

紅花子藥鍼의 피부자극시험 및 안점막자극시험

임사비나* · 강동철**

ABSTRACT

The study of irritation and toxicity of Carthami oil aquapuncture solution applied topically to the skin and the eye mucous membrane

Sa-Bi-Na Lim* · Dong-Chul Kang**

*Dept. of Meridian & Acupoint, School of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

**Dept. of Meridian & Acupoint, School of Oriental Medicine, Kyung San University, Deaku, Korea

Carthami tinctorii Fructus is known for its good effect on diseases such as fracture, menorrhagia, menoschesis, puerperium aneilema and so on. The study of irritation and toxicity of Carthami oil aquapuncture solution applied topically to the skin and the eye mucous membrane were carried out to prove the safety of Carthami oil aquapuncture solution in clinical use. Animal for the research was the rabbit and the solution for the test was made from Carthami semen. 6 animals were used for the skin test and 9 animals were used for the eye mucous membrane test. In results, both tests proved that Carthami oil aquapuncture solution makes no irritable reaction on skin and eye mucous membrane of rabbit.

We consider that this result is helpful for saying about the safety of Carthami oil aquapuncture solution in clinical use.

Keywords : Carthami oil, Acuapuncture, Safety, Irritation and Toxicity

I. 緒 論

藥鍼療法은 經絡學說의 원리에 의거하여 刺鍼과 藥物作用을 통하여 생체의 기능을 조정하고 병리상태를 개선시켜 질병을 치료하는 新鍼療法 중 하나로서¹⁾, 藥鍼의 효과가 여러 질병에서 입증된 바 있으나 약침제제로서 개발하기 위한 안정성 평가 자료의 확보가 요구된다.

楊²⁾은 魚腥草藥鍼의 부작용을 보고하였고, 藥鍼 注入 時 發熱, 發赤, 疼痛, 腫塊, 發汗, 心悸, 血壓降下, 呼吸困難, 消化障礙, 頭痛, 昏迷, 蕁麻疹, 末梢神經炎 및 shock와 같은 부작용이 발생한다고 보고되었다^{3,4,5,6)}.

그러므로 藥鍼의 임상활용도를 높이기 위해서는 안전성 평가에 대한 실험적 연구가 폭넓게 이루어져야 하겠다.

이에 저자는 현재 임상에서 經痛, 經閉, 産後瘀阻腹痛, 癥瘕, 損傷瘀腫, 瘡癰癰腫, 瘡毒不出, 痘出不快, 婦女血氣瘀滯腹痛 등의 증상에 사용되며^{7,8)}, 中風, 動脈硬化症⁹⁾, 골절질환에 쓰이는¹⁰⁾ 국화과에 속하는 잇꽃(*Carthamus tinctorius* L.)의 성숙한 과실을 건조한 紅花子(*Carthami Tincto-ii Fructus*)⁸⁾로, 약침학회 부설 약침연구소의 약침조제법에 따라 紅花子藥鍼을 조제한 다음 피부자극시험, 안점막자극시험을 수행한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 本 論

1. 實驗 方法

1) 피부자극시험

① 시험물질 : 약침학회 부설 약침 연구소의약침 조제법 연구에 따라 홍화씨를 세정, 분쇄, 껍질을 제거한 후 screw pressing 작업에 의해 거친 찌꺼기는 모두 골라내고 유체의 정치탱크에서 일차 정제를 시킨다. 그리고 와트만 여과지로 2회 1차 여과, 0.45 μ m 여과막으로 2차 여과, 0.2 μ m 로 3차 여과한 후 공기 중에 노출되지 않은 상태에서 10ml 단위로 갈색병에 포장하여 냉장 보관한 후 필요에 따라 사용하였다.

② 실험동물 : 계통과학에서 분양받은 3-4개월령, 체중 2.55 \pm 0.15kg의 New Zealand White종 수컷토끼 8마리를 2주일 간 실험실 환경에 적응시킨 후, snuffle, ear mite, coccidium 감염여부, 피모 이상유무 및 배변상태 등을 조사하여 건강한 동물 6마리를 사용하였다.

③ 시험기간 : 1주

④ 시험군의 구성 : 수컷 6마리를 이용하여 각 동물의 경배부에 척추를 중심으로 좌우 2구획씩 약 2.5 \times 2.5 cm 정도의 넓이를 설정하여 좌측은 무처리대조구획, 우

측은 홍화자약침 처치구획으로 하였다.

