

## 한삼덩굴에 대한 최근 국내외 연구 동향 분석 - 의약학 연구를 중심으로 -

장수비<sup>1,2</sup> · 천진홍<sup>1</sup> · 김기봉<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>부산대학교한방병원 한방소아과, <sup>2</sup>부산대학교 한의학전문대학원

### Abstract

## Analysis on Recent Studies Trends of *Humulus japonicus* - Focusing on Research of Medical Sciences -

Jang Subi<sup>1,2</sup> · Cheon Jin Hong<sup>1</sup> · Kim Kibong<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital

<sup>2</sup>School of Korean Medicine, Pusan National University

### Objective

The purpose of this study was to provide information on the international trends in *Humulus japonicus* by analyzing recently reported papers and theses.

### Methods

Papers on the medicinal *in vivo* and *in vitro* activities of *Humulus japonicus* were reviewed and analyzed. Data on the publication year, research and experimental methods, and subjects were extracted and summarized.

### Results

Twenty-eight papers with recent experimental studies and clinical trials related to *Humulus japonicus* were included. The following results were obtained from this study.

- An average of 2.8 papers were published annually from 2014 to 2023.
- There were 27 experimental studies and one clinical trials during the study period.
- Among the studies, there were 13 *in vivo*, seven *in vitro*, and seven with both types of experiments.
- Based on the subject area, studies on neuropsychiatric activity were the most numerous, totaling six reports.

### Conclusions

*Humulus japonicus* has been studied for various activities, including neuropsychiatric, anti-inflammatory, liver function-related, digestive system-related, antibacterial, anti-obesity, anti-aging, and antioxidant effects. However, more clinical research is needed to further explore its medicinal uses.

**Key words:** *Humulus japonicus*, Humuli herba, experimental study, clinical trials, research trend

• Received: July 23, 2024 • Revised: August 13, 2024 • Accepted: August 15, 2024

\*Corresponding Author: Kibong Kim

Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital,  
Geumo-ro 20, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea  
TEL: +82-55-360-5952 / FAX: +82-55-360-5952

E-mail: kkb@pusan.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## I. Introduction

합성 의약품 개발 분야에 집중된 막대한 규모의 투자와 연구에도 불구하고, 1981년 이후 40여년 동안 승인된 대략 절반의 전세계 의약품이 천연물 의약품이거나 천연물에서 유래된 단일 물질인 것으로 보고되었다<sup>1)</sup>. 약용식물자원은 천연물의약품시장의 중심자원으로, 현재 전 세계 전통의약의 85%가 식물추출물에서 기원하고 있으며, 원료 공급원 및 신약개발의 핵심소재로 활용되어왔다<sup>2)</sup>. 대표적인 예로 버드나무에서 유래되어 해열진통에 사용되는 Aspirin이 있으며, 그 밖에도 *Taxus brevifolia*로부터 추출되어 난소암, 유방암 등의 항암치료에 사용되는 Paclitaxel, 그리고 중국의 토착 식물 팔각회향(八角茴香)에서 유래한 항바이러스제인 Tamiflu 등이 개발되어 현재까지 큰 매출을 올리고 있다<sup>3)</sup>. 식물 추출물 의약품은 건강과 웰빙에 대한 소비자들의 인식과 수요 증가로 인한 글로벌 헬스케어 산업의 급성장과 타 의약품 대비 우월한 가격 경쟁력, 합성 의약품 대비 적은 신약개발 비용, 적은 부작용 등에 기인하여, 연평균 성장률 12.5%로 성장하여 2027년에는 94억 800만 달러 규모를 형성할 것으로 전망된다<sup>4)</sup>.

이렇게 천연물 의약품 시장의 핵심 자원으로 인식되는 식물 자원을 확보하고 시장에서 주도권을 잡기 위해, 세계각국에서 각종 정책과 제도를 마련하고 국가적 프로젝트를 추진하고 있다<sup>5)</sup>. 대표적으로 미국의 경우, 국립 암 연구소(NCI)를 중심으로 전세계 1550속, 3,390종 식물과 114,000개 식물추출물을 확보하여 주로 항암제나 후천성면역결핍증(AIDS) 신약 개발에 활용하고 있다. 중국은 중의약 발전 목표 및 실천 방안을 수립하여 중국농업과학원 작물생물자원연구소를 중심으로 천연물 소재 자원을 관리, 운영하고 있으며, 일본도 국립농업생물자원연구소(National Institute of Agrobiological Resources, NIAR)에서 식물자원을 보존 관리하고 있다<sup>6)</sup>. 국내의 경우, 정부에서 2020년부터 제4차 천연물신약연구개발 촉진계획 및 관련 정책을 추진하고 연구개발(R&D) 예산을 증액하는 등의 지원을 하고 있으나, 안전성, 유효성 논란과 함께 여전히 식품의약품안전처의 까다로운 개발 규제와 성분프로파일링 비용 부담, 고효능 원료 추출 어려움 등으로 난항을 겪고 있다<sup>7)</sup>. 하지만, 최근 자국의 생물소재 주권에 대한 배타적 권리확보를 요구하는 국제적 협약 수위가

높아지고, 전세계적으로 천연물 의약품에 대한 선호 증가와 더불어 아시아권에서 최대 시장이 형성될 것으로 예상되는 만큼, 지속적인 국내 약용 식물 자원 개발 및 육성 연구가 필요하다<sup>8)</sup>.

한삼덩굴 또는 환삼덩굴(이하 '한삼덩굴', *Humulus japonicus* Sieb. Et Zucc.)은 뽕나무과에 속하는 일년생 혹은 다년생의 덩굴성 초본 식물로, 그 전초를 울초(葎草, Humuli Herba)라고 하며, 여름~가을철 잎이 무성할 때 지상부를 채취하여 그늘에서 말려 잡질을 제거하고 절단하여 사용한다. 우리나라 전역과 일본, 대만, 중국 등 동아시아 지역에 주로 분포하고 있다<sup>9)</sup>. 울초는 淸熱, 利尿, 消癥, 解毒의 효능이 있어, 임병, 소변불리, 학질, 복사, 이질, 폐결핵, 폐농양, 폐렴, 나창, 치창, 옹독, 나력에 쓴다고 알려져 있다<sup>9)</sup>. 현재까지 항염<sup>10)</sup>, 항결핵<sup>11)</sup> 및 항균<sup>12)</sup> 효과가 보고되었으며, 이외에도 이뇨 작용<sup>13)</sup>, 항산화<sup>14)</sup> 및 항종양효과<sup>15)</sup> 등에 대해 다양한 연구가 진행되어왔다.

한삼덩굴의 약성을 기반으로 한 다양한 연구들이 국내외에 보고되고 있으나 종합적으로 이를 고찰한 논문이 부재하여 기존 연구에 대한 정리가 필요한 상황이다. 따라서, 본 연구에서는 국내외 데이터베이스를 통해 검색된 2014년 이후 지난 10년간의 한삼덩굴의 의약학적 활용에 대한 연구들을 취합하고 연구 동향을 분석해 향후 국내 약용식물자원 연구 및 활용 방안에 참고할 기초 자료로서 제시하고자 한다.

## II. Methods

### 1. 검색 데이터베이스 및 검색 전략

본 연구에서는 논문 검색원으로 총 9개의 데이터베이스를 활용하였다. 국내 데이터베이스로는 한국한의학연구원(KIOM)에서 제공하는 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 한국과학기술정보연구원(KISTI)에서 제공하는 Science On, 한국학술지인용색인(Korea Citation Index, KCI)을 사용하여 검색하였다. 국외 검색원 중 영문 데이터베이스로는 Medline(via Pubmed), Embase(via Elsevier), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature(CINAHL)(via EBSCOhost)를 사용하였고, 중국에서는 China Academic Journal(CAJ), Wanfang Data(万方数据), 일본 데이터베이스로는 Citation Information

by NII (CiNii)를 이용하였다.

영문 검색 엔진 키워드 ‘*Humulus japonicus*’, ‘*Humulus scandens*’, ‘*Humuli herba*’, ‘*antidesma scandens*’, ‘japanese hop’, ‘wild hop’을 기본으로 하여, 중문 데이터베이스의 경우 ‘葎草’를 추가하였고, 일본 데이터베이스의 경우 ‘kanamugura’, ‘カナムグラ’의 키워드를 추가로 검색하였으며, 국내 데이터베이스 검색어로는 ‘한삼덩굴’, ‘환삼덩굴’, ‘울초’, ‘葎草’를 추가하여 검색을 진행했다 (Appendix 1.).

각 검색엔진에 따라 적합한 검색어 필터를 사용하여, 2014년 1월 1일 이후 검색일 이전까지 출판된 논문을 대상으로 검색을 진행하였다. 1명의 연구자 (JSB)가 언어, 출판 상태와 관련없이 각 데이터베이스 검색을 수행하였으며, 관련 논문들의 검색 민감도를 높이기 위하여 추가적인 검색어는 사용하지 않았고, 검색일은 2024년 6월 21일이었다.

## 2. 선정 및 제외 기준

선정기준은 2014년 이후 발표된 한삼덩굴 (혹은 울초, 이하 ‘한삼덩굴’) 단독 추출물의 의약학적 응용에 대한 세포 실험 (*in vitro*), 동물 실험 (*in vivo*), 세포 및 동물실험 (*in vivo & in vitro*), 임상 연구 (clinical trials)만을 대상으로 하였다. 문헌 검토 (literature research) 논문과 학위 논문 및 단순 성분 분석 연구를 제외하였으며, 수의학, 농축산 분야 논문 및 한삼덩굴 외에 다른 약재 혹은 성분을 혼합한 경우나 한삼덩굴에서 분리정제한 특정 성분만을 이용한 경우 분석 대상에서 제외하였다.

## 3. 문헌 선별 및 자료 추출

각 검색엔진을 통해 수집된 연구들을 Endnote 21 (Clarivate Analytics, Philadelphia, USA) 프로그램을 사용하여 취합하였다. 먼저 Endnote 21의 중복 제거 (Find Duplicates) 기능을 이용해 중복되는 문헌들을 제외한 뒤, 상술한 선정 및 제외 기준에 따라 각 논문의 제목과 초록을 검토하여 본 연구 주제와 관련이 없는 논문 및 중복 논문을 배제하였다. 1차 스크리닝을 통과한 논문의 전문 (full text)을 확보하여 검토 후 또 다른 연구자 (KKB)의 검토를 거쳐 최종 포함 논문을 선정하였다.

