

원 저

茵陳의 안전성에 대한 연구 - 周産 · 授乳期 생식 독성을 중심으로 -

왕오호, 박재현
자생한방병원

Studies on the Safety of *Artemisiae Capillaris Herba* - With the Perinatal and Lactational Reproductive Toxicity -

Wu-Hao Wang, Jae-Hyun Park

Ja-Seng Oriental Medicine Hospital

Objectives : To study the effect of *Artemisiae Capillaris Herba* extracts, that have been used as oriental medicine to treat liver disease, on the perinatal and lactational reproductive toxicity of SD rats when administered by oral lavage.

Methods : Female SD rats were dosed from 6 days of gestation to 3 weeks postpartum. This was conducted in accordance with the recommendations of the KFDA Guidelines for Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products.

Results : No *Artemisiae Capillaris Herba* extracts treatment-related changes in clinical signs, mortalities, implantation number, dead fetus number, loss rate of fetus, number of live young, survival rate of fetus, sex ratio of live young, external anomalies, pregnancy periods, viability index, lactational index, survival rate of litters at 4 days after birth or delivery index were demonstrated in any dosed levels in this study. However, the body weight and gains, food consumption and absolute organ weights of brain, adrenal glands, liver, spleen, kidney, ovaries and heart were significantly increased in 2000 or 1000mg/kg-dosing groups and the relative organ weights of adrenal glands were significantly increased in 2,000mg/kg-dosing groups. Therefore, it was concluded that this increase was natural according to growth. Also, no changes of gross findings, clinical signs, mortalities, body weight and gains, physical development results, necropsy findings, organ weight, faculty test, open filed test and water-filled simple T-maze test, copulation, fertility, pregnancy indices, body weight and gains during gestation periods, necropsy findings, corpora lutea number, implantation number, implantation rate, dead fetus number, post-implantation loss rate, live young, post-implantation survival rate, sex ratio of live young, external anomalies and individual body weights of live young were demonstrated in any dosed levels in this study.

Conclusions : It is considered that the NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) for perinatal and lactational reproductive toxicity of *Artemisiae Capillaris Herba* extracts was up to 2000mg/kg/day because no changes of other perinatal and lactational reproductive indices were demonstrated.

Key Words: *Artemisiae capillaris herba*, KFDA guideline, perinatal and lactational reproductive toxicity

緒 論

· 접수 : 2004년 9월 21일 · 논문심사 : 2004년 12월 4일
· 채택 : 2004년 12월 24일
· 교신저자 : 왕오호, 서울 강남구 신사동 635번지 자생한방병원
(Tel: 02-3218-2235, E-mail: wuhao0117@yahoo.co.kr)

생식 · 발생 독성시험은 의약품 등이 생체에 적용되었을 경우 사람의 생식 · 발생과정에 있어서 어떠한 영향을 미치는지에 관한 정보를 얻기 위한 동물

실험을 의미하며, 수태능 및 초기배 발생시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험과 배·태자 발생시험 등으로 구분되는데, 출생 전·후 발생 및 모체기능 시험은 주산·수유기 독성시험이라고도 하며, 암컷 동물을 임신부터 이유기까지 시험물질에 노출시켜 임신, 수유기의 암컷, 수태산물 및 출생자의 발생에 미치는 독성시험을 의미한다^{1,2)}.

한약의 독성학적 연구는 약효 연구의 일환으로 진행되어 왔으며³⁾, 급·만성 독성 등과 같은 일반 독성 실험을 중심으로 진행되어 왔다⁴⁾. 많은 한약이 비교적 장기 복용 약임을 감안한다면, 다음 세대에 미치는 잠재적인 독성 평가도 수행되어야 한다. 실험적으로 임신 중 투여된 黃連이 유아의 뇌손상을 유발할 수 있다는 가능성이 보고되고 있다⁵⁾.

茵陳은 淸熱利濕의 효능이 있어서 濕熱로 인한 黃疸에 주로 사용하는 茵陳蒿湯, 茵陳五苓散 등의 君藥으로 이용되고 있다. 효능 면에 있어서 膽汁分泌促進⁶⁾, 補肝作用⁷⁾, 血管擴張⁸⁾, 抗 狹心症⁹⁾ 및 抗 感染作用¹⁰⁾ 등이 보고되어 있으며, 실험적으로도 茵陳의 메탄올 추출물이 급성 독성시험에서 안전하다고 보고되었으¹¹⁾, 茵陳을 주재료로 사용한 茵陳淸肝湯과 茵陳蒿湯이 급성 및 만성 독성시험에서도 안전성을 인정받은 바 있다^{12,3)}. 이와 같이 茵陳은 임상적, 실험적으로 안전한 약재로 알려져 있으나, 생식 및 발생에 대한 연구 및 독성 평가는 거의 이루어지지 않고 있는 실정이다. 이에 저자는 이러한 생식·발생 독성시험의 일환으로 茵陳의 경구투여가 암컷 rat의 주산·수유기에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 본 연구는 식품의약품안전청의 '독성시험 기준'에 의거하여 임신 6일부터 출산 후 3주까지 임신동물의 분만, 수유, 임신말기의 태자발달, 다음 세대 동물의 출생 후 성장 및 기능 발달 등을 종합적으로 평가한 결과를 보고하는 바이다.

材料 및 方法

본 실험은 식품의약품안전청(KFDA) 고시 제 99-61호(1999. 12. 22) "의약품의 독성시험 기준"¹⁾, 제4

장 생식·발생 독성시험에 준하여 실험을 실시하였으며, 모든 실험동물은 "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals[Department of Health, Education, and Welfare Publication(National Institute of Health)]에 준하여 취급하였다.

1. 재료

1) 동물

20마리의 암컷 Sprague-Dawley계의 rat (Charles Rivier, Japan)를 본 실험에 사용하였다. 실험동물은 임신 시 9주령이었으며, 1주간의 적응기간을 거쳐 10주령 시 임신 여부를 확인한 후 실험에 사용하였다. 임신 시 체중은 220-250g이었다. 실험동물은 한 그룹에 5마리씩, 암수 각각 매체 대조군, 2,000, 1,000 및 500mg/kg의 茵陳 추출물을 공급한 실험군의 총 4개의 군으로 구분하였다.

실험동물은 온도 약 22-25℃, 습도 20-60%, 명암 주기 12:12hr로 조절된 실험동물 사육실에서 사육하였으며, 고행사료(삼양사, 서울) 및 수도수를 자유롭게 공급하였다.

실험동물은 적응기간 동안 한 cage에 5마리씩 수용하였으며, 실험 기간 동안은 개체별로 한 individual cage에 수용하였고, 동물은 picric acid를 이용하여 개체를 식별하였다.

2) 약재

실험에 사용한 茵陳(*Artemisiae capillaris herba*)은 대구한의대학교부속 대구한방병원에서 구입한 것을 HPLC(high performance liquid chromatography)를 이용하여 알려진 불순물의 존재를 확인하고 불순물의 농도가 1%이하인 약재만을 선정하여 사용하였다.

2. 방법

1) 실험군의 배정

실험동물은 매체 대조군(이하 V-C군), 2,000mg/kg의 茵陳 추출물을 투여한 군(이하 T1군), 1,000mg/kg의 茵陳 추출물을 투여한 군(이하 T2군) 및 500mg/kg의 茵陳 추출물을 투여한 군(이하 T3군)의 총 4개 군으로 구분하였다.

Table 1. Experimental Design in This Study

| Group ID | Treatment | Dosage | Number of animal | Sex of animal |
|----------|------------|------------|------------------|---------------|
| V-C | D.W. | 0 | 5 | |
| T1 | AC Extract | 2,000mg/kg | 5 | Female |
| T2 | AC Extract | 1,000mg/kg | 5 | |
| T3 | AC Extract | 500mg/kg | 5 | |

AC Extract: Artemisiae capillaris herba Extract; D.W.: Distilled Water; AC Extracts were suspended in D.W. and dosed by gastric gavage at 10mg/kg.

2) 茵陳 추출물의 제조

건조 茵陳 2,000g을 취하여 정제수 20 l로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator(N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer(PVTFD10A; IIShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 100g 당 12.30g(수율 12.30%) 총 246.00g의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 추출물은 동결건조 후 습기가 없는 desiccator에 보관하였다.

3) 茵陳 추출물의 투여

茵陳 추출물은 멸균 주사용 증류수(중외제약, 서울)에 현탁하여 체중을 기준으로 kg당 10ml로 경구용 존대를 이용하여 투여하였으며, 매체 대조군에서는 멸균 주사용 증류수를 체중을 기준으로 kg 당 10 ml로 동일한 방법으로 투여하였다. 茵陳 추출물은 임신 6일부터 이유기 종료일인 분만 후 21일까지 매일 일정량을 경구 투여하였다.

4) 모 동물의 검사

(1) 체중변화

각 군의 모든 모체에 대하여 임신일(Ges 0)부터 투여 종료일까지 체중을 측정하였다. 임신 기간 중에는 임신 0, 6, 11, 16(투여일), 20일에 체중을 측정하여 기록하였으며, 분만 후 즉 포육 기간 중에는 포육 0, 7, 14, 20 및 21(최종 부검일)일에 체중을 측정 기록하였다. 또한 사료 섭취량의 차이에 의한 체중의 변화를 최소화하기 위하여, 최종 부검 전에는 18시간

이상 절식시켰다. 이와 함께 茵陳 추출물 투여 후 초래되는 체중의 변화를 명확히 하고, 투여 시작시의 개체 차이에 의한 변화를 줄이기 위해 증체량을 계산하였다. 즉 임신 기간 중에는 임신 0~6, 6~11, 11~16, 16~20 및 0~20(total body weight gains during gestation)일간의 증체량을 기록하였으며, 포육 기간 중에는 포육 0~7, 7~14, 14~20 및 0~20(total body weight gains during lactation periods)일간의 증체량을 측정 기록하였다.

(2) 임상증상의 관찰

모든 모 동물에 대해 실험기간 중 1일 1회, 일반증상, 중독증상 및 사망유무에 관해서 관찰 기록하였으며, 투여기간 중에는 투여 전후 1일 2회 관찰하였다. 관찰된 임상증상은 개체별로 기록하였다.

