

속단(續斷) 추출물의 C57BL/6 마우스를 이용한 2주 경구투여 독성시험

허혜윤^{1#}, 신동호^{2#}, 이지혜³, 서운수⁴, 김용범⁵, 신인식², 강소희², 손미경^{1*}, 김종선^{2,4*}

1 : 조선대학교 치과대학, 2 : 전남대학교 수의과대학, 3 : 세명대학교 한의과대학
4 : 한국한의학연구원 한약자원연구센터, 5 : 안전성평가연구소

Two-weeks Oral Dose Toxicity Study of *Dipsacus asperoides* Extracts in C57BL/6 Mice

Hye Yun Heo^{1#}, Dong-Ho Shin^{2#}, Ji Hye Lee³, Yun-Soo Seo⁴, Yong-Bum Kim⁵
Insik Shin², Sohi Kang², Mee-Kyung Son^{1*}, Joong-Sun Kim^{2,4*}

1 : School of Dentistry, Chosun University, 309 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju, 61452, Republic of Korea
2 : College of Veterinary Medicine (BK21 Project Team), Chonnam National University, 77 Yongbong-ro, Buk-gu, Gwangju, 61186, Republic of Korea
3 : College of Korean Medicine, Semyung University, 65 Semyung-ro, Jecheon, Chungbuk, 27136, Republic of Korea
4 : Herbal Medicine Resources Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine, 111 Geonjae-ro, Naju-si, Jeollanam-do, 58245, Republic of Korea
5 : Korea Institute of Toxicology, 141 Gajeong-ro, Yuseong-gu, Daejeon, 34114, Republic of Korea

ABSTRACT

Objectives : A root of *Dipsacus asperoides* C. Y. Cheng et T. M. Ai (*D. asperoides*) has been traditionally used as a medicinal resource in several Asian countries, including Korean and traditional Chinese medicine that has been traditionally used for treating several medical conditions including pain, arthritis, and bone fractures in Korea. In the present study, we investigated potential subacute toxicities of *D. asperoides* extract.

Methods : C57BL/6 mice (male, 7weeks) were randomly divided into 4 groups of 5 mice. Except for the control group, the mice were orally administrated *D. asperoides* extract at doses of 50, 150, or 450 mg/kg/day for 2 weeks. At the end of the treatment period, all mice were euthanized, and the following parameters were examined: mortality, body weight, clinical signs, gross findings, hematology, serum biochemistry, organ weight, and histopathology.

Results : There were no abnormalities in mortality, clinical signs, body weight, gross findings, or organ weight after repeated administration of *D. asperoides* extract for 2 weeks, compared with the control group. In addition, there were no significant changes in hematological, serum biochemical, and histopathological parameters between the control group and *D. asperoides* extract administrated groups with doses of up to 450 mg/kg/day.

Conclusion : In this study, *D. asperoides* extract showed no significant toxicities at a dose of up to 450 mg/kg/day in mice. Although we could not confirm the toxic dose of *D. asperoides* extract, it can be considered safe for further pharmacological use.

Key words : *Dipsacus asperoides*, *Dipsaci Radix*, toxicity, mouse

*Corresponding author : Joong-Sun Kim, College of Veterinary Medicine (BK21 Project Team), Chonnam National University.

· Tel : +82-62-530-2815 · E-mail : centraline@jnu.ac.kr

Mee-Kyoung Son, School of Dentistry, Chosun University

· Tel : +82-62-220-3820 · E-mail : son0513@chosun.ac.kr

#First author : Hye Yun Heo, School of Dentistry, Chosun University.

· Tel : +82-62-220-3820 · E-mail : white4947@gmail.com

Dong-Ho Shin, College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

· Tel : +82-62-530-2826 · E-mail : dhshin@jun.ac.kr

· Received : 22 July 2021 · Revised : 08 September 2021 · Accepted : 25 September 2021

I. 서론

속단(續斷)은 산토끼과 (*Dipsacaceae*)의 다년생 본초인 천속단(川續斷) *Dipsacus asperoides* C. Y. Cheng et T. M. Ai 또는 산토끼꽃 (*D. japonicus* Miq.)의 뿌리로 예로부터 널리 사용해온 본초이다¹⁾. 뿌리를 가을에 채취하여 尾稍와 細根, 그리고 根頭를 제거한 뒤 烘乾하여 한약재로 사용한다¹⁾.

