

갈근 다당체 분획의 단회경구투여 독성에 관한 연구

장보윤 · 조형권¹ · 전기용¹ · 허종문² · 박현² · 김성연*

원광대학교 약학대학, ¹한풍제약, ²원광대학교 의과대학

Single Oral Toxicity Study on the Polysaccharide Fraction of *Pueraria lobata* in Rats

Bo Yoon Chang, Houngh Kwon Cho¹, Ki Young Jun¹, Jong Moon Hur², Hyun Park² and Sung Yeon Kim*

College of Pharmacy, Wonkwang University, Shinyoung-dong 344-2, Iksan Chungbuk 570-749, Republic of Korea

¹Hanpoong Pharm. CO., Ltd, 333-24 1st Palbok-dong, Deokjin-gu, Jeonju-si, Jeonbuk, 561-841, Republic of Korea

²Zoonosis Research Center, Wonkwang University, Iksan, Jeonbuk, 570-749, Republic of Korea

Abstract – Acute toxicity on the polysaccharide fraction of *Pueraria lobata* was examined using male and female Sprague-Dawley rats. The polysaccharide fraction of *Pueraria lobata* was orally administered at a dose of 5 mg/kg, 50 mg/kg, 500 mg/kg, 2,000 mg/kg and 5,000 mg/kg and observed for two weeks. No mortality and abnormal clinical signs were observed at the doses used. There were not any significant differences in parameters of blood biochemical values and urinalysis by the treatment of test material. All rats were appeared to be healthy and normal throughout the observation period. Also there was no difference in net body weight gain and gross pathological findings among the groups rats treated with different doses of the polysaccharide fraction with *Pueraria lobata*.

Key words – Acute oral toxicity, Polysaccharide fraction of *Pueraria lobata*, Rats

전 세계적으로 현대 의학을 보완하는 대체의학에 대한 관심이 높아짐에 따라 부작용이 적은 천연물 소재의 의약 대체품들이 주목받고 있다. 천연물 유래의 소재들은 전통적으로 다양한 방면에서 신체의 기능을 개선하거나 질병의 완화를 위해서 사용해 오고 있다. 최근 천연물을 이용한 의약 품이나 기능성식품의 사용은 아시아뿐만 아니라 전 세계적으로 증가하고 있으나, 그 안전성이나 효력이 엄격하게 관리되지 않는 경우가 빈번하다. 천연물들의 약효는 고전적인 대중요법과 경험에 근거한 것이므로, 현대 약물학적관점으로는 해석이 어려운 경우가 많으며, 특히 일부 한약재들은 잠재적 독성을 가지고 있어 장기간 복용하는 경우 건강에 치명적인 영향을 초래할 수 있다.¹⁻³⁾ 따라서 건강증진을 위해 섭취되는 다양한 형태의 소재로 사용되는 천연물의 독성에 관한 체계적인 연구가 필수적이라 하겠다.

갈근(葛根; *Puerariae Radix*)은 콩과(Leguminosae)의 덩굴나무인 췌(*Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.)의 뿌리이다. 췌은 우리나라 전역의 산기슭 양지에서 자라며, 일본, 중국에

분포한다. 꽃은 흥자색으로 8월에 잎 겨드랑이에 총상 꽃차례로 달린다. 꽃받침은 갈라지고, 꽃잎은 나비모양이다. 열매는 협과로 긴 타원형이며 평평하고, 길이 4~9 cm, 너비 8~10 mm, 갈색의 강모가 있으며 9~10월에 익는다.⁴⁾ 갈근의 대표적인 생리활성 물질에는 isoflavone, saponin, 식물성 sterol 과 phenol 화합물이며, 고혈압, 관상동맥경화증, 협심증, 노인성 당뇨 등에 이용되고 있으며,⁵⁻⁷⁾ 최근 phytoestrogen에 의한 다양한 효과들도 활발히 연구되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾

본 연구는 갈근의 생리활성 규명 및 그 활용에 대해서는 비교적 많은 연구가 진행되었으나 그 안전성과 독성에 관한 정보는 제한적이므로, 갈근 다당체 분획의 급성독성학적 안전성을 검정하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료 – 본 실험에서 사용한 갈근은 2009년 6월 익산시 소재 대학 한약국에서 구입하였으며, 시료의 일부를 표준품 (WK6-006)으로 보관하고 있다.

