

# EBM 기반구축을 위한 사군자탕 연구 문헌 정량 분석

김정훈 · 이준경 · 신현규\*

한국한의학연구원 표준화연구본부 한약EBM연구센터

## Analysis of Studies on Sagunja-tang(Sijunzi-tang) to Establish the Fundament for Evidence Based Medicine

Jung Hoon Kim, Jun Kyoung Lee, Hyeun Kyoo Shin\*

*Herbal Medicine EBM Research Center, Standard Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine*

To establish the fundament for EBM of Traditional Korean Medicine, the papers on Sagunja-tang(Sijunzi-tang) frequently used in medical institutions of Traditional Korean Medicine were analyzed through researching domestic and international papers. The papers were classified by the registration of domestic or international journals, the year of publishment, experimental fields and the kinds of studies on biological activities. Of total 228 papers on Sagunja-tang(Sijunzi-tang), 121 volumes were selected according to creteria. 47 volumes were published in domestic journals, 71 in Chinese journal, 2 in Japanese journal, and 1 in Taiwan journal. The papers on instrumental analyses were preceeded by HPLC, MS, GC with standard compounds of herbal medicine in Sagunja-tang(Sijunzi-tang). The papers on biological activities of Sagunja-tang(Sijunzi-tang) showed improvement of gastrointestinal activity and blood circulation, immunoactivity, anti-cancer, anti-oxidant, anti-fatigue, anti-stress, pharmacokinetics, hepatic protection, radioprotection, muscular activity, hematopoiesis and nontoxic effect. Further studies including gastrointestinal disorder, immune related disease, cancer, oxidative injury and pharmacokinetic study need to be preceeded to establish the fundament for EBM of Sagunja-tang(Sijunzi-tang).

Key words : Sagunja-tang(Sijunzi-tang), Evidence Based Medicine(EBM), instrumental analysis, biological activity

### 서론

오늘날, 환자 진료에 있어 과학적인 임상 자료와 통계적인 분석 증거를 바탕으로 의료 행위를 하려는 근거 중심의학(evidence based medicine, EBM)이 대두되고 있다. 이에 한의학 또한 한약 및 침구치료 등에 있어서 한의학 문헌 기록에 근거한 의료행위를 하는 가운데, 현대 과학적인 연구 방법을 이용한 투약 및 시술의 과학적 근거 확립의 필요성이 제기되어 여러 연구가 진행되고 있다. 따라서 본 연구에서는 한의학의 여러 시술 중에 한약 처방의 가장 기본인 사군자탕의 기존 연구 자료를 확보하여, 과학적인 근거를 제시할 수 있는 문헌 분석 연구를 수행하였다.

사군자탕은 宋代 陳師文이 편찬한 《太平惠民和劑局方·卷

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

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

· 접수 : 2010/02/02 · 수정 : 2010/04/05 · 채택 : 2010/04/10

之三·新添諸局經驗秘方》에서 최초로 기재되었고 처방은 人蔘, 白朮, 白茯苓, 甘草으로 구성되었다. 益氣健脾하는 효능으로 주로脾胃의 氣虛로 面色萎白, 語聲低微, 四肢無力, 食少 혹은 便溏하고, 舌質淡, 苔薄白하며 脈細緩 등의 증상을 치료하여,脾胃 氣虛로 인해 運化力이 부족해서 발생하는 모든 증상에 적용되는 처방이다<sup>1)</sup>.

본 연구에서는 사군자탕에 대한 EBM 구축의 일환으로 기존에 발표된 국내·외 실험 연구 논문들을 분석하였고, 이를 바탕으로 사군자탕에 대한 투약 근거를 확립하고자 하였다.

### 연구대상 및 방법

#### 1. 자료수집 및 검색어

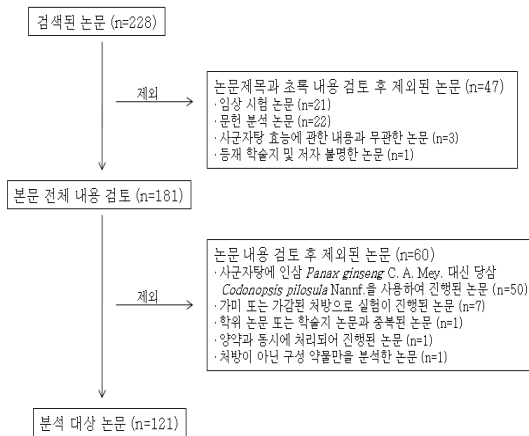
국내 자료는 국회도서관과 한국교육학술정보원, 한국과학기술정보연구원, 과학기술정보통신서비스, 대구한의대도서관, 전통의학정보포털 등의 웹사이트에서 '사군자탕'을 주제로 검색하

어 수집하였다.

국의 자료는 Pubmed, Sciencedirect, 中國知識基礎設施工程, National Institute of Informatics Scholarly and Academic Information Navigator, Japan Science and Technology Information Aggregator, Electronic 등의 웹사이트에서 ‘사군자탕’의 한국어식 영문표기 ‘Sagoonja-tang’, ‘Sagunjatang’, ‘Sagunja-tang’, ‘Sakoonjatang’, ‘Sakoonja-tang’, ‘Sakunjatang’, ‘Sakunja-tang’와 중국어식 영문표기 ‘Sijunzitang’, ‘Sijunzi-tang’, 그리고 일본어식 영문표기 ‘Shikunshito’, ‘Shikunshi-to’ 등을 주제로 검색하여 수집하였다.

2. 분석 대상 논문 선정

사군자탕을 주제로 발표된 국내 학위 논문 및 국내·외 학술지를 대상으로 하였다. 본 논문에 사용된 논문을 선정하는 과정은 Scheme 1에 나타내었다. 분석에 사용된 논문은 국내 논문의 경우 1975년부터 2009년까지 출판된 것으로 선정하였고, 중국에서 발행된 논문의 경우 전문을 구할 수 있는 1993년도부터 2009년까지 출판된 것으로 선정하였다. 일본과 타이완에서 발행된 논문도 1990년도 이후 출판된 것으로 선정하였다.



Scheme 1. Flow chart of paper selection.

3. 분석방법

수집되어 채택된 총 121편의 논문을 대상으로 연도별, 사용된 효능 검색 시스템별, 실험동물 및 방법, 효능 주제별로 구분하였고, 주제 구분에 있어 한 논문에 두 가지 이상의 주제를 동시에 다루는 논문은 각각 해당되는 내용에 포함시켰다.

결 과

사군자탕에 관한 연구 논문을 분석한 결과는 다음과 같다.

1. 기기분석 실험 분석

1) 지표성분 분석 연구

기기분석을 이용한 성분 연구는 주로 HPLC(high performance liquid chromatography)를 이용하여 이루어졌고, 사군자탕 구성 약물의 지표성분에 대한 정량분석 등의 연구가 보고되었다(Table 1). 이 중 Liu 등<sup>5)</sup>은 HPLC/MS/MS(mass spectrometry)를 이용하여 사군자탕 내 지표물질 중 ginsenoside Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2, R0, liquiritigenin-7-4'-O-diglucoside, liquiritigenin-4'-O-apiosyl-(1→2)glucoside, glycyrrhizic acid 등을 검출하였고, 이 중 Rf에 대한 Rg1, Re, Rb1의 비율과 triterpenoid m/z 985 성분에 대한 m/z 919 성분의 비율 및 flavonoid liquiritigenin-4'-O-apiosyl-(1→2) glucoside에 대한 flavonoid 성분의 비율이 각각 인삼(Panax ginseng)과 감초(Glycyrrhiza uralensis)에서보다 사군자탕 내에서 증가하였고, liquiritigenin-4'-O-apiosyl-(1→2) glucoside에 대한 m/z 735 성분의 비율은 감초에서보다 사군자탕 내에서 감소한 것으로 보고하였다.

2) 전탕 분석 연구

최<sup>6,7)</sup>는 GC(gas chromatography)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. 박<sup>8)</sup>은 ICP(inductively coupled plasma)와 MA(mecury analyzer)를 이용하여 사군자탕의 개별 약재 재료, 탕약 및 전탕 후 찌꺼기 내에서 중금속(As, Pb, Cd, Hg) 함량을 분석하였다(Table 2).

Table 2. Contents of heavy metals in Sagunja-tang(Sijunzi-tang)

Sample	Content (ppm)			
	As	Cd	Pb	Hg
감초	0.723	0.019	0.871	0.001
복령	0.369	N.D.a	0.338	0.004
백출	0.703	0.076	0.059	0.001
인삼	0.709	0.085	0.104	0.003
전탕액	0.016	N.D.	0.007	0.002
전탕 후 찌꺼기	0.403	0.069	0.020	0.006

<sup>a</sup> N.D. : Not Detected

Table 1. Quantitative analysis of Sagunja-tang(Sijunzi-tang)

Author(year)	Column	Mobile phase	Flow rate	Detector	Temp.	Reference compound
이 등 <sup>2)</sup> (2000)	μBondapak C18 (3.9×300 mm)	MeOH:water=1:2	1.0 mL/min	UV 254 nm	room temp.	glycyrrhizin, 40.9% in SGJT <sup>a</sup>
姚 등 <sup>3)</sup> (2001)	Hypersil C18 (4.6×250 mm, 5 μm)	ACN:water=3:7	1.5 mL/min	UV 203 nm	40℃	ginsenoside Rb <sub>1</sub> , 32.66 μg/mL in SGJT
Liu 등 <sup>4)</sup> (2005)	YMC ODS AL column (2.0×100 mm, 5 μm)	ACN:water (0.04% formic acid)	200 μL/min	UV 280 nm 368 nm	38℃	liquiritigenin 7%, liquiritin 9%, isoliquiritigenin 7%, isoliquiritin 7% in SGJT
Liu 등 <sup>5)</sup> (2006)	Zorbox 300SB-C3 (2.1×150 mm, 5 μm)	ACN:water (5 nM ammonium acetate-0.8% acetic acid)	200 μL/min	MS	38℃	ginsenoside Rg <sub>1</sub> , Re, Rb <sub>1</sub> , Rc, Rb <sub>2</sub> , R <sub>0</sub> , liquiritigenin-7-4'-O-diglucoside, liquiritigenin-4'-O-apiosyl-(1→2)-glucoside, glycyrrhizic acid

<sup>a</sup> abbreviation : Sagunja-tang

2. 약물동력학적 연구 분석

투여한 약물의 생체 내 분포 정도와 시간에 따른 사군자탕 구성 성분의 함량 변화를 HPLC를 통해 분석하는 약물 동력학적 연구에 대한 결과는 Table 3과 같다.

3. 독성 연구 분석

독성연구에 대한 결과는 Table 4와 같다.

4. 생물학적 효능 실험 분석

전체적인 생물학적 활성 실험에서 확인한 효능은 위장관 활성, 면역활성, 항암효과, 항산화효과, 항피로효과, 항스트레스 효

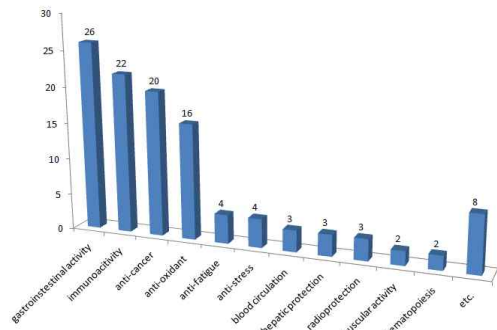


Fig. 1. Distribution of papers classified by biological activities.

