

十全大補湯을 투여한 흰쥐의 혈액중 금속농도변화에 관한 연구

조후리 . 이선동

상지대학교 한의과대학

Effect of SipJeonDaeBo-Decoction on Blood Metal Level in Rats

Hoo Li. Joh., Sun Dong. Lee

*Dept. of Preventive Oriental Medicine, College
of Oriental Medicine, SangJi University*

ABSTRACT

This study was to investigate the metal accumulation from SipJeonDaeBo-Decoction to rat blood of Sprague Dawley.

1. There were no significance in body weight, water dose feed ingestion quantity, liver, kidney, brain, bone weights between the control and the experimental groups. Under the experiment with drinking waters was no metal ~ 0.65mg/L detected. Metal level within feed found 0.0001 - 376.983mg/kg.
2. In the pack of SipJeonDaeBo-decoction, there detected no metal ~2.086mg/L
3. After P.O(per os) SipJeonDaeBo-decoction, As is detected 2.390 ± 0.812 mg/kg in blood ; Cd 0.001 ± 0.001 mg/kg, Co 0.003 ± 0.001 mg/kg, Cr 0.432 ± 0.234 mg/kg, Cu 1.013 ± 0.373 mg/kg, Fe 426.293 ± 114.842 mg/kg, no Hg, Mn 0.109 ± 0.082 mg/kg, Ni 0.122 ± 0.068 mg/kg, Zn 3.584 ± 1.270 mg/kg.
4. The concentration of Hazardous heavy metal (As, Cd, Co, Cr, Hg, Ni, Pb) within blood control group is searched 0.488 ± 0.138 mg/ l; experiment I group 0.432 ± 0.080 mg/ l, experiment II group 0.588 ± 0.213 mg/ l. In the concentration of non hazardous heavy metal(Cu, Fe, Mn, Zn) control group 101.409 ± 6.832 mg/ l; experiment I group 96.062 ± 5.732 mg/ l, experiment II group 125.139 ± 044.820 mg/ l.
5. Correlation among every metal in blood Zn and Cr was 0.87956 ; Cd and As -0.02316, Pb and As -0.08738, Ni and As 0.07824, Mn and As 0.07824, Mn and Cd 0.04999.

Briefly under the injection of SipJeonDaeBo-decoction, this study was defined within safety in blood level by P.O. during 10 days.

Key words : SipJeonDaeBo-Decoction, Metal Level, Metal correlation

I. 서론

한의학은 자연에 존재하는 천연한약재를 이용하여 인체의 질병을 예방하고 치료하여 왔으며 이러한 한약재는 다양한 식물, 동물, 광물질을 천연상태로 또는 적절하게 가공해서 사용하고 있다. 그러나 세계적으로 산업화, 공업화가 진행되고 인간의 활동이 증가하여 수질, 대기 및 토양 등 주위환경들이 오염되어 오염된 환경 속에서 생산된 각종 농수산물과 한약재 또한 오염되고 있으며 최근의 연구¹⁾에 의하면 대체적으로 오염정도가 증가하고 있는 것으로 알려지고 있다. 특히 의약품의 원료가 되는 한약재의 경우 안전성 확보를 통한 良質의 한약재사용이 반드시 필요하다. 따라서 이러한 최근의 오염문제에 대한 학문적인 연구경향²⁾을 근거로 오염경로를 차단하고 파악하여 한약재오염을 최소화하는 대책을 세워야 할 것이다.

금속, 농약, 표백제, 미생물, 층해 및 이물질 등은 한약재의 주요 오염물질인데 이중 최근의 연구는 중금속과 농약(유기인계, 유기염소계 카바메이트계)위주로 연구·발표되고 있으나 박³⁾, 이⁴⁾, 김⁵⁾ 등의 연구에 의하면 한약재중 농약오염은 극히 일부 한약재를 제외하고 특별한 문제가 없는 것으로 보고하여 본 연구자는 현재 한약재 오염문제중 가장 중요한 문제인 금속오염에 대한 연구를 실시하고자 하였다.

자연환경 속의 금속은 주로 토양속에 이미 정상적인 성분으로 존재하거나 주위 광산이나 공장, 대기오염으로 인해서 종합적으로 발생한다. 금속은 농약처럼 자연과학의 발달로 인한 인위적인 합성과정에 의한 새로운 오염물질에 의해서 오염되기보다는 주로 이미 지구의 환경속에 존재하는 것들이 인간의 자연과학발달과 산업화의 결과에 따라 이동범위가 매우 다양해지고 커졌다는데 문제이다^{6),7)}. 금속은 Cd, Hg, As, Cr, Ni, Pb, Co 등의 유독금속과 Fe, Zn, Cu, Mn 등의 필수금속으로 분류되는데 인체에 과량 혹은 결핍상태가 되면 필수금속이라도 유해현상이 나타나게 된다. 또한 금속은 비중이 5~7이상으로 본래 속성이 무겁기 때문에 이동성이 적어 최초로 오염된 지역에서 머무는 경향이 강하며 또한 대체적으로 반감기가 수년에서 수십년으로 쉽게 분해되지 않아 환경에 축적된다^{8),9)}. 이러한 금속의 물리, 화학적 특성은 한약재의 금속오염에 대한 적절한 대책을 세우는데 중요한 해결책을 제공해 줄 수 있다. 최근에까지 건조상태의 한약재중 금속농도에 관한 연구는 상당수 발표^{10),11),12)}되고 있으나 일반적으로 한약을 전탕하여 복용하는데 전탕후 섭취전 상태에 대한 일부 연구¹³⁾와 섭취했을 때에 생체의 주요장기농도에 미치는 영향에 관한 연구는 전혀 없는 실정이다. 따라서 대표적으로 多用하는 처방인 십전대보탕을 실험동물에 투여하여 주요장기의 금속농도의 변화를 연구하고자 하였다. 특히 생체내 금속농도에 영향을 미칠 수 있는 모든 요소 즉 투여된 사료, 수분, 한약재중의 금속농도를 측정하였으며 또한 금속의 주요 1차적 노출기관인 혈액중 금속농도를 측정하였으며 유해, 무해 및 총금속으로 분류하여 각각의 오염량이 혈액에 미치는 의미를 고찰하고 또한 장기별 금속간의 상관성을 조사하여 앞으로 금속오염문제에 대한 구체적인 기초자료를 제공하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험재료

1) 실험동물

동물사육실에서 사육된 Sprague - Dawley 흰쥐의 체중이 180-240g인 암수 30마리(체중 ♂ 177-238g, ♀ 187-224g)를 공급받아 2주일 동안 항온항습기에 적응(온도 18°C - 22°C, 습도 50%-60%)시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 급여사료

실험기간 동안 급여사료는 실험동물용 펠레트사료(주식회사 : 삼양사)를 무제한 공급하여 섭취된 양을 측정하였으며 음료로는 수돗물을 자유로이 섭취케하여 2일간격으로 섭취량을 측정하였다. 실험기간 동안 사용된 사료의 성분은 표1.1과 같다.

Table1.1 Composition of Animal Feed

Compositions	rates(%)
조 단 백 질	22.1%이상
조 지 방	3.5%이상
조 섬 유	5.0%이하
조 회 분	8.0%이하
칼 슘	0.6%이하
인	0.4%이하

3) 십전대보탕 및 십전대보탕 추출

(1) 십전대보탕의 내용 및 분량

본 실험에서 사용된 약제는 시중에서 구입하여 정선한 것을 사용하였고 처방내용은 기존한 의서¹⁴⁾에 준하였으며 내용, 분량은 표2와 같다.

Table1.2 Drug names, Scientific names, Dosage of SipJeonDaeBo- Decoction

Drug names	Scientific names	Dosage (per once)
인 삼 (人 蔘)	<i>Ginseng Radix</i>	5g
백 출 (白 柊)	<i>Atractylodis Japoniae Rhizoma</i>	5g
백복령 (白茯苓)	<i>Poria(poria cocos WOLF)</i>	5g
감 초 (甘 草)	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	5g
당 귀 (當 歸)	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	5g
숙지황 (熟地黃)	<i>Rhizoma Rehmanniae</i>	5g
천 궁 (川 菖)	<i>Cnidii Rhizoma</i>	5g
백작약 (白芍藥)	<i>Paeoniae Radix Alba</i>	5g
황 기 (黃 茜)	<i>Astragali Radix</i>	4g
육 계 (肉 桂)	<i>Cinnamomum cassia PRESL</i>	4g
생 강 (生 薑)	<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	2g
대 조 (大 植)	<i>Zizyphi Fructus</i>	2개
총 량		50g

(2) 십전대보탕의 추출

십전대보탕(첨당 50.0g) 1제분량(10일)인 1200.0g를 깨끗한 부직포에 넣어 고압한약추출기(제

조회사명 : 삼의)에 수돗물 4700cc 과 함께 120°C ~ 122°C에서 전탕하여 한약 pack에 넣어 실온에 보관한 후 실험원액으로 사용하였다.

2. 실험방법

1) 실험설계

실험군은 대조군, 실험 I 군(투여시 실험동물의 무게를 측정한 후 사람 60kg투여량인 100cc를 기준으로 g당 계산량 사람투여량, ×1), 실험 II 군(투여시 실험동물의 무게를 측정한 후 사람 60kg투여량인 100cc를 기준으로 g당 계산량의 2배 사람투여량, ×2)으로 나누었으며 10일동안 매일 1회씩 사람투여량(3회/日)를 계산하여 경구투여 하였다.

