

단삼 표준화시료의 급성독성에 관한 연구

장보윤 · 오보람¹ · 손동환 · 김성연*
원광대학교 약학대학, ¹원광대학교 한의과대학

Single Oral Toxicity Study on the Standardized Extract of *Salvia miltiorrhiza*

Bo Yoon Chang, Bo Ram Oh¹, Dong Hwan Sohn and Sung Yeon Kim*

College of Pharmacy, Wonkwang University, Shinyoung-dong 344-2, Iksan, Chungbuk 570-749, Korea

¹College of Oriental Medicine, Wonkwang University, Shinyoung-dong 344-2, Iksan, Chungbuk 570-749, Korea

Abstract – Acute toxicity of standardized extract of *Salvia miltiorrhiza* Bunge was examined using male and female ICR mice. Mice were treated with standardized extract the intragastrically at 5 mg/kg, 50 mg/kg, 500 mg/kg or 2,000 mg/kg and observed for two weeks. At the doses used, no mortality or abnormal clinical signs in animals were shown during at the observation period. Also there was no difference in net body weight gain, gross pathological findings at the terminal sacrifice among the groups mice treated with different doses of the test substance. The results suggested that acute oral toxicity of standardized extract of *S. miltiorrhiza* in mice is very low at the conditions employed in this study.

Key words – Standardized extract, *Salvia miltiorrhiza*, Acute oral toxicity

천연물 유래의 제제들은 전통적으로 다양한 방면에서 신체의 기능을 개선하거나 질병의 완화를 위해서 사용해 오고 있다. 최근 천연물을 이용한 기능성식품이나 의약품의 사용은 아시아뿐만 아니라 전 세계적으로 증가하고 있으며, 현재 많은 연구자들이 천연물 중의 유효성분과 효능에 대해 과학적 검증이 이루어지고 있다. 그러나 천연물을 원료로 사용한 의약품이나 기능성 식품의 많은 경우 그 안전성이나 효력이 엄격하게 관리되지 않는 경우가 빈번하다. 천연물을 이용한 치료제 개발 시 원료의 산지 및 품질 등의 문제로 균일한 치료효과 및 규격화를 기대하기 어렵고, 천연물로부터 단일성분 분리 시 소요되는 시간이 길며, 수득율이 낮고 천연물이 가지는 잠재적 독성들의 요인들로 실제 천연물 치료제의 개발을 쉽지 않은 상황이다.

단삼(丹蔘, *Salvia miltiorrhiza* Bunge)은 꿀풀과(Labiatae) 식물로 다년생이며 적삼, 자단삼, 대홍포, 활혈근이라 불리기도 하며, 뿌리가 붉기 때문에 단삼이라고 한다. 약효로는 활혈(活血), 거어(祛瘀), 청심제번(淸心除煩), 양혈소옹(涼血消癰), 배농지통(排膿止痛)의 효능이 있으며, 심교통(心絞痛), 월경불순, 월경통, 월경폐지, 혈붕(血崩), 대하(帶下), 복중(腹中)의 경결(硬結), 적취(積聚), 울혈복통(鬱血腹痛), 골절

동통(骨節疼痛), 경계불면(驚悸不眠), 악창종독(惡瘡腫毒)을 치료하는데 널리 사용되어 왔으며,¹⁾ 항암, 고지혈증치료, 항산화 작용 등이 보고되고 있다.²⁻⁴⁾

본 연구는 단삼의 생리활성 규명 및 그 활용에 대해서는 비교적 많은 연구가 진행되었으나 그 안전성과 독성에 관한 정보는 제한적이므로, 이에 단삼의 표준화시료를 이용하여 단삼의 급성독성학적 안전성을 검증하고자 한다.

재료 및 방법

실험동물 및 사육 환경 – 본 실험에서는 오리엔트(주)로부터 입수한 6 주령의 자웅성 ICR 마우스를 사용하였다. 1 주일간 적응기를 둔 후 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리를 실시한 후, 본 실험에 사용하였다. 실험에 사용된 동물들은 인수 시 및 순화기간 동안 이상증상이 관찰되지 않았다. 순화 및 실험 기간 동안 사육 환경은 온도 23±2°C, 상대습도 55±5%, 조명시간 12시간 및 조도 150~300 Lux 로 설정하였고, 오리엔트 바이오(주)에서 공급된 살균처리된 실험동물용 고형사료와 물(tap water)은 자유섭취 조건으로 하였다. 실험동물은 꼬리에 개별인식 처리한 후 각각의 동물을 관찰하는데 방해가 되지 않는 범위에서 폴리카보네이트 케이지에 투여용량별로 5마리씩 구성하여 사육하였다.