1명의 연구자 (JSB)가 문헌 선별을 통해 최종 선정된 논문에서 제1저자, 출판 연도, 연구 방법, 추출 방식, 의약학적 활성 혹은 관련 질환을 위주로 자료를 요약 추출하였다. 추출하고자 하는 정보가 본문에 나와있지

않은 경우, 추가 데이터를 확보하지 않고 해당 부분을 언급하지 않았다고 밝혔으며 표에 ‘Not reported (NR)’로 기술하였다. 연구 방법의 경우 임상 연구 (clinical trials)와 실험 연구로 구분하고, 실험 연구는 다시 세포 실험 (*in vitro*), 동물 실험 (*in vivo*), 세포 및 동물실험 (*in vivo & in vitro*)으로 분류하였다.

## III. Results

### 1. 문헌 선정 결과

9개의 데이터베이스에서 최초 검색된 논문은 총 872편으로, 이 중 중복 문헌 227편을 제외하고 645편의 문헌에 대해 제목과 초록을 검토하여 선정 및 제외 기준에 따라 본 연구 주제와 무관한 528편의 논문, 그리고 중복 문헌 61편을 추가로 배제하여 56편의 논문을 1차로 스크리닝하였다. 56편의 논문의 전문을 검토하여 원문을 찾을 수 없는 경우, 수의학/농업을 주제로 한 논문, 혹은 복합제제나 추출물의 특정 분획 혹은 성분을 활용한 연구 등 총 27편을 제외하였다. 이후 두 명의 연구자 (JSB, KKB)가 상의하여 초과리를 대상으로 46가지 분초의 요로결석에 대한 치료 효과를 탐색한 논문 1편<sup>6)</sup>을 제외하고 최종 28편의 논문이 분석 대상으로 선정되었다 (Figure 1) (Table 1).

### 2. 선정된 문헌의 특성

#### 1) 연도별 분석

28편의 논문을 연도별로 정리한 결과, 2014년 이후 2023년까지 매년 0편에서 5편까지 연평균 2.8편의 논문이 발표되었다. 연도별 논문 편수는 특정한 경향성을 보이지 않았다 (Figure 2).

#### 2) 연구방법별 분석

한삼덩굴에 대한 국내외 연구 동향은 실험연구가 27편으로 가장 많았다. 세분화해서 보면 동물 연구 (*in vivo*)가 14편<sup>20-22,24,25,28-30,32-34,36,37,42)</sup>으로 50%, 세포 연구 (*in vitro*)가 6편<sup>11,23,35,39-41)</sup>으로 21.4%였으며, 세포 및 동물실험 (*in vitro & in vivo*)이 7편<sup>18,19,26,27,31,38,43)</sup>으로 25%, 임상 연구 (clinical trials)의 경우 무작위대조군연구 1편<sup>17)</sup>이었으며, 전체의 3.6%로 나타났다.

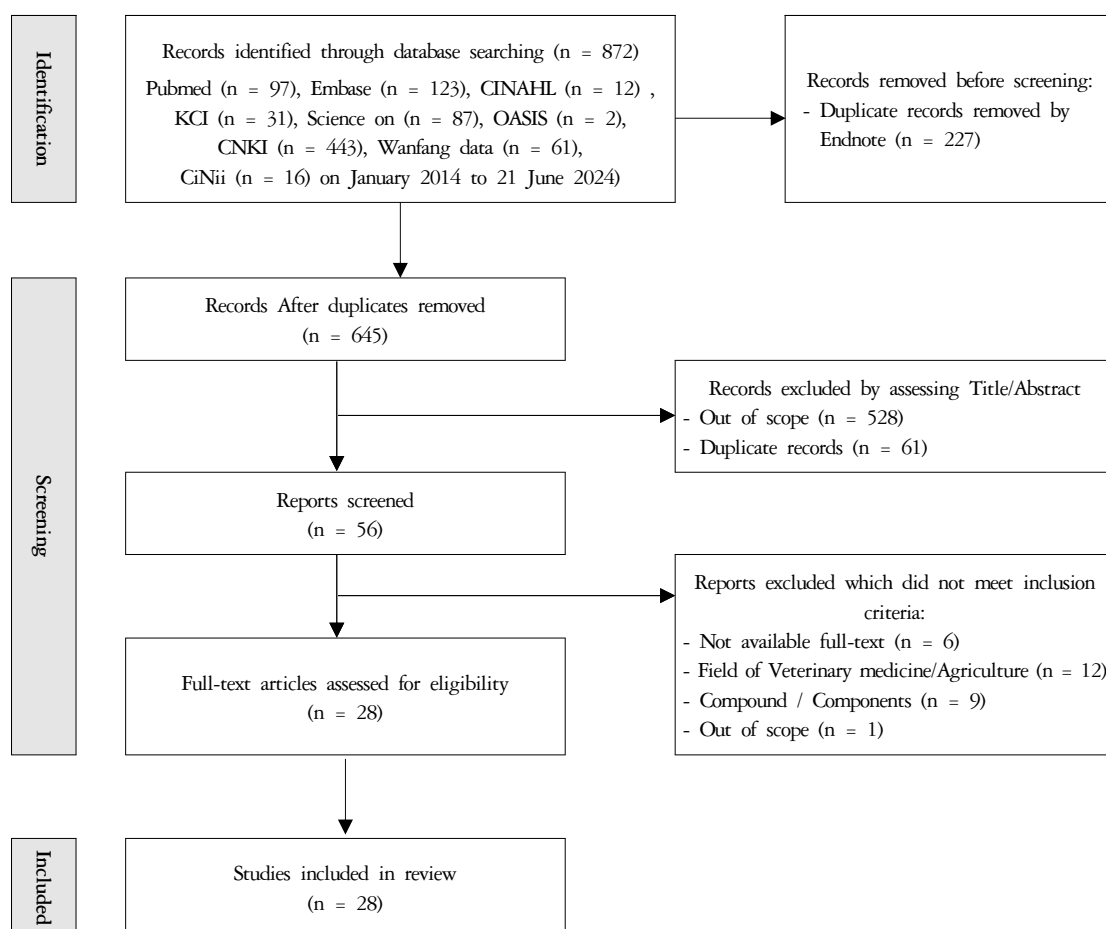


Figure 1. Flowchart of selection process

Abbreviations: n; number, CINAHL; Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, CiNii; Citation Information by National Institute of Informatics, OASIS; Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, KCI; Korean Citation Index, CNKI; China National Knowledge Infrastructure

Table 1. Key Data of Experimental Studies

Classification of effect	year	Related disease/symptom/function	Extraction solvent	Research method	Experimental animal/cell
Neuropsychiatric activity	2017 <sup>18)</sup>	Alzheimer's disease	Methanol	<i>In vivo</i> + <i>In vitro</i>	Tg-APP/PS1 mice, BV-2 microglial cells
	2017 <sup>19)</sup>	Parkinson's disease	Methanol, Ethanol	<i>In vivo</i> + <i>In vitro</i>	SH-SY5Y cell, C57BL/6J mouse
	2021 <sup>20)</sup>	Autism spectrum disorder	Ethanol	<i>In vivo</i>	BTBR T <sup>+</sup> Itpr3 <sup>fl</sup> /J mouse
	2022 <sup>21)</sup>	Cognitive impairment in neurodegenerative disorders	Ethanol	<i>In vivo</i>	C57BL/6J mouse
	2022 <sup>22)</sup>	Alzheimer's disease	Water	<i>In vivo</i>	C57BL/6J mouse, APP/PS1 TG mouse, ICR mouse
	2022 <sup>23)</sup>	Parkinson's disease	Ethanol	<i>In vitro</i>	PC12 cell
Anti-inflammatory	2015 <sup>24)</sup>	Chronic bronchitis	NR	<i>In vivo</i>	KM mouse
	2017 <sup>25)</sup>	Pelvic Inflammatory Disease	Methanol	<i>In vivo</i>	C57BL/6J mouse
	2020 <sup>26)</sup>	Rheumatoid arthritis	Ethanol	<i>In vivo</i> + <i>In vitro</i>	DBA/1 mice, RAW 264.7 cells
	2023 <sup>27)</sup>	Irritant contact dermatitis	Ethanol	<i>In vivo</i> + <i>In vitro</i>	C57BL/6J mouse, RAW 264.7 cells

Classification of effect	year	Related disease/symptom/function	Extraction solvent	Research method	Experimental animal/cell
Liver function-related activity	2018 <sup>28)</sup>	Acute Liver Injury	Water	<i>In vivo</i>	Sprague-Dawley rat
	2021 <sup>29)</sup>	Liver damage in chronic diabetes mellitus	Water	<i>In vivo</i>	Sprague-Dawley rat
	2021 <sup>30)</sup>	Alcohol - Induced Liver Injury	Water	<i>In vivo</i>	Sprague-Dawley rat
	2023 <sup>31)</sup>	Hepatic Steatosis	Ethanol	<i>In vivo</i> + <i>In vitro</i>	C57BL/6J mouse, primary hepatocytes
Gastrointestinal system-related activity	2016 <sup>32)</sup>	Gastrointestinal actuation	Water, Ethanol	<i>In vivo</i>	KM mouse, Sprague-Dawley rat, Rabbits
	2020 <sup>33)</sup>	Gastroesophageal Reflux Esophagitis	Water	<i>In vivo</i>	Sprague-Dawley rat
	2022 <sup>34)</sup>	Gastrointestinal disorders	Water	<i>In vivo</i>	Wistar rats
Anti-bacterial	2014 <sup>11)</sup>	Mycobacterium tuberculosis	Methanol	<i>In vitro</i>	Mycobacterium tuberculosis strain (H37Rv), The human monocytic cell line (THP-1)
	2015 <sup>35)</sup>	-	Water	<i>In vitro</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Growth promotion	2020 <sup>36)</sup>	-	Water	<i>In vivo</i>	Sprague-Dawley rat
	2021 <sup>37)</sup>	-	Water	<i>In vivo</i>	Sprague-Dawley rat
Anti-obesity activity	2018 <sup>38)</sup>	-	Water	<i>In vivo</i> + <i>In vitro</i>	C57BL/a6 mouse, 3T3-L1 adipocytes, HepG2 cells
	2019 <sup>39)</sup>	-	Water	<i>In vitro</i>	3T3-L1 adipocytes
Anti-aging/antioxidant	2015 <sup>40)</sup>	-	Ethanol	<i>In vitro</i>	BY4742 yeast strain, Human fibroblast Hs27 (CRL-1634) cells
Anti-cancer	2022 <sup>41)</sup>	Oral cancer	Methanol	<i>In vitro</i>	human FaDu hypopharynx squamous carcinoma cells
Diuretic activity	2019 <sup>42)</sup>	-	Water, Ethanol	<i>In vivo</i>	KM mouse
Cardiovascular-related activity	2016 <sup>43)</sup>	Atherosclerosis	Methanol	<i>In vivo</i> + <i>In vitro</i>	RAW 264.7 cells, apolipoprotein E-deficient mouse

