

원저

百部根이 흰쥐의 肝 및 腎臟에 미치는 組織學的 研究

김종대, 최해윤

경산대학교 한의과대학 폐계내과학교실

Histological Effects on the Liver and Kidney of Rats after Oral Administration of *Radix Stemonae*

Jong-Dae Kim, Hae-Yun Choi

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Taegu, Korea

Since *Radix Stemonae* was recorded hypothermal and a little toxic in the "Myngyubelrok (名醫別錄)", it has been recorded as having the same nature in many herbal books. However, the security of *Radix Stemonae* when used to treat respiratory disease over a long term has not been studied until now. Therefore, the objective of this study is to determine the effects of *Radix Stemonae* on the main organs if *Radix Stemonae* is administrated over a long term.

In order to investigate the histological changes of the liver and kidneys of rats after oral administration of *Radix Stemonae* extract, the experimental rats were subdivided into control, 1, 3, 5, 7, 21, 28 and 35 days after administration groups,

and 10 rats per group were used in this study. The control group was sufficiently supplied with water and solid forage. The other groups were administrated the reagent at 5mg/kg once a day by oral injection.

Several times each day, the experimental groups were carefully observed for any changes of general condition, toxic symptoms, activity, appearance and the number of dead rats. The experimental groups were weighed and narcotized. For the histological observation, the tissues of liver and kidneys of the experimental groups were collected, stained by hematoxylin-eosin stain, and evaluated by observing the changes of gross appearance and by

· 접수 : 1999년 10월 8일

· 채택 : 2000년 1월 24일

· 교신저자 : 김종대, 대구시 수성구 상동 165 경산대학교 한방병원

(T. 053-770-2107 E-mail : omendoim@ksucc.ac.kr)

observing microscopic findings.

1. This drug, during the experimental term, did not induce any toxicological effect in mortality, abnormal symptoms or changes of body weight except for the 1 day after administration groups whose body weights were decreased, compared to the control group.

2. No gross changes of the liver and kidneys were observed in this study.

3. No histological changes of the liver were detected in 1 day after administration groups. However, dilation of the central vein was observed in 3, 5 and 7 days after administration groups and chronic passive congestion of the liver was demonstrated in the 21 days after administration groups. In the 28 and 35 days

after administration groups, a centrolobular disposition of fatty tissue (adipose cell) was observed.

4. No histological changes of the kidneys were observed in this study.

It is evaluated that if *Radix Stemonae* is administrated for a long term, it induces toxicity in the liver. So, to examine the toxicity of *Radix Stemonae* on the liver and kidney, it is necessary that the studies of biochemistry and electron microscopic findings about *Radix Stemonae* be systematically performed.

Key Words: *Radix Stemonae*(百部根), histological changes, toxic

I. 서 론

百部根은 백부과(*Stemonaceae*)에 속한 多年生草本인 덩굴백부 및 同屬 近緣植物의 乾燥한 塊根으로 <名醫別錄¹⁾>에서 “微溫 有小毒 主治欬嗽上氣”라고 最初로 記錄되어 있다. 以後 여러 本草書에서 널리 收錄되어 왔는데 주로 潤肺止咳, 滅蟲殺蟲의 效能으로 咳嗽, 肺結核咳嗽, 百日咳, 蟻蟲病, 疥癬, 頭蝨, 體蝨及陰蝨, 陰痒 등을 치료하는데 사용한 藥材이다¹⁻²¹⁾.

百部根의 毒性에 대한 언급은 <名醫別錄¹⁾>에서 “微溫 有小毒”이라고 기록된 이후로 有小毒이라고 언급한 本草書^{2,4,13-15)}가 多數 있고, <本草詩箋³⁾>에서는 微毒이라고 언급하고 있다. 現代 藥理 및 毒性研究에 따르면 동물 실험상 過量服用時 呼吸中樞麻痺를 일으킬 수 있고, 百部根 成分中 Tuberostemonine을 經口投與할 경우 小鼠에서 LD₅₀(中間致死量)이 1079.4mg/kg으로 밝혀졌으며, 人體에서는

經口投與 후 胸部灼熱感, 口·鼻 및 咽喉發乾, 頭暈, 胸悶, 氣急, 厭熱, 腹痛, 腹瀉所見 등의 副作用이 있다고 하였다¹²⁻¹⁴⁾.

