

원지(*Root of Polygala teunifolia Willd.*) 추출물의 급성 경구투여 독성 연구

¹세명대학교 자연약재과학과, ²식품의약품안전평가원 독성연구과
노항식², 정자영², 석지현², 하현용¹

ABSTRACT

Acute Oral Toxicity of Root of *Polygala teunifolia Willd.* Extract

Hang-Sik Roh², Ja-Young Jeong², Ji-Hyun Seok², Hun-Yong Ha¹

¹Dept. of National Medicine Resources, Se-Myung University

²Toxicological Research Division, National Institute of Food and
Drug Safety Evaluation, Ministry of Food and Drug Safety

Objectives: In this study, it was carried out to evaluate the acute oral toxicity of Root of *Polygala teunifolia Willd.* in Sprague-Dawley (SD) rats.

Methods: Male and female rats were administered orally with Root of *Polygala teunifolia Willd.* water extract of 1,000 mg/kg (low dosage group), 2,000 mg/kg (middle dosage group) and 4,000 mg/kg (high dosage group). We daily observed number of deaths, clinical signs and gross findings for 7 days. After 7 days, we measured body and organs weight. Also we analyzed hematological changes.

Results: No dead SD rats and no clinical signs were found during the experiment period. Also other specific changes were not found between control and treated groups in hematology and serum biochemistry. But we found out histopathological changes in liver fat tissues of female. In addition, there were no significant changes of gross body and individual organs weight.

Conclusions: These results suggest that water soluble extract of Root of *Polygala teunifolia Willd.* has not acute oral toxicity and oral LD₅₀ value was over 4,000 mg/kg in SD rats.

Key Words: Acute, Root of *Polygala Teunifolia Willd.*, Herbal Medicine, LD₅₀, SD Rat, Toxicity

“본 논문은 식품의약품안전처 ‘독성물질 연구 및 지원시스템 구축 연구’(12181MFDS607)의 지원을 받아 수행되었습니다.”

I. 서 론

생활수준이 향상되고 경제적으로 안정된 사회계층이 증가함에 따라 건강과 질병예방에 대한 관심이 사회적으로 증가하고 있으며, 이에 따른 건강관련 제품도 다양한 수요에 따라 증가하는 추세에 있다^{1,2)}. 오늘날의 건강과 웰빙에 대한 각계의 관심은 한약 및 생약에 대한 일반적인 관심뿐만 아니라 전통적인 한약 처방과 배합에 대해서도 전문가와 일반인을 막론하고 관심의 대상으로 떠오르고 있다³⁾. 이러한 관심으로 인한 다양한 한약과 생약을 원료로 하는 기능성 식품 및 천연물 의약품 시장이 날로 증가하고 있으며⁴⁾, 이에 따른 부작용과 오남용으로 인한 문제 또한 증가하고 있는 추세이다^{5,6)}. 그러나 천연물 유래 식품원료로써의 생약과 한약은 오랜 기간 사용되어 왔기에 안전할 것이라는 인식이 일반적이며, 그 독성과 부작용에 대한 과학적인 근거가 확보되지 않아 국민 건강을 위협하는 잠재적 요소로 내재되어 있다⁷⁾. 뿐만 아니라 잘못 전달된 한약 및 천연물에 대한 지식으로 부작용 등 피해 사례가 점차 증가하고 있다. 따라서 천연물 유래 식품원료인 생약과 한약에 대한 과학적 검증을 실시하고 이를 통하여 안전성과 유효성을 확보함으로써, 이에 대한 체계적인 관리 시스템을 구축할 필요가 있다⁸⁾.

특히 원지는 일찍이 고대 한의 처방에서 다양하게 응용되어 왔을 뿐만 아니라 오늘날에도 제한적 식품원료로 사용되고 있어 그 활용빈도가 점차로 증가하고 있는 추세이다⁹⁾. 최신의 연구에 따르면 원

지는 뇌 신경세포를 보호하고 염증을 억제하는 효과를 가지는 것으로 밝혀졌으며¹⁰⁾, 치매나 뇌혈관질환으로 인한 증상에도 일부 효과가 입증되고 있다^{11,12)}. 이와 같이 원지의 뇌신경 및 뇌질환에 대한 치료효과는 전통적인 치료법에서도 자주 사용되었던 적응증에 정확하게 부합하는 것이다. 또한 최근에는 염증매개 물질인 TNF- α , IL-1, NO, ROS 등을 억제함으로써 대사증후군을 예방하는 효과가 있는 것으로 알려지고 있어 더욱 관심의 대상이 되고 있다¹⁰⁻¹²⁾.

원지는 원지과(Polygalaceae)에 속한 다년생 식물인 원지(*Polygala teunifolia Willd.*) 또는 시베리아 원지(*P. sibirica L.*) 및 신장 원지(*P. hybrida DC.*)의 뿌리를 사용하며, 細草, 棘菀, 蔓繞, 小草根, 醒心杖, 小鷄腿, 小鷄眼 등의 이명으로 불린다^{9,13)}. 원지의 성질은 미온(微溫)하고, 맛은 신고(辛苦)하며, 폐, 심장, 신장 등에 주로 작용하여 영심안신(寧心安神), 거담개규(祛痰開竅), 해독소종(解毒消腫)하는 작용이 있어 심신불안, 경계실면, 건망 등의 긴장성 신경질환을 치료하는 효능이 있으며, 해수담다(咳嗽痰多), 응저발배(癰疽發背), 유방창통(乳房脹痛) 등의 장부 기능저하로 인한 염증성 질환에도 효과가 있는 약물로 알려져 있다⁹⁾. 주요 약리활성 성분으로는 tenuigenin, tenuifolin, onjisaponin, polygalitol 등을 함유하고 있으며, 중추신경안정, 항경련, 혈압강하 등의 효능이 알려져 있다¹⁴⁾. 이와 같이 원지는 오늘날에도 다양한 한방질환에 단방 또는 복방으로 사용되고 있으며, 전통적 활용방법에 대한 현대적 해석과 연구가 다양하게 이루어지고 있으므로, 안전성에 대한 기초자료의 확보

가 시급하다고 할 수 있다.

