

川芎, 머위, 黃連 추출물 조성의 Ca²⁺ 유입 억제를 통한 혈관이완 효능

김상대 · 김길환 · 신흥묵*

동국대학교 한의과대학 생리학교실

Effects of *Cnidium officinale*, *Petasites japonicus*, *Coptis chinensis* Extract Mixture on Vasodilation

Sang Dae Kim, Gil Whon Kim, Heung Mook Shin*

Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Dongguk University

This study was performed to investigate a vasodilatory efficacy and its underlying mechanisms of the mixture of *Cnidium officinale*, *Petasites japonicus* and *Coptis chinensis* (CPC). CPC relaxed rat aortic vascular strips in endothelium-independant manner precontracted with phenylephrine or KCl(50mM), but the magnitude of relaxation was greater in KCl induced contraction. L-NAME, iNOS inhibitor, and methylen blue(MB), cGMP inhibitor, did not attenuate the relaxation responses of CPC. Furthermore, the contraction by increasing Ca²⁺ concentration (0.3-10.0mM) to a Ca²⁺-free high K⁺ (60mM) was significantly reduced by CPC pretreatment. These results suggest that the relaxation effect of CPC is related with the block of Ca²⁺ influx via Ca²⁺ channel.

Key words : CPC, endothelium-independent, Ca²⁺ influx, vasodilatory efficacy

서 론

심혈관질환은 전 세계 사망원인 1위로 연간 4,500 만명이 발병하고 있다. 국내 의약품 시장에서도 심혈관 질환 치료제가 매출 1위를 기록하고 있는 것은 관련 질환의 급속한 증가를 시사한다. 심혈관질환의 하나인 고혈압은 만성 순환기계 질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환으로 비교적 증상이 없는 편이다. 그러나 뇌, 심장, 신장, 눈 등 표적장기의 손상으로 인한 치명적인 합병증을 유발할 수 있기 때문에 적극적인 관리와 지속적인 치료가 요구 된다.

현재 고혈압 치료제는 부작용으로 인해 단일약제의 요법보다는 작용기전이 다른 약제들을 소량 투여하여 부작용을 최소화하고 치료효능을 극대화하는 병용요법이 실시되고 있다³⁾. 병용요법은 한방처방의 원리에서 수천 년간 질환치료의 접근방법으로 택하고 있으므로 개발에 따르는 비용과 시간이 적게 드는 천연물 한약재를 이용한 식의약품 및 천연물 제제 개발의 기반구축은 합성의약품의 부작용 극복이라는 치료 한계의 개선책으로

서 중요한 역할이 기대된다.

川芎은 行氣活血, 祛風除濕, 活血止痛의 효능으로 두통, 중풍 및 각종 부인과 질환의 치료에 이용되며¹⁻³⁾ 실험적으로 angiotensin II에 의한 혈관신생 억제⁴⁾, 허혈성 뇌손상⁵⁾, 간암⁶⁾과 유방⁷⁾에서 유의한 효능이 연구되었다. 또 수침 및 메탄올과 부탄올 분획에서는 유의성 있는 소염진통작용이 보고되었다⁸⁾. 머위는 민간에서 종창, 보신, 건위, 수종, 보비, 식욕촉진, 진해, 중풍에 사용되어왔고⁹⁾ 신경세포 보호 효과¹⁾, 항암제 연구¹¹⁾, 항알레르기 연구¹²⁾, 대량 증식을 위해 조건 확립^{13,14)} 등이 연구되었다. 黃連은 瀉火解毒, 清熱燥濕의 효능으로 항균작용과 말초혈관을 확장하여 혈압을 강하시키는 작용이 있으며¹⁵⁻¹⁸⁾, human immunodeficiency virus 복제 저해효과¹⁹⁾가 알려져 있다. 한편 이들 추출물 복합조성은 생쥐의 tyloxpol 유도 고지혈증에 대한 개선효과가 보고된 바 있다²⁰⁾. 이러한 연구결과는 이들 추출물 복합조성이 고혈압, 관상동맥질환 및 뇌졸중 등 심혈관질환의 치료 및 예방에 있어서 효능이 기대되나 이에 대한 연구는 보이지 않는다.

