

참당귀, 중국당귀, 일당귀 및 그 구성 생화합물의 약리작용에 대한 고찰

김선애, 오혜경, 김지영, 홍진우¹, 조수인²

¹부산대학교 한의학전문대학원 임상의학부

²부산대학교 한의학전문대학원 약물의학부

A Review of Pharmacological Effects of *Angelica gigas*, *Angelica sinensis*, *Angelica acutiloba* and their Bioactive Compounds

Sun Ae Kim, Hye Kyung Oh, Ji Young Kim, Jin Woo Hong¹, Su In Cho²

¹Division of Internal Medicine (Stroke Center), School of Korean Medicine, Pusan University, Yangsan, Korea

²Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan University, Yangsan, Korea

Backgrounds: Danggui, one of the major herbs in Korean traditional medicine consists of three species: *Angelica gigas* of Korea, *Angelica sinensis* of China, and *Angelica acutiloba* of Japan. Despite its importance in Korean traditional medicine, recognition of the clinical differences between its three species is insufficient.

Objectives: The purpose of the present review is to suggest evidence in using *Angelica gigas*, *Angelica sinensis*, and *Angelica acutiloba* distinctively in clinic, by comparing their pharmacological effects and bioactive compounds.

Methods: We searched articles published from 2000 to 2009 in Pubmed, EMBASE, and RISS. The search keywords were “*Angelica gigas*”, “*Angelica sinensis*”, “*Angelica acutiloba*”, “dongquei”, “toki”, “*Angelicae Radix*”, “*Archangelica officinalis Hoffm.*”, “*Garden Angelica*”, “*Chinese angelica root*”, “tangkuei”, and “danggui”. 861 articles were searched. Among them, we selected 143 articles which met our inclusion criteria.

Results: This review summarizes active constituents, experimental studies, clinical studies, pharmacokinetics, side effects and toxicity, drug interaction, and industrial use of *Angelica gigas*, *Angelica sinensis*, and *Angelica acutiloba*.

Conclusions: While *Angelica sinensis* and *Angelica acutiloba* are relatively similar, *Angelica gigas* is quite different from the others in main active constituents and genetic form. The main experimental studies of Danggui are cardiovascular studies, central nervous system studies and anti-cancer activity. Even though there were cases in which the three species show similar pharmacological effects, the mechanism was not always shared. Therefore, distinguished use of *Angelica gigas*, *Angelica sinensis* and *Angelica acutiloba* is needed.

Key Words : *Angelica gigas*, *Angelica sinensis*, *Angelica acutiloba*, z-ligustilide, n-butylidenephthalide, decursin, decursinol angelate

서론

당귀는 미나리과(산형과; Umbelliferae)에 속한

당귀의 다년생 초본의 뿌리를 건조시킨 것으로 성미는 감신온(甘辛溫)하다. 감미(甘味)는 보(補)하고 신미(辛味)는 산(散)하며 온성(溫性)은 통기(通氣)하여

· Received : 5 April 2011

· Revised : 24 June 2011

· Accepted : 4 July 2011

· Correspondence to : 오혜경(Hye Kyung Oh)

경상남도 양산시 물금읍 범어리 부산대학교 한방병원 한의약임상연구센터 423호

Tel : +82-55-360-5962, Fax : +82-55-360-5962, E-mail : yuyukork@dreamwiz.com

홍진우(Jin Woo Hong)

경상남도 양산시 물금읍 범어리 부산대학교 한방병원 한의약임상연구센터 423호

Tel : +82-55-360-5962, Fax : +82-55-360-5962, E-mail : jwhong@pusan.ac.kr

보혈활혈(補血活血), 행기止痛(行己止痛)하는 효능이 있고, 주로 심(心), 간(肝), 비(脾) 삼경(三經)에 작용한다. 당귀는 모든 혈병(血病)의 요약으로 조경(調經)에 양호한 효과가 있어 부인과 질환에 상용되어 왔으며 산어소종(散瘀消腫)하여 외과질환에도 많이 사용해왔다^{1,2)}.

당귀는 동의보감 처방 중에 500회 이상, 방약합편 처방 중에 150회 이상 언급되어 감초, 생강과 함께 최다 빈용 약물에 속하지만³⁾ 한국, 중국, 일본에서 인정하고 있는 당귀의 기원은 한국(KP)의 경우 *Angelica gigas*(참당귀), 중국(CP)의 경우 *A. sinensis*, 일본(JP)의 경우 *A. acutiloba*로 각각 다르다.

당귀의 기원 식물에 따라 보혈(補血)에는 참당귀보다 감(甘)한 중국당귀나 일당귀를 사용하고 활혈거어(活血祛瘀)에는 중국당귀나 일당귀보다 고(苦)한 참당귀를 쓰는⁴⁾ 것으로 구분하자는 견해도 있으나, 학계 전반에서 공통적으로 인식하고 있지는 못하며, 이러한 경험적 기미론(氣味論)에 따른 구분 외에 기원에 따른 차별화된 운용을 위한 객관적 근거에 대한 인식은 여전히 부족한 형편이다.

이에 저자들은 당귀의 기원 식물 및 기미(氣味)의 차이에 따라 효능 및 주치를 구분하여 사용하는 것이 합리적일 것으로 생각하여 본 연구에서는 참당귀, 중국당귀, 일당귀의 주요 활성 성분과 약리적 효능 및 그 효능이 작용하는 기작에 관하여 현재까지 이루어진 연구들을 대상으로 각 연구의 주요 내용과 범위를 분류하고 세 가지 기원의 당귀가 갖는 유사점과 차이점을 분석하여 기원에 따른 당귀의 차별화된 운용에 대한 기본 자료로 제공하고자 한다.

연구 방법

국내외 논문의 효율적 검색을 위해서 국외학술지는 NCBI Pubmed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>)와 Embase(<http://www.embase.com>)의 검색엔진을, 국내학술지는 한국교육학술정보원의 학술연구정보서비스(RISS, <http://www.riss.kr>)의 검색엔진을 이용하였다. 검색 대상 논문의 발행 기간은

2000년 1월 1일에서 2009년 12월 31일로 제한하였고, 이 기간 외의 논문은 연구자의 판단에 따라 선별하여 포함시켰으며, 검색어는 국외학술지 검색 시에는 세 당귀의 학명인 “*Angelica gigas*”, “*Angelica sinensis*”, “*Angelica acutiloba*”와 “dongquei”, “danggui”, “toki”, “*Angelicae Radix*”, “*Archangelica officinalis Hoffm.*”, “*Garden Angelica*”, “Chinese angelica root”, “tangkuei”를 사용하였고, 국내학술지 검색 시에는 학명과 “당귀”를 사용하였다.

검색된 총 861편의 논문 중 주제에 적합한 논문을 선별하고 소주제별로 분류하였고 영어와 한국어로 쓰인 논문을 선택하였으며, 당귀 혹은 당귀 추출물만을 단독으로 실험하지 않고 다른 약재 혹은 다른 약재 추출물과 혼용하여 사용한 논문은 제외하였다. 당귀 추출물의 용매를 명시하지 않은 논문은 원칙적으로 배제하되 연구 결과의 중요도를 고려하여 연구자의 판단에 따라 일부 포함시켰다.

위와 같은 선별 과정을 통해 총 143편의 논문이 본 연구의 대상 논문으로 선정되었으며 이를 바탕으로 당귀의 특성에 대한 분석을 시행하였다. 성분 연구 논문을 제외한 실험 논문들을 실험 대상별로 살펴보면 참당귀의 경우 추출물(extract) 관련 논문이 16편, 주요 유효 성분인 decursin과 그의 이성질체인 decursinol angelate 관련 논문이 27편, 기타 성분과 다당류(*Angelica gigas* peptic polysaccharide, angelan) 관련 논문이 17편이었다. 중국당귀의 경우 추출물 관련 논문이 33편, 주요 유효성분인 z-ligustilide, n-butylidenephthalide, ferulic acid 관련 논문이 각각 14, 6, 5편이었고 기타 성분과 중국당귀의 다당류 성분(*Angelica sinensis* polysaccharide, AP) 관련 논문이 29편이었다. 일당귀의 경우는 검색 결과 전체 연구 수가 6편으로 매우 적은 것으로 나타났다.

당귀의 약리 작용을 체계적으로 분석하기 위하여 검색된 논문을 읽고 유효성분(active constituents), 실험연구(experimental studies), 임상연구(clinical studies), 약동학(pharmacokinetics), 약물상호작용(drug interaction), 부작용과 독성(side effects and toxicity) 및 당귀의 산업적 이용(industrial use)의 순

으로 분류하고 정리하였다.

결 과

1. Active Constituents

1.1. 참당귀

참당귀의 주성분은 지용성 물질인 coumarin과 수용성 물질인 polysaccharide이며, coumarin에는 decursin, decursinol angelate, umbelliferone, nodakenin, peucedanone, marmesin, demethylsuberosin, isoimperatorin 등이 포함되는데⁵⁾ 그 중 주요 활성 성분은 decursin과 decursinol angelate로 이들은 측쇄인 $(CH_3)_2CCHCOO-$ 의 구조가 서로 다른 이성질체이다^{6,7)}. 이 밖에 휘발성 방향 성분으로 nonane, α -pinene, camphene, 2-methyloctane, lomatol, 2-furanmethanol, seselin, guaiacol, butyrolactone 등이 분석되었다^{8,9)}.

1.2. 중국당귀

중국당귀의 주성분은 정유(essential oil), 유기산(organic acid) 화합물, polysaccharide 등으로 나뉘며 주요 활성 물질은 중성정유인 α -ligustilide(3-butylidene-4,5-dihydrophthalide), butylidene phthalide와 유기산인 ferulic acid 등이다¹⁰⁾.

정유 성분에는 α -ligustilide가 가장 많고, n -butylidene phthalide가 그 다음으로 많으며¹¹⁾ senkyunolide A도 분리된 바 있다¹²⁾. 또한 정유로부터 항산화성분인 coniferyl ferulate가 발견되었고¹³⁾, 그 밖에 휘발성 방향 성분으로 hexadecanoic acid, β -ocimene, α -pinene, undecane, nonane, alloocimene, furfural, campene, 4-pyridinol, butylphthalide, guaiacol, 2-furanmethanol, 2-methoxy-4-vinylphenol, 1-phenyl-1-pentanone, butyrolactone, γ -sitosterol, 2-acetylpyrrole, maltol, 9,12-octadecanoic acid, stigmasterol, 2-cyclopenten-1-one 등이 분석되었다^{8,9)}.

1.3. 일당귀

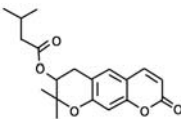
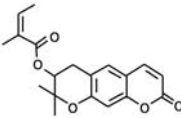
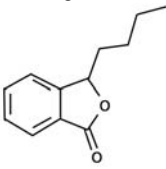
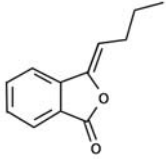
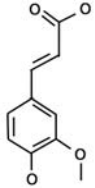
일당귀의 성분은 중국당귀와 대체적으로 유사하여 α -ligustilide, n -butylidene phthalide, ferulic acid,

polysaccharide 등을 함유하고 있으나^{14,15)} 그 외에도 9,12-octadecanoic acid를 추가로 함유하고 있다고 보고되어 있다¹⁶⁾. 이 밖에 휘발성 방향 성분으로 maltol, γ -sitosterol, β -myrcene, β -ocimene, o-cymene, β -phellandrene, 2-furanmethanol, 5-methylfurfural, squalene, 9,12-octadecanoic acid, butylphthalide, acetolacetate, 1-phenyl-1-pentanone, 2-cyclopenten-1-one, 1-octadecanol, 4-octanone, hexadecanoic acid, γ -terpinene, 2-acetylpyrrole, guaiacol 등이 분석되었다^{8,9)}.

