

EBM 기반구축을 위한 사물탕 연구 문헌 분석

김정훈 · 이준경 · 하혜경 · 서창섭 · 이호영 · 정다영 · 이남현 · 이진아 · 황대선 · 신현규*

한국한의학연구원 표준화연구본부 한약EBM연구센터

Analysis of Studies on Samul-tang for Fundamental Establishment of Evidence Based Medicine

Jung Hoon Kim, Jun Kyoung Lee, Hye Kyoung Ha, Chang Seob Seo, Ho Young Lee, Da Young Jung, Nam Hun Lee, Jin Ah Lee, Dae Sun Huang, Hyun Kyoo Shin*

EBM Research Center for Herbal Medicine, Standard Research Division, Korean Institute of Oriental Medicine

To establish the fundament for EBM of Traditional Korean Medicine, the papers on Samul-tang which was frequently used in medical institutions of Traditional Korean Medicine were analyzed through researching domestic and international literatures. The papers were classified by the registration of domestic or international journals, by the year of publishment, by experimental methods, by laboratory animals used in biological experiment and by the kinds of studies on biological efficacy. Of total 67 papers on Samul-tang, 58 volumes were registered in domestic journals and 9 volumes were in international journals of which 8 volumes were in SCI journals. Since 1978, publishments of papers have continuously increased. The papers on instrumental analyses were 6, biological studies were 58 volumes, clinical studies were 3. Instrumental analyses were preceeded with standard compounds(gallic acid, albiflorin, paeoniflorin, benzoic acid, ferulic acid, 5-HMF). And biological studies showed improvement of cardiovascular function and circulation, antianemia, brain protection, immunoregulation, antistress, radioprotection, antifatigue, antiinflammation and antiallergy, antioxidative effect. Through clinical studies, antifatigue, improvement of insomnia and osteoporosis were reported. Samul-tang could be used to tonify and activate blood. And further study on clinical field need to be conducted in accordance with biological study.

Key words : Samul-tang, instrumental study, biological study, clinical study

서 론

1990년대 이후 서양의학에서 대두된 근거중심의학(evidence based medicine, EBM)은 환자 진료에 대한 의사 결정에 있어 최선의 근거를 바탕으로 정확하고 현명한 진단의 근거를 확립하고자 하는 노력으로 최근까지 그 중요성이 인정되고 있다. 이에 한의학 또한 처방 및 침구치료 등 한의학적 치료에 있어서 현대 과학적인 연구 방법을 이용한 투약 및 시술의 과학적 근거 확립의 필요성이 제기되어 여러 연구가 진행되고 있는 실정이다.

四物湯은宋代 陳師文이 편찬한《太平惠民和劑局方·卷之九·治婦人諸疾》에서 최초로 기재되었고 처방은 熟地黃, 白芍

藥, 當歸, 川芎으로 구성되었다¹⁾. 調益營衛, 滋養氣血하는 효능으로 주로 衝任虛損, 月水不調, 臍腹疼痛, 崩中漏下, 瘕結硬, 發歇疼痛, 胎動不安, 血下不止, 產後乘虛, 風寒內搏, 惡露不下, 結生瘕聚, 小腹堅痛, 時作寒熱 등의 증상을 치료하여²⁾, 一切血虛, 血不和 및 婦人經病 등에 적용되는 처방이다.

본 연구에서는 한방의료기관 다빈도 처방 중 하나인 사물탕에 대한 EBM 구축의 일환으로 기존에 발표된 국내·국의 실험 연구 및 임상 연구 논문들을 분석하였고, 이를 바탕으로 사물탕에 대한 투약 근거를 확립하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

사물탕을 주제로 발표된 국내 학위 논문 및 국내외 학술지

* 교신저자 : 신현규, 충남 대전시 유성구 전민동 461-24 한국한의학연구원

· E-mail : bi235@hanmail.net, · Tel : 042-868-9474

· 접수 : 2009/05/25 · 수정 : 2009/07/16 · 채택 : 2009/07/27

를 대상으로 하였다. 사물탕에 다른 한약재를 가감한 처방 및 합방을 연구 주제로 한 논문은 제외하였다.

2. 자료수집

국내 자료는 국회도서관(<http://www.nanet.go.kr/>)과 한국교육학술정보원(<http://www.riss4u.net/>), 한국과학기술정보연구원(<http://www.kisti.re.kr/>), 대구한의대도서관(<http://library.dhu.ac.kr/>) 등의 웹사이트에서 '사물탕'을 주제로 검색하여 각 도서관에서 원문 복사의 방법으로 자료를 수집하였다.

해외자료는 Pubmed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Sciencedirect(<http://www.sciencedirect.com/>) 등의 웹사이트에서 '사물탕'의 한글식 영문표기 'Samultang', 'Samul-tang', 'Samooltang', 'Samool-tang'와 중국어식 영문표기 'Siwutang', 'Siwu-tang', 그리고 일본어식 영문표기 'Shimotsu-to', 'Shimotsuto' 등을 주제로 검색하여 수집하였다. 국내 자료 수집 결과 학위 논문과 유사한 내용의 국내 학술지가 존재하는 경우 중복되는 내용으로 인해 둘 중 한 편만을 문헌 분석에 사용하였다.

3. 분석방법

수집되어 채택된 총 77편의 논문 중에서 문헌고찰에 관한 문헌 논문 10편과 학위논문 및 학술지에 중복 게재된 논문을 제외한 기초 실험연구 및 임상연구 67편의 논문을 대상으로 연도별, 사용된 효능 검색 시스템별, 실험동물 및 방법, 효능 주제별로 구분하였고, 효능 주제 구분에 있어 두 가지 이상의 주제를 동시에 다루는 논문은 복수 처리하였다.

결 과

사물탕에 관한 연구 논문들을 분석한 결과는 다음과 같다.

1. 성분 분석 연구

성분 분석에 관한 연구는 주로 HPLC/DAD 및 GC/MS 등을 이용한 정성 및 정량 분석에 관한 결과가 많이 보고되었다.

Sheng 등^{3,4)}은 HPLC를 이용하여 사물탕을 투여한 쥐의 혈액에서 시간별로 albiflorin과 paeoniflorin을 검출한 결과, 채혈 30분까지는 혈청 내 두 성분의 농도가 증가하였으나 30분 이후 감소하는 것으로 보고하였다(Table 1). 또한 HPLC/DAD를 이용하여 구성 약재 비율을 서로 다르게 한 13가지 종류의 사물탕에서 약재의 지표물질인 gallic acid, albiflorin, paeoniflorin, benzoic acid와 당귀와 천궁의 지표물질인 ferulic acid를 정성·정량한 결과, gallic acid, albiflorin, paeoniflorin, ferulic acid, benzoic acid 등이 순서대로 검출되었고, 약재 구성 비율에 따라 지표물질 함량에 차이가 있는 것으로 보고하였다(Table 2).

최^{5,6)}는 GC 분석을 통해 사물탕과 사군자탕에 대해 냉각기를 사용하여 전탕했을 때 전탕방식으로 전탕했을 때보다 휘발성분이 많이 검출되었고, 전탕액을 증류한 증류액에서 전탕액보다 휘발성분이 많이 검출되었으며, 증류하고 남은 액에서는 거의 휘발성분이 검출되지 않는 것으로 보고하였다.

유 등⁷⁾은 HPLC/MS/MS를 이용하여 사물탕 열수 추출물 내 약재 숙지황의 지표물질인 paeoniflorin, 5-HMF를 multiple reaction monitoring(MRM) scan 모드로 분석한 결과, paeoniflorin 함량이 1.78%, 5-HMF 함량이 0.65%인 것으로 보고하였다(Table 3).

Zheng 등⁸⁾은 GC/MS와 HPLC/MS를 이용하여 mesenchymal stem cell에 대한 증식 촉진 효과가 있는 사물탕 분획물에서 ligustilide, palmitic methyl ester, palmitic ethyl ester, stearic methyl ester, stearic ethyl ester 등 기지성분과 신물질인 6,7-dihydroxy-3-(prop-1-enyl)isobenzofuran-1(3H)-one을 분리·동정하였다.

