

## 한약재의 Cytochrome P450 결합관련 안전성에 관한 연구

유다영, 우홍정, 김영철  
경희대학교 한의과대학 간계내과학교실

### A Study on the Affinity of Some Medicinal Herbs to Two Cytochrome P450 Subfamilies, CYP3A4 and CYP2D6

Da-young Yoo, Hong-jung Woo, Young-chul Kim  
Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung-Hee University

#### ABSTRACT

**Objectives** : This study was performed to investigate the metabolic site of some medicinal herbs in the liver associated with CYP (Cytochrome P450).

**Methods** : Cytochrome P450 is the major enzymes involved in drug metabolism and bioactivation. CYP3A4 and CYP2D6, the major CYP isoforms in humans, catalyse the major proportion of drugs available on the market. Scintillation proximity assay (SPA) is often used in studies to identify compounds that inhibit CYP3A4 and CYP2D6. 28 herbal extracts and radioisotopes were attached competitively to SPA beads, and followed by measuring the remaining radioisotopes in the medium. Erythromycin and dexamethasone, inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6, were used as controls respectively.

**Results** : Most of the 28 herbal extracts showed dose-dependent affinity to the CYP3A4 while some of the herbs showed affinity to the CYP2D6.

**Conclusions** : These results suggest that most of the 28 herbal extracts are metabolized safely in the liver, combined with CYP3A4 and CYP2D6.

**Key words** : herbal medicine, cytochrome P450 3A4, cytochrome P450 2D6

## 1. 서론

현대에는 약물의 막대한 사용과 화학적으로 복잡한 약물의 사용으로 인하여 약물복용에 의한 간손상의 빈도가 급속도로 높아지고 있다. 특히 한국에서는 한방과 양방으로 이원화된 의료체제로 인하여, 상용양약과 한약, 민간요법, 건강기능식품 등

을 동시에 복용하게 되는 경우가 빈번하기 때문에 한약의 안전성은 오래전부터 매우 중요한 쟁점 중의 하나로 논의되어 왔다<sup>1</sup>.

한약은 상용양약에 비해서 상대적으로 안전하다고 알려져 있으나<sup>2</sup>, 그 동안 국내 의학계에서는 한약 혹은 민간요법 복용으로 인한 것으로 추정되는 간손상 증례 보고들이 있어왔고<sup>3,4</sup>, 급성 독성간염이나 약인성 간손상의 원인물질 중에서 한약이 상당한 비율을 차지함으로써 한약 복용이 간에 유해할 수 있다고 주장하는 연구들도 많았다<sup>5-7</sup>. 그러나 이러한 연구의 상당수가 초록으로만 발표되었고, 후향적인 의무기록 분석이라는 본질적 제한점을 가

· 교신저자: 김영철 서울시 동대문구 회기동 1번지  
경희의료원 한방병원 간계내과학교실  
TEL: 02-958-9122 FAX: 02-958-9120  
E-mail: yckim@khu.ac.kr

· 이 논문은 2014년도 경희대학 대학원 한의학 석사학위 논문임.

지며, 원인이 되는 물질의 분류나 원인산정법 적용이 정확하지 못했음이 지적되기도 했다<sup>8</sup>.

또한 국외의 연구에서는 한약이 상대적으로 안전하고, 보통의 한약 복용이 간기능에 나쁜 영향을 끼치지 않는다는 견해가 대부분이었고<sup>2,9,10</sup>, 한방 의료기관의 여러 임상연구에서는 한약이 간손상을 일으키는 경우가 드물다고 보고하고 있으며<sup>11,12</sup>, 한약이 오히려 간질환에 대한 치료 효과가 있다는 증례들도 보고되고 있다<sup>13,14</sup>.

간은 우리 몸에서 약물과 호르몬의 대사, 분비를 통해 약물의 해독에 관여하며<sup>15</sup>, 화학물질이나 식물 유래제, 약물, 독소 등의 경구 섭취, 비경구적 투여 또는 흡입 후에 구조적 및 기능적인 손상을 받기가 쉽다<sup>16</sup>. 많은 약물들은 체내 흡수 후 간세포에 존재하는 내망세포계(endoplasmic reticulum)의 cytochrome P450(CYP)이라는 효소군에 의해 신체외로의 제거를 위한 대사과정을 거치는데<sup>17</sup>, CYP중 적은 range를 차지하는 CYP1A2 및 CYP2E1은 약물에 의한 간독성 및 발암성과 관련이 깊은 것으로 밝혀지고 있고<sup>17</sup>, 대부분의 약물들이 CYP중에서 가장 많은 range를 차지하는 CYP3A4와 CYP2D6에서 안전하게 대사되는 점에 착안하여<sup>18</sup>, 한약재 또한 CYP3A4나 CYP2D6와 결합력이 강할 경우 그 안전성이 입증된다고 판단하였고 상용하는 28종의 한약재를 이용하여 CYP 결합관련 안전성에 관한 연구를 진행하였다.

