

감초 물 추출물 및 Glycyrrhizin이 인체 간 Microsome에서 Cytochrome P450 약물대사효소에 미치는 영향

박종훈¹⁾ · 박지영²⁾ · 주영승¹⁾

¹⁾우석대학교 한의과대학 본초학교실, ²⁾가천의과대학교 약리학과

Inhibitory Effect of Licorice Ethanol Extracts and Glycyrrhizin on Cytochrome P450 Drug-Metabolizing Enzymes in Human Liver Microsomes

Jong-Hoon Park,¹⁾ Ji-Young Park²⁾ & Young-sung Ju¹⁾

¹⁾Dept. of Herbology, College of Oriental Medicine, Woosuk University, Chonbuk 565-701, Korea

²⁾Dept. of Pharmacology, Gachon Medical School, Incheon 405-760, Korea

Abstract

Objective : The aim of present study is to evaluate the inhibitory potential of licorice extract and glycyrrhizin on cytochrome P450(CYP) in human liver microsomes.

Methods : Using human liver microsomes, water extract of licorice and glycyrrhizin as an inhibitor were co-incubated with each probe drug representing selective CYP isoform activity. We measured relative metabolic activity in incubation condition compared to that with no extract of licorice using HPLC system.

Results : Both water extracts of licorice and glycyrrhizin showed inhibitory effect on CYP-catalyzed reactions. CYP2C19 ($IC_{50}=126.7\mu\text{g/ml}$) is most potently inhibited by water extract than other tested CYP isoforms($IC_{50}>450\mu\text{g/ml}$), but glycyrrhizin exhibited potent inhibition on CYP1A2($IC_{50}=106.9\mu\text{M/ml}$) followed by CYP2C9 and CYP2D6.

Conclusion : These results indicate that water extract of licorice and glycyrrhizin have inhibitory potential on CYP-catalyzed reaction in human liver microsomes. But the mechanism of inhibition was slightly different between them. Water extract of licorice mainly inhibited CYP2C19, and glycyrrhizin

* Corresponding author : Dept. of Pharmacology, Gachon Medical School, Incheon 405-760, Korea
Tel : 82-32-460-2152. E-mail : jypark@gachon.ac.kr

primarily inhibited CYP1A2. The inhibition by water extract of licorice and glycyrrhizin on CYP isoforms may cause drug interaction with co-administered drug leading to toxicity or treatment failure.

Key words : Licorice, Glycyrrhizin, Cytochrome P450, Human Liver Microsomes

I. 서론

甘草 (Licorice, *Glycyrrhizae Radix*)는 豆科 (콩과 : Leguminosae)에 속한 多年生 草本인 우랄감초 *Glycyrrhiza uralensis* FISCHER(et DE CANDOLLE)와 脹果甘草 *Glycyrrhiza Inflata* BATAL 및 光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L.의 根 및 根莖으로서, 甘平無毒하고 心肺脾胃經에 歸經하며, 和中緩急, 潤肺, 解毒, 調和諸藥의 효능을 가지고 있는 대표적인 多用약물이다.¹⁾ 역사적으로 감초의 건조된 뿌리는 지난 6000년간 사용되어 왔고 서양에서는 향기와 단맛을 내는 것으로 진통제, 거담제로서 사용되었고, 일본과 중국에서는 항알러지 항염증제로 사용되어왔다.²⁾ 유효 성분으로는 saponin과 유사한 glycoside로 당류보다 50배 이상 단맛을 내는 glycyrrhizin, flavonoid계 당류(liquiritin, isoliquiritin liquiritoside, isoliquiritoside, rhamnoliquiritin 및 rhamnosoliquiritin), coumarin 유도체(herniarin 및 umbelliferone), 당(glucose), mannitol, asparagin, 22, 23-dihydrostigmasterol, 20% 정도의 전분(starch)류 등이 알려져 있다.^{3,4)}甘草는 약용부위 전체를 사용하는 것 이외에도, glycyrrhizin의 경우 단맛을 증가시키거나 방향제로 사용되는 용도를 포함하여 제약분야에서도 널리 사용되고 있는 것을 볼 수 있다.