이에 論者는 호흡기질환에 자주 사용하는 百部根을 장기간 복용할 경우 安全性에 관한 연구가 없으므로, 이를 장기간 복용할 경우 實質臟器에 미치는 영향에 대하여 糾明하고자 百部根 抽出物을 1, 3, 5, 7, 21, 28 및 35 일간 매일 흰쥐에 經口投與한 후 肝과 腎臟의 肉眼的인 變化와 組織病理學的 變化를 觀察한 후 다음과 같은 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재 료

1) 약 재

慶山大學校 附屬 韓方病院에서 精選된 百部根(*Radix Stemonae*)을 구입하여 使用하였다.

2) 동물

170g 내외의 성숙한 Sprague-Dawley계雌性 흰쥐(SPF, 대한 실험동물센터, 서울)를 고형사료(삼양유지 사료사)와 물을 충분히 공급하면서 2주일간 實驗室 環境에 適應시킨 후 實驗에 使用하였다.

3) 경구주입기

Rat용 철제 경구주입기(직경 1.5×70mm, 명진사, 서울)를 70% ethanol에 12시간 침적하여 滅菌한 후 使用하였다.

2. 방법

1) 검액의 조제

百部根(*Radix Stemonae*) 350g에 蒸溜水 1000cc를 加하여 加熱 抽出한 후 흡인 여과한 濾過液을 rotary evaporator로 減압농축하여 粘稠性의 抽出物 250g을 얻은 후 증류수로 적당량 희석하여 使用하였다.

2) 약용량 및 실험군의 구성

百部根의 用量에 대한 언급이 古書에서는 具體的인 것이 없이 方劑 構成 時에 使用된 用量만 언급이 되고 있으나 現代에 이르러서는 여러 本草書에서 用量에 대한 內容이 整理되어 있다^{9-14,16-21)}. 이들 參照하여 臨床에서 人體에 投與할 수 있는 1日 用量을 30g/60kg으로 설정하여, 每日 마리 당 5mg/kg씩 經口 投與하였다.

實驗群은 對照群, 短期投與群(1, 3, 5 및 7日 投與群) 및 長期投與群(21, 28 및 35日 投與群)으로 區分하고, 날짜별 投與群에 各各 흰쥐를 10마리씩 配定하였다.

3) 검액의 투여

動物을 對照群, 短期投與群(1, 3, 5 및 7日 投與群) 및 長期投與群(21, 28 및 35日 投與群)으로 區分하고 對照群은 實驗期間동안 물과 고형사료(삼양유지 사료사)를 자유롭게 공급하였으며, 藥物投與群은 마리 당 5mg/kg의 檢液을 經口 注入器를 이용하여 1日 1回 投與하였다.

4) 관찰 및 검사항목

(1) 一般狀態 및 死亡의 觀察

投與 1일째부터 每日 1回 以上씩 一般狀態

의 變化, 中毒症狀, 運動性, 外觀 및 死亡動物의 유무를 주의 깊게 觀察하였다.

(2) 材料의 採取 및 組織標本의 製作

實驗群을 對照群, 短期投與群(1, 3, 5 및 7日 投與群) 및 長期投與群(21, 28 및 35日 投與群)으로 區分하고 總 8群의 動物의 體重을 測定한 다음, 마취, 放血한 후 肝과 腎臟의 肉眼的 變化를 觀察하고 그 小片을 절취한 후 Bouin액에 고정한 후 에탄올(ethanol) 계열로 脫水하여, xylene을 거쳐 paraffin 포매를 실시한다. 그 후 3-4 μ m의 연속 組織절편을 제작하고 hematoxylin-eosin염색(H-E stain)을 실시하고 組織病理學的 變化를 觀察하였다.

