생 약 학 회 지
Kor. J. Pharmacogn.
50(1) : 65 ~ 71 (2019)

LC-ESI-MS에 의한 사군자탕의 지표성분 분석

서창섭 · 신현규*
한국한의학연구원 한약연구부

Analysis of the Marker Compounds in Sagunja-tang by LC-ESI-MS

Chang-Seob Seo and Hyeun-Kyoo Shin*
Herbal Medicine Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672 Yuseong-daero, Yuseong-gu, Daejeon, 34054, Korea

Abstract – One of the oriental medicine prescriptions, Sagunja-tang consists of four herbal medicines (Ginseng Radix, Poria Sclerotium, Atractylodis Rhizoma Alba, and Glycyrrhiziae Radix et Rhizoma) and has been used as a medicine to enhance tonify the function of spleen and stomach in Korea. In this study, we conducted simultaneous analysis of the 9 marker components, liquiritin apioside, liquiritin, ginsenoside Rg1, liquiritigenin, ginsenoside Rb1, glycyrrhizin, atractylenolide III, atractylenolide II, and atractylenolide I in Sagunja-tang using a liquid chromatography–electrospray ionization-mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS). Marker compounds were separated on a Waters Acquity UPLC BEH C_{18} analytical column (2.1 × 100 mm, 1.7 mm) and the column was maintained at 45°C. The mobile phase consists of 0.1% (v/v) aqueous formic acid and acetonitrile with gradient condition. The LC-MS analysis was performed using a Waters ACQUITY TQD LC-MS/MS system with multiple reaction monitoring (MRM) method in the positive and negative modes. The calibration curves of the nine marker components showed good linearity with coefficient of determination ≥ 0.9984 within tested range. The limits of detection and limits of quantification values were 0.27–2.42 ng/mL and 0.81–7.27 ng/mL, respectively. The concentrations of tested 9 analytes in the lyophilized Sagunja-tang sample using the established LC-ESI-MS/MS MRM method were detected up to 16.593 mg/g. These results can be useful as a basic data for the quality control of an oriental medicine prescriptions.

Keywords – LC-ESI-MS, Sagunja-tang, Oriental medicine prescription

사군자탕(四君子湯)은 인삼, 백출, 복령 및 감초로 구성되어 있으며, 보양제(補陽劑)의 대표적인 처방으로 송대(宋代) 진사문(陳師文)의 태평혜민화제국방『太平惠民和劑局方』[1,2]에 "治榮衞氣虛 臟腑怯弱 心腹脹滿 全不思食 腸鳴泄瀉 嘔噦吐逆" 즉, 영위(榮衞)의 기(氣)가 허약하고, 장부(臟腑)의 기능이 아주 약하여 헛배가 아주 많이 부르고 식욕이 전혀 없으며 배에서 꾸르륵 소리가 나면서 구역질과 구토가 나는 것을 치료하는 처방으로 최초 수록되었다. 그 후 우리나라에서도 허준(許浚)의 동의보감『東醫寶鑑』[3]에 "補真氣虛弱 治氣短氣少"이라 하여 기(氣)가 허약한 것을 보(補)하고, 기운이 없어 숨 쉬는 것 조차 힘들어 하는 것을 치료하는데 사용된다고 기록되어 있다. 본 처방의 현대 과학적 생리활성으로는 간보호,[4] 항염증,[5] 항산화,[6] 면역조절,[2] 항피로[7] 및 항암[8] 등에 대한 연구가 보고되었다.

*교신저자(E-mail) : hkshin@kiom.re.kr
(Tel) : +82-42-868-9464

이에 저자들은 익기건비(益氣健脾)의 효능을 가진 사군자탕의 품질관리를 위해 처방의 주요 성분들에 대한 함량을 분석하고자 하였다. 따라서 본 처방을 구성하는 구성 생약들에 대한 주요 성분으로는 인삼으로부터 ginsenoside Rb1과 같은 triterpenoid류,[9] 복령으로부터 phachymic acid와 같은 triterpenoid류[10,11], 백출로부터 atractylenolide I과 같은 sesquiterpenoid류[12] 및 감초로부터 liquiritin과 같은 flavonoid류와 glycyrrhizin과 같은 triterpenoid류[13] 등이 분리 보고되었다.