Glycyrrhizin은 감초의 주성분으로 1분자의 glycyrrhetic acid와 2분자의 glucuronic acid로 이루어진 물질로 그 작용은 항궤양작용, 항염증작용, 항바이러스작용, phospholipase A2억제작용 등이 보고되었으며 임상적으로도 일본

에서는 Glycyrrhizin의 복합체제가 간염치료제로 널리 사용되고 있으나, 아직 glycyrrhizin의 작용기전은 명확하게 알려져 있지 않다.⁵⁾

최근에는 이들 물질의 간독성에 대한 해독작용이 알려져 이에 대한 많은 연구가 진행 중에 있는데, 간독성 유발물질에 대한 간보호작용이 cytochrome P450(CYP) 2E1에 대한 발현억제에 의한 효과임이 알려졌다.⁶⁾

Cytochrome P450(P450)이란 용어는 Fe²⁺-CO 복합체가 특징적인 45nm 근처의 파장에서 최대 흡광스펙트럼을 보이는 hemoproteins의 group을 일컫는데 이들 효소들은 대부분 monooxygenase이다.⁴⁾ 간 microsome Cytochrome P450s(이하 P450) 효소는 지방산, 콜레스테롤, 스테로이드와 같은 내인성 물질의 대사에 관여하며, 또한 촉매작용과 약, 살충제, 발암물질, 환경오염물질 같은 구조가 명백한 많은 화합물들의 최종적인 제거에 중요한 역할을 한다.⁷⁾ 따라서, P450의 대사에 있어서 경쟁하거나 불활성화 하는 약물 또는 영양물질 같은 화합물들은 어떤 약물의 생체 이용율에 영향을 미칠 수 있어서 잠재적으로 심각한 임상적 발현을 유발시킬 수 있다.⁸⁾ 이 논문에서는 감초의 물 추출물과 그 주요성분인 glycyrrhizin이 인체 간세포 P450 효소의 활성도에 미치는 영향을 비교하여 해독작용의 차이를 알아보하고자 시행하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 사용 시약 및 인체 간 microsomes

Dextromethorphan, dextrorphan, levallorphan,

phenacetin, acetaminophen, naproxen, carbamazepine, ketoconazole, Glycyrrhizin 등은 Sigma-Aldrich 사(St. Louis, USA)로부터 구입하였으며, (S)-warfarin, 7-hydroxywarfarin, (S)-mephenytoin, 4-hydroxymephenytoin, midazolam, 1-hydroxymidazolam은 Ultrafine Chemicals 사(Manchester, UK)로부터 구입하였다. 증류수(deionized water), methanol, 및 acetonitrile은 HPLC(High-performance liquid chromatography)grade를 사용하였다. Pooled human liver microsomes는 Gentest사(Woburn, USA)로부터 구입하여 사용하였다.

2. 감초의 추출

감초 50g을 건조시킨 후 분쇄기를 이용하여 분말로 하였으며, 물로 분획하고 추출하여 사용하였다. 추출물은 물을 용매로 하여 20mg/ml 농도로 stock solution을 만들어 사용하였다.

3. 인체간 microsomes을 이용한 감초추출물의 CYP 동효소 활성도 억제효과 평가

감초 추출물의 CYPDP 대한 억제 효과를 평가하기 위해 다음의 7가지 CYP 동효소 활성도를 나타내는 지표로 활용되는 지표약물(probe drug)대사 과정에 대한 억제 유무 및 억제 정도를 평가하였다. 먼저 CYP1A2는 phenacetin O-deethylation을,⁶⁾ CYP2C9은 (S)-warfarin 7-hydroxylation을,⁹⁾ CYP2C19은 (S)-mephenytoin 4'-hydroxylation을,¹⁰⁾ CYP2D6는 dextromethorphan O-demethylation을,¹¹⁾ CYP2C8은 paclitaxel 6-hydroxylation을¹²⁾ 측정함으로써 평가하였다. 모든 대사 억제 연구에서 억제제로서 사용된 감초 물 추출물은 물에 녹여 10mg/ml stock solution 형태로 만들어 4°C에 보관하여 사용하였고, Glycyrrhizin은 물에 녹여 10 μ m/ml

