

半夏瀉心湯과 씨메티딘의 併用投與가 흰쥐의 위궤양에 미치는 영향

이광규 · 최 훈¹ · 임종필^{1*}

우석대학교 한의과대학, 1: 우석대학교 한약학과

Effect of the Concurrent Administration of Banhasasim-tang with Cimetidine on Gastric Ulcer in Rats

Kwang Gyu Lee, Xun Cui¹, Jong Pil Lim^{1*}

College of Oriental Medicine, 1: Department of Oriental Pharmacy, Woosuk University

Banhasasim-tang(半夏瀉心湯), oriental medicine, has been used for the treatment of the gastric diseases and cimetidine, H2-receptor blocker, has been also used as the gastric ulcer remedy but has some side action. Therefore the concurrent administration of these two drugs may increase antiulcer activities and also decrease cimetidine's side action more than administrating one by one. In order to investigate antiulcer activities, some experiments were conducted. The concurrent administration of Banhasasim-tang extract(BS) and cimetidine(CM) given intraperitoneally (CM 50mg/kg + BS 300mg/kg and CM 50mg/kg + BS 500 mg/kg), significantly inhibited Shay, aspirin and indomethacin ulcers in rats.

Key words : Banhasasim-tang(半夏瀉心湯), cimetidine, Shay, aspirin, indomethacin, ulcers

서 론

위궤양은 부주의한 식생활, stress, 음주, 과식 등으로 인하여 위점막에 발생하여 상복부에 동통, 흉통, 위산과다, 위장관 출혈, 경련, 압박감 등을 호소하며 때에 따라서 오심, 구토, 식욕부진, 체중감소 등을 초래하는 질환이다. 위산과 pepsin이 위궤양 생성과 동통발생에 큰 역할을 하고 있음이 주지의 사실이다¹⁾. 위산은 약물에 의하여 직접적으로 중화시키거나 또는 분비억제기능에 의하여 그 분비량을 감소시킬 수 있는데. 위산을 중화시키기 위하여 사용된 제산제 중 상당수는 비록 일시적인 통증은 감소시킬 수 있지만 지속적인 사용은 결과적으로 산분비를 촉진하게 되어 원인적인 위궤양치료에는 부적합한 것이다.²⁾ Cimetidine은 1974년 이래로 histamine이나 insulin, gastrin, acetylcholine 등에 의하여 자극된 산분비를 강력히 가역적으로 억제하는 H2-receptor blocker로서 그 동안 위궤양치료제로 상당히 각광을 받은 약물이지만 cytochrome P-450의 저해로 인한 각종 부작용 및 서맥(bradycardia) 등을 유발하고 위장관계에 설사와 구토, 현훈 등을 나타낸다³⁻⁶⁾. 반하사심탕은 金匱要略⁹⁾에 '傷寒嘔而發熱者

若心下滿而不痛此為痞 半夏瀉心湯主之, 胃虛氣逆者 亦主之'라고 하여 트림, 위하수, 위궤양, 구토, 하리환자에게 오랜동안 투여되었다^{10,11)}. 반하사심탕과 cimetidine을 병용투여하면 cimetidine으로 인한 부작용이 감소하고, 특히 위궤양 치료효과가 증대되어 위궤양 치료의 사각을 줄일 수 있다고 생각된다.

한약의 위궤양에 대한 연구로는 Susumu 등¹²⁾은 위궤양에 Licorice root 추출물을 투여한바 궤양이 감소되었다고 하였으며, 박¹³⁾은 단삼보혈탕 및 보화환이 위궤양에 미치는 영향에 관한 연구에서 두 제제 모두 항궤양효과가 있다고 보고하였고 한약과 양약의 병용투여에 관한 연구로는 Nobuyuki 등¹⁴⁾이 meta-magnesium aluminosilicate와 감초추출물의 복합제가 단독 투여 시보다 궤양 억제효과가 있었다고 보고한 바 있다. 그러나 많이 처방되고 있는 cimetidine과 한방에서 많이 사용하는 반하사심탕과 병용투여시의 항궤양효과에 관한 연구는 보고된 바가 없어서 상기 두 약을 병용투여하여 Shay궤양, Aspirin궤양, Indomethacin 궤양에 대한 항궤양효과를 실험하였다.