## II. 방 법

### 1. 재 료

#### 1) 약 재

본 실험에 사용한 28종의 한약재는 대한약전 및 대한약전의 한약규격주해<sup>19</sup>에 근거하여 경희대부속 한방병원에서 엄선한 것을 구입하여 사용하였다 (Table 1).

Table 1. List of Used Herbal Medicines in Study.

Korean name	Scientific name	Number
감국 (甘菊)	<i>Chrysanthemum indicum</i>	PS-1
감초 (甘草)	<i>Glycyrrhiza uralensis Fischer</i>	PS-2
강활 (羌活)	<i>Angelica koreana L.</i>	PS-3
계지 (桂枝)	<i>Cinnamomum cassia Blume</i>	PS-4
구기자 (枸杞子)	<i>Lycium chinense Miller</i>	PS-5
당귀 (當歸)	<i>Angelica gigas Nakai</i>	PS-6
독활 (獨活)	<i>Aralia continentalis Kitagawa</i>	PS-7
두충 (杜沖)	<i>Eucommia ulmoides Oliver</i>	PS-8
마황 (麻黃)	<i>Ephedra sinica Stapf.</i>	PS-9
만형자 (蔓荊子)	<i>Vitex rotundifolia L.</i>	PS-10
목과 (木瓜)	<i>Chaenomeles sinensis Koehne</i>	PS-11
목향 (木香)	<i>Aucklandia lappa Decne.</i>	PS-12
박하 (薄荷)	<i>Mentha arvensis L.</i>	PS-13
방풍 (防風)	<i>Saposhnikovia divaricata Schiskin</i>	PS-14
백복령 (白茯苓)	<i>Poria cocos Wolf.</i>	PS-15
백작약 (白芍藥)	<i>Paeonia albiflora</i>	PS-16
백지 (白芷)	<i>Angelica dahurica Bentham et Hooker</i>	PS-17
생지황 (生地黃)	<i>Rehmannia glutinosa var. purpurea</i>	PS-18
오약 (烏藥)	<i>Lindera aggregata</i>	PS-19
우슬 (牛膝)	<i>Achyranthes japonica</i>	PS-20
원두충 (元杜沖)	<i>Eucommiae cortex (roasted)</i>	PS-21
육계 (肉桂)	<i>Cinnamomum cassia Blume</i>	PS-22
인삼 (人蔘)	<i>Panax ginseng C. A. Meyer</i>	PS-23
죽여 (竹茹)	<i>Phyllostachys nigra Munro var. henosis Stapf</i>	PS-24
창출 (蒼朮)	<i>Atractylodes japonica</i>	PS-25
천궁 (川芎)	<i>Cnidium officinale</i>	PS-26
향부자 (香附子)	<i>Cyperus rotundus</i>	PS-27
황기 (黃芪)	<i>Astragalus membranaceus</i>	PS-28

#### 2) 검액의 조제

각각의 약재 50 g을 증류수 500 ml에 2시간씩 전탕하여 200 ml로 농축 및 동결 건조하였고 본

시료를 10 mg/ml, 1 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.01 mg/ml 및 0.001 mg/ml의 농도로 증류수에 녹여 본 실험에 사용하였다.

### 3) 시약 및 기구

CYP2D6 P450<sup>[14C]</sup> SPA activity assay kit와 CYP3A4 P450<sup>[3H]</sup> SPA competition binding assay kit는 Amersham Biosciences사(UK), Beckman liquid scintillation analyzer는 Long Island Scientific사(NY, USA), scintillation cocktail는 Sigma사(MO, USA)를 사용하였고, 기타 pipette tips, plates 등 plastic ware는 SPL사(한국) 제품을 사용하였다.

