

원저

熊膽·牛黃·麝香 藥鍼液이 Nitric Oxide 消去에 미치는 影響

유은주·김종인·고형균

경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

The Scavenging Effect on Nitric Oxide of Calculus Bovis · Fel Ursi · Moschus Extract Solution for Herbal-acupuncture

Youh Eun-joo, Kim Jong-in and Ko Hyung-kyun

Dept. of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine Kyung-Hee University

Objectives : This study was designed to investigate the scavenging effect on Nitric Oxide of BUM.

Methods : The scavenging effect on NO concentrations 2, 6, 12 and 24 hours after treatment with Vit C. and BUM at 1, 10, 100 μ g/ml were estimated. And those was compared with control group.

Results : 1. The concentration of NO 2 hours after treatment with BUM at 1, 10, 100 μ g/ml were decreased compared with control group.

2. The concentration of NO 6 hours after treatment with BUM at 1, 10, 100 μ g/ml were decreased compared with control group.

3. The concentration of NO 12 hours after treatment with BUM at 1, 10, 100 μ g/ml were decreased compared with control group.

4. The concentration of NO 24 hours after treatment with BUM at 1, 100 μ g/ml were decreased compared with control group.

Conclusion : The scavenging effect of BUM on NO was dose-dependent.

Key words : Calculus Bovis · Fel Ursi · Moschus(BUM), Nitric Oxide(NO)

I. 緒 論

藥鍼은 人體의 經絡理論에 입각한 鍼術의 效果와 本草의 藥理的 作用을 結合시킨 새로운 治療法으로 特定疾患에 有效한 藥物이나 處方을 選用하여 藥鍼液을 만들어 一定的한 經穴, 壓通點 및 皮膚의 陽性反應點에 注入함으로써 生理的인 機能을 強化하고 病理的인 常態를 改善시키는 新鍼療法¹⁾의 하나이다.

熊膽·牛黃·麝香(BUM)은 牛黃(Calculus Bovis), 熊膽(Fel Ursi) 및 麝香(Moschus) 乾燥粉末을 混合하여 調製한 藥鍼液으로 活血, 通經活絡, 止痛 等の 效能이 있어 특히 關節炎 등 筋骨格系의 炎症性, 疼痛性 疾患에서 廣範圍하게 應用되고 있다.

酸素는 生命유지에 絶對적으로 필요한 元素이지만 各種 물리적, 化學적 요인 등에 의하여 反應性 活性酸素(reactive oxygen ; HO, H₂O₂, O₂, NO 등)로 전환되면 生體에 致命적인 毒性을 일으키는 兩面性을 지니고 있다. 이들 活性酸素는 非可易的인 破壞作用을 함으로써 老化는 물론 炎症, 류머티스, 자가면역질환 등의 各種 질병을 일으키는 것으로 알려져 있다²⁾. 또한 이들 活性酸素에 의한 脂質過酸化 결과 생성되는 脂質過氧化物를 비롯하여 여러 가지 체내 過氧化物도 세포에 대한 酸化的 破壞로 인한 各種 기능장애를 야기함으로써 老化와 疾病의 원인이 되기도 한다³⁾.

藥鍼療法에 대한 抗酸化 연구로는 한약복합처방의 藥鍼과 經口投與가 抗酸化能에 미치는 영향에 관한 연구⁴⁾, 玄胡索 藥鍼液이 抗酸化에 미치는 영향에 관한 연구⁵⁾ 등이 있는데 이들 연구에서는 한약이 抗酸化劑로서 이용될 수 있음을 보고하였다.

지금까지 BUM의 關節炎에 대한 實驗的研究는 많이 이루어져 BUM 藥鍼刺戟의 關節염 면역반응에 대한 효능에 관해⁶⁾, 牛黃·熊膽·麝香 複合劑製 藥鍼이 mouse의 Lipopolysaccharide로 誘發된 關節염의 혈액학적 변화에 미치는 영향에 대해⁷⁾, BUM 藥鍼刺戟이 류머티스 關節염 동물모델의 염증반응을 억제하는 효능에 대해⁸⁾, BUM이 Adjuvant 關節염에 미치는 영향에 대한⁹⁾ 연구가 있다. 기존의 연구들에서 BUM은 牛黃의 清熱解毒, 化痰鎮驚, 清心開竅 효능 熊膽의 清心平肝, 清熱解毒, 殺蟲效能, 麝香의 通諸竅, 開經絡, 活血散結, 散瘀止痛 등의 효능에 근거하여 炎症性 질환에 응용가능성이 있음을 제시하였으나 抗酸化나 活性酸素消去 效果에 대한 研究는

아직까지 보고된 바 없다.