사군자탕의 성분 분석에 관한 연구로는 광다이오드어래이 검출기가 결합된 고성능액체크로마토그래피(high-performance liquid chromatography–photodiode array; HPLC–PDA)를 이용하여 사군자탕 중 감초의 주요 성분인 liquiritin과 glycyrrhizin에 대한 동시분석 결과[14]와 인삼의 성분인 ginsenoside 성분들을 대상으로 HPLC 및 질량분석기가 결합된 액체크로마토그래피(liquid chromatography–

mass spectrometer; LC–MS)를 이용하여 분석한 연구[15,16]가 보고되었다. 또한 Chen 등[17]과 Hoang 등[10]은 LC–MS와 HPLC를 이용하여 백출과 복령의 주요 성분들에 대해 정량 분석을 실시하였다. 이와 같이 사군자탕을 구성하는 구성 생약의 주요 성분에 대한 분석 방법 및 결과들은 보고가 되었으나 사군자탕에서의 주요 성분에 대한 동시분석법 연구는 미비한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 LC–MS를 이용하여 사군자탕의 주요 성분(liquiritin apioside, liquiritin, ginsenoside Rg1, liquiritigenin, ginsenoside Rb1, glycyrrhizin, atractylenolide III, atractylenolide II 및 atractylenolide I)들에 대하여 함량을 분석을 실시하였다.

재료 및 방법

실험재료 – 사군자탕을 구성하는 4가지 생약 중 감초와 복령은 HMAX(Jecheon, Korea), 인삼과 백출은 옴니허브(Yeongcheon, Korea)로부터 규격품을 구입하여 대전대학교 한의과대학 본초학교실의 서영배 교수(Daejeon, Korea)로부터 한약재 관능검사 해설서[18]에 따라 감정 후 사용하였다(Table I). 본 처방을 구성하는 4가지 생약(2008–KE24–1~2008–KE24–4)에 대한 표본과 사군자탕 물추출물(2008–KE24) 한국한의학연구원 한약연구부에 보관하였다.

시약 및 기기 – 사군자탕의 정성 및 정량 분석을 위해 사용한 표준품으로 ginsenoside Rb1(PubChem CID: 9898279), ginsenoside Rg1(PubChem CID: 441923), glycyrrhizin (PubChem CID: 14982) 및 liquiritin(PubChem CID: 503737)은 Wako Chemicals(Osaka, Japan), atractylenolide I(PubChem CID: 5321018), atractylenolide II(PubChem CID: 14448070) 및 atractylenolide III(PubChem CID: 155948)는 KOC Biotec(Daejeon, Korea), liquiritigenin (PubChem CID: 114829)은 ChemFaces(Wuhan, China) 및 liquiritin apioside(PubChem CID: 10076238)는 Shanghai Sunny Biotech(Shanghai, China)로부터 각각 구입하였으며, 이들 성분의 순도는 모두 98.0%이상이었다(Fig. 1). 메탄올(PubChem CID: 887), 아세토나이트릴(PubChem CID: 6342) 및 물(PubChem CID: 962)은 HPLC 분석용으로 J.T.

