

한국산 생약으로 부터 해독물질의 개발(제 6보) - 금은화 메탄올 분획의 흰쥐 비장내 카드뮴 축적에 미치는 영향 -

백승화 · 김현주 · 김영옥 ·곽정숙 · 이종섭* · 박경옥* · 한두석** · 유일수***
원광대학교 자연과학대학 화학과, *의과대학 예방의학교실, **치과대학 구강해부학교실,
***이리농공전문대학 화공과

Development of Antitoxic Agents from Korean Medicinal Plants. Part 6. - Effects of Methanol Fraction of Lonicerae flos on the Accumulation of Cadmium in Spleen -

Seung Hwa Baek, Hyun Joo Kim, Young Ok Kim, Jung Suk Kwak, Jong Sub Lee*,
Kyung Ok Park*, Du Seok Han** and Il Soo You***

Department of Chemistry, College of Natural Science,

*Department of Preventive Medicine, School of Medicine, and

**Department of Oral Anatomy, School of Dentistry, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

***Department of Chemical Engineering, Iri Agricultural and Technical Junior College, Iksan, 570-110. Korea

(Received December 7, 1995)

(Accepted February 8, 1996)

ABSTRACT : This study was conducted to investigate the antitoxic component in methanol fraction of *Lonicerae flos*. The results were as follows:

1. When a 500 ppm of water soluble fraction of *Lonicerae flos* was administered, it showed the highest antitoxic effect.
2. Generally, detoxication effects of methanol fraction of *Lonicerae flos* increased. When the ethyl acetate soluble fraction of *Lonicerae flos* was administered, it exhibited the highest antitoxic effect against the toxicity of cadmium in spleen.

Key Words : *Lonicerae flos*, Detoxication effects, Cadmium, Spleen

I. 서 론

현대 산업이 급속도로 발달함에 따라 배출되는 산업 폐기물에 의해 야기되는 환경오염이 심각한 상태에 이르고 있다. 그 중 중금속은 광산에서 나오는 폐수, 중금속이 함유된 농약제 등의 사용으로 다른 독성물질과는 달리 생체에서 합성되거나 분해되지 않으며 일부 필수 금속을 제외하고는 배설되지 않고, 생체내에 축적되므로서 다양한 독성을 유발한다. 중금속 독성에 의한 일반적인 증상으로는 중추신경마비, 근의 무력화, 발암 등 급성 또는 만성중독을 일으키며 돌연변이성 기형유발과 같이 후세대까지 영향을 받게 된다(Gale *et al.*, 1979; Greener *et al.*, 1983).

최근에는 카드뮴이 발암성 환경독성물질로 알려지

고 있어 더욱 관심이 집중되고 있다(Nomiyama, 1980; Lin *et al.*, 1994; Waalkes *et al.*, 1992). 작업현장에서 생체가 카드뮴 분진에 노출되면, 피부독이 나타나는 것이 가장 대표적인 피부암의 예이며(Nomiyama, 1980; Friberg *et al.*, 1974; Samarawickrama, 1979; Nordberg, 1972; Friberg *et al.*, 1981), 흰쥐에 카드뮴을 투여하면 백혈병을 일으킨다는 보고도 있다(Waalkes *et al.*, 1992).

중금속 해독물질로 사용되고 있는 BAL이나 EDTA 등은 신장에 손상을 주는 등 2차적인 독성을 유발하는 물질로 문제가 되고 있어(WHO, 1977), 카드뮴의 세포 독성을 경감시키는 물질인 아연(Coogan *et al.*, 1992; Kaji *et al.*, 1992; Liu *et al.*, 1990), MT(Beattie *et al.*, 1990; Robson *et al.*, 1992), 구리(Kaji *et al.*, 1992),

GSH(Li *et al.*, 1993; Kelland *et al.*, 1992; Kang *et al.*, 1990), sodium butyrate(Thomas *et al.*, 1991) 등에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있고, 또한 이들 물질들의 상호관계에 대하여도 연구되고 있으나, 아직 카드뮴해독제로 사용하지 못하고 있는 실정이다. 자연산물을 이용한 중금속 해독물질을 개발하려 하고 있으나, 아직 그 연구는 미진한 상태이다(Han *et al.*, 1994; Lee *et al.*, 1994).