당귀의 성분에 관한 연구는 현재 활발히 진행되고 있는 분야로서 대표적인 유효 성분들은 이미 밝혀져 있으나 HPLC, GC, NMR, IR 등의 방법을 통해 보다 정밀한 성분 분석 연구가 지속적으로 이루어지고 있다. 분석 방법, 추출 방법, 건조 방법 등의 조건에 따라 유효 성분의 종류와 함유량은 차이를 보이거나 주요 유효 성분에 대해서는 연구마다 공통적인 결과를 보고하고 있는데, 가장 대표적인 유효 성분은 참당귀의 경우 decursin과 그의 이성질체인 decursinol angelate이고, 중국당귀와 일당귀의 경우 α -ligustilide, n -butylidene phthalide 및 ferulic acid로 각각의 함유량과 효능을 table 1에 비교하였다. 함유량에 대해서는 계속 연구가 진행중이고 추출법, 분석방법, 당귀의 생육 조건에 따라 결과가 달라지기 때문에 제시한 비율이 절대적이라고 볼 수 없으며, 함유량에 관계없이 생리적 활성에 따른 중요도에 따라 major, minor를 표시하였다. 당귀의 유효성분을 비교한 결과 일당귀의 주요 유효성분이 중국당귀와 유사하고^{11,14,15)}, 유전적 유연관계에 있어서도 중국당귀와 일당귀가 참당귀보다 근연관계(近緣關係)에 있다는¹⁷⁾ 선행 연구를 바탕으로, 본 연구에서는 일당귀와 중국당귀의 유연관계(有緣關係)가 참당귀보다 가깝다는 전제 하에 참당귀의 약리작용과 중국당귀의 약리작용을 주된 분석의 대상으로 삼았다.

당귀의 약리작용은 각각 기원 식물의 추출물과 유효성분을 대상으로 연구되고 있으며, 주로 사용된 추출물은 크게 수용성 추출물과 지용성 추출물로 나뉜다. 지용성 추출에는 에탄올, 메탄올, 에테르, 에틸아세테이트, 클로로포름 등이 용매로 사용되었으

Table 1. Active components of *Angelica gigas*, *A. sinensis* and *A. acutiloba*

Active components	<i>A. gigas</i>	<i>A. sinensis</i>	<i>A. acutiloba</i>	Major Effects
Decursin 	major component (5.613 [*])	minor component (0.030 [*])	minor component (0.013 [*])	anti-coagulation effect ²⁰⁾ neuroprotective effect ^{38,39)} acetylcholinesterase inhibition ^{35,38)} anti-cancer effect ^{6,52,54,62)} anti-inflammation effect ^{84,85)} anti-bacterial effect ^{111,112)}
Decursinol angelate 	major component (8.679 [*])	minor component (0.043 [*])	minor component (0.023 [*])	
Z-ligustilide 	minor component (0.030 [*])	major component (0.720 [*])	major component (0.145 [*])	vascular relaxation ²⁴⁾ anti-coagulation effect ²⁹⁾ neuroprotective effect ^{41,44)} sedative effect ^{48,50,51)} anti-cancer effect ⁵⁷⁾ anti-oxidative effect ⁹⁵⁾
N-butyldenephthalide 	minor component (0.020 [*])	major component (0.105 [*])	major component (0.037 [*])	sedative effect ^{48,51)} anti-cancer effect ⁵⁶⁾
Ferulic acid 	minor component (0.12 [†])	major component (0.34-0.42 [†])	major component (0.13-0.14 [†])	anti-coagulation effect ³⁰⁾ hypotensive effect ²¹⁾ vascular relaxation ^{22,23)} anti-CVA effect ³⁵⁾ anti-oxidative effect ³⁵⁾

* : Peak area ratio(%), by GC-MS. solvent, ethyl acetate¹⁴⁶⁾† : Peak area ratio(%), by GC-MS. Pressurized liquid extractions. solvent, methanol¹⁴⁷⁾

며 각 당귀의 대표적 유효성분들이 포함되어 있다. 수용성 추출물의 성분 중 가장 많은 비율을 차지하는 것은 다당류로 참당귀의 다당류는 *angelan* (*Angelica gigas* peptic polysaccharide), 중국당귀의 다당류는 AP(*Angelica sinensis* polysaccharide)라고 통칭하는데, 이러한 다당류를 그대로 연구에 이용하거나 혹은 HPLC로 다시 분리하여 이용한 연구들이 있었다.

2. Experimental Studies

2.1. Cardiovascular studies

당귀의 심혈관계 작용에 관한 연구는 혈압강하, 허혈성 심질환 치료, 혈액응고 지연 등의 효능에 관한 것으로 나눌 수 있다¹⁸⁻²⁰⁾(Table 2).

먼저 혈압강하 작용과 관련하여 참당귀는 정상혈압의 rat에서 혈관확장효과를 보였는데, 물 추출물은 NO의 생산 및 방출을 촉진하는 한편 부탄올 추출물은

Table 2. Cardiovascular studies of *Angelica gigas*, *A. sinensis* and *A. acutiloba*

Components	Methods	Effects and Mechanisms
AGWE*	<i>in vitro</i> : rat aorta vascular endothelial cells	vascular relaxation effect ¹⁸⁾
AGBE†	<i>in vitro</i> : rat aorta vascular endothelial cells	vascular relaxation effect ¹⁸⁾
Ferulic acid	<i>in vivo</i> : spontaneously hypertensive rats	hypotensive effect ²¹⁾
Sodium ferulate (SF)	<i>in vitro</i> : human plasma	vascular relaxation effect ^{22,23)}
Z-ligustilide	<i>in vitro</i> : rat aortic ring	reduce aortic tension ²⁴⁾
	<i>in vitro</i> : rat plasma	anti-aggregatory effect ²⁹⁾
ASME‡	<i>in vitro</i> : HUVEC§ <i>in vivo</i> : Zebrafish	angiogenic effect ¹⁹⁾
ASWE	<i>in vivo</i> : mice model	protect against doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity ²⁸⁾
	<i>in vitro</i> : HUVEC, CMEC¶ <i>in vivo</i> : myocardial infarction rats <i>ex vivo</i> : CAM**	angiogenic effect ^{26,27)}
Decursin & Decursinol angelate & Nodakenin	<i>in vitro</i> : rat plasma	anti-coagulation effect, anti-aggregatory effect ²⁰⁾
ASEE++	<i>in vitro</i> : HUVEC	protective effect from injury induced by hyperlipidemic serum ³²⁾

* : *Angelica gigas* water extracts
 † : *Angelica sinensis* methanol extracts
 ‡ : *Angelica sinensis* water extracts
 ** : chick embryo chorioallantoic membrane

† : *Angelica gigas* butanol extracts
 § : Human umbilical vein endothelial cells
 ¶ : Cardiac Microvascular Endothelial Cells
 ++ : *Angelica sinensis* ethanol extracts

칼슘의 유입을 저해하는 방식으로 그 기작에 있어 차이를 나타냈다. 반면 참당귀에서 추출된 ferulic acid의 경우 이러한 효과를 보이지 않는 것으로 나타나 참당귀에는 ferulic acid 외의 다른 물질이 혈관 확장효과를 보이는 것으로 고찰되었다¹⁸⁾. 비록 ferulic acid는 혈관확장효과를 나타내지는 않았지만 고혈압 rat에서 혈압강하효과를 보였는데 그 작용에는 NO가 관련된 것으로 추정되었고²¹⁾ 그 밖에 사람 혈장을 이용한 실험에서 sodium ferulate는 혈관수축인자의 합성을 저해함과 동시에²²⁾ 혈관이완인자의 합성을 증가시켰다는 연구결과도 있었다²³⁾. 한편 중국당귀에서 추출한 z-ligustilide는 *in vitro*에서 용량 의존적으로 혈관을 이완시켰음에도 불구하고 *in vivo*에서는 rat에게 경구투여 시 혈압에 영향이 없었

으며²⁴⁾ 참당귀, 중국당귀, 일당귀의 물 추출물 각각을 rat 흉대동맥(thoracic aorta)에 처리하여 혈관 확장 효과를 비교한 결과 참당귀의 혈관 확장 효과가 가장 강한 것으로 나타나²⁵⁾ 참당귀의 혈압 강하 효용성을 시사하였다.

허혈성 심질환과 관련된 연구에서는 중국당귀가 허혈성 심근손상을 치료하는데 도움이 될 것으로 보고되었는데 중국당귀의 메탄올 추출물이 *in vitro*와 *in vivo* 상에서 혈관내피세포의 증식을 자극하여 혈관형성을 촉진하였고¹⁹⁾, 중국당귀의 물 추출물은 *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*상에서 이와 비슷한 효과를 보였으며^{26,27)} 중국당귀의 물 추출물은 *in vivo*에서 항암제인 doxorubicin에 의한 rat의 심근 손상을 개선하였다²⁸⁾.

또한 참당귀와 중국당귀의 성분은 혈액응고를 지연하는 효과를 보였는데 참당귀에서 추출된 decursin, decursinol angelate, nodakenin 등은 arachidonic acid와 thromboxane A₂의 유사체인 U46619으로 혈소판 응집을 유도한 rat에서 혈액응고를 억제하는 효과를 나타냈으며²⁰⁾ 중국당귀에서 추출된 α -ligustilide는 ADP를 처리한 rat에서 *ex vivo* 상 혈소판 응집을 저해하여 혈전 생성을 억제하였고²⁹⁾, ferulic acid도 혈액 응고를 억제하는 효과가 있었다³⁰⁾.

그 밖에 중국당귀의 추출물은 죽상동맥경화 토끼에서 혈청 중성지방 농도를 감소시켜 혈액학적 검사상 죽상동맥경화를 개선하는 것으로 나타났고³¹⁾, 중국당귀의 에탄올 추출물은 *in vitro*에서 고지질 혈청으로 손상이 유도된 혈관내피세포의 응모와 세포막의 손상을 회복시켰다³²⁾.

2.2. Central nervous system studies

2.2.1. Neuroprotective activity

뇌신경학적 연구와 관련하여 당귀는 신경 독성에 대한 보호 효과와 기억력 개선 효과를 갖는 것으로 조사되었다³³⁻³⁵⁾(Table 3).

먼저 신경 독성에 대한 보호 효과와 관련하여, 참당귀의 경우 메탄올 추출물과 부탄올 추출물이 허혈성 뇌손상시 흥분성 신경독성을 일으키는 glutamate에 의한 손상으로부터 뇌를 보호하였다^{33,36,37,38)}. 특히 부탄올 추출물 중 marmesinin, nodakenin, columbianetin-O- β -D-glucopyranoside의 세 성분이 신경독성 보호 효과가 높게 나타났으며 이러한 신경보호활성에는 친유성과 더불어 dihydropyran, dihydrofuran, coumarin C-6 furan ring 등의 isoprenyl group의 cyclization 반응이 중요한 영향을 끼치는 것으로 밝혀졌다³⁶⁾. 그리고 참당귀의 메탄올 추출물과 decursin은 NMDA

Table 3. Neuroprotective effects of *Angelica gigas*, *A. sinensis* and *A. acutiloba*

Components	Methods	Effects and Mechanisms
AGME*	<i>in vitro</i> : Glu-treated rat cortical cells	neuroprotective effect ^{33,37,38)}
	<i>in vivo</i> : middle cerebral artery occlusion rats	neuroprotective effect ³⁹⁾
AGBE†	<i>in vitro</i> : Glu-treated rat cortical cells	neuroprotective effect ³⁶⁾
Decursin	<i>in vitro</i> : Glu, NMDA-treated rat cortical cells	neuroprotective effect ³⁹⁾
	<i>in vitro</i> : Glu-treated rat cortical cells	anti-oxidative effect ³⁸⁾
	<i>in vivo</i> : mice	acetylcholinesterase inhibition ³⁸⁾
Decursinol	<i>in vitro</i> : Glu-treated rat cortical cells	anti-oxidative effect ³⁸⁾
	<i>in vivo</i> : β -amyloid peptide induced amnesia rats	anti-amnesia effect ⁴²⁾
	<i>in vitro</i> : AChE activity measurement	acetylcholinesterase inhibition ³⁵⁾
ASEE†	<i>in vitro</i> : β -amyloid peptide treated Neuro 2A cells	neuroprotective effect ³⁴⁾
Z-Ligustilide	<i>in vivo</i> : forebrain ischemia rats	neuroprotective effect, anti-CVA effect ^{41,44)}
Ferulic acid	<i>in vivo</i> : middle cerebral artery occlusion rats	anti-CVA effect, anti-oxidative effect ³⁵⁾
	AGEE§	<i>in vivo</i> : β -amyloid peptide-induced amnesia rats
ASME	<i>in vivo</i> : Scopolamine- and cycloheximide-induced amnesia rats	anti-amnesia effect ⁴³⁾
AABE¶	<i>in vivo</i> : Scopolamine-induced impairment rats	anti-amnesia effect ⁴⁵⁾

*: *Angelica gigas* methanol extracts

†: *Angelica sinensis* ethanol extracts

||: *Angelica sinensis* methanol extracts

‡: *Angelica gigas* buthanol extracts

§: *Angelica gigas* ethanol extracts

¶: *Angelica acutiloba* buthanol extracts

수용체를 경유하여 진행되는 세포손상과정을 차단함으로써 흥분성 신경독성을 억제하는 것으로 나타났다³⁹⁾.

