

## 地黄の研究 (第2報) 血行動態に及ぼす生, 乾, 熟地黄 50 % エタノール抽出エキスの影響

松田 秀秋\*, 浅野 年紀, 久保 道德

近畿大学薬学部薬用資源学研究室

Studies on *Rehmanniae Radix* II. Effects of 50 % ethanolic extracts from crude, dried or steamed and dried *Rehmanniae Radix* on hemodynamics

Hideaki MATSUDA\*, Toshiki ASANO and Michinori KUBO

Department of Natural Drug Resources, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University

(Received September 11, 1995. Accepted December 1, 1995.)

### Abstract

The effects of 50 % ethanolic extracts (SR-ext, KR-ext and JR-ext) prepared from three kinds of *Rehmanniae Radix* (the untreated-, dried- or steamed- and dried- *Rehmanniae Radix* obtained from root of *Rehmannia glutinosa* LIBOSCH., "Shojio", "Kanjo" and "Jukujo" in Japanese, respectively) on hemodynamics were investigated in rats. Both the single and repeated administration of SR-ext increased the amount of blood flow in the dorsal skin, reduced the blood pressure of carotid artery and inhibited the contraction induced by norepinephrine of the excised thoracic aorta. KR-ext also exhibited the similar action with those of SR-ext, whereas JR-ext showed the action which is different from both extracts. JR-ext increased the amount of blood flow in the abdominal vein, dorsal skin and spleen tissue at repeated administration, but these action were not observed at the single administration.

These results suggest that SR-ext and KR-ext exhibit the increase of the amount of blood flow in the peripheral artery, which may be attributed to the peripheral vasodilating action. On the other hand, it seems to suggest that JR-ext shows the increase of the amount of blood flow in the vein and peripheral circulation, which may be attributed to the improvement of hemorheology.

**Key words** crude drug, *Rehmannia glutinosa*, peripheral circulation, venous blood flow, hemodynamics.

**Abbreviations** SR-ext, 50 % ethanolic extract from Shojio ; KR-ext, 50 % ethanolic extract from Kanjo ; JR-ext, 50 % ethanolic extract from Jukujo ; HPLC, high performance liquid chromatography ; NE, norepinephrine ; DIC, disseminated intravascular coagulation.

### 緒 言

地黄はゴマノハグサ科のカイケイジオウ (*Rehmannia glutinosa* LIBOSCH.) あるいはアカヤジオウ (*R. glutinosa* LIBOSCH. var. *purpurea*) の根を基源とし、八味地黄丸、四物湯、十全大補湯など多くの漢方処方に配

剤される重要な漢薬である。地黄は秋期に掘り取った新鮮なものを“生地黄”，乾燥したものを“乾地黄”，数時間酒にて蒸したものを“熟地黄”と称される。

生，乾，熟地黄の用法の違いについては歴代の本草書に記載が見られ，医方書においても処方中に効用の違いにより，3種の配剤を区別しているようだが，今日まだ臨床医学的に明確な3種の区別の研究がなされていない。

\*〒577 東大阪市小若江3-4-1  
3-4-1 Kowakae, Higashiosaka, Osaka 577, Japan

しかし、成分的にはイリドイド配糖体<sup>1)</sup>、糖類<sup>2)</sup>、アミノ酸<sup>3)</sup>などが報告され、北川ら<sup>4,8)</sup>は生地黄から乾地黄、熟地黄へと修治するに伴ってイリドイド配糖体成分が変化することを明らかにしている。さらに、我々<sup>9)</sup>は生地黄中の多糖体の大部分を占めるスタキオースが乾地黄、熟地黄へと加工されるに従って減少し、糖がはずれたラフィノースやマンニトリオースが増加することを明らかにしている。

これらのことから、まず、生、乾、熟地黄の薬能変化について薬理的に差異があるのか否かを検討することがまず最初と考えた。そこで、本報では地黄類が血流障害及びそれに基づく疾患に適用されていることに着目し、血行動態に及ぼす影響にて3種地黄の薬理活性を比較検討した。