stock solution 형태로 만들어 4°C에 보관하여 사용하였다. 각 CYP 동효소의 활성도는 특정 기질 약물들로부터 각각 생성되는 대사산물을 단위 microsome에 대한 단백질 농도(mg)에서 단위 반응시간 (분)당 생성되는 양을 기준으로 나타내었다. 각각의 선택적 지표약물의 기질농도는 억제효과 평가시 사용할 microsome에서의 대사능을 평가하였을 때 얻어진 평균 K_m 값을 기준으로 하여 정하였다. 모든 *in vitro* incubation 실험은 duplicate로 시행하였으며 평균값을 사용하였다. Incubation 혼합액(mixture)는 100mM sodium phosphate buffer(pH 7.4), 5mM MgCl₂, NADPH-regenerating system (0.5mM NADP, 5mM glucose-6-phosphate, 1unit/ml glucose-6-phosphate dehydrogenase)와 함께 pooled human liver microsome은 최종 농도가 1mg/ml이 되게 사용하였다. 억제제로 사용된 감초 물 추출물 및 glycyrrhizin과 incubation 혼합액을 첨가하여 5분간 preincubation 시킨 후 각각의 CYP에 대한 기질약물을 첨가함으로써 반응을 시작하였다. CYP1A2에 대한 활성도를 측정하기 위하여 50 μ m의 phenacetin을 첨가하여 사용하였으며 30분간 반응시켰으며, CYP2C8의 경우 50 μ m의 paclitaxel을 각각 30분간 반응시켰다. CYP2C9 및 CYP2C19의 경우 각각 100 μ m의 (S)-warfarin 및 5 μ m의 (S)-mephenytoin을 각각 한 시간 동안 반응시켰다. CYP2D6의 경우 50 μ m의 dextromethorphan을 30분 동안 반응시켰으며 CYP3A4의 경우 25 μ m의 midazolam을 30분 동안 반응시켰다.

3. HPLC를 이용한 약물 농도 분석

각각의 지표약물의 대사산물은 측정 농도분석은 HPLC(high-performance liquid chromatography, Shiseido사 Nanospace SI-1 model 2001 pump, model 2023 injector, SI-1 model 2002 UV검출기, model 2004 column oven, 및

Jasco사의 형광검출기)를 사용하여 측정하였다. Phenacetin을 기질 약물로 사용했을 경우의 대사 물질인 acetaminophen은 Shiseido사(Tokyo, Japan)의 Capcell Pak CN column(4.6×250mm; particle size 5 μ m)을 이용하여 분리하였고, 245nm 파장의 UV검출기에서 정량분석하였다. 이때 chlorpropamide를 내부표준물질로 사용하였으며, 이동상의 조성은 0.01% phosphoric acid : 25mM KH₂PO₄ : CH₃CN (750 : 185 : 65, v/v/v, pH 9.0)의 비율로 하였으며 flow rate는 1.0ml/min로 하였다.

(S)-warfarin을 기질 약물로 사용했을 경우의 대사 물질인 7-hydroxywarfarin의 분석 조건은 Waters사(Milford, USA)의 Novapak C18 column(3.9×150mm, particle size 5 μ m)을 사용했고, 320nm 파장에서 UV검출기에서 정량 분석하였다. Naproxen을 내부 표준물질로 사용하였으며, 이동상의 조성은 1.5% acetic acid : CH₃CN(690 : 310, pH 4.7)의 비로 하였다.

S-Mephenytoin을 기질 약물로 사용했을 경우의 대사 물질인 4'-hydroxymephenytoin은 Waters사(Milford, USA)의 LiChrosorb RP-18 column(3.9 250 mm, particle size 5 μ m)을 이용하여 분리하였고, 225nm 파장의 UV 검출기에서 정량분석하였다. 이때 carbamazepine을 내부 표준 물질로 사용하였으며, 이동상의 조성은 1% acetic acid : CH₃CN(670 : 330, v/v, pH 4.0)이었다. Dextromethorphan을 기질 약물로 사용했을 경우의 대사 물질인 dextrophan은 Shiseido사(Tokyo, Japan)의 Capcell Pak CN column(4.6×250mm, particle size 5 μ m)을 이용하여 분리하였다.

Flow rate는 0.7ml/min이었으며 형광 검출기의 excitation 및 emission 파장은 각각 278nm 과 312nm의 파장에서 정량 분석하였다. 이때 levallorphan을 내부 표준물질로 사용하였으며, 이동상의 조성은 10mM KH₂PO₄ : methanol : CH₃CN(570 : 230 : 200, v/v, pH 4.0)이었다.

Midazolam을 기질 약물로 사용했을 경우의 대사 물질인 1-hydroxymidazolam의 농도는 Shiseido사(Tokyo, Japan)의 Capcell Pak C18 column(1.5×250 mm, particle size 5 μ m)을 이용하였다. Flow rate는 150 μ l/min로 하였으며 245nm 파장의 UV 검출기에서 분석하였다. 이때 ketoconazole을 내부 표준물질로 사용하였으며, 이동상의 조성은 0.4M acetate buffer(pH 4.0) : methanol : CH₃CN(550 : 48 : 402, v/v)이었다. 모든 샘플들은 반응이 끝나고 10분간 원심 분리하여 얻은 상층액 일부를 취하여 HPLC 시스템에 직접 주입하였다.

