

비알코올 지방간질환에 대한 한의학 연구 동향 보고 : 국내 논문을 중심으로

김나연¹, 윤미정¹, 최홍식¹, 김승모¹, 김상찬², 김경순¹
¹대구한의대학교 한의과대학 간계내과학교실, ²대구한의대학교 방제학교실

A Review of Research Trends in Traditional Korean Medicine for Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Na-yeon Kim¹, Mi-jung Yoon¹, Hong-sik Choi¹, Seung-mo Kim¹, Sang-chan Kim², Kyung-soon Kim¹

¹Dept. of Korean Internal Medicine of Hepatology, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

²Dept. of Herbal Formulation, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to investigate the trends in research on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) using Korean traditional medicine.

Methods: This review included studies related to the treatment of NAFLD, irrespective of the year of publication. The search terms were "nonalcoholic fatty liver disease", "non-alcoholic fatty liver", "nonalcoholic hepatitis", "herb", "herbal medicine", "acupuncture", and "traditional medicine". The studies were analyzed according to the type of research.

Results: After screening, 179 studies were selected from the 592 identified by the search. The types of studies were 151 in vivo or in vitro studies, 5 randomized controlled trials, 12 case reports, 2 unspecified clinical studies, 8 review articles, and 1 article that was difficult to classify.

Conclusion: Analysis of the trends in Korean traditional medicine treatment by reviewing the studies on NAFLD revealed a focus on experimental studies rather than clinical studies. Therefore, multifaceted and well-designed studies are needed.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, Korean traditional medicine, review

1. 서론

비알코올 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, 이하 NAFLD)은 유의한 음주, 약인성, 바이러스 감염 등과 같은 이차적 원인에 의한 간질환이 없으면서 임상적 소견이나 생화학적, 영상학적, 병리

학적 검사에 합당한 소견이 있을 때로 정의된다. 이는 비알코올 지방간(nonalcoholic fatty liver, 이하 NAFL), 비알코올 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, 이하 NASH), NAFLD 연관 간경변증과 합병증에 이르는 임상 병리학적 간질환을 모두 포괄한다^{1,2}. NAFLD는 NAFL과 NASH의 두 범주로 크게 분류한다. 국내의 NAFLD 유병률은 연구에 따라 다르나 20-30%가량이며 그중 75-80%가량이 NAFL, 20-25%가량이 NASH로 추정된다^{1,3}. NAFL은 간 조직검사에서 5% 이상의 간세포에 지방 침착을 보이는 경

· 투고일: 2022.09.11, 심사일: 2022.09.30, 게재확정일: 2022.09.30
· 교신저자: 김경순 대구광역시 수성구 상동 165
대구한의대학교 한의과대학부속 간계내과학교실
TEL: 053-770-2082 FAX: 053-768-6340
E-mail: occ@dhu.ac.kr

우이다. 만성적인 NAFLD에서 간경변으로 진행할 확률은 낮지만, 간 내 지방침착과 더불어 간세포 손상을 동반한 염증 소견을 보이는 NASH일 경우 가능성이 증가한다¹. NASH중 15-20%에서 간경변 증으로 진행하며 간 이식, 간세포 암종의 원인 질환이 되기도 한다⁴. NAFLD의 위험인자인 고령화, 비만, 당뇨병의 증가와 함께 NAFLD의 유병률은 꾸준히 증가하고 있다. 동시에 NASH로의 진행, 간경변, 간세포 암종의 발생도 늘어날 것으로 예상되며 그로 인한 질병 부담도 커질 것으로 보인다^{3,5,6}.

NAFLD의 한방치료에 대한 연구는 중국을 중심으로 시행되고 있으며, 국내에서는 2000년대 초를 기점으로 시작되었다. 세포와 동물 모델을 이용한 실험 연구, 증례보고와 무작위 대조 시험(Randomized controlled trial, 이하 RCT) 등의 임상 연구, 국외의 RCT를 기반으로 한 메타분석 등이 시행되었다. 약 20여 년간 국내에서 NAFLD의 한방치료에 대한 연구가 진행되었음에도 국내의 연구에 대한 분석은 시행되지 않았다⁷⁻¹⁰. 이에 저자는 국내 NAFLD의 한방 치료에 대한 논문들을 분석하여 연구의 유형, 치료 중재, 측정 지표, 연구결과를 정리함으로써 NAFLD에 대한 국내 한의학 연구 동향을 파악하고 향후 NAFLD에 대한 한의학 연구의 도움이 되 고자 본 연구를 시행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구 대상

논문 검색에 사용된 데이터 베이스는 다음과 같다. 국외 데이터베이스는 PUBMED(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), ScienceDirect(<https://www.sciencedirect.com>), COCHRANE(<http://www.cochranelibrary.com>)

를 사용하였다. 국내 데이터베이스는 한국학술정보 KISS(<https://kiss.kstudy.com>), KoreaMed(<http://www.koreaMed.org>), 과학기술 지식인프라(<https://scienceon.kisti.re.kr>), 한국의학논문데이터베이스(<http://kmbase.medic.or.kr>), 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), 전통의학 정보포털(<http://oasis.kiom.re.kr>)을 활용하였다. 검색 시 논문 발행 기간, 종류에 제한을 두지 않았으며 2022년 6월 1일 이전에 출간된 모든 논문을 대상으로 하였다. 2022년 5월 4일부터 2022년 8월 1일까지 검색하였다.

검색 엔진 키워드는 “nonalcoholic fatty liver disease”, “non-alcoholic fatty liver disease”, “non-alcoholic fatty liver”, “non-alcoholic steatohepatitis”, “nonalcoholic steatohepatitis”, “herb”, “herbal”, “acupuncture”, “traditional medicine”, “비알코올”, “비알콜”, “비알코올성”, “지방간”, “비알코올성 지방간질환”, “비알코올 지방간질환”, “비알코올 지방간염”, “비알코올 간경변”, “한약”, “본초”를 사용하였다.

2. 선정 기준

검색 결과 총 592편의 논문이 검색되었다. 검색된 논문의 제목과 초록을 통해 1차로 확인하고 중복 문헌, 원문을 구할 수 없는 문헌을 제외하였다. 제목, 초록, 키워드를 통해 NAFLD와 한의학을 주제로 하는 것이 확인되는 연구, 국내/외 학회지에 발표된 논문으로서, 1저자 혹은 절반 이상의 저자의 소속이 국내인 연구를 국내 연구로 포함시켰다. 프로토콜 논문과 in vivo/in vitro 논문에 한하여 한약제가 아닌 단일 물질이나 한약제의 특정 성분만을 추출하여 사용한 연구, 생약명을 정확히 알기 힘든 연구는 배제하였다. 그 결과 총 179편의 논문이 포함되었다(Fig. 1).

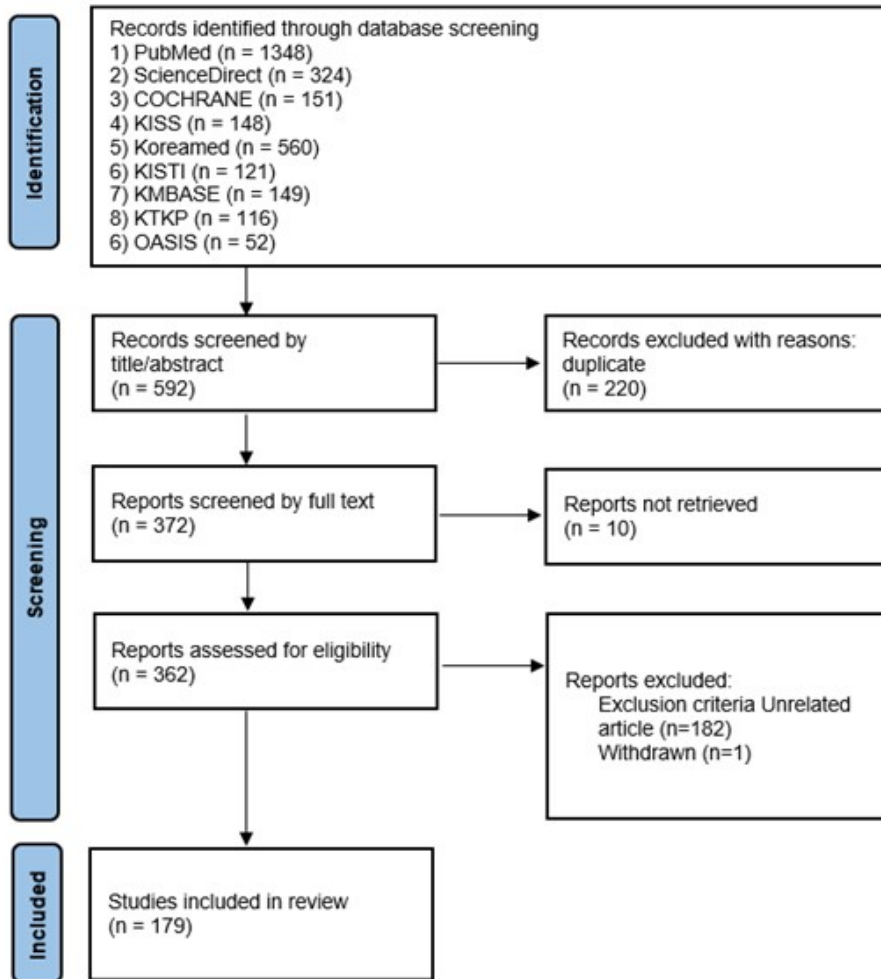


Fig. 1. Flow diagram of the selection progress.

KISS : Koreanstudies Information Service System, OASIS : Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, KTKP : Korean Traditional Knowledge Portal

3. 연구 방법

선정된 179편의 논문을 연구 형태에 따라 다음과 같이 구분하여 분류 및 분석하였다.

- 1) NAFLD에 대한 in vivo/in vitro 실험 연구 논문
- 2) NAFLD에 대한 임상 연구 논문
- 3) NAFLD와 관련된 종설 논문
- 4) NAFLD와 관련된 기타 논문

본초 또는 한약과 관련된 in vivo/in vitro 실험 연구, 임상연구를 분석할 때 한 연구에서 여러 처방을 사용한 경우 개별적으로 분석하였다. 본초를 2가지 이상 혼합하여 추출한 경우, 처방으로 간주하여 분석하였고 구성을 같이 기재하였다. 본초의 영문명을 기재할 때 가능한 대한민국약전 및 대한민국약전 외 생약규격집에 포함된 생약명을 따라 기재하였다. 임상 연구의 경우 RCT와 증례보고를

중점적으로 대상, 치료 중재, 평과도구 및 결과를 분석하였고, 기타 논문의 경우 앞의 1-3)항으로 분류하기 어려운 논문을 포함시켰다.

III. 결 과

1. 실험연구

총 151편의 실험연구가 포함되었다(Appendix 1-11). 처방은 총 34개, 처방을 구성하는 본초가 83개였으며 단미로 연구된 본초는 77개였다. 가장 많이 사용된 처방은 총 4회 사용된 降脂丸이었으며 加味逍遙散, 麻黃-人蔘-澤瀉의 복합 추출물, 防風通聖散, 三黃瀉心湯, 加味生肝湯, 加味清肝湯 등이 다음으로 빈용된 처방이었다(Table 1). 加味生肝湯은 각각 加味生肝湯¹¹, 生肝湯加味方¹²이라 표기되어 있었고 加味清肝湯의 경우 각각 加味清肝湯¹³, KH

清肝湯¹⁴이라 표기되어 있었으나 약재의 구성과 용량이 같아 같은 처방으로 보았다. KIOM2012H는 牛蒡子, 厚朴, 甘草, 生薑으로 구성된 처방이었으며, 減肥輕身丸(1)은 鬱金, 昆布, 蒟蒻으로 이루어진 처방이었고 減肥輕身丸(4)은 赤楊, 鬱金, 神麩으로 구성된 처방이었다.

처방의 구성에서 가장 많이 사용된 본초는 17회의 甘草였으며, 白朮, 茯苓, 澤瀉, 麻黃, 茵陳, 丹蔘, 砂仁, 生薑, 豬苓, 枳實, 黃芩 등이 많이 사용되었다(Table 2).

단미로 가장 많이 연구된 본초는 9회의 人蔘이었다. 紅蔘으로 연구된 것이 4편, 黑蔘으로 연구된 것이 1편, 人蔘으로서 연구된 것이 1편, 열매로서 연구된 것이 2편, 씨앗으로 연구된 것이 1편이었다. 澤瀉, 薑黃이 5회, 靑蒿, 當歸, 冬蟲夏草, 砂仁, 桑葉, 梔子の 순으로 많이 연구되었다(Table 3).

Table 1. List of Herbal Formula in Vivo/Vitro Studies

Frequency	Herb (n)
4	<i>Gangji-hwan</i>
3	<i>Gamisoyo-san</i>
2	<i>Herbal formulation MIT (Ephedrae Herba, Ginseng Radix, Alismatis Rhizoma), Bangpungdongseong-san, Samhwangsasim-tang, Gamisaenggan-tang, Kamichunggan-tang</i> <i>Mixture (Artemisia iwayomogi plus Curcuma longa), Mixture (Jinan Red Ginseng and licorice extract), Mixture (Cirsium jaonicum, Artemisia annua and Curcuma longa), Mixture (Cirsium jaonicum, Artemisia annua and Curcuma longa), Mixture (Diospyros kaki and Citrus unshiu), Mixture (Astragalus membranaceus and Lithospermum erythrorhizon Extract), Mixture (Rhus verniciflua and Eucommia ulmoides), Mixture (Coptidis Rhizoma and Glycyrrhiza Uralensis),</i>
1	<i>Mixture (Fermented Black Raspberry and Red Ginseng Extracts), CGplus, Chunggan extract (CGX), KIOM2012H (Arctii Fructus, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Magnoliae Cortex, Zingiberis Rhizoma Recens), Gambigveongsin-hwan (1), Gambigveongsin-hwan (4), Gangji-hwanhap Gamisoche-hwan, GGEx18 (Gyeongshingangjeehwan 18), Dansam-eum, Daehwanghwangryunsasim-tang, Dohongsamul-tang, Fermented Samjung-hwan, Seyo-eum, Sobuncheong-eum, Yijin-tang, Injinchunggan-tang, Injinsaryung-san, JwaKum-hwan, Jungmanbunso-hwan</i>

Table 2. List of Herb Used in Herbal Formula in Vivo/Vitro Studies

Frequency	Herb (n)
Above 15	<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (17)
Above 10	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (15), <i>Poria Sclerotium</i> (12), <i>Alismatis Rhizoma</i> (11), <i>Ephedrae Herba</i> (10)
Above 5	<i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (8), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (7), <i>Amomi Fructus</i> (7), <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (7), <i>Polyporus</i> (7), <i>Ponciri Fructus Immaturus</i> (7), <i>Scutellariae Radix</i> (7), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (6), <i>Crataegi Fructus</i> (6), <i>Curcumae Radix</i> (6), <i>Paeoniae Radix</i> (6)
5	<i>Arnebiae Radix</i> , <i>Gardeniae Fructus</i> , <i>Coptidis Rhizoma</i>
4	<i>Menthae Herba</i>
3	<i>Lycii Fructus</i> , <i>Platycodonis Radix</i> , <i>Rubi Fructus</i> , <i>Ginseng Radix</i> , <i>Fraxini Cortex</i> , <i>Cnidii Rhizoma</i> , <i>Citri Unshius Pericarpium Immaturus</i> , <i>Magnoliae Cortex</i>
2	<i>Curcumae Longae Rhizoma</i> , <i>Zingiberis Rhizoma</i> , <i>Laminariae Japonicae Thallus</i> , <i>Raphani Semen</i> , <i>Natrii Sulfas</i> , <i>Liriodis seu Ophiopogonis Tuber</i> , <i>Moutan Radicis Cortex</i> , <i>Aucklandiae Radix</i> , <i>Pinelliae Tuber</i> , <i>Saposhnikoviae Radix</i> , <i>Gypsum Fibrosum</i> , <i>Bupleuri Radix</i> , <i>Forsythiae Fructus</i> , <i>Coicis Semen</i> , <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> , <i>Rehmanniae Radix</i> , <i>Schizonepetae Spica</i> , <i>Ginseng Radix Rubra</i> , <i>Talcum</i>
1	<i>Terminaliae Exocarpium</i> , <i>Kaki Fructus</i> , <i>Oryzae Semen</i> , <i>Lacca Rhois Exsiccata</i> , <i>Cinnamomi Ramulus</i> , <i>Alpiniae Officinari Rhizoma</i> , <i>Agastachis Herba</i> , <i>Amorphophali Tuber</i> , <i>Santali Albae Lignum</i> , <i>Cirsii Herba</i> , <i>Persicae Semen</i> , <i>Eucommiae Cortex</i> , <i>Amomi Fructus Rotundus</i> , <i>Pelodiscis Carapax</i> , <i>Dioscoreae Rhizoma</i> , <i>Zanthoxyli Pericarpium</i> , <i>Mori Fructus</i> , <i>Massa Medicata Fermentata</i> , <i>Curcumae Rhizoma</i> , <i>Evodiae Fructus</i> , <i>Arctii Fructus</i> , <i>Cinnamomi Cortex</i> , <i>Lithospermi Radix</i> , <i>Alni Ramulus</i> , <i>Aurantii Fructus Immaturus</i> , <i>Lycii Radicis Cortex</i> , <i>Sanguisorbae Radix</i> , <i>Atractylodis Rhizoma</i> , <i>Artemisiae Annuae Herba</i> , <i>Artemisiae Iwayomogii Herba</i> , <i>Cyperi Rhizoma</i> , <i>Carthami Flos</i> , <i>Astragali Radix</i> , <i>Phellodendri Cortex</i> , <i>Glycine Semen Nigra</i> , <i>Sesami Semen Nigra</i>

