

원 저

龜板 合 鈎鈎藤 추출액이 살리실산 나트륨으로 유발된 와우의 형태학적 변화에 미치는 영향

하미경, 구영희, 최인화

동국대학교 한의과대학 한방안이비인후피부과교실

Therapeutic Effects of Extract of *Uncariae Ramulis* and *Testudinis Plastrum* on Cochlear Morphologic Change Induced by Salicylate Ototoxicity

Mi-Kyung Ha, Young-Hui Ku, In-Hwa Choi

Depart. of Ophthal., Otorhinolaryngology, and Dermatol., College of Oriental Medicine, Dongguk University

Background and Objectives : Tinnitus is on the increase due to the increase in the elderly population, industrial pollution and noise pollution. This symptom is especially marked in patients with a hearing problem and the relationship between cause, mechanism and treatment is poorly understood. The characteristics of tinnitus and other hearing problems are well brought out using an animal model with salicylate ototoxicity.

Therapeutic effects of *Uncariae Ramulis* and *Testudinis Plastrum* were expected in tinnitus and hearing problems; therefore we experimented on an animal model with salicylate ototoxicity. Salicylate is one of the most commonly prescribed drugs, although it has been recognized that salicylate induces hearing loss and tinnitus reversibly. The purpose of this study was to find the therapeutic effects of this by the morphologic study using salicylate ototoxicity.

Materials and Methods : Twelve healthy *Sprague-Dawley* rats were divided into three groups: normal, control and sample. The sample group was treated with the extract of *Uncariae Ramulis* and *Testudinis Plastrum* (1cc/100g, once a day for 6 days). Then, to induce the salicylate ototoxicity in the control and sample groups, rats were injected intraperitoneally with sodium salicylate (500mg/kg). We observed the morphologic changes in the cochlea of the rats every 2, 3, 4 and 5 hours after injection.

Results : The outer hair cells showed marked changes. Vacuolization formed in the cuticular plate and the endoplasm of the control group. The endoplasm and the cuticular plates of the sample group after 2 hours were similar to the control group, but the cuticular plates of the sample group observed after 3, 4 and 5 hours were not similar.

Conclusions : The results suggest that an extract of *Uncariae Ramulis* and *Testudinis Plastrum* has therapeutic effects on an animal model with salicylate ototoxicity.

Key Words: salicylate ototoxicity, *Uncariae Ramulis* and *Testudinis Plastrum*, tinnitus, hearing loss, morphologic change

서 론

· 접수 : 2004년 8월 2일 · 논문심사 : 2004년 8월 15일
· 채택 : 2004년 8월 26일
· 교신저자 : 구영희, 서울 강남구 논현동 37-21 동국대학교 강
남한방병원 안이비인후과
(Tel: 02-3416-9796, Fax: 02-3416-9790, E-mail:
kuyounghui@hanmail.net)

외부의 음원 없이 음을 감각하는 이명은 그 유병
률에 대한 보고가 적어 정확한 통계량은 알 수 없으
나, Coles¹⁾ 등은 일반집단에서 대략 17%로 추정하였

으며 산업발달과 더불어 소음 증가 및 노령인구의 증가 등으로 이명 환자는 점차 증가되는 추세이다. 또한 이명환자들은 난청을 호소하지 않더라도 실제로 대부분 청력손실을 가지고 있으며, 청력손실의 정도에 따른 이명의 크기는 일정하지 않다²⁴⁾.

이명 난청 질환은 원인 및 기전이 정확히 밝혀지지 않아 실험동물에게 유발하는 것이 어려운 실정이나, 그 중 감각신경성 난청의 특징이 살리실산 나트륨 耳毒性 환자에서 모두 나타나므로 살리실산 나트륨이 가역적인 감각신경성 난청의 좋은 모델약재가 되고 있다²⁵⁾. 하지만 최근까지도 살리실산 나트륨 이독성 기전을 연구하여 여러 가지 가설들을 보고하고 있으나 아직 정확한 기전은 알려져 있지 않다.

최근 국내에서의 이명 난청 질환의 동물실험논문으로는 살리실산 나트륨⁶⁷⁾, cisplatin⁸⁾, kanamycin⁹⁾ 등의 약물로 이독성 동물모델의 개발과 그 유발기전에 대해 연구한 것이 대부분이었으며, 박¹⁰⁾ 등과 조⁹⁾ 등은 은행잎 추출물이 이독성 동물모델에 미치는 영향을 연구하여 이명 난청 질환의 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 그 결과를 보고하였다. 그러나 한의학적인 관점에서 이루어진 이명 난청 질환에 관한 실험논문은 아직 발표된 바 없다.

