

복분자 술이 가토의 testosterone에 미치는 영향 연구

백병걸* · 임채웅 · 정재명 · 최민준 · 이성일¹ · 이희곤² · 전병훈³

전북대학교 수의과대학, 1: Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2: 고창군 복분자 연구소,
3: 원광대학교 한의과대학

Effects of Black Raspberry Wine on Testosterone Level of New Zealand White Rabbits

Byeong Kirl Baek*, Chae Woong Lim, Jae Myeong Jung, Min Jun Choi, Sung Il Lee¹, Hee Kwon Lee²,
Byung Hun Jeon³

College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, 1: Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan.
2: Korean Raspberry Experiment Station, Gochanggun Agriculture Development & Technology Center.
3: College of Oriental Medicine, Wonkwang University

This study was conducted to investigate the effects of black raspberry wine, administered *per os* on testosterone levels in rabbits. Black raspberry wine containing 13% alcohol(v/v) was prepared from ripe fruits of *Rubus coreanus* fermented with *Saccharomyces cerevisiae*. Experimental rats were divided into 2 groups(A and B) with 2 animals group: Group A received black raspberry wine. Group B received 13% concentrated alcohol("Soju") over a period of 6 weeks. all animals were monitored weekly for testosterone levels by radioimmunoassay using ¹²⁵I labeled anti-testosterone monospecific antibody. There was a significant(1.7-2.33 fold) increase in testosterone levels in Group A with a peak at 1 week post administration of black raspberry wine. There was no significant change in testosterone levels of rabbits in Group B. These data point to yet uncharacterized phytotestosterone mechanisms of black raspberry wine that appear to be independent of ethyl alcohol. Further investigation of the mechanism of action of this fruit is warranted. These observations have potential implications for human reproductive health.

Key words : *Rubus coreanus*, rabbit, testosterone, black raspberry wine

서론

남성은 나이가 들면 testosterone의 감소나 소멸, 기력과 체력의 감소, 골연화 그리고 성 기능 부전이 온다. 여성에서는 월경 불순과 갑작스러운 폐경, 성교 통증, 발열, 발한, 골연화 그리고 심장 혈관 이상 등이 초래되며 이를 치료·예방하기 위한 한약제의 사용은 큰 관심을 끌고 있다^{1,2}. 많은 한약제중 복분자는 문헌상 한나라 시대부터 사용되었으며, 진에 들어서 *Rubus* 속에는 *R. idaeus*, *R. corchorifolius* 그리고 *R. coreanus* 등의 종이 흔히 사용되었으며, 최근에는 *R. chingii*가 많이 사용되고 있다³. 우리

나라에 분포하고 있는 복분자(*R. coreanus*)를 포함하여 *Rubus*속에는 성기능 향상^{4,5}, 항산화^{6,7}, 항암⁸, 항염증^{9,10}, 항과민제(anaphylaxis)¹¹, 혈당 저하제^{12,13}, 항균⁹, 그리고 항바이러스¹⁴, 항혈전¹⁵ 등에 연구되고 있으며, 저자 등은 복분자 술을 흰쥐에게 경구 투여한 바, 혈청내 testosterone의 증가를 입증 보고한 바 있다¹⁶.

한의학적으로 복분자(覆盆子)는 婦人多孕, 治性腺衰弱不妊, 治女子無子로서 전해 오고 있다¹⁷. 복분자 전탕액을 암컷 가토에게 투여하면 난포 발달에 직접적으로 영향을 미치는 것⁴으로 보고된 바 있으며, testosterone을 증가시키며, 황체 형성 호르몬을 감소시키는 것²으로 보도되고 있다. 전보¹⁶에서 복분자 술을 흰쥐에게 투여하면서 testosterone의 혈청 내 증가를 보고한 바 있으나 한 개체에서 시차를 두고 계속적으로 측정하지 못하였다. 금번에는 실험동물의 개체별 차이를 극복하고자, 동일 개체에 복

