

원 저

## 淸肺瀉肝湯과 大黃의 瀉下效果에 관한 실험적 연구

김정진\*, 박은경\*\*, 배형섭\*, 문상관\*, 김영석\*, 이경섭\*, 김동현\*\*, 조기호\*

\* 경희대학교 한의과대학 심계내과학교실, \*\* 경희대학교 약학대학

## An Experiment of the Purgative Action of Rhei Rhizoma and Chungpesagan-tang

Jung-Jin Kim\*, Eun-Kyung Park\*\*, Hyung-Sup Bae\*, Sang-Kwan Moon\*  
Young-Suk Kim\*, Kyung-Sup Lee\*, Dong-Hyun Kim\*\* and Ki-Ho Cho\*

\* Dept. of Circulatory Internal Medicine, College of Oriental Medicine,  
Kyung Hee University, Seoul, Korea

\*\* College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul, Korea

**Objectives:** This study was conducted to analyze scientifically the purgative action of Chungpesagan-tang, which was widely used for stroke in Oriental Medicine.

**Methods:** The contents of sennoside A on the water-extraction of Rhei Rhizoma, the transforming activity of sennoside A to rheinanthrone by human intestinal bacteria, and the anti-costive activity of Chungpesagan-tang, Rhei Rhizoma and Yuldhanso-tang on mice were investigated.

**Results:** Rhei Rhizoma (*Rheum palmatum*, from China) had dose-dependent potent purgative action. Chungpesagan-tang containing this Rhei Rhizoma had more

potent purgative action than Rhei Rhizoma only. However, Korean cultivated Rhei Rhizoma (*Rheum undulatum*) and Chungpesagan-tang containing this Korean cultivated Rhei Rhizoma had no purgative action.

**Conclusions:** These results suggest that Chungpesagan-tang polyprescription should be considered to enhance the purgative action of Rhei Rhizoma.

**Key words:** Rhei Rhizoma, polygonaceae, purgative action, sennoside A, Chungpesagan-tang(Qingfeixiegan-tang), Yuldhanso-tang (Reduohanshao-tang)

· 접 수 : 1999년 11월 12일

· 채 택 : 2000년 1월 28일

· 교신저자 : 조기호, 서울 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 부속한방병원 2내과(130-701)

(Tel. 958-9125, Fax. 958-9132, E-mail: johkiho@khmc.or.kr)

## I. 서 론

腦卒中에 대한 한의학적 치료는 침구치료, 약물요법, 재활요법 등이 있으며, 그 중 약물요법은 風, 火熱, 濕痰, 瘀血, 虛 등의 병인에 따라 鎮風, 清熱瀉火, 滋陰潛陽, 祈濕化痰, 通腑瀉下, 活血化瘀, 补虛益氣養血, 补陰溫補腎陽 등의 치료법을 사용하며 사상의학적으로는 각 體質의 臟腑大小에서 생기는 불균형을 조절하여 치료를 하게 된다<sup>1)</sup>. 뇌졸중은 발병 초기에 大便秘結 혹은 大便不通 등의 排便障碍가 많이 나타나기 때문에 瀉下作用을 중심으로 하는 치료법이 중요시되고 있으며<sup>2)</sup> 특히 김<sup>1)</sup>은 臨床的으로 '먼저 大便을 快通시키고 體質을 考慮한 후 辨證治療를 활용하는' 중풍치료의 원칙을 제시한 바 있다.

