대한예방한의학회지 제15권 제1호(2011년 4월)
Kor. J. Oriental Preventive Medical Society 2011 ; 15(1) : 1-16

한약의 약물상호작용 기전과 연구방향
— 독성학적인 측면을 중심으로 —

박영철[1)] · 김명동[2)] · 이선동[3)]*
[1)]대구가톨릭대학교 GLP 센터, [2)]상지대학교 한의과대학 생리학교실
[3)]상지대학교 한의과대학 예방의학교실

Proposed Mechanisms and Further study for Korean Traditional medicines-Drug Interaction in a view of Toxicology

Yeong-Chul Park,[1)] Myung-Dong Kim[2)] & Sundong Lee[3)]*
[1)]GLP Center, Catholic University of Daegu
[2)]Dept. of Physiology, School of Oriental Medicine, Sangji University
[3)]Dept. of Preventive medicine, School of Oriental Medicine, Sangji University

Abstract

Objectives : The mechanisms for korean traditional medicine-drug interaction has not been well reviewed in spite that the chance for co-administration with western drugs or diet supplements has been increased. Especially, it is well known that various cytochrome P450s play a major role in drug-drug interaction. Of course, Korean traditional medicines is not excluded in a view of metabolism or biotransformation by cytochrome P450. This article was focused on reviewing the possible roles of cytochrome P450 in Korean traditional medicine-drug interaction, Also, the directions for further studies were suggested in terms of Korean traditional medicine-drug interaction.

Methods : New studies for korean traditional medicine-drug interaction were reviewed and summarized in terms of cytochrome P450 activities by various Korean traditional medicines and western drugs.

Results and Conclusions : Even if a few studies related to Korean traditional medicine-drug interactions was carried out, almost no studies for Korean traditional medicine-drug interactions has been found in a view of cytochrome P450. It was suggested that Korean traditional medicines and their decoction should be analyzed that how they effects on cytochrome P450, expecially CYP 1, 2, 3 families and how they interact with western drugs.

· 접수 : 2011년 4월 10일 · 수정접수 : 2011년 4월 25일 · 채택 : 2011년 4월 26일
* 교신저자 : 이선동. 강원도 원주시 상지대길 83, 상지대학교 한의과대학 예방의학교실
전화 : 033-730-0665, 팩스 : 033-738-7825, 전자우편 : sdlee1012@hotmail.com

Key words : Korean traditional medicine, drug-drug interaction, cytochrome P450, toxicity

I. 서 론

오늘날 식물-유래 건강기능성식품 및 식이보충제는 동서양을 막론하고 다양하게 개발되어 응용되고 있다. 그러나 식품 또는 식이라는 측면에서 독성의 가능성은 낮지만 한약과 더불어 습관적으로 이용할 경우에는 생리적 활성보다 독성 및 부작용을 유발할 가능성 역시 존재한다. 또한 양약 역시 식물추출물 및 한약과의 동시 복용에 의한 다양한 부작용이 보고되고 있다.[1] 이러한 부작용은 기본적으로 약물상호작용(drug-drug interaction)에 기인하며 한약을 비롯하여 양약 등의 대사적 측면(metabolic view)에서 이해되고 있다.[2, 3] 약물상호작용의 독성학적 측면 역시 간의 대사계에 대한 영향을 통해 이해되고 있다. 특히 모든 외인성물질(xenobiotics)의 80% 이상이 간에서의 cytochrome P450(이하 P450, 동종효소는 CYP) 활성에 의해 이루어지기 때문에 약물상호작용에 대한 이해는 동시 복용 시 P450 효소측면에서의 이해가 핵심이 된다.[3]

서구에서는 단일 식물추출물에 의한 양약과의 상호작용에 대한 연구는 많이 이루어지고 있지만 이러한 연구결과들을 여러 가지의 한약재를 조합하여 이루어지는 한약 탕제(decoction)에 적용하기에는 상당한 무리가 있다. 또한 한약제제종합정보시스템에 게재된 57종의 한약제제 중 13종에 대하여 총 22건의 한약-양약의 상화작용에 대한 정보가 있지만[4] P450을 중심으로 기전적인 측면에 대한 이해는 거의 없는 실정이다. 이는 증가하고 있는 건강기능성식품을 비롯한 다양한 양약과의 한약의 동시 투여에 의한 부작용이 증가하는 결과를 초래할 수 있다. 이외에도 복합적인 약물 복용에 기인하는 독성과 부작용에 대한 원인적 연관성을 규명하는데 어려움이 있을 수 있다. 이는 결과적으로 한약처방의 활용성이 제한될 수 있다는 것을 의미한다. 따라서 한약 탕제 및 한약재의 P450에 대한 영향과 약물상호작용에 대한 이해는 증가하고 있는 양약과의 협진을 통한 한약-양약 동시 투여에 대한 안전성 확보에 있어서 중요한 기초가 된다.

본 고찰에서는 현재까지 서구 및 국내에서 수행된 한약재의 P450에 대한 영향의 이해를 바탕으로 한약 및 양약의 약물상호작용에 대한 연구 방향을 제시하고자 하였다.

II. 본 론

1. 약물상호작용의 유형과 기전

약물상호작용이란 기본적으로 약물이 다른 약물의 함께 투여 시 상호작용을 통해 약물동태학적(pharmacokinetic) 또는 독물통태학적(toxicokinetic) 영향을 유발하는 과정을 의미한다. 즉, 하나의 약물이 다른 약물의 흡수, 대사, 분포 그리고 배출에 영향을 통해 약리적 효능뿐 아니라 독성 및 부작용을 유발할 수 있다. 일반적으로 약물의 상호작용은 형태와 그 영향에 따라 표 1과 같이 약물상호 불화합성(incompatibility), 길항작용(antagonism), 무독성화(detoxification), 무독성화(detoxification) 그리고 상가작용(synergism) 등 5가지로 분류된다.[5]

그러나 약물상호작용에 의한 이러한 형태는 무엇보다도 P450에 대한 영향에 기인한다. 특히 한약과 양약과의 약물상호기전은 그림 1에

Table 1. Five types of drug-drug interaction

약물상호작용의 형태	영 향
약물상호 불화합성(incompatibility)	부작용 또는 독성
약물상호 길항작용(antagonism)	하나의 약물이 다른 약물의 효능 감소
약물상호 무독성화(detoxification)	한 약물이 다른 약물의 독성을 감소시키는 현상
약물상호 촉진작용(enhancement)	하나의 기능을 가진 약물이 다른 기능을 가진 약물의 기능을 증가
약물상호 상가작용(synergism)	동일한 기능을 가진 약물들이 병합했을 때 더 높은 기능이 발휘

서처럼 P450 효소에 기초하여 한약에 의한 양약의 혈중농도 증가에 의한 부작용, 한약에 의한 활성중간대사체 생성에 의한 독성 등 크게 2가지 측면으로 요약된다. 한약이 특정 양약의 대사에 관련이 있는 P450 효소 활성을 저해하면 양약의 혈중 농도는 고농도로 존재하여 과용량에 의한 독성 또는 부작용을 유발할 수 있다. 반면에 양약의 친수성 대사체를 증가시키면 체외 배출을 통한 저농도에 기인하여 양약의 효능 감소를 유도할 수 있다. 또한 한약은 특정 양약의 활성중간대사체 생성을 증가시켜 양약의 독성을 심화시킬 수 있다. 물론 한약에 의해 양약의 효능을 증가시키는 촉진작용과 상가작용의 유발할 수도 있다. 그러나 대부분의 양약이 자체의 용량에 의해서 충분히 약리작용을 통해 효능을 유발할 수 있기 때문에 결국 한약에 의한 약물상호작용의 촉진작용과 상가작용을 통해 부작용으로 연결될 가능성이 높다.