* 교신저자 : 백병걸, 전북 전주시 덕진동 1가 664-14, 전북대학교
· E-mail : baekbk@chonbuk.ac.kr, · Tel : 063-270-2559
· 접수 : 2005/01/20 · 수정 : 2005/02/18 · 채택 : 2005/03/22

복분자 술을 6주간 투여하면서 일정한 기간을 두고 지속적으로 체형, testosterone량의 변동을 관찰하였기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 사육장

체중 3.4~4.2Kg에 달하는 가토(New Zealand white rabbit)는 4두를 2두씩 구분하였다. 가토용 사료(퓨리나)와 음료를 제한 공급하면서 가토에게 복분자 술을 투여한 군(이하 Group A이라 칭함)과 13% 알코올만을 투여한 군(이하 Group B이라 칭함)으로 구분하였다. 사육장은 전보¹⁶⁾에서와 같이 주간에는 약 300~500Lux가 되도록 빛을 조정하였고, 저녁 12시간(오후 9시부터 익일 9시까지)은 빛을 완전히 차단하였으며, 실내 온도는 20±2℃로 유지하였다.

Table 1. Variation in body weight(gm) among New Zealand white rabbits following administration of Black raspberry wine as compared with rabbits receiving 13% alcohol

Rabbit Groups	Body weight(Kg)						
	0	1	2	3	4	5	6
Group A(n=2)	4.1	4.2	-	4.08	-	-	4.02
Group B(n=2)	3.3	3.4	-	3.22	-	-	3.36

Group A: Rabbits were orally administrated with black raspberry wine. Group B: Rabbits received 13% alcohol(control)

2. 복분자 술 제조 및 13% 알코올 투여

복분자 술은 전보¹⁷⁾에서 제조한 것을 투여하였고(Group A), 13% 알코올은 “모” 회사 소주(Group B)를 13%(v/v)로 희석, 6주간 상기 방법에 준하여 제한적으로 섭취토록 하였다.

3. 가토의 체중 및 장기의 변화

가토 4두를 2두씩 구분하여 Table 1과 같이 체중을 측정할 후, 매주 체혈, 혈액 소견(총적혈구수, 총백혈구수, 적혈구 용적비율 등)을 Vet ABCTM으로 측정할 한편, 간의 기능을 파악하기 위한 Aspartate transaminase(AST)와 Alanine transaminase (ALT) 측정은 AST와 ALT 진단액(DAICH CO, Japan)을 각각 구입하여, HITACHI 7600-110(HITACHI CO, Japan)으로 측정하였다.

4. Testosterone 호르몬의 측정

가토에게 복분자 술을 투여 전·후 6주간에 걸쳐 testosterone을 측정하기 위해 혈청을 분리하여 -20℃에 보관하였다가 레오딘생명공학연구소(www.vetlab.co.kr)에 의뢰 Coat-A-Count 방법¹⁸⁾으로 측정하였다. 즉, 100μl혈청을 ¹²⁵I가 흡착된 testosterone (DPC, USA)이 부착된 polypropylene tube에 넣고, 37℃에서 3시간 반응시켜 Gamma counter(Cobra II, Packad, USA) 하에서 측정하였다.

결 과

1. 복분자 술의 이화학적 특성

복분자 술은 pH 3.6, 당도 6 brix, 산도 1.25%(주석산 기준)

그리고 알콜 농도는 13.8%이었다. Group A의 섭취량은 매일 약 58ml²⁾이었으며, Group B의 13% 알콜 섭취량은 65ml²⁾이었다.

2. 체중 변화

복분자 술을 투여한 수컷 가토의 체중은 Table 1과 같다. 즉, 복분자 술을 투여 전의 2두의 평균 체중은 4.1Kg이었으며, 복분자 술을 투여한 1주일 후에는 4.2Kg, 3주 후에는 4.08Kg, 6주 후에는 4.02Kg으로 감소하는 경향을 나타내었으며, 13% 알콜을 투여한 가토에서는 투여 전에는 3.4Kg이었으나 1주, 3주 그리고 6주 후에는 3.4Kg, 3.22Kg 그리고 3.36Kg로서 체중이 약간 감소하였다.