## 材料と方法

(1) **実験材料**：実験材料には中国・北京市郊外で北京市衛生局中薬総合研究所と共同栽培して得たカイケイジオウ (*R. glutinosa* LIBOSCH.) の根 (最大肥大部 5 cm 以上のもの) を 10 月下旬に掘り取り、新鮮なものを生地黄、乾燥したものを乾地黄、黄酒にて 18 時間蒸した後、乾燥したものを熟地黄として用いた。

(2) **被検体の調製**：生地黄あるいは乾地黄、熟地黄を細切後、10 倍量の 50 % エタノールで 2 時間、2 回熱時抽出し、熱時ろ過した。減圧下でエタノールを留去後、さらに凍結乾燥を施し、生地黄、乾地黄、熟地黄の 50 % エタノール抽出エキス (以下、SR-ext, KR-ext, JR-ext と略記) を得、実験に供した。なお、エキス収率はそれぞれ 18.3, 21.0, 59.3 % であった。さらに、各エキス中のカタルポールを下記に示した高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法で測定したところ、SR-ext 中には 4.09 %, KR-ext 中には 2.02 %, JR-ext 中には 0.04 % 含有されていた。

(3) **HPLC 分析**：1) **試料の調製**：各種地黄エキス (SR-ext, KR-ext, JR-ext) 500.0 mg を精秤し、メタノール/水 (90 : 10) 50 ml を加え、30 分間超音波抽出した。ろ過後、減圧下で濃縮乾固し、90 % メタノール 50 ml に溶解し、その 20  $\mu$ l を HPLC 用の試料とした。

2) **HPLC 条件**：装置：Shimadzu LC-10A, カラム：TSK-GEL ODS-120T (4.3 mm  $\phi$   $\times$  250 mm), カラム温度：40°C, 移動相：H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> : H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN (1 : 1000 : 20), 流量：1.0 ml/min, 検出器：Shimadzu MPO-10A, 検出波長：210 nm。なお、標準品カタルポールは和光純薬工業より購入した。

(4) **実験動物**：実験動物には市販の Kwl : Wistar 系

雄性ラット (260-300 g) を用いた。飼育環境は恒温、恒湿、12 時間明/12 時間暗のサイクルの飼育室で、市販の固型飼料 (CE-2, 日本クレア) 及び水を自由に摂取させ、購入後実験に供するまで 1 週間予備飼育し、健常なものを用いた。

(5) **被検体の投与方法**：1) **単回投与**：単回投与実験では水を対照とし、SR-ext, KR-ext あるいは JR-ext (水に懸濁) を 50 あるいは 200 mg/kg の投与量 (2 ml/kg) で経口投与した。

2) **反復投与**：反復投与実験では水を対照とし、SR-ext, KR-ext あるいは JR-ext (水に懸濁) を 50 あるいは 200 mg/kg の投与量 (2 ml/kg) で 1 日 1 回 7 日間連日経口投与した。

(6) **後大静脈血流量の測定**：後大静脈血流量の測定は超音波トランジットタイム血流量計 (Transonic T-101, Transonic System Inc.) を用いて測定した。被検体を単回あるいは反復投与し、最終投与 1 時間後にペントバルビタール (44.2 mg/kg) 麻酔下でラットを背位に固定し、腹部を正中線で切開し、後大静脈を露出した。後大静脈と腎静脈が合流する直前の部位にプローブ (2R34, Transonic System Inc.) を装着し、15 分間血流を安定させた後、血流量 (ml/min) を測定した。

(7) **腹大動脈血流量の測定**：腹大動脈血流量の測定は電磁血流量計 (MFV-2100, 日本光電) を用いて測定した。被検体を反復投与し、最終投与 1 時間後にペントバルビタール (44.2 mg/kg) 麻酔下でラットを背位に固定し、腹部を正中線で切開し、腹大動脈を露出した。腹大動脈が腎動脈に分岐した先の腹大動脈にプローブ (F1-005T, 日本光電) を装着し、15 分間血流を安定させた後、血流量 (ml/min) を測定した。

