대한예방한의학회지 제11권 제2호(2007년 12월)
Kor. J. Oriental Preventive Medical Society 2007 ; 11(2) : 159-174

십전대보탕과 육미지황탕이 실험동물의 모체에 미치는 생식독성학적 연구

한상백[1)] · 신헌태[1)] · 박해모[1)] · 이선동[1)*]
[1)]상지대학교 한의과대학 예방의학교실

Sibjeondaebotang and Yugmijihwangtang's Toxicological Effects on Pregnant Rats

Sang-Baek Han,[1)] Heon-Tae Shin,[1)] Hae-Mo Park[1)] & Sun-dong Lee[1)*]
[1)]Department.of Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University, Woosan-dong, Wonju-si, Kangwon-do, 220-702, Korea

Abstract

Introduction : The experiments was undertaken to evaluate the effects of herbal medicine, *Sibjeondaebotang, Yugmijihwangtang*, in pregnant rats and fetuses.

Female Sprague-Dawley rats were orally administered with the *Sibjeondaebotang, Yugmijihwangtang* at dose of 5mg/kg/day for 20 days. Pregnant rats were sacrificed at 20th day of gestation, and observed internal and reproductive organs. Approximately live fetuses in the 20th day of gestation were randomly selected and fixed in 95% ethanol. To observe skeletal malformations, fetuses were stained with alcian blue and alizarin red S.

Effect on pregnant rats : Maternal body weight of *Sibjeondaebotang, Yugmijihwangtang* treated group has a tendency to increase compared to that of control group. There were no significant difference in internal and reproductive organs. There were no significant changes between two groups in blood chemistry and hematological values. There were no significant changes in number of corpus luteum, implantation, live fetuses and implantation rate, delivery rate, and sex ratio. But *Yugmijihwangtang* administered group showed higher early resorption rate than the control group($p<0.05$). Also *Sibjeon-daebotang* administered group showed higher late resorption rate than the control group($p<0.05$). From the sex ratio, number of females, bigger than number of males in the control group, and more males than

* Corresponding author : Sun-Dong, Lee. Department of Preventive Medicine, College of Oriental Traditional Medicine, SangJi University. E-mail : sdlee@sangji.ac.kr, Tel : 82-33-730-0665, Fax : 82-33-738-7825
C.P. : 011-9188-0025

females in *Yugmijihwangtang* administered group($p<0.05$).

Key words : *Sibjeondaebotang, Yugmijihwangtang,* herbal medicine, early resorption rate, late resorption rate, variation, malformation.

I. 서 론

임신 중에 약물을 복용하는 기회는 비임신기 여성과 비교해 볼 때 별 차이가 없거나 오히려 임신이라는 생리적인 현상을 경험하면서 더 많은 약물복용의 기회가 있을 수 있다.[1] 또한 최근의 늦은 결혼과 출산연령의 증가는 임신율의 저하와 임신 중에 여러 다른 질환의 이환을 증가시킬 수 있으므로 임신 중 약물복용의 기회는 점차 증가 될 수 있을 것으로 보인다. 그러나 다음의 두가지 측면에서 임신 중 약물사용으로 인한 부작용을 경험하게 될 가능성이 존재한다. 첫째는, 아직까지 임신 중 약물의 사용은 태아에 대한 안전성 또는 위해성이 완전히 밝혀진 약물이 드물기 때문이다. 둘째는, 가임기 여성이 임신한 줄 모르고 약물을 사용하였거나, 부득이한 사정 혹은 긴급한 치료목적으로 약물을 사용한 후 뒤늦게 병원을 방문하게 되는 경우가 많기 때문이다.[2]

임신부에게 약물투여를 고려할 때 태아의 선천성 기형의 발생을 염려하게 되는데, 아직까지 전체 선천성 기형 중 2~3%에서만 약물 또는 화학물질이 그 원인인 것으로 밝혀져 있다. 그러나 기형의 원인을 확실히 알 수 없는 경우가 65~67%에 이르고, 태아 주위의 모든 요소가 직, 간접적으로 태아에게 영향을 줄 수 있음을 생각할 때 안전성이 확립된 극소수의 약제를 제외하면, 임신 중의 투약은 거의 모든 경우에 기형유발의 위험성을 갖고 있다고 할 수 있다. 그렇지만 이러한 가능성이 있다고 하여 임산부에게 약물을 사용하지 않으면 임산부 뿐만 아니라 태아에도 해로운 영향을 미칠 수 있으며, 실제로 위험성이 극히 적은 약임에도 불구하고 의사나 임산부의 잘못된 인식으로 인하여 투여를 하지 않아 임산부의 증상을 완화시키지 못하는 경우도 있다.[3]

한의학에서도 예로부터 임신 중 치료시 주의점과 금기사항을 매우 강조해 왔다. 《黃帝內經・素問・六元正紀大論》[4]에서는 "有故無殞亦無殞也"라 하였는데, 殞은 태아의 사망이나 墮胎를 의미하는 것으로 이 내용에서는 임신 중이라도 병을 치료할 목적으로 투약하면 태아에게도 역시 해가 없다고 밝히고 있다. 즉, 임신 중 환자의 치료에 있어서는 태아에게 영향을 주는 약물의 사용을 반드시 피해야 하지만 병이 있는 경우에는 마땅히 병을 치료해야 한다는 큰 원칙을 제시해 주고 있다. 또한 한약을 임신 중에 사용할 경우 조심해야 할 약물(임신 愼用藥), 임신중 사용을 금하는 약물(임신 禁忌藥), 임신 중에 사용하는 약물(임신 宜用藥)로 구분하여 임신 중 한약 사용의 기준을 제공해 주었다.[5] 따라서 기본적으로 병이 없는 경우에는 약물의 사용을 제한하여야 하지만 병이 있는 경우라면 태아와 모체의 정상적 임신유지를 위해 임신 중 사용 가능한 약물을 선택하여 病情에 따라 安胎와 治病의 원칙을 적절히 적용해야 한다는 것이 임신 중 한약 처방의 원칙이다.[6]

이러한 한약은 한가지 특정 성분만을 분리하여 사용하지 않고, 탕, 환, 산 등의 다양한 제형변화가 있을 뿐, 약물 전체를 사용한다. 따라서 단일 물질에 의한 독성여부는 확인하기 어려우며, 오랫동안 경험적으로 안전성에 대한 검증이 이루어졌다고 생각하여 독성 문제에 관한 문제가 없는 것으로 판단되고 있다.[7,8] 또한 한약재 특히, 우리가 빈번하게 사용하는 탕약에 대한 우리나라의 독성시험기준에 의한 생식독성연구는 현재 전무한 형편이다.

본 연구에서 사용된 십전대보탕과 육미지황탕은 만성 허약성 질환과 허증에 사용되는 처방으로 빈번하게 처방되었던 탕약 중 하나이다.