4. 효소역학 경수 산출 및 평가

각 CYP 동효소에 대한甘草의 물 및 에탄올 추출물의 억제 정도를 나타내는 경수인 IC₅₀ 값은 WinNonlin(Version 2.0, Scientific Consulting, Inc., Apex, NC, USA) 프로그램을 이용하여 비선형 회귀분석법(nonlinear regression analysis)을 이용하여 산출하였다.

III. 결과

본 연구에서는 감초의 물 추출물 및 Glycyrrhizin에 의한 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C8, 및 CYP3A4의 대사능에 대한 억제 유무 및 정도를 각각의 CYP 동효소에 대한 지표 약물을 인체 간 microsomes와 함께 반응시킨 *in vitro* 실험을 통해 관찰하였다.

본 연구에서 얻어진 각각의 CYP에 대한 지표 약물의 대사물의 생성 속도(mean \pm S.D., n=6)는 acetaminophen(CYP1A2)의 경우 69.1 \pm 4.9pmol/min/mg protein이었으며, 7-hydroxywarfarin(CYP2C9)의 경우 17.0 \pm 8.6 pmol/min/mg protein, 4-hydroxymephenytoin(CYP2C19)의 경우 15.9 \pm 1.4pmol/min/mg protein, dextrophan(CYP2

박종훈 · 박지영 · 주영승 : 감초 물 추출물 및 Glycyrrhizin이 인체 간 Microsome에서 Cytochrome P450 약물대사효소에 미치는 영향

D6)의 경우 186.8 ± 30.5 pmol/min/mg protein, 1-hydroxymidazolam(CYP3A4)의 경우 138.8 ± 29.8 pmol/min/mg protein이었으며 CYP2C8의 활성도를 나타내는 6-hydroxypaclitaxel의 형성 정도는 17.7 ± 3.0 pmol/min/mg protein이었다.

각각의 CYP에 대한 감초의 물추출물의 억제 정도는 CYP2C19에 대해서 가장 강한 억제작용을 나타내었으며($IC_{50}=126 \mu\text{g/ml}$), CYP1A2, CYP2C9, 및 CYP2C8 순이었다(Table 1, Fig. 1).