(8) **皮膚血流量の測定**：皮膚血流量の測定はレーザードップラー血流量計 (Laser Doppler Flowmeter PF2B, Perimed) を用いて測定した。ラットの背部中央部を剃毛し、翌日にペントバルビタール (44.2 mg/kg) 麻酔下で皮膚血流量を測定し、前値とした。被検体を前値測定 3 日後に単回投与あるいは前値測定翌日から反復投与し、最終投与 1 時間後に再びペントバルビタール (44.2 mg/kg) 麻酔下で前値測定と同部位の皮膚血流量を測定し、血流増加率 (%) を算出した。

(9) **組織血流量の測定**：脾臓組織血流量は水素クリアランス式組織血流量計 (DHM-3001, エム・ティ技研) を用いて測定した。被検体を単回あるいは反復投与し、最終投与 1 時間後にペントバルビタール (44.2 mg/kg) 麻酔下で脾臓、腎臓、胃の組織血流量を測定した。すなわち、各組織に 100  $\mu$ m の白金電極を刺入した後、水素ガスを吸入させ、各組織からの水素ガスクリアランス値を測

定し、片対数グラフより半減期 ( $T_{1/2}$ ) を算出し、各組織血流量 (ml/min/100 g) を求めた。

(10) 血圧及び心拍数の測定：血圧及び心拍数の測定はトランスデューサー (P231D, 日本光電) を介して歪み圧力アンプ (AP-601G, 日本光電), 血圧測定ユニット (AP-611G, 日本光電), 心拍数計測ユニット (AT-601G, 日本光電), ポリグラフシステム (RM-6000, 日本光電) を用いて測定した。被検体を単回あるいは反復投与し、最終投与 1 時間後にペントバルビタール (44.2 mg/kg) 麻酔下で頸動脈を露出し、ポリエチレン製のカニューレを挿入固定し、15 分間血圧及び心拍数を安定させた後、拡張期及び収縮期血圧及び心拍数の測定を行った。

(11) マグナス法による血管収縮測定：1) ラット摘出血管リング標本の作成：ラットより胸部大動脈を摘出し、結合組織、脂肪組織を除去した。摘出した血管をクレブスヘンゼライト液 (NaCl: 118 mM, KCl: 4.7 mM, CaCl<sub>2</sub>: 2.5 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1.2 mM, NaHCO<sub>3</sub>: 25 mM, MgSO<sub>4</sub>: 1.2 mM, グルコース: 10 mM, 5% CO<sub>2</sub>-O<sub>2</sub> の混合ガスを通気, pH 7.4) 中で幅約 3 mm のリング標本を作成した。作成した標本をステンレス製の血管用フックに装着し、1.2 g の静止張力を負荷した。張力変化はアイソメトリックトランスデューサー (UFER UM-203, 岸本医科産業) 及び張力用アンプ (UFER AP-5, 岸本医科産業) を介して MacLab (Chart v 3.3, AD Instruments) に記録した。

2) 塩化カリウム (KCl) 収縮：KCl による収縮反応は最終濃度が 60 mM の KCl の添加により惹起した。SR-ext あるいは JR-ext (クレブスヘンゼライト液に懸濁, 最終濃度 0.1~0.75 mg/ml) を KCl 添加の 10 分前に添加した。KCl 添加後、約 10 分間収縮反応を記録し、プラトーに達した時の張力変化 (g) を測定した。

3) ノルエピネフリン (NE) 収縮：NE による収縮反応は最終濃度が 10<sup>-4</sup> mM の NE の添加により惹起した。SR-ext あるいは JR-ext (クレブスヘンゼライト液に懸濁, 最終濃度 0.1~0.75 mg/ml) を NE 添加の 10 分前に添加した。NE 添加後、約 10 分間収縮反応を記録し、プラトーに達した時の張力変化 (g) を測定した。