본 연구에서는 한약 및 제한적 식품원료로 사용되는 원지의 안전성에 대한 과학적 근거를 확보하기 위해 식품의약품안전청 ‘비임상시험관리기준(식약청고시 제2012-61)’ 및 ‘의약품등의 독성시험기준(식약청고시 제2012-86)’에 따라 단회 투여독성시험을 수행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험용 약재 선정

본 연구에 사용된 원지(*Polygala teunifolia* Willd.)는 (주)퓨어마인드(yongchoen, Korea)에서 구입하였으며, 대한약전 및 생약규격집을 근거로 중앙약사심의위원회 한약분과 감별위원의 감별을 받아 사용하였다.

2. 실험용 추출물 제조

본 연구에서는 원지의 일반적인 경구 투여에서 가장 빈번하게 나타나는 열수 추출물에 대한 실험을 진행하였으며, 이를 위하여 원지 500 g을 추출기에 넣고 증류수를 4 L를 넣은 후, 약 110°C로 4 시간동안 추출하고 나온 추출액을 병에 담았다. 열이 적당히 식으면 여과지로 여과하여 냉동으로 보관하고 추출액을 감압농축기로 농축을 실시하였다. 농축된 시료를 동결건조기로 약 3일 동안 동결 건조 하여 실험에 사용하였다.

3. 실험동물

동물은 생후 주된 150~180 g의 SD (Sprague-Dawley) Rat를 (주)오리엔트 바이오에서 구입하여 2주간 안정시킨 뒤

실험동물로 사용하였다. 사료(실험동물용 고형사료)와 물은 자유롭게 먹도록 유지하며, 사육장의 온도는 21~24°C, 상대습도는 40~80%로 유지하고, 12시간마다 낮과 밤이 반복되도록 사육장 내 빛을 조절하여 사육하였다.

4. 시험군 구성 및 투여량 설정

1) 시험군의 구성(Table 1)

Table 1. Configuration of the Test Group

Group	Sex	Number of animals	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg)
Control	M/F	3/3	10	0
Low dose	M/F	3/3	10	1,000
Middle dose	M/F	3/3	10	2,000
High dose	M/F	3/3	10	4,000

2) 투여량 설정

본 시험은 ‘비임상시험관리기준(식약청고시 제2012-61)’ 및 ‘의약품등의 독성시험기준(식약청고시 제2012-86)’을 바탕으로 실험을 수행하였다. 이에 따르면 강제 경구 투여 시 기술적으로 투여하는 용량은 1,000~2,000 mg/kg이나, 예외적인 경우에는 5,000 mg/kg까지 투약이 가능하다. 생약의 경우 합성약과는 다르게 다량으로 오랫동안 섭취하기 때문에 최고용량을 2,000 mg/kg의 배수인 4,000 mg/kg으로 설정하였고, 용량결정시험에서는 4,000 mg/kg을 포함하여, 저용량 1,000 mg/kg과 중용량 2,000 mg/kg으로 설정하여, 총 3단계의 용량을 처리하기로 하였다.

3) 군분리 및 잔여동물 처리

순화기간 중 건강한 것으로 판정된 동물들의 체중을 측정하고, 평균체중에 가까운 동물들을 암수 각각 48마리씩 선택하였다. 선택한 동물들은 순위화한 체중에 따라 '시험군의 구성'표에 명시된 동물수가 되도록 하였다. 군 분리 후 잔여 동물은 안락사 시켰다.

5. 시험 방법

1) 본 시험물질은 임상 적용 시 경구를 통하여 섭취하고 있으므로, 시험물질과 용매대조물질을 존데를 이용하여 경구로 투여하였다.

2) 시험물질 및 용매대조물질은 투여 전 체중을 측정하여 투여량(10 ml/kg)을 환산하여, 1일 1회, 단회 투여 후 일주일 동안 관찰하였다.

3) 시험물질을 투여한 모든 동물에 대하여 1일 2회(오전 10:00 이전, 오후 14:00 이후) 빈사동물 및 사망여부를 확인하였고, 외관적 이상 및 임상증상, 이상 징후의 발생여부와 그 정도를 관찰하였다.

4) 부 검

계획도살 동물에 대하여 혈액학적 검사를 실시하였다. 동물을 하룻밤 절식시킨 후 동물전용 마취제(Zoletil 50, (주) 버박코리아)로 마취 후 개복하여, 복대동맥을 방혈 및 치사시켜 장기조직을 육안으로 검사하였다.

6. 검사항목

1) 혈청생화학적 검사

혈액학적 검사를 실시한 동물에 대하여 혈청생화학적 검사를 실시하였다. 복대동맥으로부터 채혈된 혈액을 3,000 rpm, 15분간 원심분리하여 얻은 혈청을 이용하여 다음과 같은 항목에 대해 측정하였

다(Table 2).

