

쥐방울과 한약의 수처에 따른 aristolochic acid 함량변화

김민석 · 이정복¹ · 박시형 · 김동욱 · 민오진 · 류동영*
목포대학교 생명과학부 생약자원전공, ¹새롬제약 수처법제연구소

Quantitative Change of Aristolochic Acid Contents by Processing Methods on the Plants of *Aristolochiaceae*

Min Suk Kim, Joung Bok Lee¹, Si Hyung Park, Dong Wook Kim, Oh Jin Min and Dong Young Rhyu*

Department of Medical Plant Resources, Mokpo National University, Muan 534-729, Korea
¹Saerom Pharmaceutical Co., Oriental Medicinal Processing Institute, Anseong 456-853, Korea

Abstract – Aristolochic acid (AA) included in the plants of *Aristolochiaceae* have been well known to be nephrotoxic and carcinogenic inducer and to cause renal disease such as Chinese Herb Nephropathy (CHN). In this study, we used a high performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS) under the positive ion detection mode for the quantitative change of aristolochic acid-I and-II (AA-I and AA-II) in *Aristolochiaceae* (*Aristolochia contorta* Bunge, *Aristolochia debilis* Sieb. et Zucc., *Aristolochia fangchi* Wu), some related plants (*Cocculus trilobus* De Candolle, *Inula helenium* Linne, *Saussurea lappa* Clarke), and its prescriptions (防己茯苓湯, 定喘散) with or without processing. Here, the processing methods and prescriptions in oriental medicine were generally used to alleviate toxicity or alter property of herbal medicines. However, the concentrations of AA-I and AA-II were highly determined in processed material extracts rather than unprocessed those, not measured in some related plants. Also, the concentrations of AA-I and AA-II even at the prescriptions mixed the plants of *Aristolochiaceae* were detected to range from 0.73 to 2.53 ppm. Thus, the present results suggest that the content of AA-I and AA-II contained to plants of *Aristolochiaceae* was not reduced by the processing methods or prescriptions which can induce the physico-chemical change and pharmacological transformation in traditional herbal medicines.

Key words – *Aristolochiaceae*, aristolochic acid (AA), processing method, prescription, high performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS)

한약신장병(Chinese Herb Nephropathy; CHN)은 1993년 체중감량을 목적으로 중국산 광방기가 함유된 다이어트 한약제제를 복용한 여성들에게서 간질성 섬유화를 특징적인 소견으로 발병되는 신장질환으로 밝혀졌으며,¹⁻³⁾ 이 질환의 발생 원인으로 광방기에 함유된 아리스톨로크산(aristolochic acid, AA)이 심각한 신장독성, 발암성, 유전독성 유발인자임이 보고되었다.⁴⁻⁸⁾ 이러한 아리스톨로크산은 항염증 효과를 가지고 있어 1970년대까지는 널리 사용하였으나 돌연변이 유발 및 발암 원인 물질로 알려지면서 1980년대 후반부터는 사용이 금지된 성분이기도 한다.⁹⁻¹¹⁾ 이러한 이유로 한약 신장병을 유발시키는 아리스톨로크산 성분을 함유한 건강 보조식품에 대하여 2000년부터 미국 FDA는 수입을 금지시켰으며, 국내에서도 2005년 6월 식약청에서 아리스톨로크

산 성분을 함유하고 있는 쥐방울과(*Aristolochiaceae*) 식물의 부위가 한약재로 쓰여지는 청목향과 마두령 및 이들 한약재들이 포함된 한약제제의 제조, 수입, 사용을 중지하였고 한약(생약)규격집에서 이들 약재를 삭제하는 등 시중에 유통되고 있는 이들 한약재를 전량 수거하여 폐기토록 하였다. 현재 AA-I, AA-II(Fig. 1) 및 다수의 유도체로 구성되어 있는 아리스톨로크산 성분은 쥐방울과에 속하는 한약재 마두령, 광방기, 청목향, 관목통 등에 함유된 성분으로 알려져 있으나,¹²⁻¹⁷⁾ 마두령의 기원식물 경우에 우리나라는 쥐방울(*Aristolochia contorta*)을 중국약전에는 마두령을 마두령(*A. debilis*)과 북마두령(*A. contorta*)으로 기원으로 하고 있어 다소 차이가 있다.

