대한한의학회지 : 제 20권 1호
K.O.M.S. Vol. 20. No. 1. 1999

원 저

左歸飮 煎湯液이 雄性 白鼠의 性行動 및 性호르몬에 미치는影響

최기방* · 박준수* · 권강범* · 이호섭* · 박관하*** · 김복량** · 류도곤*

ABSTRACT

Effects of Choakwiyeum on the Sexual Behavior and Serum Testosterone Concentration in Male Rats

Choi, Ki-Bang* · Park, Jun-Su* · Kwon, Kang-Beom* · Lee, Ho-Sub*
Park, Kwan-Ha*** · Kim, Bok-Ryang** · Ryu, Do-Gon*

* Dept. of physiology, college of oriental medicine
** Dept. of Biochem., college of Medicine, Wonkwang Univ., Iksan
*** Dept. of Fish pathology, College of Ocean Science & Technology, Kunsan National Univ., Korea

To evaluate the effect of Choakwiyeum water extract on the male reproductive functions, experiments were performed on male rats.

The results obtained were as follows:

1. Intromission frequency was increased significantly after the administration of Choakwiyeum water extract in male rats.
2. Intromission latency was increased significantly after the administration of Choakwiyeum water extract and ketoconazole in male rats.
3. Mount frequency was increased significantly after the administration of Choakwiyeum water extract and TCDD in male rats.
4. Serum testosterone concentration was increased significantly after the administration of Choakwiyeum water extract in male rats.
5. Serum testosterone concentration was increased significantly after the administration of Choakwiyeum water extract and ketoconazole in male rats.

Key Word : 左歸飮 煎湯液, Sexual Behavior Testosterone

* 원광대학교 한의과대학 생리학 교실
** 의과대학 생화학 교실
*** 군산대학교 해양과학대학 어병학 교실
접수일: 99. 3. 31 연락처: 류도곤 T. 0653-850-6846
※ 본 연구는 1997년도 한국 한의학 연구원 한의학 발전 연구지원사업의 지원에 의하여 수행됨

Ⅰ. 서 론

한의학에서 발기부전은 陽痿 또는 陰痿의 範疇로 인식되며[1], 이에 대한 治療의 역사도 매우 오래되었다. 한의학적인 治療 방법은 주로 藥物요법과 針灸療法으로 대별된다. 그러나 혈관성, 내분비성 및 신경성 原因으로 인한 발기부전의 治療에는 제한적인 경우도 있어 새로운 治療방법에 대한 硏究가 필요한 실정이다.

左歸飮은 明代(A. D 1624년 경), 張[2]이 命門의 陰이 衰하고 陽이 勝한 경우에 사용한 長壽之劑로, 六味地黃湯에서 凉性의 牡丹皮와 泄腎經之火하는 澤瀉를 去하고 滋補肝腎의 枸杞子와 益氣健脾의 炙甘草를 加하여 六味地黃湯보다 滋補의 力量을 增强시킨 方劑이며[3-5], 각종 慢性疾患및 熱性疾患의 回復期에 肝腎陰虛증이 나타나는 경우, 本方을 응용하고 있다[6,7].

지금까지 이들 한약이 발기에 미치는 影響에 관한 硏究로 人蔘은 뇌하수체에 作用하여 성선자극 호르몬을 分泌하고 정낭의 重量을 增加시키는 作用을 가지고 있다[8]. 또한 부고환에서의 정자수를 增加시키며 정낭에서의 정자 운동성을 增加 시킨다고 하였으며[9]. 蛇床子는 성선자극호르몬 作用을 나타내며[8], 淫羊藿은 催淫作用과 정액분비 促進作用을 가지고 있으며 성선자극호르몬 作用을 지닌다고 보고되었다[8]. 또한 淫羊藿은 전립선, 고환 및 항문직근(anus rectus)의 成長을 促進시키고 정자 生産을 增加시키며 요중 17-ketosteroid 排泄을 增加시키는 作用을 가진다[9]. 紫河車는 성선자극 호르몬의 生産을 增加시키며[8], 冬虫夏草는 고환의 重量을 增加시키고 정자수를 增加시키는 作用이 있는 것으로 알려지고 있다[9]. 그리고 兎絲子, 淫羊藿, 巴戟 등은 뇌하수체 성선축에 影響을 주는 것으로 보고되었다[10].