3. Testosterone의 변화:

복분자 술과 13% 알콜 투여한 후 혈청 내 testosterone량을 Table 2와 같다. 즉, 복분자 술을 투여한 Group A에서는 투여 전에는 1.25±1.59ng/mL이었으며, 1주일 후에는 2.92±2.62ng/mL로 상승하였으며, 3주 후에는 2.21±2.65ng/mL 그리고 6주 후에는 2.34±0.07ng/mL이었다. 13% 알콜을 투여한 Group B에서는 투여 전 1.06±0.41ng/mL, 3주 후 0.71±0.39ng/mL 그리고 6주 후에는 0.56±0.53ng/mL로서 알콜 투여 전의 약 52~66% 수준이었다.

Table 2. Variation in testosterone levels post administration of Black raspberry wine monitored by radioimmunoassay of ¹²⁵I testosterone

Weeks	Group A (%)	Group B (%)
Before adm.	1.25±1.59 (100)	1.06±0.41(100)
1 week	2.92±2.62(233)	0.62±0.15(58)
2 week	2.18±0.55(174)	0.67±0.62(63)
3 week	2.21±2.65(176)	0.71±0.39(66)
4 week	2.16±1.17(172)	0.68±0.27(64)
5 week	2.35±0.02(188)	0.65±0.98(61)
6 week	2.34±0.07(187)	0.56±0.53(52)

Group A: Rabbits were orally administrated with Black raspberry wine, Group B: Rabbits received 13% alcohol(v/v) (%) express as a percentage increase over the baseline value

4. 혈액치의 변화

Group A에서의 혈액치는 Table 3에 표시한 바와 같다. 즉, 투여 전 총 적혈구수는 7.91±0.86 x10⁶/mm³이었으며, 3주와 6주 후에는 7.51±0.54 x10⁶/mm³과 7.60±0.93 x10⁶/mm³이었다. 총 백혈구 수는 투여 전의 10.25±3.46 x10³/mm³에서 투여한 3주와 6주 후에는 10.05±0.35 x10³/mm³과 11.75±1.20 x10³/mm³ 이었다. 적혈구 용적 비율은 투여 전에는 62.5±3.53%이었으나, 3주와 6주 후에는 62.0±4.24%과 63.5±2.12%이었다. Group B에 있어서의 투여 전에 있어서의 총 적혈구수는 7.09±0.09 x10⁶/mm³이었으며, 3주와 6주 후에는 6.85±0.20 x10⁶/mm³과 7.07±0.68 x10⁶/mm³이었으며, 총 백혈구 수는 투여 전에는 9.85±5.44 x10³/mm³이었으나, 3주와 6주 후에는 9.35±0.77 x10³/mm³과 8.45±1.34 x10³/mm³이었다. 적혈구용적비는 투여 전에는 64.5±0.70%이었으나, 3주와 6주 후에는 64.5±2.12%와 64.5±2.12%이었다.

5. 간 기능 검사

혈청 내 AST와 ALT는 Table 3과 같이 관찰되었다. 즉, Group A에 있어서 투여 전의 AST는 62.0±53.7IU/L이었으며, ALT는 49.5±31.8IU/L에 달하였다. 3 주 후의 AST와 ALT는 각각 29±4.24IU/L와 21±11.3IU/L이었으며, 6주 후에는 35.5±0.70 IU/L와 35.5±6.36IU/L이었다. Group B의 경우, 투여 전 AST는 47.5±3.53IU/L와 34.5±20.5IU/L로 관찰되었다. 3주 후의 AST와 ALT는 18±9.89IU/L와 33±2.82IU/L이었으며, 6주 후에는 29.5±3.53IU/L와 39±24.0IU/L이었다.