한의학적으로 속단은 補肝腎할 뿐 아니라 續筋骨, 調血脈의 효능을 가진 본초이다²⁾. 따라서 肝腎不足으로 생기는 腰膝酸痛, 足膝無力을 치료할 뿐 아니라, 續筋骨, 調血脈의 효능을 통해 崩漏, 帶下, 遺精이나 跌打損傷, 金瘡의 증상의 치료에도 사용할 수 있다 (Fig. 1)²⁾.

최근에는 속단의 한의학적인 효능 뿐 아니라, 실험연구를 통해 다양한 약리활성 역시 보고되고 있다. 속단의 항산화³⁾, 항염증⁴⁾ 효과가 밝혀졌으며, 신장기능회복⁵⁾ 및 류마티스성

관절염⁶⁾에도 유효한 효과가 있음이 실험으로써 확인되었다. 또한 이화학적 분석을 통해 속단에 다양한 사포닌 성분이 함유되어있으며, 그 외에도 다당류, 알칼로이드, 페놀 화합물 등 다양한 생리활성 성분이 포함되어 있음이 밝혀진 바 있다⁷⁻⁹⁾.

이와 같은 연구결과에 주목하고 산업계에서도 피부 상태 개선용 조성물 개발¹⁰⁾, 근육 증진용 조성물¹¹⁾에 대한 특허를 등록하는 등 다양한 분야에서 속단을 활용한 연구개발을 시도하고 있다. 속단의 유효성과 관련된 연구개발은 활발히 진행되고 있는 반면, 안전성에 대한 연구는 아직까지 미비한 실정이다. 한의약 안전성의 객관적 지표에 대한 사회적 요구가 높아지고 있고, 연구 및 산업 소재로서의 속단의 활용도가 증가하고 있는 만큼 관련한 근거 창출이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 2주간 속단 추출물을 경구투여한 마우스를 통해 독성 유무를 확인하고 속단의 안전성에 대한 근거를 마련하고자 실시되었다.



Figure 1. Main target, efficacy and prescription in Traditional Korean Medicine correlation network of *Dipsacus asperoides* using Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS).

II. 재료 및 방법

1. 추출물 제조

본 연구에 사용된 속단은 광명당 제약 (Ulsan, Korea)에서 구매하였다. 실험 전 한국한의학연구원 (HerbalMedicine Resources Research Center, Naju, Korea) 송준호 박사의 형태감별을 통해 검증 후 사용하였으며, 동정표본 (accession number: 2-17-0059)을 한국한의학연구원 한약자원연구센터에 보관하였다. 속단 608.9g을 70% 에탄올에 2시간 동안 추출하여 여과한 뒤, 감압농축기로 농축하고 동결건조하여 얻어진 시료를 실험에 사용하였다 (수득률 47.9%, w/w).

2. 실험동물

수컷 C57BL/6 마우스 (7주령, $20 \pm 2g$) 20마리를 두얼바 이오테크 (Seocho-gu, Seoul, Korea)에서 구입하여 사용하였다. 1주일간의 순화과정을 거친 뒤, 군 당 5마리씩 총 4군으로 나누어 실험에 사용하였다. 모든 동물은 고품사료 (Nestlé Purina Pet Care Company; Bundang-gu, Seongnam, Korea)와 물을 자유 섭취시켜 사육하였고, 사육환경은 온도 $23 \pm 3^{\circ}C$, 습도 $50 \pm 10\%$, 12시간 간격으로 명암 주기로 일정하게 유지되었다. 모든 실험은 전남대학교 동물실험윤리위원회의 승인 (Approval number: CNU IACUC-YB-2021-65)하에 국제동물복지법을 준수하여 실시되었다.

3. 실험군 분리 및 투여량

실험동물은 군 당 5마리 씩 정상군과 속단 투여군 (50, 150, 450 mg/kg/day)으로 나누어 실험을 진행하였다. 시료물질의 투여액은 2 mL/kg으로 산정하고, 마우스 체중에 따라 산출된 투여량을 14일간 1일 1회 경구투여하여 반복독성시험을 실시하였다.

4. 실험동물 관찰

실험동물의 운동성과 일반상태 변화 및 사망개체 발견 등의 이상 증상 관찰, 체중 변화 특징을 14일 동안 관찰하였다. 2주 동안 경구투여 전과 후의 운동성 및 이상 증상을 기록하였으며, 체중 변화는 전속단 추출물을 투여하는 시점부터 7일 간격으로 측정하여 분석하였다.

5. 부검

실험종료일에 모든 실험동물을 CO₂ 마취로 호흡을 정지시킨 후, 대동맥 채혈을 통해 방혈 치사하여 안락사를 유도하였다. 부검 시 육안관찰을 통해 내부 장기의 이상 유무를 확인하였

으며, 폐, 비장, 간, 고환, 신장을 적출하여 장기의 절대중량을 측정하였다.