3. 통계 처리

實驗에서 얻은 모든 數値는 10마리 당 평균 \pm 표준편차(mean \pm Standard deviation (S.D.))로 계산하였으며, 對照群과 비교하여 Students' t-test로 有意性을 檢證하였다.

III. 성 적

1. 육안적인 동물의 변화 및 체중 변화

對照群 및 藥物投與群 모두에서 實驗 全期間동안 死亡한 動物은 한 예도 觀察되지 않았으며, 脫水(dehydration) 등 肉眼的인 病症을 나타내는 動物 역시 認定되지 않았다.

體重變化는 對照群에서 170.5 \pm 5.31g으로 觀察되었으며, 1일 投與群에서는 169.8 \pm 1.35g으로 觀察되어 多少 減少하였으나 有意性은 認定되지 않았다. 3일 投與群에서는 175.3 \pm 2.28g으로 觀察되었으며, 5, 7, 21, 28 및 35일 投與群에서는 176.2 \pm 8.38, 181.4 \pm 5.51, 206.3 \pm 5.61, 215.3 \pm 10.92 및 219.3 \pm 2.75g으로 점차 增加하였으나 有意性은 認定되지 않았다 (Table 1).

Table. 1. Effects of *Radix Stemonae* Extract on Body Weight in Rats

Groups	Short term groups				Long term groups			
	Control	1	3	5	7	21	28	35 (days ^⑥)
Body Weight(g)	170.5 ± 5.31*	169.8 ± 1.35	175.3 ± 2.28	176.2 ± 8.38	181.4 ± 5.51	206.3 ± 5.61	215.3 ± 10.92	219.3 ± 2.75

mean ± Standard deviation in 10 rats.

@ The days after *Radix Stemonae* extract administration.

2. 간과 신장의 육안적 변화

對照群 및 藥物投與群 모두에서 實驗 期間 동안 肝과 腎臟에서의 肉眼的 變化는 觀察되지 않았다.

3 조직학적 변화

1) 간

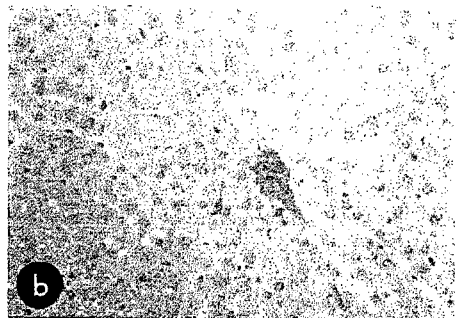
對照群에서는 중심정맥(central vein)을 중심으로 방사형의 肝細胞 띠가 잘 觀察되며, 지방세포(adipose cell)의 침윤이 거의 觀察되지 않는다(Fig. 1a).

短期投與群인 1일 投與群에서도 對照群과 類似하게 正常的인 肝 組織象(Fig.1b)을 나타내고 있으나, 3, 5 및 7일 投與群에서는 중심정맥의 확장을 나타내는 것 以外에는 正常的인 所見을 나타내었다(Fig. 1c-e).

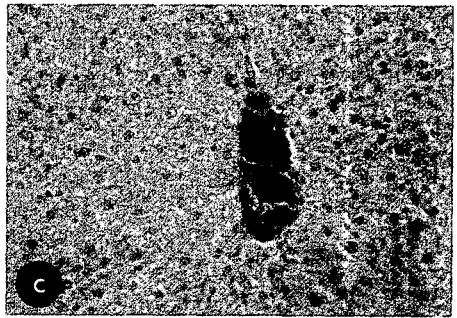
長期投與群인 21일 投與群에서는 중심정맥의 확장과 함께 간세포 띠(hepatic cord) 사이에 存在하는 동모양 모세혈관(sinusoid)의 확장이 特徵인 慢性受動性鬱血 所見이 觀察되었고(Fig. 1f), 28일 및 35일 投與群에서는 중심정맥을 중심으로 소엽중심성 脂肪침윤 所見이 觀察되었으며(Fig. 1g, h), 이러한 脂肪 침윤 所見은 28일군보다 35일군에서 더욱 현저한 양상을 나타내었다. 또한 심한 경우에는 간세포내의 脂肪침윤 所見이 觀察되었다.