다당체 분획의 제조 및 투여 – 본 실험에 사용한 갈근 (1 kg)을, 3시간씩 5회 반복 열탕추출하고 감압농축하여 추

*교신저자 (E-mail): sungykim@wonkwang.ac.kr
(Tel): +82-63-850-6806

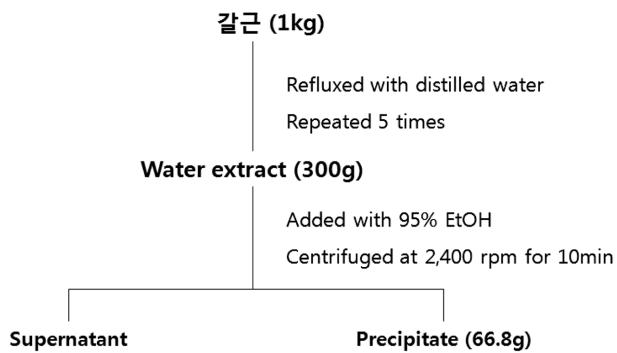


Fig. 1. The isolation and analysis procedure of the polysaccharide fraction from *Pueraria lobata*.

출물 300 g을 얻었다. 이 추출물을 증류수에 혼탁시킨 후 3 배의 95% 에탄올을 가하여 4°C에서 24시간 두었다가 2,400 rpm에서 10분간 원심분리하여 상층부와 침전물로 나누었다. 침전물은 95% 에탄올로 수회 세척한 다음 동결건조하여 66.8 g의 조다당분획인 시험물질을 얻었다(Fig. 1).

본 연구에서는 시험물질투여 전 6시간 동안 랫트를 절식하고, 체중을 측정하여 실험물질 5,000 mg/kg을 최고농도로 하고, 식품의약품안전청의 독성시험기준^[11]에 따라 2,000 mg/kg, 500 mg/kg, 50 mg/kg, 5 mg/kg으로 비임상시험물질을 제조하였다. 투여는 임상에서의 주요 적용경로인 경구투여 하였으며, 동물을 경배부 피부 고정법으로 고정 후 금속제 경구투여용 존대를 이용하여 위내에 직접 주입하였다. 1일 1회 당일 체중을 기준으로 체중 kg 당 10ml 액량으로 투여하였다.

실험동물 및 사육환경 - 6주령 Sprague-Dawley 계통의 특정병원균 부재(Specific pathogen free, SPF) 랫트를 (주)오리엔트에서 구입 후 1주일간 적응기를 둔 후 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리 후, 본 실험에 사용하였다. 실험에 사용된 동물들은 인수 시 및 순화기간 동안 이상증

상이 관찰되지 않았다.

사육 환경은 온도 22±2°C, 상대습도 55±10%, 조명시간 12시간(오전 6시~오후 6시) 및 조도 150~300 Lux로 설정 뒤 수행하고, 방사선 조사로 멀균된 실험동물용 고형사료((주)오리엔트)와 정수시스템을 이용한 물(tap water)을 자유로이 섭취하도록 하였다. 동물은 꼬리에 개별인식 처리한 후 각각의 동물을 관찰하는데 방해가 되지 않는 범위에서 폴리카보네이트 케이지에 투여용량별로 5마리씩 구성하여 사육하였다.