## 2. 방법

### 1) CYP3A4의 상호작용 연구

한약재를 이용한 실험에 앞서 CYP3A4와 반응하는 약물과의 상호작용 양상을 살펴보기 위해 대조 양약으로 erythromycin을 사용한 실험을 먼저 진행하였다. Erythromycin을 10 mg/ml, 1 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.001 mg/ml, 0.0001 mg/ml로 농도 차이를 두고 희석하여 방사성 동위원소와 CYP3A4에 경쟁적으로 결합시켜 erythromycin의 농도에 따라 남아있는 방사선 동위원소의 양을 측정하였다. 실험과정을 간략히 기술하면, 96 well plate에서 multichannel pipet으로 sample 20  $\mu$ l를 넣고 baculosome을 0.2 mg/ml의 농도로 제작하여 각 well에 20  $\mu$ l를 넣는다. 방사성 동위원소를 20  $\mu$ l에 약 22000 cpm이 되도록 조절하여 [3H]7 $\alpha$ -Ethinylestradiol을 assay buffer에 1:250의 비율로 희석하여 20  $\mu$ l씩 넣어준다. NADPH를 0.8 mg/ml로 만들어 20  $\mu$ l씩 넣어주고 37  $^{\circ}$ C에서 2시간 배양시킨 후 SPA bead 40  $\mu$ l를 넣어준다. Plate shaker로 5분 동안 흔든 뒤 실온에서 16시간 동안 배양시킨다. Scintillation cocktail 300  $\mu$ l에 실험용액 85  $\mu$ l를 bead가 올라오지 않도록 조심스럽게 넣어주고 마지막으로 측정하였다. 각각의 28종 한약재 시료에 대해서도 같은 방법으로 실험을 진행하였다.

### 2) CYP2D6의 상호작용 연구

한약재를 이용한 실험에 앞서 CYP2D6와 반응하는 약물과의 상호작용 양상을 살펴보기 위해 대조 양약으로 dexamethason을 사용한 실험을 먼저 진행하였다. Dexamethason을 10 mg/ml, 1 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.001 mg/ml, 0.0001 mg/ml로 농도 차이를 두고 희석하여 방사성 동위원소와 CYP2D6에 경쟁적으로 결합시켜 dexamethason의 농도에 따라 남아있는 방사선 동위원소의 양을 측정하였다. 실험과정을 간략히 기술하면, 96 well plate에서 multichannel pipet으로 sample 25  $\mu$ l를 넣고 baculosome을 0.2 mg/ml의 농도로 제작하여 각 well에 25  $\mu$ l를 넣는다. 방사성 동위원소를 25  $\mu$ l에 약 22000 cpm이 되도록 조절하여 넣고 15분간 배양시킨다. NADPH를 0.8 mg/ml로 만들어 25  $\mu$ l씩 넣어주고 37  $^{\circ}$ C에서 2시간 배양시킨 후 SPA bead 50  $\mu$ l를 넣어준다. plate shaker로 5분 동안 흔든 뒤 실온에서 16시간 동안 배양시킨다. Scintillation cocktail 300  $\mu$ l에 실험용액 100  $\mu$ l를 bead가 올라오지 않도록 조심스럽게 넣어주고 마지막으로 측정하였다. 각각의 28종 한약재 시료에 대해서도 같은 방법으로 실험을 진행하였다.

## III. 결과

### 1. CYP3A4

#### 1) 대조 양약을 이용한 상호작용 분석

대조 양약으로 erythromycin을 10 mg/ml, 1 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.001 mg/ml, 0.0001 mg/ml로 농도로 희석하여 농도의존적인 저하를 확인하였다(Fig. 1).

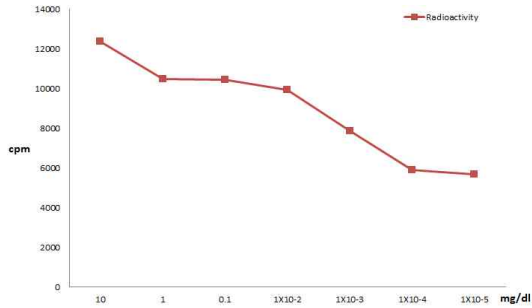


Fig. 1. Change of radioisotopes according to the concentration of erythromycin.

Remaining radioisotopes in the media were reduced in a dose dependent manner.

## 2) 28종의 약재 분석 결과

대부분의 약재가 erythromycin과 비슷한 정도의 반응량을 보여 한약재의 경우는 CYP3A4를 대부분 유도할 가능성이 있음을 나타내었다(Fig. 2).

