대한한의학 방제학회지 제20권 2호 FORMULA SCIENCE 20(2):55~63, 2012

랫드에서 방풍통성산의 안전성 연구

정고은[1], 이경진[1], 이철원[2], 곽인석[3], 이장천[1], 안원근[1,2]
[1]부산대학교 한의학전문대학원 약물의학부, [2]부산대학교 해양생물기술연구소, [3]신라대학교 생물과학과

ABSTRACT

A Study on the Safety of *Bangpungtongsung-san* in Rats

Ko-Eun Jung[1], Kyoung-Jin Lee[1], Chul-Won Lee[2], In-Seok Kwak[3], Jang-Cheon Lee[1], Won-Gun An[1,2]
[1]Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan National University
[2]Institute of Marine BioTechnology, Pusan National University
[3]Dept. of Biological Science, Sil-La University

Objectives : This study was conducted to investigate the safety of *Bangpungtongsung-san* in rats.

Methods : The safety of this prescription on acute toxicity was evaluated by single dose toxicity study. Rats were orally administrated in a single dose of 0 and 2,000 mg/kg(limited dose) *Bangpungtongsung-san*. There were 7 rats in each groups. All animals were sacrificed after 14 days of treatment. After single administration, mortality, clinical signs, and body weight changes were observed for 14 days. Three parameters(autopsy finding, clinical chemistry, and hematology) were tested on the last day.

Results : In this study with rats, *Bangpungtongsung-san* treatment did not show any acute toxicity. No mortality was noted for 14 days of treatment. There were no adverse effects on clinical signs, body weight changes, and autopsy finding at all treatment groups. The clinical chemistry

• 교신저자 : 안원근
• 경남 양산시 물금읍 범어리 부산대학교 한의학전문대학원
• Tel : 051-510-8455 Fax : 051-510-8437 E-mail : wgan@pusan.ac.kr
• 접수 : 2012/ 11/ 17 채택 : 2012/ 11/ 27

parameters attesting to liver and kidney functions as well as the hematological parameters were within the normal ranges.

Conclusions : It is considered that LD_{50} of *Bangpungtongsung-san* is over 2,000 mg/kg in oral administration by rats. This finding of the safety of *Bangpungtongsung-san* is expected to strengthen the position of this prescription as nontoxic medicine.

Key word : *Bangpungtongsung-san*, Acute toxicity, Safety, LD_{50}, Rats

Ⅰ. 서 론

방풍통성산[*Bangpungtongsung-san*(BPTS)]은 劉完素의 ≪黃帝素問宣明論方≫에서 諸風證을 치료하기 위한 처방으로 나타난 이후[1], 울체된 열이 배출되지 못하여 발생하는 각종 피부질환, 발열, 두통, 현훈, 광증, 비창, 비치, 천식, 편도염 등이 생겼을 때, 혹은 평소에 체열이 높은 사람이 감기에 걸렸을 때, 또는 고열이 나면서 목에서 쇳소리가 나는 마른기침이 나타날 때에 주로 사용하는 처방이다. 더욱이 본 처방은 모든 풍열증 혹은 중풍으로 말을 하지 못하는 것, 갑자기 말을 하지 못하는 것, 어린이가 경풍, 적열, 마마 및 홍역에 걸려 발진이 속으로 들어가서 위험하게 된 것, 풍열로 헌데나 옴이 생기는 것, 얼굴과 코에 붉은 뾰루지나 두드러기가 돋는 것, 또한 열이 심하여 풍이 생겨 혀가 뻣뻣해지는 것 및 열이 맺혀 대소변이 나오지 않는 것 등을 풀어주는 처방이다[1-4].

최근 방풍통성산의 투여가 체지방율과 체질량지수(BMI) 등 비만관련 지표들을 유의성 있게 감소시키는 등의 항비만 효능이 확인되어지고 있고[5-7]. 방풍통성산이 LPS로 유도된 대식세포에서 MAPKs (ERK, JNK 및 p38)와 NF-κB의 신호전달 경로를 제어하므로 nitric oxide, prostaglandin E_2, tumor necrosis factor-α 및 interleukin-6를 포함한 염증성 매개자의 생성을 억제하여 항염증 효과 및 carrageenan-induced paw edema assay를 이용한 항부종 효과가 증명되었다[8]. 또한 방풍통성산의 항알러지와 면역반응 효과[9] 및 혈압강하 효능[10] 등의 연구가 보고되고 있다. 이와같이, 방풍통성산의 효능에 대한 연구는 다각적으로 이루어지고 있는 반면, 방풍통성산의 안전성에 대한 연구는 미비한 실정이다.

