

## 백출 추출물의 세포독성과 항균효과검색

최은영 · 오현주<sup>1</sup> · 박남규<sup>1</sup> · 천현자<sup>1</sup> · 안종웅<sup>2</sup> · 전병훈<sup>3</sup> · 한두석<sup>4</sup> · 이현옥<sup>5</sup> · 백승화<sup>1\*</sup>

김천과학대학 피부미용과, 1: 원광대학교 한의화전전문대학원 한약자원개발학과, 한국 한약학 연구원

2: 한국화학연구원 화합물질연구단, 3: 원광대학교 한의과대학 병리학교실, 4: 치과대학 구강해부학교실, 5: 원광보건대학 치위생과

### Screening of Cytotoxicity and Antimicrobial Effects of Extracts from *Atractylodes macrocephala* Koidz.

Eun Young Choi, Hyun Ju Oh<sup>1</sup>, Nang Kyu Park<sup>1</sup>, Hyun Ja Chun<sup>1</sup>, Jong Woog Ahn<sup>2</sup>,  
Byung Hun Jeon<sup>3</sup>, Du Seok Han<sup>4</sup>, Hyun Ok Lee<sup>5</sup>, Seung Hwa Baek<sup>1\*</sup>

Department of Beauty and Skin Care, Kimcheon Science College, Kimcheon, 1: Department of Herbal Resources, Professional Graduate School of Oriental Medicine and Korea Institute of Oriental Pharmacy,

2: Institute of Chemical Research, Daejeon, 3: Department of Pathology, School of Oriental Medicine,

4: Department of Oral Anatomy, School of Dentistry, Wonkwang University, 5: Department of Oral Hygiene, Wonkwang Health Science,

This study was carried out to evaluate cytotoxic effects of *Atractylodes macrocephala* Koidz. (*A. macrocephala* Koidz.) extract on NIH 3T3 fibroblast, SK-MEL-3 (HBT 69) and KB (ATCC No, OCL 17) cell lines. Disruptions in cell organelles were determined by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromide (MTT) assay. 10<sup>-2</sup> mg/ml Concentration of *A. macrocephala* Koidz. extracts in SK-MEL-3 showed that their susceptibility (sensitivity) to these compounds decreased in the following order ; adriamycin > H<sub>2</sub>O > ethyl acetate > ethyl alcohol > chloroform > n-hexane in SK-MEL-3 cell lines ; 5-FU > H<sub>2</sub>O > n-hexane > ethyl acetate > ethyl alcohol > chloroform in KB cell lines. In order to develop an antimicrobial agent, *A. macrocephala* Koidz. was extracted with solvents. The minimal inhibitory concentrations (MICs) of each solvent extract of *A. macrocephala* Koidz. against microorganisms were also examined. Antimicrobial activities of ampicillin and ketoconazole as references were compared to those of each solvent extract of *A. macrocephala* Koidz. The antimicrobial activity of the ethyl acetate soluble extract of *A. macrocephala* Koidz. had growth inhibition activity against *S. mutans* and *P. putida* (MICs, 500 µg/ml). These results suggest that the ethyl acetate soluble extract of *A. macrocephala* Koidz. possessed antitumorous and antimicrobial agents

Key words : *A. macrocephala* Koidz., MTT assay, Cytotoxic effects, Antimicrobial activities.

### 서 론

백출 (*Atractylodes macrocephala* Koidz.)은 菊科에 속한 *Atractylodes* 종식물로서 중국에서는 *Atractylodes macrocephala* 를 백출이라 하고, *Atractylodes lancea*를 창출이라 구분하여 사용하고 있다<sup>1)</sup>. 이 약재는 삼주 (*A. japonica* Koidz.) 또는 백출 (*A. macrocephala* Koidz.)의 根莖을 霜降부터 立冬 사이에 채취하여 주피를 제거하고 건조한 것으로, 고르지 않은 덩어리 모양이며, 기타 性狀은 창출과 유사하지만 外皮를 제거한 까닭으로 표면이 옅은 황색 또는 황백색을 띤다. 또한 굵은 뿌리를 가지고 있는 여러 해 살이 풀로서, 이른봄에 갓 자라난 어린 순은 희고 부드

