

Original Article

hERG 칼륨 채널 매개성 HEK 293 세포를 이용한 한약 처방의 심장 독성 평가 연구

최수산¹, 권오빈², 이시온², 서창섭¹, 신현규^{1*}

¹한국한의학회연구원 한약연구부, ²대구경북첨단의료산업진흥재단 신약개발지원센터

Cardiac Safety Assessment of Medicinal Herbal Formulas Using hERG-HEK 293 cell

Susanna Choi¹, Oh-Bin Kwon², SION Lee², Chang-Seob Seo¹, Hyeun-Kyoo Shin^{1*}

¹Herbal Medicine Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

²New Drug Development Center, Daegu Gyeonbuk Medical Innovation Foundation

Objectives: The correlation between medicinal herbal formulas and a risk of cardiotoxicity has been controversial. Thus, this study investigated cardiac safety assessment of 52 most commonly used medicinal herbal formulas.

Methods: We evaluated the in vitro effects of medicinal herbal formulas on recombinant human embryonic kidney 293 (HEK 293) cell line expressing human ether-a-go-go-related gene (hERG) potassium channel.

Results and Conclusion: Our results demonstrated that all of 52 medicinal herbal formulas did not show inhibition of hERG current in hERG-HEK 293 recombinant cells. In conclusion, these safety data suggest that 52 medicinal herbal formulas were not associated with an increased risk of cardiotoxicity in hERG-HEK 293 recombinant cells.

Key Words : Medicinal herbal formulas, Korea traditional medicine, cardiac safety, cardiotoxicity, hERG potassium channel

서론

보건복지부는 한방의료기관 이용 환자를 대상으로 설문 조사에서 전탕액 투약 받은 환자의 2.63 ~ 10.71%와 한약제제 복용 환자의 7.79%가 한약 독성 및 부작용을 경험했다고 발표하였다¹⁾. 그 동안 한의학계는 한약은 안전하다고 전통과 경험으로 대응하여왔지만, 독성학적 측면에서 많은 화합물들이 포함되어 있는 한약은 다양한 독성과 부작용을 일으

킬 수 있다²⁾. 오늘날 의료현장에서 한의사는 한약 투약 전에 이를 주의하기 위해 과학적인 독성 평가를 통한 한약 안전성 정보가 필요하다. 이에 맞추어 최근 한의학계는 한약 독성 실험 결과를 보고하고 있다.

질병 치료를 위해 투약한 모든 약물은 인체에 흡수되어 다양한 기관과 체내 대사에 독성 반응을 일으킬 수도 있다. 표적 장기로는 간장, 신장, 호흡기계, 신경계, 심장 및 혈관계, 피부, 생식기계 등 여러

• Received : 16 May 2019 • Revised : 27 May 2019 • Accepted : 29 May 2019

• Correspondence to : 신현규 (Hyeun-Kyoo Shin)

대전광역시 유성구 유성대로 1672 한국한의학회연구원 한약연구부

Tel : +82-42-868-9464, Fax : +82-42-864-2120, E-mail : hkshin@kiom.re.kr

장기에 부작용을 나타낸다³⁾. 그 동안 한의학계는 사회 인지도가 높은 간장의 한약 독성 연구에 중점을 두었으나, 심장 독성에 대한 연구 보고는 전무하다고 할 수 있다. 인체에 반복 투여되는 약물에 의해 심장 기능에 이상이 생겨 심박동 장애로 부정맥이 일어날 경우 이를 심장독성이라고 한다³⁾.

심장에 약물 독성이 있을 경우 hERG (human ether-a-go-go-related gene K⁺ channel) 칼륨채널의 지연을 유도하여 부정맥 (arrhythmia) 등 심장 질환을 일으킬 수 있으며⁴⁾, 따라서 세포 수준에서 hERG 칼륨채널의 기능 평가는 약물에 의한 심장 부정맥 독성 평가 방법으로 이용될 수 있다⁵⁾. 본 연구에서는 한방의료기관에서 다빈도로 사용하거나 기본 구성 한약 처방을 선정하여 심장 독성 평가를 수행하였으며, 이를 통해 한약 안전성에 대한 과학적 근거를 구축하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 처방한약 추출물 제조

본 실험에서는 방제학적으로 기본 처방과 한방의료기관 다빈도 사용 및 다빈도 국민건강보험 급여 한약 처방을^{6,7)}, 동의보감, 방약합편 등 원전에 기록되어 있는 구성 비율에 따라 배합한 후 물 추출물을 제조하였다⁸⁾. 즉, 각 한약처방을 구성하는 각각의 구성 한약에 대하여 무게 중량 대비 10배에 해당하는 물을 첨가한 후 초고속진공저온추출기 (Kyungseo Machine Co., Incheon, Korea)를 이용하여 100℃에서 2시간 동안 가압 (98 kPa)조건으로 전탕하였다. 전탕 후 전탕액은 표준체 (No. 270, 53mm, Chung Gye Sang Gong Sa, Seoul, Korea)를 이용하여 여과하였으며, 시료의 분말화를 위해 LP100R 동결건조기 (IlShinBioBase, Yangju, Korea)를 사용하여 동결건조하였다. 동결건조된 52종의 한약처방 추출물은 냉장보관하면서 실험에 사용하였으며, 수율 및 처방 출처는 Table 1과 같다.

2. 시약 및 재료

Fetal bovine serum (FBS), Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM), penicillin 및 streptomycin은 Gibco, Thermo Fisher Scientific (Carlsbad, CA, USA)에서 구입하였으며, trypsin protease는 Hyclone, Thermo Fisher Scientific (Logan, UT, USA)에서 구입하여 사용하였다. CaCl₂, NaOH, NaCl, KCl, MgCl₂, egtazic acid (EGTA), 2-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl]ethanesulfonic acid (HEPES), glucose, amphotericin B 및 quinidine은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다.

