

加味防風通聖散이 수은 중독된 마우스의 피부 손상에 미치는 영향

양준형 · 홍승욱

동국대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실

Effects of *Kami-bangpungtongseong-san* Extracts on the Mouse Skin Toxicated by Mercury

Joon-Hyoung Yang · Seong-Ug Hong

Objective : Mercuric chloride is excreted in the urine and stool. *Bangpungtongseong-san(BT)* has been used commonly skin disease and has diuresis and excretion effect. This study is aimed to find out effects of *Kami-bangpungtongseong-san(KBT)* on the skin disease toxicated by mercury.

Method : Experiment was conducted with No treated group(Normal group), Mercuric chloride subcutaneous injection group(Control group) and *Kami-bangpungtongseong-san*-treated group (Sample group). KBT Extracts were delivered orally in 7 days in sample group. We observed epithelial cell hyperplastic, angiogenesis, inflammatory cell infiltration of skin. For the charting the results, image analysis was taken. The result of image analysis was verified significance by Sigmaplot 2000(P<0.05).

Result : This study shows an relieving epithelial cell hyperplastic, angiogenesis, inflammatory cell infiltration of exposure skin on mercuric chloride.

Conclusion : According to the result of study, we can expect to the effect of KBT extracts' therapeutic action to tissue injuries of the mice' skin on acute mercurial toxication.

Key words : *Kamibangpungtongseong-san* Extracts, Acute mercurial toxication, Skin, Mercuric chloride

1. 서 론

미국환경청에 의하여 동성 물질로 지정된 수은은 강한 신경독성 물질이며 오염원에서 배출된 후 계속해서 침적과 재배출을 한다는 점에서 여타의 다른 중금속들과 차이가 있다¹⁾. 수은은 기원전부터

교신저자 : 홍승욱, 경기도 고양시 일산구 식사동 814 동국대 일산
한방병원 한방안이비인후피부과 (Tel: 031-961-9085,
Fax: 031-961-9009, E-mail: heenthstu@duih.org)
• 접수 2010/02/18 • 수정 2010/03/26 • 채택 2010/04/02

인류가 사용해 온 중금속의 하나로서 1950년대 일본에서 Minamata병이 보고된 이후 세계 각처에서 중독 사고가 발생하자 관심이 고조되기 시작하였는데²⁾ 현재는 수은 중독의 기전 및 체내의 변화가 거의 밝혀졌으며 주로 신, 간 및 뇌조직에 축적이 일어나는 것으로 알려져 있어³⁾ 간 및 신장 조직에 대한 연구가 많은 편이다.

수은의 경우 피부를 통해서만 극소량만이 체내에 흡수된다고 알려져 있으나 액체 상태의 수은이 피부에 닿을 경우에는 국소적으로 피부염을 유발할 수 있다⁴⁾. 또한 수은이 대개 외용약에 많이 함유되어 피부색조 탈색제(ammoniated mercury 함유)나 소독제로 merthiolate 및 mercurome 등이 흔히 사용된 점, 알레르기성 접촉 피부염을 일으키는 항원의 종류 및 첩포 시험에서의 빈도를 살펴 보았을 때 수은이 가장 흔한 접촉 감작 항원으로서 나타난 점 등으로 미루어 보아 흔하지는 않지만 피부를 통한 수은 중독도 간과해서는 안 될 것이며, 특히 수은 중독의 증상이 피부로 나타나는 경우도 국내에서 드물지 않게 보고되고 있다^{5,6)}.

치료와 관련하여 仙遺糧湯,紫金錠, 甘豆湯의 수은중독에 대한 완화 내지 중화작용을 관찰하기 위한 연구⁷⁾가 있었으며, 단방으로는 土茯苓⁸⁾, 蒲公英⁹⁾에 대한 연구가 있었고, 약침으로는 魚腥草¹⁰⁾, 紅花子¹¹⁾, 大戟¹²⁾에 대한 선행 연구가 있었다. 仙遺糧湯, 紫金錠, 甘豆湯은 모두 해독제로 널리 알려진 처방으로 상기 처방에 대한 연구에서는 HgCl₂로 중독시킨 家兔의 간, 신, 혈청 등에서 손상 회복에 미치는 영향을 관찰하였다⁷⁾. 수은은 주로 대, 소변으로 배설되는데 방풍통성산은 攻下清熱 清熱解表하는 효능이 있으면서도 각종 피부 질환에 다용하는 처방이다. 따라서 본 연구에서는 수은의 중독으로 인한 피부 손상에 치료 효과가 있을 것으로 기대되는 防風通聖散에 중금속 배출 효과 및 혈구 회복 효과가 있는 몇 가지 약재를 가미하여 加味防風通聖散을 구성, 상기 처방의 치료 효과를 검증하는 마우스 실험을 수행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

태령 6주된 BALB/c계 수컷 생쥐(오리엔트, 대한민국)를 무균 사육장치 내에서 2주일 동안 적응시킨 후 체중 20 g된 생쥐를 선별하여 사용하였다.