Abbreviations: Tg; Transgenic, ICR; Institute of Cancer Research, NR; Not reported, KM; Kunming

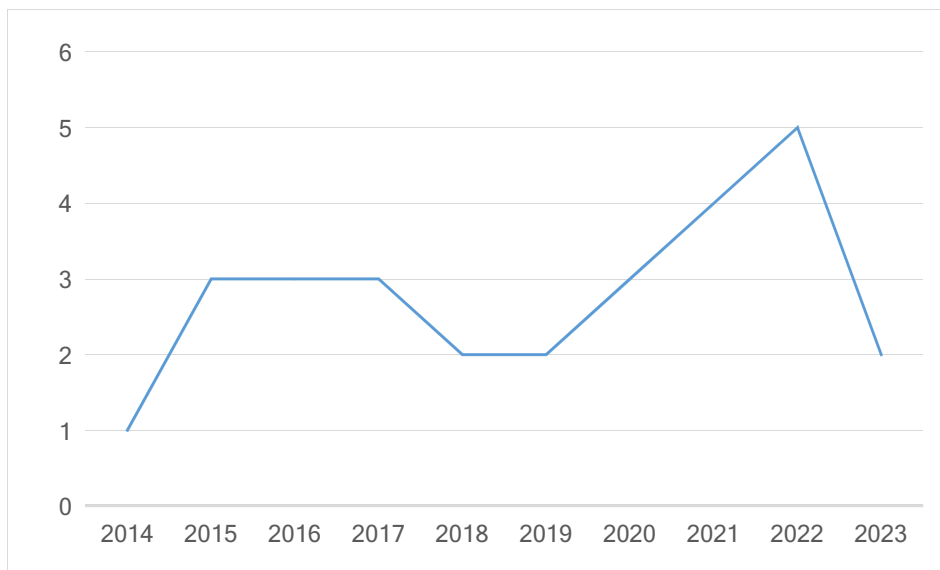


Figure 2. Number of papers per year

전체 28편의 논문 가운데, 울초 혹은 한삼덩굴의 전초/잎을 사용한 논문은 총 8편<sup>17,24,29,32,33,35,40,42</sup>이었으며, 나머지 논문은 지상부를 사용했거나 사용 부위를 별도로 언급하지 않았다.

### 3) 추출 방법별 분석

한삼덩굴 혹은 울초의 추출 용매로 메탄올을 사용한 논문은 총 6편<sup>11,18,19,25,41,43</sup>이었고, 에탄올 추출물을 사용한 경우가 10편<sup>19-21,23,26,27,31,32,40,42</sup>, 물 추출물을 사용한 경우가 14편<sup>17,22,28-30,32-39,42</sup>이었으며, 추출방법을 따로 명시하지 않은 논문이 1편<sup>24</sup> 있었다.

## 3. 주제별 논문 분석

### 1) 임상 연구

선정된 28편의 문헌 가운데, 임상연구에 해당하는 논문은 1편<sup>17</sup>이 있었다. Lan 등<sup>17</sup>은 2012년 7월부터 2014년 6월까지의 습열축적형 요로결석 입원 환자 63명에 대해 무작위로 관찰군 32명과 대조군 31명으로 구분한 뒤, 울초 달임 (decoction)의 효능과 요 전해질 수치에 미치는 영향을 평가했다. 기본 치료로 두 군 모두에 5일간 매일 1회 프로게스테론 20 mg를 근육주사 (intramuscular injection, IM), 자연 발생 아트로핀 유도체인 아니소다민 (anisodamine) 10 mg을 희석하여 정맥내 (intravenous, IV) 주사했다. 대조군의 경우 추가로 구연산수소칼륨 (Potassium hydrogen citrate granules) (MADAUS GmbH, Germany)을 아침, 점심 각각 2.5 g, 저녁 식전 5 g씩 복용하였으며, 관찰군은 울초 30 g을 달인 200 ml 전탕액을 아침 저녁으로 100 ml씩 복용하였다. 두 군 모두 4주간 치료 후 효능을 평가한 결과 관찰군의 유효율이 대조군에 비해 높았으며, 두 군 간의 차이도 통계적으로 유의하게 나타났다.

### 2) 실험 연구

실험 논문을 세포 연구 (*in vitro*), 동물 연구 (*in vivo*)와 상관없이 주제별로 분류하였다. 한삼덩굴의 신경·정신계 활성화에 대한 연구가 6편<sup>18-23</sup>, 항염증 효과 관련 활성이 4편<sup>24-27</sup>, 간 기능 관련 활성이 4편<sup>28-31</sup>, 소화기계 관련 활성이 3편<sup>32-34</sup>, 성장 촉진 활성<sup>36,37</sup> 및 항균 활성<sup>11,35</sup> 연구 2편, 비만 관련 활성 2편<sup>38,39</sup>, 나머지 항노화/항산화 활성<sup>40</sup>, 항암 활성<sup>41</sup> 및 이노 활성<sup>42</sup>, 심혈관계 관련 활성<sup>43</sup> 등이 각 1편씩 보고되었다. 최근 10년간 발표된 연구 중 뇌신경계 관련 활성 실험연구가

가장 많았음을 알 수 있었다 (Table 1).

### (1) 신경·정신계 관련 활성화

Park 등<sup>18</sup>은 APP/PS1 형질변환 (TG) 마우스 모델에 10주간 한삼덩굴 (HJ) 메탄올 추출물 (HJM)을 경구투여한 결과, 마우스 행동실험 (Novel object test, Y-maze test)에서 인지 기능이 향상된 것으로 나타났으며, 피질에서 아밀로이드  $\beta$  (A $\beta$ ) 침착 및 신경섬유다발 (neurofibrillary tangle)이 차지하는 면적과 활성화된 정상교세포와 소교세포 수를 눈에 띄게 감소시켜 HJM이 Alzheimer's disease (AD) 진행을 억제하고 인지 저하를 개선할 수 있는 치료 잠재력이 있음을 보고하였다.

Rhu 등<sup>19</sup>은 HJM이 Parkinson's disease (PD)에서 도파민 신경 세포 변성을 보호하는 치료적 잠재력에 대한 가능성을 관찰하였다. 사람의 신경세포주 (human neuroblastoma cell line)인 SH-SY5Y 세포에서 HJM의 전처리가 6-hydroxydopamine (6-OHDA)에 의해 유발된 세포 독성과 미토콘드리아 세포사멸 경로를 유의하게 약화시키며, 글루타싸이온 (GSH) 수준을 크게 증가시키고 Extracellular signal-regulated kinases 1/2 (ERK1/2)의 인산화를 감소시켰음을 보고하였다. 또한 해당 연구진은 *in vivo* 연구에서 HJ의 메탄올 또는 에탄올 추출물 투여가 마우스의 운동 기능 장애를 개선하고 6-OHDA로 인한 흑질치밀부 (SNc) 및 선조체의 도파민 세포 사멸 및 섬유 손실을 현저하게 감소시켰음을 관찰하였다.

Park 등<sup>20</sup>은 BTBR T+ Itpr3<sup>fl</sup>/J (BTBR) 마우스 모델에서 6주간의 한삼덩굴 에탄올 추출물 (HJE) 투여 후 사회적 상호 작용 및 새로운 사물 인지가 크게 증가하고 반복적 손질 행동이 약화되는 것을 관찰했다. 또한 BTBR 마우스의 선조체와 해마에서 미세아교세포 활성화 및 전염증성 사이토카인이 현저히 감소되는 등 자폐 스펙트럼 장애 (ASD)의 행동 결함 및 신경 염증을 개선하는 데 유의한 잠재력을 가지고 있음을 보고하였다.

Go 등<sup>21</sup>은 C57BL/6J mouse에서 Lipopolysaccharide (LPS)의 복강 내 투여에 의한 인지 기능 장애에 대해, HJE의 전처리가 뇌 신경 염증을 효과적으로 억제하며 새로운 사물 인지 (Novel object recognition)를 향상시키고 스키폴라민에 의해 유발된 인지 장애에도 유의한 효과가 있었음을 보고하였다.

Kang 등<sup>22)</sup>은 행동 실험과 면역조직화학적 분석을 통해 3주 간의 한삼당굴 물 추출물 (HJW) 투여가 A $\beta$  (1-42)를 주사 (i.c.v.)한 Institute of Cancer Research 마우스와 APP/TS1 transgenic (TG) 마우스의 콜린성 시스템을 강화하고, APP/TS1 TG 마우스의 대뇌 피질과 해마에서 A $\beta$  플라크 축적을 억제하여 AD 관련 인지장애를 개선한다는 것을 보여주었다.

Wang 등<sup>23)</sup>은 HJE가 6-OHDA로 자극된 PC12 세포에서 glutathione, catalase 등의 항산화효소를 상향조절하여 세포 내 활성 산소 (Reactive oxygen species, ROS) 축적을 억제하고, Mitogen-activated protein kinase (MAPK) 및/또는 Nuclear factor erythroid-2 (Nrf2) 신호 전달 경로를 억제함으로써 Bcl-2 Antagonist X (Bax)를 하향조절하고 Bcl-2 단백질 및 Sirtuin1 (SIRT1) 발현을 증가시켜 세포 생존을 촉진하여 PD와 같은 산화 스트레스 관련 신경 퇴행성 질환을 예방할 수 있음을 보고하였다.

## (2) 항염증 효과 관련 활성

Li<sup>24)</sup>는 포름알데히드-연기 자극으로 유발된 만성 기관지염 (CB) 모델 가운데 *Humulus scandens* 과립 (HSP)을 투여한 군에서 2분 내 기침 빈도가 감소하고 폐놀레드 배설이 증가하여, HSP가 용량 의존적인 진해 및 거담 효과를 가지며, 폐조직의 종양괴사인자 (Tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  및 Interleukin (IL)-8 발현을 감소시켜 CB 모델의 병리학적인 손상을 개선할 수 있다고 보고하였다.

