

Original Article / 원저

네트워크 약리학을 활용한 메니에르병에 대한 二陳湯의 활성 성분과 치료 기전 연구(II)

진선경¹ · 남혜정²

경희대학교 한의과대학 안이비인후부과학교실(¹대학원생, ²교수)

Analysis of the Active Compounds and Therapeutic Mechanisms of Yijin-tang on Meniere's Disease Using Network Pharmacology(II)

SunKyung Jin · HaeJeong Nam

Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine,
College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Abstract

Objectives : This study used a network pharmacology approach to analyze the treatment mechanisms of Yijin-tang on Meniere's disease, and comparative analysis the treatment mechanisms of drugs recommended in the Meniere's disease treatment guidelines.

Methods : We collected information on the recommended drugs from the Meniere's disease treatment guidelines and their target proteins were screened via the STITCH database. The intersection targets were obtained through Venny 2.1.0. Gene Ontology(GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway analysis were performed using ClueGO.

Results : The 7 proteins(TNF, CASP9, PARP1, CCL2, CFTR, NOS2, NOS1) were associated with both Yijin-tang and Meniere's disease related genes. The 10 proteins(AQP2, KCNE1, AQP1, AVP, ACE, HRH1, HRH3, NOS1, CA1, CFTR) were associated with both the recommended drugs in the guidelines and Meniere's disease related genes. The 2 proteins(CFTR, NOS1) were common across all three groups. Further, GO/KEGG pathway analysis of the collected proteins revealed that the common mechanisms of action between Yijin-tang and the recommended drugs in the guidelines were related to pathways involving immune dysfunction and disturbances in lymphatic fluid homeostasis. In addition, the recommended drugs in the guidelines appeared to act through mechanisms that improve blood flow through vasodilation.

Conclusions : Pharmacological network analysis can help to explain the treatment mechanisms of Yijin-tang on Meniere's disease.

Key words : Yijin-tang; Meniere's disease; Network pharmacology

I. 서론

메니에르병의 유병률은 미국에서 10만 명당 190명으로 나타났다. 연령에 따라 증가하여 18세 미만 환자 10만 명당 9명에서 65세 이상 환자 10만 명당 440명으로 증가하였으며, 여성과 남성 비율은 1.89:1이었다¹⁾. 한국에서도 메니에르병의 유병률과 연간 발병률은 꾸준히 증가하였다. 2013년에서 2017년 사이 유병률은 10만 명당 약 36명에서 153명으로 4.3배 증가하였고, 연간 발병률은 10만 명당 약 30명에서 118명으로 4배 증가하였다. 고령으로 갈수록 발병률이 급증하였으며, 여성이 남성보다 2.17배 더 많이 발병하는 것으로 나타났다²⁾.

메니에르병에 대한 치료 연구가 다양하게 보고되고 있지만 효과적인 치료로 확립된 것은 없다. 메니에르병의 특성상 발병 원인이 다양하고 불확실하여 병인에 따른 치료가 어렵고, 일반 질병과 달리 자연적 회복이 이루어지기 때문에 치료 효과를 평가하기 어렵다. 메니에르병 치료의 1차 목표는 어지럼증 발작의 지속시간과 빈도를 줄이는 것이고, 2차적으로 난청을 예방하고 이명을 완화시키는 것이다³⁾.

二陳湯은 《太平惠民和劑局方》에 최초로 기록되어 《東醫寶鑑》 등에 이르기까지 여러 시대를 거쳐 임상에 활용된 처방이다⁴⁾. 半夏(*Pinellia ternate*), 陳皮(*Citrus uralensis*), 赤茯苓(*Poria cocos*), 炙甘草(*Glycyrrhiza uralensis*), 生薑(*Zingiber officinale*)으로 구성되어 있으며, 痰飲을 치료하는 데 가장 기본이 되는 처방이다.

痰飲은 체내의 과다한 수분이 일부에 정취된 것으로 비생리적인 분비물을 의미하는데⁵⁾, 메니에르병에서 나타나는 내림프 수종은 한의학에서 津液 대사의 병리적

산물인 水濕, 痰飲으로 이해된다⁶⁾.