러운 털에 덮여 있다<sup>2)</sup>. 현재까지 밝혀진 바에 의하면 백출은 중국에서 쓰이는 전통적인 의용 약초로서 위장과 비장과 관련된 질환 치료에 널리 사용되어 왔으며<sup>3)</sup>, 方香建胃劑, 지사제, 利尿劑, 혈압강화제, 항염제 등의 약리작용이 알려져 있다<sup>4)</sup>. 백출의 주성분은 뿌리 줄기에 방향성 정유를 함유하고 있으며, 주성분은 *Atractylon* C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O이고, 이는 공기 중에서 수지화(樹脂化)되어 2種의 결정이 생성되며 이중의 하나가 tetrahydroalantolactone이다<sup>5)</sup>. 이 성분은 후각을 자극하여 위액을 분비 촉진하고 민간요법으로 발한, 해열, 이뇨, 진통, 건위, 위계양 예방, 담즙 분비촉진작용 등 여러 효과에 쓰이고 있으며, 특히 중국에서는 강장제로 쓰이고 있을 정도로 효과가 좋은 천연물이다<sup>6)</sup>. 이에 본 연구는 백출의 세포독성과 항균력을 규명하고자 H<sub>2</sub>O, ethyl alcohol, n-hexane, chloroform 그리고 ethyl acetate 의 추출물을 얻고, 이 추출물을 이용하여 gram 양성균, gram 음성균 및 진균에 대한

\* 교신저자 : 백승화, 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 한의화전전문대학원

E-mail : shbaek@wonkwang.ac.kr Tel : 063-850-6225

· 접수: 2002/02/15 · 수정: 2002/03/16 · 채택: 2002/04/06

항균 및 항진균 활성을 관찰하는 한편, 암연구에 검색방법으로 많이 이용되고 있는 MTT정량 분석법으로 NIH 3T3 fibroblast, KB, SK-MEL-3 세포에 대하여, 세포독성효과를 관찰한 결과들이에 보고하는 바이다.

## 실험방법

### 1. 시료의 추출

본 실험에서 사용한 백출은 서울 경동시장에서 채집하여 외부형태를 비교 조사하여 확인 후 사용하였다. 백출 11.6 g과 각 용매 58 ml를 100 ml 등근 플라스크에 넣고 상온에서 24시간 동안 교반후 세번 반복 추출하여 얻은 추출물을 0.4 µm필터로 여과한 후, 여과액을 증류기로 35°C에서 감압농축시킨 후 냉동 건조하여 물 추출물, ethyl alcohol 추출물, chloroform 추출물, n-hexane 추출물 그리고 ethyl acetate 추출물을 각각 얻었다. 시료는 즉시 4°C 냉장고에 저장하였다가 사용직전에 에틸 알콜로 1 : 1 (mg/ml)비율로 희석한 다음 시료는 실험농도에 적합하도록 10<sup>-2</sup> mg/ml 농도로 실험에 사용하였다. 사용된 시료는 원광대학교 한의학전문대학원 한약자원개발학과에 보관되어 있다.

### 2. 시약

FBS (fetal bovine serum), 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromide, RPMI medium 1640, antibiotic-antimyzolic, Herpes, L-glutamine, Mueller Hinton broth (Difco), HBSS (Hanks balanced salt solution)등은 Gibco 제품을 사용하였으며, 0.4% trypan blue solution, dimethylsulfoxide (DMSO)등은 Sigma 제품을 사용하였고, 추출에 사용한 H<sub>2</sub>O, ethyl alcohol, n-hexane, chloroform 그리고 ethyl acetate는 재증류하여 사용하였다.

### 3. 실험기기

분석시 사용한 Thin layer chromatography (TLC) plate는 silica gel plate (0.25 mm, polygram sil N-HR/UV254, E. Merck)를 사용하였고, 검체의 확인은 UV (Pye-Unicam. model SP-400)를 사용하였다. Flash chromatography 사용시 glass column, silica gel (Kieselgel 60, 230-400 mesh) 및 fraction collector (Gilson FC 204)를 사용하여 분리하였다. 세포의 배양은 CO<sub>2</sub> incubator (Shellab Co., USA)를 사용하였고, 세포수의 계산은 도립 현미경 (Inverted Microscope, Olympus)을 사용하였다. MTT 정량분석법은 ELISA reader (Spectra MAX 250, USA)를 사용하였다.