⑤ 시험방법 : 시험물질 적용 약 24시간 전에 제모하고 찰과피부 2개소와 비찰과피부 2개소로 나누고, 찰과피부 1개소와 비찰과피부 1개소에 각각 0.5ml씩 도포한다. 도포 후 적용부위의 증발을 방지하기 위하여 거즈로 덮고 침투성과 반응성이 없는 비닐로 다시 덮은 후 면반창고로 고정한다. 이상은 식품의약품안전본부 고시 제 1998-116호 '의약품 등의 독성시험기준 (1998.12.3)' 에 따라 실시하였다.

2) 안점막자극시험

① 시험물질 : 약침학회 부설 약침 연구소의 약침 조제법 연구에 따라 홍화씨를 세정, 분쇄, 껍질을 제거한 후 screw pressing 작업에 의해 거친 찌꺼기는 모두 골라내고 유체의 정치탱크에서 일차 정제를 시킨다. 그리고 와트만 여과지로 2회 1차 여과, 0.45 μ m 여과막으로 2차 여과, 0.2 μ m 로 3차 여과한 후 공기 중에 노출되지 않은 상태에서 10ml 단위로 갈색병에 포장하여 냉장 보관한 후 필요에 따라 사용하였다.

② 실험동물 : 계통과학에서 분양받은 3-4개월령, 체중 2.5 \pm 0.3kg의 New zealand White종 수컷토끼 12마리를 1주일 간 실험실 환경에 적응시킨 후, snuffle, ear mite, coccidium 감염여부, 피모 이상

유무 및 배변상태 등을 조사하여 건강한 동물 9마리를 사용하였다.

③ 시험기간 : 2주

④ 시험군의 구성 : 수컷 토끼 9마리 중 제1군은 시험물질 투여 후 세정을 하지 않는 군 6마리로, 제2군은 시험물질을 넣고 20-30초 후 생리식염수로 1분간 세정하는 군 3마리로 하였다.

⑤ 시험 방법 : 시험물질 원액 0.1ml를 모든 9마리의 토끼 오른쪽 눈의 하안검을 안구로부터 멀리 당겨 cup을 형성한 후 안점막에 점적하여 1회 투여하고 안검을 1초 동안 감기게 하는데, 그 중 3마리는 20-30초 후에 미온 생리식염수로 1분간 세정하고 나머지 6마리는 세정하지 않았다. 검체를 투여하지 않은 왼쪽 눈을 대조군으로 하였다. 이상은 식품의약품 안전본부 고시 제 1996-116호 '의약품 등의 독성시험기준 (1998.12.3)' 에 따라 실시하였다.

2. 實驗 結果

1) 피부자극시험

① 일반증상 및 폐사율
시험물질 투여 후, 시험 전기간을 통하여 매일 외관, 사료 및 음수소비 상태와 진전, 경련, 유연, 설사, 혼수상태, 기면, 동공축소, 산동, 대변, 소변 등의 일반증상과 폐사동물의 유무를 관찰한 결과 토끼에서 어떠

한 증상의 변화 및 폐사동물도 관찰되지 않았다. (Table 1, Table 2)

Table 1. Clinical signs of individual rabbit after applying at skin with carthami oil aquapuncture solution

Sex	Animal NO.	Clinical sign		
		투여	투여 후 24 (hr)	투여 후 72 (hr)
Male	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	0

0 : normal

Table 2. Mortality of individual rabbit after applying at skin with carthami oil aquapuncture solution

Sex	No. of animal examined	Mortality
Male	6	0/6

② 체중변화

투여 후 1례의 동물에서 경미한 체중감소가 관찰되었으나 투여 시 보정 등에 따른 스트레스에 의한 일시적인 변화로서 시험물질의 투여와는 관련이 없는 것으로 보여진다. (Table 3)

Table 3. Body weight changes of individual rabbit after applying at skin with carthami oil aquapuncture

(unit: kg)

Sex	Animal NO.	Day of application			Changes
		투여	투여 후 24(hr)	종료후 72(hr)	
Male	1	2.859	2.965	2.965	0.106
	2	2.729	2.764	2.840	0.111
	3	2.879	2.840	2.921	0.042
	4	2.557	2.566	2.562	0.005
	5	2.446	2.348	2.242	-0.204
	6	2.818	2.821	2.939	0.121
Total/Average				0.181/0.0301	