Table 1.3 Experimental Design

Groups	No. of Animals	Dosage	Feed	Dosage Method
Control	10	100cc/60kg(person)	saline	P.O
Experimental Group I	10	100cc/60kg(person)	SipJeonDaeBo-Decoction × 1	P.O
Experimental Group II	10	100cc/60kg(person)	SipJeonDaeBo-Decoction × 2	P.O

2) 실험방법

실험과정 중 생리적 변화를 측정하기 위하여 체중, 수분섭취량, 사료섭취량을 2일 간격으로 측정하였으며, 십전대보탕 자체의 煎湯前과 後의 금속농도를 측정하였다. 또한 투여수분(수도물)과 사료의 금속농도를 측정하였다.

투여기간은 매일 연속적으로 10일동안 1일 3회분량을 1회씩 투여하였으며 실험측정항목은 생리적 상태(체중변화, 수분섭취량, 사료섭취량)측정, 十全大補湯中の 전탕하기전의 금속측정, 十全大補湯 煎湯後의 금속 측정, 투여 수분중의 금속 등을 측정하였다.

최종적으로 약물을 투여한 후 마취(약물명 : 캐타라, 유한양행)하여 血液은 심장천자방법으로 채혈하여 금속분석을 실시하였다.

3) 금속전처리 및 측정시 사용기계

십전대보탕 전탕액, 사료, 수분, 혈액의 금속 총함량을 측정하기 위해서 EPA의 실험법인 SW-846 3050A(Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn, As, Pb) 및 7470A(Hg)에 따라 전처리 하였다. 전탕액과 사료, 수분은 실험에 사용된 것과 동일한 것을 재료로 삼았고, 혈액은 마취약인 캐타라(제조회사 : 유한양행)로 흰쥐를 치사시킨 후 심장천자로 채취하여 재료로 사용하였다.

본 실험에서는 Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn을 분석하기 위해서 일정량의 실험재료를 취하여 질산 (1+1) 10mL을 가해 95°C에서 10~15분간 가열한 후 질산원액 5mL를 첨가해서 30분간 95°C에서 분해한 후 질산화반응을 통해 일부 분해되지 않은 시료를 처리하기 위해 1회 반복하였다. 잔여유기물을 완전히 분해시키기 위해 30% 과산화수소를 1~3mL 첨가하였으며 이를 수회 반복하였다. 이 때 가해진 과산화수소는 총 10mL를 넘지 않도록 하였다. 염산으로 최종분해 한 후 여과하여 Frame AA(Perkin Elmer 5100PC)로 측정하였으며 As, Pb는 Graphite Furnace AA(Perkin Elmer 5100PC with HFA-600)로 분석하였다. Graphite Furnace

AA로 분석할 경우에는 염소이온에 의한 간섭 때문에 전처리 과정에서 과산화수소로 유기물을 분해한 후 염산을 첨가하지 않고 바로 여과하여 분석시료로 사용하였다.

Hg는 EPA Method 7470A에 따라 일정량의 실험재료를 3배수로 취하여 왕수를 가해 95°C에서 가열한 후 과망간산칼륨을 가하고, 다시 30분간 가열하여 유기물의 분해를 실시하였다. 시료가 과망간산칼륨에 의해 착색된 것을 염화나트륨 하이드록실아민설페이트 혼합액으로 탈색시켜 Mercury Analyzer(TSP 3200)으로 분석하였다. Hg의 경우 다른 금속의 실험방법과는 달리 표준액을 분석시료와 동일한 방법으로 전처리하는 working standard법을 실시하였다.

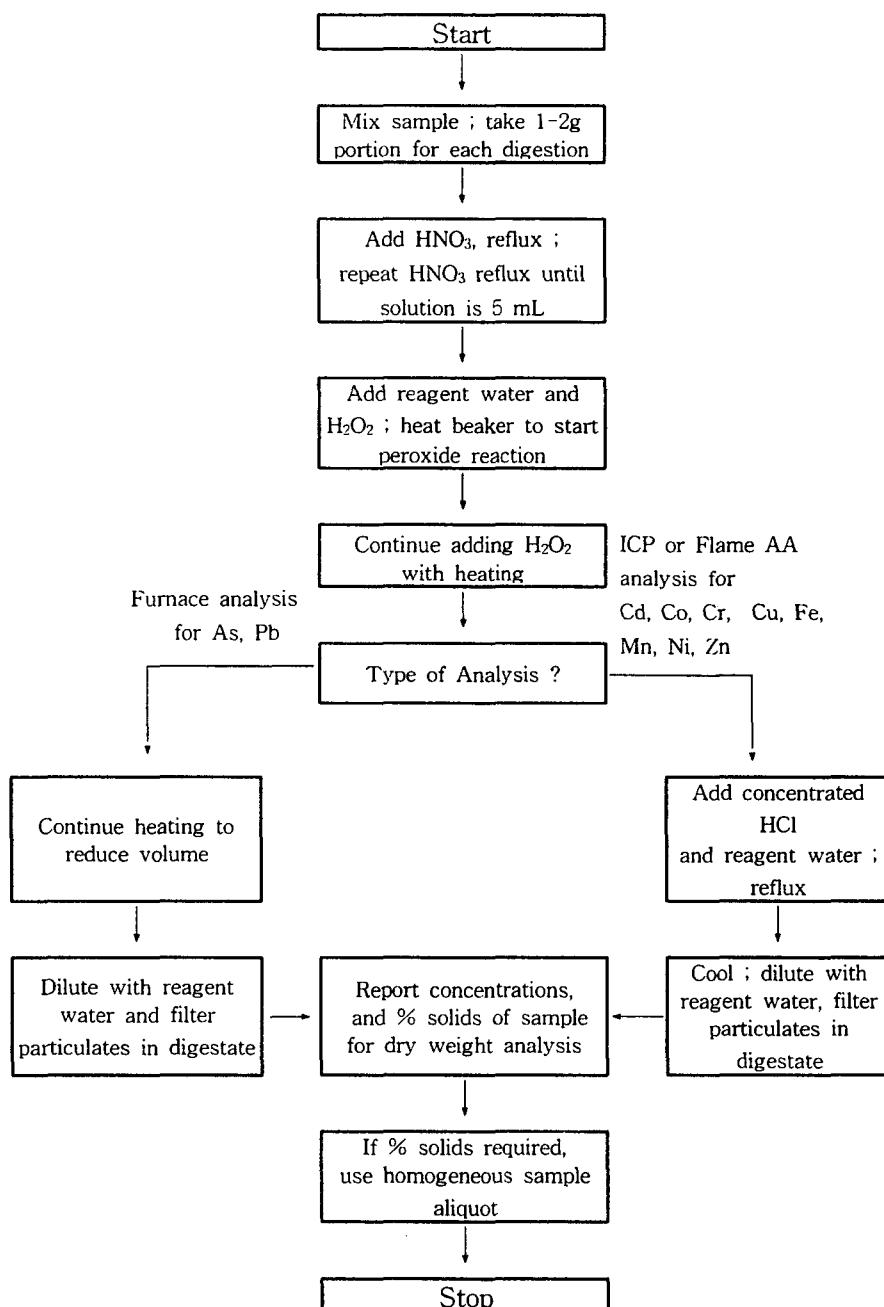


Fig. 1.1 Acid digestion of blood, feed and SipJeonDaeBo-Decoction - SW846 method 3050A (EPA, 1992).