3. 세포 배양

Human ether-a-go-go-related gene (hERG)이 과발현되는 human embryonic kidney (HEK)-293 세포 (hERG-HEK 293 cell)를 Eurofins Pharma Discovery Services (St. Charles, MO, USA)에서 구입하여 사용하였으며, 10% FBS와 60μg/ml penicillin, 100μg/ml streptomycin이 포함된 DMEM 배지에서 37℃ 및 5% CO₂ 조건에서 배양하였다.

4. 심장 독성 평가

심실의 활동전위 재분극에 관여하는 칼륨 채널인 hERG (the human Ether-a-go-go-Related Gene)이 과발현된 HEK 293 세포 (hERG-HEK 293 cell)를 이용하여, IonWorks Barracuda Automated Patch clamping system (molecular device사)을 사용하여 측정 하였다. External buffer 용액에 미리 준비된 hERG-HEK 293 세포 (2~4 x 10⁶ cells)를 384 wells (Corning 사, NW USA)에 분주하고, perforated patch clamp를 위하여 Amphotericin B 용액 (10mg/100ml)을 internal buffer solution과 함께 처리하여 10분간 유지하였다. hERG-HEK 293 세포의 정상 흐름을 측정하기 위하여, -80mV에서 기본 막전위를

Table 1. Medicinal herbal formulas of target diseases

Classification of disease	Medicinal herbal formulas	Yield (%)	Original
Endocrine and metabolic disorders	Bangpungtongseong-san	17.7	Donguibogam
	Gamisoyo-san	26.8	Bangyakhappyeon
	Guibi-tang	24.3	Donguibogam
Mental and behavioural disorders	Chengsimyeunjaeum	13.0	Donguibogam
	Cheonwangbosim-dan	21.3	Donguibogam
	Buhnsingieum	14.5	Bangyakhappyeon
	Hyangso-san	13.4	Donguibogam
	Gyeji-tang	9.8	Donguibogam
Respiratory diseases	Mahwang-tang	4.5	Donguibogam
	Gumiganghwal-tang	22.8	Donguibogam
	Sosih-tang	22.9	Donguibogam
	Saengmaek-san	26.5	Donguibogam
	Samsocum	18.6	Donguibogam
	Socheongryong-tang	21.7	Donguibogam
	Insampaedok-san	24.3	Donguibogam
	Yeongyechulgam-tang	12.7	Donguibogam
	Hyangsayukgunja-tang	12.9	Donguibogam
	Gwakhyangjeonggi-san	12.8	Donguibogam
	Maekmundong-tang	9.2	Donguibogam
Digestive diseases	Samryeongbaechul-san	14.1	Donguibogam
	Bojungikgi-tang	25.4	Donguibogam
	Banhabakchulcheonma-tang	17.6	Donguibogam
	Samchulgeonbi-tang	24.5	Donguibogam
	Pyeongwi-san	23.4	Donguibogam
	Banhasasim-tang	14.9	Donguibogam
	Hyangsapyeongwi-san	18.7	Donguibogam
	Naeso-san	11.9	Donguibogam
	Yijung-tang	24.8	Donguibogam
	Yijin-tang	18.5	Donguibogam
	Bulwhangeumjeionggi-san	12.4	Bangyakhappyeon
Musculoskeletal and joint diseases	Oyaksungi-san	24.4	Donguibogam
	Danguisu-san	16.9	Donguibogam
	Jakyak gamcho-tang	19.3	Donguibogam
	Daeyoung-jeon	27.5	Bangyakhappyeon
	Galgeun-tang	12.6	Euihakiipmun
	Ojeok-san	21.0	Donguibogam
	Yukmijihwang-tang	27.0	Yihaksimo
Genitourinary diseases	Oryeong-san	22.7	Donguibogam
	Gyejibokryeong-hwan	11.8	Donguibogam
	Palmijihwang-hwan	24.7	Donguibogam
	Onkyung-tang	30.6	Donguibogam
	Yongdansagan-tang	18.5	Donguibogam
	Paljung-san	9.3	Donguibogam
	Wiryeong-tang	12.5	Donguibogam
	Gamisoyo-san	19.4	Donguibogam
	Jaemganghwa-tang	20.8	Donguibogam
	Hwanglyeonhaedok-tang	17.1	Donguibogam
Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, NEC (not elsewhere classified)	Palmul-tang	25.9	Donguibogam
	Sagunja-tang	22.3	Donguibogam
	Sibjeondaebo-tang	22.9	Donguibogam
	Ssanghwa-tang	25.5	Donguibogam
	Samul-tang	33.3	Donguibogam

유지하였고 -50mV에서 100ms, +40mV에서 2sec, -50mV에서 2sec의 순서로 단계별 전압의 변화를 주어 칼륨 채널의 흐름 변화를 측정하였다. 앞의 정상 흐름 측정 후 처방 한약을 농도에 맞추어 처리하였다. 5분 후 동일한 방법으로 순서에 따른 단계별 전압차이를 주어 칼륨 채널의 흐름 변화를 측정했다. External buffer 용액은 140mM NaCl, 5.4mM KCl, 1.8mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 10mM glucose (pH7.4 with NaOH)로 구성되어 있고, Internal buffer 용액은 140mM KCl, 2mM MgCl₂, 10mM HEPES, 5mM EGTA (pH 7.4 with KOH)로 구성되어 있다. Positive control은 quinidine을 사용하였으며, 한약 처방은 세포 독성이 없는 (data not shown) 처리 최고 농도를 사용하여 계지탕, 계지복령환, 팔정산은 200 μ g/ml로부터 세 배수씩 희석하여 6개 농도 (200, 66.7, 22.2, 7.4, 2.5 및 0.82 μ g/ml)로 선정하였고, 그 외 처방은 최고 농도 400 μ g/ml로부터 세 배수씩 희석하여 6개 농도 (400, 133.3, 44.4, 14.8, 4.9 및 1.6 μ g/ml)를 선정하여 실험하였다. 실험은 3회 반복 실험하였다.