Oh 등<sup>25)</sup>은 황백 (CP) 또는 HJM을 자궁에 전처리한 C57BL/6J 마우스 모델에 염화수소 (HCl), LPS로 골반 염증성 질환 (PID)을 유발했을 때, 어떠한 부작용 없이 양성 대조군 대비 다양한 염증 지표 및 PID의 임상적 징후가 감소하고 자궁조직의 염증성 사이토카인 발현 및 분비와 호중구 침윤이 감소되어 CP 및 HJ를 PID에 대한 잠재적 대체 치료법으로 제시하였다.

Kang 등<sup>26)</sup>은 HJE가 콜라겐 유도 관절염 (collagen-induced arthritis, CIA) 마우스 모델에 대해 총 관절염 점수와 발 부종 및 활막 염증, 연골 파괴와 뼈 침윤을 상당히 감소시켰음을 보고하였으며, *in vivo* 및 LPS로 자극된 쥐 대식세포주 (RAW 264.7)를 대상으로 한 *in vitro* 실험 모두에서 HJE가 염증 매개물질의 분비와 파골세포 형성을 억제하여 CIA 발달을 억제하는 잠재적 효과가 있음을 보고하였다.

Kim 등<sup>27)</sup>은 C57BL/6J mouse에 HJE를 투여하여 자극성 접촉성 피부염 (ICD)에 미치는 영향을 연구하였다. 마우스 우측 귀의 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) 유발 피부염에서 발적, 부종 및 중성구와 대식세포의 침윤 현상이 호전되었으며, 염증 매개체의 유전자 발현 역시 감소하였고, LPS로 자극한 쥐의 대식세포 주인 RAW264.7 세포에서도 Nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) p65 신호 전달 경로를 억제하고 염증 매개체 발현이 감소되어 ICD를 개선한다는 것을 보고하였다.

## (3) 간 기능 관련 활성

Bae 등<sup>28)</sup>은 Sprague-Dawley (SD) rat을 대상으로 HJW 1ml를 42일 간 투여했을 때, LPS와 D-galactosamine에 의한 급성 간손상 정도를 약화시켰음을 보고하였다. HJW 전처리군에서 대조군보다 Aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT), Malondialdehyde (MDA), Myeloperoxidase (MPO), TNF- $\alpha$  수준이 감소되고 Superoxide dismutase (SOD) 및 catalase (CAT) 수준이 증가한 것으로 나타나 항염증 및 항산화 잠재력을 가지고 있음을 보여주었다.

Kim 등<sup>29)</sup>은 SD계 rat을 대상으로 streptozotocin (STZ)로 유발한 당뇨 모델에서 HJW를 투여했을 때, Lipid profile을 회복하고 당뇨 모델의 간조직에서 염증성 사이토카인과 MDA 농도를 감소시켰음을 보고하여 항염증 및 항산화 작용을 통해 간 손상에 대한 억제 효과를 가질 수 있음을 시사하였다.

Bae 등<sup>30)</sup>은 HJW 경구투여가 알코올성 간손상을 유발한 SD rat의 혈장 내 AST, ALT, 중성지방 (Triglyceride, TG) 및 Total cholesterol 수치를 감소시키고, MDA, MPO를 억제하며, SOD, GSH 및 CAT 활성을 증가시켰다고 보고했는데, 이러한 HJW의 산화 스트레스 및 염증 반응 억제 효과는 HO-1/Nrf-2 경로의 상향 조절로 인한 산화 스트레스 억제와 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 경로의 하향조절을 통한 염증성 사이토카인 억제와 관련이 있는 것으로 추정된다.

Cho 등<sup>31)</sup>은 *in vitro* 실험으로 mouse의 1차 간세포에 HJE 또는 HJ의 주요 활성 성분인 luteolin 7-O- $\beta$ -d-glucoside (LU) 처리 후 에탄올 자극을 시행했을 때, HJE와 LU 모두 개별적으로 간세포의 에탄올 유도 지질 축적, 지방생성 단백질 발현 및 세포 산화 스트레스를 약화시키고 PPAR  $\alpha$ 와 SOD1 발현 및 카탈라제 활성이 용

량 의존적으로 증가함을 발견했다. 또한 *in vivo*로 C57BL/6J mouse에 5% alcohol liquid Lieber-DeCarli diet로 유발한 알코올성 지방간 모델에 2주간 HJE를 투여했을 때 지방간을 완화시킴을 보고하였다.

#### (4) 소화기계 관련 활성

Li 등<sup>32)</sup>은 HS water extract (HSW)와 HS ethanol extract (HSE)의 저/중/고용량별 위장 운동 기능에 미치는 영향을 Kunming mouse의 위내 잔류율 및 소장추진율, 토끼의 장 평활근 수축폭, SD rat의 위 환상근의 수축폭을 측정하여 관찰한 결과, HS extract가 위 배출능 및 장 운동 기능을 촉진하는 데 효과적이며 HSE보다 HSW가 보다 효과가 우수하다고 보고하였다.

Kim 등<sup>33)</sup>은 수술로 유발된 역류성 식도염 쥐 모델에서 산화스트레스로 인한 지질 과산화와 관련된 malondialdehyde (MDA)의 감소, 항산화효소인 superoxide dismutase (SOD) 활성의 증가를 확인하여 HJW의 역류성 식도염에 대한 보호 효과가 항산화, 항염증 및 항분비 효과와 연관되어 있음을 보고하였다.

또한, Thein<sup>34)</sup> 등은 만성적인 물 회피 스트레스 (WAS, 1h/day)로 유도한 위장 장애 rat 모델에 HJW의 전처리가 콜린성 및 세로토닌성 신호 전달 경로를 억제하여 배변 활동, 위 배출 증가 및 대장 과수축성을 억제하며, 항산화 능력을 향상시키고 염증성 사이토카인과 산화 스트레스를 억제하여 장 점막의 밀착 연결 단백질을 상향조절해 대장 투과성을 개선하여 과민성 장증후군의 잠재적인 치료제가 될 수 있음을 보고하였다.

#### (5) 항균 활성

Hong 등<sup>11)</sup>은 표준결핵균주 H37Rv에 HJM을 가했을 때 대조군 대비 직접적인 살상 또는 균성장을 억제함을 보여주었으며, 사람 대식구 세포주 (THP-1 cell)를 통해 탐식구에 감염된 결핵균에 대해 대조군 대비 현저한 결핵균 증식 효과를 보였음을 보고했다.

Zhang 등<sup>35)</sup>은 한천 확산법을 통해 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*)과 대장균 (*Escherichia coli*)에 대한 울초 물 추출물의 생체 외 (*in vitro*) 억제 및 사멸 효과를 보고했으며, 항균 성능을 유지 및 증진하기 위해, 100 °C를 넘지 않는 고압멸균 (autoclave)을 시행하고 금속 이온이 풍부한 약제와 함께 달이는 것을 제안하였다.

#### (6) 성장 촉진

Kim 등<sup>36)</sup>은 미늘/수박 분말과 혼합한 HJ 혼합물 (MH)이 Janus Kinase2 (JAK2)/Signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5)로 유도된 인슐린 유사 성장인자-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1)와 인슐린 유사 성장인자 결합단백-3 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3) 생성 증가를 매개하여 SD rat의 코 - 꼬리 길이, 대퇴골 및 경골 길이를 유의하게 증가시키고, 경골의 연골 세포 증식 자극 및 종골 성장 과정에서 성장판 높이 증가에 기여하는 것을 관찰하였다.

Kim 등<sup>37)</sup>이 이어서 뇌하수체를 절제한 성장 호르몬 (GH) 결핍 SD rat 모델을 대상으로 동일하게 MH의 성장 촉진 효과를 관찰한 결과, GH 투여군에서 코 - 꼬리 길이, 경골 및 대퇴골 길이가 증가한 것과 다르게 MH 투여는 종골 길이 변화, 성장판, 뼈 무기질화 및 IGF-1, IGFBP-3 발현에 영향을 미치지 않아 MH의 성장 촉진 효과가 GH와 유사하지 않음을 보고하였다.

#### (7) 비만 관련 활성

Chung 등<sup>38)</sup>은 *in vitro* 모델 (3T3-L1 지방전구세포, HepG2 세포)과 *in vivo* 모델 (12주간 고지방식을 섭취한 비만 C57BL/a6 mouse)을 통해 HJ water extract (HJW)가 고지방식이 (HFD)로 유도된 비만을 완화하고 혈청 Triglyceride (TG), Low-density lipoprotein (LDL) 수준 및 동맥경화지수 (Atherogenic index, AI)를 감소시켜 고지혈증을 개선하며, 심혈관질환 및 비알코올성 간 질환에 기여할 수 있음을 보고하였다.

Jung 등<sup>39)</sup>은 HJW가 3T3-L1 지방전구세포에서 AMP-activated protein kinase (AMPK) 및 peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR $\delta$ ) 신호 전달 경로를 통해 지방 세포의 갈변, 지방산 산화와 지방 분해 및 열 생성을 촉진하고, 지방 세포의 산화 스트레스를 약화시켜 비만 및 관련 대사 장애를 치료하는 잠재적 치료 물질로 사용될 수 있다고 제안하였다.

#### (8) 항산화, 항노화 활성

Sung 등<sup>40)</sup>은 *in vivo* 연구에서 HJE가 농도 의존적으로 효모 세포의 생존력을 증가시키고, 장수 관련 단백질인 SIRT1과 AMP-activated protein kinase를 상향조절하고 ROS 생성을 효과적으로 억제하여 항산화 활성에 대한 잠재력을 가지고 있음을 보고하였다.



## (9) 항암 활성

Jang 등<sup>41)</sup>은 HJM이 정상 세포 (L929)에 영향을 주지 않고 사람 하인두 편평세포암 (FaDu) 세포 생존력을 억제하고 비세포독성 농도에서도 FaDu 세포의 콜로니 형성을 효과적으로 억제했으며, 이러한 억제 효과가 caspase- 및 미토콘드리아-신호전달체계를 통한 세포사멸 경로에 의해 매개될 수 있음을 보고하였다.

## (10) 이노 활성

Luo 등<sup>42)</sup>이 여과지 무개를 통해 mouse 소변량을 측정 한 결과, HSW의 고용량 및 중용량 투여군에서 이노제인 Furosemide와 마찬가지로 복용 후 1시간 동안 소변량이 유의하게 증가했으며, 저용량군의 경우 Furosemide보다 약하지만 소변량이 유의하게 증가였고, HSE의 경우 소변량에 통계적으로 유의한 차이가 없어, HSW가 이노 효과가 있음을 보고하였다.

