

## 복합 생약추출물의 식물성 에스트로겐 활성이 OVX rat에 미치는 골대사 변화

김수남 · 이용순 · 서홍덕 · 이동근 · 김민섭 · 이성표 · 이권택<sup>1</sup>  
이재정<sup>1</sup> · 김재수<sup>1</sup> · 권명상 · 장판식<sup>2</sup> · 콧보연<sup>1,\*</sup>

강원대학교 수의학부대학, <sup>1</sup>(주)내츄럴엔도텍, <sup>2</sup>서울산업대학교 식품공학과

## Phytoestrogenic Effects of Combined Plant Extracts on the Change of Bone Metabolism of OVX Rats

Soo Nam Kim, Yong Chun Li, Hong De Xu, Dong Geun Yi, Min Seop Kim, Sung Pyo Lee, Kwon-Taek Yi<sup>1</sup>,  
Jae Kyoung Lee<sup>1</sup>, Jae Soo Kim<sup>1</sup>, Myung-Sang Kwon, Pahn-Shick Chang<sup>2</sup>, and Bo-Yeon Kwak<sup>1,\*</sup>

School of Veterinary Medicine, Kangwon National University

<sup>1</sup>Herbal Hormone Research Institute, Naturalendo Tech Co., Ltd.

<sup>2</sup>Department of Food Science and Technology, Seoul National University of Technology

**Abstract** This study examined the combined plant extracts (FGF271) of Estromon in ovariectomized (OVX) rats to determine whether Estromon's significant clinical improvement effects on menopausal symptoms are predominantly due to the phytoestrogenic action of the combined extracts. The results showed that all three FGF271-treated groups had significantly improved serum osteocalcin levels as compared to the control group ( $p < 0.05$ ). In addition, all FGF271- and Estromon-treated groups had increases in femoral bone mineral density (FBMD) ( $p < 0.05$ ), and the increase in the FGF271 group was dose-dependent. A pairwise comparison of the FGF271- and Estromon-treated groups receiving the same dosage of FGF271 indicated that there was no significant difference between the groups. Therefore, the FBMD increases that occurred in the Estromon groups were solely attributable to the phytoestrogenic effects of FGF271. It was concluded that the phytoestrogenic effects of Estromon, as shown in clinical studies, are predominantly caused by FGF271, the mixed extracts of *Cynanchum wilfordii*, *Phlomis umbrosa*, and *Angelica gigas*.

**Key words:** Estromon, FGF271, *Cynanchum wilfordii*, *Phlomis umbrosa*, *Angelica gigas*

### 서 론

호르몬 대체요법(hormone replacement therapy, HRT)이 폐경기 증후군의 증상을 경감시키거나 치료하기 위해 널리 사용되어 왔으나(1,2), 대규모 멀티 센터 임상시험 프로젝트를 통해 치명적인 부작용이 보고된 바 있으며(3), 또한 유방암, 난소암, 자궁암 등의 부작용 위험성이 매우 높아(4-7) 미국 Food & Drug Administration(FDA)에서는 장기처방을 금지하는 경고문구를 호르몬 대체요법 약물에 의무적으로 부착하도록 하였다.

이에 따라, 폐경기 증후군 증상에 대처할 수 있는 식물성 에스트로겐의 연구가 국내외에서 진행되어 왔으나(8-11), 이소플라본의 경우, 하루 권장량이 30-50 mg으로서(12), Kim 등(13)의 연구에 의하면, 콩 메주 된장 등의 식품 1 kg에 600-1,000 mg의 이소플라본이 함유되어 있는 바, 한국을 비롯한 동양인은 일상식단에서 충분히 섭취가능하며, 유럽의 임상시험에서 안면홍조가 개선

된 사람의 혈청 및 소변 이소플라본 농도를 측정된 결과, 안면홍조의 개선과 혈청 이소플라본 농도의 증가와는 상관성이 없어 식물성 에스트로겐 효과를 내는 성분은 이소플라본이 아닌 대두의 다른 성분일 것으로 결론지었다(14,15). 한편, 일본 정부기관인 국민생활센터에서는 석류제품에 에스트로겐은 물론, 석류종자에 함유된 것으로 알려진 식물성 에스트로겐 성분인 쿠메스테롤이 전혀 없다는 발표를 한 바 있다. *Cimicifuga racemosa*는 미국 NIH에서 식물성 에스트로겐으로 효과가 없음을 발표하였고, US Pharmacopeia에서는 간독성의 부작용을 발표하고, 상기 호르몬 대체요법 의약품의 경우와 마찬가지로 제품에 경고문구를 부착하기로 결정하였다(16). 이와 같이 기존에 개발된 식물성 에스트로겐들은 효능과 안전성에 의문이 있는 것으로 알려졌다.