Table 3. List of Single Herb in Vivo/Vitro Studies

Frequency	Herb (n)
9	<i>Ginseng Radix</i>
5	<i>Alismatis Rhizoma</i>
4	<i>Artemisiae Annuae Herba</i> , <i>Curcumae Radix</i>
3	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> , <i>Cordyceps</i> , <i>Amomi Fructus</i> , <i>Mori Folium</i> , <i>Gardeniae Fructus</i>
2	<i>Lycii Fructus</i> , <i>Trapae Fructus</i> , <i>Camelliae Folium</i> , <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> , <i>Bombycis Corpus</i> , <i>Dolichoris Semen</i> , <i>Psoraleae Fructus</i> , <i>Crataegi Fructus</i> , <i>Schisandrae Fructus</i> , <i>Lonicerae Folium</i> , <i>Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma</i> , <i>Vignae Angularis Semen</i> , <i>Fraxini Cortex</i> , <i>Aceris Lignum</i> , <i>Lycopi Herba</i> , <i>Taraxci Herba</i> , <i>Polygoni Multiflori Radix</i>
1	<i>Puerariae Flos</i> , <i>Lacca Rhois Exsiccata</i> , <i>Pharbitidis Semen</i> , <i>Ixertis Herba</i> , <i>Laminariae Japonicae Thallus</i> , <i>Visci Herba</i> , <i>Agastachis Herba</i> , <i>Aristolochiae Caulis</i> , <i>Euonymi Caulis Suberatum</i> , <i>Lonicerae Flos</i> , <i>Lysimachiae Herba</i> , <i>Platycodonis Radix</i> , <i>Valerianae Radix</i> , <i>Cudraniae Fructus</i> , <i>Ulmii Lignum et Cortex</i> , <i>Gynostemmae Herba</i> , <i>Benincasae Semen</i> , <i>Eucommiae Folium</i> , <i>Liriodis seu Ophiopogonis Tuber</i> , <i>Araliae Cortex Lignum seu Radicis</i> , <i>Cynanchi Atrati Radix</i> , <i>Eriobotryae Folium</i> , <i>Asteris Herba</i> , <i>Mori Fructus</i> , <i>Granati Pericarpium</i> , <i>Opuntia ficus-indica seed</i> , <i>Tritici Semen</i> , <i>Pini Pollen</i> , <i>Oenanthis Herba</i> , <i>kaki Folium</i> , <i>Allii Bulbus</i> , <i>Houttuyniae Herba</i> , <i>Ganoderma</i> , <i>Orostachyos Herba</i> , <i>Agrimoniae Herba</i> , <i>Curcumae Radix</i> , <i>Cinnamomi Cortex</i> , <i>Massa Medicata Fermentata</i> , <i>Humuli Herba</i> , <i>Leonuri Herba</i> , <i>Hemisteptae Herba</i> , <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> , <i>Perillae Folium</i> , <i>Phyllostachydis Folium</i> , <i>Hovenia Semen</i> , <i>Cnidii Rhizoma</i> , <i>Allii Radix</i> , <i>Artemisiae Iwayomogii Herba</i> , <i>Salicorniae Herba</i> , <i>Cyperi Rhizoma</i> , <i>Polygoni Cuspidati Radix</i> , <i>Lysimachiae Herba</i> , <i>Magnoliae Cortex</i>

2. 임상 연구

임상연구 논문은 RCT가 5편, 증례 보고(case report) 12편, 그 외 2편으로 총 19편이었다.

1) RCT

5편의 RCT 연구 중 홍 등의 연구¹⁵는 NASH 환자를 두 군으로 나누어 4주 동안 공통적으로 *Silybum marianum* Extract(水飛薊)를 투여 및 생활 습관을 교정하고 실험군에는 紅蓼 추출물인 KRG Powder, 대조군에는 위약을 투여하여 간 기능 검사상의 변화, Cytokeratin 18, 피로 점수, 장내 미생물총 변화를 확인한 연구였다. alanine aminotransferase(ALT), γ -glutamyl transferase(GGT), triglyceride(TG), Fatigue severity scale(FSS)에서 두 군간에 유의한 차이가 있었고 KRG Powder를 복용한 환자군에서 더 많은 장내미생물총의 변화를 보였다. 한 등¹⁶의 연구는 NAFLD 환자를 대상으로 8주 동안 *Artemisia annua* L. Extract(青蒿) 열수 추출물 분말 제재인 SPB-201을 복용한 실험군과 위약을 복용한 대조군을 비교한 연구로 실험군에서 간기능 검사상 개선이 있었으며, Multidimensional Fatigue Scale(MFS)에서도 전반적인 피로를 개선하는 효과를 보였다. 정 등의 연구¹⁷는 12주간 *Magnolia officinalis*(厚朴)에서 추출한 HL정을 고용량, 저용량으로 복용하는 두개의 실험군과 위약을 복용하는 대조군을 비교한 연구로 고용량 HL정을 복용한 군의 간 지방 함량에서 유의한 개선이 있었다. 홍 등의 연구¹⁸는 3주동안 실험군과 대조군 모두 공통적으로 *Silybum marianum* Extract(水飛薊) 투여 및 생활습관 교정을 받고 실험군에서는 KRG powder를, 대조군에는 위약을 투여하여 비교하였다. 두 군 모두에서 간 기능검사의 유의한 개선이 있었으나 두 군간에 유의한 차이는 없었다. tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 interleukin-6(IL-6), adiponectin, 항산화 활성도에 대하여 관찰하였는데 대조군과 비교하여 실험군에서 TNF- α 혈청 농도 상승, Adiponectin의 혈청 농도는 감소되는 유의한 차이가 있었으며 이는

body mass index(BMI) 25 이상의 군에서 더 큰 차이가 있었다. FSS에서는 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 그러나 KRG를 복용한 체질량지수(body mass index, 이하 BMI) 25 이상의 같은 실험군 내에서 유일하게 투여 전, 후의 FSS가 유의한 차이가 있었다. 김 등의 논문¹⁹은 NAFLD를 이환중인 대학생 남성을 대상으로 실험군에게 황칠나무(楓荷梨) 추출물을 12주 동안 복용하도록 하고 이를 처치를 받지 않은 대조군과 비교한 연구로 실험군에서 BMI, 아스파르테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, 이하 AST), ALT의 유의한 개선이 있었다(Table 4).

2) 증례 보고

(1) 대상자 및 증상, 변증

증례보고 논문 12편의 대상자는 총 13명이었다. 남성 11명(84.6%), 여성 2명(15.3%)으로 남성의 비율이 더 높았다. 대상자의 평균 나이는 30.4세, 최저 나이는 12세, 최고 나이는 66세로 나타났다. 가장 짧은 치료기간은 일주일, 가장 긴 치료기간은 약 3년이었다(Table 5).

증례 보고 논문에서 언급된 증상을 살펴보면 13명의 증례보고 대상자 중 9명이 疲勞 증상을 호소하여 가장 흔한 증상으로 나타났으며, 消化不良이 4편, 腹痛, 頭痛이 3명으로 흔한 증상이었다. 그 외 心悸, 淺眠, 眩暈, 咯痰 등의 증상을 호소하였으며 肥滿의 증상을 언급하지 않은 논문 1편²⁷, 증상이 없다고 기술한 논문³¹도 있었다.

12편 중 9편에서 변증을 언급하였으며 가장 많이 언급된 변증은 濕熱이었다. 2편^{25,31}에서 肝膽濕熱, 1편²¹에서 濕熱壅滯, 1편²⁸에서 추가적으로 濕熱을 변증으로 언급하여 총 4명이 濕熱로 변증되었다. 그리고 濕痰이 13명중 3명^{28,30}으로 두 번째로 흔한 변증이었다. 그 외에 太陰人 胃脘受寒表寒病症으로 변증한 논문이 2편^{27,29}, 肝脾不和²², 肝鬱氣滯²⁴ 등이 있었다.

Table 4. Summary of Randomized Controlled Trials

Author (year)	Sample size		Duration	Diagnosis	Intervention	Control	Result
	Intervention group (male/female)	Control group (male/female)					
Hong JT ¹⁵ (2021)	44 (25/19)	43 (27/16)	4 weeks	NASH	KRG powder capsule	Placebo	1. Clinical outcomes 1) AST *p<0.01, T vs C : no significant difference 2) ALT *p<0.05, T<C (*p<0.05) 3) GGT *p<0.05, T<C (*p<0.05) 4) TC *p=0.320, T vs C : no significant difference 5) TG *p=0.145 T<C (*p<0.05) 6) Fasting glucose *p=0.734, T vs C : no significant difference 7) FSS *p<0.01, T<C (*p<0.05) 8) Cytokeratin 18 *p=0.175, T vs C : no significant difference 2. Gut microbiota of subjects Gut microbiota changed more in KRG group than placebo group, and more number of genera were correlated with the decreased ALT values in KRG group
Han BD ¹⁶ (2020)	38 (26/12)	41 (32/9)	8 weeks	NAFLD	SPB-201 (<i>Artemisia annua</i> L. hot water extract powder)	Placebo	1. liver function 1) AST *p<0.01, T vs C : no significant difference 2) ALT *p<0.01, T<C (*p<0.05) 2. MFS : After 4 weeks and 8 weeks of substance intake, the fatigue score of the test group decreased while that of the control group increased 3. TC : no significant difference 4. no clinically meaningful side effects
Jeong JY ¹⁷ (2017)	T1 : 22 (20/2) T2 : 23 (14/9)	23 (20/3)	12 weeks	NAFLD	T1 : high dose (400 mg) HL tablet (new botanical drug extracted from <i>Magnolia officinalis</i>) T2 : low dose (133.4 mg) HL (new botanical drug extracted from <i>Magnolia officinalis</i>)	Placebo	1. Hepatic fat content (HFC) T1<C (*p<0.05) T2 vs C : no significant difference *p=0.386 2. AST, ALT, TC, HDL-C, LDL-C, Free fatty acid, BMI : no significant difference 1) TG T1>C (*p<0.05), T2>C (*p<0.05)@ 2) VLDL T1>C (*p<0.05), T2>C (*p<0.01)@ 3) HOMA IR T1 vs C1 : no significant difference, T2>C (*p<0.05)@ 3. adverse events were mild Treatment with HL tablet for 12 wk lowered hepatic fat measured by MRS and did not result in any negative lipid profiles or changes of BMI. The HL tablet was well-tolerated
					Lifestyle modification		

Hong MG ¹⁸ (2016)	35	31	3 weeks	NAFLD	KRG powder capsule	Placebo	1-1. liver function (total) 1) AST *p<0.05, T vs C : no significant difference 2) ALT *p<0.05, T vs C : no significant difference 3) GGT *p<0.05, T vs C : no significant difference ALP, LDH, TB, TC, Albumin, TP, Glucose : no significant difference
					<i>Silybum marianum</i> Extract Lifestyle modification (Exercise and Diet)		2. IL-6, TNF-α, Adiponectin 1) IL-6 : no significant difference 2) TNF-α : T<C (*p<0.05) 3) Adiponectin : T>C (*p<0.05) 3. Antioxidant activity : no significant difference 4. FSS *p<0.01, T vs C : no significant difference 4-1) Fatigue Severity Scale (BMI>25) *p<0.05 (0.019)
Kim DG ¹⁹ (2012)	10 (10/0)	10 (10/0)	12 weeks	NAFLD	Dendropanax Tree Extract	none	1. BMI *p<0.01, T<C (*p<0.05) 2. AST p<0.01, T<C (*p<0.05) 3. ALT p<0.01, T<C (*p<0.01)

*p : p value, difference between pre and post. †p : p value difference between control group and test group.
 T : test group, C : control group, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase, GGT : gamma-glutamyl transpeptidase, TG : triglyceride, TC : total cholesterol, HDL-C : high density lipoprotein, LDL-C : low density lipoprotein, VLDL : very-low-density lipoprotein, TB : total bilirubin, TP : total protein, LDH : lactate dehydrogenase, KRG : Korea red ginseng, MFS : multidimensional fatigue scale, FSS : fatigue severity scale, TNF-α : tumor necrosis factor-α, IL-6 : interleukin-6, HOMA-IR : homeostasis model assessment for insulin resistance

Table 5. Summary of Case Reports about Nonalcoholic Liver Disease

Author (year)	Sample size	Treatment period	diagnosis	Intervention	Result
Kim ²⁰ (2022)	M/52 (n=1)	2 months	NAFLD	Herbal medication (<i>Saenggangunbi-tang</i> Extract), Lifestyle Modification (Exercise and Diet)	Clinical symptoms were improved LFT value were decreased the patient's body weight, body mass index, hepatic steatosis index, and visceral fat area were reduced.
Gwon ²¹ (2020)	F/57 (n=1)	7 days	NAFLD	Herbal Medication (<i>Chunggan-tang</i>), acupuncture (LI4, ST36, LR3, CV12, CV13, GV20, EX-HN5), medication (Ezetimibe & Rosuvastatin Calcium, Choline Alfoscerate)	Laboratory findings showed a reduction in liver enzyme level
Son ²² (2018)	M/16 (n=1)	6 months	NASH	Herbal Medication (<i>Chungganplus (CGX)</i> , acupuncture (taegeuk acupuncture (helping HT4, LU9 reducing LR3)), Moxibustion (CV8), Lifestyle Modification (Exercise and Diet)	body weight was reduced about 3 kg during 6 months the general symptoms including abdominal pain as well as blood chemistry (ALT) were improved.
Kim ²³ (2017)	M/66 (n=1)	3 months (108 days)	NASH	Herbal Medication (<i>Saenggangunbi-tang</i> Extract)	AST and ALT levels were significantly decreased. Triglyceride levels were within the normal range during the treatment. Abdominal ultrasonography revealed a significant improvement in hepatic steatosis.
Baik ²⁴ (2016)	M/23 (n=1)	201 days	NAFLD	Herbal Medication (<i>Shihosogantang</i> Extract)	the symptoms of the patient with NAFLD were decreased and ultrasound imaging were improved from moderate to mild grade.

Kang ²⁵ (2016)	M/14 (n=1)	30 days	NAFLD	Herbal Medication (<i>Saenggangunbi-tang</i> Extract) pharmacupuncture (ShinBaro), Lifestyle Modification (Diet), Chuna manual therapy	AST, ALT, and GGT levels were significantly decreased. Total cholesterol, triglyceride, and LDL levels were also decreased, and HDL level was increased. body weight and body mass index (BMI) were decreased.
Son ²⁶ (2011)	M/33 (n=1)	About 3 years (1096 days)	NASH	Herbal Medication (<i>Chungganplus</i> (CGX_syrup1pk bid and others (herbal prescriptions such as Injinohryungsan)), Acupuncture (mainly at HT4, LU9, LR3), moxibustion (CV4, CV8), pharmacupuncture (CV4 with Yidam) Lifestyle Modification (Quit smoking, exercise, diet)	The clinical and biochemical values of the patient fluctuated over three years according to the treatments and cessation of herbal medicines.
Park ²⁷ (2009)	M/18 (n=1)	189 days	NAFLD	Herbal Medication (<i>taeumjowi-tang</i>), Electroacupuncture (abdomen, Thigh, brachium), auricular acupuncture, Lifestyle Modification (Exercise and diet), Foot massage, Qigong Exercise Therapy	body weight, BMI decreased. NAFLD effectively improved on sonography from grade II ~ III to grade I ~ II AST, ALT decreased.
Choi ²⁸ (2008)	① M/12	24 days	NAFLD	herbal Medication (<i>Saenggangunbi-tang</i>) Acupuncture (CV12, CV4, Liver-tonification Saam acupuncture (helping KI10, LR8 Reducing LR4,LU8), Lifestyle Modification (Exercise and diet)	considerable improvement of Child fatty liver
	② M/12	24 days	NAFLD	Herbal Medication (<i>Chegameuin-tang</i>) Acupuncture (CV12, CV4, Liver-tonification Saam acupuncture (helping KI10, LR8 Reducing LR4,LU8), Lifestyle Modification (Exercise and diet)	considerable improvement of Child fatty liver
Heo ²⁹ (2007)	M/21 (n=1)	34 days	NAFLD	Herbal Medication (<i>goripewon-tang, Jowiseungcheong-tang</i>), Electroacupuncture (abdomen, Thigh, brachium), auricular acupuncture (CO13, CO4, Hunger point, CO18)), Lifestyle Modification(exercise and diet)	body weight, BMI and Abdominal visceral fat tissue decreased. AST, ALT, r-GT was decreased
Choi ³⁰ (2006)	M/18 (n=1)	68 days	NASH	Herbal medication (<i>Chungsimyeonja-tang</i>), Electroacupuncture (abdomen, brachium), auricular acupuncture (TF4, CO4, CO18, Hunger point)), Cupping, Moxibustion (CV4, CV12, Both ST25), Transanal Radiofrequency Treatment, Lifestyle Modification (Exercise and Diet)	Raised AST, ALT decreased to normal range
Park ³¹ (2001)	F/54 (n=1)	16 days	NASH	Herbal medication (<i>Gagamsaenggan-tang</i>)	Raised AST, ALT decreased to normal range

(2) 치료 중재

① 한약 및 약재

모든 논문에서 한약이 공통적으로 사용되었으며 기존 복용 약 외에 추가로 양약을 같이 복용하도록 하는 경우도 1편 있었다. 사용된 한약 처방의 종류는 총 10종이었다. 한 논문에서 2가지 이상의 처방을 사용한 경우 별개로 분류하였다 가장 많이 사용된 처방은 生肝健脾湯이었다. 加減生肝湯과 淸肝湯, 청간플러스(淸肝plus, CGX)가 生肝健脾湯을 가감하여 만들어진 처방임을 감안할 때, 8편의 논

문에서 사용되었다고 볼 수 있다. 두번째로 많이 사용된 처방은 청간플러스로 2회 사용되었으며, 이외 太陰調胃湯, 調胃升淸湯, 調理肺元湯, 淸心蓮子湯 등의 太陰人에게 사용되는 처방들이 사용되었다(Table 6).