이에 저자는 BUM이 抗酸化作用에 미치는 영향을 알아보고자 BUM의 농도에 따라 NO 消去效果를 經時的으로 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 材料

1) 藥材

本 實驗에서 사용한 BUM은 大韓藥鍼學會에서 牛黃 85%, 熊膽 10%, 麝香 5%를 藥鍼液 제조법에 의거하여 동결건조시켜 추출한 분말을 회석하여 사용하였으며 試料의 生藥名과 學名은 다음과 같다.

2) BUM藥鍼液의 製造¹⁰⁾

무균실에서 牛黃 85g, 熊膽 10g, 麝香 5g을 막자 사발로 분쇄한 후 비이커에 넣고 증류수 1000ml를 가하여 교반기(Tost MS 300, Korea)로 3시간 교반하여 냉장고에 넣어 상층액과 침전물을 분리하여 상층액(1차 추출액)은 보관하고, 침전물은 다시 증류수를 가하여 교반기로 교반하여 냉장고에 넣어 상층액과 침전물을 분리하여 상층액(2차 추출액)은 보관하였으며, 이와 같은 방법을 반복하여 3차 추출한 후 1, 2, 3차 추출액을 8 μ m 여과지(No2. Whatman)로 여과하여 여액을 rotary vacuum evaporator (Eyela, Japan)로 70℃에서 3시간 감압농축 하였다. 농축한 추출액은 90% 알코올을 가하여 1시간 교반하여 8 μ m 여과지로 여과하여 여액을 rotary vacuum evaporator 로 농축하고 80% 알코올을 가하여 1시간 교반하여 8 μ m 여과지로 여과하여 여액을 rotary vacuum evaporator로 농축하여 70% 알코올을 가하여 1시간 교반하여 8 μ m 여과지(No2. Whatman)로 여과하여 여액을 rotary vacuum evaporator로 농축한 후 증류수를 가하여 rotary vacuum evaporator로 감압농축 하여 알코올을 완전 제거한 후 전량을 200ml~300ml로 하여 0.1 μ m 여과지로 여과하여 freezing dryer(일신, Korea)로 동결 건조시켜 최종 추출된 분말 10g을 공급받아 생리식염수 100ml에 용해시켜 사용하였다.

Table 1. The Botanical Name of BUM

藥物名	生藥名	學名
牛黃	포유동물인 소·산양·영양(羚羊) 등 반추류의 담낭 속에 병적으로 생긴 응결물.	Calculus Bovis
熊膽	곰의 쓸개	Fel Ursi
麝香	사향노루의 사향선(腺)을 건조시켜 얻는 분비물	Moschus

2. NO 消去效果 測定

1) NO 생성화합물

NO generator로는 S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP)를 사용하였다. SNAP의 제조방법은 Field 등¹¹⁾에 의한 방법을 따랐다. 먼저 NaNO₂ 1.63g을 증류수 20ml에 녹인 후 20ml의 methanol과 20ml의 HCl를 섞어 1.9g의 N-acetylpenicillamine를 녹였다. 후드 안에서 NaNO₂ 용액을 N-acetylpenicillamine 용액에 2-3ml씩 첨가하면서 dull green이 나타나는지를 확인하면서 천천히 반응시켰다. 반응이 다 끝나면 濾過를 하여 濾過紙에 2-3일 동안 호일을 덮어 공기 중에서 건조시켰다. 濾過紙에 남아 있는 분말을 수거하여 다음 實驗에 사용하였다.

2) NO 측정

Phosphate-buffered saline (PBS) 1ml에 SNAP 500 μ m를 첨가 한 후 비타민 C(Vit. C)와 BUM을 농도별로 최종농도가 100, 10, 1 μ g/ml이 되도록 添加한 후 CO₂ incubator 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂, 95% O₂ 조건하에서 24시간 동안 培養하였다. 각 조건별로 100 μ l씩 3개씩 96-well plate를 사용하여 분주한 후 100 μ l의 Griess 용액을 添加하여 550nm 파장에서 흡광도를 측정하였다¹²⁾. 이 때 NaNO₂ 용액을 표준으로 하여 농도를 계산하였다.