저자들은 이에 네트워크 약리학을 활용한 메니에르병에 대한 二陳湯의 활성 성분과 치료 기전 연구(I)⁷⁾를 통하여 메니에르병에 二陳湯을 구성하는 약재들이 어떤 활성 성분과 타겟 단백질을 가지고 있으며, 어떤 치료 기전을 가지는지 확인하였다. 본 연구는 그 후속 연구로 二陳湯과 기존의 메니에르병 치료 가이드라인에서 권고되는 약물의 치료 기전과의 비교 분석으로 二陳湯이 가지는 치료의 작용점과 가이드라인 권고 약물이 가지는 치료의 작용점이 공통적으로 작용하는 경로와 독자적으로 작용하는 경로를 네트워크 약리학을 통해 확인하고 고찰해보고자 한다.

II. 연구 방법

1. 메니에르병에 권고되는 양약 성분 및 타겟 단백질 수집

현재 메니에르병에 권고되는 양약 성분을 확인하기 위하여 2020년 4월 15일까지의 기간 동안 출간된 메니에르병 가이드라인을 체계적으로 평가한 논문⁸⁾에서 검색된 가이드라인을 포함하였으며, 동일한 방식으로 검색한 결과 2022년 8월 10일까지의 기간 동안 추가적으로 출간된 메니에르병 가이드라인은 없음을 확인하였다. 2020 American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery(AAO-HNS)³⁾, 2018 European Academy of Otolaryngology and Neurotology⁹⁾, 2017 French Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Society(SFORL)¹⁰⁾, 2018 International Consensus(ICON)¹¹⁾, 2021 Japan Society of Equilibrium Research¹²⁾, 2021 National Institute for Health and Care Excellence(NICE)¹³⁾ 6개의 가이드라인에서 권고하는 모든 약 성분을 추출하였다. 추출한 약 성분의 타겟 단백질을 수집하기 위하여 STITCH에서 성분의 이름으로 검색을 시행하였고, organism은 homo sapiens로 지정하였다. 검색 결과에서 interaction sco

Corresponding author : Haejeong Nam, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, 26 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Republic of Korea.
(Tel : 02-958-9244, E-mail : ophthrl@khu.ac.kr)

•Received 2023/4/12 •Revised 2023/4/20 •Accepted 2023/4/27

re가 high confidence(0.700) 이상의 기준을 충족하는 단백질을 선별하였다.

2. 교차 타겟 단백질 확인

앞서 수집한 타겟 단백질을 대상으로 venny 2.1.0(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)을 사용하여 벤 다이어그램 그래프를 작성하였다. 二陳湯과 메니에르병 및 메니에르병에 권고되는 약물 간의 교차 내용을 시각화하여 확인하였다. 각 군의 결과는 통합하여 중복을 제거하였다.

3. Gene Ontology(GO) 및 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway 분석

앞서 수집한 타겟 단백질에 대하여 GO 분석과 KEGG pathway 분석을 위하여 Cytoscape ver3.9.1에서 ClueGO ver2.5.9를 활용하였다. 메니에르병에 대한 二陳湯과 약물의 작용점을 비교 분석하기 위하여 메니에르병과 二陳湯 공통 타겟 단백질군, 그리고 메니에르병과 메니에르병 권고 약물의 공통 타겟 단백질군을 함께 분석을 수행하였다.

III. 결 과

1. 메니에르병에 권고되는 약물 성분 및 타겟 단백질

메니에르병 가이드라인에서 권고하고 있는 약물의 성분을 통합하고 중복을 제거하여 총 21개의 약물 성분을 수집하였다.

STITCH에서 각각의 약물 성분이 타겟으로 하는 단백질을 검색하였고, 검색 결과에서 interaction score가 high confidence(0.700) 이상의 기준을 충족하는 단백질을 선별하였다. 결과를 통합하고 중복을 제거하여 총 77개의 단백질을 수집하였다(Appendix 1).