한편 중국당귀의 에탄올 추출물은 알츠하이머 치매의 주요 원인 물질인 β -amyloid peptide로 유도된 신경독성에 대하여 *in vitro*에서 예방 효과를 보이는 것으로 나타났다³⁴⁾. 중국당귀의 성분 중 coumaric acid, nicotinic acid는 신경독성 예방 효과를 보이지 않았으며 ferulic acid, phthalic acids는 신경독성 예방 효과를 보였으나 전체 추출물의 효능에 미치지 못하였다³⁴⁾. 또한 중국당귀의 주성분인 *z*-ligustilide와 ferulic acid는 허혈로 인한 뇌조직의 손상을 보호하는 것으로 보고되었는데, *z*-ligustilide의 경우 항산화 작용이 주된 기작으로 제시되었고^{40,41)}, ferulic acid는 항산화 작용과 동시에 면역 반응으로 인한 혈관뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상을 억제하는 것으로 나타났다³⁵⁾.

기억력 개선과 관련된 연구에서는 참당귀의 coumarin 성분이 기억력을 개선시키는 효과가 있는 것으로 보고되었는데, 특히 decursin, nodakenin은 *in vitro*에서 acetylcholinesterase 저해 효능을 보였고 *in vivo*에서는 rat의 기억력 개선 효과를 보였으나^{35,38)} decursin, nodakenin의 공통적인 대사체인 decursinol은 *in vitro*에서는 acetylcholinesterase 저해 효능을 보였음에도 불구하고 *in vivo*에서는 rat의 기억력 개선 효과를 나타내지 않아 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다³³⁾. 한편 참당귀의 에탄올 추출물과 decursinol은 β -amyloid peptide로 기억력 손상이 유도된 rat을 회복시켰는데 에탄올 추출물이 더 뛰어난 효과를 보였다⁴²⁾. 그 밖에 중국당귀의 메탄올 추출물은 다양한 약물에 의해 유도된 건망증을 개선하는 효과를 보였는데, 특히 메탄올 추출물의 *n*-hexane fraction이 건망증 치료에 활성이 있는 부분으로 추정되었으며⁴³⁾, *z*-ligustilide는 acetylcholinesterase를 저해함으로써 기억력 개선 효과를 보였다⁴⁴⁾. 또한 일당귀를 butanol, methanol, hexane, 물 층으로 분리하여 기억력 개선 효능을 살펴본 결과 butanol 층과 그 성분인 *N*-methyl- β -

carboline-3-carboxamide, 아민류가 *in vivo*에서 신경제인 scopolamine에 의한 기억 장애 개선 효능을 보였다⁴⁵⁾.

2.2.2. Sedative activity

당귀는 진정과 안정의 측면에서 다양한 효과를 나타내었다^{46,47,48)}. 먼저 참당귀의 경우 메탄올 추출물은 CNS에 작용하여 통각 완화 효과를 가지는 것으로 나타났다⁴⁶⁾, 그 중 decursinol은 supraspinal cyclooxygenase 조절과 관련하여 통각 완화 효과를 가지는 것으로 생각되었으며⁴⁹⁾ 그 밖에 참당귀의 정유성분이 니코틴으로 유도된 행동과 신경전달물질 감작(neurochemical sensitization)을 저해하는 것으로 나타나 니코틴 중독과 대뇌 측좌핵에서의 도파민 방출 조절에 사용될 수 있을 것으로 기대되었다⁴⁷⁾.

중국당귀는 쥐의 행동 연구 결과 진정효과를 보이는 것으로 나타났는데, 특히 *z*-ligustilide에 대한 연구가 주로 이루어졌다. *Z*-ligustilide는 rat의 불안 완화 효과를 보이며 공격적 행동을 줄이고 사회적 상호 관계를 촉진하였다^{48,50,51)}. 그리고 *z*-ligustilide가 *n*-butylidenephthalide와 함께 mouse의 수면을 정상화 시켰다는 연구가 있었는데 이는 이 두 성분이 GABA_A receptor에 부분적으로 관여하기 때문으로 생각된다^{48,52)}.

2.3. Anti-cancer activity

당귀의 항암 작용에 관한 연구는 참당귀의 경우 주요성분인 decursin과 decursinol angelate에 대한 연구가 주를 이루며⁵³⁻⁵⁵⁾, 중국당귀는 여러 성분에 대한 연구가 보고되었다⁵⁶⁻⁵⁸⁾(Table 4).

참당귀의 decursin과 decursinol angelate는 육종(S180), 혈액암(K562, U937), 전립선암(DU145, PC-3, LNCap), 흑색종(B16F10) 등의 다양한 암세포주에 대한 억제 효과를 가지는 것으로 나타났으며 이와 관련된 몇 가지 기작이 밝혀졌다⁵³⁻⁵⁵⁾. 대표적 기작은 decursin과 decursinol angelate가 다양한 세포의 분열과 분화에 공통적으로 관여하는 protein kinase C를 활성화시키는 것으로 이를 통해 다양한 암세포

Table 4. Anti-cancer effects of *Angelica gigas*, *A. sinensis* and *A. acutiloba*

Components	Methods	Effects and Mechanisms
Decursin & Decursinol angelate	<i>in vivo</i> : S180 cell implantation to mice	anti-cancer effect ⁶²⁾
	<i>in vitro</i>	anti-cancer effect ^{53,54)}
	<i>in vitro</i> : DU145, PC-3, LNCap cells	anti-cancer effect ⁶⁾
	<i>in vitro</i> : LNCaP cells	anti-androgen receptor effect ⁵⁵⁾
	<i>in vitro</i> : HEK293, PC-3, Wnt3a-secreting L cells	attenuation of Wnt/ β -catenin pathway ¹⁶⁾
Angelan*	<i>in vivo</i> : melanoma cell B16F10 implantation to mice	suppression of angiogenesis ⁶³⁾
ASCE†	<i>in vitro</i> : GBM 8401 cells	anti-cancer effect ⁶⁶⁾
	<i>in vivo</i> : DBTRG-05MG와 RG2 cell injection to mice, rats	
	<i>in vitro</i> : GBM 8401 cells <i>in vivo</i> : injection to nude mice	anti-cancer effect ⁶⁵⁾
ASAE‡	<i>in vitro</i> : A549, HT29, DBTRG-05MG, J5 cells	anti-cancer effect ⁶⁴⁾
N-butyldenephtalide	<i>in vitro</i> : DBRTG-05M, RG2 cells	anti-cancer effect ⁵⁶⁾
	<i>in vivo</i> : DBRTG-05M, RG2 cells implantation to rats	
	<i>in vitro</i> : HepG2, J5 cells	a nuclear receptor Nur77 activation ⁶⁷⁾
Z-ligustilide	<i>in vitro</i> : L1210, K562 cells	anti-cancer effect ⁵⁷⁾
AP§	<i>in vitro</i> : K562 cells	anti-cancer effect ⁵⁸⁾
	<i>in vitro</i> : S180, L1210 cells, human hepatocellular carcinoma cells, Ehrlich ascitic cancer cells implantation to mice	anti-cancer effect and suppression of metastasis ⁶⁸⁾
	<i>in vivo</i> : S180 cells implantation to mouse thymus and spleen	anti-cancer effect of APS-2a ⁷⁰⁾
	<i>in vivo</i> : S180 cells implantation to mice.	different anti-cancer effect of APS-3a, APS-3b, APS-3c ⁶⁹⁾

* : *Angelica gigas* peptic polysaccharide† : *Angelica sinensis* acetone extracts‡ : *Angelica sinensis* chloroform extracts§ : *Angelica sinensis* polysaccharide

주에 대한 억제 효과를 갖는 것으로 생각되었으며^{53,54)}, 특별히 전립선암에 대해서는 androgen receptor의 작용을 억제하거나^{6,55)} Wnt/ β -catenin pathway를 방해하는 것으로 밝혀졌다¹⁶⁾. 그 밖에 decursin과 decursinol angelate가 *in vitro*와 *in vivo*에서 VEGF에 의한 혈관 형성을 억제하는 등 암의 전이 억제에도 관여하는 것으로 나타났다^{59,60)}.

Decursin 구조와 관련된 연구에서 coumarin기에 결합한 측쇄 구조에 따라 protein kinase C의 활성화 정도가 다른 것으로 나타났으며, $(CH_3)_2CCHCOO-$ 를 -OH로 치환한 decursinol의 경우 항암 효과를

나타내지 않아 decursin과 decursinol angelate의 항암 작용에는 coumarin 구조와 $(CH_3)_2CCHCOO-$ 기가 중요한 것으로 생각되었다^{6,55,61)}.

이와 같이 다수의 실험 논문에서 decursin과 decursinol angelate의 항암 작용이 밝혀졌는데, 2009년 Lee 등의 실험에 따르면 에탄올 추출물이 decursin과 decursinol angelate보다 더 강한 항암활성을 갖는 것으로 나타나 에탄올 추출물 속에는 항암 작용에 관여하는 다른 성분이 있는 것으로 생각되었다⁶²⁾. 그리고 참당귀의 수용성 추출물 중 다당류 성분인 angelan도 *in vivo*에서 melanoma에 대한

항암 효과가 있는 것으로 보고되었다⁶³⁾.

중국당귀는 육종(S180), 전립선암(DU145, PC-3), 뇌종양(DBTRG-05MG, RG2, GBM 8401), 상피세포암(HHCC, A549, HT29, EAC), 대장암(HepG2) 등의 암세포주에 대한 억제효과를 갖는 것으로 나타났다^{56-58,64-66)}. 중국당귀의 아세트 추출물과 중국당귀의 클로로포름 추출물은 *in vitro*와 *in vivo*에서 상피세포암, 대장암, 뇌종양 등의 암에 대하여 항암 효과를 보였다⁶⁴⁻⁶⁶⁾. 특히 중국당귀의 클로로포름 추출물 중 *n*-butylidenephthalide가 뇌종양에 대하여 항암 효과를 갖는 것으로 밝혀졌는데⁵⁶⁾, 그 기작은 여러 암세포의 세포자살을 매개하는 핵수용체 Nur77의 활성화와 관련되는 것으로 보고되었다⁶⁷⁾. 그 밖에 *z*-ligustilide도 혈액암세포에 대하여 항암효과를 보이는 것으로 나타났으며⁶⁷⁾, *n*-butylidenephthalide, *z*-ligustilide, senkyunolide A 모두 대장암 세포에 대하여 항암 효과를 갖는 것으로 나타났는데 이 세 물질의 혼합 용액보다 중국당귀의 유기용매 추출물의 항암 효과가 더 크게 나타나 중국당귀에는 이 외에도 항암 효과를 일으키는 다른 성분이 존재할 것으로 생각되었다¹²⁾.

중국당귀의 수용성 추출물 중 다당류 성분인 AP는 *in vitro*에서 혈액암(erythroleukemia) 세포의 증식을 억제하였고, 암세포를 적혈구와 과립구로 정상

분화하도록 유도하기도 하였다⁵⁸⁾. 또한 AP는 *in vivo*에서 여러 종류의 혈액암 세포가 이식된 mouse의 수명을 늘렸고, 인공기저막을 이용한 *in vitro* 실험에서는 간암세포의 전이를 억제하였다⁶⁸⁾. 그러나 AP 분획의 다당 구조에 따라 육종세포에 대하여 서로 다른 항암활성을 보인다는 연구 결과도 있었다^{69,70)}.

2.4. Immunological studies

당귀의 면역작용에 대한 연구는 다당류 성분을 중심으로 이루어졌다^{71,72)}(Table 5). 참당귀의 다당류 성분인 angelan, 중국당귀의 다당류 성분인 AP는 모두 주요 면역세포를 활성화시키는 것으로 나타났으나 AP는 T cell을 직접적으로 활성화시키는 반면 angelan은 B cell과 macrophage, NK cell를 직접적으로 활성화시키는 것으로 나타났^{71,72)}. 그 기작은 angelan에 관한 것만 연구되었는데, *in vitro* 실험 결과 angelan은 macrophage의 세포막 수용체인 CD14, CR3에 결합하여 protein tyrosine kinase와 p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK)을 활성화시킨 후 NF-κB/Rel를 핵으로 이동시키고 핵 내에서 iNOS의 발현을 유도하는 것으로 나타났⁷³⁻⁷⁵⁾. 또 다른 *in vitro* 실험에서는 angelan이 dendrite cell의 세포막 수용체인 TLR4에 작용하는 것으로 나타나기도 하였다⁷⁶⁾.

