

黃連과 구성 생화합물의 약리작용에 대한 고찰

김기배, 이형탁, 구경희, 홍진우¹, 조수인²

¹부산대학교 한의학전문대학원 임상의학부 한방내과,
²부산대학교 한의학전문대학원 약물의학부

Review of Pharmacological Effects of Coptidis Rhizoma and its Bioactive Compounds

Ki Bae Kim, Hyung Tak Lee, Kyung Howi Ku, Jin Woo Hong¹, Su In Cho²

¹Department of Internal Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University, Yangsan, Korea
²Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan National University, Yangsan, Korea

Objectives: Coptidis Rhizoma is one of the most popular and multi-purpose herbs in traditional medicine. The purpose of this study was to contribute to research and applications of Coptidis Rhizoma in clinic, by analyzing and reviewing international studies on its chemical compositions and pharmacological effects.

Methods: This study analyzed 344 articles published from 2000 to 2010 in PubMed, Refworks, Riss, and KTKP. The search keywords were “Coptis chinensis”, “Coptis japonica”, “Coptidis Rhizoma”, “huanglian” and “huanglian in Chinese”. From them, we selected 114 articles which met our inclusion criteria.

Results: This study reviewed 114 articles on Coptidis Rhizoma and its active components in terms of 'Active components', 'Experimental studies', 'Clinical studies', 'Industrial use' and 'Side Effects/Toxicity'.

Conclusions: The active components of Coptidis Rhizoma are berberine, coptisine, epiberberine, palmatine, jateorrhizine, magnoflorine, worenine, etc. It is reported that Coptidis Rhizoma and its active components have anti-inflammatory, antibacterial, antitumor, and antioxidant activity, and cardiovascular, hepatoprotective, antidiabetic, neuroprotective, gastrointestinal, pain relieving, discharge phlegm and metocyte proliferation effects. Moreover, we found that Coptidis Rhizoma can be used for bath preparation, cosmetic products and as a natural antimicrobial substance.

Key Words : *Coptis chinensis*, *Coptis japonica*, *Coptidis Rhizoma*, *huanglian*, *berberine*, *coptisine*

서론

황련(黃連, *Coptis Radix*)은 미나리아재비과(毛茛科: Ranunculaceae)에 속하는 多年生 草本인 黃連의 根莖으로, 가을에 채취하여 鬚根 및 진흙과 모래를

제거한 다음 건조시킨 것으로 활용한다.¹⁾ 黃連은 苦寒한 性味와 함께 심, 비, 위, 간, 담, 대장경에 작용하는 특징으로, 淸熱燥濕 瀉心除煩 瀉火解毒의 效能을 가지고 있다.¹⁾ 이를 바탕으로, 濕熱肥滿, 嘔吐吞酸, 瀉痢, 黃疸, 高熱神昏, 心火亢盛, 心煩不寐, 血熱吐衄,

• Received : 19 June 2012

• Revised : 27 August 2012

• Accepted : 27 August 2012

• Correspondence to : 이형탁(Hyung-Tak Lee)

경상남도 양산시 물금읍 범어리 부산대학교 한방병원 한의약임상연구센터 423호

Tel : +82-55-360-5962, Fax : +82-55-360-5962, E-mail : ps721122@naver.com

• Correspondence to : 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

目赤, 牙痛, 消渴, 癰腫疔瘡 등 치료에 활용될 뿐만 아니라 濕疹·濕瘡·耳道流膿 등과 같은 외과적 치료에도 활용되고 있다.¹⁾ 黃連에는 주로 berberine, coptisine, epiberberine, palmatine, jateorrhizine, magnoflorine, worenine 등의 성분이 포함되어 있다. 黃連에 관련된 연구는 이러한 성분들의 개별 효과 및 약리기전에 대해 활발히 진행되어지고 있다. 현재 Pubmed를 비롯한 각종 논문 검색 결과, 黃連과 그 구성 성분에 대한 논문이 300편 이상이었고, 그 내용은 황련이 항염 및 항균^{2),3)} 작용을 주 효능으로 하며 항암 작용⁴⁾ 및 항산화 작용⁵⁾에도 큰 효과를 나타내는 것으로 조사되었다. 뿐만 아니라 간질환⁶⁾과 심혈관계 질환⁷⁾에 이르기까지 그 연구 분야가 다양함을 알 수 있었다.

이처럼 항암 및 항염 등의 효능을 가진 黃連은 현재 한약재로서 그 활용성이 높이 평가되어지고 있고, 최근 연구되고 있는 천연물 신약 개발 분야에서도 충분히 활용될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 이러한 연구와 관심에도 불구하고, 현재까지 黃連에 대해 종합적으로 분석한 논문이 발표되지 않았기 때문에 각종 한약재 관련 연구의 기초 자료로서 활용되기에는 다소 어려움이 있다고 생각된다. 이에 본 연구에서는 해외를 비롯한 국내에서 이루어진 黃連과 그 구성 성분에 대한 선행 연구를 소개 및 분석하여 黃連의 활용범위를 넓히고자 하였다. 또한 이를 바탕으로 본 연구가 기초 자료로서 활용되어 앞으로 진행될 한의학 관련 연구에 도움이 되었으면 하는 바람이다.

연구 방법

黃連 관련 논문의 검색을 위해 국외학술지로는 N CBI PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>)와 Refworks(<http://www.refworks.com>)의 검색엔진을 활용하였고, 국내학술지로는 한국교육학술정보원의 학술연구정보서비스(RISS, <http://www.riss.kr>)와 한국전통저서포털(KTKP, <http://www.koreantk.com>)을 검색엔진으로 활용하였다. 국외학술지의 경우 黃連의 학명인 “Coptis chinensis”, “Coptis japonica”, “Coptis rhizoma”를 검색어로 사용하였으며, 그 결과

208개의 논문이 검색되었다. 이에 추가하여 黃連의 일본어 명칭인 “huanglian”을 사용하여 48개의 논문을 추가로 검색하였다. 참고로 “Coptis”라는 검색어의 경우, 본 연구의 주제인 黃連의 屬名으로 상위개념에 해당되어 그 범위가 광범하므로 검색에서 제외시켰다. 국내학술지 검색에도 위에 제시한 학명을 같이 사용하였으며 추가로 “黃連”을 함께 검색하였다. 그 결과 88개의 논문이 검색되었으며 최종 검색된 논문의 개수는 344편이었고, 이 검색에 제한된 기간은 2000년 1월 1일부터 2010년 12월 31일이었다. 물론 2000년 이전의 논문도 그 활용 가치에 따라 연구자가 선별하여 본 연구에 일부 포함시켰으며 2010년 이후의 논문들도 필요한 경우에는 일부 포함시켰다.

이상 검색된 총 344편의 논문 중 본 연구에서 활용 가능 여부를 판단하기 위해 다음 조건에 해당되는 논문들은 배제하기로 하였다. 첫째, 영어, 한국어 및 중국어가 아닌 다른 언어로 사용된 경우는 제외시켰다. 둘째, 黃連 또는 黃連 추출물만을 단독으로 실험하지 않고 다른 약재와 혼합하여 사용한 실험이나 ‘黃連解毒湯’과 같이 黃連이 주약으로 사용되었다 하더라도 하나의 처방과 관련된 실험 역시 본 연구의 특성상 제외하기로 하였다. 그러나 다른 약재의 효과를 설명하기 위해 黃連의 추출물과 비교 설명한 것과 같이 그 연구 결과에 중요도가 있을 경우 이를 고려하여 연구자 선별 하에 일부 포함시켰다. 셋째, 黃連을 활용한 실험이 아닌 재배와 관련된 논문 역시 본 연구의 특성상 제외시켰다.

이상의 조건을 기준으로 최종적으로 선별된 총 114편의 논문을 본 연구의 대상으로 선정하였고 이를 연구 주제별로 분류하고 그 결과를 종합 분석하였다. 우선 黃連의 유효성분을 ‘Active components’에서 소개하였으며, 이를 바탕으로 각 유효성분의 약리 작용에 따른 실험연구와 임상연구 결과를 ‘Experimental studies’와 ‘Clinical studies’에 정리하였다. 이에 추가하여 ‘Side Effects/Toxicity’에서는 黃連 사용 시 주의해야 할 점에 대해 설명하고 현재 黃連이 활용되고 있는 산업적인 분야에 대한 연구를 ‘Industrial use’에서 간략히 소개하였다.

Table 1. Principle Constituents of Coptis Rhizoma

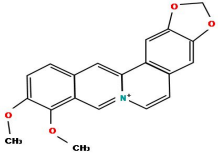
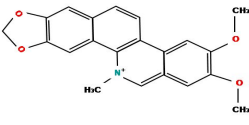
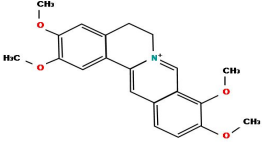
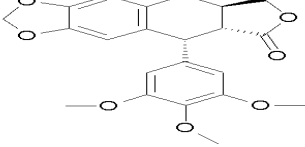
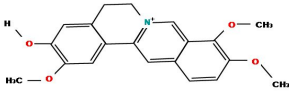
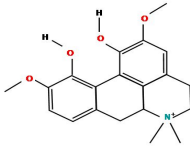
Active components	Major Effects
 <p>Chemical structure of Berberine, a quaternary alkaloid consisting of two isoquinoline rings linked at the 1-position, with two methoxy groups on each ring.</p> <p>Berberine</p>	<ul style="list-style-type: none">- Anti-inflammatory activity¹⁸⁾⁻²⁰⁾- Anti-bacterial activity^{42,43)}- Anti-tumor activity⁵⁷⁾⁻⁶²⁾- Cardiovascular effects^{7),73)-76)}- Hepatoprotective effects^{86,87)}- Anti-diabetic activity⁹¹⁾⁻⁹⁵⁾- Pain relieving effects⁹⁹⁾- Discharge phlegm effects⁸⁾
 <p>Chemical structure of Coptisine, a quaternary alkaloid with a central nitrogen atom bonded to two isoquinoline rings and a methyl group, with two methoxy groups on each ring.</p> <p>Coptisine</p>	<ul style="list-style-type: none">- Anti-bacterial activity⁴³⁾
 <p>Chemical structure of Palmatine, a quaternary alkaloid with a central nitrogen atom bonded to two isoquinoline rings and a methyl group, with two methoxy groups on each ring.</p> <p>Palmatine</p>	<ul style="list-style-type: none">- Anti-bacterial activity⁴³⁾- Anti-viral activity⁴⁴⁾- Hepatoprotective effects⁸⁸⁾
 <p>Chemical structure of Lignan, a complex polycyclic structure with multiple oxygen atoms and a central nitrogen atom.</p> <p>Lignan</p>	<ul style="list-style-type: none">- Anti-inflammatory activity^{21,22)}
 <p>Chemical structure of Jateorrhizine, a quaternary alkaloid with a central nitrogen atom bonded to two isoquinoline rings and a methyl group, with two methoxy groups on each ring.</p> <p>Jateorrhizine</p>	<ul style="list-style-type: none">- Anti-diabetic activity^{94,95)}
 <p>Chemical structure of Magnoflorine, a quaternary alkaloid with a central nitrogen atom bonded to two isoquinoline rings and a methyl group, with two methoxy groups on each ring.</p> <p>Magnoflorine</p>	<ul style="list-style-type: none">- Anti-diabetic activity^{94,95)}

Table 2. Anti-inflammatory effects of Coptis Rhizoma

Components	Methods	Effects
Water extracts of CR	in vivo male Sprague-Dawley water-immersion stress	anti-inflammatory effect to cerebral infarction ⁹⁾
	intra-gastric ethanol acetic acid erosion pylorus ligation	anti-ulcer effect ¹⁰⁾
	H. pylori LPS induced gastric lesion in rats	anti-inflammatory and anti-ulcer effect ¹¹⁾
	in vitro BV2 cell	anti-inflammatory effect about microglia ¹²⁾
Methanol extracts of CR	in vitro BV2 cell	inhibition of NO and TNF- α ¹³⁾
Ethanol extracts of CR	in vitro BV2 cell	inhibition of cytokines via inhibition of NO ¹⁴⁾
	in vivo female Balb/c and male ICR mice (4-6 weeks old)	anti-inflammatory effect ¹⁵⁾
	in vivo male Sprague-Dawley in vitro Raw 264.7 cell	inhibition of IL- β , IL-6 and TNF- α ¹⁶⁾
Berberine	in vivo male Balb/c mice in vitro Raw 264.7 cell	induction of IL-10 ¹⁶⁾
	in vitro female mouse	inhibition of NO and PGE2 ¹⁷⁾
	in vitro BV2 cell	inhibition of IL-2 and IFN- γ ¹⁷⁾
Lignan	in vitro female mouse	resistance of Arachidonic acid ¹⁸⁾
	in vitro BV2 cell	inhibition of NO, PGE2, TNF- α , IL-1 β , iNOS and COX-2 via arrest of cell cycle ¹⁹⁾
	in vivo male Sprague Dawley rats	induction of SOD and GSH-Px ²⁰⁾
woorenoside	in vivo male BALB/c mice in vitro RAW264.7 and Sup-T1 cells	inhibition of MDA and NO ²⁰⁾
	in vitro Raw 264.7 cell	inhibition of TLR4 and NF- κ B ²⁰⁾
	in vitro Raw 264.7 cell	inhibition of TNF- α and NO ²¹⁾
woorenoside	in vivo male BALB/c mice in vitro RAW264.7 and Sup-T1 cells	induction of Splenocyte and IL-2-Dependent Cell ²¹⁾
	in vitro RAW264.7 and Sup-T1 cells	inhibition of TNF- α ²²⁾
woorenoside	in vivo male BALB/c mice in vitro RAW264.7 and Sup-T1 cells	inhibition of TNF- α and NO ²³⁾
woorenoside	in vitro RAW264.7 and Sup-T1 cells	induction of Splenocyte and IL-2-Dependent Cell ²³⁾

CR : Coptis Rhizoma (黃連)

결 과

黃連의 주성분은 isoquinoline계 alkaloid인 berberine으로 그람 양성 및 음성균에 대한 광범위한 항균 작용과 함께 항염 및 항암 작용이 있으며, 피부염증이나 화농증 등에도 다용되고 있다. 이외에 palmatine과 coptisine 역시 항균, 항암, 항염 등의 효능이 있으며, Lignan과 Woorenoside 계열의 성분도 항염과 항균에 대해 특별한 효능을 나타내는 것으로 알려져 있는데,^{2),3)} 이러한 黃連의 주 성분에 따른 효능과 관련된 연구 결과들은 다수 발표되어 있다(Table 1).