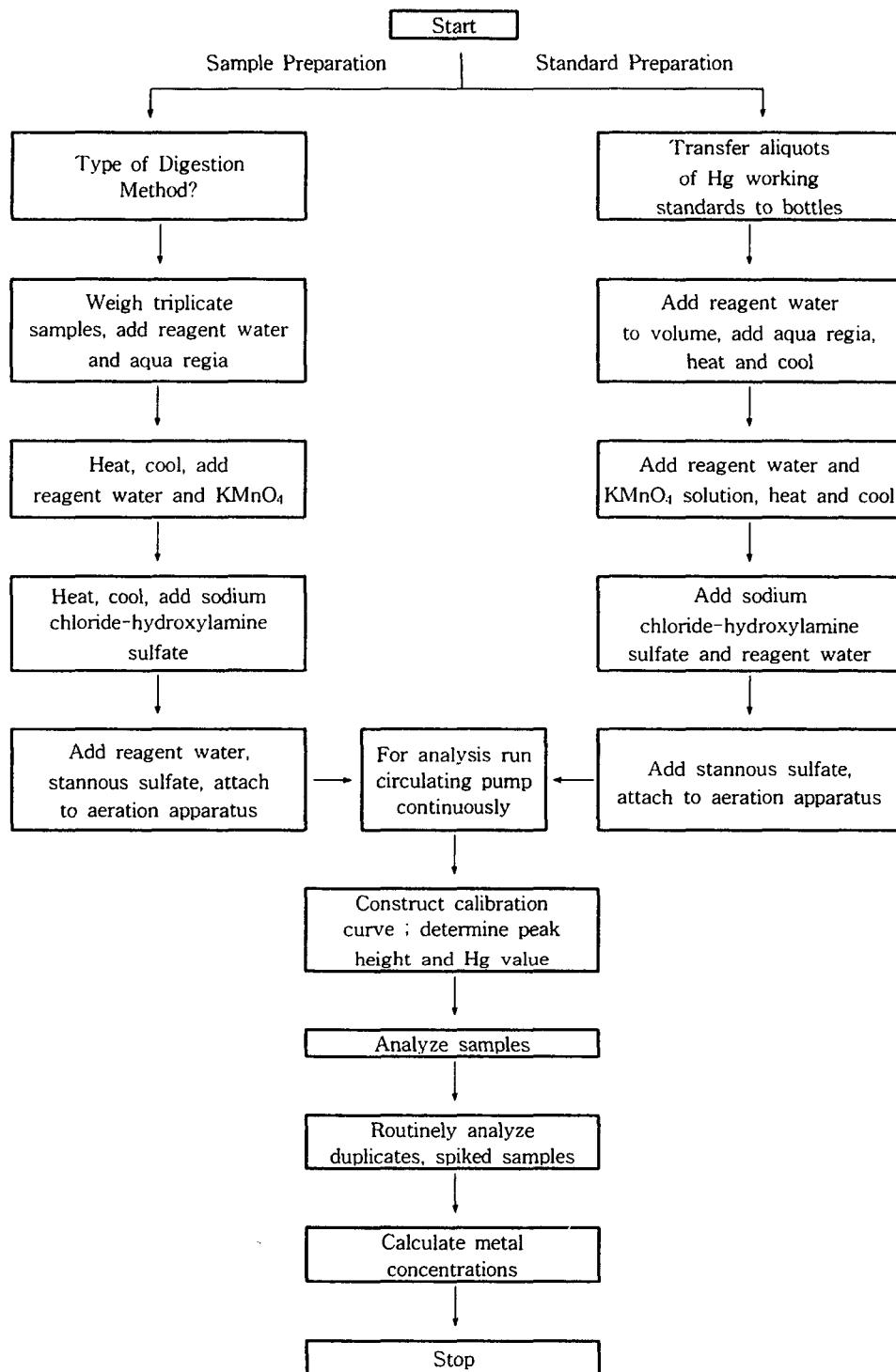


Fig. 1.2 Mercury Analysis of blood, feed and SipJeonDaeBo-Decoction - SW846 method 7470A (EPA, 1990)

3. 통계분석

SAS 통계프로그램(Version 6.04)을 이용하여 분산분석(ANOVA), χ^2 -test, 빈도분석 등을 실시하였다.

III. 실험 결과

1. 체중 및 장기별 평균무게

금속이 생체장기의 무게에 미치는 영향을 알아보기 위하여 다용 한약처방인 십전대보탕중의 금속이 중요 생체장기에 흡수되는 정도를 파악하기 위한 동물실험으로 실험에 사용된 흰쥐의 대조군과 실험군의 평균체중 및 장기별 무게의 평균값을 Table 2.1~2.5와 같다. 실험군간의 평균체중은 대조군이 257.37 ± 34.87 g, 실험 I 군이 253.50 ± 30.82 g, 실험 II 군이 242.20 ± 20.00 g이었으며 간장, 신장, 뇌, 뼈의 무게는 각각 $7.45 \sim 8.40$ g, $1.97 \sim 2.10$ g, $1.67 \sim 1.83$ g, $0.42 \sim 0.52$ g으로 나타났으나 통계적 유의성은 없었다.

Table 2.1 Body weight change (Unit : g)

Group	No. of Animals	Body Weight (Mean \pm S.D.)
Control	10	257.37 ± 34.87
Experimental Group I	10	253.50 ± 30.82
Experimental Group II	10	242.20 ± 20.00

P > 0.05 (P = 0.48)

Table 2.2 Liver weight change (Unit : g)

Group	No. of Animals	Liver Weight (Mean \pm S.D.)
Control	10	8.40 ± 1.57
Experimental Group I	10	8.01 ± 1.14
Experimental Group II	10	7.45 ± 1.07

P > 0.05 (P = 0.62)

Table 2.3 Kidney weight change (Unit : g)

Group	No. of Animals	Kidney Weight (Mean \pm S.D.)
Control	10	2.10 ± 0.45
Experimental Group I	10	1.97 ± 0.24
Experimental Group II	10	2.02 ± 0.31

P > 0.05 (P = 0.14)

Table 2.4 Brain weight change (Unit : g)

Group	No. of Animals	Brain Weight (Mean \pm S.D.)
Control	10	1.70 ± 0.26
Experimental Group I	10	1.67 ± 0.17
Experimental Group II	10	1.83 ± 0.08

P > 0.05 (P = 0.62)

Table 2.5 Bone(Fibula and Tibia)

(Unit : g)

Group	No. of Animals	Bone Weight (Mean \pm S.D.)
Control	10	0.52 \pm 0.22
Experimental Group I	10	0.47 \pm 0.10
Experimental Group II	10	0.42 \pm 0.14

P > 0.05 (P = 0.62)

2. 투여전후 십전대보탕, 수분, 사료 및 혈액중 금속농도 비교

그림 2.1~2.11은 각각 전탕전후 패, 물, 사료 그리고 혈액중의 금속농도결과이다. 실험에 사용된 흰쥐의 수분과 사료에서 As는 불검출, 0.596 mg/kg, Cd는 불검출, 0.309 mg/kg, Co는 불검출, 1.421 mg/kg, Cr은 불검출, 1.141 mg/kg, Cu는 0.008 mg/L, 32.866 mg/kg, Fe는 불검출과 376.983 mg/kg, Hg는 불검출, 불검출, Mn은 0.002 mg/L, 134.901 mg/kg, Ni는 0.006 mg/L, 2.526 mg/kg, Pb는 0.001 mg/L, 0.836 mg/kg, Zn은 0.065 mg/L, 0.976 mg/L으로 나타났다.

십전대보탕을 흰쥐에 투여전 패과 투여후 혈액중에서 As가 각각 0.018 mg/L, 2.390 \pm 0.812 mg/L, Cd는 각각 0.004 mg/L, 0.001 \pm 0.001 mg/L, Co는 각각 0.017 mg/L, 0.003 \pm 0.001 mg/L, Cr은 각각 0.071 mg/L, 0.436 \pm 0.234 mg/L, Cu는 각각 0.121 mg/L, 1.013 \pm 0.375 mg/L, Fe는 각각 4.526 mg/L, 426.293 \pm 114.842 mg/L, Hg는 각각 불검출, 불검출, Mn은 각각 2.086 mg/L, 0.109 \pm 0.082 mg/L, Ni는 각각 0.181 mg/L, 0.122 \pm 0.068 mg/L, Pb는 각각 0.081 mg/L, 0.122 \pm 0.068 mg/L, Zn은 각각 0.573 mg/L, 3.584 \pm 1.270 mg/L으로 나타났다.

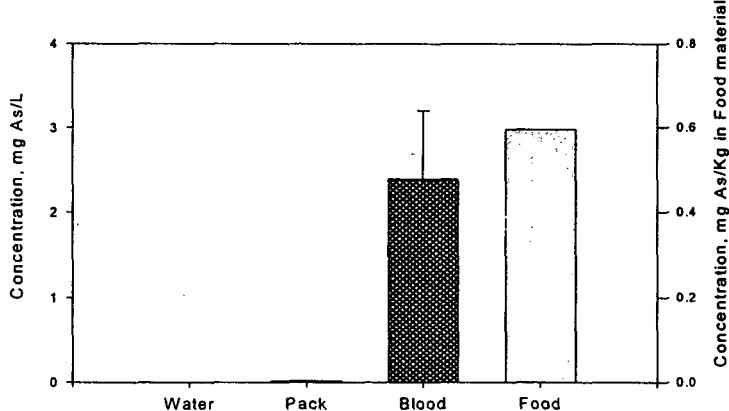


Fig. 2.1 As level in pack before injection and blood after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection

- Water : Metal Level in Ingested waters
- Pack : Metal Level in Pack after Sip-Decoction
- Blood : Blood Metal Level after Injection by SipJeonDaeBo - Decoction P.O.
- Food : Metal Level in Food

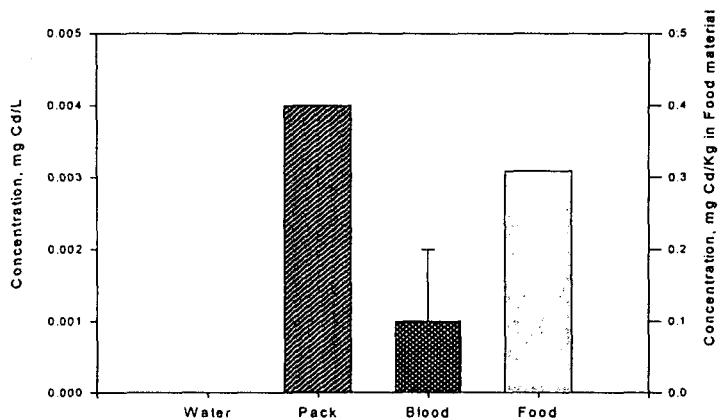


Fig. 2.2 Cd level in pack before injection and blood after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection

