

한약물기반의 항암치료 유효성 검증을 위한 분자생물학적 시험관내 실험의 경향성 분석

고성규*

상지대학교 한의과대학 내과학교실

Trends of Molecular Biology Using Herbs in Cancer Research

Seong-Gyu Ko*

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University

Recently, Despite improvements of therapeutic methods on malignancy, the need of modalities on the treatment of cancer have been increasing nowadays and Traditional Oriental Medicine have been considered as alternatives and the uses of it have continued to increase in cancer therapy. The aims of this paper is to gain the evidence of entering to the mainstream of cancer therapy and get the clue to make herbal prescription and perform the clinical trials using herbal medicines. Cheong-yeol group herbs which was intimate thought have been used most frequently and leukemia cell lines and apoptosis-related experiments were executed mostly. A distinguished experiments were about the combination therapy on cancer and comparison between herbs and active compound derived from the same herb. With these results, we knew that molecular biology using herbs have been gained the popularity more and more and we think that we can use these results in the laboratory work and clinical work to strengthen the utilization of Traditional Oriental Medicine.

Key words : cancer therapy, herb, molecular biology

서론

2004년 10월 사망률에 대한 통계청의 우리나라 사람의 사인 별 사망원인 자료에 의하면 악성종양에 의한 사망환자 수는 악성종양의 치료와 진단에 있어 많은 발전이 있음에도 불구하고, 1992년의 112.1명(10만 명당)에서 2002년의 131.9명으로, 2004년 10월에 발표된 2003년 통계에는 133.1명으로 늘어 오히려 지속적인 증가추세를 보여주고 있다¹⁾. 또 국내 악성종양 환자의 발생률, 유병률과 증가율에 대한 2003년 10월 국민건강보험공단의 자료에 의하면 2003년 현재 국내에서만 약 24만 명이 각종 악성종양을 앓고 있고, 매년 10만 명이 새롭게 발생하는 것으로 추산되어 그 국민보건에 심각한 문제로 대두되고 있다²⁾. 최근 들어 악성종양의 치료를 위해, 미국의 30년 이상에 걸친 악성종양과의 전쟁이나 국내에서의 막대한 투자에도 불구하고, 악성종양에 대

한 치료법의 새로운 대안이 필요하다는 인식하에 질병에 대한 접근방식이 다른 동양의학에 대해 국내외적으로 연구가 지속적으로 증가하고 있는 추세이다. 이에 저자는 한의약을 이용한 악성종양 치료가 기본 치료법으로 진입하기 위한 여러 가지의 근거 확보를 위해서는 임상시험을 통한 한의약의 유효성과 안정성 측면에서의 근거확보가 가장 시급한 과제이며, 이와 병행하여 전문가 회의 등을 통한 임상진료지침의 개발들이 필요하다고 생각된다. 그러나 그러한 접근을 위해서는 어느 정도의 객관화 된 실험적인 자료가 필요하다는 생각에 이 연구를 수행한다. 이 연구는 한약물 및 한약물 복합제, 즉 한약처방에 의한 임상에서의 항암 치료의 유효성 및 안전성에 관한 근거를 마련하고, 한약물을 이용한 악성종양치료의 접근모델에 대한 실마리를 얻기 위한 기초 연구로서 연구를 수행하였다.