## (11) 심혈관계 관련 활성

임 등<sup>43)</sup>은 HJM이 지질 축적과 동맥경화 유발 인자 발현을 억제해 동맥경화증 진행을 억제할 수 있음을 보고하였는데, HJM이 LPS-stimulated RAW 264.7 cell에서 mRNA 발현과 염증성 사이토카인 분비 및 염증 매개체 방출을 억제하고, 유도성 산화질소 합성효소 및 cyclooxygenase-2 (COX)의 mRNA 수치를 감소시킨 것으로 나타났다. 동물실험에서도, 동맥경화유발 식이를 섭취한 apolipoprotein E 결핍 (apoE<sup>-/-</sup>) mice에 HJ 투여 후 대조군 대비 전염증성 사이토카인, 케모카인, 접착 분자 등 동맥경화 유발 유전자 발현이 크게 감소하였다.

## IV. Discussion

건강과 삶의 질 향상에 대한 관심과 수요가 지속적으로 증가하고, 화학 원료의 부작용에 대한 우려, 기후 변화와 자원 부족으로 지속 가능성에 대한 이슈가 더해지며, 화학적으로 합성된 의약품보다 친환경 및 자연 치유적 솔루션으로 인식되는 식물 추출물을 이용한 제품들이 글로벌 시장에서 꾸준히 주목받고 있다<sup>4)</sup>. 또한 4차 산업혁명으로 인해 빅데이터 분석 기반의 개인 맞춤형 치료, 예방 의학 등으로 의료 영역 역시 패러다임이 변화하고<sup>44,45)</sup>, 예방적 및 장기 복용에 대한 안전

성 (safety)이 중요한 화두로 대두되었다. 이러한 흐름에 부합하여, 국내외에서 전통 생약으로 오랫동안 복용해 왔으며, 안전성에 대한 우려가 적은 식물 자원에 대한 많은 연구가 진행되고 있다<sup>46)</sup>. 실제로 다양하고 복잡한 화학구조의 식물 유래 천연물 및 그 유사체는 순수 합성 원료에서 유래된 약물보다 생물학적 친화성과 약물 유사성이 높아 신약 개발 후보로 선호되고 있다. 전세계 의약품 시장에서 연간 약 25%가 식물 유래 천연물 또는 관련 약물이 차지하고 있으며, 식물추출물 의약품 시장은 2023-2028년 동안 209억 3000만 달러 확대되어 해당 기간 동안 8.18%의 연평균증가율 (CAGR)을 보일 것으로 예측된다<sup>47,48)</sup>.

국내의 경우, 지난 2000년 ‘천연물 신약 연구개발 촉진법’이 제정되고 각종 정부 지원책에 힘입어 2012년에는 전체 약 240여개 신약 파이프라인 가운데 23%가 천연물 의약품일 정도로 국내 제약기업의 연구가 활발하게 진행되었다<sup>2,49)</sup>. 그러나 일부 천연물 신약에 대한 안전성 문제, 투자 예산 대비 미흡한 성과에 대한 비판, 일부 제약사에 대한 특허 시비 등의 논란이 불거지며, 2016년 재고시로 ‘천연물신약’이라는 용어 삭제 및 기존의 약가나 임상 혜택을 없애고, 안전성과 유효성에 대한 규제를 강화하였다<sup>50,51)</sup> 그 결과, 주요 제약사의 전체 신약 파이프라인 가운데 천연물신약 파이프라인이 차지하는 비중은 2012년 23.1%로 정점을 찍은 뒤, 2015년 21.6%, 2018년 10.8%로 지속적으로 감소추세를 보이고 있다<sup>5)</sup>. 한편, 미국 식품의약국 (USFDA)은 2004년 식물의약품에 대한 가이드라인을 처음으로 제시하였고, 베레젠 (Veregen®)과 플리자크 (Fulyzaq®) 이 승인된 이후, 1차 가이드라인을 보완하여 2016년 개정된 “Botanical Drug Development Guidance for Industry”를 발표함으로써, 식물 유래 의약품 신약 개발 전반의 과정을 보다 체계화하였다. 한국과 미국이 유사한 시기에 식물 유래 의약품 시장의 잠재력을 보고 허가 및 심사 기준을 갖추었지만, 결과적으로 한국에서 상용화된 7개 제품의 해외 진출 성적은 매우 저조한데 반해, 미국 판매 승인 천연물의약품의 경우 해외 각지에서 널리 판매되고 있다<sup>51)</sup>. 따라서, 지속적인 성장이 예상되는 글로벌 천연물 신약 시장에서 경쟁력 있는 식물 의약품을 개발하기 위해, 한의학의 전통의약 지식을 적극적으로 활용하여 유효성과 안전성을 철저히 검증하고 품질 수준을 확립한 제약 연구가 기대된다.

한삼덩굴 또는 환삼덩굴 (*Humulus japonicus* Siebold & Zucc.)은 쑤기풀목 삼과 (Cannabaceae)에 속하는 관다

발식물로, 'kanamugura (カナムグラ)' 혹은 'Japanese hop'이라고도 알려져 있다. 동아시아에 널리 분포하며 우리나라 전역에서 흔하게 자라는 덩굴성 한해살이풀로<sup>52,53)</sup>, 과거부터 약용식물자원으로 이용되어왔다. 지상부인 전초를 울초(葎草, Humuli Herba)라 하여, 梁代 陶弘景의 《名醫別錄》에 '勒草'라는 명칭으로 최초로 수록되어 《新修本草》에서부터 '울초'로 불리기 시작했다<sup>54,55)</sup>. 《東醫寶鑑》에는 "性寒, 味甘, 無毒. 主五淋, 止水痢, 除瘡, 主癩瘡."이라 하여, "微苦甘寒無毒의 性味로 肝肺大腸膀胱에 歸經하여 清熱利尿, 消癥解毒, 消炎退熱, 建胃, 潤五臟, 消五穀하고 五淋을 치료하여 소변을 잘 나오게 하며, 水痢를 멎게 하고, 瘡疾, 나병으로 생긴 부스럼 및 피부 발진 등을 치료한다고 하였다. 성분 연구<sup>56)</sup>에 의하면, 한삼덩굴의 초본은 luteolin, glucoside, choline, asparagine, tannin 및 정유 성분 등을 함유하고 있고, 정유 성분에는 주로  $\beta$ -humulene,  $\alpha$ -copaene, caryophyllene,  $\alpha$ -selinene,  $\beta$ -selinene,  $\gamma$ -cadinene 등이 포함되며, 잎에는 0.015%의 cosmosin과 vitexin 등이 들어 있다. 플라보노이드는 식물의 주요 2차 대사산물 중 하나로 다양한 식물 조직에 분포하는데, 한삼덩굴에는 이러한 플라보노이드가 풍부하며, vitexin, luteolin-7-O- $\beta$ -D-glucoside, apigenin-7-O- $\beta$ -D-glucoside, 그리고 cosmosiin 등이 분리되었다<sup>57)</sup>.

본 연구에서는 최근 10년 간 발표된 한삼덩굴에 대한 최근 국내·외 실험 및 임상 논문을 분석하였다. 2014년 1월부터 2024년 6월 21일까지 총 9개의 데이터베이스에 등록된 논문을 검색한 결과, 선정 조건에 맞지 않는 논문을 제외하고 최종 28편의 논문이 선정되었다. 이 중 2024년에 출판된 논문은 없었으며, 2014년 1편, 2018-2019년, 2023년 각 2편, 2015-2017년, 2020년 각 3편, 2021년 4편, 2022년 5편이 발표되었다. 이 가운데, 2016년에 출판된 1편의 임상 논문을 제외하면 모두 실험 논문으로 한삼덩굴의 의약학적 활용에 대한 임상 연구는 거의 이뤄지지 않았음을 알 수 있었다.

임상 논문 1편<sup>17)</sup>은 중국의 요로결석 입원 환자 63명에 대해 울초 달임 (decoction)의 효능을 평가한 무작위 대조군 연구로, 구연산수소칼륨을 복용한 대조군보다 울초 달임 200 ml를 복용한 관찰군의 유효율이 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 높은 것으로 나타났다. 《中藥大辭典》<sup>58)</sup>에는 울초에 대해 "열을 내리고 이뇨하며 어혈을 제거하고 해독하는 효능이 있다."고 하였으며, 배뇨곤란, 급성 신장염, 요로결석 등의 질환에 민

간 경험방으로 사용되어왔다<sup>59)</sup>. 실제로, 2024년 Lu 등<sup>16)</sup>은 중의학 고전 및 임상논문에 수록된 46가지의 통림약 가운데, 과일 초과리 신장결석 모델을 사용한 *in vivo* 시험에서 울초를 포함한 일부 약초가 항요로결석효과와 안전성을 갖는 것을 확인하였으며, 항요로결석효과의 한약 약물로서의 개발을 제안하였다. Luo 등<sup>42)</sup>에 따르면 KM mouse에 대해 울초 물 추출물을 고용량 (0.5 g/kg) 및 중간용량 (0.3 g/kg)으로 투여했을 때 루프계 이뇨제인 furosemide와 같이 소변량이 유의하게 증가했다. 울초의 알코올 추출물에서는 소변량에 영향이 없는 것으로 나타나, 울초의 이러한 이뇨효과 관련 성분이 알코올 추출물에는 포함되어 있지 않고, 물 추출물에 포함되어 있는 것을 알 수 있었다.

실험 논문을 분석한 결과, 한삼덩굴은 신경·정신계 관련 활성, 항염증 효과, 간기능 관련 활성 및 소화기계 관련 활성 등을 갖는 것으로 나타났다. 가장 많았던 논문 주제는 신경·정신계 관련 활성으로, 6편 (22.2%)이었으며, 항염증 활성 및 간 기능 관련 활성이 각 4편 (14.8%), 소화기계 관련 활성이 3편 (11.1%), 성장 촉진 활성, 항균 활성 및 비만 관련 활성이 각 2편 (7.4%), 나머지 항노화/항산화 활성, 심혈관계 관련 활성, 항암 활성 및 이노 활성 등이 각 1편 (3.7%)씩 보고되었다.

