

원저

# 웅담이 CCl<sub>4</sub>로 유발된 mouse의 간 손상에 미치는 영향

권기록\* · 김현도\* · 이규재\*\* · 박승규\*\*

\* 상지대학교 한의과대학 침구학 교실

\*\* 연세대학교 의과대학 기생충학 교실

## Protective Effects of Bear Bile Juice Against Carbon Tetrachloride-Induced Acute Hepatotoxicity in ICR Mice

Ki Rok Kwon\* · Hyun Do Kim\* · Seong Kyu Park\*\* · Kyu Jae Lee\*\*

\* Department of Acupuncture & Moxibustion, School of Oriental Medicine, Sangji University

\*\* Department of Parasitology & Institute of Basic Medical Science, Wonju Medical College, Yonsei University

### Abstract

**Objectives :** This study was aimed at investigating liver protection mechanism of bear bile juice (Fel Ursi) by inducing liver toxicity through CCl<sub>4</sub> in mice and evaluated histological and serological findings.

**Methods :** Experiment groups was categorized into untreated normal group, CCl<sub>4</sub> treated control group, and orally administered bear bile juice experiment group. At the termination of experiment, gross examination of the liver as well as histological findings, and Total protein, Albumin, Total bilirubin, Direct bilirubin SGOT, SGPT, and ALP contents in the serum were evaluated.

### Results :

1. For gross examination and histological findings, CCl<sub>4</sub> treated control group showed destroyed lobular structure, increased fibrosis, as well as hepatic cirrhosis. For the group treated with bear bile juice, the lobular structure suffered less damage, and showed lower level of fibrosis and liver cirrhosis compared to the control group.

2. For serum analysis, Total protein and Albumin were significantly increased in the bear bile juice experiment group than the control group. Total bilirubin and Direct bilirubin didn't show significant differences between the two groups. SGOT, SGPT, and ALP were significantly decreased in the normal and bear bile juice experiment groups compared to the control group.

**Conclusion :** Taken together, bear bile juice can be effectively used for recovering the liver functions and further researches must be conducted to verify the efficacies of bear bile juice.

**Key words :** Fel Ursi, bear bile juice, CCl<sub>4</sub>, hepatotoxicity

## 1. 서론

웅담(FEL URSI)은 곰의 담즙을 건조한 것이다. 보통 겨울에 담낭을 절취하거나 또는 외과적 방법으로 담도에 관을 삽입하여 담즙을 유출시킨 후 채취하여 陰乾

\* This research was supported by Regional Research Center Program which was conducted by the Ministry of Commerce, Industry and Energy of the Korean Government.

※ 교신저자 : 권기록, 강원도 원주시 우산동 283, 상지대학교 부속 한방병원 침구과 (Tel : 033-741-9257 E-mail: beevenom@paran.com)

하거나 동결 건조하여 사용한다. 性は寒無毒하고 味는 苦하며 歸經은 入心, 胃, 心包, 三經兼 入膽, 脾, 大腸 三經한다.

웅담의 성분은 주로 담즙산류의 알칼리 금속염과 콜레스테롤 및 담즙 색소가 들어 있다. 黑熊의 膽中에서 20%의 Tauroursodesoxy cholic acid를 얻을 수 있는데 이것이 熊膽의 주성분이며 가수 분해하면 taurine과 ursodesoxycholic acid(UDCA)로 된다. 웅담에는 또 소량의 chenodesoxy cholic acid와 cholic acid가 들어 있다. ursodesoxy cholic acid는 chenodesoxycholic acid의 입체 이성질체 즉 웅담의 특수 성분으로서 다른 짐승의 쓸개와 구별할 수 있다<sup>2)</sup>.

웅담에 대한 역사적 첫 기록은 A.D.659년에 저술된 《新修本草》에서 찾아볼 수 있으며<sup>3)</sup>, 《東醫寶鑑》에서는 그 효능에 대해 '殺蟲又治蛔心痛, 治目疾赤爛生翳多淚, 治蟲心痛, 療天行黃疸, 主小兒五疳殺蟲' 한다<sup>4)</sup>고 하였다.

많은 동물실험과 임상실험에서 웅담은 원발성 담즙성간경화, 만성간염, 만성활동성간염 및 간염 후 간경화, 만성 B형 간염 등 각종 치료와 예방에 효과가 있다고 보고되고 있으며<sup>5)</sup>, 웅담의 중요성분인 ursodeoxycholic acid 경우 간 질환 외에 해열, 해독, 진정, 이담, 항염증, 항균, 혈압조절, 항산화, 항스트레스 등 작용이 있는 것으로 보고되고 있다<sup>6-10)</sup>.