Table 2. Serum Biochemical Value Test Items

Items	Unit
Aspartate aminotransferase, AST	IU/l
Alanine aminotransferase, ALT	IU/l
Lactate dehydrogenase, LDH	IU/l
Alkaline phosphatase, ALP	IU/l
Blood urea nitrogen, BUN	mg/dl
Creatinine, CREA	mg/dl

2) 혈액학적 검사

계획도살 동물에 대하여 혈액학적 검사를 실시하였다. 동물을 하룻밤 절식시킨 후 동물전용 마취제(Zoletil 50, (주) 버박코리아)로 마취 후 개복하여, 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 이용하여 다음의 항목을 측정하였다(Table 3).

Table 3. Hematological Value Test Items

Items	Unit
White blood cell count, WBC	$\times 10^3/\text{mm}^3$
Red blood cell count, RBC	$\times 10^6/\text{mm}^3$
Hemoglobin concentration, HGB	g/dl
Hematocrit, HCT	%
Mean corpuscular volume, MCV	fl
Mean corpuscular hemoglobin, MCH	pg
Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC	g/dl
Cellular hemoglobin concentration mean, CHCM	g/dl
Cellular hemoglobin, CH	pg
Red cell distribution width, RDW	%
Hemoglobin distribution width, HDW	g/dl
Platelet, PLT	$\times 10^3/\text{mm}^3$
Mean plasma volume, MPV	fl

3) 장기중량 측정

부검 후 다음의 장기를 적출하여 전자저울을 이용하여 측정하였으며, 실측치(절대중량)를 측정하고, 체중에 대한 비(상대중량)도 계산하였다. 또한, 양측정장기는 모두 측정하였다(Table 4).

Table 4. Organ Weights Test Items

Items	
Male	Brain Pituitary gland
	Thyroid Seminal vesicle
	Lung Prostate
	Thymus Adrenal gland (L), Right
	Heart Kidney (L), Right
	Spleen Testis (L), Right
Female	Liver Epididymis (L), Right
	Brain Pituitary gland
	Thyroid Liver
	Lung Uterus
	Thymus Adrenal gland (L), Right
	Heart Kidney (L), Right
Spleen Ovary (L), Right	

7. 통계처리 및 결과 판정

본 시험에서 얻은 측정치들은 ANOVA 분석을 실시한 후, 유의성이 인정될 경우 Dunnett's t-test를 실행하여 대조군과 각 용량군 간의 통계학적 유의성을 검정하였다($p < 0.05$).

Ⅲ. 결 과

1. 사망률 및 임상증상 관찰

원지 물추출물을 이용한 단회투여 독

성시험에서, 단회 투여 후 일주일 동안 관찰한 결과 시험물질로 인한 폐사 및 특이적인 임상증상은 관찰되지 않았다.

2. 음수율 및 사료섭취량

시험 전 기간 동안 대조군과 비교하여 시험물질 투여로 인한 유의성 있는 음수율 및 사료섭취량 변화는 관찰되지 않았다.

3. 체중 및 장기중량 측정

순화기간 후 Rat를 군 분리하여 0, 1.0, 2.0, 4.0 g/kg의 원지 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 수컷 Rat의 부검 시 체중은 대조군은 220.40 ± 14.66 g, 1.0 g/kg 군은 217.34 ± 20.52 g, 2.0 g/kg 군은 208.14 ± 8.20 g, 4.0 g/kg 군은 211.33 ± 9.32 g이며, 시험물질 투여로 인한 유의성 있는 체중변화는 관찰되지 않았다. 또한 부검 시 장기중량 및 상대중량을 측정한 결과, 대조군과 시험물질 투여군 간에 통계학적인 유의성을 관찰할 수 없었다(Table 5-1, 5-2).

암컷 Rat의 부검 시 체중은 대조군은 165.00 ± 12.67 g, 1.0 g/kg 군은 158.84 ± 8.08 g, 2.0 g/kg 군은 166.79 ± 1.71 g, 4.0 g/kg 군은 164.90 ± 10.86 g이며, 시험물질 투여로 인한 유의성 있는 체중변화는 관찰되지 않았다. 또한 부검 시 장기중량 및 상대중량을 측정한 결과, 대조군과 시험물질 투여군 간에 통계학적인 유의성을 관찰할 수 없었다(Table 6-1, 6-2).

Table 5-1. Body Weight and Absolute Organ Weights of Male Rats Treated with Root of *Polygala teunifolia Willd.*

