

## 하수오의 독성평가를 위한 성분분석 및 안정성 시험

트란훤뉴엔크한<sup>1</sup> · 한강현<sup>2</sup> · 김용범<sup>2</sup> · 우미희<sup>1</sup> · 김정아<sup>3\*</sup> · 민병선<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>대구가톨릭대학교 약학대학, <sup>2</sup>안전성평가연구소, <sup>3</sup>경북대학교 약학대학

### Analysis and Stability Test of the Water Extract and Powder from *Polygoni Multiflori Radix* for Toxicity Study

Huynh Nguyen Khanh Tran<sup>1</sup>, Kang-Hyun Han<sup>2</sup>, Yong-Bum Kim<sup>2</sup>, Mi Hee Woo<sup>1</sup>,  
Jeong Ah Kim<sup>3\*</sup>, and Byung Sun Min<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Drug Research and Development Center, Catholic University of Daegu,  
Gyeongsan, Gyeongbuk 38430, Korea

<sup>2</sup>Korea Institute of Toxicology, Daejeon 34114, Korea

<sup>3</sup>College of Pharmacy, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Kyungpook National University, Kyeongsan 41566, Korea

**Abstract** – For toxicological evaluation, water extracts and powder from *Polygoni Multiflori Radix* were made and the component analysis was followed by the Korean Pharmacopoeia method. To verify the stability of the water extract and powder from *Polygoni Multiflori Radix* used for toxic testing, the stability test was examined after storage at room temperature and in the cold room for one year. Water extract and powder from *Polygoni Multiflori Radix* were found to be stable for one year. Therefore, the use of the specimen of *Polygoni Multiflori Radix* after preparation during the animal test turned out to be stable.

**Keywords** – *Polygoni Multiflori Radix*, Water-extract, Powder, Stability test, HPLC

의료서비스 질의 개선으로 수명연장에 따른 심혈관질환, 암, 당뇨, 비만 등의 난치성질환이 증가하고 있어 예방적 개념으로 천연물의약품의 역할이 중요시되고 있다. 세계 각국에서 천연물의약품 연구개발을 위한 노력으로 천연물에서 새로운 작용점을 갖는 약물을 찾고 있으며 제도를 통하여 이를 지원하고 있다. 2009년 전 세계로 급속히 퍼져나간 신종 인플루엔자의 치료약으로 연간 30억 달러의 매출을 기록하고 있어 세계 제약산업의 큰 관심을 받고 있는 오셀타미비어의 원재료 시작은 중국과 베트남 등지에서 향신료로 널리 이용되는 스타아니스(팔각회향) 추출물로 알려져 있다. 또한 뱀독을 추출해 만든 고혈압 치료제(연간 시장규모 20억 달러), 2015년 중국의 노벨생리의학상 수상에 기여한 말라리아 치료제(주원료: 개똥쑥)도 천연 유전자원에서 얻은 원료로 개발한 제품이다. 우리나라는 전통식식과 질병치료 경험의 전례가 풍부하게 축적돼 있어 다른 의료선진국들과 비교해도 결코 뒤지지 않는 우위를 가지고 있으며, 국가적

으로도 세계 3대 바이오밸리 도약을 위한 발전전략에 천연물산업을 포함시켜 미래 신성장동력 산업으로 육성하려고 하는 등 국가적 차원에서도 천연물의약품 개발에 대한 인식이 점차 고조되고 있다.<sup>1)</sup> 우리나라는 전통적으로 사용되는 각종 생약재 외에도 다양한 제형의 천연물의약품 및 건강기능성식품이 사용되고 있으며, 규격을 설정하여 관리하는 생약은 대한약전에 130종과 생약규격집에 381종으로 총 511종의 생약재가 수재되어 관리되고 있다. 그러나 규격 생약의 안전성에 대한 과학적 근거없이 관습적 사례에 기초하여 복용하는 경우가 있다.<sup>2)</sup> 특히 마두령(*Aristolochia Fructus*)은 쥐방울과(*Aristolochiaceae*)의 쥐방울덩굴(*Aristolochia contorta*) 과실로 뱀독의 해독제나 진통, 소염제 등으로 사용되었던 생약재이다. 마두령의 성분 중 하나인 aristolochic acid는 여러 동물실험을 통해 발암성, 유전독성 및 신장독성이 확인된 바 있고, 이를 함유한 다이어트 제제를 장기 복용할 경우 사람에게도 신장독성과 신장암이 유발된다는 보고가 있었다. 따라서 생약재의 독성에 대한 관심이 높아지고 있어 생약에 대한 과학적이고 체계적인 안전성 평가자료 확보가 절실히 필요하다.<sup>3-6)</sup>