그러나 左歸飮이 白鼠의 性行動 및 性호르몬에 대한 보고는 接할수 없었다.

이에 著者는 左歸飮이 性機能에 미치는 影響을 實驗的으로 究明하기 위하여 雄性 白鼠에 左歸飮 煎湯液과 性호르몬 저해제인 ketoconazole과 TCDD를 병용 投與한후 sexual behavior(성행동)와 serum testosterone 濃度의 변동을 관찰하여 有意한 結果를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 실험재료 및 방법

1. 재 료

1) 動 物

實驗動物은 體重 200-250 g 內外의 Sprague-Dawley계 白鼠를 물과 飼料를 充分히 공급하여 實驗室 環境에 適應시킨 후 實驗에 使用하였다.

2) 藥 物

實驗에 使用한 左歸飮(Choakwiyeum)은 圓光大學校 韓醫科大學 附屬病院에서 購入하여 圓光大學校 韓醫科大學 本草學敎室에서 鑑定한 후 精選하여 使用하였고 左歸飮의 內容과 分量은 다음과 같다.

Prescription of Choakwiyeum(CY)

韓藥名	生藥名	重量(g)
山 藥	Rhizoma Dioscoreae	7.5
熟地黃	Rhizoma Rehmanniae	11.25
枸己子	Fructus Licii	7.5
白茯苓	Poria	5.625
炙甘草	Radix Glycyrrhizae	3.75
山水萸	Fructus Corni	3.75
	總 計	39.375

2. 方 法

1) 煎湯液의 製造

左歸飮 196.8 g을 각각 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 3시간동안 煎湯한 후 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하고 회전진공 농축기로 감압농축한 후 乾燥器에서 24시간 凍結乾燥하여 각각 50.2g의 분말 시료를 얻었다.

2) 藥物의 投與 및 關聯 臟器의 摘出

웅성 Sprague-Dawley rat(200-250 g, 시험개시시)에 약물을 1개월간 연속으로 매일 1회 경구투여하고 시험을 실시하였다. 대조 동물에는 약물을 용해하기 위해 사용한 용매인 saline을 투여하였다. 행동학적 실험이 끝난 동물은 ether마취 후 복대동맥을 통해 채혈하고 혈장을 분리하였다.

3) Ketoconazole과 TCDD의 투여

(1) Ketoconazole 투여량: 체중이 160-200g인 웅성 Sprague-Dawley 랫드 (6-8 주령)의 동물에 ketoconazole 100 mg/kg로 1일 1회 구강으로 2주일간 투여한 후 0hr, 0.5hr, 4hr, 8hr, 12hr, 24hr에 혈청을 얻어 testosterone의 농도를 측정하였다.

(2) TCDD 투여량: 체중이 160-200g 인 웅성 Sprague- Dawley 랫드 (6-8 주령)의 동물에 TCDD 20 μg/kg로 1회 구강으로 투여한 후 0day, 1day, 3day, 7day, 14day에 혈청을 얻어 testosterone의 농도를 측정하였다.

4) Sexual Behavior의 측정

약재의 1개월 투여 후 밤 8시부터 새벽 2시 사이에 암컷과 숫컷을 1대1로 투명한 유리로 제작된 성행동관찰용 cage(60x50x30cm)에 넣고 도입 30분간 성행동을 관찰하였다. 암컷은 시험시에 12주령인 동물들로 성교행동의 수동적 유발을 위해 시험 48시간 전에 estradiol propionate 20 mg/kg, s.c., 시험 6시간전에는 progresterone을 20 μg/rat의 용량으로 각각 투여하였다.