(g)	Control	1.0 g/kg	2.0 g/kg	4.0 g/kg
Body Weight	220.40±14.66	217.34±20.52	208.14±8.20	211.33±9.32
Pituitary Gland	0.0071±0.0017	0.0086±0.0003	0.0099±0.0027	0.0140±0.0052
Brain	1.9407±0.0679	1.9099±0.2091	1.9011±0.0463	1.8243±0.0829
Thyroid	0.0157±0.0067	0.0175±0.0080	0.0434±0.0502	0.0188±0.0111
Adrenal Gland (L)	0.0171±0.0061	0.0186±0.0030	0.0199±0.0008	0.0228±0.0145
Adrenal Gland (R)	0.0153±0.0080	0.0181±0.0054	0.0200±0.0047	0.0170±0.0038
Kidney (L)	0.9413±0.1221	0.9545±0.1526	0.9574±0.0473	0.8280±0.1787
Kidney (R)	0.8953±0.1495	0.9485±0.1339	0.9376±0.0547	0.8610±0.2171
Lung	1.0986±0.1359	1.0811±0.1412	0.9256±0.0408	0.9759±0.1265
Thymus	0.7232±0.0820	0.7168±0.3219	0.5973±0.0947	0.4947±0.2355
Heart	0.9327±0.0613	0.8391±0.0513	0.8682±0.0479	0.7847±0.1850
Spleen	0.6299±0.1031	0.6319±0.1247	0.5856±0.0404	0.5740±0.1367
Liver	8.5109±1.1907	7.1844±0.8326	6.9445±0.1699	7.3217±2.2699
Testis (L)	1.1047±0.1571	1.1098±0.1069	1.0260±0.0236	1.1317±0.1598
Testis (R)	1.1040±0.1350	1.0777±0.1138	1.0476±0.0022	1.1212±0.1082
Epididymis (L)	0.1673±0.0215	0.1518±0.0424	0.1632±0.0194	0.1868±0.0392
Epididymis (R)	0.1585±0.0267	0.4939±0.5791	0.1435±0.0411	0.4339±0.5102
Seminal Vesicle	0.1882±0.0305	0.2264±0.0652	0.2895±0.1075	0.1774±0.1210
Ventral Prostate	0.2098±0.0500	0.1771±0.0608	0.1837±0.0394	0.1465±0.0433

Values are Presented as the Means±Standard Deviations.

Table 5-2. Body Weight and Relative Organ Weights of Male Rats Treated with Root of *Polygala teunifolia Willd.*

(g%)	Control	1.0 g/kg	2.0 g/kg	4.0 g/kg
Body Weight	220.40±14.66	217.34±20.52	208.14±8.20	211.33±9.32
Pituitary Gland	0.0032±0.0010	0.0040±0.0003	0.0047±0.0011	0.0072±0.0022
Brain	0.8826±0.0533	0.8799±0.0677	0.9146±0.0508	0.9886±0.1746
Thyroid	0.0073±0.0036	0.0079±0.0031	0.0215±0.0255	0.0111±0.0095
Adrenal Gland (L)	0.0079±0.0034	0.0087±0.0021	0.0095±0.0003	0.0135±0.0122
Adrenal Gland (R)	0.0071±0.0041	0.0082±0.0018	0.0097±0.0024	0.0093±0.0039
Kidney (L)	0.4297±0.0752	0.4375±0.0340	0.4610±0.0406	0.4285±0.0418
Kidney (R)	0.4077±0.0737	0.4356±0.0309	0.4515±0.0419	0.4423±0.0494
Lung	0.4971±0.0299	0.4985±0.0570	0.4448±0.0142	0.5125±0.0660
Thymus	0.3274±0.0171	0.3258±0.1265	0.2876±0.0494	0.2438±0.0947
Heart	0.4233±0.0090	0.3876±0.0302	0.4174±0.0247	0.4033±0.0297
Spleen	0.2847±0.0304	0.2888±0.0321	0.2811±0.0100	0.2948±0.0217
Liver	3.8488±0.2999	3.3010±0.0798	3.3385±0.0998	3.7242±0.5729
Testis (L)	0.4999±0.0460	0.5150±0.0820	0.4932±0.0123	0.5969±0.1047
Testis (R)	0.4996±0.0291	0.4999±0.0803	0.5038±0.0192	0.5947±0.1146
Epididymis (L)	0.0759±0.0078	0.0707±0.0222	0.0785±0.0096	0.0981±0.0201
Epididymis (R)	0.0717±0.0085	0.2465±0.3062	0.0688±0.0188	0.0975±0.0267
Seminal Vesicle	0.0854±0.0127	0.1029±0.0220	0.1386±0.0495	0.0892±0.0510
Ventral Prostate	0.0952±0.0211	0.0811±0.0243	0.0883±0.0189	0.0791±0.0315

Values are Presented as the Means±S.D.

Relative Weight: Ratio to Body Weight × 100 (%)

Table 6-1. Body Weight and Absolute Organ Weights of Female Rats Treated with Root of *Polygala teunifolia* Willd.

(g)	Control	1.0 g/kg	2.0 g/kg	4.0 g/kg
Body Weight	165.00±12.67	158.84±8.08	166.79±1.71	164.90±10.86
Pituitary Gland	0.0120±0.0006	0.0099±0.0003	0.0105±0.0012	0.0084±0.0020
Brain	1.9005±0.0648	1.8290±0.0424	1.7740±0.0582	1.8100±0.0820
Thyroid	0.0129±0.0024	0.0118±0.0022	0.0143±0.0018	0.0148±0.0034
Adrenal Gland (L)	0.0261±0.0029	0.0261±0.0015	0.0270±0.0029	0.0231±0.0013
Adrenal Gland (R)	0.0278±0.0013	0.0242±0.0056	0.0259±0.0027	0.0239±0.0024
Kidney (L)	0.7831±0.0368	0.8194±0.0435	0.7749±0.0560	0.7367±0.0467
Kidney (R)	0.7061±0.0956	0.8048±0.0639	0.7930±0.0540	0.7198±0.0233
Lung	0.8657±0.0509	0.8828±0.1077	0.8654±0.0344	0.8359±0.0637
Thymus	0.5067±0.0390	0.4948±0.0879	0.5423±0.0612	0.5606±0.1392
Heart	0.7069±0.0398	0.7281±0.0968	0.6752±0.0413	0.6882±0.0599
Spleen	0.4972±0.1466	0.3984±0.0546	0.4541±0.0538	0.3894±0.0580
Liver	5.5826±0.2760	6.0271±0.6320	5.4819±0.5615	5.4029±0.5708
Uterus	0.4108±0.0828	0.3162±0.0526	0.4184±0.1634	0.3198±0.1003
Ovary (L)	0.0728±0.0132	0.0701±0.0061	0.0818±0.0051	0.0680±0.0081
Ovary (R)	0.0364±0.0066	0.0350±0.0031	0.0409±0.0025	0.0340±0.0040

Values are Presented as the Means±Standard Deviations.