### 4. 세포주 및 세포배양

백출 추출물의 세포독성을 측정하기 위하여 정상세포로 NIH 3T3 fibroblast를 사용하였고, 암세포는 인체 피부흑색종세포인 SK MEL-3 와 인체 구강상피암종 세포인 KB를 사용하였으며 위 세포주는 서울대학교 세포주 은행에서 분양받아 실험실

에서 계대 배양하면서 실험하였다. 세포배양은 CO<sub>2</sub>세포 배양기 (37°C, 5.0% CO<sub>2</sub>)에서 10.0% fetal bovine serum (Gibco, USA)이 포함된 RPMI 1640 (Gibco, USA)배지를 사용하였고, 여기에 penicillin G (25 unit/ml), streptomycin (25 µg/ml)를 첨가하여 사용하였다 실험을 위하여 일차 배양한 flask의 세포를 0.25% trypsin으로 처리하여, Turk형 혈구계산기를 이용하여 세포수가 2×10<sup>4</sup> cells/ml가 되도록 세포부유액을 만들었다.

### 5. 사용균주 및 균주의 배양

항균 및 항진균 시험용으로 사용된 균주는 국립보건원으로부터 분양받아 사용하였으며, Table II에 나타난 바와 같이 gram 양성세균으로는 *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Streptococcus mutans* JC2, gram 음성세균으로는 *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* KC 2421, *Pseudomonas putida* KCTC 8729, 진균으로는 *Candida albicans* KC 1940, *Salmonella typhimurium* KCTC 8729을 사용하였고, 항균 대조약으로 ampicillin과 항진균 대조약으로 ketoconazole을 사용하였다. 세포배양에 사용된 배지는 세균의 경우 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*는 brain heart는 infusion broth를 사용하였고, *Pseudomonas aeruginosa* 와 *Pseudomonas putida*는 nutrient broth (Difco)를 사용하였으며, 배지에 균을 이식하여 22°C 배양기에서 5~7일 배양하여 사용하였다.

### 6. MTT정량 분석법

암세포에 대한 세포독성능 측정은 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromide 검정법<sup>10-12)</sup>에 의하여, 세포를 백출의 각 용매별 추출물에 대한 배양액에서 48시간 배양한 후, 분석 당일 조제한 MTT (Sigma) 50 µg/ml가 포함된 배양액을 well당 1 ml씩 넣어 3시간 배양하였다. 배양후 배양액을 버리고, dimethylsulfoxide (DMSO)를 2 ml/well씩 넣어 5분간 실온방치하여 MTT formazan을 용해한 후, ELISA reader (540 nm)로 MTT의 흡광도를 측정하여 대조군과 비교 조사하였다. 비교약물로는 adriamycin을 사용하였고, 약물 없이 동일한 조건하에서 배양된 세포를 control로 하였다.

### 7. 세포의 광학현미경적 관찰

광학현미경으로 세포를 관찰하기 위하여 NIH 3T3 fibroblast, KB, SK-MEL-3 세포를 2×10<sup>4</sup> cells/ml 씩 넣고 24시간 경과 후 백출 추출물을 10<sup>-2</sup> mg/ml 농도로 첨가하여 배양한 다음 도립현미경 (Inverted microscope, Olympus)으로 관찰하고 사진을 촬영하였다.

### 8. 항균 및 항진균력 측정

각 용매 추출에 대한 항균 및 항진균력은 액체배지 희석법을 이용하여<sup>7)</sup> 측정하였다. 각 추출물을 10% DMSO 생리식염수에 용해시킨 후 추출물의 농도를 최고농도 2,000 µg/ml에서 최저농도 3.125 µg/ml 까지 2배씩 단계 희석하였다. 희석된 각각의

시료 2.0 ml를 Petri dish에 취하고 여기에 배지 18.0 ml를 섞어 배지가 굳은 다음 배양시킨 균을 백금이로 5 mm 정도 도말하여 세균은 37℃ 배양기에서 24시간, 진균은 22℃ 배양기에서 5~7 일 배양하였다. 항균 대조약으로 ampicillin을 사용하였으며, 항진균 대조약으로 ketoconazole을 각각 사용하였다. 각 배양이 끝나면 집락형성 여부를 관찰하여 성장이 인정되지 않은 가장 낮은 농도를 최소억제농도 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC)<sup>9)</sup>로 판정하였다.