약침요법 중 경락약침에서 웅담은 중요한 약재로 활용하고 있으며 류마티스 관절염과 간 질환에 효과가 있다고 보고되고 있다<sup>12-15)</sup>.

이에 저자는 웅담의 간 보호효과를 관찰하기 위하여 빠른 간 손상을 일으키고 간세포의 대사에 심한 장애를 초래하는 대표적인 물질인 CCl<sub>4</sub>를 이용하여 mouse에 급성 간 손상을 유발한 후 혈액학적 소견과 조직학적 변화를 관찰하였다. 이에 유의한 결과를 얻어 보고하는 바이다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험동물

실험에 사용된 동물은 대한 바이오링크에서 5주령 된 체중 20g 내외의 수컷 ICR mouse를 분양받아 실험동물용 고형사료와 물을 충분히 공급하며 온도 22.0±1℃, 습도 56±5%, 12시간 명암주기의 환경에서 2주간

적응시킨 후 사용하였다. 실험군은 각 군을 10마리씩 구성하였고, 아무 처치도 하지 않은 정상군과 CCl<sub>4</sub>를 처치한 대조군, 그리고 CCl<sub>4</sub>와 웅담을 처치한 실험군으로 나누어 구성하였다.

### 2. 웅담의 투여 및 간독성 유발

실험에 사용된 웅담은 中國 延邊朝鮮人民自治州 龍井市 熊樂園에서 외과적 방법으로 담도에 관을 삽입하여 당일 채취한 담즙을 냉장 보관하여 사용하였다(Fig. 1).

웅담은 농도가 2%가 되게 증류수에 녹인 후 mouse당 100μl 씩 CCl<sub>4</sub>를 시술하기 전 1회, 시술하는 날 오전 1회, 그리고 오후에 1회씩 총 3회 경구 투여하였다.

CCl<sub>4</sub>(Sigma, U.S.A.)는 olive oil에 0.375% v/v로 희석한 후, 25 μg/kg의 농도로 mouse의 복강에 주사하였다.

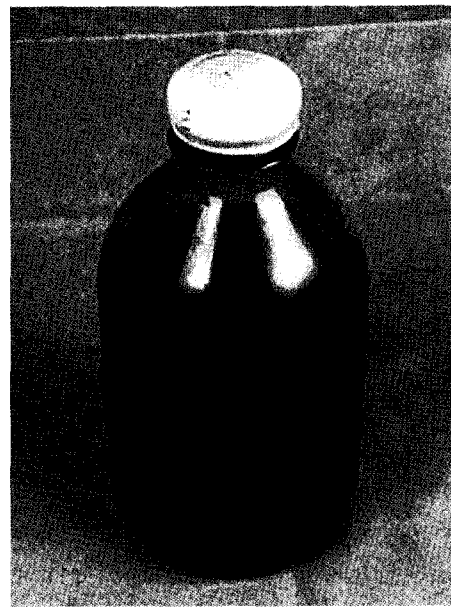


Fig. 1 Bear bile juice(FEL URSI)

### 3. 혈청의 분리 및 분석

CCl<sub>4</sub>를 시술하고 24시간 경과 후 mouse를 마취시키고 orbital plexus에서 채혈하였다.

혈액은 5분간 4,000rpm으로 원심분리한 후 혈청을 취하였고, -20℃에 보관하였다가 사용하였다. 혈청학적 소견은 혈액자동분석기(Hitachi, Japan)를 사용하여 glutamic-oxaloacetic transaminase(GOT), glutamic-pyruvic transaminase(GPT), alkaline phosphatase(ALP), total protein, albumin, total bilirubin, direct bilirubin을 분석하였다.

#### 4. 간의 조직학적 검사

CCl<sub>4</sub>를 시술하고 24시간 경과 후 mouse를 경추탈구 방법으로 희생시킨 후 간 조직을 적출하여 일부는 10% 포르말린 용액에 고정하였다. 고정된 간 조직을 알코올로 탈수하여 파라핀에 포매한 후 6 $\mu$ m의 두께로 잘라 Hematoxylin-Eosin 염색하여 관찰하였다.

#### 5. 통계학적 처리

본 실험의 모든 결과는 Prism version 4.0(GraphPad Software, U.S.A.)을 사용하여 분석하였고,  $p < 0.05$  수준에서 Student's t-test에 의해 검증하였다.

