

산수유, 보골지 복합추출물의 Sprague-Dawley rat를 이용한 단회경구투여 독성시험

진보람^{1#}, 강현애^{1#}, Divina C. Cominguez¹, 김명석², 이광호², 윤일주², 안효진^{1*}

1 : 상지대학교 한의과대학 약리학교실, 2 : (주)하원제약

Single Oral Dose Toxicity Test of Standardized *Cornus officinalis* and *Psoralea corylifolia* L. Extracts in Sprague-Dawley Rat

Bo-Ram Jin^{1#}, Hyun-Ae Kang^{1#}, Divina C. Cominguez¹, Myoung-Seok Kim²,
Kwang-Ho Lee², Il-Joo Yoon², Hyo-Jin An^{1*}

1 : Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si,
Gangwon-do 26339, Republic of Korea

2 : Central Research Institute of Hawon Pharmaceutical, Jangheung 59338, Republic of Korea

ABSTRACT

Objectives : In this animal study, we performed the single oral dose toxicity test of Standardized *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. and *Psoralea corylifolia* L. 30% ethanol extract (SCP) in Sprague-Dawley (SD) rats owing to aims for verifying approximate lethal dose (ALD).

Methods : According to OECD guidelines for the testing of chemicals section 4 health effects test No. 420 acute oral toxicity study - fixed dose procedure (17 December 2001), single oral dose toxicity test was performed. Animals were divided into two groups: Group 1, vehicle-treated rats (Control); Group 2, SCP 5000 mg/kg treated rats. SCP is composed of two medicinal herbs: *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. (650 g) and *Psoralea corylifolia* L. (350 g) in 30% ethanol. SCP was once orally administered to female and male SD rats at dose levels of 5000 mg/kg. Animals were monitored on the mortality, clinical signs, body weight changes and necropsy findings for 14 days.

Results : After single oral treatment of SCP, we could not find any mortality up to 5000 mg/kg. Compared with the control group, there were also no significant differences in clinical sign, weight change, weight gain and gross abnormalities in SCP 5000 mg/kg-treated group.

Conclusions : Taken together, these results suggest that the ALD of SCP in both female and male SD rats were considered as over 5000 mg/kg. Results from this study provide scientific evidence for the safety of SCP.

Key words : *Cornus officinalis*, *Psoralea corylifolia* L., single oral dose toxicity, SD rats, Single Oral Dose Toxicity Test

*Corresponding author : Hyo-Jin An, Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea.

· Tel : +82-33-738-7503 · Fax : +82-33-730-0679 · E-mail : hjan@sj.ac.kr

#First author : Bo-Ram Jin, Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea.

· E-mail : wlsqh92@gmail.com

Hyun-Ae Kang, Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea

· E-mail : Kha5414@hanmail.net

· Received : 10 April 2019 · Revised : 09 May 2019 · Accepted : 25 May 2019

I. 서론

최근 인류의 노령화로 인한 삶의 질의 개선과 향상에 대한 관심이 증대되고 있으며, 국내외적으로 남성 노인질환 중 대표적인 하나인 전립선 비대증에 대한 개선 요구가 확대되고 있다. 국민건강보험공단자료에 따르면 2016년 기준 40대 10.5%, 60대 37.5%, 80대 이상은 53.8%의 유병률을 보이고 있으며, 연령이 증가할수록 전립선 비대증의 유병률이 증가하는 추이를 보이고 있다¹⁾. 전립선비대증은 생명에 직결되는 치명적인 질환은 아니나, 다양한 하부요로 증상이 생활에 불편을 미치게 되어 주로 양방에서는 약물치료와 수술적 방법을 취하고 있다²⁻³⁾. 외과적 접근에 앞서 약물치료로 선택적 알파 차단제(테라조신, 독사조신, 탐솔로신)와 5-알파환원효소억제제(피나스테라이드, 두타스테라이드)를 처방하고 있으나 성기능 장애라는 치명적인 부작용을 가지고 있어 대체제에 대한 관심이 높아지고 있는 실정이다⁴⁾. 이에 따라 한약 및 생약을 원료로 하는 기능성 식품 및 천연물 의약품의 사용에 대한 관심 역시 증가하고 있다. 그러나 전통적으로 오랜 기간 사용되었기 때문에 안전할 것이라는 인식으로 인해 한약 및 생약의 독성과 부작용에 대한 과학적인 근거가 확보되지 않은 경우가 존재한다. 특히 장기간에 걸쳐 복용해야 하는 전립선비대증과 같은 만성질환의 경우 천연 소재 의약품이 부작용 측면에서 유리할 수는 있으나, 이들 소재가 안전한 원료로 사용되기 위해서는 기능성에 대한 생리활성 검증과 더불어 생체독성에 대한 심층적인 연구가 필요하다.