(3) 사료 섭취량의 측정

모든 모 동물의 하루 사료 섭취량은 절식을 실시한 최종 부검일을 제외한 실험 전 기간 동안 하기의 공식을 이용하여 측정하였다.

$$\text{Daily food consumption g/rat/day} =$$

Amounts of food which were supplied to individual cage - Their remnants that were measured next day

실험동물의 사료 섭취량은 편의상 임신 기간 중에는 임신 1, 7, 12, 17 및 20일의 섭취량을 기록하였으며, 포육 기간 중에는 포육 1, 8, 15 및 20일의 사료 섭취량을 기록하였다.

(4) 임신, 포육 기간 중의 관찰

분만일의 경우에는 유산, 조산 및 난산 등의 이상증상을 관찰 기록하였으며, 포육 기간 중에는 어미 동물의 포육 상태 및 사망자 수에 관해 관찰 기록하였다.

(5) 분만일의 관찰

분만 시 배출되는 태반을 Salewski¹⁴⁾의 염색방법으로 염색하여 착상 수를 기록하였으며, 출생 시 사산자 수, 생존자 수, 임신 기간, 생존자의 성별 및 Wilson¹⁵⁾의 방법에 준하여 외포 이상을 관찰 기록하였으며, 이를 기초로 아래와 같은 자료를 산출하였다.

① 태자 소실율 : 사산자 수와 착상 수를 이용하여 태자 소실율을 하기의 공식을 이용하여 계산 기록하였다.

$$\text{Loss rate of fetus} =$$

$$(\text{Number of perinatal death} / \text{Number of implantation}) \times 100$$

② 태자 생존율 : 생존자 수와 착상 수를 이용하여 태자 생존율을 하기의 공식을 이용하여 계산 기록하였다.

$$\text{Survive rate of fetus} =$$

$$(\text{Number of live young at birth} / \text{Number of implantation}) \times 100$$

③ 생존 태자의 성비 : 수컷 태자에 대한 암컷의 성비를 하기의 공식을 이용하여 계산 기록하였다.

$$\text{Sex ratio} = \text{Number of female} / \text{Number of male}$$

④ 출산율 : 임신 동물 수와 생존자를 출산한 동물 수를 이용하여 하기의 공식으로 출산율을 계산 기록하였다.

$$\text{Delivery index} =$$

$$(\text{Number of delivery dam} / \text{Number of pregnant dam}) \times 100$$

⑤ 생후 4일째 생존율 : 생후 4일째 생존율을 생후 4일째 생존태자의 수와 출산시의 태자 수를 이용하여 하기의 공식으로 계산 기록하였다.

$$\text{Viability index} = (\text{Number of live offsprings at Day 4} / \text{Number of live offsprings at birth}) \times 100$$

⑥ 이유율 : 이유기간 동안의 생존율인 이유율을 하기의 공식으로 계산 기록하였다.

$$\text{Lactation index} = (\text{Number of live offsprings at Day 21} / \text{Number of litter size control(8)}) \times 100$$

(6) 부검 소견 및 장기 무게의 측정

모든 모 동물은 최종 부검 일(포육 21일째)에 ethyl ether로 마취 · 방혈 후, 육안적인 병변의 유무를 관찰하였다. 이후 뇌, 부신, 간, 비장, 신장, 난소 및 심장을 적출하여 무게를 기록하였다. 이 중 부신, 신장 및 난소는 양쪽의 무게를 동시에 측정하였다. 모든 실험동물은 사료 섭취에 따른 차이를 최소화하기 위하여 부검 전 18시간 이상 절식시켰으며, 개체

별 체중 차이에 의한 장기중량의 변화를 최소화하기 위해 하기의 공식을 이용하여 이들 장기들의 상대중량을 계산하였다.

$$\text{Relative organ weights}(\%) =$$

$$(\text{Absolute organ weight/body weight at sacrifice}) \times 100$$

5) 차세대 동물(F1)의 검사

모든 임신동물을 자연 분만시켜 얻은 F1 동물을 생후 4일째에 각 어미에 대하여 암수 각각 4마리씩 되게 조정하고, 각 시험군에 대하여 암수 각각 1마리씩 속하도록 이유 시험군, 성장 시험군, 행동학습기능 시험군 및 생식기능 시험군의 4개의 시험군으로 나누는 후 실험을 실시하였다.

(1) 이유 부검

이유 시험군에 속한 모든 실험동물을 이유일(생후 21일째)에 부검을 실시하여 체표, 체강, 흉강 및 복강의 전 장기에 대하여 육안적 검사를 실시하였다.

(2) 성장 시험

성장 시험군에 속하는 모든 실험동물에 대해 아래의 실험을 실시하였다.

① 일반증상 관찰 : 매일 1회씩 동물의 이상 증상을 관찰 기록하였다.

② 체중측정 : 성장 시험군에 속한 모든 실험동물에 대해 암수 각각 포육 0일부터 10주령까지 주 1회 체중을 측정하였으며, 편의상 포육 0(Day 0), 7, 14, 28, 42, 56, 69 및 70(최종 부검일)일의 체중을 기록하였다. 매일 1회씩 동물의 이상 증상을 관찰 기록하였다. 또한 사료 섭취량의 차이에 의한 체중의 변화를 최소화하기 위하여, 최종 부검 전에는 18시간 이상 절식시켰다. 체중의 변화를 좀더 명확히 하기 위하여, 증체량을 계산하였다. 즉, 포육 0~7, 7~14, 14~28, 28~42, 42~56, 56~69 및 0~70(total body weight gains)일간의 증체량을 기록하였다.

③ 발육분화 : 다음의 6개 항목에 대한 분화 완료일을 성장 시험군에 속한 암수 각각에 대하여 관찰 기록하였다.

이개개전(auricular detachment)

피모발생(hair growth)

절차봉출(incisors eruption)

안검개열(eyelid opening)

정소하강(testis descent)

질개구(vaginal opening)

④ 부검 소견 및 장기 무게의 측정 : 성장 시험군에 속한 모든 실험동물은 최종 부검 일(생후 70일째)에 ethyl ether로 마취·방혈 후, 육안적인 병변의 유무를 관찰하였다. 이후 암수 각각에 대해 뇌, 부신, 간, 비장, 신장, 난소 또는 정소 및 심장을 적출하여 무게를 기록하였다. 이 중 부신, 신장 및 정소 또는 난소는 양쪽의 무게를 동시에 측정하였다. 모든 실험동물은 사료 섭취에 따른 차이를 최소화하기 위하여 부검 전 18시간 이상 절식시켰으며, 개체별 체중 차이에 의한 장기중량의 변화를 최소화하기 위해 하기의 공식을 이용하여 이들 장기들의 상대 중량을 계산하였다.

$$\text{Relative organ weights(\%)} = \frac{\text{Absolute organ weight/body weight at sacrifice}}{\text{body weight at sacrifice}} \times 100$$

(3) 행동학습기능 시험

행동학습기능 시험군에 속하는 모든 실험동물에 대해 아래의 실험을 실시하였다.

① 반사능의 관찰 : 정향반사(right reflex), 부주지성(negative geotaxis), 견인력 시험(traction test), 동공반사(pupillary reflex), 청각반사(aucoustic staele response) 및 회전봉 시험(rotating rod test)을 실시하여 양성 반응을 나타내는데 까지 걸린 일령을 관찰 기록하였다. 회전봉 실험은 회전봉에서 약 5초 이상 떨어지지 않는 일령을 양성으로 판단하였다.

② Open field test : 이유 후(생후 22일째) 동물의 행동 이상을 판단하기 위하여 open field test를 실시하여 실험동물이 움직인 사각형(squares)의 수를 관찰 기록하였다.

③ 수미로 시험(water-filled simple T- maze test) : 이유 후(생후 22일째) 동물의 행동 및 학습능력의 이상을 판단하기 위하여 water- filled simple T-maze test를 실시하였다. 실험은 Learning 1-6, Memory test 및 Reverse learning 1-6의 3가지로 구분하였고,

실험동물이 정확히 회피한 횟수를 관찰 기록하였으며, 하기의 공식을 이용하여 회피율을 산출하였다.

$$\% \text{ of correct escapes} = \frac{\text{Number of correct escapes}}{\text{Number of test}} \times 100$$

(4) 생식기능 시험

생식기능 시험군에 속하는 실험동물을 원칙적으로 형매 교배를 피하여 암수를 10주령 이후에 동일군 내의 동물끼리 교배시킨 후 아래와 같은 자료를 산출하였다. 교미 후 다음날 오전에 질 도말 표본을 통해 정충을 확인하여, 정충이 관찰된 날을 임신일(Ges 0)로 정하고, 암수를 분리하였다.

① 교미율, 임신율, 수태율의 산출 : 교미율, 임신율 및 수태율을 하기의 공식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{Mating index(\%)} = \frac{\text{Animal mated/Animal paired}}{\text{Animal paired}} \times 100$$

$$\text{Conception rate(\%)} =$$

$$\frac{\text{Animals that achieved a pregnancy/ Animal mated}}{\text{Animal mated}} \times 100$$

$$\text{Fertility index(\%)} =$$

$$\frac{\text{Animals that achieved a pregnancy/ Animal paired}}{\text{Animal paired}} \times 100$$

② 체중 측정 : 생식 시험군에 속한 실험동물 중 교미확인 암컷에 대해서 임신 0, 7, 14 및 20일째에 체중을 측정 기록하였다. 또한 체중의 변화를 좀더 명확히 하기 위하여, 증체량을 계산하였다. 즉, 임신 0~7, 7~14, 14~20 및 0~20(total body weight gains during gestation)일간의 증체량을 기록하였다.

③ 부검 소견 : 생식 시험군에 속한 실험동물 중 수컷은 교미 종료 후에 그리고 암컷 동물은 임신 20일에 부검하여 체표, 체장, 흉강 및 복강의 모든 장기에 대해 육안적 검사를 실시하였다. 또한 편의상 이후 암수 각각에 대해 뇌, 부신, 간, 비장, 신장, 난소 또는 정소 및 심장에 대한 육안적 소견을 관찰 기록하였다.