6. 조직병리학적 분석

부검을 통해 적출한 간 조직을 10% neutral-buffered formalin (NBF)으로 고정하였으며, 포매 후 $4 \mu m$ 두께로 박절하여 hematoxylin and eosin (H&E)로 염색하였다. 염색된 조직 슬라이드는 광학현미경 (OlympusMicroscope System CKX53; Olympus, Tokyo, Japan)을 이용하여 관찰하였다.

7. 혈액학적 및 혈액생화학적 분석

일반 혈액학적 분석을 위해 ADVIA 2120i 혈액분석기 (Simens; Tarrytown, UY, USA)를 이용하여 혈소량 (Hb), 평균적혈구용적 (MCV), 적혈구용적 (HCT), 평균적혈구혈색소량 (MCH), 혈소판 (PLT), 평균적혈구혈색소농도 (MCHC), 백혈구 (WBC), 호산구 (EOS), 호중구 (NEU), 림프구 (LYM), 호염기성백혈구 (BAS), 단핵구 (MON)를 측정하였다. 또한, 혈액생화학적 검사를 위해 혈액을 10분간 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈장을 분리하였고, TBA 120FR 화학분석기 (Toshiba Co., Tokyo, Japan)를 이용하여 간 기능 관련 지표 GPT (glutamic pyruvic transaminase), GOT (glutamic oxaloacetic transaminase), TBIL (total bilirubin)와 신장 기능 관련 지표 BUN (blood urea nitrogen), CRE (creatinine)를 분석하였다.

8. 통계처리

실험의 모든 결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내었으며, 실험군 간의 통계적 유의성은 ANOVA one-way로 검정을 실시한 뒤 사후검정으로 Dunnett test를 실시하였으며, $p < 0.05$ 경우에만 통계학적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

III. 결 과

1. 반복투여 독성시험

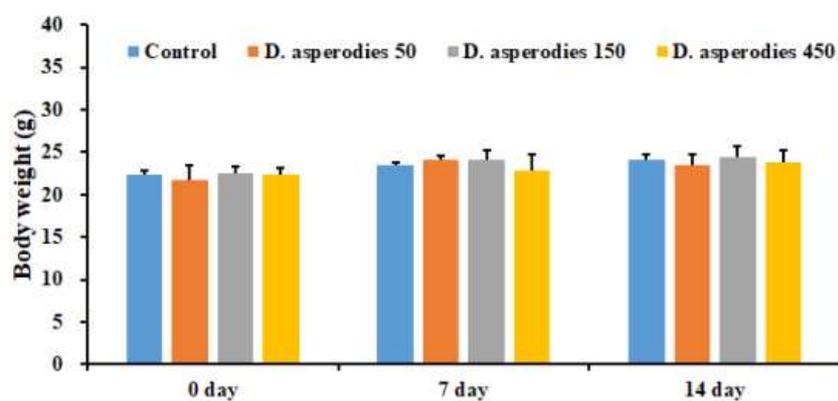
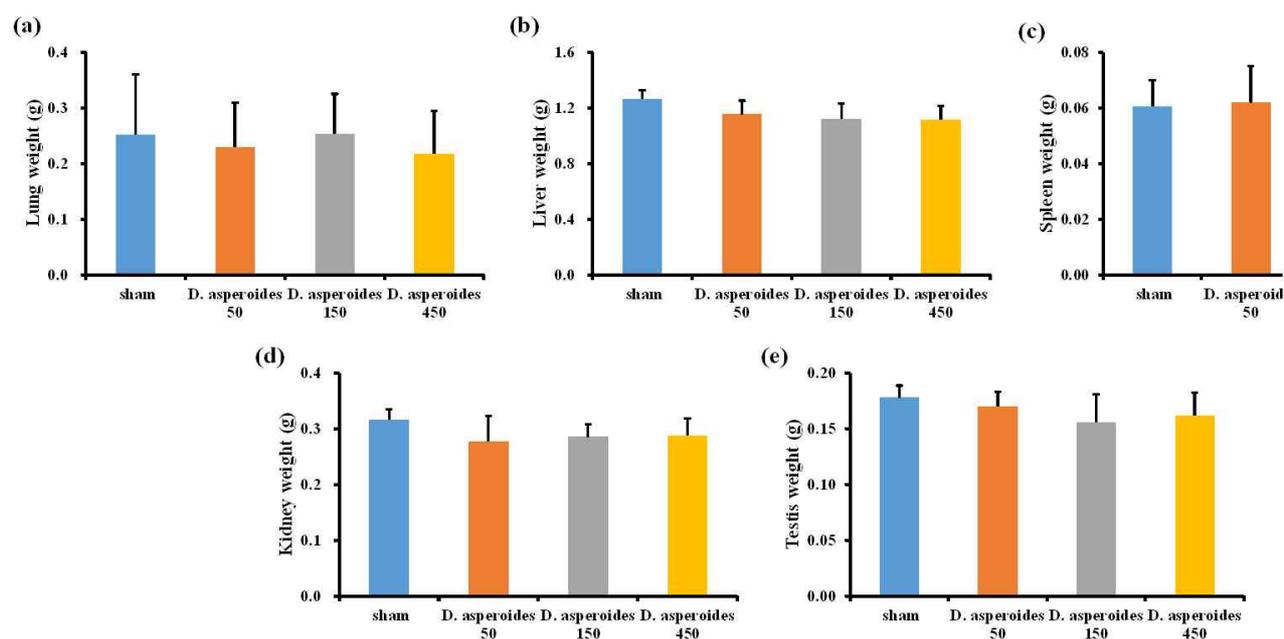
속단 추출물을 14일 간 농도별로 반복 투여한 결과, 모든 투여군에서는 사망 개체는 발생하지 않았으며, 운동성이나 일반 상태변화 등의 임상적 이상 증상 역시 관찰되지 않았다 (Table 1). 또한 실험기간 동안 모든 개체에서 체중감소는 관찰되지 않았으며, 정상군과 속단 추출물 투여군 간의 유의한 차이 역시 발견되지 않았다 (Fig. 2).