Table 1. HPLC conditions for analysis of Samul-tang

Column	Intersil ODS-3 C-18 (5 μ m, 250 mm \times 4.6 mm)
M.P.	0.03% formic acid-ACN=83:17
Flow rate	1 mL/min
Wavelength	230 nm
Temp.	25 $^{\circ}$ C

Table 2. HPLC conditions for analysis of Samul-tang

Column	Zorbax SB C-18(5 μ m, 250 mm \times 4.6 mm)
M.P.	0.01%(v/v) phosphoric acid-ACN (0min, 95:5; 7min, 95:5; 12min, 83:17; 25min, 83:17; 27min, 80:20)
Flow rate	1 mL/min
Wavelength	230 nm
Temp.	25 $^{\circ}$ C
Inj. vol.	10 μ l

Table 3. HPLC conditions for analysis of Samul-tang

M.P.	(A) 0.1% acetic acid-5% CH ₃ CN in water (B) 0.1% acetic acid-5% H ₂ O in CH ₃ CN 0min(80:20, A:B), 3-25min(10:90), 30min(10:90), 30.01-35min(80:20)
Flow rate	300 μ l/min
Temp.	Room temperature
Detector	Quadrupole MS/MS analyzer
Inj. vol.	20.0 μ l

2. 생물학적 실험 분석

1) 심혈관 기능 및 혈액 순환 개선 효과

강 등⁹⁾은 muscarinic acetylcholine receptor인 atropine, 교감신경 β -receptor blocking agent인 propranolol 및 항 histamine제인 pheniramine melete를 전치치하여 혈압이 상승된 토끼에 사물탕을 투여한 결과, 유의한 혈압 강하 효과가 있는 것으로 보고하였다. 배 등¹⁰⁾은 사물탕이 Phenylephrine(PE)로 수축된 토끼의 적출 동맥에 대해 혈관수축억제효과가 있고, 개별약재 중 백작약과 천궁의 배합에서 수축억제효과가 큰 것으로 확인되어 혈압 조절에 유의한 영향을 미치는 것으로 보고하였고, 김 등¹¹⁾은 쥐에서 적출한 흉부대동맥과 복부대동맥에 5-hydroxytryptamine을 이용하여 혈관 수축을 유도한 뒤, 참당귀, 중국당귀, 일당귀 및 당귀 종류가 다르게 배합된 사물탕 처리군 중 참당귀 및 참당귀가 배합된 사물탕군에서 혈관이완정도가 가장 강하게 나타나는 것으로 보고하였으며, 박¹²⁾은 쥐의 흉부대

동맥에 대한 일당귀, 중국당귀, 참당귀, 白果葉, 刺五加 및 이를 토대로 만든 사물탕과 가미사물탕 처리군 중 참당귀, 자오가 및 백과엽 처리군에서 강한 혈관이완효과가 나타났고, 이 중 참당귀가 배합된 사물탕에서 가장 강한 혈관이완효과가 나타났으며, 사물가백과엽탕과 더불어 혈관내피 의존적 혈관이완효과를 나타냈다고 보고하였다.

Endotoxin(*E. coli*)를 주입하여 혈전증을 유발한 쥐에 하 등¹³⁾은 사물탕과 사군자탕을, 조 등¹⁴⁾은 사물탕 및 개별 구성 약제를 투여하였고, 이 등¹⁵⁾은 사물탕 약침액과 숙지황 대신 홍화를 가한 사물탕 약침액을 關元穴 상응부위에 시술한 결과, 각 실험군에서 혈소판 수와 fibrinogen량 증가, PT(prothrombin time)와 aPTT(activated partial thromboplastin time), FDP 등 감소, 백혈구 수 감소억제 등의 효과가 나타나 혈전증에 유효하게 활용할 수 있는 것으로 보고하였다. Yasuda 등¹⁶⁾은 사물탕을 투여한 쥐의 소변 내 대사산물 중 vanillic acid, m-hydroxyphenylpropionic acid, trans- 및 cis-ferulic acid에서 강한 혈소판 응집 억제효과를 보여 사물탕 내 물질 중 sulfate가 결합되지 않은 물질에서 혈소판 응집 억제를 통한 어혈 방지 효과를 나타내는 것으로 보고하였다.

남 등¹⁷⁾은 사물탕이 H₂O₂에 의해 산화적 손상이 유발된 소의 폐동맥 혈관내피세포에 대해 세포막 손상시 발생하는 LDH 누출 증가 및, 세포의 mitochondria 손상 회복으로 인한 세포활성도 감소와 지질과산화 등에 대한 억제 효과, 세포의 핵형 합성 자극으로 DNA 합성 및 세포수 증가, 총단백질 합성량 회복 등 혈관내피세포 손상을 억제하는 효과가 있는 것으로 보고하였다. 조 등¹⁸⁾은 사물탕이 H₂O₂에 의한 H9c2 심근세포의 직접적인 산화적 손상 및 세포의 응축과 세포수의 감소 등에 대한 회복, Bcl-2 단백질의 사물탕 농도 의존적 발현 증가, Bax 단백질의 발현 감소, ERK1/2의 활성화를 통한 세포고사 억제, 단백질 발현 등의 효과를 보고하였고, 이에 더하여 박¹⁹⁾은 DNA 분절화 감소, 염색질 응축, Fas 단백질 발현 증가, 미토콘드리아의 cytochrome c 방출 감소, 세포성장에 영향을 미치는 인자인 p38의 활성화 등을 확인하여 사물탕이 허혈상태에서 야기되는 심근세포의 산화적 손상에 대한 보호제로 활용될 수 있을 것으로 보고하였다.

2) 빈혈 개선 효과

홍 등²⁰⁾은 食餌 불량으로 빈혈이 유도된 개에 사물탕 투여시 적혈구 수가 증가되는 것으로 보고하였다.

황 등²¹⁾은 Phenylhydrazine으로 용혈성 빈혈이 유도된 쥐에 사물탕이 특히 망상 적혈구에 효과적으로 작용하여 성숙 적혈구로의 이행을 촉진시켜 사물탕이 補血 작용에 효과가 있는 것으로 보고하였다. 이²²⁾는 사물탕과 사물탕 약제 중 2가지를 취하여 배합한 처방이 Phenylhydrazine-HCl로 용혈성 빈혈이 유도된 쥐의 혈중 적혈구 수, Hematocrit 수치, Hemoglobin 농도 등에 대한 증가 및 Iron과 TIBC에 대한 감소를 나타내 용혈성 빈혈에 유의하게 나타났고, 이 중 當歸와 川芎의 배합을 君藥으로 하여 투여할 경우 더욱 효과적인 것으로 보고하였다. 김²³⁾은 CCl₄로 인한 간기능 부전으로 빈혈이 유발된 쥐의 膈俞穴 상응부위에 단삼 및 사물탕 약침액을 시술하여 적혈구 수, 혈중 Hemoglobin

농도, Hematocrit 수치 등 증가 효과가 있는 것으로 보고하였다. 임²⁴⁾은 항암제로 알려진 cyclophosphamide(CTX)를 주사하여 측 등 감소증 또는 혈소판 감소증을 유발시킨 쥐와 phenylhydrazine으로 인해 용혈성 빈혈이 유발된 쥐에 사물탕과 사물탕 구성 약제 중 3가지로 배합된 하여 측 각각 등 감소증결과, 사물탕 처리군에서 CTX 처리군에 비하여 측 등와 혈소판 수의 증가를 보였고, phenylhydrazine 처리군에서 혈중 적혈구 감소 및 hematocrit 수치 감소, hemoglobin 감소, 혈청내 Fe 증가, 비장 중량 감소 등에 대해 모두 억제 효과를 보였으며, 사물탕 구성 약제 중 3가지로 배합된 하여 측 당귀를 제외소증배합에서 항빈혈효과가 현저하게 나타났다고 보고하였다. 이 등¹³⁾은 사물탕 약침액과 숙지황 대신 홍화를 가 등 사물탕 약침액을 쥐의 關元穴 상응부위에 시술소증결과, phenylhydrazine으로 유발된 용혈성 빈혈에 대하여 수제알콜침법을 이용하여 만든 약침액 투여군에서 혈액 중 백혈구수, 적혈구수, hematocrit 수치, hemoglobin양 및 혈소판 수 등에 대한 유의한 증가 효과와 혈청 중 Fe 함량에 대한 유의한 증가억제 효과를 나타내었고, 증류법을 이용하여 만든 약침액 투여군에서는 혈액 중 백혈구수와 hematocrit 수치에서만 유의한 증가가 있는 것으로 보고하였다. 류 등²⁵⁾은 Phenylhydrazine으로 용혈성 빈혈이 유도된 쥐에 각각 참당귀, 중국당귀, 일당귀로 만든 사물탕 투여시 hemotological parameter에 대한 유의성 있는 변화는 없었으나, 삼투적 용혈에 대한 저항성 및 적혈구 투과도 증가함을 보고하였다.