2. 단백질 표적 간 교차 분석

앞서 네트워크 약리학을 활용한 메니에르병에 대한 二陳湯의 활성 성분과 치료 기전 연구(I)에서 수집한 二陳湯의 타겟 단백질, 메니에르병 연관 유전자와 메니에르병에 권고되는 약물 타겟 단백질을 대상으로 벤 다이어그램을 작성하여 각 군집 사이의 교차 대상을 확인하였다(Fig. 1).

二陳湯과 메니에르병에 모두 연관이 있는 단백질은 총 7개로 TNF, CASP9, PARP1, CCL2, CFTR, NOS2, NOS1이었으며, 가이드라인 권고 약물과 메니에르병에 모두 연관이 있는 단백질은 총 10개로 AQP2, KCNE1, AQP1, AVP, ACE, HRH1, HRH3, NOS1, CA1, CFTR이었다. 세 군 모두에서 교차하는 단백질은 CFTR, NOS1이었다.

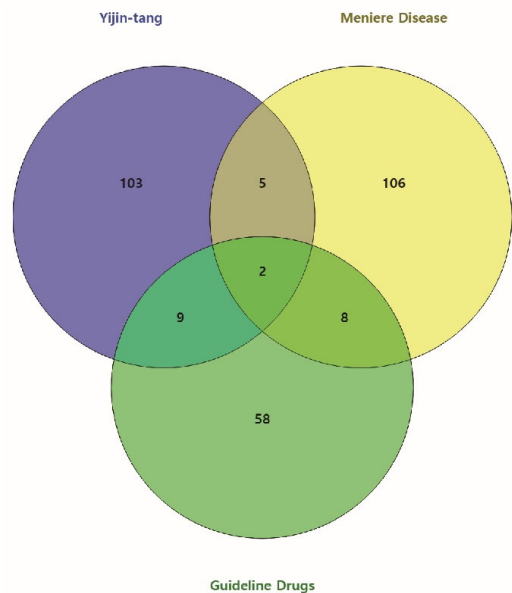


Fig. 1. Venn Diagram Showing Intersection Targets between Yijin-tang Compounds Target Proteins, Meniere's Disease Related Genes and Guideline Drugs Target Proteins by Venny

3. Gene Ontology(GO) 및 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway 분석

메니에르병 연관 단백질과 二陳湯 활성 성분의 타겟 단백질 사이 총 7개의 공통 타겟 단백질을 cluster #1, 그리고 메니에르병 연관 단백질과 메니에르병 권고 약 성분의 타겟 단백질 사이 총 10개의 공통 타겟 단백질을 cluster #2로 지정하여 분석을 수행하였다. p value<0.05 조건에서 GO database에서 56개의 Biol

ogical Process Term, 1개의 Molecular Function Term이 도출되었으며, KEGG database에서 1개의 pathway가 도출되어 총 58개의 pathway가 확인되었다. 二陳湯에서의 기능적 그룹은 regulation of purine nucleotide biosynthetic process(54.35%), regulation of anion transmembrane transport(32.61%), neuron death in response to oxidative stress(13.04%) 3가지로 이루어졌으며, 가이드라인 약물에서의 기능적