10가지 처방에서 사용된 약재들은 표로 정리하였다. 甘草와 萊菔子가 10회로 가장 많이 사용되었고, 그 다음으로 茵陳이 9회, 白朮, 茯苓, 砂仁, 澤瀉 등이 각각 8회로 다용되었다(Table 7).

Table 6. List of Herbal Medication in Clinical Treatments in Case Reports

Frequency	Herb medication
4	生肝健脾湯 (Saenggangunbi-tang)
2	CGX syrup (ChungganPlus Extract)
1	淸肝湯 (Chunggan-tang), 柴胡疏肝湯 (Shihosogan-tang Extract), 太陰調胃湯 (taeumjowi-tang), 體減薏苡仁湯 (Chegameuiin-tang), 調理肺元蕩 (joripewon-tang), 調胃升淸湯 (Jowiseungcheong-tang), 淸心蓮子湯 (Chungsimeonja-tang), 加減生肝湯 (Gagamsaenggan-tang)

Table 7. List of Used Herbs in Herbal Formula in Case Reports

Frequency	Herb medication
10	<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Raphani Semen</i>
9	<i>Artemisiae Capillaris Herba</i>
8	<i>Atractylodis Rhizoma Alba, Poria Sclerotium, Amomi Fructus, Alismatis Rhizoma</i>
7	<i>Fraxini Cortex, Atractylodis Rhizoma</i>
6	<i>Crataegi Fructus, Zingiberis Rhizoma Recens, Polyporus, Citri Unshius Pericarpium Immaturus</i>
5	<i>Agastachis Herba, Hordei Fructus Germinatus, Pinelliae Tuber, Sparganii Rhizoma, Coicis Semen</i>
4	<i>Arecae Pericarpium, Massa Medicata Fermentata, Curcumae Rhizoma, Gentianae Scabrae Radix et Rhizoma, Aurantii Fructus Immaturus</i>
3	<i>Bupleuri Radix, Cnidii Rhizoma, Platycodonis Radix</i>
2	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix, Pelodiscis Carapax, Longan Arillus, Inulae Heleni Radix, Cyperi Rhizoma, Puerariae Radix, Castaneae Semen, Acori Graminei Rhizoma, Schisandrae Fructus, Pini Koraiensis Semen</i>
1	<i>Chrysanthemi Indici Flos, Lycii Fructus, Cervi Cornu, Angelicae Gigantis Radix, Junci Medulla, Thujae Semen, Rubi Fructus, Corni Fructus, Dioscoreae Rhizoma, Zizyphi Semen, Sappan Lignum, Rehmanniae Radix Preparata, Magnoliae Flos, Nelumbinis Semen, Evodiae Fructus, Epimedii Herba, Paeoniae Radix, Ponciri Fructus Immaturus, Plantaginis Semen, Asparagi Tuber, Scutellariae Radix, Coptidis Rhizoma</i>

② 침

침치료를 치료 중재로 사용한 논문은 12편 중 8 편이었다. 이침을 치료중재로 사용한 논문은 3편, 저주파 전침을 치료 중재로 사용한 논문은 3편, 약 침을 치료중재로 사용한 논문은 2편이었다. 개별 혈위 중 가장 많이 사용된 혈은 太衝(LR3), 關元 (CV4), 中脘(CV12)이었다. 저주파 전침의 경우 복 부, 대퇴부, 상완부 등에 사용되었으며, 이침의 경 우 脾(CO13), 胃(CO4), 飢(hunger point), 內分泌 (CO18), 神門(TF4)가 사용되었다. 약침의 경우 1 편은 요통 치료를 위하여 요부 압통점에 사용되었 으며, 1편은 關元(CV4)에 시술되었다(Table 5).

③ 기타

운동, 식이요법 지도 등 생활습관 교정을 12편의 논문 중 8편의 논문에서 시행하였다. 이외에 기공, 발 관리, 부항, 뜸, 고주파치료, 추나요법 등이 치료 중재로 사용되었다(Table 5).

(3) 평가도구 및 결과

치료의 효과를 평가하기 위한 평가지표로써 모 든 증례보고에서 간기능 검사를 시행하였고 지질 검사, 체성분 분석 등이 주로 시행되었다. 그 중 다 빈도로 사용된 검사 지표를 표로 기재하였다(Table 8). 검사 지표의 단위나 정상범위가 다를 수 있어 각 지표 별 변화 정도를 백분율로 표시하였다. 치

료 시작시점과 가장 가까운 검사의 수치와 치료 종료와 가장 가까운 날짜의 검사 수치를 비교하였고 간기능 검사를 기준으로 해당 검사가 시행된 간격 일수를 기재하였다. 백 등의 논문²⁴에서는 모든 간기능 검사의 수치가 정상이어서 기재되지 않았으며 기간의 경우 체지방률의 측정일 사이 간격으로 대체하여 기재하였다. 증례 보고 대상 환자 중 92%에서 치료 시작 시점에 AST 혹은 ALT의 상승 소견(>40U/L)을 보였다. 치료 전 평균 AST는 84, ALT는 120가량이었으며 치료 후 평균 AST는 31, ALT는 46으로 개선되어 평균 AST 56%, ALT 58% 감소율을 보였다. 가장 큰 AST와 ALT의 변화율을 보인 것은 박 등의 논문이었다²⁵.

지질 검사는 7회^{20,21,23,25,28,30,31} 사용되었으며 high-density lipoprotein(HDL-C)와 low-density lipoprotein(LDL-C)는 4회^{20,21,23,25} 사용되었다. 체중 혹은 BMI는 8편^{20,22,25,27-31}에서 사용되었으며 변화가 없었던 1편³¹을 제외하고 감소했다고 밝혔다.

NAFLD 치료 효과를 평가하기 위해 임상 증상의 호전에 대하여 기재한 논문이 6편^{20,24-26,28,30} 있었다. 대부분의 논문이 호전도를 글로 표시하였으며 증상의 변화를 기재한 모든 논문에서 증상이 개선, 감소, 소실되었다고 기술하였다.

10편²⁰⁻²⁹의 논문에서 NAFLD 진단을 위하여 초음파 검사가 시행되었고, 4편의 논문^{23,24,26,27}에서 치료 후 초음파 검사가 시행되었으며 초음파 검사 상 지방간의 호전이 있었다고 밝혔다. CT는 2회^{26,29} 사용되었다.

Hepatic steatosis index(HSI)는 간 지방증을 진단하고 정도를 예측할 수 있는 검사 패널로 ALT/AST ratio, BMI, 당뇨병의 유무, 성별의 총 4가지 항목을 이용하여 산출한다^{1,20}. 30 미만인 경우에는 93.1%의 민감도로 NAFLD를 배제할 수 있으며 36 이상인 경우 92.4%의 특이도로 NAFLD를 진단할 수 있다³². HSI는 1편²⁰에서 사용되었다.

Table 8. Result of Case Reports (Liver Functional Test, Lipid Profile, Body Weight, Body Composition Test)

Author (year)	Period (days)	AST	ALT	GGT	ALP	TC	TG	HDL=C	LDL-C	Body weight	BMI	percent body fat (PBF)
Kim (2022)	74	↓68%	↓67%	↓76%	↑17%	↓19%	↓64%	↑15%	↓6%	↓10%	↓10%	
Gwon (2020)	8	↓26%	↓30%	↑2%	↑1%	↓8%	↓11%	↓5%	↓8%			
Son (2018)	180		↓49%							↓4%		
Kim (2017)	120	↓52%	↓58%	↓42%	↓14%	↑15%	↑9%	↑12%	↑15%			
Baik (2016)	201											↓3%
Kang (2016)	30	↓73%	↓87%	↓64%		↓18%	↓68%	↑26%	↓17%	↓5%	↓5%	
Son (2011)	1096	↓78%	↓31%	↓89%	↓81%							
Park (2009)	189	↓71%	↓88%							↓20%	↓18%	↓12%
Choi (2008)	19	↓45%	↓53%	↓52%			↓33%			↓6%	↓6%	
	19	↓30%	↓28%	↓22%			↓37%			↓5%	↓6%	

Heo (2007)	33	↓60%	↓72%	↓59%	↓1%		↓5%	↓5%	↓2%
Choi (2006)	56	↓30%	↓47%			↓12%	↓10%	↓14%	↓11%
Park (2001)	17	↓87%	↓83%	↓33%		↓5%	↓73%	No change	No change

AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase, GGT : gamma-glutamyl transpeptidase, TC : triglyceride, TG : total cholesterol, HDL-C : high-density lipoprotein, LDL-C : low-density lipoprotein
 BMI : body mass index

3) 기타 임상 연구

RCT와 증례보고를 제외한 임상연구 2편은 사상체질과 NAFLD의 관련성에 대한 논문이었다. 북부초음파를 통해 NAFL로 진단된 환자 63명과 대조군 124명의 검사 결과를 비교, 분석하여 NAFL의 일반적 특징, 신체 계측치, 혈액검사 결과, 심박변이도, 사상체질 검사 등의 결과를 대조군과 비교한 곽 등의 연구³³, 한국 유전체역학 연구에 등록된 1184명을 대상으로 사상체질과 NAFLD간의 관계를 분석한 이 등의 연구³⁴가 있었다.

3. 종설 논문

종설 논문 중 메타분석을 포함한 체계적인 문헌고찰은 총 3편이 있었다. 김 등의 논문은⁹ 2016년부터 2018년 3년 동안 발표된 利水 약재가 포함된 한약을 사용하여 치료를 시행한 RCT 39건을 분석한 연구였고 이 등의 논문은¹⁰ 2018년 3월까지 발표된 NAFLD 환자에 대하여 침과 한약, 매선 등 포괄적인 한방치료를 시행한 12편의 RCT를 분석, 치료효과를 평가하여 한방치료가 NAFLD 환자에게 유의한 효과가 있는지 평가한 논문이었다. 현 등의 논문은⁸ NAFLD에 대한 침 치료의 임상적 효능을 평가해보고자 침, 전침, 약침, 화침 등의 침술을 사용한 RCT 8편을 분석하여 초음파 및 컴퓨터 단층촬영 검사에서 간 내 지방침착 완화 효능, 총콜레스테롤과 TG 감소 효과가 있었음을 밝힌 논문이었다. 또한 NAFLD에 사용되는 개별 처방과 본초에 대한 종설 연구가 3편^{8,35,36} 있었다. 처방에 대한 연구로는 茵陳蒿湯과 관련된 논문을 검색하고, NAFL

의 발생과 기전과 연관된 茵陳蒿湯의 효능을 검토하여 茵陳蒿湯이 NAFL의 초기 처방으로 사용할 수 있을지를 검토한 곽 등의 논문³⁶이 있었다. 본초에 대한 종설 연구로는 실험 연구와 임상 연구를 기반으로 NAFLD, 심혈관질환, 인슐린 저항성, 당뇨병, 이상지질혈증 등의 대사증후군에 대한 紅蓼의 효과에 대하여 종합적으로 정리한 윤 등의 논문이 1편³⁷, 澤瀉와 관련된 기존 연구들을 바탕으로 澤瀉의 약리학적 효과와 澤瀉의 화학 성분 중 많은 연구가 진행된 4가지의 성분의 NAFLD에 대한 의학적 효과와 병리학적 기전에 대하여 정리한 최 등의 논문이³⁵ 있었다. 박 등의 논문³⁸은 2010년까지의 국내외의 연구들을 조사하여 한국의 NAFLD 유행률을 추정하였으며 NAFL의 병태생리와 한의학적 병리기전, 향후 연구의 필요성에 대해 정리한 논문이었다. 손 등의 논문⁷은 2011년까지 Pubmed에서 출간된 NAFLD 관련 RCT를 대상으로 주로 어떠한 치료 중재가 사용되었는지를 분석하고, 한의학적 치료 중재가 시행된 9편의 연구에 대하여 추가적으로 분석한 논문이었다.

4. 기타 연구

앞서 나온 실험 연구 논문, 임상 연구 논문, 종설 논문으로 분류하기 힘든 논문 1편을 기타 연구로 따로 분류하였다. 김 등의 연구³⁹에서는 한방내과 전문의 10명을 대상으로 AHP 기법을 이용하여 NAFL에 茵陳蒿湯을 선택하는 경우 개입되는 다양한 요인들의 중요도를 파악하고 환자의 특징과 성정 및 검사실 소견 등 임상에서 NAFL 환자에 처

방을 결정하는데 주된 영향을 미치는 요인들을 확인하였다.

5. 연도별 분포

대상 논문의 발행 년도를 살펴보면 2000년대 초 처음으로 연구되기 시작하여 2020년대까지 점진적으로 증가하였다. 2019년 23편, 2020년경 24편으로 가장 많은 수의 연구가 이루어졌고 2021년에는 감소하는 경향을 보였다(Fig. 2).

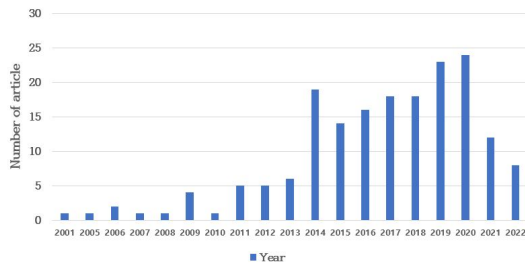


Fig. 2. Annual distribution of articles.

6. 학회지별 분포

해외 학술지 중 Nutrients에서 17개⁴⁰⁻⁵⁶의 가장 많은 논문이 발표되었고 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine에서 9개^{35,57-64}, Journal of Ethnopharmacology에서 7개⁶⁵⁻⁷¹, The American Journal of Chinese Medicine에서 5개⁷²⁻⁷⁶, BMC Complementary and Alternative Medicine 5개^{34,77-80}가 발표되었다. Nutrients에서 발표된 17개의 논문은 모두 동물 및 세포를 이용한 실험 연구였으며 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine에서 발표된 9개의 논문 중 8개가 동물 및 세포를 이용한 실험연구로 대다수를 차지하였으며 1편의 종설 연구³⁵가 있었다.

국내에서 가장 많은 연구가 발표된 학술지는 대한한방내과학회지로 총 17개^{8-12,20,21,23,25,38,81-87}가 발표되었고, 다음으로 한국식품영양과학회(Journal of Medicinal Food) 11개⁸⁸⁻⁹⁸, 고려인삼학회 8개^{15,18,37,99-103}, 대한분초학회 5개¹⁰⁴⁻¹⁰⁸, 대한방제학회지¹⁰⁹⁻¹¹³ 5개의

순서였다. 대한한방내과학회지에서 발표된 논문들을 살펴보면 9편의 in vivo/vitro 실험 연구^{11,12,81-87} 논문, 4편의 증례보고 임상연구^{20,21,23,25} 논문, 4편의 종설 논문^{8-10,38}이 수록되어 비교적 다양한 종류의 연구가 시행되었다. 한국식품영양과학회, 대한방제학회지, 대한분초학회지에서 발표된 논문은 모두 in vivo/in vitro 실험 연구 논문이었다.

IV. 고찰

NAFLD 치료의 근본은 식이와 운동 요법을 포함하는 생활습관 교정이다. 많은 연구에서 생활습관의 변화가 AST와 지방간을 호전시킬 수 있음을 보여주었다. 3-5% 정도의 체중 감소는 간의 지방 침착을 호전시키며 NASH의 호전을 위해서는 그 이상의 체중 감소가 필요하다¹¹⁴. 운동은 체중감소와 무관하게 간 지방증의 20-30%가량을 감소시키는 효과를 나타냈다¹¹⁵. 그러나 대부분의 사람들은 식이와 운동요법, 체중 감소에 어려움을 겪는다¹¹⁴. NAFLD의 다른 치료법으로서 부분적으로 비만 수술, 인슐린 저항성 개선제, 항산화제, 지질강하 약제 등이 적용되고 있으나 아직까지 NAFLD 자체를 치료하는 약물로서 FDA의 승인을 받은 약제는 개발되지 않았다¹¹⁴. 생활습관 교정의 어려움, NAFLD의 치료제의 부재로 NAFLD 관련 의약품 개발은 2021년 기준 지난 10년 동안 시행된 임상 시험의 수가 약 60% 증가했을 정도로 활발하게 이루어지고 있다^{116,117}.

