

한국 · 중국 · 일본 당귀가 cyclophosphamide로 유발된 흰쥐의 빈혈에 미치는 영향의 차이

강순아 · 장기효¹ · 이지은² · 안덕균³ · 박성규^{2,*}

건국대학교 분자생명공학전공 생명/분자정보학센터, ¹삼척대학교 식품영양학과,
²경희대학교 한의과대학 방제학교실, ³자생생명공학연구소

Differences of Hematopoietic Effects of *Angelica gigas*, *A. sinensis* and *A. acutiloba* Extract on Cyclophosphamide-induced Anemic Rats

Soon Ah Kang, Ki-Hyo Jang¹, Ji Eun Lee², Duk-Kyun Ahn³ and Seong Kyu Park^{2,*}

Bio/Molecular Informatics Center, Department of Molecular Biotechnology, Konkuk University

¹Department of Food and Nutrition, Samcheok National University

²Department of Prescriptionology, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

³Jaseng Research Institute of Biotechnology and Bioscience

The purpose of this study was to compare the hematopoietic effects of *Angelica gigas*, *A. sinensis*, and *A. acutiloba* extract (1 g/kg B.W.) on cyclophosphamide-induced (30 mg/kg B.W.) anemic rats. Cyclophosphamide injection group (AG, AS, AA) showed a decrease in weight gain in comparison with the normal group. Compared to the cyclophosphamide-treated control group, oral administration of *Angelica gigas* extract for 14 days in the normal group significantly prevented body weight loss. The iron level of the *A. gigas*-administered group was significantly higher than the control groups. The serum vitamin B₁₂ level of *A. gigas*-, *A. sinensis*-, and *A. acutiloba*-administered groups was significantly higher than in the control. We suggest that administration of *A. gigas*, *A. sinensis*, and *A. acutiloba* prevents cyclophosphamide-induced anemia by improving hematological value and iron status.

Key words: cyclophosphamide, *Angelica gigas*, *A. sinensis*, *A. acutiloba*, anemic condition, iron level, vitamin B₁₂

서 론

당귀(當歸)는 신농본초경(神農本草經)⁽¹⁾ 중품(中品)에 수록된 이래 보혈활혈(補血活血), 조경지통(調經止痛), 윤조활장(潤燥滑腸) 등의 효능으로 한의학 임상에서 가장 많이 활용되는 한약재이다⁽²⁾. 당귀는 산형과에 속한 다년생 초본인 참당귀 *Angelica gigas* N_{AKAI}의 뿌리를 가을에 채취하여 건조한 것으로 중국에서는 중국당귀 *A. sinensis* (Oliv.) D_{IELS}를 기원으로 하고 일본에서는 일당귀 *A. acutiloba* K_{ITAGAWA}를 기원으로 하고 있다⁽³⁾. 당귀의 성분에 대한 연구로는 참당귀는 decursin, decrusinol 등이 알려져 있고, 중국당귀와 일당귀는 ligstilide, n-butylidenephthalide, vitamin B-12, folic acid 등이 함유 성분으로 알려져 있다⁽⁴⁾.

당귀의 약리작용으로는 중국당귀를 중심으로 혈액 및 조혈계통에 대한 작용, 자궁에 대한 작용, 심혈관 계통에 대한 작용, 면역계에 대한 작용, 진통작용, 소염작용, 항균작용, 간기능보호작용, 항암작용 등이 보고되었으며, 일당귀에서 중추억제 작용이 보고되었고⁽⁵⁾, 최근 참당귀에서 혈관신생작용과 혈관이완효과에 대한 연구가 보고되었다⁽⁶⁾. 당귀의 조혈작용에 대한 연구로는 한⁽⁷⁾ 등이 phenylhydrazine에 의한 토끼의 빈혈에 대한 조혈효과를 참당귀, 중국당귀, 일당귀에 대하여 보고하였으며, 주⁽⁸⁾ 등이 생쥐의 급성 출혈로 야기된 빈혈에 대한 조혈효과를 중국당귀를 대상으로 보고하였다. 그러나 당귀에 대한 연구는 한국에서는 참당귀의 decursin 성분을 중심으로, 중국에서는 중국당귀를, 일본에서는 일당귀에 국한하여 연구되어, 최근까지 당귀의 국가별 기원식물에 따른 효능의 차이점에 대한 정확한 연구가 미비한 실정이다.