따라서 본 연구는 십전대보탕과 육미지황탕을 임신 중에 복용하였을 때 임신을 유지하는 모체에 영향을 파악하기 위해 임신 랫드에 한약을 투여한 후 임신랫드의 변화를 관찰하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 Sprague-Dawley계 랫드 8주령을 한림실험동물연구소로부터 구입하였으며, 1주간의 순화기간을 거쳐서 건강한 동물을 실험에 사용하였다. 사육실은 온도 23±2℃, 상대습도 55±7℃ 이내로 조절하였고, 광 주기는 약 12시간 비율로 인공조명(점등 : 오전 8시, 소등 : 오후 8시)을 적용하였다. 폴리카보네이트 케이지가 사용되었으며, 실험기간동안 펠렛트 사료와 음료로는 증류수를 자유로이 섭취케 하였다.[9,10] 실험기간 동안 사용된 사료의 성분은 Table 1과 같다.

Table 1. Composition of animal feed used in this experiment

Ingredients	%
Crude protein	20.0
Crude fat	3.0
Crude cellulose	10.0
Crude ash	10.0
Calcium	0.6
Phosphorus	0.4
Others	56.0
Total	100.0

2. 실험방법

1) 임신동물의 획득

임신 랫드를 얻기 위하여 교배 1일전에 수컷 1마리씩을 케이지에 넣고 적응시킨 후, 오후 7~8시에 암컷 2마리를 합사시키고 익일 오전 8시부터 10시까지 질 도말 표본을 제작하여 임신을 확인하였다.[11] 질전(vaginal plug)을 확인하거나, 질내에 정자가 확인된 암컷을 임신동물로 하였으며, 이 날을 임신 0일로 하였다. 임신 0일의 체중을 기준으로 군을 분리하였다. 분리된 각 군에게 한약을 임신 1일부터 임신 20일까지 경구투여하였고, 임신 20일에 부검하여 모체의 각 장기를 관찰하였다.

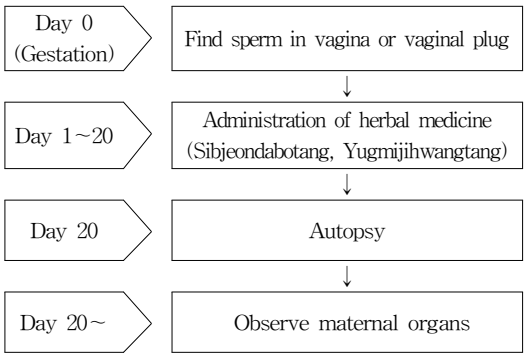

Fig. 1. Schematic diagram of experimental procedure.

2) 실험군 배정

실험군 배정은 아래표와 같이 체중을 측정한 후 "ㄹ"자 법에 의해 대조군과 십전대보탕 투여군, 육미지황탕 투여군으로 설정하고 tail-marking법으로 표시하여 각 실험군에 11마리씩 총 33마리를 배정하여 실험하였다.[12]

3) 시험물질 제조 및 투여

시험물질은 십전대보탕과 육미지황탕 처방을 1제 분량을(15일 복용) 위생적인 1회용 부직포(성분 : 폴리프로필렌, 100%, 제작사 : 유한킴벌리)에 담은 후 이것을 탕제를 조제하기 위한 한약 전기약탕기(미광산업, 한국 2001년 제작, 정격전압 : 220V, 정격소비전력 : 1800W)에 물 5500cc와 함께 100℃ 정도로 2시간을 달인다. 이렇게 최종적으로 추출된 한약 전탕액 3000cc을 실험원액으로 사용하였으며, 인체 1일 투여량(60kg)을 기준으로 실험동물의 체중에 따라

Table 2. Experimental design for pregnant rats orally administered herbal medicines

Group	No. of Rats	Dosage (mg/kg body wt.)	Route
Control	11	5	oral
Sibjeondaebotang	11	5	oral
Yugmijihwangtang	11	5	oral
Total	33		

Table 3. Prescriptions used in the experiment : herbal names, scientific names and dose

3-1. Yugmijihwangtang

Herbal names	Scientific names	Dose(g/Cheop)
Rehmanniae Radix	*Rehmannia glutinosa.*	15
Dioscoreae Rhizoma	*Discorea opposita.*	7.5
Corni Fructus	*Cornus officinalis.*	7.5
Poria	*Poria cocos.*	5.625
Moutan Cortex	*Paeonia suffruticosa Andr..*	5.625
Alismatis Rhizoma	*Alisma canaliculatum.*	5.625

3-2. Sibjeondaebotang

Herbal names	Scientific names	Dose(g/Cheop)
Ginseng Radix	*Panax ginseng.*	4.5
Atractylis Rhizoma	*Atractylis japonica.*	4.5
Poria	*Poria cocos.*	4.5
Glycyrrhizae Radix	*Glycyrrhiza uralensis.*	4.5
Rehmanniae Radix	*Rehmannia glutinosa.*	4.5
Paeoniae Radix	*Paeonia albiflora pallas.*	4.5
Cnidii Rhizoma	*Cnidium officinale.*	4.5
Angelecae giantis Radix	*Angelica gigas.*	4.5
Astragali Radix	*Astragalus membranaceus.*	3.75
Cassiae Cortex	*Cinnamomum cassia.*	3.75
Zingiberis Rhizoma	*Aconitum carmichaeli roscoe.*	3
Zizyphi inermis Fructus	*Zizyphus jujuba.*	3

투여하였다. 시험물질은 의뢰자로부터 입수하여 냉장상태로 보관하였고, 투여 30분전에 밀봉 pouch를 개봉하여 실험에 사용하였다.

4) 투여와 체중, 장기중량 측정

임신 기간 동안 투여용량 결정을 위한 체중은 일주일에 두 번 측정하였고, 이를 바탕으로 임신 1일부터 임신 20일까지 경구존데를 사용하여 하루에 한번 한약 5mg/kg을 경구투여하였다.[13] 실험동물은 부검 전에 최종 체중을 측정하고 경추 탈구하여 안락사 시킨 후에 부검하였으며, 방혈치사하게 한 후 모든 장기에 대하여 육안소견을 관찰하였다. 모체의 장기인 간장, 비장, 신장과 생식기관인 자궁의 무게를 측정하였으며 장기 중량은 절대치와 상대적 중량비를 천분율(‰)로 표시하였다.

5) 혈액분석

(1) 혈액학적 검사

모체를 안락사시킨 후 심장 혹은 하대정맥에서 채혈하였다. 혈액은 EDTA-Na로 항응고 처리하고 자동혈구계산기(Technicon사의 H1 system)를 이용하여 백혈구수(White Blood Cell, WBC), 적혈구수(Red Blood Cell, RBC), 혈색소량(Hemoglobin, HGB), 적혈구용적(Packed Cell Volume, 이하 PCV), 평균적혈구용적(Mean Corpuscular Volume, 이하 MCV), 평균적혈구색소량(Mean Corpuscular Hemoglobin, 이하 MCH), 평균적혈구혈색소농도(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, 이하 MCHC), 혈소판수(Platelet, PLT), 임파구(Lymphocyte), 호중구(Neutrophil), 단구(Monocyte), 호산구(Eosinophil), 호염기구(Basophil) 등을 측정하였다.

