

HepG2 세포에서 알로에 베라 추출물에 의한 염증성 사이토카인 분비

†김 일 낭

울산과학대학교 식품영양과

Secretion of Inflammatory Cytokines by *Aloe vera* Extract in HepG2 Cells

†Ilrang Kim

Dept. of Food and Nutrition, Ulsan College, Ulsan 682-715, Korea

Abstract

Recently, cases of *Aloe vera* induced-toxic hepatitis have been reported. However, the precise inflammatory effects of *Aloe vera* extract have not been clearly elucidated yet. In this study, the inflammatory effects and the mechanism of 70% ethanolic *Aloe vera* extract on liver were evaluated by *in vitro* assays using human hepatoma HepG2 cells. Cell viability was investigated using MTT assay at 0.001~100 µg/mL of *Aloe vera* extract. To evaluate inflammatory effect of the *Aloe vera* extract, the secretion of pro-inflammatory cytokine Interleukin 8 (IL-8) and Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) were detected. *Aloe vera* extract did not induce cell death at concentrations of 0.001~100 µg/mL. However, *Aloe vera* extract significantly increased the IL-8 secretion by 15.7~25.8% and the M-CSF secretion by 36.6~61.5% at the same concentrations. These results indicate that *Aloe vera* extract shows an inflammation-related mild hepatotoxicity than a severe toxicity such as cell death and this hepatitis is mediated by the secretion of inflammatory cytokine IL-8 and M-CSF.

Key words: *Aloe vera*, HepG2, inflammation, hepatitis, cytokine

서 론

건강에 대한 관심이 높아지면서 건강기능식품의 이용이 증가하고 있으며, 이와 더불어 부작용 사례 또한 증가하고 있다. 그 대표적인 예인 알로에는 판매량이 높은 편이어서(Son & Park 2004), 섭취에 따른 이상반응도 비교적 자주 보고되고 있다. 식품의약품안전평가원에서 2010년부터 2011년까지 수집한 203건의 건강기능식품 부작용 추정사례에 의하면 알로에는 프로폴리스, 식이섬유과 함께 부작용 신고 빈도가 높은 원료로 나타났다(National Institute of Food and Drug Safety Evaluation 2011).

다양한 알로에 품종 중 알로에 베라(*Aloe vera*, *Aloe barbadensis* Miller)는 가장 많이 사용되고 있는 품종 중 하나로(Kluge 등 1979; Grindlay & Reynolds 1996; Reynold & Dweek 1999), 하제, 상처 및 화상 치료, 항염 등의 목적으로 사용되고 있으며

(Reynolds & Dweek 1999), 건강식품 및 화장품으로도 많이 사용되고 있다(Reynolds T 2005). 또한 항우식 및 항균 활성이 있으며(Park 등 2000), 식품 제조시 첨가하면 물성을 개선시킨다고 보고되었다(Lee & Suh 2002; Shin 등 2007). 현재 우리나라에서는 피부 건강, 장 건강, 면역력 증진, 배변 활동 원활의 기능성을 지닌 원료로 인정되어 건강기능식품으로 판매되고 있다(Ministry of Food and Drug Safety 2014).

이처럼 알로에 베라는 섭취 빈도가 높고, 부작용 사례가 많이 보고되고 있음에도 불구하고, 안전성에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 알로에 베라의 중요한 생리 활성 성분인 emodin, aloe-emodin, aloin, barbaloin 등의 anthraquinone이 바람직할 효능뿐만 아니라, 유전독성, 돌연변이, 발암 등을 나타낸다는 보고들이 있지만(Grimminger & Witthohn 1993; Muller 등 1996; Brusick & Mengs 1997), 이들은 알로에 베라에 함유된 단일 성분에 대한 연구들이므로 다양한 물질들의 복합체인 알로

† Corresponding author: Ilrang Kim, Dept. of Food and Nutrition, Ulsan College, Ulsan 682-715, Korea. Tel: +82-52-230-0745, Fax: +82-52-230-0749, E-mail: irkim@uc.ac.kr

에 베라에 의한 영향으로 판단하기에는 제한점이 있다.

