

원저

黃連解毒湯과 溫清飲이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響

金恩善* · 朴致相* · 朴昌國*

ABSTRACT

A Experimental Study on the Effect of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum on Hyperlipidemia & Hypertension

Kim, Eun Sun*. Park, Chi Sang*. Park, Chang Gook.*

* Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung San University

The aim of the present study was to investigate the effect of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum on essential hypertension and hyperlipidemia.

Rats were orally administered for 30days with Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum and the blood was withdrawn at 10, 20 and 30days after an oral administration.

The heart rate, tail blood pressure, plasma renin activity, plasma level of aldosterone, catecholamine, sodium and angiotensin II were measured after an oral administration of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum in spontaneously hypertensive rat(SHR).

In addition, serum levels of total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and total lipid were measured cholesterol-fed rats.

The results were summarized as follows ;

1. A significant decrease of tail blood pressure was shown at 10, 20 and 30days after Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum treatment in SHRs, compared with saline.
2. Heart rate was significantly decreased at 30days in SHRs after Hwangryeon-headock-Tang treatment and at 20, 30days after Onchung-Eum treatment in SHRs, compared with the effects of saline group.
3. A significant decrease of plasma aldosterone level was elicited at 10, 20days after Hwangryeonheadock-Tang treatment in SHRs, compared with the effects of saline group.
4. Plasma renin activity was significantly decreased at 10days after Onchung-Eum treatment compared with the effects of saline group in SHRs.
5. Plasma norepinephrine level was significantly decreased at 20 and 30days after Onchung-Eum treatment in SHRs, compared with the effects of saline group.

* 경산대학교 심계내과학 교실

접수일: 99. 3. 31 연락처: 김은선 T. 053-763-1121

6. A significant decrease of plasma epinephrine level was induced at 30days after Hwangryeonheadock-Tang treatment and at 10, 20 and 30days after Onchung-Eum treatment, compared with the effects of saline group in SHR.

7. Plasma sodium level was significantly decreased at 20days after Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum treatment, compared with the effects of saline group in SHR.

8. Plasma angiotensin II level was significantly decreased at 30days after Onchung-Eum treatment, compared with the effects of saline group in SHR.

9. A significant decrease of body weight was observed at 20 and 30days after Hwangryeonheadock-Tang treatment and at 10, 20 and 30days after Onchung-Eum treatment, compared with the effects of saline group in hyperlipidemia rats.

10. Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum showed a significantly decreasing effect at 30days on serum total cholesterol level in hyperlipidemia rats, compared with the saline treatment.

11. Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum saw a significantly decreasing effect at 20 and 30days respectively on serum triglyceride level in hyperlipidemia rats, compared with the saline treatment.

12. Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum decreased on serum HDL-cholesterol level significantly, compared with the saline treatment in hyperlipidemia rats.

13. A significant decrease of serum LDL-cholesterol was observed at 10 and 30days after Hwangryeonheadock-Tang treatment and at 30days after Onchung-Eum treatment, compared with the effects of saline group in hyperlipidemia rats.

14. Hwangryeonheadock-Tang had a significantly decreasing effect at 10, 20 and 30days on serum total lipid level, compared with the saline treatment in hyperlipidemia rats.

15. Hwangryeonheadock-Tang elicited a significantly decreasing effect on weight of kidneys, spleen and testes respectively and Onchung-Eum induced on weight of liver and spleen respectively in hyperlipidemia rats, compared with saline treatment.

These Findings suggest a possible anti-hypertensive and anti-hyperlipidemic effect of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum.

Key Words : Hwangryeonheadock-Tang(黃連解毒湯), Onchung-Eum(溫清飲), hypertension (高血壓), hyperlipidemia(高脂血症)

I. 서 론

高血壓은 慢性 循環期系疾患中 發生頻도가 가장 높은 疾患으로 頭痛, 眩暈, 項強, 耳鳴, 心悸亢進, 失眠, 健忘, 易怒, 集中力 低下, 眼昏, 發作的 全身無力症, 失神 등의 症狀이^{1,2)}

나타나 韓醫學의 眩暈, 肝陽上亢, 頭痛 등의 範疇에 屬하며³⁾, 高血壓으로 動脈硬化가 促進되면 血管의 挾搾이나 閉鎖로 인한 併發症으로 狹心症, 心筋梗塞, 腦梗塞, 末梢血管疾患 등이, 合併症으로 腦出血, 高血壓性腦症, 心不全 등이 惹起된다^{1,2)}.

高脂血症은 血中 脂質의 濃도가 非定常的

으로 높은 수치를 나타내는 病理狀態를 指稱하는데, 心悸, 怔忡, 眩暈, 胸痺, 心痛, 頭痛 등의 症狀를 誘發하므로^{1,2,4-6)} 膏粱厚味之疾, 火熱, 痰火, 濕熱, 痰濁, 痞鬱, 瘀血 등의 範疇에 屬하고¹⁾ 動脈硬化症의 직접적인 原因이 되기 때문에 血清內 數值가 높을수록, 젊은 나이에 發生할수록 이로 因한 死亡率이 增加하며²⁾, 高血壓과 더불어 腦卒中, 腦萎縮, 動脈硬化症, 虛血性心疾患, 腎不全을 誘發하는 중요한 因子가 된다^{1,2,4,6)}.

高血壓과 高脂血症은 韓醫學의인 病名은 아니나, 이로 因한 二次的인 症狀과 合併症이 주로 火熱, 痰濁, 瘀血 등과 類似한 것으로 認識되어 有效한 것으로 報告되고 있다.

黃連解毒湯은 火熱을 治療하는 대표적인 處方으로 王燾⁷⁾의 外臺秘要에 最初로 記載되었으며, 外感이나 五臟不調和의 內因, 五志過極의 諸熱邪를 瀉火解毒하고, 一切의 火熱로 因한 煩躁狂亂, 口燥咽乾, 大熱乾嘔, 錯語不眠과 三焦의 積熱로 邪火가 妄行할 때 나타나는 吐血, 衄血 등에 사용되었다⁸⁻¹⁰⁾. 實驗的 研究에서 鄭¹¹⁾은 黃連解毒湯 構成本草 各各의 乾燥 Ex.에 對한 血壓降下效果를 立證하였고, 杜¹²⁾는 黃連解毒湯이 血中 cholesterol을 減少시켜 高脂血症에는 效果가 있으나, 血壓에 對해서는 一過性으로 下降效果를 나타내다가 오히려 上升시킨다고 報告하였다.