### III. 결 과

#### 1. 간의 조직학적 소견

육안적 및 조직학적 소견관찰에서 CCl<sub>4</sub>를 처치한 대조군에서의 간 조직학적 소견은 소엽구조가 파괴되었고, 섬유조직의 증식과 재생결절을 형성하는 간경변증 양상이 동반되었다. 응답을 처치한 실험군에서는 대조군에 비하여 소엽구조의 파괴가 적었고, 섬유조직의 증식 및 재생결절 등의 간경변증 양상이 대조군에 비하여 상대적으로 억제되었음을 알 수 있었다(Fig. 2-7).

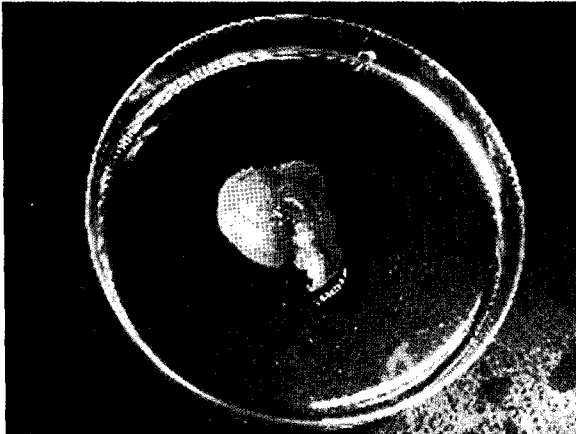


Fig. 2 Macroscopic observation of liver in control group. A lot of hepatic lobules are demolished by CCl<sub>4</sub>.



Fig. 3 Macroscopic observation of liver in FEL URSI treated group. Injury of hepatic lobules are not severe than control group.

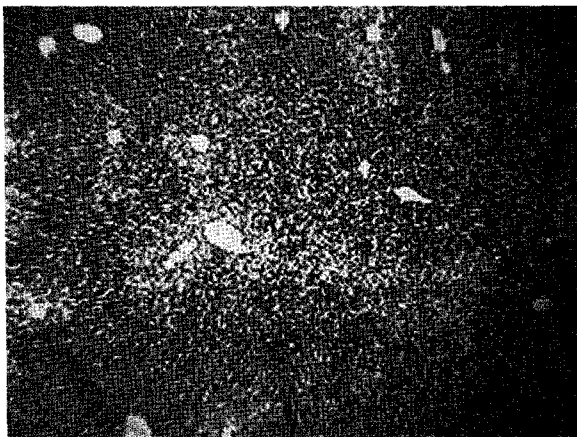


Fig. 4 Histological observation of liver tissue from CCl<sub>4</sub>-induced acute hepatotoxicity. Control group showed a lot of hepatic lobules are demolished by H-E stain(  $\times 40$  )

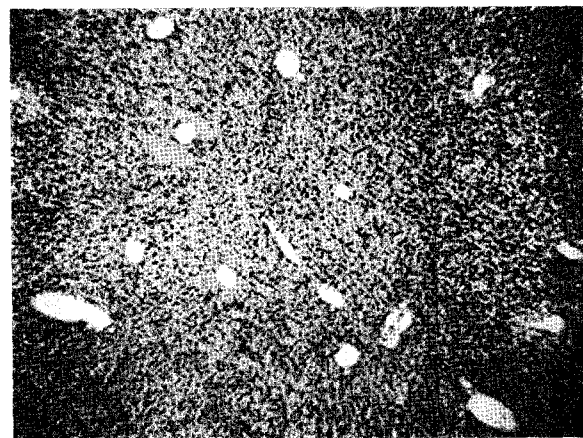


Fig. 5 Histological observation of liver tissue from CCl<sub>4</sub>-induced acute hepatotoxicity. FEL URSI treated group showed hepatic lobules are less demolished than control group by H-E stain(  $\times 40$  )

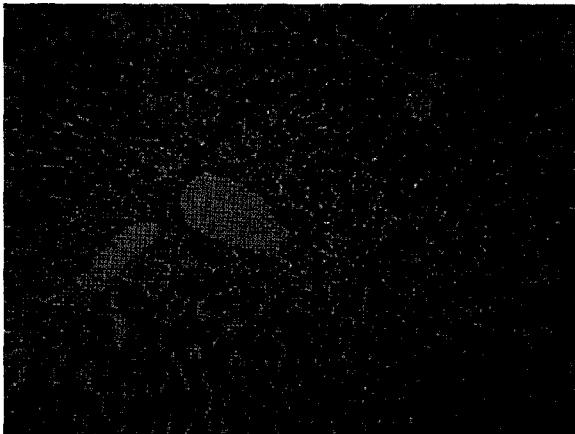


Fig. 6 Histological observation of liver tissue from CCl<sub>4</sub>-induced acute hepatotoxicity. Control group showed a lot of hepatic lobules are demolished by H-E stain( ×100)