방풍통성산의 구성약재 분석하여 보면, 防風·麻黃은 解表藥으로서 피부에 있는 風熱을 땀으로, 荊芥·薄荷는 머리에 있는 風熱을 코를 통해, 大黃·芒硝는 腸·胃에 있는 風熱을 大便으로, 滑石·梔子는 決瀆에 있는 風熱을 小便으로 排泄시키며, 石膏와 桔梗을 肺와 胃를 서늘하게 하고, 連翹와 黃芩은 모든 경락의 떠돌아다니는 火를 제거하며, 川芎·當歸·芍藥은 肝의 血을 조화롭게 하며, 甘草와 白朮은 胃氣를 조화롭게 할뿐만 아니라 脾臟도

(1) 防風 川芎 當歸 芍藥 大黃 薄荷葉 麻黃 連翹芒硝 各半兩 石膏 黃芩 桔梗 各一兩 滑石 三兩 甘草 二兩 荊芥 白朮 梔子 各一分. 上爲末 每服二錢 水一大盞 生薑三片 煎至六分 溫服. 涎嗽 加半夏半兩 薑製.

튼튼하게 한다[11]. 이처럼 이 처방은 肺, 肝, 脾, 腎, 胃, 大腸 등 臟腑에 영향을 끼치는 것을 목표로 구성되어있으므로 해당 장부에 대한 처방 투여의 안정성을 실험을 통해 밝혀야 할 필요가 있다.

그러므로, 본 연구에서는 방풍통성산의 독성을 규명하기 위해 식품의약품안전청의 독성시험기준[12,13] 규정에 따른 단회투여독성시험[14-19]을 실시하여 랫드의 반수치사량(LD_{50})을 산출하고자 하였으며, 또한 혈액생화학적 검사를 통한 간 및 신장독성의 유무를 확인하고자 하였고, 혈액학적 검사에 의한 혈액의 비정상 유무를 조사하였다. 이러한 결과들을 근거로 하여 방풍통성산의 안전성을 평가하고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 약재의 구입, 추출 및 조제

방풍통성산을 구성하는 모든 한약재는 (주)옴니허브로부터 구입하였다. 본 실험에서는 전탕추출법(대웅약탕기, 한국)을 이용하여 방풍통성산을 추출하였으며, 처방구성은 ≪東醫寶鑑≫의 용량[(2)]에 의거 1錢을 4g으로 환산하여 혼합하고(Table 1), 그 중량의 10배에 해당하는 물에 3시간 동안 열탕추출한 후, filter paper로 여과하였고 그 후, 동결건조기(SFDSM06, 삼원, 한국)로 여과액을 분말형태로 만들어 시료로 이용하였다(수율: 19.5 %).

Table 1. Composition of *Bangpungtongsung-san* Used in This Study

약재명	생약명	1첩 함량 (g)
활 석	*Talcum*	6.8
감 초	*Glycyrrhizae Radix*	4.8
석 고	*Gypsum Fibrosum*	2.8
황 금	*Scutellariae Radix*	2.8
길 경	*Platycodi Radix*	2.8
방 풍	*Saposhnikoviae Radix*	1.8
천 궁	*Cnidii Rhizoma*	1.8
당 귀	*Angelicae Gigantis Radix*	1.8
적작약	*Paeoniae Radix Rubra*	1.8
대 황	*Rhei Rhizoma*	1.8
마 황	*Ephedrae Herba*	1.8
박 하	*Menthae Herba*	1.8
연 교	*Forsythiae Fructus*	1.8
망 초	*Natrii Sulfas*	1.8
형 개	*Schizonepetae Spica*	1.4
백 출	*Atractylodis Rhizoma Alba*	1.4
치 자	*Gardeniae Fructus*	1.4
생 강	*Zingiberis Rhizoma Crudus*	1.4
Total amounts		41.8