2. 한약의 P450에 대한 영향과 약물상호작용

한약을 비롯하여 양약 그리고 오염물질 등 대부분의 외인성물질은 간에서 대사가 이루어진다. 이들 외인성물질은 대부분 친수성의 특성을 갖는데 제1상반응(phase I)을 통해 극성, 제2상반응(phase II)을 통해 친수성으로 화학적 특성이 전환되어 배출된다. 각각의 반응들은 다양한 효소에 의해 진행되는데 약물상화작용과 관련하여 가장 중요한 효소는 제1반응에서의 P450 효소이다. P450의 종류는 59여종이 존재하지만 외인성물질의 대사에 관여하는 P450은 20여종의 동종효소가 있다. 특히 한약 및 양약

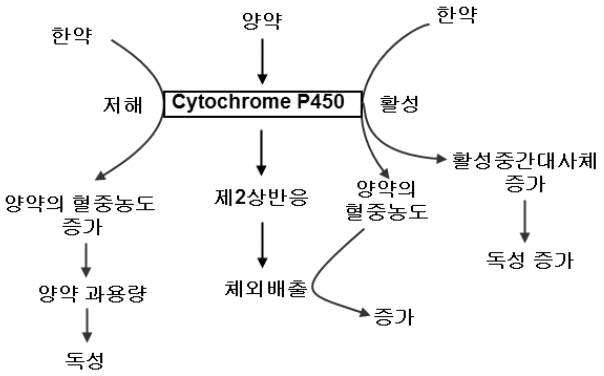

Fig. 1. Proposed mechanisms and toxic results for Korean herbal drug-drug interaction

은 "독물-약물 대사효소군(toxin-drug metabolism enzyme families)으로 분류되는 CYP1, CYP2와 CYP3 계열에 의해 대사가 이루어진다. 이들 3계열의 P450은 전체 P450 효소 중 80% 이상을 차지하는데 특히 중요한 P450은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 그리고 CYP3A4 등이 있다.[6)]

한약에 의한 P450에 대한 영향은 기본적으로 한약의 다양한 성분들에 의한 P450 유전자 발현에 대한 영향에 기인한다. 즉 한약의 각 성분들에 의해 P450이 유도 발현되기도 하지만 유전자로부터 P450 발현을 억제하는 한약 역시 존재한다. 대부분의 식물-유래 한약이 alkaloids, phenolics, terpenoids 그리고 glycosides 등으로 구성되어 있어 P450에 대한 한약의 성분은 이들에 의해 직간접적으로 관련이 있을 것으로 추정된다.[6)] 일반적으로 유전자를 기초로 하여 생성되는 효소는 전사기전에 따라 유도효소(inducible or adaptive enzyme)와 구성효소(constitutive enzyme)로 구분된다.[6)] 유도효소란 유도물질이 체내에 들어오면 유전자 전사의 활성화를 통해 유전자 발현이 현저하게 증가되는 효소를 의미한다. 반면에 구성효소는 유도물질의 존재와는 상관없이 항상 일정한 속도로 합성되고 체내에서 항상 일정한 활성을 나타내는 효소를 의미한다. 이러한 효소의 분류가 되는 근본적인 이유는 체내에서 기질의 존재 및 필요성이다. 구성효소는 생명을 유지하는데 필요한 생리활성과 관련된 내인성기질의 대사에 관여하고 유도효소는 한약과 같이 간헐적으로 체내에 들어오는 외인성물질 또는 외인성기질의 대사에 관여하기 때문이다. 즉, 항상 활성이 유지될 필요성이 있는 구성효소와 항상 활성이 유지될 필요성이 없는 유도효소 등 대사적 필요성에 차이에 의해 구분된다. 일반적으로 P450은 외인성물질에 간헐적으로 노출되기 때문에 유도효소가 많지만 P450의 일부는 구성효소의 특성도 가지고 있다. 특히 한약의 탕제는 수많은 식물성천연화학물질을 포함하고 있으며 이들 대부분은 P450에 대사되기도 하지만 또한 특정 P450을 유도하여 활성을 증가시키거나 활성을 억제할 수도 있다.[7)]

1) 주요 한약재에 의한 P450의 활성 저해와 증가

한약은 기본적으로 간에서 대사가 이루어지기 때문에 다양한 P450에 대해 영향을 준다. 특히 한약은 여러 성분이 혼합되어 각 성분의 P450에 대해 영향은 대단히 복잡하다. 그러나 이들 모든 성분은 P450 활성 저해와 증가를 유도할 수 있기 때문에 각 성분보다 전체 한약추출물 투여에 의한 P450 활성 변화에 대한 이해가 바람직하다.

표 2는 한약에 의한 P450에 대한 영향이다.[8-15)] 인삼의 ginsenoside는 CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2A6 및 CYP1A2과 CYP2E1 등의 활성에 대해 감소를 유도하거나 증가시킨다.[8, 9)] 감초 추출물뿐 아니라 단일성분으로 glycyrrhizin과 glycyrrhetinic acid 투여에 의해 다량의 CYP3A-계열과 소량의 CYP2B1, CYP1A2의 활성이 증가되는 것으로 확인되었다.[10, 11)] 그리고 천궁, 갈근, 향부자를 비롯하여 당귀 등의 P450 활성과 저해에 영향을 주며[12-15)] 이외에도 생강, 마늘, 은행잎추출물 등에 의한 P450 활성과 저해에 대한 연구가 이루어졌다.[3)] 이들 한약에 의한 양약과의 약물상호작용은 양약이 기질로 작용하여 대사되는 P450의 영향을 통해 이루어질 수 있다.