\*교신저자(E-mail): bsmin@cu.ac.kr, jkim6923@knu.ac.kr  
(Tel): +82-53-850-3613, +82-53-950-8574

식품의약품안전처에서는 국가의 독성물질 관리사업의 일환으로 다빈도 및 독성이 보고되는 생약을 중심으로 단회와 13주 반복 일반독성시험 및 3종의 유전독성시험(복귀돌연변이시험, 염색체이상시험, 소핵시험)을 진행 중에 있다. 독성시험 결과와 이에 대한 과학적 근거 확보를 위해 생약에 대한 신뢰성 및 재현성 있는 분석결과가 요구된다. 생약은 산지, 채집시기 등에 따라 원료생약의 유효성분 함량 및 품질 차이가 있고, 건조상태, 가공법에 따라 지표성분 등의 차이가 있어 원료생약에 대한 기준규격시험이 필요하며 규격화된 시료를 독성시험에 이용하여야 한다. 또한 생약은 건강식품, 의약품 보조제 등의 질병 예방을 위해 장기적으로 복용하는 경우, 생약재의 안정성 확인 시험이 필수이며 안정성이 확보된 시료를 사용하여 독성 시험할 경우 신뢰할 수 있는 독성자료를 얻을 수 있다.

하수오(*Polygoni Multiflori Radix*)는 하수오(*Polygonum multiflorum* Thunb., 마디풀과 Polygonaceae)의 덩이뿌리로서 양혈자양, 윤장통편, 거풍, 해독의 효능으로 요술산연, 수발조백, 이명, 유정, 장조변비, 풍진소양, 창옹, 치창, 자궁출혈 등에 사용한다.<sup>7)</sup> 하수오 추출물이 동물실험에서 항고지혈증,<sup>8)</sup> 간독성 억제와 간세포 보호작용<sup>9)</sup> 및 HT22 hippocampal cells에 대한 보호작용이<sup>10)</sup> 알려져 있다. 하수오의 성분은 anthraquinone, stilbene, dianthrone류 및 이들의 배당체가 분리 보고되어 있다.<sup>11-13)</sup> 하수오 stilbene glycoside는  $\alpha$ -glucosidase 억제활성,<sup>14)</sup> *in vivo* 항당뇨활성,<sup>15)</sup> 수면유도 효과,<sup>16)</sup> 심근경색 유발에 따른 심혈관 재생 효과,<sup>17)</sup> HIV에 대한 항바이러스 작용<sup>18)</sup> 및 protein tyrosine phosphatase-1B 억제작용<sup>19)</sup> 등이 알려져 있다. 또한 하수오 anthraquinone glycoside류는 뇌세포 Neuro2a cells 증식효과<sup>20)</sup> 및 farnesyl protein transferase 억제효과가<sup>21)</sup> 알려져 있다.

본 연구는 하수오를 대상으로 HPLC-UV를 이용하여 지표성분의 분석으로 표준화된 열수 추출물 및 분말을 확보하고, 실온과 냉장의 보관조건에서 지표성분의 변화를 모니터링으로 독성시험에 사용하는 하수오 열수 추출물 및 분말의 안정성을 확인하고자 하였다.

## 재료 및 방법

**실험재료** - 본 연구에 사용한 하수오(*Polygoni Multiflori Radix*)는 유통되는 생약을 기원별, 산지별로 구입하여 기원, 성장, 색상, 냄새 등을 기준으로 생약감별 자문위원회(충남대학교, 배기환 명예교수; 한국생명공학연구원, 이형규 박사; 경북대학교, 김정아 교수; 대구가톨릭대학교, 민병선 교수)의 감별을 거쳐 선별하였고, 선정된 시료는 대구가톨릭대학교 약학대학 표본실에 보관되어 있다(하수오, CUD-1215-1). 하수오는 한국에서 재배가 되나 시장에 유통되는

대부분이 중국산으로 시료의 대표성을 갖기 위하여 중국산을 사용하였다. 각 생약은 식품의약품안전처 고시 2003-17, 안전성 유효성심사규정에 준한 표준탕제 제조법에 따라 열수 추출하고 이를 농축한 후 동결 건조하였고, 분말은 대한민국의약품통칙 41항 및 대한민국의약품(생약)규격집 총칙 9항의 가루생약에 따라 세말로 제조하여 사용하였다.<sup>22-24)</sup>