2. 실험동물 및 사양관리

경기바이오센터 동물실험실에서 본 시험을 수행하였으며, 6주령의 SPF Sprague-Dawley 랫드(Charles River, Korea)를 사용하였다. 랫드를 검사한 후, 1주일간의 순화기간을 거친 다음 건강한 랫드를 선발하여 실험에 이용하였다. 사육환경은 온도(22 ± 2℃), 습도(60 ± 5%), 조명시간 12시간(6:00-18:00), 조도(150-300 Lux)를 유지하였고 랫드용 고형사료를 멸균하여 자유 급식하였다. 또한, 물은 살균 소독한 물을 자유 섭취시켰다. 본 시험은 경기바이오센터의 실험동물 관리 및 규정을 준수하여 수행하였다.

(2) 滑石一錢七分, 甘草一栓二分, 石膏·黃芩·桔梗各七分, 防風·川芎·當歸·赤芍藥·大黃·麻黃·薄荷·連翹·芒硝各四分半, 荊芥·白朮·梔子各三分半, 右剉, 作一貼, 入薑五片, 水煎服.

3. 투여용량의 설정 및 투여방법

OECD guideline[20]의 시험물질에 대한 급성독성 시험법에 의하면, 시험물질을 단회투여할 때 2,000 mg/kg을 한계용량으로 추천하고 있다. 따라서 용량설정을 위한 예비시험에서 0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg의 용량으로 각각 2마리의 암·수 랫드에게 단회경구 투여한 결과, 모든 투여군에서 독성소견이 나타나지 않아, 본 시험에서는 2,000 mg/kg의 방풍통성산 투여군을 한계용량군으로 설정하였고, 멸균수를 투여한 대조군(positive control group)과 무 투여 대조군(negative control group)을 두어 시험을 수행하였으며, 각 군당 7마리의 랫드를 이용하였다. 투여경로는 경구투여법을 이용하였으며 모든 랫드를 투여 전 24시간 동안 절식시킨 후, 경구투여용 금속제 sonde를 이용하여 위내로 강제투여 하였고 투여당일의 체중을 기준으로 10 ml/kg을 단회투여 하였다.

4. 사망동물 및 임상증상 관찰

투여 당일에는 투여 후 매시간 사망동물의 유무, 일반상태의 변화(숨막힘, 무기력, 메스꺼움, 설사, 마비), 중독증상(부종), 운동성(사지의 기능장애, 행동이상, 점핑), 외관(쭈그림, 눈물흘림, 비루, 유연증) 등을 관찰하였다. 투여 후 14일 동안 매일 3회씩 사망동물의 유무 및 임상증상을 관찰하였다.

5. 체중측정

모든 랫드에 대하여 투여개시 직전과 투여 후 5, 10, 14일째에 체중을 측정하였다. 투여개시 직전의 랫드의 평균무게는 210 g 이었다.

6. 부 검

시험기간 종료 후, 모든 랫드를 에테르로 마취한 다음 개복하여 복대동맥으로부터 혈액을 채취하였고 방혈 후, 내부 주요 장기의 병변을 육안으로 상세히 관찰하였다.

7. 혈액 생화학적 검사

부검 하루 전 절식시킨 랫드를 실험 최종일에 에테르로 마취시킨 후, 복대동맥으로 부터 채혈하였다. 이 혈액을 2시간 동안 냉장 보관하여 응고한 후, 3,000 rpm 에서 15분간 원심분리하여 얻은 serum을 이용하였다. 혈액 생화학적 검사는 glutamic oxaloacetic transaminase(GOT), glutamic pyruvic transaminase(GPT), blood urea nitrogen(BUN) 등을 측정하기 위하여 자동혈액생화학분석기(Prestige24i, Tokyo boeki Co.)를 사용하였다.

8. 혈액학적 검사

채혈 후, 항응고제인 EDTA가 들어있는 채혈관을 이용하였다. 혈액학적 검사는 white blood cell (WBC), red blood cell(RBC), hemoglobin(HGB), hematocrit(HCT), platelet(PLT) 등을 자동혈구분석기(ADVIA120, Bayer Co.)를 사용하여 분석하였다.