30분 동안 mounting 횟수, intromission의 횟수, ejaculation의 여부를 확인하였다. Intromission과정에서 순간적인 정지 후 backward jumping과 penial licking을 행하는 경우 ejaculation을 완성한 것으로 간주하였다. 또한 mounting latency, intromissionn latency, postejaculatory interval도 측정하였다.

◉ 용어정의

mounting latency: 암수를 관찰상자에 넣는 시간부터 숫컷이 암컷의 등위에 올라타는 행동의 개시까지의 시간

mounting frequency: 최초의 삽입을 할 때까지의 mounting 횟수

intromission latency: 최초의 mounting에서 삽입시까지의 시간

intromission frequency: 최초의 사정전 intromission의 횟수

ejaculation latency: 최초의 intromission에서 사정까지의 시간

refractory period: 사정 후 mounting, intromission등의 성적행동 재개까지의 시간

5) 혈청 Testosterone의 측정

09:00부터 12:00까지 채혈 후 얼음 위에서 혈액을 응고시키고 혈청을 얻는다. 혈청은 분석할 때까지 -70°C에서 보관한다. testosterone의 농도는 Amersham (Amersham, UK)에서 판매하는 RIA kit (TRK 6009)로 측정하는데, RPN1910-2의 column으로 testosterone와 dihydrotestosterone을 분리한 후 분석하였다. 혈청내의 testosterone을 diethyl ether로 추출하고 건조시킨 후 iso-octane에 녹인다. Iso-octane으로 평형시킨 상기의 column을 이용하여 두 남성 호르몬을 각기 분리하고 iso-octane을 건조시킨 후 0.05M Tris, pH 8.0인 완충용액에 녹이고 tracer로 [^{3}H]-testosterone를 첨가한다. 그 후 anti-testosterone 항체를 첨가하고, 항체와 결합되지 않은 free testosterone을 charcoal로 제거하여 항체와 결합된 방사선의 양으로 testosterone의 농도를 측정한다[1].

3. 통계적 처리

實驗結果의 統計的 處理는 Stat View (Brain Power, Inc., Calabasas, CA., U. S. A.)를 使用하여 computer (Macintosh IIcx)로 處理하였으며 p-value가 最少한 0.05 以下인 境遇 有意한 差異로 判定하였고, 實驗値의 表現은 mean±SE로 하였다.

Ⅲ. 실험성적

1. 성기능 억제제의 영향

1) Ketoconazole의 영향

Ketoconazole (100㎎/kg) 투여 후 바로 나타난 testosterone 농도는 2.96±0.32 ng/ml였다. Ketoconazole (100㎎/kg) 투여 후 30분에 testosterone 농도는 2.49±0.30 ng/ml으로 유의성을 나타내지 않았다. 그러나 4시간, 8시간 후에는 각각 1.09±0.20, 0.74±0.10 ng/ml으로 유의한 감소($p<0.05$)를 나타냈으며, 12시간, 24시간 후에는 각각 1.95±0.25, 2.52±0.35 ng/ml으로 tetosterone 농도가 회복되는 경향을 나타냈다 (Fig. 1).

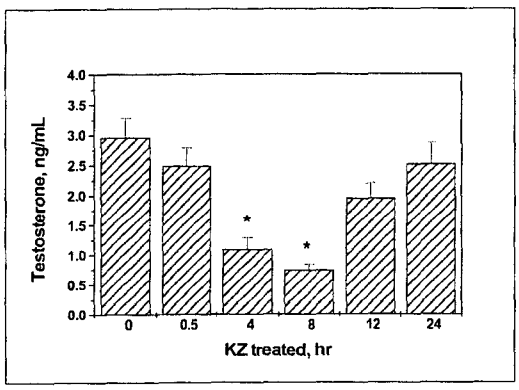


Fig. 1.
Time course for effect of Ketoconazole treatment on serum concentration of testosterone in rats
KZ: Ketoconazole (0.1g/kg) was administered orally to the mouse for 14 days
* : significantly different from the value of control(Ohr) group with $p<0.05$ with Student's t-test