연구대상 및 방법

연구대상은 한의약을 이용한 시험관내 실험을 시행한 악성

* 교신저자 : 고성규, 강원도 원주시 우산동 283 상지대부속한방병원 내과

· E-mail : sgko9209@snu.ac.kr, · Tel : 033-741-9208

· 접수 : 2004/09/20 · 수정 : 2004/10/26 · 채택 : 2004/11/25

종양 분야의 논문들이다. 연구방법은 Pubmed를 사용하여 검색하였고, 설정을 1995년 이후 2004년 9월 30일 현재까지 출판된 10년 동안의 논문을 중심으로 하였다. 설정에서 Cancer 분야로 정보제한을 한 후 'herb', 'herbal', 'traditional medicine' 등으로 관련 논문을 검색한 결과 총 407개의 관련 논문이 검색되었으며, 제목 등을 근거로 이 중 영어로 쓰이지 않은 논문, 동물실험, 임상연구를 제외하였고, 출판논문이 SCIE에 게재된 논문, 제목에서의 사용약재가 아시아 지역 외의 지역에서 자라나는 경우, 면역 관련 실험 등은 제외한 후, 저자의 목적에 부합되는 논문 135편을 1차로 찾았다. 1차로 검색된 135편의 논문에 대해서는 직접 초록과 초록의 내용이 부족한 경우는 가능한 원저를 찾아 직접 저자가 모두 읽으면서 수행하였으며, 최종적으로 68편의 논문이 저자의 목적에 부합되었고, 연구는 이 68편의 논문을 중심으로 분석되어졌다. 주요연구내용으로는 SCI에 등재된 국제저널에 실린 한약물을 이용한 논문의 게재 현황과 분석(게재년도 및 연구 국가제1저자분석), 활성물질, 분획제제, 단미제 및 복합제 등의 경향성 분석, 약효군 및 약효약물 분석, 약물들이 유효성을 가지는 기전, 시험관내실험에 사용된 세포주 분석, 게재된 논문 및 질 분석, 한약물의 효과기전 분석, 활성물질이 아닌 순수 한약물 및 복합제제를 이용한 연구논문에 대한 분석을 수행하였다.

연구결과

연구는 년도별, 국가별 연구경향, 실험에 사용된 한약물 및 그 추출물 분류, 사용된 한약물의 한의화적인 효능군 분류, 사용된 세포주에 의한 목표약성종양의 분류, 한약물 시험관내 실험 등재 국제학술지의 Impact Factor 및 게재 빈도, 한약물을 이용한 시험관내 실험의 한약재 항암기전 분석 등을 수행하였다.

1. 년도별, 국가별 연구경향

총 68편의 SCI에 등재된 출판된 논문을 제1저자를 위주로 하여 국가별, 그리고 년도별로 분석한 결과 1995년도에는 한편도 없던 한약관련 논문이 2004년에는 9월까지의 기간에서만도 총 15편이 검색되어 1년 기준으로 보면 20편의 논문이 실릴 것으로 추정되어 한약물에 대한 연구에 대한 관심이 국제적으로 높아지고 있음을 보여주었다. 한편 국가별에서는 역시 중국이 18편으로 가장 많았으며, 그 다음으로는 미국, 한국, 대만, 일본의 순이었다.(Table 1, Fig. 1)

2. 실험에 사용된 한약물 및 그 추출물 분류

총 68편의 논문에 사용된 한약재를 순수 한약 복합제, 단미 한약재, 분획제제 그리고 활성물질 등으로 분석한 결과 역시 활성물질이 전체 44편의 논문에서 재료로 사용되어 가장 많은 분포를 보여주었으며, 다음으로 단미한약재가 19편, 복합한약재 6편, 그리고 분획제가 5편이었다 (Table 2).

3. 사용된 한약물의 한의화적인 효능군 분류

사용된 한약물의 한의화적인 효능군 분석을 위해 한국본초

도감³⁾을 기본서적으로 하여 분석하였다. 한국본초도감의 분류는 해표약, 청열약, 사하약, 거풍습약, 방항화습약, 이수삼습약, 온리약, 이기약, 소식약, 구충약, 지혈약, 활혈거어약, 화담지해평천약, 안신약, 평간약, 개규약, 보익약, 수삽약, 용토약, 이용약, 감심진통최생명목약 등 21개 효능군으로 분류가 되어있었다. 학명 등은 한국본초도감 등 한국과 중국에서 나온 여러 권의 본초서적을 이용하여 분석하였다. 청열약이 16개의 논문에서 가장 많은 빈도로 연구가 진행되어졌고, 다음으로 거풍습약 9개, 보익약 6개, 지혈약 5개, 활혈거어약 4개, 온리약 및 이기약이 2개 씩 연구가 진행되어 졌다 (Table 3).

Table 1. Publications of the SCI papers related to in vitro study using herb or constituents from herb in cancer category from 1995 to Sep. 30, 2004.