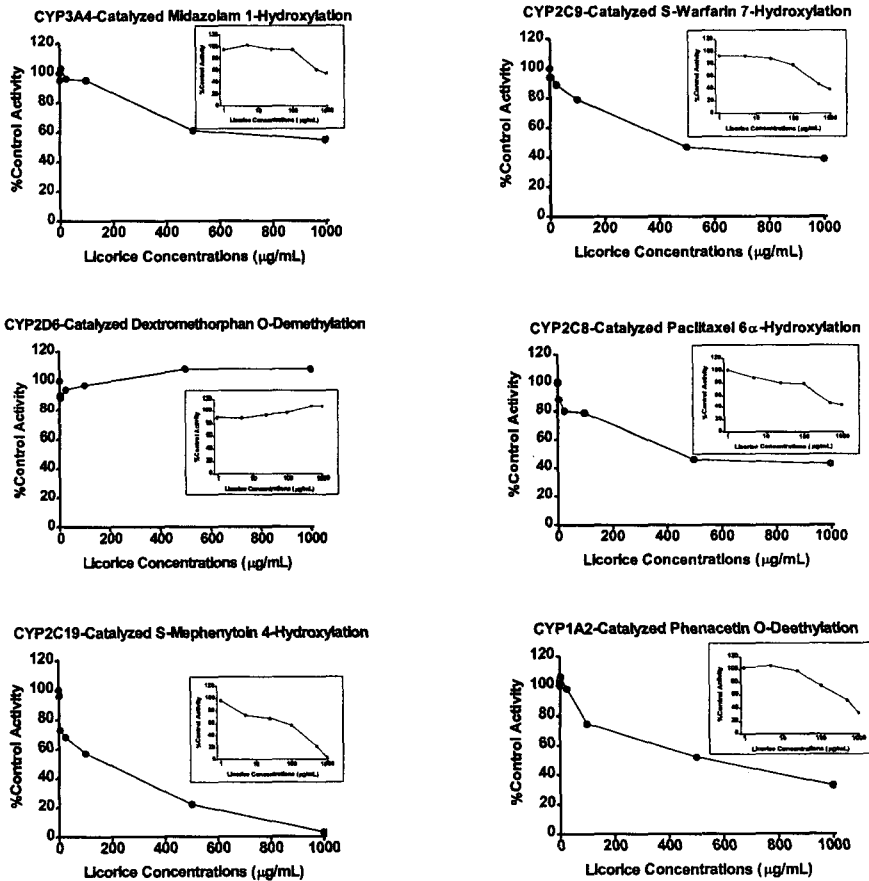


Fig. 1. Inhibitory water extract of licorice on CYP-catalyzed reactions in human liver microsomal preparations.

Water extract was incubated using conditions described under Materials and Methods. The enzyme reactions evaluated were CYP1A2-catalyzed phenacetin O-deethylation(+), CYP2C9-catalyzed S-warfarin 7-hydroxylation(\times), CYP2C19-catalyzed S-mephenytoin 4'-hydroxylation(*), CYP2D6-catalyzed dextromethorphan O-demethylation(\diamond), CYP2C8-catalyzed paclitaxel 6-hydroxylation(\square), and CYP3A4-catalyzed midazolam 1-hydroxylation (\circ). Phenacetin, S-warfarin, S-mephenytoin, dextromethorphan, paclitaxel, and midazolam were used at concentrations around their corresponding K_m values(i.e. 50, 25, 50, 25, 50, and $5 \mu\text{M}$, respectively). Each data point represents an average of duplicates

Table 1. Inhibitory effect(IC50, µg/ml) of water extract on CYP-catalyzed reaction in human liver microsomal preparations.

CYP	Water extract
CYP3A4	1037.2(161.9)
CYP2C19	126.7(36.8)
CYP2C9	558.2(65.6)
CYP2D6	>5000
CYP1A2	450.8(66.8)
CYP2C8	603.0(103.8)

Data are expressed mean(S.D). Values are derived from nonlinear regression analysis based on the co-incubation of the respective CYP specific substrates with various concentrations of water extract of licorice, respectively(see the materials and methods for details).

하지만, CYP3A4 및 CYP2D6에 대해서는 거의 억제효과를 나타내지 못하였다.

Glycyrrhizin에 의한 CYP의 억제는 CYP1A2에서 가장 강한 억제 작용을 나타냈으며, 다음으로는 CYP2C9, CYP2D6 순으로 억제 작용이 나타났으나, 농도에 의한 억제력의 차이가 뚜렷하게 나타나진 않았다(Table 2, Fig. 2).

Table 2. Inhibitory effect(IC50, µmol/L) of glycyrrhizin on CYP-catalyzed reaction in human liver microsomal preparations.

CYP	Glycyrrhizin
CYP3A4	>1000
CYP2C19	>1000
CYP2C9	>1000
CYP2D6	>1000
CYP1A2	106.9(36.1)
CYP2C8	>1000

Data are expressed mean(S.D). Values are derived from nonlinear regression analysis based on the co-incubation of the respective CYP specific substrates with various concentrations of water extract of licorice, respectively(see the materials and methods for details).

또한 감초 물 추출물에서와 같이 CYP3A4에서는 거의 억제효과를 나타내지 못하였으며, CYP2C8, CYP2D19서도 거의 억제력을 나타내지 못하였다.

IV. 고찰

한약재의 사용은 수세가 동안 유럽과 아시아에서 널리 사용되어져 왔으며, 또한 미국과 같은 나라에서도 한약에 의한 자연치유를 하는 사람들이 증가추세에 있다.⁷⁾ 감초는 豆科(콩과 Leguminosae)에 속한 多年生 草本인 우랄감초 *Glycyrrhiza uralensis* FISCHER(et De CANDOLLE)와 脹果甘草 *Glycyrrhiza inflata* BATAL 및 光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L.의 根 및 根莖으로서, 甘平無毒하고 心肺脾胃經에 歸經하며, 和中緩急, 潤肺, 解毒, 調和諸藥의 효능을 가지고 있다.¹⁾ 감초의 약리작용은 일반적으로 항염작용, 항궤양작용, 항알러지작용 등과, 간염, 동맥경화증, 항종양효과, 항바이러스효과 등이 알려져 있다.³⁾ Glycyrrhizin은 감초의 주성분으로 1분자의 glycyrrhetic acid와 2분자의 glucuronic acid로 이루어진 물질로 그 작용은 항궤양작용, 항염증작용, 항바이러스작용, phospholipase A2억제작용 등이 보고되었으며 임상적으로도 일본에서는 Glycyrrhizin의 복합제제가 간염치료제로 널리 사용되고 있다.⁵⁾