*교신저자(E-mail): sungykim@wonkwang.ac.kr
(Tel): 063-850-6806

Table II. Abnormal clinical signs in male and female mice orally treated with the standardized extract with *Salvia miltorrhiza*

Sex	Dose (mg/kg)	Hours after treatment						Days after treatment															
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Male	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

^{a)}Number of mice with the clinical signs.

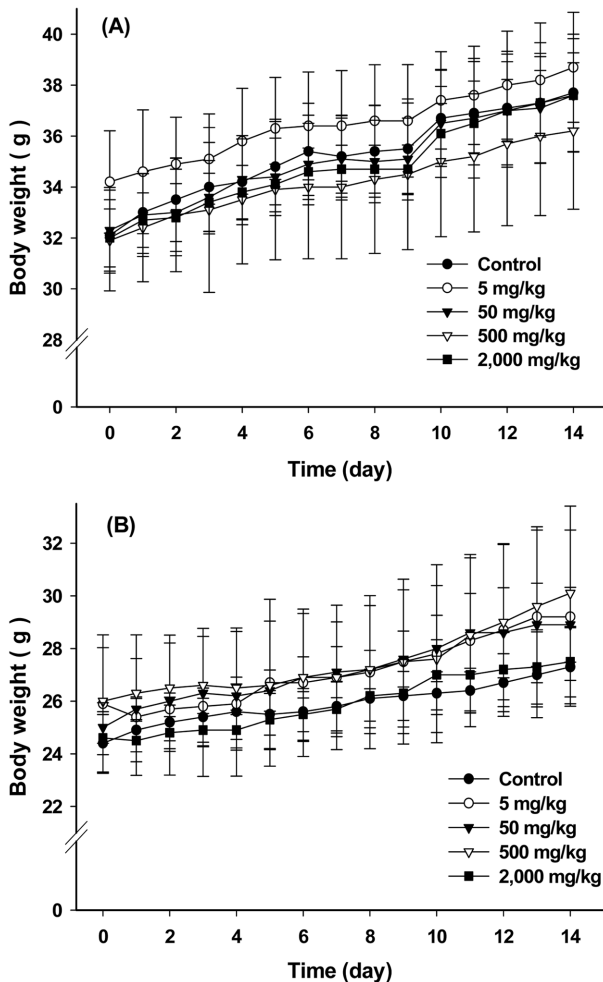


Fig. 1. Body weight increases in (A) male and (B) female mice treated with standardized extract with *Salvia miltorrhiza*.

유연(salivation), 설사(diarrhoea), 기면(lethargy), 수면(sleep), 혼수(coma) 등의 유무를 관찰하였다. 전 시험기간을 통하여

대조군 및 모든 용량의 시험물질 투여군에서 특이한 임상 증상의 이상은 관찰되지 않았다(Table II).

체중측정 - 자웅성의 마우스 모두에서 전 시험기간을 통하여 체중 증가가 관찰되었다(Fig. 1). 자웅성의 모든 단삼 투여군에서 투여에 의한 체중 변화는 관찰되지 않았다.

해부병리소견 - 시험 종료 후 모든 투여군을 부검하여 장기에 대한 육안적 병변을 관찰한 결과 자웅성 모든 마우스의 간, 비장, 생식기, 폐, 심장, 신장 등 관찰된 모든 장기에서 시험물질에 의하여 발생되었다고 인정되는 병리 소견은 발견되지 않았다. 절대적 장기의 무게 또한 유의적인 변화는 없었다(Table III, IV).

고 찰

천연물을 이용한 기능성식품이나 의약품의 사용은 아시아뿐만 아니라 전 세계적으로 증가하고 있으며, 미국의 경우 전 인구의 30%이상이 천연물 의약품을 복용하는 것으로 알려져 있다. 천연물은 오랫동안 복용하여 왔고 대부분의 사용자들은 안전하다고 믿고 있으며, 신토불이라는 개념으로 합성약물보다는 천연물을 이용한 식품이나 의약품을 더 선호하고 있다. 그러나 의약품이나 기능성식품의 원료가 되는 천연물에 대한 체계적인 안전성의 평가는 이루어지지 않고 있다.