이명 난청 질환은 耳鳴, 耳重聽 혹은 耳聾에 해당 하는 것으로, 耳는 장부로는 腎에 속하고 經絡으로는 少陽經에 속한다¹¹⁾. 그러므로 清熱 平肝 熄風의 효능이 있는 釣鉤藤¹²⁾과 肝腎의 陰을 補하여 滋陰潛陽을 돕는 龜板¹²⁾을 합하여 經路투여하면 肝腎의 陰을 補하여 滋陰潛陽시키고 平肝熄風하여 少陽經의 經氣를 소통시켜 耳鳴 및 耳聾의 치료에 효과가 있을 것으로 생각된다.

따라서 본 연구에서는 龜板 合 釣鉤藤 추출액을 경구투여한 후 살리실산 나트륨으로 유발한 이독성 동물모델에서 시간에 따른 와우의 형태학적 변화를 관찰하여 龜板 合 釣鉤藤 추출액이 이명 난청 질환에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

실험동물은 (주) 샘타코 BIO KOREA에서 분양받아 중이감염의 증거가 없으며 음향성 자극이나 이독성 약물에 노출된 경력이 없는 200g 내외의 수컷 흰쥐 (Sprague-Dawley rat)를 정상군 2마리, 대조군 5마리, 실험군 5마리로 나누어 사용하였다. 고형사료와 물은 제한 없이 공급하면서 12시간 낮, 12시간 밤의 생활 리듬을 주어 실험실내에서 1주일간 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재

실험에 사용한 약재는 釣鉤藤 100g, 龜板 100g을 경희의료원에서 구입하였다.

2. 방법

1) 검액의 조제

釣鉤藤과 龜板 각 100g을 유리로 된 추출병에 혼합하여 넣고 물 1,500cc를 첨가하여 시료가 충분히 잠기도록 하여 하루 동안 수침한 후 환류 냉각장치에서 온도 100℃로 3시간 동안 가열한 후 1차 전탕액을 얻었으며 물 800cc를 다시 넣고 1차 전탕과 같이 다시 한번 시행 후 2차 전탕액을 얻었다. 1, 2차 전탕액을 혼합하여 여과한 후에 회전식 진공 플라스크에 넣고 rotary vacuum evaporator(EYELA, Japan)에서 감압 농축한 후에 용액 80cc를 얻었다.

2) 검액의 투여

정상군과 대조군은 고형사료와 물만 공급하였고, 실험군은 시료 농축 전탕액을 1cc/100g씩 6일간 경구 투여기로 매일 한 차례씩 경구투여하였다.

3) 대조군 및 실험군 약물투입

실험실에서 1주일간 적응시킨 후 6일간 물을 투여한 대조군과 검액을 투여한 실험군에 살리실산 나트륨(Sigma, U.S.A.)을 생리식염수에 녹여 500mg/kg씩 복강내로 주사하였다. 대조군은 살리실산 나트륨 복강내 주사 후 2시간, 4시간이 경과한 후에 각각 2마리, 5시간 경과한 다음 1마리, 실험군은 2시간경과 후

2마리, 3시간, 4시간, 5시간 경과한 다음 각각 1마리씩 희생시켜 와우내 구조물의 형태학적 변화를 관찰하였다.

4) 와우의 병리표본 제작 및 염색관찰

살리실산 나트륨을 복강내 주사 후 2시간, 3시간, 4시간, 5시간 경과된 모든 흰쥐를 zoletil로 전신마취하여 개흉하여 심장을 노출시킨 후 인산화식염수용액(0.1M, pH7.4)에 용해한 4% paraformaldehyde로 심장관류를 통해 고정하여 와우를 적출하고 24시간 같은 고정액에 고정 후 10% EDTA용액에 4주간 탈회를 시행하였다. 탈회된 조직은 적절한 크기로 삭정(削正)한 후, 전자현미경 관찰을 위하여 osmium tetroxide에 후고정 한 후, 알콜을 이용한 탈수과정을 거쳐 Epon 812에 포매하고 1 μ m두께의 광학현미경 표본을 얻었다.

조직관찰은 hematoxylin & eosin을 이용하여 염색 후 광학현미경으로 기저막, 코르티기관, 나선인대, 혈관선조, 라이스너막을 중심으로 대조군과 비교 관찰하였다.