Table 5. Immunological studies of *Angelica gigas*, *A. sinensis* and *A. acutiloba*

Components	Methods	Effects and Mechanisms
Angelan [*]	<i>in vitro</i> : total splenocyte of BALB/c mice	direct activation of B cell, macrophage ⁷²⁾
	<i>in vitro</i> : RAW 264.7 cells	iNOS activation ^{73,74,75)}
	<i>in vitro</i> : dendrite cell of C57BL/6, BALB/c, C3H/HeN, C3H/HeJ mice	activation of TLR4 and maturation of dendrite cell ⁷⁶⁾
	<i>in vivo</i> : Non-obese diabetic (NOD) mice	suppression of autoimmune diabetes mellitus ⁷⁷⁾
AP [†]	<i>in vitro</i> : total splenocyte of BALB/c mouse, RAW 264.7 cells	direct activation of T cell ⁷¹⁾
ASWE [‡]	<i>in vitro</i> : RAW 264.7 cells	suppression of HMGB1 and delayed systemic immune response ⁷⁹⁾

^{*}: *Angelica gigas* peptic polysaccharide

[†]: *Angelica sinensis* polysaccharide

^{||}: High-mobility group protein B1

[‡]: Matrix metalloproteinase 9

[§]: *Angelica sinensis* water extracts

그러나 당귀의 성분이 반대로 면역반응을 억제한다는 연구결과가 보고되기도 하였는데, non-obese diabetic(NOD) mouse에 angelan을 처리한 결과 angelan이 오히려 면역반응을 저하시켜 자가면역성 당뇨의 유발을 억제하였고⁷⁷⁾, 중국당귀의 물 추출물의 저분자 분획은 전신면역 유발 인자인 HMGB1을 억제하여 패혈증에서의 전신 면역반응을 억제시켰다^{78,79)}.

2.5. Hematopoietic activity

당귀가 조혈작용을 촉진시킨다는 연구들이 보고되었는데, 중국당귀의 다당류인 AP는 항암제인 cyclophosphamide에 의하여 유발된 백혈구 수의 감소와 위십이지장 혈관의 감소를 회복시키는 것으로 나타났다⁸⁰⁾, 일당귀의 물 추출물은 5-fluorouracil로 빈혈을 유도한 mouse의 immature erythroid cell을 자극함으로써 조혈작용을 촉진시키는 것으로 나타났다⁸¹⁾. 그 밖에 hydrocortisone acetate로 유발된 rat의 어혈 병태 모델에서 참당귀, 중국당귀, 일당귀의 물 추출물이 혈액학적 검사 상 조혈작용을 증대시킨 연구 결과도 있었다⁸²⁾.

2.6. Anti-inflammatory activity

당귀의 항염 작용에 대한 연구는 대부분 참당귀를 대상으로 이루어졌으며, 참당귀의 에탄올 추출물은 *in vivo* 실험에서 TNF- α -NO 경로를 억제하여 항염 효과를 보였지만 COX II-prostaglandin E2 경로에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다⁸³⁾. 또한 decursin은 *in vitro*에서 macrophage와 THP-1 cell의 NF- κ B 신호전달을 억제하여 LPS 자극에 의한 MMP-9과 NO의 생성을 억제하는 것으로 나타났으며⁸⁴⁾, decursin과 decrusinol angelate는 macrophage의 acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 활동을 억제하여 동맥경화증의 초기에 macrophage가 intima로 침투하는 것을 막아 염증 반응을 억제하는 것으로 보고되었다⁸⁵⁾. 그 밖에 참당귀에서 추출된 octadeca-1,9-dien-4,6-diyn-3,8,18-triol과 18-acetoxy-octadeca-1,9-dien-4,6-diyn-3,8-diol도 *in vitro*에서 LPS 처리

된 macrophage의 iNOS 활성을 억제하는 것으로 나타났다⁸⁶⁾.

한편 중국당귀의 경우 에틸아세테이트 추출물이 *in vitro*에서 mouse macrophage의 NF- κ B 신호전달을 억제하여 NO에 의한 염증반응을 억제하였으며, prostaglandin E2에도 영향을 주는 것으로 나타났다^{87,88)}.

2.7. Anti-oxidative activity

당귀의 항산화 작용은 주로 중국당귀의 수용성 추출물을 대상으로 연구되었는데, 중국당귀의 물 추출물은 매우 강한 수산화라디칼 분해 효과를 보였고⁸⁹⁾, 다당류인 AP는 과산화수소 및 자외선에 의한 산화 스트레스를 억제하는 것으로 보고되었다⁹⁰⁾.

AP의 항산화 작용에 대하여 Yang은 AP를 gel filtration column chromatography로 분리하여 단당 조성이 다른 3개의 분획 APF₁, APF₂, APF₃을 얻고, 이를 이용한 일련의 연구를 시행하였다. 세 가지 분획 모두 산화 스트레스 억제 효과가 있었는데, 특히 *in vitro*에서 macrophage에 과산화수소 혹은 *tert*-butylhydroperoxide(*t*-BHP)를 처리한 경우에는 APF₃, APF₂, APF₁의 순으로 항산화 효과가 강한 것으로 나타났다⁹¹⁻⁹³⁾. 가장 강한 효과를 보인 APF₃의 경우 결합단백질 성분은 방어작용과 관련이 있는 반면 다당류 성분은 NO 생성의 조절과 관련되었고⁹³⁾, 두 번째로 강한 효과를 보인 APF₂는 TLR4에 작용하여 NO의 생성을 증가시키는 것을 조사되었다⁹⁴⁾.

그 밖에 중국당귀의 유기용매 추출물 성분인 *z*-ligustilide는 *in vitro*에서 과산화수소에 대한 항산화 효과를 나타내었고⁹⁵⁾, 해독효소(detoxification enzyme)인 NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1(NQO1)을 강하게 발현시키는 것으로 나타났다⁹⁶⁾.

2.8. Gastrointestinal studies

당귀의 소화기계 보호 작용은 중국당귀의 다당류 성분인 AP에 관한 연구가 주를 이루었으며, 그 작용은 AP의 항염 효과와 항산화 효과와 관련이 있었다. AP는 중성구의 소화관 점막 침투를 억제하였고⁹⁷⁾, 산화 스트레스를 감소시켰으며⁹⁸⁾, epidermal growth

factor(EGF) 활성을 통해 점막의 손상을 회복시킴으로써⁹⁹⁾ 소화관을 쾌양으로부터 보호할 것으로 생각되었다. 그리고 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)와 ethanol 관장, 혹은 2,4 dinitrobenzene sulfonic acid(DNBS)에 의해 대장 손상이나 직장궤양이 유발된 mouse에 AP를 처리한 실험결과 대장의 염증이 회복되었다^{100,101)}.

반면에 참당귀의 경우는 참당귀의 물 추출물이 pH를 저하시켜¹⁰²⁾ 유해세균의 증식은 억제하지만 *Bifidobacterium adolescentis* KCTC 3216과 같은 장내 유용세균의 성장은 촉진시킴으로써¹⁰³⁾ 장관 보호 활성을 가질 것으로 기대되었다.

2.9. Hepatoprotective studies

당귀의 간보호 작용은 중국당귀의 다당류 성분인 AP에 대해 주로 연구되었으며, AP는 acetaminophen 또는 LPS에 의해 간손상이 유발된 mouse의 면역물질과 항산화 물질들을 조절함으로써 간손상을 회복시켰고^{104,105)}, 또한 cytochrome P450과 GSH를 조절하여 면역억제제인 prednisolone에 의한 간손상을 회복시켰다¹⁰⁶⁾.

2.10. Regeneration of connective tissue

당귀는 상처부위의 재생효과를 나타내었으며 뼈, 혈관 및 기타 결합조직의 재생에도 관여하였다¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾. 먼저 SBD.4A라 명명된 중국당귀 추출물의 저분자 분획은 *in vivo* 실험에서 결합조직의 재생을 촉진하여 강한 상처회복 효과를 나타냈는데, 특히 SBD.4A의 친수성 분획은 상처부위의 혈관 재생성을 강화하였고 fibroblast와 osteoblast의 증식을 촉진하였으며 hyaluronic acid의 축적을 돕는 것으로 보고되었다^{107,108)}. 한편 중국당귀의 물 추출물은 *in vitro*에서 alkaline phosphatase와 type I collagen의 형성을 통하여 낮은 농도에서는 human osteoprecursor cell (OPC-1)의 osteogenesis를 촉진하고 높은 농도에서는 억제하는 조절효과를 보이기도 하였다¹⁰⁹⁾.

반면에 참당귀의 추출물은 골파괴를 방지하였는데, *in vitro* 실험에서 TNF- α 에 의해 유도된 tartrate-

resistant acid phosphatase(Trap)과 NF- κ B의 활성을 저하시켜 bone marrow cell이 osteoclast로 분화하는 것을 억제하였다¹¹⁰⁾.

2.11. Anti-microbial or Anti-parasite activity

당귀는 몇 가지 세균 혹은 기생충의 성장을 억제하였는데, 참당귀에서 추출된 decursin과 decursinol angelate는 고초균(*Bacillus subtilis*)의 성장을 억제하였으며¹¹¹⁾, 돼지 회충(*Ascaris suum*)의 핵심적인 효소인 NFRD를 저해하여 성장을 억제하였고¹¹²⁾, 중국당귀에서 추출된 polyne은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)의 성장을 억제하는 것으로 나타났다¹¹⁰⁾.

2.12. Other studies

그 밖에 당귀는 당뇨, 비만과 같은 내분비 불균형 질환을 치료하는 효과가 있었으며, 여성의 생리주기를 조절하고, 방사선 치료의 부작용으로 문제가 되는 폐렴을 억제하기도 하였다¹¹³⁻¹¹⁷⁾.

먼저 내분비 질환과 관련하여 참당귀의 에탄올 추출물은 streptozotocin으로 유발된 당뇨 모델 rat에서 glucokinase와 acetyl CoA carboxylase 활성을 조절하거나 streptozotocin에 의한 췌장 손상을 완화하여 당뇨 완화 효과를 갖는 것으로 나타났으며¹¹³⁾, 중국당귀의 물 추출물은 *in vitro* 실험에서 Caco-2/TC7 enterocyte의 apolipoprotein A-IV 유전자의 전사를 억제하고 3T3-L1 adipocyte의 중성지방 형성을 억제하여 비만억제 효과를 나타내었다¹¹⁴⁾.

여성질환과 관련하여 중국당귀의 에탄올 추출물은 estrogen과 유사한 작용을 한다는 사실이 *in vivo* 실험을 통해 밝혀졌는데, 암컷 rat의 난소를 절제하면 생리주기가 길어지고, LH 수준이 낮아지고, 자궁의 점막층과 근육층이 감소하고, 질상피가 각질화 길어지나 이에 estrogen을 주입하면 이러한 손상이 회복된다. 난소를 절제한 암컷 rat에 중국당귀의 에탄올 추출물을 주입한 결과 estrogen을 투여한 것과 비슷하게 손상된 자궁조직, 질조직, LH 수준, 생리주기를 회복시키는 것으로 나타났다¹¹⁵⁾.

방사선에 의한 부작용과 관련한 연구에서 중국당

귀의 추출물은 *in vivo*에서 TNF- α 의 발현을 감소시켜 면역 반응을 억제하고 콜라겐 합성 촉진 물질인 TGF- β 1과 콜라겐 구성 물질인 hydroxyproline의 발현을 감소시켜 방사선에 의해 유발된 폐섬유증과 폐렴을 완화시켰다^{116,117}.

3. Clinical Studies

당귀의 단미(單味) 약제에 대한 임상연구는 중국 당귀에 관련한 연구만이 있었는데, 먼저 폐고혈압을 동반한 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자군을 대상으로 한 연구에서는 중국당귀의 추출물이 폐동맥압, 폐혈관저항, 혈액 endothelin-1, angiotensin-II, endogenouendigitalis-like factor(EDF)를 감소시키고 산소분압(PaO_2)을 증가시키는 폐혈역학적 변화를 나타내었다¹¹⁸. 두 번째로 중국당귀의 추출물은 폐양성 대장염 환자에서 급증한 혈소판 농도를 감소시킴으로써 혈관내피세포 손상을 억제하고 미세순환을 증진하였다¹¹⁹. 세 번째로 만성신부전성 빈혈 환자 중 재조합 조혈촉진인자(erythropoietin, EPO) 저항성을 나타내는 환자의 빈혈을 뚜렷하게 개선하였다¹²⁰. 네 번째로 중국당귀 추출물은 neuro-function deficit score와 Barthel score를 높이고 뇌경색 병변의 부피를 줄임으로써 급성뇌경색을 치료하는 효과가 있다고 보고된 바 있다¹²¹. 마지막으로 자궁 내막의 이형성 용종양 선근종(atypical facpoid adenomcoma) 환자 중 불임인 환자를 대상으로 당귀와 저농도의 aspirin을 함께 복용시켰더니 임신에 성공하고 선근종이 치료된 임상치험례가 있었으나¹²², 중국당귀를 단독으로 사용하면 자궁내막증식이나 질성숙과 같은 estrogen 유사 작용을 보이지 않고 갱년기 장애(menopausal symptom)에도 플라시보(placebo) 이상의 효과를 보이지 않는다는 연구결과도 있었다¹²³.