한약의 수처(processing, 修治)는 한약재를 한의학의 이론에 근거하여 가공 처리하여 부작용이나 독성의 경감, 약성의 완화, 효능의 변화 및 보관 저장에 용이하도록 변형시키

*교신저자(E-mail): rhyudy@mokpo.ac.kr
(FAX): 061-450-6443

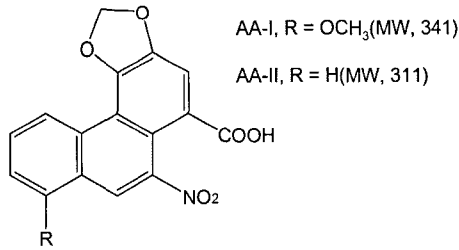


Fig. 1. Chemical structure of AA-I and AA-II.

는 약물 제조기술로 오늘날에도 임상에서 활용되는 전통적인 방법이다.¹⁸⁾ 그 중에서도 부자와 같이 독성이 강한 한약재의 수치에 의한 독성의 경감,^{19,20)} 지황의 수치에 의한 약성의 변화²¹⁾ 및炙(자)감초의 새로운 약리효과²²⁾에 관한 연구결과가 보고되어져 있다. 더불어 한의학에서는 단미 한약재보다 치료효과를 더욱 증강시키거나 독성을 완화시키는 방법으로 한약재를 서로 혼합하는 한방방제를 이용하기도 한다.²³⁾ 따라서 본 연구에서는 한약의 수치와 혼합 한방방제가 쥐방울과 한약재에 함유된 신장독성 유발물질인 아리스톨로크산 성분의 함량변화에 어떠한 영향을 미치는지 확인하기 위하여 high performance liquid chromatography-mass spectrometry(HPLC-MS)의 기기분석과 MS/MS 분석법을 통하여 아리스톨로크산 성분의 함량 변화를 비교 분석하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료 - 실험에 사용한 한약재 중 마두령, 북마두령, 광방기, 목향은 중국 광동성 청평시장에서 구입하여 광주 중의대학교에서 동정을 받았으며, 토목향과 목방기는 대구 약령시장에서 구입하였으며, 중국산 청목향은 광주 한약재 시장에서 2004년도에 구입하였다. 정천산(定喘散)은 향약집성방²⁴⁾에 의거하여 마두령, 지골피, 상백피 각각 12g, 방기복령탕(防己茯苓湯)은 동의치료경험집성방²⁵⁾에 의거하여 방기·황기·계지 각각 6g, 적복령 12g, 감초 4g을 혼합한 한방방제이다.

시약 및 기기 - AA-I과 AA-II 성분이 함께 함유된 아리스톨로크산 성분은 AppliChem사(Germany)의 제품을 구입하였고, HPLC용 이동상 용매와 기타 용매는 덕산과학의 제품을 사용하였다. 각 시료에 함유된 아리스톨로크산 성분의 함량 분석에 사용된 분석기기는 Agilent 1100 series HPLC (MO, USA)와 Bruker Esquire HCT mass spectrometer (Bruker, Germany)를 연결시킨 HPLC-MS를 사용하였으며, 질량분석기의 이온화 방식은 전기분무 이온화 (electrospray ionization, ESI)법을 이용하여 역상 HPLC system으로 분석하였다.

표준용액의 조제와 검량곡선 - 아리스톨로크산 성분은 1 mg/ml로 표준용액을 제조하여 0.2 μm × 13 mm PTEF syringe filter(Whatman, UK)를 사용하여 여과한 후에 실제

분석을 위해서는 단계적으로 희석하여 0~50 ppm범위의 표준액으로 만들어 LC/MS/MS로 분석하고 AA-I과 AA-II 성분에 대한 피크면적과 농도와의 상관관계를 표시하는 표준검량 곡선을 작성하였다.

시료용액의 조제 - 모든 시료는 임상적 복용을 위한 한약재 추출법에 준하여 증류수와 함께 추출용기에 넣고 60분간 추출하고 여과한 후, 45°C 이하의 수욕상에서 감압 농축하여 동결건조기에서 건조하였다. LC/MS/MS 분석을 위한 시료용액은 분말시료 1 mg을 MeOH 1 ml에 녹여 PTEF syringe filter로 여과한 후에 아리스톨로크산 함량비교 분석용 시료용액으로 제조하였다.

