

발효 오적산 추출물의 급성독성 실험

¹한국한의학연구원, ²한국식품연구원

엄영란¹, 이재훈¹, 이지혜¹, 문현정¹, 박화용¹, 조장원², 마진열¹

ABSTRACT

Acute Toxicity Study on Fermented *Ojeok-san*(Wuji-san) Extract in Mice

Young-Ran Um¹, Jae-Hoon Lee¹, Ji-Hye Lee¹, Hyun-Jung Moon¹,
Hwa-Yong Park¹, Chang-Won Cho², Jin-Yeul Ma¹

¹Korea Institute of Oriental Medicine, ²Korea Food Research Institute

Purpose: This study was carried out to investigate the acute toxicity and safety of fermented *Ojeok-san*(Wuji-san) extract.

Methods: To evaluate the acute toxicity and safety, 0(control group), 1250, 2500 and 5000 mg/kg of fermented *Ojeok-san*(Wuji-san) extract were orally administered to 20 male and 20 female ICR mice. After single administration, we observed survival rates, general toxicity, changes of body weight, and autopsy.

Results: Compared with the control group, we could not find any toxic alteration in all treated groups (1250, 2500 and 5000 mg/kg).

Conclusions: LD₅₀ of fermented *Ojeok-san*(Wuji-san) extract might be over 5000 mg/kg and it is very safe to ICR mice.

Key Words: *Ojeok-san*(Wuji-san), Fermentation, Acute toxicity, Safety, LD₅₀

“이 연구는 교육과학기술부 지원 한국한의학연구원
기관고유사업 K09040의 지원을 받아 수행되었음”

I. 서 론

오적산은 1107년 전후 陳師文 등이 수정 발간한 太平惠民和劑局方 傷寒門에 처음으로 수록된 처방으로 治感傷風寒 頭身痛 四肢逆冷胸腹作統 嘔瀉 혹은 傷冷 生食에 적용되며 특히 寒濕이 침범하기 쉬운 부위인 자궁, 복부, 허리의 병변과 수족의 병에 주로 사용 되었다^{1,2)}. 오적산은 국민 건강보험 급여 한약제제 57종 중 2001년부터 2003년까지 건강보험 EDI 청구분 기준 약제비 순위에서 1위를 차지하는 등 한방 의료보험에서 활용빈도가 높은 처방³⁾으로 효능규명이 다양하게 이루어지고 있다. 오적산에 대한 효능연구를 살펴보면, 실험동물에 대한 해열, 진통, 소염 작용⁴⁻⁷⁾, 신장질환에 있어 세뇨관의 재흡수 및 신사구체 여과율 촉진 작용^{8,9)}, 외인성 고지혈증에 대한 예방효과¹⁰⁾ 등이 보고되었으며, 자궁근종 세포의 사멸과 Apoptosis를 촉진하고¹¹⁾, 어혈병태와 관련된 혈액학적 평가수치가 호전¹²⁾되었음이 실험적으로 연구된 바 있고, 임신된 실험동물의 모체에 대한 생식독성¹³⁾ 및 암·수 실험동물에 대한 급성독성¹⁴⁾이 나타나지 않았음이 보고되어 안전성도 확인된 바 있다.

이처럼 오적산의 효능규명 및 안전성에 대한 연구는 다양하게 이루어졌으나, 최근 한의학계에서 관심이 증가되고 있는 유산균 발효를 이용한 발효 오적산에 대한 연구는 전무한 실정이다. 발효 한약은 전통 한약을 미생물이 잘 이용할 수 있도록 찌거나 삶은 다음, 공기 중의 미생물 또는 유산균과 같은 순수 분리 미생물을 이용하여 발효하는 것으로 약효 성분의 체내 흡수율 및 생체 이용률

을 강화시키는 방법으로 주목받고 있다¹⁵⁾. 현재 다양한 제법과 형태의 발효 한약이 개발되어 시장에서 새로운 수요를 창출 할 것으로 기대되나 아직 그 효능 및 안전성에 대한 검증은 미비한 상태이다. 이에 본 연구에서는 한방처방의 효능을 강화하기 위하여 오적산을 대표적인 장내미생물로서, 전통적으로 발효한 유제품에서 분리¹⁶⁾되는 *lactobacillus fermentum*을 이용하여 발효하였으며, 발효 오적산의 효능 규명 이전에 그 안전성에 대한 자료를 확보하고자 급성독성 실험을 실시하였다.