淸肺瀉肝湯은 『東醫壽世保元』<sup>3)</sup>에서 太陰人 肝受熱裏熱病論에 소개된 热多寒少湯에 大黃이 가미된 처방으로서 太陰人 肝燥熱에 의한 燥滯便閉症, 滿渴狂譴症, 手指焦黑斑瘡病, 消渴, 虛勞夢泄病에 사용하며<sup>4-8)</sup> 便結, 煩渴引飲, 惡心症을 치료하고<sup>9)</sup> 中腑二便閉, 瘰疹, 歷節風, 白溼, 吐血, 尿血, 便血, 痰飲流注, 胞衣不下, 產後腹痛, 肝炎, 膽囊炎, 小兒五硬 등에 널리 응용되고 있다<sup>4)6-8)</sup>. 최근 권 등<sup>10)</sup>은 뇌졸중환자를 대상으로 한淸肺瀉肝湯의 適應症 분석연구 결과, 주로 热證에 해당하는 汗出, 舌紅, 舌苔白, 頭痛, 便秘, 弦脈, 口渴, 胸悶등의 증상에 적용될 수 있다고 보고하였으며, 각종 임상보고에서淸肺瀉肝湯이 한방 병원에 입원한 초기 뇌졸중환자의 치료에 가장 빈용되는 처방으로 보고되고 있다<sup>11-15)</sup>. 그러나 初期中風의 치료와 관련된淸肺瀉肝湯의 瀉下效能에 대한 연구는 아직 없었다.

본 연구에서는淸肺瀉肝湯의 효능 중 瀉下效果를 중심으로 하여 大黃單味와 비교하여 単味와 複方의 약효발현 정도를 비교하고,淸肺瀉肝湯에서 大黃을 제외한 热多寒少湯의 사하력을 평가하고자 하였으며, 韓醫學處方에 포함되어 臨床에서 널리 쓰이는 大黃은 한국산 종대황(*R. undulatum*)과 중국산 대황(*Rheum palmatum*)이 혼용되고 있어 產地에 따른 성분차이와 사하효능을 비교, 평가하고

자 하였다.

## II. 연구방법

### 1. 실험재료

#### (1) 한약재

본 실험에서 사용한 한약재인 한국산 대황 *Rhei Undulati Rhizoma*(Root of *Rheum undulatum*) 및 중국산 대황 *Rhei Rhizoma*(Root of *Rheum palmatum*)은 흥인약업(서울 동대문구 소재)에서 구입하여 경희의료원 한방약제과에서 감별을 받아 확인한 후 精選한 다음 細切하여 사용하였다. 热多寒少湯과 淸肺瀉肝湯은 Table 1과 같은 조성으로 함유하도록 조제하였다.

Table 1. Composition of the Yuldaehanso-tang and Chungpesagan-tang

Oriental Medicine	Composition (g)	
	Yuldaehanso-tang (热多寒少湯)	Chungpesagan-tang (淸肺瀉肝湯)
Pueraria Radix(葛根)	15.00	15.00
Angelica Tenuissimae(藁本)	7.50	7.50
Scutellariae Radix(黃芩)	7.50	7.50
Platycodi Radix(桔梗)	3.75	3.75
Raphani Semen(蘿蔔子)	3.75	3.75
Cimicifugae Rhizoma(升麻)	3.75	3.75
Angelicae Dahuiriae Radix(白芷)	3.75	3.75
Rhei Rhizoma(大黃)		3.75
Total Amount	45.00	48.75

#### (2) 실험동물

실험동물은 대한동물주식회사(서울)에서 구입한 SPF ICR계 융성 마우스(체중 약 25-35g)로, 사료와 물은 자유롭게 먹게 하였다. 실험은 실험동물을 실험실 환경에 2주간 순응시킨 후에 사용하였고, 사육실은 특별한 조건이 없는 한 온도는 24±2°C, 습도는 40-60%로 유지하였다.

### 2. 실험방법

#### (1) 검액의 조제

热多寒少湯, 한국산 種大黃 및 중국산 大黃

단미 및 이들 大黃을 사용하여 조제한 清肺瀉肝湯을 5배 가량의 물을 넣어 2시간 끓여서 추출하고 여과한 다음 다시 2배량의 물을 넣어 재추출하였으며 이들을 합하여 농축한 것을 검체로 사용하였다.