Nation (first Author)/Year	Korea	China	Taiwan	Japan	USA	etc.	Total
95	0	0	0	0	0	0	0
96	0	0	0	1 (68)	0	0	1
97	0	1 (67)	0	0	0	0	1
98	1 (66)	0	0	0	1 (32)	0	2
99	2 (63,64)	1 (65)	1 (62)	0	1 (61)	0	5
00	0	1 (59)	1 (60)	0	0	0	2
01	2 (51,55)	1 (49)	1 (54)	1 (56)	5 (48,50, 52,57,58)	1 (53)	11
02	2 (35,37)	6 (38,39,41, 42,43,44)	2 (45,47)	1 (40)	2 (36,46)	0	13
03	2 (26,28)	3 (22,29, 30)	3 (15,23, 33)	3 (19,21, 31)	4 (17,18, 21,25,34)	2 (16,24)	18
04 (Jan.~Sep.)	2 (6,11)	5 (1,3,7,9, 14)	3 (2,10,12)	2 (5,13)	2 (4,27)	1 (18)	4
Total	11	18	11	8	16	4	68

() : No. of References

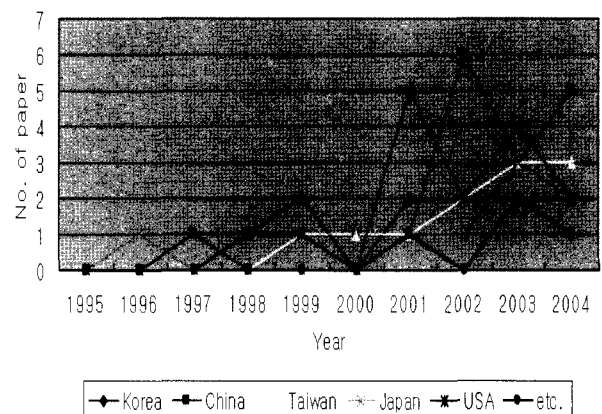


Fig. 1. Diagram of publications trends of the SCI papers related to in vitro study using herb or constituents from herb in cancer category from 1995 to Sep. 30, 2004.

Table 2. Classification by pharmaceutical preparation of used herbs for the study.

Materials	No.	Reference
Active Compound	44	1,2,3,4,5,6,7,8,11,13,15,16,18,19,20,22,24,25,26,28,29,31,34,35,41,43,44,47,48,49,50,51,53,54,55,58,59,60,62,63,64,65,67,68
Fraction	5	9,45,66,69
Single Herb Extract	19	
	(9)	Unknown 12,15,20,21,27,30,39,57,61
	(7)	water extract 10,14,17,25,33,38,56
	(1)	Ethanol extract 15
	(1)	Acetone extract 23
	(1)	Methanol extract 46
Mixture Herbs Extracts	6	
	(4)	Unknown 36,37,40,52
	(1)	Ethanol extract 32
	(1)	Methanol extract 46
Mixture Herbs Decoction	1	42

주1) Fraction제제의 경우 연구대상논문 9) Alkaloids of Tripterygium hypoglaucom Hutch (HTT), 45) atractylon and atractylonolides I II and III, 66) Petroleum ether extract of Panax ginseng root (GX-PE)로 표기되어 Fraction 제제로 분류함 주2) Mixture의 경우 32)36)52)의 경우 PC-SPEs, 37)의 경우 Palgin(八珍湯), 40)의 경우 14 poly-herbal formula extract로 표기되어있음 주3) Decoction의 경우 42) Yigan Decoction으로 표기되어 있음.

4. 사용된 세포주에 의한 목표악성종양의 분류

한약물을 이용한 세포관내 실험에 사용된 세포주의 분석은 연구자들의 목표로 하는 악성종양에 대한 연구라고 볼 수 있다. 분석결과 백혈병세포주의 경우가 가장 많은 21개의 연구논문에서 25개의 세포주가 사용되었으며, 간암세포주와 유방암세포주가 공히 10개의 논문에서 13개의 세포주, 다음으로는 전립선암세포주가 7개의 논문에서 10개의 세포주가 연구되어졌다 (Table 4).

5. 한약물 시험관내 실험 등재 국제학술지의 Impact Factor

한약물을 이용한 시험관내 실험이 게재된 논문의 인용지수와 추계는 앞으로 한의학 관련논문의 관심도를 반영한다고 볼 수 있다. 인용지수 5.0 이상의 학술지에 전체 65편의 논문 중 7편으로 10.7%를 차지하였고, 가장 많은 빈도를 차지한 지수대는 2.0대와 1.0대로 각각 23편과 24편을 차지하여 35.4%와 37.0%를 차지하였다 (Table 5).