따라서 본 연구에서는 각 약재의 연구결과를 바탕으로 川芎, 머위 및 黃連의 열수 추출물을 2:2:1의 비율로 조합하고, 이들 복합조성의 항 고혈압 효능에 대한 기초 연구로 혈관확장 작용과

* 교신저자 : 신흥묵, 경북 경주시 석장동 707 동국대학교 한의과대학

· E-mail : heungmuk@dongguk.ac.kr, · Tel : 054-770-2372

· 접수 : 2006/10/09 · 수정 : 2006/10/30 · 채택 : 2006/11/28

그 기전을 조사하였다.

재료 및 방법

1. 재료

실험동물은 혈관장력 측정을 위하여 체중 210~240g(7wks)의 웅성 Sprague-Dawley계를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료를 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경(온도, 25±1℃; 습도, 50~60%)에 적응시킨 후 사용하였다. 본 실험에 사용한 川芎(건조), 머위(생), 黃連(건조)은 대구 약령시에서 구입업선하여 사용하였다.

2. 방법

1) 한약재 추출 및 처치

川芎 180 g, 머위 245 g, 黃連 100 g을 round flask에 넣고 증류수 1,000 ml을 가하여 3시간 가열 추출한 후 추출액을 여과지로 여과하고, rotary evaporator로 감압 농축한 후 동결 건조하여 각각 37.86 g, 6.04 g, 14.7 g의 분말을 얻었다. 川芎, 머위, 黃連의 추출물 복합조성(CPC)은 2:2:1의 비율로 섞어 실험에 사용하였다.

2) 혈관절편 추출

흰쥐를 마취하여 즉시 복강을 열고 흉부 대동맥을 적출하였다. 이들 조직을 혼합기체(95% O₂ + 5%CO₂)로 포화시킨 Krebs-Ringer bicarbonate 용액(NaCl 119.8, KCl 4.6, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, glucose 10 mM, pH 7.4)에 넣고 실온에서 혈관 주위의 결합조직과 지방을 제거하고 약 3mm 정도로 잘라 고리형태의 대동맥 환(aortic ring)을 제작하였다. 이렇게 만든 표본을 Powerlab/8sp (APIInstruments Pty Ltd., NSW, Australia) 장치에 연결하여 실험에 사용하였다.

3) 혈관 장력의 측정

95%의 O₂와 5%의 CO₂를 혼합한 가스가 연속적으로 공급되고 37±0.5℃로 유지되는 Krebs-Reinger bicarbonate 용액을 채운 organ bath(용량 20 ml)에 혈관절편을 현수하여 한쪽 끝은 organ bath의 저부에 고정시키고 다른 쪽 끝은 근 수축변환기에 연결하여 등장성 장력(isometric contraction)을 기록하였다. 미세장력 조절장치(Grass FT-03)를 이용하여 초기 장력을 2.0 g 부하하고 1시간 이상 평형시킨 후 실험에 이용하였다. 혈관절편을 10⁻⁶ M의 phenylephrine (PE) 또는 60 mM의 고농도 KCl로 수축시킨 후 최고 수축기에 이르렀을 때 농도별(0.1, 0.3, 0.5, 0.8, 1.0 mg/ml) CPC의 이완 효능을 관찰하였다. 또 이완반응의 기전을 연구하기 위하여 NG-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME; 10⁻⁴ M), methylene blue(MB; 10⁻⁵ M) 및 Ca²⁺ free 고농도 KCl로 탈분극이 유도된 혈관 고리에 6분간의 농도별 Ca²⁺의 첨가에 따른 수축반응에 미치는 CPC (1.0 mg/ml)과 黃連(0.05 mg/ml)의 이완반응을 Powerlab/8sp (APIInstruments Pty Ltd., NSW, Australia) 으로 연속 기록하였다.