이에 연구자들은 생약 중에서 해독작용이 있는 것으로 알려진 금은화를 대상으로(한 등, 1993), 메탄올을 사용하여 금은화 추출물을 분획한 후 카드뮴에 중독된 흰쥐에 분획을 식이한 후, 카드뮴 축적량이 많은 것으로 알려진 비장에서 카드뮴 잔유량을 측정하여 해독경감 효과로 이용가능함을 인지하였으므로 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험재료 및 동물

실험에 사용한 동물은 원광대학교 의과대학 실험동물 사육장에서 사육한 Sprague-Dawley계통의 생후 8-12주령의 웅성 흰쥐를 사용하였으며, 실험시작 2주전부터 사육온도 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 $50 \pm 10\%$ 인 사육장에서 사료(고령 pellet사료; 삼양유지)와 음료수(수도물)를 자유로이 섭취할 수 있도록 하면서 환경에 적응시켰으며, 케이지당 6마리씩 1개군의 대조군과 케이지당 6마리씩 5개군의 실험군으로 총 65마리를 사육하였다.

2. 검액의 조제

1994년 충남 금산군 경희한약상에서 구입하여 그늘에서 말린 금은화를 정선한 후, 약 600 g을 평량하여 수용상에서 MeOH을 3배량 가하여 3시간씩 환류하여 추출한 다음, 이 추출액을 여지로 여과하고 여액을 감압농축하여, 흑말 메탄올 추출액 76.0 g(12.6%)을 얻었다. 이 추출액을 물에 현탁한 후, n-hexane으로 수회 반복 추출하고 추출액을 무수망초로 탈수시키고, 추출액을 여과한 후 감압농축시켜서 n-hexane 추출물을 13.6 g(2.3%)을 얻었다. 계속하여 chloroform, ethyl acetate, n-butanol로 순차적으로 추출하고, 위의 방법에 따라 용매를 감압농축하여, chloroform추출물 3.9 g(0.7%), ethyl acetate 추출물 6.0 g(1.0%), n-butanol추출물 6.0 g(1.0%)과 잔류하는 수층엑스 30.0 g(5.0%)을 얻었다. 이 분획을 필요에 따라 회석하여 사용하였다.

3. 시약 및 기기

금은화 추출액에 사용된 용매로는 methanol, n-hexane, chloroform, ethyl acetate, butanol 을 사용하였으며, 흰쥐 비장내 카드뮴 함량분석에 사용된 시약은 GR급을 사용하였으며, 카드뮴의 표준용액은 Sigma제를 사용하였다.

전처리시에 사용된 초자기구는 질산으로 세척하여 중금속을 제거한 후 사용하였으며, 분석용 기기는 원자흡광광도계(Varian, AA-30)를 사용하였다.

4. 실험방법

1) 흰쥐 비장내의 금은화 메탄올 추출액의 가용성 물 분획 식이량에 대한 카드뮴의 함량

실험동물군은 Table 1과 같이 4군으로 구분, 대조군으로(control) 카드뮴(186 ppm/사료 kg)단독 식이군, 실험군으로 카드뮴과 금은화 메탄올 추출액의 가용성 물 분획의 고용량(1000 ppm/사료 kg) 병용식이군, 카드뮴과 금은화 메탄올 추출액의 메탄올 가용성 물 분획의 중용량(500 ppm/사료 kg) 병용식이군, 카드뮴과 금은화 메탄올 추출액의 가용성 물 분획의 저용량(100 ppm/사료 kg) 병용식이군의 농도로 고형사료를 사용하여 4주간 식이하여 원자흡광광도계를 사용하여, 흰쥐 비장내의 카드뮴의 함량을 분석하였다.