9. 통계처리

모든 실험결과는 평균치와 표준오차를 계산하였고, 대조군과 실험군간의 차이는 Student's t-test를 사용하여, P-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

1. 백출의 용매별 추출물의 수득율

백출 11.6 g과 각 용매 58 ml를 100 ml 등근 플라스크에 넣고 상온에서 교반하며 세번 반복 추출하여 추출물을 얻었다. 각 추출물을 0.4 μm 필터로 여과한 후, 여과액을 증류기로 35℃에서 감압농축시킨 후 냉동 건조하여 물 추출물, ethyl alcohol 추출물, chloroform 추출물, n-hexane 추출물 그리고 ethyl acetate 추출물 얻었으며 각 용매별 수득율을 Table 1.에 나타내었다. 추출물의 수득율은 용매의 극성정도에 따라 수득율이 증가하였으며, 극성이 큰 물추출물에서 가장 높은 수득율을 관찰할 수 있었다. 수득율은 시료의 건조중량에 대한 추출물 함량의 백분비로 하였다.

Table 1. Extraction yield of *A. macrocephala* Koidz. extracted with different solvents.<sup>a</sup>

Solvent	Extraction Yield (w/w, %)
n-Hexane	0.435 g (3.76)
Chloroform	0.673 g (5.83)
Ethyl acetate	0.681 g (5.90)
Ethyl alcohol	2.003 g (17.34)
Water	4.080 g (35.32)

2. 백출의 용매별 추출물이 NIH 3T3 fibroblast세포의 생존율에 미치는 영향

백출 (*A. macrocephala* Koidz.)의 뿌리로부터 물과 몇가지 유기용매를 사용하여 추출된 추출물에 대한 세포독성검사를 위하여 먼저 정상세포인 NIH 3T3 fibroblast세포에 추출물들을 10<sup>2</sup> mg/ml 농도로 처리한 후 MTT 정량분석법을 이용하여 측정하였다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 NIH 3T3 fibroblast세포에 대하여, 백출의 추출물은 클로르포름 추출물에서 아주 약한 세포독성을 관찰할 수 있었으며 다른 추출물에서는 거의 세포독성을 관찰할 수 없었다. 이와 같이 정상세포인 NIH 3T3 fibroblast 세포에 추출물들을 10<sup>2</sup> mg/ml 농도로 처리하여도 세포독성이 관찰되지 않았으므로 추출물들의 10<sup>2</sup> mg/ml 처리농도는 약물의 독성을 가지지 않는 것으로 사료되어 이후의 실험은 같은 농도로 약물처리 하였다.

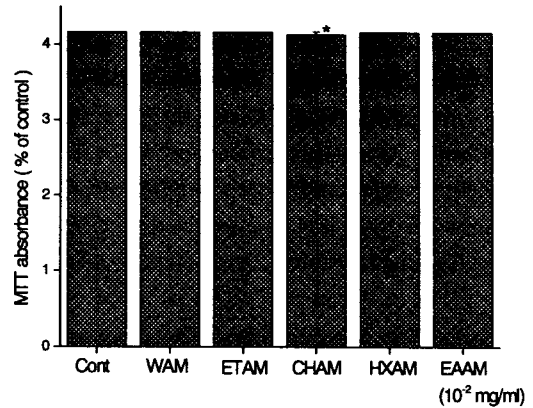


Fig. 1. The cytotoxicity of *A. macrocephala* Koidz. extract against NIH 3T3 fibroblasts by MTT assay. Plant extracts: WAM: water extract of *A. macrocephala* Koidz, ETAM: ethyl alcohol extract of *A. macrocephala* Koidz, CHAM: chloroform extract of *A. macrocephala* Koidz, HXAM: n-hexane extract of *A. macrocephala* Koidz, EAAM: ethyl acetate of *A. macrocephala* Koidz. Each extract was examined in triplicate experiments (mean ± standard deviation n=3). Significantly different from the control values: \* p< 0.05