Table 5. Impact factors of published papers

IF(Impact Factor)	No.(%)	References
Above 5.0	7(10.7)	5,16,24,25,29,57,58
4.0~4.999	1(1.5)	20
3.0~3.999	8(12.3)	3,13,30,34,36,42,48,61
2.0~2.999	23(35.4)	1,2,4,7,8,11,17,18,19,26,28,31,32,43,46,47,52,53,54,60,65,67,68
1.0~1.999	24(37.0)	6,9,10,12,14,15,22,23,27,33,35,37,38,39,40,44,45,49,55,56,59,63,64,66
Below IF 1.0	2(3.1)	21,62
Total	65(100)	

Table 4. Classification by cell lines or tissues used for research

Cancer Type	J. No.	No.	Cell Lines (References)
Bladder Ca	1	1	TSU(34)
Bram Tumor	1	1	Astrocytoma(39)
Breast Ca	10	13	MDA-MB-231(8, 7,30,39), MCF-7(11,12,17,48,61), BT474(7), SKBR3(17), MDA-MB-431(34)
Cervical Ca	2	2	HeLa(15,50)
Colon Ca	3	4	Hct-29(3), Colo205(15,47), HT-29(30)
Gastric Ca	4	6	AGS(30), MGC80-3(34,49), KATO-III(30,56), MKN45(56)
Head and Neck Ca.	1	2	SCC25(25), KB(25)
Hepatoma	10	13	HuH-7(13), PLC/PRF-5(13), Hep3B(37,38,62,68), HepG2(37,47,54), HSC(Hepatic stellate cells) (40,42), SMMC-7721(44), HA22T(62)
Leukemia	21	25	HL60(5,6,9,10,15,19,26,37,40,45,48,51,55,60,63,64,65,67), U937(11,28,65), NB4(48), ML1(65), K562(67), Jurkat cells (Acute T cell leukemia)
Lung Ca	7	8	A549(2,23,35), DMS114(5), Lewis(33), NCI-H1299(35), 95-D(41, highly metastatic human lung cancer), PLA-801 (43, NSCLC)
Melanoma	3	3	B16(1,34), MEL7(30), MEL14(30)
Ovarian Ca	1	7	A2780(17), SKOV3(17), CAOVS(17), Hey(17), HeyC2(17), HA8(17), OCC(17)
Prostate Ca	7	10	PC3(4,48), LNCaP(21,36,46,48,52,59), DU145(48,52)
Renal Ca	1	3	A498(66), Caki-1(66), CURCII (66)
Animal Cell	5	5	CHO(22,29), UV41 mutant CHO cells(29), mouse epidermal cell JB6(31), mous leukemia cell P-388(45)
etc.			MLE-10(13, mouse transformed hepatocyte-derived cell line)
Normal Cell			HSC5(8), Chang(37,60), Alexandria(37), HSG(40), MT-4 (40), HaCaT(25)
			Human microvascular dermal endothelial cell line(7)/Primary normal human epidermal keratinocyte(NI-HEK)(17)
			WI38(human normal lung fibroblast cell)(23)/HUVEC (Human umbilical vein epithical cell)(47)/HGF/HPC/HPLF
Immunology			Mutu 1 cells (bcd-6 abundant)(32)

주) 미상의 세포주 16)18)

6. 한약물 시험관내 실험 등재 국제학술지 및 개재 빈도

한약물을 주제로한 논문이 실린 국제학술지를 분류해 보면, Life Science가 8회로 가장 많은 논문이 실렸고, Planta Medica가 6회, Cancer Letters가 5회, Biochemical Pharmacology, 및 Biochemical and Biophysical Research Communication가 각각 4회였다. 인용지수가 6.482인 Journal of Biological Chemistry가 3편이 실렸으며, Internation Journal of Oncology도 3편이 실렸다 (Tabel 6).