일반 임상증상 관찰 – 식품의약품안전청의 독성시험기준 및 국제경력협력기구의 급성독성시험 가이드라인 (OECD TEST GUIDELINE)^[12]에 독성시험기준에 따라 투여 후 처음 6시간 동안 특별한 주의를 가지고 시험동물의 피부, 털, 눈 점막, 호흡기, 순환기, 자율신경계, 신체 운동 활동성, 행동형태 및 시험동물의 진전(tremors), 경련(convulsions), 유연(salivation), 설사(diarrhoea), 기면(lethargy), 수면(sleep), 혼수(coma) 등의 유무를 관찰하였다. 투여 후 14 일 동안 1 일 1회씩 일반 임상증상을 관찰하고 시험동물의 개별 체중은 시험물질을 투여하기 전과 후, 시험기간 동안 1 일 1 회 씩 측정하였다.

혈액생화학적 검사 – 대조군 및 시험물질 고용량처리군에서 시험물질 투여 24시간후 ethyl ether로 마취하여 안와정맥에서 채혈하여 얻은 혈청에 대하여 alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase(AST), total bilirubin (T-bil), creatinine, triglyceride의 항목의 혈액 생화학적 검사를 자동 생화학분석기(Cobas c1111, ROCHE)를 이용하여 측정하였다.

뇨검사 – 뇌검사는 대조군 및 고용량처리군에서 시험물질 투여 후 24시간동안 채뇨하여 얻은 검체에 대해 수행되었다. 유리스캔 10 에스지엘 시험지 (URISCAN, 영동제약)를 이용하여 잠혈(occult blood), 빌리루빈 (bilirubin), 우로

Table I. Mortality of male and female rats orally treated with the polysaccharide fraction of *Pueraria lobata*

Sex	Dose (mg/kg)	Hour after treatment						Days after treatment													final mortality	
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Male	0	0 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	5000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	5000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%

^{a)}number of dead animals

빌리노겐(urobilinogen), 케톤체(ketones), 단백질 (protein), 아질산염(nitrite), 포도당(glucose), pH, 비중(specific gravity), 백혈구(leucocyte)를 측정하였다.

부검 – 투여 후 14일째에 랫트를 ethyl ether로 마취하고, 방혈 치사시킨 후 주요 장기를 적출하여 시험동물의 육안적 병변 관찰하고 주요 장기의 무게를 측정하였다.

통계처리 – 본 시험에서는 사망동물이 관찰되지 않아 반수치사량(LD_{50})의 산출을 위한 통계처리는 실시하지 않았다. 대조군과 시험물질 투여군의 측정치의 차이를 Student's *t*-test로 비교하여 유의성을 검정하였다.

결 과

사망동물 및 치사량 – 시험물질 투여 후 14일간 사망 유무 관찰한 결과 투여된 전 용량에서 자성과 응성 랫트 모두

시험물질 투여에 기인한 사망은 관찰되지 않았다(Table I). 본 실험결과 시험물질의 최소치사량은 자웅성 랫 모두에서 5,000 mg/kg을 훨씬 상회하는 것으로 나타났다.

임상증상 – 자웅성 랫의 대조군과 같은 다당체 분획 투여군에서 피부, 털, 눈, 점막, 신체 운동 활동성, 행동형태 및 시험동물의 진전(tremors), 경련(convulsions) 유연(salivation), 설사(diarrhoea), 기면(lethargy), 수면(sleep), 혼수(coma) 등 일반 임상증상의 유무를 관찰하였다. 전 시험기간을 통하여 대조군 및 모든 용량의 시험물질 투여군에서 특이한 임상증상의 이상은 관찰되지 않았다(Table II).

체중측정 – 자웅성의 랫 모두에서 전 시험기간을 통하여 체중 증가가 관찰되었다(Fig. 2,3). 자웅성의 모든 같은 다당체 분획 투여군에서 투여에 의한 체중 변화는 관찰되지 않았다.