HPLC와 질량분석기의 조건 - HPLC 분석방법은 Waters사의 Symmetry^R C₁₈(3.5 μm, 2.1 × 100 mm) 컬럼을 사용하였고, 이동상은 0.2% acetic acid가 함유된 MeOH:H₂O(5:95, v/v) 용매를 0.2 ml/min의 유속으로 용출시켰으며, UV-VIS 검출기의 254 nm 파장으로 검출하였다. 질량분석은 전기분무 이온화법으로 nebulizer gas는 40 psi, dry gas의 유량은 9 l/min, dry gas의 온도는 175°C, capillary voltage 4000 V, mass range 100~1000 m/z, positive ion mode로 분석하였다.

한약재의 수치법 - 수치 한약재는 고문서에 기록된 내용을 바탕으로 생강, 꿀, 술 등의 보료를 이용하여 수치가공하였다.²⁶⁾

1. 강(薑)마두령과 강북마두령 - 마두령 100g과 북마두령 75g에 생강즙 각각 1000, 800 ml를 첨가하여 19시간 동안 침한 후에 한약재를 건져내어 220°C에서 20분 동안 건조하였다.

2. 밀(蜜)마두령과 밀북마두령 - 벌꿀(동서벌꿀) 30g을 증탕하여 연밀을 제조한 후에 뜨거운 증류수를 첨가한 연밀을 각각 800, 700 ml에 마두령 100g과 북마두령 75g을 첨가하여 19시간 동안 침하고 한약재를 건져내어 220°C에서

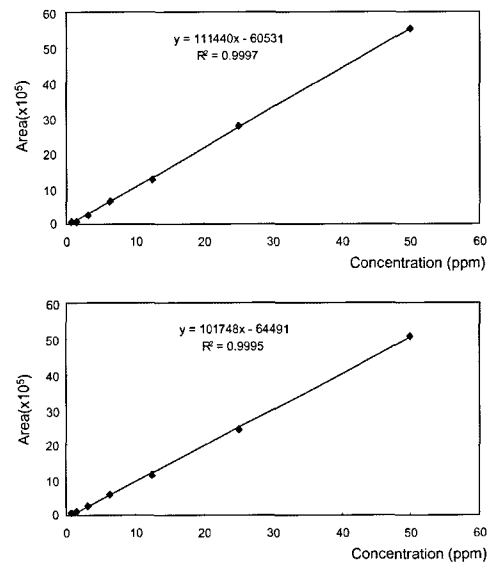


Fig. 2. Calibration curve of AA-I (upper) and AA-II (bottom).

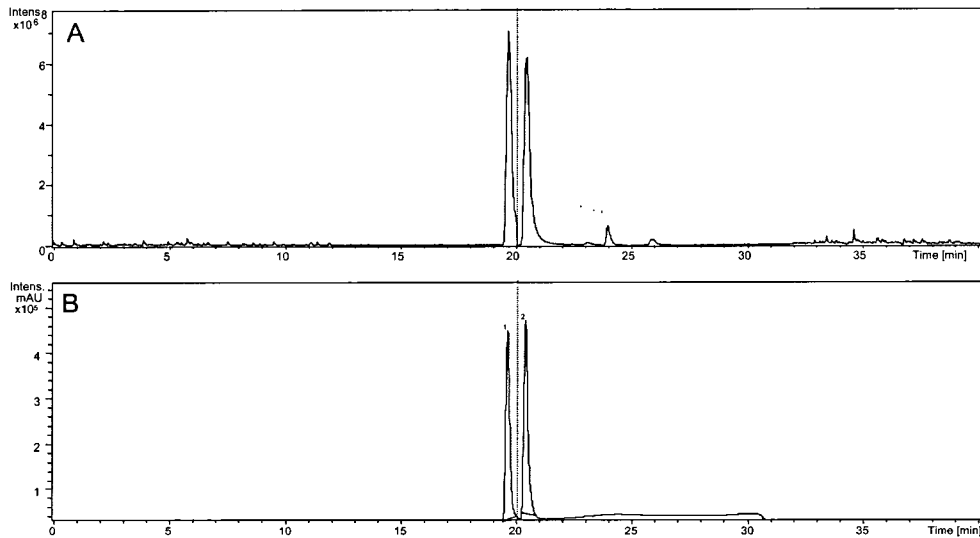


Fig. 3. Total ion chromatogram (A) and UV 254 nm chromatogram (B) of AA-I and AA-II.