(2) 혈액생화학적 검사

혈액을 냉장고에 2시간정도 방치한 후 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 자동 혈청생화학 분석기(Technicon 사의 RA-XT)를 이용하여 혈청내 Alanine aminotransferase(ALT), Aspartate aminotransferase(AST), Creatinine, Blood Urea Nitrogen(BUN)을 측정하였다.

6) 착상률, 출산률, 초기소실률, 후기소실률, 성비율의 계산

십전대보탕, 육미지황탕을 20일간 투여한 모체의 난소에서의 황체수와 자궁의 착상된 자리와 그 자리에서 의 태자 유무를 확인하여 착상률, 임신율, 초기소실률, 후기소실률 등을 조사하고 차산자의 수컷과 암컷의 수를 파악하여 성비율을 계산하였다.

$$1)\ \text{Implantation rate}(\%) = \frac{\text{No. of implantation}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100$$

$$2)\ \text{Delivery rate}(\%) = \frac{\text{No. of live fetuses}}{\text{No. of implantation}} \times 100$$

$$3)\ \text{Early resorption rate}(\%) = \frac{\text{No. of corpus luteum} - \text{No. of implantation}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100$$

$$4)\ \text{Late resorption rate}(\%) = \frac{\text{No. of implantation} - \text{No. of live fetuses}}{\text{No. of implantation}} \times 100$$

$$5)\ \text{M/F ratio} = \frac{\text{No. of Male}}{\text{No. of Female}} \times 100$$

7) 분석방법

수집된 자료들은 엑셀 프로그램을 이용하여 모체의 장기중량, 임신율, 착상률, 초기소실률, 후기소실률 등을 분석하였고, ANOVA와 t-test를 이용하여 그룹간의 유의성($p<0.05$, $p<0.01$)을 나타내었다.[14]

III. 결 과

1. 모체에 대한 영향

1) 모체의 체중변화

질전이나, 질내 정자의 유무로 임신이 확인된 모체에게 임신 1일부터 20일까지 임신기간 동안 십전대보탕과 육미지황탕을 투여한 후 각 군의 체중을 조사하였다(Fig. 2).

체중은 모든 실험군에서 비슷하게 증가하는 결과를 보였다. 임신 1일부터 7일까지 십전대보탕이 11.0%로 가장 많이 증가하였고 대조군, 육미지황탕은 각각 6.9%, 8.2%가 증가하였다. 14일까지는 대조군, 십전대보탕, 육미지황탕 각각 13.0%, 12.9%, 14.7%로 비슷하게 증가하였고, 부검전인 20일까지는 대조군이 26.0%로 가장 많이 증가하였고 십전대보탕과 육미지황탕은 각각 22.1%, 22.0%가 증가하였다.

2) 모체의 장기무게

대조군과 십전대보탕과 육미지황탕을 투여한 군의 모체를 부검한 결과 장기의 절대중량과 절대중량을 천분율로 나타낸 상대중량을 조사하였다(Table 4).

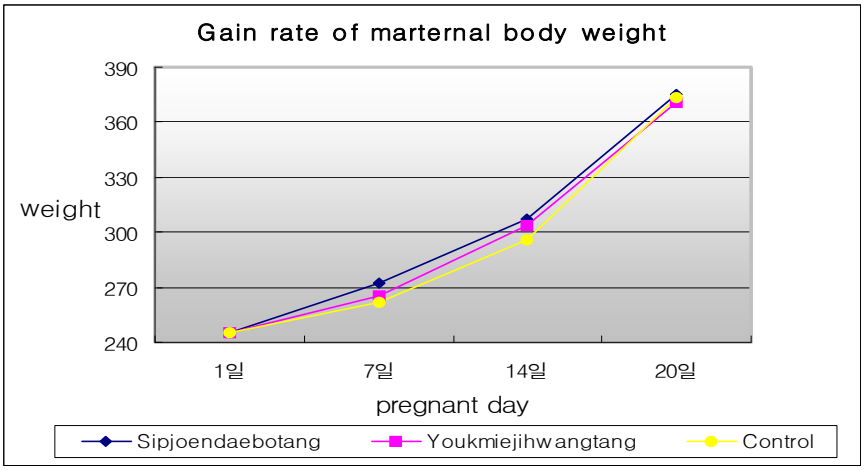

Fig 2. Gain rate of maternal body weight in the treated and control groups.

Table 4. Weight of maternal organs in the treated and control groups. (mean(g)±SD)

	Groups		
	Control	Sibjeondaebotang	Yugmijihwangtang
Liver	13.6±1.8	13.8±1.8	12.9±0.8
(‰B.W)	36.3±3.0	37.1±2.9	35.0±2.0
spleen	0.6±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1
(‰B.W)	1.7±0.2	1.8±0.3	1.9±0.3
kidney(Lt)	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1
(‰B.W)	2.5±0.3	2.5±0.3	2.5±0.3
kidney(Rt)	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1
(‰B.W)	2.6±0.2	2.7±0.2	2.6±0.3

간의 절대중량을 살펴보면 십전대보탕 투여군(13.8g)이 가장 높았고 대조군(13.6g)이 육미지황탕 투여군(12.9g)보다 높았으나 유의한 차이는 없었다. 상대중량에서도 십전대보탕 투여군(37.1‰)이 가장 높았으며, 대조군(36.3‰), 육미지황탕 투여군(35.0‰)순으로 높았으나 유의한 차이는 없었다.

비장의 절대중량은 살펴보면 대조군(0.6g), 십전대보탕 투여군(0.7g), 육미지황탕 투여군(0.7g), 상대중량은 십전대보탕과 육미지황탕 투여군의 결과가 비슷하였으나 절대중량에서는 십전대보탕 투여군(1.8‰)보다 육미지황탕 투여군(1.9‰)에서 높았다.

좌측 신장의 절대중량과 상대중량은 대조군(0.9g, 2.5‰), 십전대보탕 투여군(0.9g, 2.5‰), 육미지황탕 투여군(0.9g, 2.5‰)이 모두 유사하였으며 우측 신장에서 절대중량은 모두 유사한 결과(1.0g)가 나타났으며 십전대보탕 투여군(2.7g)의 상대중량은 대조군과 육미지황탕 투여군(2.6g)보다 조금 높은 결과를 보였다.

