

玄之草의 鎮痛 및 抗炎症 효과

주미선^{1#}, 정현욱^{1#}, 김효근¹, 박건혁², 윤유석³, 김영옥⁴, 김선여⁵, 오명숙^{1,2*}

1 : 경희대학교 약학대학 한약학과, 2 : 경희대학교 약학대학 나노의약생명과학과
3 : 모커리 한방병원 한방재활의학과 교실, 4 : 국립원예특작과학원 인삼특작부, 5 : 경희대학교 동서의학대학원

Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of Geranii Herba

Mi-Sun Ju^{1#}, Hyun-Uk Jeong^{1#}, Hyo-Geun Kim¹, Gun-Hyuk Park², You-Suk Youn³,
Young-Ock Kim⁴, Sun-Yeou Kim⁵, Myung-Sook Oh^{1,2*}

1 : Department of Oriental Pharmaceutical Science, Kyung hee University
2 : Department of Life and Nanopharmaceutical Science, Kyung hee University
3 : Department of Oriental Rehabilitation Medicine, Neck and Back Oriental Medicine Hospital
4 : Department of Herbal Crop Research, National Institute of Horticultural & Herbal Science
5 : Graduate School of East-West Medical Science, Kyung hee University

ABSTRACT

Objectives : The present study investigated the anti-nociceptive and anti-inflammatory properties of the water extract of Geranii Herba (The stem and leaves of *Geranium thunbergii* Sieb, et Zucc.) in the animal models of pain and inflammation.

Methods : We evaluated the anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of Geranii Herba extract (GHE) using the writhing test, tail-flick test, carrageenan-induced paw edema and xylene-induced ear edema models. Two dose of GHE (100 and 1000 mg/kg) was administrated orally to the mice. Control group received normal saline and ibuprofen (50 mg/kg) was used as a positive control drug.

Results : GHE 1000 mg/kg treated group showed an increased tail-flick response time in the tail-flick test and inhibitory effect on writhing syndrome induced by acetic acid. Treatment with GHE at the same dose inhibited ear edema induced by xylene and foot edema induced by carrageenan toxicity.

Conclusion : The results demonstrate that GHE has anti-nociceptive and anti-inflammatory effects in the various models of nociception and inflammation.

Key words : Geranii Herba, anti-nociceptive, anti-inflammatory, tail-flick, carrageenan, writhing syndrome, xylene

서 론

玄之草는 현초(玄草, Geranii Herba) 혹은 노관초(老觀草)라고 하며 쥐손이풀과의 한해살이풀인 이질풀(*Geranium thunbergii* Sieb, et Zucc)의 지상부를 사용한다¹⁾. 성미는辛苦平하며 祛風除濕, 止瀉, 疎經, 活血, 建筋骨 하고, 通絡脈하는 효능¹⁾이 있으며, 痢疾에 要藥이다³⁾. 玄之草는 tannin 화합물로 geraniin, corilagin, ellagic acid, gallic acid 및 flavonoid 화합물로 quercetin, kaempferol, kaempferol-

7-rhamnoside 을 함유한다¹⁾. 玄之草에 대한 기존 연구로는 황색포도상구균, 연쇄상구균, 폐렴쌍구균, 이질균에 대한 항균 효과와 유행성바이러스에 대한 항바이러스 작용¹⁾ 및 고압용매를 사용한 추출물이 가지는 항산화 능력⁵⁾이 보고된 바 있다.

통증은 조직을 손상시킬 수 있는 위협을 감지하여 방지하거나 그 정도를 최소화 할 수 있는 인체의 방어 작용이다. 통증의 발생 원인으로서는, 외상 및 기타 물리적 요인에 의한 신경세포 손상, 면역반응 및 기관이나 조직에 도달하는 혈류의 이상 등이 있다⁶⁾.

#제1저자 : 저자의 연구 기여도가 동일함.

*교신저자 : 오명숙, 서울시 동대문구 회기동1 경희대학교 약학대학 한약학과 본초학교실.

· Tel : 02-961-9436. · E-mail : msok@khu.ac.kr.

· 접수 : 2010년 8월 10일 · 수정 : 2010년 9월 2일 · 채택 : 2010년 9월 13일

염증은 인체의 손상 및 감염 등에 대한 일차적인 보호 작용으로서, 물리화학적 요인, 면역학적 요인⁷⁾ 등에 의해 발생하며 발적, 발열, 부종, 통증을 동반한다. 염증이 유발되면 혈류량이 증가하여 열감과 발적이 나타나고, 혈액 내의 neutrophils 등이 혈관 밖 조직으로 투과되어 부종을 유발하며 염증 부위의 prostaglandin 증가 및 cytokine 활성화를 통해 통증이 유발된다.