4. Pharmacokinetics

Rat의 liver microsome을 이용한 *in vitro* 실험 결과 참당귀의 decursin과 decursinol angelate은 체내로 흡수된 후 간에서 decursinol로 대사되는 것으로

나타났다¹²⁴. Decursin과 decursinol angelate는 소화관을 통해 흡수되어 문맥순환을 통해 조직에 운송되고 분포된 후 담즙과 오줌을 통해 배설되는데 담즙의 형태로 대변을 통해 배설되는 양이 더 많았으며 체내에 잔류되지 않고 모두 배설되는 것으로 나타났다¹²⁴.

참당귀의 다른 성분이 decursin의 흡수를 촉진시키기도 했는데 decursin을 단독 투여한 것보다 decursin과 당귀의 에테르 혹은 메탄올 추출물을 함께 투여한 경우 혈중 decursinol의 AUC(area under curve)가 더 크게 나타났다¹²⁵. 그 밖에 decursin과 천궁추출물을 함께 투여한 경우는 AUC가 증가하였으나 시호추출물을 함께 투여한 경우는 AUC가 오히려 감소하는 것으로 나타났다¹²⁵.

5. Drug Interactions

당귀의 약물상호작용에 대하여 참당귀의 경우 decursin과 decursinol angelate가 몇 가지 cytochrome P450 isomer에 대한 억제 효과를 보여 다른 약물의 대사에 영향을 주는 것으로 나타났다¹²⁶⁻¹²⁸. 먼저 decursin과 decursinol angelate는 CYP2A6을 억제하였는데^{126,127}, CYP2A6은 사람 간세포에 존재하는 주요 coumarin 7-hydroxylase로^{129,130} quinoline, nicotine, cotinine, aflatoxin B1, 2,6-dichlorobenzonitrile, butadiene 등의 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다¹³¹. 또한 decursin과 decursinol angelate는 *in vitro*에서 CYP1A1/2, CYP2D15, CYP3A12을 억제하였는데¹³⁰, CYP1A1/2는 7-ethoxyresorufin-O-deethylation(7-EROD) 대사를 억제하여 theophylline, mexiletine, quinolone과 같은 caffeine 포함 음식과 약물의 대사에 관여하고¹³², CYP2D15는 1'-hydroxybufuralol(BLH) 대사를 억제하여 amitriptyline, codeine, dextromethorphan, imipramine, propranolol의 대사에 관여하며¹³³, CYP3A12는 1'-hydroxymidazolam(MDZIH)와 4-hydroxymidazolam(MDZ4H) 대사를 억제하여 임상적으로 사용되는 약물의 약 50%의 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다¹³⁴.

반면에 중국당귀의 경우 항암제와 혈액응고제와

의 상호작용에 대한 연구가 보고되었다¹³⁵⁻¹³⁸). Angelan을 doxorubicin과 함께 B16F10 melanoma cell이 이식된 mouse에 처리하면 각각의 약물을 단독으로 사용하는 것보다 더 효과적으로 암세포의 성장과 전이를 억제하는 것으로 나타났고¹³⁵), 중국당귀의 물 추출물은 *in vitro*에서 doxorubicin의 항암활성은 억제하지 않으면서 doxorubicin으로 인한 chronic cardiotoxicity를 갖게 된 rat의 심근손상과 부정맥은 완화하는 것으로 나타나 중국당귀가 항암제에 의한 부작용을 감소시킬 수 있을 것으로 기대되었다²⁷). 또한 낮은 농도의 n-butylidenephthalide와 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea(BCNU)의 복합물은 DNA repair gene인 O⁶-methylguanine methyltransferase (MGMT)의 promoter에 methylation을 일으킴으로써 human hepatocellular carcinoma(HCC) cell에 항암 효과를 가졌는데 각각의 약물을 따로 사용했을 때보다 복합물을 사용했을 때 그 효과가 더 높은 것으로 보고되었다¹³⁶). 한 임상 사례에서는 warfarin을 복용하고 있는 46세의 한 여성이 중국당귀를 4주간 지속적으로 복용한 후 prothrombin time(PT)가 보다 상승하였는데, 이는 중국당귀 성분이 알부민에 결합하여 warfarin을 유리시켜서 warfarin의 혈중 농도를 높이기 때문이라고 추정되었다^{137,138}).

6. Side Effects and Toxicity

현재까지의 연구결과 중국당귀의 가장 큰 부작용은 유방암 악화로 보고되었으며, 참당귀의 부작용을 명확하게 밝힌 연구는 없었다^{139,140}). 중국당귀의 알코올 추출물과 물 추출물은 유방암 세포의 증식을 촉진시켰는데, 특히 알코올 추출물은 *in vitro*에서 MCF-7 cell의 증식을 촉진하는 것으로 나타났고¹³⁹), 물 추출물은 *in vitro*에서 estradiol의 agonist로 작용하여 MCF-7 cell의 분열을 촉진하거나 estradiol과 무관한 기작으로 BT-20 cell의 분열을 촉진하여 estrogen 민감도와 관계없이 유방암을 악화시킬 수 있는 것으로 나타났다¹⁴⁰).

7. Industrial Use

당귀는 수분 보습력 향상과 저습도 하에서도 수분 방출을 억제할 수 있는 보습 능력을 가진 생약으로 판단되었고¹⁴¹) 미백효과가 입증되어¹⁴²) 화장품 개발에 이용되고 있으며, 기호 식품인 차(茶)로도 이용되고 있다^{143,144}).

그 밖에 당귀의 산업적 이용 가능성을 살펴보면 중국당귀 및 일당귀의 주요 유효성분인 α -ligustilide는 모기 물림을 방지하는 효과가 DEET(*N, N*-diethyl-*m*-toluamide)보다 높아 모기기피제로서의 가능성을 보였고¹¹), 참당귀의 물 추출물 중 메탄올 분획은 아질산염 소거능을 보여 육류 보관의 안전성을 높이는 물질로 사용될 수 있을 것으로 보고되었다¹⁴⁵).

고찰

당귀는 동의보감 처방 중에 500회 이상, 방약합편 처방 중에 150회 이상 언급되어³⁾ 처방을 운용함에 있어 그 중요성이 매우 크다. 그러나 그 기원식물이 한국, 중국, 일본에서 각각 참당귀(*Angelica gigas*), 중국당귀(*Angelica sinensis*), 일당귀(*Angelica acutiloba*)로 서로 다른 상황에서 국내에서는 참당귀와 일당귀가 구분 없이 이용되고 있다. 기미론(氣味論)에 따라 참당귀는 파혈(破血), 중국당귀와 일당귀는 보혈(補血)로 그 효능을 구분하여 사용해야 한다는 주장이 제기되기도 하였으나 명확한 결론은 아직 내려지지 않고 있다. 따라서 본 연구에서는 당귀의 기원에 따른 유효성분 및 그 약리적 작용에 관한 기존의 연구들을 고찰하여 세 가지 당귀를 비교하고자 하였다.

본 연구의 대상이 된 단일 약재로서의 당귀에 관한 해외 및 국내의 연구는 총 143편이었다. 기원별로는 참당귀 관련 연구가 60편, 중국당귀 관련 연구가 87편, 일당귀 관련 연구가 6편으로, 참당귀와 중국당귀를 위주로 연구가 진행되고 있음을 알 수 있었다.

중국당귀와 일당귀의 주요 유효성분은 α -ligustilide, *n*-butylidenephthalide, ferulic acid로 유사하나^{11,14,15})

참당귀는 decursin과 decursinol angelate로 차이를 보여⁵⁾ 중국당귀와 일당귀의 유사성이 참당귀보다 높은 것으로 나타났다. 또한 중국당귀와 일당귀의 주요 유효성분의 비율은 서로 차이가 있으며, 그 외의 유효성분의 종류와 구성 비율 역시 차이를 보여^{8,9,146,147)} 중국당귀, 일당귀도 서로 구분되었다. 그러나 성분에 대한 연구는 현재까지도 진행 중이고, 추출 방법, 분석 방법에 따라 차이를 보여 세 당귀가 서로 어느 정도의 유사성과 차이성이 있는지를 정량적으로 분석하는 것은 한계가 있었다. 다만 주요 유효성분 및 유전적 유엔관계에 대한 선행 연구¹⁷⁾를 근거로 일당귀와 중국당귀의 유연성이 높고 참당귀는 상대적으로 유연성이 낮다는 결론을 내릴 수 있었으며 이는 현재 임상에서 경험적 기미론(氣味論)에 따라 당귀를 기원별로 구분하여 사용하는 것과 상통하는 바이다.

당귀의 약리적 작용에 관한 실험연구(experimental studies)가 가장 활발하게 진행된 주제는 심혈관계, 중추신경계, 항암 작용 분야이며, 그 외에 면역, 항산화, 항염증, 항미생물, 소화관보호, 간보호, 조혈, 상처회복 등의 분야에서도 지속적인 연구가 진행되어 왔다. 중국당귀는 참당귀보다 연구 빈도가 높고 연구 분야도 더욱 다양했는데, 특히 항산화, 간보호 관련 연구와 임상연구는 오직 중국당귀에 관한 연구만이 존재하였다.

참당귀, 중국당귀 및 일당귀는 공통적으로 심혈관계와 중추신경계 보호, 항암 활성 등의 효과를 보였으나 이러한 효과를 나타내는 주요 활성성분 및 구체적인 기전은 차이가 있다. 특히 항암 작용과 관련하여 참당귀와 중국당귀 모두 항암 효과를 나타내었으나 그 작용 기작은 다른 것으로 보고되었으며,^{53,67)} 면역관련 연구에서도 중국당귀와 참당귀의 다당류 성분은 모두 면역세포를 활성화시키는 것으로 나타났다^{71,72)} 중추신경계 관련 연구 보고되었으며, 5중국당귀의 알코올 추출물은 모두 신경독성물질에 대한 보호 작용이 있었으나 참당귀는 glutamate, 중국당귀는 β -amyloid peptide에 대한 신경 보호 작용

이 주로 보고되었다.^{34,36)} 이상의 연구 결과들이 토대가 되어 임상에서 당귀의 기원을 구분하여 적용하는 근거가 될 것으로 생각된다. 다만 약리작용과 한의학적 효과를 단순히 연결하는 것에는 한계가 있고, *in vitro*, *in vivo* 상에서의 약리 작용과 임상적 효과는 반드시 일치하는 것이 아니기 때문에 앞으로 직접적으로 한의학적 이론을 증명하는 실험과 더 많은 임상 연구가 시행되어야 할 것이다.

또한 동일한 기원식물을 사용하더라도 추출 용매에 따라 추출물의 효능에 차이가 있는 것으로 나타나 임상에서 목적에 따라 추출 용매를 구분하여 사용하는 것과 상통하는 결과를 보였다. 용매 추출물과 단일 유효성분의 효능을 비교한 결과 단일 유효성분보다 용매 추출물이 더 높은 효능을 나타내어^{12,34,62)} 임상에서 행해지는 전통적인 추출식 제제(製劑) 방식이 단일성분을 추출하는 방식보다 치료에 유리하게 작용할 것임을 알 수 있었다. 단일 약제의 실험 연구 및 임상연구에서도 이를 고려하여, 유효성분보다는 용매에 따른 추출물 단위의 연구를 진행한다면 단일 약제 치료 효과의 실제적인 모습을 더 잘 반영할 수 있을 것으로 생각된다.