II. 대상 및 방법

1. 시험물질

오적산의 한약재 구성은 당귀, 천궁, 작약, 창출, 후박, 진피, 복령, 반하, 백지, 지실, 길경, 건강, 계지, 마황, 감초로 생산자 및 재배지역이 명확한 한약재를 구입하여 사용하였다(Table 1). 본 연구에서는 전탕 추출법(한국, 경서추출기 Cosmos-660)에 의한 오적산 추출을 실시하였으며 처방구성(Table 2)에 따른 각 한약재들을 무게의 10배에 해당하는 생수(화이트, 경남 산청군 삼장면 덕교리 800)에 넣어 1시간 침적한 다음 180분간 열탕 추출 하였다. 오적산의 발효는 1M NaOH로 시험물질의 pH를 8.0으로 조정 한 후, 121℃, 1.5 기압에서 15분간 가압멸균 후, 상온까지 냉각시켜 유산균을 1%(v/v)로 접종하였고, 37℃의 항온실에서 48시간 동안 통기배양하여 액체 발효하였다. 유산균은 한국식품연구원(Korea Food Research Institute: KFRI) 식품미생물 유전자은

행에서 *lactobacillus fermentum*(KFRI 145, ATCC 14931, Fermented beets)을 분양 받았으며, 발효 된 시험물질은 동결건조

기(한국, 일신 FD5512)를 사용하여 분말 형태로 조제하여 실험에 사용하였다(수율 : 28.56%).

Table 1. Raw Herbal Materials Used in This Study.

약재명	원산지	생산자(수입자)	소매자
당귀	한국	경북 영천시 금호읍 원제리 562 배동준	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
천궁	한국	경북 영주시 휴천동 39-3 임해구	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
작약	한국	경북 의성군 의성읍 상리리 133-6 경북농업기술원	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
창출	한국	경북 영천시 화북면 구전리 685 황보연수	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
후박	한국	제주시 남원읍 낙원1리 김재열	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
진피	한국	제주시 일도 2동 167-26 조보환	경기도 안성시 서운면 오촌리 22-4 새롬제약주식회사
복령	한국	강원도 영원군 주천면 주천리 박태화	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
반하	북한	서울 서대문구 제기동 930-4 동경종합상사(주)	대전광역시 동구 중동 23-4 백제허브
백지	한국	경북 안동시 안막동 7-15 권오석	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
지실	중국	경북 영천시 완산동 925-25 류수무역	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
길경	한국	경북 영주시 휴천동 39-3 임해구	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
건강	한국	충남 태안군 태안읍 삭산리 최인순	대전광역시 동구 중동 23-4 백제허브
계지	베트남	서울시 동대문구 제기동 860-18 대신무역	경북 영천시 금노동 377-26 류수
마황	중국	안동시 수하동 311-1 풍산제약	경북 안동시 수하동 311-1 풍산제약
감초	베트남	서울시 동대문구 제기동 930-4 신흥무역	경북 영천시 금노동 377-26 류수

Table 2. The Prescription of *Ojeok-san*(*Wuji-san*).

No.	Herb	Scientific Name	Dose(g)
1	당 귀	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	150.0
2	천 궁	<i>Cnidii Rhizoma</i>	131.0
3	작 약	<i>Paeoniae Radix</i>	150.0
4	창 출	<i>Atractylodes Rhizome</i>	375.0
5	후 박	<i>Magnoliae Cortex</i>	150.0
6	진 피	<i>Citri Unshius Pericarpium</i>	187.5
7	복 령	<i>Poria Sclerotium</i>	150.0
8	반 하	<i>Pinelliae Tuber</i>	131.0
9	백 지	<i>Angelicae Dahuricae Radix</i>	131.0
10	지실(지각)	<i>Ponciri Fructus Immaturus</i>	150.0
11	길 경	<i>Platycodonis Radix</i>	150.0
12	건 강	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	150.0
13	계 지	<i>Cinnamomi Ramulus</i>	131.0
14	마 황	<i>Ephedrae Herba</i>	187.5
15	감 초	<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>	112.5
Total weight			2436.5