2) 흰쥐 비장내의 카드뮴의 농도 측정

실험 24시간 전부터 절식한 흰쥐를 에테르로 마취시키고, 비장을 적출한 후, 3차 증류수로 3회 세척하여 진공건조기(110°C)내에서 24시간 건조시킨 다음, 200°C hot plate 상에서 각각 질산, 황산 및 과염소산을 이용한 습식산화 방법에 의하여 유기물을 분해시킨 후, 25%의 ammonium citrate용액 10 ml와 0.1% bromothymol blue(BTB) indicator 용액을 2-3방울 넣고, 용액의 색이 황색에서 녹색으로 변할때까지 ammonium hydroxide

Table 1. Concentration of cadmium in spleen of rats by water soluble fraction of *Lonicerae flos* (Unit: ppm)

Dose	Control	Experimental		
		100	500	1000
Cd+Lon.	$1.17 \pm 0.10^*$	0.97 ± 0.03	$0.86 \pm 0.09^*$	0.89 ± 0.02
Antitoxic of Cd (% decrease)	-	17.09	26.49	23.93

Each value represents the mean \pm S.D. Experimental animals were treated with cadmium by oral. Significantly different from control group (* $P < 0.05$).

용액을 가하여 중화시켰다. 여기에 10 ml의 40% ammonium sulfate 용액과 10 ml의 sodium diethyl dithiocarbamate(DDTC) 용액을 넣고, 세차게 흔들어 수분간 방치하고, 20 ml의 methyl isobutyl ketone(MIBK)을 가하여 격렬하게 흔들어 방치한 다음, methyl isobutyl ketone층을 취하여 120°C hot plate 상에서 휘산시켜 0.1 N HCl로 용해한 후, wave length 228.8 nm, slit path 0.5 nm의 분석조건에서 원자흡광광도계(Varian, AA-30)로 비장내의 카드뮴 함량을 측정하였다.

III. 결과 및 고찰

카드뮴은 니켈, 바나듐, 크롬 등과 함께 공업지역의 중요한 대기오염원의 하나로써 호흡기계에 위험한 금속 오염물질로 알려져 있다(Ferm *et al.*, 1977; Hwang *et al.*, 1992).

이에 실제 생체시료중에 들어있는 카드뮴 분석에 응용하기 위하여 생체시료중의 카드뮴의 함량을 분석하면, 카드뮴의 경감률 또는 회복률이 된다. 실험에 사용된 음용수에서는 카드뮴이 검출되지 않았으며, 금은화 추출액중에서 극미량의 카드뮴(2.16 ppb)이 검출되었으나, 이와같은 함량은 실험결과에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 사료된다. 한(한 등, 1993) 등은 금은화 추출액 중에 극성용매를 사용한 추출액의 투여가 카드뮴과 결합력이 강한 리간드 화합물이 용해되었으리라 생각되며, 그 중에 methanol을 용매로 사용한 추출액의 투여가 카드뮴의 배출을 촉진시켜서, 간장에서 카드뮴 축적량을 약 20.0% 정도 감소시켰다. 그러나 비극성 용매로 n-hexane을 사용하여 추출한 추출액은 카드뮴 투여군에서 카드뮴 축적에 대한 추출액의 효과는 아주 적은 것으로 보고한 바 있다. 최근에 백(백 등, 1995) 등은 간장에서 금은화 추출물의 투여량이 증가함에 따라, 금은화 추출물에 의한 카드뮴의 해독경감률은 증가하였으며, 금은화 추출물에 의한 흰쥐 간장내 카드뮴 해독경감 정도는 실험군에서 관찰한 바에 의하면, 카드뮴 제거율이 6.7-17.6%로 큰 차이를 볼 수 있었다. 이와같은 현상은 금은화의

구성성분으로 알려진 페놀산(caffeic acid, chlorogenic acid 및 tannic acid)이 카드뮴과 착물을 형성할 수 있는 리간드로써 작용하리라 사료된다. 이는 카드뮴 착물이 수용성으로 전화되어 배설함으로써 카드뮴 해독작용에 관여하리라 생각된다.