재료 및 방법

1. 시료

본 실험에 사용한 약재는 시중에서 구입하여 정선한 것을 Table 1과 같이 동의보감¹⁵⁾의 처방에 준하여 사용하였다.

* 교신저자 : 임종필, 전북 완주군 삼례읍 후정리 490, 우석대학교 한약학과

E-mail : limjp@woosuk.ac.kr Tel : 063-290-1571

· 접수: 2002/04/15 · 수정: 2002/05/30 · 채택 : 2002/06/05

Table 1. Prescription of Banhasasim-tang.

韓藥	生藥名	用量(g)
半夏	Pinelliae Tuber	4.0
黃芩	Scutellariae Radix	3.0
乾薑	Zingiberis Rhizoma	2.0
人蔘	Ginseng Radix	3.0
甘草	Glycyrrhizae Radix	3.0
大棗	Zizyphi Fructus	3.0
黃連	Coptidis Rhizoma	1.0
總量		19.0

2. 검액의 조제

상기처방의 40첩분량 760g을 세절하여 물로 3시간씩 3회 가열 추출한 여액을 감압농축후 감압건조기에서 건조하여 추출물 118g (수득율 15.6%)을 얻어 본 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

3. 실험 동물

한국인삼연구소에서 분양받은 체중 140-160g 의 Sprague-Dawley계 rat를 자웅 구별없이 사용하였으며 사료와 물은 충분히 공급하면서 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 각 실험마다 10마리씩 10군으로 나누어 실험하였다.

4. 시약

Cimetidine, aspirin, indomethacin은 Sigma제품을 사용하였고 기타 시약을 특급 이상의 시약을 사용하였다.

5. Shay 궤양에 대한 작용¹⁶⁾

Rat를 48시간 동안 물만 공급하며 절식시킨후 ether마취하에 복부를 절개하여 saline 1ml를 십이지장내에 투여한 후 유문부를 결찰하고 절개부를 봉합하였다. 수술한 rat에 각각 조제된 약물을 0.5ml/100g씩 복강내 주사한 후 12시간 동안 절식시킨 후 개복하여 위를 적출하고 위 내용물을 3000rpm에서 20분간 원심분리한 후 위액의 pH는 phenolphthalein을 지시약으로 하여 0.02N-NaOH를 사용하여 적정하였다. 또한 적출된 위를 대만부(great curvature)를 따라 절개하여 궤양지수 및 궤양유발%를 결정하였다. 궤양지수는 中村¹⁷⁾ 등의 방법에 준하여 다음과 같이 정하였다.

Table 2. Calculation of ulcer index by the area of rat's stomach ulceration.

Ulcer index	Area of stomach ulceration(㎠)
0	None
1	1-3
2	4-9
3	10-25
4	26-75
5	75 <

6. Aspirin궤양에 대한 작용¹⁸⁾

24시간동안 물만 공급하면서 절식시킨 rat를 ether마취하여 개복하여 유문을 결찰시킨 후 봉합한 rat에 각각 조제된 약물을 0.5ml/100g씩 복강내 주사하였으며 30분후 1% CMC 액에 현탁시킨 aspirin 200mg/kg을 경구투여하였다. 7시간 후 cervical

dislocation방법으로 rat를 치사시킨 후 결찰된 위를 적출하여 Shay궤양의 경우와 같은 방법으로 위산, 궤양지수 및 궤양유발%를 정하였다.

7. Indomethacin궤양에 대한 작용¹⁴⁾

24시간동안 물만 공급하면서 절식시킨 rat를 각각 조제된 약물을 0.5ml/100g씩 복강내 주사하였다. 30분후 indomethacin을 20mg/kg이 되도록 소량의 tween80을 포함한 1% CMC액에 현탁하여 피하주사하였다. 7시간후 rat를 치사시키고, Shay궤양의 경우와 같은 방법으로 궤양지수 및 궤양유발%를 정하였다.