혈액생화학적 검사 – 측정된 혈액생화학적 지표인 ALT,

Table II. Abnormal clinical signs in male and female rats orally treated with the polysaccharide fraction of *Pueraria lobata*

Sex	Dose (mg/kg)	Hour after treatment						Days after treatment													
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	0	0 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) number of rats with clinical signs

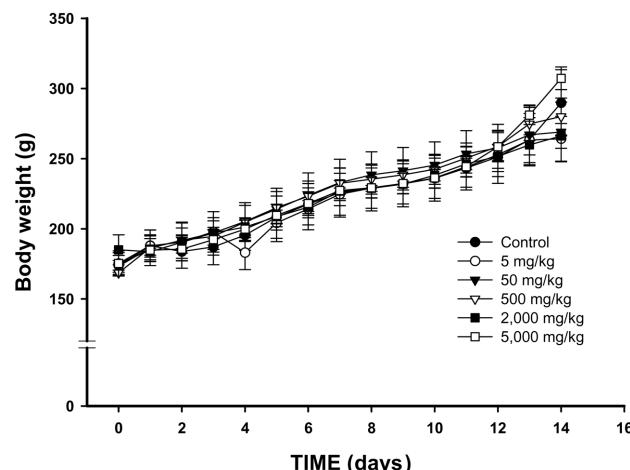


Fig. 2. Effect of the polysaccharide fraction of *Pueraria lobata* on body weight gain in male rats.

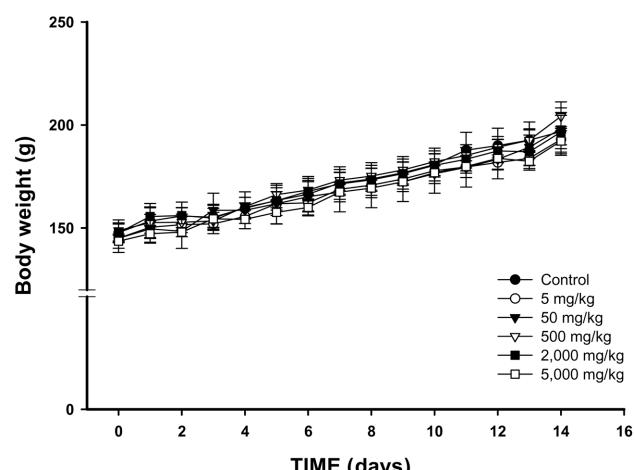


Fig. 3. Effect of the polysaccharide fraction of *Pueraria lobata* on body weight gain in female rats.

Table III. Serum biochemical values of rats orally treated with the polysaccharide fraction of *Pueraria lobata*

Parameter	/ Sex	Male		Female	
	/ Dos(mg/kg)	Control	5,000	Control	5,000
	/ No. of animals	5	5	5	5
ALT (U/L)		35.22±8.63	37.27±4.69	39.08±6.49	35.44±5.30
AST (U/L)		103.0±7.76	114.2±9.51	123.4±30.1	115.9±31.5
T-bilirubin (mg/dL)		0.120±0.04	0.100±0.00	0.060±0.05	0.100±0.00
Creatinine (mg/dL)		0.120±0.04	0.120±0.04	0.120±0.04	0.180±0.04
Triglyceride (mg/dL)		45.66±13.8	49.10±11.7	43.70±11.3	46.92±10.4

Values are presented as mean±standard deviation (SD).

AST, T-bil, creatinine, TG 모두에서 대조군과 고용량 투여 군의 유의적인 차이는 관찰되지 않았다(Table III).

뇨 검사 – Table IV에 나타 낸 것과 같이, 측정된 잠혈, 빌

Table IV. Urinalysis of male and female rats orally administered with the polysaccharide fraction of *Pueraria lobata*