溫清飲은 黃連解毒湯에 血症의 代表方인 四物湯을 合方한 處方으로 龔¹³⁾의 萬病回春에서 婦人 血崩에 最初로 사용되었으며 臨床的 으로는 皮膚疾患과 不正生殖器出血에 多用되고 있는데^{14,15)}, 實驗的 研究에서 徐¹⁶⁾는 溫清飲이 四鹽化炭素로 損傷된 白鼠 肝細胞를 恢復시키는 時間을 短縮시킴을, 范¹⁷⁾은 血液透過性과 皮膚炎症을 減少시켜 抗알레르기 效果와 出血時間을 短縮시키고 血中 fibrinogen과 血小板數를 增加시켜 止血作用이 優秀함을 報告하였다.

이에 著者는 清熱瀉火解毒의 代表方인 黃連解毒湯과 溫補養血하는 四物湯을 黃連解毒湯에 合方한 溫清飲이 高血壓과 高脂血症에 效果가 있을 것으로 思料되어, 先天性高血壓

白鼠와 0.1% cholesterol食餌로 高脂血症을 誘發시킨 白鼠에게 黃連解毒湯과 溫清飲을 投與하여 血壓, 血中 aldosterone, renin, catecholamine, sodium, angiotensin, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol 의 含量變化를 觀察하여 有意性있는 結果를 얻었기에 이를 報告하는 바이다.

II. 실험

A. 高血壓에 關한 實驗

1. 動物 및 材料

1) 動物

動物은 體重 200~250g인 12週의 先天性高血壓 雄性白鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)를 固形飼料(삼양유지사)와 물을 충분히 공급하면서 實驗前 2週 以上 實驗室 環境에 適應시킨 後 사용하였다.

2) 材料

材料는 市中에서 購入하여 精選한 藥材를 사용하였으며 實驗에 사용한 黃連解毒湯은 後世處方學¹⁸⁾에, 溫清飲의 處方은 圖說漢方 診療要方¹⁹⁾에 記載된 것이며 그 內容과 1貼分量은 다음과 같다.

(1) 黃連解毒湯

韓藥名	生藥名	分量(g)
黃連	<i>Coptidis Rhizoma</i>	5.00
黃芩	<i>Scutellariae Radix</i>	5.00
黃柏	<i>Phellodendri Cortex</i>	5.00
梔子	<i>Gardeniae Fructus</i>	5.00
合 計		20.00

(2) 溫清飲

韓藥名	生藥名	分量(g)
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	8.00
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix</i>	8.00
白芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	6.00
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	6.00
黃芩	<i>Scutellariae Radix</i>	6.00
梔子	<i>Gardeniae Fructus</i>	4.00
黃連	<i>Cortidis Rhizoma</i>	3.00
黃柏	<i>Phellodendri Cottex</i>	3.00
		44.00

2. 方法

1) 檢液의 調製

上記 處方 各4貼 分量에 10配量의 蒸溜水를 加하여 冷却管 裝置下에서 直火로 3時間 加熱 抽出한 後 濾過하여 그 濾液을 減壓 濃縮하였으며, 그 總量을 240ml로 하였다.

2) 藥物投與

先天性高血壓 白鼠 7마리를 1群으로 하여 對照群(control group), 黃連解毒湯投與群(sample A group), 溫清飲投與群(sample B group) 등 3個群으로 나누었다.

① 對照群(control group): 1日1回, 30日 동안 體重 100g당 1ml씩 saline을 經口投與하였다.

② 藥物群(sample group): 1日1回, 30日 동안 體重 100g당 1ml씩 藥物을 經口投與하였다.

3) 血壓 測定

血壓 測定은 physiography(Grass Model 7E, U.S.A)를 사용하여 비관혈적으로 血壓을 測定하였다. 60W 백열전구로 保溫시킨 後에 白鼠의 尾動脈 血壓을 測定하였다.

4) 採血 및 血漿分離

白鼠를 ether로 마취한 後 鎖骨下靜脈에서 血液 1ml을 採血하여 EDPA溶液(3mg/ml in saline) 0.5ml로 채운 용기에 加한 後 4℃에서 3000rpm으로 15분간 遠心分離시킨 다음 血漿 catecholamine, aldosterone 定量 및 Renin 活性度 測定을 위하여 -80℃에 보관하였다.

5) 血漿 成分의 測定

(1) Aldosterone 定量

Radioimmunoassay(RIA)法20)에 따라 市販用 kit(Aldosterone II RIA Diagnostic kit, Abbott)를 사용하여 定量하였다.

(2) Renin 活性度 測定

Radioimmunoassay(RIA)法21)에 따라 市販用 kit(Renin Riabead, Abbott)를 사용하여 測定하였다.

(3) Catecholamine 定量 分析

Hjemdahl 變法22)에 따라 血漿中の catecholamine을 4℃에서 抽出하였다. 血漿 0.1M HClO4를 加하여 蛋白質을 제거하고 acid washed alumina에 吸着시킨 다음, 蒸溜水로

水洗하고 0.1M HClO4에 溶出시켜 溶出液 20 μl를 HPLC(High Performance Liquid Chromatography; Waters Model U6K Injector, 510pump)에 注入하여 norepinephrine, epinephrine의 含量을 測定하였다.

(4) Sodium 含量의 測定

Sodium 含量은 Atomic absorption spectrophotometer(Pyeunicom, SP 1900)를 사용하여 定量 하였는데, 5mA의 lamp current를 加해 얻어진 빛에너지(Na:58.98 nm)를 slit(0.18nm)에 통과시킨 다음, 原子化된 試料溶液의 흡광도로써 定量하였다. 이때 chemical gas burner의 燃料은 air/acetylene (air: 5.0 l/min, C2H2: 0.9 l/min)을 混合하여 사용하였다.