국내에서는 식품원료로 사용 가능한 백수오, 속단, 당귀 등의 천연식물을 원료로 한 백수오 등 복합추출물(FGF271)이 개발되었으며, 이 FGF271을 주 원료로 한 에스트로몬으로 1년간 48명의 폐경기 전후 여성을 대상으로 무작위 이중맹검 위약 컨트롤(randomized double-blind placebo-controlled) 임상시험이 국내 의과대학 종합 병원에서 실시되어 안면홍조, 밤에 나는 땀(night sweat), 질건조증, 집중력 등의 갱년기 증상이 호전된 여성이 위약군에 비해 통계학적으로 유의하게 높게 나타났고, 특히, 골대사 지표의 개선 및 대퇴골 골밀도의 증가를 보여 부작용은 나타나지 않으면서 폐경기 증상을 개선시키는 것으로 확인되었다(17). 그러

\*Corresponding author: Bo-Yeon Kwak, Herbal Hormone Research Institute, Naturalendo Tech Co., Ltd., Seoul 152-790, Korea  
Tel :82-2-2082-3134  
Fax :82-2-2082-3140  
E-mail : bykwak@naturalendo.co.kr  
Received May 6, 2008; revised May 29, 2008;  
accepted June 4, 2008

나, 임상시험에서 개선효과를 보인 에스트로몬은 FGF271뿐만 아니라, 아미노산, 비타민, 미네랄 등이 혼합된 제품으로서, FGF271의 식물성 에스트로겐 효과에 기인한 것인지를 확인할 필요가 있다.

본 논문에서는 난소를 절제한 rat 동물 모델을 이용하여 에스트로몬과 FGF271을 비교 실험하여 골대사 지표와 대퇴부 골밀도 변화를 관찰함으로써 FGF271의 식물성 에스트로겐 효능을 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 시험물질(FGF271 및 에스트로몬) 제조

FGF271은 백수오(*Cynanchum wilfordii*), 속단(*Phlomis umbrosa*), 및 당귀(*Angelica gigas*)를 국내외에서 구입하여 32.5:32.5:35.0(w/w/w)의 비율로 배합한 후 8-10배의 열수(95-100°C)로 16시간 정도 추출한 후, 10 μm로 여과하여 30Bx로 농축한 후 분무건조를 하여 얻어진 추출분말을 사용하였다.

에스트로몬은 FGF271 41.21%(백수오 추출물 13.39%, 속단 추출물 13.39%, 당귀 추출물 14.42%), L-arginine 14.42%, L-lysine monohydrochloride 4.81%, 대두추출물(isoflavone 10%) 3.85%, seaweed calcium 29.81%, dried vitamin A 0.12%, vitamin E (DL-α-tocopherol) 0.96%, vitamin C(L-ascorbic acid) 0.59%, vitamin B<sub>1</sub>(thiamine hydrochloride) 0.96%, vitamin B<sub>6</sub>(pyridoxine hydrochloride) 0.32%, vitamin B<sub>12</sub>(cyanocobalamin) 0.0002%, vitamin D<sub>3</sub>(cholecalciferol) 0.0008%, biotin 0.012%, nicotinamide 1.75%, ferrous lactate 1.20%의 조성을 무게비로 배합하였고, 이는 임상시험에서 사용한 제제에서 캡슐 충전제인 스테아린산 마그네슘만을 제외하고 동일한 조성비로 제조하였다.

### 난소절제 rat에서의 osteocalcin 및 대퇴부 골밀도 측정

8주령 Sprague-Dawley(SD)계 rat을 오리엔트바이오 가평센터(Gapyeong, Korea)에서 구입하여 10일간 순화시켰다. 순화된 rat에 대해 난소절제술을 시행한 후 3주간의 회복기를 거쳐 Table 1과 같이 9개군으로 나누었다. 실험에 공급된 사료는 오리엔트바이오로부터 공급받은 실험동물용 고품사료와 필터 및 유수살균기를 이용하여 여과 살균된 정제수를 자유롭게 섭취하도록 하였다. 동물의 군 분리는 순화기간 중 건강한 것으로 판정한 동물의 체중을 측정하고, 평균체중에 가까운 동물 63마리를 선택한 후, 순위화한 체중을 이용하여 군당 7마리가 되도록 무작위법으로 분배하였다. 동물의 개체식별은 Ear-punch법 및 사육상자별 개체식별카드 표시법으로 실시하였다.