5. 분석

다빈도 처방 한약 물질에 대하여 측정한 hERG 칼륨채널의 활성값을 결과로 나타냈다. 결과 분석 전에 한약 처방 약물의 처리 전 기록된 serial resistance의 평균값과 처리 후 기록된 serial resistance의 평균값을 비교하여 $\pm 20\%$ 를 넘기는 세포들은 제거하였다. 또한 약물 처리 전 결과 값 중에 2회 이상으로 negative value가 나온 세포들은 제거하였고, 그 후 약물 처리 전의 값을 100%로 하고 약물 처리 후 값의 차이를 아래와 같은 계산식으로 계산하여 그래프로 나타내었고 결과적 유의성 검증은 가장 낮은 농도에서 얻은 변화값을 기준으로 하여 각 농도별 변화를 Student *t*-test를 이용하여 검증하였다 (*, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$).

$$\% \text{ hERG activity} = \frac{\text{Current post compound treatment}}{\text{Current pre compound treatment}} \times 100$$

결 과

1. 내분비 및 대사질환 처방

quinidine을 positive control로 하여 방풍통성산의 모든 농도에서 HEK 293 세포의 hERG 칼륨 채널 활성에 변화를 주지 않음을 확인하였다 (Figure 1).

2. 정신 및 행동장애 처방

가미소요산, 귀비탕, 청심연자음, 천왕보심단, 및 분심기음이 모든 농도에서 HEK 293 세포의 hERG 칼륨 채널 활성을 감소시키지 않았다 (Figure 2).

3. 근골격계 질환 처방

오약순기산, 당귀수산, 작약감초탕, 대영전, 갈근탕, 및 오적산이 모든 농도에서 HEK 293 세포의 hERG 칼륨 채널 활성을 저해시키지 않았다 (Figure 3).

4. 호흡기계 질환 처방

향소산, 계지탕, 마황탕, 구미강활탕, 소시호탕, 생맥산, 삼소음, 소청룡탕 및 인삼패독산이 모든 농도에서 HEK 293 세포의 hERG 칼륨 채널 흐름에 변화를 주지 않았다 (Figure 4).

5. 소화기계 질환 처방

영계출감탕, 향사육군자탕, 곽향정기산, 맥문동탕, 삼령백출산, 보중익기탕, 반하백출천마탕, 삼출건비탕, 평위산, 반하사심탕, 향사평위산, 내소산, 이중탕, 이진탕 및 불환금정기산이 모든 농도에서 HEK 293 세포의 hERG 칼륨 채널 흐름을 저해시키지 않았다 (Figure 5).

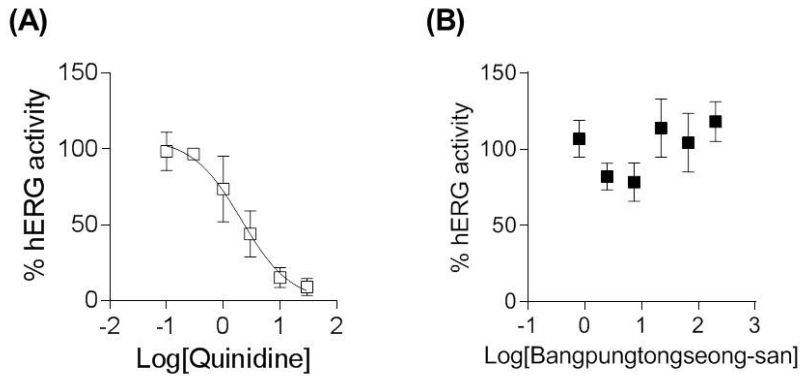


Fig. 1. *In vitro* effects of medicinal herbal formulas used to treat endocrine and metabolic diseases on the hERG current in hERG-HEK 293 recombinant cells. Panel A and B show the dose-response curve of the positive control, Quinidine (panel A, 30 - 0.1 μ M) and Bangpungtongseong-san (panel B, 400 - 1.6 μ g/ml) in HEK 293 cells. Data are the mean \pm SEM (n=3).