4) 통계처리

실험자료는 평균치 ± 평균의 표준오차(Mean ± SEM)로 나타내었으며, 대조군과 실험군과의 평균의 차이의 검정은 ANOVA test로 검정하여 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의

한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

실험성적

1. 각 약재 추출물의 혈관이완 활성에 미치는 영향

川芎, 머위, 黃連 추출물의 혈관 이완활성을 측정하기 위하여 phenylephrine(PE)-유도 수축혈관에 대한 농도별 이완정도를 관찰하였다. Fig. 1에서 보는바와 같이 黃連은 0.03 mg/ml의 농도에서부터 유의한 이완활성을 나타내어 0.08 mg/ml의 농도에서 PE-유도 수축혈관을 거의 이완시켰다. 그러나 川芎은 1.5 mg/ml의 농도에서, 머위는 2.0 mg/ml의 농도에서 혈관이완활성을 보이기 시작하였다.

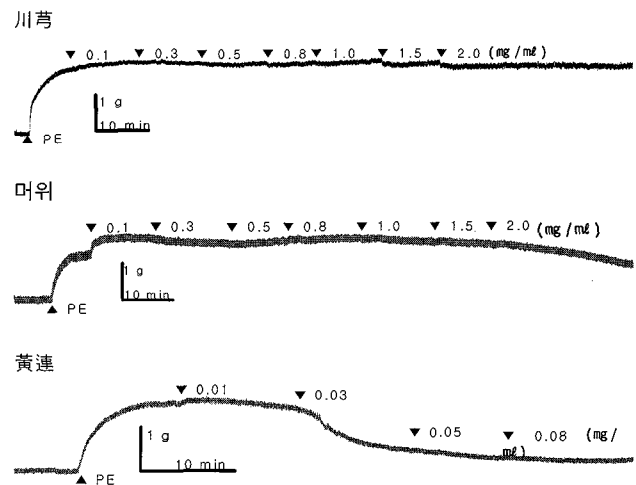


Fig. 1. Representative traces showing vasodilator effect of several herbal extracts in rat thoracic aorta during phenylephrine (10⁻⁶ M) treatment. Arrows indicate injection (0.01-2.0 mg/ml).

2. 약재별 조합에 의한 혈관이완 활성의 차이

Fig. 1에서의 개별 약재의 혈관 이완활성에 기초하여 조합에 의한 상승 또는 상쇄의 효능을 확인하기 위하여 川芎+黃連, 머위+黃連, 川芎+머위 및 川芎+머위+黃連의 조합이 PE-유도 수축혈관에 미치는 이완효과를 관찰하였다. 川芎+黃連, 머위+黃連의 조성은 저농도에서 일시적 수축을 동반한 이완이 관찰되었으며 1.0 mg/ml의 농도에서 PE-유도 수축혈관을 각각 100%, 89.5% 정도 이완시켰다. 川芎+머위의 경우도 저농도에서는 PE에 의한 수축을 더욱 증가시켰으나 1.0 mg/ml의 농도에서 서서히 이완을 나타내어 75.7% 정도의 이완활성을 보였다. 한편 세 가지 약재를 동시에 조합한 경우는 0.1 mg/ml의 농도에서부터 농도 의존적 이완을 나타내어 0.8 mg/ml의 농도에서 약 90%의 이완활성을 보였다.(Fig. 2)

3. CPC의 내피세포 비 의존적 이완효과

Fig. 2에서 川芎, 머위, 黃連의 추출물 조성(CPC)이 PE-유도 수축혈관에 대한 혈관 이완활성이 가장 우수하였으므로 CPC의 혈관 이완효능에 대한 기전을 연구하기 위하여 내피세포의 관여 여부를 관찰하였다. CPC은 내피세포의 존재에 관계없이 농도 의존적으로 PE에 의한 수축혈관을 이완시켰다. 즉 내피세포 존재

시 추출물 0.1 mg/ml에서 0.96±12.90%, 0.3 mg/ml에서 21.41±10.67%, 0.5 mg/ml에서 24.84±8.94%, 0.8 mg/ml에서 47.44±5.06%, 1.0 mg/ml에서 68.40±4.11%의 농도 의존적 이완 작용을 보였으며, 내피세포를 제거한 경우에도 추출물 0.1 mg/ml에서 21.53±10.57%, 0.3 mg/ml에서 33.18±9.57%, 0.5 mg/ml에서 40.50±9.04%, 0.8 mg/ml에서 57.74±9.35%, 1.0 mg/ml에서 86.66±5.33%의 농도 의존적으로 이완효능을 나타내었다(Fig. 3).