2. 실험동물 및 사육환경

실험은 한국한의학연구원 동물실험실에서 실시하였으며, ICR(Mouse) 암·수컷(오리엔트 바이오, 경기도 성남시 중원구 상대원동 143-1) 4주령을 사용하였다. 동물입수 시, 외관을 육안으로 검사한 후, 1주일간 시험을 실시하는 동물실에서 순화시키고 그 중 건강한 동물을 골라 실험에 사용하였다. 순화 기간 중, 일반 임상증상을 관찰하여 건강한 동물을 암·수 20마리씩 선정하여 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리를 실시한 후, 본 실험에 사용하였다. 실험은 실험동물윤리위원회의 승인을 거쳐 이루어졌으며, 순화 및 실험기간 동안의 사육환경은 온도 23±3℃, 상대습도 50±10%, 환기횟수는 시간당 12~16회, 조명은 12시간 명암주기(점등 7:00, 소등 19:00), 조도는 150~300 Lx로 조정하여 일정한 사육환경 조건을 유지하였다. 그리고 실험동물용 고형사료(PMI Nutrition, USA)와 물은 자유 섭취 조건으로 하였다.

3. 실험군 및 한약재투여

5주령 마우스에 대한 급성 경구독성을 평가하기 위하여 각 주령의 마우스를 각각 4개의 용량군으로 나누었다(Table 3). 투여 경로는 한방 임상에서 가장 널리 이용되고 있는 경구 투여법을 이용하였으며, 본 연구에서 설정된 투여 용량은 “의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시 제 2005-60호, 2005.10.21)”에 따른 급성독성 한계용량인 2000 mg/kg을 초과하는 5000 mg/kg을 고농도로 설정하였으며, 고농도를 기준으로 하여 공비 0.5로 3개 군 및 대조군을 포함하여 모두 4개의 군으로 정하였다. 각 용량군의 한약재 추출물은 투여 직전에 3차 증류수에 희석하여 실험에 공시하였으며 동물을 하룻밤 절식시킨 후 배부 피부 고정법으로 고정하고 경구투여용 금속제 존데와 주사관을 이용하여 위내에 강제 경구 투여 하였다.

Table 3. Experimental Groups.

Group	Animal Number	Number of animal	Sex	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg/day)
C ^{a)}	1~5	5	Male	10	0
T ^{b)} ₁	6~10	5	Male	10	1250
T ₂	11~15	5	Male	10	2500
T ₃	16~20	5	Male	10	5000
C	21~25	5	Female	10	0
T ₁	26~30	5	Female	10	1250
T ₂	31~35	5	Female	10	2500
T ₃	36~40	5	Female	10	5000

a) C : Control group. b) T : Treatment group.

4. 임상증상 및 부검

임상 증상은 투여 직후부터 6시간 동안 매시간 관찰하였으며, 그 후 14일(1

일 1회) 동안 일반증상 관찰법에 의하여 관찰하였다¹⁷⁾. 모든 동물에 대하여 투여 전 그리고 투여 후 1, 3, 7, 14일에 체중

변화를 측정하였으며 실험 종료 후, CO₂로 마취하여 후대정맥을 통한 방혈을 실시한 후, 모든 장기에 대한 육안적 병변을 관찰하였다.

5. 통계학적 방법

통계분석법은 SPSS Package program (Ver 12.0)을 이용하여 일원배치분산분석(one-way analysis of variance, ANOVA)을 실시하였으며 대조군과 투여군 사이의 통계학적 유의차는 Duncan test에 의하여 평균과 표준편차를 구하고 통계처리 하였다.

Table 4. Mortality of Male and Female ICR Mice Treated with Fermented *Ojeok-san* (Wuji-san) Extract.

Sex	Group	Dose (mg/kg)	Days after treatment														LD ₅₀ (mg/kg)		
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14	
Male	C	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	>5000
	T ₁	1250	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	mg/kg
	T ₂	2500	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	mg/kg
	T ₃	5000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	mg/kg
Female	C	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	>5000
	T ₁	1250	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	mg/kg
	T ₂	2500	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	mg/kg
	T ₃	5000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	mg/kg

*Values are expressed as No. dead/No. animal.

III. 결 과

1. 치사율 및 LD₅₀

Table 4와 같이 0, 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량의 발효 오적산 추출물을 경구로 단회 투여 후 14일 동안 실험동물을 관찰한 결과, 모든 암·수 ICR 마우스에서 사망례가 관찰되지 않았다. 따라서 본 실험의 경우 한계용량(5000 mg/kg/day)까지 경구 투여하여도 사망례를 관찰할 수 없어 LD₅₀ 값은 산출되지 않았다.