Table 6-2. Body Weight and Relative Organ Weights of Female Rats Treated with Root of *Polygala teunifolia* Willd.

(g%)	Control	1.0 g/kg	2.0 g/kg	4.0 g/kg
Body Weight	165.00±12.67	158.84±8.08	166.79±1.71	164.90±10.86
Pituitary Gland	0.0073±0.0003	0.0063±0.0004	0.0063±0.0007	0.0051±0.0013
Brain	1.1543±0.0505	1.1536±0.0675	1.0637±0.0363	1.0996±0.0625
Thyroid	0.0078±0.0010	0.0075±0.0016	0.0085±0.0010	0.0089±0.0014
Adrenal Gland (L)	0.0160±0.0030	0.0165±0.0017	0.0162±0.0017	0.0140±0.0013
Adrenal Gland (R)	0.0169±0.0021	0.0152±0.0035	0.0155±0.0015	0.0145±0.0009
Kidney (L)	0.4754±0.0160	0.5167±0.0375	0.4648±0.0365	0.4480±0.0393
Kidney (R)	0.4266±0.0250	0.5072±0.0439	0.4756±0.0355	0.4377±0.0290
Lung	0.5251±0.0094	0.5565±0.0726	0.5188±0.0188	0.5075±0.0355
Thymus	0.3072±0.0135	0.3136±0.0676	0.3250±0.0346	0.3389±0.0778
Heart	0.4295±0.0306	0.4582±0.0554	0.4050±0.0277	0.4177±0.0324
Spleen	0.2981±0.0646	0.2520±0.0435	0.2722±0.0313	0.2362±0.0338
Liver	3.3894±0.1499	3.8031±0.4747	3.2867±0.3355	3.2721±0.1643
Uterus	0.2498±0.0526	0.2004±0.0417	0.2515±0.1008	0.1919±0.0467
Ovary (L)	0.0444±0.0098	0.0443±0.0057	0.0490±0.0025	0.0412±0.0043
Ovary (R)	0.0222±0.0049	0.0221±0.0028	0.0245±0.0013	0.0206±0.0021

Values are Presented as the Means±S.D.

Relative Weight: Ratio to Body Weight × 100 (%)

4. 혈액학적 검사

수컷 Rat에 0, 1.0, 2.0, 4.0 g/kg의 원지
 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일
 주일 뒤 부검을 실시하였다. 부검 후 복
 대동맥으로부터 채혈한 혈액을 이용하여

적혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈액
 소량(HGB) 등을 측정하였다. 그 결과
 대조군과 시험물질 투여군 간의 통계적인
 유의성을 관찰 할 수 없었다(Table 7).

Table 7. Hematological Values of Male Rats Treated with Root of *Polygala teunifolia* Willd.

	Control	1.0 g/kg	2.0 g/kg	4.0 g/kg
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.78 \pm 1.50	3.84 \pm 1.47	4.58 \pm 1.05	3.59 \pm 0.89
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	6.34 \pm 0.37	6.38 \pm 0.38	6.52 \pm 0.23	6.46 \pm 0.12
HGB (g/dl)	13.97 \pm 0.51	14.13 \pm 0.35	14.20 \pm 0.89	14.37 \pm 0.15
HCT (%)	43.10 \pm 2.43	42.93 \pm 3.02	42.93 \pm 2.74	42.37 \pm 0.70
MCV (fl)	67.97 \pm 0.55	67.27 \pm 1.45	65.93 \pm 4.73	65.63 \pm 2.41
MCH (pg)	22.10 \pm 0.52	22.13 \pm 0.85	21.77 \pm 1.50	22.23 \pm 0.55
MCHC (g/dl)	32.50 \pm 0.82	32.93 \pm 1.50	33.03 \pm 0.21	33.90 \pm 0.44
CHCM (g/dl)	31.57 \pm 1.55	31.67 \pm 1.26	32.20 \pm 0.66	33.63 \pm 0.47
CH (pg)	21.37 \pm 0.87	21.23 \pm 0.47	21.13 \pm 1.16	21.97 \pm 0.50
RDW (%)	12.83 \pm 0.75	12.37 \pm 0.15	12.93 \pm 0.21	12.60 \pm 0.17
HDW (g/dl)	1.93 \pm 0.05	1.97 \pm 0.07	2.02 \pm 0.12	2.00 \pm 0.12
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1296 \pm 167	1459 \pm 44	1420 \pm 74	1292.00 \pm 87.18
MPV (fl)	8.00 \pm 0.36	7.80 \pm 0.30	8.00 \pm 0.00	7.97 \pm 0.38

Values are Presented as the Means \pm Standard Deviations.