감초 무게의 약 6~14% 정도가 glycyrrhizin으로 구성되어 있으며 이외에도 luqiritin, isoliquirin, neoliquiritin 등의 적은 양의 glycoside 등이 함유되어 있는 것으로 알려져 있다. 또한 항궤양 효과를 나타낸다고 알려진 licorione이나 chalcone과 같은 isoflavone등이 함유되어 있는 것으로 보고되고 있다.^{13,14)} 하지만, 국내에서 생산되고 있는 감초의 구성성분에 대한 연구는 아직 문헌상으로 보고되지 않고 있다. 또한, 감초 투여로 인해 약물대사효소에 대한 유도작용

박종훈 · 박지영 · 주영승 : 감초 물 추출물 및 Glycyrrhizin이 인체 간 Microsome에서
Cytochrome P450 약물대사효소에 미치는 영향

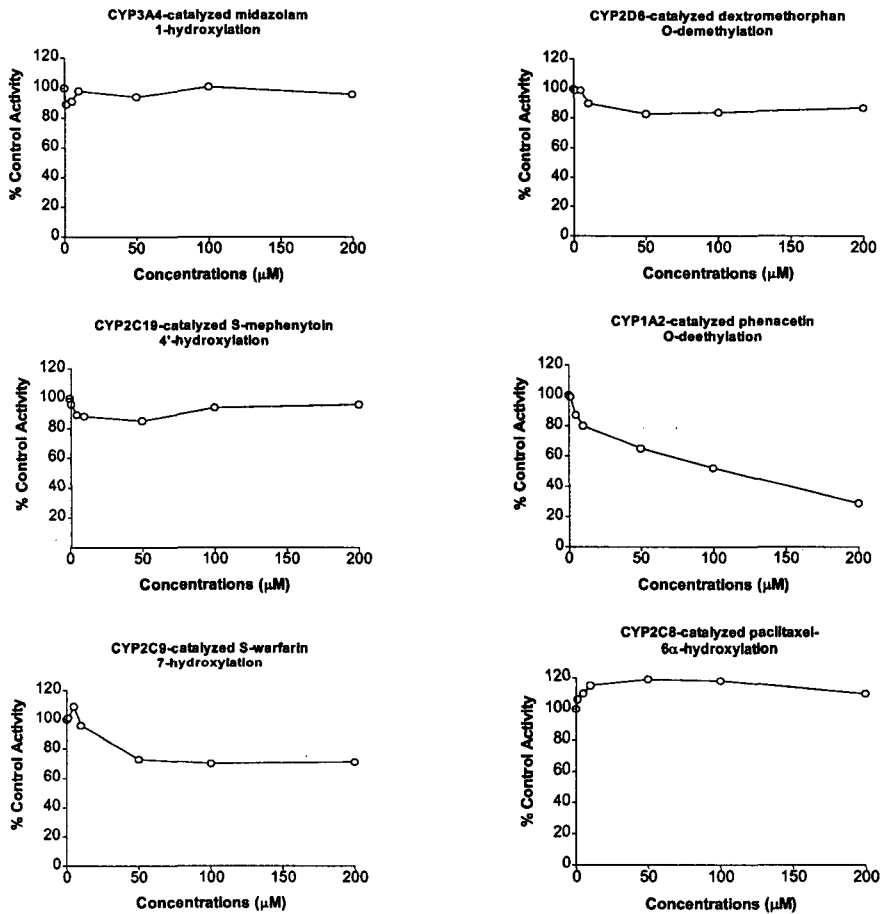


Fig. 2. Inhibitory glycyrrhizin on CYP-catalyzed reactions in human liver microsomal preparations.