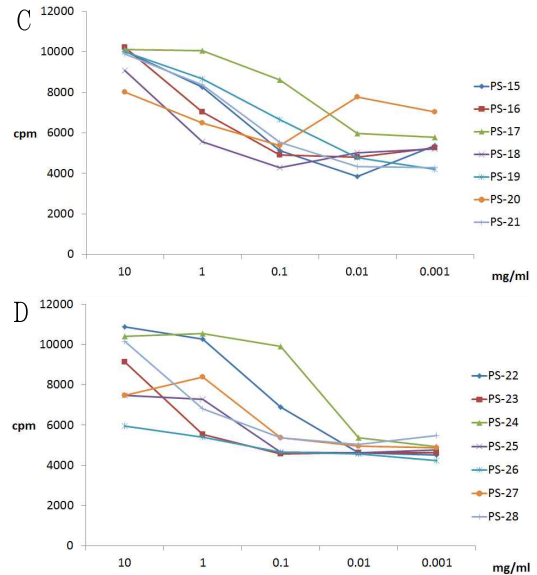
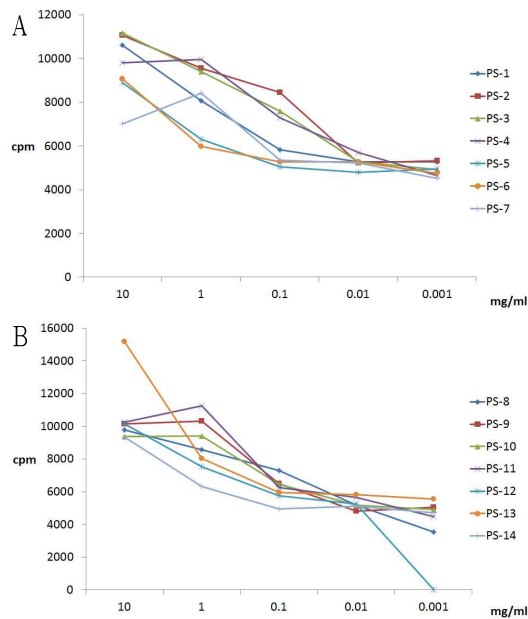


Fig. 2. Changes of radioisotopes according to the concentration of the herbal medicines concerning CYP3A4.

A : PS-1~7, B : PS-8~14, C : PS-15~21, D : PS-22~28

## 2. CYP2D6

### 1) 대조 양약을 이용한 상호작용 분석

대조 양약으로 dexamethason을 10 mg/ml, 1 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.001 mg/ml, 0.0001 mg/ml, 0.00001 mg/ml의 농도로 희석하여 농도 의존적인 저하를 확인하였다(Fig. 3).

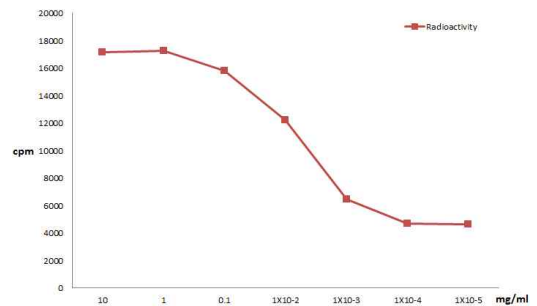


Fig. 3. Change of radioisotopes according to the concentration of dexamethason.

Remaining radioisotopes in the media were reduced in a dose dependent manner.

2) 28종의 약재 분석 결과  
 강활(PS-3), 계지(PS-4), 마황(PS-9), 모과(PS-11),  
 백지(PS-17)는 모두 1 mg/ml보다 작은 농도에서  
 IC<sub>50</sub>을 나타내어 강한 상호작용 가능성을 나타내었다  
 (Fig. 4).

concentration of the herbal medicines  
 concerning CYP2D6.

A : PS-1~7, B : PS-8~14, C : PS-15~21, D :  
 PS-22~28

#### IV. 고찰 및 결론

선조들은 오래 전부터 한약으로 각종 간질환을  
 치료해왔고, 그 치료 처방과 경험들은 동의보감을  
 비롯한 한의학 서적과 각종 의안에 기록되어 전해  
 오고 있다. 또한 현대의 임상연구에서도 간염을 비  
 롯한 간질환에 대해 한약이 효과가 있다는 증례보  
 고들<sup>13,14</sup>과 生肝健脾湯, 茵陳五苓散, 生肝湯, 柴胡清  
 肝湯 등 많은 처방에 대한 연구가 이루어져 한약  
 처방이 간질환 치료에 유효한 효과가 있음이 검증  
 되고 있다<sup>11</sup>.