3) 뇌 조직 및 신경 보호효과

박 등²⁶⁾은 사물탕이 노화 쥐의 뇌 조직 중 cortex, striatum, hippocampus와 hypothalamus에서 noradrenaline을 증가시켰고, 이 중 hypothalamus에서는 dopamine을 크게 증가시키는 것으로 보고하였다. 그리고 5-hydroxytryptamine은 pons-medulla oblongata에서 증가하였고, hypothalamus에서 억제되었으며, amino acid는 증가되었고, 과산화지질과 free activity 및 MDA는 억제되는 결과를 보여 노화된 뇌의 조직 개선에 효과가 있는 것으로 보고하였다.

정 등²⁷⁾은 흰쥐에서 분리한 척수 운동신경세포에 사군자탕과 사물탕 및 개별 구성약제를 전처리한 후 Xanthine oxidase(XO)와 hypoxanthine(HX) 등을 처리한 결과, 두 처방 처리군에서 세포 생존률이 증가하였고, 개별 약물 중 인삼과 감초, 숙지황 처리군에서 유의한 세포생존율을 보여 사군자탕과 사물탕이 산소자유기에 의한 척수 운동신경세포의 신경독성을 방어하는 효과가 있음을 보고하였다. 김²⁸⁾과 서 등²⁹⁾은 Lipopolysaccharide(LPS)와 Phorhol 12-myristate 13-acetate(PMA)에 의해 손상된 C6 glial cell로부터 증가된 NO에 대해 사물탕 투여군에서 농도 의존적 감소 및 NF-kB 활성화 감소를 보고하였다. 그리고 LPS와 PMA를 사물탕과 동시에 처리하였을 때 세포가 변형되지 않았고, 세포 생존율 증가 및 세포 배양액 내 LDH양 감소, caspase 활성 증가, 염색사 응축 및 DNA 분절화 감소 등을 확인하여 사물탕이 허혈성 뇌졸중 초기에 신경세포 손상을 방지하는데 활용될 수 있을 것으로 보고하였다. 신경세포의 산화적 손상에 대한 보호효과를 알아보기 위해

김³⁰⁾은 H₂O₂로 유도된 SK-N-MC 세포에 대해, 정³¹⁾은 glutamate에 의해 손상된 HT22 cell(hypothalamus cell line)에 대해 각각 사물탕을 처리한 결과, 각 처리군에서 생존률 증가, 세포의 핵형 변화, LDH 유출 감소, 핵의 응축현상과 DNA 분절화 감소, 미토콘드리아 막 전위 감소 억제, caspase-3 mRNA 발현 및 caspase-3 enzyme 활성 억제, PARP protein 발현 감소 등을 보고하였고, 이에 더하여 정³¹⁾은 해마 신경세포 손상으로 인해 뇌허혈이 유발된 쥐의 뇌절편에 대해 사물탕 투여시 허혈 손상군의 CA1 영역에서 TUNEL 양성세포수가 유의하게 감소하여 사물탕이 뇌허혈에 의한 손상으로부터 해마세포를 보호하는 효과가 있음을 확인하여, 사물탕이 세포 apoptosis와 신경색 부위에 대한 감소 및 신경학적 손상에 대한 회복 등 허혈성 또는 산화성 신경세포 손상에 대한 신경세포 보호효과를 보이는 것으로 보고하였다

4) 면역 조절 효과

김³²⁾은 prednisolone으로 인해 면역반응이 저하된 쥐에 사군자탕, 사물탕, 팔물탕을 투여한 후 면역적혈구를 항원으로 사용한 결과, 지연성 면역반응 및 비장세포의 Rosette 형성세포수, 적혈구응집소가, 적혈구응혈소, 항체산생세포형성, phagocytic index K 값 등이 증가되는 것으로 보고하였다. 이 등³³⁾은 사군자탕 및 사물탕 약침액을 쥐의 脾俞穴 상응부위에 시술하여 면역적혈구로 항원 감작을 유도하였고, 최 등³⁴⁾은 면역적혈구에 감작된 쥐에 사군자탕과 사물탕 투여한 후, 각 실험군에 methotrexate를 주입하여 면역저하를 유발한 결과, 모든 실험군에서 비장 림프구 및 경골 내 골수림프구 수 증가를 보였고, SDS-PAGE에서 heavy chain과 light chain에 해당하는 50kD과 25kD 부근에 넓은 band가 나타나 IgG의 항체형성이 활발함을 보고하였다. Tahara 등³⁵⁾은 사물탕이 DNFB가 감작된 쥐의 late phase response(LPR)와 very late phase response(vLPR)를 농도 의존적으로 억제하였고, 사물탕과 당귀 추출물 투여군에서 immediate phase response(IPR)에서 발생하는 scratching behavior를 억제하여 사물탕이 피부알러지 반응에 유용하게 작용할 수 있음을 보고하였다. 김 등³⁶⁾은 쥐에 사물탕을 투여한 군에서 대조군에 비해 복강 macrophage에서 lucigenin chemiluminescence(화학발광)가 증가하여 phagocytic activity가 증가되었고, FITC-conjugated E. coli particle에 대한 탐식능이 증가함을 보고하였다. 그리고 사물탕 투여군에서 대조군에 비해 Thymocyte의 γ -IFN, IL-2 분비가 유의성 있게 증가하였고, IL-4 분비도 증가하였으나 유의성은 없는 것으로 보아 사물탕이 TH 림프구 중 TH1 림프구를 활성화시키고, TH1에서 분비된 γ -IFN이 복강 macrophage의 탐식능을 증가시키는 것으로 보고하였다. 염 등³⁷⁾은 사물탕이 임신한 쥐의 흉선세포의 세포 생존율을 증가시키고 흉선 세포에서 IL-2 분비량 증가 및 γ -IFN, IL-4 분비량 감소 등의 효과를 보였으며, 복강 macrophage에서 분비되는 TNF- α 의 양 및 NO 생성감소, macrophage의 phagocytic activity 증가 등의 효과가 있음을 보고하였다.

5) 항암 효과

항암제의 부작용에 대한 치료효과를 알아본 실험 중, 이³⁸⁾는 사물탕이 cisplatin 투여 쥐의 혈소판 수치를 유의하게 증가시켜

부작용에 대한 치료효과가 있었지만, 인³⁹⁾은 CBA/J 유래 복수암 세포인 S-180으로 복강암을 유발된 쥐에 사물탕을 투여하고 cyclophosphamide를 통해 부작용을 유발시킨 결과, 사물탕 투여군에서 혈중 백혈구 수, 적혈구 수, 혈소판 수가 대조군에 비해 증가하였으나 유의성은 인정되지 않는 것으로 보고하였다. 은 등⁴⁰⁾은 복강에 leukemia cell인 L1210 세포가 주입된 쥐에 대해 사물탕 투여군에서 DNA 분절화 감소, CD4+세포 증가 등을 보고하였다. 항암제인 etoposide, vincristine, doxorubicin 등을 사물탕과 병용투여했을 때 T-lymphocyte의 apoptosis 억제, phagocytic activity 증가 등의 효과가 있는 것으로 보고하였다.

Lian 등⁴¹⁾은 estradiol-17 β (E2)가 첨가된 사물탕, 십전대보탕을 투여한 쥐의 자궁 조직에서 c-fos 발현과 IL-1 α 와 TNF- α 의 발현이 크게 감소하였고, 이 중 glandular cell에서 두드러지게 나타나 E2와 연관된 자궁 내막 암발생을 억제하는 효과가 있음을 보고하였다. Tagami 등⁴²⁾도 Lian 등과 같은 방법으로 실험한 결과, short-term 실험에서 십전대보탕과 사물탕이 E2로 자극된 COX-2 mRNA 및 단백질의 발현을 크게 감소시켰고, long-term 실험에서는 황체 내에 N-methyl-N-nitrosourea(MNU)가 주입된 쥐에 사물탕을 복용시킨 결과 MNU-, E2-로 유도된 자궁 내막의 선종 및 무정형 과증식이 감소되는 것을 보고하였다.