한삼덩굴의 신경·정신계 관련 활성 가운데, 신경 퇴행성 질환에 대한 보호효과를 보고한 논문이 총 4편으로, 알츠하이머병 (AD)<sup>18,22)</sup> 및 파킨슨병 (PD)<sup>19,23)</sup>에 대해 각 2편이 보고되었다. 정확한 요인은 불분명하지만 PD의 발병에 미토콘드리아 이상, 산화 스트레스, 염증 및 뇌의 세포 사멸이 중요한 역할을 하며<sup>60,61)</sup>, AD의 경우 뇌에서 A $\beta$  응집 및 축적이 원인 요인으로 간주되나, 질병의 진행은 다인자적이고 산화 스트레스 및 염증 증가를 수반하는 것으로 알려져 있다<sup>62)</sup>. HJ의 100% MeOH 추출물은 SH-SY5Y 세포에서 6-OHDA에 대한 산화 스트레스와 미토콘드리아 세포사멸로부터 신경 보호 효과를 나타냈고, *in vivo* 모델에서 6-OHDA 병변 SNc와 선조체에서 염증 억제 및 소교세포 활성화 감소 효과를 보였다<sup>9)</sup>. 또한 미세아교세포와 AD 동물 모델 (Tg-APP/PS1 마우스)에서 강력한 신경 염증 완화 효과를 통해 AD의 진행을 억제하고 인지 기능을 개선하는 것으로 나타났다<sup>18)</sup>. HJ의 80% EtOH 추출물의 경우, 6-OHDA로 자극한 PC12 세포에서 항산화 및 항세포사멸 효과를 통해 잠재적인 신경세포 보호 효과를 가지는 것으로 보고되었으며, 100% MeOH 추출물 및 70% EtOH 추출물은 *in vivo* PD 모델에서 운동 기능

장애 개선 및 도파민 신경 섬유에 대한 보호 효과를 나타냈다<sup>49</sup>. HJ의 MeOH 및 EtOH 추출물에 포함된 플라보노이드 중 루테올린과 아피게닌은 MAO B 효소 활성을 억제하는 등 강력한 항산화 및 항염증 효과를 나타내어 신경퇴행성 장애의 예방 및 치료에 대한 잠재적 화합물로 제안되고 있다<sup>63-65</sup>. 한편, HJ의 물 추출물은 마우스 모델에 대해 콜린성 시스템을 강화하고 A $\beta$  플라크 축적을 억제하여 AD 관련 기억 장애로부터의 잠재적인 보호 활성이 보고되었다<sup>22</sup>. HJW의 주 성분인 루테올린은 A $\beta$  생성을 감소시키고 해마에서 A $\beta$  침착을 완화하는  $\beta$ -secretase 억제제로 알려져있다<sup>66,67</sup>.

한삼덩굴 (혹은 울초)은 청열이뇨 해독소중하는 효능이 있는데<sup>9</sup>, 熱證 특히 급성 염증과 관련하여 p-I $\kappa$ Ba 억제를 통해 iNOS 및 COX-2 발현을 억제하고, 전염증성 사이토카인 감소를 통해 PGE<sub>2</sub> 생성을 억제해 항염증 효과를 나타내는 것으로 보고되었다<sup>40</sup>. 2014년 이후, 한삼덩굴의 만성 기관지염<sup>24</sup>, 골반 염증성 질환<sup>25</sup>, 관절염<sup>26</sup> 및 자극성 접촉성 피부염<sup>27</sup> 등 여러 염증성 질환에 대한 항염 효과가 보고되었다. 동맥 혈관벽에 영향을 미치는 만성 염증성 질환인 동맥경화증에도 NO, PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$  및 IL-6 등의 사이토카인을 포함한 염증성 매개체를 억제하여 잠재적인 항동맥경화효과를 가지는 것으로 나타났다<sup>43</sup>. 다양한 활성 화합물 가운데 주요 성분 중 하나인 루테올린은 다양한 염증 매개체를 억제하고 NF- $\kappa$ B p65와 같은 염증 관련 신호 전달 경로를 조절하며, 특히 피부에서 여러 염증 반응을 조절하는 것으로 알려졌다<sup>68</sup>. 또한 HJ는 관절염<sup>26</sup>과 같은 만성 염증 상태에서 Th1 및 Th2 세포 매개 면역 반응을 조절하여 염증을 억제할 수 있으며, ICD 마우스 모델에서 손상 부위로 면역 세포 침윤과 대식세포 활성화를 억제하여 급성 염증성 질환에 대한 보호효과가 있다<sup>27</sup>.

한편, 대부분의 실험 논문이 한삼덩굴의 항염증 및 또는 항산화 활성과 관련한 주제인 것에 비해, Kim 등<sup>36,37</sup>은 성장 촉진 효과에 대한 연구를 진행하였다. 해당 연구진은 2편의 논문<sup>36,37</sup>을 통해 한삼덩굴이 간에서 JAK2/STAT5 경로를 활성화하여 혈청 및 뼈조직의 IGF-1, IGFBP-3, 그리고 BMP-2의 발현 증가를 매개해 SD rat의 성장판 내 연골세포 증식 및 종방향 뼈 성장에 기여하나, 이러한 성장촉진 효과가 성장 호르몬의 효과와는 유사하지 않다고 밝혔다. 본 연구에 포함되지 않았으나 새끼돼지의 사료에 한삼덩굴 (*Humulus scandens*)을 첨가한 결과<sup>69</sup>, 성장 성과, 면역기능, 영양

소 소화율의 향상 및 장내 미생물군이 조절되어 성장을 촉진하는 효과를 얻었다는 논문이 2편<sup>69,70</sup> 있었다. 해당 연구들에서 최종 체중과 평균 일일 체중 증가량 (ADG)이 개선되고, 평균 일일 사료 섭취량 (ADFI) 및 사료 전환율 (FCR)은 오히려 감소해 한삼덩굴이 사료 효율을 높여 새끼돼지의 성장 성과를 향상시킬 수 있었음을 보고하였다. 또한 한삼덩굴의 상당한 양의 플라보노이드를 포함한 복합 식물 폴리페놀이 장내 미생물총을 조절하는 것에 기여할 것으로 보았다<sup>70</sup>. 비록 새로운 사료 자원 개발을 위한 축산 분야 연구였으나, 추후 한삼덩굴의 성장 촉진 효과와 관련하여 임상연구를 진행할 때 체중 증진과 관련하여 참고할 부분이 있다고 보인다.

관련 논문들을 분석한 결과 임상연구보다 동물이나 세포, 시약 등을 활용한 실험논문이 대부분으로, 본 연구 결과를 한삼덩굴의 임상적 활용에 대한 과학적 근거 자료로 사용하기에는 부족한 점이 있다. 또한 고찰의 범위를 의학학적 연구에 한정하여 축산, 농업 분야에서 항균, 항염 활성, 체중증가 등에 관련된 내용은 모두 배제되었으며, 추출물의 일부 성분을 활용한 연구를 제외하여 각 활성분획의 효능에 대한 분석을 할 수 없었다는 점에서 한계점이 있다. 하지만, 기존 한의서에서 설명하는 한삼덩굴 (혹은 울초)의 “淸熱, 利尿, 消癥, 解毒” 효능 이외에도 성장 촉진 활성 및 소화기계 관련 활성 등의 다양한 치료효과가 연구되고 있었다. 따라서 이를 바탕으로 한 체계적으로 잘 설계된 임상연구가 진행되어 인체에 대한 한삼덩굴의 적용 범위를 다양화하는 과정이 필요하다. 또한, 대상 논문들을 분석하여 최근 10여년간 한삼덩굴의 의학학적 활용에 대한 연구들의 경향성을 파악할 수 있었고, 향후 새로운 연구 또는 임상 활용 방안을 계획할 때 효율적인 방안으로 참고될 수 있도록 몇 가지 의견을 제시했다는 부분에서 의의가 있다.

## V. Conclusion

한삼덩굴의 최근 10년 간의 연구 동향을 분석하기 위해 2014년 이후에 발표된 국내외 학술지 논문을 28편을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 2014년 이후 2023년까지 한삼덩굴 (또는 울초)의

의약학적 활용에 대한 논문은 연 평균 2.8편이었으나, 연도별 논문 편수에는 일정한 경향성이 없었다.

2. 연구방법별로 동물 연구 (in vivo)가 14편으로 50%, 세포 연구 (in vitro)가 6편으로 21.4%였으며, 세포 및 동물실험 (in vitro & in vivo)이 7편으로 25%, 임상 연구 (clinical trials)가 1편, 전체의 3.6%로 나타났다.
3. 실험 연구 주제별로, 최근 10년간 신경·정신계 활성화에 대한 연구가 6편으로 가장 많았으며, 항염증 효과 관련 활성화 및 간 기능 관련 활성화 4편, 소화기계 관련 활성화 3편, 성장 촉진 활성화, 항균 활성화 연구 및 비만 관련 활성화 2편, 나머지 항노화/항산화 활성화, 심혈관계 관련 활성화, 항암 활성화 및 이노 활성화 등이 각 1편씩 보고되었다.
4. 한삼당굴의 다양한 활성을 기반으로 한 임상연구가 활발히 진행되어야 한다.

