

# 雄黃과 雌黃의 소화 반응과 인체내 존재형태에 대한 예측 모델링

김선옥 · 박맹언 · 신순식<sup>1</sup> · 김경철<sup>2\*</sup>

부경대학교 환경지질과학과, 1: 동의대학교 한의과대학 방제학교실, 2: 생리학교실

## Gastric juice and Realgar and Orpiment Mineral Medicine Reaction; Reaction Path and Speciation Modeling in Human Body

Sun Ok Kim, Maeng Eon Park, Soon Shik Shin<sup>1</sup>, Gyeong Cheol Kim<sup>2\*</sup>

Department of Environment Geosciences, Pukyong National University, 1: Department of prescriptionology, 2: Department of physiology, College of Oriental Medicine, Dongeui University

The mineral medicines mean a sort of mineral or rock for medical treatment and natural material using their chemical components and physical properties. In this study, it was apprehended the mineralogical characteristics of As-bearing group mineral medicines. The extraction test is an vitro test system for predicting the bioavailability of the major and minor elements from mineral medicines and incorporates gastrointestinal tract parameters representative of a human(including stomach and small intestinal pH, stomach mixing time and velocity). The results of the extraction test are used for reaction path modeling in human body. Reaction path modeling in human body can predict digestion with gastric juice as well as bioavailability, speciation. Also, it can predict accumulation of arsenic as pH condition. As the results of the extraction test for digestion, the amounts of Fe extraction was the highest, followed by As, Ca, Ni. In addition, as the results of the reaction path modeling between arsenic compounds and gastric juice using thermodynamic data, when absorbed, major species are followed by  $H_3As_3S_6(aq)$ ,  $H_3As_3S_6(aq)$ ,  $AsO^+$ ,  $H_2As_3S_6^6-$ ,  $H_2AsO^3-$ ,  $HAs_3S_6^{2-}$ ,  $HAsO_3^{2-}$  and  $AsO_3^{3-}$ . Specifically the concentration of  $H_3As_3S_6(aq)$  is the highest. As pH increases, the concentration of  $H_2AsO^3-$ ,  $HAsO_3^{2-}$ ,  $AsO_3^{3-}$ ,  $HAs_3S_6^{2-}$ ,  $H_2As_3S_6^6-$ , and  $H_3As_3S_6$  increases, whereas the concentration of  $H_3As_3S_6$  and  $AsO^+$  decreases. On the results of this study, it is able to find out effective and toxic components of poisonous arsenic group of mineral medicines and expected to be widely used for the development of new medicines.

Key words : Realgar, orpiment, speciation, bioavailability, reaction path modeling.

### 서론

광물성 한약은 천연물질의 화학성분 및 물리적 성질을 이용하여<sup>1)</sup> 질병을 치료하는 단일 광물이나 암석을 의미하며, 戰國시대에서 秦漢시대를 걸쳐 쓰여진 神農本草經에 최초로 기록되어 있고, 본초감목에도 여러 종이 수록되어 있다<sup>2)</sup>. 국내에서는 동의보감<sup>3)</sup>에 육부 4종, 석부 55종 및 금부 33종으로 총 92종이 수록되어 있다. 광물성 한약 중 비소계 광물성 한약인 雄黃(As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>)과 雌黃(As<sub>2</sub>S<sub>5</sub>)은 비소황화물로서 광물명은 각각 계관석(realgar)과 응황(orpiment)이며, 4000여 년 전부터 약재로 사용되었다<sup>4,5,6)</sup>. 神農本草經에는 자황을 오랫동안 복용하면 몸이 가벼워지고 수명이 길어지는 효과가 있다고 기록되어 있다<sup>7)</sup>. 비소가 맹독성인

에도 불구하고 동의보감에서는 雄黃을 丹粉丸, 解毒雄黃丸의 약재로 사용하였고, 古今醫鑑에 최초로 수록된 牛黃抱龍丸은 雄黃, 朱砂 및 珍珠로 구성되어 있고<sup>8)</sup>, 소아과 임상에서 痲攀치료에 주로 활용되고 왔다<sup>9)</sup>. 중국에서는 주사와 응황을 주성분으로 하는 치통약이 흔히 이용되고 있으며, 암과 같은 난치병을 치료하면서 많은 경험들이 축적되었다. 암을 치료하는 광물성 한약 중 응황은 폐암, 위암, 식도암 등과 같은 암을 치료하는데 주로 이용된다<sup>10)</sup>. 비소는 산화와 환원환경에 따라 서로 다른 산화상태로 존재하는데 3가 무기 비소종인 아비산염(arsenite)은 생물계에서 5가 무기 비소종인 비산염(arsenate)보다 독성이 심하고, monomethylarsinic acid(MMA)와 dimethylarsonic acid(DMA)와 같은 유기 비소종들도 자연환경에서 존재하고 이들의 독성은 무기 비소종들보다 적다. 그러므로 비소 종들의 존재 형태를 예측하는 것은 광물성 한약에서 비소의 독성을 결정하는데 중요한 역할을 한다. 또한 비소의 경우 규제기관(regulatory authorities)에서는 체내에 100% 흡수된다고 주장해 왔다<sup>11)</sup>. 그러나 비소에 오염된 토양을

\* 교신저자 : 김경철, 부산광역시 진구 양정동 동의대학교 한의과대학

E-mail : kimkci@dongeui.ac.kr, Tel : 051-850-8649

· 접수: 2001/01/11 · 수정: 2002/02/20 · 채택 : 2002/03/27

이용한 연구에서는 실제적으로 대부분의 solid 상태의 화합물인 비소를 섭취한 후 체내 흡수량은 매우 적다고 보고되었다<sup>12)</sup>. 체내에서 비소의 메틸화 과정과 비소의 성분종 변화에 관한 기술에 대한 연구는 Le, et al<sup>13)</sup>에 의해 수행되었고, 와인과 같은 음식물 내의 Pb와 Cu와 같은 중금속의 speciation에 관한 연구는 Azenha, et al<sup>14)</sup>에 의해서 최근 연구되어지고 있으나, 광물성 한약 내에 함유된 중금속에 관한 연구는 거의 이루어져 있지 않으며, 더욱이 중금속의 체내 축적을 우려하며 사용을 금기시하고 있다.

본 연구에서는 임상에서 효과를 나타내고 있는 비소계 광물성 한약이 인체에 미치는 영향을 평가하기 위하여 pH 1.2인 인공위액과의 소화에 의한 용출실험을 실시하였으며, 위장관의 pH, 위액과 약물의 혼합 시간 및 소화 속도 등의 계수들을 포함시켰다. 이들 용출실험 결과들은 인체 내 반응경로 모델링을 위해 사용되었으며, 인체 내 반응경로 모델링은 비소계 광물성 한약의 복용 후 위액과의 소화반응을 비롯하여, 체내 pH 조건에 따른 소장에서의 흡수, 체액에서의 존재형태 및 배설 시 소변에서의 비소 축적을 예측할 수 있었다. 이러한 연구결과를 가지고 독성인 비소계 광물성 한약의 유효성분과 유독성분을 규명하여, 새로운 약의 개발에 필요한 자료로 활용될 것으로 기대된다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험재료

실험재료는 한국과 중국에서 사용되고 있는 비소계 광물성 한약인 응황과 자황(R1, R2, R3)을 약재 시장에서 구입하였다. 비소와 유황을 주성분으로 하는 응황과 자황의 광물명은 각각 계관석(realgar)과 응황(orpiment)이다.