과, 혈액순환 개선, 간보호 효과, 방사선 방호효과, 평활근 운동 조절, 조혈작용 등으로 분류되었다(Fig. 1). 각 효능별 논문의 구체적인 내용은 다음과 같다.

1) 위장관 활성 증진 효과

위장관 활성에 관한 실험은 주로 위장관 운동 조절, 위장관 점막 세포 손상 회복, 소화흡수 증진, 장내 미생물 증식 조절 등의 분야에서 보고되었다(Table 5).

2) 면역 증진 효과

면역활성 증진 측면에서 사군자탕은 주로 면역세포 증식, cytokine 분비 조절, DNA 합성 조절 등의 효능이 있는 것으로 보고되었다(Table 6).

3) 항암 효과

사군자탕의 항암 효과에 대해서는 주로 백혈병, sarcoma 180, 위암, 자궁암, 복수암, 방광암, 간암 등에 대해 실험한 논문이 대부분이었고, 항암제 부작용 감소에 관한 논문도 보고되었다(Table 7).

4) 항산화효과

사군자탕의 항산화 효과에 대해서는 주로 항노화 효과와 산화적 손상에 대한 방지에 관한 논문이 많이 보고되었다(Table 8).

5) 기타 생물학적 활성

운동피로회복, 항스트레스, 혈액순환 향상, 약물동력학, 간보호, 방사선 방호, 평활근 운동기능향상, 조혈작용, 독성에 관한 연구 등 다양한 생물학적 활성에 관한 연구가 진행되었다(Table 9).

Table 3. Pharmacokinetic analysis of Sagunja-tang(Sijunzi-tang)

Author (year)	Column	Mobile phase (Detection)	Design (animal)	Method	Induction (Symptom)	Measurement of evaluation	Country
任 등 <sup>9)</sup> (1997)	-	-	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	reserpine (脾虛症)	소장 조직과 혈장 내 motilin 함량, 혈액 내 tetramethylpyrazine phosphate의 α(h-1), β(h-1), K10(h-1), K12(h-1), K21(h-1), t1/2ka(h), Ka(h-1), t1/2α(h), t1/2β(h), AUC, Cmax, 시간별 혈청 내 농도	China
Huang 등 <sup>10)</sup> (2000)	Shim-Pack CLC-ODS (4.6×150 mm, 5 μm)	MeOH:water=72:28 (UV 280 nm)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	-	시간별 혈액 내 glycyrrhizin 함량	China
張 등 <sup>11)</sup> (2000)	Intersile ODS-3 (4.6×150 mm, 5 μm)	MeOH:water:acetic acid=80:19:1 (UV 250 nm)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	-	시간별 혈액 내 glycyrrhizin 함량	China

Table 4. Toxicological studies of Sagunja-tang(Sijunzi-tang)

Author (year)	Design (animal)	Method	Induction (Symptom)	Measurement of evaluation	Country
마 등 <sup>12,13)</sup> (2007)	in vivo (mouse, rat)	사군자탕액 경구투여	이급성 독성여부	사망동물, 독성증상, 체중변화 부검시 이상병변, 음수 및 사료 섭취량 변화, 안저이상 변화, 뇨량 및 요의 화학적 변화, 백혈구 및 적혈구, 혈액 응고시간, 장기무게, cortical vacuolation, 덧부신조직, interstitial pneumonia, hemorrhagic alveolus, chronic inflammation	Korea

Table 5. Papers on gastrointestinal activities of Sagunja-tang(Sijunzi-tang)

biological activity	Author (year)	Design (animal)	Method	Induction(Symptom)	Measurement of evaluation	Country
위장관 운동 조절	任 등 <sup>14)</sup> (1994)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	reserpine(脾虛症)	jejunum 조직 및 혈장 motilin 함량, rectum 내 PGE2 함량	China
	彭 등 <sup>15)</sup> (1995)	in vivo (mouse, rat)	사군자탕액 경구투여	식초투여(脾虛症)	pepsin 활성도, 효소과립량, 위 연동운동 정도, 혈청 D-xylose 함량	China
	易 등 <sup>16)</sup> (1997)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	소송기탕 투여(脾虛症)	혈당농도, 자발적 활동도, 간 미토콘드리아의 산화적 인산화, 호흡조절비율(RCR), 간세포 에너지 부하량	China
	任 등 <sup>17)</sup> (2000)	in vivo (rat)	사군자탕, 육미지황탕액 경구투여	reserpine(脾虛症)	gastric emptying rate, 혈장 및 시상하부의 motilium, somatostatin, cholecystokinin 함량	China
	王 등 <sup>18)</sup> (2001)	ex vivo (rabbit)	적출 십이지장에 사군자탕 CHCl <sub>3</sub> , EA, n-BuOH 분획물 처리	acetylcholine, barium chloride (십이지장의 경련성 수축), adrenaline(소장 운동)	십이지장 자발성 운동, 경련성 수축도, 소장의 활동성	China

biological activity	Author (year)	Design (animal)	Method	Induction(Symptom)	Measurement of evaluation	Country
위장관 운동 조절	葉 등 <sup>19)</sup> (2002)	ex vivo (rat)	적출 위장, 십이지장에 사군자탕 EA, n-BuOH, 물 분획물 처리	GPS(gastrointestinal pressure system) 이용	위장 및 십이지장 운동성	China
	張 등 <sup>20)</sup> (2002)	ex vivo (rat)	적출한 위장에 사군자탕 물추출물 처리	acetylcholine(위장 근육 수축), atropine(위장 근육 이완)	위장 수축 압력	China
위장관 점막 세포 보호	彭 등 <sup>21)</sup> (1995)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	식초투여 (脾虛症, 위장 점막 손상)	위의 체중, 섭취량, 자발활동, 대변 형태, 위장관 점막 상피세포 손상 정도	China
	彭 등 <sup>22)</sup> (1996)	in vivo (rat, mouse, rabbit)	사군자탕액 경구투여	식초투여(脾虛症, 위장관 공장 점막 손상)	위장관 점액 당단백, 상피세포 신생 정도, 위세포선립체의 succinate dehydrogenase와 공장세포막의 Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATP활성, 혈청 lipidperoxides 및 superoxide dismutase, 음식섭취량, 자발성 운동도, 腹脹과 대변, 장간막내 모세혈관 직경과 개방 혈관 수, 위점막 혈류량, 혈청 gastrin과 혈장 및 위액 내 PGE2 함량	China
	易 등 <sup>23)</sup> (1997)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	대승기탕 투여 (脾虛症, 위점막 손상)	위벽세포 손상 정도, 산성도, carbonic anhydrase, surcinic dehydrogenase, ATPase 활성도, gastrin, motilin 및 glucagon 함량	China
	易 등 <sup>24)</sup> (1998)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	ethanol, cholesterol, 대승기탕 투여	세포막(위점막세포막, 적혈구세포막, 간세포 내 mitochondria)의 점도	China
	姚 등 <sup>25)</sup> (1999)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	reserpine(脾虛症)	위저(胃低), 십이지장, 공장, 결장(結腸) 내 세포의 BrU 양성 세포수	China
	劉 등 <sup>26)</sup> (2000)	in vivo (mouse)	사군자탕 총다당(總多糖) 경구투여	cyclophosphamide (소장 점막 손상)	소장 점막 내 Peyer's patch 수 증가, Peyer's patch 내 총 세포수, CD3와 IgA 세포, 세포 apoptosis	China
裴 등 <sup>27)</sup> (2005)	in vivo (mouse)	사군자탕, 이진탕, 육군자탕액 경구투여	indomethacin (위점막 손상)	위 점막의 출혈성 미란과 궤양, Hsp70(heat shock protein 70), BrU 양성반응, NF-κB p65 양성반응, I-κB, iNOS mRNA 발현	Korea	
韓 등 <sup>28,29)</sup> (2006)	in vitro	사군자탕 총다당 처리	IEC-6(소장 상피세포주)	세포이동, 세포증식	China	
위장관 소화 흡수 조절	張 등 <sup>30)</sup> (2002)	in vivo (mouse)	사군자탕 BuOH 분획물 경구투여	番瀉葉 (Cassia angustifolia VAH.)	설사 정도	China
	高 등 <sup>31)</sup> (2003)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여, 위장 내 직접 투여	대황 물추출물(脾虛症)	혈장 내 적혈구, 헤모글로빈, 백혈구, 망상적혈구 농도, 위산분비량	China
	任 등 <sup>32)</sup> (2005)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여 후 회장(回腸) 적출	대황 물추출액(脾虛症)	회장 침수(沈水) 비율	China
	邢 등 <sup>33)</sup> (2007)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	대승기탕과 ursodeoxycholic acid (脾氣虛형 위축성위염)	위점막 혈류량, 혈청 내 superoxide dismutase, malondialdehyde 함량	China
	劉 등 <sup>34)</sup> (2007)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	대황 물추출액(脾虛症)	노 중 D-xylose, 뇌하수체 및 결장 점막 내 somatostatin, cholecystokinin-8 함량	China
	장내 미생물 증식 조절	楊 등 <sup>35)</sup> (2006)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	γ-선 조사	맹장 내 bifidobacterium, lactobacillus, enterobacter, enterococcus, 장 점막 옹모 밀집도, 간으로 역위된 세균수
鞠 등 <sup>36-39)</sup> (2003, 2007)	in vivo (mouse)	사군자탕액, 나노입자 분말 경구투여	Lincomycin Hydrochloride 투여	소장 내 bifidobacterium, lactobacillus, enterobacter, enterococcus 개체수, 혈액 내 acetic acid 함량, 혈중 pH, 간으로 역위된 세균수, 소장 점막 회복 정도	China	