(13) 統計学的処理：実験結果は平均値±標準誤差で表し、有意差検定には Bonferroni/Dunnett の多重比較検定を用いた。

## 結 果

### 1. 後大静脈血流量に及ぼす影響

1) 単回投与：対照群の後大静脈血流量は 17.5 ± 1.5 ml/min であった。JR-ext 50, 200 mg/kg 投与群には後

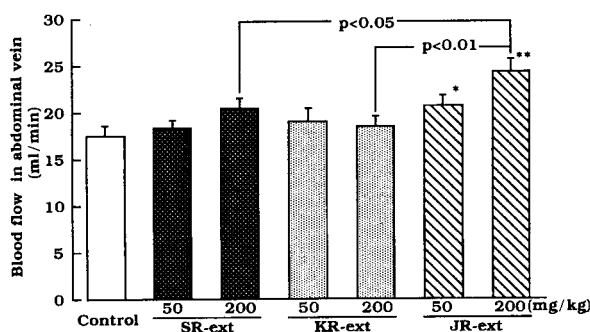


Fig. 1 Effects of 50% ethanolic extracts from various *Rehmanniae Radix* (crude root; SR-ext, dried root; KR-ext, steamed and dried root; JR-ext) on abdominal vein blood flow in rats.

SR-ext, KR-ext or JR-ext was orally administered once a day for 7 d. One h after the final administration, the blood flow of abdominal vein was measured in anesthetized rats with pentobarbital. Each value represents the mean ± S.E. of 8 rat. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , significantly different from control.

大静脈血流量を増加させる作用が認められなかった (成績は省略)。

2) 反復投与：SR-ext, KR-ext, JR-ext 反復投与時の後大静脈血流量に及ぼす影響を検討し、その結果を Fig. 1 に示した。JR-ext を 50, 200 mg/kg の用量で反復投与すると後大静脈血流量が有意に増加した。しかし、SR-ext 及び KR-ext 投与群にはその作用が認められなかった。

### 2. 腹大動脈血流量に及ぼす影響

対照群の腹大動脈血流量は 8.9 ± 0.7 ml/min であった。SR-ext, KR-ext, JR-ext 50, 200 mg/kg の反復投与は腹大動脈血流量に影響を及ぼさなかった (成績は省略)。

### 3. 皮膚血流量に及ぼす影響

1) 単回投与：SR-ext, KR-ext, JR-ext 単回投与時の皮膚血流量に及ぼす影響を検討し、その結果を Fig. 2a に示した。SR-ext 及び KR-ext 200 mg/kg 投与群には皮膚血流量を有意に増加させる作用が認められた。しかし、JR-ext 50, 200 mg/kg 投与群には皮膚血流量を増加させる作用が認められなかった。

2) 反復投与：SR-ext, KR-ext, JR-ext 反復投与時の皮膚血流量に及ぼす影響を検討し、その結果を Fig. 2b に示した。SR-ext 50 mg/kg 以外の全ての投与群には皮膚血流量を有意に増加させる作用が認められた。しかし、単回投与で有意な皮膚血流増加作用を示した SR-ext, KR-ext を反復投与しても、単回投与時の効果に比して

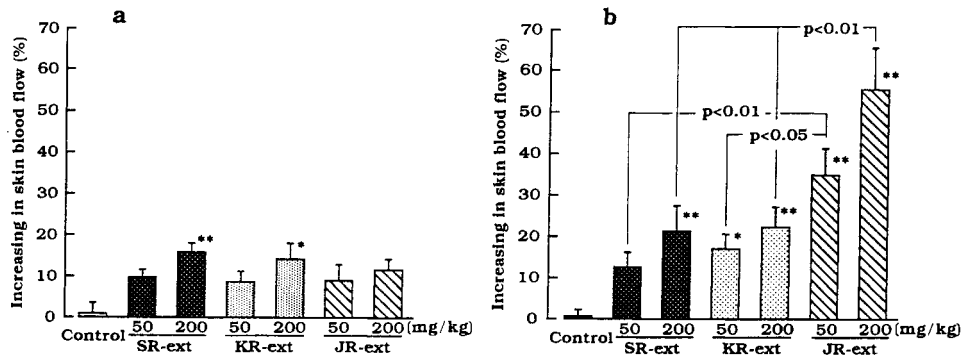


Fig. 2 Effects of 50 % ethanolic extracts from various Rehmanniae Radix (crude root ; SR-ext, dried root ; KR-ext, steamed and dried root ; JR-ext) on skin blood flow in rats.  
 a) SR-ext, KR-ext or JR ext was orally administered one time. One h after the administration, the skin blood flow at back was measured in anesthetized rats with pentobarbital. b) SR-ext, KR-ext or JR ext was orally administered once a day for 7 d. One h after the final administration, the skin blood flow at back was measured in anesthetized rats with pentobarbital. Each value represents the mean±S.E. of 8 rats. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , significantly different from control.