### 2. 실험방법

#### 1) 광물학적 연구

응황과 자황(R1, R2, R3)을 각각 200mesh 이하로 분쇄하였고, 약재의 효능을 증가시키기 위한 법제 방법으로는 水飛法을 이용하였다. 수비법은 물을 첨가한 조건에서 연마하므로 이 때 발생하는 광물성 한약의 열변화와 산화를 방지하고 불순물을 제거해 준다<sup>26,27)</sup>. 그리고 법제한 비소계 광물성 한약의 광물학적 특성파악을 위하여 X-선 회절분석(XRD)을 실시하였다. 이 때 사용한 기기는 일본 MAC Science사의 MO<sub>3</sub>XHF<sub>22</sub> model로 Cu-K $\alpha$ 를 이용하여, 가속전압 및 전류는 40 kV/20 mA, 주사 속도 3°/min의 조건으로 분석하였다.

#### 2) 인공위액에서의 용출실험

비소계 광물성 한약이 인체에 미치는 영향을 평가하기 위해 용출실험을 실시하였다. 이 분석방법<sup>1)</sup>은 인체의 위액과 같은 pH를 제작하여 광물생약을 복용했을 때 인체의 위에서 소화되는 양을 측정하는 것이며, 광물성 한약으로부터 비소의 생체 흡수도(bioavailability)를 예측하기 위한 실험실용 분석으로 인체를 대표하는 위장관 계수 즉 위의 pH, 소화시간, 위액과 광물생약의 비 등을 구체화하였다.

본 연구에서 이용된 구체적인 분석절차는 다음과 같다. 인공위액은 증류수와 HCl을 이용하여 pH = 1.2로 만든다. 삼각플라

스크병에 약전에 명시된 용량 1.0g과 pH 1.2로 맞춘 인공위액 100ml를 넣는다. 인공위액의 용량은 정상인의 하루 위액 분비량인 1.5~2.5 l를 기준으로 하여 매 시간당 분비량을 100ml로 설정하였다. 항온 진탕기를 체온과 같은 온도인 37°C로 유지하여, 밀봉한 삼각플라스크병을 항온 진탕기에 고정시킨다. 항온 진탕기는 위내에서 음식물이 혼합되는 시간과 동일한 4시간 동안 70 rpm으로 회전시켜 반응이 일어나도록 한다. 4시간 후 삼각플라스크병에서 상등액을 추출하여 유도플라즈마 원자방출분광분석(ICP/AES, 미국 Perkin-Elmer Instrument사 OPTIMA 3000XL) 기기를 이용하여 As, Hg, Cd, Pb, 및 Zn 등의 미량원소를 분석하였다. 유도플라즈마 원자방출분광분석 기기는 시료를 고주파유도코일에 의하여 형성된 아르곤 플라즈마에 주입하여 고온(6,000~8,000oK)에서 여기된 원자가 기저상태로 이동할 때 방출되는 발광선 및 발광강도를 측정하여 원소를 정성 및 정량적으로 측정하는 방법이다. 유도결합플라즈마(ICP)는 아르곤 가스를 플라즈마 가스로 사용하여 수진발진식인 고주파발생기로부터 발생된 27.13MHz영역에서 유도코일에 의해 플라즈마가 발생하는 것이다. H, N, F, Cl, Br 등의 일부 원소를 제외하고 대부분의 원소를 동시에 분석할 수 있으며 감도와 정확도가 매우 높아 많이 사용되고 있지만, 원소간의 간섭현상에 대한 주의가 요구되며 비교적 고가 분석기기 중의 하나이다<sup>27)</sup>.

#### 3) 인체 내 반응경로 모델링

비소계 광물생약을 복용하였을 경우 체내에서 형성되는 성분종별 농도를 규명하기 위한 열역학적 반응 경로 모델링으로 프로그램 SOLVEQ<sup>15)</sup>를 체내 환경에 적합하도록 수정하여 이용하였으며, 열역학 자료는 연구목적에 맞도록 새롭게 재구성하였다<sup>1)</sup>. 인체 내 반응경로 모델링은 광물성 한약 복용 후 인체 내에서 진행되는 대부분의 화학적 과정은 광물, 기체 및 수용액간의 상호반응으로 이해될 수 있으며, 인체 내에서 일어나는 체액, 위액 등과 광물성 한약간의 상호반응도 화학적 반응으로 해석할 수 있다. 이러한 관점에서 광물성 한약 복용 후 진행되는 체내 반응은 온도, 압력, 광물의 화학조성, 기체 및 수용액의 불균질 평형특성을 열역학데이터를 이용한 반응 경로 모델링(reaction path modeling)에 적용할 수 있다. 본 연구에서는 비소계 광물생약을 복용하였을 경우 체내에서 형성되는 성분종별 농도를 규명하기 위한 열역학적 반응 경로 모델링으로 프로그램 SOLVEQ<sup>15)</sup>를 체내 환경에 적합하도록 수정하여 이용하였으며, 열역학 자료는 연구목적에 맞도록 새롭게 재구성하였다<sup>1)</sup>. 프로그램 SOLVEQ는 수용액상만이 존재하는 다성분계의 평형계산을 위하여 사용되며, 균질한 수용액상에서의 온도와 총 성분이 주어지면 수용액에서의 기체의 휘발성과 고체의 포화지수뿐만 아니라, 그 수용액에 존재하는 모든 수용액 성분종의 활동도를 계산할 수 있도록 고안되어 있다. SOLVEQ 프로그램에서는 관심의 대상이 되는 화학계를 프로그램 상에서 미리 정해진 성분(components)으로 표현한다. 각 성분은 계를 표현할 수 있는 최소수의 이온들과 분자로 이루어지며, 하나의 성분이 다른 성분들에 의해 표현될 수 있어서는 안 된다. 현재 사용되는 성분은 37종으로서 주로 금속 및 비금속 이온과 SiO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O 등의 전하를 띠지 않는 분자로 구성되어 있고, 그 외 화학종은 이 성분들을 결합하여 표현된다.