2) TCDD의 영향

TCDD (20 ㎍/kg) 투여 후 바로 나타난 testosterone 농도는 3.02±0.36 ng/ml 였다. TCDD (20 ㎍/kg) 투여 후 1일에 testosterone 농도는 2.13±0.3 ng/ml로 유의한 감소를 나타내지 않았다. 그러나 3일, 7일, 14일에는 각각 1.46±0.17, 0.36±0.05, 0.46±0.07 ng/ml로 유의한 감소($p<0.05$)를 나타냈다(Fig. 2).

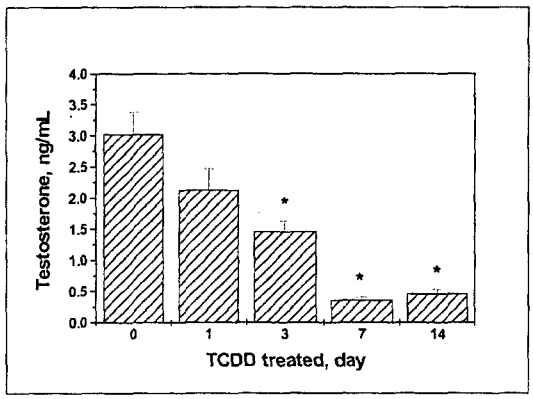


Fig. 2.
Time course for effect of TCDD treatment on serum concentration of testosterone in rats
TCDD: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (20 ㎍/kg) was administered orally to the mouse.
*: significantly different from the value of control(O day) group at $p<0.05$ with Student's t-test

2. 한약재의 효과

1). Sexual Behavior에 미치는 영향

左歸飮(0.8 g/kg) 투여군에서 refractory period는 695.9±323.5(sec)로 藥物을 투여하지 않은 군에 비하여 유의한 변동을 보이지 않았으나, mount latency, intromission latency, ejaculation latency가 각각 140.5±34.2, 256.8±49.6, 262.0±221.1(sec)으로 藥物을 투여하지 않은 군에 비하여 유의한 감소($p<0.05$)를 나타냈으며, 또한 mount frequency는 25.3±8.1(times)로 藥物을 투여하지 않은 군에 비하여 유의한 변동을 보이지 않았으나, intromossion frequency는 18.8±5.4(times)로 藥物을 투여하지 않은 군 비하여 유의한 증가($p<0.05$)를 나타냈다(Table 1).

Ketoconazole(0.1 g/kg)와 左歸飮을 같이 투여한 군에서 mount latency, ejaculation latency, refractory period는 각각 518.1±150.9, 1577.9±222.1, 1593.8±206.3(sec)로 ketoconazole만을 투여한 군에 비하여 유의한 변동을 나타내지 않았으나 intromission latency는 1575.0±225.0(sec)로 ketoconazole만을 투여한 군에 비하여 유의한 증가($p<0.05$)

를 나타냈으며, mount frequency, intromission frequency는 8.9±9.1, 1.1±1.1(times)로 ketoconazole 만을 투여한 군에 비하여 유의한 변동을 보이지 않았다(Table 1).

TCDD(20 ㎍/kg)와 左歸飮을 같이 투여한 군에서 mount latency, intromission latency, ejaculation latency, refractory period는 각각 737.3±260.9, 1520.8±279.2, 1520.8±279.2, 1508.3±291.7(sec)로 TCDD만을 투여한 군에 비하여 유의한 변동을 나타내지 않았으며, mount frequency는 13.0±5.6(times)으로 TCDD만을 투여한 군에 비하여 유의한 증가($p<0.05$)를 나타냈으나, intromission frequency는 2.7±2.7(times)로 TCDD만을 투여한 군에 비하여 유의한 변동을 보이지 않았다 (Table 1).

