

大韓外官科學會誌 : 第14卷 第2號
The Journal of Oriental Medical Surgery,
Ophthalmology & Otolaryngology
Vol. 14, No 2, December 2001.

茵陳蒿湯의 랫드에서의 單回投與毒性試驗

金相贊, 卞俊哲, 朴鍾鉉, 池鮮漢, 卞晟倍¹, 李衡殖²

ABSTRACT

Single dose toxicity study of *Injinhotang* in rat

Kim SC, Byun JS, Jee SY, Park JH, Byun SH¹, Lee HS².

College of oriental medicine, ¹Jeahan oriental medical academy, ²Faculty of natural science, Kyungsan university, Korea.

The single dose toxicity of *Injinhotang*, a herbal drug for treatment of hepatic injuries, was evaluated in Sprague-Dawley rats. *Injinhotang* was once administered to both sexes of rats at the dose levels of 2000, 1000, 500, 250 and 125 mg/kg for oral route. After single administration, clinical signs were observed every day for 14 days and body weights were measured 5 times including initial measurement on day 0 (the days of administration). When observation period was over, the animals were sacrificed and macroscopic examination of major organs was conducted. In addition, the histopathological profiles of these major organs were also conducted. Neither significant clinical signs nor death after administration was observed during the observation periods except for soft feces or diarrhea. In addition, no abnormal necropsy findings, changes of body weight and histopathological profiles were observed at terminal necropsy in both sexes. From these results, it is considered that LD₅₀ of *Injinhotang* is over 2000 mg/kg in oral administration in both sexes of rats.

* 慶山大學校 韓醫科大學, ¹濟韓東醫學術院 ²自然科學部

Key Words : *Injinhotang*, single dose toxicity test, oral administration

"이 논문은 2000년도 경산대학교 기린연구비 지원에 의한 것 임"

I. 緒 論

茵陳蒿湯은 漢代 張仲景의 傷寒論¹⁾에 “但頭汗出, 身無汗, 劑頸而還, 小便不利, 渴引水漿者, 此爲癆熱在裏, 身必發黃, 茵陳蒿湯主之”, “傷寒七八日身黃如橘子色, 小便不利, 腹微滿者, 茵陳蒿湯主之”라 하여 최초로 기재되었으며, 濕熱의 陽黃에 사용하고 淸熱, 利濕, 退黃하는 효능을 갖고 있다.²⁾ 茵陳蒿湯과 관련된 실험적 연구로 朴³⁾은 茵陳蒿湯이 중독가토의 간손상에 미치는 효과에 관하여 보고하였으며, 배⁴⁾는 茵陳蒿湯이 CCl₄ 중독으로 인한 흰쥐의 간 손상에 대한 치유효과를 조직학적으로 관찰하였고, 李⁵⁾는 茵陳蒿湯의 건조추출물이 TAA 중독 흰쥐의 수명을 연장시키고, CCl₄ 중독 흰쥐의 수명 역시 연장시킨다고 보고하였다. 또한 李⁶⁾는 茵陳蒿湯의 약침 및 경구투여가 CCl₄로 유발된 흰쥐의 간 손상에 효과적이라고 보고하는 등 이미 茵陳蒿湯의 간 손상에 대한 치유효과는 잘 알려져 있으나, 茵陳蒿湯의 독성에 대한 연구는 거의 찾아볼 수 없다. 특히 근래에 들어 약초 재배의 증가와 외국약재의 수입에 따라 약재에서의 농약의 잔류 및 중금속의 검출 등이 사회적으로 문제가 되고 있으며, 우리나라에서 널리 사용되어지고 있는 한약재에 대한 독성문제가 사회적 문제로 대두되고 있는 실정이지만, 한약재의 독성시험으로는 蜈蚣,⁷⁾ 山茱萸⁸⁾ 白首烏⁹⁾ 赤楊¹⁰⁾ 竹瀝¹¹⁾ 솔잎추출물,^{12,13)} 木蓮¹⁴⁾ 劉寄奴,¹⁵⁾ 加味雙和湯¹⁶⁾ 등이 보고되어 있을 뿐이다.