7. 한약물을 이용한 시험관내 실험의 한약재 항암기전 분석

한약물의 효과기전을 보면, 세포사멸로의 기전이 역시 47건으로 가장 많았으며, 세포주기정지 9건, 세포독성 6건이 보고되었고, 항염증경로를 통한 항암작용을 의미하는 활성산소 및 NK-kB 관련 논문도 3편과 2편이 있었다. 그 외에 신호전달관련 논문이 2편있었으며, 한약물과 항암제 등의 병행치료가 3편, 한약과 활성물질의 비교가 3편, 복합제와 단미성분의 비교관련 논문이 1편이 있었고 근래 새로운 연구분야로 떠오르고 있는 약물 내성관련 논문도 2편이 있었다 (Table 7).

Table 3. Classification by category of herbal function in pharmacognosy of Traditional Korean Medicine or Oriental Medicine

약효군	No.	
청열약	Reference	16 1) 2), 7), 14), 17), 20), 25), 39), 41), 43), 48), 56), 57), 62), 68) 1) Betulinic acid derivatives, Pulsatilla chinensis (BUNGE) Regel. 2,68) Solamargine - Solanum incanum herb 7) Artesunate (ART) - Artemisia annua LINNE 20) berberin - Coptis japonica MAKINO (日黃蓮) and Coptis chinensis FRANCH (黃蓮) 41) acutiaporberine, abis alkaloid - isolated from the Thalictrum acutifolium BOIVIN (馬尾蓮), Thalictrum glandulissimum, Thalictrum culturatum (馬尾黃蓮) 43) acutiaproberine 57) Hwanglian 25) Scutellaria baicalensis 48) Baicalin - a major compound (6% of the total ethanol extract) from PC-SPES 39) Hemsleya amabilis DIELS 56) Anemarrhena asphodeloides BUNGE 62) Gypenoside - Gynostemma pentaphyllum (Thunb) MAKINO 9), 11), 22), 24), 28), 29), 34), 35), 58) 9, 22, 24, 28, 35, 58) 9) Alkaloids of Tripterygium hypoglaucom Hutch 22, 29) Tripterolide - Tripterygium Wilfordii Hook. f. 24, 28, 34, 35, 58) Triptolide (PG490) - Tripterygium Wilfordii Hook. f. 11) Tetradrine, isolated from Stephania tetradrae
거풍습약	Reference	9 9, 22, 24, 28, 35, 58) 雷公藤 11) 防己
보익약	Reference	6 4), 30), 38), 45), 59), 66) 4) Licochalcone A - PC-SPES composition herb licorice root (Glycyrrhiza glabata) 30) Astragal Radix - Astragalus membranaceus BUNGE 황기, Astragalus mongolicus BUNGE 몽고황기 38) Paeonia lactiflora PALL var hortensis MAKINO 45) Atractylon, atractylenoides - Atractyodes ovata 중국, Atractyodes macrocephala KOIDZ 한국 59) Ginsenoside Rg3 66) Petroleum ether extract of Panax ginseng roots
지혈약	Reference	5 5), 18), 64) 紫草 6), 51) 艾葉 5) Beta-Hydroxyisovalerylshikonin - Lithospermum radix 18, 64) Shikonin- Lithospermum erythrorhizon SIEB. et ZUCC 6) Yomogin - active compound of Artemisia asiatica 51) Eupaltin- Artemisia asiatica NAKAI(Asteraceae)
활혈거어약	Reference	4 21) 益母草 50) 鬱金 63) 丹參 65) 乳香 21) Leonurus heterophyllus Sweet (Chinese motherwort herb) (중국), Leonurus sibiricus LINNE (한국) 50) Curcumin - Curcuma aromatica, Curcuma longa, Curcuma kwangsiensis 63) Tangshenone IIA - Salvia miltiorrhiza BUNGE 65) Boswellic acid actate - Boswellia carteri BIRDW
온리약	Reference	2 26) 肉桂 60) 丁香 26) Cinnamaldehyde - Cinnamomum cassia PRESL 60) tannins - 70% acetone extracts of Eugenia jambos L
이기약	Reference	2 47) 厚朴 55) 木香 47) Magnolol - Hou Po(厚朴) - Magnolia officinalis 55) Costunolide - Saussurea lappa CLARK
사하약	Reference	1 8) 大黃 8) Emodin - rhizoma of Rheum palmatum LINNE
수삼약	Reference	1 13) 五味子 13) Schizandra chinensis BAILL
이수삼습약	Reference	1 14) 小檗 14) Water extract - Berberis paraspect
구증약	Reference	1 15) 蛇床子 15) Cnidium monnieri (L.) Cusson
해표약	Reference	1 23) 独活柴胡 23) Bulpleurum scorsonerifolium WILLD
진해거담	Reference	1 33) 蕺菜下珠 33) Phyllanthus urinaria
외래기원약	Reference	4 27) 7) St John's wort 53) Rosemary 61) Rosemary extract - Rosemarinus officinalis LABIATAE 27, 53, 61, 32, 36, 37, 42, 46, 52
복합제	Reference	6 32, 36, 46, 52) PC-SPES 37) Palgin 42) Yigan 32, 36, 46, 52) PC-SPES 37) Palgin 42) Yigan decoction