Table 1.

Effects of Choakwiyeum(CY) water extracts on sexual behavior in male rats

Group	mount latency (sec)	mount frequency (times)	intromission latency (sec)	intromission frequency (times)	ejaculation latency (sec)	refractory period (sec)
CON	713.3±144.6	16.2±3.4	874.8±254.8	7.2±3.1	1100.0±283.6	1038.2±301.6
CY	140.5±34.2*	25.3±8.1	256.8±49.6*	18.8±5.4*	262.0±221.1*	695.9±323.5
KZ	365.0±122.*	15.5±5.8	978.6±278.9	10.8±5.5	1131.0±326.4	1146.8±318.8
KZ+CY	518.1±150.9	8.9±9.1	1575.0±225.0#	1.1±1.1	1577.9±222.1	1593.8±206.3
TC	554.7±166.6	3.0±0.9*	1542.9±257.1	0.6±0.6*	1542.0±257.1	1543.6±256.4
TC+CY	737.3±260.9	13.0±5.6#	1520.8±279.2	2.7±2.7	1520.8±279.2	1508.3±291.7

Number of experiments: 10,

CY: Choakwiyeum(CY) water extracts (0.8 g/kg) was administered orally to the mouse, daily for 28 days. KZ: Ketoconazole (0.1 g/kg) was administered orally to the mouse for 14 days from 15th day after experiment begining. KZ+CY : Ketoconazole (0.1 g/kg) was administered orally to the mouse for 14 days from 15th day after experiment begining and Choakwiyeum(CY) water extracts (0.8 g/kg) was administered orally to the mouse, daily for 28 days.

TC: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (20 ㎍/kg) was administered orally to the mouse on the 15th day and 22th day after experiment begining. TC+CY : TCDD(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) (20 ㎍/kg) was administered orally to the mouse on the 15th day and 22th day after experiment begining and Choakwiyeum(CY) water extracts (0.8 g/kg) was administered orally to the mouse, daily for 28 days.

* : significantly different from the value of control group with $p<0.05$ with Student's t-test

\# : significantly different from the value of KZ and TC group with $p<0.05$ with Student's t-test

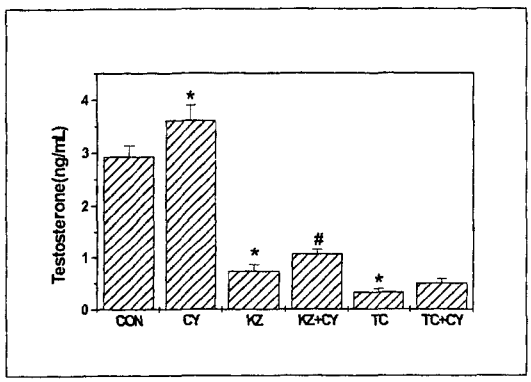
2) 혈청 Testosterone 농도에 미치는 영향

Ketoconazole(0.1 g/kg), TCDD(20 ㎍/kg) 투여군에서 혈청 testosterone 농도는 각각 0.73±0.13, 0.33±0.06 ng/ml로 藥物을 투여하지 않은 대조군에 비하여 유의하게 감소하였으며, 左歸飮(0.8 g/kg) 투여군에서 혈청 testosterone농도는 3.61±0.29 ng/ml로 藥物을 투여하지 않은 군에 비하여 유의한 증가($p<0.05$)를 보였다. Ketoconazole(0.1 g/kg)과 左歸飮을 같이 투여한 군에서 혈청 testosterone

농도는 각각 1.06±0.09 ng/ml로 ketoconazole 만을 투여한 군에 비하여 유의한 증가 ($p<0.05$)를 보였으며 TCDD(20 ㎍/kg)와 左歸飮을 같이 투여한 군에서 혈청 testosterone 농도는 0.50±0.09 ng/ml로 TCDD만을 투여한 군에 비하여 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 보이지 않았다(Fig. 3).