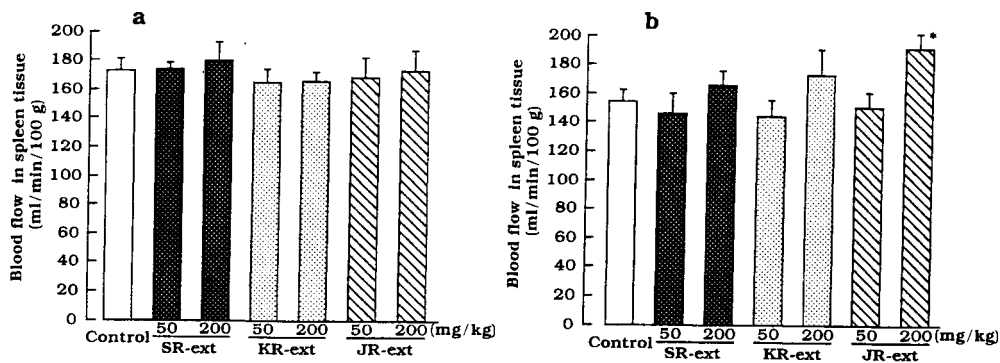


Fig. 3 Effects of 50 % ethanolic extracts from various Rehmanniae Radix (crude root ; SR-ext, dried root ; KR-ext, steamed and dried root ; JR ext) on spleen tissue blood flow in rats.  
 a) SR-ext, KR-ext or JR-ext was orally administered one time. One h after the administration, the spleen tissue blood flow was measured in anesthetized rats with pentobarbital. b) SR-ext, KR-ext or JR ext was orally administered once a day for 7 d. One h after the final administration, the spleen blood flow was measured in anesthetized rats with pentobarbital. Each value represents the mean±S.E. of 8 rat. \* $p < 0.01$ , significantly different from control.

さほど増加しなかった。一方、単回投与で有意な皮膚血流増加作用を示さなかった JR-ext を反復投与すると、50 mg/kg 投与で約 35 %、200 mg/kg 投与で約 55 % と顕著な皮膚血流増加作用が認められた。

#### 4. 組織血流量に及ぼす影響

1) 単回投与：SR-ext, KR-ext, JR-ext 単回投与時の脾臓組織血流量に及ぼす影響を検討し、その結果を Fig. 3a に示した。対照群の脾臓組織血流量は  $173.0 \pm 8.5$  ml/min/100 g であった。SR-ext, KR-ext 及び JR-ext の単回投与群には脾臓組織血流量を増加させる作用が認められなかった。

2) 反復投与：SR-ext, KR-ext, JR-ext 反復投与時の脾臓組織血流量に及ぼす影響を検討し、その結果を Fig. 3b に示した。反復投与すると JR-ext 200 mg/kg 投与群には脾臓組織血流を有意に増加させる作用が認められた。SR-ext 及び KR-ext 200 mg/kg 投与群にもその傾向が認められた。さらに、JR-ext に関しては腎臓及び胃の組織血流量に及ぼす影響を検討したが、JR-ext にはそれらの血流を増加させる作用が認められなかった(成績は省略)。