Table 6. Papers on immunoactivities of Sagunja-tang(Sijunzi-tang)

biological activity	Author (year)	Design (animal)	Method	Induction(Symptom)	Measurement of evaluation	Country
면역세포 증식	林 등 <sup>40)</sup> (1987)	in vivo (rabbit)	사군자탕액 경구투여	항원 E. coli Ry 13 감작	체중, 적혈구 및 백혈구 수치, 혈청 총다백질량, 혈청 γ-globin량	Korea
	金 <sup>41)</sup> (1987)	in vivo (mouse, rabbit)	사군자탕, 사물탕, 팔물탕액 경구투여	prednisolone(면역억제), 면양적혈구 항원 감작	족저종창(足趾腫脹), 비장 세포의 Rosette 형성세포수, 적혈구 응집소가 및 용혈소, 항체생산세포 수치, Phagocytic index K, 비강(脾腔) 내 NK세포 활성화	Korea
	Xu 등 <sup>43)</sup> (1993)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	hydrocortisone(림프증식 억제), dinitrochlorobenzene(지연성 피부 과민증), 면양적혈구 감작, IV charcoal particle과 cyclophosphamide (면역 억제)	비장 림프구 증식, 지연성 피부 과민증, 용혈소 생산, 골수세포 clearance rate	China
	徐 <sup>44)</sup> 등 <sup>45)</sup> (1999)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	reserpine (면역억제, 脾虛症)	비장과 흉선 내 T 세포 수치	China
	이 등 <sup>46)</sup> (1997)	in vivo (rat)	사군자탕, 사물탕액 경구투여, 약침액 주입(脾俞穴 상응 부위)	methotrexate(면역 억제), 면양적혈구 항원 감작	혈중 백혈구 및 림프구, 경골 골수 림프구 수, 흉선조직 림프구 형태 및 밀도, IgG 항체 형성	Korea
	李 등 <sup>48)</sup> (2005)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	hydrocortisone(면역 억제)	복강 내 macrophage phagocytic activity, 간에서의 bacterial translocation	China
梁 등 <sup>49)</sup> (2005)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	-	체중, 흉선과 비장 무게 및 각 지수, 비장세포 IL-2 생산, 림프구 수치	China	

biological activity	Author (year)	Design (animal)	Method	Induction(Symptom)	Measurement of evaluation	Country
면역세포 증식	任 등 <sup>52)</sup> (2005)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	대황 물추출액(脾虛症)	간과 비장 내 대식세포 활성, 혈액 내 α-naphthylol acetate esterase 양성 반응 T-lymphocyte 비율	China
	吳 등 <sup>50)</sup> (2007)	in vivo (mouse)	사군자탕, 육미지황탕액 경구투여	cyclophosphamide (면역억제)	spleen index, 흉선세포수, 비장세포 apoptosis 수치	China
	邢 등 <sup>51)</sup> (2007)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	대승기탕, ursodeoxycholic acid (脾氣虛형 위축성위염)	혈액 내 CD3+, CD4+, CD8+ 세포 수치, 흉선 및 비장지수	China
	楊 등 <sup>52)</sup> (2008)	in vivo (mouse)	사군자탕 총다당 경구투여	cyclophosphamide (면역억제)	소장 점막 Peyer's patch, mesenteric lymph node, inguinal lymph node에서 CD3+, CD19+세포 수치 비율	China
cytokine 분비 조절	田 등 <sup>53)</sup> (1999)	in vitro	사군자탕 물추출물 처리	human peripheral blood mononuclear cell	IL-1β, IL-6, GM-CSF(granulocytemacrophage colony stimulating factor)와 TNF-α	Korea
	陳 등 <sup>54)</sup> (2001)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	alkylating agent(血虛症)	비장 림프구의 IL-2 수치	China
	楊 등 <sup>55,56)</sup> (2004)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	대황 물추출액(脾虛症)	비장 세포 IFN-γ mRNA, NF-ATc(Nuclear factor of activated T cells), IL-4 mRNA 발현정도	China
	溫 등 <sup>57)</sup> (2005)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	강제수영 부하(脾虛症)	혈청 내 gastrin, motilin, IL-4, IL-8, aldosterone 수치	China
	趙 등 <sup>58)</sup> (2007)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	reserpine(脾虛症)	jejunum 표면 TGF-β(Transfoming growth factor-β), TNF-α 발현수치	China
DNA 합성 조절	韋 등 <sup>59)</sup> (2000)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	reserpine(脾虛症)	비장세포 DNA 합성정도	China
	李 등 <sup>60)</sup> (2005)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	대황 물추출액(脾虛症)	T 세포 NF-ATc mRNA와 단백질의 발현정도	China

Table 7. Papers on anticancer activities of Sagunja-tang(Sijunzi-tang)

biological activity	Author (year)	Design (animal)	Method	Induction(Symptom)	Measurement of evaluation	Country
항암 활성	殷 등 <sup>61)</sup> (1997)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	L1210 cell 복강이식 (leukemia cell)	T-lymphocyte apoptosis, macrophage의 phagocytic activity 및 NO(nitric oxide) 생성	Korea
	한 등 <sup>62)</sup> (1997)	in vivo (mouse)	사물탕, 사군자탕, 십전대보탕, 보중익기탕액 경구투여	L1210 cell 복강이식 (leukemia cell)	암세포 apoptosis, mitochondrial transmembrane potential(Δψm), 복강 macrophage 활성	Korea
	安 등 <sup>63)</sup> (1994)	in vivo (mouse)	소요산, 소복축어탕, 사군자탕, 육미지황탕 액기스 경구투여	Sarcoma-180 복강이식 (복강암)	T 및 B 세포 백분율, lymphocyte transformation 및 interleukin-2 생산능	Korea
	王 <sup>64)</sup> (1998), 李 등 <sup>65)</sup> (2000)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	Sarcoma-180 복강이식 (복강암)	혈액 내 C3b receptor rosette, RBC immune adherence enhance factor, immune complexes rosette rate, RBC immune adherence inhibitor factor	China
	정 등 <sup>66)</sup> (2001)	in vitro	사군자탕, 사군자탕가반모 물추출물 처리	AGS(위암세포주)	위암세포 apoptosis, apoptosis 억제인자(bcl-2) 발현, 위암세포 분열 유전자(CDK1, Cdc2, Cyclin D1, PCNA, c-myc), apoptosis 관련 유전자(Bax, Bcl-XL, p53)	Korea
	趙 등 <sup>67)</sup> (2001)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	SGC-7901 이식(위암)	종양 성장, 종양 세포의 apoptosis index, 종양세포 형태(핵 염색질축, 세포막에서의 수포형성, apoptotic body 형성)	China
	Zhao 등 <sup>68)</sup> (2002)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	SGC-7901 이식(위암)	종양 성장, Apoptotic index, mutant p53 mRNA, bcl-2 mRNA 발현	China
	金 <sup>69)</sup> (1993)	in vitro	유근피, 사군자탕, 사군자탕가유근피 물추출물 처리	HeLa cell (자궁경부암 세포주)	세포 증식, 비장세포 유래 T-lymphocyte 증식정도	Korea
	Lian 등 <sup>70)</sup> (2006)	in vitro	십전대보탕, 사물탕, 사군자탕 물추출물 처리	Ishikawa cell (자궁내막암세포주)	세포독성, 세포내 hER-α mRNA 발현	China
	陳 등 <sup>71,72)</sup> (2004)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	SRS-82 피하 이식 (복수암)	종양 무게, 종양세포의 apoptosis 유도, bcl-2, MMP-2 mRNA 발현	China
항암 활성	李 등 <sup>73-75)</sup> (2005, 2006)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여, mitomycin C 병용투여	BTT739 세포 피하이식 (방광암)	종양 세포 세포핵 내 염색질 밀도, 핵막 주위에 염색질 응축, 종양 세포의 apoptosis, Fas/Fas ligand 발현, 암세포 성장	China
	徐 등 <sup>76)</sup> (2007)	in vitro	사군자탕 물추출물 처리	Bel-7402(간암세포주)	암세포 성장률	China
항암제 부작용 감소	殷 <sup>77)</sup> (1992)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여, mitomycin C 병용투여	HepG2(간암), A549(폐암), KHOS-Np(골암), A431(피부암), HeLa(자궁경부암)	A549 및 HeLa 세포 수치, 백혈구 수치, 흉선 중량, plaque forming cell 수치, T-lymphocyte 증식능	Korea
	李 <sup>78)</sup> (1992)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	cisplatin(항암제 부작용)	체중, 백혈구와 적혈구 및 혈소판 수치, 생존률	Korea
	清 등 <sup>79)</sup> (1995)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	mitomycin C 복강 투여 (골수독성)	대퇴 골수세포 colony-forming unit-megakaryocyte, colony forming unit-granulocyte/macrophage 수치	Japan
	殷 등 <sup>80)</sup> (1997)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	etoposide, vincristine, doxorubicin(항암병용투여)	흉선 T-lymphocyte의 apoptosis와 proliferation, CD4+및 CD8+세포 수	Korea

Table 8. Papers on antioxidative activities of Sagunja-tang(Sijunzi-tang)

biological activity	Author (year)	Design (animal)	Method	Induction(Symptom)	Measurement of evaluation	Country
항노화 효과	劉 등 <sup>81)</sup> (1995)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	D-galactose(노화)	혈청 MDA, SOD 함량, 回盲部 장관 내 bifidobacterium, lactobacillus, enterobacter, enterococcus 수치	China
	龔 등 <sup>82)</sup> (1995)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	O <sub>3</sub> (노화)	간세포 형태, 대뇌 피질 뇌혈관장벽 혈류 및 모세혈관 내피 상태, 신경교세포 상태	China
	楊 <sup>83)</sup> , 李 <sup>84)</sup> , 陳 등 <sup>85)</sup> (2005, 2006)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	D-galactose(노화)	뇌, 흉선, 비장 지수(무게mg/체중g), 혈청 및 심장과 간, 뇌 중 SOD, GSH, MDA 활성, telomerase 활성	China
산화적 손상 회복	趙 <sup>86)</sup> 와 김 등 <sup>87)</sup> (1999)	in vitro, ex vivo (rabbit)	토끼 혈액 내 호중구 분리, 신장 적출, 사군자탕 물추출물 처리	t-butyl hydroperoxide (산화적 손상)	호중구 내 superoxide 생성량, 신장조직 절편 내 MDA 함량	Korea
	趙 등 <sup>88)</sup> (1999)	ex vivo (rat)	사군자탕 물추출물 처리	t-butyl hydroperoxide (산화적 손상)	lactate dehydrogenase 누출량, MDA 함량	Korea
	이 등 <sup>3)</sup> (2000)	in vitro, ex vivo (mouse)	토끼 및 쥐 혈액 내 호중구 분리, 쥐 신장, 간 적출, 사군자탕 물추출물 처리	t-butyl hydroperoxide (산화적 손상), HgCl <sub>2</sub> , CCl <sub>4</sub>	호중구 활성 산소종 농도, 신장 및 간 조직 절편 세포 사멸율과 MDA 함량, 혈청 ALT 함량, creatinine 및 BUN 함량	Korea
	이 등 <sup>89,90)</sup> (1998)	in vitro (rat)	쥐에서 척수운동신경세포 분리, 사군자탕 물추출물 처리	xanthine oxidase, hypoxanthine(신경독성)	세포 생존률, 신경세포돌기 소실 여부	Korea
	龔 <sup>91)</sup> (1998)	in vitro	소의 폐동맥 혈관내피 세포주, 사군자탕 물추출물 처리	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (산화적 손상)	LDH 누출량, 세포활성도, thiobarbituric acid reactive substance 축적량, PAEC DNA 및 총단백질 함량	Korea
	樸 <sup>92)</sup> (2001)	in vitro	쥐심근세포주(H9c2), 사군자탕 물추출물 처리	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (심근세포 고사)	심근세포 생존률, DNA 분절현상, Bcl2 및 Bax 단백질량, 미토콘드리아 분포, 미토콘드리아 막전위	Korea
	조 <sup>93)</sup> (2001)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	HgCl <sub>2</sub> (급성 신장조직 손상)	혈청 creatinine 함량	Korea
	吳 등 <sup>94)</sup> (2007)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	cyclophosphamide (산화적 손상)	혈액 내 SOD, catalase, glutathione, MDA 함량	China
李 등 <sup>95)</sup> (2007)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	허혈-재관류(허혈손상)	혈청 및 뇌 내 SOD, MDA 함량 감소, 활성산소 제거율	China	