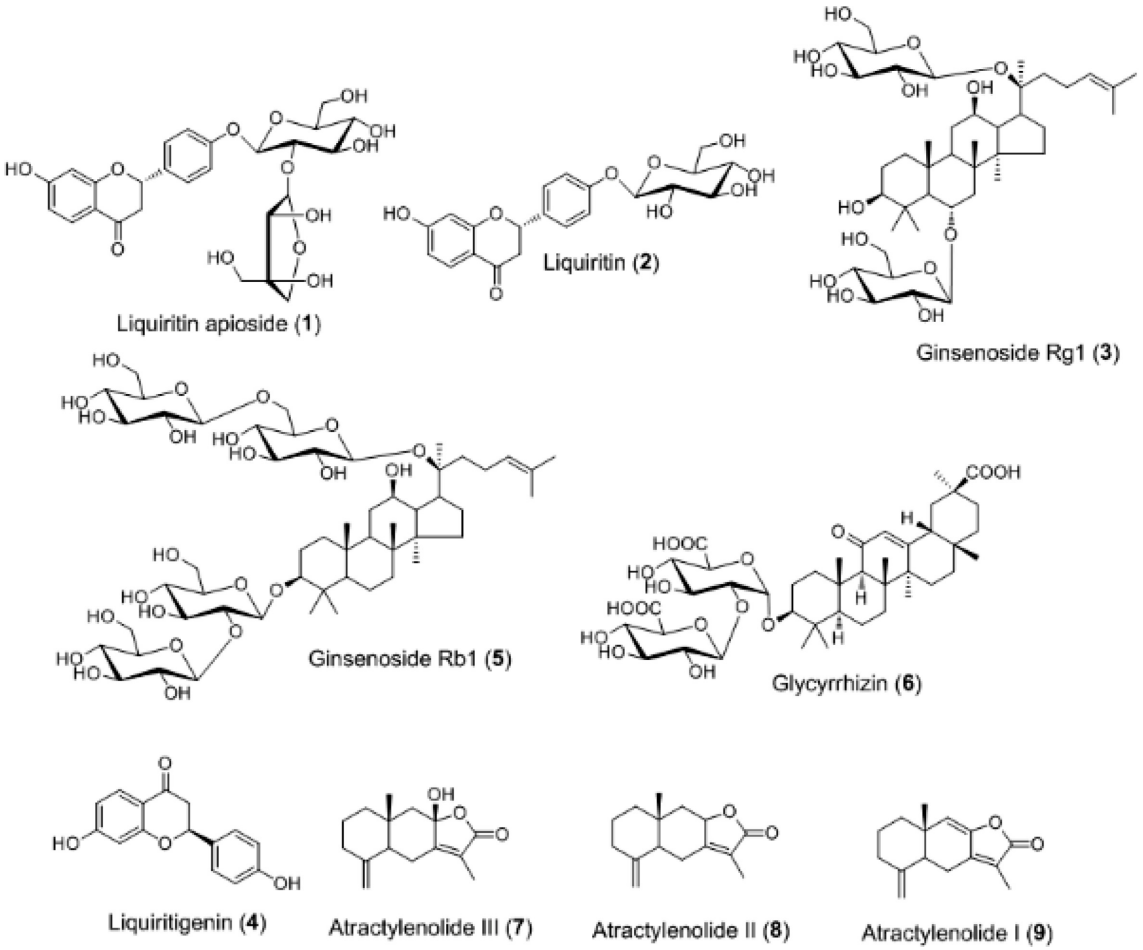

Fig. 1. Chemical structures of marker compounds of Sagunja-tang.

Baker(Phillipsburg, NJ, USA), formic acid(PubChem CID: 284, ≥98.0%)는 ACS reagent급으로 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO, USA)로부터 구입하여 사용하였다. 추출물 제조를 위한 농축기는 COSMOS660 초고속진공저온농축추출기(Kyungseo Machine Co., Incheon, Korea), 추출물의 동결건조는 PVT100 동결건조기(IlShinBioBase, Yangju, Korea)를 사용하였다. 추출물에서 주요 성분의 정성 및 정량 분석은 ACQUITY UPLC system(Waters, Milford, MA, USA)을 사용하였으며, 질량분석기는 전자분무이온화(electrospray ionization; ESI) source가 장착된 탠덤 사중극자 질량분석기(ACQUITY TQD LC-MS/MS, Waters, Milford, MA, USA)를 사용하였다. 모든 데이터는 MassLynx software(version 4.1, Milford, MA, USA)에 의해 수집 및 처리되었다.

사군자탕 물 추출물 조제 – 인삼, 복령, 백출 및 감초 등 4종의 생약으로 구성된 사군자탕 물 추출물은 Table I과 같이 각각 0.5 kg씩 총 2.0 kg에 대해 물 20 L를 첨가한 후 초고속진공저온추출기를 이용하여 98 kPa 압력으로 100°C에서 2시간 동안 전탕하였다. 전탕 후 전탕액은 표준체(No. 270, 53 μm, Chung Gye Sang Gong Sa, Seoul, Korea)를 이용하여 여과한 후 동결건조하여 446.0 g의 추출물을 얻었다(수율 22.3%).

표준액 및 검액의 조제 – Liquiritin apioside를 비롯한 총 9종의 표준품에 대하여 메탄올을 이용하여 각각 1,000 μg/mL의 농도로 제조한 후 4°C 냉장 보관하였다. 제조된 표준액은 정성 및 정량 분석을 위해 분석 전에 계열 희석하여 사용하였다. 또한 LC-ESI-MS를 이용하여 사군자탕 중 liquiritin apioside 등 9종의 주요 성분에 대한 분석을 위해 동결 건조된 사군자탕 추출물 32.0 mg을 정확히 취한 후 70% 메탄올 5 mL을 넣은 후 5분간 초음파 추출 및 1 분간 vortexing하였다. 추출액을 100배 희석한 후 0.22 μm syringe로 여과하여 검액으로 하였다.