따라서 본 연구에서는 中焦濕熱로 인한 急性黃疸型傳染性肝炎, 膽囊炎, 膽石症²⁾ 등에 사용되고 있는 茵陳蒿湯의 독성을 규명하기 위한 일환으로 랫드에서의 단회투여독성시험을 KFDA (한국식품의약품안전청)의 독성시험기준¹⁷⁾에 의거하여 실험을 하였다.

II. 實驗 材料 및 方法

1. 材料

1) 藥材

본 실험에 사용된 약재는 경산대학교 부속대구한방병원 약재과에서 구입한 것을 精選하여 사용하였으며, 處方內容은 李⁶⁾등과 동일하게 구성하였으며, 1貼 분량은 Table 1과 같다.

Table 1. Composition of *Injinhotang* used in this study

本草名	生藥名	重量
茵陳	Herba Artemisiae Capillaris	40g
梔子	Fructus Gardeniae	20g
大黃	Rhizome Rhei	8g
Total amount		68g

2) 약물의 추출

선정된 茵陳蒿湯 68g을 취하여 정제수 2000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 건조기에서 24시간 이상 방치하여 57.8g(수율 85%)의 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 추출된 약물은 실험 전 기간동안 4℃의 냉장고에 보관하였으며, 추출물은 주사용 멸균 증류수 20ml에 현탁시킨 후 실험동물에 20mg/kg의 용량으로 단회 투여하였다.

3. 실험동물 및 사양관리方法

암수 각 30마리의 Sprague-Dawley계 랫드 (6주령, Charles Rivier, Japan)를 일주일간의 순화기간을 거쳐 실험에 사용하였다. 실험동물은 온도 (20~25℃)와 습도 (30~35%)가 조절된 사육실에서 5마리씩 polycarbonate rat cage에 수용하여 사육하였으며, 환기횟수는 11~12회/hr, 조명 12hr/day를 유지하였고, 사료는 고품사료 (삼양사, 서울)를 자유롭게 공급하였다. 물은 수도물을 자유롭게 공급하였다. 실험 시작시의 체중은 수컷 18

0~190g, 암컷 160~180g이 되도록 순화시킨 후, 시험군은 모두 12개의 군 (암수 각 2000, 1000, 500, 250 및 125 mg/kg 투여군, 각각의 대조군)으로 구분하며, 각 군당 5마리의 랫드를 실험에 사용하였다. 실험동물의 식별은 picric acid를 이용하여 표시하였다.

4. 투여량의 설정 및 투여방법

茵陳蒿湯의 단회투여용량이 매우 높을 것으로 예상되어 한국식품안전청 (KFDA) 고시 의약품등의 독성검사기준 (99-61) 중 단회투여독성시험에 의거 2000 mg/kg을 최고용량으로 선택하였으며, 배수 희석하여 1000, 500, 250 및 125 mg/kg 투여군을 설정하였다. 경구투여는 투여 전 24시간 이상 절식시키고 (단 물은 제한하지 않는다) 금속제 존대를 이용하여 각 투여 농도의 현탁 茵陳蒿湯 20 ml/kg을 단회투여하였다. 대조군에는 투여군과 동일한 방법으로 동일한 양의 주사용 멸균생리식염수를 투여하였다.

5. 관찰 및 검사항목

1) 임상증상

투여 일 (day 0)은 투여 직후 2시간동안 지속적으로 관찰하고 그 이후도 수시로 관찰하였다. 투여일 이후에는 14일간 매일 2회 (오전 10:00, 오후 5:00) 관찰하였다.

2) 체중측정

실험동물의 체중은 투여 전 1일(day -1), 투여일 (day 0) 및 투여 후 1, 2, 7, 13, 14 (부검 직전)에 체중을 측정하여 기록하였다. 측정된 data는 평균 \pm 표준편차로 나타내었다.