1. EXPERIMENTAL STUDIES

1) Antiinflammatory activities

黃連의 항염 활성에 대한 연구는 주로 LPS로 활성화된 쥐의 복강대식세포에서 iNOS 및 COX-2 유전자의 발현을 억제시키거나 TNF- α 생성 억제 또는 IL-12 생성 유도를 통해 그 효과를 입증하고 있다. 이외에도 인간 폐암세포에서의 IL-1 β 와 TNF- α 생성을 억제하는 효과 등이 보고되고 있으며, 염증매개물질인 NO, PGE2, proinflammatory cytokine 등의 생성 억제 및 조절 작용을 연구함으로써 黃連의 항염 효과를 검증하는 결과들 또한 다수 보고되고 있다.³⁾ 이처럼 黃連이 항염 효능을 가진 대표 한약재임은 여러 보고들에 의해 충분히 입증되어 있으며 그 기전에 대한 연구들도 많이 진행되고 있는 상태이다(Table 2).

黃連 alkaloid 추출물 Water extracts of Coptis Rhizoma

黃連의 chloroform 분획물은 LPS로 유도된 염증성 물질 NO와 염증성 cytokine TNF- α 및 IL-1 β 의 생성을 유의적으로 감소시키는 효능이 있고, 특히 iNOS의 유전자 발현 단계를 억제시킴으로써 NO의 합성을 저해하여 강력히 NO 생성을 억제하는 효능이 보고되었다.⁹⁾ 이러한 항염 효과는 위궤양 치료에서도 그 효과가 발휘되는데 berberine을 포함한 黃連의 total alkaloids 추출물은 위 내의 free acidity를 비롯한 total acidity를 유의적으로 감소시키는 반면 위 점액이나 펩신과 같은 위액의 양에는 큰 영향을 미치지 않아, 위궤양 치료제로서의 그 활용 가치가 우수하다고 판단되고 있다.¹⁰⁾ 뿐만 아니라 H. pylori LPS로 인해 위에 미란이 발생한 경우에도 黃連 추출 total alkaloids는 상피세포의 세포자멸사를 비롯하여 TNF- α , NOS-2, cNOS 등을 감소시켜 위궤양의 유발 가능성을 억제시킬 수 있음이 보고된 바 있다.¹¹⁾ 이처럼 黃連의 물 추출물은 CINC와 IL-8(a rat interleukin)(in vivo)을 억제시키고,²⁴⁾ LPS에 의해 유도된 NO 및 TNF- α 의 생성을 억제함으로써 항염 효과를 발휘한다는 사실은 다수의 연구에 의해 입증되고 있는 상태다.¹³⁾ 이러한 항염 효과는 치주인대세포와 뇌세포에서도 그 효능이 발휘된다. 즉, 치주인대세포에 黃連 추출물을 가하였을 경우 세포활성이 유의하게 증가되어 LPS에 대한 세포 활성을 보상할 수 있고,³⁾ 광화학적으로 유발된 급성기 뇌경색에도 黃連 추출물로 치료하였을 경우 혈장 및 조직 내에서 염증성 cytokine이 유의하게 감소됨이 보고되었다. 이와 동시에 정상세포의 활성도도 증가되는데 이는 신경 가소성이 촉진됨을 증명한다할 수 있다. 이와 같은 연구 결과를 보면, 黃連이 급성기 뇌경색에 항염 효과와 함께 신경 가소성 형성 촉진에도 기여함을 알 수 있다.¹²⁾

Methanol extracts of Coptis Rhizoma

黃連의 methanol 추출물 또한 NO 생성을 억제함으로써 염증 유발 물질인 cytokines의 생성을 차단한다는 연구 결과를 바탕으로 黃連이 항염 효과가 있음을 알 수 있었다.¹⁴⁾

Ethanol extracts of Coptis Rhizoma

黃連의 ethanol 추출물도 LPS로 인해 유도된 급성기 염증에 활용될 경우 IL- β 와 IL-6 그리고 TNF- α 의 농도를 유의하게 감소시켰으며 이와는 반대로 IL-10의 농도는 증가시키므로¹⁶⁾ 항염에 관여하는 기능성 물질이 黃連에 내재되어 있음을 알 수 있었다. 또한 黃連 ethanol 추출물은 NO와 PGE2의 생성을 억제함과 동시에 IL-2와 IFN- γ 를 용량 의존적으로 억제시킨다는 사실이 보고된 바 있다.¹⁷⁾ 결국 黃連은 면역 세포 조절 가능성을 내포하는 항염제로서 그 활용적 유용성이 있다고 할 수 있겠다.

Berberine

Berberine은 黃連을 대표하는 가장 주요한 구성 성분으로 LPS에 의해 활성화되어 과도하게 생성되는 NO와 PGE2 등과 같은 염증성 매개물질들을 억제하며, TNF- α 나 IL-1 β 와 같은 염증성 cytokine을 iNOS 및 COX-2 등의 유전자 발현 단계에서 조절함으로써 항염 효과를 발휘한다고 알려져 있다.¹⁹⁾ 또한 신경소교세포에 대한 강력한 항염 효과를 나타내므로 퇴행성 뇌질환의 염증 개선을 위한 치료제로도 그 가치의 유효성이 연구되기도 하였다.¹⁹⁾ 특히 Berberine은 항산화효소인 SOD와 GSH-Px의 활성도를 증가시키면서 MDA와 NO의 농도는 감소시키고 이와 함께 TLR4를 억제하는 강한 항염 효과를 발휘하여 모세혈관의 염증 분자 과생성도 억제시킬 수 있음이 보고되었다.²⁰⁾

Lignan

위에 언급된 berberine 이외에도 黃連에는 다섯 가지의 Lignan 물질들이 존재하는데 이들은 주로 TNF- α 의 생성을 억제함으로써 항염 및 항알러지 효과를 나타냄이 보고되어 있다.²²⁾ 이 다섯 가지 Lignan은 isolariciresinol, lariciresinol glycoside, pinoresinol, pinoresinol glycoside, syringaresinol glycoside이며, 이 중 pinoresinol과 isolariciresinol은 주로 TNF- α 의 생산을 억제하는 효능이 크고, syringaresinol과 glycoside는 림프구의 확산을 강력히 억제하는 것으로 조사되었다.²¹⁾

Table 3. Anti-bacterial activities of Coptis Rhizoma

Components	Methods	Effects
Water extracts of CR	in vitro E.coli	elimination of R plasmid of E.coli ²⁷⁾
	in vitro Three isolates (B, C and H) of Blastocystis hominis	anti-bacterial effect to Blastocystis hominis ²⁸⁾
	in vitro P. falciparum (ATCC 30932, FCR-3 strain)	anti-malarial effect ²⁹⁾
	in vivo FM3A cells (wild-type, subclone F28-7)	
	in vitro H. pylori (ATCC 43504, KS 51)	inhibition of urase of H. pylori ³⁰⁾
	in vitro Alternaria porri	Antifungal activity of Anemarrhena asphodeloides ³¹⁾
Ethanol extracts of CR	in vitro Streptococcus mutans	inhibition of the growth and pH of Streptococcus Mutans ³²⁾
	in vitro Streptococcus mutans (KFRI 1171, 1172, 1175)	anti-cariogenic effect ³³⁾
	in vitro Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Propionibacterium acnes	anti-bacterial effect ³⁴⁾
	in vitro 그람양성 및 음성균	anti-bacterial effect to Gram positive bacteria and Gram negative bacteria ³⁵⁾
Methanol extracts of CR	in vivo male Wistar rats	inhibition of Trypanosoma cruzi growth ³⁶⁾
	in vitro Trypanosoma cruzi	
	in vitro CD4+ human T cell sup T1	inhibition of HIV-1 replication ³⁷⁾
	in vitro 공시병원균	inhibition of bacteria oxidative system ³⁸⁾
	in vitro E.coli, S.aureus	inhibition of cell growth velocity ³⁹⁾
	in vitro Botryospaeria berengeriana, Glonerella cingulata, Penicillium expansum	inhibition of cell growth ⁴⁰⁾
Berberine	in vitro S.aureus ATCC	anti-bacterial effect to MRSA ⁴¹⁾
	in vitro MRSA S. aureus	anti-bacterial effect to MRSA ⁴²⁾
Palmatine	in vitro Clostridium perfringens, Clostridium paraputrificum	anti-bacterial effect via inhibition of cell growth ⁴³⁾
	in vitro West Nile virus, dengue virus subtype 2, yellow fever virus	anti-viral effect : inhibition of WNV NS2B-NS3 protease ⁴⁴⁾
	in vitro Clostridium perfringens, Clostridium paraputrificum	anti-bacterial effect via inhibition of cell growth ⁴³⁾
Coptisine	in vitro Clostridium perfringens, Clostridium paraputrificum	anti-bacterial effect via inhibition of cell growth ⁴³⁾

CR : Coptis Rhizoma (黃連)

Woorenoside

黃連 성분 중 Woorenoside 계열 역시 항염 작용을 조절하는데 특히 대식세포를 활성화시킴으로써 mitogenic response를 억제하여 강한 항염 효과를 발휘함이 보고되었다.²³⁾

2) Antibacterial activities

黃連은 일반적으로 강한 항균 작용을 가지고 있는

것으로 평가되는데 이를 대표하는 성분은 berberine이다. 특히 위장 내의 세균과 진균 및 대장 내의 감염 등에 대하여 강한 항균력이 있어 위염과 위장 및 대장 내 발효 개선과 함께 대장균에 의한 장내 가스 생성 또한 방지하는 것으로 알려져 있다.²⁵⁾ 이외에도 치아 우식증의 주요 원인균인 Streptococcus mutans의 생장과 산 생성 및 균체 부착 등의 억제에도 유의한 효과가 있음이 여러 논문에서 보고되고 있다²⁶⁾(Table 3).