**시약 및 기기** - 하수오 표준품 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O- $\beta$ -D-글루코시드(1), 에모딘(2), 파이시온(3)은 경북대학교 김정아 교수로부터 제공받아 사용하였다. HPLC system은 Gilson사의 306 pump, 811C dynamic mixer, UV/VIS-156 detector, 231 XL sample injector, GILSON UniPoint data 및 Waters사 binary pump controller Waters 1525, 717 auto-sampler, dual  $\lambda$  absorbance detector Waters 2478를 사용하였으며, column은 Waters사 SunFire C-18 (5  $\mu$ m, 4.6 $\times$ 150 mm)를 사용하였다. HPLC 용매는 Burdick & Jackson사의 MeOH 및 acetonitrile을 사용하였고, H<sub>2</sub>O는 Milli-Q로 처리한 물을 사용하였다.

**분말생약 입도시험** - 가루생약은 대한민국의약품 제11 개정 통칙 41항 및 대한민국의약품(생약)규격집 제5개정 총칙 9항 규정에 전형 또는 절단 생약을 조말, 중말, 세말 또는 미세말로 한 것으로서 보통 세말로 한 것을 규정한다. 입도시험은 대한약전 의약품각조 제2부의 분말백당의 입도시험 항목에 따라 시험 실시한다. 시료 약 5.0 g을 달아 100호(150  $\mu$ m) 체에 넣고 부드러운 솔로 가볍게 체를 문지룰 때 체 위의 잔류물은 0.2 g 이하로 한다.<sup>22,23)</sup>

**표준액 조제** - 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O- $\beta$ -D-글루코시드(1), 에모딘(2), 파이시온(3)의 표준품을 정밀하게 측정 후 70% MeOH로 1 mg/mL 농도로 녹여 4°C에 보관하면서 사용 전에 70% MeOH로 희석하여 표준액으로 사용하였다. 분석용 표준액은 membrane filter로 여과한 후 사용하였다.

**검액의 조제** - 하수오 110 kg을 추출 탱크에 넣고, 물을 시료의 10배로 첨가하여 100°C에서 2시간 전탕한 후 농축 동결 건조하여 20.2 kg의 물 추출물을 얻었고, 분말은 15.0 kg을 초미립자건식분쇄기로 분쇄하여 14.7 kg을 얻었다. 하수오 열수 추출물 및 분말 100 mg을 정확히 측정 후 70% MeOH 10 mL을 넣고 sonicator로 60분 추출한 후 membrane filter로 여과하여 검액으로 사용하였다.

**지표물질 정량** - 대한약전을 기반으로 지표물질 및 HPLC 분석 조건을 선정하였고,<sup>22)</sup> Table I과 같은 조건으로 분석하였다.

**추출물 안정성 실험** - 하수오의 동결건조한 열수 추출물 및 분말의 안정성 실험을 위해 시료를 실온과 냉장에 12개월 보관하면서 0, 1, 3, 6, 9, 12 개월에 각각의 시료를 설정된 HPLC 조건에서 분석하였다. 각각의 시료는 100 mg씩 정확히 취하고 60분간 sonication 후 membrane filter로 여과한

**Table I.** HPLC conditions for *Polygoni Multiflori Radix*

2,3,5,4'-tetrahydroxy-2-O- $\beta$ -D-glucoside (1)	Column: SunFire C18 (5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 150 mm)
	Mobile phase: 0.5% acetic acid : acetonitrile = 85 : 15 $\rightarrow$ 60 : 40 (35 min) $\rightarrow$ 85 : 15 (40 min)
	Detector: 320 nm
	Flow rate: 1 mL/min
	Column Temp.: 30°C
	Injection volume: 10 $\mu$ L
emodin (2) & physcion (3)	Column: SunFire C18 (5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 150 mm)
	Mobile phase: 0.1 mM phosphate buffer : acetonitrile = 85 : 15 $\rightarrow$ 5 : 95 (60 min)
	Detector: UV 254 nm
	Flow rate: 1 mL/min
	Column Temp.: 30°C
	Injection volume: 10 $\mu$ L

후 HPLC로 분석하였다. HPLC 분석은 대한민국약전 제11 개정 의약품각조 제2부 하수오 정량법에 따라 시험하였다.