9. 통계처리

실험결과는 평균±표준편차로 나타내었고 통계학적 분석에는 SPSS version 14.0을 이용하였다.

실험군 간 비교에는 one-way analysis of variance (ANOVA) 및 independent t-test를 이용하였고, $p<0.05$를 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 치사율

방풍통성산을 단회투여 한 결과는 Table 2와 같다. 모든 실험 군에서 시험물질에 기인한 사망례가 관찰되지 않아 본 처방의 LD_{50} 값은 2,000 mg/kg 이상일 것으로 추정되었다.

Table 2. Mortality of Rats Treated with *Bangpungtongsung-san*

Group	No. of rats examined	Days after treatment														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NC	7	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PC	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BPTS	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

NC : negative control, not injection
PC : positive control, injection with sterile water
BPTS : *Bangpungtongsung-san*
*Number of dead animals

2. 임상증상

일반상태의 변화(숨막힘, 무기력, 메스꺼움, 설사, 마비), 중독증상(부종), 운동성(사지의 기능장애, 행동이상, 점핑), 외관(쭈그림, 눈물흘림, 비루, 유연증) 등을 시험기간 동안에 관찰한 결과, 모든 랫드에서 방풍통성산의 투여에 의한 특이한 증상은 관찰되지 않았다(Table 3).

Table 3. Clinical Signs of Rats Administered *Bangpungtongsung-san*

Parameters	Group	NC	PC	BPTS
	No. of animal	7	7	7
Ataxy		0/7*	0/7	0/7
Bizarre Behavior		0/7	0/7	0/7
Crouching		0/7	0/7	0/7
Diarrhea		0/7	0/7	0/7
Edema		0/7	0/7	0/7
Gasping		0/7	0/7	0/7
Jumping		0/7	0/7	0/7
Lacrimation		0/7	0/7	0/7
Lethargy		0/7	0/7	0/7
Nausea		0/7	0/7	0/7
Nasal Discharge		0/7	0/7	0/7
Paralysis		0/7	0/7	0/7
Salivation		0/7	0/7	0/7

NC : negative control, not injection
PC : positive control, injection with sterile water
BPTS : *Bangpungtongsung-san*
*n=7, No. of abnormal/ No. of animal

3. 체중변화

시험물질 단회투여 14일 동안, 랫드의 체중을 측정한 결과는 Fig. 1과 같다. 방풍통성산 투여군을 대조군들과 비교해 볼 때, 유의성 있는 체중변화의 차이가 나타나지 않았다.

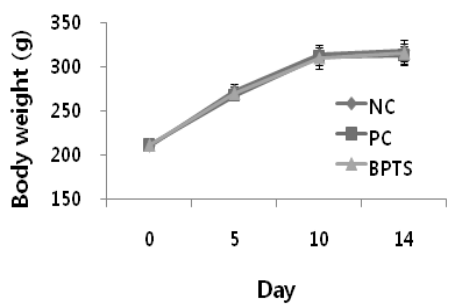

Fig. 1. Body Weight Changes of Rats in 14 Days Single Dose Toxicity Study of *Bangpungtongsung-san*.(per Os)

Values are expressed as mean±S.D. (n=7).
NC : negative control, not injection
PC : positive control, injection with sterile water
BPTS : *Bangpungtongsung-san*

4. 부검 시 육안소견

시험기간 종료 후 부검 시, 모든 시험군의 동물에서 뇌, 심장, 위, 소장, 대장, 신장, 간장, 폐, 비장, 흉선, 고환, 부고환 등의 내부 장기를 육안으로 상세히 관찰한 결과(Table 4), 시험물질 투여에 따른 어떠한 이상 소견도 관찰 할 수 없었다.

