

## 항바이러스 활성 식물자원 탐색

권두한\*† · 김만배\*\* · 윤도영\* · 이영희\* · 김재화\* · 이희구\*  
최인성\* · 임종석\* · 최용경\*

\* 한국생명공학연구원, \*\* 경남농업기술원

## Screening of Plant Resources of anti-viral activity

Dur Han Kwon\*†, Man Bae Kim\*, Do Young Yoon\*, Young Hee Lee\*, Jae Wha Kim\*  
Hee Gu Lee\*, In Seong Choi\*, Jong Seok Lim\* and Yong Kyeung Choe\*

\* Kor. Res. Ins. of Biosci. & Biotech. Daejeon 305-333, Korea

\*\* Gyeongnam Agri. Res. & Ext. Services\*\*, Jinju 660-370, Korea

**ABSTRACT** : Aqueous extracts from eleven species of Korean medicinal plants were screened for antiviral activity against transmissible gastroenteritis virus (TGEV) and porcine epidemic diarrhoea virus (PEDV). Seven of eleven plant extracts were found to have cytotoxicity for ST cells at the concentration of 1mg/ml, and ten extracts except *Ephedra sinica* were found to have non-cytotoxicity for Vero cells at the same concentration. Extracts of *Zanthoxylum piperium*, *Cudrinalia tricuspidata*, *Clerodendron trichomum*, *Sophora flavescens*, effectively inhibited TGEV, respectively. There were the antiviral activity against TGEV in the extracts of *Gleditsia sinensis*, *Euonymus alatus*, *Ficus carica*, *Solanum nigrum*, *Ephedra sinica*, *Xanthium strumarium*, *Acanthopanax seeliflorus* in spite of their cytotoxicities. Nine extracts except *Xanthium strumarium* and *Acanthopanax seeliflorus* were found to have the antiviral activity against PEDV. Extracts of *Zanthoxylum piperium*, *Sophora flavescens* was shown to have antiviral activities against both TGEV and PEDV.

**Key words** : TGEV, PEDV, medicinal plants, antiviral

## 서 언

코로나바이러스는 포유류와 조류에서 호흡기질환, 소화기 질환, 간질환, 뇌질환 등을 일으키는 RNA 바이러스이다(Thomas et al., 2001). 특히 coronavirus에 속하는 바이러스 중에서 돼지 위장염 바이러스(TGEV, transmissible gastroenteritis virus)와 돼지 유행성 설사 바이러스(PEDV, porcine epidemic diarrhoea virus)는 매우 전염성이 높은 바이러스성 질병으로 위장관 소화기계통에 침입하여 구토, 설사로 인한 탈수와 고열을 일으키며 치사률도 높아서 상당한 경제적 손실을 유발하는 바이러스이다(Duarte & Laude, 1994). 이들 바이러스는 치사률이 매

우 높음에도 불구하고 다른 바이러스감염으로 인한 질병처럼 치료제가 개발되어 있지 않다. 따라서 바이러스 감염을 방지하기 위한 백신개발연구가 진행되고 있으나 아직 효율성이 떨어지는 실정이다(Alonso et al., 2002).

식물은 오랫동안 여러 질병에 대한 치료수단의 하나로 사용되어 왔다( Seeff et al., 2001; Langmead & Rampton, 2001). 바이러스질환 역시 여러 식물에서 항바이러스능을 가지고 있음이 보고되고 있으나(Kinghorn, 1994; Patrick, 1999), 코로나바이러스에 대한 항바이러스능을 가지는 식물에 대한 연구는 많지 않다(McCutcheon et al., 1995).

본 연구에서는 전통적으로 질환 개선 약리작용이 있는

† Corresponding author(phone) : 042-860-4189, E-mail : dhkwon@kribb.re.kr

Received 18 November 2002 / Accepted 19 February 2003

것으로 알려진 11종의 약리식물들에서 코로나바이러스의 일종인 전염성 위장염 바이러스(TGEV)와 돼지 유행성 설사 바이러스에 대한 증식억제능을 분석하였다.