6) 스트레스 억제 효과

조 등¹²⁾은 사물탕 및 사물탕에서 당귀 또는 천궁을 뺀 처방을 투여한 군에서 拘束水浸 stress를 가한 쥐의 부신 및 비장 무게 감소 억제효과를 확인하였고, 사물탕 및 숙지황을 포함한 3 약재 구성 투여군, 천궁 단독 투여군에서 SGOT와 SGPT 상승억제 효과가 있음을 보고하였다. 혈청 중 LDH 활성도는 사물탕 투여군, 백작약과 숙지황을 포함한 3 약재 구성 투여군, 천궁 투여군에서 상승 억제 효과가 있었고 혈청 중 glucose 함량은 숙지황 및 천궁이 들어간 처방을 제외한 나머지 처방 투여군에서 유의하게 증가하였으며, total cholesterol 함량은 백작약 투여군에서만 유의하게 상승 억제 효과가 있는 것으로 보고하였다. 혈중 cortisol 함량은 사물탕에서 각각 당귀, 천궁을 제외한 3 약재 처방 투여군에서 유의한 상승억제 효과를 나타내어, 사물탕 및 사물탕을 구성하는 백작약과 숙지황 조합에 의해서 항 stress 효과를 나타내는 것으로 보고하였다. 김⁴³⁾은 육미지황탕, 사물탕, 사군자탕 투여군에서 구속 스트레스가 부여된 쥐의 혈중 norepinephrine과 dopamine 함량 및 triglyceride 함량 증가 억제를 보였고, 사물탕과 사군자탕 투여군에서 노중 norepinephrine과 dopamine 함량 증가 억제 효과가 있는 것으로 보고하였다. 강 등⁴⁴⁾은 cold stress를 부여한 쥐에서 육미지황탕, 사물탕, 사군자탕이 혈중 corticosterone 농도를 증가시켰고, heat stress 부여 후에는 농도를 감소시켰으며, immobilization stress 부여 후에는 corticosterone 농도가 모두 대조군보다 감소하였지만 유의성은 없었기 때문에 세 처방은 heat stress에 대한 일정정도의 stress 감소 효과가 있고 스트레스의 종류에 따라 처방의 종류도 달라질 수 있음을 보고하였다.

류 등⁴⁵⁾은 신기환, 보중익기탕, 사물탕이 EPM(elevated plus-maze)로 인해 발생한 쥐의 불안감에 대해 경감효과가 있음

을 보고하였다.

7) 방사선 방호 효과

Hsu 등⁴⁶⁾은 사물탕이 방사선 조사된 쥐의 대퇴부 골수 줄기 세포의 회복정도, thrombocyte, leukocyte, erythrocyte 및 hematocrit 수치 등을 증가시켜 방사선 조사로 인한 hematogram 저하에 대한 보호 효과가 있음을 보고하였다.

이⁴⁷⁾는 사물탕과 사군자탕, 양 등⁴⁸⁾은 사물탕, 보중익기탕, 삼령백출산, 오⁴⁹⁾는 사물탕, 사군자탕, 십전대보탕, 보중익기탕, 삼령백출산, 귀비탕 투여군에서 ^{60}Co γ 선을 조사한 쥐의 소장염(crypt) 생존, 비장 중량 증가, 내재성 비장 집락의 형성 증가, apoptotic cell의 수 감소 등으로 방사선 장해에 대한 방호효과가 있는 것으로 보고하였다.

8) 운동피로 회복

오⁵⁰⁾는 생맥산과 사물탕 투여한 쥐에서 유영시간 증가, 경사 판법 실험시 활락각도 증가, 회전봉에서의 낙하회수 감소, 혈청 중 LDH 및 CPK 활성치 증가 등의 효과를 보고하였다.

박 등⁵¹⁾은 사물탕과 사물탕가미불환금정기산이 강제수영부하가 부여된 쥐의 혈중 lactate 함량 및 LDH 활성도, FFA 함량 등 감소, glucose 함량 증가 등의 효과가 있음을 보고하였다.

김 등⁵²⁾은 강제수영부하가 부여된 쥐에 숙지황 단독 투여군 및 사물탕 투여군, 당귀를 제외하고 구성된 사물탕을 투여한 군에서 수영시간 연장효과를 보였고, 사물탕 투여군에서 혈액 중 glucose함량 감소, lactic acid함량 증가, pyruvate함량 상승, lactic dehydrogenase 활성, 혈청 중 creatine phosphokinase 활성, creatine 함량 상승, total cholesterol 함량 증가, free fatty acid 함량 증가 등에 모두 억제 효과가 있는 것으로 보고하였고, reserpine 유발 신진대사 기능 저하에 대해 사물탕 투여군에서 도약회수 증가, 체온 하강 및 혈당증가와 혈압하강 등에 억제 효과가 있는 것으로 보고하였다.

9) 염증 및 알러지 억제 효과

최⁵³⁾는 PMA와 A23187로 활성화 된 HMC-1(Human mast cell-1)에 대해 사물탕 투여군에서 TNF- α 와 IL-6, granulocyte macrophage colony stimulating factor(GM-CSF), vascular endothelial growth factor(VEGF) 분비 및 COX-2활성, NF- κ B발현, MAPK 활성 등을 억제하여 염증반응에서 mast cell 활성을 조절하는 것으로 보고하였고, 이에 더하여 임⁵⁴⁾은 사물탕 처리군에서 compound48/80에 의한 SD-rat mast cell 탈과립현상과 histamine 유리에 대한 농도의존적 억제를 보였고, Anti-DNP IgE 및 DNP-HSA를 처리시 Evans blue patch의 면적과 무게가 control에 비해 감소한 점을 바탕으로 혈관투과성 억제 효과를 확인하여 사물탕에 항알러지 및 항염증성 물질이 포함되어 있는 것으로 보고하였다.

10) 항산화활성

김 등⁵⁵⁾은 사물탕 및 사물탕 구성 약제가 linoleic acid methyl ester 기질에 대한 과산화물 생성억제 효과가 있었고 전자공여능이 뛰어난 것으로 보고하였다.

박 등⁵⁶⁾은 사물탕이 cisplatin을 처리한 쥐의 청감각 유모세포인 HEI-OC1 세포에서 농도 의존적으로 세포 생존률을 증가시

켰고, 세포내 H_2O_2 및 O_2 의 생성이 감소하였으며, 시스플라틴 처리 후 청감각 기관인 organ of Corti의 유모세포와 주위세포의 형태가 유지되어 사물탕이 산화적 손상으로부터 청감각 세포 손상을 보호하는 것으로 보고하였다.