NAFLD의 한방 치료에 대한 임상연구는 중국을 중심으로 시행되고 있다¹⁰. 특히 한약과 침술에 대한 연구가 점차 증가하고 있으며 효능과 안전성에 관한 메타분석, 한약과 침술의 NAFLD 치료 기전에 대한 연구가 다수 진행되었다¹¹⁷⁻¹²¹. 전통 약초를 이용한 의약품 개발을 위한 임상시험이 지속적으로 시행되고 있으며 silymarin, berberine, curcumin, resveratrol 등이 주로 연구되고 있고, berberine은 4상 임상 시험이 진행중이다¹²².

본 연구는 현재까지 국내에서 시행된 NAFLD의 한방치료와 관련된 연구들을 종합하여 분석함으로써 한의계의 연구 동향을 파악하고 향후 연구를 위한 기초자료를 제공하고자 하였다. 국내, 외 데이터베이스를 통해 in vivo/in vitro 실험 논문 151편, 임상연구 논문 19편, 종설 논문 8편, 기타연구 1편의 총 179편의 논문을 검색하여 이를 분석하였다. in vivo/in vitro 실험논문은 151편으로 전체 연구수의 84%를 차지하였다. 그중 39개의 논문이 처방과 복합 추출물을 중재로 다루었고, 나머지는 개별 본초에 대한 내용을 다루었다. 중재로 사용된 한약 처방과 본초를 분석한 결과 가장 많이 사용된 처방은 총 4회 사용된 降脂丸이었다^{69,104,109,110}. 降脂丸은 麻黃, 大黃, 紫草의 세 가지 약물로 이루어진 처방으로 현재 한방의료기관에서 비만과 NAFLD의 치료에 사용되고 있다¹²³. 다만 降脂丸에 대한 연구가 동일한 연구자에게서 다회 시행되어 연구자 기반의 비뚤림이 있을 수 있을 것이라 생각된다. 加味逍遙散은 여성의 갱년기 증상의 치료에 자주 사용되는 처방이다¹²⁴. NAFLD는 폐경 후의 여성에게 폐경 전 여성보다 2배 더 흔하다¹²⁵. 고 등의 논문¹²⁶에서는 폐경 후 여성의 NAFLD 유병률과 갱년기의 연관성을 주목하여 연구를 계획하였다. HepG2 세포에 Oleic acid를 사용하여 지방간을 유도한 뒤 치료 효과를 확인하여 세포의 지질 축적 감소, TC, TG 감소 효과, 에스트로겐 활성 효과를 확인하였다. 麻黃, 人蔘, 澤瀉의 복합추출물은 利濕祛痰하는 麻黃, 澤瀉와 기존 연구에서도 만성 간질환에 사용된 人蔘이 지방간 및 인슐린저항성에 효과가 있을 것으로 고려하여 만들어진 처방으로 고지방식을 통하여 유발된 지방간 동물 모델을 대상으로 이 처방을 사용했을 때 인슐린저항성 조절, 염증, 지질 축적 및 활성산소 매개 간 손상을 조절하여 체중, 체지방 및 혈청 포도당 수준을 낮추었음을 보고하였다^{127,128}. 加味生肝湯은 生肝湯에 鬱金, 山楂, 丹蔘을 가한 처방이며 加味清肝湯은 茵陳五苓散을 근간으로 고지혈증 및 지방간에 효능이 있는 것으

로 알려진 鬱金, 山楂, 丹蔘, 枸杞子, 枳實 등을 가미한 처방이다^{11,14}.

in vivo/in vitro 실험논문에 사용된 처방의 구성 약재로서 가장 많이 사용된 본초는 17회의 甘草였으며, 15회의 白朮, 12회의 茯苓, 11회의 澤瀉, 10회의 麻黃, 8회의 茵陳, 7회의 丹蔘, 砂仁, 生薑, 猪苓, 枳實, 黃芩 등이 많이 사용되었다. in vivo/in vitro 실험논문에서 단미로 가장 많이 연구된 본초는 9회의 人蔘이었다. 人蔘은 항산화 및 항암 효과, 면역, 피로 개선, 심혈관 질환, 항당뇨 효과 등 여러 방면에서 연구가 이루어졌으며 본 연구에서도 in vivo / in vitro 실험연구에서 가장 많이 다뤄졌을 뿐 아니라 2편의 RCT^{15,18}, 1편의 종설 논문³⁵ 등 다양한 방면에서 연구가 이루어졌다. 하지만 고려인 삼학회지에서 주로 연구되어 연구자 기반의 비뚤림이 있을 수 있어 주의가 필요하다^{15,18,37,99-103}.

임상 연구 논문은 총 19편으로 전체 연구수의 약 11%를 차지하였다. 주된 임상연구 유형은 RCT (26%)와 증례 보고(63%)였다.

국내에서 시행된 NAFLD 관련 RCT는 총 5편이 있었다. RCT의 대상자를 살펴보면 총 320명, 대부분이 남성(240명, 75%)이었으며 평균나이는 45.9세, 평균 BMI는 27.5가량이었다. RCT에서 사용된 중재는 모두 단일 본초의 추출물이었다. 紅蔘이 2편^{15,18}, 靑蒿¹⁶, 厚朴¹⁷, 황칠나무¹⁹ 추출물이 각각 1편이었다.

RCT의 평가도구는 간기능검사, 지질검사, 피로도 평가, 기타 생체표지자 및 cytokine 등으로 나뉘어졌다. 모든 연구에서 AST, ALT 등의 간기능 검사를 시행하였으며, 정 등의 연구를 제외한 4편^{15,16,18,19}에서 간기능 검사 수치가 개선을 보고하였다. 김의 연구를 제외한 4편의 논문에서 지질 검사를 시행하였으며 홍 등의 논문에서는 실험군의 유의성 있는 TG의 개선을 보고하였다. 정 등의 논문에서는 실험군이 아닌 대조군에서 TG와 very-low-density lipoprotein(VLDL)의 유의한 개선이 있었는데 이는 해당 RCT에서 기본적인 NAFLD에 대한 치료

를 공통으로 시행하였기에 발생한 것으로 추정된다고 보고했다¹⁷. 피로 증상에 대한 평가를 시행한 논문 3편^{15,16,18}이 있었으며 3편 모두 피로 증상 개선을 보였다. 추가적으로 2021년 홍 등의 논문¹⁵에서는 NASH의 유무와 관련 섬유증 위험 등을 식별할 수 있는 비침습적인 생체표지자인 Cytokeratin 18과 장내 미생물총 변화에 대하여 평가하였으며, 정 등의 논문¹⁷에서는 homeostasis model assessment for insulin resistance(HOMA-IR)을 이용하여 인슐린 저항성에 대하여 평가하였고 핵자기공명분광법(Magnetic resonance spectroscopy)을 이용하여 간 지방 함량(hepatic fat content, HFC)을 평가하였다. 2016년 홍 등의 논문¹⁸에서는 cytokine과 adiponectin, 항산화 활성 정도를 평가하였다. TNF- α 와 IL-6과 같은 전염증성 cytokine은 간 지방 축적의 결과로 지방 세포, 간 정상 세포 및 쿠퍼 세포에 의해 생성된다¹²⁹. 지방세포가 생성, 분비하는 단백질인 adiponectin은 그 역할이 명확히 규명되지 않았다. 그러나 인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군 또는 심혈관 질환을 포함한 다양한 병리학적 상태에서 그 수치가 감소하는 것으로 알려져 있어 해당 병리학적 상태를 평가하기 위한 관찰 지표로써 사용되고 있다¹³⁰. 이러한 다양한 평가 지표의 사용은 NAFLD의 복잡한 병리기전과 연관된 것으로 사료된다.

5편 중 3편의 논문에서 부작용에 대하여 언급하였는데 모든 치료 관련 유해 사례는 경미했으며 임상적으로 유의한 부작용은 발생하지 않았다¹⁷⁻¹⁹. 이상의 5편의 RCT 논문에서 현재 NAFLD의 약물 임상 시험에 대한 접근은 한약보다는 단일 약제 위주로 시행되고 있으며 치료 평가를 위하여 다양한 병리기전에서 접근이 시행되고 있음을 알 수 있었다. 또한 결과적으로 심각한 부작용 없이 유의한 효과를 보여 NAFLD의 치료 유용성과 안정성을 확인할 수 있었다.

증례 보고 대상자의 평균 연령은 30.4세로 RCT에서의 평균 연령이었던 45.9세보다 비교적 적은

연령대의 대상자가 많았는데, 이는 성인과 구별되는 특징을 가진 소아청소년에서의 NAFLD을 보고한 증례의 수가 비교적 많았기 때문으로 보인다. 13명의 증례 보고 대상자의 증상 중 피로(疲勞)가 가장 흔했으며 소화불량(消化不良), 복통(腹痛), 두통(頭痛) 등 비특이적인 증상을 호소하였다. 나이와 체중, 키를 언급하여 BMI를 계산할 수 있었던 증례의 평균 BMI는 31.4였으며 1명²⁴을 제외한 모든 증례의 환자가 비만이었다. 기존 NAFLD 환자는 대부분 무증상이고 비만은 NAFLD 환자의 50-90%에 해당되며 이 외에 만성피로, 폐쇄성 수면무호흡증, 갑상선 기능이상 등을 호소한다고 알려져 있어 증례 보고 대상자들의 임상 증상은 기존에 알려진 NAFLD의 임상 증상과 일치했다.

한의학에서는 지방간을 濕痰의 代謝障礙에서 起因한 것으로 본다. 痰이 水濕作用의 異常이나 熱로 인해 薰蒸 凝結稠粘하게 되어 신체 각 부위를 壅塞케 하는데 이것이 간을 壅塞케 하면 지방간이 된다. 특히 술을 많이 마시는 자와 膏粱厚味를 좋아하는 이에게서 잘 발생하며 濕痰壅滯형, 熱毒內盛형으로 나누어 치료한다¹³¹. 증례 보고에서도 대부분 濕痰, 濕熱으로 변증하여 기존 한의학적 변증과 임상에서의 변증이 일치함을 확인할 수 있었다. 다만 증례 보고의 수가 적고 NAFLD의 한의학적 변증에 대한 연구가 미흡하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 체질에 대해 언급한 논문은 3편이었으며 모두 太陰人으로 변증하였다^{22,27,29}.

증례 보고에서 사용된 치료 중재를 살펴보면 한약(100%)을 가장 많이 사용하였으며 생활습관 교정(75%), 침치료(66%)의 순서로 많이 시행되었다. 부가적으로 기공, 발관리, 뜸, 부항, 고주파 치료, 주나오법 등이 시행되었다.

한약은 모든 논문에서 기본적으로 사용하였으며, 한약 단독 치료를 시행한 연구가 3편^{23,24,31} 있었다. 증례보고 한약 처방 중 가장 많이 사용된 生肝健脾湯은 金秉雲이 茵陳五苓散과 加減胃苓湯을 合方하여 만든 처방으로 濕熱을 제거하고 利尿, 健脾,

安胃하는 효능이 있어 임상에서 만성 간염을 비롯한 간질환에 광범위하게 사용되고 있으며 Nrf2 활성화로 인한 산화스트레스 및 미토콘드리아 손상 보호 작용이 보고되었다^{132,133}.

두 번째로 많이 사용된 청간플러스는 生肝健脾湯과 茵陳五苓散을 가감하여 만들어진 加味清肝湯을 기반으로 우각을 제외하고 丹蔘을 가하는 등의 가감이 이루어진 처방으로 茵陳, 芩芩, 萊菔子, 白朮 등의 13개의 본초로 이루어져 있다. 2000년경부터 사용되기 시작하여 간손상, 알코올성 간질환, NAFLD, 담즙 정체성 간염유증 등 다양한 질환에 대한 동물실험과 독성 실험이 이루어졌고 2020년경 만성 간질환 환자를 대상으로 항섬유화 효과에 대한 RCT가 시행되는 등 비교적 많은 연구가 이루어진 제제이다¹³⁴⁻¹³⁸. 이외에 太陰調胃湯, 調胃升清湯, 調理肺元湯, 清心蓮子湯 등의 太陰人에 사용되는 처방들이 사용되었다. 13인의 증례 중 8례에서 生肝健脾湯 혹은 生肝健脾湯을 가감한 처방을 사용했다는 점에서 해당 처방을 NAFLD의 치료에 고려할 수 있을 것이라 생각된다.

증례 보고에서 사용된 처방의 구성 약제로서 가장 자주 사용된 것은 甘草이었으며, 萊菔子, 茵陳, 白朮, 茯苓, 砂仁, 澤瀉, 陳皮, 蒼朮, 山楂, 生薑, 豬苓, 靑皮 등의 순서로 자주 사용되었다. Xianmin 등의 논문¹¹⁰에서는 NAFLD 한약 치료 RCT를 분석하여 88개의 처방 중 가장 많이 쓰이는 약재가 山楂, 澤瀉, 丹蔘, 시호, 결명자, 茯苓, 薑黃, 白朮, 甘草, 陳皮와 茵陳이라고 보고하였다. 이중 山楂, 澤瀉, 茯苓, 白朮, 甘草, 陳皮, 茵陳이 국내의 증례 보고에서도 자주 사용되었다. 다용되는 약재들을 근간으로 하여 NAFLD의 한약 치료에 사용할 수 있을 것이며, 개별 약재에 대한 추가적인 연구도 필요하다 사료된다.

침치료는 12편 중 8편에서 시행되었다. 이침의 경우 비만 환자의 이침 요법과 동일한 혈위가 사용되었다. 지방 침착을 치료하기 위하여 피하지방층에 침을 삽입한 후 저주파를 통전시켜 국소의

지방분해를 촉진시키는 침전기 자극술은 비만의 치료를 위해 임상에서 많이 사용되는 침술 요법이며 비만 관련 지표 및 내장 지방 감소에 효과가 있는 것으로 알려져 있다¹³⁹. 비록 증례의 수가 적고 치료 방법에 이질성이 높아 해당 결과를 NAFLD의 일반적인 침 치료 방법으로 보기는 어려우나 NAFLD에 대한 치료 방법으로 침 치료와 비만 개선을 위한 전침, 이침 요법 병행을 고려할 수 있다.

NAFLD에 대한 치료의 효과를 평가하기 위해 대다수의 증례 보고에서 간기능검사를 시행했다. AST, ALT 수치가 보고된 증례 12명 모두 수치의 개선을 보였고 6편의 연구에서 정상 범위로 호전되어 NAFLD로 인한 간 효소 상승에 한방치료의 유효성을 확인할 수 있었다. 혈청 지질 검사, BMI와 체중을 평가도구로 사용한 논문들이 다수 있어 혈청 지질 수치와 비만에 대한 평가가 NAFLD의 치료 효과 평가에 의미가 있을 것으로 사료된다. 초음파, CT를 통한 평가가 이루어진 논문이 있었으나 주로 치료 전 진단에 사용되고 치료 후 평가를 위한 검사가 이루어진 경우는 적었다. NAFLD 환자의 간 기능 수치가 증례보고에서 평가 지표로서 사용되었으나 NAFLD 환자의 간 기능 수치는 다른 간질환 환자에 비하여 정상으로 유지되는 경향이 있으며 간 지방증의 수준을 충분히 반영하지 못하는 한계가 있다¹³⁵. 객관적인 치료 효과 평가를 위하여 영상 의학적 평가와 혈청 바이오 마커의 사용, 나이나 성별 등의 임상적 정보와 혈청학적 검사 결과를 이용하여 계산되는 Fatty liver index, NAFLD liver fat score, HIS 등의 활용이 필요할 것으로 사료된다¹⁴⁰.

RCT와 증례 보고를 제외한 임상 연구 2편은 사상체질과 NAFLD와의 관련성에 대한 연구였다^{33,34}. 이 등³⁴은 한국 유전체 역학 연구에 등록된 1184명을 대상으로 CT를 통하여 체질별 NAFLD 유병률을 조사하였고, 교란 인자를 고려하였음에도 太陰人과 少陽人이 소음인보다 NAFLD를 이환할 가능성이 3배 이상 높아 체질이 NAFLD에 대한 독립

적인 위험인자임을 밝혔다. 이에 대한 원인으로 지질대사 경로에 대한 체질별 유전적 변이가 있을 수 있으며, NAFLD의 위험인자인 수면무호흡증의 유병 가능성이 太陰人과 少陽人에서 높은 것을 제시하였다.

곽 등³³의 연구에서는 NAFL 군은 대조군에 비해 간 효소, 혈압, 혈청 지질이 높았으며 간암의 중앙표지자인 알파태아단백(α -fetoprotein, 이하 AFP)가 높았다. 심박변이도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며, 사상체질 중 太陰人의 비율이 높고 소음인의 비율이 낮았다.