계산방식은 성분의 종류와 양 및 계산조건이 주어지면 음이온 종과 양이온 종의 전하를 계산하여 음이온 종과 양이온 종의 총 전하의 값이 일치하도록 성분의 양과 종류를 조정한다. 이어서 질량 작용 방정식(mass-action equation) 및 질량 보존 방정식(mass-balance equation)을 이용하여 주어진 조건(온도, 압력, 각 종성분의 농도 등)에서 열역학적으로 안정한 이온 및 2차 생성물의 양을 계산한다. 이 때 필요한 각종 열역학 자료는 미리 작성하여 SOLTHERM data file에 입력한다. SOLTHERM은 SOLVEQ 프로그램을 사용할 때 필요한 모든 열역학데이터를 포함하고 있고, 계산에 이용되는 열역학 자료는 성분의 종류, 2차 생성물의 종류, 정해진 온도에서의 평형상수 값, 그 외의 온도에서 평형상수 값을 구하기 위해 필요한 회귀계수(regression coefficient)값, 각 온도에서의 활동도 계수, 성분의 전하, 이온반경 및 분자량(혹은 원자량) 등이다. SOLVEQ를 운용하기 위해서는 Data file SOLRUN이 필요하며, 이 SOLRUN에는 연구 대상이 되는 위액 내의 성분과 양, 그리고 SOLVEQ가 계산을 수행하기 위한 각종 정보가 포함되어 있다. 특히 위액을 구성하는 성분 및 양은 SOLVEQ에서 정해놓은 성분과 형식을 이용해서 표현되어야 한다. 이러한 정보를 입력한 후에는 SOLVEQ에 의해 SOLOUT와 SOLPLOT이 출력된다. SOLOUT와 SOLPLOT에는 SOLVEQ에 의해 수행된 각종 계산결과, 즉 주어진 온도, 압력 및 화학조성상에서 평형상태로 존재하는 각종 광물, 기체 및 이온종의 양(총 몰수, 몰랄농도, ppm농도 등)과 함께 수록되어 있다<sup>15)</sup>. 앞서 실험한 인공위액에 의한 비소계 광물생약의 용출실험에서 나온 결과를 데이터 파일 SOLRUN에 입력하고, pH의 변화에 따른 원소의 화학종 형성(speciation)과 농도 변화를 알아보기 위해 반응 경로 모델링을 수행했다. 프로그램 SOLVEQ는 위액 pH 1.2와 장액 pH 8.0에서 소화되어 혈액의 pH 7.4에서 흡수되기까지 유독 원소의 수용액상의 성분종들의 성분종 변화를 알기 위한 것이다. 체내에서의 약물은 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism) 및 배설(excretion) 과정을 거쳐 약리작용을 나타낸다. 소화관 내에서의 pH는 위 1.0~3.5, 십이지장 5.0~6.0, 소장 이 8.0이며, 약물의 흡수는 대부분이 소장에서 이루어진다<sup>28)</sup>.

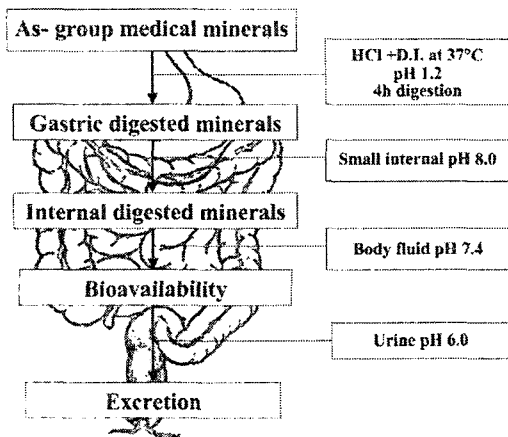


Figure 1. Scheme of the digestion, absorption, distribution and excretion in modeling

이와 같이 체내의 pH는 소화에 의해 용출된 비소의 화학종을 결정하는 중요한 요인으로 작용한다. 일반적으로 약물이거나 음식물은 위와 장에서 소화된 후, 혈관을 통해 신체 각 부분을 순환하며, 최종적으로 신장을 통해 체내로 배출되므로, 인체 내 반응 경로 모델링에서 pH를 위에서는 1.2, 장에서는 8.0으로 설정하였으며, 소화반응을 거쳐 체내로 흡수될 때의 pH는 체액의 pH인 7.4로 체 외로 배출될 때의 pH는 소변의 pH인 6.0으로 각각 설정하였다(Fig. 1). 이런 반응 경로 모델링을 이용하여 체내에 존재하는 화학종들을 파악하는 것은 체내 금속원소의 존재형태, 화학적 활동도 및 독성을 결정하기 때문에 또 다른 중요한 의의를 지닌다.

### 실험 결과

#### 1. 광물학적 연구

X선 회절분석 결과, R1의 d값은 5.38 Å, 3.16 Å, 2.72 Å으로 As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>의 주 회절 피크로 관찰되었고, R2와 R3의 피크양상은 거의 일치하며, d값은 각각 5.75 Å, 2.87 Å, 2.99 Å과 5.74 Å, 2.87 Å, 2.99 Å으로 As<sub>4</sub>S<sub>4</sub>의 주 회절 피크로 관찰되었다(Fig 2). 이는 세 광물생약 모두 비소황화물로 구성성분은 같았지만, 그 구조적인 차이 즉 원자 배열의 차이를 나타낸다(Fig 3a, b).

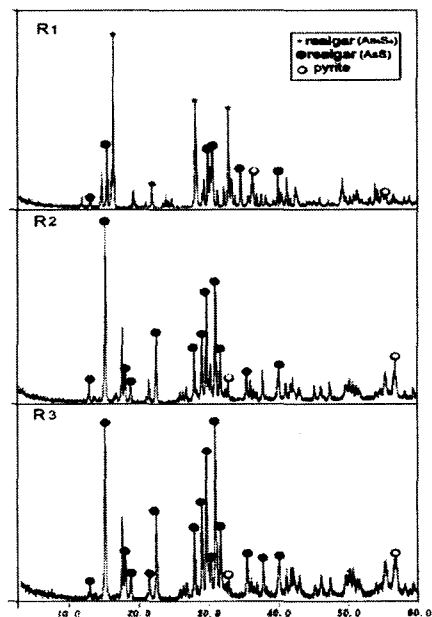


Figure 2. X-ray diffraction pattern of mineral medicines of different treated arsenic group.

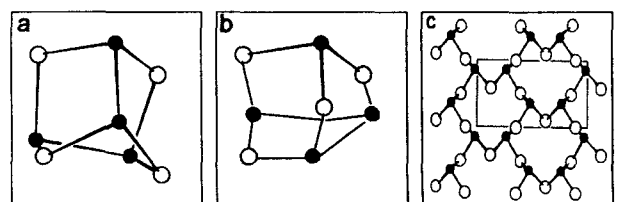


Figure 3. The structure of (a) realgar, As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>, (b) As<sub>4</sub>S<sub>4</sub> and (c) orpiment, As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>. Solid circles represent As and open circles represent S.

2. 인공위액에서의 용출실험

Fe의 용출량은 다른 미량원소들에 비해 14 $\mu\text{g/g}$  이상의 높은 값을 가지며, R1은 특히 많은 양인 48.114 $\mu\text{g/g}$ 이 용출되었다. Pb, Cu, Cd 등의 중금속 원소들의 용출량은 0.2 $\mu\text{g/g}$  이하로 매우 적으며, R3의 용출량은 Fe를 제외하고는 6 $\mu\text{g/g}$  이하로 낮다. As의 용출량은 1.497~16.539 $\mu\text{g/g}$ 으로 위액에서의 소화반응에 의한 As의 용출률은 0.002~0.024%에 불과한 것으로 관찰되었다 (Table 1).

Table 1. Minor and trace elements concentration( $\mu\text{g/g}$ ) of Arsenic sulfide leached by artificial gastric fluid for medicine.