(5) Angiotensin 含量의 測定

RIA法23)에 따라 市販用 kit(Angiotensin II RIA kit, Aloka)를 사용하여 測定하였다.

3. 統計處理

各 結果의 統計的 有意性은 Student's T-test로 檢證하였으며, P<0.05以上인 것을 有意하다고 인정하였다. 實驗 始作前의 對照群과 藥物投與群의 血壓, 血漿中 aldosterone, renin activity, catecholamine 含量을 1.00으로 基準하여 相對的 比較值를 算出하여 실험 데이터의 괄호안에 기입하였다.

B. 高脂血症에 關한 實驗

1. 動物 및 材料

1) 動物

動物은 體重 220-260g의 Sprague-Dawley 系 雄性 白鼠를 固形飼料(삼양유지사)와 물을 충분히 공급하면서 實驗前 3週 以上 實驗室 環境에 適應시킨 後 사용하였다.

2) 材料

本 實驗에 사용한 藥材는 高血壓에 對한 實驗에 사용한 것과 同一하다.

2. 方法

1) 檢液의 調製

本 實驗에는 高血壓에 對한 實驗과 同一한 方法으로 調製한 檢液을 사용하였다.

2) 高脂血症 誘發

實驗動物 8마리를 1群으로 하여 正常群 (normal group), 對照群(control group), 黃連解毒湯投與群(sample A group), 溫清飲投與群(sample B group) 등 4個群으로 나누었다.

高脂血症을 誘發하기 위하여 正常群을 제외한 實驗群에는 食餌에 cholesterol 1%와 sodium cholate(Across, USA) 0.25%를 첨가하였다. 30日間 飼育하면서 매일 30g의 飼料를 割當하고, 먹이 攝取量을 測定하였다.

動物性 蛋白質 給原은 casein(동양화학, 한국)을, 脂肪 給原은 corn oil(제일제당, 한국)을 사용하였다. Cholesterol은 Kokusan Chemical Co.(Japan)제품을 구입하여 사용하였고, 미비탈 混合物은 AIN-76(Harlan, Teklad, U.S.A)을 사용하였으며 비타민 混合物은 AIN-76A(Harlan, Teklad, U.S.A)을 사용하였다.

3) 檢液 投與

Control group에는 生理食鹽水를, sample group에는 위에서 調製한 檢液을 體重 kg當 10ml씩 1日 1回 經口投與 하였다.

4) 採血 및 血清分離

採血은 12時間 絶食 後 ether 麻醉 後에, 鎖骨下靜脈에서 行하였고, 冷臧 遠心分離後 血清을 取하였다.

5) 血清 成分의 分析

(1) Total cholesterol 含量 測定

血清中 total cholesterol 含量은 C. Allain²⁴⁾의 酵素法에 따라 total cholesterol 측정용 kit(아산제약, 한국)로 측정하였다.

(2) Triglyceride 含量 測定

血清中 triglyceride 含量은 Van Handel²⁵⁾의 효소법에 의하여 Cleantech TG-S kit(아산제약, 한국)로 측정하였다.

(3) High density lipoprotein(HDL) cholesterol 含量 測定

血清中 HDL-cholesterol 含量은 Warnick²⁶⁾의 酵素法에 의하여 HDL-cholesterol kit(아산제약, 한국)로 측정하였다.

(4) Low density lipoprotein(LDL) cholesterol 含量 測定

血清中 LDL-cholesterol 含量은 Friedewald²⁷⁾에 依據해서 算出하였다. 즉 total cholesterol

(HDL-cholesterol + triglyceride/5)로 계산하였다.

3. 統計處理

各 結果의 統計的 有意性은 Student's T-test로 檢證하였으며 P<0.05 以上인 것을 有意하다고 인정하였다.

實驗前 正常群, 對照群, 藥物投與群의 血清中 total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol 含量을 1.00로 基準하여 相對的 比較值를 算定하여 table의 괄호안에 기입하였다.

III. 실험성적

A. 高血壓에 關한 實驗

1. SHR의 血壓에 미치는 影響

Table I.

Effects of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum on the Tail Blood Pressure in SHR

Experimental Group	Dose (mg/kg.p.o)	No. of Animals	Tail Blood Pressure (mmHg)			
			initial	10	20	30(days)
Control	-	7	165.0±3.4 (1)	169±3.1 (1.03±0.02)	182.3±1.4 (1.11±0.02)	173.5±4.9 (1.05±0.03)
Sample A	100	7	169.2±5.2 (1)	164.1±5.0 (0.94±0.01)*	162.2±4.5 (0.95±0.01)**	154.8±4.9 (0.91±0.02)**
Sample B	100	7	168.0±3.8 (1)	162.6±3.0 (0.93±0.01)*	156.6±1.9 (0.93±0.02)***	156.1±1.7 (0.93±0.02)**

Control group: 1mlsaline/100g(weight) feed-treated group during 10, 20, 30days

Sample A group: Hwangryeonheadocktang-treated group during 10, 20, 30days

Sample B group: Onchung-eum-treated group during 10, 20, 30days

Values are mean ± standard error of 7 rats.

* ; Statistically significant as compared with control data

(* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001)

2. SHR의 aldosterone 含量 變化

Table II.

Effect of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum Water Extract on the Plasma Aldosterone Concentration in the SHR

Experimental Group	Dose (mg/kg,p.o)	No. of Animals	Plasma Aldosterone Level (pg/ml)			
			initial	10	20	30(days)
Control	-	7	75.2±4.8 (1)	102.4±14.2 (1.34±0.18)	147.9±21.1 (2.02±0.33)	57.0±6.0 (0.80±0.08)
Sample A	100	7	81.3±3.4 (1)	66.2±8.7 (0.81±0.10)*	52.3±8.0 (0.64±0.09)**	80.3±7.4 (0.99±0.09)
Sample B	100	7	78.3±5.6 (1)	81.6±10.7 (1.04±0.22)	125.3±15.6 (1.60±0.38)	40.3±4.5 (0.52±0.11)

Legends are the same in Table I.

3. SHR의 renin 活性度 變化

Table III.