2. 임상 증상

Table 5와 같이 0, 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량의 발효 오적산 추출물을 경구로 단회 투여 후 14일 동안 실험동물을 관찰한 결과 실험에 사용된 모든 암·수 ICR 마우스에서 보행장애, 행동이상, 웅크림, 설사, 부종, 호흡축박, 몸단장, 뛰어오름, 유루, 무기력증, 구토, 비루, 마비, 유언 등 시험 물질 투여와 관련된 어떠한 임상증상의 이상소견도 관찰되지 않았다.

3. 체중 변화

0, 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량의 발효 오적산 추출물을 경구로 단회 투여한 실험동물의 체중 변화를 관찰한 결과는 Fig. 1, 2와 같다. 경구 투여 후 시험물질 투여군과 대조군 모두 개시체중에 비하여 체중이 증가하였으나, 대조군의 체중과 비교하여 투여 전, 투여 후 1, 3, 7, 14일 모두 각 용량별의 발효 오적산 추출물을 투여한 군에서 유의한 체중의 증가나 감소는 관찰되지 않았다.

Table 5. Clinical Signs of Male and Female ICR Mice Treated with Fermented *Ojeok-san*(*Wuji-san*) Extract.

Variable	\ Sex	Male				Female			
	\ Group	C	T ₁	T ₂	T ₃	C	T ₁	T ₂	T ₃
	\ Dose(mg/kg)	0	1250	2500	5000	0	1250	2500	5000
	\ No. of animal	5	5	5	5	5	5	5	5
Ataxia		0/5*	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Bizarre Behavior		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Crouching		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Diarrhea		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Edema		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Gasping		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Crooning		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Jumping		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Lacrimation		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Letharg		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Nausea		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Nasal Discharge		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Paralysis		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Salivation		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

C : Control group, T₁ : Extraction of Fermented *Ojeok-san*(*Wuji-san*) 1250 mg/kg(day) medication group, T₂ : Extraction of Fermented *Ojeok-san*(*Wuji-san*) 2500 mg/kg(day) medication group, T₃ : Extraction of Fermented *Ojeok-san*(*Wuji-san*) 5000 mg/kg(day) medication group.

* : Values are expressed as No. abnormal/No. animal.

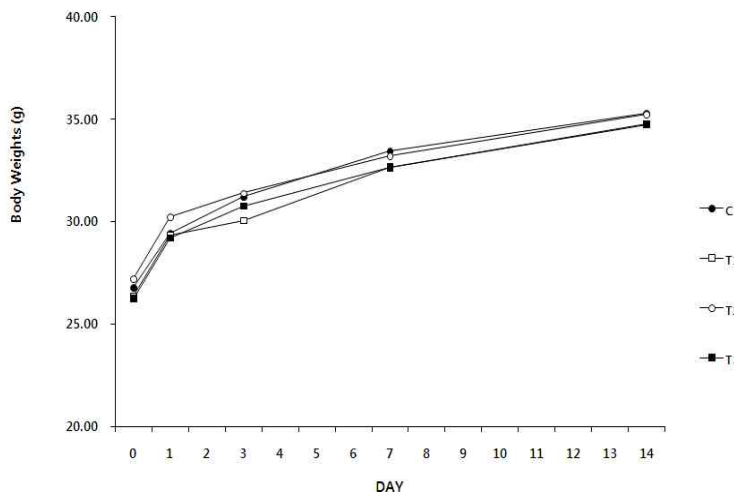


Fig. 1. Mean of body weight changes of ICR mice(male) orally treated with fermented *Ojeok-san*(*Wuji-san*) extract in acute toxicity.

C : control group, T₁ : 1250 mg/kg(day) administered group, T₂ : 2500 mg/kg(day) administered group, T₃ : 5000 mg/kg(day) administered group.