2) 다양한 P450의 기질에 따른 양약의 분류

표 3은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1와 CYP3A4 등의 P450에 의해 대사되는 주요 양

Table 2. Activity and inhibition of P450 by various Korean herbal medicines

한약명	활성증가 P450	활성저해 P450	비교
인삼	CYP1A2, CYP3A4	CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4,	인삼의 다양한 ginsneoside 측면에서 활성의 저해와 유도가 동시발생
감초	CYP3A1, CYP3A2, CYP2E1, CYP1A1, CYP2B1, CYP1A2		감초추출물 및 Glycyrrhizin
천궁		CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A	천궁에탄올 및 열수추출물
갈근	CYP1A2, CYP3A1, CYP2B1	CYP3A, CYP2E1, CYP2B1	갈근추출물과 puerarin
향부자		CYP2B1, CYP2B2	
당귀		CYP2E1, CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6	

약이다.[6, 16] CYP1A2에 의해 대사되는 주요 약물은 caffeine, acetaminophen(paracetamol), warfarin과 lidocaine, CYP2E1에 의해서는 acetaminophen, rifampicin, ethanol, coumarin, 그리고 CYP3A4에 의해서는 estrogens, lovastatin과 simvastatin이 있다. 물론 각 P450 효소는 각각의 약물에 대한 기질특이성(substrate specificity)이 있다. 그러나 각각 약물이 단 하나의 P450에 의해 대사되는 것은 아니다. 항두통제로 이용되는 acetaminophen인 경우에는 CYP1A2과 CYP2E1 등의 여러 P450 효소에 의해 대사될 수 있다. 한약과 이들 양약과의 약물상호작용은 한약의 P450에 대한 영향을 통해 양약의 혈중농도에 대한 영향에 기인하며 결과적으로 길항작용 및 상가작용을 유발할 수 있다. 이러한 측면에서 표 2의 한약재에 의한 P450 활성과 저해는 표 3에 열거된 P450의 기질에 따라 분류된 양약의 대사에 대한 영향을 예측하거나 독성 가능성 기전을 추론할 수 있다. 다음의 내용을 통해 한약과 양약과의 약물상호작용에 의한 부작용을 이러한 추론의 이해에 도움을 줄 수 있다.

(1) 단일한약과 양약의 동시 복용 시 약물상호작용에 따른 부작용

표 4는 한약재에 의한 양약과의 약물상호작용에 대하여 조사된 내용이다. 한약과 양약의 상호작용에 있어서 대표적인 예로 항응고제인 와파린(wafarin)과 한약과의 상호작용에 의한 부작용을 들 수 있다. 와파린은 P450 계열 효소인 CYP3A4에 의해 대사가 되어 체외로 배출된다. 그러나 한약재 중에 CYP3A4 발현을 증가시키는 물질은 와파린의 효능을 감소시키지만 발현을 저해하는 물질은 와파린의 체내 잔존 용량을 증가시켜 과용량에 의한 부작용을 유발할 수 있다. CYP3A4는 사람의 간에서 가장 풍부한 P450 효소로 간의 총 P450 효소의 40%를 차지한다. 표 2에서처럼 인삼의 ginsenoside는 다양한 P450 효소의 활성을 영향을 주는데 CYP3A4의 활성과 관련하여 Re는 활성 증가, Rd, Rh2, Rh1, 그리고 F2 20(S)-Protopanaxatriol은 저해한다. 와파린과 동시 투여하였을 경우에 인삼의 ginsenoside가 CYP3A4 활성에 대해 어떻게 영향을 주느냐에 따라 와파린의 혈중농도에 영향에 대한 영향을 통해 길항작용과 상가작용이 결정된다. 그러나 일반적으로 인삼에 의해 CYP3A4

Table 3. Classification of Western medicines by various P450

P450 효소	기질이 되는 양약
CYP1A2	amitriptyline. imipramine, clomipramine, fluvoxamine, clozapine, olanzapine, haloperidol, ropivacaine, theophylline, zolmitriptan, caffeine, cyclobenzaprine, estradiol, ondansetron, mexiletine, melatonin, tamoxifen, naproxen, paracetamol, phenacetin, propranolol, riluzole, ropinirole, tacrine, tizanidine, verapamil, warfarin, zileuton, lidocaine
CYP2A6	nicotine, 7-hydroxylates coumarins,
CYP2B6	artemisinin, S-mephobarbital, S-ifosfamide cyclophosphamide coumarin activation!
CYP2C8	TCA, diazepam, verapamil
CYP2C9	S-warfarin, phenytoin, diclofenac & other NSAIDS, tolbutamide, fluoxetine, torsemide, verapamil, dextromethorphan, losartan
CYP2C18	cyclophosphamide, ifosfamide, verapamil, lansoprazole
CYP2C19	mephenytoin, phenytoin, diazepam, TCA (clomipramine, imipramine), dextromethorphan, propranolol, omeprazole, progesterone, sertraline, aminopyrine, meprobamate formation from carisoprodol, proguanil.
CYP2D6	debrisoquine, dextromethorphan, beta blockers, haloperidol, chlorpromazine, thioridazine, dexfenfluramine, flecainide, propafenone, mexiletine, procainamide, fentanyl, pethidine, SSRIs(fluoxetine), TCAs, trazadone, zuclopenthixol, S-mianserin, tolterodine; azelastine , tramadol, codeine, venlafaxine, oxycodone (prodrug activation)
CYP2E1	paracetamol(=acetaminophen), Many volatile anaesthetics: isoflurane, sevoflurane, enflurane, ethanol, pentobarbitone, tolbutamide, propranolol, rifampicin, coumarin
CYP3A4	amlodipine, amiodarone, astemizole, atorvastatin, bepridil, bromocriptine, budesonide, buspirone, busulfan, cannabinoids, caffeine, carbamazepine, cerivastatin, chlorpheniramine, cilostazol, cisapride, citalopram, clarithromycin, clindamycin, clomipramine, clonazepam, cocaine, corticosteroids, cyclobenzaprine, cyclophosphamide, cyclosporine, dapsone, delavirdine, dexamethasone, dextromethorphan, diazepam, diltiazem, disopyramide, dofetilide, donepezil, doxorubicin, dronabinol, efavirenz, ergotamine, erythromycin, estrogens, ethinyl, estradiol, ethosuximide, etoposide, felodipine, fentanyl, fexofenadine, finasteride, flutamide, fluvastatin, grepafloxacin, haloperidol, hydrocortisone, ifosfamide, imipramine, indinavir, isradipine, itraconazole, ketoconazole, lansoprazole, letrozole, lidocaine, loratadine, losartan, lovastatin, methadone, methylprednisolone, mibefradil, miconazole, midazolam, mirtazapine, modafinil, montelukast,, navelbine, nefazodone, nelfinavir, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, ondansetron, oral contraceptives, oxybutynin, paclitaxel, pimozide, pravastatin, prednisolone, prednisone, progesterone/ progestins, quetiapine, quinidine, quinine, repaglinide, rifabutin, rifampin, ritonavir, salmeterol, saquinavir, sertraline, sibutramine, sildenafil, simvastatin, sirolimus, sulfentanil, tacrolimus, tamoxifen, temazepam, terfenadine, testosterone, theophylline, tiagabine, tolterodine, toremifene, trazodone, triazolam, troleandomycin, verapamil, vinblastine, vincristine, (R)-warfarin, zaleplon, zileuton, zolpidem, zonisamide