그러나 한방과 양방의 이원화된 국내의 의료체  
 계로 인하여 한약으로 인한 간손상 문제에 대해서  
 계속 논란이 있어왔고, 국내의 양방의학계에서 강  
 등<sup>5</sup>, 이 등<sup>6</sup>, 신 등<sup>20</sup>은 급성 간손상의 원인물질에서  
 한약 혹은 민간약제 복용이 상당한 비율을 차지한  
 다는 논문들을 보고하기도 하였다. 하지만 이와는  
 다르게 국외의 연구에서는 한약이 상대적으로 안  
 전하고 보통의 한약 복용이 간기능에 나쁜 영향을  
 끼치지 않는다는 견해가 많았고<sup>2,9,10</sup>, 한방 의료기관  
 에서의 여러 임상연구에서는 한약이 간손상을 일  
 으키는 경우가 드물다고 보고하고 있다<sup>11,12</sup>. 또한  
 입원환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 한약만  
 사용한 경우와 한약과 양약을 병용한 경우 한약만  
 사용한 경우가 상대적으로 안전했음을 보고하고  
 있고<sup>21</sup>, 입원환자에게 한약과 양약을 병용투여한 후  
 향적 연구에서는 연구대상이 되었던 892명의 환자  
 중 0.56%만이 약인성 간손상에 해당되었고, 간손상  
 에 대한 임상증상도 경미하여 한약과 양약의 병행  
 사용도 비교적 안전하다고 보고하고 있다<sup>22</sup>.

이러한 한약의 안전성에 대한 연구는 그동안 단  
 미 한약재 혹은 복합방에 대해 동물실험 위주로

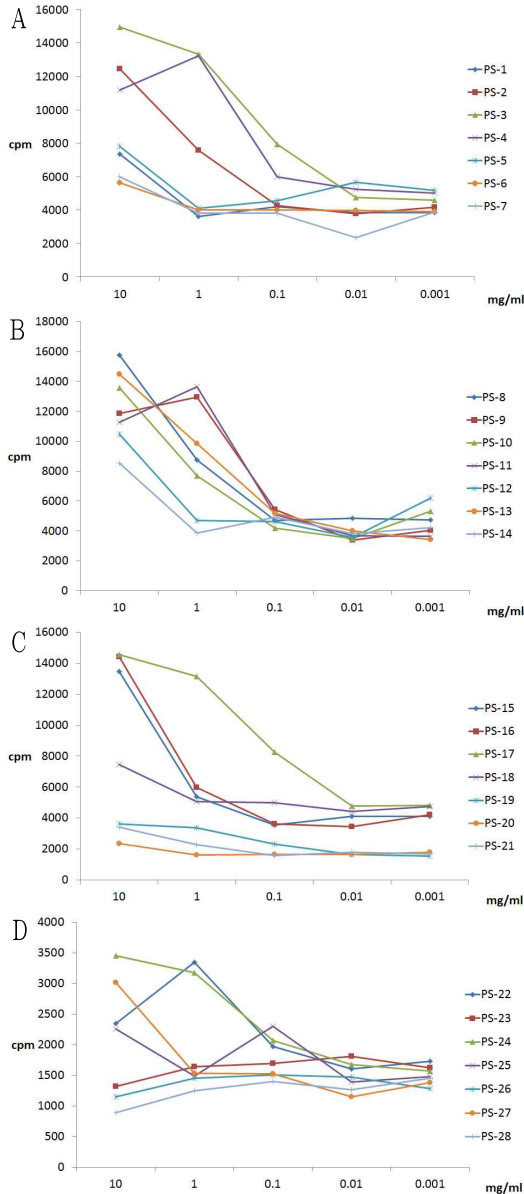


Fig. 4. Changes of radioisotopes according to the

진행되어 왔고, 임상에서는 입원환자를 대상으로 한 관찰연구가 주로 시행되어 왔으나 한약재의 간 대사 기전과 관련된 연구는 부족한 실정이어서 한약재의 CYP 결합관련 안전성에 대한 연구를 진행하게 되었다.