2003년 김 등의 논문¹⁴¹에서는 건강검진 수진자 1211명을 대상으로 초음파를 시행하여 간질환 여부를 조사하고 혈액검사와 신체계측을 시행하여 일반적인 특징을 조사하였다. 연구대상자의 간 수치, 혈청 지질 수치의 비정상 비율은 太陰人, 少陽人, 소음인 순으로 높았다. 복부초음파로 진단된 간, 담 질환의 경우 지방간이 유일하게 체질별로 유의미한 차이가 있었으며 太陰人, 少陽人, 소음인 순으로 높게 나타났으며 중증 지방간으로 진단된 경우는 모두 太陰人이었다. 체질은 지방간의 위험인자로서 유의하였으며 太陰人이 少陽人, 소음인에 비해 1.5배 이상 높았다. 본 논문의 임상 증례에서도 체질을 언급했던 3편^{22,27,29}의 논문 모두 환자를 太陰人으로 변증하였고 太陰調胃湯, 調胃升清湯, 調理肺元湯, 清心蓮子湯 등의 太陰人에 자주 사용되는 처방이 사용된 것을 고려하면 NAFLD의 한방 치료에 사상체질학적 접근이 유의미할 것으로 생각되며, 실제 임상에 활용하기 위하여 관련된 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

NAFLD에 대한 종설 논문은 총 8편이 있었다. NAFLD의 한방 치료에 대한 종설 논문이 5편 있었으며 그중 메타분석을 포함한 논문이 3편⁸⁻¹⁰, 메타분석을 포함하지 않은 논문이 2편^{7,38}이었다. NAFLD에 사용되는 처방과 약제를 주제로 한 종설 논문이 3편³⁵⁻³⁷이었다.

김 등⁹은 처방에 사용된 利水 약제의 개수와 비

율 등을 함께 분석하였고 치료 유효율, 혈청 지질 수치, 간 기능 수치 등의 메타분석을 통해 유의한 차이를 보여 利水 약제를 포함한 한약 처방 치료가 NAFLD에서 유효한 치료수단이 될 수 있다는 근거를 제시했다.

이 등¹⁰은 NAFLD의 한방 치료 RCT를 대상으로 한 메타분석에서 혈청 지질 수치, 간 기능 수치 등에서 유의미한 효과를 나타냈으나 BMI, 초음파 및 컴퓨터 단층촬영 검사 상 통계적으로 유의미한 변화가 없었다.

현 등⁸은 NAFLD에 대한 침 치료 RCT를 대상으로 메타분석을 시행하여 초음파 및 컴퓨터 단층촬영 검사에서 간 내 지방 침착 완화 효능, Total Cholesterol(TC)과 TG 감소 효과가 있었음을 밝힌 논문이었다.

메타분석을 포함하지 않은 종설 연구로 손 등의 논문⁷은 NAFL의 임상 연구에 대한 정보를 제공하고 국내의 NAFL 한방치료에 대한 RCT의 필요성을 제시하였다. 박 등의 논문³⁵은 국외의 NAFL 유병률을 9-30% 정도로 추정하여 국가별 차이가 심하게 나타났으며 국내 논문 9편을 토대로 국내의 NAFL 유병률을 약 15-25%로 추정하였다. 또한 현대의학에서의 NAFL의 병리 기전, 위험인자, 병의 진행에 대해 정리하고 NAFL의 한의학적 발병 기전을 정리하여 NAFLD 대한 한의학적 전략을 세우고 치료법을 개발하기 위한 기초정보를 제공하였다.

NAFLD에 사용되는 처방에 대한 연구로는 고 등의 논문³⁶이 있었다. 고 등³⁶은 NAFL의 발생과 기전과 연관된 茵陳蒿湯의 효능을 검토하였다. 茵陳蒿湯과 茵陳蒿湯의 구성 약물은 간세포 보호, 간 섬유화 억제, 간암 억제 효과와 더불어 비만 개선, 고지혈증 개선, 항염 작용, 항산화 효과, 독성 감소 작용이 보고되어 간염과 간 섬유화의 병리 변화를 보이는 NAFL의 초기 선택 처방으로 사용할 수 있음을 제시하였다.

NAFLD에 사용되는 본초에 대한 종설 연구로는

윤 등의 논문과 최 등의 논문이 있었다^{35,37}. 윤 등³⁷은 실험 연구와 임상 연구를 기반으로 NAFLD 및 심혈관질환, 인슐린 저항성, 당뇨병, 이상지질혈증 등의 대사증후군에 대한 紅蓼의 효과에 대해 종합적으로 정리했다. 紅蓼은 혈청 TG 감소 효과, 고밀도 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, 이하 HDL-C) 증가 효과, 자연 살해 세포(natural killer cells, 이하 NK 세포) 활성화 작용이 있으며, RCT에서 항염 작용, 피로 증상 개선, TNF- α 감소, adiponectin 증가 효과가 있어 NAFLD에 사용할 수 있음을 제시하였다.

최 등³⁵은 澤瀉와 관련된 기존 연구들을 바탕으로 澤瀉와 그 성분의 NAFLD에 대한 치료 효과에 대하여 정리하였다. 澤瀉의 성분 중 Alisol A 24-acetate와 Alisol B 23-acetate가 주요한 유효 성분으로 알려져 있으며 지질 축적 억제 효과, 항산화 작용, lipopoptosis 억제 효과, 간 보호 작용, 항염, 항섬유화 작용, 항고지혈증, 항비만 효과, 항당뇨 효과가 있어 NAFLD와 대사 증후군의 치료 및 예방에 사용할 수 있음을 보고하였다. 다만 이러한 기전은 세포, 동물 실험 연구에 기반한 결과이기 때문에 사람 대상의 RCT가 진행되어야 할 것이다.

앞서 분류한 in vivo / in vitro 실험 연구, 임상 연구, 종설 연구 유형으로 분류하지 못한 논문이 추가적으로 1편 있었다. 김 등³⁹은 NAFL에 茵陳蒿湯을 처방할 때 영향을 주는 가장 중요한 지표는 간기능 검사, BMI, 체성분 분석, 환자의 성격 관련 설문조사, 당뇨병 병발 여부, 망진 상 안색으로 보고하였다.

본 연구에는 다음과 같은 한계점이 있다. 첫째, 국내에서 시행된 연구만을 포함하여 국외 연구에 대한 경향성에 대해 연구하지 못하였다. 둘째, 모든 NAFLD 관련 국내 연구를 포함하지 못하였다. 본 연구는 최대한 많은 국내의 NAFLD 관련 한방 치료 연구를 포함하고자 하였으나 NAFLD 관련 연구를 시행했음에도 당뇨, 이상지질혈증, 비만 등 NAFLD 관련 질환을 함께 다루면서 NAFLD를 제

목과 초록, 키워드, 본문에 명확하게 기재하지 않은 경우가 많았다. 또한 NAFLD와 알코올성 지방간질환에 대한 구별 없이 지방간을 목표로 시행된 연구도 있었다⁴². 이러한 이유로 논문 선별 과정에서 탈락, 관련된 연구를 시행했음에도 포함되지 못했다. 그러나 본 연구는 국내에 발표된 NAFLD 한방 치료 논문뿐만 아니라 해외 학술지에 발표된 논문들을 포함하여 넓은 범위에서 한의학의 연구 동향을 파악하고자 했으며 in vivo / vitro 실험 연구, 증례 보고, RCT, 종설 논문 등을 포괄하여 현재까지 시행된 국내의 NAFLD 한방치료 연구의 파악과 앞으로의 연구 설계에 도움이 될 수 있을 것이라 사료된다.

V. 결론

NAFLD의 한의학적 치료에 대한 국내 연구 동향을 살피기 위하여 관련 논문 179편을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 179편의 논문 중 in vivo/in vitro 실험 연구 논문이 151편(84%), 임상 연구 논문이 19편(11%), 종설 논문 8편(4%), 기타 연구 1편이었다. 임상연구는 RCT가 5편(26%), 증례 보고가 12편(63%), 기타 임상 연구 2편(10%)이었다.
2. in vivo/in vitro 실험 연구 논문에서 가장 많이 연구된 처방은 降脂丸이었으며 논문에서 사용된 처방의 구성 약제로 甘草, 白朮, 茯苓, 澤瀉, 麻黃, 茵陳, 丹蔘, 砂仁, 生薑, 猪苓, 枳實, 黃芩 등의 본초가 많이 사용되었다. 단미로서 가장 많이 연구된 본초는 人蔘, 澤瀉, 薑黃, 青蒿, 當歸, 冬蟲夏草, 砂仁, 桑葉, 梔子 등이었다.
3. 임상 연구 논문 중 RCT는 단일 본초 제제가 주로 연구되고 있으며 장내 미생물총의 변화, 인슐린 저항성, 염증, 산화 스트레스 등 다양한 기전에 대한 평가가 시행됐다.
4. 임상 연구 논문 중 증례 보고에서 사용된 주된

치료 방법은 한약과 침, 생활습관 교정이었다. 주로 濕痰, 濕熱로 변증하였으며 한약은 生肝健脾湯이 가장 자주 사용되었다. 침 치료 혈위로 太衝(LR3), 關元(CV4), 中脘(CV12)이 많이 사용되었고, 이침과 전침 치료를 병행한 경우도 있었다.

5. NAFLD에 대한 종설 논문은 NAFLD의 한방 치료 방법에 대한 문헌고찰과 메타분석을 포함한 체계적인 문헌고찰, NAFL의 유병률과 병리기전에 대한 문헌고찰, 개별 처방과 본초에 대한 종설 논문이 있었다.
6. NAFLD에 대한 한의학 연구 논문은 2000년대 초부터 꾸준히 증가하고 있으며 2021년경 감소하는 경향을 보였다. 해외에서는 *Nutrients*, 국내에서는 대한한방내과학회지에 가장 많이 발표되었다.

감사의 글

이 논문은 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2018R1A5A2025272).

참고문헌

1. Kang SH, Lee HW, Yoo JJ, Cho YR, Kim SU, Lee TH, et al. KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2021;27(3):363-401.
2. Armandi A, Bugianesi E, Valenti L. Natural history of NASH. *Liver Int* 2021 Jun;41(S1):78-82.
3. Estes C, Chan HLY, Chien RN, Chuang WL, Fung J, Goh GBB, et al. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 Apr;51(8):801-11.
4. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021 Apr;18(4):223-38.
5. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022 Sep;7(9):851-61.
6. Im HJ, Ahn YC, Wang JH, Lee MM, Son CG. Systematic review on the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in South Korea. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2021 Jul;45(4):101526.
7. Son CG. Overview of RCT for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *J Korean Oriental Med* 2011;32(3):44-9.
8. Hyun J, Lee JB, Kim SY, Han CW. Clinical Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *J Int Korean Med* 2018 Dec 30;39(6):1206-24.
9. Kim YK, Jo MJ, Moon YH. Review of Clinical Research about Herbal Medicine Treatment Containing Diuretic Herbs on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - Research on China Academic Journal. *J Int Korean Med* 2019 Mar 30;40(1):38-57.
10. Lee YR, Cho NK, Choi HS, Kim SM, Kim KS. A Systematic Review of Korean Medicine for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Int Korean Med* 2019 Mar 30;40(1):13-37.
11. Choi MY, Woo HJ, Kim YC, Lee JH. Effects of *gamisaenggan-tang* on high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *J Int Korean Med* 2009;30(2):365-74.
12. Yoo JY, Lee JH. Effects of *Saenggantangami-bang*

- on nonalcoholic fatty liver disease model induced by fatty acids. *J Int Korean Med* 2010;31(2): 331-45.
13. Kwon SY, Kim KH, Kim YM, Lee IS, Park JY, Jeong HS, et al. Effects of *Kamichunggantang* on Lipoapoptosis and inflammation of NAFLD in db/db mice. *Orient Pharm Exp Med* 2017 Dec;17(4):365-72.
 14. Han CW, Lee JH. Effects of *KHchunggan-tang* on the nonalcoholic fatty liver disease in palmitate-induced cellular model. *J Korean Oriental Med* 2011;32(1):109-20.
 15. Hong JT, Lee MJ, Yoon SJ, Shin SP, Bang CS, Baik GH, et al. Effect of Korea red ginseng on nonalcoholic fatty liver disease: an association of gut microbiota with liver function. *J Ginseng Res* 2021 Mar;45(2):316-24.
 16. Han BD, Kim SM, Nam GE, Kim SH, Park SJ, Park YK, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centered Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of *Artemisia annua* L. Extract for Improvement of Liver Function. *Clin Nutr Res* 2020;9(4): 258-70.
 17. Jeong JY, Sohn JH, Baek YH, Cho YK, Kim YS, Kim HJ. New botanical drug, HL tablet, reduces hepatic fat as measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A placebo-controlled, randomized, phase II trial. *World J Gastroenterol* 2017; 23(32):5977-85.
 18. Hong MG, Lee YH, Kim SW, Suk KT, Yoon JH, Baik GH, et al. Anti-inflammatory and antifatigue effect of Korean Red Ginseng in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Ginseng Res* 2016 Jul;40(3):203-10.
 19. Kim DG. Dendropanax Tree Extract for 12 Weeks Having Drunk Non-alcoholic Fatty Liver (NAFLD) Effects of Obesity College Students. *Journal of the Korea Entertainment Industry Association* 2012 Sep 30;6(3):142.
 20. Kim EJ, Hwang CH, Lee JY, Jang EY, Kim YC, Lee JH. A Case Report of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Obesity and Dyslipidemia. *J Int Korean Med* 2022 May 31;43(2):184-90.
 21. Gwon GH, Oh SH, Song GJ, Kim SB, Lee HW, Shin HS. A Case Report of a Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patient Treated With Chunggan-tang. *J Int Korean Med* 2020 Oct 31;41(5):740-4.
 22. Son CG. A juvenile case with nonalcoholic steatohepatitis and traditional Korean medicine-based treatment. *Integr Med Res* 2018 Jun; 7(2):206-9.
 23. Kim HY, Joo SH, Bae JH, Jang EG, Kim YC, Lee JH. A Case Report of Nonalcoholic Steatohepatitis with Metabolic Syndrome. *J Int Korean Med* 2017 May 30;38(2):125-30.
 24. Baik TH. A Case Study on A Patient with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) by Using Ultrasound. *J Korean Med* 2016 Mar 31;37(1):151-7.
 25. Kang KR, Lee MS, Jung YJ, Choi AR, Han DG, Kang AH, et al. A Case Report of Adolescent Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Obesity. *J Int Korean Med* 2016 Oct 30;37(5):726-32.
 26. Son CG. A case of non-alcoholic steatohepatitis treated with herbal medicine. *J Korean Med* 2011;32(3):50-4.
 27. Park KS, Hwang DS, Cho JH, Lee CH, Lee KS. A Case Study on a Patient with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Improved on Sonography by Oriental Obesity Therapy. *J Korean Med Obes Res* 2009;9(1):79-86.

28. Choi KH, Kim HY, Song IS. Two Cases Reports of Chlid Fatty Liver with Obesity. *J Pediatr Korean Med* 2008;22(3):95-103.
29. Heo JK, Hwang DS, Lee CH, Lee KS. A case study on a Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patient improved by the oriental obesity therapy program. *J Korean Med Obes Res* 2007;7(2):85-94.
30. Choi BH, Kim DW, Park K, Kim DJ, Byun JS, Hur JI. Case of oriental obesity treatment's effect on improvement of nonalcoholic steatohepatitis patient's liver function. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2006;20(6):1785-8.
31. Park SM, Lee JH, Seung HS, Lee JH, Woo HJ. A Case of Gagamsaenggan-tang's Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis. *J of Oriental Chr Dis* 2001;7(1):73-7.
32. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010 Jul;42(7):503-8.
33. Gwak SR, Shen L, Park SJ, Kwon YM, Joo JC. Clinical Study on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Related Factors: Tumor Marker, Heart Rate Variability, Sasang Constitution. *J Sasang Constitut Med* 2019 Jun 30;31(2):22-30.
34. Lee SK, Yoon DW, Lee SW, Kim JY, Kim JK, Shin C. Non-alcoholic fatty liver disease among sasang constitutional types: a population-based study in Korea. *BMC Complement Altern Med* 2015 Dec;15(1):399.
35. Choi ES, Jang EY, Lee JH. Pharmacological Activities of *Alisma orientale* against Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome: Literature Review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019 Jun 3;2019:1-15.
36. Ko H, Kim KT, Shin SM. Study on Validity of Using Injinho-tang in Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine* 2012;26(6):823-33.
37. Yoon SJ, Kim SK, Lee NY, Choi YR, Kim HS, Gupta H, et al. Effect of Korean Red Ginseng on metabolic syndrome. *J Ginseng Res* 2021 May;45(3):380-9.
38. Park YH, Yoo SR, Son CG. Overview for prevalence and pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *J Int Korean Med* 2011;32(1):26-32.
39. Kim KT, Ko H, Shin SM. Diagnostic process analysis of prescribing injincho-tang in non alcoholic fatty liver disease using by AHP. *The Journal of the Society of Korean Medicine Diagnostics* 2015;19(3):159-71.
40. Choi SY, Park JS, Shon CH, Lee CY, Ryu JM, Son DJ, et al. Fermented Korean Red Ginseng Extract Enriched in Rd and Rg3 Protects against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease through Regulation of mTORC1. *Nutrients* 2019 Dec 4; 11(12):2963.
41. Hwang YJ, Wi HR, Kim HR, Park KW, Hwang KA. *Pinus densiflora* Sieb. et Zucc. Alleviates Lipogenesis and Oxidative Stress during Oleic Acid-Induced Steatosis in HepG2 Cells. *Nutrients* 2014 Jul 23;6(7):2956-72.
42. Im HJ, Hwang SJ, Lee JS, Lee SB, Kang JY, Son CG. Ethyl Acetate Fraction of *Amomum xanthioides* Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a High-Fat Diet Mouse Model. *Nutrients* 2020 Aug 13;12(8):2433.
43. Jeon SH, Jang EY, Park GH, Lee YA, Jang YP, Lee KT, et al. Beneficial Activities of *Alisma orientale* Extract in a Western Diet-Induced Murine Non-Alcoholic Steatohepatitis and Related Fibrosis Model via Regulation of the Hepatic Adiponectin and Farnesoid X Receptor Pathways.

