

正傳加味二陳湯의 랫드에서의 單回投與毒性試驗

金相贊, 權寧奎, 卞俊哲, 金翰均, 卞晟僖¹
慶山大學校 韓醫科大學, ¹濟韓東醫學術院

Abstract

Single dose toxicity study of *Jengjengamiyjintang* in rats

Kim Sangchan, Kwon Youngkyu, Byun Junseok, Kim Hankyun, Byun Sunghui¹
College of oriental medicine, ¹Jeahan oriental medical academy, Kyungsan university, Daegu, Korea.

The single dose toxicity of *Jengjengamiyjintang*, a herbal drug for duodenal ulcer was evaluated in male and female Sprague-Dawley (SD) rats. *Jengjengamiyjintang* was once administered to both sexes of rats at the dose levels of 2000, 1000, 500, 250 and 125mg/kg for oral route according to KFDA guidelines for single dose toxicity test (1999-61). In addition, vehicle control group was added in order to compare clinical signs, body weight changes and abnormal necropsy findings. After single administration, clinical signs were observed every twice a day for 14 days and body weights were measured 5 times including initial measurement on day 0. When observation period was over, the animals were sacrificed and macroscopic examination of major organs was conducted. Neither significant clinical signs nor death after administration was observed during the observation periods except for soft feces or diarrhea that were restricted to Day 1 of 2000 and 1000mg/kg-dosing

교신저자: 변 성 회

712-715 대구시 수성구 상동 165번지 경산대학교 한의과대학 제한동의학술원

TEL : 053)770-2244, 011-9355-0082 E-mail : shbyun@kyungsan.ac.kr

접수일자 : 2002. 11. 19 채택일자 : 2002. 12. 21

* 이 논문은 2001년도 경산대학교 기린연구비 지원에 의한 것임

groups. Although some accidental findings such as gross and histopathological changes of lung that were demonstrated in some animals of all experimental groups including vehicle control group, no abnormal necropsy findings and changes of body weight were observed at terminal necropsy in both sexes. From these results, it is considered that LD₅₀ of *Jengjengamiyintang* is over 2000mg/kg in oral administration in both sexes of rats and approximated lethal dose was considered over 2000mg/kg.

Key words : Single dose toxicity, male and female SD rat, *Jengjengamiyintang*

I. 緒 論

正傳加味二陳湯은 虞搏의 <醫學正傳>¹⁾에 기재된 것으로 痰飲爲患을 치료하는 二陳湯에 山楂, 蒼朮, 神麩, 香附子, 川芎, 白朮, 砂仁, 麥芽를 첨가하여 導痰하면서, 消食, 補脾, 行氣의 목적으로 立方한 것으로 알려져 있다.²⁾

正傳加味二陳湯은 실험적으로 유발된 胃潰瘍의 胃酸分泌量, 胃酸度, 胃內總gastrin 함량 등을 억제함으로써 胃潰瘍을 억제한다고 보고되어 있으며³⁾, 특히 李⁴⁾는 正傳加味二陳湯이 HCl-aspirin으로 유발된 胃潰瘍에 탁월한 효과가 있다고 보고하는 등 이미 正傳加味二陳湯의 胃潰瘍에 대한 효과는 잘 알려져 있고, 또한 李⁵⁾ 등은 HCl-aspirin으로 유발된 十二指腸潰瘍이 正傳加味二陳湯의 투여에 의해 조직학적 및 면역조직화학적으로 경감된다고 보고하는 등 正傳加味二陳湯의 위 및 十二指腸潰瘍에 대한 효과는 이미 잘 알려져 있으나, 正傳加味二陳湯에 대한 毒性學的 연구는 거의 찾아볼 수 없다.