Table 1. Mortality in mice after 2 weeks of repeated oral administration of *D. asperoides*

	Group (mg/kg/day)	Days after treatment													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Mortality	0	*0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	50	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	150	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	450	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Clinical signs	0	**0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	50	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	150	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	450	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

* Number of dead mice/total mice.

** Number of mice with clinical signs/total mice.

Figure 2. Body weights of mice repeated administrated with *D. asperoides* extracts for 2 weeks. Values are expressed as means \pm SD of five mice at sacrifice.Figure 3. Organ weights of mice orally administration with *D. asperoides* extracts for 2 weeks.(a) lung weight, (b) liver weight, (c) spleen weight, (d) kidney weight, (e) testis weight. Values are expressed as means \pm SD of five mice at sacrifice.

2. 장기중량 및 조직 조직병리학적 검사

모든 속단 투여군에서 간, 폐, 신장, 비장, 고환 조직의 육안적 이상 소견은 관찰되지 않았다. 또한, 정상군과 비교하였을 때 속단 추출물 투여로 인한 장기중량의 변화는 관찰되지 않

았다(Fig. 3). 간 조직의 조직병리학적 검사 결과, 모든 속단 투여군에서 정상군과 유사한 조직학적 구조가 관찰되었으며, 병리학적 변화는 발견되지 않았다 (Fig. 4).

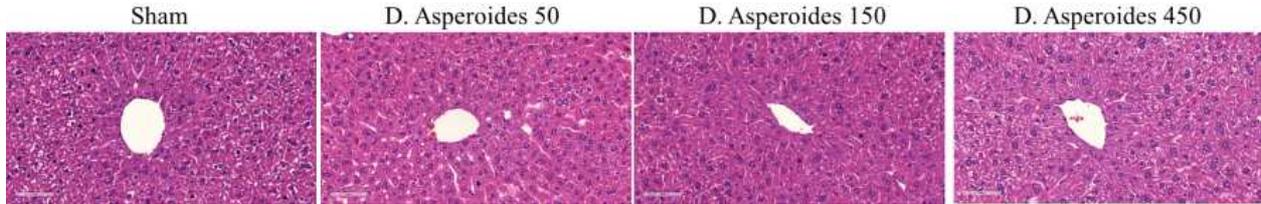


Figure 4. Histopathological analysis of the liver in mice exposed to repeated *D. asperoides* extract doses of 0, 50, 150 and 450 mg/kg/day. Representative images (H&E stained) showing histological changes in the liver of 0, 50, 150 and 450 mg/kg/day-treated mice samples.