Parameter	/ Sex	Male		Female	
	/ Dos(mg/kg)	Control	5,000	Control	5,000
	/ No. of animals	5	5	5	5
Occult blood	-	5	5	5	5
	±	0	0	0	0
	+ 10	0	0	0	0
	++ 50	0	0	0	0
	+++ 250	0	0	0	0
Bilirubin	-	5	5	5	5
	±	0	0	0	0
	+ 0.5	0	0	0	0
	++ 1.0	0	0	0	0
	+++ 3.0	0	0	0	0
Urobilinogen (mg/100 ml)	0.1	0	0	0	0
	1	0	0	0	0
	4	5	5	5	
	8	0	0	0	
	12	0	0	0	
Ketone (mg/100 ml)	-	5	5	5	5
	± 5	0	0	0	0
	+ 10	0	0	0	0
	++ 50	0	0	0	0
	+++ 100	0	0	0	0
Protein (mg/100 ml)	-	0	0	0	0
	± 10	0	1	0	0
	+ 30	5	4	5	5
	++ 100	0	0	0	0
	+++ 300	0	0	0	0
	++++ 1000	0	0	0	0

리루빈, 우로빌리노겐, 케톤체, 단백질, 아질산염, 포도당, pH, 비중, 백혈구의 지표에서 대조군과 비교하여 시험물질 고용량 투여에 의한 유의적인 변화가 관찰되지 않았다.

부검소견 및 장기증량 – 부검 시 육안적인 소견을 관찰한 결과, 모든 시험군의 자웅 랙트에서 심장, 흉선, 폐, 간, 신장, 비장, 등의 주요 내부 장기에서 어떠한 이상 소견도 관

Table IV. Continued

Parameter	/ Sex	Male		Female	
	/ Dos(mg/kg)	Control	5,000	Control	5,000
	/ No. of animals	5	5	5	5
Nitrite	-	5	5	5	5
	+	0	0	0	0
Glucose (mg/100 ml)	-	5	5	5	5
	± 100	0	0	0	0
	+ 250	0	0	0	0
	++ 500	0	0	0	0
	+++ 1000	0	0	0	0
	++++ 2000	0	0	0	0
pH	5.0	0	0	0	0
	6.0	0	0	0	0
	7.0	1	0	0	0
	8.0	4	5	5	5
	9.0	0	0	0	0
Specific gravity	1.000	0	0	0	0
	1.005	0	0	0	0
	1.010	4	5	4	4
	1.020	0	0	1	1
	1.025	0	0	0	0
	1.030	1	0	0	0
Neutocyte (WBC/μl)	-	0	0	0	0
	+ 25	5	5	5	5
	++ 75	0	0	0	0
	+++ 500	0	0	0	0

Table V. Absolute organ weights (g) of male rats orally tested with the polysaccharide fraction of *Pueraria lobata*

Parameters	/ sex	Male					
	/ Dose (mg/kg)	0	5	50	500	2,000	5,000
	/ No. of animals	5	5	5	5	5	5
Body Weight (g)		289.7±23.6	264.2±16.0	269.0±21.30	280.0±13.19	266.2±8.79	307.3±8.08
Liver (g)		10.9±0.78	10.8±0.91	9.80±0.87	10.9±1.27	10.0±0.53	12.6±1.43
Spleen (g)		0.75±0.15	0.65±0.07	0.76±0.18	0.78±0.05	0.70±0.17	0.81±0.17
Heart (g)		1.11±0.11	1.20±0.21	0.98±0.05	1.13±0.11	0.98±0.06	1.11±0.10
Lung (g)		1.19±0.24	1.40±0.13	1.40±0.09	1.43±0.15	1.37±0.07	1.45±0.02
Thymus (g)		0.67±0.17	0.72±0.08	0.73±0.11	0.71±0.05	0.71±0.14	0.77±0.04
Testis (g)	Right	1.32±0.14	1.32±0.10	1.25±0.11	1.30±0.15	1.34±0.05	1.45±0.06
	Left	1.32±0.14	1.32±0.10	1.22±0.11	1.45±0.13	1.84±0.03	1.50±0.05
Kidney (g)	Right	1.25±0.06	1.12±0.13	1.31±0.22	1.21±0.08	1.13±0.09	1.33±0.25
	Left	1.19±0.04	1.10±0.12	1.15±0.16	1.22±0.06	1.10±0.11	1.18±0.08

Values are presented as mean±standard deviation (SD).