2) 추출물의 제조

가미방풍통성산 (*Kami-bangpungdongseong-san*, KBT)은 (주)한의원유통에서 구입한 약재를 사용하였다(Table 1). KBT 2첩을 증류수 500 ml에 넣고 2시간 동안 전탕한 후 여과하였다. 그 여액을 rotary evaporator를 이용하여 50 ml로 감압 농축한 후 수득률 16%의 동결 건조한 것을 사용하였다.

Table 1. The Amount and Composition of KBT Extract

Herbal Name	Scientific Name	Dose (g)
滑石	<i>Talcum</i>	6.8
甘草	<i>Glycyrrhizae radix</i>	4.8
川芎	<i>Cnidii rhizoma</i>	4.0
當歸	<i>Angelicae gigantis radix</i>	4.0
赤芍藥	<i>Paeoniae radix rubra</i>	4.0
白朮	<i>Atractylodis macrocephalae rhizoma</i>	4.0
石膏	<i>Gypsum fibrosum</i>	2.8
黃芩	<i>Scutellariae radix</i>	2.8
桔梗	<i>Platycodi radix</i>	2.8
防風	<i>Ledeboyriellae radix</i>	1.8
大黃	<i>Rhei radix et rhizoma</i>	1.8
麻黃	<i>Ephedrae herba</i>	1.8
薄荷	<i>Menthae herba</i>	1.8
蓮翹	<i>Forsythiae fructus</i>	1.8
芒硝	<i>Natrii sulfas</i>	1.8
荊芥	<i>Schizonepetae herba</i>	1.4
梔子	<i>Gardeniae fructus</i>	1.4
生薑	<i>Zingiberis rhizoma recens</i>	4.0
土茯苓	<i>Smilax rhizoma</i>	28.0
香附子	<i>Cyperi rhizoma</i>	4.0
黃芪	<i>Astragali radix</i>	4.0
金銀花	<i>Lonicrae flos</i>	2.0
Total Amount		91.6

Abbreviation : KBT, Kami-bangpungdongseong-san

2. 방법

1) 실험군의 분류

정상군(Normal group), 염화수은 피부 주입군(Control group, 대조군), 염화수은 피부 주입 후 가미방풍통성산 추출물 투여군(Sample group, 실험군)으로 나누었으며, 각 군에 각 10마리씩을 배정하였다.

2) 수은중독 유발

생쥐 복부의 피부를 면도한 후에 염화수은(sigma, USA) 1 mg/kg을 피하에 주입하였다.

3) 추출물의 투여

염화수은 피부 주입 후 7일 동안 실험군에 250 mg/kg량으로 추출물을 구강 투여하였다.

4) 조직 표본 제작

염화수은 피부 주입 후 7일째에 sodium pentobarbital 용액으로 마취한 후 vascular rinse와 10% 중성 포르말린용액(neutral buffered formalin, NBF)으로 심장관류고정을 실시하였다. 피부, 간 그리고 신장을 적출한 후 실온에서 24시간 동안 10% NBF에 고정하였다. 고정된 조직은 통상적인 방법으로 paraffin에 포매한 후 5 μ m 두께의 연속 절편으로 제작되었다. 일반적인 형태변화를 관찰하기 위해 연속절편을 hematoxylin과 eosin에 염색한 후 광학현미경(BX50, Olympus, Japan)으로 관찰하였다. 한편 지방 염색을 위한 냉동절편 제작은 NBF에 고정한 후 10% formol-calcium에 1주일 동안 oxidation 처리하였다. 30% sucrose 용액에서 cryo-protection 한 후 냉동절편기(Microm, Germany)로 10 μ m 두께의 냉동절편을 제작하였다.

5) 피부 손상 관찰

① 혈관분포의 영상분석

염화수은 주입 피부의 혈관분포 변화를 영상분석 하기 위해 복부 피부를 절개하여 젖힌 후 나타난 혈관을 $\times 4$ 배율로 촬영하였다. Optimas 5.2 (Optima Co., USA)에서 먼저 image 기능의 sharpen low-filter를 사용하여 혈관을 명확하게 한 다음 binary morphology에서 invert 기능을 선택하여 분포 혈관을 intensity 190-210으로 전환하여 부각시킨 다음, Histogram을 통해 동일 영역의 pixel을 계수하였다.