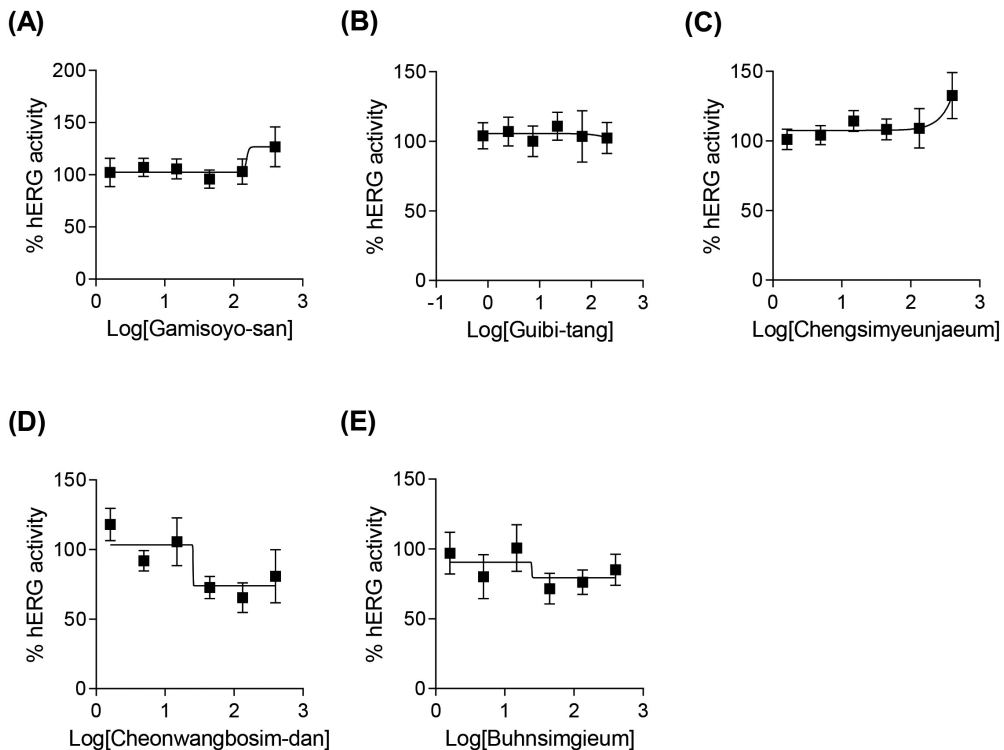


Fig. 2. *In vitro* effects of medicinal herbal formulas used to treat mental and behavioural disorders on the hERG potassium channel in hERG-HEK 293 recombinant cells. Panel A - E show the dose-response curve of Gamisoyo-san (panel A, 400 - 1.6 μ g/ml), Guibi-tang (panel B, 400 - 1.6 μ g/ml), Chengsimyeunjaeum (panel C, 400 - 1.6 μ g/ml), Cheonwangbosim-dan (panel D, 400 - 1.6 μ g/ml) and Buhnsimgieum (panel E, 400 - 1.6 μ g/ml) in hERG-HEK 293 recombinant cells. Data are the mean \pm SEM (n=3).

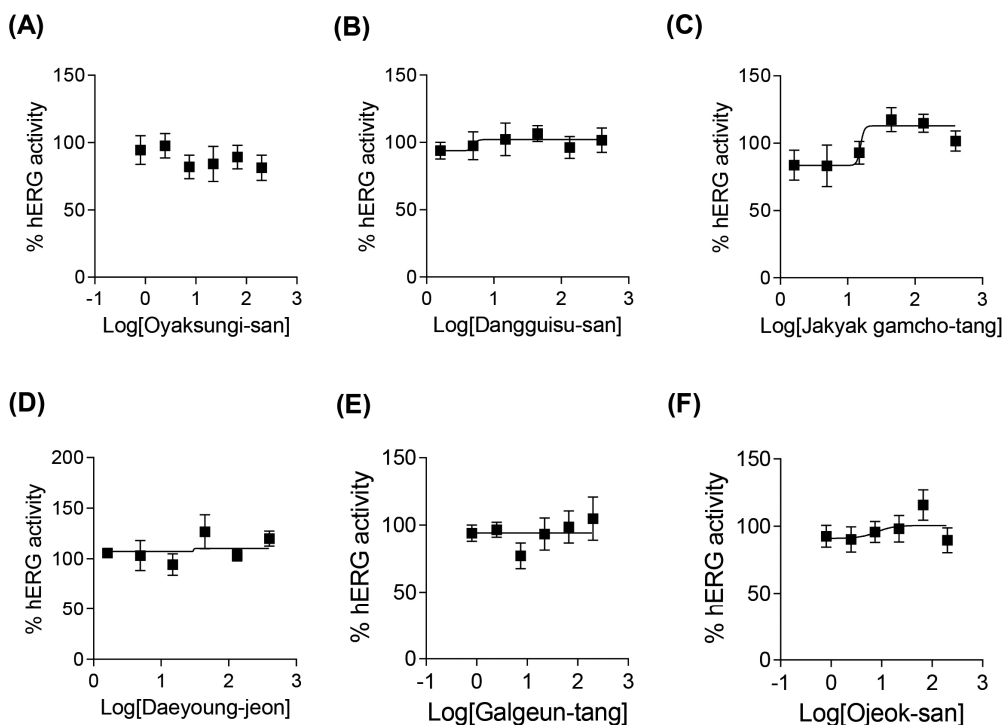


Fig. 3. *In vitro* effects of medicinal herbal formulas used to treat musculoskeletal and joint diseases on the hERG potassium channel in hERG-HEK 293 recombinant cells. Panel A – F show the dose-response curve of Oyaksungi-san (panel A, 400 – 1.6 $\mu\text{g/ml}$), Dangguisu-san (panel B, 400 – 1.6 $\mu\text{g/ml}$), Jakyak gamcho-tang (panel C, 400 – 1.6 $\mu\text{g/ml}$), Daeyoung-jeon (panel D, 400 – 1.6 $\mu\text{g/ml}$), Galgeun-tang (panel E, 400 – 1.6 $\mu\text{g/ml}$) and Ojeok-san (panel F, 400 – 1.6 $\mu\text{g/ml}$) in hERG-HEK 293 recombinant cells. Data are the mean \pm SEM (n=3).

6. 비노생식기계 질환

육미지황탕, 오령산, 계지복령환, 팔미지황환, 온경탕, 용담사간탕, 팔정산, 위령탕, 가미소요산, 자음강화탕, 황련해독탕 및 팔물탕이 모든 농도에서 HEK 293 세포의 hERG 칼륨 채널 활성을 변화시키지 않았다 (Figure 6).

7. 달리 분류되지 않은 증상, 징후와 임상 및 검사의 이상조건 처방

사군자탕, 십전대보탕, 쌍화탕 및 사물탕의 모든 농도에서 HEK 293 세포의 hERG 칼륨 채널 흐름을 감소시키지 않았다 (Figure 7).

고 찰

한약은 식물이므로, 기원 종에 따라, 부위와 생육 년도, 기후와 토양에 따라 식물내 화학물질의 농도가 다르고, 이중 어떤 화학물질은 피부, 위장관계, 심맥 관계, 간장, 중추 및 자율 신경계 등에 다양한 독성을 유발할 수 있다³⁾. 한의학에서도 『소문(素問)』에 대독(大毒), 소독(小毒), 무독(無毒)에서 『신농본초경(神農本草經)』에 365종 한약을 상중하(上中下) 세 종류로 나누어 약물 작용에 대한 강약 개념으로 독성을 알고 있었다⁹⁾.