WBC : White Blood Cell Count, RBC : Red Blood Cell Count, HGB : Hemoglobin Concentration, HCT : Hematocrit, MCV : Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, CHCM : Cellular Hemoglobin Concentration Mean, CH : Cellular Hemoglobin, RDW : Red Cell Distribution Width, HDW : Hemoglobin Distribution Width, PLT : Platelet, MPV : Mean Plasma Volume

암컷 Rat에 0, 1.0, 2.0, 4.0 g/kg의 원지
 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후,
 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 부검 후
 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 이용하여

적혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈액
 소량(HGB) 등을 측정하였다. 그 결과
 대조군과 시험물질 투여군 간의 통계적인
 유의성을 관찰 할 수 없었다(Table 8).

Table 8. Hematological Values of Female Rats Treated with Root of *Polygala teunifolia* Willd.

	Control	1.0 g/kg	2.0 g/kg	4.0 g/kg
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.78 \pm 1.50	3.84 \pm 1.47	4.58 \pm 1.05	3.59 \pm 0.89
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	6.34 \pm 0.37	6.38 \pm 0.38	6.52 \pm 0.23	6.46 \pm 0.12
HGB (g/dl)	13.97 \pm 0.51	14.13 \pm 0.35	14.20 \pm 0.89	14.37 \pm 0.15
HCT (%)	43.10 \pm 2.43	42.93 \pm 3.02	42.93 \pm 2.74	42.37 \pm 0.70
MCV (fl)	67.97 \pm 0.55	67.27 \pm 1.45	65.93 \pm 4.73	65.63 \pm 2.41
MCH (pg)	22.10 \pm 0.52	22.13 \pm 0.85	21.77 \pm 1.50	22.23 \pm 0.55
MCHC (g/dl)	32.50 \pm 0.82	32.93 \pm 1.50	33.03 \pm 0.21	33.90 \pm 0.44
CHCM (g/dl)	31.57 \pm 1.55	31.67 \pm 1.26	32.20 \pm 0.66	33.63 \pm 0.47
CH (pg)	21.37 \pm 0.87	21.23 \pm 0.47	21.13 \pm 1.16	21.97 \pm 0.50
RDW (%)	12.83 \pm 0.75	12.37 \pm 0.15	12.93 \pm 0.21	12.60 \pm 0.17
HDW (g/dl)	1.93 \pm 0.05	1.97 \pm 0.07	2.02 \pm 0.12	2.00 \pm 0.12
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1296 \pm 167	1459 \pm 44	1420 \pm 74	1292.00 \pm 87.18
MPV (fl)	8.00 \pm 0.36	7.8 \pm 1.06	8.0 \pm 0.0	8.0 \pm 0.4

Values are Presented as the Means \pm Standard Deviations.

WBC : White Blood Cell Count, RBC : Red Blood Cell Count, HGB : Hemoglobin Concentration, HCT : Hematocrit, MCV : Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, CHCM : Cellular Hemoglobin Concentration Mean, CH : Cellular Hemoglobin, RDW : Red Cell Distribution Width, HDW : Hemoglobin Distribution Width, PLT : Platelet, MPV : Mean Plasma Volume

5. 혈액생화학적 검사

수컷 Rat에 0, 1.0, 2.0, 4.0 g/kg의 원지 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 부검 후 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 원심분리하여 얻은 혈청을 이용하여 아스

파테이트 아미노기전이효소(AST), 알라닌 아미노기전이효소(ALT), 젖산 탈수효소(LDH) 등을 측정하였다. 그 결과 대조군과 시험물질 투여군 간의 통계적인 유의성을 관찰 할 수 없었다(Table 9).

Table 9. Serum Biochemical Values of Male Rats Treated with Root of *Polygala teunifolia* Willd.

	Control	1.0 g/kg	2.0 g/kg	4.0 g/kg
AST (IU/l)	166.00 \pm 35.36	211.00 \pm 12.73	213.00 \pm 4.24	113.67 \pm 5.79
ALT (IU/l)	33.33 \pm 2.08	41.67 \pm 1.15	34.33 \pm 2.31	27.67 \pm 5.31
LDH (IU/l)	1966.67 \pm 44.77	1997.00 \pm 124.07	1977.33 \pm 134.58	1647.33 \pm 302.98
ALP (IU/l)	376.67 \pm 67.72	402.00 \pm 66.14	407.00 \pm 125.19	262.00 \pm 29.60
BUN (mg/dl)	15.67 \pm 1.91	17.70 \pm 1.77	15.97 \pm 1.59	16.57 \pm 5.43
CREA (mg/dl)	0.88 \pm 0.23	0.82 \pm 0.08	0.71 \pm 0.08	0.74 \pm 0.06

Values are Presented as the Means \pm Standard Deviations.

AST : Aspartate Aminotransferase, ALT : Alanine Aminotransferase, LDH : Lactate Dehydrogenase, ALP : Alkaline Phosphatase, BUN : Blood Urea Nitrogen, CREA : Creatinine

암컷 Rat에 0, 1.0, 2.0, 4.0 g/kg의 원지 물추출물을 각각 단회 경구투여한 후, 일주일 뒤 부검을 실시하였다. 부검 후 복대동맥으로부터 채혈한 혈액을 원심분리하여 얻은 혈청을 이용하여 아스파테

이트 아미노기전이효소(AST), 알라닌 아미노기전이효소(ALT), 젖산 탈수효소(LDH) 등을 측정하였다. 그 결과 대조군과 시험물질 투여군 간의 통계적인 유의성을 관찰 할 수 없었다(Table 10).

Table 10. Serum Biochemical Values of Female Rats Treated with Root of *Polygala teunifolia* Willd.