SCP는 동의보감 원방에 근거하여 구성된 조성물인 HBX-5 혼합생약 추출물을 바탕으로 효율적 한약제제 개발을 위해 약물 구성의 간략화를 진행한 실험물질로써 산수유, 보골지 추출물을 유효성분으로 함유하는 30% 에탄올 건조엑스이다. 산수유 및 보골지를 후보약물로 선정하기에 앞서 HBX-5의 주요 구성 약재인 파극천, 육종용, 산수유, 토사자, 파고지, 석곡, 호로파, 회향, 부자의 각 추출물을 사용하여 전립선 정상세포주 WPMY-1과 RWPE-1에서의 항전립선 효능 평가를 진행하였으며, 전립선 비대 관련 마커 단백질의 발현 억제능이 뛰어난 약재를 선정하여 약물 구성의 간략화를 진행하였다. 본 실험에 앞서 전립선 비대를 유발시킨 동물모델 및 전립선 비대 세포 모델에서 SCP의 전립선비대 치료능에 대한 약리학적 검증을 진행한 바 있으며, 간략화한 SCP의 전립선비대억제 효능이 기존의 실험물질인 HBX-5보다 현저하게 나타난다는 연구결과를 확인한 바 있다.

본 논문은 Sprague-Dawley (SD) 랫드에 실험물질을 단회 경구투여한 후 생체의 기능 및 형태의 변화를 관찰함으로써 실험물질의 안전성을 평가하고, 아울러 장기 반복투여 독성시험의 용량선택에 필요한 정보 및 생식 독성 시험에 대한 기초 자료를 제공하는 데 그 목적을 두고 있다.

II. 재료 및 방법

1. 실험기관

GLP 기관인 대구카톨릭대학교 GLP센터에서 실험의 전 과정을 진행하였다. 본 실험은 동물보호법(법률 제13023호, 2015. 1. 20.)을 근거한 대구가톨릭대학교 IACUC (Institutional Animal Care and Use Committee) 심의를 통과하였다. (승인번호 : 제 IACUC-2017-040호)

2. 실험물질

본 연구의 실험물질인 산수유, 보골지는 (주) 화평 디엔에프(경기도, 대한민국)에서 구매하였으며, 산수유, 보골지 복합추출물은 하원제약 (Seoul, Korea)에서 표준화하여 공급받았다. 추출물의 구성은 산수유 650 g, 보골지 350 g을 30% 에탄올로 추출한 후 추출액을 동결 건조하여 분말상태로 만들었다. 건조 엑스 분말은 냉장, 방습, 차광 보관조건을 유지하여, 투여 직전에 부형제인 멸균중류수(대한약품)에 현탁시켜 실험물질을 제조하였다. 부형제는 하원제약에서 제공한 정보를 바탕으로 실험물질의 물리적 특성실험을 수행한 결과, 물에 용해되며 독성이 없는 멸균중류수로 선정하였다.