3) 부검소견 및 조직병리학적 검사

실험동물은 관찰기간이 끝난 다음날 ether 마취 하에서 방혈시키고, 주요 장기를 육안적으로 관찰

하였으며, 주요 장기 (liver, spleen, lung, heart, kidney, testis or ovary 및 brain)는 조직병리학적 검사를 위해 sample을 채취하였다. Sample한 장기는 Bouin액 또는 10% buffered formalin에 24시간 이상 고정시키고, 탈수와 투청을 거쳐 paraffin에 포매한 후 3~5 μ m의 절편을 제작하였으며, 제작된 조직표본은 Hematoxylin-eosin 염색을 실시하여 광학현미경하에서 관찰하였다.

5. 통계처리

체중의 변화는 ANOVA test 후 Leven's test로 분석하며, Post hoc analyses는 Sheffe's test를 이용하였다. LD₅₀ 및 신뢰한계는 Probit 방법으로 계산하였으며, 모든 통계처리는 SPSS for windows (Release 6.1.3, SPSS Inc., USA)를 사용하였다.

III. 結 果

1. 임상증상

암수 모두 2000 mg/kg 투여군에서 경미한 설사 또는 연변을 보였으나, 사료공급 및 급수 후 곧 회복되어 이후 정상 상태를 나타낸 이외 특이한 임상증상은 관찰되지 않았다.

2. LD₅₀ 및 신뢰한계

본 실험의 결과, 2000, 1000, 500, 250 및 125 mg/kg 투여군 모두에서 시험물질에 기인한 임상증상 및 사망례는 관찰되지 않아 茵陳蒿湯의 LD₅₀ 및 신뢰한계는 본 실험의 결과 측정할 수 없었으며, 다만 암수 모두에서 2000 mg/kg 이상으로 생각되었다.

3. 체중의 변화

茵陳蒿湯에 기인된 이상적인 체중변화는 관찰되

지 않았으며 (Table 2, 3), 증체량 역시 주사용 멸균 생리식염수 투여군인 대조군과 비교하여 유의한 변화는 관찰되지 않았다 (Table 4, 5).

4. 부검시 육안 소견

특이한 부검소견은 관찰되지 않았다.

5. 조직병리학적 소견

특이한 조직병리학적 변화는 관찰되지 않았다.

Table 2. Changes of body weights in male SD rat after administration of *Injinhotang* (mean \pm S. D., n=5)

Dose (mg/kg)	Days after dosing						
	Day -1	Day 0*	Day 1	Day 2	Day 7	Day 13	Day 14**
0 ^c	182.22 \pm 3.64	170.10 \pm 6.14	183.00 \pm 3.34	183.66 \pm 3.14	190.82 \pm 4.41	201.94 \pm 7.45	192.48 \pm 7.03
2000	183.04 \pm 4.22	172.12 \pm 4.11	183.60 \pm 3.30	184.02 \pm 3.22	189.50 \pm 2.38	204.50 \pm 10.26	194.84 \pm 8.29
1000	183.50 \pm 5.74	170.66 \pm 2.73	183.70 \pm 4.90	183.90 \pm 4.28	192.62 \pm 7.06	204.62 \pm 11.23	191.80 \pm 10.17
500	184.14 \pm 7.46	172.32 \pm 7.00	184.76 \pm 5.52	185.44 \pm 5.29	193.46 \pm 4.90	207.06 \pm 5.28	196.72 \pm 6.06
250	183.34 \pm 4.41	168.82 \pm 6.24	183.56 \pm 3.52	183.74 \pm 3.40	190.64 \pm 2.29	202.48 \pm 6.88	192.62 \pm 10.18
125	184.52 \pm 4.38	174.82 \pm 4.42	184.44 \pm 3.86	185.18 \pm 4.27	193.90 \pm 4.76	205.44 \pm 6.28	194.58 \pm 5.49

* Day of dosing

** Day of sacrifice

^c Control group : injectable distilled saline 20ml/kg per os

* Overnight fasted.