Effects of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum water extract on Plasma Renin activity in SHR

Experimental Group	Dose (mg/kg,p.o)	No. of Animals	Plasma Renin Activity (ng/ml/hr)			
			initial	10	20	30(days)
Control	-	7	3.90±0.42 (1)	5.09±0.43 (1.34±0.09)	4.65±0.22 (1.28±0.14)	2.52±0.26 (0.66±0.06)
Sample A	100	7	3.87±0.58 (1)	3.39±0.33 (1.03±0.20)	3.80±0.33 (1.18±0.24)	2.43±0.39 (0.69±0.14)
Sample B	100	7	3.77±0.48 (1)	3.27±0.35 (0.90±0.09)**	3.51±0.41 (0.97±0.01)	2.56±0.39 (0.66±0.04)

Legends are the same in Table I.

4. SHR의 catecholamine 含量 變化

1) SHR의 norepinephrine 含量 變化

Table IV.

Effect of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum water Extract on the Plasma Norepinephrine Concentration in SHR

Experimental Group	Dose (mg/kg,p.o)	No. of Animals	Plasma Norepinephrine Level (ng/ml)			
			initial	10	20	30(days)
Control	-	7	1.00±0.16 (1)	1.15±0.13 (1.14±0.14)	1.36±0.15 (1.37±0.18)	1.62±0.19 (1.62±0.08)
Sample A	100	7	1.16±0.12 (1)	1.05±0.18 (0.90±0.15)	1.25±0.22 (0.90±0.18)	1.50±0.14 (1.29±0.14)
Sample B	100	7	1.30±0.16 (1)	0.93±0.17 (0.72±0.15)	1.10±0.18 (0.90±0.02)*	1.37±0.22 (1.05±0.10)**

Legends are the same in Table I.

2) SHR의 epinephrine 含量 變化

Table V.

Effect of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum Water Extract on the Plasma Epinephrine Concentration in SHR

Experimental Group	Dose (mg/kg,p.o)	No. of Animals	Plasma Epinephrine Level (ng/ml)			
			initial	10	20	30(days)
Control	-	7	0.49±0.05 (1)	0.55±0.06 (1.13±0.05)	0.53±0.07 (1.08±0.05)	0.56±0.06 (1.14±0.05)
Sample A	100	7	0.75±0.08 (1)	0.77±0.08 (1.02±0.05)	0.75±0.05 (1.00±0.05)	0.71±0.09 (0.94±0.07)*
Sample B	100	7	0.56±0.04 (1)	0.48±0.04 (0.85±0.03)**	0.44±0.05 (0.78±0.04)***	0.42±0.05 (0.75±0.04)***

Legends are the same in Table I.

5. SHR의 sodium 含量 變化

Table VI.

Effect of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum Water Extract on the Plasma Sodium Concentration in SHR

Experimental Group	Dose (mg/kg,p.o)	No. of Animals	Plasma Sodium Level (mEq/l)			
			initial	10	20	30(days)
Control	-	7	144.80±2.17 (1)	145.12±1.74 (1.00±0.02)	156.27±1.85 (1.08±0.02)	110.08±3.50 (0.76±0.03)
SampleA	100	7	139.42±1.85 (1)	140.20±2.17 (1.08±0.02)	131.04±1.79 (0.94±0.02)***	102.08±3.77 (0.73±0.03)
SampleB	100	7	148.90±2.15 (1)	147.80±3.71 (0.99±0.03)	131.02±3.66 (0.87±0.03)***	108.75±3.97 (0.73±0.04)

Legends are the same in Table I.

6. SHR의 angiotensin 含量 變化

Table VII.

Effect of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum on the Plasma Angiotensin II Concentration in SHR

Experimental Group	Dose (mg/kg,p.o)	No. of Animal	Plasma Angiotensin Level (ng/ml)
			30 days
Control	-	7	5.92±0.54
SampleA	100	7	6.27±0.61
SampleB	100	7	4.20±0.55*

Plasma angiotensin II level was measured at 30days after an oral administration of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum water extract in 7 SHR.

Control group: physiological saline administered.

Sample A group: Hwangryeonheadock-Tang treated.

Sample B group: Onchung-Eum treated.

Significant difference from control group, P<0.05.

B. 高脂血症에 관한 實驗

1. Total cholesterol 含量 變化

Table VIII.

Effects of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum on Serum Total Cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats Induced by 1% Cholesterol-fed

Group	Dose (mg/kg,p.o)	No. of Animals	Total Cholesterol Concentration (mg/dl)			
			initial	10	20	30(days)
Normal	-	8	95.79±4.75 (1)	78.01±5.16 (0.71±0.01)	98.23±3.49 (1.05±0.06)	60.63±2.86 (0.65±0.05)
Control	-	8	106.65±1.14 (1)	195.69±17.03 (1.84±0.17)***	336.48±22.42 (3.17±0.23)***	274.53±14.50 (2.64±0.14)***
SampleA	100	8	104.94±2.55 (1)	166.69±13.11 (1.59±0.13)	307.98±40.09 (2.16±0.35)	125.38±12.28 (1.21±0.13)***
SampleB	100	8	101.88±3.83 (1)	186.38±21.12 (1.89±0.17)	268.04±16.89 (2.17±0.21)	167.38±7.90 (1.66±0.10)***

Normal group: None-treated group

Control group: 1% cholesterol feed-treated group during 10, 20, 30days

Sample A group: Hwangryeonheadocktang-treated group during 10, 20, 30days

Sample B group: Onchung-eum-treated group during 10, 20, 30days

Values are mean±standard error of 8 rats.

+ : Statistically significant as compared with normal data

(+: P<0.05, ++: P<0.01, +++: P<0.001)

* : Statistically significant as compared with control data

(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001)

2. Triglyceride 含量 變化

Table IX.