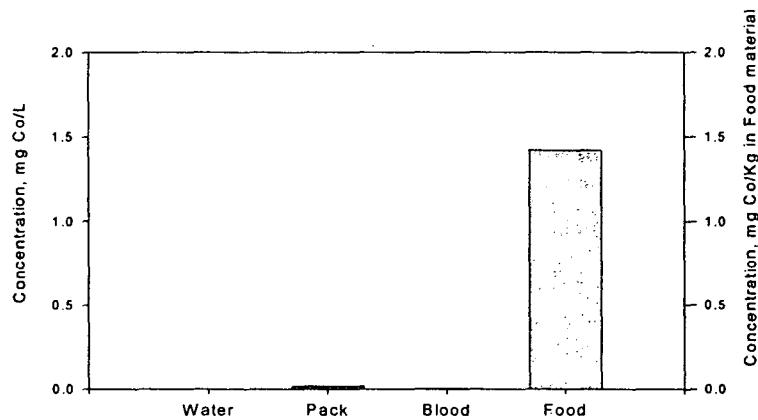


Fig. 2.3 Co level in pack before injection and blood after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection

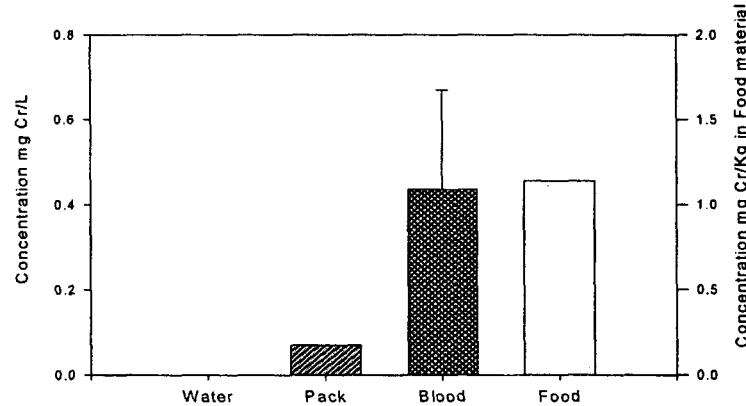


Fig. 2.4 Cr level in pack before injection and blood after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection

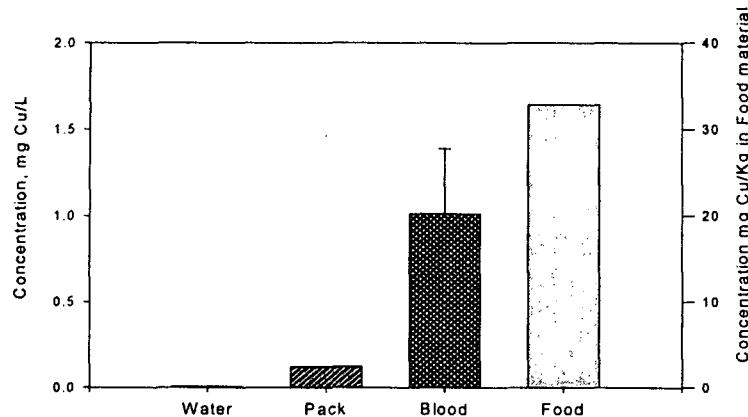


Fig. 2.5 Cu level n pack before injection and blood after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection

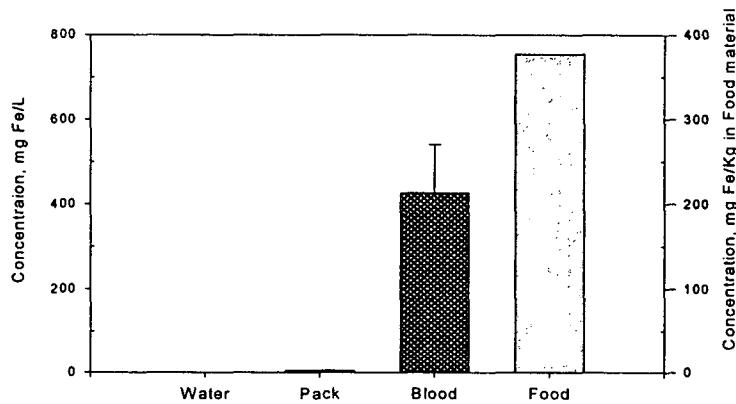


Fig. 2.6 Fe level in pack before injection and blood after SipJeonDaeBo -decoction P.O. injection

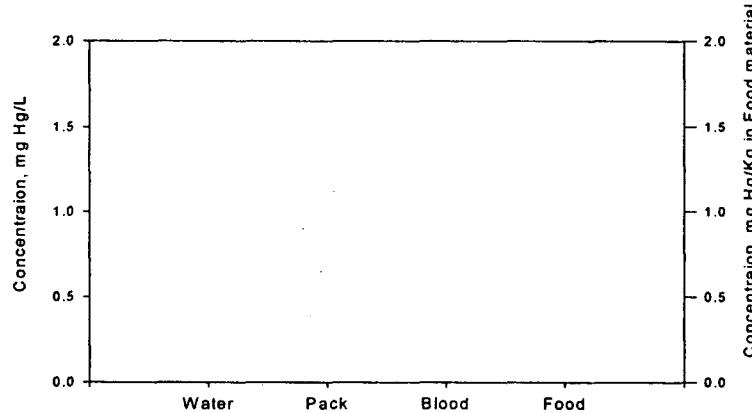


Fig. 2.7 Hg level in pack before injection and blood after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection

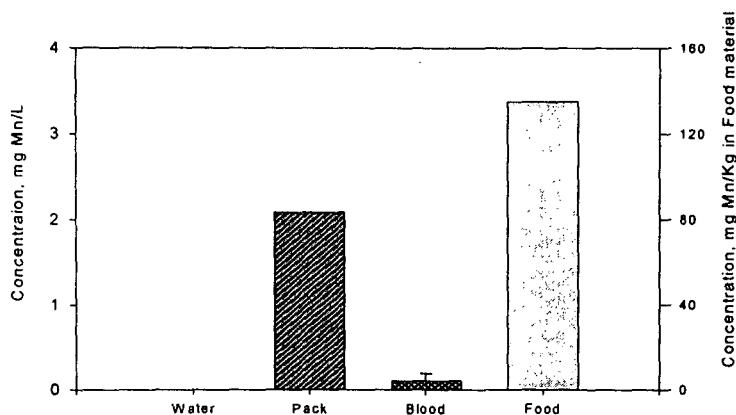


Fig.2.8 Mn level in pack before injection and blood after SipJeonDaeBo -decoction P.O. injection

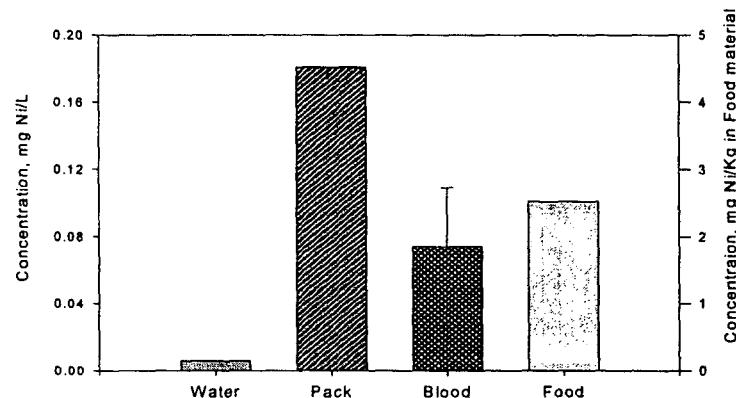


Fig. 2.9 Ni level in pack before injection and blood after SipJeonDaeBo -decoction P.O. injection

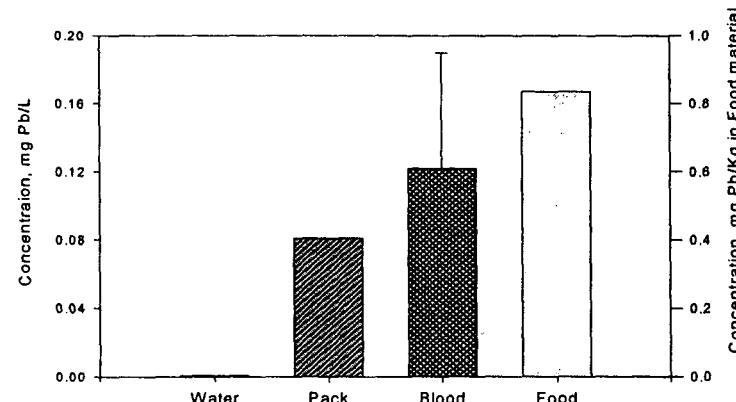


Fig. 2.10 Pb level in pack before injection and blood after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection

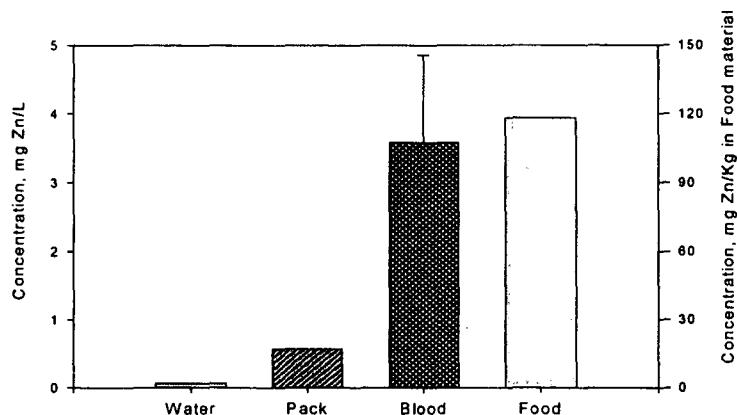


Fig.2.11 Zn level in pack before injection and blood after SipJeonDaeBo -decoction P.O. injection

그림 2.12~2.14는 각각 전탕전 · 후 팩, 수분, 혈액 그리고 사료중의 유해금속, 무해금속 그리고 총금속농도 실험결과이다. 실험에 사용된 물과 사료에서 As, Cd, Co, Cr, Hg, Ni, Pb 등의 유해금속은 각각 평균 0.001 mg/L , 0.976 mg/kg 으로 나타났으며 팩과 혈액중에서는 평균 0.019 mg/L , 평균 165.761 mg/L 으로 각각 나타났다.