1. 흰쥐 비장내의 금은화 메탄올 추출액의 가용성 물 분획 식이량에 대한 카드뮴의 함량

카드뮴과 금은화 메탄올 추출물의 가용성 물 분획을 단독 혹은 병용 식이한 후, 각 실험군의 비장내의 카드뮴의 농도 변화는 Table 2과 같다. 흰쥐 비장내에서 금은화 메탄올 추출액의 가용성 물 분획의 식이량이 증가함에 따라 대조군에 비하여 실험군의 카드뮴 함량이 낮아졌다. 그러나 최근에 백(Kawai *et al.*, 1988; Baek *et al.*, 1995) 등이 금은화 추출액의 투여량의 증가에 대한 간장에서 카드뮴의 해독경감률을 보고한 바에 의하면, 흰쥐 간장의 카드뮴 축적량이 다른 장기에 축적되는 양보다 많이 나타난다고 보고하였다. 흰쥐 비장내의 금은화 메탄올 추출액의 가용성 물 분획 식이량에 대한 카드뮴의 함량변화는 금은화 메탄올 추출액의 가용성 물 분획의 식이량이 500 ppm/사료 kg 일 때, 카드뮴의 분석량이 가장 적은 0.86 ± 0.09 ppm(26.5%)으로 이는 카드뮴만을 식이한 대조군의 경우, 1.17 ± 0.10 ppm 보다 낮은 값으로 카드뮴의 해독경감율이 가장 높게 나타났다. 원자흡광광도계를 사용한 경우, 흰쥐의 비장중에 함유된 카드뮴의 검량선은 시료농도 1-6 ppb 범위내에서 양호한 직선을 나타내었다.

2. 흰쥐 비장내의 금은화 메탄올 추출액의 가용성 용매분획 식이량에 대한 카드뮴의 함량

카드뮴과 금은화 메탄올 추출물의 가용성 용매분획(500 ppm)을 단독 혹은 병용식이한 후, 각 실험군의 비장내의 카드뮴의 농도변화는 Table 2와 같다. 일반적으로 흰쥐 비장내에서 금은화 메탄올 추출액의 가용성 용매분획을 식이한 후, 카드뮴의 함량을 분석한 결과

Table 2. Concentration of cadmium in spleen of rats by methanol fraction of Loniceræ flos

(Unit: ppm)

Dose	Control	Experimental				
		HX	EA	BU	CH	HO
Cd+Lon.	$1.17 \pm 0.10^*$	0.88 ± 0.10	$0.71 \pm 0.20^*$	0.93 ± 0.26	0.72 ± 0.41	0.87 ± 0.09
Antitoxic of Cd (% decrease)		24.78	39.3	20.5	38.46	25.64

Each value represents the mean \pm S.D. Experimental animals were treated with cadmium by oral. Significantly different from control group (*P < 0.05) (HX; n-hexane, EA; ethyl acetate, BU; butanol, CH; Chloroform, HO; H₂O).