3. 혈액학적 검사

혈액학적 검사 결과, 속단 추출물 투여군과 정상군 간 적혈구(RBC), 혈소량(Hb), 적혈구용적(HCT), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC) 및 혈소판(PLT)의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 반면, 모든 속단 추출물 처리군에서 정상군과 비교하여 백혈구(WBC)가 증가하는 경향이 관찰되었으며, 특히 속단 추출물 50 mg/kg

와 450 mg/kg 처리군에서 정상군과 비교하였을 때 통계학적으로 유의적인 증가가 관찰되었다. 그러나, 백혈구 내 호중구(NEU), 림프구(LYM), 단핵구(MON), 호산구(EOS), 호염기성백혈구(BAS)의 분포를 분석한 결과에서는 모든 속단 추출물 처리군에서 정상군과의 유의적인 변화는 관찰되지 않았다 (Table 2).

Table 2. Hematological analysis in mice after 2 weeks of repeated oral administration of *D. asperoides*

Parameters	Treatments (mg/kg/day)			
	0	50	150	450
RBC ($\times 10^6/\mu\text{g}$)	9.74 \pm 0.152 ¹⁾	9.92 \pm 0.327	10.42 \pm 0.942	9.74 \pm 1.121
Hb (g/dL)	14.6 \pm 0.55	14.6 \pm 0.55	14.8 \pm 0.45	13.4 \pm 1.95
HCT (%)	48.92 \pm 0.753	49.08 \pm 1.720	50.98 \pm 3.274	48.04 \pm 4.850
MCV (fl)	50.10 \pm 0.418	49.48 \pm 1.130	46.46 \pm 4.363	48.72 \pm 0.801
MCH (pg)	15.0 \pm 0.00	14.4 \pm 0.89	14.4 \pm 0.89	14.0 \pm 0.71
MCHC (g/dL)	29.80 \pm 0.548	29.22 \pm 1.047	29.32 \pm 1.527	28.66 \pm 1.113
PLT ($\times 10^3/\mu\text{g}$)	671.6 \pm 48.06	792.6 \pm 140.91	798.2 \pm 161.30	869.6 \pm 107.94
WBC ($\times 10^3/\mu\text{g}$)	1.80 \pm 0.300	4.26 \pm 0.862*	3.30 \pm 1.257	4.12 \pm 1.875*
NEU (%)	12.42 \pm 2.705	14.06 \pm 4.705	18.25 \pm 2.074	15.4 \pm 5.534
LYM (%)	82.98 \pm 4.480	83.18 \pm 3.707	77.88 \pm 3.029	82.00 \pm 5.689
MON (%)	3.60 \pm 0.831	2.50 \pm 1.221	3.65 \pm 1.121	2.36 \pm 0.279
EOS (%)	0.48 \pm 0.657	0.16 \pm 0.114	0.18 \pm 0.171	0.16 \pm 0.195
BAS (%)	0.52 \pm 0.455	0.08 \pm 0.130	0.10 \pm 0.081	0.1 \pm 0.122

RBC, red blood cells; Hb, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelet; WBC, white blood cell; NEU, neutrophil; LYM, lymphocyte; MON, monocyte; EOS, eosinophil; BAS, basophil.

¹⁾ Values are expressed as means \pm SD of five mice at sacrifice.

* $p < 0.05$. vs sham

4. 혈청생화학적 검사

속단 추출물 투여에 따른 혈청생화학적 변화에 대한 분석을 진행하였다 (Table 3). CRE의 경우, 모든 속단 추출물 처리군에서 정상군과 비교하여 유의적인 변화는 관찰되지 않았다. GLU는 속단 추출물 처리군에서 정상군과 비교하여 증가하는 경향이 관찰되었으며, 특히 속단 추출물 450 mg/kg 처리군에서 정상군에 비교하여 통계학적으로 유의적인 증가가 관찰되었다. GOT 및 BUN 결과에서는 모든 속단 추출물 처리군

에서 감소되는 경향이 관찰되었으며, GOT는 천속단 추출물 150 mg/kg 및 450 mg/kg 처리군에서 정상군에 비교하여 통계학적으로 유의적인 감소가 관찰되었고, BUN은 모든 속단 추출물 처리군에서 정상군에 비교하여 유의적인 감소가 확인되었다. 반면, TBIL 및 GPT 결과에서는 모든 속단 추출물 처리군과 정상군 사이의 통계학적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

Table 3. Serum biochemical values in mice after 2 weeks of repeated oral administration of *D. asperoides*