LC-MS/MS 분석 조건 – 동결 건조 된 사군자탕 물 추출물로부터 liquiritin apioside, liquiritin, ginsenoside Rg1, liquiritigenin, ginsenoside Rb1, glycyrrhizin, atractylenolide III, atractylenolide II 및 atractylenolide I 등 9종의 성분에 대한 함량 분석을 실시하였다. 주요 성분의 분리는 45°C로 유지되는 Waters사의 ACQUITY UPLC BEH C_{18} (2.1 × 100 mm, 1.7 μm, Milford, MA, USA)를 사용하였다. 이동상은 0.1%(v/v) formic acid가 함유된 물(A)과 아세토나이트릴(B)을 이용하여 다음과 같은 기울기 용매조건으로 흘려주었다. 최초 0분(20% B), 1−14분(20−95% B), 14분−15분(95−100% B), 15−15.1분(100−20% B), 15.1−18.1분(20% B). 시료 주입량은 2.0 μL였으며, 유속은 분당 0.3 mL로 흘려주었다. MS 분석을 위한 공통 조건은 다음과 같다. Capillary voltage, 3.3 kV; extract voltage, 3.0 V; source temperature, 120°C; RF lens, 0.3 V; desolvation temperature, 300°C; desolvation gas, 600 L/h; cone gas, 50 L/h, collision gas, 0.14 mL/min.

결과 및 고찰

검량선, 검출한계 및 정량한계 작성 – 9종 성분에 대한 검량선은 10–500 ng/mL의 농도 범위에서 농도에 따른 피크 면적을 이용하여 작성하였으며, 검량선의 직선성은 결정계수(coefficient of determination; r^2)를 통해 판단하였다. 그 결과 Table II에서와 같이 9종의 성분 모두 r^2 값이 0.99이상으로 우수한 직선성을 보여 주었다. 또한 검출한계(limit of detection; LOD)와 정량한계(limit of quantification; LOQ)는 신호 대 잡음 비로 3과 10으로 각각 계산하였으며, 그 결과 각각의 성분에 대한 검출한계와 정량한계 값의 범위는 0.27–2.42 ng/mL와 0.81–7.27 ng/mL로 각각 나타났다(Table II).

사군자탕 물 추출물 중 주요 성분의 동정 – 인삼의 ginsenoside Rb1과 ginsenoside Rg1, 백출의 atractylenolide I, atractylenolide II 및 atractylenolide III 및 감초의 glycyrrhizin, liquiritigenin, liquiritin apioside 및 liquiritin 등 9종의 성분을 대상으로 LC-ESI-MS/MS 다중반응탐색법(multiple reaction monitoring; MRM) 분석법을 이용하여 주요 성분들의 함량 분석을 실시하였다. 모든 성분들의 효율적인 분리를 위해 UPLC BEH C_{18}(2.1 × 100 mm, 1.7 μm) 분석용 칼럼과 0.1%(v/v) 개미산이 함유된 물과 아세토나이트릴의 두 이동상을 이용하여 기울기 용리조건으로 흘려주어 주요 성분들을 효율적으로 분리시켰다. 최적화된 LC 분석법을 LC-ESI-MS/MS에 적용하여 사군자탕의 주요 성분

Table I. Composition of Sagunja-tang

Scientific name	Latin name	Family	Origin	Amount (kg)
Panax ginseng C. A. Meyer	Ginseng Radix	Araliaceae	Geumsan	0.5
Glycyrrhiza uralensis Fischer	Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	Leguminosae	China	0.5
Poria cocos Wolf	Poria Sclerotium	Polyporaceae	Yeongcheon, Korea	0.5
Atractylodes macrocephala Koidzumi	Atractylodis Rhizoma Alba	Compositae	China	0.5
Total amount				2.0

Table II. Linea range, regression equation, coefficient of determination, LOD, and LOQ for LC-ESI-MS/MS analysis of 9 marker compounds

Compound	Linear range (ng/mL)	Regression equation	Coefficient of determination	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)
1	10 − 500	$y = 6.49x + 5.93$	1.0000	0.72	2.17
2	10 − 500	$y = 6.51x + 26.58$	0.9990	0.96	2.88
3	10 − 500	$y = 1.38x - 13.30$	0.9984	1.48	4.43
4	10 − 500	$y = 26.20x + 70.62$	0.9998	0.45	1.34
5	10 − 500	$y = 1.15x + 4.36$	0.9989	1.06	3.19
6	10 − 500	$y = 1.32x - 7.78$	0.9991	2.42	7.27
7	10 − 500	$y = 44.76x + 110.46$	0.9998	0.35	1.04
8	10 − 500	$y = 38.45x + 87.20$	0.9997	0.27	0.81
9	10 − 500	$y = 36.65x + 143.81$	0.9996	0.43	1.29

Liquiritin apioside (**1**), liquiritin (**2**), ginsenoside Rg1 (**3**), liquiritigenin (**4**), ginsenoside Rb1 (**5**), glycyrrhizin (**6**), atractylenolide III (**7**), atractylenolide II (**8**), and atractylenolide I (**9**).