8. 통계학적 분석

모든 실험결과는 평균±표준오차로 나타냈으며, 자료분석은 Student's t-test를 이용하여 p<0.05 수준에서 유의성을 검정하였다.

결 과

1. Shay궤양에 대한 항궤양효과

Shay궤양에서 반하사심탕 추출물(BS)과 cimetidine(CM)의 병용투여가 위궤양에 미치는 영향은 control군(saline 투여군), BS 100 및 300mg/kg 투여군에서 모두 100%의 위궤양이 유발되었다. CM과 BS의 병용투여군의 경우를 보면 CM 50 + BS 100mg/kg 투여군에서는 70%의 위궤양이 유발되었으나, CM 50 + BS 300mg/kg 투여군에서는 60%의 위궤양이 유발되어 p<0.05의 유의성 있는 항궤양 효과를 보여주었으며, CM 50 + BS 500mg/kg 투여군에서는 40%의 위궤양이 유발되어 p<0.01의 유의성 있는 항궤양 효과를 보였다. 또한 위산에서의 pH는 control군은 1.60, BS 100mg/kg에서도 1.60이었으나, BS 500mg/kg에서는 1.75로 유의성있게 증가되었다(p<0.05). 또 BS 500mg/kg 투여군에서는 1.87, CM 50mg/kg 투여군에서는 1.83, CM 100mg/kg 투여군에서는 2.08로 모두 유의성있게 증가되었다(p<0.01). 병용투여의 경우는 CM 50 + BS 100mg/kg 투여군에서는 1.91, CM 50 + BS 300mg/kg 투여군에서는 2.01, CM 50 + BS 500mg/kg 투여군에서는 2.13, CM 100 + BS 100mg/kg 투여군에서는 2.11로 모두 유의성있게(p<0.01) 증가되었다(Table 3).

Table 3. Effects of Cimetidien, Extract of Banhasasim-tang and their combinations on Shay's Ulcers in rats.

Drug	% of ulcers	Ulcer Index	pH
Control(saline)	100	2.9±0.32	1.60±0.14
BS 100	100	3.1±0.22	1.60±0.26
BS 300	100	2.7±0.17	1.75±0.25
BS 500	80	2.0±0.40	1.87±0.23
CM 50	70	1.9±0.13	1.83±0.11
CM 50 + BS 100	70	1.8±0.09	1.91±0.26*
CM 50 + BS 300	60	1.6±0.27*	2.01±0.21*
CM 50 + BS 500	40	1.2±0.38**	2.13±0.37**
CM 100	40	1.2±0.22**	2.08±0.22*
CM 100 + BS 100	30	1.1±0.25**	2.11±0.27**

Drugs were given to the rats intraperitoneally after 48 hours fasting and 12 hours ligation, Unit: mg/kg. Values are expressed as a mean±S.E. of ten rats. BS: Water extract of Banhasasim-tang. CM: Cimetidine. Significantly different from control : *p<0.05, **p<0.01.

2. Aspirin에 대한 항궤양효과

Control군, BS 100 및 300mg/kg 투여군에서 모두 100%의 위궤양이 유발되었으나 BS 500mg/kg 투여군에서는 80%의 위궤양이 유발되었다. 그리고 CM 50 및 100mg/kg의 투여군에서는 각기 80 및 40%의 위궤양이 유발되었으며 후자의 경우에는 유의성있는 궤양억제효과를 보였다(p<0.05). CM과 BS의 병용투여의 경우는 CM 50+BS 100mg/kg에서 70%의 위궤양이 유발되었고, CM 50+BS 300mg/kg에서는 60%의 위궤양이 유발되었는데 이 경우 유의성있는 위궤양 억제효과를 보였다(p<0.05). 또 CM 50+BS 500mg/kg 투여군에서는 50%, CM 100+BS100mg/kg 투여군에서는 30%의 위궤양이 유발되어 모두 유의성있는 궤양억제효과를 나타냈다(p<0.01). 위산의 pH는 CM과 BS의 병용투여의 경우 모두 유의성있는 상승을 나타냈다(Table 4).

