

식물성에스트로겐 작용이 보고된 한약재에 관한 고찰

이선행 · 김형중 · 이은주 · 장규태

강동경희대학교병원 한방소아과, 경희대학교 대학원 임상한의학과 소아과학교실

Abstract

The Review of the Herbal Medicines with Phytoestrogenic Effect

Lee Sun Haeng · Kim Hyung Joong · Lee Eun Ju · Chang Gyu Tae

*Department of Pediatrics of Korean Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong
Pediatrics of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University*

Objectives

Medical plant has a big role in Herbal Medicines, and most medical plant has phytoestrogens. Therefore some estrogenic effects have been reported in a lot of Korean Medicine literature. Phytoestrogens should be used carefully in children. The objective of this study is to identify reported phytoestrogenic effects in Herbal Medicines and to evaluate the characteristics of the phytoestrogens in Herbal Medicines.

Methods

A literature search was done with using 8 databases with a limit of reports until 12/31/2013. The estrogenic effects were summarized by each individual Korean Medicine. The frequency of the phytoestrogens was also investigated depending on the Korean medical categorization by the treatment effect.

Results and Conclusions

Phytoestrogenic effects were reported in 89 Herbal Medicines. Phytoestrogens were act bidirectionally, and the effect was fairly weak compared to estrogen. Phytoestrogenic effect was variable on different cells and tissues. The most frequent phytoestrogenic effect was in tonifying and replenishing medicinal, the following orders were heat-clearing, exterior-releasing, and blood-activating and stasis-dispelling medicinal. Phytoestrogens were not reported in dampness-resolving, digestant, orifice-opening, emetic medicinal.

Key words : Herbal medicines, Phytoestrogens, Tonyfing and replenishing medicinal

I. Introduction

식물에서 추출되는 천연물질 중 하나인 식물성 에스트로겐(phytoestrogen)은 구조와 기능이 여성 호르몬인 에스트로겐과 유사하여 선택적으로 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)의 반응을 조절하고 에스트로겐 효과뿐만 아니라 항에스트로겐 효과도 보인다¹⁾. 과일과 채소 등 500여종의 식물에 존재²⁾하는 식물성 에스트로겐은 현재 isoflavone, lignan, coumestan의 3종류로 나누는데, isoflavone은 주로 콩, 병아리콩, 렌즈콩, 잠두콩 등에 있고, lignan은 주로 아마씨, 렌즈콩, 옥수수, 잠두콩, 과일, 채소에 있으며, coumestan은 주로 발아 단계의 식물에 있다³⁾.

한약으로 사용되는 약재 중 갈근, 담두시, 괴각, 고삼, 대두황권, 녹두, 산두근, 해동피, 골담초근, 적소두, 괴화, 소목, 조각자, 계혈등, 강진향, 조협, 합환피, 결명자, 황기, 백편두, 감초, 호로파, 보골지, 사원질려 등 콩과 식물에 해당하는 약재들⁴⁾은 대부분 식물성 에스트로겐을 함유하고 있고, 콩과 식물이 아닌 약재에서도 에스트로겐 유사 효과를 보고하여 현재 약 100여종의 본초가 식물성 에스트로겐이 풍부하다고 보고되었다⁵⁾.

동물에서는 저농도 식물성 에스트로겐에 노출될 경우 estradiol 생산이 증가하고⁶⁾, 고농도 식물성 에스트로겐에 노출될 경우 발정기가 지연된다고 알려져 있다⁷⁾. 또한 사춘기 여아에서 식물성 에스트로겐이 난포기를 연장시키고, 월경주기를 늦추며, 황체기를 단축시켰다는 연구가 있었다⁸⁾. 하지만 사춘기 전 여아에서는 사춘기를 지연시키는 효과를 보이는데⁹⁾, 유방 발달 시기를 지연시키지만 초경 시기에 대한 영향은 없었다¹⁰⁾. 그러나 kisspeptin 신호전달경로에 혼란을 주어 잠재적으로 성조숙증, 불임, 대사성 질환 등에 영향을 줄 수 있고¹¹⁾, 일반적으로 남아보다 여아에 더 민감한 결과를 보이며 내분비교란물질 중 하나로 언급되는 만큼 소아의 성조숙증과 관련해서 주의하여 사용할 필요가 있어 여러 문헌을 토대로 개괄하였다.

II. Materials and methods

2013년까지 출간된 자료를 대상으로 PubMed, AMED (Allied and Complementary Medicine Database), Cochrane library에서는 “phytoestrogen AND herb”로 검색하였고, CNKI (China National Knowledge Infrastructure)에서는 “phytoestrogen AND herb”와 “植物雌激素 AND 中药”으로 검색하였으며, RISS (Research Information Service System)에서는 “phytoestrogen AND herb”와 “식물성에스트로겐 AND 한약”으로 검색하였다. 상대적으로 검색 수가 적었던 KTKP (Korean Traditional Knowledge Portal), KISS (Korean studies Information Service System), OASIS (Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System)에서는 “phytoestrogen”과 “식물성 에스트로겐”으로 검색하였다. 총 262건의 연구가 검색이 되었는데, 본초학 교과서¹²⁾에 등장하지 않는 약재를 다룬 연구는 통용되는 한약재에 해당하지 않아 제외하였고, 한약재가 주가 아닌 특정한 성분이 주가 되는 연구도 제외하였으며, 복방을 사용한 연구도 어느 한약재의 영향인지 한정할 수 없기 때문에 제외하였다. 이외에 간략하게 언급한 연구, 초록을 구할 수 없는 연구, 성숙 관련 지표와 관련이 없는 연구, 내용이 같은 연구도 제외했으며, 본문을 검토하면서 추가로 검색한 7건의 연구를 더하여, 최종적으로 분석한 논문은 65건으로 Fig. 1과 같다.

III. Results

1. 갈근 (Puerariae Radix)

(1) 유효 성분

갈근의 isoflavone 함량은 0.5-16%로 다양하고, 주요한 isoflavone으로는 puerarin, daidzin, daidzein, genistin, genistein이 있으며, 이 중 에스트로겐 활성은 31% 정도의 estradiol 효과를 보이는 daidzein 함량과 직접적으로 관련이 있다¹³⁾. 갈근의 daidzein 함량은 콩보다 높고 총 isoflavone 양은 콩의 30배에 해당하며¹⁴⁾, 부위별 daidzein은 뿌리 > 줄기 > 잎 > 꽃 > 종자 순서로 함량이 많고 에스트로겐 활성도 같은 순서이다¹⁵⁾.

(2) 세포 실험

갈근의 메탄올 추출물은 ERβ에 경쟁적으로 결합하여 ER 양성 유방암세포인 MCF-7 세포의 증식을 촉진하였다¹⁶⁾.

(3) 동물 실험

정상 쥐에 85% 에탄올 추출물 30 mg/kg, 100 mg/kg을 7일간 투여하여 대조군과 비교한 결과 두 군 모두 유선과 자궁의 무게가 유의하게 증가하고, 30 mg/kg 군에서는 FSH (follicle stimulating hormone), LH (luteinizing hormone), estradiol이 증가했으며, 100 mg/kg 군에서는 prolactin이 감소하고 estradiol이 증가했다¹⁷⁾.

난소를 절제한 에스트로겐 결핍 모델에서 자궁 위축을 감소시키는 에스트로겐 효과가 나타나는데¹⁸⁾, 이는 용량 의존적인 양상을 보였다. 난소 제거 쥐에 5%, 10%, 20% 갈근 가루가 포함된 사료를 매일 4.0 g씩 4주간 투여한 결과, 10%와 20% 군에서 자궁 무게가 유의하게 증가했고¹⁹⁾, 난소 제거 쥐에 메탄올 추출물 1 g/kg, 5 g/kg을 투여한 뒤 대조군과 비교한 결과, 5 g/kg 투여군만 자궁 무게가 유의하게 증가하였다²⁰⁾.

2. 감초 (Glycyrrhizae Radix)

(1) 유효 성분

감초의 주성분은 glycyrrhizin, glycyrrhetic acid 등으로^{21,22)} flavone, flavanon²²⁻⁴⁾, chalcone, terpene²⁵⁾ 성분이 포함되어 있다.

(2) 세포 실험

유방암세포에서 세포 증식을 촉진하여 에스트로겐 효능제처럼 작용하는데 estradiol과 비교하여 1/1650의 에스트로겐 효과를 가졌다²⁶⁾. 80% 에탄올 추출물은 estradiol에 근접 (>95%)한 에스트로겐 활성을 나타내는데²⁷⁾, 80% 에탄올 추출물 100 μg/mL은 MCF-7에서 증식보다는 종양 억제 유전자인 p53과 세포자멸사 전 구단백질인 Bax를 상향조절하여 오히려 세포자멸사를 야기했다²⁸⁾. 또한 자궁내막선암세포 Ishikawa에 처리한 결과, 약한 ER 결합, progesterone 수용체 및 에스트로겐 유발 유전자인 pS2 (presenelin-2) mRNA 발현을 보였다²⁹⁾.

(3) 동물 실험

정상 쥐에 물 추출물 0.33 g/mL을 3 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 대조군과 비교한 결과 FSH가 유의하게 감소했지만, estradiol, LH, 자궁무게, 자궁계수 (자궁무게/체중)에는 유의한 차이가 없었다³⁰⁾.

하지만 난소 제거 쥐에 5주간 투여한 연구에서는 유의한 estradiol 증가를 보여³¹⁾, 보다 장기간 복용한 경우에 에스트로겐 활성이 나타났다.

3. 강진향 (Dalbergiae Odoriferae Lignum)

강진향은 formononetin 수치가 높은 편이다¹⁴⁾.

4. 강황 (Curcumae Longae Rhizoma)

80% 에탄올 추출물에서 미약한 에스트로겐 활성 (<5%)이 측정되었다²⁷⁾.

5. 계지 (Cinnamomi Ramulus)

물 추출물 10 μg/mL은 MCF-7 세포 증식률의 유의한 증가를 보였으나, 100 μg/mL은 유의한 차이가 없었다³²⁾.

6. 고향강 (Alpiniae Officinarum Rhizoma)

고향강은 quercetin이라는 flavone 성분을 함유하고 있다³³⁾.

7. 고삼 (Sophorae Radix)

고삼에는 daidzein, genistein, formononetin이 들어 있고³⁴⁾, genistein의 함량은 콩의 약 11배에 해당한다¹⁴⁾.