통증 및 염증의 완화에는 비스테로이드계 소염진통제(Non-steroidal anti-inflammatory drugs)가 주로 사용되는 반면, 소화불량, 위장 출혈 및 심혈관계 이상반응 등의 부작용⁸⁾이 보고된 바 있다. 따라서, 小茴香, 薊蘿子⁹⁾와 같이 비교적 부작용이 적은 한약재에서 새로운 진통 및 항염증제의 가능성을 찾기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

玄之草는 국내 뿐 아니라 일본 및 중국에서도 많이 응용⁶⁾되고 있으며, 玄之草의 성분 중 하나인 4-hydroxykobusin이 RAW264.7 세포에서 NF- κ B 억제제를 통한 항염증 효과로 세포 사멸을 억제 한다¹⁰⁾는 보고가 있으나, 현재까지 동물 모델에서 현지초의 진통 및 항염증 연구가 수행된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 玄之草 물 추출물의 진통 및 항염증 효과를 실험적 연구를 통해 밝히고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

본 실험에서 사용한 玄之草는 경북 봉화에서 재배된 것을 이용하였으며 정도약업사(Seoul, Korea)에서 구입하였다. 잡질을 제거한 玄之草에 15배의 증류수를 가하여 2시간 동안 환류추출한 후 감압여과(Whatman No.2) 하였다. 여과액을 -60℃ 이하에서 얼려 동결건조 하였고(FDU-550R; Eyela Co, Tokyo, Japan) 17.50%의 玄之草 물 추출물(이하 GHE)을 수득하였다. -20℃에서 보관 후 실험 시 용매에 녹여 사용하였다. 표본시료는 경희대학교 약학대학 본초학교실 에 보관하였다.

2) 실험동물

실험동물 및 사료는 (주) 대한 바이오링크(Eumseong, Korea)에서 구입하여 사용하였다. ICR계 자성 mouse (35 ± 1 g)는 일정한 조건(온도: 22 ± 1℃, 습도: 55 ± 3%, 12시간 light/dark 주기)으로 7일간 적응시켰으며, 각 군당 5마리씩 사용하였다. GHE는 0.9% 생리식염수에 현탁하여 100 mg/kg, 1000 mg/kg로 경구 투여하였으며, 양성대조군으로서 ibuprofen 50 mg/kg을 경구 투여하였다. 대조군은 0.9% 생리식염수를 동일 용량으로 경구 투여하였다.

3) 시약

실험에 필요한 ibuprofen, acetic acid, carrageenan, xylene 등은 Sigma-Aldrich사(St. Louis, USA)에서 구입하였다. 본 실험에 사용된 모든 시약은 분석용 등급 이상으로 사용하였다.

2. 방법

1) Tail-flick 법에 의한 진통효과 측정

시료를 경구 투여하고 30분 뒤에 tail-flick 법을 이용해 진통효과를 측정하였다. Tail-flick법은 실험동물을 tail flick 측정 장치에 올려놓고 꼬리 말단에서 약 15 mm 되는 부위에 열 자극을 가해 실험동물이 꼬리를 회피 할 때까지의 시간을 측정하는 방법이다. 조직 손상을 막기 위해 10초의 제한시간(cut-off time)을 두었다^{11,12)}. 본 실험에서 측정 장치는 tail flick analgesia meter model 33 (IITC life science Inc, California, USA)을 사용하였다.

2) Acetic acid writhing 법에 의한 진통효과 측정

시료를 경구 투여하고 30분 뒤에 Whittle 방법^{13,14)}에 준하여 진통효과를 측정하였다. Whittle방법은 1% acetic acid 생리식염수를 10 g당 0.1 ml 기준으로 복강투여 하여 writhing syndrome을 유발하는 방법이다. 개별 케이지에서 10분 간 writhing syndrome 횟수를 측정하였다.

3) Xylene 유도 염증 억제효과 측정

시료를 경구 투여하고 30분 뒤에 xylene으로 염증을 유발하여 GHE의 항염증 효과를 확인하였다. Xylene은 오른쪽 귀 안쪽과 바깥쪽에 각각 30 μ l를 처리하였으며 왼쪽 귀는 대조군으로 사용하기 위해 xylene 대신 생리식염수를 같은 방법으로 처리하였다. Xylene 처리 2시간 후 희생시켜 양쪽 귀를 절제하였다. 8 mm 직경의 콜크 보러(cork borer)를 사용해 절제한 귀 조직의 같은 부분을 동일한 크기로 절제하여 미량 저울을 통해 무게를 측정하였다¹⁵⁾.