- Nutrients* 2022 Feb 7;14(3):695.
44. Jung SW, Son HW, Hwang CE, Cho KM, Park SW, Kim HJ, et al. The Root of *Polygonum multiflorum* Thunb. Alleviates Non-Alcoholic Steatosis and Insulin Resistance in High Fat Diet-Fed Mice. *Nutrients* 2020 Aug 6;12(8):2353.
 45. Kim JH, Kim CS, Jo K, Lee IS, Kim JH, Kim JS. POCU1b, the n-Butanol Soluble Fraction of *Polygoni Cuspidati* Rhizoma et Radix, Attenuates Obesity, Non-Alcoholic Fatty Liver, and Insulin Resistance via Inhibitions of Pancreatic Lipase, cAMP-Dependent PDE Activity, AMPK Activation, and SOCS-3 Suppression. *Nutrients* 2020 Nov 24;12(12):3612.
 46. Kim YJ, Choi JY, Ryu R, Lee JH, Cho SJ, Kwon EY, et al. *Platycodon grandiflorus* Root Extract Attenuates Body Fat Mass, Hepatic Steatosis and Insulin Resistance through the Interplay between the Liver and Adipose Tissue. *Nutrients* 2016 Aug 30;8(9):532.
 47. Le TNH, Choi HJ, Jun HS. Ethanol Extract of *Liriope platyphylla* Root Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Induced Obese Mice via Regulation of Lipogenesis and Lipid Uptake. *Nutrients* 2021 Sep 24;13(10):3338.
 48. Lee GH, Lee HY, Park SA, Shin TS, Chae HJ. *Eucommia ulmoides* Leaf Extract Ameliorates Steatosis Induced by High-fat Diet in Rats by Increasing Lysosomal Function. *Nutrients* 2019 Feb 18;11(2):426.
 49. Lee GH, Peng C, Park SA, Hoang TH, Lee HY, Kim JH, et al. Citrus Peel Extract Ameliorates High-Fat Diet-Induced NAFLD via Activation of AMPK Signaling. *Nutrients* 2020 Mar 1;12(3):673.
 50. Lee MR, Park KI, Ma JY. *Leonurus japonicus* Hoult Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Free Fatty Acid-Induced HepG2 Cells and Mice Fed a High-Fat Diet. *Nutrients* 2017 Dec 25;10(1):20.
 51. Mun JE, Kim ST, Yoon HG, You YH, Kim OK, Choi KC, et al. Water Extract of *Curcuma longa* L. Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* 2019 Oct 21;11(10):2536.
 52. Park HY, Hwang YH, Kim DG, Jeon JW, Ma JY. Hepatoprotective Effect of Herb Formula KIOM2012H against Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* 2015 Apr 2;7(4):2440-55.
 53. Park M, Yoo JH, Lee YS, Lee HJ. *Lonicera caerulea* Extract Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Free Fatty Acid-Induced HepG2 Hepatocytes and in High Fat Diet-Fed Mice. *Nutrients* 2019 Feb 26;11(3):494.
 54. Seo EH, Oh YS, Jun HS. *Psoralea corylifolia* L. Seed Extract Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients* 2016 Feb 6;8(2):83.
 55. Song YO, Lee SJ, Jang SH, Ha JH, Song YM, Ko YG, et al. *Sasa borealis* Stem Extract Attenuates Hepatic Steatosis in High-Fat Diet-induced Obese Rats. *Nutrients* 2014 Jun 5;6(6):2179-95.
 56. Tran NKS, Kim GT, Park SH, Lee DY, Shim SM, Park TS. Fermented *Cordyceps militaris* Extract Prevents Hepatosteatosis and Adipocyte Hypertrophy in High Fat Diet-Fed Mice. *Nutrients* 2019 May 6;11(5):1015.
 57. Chang BY, Kim DS, Kim SY. Improvement in Menopause-Associated Hepatic Lipid Metabolic Disorders by Herbal Formula HPC03 on Ovariectomized Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020 Jul 20;2020:1409376.
 58. Choi DJ, Kim SC, Park GE, Choi BR, Lee DY,

- Lee YS, et al. Protective Effect of a Mixture of *Astragalus membranaceus* and *Lithospermum erythrorhizon* Extract against Hepatic Steatosis in High Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease Mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020 Mar 19:2020:1-11.
59. Jung HY, Kim YH, Kim IB, Jeong JS, Lee JH, Do MS, et al. The Korean Mistletoe (*Viscum album coloratum*) Extract Has an Antiobesity Effect and Protects against Hepatic Steatosis in Mice with High-Fat Diet-Induced Obesity. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:2013:1-9.
60. Kim HG, Lee SB, Lee JS, Kim WY, Choi SH, Son CG. *Artemisia iwayomogi* plus *Curcuma longa* Synergistically Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis in HepG2 Cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017:2017:1-9.
61. Lee YY, Kim M, Irfan M, Yuk HJ, Kim DS, Lee SE, et al. *Ulmus parvifolia* Jacq. Exhibits Antiobesity Properties and Potentially Induces Browning of White Adipose Tissue. Krishnan UM, editor. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020 Dec 23:2020:1-14.
62. Lim DW, Kim H, Lee SJ, Yu GR, Kim JE, Park WH. *Jwa Kum Whan* Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Modulating Glucose Metabolism and the Insulin Signaling Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019 Feb 10:2019:1-10.
63. Na HY, Seol MH, Kim M, Lee BC. Effect of *Seyoemum* on Obesity, Insulin Resistance, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease of High-Fat Diet-Fed C57BL/6 Mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017:2017:1-8.
64. Yang DK, Jo DG. Mulberry Fruit Extract Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) through Inhibition of Mitochondrial Oxidative Stress in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018 Dec 13:2018:1-9.
65. Jang MK, Nam JS, Kim JH, Yun YR, Han CW, Kim BJ, et al. *Schisandra chinensis* extract ameliorates nonalcoholic fatty liver via inhibition of endoplasmic reticulum stress. *J Ethnopharmacol* 2016 Jun:185:96-104.
66. Jung HJ, Cho KH, Kim SY, Seong JK, Oh SH. Ethanol extract of *Pharbitis nil* ameliorates liver fibrosis through regulation of the TGF β 1-SMAD2/3 pathway. *J Ethnopharmacol* 2022 Aug:294:115370.
67. Lim JH, Lee HR, Ahn JW, Kim JJ, Jang JS, Park YH, et al. The polyherbal drug GGE_{x18} from *Laminaria japonica*, *Rheum palmatum*, and *Ephedra sinica* inhibits hepatic steatosis and fibroinflammation in high-fat diet-induced obese mice. *J Ethnopharmacol* 2018 Oct:225:31-41.
68. Park SH, Lee JE, Lee SM, Lee JE, Seo CS, Hwang GS, et al. An unbiased lipidomics approach identifies key lipid molecules as potential therapeutic targets of *Dohongsamul-tang* against non-alcoholic fatty liver diseases in a mouse model of obesity. *J Ethnopharmacol* 2020 Oct:260:112999.
69. Roh JS, Lee HR, Lim JH, Kim JJ, Yang HJ, Yoon YS, et al. Effect of *Gangjihwan* on hepatic steatosis and inflammation in high fat diet-fed mice. *J Ethnopharmacol* 2017 Jul:206:315-26.
70. Seo MS, Hong SW, Yeon SH, Kim YM, Um KA, Kim JH, et al. *Magnolia officinalis* attenuates free fatty acid-induced lipogenesis via AMPK phosphorylation in hepatocytes. *J Ethnopharmacol* 2014 Nov:157:140-8.
71. Shin SS, Yoon MC. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) inhibits obesity and improves lipid

- metabolism in high fat diet-fed castrated mice. *J Ethnopharmacol* 2018 Jan;210:80-7.
72. Bae UJ, Park EO, Park J, Jung SJ, Ham HM, Yu KW, et al. Gypenoside UL4-Rich *Gynostemma pentaphyllum* Extract Exerts a Hepatoprotective Effect on Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Chin Med* 2018 Jan;46(06):1315-32.
 73. Jeong HE, Kim JW, Yang MS, Park C, Kim JH, Lim CW, et al. Beneficial Effects of Korean Red Ginseng in the Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis via FABP4 Modulation. *Am J Chin Med* 2018 Jan;46(07):1581-607.
 74. Lee HY, Lee GH, Yoon Y, Chae HJ. *Rhus verniciflua* and *Eucommia ulmoides* Protects Against High-Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis by Enhancing Anti-Oxidation and AMPK Activation. *Am J Chin Med* 2019 Jan;47(06):1253-70.
 75. Lee MR, Lee HY, Lee GH, Kim HK, Kim NY, Kim SH, et al. *Ixeris dentata* Decreases ER Stress and Hepatic Lipid Accumulation through Regulation of ApoB Secretion. *Am J Chin Med* 2014 Jan;42(03):639-49.
 76. Oh GS, Yoon J, Lee GG, Kwak JH, Kim SW. The Hexane Fraction of *Cyperus rotundus* Prevents Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Through the Inhibition of Liver X Receptor α -Mediated Activation of Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c. *Am J Chin Med* 2015 Jan;43(03):477-94.
 77. Hwang KA, Hwang YJ, Kim GR, Choe JS. Extracts from *Aralia elata* (Miq) Seem alleviate hepatosteatosis via improving hepatic insulin sensitivity. *BMC Complement Altern Med* 2015 Dec;15(1):347.
 78. Jang EY, Shin MH, Kim KS, Kim YM, Na YC, Woo HJ, et al. Anti-lipoapoptotic effect of *Artemisia capillaris* extract on free fatty acids-induced HepG2 cells. *BMC Complement Altern Med* 2014 Dec;14(1):253.
 79. Lee MR, Kim JE, Park JW, Kang MJ, Choi HJ, Bae SJ, et al. Fermented mulberry (*Morus alba*) leaves suppress high fat diet-induced hepatic steatosis through amelioration of the inflammatory response and autophagy pathway. *BMC Complement Med Ther* 2020 Dec;20(1):283.
 80. Son YJ, Jung DS, Shin JM, Kim MS, Yoo GH, Nho CW. Yellow loosestrife (*Lysimachia vulgaris* var. *davurica*) ameliorates liver fibrosis in db/db mice with methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Complement Med Ther* 2021 Dec;21(1):44.
 81. Choi JY, Kim SY, Kwun MJ, Kim KH, Joo MS, Han CW. Effects of ethanol extract of Benincasa seeds on the experimental cellular model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Int Korean Med* 2012;33(4):438-47.
 82. Han CW, Joo MS, Lee JH. Comparison of the therapeutic efficacy of rhizoma alismatis, fructus crataegi, fructus lycii, radix curcumae, radix salviae miltiorrhizae, herba artemisiae scopariae on the experimental cellular model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Int Korean Med* 2012;33(4):533-42.
 83. Kim EY, Lee JH. The effect of *alisma orientale* extract on free fatty acid-induced lipoapoptosis in HepG2 cells. *J Int Korean Med* 2014;35(2):184-94.
 84. Kim SY, Kwon JN, Lee I, Hong JW, Choi JY, Park SH, et al. Research on anti-lipogenic effect and underlying mechanism of *Laminaria japonica* on experimental cellular model of non-alcoholic fatty liver disease. *J Int Korean*

- Med* 2014;35(2):175-83.
85. Lee HI, Kim YK, Lim HC, Lee DE, Kim EJ, Moon YH. Effects of Agastachis Herba Extract and Lysimachiae Herba Extract on the Experimental Cellular Model of NFLDs Induced by Palmitic Acid. *J Int Korean Med* 2018 Jun 30;39(3):302-12.
86. Lee JW, Choi CW, Jeon SY, Han CW, Ha YJ. Effect of *Jungmanbunso-hwan* extract on HepG2 cell model of nonalcoholic fatty liver disease caused by palmitate. *J Int Korean Med* 2016;37(3):442-52.
87. Yun KS, Woo HJ, Lee JH, Kim YC. Effect of *Injinchunggan-tang* & *Injinsaryung-san* on NASH induced by MCD-diet in A/J mice. *J Int Korean Med* 2009;30(2):410-21.
88. Choi EY, Choi JO, Park CY, Kim SH, Kim DH. Water Extract of *Artemisia annua* L. Exhibits Hepatoprotective Effects Through Improvement of Lipid Accumulation and Oxidative Stress-Induced Cytotoxicity. *J Med Food* 2020 Dec 1;23(12):1312-22.
89. Choi JY, Kwon EY, Choi MS. Elucidation of the Metabolic and Transcriptional Responses of an Oriental Herbal Medicine, *Bangpungdongseong-san*, to Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Diet-Induced Obese Mice. *J Med Food* 2019 Sep 1; 22(9):928-36.
90. Chung MY, Mah E, Masterjohn C, Noh SK, Park HJ, Clark RM, et al. Green Tea Lowers Hepatic COX-2 and Prostaglandin E2 in Rats with Dietary Fat-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Med Food* 2015 Jun;18(6):648-55.
91. Chung YH, Bang JS, Kang CM, Goh JW, Lee HS, Hong SM, et al. Aqueous Extract of *Humulus japonicus* Attenuates Hyperlipidemia and Fatty Liver in Obese Mice. *J Med Food* 2018 Oct;21(10):999-1008.
92. Davaatseren M, Hur HJ, Yang HJ, Hwang JT, Park JH, Kim HJ, et al. Dandelion Leaf Extract Protects Against Liver Injury Induced by Methionine- and Choline-Deficient Diet in Mice. *J Med Food* 2013 Jan;16(1):26-33.
93. Im AR, Kim YH, Kim YH, Yang WK, Kim SH, Song KH. *Dolichos lablab* Protects Against Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice Fed High-Fat Diets. *J Med Food* 2017 Dec;20(12):1222-32.
94. Im AR, Kim YH, Lee HW, Song KH. Water Extract of *Dolichos lablab* Attenuates Hepatic Lipid Accumulation in a Cellular Nonalcoholic Fatty Liver Disease Model. *J Med Food* 2016 May;19(5):495-503.
95. Mun JE, Park JJ, Yoon HG, You YH, Choi KC, Lee YH, et al. Effects of *Eriobotrya japonica* Water Extract on Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Impairment. *J Med Food* 2019 Dec 1;22(12):1262-70.
96. Park K, Yoon HJ, Imm JY, Go G woong. *Hovenia dulcis* Extract Attenuates High-Fat Diet-Induced Hepatic Lipid Accumulation and Hypertriglyceridemia in C57BL/6 Mice. *J Med Food* 2019 Jan;22(1):74-80.
97. Ryu R, Kim HJ, Moon BS, Jung UJ, Lee MK, Lee DG, et al. Ethanol Extract of Persimmon Tree Leaves Improves Blood Circulation and Lipid Metabolism in Rats Fed a High-Fat Diet. *J Med Food* 2015 Jul;18(7):715-23.
98. Tran NKS, Kim GT, Lee DY, Kim YJ, Park HJ, Park DK, et al. Fermented *Cordyceps militaris* Extract Ameliorates Hepatosteatosis via Activation of Fatty Acid Oxidation. *J Med Food*. 2019 Apr;22(4):325-36.
99. Choi NE, Kim JW, Jeong H, Shin DG, Seo JH,