Sample no.	R1	R2	R3
Fe	48.114	31.465	14.533
Ni	11.796	8.224	2.982
As	10.664	16.539	1.497
Ca	5.306	39.840	5.980
Si	3.384	3.017	1.852
Cr	2.390	2.541	1.156
S	2.308	3.011	2.415
Mn	2.103	1.235	0.472
Al	1.712	1.527	1.554
Zn	1.474	1.674	0.858
K	1.278	2.669	1.250
Ba	1.169	0.487	0.285
Mg	0.745	3.375	0.457
Cu	0.223	0.052	0.016
Pb	0.053	0.118	0.020
Ti	0.036	0.061	0.021
Sr	0.023	0.044	0.020
Cd	0.012	0.009	0.004

3. 인체 내 반응경로 모델링

Zn, Cu, Pb, Cd의 용출량이 적고, 균일한 R3의 용출실험 결과를 열역학 데이터로 이용하였으며, 비소화합물과의 체내 소화, 흡수 및 배설에 관한 반응경로 모델링 결과,  $\text{H}_3\text{AsO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{AsO}_3^-$ ,  $\text{HAsO}_3^{2-}$ ,  $\text{AsO}_3^{3-}$ ,  $\text{AsO}^+$ ,  $\text{HAs}_3\text{S}_6^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{As}_3\text{S}_6^+$ ,  $\text{H}_3\text{As}_3\text{S}_6$  (aq) 등의 화학종들로 존재하며, 체내 소화반응이 일어나는 공복 시 위액 pH = 1.2와 식후 pH = 4에서  $\text{H}_3\text{As}_3\text{S}_6$ 의 농도는 각각 1.65ppb와 1.58ppb로 가장 높고,  $\text{H}_3\text{AsO}_3$ 이 각각 0.91ppb와 0.94ppb를 차지하였다. 반면, 체내 흡수에 대응되는 조건인 pH = 8(장액)과 pH = 7.4(체액)에서는  $\text{H}_3\text{AsO}_3$ 가 각각 1.13ppb와 1.1ppb로 가장 높고, 장액의  $\text{H}_2\text{AsO}_3^-$ 는 0.40ppb, 체액의  $\text{H}_2\text{As}_3\text{S}_6^+$ 는 0.74ppb로 다음을 차지하였다. 체내 순환 후 배설에 대응되는 조건인 pH = 6.0(소변)에서는  $\text{H}_2\text{As}_3\text{S}_6^+$ 와  $\text{H}_3\text{AsO}_3$ 이 각각 1.12ppb와 1.00ppb로 우세하였다(Table 2). 그러나,  $\text{AsO}_3^{3-}$ 는 체내의 모든 환경에서  $4.74 \times 10^{-8} \mu\text{g/g}$  이하의 낮은 농도로 존재하였다. 인체 내 반응경로 모델링에 의한 비소 화합물들의 존재형태와 농도를 백분율로 도시한 그림은 다음과 같다(Fig. 4). pH가 1.2와 pH 4인 환경 즉 체내의 위장관에서 소화될 때, 비소의 주요 화학종은  $\text{H}_3\text{As}_3\text{S}_6$ 이며, pH가 8와 pH 7.4인 환경 즉 소장에서 흡수되어 온몸으로 순환될 때는  $\text{H}_2\text{AsO}_3^-$ 이 우세하고, 체내에서 배출되는 pH 6.0에서는  $\text{H}_3\text{AsO}_3$ 와  $\text{H}_2\text{As}_3\text{S}_6^+$ 이 주요 존재형태이다(Fig. 5).

Table 2. Concentration of arsenic species in body( $\mu\text{g/g}$ ).

Species	Stomach phase (pH)		Small intestine phase (pH)	Body fluid phase (pH)	Urine phase (pH)
	1.2	4	8	7.4	6
$\text{H}_3\text{AsO}_3$	$9.13 \times 10^{-4}$	$9.40 \times 10^{-4}$	$1.13 \times 10^{-3}$	$1.11 \times 10^{-3}$	$1.00 \times 10^{-3}$
$\text{H}_2\text{AsO}_3^-$	$3.93 \times 10^{-7}$	$6.08 \times 10^{-9}$	$3.98 \times 10^{-4}$	$2.15 \times 10^{-4}$	$4.77 \times 10^{-3}$
$\text{HAsO}_3^{2-}$	$1.14 \times 10^{-11}$	$2.33 \times 10^{-9}$	$8.25 \times 10^{-9}$	$2.44 \times 10^{-9}$	$1.34 \times 10^{-7}$
$\text{AsO}_3^{3-}$	$9.53 \times 10^{-17}$	$2.48 \times 10^{-15}$	$4.74 \times 10^{-8}$	$7.70 \times 10^{-9}$	$1.04 \times 10^{-10}$
$\text{AsO}^+$	$1.85 \times 10^{-4}$	$1.05 \times 10^{-3}$	$2.31 \times 10^{-7}$	$4.14 \times 10^{-7}$	$1.51 \times 10^{-9}$
$\text{HAs}_3\text{S}_6^{2-}$	$2.58 \times 10^{-7}$	$4.86 \times 10^{-3}$	$1.43 \times 10^{-4}$	$7.37 \times 10^{-4}$	$7.94 \times 10^{-4}$
$\text{H}_2\text{As}_3\text{S}_6^+$	$3.83 \times 10^{-3}$	$5.49 \times 10^{-4}$	$2.99 \times 10^{-3}$	$2.80 \times 10^{-4}$	$1.12 \times 10^{-3}$
$\text{H}_3\text{As}_3\text{S}_6$	$1.65 \times 10^{-3}$	$1.58 \times 10^{-3}$	$1.58 \times 10^{-9}$	$2.69 \times 10^{-3}$	$4.77 \times 10^{-4}$

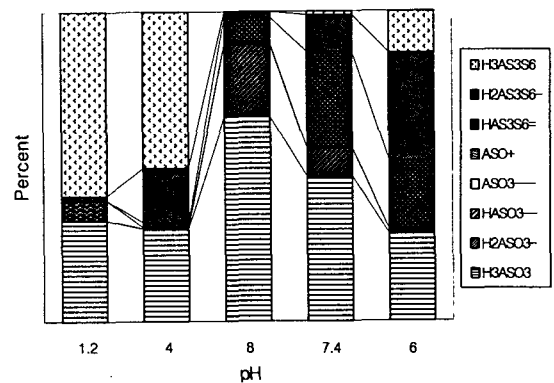


Figure 4. Percent of arsenic species during in digestion, absorption and excretion modeling. The pH=1.2 and 4 represent under fasting condition and ingestion of food in astric fluid. The pH=7.4 and 6 represent intestine fluid and urine, respectively.