黃連 alkaloid 추출물 Water extracts of Coptis Rhizoma

黃連 물 추출물은 시간 의존적으로 대장균의 R plasmid를 제거하는 효과가 있음이 보고되어 있는데,²⁷⁾ 黃連 물 추출의 성분 중 대장균(in vitro)에 대한 항균 효과 순서는 berberine, coptisine, palmatine 순이며,⁴⁵⁾ 기생충(Blastocystis hominis)에 감염된 음식물 섭취 후 발생하는 각종 증상들에 대한 黃連의 항균 작용을 여러 한약재와 비교한 연구 결과에서 그 효과가 가장 우수함을 알 수 있었다.²⁸⁾ 항균 효과와 함께 항기생충 효과 역시 존재하는데, 말라리아 원충(P. falciparum)을 대상으로 한 연구에서 다른 약제의 추출물들에 비해 黃連 추출물이 가장 강력한 억제효과가 있음이 보고된 바 있다.²⁹⁾ 이외에 여러 균에 대해서도 유효한 항균 효과들이 보고되어 있는데, 위내 박테리아인 H. pylori에 대해서도 黃連은 항균 활성을 나타내었고, 특히 H. pylori의 urase 분비는 黃連 추출물에 의해 80%이상 억제되는 것으로 조사되었다.³⁰⁾ 또한 검은무늬병균(Alternaria porri) 역시 0.01% 희석 농도를 가진 黃連에서 약 59.2% 정도 그 활성이 억제되는 것으로 연구되었고,³¹⁾ 뿐만 아니라 치아우식증의 주요 원인균인 S. mutans의 성장 및 산의 생성을 억제하는 黃連의 항우식 작용도 검증된 바 있다.³²⁾ 권 등⁴⁶⁾의 연구 결과(in vitro)를 살펴보면, 黃連의 물 추출물과 메탄올 추출물 모두 항균력은 존재하나 berberine의 용해도가 큰 메탄올 추출물의 효과가 좀 더 강함이 입증되었다. 추출물 성분 중 berberine과 palmatine이 항충치 효과에 유효함을 보이는데, berberine이 다른 추출물에 비해 그 효과가 2배 정도 높고 균체의 부착 억제 효과 역시 가장 우수한 것으로 나타난 것이다. 결국 이 결과를 바탕으로 권 등⁴⁶⁾의 연구자는 충치 예방을 위한 기능성 천연 소재로서 黃連 추출물의 활용 가치는 매우 클 것으로 판단하였다.

Ethanol extracts of Coptis Rhizoma

黃連 에탄올 추출물 또한 S. mutans에 대한 항충치 효과를 보였고³³⁾ 그람양성 및 음성균에 대해서도 항균 효과를 나타냄이 보고되었다.⁴⁷⁾ 특히 P. aeruginosa에 대한 항균력이 가장 높았고, S. aureus와 P. acnes에 대해서도 강한 항균력을 가지는 것으로 조사되었다. 그러나 C. albicans에 대해서는 뚜렷한 항균

효과가 존재하지 않는 것으로 나타났다.³⁴⁾ 이외에도 그람양성균, 그람음성균, 효모 및 곰팡이균 모두에 대해 항균 효과를 나타냈으나 Candida utilis와 Rhizopus javanicus에 대해서는 유효하지 않은 것으로 조사되었으며, 또한 식중독 세균인 Listeria monocytogenes균에 대해서는 36시간까지 생육 억제가 존재하였으나 그 이후부터는 억제가 미약하였고, 이에 반해 S. aureus균은 완전히 생육을 억제시키는 것으로 연구되었다.³⁵⁾ 한편 에탄올 추출물 사용 시 주의할 점은 약산성으로 갈수록 항균활성이 감소되므로 강한 항균력을 발휘시키기 위해서는 알칼리성 조건을 유지해야한다는 점을 언급하고 있었다.³⁵⁾

Methanol extracts of Coptis Rhizoma

메탄올 추출물의 경우 berberine의 용해도가 높아 항균력이 좀 더 강한 것으로 연구되었다. 이러한 특징으로 사카스병을 유발시키는 T. cruzi에 대해 강력한 억제 효과와 함께 세포 독성 효과도 있어,³⁶⁾ 사카스병 치료제로서 黃連의 활용 가능성을 생각해 볼 수 있다. 그리고 각종 공시병원균에 대한 항균 효과도 강력하여 고추역병과 참깨 모잘록병 그리고 파검은 무늬병에 대해서는 85% 이상의 방제 효과가 있음이 연구되었으며,³⁸⁾ 특히 사과껍무늬썩음병균과 사과탄저병균, 사과푸른곰팡이병균에 대해서는 거의 100% 군사 생장 억제가 있음이 보고되었다.⁴⁰⁾ 이외에도 식중독을 일으키는 대표균인 E. coli에 대해서는 약 60시간 정도 생육을 억제시키고 S. aureus에 대해서는 약 36시간 동안 생육을 억제시키는 항균 효과가 있음이 역시 보고되었다.³⁹⁾ 또한 MRSA에 대해서도 항균 효과가 있어⁴¹⁾ 천연 항균제로서 黃連의 가치가 높은 것으로 평가되었다. 그 밖에도 HIV-1 복제 저해 효과도 있어 항바이러스제로서 黃連의 활용 가능성이 있는 것으로 보고되었다.³⁷⁾

Berberine

Berberine은 Staphylococcal protein A를 억제함으로써 박테리아의 활성도를 저해시키고 이를 바탕으로 MRSA에 대한 항균 효능도 우수한 것으로 보고되었다.⁴²⁾ 또한 사람의 장내 세균들을 대상으로 한 in vitro 실험 결과, C. perfringens과 C. paraputrificum에 대해 항균 효과가 유효하였고, berberine 이외에도 pal-

Table 4. Anti-tumor activities of Coptis Rhizoma

components	methods	Effects
Water extracts of CR	in vitro Hepatoma cell (HepG2)	Induction of cell cycle arrest and apoptosis ⁴⁸⁾
	in vitro Hepatoma cell (HepG2, Hep3B, SK-Hep1, PLC/PRF/5) in vitro Leukemia cell (K562, U937, P3H1, Raji)	Induction of G2/M arrest in both of Hepatoma cell and Leukemia cell ⁴⁹⁾
	in vitro U937 cell	Promotion of apoptosis ⁵⁰⁾
	in vitro Chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) model, Bovine aortic endothelial cells (BAECs)	Anti-angiogenesis activity ⁵¹⁾
	in vitro Human breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB-23)	Induction of cell cycle arrest and apoptosis via up-regulation of INF- β and TNF- α ⁵²⁾
	in vitro Human gastric cancer cell line (MKN-74)	Inhibition of tumor cell growth by suppressing cyclin B1 and cdk activity ⁵³⁾
	in vitro Human breast cancer cell lines (MCF-7, MDA-468)	
	in vitro Colon cancer cell line (HCT-116)	Nitrite (precursor of Nitrosamine) scavenging effect under pH 1.2 ⁵⁴⁾
Methanol extracts of CR	in vitro 5 types of human tumor cells · A459(lung adenocarcinoma) · SK-OV-3(ovarian) · SK-MEL-2(skin melanoma) · XF498(CNS) · HCT15(colon)	Cytotoxic effect about 5 different carcinoma cell lines in the ED50 values ⁵⁵⁾
	in vitro Human gastric cancer cell (SNU-668)	Apoptotic anticancer effect through caspase3 activation ⁵⁶⁾
Berberine	in vitro Hepatoma cell (HepG2)	Induction of cell cycle arrest via inhibition of α -fetoprotein of HepG2 ⁵⁷⁾
	in vitro Leukemia cell (K562)	Induction of apoptosis through arrest of G0/G1 or G2 ⁵⁸⁾
	in vitro Breast cancer cell (MCF-7, MDA-MB-231)	Inhibition of tumor cell cycle via arrest of cell cycle ⁵⁹⁾
	in vitro Vascular smooth muscle cell (VSMC)	Anti-proliferative and Anti-migratory effect ⁶⁰⁾
	in vitro Human hepatoma cell (Hep3B, HepG2, HA22T/VGH) in vitro Murine hepatoma cell (Hepa 1-6)	Inhibition of α -fetoprotein and cell growth ⁶¹⁾ Up-regulation of pgp-170 ⁶¹⁾
	in vitro Rat aortic SMCs (Smooth muscle cell)	Anti-proliferative effect ⁶²⁾
Coptizine	in vitro Vascular smooth muscle cell (VSMCs)	Inhibition of VSMCs growth via arrest of G1 and G2/M phase ⁶³⁾

CR : Coptidis Rhizoma (黃連)

matine과 coptisine 역시 항균력을 보이고 있었다.⁴³⁾

Palmatine

Palmatine은 NS2B-NS3 protease의 활성을 제한시킴으로써 WNV의 활성을 억제하는 항바이러스 효능이 있어, flavivirus 감염 치료제의 유효성분이 될 가능성이 높은 것으로 보고되었다.⁴⁴⁾

3) Antitumor activities

1990년대 이후 黃連의 항암 효과에 관련한 연구가 활발히 진행되어왔는데, 이는 생약 개발 초기에 감염이나 염증을 치료하기 위한 식물성 약제로 黃連을 연구한 것을 기반으로 새로운 천연물 항암제 개발에 우선적으로 黃連이 선택되어졌기 때문이다.⁴⁾ 이러한 선행 연구를 기반으로 최근 많은 연구 결과들이 발표되어 있다(Table 4).

黃連 alkaloid 추출물

黃連 추출물은 간암,⁴⁸⁾ 혈액세포암,^{49),50)} 유방암,^{52),53)} 위암,^{53),56)} 폐암, 난소암, 피부암⁵⁵⁾ 그리고 DMH(1,2-dimethylhydrazine)에 의해 유도된 대장의 전암 병소 및 대장암⁵³⁾ 등의 다양한 암세포주에서 항암 효과를 보이는 것으로 알려졌으며, 동물의 용모막과 혈관 내피세포 모델에서도 혈관 생성 억제 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.⁵¹⁾ 또한 강산성 조건에서 발암 물질로 알려진 Nitrosoamine의 전구체인 아질산염을 제거하는 효과가 있는 것으로 연구되었다.⁵⁴⁾ 이러한 항암 작용의 기전은 세포주기 차단, 신생혈관 생성 억제, DNA복제 저해 등 다양한 방법을 통해 종양 세포의 성장과 증식을 억제하거나 세포자멸사를 유도하는 효과에 기인하는 것으로 보고되었다.

黃連 물 추출물은 간암 세포주의 경우 농도 의존적으로 암세포를 감소시키는 것으로 나타났는데, 특히 최고 농도(4mg/ml)에서는 암세포주가 80%이상 감소되었으며 DNA의 절편화 및 bcl-2의 감소와 caspase-3의 활성화 증가로 세포자멸사를 유도하는 것으로 밝혀졌다.⁴⁸⁾ 또한 NAG-1이 과발현되는 것을 관찰할 수 있었으며, 간암과 백혈병 세포주의 세포독성 실험에서는 黃連 추출물에 비해 berberine과 coptisine의 순수 성분이 더 강력한 세포독성을 보인다고 보고되었다.⁴⁹⁾ 이러한 연구 결과를 살펴볼 때 순수 성분의 단독 투여에 있어서 암세포주에 대한 세포독성 효과의 긍정적 측면과 동시에 발생 가능한 부작용에 대한 검토가 필요함을 보여준다. 그 외에도 동물 혈관 세포 모델에서 혈관 생성 억제 효과를 나타냈으며,⁵¹⁾ 유방암 세포주에서는 INF-β와 TNF-α의 발현을 증가시켜 항암 효과를 보인다고 알려졌다.⁵²⁾ 한편 Wang et al.의 연구(in vivo)에서는 黃連과 吳茱萸를 일정 비율로 혼합한 경우 S180(Sarcoma)에서 Bax 및 wild-type p53의 발현이 현저히 증가하여 유효한 항암 효과를 보였고,⁶⁴⁾ Dong et al.의 연구(in vivo)에서는 黃連과 吳茱萸의 물 추출물이 DMH(1, 2-dimethylhydrazine)로 유도된 대장 전암성 병변인 이상선화소(ACF)의 형성을 효과적으로 억제하는 것으로 관찰되어 대장암에 대한 임상적 치료 효과가 있는 것으로 보고되었다.⁶⁵⁾

Berberine

Berberine 역시 다양한 암세포주에 대해 항암 효과

를 보이는 것으로 연구되었다. 이러한 항암 작용은 농도 의존적 glucocorticoid receptors 발현 조절, α-fetoprotein 분비 억제,⁵⁷⁾ 세포 주기 차단 및 세포자멸사 유도⁵⁸⁾ 등에 있으며 특히 다약제 내성 관련 약물수송 단백질(pgp-170)의 발현과 기능을 조절하여 화학요법 사용 시 약물의 원활한 배출을 도울 것으로 예상된다고 보고되었다.⁶¹⁾ 신생혈관 생성 억제와 관련하여서는 혈관 평활근 세포에 있어서 MEK/ERK 활성화와 그것의 후속 기작인 Egr-1, c-Fos, Cyclin D1 그리고 PDGF-A의 발현을 감소시켜 기계적 손상을 입은 혈관 평활근의 이상 증식 조절에 관여하는 것으로 알려졌다.⁶²⁾ 또한 AMPK/p53/p21Cip1 신호의 활성을 통하여 PDGF에 의해 유도되어진 VSMC의 성장을 억제하는 것으로 보고되었다.⁶³⁾ 이외에도 protoberberine family의 경우 DNA topoisomerase I과 II를 억제함으로써 항암 효과를 나타냈다.⁶⁶⁾ 현재 항암 관련 연구는 주로 berberine 위주로 진행되고 있는데, 실제 건조된 黃連 약재의 berberine 함유량은 2~3%이고 추출물에서는 50%의 berberine이 함유되어 있다. 따라서 berberine이 종양세포 성장을 억제하는 중요한 역할을 하는 것으로 보이나, 완전한 종양 억제 효과는 전체 黃連 추출물을 사용할 때 가능한 것으로 보고되었다.⁵³⁾ Wang et al.의 연구에서는 이러한 黃連의 항암 효과는 berberine외에 黃連을 구성하고 있는 다른 protoberberine-type alkaloid에 의한 상승 효과로 보여지므로 작용 기전에 대한 더 많은 연구가 요구된다고 밝히고 있다.⁶⁴⁾