3. 백출의 용매별 추출물이 SK-MEL-3세포의 생존율에 미치는 영향

백출 (*A. macrocephala* Koidz.)의 추출물들이 암세포에 대한 세포독성을 검색하기 위하여 먼저 인체 피부 흑색종세포인 SK-MEL-3 세포에 추출물들을 10<sup>2</sup> mg/ml 농도로 처리한 후 MTT 정량분석법을 이용하여 세포독성을 관찰하였다. Fig.2에서 보는 바와 같이 SK-MEL-3 세포에 대하여 모든 추출물에서 약한 세포독성을 보였으며, 물 추출물 처리시 74.1%로 가장 큰 세포독성을 관찰할 수 있었다. 그러나 모든 추출물이 비교약물인 아드리아마이신 (9.2%)보다 약한 세포독성을 나타냈다. SK-MEL-3세포에 대한 세포독성의 비교는 다음과 같은 순서로 세포독성이 감소하였다. 아드리아마이신 > 물 추출물 > 에틸아세테이트 추출물 > 에탄올 추출물 > 클로르포름 추출물 > 헥산 추출물 순으로 정량분석값을 얻을 수 있었다.

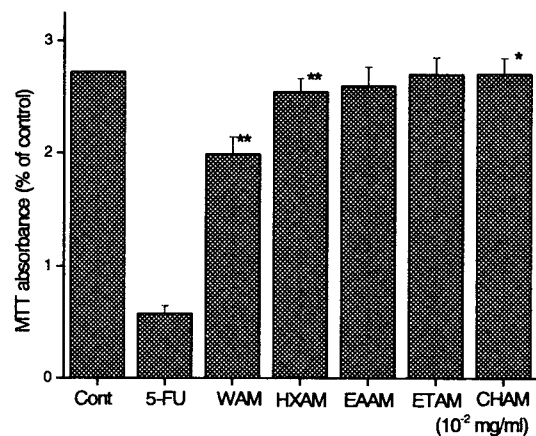


Fig. 2. The cytotoxicity of *A. macrocephala* Koidz. extract by MTT assay against SK-MEL-3 Cells. Plant extracts: WAM: water extract of *A. macrocephala* Koidz, ETAM: ethyl alcohol extract of *A. macrocephala* Koidz, CHAM: chloroform extract of *A. macrocephala* Koidz, HXAM: n-hexane extract of *A. macrocephala* Koidz, EAAM: ethyl acetate of *A. macrocephala* Koidz. Each extract was examined in triplicate experiments (mean ± standard deviation n=3). Significantly different from the control values: \* p< 0.05, \*\* p< 0.01

4. 백출의 용매별 추출물이 KB세포의 생존율에 미치는 영향

암세포에 대한 백출추출물들의 세포독성을 검색하기 위하여 인체 구강유상피암종 세포인 KB세포에 추출물들을 10<sup>2</sup> mg/ml 농도로 처리한 후 MTT 정량분석법을 이용하여 세포독성을 관찰하였다. Fig. 3에서 보는 바와 같이 KB세포에 대하여 모든 추출물에서 약한 세포독성을 보였으며, 이들 추출물 중에 물 추출물 처리시 SK-MEL-3 세포에서와 마찬가지로 72.7%값으로 가장 큰 세포독성을 관찰할 수 있었다. 그러나 모든 추출물이 비교약물인 아드리아마이신 (14.0%)보다 약한 세포독성을 나타냈다. KB세포에 대한 백출 추출물의 비교약물인 5-FU에 대한 세포독성에 대한 비교는 다음과 같은 순으로 세포독성이 감소하였다.