당귀의 전통적인 활용과 관련성이 있을 것으로 생각되는 조혈 작용에 관한 실험연구에서는 참당귀, 중국당귀, 일당귀의 물 추출물이 모두 조혈에 유효하게 작용하는 것으로 나타났으며⁸⁰⁻⁸²⁾, 임상연구에서도 중국당귀 추출물이 만성신부전성 빈혈을 개선하는 효과를 보였다¹²⁰⁾. 그러나 여성 질환과 관련해서는 중국당귀의 알코올 추출물이 *in vivo*에서 estrogen과 유사한 작용을 하는 것으로 나타났고¹¹⁵⁾ 이와 관련하여 유방암 세포의 증식을 촉진하는 부작용에 대한 *in vitro* 실험 결과도 보고된 반면^{139,140)}, 임상 연구에서는 중국당귀가 estrogen 유사작용을 보이지 않았고¹²³⁾ 여성 질환의 치료 효과 여부에 대해서도 상반되는 결과들이 나타나^{122,123)} 여성 질환에 당귀를 적용하는 문제에 대해서는 실험 및 임상 연구에서 일관된 결론을 얻지 못하고 있었다. 당귀가 대표적인 보혈(補血) 약물로 분류되어 부인과의 요약으로 꼽히는 만큼 이와 관련된 연구들이 지속적

으로 이루어질 필요가 있어 보인다.

서양의학과 관련하여서는 당귀가 doxorubicin, scopolamine, cyclophosphamide, prednisolone, 방사선과 같은 서양의학적 치료의 부작용을 해소시킨다는 연구결과가 보고되었고^{28,45,80,106,116,117}, 당귀와 양약의 상호작용에 관한 연구가 진행되어 왔으므로¹²⁶⁻¹³⁸ 이를 고려한다면 한양방 병행 치료시 보다 객관적인 치료의 토대를 형성할 수 있을 것이다.

이상에서 살펴본 바와 같이 본 연구에서는 기존 연구에 대한 탐색을 통해 각 당귀의 추출물과 유효성분의 효능을 정리하고 각각의 당귀의 기원에 따른 효능의 차이를 비교하고자 하였으나, 가장 정확한 분석은 한 연구 내에서 변인 통제 하에 당귀의 기원별 또는 추출 용매 및 성분별 효능의 차이를 직접 분석하는 실험 연구를 통하는 것일 것이다. 향후 이러한 형태의 연구가 지속적으로 진행되어 나아가기를 바라며 당귀가 개별 임상이나 산업에서 이용될 때 본 연구 결과가 참고가 되기를 바란다.

결론

당귀는 임상에서 그 중요성이 매우 크고 활용 범위가 넓은 약재이나 그 기원식물이 한국, 중국, 일본에서 각각 참당귀(*Angelica gigas*), 중국당귀(*Angelica sinensis*), 일당귀(*Angelica acutiloba*)로 다르기 때문에 당귀의 기원에 따른 효능을 구분하여 사용해야 한다는 주장이 제기되어 왔다. 이에 본 연구에서는 당귀의 기원에 따른 유효성분 및 그 약리적 작용에 관한 기존의 연구들을 고찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 중국당귀와 일당귀의 주요 유효성분은 *z*-ligustilide, *n*-butylidenephthalide, ferulic acid로 유사하고, 참당귀는 decursin과 decursinol angelate로 차이를 보이며, 기타 유효성분에 대한 연구는 현재까지도 활발히 진행되고 있다.
2. 당귀의 약리적 작용에 관한 실험 연구가 가장 활발하게 진행된 분야는 심혈관계, 중추신경계, 항암 효과이며 그 외 면역, 항산화, 항염증,

항미생물, 소화관보호, 간보호, 조혈, 상처회복 등의 분야에서도 지속적인 연구가 진행되어 왔다. 임상연구와 항산화, 간보호 분야에 관한 연구는 중국당귀만을 대상으로 이루어졌다.

3. 참당귀, 중국당귀 및 일당귀의 효과는 대체로 공통적이거나 세부적으로 유효성분에 따라 차이를 보였으며, 중추신경질환, 항암, 면역 등의 분야에서는 비슷한 효과를 나타내어도 그 작용 기전에 차이가 있었다.
4. 부인과 질환과 관련한 당귀의 효능에 대한 연구는 *in vivo/vitro* 실험연구와 임상연구 결과간에 불일치가 존재하여 이에 대한 추가 연구가 이루어질 필요가 있으며, 그 외 당귀의 기원에 따른 효과와 작용 기전의 차이를 이해하고 한의학적 임상 근거를 마련할 수 있는 실험 설계와 연구에 대한 노력이 지속적으로 이루어져야 하겠다.

참고문헌

1. 전국한의학대학교 공동교재편찬위원회 공저. 본초학. 서울:영림사. 2004:629-31.
2. 황도연. 남산당 편집국 역. 證脈·方藥合編. 서울:남산당. 2004:147.
3. 주영승. 耘谷 本草學: 總論. 서울:서림재. 2002: 377,391.
4. 주영승. 耘谷 本草學: 各論 下. 서울:서림재. 2002:448.
5. Kim JY, Yoon YD, Ahn JM, Kang JS, Park SK, Lee K, et al. Angelan isolated from *Angelica gigas* Nakai induces dendritic cell maturation through toll-like receptor 4. *Int Immunopharmacol*. 2007;7:78-87.
6. Yim D, Singh RP, Agarwal C, Lee S, Chi H, Agarwal R. A novel anticancer agent, decursin, induces G1 arrest and apoptosis in human prostate carcinoma cells. *Cancer Res*. 2005; 65:1035-44.
7. Wan YQ, Liu YX, Guo L, Wan XF. Determin-

- ation of trace elements in danggui blood-supplementing decoction by ICP-AES. *Mol Cancer Ther.* 2007;27:160-4.
8. Kim MR, Abd El-Aty AM, Choi JH, Lee KB, Shim JH. Identification of volatile components in *Angelica* species using supercritical-CO₂ fluid extraction and solid phase microextraction coupled to gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2006;20:1267-73.
 9. Kim MR, El-Aty AMA, Kim IS, Shim JH. Determination of volatile flavor components in danggui cultivar by solvent free injection and hydrodistillation followed by gas chromatographic-mass spectrometric analysis. *J Chromatogr A.* 2006;1116:259-64.
 10. Mao X, Kong L, Luo Q, Li X, Zou H. Screening and analysis of permeable compounds in radix *Angelica sinensis* with immobilized liposome chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;779:331-9.
 11. Wedge DE, Klun JA, Tabanca N, Demirci B, Ozek T, Baser KH, et al. Bioactivity-guided fractionation and GC/MS fingerprinting of *Angelica sinensis* and *Angelica archangelica* root components for antifungal and mosquito deterrent activity. *J Agric Food Chem.* 2009;57:464-70.
 12. Kan WL, Cho CH, Rudd JA, Lin G. Study of the anti-proliferative effects and synergy of phthalides from *Angelica sinensis* on colon cancer cells. *J Ethnopharmacol.* 2008;120:36-43.
 13. Li SY, Yu Y, Li SP. Identification of antioxidants in essential oil of Radix *Angelicae sinensis* using HPLC coupled with DAD-MS and ABTS-based assay. *J Agric Food Chem.* 2007; 55:3358-62.
 14. Du L, Wang X, Cai C, Wang T. Constituent analysis of essential oils from Radix of *Angelica acutiloba*. *Zhong Yao Cai.* 2002;25:477-8.
 15. Lu GH, Chan K, Chan CL, Leung K, Jiang ZH, Zhao ZZ. Quantification of ligustilides in the roots of *Angelica sinensis* and related umbelliferous medicinal plants by high-performance liquid chromatography and liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2004;1046:101-7.
 16. Song GY, Lee JH, Cho M, Park BS, Kim DE, Oh S. Decursin suppresses human androgen-independent PC3 prostate cancer cell proliferation by promoting the degradation of beta-catenin. *Mol Pharmacol.* 2007;72:1599-606.
 17. Lee MY, Lim SH, Joo YS, Han KS, Jung KJ, Ahn DK, et al. Discrimination of the three *Angelica* species using the RAPDs and internal root structure. *Korean J Medicinal Crop Sci.* 2000;8(3):243-9.
 18. Rhyu MR, Kim JH, Kim EY. Radix *Angelica* elicits both nitric oxide-dependent and calcium influx-mediated relaxation in rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46:99-104.
 19. Lam HW, Lin HC, Lao SC, Gao JL, Hong SJ, Leong CW, et al. The angiogenic effects of *Angelica sinensis* extract on HUVEC *in vitro* and zebrafish *in vivo*. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2008;103:195-211.
 20. Lee YY, Lee S, Jin JL, Yun-Choi HS. Platelet anti-aggregatory effects of coumarins from the roots of *Angelica genuflexa* and *A. gigas*. *Arch Pharm Res.* 2003;26:723-6.
 21. Suzuki A, Kagawa D, Fujii A, Ochiai R, Tokimitsu I, Saito I. Short- and long-term effects of ferulic acid on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2002;15: 351-7.
 22. Wang Z, Gao YH, Huang RS, Zhu GQ. Sodium ferulate is an inhibitor of thromboxane A₂ synthetase. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1988; 9:430-3.
 23. Wang XJ, Huang WZ, Zhang BY. Recent study on effect of *Angelica sinensis* on the balance between TXA₂ and PGI₂ in human. Hubei

- Zhongyi Zazhi. 2000;22:53-4.
24. Du JR, Yu Y, Yao Y, Bai B, Zong X, Lei Y, et al. Ligustilide reduces phenylephrine induced-aortic tension *in vitro* but has no effect on systolic pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Chin Med.* 2007;35:487-96.
 25. Kim HH, Lee JH, Lee JH, Ahn DK, Park SK. Vasodilation effect of the water extract of three *Angelica* species and four - substance decoctions in rat thoracic aorta. *Korean J Herbology.* 2001; 16:29-34.
 26. Meng H, Guo J, Sun JY, Pei JM, Wang YM, Zhu MZ, et al. Angiogenic effects of the extracts from chinese herbs: *Angelica* and *Chuanxiong*. *Am J Chin Med.* 2008;36:541-54.
 27. Meng H, Zhu MZ, Guo J, Sun JY, Pei JM, Huang C. The study on angiogenesis activity of danggui, chuanxiong and danshen. *Zhong Yao Cai.* 2006; 29:574-6.
 28. Xin YF, Zhou GL, Shen M, Chen YX, Liu SP, Chen GC, et al. *Angelica sinensis*: A novel adjunct to prevent doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101:421-6.
 29. Zhang L, Du JR, Wang J, Yu DK, Chen YS, He Y, et al. Z-ligustilide extracted from *Radix Angelica sinensis* decreased platelet aggregation induced by ADP *ex vivo* and arterio-venous shunt thrombosis *in vivo* in rats. *Yakugaku Zasshi.* 2009;129:855-9.
 30. Wang S, Gao Z, Chen X, Lian X, Zhu H, Zheng J, et al. The anticoagulant ability of ferulic acid and its applications for improving the blood compatibility of silk fibroin. *Biomed Mater.* 2008;3:44106.
 31. Zhui Y, Jing-Ping OY, Yongming L, Lei W, Shuzheng T, Hailu Y, et al. Experimental study of the antiatherogenesis effect of chinese medicine *Angelica* and its mechanisms. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2000;22:305-10.
 32. Wang BH, Ouyang JP, Liu YM, Wei L, Yang JW. Protective effect of *Angelica* on ECV(304) from injury induced by hyperlipidemic serum *in vitro*. *Sheng Li Xue Bao.* 2001;53:240-3.
 33. Kang SY, Kim YC. Decursinol and decursin protect primary cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurotoxicity. *J Pharm Pharmacol.* 2007;59:863-70.
 34. Huang SH, Lin CM, Chiang BH. Protective effects of *Angelica sinensis* extract on amyloid (beta)-peptide-induced neurotoxicity. *Phytomedicine.* 2008;15:710-21.
 35. Kang SY, Lee KY, Sung SH, Park MJ, Kim YC. Coumarins isolated from *Angelica gigas* inhibit acetylcholinesterase: structure-activity relationships. *J Nat Prod.* 2001;64:683-5.
 36. Kang SY, Kim YC. Neuroprotective coumarins from the root of *Angelica gigas*: structure-activity relationships. *Arch Pharm Res.* 2007;30: 1368-73.
 37. Kang SY, Lee KY, Sung SH, Kim YC. Four new neuroprotective dihydropyranocoumarins from *Angelica gigas*. *J Nat Prod.* 2005;68:56-9.
 38. Kang SY, Lee KY, Park MJ, Kim YC, Markelonis GJ, Oh TH. Decursin from *Angelica gigas* mitigates amnesia induced by scopolamine in mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2003;79:11-8.
 39. Jeon YI, Park CS, Park CG. An experimental study of effect on brain damage and neuroprotective effect of *Angelicae gigantis radix* extract against cerebral ischemia in rats. *Korean J Herbology.* 2003;18:25-35.
 40. Kang HJ, Yoon TS, Jeong DG, Kim Y, Chung JW, Ha JS, et al. Identification of proteins binding to decursinol by chemical proteomics. *J Microbiol Biotechnol.* 2008;18:1427-30.
 41. Kuang X, Yao Y, Du JR, Liu YX, Wang CY, Qian ZM. Neuroprotective role of z-ligustilide against forebrain ischemic injury in ICR mice. *Brain Res.* 2006;1102:145-53.