20분 동안 건조하였다.

3. 강광방기(거피 강광방기) - 광방기 50 g에 생강즙 200 ml를 첨가하여 19시간 동안 침한 후에 광방기를 건져내어 220°C에서 30분 동안 건조하였다. 거피 광방기는 외피를 0.5~1.0 mm 흰 부분이 보일 정도로 껍질을 제거한 후 강광방기와 같은 방법으로 수치가공 하였다.

4. 주광방기(거피 주광방기) - 20% ethanol 200 ml에 광방기 또는 거피 광방기 50 g을 첨가하여 21시간 동안 침한 다음에 광방기를 건져내어 220°C에서 30분 동안 건조하였다.

결과 및 고찰

표준 검량 곡선 - 시료 23종에 함유된 아리스톨로크산

성분의 함량 분석을 위해 AA-I과 AA-II 성분에 대한 피크 면적과 농도와의 상관관계를 표시하는 아리스톨로크산 성분의 표준 검량 곡선은 Fig. 2와 같다. 그리고 Fig. 3은 아리스톨로크산 AA-I과 AA-II 성분의 total ion chromatogram (TIC)과 UV 254 nm chromatogram을 나타낸 것이며 LC/MS/MS로 분석한 결과 AA-I 성분은 m/z 342[M+H]⁺, AA-II 성분은 m/z 312[M+H]⁺의 peak가 검출되었다(Fig. 4).

한약재의 AA-I과 AA-II 성분의 함량 분석 - 시료 23종에 함유된 AA-I과 AA-II 성분의 함량변화 분석 결과는 Table I과 같다. 쥐방울과 한약재와 명칭이 유사하거나 외형적인 성상이 비슷하여 혼용되어 사용되기 쉬운 한약재인 토목향·목향·목방기 추출물에서는 AA-I과 AA-II 성분이 모두 검출되지 않았다. 쥐방울과 한약재인 청목향·마두령·북

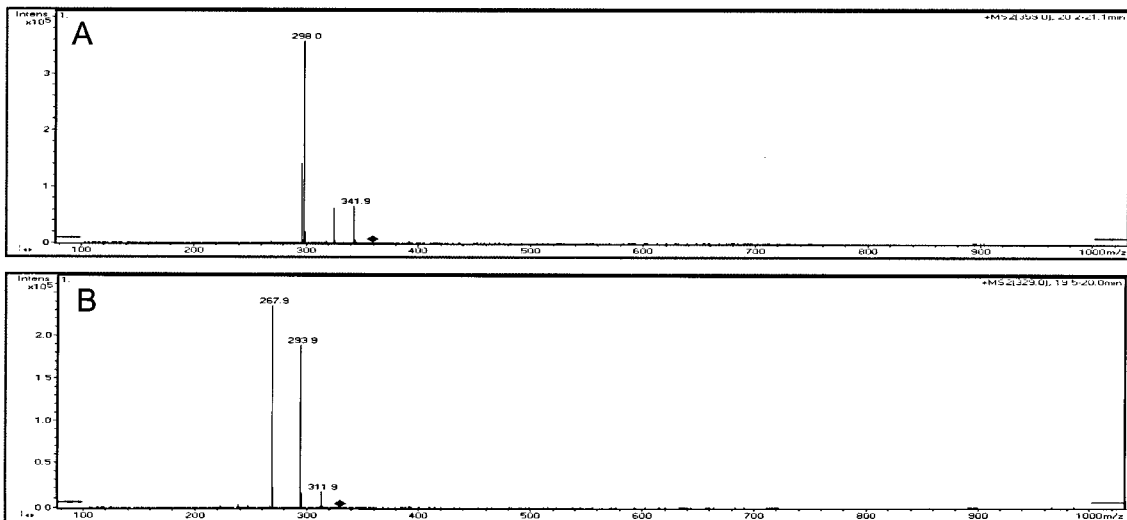


Fig. 4. Mass spectra of AA-I (A, m/z 342) and AA-II (B, m/z 312) produced by LC/MS/MS.