또한 무해금속인 Cu, Fe, Mn, Zn 등은 물과 사료에서 각각 평균 0.019 mg/L , 평균 165.761 mg/kg , 팩과 혈액중에서 각각 1.824 mg/L , 107.750 mg/L 으로 나타났으며 총중금속은 물과 사료에서 각각 평균 0.007 mg/L , 60.897 mg/kg , 팩과 혈액중에서 각각 0.697 mg/L , 39.457 mg/L 로 나타났다.

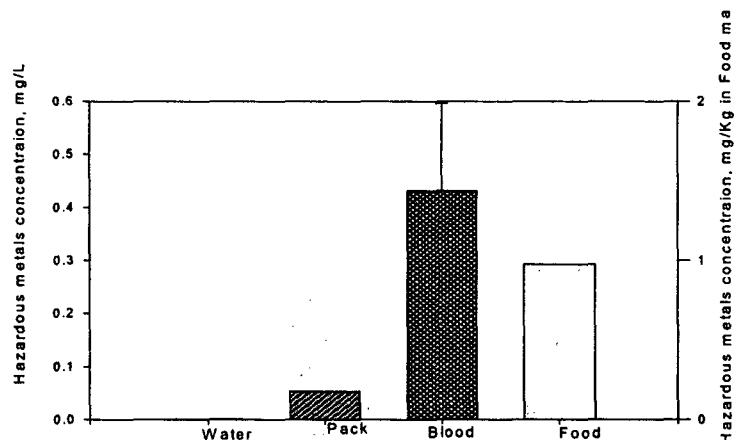


Fig.2.12 Hazardous metal average level(As, Cd; Co, Cr, Hg, Ni, Pb) in pack and blood after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection

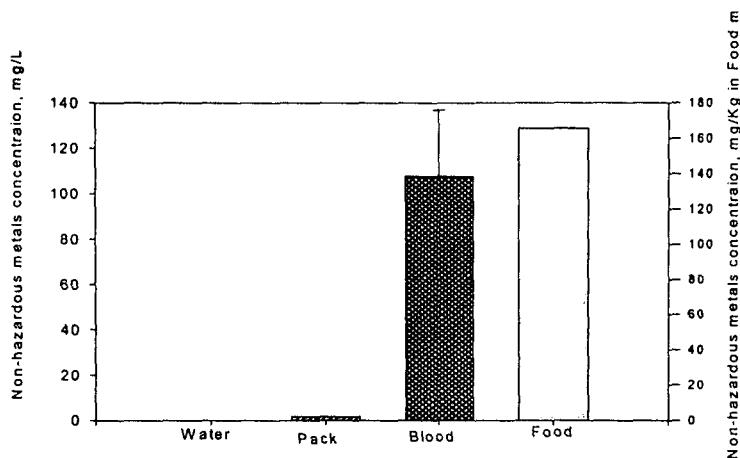


Fig.2.13 Non hazardous metal average level(Cu, Fe, Mn, Zn) in pack and blood after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection

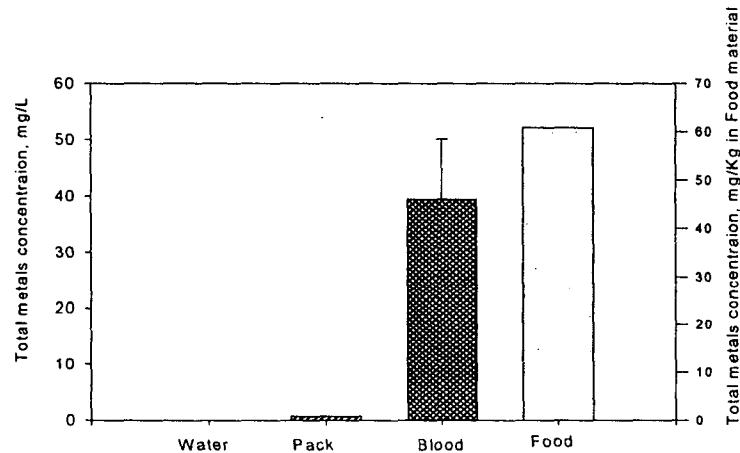


Fig.2.14. Total metal average level in pack and blood after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection

표 2.6~2.8은 혈액중의 유해금속, 무해금속 및 총금속농도의 실험결과이다. 혈액 중 유해금속농도는 대조군이 0.488 ± 0.138 mg/L, 실험I군은 0.432 ± 0.080 mg/L, 실험II군은 0.588 ± 0.213 mg/L로 통계적인 유의성은 없었으며 무해금속농도는 대조군이 101.409 ± 6.832 mg/L, 실험I군이 96.062 ± 5.732 mg/L, 실험II군이 125.139 ± 44.800 mg/L로 통계적인 유의성이 없었다. 또한 유해금속과 무해금속농도를 합한 총금속 농도는 대조군이 40.857 ± 2.718 mg/L, 실험I군이 38.686 ± 2.305 mg/L, 실험II군이 50.409 ± 17.953 mg/L였다.

Table 2.6 Hazardous blood metal level after SipJeonDaeBo-decoction P.O. injection (Unit : mg/L)

Group	Concentration (Mean \pm S.D.)
Control	0.488 ± 0.138
Experimental group I	0.432 ± 0.080
Experimental group II	0.588 ± 0.213

$P > 0.05$ ($P = 0.09$)

Table 2.7 Non hazardous blood metal level after SipJeonDaeBo-decoction P.O. ingestion (Unit : mg/L)

Group	Concentration (Mean ± S.D.)
Control	101.409 ± 6.832
Experimental group I	96.062 ± 5.732
Experimental group II	125.139 ± 44.800

P > 0.05 (P = 0.53)

Table 2.8 Total blood metal level after SipJeonDaeBo-decoction P.O. ingestion (Unit : mg/L)

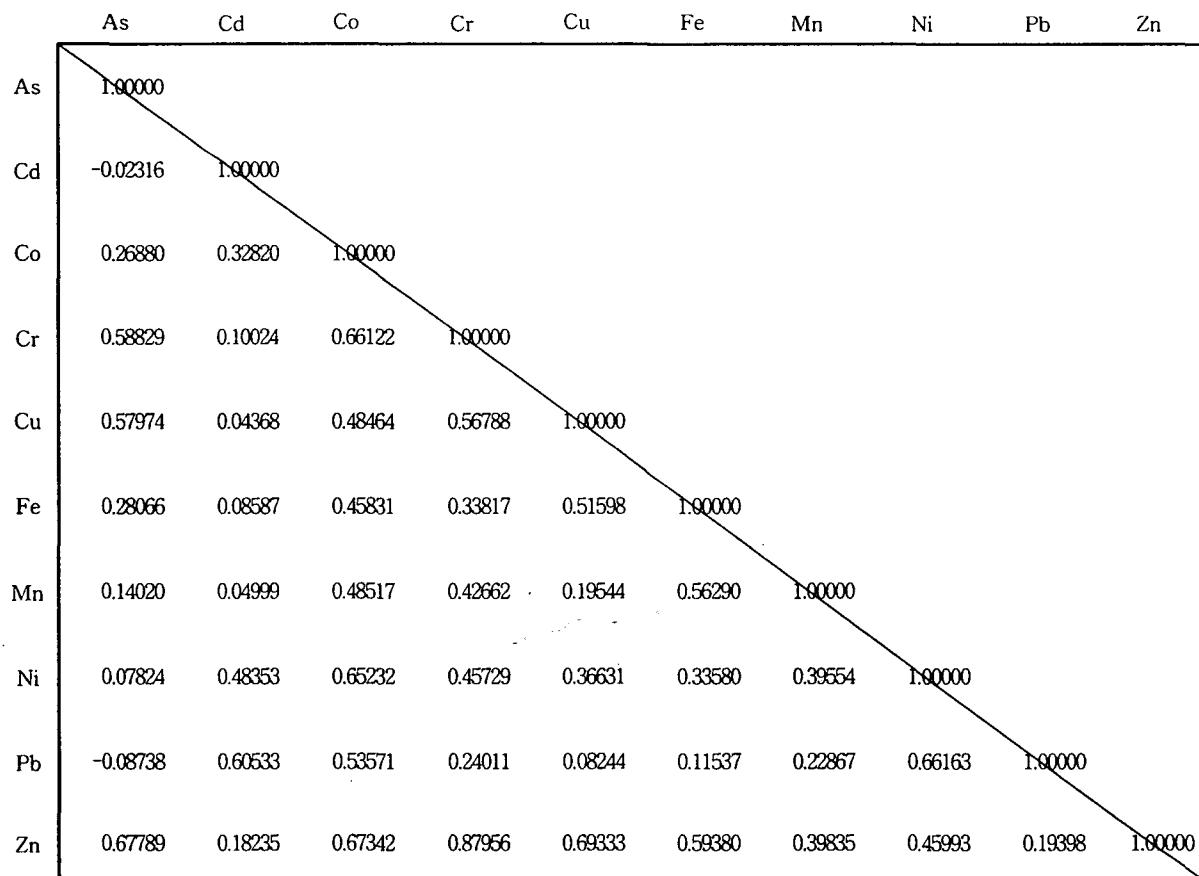
Group	Concentration (Mean ± S.D.)
Control	40.857 ± 2.718
Experimental group I	38.686 ± 2.305
Experimental group II	50.409 ± 17.953

P > 0.05 (P = 0.0514)

표 2.9는 혈액중 각 금속간의 흡수에 영향을 미치는 정도를 나타내는 상관성 결과이다.