④ 제왕절개 : F2에 대한茵蔯의 독성을 평가하기 위하여 F1을 임신 20일에 제왕절개하여 임신 황체수, 착상수, 생존 태자수, 흡수 배자수, 사망 태자

수, 생존 태자의 성별 및 평균체중, 외표 이상 등을 조사하고, 이를 기초로 다음과 같은 자료를 산출하였다. 착상 수는 Salewski¹⁹⁾의 염색방법을 이용하여 측정하였으며, 태자의 평균 체중은 산자 중 무작위로 10개체를 선택하여 체중을 측정하였고, 외표 이상은 Wilson²⁰⁾의 방법에 준하여 검사하였다.

a. 착상율 : 착상 수와 황체 수를 이용하여 아래의 공식으로 착상율을 산출 기록하였다.

$$\text{Implantation rate} =$$

$$(\text{Number of implantation} / \text{Number of Copora lutea}) \times 100$$

b. 착상 후 소실율 : 착상 수와 사망 태자 수를 이용하여 착상 후 소실율을 하기의 공식을 이용하여 계산 기록하였다.

$$\text{Post-implantation loss}(\%) =$$

$$(\text{Number of fetal death} / \text{Number of implantation}) \times 100$$

c. 착상 후 생존율 : 착상 수와 생존 태자 수를 이용하여 착상 후 생존율을 하기의 공식을 이용하여 계산 기록하였다.

$$\text{Post-implantation survival rate}(\%) =$$

$$(\text{Number of liver young at birth} / \text{Number of implantation}) \times 100$$

d. 성비 : 수컷 태자에 대한 암컷의 성비를 하기의 공식을 이용하여 계산 기록하였다.

$$\text{Sex ratio} = \text{Number of female} / \text{Number of male}$$

6) 통계처리

모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 각각의 매체 대조군과 비교하여 유의성을 검증하였다. 유의성 검증은 Mann-Whitney Wilcoxon test(M-W test)로 실시하였으며, p value가 0.05이하일 때 유의성을 인정하였다. 통계처리는 SPSS for Window(Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하여 처리하였다.

結 果

1. 모 동물에 미치는 영향

- 1) 임상증상 및 사망률
- 2) 체중, 증체량 및 사료 섭취량의 변화
- 3) 부검 소견 및 장기 무게
- 4) 임신 및 출산 시의 변화

Table 2. Clinical Signs of Dams Treated with *Artemisiae Capillaris Herba* Extract during the Perinatal and Lactation Periods(Group Summary)

| Group* | V-C | T1 | T2 | T3 |
|--------------------|-----|----|-----|----|
| Gestation | | | | |
| No. of observation | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Normal | 4 | 3 | 5 | 4 |
| % ¹⁾ | 80 | 60 | 100 | 80 |
| Ataxia | 1 | 2 | 0 | 1 |
| % | 20 | 40 | 0 | 20 |
| Mortality | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Post Partum | | | | |
| No. of observation | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Normal | 4 | 2 | 4 | 4 |
| % | 80 | 40 | 80 | 80 |
| Ataxia | 0 | 2 | 0 | 0 |
| % | 0 | 40 | 0 | 0 |
| Hair loss | 1 | 1 | 1 | 1 |
| % | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Mortality | 0 | 0 | 0 | 0 |

Group ID was listed in <Experimental design in this study>; 1) Percentage vs total animal number of observation.

Table 3. Changes of Body Weights, body weight gains and Food Consumption of Dams Treated with *Artemisiae Capillaris Herba* Extract during the Gestation Periods and Post Partum Periods

| ID ^{b)} | Group | V-C | <i>Artemisiae capillaris herba extract</i> treating | | |
|------------------|----------------------|--------------|---|---------------------|---------------|
| | | | T1 | T2 | T3 |
| | | | | (body weight) | |
| | Ges 0 ^{a)} | 233.80±7.46 | 230.80±2.68 | 235.40±12.20 | 231.80±2.28 |
| | Ges 6 ^{c)} | 266.80±7.50 | 260.60±7.13 | 264.20±12.21 | 260.40±10.48 |
| | Ges 11 | 286.60±11.26 | 291.60±5.90 | 293.60±12.76 | 283.80±10.06 |
| | Ges 16 | 333.20±10.06 | 322.80±12.28 | 317.40±19.77 | 322.00±12.08 |
| | Ges 20 | 389.80±12.62 | 395.40±8.23 | 375.60±13.30 | 389.80±9.96 |
| | Pp 0 ^{d)} | 305.20±14.04 | 327.60±10.99* | 313.20±16.92 | 306.20±7.26 |
| | Pp 7 | 318.20±16.33 | 343.60±13.11* | 323.00±15.38 | 316.40±7.83 |
| | Pp 14 | 327.20±16.83 | 359.80±16.18* | 332.40±17.14 | 329.40±9.40 |
| | Pp 20 | 341.80±20.51 | 373.20±15.61* | 342.80±16.19 | 340.80±10.59 |
| | Pp 21 ^{e)} | 310.80±18.10 | 340.40±18.81 | 318.20±18.95 | 309.20±8.38Pp |
| | | | | (body weight gains) | |
| | Ges 0-6 | 33.00±5.83 | 29.80±4.49 | 28.80±4.15 | 28.60±9.74 |
| | Ges 6-11 | 19.80±5.93 | 31.00±1.41* | 29.40±5.37* | 23.40±7.73 |
| | Ges 11-16 | 46.60±11.52 | 31.20±7.16* | 23.80±7.22** | 38.20±4.92 |
| | Ges 16-20 | 56.60±10.85 | 72.60±10.36* | 58.20±9.44 | 67.80±11.37 |
| | Total ²⁾ | 156.00±18.45 | 164.60±8.26 | 140.20±8.67 | 158.00±10.20 |
| | Pp 0-7 | 13.00±5.70 | 16.00±5.34 | 9.80±4.32 | 10.20±2.28 |
| | Pp 7-14 | 9.00±1.41 | 16.20±4.32* | 9.40±3.29 | 13.00±5.24 |
| | Pp 14-20 | 14.60±6.47 | 13.40±7.77 | 10.40±5.03 | 11.40±2.70 |
| | Total ³⁾ | 5.60±6.35 | 12.80±0.13 | 5.00±2.45 | 3.00±4.80 |
| | | | | (Food Consumption) | |
| | Ges 1 | 21.44±1.49 | 21.38±1.88 | 21.30±1.56 | 22.20±1.09 |
| | Ges 7 ^{f)} | 24.06±2.16 | 24.00±1.75 | 23.06±3.56 | 23.46±3.70 |
| | Ges 12 | 27.42±3.85 | 35.08±4.91* | 26.08±3.45 | 26.06±2.76 |
| | Ges 17 | 26.94±1.43 | 35.74±5.00** | 27.74±0.73 | 26.44±1.84 |
| | Ges 20 ^{g)} | 28.36±2.30 | 33.88±2.65* | 29.02±1.38 | 27.84±2.20 |
| | Pp 1 | 18.26±1.73 | 22.18±2.99* | 18.80±2.34 | 19.00±2.34 |
| | Pp 8 | 54.54±7.44 | 73.58±5.38** | 54.56±8.06 | 51.06±7.43 |
| | Pp 15 | 67.46±10.74 | 82.78±7.67* | 63.52±9.21 | 67.92±8.23 |
| | Pp 20 ^{h)} | 91.16±3.31 | 110.24±8.03* | 89.20±7.25 | 90.94±1.61 |

Mean ± S. D., g or g/head

1) Group ID was listed in <Experimental design in this study>; a) Ges. Days after gestation; b) At gestation days; c) At initial dosing; d) Pp., Days after Post partum; e) At delivery day; f) At sacrifice; g) About 18 hrs fasted; 2) Total, body weight gains throughout the whole gestation periods(Ges 0-20); Ges. Days after gestation; 3) Total, body weight gains throughout the whole post partum periods(Pp 0-21); Pp. Days after post partum;; 4) At first detecting day after initial dosing; 5) Last detecting day after gestation; Ges. Days after gestation; 6) Last detecting day after delivery; Pp. Days after post partum; ** $p < 0.01$ compared to that of V-C by M-W test; * $p < 0.05$ compared to that of V-C by M-W test.

Table 4. Gross Findings and Absolute/Relative Organ Weight of Dams Treated with *Artemisiae Capillaris Herba* Extract during the Perinatal and Lactation Periods(Group Summary)