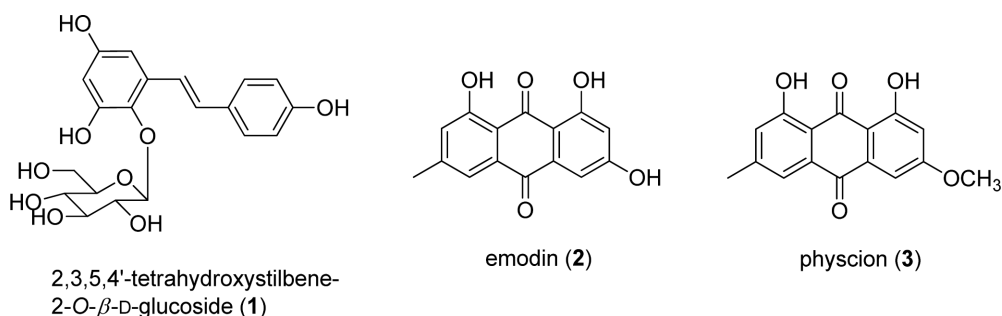
### 결과 및 고찰

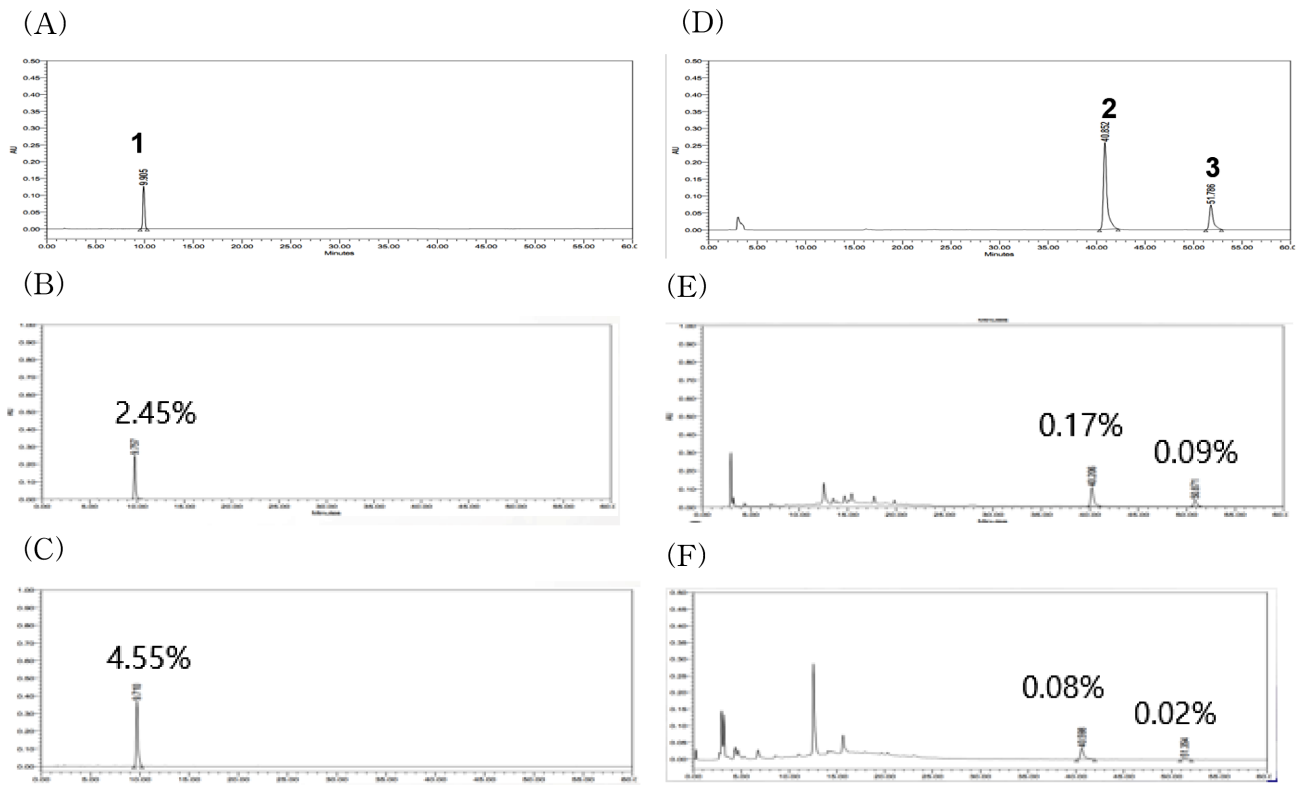
하수오의 독성실험을 위한 열수 추출물 및 분말을 제조하였고 각각의 제조물에 대한 지표성분 분석과 안정성을 확인하고자 연구를 하였다. 하수오는 감별자문단을 구성하여 독성시험에 적합한 시료를 선정하였다. 선정된 하수오는 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O- $\beta$ -D-글루코시드(1), 에모딘(2), 파이시온(3)을 HPLC로 이용한 분석한 결과 각각의 성분 함량이 2.45%, 0.17% 및 0.09%로 확인되어 대한약전 규격에 적합하였다.<sup>21)</sup> 열수 추출물과 분말의 안정성을 확인하기 위하여 각각의 시료를 1년간 실온과 냉장 보관하면서 3가지 지표성분 분석과 HPLC peak의 profile을 통해 확인하였다. 본 연구에서 안정성이 확보된 하수오 시료는 3종의 유전독성 및 13주 반복투여 독성시험을 실시할 예정이다. 생약재의 일반 독성시험을 위해 생약재의 정확한 선정과 함유성분의 안정성은 독성시험 전에 확보되어야 하는 필수요소이다.<sup>25)</sup>