Table VI. Absolute organ weights (g) of female rats orally tested with the polysaccharide fraction of *Pueraria lobata*

Parameters	/ sex	Female					
	/ Dose (mg/kg)	0	5	50	500	2,000	5,000
	/ No. of animals	5	5	5	5	5	5
Body weight (g)		196.8±11.52	193.0±6.16	198.2±7.38	204.2±6.98	197.2±7.39	197.0±12.98
Liver (g)		7.13±0.97	7.65±0.60	7.90±0.36	7.88±0.24	7.79±0.46	7.95±0.87
Spleen (g)		0.53±0.09	0.47±0.05	0.50±0.06	0.56±0.05	0.44±0.06	0.48±0.13
Heart (g)		0.81±0.08	0.84±0.09	0.75±0.02	0.80±0.06	0.79±0.05	0.78±0.05
Lung (g)		1.13±0.13	1.07±0.09	1.17±0.12	1.16±0.10	1.05±0.11	1.08±0.05
Thymus (g)		0.61±0.04	0.59±0.04	0.59±0.04	0.65±0.04	0.69±0.08	0.61±0.11
Ovary (g)	Right	0.06±0.01	0.06±0.01	0.06±0.02	0.07±0.02	0.06±0.01	0.06±0.01
	Left	0.06±0.01	0.06±0.01	0.06±0.02	0.07±0.02	0.06±0.02	0.06±0.01
Kidney (g)	Right	0.82±0.09	0.84±0.07	0.83±0.06	0.84±0.10	0.80±0.07	0.79±0.06
	Left	0.82±0.09	0.83±0.06	0.83±0.05	0.83±0.09	0.79±0.07	0.75±0.04

Values are presented as mean±standard deviation (SD).

찰되지 않았다. 투여 물질에 의한 절대 장기 중량의 변화는 용성과 자성 모든 랫트에서 나타나지 않았다(Table V, VI). 체중대비 상대적 장기무게도 시험물질의 단회투여에 의한 변화는 관찰되지 않았다.

고 찰

천연물을 이용한 기능성식품이나 의약품의 사용은 아시아뿐만 아니라 전 세계적으로 증가하고 있으며, 미국의 경우 전 인구의 30%이상이 천연물 의약품을 복용하는 것으로 알려져 있다. 천연물은 오랫동안 복용하여 왔고 대부분의 사용자들은 안전하다고 믿고 있으며, 신토불이라는 개념으로 합성약물보다는 천연물을 이용한 식품이나 의약품을

더욱 선호하고 있다. 그러나 의약품이나 기능성식품의 원료로 사용되는 천연물에 대한 체계적인 안전성의 평가는 효능평가 연구와 비교할 때 아직 미흡한 실정이다.

갈근은 그 효과가 일반인들에게 널리 알려지면서 건강증진 및 미용을 위한 각종 형태의 제제들로 판매되고 있다. 한방에서 갈근의 성미는 감(甘), 신(辛), 냉(涼)하고, 비(脾)와 위(胃)에 귀경하고, 해기퇴열(解肌退熱), 투발마진(透發麻疹), 생진지갈(生津止渴), 승양지사(升陽止瀉)의 효능이 있어 외감표증(外感表證), 마진불투(麻疹不透), 열병구갈(熱病口渴), 열사열리(熱瀉熱痢), 비허설사(脾虛泄瀉) 등의 치료에 이용되고 있다.¹³⁾ 갈근의 화학 성분은 푸에라린(puerarin), 제니스테인(genistein), 다이드제인(daizein), 다이드진(daidzin) 등의 플라보노이드(flavonoid)계 화합물과 소야사포닌(soyasaponin)

등의 사포닌(saponin) 및 전분이 함유되어 있는 것으로 보고되어 있으며,¹⁴⁾ 각 성분은 당뇨, 심혈관질환, 항염, 항암 외, 선택적 에스트로겐 조절자로서의 약리학적 활성연구가 활발하게 진행되고 있다.⁵⁻¹⁰⁾