전자현미경을 이용한 관찰에서는 와우의 관찰부위를 선정된 후 초박절편을 얻어 uranyl acetate와 lead citrate에 이중 염색한 후 주로 세포의 핵, 세포질의 변화, 섬모의 변화를 중심으로 전자현미경으로 관찰하였다.

결 과

1. 전자현미경하에서의 변화

1) 정상군

덮개막(Tectorial membrane, 이하 TM)이 외유모세포(outer hair cell, 이하 HC)의 부동모(sterocilia)를 덮고 있으며, HC의 세포질에는 많은 수의 미토콘드리아(mitochondria, 이하 M)를 포함하며, 무수한 자유 리보솜(free ribosome, 이하 R)이 관찰되었다. 핵(Nucleus, 이하 N)도 잘 관찰되었다(Fig. 1,2).

2) 살리실산 나트륨 투여군 (대조군)

살리실산 나트륨을 투여한 후 2시간이 경과한 군의 HC에서는 부동모가 나오는 소피판(cuticular plate,

이하 CP)에서 공포(Fig. 3의 화살표)가 관찰되었으며 HC의 세포질에서도 공포(Fig. 4의 화살표)형성이 관찰되었다. 살리실산 나트륨을 투여한 후 4시간, 5시간 경과군에서도 비슷한 소견이 관찰되었다(Fig. 5,6).

3) 살리실산 나트륨 및 한약 병용 투여군 (실험군)

실험군에서는 2시간 경과군에서 HC의 CP에서는 공포(Fig. 7의 화살표)가 관찰되었으며, 3시간, 4시간, 5시간 경과군에서 CP에서는 공포형성이 관찰되지 않았다.(Fig. 8,9) HC의 세포질에서는 대조군과 비슷한 양상을 나타내었다(Fig. 10).

2. 광학현미경하에서의 변화

정상군의 조직소견상 기저막 상부에 TM으로 덮혀 손상되지 않은 코르티기관을 관찰할 수 있었으며, HC 및 내유모세포(inner hair cells)가 관찰되었고, 나선인대(spiral ligament)의 내측으로 내림프액의 생성장소인 혈관선조(stria vascularis)가 관찰되었다. 대조군, 실험군 모두 정상군과 비교하여 형태학적으로 특별한 차이점은 관찰되지 않았다.

고 찰

耳鳴과 耳聾은 그 기원이 한 가지이므로 서로 합병되어 나타나기 쉽다. 두 질환의 病因病機가 밀접한 관계에 있어 임상 辨證論治나 치료 및 관리에 있어서도 공통적으로 적용된다¹³⁾.

耳鳴과 耳聾은 肝膽, 心, 脾胃, 肺 및 腎의 臟腑기능과 手足少陽, 手足太陽, 足厥陰, 足少陰, 足陽明 등의 경락기능 불균형으로 인해 유발되는데^{11,13,14)}, 그 중에서도 임상적으로 특히 중요한 귀경과 장부배속은 腎과 肝膽이다¹³⁾. 또한 肝과 腎은 肝腎同源¹⁵⁾으로 밀접한 관련이 있어 耳鳴과 耳聾은 대개 肝과 腎의 문제로 인해 발생된 질환으로 생각되어진다.

그러므로 본 실험에서는 肝에 歸經하는 鈞鈎藤¹²⁾의 清熱 平肝 熄風하는 효능과 肝腎에 歸經하는 龜板¹²⁾의 肝腎之陰을 補하여 滋陰潛陽하는 효능을 합하여, 肝腎의 陰을 補하여 滋陰潛陽시키고 平肝熄風하여 少陽經의 經氣를 소통시키므로써 耳鳴 耳聾을 치료

하고 그 효과를 확인하고자 하였다. 즉, 景岳이 “實證의 病邪가 耳竅를 不通하게 하나 正氣가 왕성하면 病邪가 침범하지 못하고, 經絡의 氣가 虛해졌을 때 病邪가 침범하는 것이다.”¹¹⁾라고 한 것을 근거로 扶正去邪함을 목적으로 약물을 선택하였다.

鈞鈞藤에 관한 실험연구로는 항치매¹⁶⁾, 진경¹⁷⁾, 항고혈압¹⁸⁾ 및 신경세포¹⁹⁾에 미치는 영향에 관한 것과 귀와 관련하여 전정기능에 미치는 영향^{20,21)}에 관한 연구를 찾아볼 수 있다. 이를 살펴보면 문²⁰⁾ 등은 가토의 전정안구반사에 대한 鈞鈞藤의 작용을 전정기관 이외의 부분에서 이루어지리라고 추정하였고, 김²¹⁾ 등은 전정기관의 보상작용에 대한 鈞鈞藤의 효과를 말초의 전정기관이 손상 후 재생되지 않는다는 점을 고려하여 중추신경계내의 전정신경핵에서 이루어지리라고 추정하였다. 鈞鈞藤이 내이에 미치는 영향에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없으며, 龜板에 대한 실험 보고도 없었다. 또한 耳鳴 耳聾에 대한 연구는 주로 문헌^{22,24)}이나 임상보고^{25,27)} 위주였으며, 실험 연구 보고는 아직 없었다.