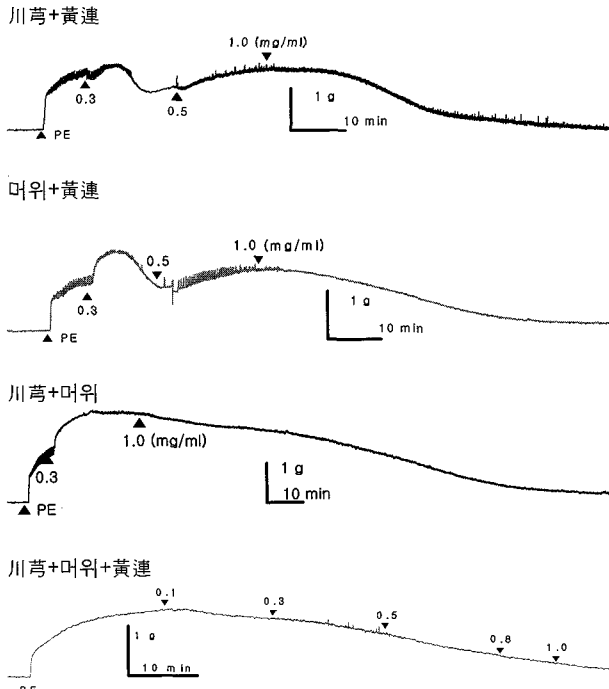


Fig. 2. Representative traces showing vasodilator effect of several herbal extracts combination on phenylephrine (10^{-7} M) induced contraction in the rat thoracic aorta. Arrows indicate concentration (0.1-1.0 mg/ml).

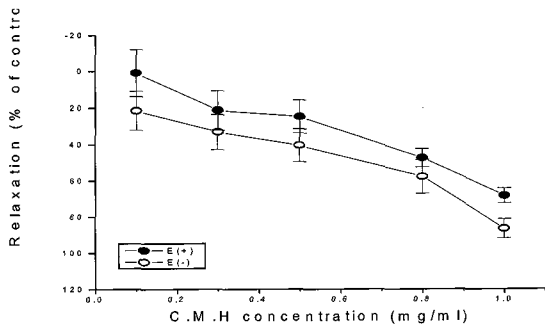


Fig. 3. Effect of CPC on vasorelaxation in the rat thoracic aorta precontracted with phenylephrine (PE) in the presence(E+) and absence(E-) of endothelium. Values are mean±SE (n=5).

4. KCl 유도 수축혈관에 대한 CPC의 이완효과

KCl (60 mM)의 세포막 탈분극에 의한 수축혈관에 대하여 CPC의 농도별 이완효과를 내피세포 유무에 기초하여 관찰하였다. 내피세포 존재하에서 추출물은 0.1 mg/ml에서 -15.58±5.70%, 0.3 mg/ml에서 -1.51±5.00%, 0.5 mg/ml에서 15.58±5.40%, 0.8 mg/ml에서 34.66±5.26%, 1.0 mg/ml에서 61.12±7.79%의 농도 의존적 이완 작용을 보였다. 내피세포를 제거한 경우 CPC는 0.1 mg/ml

에서 6.23±4.72%, 0.3 mg/ml에서 28.14±4.94%, 0.5 mg/ml에서 66.91±3.30%, 0.8 mg/ml에서 85.90±3.70%, 1.0 mg/ml에서 97.37±2.63%의 농도 의존적으로 이완효능을 나타내었으며, 내피세포가 없는 경우가 있는 경우에 비하여 이완의 크기는 유의하게 강하였다(Fig. 4).