Cyclophosphamide는 항암제로 사용되는 알킬화 약물로서 급성 독성으로 오심과 구토가 나타나며, 부작용으로 백혈구 감소증(leukopenia), 혈소판 감소증(thrombocytopenia) 및 출혈 초래, 출혈성 방광염을 유발하고^(9,10) 흰 쥐에서는 헤모글로빈 농도가 감소된다는 보고⁽¹¹⁾도 있다. 최근 항암제의 부작용을

*Corresponding author : Seong Kyu Park, Department of Prescriptionology, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea
Tel: 82-2-961-0330
Fax: 82-2-961-0536
E-mail: cervus@chol.com

보완하는 방법으로 빈혈치료제의 투여가 활용되고 있으며, 특히 한약제를 중심으로 효과적인 빈혈치료제의 개발이 필요한 실정이다. 따라서 본 실험에서는 항암제인 cyclophosphamide를 흰쥐에 투여하여 유발된 빈혈증상에 대하여 한국 당귀, 중국당귀, 일당귀의 투여가 빈혈 회복에 미치는 효능을 비교한 바, 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

실험동물

4주령의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐(샘타코, 한국)를 고품 사료(삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 1주 이상 환경(온도 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 $55 \pm 5\%$, light/dark 12 hr)에 적응시킨 후 사용하였다.

실험약재 구입 및 조제

참당귀는 강원도 평창군 진부면에서 구입하였고, 일당귀와 중국당귀는 서울의 경동시장에서 구입하여, 경희대학교 방제학교실에서 외위형태를 비교 조사하여 검증 후 실험에 사용하였다. 참당귀, 중국당귀, 일당귀 각각의 약재를 절편하여 100 g을 round flask에 넣고 증류수 2,000 mL를 가한 다음 냉각기를 부착하여 2시간동안 가열한 다음 여과지로 감압여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator(Eyela, Japan)를 사용하여 감압 농축한 후, 농축액을 동결 건조하여 사용하였다. 동결 건조 후 수율은 38~40%였다.

실험군 및 검액 투여

정상군 (Normal, 8마리), 빈혈유발-정상식이-식염수군(Control, 8마리), 빈혈유발-정상식이-참당귀추출물 투여군(AG, 8마리), 빈혈유발-정상식이-중국당귀추출물 투여군(AS, 8마리), 빈혈유발-정상식이-일당귀추출물 투여군(AA, 8마리)으로 나누었다. 정상군을 제외한 나머지 실험군들은 cyclophosphamide (Allolaxan 500 mg, 중외제약)를 30 mg/B.W./day로 3회 복강 투여한 후, 참당귀, 중국당귀와 일당귀 추출물을 1 g/kg B.W./day로 14일동안 경구 투여하고 실험시작 14일 후에 희생하여 혈액을 채취하였다. 모든 실험동물의 식이는 자유섭취방법으로 공급하였다. 실험기간 동안 섭취량은 매일 측정하였고, 체중은 2일 간격으로 측정하였다. 식이 효율(food efficiency ratio: FER)은 실험시작일로부터 희생 일까지를 총 실험기간으로 하여 실험 기간 동안의 체중 증가량을 실험기간 동안의 식이 섭취량으로 나누어 산출하였다.

$$\text{FER} = \text{weight gain (g/day)} / \text{food intake (g/day)}$$

혈액채취 및 분석

혈액은 희생 시에 heart puncture방법으로 5 mL을 채취하였고, 1 mL은 EDTA 처리된 tube에 균등질이 되도록 잘 흔들어 4°C 에 보관해 48시간이내에 CBC(complete blood count) 등을 측정하였다. 나머지 혈액은 생화학적 측정을 위하여 EDTA free tube에 담아 3,000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈청을 얻었으며, 이 시료는 분석 전까지 -70°C 에 보관

하였다. EDTA tube에 담은 전혈(whole blood)은 적혈구(red blood cell, RBC)수, 혈색소(hemoglobin, Hgb), 적혈구 용적(hematocrit, Hct), 평균적혈구 용적(mean corpuscular volume, MCV), 평균적혈구 혈색소 농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)를 automatic blood cell counter(Sysmex NE 8000, Toa Medical Electronics Co., Japan)를 사용하여 검사하고 측정하였다. AST, ALT의 함량은 Sigma Chemical사(St. Louis, MO)의 kit을 이용하여 측정하였다.