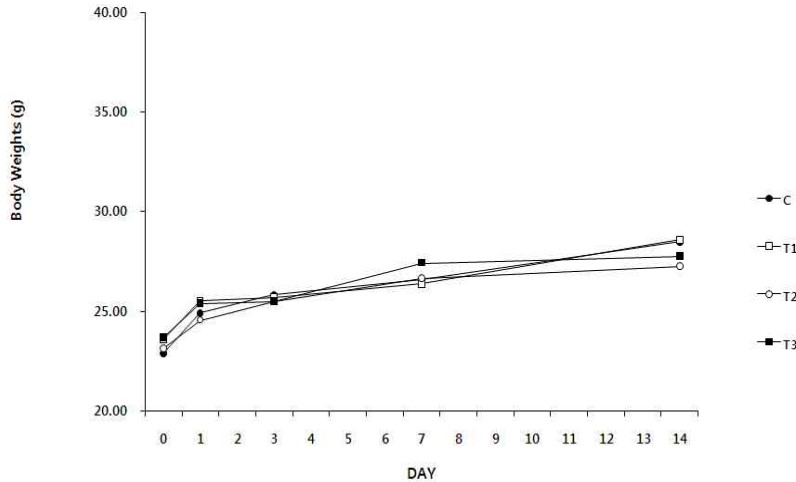


Fig. 2. Mean of body weight changes of ICR mice(female) orally treated with fermented *Ojeok-san*(*Wuji-san*) extract in acute toxicity.
 C : control group, T₁ : 1250 mg/kg(day) administered group, T₂ : 2500 mg/kg(day) administered group, T₃ : 5000 mg/kg(day) administered group.

4. 부검 소견

실험 종료 시, 모든 실험동물을 부검하여 주요 내부 장기의 육안적 소견을 관찰한 결과 Table 6과 같이 0, 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량의 발효 오적산 추출물을

투여한 모든 암·수 ICR 마우스에서 심장, 폐, 흉선, 간, 신장, 부신, 비장, 위, 대장 맹장 등 주요 내부 장기에 대한 외관상의 어떠한 이상 병변도 발견되지 않았다.

Table 6. Autopsy Finding of Male and Female ICR Mice Orally Treated with Fermented *Ojeok-san*(*Wuji-san*) Extract.

Variable	\ Sex	Male				Female			
	\ Group	C	T ₁	T ₂	T ₃	C	T ₁	T ₂	T ₃
	\ Dose(mg/kg)	0	1250	2500	5000	0	1250	2500	5000
	\ No. of animal	5	5	5	5	5	5	5	5
Heart		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Lung		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Thymus		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Liver		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Spleen		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Kidney		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Adrenal gland		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Intestine		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

C : Control group, T₁ : Extraction of Fermented *Ojeok-san*(*Wuji-san*) 1250 mg/kg(day) medication group, T₂ : Extraction of Fermented *Ojeok-san*(*Wuji-san*) 2500 mg/kg(day) medication group, T₃ : Extraction of Fermented *Ojeok-san*(*Wuji-san*) 5000 mg/kg(day) medication group.

* : Values are expressed as No. abnormal/No. animal.

IV. 고 찰

최근 한의학계에서는 체내 흡수율과 생체 이용률이 높은 발효한약에 대한 관심이 증가하고 있으며 다양한 제법과 형태의 개발이 기대되고 있다. 본 연구에서는 오적산의 효능을 강화하기 위하여 *Lactobacillus fermentum*을 이용하여 발효 오적산을 제조하였으며, 효능규명 이전에 안전성에 대한 자료를 확보하기 위하여 실험동물에 대한 급성독성실험을 실시하였다. 투여경로는 한방에서 가장 널리 이용되고 있는 경구투여법을 사용하였으며, 투여용량은 단회경구투여 최고용량인 5000 mg/kg¹⁸⁾을 고농도로 설정하였다. 발효 오적산은 진탕 추출한 오적산을 48시간 동안 유산균 발효 후 동결건조하여 0(control), 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량으로 암·수 ICR 마우스에 단회 경구투여 하였고, 이후 14일 간 치사율, 체중, 임상증상 및 부검 후 내부장기의 이상 병변 유무에 대한 육안적 소견을 관찰하였다. 발효 오적산 추출물에 대한 급성독성 시험을 실시한 결과, 0, 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량으로 발효 오적산 추출물을 투여한 모든 암·수 ICR 마우스에 대하여 사망례가 관찰되지 않았고, 이로 인하여 LD₅₀은 산출할 수 없었다. 또한 시험기간 동안 각 용량의 발효 오적산 추출물을 투여한 시험물질 투여군과 대조군이 경구 투여 후 1, 3, 7, 14일의 체중에서 유의한 차이가 나타나지 않았고, 전 시험기간 동안 특이한 임상증상이 나타나지 않았으며, 부검 소견에서도 내부 장기에 대한 어떠한 육안적 이상병변도 관찰되지 않았다. 본