이 쥐를 통한 연구에서는 보고되고 있으나 인체에서도 유사한 유도작용이 관찰되는지에 대해서도 알려진 바가 없다.^{15,16)}

Cytochrome P450은 환원형 Cytochrome P450이 일산화탄소와 결합했을 때 450nm에서 특이파장흡광을 나타내므로 명명되어진 것으로 간 microsome의 약물대사효소 중 가장 대표적인 mixed function oxidase로 최소한 10개 이상의 hemoprotein으로 되어있다.⁴⁾ 수많은 藥物, 발암물질, 스테로이드, 殺蟲劑, hydrocarbons과 천연물의 대사에 중요한 역할을 하기 때문에

P450 연구분야는 급속도로 발전되었고, 많은 관심이 집중되었다.^{7,17)} 이들 물질의 독성이 P450 효소들에 의해 촉매되는 여러 산화반응에 의해 조절될 수 있다.¹⁸⁾

P450 효소들의 superfamily는 매우 오래된 것이고, ancestral gene은 약물, 동식물의 상호작용, 유기물의 연소보다 앞선 시점인, 35억년 이전부터 존재해 왔으며, 특히 CYP1, 2, 3 family에 대한 연구가 집중적으로 이루어지고 있다.^{18,19)} 이들 효소는 많은 약물뿐만 아니라 영양소, 한약 등의 대사에 관여하는 물질로 알려져

있고, 한 효소에 대해 여러 약물이 기질물질로 작용하여 약물대사효소의 억제 또는 유도인 한 약물상호작용을 유발하는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾

KENT 등은 감초로부터 추출한 glabridin이 시간과 농도에 따라서 P450을 억제한다고 보고하였고⁷⁾, Paolini 등은 감초 및 glycyrrhizin의 투여가 쥐의 간세포 P450효소의 변화에 큰 영향을 미친다고 하였다¹⁵⁾. 또한 정등은 carbon tetrachloride로 유도된 쥐의 간독성에 대하여 감초추출물인 18 β -glycyrrhetic acid가 P450의 활성도를 억제함으로써 간보호 작용이 있음을 보고하였다.²⁰⁾ 반대로 최는 감초의 추출물이 rat의 P450 관여 약물대사효소의 활성을 증가시킨다고 하여 상기 주장과 반대의 의견을 개진도 하였다.²¹⁾ Turkoski 는 여러 약물을 동시에 인체에 투여할 경우 cytochrome p450이 약물에 따라서 억제할 경우도 있고 유도할 경우도 있다고 주장하였다.²²⁾

본 연구에서는 감초 물 추출물의 P450에 대한 활성도를 관찰한 결과 CYP2C19에 대해서 가장 강한 억제작용을 나타내었으며(IC₅₀=126 μ g/ml), CYP1A2, CYP2C9, 및 CYP2C8 순이었다. (Table 1, Fig. 1) 하지만, CYP3A4 및 CYP2D6에 대해서는 거의 억제효과를 나타내지 못하였다. 또한 활성도가 증가된 예는 전혀 없었다. 이는 감초가 P450이 소수성 물질을 친수성으로 전환하는 제 1상 효소로 P450이 억제됨으로 인하여 간 독성 물질이 인체에서 대사가 저해되어서 감초가 해독작용을 하는 것으로 사려된다.

Glycyrrhizin의 P450에 대한 활성도에 있어서 CYP1A2에 대해서 가장 강한 억제 작용을 보였으며(IC₅₀=106.9 μ m/ml), CYP2C9, CYP2D6 순으로 나타났으며, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19에 대해서는 거의 억제작용을 나타내지 못하였으며, 또한 활성도가 증가된 예는 전혀 없었다. (Table 2, Fig. 2)

이는 감초 물 추출물의 경의 주로 CYP2C19

에 대한 억제가 주된 효과로, Glycyrrhizin의 경우에는 CYP1A2에 대한 억제가 그 주된 작용인바, 서로가 CYP 동효소에 대해서는 모두 농도 비례하여 억제작용을 나타내나 감초 물 추출물과 Glycyrrhizin은 주로 작용하는 효소가 상이함을 알 수 있다. 또한 P450이 소수성 물질을 친수성 물질로 전환하는 제 1상 효소로서 감초의 물 추출물 및 Glycyrrhizin 모두 간 독성 물질을 인체 내에서 대사를 억제함으로써 그 간 보호 및 해독 작용을 하는 것으로 사료된다.

본 연구는 인체 간을 대상으로 하여 실시한바, 한의학 문헌상에 나타난 감초의 해독기능이 간 미세소체에 있는 p450 효소의 억제와 관련 있으리라 사료되며, 또한 조화제약의 효능 역시 P450과 관련되리라 사료된다.