#### (2) 약물의 추출율과 sennoside A의 함량 측정

검액의 일정량(10ml)을 취하여 일정한 함량이 될 때까지 건조시켜 무게를 측정하여 추출율을 구하였다. 大黃함유 추출물 중 sennoside A 함량 측정은 추출물에 10% HCl을 넣어 pH를 2로 맞추고 ethylacetate로 추출하고 건조한 후 TLC(Merck K254 silica gel plate, 전개용매 : 1차 전개용매 ; benzene : acetic acid = 8 : 2, 2차 전개용매 ; n-propanol : ethylacetate : water = 4 : 4 : 3)를 행하고 TLC scanner(Reference wavelength 280nm)를 이용하여 정량하였다. 또한 추출물을 MeOH과 동량으로 희석한 후 HPLC (Younglin system, column- $\mu$  Bondapak C<sub>18</sub> 7.8×300mm, solvents-30% acetonitrile-0.02% acetic acid, detection-280nm)를 이용하여 함량을 측정하였다.

#### (3) 사람의 장내세균총 및 분리 장내세균에 의한 大黃중의 sennoside A의 대사능 측정

大黃(3.0mg, sennoside A)을 0.1% 첨가하여 만든 협기성배지(general anaerobic medium) 10ml에 사람의 장내세균총(신선한 분변)을 이식하여 37°C의 협기적 조건하에서 20시간 배양하고 ethylacetate로 추출하고 농축하여 각각의 대사체의 농도를 TLC로 분석하였다. 분석은 thin-layer chromatography scanner를 이용하였다. Sennoside A가 대사체로 전환된 양은 전체의 sennoside A 양에서 잔류된 sennoside A를 빼고 난 양으로 계산하였다.

#### (4) 생쥐에서의 사하실험

ICR계 웅성 생쥐(약 30g)를 한 군당 5마리씩으로 하여 대조군(normal saline), 한국산 種大黃군, 중국산大黃군, 热多寒少湯군, 清肺瀉肝湯군으로 나누어 각각의 추출물을 생쥐한 마리 (30g 기준)에 大黃량으로 2.5mg과

5.0mg을 투여하였다. 각 시료를 생쥐에 투여하고 약 2시간 간격으로 8시간 동안 생쥐의 분변을 채취해서 생쥐 분변 중의 수분량을 측정하여 사하능을 평가하였다.

### III. 결 과

#### 1. 大黃, 热多寒少湯 및 清肺瀉肝湯의瀉下作用

大黃의瀉下效果를 측정하기 위하여 먼저 생쥐에게 한국산 種大黃과 중국산 大黃의 추출액을 투여하고 경시적으로 분변을 받아 분변의 형태와 수분의 양을 측정하였다(Fig. 1). 한국산 種大黃의 경우 2.5mg/30g, 5.0mg/30g 뿐만 아니라 10.0mg/30g까지 투여하여도 사하효과를 나타내지 않았다. 그러나, 중국산 大黃의 물추출액을 투여한 결과 大黃의 투여량에 따라 瀉下效果는 비례하였다. 大黃의 2.5mg/30g에서는 20%만이 약한 사하효과를 나타냈으나 5.0mg/30g에서는 투여 후 4시간 이후부터 유의한 瀉下效果를 나타내었다. 清肺瀉肝湯의 경우는 大黃量 2.5mg/30g에서부터 유의한 사하작용을 나타냈으며, 5.0mg/30g에서는 大黃단미에 비해 더욱 유의한 사하작용을 나타냈다. 그러나, 热多寒少湯의 경우에는 清肺瀉肝湯과는 달리 사하효과를 나타내지 않았다( $P=0.002$ , Repeated Measure of ANOVA).

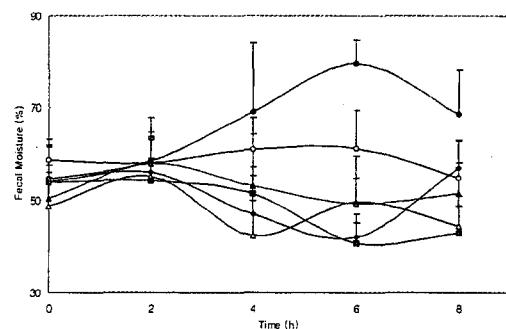


Fig. 1. The purgative actions of Rhei Rhizoma from China, Chungpesagan-tang and Yuldhanso-tang.