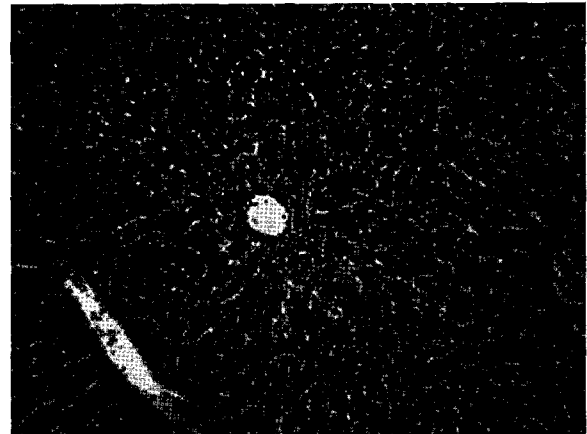


Fig. 7 Histological observation of liver tissue from CCl<sub>4</sub>-induced acute hepatotoxicity. FEL URSI treated group showed hepatic lobules are less demolished than control group by H-E stain( × 100)

2. 혈청의 분석 결과

Total protein 함량은 정상군은 4.78±0.21 g/dl를 나타내었고, 대조군은 4.59±0.10 g/dl를, 응답처치군은 4.90±0.17 g/dl를 나타내어 대조군에 비하여 정상군과 응답처치군이 유의한 차이를 나타내었다(p<0.05)(Fig. 8).

Albumin 함량은 정상군은 1.84±0.08 g/dl를 나타내었고, 대조군은 1.85±0.03 g/dl를, 응답처치군은 1.98±0.05 g/dl를 나타내어 정상군과 대조군에 비하여 응답처치군이 유의한 차이를 나타내었다(p<0.05)(Fig. 9).

Total bilirubin 함량은 정상군은 0.27±0.06 mg/dl를 나타내었고, 대조군은 0.27±0.08 mg/dl를, 응답처치군은 0.25±0.04 mg/dl를 나타내어 응답처치군이 정상군과 대조군에 비하여 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 10).

Direct bilirubin 함량은 정상군은 0.09±0.04 mg/dl를 나타내었고, 대조군은 0.13±0.06 mg/dl를, 응답처치군은 0.10±0.03 mg/dl를 나타내어 응답처치군이 정상군과 대조군에 비하여 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 11).

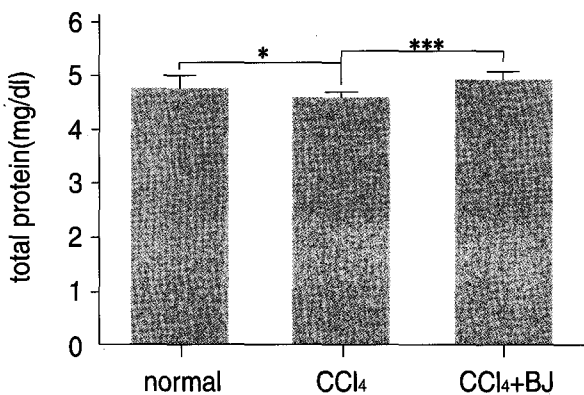


Fig. 8 Effects of FEL URSI on the serum total protein in mice injured by solution. Normal & FEL URSI treated group showed significant increased than control group(p<0.05).

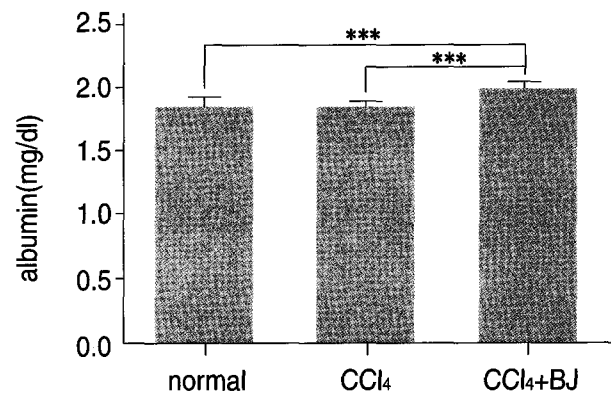


Fig. 9 Effects of FEL URSI on the serum albumin in mice injured by solution. FEL URSI treated group showed significant increased than normal & control group(p<0.05).