③ 적용부위 관찰

紅花子藥鍼 처치 종료 후 24시간 및 72시간째에 모든 동물의 홍화자약침 처치구획 관찰을 실시한 결과, 홍반, 가피형성 및 부종은 전혀 관찰되지 않았다. 한편, 모든 동물의 무처치대조구획에서도 특이적인 피부 반응의 변화가 관찰되지 않았다. 이상에서 P.I.I. (Primary irritation index ; 피부 1차 자극율)를 산출한 결과, 피부자극율이 '0'으로 평가되었다. (Table 4)

2) 안점막 자극시험

① 일반증상 및 폐사율

Table 4. Results of skin reaction after applying with carthami oil aquapuncture solution

Sites		Control site		Test site	
Sex	Ani. No.	Erythema & Eschar	Edema	Erythema & Eschar	Edema
		적용	종료	종료 후 24 (hr)	종료 후 72 (hr)
Male	1	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
	2	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
	3	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
	4	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
	5	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
	6	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
Total score		0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
Mean score		0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
P.I.I.		0		0	

0 : normal

a) : Time after topical application

b) : Primary irritation index = total/4

시험물질 투여 후, 시험 전기간을 통하여 매일 외관, 사료 및 음수소비 상태와 진전, 경련, 유연, 설사, 혼수상태, 기면, 동공 축소, 산동, 대변, 소변 등의 일반증상과 폐사동물의 유무를 관찰한 결과 토끼에서 어떠한 증상의 변화 및 폐사동물도 관찰되지 않았다. (Table 5, Table 6)

② 체중변화

투여 후 일부 동물에서 경미한 체중감소가 관찰되었으나 투여시 보정 등에 따른 스트

레스에 의한 일시적인 변화와 부적응으로서 시험물질의 투여와는 관련이 없는 것으로 보여진다. (Table 7)

Table 6. Mortality of individual rabbit after applying at eye balls with carthami oil aquapuncture solution

Sex	No. of animal examined	Mortality
Male	9	0/9

Table 5. Clinical signs of individual rabbit after applying at eye balls with carthami oil acuapuncture solution

Group	Sex	Anima NO.	Clinical sign							
			0	1	2	3	4	5	6	7(day)
T1	Male	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0
T2	Male	7	0	0	0	0	0	0	0	0
		8	0	0	0	0	0	0	0	0
		9	0	0	0	0	0	0	0	0

T1 : Group not washed after applying at eye balls with oil aquapuncture solution (1-6)

T2 : Group washed after applying at eye balls with oil aquapuncture solution (7-9)

0 : normal

Table 7. Body weight changes of individual rabbit after applying with carthami oil aquapuncture solution (unit: kg)

Group	Sex	Animal NO.	Day of application					Changes	
			적용	1	2	3	4		7
T1	Male	1	2.982	2.966	2.877	2.955	3.017	3.129	0.147
		2	2.680	2.670	2.659	2.721	2.727	2.748	0.068
		3	2.753	2.698	2.720	2.804	2.793	2.850	0.097
		4	2.988	2.985	2.971	3.066	3.055	3.149	0.161
		5	2.623	2.635	2.637	2.650	2.638	2.735	0.112
		6	3.230	3.279	3.231	3.354	3.350	3.413	0.183
T2	Male	7	3.078	3.029	3.013	3.123	3.112	3.221	0.143
		8	2.277	2.398	2.405	2.463	2.511	2.606	0.329
		9	2.404	2.411	2.428	2.484	2.529	2.579	0.175

Total/Average

1.415/0.5172

T1 : Group not washed after applying at eye balls with carthami oil aquapuncture solution (1-6)

T2 : Group washed after applying at eye balls with carthami oil aquapuncture solution (7-9)

③ 적용부위의 관찰 및 자극을
검체 투여 후 1, 2, 3, 4, 7일에 각각 각막,
홍채, 결막에 대한 안구병변을 관찰한 결
과, 대조군인 다른 한쪽 눈에 비하여 어떠

한 이상증상도 나타나지 않았고, 안병변등
급표에 의해 산출한 결과, 자극율이 '0'으로
평가되었다. (Table 8)

Table 8. Results of eye irritation after applying at eye balls with carthami oil acuapuncture solution