② 모세혈관의 분포 변화

진피 내 혈관 신생성과 혈관 내 적혈구 침윤 변화를 관찰하기 위해서 mallory azan 염색을 실시하였다.

III. 결 과

1. 피부 손상 완화

1) 피부조직 손상 완화

염화수은에 노출된 대조군의 피부에서는 상피세포 과형성(hyperplasia), 진피유두 내 모세혈관의 분포 증가 및 과립백혈구와 림프구의 침윤 증가가 관찰되었다. 실험군에서는 대조군에 비해 피부 손상이 감소한 것으로 관찰되었다(Fig. 1-A).

2) 혈관분포 감소

염화수은에 노출된 복부의 피부를 절개하여 진피 부위의 피부를 영상 분석한 결과, 정상군($1240 \pm 67/100,000$ particles)에 비해 대조군($7490 \pm 130/100,000$ particles)에서는 그 가지 수가 증가한 반면, 실험군($2506 \pm 102/100,000$ particles)에서는 대조군에 비해 유의성($P < 0.05$) 있는 감소를 보였다(Table II, Fig. 1-B).

한편 mallory azan 염색 후 관찰된 모세혈관 분포는 대조군의 진피유두 주변에서 증가한 것으로

관찰되었으며, 혈관 내 많은 수의 적혈구가 침윤되어 있었다. 이에 반해 실험군의 진피유두에서 모세혈관의 분포가 대조군에 비해 감소하였고, 모세혈관 내 적혈구 침윤도 감소하였다(Fig. 1-B).

Table II. The Image Analysis of Angiogenesis in KBT-treated Mice after mercuric chloride exposure

Objective	Group		
	Normal	Control	Sample
Angiogram	1240±67	7490±130	2506±102*

(n=10)

(Image analysis for 100,000 particles / range of intensity : 190-210)

Normal group : No treated mice

Control group : Mercuric chloride exposed mice

Sample group : KBT-treated mice after mercuric chloride exposure

*, P < 0.05 compared with Control group.

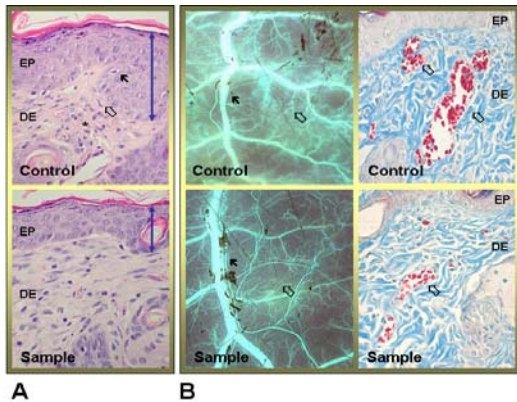


Fig. 1. The cure effect of KBT for mercuric chloride exposed skin damages

- A. Mitigative effects (Hematoxylin & eosin, ×200). Epidermal damage, as hyperplasia (↑) and Dermal damage, as infiltration of inflammatory cell & increase of capillary in Sample were decreased than Control.
- B. Decrease of angiogenesis (arrow, inf. epigastric artery; Left, Change of external capillary distribution; Right, mallory azan, ×200). The angiogenesis (vacant arrow) in Sample were decreased than Control and these decrease had probability.

Abbreviations : EP, epidermis; DE, dermis

Normal group : No treated mice

Control group : Mercuric chloride exposed mice

Sample group : KBT-treated mice after mercuric chloride exposure

IV. 고 찰

防風通聖散은 금원사대가의 한 사람인 劉完素의 《宣明方論》¹³⁾에 수록되었는데, 此方 治熱 風 燥 三者之總劑也 蓋風本於熱 熱極則風生 燥生於風 風動則燥至其實源流也 此方能兼之其用 防風 麻黃 薄荷 荊芥 使熱邪 從玄府出也, 梔子 滑石 使熱邪 從小便出也, 大黃 芒硝 使熱邪 大便出也, 其餘黃芩 散肺火, 連翹散心火, 石膏 散胃火, 芍藥 散脾火, 川芎 當歸 和血潤燥, 白朮 甘草 補脾和中, 桔梗 開膈, 可謂善於處方也라 하였다.