4) Carrageenan 유도 염증 억제효과 측정

시료를 경구 투여하고 30분 뒤에 carrageenan을 이용해 항염증 효과를 확인하였다. 1% carrageenan을 좌측 후지 족척에 투여하였으며 오른쪽 족척은 대조군으로 사용하기 위해 아무런 처치를 하지 않았다. Carrageenan 투여 1시간, 2시간, 3시간 후에 각 개체의 양쪽 족척 두께를 micrometer를 사용해 측정하였다. Carrageenan을 투여한 좌측 족척의 두께를 carrageenan 처리를 하지 않은 우측 족척의 두께에 대한 백분율로 표시하였다¹⁶⁾.

3. 통계처리

모든 측정값은 mean \pm SEM으로 표시하였다. 본 연구의 통계처리는 GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA) 프로그램을 사용하였으며, one-way ANOVA (Dunnett's multiple comparison test)와 t-test (Mann-Whitney)를 이용하여 평균값의 유의성을 5% 미만의 한계로 조사하였다.

결 과

1. Tail-flick 법에 의한 진통 효과 측정

Tail-flick 법에 의한 GHE의 진통 효과를 측정하여 Fig

1.에 표시하였다. 대조군은 5.55 ± 0.07초 동안 발열부위에 꼬리를 위치하고 있었다. 양성대조약물인 ibuprofen 50 mg/kg과 GHE 100 mg/kg 투여군은 대조군에 비해 tail-flick time이 증가하여 진통 작용은 나타냈으나, 통계적인 유의성은 보이지 않았다. 반면, GHE 1000 mg/kg를 투여한 군은 대조군에 비해 증가된 6.39 ± 0.23초 동안 발열 부위에 꼬리를 위치하여 통계적으로 유의한 진통효과를 나타내었다.

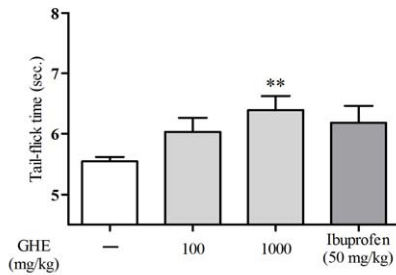


Fig 1. Anti-nociceptive effect of GHE in the tail-flick test. GHE (100 and 1000 mg/kg) in saline was administered orally and tail-flick test was performed after 30 min. The time to flick the tail was recorded. To prevent tissue damage, 10 sec of cut-off time was imposed. Total tail-flick times were given as the mean ± SEM. ** $p < 0.01$ compared with the control group.

2. Acetic acid writhing 법에 의한 진통효과 측정

Acetic acid writhing 법을 이용해 GHE의 진통 효과를 측정하여 Fig 2.에 표시하였다. 대조군은 10분 동안 50.5 ± 1.69회의 writhing을 보였다. 양성대조약물군인 ibuprofen 50 mg/kg 군에서는 34.0 ± 2.53회의 writhing 하였으며, GHE 100 mg/kg 군에서는 진통효과가 나타나지 않은 반면 GHE 1000 mg/kg를 투여 받은 군은 36.0 ± 2.41회의 writhing을 나타내어 양성대조약물에 준하는 진통효과를 확인할 수 있었다.

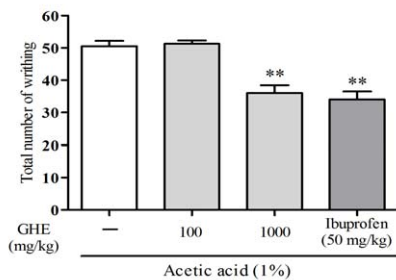


Fig 2. Anti-nociceptive effect of GHE in acetic acid-induced writhing test. GHE (100 and 1000 mg/kg) in saline was administered orally and acetic acid-induced writhing test was performed after 30 min. Writhing syndrome was counted during 10 min. Total number of writhing syndrome was given as the mean ± SEM. ** $p < 0.01$ compared with the control group.