3) 統計處理

統計分析은 Statistical Package for Social Science Software SAS(version 8.2)를 사용하였으며 data 분석은 Student's t-test를 이용하였고 통계적인 유의성은 p < 0.05로 하였다. 모든 실험은 독립적으로 3번 이상 반복하였고 mean \pm standard errors of means (SEM)로 나타내었다.

III. 結果

1. NO 농도의 표준곡선

NO 농도의 표준곡선을 도출하기 위하여 다양한 농도 (0.25, 0.125, 0.063, 0.031 μ M) NaNO₂ 용액을 540nm 파장에서 흡광도를 측정하였다. 그 결과 NO₂-의 농도(y)는 흡광도(x)에 비례하며 다음과 같은 식으로 나타났다.

$$y = 290.72x - 12.557$$

24시간 후 대조군의 농도를 100% 기준으로 하여 각각의 농도를 %로 환산하여 구하였다(Fig. 1, Fig. 2).

2. 2시간 경과 후 NO 消去效果

BUM藥鍼液에 대하여 NO 消去效果를 測定한 結果 2시간 경과 후 NO 농도는 Vit. C 處置群이 65.70 \pm 4.20%로 無處置群의 100.00 \pm 2.80%에 비하여 유의한 변화를 나타내었다(p<0.01). BUM 藥鍼液 1 μ g/ml, 10 μ g/ml 및 100 μ g/ml 處置群의 NO 농도는 각각 87.10 \pm 3.08%, 79.60 \pm 3.18% 및 65.40 \pm 3.28%로 나타나 無處置群에 비하여 有意한 감소를 나타내었다(p<0.05, p<0.01, p<0.01)(Fig. 3).

3. 6시간 경과 후 NO 消去效果

BUM藥鍼液에 대하여 NO 消去效果를 測定한 結果 6시간 경과 후 NO 농도는 Vit. C 處置群이 51.80 \pm 3.30%로 無處置群의 100.00 \pm 7.10%에 비하여 유의한 변화를 나타내었다(p<0.01). BUM 藥鍼液 1 μ g/ml, 10 μ g/ml 및 100 μ g/ml 處置群의 NO 농도는 각각 63.70 \pm 1.76%, 55.70 \pm 1.83% 및 60.70 \pm 1.88%로 나타나 無處置群에 비하여 有意한 감소를 나타내었다(p<0.01)(Fig. 4).

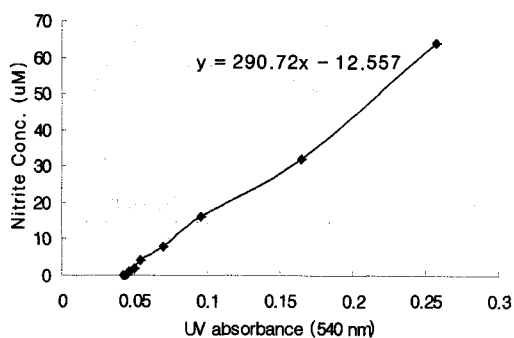


Fig. 1. Standard curve for nitrite concentration. The formula shown in the graph was derived and was subsequently used to estimate nitrite concentration from UV absorbance (540 nm)

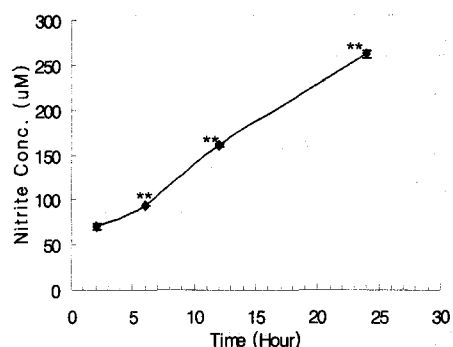


Fig. 2. Linear plot showing variation of nitrite concentration following treatment with 1 mM SNAP with respect to time. Each data point is represented as mean (\pm SEM). (n=3). Data were obtained from at least 3 independent repetitions. Differences of significance as calculated via Student's t-test are marked with asterisks ** $p < 0.01$ compared to the results obtained 2 hours after treatment with 1 mM SNAP.