혈청 철분농도는 SCIDIA Fe-760 reagent(영연화학, Korea)를 이용하여 측정하였고, 철결합능력(total iron binding capacity, TIBC)은 자동생화학분석기(Hitachi 747, Hitachi Co., Japan)로 측정하였다. Transferrin 포화도(TS)는 Nephelometer (Behring Nephelometer, Behring, West Germany)로 측정하였다. 비타민 B₁₂는 VB12시약(Bayer Corporation 333, Walpole, MA, USA)을 이용하여 ADVIA centaur(Bayer Corporation, Tarrytown, NY, USA)로 측정하였다.

통계처리

실험성적은 평균치±표준오차(Mean±SD)로 나타내었으며, 대조군과 실험군과의 평균의 차이를 검정할 때에는 Student's *t*-test와 Duncan's multiple range test로 검정하여 $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결과 및 고찰

체중과 식이 섭취량

실험군의 실험 초의 체중은 정상군과 유의적인 차이가 없었고 실험기간 최종체중과 체중 증가량은 정상식이군에서 cyclophosphamide를 투여한 대조군이 정상군에 비하여 유의적으로($p < 0.01$) 낮았다. 체중 증가량은 정상군에 비하여 cyclophosphamide 투여 군에서 유의하게 감소하는 것을 관찰하였고, 참당귀 투여군이 cyclophosphamide 투여 한 대조군에 비해 유의적으로($p < 0.05$) 체중 증가량이 높았고, 중국당귀와 일당귀를 투여한 군에서는 체중 증가가 있었으나 유의적인 차이는 없었다. 식이 섭취량은 정상군에 비해 cyclophosphamide를 투여한 대조군이 유의적으로 낮았다. Cyclophosphamide 투여 후 참당귀 투여군은 대조군과 식이섭취량의 차이가 나지 않았으나, 일당귀 투여한 군에서는 유의적인 증가가 있었다(Table 1).

본 실험기간 최종체중은 정상군에 비하여 cyclophosphamide 투여 대조군에서 유의적인 감소 현상을 가져왔으나 참당귀 투여 군에서는 유의적인 체중의 증가를 가져옴으로써 치료 효과를 볼 수 있었고 중국당귀와 일당귀는 체중의 증가는 있었으나 유의적이지 못했다. 체모의 탈락과 윤택 등에서도 당귀 투여군은 대조군에 비하여 육안적으로 양호한 차이가 관찰되었다. Cyclophosphamide 투여 후 당귀 투여군이 대조군에 비해 식이섭취량의 차이가 없었음에도 불구하고 체중에 대한 식이효율이 높았다는 것은 체중이 식이섭취량 때문에 증가된 것이 아니라, 당귀추출물의 투여가 cyclophosphamide에 의한 체중감소 부작용을 저해함으로써 체중증가를 유도한 것으로 볼 수 있다.

Table 1. Weight gain, food intake and food efficiency ratio (FER) of experimental animals

Groups ¹⁾	Initial weight (g)	Final weight (g)	Weight gain (g/day)	Food intake (g/day)
Normal	130.34 ± 3.75 ²⁾	199.87 ± 17.32	6.02 ± 0.74	19.33 ± 1.75
Control	134.50 ± 3.67	170.00 ± 12.20 ^{###,b}	2.77 ± 0.55 ^{###,b}	9.25 ± 0.07 ^{###,b}
AG	134.25 ± 7.74	188.00 ± 10.81 ^a	4.05 ± 0.50 ^a	9.17 ± 0.75 ^b
AS	135.04 ± 5.58	185.51 ± 11.35 ^{ab}	3.92 ± 0.73 ^{ab}	10.01 ± 0.35 ^{ab}
AA	132.53 ± 4.62	179.53 ± 9.47 ^b	3.46 ± 0.54 ^b	10.24 ± 0.61 ^a

¹⁾Normal: normal group, Control: injection of cyclophosphamide (30 mg/kg BW, i.p.), AG: oral administration of *Angelica gigas* extract (1 g/kg BW, 14d.), AS: oral administration of *A. sinensis* extract (1 g/kg BW, 14d.), AA: oral administration of *A. acutiloba* extract (1 g/kg BW, 14d.).