一切 風熱과 表裏 및 三焦의 俱實에서 발생하는 諸症을 치료하는 대표적인 처방으로, 약물 구성의 의미는 防風, 荊芥, 薄荷, 麻黃이 땀을 나오게 하여 상부의 邪氣를 散하고, 大黃, 芒硝, 梔子, 滑石은 大小便을 통하게 하여 하부의 邪氣를 泄한다. 또한 桔梗, 石膏로 清肺瀉胃하고, 川芎, 當歸, 芍藥으로 和血益肝하며, 黃芩으로 清中上焦之火하며 連翹로 散其聚血凝하여 全身의 毒疫을 解한다. 甘草로 緩峻面和中하고 滑石과 배오하여 다시 六一散이 되어 利水瀉熱하며, 白朮은 健脾面燥濕하여 上下分消하고 表裏交治하며 散邪하는 중에 또한 溫陽하게 한다¹⁴⁾. 이와 같은 효능에 의해 방풍통성산은 뇌출혈, 고지혈증, 동맥경화증, 변비증, 주사비, 치질, 피부병, 축농증, 안병, 당뇨병, 천식, 비만증, 각기, 단독, 만성신염 등의 질환에 응용하고 있으며 여러 문헌 및 논문에서 이에 대해 언급하였다¹⁶⁻²⁷⁾.

이상의 약물구성과 효능을 살펴보면 風熱의 擁盛으로 인한 諸症에 瀉熱通便하는 처방인 防風通聖散에 輕粉毒을 풀어주며 瘡癰에 사용하는 土

茯苓, 金銀花와 補氣하는 黃芪, 行氣하는 香附子를 가미하여 구성한 加味防風通聖散이 피부를 통하여 흡수된 수은 중독 증상에 효과가 있을 것이라 사료되어 본 실험에 임하게 되었다.

수은 중독에 의한 임상양상은 수은의 화학적 구조와 노출경로, 흡수된 양, 개인별 인자에 따라 다양하게 나타난다. 수은은 그 화학적 구조에 따라 금속수은(elemental mercury: H₂)과 무기수은(Inorganic mercury: Hg⁺, Hg²⁺), 유기 수은(organic mercury: alkyl-mercury, aryl-mercury)로 나눌 수 있다²⁸⁾. 이러한 여러 수은 화합물 중에서도 특히 승홍(제2염화수은, HgCl₂)은 0.6g이 치사량이며, 또한 유기수은에 의한 중독은 미나마타병을 비롯한 환경오염과 관련하여 중요한 문제로 되어 있다. 자살의 목적 또는 사고로 수용성의 승홍을 먹거나, 치료상 쓰이는 수은연고, 수은 이노제 등의 과잉 투여로 일어난다. 또한 공장에서의 수은증기의 흡입에 의하여 만성중독이 일어나는 경우도 많다. 중독 증세는 0.1g-0.5g의 내복으로 일어나며 응급처치를 하지 않으면 사망한다. 체내에 흡인된 수은 이온은 단백질의 sulphhydryl group과 phosphoryl group에 강력하게 효고 강력하게 결합되어 효소 활성억제제로 작용하므로 단백질의 변성을 야기하여 세포의 신진대사와 기능 저하를 일으켜 독성을 나타내게 된다²⁹⁾.

수은화합물의 경우는 부식작용이 강하므로 구강, 인두, 식도에 격통이 일어난다. 내복 후 15분 정도 되면 오심, 구토, 복통이 일어난다. 수은은 흡수되면 신장에서 농축, 배설되어 세뇨관에 장애를 일으키며, 이뇨의 경향이 나타나지만 설사, 구토, 탈수, 쇼크 등으로 인하여 무뇨증이 되고, 요독증에 이르러 죽는 경우가 많다. 치료로는 위 세척, 수액, 발(BAL:British Anti-Lewisit의 투여, 복막관류 등을 한다. 만성인 경우에는 구내염, 설사, 신경염, 파킨슨 양진전, 빈혈, 피부염 및 치육의 색소침착 등이 나타나는데 우선 수은과의 접촉을 피하는 것이 가

장 중요하다. 셀레늄(selenium, S은 일한 수은의 독성을 중화시킨다고 알려져 있으며 수은-셀레늄 복합체를 형성하여 혈액의 셀레노프로테인-P(selenoprotein-P)에 결합된다³⁰⁾.