### 재료 및 방법

#### 재료

초피나무(*Zanthoxylum piperitum* A. P. DC)의 줄기, 구지뽕나무(*Cudrania tricuspidata* Bureau)의 줄기껍질, 누리장나무(*Clerodendron trichotomum* Thunb)의 잎, 화살나무(*Euonymus alatus* Sieb)의 줄기, 조각자나무(*Gleditsia sinensis* Lam)의 줄기, 고삼(*Sophora flavescens* Ait)의 뿌리, 무화과나무(*Ficus carica* Linne)의 열매, 까마중(*Solanum nigrum* Linne)의 줄기, 창이자나무(*Xanthium strumarium* Linne)의 열매, 오가피나무(*Acanthopanax sessiliflorus* Seemann)의 줄기, 등 10종의 식물들은 2000년 7월 경남농업기술원 약초시험장 전시포에서 각각 채취하였으며, 마황의 잎(*Ephedra sinica* Stapf)은 금산 약초시장에서 구입하여 분석하였다. 각 식물들은 건조중량과 증류수 1:10의 비율로 섞어서 각각 80℃에서 1시간동안 증탕하고 12000 rpm으로 20분간 원심분리하여 상등액을 동결건조시켰다.

#### 바이러스의 배양

각 추출물의 항바이러스능을 측정하기 위해 사용된 바이러스는 위장염 바이러스 (TGEV)와 돼지 유행성 설사 바이러스(PEDV)를 대상으로 하였으며 TGEV는 ST세포에서 배양하였고 PEDV는 Vero세포에서 배양하였다. ST세포와 Vero세포는 소아태아혈청이 10% 포함된 minimal essential media (MEM) 배지를 사용하여 37℃ 배양기에서 배양하였다.

#### 바이러스 억제능 분석

TGEV와 PEDV에 대한 각 식물 추출물의 바이러스 증식억제능을 측정하기 위해서, ST세포와 Vero세포를 96웰 플레이트 (well plates)에서 배양하고 각 세포들이 90% 이상 웰의 바닥에 차있을 때 기존 배양액을 제거하고 TGEV와 PEDV가 포함된 새 배양액을 각 웰에 투여하고 식물추출물은 농도 (250, 500, 1000 µg/ml media) 별로 웰에 투여하였다. 각 식물의 바이러스 증식 억제능 측정은 TGEV 또는 PEDV를 48시간 동안 ST 또는 Vero 세포에 감염시킨 후에 각 웰에 살아있는 세포를 SRB 분석법 (Martin & Martin, 1997)으로 측정하였다. 각 웰에 10% trichloroacetic acid (TCA)를 100 µl 씩 첨가한 후 1시간 동안 4℃에 방치하고 증류수로 수회 세척하였다. 실온에서 건조시킨 후 1% (v/v) acetic acid에 녹인 0.4% (w/v)

SRB (sulforhodamine B) 용액 100 µl를 첨가해 30분 동안 염색시켰다. 세포와 결합하지 않은 SRB염색액은 1% (v/v) acetic acid로 수회 세척한 다음 다시 건조시켰다. 각 웰 바닥에 있는 세포의 형태를 현미경카메라(Zeiss사, Model Axivert10)를 이용하여 촬영하고 10 mM Tris 용액(pH 10.5) 100 µl를 각 웰에 가하여 세포와 결합되어 있는 염색제를 충분히 녹인 후 560 nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 처리군은 바이러스를 처리하지 않은 군(A), 식물추출물만을 처리한 군(B), 바이러스만을 처리한 군(C), 바이러스와 식물추출물을 같이 처리한 군(D)으로 표기하였고 각각 식물추출물의 세포독성비율과 식물추출물의 바이러스 증식억제비율을 계산하였다.

각 식물추출물의 세포독성비는 다음 식(1)에 따라 구하였으며,

$$\text{식(1) 세포독성능} = \frac{(A) - (B)}{(A)} \times 100$$

각 식물 추출물의 바이러스 증식억제능은 다음 식(2)에 따라 구하였다.