이명과 난청은 노화, 스트레스, 소음, 이독성 약물, 감염 등에 의해 유발될 수 있어 사회가 산업화, 고령화됨에 따라 증가될 수밖에 없는 질환이다. 하지만 이명 난청은 원인 및 그 발병기전이 정확히 밝혀져 있지 않아 치료에 어려움이 있을 뿐 아니라 연구를 위한 실험모델을 만드는 데도 곤란을 겪고 있는 실정이다. 그런 가운데서도 감각신경성 난청의 특징이 살리실산 나트륨 이독성 환자에서 모두 나타나므로 살리실산 나트륨이 가역적인 감각신경성 난청의 좋은 모델약제가 되고 있다⁹⁾. 최근까지도 살리실산 나트륨의 이독성 기전이 연구되어 여러 가지 가설들이 보고되어 왔으나 아직 그 정확한 기전은 밝혀지지 않고 있으며 다만 영구적인 조직병리학적 변화를 나타내지 않으며, 일정시간이 지나면 회복되는 이명을 동반한 가역적인 청력손실의 특징을 보인다고 알려져 있다^{5,28)}.

살리실산 나트륨의 이독성 작용기전에 대해 외유모세포(outer hair cells)의 변화²⁸⁾, 효소의 이상²⁹⁾, 카테콜아민의 증가³⁰⁾, 아연 결핍²⁸⁾, 와우혈류량의 감소로



Fig. 1. The electron microscopic finding of normal outer hair cell. TM : Tectorial membrane, HC : Outer hair cell.

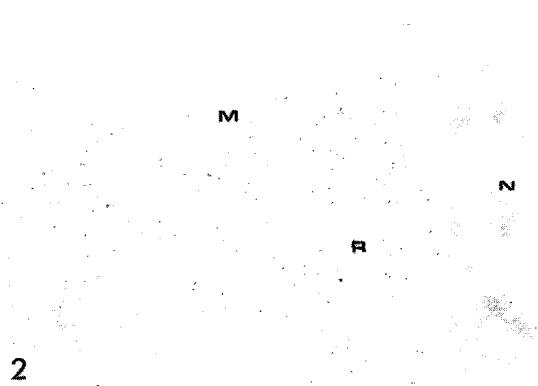


Fig. 2. The electron microscopic finding of normal outer hair cell. The nucleus(N) is situated at the basal portion of the hair cell. M : Mitochondria, R : Free ribosome, N : Nucleus.

인한 에너지 대사장애³¹⁾, 외유모세포의 막전도(membrane conduction) 변화에 의한 세포 통과 전류 흐름의 변화³²⁾, 외유모세포막의 강도(stiffness)보다 외유모세포에서 발생하는 힘의 저하³³⁾ 등 다양한 기전들이 제시되어 왔다. 그 중에서도 형태학적인 측면의 1980년대 이후 연구들을 살펴보면, Deer와 Hunter-Duvar³⁴⁾는 혈관선조나 코르티기관의 세포파괴에 대한 증거를 찾지 못했다. 다만 외유모세포에는 세포막 부근의 공포, 골지체 주변의 어둡게 염색된 구체들, 팽창된 미토콘드리아, 라이소좀들, 분비액의 저장기(cisternae) 나선부 근처의 퇴화된 미토콘드리아 혹은 파괴된 공포들 같은 세포기관들이 축적되어 있다고

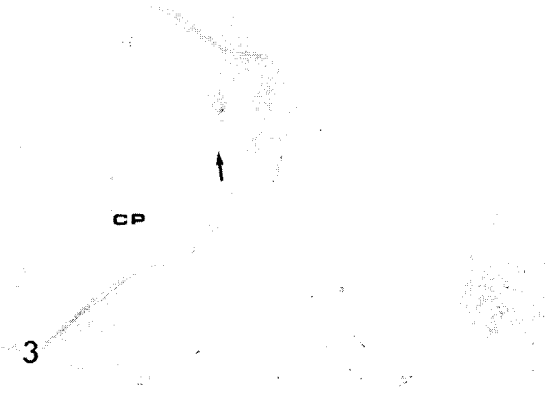


Fig. 3. The electron microscopic finding of outer hair cell in the control group after 2 hours from sodium salicylate injection. The vacuole(arrow) was found in the cuticular plate. CP : Cuticular plate.