Table 4. Side effects by Korean herbal medicines-drug interactions

한약	양약	상호작용의 기전 및 결과
당귀, 인삼, 은행잎추출물	항응고 및 항혈소판응집제제 : warfarin, aspirin, clopidogrel, enoxaparin	출혈 촉진
감초	digoxin, furosemide, hydrochlorothiazide, 기타 thiazide 이뇨제	저칼륨증이 유도되어 약물효능을 변화
인삼, 마황	항당뇨병제제 : glimepiride, glyburide, insulin, metformin, pioglitazone, rosiglitazone	지나친 저혈당 유도
감초	항고혈압제제: metoprolol,verapamil, diltiazem	약물 효능 감소와 고혈압
당귀	wafarin	출혈 증가
마늘	isoniazid	Isoniazid 혈중농도 감소
생강	항당뇨병제제 : glimepiride, lyburide, insulin, metformin, pioglitazone, rosiglitazone	인슐린 분비 증가에 의한 지나친 저혈당
생강	칼슘채널차단제 : nifedipine, verapamil, diltiazem, felodipine	칼슘채널에 대한 영향을 통해 저혈압 강화
은행잎추출물	Thiazide 이뇨제	고혈압
은행잎추출물	항경련제제	항경련 효능 저하
은행잎추출물	항당뇨병제제 : glimepiride, glyburide, insulin, metformin, pioglitazone, rosiglitazone	인슐린 대사와 분비 영향
인삼	면역억제제 : azathioprine, cyclosporine, sirolimus, Mycophenolate, tacrolimus, corticosteroids	면역억제 기능 및 효능 저해
마황	항경련제	발작 위험의 증가
마황	Methylxanthines, MAO 저해제, pseudoephedrine	고혈압 유도
마황	QT-interavl* 연장제제 : amiodarone, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, sotalol	QT 간격의 연장으로 인안 불규칙한 심장박동

*: QT-interval : 심전도의 사이클에서에서 Q파와 T파의 사이 소요되는 시간

의 활성에 의한 wafarin 대사가 촉진되어 항응고효능이 감소된다. 인삼과 wafarin의 동시 복용을 통해 이런 경우에는 출혈의 부작용이 촉진될 수 있다.[17-20] 그 외 감초,[21] 마황,[22-24] 당귀,[25-27] 마늘[28]과 생강[29]이 식이보충제로 개발되어 양약과의 약물상호작용에 의한 부작용이 보고되고 있다. 그러나 이러한 개별 한약재에 의한 P450활성과 저해는 여러 가지 한약재의 탕제로 투여된다는 점을 고려할 때 한약-양약의 약물상호작용을 이해와 응용에 있어서 한계가 있다. 또한 탕제에 대한 P450 영향에 대한 연구 역시 상당히 제한되어 있으나 다음의 연구결과는 탕제-양약의 상호작용을 이해하는데 도움이 된다.

(2) 한약복합처방에 의한 약물상호 길항작용의 예

약물상호 길항작용(antagonism)은 하나의 약물이 다른 약물의 효능 감소를 유도하는 것을 의미한다. 숙지황, 택사, 산수유, 목단피, 산약과 백복령으로 배합된 육미지황환(Liu Wei Di Huang Wan)의 예는 탕제 투여를 통해 양약에

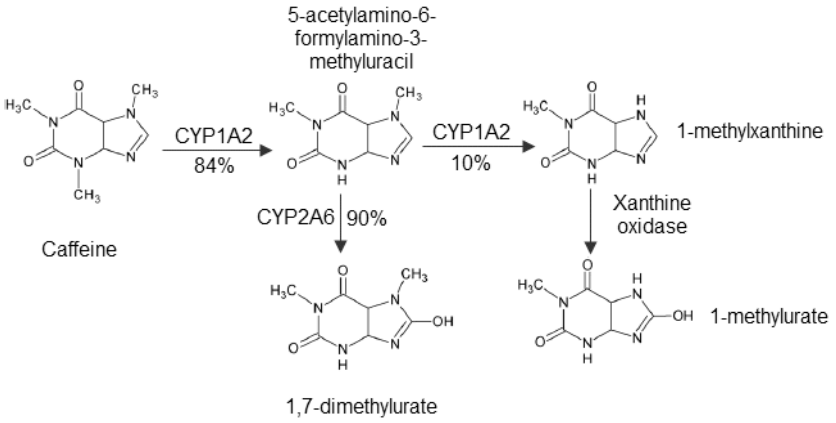

Fig. 2. Metabolic pathway of caffeine by CYP1A2 and CYP2A6 (Adapted from Ref. 6)

대한 약물상호 길항작용의 기전을 잘 설명해 준다.[7] 이의 연구에 대한 기본적인 목적은 육미지황환과 양약과의 상호작용에 대한 영향을 실제 사람에게 있어서 확인하는 것이다. 이는 한약이 P450의 영향을 통해 양약 체내 동태에 어떻게 영향을 주는가에 대한 중요한 연구결과이라고 할 수 있다. 그러나 건강한 사람에게 양약과 육미지황환을 동시에 투여하는 것은 윤리적으로 또는 건강에 대한 영향 측면에서 어려움이 있기 때문에 양약을 대신하여 커피와 식이 등에 포함되어 있는 caffeine과 육미지황환을 동시 투여하여 한약 탕제의 약물상호작용을 이해하기 위해 시도되었다. 그림 2는 P450에 대한 영향을 통해 caffeine의 대사 과정을 나타낸 것이다. Caffeine은 체내에 흡수되면 간에서 CYP1A2에 의해 대사되어 5-acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil(AAMU)로 전환되는데 AAMU는 다시 CYP1A2에 의해 10% 정도 그리고 CYP2A6에 의해 90% 대사되어 체외로 배출된다.