$$\text{식(2) 바이러스증식억제능(\%)} = \frac{(D) - (C)}{(B) - (C)} \times 100$$

## 결 과

#### 각 식물 추출물들의 세포독성

11종 식물의 수용성 추출물들에 대한 세포독성능은 1000 µg/ml의 농도에서 추출물을 가하지 않은 웰의 세포와 비교하였다. 11종 식물의 수용성 추출물들은 바이러스 배양세포로 사용되는 ST세포와 Vero세포에 대해 서로 다른 세포독성능을 나타내었다 (Fig. 1, Fig. 2). ST세포에 대하여는 5.15% 부터 75.81%까지 다양한 세포독성을 나타내었다 (Table 1). 오가피 추출물은 ST 세포에 대해 75.81 ± 5.11%의 높은 세포독성을 나타내었으며, 까마중, 무화과, 화살나무, 조각자, 창이자, 마황의 순으로 50-20% 사이의 세포독성을 나타내고 있으며 초피, 구지뽕, 누리장, 고삼추출물은 앞의 식물들에 비해 10% 내외의 낮은 세포독성을 나타내었다. 그러나 Vero세포에 대하여는 마황 추출물 (35.66 ± 5.15%) 이외의 10종의 추출물은 세포독성능을 나타내지 않았으며 오히려 식물추출물을 가하지 않은 웰의 세포측정치보다 약간 증가된 세포 측정치를 나타내었다.

#### TGEV에 대한 항바이러스능 분석

11종의 식물 추출물 모두 TGEV에 대하여는 항바이러스능을 나타내었다(Fig. 1, Table 2). 오가피나무, 까마중이, 무화과나무, 화살나무, 조각자나무, 창이자나무, 마황

**Table 1.** Cytotoxic effect of aqueous extracts of Korean medicinal plants.

Plant name	Parts	Cell type	Cytotoxicity(%)
Control		ST	0
		Vero	0
<i>Zanthoxylum piperitum</i> A. P. DC	seed	ST	9.88±24.35
		Vero	-4.33±0.23
<i>Cudrania tricuspidata</i> Bureau	stem	ST	9.99±6.22
		Vero	-3.75±0.14
<i>Clerodendron trichotomum</i> Thunb	leaves	ST	5.15±3.34
		vero	-4.02±0.22
<i>Gleditsia sinensis</i> Lam	stem	ST	27.93±5.18
		Vero	-4.47±0.11
<i>Sophora flavescens</i> Ait	root	ST	10.59±16.94
		Vero	-4.58±0.15
<i>Euonymus alatus</i> Sieb	stem	ST	33.94±4.12
		Vero	-4.98±0.32
<i>Ficus carica</i> Linne	seed	ST	46.70±2.25
		Vero	-5.11±0.05
<i>Solanum nigrum</i> Linne	stem	ST	48.72±20.20
		Vero	-5.26±0.13
<i>Ephedra sinica</i> Stapf.	leaves	ST	22.99±6.89
		Vero	35.66±5.15
<i>Xanthium strumarium</i> Linne	seed	ST	25.53±6.38
		Vero	-2.81±0.45
<i>Acanthopanax sessiliflorus</i> Seemann	stem	ST	75.81±5.11
		Vero	-3.40±0.02

※Each experiment was performed in triplicate.

※The concentration of plant extract used in this experiment was 1000 µg/ml.

※Control: the well untreated with plant extracts

추출물은 1000 µg/ml의 농도에서 비교적 높은 세포독성능을 나타내었으나 식물추출물을 가하지 않은 바이러스 감염세포군과 비교하여 250 µg/ml의 농도에서도 강한 바이러스 증식억제능을 나타내었다. 이중 가장 높은 바이러스 증식억제능을 나타낸 것은 무화과나무 추출물로 197.36 ± 85.41 %이었다. 1000 µg/ml의 농도에서 10% 내외의 낮은 세포독성능을 나타낸 초피나무, 꾸지뽕나무, 누리장나무, 고삼 추출물은 동일 농도에서 98.14 ± 29.25, 93.70 ± 11.36, 106.95 ± 2.04, 74.81 ± 53.12 %의 바이러스 증식억제능을 각각 나타내었다.