Table 4. Autopsy Finding of Rats Administered *Bangpungtongsung-san*

Parameters	Group	NC	PC	BPTS
	No. of animal	7	7	7
Brain		0/7*	0/7	0/7
Epididymis		0/7	0/7	0/7
Heart		0/7	0/7	0/7
Intestines		0/7	0/7	0/7
Kidney		0/7	0/7	0/7
Liver		0/7	0/7	0/7
Lung		0/7	0/7	0/7
Spleen		0/7	0/7	0/7
Stomach		0/7	0/7	0/7
Testis		0/7	0/7	0/7
Thymus		0/7	0/7	0/7

NC : negative control, not injection
PC : positive control, injection with sterile water
BPTS : *Bangpungtongsung-san*
*n=7, No. of abnormal/ No. of animal

5. 혈액 생화학적 검사

장기의 손상여부를 반영하는 여러가지 지표들이 있으나 가장 중요하다고 사료되는 간독성지표인 GOT, GPT와 신장독성지표인 BUN을 측정하였다. 검사 결과, 방풍통성산 투여군은 대조군들과 비교할 때 어떠한 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다(Table 5).

Table 5. Clinical Chemistry Values of Rats Administered *Bangpungtongsung-san*

Parameters	NC	PC	BPTS
GOT (U/L)	116.0±4.3	114.9±5.9	109.1±4.2
GPT (U/L)	68.7±5.8	74.6±5.1	67.0±3.2
BUN (mg/dl)	22.4±0.9	22.6±1.0	21.5±1.0

Values are expressed as mean±S.D. (n=7).
NC : negative control, not injection
PC : positive control, injection with sterile water
BPTS : *Bangpungtongsung-san*

6. 혈액학적 검사

시험물질 단회투여 14일 후, 혈액학적 검사를 수행한 결과는 Table 6과 같다. 방풍통성산 투여군과 대조군들의 WBC, RBC, HGB, HCT, PLT를 비교할 때 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.

Table 6. Hematological Values of Rats Administered *Bangpungtongsung-san*

Parameters	NC	PC	BPTS
WBC (10^3/mm^3)	8.1±0.7	8.4±0.9	8.3±0.7
RBC (10^6/mm^3)	6.2±0.2	6.2±0.1	6.2±0.2
HGB (g/dl)	14.3±0.4	13.9±0.2	14.2±0.4
HCT (%)	38.3±1.3	37.1±0.5	37.7±1.6
PLT (10^3/mm^3)	1206.6±91.4	1227.9±49.2	1201.2±47.4

Values are expressed as mean±S.D. (n=7).
NC : negative control, not injection
PC : positive control, injection with sterile water
BPTS : *Bangpungtongsung-san*

Ⅳ. 고 찰

방풍통성산은 風熱壅盛으로 表裏가 함께 實한 證을 치료하는 表裏雙解劑[21]의 대표적인 처방이나 최근의 연구에 의해 항비만 효능[5-7], 항염증 및 항부종 효과[8], 항알러지와 면역반응 효과[9] 및 혈압강하 효능[10] 등이 보고되고 있는 등 이 처방에 대한 다양한 효능이 알려져 있다. 이와 같이, 방풍통성산의 효능에 대한 연구는 진전이 있는 반면, 안전성에 대한 연구[22,23]는 아직도 미약한 형편이다. 이에 본 처방의 안전성평가를 독성시험기준[12,13,20]에 의거해 수행하므로 독성 및 안전성을 검증하였다.

식품의약품안전청의 독성시험기준[12,13] 및 OECD guideline[20]에 의거하여 단회경구투여에 의한 급성독성시험을 수행하였다. 즉, 급성독성시험시 14일간의 관찰기간을 설정하였으며, 이 기간 동안에 치사율, 임상증상, 체중변화, 부검 시 장기의 상태(육안소견)를 관찰하였고, 또한 혈액 생화학적 및 혈액학적 검사를 수행하였다[24-27]. 시험물질의 급성독성시험에 대한 OECD의 guideline에 의하면, 시