최근에 알로에 베라 섭취에 의한 간독성이 보고되고 있는데, 이들은 모두 독성 간염에 의한 것으로(Rabe 등 2005; Kanat 등 2006; Bottenberg 등 2007; Curciarello 등 2008; Yang 등 2010), 염증이 알로에 베라에 의해 초래되는 간손상의 주요 형태임을 예측할 수 있다. 그러나 이들 연구는 몇 개의 사례를 보고한 case report들이어서 간염에 대한 알로에 베라의 영향을 명확히 판단하기 어렵다. 또한 동물실험이나 세포실험이 수행되지 않아 알로에 베라가 간에 염증을 유발하는 기전을 알 수 없어 알로에 베라가 간세포에 미치는 영향에 대한 체계적인 연구가 필요한 상황이다.

간독성을 측정하기 위한 *in vitro* 시험법에는 배양이 편리하고 재현성 있는 결과를 얻을 수 있는 immortalized human hepatic tumor derived cell line이 널리 사용되고 있는데, 그 중에서도 가장 일반적으로 사용되고 있는 세포 중의 하나가 HepG2 세포이다(Jennen 등 2010). Primary human hepatocyte는 사람의 정상 간세포라는 점에서 가장 이상적이지만 샘플 제공자 개인 간의 다양성, 배양 후 수일 내에 탈분화(de-differentiation)로 인한 metabolic profile의 변화 등의 문제 때문에(Gomez-Lechon 등 2003; Parkinson 등 2004), 여러 번 반복해야 하는 실험의 경우 재현성에 문제가 올 수 있으며, 샘플 수급, 윤리·법적 문제도 존재한다(Skett 등 1995). HepG2 세포에는 일부 cytochrome(CYP) enzyme이 부족하지만(Elizondo & Medina-Diaz 2003; Westerink & Schoonen, 2007), phase II enzyme과 transporter가 *in vivo* 수준으로 있어(Olsavsky 등 2007; Westerink & Schoonen 2007) 간독성을 예측하고 기전을 연구하기에 적합한 모델이다. O'Brien 등(2006)은 243종의 물질을 대상으로 간독성을 평가한 결과, HepG2 세포 시스템이 80%의 sensitivity와 90%의 specificity를 나타내어 인체의 간독성과 HepG2 세포를 이용한 연구 결과 간에 상관관계가 높다고 보고하였다. 이에 본 연구에서는 HepG2 세포를 이용한 *in vitro* 시스템을 알로에 베라에 의한 간세포 염증 실험에 사용하였다.

본 연구는 알로에 베라 추출물이 간세포의 염증성 사이토카인의 분비에 미치는 영향을 측정함으로써 알로에 베라에 의한 간의 염증 유발 기전을 밝히고, 알로에 베라의 안전성을 재평가하기 위한 기초 자료를 마련하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

본 실험에 사용된 알로에 베라는 경상남도 거제의 것을 구입하여 동결건조한 후 분쇄하여 분말 상태로 만들어 실험에 사용하였다.

2. 추출물 제조

건조된 알로에 베라 시료 20 g에 70% 에탄올(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 400 mL를 가하여 70°C 진탕항온수조에서 24시간 동안 추출하였다. 추출 후 Whatman No. 42 여과지(Whatman, Maidstone, UK)로 여과하여 불용성 잔여물을 제거하였다. 여과시킨 추출물을 감압농축기를 이용하여 에탄올을 모두 제거한 후 동결건조시켜 얻은 건조 추출물을 dimethylsulfoxide(DMSO)(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)로 재용해하고 단계적으로 희석하여 실험에 사용하였다.