실험군의 카드뮴 함량은 대조군의 카드뮴 분석량인 1.17 ± 0.10 ppm으로, 보다 낮은 농도로 나타났다. 금은화 메탄올 추출물의 가용성 용매분획에 의한 흰쥐 비장내 카드뮴 해독경감 정도는, 실험군에서 관찰한 카드뮴 제거율은 20.5-39.3%로 차이를 볼 수 있었다. 이와 같은 현상은 금은화 메탄올 추출물의 가용성 용매분획에 대한 카드뮴 분석량은, 백(Baek *et al.*, 1995) 등이 보고한 금은화 가용성 물 추출물에 의한 흰쥐 간장내 카드뮴 해독경감정도에서 카드뮴 제거율 6.7-17.6%보다 상당히 높은 제거율을 나타냈다. 이처럼 금은화 메탄올 추출물의 가용성 용매분획에 대한 흰쥐 비장내의 카드뮴 제거율은, 가용성 에틸 아세테이트 분획에서 가장 높은 39.3%의 증가율을 보였다. 이는 근래에 중금속 해독물질로 사용되고있는 BAL이나 EDTA에 의한 흰쥐 간장의 카드뮴 해독경감효과를 백(백 *et al.*, 1995) 등이 보고한 바에 의하면, BAL의 카드뮴 해독경감율은 28.3%로 나타났으며, EDTA의 카드뮴 제거율은 32.0%로 증가하였다. 이와같은 금은화 메탄올 추출물의 가용성 에틸아세테이트 분획에서 흰쥐 비장내의 카드뮴 제거율인 39.3%에 비교하면, 낮은 수치로 금은화 추출물의 가용성 에틸 아세테이트 분획으로부터 카드뮴과 강한 착물을 형성하는 리간드 화합물을 포함하고 있으리라 생각된다. 이 연구결과를 박(Park, 1995)이 금은화 메탄올 추출물의 가용성 용매분획에 의한 카드뮴 세포독성에 대한 수복효과를 얻은 분석결과, 금은화 용매 분획 중 가용성 에틸 아세테이트 분획이 MTT(tetrazolium) 정량, NR(neutral) 정량 및 SRB(sulforhodamine B protein) 정량에서 유의성 있는 해독효과로 보고한 바와 일치하였음을 알 수 있었다. 이와 같은 결과는 금은화의 성분인 caffeic acid, chlorogenic acid와 tannic acid 같은 석탄산이 카드뮴과 결합할 수 있는 리간드 화합물이며, 백(Baek *et al.*, 1995) 등이 보고한 금은화 성분중의 caffeic acid와 카드뮴의 결합형성이 1:1의 안정한 착물을 형성함을 알 수 있는데, 분광학적인 현상으로 caffeic acid가 수용액내(pH 8.0)에서 keto형태로 한자리 리간드로 작용한 반면, 벤젠고리의 diol 형태는 두자리 리간드로 작용하여 킬레이트 화합물을 형성하리라 생각되나, 벤젠고리의 공액효과에 의하여 카르복실기의 음전하량을 증가시켜, 카드뮴(II)과 킬레이트 착물형성의 기여도를 증가시키기 때문으로 caffeic anion은 카드뮴과 결합시 두자리 리간드로 작용하여 착물을 형성한다고 보고하였다. 흰쥐 장기내 비장의 기능은 노화된 적혈구를 파괴하고, 면역반응에 관여하는 임파구를 생성한다. 또한 피 속에 있는 병원균이나 이물질을 없애주는 기능을 하므로, 비장에서 카

드뮴 해독경감 작용이 있으리라 사료된다(Anderson *et al.*, 1988; Seymour *et al.*, 1988). 이런 사실로 미루어 볼때 금은화 메탄올 추출물의 가용성 에틸 아세테이트 분획을 고성능 액체 크로마토그래피법을 이용하여, 순수한 리간드 화합물을 분리 분석하고, 아울러 카드뮴의 해독물질에 관한 메카니즘과 그 기전을 규명해야 할 중요한 과제의 하나로 생각된다.

IV. 결 론

흰쥐의 카드뮴 식이시, 금은화 메탄올 추출액의 가용성 용매 분획에 대한 카드뮴 착물 형성을 중심으로, 관찰한 카드뮴 분석량에 대한 해독경감효과에 대하여, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 카드뮴 식이량에 대한 흰쥐 비장중의 금은화 메탄올 추출액의 가용성 물 분획 농도 증가에 따른, 카드뮴 함량은 금은화 메탄올 추출액의 가용성 물 분획 농도가 500 ppm에서 가장 낮은 0.86 ± 0.09 ppm으로, 카드뮴의 해독경감효과는 가장 높은 26.5%의 증가를 보였다.