Table III. Chromatographic retention time, MRM parameters, cone voltage, and collision energy for LC-ESI-MS/MS analysis of 9 marker compounds

Compound	Mode	Retention time (min)	Molecular weight (Da)	Precursor ion (*m/z*)	Product ion (*m/z*)	Cone voltage (V)	Collision energy (eV)
1	$[M-H]^-$	1.53	550.51	549.3	255	45	30
2	$[M-H]^-$	1.65	418.39	417.4	255.2	30	15
3	$[M-H]^-$	2.69	801.01	799.2	637	50	20
4	$[M+H]^+$	2.99	256.25	257.2	137	35	25
5	$[M-H]^-$	4.34	1109.29	1108.6	179	50	45
6	$[M-H]^-$	5.20	822.93	821.9	351.2	45	40
7	$[M+H]^+$	6.73	248.32	249.3	231.2	25	10
8	$[M+H]^+$	8.26	232.32	233.3	187.1	35	15
9	$[M+H]^+$	9.34	230.13	231.2	185.1	35	20

Liquiritin apioside (**1**), liquiritin (**2**), ginsenoside Rg1 (**3**), liquiritigenin (**4**), ginsenoside Rb1 (**5**), glycyrrhizin (**6**), atractylenolide III (**7**), atractylenolide II (**8**), and atractylenolide I (**9**).

에 대한 함량을 분석하고자 9종의 성분에 대한 분자 이온 피크를 동정하였다. 그 결과 liquiritin apioside, liquiritin, ginsenoside Rg1, ginsenoside Rb1 및 glycyrrhizin 등 5종의 성분은 *m/z* 549.3, 417.4, 799.2, 1108.6 및 821.9에서 $[M-H]^-$ 형태로 pseudomolecular ion 피크가 검출되었으며, liquiritigenin, atractylenolide III, atractylenolide II 및 atractylenolide I 등 4종은 *m/z* 257.2, 249.3, 233.3 및 231.2에서 $[M+H]^+$ 형태로 pseudomolecular ion 피크가 각각 검출되었다(Table III). 또한 Table III에서 보는 바와 같이 LC-MS/MS 분석에 MRM 분석법을 적용하기 위하여 각각의 성분에 대한 precursor ion(Q1)과 product ion(Q3)을 다음과 같이 설정하였다. 인삼의 주요 성분인 ginsenoside Rb1은 *m/z* 1108.6의 Q1 피크에서 $[Glu-H]^-$로 *m/z* 179.0을 Q3 피크로 설정하였으며, ginsenoside Rg_1은 *m/z* 799.2에서 확인된 Q1 피크에서 1분자의 glucose가 이탈된 $[M-H-Glu]^-$ 형태로 Q3 피크(*m/z* 637.0)를 설정하였다.[19] 백출의 주요 성분 중 인 atractylenolide I과 atractylenolide II는 *m/z* 231.2와 233.3에서 확인된 Q1 피크에서 두 성분 모두 1분자의 H_2O와 CO 그룹이 이탈된 $[M+H-H_2O-CO]^+$ 형태로 *m/z* 185.1과 187.1을 Q3 피크로 각각 설정하였으며, atractylenolide III의 경우는 *m/z* 249.3에서 확인된 Q1 피크에서 1분자의 H_2O가 이탈된 $[M-H_2O]^+$ 형태의 *m/z* 231.2를 Q3 피크로 설정하였다.[20] 감초의 주요 성분 중 liquiritin apioside와 liquiritin은 *m/z* 549.3와 417.4에서 각각 검출된 Q1 피크에서 apiosyl-glucosyl 그룹과 1분자의 glucose가 각각 이탈되어 형성된 $[M-H-apiosyl-glucosyl]^-$ 형태와 $[M-H-Glu]^-$ 형태로 *m/z* 255.0과 255.2에서 검출된 피크를 Q3 피크로 각각 설정하였으며,[21,22] liquiritigenin과 glycyrrhizin의 경우에는 *m/z*