| Group ID ¹⁾ | V-C | T1 | T2 | T3 |
|--------------------------------------|-----------------------|----------------|---------------|---------------|
| No. of observation | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Brian | | | |
| No gross findings (% ²⁾) | 5(100) | 5(100) | 5(100) | 5(100) |
| | Adrenal glands | | | |
| No gross findings | 5(100) | 5(100) | 5(100) | 5(100) |
| | Liver | | | |
| No gross findings | 5(100) | 5(100) | 5(100) | 5(100) |
| | Spleen | | | |
| No gross findings | 5(100) | 5(100) | 5(100) | 5(100) |
| | Kidney | | | |
| No gross findings | 5(100) | 5(100) | 5(100) | 5(100) |
| | Ovary | | | |
| No gross findings | 5(100) | 5(100) | 5(100) | 5(100) |
| | Heart | | | |
| No gross findings | 5(100) | 5(100) | 5(100) | 5(100) |
| | Absolute Organ Weight | | | |
| | Brain | | | |
| | 1.83 ± 0.07 | 1.97 ± 0.05* | 1.81 ± 0.07 | 1.81 ± 0.08 |
| Adrenal G ^{a)} | 0.070 ± 0.006 | 0.091 ± 0.012* | 0.072 ± 0.007 | 0.068 ± 0.008 |
| | Liver | | | |
| | 14.44 ± 1.97 | 17.97 ± 1.73* | 13.37 ± 1.73 | 14.37 ± 1.20 |
| | Spleen | | | |
| | 0.52 ± 0.04 | 0.60 ± 0.06* | 0.51 ± 0.06 | 0.50 ± 0.03 |
| Kidney ^{a)} | 2.67 ± 0.38 | 3.35 ± 0.22* | 2.55 ± 0.22 | 2.66 ± 0.33 |
| Ovary ^{a)} | 0.105 ± 0.021 | 0.132 ± 0.013* | 0.106 ± 0.023 | 0.103 ± 0.027 |
| | Heart | | | |
| | 1.11 ± 0.13 | 1.33 ± 0.13* | 1.08 ± 0.17 | 1.11 ± 0.21 |
| | Relative Organ Weight | | | |
| | Brain | | | |
| | 0.59 ± 0.03 | 0.58 ± 0.02 | 0.57 ± 0.05 | 0.59 ± 0.03 |
| Adrenal G ^{b)} | 0.023 ± 0.002 | 0.027 ± 0.004* | 0.023 ± 0.002 | 0.022 ± 0.003 |
| | Liver | | | |
| | 4.65 ± 0.61 | 5.29 ± 0.59 | 4.22 ± 0.68 | 4.65 ± 0.39 |
| | Spleen | | | |
| | 0.17 ± 0.01 | 0.17 ± 0.01 | 0.16 ± 0.02 | 0.16 ± 0.01 |
| Kidney ^{b)} | 0.87 ± 0.17 | 0.98 ± 0.03 | 0.81 ± 0.11 | 0.86 ± 0.09 |
| Ovary ^{b)} | 0.034 ± 0.006 | 0.039 ± 0.003 | 0.034 ± 0.008 | 0.033 ± 0.008 |
| | Heart | | | |
| | 0.36 ± 0.04 | 0.39 ± 0.03 | 0.34 ± 0.07 | 0.36 ± 0.07 |

S. D., g or %

1) Group ID was listed in <Experimental design in this study>; 2) Percentage vs total animal number of observation; a) Sum of bilateral sides; b) Sum of bilateral sides; Relative organ weights(%) = (Absolute organ weight / body weight at sacrifice) × 100; * p<0.05 compared to that of V-C by M-W test.

Table 5. Reproductive and Littering Data - Number of Implantation, Perinatal Death, Live Young and their Sex Ratio with Loss and Survival Rate of Fetus, Number of Anomalies(Acaudate), Pregnancy Periods and Delivery Index, Viability and Lactation Indices

| Group ID ¹⁾ | V-C | T1 | T2 | T3 |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Number of implantation | 15.40 ± 2.07 | 15.00 ± 1.22 | 15.20 ± 1.48 | 15.80 ± 1.92 |
| Number of perinatal death | 0.40 ± 0.55 | 0.40 ± 0.55 | 0.20 ± 0.45 | 0.40 ± 0.55 |
| Loss rate of Fetusa) | 2.87 ± 3.95 | 2.79 ± 3.85 | 1.18 ± 2.63 | 2.44 ± 3.37 |
| Number of live fetus | 13.40 ± 2.07 | 13.60 ± 1.34 | 13.80 ± 0.84 | 14.60 ± 1.82 |
| Survival rate of fetusb) | 87.12 ± 7.97 | 90.63 ± 3.66 | 91.23 ± 6.97 | 92.55 ± 5.52 |
| Number of male youngs | 6.40 ± 1.14 | 7.00 ± 1.22 | 6.80 ± 0.84 | 7.20 ± 1.30 |
| Number of female youngs | 7.00 ± 1.00 | 6.60 ± 1.34 | 7.00 ± 1.00 | 7.40 ± 0.55 |
| Sex ratio ^{c)} | 1.10 ± 0.10 | 0.98 ± 0.32 | 1.05 ± 0.26 | 1.04 ± 0.12 |
| Number of acaudate | 0.20 ± 0.45 | 0.20 ± 0.45 | 0.00 ± 0.00 | 0.40 ± 0.55 |
| % of acaudate neonate | 1.33 ± 2.98 | 1.54 ± 3.44 | 0.00 ± 0.00 | 2.43 ± 3.33 |
| Pregnancy periods | 21.00 ± 1.58 | 21.00 ± 0.71 | 21.00 ± 1.41 | 20.80 ± 1.30 |
| Number of dams with live fetus | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Number of pregnant dams | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Delivery index ^{d)} | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Number of dead fetus at Day 4 | 0.40 ± 0.55 | 0.20 ± 0.45 | 0.20 ± 0.45 | 0.40 ± 0.55 |
| Viability index ^{e)} | 97.13 ± 3.95 | 98.46 ± 3.44 | 98.46 ± 3.44 | 97.57 ± 3.33 |
| Number of live fetus at Day 21 | 8.00 ± 0.00 | 8.00 ± 0.00 | 8.00 ± 0.00 | 8.00 ± 0.00 |
| Lactation index ^{f)} | 100 ± 0.00 | 100 ± 0.00 | 100 ± 0.00 | 100 ± 0.00 |

Mean ± S.D., head, ratio or %

1) Group ID was listed in <Experimental design in this study>; a) Loss rate of fetus(%) = (Number of perinatal death / Number of implantation) × 100; b) Survive rate of fetus(%) = (Number of live young at birth / Number of implantation) × 100; c) Sex ratio = Number of female / Number of male ; d) Delivery index(%) = (Number of delivery dam / Number of pregnant dam) × 100; e) Viability index(%) = (Number of live offsprings at Day 4 / Number of live offsprings at birth) × 100; f) Lactation index(%) = (Number of live offsprings at Day 21 / Number of litter size control(8)) × 100.

- | | |
|-------------------------|---|
| (1) 착상수 | 2) 임상증상(성장 시험군) |
| (2) 출생 시 사산자 수 및 태자 소실율 | 3) 체중, 증체량 및 분화상태의 변화 |
| (3) 출생 시 생존자 수 및 태자 생존율 | 4) 부검소견 |
| (4) 암수 생존자의 성비 | 5) 장기 무게 |
| (5) 출산자에 대한 외표 검사 | |
| (6) 임신 기간 | 3) 행동기능검사(행동학습기능 시험군) |
| (7) 출산율 | 4) 교배 성적(생식기능 시험군) |
| (8) 생후 4일째 생존율 및 이유율 | 5) 임신 및 출산 시의 변화(생식기능 시험군) |
| | 6) F1의 임신 기간 중의 체중 변화 및 증체량의 변화(생식기능 시험군) |
| | 7) 부검 소견(생식기능 시험군) |
2. F1에 미치는 영향
- 1) 이유 부검 소견(이유 시험군)

Table 6. Gross Findings of F1 Pups on Day 21 postnatally whose Dams were Treated with *Artemisiae Capillaris* Herba Extract during the Perinatal and Lactation Periods(Group Summary)

| Group* | V-C | T1 | T2 | T3 |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Male | | | | |
| No of observation | 5 | 5 | 5 | 5 |
| All organs | | | | |
| No gross findings | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Percentage ¹⁾ | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Female | | | | |
| No of observation | 5 | 5 | 5 | 5 |
| All organs | | | | |
| No gross findings | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Percentage | 100 | 100 | 100 | 100 |

Group ID was listed in <Experimental design in this study>; 1) Percentage vs total animal number of observation.

Table 7. Clinical Signs of F1 Rats from Dams were Treated with *Artemisiae Capillaris* Herba Extract during the Perinatal and Lactation Periods(Group Summary)

| Group* | V-C | T1 | T2 | T3 |
|--------------------|-----|----|-----|----|
| Male | | | | |
| No. of observation | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Normal | 4 | 4 | 5 | 4 |
| % ¹⁾ | 80 | 80 | 100 | 80 |
| Hair loss | 1 | 1 | 0 | 1 |
| % | 20 | 20 | 0 | 20 |
| Mortality | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Female | | | | |
| No. of observation | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Normal | 3 | 3 | 4 | 4 |
| % | 60 | 60 | 80 | 80 |
| Ataxia | 1 | 2 | 1 | 0 |
| % | 20 | 40 | 20 | 0 |
| Hair loss | 1 | 0 | 0 | 1 |
| % | 20 | 0 | 0 | 20 |
| Mortality | 0 | 0 | 0 | 0 |

Group ID was listed in <Experimental design in this study>; 1) Percentage vs total animal number of observation

Table 7-1. Changes of Body Weights, Body Weight Gains and Postnatal Physical Development Results of Male/Female F1 Rats from Dams were Treated with *Artemisiae Capillaris* Herba Extract during the Perinatal and Lactation Periods