Table 3. Hematological and liver function profiles among rabbits receiving black raspberry wine(Group A) versus those receiving 13% ethyl alcohol(Group B)

W	G	Blood Profile		Hematocrit (%)	AST IU/L	ALT IU/L/L
		RBC (x 10 ⁶ /mm ³)	WBC (x 10 ³ /mm ³)			
0	A	7.91±0.86	10.25±3.46	62.5±3.53	62.0±53.7	49.5±31.8
	B	7.09±0.09	9.85±5.44	64.5±0.70	47.5±3.53	34.5±20.5
1	A	7.94±0.94	9.45±3.46	62.5±4.94	47.5±13.43	33.5±14.8
	B	6.94±0.23	10.3±1.97	64.5±0.70	77.5±55.8	21.5±12.0
2	A	7.77±1.27	8.55±3.32	61.5±3.53	25.5±14.8	26±5.6
	B	6.77±0.21	11.95±3.46	63.5±0.70	32.5±10.0	29.5±3.53
3	A	7.51±0.54	10.05±0.35	62.0±4.24	29±4.24	21±11.3
	B	6.85±0.20	9.35±0.77	64.5±2.12	18±9.89	33±2.82
4	A	7.59±0.41	11.45±4.59	62.5±3.53	28.5±10.6	46±21.2
	B	7.08±0.03	10.5±1.41	65.0±2.82	21.5±2.12	33.5±14.8
5	A	7.85±1.53	12.8±1.13	62.0±4.24	38±15.5	39±19.7
	B	6.60±0.16	9.35±3.04	65.04±2.82	31.5±0.7	30.5±16.2
6	A	7.60±0.93	11.75±1.20	63.5±2.12	35.5±0.70	35.5±6.36
	B	7.07±0.68	8.45±1.34	64.5±2.12	29.5±3.53	39±24.0

W: Weeks, G: Groups, A: Group A, B: Group B, RBC: Total number of red blood cell, WBC: Total number of blood white cell, AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine transaminase

고찰

우리나라를 포함한 아시아 지역에 분포하는 복분자에는 *R. coreanus* MIQ, *R. crataegifolius*, *R. parvifolius* Linne var. *tiphyllus* (*R. parvifolius* Nakai), *R. tricolor* Focke, 그리고 *R. henryi* Hemsl. Et Ktze. 외에 수 십여 종이 있다. 복분자 열매에는 19a-hydroxyursolic acid, vitamin C 과 urolic acid¹⁹⁾ triterpenoid²⁰⁾, Niga-ichigoside²¹⁾ 등 다양한 성분이 함유되어 있다.

강(1997)²²⁾은 쥐와 토끼에 복분자를 투여하면 雌激素樣作用이 발생, 여성을 성적 자극하며, 발기부전에는 복분자 열매를 술에 담아서 매일 3회씩 복용하는 것이 바람직하다고 하였다. 허(1973)¹⁷⁾는 療男子腎精虛竭 女人無子에 유용하다고 보고하고 있다. 신(1973)²³⁾은 補虛, 強淫, 建陽, 溫中明目, 補肝腎, 益氣力, 肺氣虛汗 그리고 女人多孕 목적으로 그리고 이(1974)²⁴⁾는 여자의 性腺衰弱으로 인한 不孕治療 및 多孕의 목적으로 사용하였다.

김(1975)²⁵⁾은 治女子積年不孕에 복분자 1와를 군약으로 하여 천마, 柳葉, 丹皮, 桂心, 五味子, 桃花, 白朮, 川芎, 菟絲子 및 豬寶子를 배합 여상에 사용하였다. "Chi-Pao-Mei-Jan-Tang"을 쓴은 흰쥐에게 투여 시 testosterone증가됨을 radioimmunoassay