그림 3은 육미지황환으로 12명의 건강한 사람에게 투여한 후 P450에 대한 활성을 측정한 것이다. 피시험자들은 약 2주간에 걸쳐 간의 P450에 대한 영향을 배제하기 위해 식생활에 유의하도록 하였다. 이후 이들은 0.2 g/1환의 1일 2회로 14일 동안 육미지황환 12환(pill)이 투여

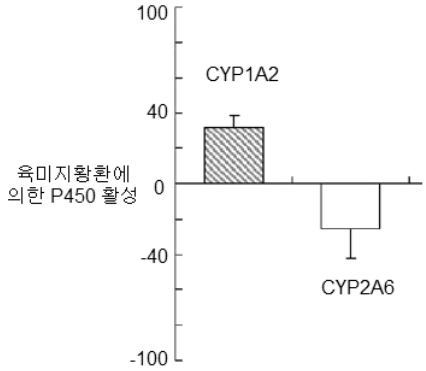

Fig. 3. Activity changes of CYP1A2 and CYP2A6 by Liu Wei Di Huang Wan(Adapted from Ref. 7)

Table 5. Effects of Liu Wei Di Huang Wan on pharmacokinetics of caffeine and its metabolite, 1,7-dimethylurate

	Caffeine		1,7-dimethylurate	
	육미지황환 투여전	육미지황환 투여후	육미지황환 투여전	육미지황환 투여후
C_{max} (μmol/L)	20.8 ± 6.1	18.5 ± 6.3	3.9 ± 0.8	4.5 ± 2.1
$AUC_{(0-24)}$ (μmol/L h)	121.8 ± 65.4	114.7 ± 77.8	48.2 ± 21.9	67.9 ± 11.3
T_{max} (h)	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.9	7.1 ± 2.2	6.7 ± 2.6
$T_{1/2}$ (h)	4.1 ± 1.6	4.1 ± 1.9	9.1 ± 2.7	9.1 ± 2.5

(Adapted from Ref. 7)

되었다. 혈액을 통해 측정되어진 P450에 대한 활성은 육미지황환에 의해 CYP1A2 활성 증가 그리고 CYP2A6 활성 감소로 확인되었다. 육미지황환에 의한 P450의 이러한 활성 변화는 caffeine 원물질의 대사와 대사체 종류에 따른 혈중농도의 변화를 유발한다. 이러한 대사에 대한 육미지황환의 영향은 표 5에서처럼 caffeine과 대사체인 AAMU의 독물동태학적 지표를 사람의 소변 분석을 통해 확인할 수 있다. 혈장최고농도를 의미하는 caffeine의 C_{max}는 육미지황환 투여 전 20.8±6.1 μmol/L인 반면에 투여 후 18.5±6.3 μmol/L로 크게 감소되었다. 이는 육미지황환이 CYP1A2 활성을 증가시켜 caffeine의 대사 촉진에 기인하는 것으로 추정된다. 또한 혈중의 전체 caffeine 농도를 의미하는 AUC(Area Under the Concentration-time curve, 혈중농도-시간반응곡선하면적) 역시 육미지황환에 의해 감소되었다. 반면에 C_{max}에 도달하는 시간인 T_{max}와 혈장의 농도 50% 감소되는 시간인 $T_{1/2}$ 등은 육미지황환에 의해 큰 영향을 받지 않았다. 또한 CYP1A2와 CYP2D6에 의해 대사되는 caffeine의 대사체 AAMU는 육미지황환 투여에 의해 C_{max}와 AUC가 증가하는 되는 것으로 확인되었다. 이는 육미지황환이 90%의 AAMU를 대사를 담당하는 CYP2D6의 활성 감소의 유도에 기인하는 것으로 추정된다. 따라서 육미지황환은 CYP1A2와 CYP2D6의 활성에 대한 영향을 통해 caffeine의 독물동태학적 영향을 주게 된다. 즉 육미지황환은 CYP1A2 활성의 증가를 유도하여 caffeine의 혈중농도 감소를 유도한다. 반면에 육미지황환은 CYP2D6의 활성 감소를 유도하여 대사체의 생체전환의 방향을 변화시킨다. 여기서 caffeine이 아닌 다른 양약으로 가정했을 때 육미지황환은 양약의 대사를 촉진시켜 약물의 효능을 감소를 유도하는 약물상호 길항작용을 유발할 수 있다는 것을 의미한다.

(3) 한약에 의한 약물상호 무독성화 (detoxificaition)의 예

한약과 양약의 약물상호작용을 통해 약물상호 불화합성, 길항작용, 촉진작용, 상가작용 등의 부작용이 반드시 유발되는 것은 아니다. 탕제 또는 여러 가지 약재가 배합된 한약이 P450의 활성 변화와 양약 대사에 직접적인 영향을 통해 약물상호작용의 무독성화를 유도할 수도 있다. 항두통제로 이용되는 acetaminophen(paracetamol, 상품명 : tyrenol)은 그림 4에서처럼 CYP2E1과 CYP3A4에 의해 N-Acetyl-p-Benzoquinone imine (NAPQI)이라는 활성중간대사체(reactive intermediates)로 전환된다.[6] 활성중간대사체이란 물질이 생체내 대사를 통해 생성되는 독성대사체(toxic metabolites)이며 대부분의 경우에 P450에 의해 생성된다. 또한 독성을 유발하는 유기물질의 80% 이상이 생체전환을 통해 활성중간대사체로의 전환을 통해 이루어진다. 이와 같

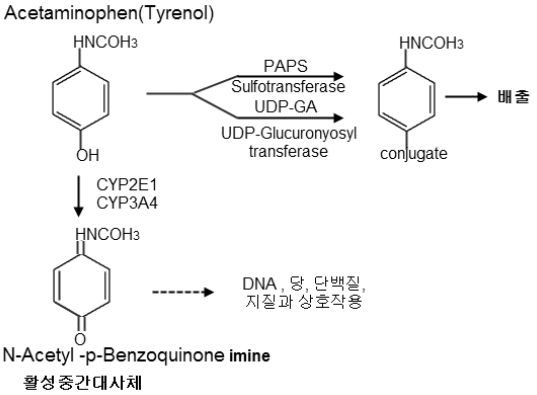

Fig. 4. Proposed mechanism for acetaminophen-originated reactive intermediate by P450 (Adapted from Ref. 6)

이 P450은 한약 및 양약 등의 외인성물질을 배출도 시키는 역할도 하지만 독성대사체를 생성하는데 있어서 중요한 역할을 한다. 특히 P450에 의해 생성되는 활성중간대사체는 생체를 구성하는 4대 거대분자인 당, 지질, 단백질 및 DNA의 친핵성 부위와 결합하여 독성을 유발하는 핵심 독성대사체이다. 예를 들어 광방기(Aristolochia fangchi)의 알카로이드의 일종인 aristolochic acid 성분은 P450에 의해 활성중간대사체로 전환되어 신장손상과 신장암을 유발하는 대표적인 한약재이다.[30]

Acetaminophen에 의한 간독성은 그림 4와 같이 활성중간대사체인 NAPQI 생성에 기인한다.[6] NAPQI는 산화적 스트레스를 유발하여 간의 괴사를 증가시킨다. 특히 에탄올은 CYP2E1에 의해 대사도 되지만 CYP2E1의 유도물질이다. 즉, 술을 마신 후 4~5시간 지나면 간에서 CYP2E1 발현이 증가되어 활성이 높다. 대부분의 음주 후 숙취 증상을 가져 오는데 이를 해소하기 위해 tyrenol을 복용하게 된다. 이러한 복용은 술에 의해 증가된 CYP2E1이 tyrenol의 활성중간대사체 생성을 증가시키는 결과를 초래하게 된다. 결과적으로 술에 의한 간손상과 더불어 추가적으로 간손상의 상가작용을 유발하게 되는 원인이 된다.