11) 기타

Zeng 등⁵⁸⁾은 사물탕 분획물 내 ligustilide, palmitic methyl ester, palmitic ethyl ester, stearic methyl ester, stearic ethyl ester 등이 mesenchymal stem cell 증식을 촉진시키는 것으로 보고하였고, 이 등¹³⁾은 사물탕 약침액과 숙지황 대신 홍화를 가한 사물탕 약침액을 쥐의 關元穴 상응부위에 시술한 결과, 초산법 및 열자극으로 유도된 통증에 대한 진통 작용 및 유의한 수면시간 연장작용이 있는 것으로 보고하였다. 이 등⁵⁷⁾은 사물탕이 알코올로 손상된 쥐의 위점막을 보호하는 효과가 있는 것으로 보고하였다. 박 등⁵⁸⁾은 사물탕과 오령산을 투여한 쥐에서 배뇨량 및 glucose 증가, 사물탕 투여 후 뇨중 protein 증가 등을 보였고, 뇨중 pH는 사물탕 투여군에서 대조군(5.9 ± 0.47)에 비해 유의한 증가(8.6 ± 0.23)를 보여 오령산에 비하여 사물탕이 세뇨관의 재흡수 기능 억제와 사구체 여과율의 증가 등 삼투성 이뇨효과를 나타내는 것으로 보고하였다. 주 등⁵⁹⁾은 사물탕을 투여한 쥐에서 유의한 체온하강 효과, chlorpromazine 투여로 인한 체온하강에 대해 유의한 체온상승 효과, morphine 투여로 인한 체온상승에서 유의한 체온감소 효과, reserpine과 serotonin 투여로 인한 체온하강에서 유의한 체온감소 효과를 나타내 사물탕이 체온변화에 미치는 영향을 살펴보았다. 김⁶⁰⁾은 쥐에서 적출한 자궁근에 사물탕, 사군자탕, 팔물탕 투여시 농도 의존적으로 자궁근 수축 억제 및 자발운동 빈도를 억제하였고, acetylcholine, serotonin과 oxytocin에 의한 자궁근 수축 및 자발운동 빈도 감소를 보여 세척방이 부인과 질환에서 자궁근 수축력 및 자발운동의 과항진으로 질환에 사용가능한 것으로 보고하였다. 강 등⁶¹⁾은 4일간 絶食시킨 쥐에 사군자탕, 사물탕, 팔물탕을 경구투여한 결과, 사물탕 투여군에서 corticosterone, aldosterone, c-GMP함량 감소, ACTH(adrenocorticotrophic hormone) 함량, 혈소판 수치 및 total protein, albumin, total cholesterol 함량 증가 등의 기아 회복 효과가 있음을 보고하였다. 이 등⁶²⁾은 사물탕과 육미지황탕이 난소 적출로 인해 골다공증이 유발된 쥐의 혈청 P 함량 증가와 혈청 ALP와 ACP 감소 및 혈청 osteocalcin 함량 감소 효과를 보이고, 골회분량과 요추골 추체 골소주의 면적비율 증가 등을 보여 내분비장애와 그로 인한 골대사의 불균형을 긍정적으로 개선시키는 것으로 보고하였다. 조 등⁶³⁾은 사물탕을 1일 1회 4일간 투여한 쥐에서 높은 배란율을 보였고, 대조군의 blastocyte와 hatched blastocyte가 각각 280개 220개인 것에 비하여 사물탕 투여군에서 298개, 234개로 유의성 있게 나타났으며, FSH와 progesterone 이 대조군에 비해 유의성 있게 증가한 것으로 보고하였다. 김 등⁶⁴⁾은 사물탕이 쥐의 간에서 분리한 non-parenchymal cell의 수를 농도의존적으로 감소시켰고, ^3H -Thymidine에 의한 섬광계수 측정시 방사선활성을 농도의존적으로 감소시켰으며, procollagen type I c-peptide의 생성은 사물탕 처리군의 저농도에서 감소하였고, 고농도에서 증가함을 보고하였다. 이 등⁶⁵⁾은

쥐 척수의 인위적인 타박손상부위에 사물탕을 처리한 후 조직재 생과 관련된 단백질인 GAP-43, Erk1/2, Cdc2 단백질 발현이 증가되었고, 척추 손상부위에 세포수가 증가하였으며 corticospinal tract(CST)의 axon 발생이 증가하여 척수 손상 치료에 효과를 나타내는 것으로 보고하였다. 마 등⁶⁶⁾은 쥐에 사물탕을 투여한 군에서 신장 무게가 유의성 있게 증가하였고, 부신에서 피질골포 형성이 4/10례, 간장에서 다발 국소성 간염이 1/10례, 갑상선에서 아가미끝소체가 1/10례, 전립선에서 전립선염이 1/10례, 폐장에서 간질성 폐렴이 6/10례 관찰되었으나 이는 자연에서 발생 가능한 범위에 속하는 경우이므로 사물탕이 쥐에 무독하게 작용하는 것으로 보고하였다.

3. 임상 시험 연구 분석

류 등⁶⁷⁾은 사물탕이 점증적 최대운동시 젓산, 암모니아, 혈구성분의 변화에 미치는 영향을 알아보기 위해 운동선수 6명, 일반인 6명에 대해 각각 사물탕 투여군, 위약투여군으로 구분하고 운동 전에 시료를 복용한 후 자전거 ergometer를 이용하여 점증적 최대운동을 실시한 결과, 혈액 반복 측정분산분석에서 사물탕 투여에 의해 운동선수와 일반인간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 사물탕 투여군에서 대조군에 비해 젓산 회복율, 암모니아 회복속도 및 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, hematocrit 수치에서 빠른 회복경향을 보이는 것으로 보고하였다. 지⁶⁸⁾는 남자 대학생 10명을 2군으로 나누어 각각 사물탕과 사물탕가와거자방을 복용하게 한 후 복용 전후의 혈액 내 norepinephrine 함량을 측정 한 결과, 사물탕 복용군의 norepinephrine 평균치는 복용 전 497.4 pg/mL에서 복용 후 519.8 pg/mL로 증가하였으나 유의성은 없었고, 사물탕가와거자방 복용군의 norepinephrine 평균치는 복용 전, 531.4 pg/mL에서 복용 후 442.0 pg/mL로 유의성이 인정되어 사물탕가와거자방이 혈장 norepinephrine 함량에 영향을 미치는 것으로 보아 불면과 관련된 정신과 질환에 사용될 수 있을 것으로 보고하였다. 엄 등⁶⁹⁾은 65세 이상의 노인을 한의 진단 명과 진단요건의 표준화연구에 의거, 각각 10명씩 氣虛군과 血虛군으로 분류하여 각 군에 보중익기탕과 사물탕을 180일간 투여한 후 혈청성분과 골밀도를 측정 한 결과, 보중익기탕 투여군에서 혈청 osteocalcin 함량이 실험전과 비교하여 유의성 있게 상승하였고, 대퇴골 경부 골밀도와 제 3요추 골밀도가 증가하는 경향을 보였으며, 사물탕 투여군에서 제 3요추 골밀도가 증가되는 것으로 보고하였다.

고 찰

최근 여러 분야에서 한의학적 치료의 우수성을 현대 과학적으로 입증하고자 하는 노력이 꾸준히 증가하고 있는 추세이다.

이러한 추세는 현대 서양 의학에서 그 중요성을 인정한 근거중심의학(EBM, evidence based medicine)적 방법의 도입을 통해 한의학 이론과 처방에 대한 과학적 접근으로 현재 한의학이 가지고 있는 임상적 효용의 우수성에 더 체계적이고 객관적인 근거를 확립할 수 있는 발판을 마련할 수 있다. 이에 본 연구는

한방 의료기관 다빈도 처방 중 하나인 사물탕에 관련된 실험 및 임상 논문을 분석하여 사물탕 투여에 관한 객관적이고 현대 과학적인 근거를 마련하고자 진행되었다.

사물탕과 관련된 국내 학위 논문 및 국내외 학술지를 포함한 총 77편의 논문이 수집되었고, 이 중 문헌 고찰에 관한 논문 10편과 학위논문과 학술지에 중복 게재된 논문을 제외한 기초 실험 연구 및 임상 연구에 관한 논문 67편을 대상으로 분석이 진행된 결과, 국내 학술지 등재 논문 및 학위 논문은 총 58편이었고, 국외 학술지 등재 논문은 총 9편이었으며, 이 중 Science Citation Index(SCI) 등재 논문은 총 8편으로 사물탕에 관한 논문은 주로 국내에서 발간된 논문이 많음을 알 수 있었다(Fig. 1).

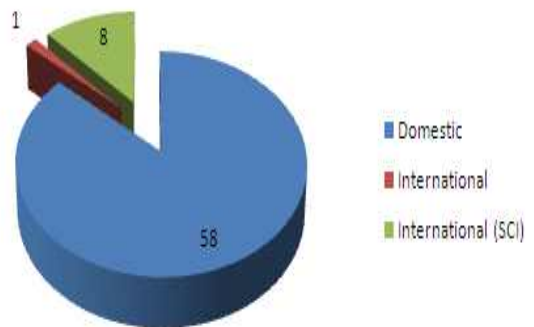


Fig. 1. Distribution of paper published in domestic or international journal

발행년도별로 살펴보면 사물탕에 대한 실험적인 연구는 1978년부터 시작되어 1980년대 이전까지 1편, 1981년부터 1985년까지 2편, 1986년부터 1990년까지 4편, 1991년부터 1995년까지 8편, 1996년부터 2000년까지 25편, 2001년부터 2005년까지 19편, 2006년 이후 8편으로, 1990년도 이후 증가 추세를 보였고, 1996년 이후 급격한 증가를 보여 최근까지 연구가 활발히 진행되고 있음을 알 수 있었다(Fig. 2).