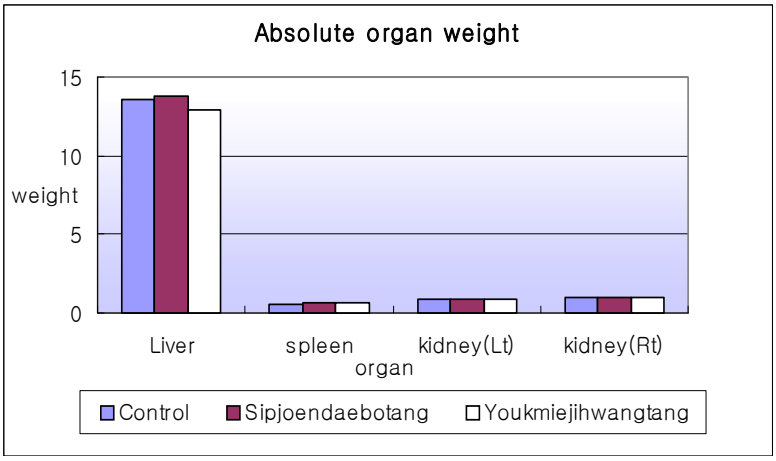

Fig 3. Absolute organ weights of rats in the treated and control groups.

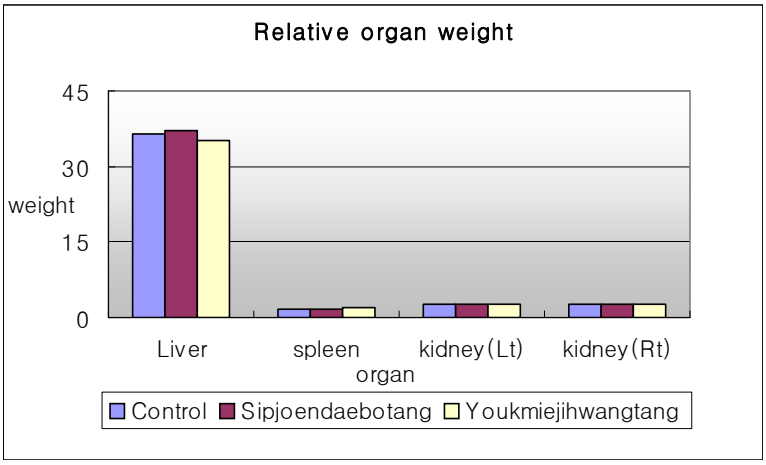

Fig 4. Relative organ weights of rats in the treated and control groups.

3) 혈액분석 결과

(1) 혈액학적 검사

임신기간 중 십전대보탕과 육미지황탕을 투여한 모체에서 채취한 혈액을 검사하였다(Table 5).

백혈구수(WBC)는 십전대보탕 투여군이 9.1×103/㎕, 대조군 8.5×103/㎕, 육미지황탕 투여군 8.5×103/㎕으로 모두 정상범위(8.6±2.69×103/㎕)였다.

적혈구수(RBC) 는 육미지황탕 투여군이 7.7×106/㎕, 대조군이 7.4×106/㎕, 십전대보탕 투여군이 7.3×106/㎕으로 모두 정상범위(7.27±0.513×106/㎕)였다.

혈색소량(HGB)은 십전대보탕 투여군이 14.0g/dℓ, 대조군이 14.3g/dℓ, 육미지황탕 투여군 14.3g/dℓ으로 모든 군의 결과가 정상범위(14.3±0.83g/dℓ)였다.

적혈구용적(PCV)은 육미지황탕 투여군 44.9%, 대조군 43.6%, 십전대보탕 투여군 43.8%으로 모두 정상범위(45±3%)였다.

평균적혈구용적(MCV)는 대조군이 53.0fl, 육미지황탕 투여군 52.1fl, 십전대보탕 투여군 51.4fl으로 모두 정상범위(52.6±2.27fl)였다.

평균적혈구색소량(MCH)은 육미지황탕 투여군 19.0pg, 대조군 19.3pg, 십전대보탕 투여군 19.3pg으로 모두 정상범위(16.7pg～21.0pg)였다.

평균적혈구색소량(MCHC)은 십전대보탕 투여군 36.1g/dℓ, 대조군 38.0g/dℓ, 육미지황탕 투여군 38.3g/dℓ으로 모두 정상범위(37.6±1.0g/dℓ)였다.

혈소판수(PLT)는 대조군 899×103/㎕, 십전대보탕 투여군 888×103/㎕, 육미지황탕 투여군 863×103/㎕으로 모두 정상범위(882±116×103/㎕)였다.

호중구(Neutrophil)는 십전대보탕 투여군 0.56×103/㎕, 육미지황탕 투여군 0.47×103/㎕, 대조군0.44×103/㎕으로 유의한 차이가 없었다.

임파구(Lymphocyte)는 육미지황탕 투여군 2.03×103/㎕, 대조군 1.94×103/㎕, 십전대보탕 투여군1.88×103/㎕으로 유의한 차이는 없었다.

단구(Monocyte)는 대조군 0.33×103/㎕, 십전대보탕 투여군 0.31×103/㎕, 육미지황탕 투여군0.29×103/㎕으로 유의한 차이는 없었다.

호산구(Eosinophil)는 대조군 0.46×103/㎕, 십전대보탕 투여군 0.38×103/㎕, 육미지황탕 투여군0.37×103/㎕으로 유의한 차이는 없었다.

호염구(Basophil)는 대조군 0.04×103/㎕ 십전대보탕 투여군 0.02×103/㎕, 육미지황탕 투여군0.02×103/㎕으로 유의한 차이는 없었다.

(2) 혈액화학적 검사

대조군과 두 투여군 모체의 ALT, AST, BUN, Creatinine을 측정하였다(Table 6).

ALT를 살펴보면 십전대보탕 투여군(45U/ℓ)에서 가장 높은 결과가 나타났고, 육미지황탕 투여군(44U/ℓ)이 대조군(42U/ℓ)보다 높은 결과를 보였다. 그러나, 모두 정상범위(44±23.9U/ℓ)에 포함되었다. AST에서는 십전대보탕 투여군(103U/ℓ)이 가장 높은 결과를 보였고, 대조군(96U/ℓ)과 육미지황탕 투여군(U/ℓ)은 유의한 차이가 나타나지 않았다.

이들 결과는 모두 정상범위(93±30.3U/ℓ)에 해당하는 수치였다. BUN에서는 육미지황탕 투여군(23mg/dℓ)이 가장 높은 결과를 보였고 십전대보탕 투여군(22mg/dℓ)이 대조군(21mg/dℓ)보다 높은 결과를 보였으나, 두 군은 큰차이가 없었고 모두 정상범위(21±3.9mg/dℓ)에 포함되었다. Creatinine에서는 십전대보탕 투여군(0.9mg/dℓ)에서 약간 높은 결과가 나타났으나, 대조군(0.8mg/dℓ)과 육미지황탕 투여군(0.8mg/dℓ)간의 차이는 보이지 않았다.