3. 실험동물

본 실험에서는 SPF (Specific Pathogen-Free) SD계 랫드를 사용하였다. SD계 랫드는 크기가 작고, 다루기가 쉬우며, 계절변동이 적은 장점이 있는 동시에 스트레스에 덜 민감하며 병에 대한 저항력이 강하다. 약물에 대한 반응이 일정하여 암수에 따른 성별 반응 차이가 거의 없으며, 풍부한 시험기초자료가 축적되어 있어 있는 실험동물이다. 또한 사람에게 대한 외삽(extrapolation)이 가능하므로 일반독성시험에 널리 사용되고 있는 이유로 본 실험동물을 선택하였다. 입수 시에는 7주령 암컷 12마리, 182.9 ~ 196.7 g, 7주령 수컷 12마리, 220.6g ~ 243.2 g 이었으며 투여 개시 시에는 8주령 암컷 10마리, 194.4g ~ 206.0 g 8주령 수컷 10마리, 232.9 ~ 289.8 g 이었다. 동물 입수 시 검역을 실시하였으며, 7일간의 순화 기간 중 매일 1회 일반 증상을 관찰하고, 투여 당일에 체중을 측정하여 동물에 이상이 없음을 확인하였다. 동물공급업체에서 제공한 시험계의 병원체검사 성적서를 검토한 결과 시험에 영향을 줄 요인이 없음을 확인하였다.

4. 동물사육조건

온도 22±3℃, 상대습도 30% ~ 70%, 조명 시간 12시간/일 (08시 점등 ~ 20시 소등), 환기 횟수 10 ~ 20회/시간, 조도 150 ~ 300Lux의 사육환경을 유지하였다. 사료는 HARLAN/ENVIGO사로부터 공급받은 감마선이 조사된 실험동물용 고형 사료를 사용하였으며, 동물에게 공급은 급이기에 넣어 자유섭취 시켰다. 급수의 경우 상수도수를 자외선 유수살균기로 여과 후 사용하였으며 공급은 급수병을 통해 자유섭취 시켰다. 사육상자는 주 1회, 급수병은 주 2회 교환하였으며, 모든 사육기 자재는 멸균하여 사용하였다.

5. 실험군의 구성과 투여량 설정

실험군의 구성은 동물실 환경에서 1주간 순화시킨 실험동물을 대조군과 SCP 투여군으로 나누어 각 군은 암, 수 각각 5마리로 하였다. SCP는 한약제제로 높은 임상예정 용량이 예상되어 한계용량시험 (Limit test)으로 진행하였다. 예비적으로 암·수 각 한 마리씩을 사용하여 5000 mg/kg으로 투여를 진행하였으며, 24시간 뒤 실험동물이 모두 생존하는 것을 관찰한 결과 동일한 농도로 본 시험을 진행하였다. 본 시험의 대조군에는 부형제인 멸균중류수를 투여하였다. 사람에 대한 임상예정 경로로서 경구투여를 선택하였으며, 경구투여용 존대를 장착한 주사관을 이용하여 위내에 직접 투여하였다. 투여당일에 측정된 체중을 기준으로 투여액량을 10 ml/kg으로 산출하였으며, 투여 전날 약 15 ~ 18시간 절식시킨 후 시험물질을 1회/일 투여하였다.

6. 관찰 및 검사항목

1) 일반증상관찰

모든 동물에 대하여 투여 후 30분, 1, 2, 4 및 6시간째 관찰하였으며, 익일부터 부검일까지 1일 1회 일반 증상을 관찰하였다.

2) 체중측정

모든 동물의 체중을 입수일, 군 분리일 및 투여일에 측정하고, 이후에는 투여 후 1, 3, 7 및 14일(부검일)에 측정하였다.

3) 부검소견

실험물질 투여 후 14일째 되는 날 전체 동물에 대해 체중을 측정하고 Isoflurane 마취하에 개복하여 복대동맥 및 정맥을 절단하여 방혈치사 시킨 후 부검을 실시하였다. 육안으로 모든 내부 장기의 이상 유무를 관찰하여 그 소견을 기록하였다.