²⁾Values are Mean ± SD.

^{###}Significantly different from the normal value (#: $p < 0.05$ and ##: $p < 0.01$) by Student's *t*-test.

^{abc}Values within groups (Control, AG, AS, AA) with different superscript letters are significantly different from each other at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

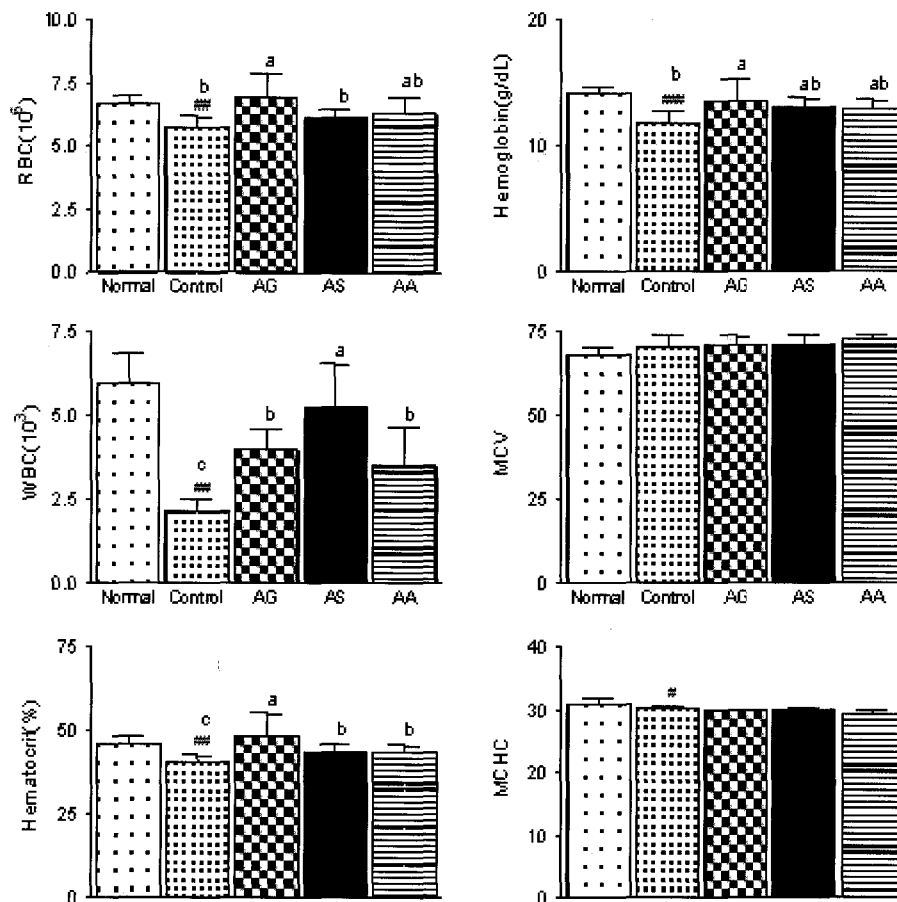


Fig. 1. Effects of administration of *Angelica gigas*, *A. sinensis* and *A. acutiloba* extract on RBC, WBC, Hct, Hgb, MCV, MCHC levels in cyclophosphamide-induced anemic rat.

^{###}Significantly different from the normal value (#: $p < 0.05$ and ##: $p < 0.01$) by Student's *t*-test.

^{abc}Values within groups (Control, AG, AS, AA) with different superscript letters are significantly different from each other at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

혈액분석

정상군의 적혈구수 $6.72 \pm 0.27 (\times 10^6)$ 에 비하여 대조군은 $5.74 \pm 0.43 (\times 10^6)$ 으로 유의한 감소를 보였고($p < 0.05$), 참당귀 투여 군에서는 $6.91 \pm 0.97 (\times 10^6)$ 으로 유의성있는($p < 0.05$) 회복 효과를 관찰할 수 있었으며, 중국당귀, 일당귀 투여군에서는 값의 증가는 있었으나 유의성이 없었다(Fig. 1). 빈혈로 유도된 대조군은 정상군에 비하여 백혈구 수와 적혈구 용적(hematocrit)수치는 유의한 감소를 보였고($p < 0.05$), 참당귀, 중