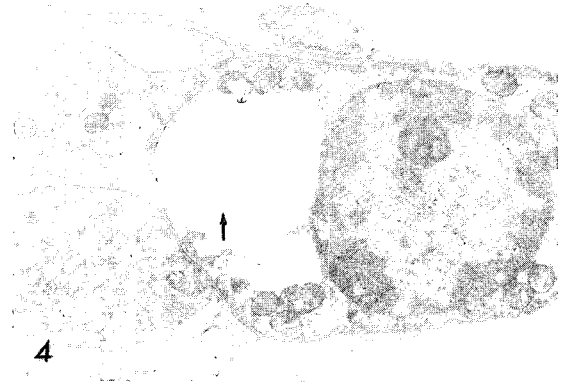


Fig. 4. The electron microscopic finding of outer hair cell in the control group after 2 hours from sodium salicylate injection. The vacuole(arrow) was found in the cytoplasm.



Fig. 5. The electron microscopic finding of outer hair cell in the control group after 4 hours from sodium salicylate injection. The vacuole was found.

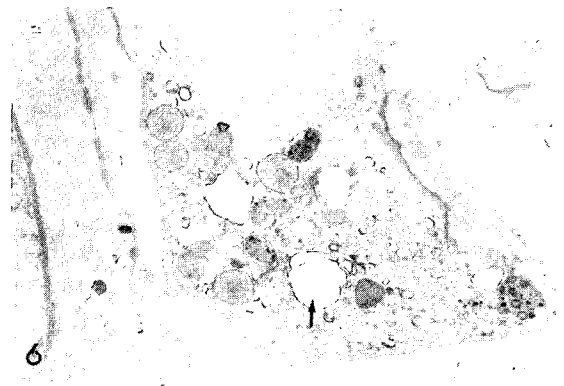


Fig. 6. The electron microscopic finding of outer hair cell in the control group after 5 hours from sodium salicylate injection. The vacuole(arrow) was found.

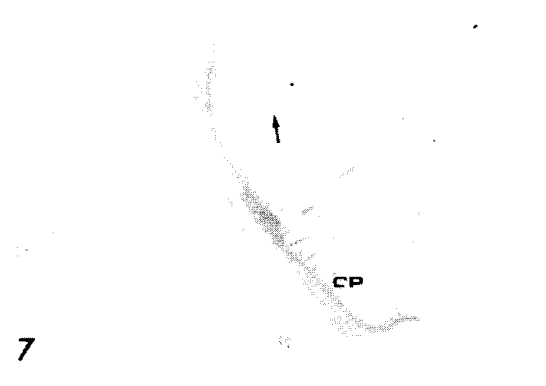


Fig. 7. The electron microscopic finding of outer hair cell in the sample group after 2 hours from sodium salicylate injection. The vacuole(arrow) was found in the cuticular plate. CP : Cuticular plate.



Fig. 8. The electron microscopic finding of outer hair cell in the sample group after 5 hours from sodium salicylate injection. The vacuole was not found in the cuticular plate. CP : Cuticular plate.

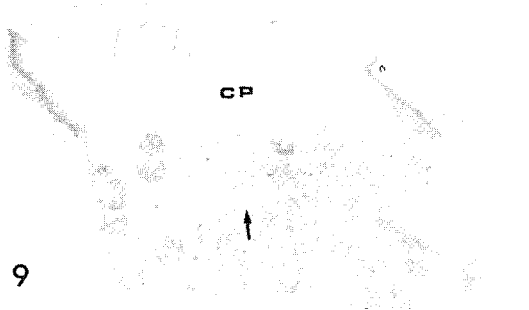


Fig. 9. The electron microscopic finding of outer hair cell in the sample group after 3 hours from sodium salicylate injection. The vacuole was not found in the cuticular plate. But the vacuole (arrow) was found in the cytoplasm. CP : Cuticular plate.