3. Xylene 유도 염증 억제효과 측정

Xylene을 이용한 귀 부종 유발 실험을 통해 GHE의 항염증 효과를 측정하여 Fig 3에 표시하였다. 대조군은 xylene 처리 2시간 후 생리식염수를 처리한 왼쪽 귀에 비해 오른쪽

귀의 무게가 34.28 ± 4.75% 증가하였다. Ibuprofen 50 mg/kg를 투여한 군에서는 13.37 ± 6.04% 증가하였으며 GHE 100 mg/kg를 투여한 군은 24.84 ± 2.14% 증가하였고, GHE 1000 mg/kg를 투여한 군은 20.63 ± 3.23% 증가하여 GHE가 농도 의존적인 염증 억제효과를 나타내었다.

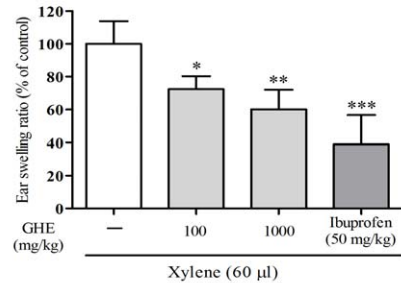


Fig 3. Anti-inflammatory effect of GHE in xylene-induced ear edema model. GHE (100 and 1000 mg/kg) in saline was administered orally. After 30 min, xylene (30 μ l) was applied to anterior and posterior surfaces of right ear. The left ear was considered as control. 2 hr after xylene application, mouse was killed and both ears were removed. Circular sections were taken using a cork borer with a diameter 8 mm and weighted. The increase in right ear section was converted to the percentage of untreated left ear section (ear swelling ratio). Total ear swelling ratio was given as the mean ± SEM. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$ compared with the control group.

4. Carrageenan 유도 족척 부종 억제효과 측정

Carrageenan을 사용해 유도한 족척 부종 실험에서 GHE의 염증 억제효과를 측정하여 Fig 4.에 표시하였다. Carrageenan 투여 2시간 후에 각 군 간의 차이(data not shown)가 가장 크게 나타나 이를 결과 값으로 사용하였다. 대조군은 족척 두께가 carrageenan을 처리하지 않은 오른쪽 족척에 비해 20.06 ± 3.66%가 증가한 양상을 나타내었으며, 양성대조군인 ibuprofen 50 mg/kg를 투여한 군은 13.65 ± 1.78% 증가하였다. GHE 100 mg/kg를 투여한 군은 부종 억제 양상은 나타내었으나 유의성 있는 결과를 보여주지 못하였지만 GHE 1000 mg/kg를 투여한 군은 13.78 ± 1.82% 증가하여 양성대조약물의 효과에 준하는 염증 억제효과를 보여주었다.

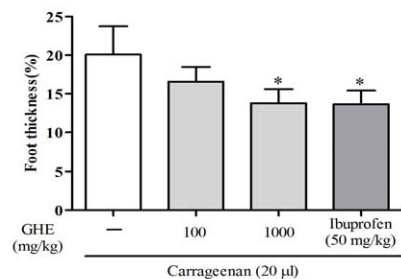


Fig 4. Anti-inflammatory effect of GHE in carrageenan-induced foot edema model. GHE (100 and 1000 mg/kg) in saline was administered orally. After 30 min, mice was injected 20 μ l of 1% carrageenan into the subplantar side of the left hind paw. 2 hr later, we measured carrageenan treated foot (left side) and this value converted to the percentage of untreated right foot thickness. Total foot thickness (%) was given as the mean ± SEM. * $p < 0.05$ compared with the control group.

고찰

본 연구에서는 GHE의 진통 및 항염증 효과를 알아보기 위해 여러 가지 통증 및 염증 동물 모델에서 실험을 진행하였다. 열 자극을 이용한 tail-flick 법과 화학적 자극을 사용한 writhing 법을 통하여 GHE의 진통효과를 측정하였으며 xylene을 사용한 귀 부종 유발 실험과 carrageenan 투여에 의한 족 부종 유발 실험을 통하여 항염증 효과를 확인하였다.

첫 번째로 tail-flick법을 시행하여 진통효과를 측정하였으며 그 결과 GHE 1000 mg/kg을 투여 한 군에서 유의성 있는 결과를 확인하였다(Fig 1). Tail-flick 법은 약물의 통증 억제 가능성 확인을 위해 *in vivo* 모델에서 주로 사용되는 실험법으로, 감각수용기-감각신경-반사중추-운동신경-반응기의 5개 요소로 이루어지는 척수반사(spinal reflex) 억제효과를 측정하는 방법이다¹⁷⁾. 본 실험 결과 GHE가 척수 반사궁에서 발생하는 통증 반응을 억제하는 작용이 있는 것으로 나타났다.