Table 9. Papers on biological activities of Sagunja-tang(Sijunzi-tang)

biological activity	Author (year)	Design (animal)	Method	Induction(Symptom)	Measurement of evaluation	Country
운동피로 회복	李 등 <sup>96)</sup> (1989)	ex vivo (rabbit)	토끼 대퇴근 소포체 적출, 사군자탕 물추출물 처리	-	근소포체 ATPase 활성화 에너지, ATP분자와 ATPase 효소간의 친화력	Korea
	南 등 <sup>97)</sup> (1991)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	하중 부하 후 강제 수영 (운동피로)	유영시간, 혈중 glucose 함량	Korea
	李 <sup>98)</sup> (1999)	in vivo (rat)	사군자탕, 사물탕, 팔물탕액 경구투여	강제 수영(운동 피로)	혈청 lactate, pyruvate, creatinine, nonesterified fatty acid, glucose 함량	Korea
	任 등 <sup>32)</sup> (2005)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	대항 물추출액(脾虛症), 저온(-15℃) 활동, 강제 수영(운동피로)	영하 15℃에서 활동률, 수영유지시간	China
항 스트레스	김 <sup>99)</sup> (1995)	in vivo (rat)	사군자탕, 육미지황탕, 사물탕액 경구투여	구속 상자(구속 스트레스)	혈중 norepinephrine, dopamine, triglyceride 함량	Korea
	강 등 <sup>100)</sup> (2002)	in vivo (mouse)	사군자탕, 육미지황탕, 사물탕액 경구투여	42℃ 수욕(열 스트레스), 4℃ 수욕(한 스트레스), coming tube(구속 스트레스)	혈중 corticosterone 농도	Korea
	조 등 <sup>101)</sup> (2003)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	42℃ 수욕(열 스트레스)	혈중 corticosterone 농도	Korea
	권 등 <sup>102)</sup> (2003)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	4℃ 수욕(한 스트레스)	혈중 corticosterone 농도	Korea
혈액순환 향상	金 <sup>103)</sup> (1977)	in vivo (rat, mouse)	사군자탕, 당귀음탕액 경구투여	Endotoxin(E. coli) (혈전증), hydrocortisone acetate(고점도 혈액)	혈소판 수치, 혈장 fibrinogen, prothrombin time, fibrin-fibrinogen degradation products, 전혈(全血)점도, 혈장점도, RBC 및 WBC 수치, hematocrit 수치, hemoglobin, 체중, 체온	Korea
	河 등 <sup>104)</sup> (1988)	in vivo (rat)	사군자탕, 사물탕	Endotoxin(E. coli) (혈전증)	혈소판 수치, 혈장 fibrinogen, prothrombin time, fibrin-fibrinogen degradation products	Korea
	李 등 <sup>105)</sup> (1994)	in vivo (rabbit)	사군자탕, 이진탕, 육군자탕액 경구투여	cholesterol 섭취 (고지혈증)	혈청 glucose, total cholesterol, total lipid, triglyceride, HDL-cholesterol 함량, 대동맥 내측 지방 침착도	Korea

biological activity	Author (year)	Design (animal)	Method	Induction(Symptom)	Measurement of evaluation	Country
	김 등 <sup>106)</sup> (2001)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	CCL <sub>4</sub> (급성 간손상)	간 조직 내 MDA 함량과 혈청 AST, ALT 농도, 혈청 BUN, creatinine 함량	Korea
간보호 효과	李 등 <sup>107)</sup> (2005)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	D-galactosamine (급성 간손상)	혈중 GOT, GPT, LPS, diamine oxidase 함량, 소장 내 lactobacilli, bifidobacterium, entericbaccilli, enterococcus, 간조직에서 간세포용혈괴사 정도, 간세포액 rarefaction 및 ballooning degeneration, hepatic sinusoid 내 혈류정체 정도, hepatic cell cords 배열 정도	China
	于 등 <sup>108)</sup> (2007)	in vivo (rat)	사군자탕, 사역산, 소요산액 경구투여	강제수영실험 (만성 스트레스)	혈청 corticosterone 함량, 1% sucrose 섭취율, 수영 중 부동(不動)시간	China
방사선 방호 효과	Hsu 등 <sup>109)</sup> (1996)	in vivo (mouse)	사군자탕액 복강투여	X-ray(방사선 조사)	spleen colony-forming unit, peripheral leukocyte 및 erythrocyte, thrombocyte 수치 hematocrit 수치	Taiwan
	김 등 <sup>110)</sup> (1998)	in vivo (mouse)	사군자탕액 복강투여, 소장적출	<sup>60</sup> Co γ-ray 조사	crypt 생존률, 내재성 비장 집락형성률, 소장용 세포 apoptosis	Korea
	陶 등 <sup>111)</sup> (2008)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	<sup>60</sup> Co γ-ray 조사	WBC 수치, 흉선 및 비장 지수, 골수 DNA합성	China
평활근운동 기능 향상	金 <sup>112)</sup> (1991)	ex vivo (rat)	적출 자궁, 사군자탕, 사물탕, 팔물탕 물추출물 처리	acetylcholine, serotin, oxytocin(자궁수축)	자궁근 수축률, 자발운동 빈도	Korea
	張 등 <sup>113)</sup> (1997)	in vitro (rat)	사군자탕, 음양곽, 구기자, 사군자탕가음양곽구기자 물추출물 처리	瀉下法과 운동과다 (脾氣虛症)	적출된 흥격신경, 근육 적출의 miniature endplate potential 및 Acetylcholine potential의 진폭	China
조혈작용	高 등 <sup>114)</sup> (1999)	in vivo (mouse, rat)	사군자탕액 경구투여	Cyclophosphamide (골수조혈기능손상)	spleen conditioned media 중 erythropoietin 성장인자 농도	China
	章 등 <sup>115)</sup> (2000)	in vitro	비장세포, 사군자탕 물추출물 처리	concanavalin A (골수조혈기능손상)	비장세포 내 IL-3mRNA 발현	China
성장촉진	裴 등 <sup>116)</sup> (1978)	in vivo (rat)	사군자탕, 사물탕 피하주사	-	체중 증가량	Korea
상처회복	安 등 <sup>117)</sup> (1989)	in vivo (rabbit)	사군자탕, 사군자탕가황기액 경구투여	창상 유발	창상 치유 정도	Korea
항경련, 진통	南 등 <sup>97)</sup> (1991)	in vivo (rat)	사군자탕액 경구투여	초산(진통), strychnine 및 picrotoxin(경련)	동통과 족저부종, 경련 억제 정도	Korea
치석억제	Hidaka 등 <sup>118)</sup> (1993)	in vivo (rat), in vitro	사군자탕, 사역산액 경구투여	-	hydroxyapatite 형성과 유도 억제율, 치아 calcium phosphate 침착, supragingival calculus 형성 정도	Japan
기아회복	강 등 <sup>119)</sup> (1994)	in vivo (rat)	사군자탕, 사물탕, 팔물탕액 경구투여	絶食(기아유발)	혈액 내 adrenocorticotrophic hormone, total protein, triglyceride, total cholesterol 함량	Korea
체내 무기질 함량 조절	張 등 <sup>120)</sup> (1995)	in vivo (mouse)	사군자탕액 경구투여	脾虛症	혈청 내 아연, 구리, 철분 함량	China
파킨슨병 치료	강 등 <sup>121)</sup> (1999)	in vitro	rat pheochromocytoma cell line(PC12), 사군자탕, 사물탕, 육미지황탕, 팔미환, 팔물탕, 십전대보탕, 연령고본단 처리	MPP <sup>+</sup> (1-methyl-4-phenyl-pyridinium ion), 6-OHDA(세포독성)	세포 생존률, 세포 내 ATP 함량, neurite 변이 여부	Korea
뇌혈류량 조절	정 등 <sup>122)</sup> (2004)	in vivo (mouse, rat)	사군자탕, 이진탕, 육군자탕액 복강투여	-	regional cerebral blood flow, mean arterial blood pressure	Korea

## 고찰

최근 한의학적 치료 효능을 현대 과학적으로 입증하고자 하는 노력이 증가하는 가운데 의학에서 널리 사용되고 있는 근거 중심의학(EBM, evidence based medicine)적 방법을 통해 한의학적 치료 효능을 객관적으로 검증할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 이에 본 연구는 기존 한약 처방 중 하나인 사군자탕에 관련된 실험 논문을 분석하여 사군자탕 투여에 관한 객관적이고 현대 과학적인 근거를 마련하고자 진행되었다.

사군자탕과 관련된 국내 학위 논문 및 국내외 학술지를 포함한 총 228편의 논문이 수집되었고, 선정 기준(Scheme 1 참조)에 근거하여 다시 분류한 결과, 최종 121편의 논문이 분석에 사용되었다. 이 중 국내 학술지 등재 논문 42편과 학위 논문 5편 등

국내에서 발간된 논문은 총 47편이었고, 국외 학술지 등재 논문은 총 74편이었으며, 이 중 중국에서 발행된 논문이 71편(SCI 2편 포함), 일본에서 발행된 논문이 2편(SCI 1편 포함), 타이완에서 발행된 논문이 1편(SCI 1편 포함)으로 사군자탕에 관한 연구는 한국과 중국에서 활발히 이루어진 것으로 확인할 수 있었다. 그리고 한 논문에서 기기 분석과 생물학적 활성 연구가 동시에 진행된 논문이 1편, 2가지 이상의 생물학적 효능 연구가 이루어진 논문이 2편으로 보고되었다. 실험 분야별 분포를 살펴보면 국내에서 발행된 논문은 기기분석 연구 6.4%, 독성 연구 4.5%, 생물학적 활성 연구 87.2%로 나타났고, 중국에서 발행된 논문은 기기분석 연구 4.2%, 약물동력학 연구 4.2%, 생물학적 활성 연구 91.5%, 일본과 타이완은 모두 생물학적 활성 연구를 진행하여, 생물학적 활성에 관한 연구가 타분야 연구보다 약 13~21배 정도

많이 진행된 것으로 나타났다(Fig. 2).

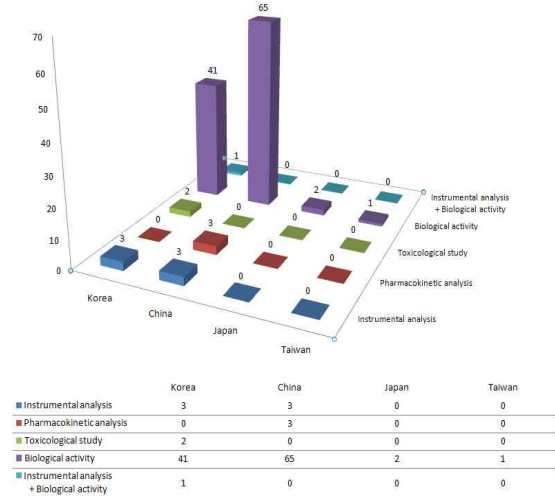


Fig. 2. Distribution of papers classified by country of publication and experimental fields.

진행된 실험 디자인을 국가별로 발행 년도에 따라 살펴보면, 한국에서 발행된 논문의 경우 전체적으로 실험의 대부분이 생물학적 활성 실험으로 이루어져 있고, 생물학적 활성 실험(in vivo, in vitro, ex vivo) 중에서는 약물에 대한 생체 반응을 알아보는 in vivo 실험 논문이 대부분으로 확인되었다. In vivo 실험 논문의 경우 2000년대 초반까지 발행된 수는 시기별로 동일하였으나, 1990년대 이전에는 발행된 논문의 87.5%를 차지하였고, 90년대 초반에는 77.8%, 중반에는 36.8%로 90년대 중반 이후로는 비율이 감소하였으나 2000년대 초반에 다시 77.9%로 증가하였다. 하지만 2000년도 후반에는 발행된 논문의 수가 2편으로 급감하였다. 이에 반해 약물에 대한 세포내 반응을 확인하는 in vitro 실험 논문의 경우, 1990대 초반에 처음 보고되기 시작되어 90년대 후반에 전체 실험의 42.1%를 차지할 정도로 증가하였고, 이후 2000년 초반에는 22.2%로 감소하여 변동 폭이 큰 것으로 나타났다. 그리고 약물에 대한 생체 분리 조직의 반응을 확인하는 ex vivo 실험 논문도 in vivo와 마찬가지로 1990대 이전부터 진행되어 90년대 초반에도 확인되었고, 90년대 후반에 3편으로 증가하였으나 2000년대 이후에는 한편도 발행되지 않았다. 하지만 2006년 이후 in vivo 실험 논문은 2편, in vitro, ex vivo 실험 논문은 한편도 발행되지 않은 것으로 보아 2000년대 중후반 들어 국내 사군자탕에 관한 생물학적 실험 진행이 상당히 급감한 것으로 확인할 수 있었다(Fig. 3A).