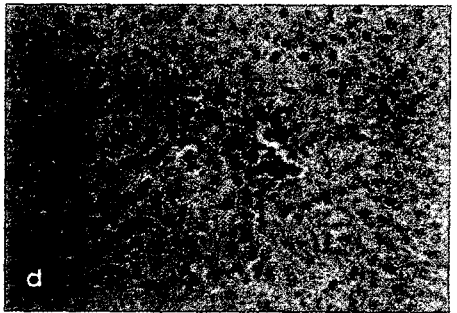
a. Control



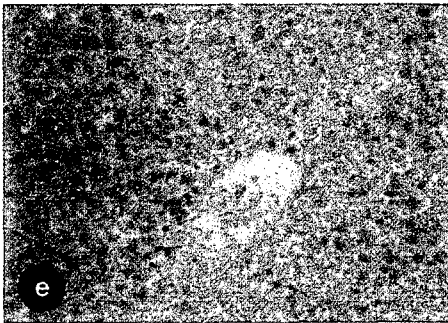
b. 1 day after administration



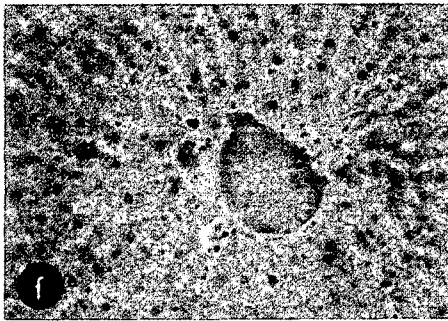
c. 3 days after administration



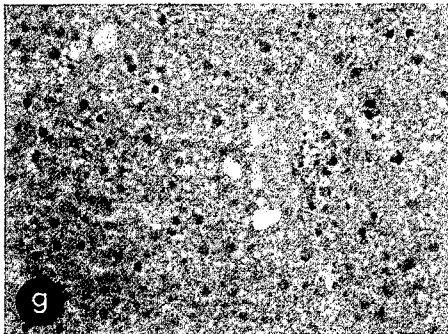
d. 5 days after administration



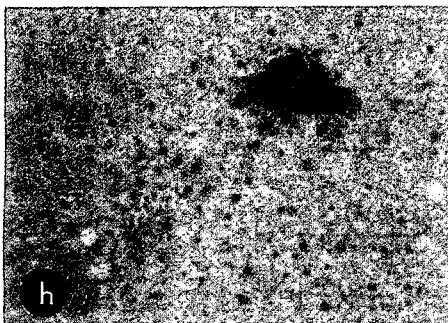
e. 7 days after administration



f. 21 days after administration



g. 28 days after administration



h. 35 days after administration

Fig. 1. Histological profiles of liver after *Radix Stemonae* extract administration. (a-h : $\times 150$, Hematoxylin-eosin stain.)

2) 신 장

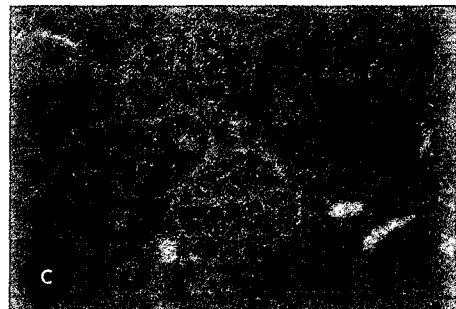
對照群에서는 잘 발달된 사구체와 세뇨관들이 正常的으로 觀察되었으며(Fig. 2a), 短期投與群과 長期投與群에서 역시 對照群과 類似的한 所見을 나타내었다(Fig. 2b-h).