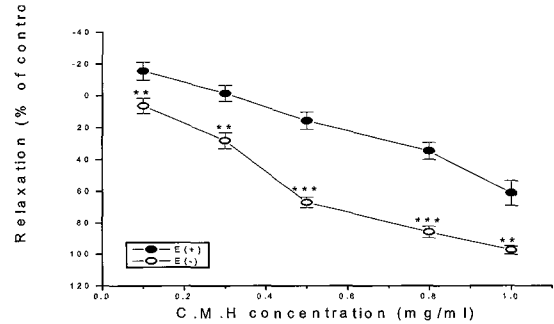


Fig. 4. Effect of CPC on vasorelaxation in the rat thoracic aorta contracted initially with KCl (60 mM) in the presence(E+) and absence(E-) of endothelium. Values are mean±SE (n=5). **, p<0.01, ***, p<0.001

5. L-NAME 및 MB가 CPC의 혈관이완에 미치는 영향

CPC는 내피비의존성 혈관이완작용을 나타내므로 NO donor로서의 효과를 알아보기 위하여 NOS inhibitor인 L-NAME (10^{-4} M)과 soluble guanylate cyclase inhibitor인 methylene blue(MB, 10^{-5} M)의 전처치가 CPC의 혈관이완에 미치는 영향을 관찰하였다. CPC(1.0mg/ml)에 의한 92.53±2.72%의 이완율은 10^{-4} M L-NAME의 처리에 의하여 79.04±2.25%로 억제되었으며, 10^{-5} M MB의 처리에 의하여 81.39±2.51%로 L-NAME 및 MB의 처리는 CPC의 혈관이완에 큰 영향을 미치지 않았다(Fig. 5).

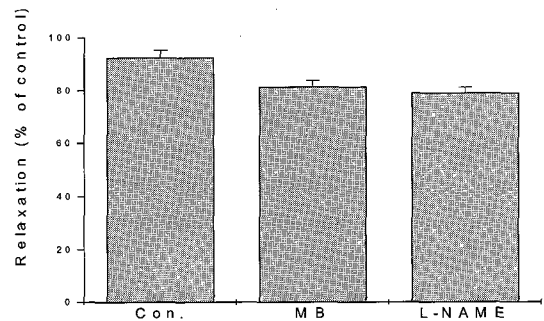


Fig. 5. Effects of MB(10^{-5} M) and L-NAME(10^{-4} M) on CPC-induced vasorelaxation against PE-induced contractions in the rat thoracic aorta. Values are mean±SE (n=3).

6. CPC의 Ca²⁺ 유입에 미치는 영향

Ca²⁺은 다양한 평활근의 수축반응에 필수적이며, CPC의 Ca²⁺ 유입에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 Ca²⁺-free 고농도 KCl(60mM)로 탈분극이 유도된 대동맥 혈관 고리에 Ca²⁺의 농도 별(0.3, 0.6, 1.0, 1.5, 2.5, 5.0, 10.0 mM) 첨가에 따른 수축반응에 미치는 CPC의 영향을 관찰하였다. CPC(1.0mg/ml)의 전 처리는 Ca²⁺의 첨가에 따른 수축반응을 차단하였다. 또한 이러한 Ca²⁺ 유입의 억제가 혈관 이완활성이 가장 강한 黃連의 효과 인지를 확인한 결과 Fig. 6에서 보는 바와 같이 일부 Ca²⁺ 유입을 억제하

였으나 그 정도는 약 28%로 나타났다. 따라서 CPC의 Ca²⁺ 유입 억제는 黃連 만의 효과가 아닌 세 약재의 조합에 따른 상승효과로 보인다 (Fig. 6).

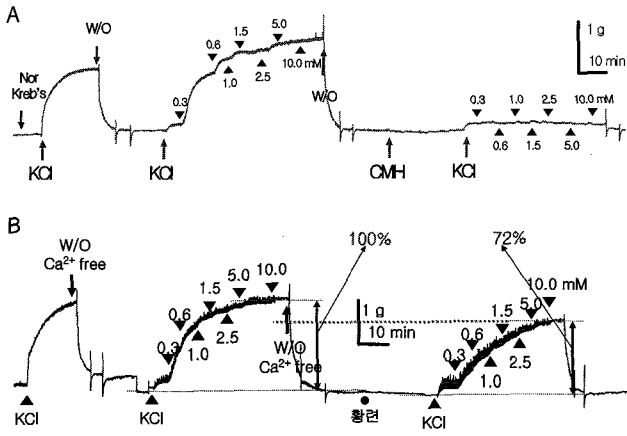


Fig. 6. Representative traces of CPC (A) and *Coptis chinensis* (B) on inhibition of Ca²⁺ influx. A 6min contractile responses by addition of Ca²⁺ to Ca²⁺-free high KCl(60mM) were obtained before and after exposure to CPC (1.0 mg/ml) or *Coptis chinensis* (0.05 mg/ml). CPC and *Coptis chinensis* were pre-incubated for 20 min. The level of plateau contraction at normal Krebs' KCl was taken as 100%. n=5