#### PEDV에 대한 항바이러스능 분석

초피나무, 꾸지뽕나무, 누리장나무, 조각자나무, 고삼, 화살나무, 무화과나무, 까마중, 마황 추출물은 PEDV에 항바이러스능을 나타내었으나 창이자와 오가피 추출물에서

는 PEDV에 대하여 항바이러스능이 보이지 않았다 (Fig. 2, Table 3). 투여량에 비례하여 바이러스 증식억제능을 나타낸 것은 초피나무, 조각자나무, 고삼, 화살나무, 무화과, 마황, 까마중이었으며 1000 µg/ml의 농도에서 50 % 이상의 바이러스 증식억제능을 나타내었다. 꾸지뽕나무와 누리장나무는 바이러스 감염군에 비해서는 생존세포의 수치가 높았으나 투여량에 비례하지는 않았다. 마황은 Vero세포에 대한 세포독성능이 11 종의 식물 중 가장 높았으나 500 µg/ml의 농도이상에서는 40 % 이상의 바이러스 억제능을 나타내었다. 11 종의 식물추출물에서 PEDV에 대한 항바이러스능을 가장 강하게 나타낸 것은 까마중으로 250 µg/ml의 농도에서도 92.81 ± 3.83 %을 나타내었으며 500 µg/ml, 1000 µg/ml의 농도에서 93.3 ± 2.55, 96.35 ± 0.12 %로 완만한 항바이러스능 증가율을 나타내었다 (Table. 3).