마우스에서 염화수은에 노출된 피부에서는 상피 세포 과형성, 혈관 신생성, 염증관여세포 침윤 증가 등의 손상이 관찰되었는데, 특히 직경이 확장된 모세혈관 내 적혈구 침윤 증가가 두드러졌다. 이러한 증가는 염화수은이 순환계에서 적혈구내 헤모글로빈 등과 결합하는 대사적 특성에 의한 것으로 판단되며, 염화수은은 이러한 결합을 통해 체내 주요 기관의 손상을 야기하게 된다³¹⁾. 따라서, 본 연구에서는 마우스에 염화수은을 피하 주사하여 수은 중독을 유발한 후 피부 손상을 관찰하고, 가미방풍통성산 투여시의 회복 정도를 살펴보았다. 정상군(Normal group), 염화수은 피부 주입군(Control group, 대조군), 염화수은 피부 주입 후 가미방풍통성산 추출물 투여군(Sample group, 실험군)으로 나누어 실험을 진행하였는데 대조군과 실험군의 염화수은에 노출된 복부의 피부를 절개하여 진피 부위의 피부를 영상 분석한 결과, 정상군에 비해 대조군에서는 그 가지 수가 증가한 반면, 실험군에서는 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다. 한편 mallory azan 염색 후 관찰된 모세혈관 분포는 실험군의 진피유두에서 모세혈관의 분포가 대조군에 비해 감소하였고, 모세혈관 내 적혈구 침윤도 감소하였다.

이상의 결과로 볼 때 중금속인 수은이 폐나 소화기가 아닌 피부를 통하여 침윤되어 중독을 일으킨 경우에도 피부 조직에 전반적이고 광범위한 손상을 일으킬 수 있음을 알 수 있었으며, 가미방풍통성산은 혈구에 수은이 결합하여 각 조직을 침윤하고 괴사시키는 것을 억제하며 혈액과 조직 세포 내의 수은을 해독하고 배설시키는 효과가 있음을 알 수 있다. 이러한 가미방풍통성산의 효과는 오염된 환경으로 인하여 체내 수은 함유량이 높은 일

부 현대인들의 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 이 실험에서는 치사량에 가까운 수은을 이용하여 급성의 중독 증상을 발생시켜 1주 만에 실험을 마쳤으나 추후 소량의 만성적인 수은 중독 증상에 대한 연구가 추가적으로 이루어지기를 기대하며, 본 연구를 바탕으로 하여 수은 외의 각종 중금속 및 오염 물질의 해독에 대한 연구로 확산 되어 만성적인 중금속 중독의 치료에 많은 진전이 있기를 기대한다.

V. 결 론

가미방풍통성산 투여가 수은의 피부 침윤성 중독 증상을 발생시킨 생쥐에 대한 피부 손상의 치료에 미치는 영향을 조사하기 위해 행해진 본 연구는, BALB/c계 생쥐의 복부에 인위적으로 염화수은을 피하 주입한 후 가미방풍통성산 추출물을 구강투여 한 다음 피부에서 일어나는 변화를 관찰 하였다.

염화수은에 노출된 대조군의 피부에서는 상피세포 과형성, 진피유두 내 모세혈관의 분포 증가 및 과립백혈구와 림프구의 침윤 증가가 관찰되었으며 실험군에서는 대조군에 비해 피부 손상이 감소하였다. 또한 진피 부위의 피부도 영상 분석한 결과 혈관 분포가 감소한 것을 확인할 수 있었다.

이상의 결과로 가미방풍통성산은 수은 중독에 의한 피부 손상을 억제할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Han YJ, Holsen TM, Lai SO, Hopke PK, Yi SM, Liu W, Pagano J, Falanga L, Illigan M, Andolina C. "Atmospheric gaseous mercury concentrations in New York State: relationships with meteorological data and other pollutants," *Atmospheric Environment*, 2004(38):6431-46.
2. Doull J, Klassen CD, Amdur MO, Casarett and Doull's Toxicology, 2nd ed, Macmillan Publishing Co. Inc, New York, 1980: 421-35.
3. Zalups RK. Progressive losses of renal mass and the renal and hepatic disposition of administered inorganic mercury. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1995;130:121-31.
4. 윤임중, 수은중독(상). *산업보건*. 1984(6):7-9.
5. 대한피부과학회 간행위원회. *피부과학 (개정5판)*. 여문각. 2008:184.
6. 김보형, 홍황표, 김병기, 김정원, 허원. 금속수은 전신도포로 인한 신부전 및 골수부전을 보인 박탈피부염 1례. *대한피부과학회지* 1981;19(2): 207-12.
7. 신정식, 채병윤. 선유량탕·자금정·감두탕이 HgCl₂ 중독 가토의 신 및 간손상에 미치는 영향. *경희한의대논문집*. 1988;11(1):77-97.
8. 최광돈, 이기남. 토복령을 이용한 Rats의 수은 중독 해독에 관한 연구. *원광한의학회지*. 1997;7(1):147-54.
9. 정민주, 윤중식, 허진, 노영복, 최영복, 김종세, 이현화. 흰 민들레 (*Taraxacum coreanum*) 추출물이 급성 수은 중독된 생쥐의 간에 미치는 효과. *한국현미경학회지*. 2008;38(1):1-10.
10. 류충열. 어성초 약침 자극이 HgCl₂로 손상된 흰쥐의 신장 및 간에 미치는 영향. *대한침구학회지*. 1999;16(4):223-44.
11. 조민수. 홍화자 약침이 수은중독에 의한 가토의 급성신부전에 미치는 영향. *대한침구학회지*. 1998;15(1):503-13.
12. 강성길. 대극수침이 진통 및 수은중독에 미치는 영향에 관한 연구 1. *동서의학*. 1982;17:

- 31-7.
13. 劉完素. 宣明方論. 서울:여강출판사. 1988;卷十二:76.
 14. 이우열, 윤일지, 오민석. 防風通聖散에 대한 文獻的 考察. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 2005;14(1):164.
 15. 김병우, 김덕곤. 방풍통성산이 비만유도 백서에 미치는 영향. 대한한방소아과학회지. 2007; 21(1):99-114.
 16. 김희정, 김윤범, 박외숙, 김규석, 차재훈. 알러지성 비염 병태 모델에 대한 방풍통성산의 항알러지 효과. 한방안이비인후피부과학회지. 2006;19(1):21-30.
 17. 손정민, 홍승욱. 방풍통성산이 아토피 피부염을 유발한 동물모델의 피부손상에 미치는 영향. 한방안이비인후피부과학회지. 2007;20(1): 99-114.
 18. 안정미. 방풍통성산이 비만유도백서의 체중 및 지질대사에 미치는 영향. 경희의학. 1993;30: 69-82.
 19. 신병철, 송용선. 방풍통성산이 백서의 비만증 및 비만세포에 미치는 영향. 한방재활의학과학회지. 1997;7(1):101-19.
 20. 이장천. 가미방풍통성산이 고지방식이 급여 흰쥐의 체지질구성과 항산화능에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2005;20(2):69-75.
 21. 황상준, 송태원, 오민석. 방풍통성산이 고지방사료 식이로 유발된 비만생쥐에서 비만유전자 및 관련인자에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2006;27(1):11-22.
 22. 안홍식, 이진용, 김덕곤. 방풍통성산가미방이 비만유도 백서와 지방세포 분화에 미치는 영향. 대한한방소아과학회지. 2006;20(1):219-39.
 23. 이남훈, 이경섭. 방풍통성산이 고혈압 고지혈에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1991;21:44-55.
 24. 하여태, 김동희. 가미방풍통성산의 항고혈압 작용. 대전대학교한의학연구소논문집. 2005;14 (2):55-70.
 25. 김수억. 방풍통성산이 가토 혈청중 지질함량에 미치는 영향. 경희약대논문집. 1977;5:63-8.
 26. 정승희, 이경태, 안홍식, 이진용, 최종원, 김덕곤. 비만유도 흰쥐에 대한 방풍통성산가미방의 항고지혈 효과 및 항산화 효과. 생약학회지. 2006;7(3):190-5.
 27. 이승은, 김혜정, 김윤범. 가미방풍통성산의 미백효과에 관한 연구. 대한안이비인후피부과학회지. 2004;17(1):94-103.
 28. Hohage H, Otte B, Westermann G, Witta J, et al. Elemental mercurial poisoning. South Med 1997;90:1033-6.
 29. 김인수, 김경욱. 승홍 투여가 백서 악하선 세포의 조직병리학적 변화에 미치는 영향에 관한 연구. 대한구강악안면외과학회지. 2002;28 (6):413-20.
 30. Paul Johan H 01, Jan Sverre Vamnes, Nils Roar Gjerdet, Rune Eide, Rolf Isrenn. Dental Amalgam and Selenium in Blood. Environmental Research. 2001;87(3):141-6.
 31. 이승은, 김혜정, 김윤범. 가미방풍통성산의 미백효과에 관한 연구. 대한안이비인후피부과학회지. 2004;17(1):94-103.