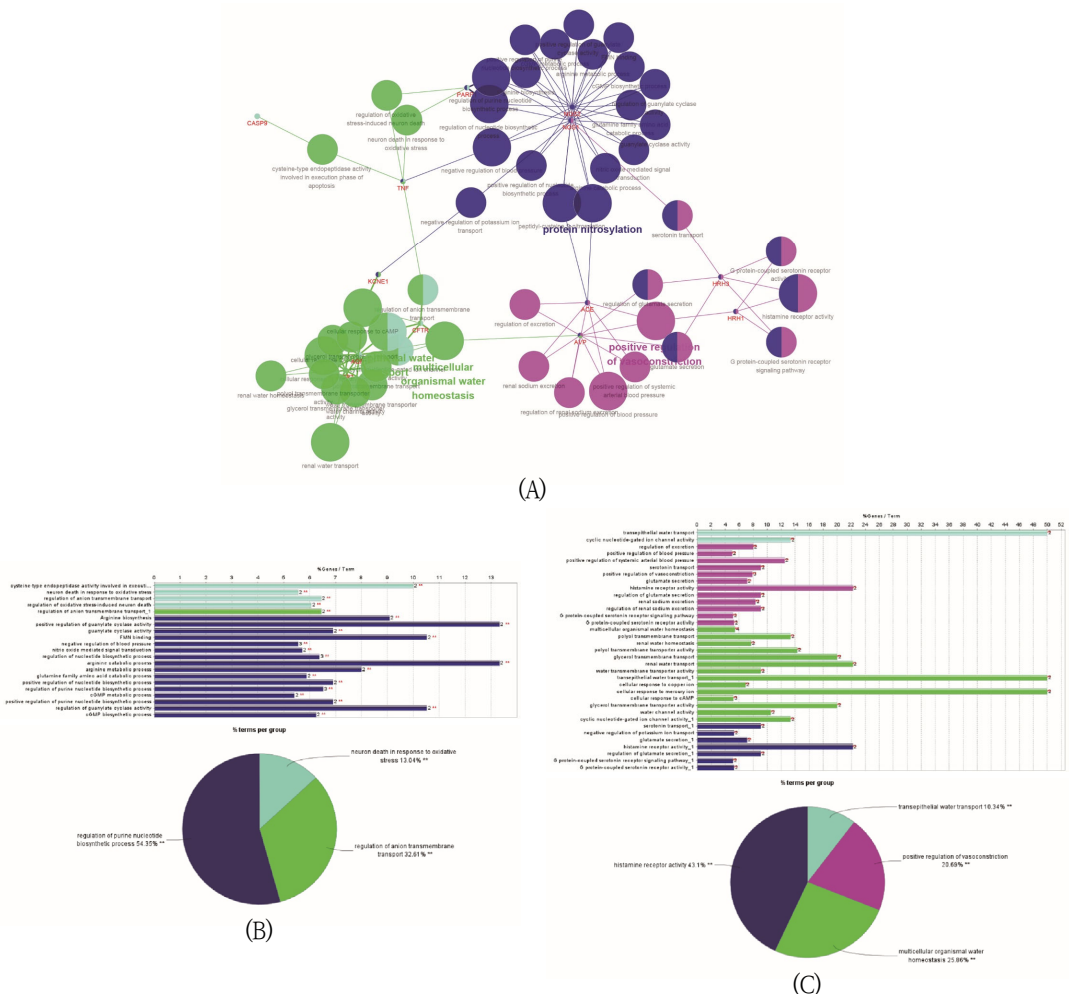


Fig. 2. (A) Network of 7 Intersection Targets Proteins between Yijin-tang Compounds Target Proteins and Meniere's Disease Related Genes as Cluster #1, and 10 Intersection Targets Proteins between Guideline Drugs Target Proteins and Meniere's Disease Related Genes as Cluster #2 and Related Pathways by ClueGo (B) Percent of Genes per Term and Terms per Group of Cluster #1 (C) Percent of Genes per Term and Terms per Group of Cluster #2

그룹은 histamine receptor activity(43.1%), multicellular organismal water homeostasis(25.86%), positive regulation of vasoconstriction(20.69%), transepithelial water transport(10.34%) 4가지로 이루어졌다(Fig. 2).

IV. 고 찰

메니에르병 연관 단백질과 二陳湯 활성 성분의 타겟 단백질 사이 총 7개의 공통 타겟 단백질군과 메니에르병 연관 단백질과 메니에르병 권고 양약 성분의 타겟 단백질 사이 총 10개의 공통 타겟 단백질을 분석하였을 때 각각 二陳湯에서의 기능적 그룹은 regulation of purine nucleotide biosynthetic process, regulation of anion transmembrane transport, neuron death in response to oxidative stress 3가지로 이루어졌으며, 가이드라인 약물에서의 기능적 그룹은 histamine receptor activity, multicellular organismal water homeostasis, positive regulation of vasoconstriction, transepithelial water transport 4가지로 이루어졌다.