Parameters	Treatments (mg/kg/day)			
	0	50	150	450
CRE (mg/dL)	1.58 ± 0.377 ¹⁾	1.12 ± 0.179	1.40 ± 0.187	1.42 ± 0.327
GOT (U/L)	84.0 ± 5.15	73.2 ± 14.84	65.4 ± 1159*	65.2 ± 10.08*
BUN (U/L)	26.34 ± 2.780	22.98 ± 0.712*	21.80 ± 1.281**	21.72 ± 2.354**
TBIL (mg/dL)	0.78 ± 0.228	0.94 ± 0.167	1.10 ± 0.187*	1.02 ± 0.164
GPT (mg/dL)	58.8 ± 10.33	48.2 ± 10.03	41.2 ± 10.06*	43.6 ± 6.80

CRE, Creatinine; GOT, glutamate oxaloacetate transaminase; GPT, glutamate pyruvate transaminase; BUN, blood urea nitrogen; TBIL, total bilirubin.

¹⁾ Values are expressed as means ± SD of five mice at sacrifice.

*, ** p < 0.05 and < 0.01 vs sham, respectively.

IV. 고찰 및 결론

천연물은 전 세계적으로 오랜 기간 동안 질병치료에 적용해오고 있는 자원 중 하나이다. 이러한 천연물은 다양한 약리학적 작용으로 인해 기존의 질병 치료 뿐만 아니라 다양한 질병 치료에 적용할 수 있는 유용성을 가지고 있다. 그러나 천연물의 다양한 약리학적 효과에 반하여, 과학적 근거에 기반한 천연물의 안전성 정보가 확보되지 않아, 사회적으로 이슈가 되고 있다¹²⁾.

속단은 한국과 중국에서 전통적으로 補肝腎, 續筋骨, 調血脈의 효능을 위해 널리 사용된 한약재이다¹⁾. 최근 연구논문에서는 속단을 이용한 다양한 연구를 통해, 항염, 항산화 작용을 기반으로 하는 천식, 관절염 등에 대한 치료효과를 나타낸다고 보고하였다¹³⁻¹⁵⁾. 그러나 속단의 다양한 효능 및 기전연구가 활발하게 진행되는 반면, 안정성 및 독성에 관한 연구는 미비한 실정이다. 기존에 보고에 따르면 속단은 한속단과의 감별 등의 필요성이 있고, 독성시험에 사용하는 추출물의 성분 분석이 실시되었다. 하지만 아직 안전성에 대한 동물실험은 부족한 실정이다¹⁶⁾. 따라서, 본 연구에서는 속단 추출물을 2주간 경구투여하여 속단 추출물 투여로 야기되는 독성현상을 분석하여 속단 추출물의 안전성 정보를 확보하고자 하였다.

시료물질의 안정성 평가에 있어, 실험동물의 임상증상, 사망 및 체중의 변화는 독성영향을 판단하는 중요한 표지자로 인식되고 있다¹⁷⁾. 본 연구에 사용된 속단 추출물의 농도는 0, 50, 150, 450 mg/kg의 용량으로 2주간 반복투여 한 결과로 기

준에 본연구팀에서 연구했던 속단의 효능연구 결과 몇몇 논문에서 200mg/kg 에 2주간 투여한 동물실험에서 유효한 효과를 확인하였으며^{13,18)} 이를 근거로 2배이상의 농도를 최고 농도로 설정하여 추출물의 농도 및 투여 기간을 설정하였다. 실험결과, 속단 추출물 처리한 실험군에서는 특이한 임상증상 및 사망 동물이 관찰되지 않았으며, 투여기간 동안 정상군에 비교하여 속단 추출물 처리군의 통계학적으로 유의적인 체중의 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 속단 추출물의 투여는 실험동물의 임상증상, 사망 및 체중변화에 영향이 없음을 확인하였다.

속단 추출물이 생체 주요 장기에 미치는 영향을 분석하기 위해, 폐, 간, 비장, 신장 및 고환의 무게를 측정하였다. 생체 주요 장기 무게의 변화는 시료물질의 독성학적 영향 및 표적 장기를 제시하는 데 중요한 지표로 사용 된다¹⁹⁾. 본 연구에서, 속단 추출물 처리한 모든 군의 주요 장기의 무게에서 정상군과 비교하여 통계학적으로 유의적인 변화는 관찰되지 않았으며, 또한 간 조직의 조직병리학적 검사에서도 속단 추출물 처리로 인한 독성학적 조직변화는 관찰되지 않았고, 정상군과 구조적으로 유사하게 관찰되었다.