Coptisine

Coptisine은 혈관 평활근 세포에서 G1과 G2/M기를 이중으로 차단하여 세포의 증식을 억제한다. 반면 구조가 비슷한 berberine의 경우는 coptisine과 동일한 기전으로 G1기를 제어하지만 G2/M기의 차단을 유도하지 않는 차이점을 보인 것으로 나타났다.⁴⁾

4) Antioxidant activity

다양한 대사과정과 화학반응에 의해 생성된 활성 산소종은 DNA 손상, 발암 작용 및 노화와 관련된 세포 변성을 통해 병리적 문제를 유발한다. 이에 세포 독성이 적으면서 효과가 우수한 생약들의 항산화 작용에 관한 연구가 최근 다양하게 진행되었으며 黃連

또한 항산화 작용의 잠재적 가치를 가진 생약으로 연구되어 왔다. 黃連 물 추출물은 쥐(rat)의 뇌와 신장 세포 분쇄액 실험(in vitro)에서 수산화 라디칼, 초과산화물의 생성 및 적혈구의 용혈, 지질의 과산화 과정을 억제한다고 보고되었다.⁵⁾ 그 외에도 메탄올 추출물의 경우에는 쥐의 간세포 내(in vitro) 마이크로솜 막에 대한 실험에서 산화에 의해 유도되는 지질과 산화를 방지하고 수산화 라디칼을 제거하는 효과가 보고되었다.⁶⁷⁾ 또한 黃連 추출물은 Song et al.의 쥐 뇌세포 실험(in vitro)에서 산화적 스트레스의 지표인 MDA(malondialdehyde)를 감소시키며, 과산화물 제거 효소의 활성을 유지함으로써 항산화 효과를 보인다고 알려졌다.⁶⁸⁾ 최 등의 저산소증을 유발한 흰 쥐의 대뇌세포 실험(in vitro)에서는 활성산소종 생성을 억제함으로써 저산소증이 유발된 대뇌피질세포의 생존율을 높이는 것으로 나타났다.⁶⁹⁾

黃連 추출물을 합성 항산화제와 비교한 결과 BHT(buthylated hydroxytoluene) 및 ascorbic acid와 유사한 항산화 능력을 보였으며, 천연 항산화제인 알파-토코페롤보다 월등히 우수한 효과를 보이는 것으로 알려졌다.⁷⁰⁾ 한편 黃連 에탄올 추출물은 물 추출물에 비해 전자공여 능력, SOD 유사활성, Xanthine oxidase 저해 활성, fish oil의 지방 산화 억제 능력이 우수한 것으로 보고되었다.⁷¹⁾

黃連의 항산화적 효과는 주요 구성 성분인 isoquinoline alkaloid의 구조적 특징에 의해 수산화 라디칼과 제1철이온이 매개된 산화적 병리 과정을 차단하는 것이며, 특히 berberrubine과 Coptisine의 수산화 라디칼 제거 능력은 trolox보다 강력한 것으로 알려졌다.⁷²⁾

5) Cardiovascular effects

黃連은 심혈관계에 작용하여 혈중 콜레스테롤을 저하시키며 고지혈증, 관상동맥질환 치료에 유용한 작용을 하고 Na⁺-Ca²⁺ ion channel을 차단하여 만성 심부전을 치료하는 등 항부정맥 효과를 나타내며,⁷³⁾ 혈관 평활근 세포의 성장을 조절하여 죽상동맥경화 및 고혈압 등의 위험을 낮추는 것으로 연구되었다.⁷⁴⁾ 특히 berberine은 비정상적인 심기능을 증진시키고, 고혈압에 의한 좌심실비대로의 발전을 막을 수 있다는 동물 실험 결과를 보이는데 이것은 berberine이 심

부전 치료 가능성이 있는 약물임을 보여준다고 보고된 바 있다.⁷⁾ 이와 같은 황련의 심혈관계 효과는 여러 연구결과에서 보고되어 있다(Table 5).

Berberine

Berberine의 심혈관계 효과는 부정맥 및 심부전, 죽상동맥경화증 등의 치료에 있어 임상적으로 유용한 가능성을 제시하는데 berberine의 작용 기전을 살펴보면 지질 조절, 혈관 평활근 증식 억제 및 혈당 감소 등에 관여하는 것으로 연구되었다.⁷⁵⁾ Berberine은 근육 수축을 지배하거나 심장 박동수 변동을 일으키고 심실 활동 전위의 기간을 연장하며, K⁺-ion channel 차단과 Na⁺-Ca²⁺ exchanger 자극에도 기여한다고 보고되었다.⁷³⁾ 또한 berberine은 혈관을 확장시키는 특성이 있는데 이러한 활동은 복합적인 세포 작용 기전에 기인하고 있으며, 만성심부전과 관련하여 비정상적인 심기능을 증진시켜 고혈압에 의한 좌심실비대로의 진행을 막을 수 있다는 실험 결과를 보였다.⁷⁾ 이외에도 berberine은 손상된 동맥벽 혈관 평활근 세포의 성장 조절 연구에서 잠재적 치료제로서 전망되며 이를 뒷받침할 수 있는 동물실험을 제안하였다.⁷⁴⁾ 한편 적혈구 삼투압 취약성과 관련한 G6PD 결핍 쥐 실험에서는 黃連 물 추출물 및 berberine은 일반적 용량에서는 적혈구 용혈을 일으키지 않으므로 정상 적혈구에 대해서는 안전하나 용량이 과도했을 경우에는 적혈구 삼투압 취약성을 일으킬 수 있는 것으로 연구되었다.⁷⁶⁾ 이와 유사한 실험에서도 黃連, 黃芩, 甘草 혼합물의 적절한 사용은 적혈구 삼투압 취약성을 낮추는데 중요하다는 결과를 보고하고 있다.⁸⁴⁾

黃連 Alkalode 추출물

黃連을 포함한 미나리아재비과식물의 물 추출물은 콜레스테롤 및 지질 축적을 억제하는 효과를 갖는데, 생물체에 작용하는 다수 합성물질과의 시너지 작용을 통해 간에서는 물론 세포원형질에서 콜레스테롤과 지질 축적을 감소시키는 것으로 연구되었다.⁷⁷⁾ 또한 쥐의 혈청, 간 조직 및 혈액을 대상으로 한 실험에서 黃連 물 추출물은 혈청 콜레스테롤을 낮춤으로써 관상동맥질환의 예방, 치료, 조절에 효과가 있었는데 이는 黃連이 고지혈증 치료를 위한 중요한 대체요법적 가능성이 있음을 보여주는 것이라고 보고하였다.⁷⁸⁾ 한

Table 5. Cardiovascular effects of Coptis Rhizoma

Components	Methods	Effects
Berberine	in vivo male rat	Curability of heart failure through vasodilating effect ⁷⁾
	in vitro SMC	Reproduction control at damaged artery wall vascular smooth muscle cell ⁷⁴⁾
	review	Prolong the duration of ventricular action potential ⁷³⁾ Blockade of K ⁺ channels and stimulation of Na ⁺ -Ca ²⁺ exchanger ⁷³⁾
	review	Regulating lipids and anti-inflammation ⁷⁵⁾ Reducing blood sugar and inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation ⁷⁵⁾
	in vivo the erythrocytes of G6PD deficiency in rats	On the erythrocytic osmotic fragilitas, at a general dose, Huanglian can not cause hemolysis. Only at an excessively high dose can the medicines raise the erythrocytic osmotic fragilitas. ⁷⁶⁾
Water extracts of CR	in vivo male hamsters liver LDLR expression in HepG2 cells	Highly effective in upregulation of liver LDLR expression in HepG2 cells and in reducing plasma cholesterol and low density lipoprotein cholesterol(LDL-c) ⁷⁷⁾
	in vivo serum, liver tissue & blood from rat	Hypocholesterolemic and hypoglycemic effects ⁷⁸⁾
Methanol extracts of CR	in vivo male rat	Methanol extracts of Scutellaris baicalensis Georg, significantly reduced the TC value than Methanol extracts of Coptidis japonica Makino ⁷⁹⁾
OGT extracts	in vitro rat cerebral microvascular endothelial cells	Protective effects of baicalin and berberine on hypoxia and reoxygenation injury in cultured rat cerebral microvascular endothelial cells ⁸⁰⁾
	in vitro cultured human hepatocyte HepG2 cells	OGT reduces the cholesteryl ester formation in human hepatocytes by inhibiting ACAT ⁸¹⁾
	in vitro human plasma	Reduction of plasma triglyceride level ⁸²⁾ Enhancement of plasma albumin level and reduction of the total plasma protein level resulted in an increment of the albumin/globulin ratio ⁸²⁾

CR : Coptis Rhizoma (黃連)

SMC : vascular smooth muscle cell

G6PD : glucose-6-phosphate dehydrogenase

OGT : Oren-gedoku-to (Huanglian-Jie-Du-Tang, 黃連解毒湯)

편 고지혈증을 유발시킨 쥐에게 黃芩, 黃連, 大黃의 메탄올 추출물을 각각 4주간 경구투여하면서 이들 생약의 항고지혈 효과를 경시적으로 측정해본 결과, 黃芩 투여군에서 유의성 있는 항고지혈 효과를 확인하였으나 黃連 추출물은 黃芩에 비해 효과가 적은 것으로 연구되었다.⁷⁹⁾

黃連 혼합 추출물

黃連解毒湯의 유효 성분인 berberine, geniposide 및 bicalcin의 적절한 농도는 손상된 대뇌 미세혈관 내피세포를 보호할 수 있는데, 배양된 쥐의 대뇌 미

세혈관 내피세포에서 저산소증 및 재산소섭취 산소 재공급 손상에 대한 개선 효과를 확인했다고 보고된 바 있다.⁸⁰⁾ 또한 黃連解毒湯은 사람의 간세포에서 ACAT를 억제시킴으로써 콜레스테롤 수치를 감소시키는 것으로 연구되었다.⁸¹⁾ 黃連解毒湯 추출물 투여 후 혈장 총콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준이 상당히 저하되었고 지단백질리파아제가 증가하였으며, 혈장 알부민 증가와 전혈장 단백질 감소의 결과로 albumin/globulin 비율도 증가하였는데 뇌혈관질환의 중요한 위험요소인 혈장 피브리노겐은 감소되었으나 통계적 유의성은 없었다고 밝혔다.⁸²⁾ 그 외에도 黃連,

돌외(덩굴차) 및 丹蔘의 혼합추출물이 고지혈증과 내장비만에 효과적으로 작용한다고 보고되었다.⁸⁵⁾

6) Hepatoprotective effects

Berberine은 사염화탄소에 의해 유발된 간독성 쥐 모델에 대해 간 보호 효과를 나타내며, 항산화 효과를 통해 간 손상을 경감시키는 것으로 보고되었다.⁶⁾ 동일한 방법의 다른 연구에서는 독성 물질과 바이러스에 의해서 유발되는 급성 간염의 특징과 많이 유사하다는 점에서 黃連 물 추출물이 급성 간 손상에 대한 잠재적 치료제로 사용될 수 있음을 제시하였다.⁸⁶⁾ 또한 아세트알데하이드에 의해 유발된 NF-κB 활성화는 HepG2 세포에서 유도된 전구염증성 사이토카인 생성과 관련이 있는데 黃連이 NF-κB의 활성을 억제할 수 있으므로 berberine은 알코올성 간질환 치료에 있어서 중요한 역할을 할 것으로 연구되었다.⁸⁷⁾ Berberine은 용량 의존적 방법을 통해 아세트알데하이드로 유발된 NF-κB의 활성화와 사이토카인 생성을 억제하며,⁸⁷⁾ palmatine는 염증반응과 세포자멸사를 억제함으로써 돌발성 간부전으로 인한 간 손상과 사망률을 감소시키는 것으로 보고되었다.⁸⁸⁾ 또한 BP(Benzo pyrene)로 유도된 간독성 쥐 모델에 대해 黃連 물 추출물의 투여는 BP에 의해 현저히 증가된 혈청 및 간의 AST, ALT, LDH, ALP 활성을 유의성 있게 감소시킨 것으로 연구되었다.⁸⁹⁾ 한편, berberine은 쥐 모델 실험에서 빌리루빈 농도를 조절하여 신생아 및 임산부의 황달 치료에 유효한 것으로 보고되었다.⁹⁰⁾ 이상에서 살펴본 바와 같이, 黃連은 간 효소 수치를 유의성 있게 낮추고 간 실질세포의 손상과 담즙 분비 이상의 간독성에 대해 우수한 보호 효과를 보였다(Table 6).