특히, 근래에 들어 약초 재배시의 농약 사용증가와 중국산 약재의 유입에 따라 약

재에서의 농약의 잔류 및 중금속의 검출 등이 사회적으로 문제가 되고 있으며, 우리나라에서 널리 사용되어지고 있는 한약재에 대한 독성문제가 사회적 문제로 대두되고 있는 실정이지만, 한약재의 毒性試驗으로는 蜈蚣⁶⁾ 山茱萸⁷⁾ 白首烏⁸⁾ 赤楊⁹⁾ 竹瀝¹⁰⁾ 솔잎추출물^{11,12)} 木蓮¹³⁾ 劉寄奴¹⁴⁾ 加味雙和湯¹⁵⁾ 茵陳蒿湯¹⁶⁾ 등이 보고되어 있을 뿐이다.

따라서 본 研究에서는 현재 胃 및 十二指腸潰瘍 치료제로 한의학에서 널리 사용되고 있는 正傳加味二陳湯의 毒性을 규명하기 위한 일환으로 rat에서의 單回投與 毒性試驗을 KFDA (한국식품의약품안전청)의 毒性試驗基準¹⁷⁾에 의거하여 암수 rat에서 正傳加味二陳湯의 單回投與를 통한 반수치사량 (LD₅₀) 및 개략적 치사량을 산출하고자 하였다. 또한 이들 결과를 근거로 正傳加味二陳湯의 사람에서의 임상적용 용량을 알아보하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 약 재

東醫寶鑑²⁾에 수록된 正傳加味二陳湯으로 처방내용과 1貼 분량은 Table 1과 같다.

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

本草名	生藥名	Amount
山楂	Crataegi Fructus	6.0g
香附子	Cyperi Rhizoma	4.0g
半夏	Pinelliae Rhizoma	4.0g
川芎	Cnidi Rhizoma	3.2g
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	3.2g
蒼朮	Atractylodis Rhizoma	3.2g
橘紅	Citri Pericarpium	2.8g
白茯苓	Holene	2.8g
神麴	Massa Medicata Fermentata	2.8g
砂仁	Amomi Fructus	2.0g
麥芽	Hordei Fructus Germinatus	2.0g
甘草	Glycyrrhizae Radix	1.2g
生薑	Zingiberis Rhizoma	3.0g
大棗	Jujubae Fructus	2.0g
Total amount		42.2g

2. 藥物의 추출 및 투여

선정된 正傳加味二陳湯 10貼 분량인 422g을 취하여 정제수 4000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 건조기에서 24시간 이상 방치하여 358.7g (수율 85%)의 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 추출된 약물은 실험 전 기간동안 4℃의 냉장고에 보관하였으며, 추출물은 주사용 멸균 증류수 10ml에 현탁시킨 후 실험동물에 10ml/kg의 용량으로 단회 투여하였다.

3. 실험동물 및 사양관리

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 cage에 수용하여 사육하였으며, 동물실의 환기횟수는 11-12회/hr, 조

명 12hr/day를 유지하고, 사료는 고품사료 (삼양사, 서울)를 자유롭게 공급하였다. 한편 물은 수도수를 자유롭게 공급하였다. 실험 시작시의 체중은 수컷 26-32g, 암컷 21-26g이 되도록 하고, 시험군은 모두 12개의 군 (암수 각 2000, 1000, 500, 250 및 125mg/kg 투여군, 각각의 대조군)으로 구분하며, 각 군당 5마리의 랫드를 사용하였다. 실험동물의 식별은 picric acid를 이용하여 표시하였다.

4. 투여량의 설정 및 투여방법

正傳加味二陳湯의 단회투여용량이 매우 높을 것으로 예상되어, 한국식품의약품안전청 (KFDA) 고시 의약품등의 毒性檢査基準 (1999-61) 중 單回投與 毒性試驗에 의거 2000mg/kg을 최고용량으로 선택하고, 배수 희석하여 1000, 500, 250 및 125mg/kg 투여군을 설정하였다. 경구투여는 투여 전 24시간 이상 절식시키고 (단 물은 제한하지 않는다), 금속제 존데를 이용하여 각

투여 농도의 현탁 正傳加味二陳湯 10ml/kg을 單回投與하였다. 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 관찰하였으며, 투여일 이후에는 14일간 매일 2회 (오전 10:00, 오후 5:00) 임상증상을 관찰하였다.