Group	Animal No. Sex	Tissue Scores	Days					Total Score
			1	2	3	4	7	
T1	1 Male	Cornea A×B×5	0	0	0	0	0	0/80
		Iris A×5	0	0	0	0	0	0/10
		Conjunctiva (A+B+C)×2	0	0	0	0	0	0/20
	2 Male	Cornea A×B×5	0	0	0	0	0	0/80
		Iris A×5	0	0	0	0	0	0/10
		Conjunctiva (A+B+C)×2	0	0	0	0	0	0/20
	3 Male	Cornea A×B×5	0	0	0	0	0	0/80
		Iris A×5	0	0	0	0	0	0/10
		Conjunctiva (A+B+C)×2	0	0	0	0	0	0/20
	4 Male	Cornea A×B×5	0	0	0	0	0	0/80
		Iris A×5	0	0	0	0	0	0/10
		Conjunctiva (A+B+C)×2	0	0	0	0	0	0/20
	5 Male	Cornea A×B×5	0	0	0	0	0	0/80
		Iris A×5	0	0	0	0	0	0/10
		Conjunctiva (A+B+C)×2	0	0	0	0	0	0/20
	6 Male	Cornea A×B×5	0	0	0	0	0	0/80
		Iris A×5	0	0	0	0	0	0/10
		Conjunctiva (A+B+C)×2	0	0	0	0	0	0/20
7 Male	Cornea A×B×5	0	0	0	0	0	0/80	
	Iris A×5	0	0	0	0	0	0/10	
	Conjunctiva (A+B+C)×2	0	0	0	0	0	0/20	
8 Male	Cornea A×B×5	0	0	0	0	0	0/80	
	Iris A×5	0	0	0	0	0	0/10	
	Conjunctiva (A+B+C)×2	0	0	0	0	0	0/20	
9 Male	Cornea A×B×5	0	0	0	0	0	0/80	
	Iris A×5	0	0	0	0	0	0/10	
	Conjunctiva (A+B+C)×2	0	0	0	0	0	0/20	

T1: Group washed after applying at eye balls with carthami oil aquapuncture solution (1-6)

T2: Group not washed after applying at eye balls with carthami oil aquapuncture solution (7-9)

IV. 考 察

藥鍼療法은 경락학설의 원리에 의거하여 각종 약물을 일정한 방법으로 제조하여 유관한 혈위, 압통점 혹은 체표의 축진으로 얻어진 양성 반응점에 주입하여 자침과 약물작용을 통하여 생체의 기능을 조정하고 병리상태를 개선시켜 질병을 치료하는 신침요법 중의 하나로¹⁾, 현재 임상에서 많이 활용되고 있는 치료 분야이다. 藥鍼療法은 임상 각과의 질환에 다양하게 활용될 수 있다고 사료되나, 임상에서 약침시술 시 전신권태감, 치료 경혈 부위의 발적과 발열, 동통, 종괴 등의 현상이 나타나고 있는 것으로 알려져 있다^{3,11)}. 따라서, 藥鍼은 효과면에서 긍정적인 면이 있는가 하면 부작용의 측면도 있을 수 있어, 약침제제의 안전성 평가가 수행되어왔으며^{12,13,14,15)}, 특히 紅花子藥鍼의 경우는 임상에서 많이 활용되고 있는 한약제제이므로, 그 안전성의 점검은 매우 시급하다고 할 수 있다. 따라서, 論者는 이러한 요구에 副應하여 紅花子藥鍼의 안전성에 관한 검사를 수행하였다.

紅花子藥鍼의 원료로 활용되는 紅花子(Carthami Tinctorii Fructus)는 圖經本草에 처음으로 수재되어 있으며⁸⁾, 국화과에 속하는 잇꽃(Carthamus tinctorius L.)의 성숙한 과실을 건조한 것⁸⁾으로, 紅花子の性味는 辛微苦溫하고 活血行瘀, 消腫散結, 解痘毒, 解毒하는 효능을 지니고 있어 현재 임상에서는 經痛, 經閉, 産後瘀阻腹痛, 癥

瘕, 損傷瘀腫, 瘡癰癤腫, 瘡毒不出, 痘出不快, 婦女血氣瘀滯腹痛 등의 증상에 사용되고 있다^{8,7)}. 그 외에도 홍화씨(Carthami Semen, safflower seeds)는 中風, 動脈硬化症에 쓰이며⁹⁾, 골절 질환에도 쓰인다¹⁰⁾.