표 6은 중의약에 이용되고 있는 진주초추출물(*Phyllanthus urinaria* extract, 엽하주, 여우구슬) 투여를 통해 acetaminophen-유도 마우스의 사망에 대한 영향을 나타낸 것이다.[31] Acetaminophen 550mg/kg을 5마리 마우스의 정맥주사하여 이틀째 약 20%, 3일째 100% 모두 사망하는 것이 관찰되었다. 반면에 진주초추출물을 3일 동안 20, 40, 80과 200mg/kg 투여한 군에서는 80~100% 생존이 확인되었다. 조직병리를 통해 간에서 괴사성 병변이 acetaminophen에 의해 발생하였으며 또한 사망의 직접적인 원인으로 추정되고 있다. 낮은 농도의 진주초추출물 투여에 의해서는 acetaminophen에 의한 괴사성 병변이 호전되었지만 200mg/kg 진주초추출물 투여군에서는 어떤 괴사성병변도 없는 것으로 확인되었다. 따라서 진주초추출물에 acetaminophen에 의한 간조직의 괴사성 병변과 사망이 예방되는 것으로 추정된다. 이러한 진주초추출물에 대한 효능의 기전이 CYP2E1에 대한 영향을 통해 확인되었다. 그림 5의 A)는 진주초추출물을 간에 분리된 CYP2E1에 대한 활성에 대한 영향을 나타낸 것이다. CYP2E1이 진주초추출물에 의해 농도-의존적으로 활성이 감

Table 6. Effects of Phyllanthus urinaria extract on acetaminophen-induced survival rate in mice.

투여군		투여 후 경과 일(day)				
		1	2	3	4	5
		마우스 생존율				
0	(n = 5)	100	100	100	100	100
APAP only	(n = 5)	100	80	0	0	0
APAP + 20mg/kg	(n = 5)	100	100	100	100	100
APAP + 40mg/kg	(n = 5)	100	100	100	100	80
APAP + 80mg/kg	(n = 7)	100	100	100	100	85
APAP + 200mg/kg	(n = 5)	100	100	100	100	100

APAP : acetaminophen, (Adapted from Ref. 31)

소되는 것을 확인할 수 있다. 진주초추출물에 의한 CYP2E1의 활성 저해는 acetaminophen의 활성중간대사체인 NAPQI 생성 억제를 통해 간독성과 마우스의 사망을 예방하는 기전으로 설명된다. 이는 한약의 P450 영향을 통한 양약의 대사에 대한 영향을 통해 약물상호 무독성화의 대표적인 예시라고 할 수 있다.

3. 우리나라의 한약-약물 상호작용의 연구실태

이와 같이 한약 및 생약은 P450의 활성에 대한 영향을 통해 다른 양약의 독성을 예방할 수도 있지만 P450 활성을 증가시켜 활성중간대사체 생성을 통해 양약의 독성을 증가시킬 수 있는 가능성 역시 존재한다. 그러나 무엇보다도 중요한 것은 한약과 양약의 약물상호작용을 통한 독성 및 부작용에 있어서 한약의 개별적인 P450에 대한 영향도 중요하지만 한약은 여러 한약재의 배합으로 이루어지기 때문에 탕제에 의한 P450의 영향에 대한 이해와 연구가 무엇보다도 필요하다. 이러한 한약과 P450을 통한 약물상호작용의 중요성은 한약제제종합정보시스템의 상호작용 정보 현황분석을 통해 확인되고 있다. 박 등[4]의 논문에 따르면 한약의 약물상호작용과 관련된 논문 17편 중 P450

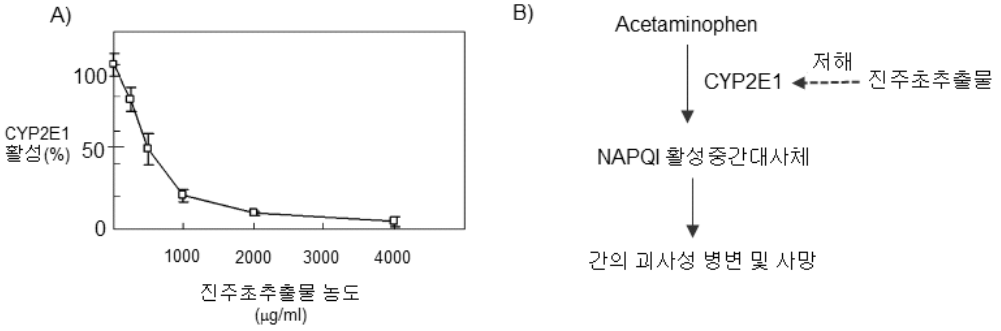

Fig. 5. Inhibitory effect on CYP2E1(A) and preventive hepatotoxicity by *Phyllanthus urinaria* extract(Fig A : Adapted from Ref. 31)

Table 7. Potential drug-interaction for Korean herbal mediciens and western medicines