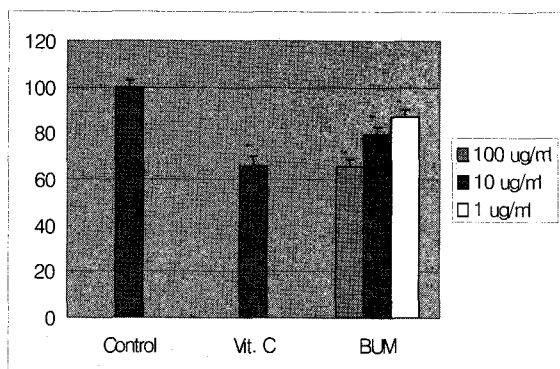


Fig. 3. Nitrite ratio at 2 hours after 1 mM SNAP and Herbal acupuncture solution treatment. Herbal acupuncture solution were treated at 100, 10 and 1 µg/ml of concentration. Each bar represents the mean (\pm SEM). (n=3). These data were obtained from at least 3 time repetition. Significant differences calculated via Student's t-test are marked with asterisks * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ vs. control group.

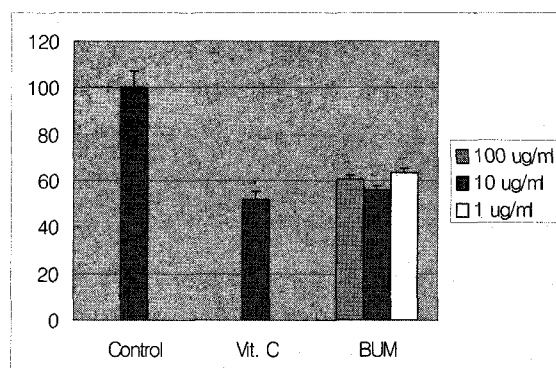


Fig. 4. Nitrite ratio at 6 hours after 1 mM SNAP and Herbal acupuncture solution treatment. Herbal acupuncture solution were treated at 100, 10 and 1 µg/ml of concentration. Each bar represents the mean (\pm SEM). (n=3). These data were obtained from at least 3 time repetition. Significant differences calculated via Student's t-test are marked with asterisks * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ vs. control group.

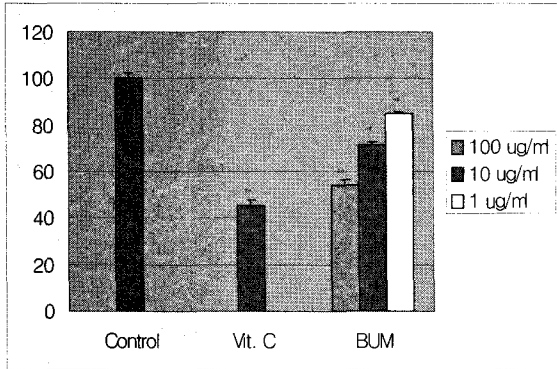


Fig. 5. Nitrite ratio at 12 hours after 1 mM SNAP and Herbal acupuncture solution treatment. Herbal acupuncture solution were treated at 100, 10 and 1 ug/ml of concentration. Each bar represents the mean (\pm SEM). (n=3). These data were obtained from at least 3 time repetition. Significant differences calculated via Student's t-test are marked with asterisks *p<0.05; **p<0.01 vs. control group.

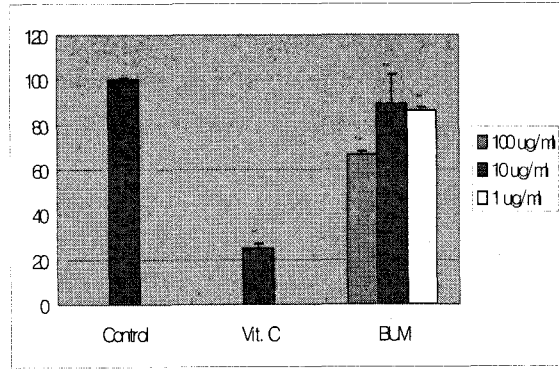


Fig. 6. Nitrite ratio at 24 hours after 1 mM SNAP and Herbal acupuncture solution treatment. Herbal acupuncture solution were treated at 100, 10 and 1 ug/ml of concentration. Each bar represents the mean (\pm SEM). (n=3). These data were obtained from at least 3 time repetition. Significant differences calculated via Student's t-test are marked with asterisks *p<0.05; **p<0.01 vs. control group.