5-FU > 물 추출물 > 헥산 추출물 > 에틸아세테이트 추출물 > 에탄올 추출물 > 클로르포름 추출물 순으로 정량분석값을 얻을 수 있었다. 세포에 대한 실험결과를 종합해보면, 백출의 추출물 중에 물 추출물이 암세포인 SK\_MEL-3세포와 KB세포에 대하여 가장 큰 세포독성을 보였으며 정상세포인 NIH 3T3 fibroblast 세포에는 독성이 관찰되지 않았다. 이는 물 추출물이 암세포에서만 선택적으로 세포독성을 나타내는 것으로 볼 있으며, 물 추출물중에 생리활성을 갖는 물질이 함유되어 있으리라 생각된다

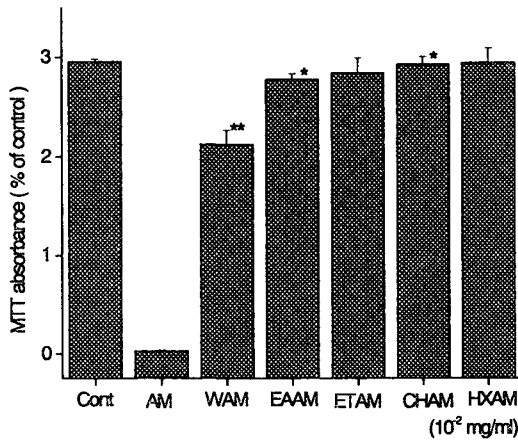


Fig. 3. The cytotoxicity of *A. macrocephala* Koidz. extract by MTT assay against KB cells. Plant extracts: WAM: water extract of *A. macrocephala* Koidz, ETAM: ethyl alcohol extract of *A. macrocephala* Koidz, CHAM: chloroform extract of *A. macrocephala* Koidz, HXAM: n-hexane extract of *A. macrocephala* Koidz, EAAM: ethyl acetate of *A. macrocephala* Koidz, 5-FU: 5-fluorouracil. Each extract was examined in triplicate experiments(mean ± standard deviation n=3). Significantly different from the control values: \* p< 0.05, \*\* p< 0.01

5. 백출의 용매별 추출물이 균주의 항균작용에 미치는 영향

백출의 추출물들이 항균작용에 미치는 영향을 조사하기 위하여 gram 양성균인 *S. aureus*, *S. epidermidis*과 gram 음성균인 *S. typhimurium* 항균과 *C. albicans*에 추출물들을 10<sup>2</sup> mg/ml 농도로 처리한 후 추출물들에 대한 각 균주들의 항진력을 최소 억제농도 (> 1,000 µg/ml)로 관찰하였다. Table 2에서 보는바와 같이 백출의 에탄올 추출물, 클로르포름 추출물, 헥산 추출물 그리고 에틸 아세테이트 추출물은 *S. mutans*에 대하여 최소 억제농도 500 µg/ml로 관찰되었으며, *P. putida*에 대하여는 클로르포름 추출물, 헥산 추출물, 그리고 에틸 아세테이트 추출물이 최소 억제

농도 500 µg/ml로 관찰되었다. 이는 항균 대조약물인 ampicillin의 최소억제농도와 항진균 대조균인 ketoconazole의 최소억제농도보다 모두 낮은 것으로 나타났으며 특히 기준 대조약인 Ampicillin에 대한 최소억제농도는 *S. mutans*와 *S. aureus*는 3.125 µg/ml로 가장 높은 항균력을 나타냄을 관찰할 수 있었다 또다른 기준 대조약물인 Ketoconazole의 경우는 *C. albicans*와 *S. typhimurium*에서 최소 억제농도가 25 µg/ml농도로 나타났으며, *S. mutans*, *S. epidermidis*, *P. putida*에서는 50 µg/ml농도로 관찰되었다. 백출의 물과 에탄올, 클로르포름, 헥산, 에틸아세테이트 추출물에 대한 항균력은 대조약물의 항균력과 항진균력보다 모두 낮게 나타났다.

Table 2. Minimal inhibitory concentrations (MICs) of *A. macrocephala* Koidz. extracted with different solvents against various microorganisms.<sup>a</sup>

Strain	MIC (µg/ml) <sup>b</sup>						
	WAM	ETAM	CHAM	HXAM	EAAM	AP	KT
<i>S. mutans</i>	>1000	500	500	500	500	3.125	50
<i>S. epidermidis</i>	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	50	50
<i>S. aureus</i>	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	3.125	200
<i>P. putida</i>	>1000	>1000	500	500	500	>200	50
<i>S. typhimurium</i>	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	200	25
<i>C. albicans</i>	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>200	25

<sup>a</sup>Plant extracts: WAM: water extract of *A. macrocephala* Koidz, ETAM: ethyl alcohol extract of *A. macrocephala* Koidz, CHAM: chloroform extract of *A. macrocephala* Koidz, HXAM: n-hexane extract of *A. macrocephala* Koidz, EAAM: ethyl acetate of *A. macrocephala* Koidz, AP: ampicillin, KT: ketoconazole. <sup>b</sup>Data are the average of three experiments.