Table I. Aristolochic acid I and II contents in *Aristolochiaceae* plants and their processing materials

번호	시 료	AA-I(ppm)	AA-II(ppm)
1	토목향	0.00	0.00
2	목향	0.00	0.00
3	청목향	0.90	0.66
4	마두령	2.06	0.74
5	밀마두령	9.76	1.54
6	강마두령	38.24	4.64
7	북마두령	8.44	0.98
8	강북마두령	11.32	2.51
9	밀북마두령	1.96	0.86
10	목방기	0.00	0.00
11	광방기	7.43	1.79
12	주광방기	29.86	9.34
13	강광방기	27.36	10.15
14	거피강광방기	24.58	4.54
15	거피주광방기	15.26	4.44
16	정천산 (마두령 포함)	1.74	0.73
17	정천산 (마두령 불포함)	0.00	0.00
18	정천산 (강마두령 포함)	1.96	0.73
19	정천산 (밀마두령 포함)	2.47	0.75
20	방기복령탕 (광방기 포함)	1.82	0.94
21	방기복령탕 (광방기 불포함)	0.00	0.00
22	방기복령탕 (주광방기 포함)	2.53	0.95
23	방기복령탕 (강광방기 포함)	2.20	0.95

마두령·광방기 추출물에서는 AA-I(0.90, 2.06, 8.44, 7.43 ppm) 함량이 AA-II(0.66, 0.74, 0.98, 1.79 ppm)보다 더 많이 검출되었다. 이처럼 아리스톨로크산이 쥐방울과 한약재에 함유되어 있다는 연구결과는 이전에 보고된 바 있다.²⁷⁻²⁹⁾

수치에 따른 AA-I과 AA-II 성분의 함량변화 분석 - 본 연구는 쥐방울과 한약재에 함유된 신장독성 유발물질인 아리스톨로크산 성분의 독성을 완화시키고자 한의학에서 전통적으로 활용하고 있는 한약의 수치법과 약물을 혼합하는 한방방제 제형 방법을 이용하였다. 마두령·북마두령·광방기의 수치는 생강증, 꿀, 알코올(술)과 같은 보료에 약물을 침하고 고온에서 건조시키는 방법을 이용하였다. Table I의 결과를 보면, 밀북마두령을 제외하고는 모든 수치 단위 한약재의 추출물들에서 AA-I과 AA-II 성분의 함량이 오히려 증가하는 경향을 나타냈다. 밀·강마두령 추출물에서는 마두령 추출물보다 AA-I 성분의 함량이 약 5배 또는 18배, AA-II 성분의 함량이 2배 또는 6배까지 증가되었으며, 북마두령의 경우에서도 강북마두령 추출물에서 AA-I과 AA-II 성분의 함량이 8.44 ppm에서 11.32 ppm, 0.98 ppm에서 2.51 ppm으로 함량이 증가하였으나 밀북마두령 추출물에서는 1.96 ppm(4.3배)과 0.86 ppm(0.8배)으로 함량이 감소하였다. 광방기의 수치 한약재에서는 거피 과정에 상관없이 주·강광방기 추출물에서 AA-I과 AA-II 성분 모두 2.1~5.7배까지 함량이 증가하였다.

한방방제의 AA-I과 AA-II 성분의 함량변화 분석 - 한방방제는 한약집성방에 의거하여 마두령, 지골피, 상백피 한약재가 각각 12g씩 혼합되는 정천산과 동의치료경험집성방에 의거하여 방기·황기·계지 각각 6g, 적복령 12g, 감초 4g이 혼합되는 방기복령탕에 쥐방울과 한약재 마두령과 광방기를 첨가하거나 수치한 강·밀마두령과 주·강광방기를 첨가하여 AA-I과 AA-II 성분의 함량을 비교 분석 하였다 (Table I). 그 결과, 마두령이 포함된 정천산 한방방제 추출물에서는 마두령 추출물에 비하여 AA-II 성분의 함량에는 변화가 없었으나, 수치한 강·밀마두령이 혼합된 정천산 추출물에서 AA-I 성분이 1.74 ppm에서 1.96과 2.47 ppm으로 증가하였다. 광방기가 혼합된 방기복령탕 추출물에서도 두 성분의 함량이 1.82 또는 0.94 ppm으로 검출되었으며, 수치한 주·강광방기가 혼합된 방기복령탕 추출물에서는 AA-I 성분의 농도가 2.53과 2.20 ppm으로 조금 증가하였으나 AA-II 성분의 농도는 크게 변화가 없었다. 이처럼 본 연구결과를 토대로 강력한 신장독성을 일으키는 아리스톨로크산 AA-I과 AA-II 성분이 한약재의 수치나 혼합 한방방제에 의해 전혀 감소되지 않고 오히려 증가하는 경향을 나타내므로 한약의 약물가공법에 의한 독성의 변화와 관련하여 쥐방울과 한약재의 독성 감소 또는 제거에는 아무런 상관관계가 없음이 밝혀졌다.