국당귀, 일당귀 투여군에서는 유의성 있는($p < 0.05$) 회복 효과를 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 정상군의 혈색소 농도 14.10 ± 0.52 g/dL에 비하여 대조군은 11.83 ± 0.87 g/dL으로 유의한 감소를 보였고($p < 0.05$), 참당귀 투여군에서는 13.55 ± 1.69 g/dL로 유의적인 차이($p < 0.05$)를 볼 수 있었으나 중국당귀 및 일당귀 투여군에서는 유의성이 없었다(Fig. 1). 빈혈이 있는 암환자에서 빈혈치료를 통해 헤모글로빈 농도가 증가하면 암환자의 에너지 수준과 활동성, 삶의 질이 개선된다고 보고하

Table 2. Effects of administration of *Angelica gigas*, *A. sinensis* and *A. acutiloba* extract on serum AST, ALT, iron, TIBC, transferrin and vitamin B-12 level in cyclophosphamide-induced anemic rat

Groups	AST (U/l)	ALT (U/l)	Iron ($\mu\text{g/dL}$)	TIBC ($\mu\text{g/dL}$)	Transferrin (mg/dL)	Vitamin B ₁₂ (pg/mL)
Normal	111.52 \pm 13.47 ¹⁾	52.78 \pm 6.37	147.58 \pm 6.92	587.60 \pm 28.97	8.02 \pm 0.36	1464.80 \pm 169.90
Control	130.88 \pm 10.75 ^{#a}	59.38 \pm 8.19 ^{#b}	106.29 \pm 14.33 ^{##b}	593.14 \pm 40.17	11.08 \pm 1.32 ^{##}	842.57 \pm 47.99 ^{##c}
AG	92.38 \pm 4.63 ^b	51.38 \pm 5.18 ^b	143.00 \pm 19.53 ^a	549.43 \pm 20.44	9.60 \pm 0.96	1025.86 \pm 51.72 ^{ab}
AS	97.88 \pm 9.83 ^b	50.00 \pm 8.33 ^b	123.00 \pm 21.25 ^{ab}	545.63 \pm 60.34	10.01 \pm 0.48	1052.63 \pm 156.15 ^a
AA	99.29 \pm 21.17 ^b	86.13 \pm 95.23 ^a	116.75 \pm 14.85 ^b	607.25 \pm 52.69	12.76 \pm 6.54	1016.13 \pm 128.26 ^b

¹⁾Values are Mean \pm SD.

^{##}Significantly different from the normal value (#: $p < 0.05$ and ##: $p < 0.01$) by Student's *t*-test.

^{abc}Values within groups (Control, AG, AS, AA) with different superscript letters are significantly different from each other at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

고 있어⁽¹²⁾, 본 연구에서 참당귀 추출물 투여로 인해 혈액수치가 향상된 결과는 암 환자 중 화학요법으로 인해 빈혈이 유도된 환자의 빈혈치료에 도움이 될 것이라 생각된다. 평균적혈구 용적(mean corpuscular volume, MCV) 변화와 평균적혈구 혈색소 농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) 변화는 참당귀, 중국당귀, 일당귀 투여군에서 cyclophosphamide 치료로 감소된 수치를 회복 할 수 없었다 (Fig. 1).

當歸는 보혈활혈의 효능으로 한의학 임상에서 가장 많이 활용되는 四物湯의 중요한 구성 약물로서⁽¹³⁾, 이미 중국당귀를 중심으로 혈액 및 조혈계통에 관한 약리작용이 보고되었으나⁽¹⁴⁾ 국가 기원별 효능의 차이에 대하여는 보고되지 않았다. 특히, 빈혈은 순환적혈구양의 감소를 의미하며 실험적으로는 혈액의 단위용적내의 농도를 기준으로 한다. 혈액의 100 mL당 총진 적혈구용적과 100 mL당 혈색소양, 또는 1 mm³ 당 적혈구수가 정상치보다 감소하는 것을 말하며 측정이 정확하고 10% 이상의 감소는 빈혈이라고 규정한다⁽¹⁵⁾. Cyclophosphamide에 의하여 유발된 빈혈에 대하여 참당귀 투여군은 적혈구 용적(hematocrit, Hct) 변화, 적혈구수 변화, 혈색소 농도 변화 등의 항목에 대하여 유의성 있는 회복 효과를 나타내었고 중국당귀 투여군은 백혈구수 감소에 대하여 유의성 있는 회복효과, 적혈구 용적의 증가를 나타내었다. 평균적혈구 용적 및 평균적혈구 혈색소 농도에는 영향을 미치지 않았다.

