	91.8	90.1	52.4
玄 蔘	<i>Scrophularia buergeriana</i>	Root	43.2	30.6	0	0
釣鈎藤	<i>Uncaria rhynchophylla</i>	Sprig	9.9	75.5	73.7	1.5
木鼈子	<i>Momordica cochinchinensis</i>	Seed	4.3	15.6	9.6	8.0
繡 篋	<i>Siegsbeckia orientalis</i>	Whole	9.9	16.8	42.2	16.7
蒼 耳子	<i>Xanthium strumarium</i>	Seed	0	55.5	51.3	26.2
沙 蔘	<i>Adenophora triphylla</i>	Root	0.8	23.6	5.5	1.9
大薊根	<i>Cirsium japonicum</i>	Root	6.3	50.6	36.0	5.8
兔絲子	<i>Cuscuta japonic</i>	Seed	21.7	89.4	24.4	26.4
桑白皮	<i>Morus alba</i>	Root bark	0.1	16.2	17.4	0
桑 枝	<i>Morus alba</i>	Stem	5.3	35.0	8.1	0
桑 椹	<i>Morus alba</i>	Fruit	8.8	23.4	24.8	13.5
桑 葉	<i>Morus alba</i>	Leaf	16.3	39.3	26.4	5.9

\* 400 µg/ml of each extracts were tested. ND; Not determined.

**Table 2.** IC<sub>50</sub> of ACEI by Oriental Herb Medicinal Extracts.

韓藥材名	Texonomy	Plant part	Extraction solvent	IC <sub>50</sub> (μg/ml)
黃 芩	<i>Scutellaria baicalensis</i>	Root	EA	258
澤 瀉	<i>Alisma plantago-aquatica</i>	Tuber	Water	198
夏枯草	<i>Brunella vulgaris</i>	Fruit	BU	375
問 荊	<i>Equisetum arvense</i>	Whole	EA	243
問 荊	<i>Equisetum arvense</i>	Whole	BU	317
甘 菊	<i>Chrysanthemum indicum</i>	Flower	BU	326
貝 母	<i>Fritillaria ussuriensis</i>	Whole	EA	292
貝 母	<i>Fritillaria ussuriensis</i>	Whole	BU	320
五加皮	<i>Acanthopanax sessiliflorus</i>	Seed bark	EA	356
黃 連	<i>Jeffersonia dubia</i>	Root	BU	133
黃 連	<i>Jeffersonia dubia</i>	Root	Water	167
決明子	<i>Cassia tora</i>	Seed	EA	390
丹 蔘	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Root	EA	133
丹 蔘	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Root	BU	167
蒼耳子	<i>Xanthium strumarium</i>	Seed	EA	370
沙 蔘	<i>Xanthium strumarium</i>	Seed	BU	380
大薊根	<i>Cirsium japonicum</i>	Root	EA	395
兔絲子	<i>Cuscuta japonica</i>	Seed	EA	192
白果葉	<i>Ginkgo biloba</i>	Leaf	EA	346
釣鈎藤	<i>Uncaria rhynchophylla</i>	Sprig	EA	325
釣鈎藤	<i>Uncaria rhynchophylla</i>	Sprig	BU	360
萹 蓄	<i>Polygonum aviculare</i>	Whole	EA	310
萹 蓄	<i>Polygonum aviculare</i>	Whole	Water	395

\* EA; ethylacetate, BU; buthanol

제제를 투약해왔다. 생약과 한약을 이용하여 신-혈관성 고혈압을 치료하기 위한 연구가 시도되어 왔다. Al-Qattan 등<sup>22)</sup>은 마늘 추출물이 2K1C 고혈압 백서(신-혈관성 고혈압 모델)에 대하여 강압 효과가 탁월함을 밝혔고, Inokuchi 등<sup>5)</sup> 또한 빈랑의 추출물이 안지오텐신 전환효소를 억제하여 자발적 고혈압 쥐(spontaneous hypertensive rat, SHR)에 대하여 강압 효과가 뛰어난 것을 밝힌 바 있다. 또한 국내에서 사용하는 한약재중에서 오가피<sup>23)</sup>, 부자<sup>24)</sup>, 숙지황<sup>25)</sup> 등도 RAS의존형인 신-혈관성 고혈압에 대하여 강압 효과가 있는 것으로 알려졌다. 이러한 결과는 고혈압 치료제로 사용하는 한약들 중에서 많은 약재들이 안지오텐신 전환효소를 억제하여 혈압 강하 효과가 있을 것으로 사료된다. 51가지 한약재 중에서 안지오텐신 전환효소 활성도를 억제하는 효과가 가장 큰 황련은 berberine, coptisine, palmatine, worenine, jatrorrhizin, columbamine 등의 alkaloids와 baicalin, baicalein 등의 flavonoids 등이 주성분인 것으로 알려졌다<sup>26)</sup>. 황련 추