二陳湯의 regulation of purine nucleotide biosynthetic process에 연관된 유전자는 NOS1, NOS2, PARP1, TNF이고, regulation of anion transmembrane transport에 연관된 유전자는 PARP1, TNF, CASP9, CFTR이고, neuron death in response to oxidative stress에 연관된 유전자는 TNF, CFTR이었다. 가이드라인 약물의 histamine receptor activity에 연관된 유전자는 NOS1, HRH1, HRH2, ACE, AVP, KCNE1, multicellular organismal water homeostasis에 연관된 유전자는 CFTR, AQP1, AQP2, AVP, positive regulation of vasoconstriction에 연관된 유전자는 NOS1, HRH1, HRH2, ACE, AVP, transepithelial water transport에 연관된 유전자는 CFTR, AQP1, KCNE1이었다.

두 결과 그래프를 비교해보면, 二陳湯 그룹과 가이드

라인 약물 그룹 사이에서 동일한 성분의 작용이 다른 기능적 그룹으로 해석되었다. 二陳湯을 기준으로 분류하였을 때 기능적 그룹은 각각 regulation of purine nucleotide biosynthetic process가 histamine receptor activity와 대응하고, regulation of anion transmembrane transport가 multicellular organismal water homeostasis와 대응하며 neuron death in response to oxidative stress는 transepithelial water transport에 대응할 수 있다. 반면, 가이드라인 약물 그룹과 二陳湯 그룹과의 차이는 二陳湯 그룹에는 해당되지 않는 유전자인 AQP1과 AQP2가 연관된 multicellular organismal water homeostasis, ACE와 AVP가 연관된 positive regulation of vasoconstriction, HRH1과 HRH3가 연관된 histamine receptor activity 기전에 기인한다. 또한 二陳湯의 regulation of anion transmembrane transport는 가이드라인 약물의 multicellular organismal water homeostasis보다 적은 비중을 차지하고 있었으며, 二陳湯에서 나타나지 않는 기능적 그룹은 positive regulation of vasoconstriction이었다. 따라서 二陳湯의 작용 기전은 면역 이상, 내림프액 항상성 이상, 흥분 독성, 산화 스트레스, 세포 사멸의 경로와 연관성을 가진다면, 가이드라인 약물의 작용 기전은 면역 이상과 내림프액 항상성 이상, 그리고 추가적으로 혈관 확장을 통한 혈류 순환 개선 기전으로 설명할 수 있을 것으로 보인다.

따라서 가이드라인 약물과 비교하였을 때 메니에르병의 한약 치료에 있어서 二陳湯을 활용할 때 혈류 순환 개선 기능을 가진 약재 혹은 처방이 더해지거나, 혈류 순환 개선 기능을 가진 약물의 병용을 제안할 수 있다. 임상에서도 메니에르병 및 관련 증상의 한약 치료에 대하여 二陳湯을 단독으로 사용하기보다는 대부분 二陳湯을 기본방으로 하여 가감한 처방을 활용하고 있으며, 半夏白朮天麻湯¹⁴⁻⁷⁾, 清肝二四湯¹⁵⁾, 防眩溫膽湯¹⁵⁾, 香砂六君子湯¹⁸⁾과 같은 처방의 메니에르병 치료 효능을 확인하였다. 다만 해당 논문들은 증례 논문으로 한약 치료 이외에도 침, 약침, 뜸 등의 한방 치료를 병행하여 증상

완화에 영향을 미쳤을 가능성이 있으며, 수집한 증례 수가 적어 일반화하기는 어려운 점이 있다.