4. 12시간 경과 후 NO 消去效果

BUM藥鍼液에 대하여 NO 消去效果를 測定한 結果 12시간 경과 후 NO 농도는 Vit. C 處置群이 45.30 \pm 2.20%로 無處置群의 100.00 \pm 2.30%에 비하여 유의한 변화를 나타내었다(p<0.01). BUM 藥鍼液 1 μ g/ml, 10 μ g/ml 및 100 μ g/ml 處置群의 NO 농도는 각각 84.90 \pm 0.92%, 71.90 \pm 1.17% 및 54.20 \pm 2.18%로 나타나 無處置群에 비하여 有意한 감소를 나타내었다(p<0.01)(Fig. 5).

5. 24시간 경과 후 NO 消去效果

BUM藥鍼液에 대하여 NO 消去效果를 測定한 結果 24시간 경과 후 NO 농도는 Vit. C 處置群이 24.80 \pm 2.27%로 無處置群의 100.00 \pm 1.09%에 비하여 유의한 변화를 나타내었다(p<0.01). BUM 藥鍼液 1 μ g/ml, 10 μ g/ml 및 100 μ g/ml 處置群의 NO 농도는 각각 86.40 \pm 1.70%, 89.60 \pm 13.20% 및 66.30 \pm 1.40%로 나타나 1 μ g/ml와 100 μ g/ml 處置群에서 無處置群에 비하여 有意한 감소를 나타내었다(p<0.01)(Fig. 6).

IV. 考 察

藥鍼의 종류는 다양한데 임상에서 많이 사용되는 藥鍼으로는 蜂藥鍼이 筋骨格系疾患이나 免疫系疾患, 神經系疾患에, 紫河車藥鍼이 婦人科 皮膚科 內科疾患에, 紅花藥鍼은 關節疾患이나 瘀血性疾患에, 鹿茸은 각종 虛弱性疾患에 多用된다.

BUM은 임상에서 急性痛症疾患, 瘀血性疾患, 急性扁桃腺炎, 咽喉炎, 中耳炎, 氣管支炎, 肺炎, 盲腸炎, 肝炎, 腸炎, 膀胱炎, 尿道炎, 腎炎, 卵巢炎 등의 急性炎症疾患, 泌尿生殖器 및 婦人疾患 등의 치료에 이용되고 있다¹³⁾.

牛黃은 牛科에 속한 黃牛 또는 水牛의 膽囊結石으로 효능은 淸熱解毒, 化痰鎮驚, 淸心開竅하며 그 작용은 抗炎, 증가된 혈관투과성을 억제, 中추신경을 진정시키는 작용이 있는 것으로 알려져 있다.

熊膽은 熊科에 속한 곰의 膽囊을 절취하여 건조한 것으로, 효능은 淸心平肝, 淸熱解毒, 殺蟲하며, 그 작용은 膽汁分泌促進, 血壓降下, 抗痙攣, 抗菌, 抗炎, 抗過敏, 祛痰 하는 것으로 알려져 있다.

麝香은 鹿科에 속한 사향노루 수컷의 臍部와 陰莖사이 에 있는 線囊에서 분비되는 분비물을 건조한 것으로 효능은 通諸竅, 開經絡, 活血散結, 散瘀止痛, 透肌骨, 促生下胎하며, 그 작용은 強心作用으로 심장의 수축력을 증가시키고 中추신경에 작용하여 흥분 혹은 억제시키며, 특히 강한 抗炎作用이 있는 것

로 알려져 있다.

이상의 약들이 배합되어 活血, 通經活絡, 止痛 등의 효능이 있어 특히 관절염 등 근골격계의 염증성, 동통성 질환에서 광범위하게 응용되고 있다.

산소는 생명유지에 절대적으로 필요한 원소이지만 각종 물리적, 화학적 요인 등에 의하여 反應性 活性酸素(reactive oxygen ; HO, H₂O₂, O₂, NO 등)로 전환되면 생체에 치명적인 毒性을 일으키는 兩面性을 지니고 있다. 이들 活性酸素는 非可易的인 破壞作用을 함으로써 老化는 물론 염증, 류머티스, 자가면역질환 등의 각종 질병을 일으키는 것으로 알려져 있다²⁾. 또한 이들 活性酸素에 의한 脂質過酸化 결과 생성되는 脂質過酸化물을 비롯하여 여러 가지 체내 過酸化물도 세포에 대한 酸化的 破壞로 인한 각종 기능장애를 야기함으로써 老化와 질병의 원인이 되기도 한다³⁾.