Cytochrome P450(CYP)은 steroid hormones, fatty acids, prostaglandins과 같은 내인성 물질 및 외인성 물질(특히 약물)의 산화적 대사(oxidative metabolism)에 관여함으로써 이들 물질이 소변이나 담즙으로 쉽게 배설될 수 있도록 친수성 물질로 전환시키는 헴(heme)을 함유한 효소군을 일컬으며 모든 식물과 동물에서 발견된다<sup>23</sup>. 최근까지 체내에는 57종의 CYP 동위효소가 발견된 것으로 알려져 있으며<sup>24</sup>, 그 중 대표적으로 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A(이는 다시 CYP3A4, 5, 6로 세분되나 세 효소들의 기질은 대부분 겹친다) 등의 효소가 대부분의 약물들을 대사시키는 것으로 알려져 있다<sup>25</sup>. 이 중 CYP1A2나 CYP2E1은 CYP중 적은 range를 차지하지만 약물에 의한 간독성 및 발암성과 관련이 있다. Carbon tetrachloride, nitrosamine 및 polycyclic aromatic carbon과 같은 간독성을 유발하는 물질들이 인체 내에서 독성을 나타내기 위해서는 간세포내에 존재하는 CYP에 의해, 특히 CYP1A1/CYP1A2 또는 CYP2E1 등에 의하여 이들 물질의 활성화를 통한 독성 활성물질의 생성으로 독작용을 나타낸다고 알려져 있다<sup>26,27</sup>. 이러한 활성과정을 통해 만들어지는 활성산소물질(reactive oxygen species, ROS)들은 단백질 또는 지방에 부착하거나 불포화지방산으로부터 수소원자를 제거함으로써 지방과산화(lipid peroxidation)을 통한 간손상 또는 암발생에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>28-30</sup>. 이에 반해 CYP중 가장 넓은 range를 차지하는 CYP3A4와 CYP2D6는 임상에서 안전하게 사용되고 있는 약물 중 가장 많은 종류의 약물대사와 관련된 효소로, CYP3A4의 경우 임상 약물의 50%이상의 약물대사와 관련하고, CYP2D6의 경우 임상 약물 중 약 30%에 해

당하는 약물 대사와 관련된다<sup>18</sup>(Fig. 5). 따라서 한약재가 CYP중 가장 넓은 range를 차지하는 CYP3A4나 CYP2D6와 반응하여 대사될 경우 CYP 결합과 관련한 안전성 입증에 도움이 된다고 판단하였다.

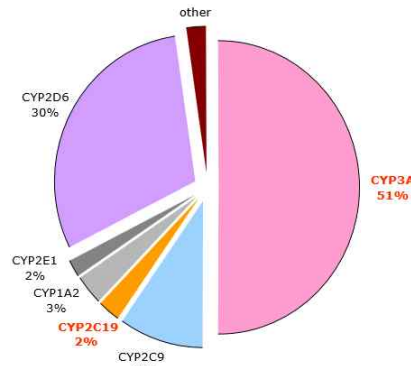


Fig. 5. Percentage of drugs metabolized by each of CYPs.

CYP3A4의 NADPH-P450 reductase의 활동은 CYP3A4의 기질 결합부위에 직접적으로 결합하는 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol에 의해 억제된다는 것이 입증되어 왔다. Scintillation Proximity Assay(SPA)는 Amersham Biosciences에서 개발한, CYP3A4와 CYP2D6 기질결합부위에 경쟁적으로 붙는 결합 화합물을 식별하는 분석 방법이다. 이 분석방법에서 [3H]7 $\alpha$ -Ethinylestradiol은 NADPH의 존재하에 CYP3A4와 직접 결합하기 때문에 test 시약이 CYP3A4와 반응하는 것을 억제할 수 있다. 따라서 competitive binding assay로 CYP3A4 baculosomes에 방사성 동위원소인 [3H]7 $\alpha$ -Ethinylestradiol과 test 시약을 경쟁적으로 결합시켜 대사되는 정도를 측정하는 방법을 사용하였다. 본 실험은 [3H]7 $\alpha$ -Ethinylestradiol가 CYP3A4와 결합하는 정도를 [3H]7 $\alpha$ -Ethinylestradiol와 baculosome의 결합형이 SPA bead에 결합하는 것을 이용하여 SPA bead에 있는 동위원소의 방사능을 측정하여 결합 정도를 알아보는 실험이나 실제 기계값이 비싸 구입이 불가능하기 때문에 SPA bead에 붙어있는 동위원소와 용액 내에 남아있는

동위원소의 비율은 경쟁적 길항제인 경우 일정할 것이라는 가정을 이용하여 SPA bead 대신에 용액 내의 동위원소의 비율을 측정하여 결과를 산출하였다. 이에 따라 28종의 한약재 시약을 농도차이를 두고 SPA beads에서 각각  $[3H]7\alpha$ -Ethinylestradiol 와 경쟁적으로 결합시킨 후 남아있는 방사성 동위원소의 양을 측정하여 농도에 따라 한약재가 CYP3A4 와 얼마나 결합하는가를 살펴보았다.