7. 통계 분석

통계학적 분석은 널리 사용되고 있는 통계 패키지인 SPSS 19.0k를 이용하여 ANOVA 시험법을 통해 실험군의 독성지표를 대조군과 비교하였다.

III. 결 과

1. 사망동물

SCP 투여 실험군에서 사망동물은 관찰되지 않았다 (Table 1).

Table 1. Mortalities Observed in Female and Male Rats after Single Oral Treatment of SCP

Sex	Dose (mg/kg)	No. dead/No. dosed	Days after dosing										
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9~14	
Female	0	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5,000	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5,000	0/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Approximate lethal dosage (ALD) value : > 5,000 mg/kg

2. 일반 증상

일반 증상 관찰에 있어, 투여 당일은 투여 후 30분, 1, 2, 4 및 6시간 간격으로 관찰하였으며, 익일부터 부검일까지 1일 1회 관찰하였다. 그 결과, 투여일부터 부검일까지 모든 동물에서 이상 증상은 관찰되지 않았다 (Table 2).

Table 2. Clinical Signs Observed in Female and Male Rats after Single Oral Treatment of SCP

Day	Sign observed	Groups(mg/kg)			
		Female		Male	
		G1(0)	G2(5000)	G1(0)	G2(5000)
0	Normal	5/5*	5/5	5/5	5/5
1	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
2	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
3	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
4	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5

Day	Sign observed	Groups(mg/kg)			
		Female		Male	
		G1(0)	G2(5000)	G1(0)	G2(5000)
5	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
6	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
7	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
8	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
9	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
10	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
11	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
12	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
13	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5
14	Normal	5/5	5/5	5/5	5/5

*; Number of animals with the sign/Number of animals examined.

3. 체중

모든 동물의 체중을 입수일, 군 분리일 및 투여일에 측정하고, 이후에는 투여 후 1, 3, 7 및 14일(부검일)에 측정하였다. 체중 변화 (body weight changes) 및 증체량 (weight gains) 측정 결과, 암컷과 수컷 모두에서 관찰기간 중 체중 감소는 나타나지

않았다. 암컷 대조군과 실험물질 투여군의 증체량은 각각 63.8 ± 10.65 g 및 53.0 ± 6.03 g 으로 군간 증체량에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$). 수컷 대조군과 실험물질 투여군은 각각 153.2 ± 18.55 g, 133.7 ± 22.79 g 으로 관찰되었으며, 각 군별 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$), (Fig 1,2 and Table 3).

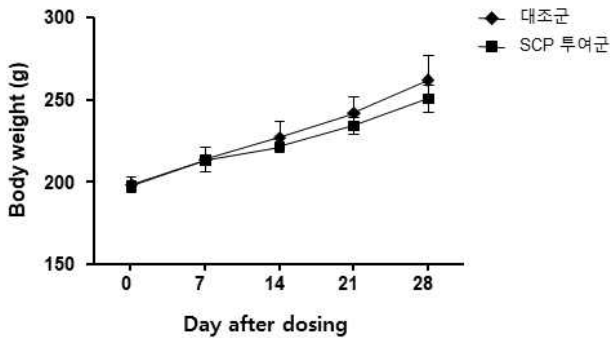


Figure 1. Body weight of single oral dose toxicity study in female SD rats.

Changes on the body weights during 14 days of observation in female rats after single oral treatment of SCP. Values are expressed as mean \pm SD of five female mice.

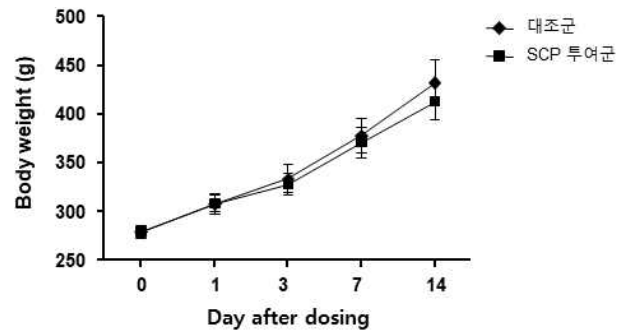


Figure 2. Body weight of single oral dose toxicity study in male SD rats.