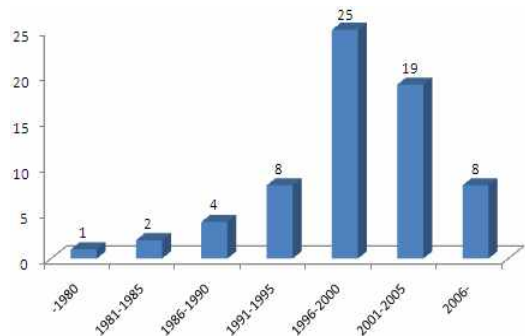


Fig. 2. Distribution of paper published classified by years

연구 분야별로 살펴보면, 전체 실험 논문 중 기기본석을 바탕으로 한 사물탕 내 지표물질의 정성·정량분석에 관한 논문은 총 6편(7.8%), 실험동물을 이용한 생물학적 효능 실험(in vivo)에 관한 논문은 총 53편(68.8%), 세포주를 이용한 생물학적 효능 실험(in vitro)에 관한 논문은 15편(19.5%), 인체를 대상으로 한 임

상시험에 관한 논문은 총 3편(3.9%)으로 전체 논문 중 실험동물을 이용한 생물학적 효능 실험에 관한 논문이 가장 많았고, 이 중에서 rat을 이용한 실험이 48편(90.6%), rabbit을 이용한 실험이 4편(7.5%), dog을 이용한 실험이 1편(1.9%)으로 rat을 이용한 실험이 가장 많은 부분을 차지하였다.

기기분석을 바탕으로 한 사물탕 내 지표물질 정성·정량 분석에 관한 논문은 총 6편으로 이 중 HPLC/DAD를 이용한 방법이 2편, HPLC/MS를 이용한 방법이 1편, GC를 이용한 방법이 2편, GC/MS를 이용한 방법이 1편으로 주로 HPLC와 GC가 분석에 사용되었음을 알 수 있었다.

효능 실험에 관한 논문은 크게 생물학적 효능 실험과 임상 효능 실험으로 분류하였다. 생물학적 효능 실험 논문에서는 심혈관 기능 및 혈액 순환 개선에 관한 논문이 11편(17.7%), 빈혈 개선에 관한 논문이 7편(11.3%), 뇌 조직 및 신경 보호에 관한 논문이 6편(9.6%), 면역 조절에 관한 논문이 6편(9.6%), 항암 효과에 관한 논문이 5편(8.1%), 스트레스 억제 효과에 관한 논문이 4편(6.4%), 방사선 방호 효과에 관한 논문이 4편(6.4%), 운동피로 회복에 관한 논문이 3편(4.8%), 염증 및 알러지 억제 효과에 관한 논문이 2편(3.2%), 항산화 활성에 관한 논문이 2편(3.2%)으로 사물탕에 관한 다양한 효능 실험이 보고되었고, 이 밖에 위 주제별 분류에 적용되지 않은 기타 논문들이 총 12편이었다(Fig. 5).

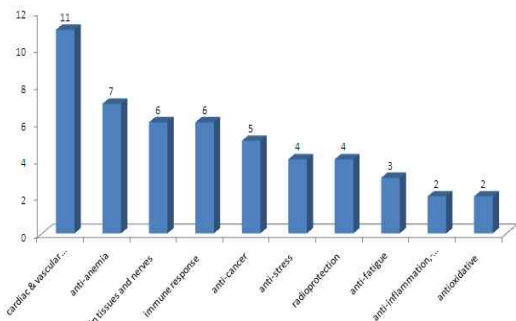


Fig. 5. Distribution of paper classified by biological studies

임상 효능 실험에 관한 논문은 총 3편으로 실험군-대조군 실험이 1편, 실험군간 비교 실험이 2편으로 모두 약물 투여에 의한 임상적 수치 변화와 관련된 논문이었다.

이를 종합해 보면, 사물탕에 관한 총 77편의 논문을 검색하였고, 문헌 논문과 학위논문 중복 논문을 제외한 실험 및 임상 연구 논문 67편을 분석한 결과, 국내에서 발행된 논문은 58편이었고, SCI 등재 논문을 포함한 국외 발행 논문은 9편으로 국내에서 발행된 논문이 많은 것을 알 수 있었다. 그리고 1978년 처음으로 실험논문이 보고된 후 지속적으로 연구 증가 추세를 보였으며, 특히 1996년도 이후 급격하게 관련 실험 연구가 증가함을 알 수 있었다. 연구 분야별로는 실험동물과 세포주를 이용한 생물학적 효능 실험이 58편으로 가장 많았고, 기기분석을 바탕으로 한 처방 내 지표물질 정성·정량 실험이 6편, 임상 시험이 3편으로 보고되었다. 생물학적 효능 실험에 사용된 실험동물로는 rat을 이용한 논문이 90.6%로 가장 많은 비율을 차지하였다.

6편의 기기분석에 관한 논문을 살펴본 결과, 주로 HPLC와 GC를 이용한 지표물질 정성·정량 분석이 대부분이었다. HPLC 분석에는 약의 지표물질인 gallic acid, albiflorin, paeoniflorin, benzoic acid, 당귀와 천궁의 지표물질인 ferulic acid, 숙지황의 지표물질인 5-HMF(5-hydroxymehtyl-2-furaldehyde) 등이 사용되었고, GC 분석에는 휘발성 정유 성분과 ligustilide, ester기를 포함한 화합물 등이 검출되어 한약재 및 처방의 품질관리와 처방의 안정성을 확립하는데 이러한 기기분석을 통한 지표물질 정성·정량 분석이 적합하게 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

58편의 생물학적 효능 실험에 관한 논문을 살펴본 결과, 혈압감소, 혈전제거 등의 혈액 순환 개선 효과와 혈관 이완 효과 및 혈관 내피세포의 산화적 손상 회복 효과 등의 심혈관 기능 개선효과가 가장 많이 보고되어 혈행 개선에 유의한 효과가 있는 것을 알 수 있었다. 그리고 용혈성 빈혈, 간기능 부진으로 인한 빈혈에 대해 적혈구 수, 혈중 hemoglobin 농도, hemocrit 수치, 혈소판 수 등이 증가하여 빈혈 개선 효과를 보였고, 산소자유기에 의한 신경독성, 뇌허혈 시 발생하는 신경 세포 손상에 대한 방어 효과를 통해 뇌 조직 및 신경의 산화적 손상에 대한 보호효과가 있는 것을 알 수 있었다. 또한 림프구 증가, IgG 항체 형성, macrophage 활성 증가, TH1 림프구 활성 증가 등의 면역 조절 효과를 나타냈고, 항암 효과 또한 유의하게 나타났다. 게다가 구속스트레스나 寒 또는 熱 스트레스에 대한 억제 효과, 방사선 방호 효과, 운동피로 회복 효과, 염증 및 알러지 반응에 대한 억제 효과, 항산화 효과 등이 보고되었다. 이밖에도 이뇨, 진통, 수면시간 연장, 위점막 보호, 체온조절, 자궁 수축 억제, 기아회복 증가, 골다공증 개선, 임신 촉진, 간세포 보호, 척수손상 회복, 줄기세포 증식 효과 등 다양한 효능 실험에서 유의한 효능을 나타내었다.

3편의 임상 시험을 분석한 결과, 운동 피로 회복, 혈장 내 norepinephrine 함량 증가를 통한 불면 개선 효과, 혈청 내 osteocalcin과 골밀도 측정을 통한 골다공증 개선 효과 등을 나타내었다.

생물학적 효능 실험 결과, 사물탕의 주된 효능인 補血과 活血에 대응될 수 있는 혈액 순환 개선, 빈혈 개선 등이 주된 실험 내용으로 확인되었고, 최근 중요성이 대두되고 있는 뇌 손상 보호에 관한 실험도 중요한 의의를 가질 수 있었으며, 이밖에 면역증진이나 암세포 억제 효능 등도 血의 체내 滋養 기능에 대응될 수 있는 근거로 활용할 수 있다고 판단하였다. 이에 더하여 부인과 질환 중 월경부조 및 출혈에 관계된 증상, 출산 후 혈허로 인한 증상 등에 대한 연구가 추가된다면 사물탕 효능에 관한 실험 및 임상 연구 근거를 추가로 확보 할 수 있을 것으로 보인다. 다만 처방의 효능에 대한 주된 실험이 동물실험 실험이라는 점과 이러한 동물 실험이 실제 임상 실험과 연계점을 찾기 어려운 점 등 앞으로 보완해 나가야 할 부분이 있으므로, 본 연구를 통해 이러한 부분이 해결될 수 있는 발판을 마련할 수 있을 것으로 사료된다.