한약처방명	구성 한약재	상호작용의 추정 양약	상호작용 내용
곽향정기산	감초, 건강, 길경, 대추, 반하, 백출, 백지, 복령, 소엽, 진피, 후박, 곽향, 대복피	metoclopramide	약력학적 상호작용: metoclopramide 효능 감소
당귀수산	감초, 당귀, 도인, 향부자, 작약, 홍화, 계심, 오약, 소목	wafarin	약력학적 상호작용: warfarin 항응고 작용증가, 자반 또는 INR 상승
불수산	당귀, 천궁	wafarin	약력학적 상호작용: warfarin 항응고 작용증가, 자반 또는 INR 상승
삼소음	감초, 길경, 대추, 목향, 반하, 인삼, 복령, 소엽, 지실, 전호, 갈근, 건강	ACE효소억제제, digitalis 류 약제	약력학적 상호작용: ACE 효소 억제제의 효능 증가. 병용금기: digitalis 류 약제와 인삼 함유 한약
삼출건비탕	인삼, 백출, 복령, 후박, 진피, 산사육, 지실, 작약, 사인, 신곡, 맥아, 감초, 생강, 대추	ACE효소억제제, digitalis류 약제, erythromycin 등의 항생제	약력학적 상호작용: ACE 효소 억제제의 효능 증가/ 산사와 병용시 항균제 흡수저해 및 항균효과 저해 병용금기: digitalis 류 약제와 인삼 함유 한약
생강건비탕	인진, 택사, 산사육, 맥아, 창출, 백출, 저령, 적복령, 후박, 진피, 나복자, 공사인, 신곡, 청피, 초룡담, 곽향, 반하, 대복피, 삼릉, 봉출, 감초, 생강	erythromycin 등의 항생제	약력학적 상호작용: 산사와 병용시 항균제 흡수저해 및 항균효과 저해
소시호탕	감초, 대추, 반하, 인삼, 시호, 황금, 생강	인터페론 제제 프레드니솔론, 비타민 C, 니코틴산, 글루탐산	약동학적 상호작용: 프레드니솔론의 체내 노출 감소. 병용시 부작용: 약인성 간염, 간질성 폐렴, 병용금기: 비타민 C, 니코틴산, 루탐산, 시호
소청룡탕	감초, 건강, 마황, 반하, 세신, 오미자, 작약, 계지	monoamine 산화효소(MAO-B) 저해제, 갑상선제제, catecholamine 제제, xanthine계 제제	ephedrine류 함유 한약과 병용시 부작용: 불면, 발한과다, 빈맥, 동계, 전신탈력감, 정신흥분. 병용금기: digitalis류 약제와 소청룡탕
시경반하탕	시호, 과루인, 반하, 황금, 지각, 길경, 청피, 행인, 감초	요오드, digitalis류 약제, 비타민 C, 니코틴산, 글루탐산	병용금기: 요오드와 반하 / digitalis류 약제와 황금, 비타민 C, 니코틴산, 글루탐산과 시호
이중탕	감초, 건강, 인삼, 백출	digitalis류 약제	병용금기: digitalis류 약제와 인삼 함유 한약
인삼패독산	감초, 길경, 반하, 인삼, 시호, 천궁, 강활, 독활, 전호, 지각	digitalis류 약제, 비타민 C, 니코틴산, 글루탐산	병용금기: digitalis류 약제와 인삼 함유 한약, 비타민 C, 니코틴산, 글루탐산과 시호
팔미지황환	택사, 산약, 산수유, 부자, 목단피, 복령, 숙지황, 계지	부계지황환 병용시	병용시 부작용: 고칼륨혈증
행소산	행인, 소엽, 상백피, 진피, 반하, 패모, 백출, 오미자, 감초, 생강	anesthetic agents	병용금기: 마취제와 행소산

(Adapted from Ref.4)

동종효소 활성에 미치는 영향에 대한 연구가 다수를 이루는데 특히 CYP3A4 관련 연구가 8편, CYP3A4를 포함한 3개 이상의 P450 동종효소 관련 연구가 8편 정도이다. 이러한 P450의 제1상반응과 관련된 연구 이외로 제2상반응과 관련된 UDP-glucuronosyltransferases, 약물수송체(drug transporter) 및 핵수용체(nuclear receptor) 관련연구가 1편으로 확인되었다. 따라서 대부분의 연구들이 P450 특히 약물대사의 핵심적인 역항을 하는 CYP3A4와 관련하여 연구가 이루어지고 있다는 것을 알 수 있다. 또한 박 등에[4] 의해 정리된 논문에 따르면 표 7에서처럼 한약처방과 양약의 약물상호작용에 대한 부작용이 다수 있는 것으로 확인되고 있다. 한약제제종합정보시스템에 게재된 57종의 한약제제 중 13종에 대하여 총 22건의 상호작용 정보가 있다. 이중 중복정보를 제외한 13건의 정보 종류는 실험실적 연구결과 1건, 증례보고로 추정되는 정보 11건, 분류가 불가한 것이 1건이었고 내용은 병용시 효능 감소 2건, 병용시 효능 증가 2건, 병용시 체내 노출감소 1건, 병용시 부작용 3건, 병용 금기 5건이었다. 상호작용이 예상되는 양약 및 식이보조제로는 metoclopramide, warfarin, ACE 효소 억제제, digitalis류 약제, erythromycin 등의 항균제, 인터페론 제제, 프레드니솔론, monoamine 산화효소 저해제, 갑상선 제제, catecholamine 제제, xanthine계 제제, anesthetic agents, 비타민 C, 니코틴산, 글루탐산, 요오드의 총 16종이 추정되었다. 이중 in vitro 실험을 통해 확인한 곽향정기산과 행소산을 제외한 나머지는 증례보고에 의한 약물상호작용에 대한 보고이다. 이러한 연구들은 서구에서처럼 개별 한약재가 아니라 탕제라는 측면에서 약물상호작용에 대한 한약의 이해에 있어서 대단히 중요하다고 할 수 있다. 그러나 약물상호작용에 대한 명확한 원인적 연관성을 확인하기 위해서는 동물실험이 필요할 것으로 사료된다.

Ⅲ. 결론 및 요약

오늘날 약물상호작용에 의한 부작용이 가능성이 증가하는 환경에도 불구하고 한약재의 약물상호작용에 대한 연구 및 정보는 상당히 부족한 실정이다. 특히 약물상호작용에 있어서 가장 중요한 역할을 하는 P450에 대한 이해는 한의학 측면에서는 거의 없는 실정이다. 현재까지 P450과 관련하여 단일제제 또는 단일 식물추출물에 대한 연구는 서구를 중심으로 이루어져 왔다. 특히 대부분의 양약들에 대한 P450과의 관련성에 대한 연구는 거의 대부분 이루어진 반면에 한약재로 이용되는 식물추출물들은 인삼, 감초, 천궁, 갈근, 향부자와 당귀 등으로 상당히 미비한 실정이다. 이들 한약재들이 P450에 대한 활성과 저해에 영향이 큰 것으로 확인되고 있어 여러 한약재로 이루어지는 한약 처방에 적용하기에는 무리가 있다. 따라서 한약과 양약의 약물상호작용에 대한 향후 연구는 다음과 같은 방향으로 이루어지는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

- 수백까지로 추정되는 한약재 중 빈번히 상용되는 한약재에 대한 CYP 1, 2, 3 계열의 P450에 대한 영향
- 여러 한약재로 구성되는 탕제에 의한 CYP 1, 2, 3 계열의 P450에 대한 영향
- CYP 1, 2, 3 계열의 P450에 따른 양약의 분류에 기초하여 각각의 탕제와 양약의 약물상호작용에 대한 예측모델개발
- 약물상호작용의 예측모델을 통해 발생 가능한 한약 탕제에 의한 양약의 부작용 정보에 대한 예측
- 부작용이 확인된 한약 처방의 한약재 조성에 대한 고려와 처방의 함량 증감의 유형 제시
- 현재까지 보고되고 추정되는 한약-유래 부