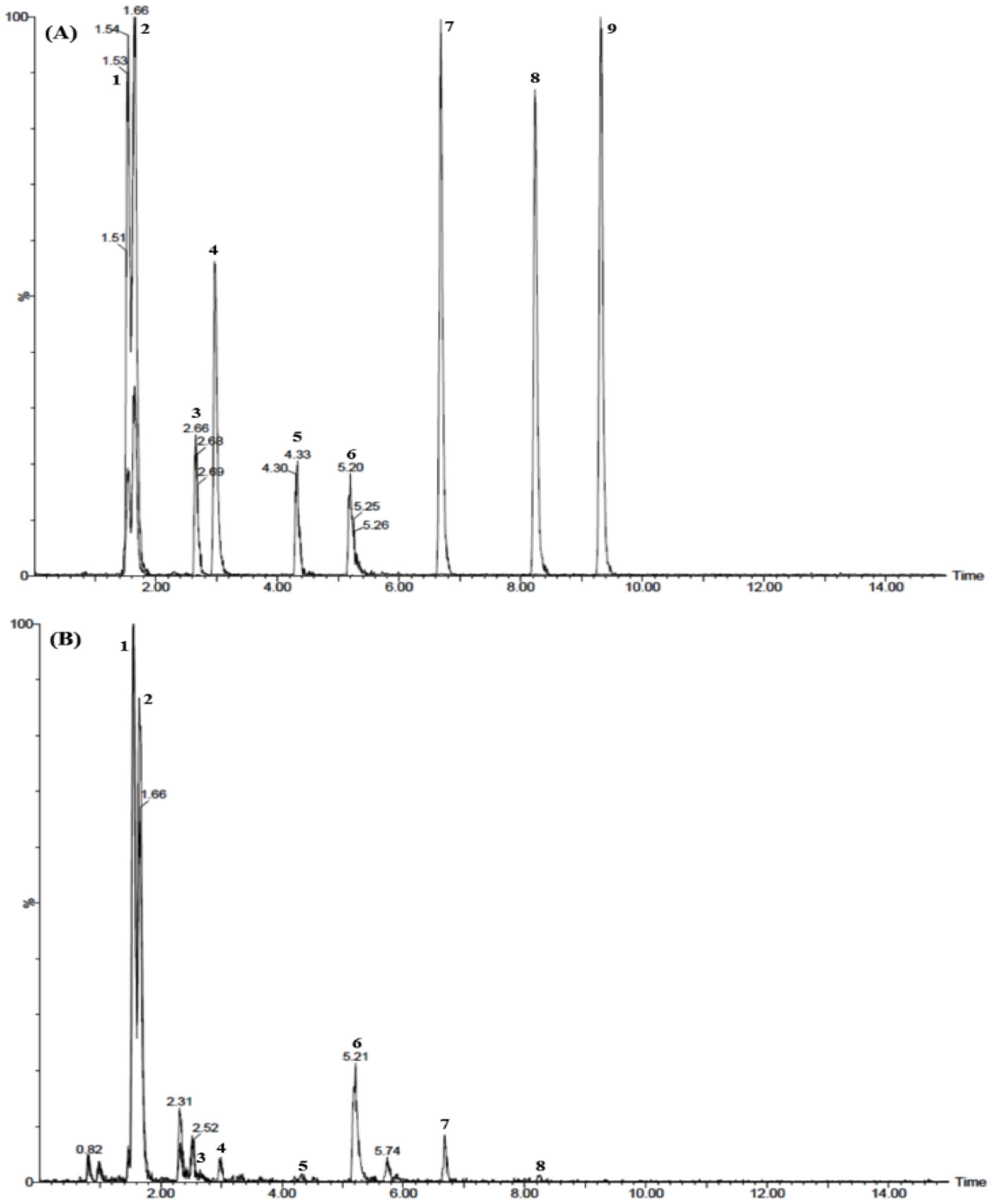

Fig. 2. Total ion chromatograms of the 9 standard solutions (A) and Sagunja-tang water extract (B) by LC-MS/MS MRM mode. Liquiritin apioside (**1**), liquiritin (**2**), ginsenoside Rg1 (**3**), liquiritigenin (**4**), ginsenoside Rb1 (**5**), glycyrrhizin (**6**), atractylenolide III (**7**), atractylenolide II (**8**), and atractylenolide I (**9**).