Zn과 Cr의 상관성은 0.87956, Zn과 Cu는 0.69333, Zn과 As는 0.67789, Zn과 Co는 0.67342, Cr과 Co는 0.66122로 정의 상관성이 강하게 나타났으며, Cd와 As는 -0.02316, Pb와 As는 -0.08738로 약한 음의 상관성이 나타났으며, Ni와 As는 0.07824, Mn과 Cd는 0.04999, Pb와 Cu는 0.08244로 상관성이 없었다.

Table 2.9 Metal correlation in blood metal level



IV. 고찰

산업화와 공업화로 환경이 파괴되고 이로 인한 환경오염문제는 국민의 건강권에 커다란 영향을 미치고 있다. 또한 국민들의 생활수준의 향상과 더불어 건강에 많은 관심을 갖게 되면서 보다 안전성이 확보된 양질의 한약재나 식품을 요구하게 되었다. 이 결과 국가에서는 한약재에 대한 금속이나 농약의 오염이 커다란 사회적 문제로 점차 대두되어 그 허용기준을 정하게 되었다¹⁶⁾.

한약은 자연환경에서 자연적이거나 인공적으로 재배 및 생산, 유통되어 최종적으로 한의사에 의해서 예방 및 치료목적으로 소비된다. 한약의 품질은 대기, 토양 및 수질오염 등 주변환경에 의하여 영향을 많이 받고 있으며 또한 한약 자체에도 생명을 영위하는데 필요한 필수금속을 비롯하여 많은 종류의 무기화합물을 함유하고 있다. 이러한 무기성분은 실제 금속이온으로 역할을 하며 대부분 생체성분과 금속매체를 형성하여 발현하게 되며 이외에 단백질 핵산과도 금속매체를 이루어 생리적으로 중요한 역할을 담당하게 된다¹⁷⁾. 그러나 특히 지상생물의 생활기반인 토양의 금속오염문제가 크게 우려되고 있는데 토양무기물중 용해성이 높은 것은 용해되어 축적현상이 일어나지 않으나 금속류는 토양중에 이동성이 적고 축적성이 높아 토양오염의 원인이 되고 있어 이들 토양속에서 생장발육하는 한약재의 오염문제는 최근 많은 사회문제가 되고 있는 실정에 있다⁸⁾. 또한 불명확한 수확, 수집, 가공, 운반 등의 과정에서 의도적 및 비의도적인 금속오염 등이 한의계 및 국민건강에 상당한 부정적인 영향을 미칠 수 있는 것으로 염려되고 있다¹³⁾. 따라서 저자는 한약 중 농약오염에 대한 연구에서 극히 일부 한약재를 제외하고는 검출한계치 이하였다는 박³⁾, 이⁴⁾, 김⁵⁾ 등의 연구를 근거로 하여 한약중의 금속을 중심으로 현재 한의사들이 多用하는 처방중의 하나인 십전대보탕을 실험동물에 경구투여한 후 한약재중에 들어있는 금속이 실질적으로 동물생체내혈액에 얼마나 축적되는지에 대해서 최초로 실험을 실시하였다.

한약재중의 금속의 전함량을 분석하기 위해서 사용된 전처리방법은 미국환경보호청의 퇴적물, 슬럿지 및 토양의 중금속분석을 위해 개발된 Method 3050A방법(수은을 제외한 대부분의 금속처리법)과 7470방법(수은전처리법)을 채택¹⁸⁾하였다(그림1.1, 1.2). 이는 서¹⁹⁾ 등이 QA/QC결과를 검토하여 한약재들의 중금속전함량을 측정하기 위한 전처리방법으로 QC과정인 duplicate, matrix spike, matrix spike duplicate 결과 적합하다고 판단된 것이다.

본 연구의 실험설계는 각 군당 10마리씩 실험동물을 사용하였으며 대조군은 군별 실험동물무게를 측정한 후에 인간 60kg 투여량 100cc를 기준으로 g당으로 계산하여 종류수를 경구투여하였으며, 각각의 실험 I, II군은 군별 실험동물무게를 측정한 후에 인간 60kg 투여량 100cc를 기준으로 g당으로 계산하여 각각 십전대보탕×1, 십전대보탕×2를 투여하였으며 투여기간은 1제투여 기간인 10일동안 매일 1회씩, 1일 3회 투여하는 인간 총투여량을 계산하여 경구투여하였다. 이러한 실험설계의 목적은 대조군과 비교하여 十全大補湯투여가 혈액농도에 어떠한 영향을 미치고 ×1, ×2의 투여량 차이가 혈액농도에서도 차이로 나타나는지를 알아보기 위하여 설계한 것이다.

실험동물의 생리변화를 알아보기 위하여 생체장기의 체중 및 무게를 측정(표2.1~2.5)하였는데 대조군의 평균체중이 $257.37 \pm 34.87\text{g}$, 실험 I 군은 $253.50 \pm 30.82\text{g}$, 실험 II 군은 $242.00 \pm 20.00\text{g}$ 으로 대조군과의 비교에서 통계적 유의성은 없었으며 그리고 주요장기 무게측정에서 간장의 무게는 대조군이 $8.40 \pm 1.57\text{g}$, 실험 I 군은 $8.01 \pm 1.14\text{g}$, 실험 II 군은 $7.45 \pm 1.07\text{g}$ 과 신장의 대조

군의 무게는 $2.10 \pm 0.45\text{g}$, 실험 I 군의 무게는 $1.97 \pm 0.24\text{g}$, 실험 II 군의 무게는 $2.02 \pm 0.31\text{g}$ 으로 통계적 유의성은 나타나지 않았다. 또한 뇌 및 뼈의 무게도 유의성이 없어 십전대보탕의 투여가 동물의 체중변화 및 장기무게에 전혀 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 이러한 결과는 Sprague-Dawley종의 암수 10주령정도의 정상적인 체중인 $204\sim321\text{g}$ 범위내에 있었으며 간장($5.4\sim9.0\text{g}$)과 뇌($1.7\sim1.9\text{g}$)의 무게도 정상적인 범위였으나 신장($0.7\sim1.0\text{g}$)의 무게는 정상무게를 벗어나, 이에 대한 정확한 연구가 필요한 것으로 사료²⁰⁾된다.

십전대보탕을 실험동물에 투여한 후 혈액중에서 As가 $2.390 \pm 0.812\text{mg/L}$, Cd가 $0.001 \pm 0.001\text{mg/L}$, Co가 $0.003 \pm 0.001\text{mg/L}$, Cr은 $0.436 \pm 0.234\text{mg/L}$, Cu가 $1.013 \pm 0.375\text{mg/L}$, Fe는 $426.293 \pm 114.842\text{mg/L}$, Hg는 검출되지 않았으며, Mn은 $0.109 \pm 0.082\text{mg/L}$, Ni은 $0.122 \pm 0.068\text{mg/L}$, Pb는 $0.122 \pm 0.068\text{mg/L}$, 그리고 Zn은 $3.584 \pm 1.270\text{mg/L}$ 로 검출(그림 2.1-2.11)되었는데 실험동물에 투여하기전 Pack에 보관하고 있는 상태의 금속의 농도에 비해서 As, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Hg 등은 오히려 실험동물에 투여후 금속농도가 변화가 없거나 적어졌으며 Cr, Cu, Pb, Zn 등은 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 실험결과는 각 금속의 물리, 화학적 성질의 차이, 금속간의 혈액내 상승작용 및 길항작용, 동물자체의 오염정도, 실험하는 과정에서 실험동물에 투여한 사료의 오염정도와 수분 등의 영향으로 사료된다. 그러나 Cu, Zn 등 필수금속량의 증가경향과 사람의 주요생체사료중의 미량금속자료중 Cr과 Pb의 각각 정상치는 0.5mg/L , $11 \pm 5.6\text{mg/L}$ 으로 실험결과에서 얻어진 Cr이 0.4mg/L , Pb가 0.1mg/L 로 정상치보다 오히려 낮아 현재로써는 십전대보탕중의 금속농도로 인한 안전성에 아무런 문제가 없는 것으로 생각된다. Sullinan²²⁾ 등은 각종 병적상태에서 혈청중 미량금속의 변동에 관한 연구에서 정상인 경우에 Zn은 정상인 경우는 $0.97 \pm 0.13\text{mg/L}$ 인데 생체가 만성폐색성폐질환에 걸릴 경우에는 $0.69 \pm 0.11\text{mg/L}$, 간경변증일 경우는 $0.47 \pm 0.10\text{mg/L}$, 암은 $0.61 \pm 0.14\text{mg/L}$, 감염증은 $0.69 \pm 0.1\text{mg/L}$ 로 각종 질병에 따라 생체내 동일금속에 따라 많은 변화가 있었으며 또한 Cu, Mg, Mn, Ca 등의 금속농도에도 변화가 있었다. 그러나 이러한 연구는 임상검사적 관점에서 보았을 때 생체시료중의 농도는 항상 결핍 또는 과잉을 나타내는 지표가 되기보다는 각종 질환이 발생했을때 미량금속의 변동을 나타낸다는 경향이 많기 때문에 이에 대한 해석에는 주위가 필요하다.