Fig. 3.

Effects of Choakwiyeum(CY) water extract on serum testosterone level in male rats.



Number of experiments ; 10

* : significantly different from the value of control group with $p<0.05$ with Student's t-test

: significantly different from the value of KZ and TC group with $p<0.05$ with Student's t -test

Other legends are the same as table 1.

Ⅳ. 고 찰

한의학에서는 腎이 性徵의 發達과 衰退 그리고 生殖에 필요한 기능을 간직하는 臟으로 五臟六腑의 精을 간직하고 있다고 본다. 腎精은 인체 생명활동의 물질기초로서 두 가지의 의미를 내포한다. 하나는 五臟六腑의 精氣로서 또 다른 하나는 腎에서 腎氣와 生殖器의 發育을 促進하는 물질기초인 天癸의 作用을 통하여 산생되는 精이다. 이러한 腎精을 물질기초로 腎陰과 腎陽이 産生되어 作用한다[12]. 腎陰을 보하는 處方으로 六味丸과 左歸飮이 있고 腎陽을 補하는 處方으로 腎氣丸과 右歸飮이 있으며 男性不妊에 五子衍種丸, 남성 발기부전에 菟子五子丸加減方이 臨床에서 활용되고 있다.

한의학에서 발기부전은 陽痿 또는 陰痿의 범주로 인식[1]되며, 이에 대한 치료의 역사도 매우 오래되었다. 한의학적인 치료 방법은 주로 藥物療法과 鍼灸療法으로 대별된다. 그러나 발표된 性機能에 대한 여러 한방실험은 주로 中國에서 進行된 것이며, 측정된 性機能이 정자의 活動性, 혈액내 호르몬의 定量, 陰莖의 발기능 등 性機能이 外部로 표현되는 현상만을 조사했을뿐, 그러한 機能이 표현되는 根本적인 기전을 조사하지는 않은 실정이다.

최근 발기부전에 대한 한의학적 연구보고에 의하면 地黃飮子에 辯證加減하여평균 37세인 40례의 환자에게 평균 6개월간 투여한 후 완치 21례(52.5%), 호전 15례(37.5%), 무효 4례(10%)의 결과를 얻었다[13]고 하였으며 柴胡疏肝散에 역시 辨證加味하여 88례의 환자에 투여한 후 완치 46례(52.3%), 호전 32례(36.3%), 무효 10례(11.4%)의 결과를 얻었다 14). 또한 海蛸膠囊을 75례의 환자에게 투여하여 완치 61례(81.3%), 호전 8례(10.7%), 무효 6례(8%)로 92%의 총유효율의 결과를 보고15)하였으며 双龍作强丸을 156례의 환자에 투여하여 완치율 47%(74례)와 호전율 37%(57례)중 현저한 효과가 68.4%(39례) 있다는 결과를 보고하였다[16].

性機能을 低下시키는 物質인 TCDD는 대부분의 식물체에 존재하는 flavonoid 물질[17]과 마찬가지로 호르몬 교란물질의 일종으로써 estrogen receptor에 결합[18]하며 cytochrome P450 side chain cleavage enzyme (P-450scc)에 의해서 pregnenolone으로 전환되는 과정을 막아서 testosterone의 합성, 혈액내 testosterone 위 농도, 고환 및 부고환의 발육 그리고 정자의 형성 등을 억제한다[19-20].

그리고 Ketoconazole은 항진균 물질로 사람과 동물에서 testosterone를 합성하는 P450scc, $P450_{17\alpha}$ 및 $P450_{11\beta}$ 등의 효소를 억제하여 testosterone의 합성을 저해하는데[21], testosterone의 농도가 저하될 때 수반되는 LH농도의 증가는 나타나지 않는다[22]. 이와 같이 이들은 서로 다른 기전으로 男性의 性機能을 減少시

켜주므로 本 實驗에서 性機能이 低下된 동물 모델을 제작하는데 매우 有用하게 쓰여지리라 사료되어 性機能 억제제로 선택하였다.