紅花子の 성분으로는 linoleic acid와 oleic acid의 glyceride가 주성분인 20-30%의 지방유¹⁶⁾와 serotonin, serotonin conjugate, serotobenin이 밝혀져 있다¹⁷⁾. 이 외에 紅花子에 관한 효능연구로는 홍화자 메탄올 추출물의 간보호작용¹⁸⁾과 난소절제 후의 흰쥐의 골무게 및 ALP, osteocalcin 함량변화에 유의성이 없다는 보고가 있으며¹⁹⁾, 紅花子藥鍼의 골다공증에 대한 영향²⁰⁾과 紅花子 추출물의 골다공증 흰쥐에 대한 연구^{21,22)}가 보고되고 있다. 또, 두²³⁾는 치은염세포, 치주인대세포, 골아세포에 미치는 紅花子の 효과를 연구하였으며, 김²²⁾은 골절치유 및 지질대사개선에 대한 효능을 연구하였다.

독성시험은 시험물질의 안전성평가를 위한 기초자료이며, 독성이라는 것은 화학물질이나 약물의 標的 기관에 대한 유해한 작용이라고 할 수 있다. 본 실험에서 사용한 藥鍼은 약침학회 부설 약침연구소의 약침조제법에 따라 紅花子藥鍼을 조제한 다음 피부자극시험, 안점막자극시험을 실시하였다. 피부는 표피, 진피, 피하조직으로 구성되어 있으며, 신체 전체를 덮어 외부로부터의 화학물질, 기계적 손상 및 열에 대한 1차적 방어조직이다. 따라서, 피부자극이

관찰되는 공통증상은 혈관확장과 발열, 동통, 부종 등이며 발적과 부종이 가장 특징적인 증상이고^{24,25)}, 피부자극시험 시 발적과 부종의 정도가 평가의 기준이 된다²⁶⁾.

紅花子藥鍼의 피부자극성을 식품의약품안전본부 고시 제1998-116호 '의약품 등의 독성시험기준(1998.12.3)'에 준하여 6마리의 수컷토끼의 경피에 1ml/head(0.5ml/site)를 적용하여 검토한 결과, 일반증상 및 체중에 있어서 본 시험물질에 의한 특이변화는 관찰되지 않았으며, 또한 홍반, 가피 및 부종 등의 피부자극반응도 전혀 나타나지 않았다. 또, 이상의 결과를 종합하여 피부반응의 결과를 평가하기 위해 Table 4에서와 같이 P.I. (Primary irritation index ; 피부 1차 자극율)를 산출한 결과, 자극율이 '0'으로서 피부에 대한 자극이 전혀 나타나지 않은 것으로 보아 New Zealand White계 토끼에 있어서 본 시험물질인 紅花子藥鍼의 피부자극 국소독성은 없는 것으로 판단된다.

紅花子藥鍼의 안점막자극성을 식품의약품안전본부 고시 제1998-116호 '의약품 등의 독성시험기준 (1998.12.3)'에 준하여 9마리의 수컷토끼의 안점막에 0.1ml/head(0.1ml/site)를 적용하여 검토한 결과, 일반 증상 및 체중에 있어서 본 시험물질에 기인된 것으로 생각되는 특이 변화는 관찰되지 않았으며, 각막, 홍채, 결막에 대한 자극반응도 전혀 나타나지 않았다. 그리고, 이상의 결과를 종합하여 안점막반응의 결과를 평

가하기 위해 Table 8에서와 같이 안점막자극율을 산출한 결과, 자극율은 '0'으로서 안점막에 대한 자극이 전혀 나타나지 않은 것으로 보아 New Zealand White계 토끼에 있어서 본 시험물질인 紅花子藥鍼의 안점막자극 국소독성은 없는 것으로 판단된다.

IV. 結 論

紅花子藥鍼液의 피부자극시험과 안점막자극시험을 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 피부자극시험 시 일반증상 및 체중에 있어서 본 시험물질에 의한 특이변화는 관찰되지 않았으며, 또한 홍반, 가피 및 부종 등의 피부자극반응도 전혀 나타나지 않았다. 또, P.I. (Primary irritation index ; 피부 1차 자극율)가 '0'으로서 피부에 대한 자극이 전혀 나타나지 않았다.
2. 안점막자극시험 시 일반 증상 및 체중에 있어서 본 시험물질에 의한 특이 변화는 관찰되지 않았으며, 각막, 홍채 및 결막에 대한 자극반응도 전혀 나타나지 않았다. 또, 안점막자극율은 '0'으로서 안점막에 대한 자극이 전혀 나타나지 않았다.