**Table 1. Test materials and feeding dosage for ovariectomized (OVX) rat (n=7) experiment**

	Experimental group	Dosage (mg/kg/day)
G1	Normal control	0
G2	Sham control	0
G3	OVX control	0
G4	OVX + FGF271	73.5
G5	OVX + FGF271	180
G6	OVX + FGF271	440
G7	OVX + Estromon	73.5
G8	OVX + Estromon	180
G9	OVX + Estromon	440

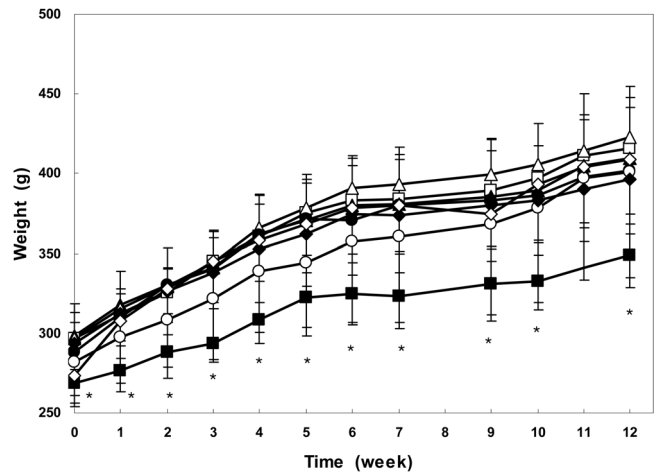
시험물질은 12주간 sonde를 이용하여 경구투여 하였다. 투여량은 FGF271과 에스트로몬 공히 73.5, 180, 440 mg/kg/day로 산출하여, G4로부터 G9으로 정하였는데, 투여량은 다음과 같은 사유로 결정하였다. 즉, 예비 실험에서 효과가 있는 것으로 판단된 FGF271 180 mg/kg/day를 기준으로 하여, 임상시험에서 시험물질로 사용한 에스트로몬은 아미노산, 비타민, 미네랄 등이 함유되어 있으며, FGF271의 조성비가 41.21%로 FGF271 180 mg/kg/day에 비교되는 에스트로몬의 투여량은 약 440 mg/kg/day로 결정하였고, FGF271 180 mg/kg/day와 동일한 투여량인 에스트로몬 180 mg/kg/day에 함유된 FGF271의 양은 약 73.5 mg/kg/day이며, FGF271 73.5 mg/kg/day와 동일한 투여량으로 에스트로몬 73.5 mg/kg/day를 추가로 설정하였고, 또한, 에스트로몬의 최고 투여량 440 mg/kg/day와 동일한 투여량인 FGF271 440 mg/kg/day를 추가로 설정하였다.

정상군(G1), Sham 대조군(G2), OVX 대조군(G3)은 증류수를 대신하여 경구투여 하였고 각각의 투여 액량은 10 mL/kg/day로 하였다. 12주간 하루 1회 투여하였으며, 투여는 오전 12시 이전에 완료하였다. 투여당일 및 시험기간 중 주 1회 체중을 측정하였으며, 실험종료 시 부검하여 자궁, 신장, 간, 비장의 절대 중량을 측정하였고, 실험동물 대퇴골의 골밀도를 GE Lunar사의 PIXImus (Dual energy X-ray absorptiometry, Madison, WI, USA)를 이용하여 측정하였다.

또한, 부검 전 하룻밤 절식시킨 후, 실험동물의 복대정맥에서 혈액을 채취하여 -70°C에서 냉동 보관 후, IGF-1의 농도는 [I]-IGF-1과 polyclonal anti-IGF-1 항체를 이용하여 감마카운터 COBRA-II(PacKard BioScience Co., Meriden, CT, USA)로 radioactivity를 측정하였고, 혈청 osteocalcin은 RAT Osteocalcin EIA KIT(Bio-medical Technologies Inc., Stoughton, MA, USA)를 이용하여 효소면역측정법(ELISA)으로 측정하였다.