주1) 3), 10) Water extract of Phyllanthus urinaria), 12) plumbagin, active compound of Anoectochilus formosanus), 16) herb-derived phenol carnosol, phytochemical carnosol), 19) Rhein is an anthraquinone compound enriched in the rhizoma of rhubarb), 31), 40), 44) Isoverbascoside - Pedicularis striata PALL), 49) Isoliquitigenin- officiorice)는 학명 등의 불명 등으로 분류 제외함 주 2) 1) 白頭翁-미나리아재비과 활미꽃부리, 2) 龍葵-가지과 까마중지상부, 4) 甘草-Licochalcone A-a novel estrogenic flavonoid isolated from PC-SPES composition herb licorice root (Glycyrrhiza glabata), 5) 18) 64) 紫草-지치과 지치부리, 7) 厚朴-국화과 개똥속지상부, 8) 大黃-미디풀과 대황부리, 9) 22) 24) 28) 35) 58) 昆明山海棠(곤명산해당)-雷公藤(뇌공등속), 11) 防己-세모래덩굴과 낙엽덩굴나무분방기, 빙기부리, 13) 五味子-목련과 낙엽덩굴나무오미자씨, 21) 益母草-Leonurus heterophyllus Sweet (Chinese motherwort herb, 중국), Leonurus sibiricus LINNE(한국), Leonurus macranthus MAXIM(한국, 대왕익모초), 26) 肉桂-Cinnamomum loureiri NEES(중국)-북나무과 들푸른관나무속개나무껍질, 30) 黃耆-콩과 황기부리, 38) 芍藥-미나리아재비과 작약부리, 39) Hemsleya amabilis DIELS-쌍떡, 胡訥科 실담속부리, 47) Magnolol-Hou Po(厚朴), 62) 七葉膽-박과 돌외지상부.

Table 6. Frequency of the journals used for publication

Name of Journal	Impact Factor	No. of Papers/Y	References
Apoptosis	4.563	66	3)
Arch Biochem Biophys (Archives of Biochemistry and Biophysics)	2.338	390	19)
Biochem Pharmacol (Biochemical Pharmacology)	2.993	474	8)11)28)43)
Biochem Biophys Res Commun. (Biochemical and Biophysical Research Communication)	2.836	1,899	2)4)5)68)
Biol Pharm Bull. (Biological and Pharmaceutical Bulletin)	1.124	364	6)55)
Cancer Lett. (Cancer Letters)	2.614	383	7)18)26)53)60)
Cancer Res. (Cancer Research)	8.649	1289	25)
Cell Res. (Cell Research)	1.729	53	22)
Crit Care Med.			50)
Cytobios	0.486	70	62)
Eur J Cancer (European Journal of Cancer)	3.694	314	61)
Eur J Pharmacol. (European Journal of Pharmacology)	2.352	755	1)
Exp Mol Med. (Experimental Molecular Medicine)	1.373	77	35)66)
Gynecol Oncol. (Gynecologic Oncology)	2.341	412	17)
Int J Cancer (International Journal of Cancer)	4.375	645	20)
Int J Oncol. (International Journal of Oncology)	2.536	393	31)32)46)
J Altern Complement Med (Journal of Alternative and Complementary Medicine)	0.979	86	21)
J Biomed Sci. (Journal of Biomedical Science)	1.937	85	12)
J Biol Chem. (Journal of Biological Chemistry)	6.482	6,515	5)16)58)
J Cell Biochem (Journal of Cellular Biochemistry)	2.664	359	47)67)
J Ethnopharmacol. (Journal of Ethnopharmacology)	1.269	255	63)
J Gastroenterol (Journal of Gastroenterology)	1.179	191	56)
J Lipid Res. (Journal of Lipid Research)	3.893	268	13)
J Nutr. (Journal of Nutrition)	3.321	679	36)
J Pharm Pharmacol (Journal of Pharmacy and Pharmacology)	1.502	201	27)
Life Sci. (Life Sciences)	1.944	572	10)23)33)37)38)39)40)59)
Leuk Res. (Leukemia Research)	2.333	149	65)
Mol Cancer Ther. (Molecular Cancer Therapy)	3.201	148	34)
Mol Pharmacol. (Molecular Pharmacology)	5.650	330	57)
Mutat Res.			51)
Oncogene (Oncogene)	6.495	970	24)29)
Phytomedicine (Phytomedicine)	1.138	110	9)
Planta med. (Planta Medicay)	1.879	247	15)41)44)45)49)64)
Prostate (Prostate)	3.278	145	48)
Urology (Urology)	2.785	535	52)
World J Gastroenterol. (World Journal of Gastroenterology)	3.318	687	30)42)