항바이러스 활성 식물자원 탐색

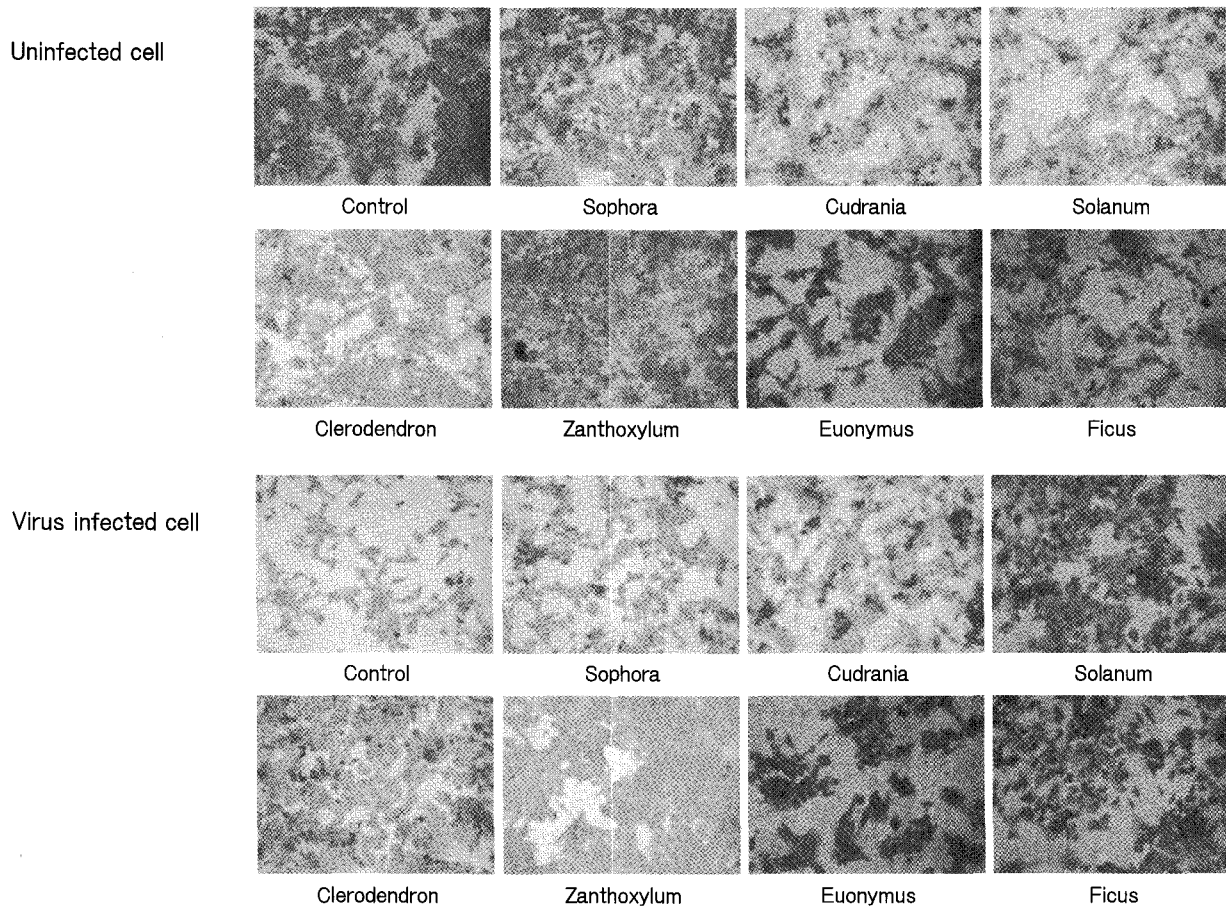


Fig. 1. Inhibition of cytopathic effect replication by treatment of aqueous extracts (500ug/ml) of Korean medicinal plants on TGEV infected cell lines. Control: cells untreated with plant extract

Table 2. Inhibitory effects of TGEV replication by aqueous extracts from Korean medicinal plants

Plants	Inhibition rate(%)			
	Uninfected <sup>†</sup>	Extracts conc.( $\mu\text{g/ml}$ )		
		250	500	1000
<i>Zanthoxylum piperitum</i> A. P. DC	100 $\pm$ 39.35	60.81 $\pm$ 27.42	53.39 $\pm$ 22.17	98.14 $\pm$ 29.25
<i>Cudrania tricuspidata</i> Bureau	100 $\pm$ 10.07	123.23 $\pm$ 5.09	127.23 $\pm$ 21.78	93.70 $\pm$ 11.36
<i>Clerodendron trichotomum</i> Thunb	100 $\pm$ 5.01	10.93 $\pm$ 7.32	122.28 $\pm$ 7.37	106.95 $\pm$ 2.04
<i>Gleditsia sinensis</i> Lam	100 $\pm$ 11.81	203.67 $\pm$ 17.15	191.07 $\pm$ 10.35	144.20 $\pm$ 5.61
<i>Sophora flavescens</i> Ait	100 $\pm$ 27.70	-15.48 $\pm$ 9.96	64.01 $\pm$ 30.22	74.81 $\pm$ 53.12
<i>Euonymus alatus</i> Sieb	100 $\pm$ 10.89	182.36 $\pm$ 17.36	129.44 $\pm$ 11.83	165.37 $\pm$ 17.12
<i>Ficus carica</i> Linne	100 $\pm$ 8.96	194.72 $\pm$ 47.44	178.43 $\pm$ 60.18	197.36 $\pm$ 85.41
<i>Solanum nigrum</i> Linne	100 $\pm$ 0.23	191.18 $\pm$ 58.76	182.19 $\pm$ 62.90	166.50 $\pm$ 29.87
<i>Ephedra sinica</i> Stapf.	100 $\pm$ 13.06	91.88 $\pm$ 92.53	60.22 $\pm$ 12.93	66.02 $\pm$ 13.69
<i>Xanthium strumarium</i> Linne	100 $\pm$ 12.71	48.63 $\pm$ 8.71	109.04 $\pm$ 45.41	103.20 $\pm$ 14.04
<i>Acanthopanax sessiliflorus</i> Seemann	100 $\pm$ 21.13	64.61 $\pm$ 2.93	88.36 $\pm$ 16.49	95.16 $\pm$ 9.13

<sup>†</sup>The wells were treated with plant extract, but not infected with TGEV