### 통계처리

실험결과의 통계처리는 SAS package 9.1을 이용하여 각 실험군의 평균과 표준편차로 나타냈으며, 각 군의 비교는  $p < 0.05$  수



**Fig. 1. The comparison of absolute whole body weight of ovariectomized (OVX) rats during the study.** The difference between all OVX groups and Sham control were significantly different at  $p < 0.05$  by Duncan's multiple range test and Tukey's test. ■: G2, Sham control; □: G3, OVX control; ▲: G4, OVX + FGF271 (73.5 mg/kg/day); △: G5, OVX + FGF271 (180 mg/kg/day); ●: G6, OVX + FGF271 (440 mg/kg/day); ○: G7, OVX + Estromon (73.5 mg/kg/day); ◆: G8, OVX + Estromon (180 mg/kg/day); ◇: G9, OVX + Estromon (440 mg/kg/day)

준에서 one-way ANOVA test를 하였고, 군 간의 통계적인 유의성은 Duncan's multiple range test와 Tukey's test를 이용하여 검증하였다.

### 결과 및 고찰

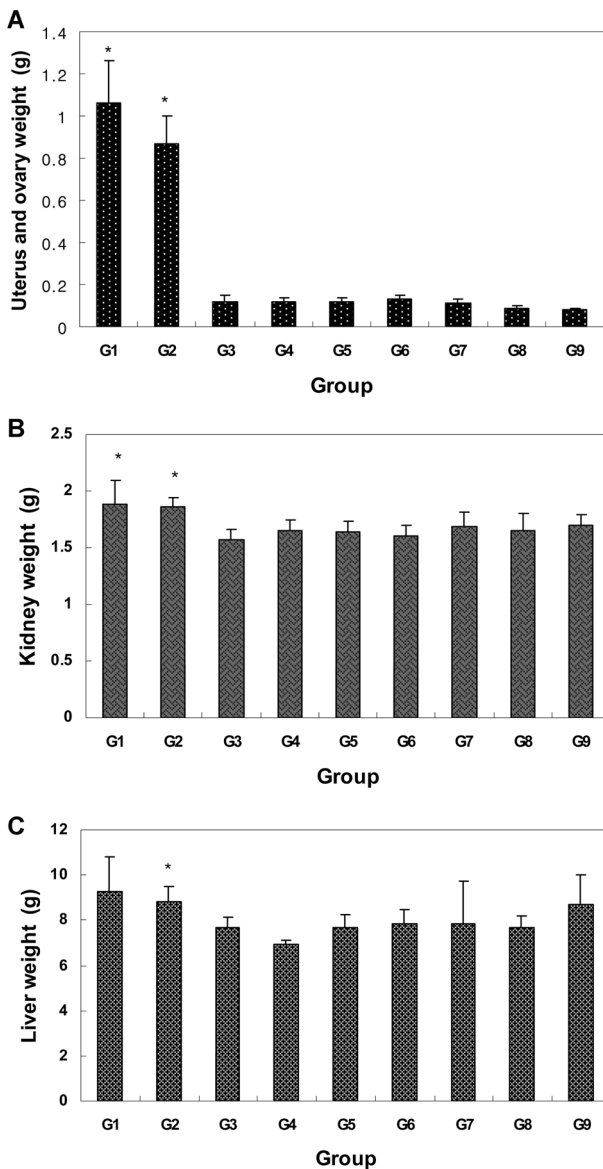
#### 체중변화

실험기간인 12주 동안 일주일에 1회 체중을 측정된 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 체중 증가량을 보면 역시 Sham군이 실험군에 비하여 유의성 있게 작게 나타났다. 그러나 난소절제 대조군과 다

른 모든 실험군간의 체중 변화는 유의한 차이가 관찰되지 않아 시험물질이 OVX rat의 체중을 변화시키는 데 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