positive regulation of vasoconstriction 기능 그룹에 연관된 유전자(NOS1, HRH1, HRH2, ACE, AVP)에서 二陳湯의 작용점을 제외한 유전자에 작용하는 가이드라인 약물인 betahistine, hydrochlorothiazide, spironolactone, furosemide가 있다. 특히 betahistine은 H3수용체의 역작용제(inverse agonist)로 달팽이관 혈류를 증가시키는 작용을 가지며¹⁹⁾, 가격이 저렴하고 부작용이 적어 유럽에서 가장 많이 처방되는 메니에르병 치료약 중 하나이다²⁰⁾. 그러나 메니에르병에 대한 betahistine의 효과를 입증할 충분한 근거는 아직 없으며²¹⁾, 二陳湯을 가감한 처방과 betahistine을 병용할 때 안전성에 대한 충분한 검토가 이루어지지 않은 등의 한계가 있어 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

V. 결 론

본 연구는 메니에르병에 대한 二陳湯의 치료 기전을 분석하기 위하여 네트워크 약리학 방법론을 활용하여 메니에르병 치료 가이드라인에서 권고되는 약물의 치료 기전과 비교 분석하였다. 총 21개의 가이드라인 권고 약물 성분을 확인하였으며 타겟 단백질은 총 77개였다. 二陳湯과 메니에르병에 모두 연관이 있는 단백질은 총 7개로 TNF, CASP9, PARP1, CCL2, CFTR, NOS2, NOS1이었으며, 가이드라인 권고 약물과 메니에르병에 모두 연관이 있는 단백질은 총 10개로 AQP2, KCNE1, AQP1, AVP, ACE, HRH1, HRH3, NOS1, CA1, CFTRI였다. 세 군 모두에서 교차하는 단백질은 CFTR, NOS1이었다. 다음으로 수집한 단백질을 GO/KEGG pathway 분석한 결과, 二陳湯과 가이드라인 권고 약물의 공통적인 작용 기전은 면역 이상과 내림프액 항상성 이상 등의 경로와 관련이 있었으며, 가이드라인 권고 약물은 추가적으로 혈관 확장을 통한 혈류 순환 개선 기전 작용을 하는 것으로 보인다.

ORCID

SunKyung Jin

(<https://orcid.org/0000-0001-9398-5993>)

HaeJeong Nam

(<https://orcid.org/0000-0002-9974-0863>)

References

- Harris JP, Alexander TH. Current-day prevalence of Meniere's syndrome. *Audiology and Neurotology*. 2010;15(5):318-22.
- Kim MH, Cheon CH. Epidemiology and seasonal variation of Ménière's disease: Data from a population-based study. *Audiology and Neurotology*. 2020;25(4):224-30.
- Basura GJ, Adams ME, Monfared A, Schwartz SR, Antonelli PJ, Burkard R, et al. Clinical practice guideline: Ménière's disease. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2020;162(S 2):S1-55.
- Jung SC, Kim YJ. The bibliographicol study on Yijin-tang(sang). *Journal of Haehwa Medicine*. 2002;11(1):29-41.
- Park WH, Choi DY. The bibliographicol study on Dam-Eum. *The Journal of Dong Guk Oriental Medicine*. 1992;1(1):141-60.
- Jung HJ, Ko WS, Yoon HJ. Korean Medicinal Review of the Latest Research Trend on Pathology of Meniere's Disease. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2017;30(3): 103-18.
- Jin SK, Nam HJ. Analysis of the Active Compounds and Therapeutic Mechanisms of Yijin-tang on Meniere's Disease Using Network P