257.2와 821.9에서 각각 검출된 Q1 피크에서 $C_8H_8O_8$ 그룹과 2분자의 glucose가 각각 이탈되어 형성된 $[M+H-C_8H_8O_8]^+$ 형태와 $[M-H-2Glu]^-$ 형태로 *m/z* 137.0과 351.2에서 각각 검출된 피크를 Q3 피크로 설정하여 MRM 분석을 실시하였다.

LC-ESI-MS/MS를 이용한 사군자탕의 주요 성분 분석 – 이상에서 확립된 주요 성분들의 Q1 피크와 Q3 피크 등의 LC-MS/MS MRM 분석 조건을 적용하여 사군자탕에서 9종의 성분에 대하여 동시분석을 실시하였다. 그 결과 liquiritin apioside, liquiritin, ginsenoside Rg1, liquiritigenin,

Table IV. Concentration (mg/g) of 9 marker compounds in Sagunja-tang by a LC-ESI-MS/MS MRM method (n = 3)

Compound	Amount (mg/g)			Source
	Mean	SD	RSD (%)	
1	13.354	0.326	2.444	G. uralensis
2	7.350	0.076	1.038	G. uralensis
3	0.829	0.081	9.730	P. ginseng
4	0.149	0.014	9.518	G. uralensis
5	0.741	0.015	2.089	P. ginseng
6	16.593	0.540	3.256	G. uralensis
7	0.166	0.008	4.648	A. macrocephala
8	0.030	0.002	7.443	A. macrocephala
9	ND[1]	-	-	A. macrocephala

[1]ND: not detected.
Liquiritin apioside (**1**), liquiritin (**2**), ginsenoside Rg1 (**3**), liquiritigenin (**4**), ginsenoside Rb1 (**5**), glycyrrhizin (**6**), atractylenolide III (**7**), atractylenolide II (**8**), and atractylenolide I (**9**).

ginsenoside Rb1, glycyrrhizin, atractylenolide III, atractylenolide II 및 atractylenolide I 등 9종의 성분은 1.53, 1.65, 2.69, 2.99, 4.34, 5.20, 6.73, 8.26 및 9.34분에 각각 검출되었다(Table III 및 Fig. 2). 설정된 분석법을 적용하여 사군자탕 추출물의 분석 결과 백출에서 유래된 atractylenolide I은 검출되지 않았으며, 이를 제외한 8종의 성분은 0.030–16.593 mg/g으로 검출되었다(Table IV).

결 론

인삼, 복령, 백출 및 감초로 구성되어 기(氣)와 비(脾)를 보(補)하는 익기건비(益氣補脾)제로 처방되는 한약 처방 중 하나인 사군자탕에 대하여 liquiritin apioside, liquiritin, ginsenoside Rg1, liquiritigenin, ginsenoside Rb1, glycyrrhizin, atractylenolide III, atractylenolide II 및 atractylenolide I 등 9종의 성분에 대하여 LC-ESI-MS/MS MRM 방법으로 함량을 분석하였다. 그 결과 본 한약 처방의 동결 건조 추출물에 대해 감초로부터 유래된 glycyrrhizin과 liquiritin apioside 등 두 성분이 16.593 mg/g 및 13.354 mg/g으로 다른 구성생약들의 성분에 비해 높게 검출되었다. 이러한 분석 결과를 바탕으로 향후 사군자탕 또는 사군자탕을 기본방으로 한 가감방 등 관련 한약 처방의 품질 평가 및 관리를 위한 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

사 사

본 연구는 한국한의학연구원에서 지원하는 ‘한약 처방의 과학적 근거 기반 구축사업(K18241)’과 ‘한방의료기관 한약처방 안전성·유효성 구축 사업(KSN1812240)’에 의해 수행되었으며 이에 감사 드린다.