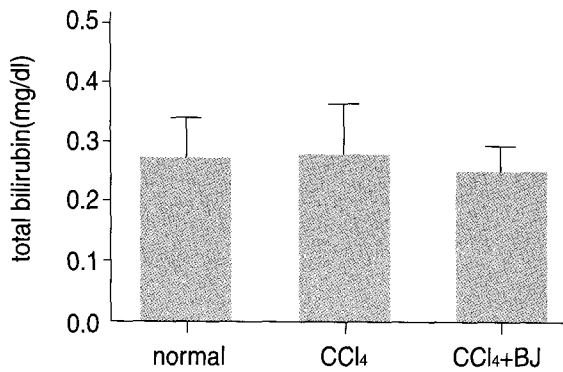


Fig. 10 Effects of FEL URSI on the serum total bilirubin in mice injured by solution. All groups are not showed significant changes.

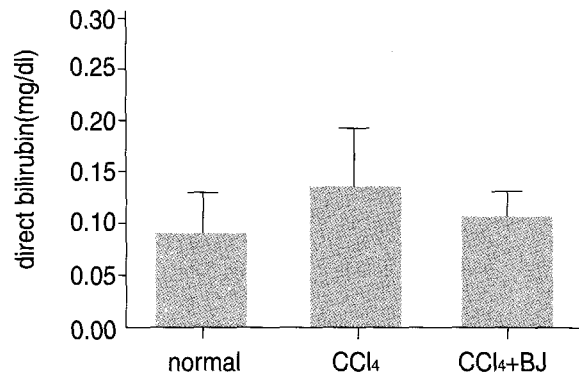


Fig. 11 Effects of FEL URSI on the serum direct bilirubin in mice injured by solution. All groups are not showed significant changes.

SGOT 함량은 정상군은  $89.0 \pm 13.9$  U/L을 나타내었고, 대조군은  $1917 \pm 1048$  U/L을, 응답처치군은  $724 \pm 4637$  U/L을 나타내어 대조군에 비하여 정상군과 응답처치군이 유의한 차이를 나타내었고, 응답처치군도 정상군에 비하여 유의한 차이를 나타내었다( $p < 0.05$ )(Fig. 12).

SGPT 함량은 정상군은  $22.0 \pm 2.9$  U/L을 나타내었고, 대조군은  $4229 \pm 2344$  U/L을, 응답처치군은  $1598 \pm 1071$

U/L을 나타내어 대조군에 비하여 정상군과 응답처치군이 유의한 차이를 나타내었고, 응답처치군도 정상군에 비하여 유의한 차이를 나타내었다( $p < 0.05$ )(Fig. 13).

ALP 함량은 정상군은  $240.0 \pm 63.0$  U/L을 나타내었고, 대조군은  $345.0 \pm 82.1$  U/L을, 응답처치군은  $254.0 \pm 71.4$  U/L을 나타내어 대조군에 비하여 정상군과 응답처치군이 유의한 차이를 나타내었다( $p < 0.05$ )(Fig. 14).

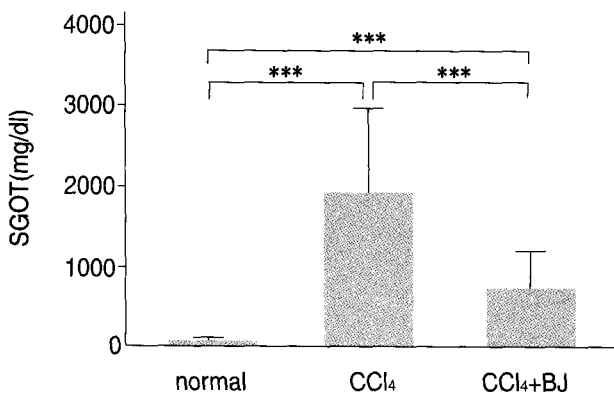


Fig. 12 Effects of FEL URSI on the serum SGOT in mice injured by solution. Normal & FEL URSI treated group showed significant decreased than control group and FEL URSI treated group showed significant increased than normal group( $p < 0.05$ ).