이상의 결과, 紅花子藥鍼은 피부자극국소독성과 안점막자극국소독성이 없는 것으로 판단된다.

參 考 文 獻

1. 崔容泰 외: 鍼灸學(下), 서울, 集文堂, p.1457, 1994.
2. 楊化 : 魚腥草注射液致過敏性休克 1例, 中醫雜誌, 23 (2): 72, 1982.
3. 劉建洪, 何冬梅 : 穴位藥物注射療法, 江西省, 江西科學出版社, pp.3, 5, 1989.
4. 金廷彦: 奇蹟의 藥鍼療法(1), (2), (3), 서울, 金剛出版社, pp.25, 99-104, 105-160, 1987.
5. 李東寧: 荏油 및 草龍膽 水鍼이 흰쥐의 局所組織에 미치는 影響, 慶熙大學校大學院, p.17, 1987.
6. 曹春林: 中藥製劑準篇, 人民衛生出版社, 北京, pp.66, 173, 176, 1978.
7. 김창민 외 : 완역중약대사전, 도서출판 정담, 서울, p.6364, 1998.
8. 張貴君 : 常用中藥鑑定大全, 黑龍江科學技術出版社, 哈爾濱, pp.383-384, 1993.
9. 김재길 : 원색천연약물대사전(상), 남산당, 서울, p.83, 1984.
10. 안덕균 : 원색한국본초도감, 교학사, 서울, p.536, 1999.
11. 朱天忠: 中草藥鍼劑不良反應的防治, 中西醫結合雜誌, 7 (3) : 136-137, 1987.
12. 임사비나, 김선희, 박순달 : 魚腥草藥鍼의 安全度 檢査, 濟韓東醫學術院論文集, 1 (1) : 106-117, 1995.
13. 조순향 이운호 박영배 : 녹용(鹿茸) 및 영지(靈芝)수침(水鍼)의 급성독성에 관한 실험적 연구, 대한한의학회 침구학회, 9 (1) : 71-83, 1992.
14. 최용태, 이운호, 김창환 et. al : 수종약침 자극이 급성 독성 및 효능에 미치는 영향, 대한한 의사협회, 14 (2), 106-132, 1993.
15. 이종석 고희균 김창환 : 약침용 봉독(蜂毒)액의 급성독성에 관한 연구, 대한한 의학회 침구학회지, 11 (1) : 177-195, 1994.
16. 서석수: 홍화의 성분연구(II), 약학연구지, 17 (1) : 29-33, 1983.
17. Sato, H., Kawagishi, H., Nishimura, T., Yoneyama, S., Yoshimoto, Y., Sakamura, S., Furusaki, A., Katsuragi, S., Matsumoto, T. : Serotobenine, a novel phenolic amide from safflower seeds(*Carthamus tinctorius* L.), Agric. Biol. Chem. 49 (10) : 2969-2974, 1985.
18. 정기화, 정춘식: 사염화탄소에 의한 간독성에 미치는 홍화자의 보호작용, 응용약물학회지, 4 : 428-436, 1996.
19. 정수연, 유태무, 승상애, 이숙영, 류항목 : 골다공증 예방 및 치료제 검색에 관한 연구, 대한약학회 춘계학술대회, 1996.
20. 장수진, 이창현, 육태환: 자하거, 녹용, 홍화자약침액이 난소적출로 골다공증을 유도한 흰쥐에 미치는 영향, 대한한 의학회지, 19 (1) : 5-18, 1998.
21. 金美麗, 梁在夏, 徐富一: 홍화자가 난소

- 절제로 유발된 폐경후 골다공증 환자의 골밀도에 미치는 영향, 大韓本草學會誌, 13 (2) : 37-43, 1999.
22. 김준한: 한국산 홍화 종실의 골절치유 및 지질대사개선 효능과 가공식품 개발, 경북대학교 대학원, 1998.
23. 두진수: 홍화씨가 치은섬유모세포, 치주인대세포 및 골아세포에 미치는 효과, 원광대학교 대학원, 1998.
24. 金良垣: 독성학-원리와 시험방법. 서울, 綠苑出版社, pp. 15-57, 271-310, 699-715, 1986.
25. 허인회: 독성학, 서울, 신일상사, pp. 153-172, 219-269, 1993.
26. 국립보건안전연구원 : 의약품의 독성시험기준, 국립보건안전원 예규 제10호, 1988.