#### 5. 血圧及び心拍数に及ぼす影響

1) 単回投与：SR-ext, KR-ext 単回投与時の血圧、心拍

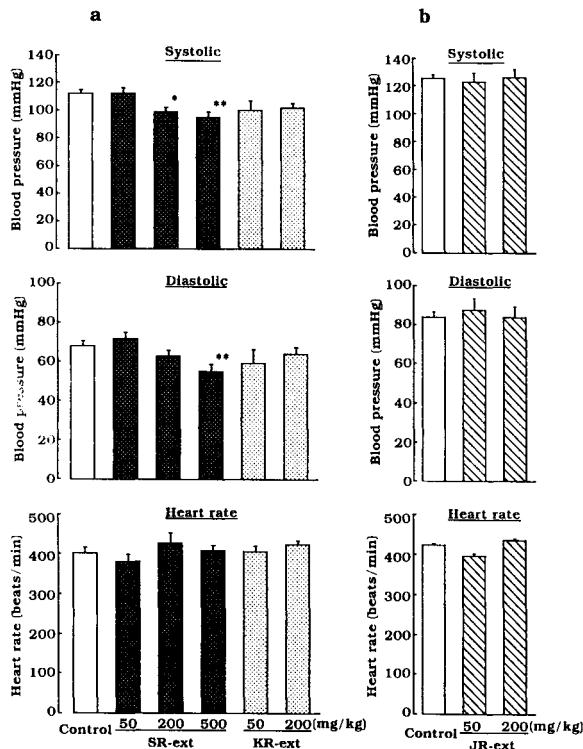


Fig. 4 Effects of 50% ethanolic extracts from various *Rehmanniae Radix* (crude root; SR-ext, dried root; KR-ext, steamed and dried root; JR-ext) on blood pressure and heart rate in rats.

a) SR-ext, or KR-ext was orally administered one time. One h after the administration, the blood pressure and heart rate were measured in anesthetized rats with pentobarbital. b) JR-ext, was orally administered once a day for 7 d. One h after the final administration, the blood pressure and heart rate were measured in anesthetized rats with pentobarbital. Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of 8 rats. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , significantly different from control.

数に及ぼす影響を検討し、その結果を Fig. 4a に示した。対照群の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数はそれぞれ  $111.7 \pm 2.5$  mmHg,  $68.0 \pm 4.9$  mmHg 及び  $412.1 \pm 11.3$  beats/min であった。SR-ext 200 mg/kg 投与群には収縮期血圧を有意に低下させる作用が認められ、拡張期血圧を低下させる傾向が認められた。SR-ext の投与量を 500 mg/kg まで増量すると収縮期血圧及び拡張期血圧はともに有意に低下した。しかし、心拍数は影響を受けなかった。KR-ext 50, 200 mg/kg 投与群には有意な血圧低下作用が認められなかった。

2) 反復投与: JR-ext 反復投与時の血圧、心拍数に及ぼす影響を検討し、その結果を Fig. 4b に示した。JR-ext 50, 200 mg/kg 投与は血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。

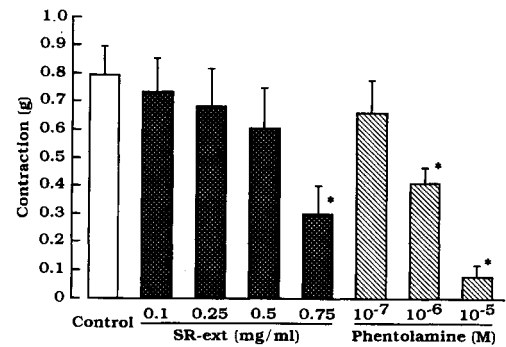


Fig. 5 Effects of 50% ethanolic extracts from *Rehmanniae Radix* (crude root; SR-ext) and phentolamine on norepinephrine-induced contraction in rings of rat aorta.

SR ext or phentolamine was added 10 min before the norepinephrine-induced contraction. Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of 4 experiments. \* $p < 0.01$ , significantly different from control.

## 6. 血管収縮に及ぼす影響

1) KCl 収縮: クレブスヘンゼライト液添加群では 60 mM の KCl の添加により  $0.99 \pm 0.10$  g ( $n=4$ ) の収縮反応が得られた。SR-ext あるいは JR-ext 0.1~0.75 mg/ml の添加は KCl 収縮に影響を及ぼさなかった (成績は省略)。

2) NE 収縮: Fig. 5 に示したごとく、クレブスヘンゼライト液添加群では  $10^{-4}$  mM の NE 添加により  $0.79 \pm 0.10$  g の収縮反応が得られた。SR-ext 添加は濃度依存的に血管収縮抑制作用を示したが、その作用は弱く 0.75 mg/ml の濃度で有意差が認められた。また、NE の  $\alpha$ -レセプター遮断薬のフェントラミンにも  $10^{-6}$  M 以上の濃度で NE による血管収縮を抑制する作用が認められた。しかし、JR-ext には NE による血管収縮を抑制する作用が認められなかった (成績は省略)。