험물질의 투여에 있어 2,000 mg/kg 용량에서 사망 개체가 없는 경우에 본 시험물질을 무독성 물질로 간주하고 있다. 방풍통성산에 대한 급성독성시험을 실시한 결과, 대조군들 및 2,000 mg/kg 용량으로 투여한 모든 랫드가 사망하지 않아 방풍통성산의 LD_{50}은 계산할 수 없었다. 이는 2,000 mg/kg 용량의 방풍통성산으로 투여한 랫드에서 사망이 관찰되지 않았다는 신 등[28]의 보고와 일치하였다. 또한 시험기간 중 방풍통성산 투여군에서 대조군들과 비교하여 유의성 있는 체중변화의 차이가 나타나지 않았으며, 혈액학적 검사에서도 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다. 더구나 혈액 생화학적 검사에서는 손상여부를 반영하는 여러 지표들이 있으나 가장 중요하다고 사료되는 간독성지표인 GOT, GPT와 신장독성지표인 BUN(BUN은 주로 신장질환이 있을 경우에 Creatinine과 함께 증가하므로 BUN 만을 측정)을 측정하였으나 이 분석에서도 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 한편, 임상증상과 관련해서 일반상태의 변화(숨막힘, 무기력, 메스꺼움, 설사, 마비), 중독증상(부종), 운동성(사지의 기능장애, 행동이상, 점핑), 외관(쭈그림, 눈물흘림, 비루, 유연증) 등을 관찰한 결과, 모든 랫드에서 방풍통성산 투여에 따른 특이한 증상이 관찰되지 않았고, 또한 부검 시 모든 시험군 동물의 뇌, 심장, 위, 소장, 대장, 신장, 간장, 폐, 비장, 흉선, 고환, 부고환 등의 내부 장기를 육안으로 상세히 관찰한 결과, 시험물질 투여에 따른 어떠한 이상 소견도 발견되지 않았다. 이러한 종합적인 결과들은 2,000 mg/kg 용량의 방풍통성산 투여가 랫드에 무독하다는 것을 증명한다.

본 연구에서 방풍통성산을 랫드에 2,000 mg/kg 용량으로 단회 경구투여한 결과, 14일 동안에 치사율, 임상증상, 체중변화, 부검 시 육안소견, 혈액생화학적, 혈액학적 검사 등에서 독성소견이 나타나지 않은 것으로 확인되었다. 따라서 랫드의 방풍통성산에 대한 LD_{50}은 2,000 mg/kg을 훨씬 초과할 것으로 판단되며, 방풍통성산은 랫드에 투여할 수 있는 제한용량인 2,000 mg/kg으로 경구투여 시, 치사율은 물론 어떠한 유의한 임상증상도 나타나지 않아 체내에서 무독성 물질로 대사 되는 것으로 사료되며, 이러한 결과는 추후 방풍통성산의 인체위해성 시험에 있어 유용한 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

V. 결 론

방풍통성산을 랫드에 2,000 mg/kg 용량으로 단회경구 투여한 결과, 14일 동안에 치사율, 임상증상, 체중변화, 부검 시 육안소견, 혈액 생화학적, 혈액학적 검사 등에서 독성소견이 나타나지 않았다. 따라서 방풍통성산의 무독성을 확인할 수 있었으며, 랫드의 방풍통성산에 대한 LD_{50}은 2,000 mg/kg을 훨씬 초과하는 것으로 확인되었다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었습니다.

참고문헌

1. 동의학연구소. 새로보는 방약합편. 안양:도서출판 단샘. 2006:236-52.
2. 허 준. 신대역 동의보감. 서울:법인문화사. 2009:1039.
3. 이주희, 윤용갑. 방풍통성산에 대한 방제학적 연구. 대한한의학 방제학회지. 2010;18(1):1-12.
4. Weon JB, Yang HJ, Ma JY, Ma CJ. A HPLC-DAD method for the simultaneous determination of five marker components in the traditional herbal medicine Bangpungtongsung-san. Pharmacogn Mag. 2011;7(25):60-4.
5. 신병철, 송용선. 방풍통성산이 백서의 비만증