결 론

쥐방울과 한약재 청목향·마두령·북마두령·광방기 추출물에서는 신장손상과 발암성을 갖는 아리스톨로크산 AA-I과 AA-II 성분이 모두 검출되었으며, 수치하거나 혼합 한방방제 추출물에서는 이들 성분의 함량이 오히려 증가하였다. 물론, 한약재 중에 함유된 아리스톨로크산 AA-I과 AA-II 성분이 수치에 의해 용출률이 증가할 수도 있지만 부자의 경우에는 열을 가하면 오히려 독성이 감소하므로 구체적인 이유에 대해서는 아직까지 알 수가 없다. 그렇지만 한약재에 함유된 특유의 성분으로 인하여 발생하는 약물의 부작용과 독성의 경감 및 약효의 증감을 통한 임상적 치료효과의 변화로 연결되는 한약 고유의 가공기술인 수치나 혼합 한방방제가 아리스톨로크산 AA-I과 AA-II 성분의 화학적·물리적인 변화를 통한 독성의 감소에는 오히려 더 나쁜 영향을 미치는 것으로 사료된다.

인용문헌

1. Vanherweghem, J. L., Depierreux, M., Tielemans, C., Abramowicz, D., Dratwa, M., Jadoul, M., Richard, C., Vandervelde, D., Verbeelen, D. and Vanhaelen-Fastre, R. (1993) Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chi-