2) 체중측정

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

3) 부검소견 및 조직병리학적 검사

실험동물은 관찰기간이 끝난 다음날 ether 마취 하에서 방혈시키고, 주요 장기를 육안적으로 관찰하였으며, 이상소견이 관찰된 장기 및 주요 장기는 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 제작하였다. 제작된 조직표본은 Hematoxylin-eosin 염색을 실시하여 광학현미경하에서 이상 유무를 관찰하였다.

4) 통계처리

체중의 변화는 ANOVA test 후 Leven's

test로 분석하며, Post hoc analyses는 Sheffe's test를 이용하였다. LD₅₀ 및 신뢰한계는 Probit 방법으로 계산하였고, 모든 통계처리는 SPSS for windows (Release 6.1.3., SPSS Inc., USA)를 사용하였다.

Ⅲ. 結 果

1. 임상증상

암수 모두 2000 및 1000mg/kg 투여군에서 투여 1일 후에 국한된 경미한泄瀉 또는軟便을 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 125mg/kg 투여군 모두에서 시험물질에 의한 임상증상 및 사망례가 암수 모두에서 관찰되지 않아 正傳加味二陳湯의 LD₅₀ 및 신뢰한계는 본 실험의 결과 측정할 수 없었으며, 다만 암수 모두에서 2000mg/kg 이상으로 생각된다.

3. 개략적 치사량

(Approximated lethal dose)

본 실험의 결과, 2000, 1000, 500, 250 및 125mg/kg 투여군 모두에서 시험물질에 의한 임상증상 및 사망례가 암수 모두에서 관찰되지 않아 正傳加味二陳湯의 개략적 치사량은 LD₅₀과 같이 정확한 수치로 나타낼 수는 없었으나, 암수 모두에서 2000mg/kg 이상으로 관찰되었다.

4. 체중의 변화

正傳加味二陳湯 투여에 기인된 비정상적인 체중변화는 관찰되지 않았으며 (Table 2, 3) (Fig 1, 2), 관찰기간동안의 증체량 역시 주사용 멸균 생리식염수 투여군인 대조군과 비교하여 별 다른 유의한 변화는 관찰되지 않았다 (Table 4, 5) (Fig 3, 4).

5. 부검시 육안 소견

정상군을 포함한 전 실험군의 폐에서 경미한 검은 반점이 발견된 이외에 별 다른 특이한 부검소견은 관찰되지 않았다.

6. 조직병리학적 소견

육안적 이상 소견을 나타낸 폐의 조직관찰 결과 기관 기관지 점막의 비대와 기관지 주위 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 이러한 소견은 정상군을 포함한 전 실험군에서 관찰되었으며, 별 다른 用量依存性은 인정되지 않았다.

Table 2. Changes of body weights in male SD rats after administration of *Jengjengamijintang* per os

Dose (mg/kg)	Days after dosing						
	Day -1	Day 0 ^a *	Day 1	Day 2	Day 7	Day 13	Day 14 ^b *
0 ^c	261.20 ± 18.93	232.80 ± 18.95	264.80 ± 15.61	274.80 ± 15.79	323.40 ± 17.95	371.60 ± 20.49	343.60 ± 28.58
2000	261.00 ± 19.54	237.60 ± 17.71	259.80 ± 22.43	275.40 ± 26.22	328.00 ± 21.74	364.00 ± 23.32	344.00 ± 21.12
1000	263.80 ± 17.94	242.40 ± 15.24	259.60 ± 17.23	267.40 ± 13.97	330.80 ± 23.67	371.60 ± 22.41	350.00 ± 22.47
500	260.60 ± 12.30	239.60 ± 10.95	262.60 ± 14.88	269.40 ± 14.64	323.00 ± 28.63	367.40 ± 19.86	344.40 ± 24.19
250	261.00 ± 18.15	244.80 ± 17.53	266.80 ± 14.87	273.40 ± 12.60	329.40 ± 23.65	370.40 ± 19.45	346.60 ± 27.33
125	262.00 ± 15.91	240.00 ± 15.56	265.00 ± 13.78	271.20 ± 11.28	327.00 ± 19.95	369.40 ± 21.27	346.00 ± 16.79

(mean ± S. D., n=5); ^a Day of dosing; ^b Day of sacrifice; ^c Control group: injectable distilled saline 20ml/kg per os; * Overnight fasted.