| Group ID ¹⁾ male/femal | V-C | F1 groups(Body weight) | | |
|--------------------------------------|--------------|------------------------|----------------------------------|--------------|
| | | T1 | T2 | T3 |
| Day 0 ^{a)} | 6.90±0.45 | 6.82±0.74 | 6.52±0.72 | 6.64±0.61 |
| | 6.46±0.43 | 6.40±0.55 | 6.52±0.66 | 6.48±0.94 |
| Day 7 | 17.86±1.60 | 17.60±1.21 | 17.74±1.05 | 17.40±1.50 |
| | 17.02±1.25 | 16.68±1.36 | 16.58±1.29 | 16.96±1.89 |
| Day 14 | 36.12±2.14 | 36.74±3.81 | 36.64±2.75 | 36.82±4.71 |
| | 33.46±2.75 | 33.86±4.80 | 34.50±4.50 | 35.42±6.96 |
| Day 28 | 103.60±12.56 | 105.80±17.17 | 105.80±16.39 | 105.00±20.05 |
| | 91.00±7.68 | 95.40±11.33 | 98.00±19.76 | 99.80±14.72 |
| Day 42 | 228.00±15.52 | 219.00±18.85 | 219.80±21.84 | 220.40±36.73 |
| | 164.20±16.30 | 172.60±16.82 | 172.60±16.82 | 176.40±28.61 |
| Day 56 | 324.40±17.52 | 326.20±22.39 | 328.60±22.74 | 323.40±25.32 |
| | 211.80±20.17 | 216.40±21.70 | 222.40±28.73 | 221.60±29.39 |
| Day 69 | 401.60±22.15 | 402.60±28.09 | 402.80±36.19 | 407.80±29.13 |
| | 237.80±24.43 | 244.40±25.65 | 242.20±26.32 | 241.00±28.17 |
| Day 70 ^{b,c)} | 382.80±33.17 | 376.20±25.75 | 380.60±36.26 | 386.20±29.89 |
| | 219.00±24.82 | 219.00±24.82 | 216.40±26.57 | 215.80±21.25 |
| | | | (Body weight Gains) | |
| D 0-7 | 10.96±1.52 | 10.78±0.80 | 11.22±1.71 | 10.76±1.22 |
| | 10.56±0.84 | 10.28±1.08 | 10.06±1.41 | 10.48±1.06 |
| D 7-14 | 18.26±2.31 | 19.14±3.40 | 18.90±2.07 | 19.42±4.27 |
| | 16.44±1.89 | 17.18±4.16 | 17.92±3.29 | 18.46±5.11 |
| D 14-28 | 67.48±10.76 | 69.06±15.39 | 69.16±14.90 | 68.18±15.37 |
| | 57.54±5.06 | 61.54±6.65 | 63.50±15.40 | 64.38±8.74 |
| D 28-42 | 124.40±10.11 | 113.20±12.56 | 114.00±9.30 | 115.40±22.47 |
| | 73.20±9.39 | 77.20±6.38 | 71.00±12.63 | 76.60±15.44 |
| D 42-56 | 96.40±19.92 | 107.20±15.02 | 108.80±17.75 | 103.00±27.66 |
| | 47.60±4.72 | 43.80±7.16 | 53.40±7.30 | 45.20±10.52 |
| D 56-69 | 77.20±19.79 | 76.40±13.07 | 74.20±17.09 | 84.40±5.46 |
| | 26.00±7.11 | 28.00±12.63 | 19.80±10.38 | 19.40±10.45 |
| Total ²⁾ | 375.90±33.01 | 369.38±25.76 | 374.08±36.73 | 379.56±29.49 |
| | 212.54±24.50 | 218.20±22.76 | 209.88±26.57 | 209.32±20.55 |
| | | | (Postnatal Physical Development) | |
| A. D. ^{d)} | 2.40±0.55 | 2.20±0.45 | 2.40±0.55 | 2.60±0.89 |
| | 2.40±0.55 | 2.20±0.45 | 2.60±0.55 | 2.60±0.55 |
| H. G. ^{e)} | 8.20±0.45 | 8.00±0.71 | 7.80±0.45 | 8.40±0.55 |
| | 8.00±0.71 | 8.20±0.45 | 7.60±0.55 | 8.20±0.84 |
| I. G. ^{f)} | 10.20±0.45 | 10.20±0.84 | 10.40±0.89 | 10.60±0.55 |
| | 10.40±0.55 | 10.00±0.71 | 10.00±0.71 | 10.20±0.45 |
| E. O. ^{g)} | 13.60±0.89 | 13.20±0.45 | 13.60±0.89 | 13.20±0.10 |
| | 13.00±0.71 | 13.40±0.89 | 13.20±0.45 | 13.40±0.89 |
| T. D. ^{h)} | 23.60±0.89 | 23.20±1.10 | 23.40±1.14 | 23.20±0.45 |
| | 31.00±0.71 | 31.20±0.45 | 31.20±1.10 | 31.20±0.45 |

Mean ± S. D., g or Days after Birth

1) Group ID was listed in <Experimental design in this study>; Day. Days after birth; a) At birth; b) At sacrifice; c) About 18hrs fasted. 2) Total, body weight gains throughout the whole experimental periods(Day 0-70); D. Days after birth; Animals were fasted at 70; d) A. D., Auricular Detachment; e) H. G., Hair Growth; f) I. C., Incisors eruption; g) E. O., Eyelid Opening; h) T. D., Testis descent. Values are days of physical development.

Table 7-2. Gross Findings of 10 Weeks Old F1 Male/Female Rats from Dams Treated with *Artemisiae Capillaris* Herba Extract during the Perinatal and Lactation Periods(Group Summary)

| Group* | V-C | T1 | T2 | T3 |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| No. of observation male/female | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 |
| Brian | | | | |
| No gross findings(% ¹⁾) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Adrenal glands | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Liver | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Spleen | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Kidney | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Testis | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Heart | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |

Group ID was listed in <Experimental design in this study>; 1) Percentage vs total animal number of observation.

Table 7-3. Changes of Absolute Organ Weights and Relative Organ Weights of F1 Male/ Female Rats from Dams Treated with *Artemisiae Capillaris* Herba Extract during the Perinatal and Lactation Periods

| ID ¹⁾ | Group male/femal | (Absolute Organ Weights) | | | | |
|----------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | | V-C | T1 | T2 | T3 | |
| G ^{a)} | Brain | 1.94 ± .09 1.83 ± .18 | 1.91 ± .18 1.84 ± .16 | 1.94 ± .24 1.88 ± .21 | 1.99 ± .24 1.87 ± .09 | |
| | Adrenal | 0.054 ± .005 0.066 ± .009 | 0.054 ± .010 0.066 ± .006 | 0.057 ± .011 0.064 ± .011 | 0.055 ± .006 0.065 ± .011 | |
| | Liver | 15.87 ± .95 8.61 ± .77 | 15.78 ± .52 8.60 ± .73 | 15.28 ± .64 8.54 ± .85 | 15.78 ± .96 8.79 ± .46 | |
| | Spleen | 0.74 ± .05 0.49 ± .08 | 0.73 ± .06 0.47 ± .09 | 0.70 ± .08 0.51 ± .08 | 0.70 ± .11 0.50 ± .10 | |
| | Kidney ^{b)} | 3.20 ± .22 1.98 ± .12 | 3.31 ± .35 1.93 ± .34 | 3.27 ± .25 1.95 ± .17 | 3.34 ± .31 2.02 ± .32 | |
| | Testis ^{a)} | 3.29 ± .29 | 3.23 ± .29 | 3.23 ± .25 | 3.25 ± .13 | |
| | /Ovary ^{a)} | 0.093 ± .015 | 0.098 ± .019 | 0.104 ± .022 | 0.107 ± .016 | |
| | Heart | 1.30 ± .15 0.91 ± .11 | 1.29 ± .10 0.94 ± .11 | 1.33 ± .07 0.93 ± .11 | 1.32 ± .18 0.89 ± .12 | |
| | | | (Relative Organ Weights) | | | |
| | G ^{b)} | Brain | 0.51 ± .06 0.84 ± .05 | 0.51 ± .02 0.83 ± .09 | 0.51 ± .03 0.87 ± .07 | 0.51 ± .03 0.87 ± .05 |
| Adrenal | | 0.014 ± .001 0.030 ± .003 | 0.014 ± .003 0.030 ± .002 | 0.015 ± .002 0.030 ± .004 | 0.014 ± .001 0.030 ± .003 | |
| Liver | | 4.15 ± .48 3.95 ± .24 | 4.21 ± .29 3.88 ± .69 | 4.04 ± .55 4.00 ± .69 | 4.09 ± .48 4.10 ± .47 | |
| Spleen | | 0.20 ± .02 0.22 ± .02 | 0.20 ± .02 0.21 ± .05 | 0.18 ± .01 0.24 ± .06 | 0.18 ± .02 0.23 ± .04 | |
| Kidney ^{b)} | | 0.85 ± .13 0.91 ± .08 | 0.88 ± .12 0.86 ± .16 | 0.86 ± .08 0.91 ± .14 | 0.87 ± .13 0.95 ± .21 | |
| Testis ^{b)} | | 0.86 ± .09 | 0.86 ± .06 | 0.85 ± .08 | 0.85 ± .06 | |
| Ovary ^{b)} | | 0.043 ± .009 | 0.044 ± .006 | 0.048 ± .006 | 0.050 ± .010 | |
| Heart | | 0.34 ± .06 0.42 ± .07 | 0.34 ± .03 0.44 ± .10 | 0.35 ± .04 0.44 ± .10 | 0.34 ± .06 0.41 ± .03 | |

Mean ± S. D., g 1)

Group ID was listed in <Experimental design in this study>; a) Sum of bilateral sides; b) Sum of bilateral sides; Relative organ weights(%) = (Absolute organ weight / body weight at sacrifice) × 100.

Table 8. Faculty Test, Open Filed test and Water- Filled Simple T-maze Test Results of Male/Female F1 Pups from Dams were Treated with *Artemisiae Capillaris* Herba Extract during the Perinatal and Lactation Periods

| Group ID ¹⁾ | V-C | (Faculty and Learning test group) | | |
|------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | T1 | T2 | T3 |
| male/femal | | | | |
| R. F. ^{a)} | 5.00±.71/ 5.40±.55 | 4.80±.45/ 5.20±.45 | 4.80±.45/ 5.20±.45 | 5.00±.71/ 5.00±.71 |
| N. G. ^{b)} | 10.00±.71/ 9.80±.45 | 10.20±.45/ 10.00±.71 | 10.40±.55/ 10.00±.71 | 9.80±.45/ 9.80±.84 |
| T. T. ^{c)} | 15.60±.89/ 15.60±.89 | 15.40±.55/ 14.80±.45 | 15.60±.14/ 15.40±.55 | 15.00±.71/ 14.80±.10 |
| P. R. ^{d)} | 21.80±.45/ 22.00±.00 | 22.00±.00/ 21.80±.45 | 22.20±.45/ 22.20±.45 | 22.20±.45/ 21.80±.45 |
| A. R. ^{e)} | 22.00±.00/ 22.00±.00 | 22.00±.00/ 22.00±.00 | 22.00±.00/ 22.00±.00 | 22.00±.00/ 22.00±.00 |
| R. T. ^{f)} | 23.20±.45/ 23.00±.71 | 23.40±.89/ 23.20±.45 | 23.00±.71/ 23.20±.45 | 23.00±.00/ 23.00±.00 |
| | | (Faculty and Learning test group) | | |
| N.M.S. ^{g)} | 17.40±.56/ 23.00±0.20 | 16.60±.50/ 22.80±1.45 | 16.80±.12/ 23.20±1.71 | 18.20±0.26/ 23.60±.63 |
| | | (Faculty and Learning test group) | | |
| Learning 1-6 | | | | |
| N. E. ^{h)} | 5.00±.71/ 4.20±.84 | 4.80±.84/ 4.40±.14 | 4.80±.45/ 4.40±.34 | 4.40±.89/ 4.20±.30 |
| % ⁱ⁾ | 83.33±1.79/ 70.00±3.94 | 80.00±3.94/ 73.33±9.00 | 80.00±.45/ 73.33±2.36 | 73.33±4.91/ 70.00±1.73 |
| Memory Test | | | | |
| % ⁱ⁾ | 80/60 | 80/60 | 60/60 | 80/60 |
| Reverse Learning 1-6 | | | | |
| N. E. ^{h)} | 2.80±.84/ 2.40±.14 | 2.80±.30/ 2.40±.52 | 2.40±.89/ 2.60±.14 | 3.00±.71/ 2.20±.30 |
| % ⁱ⁾ | 46.67±3.94/ 40.00±9.00 | 46.67±1.73/ 40.00±5.28 | 40.00±4.91/ 43.33±9.00 | 50.00±1.79/ 36.67±1.73 |