- armacology(I). J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2023;36(1):50-63.
8. Barrette LX, Xu K, Suresh N, Harris J, Chorth KT, Moreira AG, et al. A systematic quality appraisal of clinical practice guidelines for Ménière's disease using the AGREE II instrument. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2022;279(7):3439-47.
 9. Magnan J, Ozgirgin ON, Trabalzini F, Lacour M, Escamez AL, Magnusson M, et al. European position statement on diagnosis, and treatment of Meniere's disease. *The journal of international advanced otology*. 2018;14(2):317-21.
 10. Nevoux J, Franco VV, Bouccara D, Parietti WC, Uziel A, Chays A, et al. Diagnostic and therapeutic strategy in Meniere's disease. *Guidelines of the French Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Society(SFORL)*. *European annals of otorhinolaryngology head and neck diseases*. 2017;134(6):441-4.
 11. Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. International consensus(ICON) on treatment of Ménière's disease. *European annals of otorhinolaryngology head and neck diseases*. 2018;135(1S):S29-32.
 12. Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, Seo T, Kitahara T, Origasa H, et al. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. *Auris Nasus Larynx*. 2021;48(1):15-22.
 13. NICE. Meniere's disease. 2022[cited 2022 DEC 10]. Available from: URL:<https://cks.nice.org.uk/topics/menieres-disease/>
 14. Han SH, Nam HS, Kim MK, Han IS, Sun SH. Four Cases of Dizziness Alleviated by Korean Medicine Treatment with Gami-banhabakchulchunma-tang. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2019;40(5):967-73.
 15. Jang SY, Shin HC. Clinical Reports of the Meniere's Disease in the Diagnosis of Deficiency-Excess. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2011;32(1):121-8.
 16. Lee KJ, Nam HJ, Kim YB. Two cases of Meniere's disease. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2005;18(3):158-64.
 17. Lee SE, Kim JH, Kim YB. Oriental medical treatment in Meniere's disease. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society*. 2004;21(6):269-79.
 18. Park JY, Hong SH, Hwang CY, Yoon HJ. One cases of Meniere's disease. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2006;19(2):288-95.
 19. Bertlich M, Ihler F, Freytag S, Weiss BG, Strupp M, Canis M. Histaminergic H3-heteroreceptors as a potential mediator of betahistine-induced increase in cochlear blood flow. *Audiology and Neurotology*. 2015;20(5):283-93.
 20. Harcourt J, Barraclough K, Bronstein AM. Meniere's disease. *BMJ*. 2014;349(7):6544.
 21. Van-Esch B, Van-Der-Zaag-Loonen H, Bruin tjes T, Van-Benthem PP. Betahistine in Meniere's disease or syndrome: A Systematic Review. *Audiol Neurootol*. 2022;27(1):1-33.

Appendix 1. Drugs Recommended for Meniere's Disease in Guidelines and Their Target Proteins

No.	Drugs	Target proteins	No.	Drugs	Target proteins
1	acetazolamide	CA2	84	eplerenone	TIMP2
2	acetazolamide	CA1	85	ethacrynic acid	GSTP1
3	acetazolamide	CA4	86	ethacrynic acid	GSTA1
4	acetazolamide	CA9	87	ethacrynic acid	SLC12A1
5	acetazolamide	CA7	88	ethacrynic acid	REN
6	acetazolamide	CA12	89	ethacrynic acid	CLEC3B
7	acetazolamide	CA14	90	ethacrynic acid	TARDBP
8	acetazolamide	CA3	91	ethacrynic acid	ATP1A1
9	acetazolamide	AQP1	92	ethacrynic acid	EMP1
10	acetazolamide	CA5A	93	ethacrynic acid	ABCC1
11	amiloride	PLAU	94	ethacrynic acid	AKR1C2
12	amiloride	SCNN1A	95	furosemide	ALB
13	amiloride	REN	96	furosemide	REN
14	amiloride	ASIC2	97	furosemide	SLC12A2
15	amiloride	SLC9A1	98	furosemide	SLC12A1
16	amiloride	SCNN1G	99	furosemide	SLC12A4
17	amiloride	SCNN1B	100	furosemide	SERPINE1
18	amiloride	ASIC1	101	furosemide	BSND
19	amiloride	SCNN1D	102	furosemide	CA2
20	amiloride	SLC9A2	103	furosemide	AVP
21	bendrofluzide	REN	104	furosemide	SLC12A5
22	bendrofluzide	SLC12A3	105	hydrochlorothiazide	ACE
23	bendrofluzide	SLC12A1	106	hydrochlorothiazide	CA2
24	bendrofluzide	CA1	107	hydrochlorothiazide	SLC12A1
25	bendrofluzide	CA4	108	hydrochlorothiazide	REN
26	bendrofluzide	KCNMA1	109	hydrochlorothiazide	AQP2
27	bendrofluzide	CA2	110	hydrochlorothiazide	SLC12A3
28	bendrofluzide	TPMT	111	hydrochlorothiazide	CA1
29	betahistine	HRH1	112	hydrochlorothiazide	CA9
30	betahistine	HRH3	113	hydrochlorothiazide	CA12
31	betahistine	HRH2	114	hydrochlorothiazide	SERPINE1
32	brinzolamide	CA2	115	indapamide	KCNE1
33	brinzolamide	CA4	116	indapamide	CA2
34	brinzolamide	CA1	117	indapamide	CA7
35	brinzolamide	CA5A	118	indapamide	REN
36	brinzolamide	CA6	119	indapamide	KCNQ1
37	brinzolamide	CA7	120	indapamide	VEGFA
38	brinzolamide	CA13	121	indapamide	CA12
39	brinzolamide	CA12	122	isosorbide	BCL2
40	brinzolamide	CA14	123	isosorbide	MCL1
41	brinzolamide	CA9	124	isosorbide	BCL2L1
42	bumetanide	SLC12A2	125	methazolamide	CA1
43	bumetanide	SLC12A1	126	methazolamide	CA9