또한 검사방법의 신뢰성을 확보하기 위하여 대표적인 CYP3A4 inhibitor로 알려진 erythromycin 을 한약재를 대신한 test시약으로 이용하여 선행연구를 시행한 결과 erythromycin의 농도에 따른 방사성 동위원소양의 저하를 확인할 수 있었다. 28종의 한약재를 이용한 실험결과 대부분의 한약재에서 erythromycin과 같은 양상으로 농도 의존적으로 남아있는 방사성 동위원소의 양이 줄어드는 경향성을 확인할 수 있었는데, 이는 대부분의 한약재가 erythromycin과 마찬가지로 CYP3A4에 반응한다는 것을 보여준다. 특히 28종의 한약재 중 감국(PS-1), 감초(PS-2), 강황(PS-3), 두충(PS-8), 목향(PS-12), 박하(PS-13), 백지(PS-17), 오약(PS-19), 원두충(초)(PS-21), 육계(PS-22), 천궁(PS-26) 등의 약물들은 뚜렷한 농도의존적 저하를 보였다.

CYP2D6의 가장 특징적인 기질(substrates)은 formaldehyde와 dextrophan 형태로 대사되는 dextromethorphan이다. SPA에서 dextromethorphan은 CYP2D6에 대사되어  $[14C]$ formaldehyde으로 만들어진다.  $[14C]$ formaldehyde는 test시약과 경쟁적으로 SPA bead에 붙기 때문에 CYP2D6에 대사되는 정도에 따라 SPA bead에 붙는 동위원소의 양이 달라지게 되므로, 28종의 한약재 시약을 농도차이를 두고 방사성 동위원소와 CYP2D6에 경쟁적으로 결합시킨 후 남아있는 동위원소의 양을 측정하여 농도에 따라 한약재가 CYP2D6와 얼마나 결합하는가를 살펴보았다. 본 kit의 실험 방법은 CYP3A4에서와 같은 방법으로 측정하여 결과를 산출하였다.

CYP2D6 선행연구의 경우 CYP2D6 inhibitor로

dexamethason을 사용하였는데, 결합능 분석 결과 dexamethason의 농도에 따른 방사성 동위원소양의 저하를 확인할 수 있었다. 28종의 한약재를 이용한 실험결과 CYP2D6의 경우 CYP3A4와는 달리 몇몇의 약재에 대해서만 농도 의존적인 반응을 보였다. 특히 강황(PS-3), 계지(PS-4), 마황(PS-9), 모과(PS-11), 백지(PS-17)는 모두 1mg/ml보다 작은 농도에서  $IC_{50}$ 을 나타내어 강한 상호작용 가능성을 나타내었다.

한약재가 간 기능에 미치는 영향은 여러 가지로 접근하여 알아볼 수 있다. 본 연구는 그 중에서 간의 대사 효소에 대한 유도 작용에 대한 접근으로 한약재가 CYP3A4와 CYP2D6에 얼마나 결합하는가를 통하여 한약재의 안전성에 대한 연구에 기초 자료를 마련하고자 시행하였다. 연구 결과 28종의 한약재 대부분이 CYP3A4와 반응하고 몇몇의 약재는 CYP2D6에도 반응하여 실험에 사용된 한약재 대부분이 간에서 안전하게 대사되는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 본 연구에서는 실험에 사용된 한약재의 수가 적어 연구의 범위가 제한적이었고, 한약의 경우 임상에서는 대부분 복합방을 사용하는 면에 있어서 향후 더 많은 종류의 한약재와 복합방에 대한 연구가 시행되어야 할 것으로 보인다.

## 참고문헌

1. 윤영주, 신병철, 이명수, 조성일, 신우진, 박희준, 등. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향 : 국내 문헌에 대한 체계적 고찰. 대한한방내과학회지 2009; 30(1):153-72.
2. Schiano TD. Hepatotoxicity and complementary and alternative medicines. *Clin Liver Dis* 2003; 7(2):453-73.
3. 조재철, 이현경, 최재원, 이영상, 정영화, 서동진. 한약 하수오(Ho-Shou-Wu) 복용 후 발생한 급성 간염 1예. 대한내과학회지 1999;56(6):753-6.
4. 서재석, 이경훈, 느릅나무 달인 물 복용후 발생한 급성 간염과 급성신부전 1예. 전북의대논문