3. 세포 배양

HepG2 세포는 ATCC(American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)에서 분양 받았으며, 10% FBS(Gibco, Grand Island, NY, USA)를 첨가한 DMEM(Gibco, Grand Island, NY, USA) 배지를 이용하여 37°C, 5% CO₂ 조건의 배양기에서 배양하였다.

4. MTT assay

HepG2 세포에 대한 알로에 베라 추출물의 세포 독성 여부를 알아보기 위해 MTT assay를 시행하였다. 항온수조에서 55°C의 열로 30분간 불활성화시킨 FBS를 10% 함유한 DMEM을 이용하여 HepG2 세포를 96 well plate에 분주(1×10^4 cells/well)하고 24시간 동안 배양시켰다. HepG2 세포에 열로 불활성화시킨 FBS를 5% 함유한 DMEM을 이용해 알로에 베라 추출물을 희석하여 농도별로 세포에 처리(100 μ L/well)하고, 37°C 배양기에서 반응시켰다. 24시간 후 추출물을 걸어내고 0.2 μ g/mL의 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT)(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 시약을 well 당 100 μ L씩 넣고 37°C 배양기에서 3시간 동안 반응시켰다. MTT 시약을 걸어내고 DMSO를 가하여(100 μ L/well) 실온에서 1시간 동안 방치한 후 micro plate reader(Model 680, Biorad Inc., Japan)를 이용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

5. Interleukin 8(IL-8) 분비 측정

알로에 베라 추출물이 간에 염증을 유발하는 기전을 알아보기 위해 알로에 베라 추출물이 염증성 사이토카인인 IL-8의 분비에 영향을 주는지를 측정하였다. 열로 불활성화시킨 FBS를 10% 함유한 DMEM을 이용하여 HepG2 세포를 48 well plate에 분주(1×10^5 cells/well)하고 24시간 동안 배양시켰다. 추출물은 열로 불활성화시킨 FBS를 5% 함유한 DMEM을 이용해서 농도별로 희석하여 세포에 처리(400 μ L/well)하고 배양기에서 반응시켰다. 24시간 후 plate를 원심분리(500 \times g, 15분)하여 상층액을 50 μ L 취하고, Quantikine Human CXCL8/IL-8 ELISA kit(R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 이용

하여 반응시킨 후 microplate reader로 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 측정 후 각 well의 단백질을 정량하여 IL-8의 양을 단백질 양으로 나누어 보정하였다.

6. Macrophage colony-stimulating factor(M-CSF) 분비 측정

염증성 사이토카인 M-CSF의 분비에 대한 알로에 베라 추출물의 영향을 확인하기 위해 실험을 수행하였다. IL-8 분비 측정 실험과 동일하게 추출물을 세포에 처리한 후 상층액을 100 μ L 취하고, Quantikine Human M-CSF ELISA kit(R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 실험한 후 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 측정값을 단백질 양으로 나누어 보정하였다.

7. 통계처리

모든 실험은 3회 실시하였으며, 실험결과는 평균 \pm 오차로 표시하였다. 각 실험군별 유의차는 Student's *t*-test를 시행하여 95% 수준에서 유의성을 검정하였다.

결과 및 고찰

1. 세포 사멸

알로에 베라 추출물이 HepG2 세포의 사멸에 영향을 미치는지를 알아보기 위해 0.001~100 μ g/mL 농도의 알로에 베라 추출물을 처리하여 세포 생존율을 측정하였으며, 그 결과를 대조군에 대한 %비율로 표시하였다(Fig. 1). 0.001~100 μ g/mL의 모든 농도에서 알로에 베라 추출물은 세포사멸을 유도하지 않아 세포 생존율에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다($p < 0.05$).