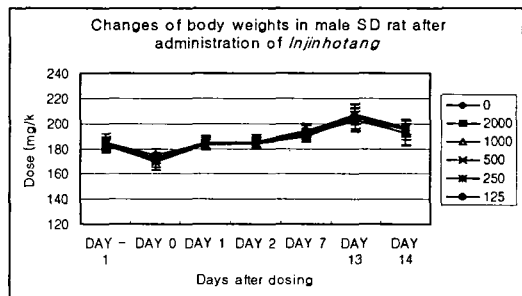


Fig 1. Changes of body weights in male SD rat after administration of *Injinhotang*

Table 3. Changes of body weights in female SD rat after administration of *Injinhotang* (mean \pm S. D., n=5)

Dose (mg/kg)	Days after dosing						
	Day -1	Day 0*	Day 1	Day 2	Day 7	Day 13	Day 14**
0 ^c	169.70 \pm 6.04	157.14 \pm 6.68	170.16 \pm 6.38	172.12 \pm 6.92	180.92 \pm 6.15	189.56 \pm 4.30	178.36 \pm 4.27
2000	169.60 \pm 5.75	157.30 \pm 4.51	169.94 \pm 5.91	170.22 \pm 5.78	179.78 \pm 5.93	189.78 \pm 4.26	176.42 \pm 7.10
1000	169.54 \pm 5.68	158.48 \pm 5.17	169.88 \pm 5.40	170.56 \pm 5.59	180.66 \pm 3.65	190.22 \pm 1.50	177.02 \pm 4.54
500	170.10 \pm 8.80	156.52 \pm 6.93	170.30 \pm 8.68	170.72 \pm 7.99	180.76 \pm 5.34	191.70 \pm 3.54	178.78 \pm 4.03
250	169.80 \pm 4.61	158.56 \pm 3.99	170.34 \pm 4.56	170.52 \pm 4.16	179.98 \pm 6.31	190.22 \pm 5.95	178.02 \pm 3.68
125	169.54 \pm 4.90	154.62 \pm 5.07	169.94 \pm 5.31	170.34 \pm 5.69	177.94 \pm 6.39	186.36 \pm 6.59	175.06 \pm 6.92

* Day of dosing

** Day of sacrifice

^c Control group : injectable distilled saline 20ml/kg per os

* Overnight fasted.

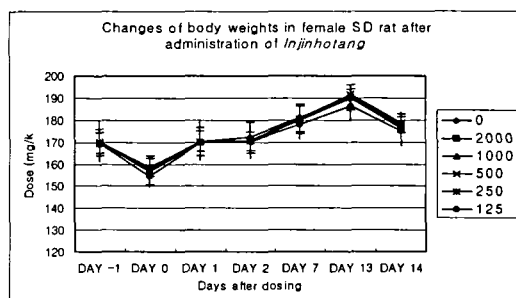


Fig 2. Changes of body weights in female SD rat after administration of *Injinhotang*

Table 4. Body weight gains in male SD rat dosed *Injinhotang* (per os)^a

Dose (mg/kg)	Interval		
	Day 0 ^a ~ Day 7	Day 7 ~ Day 13	Day 0 ^a ~ Day 13
0 ^c	20.72 \pm 6.03	11.12 \pm 4.79	31.84 \pm 7.85
2000	17.38 \pm 2.60	15.00 \pm 8.03	32.38 \pm 8.50
1000	21.96 \pm 5.75	12.00 \pm 4.95	33.96 \pm 9.18
500	21.14 \pm 6.01	13.60 \pm 3.64	34.74 \pm 7.89
250	21.82 \pm 4.06	11.84 \pm 4.84	33.66 \pm 4.12
125	19.08 \pm 1.74	11.54 \pm 2.54	30.62 \pm 2.25

^a Values are expressed as mean \pm S. D. (n=5)