본 실험에서 左歸飮(0.8 mg/kg) 煎湯液 投與群에서 intromission frequency는 대조군에 비하여 有意한 增加를 나타냈으며, ketoconazole (0.1 mg/kg)과 左歸飮(0.8 mg/kg) 煎湯液을 함께 投與한 群에서 ketoconazole만을 投與한 群보다 intromission latency는 增加의 경향을 보였고 TCDD(20 μg/kg)와 左歸飮(0.8 mg/kg) 煎湯液을 함께 投與한 群에서 TCDD만을 投與한 群보다 mount frequency는 有意한 增加를 나타냈다. 이러한 결과는 左歸飮이 TCDD와 ketoconazole에 의하여 저하된 성행동에 대하여 방어하는 효과가 있음을 보여주고 있다.

남여 모두 성호르몬이 주로 성교능력을 지배하는 근원이 되며 이러한 성호르몬이 정상으로 분비되는데는 성선자극 호르몬인 gonadotropin과 남성호르몬인 testosterone의 농도와 성교빈도 등에 좌우된다. 즉 년령 요인에 의존적으로 남성호르몬의 농도가 감소하며 이에 비례하여 성교빈도와 조조발기빈도가 줄어들고 이에 반해서 impotence의 발생이 증가된다[23-24]고 알려져 있다.

본 실험에서 左歸飮 투여시 intromission frequency의 유의한 증가는 한의학에서 補腎陰을 통한 腎精의 增强으로 야기되는 腎陽의 亢進效果를 시사해 준다고 생각된다.

左歸飮 投與시 나타나는 남성호르몬 농도의 증가는 성행동의 실험에서 보인 성교빈도의 유의한 증가의 보고와 일치하며 testosterone 농도와 intromission frequency와 관계를 설명하는 기전이 될수 있으리라 생각된다.

또한, ketoconazole에 의하여 저하된 혈청 testosterone농도(0.73±0.13 ng/ml)가 左歸飮을 병용투여한 군에서 함으로써 testosterone 농도가 1.06±0.09 ng/ml로 유의한 증가를 나타냈다. 이러한 결과는 사람과 동물에서 ketoconazole이 testosterone를 합성하는 P450scc, $P450_{17\alpha}$ 및 $P450_{11\beta}$ 등의 효소를 억제하여 testosterone의 합성을 저해하는데[21] 左歸飮이 이러한 효소들의 억제에 작용하여 혈청 testosterone 농도를 증가시킴을 알수있다.

Anti-androgenic 효과가 있는 chemical에 의한 호르몬의 작용도 방어해줌으로 미루어 左歸飮을 통한 임상에서의 활용을 실험적으로 究明할수 있는 계기가 될수 있으며 이에 대하여 관련 호르몬인 성선자극호르몬과 시상하부-뇌하수체에 대한 지속적인 硏究가 진행되어야 한다고 사료된다.

V. 결 론

左歸飮이 性行動 및 性호르몬에 미치는 影響을 實驗的으로 究明하기 위하여 정상쥐와 ketoconazole, TCDD를 투여한 쥐에 左歸飮 煎湯液을 竝用 投與한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 左歸飮 煎湯液은 정상쥐에서 intromission frequency를 有意하게 增加시켰다.
2. 左歸飮 煎湯液은 ketoconazole에 의하여 抑制된 intromission latency를 有意하게 增加시켰다.
3. 左歸飮 煎湯液은 TCDD에 의하여 抑制된 mount frequency를 有意하게 增加시켰다.
4. 左歸飮 煎湯液은 정상쥐에서 혈청 testo-sterone 濃度를 有意하게 증가시켰다.
5. 左歸飮 煎湯液과 ketoconazole을 병용투여한 쥐에서 ketoconazole에 의하여 감소된 혈청 testosterone 濃度를 有意하게 증가시켰다.