Changes on the body weights during 14 days of observation in male rats after single oral treatment of SCP. Values are expressed as mean \pm S.D. of five male mice.

Table 3. Body Weight of Single Oral Dose Toxicity Study in SD Rats

Sex		Day after dosing					Gain* 0~14		
		0	1	3	7	14			
Female	G1 0	Mean	198,8	214,1	227,5	242,3	262,6	63,8	
		S.D.	4,78	7,80	9,40	9,71	14,28	10,65	
		N	5	5	5	5	5	5	
	G2 5,000	Mean	198,0	213,5	221,9	234,5	251,0	53,0	
		S.D.	3,27	1,41	1,57	4,98	8,06	6,03	
		N	5	5	5	5	5	5	
	Male	G1 0	Mean	279,4	308,5	334,1	378,4	432,6	153,2
			S.D.	5,66	10,54	14,64	17,59	23,34	18,55
			N	5	5	5	5	5	5
G2 5,000		Mean	280,0	308,9	328,5	371,6	413,7	133,7	
		S.D.	6,46	8,64	10,54	15,63	18,72	22,79	
		N	5	5	5	5	5	5	

*: Weight gains are body weight difference between day 14 and day 0.

Body weight of all animals was measured on the date of entry, division into each group and administration, and was measured in 1, 3, 7 and 14 days after administration.

4. 부검소견

관찰 기간 동안 생존한 동물에 대한 계획 부검 시 이상소견은 관찰되지 않았다 (Table 4).

Table 4. Necropsy Findings Observed Female and Male Rats after Single Oral Treatment of SCP

Sex	Groups (mg/kg)	Observed signs	Frequency	
			Death	Survivors
Female	G1(0)	No gross findings	0/5	5/5*
	G2(5,000)	No gross findings	0/5	5/5
Male	G1(0)	No gross findings	0/5	5/5
	G2(5,000)	No gross findings	0/5	5/5

*: Number of animals with the sign/Number of animals examined.

After the anesthesia, the abdomen was cut off and necropsy was conducted. All internal organs were visually observed and then the medical opinions were recorded.

IV. 고 찰

평균 수명연장으로 인한 사회의 고령화에 따라 만성질환에 따른 장기간 약물 복용은 그 부작용의 위험성을 간과할 수 없다. 따라서 전통치료기록을 토대로 높은 안정성과 적은 부작용을 갖는 원방에 근거한 한약제제 의약품의 개발은 고령화 사회의 질병치료에서 매우 유리하게 작용할 것이라 사료된다.

한약제제 기반 의약품은 명확한 치료기전은 밝혀져 있지 않지만 환자에게 만족감을 줄 수 있고, 부작용이 적은 장점 때문에 국민적 관심과 수요가 높아지는 한편, 안전성 및 독성 평가에 대해 지속적으로 문제가 제기되고 있다. 따라서 한약제제 개발 과정에 있어 원방 기반 제제의 효능 및 안전성을 실험적, 임상적 방법으로 확인하고, 한약제제 복용의 독성 검증 평가 역시 필요한 실정이다.

본 시험에 사용된 시험물질 SCP는 포부자, 산수유, 육종용, 보골지, 석곡, 파극, 토사자, 호로파, 회향의 혼합생약 추출물인 HBX-5를 바탕으로 효율적인 한약제제 개발을 위해 약리학적 실험 결과를 바탕으로 약물 구성의 간략화를 진행한 한약제제 신약 후보 물질로써 산수유 및 보골지 추출물을 유효성분으로 함유하는 30% 에탄올 건조엑스이다. 앞선 약리학적 실험을 통해 전립선 비대 유도 동물모델에서 SCP의 유효성이 HBX-5 뿐만 아니라 현재 전립선비대증 치료에 사용되고 있는 피나스테라이드보다 현저함을 확인한 바 있다.