Mean ± S. D., Days after Birth

1) Group ID was listed in <Experimental design in this study>; a) R. F., Right reflex; b) N. G., Negative Geotaxis; c) T. T., Traction Test; d) P. R., Pupillary Reflex; e) A. R., Aucoustic startle response; f) R. T., Rotating rod test; Values are days of physical development; g) N. M. S., Number of Moved Squares; h) N. E., Number of Escaped; i) % of correct escapes = (Number of correct escapes / Number of test) × 100.

Table 9. Mating Performance and Fertility Results of F1 Rats whose Dams were Treated with *Artemisiae Capillaris* Herba Extract during the Perinatal and Lactation Periods

| Group ID ¹⁾ | N.P. ^{a)} | N.M. ^{b)} | N.A.P. ^{c)} | M.I. ^{d)} | C.R. ^{e)} | F.I. ^{f)} |
|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| V-C-M | 5 | 5 | 5 | 100 | 100 | 100 |
| T1-M | 5 | 5 | 5 | 100 | 100 | 100 |
| T2-M | 5 | 5 | 5 | 100 | 100 | 100 |
| T3-M | 5 | 5 | 5 | 100 | 100 | 100 |
| V-C-F | 5 | 5 | 5 | 100 | 100 | 100 |
| T1-F | 5 | 5 | 5 | 100 | 100 | 100 |
| T2-F | 5 | 5 | 5 | 100 | 100 | 100 |
| T3-F | 5 | 5 | 5 | 100 | 100 | 100 |

Mean ± S. D.

1) Group ID was listed in <Experimental design in this study>; a) N.P., Number of Paired; b) N.M., Number of Mating; c) N.A.P., Number of Achieving Pregnancy; d) M.I. Mating Index(%) = [Animal mated/Animal paired] × 100; e) C.R., Conception Rate(%) = [Animals that achieved a pregnancy/ Animal mated] × 100; f) F.I., Fertility Index(%) = [Animals that achieved a pregnancy/Animal paired] × 100

Table 9-1. Reproductive and Littering Data of F1 Rats - Number of Corpora Lutea, Implantation, Fetal Death and Live Youngs with Loss and Survival Rate of Post-Implantation, Number of Anomalies (Acaudate), Sex Ratio and Body Weight of Live Youngs

| Group ID ¹⁾ | V-C | T1 | T2 | T3 |
|---|------------|------------|------------|-------------|
| Number of C. L. ²⁾ | 17.80±2.39 | 17.60±1.52 | 17.40±1.34 | 18.40±1.14 |
| Number of implantation | 16.60±2.61 | 16.60±1.52 | 16.60±1.14 | 17.20±1.48 |
| Implantation rate ^{a)} | 93.11±5.34 | 94.36±4.18 | 95.53±4.50 | 93.43±4.72 |
| Number of fetal death | 0.80±0.84 | 0.40±0.55 | 0.60±0.89 | 0.60±0.89 |
| Loss rate of post-implantation ^{b)} | 4.36±4.33 | 2.23±3.06 | 3.40±5.01 | 3.22±4.74 |
| Number of live youngs | 15.80±1.92 | 16.20±1.10 | 16.00±0.71 | 16.620±0.89 |
| Survive rate of post-implantation ^{c)} | 95.64±4.33 | 97.77±3.06 | 96.60±5.01 | 96.78±4.74 |
| Male heads | 8.80±1.30 | 9.20±0.84 | 8.40±1.52 | 8.40±1.52 |
| Female heads | 7.00±1.41 | 7.00±1.00 | 7.60±1.52 | 8.20±1.64 |
| Sex ratio ^{d)} | 0.81±0.22 | 0.77±0.15 | 0.96±0.41 | 1.04±0.45 |
| Acaudate heads | 0.20±0.45 | 0.20±0.45 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| % of Acaudate | 1.11±2.48 | 1.11±2.48 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Male weight | 3.21±0.39 | 3.18±0.56 | 3.11±0.58 | 3.28±0.60 |
| Female weight | 3.00±0.29 | 2.98±0.34 | 2.88±0.32 | 3.03±0.38 |

Mean±S.D., head or ratio

1) Group ID was listed in <Experimental design in this study>; 2) C. L., Corpora Lutea; a) Implantation rate(%) = (Number of implantation / Number of Copora lutea) × 100; b) Loss rate of post-implantation(%) = (Number of fetal death / Number of implantation) × 100; c) Survive rate of post-implantation(%) = (Number of liver young at birth / Number of implantation) × 100; d) Sex.ratio = Number of female / Number of male.

Table 9-2. Changes of Body Weights and Body Weight Gains during Gestation Periods of Female F1 Rats from Dams were Treated with *Artemisiae Capillaris* Herba Extract during the Perinatal and Lactation Periods

| Group ID ¹⁾ | V-C | (Body Weights) | | |
|------------------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|
| | | T1 | T2 | T3 |
| G 0a) | 273.80±13.46 | 272.00±12.81 | 268.80±15.01 | 271.40±14.33 |
| G 7 | 303.00±16.90 | 298.40±13.32 | 294.40±16.15 | 304.40±16.76 |
| G 14 | 333.00±13.84 | 327.60±8.79 | 323.80±15.64 | 337.20±20.57 |
| G 20b) | 401.60±14.94 | 398.80±9.60 | 395.20±15.97 | 406.80±19.75 |
| | | (Body Weight Gains) | | |
| G 0-7 | 29.20±7.46 | 26.40±3.91 | 25.60±9.74 | 33.00±4.64 |
| G 7-14 | 30.00±9.38 | 29.20±8.64 | 29.40±4.72 | 32.80±7.92 |
| G 14-20 | 68.60±3.44 | 71.20±6.94 | 71.40±7.67 | 69.60±6.39 |
| Total2) | 127.80±12.52 | 126.80±13.29 | 126.40±12.42 | 135.40±11.33 |

Mean±S. D., g

1) Group ID was listed in <Experimental design in this study>; a) At copulation; b) At C-section; Ges, Days after gestation; 2) Total, body weight gains throughout the whole gestation periods until C-section(Ges 0-20); G. Days after gestation.

Table 9-3. Gross Findings of Gestational F1 Male/ Female Rats from Dams Treated with *Artemisiae Capillaris* Herba Extract during the Perinatal and Lactation Periods(Group Summary)

| Group* | V-C | T1 | T2 | T3 |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| No. of observation male/female | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 |
| Brian | | | | |
| No gross findings(% ¹⁾) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Adrenal glands | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Liver | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Spleen | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Kidney | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Testis | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |
| Heart | | | | |
| No gross findings(%) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) | 5(100)/ 5(100) |

Group ID was listed in <Experimental design in this study>; 1) Percentage vs total animal number of observation.

考 察

茵陳은 味苦 性平微寒하며 脾, 胃, 肝, 膽經으로 入하여 淸熱利濕, 退黃疸의 효능이 있어서 茵陳蒿湯, 茵陳五苓散 등의 君藥으로 사용되며, 임상에서 간장장애 등 다양한 질환에 이용되고 있다. 또한 解熱, 利膽, 抗生 및 脂質降下, 血壓降下, 肝細胞再生 등¹⁶⁻⁸⁾의 약리 작용도 있는 것으로 알려져 있다.

실험적으로 茵陳¹⁹⁻²³⁾ 및 茵陳을 포함한 여러 처방에서 CC14²²⁻²⁴⁾, 알코올, galactosamine²⁵⁾ 및 D.M.N.A.²⁶⁾ 등으로 유발된 여러 가지 유형의 간 손상에 유효한 작용이 보고되었으며, 담즙분비 촉진작용⁶⁾, 補肝 작용⁷⁾, alloxan으로 유발된 당뇨병 모델에서 혈당 및 혈중 지질 강하 효과²⁶⁾, 비노생식기의 클래미디아 트라코마 감염증에 대한 항 감염작용¹⁰⁾도 밝혀져 있다. 또한 Chu 등²⁷⁾은 tertbutylhydroperoxide에 의해 유발된 rat 간세포의 산화성 손상이 茵陳에 의해 경감된다고 하였으며, Koo 등²⁸⁾은 HepG2 세포에서 ethanol로 유도된 cytokine의 분비 억제 효과를 보고하였고, Yamahara 등은 茵陳의 혈관 확장⁸⁾ 및 항 협심증 작용⁹⁾에 대하여 보고한 바

있다.

茵陳의 임상 용량은 일반적으로 8~60g이며^{12,29)}, 실험적으로 鄭 등³⁰⁾은 茵陳이 다량 포함된 生肝溫脾湯이 TAA(Thioacetamide)로 유발된 흰쥐의 肝損傷에 대해 45,000mg/kg의 투여량에서 효능을 확인하였고, 任 등³¹⁾은 淸肝健脾湯의 茵陳 용량을 달리하여 실험한 결과 茵陳의 증량에 따른 더 좋은 치료 효과를 확인하였으며, 30,000mg/kg의 용량에서도 약효를 인정할 수 있음을 보고하였다. 또한 Sasaki 등³²⁾은 일반적인 사용량의 5배 이상의 용량에서도 간 손상에 대해 우수한 효과가 있음을 보고하였다.