Fig 1. Changes of body weights in male SD rats administration of *Jengjengamiyjintang* per os

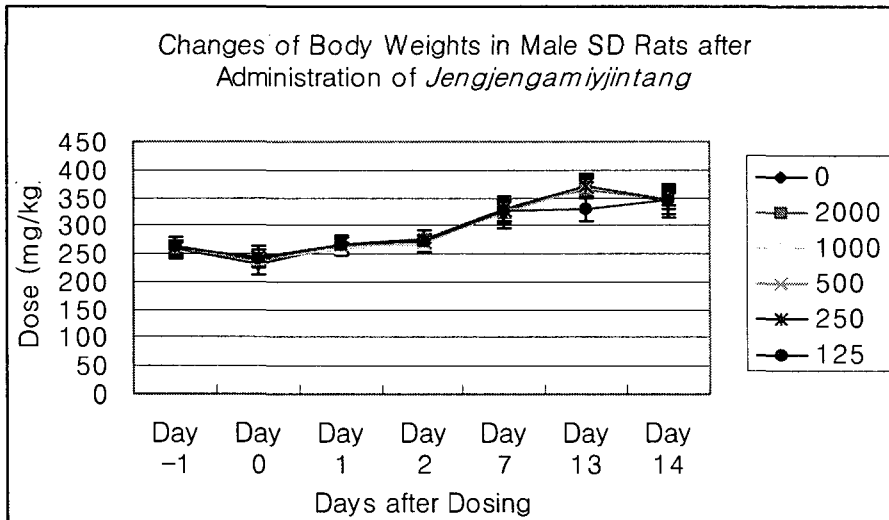


Table 3. Changes of body weights in female SD rats after administration of *Jengjengamiyjintang* per os

Dose (mg/kg)	Days after dosing						
	Day -1	Day 0 ^a *	Day 1	Day 2	Day 7	Day 13	Day 14 ^b *
0 ^c	177.80 ± 7.33	157.40 ± 5.41	181.20 ± 7.73	188.60 ± 9.10	209.20 ± 18.62	237.80 ± 16.93	220.60 ± 11.63
2000	179.80 ± 10.92	164.00 ± 10.75	182.20 ± 8.07	189.60 ± 5.41	218.40 ± 14.52	244.40 ± 13.85	221.40 ± 14.26
1000	177.80 ± 5.89	159.60 ± 6.47	178.60 ± 5.41	185.80 ± 6.91	216.60 ± 14.67	247.20 ± 13.24	226.60 ± 14.71
500	177.00 ± 6.89	161.20 ± 6.53	178.80 ± 6.61	186.60 ± 3.91	214.20 ± 14.41	239.00 ± 13.40	220.00 ± 16.17
250	177.00 ± 10.44	160.80 ± 9.83	175.60 ± 9.24	181.60 ± 9.79	206.60 ± 19.15	244.00 ± 28.58	208.80 ± 22.02
125	177.20 ± 6.65	158.40 ± 7.40	178.60 ± 3.91	185.80 ± 3.70	209.80 ± 13.29	237.80 ± 11.03	217.80 ± 12.30

(mean ± S. D., n=5); ^a Day of dosing; ^b Day of sacrifice; ^c Control group : injectable distilled saline 20ml/kg per os; * Overnight fasted.