중국의 경우, 한국에서 발행된 논문과 마찬가지로 생물학적 활성 실험 중 in vivo 실험 논문이 대부분을 차지하였다. In vivo 실험 논문의 경우 90년대 초반부터 보고되었고 90년대 후반에는 이전보다 2배 이상 증가되어 이 시기에 발행된 전체 논문 중 89.5%를 차지하였다. 그리고 2000년대 초반에는 21편(80.8%)이 보고되어 가장 많은 증가를 보였고, 이후 2000년대 후반에는 16편(76.2%)이 보고되었다. 비록 in vivo 실험 논문이 시간에 따라

감소하는 추세를 보였지만 이는 in vitro나 ex vivo 실험 및 기기 분석에 관한 논문이 상대적으로 증가한 것에 기인한 것이고, 발행된 논문 수로 보면 시기별로 증가추세를 보이는 것으로 나타났다. In vitro 실험 논문의 경우, 시간에 따른 추이를 확인할 수는 없었지만, 90년대 후반 2편(10.5%)으로 발행되었던 것에 비해 2000년대 후반 4편(19.0%)이 발행되어 발행된 논문의 수나 전체 논문 중 차지하는 비율에 있어서 시간에 따른 증가를 보이는 것으로 볼 수 있었다. Ex vivo 실험 논문은 90년대 후반에 3편(11.5%)만 처음 보고되었고, 이후로는 보고되지 않아 변화 추이를 확인할 수 없었다(Fig. 3B).

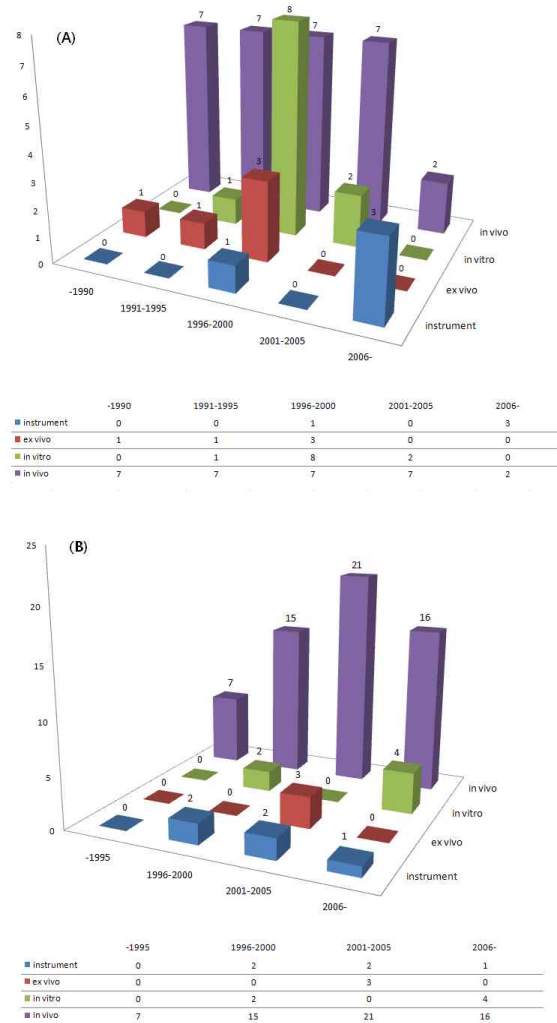


Fig. 3. Distribution of papers by experimental design and year of publication in Korea (A) and China (B).

분석기기를 이용한 사군자탕 내 지표성분의 정량분석은 2000년 이후 진행되었고, 대부분의 논문에서 HPLC를 이용하여 성분 분석을 진행하였다. 이 중 국내에서 보고된 논문은 1편이었고 나머지 5편은 모두 중국에서 보고된 것으로, 2000년에 발행된 1편의 논문은 단일 성분 정량 분석에 관한 논문이었다. 그리고 이후 진행된 논문에서는 정량에 사용된 지표물질의 종류도 단일



성분 정량분석에서 4가지 이상의 다성분 동시 분석으로 증가하였고, HPLC에 UV이외에 MS가 결합된 다중기기 분석으로 점차 기기분석 방법이 변화하였다. 이는 분석기기 및 검출기의 발달에 따라 다성분을 동시 검출할 수 있고, 미량 성분까지도 분석이 가능하게 된 점이 크게 작용했다고 볼 수 있다. 다만 기존에 연구된 실험들에서는 대부분 감초의 주성분인 glycyrrhizin 계열과 liquiritin 계열의 성분들, 그리고 인삼의 주성분인 ginsenoside 계열의 성분들만이 지표물질로 사용되었기 때문에 백출이나 복령에서 나타나는 성분들에 대한 정성·정량 분석이 부족한 점이 있었다. 따라서 차후 연구에서는 백출이나 복령의 지표물질까지 설정하여 개별 처방 구성 약재의 지표물질을 동시에 분석할 수 있는 분석법을 확립해 볼 필요가 있는 것으로 판단된다.

선, 운동피로 회복에 관한 연구도 진행되었다. 이후 90년대 초반에 들어와서 면역 활성화에 관한 연구는 보고되지 않았고, 항암 활성 관련 연구가 급증하여 가장 많은 비중(40.0%)을 차지하였다. 그리고 항스트레스 관련 연구와 평활근 운동 기능 향상에 관한 연구도 새로 진행된 것으로 확인할 수 있었다. 항피로 활성 연구는 동일하게 진행되었고, 혈액 순환 개선에 관한 연구는 1편으로 감소한 것으로 나타났다. 90년대 후반에는 면역 활성화 연구가 다시 보고되었고, 항암 활성 연구는 1편 감소하였다. 하지만 항산화 활성에 관한 연구가 급증하여 이 시기에 보고된 논문 중 가장 많은 비중(43.8%)을 차지하였다. 그리고 방사선 피폭에 대한 방호 활성화에 관한 연구도 새로 보고되었다. 항피로 활성 연구는 이전 시기와 마찬가지로 꾸준히 보고되었으나, 항스트레스 활성화와 혈액 순환 개선, 평활근 기능 개선 등에 관한 논문은 이 시기에 보고되지 않았다. 2000년대 초반에는 90년대 후반에서보다 전체적인 논문 수는 감소하였고 항암과 항산화 관련 연구 또한 이전 시기에 비해 감소하였다. 하지만 위장관 활성화와 간보호 활성화 등 새로운 연구가 보고되었으며, 항 스트레스 관련 연구도 다시 3편으로 급증하여 이 시기에 발표된 논문 중 가장 많은 비중(33.3%)을 차지하였다. 하지만 2000년대 후반에는 사군자탕 효능에 관한 연구가 보고되지 않아 2000년대 후반에는 사군자탕에 관한 연구가 진행되지 않은 것으로 확인할 수 있었다. 전체적인 국내 발행 논문을 살펴본 결과, 대부분 항산화 활성화(20.9%)와 항암 활성화(18.6%) 관련 논문이 주로 보고되었고, 면역 활성화(14.0%) 및 항스트레스 활성화(9.3%) 관련 논문도 다수 보고 되었다. 그밖에 항피로 활성화, 혈액순환 개선, 방사선 방호 활성화, 간보호 활성화, 평활근 운동 기능 향상 관련 논문 등이 보고되었다. 하지만 항암 및 항산화 관련 활성화 연구를 제외한 나머지 연구에서는 연구 진행시기에 있어서 연속성을 찾기 어렵고 시기별 연구의 진행 추이를 확인하기 어려웠다(Fig. 4A).

중국에서 발행된 논문을 살펴본 결과, 90년대 초반에 위장관 활성화와 면역 활성화, 그리고 항산화 활성화에 관한 논문이 보고되었다. 90년대 후반에는 위장관 활성화 관련 논문이 7편으로 크게 증가하여 이 시기에 발행된 논문 중 가장 많은 비중(46.7%)을 차지하였고, 면역 활성화에 관한 논문도 3편으로 증가하였으며, 항암 활성화, 평활근 운동 기능 향상 및 조혈 작용에 관한 연구도 새로 진행되었다. 2000년대 초반에도 위장관 활성화에 관한 논문이 8편으로 증가하여 이 시기에 발표된 논문 중 32.0%를 차지하였고, 면역 활성화와 항암 활성화에 관한 논문 또한 각각 8편, 6편으로 급증하여 면역 활성화 논문이 위장관 활성화 논문과 마찬가지로 전체 32.0%, 항암 활성화 논문이 전체 24.0%를 차지하였다. 그리고 항피로 활성화와 간보호 활성화 논문도 새로 보고되었다. 2000년대 후반에는 위장관 활성화에 관한 논문은 7편으로 감소하였으나 90년대 후반과 동일한 수준으로 유지되었고 이 시기에 발표된 논문 중 가장 많은 비중(35.0%)를 차지하였다. 면역활성 및 항암 활성화에 관한 논문도 각각 4편, 3편으로 감소하였으나, 90년대 후반에 진행된 수준보다는 증가된 모습을 보였다. 그리고 항산화 활성화 논문은 4편이 보고되어 1편이 보고된 2000년대 초반보다 증가하였고 새로 방사선 피폭에 대한 방호 활성화 연구도 진행된 것으로 확

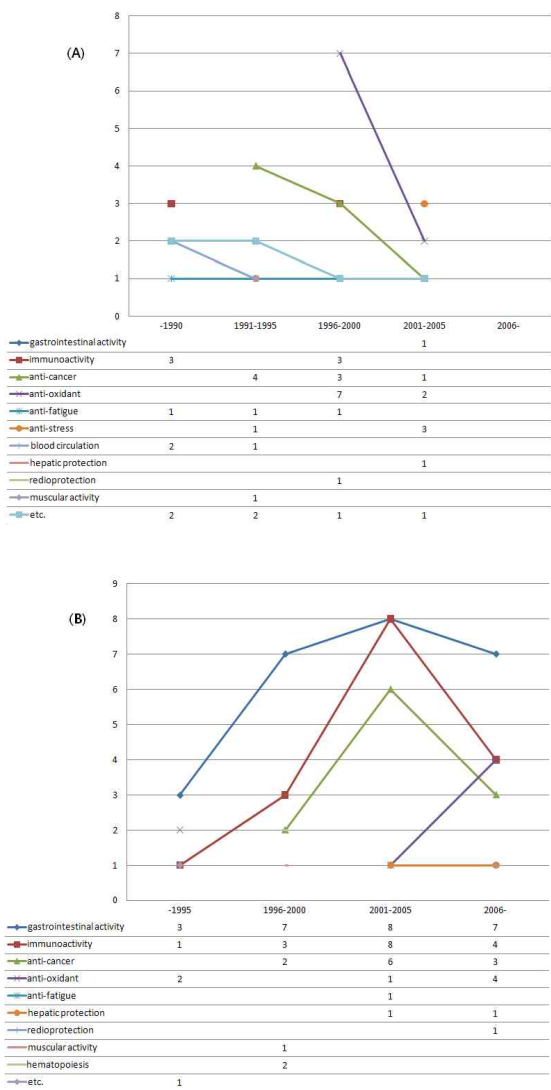


Fig. 4. Distribution of papers by biological activities and year of publication in Korea (A) and China (B).