**분말생약 입도시험** - 하수오 15 kg을 초미립자건식분쇄

기로 분쇄하여 14.7 kg을 얻었고, 5.0 g을 100호체에 통과했을 때 0.17 g(3.4%)이 잔류하여 세말로 분쇄됨을 확인하였다.

**생약 추출물 지표성분 정량** - 일반적으로 생약의 분석에서 지표성분은 그 약리활성을 대표하거나 각 생약의 특이한 활성을 갖는 성분을 선정하는 것이 원칙이나, 활성성분이나 특이성분을 설정하기 어려운 경우에는 주성분을 지표성분으로 한다.<sup>2)</sup> 본 연구에서는 하수오의 대표적인 생리활성 물질이며 주성분으로 알려진 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O- $\beta$ -D-글루코시드(1), 에모딘(2), 파이시온(3)을 대한약전 11개정을 참고하여 설정하였다.<sup>22)</sup> 하수오의 지표성분 구조는 Fig. 1과 같고 지표성분 분석은 대한약전 HPLC 조건으로 Table I과 같으며, 물 추출물 및 분말의 분석은 다른 성분의 peak에 방해 없이 정량이 가능하였다(Fig. 2). 상기의 분석 조건으로 각 지표성분을 분석한 결과 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O- $\beta$ -D-글루코시드(1)의 함량은 2.45%(대한약전; Min.: 0.75%)로, 에모딘(2)과 파이시온(3)은 0.26%(대한약전; Min.: 0.09%)로 대한약전 함량기준에 적합하였다(Table II). HPLC chromatogram과 같이 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O- $\beta$ -D-글루코시드(1)은 주성분으로 확인되었다. 또한, 실험에 사용한 하수오의 건조감량은 9.8%(대한약전; Max.: 14.0%), 회분 3.1%(대한약전; Max.:

**Fig. 1.** Chemical structures of marker compounds for *Polygoni Multiflori Radix*.



**Fig. 2.** HPLC chromatogram. (A) 2,3,5,4'-tetrahydroxy-2-O-β-D-glucoside (1); Detector: UV 320 nm, (B) 2,3,5,4'-tetrahydroxy-2-O-β-D-glucoside (1) of powder from Polygoni Multiflora Radix, (C) 2,3,5,4'-tetrahydroxy-2-O-β-D-glucoside (1) of water extract from Polygoni Multiflora Radix, (D) emodin (2) and physcion (3); Detector: UV 254 nm, (E) emodin (2) and physcion (3) of powder from Polygoni Multiflora Radix, (F) emodin (2) and physcion (3) of water extract from Polygoni Multiflora Radix

**Table II.** Contents of marker compounds of Polygoni Multiflora Radix

Sample (Mean ± SD)	Contents (%)		
	2,3,5,4'-tetrahydroxy-2-O-β-D-glucoside (1)	Emodin (2)	Physcion (3)
Polygoni multiflora radix	2.45±0.13	0.17±0.01	0.087±0.005

5.0%), 산불용성회분 0.1%(대한약전; Max.: 1.5%) 및 묽은 에탄올엑스함량 34.7%(대한약전; Max.: 17.0%)로 확인되어 대한약전 규격에 적합하였다.<sup>22)</sup>