Table 4. Effects of Cimetidine, Extract of Banhasasim-tang and their combinations on Aspirin-induced Ulcers in pylorus-ligated rats.

Drug	% of ulcers	Ulcer Index	pH
Control(saline)	100	3.0±0.25	1.54±0.30
BS 100	100	2.91±0.26	1.50±0.34
BS 300	100	2.5±0.22	1.78±0.26
BS 500	80	2.0±0.33	1.90±0.17
CM 50	50	1.9±0.26	1.88±0.22
CM 50 + BS 100	70	1.7±0.26	1.90±0.25*
CM 50 + BS 300	60	1.5±0.25*	2.00±0.33*
CM 50 + BS 500	50	1.0±0.32**	2.10±0.14**
CM 100	40	1.0±0.25**	2.09±0.30**
CM 100 + BS 100	30	0.9±0.12**	2.10±0.25**

Drugs were given to the rats intraperitoneally before aspirin(200mg/kg) was given to the rats orally. Unit: mg/kg. Values are expressed as a mean±S.E. of ten rats. BS: Water extract of Banhasasim-tang. CM: Cimetidine. Significantly different from control : *p<0.05, **p<0.01.

Table 5. Effects of Cimetidine, Extract of Banhasasim-tang and their combinations on Indomethacin-induced Ulcers in rats.

Drug	% of ulcers	Ulcer Index	pH
Control(saline)	100	2.3±0.34	1.51±0.12
BS 100	100	2.4±0.13	1.49±0.30
BS 300	100	2.0±0.23	1.71±0.25
BS 500	80	1.7±0.22	1.89±0.11
CM 50	50	1.6±0.27	1.88±0.22
CM 50 + BS 100	70	1.3±0.27	1.91±0.21*
CM 50 + BS 300	60	1.0±0.10*	2.02±0.23*
CM 50 + BS 500	50	0.6±0.26**	2.08±0.21**
CM 100	40	0.8±0.25**	2.09±0.30**
CM 100 + BS 100	30	0.7±0.14**	2.11±0.20**

Drugs were given to the rats intraperitoneally after fasting for 24 hours before indomethacin(20mg/kg) was given to the rats(s.c.). Unit: mg/kg. Values are expressed as a mean±S.E. of ten rats. BS: Water extract of Banhasasim-tang. CM: Cimetidine. Significantly different from control : *p<0.05, **p<0.01.

3. Indomethacin에 대한 항궤양효과

Control군 및 BS 100mg/kg 투여군에서 모두 100%의 위궤양이 유발되었으나 BS 300, 500mg/kg 및 CM 50mg/kg 투여군에서는 각각 90, 80 및 90%의 위궤양이 유발되었다. 그리고 CM 100mg/kg의 투여군에서는 50%의 위궤양이 유발되어 유의성있는 궤양억제효과를 보였다(p<0.05). CM과 BS의 병용투여의 경우는 CM 50 + BS 100mg/kg에서 60%의 위궤양이 유발되었고,

CM 50 + BS 300mg/kg에서는 40%의 위궤양이 유발되어 유의성있는 위궤양 억제효과를 보였다(p<0.05). 또 CM 50 + BS 500mg/kg 투여군에서는 50%, CM 100 + BS 100 군에서는 30%의 위궤양이 유발되어 모두 유의성있는 궤양억제효과를 나타냈다(p<0.01). 위산의 pH는 CM과 BS의 병용투여의 경우 모두 유의성있는 상승을 나타냈다(Table 5).