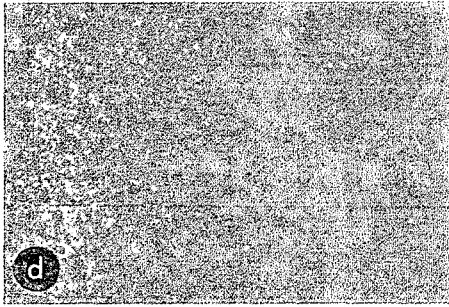
a. Control



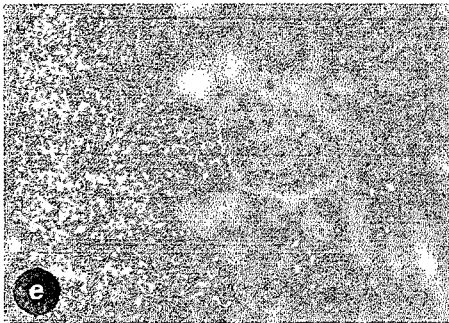
b. 1 day after administration



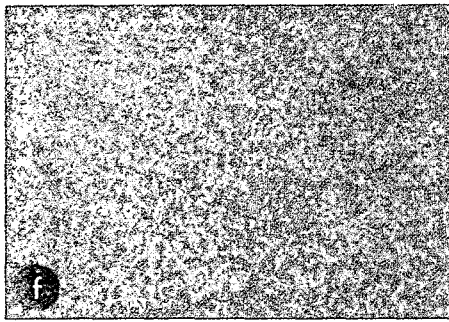
c. 3 days after administration



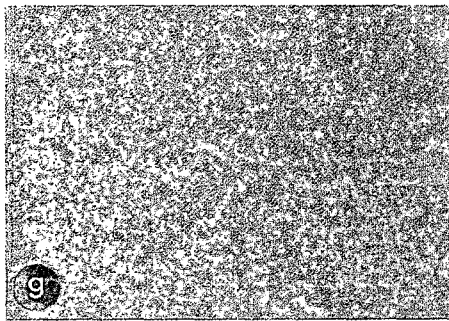
d. 5 days after administration



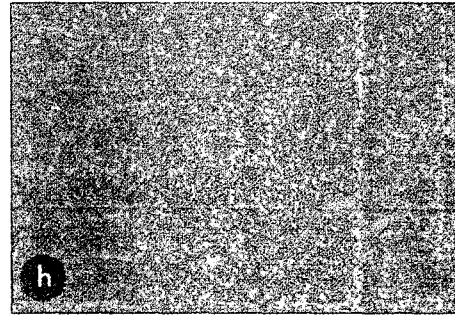
e. 7 days after administration



f. 21 days after administration



g. 28 days after administration



h. 35 days after administration

Fig 2. Histological profiles of kidney after *Radix Stemonae* extract administration. (a-h : × 150, Hematoxylin-eosin stain.)

IV. 고 찰

百部根은 백부과(*Stemonaceae*)에 속한 多年生草本인 덩굴백부 및 同屬 近緣植物의 乾燥한 塊根으로 學名은 *Stemona japonica* Miq.(덩굴백부), *Stemona sessilifolia* (Miq.) Franch. et Sav.(선백부·괘은백부), *Stemona tuberosa* Lour(마주잎백부), *Stemona parviflora* Wright.(넉출백부), *Stemona vagula* W.W.Smith(좁은잎백부) 等으로 命名된다^{9,12-14,16-18)}. 本草書에서는 <名醫別錄¹⁾>에서 “主治欬嗽上氣”라는 最初의 記錄이 있으며, 以後 諸 本草書에서 널리 收錄되어 왔는데 주로 潤肺止咳, 滅蟲殺蟲의 效能으로 咳嗽, 肺結核咳嗽, 百日咳, 蟻蟲病, 治疥癬, 頭蝨, 體蝨及陰蝨, 陰瘡 등의 治療에 사용된 藥劑이다¹⁻²¹⁾.