Effects of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum on Serum Triglyceride Levels in Hyperlipidemia Rats Induced by 1% Cholesterol-fed

Group	Dose (mg/kg,p.o)	No. of animals	Triglyceride (mg/dl)			
			initial	10 days	20 days	30 days
Normal	-	8	60.61±5.36 (1)	54.57±2.24 (0.96±0.08)	88.61±2.59 (1.39±0.21)	58.22±6.89 (1.00±0.12)
Control	-	8	60.04±4.25 (1)	118.51±2.78 (1.93±0.15)***	173.17±7.93 (2.98±0.22)***	94.90±6.32 (1.53±0.13)***
SampleA	100	8	83.31±5.59 (1)	134.70±13.65 (1.67±0.20)	109.52±7.49 (1.34±0.10)***	59.33±3.65 (0.73±0.05)***
SampleB	100	8	72.55±3.77 (1)	132.72±8.43 (1.84±0.12)	120.20±9.19 (1.65±0.54)*	71.39±6.08 (1.02±0.12)**

Legends are the same in Table VII.

3. HDL-cholesterol 含量 變化

Table X.

Effects of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum on Serum HDL-Cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats Induced by 1% Cholesterol-fed

Group	Dose (mg/kg.p.o)	No. of Animals	HDL-Cholesterol (mg/dl)			
			initial	10	20	30(days)
Normal	-	8	35.97±1.15 (1)	55.12±2.38 (2.14±0.10)	37.32±2.36 (1.41±0.07)	24.00±3.47 (0.95±0.16)
Control	-	8	35.01±0.84 (1)	6.91±1.25 (0.25±0.13)***	7.50±1.27 (0.30±0.06)***	2.32±1.52 (0.07±0.05)***
SampleA	100	8	38.57±2.18 (1)	18.80±3.01 (0.50±0.07)	17.23±1.36 (0.46±0.05)	15.36±3.96 (0.38±0.09)***
SampleB	100	8	33.73±1.65 (1)	14.53±1.41 (0.37±0.03)	15.19±1.12 (0.40±0.04)	10.93±1.92 (0.28±0.05)***

Legends are the same in Table VIII.

4. LDL-cholesterol 含量 變化

Table XI.

Effects of Hwangryeonheadock-Tang and Onchung-Eum on Serum LDL-Cholesterol Levels in Hyperlipidemia Rats Induced by 1% Cholesterol-fed

Group	Dose (mg/kg.p.o)	No. of Animals	LDL-cholesterol (mg/dl)			
			initial	10	20	30(days)
Normal	-	8	57.49±4.83 (1)	55.12±2.38 (2.14±0.10)	43.18±3.41 (0.74±0.09)	23.73±3.22 (0.44±0.07)
Control	-	8	68.63±1.57 (1)	172.47±30.12 (4.49±0.33)***	412.73±22.88 (6.01±0.42)***	388.28±13.75 (5.80±0.18)***
SampleA	100	8	49.36±3.06 (1)	120.90±13.92 (2.52±0.37)***	235.10±26.30 (4.88±0.69)	98.27±14.74 (2.07±0.36)***
SampleB	100	8	47.63±2.83 (1)	144.94±20.55 (3.15±0.45)	228.80±16.45 (4.98±0.46)	142.17±8.33 (3.10±0.31)***

Legends are the same in Table VIII.

IV. 고 찰

高血壓은 크게 本態性 高血壓과 二次性 高血壓으로 分類할 수 있다. 전체 환자의 90% 이상을 차지하는 本態性 高血壓은 現在 그 原因과 發生機轉이 밝혀지지 않고 있는데, 단지 遺傳的 素因, 鹽分攝取的 過多나 職業, 肥

滿, 알코올攝取, 家族數 등 여러 가지 環境要因과 聯關이 있을 것으로 추측되고 있다. 二次性 高血壓, 혹은 症候性 高血壓은 腎血管病變, 腎實質病變, 內分泌疾患, 中樞神經系疾患, 藥物服用, 代謝疾患, 妊娠, 肺疾患에 의해 續發性으로 發生된다^{1,2)}.

高脂血症은 血中 脂質의 濃度가 非定常的으로 높은 수치를 나타내는 病理 狀態를 指稱한다. 보통 血中 cholesterol이 230mg/dl 以上이고 triglyceride가 150mg/dl 以上일 때를 病理的인 상태로 판단하는데^{1,2,4-6)}, 血中 cholesterol이 240mg/dl, triglyceride가 200mg/dl 以上, LDL-cholesterol이 160mg/dl 以上일 때는 動脈硬化 및 冠狀動脈疾患의 위험이 높아 集中 治療와 管理의 對象으로 하고 있다^{4,5)}.

高脂血症은 動脈硬化症의 직접적인 原因이 되기 때문에 動脈硬化證 豫防에 중요한 要素일 뿐 아니라 動脈硬化證에 의한 死亡率에도 影響을 미쳐서 血清內 수치가 높을수록, 젊은 나이에 發生할수록 이로 인한 死亡率이 增加하며²⁾, 高血壓과 더불어 腦卒中, 腦萎縮, 動脈硬化症, 虛血性心疾患, 腎不全을 誘發하는 중요한 因子가 된다^{1,2,4)}.

高脂血症의 臨床病理所見으로 血漿中 cholesterol과 triglyceride, LDL-cholesterol이 增加하며 內臟과 筋肉, 腱 등에 脂質이 蓄積되고 대체적으로 體重이 增加한다^{2,5)}.

黃連解毒湯은 火熱을 治療하는 대표적인 處方으로 王燾의 外臺秘要에서 酒傷에 最初로 使用되었으며¹⁸⁾ 大苦大寒한 瀉火解毒藥인 黃連, 黃芩, 梔子, 黃柏으로 造成되어있다^{28,29)}.

黃連解毒湯의 方中에서 黃芩은 肺火를 上焦에서 瀉하고 黃連은 脾火를 中焦에서 瀉하며 黃柏은 腎火를 下焦에서 瀉하고 梔子は 三焦의 火를 膀胱으로 從하여 出하게 한다^{8,10,30,31)}.