고찰

전 인구의 5-10%는 평생에 한 번은 소화성 궤양을 경험하게 된다고 한다. 통계에 의하면 환자의 50%이상이 1년 이내에 재발이 되며 위궤양 환자는 약 5%가 암으로 진행된다고 한다. 위궤양을 일으키는 공격인자로는 위산, 펩신, 미주신경의 자극, 가스트린의 분비, 위벽세포의 증가 및 위점막의 손상 등이 있고 이에 대한 방어인자로는 중탄산 분비, 점액생산, 점막생성력, 국소 점막 혈류 및 프로스타글란딘 등이 있는데 이들 사이의 균형이 파괴될 때 발병한다는 것이 발병기전이다. 위궤양은 주로 벽세포에 의해 분비되는 산의 역확산에 의한 점막관문의 파괴에 기인되는 것으로 밝혀졌다. 정상적으로는 벽세포에서 분비되는 위산의 1/10미만이 역확산에 의해 위점막속으로 재흡수되나 위궤양 환자에 있어서는 이보다 훨씬 높다. 위궤양의 증상으로는 사람에 따라 차이가 많아 전연 증상이 없는 경우로부터 격심한 통증으로 고생하는 경우까지 다양하다. 임상상상 중 특징적인 것이 바로 동통이며 통증은 율동적, 주기적 그리고 만성적으로 온다. 통증부위는 주로 심장끝 부분내지 우측상복부에 나타난다. 통증이외의 증상으로는 구역질, 구토 등이 올 수 있으며, 위궤양의 경우는 식욕부진이 오고 약 40%에서 체중이 감소되는 경향을 보인다. 이러한 위궤양 질환의 치료 및 예방 또는 약물로는 인한 위장장해를 경감시킬 목적으로 흔히 사용되는 제산제 및 항궤양제(H2-blocker)가 있다. 이중 cimetidine은 최초로 개발된 H2차단약으로 값이 저렴하고 비교적 효과가 신속하기 때문에 치료용으로 많이 사용됨에도 불구하고 이약은 간의 마이크로솜에 존재하는 약물대사효소계인 cytochrome P-450을 저해하며, 이는 다른 H2 차단약에 비해 매우 두드러진다. 따라서 warfarin, TCA(tricyclic antidepressants), benzodiazepines(chlordiazepoxide, diazepam, midazolam), glipizide, glyburide, metoprolol, metronidazole, phenytoin, propranolol, xanthines(aminophylline, theophylline)과 같은 많은 약물과 상호작용을 일으키며, 이는 특히 혈중농도 치료역이 좁은 약물일 경우 혈중농도 상승과 그로 인한 심각한 부작용을 유발할 수 있기 때문에 병용에 있어 세심한 주의가 필요하다. Cytochrome P-450은 주로 간 마이크로솜에 존재하는 heme단백으로, 많은 isozyme의 집합체로 이루어져 있으며 기질특이성이 낮다. 약물은 투여후 흡수, 분포, 대사의 과정을 거쳐 체외로 배설되는데, 이때 대사는 크게 2단계로 나뉘어지며, 그 첫번째 단계는 약물에 새로운 관능기를 도입, 약물을 보다 극성이 높은 화합물로 전환시키는 것이며 주로 cytochrome P-450계 효소군이 이를 담당한다. 따라서 cimetidine에 의한 효소활성 저해는 곧, 병용 약물의 대사를 저해하고 소실속도를 감소시킴으로써 혈중농도의 상승과 독성발현의 결과를 가져오게 된