#### 장기중량의 변화

실험개시 12주 후 측정된 장기중량들을 Fig. 2에 나타내었다. 자궁의 절대 중량은 모든 실험군과 OVX군에서 Sham군에 비해 중량이 유의적으로 감소하였다( $p < 0.05$ ). 자궁의 무게가 감소한 것은 자궁의 조직유지에 필요한  $17\beta$ -estradiol ( $E_2$ )이 분비되지 않기 때문으로 다른 연구보고와 같은 결과이다(18-20). 한편, OVX 대조군과 시료 투여 실험군간 유의적인 중량 차이는 관찰되지 않았다. 이는 실험에 사용된 생약추출물 또는 에스트로몬 투여군이 자궁의 무게에 아무런 영향을 주지 않은 것을 보여주고 있다. Xie 등(19)과 Kim 등(20)의 유사한 실험에서는 딱총나무(*Sambucus williamsii* Hance) 추출물이나 황기 추출물 투여가 자궁의 무게에 영향을 미치지 않은 것으로 나타난 결과와 동일하나 Kim 등(18)의 보고에서는 갈근추출물을 투여한 경우 OVX 대조군에 비해 자궁무게가 증가한 것과는 다른 결과를 보였다. 간과 신장의 절대 중량 역시 Sham군에 비해 실험군과 OVX군에서 유의성 있게 작게 나타났으나, 자궁 중량과 마찬가지로 OVX 대조군과 실험군간 유의적인 중량 차이는 관찰되지 않아 자궁과 마찬가지로 시험물질이 간과 신장에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

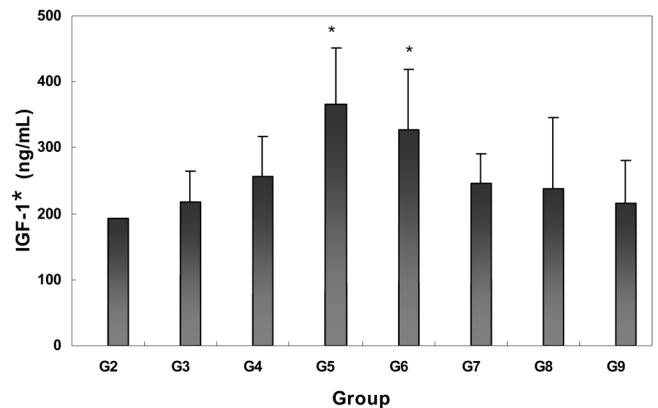


**Fig. 2. The comparison of absolute uterus and ovary, kidney, and liver weight from ovariectomized (OVX) rats after 12 weeks treatment.** The absolute uterus weight of G1 and G2, were significantly different compared to OVX control ( $p < 0.05$ ). But there were no statistical difference of uterus weight between the sample-treated group and OVX control group (A). The absolute weights of kidney (G1 and G2) and liver (G2) were also significantly different compared to that of OVX control, there were no statistical difference of liver and kidney weight among the OVX rats (B and C). G1: Normal group. Description of G2-G9 is same as that of Fig. 1.

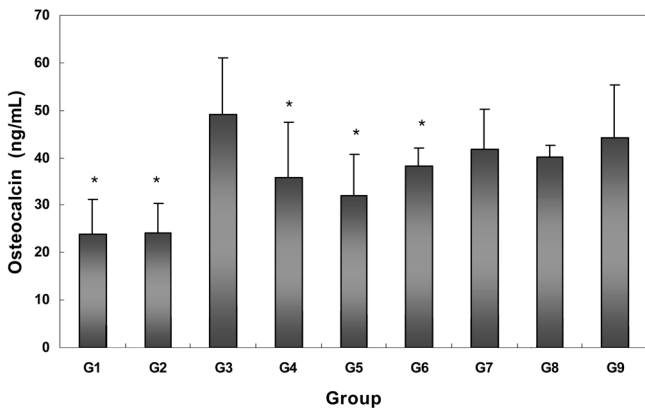
#### 호르몬 및 골대사 지표 검사

혈청 IGF-1농도는 Fig. 3에 나타내었다. OVX 대조군 대비, FGF271을 투여한 시험군 중 G5, G6군에서 혈청 IGF-1농도가 통계적으로 유의하게 증가하였으며( $p < 0.05$ ), 또한, FGF271을 투여한 G4군과 에스트로몬을 투여한 G7 및 G8군에서 증가하는 경향을 나타내었다. IGF-1은 성장호르몬에 의해 분비가 유도되므로, 이러한 결과는 Lee 등(17)의 임상시험에서 혈중 성장호르몬 농도가 유의하게 증가한 결과와 일치한다고 볼 수 있다.