참고문헌

1. 강경식. 補氣韓藥材 9種의 起源 및 性狀에 관한 문헌적연구. 우석대학교 대학원. 석사 학위논문. 2000.
2. White LB and Foster S(2000) The Herbal Drug Store. Rodal Press, Inc., Emmans, PA.
3. Tangri KK, Seth PK, Parmar SS, Bhargava KP Biochemical study of anti-inflammatory and anti-arthritic properties of glycyrrhetic acid. Biochem Pharmacol 1965 ; 14 : 1277-81.
4. Ross A McKinnon. Cytochrome P 450 1. Multiplicity and Function. Aust J Hosp Pharm 2000 ; 30 : 54-6.
5. 오창욱외 3인. Lipopolysaccharide와 Galactosamine에 의해 유도되는 치사에 미치는 Glycyrrhizin의 효과. 약품연구소보. 1994 : 9(1) : 1-8.
6. Tassaneeyakul W, Birkett DJ, Veronese

- ME, McManus ME, Turkey RH, Quattrochi LC, Gelboin HV, Miners JO : Specificity of substrate and inhibitor probes for human cytochrome P450 1A1 and 1A2. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 ; 265 : 401-7.
7. Kent UM, Aviram M, Rosenblat M, Hollenberg PF. The licorice root derived isoflavan glabridin inhibits the activities of human cytochrome P450S 3A4, 2B6, and 2C9. *Drug Metab Dispos* 2002 ; 30 : 709-15.
 8. He K, Iyer KR, Hayes RN, Sinz MW, Woolf TF, and Hollenberg PH(1998) Inactivation of cytochrome P450 3A4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Chem Res Toxicol* 11 : 252-259.
 9. Relling MV, Aoyama T, Gonzalez FJ, Meyer UA : Tolbutamide and mephenytoin hydroxylation by human cytochrome P450s in the CYP2C subfamily. *J Pharmacol Exp Ther* 1990 ; 252 : 442-7.
 10. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Hartz JS, Duan SX, Harrel LM, Cotreau-Bibbo MM, Pritchard GA, Wright CE, Shader R I : Triazolam biotransformation by human liver microsomes in vitro : effects of metabolic inhibitors and clinical confirmation of a predicted interaction with ketoconazole. *J Pharmacol Exp Ther* 1996 ; 276 : 370-379.
 11. Ko JW, Desta Z, Soukhova NV, Tracy T, Flockhart DA : In vitro inhibition of the cytochrome P450(CYP450) system by the antiplatelet drug ticlopidine : potent effect on CYP2C19 and CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 49 : 343-51
 12. Desai PB, Duan JZ, Zhu YW, Kouzi S Human liver microsomal metabolism of paclitaxel and drug interactions. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998 ; 23 : 417-24.
 13. Tyler VE, Brady LR, Robbers JE, Pharmacognosy, 9th Ed. Lee & Fabiger, Philadelphia 67-70, 1988.
 14. Huang KC, The Pharmacology of Chinese herbs, 2nd ed, CRC Press, Boca Raton 364-368, 1999.
 15. Paolini M, Pozzetti L, Sapone A, Cantelli-Forti G. Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases. *Life Sci.* 1998 ; 62(6) : 571-82.
 16. Paolini M, Barillari J, Broccoli M, Pozzetti L, Perocco P, Cantelli-Forti G. Effect of liquorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes. *Cancer Lett.* 1999 Oct 18 ; 145(1-2) : 35-42.
 17. 정혜광, 유호진, 장영수, 박성준, 문영희, 우은란 ; 생약추출물의 Cytochrome P450 약물 대사 효소계 저해활성. *Kor. J. Pharmacogn.* 2002 ; 33(1) : 35-41.
 18. 윤철호 ; 사람 Cytochrome P450s의 연구 동향. *Saengwhahak nyusu.* 1994 ; 14(1) : 13-17.
 19. Flockhart DA, Oesterheld JR. Cytochrome P450-mediated drug interactions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000 ; 9 : 43-76.
 20. Jeong HG, You HJ, Park SJ, Moon AR, Chung YC, Kang SK, Chun HK. Hepatoprotective effects of 18beta-glycyrrhetic acid on carbon tetrachloride-induced liver injury : inhibition of cytochrome P450 2E1 expression. *Pharmacol Res.* 2002 Sep ; 46(3) : 221-7.
 21. 최성운. 감초가 흰주 간의 Cytochrome

P450 관여 약물대사 효소의 활성화에 미치는 영향. 경희대학교 대학원. 석사학위논문. 1990.

22. Turkoski BB. Induction or inhibition : The

complexity of cytochrome P450 enzymes and their impact on drug interactions. Orthop Nurs. 2002 May-Jun ; 21(3) : 68-73.