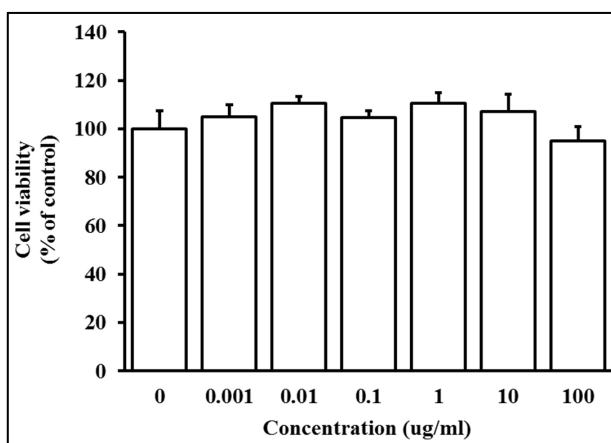


Fig. 1. Effect of *Aloe vera* extract on cell viability by HepG2 cells. HepG2 cells were treated *Aloe vera* extract. After 24 h MTT assay was conducted. Results presented as % of control. Values are represented as mean \pm S.D. (n=3). No significant alteration of cell viability was observed in *Aloe vera* extract treatment ($p < 0.05$).

2. 염증성 사이토카인 분비

알로에 베라 추출물이 HepG2 세포에 염증을 유도하는지 알아보기 위해 염증성 사이토카인의 분비 정도를 측정하였다. 인체를 대상으로 한 Huang 등(1999)의 연구에 의하면 혈청 IL-1 β , IL-2r, IL-6, TNF- α 가 급성 C형 간염이나 만성 C간염 환자보다 간경화 및 간암 환자에서 더 높은 수준으로 유의적 증가를 보여 이들 지표가 간의 염증보다는 간경화 및 간암 등과 같은 간기능 손상과 더 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다. 반면, 간염 환자의 사이토카인 수준을 측정한 연구들에서(Elewa 등 2006; Zimmerman 등 2011) IL-8 및 M-CSF가 고농도로 검출되었다. 또한 HepG2를 이용한 *in vitro* 실험에서도 IL-8은 간염증 유발 물질인 아세트알데히드 및 LPS에 의해 분비가 촉진되었고(Gutierrez-Ruiz 등 2001), HepG2 세포가 M-CSF mRNA를 발현시키는 것으로 나타났다. 따라서 인체를 대상으로 한 연구에서 간염 환자들에게서 유의적으로 증가되었다고 보고된 사이토카인인 IL-8과 M-CSF가 HepG2 세포에서도 분비되거나 유전자가 발현되므로, *in vivo*에서의 염증을 예측하기에 적절한 *in vitro* 지표로 사료되어 본 실험의 염증반응 지표로 선정하였다.

알로에 베라 추출물에 의한 HepG2 세포의 IL-8의 분비량을 측정하고, 이를 대조군에 대한 %비율로 나타내었다(Fig. 2). 그 결과, 알로에 베라 추출물은 0.001~100 μ g/mL의 농도에서 15.7~25.8%까지 IL-8의 분비를 유의적으로 증가시켰다($p < 0.05$). Gutierrez-Ruiz 등(2001)은 에탄올, lipopolysaccharide(LPS), 아세트알데히드 처리에 의해 HepG2 세포의 IL-8 분비가 각각 39, 51, 58% 증가하였다고 보고하였다. 그러나 이들 물질은 식품이 아닌 간염을 유발하는 대표적인 물질들인 반면, 본 실험