7) Antidiabetic effects

黃連의 알칼로이드 성분 중 특히 berberine은 제2형 당뇨병의 새로운 치료제로서 가능성을 주목받고 있는 것으로 보고된 바 있다.⁹¹⁾ Berberine의 유효성은 인슐린 분비를 증가시키며, 지방 및 근육조직에 의한 포도당 흡수를 향상시키는 반면, 腸으로부터 포도당 흡수를 방해하고 간세포에서의 포도당 생산을 억제하는 것으로 알려져 있다고 밝혔다.⁹²⁾ Berberine이 담즙 버퍼용액에서 쥐의 상부활차신경 및 가자미근을

배양하여 AMPK의 활성화 및 그와 관련된 검사를 한 결과, berberine은 인슐린 비의존성 포도당 수송 및 근육에너지 상태를 감소시킴으로 인해 골격근의 빠른/느린 수축에 있어 AMPK α1과 α2 활성을 모두 증가시켰다는 실험결과를 보였다.⁹³⁾ 또한 黃連 메탄올 추출물에 포함되어 있는 알칼로이드 성분들은 쥐 수정체 알도오스 환원효소(RLAR) 억제제로서 당뇨병 및 합병증 방지에 효과가 있으며,⁹⁴⁾ berberine과 palmatine도 억제제 가능성이 있는 것으로 연구되었다⁹⁵⁾(Table 7).

8) Other effects

Neuroprotective effects (cognitive acting effects)

黃連 메탄올 추출물을 쥐에게 투여한 실험에서 스코폴라민에 의해 유발된 학습 및 기억 결함을 개선하는데 효과가 있는 것으로 보고된 바 있다.⁹⁶⁾ 그리고 黃連 물 추출물은 인지기능의 지표가 되는 M1 binding site, glycine binding site 및 AChE를 저해하는 측면에서 유의성이 있거나 높은 활성을 보였으므로 퇴행성 뇌질환자의 뇌세포 활성화 촉진 및 퇴화 예방과 조절을 위한 인지기능 증강 소재로의 활용가치가 있음을 제시하고 있다.⁹⁷⁾

Gastrointestinal effects

黃連 물 추출물은 알코올로 유도된 쥐 실험에서 위산 분비를 억제하고 위장 점막으로부터 NO수준을 낮추며 SOD활성화를 감소시켜 위장장애에 대해 중요한 보호제로 작용한다고 연구된 바 있다.⁹⁸⁾

Pain relieving effects

Berberine은 모르핀에 의해 유발된 이동에 관한 민감성과 진통 관용성을 감소시키고 모르핀 부작용에 대해서도 berberine이 억제 효과를 가지는데, 이는 도파민과 NMDA 수용체계에 의해서 조정되는 것으로 연구되었다.⁹⁹⁾

Discharge phlegm effects

Berberine, curcumin 및 hesperidin은 기도의 goblet cell에 직접적으로 작용해 mucin 방출을 증가시키는데 이 결과를 바탕으로 만성 기도 질환 치료에 온화한 거담제로 활용될 가능성이 제시되고 있다.⁸⁾

Table 6. Hepatoprotective effects of Coptis Rhizoma

Components	Methods	Effects
Berberine	in vitro HepG2 cells	Acetaldehyde-induced NF- κ B activity to the induced proinflammatory cytokine production in HepG2 cells ⁸⁷⁾ The potential role of berberine in the treatment of ALD ⁸⁷⁾
	in vivo adult rat	Displacing effect of bilirubin from albumin by berberine ⁹⁰⁾ Treatment of jaundiced neonates and pregnant women ⁹⁰⁾
	in vivo SD rat	Hepatoprotective effects against CCl ₄ -induced hepatotoxicity ⁸⁶⁾
Palmitine	in vivo Male ICR mice	Inhibitory effect of the apoptosis of hepatocytes ⁸⁸⁾
Water extracts of CR	in vivo adult male SD rat	Hepatoprotective effect on acute liver injuries induced by CCl ₄ ⁴⁶⁾
	in vivo rat	Preventive effects on BP induced hepatotoxicity ⁸⁹⁾

CR : Coptis Rhizoma (黃連)
ALD : Alcoholic liver disease
SD rat : Sprague-Dawley rat
BP : Benzo pyrene

Table 7. Antidiabetic effects of Coptis Rhizoma

Components	Methods	Effects
Berberine	review	Increase of insulin secretion ⁹²⁾ Absorbent improvement of glucose at adipose tissue and muscle tissue ⁹²⁾
	in vitro rat epitrochlearis and soleus muscles	Increase activities of AMPK α 1 and α 2 ⁹³⁾ Increase of glucose metabolic activity in muscles ⁹³⁾
Methanol extracts of CR	in vivo RLAR	Preventive effects of diabetes and complications ⁹⁴⁾
	in vivo male SD rat(RLAR)	Using possibility of the RLAR inhibitor ⁹⁵⁾

CR : Coptis Rhizoma (黃連)
MSG : monosodium L-glutamate
RLAR : rat lens aldose reductase
SD rat : Sprague-Dawley rat

Table 8. Other effects of Coptis Rhizoma

Components	Methods	Effects
Berberine	in vivo Male ICR mice	Inhibitory effects of berberine against morphine induced locomotor sensitization and analgesic tolerance ⁹⁹⁾
	in vitro HTSE cell	Increase of mucin secretion directly operate in the mucin goblet cell of respiratory tract ⁸⁾ Using possibility of an expectorant ⁸⁾
Water extracts of CR	in vitro	Using possibility of the cognitive functional enhancive material for promote cell activity, atrophy prevention and regulation in the brain cell ⁹⁷⁾
	in vivo rat	Secretoinhibitory action of gastric acid ⁹⁸⁾ Decrease of NO level and SOD activity in gastric mucous membrane ⁹⁸⁾
	in vitro	Protective effects on the gastroenteric trouble ⁹⁸⁾ Increase of gingival fibroblast proliferation ¹⁰⁰⁾
Methanol extracts of CR	in vivo rat	Reinforcement effects on the learning and the cognitive function ⁹⁶⁾ Improvement effect on the defect of memory ⁹⁶⁾

CR : Coptis Rhizoma (黃連)
HTSE cell : hamster tracheal surface epithelial cell

Metocyte proliferation effects

치주 조직의 치유과정 및 재생과 관계있는 치은 섬유모세포의 활성화에 미치는 영향을 알아보기 위해 건강한 발치 치근에서 치은 조직을 떼어내어 세포를 배양하여 黃連 물 추출물을 첨가한 결과, 치은 섬유모세포의 증식이 증가되는 실험결과를 보였다¹⁰⁰⁾(Table 8).

2. Clinical Studies

黃連 임상 실험의 경우, 그 연구사례가 빈약하며 單味에 대한 연구보다는 복합제제에 대한 연구가 일부 진행되고 있다. 복합처방을 주로 하는 첩약의 경우, 單味の 효능과 각 單味 간 상호 효과의 연구가 필요하지만, 이와 함께 용량과 부작용에 관련된 임상 연구도 반드시 요구된다. 대만에서 실시된 임신 중과 산후 한약 복용에 대한 코호트 연구에서 24,200명을 대상으로 조사한 결과 전체 여성 중 33.6%가 임신 중에, 그리고 87.7%가 산후에 한약을 복용한 경험이 있는 것으로 나타났다.¹⁰¹⁾ 또한 임신 중 주로 복용한 單味는 珍珠粉, 黃連, 人蔘인데, 이는 黃連이 임신 중 복용에도 큰 부작용이 없다는 것을 경험적으로 보여준다. 그 외에도 초기 고혈압 치료에 있어서 黃連 법제 투약군(46례)과 牛黃 투여 대조군(26례)을 비교한 결과, 黃連 투약군에서 3~6시간 후 확인한 치료 효과를 보였다. 또한 좌심실 확장기능 및 심근 허혈의 개선 효과가 뚜렷하였으며, 이상지질단백혈증 및 이상혈당증을 바로 잡고, 혈액점성도를 감소시킴과 동시에 어떤 유해반응도 보이지 않아 안전한 것으로 보고되었다.¹⁰²⁾

3. Industrial Use

黃連의 산업적 이용과 관련한 연구는 미미한 실정이었으나 대부분 긍정적 결과가 도출되어 있다. 특히 한 연구에서는 黃連 구성성분인 berberine이 sodium nitrite와 함께 사용했을 때 clostridium spp.의 포자발아 억제에 상승효과가 나타남을 밝혀내어, 이에 육류

제품의 발색제나 방부제로 이용되는 sodium nitrite의 첨가량을 줄일 수 있음을 시사하고 있다.¹⁰³⁾ 이처럼 nitrite 등과 같은 독성이 있는 인공합성 보존제의 기피 현상이 두드러지고 있는 현 시점에서, 黃連과 같은 천연 항균성 물질에 대한 관심이 고조되고 있다 (Table 9).

1) Bath preparation

黃連에서 추출한 berberine, palmatine, coptisine은 항암제의 하나인 피리미딘 대사 길항제의 피부 투과도를 증가시키므로 친수성 투과제로 활용되고 있다. 이 세 가지 pre-berberine 타입의 알칼로이드는 피부에 극성 약물을 집중시키는 효능을 증가시키고 이에 따라 계면활성제와 유사하게 피부투과도를 높이는 것으로 나타나 입욕제로서의 활용 가능성을 보이는 것으로 연구되었다.¹⁰⁴⁾

2) Cosmetic products

黃連의 전자공여능, 유사활성, Xanthine oxidase 저해활성, Tiobarbituric acid reactive substances, Base skin softener의 응용 및 안정성 실험을 실시한 결과, 黃連 물 추출물에 비해 黃連 에탄올 추출물의 생리활성 효과가 대체로 큰 것으로 나타났으며 黃連 에탄올 추출물은 자유라디칼 소거능 뿐만 아니라 각종 생리활성 효과도 우수하여 화장품 산업에 이용될 수 있다고 보고된 바 있다.¹⁰⁸⁾

3) Natural microbial substance

黃連 물 추출물은 cDNA 암호화를 통해 재조합된 HPPD 분해효소를 형성함으로써 체초제로 작용할 것으로 기대되었고,¹⁰⁶⁾ berberine, palmatine, coptisine은 섭식저해 활성으로 인해 곤충을 통제할 수 있는 잠재적인 변인이 될 수 있어 살충제로서 활용 가능성을 보인 것으로 연구되었다.¹⁰⁵⁾ 그리고, 黃連 물 추출물을 오이, 호박, 고추, 상치에 처리하면 총 균수를 감소시켜 채소류의 신선도 유지에 긍정적인 작용을 하는 것으로도 조사되었다.¹⁰⁷⁾

Table 9. Industrial Use of Coptis Rhizoma

Components	Methods	Effects
methanol extracts of CR	-	The possibility of bath preparation by the increase of the skin absorption in metabolic antagonists of pyrimidine ¹⁰⁴⁾
	Hyphantria cunea larvae (흰불나방 유충)	The possibility of insecticide application by the feeding hindrance activity ¹⁰⁵⁾
Water extracts of CR	in vitro a HPPD from cultured Coptis japonica cells	The possibility of herbicide application by the recombinated HPPD decomposing enzyme formation through the cDNA encoding ¹⁰⁶⁾
	in vitro	Freshness maintenance effects by total cell number decrease of culinary plants ¹⁰⁷⁾
Ethanol extracts of CR	in vitro	The possibility of cosmetics use by free radicals erasing ability and a bioactive effects ¹⁰⁸⁾

CR : Coptis Rhizoma (黃連)
HPPD : 4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase

Table 10. Side effects and Toxicity of Coptis Rhizoma

Components	Methods	Effects
Water extracts of CR	in vitro & in vivo mouse	Dosages and cytotoxicity dependent at time ¹⁰⁹⁾
	in vivo mouse	Neurotoxic induction of highly-concentrated Coptidis Rhizoma ¹¹⁰⁾
Methanol extracts of CR	in vivo mouse	Morphine poisoning relaxation effects through the regulation of c-fos expression ¹¹²⁾
	in vivo rat	Dopamine action suppressant effects through the decrease of c-fos expression ¹¹³⁾

CR : Coptis Rhizoma (黃連)

4. Side effects and Toxicity

현재까지의 연구결과 黃連의 독성은 생체기능에 대한 알칼로이드, 특히 berberine의 약리학적 작용기전과 독성학적 반응이 상호 밀접하게 작용하는 것으로 알려져 있다. 알칼로이드가 풍부하게 함유된 黃連 추출물은 복용량과 시간에 의존하는 세포 독성을 보였으며, 특히 berberine이 주된 작용을 하는 것으로 연구되었다.¹⁰⁹⁾ 고농도의 黃連은 주광성, 옹크림, 안검하수, 무기력, 경련 및 행동 이상과 같은 신경독성을 유발할 뿐만 아니라 뇨중 bilirubin, urobilinogen, protein 그리고 glucose의 현저한 증가를 유발하여 간장, 담관, 신장의 기능장애도 일으킨다고 연구된 바 있다.¹¹⁰⁾ 그리고 임신초기 3개월 동안 黃連 복용과 선천성 기형의 특정군 위험 증가 사이 연관 가능성에 대한 증거가 발견되었으나 생약의 직접적인 독성 때문인지 아니면 오용이나 오염 또는 조절되지 않은 교란에 의한 것인지는 조사되지 않았던 것으로 보고되었다.¹¹¹⁾ 한편 黃連 메탄올 추출물은 모르핀을 주입한

쥐의 뇌에서 약물 중독의 지표로 사용되고 있는 c-Fos 발현이 조절되는 결과를 보여, 모르핀 중독 완화 효과가 있는 것으로 연구되었다.¹¹²⁾ 또한 黃連 메탄올 추출물은 중뇌변연계의 표적부위인 측핵과 선조체에서 강화 작용 및 보상 작용의 주요 신경전달물질인 도파민의 작용을 억제시켜 보행성 활동량 및 신경활성의 지표인 c-Fos 발현을 감소시켰는데, 이는 黃連이 코카인과 같은 중독성 약물의 치료제로 가능성이 있음을 의미한다고 보고하였다.¹¹³⁾(Table 10).