^b day of dosing

^c Control group: Injectable distilled saline 20ml/kg per os

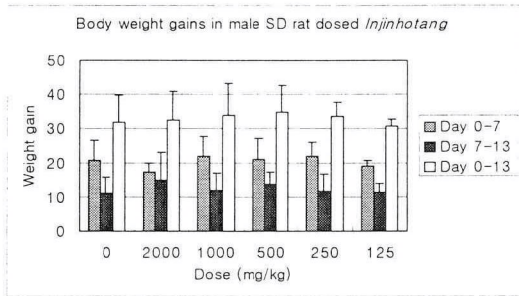


Fig 3. Body weight gains in male SD rat dosed Injinhotang

Table 5. Body weight gains in female SD rat dosed Injinhotang (per os)^a

Dose (mg/kg)	Interval		
	Day 0 ^b ~ Day 7	Day 7 ~ Day 13	Day 0 ^b ~ Day 13
0 ^c	23.78 ± 7.18	8.64 ± 3.15	32.42 ± 4.38
2000	22.48 ± 2.45	10.00 ± 2.55	32.48 ± 2.58
1000	22.18 ± 3.67	9.56 ± 2.50	31.74 ± 4.62
500	24.24 ± 5.32	10.94 ± 3.89	35.18 ± 5.70
250	21.42 ± 4.86	10.24 ± 1.63	31.66 ± 5.43
125	23.32 ± 4.78	8.42 ± 1.05	31.74 ± 5.15

^a Values are expressed as mean ± S. D. (n=5)

^b day of dosing

^c Control group: Injectable distilled saline 20ml/kg per os

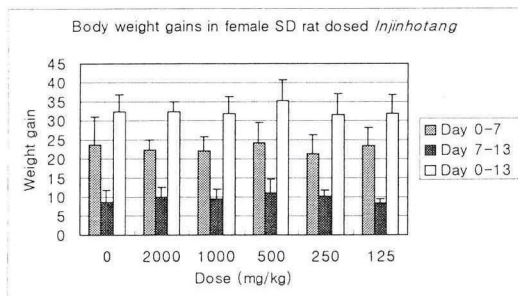


Fig 4. Body weight gains in female SD rat dosed Injinhotang

IV. 考 察

茵陳蒿湯은 張仲景의 <상한잡병론>에 처음 기재된 처방으로 傷寒論¹⁾에서는 “但頭汗出, 身無汗, 劑頸而還, 小便不利, 渴引水漿者, 此爲瘀熱在裏, 身必發黃, 茵陳蒿湯主之”, “傷寒七八日 身黃如橘子色, 小便不利, 腹微滿者, 茵陳蒿湯主之”라 하여 瘀熱로 인한 黃疸을 치료한다고 하였으며, 金匱要略¹⁸⁾에는 “穀疸之爲病 寒熱不食 食即頭眩 心胸不安 久久發黃爲穀疸 茵陳蒿湯主之”라 하여 內傷으로 인한 穀疸에 유효한 것으로 기재되어 있다.

茵陳蒿湯을 구성하고 있는 약물을 살펴보면, 먼저 茵陳은 苦, 微寒, 無毒하며 脾, 胃, 肝, 膽經으로 入하여 濕熱을 清利하여 退黃疸하므로, 濕熱黃疸, 小便不利, 濕瘡搔痒, 傳染性黃疸型肝炎등을 치료하여¹⁹⁾ 黃疸의 聖藥이라고 일컬어지고 있다. 그 利膽效果는 韓藥中の 第一이라고 하며, 單用하더라도 膽汁分泌作用이 약 70%의 증가한다고 한다.²⁰⁾ 大黃은 苦, 寒, 無毒하고 脾, 胃, 肝, 大腸, 心包로 入하며 瀉熱通腸, 涼血解毒, 逐瘀經通하여, 實熱便秘, 積滯腹痛, 濕熱黃疸등을 치료한다.¹⁹⁾ 梔子是 苦, 寒하고 心, 肝, 肺, 胃, 三焦로 入하여 清熱, 瀉火, 涼血하므로 熱病心煩, 黃疸, 淋病, 目赤, 咽痛, 面赤, 吐血, 煩渴등을 치료한다.¹⁹⁾ 또한 梔子是 消炎作用을 하기도 하는데, 大黃의 消炎作用과 配合되면 급성 염증의 치료에 매우 효과적인 것으로 알려져 있다.²⁰⁾

茵陳蒿湯은 清熱, 利濕, 退黃하는 효능을 주로 하여, 濕熱黃疸을 치료하는데, 一身面目俱黃, 黃色鮮明, 腹微滿, 口中渴, 不欲飲, 小便不利或多穢濁, 舌苔黃膩, 脈沈數或滑數한 증상을 치료한다.²¹⁾ 茵陳蒿湯의 약리 작용으로는 利膽, 保肝,^{21,22)} 膽石排出, 血中脂質低下,²¹⁾ 解熱, 消炎, 利尿, 抗菌, 항바이러스, 止血작용²²⁾ 등이 알려져 있으며, 임상적으로 急性肝炎, 膽囊炎, 黃疸(溶血性黃疸에는 적합하지 않고, 閉塞性黃疸에도 注意가 必要하다), 膽石症, 急性膀胱炎 등이 肝膽濕熱인 경우에 응용하고 있으며,²²⁾ 急性肝炎, 重症肝炎,