오늘날 한약물에 의한 독성이나 부작용이 사회적 관심이 커지고 있는 상황에서, 한국이나 중국 전통의

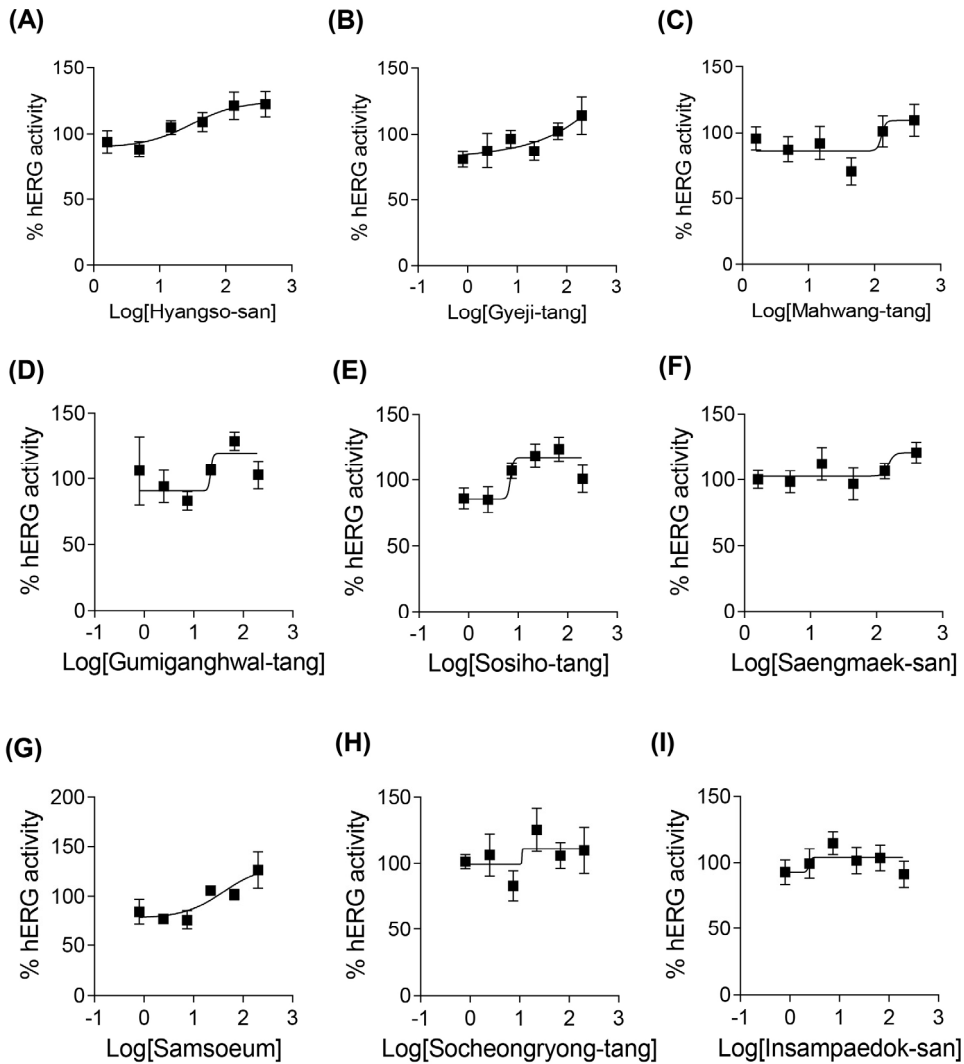


Fig. 4. *In vitro* effects of medicinal herbal formulas used to treat respiratory diseases on the hERG potassium channel in hERG-HEK 293 recombinant cells. Panel A - I show the dose-response curve of Hyangso-san (panel A, 400 - 1.6 $\mu\text{g/ml}$), Gyeji-tang (panel B, 200 - 0.8 $\mu\text{g/ml}$), Mahwang-tang (panel C, 400 - 1.6 $\mu\text{g/ml}$), Gumiganghwal-tang (panel D, 400 - 1.6 $\mu\text{g/ml}$), Sosiho-tang (panel E, 400 - 1.6 $\mu\text{g/ml}$), Saengmaek-san (panel F, 400 - 1.6 $\mu\text{g/ml}$), Samsoeum (panel G, 400 - 1.6 $\mu\text{g/ml}$), Socheongryong-tang (panel H, 400 - 1.6 $\mu\text{g/ml}$) and Insampaedok-san (panel I, 400 - 1.6 $\mu\text{g/ml}$) in hERG-HEK 293 recombinant cells. Data are the mean \pm SEM (n=3).

학계의 독성 연구는 크게 한약물 자체의 독성 발현 연구와 케미칼 약에 의한 독성 혹은 부작용을 한약물로 예방 혹은 완화시켰다는 전임상·임상 연구로 구별된다. 본 독성 실험의 목표 장기인 심장 독성 연

구도 이와 같은 양상을 나타내고 있다.

hERG 채널은 심장 근육의 활동 전위 유발 시 정확한 시간에 K^+ 이온을 세포 밖으로 내보내 재분극 (repolarization)을 유발하여 정상 상태 (resting state)