출물은 항고혈압 효과를 나타내고 이러한 효과는 berberine에 의한 효과라는 것이 밝혀졌다. berberine은 염증 억제 효과<sup>27)</sup>, 혈관 이완 효과<sup>28)</sup>, 항고혈압 효과<sup>29)</sup>, 항균 효과<sup>30)</sup> 등의 다양한 약리 작용이 밝혀졌지만 아직 안지오텐신 전환효소 억제 효과에 대해서는 알려진 바 없다. 황련에 의한 항고혈압 효과는 부분적으로 안지오텐신 전환효소를 억제하여 나타나는 결과일 것으로 사료된다. 그러므로 안지오텐신 전환효소 억제 효과가 큰 한약재들에서 활성이 있는 성분을 분리하여 구조 결정을 하는 것은 추후에 의미 있는 연구가 될 것이다.

## 요 약

국내에서 많이 사용되는 한약재 51종을 극성에 따라 4가지 용매로 분획한 후 안지오텐신 전환 효소 활성도 억제를 검색한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 202종의 분획중 400μg/ml의 농도에서 안지오텐

신 전환효소 활성도를 50% 이상 억제한 추출물 수는 26종이었고, 90% 이상 억제한 추출물 수는 4종이었다.

2. 대부분 추출물의 IC<sub>50</sub> 수치는 300-400µg/ml 이었으나 택사의 물층, 황련의 buthanol, 물 추출물 과 단삼의 ethylacetate, buthanol 추출물, 토사자의 ethylacetate 추출물 등은 6종의 추출물은 200µg/ml 이하의 IC<sub>50</sub>을 보였다.

이상과 같은 결과로 보아 많은 한약재들의 항고혈압 효과는 부분적으로 안지오텐신 전환효소를 억제하는 효과에 의한 것으로 여겨진다.

### 참고문헌

1. Soffer RL. Angiotensin-converting enzyme and the regulation of vasoactive peptides. *Annu. Rev. Biochem.* 1976;45:73-94.
2. Stewart JM, Ferreira SH, Greene LJ. Bradykinin potentiating peptide PCA-Lys-Trp-Ala-Pro. An inhibitor of the pulmonary inactivation of bradykinin and conversion of angiotensin I to II. *Biochem. Pharmacol.* 1971;20(7):1557-1567.
3. Yun HS, Chung SH, Han BH. Screening of Plant Materials for the inhibitory activities against angiotensin converting enzyme. *Kor. J. Pharmacog.* 1981;12(1):51-54.
4. Inokuchi J, Okabe H, Yamauchi T, Nagamatsu A. Inhibitors of angiotensin converting enzyme in crude drugs I. *Chem. Pharm. Bull.* 1984;32(9):3615-3619.
5. Inokuchi J, Okabe H, Yamauchi T, Nagamatsu, A, Nonaka G, Nishioka I. Antihypertensive substance in seeds of *Areca catechu* L. *Life Sciences.* 1986;38: 1375-1382.
6. Nyman U, Joshi P, Madsen LB, Pedersen TB, Pinstrup M, Rajasekharan S, George V, Pushpangadan P. Ethnomedical information and in vitro screening for angiotensin-converting enzyme inhibition of plants utilized as traditional medicines in Gujarat, Rajasthan and Kerala (India) *J. Ethnopharmacol.* 1998;60:247-263.
7. Adersen A, Adersen H. Plants from reunion island with alleged antihypertensive and diuretic effects-an