黃連解毒湯에 對한 實驗的 研究에서 鄭¹¹⁾은 黃連解毒湯을 물로 抽出하여 經口投與한 것보다 alcohol로 抽出한 Ex.의 解熱作用이 훨씬 뚜렷하다 하였고 또한, 黃連解毒湯의 構成 本草에 對한 血壓降下實驗에서 黃連의 乾燥

Ex.의 血壓降下效果가 가장 강하고 黃芩의 乾燥 Ex.에는 血壓降下效果가 전혀 없었다고 報告하였으며, 崔³²⁾는 黃連解毒湯煎液이 thioacetamides 毒性으로 인한 代謝障害에 有效함을 報告하였고, 宋³³⁾은 黃連解毒湯을 白鼠의 腹腔內에 注射하였을 때 體液性免役反應과 細胞性 免役反應을 強化시키는 效果가 있음을, 杜¹²⁾는 黃連解毒湯에 解熱, 鎮痛 및 鎮靜, 中樞神經系에 對한 抗痙攣作用, 血糖과 total cholesterol의 抑制作用, 腸管의 弛緩作用 등이 있음을, 辛³⁴⁾은 黃連解毒湯의 藥針製劑로서의 安全性을, 尹³⁵⁾은 黃連解毒湯이 皮內, 經口, 腹腔內, 靜脈內 投與 등 다양한 投與 經路에 따라 다양한 아나필락시 抑制效果가 있음을 報告하였다.

溫清飲은 黃連解毒湯에 四物湯을 合方한 것으로, 四物湯의 溫補養血之劑와 黃連解毒湯의 清熱瀉火之劑를 合하고 兩者를 兼備한 症을 治療하는 것이라는 의미에서 溫清飲이라 命名되었다^{8-10,14,15,36)}. 龔¹³⁾의 萬病回春에 “治婦人經水不住 或如豆汁 五色相雜 面色萎黃 臍腹刺痛 寒熱往來 崩漏不止”이라 하여 처음으로 記載되었는데, 解毒四物湯이라고도 하였다. 溫清飲의 立方 目的에 대해 矢數³⁶⁾는 龔¹³⁾의 말을 빌어 “黃連解毒湯은 病의 初期에 實熱로 困한 것을 다스리는 것이며 오래된 慢性疾患은 虛熱에 屬하므로 이 때는 清火하면서 血을 溫養하여 正氣를 補強하고 體內的 抗病力을 增強시키기 위해 四物湯을 黃連解毒湯에 合方하여 사용하는 것이다.”라 하여 溫清飲은 慢性病이나 虛熱을 治療하는 處方이라 하였다.

溫清飲은 血虛와 血熱의 基本處方으로, 營養不良 狀態와 함께 慢性의 炎症, 腦의 充血과 腦興奮性의 增加, 自律神經系의 興奮, 血管透過性의 增加 등의 血熱의 症狀이 兼하는 것을 治療 對象으로 하여 전체적으로 消炎, 解熱, 鎮靜, 抗菌作用과 함께 滋養強壯, 鎮靜, 鎮痙, 循環改善의 效果를 얻게 되는데 清熱과 補血을 目的으로 한다¹⁵⁾. 臨床적으로 鼻出血, 不正性器出血, 下血 등의 諸出血과 이로 인한 貧血 등의 血虛症狀과 皮膚病에 사용하였다^{14,15,36)}.

溫清飲에 對한 實驗的 研究에서 徐¹⁶⁾는 溫清飲이 四鹽化炭素로 損傷된 白鼠의 肝細胞가 正常으로 恢復되는 時間을 短縮시킴을 報告하였고, 范¹⁷⁾은 溫清飲이 血液透過性과 皮膚炎症을 減少시켜 抗알레르기 效果를 발휘하며, 出血時間을 短縮시키고 血中 fibrinogen과 血小板數를 增加시켜 止血作用이 뛰어난 것을 報告하였으나 현재까지 溫清飲이 高血壓와 高脂血症에 미치는 影響에 對한 實驗的 報告는 없었다.

이에 著者는 三焦의 積熱을 瀉하고 瀉下解毒하는 대표적 處方인 黃連解毒湯과, 여기에 血症과 血病의 通用方인 四物湯을 合方한 溫清飲이 高血壓와 高脂血症에 有意性이 있을 것으로 思料되어, 血壓 및 脂質代謝에 미치는 影響을 糾明하기 爲해서 本 實驗을 하게 되었다.

血壓은 交感神經과 副腎에 의해 調節된다. 延髓의 血壓調節中樞는 迷走神經과 舌咽神經을 통해 自律神經系를 刺戟하여 血管의 收縮과 弛緩을 調節함으로써 總末梢抵抗을 調節한다. 視床下部에서는 滲透壓受容器에 의해 抗利尿호르몬을 分泌하고 腎臟에서 이루어지는 angiotensin의 生産과 aldosterone 分泌를 調節함으로써 血壓에 關與한다. 抗利尿호르몬과 aldosterone은 血液量을 增加시키고 angiotensin은 血管의 收縮을 誘發한다^{5,37)}.

高血壓에 對한 實驗에서는 雄性 先天性高血壓白鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)를 實驗前 2週 以上 實驗室 環境에 適應시킨 後 黃連解毒湯과 溫清飲을 30日間 經口投與하여 血壓, 血漿中 aldosterone 含量, renin의 活性度, catecholamine 호르몬의 含量, sodium 含量, angiotensin 含量의 變化를 觀察하였다.

Catecholamine 호르몬은 交感神經의 刺戟에 의해 副腎髓質에서 分泌되어 血壓에 關與하는데, 副腎髓質의 細胞들은 交感神經 뉴런에서 유래된 까닭에 이 호르몬은 節後交感神經의 神經傳達物質과 비슷하여 15%가 norepinephrine이고 85%가 epinephrine이다. catecholamine 호르몬의 作用은 交感神經刺戟

효과와 유사하여 血管의 收縮과 心搏動數, 心搏出量을 增加시켜 血壓을 上升시키는데 그 效果는 交感神經 刺戟 效果보다 10배 정도 그 持續時間이 길다. 또한 脂肪을 分解하여 血液內的 脂肪酸 濃度를 增加시키는 作用을 한다^{5,37)}.