Table 7. Anti-cancer mechanism of the of the herbs used to research

Mechanism	No.	References
Cytotoxicity	6	15,17,18,30,42,46
Cell Cycle Arrest	9	4,36,44,48,57,59,60,66,67
Apoptosis	47	1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,13,15,18,19,21,22,23,24,26,28,29,33,34,35,37,38,39,41,42,43,45,47,48,49,51,53,55,56,58,59,60,62,63,64,65,67,68
Screening of apoptotic compound	1	13
ROS	3	16,26,55
NF-kappaB	2	35,50
Anti Oxidants	1	40
Differentiation	3	44,48,65
Cellular Signal Transduction	3	31,34,54
Drug Resistance	2	2,61
Combination Therapy	3	2,37,58
Anti-angiogenesis	2	7,14
Invasion	1	8
DNA Microarray	2	12,20
Pharmacogenomics	2	12,27
한약과 활성성분의 비교	3	20,25,57
복합제와 단일성분 한약의 비교	1	46
Immunology	1	32

고찰 및 결론

최근 들어 한약물 혹은 천연물에 대한 연구자들의 관심이 증가하고 있다. 이러한 이유로는 일부의 한약물에서 항종양효과를 보이며, 이들의 항종양효과가 종양세포의 분열을 직접적으로 억제하거나 또는 암을 가진 동물의 면역기능을 증가시키는 것으로 밝혀지고 있기 때문이다. 현재 악성종양 치료를 위해 사용되고 있는 수술요법, 방사선요법, 화학요법의 기본적인 치료법과 새로운 치료법으로 연구가 진행 중인 생물학적으로 면역요법, Molecular targeted therapy 등이 시도되고 있으나 아직 종양에 대한 근본적인 해결을 못해주고 있어, 이에 대한 대안으로 항종양효과, 종양치료 부작용의 감소, 면역반응조절작용을 가진 우수한 한약물 혹은 천연물에 대한 관심이 커지고 있다.

기존의 국내한의학계의 논문은 주로 세포독성연구, 면역반응연구, 항암제부작용감소 및 이에 따른 한약물의 부작용 감소에 따른 상승작용, 항전이 효과, 방사선부작용의 감소 등의 내용이 주를 이루고 있다. 이번 연구를 통해 국내적인 연구보다는, 국제적으로 인정된 SCI급 저널에 실린 한약물 혹은 한약추출물에 대한 분자생물학적인 연구경향을 파악함으로써, 한의학계의 앞으로의 연구방향의 설정 및 임상시험 등 실제적인 환자치료에 응용할 수 있는 한약복합제제 및 치료기술의 도출을 시도해 볼 필요가 있다. 이에 대한 기반연구로서 이번 연구가 수행되어 졌다.