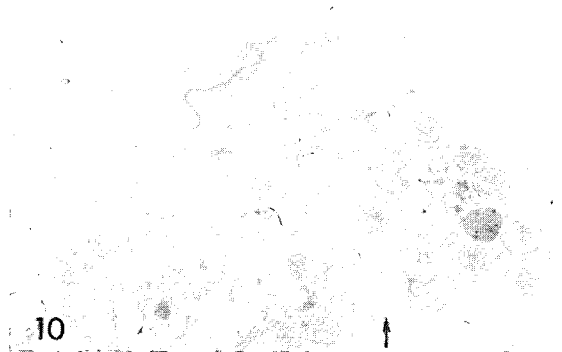


Fig. 10. The electron microscopic finding of outer hair cell in the sample group after 4 hours from sodium salicylate injection. The vacuole was not found in the cuticular plate. But the vacuole (arrow) was found in the cytoplasm.

하였다. 또 Douek³⁵⁾는 광학현미경상 유모세포를 관찰한 바 유모세포의 숫적 변화는 의미가 없으며, 전자현미경상 외유모세포 말단의 세포막 아래 세포질내 세망조직에 과도히 팽창된 공포가 발견되었음을 보고하였다. 또 혈관선조의 변화는 찾지 못하였으나 장기간의 살리실산 나트륨 투여는 외유모세포의 부동모를 이완, 굴곡시킨다고 하였다.

안³⁶⁾ 등의 실험에서는 과량의 살리실산 나트륨 투여가 코르티기관내 유모세포의 부동모가 응집, 굴곡, 탈락되는 등의 변형을 야기함을 보고하였다. 이런 변화는 외유모세포가 내유모세포보다 더 심하여 살리실산 나트륨 독성에 더 민감함을 보여주었고, 기저부에서 첨단부쪽으로 갈수록 더욱 심한 것으로 나타났다. 부동모의 배열이상이 나타나고 외유모세포에는 심한 공포화현상이 관찰되었으나 내유모세포에는 이런 변화가 미미하였으며, 혈관선조의 변화는 뚜렷하지 않았다. 또한 Dieler³⁷⁾ 등의 연구에서도 살리실산 나트륨 폭로후의 고립된 외유모세포의 초미세구조적 변화로 소포체의 작고 납작한 주머니의 표면하 팽창과 소포화를 관찰하였다.

이러한 연구결과들을 바탕으로 본 실험에서는 살리실산 나트륨으로 유발된 이독성 동물모델에서 광학현미경과 전자현미경을 이용하여 혈관선조와 외유

모세포내의 공포발생정도, 외유모세포수의 변화 등의 가역적인 변화를 시간에 따라 형태학적으로 관찰하여, 龜板 合 鈞鈎藤 추출물의 경구투여가 살리실산 나트륨에 의한 이독성 동물모델에 미치는 영향을 연구하였다.

그 결과 살리실산 나트륨 과량 투여 후 광학현미경상의 형태학적 변화는 관찰할 수 없었으나, 전자현미경상에서 흰쥐의 와우에 변화가 관찰되었는데 외유모세포의 부동모가 붙어있는 소피판(cuticular plate)에 공포형성이 관찰되었으며, 세포질 내에도 공포형성이 관찰되었다. 이는 Deer와 Hunter-Duvar²⁴⁾, Douek³⁵⁾, 안³⁶⁾ 등, Dieler³⁷⁾ 등의 연구와도 일치하는 소견이었다.

또한 실험동물에서 살리실산 나트륨 투여 후 청력 역치의 변화에 대한 여러 연구보고에서 대부분 살리실산 나트륨 투여 후 2-6시간 사이에 최대청력손실을 보였다고 하였다^{28,30,38)}. 청력장애의 정도는 외림프 살리실산 나트륨 농도가 최고치에 도달했을 때 가장 심한 것으로 알려져 있으며^{39,40)}, 복강 내 주입된 살리실산 나트륨은 2시간 후 외림프에 최고 농도까지 도달한다고 하였다²⁹⁾. 박¹⁰⁾ 등이 연구한 은행잎 추출물은 살리실산 나트륨 투여 후 초기 2시간 까지의 청력 손실에 대하여는 영향을 주지 못하나 그 이후 청력

손실을 유의하게 감소시킨다고 하여, 본 실험의 연구 결과인 실험군의 세포질과 2시간 경과군의 소피판은 대조군과 유사한 형태학적 변화를 보였으나 3시간, 4시간, 5시간 경과 실험군의 소피판에서는 공포형성이 관찰되지 않은 것에도 유사한 소견으로 생각된다. 이는 실험군에 투여된 龜板 合 鈞鈎藤 추출물이 살리실산 나트륨 투여 후 초기 2시간까지의 외유모세포의 형태학적 변화에 대하여 영향을 주지 못하나 그 이후 외유모세포의 형태학적 변화를 완화시킴으로써 외유모세포의 안정성에 도움을 줄 것으로 생각된다.