## 考 察

修治法の違いにより生地黄、乾地黄、熟地黄と称される地黄の薬能変化を血行動態を指標に検討した。

SR-ext は単回投与において皮膚血流量を増加させる作用、収縮期及び拡張期血圧を低下させる作用を示し、血管拡張作用が示唆された。しかし、大動脈及び静脈血流量には影響を及ぼさなかった。また、ラット胸部大動脈標本に対しても NE による収縮反応に対する作用が弱く、KCl 収縮にはまったく影響を及ぼさなかった。これらのことから、SR-ext の血管床への作用点は比較的細い動脈と思われる。さらに、SR-ext の皮膚血流増加作

用は単回投与と反復投与においてさほど大きな差が認められなかったことから、SR-extの血流増加作用は血流と密接な関係がある血液レオロジーを介して徐々に血流を増加させるのではなく、SR-ext中の血管拡張作用成分の血中濃度に比例する末梢血管拡張作用によると推察された。

KR-extは皮膚血流量及び血圧に対してSR-extと類似の作用動態を示したが、その作用強度はSR-extに比して弱かった。これらのことから、地黄に血流促進作用を期待する時は乾地黄よりも生地黄を用いた方がより期待した効果が得られると思われる。しかし、生地黄は腐敗しやすく、保存手段のなかった時代では収穫の一時期しか用いることができなかつた。よって、古代中国人が生地黄を乾地黄に修治したのは長期保存を目的としたもので、血流促進という薬効を得るには同様に用いたと思われる。

一方、これらに対してJR-extは全く異なる作用動態を示した。まず、JR-extの動脈及び静脈血流に及ぼす影響を検討した。一般的に薬物の血流促進作用を検討したほとんどの研究は動脈血流を中心に検討されているが、漢方薬、特に駆瘀血生薬のごとく、血流の鬱滯を主症状とする疾患に応用されるものに対しては、静脈血流に及ぼす影響を検討することはその漢方薬の有用性を解明する上で極めて価値ある情報を得ることができると考えられる。

そこで、JR-extの単回投与及び反復投与による静脈及び動脈血流に及ぼす影響を検討した。その結果、JR-extは静脈血流を増加させる作用を示したが、それは反復投与時にみられるもので、単回投与時には認められなかった。動脈血流に対しては反復投与したが、それを増加させる作用が認められなかった。静脈血流が増加し、動脈血流が増加しなかった点については、JR-extの動脈系への作用点が細動脈系である可能性が示唆されるが、この点については今後再検討する予定である。

さらに、血流に及ぼすJR-extの影響を検討したところ、JR-extは皮膚組織血流量及び主要臓器で赤血球変形能と最も密接に関係するといわれる<sup>10)</sup>脾臓の組織血流量に及ぼす影響を検討したところ、JR-extは反復投与でこれらの血流を有意に増加させたが、単回投与ではその作用を示さず、さらに血圧降下作用も認められなかった。また、腎臓及び胃の組織血流量にも影響を及ぼさなかったことから、組織血流に及ぼすJR-extの影響は脾臓に対して特異的な作用と言えらるとともに、JR-extに造血系の活性化作用及び血液レオロジーの改善作用が示唆される。この点については、著者らはJR-extに瘀血病態モデルとされる<sup>11)</sup>アジュバント関節炎ラットに見

られる軽度貧血の予防作用、血栓症モデルのエンドトキシン誘発DICラットにおける血液レオロジー改善作用、特に赤血球変形能の低下を抑制する作用、線溶系機能の低下を抑制する作用を見出し報告<sup>11)</sup>している。これらのことからJR-extは反復投与により血液レオロジーを徐々に改善し、その結果、静脈系及び微小循環系の血流量を増加させると考えられる。