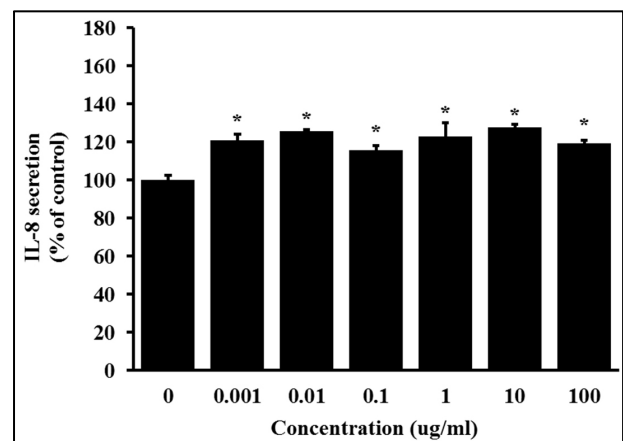


Fig. 2. Effect of *Aloe vera* extract on IL-8 secretion by HepG2 cells. HepG2 cells were treated *Aloe vera* extract. After 24 h IL-8 secretion was investigated. Results presented as % of control. Values are represented as mean \pm S.D. (n=3); * $p < 0.05$ compared with control group.

험에서의 알로에 베라는 건강기능식품이며, 세포사멸을 유도하지 않는 농도에서도 최대 25.8%의 IL-8 분비를 증가시킨 것은 알로에 베라가 간의 염증반응과 분명한 관련이 있음을 시사한다. IL-8은 염증 시 다양한 세포에서 분비가 증가되는 사이토카인이다. Zimmerman 등(2011)은 알코올 및 C형 간염 바이러스로 인한 간질환이 있는 사람의 혈청에서 IL-8이 고농도로 검출되었으며, 이는 간의 염증에 의한 것이라고 보고하였다. 또 다른 연구에서도 C형 간염 바이러스에 의한 간질환 환자에서 혈청 IL-8 수준이 증가하여 IL-8과 간염이 밀접한 관련이 있음을 보여준다(Elewa 등 2006). HepG2 세포를 이용한 *in vitro* 연구에서도 H₂O₂, 아세트알데히드, LPS와 같은 염증 유발 물질을 처리했을 때 IL-8의 분비가 유의적으로 증가하여(Gómez-Quiroz 등 2003), HepG2 세포를 이용하여 IL-8의 분비 양상을 측정하는 것은 식품 및 약물에 의한 간염을 예측하기 위한 타당한 *in vitro* 실험법이라고 사료된다.

간세포에 대한 알로에 베라 추출물의 염증 유발 여부를 알아보기 위해 또 다른 염증성 사이토카인인 M-CSF의 분비를 측정된 결과(Fig. 3), 0.001~100 µg/mL의 알로에 베라 추출물은 36.3~61.5%까지 M-CSF의 분비를 유의적으로 증가시켰다($p < 0.05$). M-CSF은 염증 반응시 분비가 촉진되는 사이토카인으로, 급성 및 만성 간염이 있는 사람에게서 M-CSF의 농도가 유의적으로 증가하였다(Itoh 등 1994). M-CSF는 HepG2 세포에서도 발현되는 사이토카인이어서(Russwurm 등 1998; Stonāns 등 1999), IL-8과 마찬가지로 알로에 베라 추출물에 의한 간염을 예측하고 기전을 연구하기 위한 *in vitro* 지표로 적합한 것으로 보여진다.

건강기능식품은 약과는 달리 낮은 농도로 오랫동안 섭취

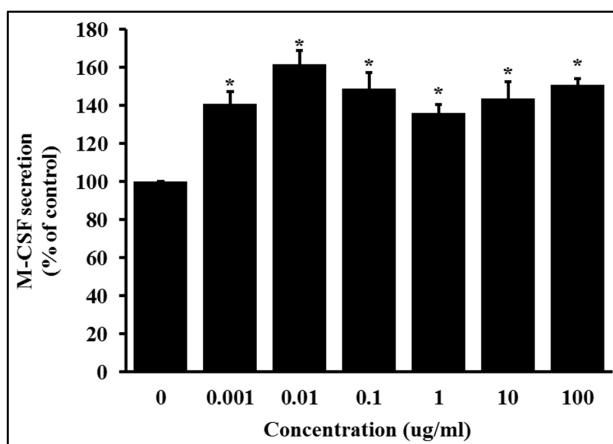


Fig. 3. Effect of *Aloe vera* extract on M-CSF secretion by HepG2 cells. HepG2 cells were treated *Aloe vera* extract. After 24 h M-CSF secretion was investigated. Results presented as % of control. Values are represented as mean±S.D. (n=3); * $p < 0.05$ compared with control group.