SCP의 구성약재 중 하나인 산수유 (*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.)는 동아시아 지역의 산지에 자생하는 층층나무과 (Cornaceae)에 속하는 낙엽소교목인 산수유나무의 열매이다. 산수유는 10 ~ 11월에 채집하여 양건(陽乾)한 뒤 씨를 제거하여 약용으로 사용하며, 민간을 비롯하여 한방에서 유노(遺尿尿頻), 붕루대하(崩漏帶下), 양위유정(陽痿遺精), 내열소갈(內熱消渴) 등의 치료를 목적으로 사용되어 왔다. 최근 산수유 및 산수유의 성분에 대한 연구로 항당뇨효과⁵⁾, 혈관이완작용⁶⁾, 항알레르기효과⁷⁾ 및 항전립선비대⁸⁾ 등 다양한 효능이 보고된 바 있다.

보골지는 콩과 (Leguminosae)에 속한 *Psoralea corylifolia*

L.의 성숙한 과실을 건조한 것으로 가을에 익은 열매이삭을 잘라 햇볕에 말린 다음 열매를 털어 채취, 사용한다. 유노(遺尿), 요슬냉통(腰膝冷痛), 신허작천(腎虛作喘), 양위유정(陽痿遺精)을 치료한다 알려져 있으며, 남성이나 노인의 양기를 돕는 것이 주된 효능이다. 보골지의 주된 약리작용으로 골형성촉진작용⁹⁾, 항종양¹⁰⁾ 및 항산화작용¹¹⁾이 확인된 바 있으나, 보골지의 추출물이 고환에서의 정자생성을 방해하여 생식장애를 일으킨다는 부작용이 보고된 바 있어 사용에 주의를 요한다¹²⁾.

산수유, 보골지의 약리활성에 주목하여 건강기능성 식품 및 제제의 소재로 개발 및 연구가 진행되고 있으며 각 단일약재에 대한 안전성평가가 진행된 바 있으나, 산수유, 보골지 복합추출물에 대한 단회투여독성 연구결과는 보고된 바 없다. 따라서 본 시험은 식품의약품안전처 고시 제2017-71호 의약품등의 독성시험기준 및 OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Section 4 Health Effects Test No.420 Acute Oral Toxicity Study - Fixed Dose Procedure (17 December 2001)에 따라 시험물질 SCP를 SD계 랫드에 단회 경구투여함으로써 나타나는 개략적인 독성을 알아보고자 수행되었다. SCP는 한약재 추출물로서 높은 임상예정 용량이 예상되어 5,000 mg/kg 용량으로 시험을 실시하였으며, 부형제 투여 대조군 (0 mg/kg)을 두어 비교 관찰하였다. 군당 10마리 (암·수 각 5마리)에 시험물질을 경구 투여한 후 14일 동안 사망률, 일반증상 및 체중변화를 관찰하였고, 관찰기간 종료 후 부검하여 장기의 육안적 검사를 실시하였다. 관찰기간동안의 사망동물, 일반증상 및 부검소견에서 이상소견은 관찰되지 않았다. 체중변화 및 증체량 (Weight changes and Weight gains)을 관찰한 결과, 암·수컷 모두 체중감소는 관찰되지 않았으며, 정상 범위 (historical data)내의 증체량이 관찰되었다. 이상의 결과를 종합해볼 때, SCP 투여에 의한 영향은 관찰되지 않았다고 결론지을 수 있다. 그러므로, 본 시험 조건에서 SCP의 SD 랫드에 대한 개략치사량 (ALD)은 한계량인 5000 mg/kg을 상회하는 것으로 나타나 비교적 안전한 약물로 추정할 수 있다.