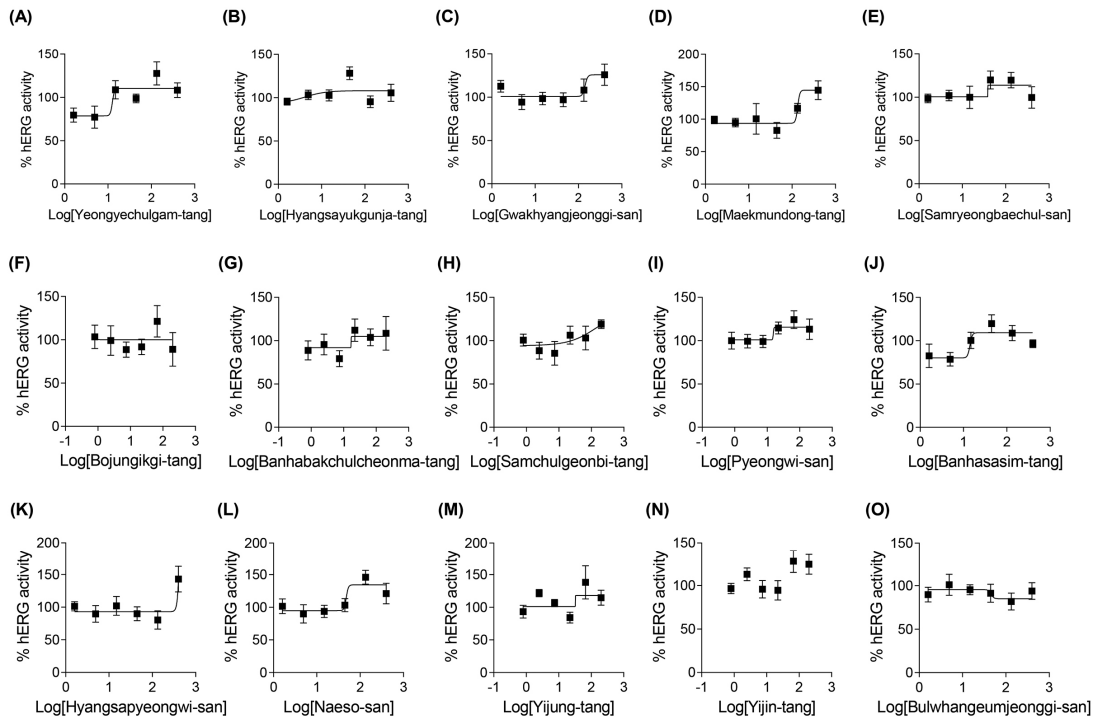


Fig. 5. *In vitro* effects of medicinal herbal formulas used to treat digestive diseases on the hERG potassium channel in hERG-HEK 293 recombinant cells. Panel A - O show the dose-response curve of Yeongyechulgam-tang (panel A, 400 - 1.6 μg/ml), Hyangsayukgunja-tang (panel B, 400 - 1.6 μg/ml), Gwakhyangjeonggi-san (panel C, 400 - 1.6 μg/ml), Maekmundong-tang (panel D, 400 - 1.6 μg/ml) and Samryeongbaechul-san (panel E, 400 - 1.6 μg/ml), Bojungikgi-tang (panel F, 400 - 1.6 μg/ml), Banhabakchulcheonma-tang (panel G, 400 - 1.6 μg/ml), Samchulgeonbi-tang (panel H, 400 - 1.6 μg/ml), Pyeongwi-san (panel I, 400 - 1.6 μg/ml), Banhasasim-tang (panel J, 400 - 1.6 μg/ml), Hyangsapyeongwi-san (panel K, 400 - 1.6 μg/ml), Naeso-san (panel L, 400 - 1.6 μg/ml), Yijung-tang (panel M, 400 - 1.6 μg/ml), Yijin-tang (panel N, 400 - 1.6 μg/ml) and Bulwhangeumjeionggi-san (panel O, 400 - 1.6 μg/ml) in hERG-HEK 293 recombinant cells. Data are the mean ± SEM (n=3).

로 되돌리는 역할을 하는 중요한 이온채널로 알려져 있다⁴⁾. 이런 이유로 신약 개발 초기 단계에서 hERG 이온 채널의 활동성 검증은 가장 중요한 단계로 hERG 이온채널의 활동성 변화는 정상적으로 기능을 하는 심장 활동이 약물 복용에 의해 심장 이상을 초래할 수 있는 근거로 사용된다. 심장 이상을 일으키는 대표적 독성 물질로는 알코올이 있으며, 약물로는 심부전증을 치료하는 심배당체, 항암제 안트라시클린(anthracyclin)계(다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin))와 기타 항암제, 항우울제, 항

정신병제, 전신마취제 등이 있다³⁾. 중국은 몇 년전부터 한약물에 의해 유발된 심혈관 질환에 대한 독성학적 관심이 커지고 있고¹⁰⁾, 그 동안 감초(甘草), 마황(麻黃), 부자(附子), 호미카(馬錢子), 뇌공등(雷公藤) 및 섬수(蟾酥)가 심장 독성을 유발하는 것으로 알려져 있다^{11),12)}.

반면 안트라시클린 계열 항암제인 아드리아마이신(adriamycin)의 전형적인 독성인 심장 독성을 삼부탕(參附湯), 영계양심탕(苓桂養心湯), 기부탕(耆附湯) 등이 예방하고¹³⁾, 시스플라틴(cisplatin)에 의해 유발