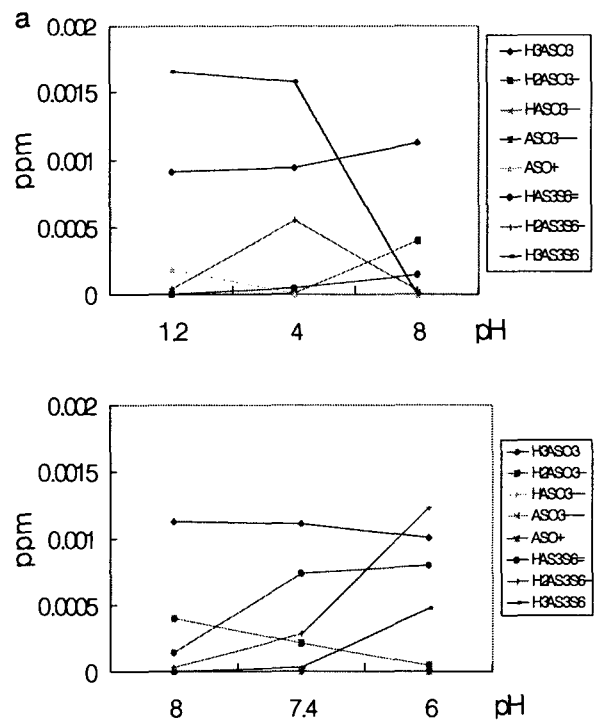


Figure 5. Arsenic species mass in (a) stomach phase and small intestine phase, (b) body fluid phase and urine phase of modeling.

## 고찰

광물성 한약은 질병치료에 이용되는 단일 광물이나 암석을 의미하며, 화학성분 및 물리적 성질을 이용하는 천연물질로 정의된다<sup>1)</sup>(Table 3).

**Table 3. Mineralogical name, formula, crystal system and oriental property of the medical minerals.**

Drug Name	Mineralogical Name	Formula	Crystal system	氣味
Baik ban (白礬)	Alunite (明礬石)	$KAl_3(SO_4)_2(OH)_6$	trigonal	寒, 酸, 澁
Boong sa (硼砂)	Borax (硼砂)	$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$	monoclinic	溫, 平, 辛, 苦
Dae ja seok (代赭石)	Hematite (赤鐵石)	$Fe_2O_3$	trigonal	寒, 苦
Dam ban (膽礬)	Chalcantithite (膽礬)	$CuSO_4 \cdot sH_2O$	triclinic	寒, 酸, 辛
Geum bak (金箔)	Native Gold (自然金)	Au	isometric	寒, 辛
Han soo seok (寒水石)	Calcite (方解石)	$CaCO_3$	trigonal	寒, 甘, 辛
Ho bak(琥珀)	Amber(琥珀)	C-H-O compound	amorphous	平, 甘
Hwa ye seok (花蕊石)	Serpentine (蛇紋石)	$Mg_3Si_2O_5(OH)_4$	monoclinic	平, 酸, 澁
Hwal seok(滑石)	Talc (滑石)	$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$	monoclinic	寒, 甘
Hyeon jeung seok (玄精石)	Gypsum (石膏)	$CaSO_4 \cdot 2H_2O$	monoclinic	寒, 鹹
Ja seok(磁石)	Magnetite (磁鐵石)	$Fe_3O_4$	isometric	寒, 辛
Ja seok young (紫石英)	Fluorite(螢石)	$CaF_2$	isometric	溫, 辛, 甘
Ja hwang(雌黃)	Orpiment(雄黃)	$As_2S_3$	monoclinic	平, 辛
Ja yeon dong (自然銅)	Pyrite (黃鐵石)	$FeS_2$	isometric	寒, 辛
Jeok seok ji (赤石脂)	Halloysite	$Al_2Si_2O_5(OH)_4$	triclinic	大溫, 甘, 酸, 辛
Jong yoo seok (鐘乳石)	Stalactite (鐘乳石)	$CaCO_3$	-	溫, 甘
Ju sa(朱砂)	Cinnabar(辰砂)	HgS	trigonal	微寒, 甘
Mang cho(芒硝)	Mirabilite	$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$	monoclinic	大寒, 鹹
Mil ta seung (密陀僧)	Lead Oxide(酸化鉛)	$PbO, PbO_2$	tetragonal	平, 辛, 鹹
No gam seok (爐甘石)	Smithsonite (爐甘石)	$ZnCO_3$	trigonal	平, 甘
Nok ban(綠礬)	Melanterite	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	monoclinic	涼
Ok(玉)	Nephrite(軟玉)	$Ca_2Mg_5[Si_4O_{11}]_2(OH)_2$	monoclinic	平, 甘
Seok yeon (石燕)	Bone Fossil (骨化石)	$CaCO_3$	-	涼
Seok go(石膏)	Gypsum(石膏)	$CaSO_4 \cdot 2H_2O$	monoclinic	寒, 辛
Shin seok (信石)	Arsenorite (酸化砒素)	$As_2O_3$	isometric	溫, 酸, 苦
Woo yeo ryang (禹餘糧)	Limonite (褐鐵石)	$2Fe_2O_3 \cdot 3H_2O$	Orthorhombic	寒, 甘
Woon mo (雲母)	Muscovite (白雲母)	$KAl_2[AlSi_3]O_{10}(OH)_2$	monoclinic	平, 甘
Woong hwang (雄黃)	Realgar (雞冠石)	AsS	monoclinic	甘, 苦, 寒, 平
Yang ki seok (陽起石)	Actinolite (陽起石)	$Ca_2(Mg,Fe)_5Si_8O_{22}(OH)_2$	monoclinic	溫, 鹹
Yeon dan (鉛丹)	Lead Oxide (酸化鉛)	$Pb_3O_4$	-	寒, 辛
Yong gol(龍骨)	Fossil (化石)	$CaCO_3$	-	平, 甘
You hwang(硫黃)	Sulfur (硫黃)	S	Orthorhombic	溫, 酸

戰國시대에서 秦漢시대를 걸쳐 쓰여진 신농본초경에 최초로 기록되어 있고, 본초강목과 동의보감에도 수록되어 있다. 또한 중앙대사전에<sup>16)</sup> 기재된 약재 5,676종 중 광물성 한약은 82종이며, 대한약전의 한약규격집 주해서에<sup>17)</sup> 수록되어 있는 총 514종의 약재 중에서 광물성 한약 34종이 포함되어 있다. 현재 국내 한의원 혹은 한방병원에서 사용되고 있는 전체 광물성 한약의 수량은 정확히 알 수 없지만, 대구의 경산대학교 부속 한방병원의 경우 광물성 한약이 사용된 원내처방은 25개이며, 1996년 3월부터 1998년 2월까지 사용된 대표적인 광물성 한약으로는 석고 80kg, 용골 39kg, 활석 33kg이고 주사는 100g이다<sup>18)</sup>. 광물성 한약은 동식물성 약재와는 다른 약효를 가지고 있으나, 한국에서는 최근 활석<sup>19)</sup>과 용골<sup>20)</sup>에 대한 광물성 한약의 성분연구에 대한 단편적인 연구가 진행 중인 반면, 중국에서는 1989년 중국지질학회와 중국약학회 공동으로 제1회 전국광물학 학술회의(全國第一屆礦物藥學術會議)를 시작한 이후 광물성 한약에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 광물성 한약 중 비소계 광물성 한약인 응황(AsS)과 자황(As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>)은 비소황화물로서 광물명은 각각 계관석(realgar)과 응황(orpiment)이다. 신농본초경에는 자황을 오랫동안 복용하면 몸이 가벼워지고 수명이 길어지는 효과가 있다고 기록되어 있고<sup>7)</sup>, 당나라의 호자(胡仔)는 어은총화(漁隱叢話)에서 비석(砒石)샘에 대하여 언급하고 광천의 일종인 수화화 유형으로 분류하였으며, 비석샘은 독이 있기 때문에 목욕을 할 수 없다고 하였다<sup>21)</sup>.