본 연구에 사용된 단삼은 꿀풀과 다년생 약용식물로, 유효성분 및 그 활용에 대한 연구는 비교적 활발히 이루어져 왔으며, 단삼의 뿌리에 함유된 성분으로는 탄시논 I(tanshinone I), 탄시논 IIA(tanshinone IIA), 탄시논 IIB(tanshinone IIB), 디히드로탄시논(dihydrotanshinone), 메틸탄시논네이트(methyltanshinonate), 메틸렌 탄시논퀴논(methylene tanshiquinone), 베타-시토스테롤(beta-sitosterol), 히드록시탄시논(hydroxytanshinone), 네오탄시논(neotanshinone) A·B·

Table III. Absolute organ weights of male mice treated with the standardized extract with *Salvia miltorrhiza*

Parameters	\Sex \Dose(mg/kg)	Male				
		0	5	50	500	2000
Liver (g)		1.97±0.15	1.88±0.20	1.88±0.18	1.76±0.20	4.49±5.81
Spleen (g)		0.14±0.03	0.12±0.02	0.11±0.02	0.11±0.02	0.12±0.03
Heart (g)		0.17±0.02	0.18±0.03	0.17±0.02	0.15±0.01	0.18±0.04
Lung (g)		0.24±0.02	0.22±0.02	0.21±0.01	0.23±0.02	0.23±0.04
Brain (g)		0.50±0.03	0.45±0.02	0.47±0.01	0.45±0.02	0.38±0.12
Testis (g)	Right	0.09±0.04	0.11±0.02	0.12±0.02	0.12±0.01	0.10±0.02
	Left	0.10±0.01	0.12±0.01	0.13±0.02	0.12±0.01	0.10±0.01
Kidney (g)	Right	0.31±0.05	0.26±0.03	0.26±0.02	0.29±0.04	0.28±0.05
	Left	0.30±0.02	0.28±0.03	0.27±0.02	0.29±0.03	0.28±0.02

Values are presented as mean ± standard deviation (SD).

Table IV. Absolute organ weights of female mice treated with the standardized extract with *Salvia miltorrhiza*

Parameters	\Sex \Dose(mg/kg)	Female				
		0	5	50	500	2000
Liver (g)		1.24±0.14	1.19±0.14	1.21±0.12	1.33±0.24	1.16±0.14
Spleen (g)		0.12±0.02	0.11±0.02	0.12±0.02	0.13±0.04	0.10±0.02
Heart (g)		0.12±0.01	0.12±0.00	0.13±0.01	0.15±0.02	0.14±0.03
Lung (g)		0.17±0.02	0.18±0.02	0.19±0.03	0.18±0.02	0.19±0.02
Brain (g)		0.45±0.03	0.46±0.02	0.48±0.02	0.47±0.04	0.47±0.02
Ovary (g)	Right+Left	0.004±0.002	0.003±0.002	0.005±0.002	0.004±0.003	0.005±0.002
Kidney (g)	Right	0.16±0.01	0.16±0.02	0.16±0.02	0.18±0.03	0.18±0.04
	Left	0.17±0.01	0.16±0.02	0.17±0.02	0.19±0.02	0.17±0.02

Values are presented as mean ± standard deviation (SD).

C, 이소탄시논 II(isotanshinone I), 이소크립토탄시논(isocryptotanshinone), 밀티론(miltirone), 탄시놀 I(tanshinol I), 탄시놀 II(tanshinol II) 및 비타민 E(vitamin E) 등이 보고되었다.¹⁾

탄시논 I은 활성화된 간성상세포의 자가사멸을 유도하여 항섬유화효과를 나타내는 효능이 발표되었으며⁷⁾ 탄시논 IIA는 사염화탄소에 의한 간손상 및 간섬유화에 대한 효능^{8,9)} 및 간암세포에 대한 항암효과가 보고되었다.^{10,11)} 크립토탄시논은 시토크롬 P4501A2의 억제효능이 보고되었다.¹²⁾

본 연구는 여러 약리학적 효과를 나타내는 단삼 표준화시료의 단회 경구투여에 의한 급성독성을 식품의약품안전청의 독성시험기준 및 국제경제협력기구의 급성독성시험 가이드라인(OECD test guideline 420)에 근거하여 수행하였다. 시험물질을 단회 경구투여하고 14일간 사망률, 일반증상, 체중변화, 부검소견 및 장기무게를 관찰하였다. 투여된 최고 용량인 2,000 mg/kg에서 사망하는 개체가 관찰되지 않았으며, 단삼 표준화시료의 반수치사량(mean lethal dosage, LD₅₀)은 암수 모두에서 2,000 mg/kg을 상회하는 것으로 확인되었다. OECD test guideline 420은 2,000 mg/kg에서 사

망개체가 없는 경우 무독성으로 간주하므로, 단삼 표준화시료의 안전성을 확인할 수 있었다. 사용한 어떠한 용량에서도 관찰된 모든 지표에서 단삼 표준화시료의 투여에 의한 독성은 유발되지 않았다.