하는 경우가 많기 때문에, 세포괴사 등 심각한 독성을 나타내는 고농도보다는 약한 독성을 나타내는 저농도에서의 안전성을 평가하는 것이 바람직하다. 따라서 세포생존율에 영향을 미치지 않는 저농도에서 알로에 베라 추출물에 의해 IL-8과 M-CSF의 분비가 관찰된 것은 알로에 베라 추출물이 세포사멸이라는 심각한 독성을 유발하지 않더라도 염증성 사이토카인에 의해 매개되는 약한 염증반응과 관련한 독성을 나타낼 수 있음을 시사한다.

알로에 베라 추출물을 섭취한 사람들에게서 독성 간염이 발생한 사례가 2005년 이후 보고되고 있다(Rabe 등 2005; Kanat 등 2006; Bottenberg 등 2007; Curciarello 등 2008; Yang 등 2010). 이러한 사례는 알로에 베라 추출물에 의해 HepG2 세포에서 사이토카인이 분비된 본 연구 결과와 상응한다. 따라서 알로에 베라 추출물에 의한 간염은 간세포로부터 IL-8과 M-CSF와 같은 염증성 사이토카인의 분비에 의해 증개될 수 있음을 의미한다. 또한 이러한 결과는 HepG2 세포를 이용한 IL-8과 M-CSF의 분비 측정이 건강기능식품에 의한 독성 간염을 예측할 수 있는 유용한 *in vitro* 지표로 사용될 수 있음을 시사한다.

염증반응은 독성을 유발하지 않는 낮은 농도의 약물에 대한 민감도를 높일 수 있어서, 일단 간에 염증이 유발되면 간독성을 나타내지 않는 저농도의 약물도 세포독성을 초래할 수 있게 된다(Luyendyk 등 2003; Watkins & Seeff 2006). 따라서 알로에 베라 추출물에 의해 간염이 생기면 추가로 노출되는 다른 식품 제제 및 약물에 대한 독성 민감도를 높여 심각한 독성이 유발될 수 있으므로 알로에 베라 추출물의 간염 지표를 측정하는 것은 그 의미가 크다고 사료된다.

본 연구에서 간염은 알로에 베라 추출물에 의해 유발될 수 있는 간독성의 한 형태로 나타나, 알로에 베라 추출물을 건강기능식품으로서 안전하게 판매하고 섭취하기 위해 추가적인 기전 연구 및 안전성 실험이 선행되어야 할 것으로 보인다.

요 약

최근 알로에 베라 섭취에 의한 독성 간염이 보고되고 있으나, 아직까지 알로에 베라의 간에 대한 염증 효과가 명확히 밝혀지지 않았다. 본 연구는 알로에 베라 에탄올 추출물이 간세포의 염증 발현에 미치는 영향과 그 기전을 밝히기 위해 수행되었다. 0.001~100 µg/mL의 알로에 베라 추출물을 HepG2 세포에 처리하여 MTT assay를 시행한 결과, 모든 농도에서 세포사멸이 유도되지 않았다. 그러나 모든 농도에서 알로에 베라 추출물은 염증성 사이토카인인 IL-8의 분비를 15.7~25.8%까지 유의적으로 증가시켰다($p < 0.05$). 또 다른 사이토카인인 M-CSF도 알로에 베라 추출물에 의해 36.3~61.5%까지 유의적

으로 분비가 증가되었다($p < 0.05$). 본 연구 결과는 알로에 베라 추출물이 IL-8과 M-CSF와 같은 염증성 사이토카인 분비 기전에 의해 간에 염증을 유발할 수 있음을 보여준다. 또한 알로에 추출물에 의해 유발될 수 있는 간염기전을 제시함으로써, 향후 수행될 추가 실험을 위한 기초 자료로 그 가치가 높을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것으로 이에 감사드립니다(A030083).