8. 골새보 (Drynariae Rhizoma)

50% 에탄올 추출물로 자궁경부암세포 HeLa를 배양한 결과, 100 μg/mL 농도에서 ERβ를 경유하여 ERE (estrogen response element) 반응을 유도하였다³⁵⁾.

9. 관중 (Dryopteris Crassirhizomae Rhizoma)

어린 쥐에 관중 추출물 2 mg을 3일간 먹여 자궁 무게를 유의하게 증가시켰고, 성체 쥐의 질 도말 검사에도 자궁내막 증식기가 나타나게 하였다²²⁾. 하지만 정상 쥐에 물 추출물 2.4 g/kg, 1.2 g/kg을 7일간 투여한 결과 자궁무게, 자궁계수 모두 대조군과 유의한 차이가

없어³⁶⁾, 물로 추출한 경우에는 에스트로젠 활성이 나타나지 않았음을 알 수 있다.

10. 괴각 (Sophorae Fructus)

괴각에는 flavone, isoflavone, alkaloid, triterpenoid, saponin, amino acid, phospholipid가 있는데 이 중 isoflavone과 sophoricoside가 두드러진다³⁷⁾.

11. 괴화 (Sophorae Flos)

괴화에는 flavonol 성분²³⁾과 genistin, genistein이 들어있다³⁴⁾.

12. 구기자 (Lycii Fructus)

(1) 유효 성분

구기자에는 betaine, carotene, ascorbic acid, physalein과 saponin에 속하는 daucosterol이 들어있다²¹⁾.

(2) 세포 실험

17 β -estradiol로 자극한 MCF-7 세포에 구기자 1%를 처리했다니 분열촉진성 16 α -OHE1 (16 α -hydroxyestrone)을 항분열촉진성 estriol로 전환을 가속화하고 항증식성 2-OHE1 형성을 통해 용량의존적으로 세포의 성장을 억제하였다³⁸⁾. 또한 물 추출물을 MCF-7 세포에 처리하여 대조군과 세포증식률을 비교한 결과, 10 μ g/mL에서는 유의한 차이가 없었고, 100 μ g/mL에서는 유의한 차이를 보였다³⁹⁾.

(3) 동물 실험

정상 쥐에 매일 2회 1 mL/100 g씩 5일간 투여한 결과 뇌하수체 전엽, 난소, 자궁 무게가 대조군에 비해 유의하게 증가하고 난소 hCG (human chorionic gonadotropin) / LH 수용체 특이 결합력이 명확히 증가했다⁴⁰⁾. 하지만 정상 쥐에 물 추출물 0.33 g/mL을 3 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 대조군과 비교한 연구에서는 estradiol, LH, FSH, 자궁 무게, 자궁 계수 모두 유의한 차이가 없어³⁰⁾, 투여 용량에 따른 활성의 차이가 나타났다.

난소 제거 쥐에 50% 물 추출물 0.5 mL씩 14일간 복용시킨 결과 자궁 무게가 증가하고 뇌하수체 GnRH (gonadotropin releasing hormone) 주사 후 LH 분비량이 유의하게 증가했다⁴⁰⁾. 난소 제거 쥐에 물 추출물을

5주간 투여한 연구에서도 에스트로젠 저하로 인한 자궁 위축을 경감시켰지만^{21,22)}, 대조군과 estradiol 차이는 없었다³¹⁾.

13. 국화 (Chrysanthemi Flos)

국화에는 flavone 성분인 robinin이 있다³³⁾.

14. 권백 (Selaginelliae Herba)

권백은 ER α 와 ER β 모두 관여하는 에스트로젠 활성을 보이거나 에스트로젠보다는 활성이 적다. 정상 쥐에 물 추출물 2.4 g/kg, 1.2 g/kg을 7일간 투여하고 대조군과 비교한 결과, 자궁 무게는 유의한 차이가 없었지만 자궁계수는 유의하게 증가했고, n-butanol 추출물도 자궁계수를 유의하게 증가시켰다³⁶⁾.

15. 금은화 (Lonicerae Flos)

금은화에는 flavone 성분인 luteolin이 있다³³⁾.

16. 금전초 (Lysimachiae Herba)

금전초는 flavone과 isoflavone 성분을 함유하고 있다^{23,24)}.

17. 노회 (Aloe)

노회는 flavone과 isoflavone 성분을 함유하고 있다^{23,24)}.

18. 단삼 (Salviae Miltiorrhizae Radix)

(1) 유효 성분

단삼의 주성분은 flavone, terpene, sterol²⁵⁾ 및 phenanthraquinone 화합물이다^{21,22)}.

(2) 세포 실험

MCF-7 세포에 물 추출물을 처리하여 세포 증식률, 특히 G2단계가 유의하게 증가했으나 ER β 효능제에 의해 억제되어⁴¹⁾, ER α 위주로 작용하였다.

(3) 동물 실험

정상 쥐에 물 추출물 0.33 g/mL을 3 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 대조군과 비교한 결과 estradiol이 유의하게 증가하고 FSH가 유의하게 감소했지만, LH, 자궁 무게, 자궁 계수에는 유의한 차이가 없었다

30). 정상 쥐에 물 추출물 250 mg/mL을 4일간 투여한 군에서도 자궁계수에 유의한 차이가 없었고, diethylstilbestrol 병용투여한 군과 diethylstilberol 단독투여 군의 자궁계수도 유의한 차이가 없었다⁴¹).

19. 담두시 (Sojae Semen Preparatum)

담두시에는 genistein, genistin, daidzein, daidzin, glycitein, glycitin, coumestrol이 들어있다³⁴).

20. 당귀 (Angelicae Gigantis Radix)

(1) 유효 성분

당귀에는 lingusilide, N-butenolide, ferulaic acid, niacin, ascorbic acid, terpene, coumestan 성분이 있다^{25,33}.

(2) 세포 실험

당귀는 재조합 세포 생물학적 정량으로는 에스트로겐 효과가 측정되지 않았지만²⁶, Ishikawa 세포에서 약한 ER 결합, progesterone 수용체 및 pS2 mRNA 발현을 보였다²⁹. 물 추출물 10 µg/mL에서는 MCF-7 세포 증식률이 유의한 차이가 없었으나 100 µg/mL에서는 세포 증식률이 유의한 증가를 보였다³². 한 연구에서는 MCF-7 세포를 대조군보다 16배 잘 성장하게 했지만 ERα와 ERβ의 활성화에는 영향이 없었던 반면⁴², 다른 연구에서는 물 추출물에 MCF-7 세포를 배양한지 24시간, 48시간에 세포 증식, 특히 S 및 G2/M단계가 대조군보다 유의하게 증가했고 ERα가 유의하게 많이 발현되었다⁴³. 또한 물 추출물은 17β-estradiol 존재 하에서 미약한 에스트로겐 활성으로 MCF-7 세포 증식을 자극했지만 ER 음성 유방암 세포인 BT-20은 17β-estradiol 여부와 상관없이 용량 의존적으로 성장을 자극하였다⁴⁴. 한편, 고농도 (200 ng/mL) 유방암 세포 연구에서는 항에스트로겐 효과를 나타내기도 했다⁴⁵.

(3) 동물 실험

미성숙 쥐에 물 추출물 0.25 g/mL을 1.5 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 대조군과 비교한 결과, 자궁 무게와 자궁계수는 증가했고, 자궁 조직의 ERα와 ERβ 발현이 유의하게 감소하였다⁴³. 정상 쥐에 물 추출물 0.1 g/mL를 1.0 g/kg으로 1일 2회 6일간 투여하여 대조군과 비교한 결과 부신의 ERα 및 ERβ⁴⁶, 자궁의 ERα 및 ERβ, 자궁내막과 상피, 혈청 estradiol⁴⁷, testosterone⁴⁶은 유의한 차이가 없었으나, 자궁계수는 유의하

게 증가하였다⁴⁷.

난소 제거 성체 쥐에 1% ligustilide가 포함되도록 표준화한 80% 에탄올 추출물 100 mg/kg, 300 mg/kg을 5 mL/kg으로 7일간 투여한 결과 유의하게 질 상피가 각화되고 혈청 LH가 감소하였다⁴⁸.

21. 대계 (Cirsii Japonici Herba)

물 추출물을 MCF-7 세포에 처리한 결과 progesterone 수용체와 pS2 유전자 발현을 증가시키고 ER 발현을 감소시키는 에스트로겐 효과가 나타났다⁴⁹.

22. 대황 (Rhei Rhizoma)

대황에는 stilbene⁵⁰, anthraquinone 화합물인 aloe-emodin, rhein, emodin, chrysophanol, rheochrysidin 등이 포함되어 있고²⁵, 80% 에탄올 추출물은 estradiol에 근접 (>95%)한 에스트로겐 활성을 나타냈다²⁷. 대황은 in vivo와 in vitro 모두에서 에스트로겐 작용이 나타나는데, 이는 대황의 5가지 주성분 중 하나인 lindleyin이 ER과 결합하기 때문이다. Genistein과 daidzein은 ERα보다 ERβ에 더 강한 전사를 나타내지만, lindleyin은 ERα와 ERβ에서 동등한 반응을 보인다. 하지만 lindleyin은 같은 농도의 genistein이나 daidzein보다 10배 정도 덜한 에스트로겐 효과를 나타냈다⁵¹.

23. 독활 (Angelicae Pubescentis Radix)

독활은 coumestan 성분이 있다^{23-5,33,50,52}.

24. 맥문동 (Liriopsis Tuber)

맥문동은 flavone과 isoflavone 성분을 함유하고 있다^{23,24}.

25. 목적 (Equiseti Herba)

목적은 flavone과 isoflavone 성분을 함유하고 있다^{23,24}.

26. 목단피 (Moutan Cortex)

물 추출물 10 µg/mL, 100 µg/mL 모두 MCF-7 세포 증식률의 유의한 증가를 보였다³².

27. 백과 (Ginkgo Semen)

백과는 flavone과 isoflavone 성분을 함유하고 있고

²³⁻⁵⁾, 80% 에탄올 추출물에서 유의한 에스트로겐 활성이 측정되었다²⁷⁾.

28. 백작약 (Paeoniae Radix Alba)

(1) 세포 실험

물 추출물에 MCF-7 세포를 배양한지 24시간, 48시간, 72시간에 세포 증식, 특히 S단계가 대조군보다 유의하게 증가했지만 ER α 발현은 유의한 차이가 없었다⁴³⁾.