고찰

黃連은 苦寒한 성미로 淸熱燥濕하여 解毒의 效能을 가지는 대표적인 한약재이며, 내과적 치료와 함께 외과적 치료에도 활용되고 있다.¹⁾ 그러나 현재 근거 중심 의학에 대한 요구가 높아지면서, 한의계에서도 한약재를 천연물 의약품으로 인정받기 위한 임상적 안전성에 대한 다방면의 연구 결과가 요구되고 있는 실정이다.¹¹⁴⁾ 이에 본 연구에서는 黃連의 임상적 안전

성 및 활용범위를 알아보기 위하여 황련에 대한 선행 연구들을 검색하여 다음과 같이 분석하였다.

黃連은 iNOS 및 COX-2 유전자의 발현을 억제시키거나, TNF- α 생성 억제 또는 IL-12 생성 유도를 통해 항염 효과를 보임을 알 수 있었다.³⁾ 또한 사람 폐암세포에서는 IL-1 β 와 TNF- α 생성을 억제하는 효과 등도 보고되어 있으며, 염증매개물질인 NO, PGE2, proinflammatory cytokine 등의 생성을 억제하거나 조절하여 항염 효과를 나타내기도 한다.³⁾ 이처럼 黃連은 항염 효능을 가지는 대표 한약재로서 여러 보고들에 의해 그 효능이 충분히 입증되어 그 활용 가치가 크다고 하겠다. 이러한 항염 효과와 함께, 黃連은 강한 항균 작용을 가지고 있음도 여러 연구에서 보고되어 있다.²¹⁾ 이를 대표하는 구성 성분은 berberine인데, 특히 위장 내 세균과 대장 내 감염에 대해 강한 항균력이 있어 위염 증상 개선과 함께 위장 및 대장 내 발효를 개선시키고, 대장균에 의한 장내 가스 생성 방지에도 도움이 됨을 알 수 있었다.²¹⁾ 뿐만 아니라 치아우식증을 유발하는 *S. mutans*의 성장과 산 생성 및 균체 부착 등의 억제에도 효과가 있음이 보고된 바 있다.²²⁾

추가로 黃連은 간암,⁴⁸⁾ 혈액세포암,^{49),50)} 유방암,^{48),49)} 대장암,⁵³⁾ 위암,^{53),56)} 폐암, 난소암, 피부암⁵⁵⁾ 등의 다양한 암세포주에 대해 강한 항암 효과를 보이고 있었으며 동물의 용모막과 혈관 내피세포 모델에서는 혈관 생성 억제 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.⁵¹⁾ 이를 통해 黃連이 세포주기 차단, 신생혈관 생성 억제, DNA복제 저해 및 세포자멸사 유도 등의 다양한 기전을 통해 종양 세포의 성장과 증식을 억제하고 있음을 알 수 있었다. 그 구성성분 중 berberine은 간암, 혈액세포암, 유방암 등 다양한 암세포주에 대해 항암 효과를 보이는 것으로 연구되었고,^{53),54)} coptisine은 세포 주기 중 G1과 G2/M기를 이중으로 차단하여 세포 증식을 억제하였다.⁴⁾ 그러나 완전한 종양 억제 효과는 전체 黃連 추출물을 사용할 때 더 우수한 것으로 보고되었다.⁴⁹⁾ 뿐만 아니라 黃連 추출물은 수산화 라디칼과 초과산화물의 생성 및 적혈구의 용혈, 지질의 과산화 과정을 억제하고 수산화 라디칼을 제거하는 효과가 있음이 보고되기도 하였다.⁵⁾ 특히, 黃連 구성 성분 중 isoquinoline alkaloid는 그 구조적 특징에 의해 수산화 라디칼과 제1철 이온이 매개된 산화적 병

리 과정을 차단하는 항산화적 효과가 있으며, 이러한 berberrubine과 coptisine의 수산화 라디칼 제거 능력은 기존 항산화제인 trolox보다 강력한 것으로 연구 조사되었다.⁷⁰⁾

이외에도 黃連의 심혈관계 효과,⁷³⁾ 간 보호 효과,⁶⁾ 항당뇨 효과⁹¹⁾는 각각의 질환 치료에 있어 임상적으로 유용한 가능성을 제시하고 있는데, 특히 berberine의 약리적 작용에 관한 연구는 黃連의 다른 alkaloid 성분에 비해 활발한 것으로 조사되었다. berberine은 고지혈증, 부정맥 및 심부전, 죽상동맥경화증 등 심혈관계 질환은 물론 제2형 당뇨병, 간독성 예방 및 간손상 경감의 새로운 치료제로서 활용 가능성이 주목받고 있다.⁷⁵⁾ 따라서 berberine의 보다 정확한 약리기전 및 생리 활성 작용 등에 대한 추가적 연구와 검증이 절실히 요구되는 한편 berberine에 대한 독성학적 반응도 보고되어 있다는 점에서 berberine의 복용량 및 시간 의존적 세포 독성에 대한 보다 자세한 연구도 뒤따라야 할 것으로 생각된다. 또 다른 임상적 효능으로, 黃連 alkaloid 및 黃連 혼합 추출물이 콜레스테롤 및 지질 축적을 억제하여 고지혈증, 관상동맥 질환 등의 치료와 조절에 효과가 있는 것으로 연구되었다.⁷⁷⁾ 하지만 정확하게 黃連의 어떤 성분이 작용하는지에 대한 연구는 거의 이루어지지 않고 있어 각 성분별 적정 농도에서의 약리효능에 대한 분석적인 접근이 필요한 것으로 보인다.

이러한 黃連의 주 효능 이외의 기타 효능으로, 인지기능 강화,⁹⁵⁾ 위장관 보호 효과,⁹⁷⁾ 진통 효과,⁹⁸⁾ 뮤신 방출 증가,⁸⁾ 치은 섬유모세포 증식 효과¹⁰⁰⁾ 등이 보고되고 있으며 黃連의 산업적 이용과 관련하여 입욕제,¹⁰⁴⁾ 화장품,¹⁰⁵⁾ 살충제¹⁰⁶⁾로서의 개발 가능성이 긍정적으로 전망되고 있다. 그러나 관련 연구가 부족한 실정으로 이들 효능의 객관화에는 보다 많은 연구가 선행되어야 할 것으로 판단된다.

이상에서 조사된 黃連 관련 연구들을 살펴보면, 구성 성분 각각의 뛰어난 효능이 있음을 확인할 수 있다. 그러나 한의학적 이용에 있어 유념해야 할 점은 黃連이 몇 가지의 단일 성분으로 추출해서 사용되는 것이 아니라 黃連 자체로 이용된다는 것이다. 이것은 몇몇 유효 성분에 관한 연구뿐만 아니라 黃連에 포함된 여러 다른 성분들의 상호 작용, 나아가서는 첩약의 임상 효능에서 黃連이 어떤 영향을 미치는지 밝혀

내야 함을 의미한다. 현재 유통되는 의약품의 경우 각 구성 성분 사이의 화학 반응에 기초하여 그 효과를 사전에 계산하여 제조되어진다. 그러나 경험적으로 사용되어진 한약재의 경우 내재된 성분 사이의 상호 작용을 밝혀낸다는 것은 다소 어려운 일이다. 따라서 약리적 기전을 밝혀내는 동시에, 많은 임상 실험을 통해 그 효과를 좀 더 객관화 시킬 필요가 있다. 이에 본 연구에서는 Pubmed를 비롯한 각종 검색엔진을 통해 黃連과 그 구성 성분에 관한 국내 및 해외 연구 결과들을 검색하여 이를 'Active components', 'Experimental studies', 'Clinical studies', 'Side effects/Toxicity', 'Industrial Use' 등의 다양한 측면에서 종합 및 분석하였다. 黃連과 黃連의 주요 구성 성분들인 berberine, coptisine, epiberberine, palmatine, jatrorrhizine, magnoflorine, worenine 등은 다양한 실험 연구를 통해 항균, 항염 및 항암 작용이 있음을 알 수 있었다. 이를 바탕으로 黃連은 피부염증이나 화농증 등에도 다용되고 있으며 항산화 작용, 항바이러스 작용, 심혈관계 작용 및 항당뇨 기능도 보고되어 있다. 하지만 본 연구를 통해 자료를 조사하는 과정에서, 임상시험 분야에는 黃連 내지 黃連 구성 성분을 단독으로 사용한 예는 거의 찾아볼 수 없었으며, 임상 연구의 수가 부족하였고 진행된 연구 역시 내용면에서는 다소 빈약하여, 향후 黃連 등 한약재 임상 연구를 더욱 활성화시키기 위해서는 무엇보다 공통되고 명확한 임상연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구를 통해 黃連이 다양한 활성을 가지고 있음을 알았으며, 앞으로 이러한 활성이 적극적으로 임상 현장에서 활용되기 위해 黃連 및 黃連 구성 화합물이 인체에 작용하는 기전을 명확히 밝히는 것이 중요할 것으로 생각되며, 앞으로 한의학이 해결해야 할 가장 큰 숙제 또한 이 부분이라고 생각한다.

결론

본 연구에서는 黃連의 약리 작용에 관한 기존 연구들을 고찰해본 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다. 黃連의 항염 효능은 여러 보고들에 의해 그 효능이 입증되었고 강한 항균 작용까지 존재한 것으로 밝혀져 위장 내 세균과 대장 내 감염에 대해 강한 항균력이 위장관 내 염증 개선에 많은 도움을 주는

것으로 밝혀졌다. 또한 黃連은 세포주기 차단, 신생혈관 생성 억제, DNA복제 저해 및 세포자멸사 유도 등의 다양한 기전을 통해 종양 세포의 성장과 증식을 억제하는 것으로 연구되었으며, 黃連 추출물의 경우에는 수산화 라디칼을 제거하는 효과가 존재하였으며, 특히 berberrubine과 coptisine의 수산화 라디칼 제거 능력은 기존 항산화제인 trolox보다 강력한 것으로 보고되었다. 이러한 黃連의 임상적 유용의 가능한 분야로는 심혈관계 효과, 간 보호 효과, 항당뇨 효과가 보고되어 있으며, 이외에도 인지기능 강화, 위장관 보호 효과, 진통 효과, 무신 방출 증가, 치은 섬유모세포 증식 효과 등의 결과가 연구되었다. 또한, 이러한 임상적 활용뿐만 아니라 입욕제, 화장품, 살충제 등과 같은 산업적 응용에도 활용될 수 있음이 보고되었다.