실험에서는 단회투여 독성시험의 경우, 육안적 이상소견이 관찰된 장기 및 조직에 대하여 병리조직학적 검사가 포함되어야 한다는 “의약품등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시 제 2005-60호, 2005. 10.21)”에 따라 모든 실험동물에서 이상소견이 관찰되지 않았기에 조직검사는 시행되지 않았으나, 단회경구투여 독성시험의 저독성 기준인 2000 mg/kg을 훨씬 상회하는 5000 mg/kg 용량에서 실험동물에 독성이 나타나지 않았기에 발효 오적산은 급성독성이 없는 안전한 물질로 생각된다. 이와 같은 결과는 이전에 실시된 오적산의 급성독성 실험결과¹⁴⁾와 같이 암·수 ICR 마우스에 있어 LD₅₀은 5000 mg/kg을 상회할 것으로 생각되어 발효로 인한 급성독성이 발생하지 않는 것으로 사료되나, 추후 실험적 연구를 통하여 포괄적인 연구가 필요할 것이다.

V. 결 론

한방처방으로 널리 사용되고 있는 발효 오적산에 대한 급성독성을 실험적으로 평가하고자 ICR 마우스에 투여한 후 임상증상 및 부검소견, 그리고 치사율과 체중변화 등을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 시험기간 중 발효 오적산 추출물 투여군 및 대조군에서 사망동물이 관찰되지 않아, LD₅₀ 값은 산출되지 않았다.
2. 시험물질 발효 오적산 추출물 투여에 의한 어떠한 독성증상도 관찰되지 않았다.
3. 발효 오적산 추출물 투여로 인한 체중

변화 역시 관찰되지 않았다.

4. 실험 종료 시, 모든 동물의 장기에 대하여 육안적 병변을 관찰하였으나 이상 병변은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 보아 발효 오적산은 실험동물에 대하여 급성 독성이 없는 한의약물로서 그 효능규명을 통한 활용이 기대된다.

- 투 고 일 : 2009년 10월 30일
- 심 사 일 : 2009년 11월 2일
- 심사완료일 : 2009년 11월 9일

참고문헌

1. 이남현 등. EBM 기반 구축을 위한 오적산 연구 논문 분석. 대한한의학 방제학회지. 2008;16(2):1-9.
2. 강경화 등. 오적산의 형이상학적 고찰. 동의생리병리학회지. 2004;18(2):389-95.
3. 박혜정 등. 한약제제 보험급여 주상병과 처방분석. 대한본초학회지. 2006;21(4):1-10.
4. 한대회, 이학인. 오적산 전탕액이 해열 및 진통에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1984;5(1):72-86.
5. 박종기, 채우석. 오적산 엑기스 과립의 경구투여와 수침이 동통에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1992;9(1):273-91.
6. 문영희, 박영준. 오적산의 소염 진통효과에 관한 연구. 생약학회지. 1994;25(3):258-63.
7. 김종운 등. 오적산의 제형별 효능에 관한 연구. 경희한의대논문집. 1988;11:55-76.
8. 손숙영 등. 가미소창음자, 가미오적산 및 가미보중익기탕이 Gentamicin Sulfate로 유발된 白鼠腎損傷에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1990;13:27-59.
9. 신규원 등. 다용 한약처방 투여가 흰쥐의 신장기능에 미치는 영향. 대한예방한의학회지. 2005;9(1):119-33.
10. 김재형 등. 오적산이 흰쥐의 고지혈증에 미치는 영향에 대한 실험적 연구. 대한예방한의학회지. 2004;8(2):185-202.
11. 전미혜 등. 오적산이 자궁근종세포의 사멸과 Cell Apoptosis에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2003;16(2):45-55.
12. 서부일 등. 전탕방법의 변화에 의한 오적산 물추출액이 Hydrocortisone acetate로 유발한 어혈병태에 미치는 효과. 대한외관과학회지. 2001;14(1):182-9.
13. 박해보 등. 오적산이 실험동물의 모체에 미치는 생식독성학적 연구. 대한예방한의학회지. 2008;12(1):89-102.
14. 엄영란 등. ICR 마우스를 이용한 오적산의 급성독성 실험. 대한한방부인과학회지. 2009;22(3):135-42.
15. 조수인 등. 동백 발효 추출물 단기투여의 활성에 대한 연구. 대한본초학회지. 2006;21(2):55-62.
16. Abdelgadir WS et al. Characterization of the dominant microbiota of Sudanese fermented milk Rob. *International Dairy Journal*. 2001;11(1-2):63-70.
17. Hayes AW. Hayes Toxicology. New York:Raven press. 1984;17-9.
18. 장문석 등. SD계 흰쥐에 대한 태음조위탕의 급성 경구 독성 시험 연구. 동의생리병리학회지. 2008;22(6):1439-43.