(2) 동물 실험

미성숙 쥐에 물 추출물 0.25 g/mL을 1.5 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 대조군과 비교한 결과, 자궁 무게 및 자궁계수는 증가했지만 자궁 조직의 ER α 와 ER β 발현은 대조군과 유의한 차이가 없었다⁴³⁾.

29. 백지 (Angelicae Dahuricae Radix)

백지는 coumestan 성분이 있다^{23-5,33,52)}.

30. 백질려 (Tribuli Fructus)

주성분은 steroidal saponin, 정유이다²¹⁾.

31. 백출 (Atractylodis Rhizoma White)

물 추출물 10 μ g/mL, 100 μ g/mL 모두 MCF-7 세포 증식률의 유의한 증가를 보였다³²⁾.

32. 백화사설초 (Oldenlandiae Diffusae Herba)

80% 에탄올 추출물에서 유의한 에스트로겐 활성이 측정되었다²⁷⁾.

33. 보골지 (Psoraleae Fructus)

(1) 유효 성분

보골지의 주요 성분은 coumestan 파생물인 furo-coumarin에 속하는 psoralen³³⁾, isopsoralen²⁴⁾과 isoflavone, flavonoids, 정유^{21,22,25,52)} 등으로, coumarin 2종 (isopsoralen, psoralen)은 ER α 효능제 처럼 작용하는 반면 flavonoid 4종 (isobavachalcone, bavachin, corylifol A, neobavaisoflavone), meroterpene phenol인 bakuchiol은 ER α , ER β 모두 활성화하는 에스트로겐 작용이 있으며 이는 에스트로겐 길항제에 의해 억제된다⁵³⁾.

(2) 세포 실험

물 추출물을 처리하여 MCF-7 세포 증식률, 특히 S 단계가 유의하게 증가했으나 ER β 효능제에 의해 억제되었고, diethylstilbesterol을 단독처리한 세포들보다 보골지 추출물을 병용처리한 세포들에서 세포 증식률이 유의하게 낮았다⁴¹⁾. 70% 에탄올 추출물은 MCF-7 세포를 증식시키는데 0.0075 - 2.5 mg/L까지는 농도의 존적으로 증가시켰지만 2.5 - 10 mg/L 농도에서는 세포 증식에 유의한 차이가 없었고, 17 β -estradiol과 보골지 추출물을 병용처리한 경우 대조군에 비해 증식 기간이 단축되었다⁵⁴⁾.

(3) 동물 실험

정상 쥐에 물 추출물 250 mg/mL을 4일간 투여한 군에서 자궁계수에 유의한 증가를 보였고, diethylstilbesterol과 보골지 추출물을 병용투여한 군에서는 diethylstilberol 단독투여군보다 자궁계수가 낮았다⁴¹⁾. 반면 다른 연구에서는 정상 쥐에 물 추출물 0.33 g/mL을 3 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 FSH, 자궁계수가 대조군보다 유의하게 감소하는 반대의 결과가 나타났다³⁰⁾, 결과에 대한 검증이 필요하다.

난소 제거 쥐에 보골지 종자 가루 0.35 g 또는 0.175 g을 음식에 섞어 복용시킨 결과, 발정주기에 변화가 생겨 질 각화 및 자궁 무게가 증가하는 비교적 강한 에스트로겐 작용이 있었고²¹⁾ 난소 제거로 발정 주기가 소실된 쥐에서도 성기능을 점차 회복시켰다⁵⁵⁾.

34. 복분자 (Rubi Fructus)

복분자는 에스트로겐 작용이 있고⁸⁾, 80% 에탄올 추출물에서 유의한 에스트로겐 활성이 측정되었다²⁷⁾.

35. 부소맥 (Tritici Fructus Levis)

부소맥은 isoflavone을 포함하고 있다²⁵⁾.

36. 부자 (Aconiti Lateralis Preparata Radix)

80% 에탄올 추출물에서 유의한 에스트로겐 활성이 측정되었다²⁷⁾.

37. 비파엽 (Sterculiae Folium)

메탄올 추출물을 ER 음성 암세포인 MDA-MB-231

에 처리한 결과 대조군보다 더 나은 세포 증식을 보였다⁵⁶⁾.

38. 사간 (Belamcandae Rhizoma)

사간에는 isoflavone 화합물인 tectoridin, irigenin, tectorigenin 등이 있다²⁵⁾.

39. 사상자 (Cnidii Fructus)

(1) 유효 성분

사상자의 주성분은 정유, coumestrol, hydroxycoumarin 파생물 등으로²¹⁻³⁾, coumestans에 속하는 osthole이 bisphenol 고리 결합이 있어 에스트로겐 유사 작용을 하기 때문에 <金匱要略>에서 부인이 陰寒할 때 蛇床子散을 좌훈약으로 사용하였다³³⁾.

(2) 동물 실험

정상 쥐에 32일간 에탄올 추출물을 매일 1회 피하 주사하여 교미기를 연장시키고 휴식기를 단축시키며 거세 쥐에 21일간 주사하여 교미기에 이르게 하고 난소 무게를 증가시키는 성호르몬 유사 작용이 나타났다^{21,22)}. 에탄올 추출물은 전립선, 정낭, 항문거근의 무게를 증가시키는 androgen 유사 효과도 보였다²⁴⁾.

40. 산내 (Kaempferia Rhizoma)

산내의 kaempferol은 에스트로겐 효과를 가지는데, 에스트로겐의 70% 정도로 ER α 의 인산화를 촉발하여 골모세포의 골화 과정에 관여한다⁵⁷⁾.

41. 산두근 (Sophorae Tonkinsis Radix)

70% 에탄올 추출물은 MCF-7 세포를 증식시키는데 0.0075 - 2.5 mg/L까지는 농도의존적으로 증가시켰지만 2.5 - 10 mg/L 농도에서는 세포 증식에 유의한 차이가 없었고, 10 mg/L의 세포 증식률은 116.7%였다. 17 β -estradiol과 병행처리한 경우 대조군에 비해 증식 기간이 단축 되었다⁵⁴⁾.

42. 삼철 (Notoginseng Radix)

삼철에는 flavone과 isoflavone^{23,24)}, terpene²⁵⁾이 있다.

43. 상기생 (Taxilli Ramulus)

상기생은 quercetin이라는 flavone 성분을 함유하고 있다³³⁾.

44. 상백피 (Morus Cortex)

상백피는 flavanone 성분을 함유하고 있고^{23,24)}, 80% 에탄올 추출물에서 유의한 에스트로겐 활성이 측정되었다²⁷⁾.

45. 상엽 (Mori Folium)

상엽은 quercetin이라는 flavone 성분을 함유하고 있다³³⁾.

46. 석류피 (Granati Pericarpium)

물 추출물을 MCF-7 세포에 처리하여 대조군과 세포 증식률을 비교한 결과, 10 μ g/mL, 100 μ g/mL 모두 유의한 차이를 보였다³⁹⁾.

47. 선모 (Curculiginis Rhizoma)

(1) 유효 성분

선모는 flavone, phenol, triterpene, sterol을 포함하고 있다²⁵⁾.

(2) 세포 실험

MCF-7 세포를 물 추출물 7.35 $\times 10^{-5}$ mol/L, 7.35 $\times 10^{-6}$ mol/L, 7.35 $\times 10^{-7}$ mol/L에 24시간, 48시간, 72 시간 동안 배양한 결과, 모든 농도에서 증식 촉진에 유의한 차이가 없었고 증식률은 12.25%, 16.07%, 15.16%였다⁵⁸⁾.

(3) 동물 실험

에탄올 추출물 300, 600, 1200 mg/kg을 7일간 난소 제거 쥐에 투여하여 질각화율, 자궁 무게, 자궁 glyco-gen 양과 자궁내막증식을 유의하게 증가시켰다⁵⁹⁾. 반면 쥐에 물 추출물 0.1 g/mL를 1.5 g/kg으로 1일 2회 6일간 투여하여 대조군과 비교한 결과에서는 부신의 ER α 및 ER β ⁴⁶⁾, 자궁내막과 상피, 혈청 estradiol⁴⁷⁾에는 유의한 차이가 없지만 자궁의 ER α 및 ER β , 자궁계수는 유의하게 증가하고⁴⁷⁾ 혈청 testosterone은 유의하게 감소했다⁴⁶⁾.

48. 세신 (Asari Radix)

세신은 lignan 성분이 있다^{3,22,23,25,52}.

49. 소회향 (Foeniculi Fructus)

(1) 유효 성분

소회향의 주성분은 정유, flavonoid이다^{21,22}.

(2) 세포 실험

70% 에탄올 추출물은 MCF-7 세포를 증식시키는데 0.0075 - 2.5 mg/L까지는 농도의존적으로 증가시켰지만 2.5 - 10 mg/L 농도에서는 세포 증식에 유의한 차이가 없었고, 17β-estradiol과 병행처리한 경우 대조군에 비해 증식 기간이 단축 되었다⁵⁴.

(3) 동물 실험

종자의 아세톤 추출물을 정상 쥐에 10일간 먹인 결과 질 상피 각화 및 성주기 촉진을 일으켰고, 중간 용량은 유선 무게를 증가시키고 대용량은 수란관, 자궁내막, 자궁근육층, 경관 및 질 무게를 증가시켜 에스트로겐 유사 작용을 하였다⁶⁰.

하지만 난소를 제거한 쥐에 5주간 투여했는데 대조군과 estradiol 차이는 없었다³¹.

50. 속지황 (Rehmanniae Radix Preparata)

(1) 세포 실험

물 추출물에 MCF-7 세포를 배양한지 48시간, 72시간에 세포 증식, 특히 S단계가 대조군보다 유의하게 증가했고 ERα 발현은 유의한 차이가 없었다⁴³.

(2) 동물 실험

미성숙 쥐에 물 추출물 0.25 g/mL을 1.5 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 대조군과 비교한 결과, 자궁 무게는 유의한 차이가 없었지만, 자궁계수는 증가했고, 자궁 조직의 ERβ 발현이 유의하게 감소하였다⁴³.

51. 승마 (Cimicifugae Rhizoma)

(1) 유효 성분

승마에는 isoflavone 성분이 있다²⁵.

(2) 동물 실험

난소를 제거한 쥐에 5주간 투여했는데 대조군과 es-

tradiol 차이는 없었다³¹.

52. 시호 (Bupleuri Radix)

시호에는 flavone과 isoflavone^{23,24}, saikoside a · b · c · d, terpene, 정유, 지방산, 다당류²⁵)가 있다.