- 집 2000;24(2):197-201.
5. 강선형, 김정일, 정경혜, 고헌훈, 고평곤, 황세웅, 등. 급성 독성간염 159예의 임상적 고찰. *대한간학회지* 2008;14:483-92.
  6. 이승환, 이석, 황호인, 염상민, 윤경원, 조석, 등. 최근 10년간 광주 전남지역에서 발생한 약인성 간손상의 임상적 고찰. *대한간학회지* 2007;13(3s):s109.
  7. 서영호, 조성범, 주영은, 김현수, 최성규, 유종선, 등. 한약 및 건강식품에 의한 간손상 환자의 임상적 분석. *대한간학회지* 2001;7(2s):s95.
  8. 윤영주, 신병철, 이명수, 조성일, 박재현, 이혜정. 약인성 간손상의 원인물질에 관한 국내연구의 체계적 고찰. *대한한의학회지* 2009;30(2):30-45
  9. Pittler MH, Ernst E. Systematic Review : hepatotoxic events associaed with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:451-71.
  10. MacPherson H, Liu B. The safety of Chinese herbal medicine : A pilot Study for a national survey. *J Altern Complement Med* 2005;11(4):617-26.
  11. 정한수, 정희, 김태식, 증례를 통해 본 한약투여가 간질환 환자의 간손상에 미치는 영향. *대한한방내과학회지* 2000;21(2):349-54.
  12. 윤여광, 유재연, 한성수, 구분수, 주입산. 장기간의 한약 투여가 간기능에 미치는 영향에 대한 임상적 고찰. *대한한방성인병학회지* 2002;8(1):30-4.
  13. 김병운. 만성간염 3,136례에 대한 임상분석과 생간건비탕의 치료효과. *대한한의학회지* 1993;14(1):216-23.
  14. 이용연, 송기철, 최병렬, 서상훈, 유화승, 최우진, 등. 가미청간산을 투여한 알콜성 간질환 환자 25례에 대한 임상보고. *대한한방내과학회지* 2001;22(4):613-9.
  15. 이은형, 김상현, 박상은, 송수진, 서창운, 이용태, 등. 한약과 양약의 병용치료를 통한 약인성 간손상 치험례 1례. *동의생리병리학회지* 2007;21(1):285.
  16. 천진홍, 민상연, 김장현. 한약인성 간손상의 원인 산정법으로 도입된 진단 척도(Modified RUCAM scale)에 대한 임상적 고찰. *대한한방소아과학회지* 2008;22(3):84, 89.
  17. 김경아, 이지숙, 박희준, 김진우, 김창주, 심인섭, 등. 인체 간 Microsome에서의 우슬 추출물의 Cytochrome P450약물 대사효소에 대한 억제작용. *대한한의학회지* 2003;24(2):40-6.
  18. Hiroshi I, Yasuhiro T, Tepy U, Shigetoshi K, Akira H, Tadashi W. Inhibition of human liver microsomal CYP3A4 and CYP2D6 by extracts from 78 herbal medicines. *J Trad Med* 2004;21:42-50.
  19. 지형준 외. *대한약전 및 대한약전의 한약규격주해*. 제 2개정. 서울: 한국메디칼인텍스사; 1998, p. 61-2, 65-6, 68-9, 87-8, 117-8, 164-6, 185-6, 193-4, 205-7, 207-8, 220-1, 229-31, 239-40, 246-8, 263-5, 286-7, 269-70, 272-3, 341-2, 442-3, 461-2, 483-5, 550-1, 573-4, 575-7, 658-9, 688-90.
  20. 신성재, 안상훈, 김희만, 김자경, 김병창, 이재현, 등. 한국인에서 전격성 간부전의 임상적 특징 및 예후인자. *대한간학회지* 2004;10(4):298-307.
  21. Jeong TY, Park BK, Cho JH, Kim YI, Ahn YC, Son CG. A prospective study on the safety of herbal medicines, used alone or with conventional medicines. *J Ethnopharmacol* 2012;143(3):884-8.
  22. Kim NH, Jung HY, Cho SY, Park SU, Park JM, Ko CN. Liver enzyme abnormalities during concurrent use of herbal and conventional medicines in Korea: A retrospective study. *Phytomedicine* 2011;18:1208-13.
  23. Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases. *Mol Interv* 2003;3(4):194-204.
  24. 김경임, 김승희, 박지은, 채한정, 최지선, 신완



- 균, 등. 약물대사효소의 유전적 다형성 및 임상적 응용. *한국임상약학회지* 2006;16(2):155-64.
25. 임동석. 약물 상호작용의 이해. *대한의사협회지* 2006;49(1):78-85.
26. Gonzalez FJ. The molecular biology of cytochrome P450s. *Pharmacol Rev* 1988;40:243-88.
27. Guengerich FP. Analysis and characterization of enzymes. In: Hayes, A.W.(Ed.), *Principles and Methods of Toxicology*. New York: Raven Press; 1984, p. 1259-313.
28. Brattin WJ, Glende EA Jr, Recknagel RO. Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J Free Radic Biol Med* 1985; 1(1):27-38.
29. Recknagel RO, Glende EA Jr, Dolak JA, Waller RL. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmacol Ther* 1989;43(1):139-54.
30. Williams AT, Burk RF. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury. *Semin Liver Dis* 1990;10(4):279-84.