△, 2.5mg/30g Rhei Rhizoma from China ; ▲, 5.0mg/30g Rhei Rhizoma from China ; ○, 2.5mg/30g Chungpesagan-tang ; ●, 5.0mg/30g Chungpesagan-tang ;

■, 5mg/30g Yuldhanso-tang; ◆, control

\* Tested by Repeated measure of ANOVA. P=0.000 for Within-Subjects Effects. P=0.002 for Between-Subjects Effects. \* is significantly different from saline, Yuldhanso-tang, 2.5mg/30g Rhei Rhizoma from China by P<0.05. \*\* is significantly different from all the other groups by P<0.05.

## 2. 大黃, 热多寒少湯과 淸肺瀉肝湯의 물추출율과 sennoside A의 함량

한국산 種大黃 및 중국산 大黃 單味, 热多寒少湯과 淸肺瀉肝湯의 추출율과 물 추출물 중의 sennoside A의 함량을 측정하였다. 그 결과 한국산 種大黃과 중국산 大黃 單味 추출액의 추출율은 각각 22%와 20%이었으며, 종대황과 대황의 물추출물인 경우 sennoside A 함량은 각각 <0.03%와 0.34%이었다(Table 2). 热多寒少湯과 淸肺瀉肝湯의 추출율은 각각 28%와 36%이며 sennoside A의 추출율은 淸肺瀉肝湯의 경우는 大黃보다 약간 높은 0.41%이었고 热多寒少湯의 경우는 전혀 없었다. 전체적인 sennoside A 함량으로 비교할 때는 淸肺瀉肝湯이 大黃보다 1.6배 많은 양이었다.

Table 2. Yield of Water Extract of Rhei Rhizoma, Chungpesagan-tang and Yuldhanso-tang and Contents of Sennoside A in their Water Extracts

Material	Water Extract Yield(%)	Sennoside A content <sup>(b)</sup> (%)
Rhei Rhizoma ( <i>Rheum palmatum</i> )	20	0.34
Rhei Rhizoma ( <i>R. undulatum</i> )	21	<0.03
Chungpesagan-tang	36	0.41
Yuldhanso-tang	28	0

## 3. 장내세균총에 의한 sennoside A의 대사체 확인

사람의 장내세균총과 sennoside A를 20시간 배양하여 TLC를 이용하여 대사체를 확인하였다. 그 결과 Rf값이 0.25, 0.48, 0.77인 3개의 대사체를 확인할 수 있었다(Fig. 2). 이 대사체들 중 Rf값이 0.25인 것은 배당체인 반

면에 2가지는 비당체였다. 이것을 표준품과 비교할 때 배당체인 것은 glucosylrheinanthrone이었으며, 비당체인 것은 sennidin A와 rheinanthrone이었다(Fig. 3).

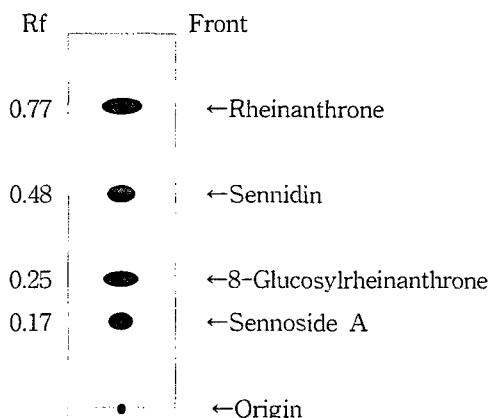


Fig. 2. TLC pattern of the metabolites of sennoside A by human intestinal bacteria.