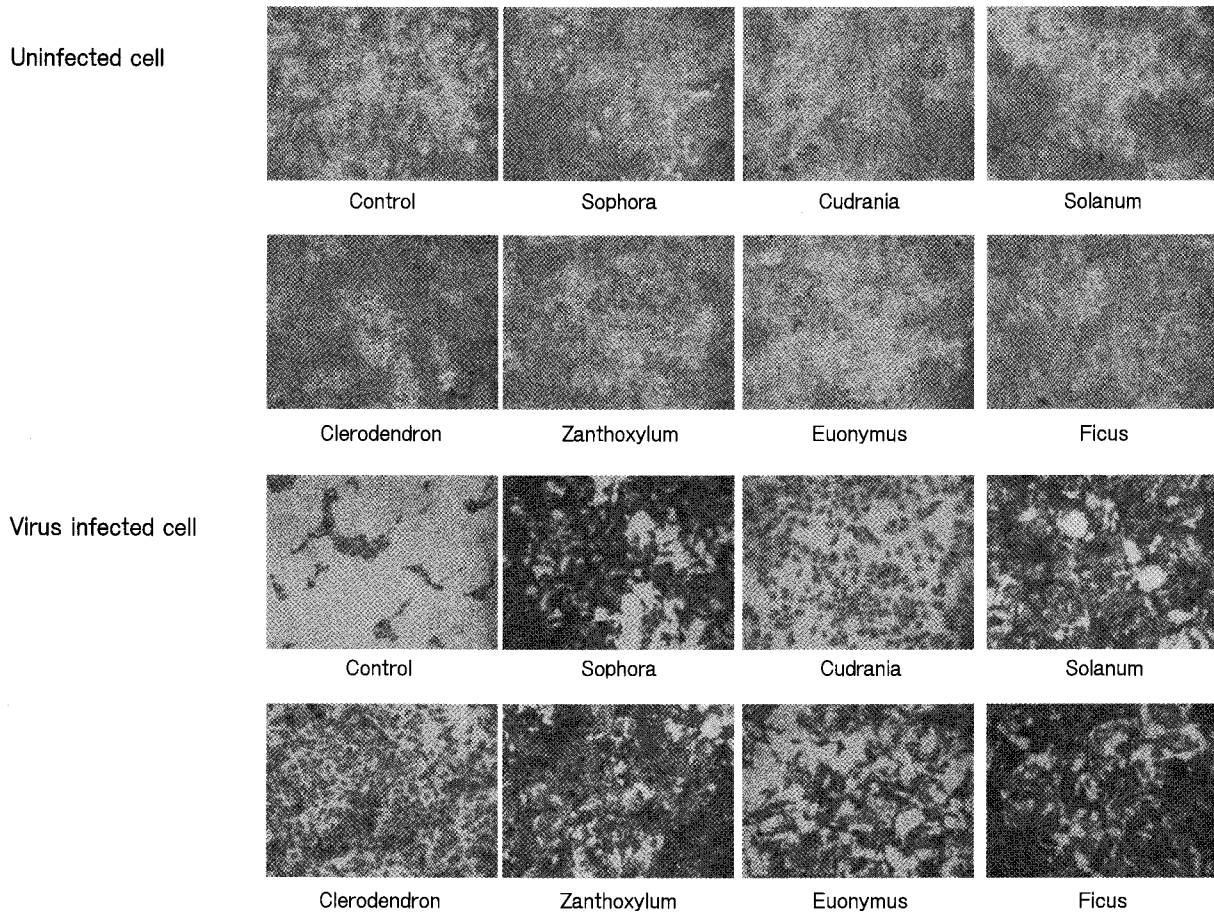


Fig. 2. Inhibition of cytopathic effect of by treatment of aqueous extracts (500ug/ml) of Korean medicinal plants on PEDV infected cell lines. Control: cells untreated with plant extract

Table 3. Inhibitory effects of PEDV replication by aqueous extracts from Korean medicinal plants

Plants	Inhibition rate(%)			
	Uninfected <sup>†</sup>	Extracts conc.( $\mu$ g/ml)		
		250	500	1000
<i>Zanthoxylum piperitum</i> A. P. DC	100 $\pm$ 0.23	65.22 $\pm$ 1.80	71.81 $\pm$ 15.28	83.80 $\pm$ 8.14
<i>Cudrania tricuspidata</i> Bureau	100 $\pm$ 0.15	29.08 $\pm$ 0.89	32.67 $\pm$ 11.02	29.75 $\pm$ 1.60
<i>Clerodendron trichotomum</i> Thunb	100 $\pm$ 0.22	73.93 $\pm$ 8.64	48.14 $\pm$ 4.41	54.68 $\pm$ 6.24
<i>Gleditsia sinensis</i> Lam	100 $\pm$ 0.10	35.65 $\pm$ 37.30	56.59 $\pm$ 38.77	95.98 $\pm$ 4.59
<i>Sophora flavescens</i> Ait	100 $\pm$ 0.15	42.77 $\pm$ 29.98	64.25 $\pm$ 27.22	71.58 $\pm$ 18.00
<i>Euonymus alatus</i> Sieb	100 $\pm$ 0.32	64.05 $\pm$ 10.55	65.28 $\pm$ 9.80	68.12 $\pm$ 10.53
<i>Ficus carica</i> Linne	100 $\pm$ 0.06	59.37 $\pm$ 16.32	57.26 $\pm$ 23.44	65.41 $\pm$ 23.52
<i>Solanum nigrum</i> Linne	100 $\pm$ 0.13	92.81 $\pm$ 3.83	93.30 $\pm$ 2.55	96.35 $\pm$ 0.12
<i>Ephedra sinica</i> Stapf.	100 $\pm$ 8.39	-1.74 $\pm$ 1.80	43.10 $\pm$ 60.53	58.24 $\pm$ 7.02
<i>Xanthium strumarium</i> Linne	100 $\pm$ 0.45	-1.53 $\pm$ 1.42	2.19 $\pm$ 1.51	-1.14 $\pm$ 1.31
<i>Acanthopanax sessiliflorus</i> Seemann	100 $\pm$ 0.02	5.21 $\pm$ 5.90	4.40 $\pm$ 6.44	0.31 $\pm$ 2.53