2. 실험군에서 카드뮴 해독경감율은 금은화 메탄올 추출액의 가용성 전체적으로, 모든 가용성 용매 분획에 대하여 카드뮴의 분석량이 감소하였으며, 가용성 용매 분획 중에서 가용성 에틸 아세테이트 분획 식이군에서 가장 높은 카드뮴 해독경감율(39.3%)을 보였다.

이상의 카드뮴 분석 결과를 종합해 보면, 금은화 메탄올 추출물의 가용성 용매분획을 식이하였을때, 비장에서 카드뮴 축적에 대한 분석량은 극성용매인 에틸 아세테이트를 사용하여 추출한 분획을 식이한 경우, 가장 적은 카드뮴 함량을 나타냈으며, 이런 현상은 카드뮴 축적을 감소시키고 유해작용을 경감시켰다.

참고문헌

- Anderson, W.A.D., and Scotti, T.M. (1988): Synopsis of pathology, 9th Ed. The C.V. Mosby company. pp. 476-480.
- Beattie, J.H., Marion, M., Schmit, J.P. and Denizeau, F. (1990): The cytotoxic effects of cadmium chloride and mercuric mixtures in rat primary hepatocyte cultures. *Toxicology*. **62**(2), 161-173.
- Coogan, T.P., Bare, R.M. and Waalkes, M.P. (1992): Cadmium-induced DNA strand damage in cultured liver cells: reduction in cadmium genotoxicity following zinc pretreatment. *Toxicology and Applied pharmacology*. **113**(2), 227-233.
- Ferm, V.H. and Carpenter, S.J. (1977): De-