고찰

고혈압은 뇌출혈과 심부전의 주원인으로 작용하며 동맥경화를 일으켜 협심증과 심근경색의 원인이 되기도 한다. 따라서 고혈압의 예방과 치료는 심뇌혈관 질환의 위험인자를 제거하고 뇌동맥질환과 심장병으로 인한 사망률을 감소시킬 수 있다. 따라서 지금까지 많은 고혈압 치료제를 개발하여 왔지만 부작용으로 인해 상대적으로 부작용이 적고 장기간 사용이 가능한 천연물 한약제제의 개발에 주목하고 있다.

川芎은 수침추출액의 혈압강하작용, 에틸알코올 추출액은 혈관확장작용이 있어 관상동맥, 대퇴동맥(aorta femoralis)에 주사하면, 관상동맥, 하지의 혈류량을 증가 시킨다^{21,22}. 머위는 제주도, 울릉도, 남부지방, 중부지방의 습지에서 자생 또는 재배되는 다년생 초본 식물로 식용, 관상용 및 약용으로서 중창, 보신, 건위, 수종, 보비, 식욕촉진, 진해 등의 목적으로 사용되어 왔다⁹. 黃連은 숙근초로서 그 뿌리는 황색을 띠고 있으며 향 미생물작용, 아세틸콜린 증강작용, 평활근 이완작용, 해열, 항 이노작용 등이 알려져 있다¹⁵⁻¹⁸. 지금까지 알려진 黃連의 주성분은 berberine으로 黃連의 7~9%를 차지하고, 그 외의 성분으로 palmatine, jatrorrhizine 등 여러 종류의 alkaloids가 함유되어 있다²³. 주요 성분인 berberine 유도체의 콜레스테롤 대사조절기능이 알려져 있다. 그러나 단 방으로 사용할 때 상복부불쾌감, 변비, 설사 등의 위장관 증상으로 임상에서는 일반적으로 복방으로 응용한다.

본 연구에서는 川芎, 머위, 黃連 물 추출물의 2:2:1의 배합으로 조성된 CPC의 고혈압예방과 치료에의 적용 가능성을 검증하였다. 먼저 개개별 약재의 혈관이완 활성을 검증한 결과 黃連의 강한 이완활성을 관찰할 수 있었으며, 머위와 川芎은 그 이완활성이 미미하였다. 특히 川芎의 혈관이완 활성이 보고된 바 있으나

²⁴), 본 실험에서는 그 이완활성을 관찰할 수 없었다. 이는 川芎의 실험에 사용한 농도나 추출 용매의 차이에 따른 것으로 생각되며 이에 대한 자세한 연구가 기대된다.

한편 川芎의 行血, 活血 및 祛風除濕의 작용과 혈전증과 고점도 혈증에서의 개선효과²⁵, 머위의 보신, 건위, 보비의 효능, 黃連의 淸熱燥濕, 瀉火解毒 및 淸心除煩의 효능과 산소자유기 유도 심근세포의 독성에 대한 항산화제로서의 가능성²⁶), guinea pig와 흰쥐에서의 기관지평활근의 수축억제 작용^{27,28}) 등의 연구는 혈액순환의 개선과 혈압강하에도 일정한 효과를 시사하는 것으로 판단되어 이들 약재의 조합에 의한 항고혈압의 가능성을 agonist(phenylephrine, KCl) 유도 혈관수축에 대한 혈관이완 작용과 기전을 바탕으로 연구하였다. 내피세포가 존재하는 경우와 내피세포를 제거한 혈관평활근의 PE 수축에 대한 CPC의 혈관이완 효능을 관찰한 결과 유의한 차이는 없었다. 이는 혈관평활근에 직접 작용하여 이완효능을 발휘함을 시사한다. CPC의 혈관이완 작용이 내피세포 비의존성을 나타내므로 NO donor로서의 작용을 확인하기 위하여 NO 생성효소 억제제인 L-NAME과 cGMP 억제제인 MB의 전처리가 CPC의 혈관이완 효능에 미치는 영향을 관찰하였다. L-NAME과 MB의 처리는 PE 수축에 대한 CPC의 혈관이완 효능에 영향을 미치지 않았다. 따라서 CPC의 혈관이완 작용으로 NO donor로서의 역할을 배제할 수 있으며 내피세포 비 의존적 이완효능을 확인할 수 있었다.