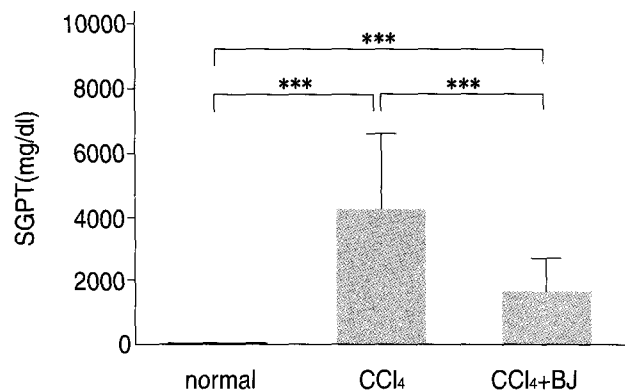


Fig. 13 Effects of FEL URSI on the serum SGPT in mice injured by solution. Normal & FEL URSI treated group showed significant decreased than control group and FEL URSI treated group showed significant increased than normal group( $p < 0.05$ ).

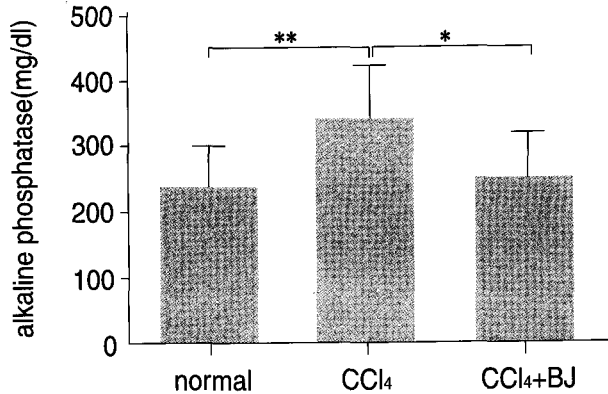


Fig. 14 Effects of FEL URSI on the serum ALP in mice injured by solution. Normal & FEL URSI treated group showed significant decreased than control group ( $p < 0.05$ ).

#### N. 고 찰

웅담(FEL URSI)은 곰과 동물 중 검은 곰(*Selenarctos thibetanus Cuvier*) 혹은 불곰(*Ursus arctos L*)의 담즙을 건조한 것이다<sup>1)</sup>.

웅담에 대한 역사적 첫 기록은 A.D. 659년의 《新修本草》에서 찾을 수 있고, 性味는 苦寒無毒하며 清熱, 鎮痙攣, 驅蟲 및 시력을 좋게 해주는 효능이 있어 熱黃, 暑瀉, 小兒의 癲癇樣發作, 疳疾, 蛔蟲痛, 角膜混濁, 喉痺, 鼻蝕, 疔痔, 등을 치료한다고 하였다<sup>2)</sup>.

웅담의 주요 성분은 담즙산으로 웅담 특유의 ursodesoxycholic acid(UDCA)와 chenodesoxycholic acid(CDCA), desoxycholic acid(DCA), hydesoxycholic acid, amino acid, 및 미량의 금속 원소 등으로 구성되어 있다<sup>3)</sup>.

많은 동물 실험과 임상실험에서 웅담은 원발성 담즙성 간경화, 만성간염, 만성 활동성 간염, 및 간경화나 만성 B형 간염 등 각종 간질환을 비롯하여 소화기계의 이상 등의 예방과 치료효과가 있으며<sup>4)</sup> 그 외에도 항암<sup>5)</sup>, 항혈전<sup>6)</sup>, 항알레르기<sup>7)</sup>, 간독성의 제거<sup>8)</sup>, 항콜레스테롤<sup>9)</sup> 등의 효능이 있는 것으로 보고되고 있다.

웅담의 주성분인 UDCA 등은 담즙의 분비를 촉진시켜 복통이나 위경련 등에 유효하고, 특히 지방산의 분해를 촉진하므로 간장기능을 개선시켜 동맥경화나 지방간을 예방, 치료하는데 효과가 있는 것으로 보고되고 있다<sup>10-12)</sup>.

본 연구에서는 mouse에 CCl<sub>4</sub>로 급성 간손상을 유발시킨 후 웅담의 간세포 보호효과를 관찰하고자 하였다. 간손상을 유발시키기 위해서 이용되는 약물은  $\alpha$ -amanitine, phalloidin, TAA 등이 있으나 급성 간독성을 유발하면서 인간의 간염이나 간경화와 유사한 독성효과를 나타내는 CCl<sub>4</sub>를 약물로 선택하여 실험을 시행하였다.

간기능의 상태를 파악하기 위하여 간조직의 형태학적 관찰과 혈청학적 소견을 비교분석하였다.