	Control	1.0 g/kg	2.0 g/kg	4.0 g/kg
AST (IU/l)	117.33±25.72	171.33±34.44	195.33±37.55	195.67±12.76
ALT (IU/l)	31.67±2.52	25.67±3.51	23.67±5.03	17.67±1.25
LDH (IU/l)	1589.33±495.02	2065.67±61.72	2053.33±36.47	2009.33±66.56
ALP (IU/l)	240.33±27.30	190.33±24.99	224.67±63.61	207.33±14.70
BUN (mg/dl)	18.47±1.56	14.13±0.71	16.70±2.49	13.30±2.74
CREA (mg/dl)	0.80±0.01	0.78±0.05	0.73±0.10	0.64±0.03

Values are Presented as the Means±Standard Deviations.

AST : Aspartate Aminotransferase, ALT : Alanine Aminotransferase, LDH : Lactate Dehydrogenase, ALP : Alkaline Phosphatase, BUN : Blood Urea Nitrogen, CREA : Creatinine

6. 병리학적 독성평가

원지 물추출물을 단회투여한 후, 부검을 실시하였다. 부검 후 적출한 모든 장기를 조직병리로 판독한 결과, 수컷에서는 특이적인 병변을 관찰할 수 없었다. 모든 암컷에서는 간세포의 지방변화를 관찰할 수 있었으며(Fig. 1), 그 정도는 미약하지만 대조군의 간 조직에서는 나타나지 않는 특이적인 변화로 주목할 필요가 있다. 또한 암컷 중 한 예에서는 신장의 Nephropathy가 관찰되었으나 이는 비특이적인 병변으로 사료된다.

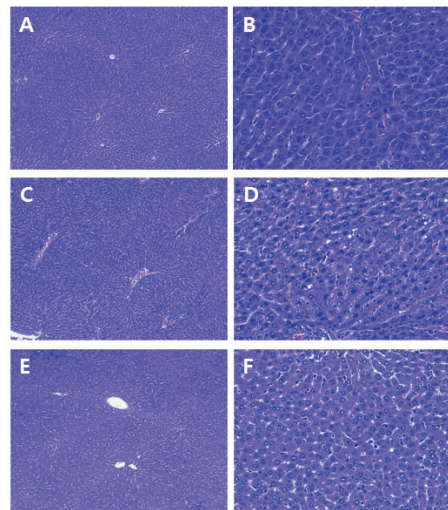


Fig. 1. Histopathological Change of Female and Male Rats Treated with Root of *Polygala teunifolia* Willd.

(A, B : Control; C, D : Female 4g/kg; E, F : Male 4g/kg) 【A, C, E(50X), B, D, F(200X)】

IV. 고찰

한약 및 생약은 약용자원으로써 뿐만 아니라 주요한 식품자원으로써 그 범위와 빈도가 점차 증가하고 있다. 특히 국내에서 의약품으로 관리되는 514종 한약재 중 한약과 식품 겸용으로 관리되는 품목은 117종에 달하며^{15,16)}, 특별한 규제 없이 일반에서 구매와 사용이 가능한 실정이다. 그러나 지금까지 경험적인 사용법과 용량에 의존하여 왔을 뿐, 이들 생약에 대하여 과학적인 근거를 제시하지 못하고 있다. 따라서 천연물 유래 생약 및 한약의 안전성에 대한 지속적이고 체계적인 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

원지는 뇌혈관 질환을 비롯한 알츠하이머 등 퇴행성 뇌질환에 대한 효과가 속속 입증되고 있다^{11,12,17)}. 다만 국내에서는 전통적인 한방처방인 '충명탕(聰明湯)'의 주요 구성 약물 중 하나로써, 한약 처방의 명칭으로 인한 오해 때문에 본래의 용도인 뇌혈관질환 및 그로 인한 후유증에 사용되어야 할 약물이 이와 관련 없는 청소년들의 보약으로 오인되어 사용되는 경우가 빈번하게 발생하고 있어 그로 인한 오남용 또한 우려되는 상황에 있다¹⁸⁾. 따라서 원지의 안전성에 대한 과학적 검증이 반드시 필요한 상황이라고 하겠다.

본 연구에서는 단회투여독성평가에 따른 사망률, 임상증상, 음수율, 식이율, 체중 및 장기 중량 변화, 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사, 해부병리학적 조직검사 등을 암수별 시험군으로 나누어 수행함으로써 연구결과에 대한 근거를 명확

하게 제시하고자 하였다.

결과에서 알 수 있듯이 시험기간 중 사망한 개체가 없어 LD₅₀의 산출은 불가하였으며, 기본적인 임상증상이나 이상소견은 관찰되지 않았다. 또한 체중의 변화나 개별 장기의 중량변화는 대조군과 비교하여 유의성이 관찰되지 않았으며, 혈액검사 영역에서도 유의성 있는 변화가 관찰되지는 않았으나, AST가 female군에서 농도 의존적으로 증가하는 것을 알 수 있으며, 농도가 4.0 g/kg 이상 일 때는 특정 수준에서 큰 변동이 없는 것을 알 수 있다. 이러한 결과는 원지의 투여량을 결정하거나 최대 사용량을 결정할 때 중요한 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 판단된다. 또한 Rat 장기조직에 대한 병리학적 검사에서 일부 간조직의 지방변성이 관찰되었으며, 암컷에 국한되는 결과를 나타내었다. 이 같은 결과는 특히 전통적으로 원지가 귀비탕(歸脾湯), 도담탕(導痰湯), 독활탕(獨活湯), 속명자산(續命煎散), 복신산(茯神散) 등의 구성 약물로써 각종 부인과 질환에 자주 활용되어 온 것 과도 관련이 있을 것으로 추정되며, 원지의 사용법 및 적응증을 규정하는데 있어서 중요한 기초자료가 될 수 있을 것으로 사료된다²⁰⁾. 이에 대해서는 본 연구를 토대로 이와 관련된 추가적인 연구가 뒷받침 되어야 할 것으로 보인다.