작용에 대한 약물상호작용 가능성 사례에 대한 분석 및 기전 추정 등

참고문헌

1. Mary L. Chavez, Melanie A. Jordan, Pedro I. Chavez, Evidence-based drug-. herbal interactions. Life Sciences. 2006 ; 78 : 2146-2157
2. Haller C. Clinical approach to adverse effects and interactions related to herbal and dietary supplements. Clin Toxicol. 2006 ; 44 : 605-610
3. Shufeng Zhou, Yihuai Gao, Wenqi Jiang, Min Huang, Anlong Xu, and James W. Paxton6Interactions of Herbs with Cytochrome P450. DRUG METABOLISM REVIEWS. 2003 ; 35(1) : 35-98
4. 박수진, 권영규, 신재국. 국내 한약-양약 상호작용 연구논문 분석을 통한 상호작용 정보 현황파악 및 제공방안에 대한 연구. 동의생리병리학회지. 2010 ; 24(4) : 543-552
5. Subhuti Dharmananda, THE INTERACTIONS OF HERBS AND DRUGS. file:///Volumes/GMC%20Herbology/other/herbdrug.htm
6. 박영철, 독성학의 분자-생화학적 원리, 한국학술정보(주). 2010 ; ISBN : 978-89-268-1259-4
7. Yao Chen, Zhen Kang, Jin Yanc, Guo-Ping Yangc, Zhi-Rong Tana, Gan Zhoua, Dong-Sheng Ouyanga, Liu Wei Di Huang Wan, a well-known traditional Chinese medicine, induces CYP1A2 while suppressing CYP2A6 and N-acetyltransferase 2 activities in man. Journal of Ethnopharmacology. 2010 ; 132 : 213-218
8. Henderson, GL, Harkey, MR, Gershwin, ME, Hackman, RM, Stern, JS, Stresser, D M. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. Life Sci. 1999 ; 65 : PL209--PL214
9. Henderson, MC, Miranda, CL, Stevens, JF, Deinzer, ML, Buhler, DR. In vitro inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops, Humulus lupulus. Xenobiotica. 2000 ; 30 : 235-251
10. Paolini, M, Barillari, J, Broccoli, M, Pozzetti, L, Perocco, P, Cantelli-Forti, G. Effect of liquorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes. Cancer Lett. 1999 ; 145 : 35-42
11. Paolini, M., Pozzetti, L., Sapone, A., Cantelli-Forti, G. Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases. Life Sci. 1998 ; 62 : 571 - -582
12. Jing-cheng Tang, Jin-nan Zhang, Ying-ting Wu and Zhao-xu Li. Effect of the Water Extract and Ethanol Extract from Traditional Chinese Medicines *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Ligusticum chuanxiong* Hort. and *Rheum palmatum* L. on Rat Liver Cytochrome P450 Activity. Phytother. Res. 2006 ; 20 : 1046-1051
13. Guerraa, MC, E. Speronia, M. Broccolia, M. Canginia, P. Pasini, A. Minghetti, N. Crespi-Perellino, M. Mirasoli, G. Cantelli-Fortia, M. Paolini. Accelerated communication Comparison between Chinese medical herb *Pueraria lobata* crude extract and its main isoflavone puerarin : Antioxidant properties and effects on rat liver CYP-catalysed drug metabolism. Life Sciences. 2000 ; 67 : 2997-3006
14. 정해광, 유효진, 장영수, 박성준, 문영희, 우

은란. 생약추출물의 Cytochrome P450 약물대사 효소계 저해활성. 생약학회지. 2002 ; 33(1) : 35-41
15. LIU Yong, YANG Ling Liu et al. Early metabolism evaluation making traditional Chinese medicine effective and safe therapeutics. SCIENCE B 2006 ; 7(2) : 99-106
16. Richard T. Tovar and Renee M. Petzel. Herbal Toxicity Disease-a-Month, 2009 ; 55(10) : 592-641
17. Janetzky, K, Morreale, A.P., 1997. Probable interaction between warfarin and ginseng. American Journal of Health-System Pharmacy. 54(6) : 692-693
18. Heck, A. M., DeWitt, B. A., Lukes, A. L. (2000). Potential interactions between alternative therapies and warfarin. Am. J. Health-System Pharm. 57 : 1221-1227
19. Yun, YP, Do, JH, Ko, SR, Ryu, SY, Kim, JH, Song, HC, Park, YD, Ahn, KS, Kim, SH. Effects of Korean red ginseng and its mixed prescription on the high molecular weight dextran-induced blood stasis in rats and human platelet aggregation. Journal of Ethnopharmacology. 2001 ; 77(2-3) : 259-264
20. Chow L, Johnson M, Wells A. Effect of the traditional Chinese medicines Chan Su, Lu-Shen-Wan, Dan Shen, and Asian ginseng on serum digoxin measurement by Tina-quant (Roche) and Synchron LX system (Beckman) digoxin immunoassays. J Clin Lab Anal. 2003 ; 17 : 22-27
21. Shintani S, Murase H, Tsukagoshi H, et al. Glycyrrhizin (licorice) induced hypokalemic myopathy : Report of 2 cases and review of the literature. Eur Neurol. 1992 ; 32 : 44-51
22. Theoharides TC. Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from a Ma Huang containing drink. J Clin Psychopharmacol. 1997 ; 17 : 437-9
23. Neff GW, Reddy R, Durazo FA, et al. Letters to the editor : Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma Huang or usnic acid. J Hepatol. 2004 ; 41 : 1061-1067
24. Borum ML. Abstract : Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis following the use of Ma Huang. Am J Gastroenterol. 2000 ; 95 : 2566
25. Dong quai. Natural Medicines Database. Therapeutic Research Faculty. Stockton, CA. Available at : http://www.naturaldatabase.com/(S(qku2mt55awj5j4iammokfc45))/home.aspx?cs&sND. Accessed January 2, 2008
26. Monograph. Angelica sinensis (Dong quai). Altern Med Rev. 2004 ; 9 : 429-33
27. Lau CBS, Ho TCY, Chan TWL, et al. Use of dong quai (Angelica sinensis) to treat peri- and postmenopausal symptoms in women with breast cancer : Is it appropriate? Menopause. 2005 ; 12 : 734-740
28. Garlic. Natural Medicines Database. Therapeutic Research Faculty. Stockton, CA. Available at : http://www.naturaldatabase.com/(S(qku2mt55awj5j4iammokfc45))/home.aspxcs&sND. Accessed January 11, 2008
29. Wilkinson JM. Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Daley rats. Reprod Toxicol. 2000 ; 14 : 507-12
30. Shufeng Zhou, Hwee-Ling Koh, Yihuai Gao, Zhi-yuan Gong, Edmund Jon Deoon

Lee Herbal bioactivation : The good, the bad and the ugly. Life Sciences. 2004 ; 74 : 935-968
31. Kwok Po Hau, RobertoGambari, Raymond SiuMingWong, Phyllanthus urinaria extract attenuates acetaminophen-induced hepato-toxicity : Involvement of cytochrome P450 CYP2E1. Desmond Phytomedicine. 2009 ; 16 : 751-760