사람들을 포함한 모든 생물의 체내에는 거의 모든 금속이 포함되어 있는데 생체내 금속을 크게 둘로 나눌 수 있다. 첫번째 group으로는 Pb, Hg, Cd, Cr, As, Ni 등으로 생체내 기능 및 구성과 전혀 관계가 없는 것으로써 그 생체내 농도는 생물이 거주하는 토양, 음식물, 대기중의 함량에 좌우되고 일정 농도이상 함유할 때 중독을 일으키는 것으로써 체내에서의 항상성을 볼 수 없는 소위 오염금속(유해금속)이다. 두번째 group으로는 필수금속인데 일반적으로 체내농도는 환경중 농도에 그다지 좌우되지 않고 극단적인 결핍이나 과잉일 경우를 제외하면 체내농도가 거의 일정하게 유지되는 것으로서 흡수나 배설의 자기조절에 의해 항상성이 유지되는 금속이다. 대표적으로는 Cu, Fe, Mn, Zn, 등이 있다²¹⁾. 유해금속과 필수금속은 체내로 들어와 각 조직 또는 기관에 따라 그 분포의 차이 즉 함유량의 차이가 있다. 금속이 혈액이나 특정 장기내로 들어가는 것에 영향을 주는 인자는 크게 세가지로 생각할 수 있다. 첫째 혈장중에서 확산성(diffusible)인 금속의 량과 그 장기의 혈류량, 둘째, 혈장중에 존재하는 금속형의 막투과성, 세째로 금속이 통과하기에 적합한 막 및 세포내에 있어서 금속이 결합하는데 적합한 단백질의 존재여부와 이용용이성 또 그 turnover 등⁸⁾이다. 또한 십전대보탕을 전탕하여 Pack에 보관한 상태의 금속량과 투여한 수분과 사료중의 금속량을 각각 모두 더(加)한 것과 실험동물의

혈액중 금속량에 비하여 As, Co, Zn과 Hg은 혈액중의 량이 변화가 없거나 Cd, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb 등 대부분의 금속들은 오히려 상당히 적은량이 검출되었다. 이는 일반적으로 오염된 한약재를 복용한다고 하여 한약재 등의 포함되어 있는 모든 금속들이 농도에 비례하여 생체내에 축적되지 않고 많은 량이 체외로 배출되고 있다고 볼 수 있다.

본 실험에서도 혈액중의 유해금속, 무해금속 및 총금속으로 나누어 분석하였는데 유해금속평균농도는 대조군이 $0.488 \pm 0.138\text{mg/L}$, 실험 I 군은 $0.432 \pm 0.080\text{mg/L}$, 실험 II 군은 $0.588 \pm 0.213\text{mg/L}$ 였으며 무해금속농도는 대조군이 $101.409 \pm 6.832\text{mg/L}$, 실험 I 군이 $96.062 \pm 5.732\text{mg/L}$, 실험 II 군이 $125.139 \pm 44.800\text{mg/L}$ 였다. 또한 유해금속과 무해금속농도를 합한 총금속농도는 대조군이 $40.857 \pm 2.718\text{mg/L}$, 실험 I 군이 $38.686 \pm 2.305\text{mg/L}$, 실험 II 군이 $50.409 \pm 17.953\text{mg/L}$ 이 검출되었는데 유해금속, 무해금속과 총금속농도가 대조군과 비교해서 통계적 유의성이 없었다(그림 2.12-2.14, 표2.6-2.8). 또한 실험 I 군은 대조군에 비해서 오히려 검출량이 낮았으며 실험 II 군에서는 대조군과 실험 I 군에 비해 조금 증가하는 경향을 나타냈다. 따라서 대부분의 한방의료를 이용하는 한국인들은 현실적으로 보통 1년에 1-2회정도 이용한다고 볼 때 한의사의 다용처방중의 하나인 십전대보탕투여로 인한 인체의 영향은 전혀 없다고 볼 수 있다.

최근 생활수준 향상과 건강의식의 제고로 건강에 대한 많은 관심을 갖게 되면서 보다 안전하고 良質의 한약재를 요구하게 되었다. 이 결과 국가에서는 한약재에 대한 금속오염이 커다란 사회적 문제로 대두되면서 금속총량이 30ppm이하로 허용기준¹⁶⁾을 정하게 되었다. 현재의 허용기준은 상당한 문제점을 갖고 있는데 그것은 금속과 일부농약의 허용기준이 유해금속과 무해금속의 개념이 없이 총량기준으로 정해져 있다. 이러한 기준을 적용할 때 현재 사용하고 있는 모든 한약재는 허용기준치인 30ppm이상으로 한약재가 금속에 상당량 오염된 것으로 인정할 수밖에 없게되어 제2, 제3의 한약오염파동을 발생시킬 수 있다. 따라서 이러한 문제의 해결과 올바른 학문적 접근측면에서 볼 때 총량기준에서 개별 금속기준으로 전환해야 하며 또한 총량기준치에서 무해금속(Zn, Cu, Fe, Mn, Co 등)의 함량을 빼야할 것이다. 또한 혈액 및 각 장기의 금속함량, 특히 필수금속은 생체내에 일정농도를 유지하면서 생체의 건강유지, 질병발생에 많은 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 예를들어 이러한 미량금속이 결핍되었을 때 정신분열²¹⁾, 신종합증출혈열²²⁾, 소아신경행위²³⁾, 식도암, 위암 등 소화기계 암^{24),25)}, 기억력²⁶⁾, 체내기형²⁷⁾, 면역기능²⁸⁾, 지능지수^{29),30),31)}, 간장 및 신장기능손상, 항암효과³⁴⁾, 순응행위³⁵⁾, 골대사³⁶⁾, Fe결핍성빈혈²⁸⁾, 치아우식증³⁷⁾, 백반증³⁷⁾ 등 다양한 질병의 발생과 관련되는 것으로 연구되고 있다.

또한 혈액중 금속간의 관계에 있어서 王⁴⁰⁾ 등의 정신분열증환자의 23종 미량원소 함량을 측정하여 정상군과 비교측정한 결과 정상군에 비하여 정신분열증 환자의 혈액에서 Al, Ca, Cu, Zn, Cr 등이 낮게 검출되었으며 Fe, Mg, Pb 등은 높게 나타났고 李⁴¹⁾ 등의 위암환자의 혈청 중 Mn, Zn, Cu 함량변화 관찰에서 정상군에 비해 통계적으로 유의하게 Zn, Mn 등이 감소하였으며 Cu는 위암군이 크게 증가하였다고 보고하였다. 그외 급성뇌혈관질환, Zn함량과 혈청 중 인슐린과 혈당에 미치는 영향 등의 연구들^{42),43)}은 생체내 미량금속농도와 건강유지, 뿐만 아니라 질병발생 및 예방에 많은 역할과 관여가 됨을 알 수 있다.

그동안 한약의 치료효과는 氣味論을 중심으로 연구되어 왔으나 기존의 여러 연구^{1),13)}에 의하면 많은 약재중에는 인체에 필수적인 금속들이 상당량 함유되어 있는 것을 볼 때 한약의 효과 중 상당부분은 현재까지 무관심했거나 알려지지 않은 한약재중에 포함된 금속들의 역할이나 작용이였다고 볼 수 있으며 앞으로 이에 대한 구체적인 연구가 좀더 필요할 것으로 사료된다.

표 2.9는 혈액중 각 금속간의 상관성을 나타낸 결과로써 Zn과 Cr의 상관성은 0.879, Zn과

Cu는 0.69, Zn과 As는 0.67, Zn과 Co는 0.67로 강한 正의 상관성을 나타냈으나, Cd과 As는 -0.02, Pb와 As는 -0.08로 약한 陰의 상관성을 나타냈고 Ni과 As는 0.07, Mn과 Cd는 0.04, 그리고 Pb와 Cu는 0.082로 상관성이 없었다. 이러한 혈액중 상관성의 결과는 금속간의 혈액내 흡수를 촉진하거나 억제하는 결과를 초래하게 된다. 정의 상관성이 강한, 금속들은 서로 흡수를 촉진시키며 금속간 음의 상관성은 서로간에 흡수를 억제하여 혈액농도를 낮게 한다. 혈액이나 주요장기에 따른 금속농도의 차이는 금속자체의 화학적 특성, 금속간의 반응, 화학결합, 효소, 대사 및 세포막의 구조적 차이 등에 의하여 나타난다. 따라서 금속간의 상관성관계를 적절히 이용하거나 적용한다면 유해금속의 혈액내 흡수를 막을 수 있으며 필수금속의 흡수를 높일 수 있다¹²⁾. 승²¹⁾에 의하면 Cu와 Cd, Zn과 Cd은 서로 흡수를 저해하는 금속으로 보고하였는데 본 연구의 표 2.9와 같이 상관값이 각각 0.04368, 0.18235로 금속간의 상관성이 전혀 없는 것으로 나타나 결과가 대체로 일치하였으나 Zn과 Cu, Zn과 Fe등은 흡수를 저해하는 금속으로 알려져 있는데 본 연구의 상관값은 각각 0.6933, 0.50380으로 강한 正의 상관값을 얻어 승²¹⁾의 결과와 반대의 결과로 나타나 이에 대한 좀더 깊은 연구가 필요하다고 생각한다.