혈액학적 분석에서는 적혈구 (RBC), 혈소량 (Hb), 적혈구 용적 (HCT), 평균적혈구용적 (MCV), 평균적혈구혈색소량 (MCH), 평균적혈구혈색소농도 (MCHC), 혈소판 (PLT) 및 백혈구 (WBC) 내 림프구 (LYM), 단핵구 (MON), 호산구 (EOS), 호염기구 (BAS)의 분포의 결과에서 속단 추출물을 처리한 실

험군과 정상군 간의 통계학적 유의적인 변화는 관찰되지 않았다. 반면, 백혈구 (WBC) 및 백혈구 내 호중구 (NEU) 분포의 결과, 속단 추출물 50 mg/kg 및 450 mg/kg 처리군에서 정상군에 비교하여 통계학적으로 유의한 증가가 관찰되었다. 그러나, 이러한 변화는 이는 조혈기능에 관여하는 비장 무게의 변화가 동반되지 않아 속단 추출물의 독성영향으로 판단하기 어렵다. 이러한 백혈구의 증가는 속단 추출물의 약리학적 작용으로 판단된다. 전통적으로 속단 추출물은 다양한 질환 치료에 사용되어 왔으며, 특히 조혈작용으로 인하여 골절치유에도 적용하였으며, 최근 연구논문을 통해 이러한 전통적인 속단의 치료효과가 증명되었다^{18,20)}

혈액생화학적 분석에서는 CRE, TBIL 및 GPT는 속단 추출물 처리군과 정상군간의 통계학적으로 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 반면, BUN은 속단 추출물 처리군에서 정상군에 비해 통계학적으로 유의성 있게 감소하였다. 그러나 이러한 감소는 신장관련 지표인 CRE 의 변화를 동반하지 않았으며, 신장의 무게 및 조직병리학적 변화가 관찰되지 않아 천속단 추출물의 독성영향으로 판단되지 않는다. 또한, GOT의 결과에서도 속단 추출물 150 mg/kg 및 450 mg/kg 처리군에서 정상군에 비해 통계학적으로 유의성 있게 감소하였으나, GPT, 간의 무게 및 조직병리학적 변화를 동반하지 않아 속단의 독성영향으로 판단되지 않는다. GPT의 경우 기존의 마우스 측정치보다 높은 GPT가 나온 것으로 보인다. 다만 기존에 논문에 사용한 같은 생화학측정장치로 마우스의 GPT 측정 결과 12 ~ 50까지의 범위를 보여 본 연구결과에 나온 수치의 범위를 포함한다²¹⁾.

종합하여 볼 때, 본 실험에서는 속단 추출물을 450 mg/kg의 용량으로 14일간 경구투여하였을 때 독성을 유발하지 않는 것으로 사료된다. 본 연구결과는 속단 추출물의 안전성 정보를 제공함과 동시에 속단 추출물의 약리활성 및 효능적 연구에 적용될 수 있을 것으로 판단되며, 더 나아가 만성독성시험 및 유전독성시험을 진행하여 속단의 안정성에 대한 정보를 확보할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 시료를 제공한 한국한의학연구원 한약표준표본관에 감사드립니다. 본 연구는 안전성평가연구소 주요사업 연구개발비(1711133841)와 한국연구재단(2020R1A2C1004272)의 지원을 받아 수행되었습니다.

References

1. Korea Institute of Oriental Medicine. Defining Dictionary for Medicinal Herbs[Korean, 'Hanyak Giwon Sajeon'](2021). Published on the Internet; <https://oasis.kiom.re.kr/herblib/hminfo/hbmcod/hb>