Fig 2. Changes of body weights in female SD rats after administration of *Jengjengamiyjintang* per os

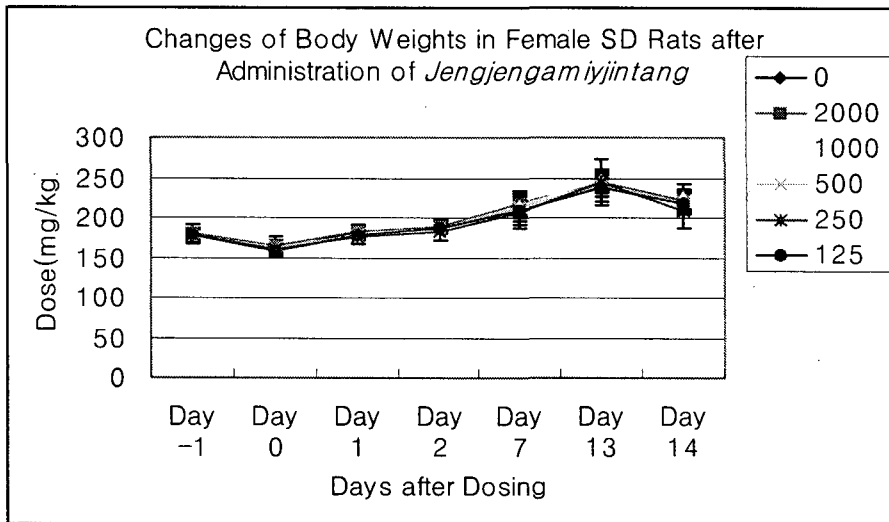
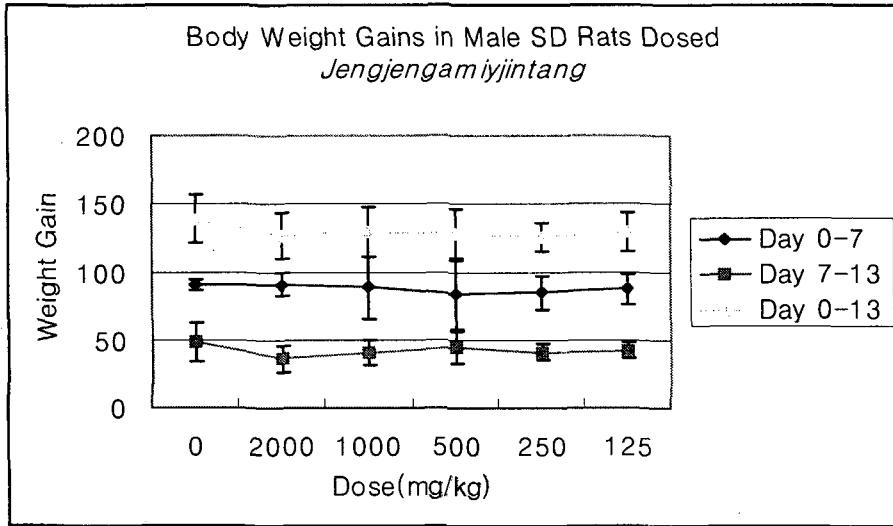


Table 4. Body weight gains in male SD rats dosed *Jengjengamiyjintang* (per os)^a

Dose (mg/kg)	Interval		
	Day 0 ^b ~ Day 7	Day 7 ~ Day 13	Day 0 ^b ~ Day 13
0 ^c	90.60 ± 3.85	48.20 ± 14.02	138.80 ± 17.46
2000	90.40 ± 8.65	36.00 ± 9.57	126.40 ± 16.80
1000	88.40 ± 23.23	40.80 ± 9.50	129.20 ± 18.25
500	83.40 ± 25.24	44.40 ± 11.39	127.80 ± 18.55
250	84.60 ± 12.22	41.00 ± 6.32	125.60 ± 10.06
125	87.00 ± 10.65	42.40 ± 6.31	129.40 ± 14.84