다. Cimetidine에 의한 cytochrome P-450의 저해 기전은 cimetidine의 imidazole환이 cytochrome P-450 heme구조의 Fe와 결합, 효소활성을 저해하는 것으로 생각되고 있으며, 이때 imidazole환에 있는 -CN기가 중요한 역할을 하는 것으로 추측되고 있다. 기타 부작용으로 설사, 어지러움증, 졸림, 두통, 피부 발진 등이 보고되고 있어 그 사용에 주의가 필요한 약이다. 따라서 효과를 부작용 없이 얻기 위해서 적절한 감량이 필요한 실정이다¹⁻⁶⁾. 半夏瀉心湯은 傷寒論(149조)에서 “心下滿而不痛者, 此爲痞, 半夏瀉心湯主之¹⁹⁾”라 한 이후로 金匱要略에서는 “嘔而腸鳴 心下痞者 半夏瀉心湯主之”, 東醫寶鑑에서는 “傷寒嘔而發熱者 若心下滿而不痛 此爲痞 半夏瀉心湯主之 胃虛氣逆者亦主之”라 하였다. 본 방의 구성약물중 半夏는 辛溫有毒한 약으로 燥濕化痰 降逆止嘔 消痞散結하는 효능을 가지고²⁰⁾, 黃芩은 苦寒한 약으로, 清熱燥濕 瀉火解毒 止血安胎하는 효능을 가지며²¹⁾, 人蔘은 甘 微苦 微溫한 약으로, 大補元氣 補脾益肺 生津止渴 安神增智하는 효능이 있으며²²⁾ 炮薑은 辛溫(大熱)한 性味로 溫經散寒 止血的 효능이 있고, 藥理學的으로는 鎮痛과 興奮藥으로 心臟衰弱, 腹痛泄瀉, 女子崩漏, 產後虛熱, 胃痛嘔血, 衄血, 便血을 치료한다²³⁾고 하였으며, 炙甘草는 甘平한 성미로 補中益氣하는 효능이 있다고 焦가 밝히고 있으며²⁴⁾, 黃連은 苦寒한 약으로 清熱燥濕 瀉火解毒하는 효능을 가지고 있으며²⁵⁾, 大棗는 甘溫한 약으로 補中益氣 養血安神 藥性緩和의 효능²⁶⁾을 가지고 있다. 따라서 본 方은 寒熱이 互結하여 발생한 痞證에 다용한다고 할 수 있다. 이와 같은 증상으로 미루어 보아 오늘날에는 急慢性 胃腸病에 적용하여 사용됨을 알 수 있다²⁷⁾. 따라서 위염이나 위궤양 증세가 痞證과 비슷하여 임상에서는 위궤양에도 많이 응용하고 있는 실정이다^{9-11,15)}.

상기 실험결과에서 보는 바와 같이 Shay 궤양에서 CM 50 + BS 500mg/kg 투여군의 경우 ulcer index가 1.2이고 pH가 2.13으로서 CM 100mg/kg 투여군에서 ulcer index가 1.2이고 pH가 2.08인 것에 거의 비슷하고, aspirin 궤양에서 CM 50 + BS 500mg/kg 투여군의 경우 ulcer index가 1.0이고 pH가 2.10으로서 CM 100mg/kg 투여군에서 ulcer index가 1.0이고 pH가 2.09인 것에 거의 비슷하며, indomethacin궤양에서는 CM 50 + BS 500mg/kg 투여군의 경우 ulcer index가 0.6이고 pH가 2.08로서 CM 100mg/kg 투여군에서 ulcer index가 0.8이고 pH가 2.09인 것 보다 오히려 양호한 결과를 보였다. 이는 부작용이 많은 cimetidine을 반량으로 줄이고 반하사심탕을 병용투여함으로써 상당한 부작용을 줄일 수 있다고 생각된다. 물론 여기서 반하사심탕의 cytochrome P-450에 대한 저해여부는 검증하지 못하였으므로 차후 이를 확인해 볼 필요가 있으나 위궤양 치료에는 이 두 약물을 병용투여함이 바람직하다고 생각된다. 현행 우리 나라 의료체계의 의사 또는 한의사가 단독으로 두 약물을 병용투여하기는 어렵겠지만 요즈음 관심을 끌고 있는 양·한방 협동진료 및 치료에 좋은 본보기가 될 것으로 여겨진다.

결 론

반하사심탕과 cimetidine을 병용투여함으로써 cimetidine으

로 인한 부작용을 감소시키고 주작용인 위궤양치료 효과를 증대시키기 위하여 두 약물을 여러 비율로 조절하면서 Shay, aspirin, indomethacin 궤양에 대하여 실험하였던바 cimetidine을 50mg/kg으로 고정시키고 반하사심탕 물 추출물을 각기 300, 500mg/kg을 병용투여하였을 때 항궤양효과는 각각의 단독투여군에 비하여 용량 의존적으로 유의성있게 증가하였으며 두 약물의 병용투여시 Shay궤양이나 aspirin궤양보다도 indomethacin궤양의 경우에 더욱 효과가 좋았다.