CPC는 고농도 KCl(60mM)의 탈분극에 의한 수축에 대하여 유의한 이완작용을 보였으며, 그 이완의 크기는 α-아드레날린 수용체 효현제인 PE 유도 수축에 의한 경우보다 크게 나타났다. 이는 CPC의 혈관이완 효능이 Ca²⁺ 유입의 차단에 의한 가능성을 시사한다. 이를 확인하기 위하여 Ca²⁺ free의 고농도 KCl로 탈분극을 유도한 혈관에서 Ca²⁺ 농도별(0.3-10.0 mM) 수축반응에 미치는 CPC의 영향을 관찰한 바, CPC는 직접적으로 혈관평활근의 Ca²⁺ 유입을 차단하는 것으로 나타났다. 이러한 Ca²⁺ 유입의 억제는 혈관 이완활성이 가장 강한 黃連의 단독 효과가 아닌 세 가지 약재의 조합에 따른 상승효과로 나타났다. 나아가 CPC의 혈관이완 효능이 Ca²⁺ 차단제로서의 역할 외에 K⁺ 통로, COX-1 경로 및 muscarine 수용체의 관여를 확인한 바, 관련성이 없는 것으로 나타났다(Data not shown). 이상에서 CPC의 혈관확장작용은 川芎의 혈액순환 개선에 관여하는 行氣活血과 祛濕의 효능, 머위의 보신, 건위, 보비의 효능 및 黃連의 淸熱燥濕이 효능이 상호 작용하여 나타난 것으로 한의학 약리학적 약물 配伍에 바탕한 실험적 연구는 한약재나 그 제제의 효능을 객관하는 연구로서 중요한 의의가 있을 것으로 보인다.

결론

CPC의 효현제 유도 수축혈관에 대한 혈관이완 효과와 그 이전의 연구를 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다. CPC는 내피세포 비 의존적 이완효능을 보였으며, KCl 유도 수축에 대하여 보다 강한 이완활성을 나타내었다. CPC는 Ca²⁺ free 고농도 KCl로 탈분극이 유도된 혈관에서 Ca²⁺의 첨가에 따른 수축반응을 차단하였다.