**Table 4. Typical examples of prescription using toxic mineral medicine in Dong ui bo gam<sup>3)</sup> and Bang yak hap pyeon<sup>28)</sup>.**

Prescription	Mineral medicines	Symptoms
Ga mi gae yeol san	Cinnabar, realgar, borax	Esophageal cancer
Gu mi chung shim wo	Cinnabar, realgar	Convulsion, coma
Ki su hwan	Cinnabar, realgar	Bastrict cancer, uterine lung cancer
O yeon dan	Cinnabar, realgar, hematite	Hemangioendotheliama
Dan bun hwan	Hwangdan(Pb <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ), realgar, Gyeongbun(Hg <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	Syphilis, furuncle
Sin seong byeong	Gyeongbun(Hg <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), cinnabar, realgar	Granulation tissue
Ja in hwan	Cinnabar, realgar	Brain cancer
Sa woong hwan	Realgar, borax	Hystero carcinoma
Ban su hwa	Realgar	Hepatoma
Yong noi an shin hwan	Realgar, ryong gol	Epilepsy
Hea duk woong hwang hwan	Realgar	Coma
U hwang po ryong hwan	Realgar, cinnabar	Dyspepsia, apoplexy
U hwang po ryong hwan	Cinnabar, realgar	Convulsion, coma

그러나 러시아의 시네고르스크(Sinegorsk) 냉천은 비소(As) 함량이 높은 냉천수로서 1960년대 발견, 개발되어 소아 및 성인용으로 2개의 병원을 설립하여, 음용과 목욕 요법으로 각각 내과 질환과 피부질환을 치료하고 있다. 16세기 스위스에서는 비소화합물의 약제를 매독과 빈혈에 치료하기 시작하였고, 19세기 유럽에서는 비소를 환균약과 신체를 강하게 하는 약제로 사용하였다. 또

한 비소화합물의 경우, 비산칼륨( $K_3AsO_3$ ) 용액은 류머티즘, 백혈 병 및 마른비집 치료에, 비산소다( $Na_3AsO_4$ )는 만성피부병, 기생충 병과 빈혈에 이용되었다. 적은 양의 비소는 인간의 건강에 도움을 주는 필수원소로서 성장 촉진 및 가축을 살찌우는데 사용하기도 하였으나, 비소화합물의 급성중독은 많은 양을 경구 섭취하였을 때 일어나며, 구토, 복통, 설사, 경련 등의 증상이 나타난다. 만성 중독에 의해 피부의 각질화, 색소침착, 국부성 부종, 간염, 백반, 탈모, 신경염, 재생불량성 빈혈증상이 나타나며, 심한 경우에는 피부암이 발생한다<sup>22,23,24</sup>. 비소의 맹독성에도 불구하고 국내에서 암 치료제로 사용되는 天地散도 옹황, 주사 및 용골 등의 광물성 한약과 그 외 동식물 약재로 구성되어 있다. 옹황을 이용한 약제와 그 적용 증상은 매우 다양하며, 주로 암, 종양, 매독 및 경련 등의 치료에 사용되고 있다(Table 4).

암을 치료하는 광물성 한약 중 옹황은 폐암, 위암, 식도암 등과 같은 암을 치료하는데 이용되며, 주요 처방으로는 옹황, 15g, 석고 5g, 주사 10g, 경분 2.5g, 붕사 10g의 광물성 한약과 몰약 외 11종의 동·식물성 약재를 분말하여, 복용하기 편리하도록 알약으로 만들어 하루에 한 차례 2~3g을 내복한 결과, 폐암, 식도암 및 위암 말기 환자들이 완치 또는 뚜렷한 효과가 관찰되었다<sup>10</sup>.

비소와 유황을 주성분으로 하는 雄黃과 雌黃의 광물명은 각각 계관석(realgar)과 옹황(orpiment)이다. 비소계 광물성 한약인 雄黃과 雌黃은 비소화합물로서 광물명은 각각 계관석(realgar), 옹황(orpiment)이며, 화학성분은  $As_2S_3$ 와  $As_2S_5$ 이다. 옹황의 성질은 평하고 쓴맛인 반면, 자황은 성질이 평고하고, 맛이 맵다<sup>7,25</sup>. 계관석은  $As_2S_3$ 의 화학식을 가지고 단사정계(monoclinic)와 주상(prismatic)의 결정형을 가지며, 경도는 1½-2이며 붉은색과 주황색의 조흔색 및 수지광택(resinous luster)을 가지는 것이 특징이다. 화학조성은 As 70.1, S 29.9% 으로 각각의 비소는 하나의 비소원자와 두 개의 유황원자와 결합하고 있고, 각각의 유황원자는 다른 비소원자들과 공유결합을 하고 있다(Fig. 3a). 광물명 옹황은  $As_2S_5$ 의 화학식을 가지고 단사정계와 탁상(tabular)의 결정형을 가지며, 경도는 계관석과 마찬가지로 1½-2이며 레몬황색의 조흔색 및 수지광택을 가지는 것이 특징이다. 화학조성은 As 61, S 39% 이고 구조는  $As_2S_5$ 의 삼각추(trigonal pyramid)가 각 가장 자리에 6개의 환형으로 공유하고 있으며, 이런 환형은 주름진  $As_2S_5$ 의 층구조를 이룬다. 층 내의 결합은 공유결합이며, 층과 층 사이의 결합은 반데르발스 결합이기 때문에, 이러한 층과 평행한 {010}면에 완전한 벽개가 생기는 것이 특징이다(Fig. 3c). 계관석은 연, 은 및 광상의 광맥에서 옹황과 다른 비소광물 및 휘안석과 함께 수반되며, 또한 화산성 승화 산물 또는 온천지대의 광산으로부터 산출된다<sup>14</sup>. 수계 내에서의 비소는 광범위하게 분포되어 있으며, 그 함량의 차이는 비교적 크다. 일반적으로 자연수의 비소함량이 비교적 낮는데, 5~50 $\mu\text{g}/\ell$  사이이며 가장 높게는 280mg /  $\ell$ 에 달한다. 세계 바닷물의 평균 비소 함량은 2~10 $\mu\text{g}/\ell$  이고 강물은 2 $\mu\text{g}/\ell$  이다. 지표수와 지하수의 일반적인 비소 함량은 0.5~5 $\mu\text{g}/\ell$  로 부분적으로는 5~50 $\mu\text{g}/\ell$  에 달하는 곳도 있다. 비소 함량은 지하수의 심도, pH, Eh와 지하수층의 암질의 차이에 영향을 받는다. 자연수 중에서 비소는 아비산이온(arsenite) 또는 비산이온(arsenate)의 산화음이온의 형태로 나타나고, 또한 생물학적

메틸화 반응에 의해 MMAA(monomethylarsonic acid), DMAA(dimethylarsinic acid)의 유기 형태로 존재한다. 산화 조건하에서는  $H_3AsO_4$ 가 주인데, 그 주요한 형태는  $H_3AsO_3$ ,  $H_2AsO_3^-$ 와  $HAAsO_3^{2-}$ 로 모두  $As^{3+}$ 이다. 이러한 비소의 독성은 산화상태와 유기, 무기 형태의 분급정도에 의존하며 환원, 무기형태가 산화, 유기형태보다 일반적으로 독성이 커진다(Table 5). As(III) 형태가 용해도 및 이동도에 있어서 As(V)보다 높으며 독성도 20~60 배 이상 높은 것으로 알려져 있다<sup>11,12</sup>.