53. 여성초 (Houttuyniae Herba)

여성초는 flavone과 isoflavone 성분을 함유하고 있고^{23,24}, 80% 에탄올 추출물에서 유의한 에스트로겐 활성이 측정되었다²⁷.

54. 여정자 (Ligustri Lucidi Fructus)

(1) 유효 성분

주요 성분은 terpene에 속하는 saponin²⁵, oleanolic acid 등으로, 유기용매 추출물에는 testosterone과 estradiol이 들어있어 양방향 조절작용을 한다²¹.

(2) 동물 실험

정상 쥐에 물 추출물 0.33 g/mL을 3 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 대조군과 비교한 결과, LH가 유의하게 감소했지만 estradiol, FSH, 자궁 무게, 자궁 계수에는 유의한 차이가 없었다³⁰.

55. 연교 (Forsythiae Fructus)

연교는 lignan 성분이 있다^{22,23,52}.

56. 오미자 (Schizandrae Fructus)

(1) 유효 성분

오미자의 주성분은 lignanoid, 정유 등이다^{3,21-3,25,50,52}.

(2) 동물 실험

암수 토끼 20마리를 무작위로 나누고 오미자 가루 1 g/kg을 30일간 먹인 결과, 대조군에 비해 고환 및 난소의 RNA 합성과 5-nucleotidase와 ATPase 활성을 증가시켜 생식세포 증식과 난소의 배란을 촉진시켰다⁶¹.

57. 왕불류행 (Vaccariae Semen)

왕불류행은 triterpenoid saponin, flavonoid glycoside, cyclic peptide 성분을 가지고²⁵ 화합물인 segatalin A, segatalin B는 비교적 강한 에스트로겐 활성을

가진다⁶²⁾.

58. 용아초 (Agrimoniae Herba)

용아초에는 isocoumarin에 속하는 agrimonolide³³⁾와 flavone, isoflavone이 있다^{23,24)}.

59. 우방자 (Arctii Fructus)

우방자는 lignan 성분이 있다^{22,23,25)}.

60. 우슬 (Achyranthis Bidentatae Radix)

(1) 유효 성분

우슬의 주요 성분은 saponin, ecdysterone, inokosterone, sterol 화합물 등으로²⁵⁾, 우슬에 포함된 cyasterone이 에스트로겐 유사 작용을 한다^{21,22)}.

(2) 세포 실험

물 추출물을 처리하여 MCF-7 세포 증식률, G1, S, G2단계 모두 유의하게 증가했고 이는 ERβ 효능제에 의해 억제되었다⁴¹⁾. 70% 에탄올 추출물은 MCF-7 세포를 증식시키는데 0.0075 - 2.5 mg/L까지는 농도의존적으로 증가시켰지만 2.5 - 10 mg/L 농도에서는 세포 증식에 유의한 차이가 없었고, 10 mg/L의 세포 증식률은 149.2%였다. 17β-estradiol과 우슬 추출물을 병용처리한 경우 대조군에 비해 증식 기간이 단축되었다⁵⁴⁾.

(3) 동물 실험

우슬은 어린 쥐에서 자궁 무게를 증가시켰지만 난소에는 유의한 영향이 없었다^{21,22)}. 정상 쥐에 물 추출물 250 mg/mL을 4일간 투여한 군에서는 자궁계수에 유의한 증가를 보였고, diethylstilbesterol과 우슬 추출물을 병용투여한 군에서는 diethylstilberol 단독투여군보다 자궁계수가 낮았다⁴¹⁾. 반면 다른 연구에서는 정상 쥐에 물 추출물 0.33 g/mL을 3 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여한 결과 estradiol, LH, FSH, 자궁 무게, 자궁계수 모두 대조군과 유의한 차이가 없었다³⁰⁾. 정상 쥐에 70% 에탄올 추출물 1.0 g/mL를 10 g/kg을 9일간 투여한 결과에서는 자궁 무게가 유의하게 증가하여⁵⁴⁾, 에탄올 추출 시 에스트로겐 효과가 유의하게 나타났다.

61. 원지 (Polygalae Radix)

80% 에탄올 추출물에서 유의한 에스트로겐 활성이

측정되었다²⁷⁾.

62. 육종용 (Cistanches Herba)

(1) 유효 성분

육종용의 주요 성분은 지용성 성분인 6-methyl-indole과 수용성 성분인 N, N-dimethylglycine, carotene 등으로²¹⁾, 추출물에는 androgen이 있다²⁾.

(2) 세포 실험

물 추출물을 MCF-7 세포에 처리하여 대조군과 세포증식률을 비교한 결과, 10 μg/mL, 100 μg/mL 모두 유의한 차이가 없었다³⁹⁾.

(3) 동물 실험

정상 쥐의 뇌하수체 전엽, 난소, 자궁 무게를 대조군보다 유의하게 증가시키며, 뇌하수체의 GnRH 반응성과 난소의 황체 촉진 기능을 높인 결과가 보고됐지만²¹⁾, 다른 연구에서는 정상 쥐에 물 추출물 0.33 g/mL을 3 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여한 결과 FSH, 자궁계수는 유의하게 감소한 반면, estradiol, LH, 자궁 무게는 대조군과 유의한 차이가 없었다³⁰⁾.

63. 음양곽 (Epimedii Herba)

(1) 유효 성분

음양곽의 구성성분인 icariin, icaritin, desmethyl-caritin은 genistein이나 daidzein과 구조가 유사하여 에스트로겐 작용을 나타내고⁶³⁾, 미량 flavonoid aglycone인 kaempferol, apigenin, quercetin, luteolin도 음양곽의 강한 ERα 및 ERβ 활성과 관련된다⁶⁴⁾.

(2) 세포 실험

세포 실험 상 에스트로겐 활성은 icaritin > 음양곽 추출물 > icariin 순으로 나타났다⁶⁵⁾. 음양곽은 ERα와 ERβ 활성을 높일 뿐만 아니라 혈청 에스트로겐 활성을 증가시켜 MCF-7 세포에서 progesterone 수용체 유전자의 mRNA와 단백질 발현에 촉진과 억제의 이상성 반응을 유도했다⁶⁶⁾. MCF-7 세포를 물 추출물 1.92 × 10⁵ mol/L, 1.92 × 10⁶ mol/L, 1.92 × 10⁷ mol/L에 24시간, 48시간, 72시간 동안 배양한 결과, 10⁶ mol/L농도일 때 MCF-7 세포에 유의한 증식 촉진이 있었는데 증식률은 31.09%, 38.24%, 21.96%였다⁵⁸⁾. 물 추출물

로 HeLa 세포를 배양한 결과, 100 $\mu\text{g/mL}$ 농도에서 ER β 를 경유하여 ERE 반응을 유도하였다³⁵⁾.

(3) 동물 실험

정상 쥐에서 뇌하수체 전엽, 난소, 자궁 무게를 유의하게 증가시켰고³⁸⁾, 물 추출물 1 mL/100 g을 5일 투여한 연구에서는 뇌하수체의 GnRH 및 LH 반응성을 증가시켰다²¹⁾. 정상 쥐에 물 추출물 0.33 g/mL을 3 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 대조군과 비교한 연구에서는 자궁계수는 유의하게 증가하고, FSH는 유의하게 감소했지만, estradiol, LH, 자궁 무게에는 유의한 차이가 없었던 반면³¹⁾, 정상 쥐에 물 추출물 0.1 g/mL를 1.5 g/kg으로 1일 2회 6일간 투여하여 대조군과 비교한 연구에서는 부신의 ER α 및 ER β ⁴⁶⁾, 자궁내막과 상피, 혈청 estradiol⁴⁷⁾에는 유의한 차이가 없지만 자궁의 ER α 및 ER β , 자궁계수는 유의하게 증가하고⁴⁷⁾ 혈청 testosterone은 유의하게 감소했다⁴⁶⁾. 정상 암수 쥐에 물 추출물 1 g/mL를 10 g/kg과 20 g/kg으로 1일 1회 14일간 투여하여 대조군과 비교한 결과 자궁 무게와 혈청 estradiol, 혈청 testosterone의 유의한 증가를 보였는데, 卯時에 투여한 군에서 酉時에 투여한 군보다 유의한 증가를 보여 아침에 투여한 군에서 더 좋은 효과를 보였다⁶⁸⁾. 그리고 음양곽 추출물, icariin, icaritin을 복용한 사춘기 쥐에서는 자궁 개대 기간이 더 짧았고 난소 무게가 증가했으며, icariin, icaritin을 복용한 쥐는 발정 주기가 유의하게 더 증가했고, icaritin군은 자궁과 뇌하수체의 무게도 유의하게 증가하여 사춘기 발달 효과는 icaritin > icariin > 음양곽 추출물 순으로 나타났다⁶⁷⁾.

난소 제거 쥐의 자궁비대반응시험에서는 에스트로겐 활성이 없고 약한 항에스트로겐 활성만 나타났으며, 대사의 차이로 icariin이 icaritin보다 강한 에스트로겐 활성을 보여 세포 실험과 반대의 결과가 나타났다⁶⁵⁾. 난소 제거 쥐에서 90분간 음양곽을 복용시킨 연구에서는 뇌하수체 GnRH 주사 후 LH 분비량이 대조군의 5배 정도로 나타났다⁴⁰⁾.

64. 인동등 (Lonicerae Caulis)

인동등에는 flavone 성분인 luteolin이 있다³³⁾.

65. 인삼 (Ginseng Radix)

(1) 유효 성분

인삼에는 terpene 성분이 있는데²⁵⁾, 추출물의 주요 ginsenoside인 Rb1과 Rg1은 유의한 ER 결합을 보이지 않지만, 추출물 중 Fusarium이 생산하는 에스트로겐성 진균독인 zearalenone이라는 물질이 있어 ER α 에 2-3배의 친화력을 보이는데 물 추출물보다는 메탄올 추출물이 유의하게 강한 결합을 보였다⁶⁹⁾.