- nese herbs. *Lancet* **341**: 892-893.
2. Depierreux, M., Van Damme, B., Vanden Houste, K. and Vanherweghem, J. L. (1994) Pathologic aspects of a newly described nephropathy related to the prolonged use of Chinese herbs. *Am. J. Kidney Dis.* **24**(2): 172-180.
 3. Lord, G. M., Tagore, R., Cook, T., Gower, P. and Pusey, C. D. (1999) Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet* **354**: 481-482.
 4. Nortier, J. L., Martinez, M. C., Schmeiser, H. H., Arlt, V. M., Bieler, C. A., Petein, M., Depierreux, M. F., De Pauw, L., Abramowicz, D., Vereerstraeten, P. and Vanherweghem, J. L. (2000) Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N. Engl. J. Med.* **342**(23): 1686-1692.
 5. 손경희, 이규식, 김순선, 김소희,곽승준, 채수영, 박철훈, 김병호, 최요우, 이종필, 제금련, 강진석, 장동덕, 길광섭, 최광식, 박귀례 (2001) 아리스톨로크산 함유 생약제에 대한 안전성 평가 연구: 생식·발생독성시험연구. 식품의약품안전청 연구보고서 **5**(5): 590-602.
 6. 황명실, 박미선, 문지영, 이지선, 엄영나, 이효민, 신동환, 강진석, 윤은경, 최미나, 육미영, 장동덕, 길광섭, 김승희, 양기화 (2001) 아리스톨로크산 함유 생약제에 대한 안전성평가연구: 3개월간 반복 투여 독성시험을 통한 신장독성평가. 식품의약품안전청 연구보고서 **5**(5): 568-578.
 7. Nortier, J. M. and Vanherweghem, J. L. (2002) Renal interstitial fibrosis and urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fanchi*). *Toxicology* **27**(181-182): 577-580.
 8. Gillerot, G., Goffin, E., Moulin, P., Arlt, V. M., Phillips, D. H., Cosyns, J. P. and Devuyst, O. (2003) Aristolochic acid nephropathy and the peritoneum: Functional, structural, and molecular studies. *Kidney Int.* **64**(5): 1883-1892.
 9. Schmeiser, H. H., Pool, B. L. and Wiessler, M. (1986) Identification and mutagenicity of metabolites of aristolochic acid formed by rat liver. *Carcinogenesis* **7**(1): 59-63.
 10. Moreno, J. J. (1993) Effect of aristolochic acid on arachidonic acid cascade and in vivo models of inflammation. *Immunopharmacology* **26**(1): 1-9.
 11. Schmeiser, H. H., Bieler, C. A., Wiessler, M., van Ypersele de Strihou, C. and Cosyns, J. P. (1996) Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with Chinese herbs nephropathy. *Cancer Res.* **56**(9): 2025-2028.
 12. 한대석, 정보섭, 지형준, 이흠숙 (1989) 한국산 청목향의 성분에 관한 연구(I). *Kor. J. Pharmacogn.* **20**(1): 1-5.
 13. Vanhaelen, M., Vanhaelen-Fastre, R., But, P. and Vanherweghem, J. L. (1994) Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* **343**: 174.
 14. 제금련, 성락선, 이종필, 박상용, 정영자, 조창희, 조소연, 하광원, 이흠숙, 이형규 (2001) 생약 및 생약(한약)제제의 품질평가법 연구: 유통 생약중의 아리스톨로크산의 함량에 관한 연구. 식품의약품안전청 연구보고서 **5**(5): 167-174.
 15. Arlt, V. M., Stiborova, M. and Schmeiser, H. H. (2002) Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* **17**(4): 265-277.
 16. 강숙경, 송경빈 (2003) 국내 유통 한약재 중 Aristolochic Acid 분석. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **32**(7): 1164-1167.
 17. Sun, Z., Liu, L., Zheng, X., Fan, C., Wang, Q. and Li, G. (2004) An easy and rapid method to determine aristolochic acids and with high sensitivity. *Anal Bioanal Chem.* **378**(2): 388-390.
 18. 강수영, 서부일, 최호영 (2003) 한약포제와 임상응용, 15-28. 영림사, 서울.
 19. Kitagawa, I., Chen, Z. L., Yoshihara, M., Kobayashi, K., Yoshikawa, M., Ono, N. and Yoshimura, Y. (1984) Chemical studies on crude drug processing. III. Aconiti tuber (2). On the constituents of pao-fuzi, the processed tuber of *Aconitum carmichaeli* Debx, and biological activities of lipo-alkaloids. *Yakugaku Zasshi* **104**(8): 858-866.
 20. 박신영, 정보섭, 이형규, 이현선, 류종현 (1989) 무독부자 제조의 관한 연구. *Kor. J. Pharmacogn.* **20**(1): 25-31.
 21. 이제현, 고정아, 황은영, 홍선표 (2002) 숙지황의 포제에 따른 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde 함량. 대한본초학회지 **17**(2): 145-149.
 22. 김남재, 홍남두 (1996) 한약수치에 관한 연구(제 5보) - 수치에 의한 감초의 성분변화 및 생리활성. *Kor. J. Pharmacogn.* **27**(3): 196-206.
 23. 서부일, 최호영 (2004) 임상한방본초학, 55-73. 영림사, 서울.
 24. 유효통, 노중례, 박윤덕 지음. 신민교, 박경, 맹웅제 옮김 (1989) 향약집성방, 333, 영림사, 서울.
 25. 동의치료경험집성방 편찬위원회 (1997) 동의치료경험집성방, 1561.
 26. 김기영, 송호준 (2002) 한약포제학, 408-409. 신일상사, 서울.
 27. Hashimoto, K., Higuchi, M., Makino, B., Sakakibara, I., Kubo, M., Komatsu, Y., Maruno, M. and Okada, M. (1999) Quantitative analysis of aristolochic acids, toxic compounds, contained in some medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* **64**(2): 185-189.
 28. Lee, T. Y., Wu, M. L., Deng, J. F. and Hwang, D. F. (2001) High-performance liquid chromatographic determination for aristolochic acid in medicinal plants and slimming products. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **766**(1): 169-174.
 29. Jong, T. T., Lee, M. R., Hsiao, S. S., Hsai, J. L., Wu, T. S., Chiang, S. T. and Cai, S. Q. (2003) Analysis of aristolochic acid in nine sources of Xixin, a traditional Chinese medicine, by liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **33**(4): 831-837.

(2007년 2월 17일 접수)