4) 모체기능

대조군과 두 투여군의 모체를 부검한 후 난소에서의 황체수, 자궁내 착상된 수 그리고 그 착상된 자리에서의 태자 생존 유무를 확인하여

Table 5. Hematological values in rat orally administered with several herbal medicines during gestational periods (mean(g)±SD)

	Groups		
	Control	Sibjeondaebotang	Yugmijihwangtang
WBC $10^3/\mu\ell$	8.5±2.55	9.1±2.14	8.5±2.30
RBC $10^6/\mu\ell$	7.4±1.61	7.3±1.54	7.7±1.88
HGB g/dℓ	14.3±3.15	14.0±4.28	14.3±5.50
PCV %	43.6±4.20	43.8±4.17	44.9±5.74
MCV fl	53.0±5.45	51.4±6.30	52.1±5.46
MCH pg	19.3±5.09	19.3±6.00	19.0±4.14
MCHC g/dℓ	38.0±8.35	36.1±5.11	38.3±4.20
PLT $10^3/\mu\ell$	899±175	888±213	863±248
NEU $10^3/\mu\ell$	0.44±0.134	0.56±0.149	0.47±0.150
LYM $10^3/\mu\ell$	1.94±0.739	1.88±0.498	2.03±0.910
MON $10^3/\mu\ell$	0.33±0.149	0.31±0.118	0.29±0.150
EOSIN $10^3/\mu\ell$	0.46±0.204	0.38±0.174	0.37±0.149
BASO $10^3/\mu\ell$	0.04±0.035	0.02±0.019	0.02±0.011

RBC : red blood cells WBC : white blood cells
PCV : packed cell volume; MVC : mean corpuscular volume
MCH : mean corpuscular hemoglobin
MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration
PLT : platelets NEU : neutrophils
LYM : lymphocytes MON : monocytes
EOSIN : eosinophils BASO : basophils.

착상률, 임신율, 초기소실률, 후기소실률 등을 조사하였다(Table 7).

황체수에서는 십전대보탕 투여군(14.0)이 가장 높은 결과가 나타났고, 육미지황탕 투여군(13.8)이 대조군(13.1)보다 높은 결과를 보였으나, 대조군에 비하여 한약 투여군에서 유의한 차이는 없었다.

착상수는 십전대보탕 투여군(12.6)이 높은 결

Table 6. Blood chemistry values in rat orally administered with several herbal medicines during gestational periods (mean±SD)

	Groups		
	Control	Sibjeondaebotang	Yugmijihwangtang
ALT (U/ℓ)	42±16.4	45±21.8	44±19.2
AST (U/ℓ)	96±34.3	103±28.6	98±43.8
BUN (mg/dℓ)	21±4.9	22±4.0	23±4.0
Creatinine (mg/dℓ)	0.8±0.40	0.9±0.36	0.8±0.43

Table 7. Effects of herbal medicines on rat's organs after caesarean section (mean±SD)

	Groups		
	Control	Sibjeondaebotang	Yugmijihwangtang
No. pregnant animal	11	11	11
Corpus luteum	13.1±2.2	14.0±2.3	13.8±1.5
Implantation	12.0±3.8	12.6±1.7	12.1±3.7
No. live fetus	11.5±3.8	11.5±2.3	11.8±3.7
Implantation rate(%)	90.3±20.4	90.9±7.5	87.0±24.1
Delivery rate(%)	96.4±5.6	91.5±13.1	97.9±3.6
Early resorption rate(%)	9.7±2.4	9.1±7.5	13.0±2.1*
Late resorption rate(%)	3.6±5.6	8.5±13.1*	2.1±3.6
M/F ratio	0.87	0.94	1.03*
Male/Female	59/68	62/66	66/64

과를 보였고 대조군(12.0)과 육미지황탕 투여군(12.1)은 유사한 결과가 나타났다.

생존태자수에서는 대조군(11.5)과 십전대보탕 투여군(11.5), 육미지황탕 투여군(11.8)모두 유사한 결과가 나타났다.

착상률에서는 대조군(90.3%)과 십전대보탕 투여군(90.9%)은 유사한 결과가 나타났으나 육미지황탕 투여군(87.0%)은 두 군보다 낮은 결과가 나타났다. 그러나 이들 결과는 유의한 차이는 아니었다.

임신율에서는 육미지황탕 투여군(97.9%)이 가장 높은 결과를 보였고, 대조군(96.4%)이 십전대보탕 투여군(91.5%)보다 높은 결과를 보였으나 유의성은 나타나지 않았다.

초기소실률에서는 육미지황탕 투여군(13.0%)이 가장 높았고, 대조군(9.7%)이 십전대보탕 투여군(9.1%)보다 높은 결과를 보였으며, 유의성이 인정되었다($p<0.05$).

후기소실률은 십전대보탕 투여군(8.5%)이 가장 높은 결과가 나타났고, 대조군(3.6%)이 육미지황탕 투여군(2.1%)보다 높은 결과를 보였으며, 유의성이 인정되었다($p<0.05$).

성비는 육미지황탕 투여군이 대조군과 비교하여 유의하게 높았다($p<0.05$).

Ⅳ. 고 찰

1. 실험처방의 고찰

최근 임신 중 한약복용과 관련한 국제적 보고들에 따르면 대체보완의학에 대한 관심의 증가로 인해 전 세계적으로 한약을 복용하는 사람들이 급속히 늘고 있다. 더불어 양약에 비해 한약은 좀 더 자연친화적이고 안전하다는 인식을 가지고 임신 기간 중의 복용도 급격히 늘고 있다고 보고하고 있다.[15]

임신중 약물복용에 대해서는 한의학에서도 이미 어느 정도의 기준은 제시되어 있다. 임신금기약물에 대해서《本草綱目[16]》에 瞿麥, 半夏, 南星, 牧丹皮, 玄胡索 등의 임신금기약 247종이 수록되어 있으며, 陳 등[17]은 임신중 금기약물을 따로 분류하였고, 최근에 와서 鄭[18]은《婦人良方大全[17]》,《東醫寶鑑[19]》 등의 30종 문헌에서 450종의 임신금기약물이 수록되어 있음을 조사하였다. 裵20)는 104종의 斷産藥物을 조사한바 식물성이 94종으로 약 90%를 차지하였고, 藥性에서는 寒性이 41종으로, 藥味에서는 苦味가 18종으로 가장 많았으며 유독성 약물도 37종이 포함되어 있다고 보고하였다.

그러나, 이러한 기준은 한의학적 임상경험과 약물의 성미(性味) 및 독성에 의한 기준이며, 정확한 용량반응관계와 약물동력학적인 해석은 아니므로 기준이 모호하고 임상의가 주관적으로 판단해야 하는 한계점을 가지고 있다. 이미 여러 사건과 연구에 의해 임신 중 약물을 복용할 경우 약물이 태반을 통과하여 태아에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.[21] 하지만, 이러한 약물에 의한 선천성 기형발생 가능성은 원인이 될 수 있는 약물의 성격과 태아에 대한 친화력, 그 약물의 작용시간, 용량, 복용기간 그리고 유전적인 소인에 좌우되므로[22] 이에 관한 연구가 매우 어렵다. 더욱이 종족 및 개인 간의 감수성의 차이로 인해 동물실험 결과로서 인체의 상태로 결론을 내리기에는 어려움이 많기 때문에[23] 이에 관한 연구 성과가 미흡한 실정이다.