(2) 세포 실험

인삼은 MCF-7에서 pS2 mRNA와 단백질 발현을 야기한 반면 T-47D 세포와 BT-20에서는 pS2 발현을 증가시키지 못했다⁷⁰⁾. 인삼 추출물은 유방암세포 S30에서 pS2 mRNA 발현을 유도했지만 ER 결합, ALP (alkaline phosphatase) 유도, progesterone 수용체 발현은 유의한 차이가 없었다²⁹⁾. 그리고 자궁내막선암세포 Ishikawa에서도 유의한 ALP 유도, ER 결합, progesterone 수용체 mRNA 발현을 나타내지 않았다^{29,71)}. MCF-7 세포를 대조군보다 27배 잘 성장하게 했지만 ER α 와 ER β 의 활성 및 4일 투여 후 자궁 무게에는 영향이 없었다⁴²⁾.

66. 인진호 (Artemisiae Capillaris Herba)

인진호는 coumestan 성분이 있다²²⁻⁴⁾.

67. 자완 (Asteris Radix)

자완은 quercetin이라는 flavonol 성분을 함유하고 있다³³⁾.

68. 조각자 (Gleditsiae Spina)

80% 메탄올 추출물에서 daidzein과 genistein이 검출되었다⁷²⁾.

69. 지모 (Anemarrhenae Rhizoma)

정상 쥐에 물 추출물 0.1 g/mL를 1.5 g/kg으로 1일 2회 6일간 투여하여 대조군과 비교한 결과 부신의 ER α 및 ER β ⁴⁶⁾, 자궁의 ER α 및 ER β , 자궁내막과 상피, 혈청 estradiol⁴⁷⁾은 유의한 차이가 없었지만, 혈청 testosterone은 유의하게 감소하였다⁴⁶⁾.

70. 지실 (Aurantii Immaturus Fructus)

지실은 coumestan 성분이 있다²²⁾.

71. 진피 (Citri Pericarpium)

진피 (陳皮)는 flavone, isoflavone, flavanone 성분을 함유하고 있다^{23,24}.

72. 진피 (Fraxini Cortex)

진피 (秦皮)는 coumestan 성분이 있다^{23-5,50,52}.

73. 적작약 (Paeoniae Radix Rubra)

물 추출물 10 µg/mL, 100 µg/mL 모두 MCF-7 세포 증식률의 유의한 증가를 보였다³².

74. 전호 (Peucedani Radix)

전호는 coumestan 성분이 있다^{23-5,33,50,52}.

75. 천궁 (Cnidii Rhizoma)

(1) 세포 실험

물 추출물 10 µg/mL, 100 µg/mL 모두 MCF-7 세포 증식률의 유의한 증가를 보였다³². 물 추출물에 MCF-7 세포를 배양한지 24시간, 48시간, 72시간에 세포 증식, 특히 S단계가 대조군보다 유의하게 증가했고 ERα가 유의하게 많이 발현되었다.

(2) 동물 실험

미성숙 쥐에 물 추출물 0.25 g/mL을 1.5 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 대조군과 비교한 결과, 자궁 무게와 자궁계수는 유의한 차이가 없었지만, 자궁 조직의 ERα 발현이 유의하게 감소하였다⁴³.

76. 택사 (Alismatis Rhizoma)

물 추출물 10 µg/mL에서는 MCF-7 세포 증식률이 유의한 차이가 없었으나 100 µg/mL에서는 세포 증식률이 유의한 증가를 보였다³².

77. 토사자 (Cuscutae Semen)

(1) 유효 성분

토사자의 주요 성분은 flavonoid, lignanoid, quinic acid, 다당류와 알코올로^{21,22,25}, 뇌하수체의 GnRH 반응성 및 난소의 LH 반응성을 증가시켜서 시상하부-뇌하수체-난소의 황체 촉진 기능을 증가시킨다⁴⁰.

(2) 세포 실험

물 추출물을 처리한 결과 MCF-7 세포 증식률은 대조군과 유의한 차이가 없었지만 S단계는 유의하게 증가했다⁴¹.

(3) 동물 실험

정상 쥐에 물 추출물 250 mg/mL을 4일간 투여한 연구에서는 자궁계수에 유의한 차이가 없었으며, diethylstilbesterol과 토사자 추출물 병용투여군 및 diethylstilbesterol 단독투여군의 자궁계수도 유의한 차이가 없었다⁴¹. 하지만 정상 쥐에 물 추출물 25 g/kg을 1일 1회씩 10일간 투여한 연구에서는 질 상피 각화를 촉진하고 자궁 무게를 증가시켰다⁷³. 정상 쥐에 물 추출물 0.33 g/mL을 3 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여한 연구에서는 estradiol이 대조군보다 유의하게 증가했지만, LH, FSH, 자궁 무게, 자궁 계수에는 유의한 차이가 없었다³⁰. 수컷 쥐에 추출물 200 mg/kg을 1일 1회씩 7일간 투여한 연구에서는 고환 무게, testosterone이 유의하게 증가했지만 부고환 및 정낭 무게, LH, FSH는 유의한 차이가 없었다⁷⁴.

78. 파극천 (Morindae Radix)

(1) 유효 성분

파극천에는 sterol 성분이 있다²⁵.

(2) 동물 실험

정상 쥐에 물 추출물 0.1 g/mL를 1.5 g/kg으로 1일 2회 6일간 투여하여 대조군과 비교한 연구에서는 부신의 ERα 및 ERβ⁴⁶, 자궁의 ERα 및 ERβ, 자궁내막과 상피, 혈청 estradiol⁴⁷, testosterone⁴⁶ 모두 유의한 차이가 없었다.

79. 편축 (Polygoni Avicularis Herba)

편축에는 flavone 성분인 avicularin이 있다³³.

80. 포황 (Typhae Pollen)

포황에는 flavone 성분이 있어 비정상 자궁출혈, 산후출혈 및 오로 등에 에스트로겐 유사 작용으로 자궁내막의 회복 및 지혈의 효과를 보인다³³.

81. 하수오 (Polygoni Multiflori Radix)

(1) 유효 성분

하수오의 주성분은 stilbene^{25,50)} estradiol과 비교하여 1/300의 에스트로겐 효과를 가진다²⁶⁾.

(2) 세포 실험

70% 에탄올 추출물로 HeLa 세포를 배양한 결과, 100 $\mu\text{g/mL}$ 농도에서 ER α 및 ER β 를 경유하여 ERE 반응을 유도하였다³⁵⁾.

82. 한련초 (Ecliptae Herba)

Coumestans에 속하는 wedelolactone은 에스트로겐 유사 작용이 있다고 알려진 화합물인 coumestrol, medicagol과 유사한 결합을 가지는데, 二至丸의 산후 지혈 효과와 폐경기 또는 난소 절제 후 에스트로겐 결핍으로 발생하는 갱년기 증상 개선 효과도 이와 관련된다³³⁾.

83. 합환피 (Albiziae Cortex)

80% 메탄올 추출물에서 daidzein과 genistein이 검출되었다⁷²⁾.

84. 향부자 (Cyperi Rhizoma)

향부자의 주성분은 alkaloids, 정유, flavonoids, phenols²²⁾, terpene²⁵⁾이다.

85. 호장근 (Polygoni Cuspidati Rhizoma)

호장근은 flavone 및 isoflavone^{23,24)}, stilbene⁵⁰⁾, anthraquinone 화합물인 emodin, chrysophanol, rheochrysidin²⁵⁾ 성분을 함유하고 있다.

86. 홍화 (Carthami Flos)

(1) 유효 성분

홍화에는 lignin, flavone, polyphenol, sterol 성분이 있고²⁵⁾, 80% 에탄올 추출물에서 유의한 에스트로겐 활성이 측정되었다²⁷⁾.

(2) 세포 실험

물 추출물을 처리하여 MCF-7 세포 증식률이 유의하게 증가했으나 G1, S, G2단계는 차이가 없었고 ER β

효능제에 의해 억제되었다⁴¹⁾.

(3) 동물 실험

정상 쥐에 물 추출물 250 mg/mL을 4일간 투여한 연구에서는 자궁계수에 유의한 차이가 없었지만, diethylstilbesterol 병용투여한 군보다는 diethylstilberol 단독투여군의 자궁계수가 유의하게 낮았다⁴¹⁾. 정상 쥐에 물 추출물 0.33 g/mL을 3 g/kg으로 1일 2회씩 4일간 투여하여 대조군과 비교한 결과 estradiol, LH가 유의하게 증가하고 FSH가 감소했지만 체중, 자궁 무게, 자궁 계수에는 유의한 차이가 없었다³¹⁾.

반면 난소를 제거한 쥐에 홍화약침을 주사한 연구에서는 자궁 무게가 증가하는 에스트로겐 효과를 보였다²³⁾.

87. 황금 (Scutellariae Radix)

황금에는 flavone 및 isoflavone에 해당하는 baicalin, baicalin, wogonin, wogonoside 등이 있어 지혈 작용을 나타내고, 朱丹溪가 “安胎聖藥”이라 칭한 이유도 여기에 있다³³⁾.

88. 황기 (Astragali Radix)

(1) 유효 성분

황기에 포함된 isoflavone, saponin은 비교적 약한 에스트로겐 활성을 가진다⁷⁵⁾.

(2) 동물 실험

황기는 보통 1일 정도인 쥐의 발정기를 10일 동안 지속시킬 수 있다²²⁾.

(3) 임상 연구

위축성 질염 68례에 황기 농축액을 격일 1회 질벽에 바르기를 10-20회 시행한 결과, 49례가 10회에 호전되고 14례가 20회에 호전되어 99.27%의 호전율을 보이고 질 건강 점수가 5.2 ± 0.4 에서 13.4 ± 7.5 로 유의하게 증가하며 ER 양성 세포가 13.2%에서 85.3%로 유의하게 증가했지만, 혈청 FSH와 estradiol은 유의한 차이가 없었다⁷⁵⁾.

89. 흑지마 (Sesami Semen Nigrum)

흑지마에는 lignan 성분이 있다²⁵⁾.