이상의 결과로부터 川芎의 行氣活血·祛風除濕, 머위의 보신 건위·보비의 효능 및 黃連의 清熱燥濕·瀉火解毒·清心除煩의 효능을 바탕으로 한 CPC의 복합조성의 혈관이완 작용은 혈관평활근에서의 Ca²⁺ 차단작용에 기인한다고 생각된다. 따라서 고혈압의 예방과 치료를 위한 식의약품 개발의 소재로서 CPC 조성의 가능성을 제시할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 辛民敎. 臨床本草學. 서울, 永林社. pp 503-532, 2002.
2. 한방약리학 교재편찬위원회. 한방약리학. 서울, 월드문화사. pp 243-345, 2005.
3. 李載熙. 本草講座. 원주, 醫方出版社. pp 172-177, 2003.
4. Baek, I.S., Park, C.S., Park, C.G. The effects of Cnidium officinale extract on the ischemic stroke and oxidative neural damage in rats' brain. Kor. J. Herbology 18(4):37-46, 2003.
5. 문성일, 김형환, 조정희, 안덕규, 최호영. Angiotensin II 로 유도된 혈관신생에 대한 일川芎의 억제효과. 대한본초학회지 17(2):183-190, 2002.
6. Shon, Y.H., Kim, J.G., Nam, K.S. Effects of Cnidii Rhizoma water extract on chemopreventive enzymes for hepatocarcinoma. Kor. J. Phramcogn. 34(4):297-302, 2003.
7. Nam, K.S., Son, O.L., Lee, K.H., Cho, H.J., Shon, Y.H. Effects of Cnidii Rhizoma on proliferation of breast cancer cell, nitric oxide production and ornithine decarboxylase activity. Kor. J. Pharmacogn. 35(4):283-287, 2004.
8. Cho, S.K., Kwon, O.I., Kim, C.J. Anti-inflammatory and analgesic activities of the extracts and fractions of Cnidii Rhizoma. Kor. J. Pharmacogn. 27(3):282-287, 1996.
9. 김태정. 韓國의 資源植物. 서울, 서울대학교출판부. p 238, 1996.
10. Cui, H.S., Kim, M.R., Sok, D.E. Protection by petasignolide A, a major neuroprotective compound in the butanol extract of Petasites japonicus leaves, against oxidative damage in the brains of mice challenged with kainic acid. J. Agric. Food Chem. 53:8526-8532, 2005.
11. Lee, C.H., Chul, M.C., Lee, H.J., Kho, Y.H. An apoptosis regulator isolated form Petasites japonicum. Korean J. Food Sci. Technol. 32(2):448-453, 2000.
12. Choi, O.B. Anti-allergic effects of Petasites japonicum. 15(4): 382-385, 2002.
13. Lee, S.Y., Yoo, S.O., Bae, J.H., Lee, J.H. Effect of plant growth regulators on callus induction and plant regeneration of Farfufium japonica. Korean J. Plant biotechnology. 29(1):45-49, 2002.
14. Yoo, S.O., Bae, J.H., Kim, K.H. Investigation of CO₂ enrichment concentration for establishing cultural method of high-yield in butterbur(Petasites japonicus Max.). J. Life sci. & Nat. res. 24:43-48.
15. Sin, K.H., An, D.K., Woo, E.R., Park, H.K., Lee, J.S., Yun, W.S. A study on the extraction efficiency of berberine in Coptidis Rhizoma. J. Kor. Analytical Sci. 10(2):83-91. 1997.
16. Jang, G.H., An, B.Y., Oh, S.H., Choi, D.S., Kown, Y.J. Anticarcinogenic effects of Coptis chinensis Franch extract. Kor. J Food Sci. Technol 32(6):1396-1402, 2000.
17. 생약학연구회. 현대생약학. 서울, 학창사. pp 420-422, 1993.
18. Tang, W., Eisenbrand, G. Chinese Drugs of Plant Origin. Springer-Verlag. Berlin. pp 361-371, 1992.
19. Song, M.K., Lee, A.H., Kim, Y.H., Lee, J.J., Sung, Y.C. Inhibition of HIV-1 replication by extract of Coptis chinensis. J. Applied Phamacol. 3:111-115, 1995.
20. 김상대, 안상현, 김진택, 신희복. 川芎, 머위, 黃連 추출물 조성이 생쥐의 지질대사에 미치는 영향. 동의생리병리학회지 20(2):377-382. 2006.
21. 이상인, 안덕균, 신민교. 한약임상응용. 서울, 성보사. p 229, 1989
22. 陸昌洙. 韓國本草學. 서울, 癸丑文化社. p 326, 1981.
23. 김호철. 한약약리학. 서울, 집문당. pp 134-137, 2001.
24. 이항우, 조현국, 박용기. 土川芎과 日川芎의 효능 및 품질비교에 관한 연구(II). 대한본초학회지 14(1):55-60, 1999.
25. 강선태, 이태호. 어혈병태모형에 미치는 川芎 석창포 및 반하의 효능에 관한 실험적 연구. 대한동의병리학회지 4(1):57-73, 1989.
26. 양상철, 권강범, 조현익, 민영기, 허재혁, 김구환, 류도근. 黃連추출물이 산소자유기에 의해 손상된 배양 심근세포에 미치는 영향. 대한동의생리병리학회지 16(5):955-959, 2002.
27. 오광수, 한종현. 기관지평활근에 미치는 黃連의 효능. 대한한방내과학회지 18(2):83-93, 1997.
28. 서영철, 임성우, 신길조, 이원철. 삼종 황련류의 기관지 평활근 이완효과에 관한 연구. 한국한의학연구소. 2(1):236-254, 1996.