한의학에서 武[24]는 임신 3개월을 始胎라 하여 아직 형체가 형성되지 않아 불완전한 시기이므로 그 시기의 임산부의 환경에 주의할 것을 강조(見物而化)하였다. 임산부의 일상생활 및 감정의 변화는 임산부 자신은 물론 태아의 생리작용과 성장 발육에도 직접·간접으로 영향을 미치므로 임신기간동안 여러 가지 기거 및 정신활동에 특별한 주의를 요한다.[24]

한의학 문헌에서는 養胎 安胎 및 胎忌 등의 임신 중 조리법[26-28]에 대하여 설명하고 있는데, 養胎란 태아의 정상적인 성장과 발육을 보호하는 것으로 巢[29] 등에는 임신 개월수에 따라 養胎를 담당한 경락과 태아의 성장발육과정 및 치료의 원칙으로 제시하였다. 朱[30]는 "淸熱, 養血, 健脾"를 위주로 하고, 그 외 食忌, 鍼灸忌, 外科忌, 生活忌 로 나누어 음식 및 섭취와 경혈자리의 금기사항, 생활에서의 금기사항 등[30,31]을 나누어 기록하고 있다.

이와 같은 임신 중의 주의를 胎敎라 하여 임신 중의 생활수칙으로 삼아서 중시하였는데, 음식물에 대한 주의, 정신상의 주의, 일상생활의 주의, 약물의 주의, 치료상의 주의, 安胎法, 유산방지법 등으로 분류하였다.[17,26,32] 그 중 임신 중의 약물복용은 태아의 성장발육과 임신유지에 지대한 영향을 미쳐 유·조산을 일으키거나 기형아의 원인이 될 수 있으므로 임신중에는 복용을 금하거나 신중히 사용해야 하는 약물을 따로 분류하여 임산부의 약물복용에 신중을 기하였다.[33-35]

본 연구에 사용된 탕약 중 십전대보탕은 송대 陳[36]의《太平惠民和劑局方》에 최초로 "男子婦人, 諸虛不足, 五勞七傷, 久病虛……"을 치료할 목적으로 수록되었으며, 그 후 張[37]은 "氣

血俱虛"를 치료한다 하였고, 그리고 許[19] 등도 氣血을 大補시켜 虛勞를 치료한다고 하였다. 이처럼 십전대보탕은 補氣血劑의 대표적 처방으로 현재까지도 임상에서 사용하는 처방 가운데 하나이다.

십전대보탕의 약물은[38] 인삼 백출 백복 감초 숙지황 백작 천궁 당귀 황기 육계 생강 대조로 되어 있다. 본 처방의 처방해설에 대하여 康[39]은 사물탕, 사군자탕에 황기와 육계를 가한 것으로 사물탕은 補血, 사군자탕은 補氣, 황기와 육계는 益氣回陽한다고 할 수 있으나, 이 처방이 단순히 補血强壯劑로서만이 아니라 신체생리기능의 저하를 회복시키고 면역력을 증진시키므로 만성 허약성 각종질환에 광범위하게 활용하여 효과를 얻을 수 있다고 하였다.

부인과질환중에서는 산후병, 성병, 월경병, 임신병, 출산병 순으로 많이 쓰이는데, 이는 산후에는 산모가 虛證상태이므로 補氣血劑의 대표적 처방인 십전대보탕을 산후병에 많이 활용하며, 산후병에는 속단 오미자 부자 아교 등이 가미되어 활용된다.

육미지황탕은 송대 錢乙이 저술한 《小兒藥證直訣[40]》에 최초로 수록된 처방으로 張仲景의 《金匱要略[41]》의 腎氣丸에서 육계와 부자를 빼고 만들어진 처방으로 역대 많은 학자들에 의해 腎陰虛로 인한 제반증상을 치료하는데 사용되어 왔다

육미지황탕의 효능은 《小兒藥證直訣》에서 腎怯失音 顖開不合 神不足 目中白睛多 등을 치료한다고 하였으며, 임상 각과에서 광범위하게 腎陰을 滋補하는 기본적 처방으로 사용한다.

한방부인과 영역의 효능은 《婦人良方大全[17]》에서 腎虛로 인한 월경양 저하, 월경통 및 통증질환, 소변이상, 기침, 대하, 산전산후의 각종 질환을 치료한다고 하였고 그 이후 여러 문헌에 기재되어 있다. 특히 《六科準繩・女科》[42]에서는 육미지황탕에 향부자 애엽을 더하여 월경부조, 불임증 등에 사용하였다.

육미지황탕의 약물[38]은 숙지황, 산약, 산수유, 목단피, 백복령, 택사로 구성되어 있으며, 이중 숙지황, 산약, 산수유는 보(補)하며, 백복령, 목단피, 택사는 사(瀉)하는 약재다. 따라서 본 처방은 補하려고만 하지 않고 補・瀉를 적절히 배합하고 있는 처방이기 때문에 장기 복용해도 좋은 처방이다.

이와 같이 만성 허성 질환에 사용되는 십전대보탕과 육미지황탕은 예로부터 많이 처방되었던 탕약 중 하나이다. 특히 임부에 있어서는 임부의 질환치료를 목적으로 의사의 처방에 따라 불가피하게 약물을 복용하게 되는 경우도 있지만, 임신초기 상태에서 임신인줄 모르고 약물을 복용하거나 무지로 인해서 또는 기본지식은 있지만 탕약에 대한 안전성을 믿고 복용하는 경우가 많은 것으로 나타나 안전성 평가뿐만 아니라 탕약으로써 약물의 안전성을 평가할 필요가 있기 때문에 간접적으로 동물실험을 수행하였다.

2. 모체에 대한 영향

체중이 240~260g 사이의 암컷 랫드를 수컷과 교배한 후 임신을 확인하여 각 11마리씩 한 실험군으로 하여 임신 1일부터 20일까지 매일 1회 5㎖/kg씩 강제 경구투여하였다. 군간의 임신 랫드의 사료와 물 섭취량, 일반 행동에 영향을 주지 않았으며, 설사 등과 같은 이상반응은 보이지 않았다.

체중변화에서 임신 20일째의 체중을 살펴보면 대조군의 평균체중은 373g이었으며 십전대보탕 투여군은 375g으로 대조군보다 0.5% 증가하였으나 육미지황탕 투여군은 371g으로 대조군보다 0.5% 감소함을 보였으나 큰 차이가 없었다.