생물학적 효능에 관한 연구 논문을 국가별로 발행 년도에 따라 살펴보면, 국내 논문의 경우 1990년대 이전에는 주로 면역 활성화에 관한 연구가 가장 많이 진행되었고 그밖에 혈액 순환 개

인할 수 있었다. 전체적으로 중국에서 보고된 연구를 살펴보면, 위장관 활성화와 면역 활성화, 그리고 항암 활성화 관련 논문이 시기별로 증가추이를 보이다가 2000년대 초반에 가장 큰 증가를 보였고, 최근에 다시 감소하는 경향을 나타냈는데, 이러한 감소추세도 급격한 형태가 아니고 90년대 후반에 보고된 내용보다 더 많은 수의 논문이 보고되어 비록 감소 추세에 있기는 하지만 최근까지 이 분야에 대한 연구가 꾸준히 진행되고 있는 것으로 확인할 수 있었다. 그밖에 항산화 활성화 관련 연구는 2000년대에 들어 다시 증가하는 추세를 보였고, 간보호 활성화도 꾸준히 연구가 진행되는 것으로 나타났다. 그리고 한국에서 보고된 논문과 다른 점이 발견되었는데, 위장관 활성화에 관한 연구와 면역 활성화에 관한 연구에서 특이하게 사군자탕의 적응증인 '脾虛' 증상을 유발하려는 노력이 많이 보였다. '脾虛'를 유발한 인자를 살펴보면 대승기탕, 소승기탕, 대황 물추출물 등으로 설사를 유발하여 '脾의 運化를 감약'시켰고, reserpine(면역억제제), 식초, 강제 운동 등으로 면역력을 억제하여 '氣虛' 증상을 유발하려는 시도들이 많이 보였다. 이는 사군자탕의 주요 효능에 대한 한의학적 해석과 실험적 해석을 조합시킨 결과라고 생각할 수 있었다. 즉, '健脾'의 효능을 위장관 활성화 조절을 통한 음식물 소화·흡수 기능 조절로 해석하였고, '益氣'의 효능을 면역력 증대를 통한 항암, 항산화 활성화 증가 등으로 해석하여 처방에 대한 한의학적 해석과 이에 대한 효능 실험 분야가 상당히 근접한 형태의 연구들이 진행된 것으로 파악되었다(Fig. 4B).

관한 논문도 보고되었다. 90년대 후반에는 보다 다양한 효능 연구가 진행되어 위장관 활성화와 면역활성, 항산화 활성화에 관한 논문이 급증하였고, 항암활성에 관한 연구는 꾸준히 진행되었으며, 방사선 피폭에 대한 방호 활성화, 조혈 기능에 관한 연구도 새로 진행되었다. 2000년대 초반에도 역시 위장관 활성화, 면역활성, 항암활성에 관한 논문은 꾸준히 증가하였고, 항스트레스 활성화 논문이 다시 보고되었으며, 간보호 활성화 논문이 새로 보고되었다. 그리고 항산화 활성화에 관한 논문은 이전보다 감소하였으나 90년대 초반에 비해서는 아직 많은 연구가 진행되는 것으로 나타났다. 전체적인 효능 연구를 확인한 결과, 위장관 활성화, 면역활성, 항암 활성화, 항산화 활성화에 관련된 연구가 90년대 이후 꾸준한 증가추세를 보이다가 2000년대 초반에 가장 많은 증가를 보인 이후 2000년대 후반부터 조금씩 감소하는 추세를 보이고 있었다. 하지만 비록 이러한 연구들이 감소 추세를 보이고는 있지만 여전히 90년대 후반에 보고된 논문에 비해서는 많은 수가 보고되었기 때문에 아직까지 활발한 연구가 진행되는 것으로 보아도 무방할 것이다(Fig. 5).

지금까지 연구된 생물학적 효능에 관한 실험이 실제 임상에서 바로 적용될 수 있는 효능 모델로 연결되기까지는 앞으로 추가 보완되어야 하는 연구들이 많이 있지만, 사군자탕에 대한 EBM을 구축하기 위해서는 위장관 활성화나 면역 활성화, 항산화 활성화, 항피로 활성화와 약물동력학 등 본 조사 대상 논문들의 연구 결과에 대한 심도 있는 정성적 분석이 필요할 것으로 사료된다.

## 결론

사군자탕에 관한 논문 228편 중 선정 기준에 부합하는 121편의 실험 연구 논문에 대한 분석 결과는 다음과 같다.

사군자탕에 관한 연구는 한국과 중국에서 대부분 진행되었고, 기기분석 연구보다 생물학적 활성화 연구가 많은 비중을 차지하였다. 기기분석적 연구에서는 단일 지표물질 분석에서 점차 다 성분 동시분석, MS를 이용한 동시 분석 등으로 연구 방법의 변화를 보여주었다. 생물학적 활성화 연구 디자인에서는 in vivo 실험 방법이 in vitro, ex vivo 실험 방법보다 많은 비중을 차지하였다. 생물학적 효능 연구에서는 위장관 활성화, 면역활성, 항암활성, 항산화 활성화, 항스트레스 활성화, 항피로 활성화, 혈액순환 개선, 약물동력학 연구, 간보호 활성화, 방사선 방호 활성화, 평활근 기능 조절, 조혈 작용 등이 보고되었다. 생물학적 효능 연구 중 위장관 활성화, 항산화 활성화, 항스트레스 활성화, 간보호 활성화 등은 꾸준히 증가하는 추세를 보였고, 면역활성, 항암 활성화 등은 시기별로 증가하다가 최근 감소하는 추세를 보였으며, 항피로 활성화, 혈액순환 개선, 방사선 방호 활성화 등은 시기별 증감 추세를 확인할 수 없었다.

## 감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 표준한방처방 EBM 구축사업(K10030)의 지원으로 진행되었습니다.

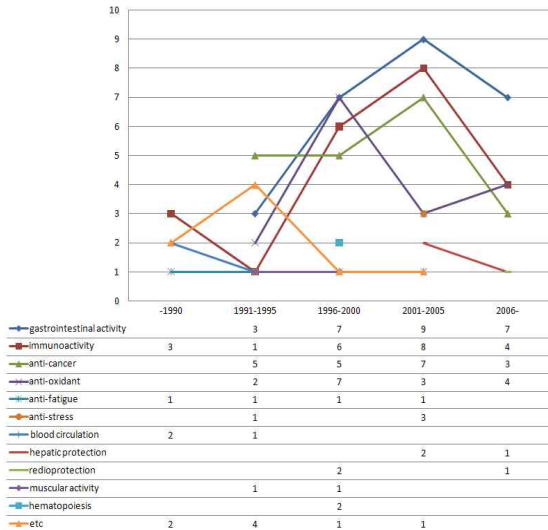


Fig. 5. Distribution of papers by biological activities and year of publication in overall countries.

전체 국가별 발행된 논문을 생물학적 효능 실험 논문을 발행 년도별로 분류하여 보면, 90년대 이전에는 면역활성과 항피로 활성화, 혈액순환 개선 등의 논문이 주로 보고되었고, 이후 90년대 초반부터 다양한 효능 실험이 이루어진 것을 확인할 수 있었는데, 항암 활성화와 위장관 활성화, 항산화 활성화 등이 연구되기 시작하여 이 시기에 발행된 논문 중 많은 부분을 차지하였다. 그밖에 면역활성, 항피로 활성화, 항스트레스 활성화, 평활근 활성화 조절 등에