Table 1. Distribution of the Herbs Containing Phytoestrogens

Medicinal	Herbal number in manuscript	Number (%)
Exterior-releasing	1, 5, 13, 19, 25, 29, 45, 48, 51, 52, 59	11 (12.4)
Heat-clearing	7, 10, 15, 26, 32, 38, 41, 53, 55, 64, 69, 72, 73, 87	14 (15.7)
Purgative	17, 22	2 (2.2)
Wind-dampness-dispelling	23, 43	2 (2.2)
Dampness-draining diuretic	16, 66, 76, 79	4 (4.5)
Interior-warming	6, 36, 49	3 (3.4)
Qi-regulating	70, 71, 84	3 (3.4)
Worm-expelling	9	1 (1.1)
Hemostatic	11, 21, 42, 58, 80	5 (5.6)
Blood-activating stasis-dispelling	4, 14, 18, 57, 60, 68, 75, 85, 86	9 (10.1)
Cough-suppressing panting-calming	27, 37, 44, 67, 74	5 (5.6)
Tranquillizing	61, 83	2 (2.2)
Liver-pacifying	30	1 (1.1)
Tonifying replenishing	2, 8, 12, 20, 24, 28, 31, 33, 39, 47, 50, 54, 62, 63, 65, 77, 78, 81, 82, 88, 89	21 (23.6)
Astringent	34, 35, 46, 56	4 (4.5)
Others	3, 40	2 (2.2)
Total		89

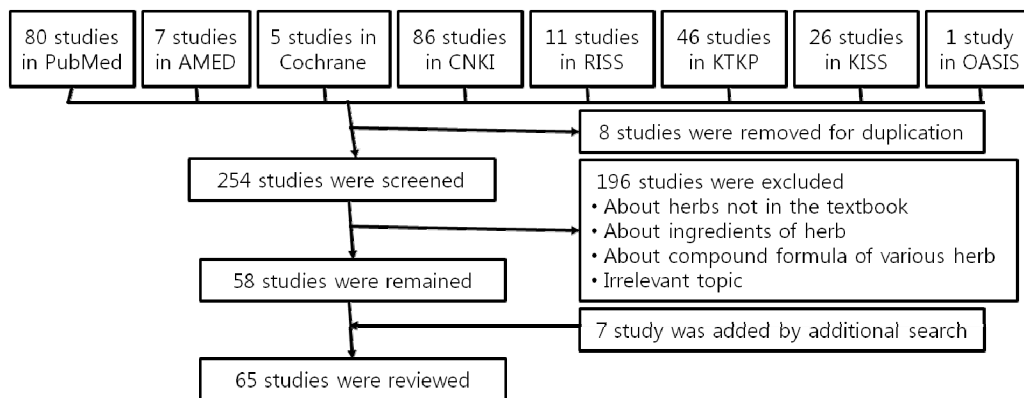


Fig. 1. Search strategy

AMED: Allied and Complementary Medicine Database, CNKI: China National Knowledge Infrastructure, RISS: Research Information Service System, KTKP: Korean Traditional Knowledge Portal, KISS: Korean studies Information Service System, OASIS: Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System.

IV. Discussion

대만에서 시행된 1997년부터 2007년까지 중약을 복용한 462,861명의 여성을 대상으로 한 코호트 연구에서는 약 47.0%가 식물성 에스트로겐이 포함된 본초를 복용하였고, 6,270,813건의 처방 중에서는 20% 이상이 식물성 에스트로겐을 포함하였다³⁴⁾. 이처럼 한약 처방에 포함되기 쉬운 식물성 에스트로겐은 심혈관 및 뇌혈관 질환의 발병률을 낮추면서도 자궁내막과 유방의 기능에 영향이 없어 노인성 치매, 갱년기 증후군, 항암요법 등에 사용된다⁸⁾. 하지만 식물성 에스트로겐은 에스트로겐 수치가 낮으면 효능제처럼 작용하고, 에스트

로겐 수치가 높으면 길항제처럼 작용하여 에스트로겐 활성을 조절하기 때문에 정상인의 내분비 교란을 일으킬 수 있는 물질로 제기되었다⁶⁵⁾. 특히 소아의 성조숙증의 진단과 치료에 성호르몬의 내분비 변화가 중요하기 때문에 주의하여 사용할 필요가 있어 식물성 에스트로겐에 관한 국내외 연구를 조사하였다.

식물성 에스트로겐은 화학적으로 phenolics, steroids, saponins, terpenoids의 4가지로 구분되며, 가장 주된 형태인 phenolics는 flavones, lignans, isoflavones, flavonols, flavanones, chalcones, coumestans로 분류되지만, 일반적으로는 가장 큰 균인 lignans, isoflavones, coumestans의 3가지로 분류한다. 가장 널리

알려진 flavonoid인 isoflavone은 주로 콩과 식물에 많은데, biochanin A, formononetin, genistein, daidzein의 4가지가 유의한 에스트로겐 활성을 지닌다¹⁾. Biochanin A와 formononetin은 장내에서 genistein과 daidzein으로 전환되어 체내에 작용하고, genistein과 daidzein은 구조가 estradiol과 유사하여 ER에 결합해 미약한 에스트로겐 작용을 나타낸다^{1,21)}. 2,3-dibenzylbutane 구조를 가진 polyphenol인 lignan은 고등 식물인 곡류, 콩류, 채소, 씨앗 등에 포함되며, 아마씨, 참깨 등 지방종자와 딸기, 크랜베리 등 과일에 가장 많다. 식물성 전구체인 secoisolariciresinol, matairesinol은 에스트로겐 활성을 나타내지 않으며 섭취 후 장내 세균총에 의해 각각 동물성 lignan인 enterodiol과 enterolactone으로 전환되어 약한 에스트로겐 활성을 나타낸다. 비교적 드문 성분인 coumestan은 콩과 식물에 있고 일부만이 에스트로겐 활성을 나타내는데 주로 coumestrol과 4-methoxycoumestrol이 에스트로겐 활성을 보이며, coumestrol은 genistein과 daidzein보다 에스트로겐 작용이 더 크다¹⁾.

식물성 에스트로겐 중 flavone은 대부분이 배당체로 존재하는데, 꿀풀과, 현삼과, 쥐꼬리망초과, 돌담배과, 국화과 등 피자식물에 많고²³⁾, isoflavone은 콩과, 콩아과, 명아주과, 측백나무과, 뽕나무과, 육두과, 장미과, 비름과, 붓꽃과 등 식물에서 볼 수 있다^{23,76)}. Isoflavone은 혈중 농도가 식후 30분 후부터 증가하기 시작하여 5시간 후부터 하강이 시작되지만 24시간 동안 지속되는 특징이 있다²¹⁾. Flavanone은 피자식물 중 장미과, 운향과, 콩과, 진달래과, 국화과, 생강과 등에 비교적 많고, flavonol은 쌍자엽식물에 많으며, 목본식물의 꽃과 잎에 많다²³⁾.

Coumestan은 식물 체내에서 유리 상태로 있거나 당과 결합하여 배당체를 형성하는데, 산형과, 운향과, 콩과, 가지과, 국화과, 팥꽃나무과 등의 식물에 많고^{23,77)}, 대다수가 꽃, 잎, 줄기, 과실에 존재하는데 어린 잎쪽에 함량이 제일 많다²³⁾. α -pyrone 고리에 교체가 있는지, 7-OH가 있는지, 6, 8 위치가 isopentene 기로 교체되어 furan 고리와 pyran 고리를 축합형성했는지에 따라 coumarin, furanocoumarin, pyranocoumarin, isocoumarin 등으로 나눌 수 있다²⁵⁾.

Lignan은 coumestan과 같이 C6-C3을 기본 구조로 하는데 식물 체내에서 다수가 유리 상태로 있고, 소량이 당과 결합한 배당체를 형성한다²⁵⁾. 쥐꼬리망초과, 산형과, 협죽도과, 쥐방울과, 국화과, 매자나무과, 자작

나무과, 감람과, 매꽃과, 진달래과, 대극과, 연엽동과, 녹나무과, 목련과, 향재수과, 육두과, 도금랑과, 물푸레나무과, 참깨과, 후추과, 장미과, 운향과, 버드나무과, 노린재나무과, 마편초과, 남가새과 등에 함유되어 있고²³⁾ 식물의 뿌리, 뿌리줄기, 줄기, 잎, 꽃, 과실, 종자부터 목질부와 수지 등에 광범위하게 분포하고 있고, C6-C3단위의 결사슬에 β carbon이 연결하여 polymer를 형성했는지에 따라 lignan과 neolignan으로 나누며, secoisolariciresinol, matairesinol이 식물에서 가장 흔하다²⁵⁾.

식물성 에스트로겐은 식물 내에서 배당체 형태로 존재하여 생물학적 활성이 없지만 체내에 들어오면 장내 세균의 배당체 효소로 가수분해되어 활성을 지닌 aglucon이 된다. Isoflavone은 ethylphenol 혹은 활성이 더 강한 equol과 ODMA (O-demethylangolensin)로 변하고, lignan은 enterolactone과 enterodiol으로 변하는데 이러한 대사산물은 구조가 17 β -estradiol과 유사하다²⁴⁾.

식물성 에스트로겐의 함량은 식물의 종속뿐만 아니라 산지, 생육시간 등과도 관련이 있기 때문에²³⁾, 같은 본초라도 다양한 함량 분포를 보인다. 게다가 여러 식물성 에스트로겐은 체내 ER과 결합하는 친화력이 각각 다르기 때문에 작용이 다르게 나타난다²³⁾. 따라서 식물성 에스트로겐의 특징을 종합하기는 어렵지만, 조사 결과를 토대로 이끌어낸 특징은 다음과 같다.

첫째, 식물성 에스트로겐은 에스트로겐보다 약한 효과를 보인다. 식물성 에스트로겐의 phenolic ring은 스테로이드 호르몬과 구조가 유사하여 인체 내 ER α 와 ER β 와 결합하지만 인간 에스트로겐보다는 수용체 친화력이 크게 떨어져 에스트로겐 효과가 $10^2 - 10^5$ 배 약하고^{23,24)}, 임상에서도 폐경 후 질환에 사용되는 처방 대부분이 식물성 에스트로겐을 포함하고 있지만 에스트로겐 활성이 미약했다⁷⁸⁾. 본 연구에서 식물성 에스트로겐이 많다고 보고된 본초들 모두 일부에서만 에스트로겐 효과를 나타내거나 에스트로겐에 미치지 못하는 효과를 나타냈다.

둘째, 식물성 에스트로겐은 ER과 결합하여 에스트로겐 유사 작용을 나타내기도 하지만, ER에 경쟁적으로 결합하여 에스트로겐 억제 작용도 나타낸다. 보통은 체내의 에스트로겐 농도, ER의 종류와 양, 식물성 에스트로겐 용량²⁴⁾ 등에 따라 방향이 결정된다. 본 연구에서는 감초와 당귀가 저농도일 때 에스트로겐 효과, 고농도일 때 항에스트로겐 효과를 보였다.