- Kim JH, et al. Fermented ginseng, GBCK25, ameliorates steatosis and inflammation in nonalcoholic steatohepatitis model. *J Ginseng Res* 2019 Apr;43(2):196-208.
100. Kim GW, Jo HK, Chung SH. Ginseng seed oil ameliorates hepatic lipid accumulation in vitro and in vivo. *J Ginseng Res* 2018 Oct; 42(4):419-28.
101. Kim MH, Lee JS, Jung SH, Kim JW, Shin JH, Lee HJ. The involvement of ginseng berry extract in blood flow via regulation of blood coagulation in rats fed a high-fat diet. *J Ginseng Res* 2017 Apr;41(2):120-6.
102. Park M, Yoo JH, Lee YS, Park EJ, Lee HJ. Ameliorative effects of black ginseng on nonalcoholic fatty liver disease in free fatty acid-induced HepG2 cells and high-fat/high-fructose diet-fed mice. *J Ginseng Res* 2020 Mar;44(2): 350-61.
103. Yang DR, Jeong H, Hwang SM, Kim JW, Moon HW, Lee YE, et al. Oral administration of Jinan Red Ginseng and licorice extract mixtures ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by modulating lipogenesis. *J Ginseng Res* 2022 Jan;46(1):126-37.
104. Ahn YJ, Yoon KH, Jo JH, Jang DH, Jung YS, Kim JH, et al. *Gangjihwan* Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High Fat Diet-Fed C57BL/6N Mice. *Kor J Herbol* 2014 Mar 30;29(2):47-54.
105. Hwang HC, Kong R, Kang OH, Kwo DY. Hepatoprotective Effects of *Puerariae Flos* Extract on Experimental Non-alcoholic Fatty Liver Disease Models. *Kor J Herbol* 2018 Sep 30;33(5):1-8.
106. Kim MC, Kong R, Han HS, Kang DH, Lee SJ, Lee CC, et al. Non-alcoholic fatty liver protective effects, and studies on the mechanism of action of *Crataegi Fructus*. *Kor J Herbol* 2018 Nov 30;33(6):61-70.
107. Roh JS, Lee HR, Ahn YJ, Yoon MC, Shin SS. *Massa Medicata Fermentata* improves fatty liver in high fat diet-fed nonalcoholic fatty liver disease's mouse model. *Kor J Herbol* 2014 Mar 30;29(2):23-31.
108. Shin SS, Yoon MC, Tsung PC, Lee YT. *Gambigyeongsinhwan(1)* Improves Body Weight and Lipid Metabolism in High Fat Diet-Fed Obese Animal Model. *Kor J Herbol* 2014 Jan 30;29(1):35-43.
109. Jang DH, Jung YS, Kim JH, Kim BC, Seok HJ, Yoo JS, et al. Comparison of *Gangjihwan* and Combination of *Gangjihwan* and *Gamisochewhan* in the Improvement Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a High Fat Diet-Fed NAFLD Mouse Model. *Herbal Formula Science* 2014 Jun 30;22(1):167-76.
110. Jo JH, Jang DH, Jung YS, Kim JH, Kim BC, Seok HJ, et al. Comparison of Pakistani and Chinese Ephedra Herba-Containing *Gangjihwan* in the Improvement Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a High Fat Diet-Fed NAFLD Mouse Model. *Herbal Formula Science* 2014 Jun 30;22(1):113-22.
111. Kim JK, Cho IJ, Kim EO, Jung DH, Ku SK, Kim SC. The effects of *Hemistepta lyrata* Bunge (Bunge) fractionated extract on liver X receptor α -dependent lipogenic genes in hepatocyte-derived cells. *Herbal Formula Science* 2020 Aug 31;28(3):255-69.
112. Lee HI, Kim JS, Kim CJ, Kim HN, Yang TJ, Jeong SJ, et al. Research on Anti-lipogenic Effect of *Sobuncheong-eum* on Experimental Cellular Model of Non-alcoholic Fatty Liver

- Disease. *Herbal Formula Science* 2016 May 31;24(2):100-7.
113. Lee JY, Kook YB. Effects of *Samhwangsasim-tang* on obesity-related metabolic disease in mice. *Herbal Formula Science* 2014 Jun 30;22(1):93-104.
114. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th edition. Seoul: MIP; 2017.
115. Hallsworth K, Adams LA. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures. *JHEP Rep* 2019 Dec;1(6):468-79.
116. Langford CR, Goldinger MH, Treanor D, McGenity C, Dillman JR, Allende DS, et al. Improved pathology reporting in NAFLD/NASH for clinical trials. *J Clin Pathol* 2022 Feb;75(2):73-5.
117. Li B, Fang L. Research Progress on the Mechanism of Acupuncture Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Zhao E, editor. *Gastroenterol Res Pract* 2022 Jun 22;2022:1-8.
118. Liang Z, Chen X, Shi J, Hu H, Xue Y, Ung COL. Efficacy and safety of traditional Chinese medicines for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic literature review of randomized controlled trials. *Chin Med* 2021 Dec;16(1):9.
119. Xu Y, Guo W, Zhang C, Chen F, Tan HY, Li S, et al. Herbal Medicine in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases-Efficacy, Action Mechanism, and Clinical Application. *Front Pharmacol* 2020 May 12;11:601.
120. Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Li LF, Chen YP, Zheng MH. Traditional Chinese medicines benefit to nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012 Oct;39(10):9715-22.
121. Chen P, Zhong X, Dai Y, Tan M, Zhang G, Ke X, et al. The efficacy and safety of acupuncture in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2021 Sep 24;100(38):e27050.
122. Yan T, Yan N, Wang P, Xia Y, Hao H, Wang G, et al. Herbal drug discovery for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020 Jan;10(1):3-18.
123. Baek SY, Lee HR, Park JH, Yoon MC, Yoon YS, Yang HJ, et al. *Gangjihwan* Reduces Body Weight Gain in a ob/ob Female Mice. *Herbal Formula Science* 2017 May 31;25(2):193-207.
124. Lee SN, Leem KH, Ju YS, Son JB, Kim HJ. The literatual study of *Kamisoyo-san* on menopausal disorder. *The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology* 2009;22(4):46-64.
125. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122(6):1649-57.
126. Go H, Ryuk JA, Hwang JT, Ko BS. Effects of three different formulae of *Gamisoyosan* on lipid accumulation induced by oleic acid in HepG2 cells. *Integr Med Res* 2017 Dec;6(4):395-403.
127. Ahn SH, Yang ES, Cho HR, Lee SO, Ha KT, Kim KB. Herbal formulation MIT ameliorates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Integr Med Res* 2020 Dec;9(4):100422.
128. Kim KB, Ahn SH. The Efficacy of *Ephedra sinica*, *Panax ginseng*, and *Alisma orientale* Extract on Insulin resistance induced by Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Pediatr Korean Med* 2020 Nov 30;34(4):11-21.
129. Goyale A, Jain A, Smith C, Papatheodoridi M,

- Misas MG, Roccarina D, et al. Assessment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) severity with novel serum-based markers: A pilot study. Strnad P, editor. *PLoS ONE* 2021 Nov 23;16(11):e0260313.
130. Diep Nguyen T. Adiponectin: Role in physiology and pathophysiology. *Int J Prev Med* 2020; 11(1):136.
131. Woo HJ, Lee JH, Kim YC, Kim GS, Son CK, Jo JH. Oriental Internal Medicine on Hepatobiliary System, Hematology and Toxicology 6th. Seoul: Nado; 2016. p. 307-12.
132. Hwang SJ, Choi HS, Kim SM, Woo CH. Effects of *Saengkankeonbi-tang* on prevention of hyperlipidemia and liver damage induced by alcohol. *Kor J Herbol* 2009;24(4):9-16.
133. Lee IW, Choi HY, Lee JH, Park SD, Kim SM, Ku SK, et al. *Saeng-Kankunbi-Tang* (生肝健脾湯) protects liver against oxidative damage through activation of ERK/Nrf2 pathway. *Chin J Integr Med* 2016 Aug;22(8):619-28.
134. Joung JY, Kim HG, Lee JS, Cho JH, Ahn YC, Lee DS, et al. Anti-hepatofibrotic effects of CGX, a standardized herbal formula: A multicenter randomized clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020 Jun;126:110105.
135. Kim HG, Han JM, Lee HW, Lee JS, Son SW, Choi MK, et al. CGX, a multiple herbal drug, improves cholestatic liver fibrosis in a bile duct ligation-induced rat model. *Journal of Ethnopharmacology* 2013 Jan;145(2):653-62.
136. Shin JW, Park HJ, Kwon M, Son CG. Scientific evaluation of the chronic toxicity of the herbal medicine *CGX* in beagle dogs. *Food Chem Toxicol* 2010 Feb;48(2):743-9.
137. Shin JW, Wang JH, Kim HG, Park HJ, Bok HS, Son CG. *CGX*, a traditional Korean medicine ameliorates concanavalin A-induced acute liver injury. *Food Chem Toxicol* 2010 Dec;48(12):3308-15.
138. Kim HG. *Chunggan* extract, a traditional herbal formula, ameliorated alcohol-induced hepatic injury in rat model. *World J Gastroenterol* 2014;20(42):15703-14.
139. Song SM, Song YK, Lim HH. The effect of electroacupuncture on abdominal fat deposit and parameters for obesity. *J Exerc Rehabil* 2010;20(2):113-27.
140. Canbay A, Kälisch J, Neumann U, Rau M, Hohenester S, Baba HA, et al. Non-invasive assessment of NAFLD as systemic disease-A machine learning perspective. Strnad P, editor. *PLoS ONE* 2019 Mar 26;14(3):e0214436.
141. Kim MJ, Bae HS, Park SS. Study on Liver Function Test and Liver Disorders under the Ultrasonography for each of the Sasang Constitutional Types. *J Sasang Constitut Med* 2013 Sep 30;25(3):195-207.
142. Choi JY, Lee KH, Lee SM, Yoo SH, Hwang SG, Choi JY, et al. Efficacy and Safety of Human Pla-cental Extract for Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Open-Label, Randomized, Comparative Study. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2014;37(12):1853-9.

【Appendix 1】 List of in vivo, in vitro studies - 2005~2009

Year	Title of study	Journal
2005	<i>Euonymus alatus</i> prevents the hyperglycemia and hyperlipidemia induced by high-fat diet in ICR mice	J Ethnopharmacol
2006	<i>Acanthopanax senticosus</i> reverses fatty liver disease and hyperglycemia in ob/ob mice	Arch Pharm Res
2009	Effect of <i>Injinchunggan-tang</i> & <i>Injinsaryung-san</i> on NASH induced by MCD-diet in A/J mice	Korean J Intern Med
	Effects of <i>gamisaenggan-tang</i> on high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease	Korean J Intern Med
	The Effects of <i>Oenanthe javanica</i> Extracts on Hepatic Fat Accumulation and Plasma Biochemical Profiles in a Nonalcoholic Fatty Liver Disease Model	J Appl Biol Chem

【Appendix 2】 List of in vivo, in vitro studies - 2010~2013

Year	Title of study	Journal
2010	Effects of <i>Saenggantangi-bang</i> on nonalcoholic fatty liver disease model induced by fatty acids	Korean J Intern Med
2011	Ayurvedic Formulation of Liv-Pro-08 Reduces Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rats Fed with High-fat Diet	J Acupunct Meridian Stud
	Effects of <i>KHchunggan-tang</i> on the nonalcoholic fatty liver disease in palmitate-induced cellular model	J Korean Oriental Med
	Hepatoprotective and Antioxidative Effects of <i>Alisma orientale</i>	Natural Product Sciences
2012	Antioxidative effects of <i>Alisma orientale</i> extract in palmitate-induced cellular injury	Pharm Biol
	Comparison of the therapeutic efficacy of <i>rhizoma alismatis, fructus crataegi, fructus lycii, radix curcumae, radix salviae miltiorrhizae, herba artemisiae scopariae</i> on the experimental cellular model of nonalcoholic fatty liver disease	Korean J Intern Med
	Effects of ethanol extract of <i>Benincasa</i> seeds on the experimental cellular model of nonalcoholic fatty liver disease	Korean J Intern Med
2013	<i>Chunggan extract (CGX)</i> , methionine- and choline-deficient (MCD) diet-induced hepatosteatosis and oxidative stress in C57BL/6 mice	Hum Exp Toxicol
	Dandelion Leaf Extract Protects Against Liver Injury Induced by Methionine- and Choline-Deficient Diet in Mice	J Med Food
	Effect of <i>Phaseolus angularis</i> Seed on Experimental Cellular Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease	J Physiol & Pathol Korean Med
	<i>Gambigyeongsinhwan(4)</i> Reduces Body Weight and Hepatic Lipid Accumulation in High Fat Diet-Fed Obese Male C57BL/6N Mice	J Physiol & Pathol Korean Med
	<i>Taraxacum officinal</i> (dandelion) leaf extract alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver	Food Chem Toxicol
	The Korean Mistletoe (<i>Viscum album coloratum</i>) Extract Has an Antiobesity Effect and Protects against Hepatic Steatosis in Mice with High-Fat Diet-Induced Obesity	Evid Based Complement Alternat Med

【Appendix 3】 List of in vivo, in vitro studies - 2014

Title of study	Journal
Anti-lipoapoptotic effect of <i>Artemisia capillaris</i> extract on free fatty acids-induced HepG2 cells	BMC Complement Altern Med
Comparison of <i>Gangjihwan</i> and Combination of <i>Gangjihwan</i> and <i>Gamisochehwan</i> in the Improvement Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a High Fat Diet-Fed NAFLD Mouse Model	Herbal Formula Science
Comparison of Pakistani and Chinese Ephedra Herba-Containing <i>Gangjihwan</i> in the Improvement Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a High Fat Diet-Fed NAFLD Mouse Model	Herbal Formula Science
<i>Cordyceps militaris</i> alleviates non-alcoholic fatty liver disease in ob/ob mice	Nutr Res Pract
Effects of Onion Peel Water Extract on the Blood Lipid Profiles in Mice Fed a High-Fat Diet	Korean J Medicinal Crop Sci
Effects of <i>Samhwangsasim-tang</i> on obesity-related metabolic disease in mice	Herbal Formula Science
<i>Gambigyeongsinhwan(1)</i> Improves Body Weight and Lipid Metabolism in High Fat Diet-Fed Obese Animal Model	Kor J Herbol
<i>Gangjihwan</i> Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High Fat Diet-Fed C57BL/6N Mice	Kor J Herbol
Hepatoprotective Effects of <i>Gardenia jasminoides Ellis</i> Extract in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by a High Fat Diet in C57BL/6 Mice.	Natural Product Sciences
<i>Ixeris dentata</i> Decreases ER Stress and Hepatic Lipid Accumulation through Regulation of ApoB Secretion	Am J Chin Med
<i>Magnolia officinalis</i> attenuates free fatty acid-induced lipogenesis via AMPK phosphorylation in hepatocytes	J Ethnopharmacol
<i>Massa Medicata</i> Fermentata improves fatty liver in high fat diet-fed nonalcoholic fatty liver disease's mouse model	Kor J Herbol
<i>Pinus densiflora Sieb. et Zucc.</i> Alleviates Lipogenesis and Oxidative Stress during Oleic Acid-Induced Steatosis in HepG2 Cells	Nutrients
Research on anti-lipogenic effect and underlying mechanism of <i>Laminaria japonica</i> on experimental cellular model of non-alcoholic fatty liver disease	Korean J Intern Med
<i>Sasa borealis</i> Stem Extract Attenuates Hepatic Steatosis in High-Fat Diet-induced Obese Rats	Nutrients
Standardized <i>Salvia miltiorrhiza</i> Extract Suppresses Hepatic Stellate Cell Activation and Attenuates Steatohepatitis Induced by a Methionine-Choline Deficient Diet in Mice	Molecules
The effect of <i>alisma orientale</i> extract on free fatty acid-induced lipoapoptosis in HepG2 cells	Korean J Intern Med
The Hepatoprotective Effect of <i>Acanthopanax senticosus</i> Fermentation Products in Fatty Liver Model	J Korean Soc Food Sci Nutr
The Improvement Effect of Fermented <i>Angelica gigas Nakai</i> Powder Against Orotic Acid-induced Fatty Liver in Rats	Journal of Life Science

【Appendix 4】 List of in vivo, in vitro studies - 2015

Title of study	Journal
Co-treatment with Fermented Black Raspberry and Red Ginseng Extracts Improves Lipid Metabolism and Obesity in Rats Fed with a High-fat and High-cholesterol Diet	KOREAN J. FOOD SCI. TECHNOL.
Ethanol Extract of Persimmon Tree Leaves Improves Blood Circulation and Lipid Metabolism in Rats Fed a High-Fat Diet	J Med Food
Extracts from <i>Aralia elata</i> (Miq) Seem alleviate hepatosteatosis via improving hepatic insulin sensitivity	BMC Complement Altern Med
Extracts of Korean Natural Herb Alleviate Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver	International Journal of Bio-Science and Bio-Technology
Fermented <i>Rhus verniciiflua</i> Stokes Extract Exerts an Antihepatic Lipogenic Effect in Oleic-Acid-Induced HepG2 Cells via Upregulation of AMP-Activated Protein Kinase	J Agric Food Chem
Green Tea Lowers Hepatic COX-2 and Prostaglandin E2 in Rats with Dietary Fat-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis	J Med Food
Hepatoprotective Effect of Herb Formula <i>KIOM2012H</i> against Nonalcoholic Fatty Liver Disease	Nutrients
<i>Houttuynia cordata</i> alleviates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver in experimental rats	Pharm Biol
Improvement Effect of Fermented <i>Orostachys malacophyllus</i> against Orotic Acid-induced Fatty Liver Model Rats	Journal of Life Science
Mulberry leaves (<i>Morus alba</i> L.) ameliorate obesity-induced hepatic lipogenesis, fibrosis, and oxidative stress in high-fat diet-fed mice	Genes Nutr
The Hexane Fraction of <i>Cyperus rotundus</i> Prevents Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Through the Inhibition of Liver X Receptor α -Mediated Activation of Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c	Am J Chin Med
Triglyceride Control Effect of <i>Agrimonia eupatoria</i> L. in Oleic Acid Induced NAFLD-HepG2 Model	Korean J Plant Res