혈액 생화학적 분석

정상군의 혈중 AST 함량에 비하여 대조군은 유의한 상승을 보였고($p < 0.05$), 참당귀, 중국당귀, 일당귀 투여 군에서는 대조군과 유의한($p < 0.05$) 차이를 관찰할 수 있었으나 정상적인 범위에 들어가는 수치이므로 약재의 독성은 없었다. 혈중 ALT 함량은 정상군과 대조군과의 유의적인 차이가 없었고 일당귀 투여 군에서 만 유의한($p < 0.05$) 차이를 관찰할 수 있었다(Table 2). 혈중 AST와 ALT의 측정은 간기능의 대표적인 지표물질로써 본 실험 결과 일당귀의 ALT 함량을 제외한 나머지 군들이 정상군과 비교하여 큰 차이를 나타내지 않아 당귀 투여에 의한 독성이 없는 것으로 관찰되었다.

혈중 iron 함량은 정상군에서 147.58 \pm 6.92 $\mu\text{g/dL}$ 에 비하여 대조군은 106.29 \pm 14.33 $\mu\text{g/dL}$ 으로 유의한 감소를 보였고($p < 0.01$), 참당귀 투여군에서는 143.00 \pm 19.53 $\mu\text{g/dL}$ 으로 유의

적인($p < 0.05$) 증가를 보였으나, 중국당귀와 일당귀를 투여한 군은 유의적인 차이가 없었다(Table 2). 혈중 철결합능력(total iron binding capacity, TIBC) 농도는 transferrin에 있는 free iron binding site의 수와 관련된 것으로 철 결핍시에 빠르게 증가하게 되는데 대조군의 혈중 TIBC 함량은 정상군에 비하여 상승을 보였으나 유의적인 차이는 없었고 국가별 당귀 투여에 의해서도 유의적인 차이는 없었다. 혈중 transferrin 포화도는 대조군은 정상군에 비하여 유의한 상승을 보였고($p < 0.01$), 국가별 당귀 투여에 의한 차이는 없었다(Table 2).

빈혈이 유도된 대조군의 혈중 비타민 B₁₂ 함량은 정상군에 비하여 유의한 감소를 보였고($p < 0.01$), 참당귀, 중국당귀, 일당귀 투여군에서는 대조군에 비하여 유의적인($p < 0.05$) 회복 효과를 관찰할 수 있었다(Table 2) 비타민 B₁₂는 정상적인 혈액생산과 신경작용에 필수적인 영양소로 결핍 시에는 대부분 악성빈혈을 가져온다. 비타민 B₁₂가 부족하면 DNA합성이 정상적으로 이루어지지 않아 거대적아구성 빈혈이 발생되며⁽¹⁶⁾, 비타민 B₁₂가 부족한 환자에게 비타민 B₁₂를 투여해도 혈액학적 증세는 정상으로 복구되지만 결핍기간이 장기간인 경우는 신경장애가 완전히 회복되지 않을 수도 있어 중요한 영양소로 알려져 있다⁽¹⁷⁾. 본 연구결과에서도 cyclophosphamide 투여 후 비타민 B₁₂ 농도는 정상 군에 비해 유의적으로 낮았고, 중국당귀, 참당귀, 일당귀 순으로 비타민 B₁₂ 농도가 유의적으로 증가하는 것을 관찰하였다. 이는 당귀가 비타민 B₁₂의 농도를 증가시키면서 혈액생산작용에 도움을 줄 것으로 여겨진다.

이상의 결과에서 cyclophosphamide에 의하여 유발된 흰쥐의 빈혈에 대하여 참당귀, 중국당귀, 일당귀 모두 백혈구수, 적혈구 용적(hematocrit, Hct)에 대하여 유의한 효과를 나타내었으며, 특히 적혈구수 및 혈색소 농도에 대하여 참당귀의 회복 효과가 가장 우수한 것으로 나타났다.