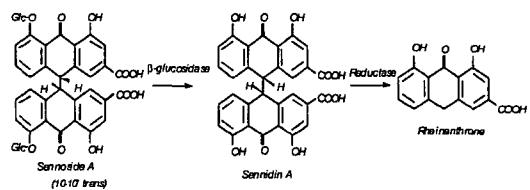


Fig. 3. Proposed pathway of sennoside A by human intestinal bacteria.

## 4. 중국산 大黃 및 淸肺瀉肝湯의 sennoside A의 약효성분으로서의 대사

淸肺瀉肝湯의 구성약물 중 大黃의 약효인 獲下效果를 大黃 단미 및 淸肺瀉肝湯의 추출액의 獲下效果에 대하여 장내세균에 의한 sennoside A의 대사능을 조사하였다(Fig. 4). 즉, 중국산 大黃 單味 추출액의 sennoside A가 사람의 장내세균총에 의해 활성성분으로 되는 대사활성을 측정한 결과 6시간 내에 전체 sennoside A의 약 48%가 활성성분으로 대사되고 12시간에서는 90%이상이 활성성분으로 대사되었다. 淸肺瀉肝湯 중의 大黃의 sennoside A의 대사전환율은 6시간 대사시킨

후에는 sennoside A의 50%가 대사되었고 12시간 후에는 82%가 대사되었다.

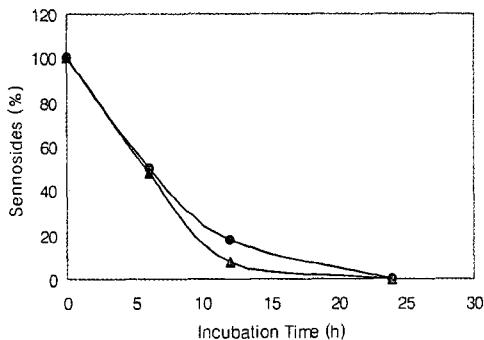


Fig. 4. Time course of the metabolism of sennoside A of water extract of Rhei Rhizoma and Chungpesagan-tang by human intestinal bacteria.

▲, Rhei Rhizoma ; ●, Chungpesagan-tang.

#### IV. 고찰 및 결론

清肺瀉肝湯은 中風患者의 입원당시, 퇴원시, 입원환자의 퇴원후 관리시에 가장 빈용되는處方되고 있으며 중풍의 치료 및 후유증 관리에 있어 매우 유용한 처방이다<sup>15)</sup>. 이는 韓方病院 入院한 中風患者의 40%가 便秘 혹은 排便障礙를 호소하고 전체 환자의 56%가 太陰人이기 때문에<sup>15)</sup> 더욱 빈용되는 것으로 사료된다. 清肺瀉肝湯이 기본방인 热多寒少湯과 비교되는 특징적인 작용 중의 하나는 排便障碍를 풀어주는 瀉下效果이며, 이는 热多寒少湯에 가미된 大黃이 주역할을 하게 된다. 清肺瀉肝湯의 이런 사하작용이 中風患者의 臨床治療現實에서 热多寒少湯보다 빈용되는 원인으로 추정이 된다. 瀉下는 泄하는 것으로 閉塞한 것을 제거하는 것인데 腸粘膜을 자극하고 大腸의蠕動을 촉진하여 장내의腐敗物과 積熱을 滯滯하는 작용을 유도하며 이러한 瀉下法은 뇌졸중 발생시 热結腸胃하여大小便秘結하는 경우 通腑瀉下하는<sup>2)</sup> 治法과 맥락이 같다고 볼 수 있다.