감사의 글

이 논문은 우석대학교 교내 학술연구비 지원에 의하여 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Ruth, R. Pharmacology, p.448, Little Brown Co., N.Y., U.S.A., 1988.
2. Ruth, R. Pharmacology, p.441, Little Brown Co., N.Y., U.S.A., 1988.
3. Brodgen, E. A. Ranitidine- A New of its Pharmacology and Therapeutic use, Bermont Press, p.267, N.Y., U.S.A., 1982.
4. The US Pharmacopoeia, Drug Information for the Health Care Provider 2nd., p.797, Washington, U.S.A., 1986
5. Eric, T, H. Clinical Pharmacy, p.325, Lea & Febiger, Philadelphia, U.S.A., 1988.
6. Alfonso R. Gennaro. Remington's Pharmaceutical Sciences, p.205, Mack Co., Easton, Pennsylvania, U.S.A., 2000.
7. Dennis, S., Christopher, S. and Robert S. Cimetidine and its side action, Am. J. Hosp. Pharm., 38, 188-197, 1981.
8. Andress Goth, Medical Pharmacy, p.252, Mosby Co., N.Y., U.S.A., 1988.
9. 丸山清康譯, 全譯金匱要略, p.273, 명덕출판사, 서울, 1980.
10. 日本厚生省, 一般用漢方處方の手びき, p.99, 東京, 日本, 1980.
11. 趙炳衡, 現代科學韓方, p.123, 도서출판 피아, 서울 2001.
12. Susuma Okabe, Haruyo Kunimi and Atsuko Nosaka. Effect of FM 100, FM 100-DeG and Glycyrrhizin on Gastric secretion and experimental Gastric Ulcers in Rats, Clinical Pharmacy, 18(3), 469-474, 1979.
13. 박동원, 단삼보혈탕 및 보화환이 위궤양에 미치는 영향, 경희대학교 논문집, 14, 261-279, 1985.
14. Nobuyaki Ueno, Hajime Suzuki and Susumu Okabe. Effects of meta-Magnesium Aluminosilicate, Extract of Licorice Root and their Combination on Various Experimental Gastric Ulcers, Clinical Pharmacol. 13(4), 519-523, 1977.
15. 許浚, 東醫寶鑑, p 1405, 여강출판사, 서울, 1994.
16. Shay, H., Komarov, S.A. and Fels, S.S. The Experimental Gastric Uncers in Rats, Gastroenterology, 5, 43, 1945.
17. 中村敬大, 須永弘子. ラットの 幽門結紮についての FM100と

- 數種抗潰瘍藥の 併用效果、日本藥學雜誌, 82, 11-18, 1983.
18. Cleus, N., Aguwa, A. and Mittal, C. Study of Antiulcer Activity of Aqueous Extract of Leaves Pyrenacatha Gastric Ulcer in Rats, *European J. of Pharmacol.* 74. 215-219, 1981.
 19. 김준기편저. 상한론처방과약증, p.341, 법인문화사, 서울, 2000.
 20. 顏正華, 中藥學, p.594, 人民衛生出版社, 中國, 1991.
 21. 顏正華, 中藥學, p.134, 人民衛生出版社, 中國, 1991.
 22. 顏正華, 中藥學, p.721, 人民衛生出版社, 中國, 1991.
 23. 黃泰康, 常用中藥成分與藥理手冊, p.178, 中國醫藥科技出版社, 中國, 1994.
 24. 焦樹德, 用藥心得十講, p.94, 醫聖堂, 中國, 2001.
 25. 顏正華, 中藥學, p.721, 人民衛生出版社, 中國, 1991.
 26. 楊醫并, 中醫學問答上冊, p.544, 人民衛生出版社, 中國, 1985.
 27. 江克明, 校訂方劑大辭典, p.347, 醫聖堂, 中國, 1990.