茵陳의 독성 연구로는 權¹¹⁾은 茵陳蒿 메탄올 추출물을 흰쥐에 투여한 경우에도 급성독성이 나타나지 않아 茵陳의 LD50을 5,000mg/kg이상으로 보고하였으며, 金¹²⁾은 茵陳을 다량 포함하는 茵陳淸肝湯을 5,000mg/kg 경구 투여한 급성 및 만성 독성시험에서 안전함을 보고하였고, 金 등¹³⁾은 茵陳蒿湯의 안전성에 대하여 보고한 바 있으며, 金³³⁾은 茵陳의 受胎能과 初期 胚發生의 생식·발생 독성시험에서 안전함을 보고하였다. 그러나 張은 chloroform분획에서 茵陳의 미약한 독성을 보고한 바 있으며³⁴⁾, 최근에는 茵陳 자체의 간세포 독성 혹은 중국산 茵陳의 농약

및 중금속으로 인한 독성에 대하여 보고되고 있고³⁵⁾, 인테페론 치료로 관해된 만성 B형 간염 患兒에서 茵陳에 의하여 독성 간염이 발생하였다는 임상 例³⁶⁾도 보고되었다.

일반적으로 생식 · 발생 독성시험은 수태능 및 초기배 발생시험, 출생 전 · 후 발생 및 모체기능시험 그리고 배 · 태자 발생시험 등으로 구분되며, 이 중 출생 전 · 후 발생 및 모체기능시험은 주산 · 수유기 독성시험이라고도 불리며, 임신모체의 이유기, 출산자에 대한 종합적인 평가와 부검 시 장기 중량의 변화, 차세대 동물(F1)의 이유 시 부검 소견, 성장시험, 행동학습, 생식 기능시험 및 임신 후 제왕절개를 통하여 F2에 미치는 영향 등을 종합적으로 평가하여야 한다¹⁾.

약용식물의 생식 및 발생 독성시험 가운데 주산기에 미치는 영향에 대해 Rayburn 등³⁷⁾은 맥아의 일종인 *Hypericum, Yeung* 등³⁾은 黃連 추출물(*Chinensis*)의 독성에 관하여 보고하였으며, 수유기에 미치는 영향에 대하여 Zayed 등³⁸⁾은 등대풀의 일종인 *Euphorbia peplus*의 독성, Rosengarten³⁹⁾은 ixbut (*Euphorbia lancifolia*)의 독성을 보고하는 등 대부분 국외에서 국한되어 있다. 국내에서는 임상에서 사용하는 한약재에 대한 생식 및 발생 독성시험은 접하기 어렵고, 간장질환에 가장 많이 사용되는 茵陳에 대한 주산 · 수유기에 대한 독성학적 보고 및 연구는 찾아 볼 수가 없다.

본 연구에서는 이러한 茵陳의 생식 · 발생 독성시험의 일환으로 茵陳의 경구투여가 암컷 rat의 주산 · 수유기에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 茵陳 추출물을 2,000, 1,000 및 500mg/kg으로 구분하여 임신 6일부터 출산 후 3주간 茵陳을 투여한 후 임신동물의 분만, 수유, 임신말기의 태자발달, 다음 세대동물의 출생 후 성장 및 기능 발달 등에 미치는 영향을 종합적으로 평가하였다.

실험결과 모체의 경우 임신 기간 동안 일부 동물에서 운동실조 증상이 관찰되었으며, 분만 후에는 운동실조와 함께 탈모 증상이 동시에 인정되었다. 그러나 이러한 임상증상은 일반적으로 임신 기간 동

안에 생리적으로 흔히 관찰되는 증상이며, 탈모 역시 노령화에 따라 쉽게 관찰되는 일반 증상이다. 또한 매체 대조군에서도 임신 시 운동실조가 1례 관찰되었으며, 분만 후 탈모 소견 역시 1례 관찰되었고, 茵陳 투여군에서도 이러한 임상 증상들이 투여 용량과 관련 없이 관찰된 점으로 보아 茵陳에 의한 독성 증상은 아닌 것으로 생각된다.

임신 기간 중 및 분만 후 일부 기간에서 관찰된 2,000 또는 1,000mg/kg 茵陳 투여군의 체중 증가 및 증체량의 증가는 용량 상관성이 인정된 점으로 미루어 茵陳에 의한 것으로 생각되나, 심각한 수준의 체중 증가는 초래되지 않았으며, 같은 기간에 사료 섭취량이 투여 용량 의존적으로 증가된 점으로 보아 茵陳 자체에 의한 증가보다는 茵陳 투여에 의해 식욕 증가가 초래되고 이 결과 체중 증가가 일어난 것으로 생각된다.

모체의 부검 시 뇌, 부신, 간, 비장, 신장, 난소 및 심장과 같은 주요 장기에 별다른 육안적 소견이 인정되지 않았으나, 이들 장기의 절대 중량이 2,000mg/kg의 茵陳 추출물 투여군에서 매체 대조군에 비하여 유의성있게 증가되었으며, 체중에 대비한 상대 중량에서는 부신군에서만 매체 대조군에 비하여 의미 있는 변화가 관찰되었다. 이러한 변화는 단순 체중 증가에 의한 것으로 사료되며, 주산 · 수유기 동안 茵陳에 의한 모체의 사료 섭취량의 증가에 따라 체중의 증가와 주요 장기의 중량이 증가하는 것으로 생각된다.

모체의 착상 수, 사망자 수, 생존 태자 수, 태자 소실율, 태자 생존율, 출산자 수, 출산자의 성비, 출산자의 외표 이상, 임신 기간 등의 소견에서 茵陳 투여에 기인한 변화는 관찰되지 않았으며, 출산자의 생존율, 이유율 및 출산율에서도 별다른 증상을 나타내지 않는 것으로 관찰되었다. 따라서 茵陳 추출물은 주산 · 수유기 독성에 있어서 모체에 비교적 안전할 것으로 생각되어지나, 茵陳 추출물의 일반독성에 대한 자료를 찾아볼 수 없으므로 茵陳 추출물의 안전성을 결론짓기 매우 어려우며, 다른 일반 의약품과 마찬가지로 茵陳에 대한 일반독성 시험이 수행되

어야 할 것으로 생각된다.

차세대 동물(F1)에 대한 평가로 이유 시 부검을 실시한 결과 모든 장기에서 이상 소견이 관찰되지 않았으며, 이유율 역시 100%로茵蔯의 투여에 의한 이유 독성은 거의 나타나지 않는 것으로 관찰되었다. 성장 시험군의 경우 10주간의 성장기 동안 수컷에서 탈모 소견이 인정되었으며, 암컷에서는 운동실조와 탈모가 각각 인정되었으나, 이들 임상증상은 매체 대조군에서도 각각 관찰되며 용량 상관성 역시 적어茵蔯에 의한 독성증상은 아닌 것으로 생각된다.

성장 시험군에 속한 암수 모든 F1 동물에서 매체 대조군과 비교하여 유의한 체중 및 증체량의 변화가 관찰되지 않았으며, 부검 시 뇌, 간, 부신, 비장, 신장, 심장, 난소 또는 고환에서 육안적 소견이 인정되지 않아 모체의 주산·수유기 동안茵蔯 투여로 인한 F1의 성장에는 이상 소견이 나타나지 않는 것으로 관찰되었다. 또한 이들 부검 장기의 중량 역시 매체 대조군과 비교하여 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 이개개전, 피모 발생, 질치분출, 안검개열, 정소하강 혹은 질개구 등 발육분화 시기에서도 매체 대조군과 비교하여 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

행동학습기능 시험군에 속한 F1의 정향반사 시험, 부주지성 시험, 견인력 시험, 동공반사 시험, 청각반사 시험 및 회전봉 시험을 실시한 결과 합격 일령에 있어서 투여군과 매체 대조군의 유의성이 인정되지 않았으며, open field test 및 수미로 시험의 결과에서도 매체 대조군과 비교하여 유의성이 인정되지 않아 주산·수유기 동안의茵蔯 투여가 F1의 행동학습에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

생식 시험군에 속한 F1 암수동물을 10주령 이후 교배 시켰을 때 교미율, 수태율 및 임신율에 있어서 각 투여군과 매체 대조군 간의 유의성은 인정되지 않았으며, 암컷 임신 기간 동안의 체중 및 증체량 변화에서도 매체 대조군과 비교하여 유의성이 인정되지 않았다. 또한 임신 20일 제왕절개 이후 부검 시 교배 상대인 수컷과 함께 뇌, 부신, 간, 비장, 신장, 심장, 고환 또는 난소 등 주요 장기에서 육안적 이상 소견이 관찰되지 않아 주산·수유기 동안에 2,000mg

/kg까지의茵蔯 투여는 F1의 생식기능에 장애를 유발하지 않을 것으로 생각된다.

임신한 F1의 제왕절개 성적에서 황체 수, 착상 수, 착상율, 사망자 수, 착상 후 소실율, 생존자 수, 착상 후 생존율, 생존자의 암수 성비, 생존자의 외표 검사 소견 및 생존자 암수 각각의 체중 등 모든 지표들에서 매체 대조군과 비교하여 유의성있는 변화는 인정되지 않아 주산·수유기 동안의茵蔯 투여가 F2의 초기 발생 및 출산에는 비교적 안전할 것으로 생각된다.

본 실험의 결과茵蔯 추출물 투여와 관련된 F1 또는 F2의 독성 증상은 관찰되지 않아 주산·수유기 동안 2,000mg/kg까지의茵蔯 투여가 차세대 동물에 미치는 영향은 거의 없는 것으로 관찰되었다.

이상에서 주산·수유기 동안에茵蔯 추출물의 투여는 임신 모체의 사료 섭취량 증가와 이에 따른 체중 및 증체량의 증가를 촉진시키는 것으로 관찰되었으나, 기타 다른 모체 기능에 관한 지표들에 영향을 주지 않는 점과 차세대 동물에 대한 검사에서 이상 소견이 관찰되지 않은 점으로 미루어 2,000mg/kg까지의茵蔯 추출물 투여는 rat의 주산·수유기 독성을 나타내지 않는 것으로 생각된다.