한편, 韓藥은 대부분의 경우 經口投與되며

체내에서 한약의 약효성분은 장내 세균이 생산하는 효소에 의해 대사된 대사체로 밝혀지고 있다. 한약 중 약효성분과 관련된 것으로 알려진 배당체를 토끼나 쥐, 사람에 經口投與한 후 尿, 糞便, 血液에서 검색되는 화합물은 배당체의 대사체인 비당체로 밝혀졌으며, 이것은 flavonoid를 germ-free rats에 經口投與했을 때는 尿中에서 대사체가 발견되지 않고 원화합물이 糞便 중으로 배설됨을 확인함으로써 확증되었다. 그리고 大黃의 瀉下作用 본체는 실제 함유성분인 sennosides가 아닌, 장내세균에 의해 대사를 받아 생성된 rheinanthrone이란 사실이 밝혀졌고, 陳皮에 다량 함유된 hesperidin과 naringin은 經口投與시 유의한 항염증작용과 동맥경화증 예방 효과 등이 있는 것으로 알려져 있으나 이들을 복강 내로 투여하면 항염증효과를 나타내지 못하는 반면, 가수분해한 비당체를 복강내 투여했을 경우에는 항염증효과를 나타낸다는 보고가 있다<sup>16)</sup>. 또 枳實의 주성분인 poncirus은 經口投與시 유의한 항염증작용이 있었으나 poncirus을 복강 내로 투여하였을 때는 항염증효과를 나타내지 못한 반면에 poncirus을 가수분해한 비당체인 ponciretin을 복강내 투여했을 경우에는 항염증효과를 나타냈다<sup>16)</sup>. 따라서 洋藥은 經口로 投與되는 약물이 주사로써 투여되어도 같은 효과를 나타내는 경우가 많은 반면, 한약은 經口投與로는 그 효과가 인정되나 주사되어진 경우 그 약효가 나타나지 않을 수 있다는 사실은 韓藥의 약효 발현은 위장관을 거쳐 체내에서 이용될 수 있도록 대사된 대사체가 관여함을 보여주고 있다.

사람의 장내세균총 및 분리균주로 이용하여 대사생성물을 분석한 결과 sennoside A의 비당체는 sennidin A이며 계속해서 대사되면 rheinanthrone이 생성되며 실제로 유효성분인 rheinanthrone은 산화되기 쉬워서 호기적 조건에서는 활성이 없는 rhein이 되고 만다. 즉 경구투여된 대황의 sennoside A는 위·소장에서는 흡수되지 않고 대황의 target site인 대장에 이르러 장내미생물에 의해

rheinanthrone으로 대사되면서 사하작용을 나타내는 prodrug인 것이다<sup>16)</sup>. 이 연구에서도 sennoside A를 장내세균에 의해 대사시킨 결과는 Kobashi<sup>17)</sup> 등이 보고한 것과 같았다.

이에 이 연구에서는 임상에서 빈용되는 清肺瀉肝湯과 大黃, 热多寒少湯의 사하력을 비교하였으며, 뇌졸중 치료 뿐 아니라 한방처방에 다용되는 大黃의 약효를 產地에 따라 사하작용을 중심으로 비교해 보았다.

한국산 種大黃의 sennoside A의 함량을 측정한 결과 0.03%이하로 중국산 대황 0.34%에 비해 10%에도 못 미쳤으며, 따라서 한국산 大黃을 중국산보다 4배량 이상을 투여하여도 거의 사하효과를 나타내지 않았다. 현재 임상에서 사용되는 大黃은 중국산인 *R. palmatum*과 국산인 *R. undulatum*인 것으로 알려져 있으며 중국산의 경우 표고 3,000m 이상에서 서식하는 데 비해 한국산의 경우 지형의 한계로 인해 재배조건이 중국산과는 다르기<sup>18)</sup> 때문에 사하력을 비롯한 약효의 차이가 나타나는 것으로 사료된다.

熱多寒少湯과 清肺瀉肝湯의 사하효과를 비교한 결과 热多寒少湯은 거의 사하효과를 나타내지 못했으나 清肺瀉肝湯은 2.5mg/30g(大黃량 기준)에서부터 사하효과를 나타내기 시작하여 5.0mg/30g(大黃량 기준)에서는 아주 우수한 사하효과를 나타냈다. 이러한 결과는 清肺瀉肝湯의 사하효과가 大黃에 의한 것임을 실험적으로 검증한 것이라 할 수 있다.