黃疸, 膽道蛔蟲症, 膽囊炎, 膽管炎 등에 대한 治療例가 보고되고 있다.²¹⁾

茵陳蒿湯과 관련된 실험적 연구로 朴³⁾은 茵陳蒿湯이 중독가토의 간손상에 미치는 효과에 관하여 보고하였으며, 배⁴⁾는 茵陳蒿湯이 CCl₄ 중독으로 인한 흰쥐의 간 손상에 대한 치유효과를 조직학적으로 관찰하였고, 李⁵⁾는 茵陳蒿湯의 건조추출물이 TAA 중독 흰쥐의 수명을 연장시키고, CCl₄ 중독 흰쥐의 수명 역시 연장시킨다고 보고하였다. 또한 李⁶⁾는 茵陳蒿湯의 약침 및 경구투여가 CCl₄로 유발된 흰쥐의 간 손상에 효과적이라고 보고하는 등 이미 茵陳蒿湯의 간 손상에 대한 치유효과는 잘 알려져 있으나, 茵陳蒿湯의 독성에 대한 연구는 거의 찾아볼 수 없는 바, 본 연구에서는 茵陳蒿湯의 랫드에서의 단회투여독성을 한국식품안전청 의약품등의 독성기준에 의거하여 검사하였다. 최고용량을 2000 mg/kg으로 설정한 후 배수희석을 통하여 1000, 500, 250, 125 mg/kg을 선정하였다.

본 실험의 결과, 암수 랫트의 1000, 500, 250, 125 mg/kg군에서 body weight 및 weight gain이 모두 정상군과 비교하여 유의한 변화가 없었으며, 또, 암수 랫트 모두에서 모든 용량 투여군에서 의미 있는 임상증상이 관찰되지 않았으며, 사망 예도 확인되지 않았다. 또한 부검 시에도 특이할 만한 病變이 관찰되지 않았고, 組織病理學的 檢査에서도 특이한 이상소견이 인정되지 않아 茵陳蒿湯의 랫드에서의 LD₅₀은 암수 모두에서 2000 mg/kg 이상으로 판단되었다. 그러나 茵陳蒿湯에 대한 pharmacokinetics 등에 관한 data가 전혀 없는 바, 인체내의 축적 여부를 알 수 없으며, 또한 茵陳蒿湯은 茵陳, 梔子 및 大黃의 3가지 약재가 혼합되어 있는 상태이므로 각각의 약재에 잔류해 있을 가능성이 있는 여러 가지 유해물질에 대한 연구도 부족한 실정이다. 따라서 茵陳蒿湯의 반복투여독성 역시 중요하지만 그에 앞서 茵陳蒿湯의 동물체

내의 동태에 관한 pharmacokinetics 등의 연구가 선행되어야 할 것으로 생각되나 여러 가지 기술적 문제로 인해 복합 제제의 pharmacokinetics의 연구에는 현실적으로 난점이 많으므로, 3가지 구성 약제 각각에 대한 독성 검사에 대한 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 結 論

肝膽濕熱로 인한 急性肝炎, 膽囊炎, 黃疸, 膽石症, 急性脾臟炎 등을 치료하는 茵陳蒿湯의 랫트 (Sprague-Dawley rat)에 대한 單回投與毒성을 관찰하기 위하여 2000, 1000, 500, 250 및 125 mg/kg의 투여용량으로 암수 랫트에 단회 경구 투여하였다. 단회 투여 후, 14일 동안 임상증상을 매일 관찰하였으며, 5회 이상 체중의 변화를 관찰하였다. 본 실험의 결과 투여 후 14일 동안 설사 또는 연변을 제외한 이상증상이 관찰되지 않았으며, 체중 역시 정상군과 비교하여 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 또한 14일 후 부검시 중요장기의 이상소견 역시 관찰되지 않았고, 조직병리학적 이상소견 역시 인정되지 않아 茵陳蒿湯의 독성이 미약한 것으로 관찰되었으며 LD₅₀은 암수 랫트 모두에서 2000 mg/kg 이상으로 관찰되었다.