結 論

茵蔯의 생식·발생 독성시험의 일환으로茵蔯 추출물의 경구투여가 암컷 rat의 주산·수유기에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 임신 6일부터 출산 후 3주간茵蔯 추출물을 투여한 후 식품의약품안전청 고시에 따라 주산·수유기에 미치는 영향을 종합적으로 평가하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 모체의 임상증상 및 사망률은 모든 동물에서 나타나지 않았으며, 체중 및 증체량은 2,000 또는 1,000mg/kg茵蔯 추출물을 투여한 군에서 매체 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였고, 사료 섭취량은 2,000mg/kg의茵蔯 추출물을 투여한 군에서 매체 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였다.
2. 모체의 뇌, 부신, 간장, 비장, 신장, 난소 및 심

장 등의 부검 소견은 모든 실험군에서 정상적인 소견을 나타내었으며, 절대 중량은 2,000mg/kg의茵陳 추출물을 투여한 군에서 매체 대조군에 비하여 증가하였으나, 상대 중량은 2,000mg/kg의茵陳 추출물을 투여한 부실험군에서만 매체 대조군에 비하여 증가하였다.

3. 모체의 임신 및 출산 시에 착상 수, 사산자 수, 태자 소실율, 생존자 수, 태자 생존율, 생존자의 성비, 생존자의 외표 검사 소견, 임신 기간, 출산율, 생후 4일째 생존율 및 이유율의 변화는 나타나지 않았다.

4. 차세대 동물(F1)의 이유 시 부검은 모든 동물에서 정상적인 소견을 나타내었으며, 성장 시험군의 임상증상, 사망률, 체중, 증체량, 분화상태, 부검 소견 및 절대, 상대 중량의 변화는 나타나지 않았다.

5. 행동학습기능 시험군의 행동기능검사, open filed test 및 수미로 시험의 변화는 나타나지 않았으며, 생식기능 시험군의 교미율, 임신율, 수태율, 임신 기간 중의 체중, 증체량의 변화, 부검 소견, 황체 수, 착상 수, 착상율, 사산자 수, 착상 후 소실율, 생존자 수, 착상 후 생존율, 생존자의 성비, 생존자의 외표 검사 소견 및 생존자 암수 각각의 체중 변화도 나타나지 않았다.

參 考 文 獻

1. 식품의약품안전청. 의약품등의 독성시험 기준 해설서. 1999:1-254.
2. 渡 撤, 堀 内 茂 友. 毒 性 試 驗 法 가이드라인 GLP 基 準. 地 人 書 館. 1994:41-56.
3. 장인규, 홍남두. 竹瀝의 독성시험 및 약효학적 연구. 대한한방내과학회지. 1985;2(1):83-101.
4. 이혜정. 종류별 人蔘水鉞액기스의 毒 性 연구. 大韓鍼灸學會誌. 1993;10(1):167-73.
5. Yeung CY, Lee FT. Effect of a popular Chinese herb on neonatal bilirubin protein binding. Biol. Neonate. 1990;58(2):98-103.
6. Okuno I, Kadowaki M. Cholorectic effect of *Artemisia capillaris* extract in rats. Jpn. J.

- Pharmacol.. 1981;31(5):835-8.
7. Kiso Y, Ogasawara S, Hirota K, Watanabe N, Oshima Y, Konno C, Hikino H. Antihepatotoxic principles of *Artemisia capillaris* buds. Planta. Med. 1984;1:81-5.
8. Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, Katayama T, Fujimura, H. Vascular dilatory action of *Artemisia capillaris* bud extracts and there active constituent. J. Ethnopharmacol.. 1989;26(2):129-36.
9. Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, Katayama T, Fujimura H. The effect of scoparone, a coumarine derivative isolated from Chinese crude drug *Artemisia capillaris* flos, on the heart. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 1989;37(5):1297-9.
10. Li JJ, Tu YY, Wang PT. Inhibitory activity of *Dianthus susperbus* L. and 11 kinds of diuretic Traditional Chinese medicines for urogenital *Chlamydia trachomatis* in vitro. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2000;25(10):628-30.
11. 權 辰 郁. 흰 쥐 의 간 장 내 효 소 활 성 에 미 치 는茵 陳 추 출 물 의 영 향. 충 남 대 학 교 석 사 학 위 논 문. 1994.
12. 김영철, 이장훈. 茵 陳 清 肝 湯 의 안 전 성 에 관 한 연구. 경희한의대논문집. 1997; 20(1): 57-89.
13. 金 相 贊, 卞 俊 哲, 朴 鍾 鉉, 池 鮮 漢, 卞 晟 僖. 茵 陳 蒿 湯 이 랫 드 에 서 의 單 回 投 與 毒 性 實 驗. 大韓外官科學會誌. 2001;14(2):118-24.
14. Salewski E. Farbemethode zum makroskopischen nachweis von implantationstellen am uterus der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg Arch. Exp. Pathol. Pamacol.. 1964:367.
15. Wilson JG. Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals in teratology : Principles and Technique(Wilson JG, Warkany J, ed.).

University of Chicago Press, Chicago and London. 1965:262-77.

16. 申佶求. 申氏本草學. 서울:壽文社. 1973: 661.
17. 李尙仁. 本草學. 서울: 修書院. 1981: 513-4.
18. 上海中醫學院編. 中草藥學. 香港:商務印書館. 1981:236-7.
19. 이승우. 茵陳蒿湯의 藥鍼과 經口投與가 損傷 肝에 미치는 影響의 比較研究. 大韓鍼灸學會誌. 1999;16(1):351-63.
20. 손관영, 이혜정, 최용태. 茵陳水鍼이 D.M.N.A.로 유발된 急性肝損傷 白鼠에 미치는 효과. 大韓鍼灸學會誌. 1990;7(1):1-18.
21. 한상원, 박순달. 茵陳蒿湯의 藥鍼과 경구투여가 손상간에 미치는 조직학적 비교관찰. 大韓鍼灸學會誌. 1997;14(2):267-76.
22. 문국신, 윤종화, 이명중, 김갑성, 안창범. 茵陳蒿水鍼이 CCl₄ 중독 흰쥐 간손상에 미치는 영향. 大韓鍼灸學會誌. 1991;8(1):227-39.
23. 윤성수, 성낙기, 이병열. 茵陳水鍼이 사염화 탄소에 손상된 흰쥐 肝細胞에 미치는 효과. 大韓鍼灸學會誌. 1991;8(1):307-33.
24. 차중태. 梔子大黃湯과 茵陳梔子湯 extract가 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響. 圓光醫科學. 1987;3(1):135-46.
25. 박형규, 김동우, 이장훈, 우홍정, 김병운. 茵陳四令散이 急性 Alcohol, 고지방식 및 Galactosamine 中毒 白鼠의 肝損傷에 미치는 영향. 大韓韓醫學會誌. 1993;14(2):254-69.
26. Pan J, Liu G, Liu H, Qui Z, Chen L. Effects of *Artemisia capillaris* on blood glucose and lipid in mice. Zhong Yao Cai. 1998; 21(8):408-11.
27. Chu CY, TsengTH, Hwang JM, Chou FP, Wang CJ. Protective effects of capillarisin on tert-butylhydroperoxide-induced oxidative damage in rat primary hepatocytes. Arch. Toxicol.. 1999;73(4-5):263-8.
28. Koo HN, Hong SH, Jeong HJ, Lee EH, Kim NG, Choi SD, Kim KS, Kang BK, Kim JJ, Oh JG. Inhibitory effect of *Artemisia capillaris* on ethanol-induced cytokines (TNF -alpha, IL-1alpha) secretion in Hep G2 cells. Immunopharmacol. Immunotoxicol.. 2002; 24(3): 441-53.
29. 李尙仁, 安德均, 辛民教. 漢藥臨床應用. 서울: 成輔社. 1982:177.
30. 정성충, 김병운. 生肝濫脾湯이 TAA로 유발된 흰쥐 간손상에 미치는 영향에 관한 연구. 경희한의대논문집. 1985;8:323-30.
31. 任宰訓, 金德鎬, 禹弘楨, 金秉雲, 金定濟. 清肝健脾湯의 茵陳增量이 백서의 손상간에 미치는 영향. 東西醫學. 1980;5(1):949-52.
32. Sasaki T, Ohta S, Shinoda M. Choloretic effects of methanol extracts obtained from various Chinese traditional medicine. Yakugaku Zasshi. 1989;109(7):487-95.
33. 金治東. 茵陳의 생식 독성에 대한 연구. 대구 한의대학교 박사학위논문. 2003.
34. Chang Il Moo. International forum on research and development for procedures involving risk assessment of toxic chemicals. The Korean Society of Toxicology. 1987: 221- 35.
35. 안병민. 인진쑤이란 무엇인가. 대한간학회지. 2000;6(4):548-51.
36. 오재민, 이창훈, 박재홍. 인터페론 치료로 관해된 만성 B형 간염 환아에서 인진쑤에 의해 발생한 독성 간염 1예. 대한간학회 제8차춘계 학술대회초록집. 2002:112.
37. Rayburn WF, Gonzalez CL, Christensen HD, Stewart JD. Effect of prenatally administered *hypericum* (St John's wort) on growth and physical maturation of mouse offspring. Am. J. Obstet. Gynecol.. 2001;184 (2):191-5.
38. Zayed SM, Farghaly M, Taha H, Gminski R, Hecker E. Dietary cancer risk from conditional

- cancerogens in produce of livestock fed on species of spurge (*Euphorbiaceae*). III. Milk of lactating goat fed on the skin irritant herb *Euphorbia peplus* is polluted by tumor promoters of the ingenane diterpene ester type. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1998; 124(6):301-6.
39. Rosengarten F Jr. A negelected Mayan galactagogue-ixbut(*Euphorbia lancifolia*). J. Ethnopharmacol.. 1982;5(1):91-112.