【Appendix 5】 List of in vivo, in vitro studies - 2016

Title of study	Journal
Adzuki bean ameliorates hepatic lipogenesis and proinflammatory mediator expression in mice fed a high-cholesterol and high-fat diet to induce nonalcoholic fatty liver disease	Nutrition Research
Ameliorative Effects of Pomegranate Peel Extract against Dietary-Induced Nonalcoholic Fatty Liver in Rats	Prev Nutr Food Sci
<i>Aristolochia manshuriensis</i> Kom ethyl acetate extract protects against high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by regulating kinase phosphorylation in mouse	J Vet Sci
<i>Cynanchum wilfordii</i> Radix attenuates liver fat accumulation and damage by suppressing hepatic cyclooxygenase-2 and mitogen-activated protein kinase in mice fed with a high-fat and high-fructose diet	Nutrition Research
Effect of <i>Jungmanbunso-hwan</i> extract on HepG2 cell model of nonalcoholic fatty liver disease caused by palmitate	Korean J Intern Med
Effect of <i>Samhwangsasim-tang</i> and <i>Daehwanghwangryunsasim-tang</i> on Palmitate-induced Lipogenesis in HepG2 cells	J Korean Med
Effects of Non-Alcoholic Fatty Liver in Rats by <i>Acer tagmentosum</i> Maxim. Extract	Korean J Food Nutr
<i>Opuntia ficus-indica</i> seed attenuates hepatic steatosis and promotes M2 macrophage polarization in high-fat diet-fed mice	Nutrition Research
<i>Platycodon grandiflorus</i> Root Extract Attenuates Body Fat Mass, Hepatic Steatosis and Insulin Resistance through the Interplay between the Liver and Adipose Tissue	Nutrients
<i>Psoralea corylifolia</i> L. Seed Extract Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Induced Obese Mice	Nutrients
Research on Anti-lipogenic Effect of <i>Sobuncheong-eum</i> on Experimental Cellular Model of Non-alcoholic Fatty Liver Disease	Herbal Formula Science
<i>Schisandra chinensis</i> extract ameliorates nonalcoholic fatty liver via inhibition of endoplasmic reticulum stress	J Ethnopharmacol
Water Extract of <i>Dolichos lablab</i> Attenuates Hepatic Lipid Accumulation in a Cellular Nonalcoholic Fatty Liver Disease Model	J Med Food

【Appendix 6】 List of in vivo, in vitro studies - 2017

Title of study	Journal
Antihepatotoxic effect of ethanol extracts from steam-dried ginseng berry on D-galactosamine/lipopolysaccharide-sensitized mice	KOREAN J. FOOD SCI. TECHNOL.
<i>Artemisia iwayomogi</i> plus <i>Curcuma longa</i> Synergistically Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis in HepG2 Cells	Evid Based Complement Alternat Med
Caffeoylquinic Acid-Rich Extract of <i>Aster glehnii</i> F. Schmidt Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver through the Regulation of PPAR δ and Adiponectin in ApoE KO Mice	PPAR Res
Decursin and decursinol angelate-rich <i>Angelica gigas</i> Nakai extract suppresses de novo lipogenesis and alleviates nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidemia in mice fed a high fat diet	J Funct Foods
<i>Dolichos lablab</i> Protects Against Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice Fed High-Fat Diets	J Med Food
Effect of <i>Gangjihwan</i> on hepatic steatosis and inflammation in high fat diet-fed mice	J Ethnopharmacol
Effect of <i>Seyoem</i> on Obesity, Insulin Resistance, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease of High-Fat Diet-Fed C57BL/6 Mice	Evid Based Complement Alternat Med
Effects of <i>Kamichunggantang</i> on Lipoapoptosis and inflammation of NAFLD in db/db mice	Orient Pharm Exp Med
Effects of three different formulae of <i>Gamisoyosan</i> on lipid accumulation induced by oleic acid in HepG2 cells	Integr Med Res
<i>Flos Lonicera</i> Combined with Metformin Ameliorates Hepatosteatosi and Glucose Intolerance in Association with Gut Microbiota Modulation	Front Microbiol
Hepatoprotective Effect of Bacillus subtilis-fermented Silkworm (<i>Bombyx mori</i> L.) Extract on Non-alcoholic Fatty Liver in Rats	Journal of Life Science
<i>Leonurus japonicus</i> Houtt Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Free Fatty Acid-Induced HepG2 Cells and Mice Fed a High-Fat Diet	Nutrients
Salicornia Extract Ameliorates Salt-Induced Aggravation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Mice Fed a High-Fat Diet	Journal of Food Science
Schisandra chinensis berry extract protects against steatosis by inhibiting histone acetylation in oleic acid-treated HepG2 cells and in the livers of diet-induced obese mice	Nutrition Research
Supplementation with <i>Lycium chinense</i> fruit extract attenuates methionine choline-deficient diet-induced steatohepatitis in mice	J Funct Foods
The involvement of ginseng berry extract in blood flow via regulation of blood coagulation in rats fed a high-fat diet	J Ginseng Res

【Appendix 7】 List of in vivo, in vitro studies - 2018

Title of study	Journal
A Controlled Fermented <i>Samjungghan</i> Herbal Formula Ameliorates Non-alcoholic Hepatosteatosis in HepG2 Cells and OLETF Rats	Front Pharmacol
Anti-obesity and fatty liver-preventing activities of <i>Lonicera caerulea</i> in high-fat diet-fed mice	Int J Mol Med
Aqueous Extract of <i>Humulus japonicus</i> Attenuates Hyperlipidemia and Fatty Liver in Obese Mice	J Med Food
Beneficial Effects of Korean Red Ginseng in the Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis via FABP4 Modulation	Am J Chin Med
<i>CGplus</i> , a standardized herbal composition ameliorates non-alcoholic steatohepatitis in a tunicamycin-induced mouse model	Phytomedicine
Effects of <i>Agastachis</i> Herba Extract and <i>Lysimachiae</i> Herba Extract on the Experimental Cellular Model of NFLDs Induced by Palmitic Acid	J Int Korean Med
Ethanol extract of <i>Allium fistulosum</i> inhibits development of non-alcoholic fatty liver disease	Nutr Res Pract
<i>Ganoderma lucidum</i> Ameliorates Non-Alcoholic Steatosis by Upregulating Energy Metabolizing Enzymes in the Liver	J Clin Med
Ginseng seed oil ameliorates hepatic lipid accumulation in vitro and in vivo	J Ginseng Res
Gypenoside UL4-Rich <i>Gynostemma pentaphyllum</i> Extract Exerts a Hepatoprotective Effect on Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease	Am J Chin Med
Hepatoprotective Effects of <i>Puerariae Flos</i> Extract on Experimental Non-alcoholic Fatty Liver Disease Models	Kor J Herbol
Korean red ginseng (<i>Panax ginseng</i>) inhibits obesity and improves lipid metabolism in high fat diet-fed castrated mice	J Ethnopharmacol
Mulberry Fruit Extract Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) through Inhibition of Mitochondrial Oxidative Stress in Rats	Evid Based Complement Alternat Med
Non-alcoholic fatty liver protective effects, and studies on the mechanism of action of <i>Crataegi Fructus</i>	Kor J Herbol
The Effect of <i>Bangpungtongsungsan</i> on Insulin Resistance Induced by Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)	J Pediatr Korean Med
The polyherbal drug <i>GGEx18</i> from <i>Laminaria japonica</i> , <i>Rheum palmatum</i> , and <i>Ephedra sinica</i> inhibits hepatic steatosis and fibroinflammation in high-fat diet-induced obese mice	J Ethnopharmacol

【Appendix 8】 List of in vivo, in vitro studies - 2019

Title of study	Journal
Combined Amelioration of Ginsenoside (Rg1, Rb1, and Rg3)-enriched Korean Red Ginseng and Probiotic Lactobacillus on Non-alcoholic Fatty Liver Disease	Curr Pharm Biotechnol
<i>Dansameum</i> regulates hepatic lipogenesis and inflammation in vitro and in vivo	Food Sci Biotechnol
Effect of <i>Gardenia Jasminoides</i> on Insulin Resistance Induced by Non-alcoholic Fatty Liver Disease	J Physiol & Pathol Korean Med
Effects of <i>Eriobotrya japonica</i> Water Extract on Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Impairment	J Med Food
Elucidation of the Metabolic and Transcriptional Responses of an Oriental Herbal Medicine, <i>Bangpungdongseong-san</i> , to Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Diet-Induced Obese Mice	J Med Food
<i>Eucommia ulmoides</i> Leaf Extract Ameliorates Steatosis Induced by High-fat Diet in Rats by Increasing Lysosomal Function	Nutrients
Fermented <i>Cordyceps militaris</i> Extract Ameliorates Hepatosteatorosis via Activation of Fatty Acid Oxidation	J Med Food
Fermented <i>Cordyceps militaris</i> Extract Prevents Hepatosteatorosis and Adipocyte Hypertrophy in High Fat Diet-Fed Mice	Nutrients
Fermented ginseng, GBCK25, ameliorates steatorosis and inflammation in nonalcoholic steatohepatitis model	J Ginseng Res
Fermented Korean Red Ginseng Extract Enriched in Rd and Rg3 Protects against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease through Regulation of mTORC1	Nutrients
<i>Hovenia dulcis</i> Extract Attenuates High-Fat Diet-Induced Hepatic Lipid Accumulation and Hypertriglyceridemia in C57BL/6 Mice	J Med Food
<i>Jwa Kum Whan</i> Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Modulating Glucose Metabolism and the Insulin Signaling Pathway	Evid Based Complement Alternat Med
<i>Lonicera caerulea</i> Extract Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Free Fatty Acid-Induced HepG2 Hepatocytes and in High Fat Diet-Fed Mice	Nutrients
<i>Lycopus lucidus Turcz. ex Benth.</i> Attenuates free fatty acid-induced steatorosis in HepG2 cells and non-alcoholic fatty liver disease in high-fat diet-induced obese mice	Phytomedicine
Preventive Effect of <i>Citrus aurantium</i> Peel Extract on High-Fat DietInduced Non-alcoholic Fatty Liver in Mice	Biol Pharm Bull
<i>Rhus verniciflua</i> and <i>Eucommia ulmoides</i> Protects Against High-Fat Diet-Induced Hepatic Steatorosis by Enhancing Anti-Oxidation and AMPK Activation	Am J Chin Med
The Effect of <i>Coptidis Rhizoma</i> and <i>Glycyrrhiza Uralensis</i> on Lipid Deposition with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)	J Pediatr Korean Med
<i>Triticum aestivum</i> Ethanolic Extract Improves NAFLD in Mice Fed a CholineDeficient or High-Fat Diet	J Sci Food Agric
Water Extract of <i>Curcuma longa</i> L. Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease	Nutrients

【Appendix 9】 List of in vivo, in vitro studies - 2020

Title of study	Journal
Ameliorative effects of black ginseng on nonalcoholic fatty liver disease in free fatty acid-induced HepG2 cells and high-fat/high-fructose diet-fed mice	J Ginseng Res
Ameliorative Effects of <i>Cirsium jaonicum</i> , <i>Artemisia annua</i> and <i>Curcuma longa</i> on Non-alcoholic Fatty Liver Disease	Kor. J. Pharmacogn.
An unbiased lipidomics approach identifies key lipid molecules as potential therapeutic targets of <i>Dohongsamul-tang</i> against non-alcoholic fatty liver diseases in a mouse model of obesity	J Ethnopharmacol
<i>Artemisia annua</i> extract ameliorates high-fat diet-induced fatty liver by activating AMPK	J Biomed Transl Res
Citrus Peel Extract Ameliorates High-Fat Diet-Induced NAFLD via Activation of AMPK Signaling	Nutrients
Diospyros kaki and <i>Citrus unshiu</i> Mixture Improves Disorders of Lipid Metabolism in Nonalcoholic Fatty Liver Disease	Can J Gastroenterol Hepatol
Effects of the <i>Perilla frutescens Britton</i> var. <i>acuta</i> Kudo Ethanol Extract (PFE) on the Improvement of Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Induced by High-Fat Diet	J Korean Soc Food Sci Nutr
Ethyl Acetate Fraction of <i>Amomum xanthioides</i> Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a High-Fat Diet Mouse Model	Nutrients
Fermented mulberry (<i>Morus alba</i>) leaves suppress high fat diet-induced hepatic steatosis through amelioration of the inflammatory response and autophagy pathway	BMC Complement Med Ther
Herbal formulation <i>MIT</i> ameliorates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease	Integr Med Res
Improvement Effect of Non-alcoholic Fatty Liver Disease by <i>Curcuma longa</i> L. Extract	Korean J Medicinal Crop Sci
Improvement in Menopause-Associated Hepatic Lipid Metabolic Disorders by Herbal Formula <i>HPC03</i> on Ovariectomized Rats	Evid Based Complement Alternat Med
Integrated omics analysis unraveled the microbiome-mediated effects of <i>Yijin-Tang</i> on hepatosteatosis and insulin resistance in obese mouse	Phytomedicine
Iridoids of <i>Valeriana fauriei</i> contribute to alleviating hepatic steatosis in obese mice by lipophagy	Biomed Pharmacother
POCU1b, the n-Butanol Soluble Fraction of <i>Polygoni Cuspidati</i> Rhizoma et Radix, Attenuates Obesity, Non-Alcoholic Fatty Liver, and Insulin Resistance via Inhibitions of Pancreatic Lipase, cAMP-Dependent PDE Activity, AMPK Activation, and SOCS-3 Suppression	Nutrients

Protective Effect of a Mixture of <i>Astragalus membranaceus</i> and <i>Lithospermum erythrorhizon</i> Extract against Hepatic Steatosis in High Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease Mice	Evid Based Complement Alternat Med
<i>Psoralea corylifolia</i> L. extract ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in free-fatty-acid-incubated HEPG2 cells and in high-fat diet-fed mice	Journal of Food Science
The effects of <i>Hemistepta lyrata</i> Bunge (Bunge) fractionated extract on liver X receptor α -dependent lipogenic genes in hepatocyte-derived cells	Herbal Formula Science
The Efficacy of <i>Ephedra sinica</i> , <i>Panax ginseng</i> , and <i>Alisma orientale</i> Extract on Insulin resistance induced by Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	J Pediatr Korean Med
The Root of <i>Polygonum multiflorum</i> Thunb. Alleviates Non-Alcoholic Steatosis and Insulin Resistance in High Fat Diet-Fed Mice	Nutrients
<i>Ulmus parvifolia</i> Jacq. Exhibits Antiobesity Properties and Potentially Induces Browning of White Adipose Tissue	Evid Based Complement Alternat Med
Water Extract of <i>Artemisia annua</i> L. Exhibits Hepatoprotective Effects Through Improvement of Lipid Accumulation and Oxidative Stress-Induced Cytotoxicity	J Med Food

【Appendix 10】 List of in vivo, in vitro studies - 2021

Title of study	Journal
<i>Amomum villosum</i> Lour. fruit extract ameliorates high-fat diet-induced body mass gain and adipogenic pathways in C57BL/6 mice	J King Saud Univ Sci
Anti-Obesity Effects of <i>Artemisia annua</i> Extract in Zucker Fatty Rats and High-Fat Diet Sprague Dawley Rats through Upregulation of Uncoupling Protein 1	J Obes Metab Syndr
<i>Cynanchum atratum</i> Alleviates Non-Alcoholic Fatty Liver by Balancing Lipogenesis and Fatty Acid Oxidation in a High-Fat, High-Fructose Diet Mice Model	Cells
Effect of <i>Bombyx mori</i> on the Liver Protection of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Based on In Vitro and In Vivo Models	Curr Issues Mol Biol
Efficacy Confirm Test of Water Chestnut Extracts on the 45% Kcal High Fat Diet Supplied Mice	The Journal of Jeahan Oriental Medical Academy
Ethanol Extract of <i>Liriope platyphylla</i> Root Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Induced Obese Mice via Regulation of Lipogenesis and Lipid Uptake	Nutrients
Ethyl Acetate Fraction of <i>Amomum villosum</i> var. <i>xanthioides</i> Attenuates Hepatic Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Non-Alcoholic Steatohepatitis via Improvement of Antioxidant Capacities	Antioxidants (Basel)
Protective effect of matcha green tea (<i>Camellia sinensis</i>) extract on high glucose- and oleic acid-induced hepatic inflammatory effect	KOREAN J. FOOD SCI. TECHNOL.
Protective Effects of Polyphenol Enriched Complex Plants Extract on Metabolic Dysfunctions Associated with Obesity and Related Nonalcoholic Fatty Liver Diseases in High Fat Diet-Induced C57BL/6 Mice	Molecules
Yellow loosestrife (<i>Lysimachia vulgaris</i> var. <i>davurica</i>) ameliorates liver fibrosis in db/db mice with methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis	BMC Complement Med Ther

【Appendix 11】 List of in vivo, in vitro studies - 2022

Title of study	Journal
Beneficial Activities of <i>Alisma orientale</i> Extract in a Western Diet-Induced Murine Non-Alcoholic Steatohepatitis and Related Fibrosis Model via Regulation of the Hepatic Adiponectin and Farnesoid X Receptor Pathways	Nutrients
Ethanol extract of <i>Pharbitis nil</i> ameliorates liver fibrosis through regulation of the TGFβ1-SMAD2/3 pathway	J Ethnopharmacol
Evaluation of Dose-Dependent Obesity and Diabetes-Related Complications of Water Chestnut (Fruit of <i>Trapa japonica</i>) Extracts in Type II Obese Diabetic Mice Induced by 45% Kcal High-Fat Diet	Medicina
Inhibitory effect of water-soluble mulberry leaf extract on hepatic lipid accumulation in high-fat diet-fed rats via modulation of hepatic microRNA-221/222 expression and inflammation	J Nutr Health
<i>Lycopus lucidus</i> Turcz Water Extract Ameliorates the Metabolic Disorder by Up-Regulated Major Urinary Protein Expression in High-Fat Diet-Induced Obesity	Curr Issues Mol Biol
Oral administration of Jinan Red Ginseng and licorice extract mixtures ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by modulating lipogenesis	J Ginseng Res
Pharmacological systemic analysis of <i>gardenia fructus</i> against non-alcoholic fatty liver disease and validation of animal models	Phys Act Nutr