- velopmental malformations resulting from the administration of lead salts, *Exp. Mol. Pathol.* **7**, 208-213.
- Friberg, L. and Kjellstrom, T. (1981): Cadmium: In disorder of Mineral Metabolism. Academic Press, New York. pp. 318-334.
- Friberg, L., Piscator, M., Nordberg, G.F. and Kjellstrom, T. (1974): Cadmium in the Environment. CAC Press, Cleveland.
- Gale, T.F. and Bunch, J.D. (1979): The Effect of the time of administration of chromium trioxide on the embryotoxic response in hamsters. *Teratology*, **19**, 81-86.
- Greener, Y. and Kochen, J.A. (1983): Methylmercury toxicity in the chick embryo. *Teratology*. **28**, 23-28.
- Han, D.S., You, I.S., Lee, J.S. and Baek, S.H. (1994): Effects of medicinal plants on the accumulation of cadmium in mice. *Kor. J. Toxicol.* **10**(2), 169-179.
- Huang, M.T., Smart, R.C., Wang, C.Q. and Conney, A.H. (1988): Inhibitory effect of carcummin, chlorogenic acid, caffeic acid and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-o-tetradecanoyl phorbol-13-acetate. *Cancer Res.* **48**, 5941-5946.
- Kaji, T., Ohkaward, S., Yamamoto, C., Sakamoto, M. and Kozuka, H. (1992): Possible mechanism for zinc protection against cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology*, **76**(3), 257-270.
- Kelland, L.R., Mistry, P., Avel G., Freidlos, F., Loh, S. Y., Roberts, J.J. and Harrap, K.R. (1992): Establishment and characterization of an in vitro model of acquired resistance to cisplatin in a human testicular nonseminomatous germ cell line. *Cancer Res.* **52**(7), 1710-1716.
- Kang, Y.J. and Enger, M.D. (1990): cadmium cytotoxicity correlates with the changes in glutathione content that occur during the logarithmic growth phase of A549-T27 cells. *Toxicology Letters.* **51**(1), 23-28.
- Kawai, H., Kuroyanagi, M., Umehara, K., Veno, A. and Sataka, M. (1988): Studies on the of saponins *Lonicera japonica* THUNB. *Chem. Pharm. Bull.* **36**(12), 4769-4775.
- Kaji, T., Mishima, Aji T., Koyanagi, E., Yamamoto, C., Sakamoto, M. and Kozuka, H. (1992): Possible mechanism for zinc protection against cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology*, **76**(3), 257.
- Lee, K.N., You, I.S. and Lee, J.S. (1994): A study on antitoxic effects of natural products against nickel toxicity. *Kor. J. Env. Hlth. Soc.* **20**, 85-95.
- Lin, R.H., Lee, C.H., and Lin-Shiau, S.P. (1992): Studies on cytotoxic and genotoxic effects of cadmium nitrate and lead nitrate in chinese hamster ovary cells. *Environmental and Molecular Mutageneses.* **23**(2), 143-147.
- Liu, J., Kershaw, W.C. and Klaassen, C.D. (1990): Rat primary hepatocyte cultures are a good model for examining metallothionein-induced tolerance to cadmium toxicity. *In vitro cellular and Developmental Biology-Animal.* **26**(1), 75-79.
- Nomiyama, K. (1980): Recent progress and perspectives in cadmium health effects studies. *Sci. Total Environ.* **14**, 199-232.
- Robson, T., Hall, A. and Lohrer, H. (1992): Increased sensitivity of a chinese hamster ovary cell line to alkylating agents after overexpression of the human metallothionein 11-A gene. *Mut. Res.* **274**(3), 177-185.
- Nordberg, G.F. (1972): Cadmium metabolism and toxicity. *Environ. Physiol. Biochem.* **2**, 121-130.
- Samarawickrama, G.P. (1979): Biological effects of cadmium in mammals. In Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium. Webb, M. (Ed), pp. 341-421.
- Seymour, I. Schwartz, G., Shires, T. Spencer, F.C. (1988): Principle of surgery. 5th Ed. McGraw-Hill Co., pp. 1441-1457.
- Thomas, D.J., Angle, C.R., Swanson, S.A. and Cafrey, T.C. (1991): Effect of sodium butyrate on metallothionein induction and cadmium cytotoxicity in ROS 17/2.8 cells. *Toxicology.* **66**(1), 35-46.
- Waalkes, M.P., Reham, S., Sass, B. and Ward, J.M (1992): Cadmium in the hematopoietic system by cadmium in rats. *Iarc Scientific Publications Lyon.* **188**, 401-401.
- World Health Organization (1977): Lead environmental health criteria 3, Geneva, WHO, 160.
- 백승화, 유일수, 이종섭, 한두석 (1995): 한국산 생약으로부터 해독물의 개발(제 2보). 흰쥐 간장내의 카드뮴 축적에 미치는 금은화 추출물의 영향. *Kor. J. Toxicol.*, in printed.
- 백승화, 유일수, 이종섭, 한두석 (1995): 한국산 생약으로부터 해독물의 개발(제 4보). 흰쥐 간장내의 카드뮴 축적에 미치는 인삼 추출물의 영향. *Kor. J. Toxicol.*, in printed.
- 백승화, 이홍, 배현옥, 김영옥, 광정숙, 유현경, 한두석 (1995): 한국산 생약으로부터 해독물의 개발(제5보). 배양 맥서 신경아교세포에서 caffeic acid와 카드뮴의 결합에 의한 해독효과. *Kor. J. Toxicol.*, in printed.
- 박인성 (1995): 금은화 메타놀 분획의 카드뮴 세포독성에 대한 수복효과. 원광대학교 석사학위논문.
- 한중현, 백승화, 김일광, 한두석 (1993): 금은화 추출물의 세포독성에 관한 연구. 원광대학학. **3**(1), 23-32.