참고문헌

1. 최훈섭 김철중 : 陽痿에 대한 문헌적 고찰, 서울, 혜화의학, 5(1): 212-235, 1996.
2. 張介賓 : 張氏景岳全書(影印本), 서울, 杏林書院, pp. 1-2, 768-769, 1975.
3. 黃一九 : 中醫方劑問題, 長沙, 湖南科學技術出版社, pp. 185-186, 1982.
4. 召念方 : 臟腑證治與用藥, 山東, 山東科學技術出版社, pp. 291-292, 316, 318-319, 324, 326,

1983.
5. 南京中醫學院 : 中醫方劑學, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 168-170, 1972.
6. 鄭律矣 : 中醫處方解說臨床應用, 서울, 癸丑文化社, pp. 84-85, 88, 89, 1986.
7. 李尙仁 : 天眞處方解說, 서울, 成輔社, pp. 73-75, 344-355, 1987.
8. 江蘇新醫學院 : 中藥大辭典, 香港, 商務印書館, pp. 27-36, 414, 456, 529, 729, 1939, 1999, 2121, 2221, 2250, 2280, 2362, 2560, 2570, 2698, 1984.
9. Huang KC : The Pharmacology of Chinese Herbs, Florida, CRC Press, pp. 77, 101, 227, 262, 278, 337, 355, 1993.
10. 江海身, 康力生 : 中醫男科講座, 北京, 中國醫藥科技術出版社, 94 - 111, 1992.
11. Ando S, Canonaco M, Beraldi E, Valenti, A, Maggiolini, Piro A, Tavolaro R & Dessi-Fulgheri F: The evaluation of androgen circulating levels following castration in adult male rats, Experiment. Clin. Endocrinol., 91, 311-318, 1988.
12. 柳道坤 : 東醫生理學講議, 益山, 圓光大學校出版局, p365-378, 1996.
13. 王勁松 : 地黃飮子加減治療陽痿40例四川中醫雜誌, 14 : 26, 1996.
14. 于厚南 : 柴胡疏肝散加味治療陽痿88例四川中醫雜誌, 14 : 25, 1996.
15. 楊德林 : 海蜈膠囊治療阻痿156例臨床療效力觀察, 新中醫, 5 : 22 - 23, 1996.
16. 張惠臣 : 雙龍作强丸治療陽痿156例臨床療效觀察, 新中醫, 5:22, 1996.
17. Miksicek RJ : Commonly occuring plant flavonoids have estrogenic activity, Mol. Pharmcol., 44, 37-43, 1993.
18. Hruska RE & Olson JR: Species differences in estrogen receptors and in response to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure, Toxicol. Lett., 48, 289-299, 1989.
19. Peterson RE, Theobald HM & Kimmel GL : Developmental and resproductive toxicity of dioxins and related compounds; Cross species comparisons, Crit. rev. Toxicol., 23, 283-335, 1993.
20. Wilker C, Johnson L & Safe S : Effects of developmental exposure to indole-3-carbinol or 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on reproductive potential of male rat offspring, Toxicol. Appl .Pharmacol, 141, 68-75, 1996.
21. Engelhardt D, Weber MM, Miksch T, Abedinpour F & Jespers C: The influence of ketoconazole on human adrenal steroidogenesis; Incubation studies with tissue slices, Clin. Endocrinol., 35, 163-168, 1991.
22. Irsy G & Koranyi L: Neuroendocrinological effects of ketoconazole in rats, Acta Endocrinologica, 122, 409-413, 1990.
23. 이희영 : 남성의 성기능 장애, 최신의학, 7:709-928, 1964.
24. 이희영 최낙규 : 남성성기능에 관한 연구, 남성성활동에 미치는 각종 요인에 관한 임상적 연구, 대한의학협회지, 22 : 1041-1050, 1979.