따라서 龜板 合 鈞鈎藤 추출물의 이독성 이명 난청질환에 있어서의 예방 및 치료 가능성을 보여준 것으로 생각되나, 아직 그 기전이 명확하지 않아 추가적인 보완실험을 통해 이를 규명하려는 노력이 필요할 뿐 아니라 이명 난청에 대한 한의계의 다양한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결론

실험적으로 유발한 이독성 동물모델에서 龜板 合 鈞鈎藤의 치료효과를 알아보기 위하여 흰쥐에 龜板 合 鈞鈎藤 추출물을 6일간 경구 투여한 후 살리실산 나트륨을 복강내 주사하고 시간의 경과에 따른 와우의 형태학적 변화를 관찰하였다. 정상군, 대조군 및 실험군의 와우의 기저막, 코르티기관, 나선인대, 혈관선조, 라이스너막 및 세포의 핵, 세포질의 변화, 섬모의 변화를 중심으로 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조군의 경우 살리실산 나트륨 과량 투여 후 전자현미경상에서 흰쥐의 와우에 변화가 관찰되었는데 외유모세포의 부동모가 붙어있는 소피판(cuticular plate)에 공포형성이 관찰되었으며, 세포질 내에도 공포형성이 관찰되었다.
2. 실험군의 세포질과 2시간 경과군의 소피판은 대조군과 유사한 형태학적 변화를 보였으나 3시간, 4시간, 5시간 경과 실험군의 소피판에서는 공포형성이 관찰되지 않았다.
3. 실험군에 투여된 龜板 合 鈞鈎藤 추출물은 살리

실산 나트륨 투여 후 초기 2시간까지 외유모세포의 형태학적 변화에 대하여 영향을 주지 못하였으나 그 이후 외유모세포의 형태학적 변화를 완화시켰다.

이상의 결과를 종합하면 龜板 合 鈞鈎藤 추출물은 이독성 동물모델의 외유모세포 안정성에 도움을 줄 것으로 기대되어, 이독성 난청과 이명질환의 예방 및 치료에 도움이 되리라 생각된다.

참고문헌

1. Coles RRA, Davis AC, Haggard MP. Epidemiology of tinnitus: Tinnitus, Ciba Foundation Symposium 85. London: Pitman Books Ltd. 1981:16-34.
2. 구정완, 이원철, 김현욱, 최병철, 오민화, 박정일. 이명의 유병률 및 이명유무에 따른 청력역치수준. 대한산업의학회지. 1999;11(3):323-331.
3. 백만기. 최신 이비인후과학. 서울:일조각. 2001:64-65, 140-142.
4. Reed, G.F. An audiometric study of two hundred cases of subjective tinnitus. Arch. Otolaryngol. 1960;71:94.
5. Boettcher FA, Salvi RJ. Salicylate ototoxicity: Review and synthesis. Am. J. Otolaryngol. 1991;12:33-47.
6. 박찬일, 장재웅, 신광철, 이오영. 기니피에서 Salicylate에 의한 유발이음향방사의 변화. 충남의대잡지. 1999;26(2):117-122.
7. 윤태현, 박형섭. 살리실산 나트륨 투여후 내이 외림프에서 글루탐산 농도의 변화. 울산의대잡지. 1995;4(2):55-61.
8. 김보형, 임대준, 이근수, 류재면, 이법이. Cisplatin 투여 후 시간경과에 따른 흰쥐와우의 형태학적 관찰. Korean J. Otolaryngol. 2002;45:538-43.
9. 조영채. 실험적으로 유도된 이독성 난청에서의 Ginkgo Extract의 효과. 경북대학교 의학과. 1995
10. 박찬일, 이민한, 신광철. 은행잎 추출물이 Salicylate에 의한 청성뇌간유발반응역치 변화에 미치는 영향. 충남의대잡지. 1997;24(2):397-403.
11. 채병윤. 동의 안이비인후과학. 서울:집문당. 1997:250, 281.