본 연구의 결과를 종합해 보면 최근 일반인들이 우려하는 것처럼 현재 흔히 유통되고 있고 多用하면서도 매우 중요한 한약처방인 십전대보탕을 투여했을 때 생체내 금속의 증가 등으로 인한 혈액중의 안전성과 독성학적인 문제는 없는 것으로 생각된다. 그러나 한약재오염이 증가되는 시점에서 앞으로 이 분야에 대한 제도적 및 학문적 관심 등 종합적인 접근이 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

현재 한의사의 多用韓藥處方중 하나인 十全大補湯의 금속농도(As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Ni, Pb, Zn)가 Sprague-Dawley 환쥐의 혈액에 미치는 영향을 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험군간의 체중, 수분섭취량 및 사료섭취량, 간, 신, 뇌, 뼈 무게는 유의한 차이가 없었다.
2. 실험에 사용된 수분중 금속은 불검출~0.65mg/l과 사료중의 금속은 0.001~376.983 mg/kg으로 검출되었다.
3. 십전대보탕전탕후의 패보관상태에서 금속은 금속에 따라 불검출~2.086 mg/L검출되었다.
4. 십전대보탕 투여후 혈액중의 As는 2.390 ± 0.812 mg/L, Cd는 0.001 ± 0.001 mg/L, Co는 0.003 ± 0.001 mg/L, Cr는 0.432 ± 0.234 mg/L, Cu는 1.013 ± 0.373 mg/L, Fe는 426.293 ± 114.842 mg/L, Hg는 불검출, Mn는 0.109 ± 0.082 mg/L, Ni은 0.122 ± 0.068 mg/L, Pb는 0.122 ± 0.068 mg/L, 그리고 Zn은 3.584 ± 1.270 mg/L으로 검출되었다.
5. 혈액중 유해금속(As, Cd, Co, Cr, Hg, Ni, Pb)농도는 대조군이 0.488 ± 0.138 mg/l, 실험 I 군은 0.432 ± 0.080 mg/l, 실험 II 군은 0.588 ± 0.213 mg/l으로 통계적 유의성은 없었으며 무해금속(Cu, Fe, Mn, Zn)농도는 대조군이 101.409 ± 6.832 mg/l, 실험 I 군은 96.062 ± 5.732 mg/l, 실험 II 군은 125.139 ± 044.820 mg/l으로 통계적 유의성은 없었다.
6. 혈액중 각종 금속간의 상관성은 Zn과 Cr은 0.87956, Zn과 Cu는 0.69333, Cd와 As는 -0.02316, Pb와 As는 -0.08738 그리고 Ni와 As는 0.07824, Mn과 As는 0.07824, Mn과 Cd는 0.04999로 나타났다.

따라서 이러한 결과를 볼 때 현재 한방의료기관에서 다용하는 처방의 하나인 십전대보탕 복용으로 일반인들이 염려하는 것처럼 금속오염으로 인한 안전성 문제는 없는 것으로 사료된다.

VI. 참고문헌

1. 한상백, 다용한약재의 산지별 중금속농도에 관한 연구, 상지대학교 석사학위 논문, 1998
2. 이선동 김명동 박경식, 한약재의 안전성 확보 및 관리방안, 대한예방한의학회지 제2권 제11호, 1998, p209-229
3. 박철수, 다용한약재의 산지별 유기염소계 농약농도에 관한 연구, 상지대학교 대학원, 1998
4. 이재욱, 다용한약재의 산지별 유기인계 농약농도에 관한 연구, 상지대학교 대학원, 1998
5. 김창석, 다용한약재의 산지별 카바메이트계 농약농도에 관한 연구, 상지대학교 대학원, 1998
6. K.B.P.N. Jinadasa와 6人, Heavy metals in the environment, J. Environ, Qual, 26 : 924-933, 1997
7. S.D. Ebbs와 5人, Heavy metals in the environment, J. Environ, Qual, 26 : 1424-1430, 1997
8. 和田攻著, 이영환, 정문호 역, 금속과 사람, 신광출판사, 1993
9. Berit Swensen, Bal Ram Singh, Soil processes and chemical transport, J. Environ, Qual, 26 : 1516-1523, 1997
10. 백정혜와 8인, 중국산 생약의 중금속 오염도 조사, 식품의약청, 1996.9 p41-45
11. 김남재, 심상범, 류재환, 김종우, 홍남두, 한약중 중금속 함량 및 용출에 관한 연구, 경의의학 12(2), 1996, p158-166
12. 정호혁와 6인, 한약재의 미량금속 및 무기질 함량조성, 한국식품위생안전성학회, 추계학술논문 포스터발표, 1999
13. 사단법인 대한한의사협회, 다용한약재의 산지별 중금속 · 농약농도에 관한 연구(연구보서), 1999
14. 황도연, 방약합편, 행림출판사, 1986
15. 조인호, SAS강좌와 통계컨설팅, 제일경제연구소, 1995
16. 식약청, 생약의 잔류허용기준 및 시험방법(안), 1998.11.17
17. 曹治極 主編, 미량원소와 중의학, 중국중의약출판사, 1996
18. U.S. EPA, Handbook for analytical quality control in water and waste water laboratories, 1979
19. 서용찬, 이선동, 유진열, 한약재중 중금속함량측정시 분성정도관리법에 관한 연구, 한국환경위생학회지, 제24권 제4호, 1998, p105-112
20. 이영순, 실험동물의학, 서울대학교출판부, 1989, p511
21. 승정자 극미량원소의 영양, 민음사, 1996
22. Sullinan J. F et, al. Serum Level of Se, Ca, Cu, Mg, Mn and Zn in Various Human Diseases. J. Nutr., 1979. 109. 1432
23. 李東方와 10人, 對分裂樣精神病患者頭髮5種元素含量的研究, 中國公共衛生, 1999, 15(2) p129-130
24. 張瑋 王登忠, 微量元素與家鼠型腎綜合證出血熱發病的關係, 中國公共衛生, 12(9), 1996, p399
25. 呂毅와 3人, 環境鉛暴露水平與兒童神經行爲功能關係, 中國公共衛生, 12(10), 1996, p447-449
26. 顏世銘와 5人, 缺鋅對大鼠胃癌發生率的影響, 中國公共衛生, 16(3), 1997, p139-140

27. 范廣勤의 5人, 微量元素鋅與消化系癌關係研究, 現代豫防醫學, 24(2), 1997, p133-134
28. 任榕娜의 5人, 避暗及迷宮實驗研究鋅缺乏及鋅過量對大鼠學習記憶的影響, 現代豫防醫學, 24(1) 1997, p61-62
29. 李云, 王瑞淑, 鋅缺乏與過量的體內致畸研究, 現代豫防醫學, 23(3), 1996, p144-145
30. 馬忠杰의 6人, 女大學生鐵營養狀況與免疫機能及核黃素營養狀況關係的研究, 中國公共衛生學報, 16(1), 1997, p21
31. 李國華의 3人, 交通鉛污染對小學生智商的影響, 中國公共衛生學報, 15(5), 1996, p280-282
32. 吳曉芳, 楊明, 樊飛, 兒童發中微量元素與智商的關係探討, 中國公共衛生學報, 17(3), 1998, p183
33. 李春靈, 彭崇基, 低濃度鉛對兒童智力影響的多因素分析, 中國公共衛生學報, 12(3), 1996, p160-167
34. 邢卉春의 3人, 急性肝損傷大鼠肝組織中鐵鈣鋅銅錳含量的變化, 中國公共衛生 14(4), 1998, p209-211
35. 徐兆發의 5人, 鎘污染區居民腎功能狀況調查, 中國公共衛生學報 15(4), 1996, p232-233
36. 王亞麗, 微量元素餘中藥抗癌, 甘肅中醫 11(5), 1998, p43-44
37. 載梅竟, 王沁丹, 劉新軍, 遵醫行爲對兒童補鋅效果的影響初探, 中國學校衛生 20(1), 1999, p47-48
38. 奚奇蔡, 萬伯健, 鉛對骨代謝影響的研究進展, 中國公共衛生 13(11), 1997, p691-692
39. 孔祥瑞, 我國兒童微量元素缺乏症的嚴重性和普遍性, 中國學校衛生 20(1), 1999.7
40. 王麗의 4人, 精神分裂症患者和一級新屬全血23種微量元素含量的測定與分析, 中國公共衛生 15(8), 1999, p723-724
41. 李東陽, 李建國, 周軍民, 胃癌患者血清Mn, Zn, Cu含量變化的觀察, 中國公共衛生學報 16(4), 1997, p247-248
42. 魏寶強, 蘇丹, 劉興仁, 急性腦血管病人血清鎂含量與相關因素關係, 中國公共衛生 13(6), 1997, p348-349
43. 朱俊東의 6人, 兒童鋅營養狀況對血清胰島素及血糖的影響, 中國公共衛生 14(2), 1998, p731-732