Table 5. The toxicity of arsenic compounds<sup>30</sup>.

Arsenic compounds	Toxicity
Arsenic acid( $AsH_3O_4$ )	Poisionous
Arsenic disulfide( $As_4S_4$ )	Not known
Arsenic hemiselenide( $As_2Se$ )	Not known
Arsenic pentafluoride( $AsF_5$ )	Not known
Arsenic pentaselenide( $As_5Se_5$ )	Poisionous
Arsenic pentasulfide( $As_2S_5$ )	Not known
Arsenic pentoxide( $As_2O_5$ )	Poisionous
Arsenic tribromide( $AsBr_3$ )	Intensely poisionous
Arsenic trichloride( $AsCl_3$ )	Intensely poisionous
Arsenic trifluoride( $AsF_3$ )	Very poisionous
Arsenic triiodide( $AsI_3$ )	Not known
Arsenic trioxide( $As_2O_3$ )	Intensely poisionous
Arsenic triarselenide( $As_3Se_3$ )	Not known
Arsenic trisulfide( $As_2S_3$ )	Not known
Arsenious acid solution( $As_2O_3$ )	Poisionous
Arsonoacetic acid( $C_4H_6As_2O_4$ )	Not known
Arsine( $AsH_3$ )	Very poisionous
Arsonoacetic acid( $C_2H_5AsO_5$ )	Not known

인체는 매일 음식물과 음용수에서 일정한 양의 비소를 섭취하는데, 그 양은 대략 0.5~2mg /  $\ell$  인 · 일이다. 비소는 대개 위장을 통하여 흡수되어 혈액에 들어가며 그 다음 온몸으로 수송된다. 정산인의 총 비소량은 약 98mg이며 혈액 중 비소의 함량은 2.5mg이다. 인체 속의 비소는 폐, 신장, 비장에 가장 많고 머리카락, 손톱과 피부가 그 다음이다. 후자의 함량은 각각 0.46, 0.28과 0.08mg/kg이다. 비소의 신진대사는 비소의 전자가 및 화합물의 종류와 관계가 있으며, 그 신진대사의 속도는  $As^{5+}$ 가  $As^{3+}$ 보다 크고 유기비소가 무기비소보다 크다. 비소의 신진대사의 속도가 빠를수록 그 독성은 더 작다. 비소의 생물 화학적 작용 및 그 독성은 효소 단백질 중의 -SH, 아미노산의 일종인 cystine 등 황을 함유한 NH와 매우 강한 친화력을 가지고 있는  $As^{3+}$ 가 매우 큰 반면,  $As^{5+}$ 의 친화력은 적기 때문에 생화학작용과 독성작용도 매우 낮다<sup>21</sup>. 그러나, 일단 신체 안에 흡수된  $As^{3+}$ 은  $As^{5+}$ 로 산화되거나 독성이 적은 monomethylarsonic ( $CH_3As$ ) acid와 dimethylarsinic ( $(CH_3)_2As$ ) acid로 바뀌어, 무기 비소종 들보다 더 쉽게 소변으로 배출된다<sup>12</sup>. 무기 비소종의 메틸화는 신장에서 일어나는 해독작용이며 조직에 대한 화합물의 친화력을 감소시킨다. 소변은 이런 무기 비소종의 대사산물과 배출의 주된 경로를 구성하며, 혈액 속에서는 적혈구의 헤모글로빈과 결합하여 hemolysis을 일으켜 부드러운 조직이나 신체 기관에서 방출되어

산화된 비소종을 흡수한다<sup>21)</sup>. 인체 내 반응경로 모델링에 의한 비소 화학종들의 존재형태와 농도를 백분율로 도시하여 살펴보면, pH가 1.2와 pH 4인 환경 즉 체내의 위장관에서 소화될 때는 비소의 주요 화학종은  $H_3As_3S_6$ 이며, pH가 8와 pH 7.4인 환경 즉 소장에서 흡수되어 온몸으로 순환될 때는  $H_2AsO_3$ 이 우세하고, 체내에서 배출되는 pH 6.0에서는  $H_3AsO_3$ 과  $H_2As_3S_6$ 이 주요 존재 형태이다(Fig. 4, 5). 비소화학종에 따른 독성여부<sup>29)</sup>와 비교해 보면(Table 5), 체내에서 소화, 흡수 및 배출되는 주요 성분종들은 독성과는 무관하다는 사실을 알 수 있었다. 이로 볼 때, 주사와 응황은 수은 및 비소의 중금속이 함유되어 있어 장기간 복용할 경우 인체에 중금속 축적의 우려가 있다는 보고<sup>21)</sup>와 주사는 수비를 하여도 세포독성, 항체생성능력의 억제작용 및 간에서의 독성을 나타낸다는 보고<sup>30)</sup>가 있으나, 수비를 잘하면 수은 중독을 일으키지 않는다는 배<sup>31)</sup>와 윤<sup>32)</sup>의 보고, 가상체액에 대한 주사의 반응 특성 모델링 결과 인체 내에서의 수은은 10-13 $\mu\text{g/g}$ 으로 매우 적은 양이 축적된다는 연구<sup>1)</sup>, Hg와 As가 생쥐의 간 신장에 거의 축적되지 않는다는 실험<sup>17)</sup>을 볼 때 비소 독성의 체내 축적 여부는 의문시 되는 점이 있다.

본 연구에서도 중국과 한국에서 사용되고 있는 3종류의 응황 1g(즉 비소 0.7g)과 pH 1.2인 인공위액과의 소화반응에 의한 용출 실험 결과 비소는 1.497mg, 10.664mg, 16.539mg이 각각 용출되었고, 소화, 흡수 및 배설에 관한 체내 반응경로 모델링 결과 비소 화학종들은 1.6 $\mu\text{g}$  이하의 적은 양이 체내에 존재하였다. 따라서, 4000년 전부터 약재로 이용되어오고 있는 비소의 독성여부에 관한 인식은 유독 원소보다는 적당한 양을 사용할 경우 암과 같은 질병을 치료하는데 이용되고 있는 유효원소로서 전환되어야 한다고 생각되고, 또한 무기 비소종들은 체내에서 메틸화 작용을 받아서 독성이 적은 monomethylarsonic( $\text{CH}_3\text{As}$ ) acid와 dimethylarsinic ( $(\text{CH}_3)_2\text{As}$ ) acid로 바뀌므로, 본 연구의 체내 반응경로 모델링에서 메틸기에 관한 열역학적 자료의 검토가 필요할 것이다.