2. Textbook Compilation Committee of National University of Korean Medicine. Herbology. Seoul: Yeonglimsa. 2007 : 605-6.
3. Tan LH, Zhang D, Yu B, Zhao SP, Wang JW, Yao L, Cao WG. Antioxidant activity and optimization of extraction of polysaccharide from the roots of *Dipsacus asperoides*. Int. J. Biol. Macromol. 2015 ; 81 : 332-9.
4. Min JY, Park YK. Effect of *Dipsaci Radix* Water Extract on LPS-induced Inflammatory Response in RAW264.7 Mouse Macrophages. Kor. J. Herbology. 2009 ; 24(4) : 189-95.
5. Cong G, Cui L, Zang M, Hao L. Attenuation of renal ischemia/reperfusion injury by a polysaccharide from the roots of *Dipsacus asperoides*. Int. J. Biol. Macromol. 2013 ; 56 : 14-9.
6. Jung HW, Jung JK, Son KH, Lee DH, Kang TM, Kim YS, Park YK. Inhibitory effects of the root extract of *Dipsacus asperoides* C.Y. Cheng et al T.M.Ai on collagen-induced arthritis in mice. J. Ethnopharmacol. 2012 ; 139(1) : 98-103.
7. He J, Li X, Wang Z, Bennett S, Chen K, Xiao Z, Zhan J, Chen S, Hou Y, Chen J, Wang S, Xu J, Lin D. Therapeutic Anabolic and Anticatabolic Benefits of Natural Chinese Medicines for the Treatment of Osteoporosis. Front. Pharmacol. 2019 ; 10 : 1344.
8. Li H, Zhang D, Tan LH, Yu B, Zhao SP, Cao WG. Comparison of the antioxidant properties of various solvent extracts from *Dipsacus asperoides* and identification of phenolic compounds by LC-ESI-QTOF-MS-MS. S. Afr. J. Bot. 2017 ; 109 : 1-8.
9. Ling Y, Liu K, Zhang Q, Liao L, Lu Y. High performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization and quadrupole time-of-flight-mass spectrometry as a powerful analytical strategy for systematic analysis and improved characterization of the major bioactive constituents from *Radix Dipsaci*. J. Pharm. Biomed. Anal. 2014 ; 98 : 120-129.
10. Naturalendo tech Corp. Compositions for Improving Skin Conditions Comprising Extract of *Phlomis umbrosa*. 10-2010-0006585 (Patent) 2010.
11. Brainon Corp. A composition for promoting exercise activity and muscle comprising a *Dipsaci Radix* and a *Cynanchum wilfordii Radix* extract. 10-2015-0098183 (Patent) 2015.
12. Shin IS, Lee MY, Kim Y, Seo CS, Kim JH, Shin HK. Subacute toxicity and stability of Soshiho-tang, a traditional herbal formula, in Sprague-Dawley rats. BMC Complement. Alter. Med. 2012 ; 12 : 266.
13. Shin NR, Lee AY, Park G, Ko JW, Kim JC, Shin

- IS, Kim JS. Therapeutic effect of *Dipsacus asperoides* C. Y. Cheng et T. M. Ai in ovalbumin-induced murine model of asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 ; 20(8) : 1855.
14. Park JY, Park SD, Koh YJ, Kim DI, Lee JH. Aqueous extract of *Dipsacus asperoides* suppresses lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses by inhibiting the ERK1/2 signaling pathway in RAW 264.7 macrophages. *J. Ethnopharmacol.* 2019 ; 231 : 253-61.
15. Jung HW, Jung JK, Son KH, Lee DH, Kang TM, Kim YS, Park YK. Inhibitory effects of the root extract of *Dipsacus asperoides* C.Y. Cheng et al T.M.Ai on collagen-induced arthritis in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2012 ; 139(1) : 98-103.
16. Bae YH, Huh JI, Kwack SJ, Seok JH, Lee JK, Kang TS, Woo MH, Choi JS, Min BS. Analysis and Stability Test of the Extracts from *Dipsaci Radix*, *Leonuri Herba* and *Cyperi Rhizoma* for Toxicity Study. *Kor. J. Pharmacogn.* 2012 ; 43(1) : 79-84.
17. Kim JC, Shin DH, Kim SH, Kim JK, Park SC, Son WC, Lee HS, Suh JE, Kim CY, Ha CS, Chung MK. Subacute toxicity evaluation of a new camptothecin anticancer agent CKD-602 administered by intravenous injection to rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2004 ; 40(3) : 356-69.
18. Chun JM, Lee AY, Nam JY, Lim KS, Choe MS, Lee MY, Kim C, Kim JS. Effects of *Dipsacus asperoides* extract on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats based on gene expression profiling. *Front. Pharmacol.* 2021 ; 12 : 615157.
19. Lee MY, Shin IS, Seo CS, Kim JH, Han SR, Shin HK. Subchronic oral toxicity studies of the traditional herabl formula Bangpungtongseong-san in Crl: CD (SD) rats. *J. Ethnopharmacol.* 2012 ; 144 : 720-25,19.
20. Niu Y, Li C, Pan Y, Li Y, Kong X, Wang S, Zhai Y, Wu X, Fan W, Mei Q. Treatment of radix dipsaci extract prevents bone loss induced by modeled microgravity in hindlimb unloading rats. *Pharm. Biol.* 2015 ; 53(1) : 110-6.
21. Wozniak DM, Kirchoff N, Hansen-Kant K, Sogoba N, Safronetz D, Prescott J. Hematology and Clinical Chemistry Reference Ranges for Laboratory-Bred Natal Multimammate Mice (*Mastomys natalensis*). *Viruses.* 2021 ; 13(2) : 187.