본 연구는 여러 약리학적 효과를 나타내는 갈근 다당체 분획의 단회 경구 투여에 의한 급성독성을 식품의약품안전청의 독성시험기준에 근거하여 수행하였다. 시험물질을 단회 경구 투여하고 14일간 사망률, 일반증상, 체중변화, 혈액 생화학적 검사, 뇨검사, 부검소견 및 장기무게를 관찰하였다. 투여된 최고용량인 5,000 mg/kg에서 사망하는 개체가 관찰되지 않았으며, 갈근 다당체 분획의 반수치사량(mean lethal dosage, LD50)은 자웅 랙트 모두에서 5,000 mg/kg을 상회하는 것으로 확인되었다. OECD test guideline은¹²⁾ 2,000 mg/kg의 용량에서 사망개체가 없는 경우 무독성으로 간주하므로, 갈근 다당체 분획의 안전성을 확인할 수 있었다. 갈근 다당체 분획의 투여에 의한 독성을 모든 지표에서 유발되지 않았다. 결론적으로 자웅성 랙트에 단회 경구 투여된 갈근 다당체 분획은 체내에서 안전한 것으로 사료된다.

사 사

이 논문은 2006년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2006-331-E00431)

인용문헌

1. 안병민, 이동수, 백종태, 장성희, 장이선 (2002) 식물제제에 의한 간손상 빈도. *식품의약품안전청연구보고서*, 6: 1045-1046.
2. Mei, N., Arlt, V. M., Phillips, D. H., Heflich, R. H. and Chen T. (2006) DNA adduct formation and mutation induction by aristolochic acid in rat kidney and liver. *Mutat. Res.* **602**: 83-91.
3. Meyer, M. M., Chen, T. P. and Bennett W. M. (2000) Chinese

- herb nephropathy. *Proc. (Baylor Univ. Med. Cent.)*. **13**: 334-337.
4. 배기환 (2000) *한국의 약용식물*. 260. 교학사, 서울.
5. Naim, M. B., Gestertner, Bondi, A. and Birk, Y. (1976) Antioxidative and antihemolitic activities of soybean isoflavones. *J. Agric. Food Chem.* **24**: 1174-1177.
6. Zhang, S., Chen, S., Shen, Y., Yang, D., Liu, X., Sun-Chi, A. C. and Xu, H. (2006) Puerarin induces angiogenesis in myocardium of rat with myocardial infarction. *Biol. Pharm. Bull.* **29**: 945-950.
7. Hsu, F. L., Liu, I. M., Kuo, D. H., Chen, W. C., Su, H. C. and Cheng, J. T. (2003) Antihyperglycemic effect of puerarin in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Nat. Prod.* **66**: 788-792.
8. Bhupathy, P., Haines, C. D. and Leinwand, L. A. (2009) Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women. *Womens Health (Lond Engl.)*. **6**: 77-95.
9. Ward, H. A., Kuhnle, G. G., Mulligan, A. A., Lentjes, M. A., Luben, R. N. and Khaw, K. T. (2010) Breast, colorectal, and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk in relation to phytoestrogen intake derived from an improved database. *Am J. Clin. Nutr.* **91**: 440-448.
10. Thielemann, A., Wuttke, W., Wuttke, M. and Seidlova-Wuttke, D. (2009) Comparison of urodynamic effects of phytoestrogens equol, puerarin and genistein with those of estradiol 17beta in ovariectomized rats. *Exp. Gerontol.* **45**: 129-137.
11. 식품의약품안전청 (2009) 비임상시험관리기준, 식품의약품 안전청고시 제2009-19호.
12. Organization for Economic Cooperation and Development (2001) *OECD Guideline for the Testing of Chemicals revised draft guideline 420*.
13. 한국생약학 교수협의회 (1995) *본초학*. 107. 사단법인 대한약사회, 서울.
14. 생약학교재편찬위원회 (2006) *생약학*. 100. 동명사, 서울.

(2010. 6. 30 접수; 2010. 8. 6 심사; 2010. 8. 26 게재확정)