V. 결 론

SCP의 SD 랫드 단회 경구 투여 독성 평가 실험을 수행한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전립선 비대증 치료 한약제재 개발을 위한 산수유, 보골지 복합추출물인 SCP에 대한 암수 랫드를 이용한 단회경구투여 독성 실험을 실시한 결과, 5,000 mg/kg까지 투여와 관련된 사망례는 관찰되지 않았다.
2. SCP 투여와 관련된 임상증상, 체중변화는 관찰되지 않았다.
3. 주요 장기에 대한 검사에서도 SCP 투여와 관련된 이상 변화는 관찰되지 않았다.

이상으로 본 실험결과를 통해, SCP의 개략적 치사량 (ALD)은 한계량인 5,000 mg/kg을 상회하는 것으로 추정된다.

Acknowledgement

This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number : HI16C0477) and Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2016R1C1B2011827)

References

1. Kim HS, Go TH, Kang DR, Jung JH, Kwon SW, Kim SC, Song JM, Chung HC, Koh SB. The Prevalence of Benign Prostate Hyperplasia in Korea: Using National Health Insurance Service Data. *J Health Info Stat* 2018;43(3):208-216.
2. Nair SM, Pimentel MA, Gilling PJ. A Review of Laser Treatment for Symptomatic BPH (Benign Prostatic Hyperplasia). *Curr Urol Rep*. 2016 Jun;17(6):45.
3. Sountoulides P, Gravas S. The Impact of Combination Therapy with α -Blockers and 5ARIs on the Progression of BPH. *Curr Drug Targets*. 2015;16(11):1172-9.
4. Greco KA, McVary KT. The role of combination medical therapy in benign prostatic hyperplasia. *International journal of impotence research*. 2008 Dec;20 Suppl 3:S33-43.
5. Ma W, Wang KJ, Cheng CS, Yan GQ, Lu WL, Ge JF, Cheng YX, Li N. Bioactive compounds from *Cornus officinalis* fruits and their effects on diabetic nephropathy. *J Ethnopharmacol*. 2014 May 14;153(3):840-5. doi: 10.1016/j.jep.2014.03.051.
6. Kang DG, Choi DH. Endothelial NO/cGMP-dependent vascular relaxation of cornuside isolated from the fruit of *Cornus officinalis*. *Planta Med*. 2007 Nov;73(14):1436-40.
7. Kim SH, Kim BK, Lee YC. Effects of Corni fructus on ovalbumin-induced airway inflammation and airway hyper-responsiveness in a mouse model of allergic asthma. *J Inflamm (Lond)*. 2012 Mar 23;9(1):9. doi:10.1186/1476-9255-9-9.
8. Hwang BH, Kwon DH, Choi EO, Kim MY, Ahn KI, Ji SY, Kim JS, Kim KI, Park NJ, Kim BH, Kim GY, Hong SH, Park C, Jeong JS, Choi YH. Corni Fructus attenuates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by suppressing 5α -reductase and androgen receptor expression in rats. *Nutr Res Pract*. 2018 Oct; 12(5): 378-386.
9. Lim SH, Ha TY, Ahn J, Kim S. Estrogenic activities of *Psoralea corylifolia* L. seed extracts and main constituents. *Phytomedicine* 18: 425-430, 2011
10. Sun NJ, Woo SH, Cassady JM, Snapka RM. DNA polymerase and topoisomerase II inhibitors from *Psoralea corylifolia*. *J Nat Prod*. 1998 Mar;61(3):362-6.
11. Haraguchi H1, Inoue J, Tamura Y, Mizutani K. Antioxidative components of *Psoralea corylifolia* (Leguminosae). *Phytother Res*. 2002 Sep;16(6):539-44.
12. Takizawa T, Imai T, Mitsumori K, Takagi H, Onodera H, Yasuhara K, Ueda M, Tamura T, Hirose M. Gonadal toxicity of an ethanol extract of *Psoralea corylifolia* in a rat 90-day repeated dose study. *J Toxicol Sci*. 2002 May;27(2):97-105.