#### IV. Acknowledgement

본 연구는 2024년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

#### V. Reference

1. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* 2020;83(3):770-803. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285.
2. Ahn KS. Advances in natural product drug discovery and global drug development strategies. *Korean Society for Molecular and Cellular Biology Webzine* [Internet]. 2016 Mar [cited 2024 Jul 8]; Feature article:1-7. Available from: [https://www.ksmcb.or.kr/file/webzine/2016\\_03\\_03.pdf](https://www.ksmcb.or.kr/file/webzine/2016_03_03.pdf)
3. Jeong HJ, Kim JP. Current trends in drug discovery using natural products [report]. No. BRIC View 2021-T01. Biological Research Information Center, 1996. Accessed 2024 Jul 8. Available from: <https://www.ibric.org/s.do?VmEoOEDINT>
4. Lee DY. Botanical extract [report]. No. ASTI MARKET INSIGHT 2024-239. Korea Institute of Science and Technology Information, 2024. Accessed 2024 Jul 8. Available from: [https://kisti.re.kr/resources/htmlconverter\\_skin/doc.jsp?fn=3cd51c400933be.pdf&rs=/fatt/htmlconverter\\_preview](https://kisti.re.kr/resources/htmlconverter_skin/doc.jsp?fn=3cd51c400933be.pdf&rs=/fatt/htmlconverter_preview)
5. Bang SJ. Strict regulations and development challenges chill research in natural medicines. *MediSobiza* [Internet]. 2021 Nov 4 [cited 2024 Jul 8]; Pharmaceutical market: [about 2 p.]. Available from: <https://www.medisobiza.com/news/articleView.html?idxno=82624>
6. Son HM. South Korea's FDA invests in natural medicines: Who stands to gain? *MEDICAL Observer* [Internet]. 2022 Sep 29 [cited 2024 Jul 8]; Pharmaceutical: [about 2 p.]. Available from: <http://www.monews.co.kr/news/articleView.html?idxno=315874>
7. Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System [Internet]. Daejeon: Korea Institute of Oriental Medicine; c2016. [cited Jul 8]. Available from: <https://oasis.kiom.re.kr/index.jsp>
8. KIOM Standard Herbal Resources Library [Internet]. Naju: Herbal Medicine Resources Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine; 2018 [cited 2024 Jul 8]. Available from: <https://oasis.kiom.re.kr/herblib/hminfo/hbmcod/hbmcodDetail.do>
9. Bae KH. *The Medicinal plants of Korea*. Seoul: Kyohak co. 2000:65-73.
10. Hwang SY, Jo MJ, Kim SC, Jee SY. Anti-inflammatory effects of the MeOH extract of *Humulus japonicus* in vivo. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2009;22(2):92-103.
11. Hong MS, Son ES, Lee SJ, Lee SK, Lee YJ, Song SD. Anti-mycobacterial effects of the extract of *humulus japonicus*. *Korean J Food Sci Technol.* 2014;46(1):94-9.
12. Park SW, Woo CJ, Chung SK, Chung KT. Antimicrobial and antioxidative activities of solvent fraction from *humulus japonicus*. *Korean J Food Sci Technol.* 1994;26:464-70.
13. Lim DB, Lee YJ. The Effect of *humulus japonicus* on analgesia, anti-inflammation, and urination. *Kor J*

- Herbology. 1993;8(1):69-75.
14. Park SW, Chung SK, Park JC. Active oxygen scavenging activity of luteolin-7-o- $\beta$ -d-glucoside isolated from *humulus japonicus*. J Korean Soc Food Sci Nutr. 2000; 29(1):106-10.
  15. Lee YR, Kim KY, Lee SH, Kim MY, Park HJ, Jeong HS. Antioxidant and antitumor activities of methanolic extracts from *humulus japonicus*. Korean J Food Nutr. 2012;25(2):357-61.
  16. Lu Y, Wu Z, Du Z, Lin X, Tian E, Zhang F, Chao Z. The anti-urolithiasis activity and safety of strangury-relieving herbs: A comparative study based on fruit fly kidney stone model. J Ethnopharmacol. 2024;326: 117968. doi: 10.1016/j.jep.2024.117968.
  17. Lan ZB, Zhang LY, Chen L, Ji B. Clinical observation on *humulus scandens* in treating Damp-heat accumulation type urinary calculus. Chin J Rural Med Pharm. 2016;23(4):44-5.
  18. Park TS, Rhu YK, Park HY, Kim JY, GO J, Noh JR, Kim YH, Hwang JH, Choi DH, Oh WK, Lee CH, Kim KS. *Humulus japonicus* inhibits the progression of Alzheimer's disease in a APP/PS1 transgenic mouse model. Int J Mol Med. 2017 Jan;39(1):21-30. doi: 10.3892/ijmm.2016.2804.
  19. Ryu YK, Kang Y, Go J, Park HY, Noh JR, Kim YH, Hwang JH, Choi DH, Han SS, Oh WK, Lee CH, Kim KS. *Humulus japonicus* prevents dopaminergic neuron death in 6-hydroxydopamine-induced models of parkinson's disease. J Med Food. 2017 Feb;20(2):116-123. doi: 10.1089/jmf.2016.3851.
  20. Park HY, Go J, Ryu YK, Choi DH, Noh JR, An JP, Oh WK, Han PL, Lee CH, Kim KS. *Humulus japonicus* rescues autistic like behaviours in the BTBR T+ Itpr3<sup>tf/J</sup> mouse model of autism. Mol Med Rep. 2021 Jun;23(6):448. doi: 10.3892/mmr.2021.12087.
  21. Go J, Park HY, Lee DW, Maeng SY, Lee IB, Seo YJ, An JP, Oh WK, Lee CH, Kim KS. *Humulus japonicus* attenuates LPS-and scopolamine-induced cognitive impairment in mice. Lab Anim Res. 2022 Jul 19;38(1):21. doi: 10.1186/s42826-022-00134-3.
  22. Kang CM, Bang JS, Park SY, Jung TW, Kim HC, Chung YH, Jeong JH. the aqueous extract of *humulus japonicus* ameliorates cognitive dysfunction in alzheimer's disease models via modulating the cholinergic system. J Med Food. 2022 Oct;25(10):943-51. doi: 10.1089/jmf.2021.K.0197.
  23. Wang F, Cho BO, Shin JY, Hao S, Jang SI. *Humulus japonicus* extract alleviates oxidative stress and apoptosis in 6-hydroxydopamine-induced PC12 cells. Asian Pac J Trop Biomed. 2022 May;12(5):197-206. doi: 10.4103/2221-1691.343387.
  24. Li D. Effect of *humulus scandens* particles on chronic bronchitis models of mice. Herald Med. 2015;34(10): 1284-7.
  25. Oh Y, Kwon YS, Jung BD. Anti-inflammatory effects of the natural compounds *cortex phellodendri* and *humulus japonicus* on pelvic inflammatory disease in mice. Int J Med Sci. 2017 Jul 18;14(8):729-34. doi: 10.7150/ijms.19616.
  26. Kang EJ, Kim HJ, Choi JH, Noh JR, Kim JH, Lee IB, Choi YK, Choi DH, An J, Oh WK, Kim YH, Lee CH. *Humulus japonicus* extract ameliorates collagen induced arthritis in mice through regulation of overall articular inflammation. Int J Mol Med. 2020 Feb;45(2):417-28. doi: 10.3892/ijmm.2019.4417.
  27. Kim YB, Kang EJ, Noh JR, An JP, Park JT, Oh WK, Kim YH, Lee CH. *Humulus japonicus* ameliorates irritant contact dermatitis by suppressing NF- $\kappa$ B p65-dependent inflammatory responses in mice. Exp Ther Med. 2023 Aug 2;26(3):446. doi: 10.3892/etm.2023.12145.
  28. Bae J, Min YS, Nam Y, Lee HS, Sohn UD. *Humulus japonicus* extracts protect against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury in rats. J Med Food. 2018 Oct;21(10):1009-15. doi: 10.1089/jmf.2018.4178.
  29. Kim TW, Thein W, Shin CY, Sohn UD. Inhibitory effects of *Humulus japonicus* extract against hepatic injury in a diabetic rat model. Food Sci Biotechnol. 2021 Jul 6;30(7):979-88. doi: 10.1007/s10068-021-00924-w.
  30. Bae J, Choi WS, Shin CY, Sohn UD. Modulation of the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway by *humulus japonicus* extract protects against alcohol-induced liver injury in a rat model. J Med Food. 2021 Jan;24(1):18-27. doi: 10.1089/jmf.2019.4650.
  31. Cho W, Park SY, Oh H, Abd El-Aty AM, Hacimüftüoğlu A, Kim DS, Jung TW, Jeong JH. *Humulus japonicus* extract ameliorates hepatic steatosis through the ppar $\alpha$ -mediated suppression of alcohol-induced oxidative

- stress. *J Med Food*. 2023 Mar;26(3):193-200. doi: 10.1089/jmf.2022.K.0093.
32. Li ZH, Liang SL, Zhong XH. Experimental study on the function of *humulus scandens* extract on gastrointestinal actuation. *J Jinggangshan Univ*. 2016;37(6):83-8.
  33. Kim GH, Min YS, Sohn UD. Protective effects of *humulus japonicus* extracts against gastroesophageal reflux esophagitis in rats. *Yakhakhoe Chi*. 2020;64(1):87-94.
  34. Thein W, Choi WS, Po WW, Khing TM, Jeong JH, Sohn UD. Ameliorative effects of *humulus japonicus* extract and polysaccharide-rich extract of phragmites rhizoma in rats with gastrointestinal dysfunctions induced by water avoidance stress. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Jan 21;2022:9993743. doi: 10.1155/2022/9993743.
  35. Zhang N, Zhang Z, Shi L. Study on in vitro antimicrobial activity of humulus water extract. *Chin Pharmacist*. 2015;18(3):368-70.
  36. Kim OK, Yun JM, Lee M, Park SJ, Kim D, Oh DH, Kim HS, Kim GY. A mixture of *humulus japonicus* increases longitudinal bone growth rate in sprague dawley rats. *Nutrients*. 2020 Aug 28;12(9):2625. doi: 10.3390/nu12092625.
  37. Kim OK, Yun JM, Lee M, Park SJ, Kim D, Oh DH, Kim HS, Lee J. Effects of a mixture of *humulus japonicus* on longitudinal bone growth in hypophysectomized rats. *J Med Food*. 2021 May;24(5):497-504. doi: 10.1089/jmf.2020.4876.
  38. Chung YH, Bang JS, Kang CM, Goh JW, Lee HS, Hong SM, Kim DS, Park ES, Jung TW, Shin YK, Lee JH, Jeong JH. Aqueous extract of *humulus japonicus* attenuates hyperlipidemia and fatty liver in obese mice. *J Med Food*. 2018 Oct;21(10):999-1008. doi: 10.1089/jmf.2017.4135.
  39. Jung TW, Kim HC, Shin YK, Min H, Cho SW, Kim ZS, Han SM, Abd El-Aty AM, Hacimüftüoğlu A, Jeong JH. *Humulus japonicus* stimulates thermogenesis and ameliorates oxidative stress in mouse adipocytes. *J Mol Endocrinol*. 2019 Jul 1;63(1):1-9. doi: 10.1530/JME-19-0010.
  40. Sung B, Chung JW, Bae HR, Choi JS, Kim CM, Kim ND. *Humulus japonicus* extract exhibits antioxidative and anti-aging effects via modulation of the AMPK-SIRT1 pathway. *Exp Ther Med*. 2015 May;9(5):1819-1826. doi: 10.3892/etm.2015.2302.
  41. Jang JY, Park BR, Lee SA, Choi MS, Kim CS. Methanol extracts of *Humulus japonicus* induced apoptosis in human FaDu hypopharynx squamous carcinoma cells. *Int J Oral Biol*. 2022;47(1):9-15.
  42. Luo H, Jiang N, Zhou X. Experimental study on diuretic effect of humulus. *J Jinggangshan Univ*. 2019;40(2):97-9.
  43. Lim H, Noh JR, Kim YH, Hwang JH, Kim KS, Choi DH, Go MJ, Han SS, Oh WK, Lee CH. Anti-atherogenic effect of *Humulus japonicus* in apolipoprotein E-deficient mice. *Int J Mol Med*. 2016 Oct;38(4):1101-10. doi: 10.3892/ijmm.2016.2727.
  44. Lee SJ. What does integrative medicine mean to the physician and the ministry of health and welfare? *J Korean Med Assoc*. 2012;55(6):508-11.
  45. National Institute of the Korean Medicine Development, editor. 4th Comprehensive Plan for Korean Medicine Development. Sejong: Ministry of Health and Welfare. 2021:18-28.
  46. Jin SG. Applications of medicinal plants in domestic and international markets and current trends in pharmaceutical products [report]. No. BRIC View 2019-T30. Biological Research Information Center, 1996. Accessed 2024 Jul 8. Available from: <https://www.ibric.org/s.do?bIteJrbXbm>
  47. Calixto JB. The role of natural products in modern drug discovery. *An Acad Bras Cienc*. 2019;91 Suppl 3:e20190105. doi: 10.1590/0001-3765201920190105.
  48. TechNavio. Global Botanical and Plant-Derived Drugs Market 2024-2028 [report]. No. 1462453. Infiniti Research, 2007. Accessed 2024 Jul 8. Available from: <https://www.giikorea.co.kr/report/infi1462453-global-botanical-plant-derived-drugs-market.html?CODE=infi1462453-global-botanical-plant-derived-drugs-market.html&TYPE=0>
  49. Sohn MW. Celebrating 100 Years of Korean pharmaceuticals: A global future [Internet]. Seoul: Yakup; 2016 [updated 2013 Nov 6; cited 2024 Jul 8]. Available from: [https://www.yakup.com/news/news\\_print.html?nid=168842](https://www.yakup.com/news/news_print.html?nid=168842)
  50. Cheon SH. Natural product drug, once a promising future growth engine, fading into history [Internet]. Seoul: BioSpectator; 2016 [updated 2017 Apr 25; cited