^a Values are expressed as mean ± S. D. (n=5); ^b day of dosing

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

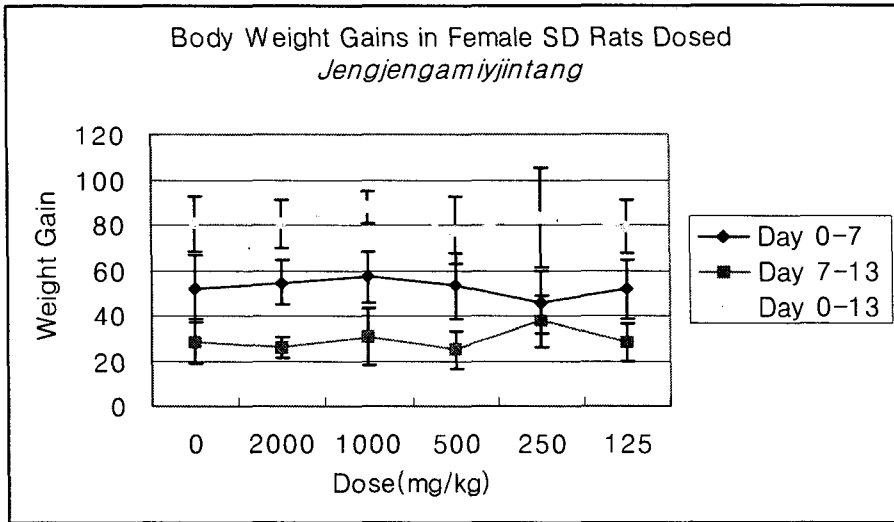
Fig 3. Body weight gains in male SD rats dosed *Jengjengamiyjintang* (per os)^aTable 5. Body weight gains in female SD rats dosed *Jengjengamiyjintang* (per os)^a

Dose (mg/kg)	Interval		
	Day 0 ^b ~ Day 7	Day 7 ~ Day 13	Day 0 ^b ~ Day 13
0 ^c	51.80 ± 14.82	28.60 ± 9.96	80.40 ± 12.54
2000	54.40 ± 9.84	26.00 ± 4.53	80.40 ± 10.60
1000	57.00 ± 11.55	30.60 ± 12.28	87.60 ± 7.09
500	53.00 ± 14.27	24.80 ± 8.44	77.80 ± 14.96
250	45.80 ± 13.44	37.40 ± 11.22	83.20 ± 22.14
125	51.40 ± 13.09	28.00 ± 8.28	79.40 ± 11.78

^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 rats dosed *Jengjengamiyjintang* (per os)



IV. 考 察

正傳加味二陳湯은 虞搏의 醫學正傳¹⁾에 기재된 것으로 痰飲爲患을 치료하는 二陳湯에 山楂, 蒼朮, 神麩, 香附子, 川芎, 白朮, 砂仁, 麥芽를 첨가하여 導痰하면서, 消食, 補脾, 行氣의 목적으로 立方한 것으로 알려져 있으며,^{2,18)} 현재 胃潰瘍과 十二指腸潰瘍과 같은 소화기의 만성 염증성 질환에 주로 사용되어지고 있는 處方이다.

또한 현대적인 방법을 통하여 胃 및 十二指腸潰瘍에 대한 효과는 이미 잘 밝혀져 있으나,^{3~5,19,20)} 山楂, 香附子, 半夏, 川芎, 白朮, 蒼朮, 橘紅, 白茯苓, 神麩, 砂仁, 麥芽, 甘草, 生薑 및 大棗 등 약 13종의 한약재로 구성된 正傳加味二陳湯의 毒性에 관한 研究는 찾아볼 수 없으며, 근래까지 漢藥材와 관련된 毒性實驗으로는 蜈蚣⁶⁾ 山茱萸⁷⁾ 白首烏⁸⁾ 赤楊⁹⁾ 竹瀝¹⁰⁾ 솔잎추출물^{11,12)}

木蓮¹³⁾ 劉寄奴¹⁴⁾ 加味雙和湯¹⁵⁾ 茵陳蒿湯¹⁶⁾ 등이 보고되어 있을 뿐이다.