결론

사물탕 투약의 과학적 근거를 확보하기 위하여 국내외 발표

논문 67편을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

사물탕에 관한 67편의 논문 중에서 58편은 국내에서 발표되었고, 9편은 국외에서 발표되었으며 이 중 8편은 SCI에 등재된 논문이었다. 생물학적 실험에 기반한 논문이 58편으로 가장 많은 비율을 차지하였고, 기기분석을 통한 성분 분석에 관한 논문이 6편, 임상 시험에 관한 논문이 3편이었다. 성분 분석을 통해 gallic acid, albiflorin, paeoniflorin, benzoic acid, ferulic acid, 5-HMF 등이 지표물질로 설정되어 정성·정량 분석에 사용되었다. 생물학적 실험을 통해 사물탕에 심혈관 기능 및 혈액 순환 기능 개선 효과, 빈혈 개선 효과, 뇌 조직 및 신경 보호 효과, 면역 조절 효과, 항암 효과, 항스트레스 효과, 방사선 방호 효과, 운동 피로 회복 효과, 염증 및 알러지 억제 효과, 항산화효과 등이 있는 것으로 보고되었다. 임상 시험을 통해서 운동 피로 회복 효과, 불면 개선 효과, 골다공증 개선 효과 등이 있는 것으로 보고되었다.

참고문헌

1. 陳師文. 太平惠民和劑局方. 北京, 人民衛生出版社, pp 179-180, 1985.
2. 韓醫科大學 方劑學教授 共編著. 方劑學. 永林社, p 287, 2003.
3. Sheng, Y.X., Li, L., Wang, C.C., Li, Y.Y., Guo, D. Solid-phase extraction-liquid chromatography method for the determination and pharmacokinetic studies of albiflorin and paeoniflorin in rat serum after oral administration of Si-Wu decoction. *Journal of Chromatography B*. 806: 127-132, 2004.
4. Sheng, Y.X., Li, L., Wang, Q., Guo, H.Z., Guo, D.A. Simultaneous determination of gallic acid, albiflorin, paeoniflorin, ferulic acid and benzoic acid in Si-Wu decoction by high-performance liquid chromatography DAD method. *Journal of Pharmaceutical and biomedical analysis*. 37: 805-810, 2005.
5. 최성모. 四物湯과 四君子湯의 煎湯방법의 차이에 관한 GC 분석 실험. *동의생리병리학회지* 20(3):634-637, 2006.
6. 최성모. 四物湯과 四君子湯의 전당액과 그 증류액에 대한 GC 분석 실험. *동의생리병리학회지* 20(4):942-945, 2006.
7. 유영범, 김미정, 황대선, 하혜경, 마진열, 신현규. HPLC-MS/MS에 의한 사물탕의 지표성분 분석. *대한본초학회지* 22(2):97-102, 2007.
8. Zeng, H.P., Wang, T.T., Chen, W., Wang, C.Y., Chen, D.F., Shen, J.G. Characterization of chemical components in extracts from Si-Wu decoction with proliferation-promoting effects on rat mesenchymal stem cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 16: 5109-5114, 2008.
9. 姜昌洙, 李景燮. 四物湯 煎湯液이 家兔의 血壓降下에 미치는 影響. *圓光漢醫大論文集*, 2: 145-158, 1984.
10. 裴晟漢, 南昌圭. 四物湯 및 構成 藥物이 家兔의 收縮血管에 미치는 影響. *대한한방내과학회지* 21(1):23-30, 2000.
11. 김형환, 이주호, 이제현, 안덕균, 박성규. 當歸의 種類에 따른 四物湯이 白鼠의 胸部大動脈 血管弛緩에 미치는 影響. *大韓本草學會誌* 16(2):29-34, 2001.
12. 朴性奎. 四物湯類가 白鼠의 胸部大動脈 血管弛緩에 미치는 影響. *慶熙大學校 韓醫學科 석사학위논문*, 2002.
13. 河智容, 崔昇勳, 安圭錫. 四物湯 및 四君子湯이 Endotoxin으로 誘發된 血栓症에 미치는 影響. *慶熙韓醫大論文集*, 11: 113-122, 1988.
14. 趙炳旭, 李京燮, 宋炳基. 四物湯 構成藥物이 抗血栓 및 抗 stress 效果에 미치는 影響. *大韓韓方婦人科學會誌* 12(2):41-74, 1999.
15. 李在成, 李京燮, 宋炳基. 四物湯 및 四物湯加減方 藥鍼의 效能에 關한 實驗的 研究. *大韓韓方婦人科學會誌* 14(1):1-26, 2001.
16. Yasuda, T., Takasawa, A., Nakazawa, T., Ueda, J. and Ohsawa, K. Inhibitory effects of urinary metabolites on platelet aggregation after orally administering Shimotsu-To, a traditional chinese medicine, to rats. 55: 239-244, 2002.
17. 南昌圭, 金瑩均, 文炳淳. 四物湯이 血管內皮細胞에 미치는 影響. *大韓韓方內科學會誌* 20(1):83-98, 1999.
18. 조권일, 정승원, 장재호, 이대용, 박세욱, 이인, 신선호, 문병순. 배양심근세포의 산화적 손상에 대한 사물탕의 방어효과. *대한한의학회지* 26(1):174-186, 2005.
19. 朴鍾雲. H₂O₂에 의한 배양심근세포고사에 미치는 사물탕의 방어효과. *원광대학교 한의학과 박사학위논문*, 2000.
20. 洪茂昌, 申致圭, 金完熙. 四物湯 投與가 家犬의 赤血球像에 미치는 影響에 關한 研究. *慶熙韓醫大論文集*, 1: 117-120, 1978.
21. 黃淳旭, 金廣中, 洪茂昌, 金完熙. 氣血에 미치는 四物湯, 補中益氣湯의 影響에 關한 實驗的 研究. *東醫生理學會誌* 4(1):55-67, 1989.
22. 李相弦. 四物湯 構成藥物의 配合이 白鼠의 溶血性 貧血에 미치는 影響. *원광대학교 한의학과 석사학위논문*, 1993.
23. 金相姬. 丹蔘 및 四物湯水針이 CCl₄로 간손상된 백서의 혈액에 미치는 영향. *원광대학교 한의학과 석사학위논문*, 1994.
24. 林錫麟. 四物湯과 四物湯 構成藥物이 血球減少症에 미치는 影響에 關한 研究. *大田大學校 韓醫學研究所 論文集*, 8(1):837-851, 1999.
25. Ryu, J.H., Yook, C.S. The effects of Sa-Mul-Tang (Si-Wu-Tang), a Traditional Chinese Medicine, on Phenylhydrazine-induced Anemic Rats. *The Journal of Applied Pharmacology* 9: 109-114, 2001.
26. 朴鍾雲, 李基商, 文炳淳. 四物湯이 老化白鼠 腦組織의 生化學的 變化에 미치는 影響. *大韓韓方內科學會誌* 19(1):185-201, 1998.
27. 鄭遇悅, 朴承澤, 成彊慶, 李星根. 신경세포성장인자로서 척수 운동신경세포의 손상에 미치는 한약제의 약물별 효능 및 기전에 관한 연구. *동의병리학회지* 12(2):40-48, 1998.
28. 金都煥. Nitric Oxide에 의해 유발된 C6 glial 細胞毒性에 대