淸熱瀉火解毒하는 黃連解毒湯보다 黃連解毒湯에 四物湯을 合方하여 淸熱瀉火解毒에 溫補養血을 兼한 溫淸飲이 副腎髓質細胞에 對해 탁월한 調節機能을 발휘함을 알 수 있으며, 이를 根據로 할 때 副腎髓質의 血壓調節機能은 淸熱瀉火解毒을 爲主로 할 때보다 溫補養血을 兼할 때 훨씬 뛰어난 效果를 추측할 수 있다.

한편, 副腎皮質 細胞는 Na⁺, K⁺등 電解質을 調節하는 aldosterone의 分泌에 關與한다. 腎臟의 絲球體傍裝置(juxtaglomerular apparatus, JGA)에서는 여러 가지 原因으로 腎臟血流量이 減少하고 Na⁺의 血中濃度가 낮아지면 일종의 酵素인 renin을 혈액 속으로 分泌하여, 血液 내에 있는 angiotensinigen을 angiotensin I으로 變換시키고 여기에 다시 酵素가 작용하여 angiotensin I을 angiotensin II로 變換시킨다. 일반적으로 이 angiotensin II를 angiotensin이라고 指稱한다.

Angiotensin은 副腎皮質을 刺戟하여 aldosterone 分泌를 促進시켜 Na⁺의 再吸收와 K⁺의 排泄를 促進시킨다. Na⁺의 再吸收는 물의 再吸收를 동반하게 되므로 自然히 血液量이 增加하여 血壓이 上升하게 된다. 또한 angiotensin은 血管壁의 平滑筋에 작용하여 血管을 收縮시켜 血壓을 上升시키는데 norepinephrine에 비해 40배 정도의 강력한 血壓上升效果를 발휘한다^{5,37)}.

血中 sodium 含量은 GFR(glomerular filtration rate)과 aldosterone의 調節로 가능하다. GFR의 機能異常이나 renin의 過多分泌로 aldosterone 分泌가 促進되면, 血中 sodium의 含量이 많아져 體液量이 增加하여 血壓을 上升시키게 된다.

黃連解毒湯은 投藥 30日째에 epinephrine의 分泌를 抑制하는 效果를 나타낼 뿐 副腎髓質

에서 分泌하는 catecholamine 호르몬에는 많은 影響을 미치지 않고, renin과 angiotensin의 活性化에는 작용하지 않는다는 것을 알 수 있다. angiotensin II의 變換은 renin의 活性化가 抑制되지 않음으로써 二次적으로 調節되지 못했을 것으로 추측된다.

黃連解毒湯은 aldosterone 分泌 抑制, sodium의 排出 增加에 有意性을 보여 이들 機轉에 關與하여 血壓을 調節하는 것으로 思料되는데, 血中 sodium의 減少는 aldosterone 分泌가 副腎皮質에서 抑制되어 二次적으로 이루어진 結果로 추측할 수 있다. 그러므로 黃連解毒湯은 血壓調節機轉中 電解質 代謝에 주로 作用하며 長期投藥時 交感神經의 興奮을 다소 抑制하는 效果가 있는 것으로 思料되는데, 交感神經 抑制效果가 長期投藥과 多量投藥中 어느 것에 의해 有效한 것인지에 對한 研究는 더 필요할 것으로 思料된다.

溫淸飲은 投藥後 10日까지는 renin의 活性化를 抑制하고 20日과 30日에는 各各 catechol -amine 호르몬中 norepinephrine 分泌를 抑制하는 效果를 가지고 있으며, epinephrine의 分泌를 投藥 初期부터 強力하게 抑制하고 sodium의 排泄를 促進하며 angiotensin 分泌를 抑制하여 血壓을 調節하는 效能을 발휘함을 알 수 있다.

溫淸飲은 aldosterone 含量 減少에는 有意性이 없었다.

이를 根據로 하여 볼 때, 溫淸飲은 自律神經系에 주로 作用하여 강력한 交感神經 抑制效果를 발휘하고 이와 아울러 angiotensin의 生成을 抑制하여 sodium 排出에 影響을 주는 것으로 思料된다.

高血壓에 對한 實驗에서는 溫淸飲 投與群이 黃連解毒湯 投與群보다 全般的으로 약간 더 有效한 것으로 나타났다.

高脂血症에 對한 實驗에서는 實驗前 3週以上 實驗室 環境에 適應시킨 白鼠에게 高脂血症을 誘發시키고 同時에 黃連解毒湯과 溫淸飲을 30日間 經口投與하여 血清中の total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol에

對하여 觀察하였다.

黃連解毒湯은 total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol에서 有意성이 認定되고 溫清飲은 total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol 및 low density lipoprotein cholesterol에서 有意성이 認定되어 火熱로 因한 高脂血症·動脈硬化症·心血管疾患·腦血管疾患 등의 治療와 豫防에 能히 應用될 수 있을 것으로 思慮된다.

高脂血症에 對한 實驗에서는 黃連解毒湯 投與群이 全般的으로 溫清飲 投與群보다 若干 有效한 것으로 나타났다.

以上에서 黃連解毒湯과 溫清飲은 高血壓과 高脂血症에 有效함을 알 수 있다.

V. 결 론

黃連解毒湯과 溫清飲이 血壓 및 高脂血症에 미치는 影響을 實驗적으로 糾明하기 爲하여 先天性高血壓 白鼠와 高脂血症을 誘發시킨 白鼠에게 黃連解毒湯과 溫清飲을 投與한後 血壓, 心搏動數, 血清成分 및 血漿成分을 觀察한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 黃連解毒湯과 溫清飲은 모두 有意性 있는 血壓降下效果를 나타내었다.
2. Aldosterone 호르몬 變化에 對해 觀察한 結果, 黃連解毒湯 投與群에서 有意性있는 減少가 있었다.
3. Renin 活性度 變化에 對해 觀察한 結果, 溫清飲 投與群에서 有意性있는 減少가 있었다.
4. Norepinephrine 含量 變化에 對해 觀察한 結果, 溫清飲 投與群에서 有意性있는 減少가 있었다.
5. Epinephrine 含量 變化에 對해 觀察한 結果, 黃連解毒湯 投與群과 溫清飲 投與群 모두에서 有意性있는 減少가 있었다.
6. Sodium 含量 變化에 對해 觀察한 結果, 黃連解毒湯 投與群과 溫清飲 投與群 모두에서 有意性있는 減少가 있었다.
7. Angiotensin 含量 變化에 對해 觀察한

結果, 溫清飲 投與群에서 有意性있는 減少가 있었다.