두 번째로 acetic acid에 의한 histamine, prostaglandin, bradykinin 등의 분비 축진을 통해 통증을 유발시키는 writhing법을 사용해 GHE의 진통효과를 측정하였다¹⁸⁾. 이 실험 결과 GHE 1000 mg/kg 투여 군이 양성대조약물에 비견되는 진통 효과를 나타내었다(Fig 2). 위의 결과로부터 GHE가 통각 신경 활동에 작용할 뿐만 아니라 통증 연관 내분비 물질 분비 조절 작용에도 영향을 주어 진통 효과를 나타내는 것으로 유추할 수 있었다.

Xylene은 조직에 화학적 자극을 가해 histamine, bradykinin 등의 분비를 촉진시켜 염증 반응을 유발¹⁹⁾하며, 이로 인해 혈류량의 증가 및 손상부위에서 neutrophils 등의 응집이 일어나 부종이 발생한다. 본 실험 결과 GHE가 농도 의존적으로 염증성 부종 억제 효과를 나타냄을 확인하였다(Fig 3). 다음으로 carrageenan 투여를 통한 족척 부종 유발을 통해 GHE의 항염증 효과를 살펴보았다. Carrageenan은 histamine과 serotonin 분비를 촉진시켜 bradykinin의 양을 증가시키는 물질로, prostaglandin의 분비가 촉진되어 염증 반응 및 부종²⁰⁾이 발생한다. 위 실험 결과 GHE 1000 mg/kg를 투여한 군에서 대조군에 비해 부종 발생이 억제됨을 확인하였다(Fig 4). 玄之草에 함유되어 있는 kaempferol이 NF- κ B 조절을 통한 항염증 효과가 보고되어 있고²¹⁾, 상기 염증 모델에 공통적으로 관여하는 기전이 histamine과 bradykinin²²⁾ 분비에 의한 것이므로 GHE가 염증 반응을 일으키는 내분비 물질 분비 억제를 통해 항염증 효과를 가지는 것으로 생각된다. GHE가 항염증효과를 나타내는 정확한 기전은 향후 연구를 통해 규명되어야 할 것으로 사료된다.

한의학에서는 염증에 의한 痛症을 痺證에 속하는 질환으로 분류하고 있다. 痺證은 인체 내에 邪氣가 侵入해 經絡을 막아 야기되는 病症을 말하는데, 주로 風·寒·濕 세 종류의 邪氣가 침범하여 痛症이나 浮腫을 발생시키는 것으로 알려져 있다²³⁾. 玄之草의 祛風除濕 효능이 신체 내에 침입한 風邪나 濕邪를 체외로 방출시켜 痛症 혹은 炎症의 병인을 제거하는 것으로 생각된다. 이와 더불어, 玄之草의 活血祛瘀하는 작용이 風濕에 의해 발생한 凝血 또는 瘀血에 대해 효과를 나타내어 浮腫 억제 효과를 나타내는 것으로 사료된다. 본 실험에서 실험적 지표를 통해 위와 같은 한의학적 이론에 근거한 玄之草의

鎮痛 및 抗炎症 효과를 증명하였으며, 본초학적으로 祛風除濕하는 약재가 염증성 통증에 효과를 보일 수 있다는 이론²⁴⁾과 活血祛瘀하는 약재가 通脈絡하여 浮腫을 억제할 수 있다는 것을 입증하였다²⁵⁾. 본 결과를 종합하면 관절염, 통풍 등과 같은 염증 및 통증 질환에 GHE가 후보약물이 될 수 있을 것으로 사료된다.

결론

본 연구에서 GHE의 진통 및 항염증 효과를 ICR mouse에서 확인하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Tail-flick 법에 의한 진통효과 측정 결과 GHE 1000 mg/kg 단회투여가 척추 반사에 의한 통증을 억제함을 확인하였다.
2. Writhing 법에 의한 진통효과 측정에서 GHE 1000 mg/kg 단회투여가 통증에 의한 writhing syndrome을 효과적으로 억제하는 것을 확인하였다.
3. Xylene에 의한 염증 반응 실험에서 GHE 1000 mg/kg 단회투여가 염증에 의한 귀 부종을 효과적으로 억제하는 것을 확인하였다.
4. Carrageenan에 의한 염증 반응 실험에서 GHE 1000 mg/kg 단회투여가 염증에 의한 족척 부종을 억제하는 것을 확인하였다.