감사의 글

본 연구는 2011년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

참고문헌

1. 전국한의과대학 공동교재편찬위원회. 본초학. 서울:영림사. 2008: 218-20.
2. Shin HS, You HK, Song KB. Effects of Rhizoma Coptidis on Cellular Activity and IL-6 Production of LPS-treated Periodontal Ligament Cells. Journal of Wonkwang dental Research institute. 1997;7(1):177-91.
3. 山原條二. 황련 및 그의 함유성분의 중추억제 작용. Berberine형 알칼로이드의 행동약리학적 연구(제1판), 日藥理誌. 1976:899-908.
4. Tang J, Feng Y, Tsao S, Wang N, Curtain R, Wang Y. Berberine and Coptidis rhizoma as novel antineoplastic agents: a review of traditional use and biomedical investigations. J Ethnopharmacol. 2009;126(1):5-17.
5. Liu F, Ng T. Antioxidative and free radical scavenging activities of selected medicinal herbs. Life

- Sci. 2000;66(8):725-35.
6. Ye X, Feng Y, Tong Y, Ng K, Tsao S, Lau G et al. Hepatoprotective effects of *Coptidis rhizoma* aqueous extract on carbon tetrachloride-induced acute liver hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharmacol.* 2009;124(1):130-6.
 7. Hong Y, Hui S, Chan T, Hou J. Effect of berberine on regression of pressure-overload induced cardiac hypertrophy in rats. *Am J Chin Med.* 2002;30(4):589-99.
 8. Lee C, Lee J, Seok J, Hur G, Park Y, Seol I et al. Effects of baicalein, berberine, curcumin and hesperidin on mucin release from airway goblet cells. *Planta Med.* 2003 ;69(6):523-6.
 9. Park YK, Lee KY. Anti-inflammatory effect of chloroform fraction of *Coptidis rhizoma* on the production of inflammatory mediators from LPS-stimulated BV2 microglial cells. *The Korea Journal of Herbology.* 2007;22(4):109-116.
 10. Li B, Shang J, Zhou Q. [Study of total alkaloids from *Rhizoma Coptis Chinensis* on experimental gastric ulcers]. *Chin J Integr Med.* 2005;11(3):217-21.
 11. Lu J, Liu Y, Li M, Li B, Xu Y. [Protective effects and its mechanisms of total alkaloids from *rhizoma Coptis chinensis* on *Helicobacter pylori* LPS induced gastric lesion in rats]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2007;32(13):1333-6.
 12. Lee SK, Lee I, Shin SH, Kim EY, Shin BC. Effects of *Coptidis Rhizoma* on the Anti-inflammation and Motor Recovery in Photothrombotic Brain Infarction Model in Rats. *The Korea Journal of Herbology.* 2009;24(1):179-189.
 13. Jung HW, Park YK. Inhibitory effects of *Coptidis Rhizoma* on the LPS-induced production of nitric oxide and TNF- α in mouse macrophage cells. *The Korea Journal of Herbology.* 2006;21(2):165-173.
 14. Jung HW, Park YK. Effects of subfractions of *Coptidis Rhizoma* extract on the nitric oxide production in LPS-stimulated BV2 microglial cells. *The Korea Journal of Herbology.* 2007;22(2):73-8.
 15. Park E, Rhee H, Jung H, Ju S, Lee Y, Lee S et al. Antiinflammatory effects of a combined herbal preparation (RAH13) of *Phellodendron amurense* and *Coptis chinensis* in animal models of inflammation. *Phytother Res.* 2007;21(8):746-50.
 16. Yoon KR, Kim YJ, Lee E, Lee JM. Anti-inflammatory Effect of *Coptidis Rhizoma*. *The Korea Journal of Herbology.* 2009;24(3):79-86.
 17. Lee YA, Hong SJ, Lee SH, Park EK, Kim KS, Han CS et al. Original Articles : Anti-inflammatory Effects of the *Coptis chinensis* Extract. *The Journal of Kyung Hee University Medical Center.* 2007;23(1):21-9.
 18. Cuéllar M, Giner R, Recio M, Máñez S, Ríos J. Topical anti-inflammatory activity of some Asian medicinal plants used in dermatological disorders. *Fitoterapia.* 2001 Mar;72(3):221-9
 19. Park YK, Jung HW, Kim CM, Choi JS, Kim YS. Effects of Berberine on the production of inflammatory mediators from LPS-stimulated BV2 microglial cells. *The Korea Journal of Herbology.* 2007;22(4):117-125.
 20. Zhang Q, Piao XL, Piao XS, Lu T, Wang D, Kim SW. Preventive effect of *Coptis chinensis* and berberine on intestinal injury in rats challenged with lipopolysaccharides. 2011;49(1):61-9.
 21. Cho J, Kim A, Park M. Lignans from the rhizomes of *Coptis japonica* differentially act as anti-inflammatory principles. *Planta Med.* 2001;67(4):312-6.
 22. Cho J, Park J, Yoo E, Yoshikawa K, Baik K, Lee J, et al. Inhibitory effect of lignans from the rhizomes of *Coptis japonica* var. *dissecta* on tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells.

- Arch Pharm Res. 1998;21(1):12-6.
23. Cho J, Baik K, Yoo E, Yoshikawa K, Park M. In vitro antiinflammatory effects of neolignan woorenosides from the rhizomes of *Coptis japonica*. J Nat Prod. 2000 ;63(9):1205-9.
 24. Lee G, Ha J, Min K, Nakagawa H, Tsurufuji S, Chang I, et al. Inhibitory effects of Oriental herbal medicines on IL-8 induction in lipopolysaccharide-activated rat macrophages. Planta Med. 1995;61(1):26-30.
 25. Sin KH, An DK, Woo ER, Park HK, Lee JS, Yun WS. A study on extraction efficiency of berberine in *Coptidis rhizoma*. J. Kor. Analytical Sci. 1997;10(2):83-91.
 26. Jang GH, An BY, Oh SH, Choi DS, Kwon YJ. Anticariogenic effects of *Coptis chinensis* Franch Extract. Kor. J. Food Sci. Technol. 2000;32(6): 1396-1402.
 27. Chen Q, Chen N, Wang S. [Experimental study of R plasmid eliminating action of *Coptis chinensis* on *E. coli*]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1996;16(1):37-8.
 28. Yang L, Singh M, Yap E, Ng G, Xu H, Sim K. In vitro response of *Blastocystis hominis* against traditional Chinese medicine. J Ethnopharmacol. 1996;55(1):35-42.
 29. Park H, Kim M, Jeon B, Kim T, Kim Y, Ahn J, et al. Antimalarial activity of herbal extracts used in traditional medicine in Korea. Biol Pharm Bull. 2003 ;26(11):1623-4.
 30. Lee JJ, Kim SH, Chang BS, Lee JB, Huh CS, Kim TJ, et al. The Antimicrobial Activity of Medicinal Plants Extracts against *Helicobacter Pylori*. Korean journal of food science and technology. 1999;31(3):764-70.
 31. Doh ES. Antifungal activity of *Anemarrhena asphodeloides*, *Phellodendron amurense* and *Coptis japonica* Extracts against Welsh-onion *Alternaria Leaf Spot*(*Alternaria porri*). JOURNAL OF NATURAL SCIENCE. 1998;7(1):29-39.
 32. Kim KJ, Jeon BH, Woo WH. Effects of *Coptidis Rhizoma* on the growth and pH of *Streptococcus Mutans* 10449. Korean Journal of Oriental Medical Pathology. 1993;8(1):111-8.
 33. Choi IW, Jung CH, Park YK. Anticariogenic Activities of Various Plant Extracts. Korean journal of food science and technology. 2003;35(6): 1221-5.
 34. Cha JY, Ha SE, Sim SM, Park JK, Chung YO, Kim HJ, et al. Antimicrobial Effects of Ethanol Extracts of Korea Endemic Herb Plants. Journal of Life Science. 2008;18(2):228-33.
 35. Oh DH, Ham SS, Park BK, Ahn C, Yu JY. Antimicrobial Activities of Natural Medicinal Herbs on the Food Spoilage or Foodborne Disease Microorganisms. Korean journal of food science and technology. 1998;30(4):957-963.
 36. Schinella G, Tournier H, Prieto J, Ríos J, Buschiazzo H, Zaidenberg A. Inhibition of *Trypanosoma cruzi* growth by medical plant extracts. Fitoterapia. 2002;73(7-8):569 -75.
 37. Kim YH, Lee JJ, Sung YC, Leem AH, Song MK. Inhibition of HIV-1 Replication by Extract of *Coptis chinensis*. Biomolecules & Therapeutics. 1995;3(2):111-5.
 38. Doh ES. Antifungal Activity of *Coptis japonica* Root-stem Extract and Identification of Antifungal Substances. Korean Journal of Plant Resources. 1999;12(4):260-8.
 39. Bae JH. Antimicrobial Effect of *Plagiorhegama dubium* Extracts on Food-borne Pathogen. The Korean Journal of Food and Nutrition. 2005; 18(1):81-7.
 40. Paik SB, Chung I. Effect of Medicinal Plant Extracts on Apple Storage Diseases. Plant Pathology Journal. 1997;13(1):57-62.
 41. Ji YJ, Lee JW, Lee IS. Antimicrobial Effect of Medicinal Plants against Methicillin-Resistant

- Staphylococcus aureus (MRSA). Journal of Life Science. 2007;17(3):412-9.
42. Yu H, Kim K, Cha J, Kim H, Lee Y, Choi N, et al. Antimicrobial activity of berberine alone and in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Med Food. 2005;8(4):454-61.
 43. Chae S, Jeong I, Choi D, Oh J, Ahn Y. Growth-inhibiting effects of Coptis japonica root-derived isoquinoline alkaloids on human intestinal bacteria. J Agric Food Chem. 1999;47(3):934-8.
 44. Jia F, Zou G, Fan J, Yuan Z. Identification of palmatine as an inhibitor of West Nile virus. Arch Virol. 2010;155(8):1325-9.
 45. Yan D, Jin C, Xiao X, Dong X. Antimicrobial properties of berberines alkaloids in Coptis chinensis Franch by microcalorimetry. J Biochem Biophys Methods. 2008 ;70 (6):845-9.
 46. Jang GH, Ahn BY, Oh SH, Choi DS, Kwon YJ. Anticariogenic effects of Coptis chinensis Franch Extract. Korean journal of food science and technology. 2000;32(6):1396-402.
 47. Choe HS, Kim IC, Lee JS, Jo ML, Seo CH, Park SI. Antibacterial Activities of Hot-water and Ethyl Alcohol Extracts of Medicinal Herbs on Fish Pathogenic Bacteria. The Korean Society of Fish Pathology. 2004;17(1):39-55.
 48. Auyeung K, Ko J. Coptis chinensis inhibits hepatocellular carcinoma cell growth through non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene activation. Int J Mol Med. 2009;24(4):571-7.
 49. Lin C, Ng L, Hsu F, Shieh D, Chiang L. Cytotoxic effects of Coptis chinensis and Epimedium sagittatum extracts and their major constituents (berberine, coptisine and icariin) on hepatoma and leukaemia cell growth. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004; 31(1-2):65-9.
 50. Ma C, Shen S, Huang D, Chang H, Wu J. Growth inhibition and induction of apoptosis in U937 cells by Coptis chinensis extract. J Food Sci. 2008;73(6):127-33.
 51. Wang S, Zheng Z, Weng Y, Yu Y, Zhang D, Fan W, et al. Angiogenesis and anti-angiogenesis activity of Chinese medicinal herbal extracts. Life Sci. 2004;74(20) :2467-78.
 52. Kang J, Liu J, Wang J, He C, Li F. The extract of huanglian, a medicinal herb, induces cell growth arrest and apoptosis by upregulation of interferon-beta and TNF-alpha in human breast cancer cells. Carcinogenesis. 2005;26(11):1934-9.
 53. Li X, Motwani M, Tong W, Bornmann W, Schwartz G. Huanglian, A chinese herbal extract, inhibits cell growth by suppressing the expression of cyclin B1 and inhibiting CDC2 kinase activity in human cancer cells. Mol Pharmacol. 2000 Dec;58(6):1287-93.
 54. Lee MJ, Park JW, Kim YJ, Oh JS, Kim JK, Choi DY. Nitrite Scavenging Activity of Water-Extract from Scutellaria baicalensis Georgi. and Coptis chinensis Franch.. J Korean Oriental Medical Pathology. 2000;14(2):108-17.
 55. Min Y, Yang M, Lee K, Kim K, Choi S, Lee K. Protoberberine alkaloids and their reversal activity of P-gp expressed multidrug resistance (MDR) from the rhizome of Coptis japonica Makino. Arch Pharm Res. 2006;29(9):757-61.
 56. Park H, Kim Y, Leem K, Park S, Seo J, Kim H, et al. Coptis japonica root extract induces apoptosis through caspase3 activation in SNU-668 human gastric cancer cells. Phytother Res. 2005;19(3):189-92.
 57. Chi C, Chang Y, Chao T, Chiang S, P'eng F, Lui W, et al. Flowcytometric analysis of the effect of berberine on the expression of glucocorticoid receptors in human hepatoma HepG2 cells. Life Sci. 1994;54(26):2099-107.
 58. Jin L, Liao H, Zhang M, Liu Q, Wang Y. [Effect