以上、血行動態に及ぼす影響を指標に生、乾、熟地黄の薬能を比較検討したところ生、乾地黄と熟地黄とは明確に区別することができた。成分的には今回、同一基源のカイケイジオウより得た生、乾、熟地黄50%エタノール抽出エキス中のカタルポール含量の測定を行い、生、乾、熟地黄の順にカタルポール含量が低下していた。さらに、我々は糖成分の変動にも着目し生、乾、熟地黄の順にスタキオース含量が減少し、マンニトリオース含量が増加することを見出している<sup>9)</sup>。これらの成分変動と薬理活性の相関については現在不明であるが、明らかに生、乾、熟地黄へと修治される過程で性状が変化するとともに有効成分も変化していると思われるので、今後、生、乾、熟地黄の有効成分を明らかにし、修治に伴う薬能変化と成分変化の関係をより詳細に検討する必要がある。

## References

- 1) Kitagawa, I., Nishimura, T., Furubayashi, A. and Yoshioka, I.: On the constituents of Rhizome of *Rehmannia glutinosa* LUOSU, *forma huichingensis* HSIAO. *YAKUGAKU ZASSHI* **91**, 593-596, 1971.
- 2) Tomoda, M., Kato, S. and Onuma, M.: Water soluble constituents of *Rehmanniae Radix*. I. Carbohydrates and acids of *Rehmannia glutinosa* f. *huichingensis*. *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 1445-1460, 1971.
- 3) Tomoda, M., Tanaka, M. and Kondo, N.: Water soluble constituents of *Rehmanniae Radix*. II. On the constituents of roots of *Rehmannia glutinosa* var. *purpurea*. *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 2411-2413, 1971.
- 4) Kitagawa, I., Fukuda, Y., Taniyama, T. and Yoshikawa, M.: Absolute stereostructures of rehmaglucosides A, B, and D three new iridoids isolated from Chinese *Rehmanniae Radix*. *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 1399-1402, 1986.
- 5) Yoshikawa, M., Fukuda, Y., Taniyama, T. and Kitagawa, I.: Absolute stereostructures of rehmaglucoside C and glutinoside A new iridoid lactone and a new chlorinated iridoid glutinoside from Chinese *Rehmanniae Radix*. *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 1403-1406, 1986.
- 6) Yoshikawa, M., Fukuda, Y., Taniyama, T., Cha, B. and Kitagawa, I.: Absolute configurations of rehmaonosides A, B, and C rehmapirosides. Three new ionone glucosides and a new monoterpene glucoside from *Rehmanniae Radix*. *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 2294-2297, 1986.
- 7) Nakase, K., Kimura, I., Kimura, M. and Kitagawa, I.: Inhibitory

- effect of rehmanioside B, a constituent of *Rehmanniae Radix*, on isolated bladder and urethral smooth muscle of mice. *Phytotherapy Research* **5**, 67-71, 1991.
- 8) Kitagawa, I., Fukuda, Y., Taniyama, T. and Yoshikawa, M.: Chemical studies on crude drug processing. VII. On the constituents of *Rehmanniae Radix*. (1) : Absolute stereostructures of rehmaglutins A, B, and D isolated from Chinese *Rehmanniae Radix*, the dried root of *Rehmannia glutinosa* LIBOSCU. *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 1171-1176, 1991.
- 9) Honda, S., Yutani, K., Kubo, M. and Du, X.: Koscino kyapirari denkieido ni yoru "Shojio" "Kanjo" "Jukujo" no toseibun no hikaku (高性能キャピラリー-電気泳動による「生地黄」「乾地黄」「熟地黄」の糖成分の比較), 21th Shoyaku Bunseki Toronkai Koenyoshishu (第21回生薬分析討論会講演要旨集), Osaka, pp.1-7, 1992.
- 10) Morioka, K., "Sugao no sekkekyu" (素顔の赤血球), Kanehara Shuppan Kabushikigaisha (金原出版株式会社), Tokyo, p.186, 1994.
- 11) Kubo, M., Asano, T., Shiimoto, H. and Matsuda, H.: Studies on *Rehmanniae Radix*. I. Effects of 50% ethanolic extract from steamed and dried *Rehmanniae Radix* on hemorheology in arthritic and thrombotic rats. *Biol. Pharm. Bull.* **17**, 1282-1286, 1994.