셋째, 식물성 에스트로겐의 반응은 세포와 조직에 따라 다르게 나타난다. ER α 는 자궁상피세포, 간질세포, 근세포, 선상피세포 등 광범위하게 발현되는 반면, ER β 는 체강상피세포, 선상피세포에 상대적으로 많이 발현되는데⁴³⁾ 식물성 에스트로겐은 대개 ER α 보다 ER β 에 더 강한 결합 친화도를 가지기 때문에⁷⁹⁾, 세포와 조직 내 ER의 구성이나 양에 따라 다른 효과를 나타낸다. 본 연구에서도 감초, 구기자, 단삼, 당귀, 숙지황, 우슬, 음양곽, 인삼은 세포나 조직 별로 다른 효과를 나타냈다.

이러한 식물성 에스트로겐을 본초의 성질과 비교한 결과, 補益藥이 23.6%로 가장 많았고, 清熱藥, 解表藥, 活血祛瘀藥 순서를 차지했다 (Table 1). 이는 기존 연구에서 식물 에스트로겐 활성 본초는 補益藥과 活血化瘀藥에 비교적 많다고 한 것과 일치한다⁴¹⁾. 따라서 補益藥, 清熱藥, 解表藥, 活血祛瘀藥을 사춘기 발달 중인 청소년에 사용할 때에는 성숙의 진행을 주의 깊게 관찰하면서 사용할 필요가 있다. 그리고 芳香化濕藥, 消食藥, 開竅藥, 涌吐藥, 外用藥은 이번 조사에 포함되지 않았지만, 본 연구는 성숙과 관련된 유선, 자궁, 난소, 고환 등 생식기계 조직이나 세포를 지표로 한 식물성 단미 약재 연구 위주로 정리한 한계가 있고 검색의 불완전성이나 개별 연구의 미진함을 배제할 수 없기 때문에 더 나아가 고찰이 필요하다.

식물성 에스트로겐 연구는 단미와 성분 위주로 집중되어 있지만 처방에서는 여러 약을 배오하는 것을 중시하기 때문에⁸⁰⁾ 작용 기전이 단미와 다르게 복잡한 상호작용이 일어날 수 있다⁸¹⁾. 또한 녹용, 해마 등 동물성 약재²⁾와 동충하초 등 균류 약재²⁵⁾에서도 성호르몬 활성이 보고되고 있기 때문에 실제 임상에 활용하기 위해서는 복방이나 더 넓은 범위의 약물 상호 관련성에 관한 연구가 필요하다.

V. Conclusion

8가지 데이터베이스 (PubMed, AMED, Cochrane library, CNKI, RISS, KTKP, KISS, OASIS)에서 2013년까지 출간된 식물성 에스트로겐과 한약재 관련 연구를 정리한 결과는 다음과 같다.

1. 89종의 한약재에서 식물성 에스트로겐 활성이 보고되었다.

2. 식물성 에스트로겐은 양방향으로 작용을 하고 그 효과는 에스트로겐에 비해 약한 수준이며 세포와 조직에 따라 효과는 다르게 나타났다.
3. 식물성 에스트로겐 한약재 중에서는 補益藥이 가장 많았고, 다음은 清熱藥, 解表藥, 活血祛瘀藥 순이었다.
4. 식물성 에스트로겐 한약재에 芳香化濕藥, 消食藥, 開竅藥, 涌吐藥은 포함되지 않았다.

References

1. Ark HM. The efficacy of phytoestrogen in postmenopausal women. Korean J Obstet Gynecol. 2007;50(3):389-415.
2. U LG, Chen ZQ, Wang SS, Bai ZG, Wang ZH, Dai RX, Tang GX, Fu W. The review of the effect of traditional Chinese medicine containing hormones on the hormone level of human body and the action in the treatment and prevention of tumor. J New Chin Med. 2012;44(9):95-7.
3. Uang GX, Zhao JL, Yang J, Yao H, Cheng Y. Application and new progress of phyto-estrogen. Inner Mongolia Med J. 2005;37(1):26-8.
4. Im KH. A bibliographic study on the orgin-habitats in 24 kinds of Leguminosae. Wanju: Woosuk Univ. 2006.
5. Li MC. How to use traditional Chinese medicine including phytoestrogen for treatment. Seeking Dr Asking Med. 2011;(12):9-11.
6. Schneyer A, Brown M. Altered glucose homeostasis resulting from developmental exposures to endocrine disruptors. In: Endocrine disruptors and puberty. New York: Humana Press Contemporary Endocrinology. 2012:277.
7. Garry VF, Truran P. Secular trends in pubertal timing: a role for environmental chemical exposure? In: Endocrine disruptors and puberty. New York: Humana Press Contemporary Endocrinology. 2012:364.
8. Tan QH. The overview of phytoestrogen prevention of ischemic stroke. Hunan J Tradit Chin Med. 2001;17(4):56-7.
9. Mantovani A. Endocrine disruptors and puberty dis-

- orders from mice to men (and women). In: Endocrine disruptors and puberty. New York: Humana Press Contemporary Endocrinology. 2012:132.
10. Bourguignon J, Parent A. The impact of endocrine disruptors on female pubertal timing. In: Endocrine disruptors and puberty. New York: Humana Press Contemporary Endocrinology. 2012:327.
 11. Patisaul HB. Effects of environmental endocrine disruptors and phytoestrogens on the kisspeptin system. *Adv Exp Med Biol.* 2013;784:455-79.
 12. Textbook compilation committee. Herbal medicine. Seoul: Younglimsa. 2005.
 13. Zhang Y, Chen J, Zhang C, Wu W, Liang X. Analysis of the estrogenic components in kudzu root by bioassay and high performance liquid chromatography. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;94(4):375-81.
 14. Ha H, Lee YS, Lee JH, Choi H, Kim C. High performance liquid chromatographic analysis of isoflavones in medicinal herbs. *Arch Pharm Res.* 2006;29(1):96-101.
 15. Kim SJ, Park C, Kim HG, Shin WC, Choe SY. A study on the estrogenicity of Korean Arrowroot (*Pueraria thunbergiana*). *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2004;33(1):16-21.
 16. Boue SM, Wiese TE, Nehls S, Burow ME, Elliott S, Carter-Wientjes CH, Shih BY, McLachlan JA, Cleveland TE. Evaluation of the estrogenic effects of legume extracts containing phytoestrogens. *J Agric Food Chem.* 2003;51(8):2193-9.
 17. Xue XO, Jin H, Niu JZ, Wang JF. Effects of extracts of root of Kudzu Vine on mammary gland and uterus development in rats. *China J Chin Mater Med.* 2003;28(6):560-2.
 18. Wang JF, Guo YX, Niu JZ, Liu J, Wang LQ, Li PH. Effects of Radix Puerariae flavones on liver lipid metabolism in ovariectomized rats. *World J Gastroenterol.* 2004;10(13):1967-70.
 19. Wang XX, Zhang YL, Wu J, Chiba T, Yamada K, Iwami Y. The effects of puerariae radix on bone mass and bone microarchitecture in ovariectomy mice. *Chin J Osteoporos.* 2008;14(5):349-54.
 20. Kim C, Ha H, Kim H, Lee JH, Song KY. *Pueraria lobata* Ohwi as an osteoporosis therapeutics. *Korean J Food Sci Technol.* 2002;34(4):710-8.
 21. He HL, Jin H, Wang JF, Niu JZ. The research of estrogen receptor modulator and correlative Chinese herbs. *China J Chin Mater Med.* 2002;27(11):805-7.
 22. Wang JB, Zheng TZ. The research progress of hormone relating obesity and treatment. *LiShiZhen Med Mater Med Res.* 2004;15(5):309-10.
 23. Zhang XH, Liu SX, Xu M. The research of phytoestrogen and chinese herb. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol.* 2002;13(4):261-4.
 24. Song HS, Suo CZ. The research progress of phytoestrogen and its effect on central nervous system. *Liaoning J Tradit Chin Med.* 2006;33(10):1372-3.
 25. Zhu DN, Wang L, Wang ST, Zhang WS. Advances in studies on phytoestrogens. *Chin Tradit Herb Drugs.* 2012;43(7):1422-9.
 26. Oerter Klein K, Janfaza M, Wong JA, Chang RJ. Estrogen bioactivity in fo-ti and other herbs used for their estrogen-like effects as determined by a recombinant cell bioassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4077-9.
 27. Choi SY, Lim SH, Kim JS, Ha TY, Kim SR, Kang KS, Hwang IK. Evaluation of the estrogenic and antioxidant activity of some edible and medicinal plants. *Korean J Food Sci Technol.* 2005;37(4):549-56.
 28. Jo EH, Kim SH, Ra JC, Kim SR, Cho SD, Jung JW, Yang SR, Park JS, Hwang JW, Aruoma OI, Kim TY, Lee YS, Kang KS. Chemopreventive properties of the ethanol extract of chinese licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) root: induction of apoptosis and G1 cell cycle arrest in MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Lett.* 2005;230(2):239-47.
 29. Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KP, Booth N, Constantinou AI, Pezzuto JM, Fong HH, Farnsworth NR, Bolton JL. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem.* 2001;49(5):2472-9.
 30. Zhao PW, Wang DW, Wang LQ, Niu JZ, Wang JF. Screening of ten kinds of Chinese herbal drugs including *Herba Epimedii* with estrogenic effects by uterus growth test in mice. *J Beijing Univ Tradit*