參考文獻

1. 李培生 主編 : 傷寒論, 北京, 人民衛生出版社, pp. 331, 334, 1987.
2. 金相贊, 金先熙, 盧昇鉉, 朴宣東 外 : 方劑學, 서울, 永林社, pp. 491~492, 1999.
3. 朴동원: 茵陳蒿湯 투여 방법이 CCl₄ 중독가토의 간손상에 미치는 효과에 관한 연구, 慶熙韓

醫大論文集, 2:109~118, 1979.

4. 배문홍: 茵陳蒿湯이 carbon tetrachloride 중독으로 인한 백서 간손상의 치료효과에 관한 실험적연구, 慶熙大學位論文, 1972.

5. 李學仁: 茵陳蒿湯의 치료효과에 관한 실험적연구. 慶熙韓醫大論文集, 1:15~18, 1978.

6. 이승우, 한상원, 박창국: 茵陳蒿湯의 藥鍼과 經口投與가 肝損傷에 미치는 影響의 比較研究. 大韓針灸學會誌, 16(1):351~353, 1999.

7. 金柸希, 金聖勳, 宋孝貞: 오공의 진통, 소염, 진경 및 독성작용에 관한 실험적 연구, 大韓韓醫學會誌, 14(2):381~393, 1993.

8. 鄭時鍊, 全瓊姬, 朴昭映, 章順子: 山茱萸 種子の 毒性和 락틴성분, 生藥學會誌, 24(2):177~182, 1993.

9. 鄭銀津, 李炳柱, 丁明鉉: 白首烏 엑스의 마우스 急性毒性 및 흰쥐 亞急性毒성에 미치는 影響, 生藥學會誌, 24(2):166~176, 1993.

10. 裴玆秀, 金德鎬, 禹弘楨, 金秉雲: 赤楊의 毒性 및 肝障礙에 미치는 影響, 東洋醫學, 17(3):16~21, 1991.

11. 장인규 홍남두: 竹瀝의 毒性試驗 및 약효학적 연구, 韓方內科學會誌, 2(1):83-101, 1985.

12. 최명달, 김동호, 김재홍, 김승호: 솔잎추출물의 랫트에 대한 단기 급성경구 독성시험, 한국식품과학회지, 31(5):1401~1404, 1999.

13. 김정하, 최병태, 박건영: 마우스에서 솔잎의 항암효과 및 독성연구, 대한암예방학회지, 6(1):26~35, 2001.

14. 柳泰錫: 목련의 독성에 관한 연구, 慶尙大論文集(自然), 20:397~400, 1981.

15. 장우영, 이강노, 지옥표, 유승조, 김영중, 김선여: 물쑥의 성분 및 이들 성분이 흰쥐의 간세포 독성에 미치는 영향, 약학회지, 37(2):182~186, 1993.

16. 申國鉉, 李銀芳, 鄭明淑, 金運子, 尹基榮: 加

味雙和湯의 毒性 및 藥效研究, 생약학회지, 21(2):179~185, 1990.

17. 식품의약품안전청: 의약품등의 독성시험기준. 식품의약품안전청고시 제1999-61호, pp. 1~57, 1999.

18. 李克光 主編: 金匱要略譯釋, 上海, 上海科學技術出版社, p. 496, 1998.

19. 全國韓醫大本草學教授: 本草學, 서울, 永林社, pp. 168, 243, 329, 1992.

20. 植岡 博, 瀧野行亮: 漢方212方の使い方, 東京, 藥業時報社, pp. 8~9, 1998.

21. 謝鳴: 醫方劑現代研究(下卷), 學苑出版社, 北京, pp. 1360~1365, 1997.

22. 神戶中醫學研究會: 中醫處方解說, 醫齒藥出版株式會社, 東京, pp. 284~285, 1999.