- Jul 8]. Available from: [http://biospectator.com/view/news\\_view.php?varAtcId=3163](http://biospectator.com/view/news_view.php?varAtcId=3163)
51. Song IS, Hwang JJ, Lee JK. A Review on the 2016 US FDA botanical drug development guideline based on approvals of Veregen and Fulyzaq. *Yakhak Hoeji*. 2018;62(6):419-23.
  52. Detailed species profiles [Internet]. Incheon: National Institute of Biological Resources; 2023 [cited Jul 8]. Available from: [https://species.nibr.go.kr/home/main/Home.do?cont\\_link=009&subMenu=009002&contCd=009002&pageMode=view&ktsn=120000060463](https://species.nibr.go.kr/home/main/Home.do?cont_link=009&subMenu=009002&contCd=009002&pageMode=view&ktsn=120000060463)
  53. Lim JR. *Humulus japonicus* Banned: New invasive species threatens ecosystem [Internet]. Asan: Onyang newspaper; 2010 [updated 2019 Jul 26; cited 2024 Jul 8]. Available from: [http://ionyang.com/default/index\\_view\\_page.php?part\\_idx=2&idx=94025](http://ionyang.com/default/index_view_page.php?part_idx=2&idx=94025)
  54. Do HK. *Myeonguibyeolrok*. Beijing: Inminwisaeng Publishing, Inc. 1986:165.
  55. Moon SH. Studies of the effects of Humuli Herba on rats with nephritis induced by LPS [master's thesis]. [Seong-Nam]: Kyungwon University; 2008 Aug. Korean.
  56. Heo JY, Jeong CH, Sim GH. Chemical components of *humulus japonicus* leaves and stalks. *J Agric Life Sci*. 2003;37(1):1-7.
  57. Chen Z, Meng S, Yang J. *Humulus Scandens* chemical constituents determination and pharmacological action research. *Med Chem*. 2012;2:1-4. doi: 10.4172/2161-0444.1000109.
  58. Kim CM, Shin MK, Ahn DK, Lee KS. Encyclopedia of Oriental Herbal Medicine. Seoul: Jeongdam Publishing co. 2004:3907-14.
  59. Gao X, Lu G. The Folk medicinal uses of *humulus japonicus*. *Chin Naturopathy*. 2001;9(1):59.
  60. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: Mechanisms and models. *Neuron*. 2003;39:889-909.
  61. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: Uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:57-69.
  62. Zhang F, Jiang L. Neuroinflammation in alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:243-56. doi: 10.2147/NDT.S75546
  63. Lee HJ, Dhodary B, Lee JY, An JP, Ryu YK, Kim KS, Lee CH, Oh WK. Dereplication of components coupled with HPLC-qTOF-MS in the active fraction of *humulus japonicus* and its protective effects against parkinson's disease mouse model. *Molecules*. 2019 Apr 11;24(7):1435. doi: 10.3390/molecules24071435.
  64. Yu BC, Yang MC, Lee KH, Kim KH, Choi SU, Lee KR. Two new phenolic constituents of *Humulus japonicus* and their cytotoxicity test in vitro. *Arch Pharm Res*. 2007 Nov;30(11):1471-5. doi: 10.1007/BF02977373.
  65. Seelinger G, Merfort I, Schempp CM. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin. *Planta Med*. 2008 Nov;74(14):1667-77. doi: 10.1055/s-0028-1088314.
  66. Park S, Kim DS, Kang S, Kim HJ. The combination of luteolin and l-theanine improved Alzheimer disease-like symptoms by potentiating hippocampal insulin signaling and decreasing neuroinflammation and norepinephrine degradation in amyloid- $\beta$ -infused rats. *Nutr Res*. 2018 Dec;60:116-31. doi: 10.1016/j.nutres.2018.09.010.
  67. Zheng N, Yuan P, Li C, Wu J, Huang J. Luteolin reduces BACE1 expression through NF- $\kappa$ B and through estrogen receptor mediated pathways in HEK293 and SH-SY5Y Cells. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(2):659-71. doi: 10.3233/JAD-142517.
  68. Gendrisch F, Esser PR, Schempp CM, Wölfl U. Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation. *Biofactors*. 2021 Mar;47(2):170-80. doi: 10.1002/biof.1699.
  69. Hao L, Wang C, Wang H, Wang J, Wang Y, Hu H. Effects of supplementing with *Humulus scandens* on the growth performance and gut microbiota in piglets. *J Appl Microbiol*. 2022 Dec;133(6):3546-57. doi: 10.1111/jam.15789.
  70. Jami E, Shabtay A, Nikbachat M, Yosef E, Miron J, Mizrahi I. Effects of adding a concentrated pomegranate-residue extract to the ration of lactating cows on in vivo digestibility and profile of rumen bacterial population. *J Dairy Sci*. 2012 Oct;95(10):5996-6005. doi: 10.3168/jds.2012-5537.

Appendix 1. Searching strategy for each database

1. 전통의학정보포털 (OASIS)

- "humulus japonicus" | "humulus scandens" | "humuli herb" | "antidesma scandens" | "Japanese hop" | "wild hop" | 울초 | 환삼덩굴 | 한삼덩굴 | "葎草"

2. Science On

- 논문명 = "humulus japonicus" | "humulus scandens" | "humuli herb" | "antidesma scandens" | "Japanese hop" | "wild hop" | 울초 | 환삼덩굴 | 한삼덩굴 | "葎草" OR 초록 = "humulus japonicus" | "humulus scandens" | "humuli herb" | "antidesma scandens" | "Japanese hop" | "wild hop" | 울초 | 환삼덩굴 | 한삼덩굴 | "葎草" OR 주제어 = "humulus japonicus" | "humulus scandens" | "humuli herb" | "antidesma scandens" | "Japanese hop" | "wild hop" | 울초 | 환삼덩굴 | 한삼덩굴 | "葎草"
- 상세검색 / 2014년 이후 / 국내논문

3. 한국학술지인용색인 (KCI)

- 논문명 = "humulus japonicus" | "humulus scandens" | "humuli herb" | "antidesma scandens" | "Japanese hop" | "wild hop" | 울초 | 환삼덩굴 | 한삼덩굴 | "葎草" OR 초록 = "humulus japonicus" | "humulus scandens" | "humuli herb" | "antidesma scandens" | "Japanese hop" | "wild hop" | 울초 | 환삼덩굴 | 한삼덩굴 | "葎草" OR 키워드 = "humulus japonicus" | "humulus scandens" | "humuli herb" | "antidesma scandens" | "Japanese hop" | "wild hop" | 울초 | 환삼덩굴 | 한삼덩굴 | "葎草"
- 2014년 이후 / 의약학 논문

4. China Academic Journal (CAJ)

- TKA = 'humulus japonicus' + 'humulus scandens' + 'humuli herba' + 'antidesma scandens' + 'Japanese hop' + 'wild hop' + '葎草'
- 전문 검색 / 중영문교차검색 / 2014년 이후

5. Wanfang data

- 题名或关键词 : "humulus japonicus" OR "humulus scandens" OR "humuli herba" OR "antidesma scandens" OR "japanese hop" OR "wild hop" OR "葎草"
- 전문검색 / 2014년 이후

6. CiNii

- "humulus japonicus" OR "humulus scandens" OR "humuli herba" OR "antidesma scandens" OR "Japanese hop" OR "wild hop" OR "kanamugura" OR "カナムグラ"
- 2014년 이후 / 논문 검색

7. Medline (via Pubmed)

- "humulus japonicus" [Title/Abstract] OR "humulus scandens" [Title/Abstract] OR "humuli herba" [Title/Abstract] OR "antidesma scandens" [Title/Abstract] OR "japanese hop" [Title/Abstract] OR "wild hop" [Title/Abstract]
- 2014년 이후

8. Embase (via Elsevier)

- ('humulus japonicus': ab, ti OR 'humulus scandens': ab, ti OR 'humuli herba': ab, ti OR 'antidesma scandens': ab, ti OR 'japanese hop': ab, ti OR 'wild hop': ab, ti) AND [2014-2024]/py
- 2014년 이후

9. CINHALL (via EBSCOhost)

- TI ("humulus japonicus" or "humulus scandens" or "humuli herba" or "antidesma scandens" or "Japanese hop" or "wild hop") OR AB ("humulus japonicus" or "humulus scandens" or "humuli herba" or "antidesma scandens" or "Japanese hop" or "wild hop")
- 2014년 이후