방법으로 입증하면서 나이 어린 흰쥐에게 투여 시에는 사정 회수가 증가함이 보고된 바 있다²⁶⁾ 이 처럼 한약제에는 성기능을 향상시킬 수 있는 한약제가 있는가 하면, 역기능의 한약제도 있다. 즉, 박화²⁷⁾나 아카시아²⁸⁾가 그 예들이다. 특히 아카시아는 토끼에게 사료의 40% 정도를 급여하면 오히려 testosterone 량이 증가하며 정액량이나 정충의 운동성이 증가하지만 다량 투여하면 감소한다. 흰쥐에게 복분자 술을 5주간 투여한 바, testosterone량은 투여 전과 비교하여 14.6배정도 상승하였다¹⁶⁾. 본 예에서는 체중이 약 10배 정도 더 큰 가토에게 70ml정도를 투여한 바, 투여 전과 비교하여 1.7배 내지 2.3배 정도 증가하였는데 이 같은 증가 비율은 New Zealand 토끼에게 testosterone triglyceride 결합물질을 경구투여 시 1.8 ~ 2.6배 증가한 예²⁹⁾ 가토에게 복분자 전탕액을 30일간 경구 투여하면 성숙 난포의 숫자가 유의성 있게 증가된 예⁴⁾ 그리고 수컷 흰쥐에게 복분자 술을 투여한 5주 후에는 7.486±6.482ng/ml로서 약 14.6배에 달하였던 예¹⁶⁾ 그리고 흰쥐에서의 호르몬 량은 연령과 관계가 있어 66일에는 3ng/ml이며, 88일령에서는 <1ng/ml인 점³⁰⁾등을 고려하면 복분자 열매에는 이 호르몬의 분비 촉진 성분이 함유되어 있음을 알 수 있기 때문이다. 한편 최근 *R. chingii*를 넣어 제조한 "Equiguard"가 비뇨기계를 조정하는데 사용되어 왔는데 복분자가 남성의 전립선 암 세포의 발육을 억제 시키고 있으며, androgen receptor의 출현을 억제시켜 apoptosis을 일으켜 암세포의 발육을 유의성 있게 감소시키고, 전립선 특이 항원분비를 저하시키는 것으로 보고되고 있어³¹⁾ 광범위하게 비뇨기계에 활용되고 있음을 알 수 있다.

복분자 술 제조에 사용된 *S. cerevisiae*는 증식 교배과정 중에 황체 호르몬을 유인하는 호르몬과 유사한 물질을 형성³²⁾하고 항남성호르몬을 형성하는 것³³⁾으로 알려져 있지만 *S. cerevisiae* 배양액을 5주간 투여한 흰쥐에서 testosterone의 변화는 1.6배 정도 상승하였지만, 15주 후에는 거의 비슷하여 그 변화를 관찰할 수 없었다. 즉, *S. cerevisiae*에 의한 성기능 항진이나 억제 작용은 야기시키지 않을 정도의 투여량과 기간이라고 판단된다.

사람에 있어서의 적당량 섭취한 알콜은 성기능에 정신적으로 일부 작용하리라고 기대되지만 부작용^{34,35)}에 대해서도 고려하여야 할 것이다. 그러나 13%의 농도(v/v)의 복분자 술을 3.5 kg 가토에게 1일 약 70 ml를 투여 하였으나, 흰쥐에서는 230g에서 약 4 ml투여함으로서 체중과의 투여량의 비율은 2%와 1.7%로서 약간의 차이가 있었을 뿐이었다. 6주간의 복분자 술을 투여한 군과 13% 알콜을 투여한 군에서의 적혈구, 적혈구수 그리고 적혈구 용적 비율 등은 Table 3에서는 보는 바와 같이 모두 정상적인 혈액 소견을 나타내었다. 복분자 술에 대한 손상 여부를 알 수 있는 AST 와 ALT를 측정하였던 바, Group A는 투여 전에는 AST가 62.0±53.7IU/L, ALT는 49.5±31.8IU/L이었으며, 6주간 이들 효소치는 거의 일정하게 유지하였다. 물론 Group B에 있어서도 투여 전의 AST는 47.5±3.53IU/L, ALT는 34.5±20.5IU/L로서 약간의 차이는 있었지만, Group A 와 B 의 모든 간 효소치는 전보16)의 흰쥐에서와 같이 정상적인 범위내에 있었다³⁰⁾. *R. fructicosis*가 혈당 저하 목적으로 사용되고 있는데 LD₅₀이

8.1g/Kg으로서 독성이 없는 것으로 알려지고 있어 인체에서의 복용은 안전 할 것으로 판단된다¹³⁾.