References

- Bottenberg MM, Wall GC, Harvey RL, Habib S. 2007. Oral *Aloe vera*-induced hepatitis. *Ann Pharmacother* 41:1740-1743
- Brusick D, Mengs U. 1997. Assessment of the genotoxic risk from laxative senna products. *Environ Mol Mutagen* 29:1-9
- Curciarello J, De Ortuzar A, Borzi S, Bosia D. 2008. Severe acute hepatitis associated with intake of *Aloe vera* tea. *Gastroenterol Hepatol* 31:436-438
- Elewa H, Abd-Elmeneem M, Hashem AM, Alshehaby A. 2010. Study of interleukin 8 (IL8) serum level in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus (HCV) with and without hepatocellular carcinoma (HCC). *Int J of Hepatol* 1:9-17
- Elizondo G, Medina-Díaz IM. 2003. Induction of CYP3A4 by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in HepG2 cells. *Life Sci* 73:141-149
- Gómez-Lechón MJ, Donato T, Ponsoda X, Castell JV. 2003. Human hepatic cell cultures: *In vitro* and *in vivo* drug metabolism. *Altern Lab Anim* 31:257-265
- Gómez-Quiroz L, Bucio L, Souza V, Escobar C, Farfán B, Hernández E, Konigsberg M, Vargas-Vorackova F, Kershenobich D, Gutiérrez-Ruiz MC. 2003. Interleukin 8 response and oxidative stress in HepG2 cells treated with ethanol, acetaldehyde or lipopolysaccharide. *Hepatol Res* 26:134-141
- Grimminger W, Witthohn K. 1993. Analytics of senna drugs with regard to the toxicological discussion of anthranoids. *Pharmacology* 47:98-109
- Grindlay D, Reynolds T. 1986. The *Aloe vera* phenomenon: a review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *J Ethnopharmacol* 16:117-151
- Gutierrez-Ruiz MC, Gomez Quiroz LE, Hernandez E, Bucio L, Souza V, Llorente L, Kershenobich D. 2001. Cytokine response and oxidative stress produced by ethanol, acetaldehyde and endotoxin treatment in HepG2 cells. *Isr Med Assoc J* 3:131-136
- Huang YS, Hwang SJ, Chan CY, Wu JC, Chao Y, Chang FY, Lee SD. 1999. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 62:327-333
- Itoh Y, Okanoue T, Enjyo F, Sakamoto S, Ohmoto Y, Hirai Y, Kagawa K, Kashima K. 1994. Serum levels of macrophage colony stimulating factor (M-CSF) in liver disease. *J Hepatol* 21:527-535
- Jennen DG, Magkoufopoulou C, Ketelslegers HB, van Herwijnen MH, Kleinjans JC, van Delft JH. 2010. Comparison of HepG2 and HepaRG by whole-genome gene expression analysis for the purpose of chemical hazard identification. *Toxicol Sci* 115:66-79
- Kanat O, Ozet A, Ataergin S. 2006. *Aloe vera*-induced acute toxic hepatitis in healthy young man. *Eur J Intern Med* 17:589
- Kluge M, Knapp I, Kramer D, Schwerdtner I, Ritter H. 1979. Crassulacean acid metabolism (CAM) in leaves of *Aloe arborescens* Mill: Comparative studies of the carbon metabolism of chlorenchym and central hydrenchym. *Planta* 145:357-363
- Lee HY, Suh SC. 2002. Physicochemical properties of aloe added bagel. *Korean J Food and Nutr* 15:209-214
- Luyendyk JP, Maddox JF, Cosma GN, Ganey PE, Cockerell GL, Roth RA. 2003. Ranitidine treatment during a modest inflammatory response precipitates idiosyncrasy-like liver injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 307:9-16
- Muller SO, Eckert I, Lutz WK, Stopper H. 1996. Genotoxicity of the laxative drug components emodin, aloe-emodin and danthron in mammalian cells: Topoisomerase II mediated?. *Mutat Res* 371:165-173
- O'Brien PJ, Irwin W, Diaz D, Howard-Cofield E, Krejsa CM, Slaughter MR, Gao B, Kaludercic N, Angeline A, Bernardi P, Brain P, Hougham C. 2006. High concordance of drug-induced human hepatotoxicity with *in vitro* cytotoxicity measured in a novel cell-based model using high content screening. *Arch Toxicol* 80:580-604
- Olsavsky KM, Page JL, Johnson MC, Zarbl H, Strom SC, Omiecinski CJ. 2007. Gene expression profiling and differentiation assessment in primary human hepatocyte cultures,