- Chin Med. 2006;29(10):686-9.
31. Dai Y, Dai DJ, He FJ, Song Y, Jiao LQ, Liu JX. Study of the mechanism of the effects of 4 Chinese herbal drug extracts on liver lipid metabolism in ovariectomized rats. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*. 2002;25(6):45-7.
 32. Palida A, Rana K, Sheng p, Cong YY, Masso H. Experimental study on estrogenic activities of nine kinds of Chinese herbal medicines. *LiShiZhen Med Mater Med Res*. 2008;19(9):2237-8.
 33. Wang RG, You ZL, Ma HX. The correlation between phytoestrogens and traditional Chinese medicine active ingredients. *Acta Chin Med Pharmacol*. 2003; 31(5):31-2.
 34. Wu CT, Tzeng JN, Lai JN, Tsan SH, Wang JD. Prescription profile of Chinese herbal products containing coumestrol, genestein, and/or daidzein among female users: an analysis of national health insurance data in Taiwan between 1997 and 2007. *Chin Med*. 2012;7(1):22.
 35. Yang LJ, Huang JM, Wang F. Evaluation of the phytoestrogenic activity of *Polygoni Multiflori Radix*, *Drynariae Rhizoma* and *Epimedii Folium*. *Pharm Clin Chin Mater Med*. 2012;3(3):37-40.
 36. Zheng XK, Lv PF, Wang LQ, Feng WS, Wang JF, Niu JZ. Experimental study on estrogenic activities of five kinds of Chinese herbal medicines. *China J Chin Mater Med*. 2006;31(15):1254-7.
 37. Wei HM, Wang JB. The study in the development of the traditional Chinese medicine *Fructus Sophorae*. *Asia Pac Tradit Med*. 2010;6(3):115-9.
 38. Li G, Sepkovic DW, Bradlow HL, Telang NT, Wong GY. *Lycium barbarum* inhibits growth of estrogen receptor positive human breast cancer cells by favorably altering estradiol metabolism. *Nutr Cancer*. 2009;61(3):408-14.
 39. Palida A, Wang XW, Rana K. The experimental study of phytoestrogenic activity of 9 kinds of natural medicines including Xinjiang Granati Pericarpium. *LiShiZhen Med Mater Med Res*. 2010;21(1):112-3.
 40. Li BR, She YC. The effect of tonifying kidney herbs on hypothalamus-pituitary-gonadal axis function. *J Tradit Chin Med*. 1984;25(7):63.
 41. Niu JZ, Zhao PW, Wang JF, Yu J, Wang DW, Shen LX. Phytoestrogenic activity of five kinds of Chinese herbal medicines including *Fructus Psoraleae*. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*. 2008;31(10):676-81.
 42. Amato P, Christophe S, Mellon PL. Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms. *Menopause*. 2002;9(2):145-50.
 43. Hao QX, Wang JF, Niu JZ, Zhao PW, Cui Y, Xue XO. Study on phytoestrogenic-like effects of four kinds of Chinese medicine including *Radix Rehmanniae Preparata*, *Radix Paeoniae Alba*, *Radix Angelicae Sinensis*, *Rhizoma Chuanxiong*. *China J Chin Mater Med*. 2009;34(5):620-4.
 44. Lau CB, Ho TC, Chan TW, Kim SC. Use of dong quai (*Angelica sinensis*) to treat peri- or postmenopausal symptoms in women with breast cancer: is it appropriate? *Menopause*. 2005;12(6):734-40.
 45. Rosenberg Zand RS, Jenkins DJ, Diamandis EP. Effects of natural products and nutraceuticals on steroid hormone-regulated gene expression. *Clin Chim Acta*. 2001;312(1-2):213-9.
 46. Tao SY, Niu JZ, Wang JF, Zhao PW. Effects of Er-xian decoction and its component herbs on estrogen receptors in adrenal development rats. *Chin J Inf Tradit Chin Med*. 2010;17(5):36-46.
 47. Tao SY, Niu JZ, Zhao PW, Wang JF, Yang MJ. Effects of Er-xian decoction and its compositions on uterus in immature rat. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*. 2010;16(18):118-21.
 48. Circosta C, Pasquale RD, Palumbo DR, Samperi S, Occhiuto F. Estrogenic activity of standardized extract of *Angelica sinensis*. *Phytother Res*. 2006; 20(8):665-9.
 49. Park MK, Rhyu M, Yoon BK, Kwon H, Jang S, Lee YJ. Modulation of the genomic estrogen receptor pathway by water extracts of *Cirsium japonicum*. *Arch Pharm Res*. 2008;31(2):225-30.
 50. Lu YY, Su SB. The study on phytoestrogen of traditional Chinese medicine and breast cancer. *Chin Tradit Pat Med*. 2010;32(6):1010-4.
 51. Usui T, Ikeda Y, Tagami T, Matsuda K, Moriyama K, Yamada K, Kuzuya H, Kohno S, Shimatsu A. The phytochemical lindleyin, isolated from *Rhei rhi-*

- zoma, mediates hormonal effects through estrogen receptors. *J endocrinol.* 2002;175(2):289-96.
52. Yang S, Zhu GQ, Li QL. The survey of pharmacological effects and mechanism of phytoestrogenic compounds. *J Anhui Tradit Chin Coll.* 2010;29(2):76-8.
 53. Xin D, Wang H, Yang J, Su YF, Fan GW, Wang YF, Zhu Y, Gao XM. Phytoestrogens from *Psoralea corylifolia* reveal estrogen receptor-subtype selectivity. *Phytomedicine.* 2010;17(2):126-31.
 54. Liu ZP, Lu CQ, Chen JS. Correlation comparison of uterotrophic assay and E-SCREEN assay for estrogenic activities. *J Hyg Res.* 2004;33(4):458-60.
 55. Xiang P. The experimental observation about anti-aging effect of seven kinds of traditional Chinese medicine (preliminary report). *Liaoning J Tradit Chin Med.* 1982;(3):4.
 56. Lee HD. A study on oriental medicinal herbs of estrogen receptor modulating activity. Gyeongbuk, Korea: Grad School Daegu Haany Univ; 2009.
 57. Guo AJ, Choi RC, Zheng KY, Chen VP, Dong TT, Wang ZT, Vollmer G, Lau DT, Tsim KW. Kaempferol as a flavonoid induces osteoblastic differentiation via estrogen receptor signaling. *Chin Med.* 2012;7:10.
 58. Guo HP, Liu XY, Liu PX, Chen XY, Wei XW. The effect of *Curculiginis Rhizoma*, *Epimedii Herba* granule on the proliferation of MCF-7 breast cancer cells. *J Chin Med Mater.* 2008;31(5):731-3.
 59. Vijayanarayana K, Rodrigues RS, Chandrashekhar KS, Subrahmanyam EV. Evaluation of estrogenic activity of alcoholic extract of rhizomes of *Curculigo orchioides*. *Jo Ethnopharmacol.* 2007;114(2):241-5.
 60. Malini T, Vanithakumari G, Megala N, Anusya S, Devi K, Elango V. Effect of *Foeniculum vulgare* Mill. seed extract on the genital organs of male and female rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1985;29(1):21-6.
 61. Peng GR, Xu ZQ, Zeng XG, Shen JY, Zhao SR, Yang XH. The preliminary observation of the *Schizandrae Fructus* about the effect on the genitourinary enzyme histochemistry and anti-aging of the rabbit. *Shanghai J Tradit Chin Med.* 1989(2):43.
 62. Sang SM, Lao AN, Wang HC, Chen ZL. The study of the chinese herb chemical composition of *Vaccariae Semen* (II). *Chin Tradit Herb Drugs.* 2000;31(3):169-71.
 63. Wang ZQ, Lou YJ. Proliferation-stimulating effects of icaritin and desmethylicaritin in MCF-7 cells. *Eur J Pharmacol.* 2004;504(3):147-53.
 64. Shen P, Guo BL, Gong Y, Hong DY, Hong Y, Yong EL. Taxonomic, genetic, chemical and estrogenic characteristics of *Epimedium* species. *Phytochemistry.* 2007;68(10):1448-58.
 65. Kang HK, Choi YH, Kwon H, Lee SB, Kim DH, Sung CK, Park YI, Dong MS. Estrogenic/anti-estrogenic activities of a *Epimedium koreanum* extract and its major components: in vitro and in vivo studies. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(8):2751-9.
 66. 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.* 2007;113(2):218-24.
 67. Kang HK, Lee SB, Kwon H, Sung CK, Park YI, Dong MS. Peripubertal administration of icaritin and icaritin advances pubertal development in female rats. *Biomol Ther.* 2012;20(2):189-95.
 68. Wang F, Zheng Y, Xiao HB, Zhou M, Liu YX, Li GQ. Effect of administration of *Herba Epimedii* at the optimal time on levels of sexual hormones. *J Tradit Chin Med.* 2001;42(10):619-20.
 69. Gray SL, Lackey BR, Tate PL, Riley MB, Camper ND. Mycotoxins in root extracts of American and Asian ginseng bind estrogen receptors alpha and beta. *Exp Biol Med.* 2004;229(6):560-8.
 70. Zhou RF, Li XY, Liu PX. Effects of phytoestrogen-containing herbs on cell proliferation of mammary tumor. *J Int Oncol.* 2006;33(11):838-41.
 71. Polan ML, Hochberg RB, Trant AS, Wuh HC. Estrogen bioassay of ginseng extract and ArginMax, a nutritional supplement for the enhancement of female sexual function. *J Womens Health.* 2004;13(4):427-30.
 72. Park Y, Lee WY, Ahn JK. Quantification of phytoestrogens in woody plants (leguminosae) using HPLC. *Mokchae Konghak.* 2004;32(6):1-6.
 73. Zhu JF, She YC, Zhou CH. A study-on-the effect

- of Shou Tai pill in treating threatened abortion. *Chin J Integr Tradit West Med.* 1987;7(7):407.
74. Zhang ZB, Yang QT, Yang JQ, Zheng JH, Zhou DR. Comparative studies on protective effects on reproduction of icariin and the substance extracted from the semen cuscuteae in rats with partial androgen deficiency. *Chin J Gerontol.* 2006;26(10):1389-91.
75. Zhang YC, Zhang H, Su GZ, Su YL. Analysis of radix Astragali's extracts in local treating senile vaginitis. *Shandong Med J.* 2005;45(3):12-4.
76. Huang Y, Qin MJ, Yu GD. The distribution and pharmacological action of isoflavone compounds in plantae. *Chin Wild Plant Resour.* 2001(1):5-7.
77. Zhang SY, Meng L, Gao WY, Song NN, Jia W, Duan HQ. Advances on biological activities of coumarins. *China J Chin Mater Med.* 2005;30(6):410-4.
78. Shiizaki K, Goto K, Ishige A, Komatsu Y. Bioassay of phytoestrogen in herbal medicine used for postmenopausal disorder using transformed MCF-7 cells. *Phytother Res.* 1999;13(6):498-503.
79. Malaivijitnond S, Chansri K, Kijkuokul P, Urasopon N, Cherdshewasart W. Using vaginal cytology to assess the estrogenic activity of phytoestrogen-rich herb. *J Ethnopharmacol.* 2006;107(3):354-60.
80. Wei SL, Zhang ZM, Xu JS. Research progress in phytoestrogen effect of Chinese medicine and breast cancer. *Med Recapitulate.* 2012;18(17):2794-6.
81. Song ZM, Li YF. The progress in research of breast cancer relating phytoestrogen and traditional Chinese medicine. *Shanxi J Tradit Chin Med.* 2012;28(8):54-5.