42. Yan JJ, Kim DH, Moon YS, Jung JS, Ahn EM, Baek NI, et al. Protection against beta-amyloid peptide-induced memory impairment with long-term administration of extract of *Angelica gigas* or decursinol in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:25-30.
43. Hsieh MT, Lin YT, Lin YH, Wu CR. Radix *Angelica sinensis* extracts ameliorate scopolamine- and cycloheximide-induced amnesia, but not p-chloroamphetamine-induced amnesia in rats. *Am J Chin Med*. 2000;28:263-72.
44. Kuang X, Du JR, Liu YX, Zhang GY, Peng HY. Postischemic administration of z-ligustilide ameliorates cognitive dysfunction and brain damage induced by permanent forebrain ischemia in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;88:213-21.
45. Hatip-Al-Khatib I, Egashira N, Mishima K, Iwasaki K, Kurauchi K, Inui K, et al. Determination of the effectiveness of components of the herbal medicine Toki-Shakuyaku-San and fractions of *Angelica acutiloba* in improving the scopolamine-induced impairment of rat's spatial cognition in eight-armed radial maze test. *J Pharmacol Sci*. 2004;96:33-41.
46. Choi SS, Han KJ, Lee HK, Han EJ, Suh HW. Antinociceptive profiles of crude extract from roots of *Angelica gigas* Nakai in various pain models. *Biol Pharm Bull*. 2003;26:1283-8.
47. Zhao RJ, Koo BS, Kim GW, Jang EY, Lee JR, Kim MR, et al. The essential oil from *Angelica gigas* Nakai suppresses nicotine sensitization. *Biol Pharm Bull*. 2005;28:2323-6.
48. Matsumoto K, Kohno S, Ojima K, Tezuka Y, Kadota S, Watanabe H. Effects of methylenechloride-soluble fraction of Japanese angelica root extract, ligustilide and butylidenephthalide, on pentobarbital sleep in group-housed and socially isolated mice. *Life Sci*. 1998;62:2073-82.
49. Seo YJ, Kwon MS, Park SH, Sim YB, Choi SM, Huh GH, et al. The analgesic effect of decursinol. *Arch Pharm Res*. 2009;32:937-43.
50. Chang GT, Min SY, Kim JH, Kim SH, Kim JK, Kim CH. Anti-thrombic activity of Korean herbal medicine, Dae-Jo-Whan and its herbs. *Vascul Pharmacol*. 2005;43:283-8.
51. Chen SW, Min L, Li WJ, Kong WX, Li JF, Zhang YJ. The effects of *Angelica* essential oil in three murine tests of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2004;79:377-82.
52. Deng S, Chen SN, Yao P, Nikolic D, van Breemen RB, Bolton JL, et al. Serotonergic activity-guided phytochemical investigation of the roots of *Angelica sinensis*. *J Nat Prod*. 2006;69:536-41.
53. Ahn KS, Sim WS, Lee IK, Seu YB, Kim IH. Decursinol angelate: a cytotoxic and protein kinase C activating agent from the root of *Angelica gigas*. *Planta Med*. 1997;63:360-1.
54. Ahn KS, Sim WS, Kim IH. Decursin: a cytotoxic agent and protein kinase C activator from the root of *Angelica gigas*. *Planta Med*. 1996;62:7-9.
55. Guo J, Jiang C, Wang Z, Lee HJ, Hu H, Malewicz B, et al. A novel class of pyranocoumarin anti-androgen receptor signaling compounds. *Mol Cancer Ther*. 2007;6:907-17.
56. Tsai NM, Chen YL, Lee CC, Lin PC, Cheng YL, Chang WL, et al. The natural compound *n*-butylidenephthalide derived from *Angelica sinensis* inhibits malignant brain tumor growth *in vitro* and *in vivo*. *J Neurochem*. 2006;99:1251-62.
57. Chen QC, Lee J, Jin W, Youn U, Kim H, Lee IS, et al. Cytotoxic constituents from *Angelica sinensis* radix. *Arch Pharm Res*. 2007;30:565-9.
58. Zheng M, Wang YP. Experimental study on effect of *Angelica* polysaccharide in inhibitory proliferation and inducing differentiation of K562 cells. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2002;22:54-7.

59. Jung MH, Lee SH, Ahn EM, Lee YM. Decursin and decursinol angelate inhibit VEGF-induced angiogenesis via suppression of the VEGFR-2-signaling pathway. *Carcinogenesis*. 2009;30:655-61.
60. Son SH, Kim MJ, Chung WY, Son JA, Kim YS, Kim YC, et al. Decursin and decursinol inhibit VEGF-induced angiogenesis by blocking the activation of extracellular signal-regulated kinase and c-Jun N-terminal kinase. *Cancer Lett*. 2009;280:86-92.
61. Kim HH, Sik Bang S, Seok Choi J, Han H, Kim IH. Involvement of PKC and ROS in the cytotoxic mechanism of anti-leukemic decursin and its derivatives and their structure-activity relationship in human K562 erythroleukemia and U937 myeloleukemia cells. *Cancer Lett*. 2005;223:191-201.
62. Lee HJ, Lee EO, Lee JH, Lee KS, Kim KH, Kim SH, et al. *In vivo* anti-cancer activity of Korean *Angelica gigas* and its major pyranocoumarin decursin. *Am J Chin Med*. 2009;37:127-42.
63. Han SB, Lee CW, Kang MR, Yoon YD, Kang JS, Lee KH, et al. Pectic polysaccharide isolated from *Angelica gigas* Nakai inhibits melanoma cell metastasis and growth by directly preventing cell adhesion and activating host immune functions. *Cancer Lett*. 2006;243:264-73.
64. Cheng YL, Chang WL, Lee SC, Liu YG, Chen CJ, Lin SZ, et al. Acetone extract of *Angelica sinensis* inhibits proliferation of human cancer cells via inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Life Sci*. 2004;75:1579-94.
65. Lee WH, Jin JS, Tsai WC, Chen YT, Chang WL, Yao CW, et al. Biological inhibitory effects of the Chinese herb danggui on brain astrocytoma. *Pathobiology*. 2006;73:141-8.
66. Tsai NM, Lin SZ, Lee CC, Chen SP, Su HC, Chang WL, et al. The antitumor effects of *Angelica sinensis* on malignant brain tumors *in vitro* and *in vivo*. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3475-84.
67. Chen YL, Jian MH, Lin CC, Kang JC, Chen SP, Lin PC, et al. The induction of orphan nuclear receptor Nur77 expression by *n*-butylenepthalide as pharmaceuticals on hepatocellular carcinoma cell therapy. *Mol Pharmacol*. 2008;74:1046-58.
68. Shang P, Qian AR, Yang TH, Jia M, Mei QB, Cho CH, et al. Experimental study of anti-tumor effects of polysaccharides from *Angelica sinensis*. *World J Gastroenterol*. 2003;9:1963-7.
69. Cao W, Li XQ, Wang X, Li T, Chen X, Liu SB, et al. Characterizations and anti-tumor activities of three acidic polysaccharides from *Angelica sinensis*(Oliv.) Diels. *Int J Biol Macromol*. 2010;46:115-22.
70. Cao W, Li XQ, Hou Y, Fan HT, Zhang XN, Mei QB. Structural analysis and anti-tumor activity *in vivo* of polysaccharide APS-2a from *Angelica sinensis*. *Zhong Yao Cai*. 2008;31:261-6.
71. Yang T, Jia M, Meng J, Wu H, Mei Q. Immunomodulatory activity of polysaccharide isolated from *Angelica sinensis*. *Int J Biol Macromol*. 2006;39:179-84.
72. Han SB, Kim YH, Lee CW, Park SM, Lee HY, Ahn KS, et al. Characteristic immunostimulation by angelan isolated from *Angelica gigas* Nakai. *Immunopharmacology*. 1998;40:39-48.
73. Jeon YJ, Kim HM. Experimental evidences and signal transduction pathways involved in the activation of NF-(kappa)B/Rel by angelan in murine macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2001;1:1331-9.
74. Young Jin J, Sang Bae H, Lee SH, Kim HC, Kyung Seop A, Hwan Mook K. Activation of mitogen-activated protein kinase pathways by angelan in murine macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2001;1:237-45.
75. Jeon YJ, Han SB, Ahn KS, Kim HM. Activation of NF-(kappa)B/Rel in angelan-stimulated

- macrophages. Immunopharmacology. 1999;43:1-9.
76. Kim DH, Kim do Y, Kim YC, Jung JW, Lee S, Yoon BH, et al. Nodakenin, a coumarin compound, ameliorates scopolamine-induced memory disruption in mice. Life Sci. 2007; 80:1944-50.
77. Kim HM, Kang JS, Park SK, Lee K, Kim JY, Kim YJ, et al. Antidiabetic activity of angelan isolated from *Angelica gigas* Nakai. Arch Pharm Res. 2008;31:1489-96.
78. Alleva LM, Cai C, Clark IA. Using complementary and alternative medicines to target the host response during severe influenza. Evid Based Complement Alternat Med. 2010;7: 501-10.
79. Wang H, Li W, Li J, Rendon-Mitchell B, Ochani M, Ashok M, et al. The aqueous extract of a popular herbal nutrient supplement, *Angelica sinensis*, protects mice against lethal endotoxemia and sepsis. J Nutr. 2006;136:360-5.
80. Hui MK, Wu WK, Shin VY, So WH, Cho CH. Polysaccharides from the root of *Angelica sinensis* protect bone marrow and gastrointestinal tissues against the cytotoxicity of cyclophosphamide in mice. Int J Med Sci. 2006;3:1-6.
81. Hatano R, Takano F, Fushiya S, Michimata M, Tanaka T, Kazama I, et al. Water-soluble extracts from *Angelica acutiloba* Kitagawa enhance hematopoiesis by activating immature erythroid cells in mice with 5-fluorouracil-induced anemia. Exp Hematol. 2004;32:918-24.
82. Song SH, Seo BI, Kim HK, Park JH. The effects of *Angelicae gigantis radix*, *Angelicae acutilobae radix* and *Angelicae sinensis radix* extract on hydrocortisone acetate-induced model of blood stasis. Korean J Herbology. 2004;19:13-21.
83. Shin S, Jeon JH, Park D, Jang JY, Joo SS, Hwang BY, et al. Anti-inflammatory effects of an ethanol extract of *Angelica gigas* in a carrageenan-air pouch inflammation model. Exp Anim. 2009;58:431-6.
84. Kim JH, Jeong JH, Jeon ST, Kim H, Ock J, Suk K, et al. Decursin inhibits induction of inflammatory mediators by blocking nuclear factor-(kappa)B activation in macrophages. Mol Pharmacol. 2006;69:1783-90.
85. Ohshiro T, Namatame I, Lee EW, Kawagishi H, Tomoda H. Molecular target of decursins in the inhibition of lipid droplet accumulation in macrophages. Biol Pharm Bull. 2006;29:981-4.
86. Choi YE, Ahn H, Ryu JH. Polyacetylenes from *Angelica gigas* and their inhibitory activity on nitric oxide synthesis in activated macrophages. Biol Pharm Bull. 2000;23:884-6.
87. Chao WW, Kuo YH, Li WC, Lin BF. The production of nitric oxide and prostaglandin E2 in peritoneal macrophages is inhibited by *Andrographis paniculata*, *Angelica sinensis* and *Morus alba* ethyl acetate fractions. J Ethnopharmacol. 2009;122:68-75.
88. Chu Q, Hashimoto K, Satoh K, Wang Q, Sakagami H. Effect of three herbal extracts on NO and PGE2 production by activated mouse macrophage-like cells. In Vivo. 2009;23:537-44.
89. Li H, Wang Q. Evaluation of free hydroxyl radical scavenging activities of some Chinese herbs by capillary zone electrophoresis with amperometric detection. Anal Bioanal Chem. 2004;378:1801-5.
90. Jia M, Yang TH, Yao XJ, Meng J, Meng JR, Mei QB. Anti-oxidative effect of *Angelica* polysaccharide sulphate. Zhong Yao Cai. 2007; 30:185-8.
91. Yang X, Zhao Y, Wang Q, Wang H, Mei Q. Analysis of the monosaccharide components in *Angelica* polysaccharides by high performance liquid chromatography. Anal Sci. 2005;21:1177-80.
92. Yang X, Zhao Y, Zhou Y, Lv Y, Mao J, Zhao P. Component and antioxidant properties of