- established hepatoma cell lines, and human liver tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 222:42-56
- Park CS, Shin YS, Ryu IW, Lee KS. 2000. Antimicrobial activity of extracts from *Aloe vera* peel against *Streptococcus mutans* JC-2(I). *Korean J Food and Nutr* 13:139-145
- Parkinson A, Mudra DR, Johnson C, Dwyer A, Carroll KM. 2004. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 199:193-209
- Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruijs W, Hoffmann R. 2005. Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: A case report. *World J Gastroenterol* 11:303-304
- Reynolds T, Dweek AC. 1999. *Aloe vera* leaf gel: A review update. *J Ethnopharmacol* 68:3-37
- Reynolds T. 2005. Hemlock alkaloids from Socrates to poison aloes. *Phytochemistry* 66:1399-1406
- Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Weigand G, Wiederhold M, Jäger L, Reinhart K. 1998. HepG2 hepatocytes express IFN- γ , TNF- α , TGF- β , M-CSF, oncostatin-M, ICAM-1, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12 and IL-6 receptor genes *in vitro*. *Crit Care* 2:P005
- Shin DH, Kim DW, Jeoung YM. 2007. Quality characteristics of bread with added aloe (*Aloe vera* Linne). *Korean J Food and Nutr* 20:399-405
- Skett P, Tyson C, Guillouzo A, Maier P. 1995. Report on the international workshop on the use of human *in vitro* liver preparations to study drug metabolism in drug development. *Biochem Pharmacol* 50:280-285
- Son SM, Park JK. 2004. Study on the classification of health food circulated in the market. *J Korean Dietetic Assoc* 10: 58-64
- Stonāns I, Stonāne E, Russwurm S, Deigner HP, Böhm KJ, Wiederhold M, Jäger L, Reinhart K. 1999. HepG2 human hepatoma cells express multiple cytokine genes. *Cytokine* 11:151-156
- Watkins PB, Seeff LB. 2006. Drug-induced liver injury: Summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology* 43:618-631
- Westerink WM, Schoonen WG. 2007. Cytochrome P450 enzyme levels in HepG2 cells and cryopreserved primary human hepatocytes and their induction in HepG2 cells. *Toxicol In Vitro* 21:1581-1591
- Yang HN, Kim DJ, Kim YM, Kim BH, Sohn KM, Choi MJ, Choi YH. 2010. Aloe-induced toxic hepatitis. *J Korean Med Sci* 25:492-495
- Zimmermann HW, Seidler S, Gassler N, Nattermann J, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. 2011. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. *PLoS One* 6:e21381
- National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. 2011. Collection and Safety Management of the Adverse Events for Health/Functional Foods. pp. 15
- Ministry of Food and Drug Safety. 2014. Health Functional Foods. Available from [http:// www.foodnara.go.kr/hfoodi/](http://www.foodnara.go.kr/hfoodi/) [cited 2014 April 30]

접 수 : 2014년 4월 30일
 최종수정 : 2014년 5월 26일
 채 택 : 2014년 5월 30일