이상의 다양한 통증 및 염증 유발 실험에서 GHE의 진통 및 항염증 효과를 확인하였다.

감사의 글

본 연구는 경희대학교 대학원의 2008학년도 우수연구논문 장학금 사업에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

1. 안덕균 외. 韓國本草圖鑑. 敎學社. 2006 : 310-1.
2. 이시진 외. 本草綱目. 도서출판 여일. 2007 ; 13 : 330.
3. 과학·백과사전출판사. 약초의 성분과 이용. 일월서각. 1991 : 354-5.
4. 한국 약용식물학 연구회. 종합 약용식물학. 학창사. 2001 : 207.
5. MB Kim, JS Park, SB Lim. Antioxidant activity and cell toxicity of pressurized liquid extracts from 20 selected plant species in Jeju, Korea. Food Chemistry. 2010 ; 122(3) : 546-52.
6. Patrick D. 통증학. 통증학 편찬위원회. 2002 ; 3-39.
7. 강대영 외. 병리학. 대한병리학회. 2007 ; 76-101.

8. Sánchez-Borges M. NSAID Hypersensitivity (Respiratory, Cutaneous, and Generalized Anaphylactic Symptoms). *Medical Clinics of North America*. 2010 ; 94(4) : 853-64.
9. 반상석, 박지하, 이은숙, 해운, 이병욱, 서부일. 鎮痛, 消炎效果 및 關節炎에 미치는 小茴香과 蒔蘿子の 效能 比較 研究. *대한본초학회지*. 2002 ; 17(2) : 1-10.
10. Pokharel YR, Liu QH, Oh JW, Woo ER and Kang KW. 4-Hydroxykobusin inhibits the induction of nitric oxide synthase by inhibiting NF- κ B and AP-1 activation. *Biological and Pharmaceutical B*. 2007 ; 30(6) : 1097-101.
11. Fred E, D'Amour and Donn L. Smith. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1941 ; 72 : 74-9.
12. William D. Gray, Arnold C. Osterberg and Thomas J. Scuto. Measurement of the analgesic efficacy and potency of pentazocine by the D' Amour and Smith method. *J Pharmacol Exp Ther*. 1970 ; 172 : 154-62.
13. Collier HO, Dinneen LC, Johnson CA, Schneider C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Brit J Pharmacol*. 1968 ; 32 : 295-310.
14. Nakamura H, Shimoda A, Ishii K, Kadokawa T. Central and peripheral analgesic action of non-acidic non-steroidal anti-inflammatory drugs in mice and rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986 ; 282 : 16-25.
15. Hosseinzadeh H, Ramezani M, Salmani G. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Zataria multiflora* Boiss extracts in mice and rats. *J Ethnopharmacol* 2000 ; 73 : 379-85.
16. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drug. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1962 ; 11 : 544-7.
17. Nakamura H, Shimoda A, Ishii K, Kadokawa T. Central and peripheral analgesic action of non-acidic non-steroidal anti-inflammatory drugs in mice and rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986 ; 282 : 16-25.
18. Raj PP. Pain mechanisms. *Mos-by-Year Book: Missouri*. 1996 : 12-23.
19. Li X, Yang YB, Yang Q, Sun LN, Chen WS. Anti-inflammatory and analgesic activities of *chaenomeles speciosa* fractions in laboratory animals. *J Medicinal Food*. 2009 ; 12(5) : 1016-22.
20. Di Rosa M. Biological properties of carrageenan. *J Pharm Pharmacol*. 1972 ; 24 : 89-102.
21. Kim JM, Lee EK, Kim DH, Yu BP, Chung HY. Kaempferol modulates pro-inflammatory NF- κ B activation by suppressing advanced glycation endproducts-induced NADPH oxidase. *Age*. 2010 ; 32(2) : 197-208.
22. Busnardo TCPM, Padoani C, Mora TC, Biavatti MW, Fröde TS, Bürger C, Claudino VD, Dalmarco EM, Souza MMd. Anti-inflammatory evaluation of *Coronopus didymus* in the pleurisy and paw oedema models in mice. *J Ethnopharmacol*. 2010 ; 128(2) : 519-25.
23. 배병철. (國譯) 황제내경 : 素問、靈樞 / 裴秉哲 譯. 成輔社. 2000 : 191-194.
24. 한방약리학 교재편찬위원회. 한방약리학. 신일북스. 2009 : 109-111.
25. 서부일, 이제현, 최호영, 권동렬, 부영민. 한약본초학. 영림사. 2004 : 575.