또한 毒性에 대하여서는 <名醫別錄¹⁾>에서 “微溫 有小毒”이라고 기록된 이후로 有小毒이라고 언급한 本草書^{2,4,13-15)}가 多數 있으며, <本草詩箋³⁾>에서는 微毒이라고 언급하고 있다. 現代 藥理的 效能으로는 呼吸·循環系統作用으로 動物呼吸中樞의 興奮性 및 咳嗽反射를 抑制하여 鎮咳作用을 하며, 殺蟲作用, 抗菌作用을 하는 것으로 밝혀져 있다^{12-14,16-18,20,21)}. 또한 動物 實驗上 過量 服用時 呼吸中樞麻痺를 일으킬 수 있고, 百部根의 成分中 Tuberostemonine 經口投與時 小鼠에

서 LD₅₀(中間致死量)이 1079.4mg/kg으로 밝혀졌으며, 人體에서는 百部製劑 經口投與 後 胸部灼熱感, 口·鼻 및 咽喉發乾, 頭暈, 胸悶, 氣急, 厭熱, 腹痛, 腹瀉所見 등의 副作用이 보고되었다¹²⁻¹⁴⁾.

이러한 毒性 및 副作用과 關聯한 用量에 대한 언급이 古書에서는 구체적이지 않고 방제 구성 시에 使用된 用量만 언급이 되어 있었으나, 現代에 이르러 여러 本草書에 用量에 대한 內容이 정리되었는데, <原色臨床本草學¹¹⁾>에서는 3~9g/日로, <韓藥炮製學¹⁵⁾>에서는 “蒸品 6~12g, 蜜炙品 8~15g”으로, 그리고 여러 本草書에서는 통상 3~9g/日 내외로 언급하고 있다^{10-14,16-21)}. 또한 <中藥大辭典¹⁶⁾>에 慢性氣管支炎의 治療에 6~8錢을, <本草綱目通釋¹²⁾><毒性本草¹³⁾><中藥學¹⁸⁾> 등에서는 慢性氣管支炎의 治療에 20g을, <中藥學¹⁸⁾>에서는 肺結核의 治療에 6錢을 使用한다고 하였다.

이를 참조하여 人體에 投與하는 1일 用量을 30g/60kg으로 설정하고, 이를 환산하여 百部根 추출물을 매일 餵餌에 마리당 5mg/kg씩 經口投與하여 肝 및 腎臟에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 實驗群을 對照群, 短期投與群(1, 3, 5 및 7일 投與群) 및 長期投與群(21, 28 및 35일 投與群)으로 區分하고, 각각 10마리씩 實驗에 使用하여 進行하였다.

肉眼的 변화를 살펴보면, 모든 實驗群에서 實驗 全期間동안 死亡한 動物은 전혀 觀察되지 않았으며, 脫水(dehydration) 등 肉眼的인 病症을 나타내는 動物 역시 觀察되지 않았다.

體重變化를 살펴보면, 對照群의 경우 170.5 ± 5.31g으로 觀察되었는데 이는 일반적으로 50일령 雌性 餵餌의 正常 體重인 151~175g²⁵⁾이므로 正常 範圍 내에 存在함을 알 수 있다. 1일 投與群에서는 169.8 ± 1.35g으로 減少를 나타내었으나 有意性은 認定되지 않았으며, 나머지 藥物投與群에서의 體重變化는 正常的인 餵餌의 성장 곡선²³⁾과 類似한 增加를 나타내었다. 1일 投與群에서의 體重減少는 Okabe 등²⁶⁾이 藥物投與에 의한 Stress 시 體重減少가 觀察된 보고와 같은 것으로서 藥物

投與에 따른 경미한 體重 減少가 觀察된 것으로 생각되며, 百部根 抽出物에 의한 變化로는 생각되지 않는다.

肝은 신체에서 가장 큰 단일 샘 組織으로 벽의 소화기관(extramural organ)을 이루는 대표적인 實質臟器이고, 組織學的으로 비교적 두꺼운 피막(capsule)에 둘러싸여 있으며, 간세포 띠(hepatic cord), 중심정맥(central vein)과 동모양모세혈관(sinusoid)으로 구성된 6각형 모양의 간소엽(hepatic lobule)과 이들의 가장 자리에 위치한 담관(bile duct), 간동맥(hepatic artery) 및 간정맥(hepatic vein)으로 구성된 portal triad로 구성되어 있다. 또한 간소엽의 중심에 위치한 중심정맥을 기준으로 3 Zone으로 區分되며, 毒性物質의 毒性 및 종류에 따라 간세포의 變成정도가 區分되고 있다²²⁻²⁴⁾.