약용식물이나 의약품의 약리 작용은 실험동물의 종류, 부여량, 성, 연령 그리고 환경 조건에 따라서 다를 것이다. 즉, 만성적으로 알콜을 섭취하면, 간내 알콜 dehydrogenase의 심한 감소로 testosterone의 저하됨^{34,35)}과는 달리 흰쥐에게 복분자 술을 15주간 투여한 전보¹⁶⁾에서는 오히려 상승하였고, 본 예에서도 약 2배 정도 상승하고 있어 복분자 열매에는 남성 호르몬의 분비를 증가시킬 수 있는 성분에 의한 성기능 활성 물질의한 것으로 판단되었다. 복분자의 경구 투여가 혈중 testosterone의 증가 효과는 향후 관상동맥 경색³⁶⁾, 뇌신경 퇴화를 예방³⁷⁾ 그리고 연골화 방지³⁸⁾를 위한 연구는 크게 주목되고 있다. 물론 이 같은 약리활성 작용만을 믿고 다른 향 정신 약물(coacaine; Marijuana)과 함께 남용하면 혈관관련 질병이나 혈전증 유발 위험을 고려해야 할 것이다^{39,40)}.

결론적으로 본 예에서는 복분자 열매를 발효시켜 얻은 복분자 술을 가토에게 투여 하였는바, 수컷 가토에서 남성 호르몬의 분비 증가를 가져온다는 흥미 있는 결과를 얻었으며, 이는 향후 실험동물 종류에 따른 호르몬 생산 세포(Leydig cell 나 Sertoli cell)와 관련된 형태학적인 연구⁴¹⁾는 흥미 있는 연구 영역으로 대두될 것이다.

결 론

복분자(*R. coreanus*)의 열매를 *S. cerevisiae*로 발효시켜 얻은 주정 농도 13%의 복분자 술을 체중 3.4 ~ 4.2 kg의 가토에게 6주간 경구 투여하면서 매주 이정맥으로부터 채혈하여 ¹²⁵I testosterone의 혈청내 함유량을 gamma counter로 관찰하였던 바, 다음과 같은 결과를 얻었다.

복분자 술을 6주간 투여한 2두의 가토(Group A)에 있어서는 투여 전에는 1.25±1.59ng/mL이었으나 1주부터 상승하기 시작하여 1주 후에는 2.92±2.62ng/mL로 2.33배 정도 상승하였으며, 3주와 6주 후에는 2.21±2.65 ng/mL로서 약 1.76배 상승되었으나, 6주 후에는 2.34±0.07ng/mL로서 1.87배 정도 상승된 상태이었다. 13% 알콜을 투여한 2두의 가토(Group B)에서는 투여 전에는 1.06±0.41ng/mL이었으나, 3주와 6주 후에는 0.71±.39ng/mL과 0.56±0.53ng/mL로서 0.66배와 0.53배로 감소되어 복분자 술에는 가토의 testosterone를 상승시킬 수 있는 어떤 식물성 활성 작용 물질이 함유되어 있음을 관찰할 수 있었다.

감사의 글

이 연구는 전라북도 고창군의 2003년도 연구개발비 학술용역사업으로 수행되었음.

참고문헌

1. Lien, L.L., Lien, E.J. Hormone therapy and phytoestrogens.

J. Clin. Pharm. Ther. 21(2):101-111, 1996.

2. Chen, K., Fang, J., Kuang, X., Mo, Q. Effects of the fruit of *Rubus chingii* Hu on hypothalamus - pituitary - sex gland axis in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 21(9): 560-562, 1996.

3. Wang H. Continuity and changes of breeds of fupenzi. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 22(7):392-446, 1997.