요 약

항암제인 cyclophosphamide를 흰쥐에 투여하여 유발된 빈혈증상에 대하여 한국당귀, 중국당귀, 일당귀의 투여가 빈혈 회복에 미치는 효능을 비교한 연구로서, Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐에게 cyclophosphamide를 30 mg/kg BW/day로 3회 복강 투여 후, 참당귀, 중국당귀와 일당귀 추출물을 1 g/kg BW/day로 14일 동안 경구 투여하였다. Cyclophosphamide 투

여로 체중감소는 대표적인 전신증상으로 나타났으나 당귀추출물의 투여가 cyclophosphamide에 의한 체중감소 부작용을 저해함으로써 체중증가를 유도한 것으로 볼 수 있다. 참당귀 투여군은 적혈구 용적(hematocrit, Hct) 변화, 적,백혈구수 변화, 혈색소 농도 변화, 혈청 iron, transferrin 포화도 등의 항목에 대하여 유의성 있는 회복 효과를 나타내었고, 중국 및 일당귀 투여군은 백혈구수 감소에 대하여 유의성 있는 회복 효과를 나타내었다. Cyclophosphamide 투여 후 비타민 B₁₂ 농도는 정상군에 비해 유의적으로 낮았고, 중국당귀, 참당귀, 일당귀 순으로 비타민 B₁₂ 농도가 유의적으로 증가하는 것을 관찰하였다. 이는 당귀가 비타민 B₁₂의 농도를 증가시키면서 혈액생산작용에 도움을 줄 것으로 여겨진다. 결론적으로 참당귀추출물 투여로 인해 혈액수치가 향상된 결과는 암 환자가 화학요법으로 인하여 생긴 빈혈치료에 도움이 될 것이라 생각된다.

문 헌

1. Son, S.Y. *Sinnongbonchokyung*, Jayu Press, Taipei, Taiwan (1969)
2. Ahn, D.K. *Herbology*, pp. 487-488. Youngrimsa, Seoul, Korea (1991)
3. Ahn, D.K. *Hankukbonchodokam*, pp. 670-671. Kyuhaksa, Seoul, Korea (1998)
4. Kim, H.C. *Hanyakrihak*, pp. 464-467. Jibmoondang, Seoul, Korea (2001)
5. Dakaki, K. *Whahanyakmoolhak*, pp. 293-297. Namsandang, Tokyo, Japan (1982)
6. Oh, H.S. Comparative studies of the angiogenic activity of extract of *Angelica gigas*, *A. sinensis* and *A. acutiloba*. Ph.D. dissertation, Kyunghee University, Seoul, Korea (2001)
7. Han, C.K. Effects of *Angelicae Radix* on Anemic Rabbit and content of Decursin, Ph.D. dissertation, Kyunghee University, Seoul, Korea (1983)
8. Zu, K.J. *Zhongyaotongbao*, p. 39. China (1985)
9. Seoul National University. *Oncology*, pp. 1-2, 303-311, 337-344. Seoul National University Press, Seoul, Korea (1986)
10. Han, D.S. *Parmacology*, pp. 359-360. Nokjisa, Seoul, Korea (1984)
11. Latha, P.G. and Panikkar, K.R. Modulatory effects of *Ixora coccinea* flower on cyclophosphamide-induced toxicity in mice. *Phytother. Res.* 13: 517-520 (1999)
12. Tchekmedyian, N.S. Anemia in cancer patients: significance, epidemiology, and current therapy. *Oncology (Huntingt)* 16: 17S-24S (2002)
13. Association of Oriental Medical College. *Prescriptionology*, pp. 287-288. Younglim, Seoul, Korea (1999)
14. Han, C.K. and Ahn, D.K. A study on the decursin content of Dang-gwi and its effect on the hematopoiesis in anemic rabbit. *Korean J. Herbol.* 2:135-152 (1985)
15. Rhee, M.H., Kim, J.H. and Her, I.M. *Internal medicine*, pp. 339-363. Bakae Press, Seoul, Korea (1976)
16. Valley, A.W. Overview of cancer-related anemia: focus on the potential role of darbepoetin alfa. *Pharmacotherapy* 22: 150S-159S (2002)
17. Cha, B.H., Oh, S.H., Yu, C.J., Yang, C.Y. and Kim, G.Y. Recombinant human granulocyte colony stimulation factor treatment of apriority Agranulocytosis: 2 Case Report. *Korean J. Hematol.* 27: 325-329 (1992)

(2003년 5월 13일 접수; 2003년 9월 17일 채택)