8. Total cholesterol 含量 變化에 對해 觀察한 結果, 黃連解毒湯 投與群과 溫清飲 投與群 모두에서 有意性있는 減少가 있었다.

9. Triglyceride 含量 變化에 對해 觀察한 結果, 黃連解毒湯 投與群과 溫清飲 投與群 모두에서 有意性있는 減少가 있었다.

10. HDL-cholesterol 含量 變化에 對해 觀察한 結果, 黃連解毒湯 投與群과 溫清飲 投與群 모두에서 有意性있는 減少가 있었다.

11. LDL-cholesterol 含量 變化에 對해 觀察한 結果, 黃連解毒湯 投與群과 溫清飲 投與群 모두에서 有意性있는 減少가 있었다.

以上の 結果로 보아 黃連解毒湯과 溫清飲은 血壓降下 및 高脂血症을 抑制하는 效果가 있는 것으로 觀察되어, 臨床적으로 高血壓·動脈硬化症·腦卒中·虛血性心疾患 등에 效果가 있는 것으로 立證되었다.

참고문헌

1. 李京燮 등 : 東醫心系內科學(上), 1, 서울: 書苑堂, 400-447. 1995.
2. Harrison번역 편찬위원회 : Harrison's 내과학(II), 1, 서울: 정담, 2234-2240. 1997
3. 裴元植 : 最新漢方臨床學, 서울: 南山堂, 281-294, 753. 1982.
4. 醫學教育研修院 : 藥物療法, 서울: 서울大學校出版部, 141-8. 1994.
5. 成영호, 한재호, 송준화등 : 한국 정상 성인에서의 혈청 총콜레스테롤 및 중성지방치에 관한 연구, 대한내과학회지 45(3): 307-319. 1993.
6. 宋美德 : 清心降火丸이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響, 慶熙大學校大學院, 1995.
7. 鄭遇悅 : 黃連解毒湯 역기스가 家兔의 體溫 및 血壓에 미치는 影響, 慶熙大學校大學院, 1975.
8. 杜鎬京 : 黃連解毒湯의 약리학적 연구, 慶熙大學校大學院, 1988.
9. 王 燾 : 外臺秘要, 北京: 人民衛生出版社, 416. 1982.

10. 汪昂 : 醫方集解, 서울: 大星文化社, 256-262, 436-439. 1984.
11. 尹吉榮 : 東醫臨床方劑學, 서울: 明寶出版社, 228-229, 254-263. 1985.
12. 南京中醫學院 : 中醫方劑學, 上海: 上海科學技術出版社, 92, 93. 1982.
13. 龔廷賢 : 萬病回春, 北京: 人民衛生出版社, 83, 96. 1984.
14. 東醫科學院 : 東醫處方大全, 3, 서울: 麗江出版社, 1494, 1649. 1993.
15. 成輔社編輯部 : 天真處方解說, 서울: 成輔社, 289-291. 1995.
16. 徐明 : 溫清飲이 四鹽化炭素로 損傷된 白鼠 肝細胞에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1988.
17. 範熙邊 : 溫清飲과 加味溫清飲이 抗알레르기 反應과 血液凝固에 미치는 影響, 慶熙大學校大學院, 1990.
18. 趙世衡 : 素虛 後世處方學, 서울: 癸丑文化社, 321. 1984.
19. 李載熙 : 圖說漢方診療要方, 서울: 醫學研究社, 539. 1983.
20. Ogiwara T. A non-chromatographic non-extraction radioimmunoassay for serum aldosterone, J, Chin. Endocrinol. Metab. 45: 726. 1977.
21. Ikeda I. Measurement of plasma renin activity by a simple solid phase radioimmunoassay, J, Chin. Endocrinol. Metab. 423(2): 52. 1982.
22. Hjerdahl P; Catecholamine measurement in plasma by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. Methods in Enzymology 142: 521. 1987.
23. Dzau V. J. Tissue renin-angiotensin system physiologic and pharmacologic implications. Circulation, 77(suppl 1.1):1-3. 1989.
24. C. Allain: Enzymatic determination of total cholesterol, Clin. Che., 20, 470. 1974.
25. Van Handel E. and Zilversmit D. B.: Micromethod for the determination of serum triglyceride, J. Lab. and Clin. Med., 50, 152. 1957.
26. Warnick G. R.. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density lipoprotein cholesterol. Clin Chem, 28(6):1379-88. 1982.
27. Folch, Less M, Sloanestanley GH. A simple method for the isolation of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultra centrifuge. Clin Chem, 18: 499-502. 1972.
28. 임진석 : 本經疏證, 上, 서울: 아티전, 102-108, 151-153, 276-280, 318-322. 1997.
29. 吳儀洛 : 本草從新, 北京: 人民衛生出版社, 22-27, 139. 1990.
30. 南京中醫學院 : 常用中藥學, 上海: 上海科學技術出版社, 79-80, 101-5. 1982.
31. 黃宮繡 : 本草求真, 臺北: 廣業書局有限公司, 189-192, 198-9. 民國70年.
32. 崔大善 : 黃連解毒湯煎液이 Thioacetamides 毒性으로 인한 代謝障害에 미치는 效果에 對한 實驗的 研究, 慶熙大學校大學院, 1971.
33. 宋昊竣 : 黃連解毒湯이 緬羊赤血球에 對한 免疫反應에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1982.
34. 辛吉祚 : 黃連解毒湯 藥針製劑의 安全性 및 效能에 關한 研究, 慶熙大學校大學院, 1994.
35. 尹星燦 : 黃連解毒湯加味方에 의한 면역글로블린E 媒介性 아나필락시의 抑制, 圓光大學校大學院, 1997.
36. 矢數道明 : 漢方診療白話, 서울: 동남출판사, 351-362. 1991.
37. 高健일 의 : 인체생리학, 서울: 探求堂, 209-211, 354-8, 395-403, 471-5, 557. 1993.