V. 결론

전통적으로 원지는 한의학 처방에서 뇌신경질환, 심혈관질환, 부인과질환 등에서 다양하게 적용되어 왔다. 최신의

연구 성과에서도 이 같은 효능과 작용기전 등이 속속 밝혀지고 있는 추세이며, 이에 따른 활용도 또한 지속적으로 증가하고 있다. 이에 원지에 대한 안전성과 의약품 및 식품원료로서의 체계적인 관리를 위한 기초자료로서 경구투여 독성에 대한 연구를 진행하였다.

본 연구의 결과로 볼 때 원지가 경구투여에 있어 비교적 안전한 물질인 것으로 판단할 수 있으며, 일반적인 이상소견이나 해부학적, 혈액학적으로 중대한 이상반응이 관찰되지는 않았다. 그러나 단회 경구투여 급성독성시험만으로 천연물 생약에 대한 독성 유무를 판단하기에는 일정부분 제약이 있다¹⁹⁾. 추가적으로 2주(또는 4주) 반복 경구투여 독성시험 및 13주 반복 경구투여 독성시험 그리고 유전독성에 대한 연구들이 순차적으로 수행되어야 할 것이며, 이를 통하여 원지에 대한 체계적인 독성정보를 구축함으로써 보다 정확하고 과학적 근거에 입각한 안전성 자료가 확보될 수 있을 것으로 기대한다.

□ 투 고 일 : 2013년 9월 24일

□ 심 사 일 : 2013년 10월 29일

□ 게재확정일 : 2013년 11월 8일

참고문헌

1. 신현경. 기능성 식품의 개발 및 연구동향. 식품과학과 산업. 1997;30(1):2-13.
2. Park SH, Han JH. A study of medicinal plants for applications in functional foods. J Korean Soc Food Sci Nutr. 2004;33(1):34-40.
3. Bae JS, et al. Concentration of heavy metals in granule, globular and liquid types of herbal medicines. KSBB Journal. 2010;25:91-6.
4. Park HM, et al. Metal exposure through consumption of herbal medicine and estimation of health risk among Korean population. Kor. Env Health. 2006;32:186-91.
5. Oh TW, et al. Thirteen-week repeated-dose oral toxicity study of the Modified Wenpitang-Hab-Wulingsan(WHW®) in sprague-dawley rats. Korean Journal of Herbology. 2010;25(3):43-51.
6. Kim TH, et al. The analysis of residual pesticides and sulfur dioxide in commercial medicinal plants. Korean Journal of Herbology. 2012;27(6):43-8.
7. Lee SD, et al. Herbal toxicological effects on rats' fetus-focusing on ojeoksan-. Kor J Oriental Preventive Medical Society. 2008;12(2):27-35.
8. Hwang SY, et al. Four-week repeated-dose toxicity study on Mori radice Cortex. The Korean Journal of Laboratory Animal Science. 2004;20(3):283-90.
9. Shi CN, et al. Effects of polygala tenuifolia extracts on learning and memory abilities in Alzheimer's disease model mice. J Apoplexy and Nervous Diseases. 2011;28(7):620-2.
10. Oh HS, Kim BW. Anti-inflammatory activity of the water extract of Root of *Polygala tenuifolia* Willd. Korean J Orient Int Med. 2013;34(2):204-14.
11. Lee DS, et al. Neuroprotective effect of the acid hydrolysis fraction of the

- roots of Root of *Polygala tenuifolia*. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2011;25(4):628-34.
12. Kim SH, et al. Nootropic and anti-amnesic effect of PPA on scopolamine-induced cognitive impairment in mice. J of Oriental Neuropsychiatry. 2011;22(4):185-99.
 13. 하헌용. 本草學異名辭典. 서울:문두사. 2007:488.
 14. Hu XM, et al. Zhongwabencao jingxuanben. Shanghai:Shanghaikejichubanshe. 1998:1:1893-902.
 15. Kim KS. Present status and perspectives of medicinal plant resources in korea. research of national resources. 1999;2:25-41.
 16. Kweon KT. A reasearch on management system of herbal medicine in common use for food and medicine. Korean Journal of Herbology. 2012;27(2):25-9.
 17. Shi CN, et al. Effects of *Polygala tenuifolia* extracts on learning and memory abilities in alzeimer's disease model mice. J Apoplexy and Nervous Diseases. 2011;28(7):620-2.
 18. Kweon KT. Study on the regulation on poisonous medicinal herbs. The Korean Society of Law and Medicine. 2010;11(1):271-96.
 19. Park YK, et al. Thirteen-week repeated-dose oral toxicity study of KOB03, a polyherbal medicine for allergic rhinitis, in rats. Korean Journal of Herbology. 2013;28(1):15-21.
 20. Yu PH, et al. Furendaquanliangfang. Tianjin:Tianjinkejichubanshe. 2003:1:67-73.