따라서 본 연구에서는 正傳加味二陳湯의 암수 SD rats에서의 經口 單回投與毒性을 한국식품의약품안전청 의약품등의 毒性基準에¹⁷⁾ 의거하여 검사하였다. 최고용량을 2000mg/kg으로 설정한 후 배수희석을 통하여 1000, 500, 250, 125mg/kg을 선정하였다.

본 실험의 결과 암수 rats 모두에서 2000 및 1000mg/kg의 경우 투여 1일후 (Day 1)에 軟便 또는 泄瀉가 관찰된 이외에 모든 용량 투여군에서 의미 있는 임상 증상이 관찰되지 않았다. 한편 軟便 및 泄瀉는 투여 1일에만 국한되어 관찰되었고 또한 이후 완전히 회복된 점을 고려해볼 때 약물에 의한 독성 증상보다는 고용량의 용매 (20ml/kg)를 사용한 것에서 유래된 이상 증상일 것으로 생각된다.

실험의 결과, 매체 대조군을 포함한 모든 실험군에서 사망 예가 관찰되지 않았으며, 부검 시에도 매체 대조군을 포함한 모든 실험군의 폐에서 검푸른 반점이 일부 동물에서 관찰된 이외에 특이할만한 병변이 관찰되지 않으며, 이들 폐의 조직병리학적 검사의 결과 기관 기관지 상피의 비대 (hypertrophy)와 기관지 주위의 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 따라서 이러한 폐의 검푸른 반점은 매체 대조군에서도 관찰되었는바 약물의 독성에 의한 병변이 아니라 과량의 용매 투여에 따른 이물성 폐렴 소견으로 인정되고, 또 그 정도가 매우 경미하므로 의미 있는 병변은 아닌 것으로 생각된다.

따라서 正傳加味二陳湯의 암수 rats에서의 LD₅₀ 및 개략적 치사량은 2000mg/kg 이상으로 판단되어 비교적 안전한 약물로 생각되었다. 그러나 이들 正傳加味二陳湯에 대한 pharmacokinetics 등에 관한 data가 전혀 없는 바, 인체내의 축적 여부를 알 수 없으며, 또한 正傳加味二陳湯은 13여종에 달하는 한약재가 혼합되어 있는 상태이므로 각각의 한약재에 잔류해 있을 가능성이 있는 여러 가지 유해물질에 대한 연구도 부족한 실정이다. 따라서 正傳加味二陳湯의 반복투여독성 역시 중요하지만 그에 앞서 正傳加味二陳湯을 구성하고 있는 한약재 중 포함되어 있는 주요 성분의 분석 및 동물체 내의 동태에 관한 pharmacokinetics 등의 연구가 선행되어야 할 것이며, 가능하다면 13 가지 구성 한약재 각각에 대한 독성 검사에 대한 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 結 論

한의학에서 胃潰瘍 및 十二指腸潰瘍 치료제로 널리 사용되어지고 있는 正傳加味二陳湯의 암수 Sprague-Dawley rats에서의 單回投與毒性을 관찰하기 위하여 2000, 1000, 500, 250 및 125mg/kg의 투여용량으로 암수 rats에 單回 經口投與하였으며, 모든 실험은 한국식품의약품안전청 고시 제 1999-61 醫藥品等의 毒性試驗基準에 준하여 실시하였다. 또한 임상증상, 체중변화, 부검소견 및 조직병리학적 비교를 위하여 매체 대조군 (0mg/kg 투여군)을 별도로 설정하였다. 단회투여 후, 14일 동안 임상증상을 매일 2회씩 관찰하였으며, 5회 이상 체중의 변화를 관찰하였다. 본 실험의 결과 투여 후 14일 동안 투여 1일 후에만 국한되어 2000 및 1000mg/kg 투여군에서 관찰된 설사 또는 연변을 제외한 이상증상이 관찰되지 않았으며, 체중 역시 정상군과 비교하여 별 다른 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 또한 14일 후 부검시 과량의 용매 투여에 의한 폐의 육안적 및 병리조직학적 이상소견이 매체 대조군을 포함한 전 실험군에서 관찰된 이외에, 약물 투여에 기인된 중요장기의 이상소견 역시 관찰되지 않아 正傳加味二陳湯의 경구투여 독성이 매우 미약한 것으로 관찰되었으며, LD₅₀ 및 개략적 치사량 (approximate lethal dose)은 암수 rat 모두에서 2000mg/kg 이상으로 관찰되었다.