<sup>†</sup>The wells were treated with plant extract, but not infected with PEDV

## 고 찰

본 연구에서의 11 종 식물의 수용성 추출물들은 TGEV 배양세포로 사용되는 ST세포에 대해서는 다양한 세포독성능을 나타내었다. 초피나무, 누리장나무, 고삼, 창이자, 오가피나무 추출물은 투여량에 비례하여 TGEV 증식억제능을 나타내었다. 꾸지뽕나무 추출물은 250  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 식물 추출물을 첨가하지 않은 웰과 비교하여 TGEV 증식을 거의 억제시켰다. 이들 중 높은 세포독성능을 나타내는 창이자(25%), 오가피나무(75%)를 제외한 초피나무, 누리장나무, 고삼, 꾸지뽕나무는 낮은 세포독성능을 나타내면서도 효과적인 항바이러스능을 갖는 활성물질을 포함하고 있는 것으로 생각되며, 이들은 TGEV 감염에 대해 효과적으로 대응할 수 있는 바이러스증식억제제로 사용될 수 있을 것이다. 마황추출물 (35.66 %) 외 다른 10종의 식물추출물은 Vero 세포에 대하여는 세포독성능을 나타내지 않았으며 오히려 식물추출물을 가하지 않은 웰의 흡광도보다 약간 증가된 흡광도를 나타내었다. PEDV에 대해 증식억제능을 나타내는 식물은 창이자, 오가피나무를 제외한 초피나무, 꾸지뽕나무, 누리장나무, 조각자나무, 고삼, 화살나무, 무화과나무, 까마중, 마황이었다. 이 중 투여량에 비례하여 바이러스의 증식을 억제하는 것은 초피나무, 조각자나무, 고삼, 화살나무, 무화과나무, 까마중, 마황추출물이었다. 창이자와 오가피나무 추출물은 PEDV에 대해 항바이러스능을 갖고 있지 않았다. 까마중은 추출물농도의 증가에 따른 PEDV 증식억제능 증가비는 낮았으나 이는 250  $\mu\text{g/ml}$ 에서도 이미 92 %이상의 억제능을 나타내었기 때문으로 생각된다. 조각자나무는 250  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서는 35.6 %의 바이러스 억제능을 나타내었으나 1000  $\mu\text{g/ml}$ 에서는 95% 이상의 PEDV 증식억제능을 나타내어 농도증가에 따른 가장 높은 억제능 증가비를 나타내었다. 1000  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서는 까마중, 조각자나무, 초피나무, 고삼, 화살나무, 무화과, 마황의 순으로 바이러스 억제능을 나타냈다. 이 중에서 초피나무와 고삼 추출물은 세포독성능이 낮으면서도 TGEV와 PEDV 모두에 대해서 추출물 농도 증가에 따라 바이러스 증식억제능도 비례하여 증가하였다. 고삼의 추출물에서 HBV (Chen et al. 2000), HSV (Woo et al. 1998), HIV (Park et al. 2002) 등 만성적 감염질환을 유발하는 바이러스들에 대해서는 항바이러스능이 보고되고 있으나 급성질환을 유발하는 coronavirus에 대한 항바이러스능은 아직 보고된 바 없으며, 초피나무 추출물에서의 항바이러스능에 대한 보고는 아직 없다. 고삼과 초피나무 추출물의 TGEV와 PEDV에 대한 증식억제능은 이들 바이러스 감염으로 인한 질환치료에 큰 도움이 될 수 있으며 다른 coronavirus 감

염으로 인한 질환치료에도 응용될 수 있으리라 생각된다.