12. 전국한의과대학 본초학교수. 본초학. 서울:영림사 1995:503-504, 601-602.
13. 干祖望. 干氏 耳鼻咽喉口腔科學. 江蘇省:江蘇科學技術出版社. 1999:141-154.
14. 노석선. 흰색 안이비인후과학. 서울:일중사. 1999:39-42.
15. 李仲梓. 醫宗必讀 卷之一. 北京:北京人民衛生出版社. 1994:19-21.
16. 김상호, 강형원, 유영수. 조구등이 β APP 과발현 인간 신경아세포암에서의 항치매 효과에 관한 연구. 동의생리병리학회지. 2002;16(5):960-966.
17. 문상태. 鈞鉤藤의 痙攣억제 및 睡眠증강 效果에 關한 研究. 동국대학교 한의학과. 2001
18. 김의태, 최승훈, 안규석, 문준전. 용담사간탕 및 조구등, 하교초, 차전자 가미방이 고혈압에 미치는 영향. 병리학회지. 1990;5(1):15-23.
19. 김형수, 이용석, 오석규, 이강창, 이진목, 이 정, 이상복, 김종호, 유준기, 강영성, 김성수, 송호준, 박승택. 조구등이 Glucose Oxidase로 손상된 대뇌신경세포에 미치는 효과. 동의생리병리학회지. 2002;16(5):1016-1019.
20. 문대환, 전병훈, 우원홍, 정우열. 조구등 진탕액이 가토의 전정안구반사에 미치는 영향. 병리학회지. 1990;5(1):25-43.
21. 김재효, 송진호, 이성호, 김민선, 손인철, 박병림. 조구등이 일측 전정기관 손상 흰쥐의 전정보상에 미치는 영향. 한의학회지. 2000;20(3):66-76.
22. 김성배, 김종한, 임규상. 난청의 원인 증상 치법에 대한 연구(중의 잡지를 중심으로). 대한외관과학회지. 1994;7:35-51.
23. 정찬호, 최규동. 이명의 원인과 치법에 대한 연구(중의 잡지를 중심으로). 대한외관과학회지. 1995;8:39-49.
24. 김혜정, 김중호, 채병윤. 이명에 관한 문헌적 고찰. 대한외관과학회지. 1990;3:99-107.
25. 최인화. 이명에 관한 임상적 연구. 대한외관과학회지. 2001;14(2):134-145.
26. 하미경, 최인화. 돌발성 난청 치료에 관한 임상적 고찰. 대한안이비인후피부과학회지. 2003;16(1):141-153.
27. 윤희성, 이승은, 한은정, 김윤범. 돌발성 난청 환자 치료 6례. 대한안이비인후피부과학회지. 2003;16(2):221-243.
28. Jung TTK, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC. Ototoxicity of salicylate: nonsteroidal antiinflammatory drugs and quinine. Otolaryngol Clin North Am. 1993;26:791.
29. Silverstein H, Bernstein JM, Davies DG. Salicylate ototoxicity: A biochemical and electrophysiologic study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1967;76:118-28.
30. Cazals Y, Li XQ, Aourousseau C, Didier A. Acute effects of noradrenalin related vasoactive agents on the ototoxicity of aspirine: an experimental study in the guinea pig. Hear. Res. 1988;36:89.
31. Jung TTK, Hwang AL, Miller SK et al. Effect of leukotriene inhibitor on Cochlear blood flow in salicylate ototoxicity. Acta Otolaryngol(Stockh). 1995;115:251-4.
32. Stypulkowski PH. Mechanism of salicylate ototoxicity. Hear. Res. 1990;46:113-46.
33. Hallworth R. Modulation of outer hair cell compliance and force by agent that affecting hearing. Hear. Res. 1997;114:204-12.
34. Deer B, Hunter-Duvar I. Salicylate ototoxicity in the chinchilla: A behavioral and electromicroscope study. J Otolaryngol. 1982;11:260-64.
35. Douek EE, Dodson HC, Bannister LH. The effects of sodium salicylate on the cochlear of guinea pigs. J. Laryngol. Otol. 1983;93:793-99.
36. 안영민, 이병란, 문형로. 살리실산 나트륨이 백서 와우의 미세구조에 미치는 영향에 관한 연구. 서울의대잡지. 1988;29(1):31-8.
37. Dieler R, Shehata-Dieler W, Brownell W. Concomitant salicylate-induced alterations of outer hair cell subsurface cisternae and electromotility. J Neurocytol. 1991;20:637-53.
38. Kay IS, Davies WE. The effect of nimodipine on salicylate ototoxicity in the rat as revealed by the auditory evoked brain-stem response. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1993;250:51.

(608) 대한한의학회지 제25권 제3호(2004년 9월)

39. Gold A, Wilpizeski CR. Studies in auditory adaptation :
Some effects of sodium salicylate on evoked auditory
potentials in cats. Laryngoscope. 1966;76:674-85.
40. Jastreboff PJ, Hansen R, Sasaki PG, et al. Differential
uptake of salicylates in serum, cerebrospinal fluid, and
perilymph. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.
1986;112:1050-53