결론

다양한 약물활성을 나타내는 단삼 표준화시료의 단회 경구투여에 의한 급성독성시험결과, 본 연구에 사용된 시험동물 및 조건에서 투여된 최고 용량인 2,000 mg/kg에서 사망하는 개체가 관찰되지 않았으며, 사용한 어떠한 용량에서도 식품의약품안전청의 독성시험기준에 따라 관찰된 모든 지표에서 단삼 표준화시료의 투여에 의한 독성은 유발되지 않았다.

결론적으로 단삼 표준화시료는 급성독성시험 권고 최대 용량인 2,000 mg/kg에서도 독성이 없이 안전함을 확인하였으며, 본 물질의 약리활성을 이용한 의약품 또는 기능성식품으로 개발 가능성을 확인하였다.

사 사

이 논문은 2006년도 원광대학교의 교비지원에 의해서 수행됨.

인용문헌

1. 정보섭, 신민교 (1990) 도해향약(생약)대사전(식물편). 영림사, 860-862.
2. Nizamutdinova, I. T., Lee, G. W., Son, K. H., Jeon, S. J., Kang, S. S., Kim, Y. S., Lee, J. H., Seo, H. G., Chang, K. C. and Kim, H. J. (2008) Tanshinone I effectively induces apoptosis in estrogen receptor-positive (MCF-7) and estrogen receptor-negative (MDA-MB-231) breast cancer cells. *Int. J. Oncol.* **33**: 485-491.
3. Ji, W. and Gong, B. Q. (2008) Hypolipidemic activity and mechanism of purified herbal extract of *Salvia miltiorrhiza* in hyperlipidemic rats. *J. Ethnopharmacol.* **119**: 291-298.
4. Tian, J., Li, G., Liu, Z., Zhang, S., Qu, G., Jiang, W. and Fu, F. (2008) ND-309, a novel compound, ameliorates cerebral infarction in rats by antioxidant action. *Neurosci. Lett.* **442**: 279-283.
5. 식품의약품안전청 (2005) 의약품등의 독성시험기준, 식품의약품안전청고시 2005-60호
6. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) (2001) OECD Guideline for the Testing Chemicals revised draft guideline 420
7. Kim, J. Y., Kim, K. M., Nan, J. X., Zhao, Y. Z., Park, P. H., Lee, S. J. and Sohn, D. H. (2003) Introduction of apoptosis by tanshinone I via cytochrome c release in activated hepatic stellate cells. *Pharmacol. Toxicol.* **92**: 195-200.
8. Liu, Y., Wang, X. and Liu, Y. (2003) Protective effect of tanshinone IIA on injured primary cultured rat hepatocytes induced by CCl₄. *Zhong Yao Cai.* **26**: 415-417.
9. Liu, Y., Chen, H. and Jiang Y. (2002) Effect of tanshinone IIA on CCl₄-induced liver fibrosis in rats. *Zhong Yao Cai.* **25**: 31-33.
10. Yuan, S. L., Wei, Y. Q., Wang, X. J., Xiao, F., Li, S. F. and Zhang, J. (2004) Growth inhibition and apoptosis induction of tanshinone IIA on human hepatocellular carcinoma cells. *World J. Gastroenterol.* **10**: 2024-2028.
11. Zhong, Z. H., Chen, W. G., Liu, Y. H., Li, Q. X. and Qiu, Y. (2007) Inhibition of cell growth and induction of apoptosis in human hepatoma cell line HepG2 by tanshinone IIA. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* **32**: 99-103.
12. Ueng, Y. F., Kuo, Y. H., Peng, H. C., Chen, T. L., Jan, W. C., Peter, Guengerich F. and Lin, Y. L. (2003) Diterpene quinone tanshinone IIA selectivity inhibits mouse and human cytochrome P450. *Xenobiotica* **33**: 603-613.

(2008년 11월 27일 접수)