## 적 요

11종의 약리식물의 수용성 추출물에서 세포독성능과 TGEV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능을 분석하였다. 이들 추출물은 바이러스의 숙주세포로 사용되는 ST세포와 Vero세포에 대해 다른 세포독성능을 나타내었는데, 오가피 추출물은 TGEV에 대한 숙주세포주인 ST 세포에 대해 75.81 %의 세포독성을 나타내었으며, 화살나무, 무화과나무, 까마중이, 마황, 창이자 추출물은 20-50% 사이의 세포독성을 나타내었다. 그러나 마황 추출물(35.66%) 이외의 10종의 추출물은 PEDV에 대한 숙주세포주인 Vero 세포에 대해 세포독성능을 나타내지 않았다. 세포독성이 낮은 식물추출물에서 초피나무, 꾸지뽕나무, 누리장나무, 고삼 추출물이 TGEV에 대하여 효과적인 항바이러스능을 나타내었으며, PEDV에 대하여는 초피나무, 조각자나무, 고삼, 까마중이, 마황 추출물에서 효과적인 항바이러스능을 나타내었다. 이 중에서 고삼과 초피나무 추출물은 TGEV와 PEDV에 대해서 효과적인 항바이러스능을 나타내었다.

## LITERATURE CITED

- Alonso S, Sola I, Teifke JP, Reimann I, Izeta A, Balasch M, Plana-Duran J, Moormann RJ, Enjuanes L (2002) In vitro and in vivo expression of foreign genes by transmissible gastroenteritis coronavirus-derived minigenomes. *J Gen Virol.*, 83(Pt 3) : 567-79.
- Chen C, Guo SM, Liu B. J (2000) A randomized controlled trial of kurorinone versus interferon- $\alpha$ 2a treatment in patients with chronic hepatitis B. *Viral Hepat.*, 7(3) : 225-9.
- Duarte M, Laude H (1994) Sequence of the spike protein of the porcine epidemic diarrhoea virus. *J Gen Virol.*, 75 (Pt 5) : 1195-200.
- Kinghorn AD (1994) The discovery of drugs from higher plants. *Biotechnology*, 26 : 81-108.
- Langmead L, Rampton DS (2001) Herbal treatment in gastrointestinal and liver disease--benefits and dangers. *Aliment Pharmacol Ther.*, 15(9) : 1239-52.
- Martin A, Martin C (1997) Comparison of 5 microplate colorimetric assay for in vitro cytotoxicity testing and cell proliferation assay. *Cytotechnology*, 11 : 49-54.
- McCutcheon AR, Roberts TE, Gibbons E, Ellis SM, Babiuk LA, Hancock RE, Towers GH (1995) Antiviral screening of British Columbian medicinal plants. *J Ethnopharmacol.*, 49(2) : 101-10.
- Park JC, Hur JM, Park JG, Hatano T, Yoshida T, Miyashiro H, Min BS, Hattori M (2002) Inhibitory effects of Korean

- medicinal plants and camelliatannin H from *Camellia japonica* on human immunodeficiency virus type 1 protease. *Phytother Res.*, 16(5) : 422-6.
- Patrick L** (1999) Hepatitis C: epidemiology and review of complementary/alternative medicine treatments. *Altern Med Rev.*, 4(4) : 220-38.
- Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR, Kresina TF, Hoofnagle JH** (2001) Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology*, 34(3) : 595-603.
- Thomas M. Gallagher TM, and Michael J. Buchmeier MJ** (2001) Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology*, 279(2) : 371-374.
- Woo ER, Kwak JH, Kim HJ, Park HJ** (1998) A new prenylated flavonol from the roots of *Sophora flavescens*. *Nat Prod.*, 61(12):1552-4.