No.	Drugs	Target proteins	No.	Drugs	Target proteins
44	bumetanide	CFTR	127	methazolamide	CA2
45	bumetanide	REN	128	methazolamide	CA4
46	bumetanide	SLC12A5	129	methazolamide	CA7
47	bumetanide	EDN1	130	methazolamide	CA3
48	bumetanide	SLC12A4	131	methazolamide	CA6
49	bumetanide	TSC1	132	methazolamide	CA12
50	bumetanide	SLC32A1	133	methazolamide	CA5A
51	bumetanide	CALB1	134	methazolamide	CA13
52	chlorthalidone	CA2	135	methyclothiazide	CA1
53	chlorthalidone	CA7	136	methyclothiazide	SLC12A1
54	chlorthalidone	REN	137	methyclothiazide	CA2
55	chlorthalidone	CA12	138	methyclothiazide	CA4
56	chlorthalidone	CA5B	139	spironolactone	NR3C2
57	chlorthalidone	SLC12A1	140	spironolactone	GPER
58	chlorthalidone	CA9	141	spironolactone	AR
59	dichlorphenamide	CA2	142	spironolactone	REN
60	dichlorphenamide	CA7	143	spironolactone	ALB
61	dichlorphenamide	CA1	144	spironolactone	ACE
62	dichlorphenamide	CA4	145	spironolactone	NR3C1
63	dichlorphenamide	CA9	146	spironolactone	PGR
64	dichlorphenamide	CA6	147	spironolactone	ENSG00000264813
65	dichlorphenamide	CA5A	148	spironolactone	SERPINE1
66	dorzolamide	CA2	149	thiazide	REN
67	dorzolamide	CA4	150	thiazide	SLC12A3
68	dorzolamide	CA1	151	thiazide	CA2
69	dorzolamide	CA7	152	thiazide	CA1
70	dorzolamide	CA12	153	thiazide	NOS1
71	dorzolamide	CA6	154	thiazide	CA4
72	dorzolamide	CA9	155	thiazide	CALB1
73	dorzolamide	CA5A	156	torasemide	REN
74	dorzolamide	CA14	157	torasemide	TBXA2R
75	eplerenone	NR3C2	158	torasemide	CYP2C9
76	eplerenone	REN	159	torasemide	CYP2C8
77	eplerenone	GPER	160	torasemide	SLC12A1
78	eplerenone	GPX1	161	triamterene	SCNN1A
79	eplerenone	NOS3	162	triamterene	SCNN1B
80	eplerenone	ADIPOQ	163	triamterene	SCNN1D
81	eplerenone	CYP3A4	164	triamterene	SCNN1G
82	eplerenone	CYP3A7	165	triamterene	HIF1A
83	eplerenone	NCF4	166	triamterene	CYP1A2