간조직의 형태학적 관찰은 육안적 및 H-E stain을 통한 조직학적 소견을 시행하였다. 그 결과 CCl<sub>4</sub>를 처치한 대조군에서의 간 조직학적 소견은 소엽구조가 심하게 파괴되었고, 섬유조직의 증식과 재생결절을 형성하는 간경변증 양상이 동반되었음을 알 수 있었다. 그러나 웅담을 처치한 실험군에서는 대조군에 비하여 상대적으로 소엽구조의 파괴가 적음을 알 수 있었고, 섬유조직의 증식 및 재생결절 등의 간경변증 양상이 대조군에 비하여 상대적으로 억제되었음을 알 수 있었다 (Fig. 2-7).

웅담의 간 보호 효과를 보다 정확히 관찰하기 위하여 임상에서 사용되는 혈액학적 분석을 시행하였다. 임상에서 사용되는 지표물질로는 total protein, albumin, total bilirubin, direct bilirubin, SGOT, SGPT, 그리고 ALP 등이 있다<sup>13)</sup>.

일반적으로 total protein이나 albumin 함량은 영양 불량이나 합성기능의 저하 그리고 간 기능 장애 등으로

인한 혈관 외 유출에서 감소한다. 본 실험에서 응답처치군은 대조군에 비하여 유의한 증가를 나타내었다 ( $p < 0.05$ )(Fig. 8-9).

혈중 bilirubin 함량은 급성 간염이나 간경변, 원발성 담즙성 간경변 등에서 발병초기부터 증가하는 경향을 나타내는데 본 실험에서는 실험군 모두 정상군에 비하여 total bilirubin 과 direct bilirubin 함량에서 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 10-11).

ALP(aspartate aminotransferase)라고도 불리우는 SGOT와 ALT(alanine aminotransferase)라고도 불리우는 SGPT는 간질환의 진단이나 다른 질환과의 감별진단에 널리 이용되는 효소활성 검사이다. 일반적으로 간의 장애가 있는 대부분의 질환에서 유의한 증가를 나타내는데 본 실험에서 SGOT와 SGPT의 함량은 응답처치군이 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었다( $p < 0.05$ )(Fig. 12-13).

ALP(alkaline phosphatase)는 간, 담도 질환이나 골 질환 등에서 증가하며 임상적 의의도 매우 큰 지표물질이다. 간·담도 질환에서 ALP가 증가하는 것은 담관계에 병변이 파급된 경우이고, 대부분의 간 질환에서 증가한다. 본 실험에서 응답처치군은 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었다( $p < 0.05$ )(Fig. 14).

이상의 내용을 종합해보면 응답은 CCl<sub>4</sub>로 유발된 급성 간 손상 모델에서 간의 조직학적 소견뿐만 아니라 혈청 중의 여러 지표물질에서도 유의한 간 보호 효과를 나타내고 있음을 알 수 있었다. 향후 지속적인 연구를 통하여 응답에 대한 많은 연구가 이루어지길 바란다.

## V. 결 론

응답의 간 보호 작용을 알아보기 위하여 mouse에 CCl<sub>4</sub>로 중독성 간 손상을 유발하고 간의 조직학적 소견과 혈청학적 소견을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 육안적 및 조직학적 소견관찰에서 CCl<sub>4</sub>를 처치한 대조군에서의 간 조직학적 소견은 소엽구조가 파괴되었고, 섬유조직의 증식과 재생결절을 형성하는 간경변증 양상이 동반되었으나 응답을 처치한 실험군에서는 대조군에 비하여 소엽구조의 파괴가 적었고, 섬유조직의 증식 및 재생결절 등의 간경변

증 양상이 대조군에 비하여 상대적으로 억제되었음을 알 수 있었다.

2. 혈청의 분석 결과 Total protein과 Albumin 함량은 대조군에 비하여 응답처치군이 유의한 증가를 나타내었고, Total bilirubin과 Direct bilirubin 함량은 유의한 차이를 나타내지 않았으며 SGOT와 SGPT, 그리고 ALP 함량은 정상군과 응답처치군이 유의한 감소를 나타내었다.

이상의 내용을 종합해보면 응답은 손상된 간의 기능 회복에 유의하다고 판단되며 향후 다양한 연구가 이루어져야 할 것으로 사려된다.