## 참고문헌

1. 韓醫科大學 方劑學教授 共編著. 方劑學. 永林社, p 275, 2003.
2. 이용태, 조수인, 김영균. 四君子湯의 抗酸化 效果. 대한예방한 의학회지 4(2):170-192, 2000.
3. 姚國新, 徐海峰, 張曉燕, 朱美豔. 高效液相色譜法測定四君子湯中 人參皂甙Rb1含量. 湖北中醫雜誌, 23(5):48, 2001.
4. Liu, Y., Yang, J.S. Determination of Liquiritigenin, Liquiritin, Isoliquiritigenin and Isoliquiritin in Extract of Traditional Chinese Medicine Sijunzi Decoction by High-Performance Liquid Chromatography. J. Chinese Pharm. Sci 14(4):227-230, 2005.
5. Liu, Y., Yang, J.S., Cai, Z.W. Chemical investigation on Sijunzi decoction and its two major herbs Panax ginseng and Glycyrrhiza uralensis by LC/MS/MS. J. Pharm. Biomed. Anal 41: 1642-1647, 2006.
6. 최성모. 四物湯과 四君子湯의 煎湯방법의 차이에 관한 GC 분석 실험. 동의생리병리학회지 20(3):634-637, 2006.
7. 최성모. 四物湯과 四君子湯의 전탕액과 그 증류액에 대한 GC 분석 실험. 동의생리병리학회지 20(4):942-945, 2006.
8. 박문기. 사군자탕 제조시 당약과 찌꺼기 중의 중금속 함량연구. 한국환경학회지 16(2):241-245, 2007.
9. 任平, 黃熙, 蔣永培, 文愛東, 宋國增. 四君子湯對脾虛大鼠胃動素及川芎嗪藥物動力學特徵的影響. 中國中西醫結合雜誌, 17(1): 45-47, 1997.
10. Huang, X., Ren, P., Wen, A.D., Wang, L.L., Zhang, L., Gao, F. Pharmacokinetics of traditional Chinese syndrome and recipe: a hypothesis and its verification (I). World J. Gastroentero 6(3):384-391, 2000.
11. 張莉, 黃熙, 王驪麗, 任平, 封吉化, 陳建宗. 四君子湯灌胃大鼠 甘草脲素血藥濃度測定及其葯代動力學研究. 中藥材, 23(9):563-565, 2000.
12. 마진열, 유영법, 하혜경, 황대선, 신현규. SD 랫트를 이용하여 四君子湯의 아급성 독성에 관한 연구, 대한한의학회지 13(3):151-156, 2007.
13. 마진열, 황대선, 유영법, 하혜경, 신현규. ICR 마우스를 이용하여 四君子湯의 급성 독성에 관한 연구, 대한한의학회지 28(2):200-204, 2007.
14. 任平, 黃熙, 謝良傑. 四傑君子湯對脾虛模型大鼠胃動素和前列腺素E2含量的影響. 中藥藥理與臨床, 6: 7-8, 1994.
15. 彭成, 雷載權. 四君子湯對消化, 運動, 吸收作用的實驗研究. 中藥藥理與臨床, 5: 6-8, 1995.
16. 易崇勤, 孫建寧, 張家俊, 堀口貞次郎, 江崎宜九, 陳文爲. 四君子湯調整小鼠運化功能紊亂的實驗研究. 中國中西醫結合雜誌, 17(1):42-44, 1997.
17. 任平, 黃熙, 張莉, 王驪麗, 劉芳, 李月彩. 四君子湯對實驗性脾虛大鼠胃排空率的影響. 中國中西醫結合雜誌, 20(8):596-598, 2000.
18. 王汝俊, 胡英傑, 杜群, 劉良, 陳蔚文, 沈小玲, 邵庭蔭, 巫燕莉. 四君子湯對胃腸運動雙向調節作用的物質基礎研究(I). 中藥藥理與臨床, 17(6):3-4, 2001.
19. 葉富強, 陳蔚文, 李茹柳, 張曼, 徐頌芬, 潘懷耿. 四君子湯提取物對大鼠胃腸活動的影響. 中藥藥理與臨床, 18(3):2-4, 2002.
20. 張曼, 陳蔚文, 葉富強, 胡英傑, 李茹柳, 徐頌芬, 潘懷耿. 四君子湯A,B成分雙向調節大鼠胃運動的受體作用機制. 河南中醫藥學刊, 17(4):9-11, 2002.
21. 彭成, 雷載權. 四君子湯抗脾虛動物胃腸細胞損傷的研究. 中藥藥理與臨床, 6: 7-10, 1995.
22. 彭成, 雷載權. 四君子湯抗脾虛動物胃腸細胞損傷的機理研究. 中藥藥理與臨床, 1: 1-4, 1996.
23. 易崇勤, 葉百寬, 金敬善, 堀口貞次郎, 江崎宣久, 陳文爲. 四君子湯對脾虛大鼠胃粘膜細胞酶組織化學及血漿胃腸激素的影響. 北京中醫藥大學學報, 20(6):31-34, 72, 1997.
24. 易崇勤, 張家俊, 陳文爲, 堀口貞次郎, 江崎, 宣久. 四君子湯對大鼠三種生物膜流動性的雙向調節實驗研究. 中國中西醫結合雜誌, 18: 305-307, 1998.
25. 姚永莉, 宋於剛, 張萬岱. 四君子湯治療實驗脾虛證對胃腸粘膜細胞增殖動力學的影響. 世界華人消化雜誌, 7(6):550, 1999.
26. 劉良, 周華, 王培訓, 胡英傑. 四君子湯複方總多糖對小鼠腸道粘膜相關淋巴組織的影響. 中國免疫學雜誌, 17: 204-206, 2000.
27. 裴東珠. 생쥐의 胃粘膜 損傷에 대한 二陳湯, 四君子湯 및 六君子湯의 比較 研究. 尙志大學校 韓醫學科 박사학위논문, 2005.
28. 韓凌, 王培訓, 劉良, 危建安, 孫靜, 周丹. 四君子湯總多糖對大鼠小腸上皮細胞株IEC-6遷移的影響. 山東中醫雜誌, 25(8):544-546, 2006.
29. 韓凌, 王培訓, 危建安, 孫靜, 周丹. 四君子湯總多糖對大鼠小腸上皮株IEC-6細胞增殖的作用. 中國臨床康復, 10(35):175-177, 2006.
30. 張曼, 葉富強, 陳蔚文, 李茹柳, 徐頌芬, 潘懷耿. 四君子湯提取物對番瀉葉致小鼠腹瀉的影響. 中藥藥理與臨床, 18(5):12-13, 2002.
31. 高雲芳, 王慧平, 王亞洲, 王丹, 朱曉東. 四君子湯對脾虛證小鼠血象及胃酸分泌的影響. 西北大學學報(自然科學版), 33(2):213-216, 2003.
32. 任曉風, 吳蓮波, 王偉明, 逢淑華, 指導, 吳秉純. 四君子湯對脾氣虛證調節作用的實驗研究. 中國中醫藥科技, 12(6):359-360, 2005.
33. 邢燕玲, 遊俊. 四君子湯對脾氣虛型慢性萎縮性胃炎大鼠胃粘膜血流量及血清SOD與MDA 含量的影響. 實驗中醫藥學, 8(23): 22-24, 2007.
34. 劉群, 蔡淦. “脾虛證”大鼠下丘腦及結腸組織生長抑素和膽囊收縮素-8含量的變化. 中西醫結合學報, 5(5):555-558, 2007.
35. 楊春佳, 蘇德望, 楊龍友, 王春敏, 崔剛, 李麗秋. 四君子湯改善輻射小鼠腸道菌群失調的研究. 黑龍江醫藥科學, 29(6):49-50, 2006.
36. 鞠寶玲, 陸葉, 楊景雲. 四君子湯對抗生素脫汙染小鼠腸道菌群

- 失調의預防作用. 牡丹江醫學院學報, 24(2):16-17, 2003.
37. 鞠寶玲, 華蕾, 楊景雲. 四君子湯改善抗生脫汙染小鼠腸道菌群失調的研究. 牡丹江醫學院學報, 24(1):4-6, 2003.
  38. 鞠寶玲, 宋寶輝, 唐小雲, 毛麗珍, 海豔傑. 四君子湯對腸道菌群失調小鼠的調整作用及機制研究. 牡丹江醫學院學, 28(5):20-23, 2007.
  39. 鞠寶玲, 陸葉, 唐小雲, 張曉莉, 楊景雲. 四君子湯及其納米制劑對微生態失調小鼠的調整作用. 中國微生態學雜誌, 19(1):6-8, 2007.
  40. 林圭序, 文炳淳, 李起男. 사군자탕 추출액이 가토의 체액성 면역반응에 미치는 영향. 원광한의학, 3(1):47-61, 1987.
  41. 金聖勳. 四君子湯, 四物湯 및 八物湯이 Prednisolone으로誘發된 생쥐의 免疫反應低下에 미치는 影響. 대한동의병리학회지 2: 42-59, 1987.
  42. 李南九, 李昌鉉, 朱榮丞. 四君子湯이 생쥐의 免疫反應 및 NK細胞의 細胞毒性에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌, 10(2):115-122, 1989.
  43. Xu, A.H., Gong, Y.X., Gu, W.R., Wang, X.W. Comparison of the effect of sijunzi decoction, siwu decoction and bazhen decoction on immune function in mice. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 18(4):240-242, 256, 1993.
  44. 徐重明, 汪自源, 夏天, 劉寶瑞. 四君子湯調節脾虛證小鼠T淋巴細胞增殖功能的作用研究. 上海醫藥, 7: 23-24, 1996.
  45. 章梅, 夏天, 張仲海, 南耘, 徐重明. 四君子湯對脾虛淋巴細胞分泌集落刺激因子的促進作用. 中醫雜誌, 40(10):618-619, 623, 1999.
  46. 李秉烈, 安秉哲. 四君子湯 및 四物湯 藥鍼이 免疫反應에 미치는 影響. 대한한의학회지 18(1):357-374, 1997.
  47. 崔允禎, 金璋顯. 四君子湯 및 四物湯이 methotrexate로誘導된 흰쥐의 免疫機能低下에 미치는 影響. 대한한방소아과학회지 13(1):253-275, 1999.
  48. 李儉, 王琳, 楊景雲, 劉君星, 薛豔華, 李麗秋, 施中凱, 楊春佳. 四君子湯對免疫抑制小鼠肝臟細菌易位的影響. Chinese J. Microecol 17(2):102-103, 2005.
  49. 梁尙華, 路長林, 鄒軍, 陳慧娟, 曹碧瑩, 童瑤. 四君子湯對慢性應激大鼠行爲學及免疫指標作用的研究. 成都中醫藥大學學報, 28(2):38-40, 2005.
  50. 吳軍, 趙鳳鳴, 王明豔, 席蓓莉. 四君子湯, 六味地黃湯對環磷酰胺致小鼠免疫抑制的拮抗作用實驗研究. 四川中醫, 25(10):12-14, 2007.
  51. 邢燕玲, 遊俊. 四君子湯對脾氣虛型慢性萎縮性胃炎大鼠外周血T淋巴細胞亞群的影響. 湖北中醫學院學報, 9(2):18-20, 2007.
  52. 楊瑛, 王青, 周聯, 王培訓, 羅霞. 小鼠PP、MLN和ILN中CD3+、CD19+細胞組成差異及四君子湯總多糖對其影響. 現代免疫學, 28(5):390-393, 2008.
  53. 田炳薰, 禹元洪, 文炯培. Cytokine 분비조절인자로서 사군자탕의 효능에 관한 연구. 동대한동의병리학회지 13(2):84-90, 1999.
  54. 陳玉春, 王碧英, 高依卿. 四君子湯調控正常和血虛機體產生IL-2的實驗研究. 中國中醫藥科技, 8(5):301-302, 2001.
  55. 楊冬花, 李家邦, 鄭愛華, 蔣榮鑫. 活化的T細胞核因子對脾氣虛證模型大鼠Th細胞分化的調節以及四君子湯的幹預作用. 貴陽中醫學院學報, 1(26):44-47, 2004.
  56. 楊冬花, 李家邦, 鄭愛華, 蔣榮鑫. 脾氣虛證模型大鼠Th1/ Th2細胞因子的失衡以及四君子湯的幹預作用. 中國醫師雜誌, 6(2): 181-183, 2004.
  57. 溫慶祥, 張蕾, 何俊仁, 張聲生. 四君子湯對脾虛大鼠神經內分泌免疫網絡功能的影響. 中國中西醫結合消化雜誌, 13(2):124-125, 2005.
  58. 趙寧, 張皖東, 賈紅偉, 吳志鵬, 呂愛平. 四君子湯對利血平所致脾虛大鼠腸道黏膜TGF-β和TNF-α表達的影響. 中國中醫基礎醫學雜誌, 13(1):44-46, 2007.
  59. 章梅, 夏天, 吳少華, 張仲海, 南耘. 四君子湯對脾虛鼠脾細胞DNA合成的影響. 貴陽中醫學院學報, 3(22):55-56, 2000.
  60. 李家邦, 楊冬花, 蔣榮鑫, 鄭愛華. NF-ATc在肝氣鬱結, 脾氣虛證模型大鼠的表達以及柴胡疏肝散, 四君子湯的幹預作用. 中國現代醫學雜誌, 15(10):1515-1517, 1523, 2005.
  61. 殷載淳, 金大根, 柳東和, 權鎮, 徐龍勳, 蘇俊魯, 全焄, 吳贊鎬. 사군자탕이 L1210 세포를 이식한 마우스의 면역세포에 미치는 영향. 우석대학교 약학연구지, 2(1):11-18, 1997.
  62. 韓宗현, 강성용, 정현우, 오찬호, 권진, 은재순. 수종보익제가 면역세포의 조절 및 Apoptosis에 미치는 영향. 大韓本草學會誌 12(1):85-93, 1997.
  63. 安圭錫, 崔昇勳, 金瑛汜, 樸鍾鉉. 韓醫學의 診斷類型에 따른 韓藥方劑의 抗癌 및 免疫調節作用에 미치는 影響. 동의병리학회지 9: 1-20, 1994.
  64. 王旭東, 付寶忠, 劉中海, 付永豔. 四君子湯對荷瘤小鼠紅細胞免疫功能的影響. 黑龍江商學院學報, 11(1):18-20, 1998.
  65. 季宇彬, 付永豔, 胡曉梅, 孔琪. 四君子湯對荷瘤小鼠紅細胞免疫功能的影響. 黑龍江商學院學報, 16(3):1-4, 2000.
  66. 정우영, 류봉하, 김진성, 윤상협, 류기원. 四君子湯 및 四君子湯加斑貓가 위암세포에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 22(4):579-587, 2001.
  67. 趙愛光, 楊金坤, 趙海磊, 劉麗坤. 四君子湯誘導裸小鼠移植性人胃癌細胞凋亡的初步研究. 癌症, 20(2):164-167, 2001.
  68. Zhao, A.G., Zhao, H.L., Jin, X.J., Yang, J.K., Tang, L.D. Effects of Chinese Jianpi herbs on cell apoptosis and related gene expression in hyman gastric cancer grafted onto nude mice. World J. Gastroentero 8(5):792-796, 2002.
  69. 金建沃. 子宮癌細胞에 대한 槲根皮, 四君子湯, 四君子湯加有根皮的 抗癌效果. 대전대학교 석사학위논문, 1993.
  70. Lian, Z.L., Niwa, K., Onogi, K., Mori, H., Harrigan, R.C., Tamaya, T. Anti-tumor effects of herbal medicines on endometrial carcinoma via estrogen receptor-α-related mechanism. Oncology reports. 15: 1133-1136, 2006.
  71. 陳達理, 黃壽. 四君子湯對荷瘤小鼠抑瘤和誘導腫瘤細胞凋亡的