4. 윤진표: 복분자 전액 투여에 의한 가토의 자궁 및 난포 발육 촉진에 관한 연구. 원광대학교 대학원 한의학과 학위논문집, 443-465, 1982.

5. Kim, B.S., Park, Y.K., Kang, B.S. The effect of rubi fructus on the ovulation and ovary in rats. *J. Herbology*. 16(1):139-152, 2001.

6. Wang, S.Y., Lin, H.S. Antioxidant activity in fruits and leaves of blackberry, raspberry, and strawberry varies with culture and developmental stage. *J. Afri. Food Chem*. 48:140-146, 2000.

7. 차한수, 박민선, 박기문: 복분자 딸기의 생리활성. *한국식품과학회지*. 33(4):409-415, 2001.

8. Lee, J.H., Ham, Y.A., Choi, S.H., Im, E.O., Jung, J.H., Im, K.S., Kim, D.K., Xu, Y., Wanh, M.W., Kim, N.D. Activity of crude extract of *Rubus crataegifolius* roots as a potent apoptosis inducer and DNA topoisomerase I inhibitor. *Arch. Pharm. Res*. 23(4):338-343, 2000.

9. Choi, J.W., Lee, K.T., Yun, S.Y., Ko, C.D., Jung, H.J., Park, H.J. Antinociceptive and antiinflammatory effects of Nigaichigoside F1 and 23-Hydroxytormentic acid obtained from *Rubus coreanus*. *Bio. Pharm. Bull*. 26(10): 1436-1441, 2003.

10. Marquina, M.A., Corao, G.M., Araujo, L., Buitrago, D., Sosa, M. Hyaluronidase inhibitory activity from the polyphenols in the fruit of blackberry(*Rubus fruticosus* B.). *Fitoterapia*. 73:727-729, 2002.

11. Shin, T.Y., Kim, S.H., Lee, E.S., Eom, D.K., Kim, H.M. Action of *Rubus coreanus* extract on systemic and local anaphylaxis. *Phytother Res*. 16:508-513, 2002.

12. Hassan, J., Mhamend, M., Mohamed, E. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin -induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 81:351-356, 2002.

13. Jouad, H., Maghrani, M., Eddouks, M. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol*. 81(3):351-356, 2002.

14. Kim, T.G., Kang, S.Y., Jung, K.K., Kang, J.H., Lee, E.A., Han, H.M., Kim, S.H. Antiviral activities of extracts isolated from *Terminalis chebula* Retz., *Sanguisorba officinalis* L., *Rubus coreanus* Miq. and *Rheum palmatum* L. against hepatitis B virus. *Phytother Research*. 15:718-720, 2001.