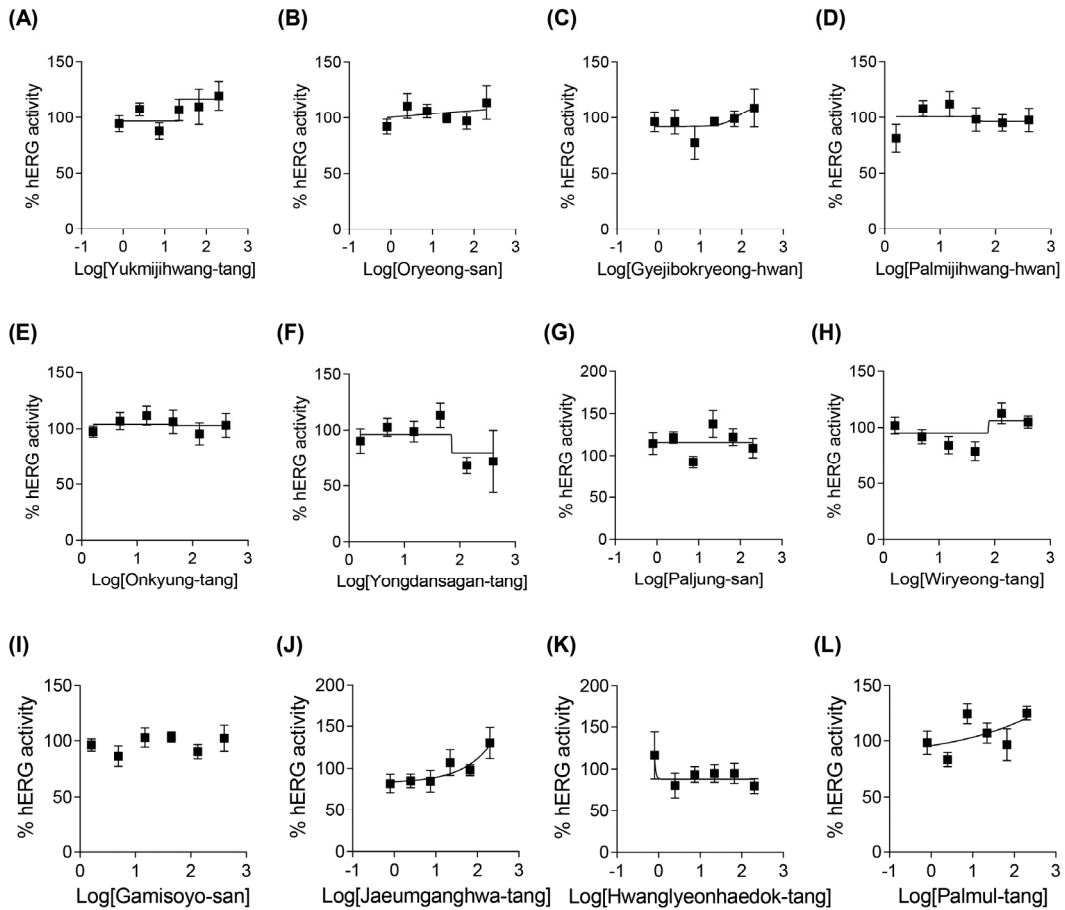


Fig. 6. *In vitro* effects of medicinal herbal formulas used to treat genitourinary diseases on the hERG potassium channel in hERG-HEK 293 recombinant cells. Panel A - L show the dose-response curve of Yukmijihwang-tang (panel A, 400 - 1.6 μ g/ml), Oryeong-san (panel B, 400 - 1.6 μ g/ml), Gyejibokryeong-hwan (panel C, 200 - 0.8 μ g/ml), Palmijihwang-hwan (panel D, 400 - 1.6 μ g/ml), Onkyung-tang (panel E, 400 - 1.6 μ g/ml), Yongdansagan-tang (panel F, 400 - 1.6 μ g/ml), Paljung-san (panel G, 200 - 0.8 μ g/ml), Wiryeong-tang (panel H, 400 - 1.6 μ g/ml) Gamisoyo-san (panel I, 400 - 1.6 μ g/ml), Jaeumganghwa-tang (panel J, 400 - 1.6 μ g/ml), Hwanglyeonhaedok-tang (panel K, 400 - 1.6 μ g/ml) and Palmul-tang (panel L, 400 - 1.6 μ g/ml) in hERG-HEK 293 recombinant cells. Data are the mean \pm SEM (n=3).

된 심장 독성을 고삼(苦參)이 완화시키며¹⁴), 독소루비신 (doxorubicin)에 의해 유발된 심장 독성을 반하사심탕 (半夏瀉心湯)이 감소시켰다는 전임상 연구가 학계에 보고되어 있다¹⁵). 또한 심장 독성 증상을 한의학의 흉비(胸痞), 심계(心悸)로 보고, 다양한 한약 주사제, 한약제제, 한약 처방 및 포함 성분들이 항암

제의 심장 독성을 예방한다고 보고 하였다^{16,17}). 이와 같이 한약은 심장 독성 유발 약물일 수 있고, 또 심방 독성을 일으키는 케미칼 약물의 독성을 완화 또는 예방할 수 있다는 연구 결과가 있다.

본 연구는 한약 처방 약물의 심장 독성 유발을 예측하는 실험으로, 한약 심장 독성 연구에서 우선해야

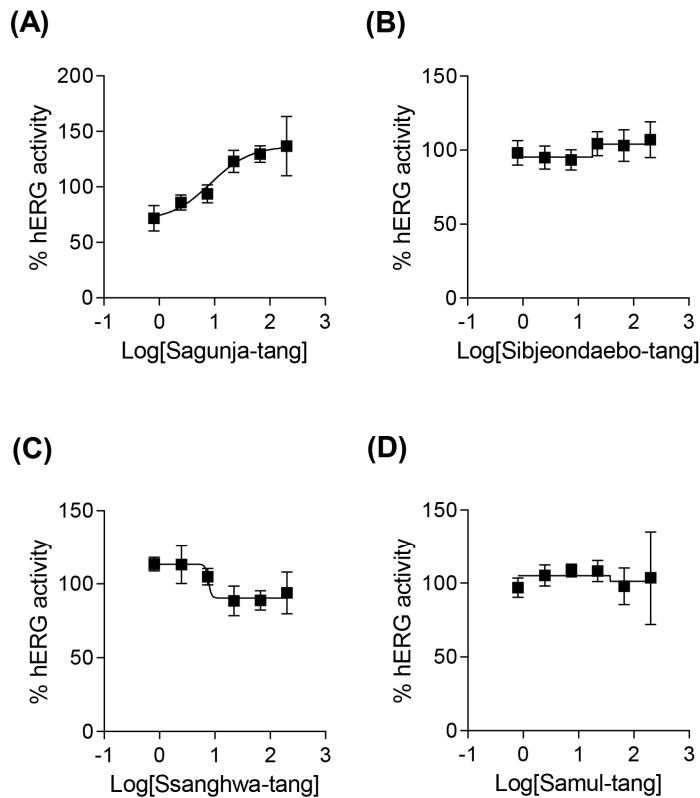


Fig. 7. *In vitro* effects of medicinal herbal formulas used to treat symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, NEC (not elsewhere classified) on the hERG potassium channel in hERG-HEK 293 recombinant cells. Panel A - D show the dose-response curve of Sagunja-tang (panel A, 400 - 1.6 μ g/ml), Sibjeondaebo-tang (panel B, 400 - 1.6 μ g/ml), Ssanghwa-tang (panel C, 400 - 1.6 μ g/ml) and Samul-tang (panel D, 400 - 1.6 μ g/ml) in hERG-HEK 293 recombinant cells. Data are the mean \pm SEM (n=3).