**열수 추출물 및 분말 안정성시험** - 하수오의 표준탕제법에 따른 열수 추출물 및 분말에 대한 안정성 자료를 얻고자 열수 추출물과 분말을 실온과 냉장에 12개월간 보관하고, 일정 기간 간격(1, 3, 4, 6, 9, 12 개월)으로 육안 관찰 및 3 가지 유효성분 함량평가를 수행하였다. 육안 관찰에서 열수 추출물 및 분말 시료는 실온과 냉장 조건에서 12개월 보관에 따른 색 등의 변화가 관찰되지 않았으나, 실온에서 6개월 이상 장기보관한 열수 추출물 시료는 합숙에 의한 약간 굳어지는 현상이 관찰되었다. 냉장보관의 시료는 외부적인 변화는 관찰되지 않았다.

안정성시험에 따른 하수오 열수 추출물 및 분말의 함량은

Table III과 같으며, 각각의 함량계산은 지표물질로 선정된 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O-β-D-글루코시드(1), 에모딘(2), 파이시온(3)으로 하였다. 하수오(Polygoni Multiflora Radix)의 열수 추출물은 12개월 동안 실온조건에서 보관한 시료의 3가지 지표성분 함량은 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O-β-D-글루코시드(1); 4.45% → 4.32%(97.1%), 에모딘(2); 0.076% → 0.072%(94.7), 파이시온(3); 0.017% → 0.014(82.3%) 및 냉장조건에서도 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O-β-D-글루코시드(1); 4.45% → 4.34%(97.5%), 에모딘(2); 0.076% → 0.073%(96.1), 파이시온(3); 0.017% → 0.015(88.2%)로 함량에는 차이가 없어 하수오의 열수 추출물은 안정함을 확인할 수 있었다. 또한, 하수오 분말의 12개월 안정성실험에서 실온 보관한 시료의 3가지 지표성분 함량은 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O-β-D-글루코시

**Table III.** Contents of marker compounds during the period of stability test (n = 3)

		Powder (%)					
		0 month	1 month	3 month	6 month	9 month	12 month
2,3,5,4'-tetrahydroxy-2-O-β-D-glucoside (1)	RT 4°C	2.45±0.13	2.43±0.01 2.44±0.06	2.43±0.02 2.45±0.02	2.40±0.05 2.43±0.03	2.33±0.01 2.38±0.04	2.31±0.02 2.37±0.02
Emodin (2)	RT 4°C	0.17±0.01	0.17±0.01 0.17±0.01	0.17±0.01 0.17±0.01	0.16±0.01 0.16±0.01	0.13±0.01 0.15±0.01	0.13±0.01 0.15±0.01
Physcion (3)	RT 4°C	0.087±0.005	0.084±0.002 0.087±0.002	0.082±0.002 0.087±0.005	0.077±0.006 0.080±0.003	0.074±0.002 0.077±0.004	0.070±0.004 0.077±0.002

		Water extract (%)					
		0 month	1 month	3 month	6 month	9 month	12 month
2,3,5,4'-tetrahydroxy-2-O-β-D-glucoside (1)	RT 4°C	4.55±0.10	4.48±0.05 4.43±0.15	4.47±0.02 4.43±0.08	4.42±0.11 4.42±0.11	4.38±0.02 4.38±0.02	4.32±0.01 4.34±0.10
emodin (2)	RT 4°C	0.076±0.01	0.076±0.01 0.077±0.01	0.075±0.01 0.076±0.01	0.075±0.01 0.075±0.01	0.074±0.01 0.074±0.01	0.072±0.01 0.073±0.01
physcion (3)	RT 4°C	0.017±0.005	0.016±0.001 0.016±0.001	0.016±0.001 0.016±0.001	0.015±0.001 0.015±0.001	0.015±0.001 0.015±0.004	0.014±0.001 0.015±0.001

드(1); 2.45% → 2.31%(94.3%), 에모딘(2); 0.17% → 0.13%(76.5), 파이시온(3); 0.087% → 0.070(80.5%) 및 냉장조건에서도 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O-β-D-글루코시드(1); 2.45% → 2.37%(96.7%), 에모딘(2); 0.17% → 0.15%(88.2), 파이시온(3); 0.087% → 0.077(88.5%)로 함량에는 차이가 없어 하수오의 분말도 안정함을 확인할 수 있었다. 그리고, 12 개월 동안 실온과 냉장 조건에서 보관한 시료에 대한 분석 결과 3종의 지표성분의 HPLC chromatogram상 불순물로 검출되는 피크도 없어 하수오 열수 추출물 및 분말의 안정성을 확인할 수 있었다.