- polysaccharide fractions isolated from *Angelica sinensis*(OLIV.) DIELS. Biol Pharm Bull. 2007;30:1884-90.
93. Yang X, Zhao Y, Lv Y, Yang Y, Ruan Y. Protective effect of polysaccharide fractions from Radix *A. sinensis* against *tert*-butylhydroperoxide induced oxidative injury in murine peritoneal macrophages. J Biochem Mol Biol. 2007;40:928-35.
 94. Yang X, Zhao Y, Wang H, Mei Q. Macrophage activation by an acidic polysaccharide isolated from *Angelica sinensis*(Oliv.) Diels. J Biochem Mol Biol. 2007;40:636-43.
 95. Yu Y, Du JR, Wang CY, Qian ZM. Protection against hydrogen peroxide-induced injury by α -ligustilide in PC12 cells. Exp Brain Res. 2008;184:307-12.
 96. Dietz BM, Liu D, Hagos GK, Yao P, Schinkovitz A, Pro SM, et al. *Angelica sinensis* and its alkylphthalides induce the detoxification enzyme NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 by alkylating Keap1. Chem Res Toxicol. 2008;21:1939-48.
 97. Cho CH, Mei QB, Shang P, Lee SS, So HL, Guo X, et al. Study of the gasQB, intestinal protective effects of polysaccharides from *Angelica sinensis* in rats. Planta Med. 2000;66:348-51.
 98. Ye YN, Liu ES, Shin VY, Koo MW, Li Y, Wei EQ, et al. A mechanistic study of proliferation induced by *Angelica sinensis* in a normal gastric epithelial cell line. Biochem Pharmacol. 2001;61:1439-48.
 99. Ye YN, Koo MW, Li Y, Matsui H, Cho CH. *Angelica sinensis* modulates migration and proliferation of gastric epithelial cells. Life Sci. 2001;68:961-8.
 100. Wong VKC, Yu L, Cho CH. Protective effect of polysaccharides from *Angelica sinensis* on ulcerative colitis in rats. Immunopharmacology. 2008;16:162-7.
 101. Liu SP, Dong WG, Wu DF, Luo HS, Yu JP. Protective effect of *Angelica sinensis* polysaccharide on experimental immunological colon injury in rats. World J Gastroenterol. 2003;9:2786-90.
 102. Han MJ, Bae EA. Bifidogenic effects of yaksun(functional herbal) food materials. Korean J Soc Food Cookery Sci. 2001;17:17-23.
 103. Kim JD, Kim MY, Ahn CB, Seo HJ, Kim BJ, Seo JK, et al. The growth promotion effect of useful enterobacteria *Bifidobacterium adolescentis* KCTC 3216 by combination of natural products bearing antioxidative capacity. Korean J Biotechnol Bioeng. 2002;17:388-95.
 104. Ye YN, Liu ES, Li Y, So HL, Cho CC, Sheng HP, et al. Protective effect of polysaccharides-enriched fraction from *Angelica sinensis* on hepatic injury. Life Sci. 2001;69:637-46.
 105. Ding H, Peng R, Yu J. Modulation of *Angelica sinensis* polysaccharides on the expression of nitric oxide synthase and Bax, Bcl-2 in liver of immunological liver-injured mice. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2001;9:50-2.
 106. Xia XY, Peng RX, Kong R, Yang ZQ, Chen X. Effects of *Angelica sinensis* polysaccharides on hepatic drug metabolism enzymes activities in mice. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2003;28:149-52.
 107. Zhao H, Alexeev A, Sharma V, Guzman LD, Bojanowski K. Effect of SBD.4A--a defined multicomponent preparation of *Angelica sinensis*--in periodontal regeneration models. Phytother Res. 2008;22:923-8.
 108. Zhao H, Mortezaei R, Wang Y, Sheng X, Aria F, Bojanowski K. SBD.4 stimulates regenerative processes *in vitro*, and wound healing in genetically diabetic mice and in human skin/severe-combined immunodeficiency mouse chimera. Wound Repair Regen. 2006;14:593-601.
 109. Yang Q, Populo SM, Zhang J, Yang G, Kodama H. Effect of *Angelica sinensis* on the proli-

- feration of human bone cells. *Clinica Chimica Acta*. 2002;324:89-97.
110. Deng S, Wang Y, Inui T, Chen SN, Farnsworth NR, Cho S, et al. Anti-TB polyynes from the roots of *Angelica sinensis*. *Phytother Res*. 2008; 22:878-82.
111. Lee S, Shin DS, Kim JS, Oh KB, Kang SS. Antibacterial coumarins from *Angelica gigas* roots. *Arch Pharm Res*. 2003;26:449-52.
112. Shiomi K, Hatano H, Morimoto H, Ui H, Sakamoto K, Kita K, et al. Decursin and decursinol angelate selectively inhibit NADH-fumarate reductase of *Ascaris suum*. *Planta Med*. 2007;73:1478-81.
113. Park MJ, Kang SJ, Kim AJ. Hypoglycemic effect of *Angelica gigas* Nakai extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Food & Nutr*. 2009;22:246-51.
114. Guo AJ, Choi RC, Cheung AW, Li J, Chen IX, Dong TT, et al. Stimulation of Apolipoprotein A-IV expression in Caco-2/TC7 enterocytes and reduction of triglyceride formation in 3T3-L1 adipocytes by potential anti-obesity Chinese herbal medicines. *Chin Med*. 2009;4:5.
115. Circosta C, Pasquale RD, Palumbo DR, Samperi S, Occhiuto F. Estrogenic activity of standardized extract of *Angelica sinensis*. *Phytother Res*. 2006;20:665-9.
116. Han G, Zhou YF, Zhang MS, Cao Z, Xie CH, Zhou FX, et al. *Angelica sinensis* down-regulates hydroxyproline and Tgfb1 and provides protection in mice with radiation-induced pulmonary fibrosis. *Radiat Res*. 2006;165:546-52.
117. Xie CH, Zhang MS, Zhou YF, Han G, Cao Z, Zhou FX, et al. Chinese medicine *Angelica sinensis* suppresses radiation-induced expression of TNF-alpha and TGF-beta1 in mice. *Oncol Rep*. 2006;15:1429-36.
118. Xu J, Li G. Observation on short-term effects of *Angelica* injection on chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2000;20:187-9.
119. Dong WG, Liu SP, Zhu HH, Luo HS, Yu JP. Abnormal function of platelets and role of *Angelica sinensis* in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2004;10:606-9.
120. Bradley RR, Cunniff PJ, Pereira BJ, Jaber BL. Hematopoietic effect of Radix Angelicae sinensis in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:349-54.
121. Liu YM, Zhang JJ, Jiang J. Observation on clinical effect of *Angelica* injection in treating acute cerebral infarction. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004;24:205-8.
122. Wong AY, Chan KS, Lau WL, Tang LC. Pregnancy outcome of a patient with atypical polypoid adenomyoma. *Fertil Steril*. 2007;88: 1438e7-9.
123. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 1997;68:981-6.
124. Kim KM, Kim MJ, Kang JS. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of decursin and decursinol angelate from *Angelica gigas* Nakai. *J Microbiol Biotechnol*. 2009;19: 1569-72.
125. Kim NJ, Seo SH, Lee KY, Park NJ. Comparative studies on concentration of decursinol in plasma after oral administration of *Angelicae gigantis* radix extract and combined use of decursin and *Cnidii rhizoma* extract or *Bupleuri radix* extract in rats. *Kor J Pharmacogn*. 2001;32:72-8.
126. Yoo HH, Lee MW, Kim YC, Yun CH, Kim DH. Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 2A6 by decursinol angelate isolated from *Angelica gigas*. *Drug Metab Dispos*. 2007;35: 1759-65.
127. Hye HY, Min WL, Young CK, Yun CH, Kim

- DH. Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 2A6 by decursinol angelate isolated from *Angelica gigas*. Drug Metabolism and Disposition. 2007;35:1759-65.
128. Abd El-Aty AM, Shah SS, Kim BM, Choi JH, Cho HJ, Hee Y, et al. *In vitro* inhibitory potential of decursin and decursinol angelate on the catalytic activity of cytochrome P-450 1A1/2, 2D15, and 3A12 isoforms in canine hepatic microsomes. Arch Pharm Res. 2008;31:1425-35.
129. Miles JS, McLaren AW, Forrester LM, Glancey MJ, Lang MA, Wolf CR. Identification of the human liver cytochrome P-450 responsible for coumarin 7-hydroxylase activity. Biochem J. 1990;267:365-371.
130. Yun C, Shimada T, Guengerich FP. Purification and characterization of human liver microsomal cytochrome P-450 2A6. Mol Pharmacol. 1991;40:679-685.
131. Pelkonen O, Mäenpää J, Taavitsainen P, Rautio, A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450(CYP) enzymes. Xenobiotica. 1998;28:1203-1253.
132. Yang XF, Wang NP, Zeng FD. Effects of the active components of some Chinese herbs on drug-metabolizing enzymes. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2002;27:325-328.
133. Kuroha M, Kuze Y, Shimoda M, Kokue E. *In vitro* characterization of the inhibitory effects of ketoconazole on metabolic activities of cytochrome P-450 in canine hepatic microsomes. Am. J. Vet. Res. 2002;63:900-905.
134. Krishna DR, Shekar MS. Cytochrome P450 3A: genetic polymorphisms and inter-ethnic differences. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2005;27:559-567.
135. Han SB, Lee CW, Kang MR, Yoon YD, Kang JS, Lee KH, et al. Pectic polysaccharide isolated from *Angelica gigas* Nakai inhibits melanoma cell metastasis and growth by directly preventing cell adhesion and activating host immune functions. Cancer Lett. 2006;243:264-73.
136. Yu YL, Yu SL, Su KJ, Wei CW, Jian MH, Lin PC, et al. Extended O(6)-methylguanine methyltransferase promoter hypermethylation following *n*-butylidenephthalide combined with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea(BCNU) on inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth. J Agric Food Chem. 2010;58:1630-8.
137. Page RL, 2nd, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai. Pharmacotherapy. 1999;19:870-6.
138. Lo AC, Chan K, Yeung JH, Woo KS. Danggui (*Angelica sinensis*) affects the pharmacodynamics but not the pharmacokinetics of warfarin in rabbits. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1995;20:55-60.
139. Amato P, Christophe S, Mellon PL. Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms. Menopause. 2002;9:145-50.
140. Lau CB, Ho TC, Chan TW, Kim SC. Use of dong quai(*Angelica sinensis*) to treat peri- or postmenopausal symptoms in women with breast cancer: is it appropriate? Menopause. 2005;12:734-40.
141. Ahn BJ, Kim JD. Functional cosmetics used by various herb. 金龜論叢. 1996;3:357-64.
142. Park SK, Hong SK, Kim HJ, Kim BY, Kim TG, Kang JS, et al. Cosmetic effect of *Angelica gigas* Nakai Root Extracts. Korean Chem Eng Res. 2009;47:553-7.
143. Chung SH, Kang DK, Min GG, Kim SK, Choi BS. Development of granular tea using dioscorea rhizome, Korean angelica and jujube. Korean J Medicinal Crop Sci. 1998;6:176-80.
144. LEE SM. A study on Qi energy of the Korean tea. Korean J Jungshin Sci. 1997;1:61-9.
145. Kim HS. Effective components and nitrite

- scavenging ability of root and leaves a *Angelica gigas* Nakai. Korean J Food Cookery Sci. 2006;22:957-65.
146. Piao XL, Park JH, Cui J, Kim DH, Yoo HH. Development of gas chromatographic/mass spectrometry-pattern recognition method for the quality control of Korean angelica. J Pharm Biomed Anal. 2007;44:1163-7.
147. Lao SC, Li SP, Kan KKW, Li P, Wan JB, Wang YT, et al. Identification and quantification of 13 components in *Angelica sinensis*(danggui) by gas chromatography-mass spectrometry coupled with pressurized liquid extraction. Anal Chim Acta. 2004;526:131-7.