할 분야라고 할 수 있다. 한방의료기관 다빈도 사용 한약 처방 및 방제학상 기본 처방, 국 건강보험 다빈도 급여 한약처방 등 모두 52종 한약처방에 대한 심장 독성 평가를 수행한 결과, 각 처방이 모든 농도에서 HEK 293 세포의 hEGR 칼륨 채널 활성을 저해하지 않았다. 이는 실험한 모든 한약 처방이 HEK 293 세포에서 평가한 심장 독성에 원인이 되지 않는다는 것을 나타낸다.

다만 이 기초적인 심장독성 실험이 의약품 허가기관인 식품의약품안전처가 인정하는 방법이지만, 30%

비율에서 예측된 결과가 불안정하다고 학계에 보고되어 있어¹⁸⁾, 향후 심장독성 평가에 대한 새로운 방법이 개발되면, 이에 따라 한약처방의 심장독성 평가는 계속 이루어져야 할 것이다. 그리고 케미칼 약물에 의해 발생하는 심장 독성을 예방하고 완화하는 연구 또한 한약물 연구의 새로운 분야라고 생각된다.

결론

본 연구는 52개의 다빈도 사용 및 방제학적 기본

한약 처방의 심장 독성 평가를 HEK 293 세포에서 수행한 결과로서, 실험에 사용된 52개 처방 모두 심장 독성을 유발하지 않는 것으로 확인되었다. 이와 같은 연구 결과는 한약 처방의 안전성 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 한국한의학연구원에서 지원하는 ‘한약 처방의 과학적 근거기반 구축사업 (K17250)’과 ‘한방의료기관 한약 처방의 안전성·유효성 구축 사업 (KSN1812241)’에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Lee KB, Park YC, Lee SD. Characteristics of Toxicity Occurring in Outpatients at Korean Medical Clinics in Korean. *J Korean Med.* 2016;37(10):135-150.
2. Park YC, Park HM, Lee SD. Inducible mechanisms for hepatotoxicity caused by traditional Korean medicines in a view of toxicology. *J Korean Oriental Med.* 2011; 32(4):48-67.
3. Cho JH, Yoon HI. *Essentials of Toxicology.* Seoul: MIP Publishing Group. 2006:349-66.
4. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia, *Nature,* 2006;440(7083):463-9.
5. Kratz JM, Grienke U, Scheel O, Mann SA, Rollinger JM. Natural products modulating the hERG channel: headaches and hop, *Nat Prod Rep.* 2017;34(8):957-980.
6. Lee JT. *Research on Intake of Chinese Medicine by Korean.* Seoul: Korea Food & Drug Administration. 2006:1-252.
7. Jeong WS, Shin WC, Hong IH, Choi JU, Kim YK. A survey on additional needs for herbal preparations in national health insurance service. *Herbal Formula Science.* 2017;25(3):375-390
8. Shin HK, Ha H, Seo CS, Lee MY. *Standard herbal medicine formulary.* Daejeon: Korea Institute of Oriental Medicine. 2018:7-869.
9. Lee SD. Toxic Concept in Oriental Medicine. *Kor. J. Oriental Preventive Medical Society.* 1999;3(1):157-72.
10. Qiu LH, Zhou W, Tan HG, Tang XG, Wang YG, Ma ZC et al. Rethinking and new perspectives on cardiotoxicity of traditional Chinese medicine. *Toxicology research.* 2019; 8(1):7-14.
11. Park YC, Lee SD. *Toxicology for Herbal Medicine II.* Paju: Korea Research Information. 2013:234-7.
12. Wang LP, Shen ZB, Tang CP. Progress on the effect and mechanisms of effective components of traditional Chinese medicine on cardiomyocyte toxicity. *J Guangdong Pharm. Univ.* 2018;34(2):249-253.
13. Chen YF, Yu RY, Xiong YK, Xu GL, Liu Hn et al. Application and Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Adriamycin-induced Cardiotoxicity. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae.* 2018;24(23):207-17.
14. Kim JC, Lee KM, Byun BH, Lim SC, Jung TY. Inhibitory Effects of *Sophora flavescens* on the Hepatic & Renal Side Effects of Chemotherapy by Cisplatin. *Korean J Acupunct.* 2005;22(3):165-174.

15. Shin MK, Hwang HJ, Kim SC, Byun JS. Effect of Banhasasim-tang on the Cardiac Toxicity and clinical symptom induced by Doxorubicin. *Korean J Orient Med Prescr.* 2002;10(1):131-142.
16. Chen LL, Zhang H, Jiang XG, Wang XY. Research Progress on Molecular Mechanisms of Traditional Chinese Medicine Active Ingredients on Antagonizing Cardiotoxicity of Chemotherapeutics. *J Tradit Chin Med.* 2013; 40(11):2387-2391.
17. Li YY, Sun HY, Jiang ZS, Pan ZY. Research on The Prevention and Treatment of Cardiac Toxicity of Antitumor Drugs in Traditional Chinese Medicine. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine.* 2018;24(11): 1602-1606.
18. Kramer J, Obejero-Paz CA, Myatt G, Kuryshev YA, Brueining-Wright A, Verducci JS et al. MICE models: superior to the HERG model in predicting Torsade de Pointes, *Sci Rep.* 2013;3:2100.

ORCID

- 최수산나 <https://orcid.org/0000-0003-2714-1754>
권오빈 <https://orcid.org/0000-0001-7045-9667>
이시온 <https://orcid.org/0000-0003-3849-2613>
서창섭 <https://orcid.org/0000-0002-8156-446X>
신현규 <https://orcid.org/0000-0003-2319-6678>