## 결 론

하수오의 독성실험을 위한 생약은 생약감별 자문위원회를 구성하여 감별하였고, 규격은 대한민국약전 11개정에 따라 일반시험 및 함량시험을 실시하여 규격품을 선정하였다. 독성시험용 시료로 열수 추출물은 표준탕제 제조법에 따라 추출 제조하였고(식약처고시 2003-17, 안전성유효성심사규정에 준한 표준탕액 제조법), 분말은 초미립자건식분쇄기로 분쇄하여 세말(대한민국약전 통칙 41항 및 대한민국약전외 한약(생약)규격집 총칙 9항)로 하였다. 하수오 열수 추출물 및 분말의 함량분석을 위해 대한민국약전 지표물질인 2,3,5,4'-테트라하이드로시스틸벤-2-O-β-D-글루코시드(1), 에모딘(2), 파이시온(3)을 선정하여 HPLC-UV detector와 RP C-18 column으로 분석하였다. 하수오 열수 추출물 및 분말의 장기보존에 따른 안정성 시험을 위해 시료는 실온과 냉장 보관하였고, 실험기간은 각각 12개월간 HPLC로 분석하여 지

표물질의 함량과 peak의 pattern으로 생약의 안정성을 확인하였다. 이러한 하수오 시료의 표준화와 안정성 결과는 독성시험 결과의 신뢰성을 확보하고 생약의 안전한 사용과 효율적 품질관리 개선에도 활용이 가능하다고 기대된다.

## 사 사

본 연구는 2018년도 식품의약품안전평가원 용역연구개발 과제의 연구개발비 지원(18182생약안214)에 의해 수행 되었으며 이에 감사드립니다.

## 인용문헌

- Tran, H. N. K., Nguyen, V. T., Han, K. H., Moon, K. S., Kim, J. A., Min, B. S. (2017) Analysis and stability test of the extracts from Astragali Radix, Paeoniae Radix, and Corni Fructus for toxicity study. *Kor. J. Pharmacogn.* **48**: 248-254.
- Kim, S. H., Choi, E. J., Kim, D. H., Lee, K. Y., Lee, M., Baek, S. W., Kwak, S. J., Kang, T. S., Kim, Y. C. and Sung, S. H. (2008) Stability test of the extracts of Cimicifugae Rhizoma, Achyranthis Radix, Artemisia Capillaris Herba, Moutan Cortex Radicis and Arcaea Semen for toxicity study. *Kor. J. Pharmacogn.* **39**: 241-245.
- Park, C. H. and Kwack, S. J. (2009) The effects of aristolochic acid on reproductive function in female rats. *Kor. J. Pharmacogn.* **40**: 89-98.
- Frei, H., Wurgler, F. E., Juon, H., Hall, C. B. and Graf, U. (1985) Aristolochic acid is mutagenic and recombinogenic in *Drosophila* genotoxicity tests. *Arch. Toxicol.* **56**: 158-166.