- of berberine on the differentiation and apoptosis of K562 cell line]. *Zhong Yao Cai*. 2009;32(3):384-8.
59. Kim J, Yu J, Ko E, Lee K, Song A, Park S, et al. The alkaloid Berberine inhibits the growth of Anoikis-resistant MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines by inducing cell cycle arrest. *Phytomedicine*. 2010;17(6):436-40.
60. Liang K, Yin S, Ting C, Lin S, Hsueh C, Chen C, et al. Berberine inhibits platelet-derived growth factor-induced growth and migration partly through an AMPK-dependent pathway in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 2008 ;590(1-3):343-54.
61. Lin H, Liu T, Lui W, Chi C. Up-regulation of multidrug resistance transporter expression by berberine in human and murine hepatoma cells. *Cancer*. 1999;85(9) :1937-42.
62. Liang K, Ting C, Yin S, Chen Y, Lin S, Liao J, et al. Berberine suppresses MEK/ERK-dependent Egr-1 signaling pathway and inhibits vascular smooth muscle cell regrowth after in vitro mechanical injury. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(6):806-17.
63. Tanabe H, Suzuki H, Mizukami H, Inoue M. Double blockade of cell cycle progression by coptisine in vascular smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol*. 2005;70(8):1176-84.
64. Wang X, Xu L, Peng J, Liu K, Zhang L, Zhang Y. In vivo inhibition of S180 tumors by the synergistic effect of the Chinese medicinal herbs *Coptis chinensis* and *Evodia rutaecarpa*. *Planta Med*. 200;75(11):1215-20.
65. Dong L, Shi H, Ji G, Wu D. Effects of *Coptis chinensis* and *Evodia rutaecarpa* water extract on DMH-induced precancerous lesion of colon. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2010;35(9):1185-8.
66. Kobayashi Y, Yamashita Y, Fujii N, Takaboshi K, Kawakami T, Kawamura M, et al. Inhibitors of DNA topoisomerase I and II isolated from the *Coptis* rhizomes. *Planta Med*. 1995;61(5):414-8.
67. Schinella G, Tournier H, Prieto J, Mordujovich de Buschiazzo P, Ríos J. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. *Life Sci*. 2002;70(9):1023-33.
68. Song L, Chen K, Zhu J. The effect of *Coptis chinensis* on lipid peroxidation and antioxidases activity in rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1992 ;12(7) :421-3.
69. Choi JL, Shin GJ, Lee WC, Moon IS, Jung SH. Suppression of Reactive Oxygen Species Production by Water-extracts of *Coptidis Rhizoma* Enhances Neuronal Survival in a Hypoxic Model of Cultured Rat Cortical Cells. *J Korean Life Science*. 2008;18(3):311-7.
70. Kim YJ, Lee MJ, Park JW, Kim JK, Choi DY, Kim CH. Antioxidant Activity of Water-extract from *Coptis chinensis* Franch.. *Korean J. Life Science*. 2000;10(3):241-6.
71. An BJ, Lee JT, Lee CE, Kim JH, Son JH, Kwak JH, et al. A Study on physiological activities of *Coptidis Rhizoma* and application for cosmetic ingredients. *J Korean Herbology*. 2005;20(3):83-92
72. Jang M, Kim H, Kang K, Yokozawa T, Park J. Hydroxyl radical scavenging activities of isoquinoline alkaloids isolated from *Coptis chinensis*. *Arch Pharm Res*. 2009;32(3):341-5.
73. Lau C, Yao X, Chen Z, Ko W, Huang Y. Cardiovascular actions of berberine. *Cardiovasc Drug Rev*. 2001;19(3):234-44.
74. Liang K, Ting C, Yin S, Chen Y, Lin S, Liao J, et al. Berberine suppresses MEK/ERK-dependent Egr-1 signaling pathway and inhibits vascular smooth muscle cell regrowth after in vitro mechanical injury. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(6):806-17.
75. Wu M, Wang J, Liu LT. Advance of studies on anti-atherosclerosis mechanism of berberine. *Chin J Integr Med*. 2010;16(2):188-92.

76. Lin N, Gao X, Li J, Zhu J. [Influence of huan-glian and berberine on the erythrocytic osmotic fragilitas of experimental glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in rats]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 1998;23(9):562-4, back cover.
77. Abidi P, Chen W, Kraemer F, Li H, Liu J. The medicinal plant goldenseal is a natural LDL-lowering agent with multiple bioactive components and new action mechanisms. *J Lipid Res*. 2006;47(10):2134-47.
78. Yuan L, Tu D, Ye X, Wu J. Hypoglycemic and hypocholesterolemic effects of *Coptis chinensis* franch inflorescence. *Plant Foods Hum Nutr*. 2006;61(3):139-44.
79. Ro HS, Ko WK, Kim OJ, Park KK, Cho YW, Park HS. Antihyperlipidemic Activity of *Scutellaria baicalensis* Georg., *Coptidis japonica* Makino and *Rheikoreanum* Nakai on Experimental Hyperlipidemia in Rats. *Journal of Korean Pharmaceutical Sciences*. 1996;26(3):215-9.
80. Yuan Z, Zhu L, Pang H, Shan Z, Wang S, Gao Y, et al. [Protective action of effective components of Huanglian Jiedu decoction on hypoxia and reoxygenation injury in cultured rat cerebral microvascular endothelial cells]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2007;32(3):249-52.
81. Yotsumoto H, Yanagita T, Yamamoto K, Ogawa Y, Cha J, Mori Y. Inhibitory effects of oren-gedoku-to and its components on cholesteryl ester synthesis in cultured human hepatocyte HepG2 cells: evidence from the cultured HepG2 cells and in vitro assay of ACAT. *Planta Med*. 1997;63(2):141-5.
82. Sekiya N, Kogure T, Kita T, Kasahara Y, Sakakibara I, Goto H, et al. Reduction of plasma triglyceride level and enhancement of plasma albumin concentration by Oren-gedoku-to administration. *Phytomedicine*. 2002;9(5):455-60.
83. Park YK, Jung HW, Kim CM, Choi JS, Kim YS. Effects of Berberine on the production of inflammatory mediators from LPS-stimulated BV2 microglial cells. *The Korea Journal of Herbology*. 2007;22(4):117-25
84. Lin N, Gao X, Li J, Zhu J. [Influence of huan-glian used in combination with huangqin and gancao on the erythrocytic osmotic fragilitas of experimental glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in rats]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 1998;23(10):630-2, inside back cover.
85. Tan Y, Kamal MA, Wang ZZ, Xiao W, Seale JP, Qu X. Chinese herbal extracts (SK0506) as a potential candidate for the therapy of the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(7):297-305.
86. Feng Y, Siu KY, Ye X, Wang N, Yuen MF, Leung CH, et al. Hepatoprotective effects of berberine on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. *Chin Med*. 2010 Sep 18;5:33.
87. Hsiang C, Wu S, Cheng S, Ho T. Acetaldehyde-induced interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha production is inhibited by berberine through nuclear factor-kappaB signaling pathway in HepG2 cells. *J Biomed Sci*. 2005;12(5):791-801.
88. Lee WC, Kim JK, Kang JW, Oh WY, Jung JY, Kim YS, et al. Palmatine attenuates D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(1):222-8.
89. Yoon SH, Ha H, Seo MJ. Effect of *Coptis Rhizoma* on Benzo (a) pyrene-Induced Hepatotoxicity. *KOR. J. Environ. Toxicol*. 1993;8(1):31-35.
90. Chan E. Displacement of bilirubin from albumin by berberine. *Biol Neonate*. 1993;63(4):201-8.
91. Affuso F, Mercurio V, Fazio V, Fazio S.

- Cardiovascular and metabolic effects of Berberine. *World J Cardiol.* 2010;2(4):71-7.
92. Hui H, Tang G, Go V. Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chin Med.* 2009;4:11.
93. Ma X, Egawa T, Kimura H, Karaike K, Masuda S, Iwanaka N, et al. Berberine-induced activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase and glucose transport in rat skeletal muscles. *Metabolism.* 2010;59(11):1619-27.
94. Jung H, Yoon N, Bae H, Min B, Choi J. Inhibitory activities of the alkaloids from *Coptidis Rhizoma* against aldose reductase. *Arch Pharm Res.* 2008;31(11):1405-12.
95. Lee H. Rat lens aldose reductase inhibitory activities of *Coptis japonica* root-derived isoquinoline alkaloids. *J Agric Food Chem.* 2002;50(24):7013-6.
96. Hsieh M, Peng W, Wu C, Wang W. The ameliorating effects of the cognitive-enhancing Chinese herbs on scopolamine-induced amnesia in rats. *Phyther Res.* 2000;14(5):375-7.
97. Kang JS, Kang SK, Kim HS. Preparation and Characteristics of Bread by Medicinal Herb Composites with Cognitive Function. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition.* 2009;38(9):1131-8.
98. Li B, Liu H, Pan Y, Jiang Q, Shang J, Wan X, et al. [Protective effects of total alkaloids from rhizoma *Coptis chinensis* on alcohol-induced gastric lesion in rats]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2006;31(1):51-4.
99. Yoo J, Yang E, Cho J, Lee J, Jeong S, Nah S, et al. Inhibitory effects of berberine against morphine-induced locomotor sensitization and analgesic tolerance in mice. *Neuroscience.* 2006;142(4):953-61.
100. Yoo HG. Effect of *Rhizoma coptidis* and *Centella asiatica* extracts on human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontal & Implant Science.* 1996;26(3):681-8.
101. Chuang C, Chang P, Hsieh W, Tsai Y, Lin S, Chen P. Chinese herbal medicine use in Taiwan during pregnancy and the postpartum period: a population-based cohort study. *Int J Nurs Stud.* 2009;46(6):787-95.
102. Li Y. A clinical study on haunglian fire-purging mixture in treatment of 46 cases of primary hypertension. *J Tradit Chin Med.* 2005;25(1):29-33.
103. Shin HK, Choi WH, Li ST, Choi KS, Kim JB. Isolation and Identification of Spore Germination Inhibitory Substance from *Coptis chinensis* Franch and its Inhibitory Effect on Spore Germination. *Korean J. OF FOOD SCI. RESOUR.* 1994;14(1):21-7.
104. Namba T, Sekiya K, Toshinal A, Kadota S, Hatanaka T, Katayama K, et al. [Study on baths with crude drug II.: the effects of *coptidis rhizoma* extracts as skin permeation enhancer]. *Yakugaku Zasshi.* 1995;115(8):618-25.
105. Park I, Lee H, Lee S, Park J, Ahn Y. Antifeeding activity of isoquinoline alkaloids identified in *Coptis japonica* roots against *Hyphantria cunea* (Lepidoptera: Arctiidae) and *Agelastica coerulea* (Coleoptera: Galerucinae). *J Econ Entomol.* 2000;93(2) :331-5.
106. Liang Y, Minami H, Sato F. Isolation of herbicide-resistant 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase from cultured *Coptis japonica* cells. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008 ;72(11):3059-62.
107. Park WP, Cho SH. Treatment of Korean Medical Herb Extracts Affects the Quality Characteristics of Vegetables. *Journal of the Korean Society of Post-Harvest Science & Technology of Agricultural Products.* 1999;6(3):276-80.
108. An BJ, Lee JT, Lee CE, Kim JH, Son JH, Kwak JH, et al. A Study on Physiological Activities of *Coptidis Rhizoma* and Application for Cosmetic Ingredients. *Korean journal of herbology.* 2005;20(3):83-92.

109. Ma B, Ma Y, Shi R, Wang T, Zhang N, Wang C, et al. Identification of the toxic constituents in *Rhizoma Coptidis*. *J Ethnopharmacol*. 2010;128(2):357-64.
110. Ma JY, Seung HJ, Joo HJ, Kim IR, Hwang KH, Jung KY. Acute Toxicity Study on *Coptidis Rhizoma* in Mice. *Journal of toxicology and public health*. 1999;15(1):103-7.
111. Chuang C, Doyle P, Wang J, Chang P, Lai J, Chen P. Herbal medicines used during the first trimester and major congenital malformations: an analysis of data from a pregnancy cohort study. *Drug Saf*. 2006;29(6):537-48.
112. Lee S, Song D, Jang C. Effects of *Coptis japonica* on morphine-induced conditioned place preference in mice. *Arch Pharm Res*. 2003 Jul;26(7):540-4.
113. Lee BB, Hahm DH, Lee HJ, Shim IS. Effect of *Coptidis Rhizoma* on repeated cocaine - induced behavioral sensitization and Fos - like immunoreactivity in the brain of the rats. *Korean J. Biological and Physiological Psychology*. 2001; 13(1):57-69.
114. 정상현, 박진호. 천연물 의약품의 현황과 전망. 서울:한국보건산업진흥원. 2006;2:14-23.