清肺瀉肝湯과 大黃의 사하력을 비교한 결과 清肺瀉肝湯이 大黃에 비해 월등히 높게 나타났다. 청폐사간탕의 사하작용이 높은 이유를 알아보기 위해 sennosides 성분의 물추출물과 장내세균에 의한 대사율을 측정한 결과, sennosides가 rheinanthrone으로 대사되는 대사율은 清肺瀉肝湯과 大黃사이에 큰 차이를 보이지 않았으나 sennosides의 물추출물에서 清肺瀉肝湯이 大黃보다 1.5배 이상 높았다. 이러한 결과는 清肺瀉肝湯 구성약물 중 蘿蔔子·升麻·藁本·黃芩 등이 大黃의 sennoside A 추출물을 증가시킨다는 전<sup>19)</sup>의 보고와도 일치한다.

이상으로 볼 때 大黃의 약효는 기원식물에 따라 다르며, 단일약물보다 複方이 약효발현이 우수함을 알 수 있었다. 앞으로 生產地에 따른 약효의 차이에 관한 보다 심도 있는 연구와 복합처방내의 약물간의 상호작용에 관한 연구가 필요하다고 생각된다.

## 참고문헌

1. 金永錫. 臨床中風學. pp.431-53, 서울, 서원당, 1997.
2. 이원철. 腦卒中 急性期에 應用되는 下法에 대한 研究. 大韓韓醫學會誌 19(1):385-91, 1998.
3. 李濟馬. 東醫壽世保元. pp.75-6, p.83, 서울, 新一文化社, 1972.
4. 元持常. 東醫四象新編. pp.66-7, 서울, 종합의원사, 1974.
5. 宋一炳. 四象醫學의 構造的 說明方法의 考察. 경희대학교대학원:34, 1979.
6. 廉泰煥. 東醫四象處方集. p.114, 서울, 금강출판사, 1981.
7. 李尙仁. 清肺瀉肝湯의 治療效果에 關한 實驗的研究. 慶熙韓醫大 論文集 1:9, 1978.
8. 尹炳洙. 太陰人 清肺瀉肝湯의 效能에 대한 實驗的研究. 四象醫學會誌 2(1):135-46, 1990.
9. 申載龍. 方藥合編解說. pp.288-9, 서울, 成補社, 1989.
10. 권도익, 조기호, 고창남, 문상관, 김영석, 배형섭, 이경섭. 太陰人 清肺瀉肝湯의 응용예를 통한 證候分析. 大韓韓方內科學會誌 20(1), 1999.
11. 曹基湖, 李京燮. 原發性 腦室瘤內出血에 關한 臨床的 考察. 大韓韓醫學會誌, 7(1):129-54, 1986.
12. 裴哲煥, 曹基湖, 李原哲, 金永錫, 裴亨燮, 李京燮, 具本泓. 閉鎖性 腦卒中에 關한 臨床的研究. 경희한의대논문집 10:665-87, 1987.
13. 尹鎮九, 曹基湖, 金永錫, 李京燮. 腦卒中에 關한 臨床統計的 研究. 大韓韓方內科學會誌 10(1):25-38, 1989.
14. 權道益, 高昌男, 曹基湖, 金永錫, 裴亨燮, 李京燮. 韓方病院 心系內科 入院 患者에 關한 臨床研究. 경희의학 12(2):200-12, 1996.

15. 宋一炳. 四象醫學的 中風管理의 臨床的 研究.  
四象醫學會誌 8(2):117-30, 1996.
16. 김동현. 한약의 약효와 장내세균. pp.67-110,  
서울, 효일문화사, 1999.
17. Kobashi, K., Nishimura, T., Kusaka, M.,  
Hattori, M. and Namba, T., Metabolism of  
sennosides by human intestinal bacteria,  
Planta Medica, 40:225-36, 1980.
18. 生藥學研究會著. 現代生藥學. pp.203-9, 서울,  
학창사, 1995.
19. 전영완. 淸肺瀉肝湯의 鴉下效果에 미치는 構  
成藥物의 影響에 관한 연구. 경희대학교,  
1999.