혈중 osteocalcin 농도의 변화는 Fig. 4에 나타내었다. 혈중 osteocalcin 농도는 OVX 대조군에 비하여 FGF271을 투여한 모든 실험군 G4, G5, G6가 유의하게 감소하였다( $p < 0.05$ ). Fig. 4에서 OVX 대조군의 osteocalcin 농도가 높아진 것은 OVX에 의해 rat에서 골교체를(bone turnover rate)이 높아진 것을 나타낸 것이다. 따라서 OVX 대조군 대비 FGF271 투여군에서 osteocalcin의 감소는 골교



**Fig. 3. Serum IGF-1 concentration of the rats after 12 weeks treatment.** The IGF-1 concentration of G5 and G6 were significantly different compared to OVX control (G3) at  $p < 0.05$  by Duncan's multiple range test and Tukey's test. The description of G2-G9 is same as that of Fig. 1. \* IGF-1: Insulin-like growth factor-1

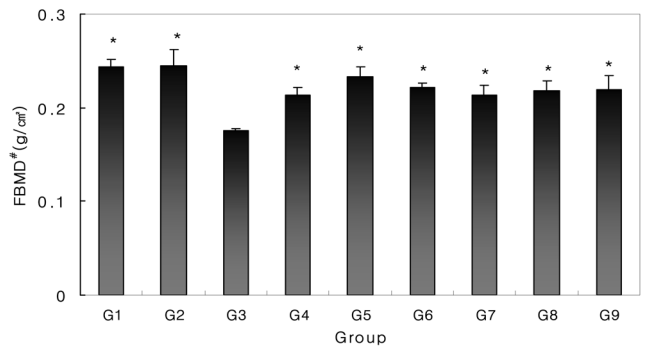


**Fig. 4. Serum osteocalcin concentration of the rats after 12 weeks treatment.** The serum osteocalcin level was statistically significantly decreased in all of the three FGF271 groups (G4, G5, and G6) compared to that of OVX control group ( $p < 0.05$ ) while it was only tended to decrease in all the three Estromon groups (G7, G8, and G9) comparing to OVX control group. G1: Normal group. The description of G2-G9 is same as that of Fig. 1.

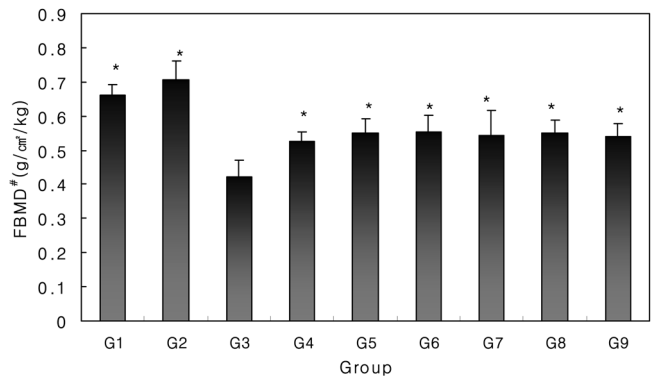
체율이 대조군 대비 낮아진 것을 의미하고 이로 인해서 골밀도의 보존을 기대할 수 있다. 생약추출물을 OVX rat에 투여하여 osteocalcin의 농도가 낮아진 결과는 다수 보고(17,19,21,22)된 바 있고, 딱총나무생약추출물을 사용한 Xie 등(19)의 연구에서 osteocalcin의 농도가 OVX 대비 20-27% 감소한 결과와 비교하여 FGF271 추출물도 약 30% 감소한 것으로 나타나 비슷한 정도의 osteocalcin 감소를 보여주고 있다. 또한 Lee 등(17)이 실시한 임상시험에서도 osteocalcin의 농도가 감소하였다. 한편, 에스트로몬을 투여한 모든 실험군 G7, G8, G9군도 감소하는 경향을 나타내어 골밀도 유지에 긍정적인 효과를 기대할 수 있었다.