- 한 四物湯의 防禦效果. 원광대학교 한의학전문대학원 석사 논문, 1999.
29. So, H.S., Oh, J.M., Chung, Y.T., Moon, Y.J., Kim, D.H., Moon, B.S., Lee, H.S., Baek, S.W., Park, C., Lim, Y.S., Kim, M.S., Park, R.K. The water extract of Samultang protects the Lipopoly-saccharide(LPS)/Phorbol 12-myristate 13-acetate(PMA)-induced damage and nitric oxide production of C6 glial cells via down-regulation of NF-κB. *General Pharmacology* 34: 303-310, 2000.
 30. 金光石. H₂O₂ 및 허혈성 손상에 의한 신경세포 고사에서 사물탕의 효과. 원광대학교 의학과 박사학위 논문, 2005.
 31. 鄭大永. 사물탕이 glutamate에 의한 해마세포의 손상에 미치는 영향. 원광대학교 한의학과 박사학위 논문, 2005.
 32. 金聖勳. 四君子湯, 四物湯 및 팔물탕이 Prednisolone으로誘發된 생쥐의 免役反應低下에 미치는 影響. 대한동의병리학회지 2: 42-59, 1987.
 33. 李秉烈, 安秉哲. 四君子湯 및 四物湯 藥鍼이 免役反應에 미치는 影響. 대한한의학회지 18(1):357-374, 1997.
 34. 崔允禎, 金璋顯. 四君子湯 및 四物湯이 methotrexate로 유발된 흰쥐의 면역기능저하에 미치는 영향. 대한한방소아과학회지 13(1):253-275, 1999.
 35. Tahara, E., Satoh, T., Toriizuka, K., Nagai, H., Nunome, S., Shimada, Y., Itoh, T., Terasawa, K., Saiki, I. Effect of Shimotsu-to(a Kampo medicine, Si-Wu-Tang) and its constituents on triphasic skin reaction in passively sensi-tized mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 68: 219-228, 1999.
 36. 金焘, 殷載淳, 宋正模. 四物湯이 腹腔 Macrophage의 食能에 미치는 영향. 大韓本草學會誌 14(2):75-80, 1999.
 37. 葉정열, 은재순. 사물탕이 임신 말기 생쥐의 면역능에 미치는 영향. 생약학회지 31(2):142-148, 2000.
 38. 李永宇. 四君子湯, 四物湯, 十全大補湯 및 補中益氣湯이 cisplatin 投與로 誘發된 體重減少와 血液變化에 미치는 影響. 방제학회, 3(1):81-124, 1992.
 39. 안희덕. 사물탕의 항암제 부작용 억제에 관한 실험적 연구. 동의병리학회지 10: 341-359, 1995.
 40. 은재순, 유동화, 권진, 오찬호. 사물탕이 L1210 세포 이식 및 항암제를 투여한 마우스의 면역세포에 미치는 영향. 생약학회지 29(2):110-119, 1998.
 41. Lian, Z.L., Niwa, K., Gao, J.C., Tagami, K., Hashimoto, M., Yokoyama, Y., Mori, H., Tamaya, T. Shimotsu-to is the agent in Juzen-taiho-to responsible for the prevention of endometrial carcinogenesis in mice. *Cancer letters*. 182: 19-26, 2002.
 42. Tagami, K., Niwa, K., Lian, Z.L., Gao, J.C., Mori, H., Tamaya, T. Preventive effect of Juzen-taiho-to on endometrial carcinogenesis in mice is based on Shimotsu-to constituent. *Biol. Pharm. Bull.* 27(2):156-161, 2004.
 43. 金度淳. 六味地黃湯 · 四物湯 · 四君子湯의 抗stress效果에 關한 實驗的 比較研究. 경희대학교 한의학과 박사학위논문, 1995.
 44. 강영건, 이태희. 寒, 熱, 拘束 스트레스에 대한 四君子湯, 四物湯, 六味地黃湯의 효과. 대한한의학방제학회지 10(2):97-112, 2002.
 45. 류종훈, 김민선, 황영선, 유창수. Elevated plus-maze를 이용한 신기환, 보중익기탕 및 사물탕의 항불안 효과. 응용약물학회지 9: 125-130, 2001.
 46. Hsu, H.Y., Ho, Y.H., Lim, C.C. Protection of mouse bone marrow by Si-Wu-Tang against whole body irradiation. *Journal of Ethnopharmacology* 52: 113-117, 1996.
 47. 李松垠. 방사선 조사 마우스에서 사물탕, 사군자탕 및 구성단미의 효과. 전남대학교 수의학과 석사학위논문, 2000.
 48. 양정아, 김성호, 김세라, 유영범, 조성기. 감마선조사 한약의 방사선보호 효능 안정성. 한국식품영양과학회지 29(3):506-512, 2000.
 49. 吳憲. 대표적 생약의 방사선 장해 경감 효과에 관한 형태학적 연구. 전남대학교 수의학과 박사학위논문, 2002.
 50. 오대성. 生脈散 및 四物湯이 運動持續能力 向上에 미치는 影響. 우석대학교 논문집, 18: 79-94, 1996.
 51. 朴演鎔, 朴東一. 四物湯 및 四物湯合加味不換金正氣散이 흰쥐의 運動疲勞 恢復에 미치는 影響. 생명과학회지 8(3):241-248, 1998.
 52. 金亨俊, 李京燮, 宋炳基. 四物湯 構成藥物이 抗疲勞效果에 미치는 影響. 大韓韓方婦人科學會誌 13(1):54-93, 2000.
 53. 崔仁暎. Anti-inflammatory effect of Samultang in human mast cell line HMC-1. 원광대학교 한약학과 박사학위논문, 2005.
 54. 林昌新. 四物湯이 알러지 염증반응에 미치는 영향. 경희대학교 한의학과 석사학위논문, 2006.
 55. 김윤선, 임영희, 왕수경, 윤숙자, 박춘란. 사물탕의 이화학적 품질특성 및 항산화 효과. 한국식품영양과학회지 28(5): 990-996, 1999.
 56. 박찬희, 이정환, 이상현. 시스플라틴 이독성에서 사물탕의 보호효과. 동의생리병리학회지 21(1):214-218, 2007.
 57. 이성환, 임성우. 알코올로 유발된 생쥐의 위점막손상에 대한 사물탕의 보호효과. 대한한의학회지 25(3):1-11, 2004.
 58. 朴炫局, 申玟圭. 家免의 利尿와 尿成分 變化에 미치는 五苓散 및 四物湯의 影響. 東西醫學, 10: 18-27, 1985.
 59. 朱榮丞, 安文生. 四物湯이 Rat 體溫變化에 미치는 影響. 全州 又石大學 論文集, 11: 209-223, 1989.
 60. 金羊鎬. 四君子湯, 四物湯 및 八物湯이 白鼠 子宮筋의 收縮力과 自發運動에 미치는 影響. 원광대학교 한의학과, 1991.
 61. 姜政秀, 成樂箕, 申玟奎. 飢餓恢復時 代謝基質 · 호르몬 · 血液成分變化에 미치는 四君子湯, 四物湯 및 八物湯의 效果. 東醫生理學會誌 9-2(11):35-60, 1994.
 62. 李相坤, 權寧奎, 金廣中, 金完熙. 四物湯과 六味地黃湯이 卵巢摘出로 誘導된 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響. 慶山大學校

- 韓醫科大學 附設 濟韓東醫學術院 論文集, 1(1):31-48, 1999.
63. 曹禎焄, 李京燮, 宋炳基. 생쥐의 體外受精(IVF) 各 段階에 對한 四物湯의 效果. 大韓韓方婦人科學會誌 13(1):99-110, 2000.
64. Kim, Y.C., Lee, J.H., Woo, H.J. Effect of Samul-tang (Siwu-tang) on procollagen synthesis in cultured murine hepatic non-parenchymal cells. Korean Journal of Oriental medicine. 24(4):120-126, 2003.
65. Lee, K.T., Kim, Y.S., Ryu, H.R., Jo, H.K., An, J.J., Namgung, U., Seol, I.C. Regulatory effects of Samul-Tang on axonal recovery after spinal cord injury in rats. Korean Journal of Oriental Physiology & Pathology 20(5):1303-1310, 2006.
66. 마진열, 유영범, 하혜경, 황대선, 신현규. SD 랫트를 이용하여 四物湯의 아급성 독성에 관한 연구. 동의생리병리학회지 22(1):137-141, 2008.
67. 류성환, 윤진환, 정일규. 사물탕 급성투여가 점증부하운동시 젖산, 암모니아 및 혈구성분에 미치는 영향. 한국사회체육학회 학술대회, pp 83-94, 2001.
68. 池峯秀. 四物湯 및 四物湯加菖苳子方이 人體의 血漿 Norepinephrine에 미치는 影響. 원광대학교 한의학과 석사 학위논문, 1994.
69. 嚴載元, 鄭錫熙, 李鍾秀, 金性洙, 申鉉大. 補中益氣湯과 四物湯이 骨多孔症에 미치는 臨床的 研究. 한방재활의학과학회지 9(1):59-74, 1999.