肝의 肉眼的 組織學的 變化를 살펴보면, 모든 實驗群에서 肉眼的 變化는 觀察되지 않았으나, 組織學的으로 短期投與群인 1, 3, 5 및 7일 投與群에서는 중심정맥의 확장을 나타내었고, 長期投與群인 21일 投與群에서는 중심정맥의 확장과 함께 간세포 띠 사이에 存在하는 동모양모세혈관의 확장이 特徵인 慢性 受動性鬱血 所見이 觀察되었으며, 28일 및 35일 投與群에서는 중심정맥을 중심으로 소엽 중심성 지방침윤 所見이 觀察되었다. 肝의 受動性鬱血은 정맥계의 기계적 확장에 의하여 肝이 상당히 확장되며, 組織學的으로 중심정맥을 중심으로 하는 變成 즉, nutmeg liver의 症狀이 特徵이며, 순환기계의 異常時 초래되거나 毒性 物質에 의한 肝 變成 초기에 出現하는 것으로 알려져 있다^{23,27)}.

長期投與群인 21일 投與群에서 이러한 受動性鬱血을 보인 것 역시 藥物에 의한 肝 變成의 초기에 誘發된 것으로 생각된다. 또한 肝의 지방 축적은 毒性物質에 의해 誘發되며, 일반적으로 強毒性 物質은 肝小葉의 가장자리에서부터 축적되나, 弱毒性 物質은 중심정맥을 중심으로 小葉中心性으로 축적된다^{23,28)}. 長期投與群인 28일 및 35일 投與群에서 小葉中心性 지방침윤이 觀察된 점은 百部根 抽出

物이 弱毒性的 物質로 작용한 結果로 생각된다.

腎臟의 肉眼的 組織學的 變化를 살펴보면, 對照群과 藥物投與群 모두에서 正常的으로 觀察되었으므로 百部根 抽出物이 腎臟에는 影響을 미치지 않는 것으로 생각된다.

이상의 結果를 볼 때 百部根 抽出物의 短期投與는 肝과 腎臟에 별 다른 影響을 미치지 않는 것으로 觀察되었으며, 長期投與는 肝에 毒性을 誘發하는 것으로 관찰되었으나, 腎臟에서는 별 다른 影響을 미치지 않는 것으로 觀察되었다.

따라서 百部根을 장기간 복용할 경우 肝에 毒性을 유발할 것으로 생각되며, 또한 앞으로 百部根의 각 기원식물과 用量에 따른 肝과 腎臟의 毒性여부를 규명하는 생화학 및 전자현미경 소견 등의 연구가 보다 심도있게 수행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

百部根이 흰쥐의 肝 및 腎臟에 미치는 영향을 알아보기 위하여 百部根 抽出物을 매일 마리 당 5mg/kg씩 經口投與하여 對照群, 短期投與群(1, 3, 5, 7일 投與群), 및 長期投與群(21, 28, 35일 投與群)으로 區分하고 肝과 腎臟의 肉眼的인 變化 및 組織病理學的 變化를 觀察한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 모든 實驗群에서 實驗 全期間동안 死亡 및 肉眼的인 病症을 나타내는 動物은 觀察되지 않았으며, 體重變化는 1일 投與群에서는 $169.8 \pm 1.35g$ 으로 有意性 없는 減少를 나타낸 以外에 점진적인 增加를 나타내었다.
2. 肝과 腎臟에서의 肉眼的인 變化는 모든 實驗群에서 觀察되지 않았다.
3. 肝의 組織病理學的 變化는 短期投與群인 3, 5 및 7일 投與群에서는 중심정맥의 확장을 나타내었고, 長期投與群인 21일 投與群에서는 중심정맥의 확장과 慢性受動性鬱血 所見이 觀察되었으며, 28일 및 35일 投與群에서는 중심정맥을 중심으로 소엽중심성 지방침윤 所見이 觀察되었다.