결론

백출 (*A. macrocephala* Koidz.)의 뿌리로부터 물과 몇 가지 유기용매를 사용하여 추출된 추출물에 대한 세포독성과 항균작용을 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 세포독성 검색에서는 물추출물이 SK-MEL-3세포에 대하여 74.1%의 세포독성을 나타냈으며, KB세포에 대하여 72.7%로 세포독성효과를 관찰할 수 있었다. 그러나 모든 추출물이 비교약물인 아드리아마이신 (9.2%)보다 낮은 세포독성을 나타내었다. 백출의 뿌리로부터 추출된 추출물들에 대한 항균작용을 검색기 위해 최소억제농도를 측정하고, *S. mutans*에 대하여는 유기용매 모두에서 최소 억제농도 500 µg/ml로 관찰되었고 *P. putida*에 경우에는 클로르포름 추출물, 헥산 추출물 그리고 에틸아세테이트 추출물이 최소억제 농도 500 µg/ml로 나타났으며 항균 대조약물인 ampicillin의 최소 억제농도 3.125 ~ 50 µg/ml에 비해서는 낮은 항균력으로 나타내었다.

감사의 말

본 연구는 BK 21 사업지원에 의하여 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. 장일무, 전재우, 김제훈.: 창출과 백출에 관한 연구. *Atractylodes japonica*와 *Atractylodes lancea*의 확인시험 및

- 약리작용에 관한 연구(1). *Kor. J. Pharmacogn.* 20(1), 68-69, 1989.
2. 장상문 최정, 김종원, 박병윤, 박관동 공저.: 한약자원식물학. 학문출판, 1996.
  3. Lin. Y.: A novel bisesquiterpenoid, biatractylolide, from the Chinese herbal plant *Atractylodes macrocephala*. *J. Nat. Prod.* 60, 20-28, 1996.
  4. 고석태.: 백출 Extract의 혈압강화작용. 약제학회지. 6(2), 101-110, 1976.
  5. 장준근.: 계절로 보는 한국의 산야초(4판). 넥서스, 1996.
  6. Chen. Z. I.: The acetylenes from *Atractylodes macrocephala*, *Planta Medica.* 53, 493-494, 1987.
  7. Moody, M.R., Young, V. M., Morris, M. J. and Schimpff, S. C.: In vitro activities of miconazole, miconazole nitrate and ketoconazole alone and combined with rifampin against *Candida* spp. and *Torulopsis glabrata* recovered from cancer patients, *Antimicrob. Agents Chemother.* 17, 871-875, 1980.
  8. Kuroyanagi, M., Arakawa, T., Hirayama, Y. and Hayashi, T.: Antimicrobial and antiandrogen flavonoids from *Sophora flavescens*. *J. Nat. Prods.* 62, 1595-1599, 1999.
  9. 이건설.: 진단병원미생물학, pp. 589-601. 고려의학, 서울, 1996.
  10. Mosmann, T.: Rapid colorimetric assays for cellular growth and survival; application of proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods* 65, 55-63, 1983.
  11. Keepers, Y. P., Pozzo, P. E., Peters, G. T., Otte, J. A., Winograd, B. and Pinedo, H. M.: Comparison of the sulforhodamine B protein and tetrazolium (MTT) assays for in vitro chemosensitivity testing. *Eur. J. Cancer*, 27, 897-900, 1991.
  12. Camichael, J., Degraff, W. G., Grazdr, A. F., Minna, J. D. and Mitchell, J. B.: Evaluation of a tetrazolium based semiautomated colorimetric assay: Assessment of chemo-sensitivity testing, *Cancer Res.* 47, 936-942, 1987.