임신 랫드를 부검하여 간장, 신장, 비장의 무게를 측정하여 비교한 결과 절대중량에서 간은 육미지황탕 투여군이 낮았으며 비장에서

는 대조군보다 두 투여군에서 높았으나 신장에서는 차이가 없었다. 상대중량에서 간은 십전대보탕 투여군은 대조군보다 높은 결과를 보였으나 육미지황탕 투여군은 낮은 결과가 나타났다. 비장에서는 두 투여군 모두 대조군보다 높은 결과가 나타났고 신장에서는 절대중량과 마찬가지로 차이가 없었다. 부검시 이들 장기들에서 병변증이나 이상소견은 발견되지 않았고 조직 병리학적 변화도 나타나지 않아 각 군의 개체에 따른 변화일 뿐 십전대보탕과 육미지황탕에 의한 영향은 아닌 것으로 생각된다.

혈액의 혈청과 혈액학적 검사에서 WBC(백혈구)는 혈액내에 골수구계세포와 림프계세포, 단핵구계세포를 모두 통틀어 말한다. 백혈구의 증가가 있으면 대개 감염이 있거나, 혹은 탈수현상이 있음을 의미하고 지나친 백혈구수의 감소는 인체내 면역기능이 떨어져 있음을 의미하여 다른 질병에 의해 나타나는 이차적인 현상으로 나타나기도 한다.[43] 본 실험에서는 십전대보탕 투여군에서 대조군과 육미지황탕 투여군보다 약간 높은 결과를 보였으나 모두 정상범위였다. 따라서 염증반응이나 면역증강 또는 감소에 영향을 미치지 않았다고 생각된다. 적혈구 및 적혈구 관련지표[44]인 MCV(평균적혈구 크기), MCH(적혈구 내 평균 혈색소 절대량), MCHC(적혈구 내 평균 혈색소 농도)는 대조군과 육미지황탕 투여군보다 십전대보탕 투여군에서 약간 낮은 결과를 보였으나 모두 SD-rat의 정상범위에 속하여 임상적으로 이상은 없는 것으로 판단된다. PLT(혈소판)에서는 육미지황탕 투여군이 낮았고 LYM(림파구)에서는 십전대보탕 투여군이 낮았으며 BASO(호염기구)에서는 십전대보탕, 육미지황탕 투여군 모두 낮았다. 그리고 NEU(호중구), MON(단구), EOSIN(호산구)는 큰 차이가 없었다. 그러나 모두 정상범위 이내였으므로 두 한약의 투여가 혈액학적인 영향은 없는 것으로 판단된다.

간신장기능 검사에서 AST와 ALT는 간을 비롯해 장기에 존재하는 아미노산 합성 효소이며, 이는 정상적인 세포 파괴에 의해서도 혈액 중에 일정 수치정도가 존재하나 간과 특정 장기가 손상되면 세포가 다량 파괴되고 결국 이러한 효소가 세포 외로 유출되어 이 효소의 수치가 상승하게 된다. AST는 간, 심근, 골격근, 적혈구에 많이 존재하기 때문에 심근경색, 용혈등을 진단하는데 이용되고 ALT는 주로 간에 분포하기 때문에 간 질환의 중요한 지표가 된다.[43]

본 연구에서 ALT는 대조군보다 십전대보탕과 육미지황탕 투여군이 높았으며 AST 역시 두 투여군이 대조군보다 높았으나, 모두 정상범위에 속하였다.

BUN은 혈중 요소에 포함된 질소의 양으로써, 신장기능과 수분대사 등을 반영하는데, BUN의 증가는 신기능장애, 절식, 단백질섭취과다 등의 질병이. 감소시에는 간부전 또는 저단백이 있을 수 있다.[45] 본 연구에서는 대조군과 두 투여군의 큰 차이가 나타나지 않았으므로 역시 의학적으로 이상이 없었다.

Creatinine은 뇨로 배설되는 대사 부산물의 일종으로 신장기능을 반영한다. 증가시에는 근이영양종, 다발성 근염, 갑상선 기능항진증이 있으며, 감소시에는 간장애, 갑상선 기능저하증 등을 생각할 수 있다.[45] 대조군과 두 투여군간의 차이가 없어 의학적으로 정상이라고 할 수 있다.

이러한 결과는 이미 발표된 한약복용연구[43,45]와 같이 간과 신장기능에 별다른 영향을 일으키지 않은 결과가 나타났다.

모체의 생식관련 지표인 황체수, 착상수, 착상률, 임신율, 초기소실률, 후기소실률, 차산자수 또는 성비 등을 살펴보면 초기소실률에서 육미지황탕 투여군이 높았고 후기소실률에서 십전대보탕 투여군이 높았다. 성비에서는 대조군과 십전대보탕 투여군과는 달리 육미지황탕

투여군에서 수컷의 수가 더 많았다($p<0.05$). 본 실험의 결과만으로는 정확한 원인을 해석하기 어려우나, 육미지황탕의 경우 현대 약리학적으로는 호르몬분비와 관련되어 임신유지 영향을 주었으리라 생각되어진다. 특히, 한의학적으로는 육미지황탕의 경우 下焦에 작용하고 腎精을 補할 목적으로 사용되는 약물로서 소화력을 감소시킬 수 있다. 임신초기에는 脾胃의 기능을 강화하는 것을 일반적인 치료목적으로 삼고 있는 것을 감안하면 소화력을 떨어뜨릴 수 있는 육미지황탕이 상이한 작용을 함으로써 이러한 결과를 나타낸 것으로 판단된다. 또한, 십전대보탕의 경우에도 산후에 허약한 산모의 체력을 돕고, 산후에 아직 배출되지 않은 惡露와 혈액의 소실을 보충하는 목적으로 사용되는 것을 감안할 때에 후기소실율에 영향을 미친 것으로 판단되며, 이에 대해서는 추후에 좀더 자세한 연구를 진행할 필요가 있다고 생각된다.

성비와 관련되어서는 일단 한약이 투약되었을 때 이들 약물이 배란시기 또는 배란직후에 난자난구세포 복합체(oocyte-cumulus complex) 주위의 환경을 변화시켜 수정장소인 나팔관 팽대부에 도달되는 정자 중에서 Y-염색체를 지닌 정자의 운동성 또는 생존성을 증진시키는 것으로 생각된다[46].

V. 결 론

십전대보탕과 육미지황탕의 안전성 평가의 일환으로 이를 임신랫드에 투여하여 임신, 착상, 유산, 임신유지 및 출산 등의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 모체의 체중변화에서는 임신 1일부터 20일까지 대조군보다 십전대보탕과 육미지황탕 투여군의 체중이 증가하였으며 모체의 장기무게는 절대중량과 상대중량에서 차이가 없었다.
2) 혈소판, 호산구, 호염기구에서 대조군보다 두 투여군이 낮은 결과를 보였고 호중구와 림프구에서 각각 십전대보탕과 육미지황탕이 높은 결과가 나타났다. 또한, ALT, AST, BUN, Creatinine의 결과로 군간의 차이는 없었다.
3) 모체의 황체수, 착상수, 착상률, 임신율, 초기소실률, 후기소실률, 출산자 수, 출산자의 성비에서 초기소실률에서는 육미지황탕 투여군이 가장 높았으며, 후기소실률에서는 십전대보탕 투여군이 가장 높았으며($p<0.05$), 성비는 육미지황탕 투여군에서 높았다($p<0.05$).