反應性 活性酸素 중 酸化窒素(Nitric Oxide : NO)는 神經系統 組織에서 神經傳達物質, 神經調節物質 또는 2次傳令物質(second messenger)로서 작용하는 것으로 알려진 자유기(free radical)인데, 과거에는 endothelium derived relaxing factor(EDRF)로 알려졌지만 현재는 기체임이 확인되었다¹⁴⁾.

즉 NO는 자유롭게 확산하는 가스로서 神經系, 血管系 및 免疫系에서 세포사이의 작용을 매개하는 중요한 역할을 하여¹⁵⁾ 中樞神經系統, 末梢神經系統, 心臟血管系統에서 작용함이 보고되었다. NO의 형성은 흥분성 아미노산 수용체에 대한 자극과 관련이 있으며 일단 NO가 생성되면 수용성 guanylate cyclase가 자극된다. 또한 酸化窒素合成酵素(nitric oxide synthase : NOS)에 의하여 arginine으로부터 합성되며 이때 NADH와 tetrahydrobiopterin이 조효소로 작용하는 것으로 알려져 있다³⁾. 1990년 초에 동물세포에서 세포간의 메신저로서 생성된다는 것을 발견하였고 혈압, platelet adhesion, neutrophil의 集成뿐만 아니라 뇌에서 synaptic plasticity의 역할과 관련이 있을 것으로 보고되었다¹⁶⁾. 즉 NO는 혈소판 내에서의 혈소판의 응집을 억제하며 대식세포에서 세포독성을 매개하는 작용을 하며 일부 인체조직에서는 혈관확장을 매개하는 물질로도 알려져 있다. 신경계에서 NO는 長期記憶의 逆行性傳導物質로 작용할 것으로 생각되며, 이 NO가 적게 만들어지면 高血壓, 性交不能, 動脈硬化 등의 증상을 나타내고 均에 감염되기 쉽다. 반면 NO가 과다 생성되면 神經

毒素로 작용하여 자가면역성 질환, 당뇨병, 동맥류, 뇌졸중, 감염성 대장병, 류머티즘, 암, 패혈성 쇼크, 복합 경화증을 나타내고 이식 거부반응도 나타나게 된다. 요컨대 NO는 낮은 농도에서만 신호로 작용하고 높은 농도로 존재하면 독성을 나타내기 때문에 NO의 합성은 아주 조심스럽게 조절되어야만 하며 신체 상태에 따라 균형이 잘 맞아야 한다¹⁷⁾.

이상에서 살펴본 바와 같이 NO와 關節炎등 炎症과의 관련성, BUM과 關節炎등 炎症과의 관련성을 미루어 NO와 BUM은 관련성이 있을 것이라는 가정을 해볼 수 있었으나 아직까지 NO와 BUM과의 관련논문은 국내외에 없는 상태이다.

이에 저자는 이상과 같은 이론적 근거를 토대로 活血, 通經活絡, 止痛 등의 효능이 있는 BUM이 가지는 NO 消去能力을 파악하고자 본 실험을 시행하였다.

BUM에 대하여 NO 消去效果를 확인하고자 1μg/ml의 농도로 2, 6, 12, 24시간에 NO농도를 측정한 결과 Vit C는 강력한 항산화제로서 본 실험에서도 NO 消去效果가 큼을 알 수 있었고, BUM 處置群에서는 2시간과 12시간 경과 후에는 모든 농도에서 농도 의존적으로 抗酸化活性이 높게 나타났다. 6시간 경과 후에는 10μg/ml농도에서 100μg/ml농도 보다 더 높은 NO 消去效果를 나타냈으나 개입될 수 있는 오차들을 생각한다면 이 경우에도 BUM농도와 NO 消去效果간에 일정 정도의 연관성은 있는 것으로 보여진다. 24시간 경과 후 측정된 결과에서는 10μg/ml 실험치가 有意性を 벗어나 있어 그것을 제외하고 보면 이 경우에도 농도 의존적으로 NO 消去效果가 좋게 나타났다.