- 實驗研究. 山東中醫雜誌, 23(4):228-229, 2004.
72. 陳達理, 黃濤. 四君子湯對體外腫瘤細胞株bcl22蛋白、MMP-2 mRNA 表達的作用. 山東中醫藥大學學報, 28(6):470-472, 2004.
  73. 李傳剛, 李墨林, 舒曉宏, 賈玉傑, 劉用楫, 齊清會. 四君子湯對小鼠膀胱癌化療的減毒增效作用. 中國中西醫結合雜誌, 25(4):354-357, 2005.
  74. 李傳剛, 李墨林, 舒曉宏, 賈玉傑, 劉用楫. 四君子湯對膀胱癌荷瘤小鼠化療中免疫功能的保護作用. 大連醫科大學學報, 28(3):164-166, 2006.
  75. 李傳剛, 李墨林, 舒曉宏, 賈玉傑, 劉用楫. 四君子湯通過Fas受體誘導小鼠膀胱癌細胞凋亡. 腫瘤防治雜誌, 12(20):1539-1541, 2005.
  76. 徐雲丹, 趙剛. 四君子湯對肝癌細胞株Bel-7402生長抑制作用的研究. 湖北中醫雜誌, 29(6):5-6, 2007.
  77. 殷載淳. 항암제 Mitomycin C의 부작용에 대한 수종 복합생약의 영향. 생약학회지 23(4):248-258, 1992.
  78. 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 유발된 體重減少와 血液變化에 미치는 影響. 方劑學會, 3(1):81-124, 1992.
  79. 杉山 清, 後藤 晃久, 富永 惠隆, 横田 正實. 四君子湯의 造血前驅細胞에 及ぼす 影響. Medical and Phramaceutical Society for WAKAN-YAKU. 12: 33, 1995.
  80. 殷載淳, 金大根, 柳東和, 權鎮, 洪鍾星, 蘇俊魯, 全焄, 吳贊鎬. 사군자탕이 항암제를 투여한 마우스의 면역세포에 미치는 영향. 우석대학교 약학연구지, 2(1):1-10, 1997.
  81. 劉君星, 王琳, 薛豔華, 王微, 吳楠, 祖元剛. 四君子湯對衰老小鼠腸道菌群的影響. 化學與生物物理進展, 22(5):429-432, 1995.
  82. 龔躍新, 孫雲, 項曉天, 林安平. 四君子湯對衰老小鼠肝和大腦皮質影響的透射電鏡觀察. 中國中西醫結合雜誌, 15(6):359-361, 1995.
  83. 楊靖, 詹向紅, 孫擘, 李秀昌, 李厚剛. 四君子湯對D-半乳糖衰老模型小鼠心、肝、腦組織MDA 含量及端粒酶活性的影響. 中國中西醫結合雜誌, 25(6):531-533, 2005.
  84. 李海波, 李斌. 四君子湯抗衰老的藥理作用研究. 遼寧中醫藥大學學報, 8(5):49-50, 2006.
  85. 陳麗豔, 劉君星, 施曉光. 中藥四君子湯抗衰老的實驗研究. 黑龍江醫藥, 19(3):363-364, 2006.
  86. 趙秀仁, 金敬喆, 李鏞泰. 四君子湯 및 그 構成藥物이 토끼 好中球의 Superoxide 生成에 미치는 影響. 東醫生理學會誌 14(1):45-52, 1999
  87. 김형환, 조수인, 이용태, 김인락. 四君子湯에서 甘草의 抗酸化劑로서의 役割. 대한본초학회지 14(2):13-22, 1999.
  88. 趙秀仁, 金敬喆, 李鏞泰. 四君子湯 및 그 構成藥物이 白鼠 腎皮質 切片의 細胞損傷과 脂質過酸化에 미치는 影響. 대한한의학회지 20(1):122-131, 1999.
  89. 李星根. 四君子湯이 척수운동신경세포에서 산소자유기의 毒性에 미치는 영향. 원광대학교 한의학과 석사학위논문, 1998.
  90. 李星根, 成瓊慶, 樸承澤, 鄭遇悅. 신경세포성장인자로서 척수운동신경세포 손상에 미치는 한약제의 약류별 효능 및 기전에 관한 연구. 대한동의병리학회지 12(2):40-48, 1998.
  91. 薑和廷. 四君子湯이 Hydrogen Peroxide로 誘發된 血管內皮細胞의 損傷에 미치는 影響. 원광대학교 한의학과 박사학위논문, 1998.
  92. 樸相範. 四君子湯이 H2O2에 의한 培養心筋細胞枯死에 미치는 影響. 원광대학교 한의학과 석사학위논문, 2001.
  93. 조수인. 四君子湯이 수은에 의한 생쥐의 신장 조직 손상에 미치는 영향. 한국한의학연구원논문집, 7(1):135-144, 2001.
  94. 吳軍, 趙鳳鳴, 王明豔, 席蓓莉. 四君子湯對環磷酰胺造模小鼠血清中SOD GSH CAT和MDA水平的影響. 遼寧中醫雜誌, 34(8):1168-1169, 2007.
  95. 李海波, 高健美, 李建春. 四君子湯對缺血再灌注損傷大鼠自由基代謝影響的實驗研究. 中華中醫藥學刊, 25(2):293-294, 2007.
  96. 李起南, 林圭庠, 文九. 四君子湯 抽出液이 筋小胞體의 ATPase 活性에 미치는 影響에 關한 研究. 대한한의학회지 10(1):117-124, 1989년.
  97. 南容哉, 黃祐準, 林圭庠. 四君子湯의 效能에 關한 研究. 方劑學會誌 2(1):85-95, 1991.
  98. 李哲浚. 四君子湯, 四物湯 및 八物湯이 근육피로회복에 미치는 실험적 연구. 대전대학 논문집, 7(2):237-254, 1999.
  99. 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.
  100. 강영건, 이태희. 寒, 熱, 拘束 스트레스에 대한 四君子湯, 四物湯, 六味地黃湯의 效果. 대한한의학 방제학회지 10(2):97-112, 2002.
  101. 조용국, 이태희. Heat Stress로 유발된 생쥐의 혈중 corticosterone 농도변화에 대한 사군자탕 구성약물의 효능. 대한한의학 방제학회지 11(2):147-158, 2003.
  102. 권용욱, 이태희. Cold Stress로 유발된 생쥐의 혈중 corticosterone 농도변화에 대한 사군자탕 구성약물의 효능. 대한한의학 방제학회지 11(2):83-94, 2003.
  103. 金永錫. 血栓症 및 高粘度血症에 대한 當歸飲과 四君子湯의 實驗的 研究. 대한한의학회지 14(1):114-128, 1977.
  104. 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.
  105. 李承宰, 文炳淳, 金世吉. 四君子湯, 二陳湯 및 六君子湯이 高脂血症에 미치는 影響. 大韓韓方內科學會誌 15(1):45-59, 1994.
  106. 김영균, 조수인. 사군자탕(四君子湯)이 CCl4에 의한 생쥐의 간 조직 손상에 미치는 영향. 대한한의학방제학회지 9(1):375-385, 2001.
  107. 李海燕, 董禮陽, 楊景雲. 四君子湯對急性肝損傷伴發菌群失調及內毒素血症的保護作用. 中國微生態學雜誌, 17(2):100-101, 2005
  108. 於琦, 金光亮. 四逆散、逍遙散與四君子湯對慢性應激肝鬱模型大鼠行爲學影響的研究. 天津中醫藥, 24(6):509-511, 2007.

109. Hsu, H.Y., Yang, J.J., Lian, S.L., Ho, Y.H., Lin, C.C. Recovery of the hematopoietic system by Si-Jun-Zi-Tang in whole body irradiated mice. *J. Ethnopharmacol* 54: 69-75, 1996.
110. 김성호, 오 현, 이송은, 조성기, 변명우. 방사선조사 마우스에서 소장염세포 및 조혈세포 생존에 미치는 사군자탕 및 사군자탕의 영향. *한국식품과학회지* 30(4):888-894, 1998.
111. 陶欣, 孫靜. 四君子湯對 $\gamma$ 射線所致小鼠免疫和造血功能損傷的保護作用. *中國中西醫結合耳鼻喉科雜誌*, 16(1):20-23, 2008.
112. 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.
113. 張立德, 馮起國, 曹鳳豔, 吳成舉, 李瑞. 四君子湯及其加味對脾氣虛大鼠神經-肌肉接頭傳遞的影響. *遼寧中醫雜誌*, 24(2): 91-93, 1997.
114. 高依卿, 陳玉春, 王碧英. 四君子湯對機體紅系細胞造血功能的補益作用. *中國中西醫結合雜誌*, 19: 81-82, 1999.
115. 章梅, 夏天, 靳風燦, 顏眞, 吳少華, 張仲海. 四君子湯體外對ConA誘導的小鼠脾細胞表達IL-3mRNA的影響. *浙江中醫學院學報*, 24(5):50-52, 2000.
116. 裴鍾局, 申玟圭, 金完熙. 四君子湯과 四物湯 Extract 投與가 Rat의 성장에 미치는 影響. *慶熙韓醫大論文集*, 1: 105-109, 1978.
117. 安瑋炫, 林圭庠, 李起男. 四君子湯·四君子湯加黃芪 煎湯液이 生肌作用에 미치는 影響. *대한한방안이비인후피부과학회*, 2(1):17-32, 1989.
118. S. Hidaka, K. Abe, S.T. Liu. In vitro and in vivo evaluations of Chinese traditional(Kampo) medicines as anticalculus agents in the rat. *Archs. Oral. Biol* 38(4):327-335, 1993.
119. 薑政秀, 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.
120. 張斌, 徐令璧. 四君子湯對氣虛模型小鼠血清微量元素鋅,銅,鐵含量的影響. *微量元素與健康研究*, 12(2):8, 1995.
121. 강봉주, 홍성길, 조동욱. MPP+와 6-OHDA에 대한 한약당제의 보호효과 연구. *한국한의학연구원논문집*, 5(1):119-131, 1999.
122. 정현우, 김희성. 四君子湯, 二陳湯, 六君子湯이 腦血流量學變動에 미치는 실험적 연구. *동의생리병리학회지* 18(1):75-83, 2004.