인용문헌

1. Jin, S. M. (1996) Taiping Benevolent Dispensary Bureau, 18. Chinese Medicine Press, Beijing.
2. Lee, S. H., Jung, M., Lim, K. S. and Yun Y. G. (2015) Effect of Sagunja-tang on immune function of mouse immune cells. *J. Korea Med. Ophthalmol. Otolaryngol. Dermatol.* **28**: 14-29.
3. Heo, J. (2004) Donguibogam, 90. Namsandang, Seoul.
4. Jin, S. E., Jeong, S. J., Shin, H. K. and Ha, H. (2013) Hepatoprotective effects of 25 herbal formulas in primary rat hepatocytes. *Korean J. Orient. Physiol. Fathol.* **27**: 617-624.
5. Lee, J. A., Ha, H. K., Jung, D. Y., Lee, H. Y., Lee, N. H., Lee, J. K., Seo, C. S., Kim, J. H., Lee, M. Y. and Shin, H. K. (2010) Anti-inflammatory activities of *Sagunja-tang*(*Sijunzi-tang*). *Korean J. Orient. Med. Prescr.* **18**: 87-94.
6. Lee, Y. T., Cho, S. I. and Kim, Y. K. (2000) Antioxidant effects of *Sagunja-Tang* (*Sijunzi-Tang*). *Kor. J. Orient. Prevent. Med. Soc.* **4**: 170-192.
7. Lim, G. S., Moo, G. and Lee, K. N. (1989) A study on the effects of SaGunJaTang extract on the ATPase activity of sarcoplasmic reticulum isolated from rabbit skeletal muscle. *J. Korean Med.* **10**: 117-124.
8. Lee, N. K., Lee, C. H. and Ju, Y. S. (1989) Effect of Sagunjatang on immune response and natural killer cells activity to SRBC in mice. *J. Korean Med.* **10**: 115-122.
9. Korean Pharmacopoeia Committee. (2013) The Korean Pharmacopoeia 9th eds, 1189. Shinilbooks, Seoul.
10. Hoang, L., Kwon, S. H., Kim, K. A., Hur, J. M., Kang, Y. H. and Song, K. S. (2005) Chemical standardization of *Poria cocos*. *Kor. J. Pjarmacogn.* **36**: 177-185.
11. Li, G., Xu, M. L., Lee, C. S., Woo, M. H., Chang, H. W. and Son, J. K. (2004) Cytotoxicity and DNA topoisomerases inhibitory of constituents from the sclerotium of *Poria cocos*.

Arch. Pharm. Res. **27**: 829-833.
12. Tsai, C. J., Liang, J. W., and Lin, H. R. (2012) Sesquiterpenoids from *Atractylodes macrocephala* act as farnesoid X receptor and progesterone receptor modulators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**: 2326-2329.
13. Zhang, Q. and Ye, M. (2009) Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice). *J. Chromatogr. A.* **1216**: 1954-1969.
14. Seo, C. S., Kim, J. H. and Shin, H. K. (2011) Simultaneous analysis of liquiritin and glycyrrhizin in Sagunja-tang by HPLC-PDA. *Kor. J. Pharmacogn.* **42**: 240-245.
15. Soldati, F. and Sticher, O. (1980) HPLC separation and quantitative dedtrmination of ginsenosides from Panax ginseng, Panax quinquefolium and from ginseng drug preparations. 2nd communication. *Planta Med.* **39**: 348-357.
16. Ma, X. Q., Liang, X. M., Xu, Q., Zhang, X. Z. and Xiao, H. B. (2005) Identification of ginsenosides in root of Panax ginseng by HPLC-APCI/MS. *Phytochem. Anal.* **16**: 181-187.
17. Chen, Q., He, H., Li, P., Zhu, J. and Xiong, M. (2013) Identification and quantification of atractylenolide I and atractylenolide III in Rhizoma *Atractylodes macrocephala* by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry. *Biomed. Chromatogr.* **27**: 699-707.
18. Lee, K. H. (2013) The dispensatory on the visual and organoleptic examination of herbal medicine, 24, 271, 284, 506. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Seoul.
19. Zhao, J., Su, C., Yang, C., Liu, M., Tang, L., Su, W. and Liu, Z. (2012) Determination of ginsenosides Rb1, Rb2, and Rb3 in rat plasma by a rapid and sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry method: Application in a pharmacokinetic study. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **64-65**: 94-97.
20. Chen, L., Qi, J., Chang, Y., Zhu, D. and Yu, B. (2009) Identification and determination of the major constituents in traditional Chinese medicinal formula Danggui-Shaoyao-San by HPLC-DAD-ESI-MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **50**: 127-137.
21. Li, L., Liang, S., Du, F. and Li, C. (2007) Simultaneous quantification of multiple licorice flavonoids in rat plasma. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **18**: 778-782.
22. Tan, G., Zhu, Z., Jing, J., Lv, L., Lou, Z., Zhang, G. and Chai, Y. (2011) Characterization of constituents in Sini decoction and rat plasma by high-performance liquid chromatography with diode array detection coupled to time-of-flight mass spectrometry. *Biomed. Chromagogr.* **25**: 913 (2011).

(2019. 3. 15 접수; 2019. 3. 25 심사; 2019. 3. 27 게재확정)