## 참고문헌

1. 전국한의과대학 본초학 교수 공저, 본초학, 영림사, 1998 ; pp224-226.
2. 김창민 외, 완역중약대사전, 정담 1994 ; 3289-3292.
3. 徐愚總, 王野, 熊膽紛의 研究進展, 華西藥學雜誌, 2000 ; 200-202.
4. 李秀明, 引流熊膽과 自然熊膽成分 및 藥理作用의 比較, 延邊農學院學報, 1991 ; 3 : 235-236.
5. 許浚, 東醫寶鑑, 남산당, 1985 ; 362, 692.
6. 한충택 외 7인. 응답의 투여가 고 콜레스테롤 섭취 흰쥐의 체내 콜레스테롤 축적에 미치는 영향. 한국 실험동물학회. 2003 ; 19(1) : 52-60.
7. 張恩勤. 中藥學. 上海:上海中醫學院出版社. 1992 : pp331-332.
8. Zhang HY, Chen YD & Zhuang GL. Pharmacological action of bear bile extract in mice. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 1996 ; 27 : 10.
9. Jin ZG, Zhang TY, Liang WB & Liang CG. Effects of bear bile injection on blood lipid. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 1997 ; 28 : 4.
10. Kavamura T, Koiaumi F & Ishimori A. Effect of ursodeoxycholic acid on water immersion restraint stress ulcer of rats. J. Endocrinol. 1989 ; 55 : 489.
11. 조태순 외. 흰쥐에서 구속스트레스에 대한 우루소데옥시콜린산의 항스트레스효과. 약학회지. 1995 ; 39 : 548-553.

12. 나창수 외. 응답·우황 약침의 효능 관찰을 위한 미세 구조적 연구. 한의학회지. 1997 ; 18(1) : 430-445.
13. 박소영 외. 약침을 이용한 류마티드 관절염에 대한 임상적 연구. 대한침구학회지. 2002 ; 19(1) : 135-146.
14. 황병태, 김희철, 황우준. 우황?응답 약침이 Adjuvant 관절염에 미치는 영향. 약침학회지. 1997 ; 1(1) : 35-52.
15. 노태석, 노석선. 牛黃加熊膽藥針液이 頭痛에 미치는 임상적 연구. 한의학회지. 1994 ; 15(1) : 441-450.
16. 주현규, 김연옥, 박동기. 응답이 mammalian세포의 생육에 미치는 영향. 한국농화학회지. 1991 ; 34(3) : 231-234.
17. 박창국. 熊膽 및 水蛭이 瘀血病態 모형에 미치는 영향. 동서의학. 1994 ; 19(2) : 5-42.
18. 정재환, 이진용, 김덕곤, 정규만. 응답 및 우루소데 옥시콜린 산의 항알레르기 효과에 관한 실험적 연구. 한방소아과학회지. 1996 ; 10(1) : 299-321.
19. 장호송. C57BL/6 마우스에서 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD)에 의해 유도된 간독성에 대한 응답의 방어효과. 충북대학교 대학원 수의학과 석사학위논문집. 2000 : pp.1-53.
20. 엄창국, 양봉석, 성격일, 홍병주. 연변지역에 있어서 천연산 응답과 인공사육산 응답의 화학적 성분비교. 생약학회지. 1982 ; 13(3) : 311.
21. 이숙연, 유봉신, 문혜령, 김성경. 시판 응답의 미량 금속 정량에 관한 연구. 생약학회지. 1982 ; 12(4) : 102-105.
22. 홍정은. 인삼 및 응답에 존재하는 당지질 분석. 이화여자대학교 대학원 석사학위논문. 1993 : 1-45.
23. 이재연. 응답 및 사람 담즙의 성분 분석에 관한 연구. 이화여자대학교 대학원 석사학위논문. 1994 : 1-52.
24. Leuschner. U and W. Kurtz. Pharmacological aspects and therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. Dig. Dis. 1990 ; 8 : 12-22.
25. 안광무 외6인. 각종 간질환에서 Ursodeoxycholic acid의 임상효과. 대한소화기병학회지. 1988 ; 20(3) : 615-621.
26. 박능화 외. 자가면역성 담관염과 원발성 담즙성 간경변증의 임상상 및 Ursodeoxycholic acid 치료 효과의 비교. 대한소화기학회지. 1999 ; 33 : 548-556.
27. 정한영 외. Ursodeoxycholic acid의 무정형 초미립 자제제들의 CCl<sub>4</sub> 유도 간손상 생쥐에 대한 보호 효과. 응용약물학회지. 2002 ; 10 : 1-6.
28. Kulesar-Gergely. J. and A. Kluesar. Studies in the effects of ursodeoxycholic acid in rats with acute carbontetrachloride injury. Arzneim-Forsch./Drus Res. 1997 ; 47 : 659-661.
29. 이종순 외. 임상병리과일. 의학문화사. 1999 ; 238, 278-280, 1127-1136.