5. Mengs, U. (1987) Acute toxicity of aristolochic acid in rodents. *Arch. Toxicol.* **59**: 328-331.
6. Arlt, V. M., Annie, P. L., Cosyns, J. P. and Schmeiser, H. H. (2001) Analyses of DNA adducts formed by ochratoxin A and aristolochic acid in patients with Chinese herbs nephropathy. *Mutat. Res.* **494**: 143-150.
7. 배기환 (2019) 천연약물도감 I, P210. 교학사, 서울.
8. Xian, Z., Liu, Y., Xu, W., Duan, F., Guo, Z. and Xiao, H. (2017) The anti-hyperlipidemia effects of raw *Polygonum multiflorum* extract *in vivo*. *Biol. Pharm. Bull.* **40**: 1839-1845.
9. Ruan, L. Y., Li, M. H., Xing, Y. X., Hong, W., Chen, C., Chen, J. F., Xu, H., Zhao, W. L. and Wang, J. S. (2019) Hepatotoxicity and hepatoprotection of *Polygonum multiflorum* Thunb. as two sides of the same biological coin. *J. Ethnopharmacol.* **230**: 81-94.
10. Kim, H. N., Kim, Y. R., Jang, J. Y., Baek, J. U., Hong, J. W., Choi, Y. H., Shin, H. K. and Choi, B. T. (2013) Neuroprotective effects of *Polygonum multiflorum* extract against glutamate-induced oxidative toxicity in HT22 hippocampal cells. *J. Ethnopharmacol.* **150**: 108-115.
11. Yan, S. L., Su, Y. F., Chen, L., Que, M., Gao, X. M. and Chang, J. B. (2014) Polygonumosides A-D, stilbene derivatives from processed roots of *Polygonum multiflorum*. *J. Nat. Prod.* **77**: 397-401.
12. Kim, H. K., Choi, Y. H., Choi, J. S., Choi, S. U., Kim, Y. S., Lee, K. R., Kim, Y. K. and Ryu, S. Y. (2008) A new stilbene glucoside gallate from the roots of *Polygonum multiflorum*. *Arch. Pharm. Res.* **31**: 1225-1229.
13. Yang, J., Yan, Z., Ren, J., Dai, Z., Ma, S., Wang, A. and Su, Y. (2018) Polygonnolides A1-B3, minor dianthrone derivatives from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb. *Arch. Pharm. Res.* **41**: 617-624.
14. Yang, J. B., Tian, J. Y., Dai, Z., Ye, F., Ma, S. C. and Wang, A. G. (2017)  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors extracted from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb. *Fitoterapia* **117**: 65-70.
15. Zhang, J, Chen, X., Chen, B., Tong, L. and Zhang, Y. (2019) Tetrahydroxy stilbene glucoside protected against diabetes-induced osteoporosis in mice with streptozotocin-induced hyperglycemia. *Phytother. Res.* **33**: 442-451.
16. Wei, Q., Ta, G, He, W., Wang, W. and Wu, Q. (2017) Stilbene glucoside, a putative sleep promoting constituent from *Polygonum multiflorum* affects sleep homeostasis by affecting the activities of lactate dehydrogenase and salivary alpha amylase. *Chem. Pharm. Bull.* **65**: 1011-1019.
17. Xu, X. L., Zhu, Q. Y., Zhao, C., Wang, F., Zhou, Z. Y., Hu, Y. E. and Zhang, W. (2014) The effect of 2,3,4,5-tetrahydroxystilbene-2-O- $\beta$ -D-glucoside on pressure overload-induced cardiac remodeling in rats and its possible mechanism. *Planta Med.* **80**: 130-138.
18. Lin, H. W., Sun, M. X., Wang, Y. H., Yang, L. M., Yang, Y. R., Huang, N., Xuan, L. J., Xu, Y. M., Bai, D. L., Zheng, Y. T. and Xiao, K. (2010) Anti-HIV activities of the compounds isolated from *Polygonum cuspidatum* and *Polygonum multiflorum*. *Planta Med.* **76**: 889-892.
19. Nguyen, T. T. A., Ha, M. T., Park, S. E., Choi, J. S., Min, B. S. and Kim, J. A. (2020) Stilbenes with potent protein tyrosine phosphatase-1B inhibitory activity from the roots of *Polygonum multiflorum*. *J. Nat. Prod.* **83**: 323-332.
20. Park, S. J., Jin, M. L., An, H. K., Kim, K. S., Ko, M. J., Kim, C. M., Choi, Y. W. and Lee, Y. C. (2015) Emodin induces neurite outgrowth through PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ -mediated signaling pathways in Neuro2a cells. *Neurosci. Lett.* **588**: 101-107.
21. Kwon, B. M., Kim, S. H., Baek, N. I., Lee, S. I., Kim, E. J., Yang, J. H., Chae, B. S., Lee, J. H., Park, H. W., Park, J. S. and Kim, D. K. (2009) Farnesyl protein transferase inhibitory components of *Polygonum multiflorum*. *Arch. Pharm. Res.* **32**: 495-499.
22. 식품의약품안전처 (2014) 대한민국약전 제11개정, 통칙 414, (주)약업신문, 서울.
23. 식품의약품안전처 (2016) 대한민국약전외 한약(생약)규격집 제5개정, 총칙 9, (주)신일북스, 서울.
24. 식의약청고시 2003-17. 안전성유효성심사규정.
25. Keum, J. H., Han, H. Y., Seok, J. H., Roh, H. S., Lee, J. K., Jeong, J. Y., Kim, J. A., Woo, M. H., Choi, J. S. and Min B. S. (2014) Analysis and stability test of the extracts from *Epidemii Herba*, *Atractylodis Rhizoma* and *Polygalae Radix* for toxicity study. *Kor. J. Pharmacogn.* **45**: 135-140.

(2020. 3. 4 접수; 2020. 3. 17 심사; 2020. 3. 23 게재확정)