參 考 文 獻

1. 虞搏 : 醫學正傳, 서울, 成輔社, 1986, p69.
2. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, 1987, p131.
3. 金春錫 : 正傳加味二陳湯 및 正傳加味二陳湯加牡蠣紛이 흰쥐의 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響. 경산대학교대학원 석사학위 논문, 1997.
4. 李光洙 : 正傳加味二陳湯이 HCl-aspirin 으로 誘發된 白鼠의 胃潰瘍에 對한 免疫組織化學的 研究. 경산대학교 학위논문, 1999.
5. Ku SK, Lee HS, Lee JH: Histological and immunohistochemical effects of Jengjengamiyintang on the duodenal ulcer induced by HCl-aspirin. *Korean J Vet Res*, 39:1168~1179, 1999.
6. 金格希, 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.
7. 鄭時鍊, 全瓊姬, 朴昭映, 章順子 : 山茱萸 種子の 毒性和 鞣澱成分, *生藥學會誌*, 24(2):177~182, 1993.
8. 鄭銀津, 李炳柱, 丁明鉉 : 白首烏 엑스의 마우스 急性毒性 및 흰쥐 亞急性毒性에 미치는 影響, *生藥學會誌*, 24(2):166~176, 1993.
9. 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.
10. 장인규 홍남두 : 竹瀝의 毒性試驗 및 약효학적 연구, *韓方內科學會誌*, 2(1):83-101. 1985.
11. 최명달, 김동호, 김재홍, 김승호 : 솔잎 추출물의 랫드에 대한 단기 급성경구 독성시험, *한국식품과학회지*, 31(5):1401~1404, 1999.
12. 길정하, 최병태, 박건영 : 마우스에서 솔잎의 항암효과 및 독성연구, *대한암예방학회지*, 6(1):26~35, 2001.
13. 柳泰錫 : 목련의 독성에 관한 연구, *慶尙大論文集(自然)*, 20:397~400, 1981.
14. 장우영, 이강노, 지옥표, 유승조, 김영중, 김선여 : 물썩의 성분 및 이들 성분이 흰쥐의 간세포 독성에 미치는 영향, *약학회지*, 37(2):182~186, 1993.
15. 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, *生藥學會誌*, 21(2):179~185, 1990.
16. 金相贊, 卞俊哲, 朴鍾鉉, 池鮮映, 卞晟禧, 李衡殖 : 茵陳蒿湯의 랫드에서의 單回投與毒性試驗, *대한의관과학회지*, 14(2):118~119, 2001.
17. 식품의약품안전청 : 의약품등의 독성시험기준. 식품의약품안전청고시 제 1999-61호, 1999, p1~57.
18. 黃度淵 : 方藥合編, 서울, 南山堂, 1987, p403~404.
19. 이광주, 이승우, 한상원, 박순달 : 정전가미이진탕이 백서의 위궤양에 미치는 영향, *대한한방내과학회지*, 20(2):120-136, 1999.
20. 김진성, 류봉하, 박동원, 류기원, 윤상건 : 보심건비탕과 정전가미이진탕의 적출장기, 항궤양, 위액·gastrin분비, 장관수송능 및 진통·진경작용에 대한 비교 연구, *대한한방내과학회지*, 21(1):87-99, 2000.