4. 腎臟의 組織病理學的 變化는 모든 實驗群에서 正常的으로 觀察되었다.

참고문헌

1. 陶弘景. 名醫別錄(輯校本). 1版. p.152, 北京, 人民衛生出版社, 1986.
2. 唐慎微. 重修政和經史證類備用本草. 1版. p. 224-5, 北京, 人民衛生出版社, 1982.
3. 朱東樵. 本草詩箋. 1版. p.94-5, 臺北, 旋風出版社, 1974.
4. 汪訥庵. 增補本草備要. 2版. p.15-6, 臺北, 文光出版社, 1983.
5. 李時珍. 本草綱目(上). 1版. p.1285-7, 北京, 人民衛生出版社, 1982.
6. 黃宮繡. 本草求真. 2版. p.210, 臺北, 宏業書局有限公司, 1981.
7. 吳儀洛. 本草從新. 1版. p.96, 北京, 人民衛生出版社, 1990.
8. 許浚. 東醫寶鑑. 4版. p.730, 서울, 南山堂, 1989.
9. 辛民教. 原色臨床本草學. 4版. p.650-1, 서울, 永林社, 1994.
10. 李尙仁. 本草學. 1版. p.530-1, 서울, 醫藥社, 1975.
11. 中佶求. 申氏本草學. 1版. p.702-3, 서울, 壽文社, 1982.
12. 陳貴廷. 本草綱目通釋. 1版. p.1073-6, 北京, 學苑出版社, 1992.
13. 楊倉良. 毒性本草. 1版. p.783-6, 北京, 中國中醫藥出版社, 1995.
14. 全國中草藥匯編編寫組. 全國中草藥匯編(上冊). 1版. p.326-8, 北京, 人民衛生出版社, 1988.
15. 安德均, 金護哲. 韓藥炮製學. 1版. p.181-4, 서울, 一中社, 1997.
16. 江蘇新醫學院編. 中藥大辭典. 1版. p.858-61, 上海, 上海科學技術出版社, 1995.
17. 中國醫學科學院藥物研究所等編著. 中藥志. 2版. p.408-16, 北京, 人民衛生出版社, 1979.
18. 顏正華. 中藥學. 1版. p.635-7, 北京, 人民衛生出版社, 1991.
19. 林通國. 實用臨證中藥指南. 1版. p.332-4, 成都, 四川科學技術出版社, 1990.
20. 賀興東, 鐘贛生. 臨床中藥手冊. 1版. p.249-50, 北京, 人民衛生出版社, 1996.

21. 尙先德. 中華藥海. 1版. p.1305-9, 哈爾濱, 哈爾濱出版社, 1993.
22. Banks WJ. Applied veterinary histology. 2nd ed. p.417-30, Baltimore, Williams & Wilkins, 1986.
23. Carlton WW, McGavin MD. Thomson's special veterinary pathology. 2nd ed. p.81-115, St. Louis, Mosby, 1995.
24. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology a text and atlas. 3rd ed. p.496-519, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
25. Fox JG, Cohen BJ, Loew FM. Laboratory animal medicine. Orlando, Academic Press, 1984.
26. Okabe S, Saziki R, Takagi K. Effects of adrenergic blocking agents on gastric secretion and stress-induced gastric ulcer in rats. Jpn.J. Pharmacology 20:10-5, 1970.
27. 이중달. 그림으로 설명한 병리학. 1版. p.145, 서울, 고려의학, 1990.
28. 이중달. 그림으로 설명한 병리학. 1版. p.9, 서울, 고려의학, 1990.
29. 長瀬すみ, 田中壽子. 實驗動物의 臨床生化學 데이터病理組織像との關連一. 東京, ソフトサイエンス社, 1976.