**대퇴부 골밀도 변화**

FGF271 및 에스트로몬 투여군에서의 대퇴부 골밀도(femoral bone mineral density, FBMD) 변화를 Fig. 5에 나타내었다. FGF271과 에스트로몬을 투여한 모든 실험군에서 OVX 대조군에 비하여 FBMD가 통계적으로 유의하게 증가된 것이 관찰되었다( $p < 0.05$ ). OVX 대조군의 FBMD는 Sham 대조군 대비 약 30% 감소된 수치를 보였으며, FGF271 및 에스트로몬 투여군은 각각 약 70% 및 60%가 회복된 FBMD를 나타내었다. Xie 등(19)이 딱총나무생약추출물(*Sambucus williamsii* Hance extract)을 투여 한 후 tibia BMD가 회복된 것이 약 35% 정도로 나타난 것과 비교했을 때 보다 더 효과적인 것으로 나타났다. 상대 FBMD의 변화에서 백수오등 복합식물추출물인 FGF271 투여군에서는 용량 의존적으로 FBMD가 증가하는 경향을 보였다(Fig. 5B). 또한, FGF271과 에스트로몬을 같은 용량으로 투여했을 때(G4와 G7, G5와 G8, G6와 G9군의 비교)와 FGF271 기준으로 동량 투여했을 때(G4와 G8, G5와 G9군의 비교) 모든 비교에서 FBMD가 통계적으로 유의하게 차이가 나지 않았다. 이러한 결과 즉, FGF271과 에스트로몬 투여군 모두 OVX 대조군 대비 FBMD가 유의하게 증가하였는데, 두 군들간에는 유의하게 차이가 없는 것은 에스트로몬 투여군의 FBMD 증가가 에스트로몬의 구성성분 중에서 백수오등 복합추출물인 FGF271에 의해서 증가하였다고 판단할 수 있다. 한편, FGF271 투여군에서 osteocalcin의 유의적 농도 감소와 FBMD의 유의적 증가는 OVX rat에서 골교체율의 감소에 의한



**A. Absolute femoral bone mineral density**



**B. Relative femoral bone mineral density**

**Fig. 5. The femoral bone density of the rats after 12 weeks treatment.** BMD of the femoral bone was increased in all the Estromon groups (G4, G5, and G6) and FGF271 groups (G7, G8, and G9) with significance compared to G3 ( $p < 0.05$ ) (A and B). The FBMD increase had a tendency of dose-dependency in FGF271 group (G4, G5, and G6) (B). G1: Normal group. The description of G2-G9 is same as that of Fig. 1. FBMD#: Femoral bone mineral density, \*significantly different from G3 ( $p < 0.05$ ).

BMD의 증가라는 것과 서로 부합하는 결과를 보이고 있다. 또한, Lee 등(17)의 임상시험에서도 FBMD가 유의적으로 증가하여 FGF271이 rat에서나 사람에게서 골밀도를 증가시킨다고 판단할 수 있다.

이를 종합하면 FGF271이 에스트로몬의 핵심원료로서, *in vivo* 실험결과 FBMD의 증가를 포함하는 식물성 에스트로겐 효과를 가진 유효성분임을 확인할 수 있었다. 따라서 Lee 등(17)의 임상시험에서 에스트로몬의 폐경기 증상에 대한 효과는 식물 추출물 3가지로 이루어진 FGF271에 의한 것으로 판단된다.

**요 약**

본 논문에서는 1년간의 임상연구 결과 폐경기 증상 개선효과와 골밀도 개선 효과가 관찰된 에스트로몬의 주요 성분인 복합식물추출물인 FGF271의 식물성에스트로겐 효과를 검증하기 위해 난소를 절제한 rat 동물모델에서, FGF271과 에스트로몬을 비교 실험하였다. 시험군과 OVX 대조군간의 체중, 자궁, 신장, 및 간 무게 변화는 없는 것으로 나타나 FGF271이나 에스트로몬이 이들에 영향을 미치지 않았고, FGF271을 투여한 군에서 혈청 osteocalcin 농도가 통계적으로 유의한 개선효과를 보였다( $p < 0.05$ ). 한편, FGF271과 에스트로몬 투여군에서 대퇴부 골밀도(Femoral

Bone Mineral Density, FBMD)는 투여용량 73.5, 180, 440 mg/kg/day 모두에서 유의하게 증가하였고( $p < 0.05$ ), FGF271 투여군의 상대적 FBMD는 용량 의존적인 증가 경향을 나타내었다. FGF271 기준으로 동량 투여시(73.5 mg/kg/day; G4와 G8, 180 mg/kg/day; G5와 G9) 비교군 간에는 유의한 차이가 나타나지 않았다. 이로써 에스트로몬 투여군의 FBMD 증가가 에스트로몬의 주요성분인 백수오등 복합추출물인 FGF271만에 의해서 증가하였다고 판단할 수 있다.