15. Zhu, Z., Zhang, H., Yuan, M. Pharmacological study of *Rubus parvifolius* L. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 15(7):427-429, 1990.
16. 백병걸, 임채웅, 이은영, 황인수, 권혁년, 이희근, 이성일, 이형자, 전병훈: 복분자 술이 흰쥐의 testosterone 분비에 미치는 영향. *동의생리병리학회지*. 18(4):1007-1013, 2004.
17. 허준 : *동의보감*, pp. 603, 711, 남선당, 1977.
18. Ismail, A.A., Astley, P., Burr, W.A., Cawood, M., Short, F., Wakelin, K., Wheeler, M.J. The role of testosterone measurement in the investigation of androgen disorders. *Ann. Clin. Biochem.* 23(Pt2):135-145, 1986.
19. 육창수, 김성만, 정율모, 정명숙, 김정시, 금승배: *한약의 약리·성분·임상응용*, pp. 790 -791, 계유문화사, 1972.
20. Wang, B.G., Zhu, W.M., Li, X.M., Jia, Z.J., Hao, X.J. Rubupungenosides A and B, two novel triterpenoid saponin dimers from the aerial parts of *Rubus pungens*. *J. Nat. Prod.*, 63:851-854, 2000.
21. Niero, R., Filho, V.C., Souza, M.M., Montanari, J.L., Yunes, R.A., Monache, F.D. Antinociceptive activity of Niga-ichigoside F1 from *Rubus imperialis*. *J. Nat. Prod.* 62:1145-1146, 1999.
22. *강소신의학원: 중약대사전* pp. 2698-2699, 1977.
23. 신길구: *신씨본초학(각론)*, pp. 108-109, 수문사, 1973.
24. 이상점 : *현대한방약물학*, pp. 385, 행림서원, 1974.
25. 김지영 : *의부전서*, pp. 9284, 9289. *가국중앙도서관장관, 금영출판사*, 1975.
26. Chang, H.C., Lue, S.I., Hsu, C., Hsu, H.K., Weng, C.F., Yuh-Lin Yu, J. Effects of Chinese herbal prescriptions on copulatory activity in aged male rats: a preliminary study. *Am. J. Chin. Med.* 26(1):83-90, 1998.
27. Akdogan, M., Ozguner, M., Kocak, A., Oncu, M., Cicek, E. Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. *Urology*. 64(2):394-398, 2004.
28. Yousef, M.I. Reproductive performance, blood testosterone, lipid peroxidation and seminal plasma biochemistry of rabbits as affected by feeding *Acacia saligna* under subtropical conditions. *Food Chem. Toxicol.* 43(2):333-339, 2005.
29. Yousef, M.I., Esmail, A.M., Baghdadi, H.H. Effect of isoflavones on reproductive performance, testosterone levels, lipid peroxidation, and seminal plasma biochemistry of male rabbits. *J. Environ. Sci. Health. B.* 39(5-6):819-833, 2004.
30. Fox, J.G., Cohen, B.J., Loew, F.M. *Laboratory animal medicine*, Academic Press. INC, 121, 1349, 2002.
31. Hsieh, T.C., Lu, X., Guo, J., Xiong, W., Kunicki, J., Darzynkiewicz, Z., Wu, J.M. Effects of herbal preparation Equiguard on hormone-responsive and hormone-refractory prostate carcinoma cells: mechanistic studies. *Int. J. Oncol.* 20(4):681-9, 2002.
32. Fujita, K., Nagaoka, M., Komatsu, Y., Iwahashi, H. Yeast pheromone signaling pathway as a bioassay to assess the effect of chemicals on mammalian peptide hormones. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 56:358-366, 2003.
33. Lee, H.J., Lee, Y.S., Kwon, H.B., Lee, K.S. Novel yeast bioassay system for detection of androgenic and antiandrogenic compounds. *Toxicology in Vitro.* 17:237-244, 2003.
34. Rachamin, G., Britton, R. S., Macdonald, J.A., Israel, Y. The inhibitory effect of testosterone on the development of metabolic tolerance to ethanol. *Alcohol.* 1(4):283-291, 1984.
35. Cicero, T.J., Badger, T. M. Effects of alcohol on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 201(2):427-433, 1977.
36. Bonaa, K.H. An alternative hypothesis explaining the gender differences in risk of coronary heart disease. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 122(18):1783-1787, 2002.
37. Bialek, M., Zaremba, P., Borowicz, K.K., Czuczwar, S.J. Neuroprotective role of testosterone in the nervous system. *Pol. J. Pharmacol.* 56(5):509-518, 2004.
38. Morisu, M. Influence of foods on the posterior longitudinal ligament of the cervical spine and serum sex hormones. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 68(12):1056-1067, 1994.
39. Togna, G.I., Togna, A.R., Graziani, M., Franconi, M. Testosterone and cocaine: vascular toxicity of their concomitant abuse. *Thromb. Res.* 15:109(4):195-201, 2003.
40. Harclerode, J.: Endocrine effects of marijuana in the male preclinical studies. *NIDA. Res. Monogr.* 44:46-64, 1984.
41. Castro, A.C., Berndtson, W.E., Cardoso, F.M. Plasma and testicular testosterone levels, volume density and number of Leydig cells and spermatogenic efficiency of rabbits. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 35(4):493-498, 2002.