- experimental and ethnobotanical evaluation. *J. Ethnopharmacol.* 1997;58:189-206.
8. Duncan AC, J ger AK, van Stan J. Screening of Zulu medicinal plants for angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *J. Ethnopharmacol.* 1999;68:63-70.
9. Hansen K, Nymann U, Smitt UW, Adersen A, Gudiksen L, Rajasekharan S, Pushpangadan P. In vitro screening of traditional medicines for anti-hypertensive effect based on inhibition of the angiotensin converting enzyme. *J. Ethnopharmacol.* 1995;48:43-51.
10. Ueno H, Horie S, Nishi Y, Shogawa H, Kawasaki M, Suzuki S, Hayashi T, Arisawa M, Shimizu M, Yoshizaki M, Mirita N. Chemical and pharmaceutical studies on medicinal plants in Paraguay. Geraniin; an angiotensin-converting enzyme inhibitor from 'Parapara mi', *Phyllanthanthus niruri*. *J. Natl. Prod.* 1988;51:357-359.
11. Wagner H, Elbl G. ACE-inhibitory procyanidins from *Lespedeza capitata*. *Planta Med.* 1992;58:297.
12. Wagner H, Elbl G, Lotter H, Guinea M. Evaluation of natural products as inhibitors of angiotensin I-converting enzyme (ACE). *Pharmaceutical Pharmacol. Lett.* 1991;1:15-18.
13. 조영재, 안봉천, 최청. 한국산 녹차로 부터 분리한 Flavan-3-ol 화합물의 angiotensin converting enzyme 저해 효과. *한국식품과학회지.* 1993;25(3):238-242.
14. Kameda K, Takaku T, Okuda H, Kimura Y, Okuda T, Hatano T. Inhibitory effects of various flavonoids isolated from leaves of persimon on angiotensin-converting enzyme activity. *J. Natl. Prod.* 1987; 50(4):680-683.
15. Chen CH, Lin JY. Inhibition of angiotensin-I-converting enzyme by tetrahydroxyxanthones isolated from *Tripterospermum lanceolatum*. *J. Natl. Prod.* 1992; 55(5):691-695.
16. Morota T, Sasaki H, Chin M, Sato T, Katayama N, Fukuyama K, Mitsuhashi H. Studies on the crude drug containing the angiotensin-converting enzyme inhibitors I. On the active principles of *Lycium chinense* Muller. *Shoyakugaku Zassi.* 1987;41:169-173.
17. Morigiwa A, Kitabatake K, Fujimoto Y, Ikekawa N. Angiotensin converting enzyme-inhibitory triterpenes from *Gabodermia lucidum*. *Chem. Pharm. Bull.* 1986;

- 34(7):3025-3028.
18. 홍상필, 김명희, 오세욱, 한찬규, 김용현. Chitosan 올리고당의 안지오펜신 전환효소 활성 억제 및 SHR에서의 고혈압 억제 특성. 한국식품과학회지. 1998; 30(6):1476-1479.
  19. 오세종, 김세현, 김상교, 백영진, 조경현.  $\kappa$ -Casein의 chymosin, pepsin 및 trypsin 가수 분해물에 대한 안지오펜신 변환 효소 저해효과의 탐색. 한국식품과학회지. 1997;29(6):1316-1318.
  20. Santos RA, Krieger EM, Greene LJ. An improved fluorometric assay of rat serum and plasma converting enzyme. Hypertension. 1985;7(2):244-252.
  21. Oliveira EM, Santos RAS, Krieger JE. Standardization of a fluorimetric assay for the determination of tissue angiotensin-converting enzyme activity in rats. Brazillian J. Med. Biol. Research. 2000;33:755-764.
  22. Al-Qattan KK, Alnaqeeb MA, Ali M. The antihypertensive effect of galic (*Allium sativum*) in the rat two-kidney, one-clip Goldblatt model. J. Ethnopharmacol. 1999;66:217-222.
  23. 이세규, 고석태, 임동윤. 오가피 ethanol extract의 실험적 신성 고혈압에 미치는 영향. 약제학회지. 1978; 8(3):16-23.
  24. 노진구, 이호섭, 류도곤. 부자 전탕액 투여가 실험적 신성 고혈압 백서 및 자발적 고혈압 백서의 신장 기능에 미치는 영향. 동의생리학회지. 1996;11(2):65-72.
  25. 박정배, 박희수, 김홍일, 이호섭, 김경식. 신수 숙지황 수침이 정상 및 실험적 신성 고혈압 백서의 신장 기능에 미치는 영향. 원광한의학. 1993;3(1):187-196.
  26. Tang W, Eisenbrand G. Chinese drugs of plant origin. Springer-Verlag Press. 1992:361-371.
  27. Iizuka N, Miyamoto K, Hazama S, Yoshino S, Yoshimura K, Okita K, Fukumoto T, Yamamoto S, Tangoku A, Oka M. Anticachectic effects of *Coptidis rhizoma*, an anti-inflammatory herb, on esophageal cancer cells that produce interleukin 6. Cancer Lett. 2000;58(1):35-41.
  28. Ko WH, Yao XQ, Lau CW, Law WI, Chen ZY, Kwok W, Ho K, Huang Y. Vasorelaxant and antiproliferative effects of berberine. Eur. J. Pharmacol. 2000;399(2-3):187-196.
  29. Liu JC, Chan P, Chen YJ, Tomlinson B, Hong SH, Cheng JT. The antihypertensive effect of the berberine derivative 6-protoberberine in spontaneously hypertensive rats. Pharmacology. 1999;59(6):283-289.
  30. Mirska I, Kedzia H, Kowalewski Z, Kedzia W. The effect of berberine sulfate on healthy mice infected with *Candida albicans*. Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 1972;20(6):921-929.