참고문헌

1) 김경수. 1차 의료에서 임신 중 약물복용에 대한 상담. 가정의학회지, 2003 ; 24 : 11-18.
2) 대한산부인과학회, 산과학, 칼빈서적, 서울, 1997, 445-467.
3) 한의부인과학 교재편찬위원회, 한의부인과학, 정담, 서울, 2002, 68-72.
4) 배병철. 今釋黃帝內經素問. 성보사. 서울. 1999.
5) 김철원. 임신중 한약을 투여한 37례의 임상보고. 대한한의학회지, 1998 ; 19(2) : 75-85.
6) 羅元愷. 實用中義婦科學, 中國 : 上海科學技術出版社, 1994, 128-129.
7) Tamura, G., Gold, C., Ferro-Luzzi, A. and Ames, B.N. : Fecalase — A model for activation of dietary glycosides to mutagens by intestinal flora. Proc. Natl. Acad. Sci., 1980 ; 77 : 4981-4965.
8) Pang, H.-A., Lee, Y.W. Suh, N.J. and Chang, I.-M. : Toxicological study of Korean tea materials : Screening of potential mutagenic activities by using SOS-Chromotest. Korea

J. Pharmacogn, 1990 ; 21 : 83.
9) Hayes, A.W., Principles and methods of toxicology, 2nd, 3rd eds., Raven Press, New York, 1990.
10) Doull, J., Curtis D. Kleassen and Mary O. Andur : Toxicology ; The basic science if poisons, Third eds., 1985.
11) Pan Gyi Kim, Na Rae Lee, Seong Hee Hwang. The Bisphenol A : A Moduator of Pregnancy in Rats. Kor. J. Env. Hlth. Soc., 2003 ; 29(4) : 27-34.
12) 박귀례, 신재호, 김판기, 이유미, 장성재. 방사선 조사 인삼이 랫드의 기형유발에 미치는 영향에 관한 연구. J. Toxicol. Pub. Health. 2001 ; 17(1) : 27-32.
13) 이용욱, 김판기. 白鼠母體의 카드뮴中毒이 胎仔 및 胎盤에 미치는 影響. 大韓保健協會誌. 1987 ; 13(1) : 25-32.
14) 이학식, 임지훈. SPSS 12.0 매뉴얼. 법문사. 2005.
15) 최민선, 김동일. 임신 중 치료목적으로 한약을 복용한 환자에 대한 실태분석 및 치료에 대한 만족도 조사. 대한한방부인과학회지, 2005 ; 18 : 127-138.
16) 李時珍. 國譯本草綱目, 杏林出版社, 서울, 1978, p141.
17) 陳自明. 婦人良方大全, 일중사, 서울, 1991, 324-325.
18) 정진탁, 강효신, 송병기. 姙娠中 禁忌藥物에 관한 문헌적 조사, 대한한방부인과 학회지, 1987 ; 1 : 47-68.
19) 許俊. 東醫寶鑑, 남산당, 서울, 1966, p964, p1204.
20) 배종국. 斷産藥物에 관한 문헌적 고찰, 동서의학, 1990 ; 15 : 5-34.
21) Page, E.W. Transfer of materials across the human placenta, Aver. J. Obst. Gynec., 1957 ; 74 : 705.
22) 유한기. 임신중 약물사용에 대한 문제점, 대한산부인과학회지, 1976 ; 19 : s9-16.
23) Magareta, E.. Drugs and pregnancy. Clinical Obstet. Gynecol., 1973 ; 16 : 199-223.
24) 武之望. 濟陰綱目, 대성문화사, 서울, 1975. p235-236.
25) 송병기. 한방부인과학, 서울, 행림출판사, 1980. p72-76, 392-395.
26) 蕭壎. 女科經綸, 江蘇科學技術出版社, 恭州, 1986. p72, 79-80, 145-146, 154,
27) 張介賓. 景岳全書(上冊), 上海科學技術出版社, 上海, 1959. p657-658
28) 陳自明 原著, 張崇 外. 校註婦人良方注釋, 江西人民出版社, 1980. p234.
29) 巢元方. 諸病源候論, 集文書局, 臺北, 1976. p414-419.
30) 朱震亨. 丹溪心法, 大星文化社, 서울, 1984, p728.
31) 葉桂. 葉天士女科, 대성문화사, 서울, 1984 p232-233.
32) 金定濟. 東洋醫學診療要鑑, 東洋醫學硏究社, 서울, 1983, p666-667.
33) 江瓘. 名醫類案, 宏業書局, 臺北, 1979, 335-336.
34) 劉子剛. 婦科病中醫治療法, 文光圖書有限公司, 臺北, 1971, p91-96.
35) 孫文胤. 丹臺玉案, 上海中醫學院, 上海, 卷5, p61-62.
36) 陳師文. 太平惠民和劑局方, 旋風出版社, 台北, 1975 ; 5 : 9.
37) 張介賓. 張氏景岳全書, 杏林書院, 서울, 1983, p828.
38) 黃度淵. 方藥合編, 南山堂, 서울, 1983, p112, 121, 157, 203, 226, 298, 360, 423, 447, 553, 573, 624, 1983.
39) 강순수. 바른 방제학, 대성문화사, 서울, 1996, p200-201.
40) 錢乙, 小兒藥證直訣, 醫聖堂, 서울, 1994, p47.

41) 張仲景, 金匱要略, 아울로스출판사, 서울, 1994, p618.
42) 王肯堂. 六科準繩・女科, 宇宙醫藥出版社, 臺北, 下卷 中華民國 51年, p300
43) 박해모, 김창석, 이선동, 이장우, 유재홍, 김판기, 달생탕이 랫드의 모체와 태자에 미치는 영향에 대한 연구, 2006 ; 32(4) : 342-352.
44) 이영순. 실험동물의학. 서울대학교 출판부. 1989.
45) 신규원, 이선동, 박해모, 전성진, 변진석. 다용 한약처방투여가 흰쥐의 신장 기능에 미치는 영향. ―십전대보탕, 보중익기탕, 오적산 및 육미지황탕을 중심으로―. 대한예방한의학회지, 2005 ; 9(1) : 119-133.
46) 정형민, 차수경, 임정묵, 신태은, 박찬, 장준복, 이경섭, 송병기 : 애엽, 지각, 아교주 및 목향의 투여가 임신중 생쥐의 생식능력에 미치는 효과, 경희의학, 2000 ; 16(2) : 182-189.