이상의 결과, 임상시험에서 폐경기 증후군에 효능이 있는 것으로 확인된 에스트로몬의 식물성에스트로젠 효과는 *Cynanchum wilfordii*(백수오), *Phlomis umbrosa*(속단), *Angelica gigas*(당귀) 복합추출물로 구성된 FGF271에 기인하는 것으로 판단되었다.

## 문 헌

- Pelchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *New Engl. J. Med.* 353: 1062-1071 (1994)
- Elfituri A, Sherif F, Elmahishi M, Chrystyn H. Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for middle-eastern postmenopausal women. *Mauritas* 52: 52-59 (2005)
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing groups for the women's health initiatives investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal woman: Principal results from the women's health initiatives randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 288: 321-333 (2002)
- Davison S, Davis SR. Hormone replacement therapy: Current controversies. *Clin. Endocrinol.* 58: 249-261 (2003)
- Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and subsequent risk of cancer. *J. Epidemiol. Biostatist.* 4: 191-210 (1999)
- Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Cause Control* 10: 253-260 (1999)
- Rodriguez C, Calle EE, Coates RJ, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. *Am. J. Epidemiol.* 141: 828-835 (1995)
- Lien LL, Lien EJ. Hormone therapy and phytoestrogen. *J. Clin. Pharm. Ther.* 21: 101-111 (1996)
- Lukaczer D, Darland G, Tripp M, Liska D, Lerman RH, Sxhiltz B, Bland JS. Clinical effects of a proprietary combination isoflavone nutritional supplement in menopausal women: A pilot trial. *Altern. Ther. Health M.* 11: 60-65 (2005)
- Yoo HH, Kim T, Ahn S, Kim YJ, Kim HY, Piao XL, Park JH. Evaluation of the estrogenic activity of *Leguminosae* plants. *Biol. Pharm. Bull.* 28: 538-540 (2005)
- Yap SP, Shen P, Li J, Lee LS, Yong EL. Molecular and pharmacodynamic properties of estrogenic extracts from the traditional Chinese medicinal herb, *Epimedium*. *J. Ethnopharmacol.* 113: 218-224 (2007)
- Kenneth DR, Setchell. Phytoestrogens: The biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.* 68(suppl): 1333S-46S (1998)
- Kim JS, Yoon S. Isoflavone contents and  $\beta$ -glucosidase activities of soybeans, *meju*, and *doenjang*. *Korean J. Food Sci. Technol.* 31: 1405-1409 (1999)
- Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet. Gynecol.* 91: 6-11 (1998)
- Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, Bonaccorsi G, DE Aloysio D, Morton MS. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. *Obstet. Gynecol.* 94: 229-231 (1999)
- Mahady GB, Dog TL, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Marles RJ, Pellicore LS, Giancaspro GI, Sarma DN. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause July 17*: in press (2008)
- Lee KH, Lee DJ, Kim SM, Je SH, Kim EK, Han HS, Han IK. Evaluation of effectiveness and safety of natural plant extract (estromon) on perimenopausal women for 1 year. *J. Korean Soc. Menopause* 11: 16-26 (2005)
- Kim JS, Ha HK, KIM HJ, Lee JH, Song KY. *Puheraria lobata* Ohwi as an osteoporosis therapeutics. *Korean J. Food Sci. Technol.* 34: 710-718 (2002)
- Xie F, W CF, Zhang Y, Yao XS, Cheung PY, Chan AS, Wong MS. Increase in bone mass and bone strength by *Sambucus williamsii* Hance in ovariectomized rats. *Biol. Pharm. Bull.* 28: 1879-1885 (2005)
- Kim CS, Ha HK, Lee JH, Kim JS, Song KY, Park SW. Herbal Extract prevents bone loss in ovariectomized rats. *Arch. Pharm. Res.* 26: 917-924 (2003)
- Peng S, Xia R, Fang H, Li F, Chen A, Zhang G, Qin L. Effect of epimedium-derived phytoestrogen on bone turnover and bone microarchitecture in OVX-induced osteoporotic rats. *J. Hunazhong Univ. Sci. Technolog Med. Sci.* 28: 167-170 (2008)
- Huang TH, Mühlbauer RC, Tang CH, Chen HI, Chang GL, Huang YW, Lai YT, Lin HS, Yang WT, Yang RS. Onion decreases the ovariectomy-induced osteopenia in young adult rats. *Bone* 42: 1154-1163 (2008)