## 결론

본 연구에서는 중국과 한국에서 사용되고 있는 응황과 자황의 광물학적 특성, 인체에 미치는 영향을 평가하기 위한 인공위액과의 소화와 체내 흡수 및 배설에 따른 비소의 존재형태를 파악하기 위한 반응경로 모델링 결과는 다음과 같다.

다량의 계관석과 소량의 황철석으로 구성되며, 이는 세 광물성 한약 모두 비소황화물(arsenic sulfide)로 구성성분은 같았지만, 그 구조적인 차이 즉 원자 배열의 차이에 의해 R1( $\text{AsS}$ )은 R2, R3( $\text{As}_4\text{S}_4$ )는 전혀 다른 피크를 나타낸다. 인공위액과 비소화합물의 소화에 의한 용출 실험 결과는 Fe의 용출량이 가장 많았고, As, Ca, Ni 순이었다. Pb, Cu, Cd 등의 중금속 원소들은 0.2  $\mu\text{g/g}$  이하로 매우 적은 양으로 용출되었다. 열역학 데이터를 이용한 비소화합물과 위액 간의 반응경로 모델링 결과, 흡수시 주요 species는 농도순으로 볼 때,  $H_3As_3S_6$  (aq),  $\text{AsO}^+$ ,  $H_2As_3S_6^-$ ,  $H_2AsO^3$ ,  $\text{HAs}_3\text{S}_6^{2-}$ ,  $\text{HAsO}_3^{2-}$ ,  $\text{AsO}_3^{3-}$  등의 화학종들로 존재하며, 특히 그 중  $H_3As_3S_6$ (aq)의 농도가 가장 높다. pH가 1.2와 pH 4인 환경 즉 체내의 위장관에서 소화될 때, 비소의 주요 화학종은

$H_3As_3S_6$ 이며, pH가 8와 pH 7.4인 환경 즉 소장에서 흡수되어 온몸으로 순환될 때는  $H_2AsO_3$ 으로 존재하고, 또한 체내에서 배출되는 pH 6.0에서는  $H_2As_3S_6^-$ 와  $H_3AsO_3$ 이 우세하다. 중국과 한국에서 사용되고 있는 3종의 비소계 광물성 한약 1g(즉 비소 0.7g 함유)과 pH 1.2인 인공위액과의 소화반응에 의한 용출실험 결과 비소는 1.497mg, 10.664mg, 16.539mg이 각각 용출되고, 소화, 흡수 및 배설에 관한 체내 반응경로 모델링 결과 비소 화학종들은 1.6 $\mu\text{g}$  이하의 적은 양이 체내에 존재한다.

## 참고문헌

1. 박맹언, 김선옥. 가상체액에 대한 광물약의 반응 특성 모델링: 위액-주사 반응과 수은차물의 농도. 한국광물학회지, 12: 43-53, 1999.
2. 李時盡. 本草綱目: 高文社(번역판:(圖解)本草綱目, 1980), 1596.
3. 허준. 동의보감: 성문사(홍문화, 김한희 역. 1993, 동의보감), 572p, 1613.
4. 孫靜均. 中國鑛物藥研究, 山東科學技術出版社: 46-57, 1991.
5. 楊松年. 中國鑛物藥圖鑑, 上海科學技術文獻出版社, 57-58, 1984.
6. 國家藥典委員會編. 中華人民共和國藥典 (一部): 北京: 化學工業出版社; 277p, 2000.
7. 王筠默, 王恒芬 輯著. 神農本草經校證. 吉林: 吉林科學技術出版社: 282p, 1988.
8. 龔廷賢. 古今醫鑑: 江西科學技術出版社: 354-6, 1990.
9. 金允姬, 李漢哲. 牛黃抱龍丸과 牛黃抱龍丸, 去 朱砂石雄黃의 抗癲癇作用 및 Hg, As의 肝, 腎臟에서의 蓄積에 對한 比較研究. 大韓韓方小兒科學會誌; 8(1): 59-74, 1994.
10. 夏光成, 李德華. 抗癌 動, 植, 鑛物 彩色圖鑑 其 應用: 天津科技翻譯出版公司: 331p, 2000.
11. Tsuji, TS. Effects of Chemical and Physical form on the Bioavailability of Arsenic in the Environment: Proceedings of the First International Conference on Arsenic and Health. New orleans. July. 1993.
12. Le XC, Lu XF, Ma MS, Cullen WR, Aposhian HV and Zheng BS. Speciation of Key Arsenic Metabolic Intermediates In Human Urin, Anal. Chem. 72:5172-7, 2000.
13. Azenha, MAGO and Vasconcelos, MTSD. Pb and Cu Speciation and Bioavailability in Port Wine. J. Argic. Food Chem.; 48(11): 5740-9, 2000.
14. Klein C and Hurlbut CS. Manual of mineralogy(21th ed.): John wiley & sons, Inc.: 362-3, 1997.
15. Reed, MH and Spycher, NF. Program CHILLER and SOLVEQ (Personal communication), 1998.
16. 新文風出版公司. 新編中藥大辭典: 新文風出版公司. 1981.
17. 지형준, 이상인. 대한약전의 한약규격집 주해서: 한국메디칼 인텍스사. 1989.
18. 서부일, 변준석. 광물약의 이용현황에 관한 조사. 경산대학교 동서의학; 23(3): 1-5, 1998.
19. 이재영, 황덕환, 이인호. 약광물로서의 활용을 위한 활석에 대한

- 환경지구화학적 연구. 자원환경지질학회지, 32:599-609, 1999.
20. 김항목, 이미려, 엄수화, 황진연. 한국 용골에 대한 생약품질 표준연구. 제53차 대한지질학회학술발표회 논문집. 1998.
  21. 林年豊. 醫學環境地球化學: 吉林科學技術出版社: 306p, 1991.
  22. 김오식. 환경독성학: 동화기술: 198p, 1994.
  23. 정문식 외. 금속과 독성. 환경화학: 신광문화사: 525-62, 1995.
  24. Curtis DK. Casaett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons(fifth ed.): McGraw-Hill Inc. 709-12, 1996.
  25. 李鴻超, 嚴嘉鶴, 劉萬, 李大經, 張亞敏. 中國鑛物藥: 地質出版社(김항목, 오양효, 최우석, 정해영, 이재영역, 1998. 동의광물약. 부산대학교 출판부): 569p, 1988.
  26. 과학 · 백과사전출판사. 실용동의약학: 일월서각, 10-60, 1990.
  27. 동화기술. 공정시험방법: 동화기술 서울, 565p, 1995.
  28. 강두희. 소화생리. 생리학. 신광출판사. 11장: 1-69.
  29. Martha, W, Susan, B, Lorraine, YS, and Margaret, NF. The Merck Index (ninth ed.): Merck & Co. Inc.6: 763-6, 197.
  30. 조기호. 주사, 영사의 세포독성과 면역반응에 관한 연구. 경희대학교 박사학위논문: 1990.
  31. 배형섭. 주사성분이 생쥐 장기축적에 미치는 영향. 경희대학교 박사학위논문: 1982.
  32. 윤을상. 우황청심원의 수은중독여부에 관한 연구. 경희대학교 박사학위논문: 1984.