및 비만세포에 미치는 영향. 한방재활의학회지. 1997;7(1):101-18.
6. 황상준, 송태원, 오민석. 방풍통성산이 고지방사료 식이로 유발된 비만생쥐에서 비만 유전자 및 관련인자에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2006;27(1):11-22.
7. 최은미, 류은경. 비만환자에 대한 방풍통성산의 치료 효과. 대한한방비만학회지. 2001;1(1):57-62.
8. Lee CW, Kim SC, Kwak TW, Lee JR, Jo MJ, Ahn YT, Kim JM, An WG. Anti-inflammatory effects of Bangpungtongsung-san, a traditional herbal prescription. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012;Article ID 892943:12 pages. doi:10.1155/2012/892943.
9. 이동현. 방풍통성산 및 방풍통성산 가미방이 항알레르기와 면역반응에 미치는 영향. 경희대학교대학원. 1990.
10. 이영화, 김경철, 이용태. 방풍통성산이 L-NAME 유발 및 SHR 흰쥐의 고혈압에 미치는 영향. 동의생리학회지. 1999;14(2):43-54.
11. 吳謙. 御纂醫宗金鑑. 서울:法人文化社. 2006:423.
12. 식품의약품안전청. 식품의약품안전청고시 제 2009-116호(2009년 08월 24일) '의약품등의 독성시험기준'. 2009.
13. 식품의약품안전청. 식품의약품안전청고시 제 2009-102호(2009년 08월 24일) '비임상시험관리기준'. 2009.
14. Bruchajzer E, Szymanska JA, Piotrowski JK. Acute and subacute nephrotoxicity of 2-bromophenol in rats. Toxicol Lett. 2002; 134:245-52.
15. Fujii H, Sun B, Nishioka H, Hirose A, Aruoma OI. Evaluation of the safety and toxicity of the oligomerized polyphenol oligonol. Food Chem Toxicol. 2007;45:378-87.
16. Harizal SN, Mansor SM, Hasnan J, Tharakan JKJ, Abdullah J. Acute toxicity study of the standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korth in Rodent. J Ethnopharmacol. 2010;131:404-9.
17. Mukinda JT, Syce JA. Acute and cronic toxicity of the aqueous extract of *Artemisia afra* in Rodent. J Ethnopharmacol. 2007; 111:138-44.
18. Sheng Y, Bryngelsson C, Pero RW. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100™, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. J Ethnopharmacol. 2000;69:115-26.
19. Topping DC, Bernard LG, O'Donoghue JL, English JC. Hydroquinone: Acute and subchronic toxicity studies with emphasis on neurobehavioral and nephrotoxic effects. Food Chem Toxicol. 2007;45:70-8.
20. OECD. OECD guidelines for testing of chemical no. 423. Acute oral toxicity-Acute class method, line 23. 2001.
21. 韓醫科大學 方劑學敎授 共編著. 方劑學. 서울: 永林社. 2009:263.
22. 이재훈, 심기석, 박화용, 전원경, 엄영란, 마진열. 마우스에서 방풍통성산의 급성독성 연구. 대한한방비만학회지. 2009;9(1):71-8.
23. 이지혜, 이재훈, 엄영란, 마진열. ICR 마우스를 이용한 발효 방풍통성산의 급성독성 연구. 대한한방비만학회지. 2009;9(2):11-9.
24. 김은순, 장보윤, 이안숙, 강대길, 이호섭, 김병두, 김성연. 랫트에서 한약재 복합물 BDR-29의 단회 경구투여 독성에 관한 연구. 생약학회지. 2007;38(1):71-5.
25. 신인식, 김정훈, 하혜경, 황대선, 허정임, 신현규. Sprague-Dawley 랫드를 이용한 평위산의 안전성 연구. 동의생리병리학회지. 2010;24(3):426-9.
26. 한혜경, 최성숙, 신진철, 정하숙. 생리활성이 우수한 고품질 유색미의 단회 경구투여 안전

성 연구. 한국식품영양과학회지. 2007;36(5):527-33.
27. 이지혜, 음현애, 정태호, 이윤희, 엄영란, 임남희, 김동선, 마진열. 황련해독탕 열수 추출물의 급성독성 연구. 대한한의학 방제학회지. 2010;18(2):159-66.
28. Shin IS, Kim JH, Ha HK, Seo CS, Lee MY, Huh JI, Shin HK. Acute Toxicity Study on Bangpungtongsung-san(Fangfengtongsheng-san) in Sprague-Dawley Rats. The Journal of Korean Oriental Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology. 2010;23(1):111-7.