현대는 老化와 健康이라는 측면에서 活性酸素의 문제가 많이 대두되고 있다. 이러한 活性酸素의 除去를 위해 지금까지는 Vit C가 대표적인 抗酸化劑로서 이용되고 있으나 Vit C의 파괴되기 쉬운 성질 때문에 좀 더 안정적이고 효과적인 抗酸化劑에 대한 연구가 계속되고 있는 실정이다. 비록 본 연구에서는 BUM이 Vit C보다는 낮은 NO 消去效能을 나타내기는 했으나 일정 정도 NO 消去에 농도 의존적으로 有意性이 있는 것으로 나타났으며 차후 더 꾸준한 연구를 통해 抗酸化劑로서 이용될 수 있는 안정적이며 NO 消去效能이 더 높은 韓藥을 발견해 내는 것이 필요한 것으로 사료된다.

V. 結 論

BUM이 抗酸化 作用에 미치는 影響을 알아보고자 BUM의 농도에 따라 NO 消去效果를 經時的으로 관찰한 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. BUM 藥鍼液을 處置하고 2시간 經過 後의 NO 消去效果는 1, 10, 100 μ g/ml로 處置한 實驗群에서 모두 無處置群에 비하여 有意한 減少를 나타내었다.
2. BUM 藥鍼液을 處置하고 6시간 經過後의 NO 消去效果는 모든 實驗群에서 無處置群에 비하여 有意한 減少를 나타내었다.
3. BUM 藥鍼液을 處置하고 12시간 經過後의 NO 消去效果는 모든 實驗群에서 無處置群에 비하여 有意한 減少를 나타내었다.
4. BUM 藥鍼液을 處置하고 24시간 經過後의 NO 消去效果는 1 μ g/ml와 100 μ g/ml 處置群에서 無處置群에 비하여 有意한 減少를 나타내었다.

VI. 參考文獻

1. 최용태 외. 침구학. 서울 : 집문당. 1991 : 1457-1458.
2. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine : some problems and concepts. Arch Biochem Biophys. 1986 : 246 : 501-514.
3. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Crit Rev Toxicol. 1993 : 23 : 21-48.
4. 박사현 외. 한약복합처방약침 및 경구투여가 Streptozotocindp 의한 흰쥐의 당뇨병과 항산화능에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2005 : 22(1) : 1-11.
5. 강미경 외. 현호색약침액의 actylcholinesterase 억제효과와 항산화에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2004 : 21(3) : 235-248.
6. 정경연 외. 우황, 응담, 사향 복합제제 약침자극이 LPS유발 관절염의 면역반응에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2001 : 18(1) : 113-128.
7. 도원석 외. 유백피, 계지, 우슬, 봉독 및 우황, 응담, 사향 복합제제 약침이 mouse의 LPS유발 관절염의 혈액학적 변화에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2001 : 18(1) : 157-169.
8. 정경연 외. 사향 우황 응담 복합제제약침이 백서의 류마티스 관절염증 혈액학적인 변화 및 Collagen의 분포변화에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1999 : 16(3) : 255-268.
9. 나창수 외. 애구의 사향, 우황, 응담 약침이 Adjuvant 관절염에 미치는 영향. 경희한의대 논문집. 1994 : 17(2) : 157-188.
10. 권은경 등. 약침조제법연구. 서울: 약침학회 부설 약침연구소. 1997 : 10-16, 17-20.
11. Field L, Dilts RV, Ravichandran R, Lenhert PG, Carnahan GE. An unusually stable thionitrite from N-acetyl-penicillamine : X-ray crystal and molecular structure of 2-(Acetylamino)-2-carboxy-1,1-dimethylethyl thionitrite. J Chem Soc Chem Commun. 1978 : 245-250.
12. Ratty AK, Sunamoto J, Das NP. Interaction of flavonoids with 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl free radical, liposomal membranes and soybean lipoxygenase-1. Biochem Pharmacol. 1988 : 37(6) : 989-295
13. 대한약침학회. 약침요법시술지침서. 서울 : 한성인쇄. 1999 : 143.
14. Giatgen A. The Dual Role of Nitric Oxide in Islet β -cell. New Physiol Sci. 1999 : 14 : 49-53.
15. Feldman PL, Griffith OW, Sheuhr DJ. The surprising life of nitric oxide. Chem Eng News. 1993 : 26-38.
16. Koh JY, Choi DW. Vulnerability of cultured cortical neurons to damage by endotoxins, Differential susceptibility of neurons containing N-ADPH-diaphorase. J Neurosci. 1993 : 8 : 2153-2163.
17. Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. Science. 1991 : 254 : 1503-1506.