연구대상은 한의약을 이용한 시험관내 실험을 시행한 악성종양 분야의 논문들로 Pubmed 검색을 통해 1995년 이후 2004년 9월 30일 현재까지 10년 동안의 논문을 중심으로 하였다. 총 407개의 관련 논문 중 최종적으로 68편의 논문이 저자의 목적에 부합되어 분석을 수행하였다. 총 68편의 SCI에 등재된 출판된 논문을 제1저자를 위주로 하여 국가별, 그리고 년도별로 분석한 결과 1995년도에는 한편도 없던 한약관련 논문이 2004년에는 9월까지의 기간에서만도 총 15편이 검색되어 1년 기준으로 보면 20편의 논문이 실릴 것으로 추정되어 한약물에 대한 관심이 점진적으로 높아지고 있음을 보여주었고, 국가별로는 중국이 18편, 미국, 한국, 대만, 일본의 순으로 많았다. 한편 유럽의 경우 한약의 상품화 등에 있어서는 많은 발전이 있는 것으로 일반적으로 인식이 되고 있었으나 암 분야, 그리고 건강관련식품에서의 연구가 아닌 순수 한약재를 이용한 경우는 많지 않음이 이 연구결과를 통해 알 수 있었다.

실험에 사용된 한약물 및 그 추출물을 분류해보니 총 68편 중 역시 활성물질이 전체 44편의 논문에서 재료로 사용되어 가장 많은 분포를 보여주었으며, 다음으로 단미 한약재가 19편, 복합한약재 6편, 그리고 분획제가 5편이었다. 복합 한약재 6편의 경우 1999년도부터 2002년도까지 미국에서 주로 OTC 건강보조약품으로 주로 이용되어진 PC-SPES계통의 연구가 4편이 포함되어 있었으나, 2003년 한약물-약물상호작용과 오염 등의 문제로 현재 사용이 금지되어 있다는 점을 고려하면, 순수한약복합제제에 대한 연구결과가 국제무대에서 인정되기는 품질검사적인 측면에서 고려를 해봐야 할 사항이며, 한의학에 대한 인식과도 밀접한 관련이 있을 것 같다. 단미 한약재의 경우를 보면 최근 들어 예전보다

훨씬 많은 논문이 실린 점으로 보아 국제 논문지에서의 한약에 대한 인식이 단미 한약재까지는 아직 소수이기는 하지만 보편적으로 인식이 좋아지고 있음을 보여주고 있다.

사용된 한약물의 효능군별 분석을 보면 역시 찬 성질의 약을 가지고 소염작용을 가질 것으로 생각되는 청열약이 16개의 논문에서 가장 많은 빈도로 연구가 진행되어짐을 알 수 있다. 이러한 경향성은 신경계통의 연구나 순환기계통의 연구 등 많은 연구 분야에서도 비슷한 경향성을 가지리라 생각된다. 다음으로 거풍습약이 뇌공등 추출물에 대한 연구에 힘입어 9개로 두 번째로 많았으며, 보익약 6개, 지혈약 5개, 활혈거어약 4개, 온리약 및 이기약이 2개씩의 순으로 연구가 진행되어 졌다. 연구가 진행된 장기별 악성종양은 사용된 세포주를 통해 분석하였다. 시험관내실험의 경우 세포주를 대상으로 하며, 이 경우 실제 세포주의 선택이 연구자가 관심이 있는 목표악성종양일 가능성이 높기 때문이다. 분석결과 백혈병세포주의 경우가 가장 많은 21개의 연구논문에서 25개의 세포주가 사용되어졌으며, 간암세포주와 유방암세포주가 각각 10개의 논문에서 13개의 세포주, 다음으로는 전립선암세포주가 7개의 논문에서 10개의 세포주가 연구되어졌다. 국내논문의 경우 혈액암이 백혈병 세포주를 이용한 연구가 많았으며, 외국의 경우 주로 유방암 세포주와 전립선암세포주 등이 많아 각 나라의 악성종양발병패턴과 유사한 연구경향을 보여주고 있다. 우리나라에서 많은 위암의 경우 4개의 논문에서 6개의 세포주만이 사용되어, 외국에서의 위암의 발생률과 유병률이 낮음을 그대로 보여주고 있으며, 국내에서 한국세포주은행이 구축한 SNU 관련 세포주의 사용은 하나도 없었다.

한약물을 이용한 시험관내 실험이 게재된 논문의 인용지수와 추계는 앞으로 한의학 관련논문의 관심도를 반영한다고 볼 수 있는데, 인용지수 5.0 이상의 학술지에 전체 65편의 논문 중 7편으로 10.7%를 차지하였고, 가장 많은 빈도를 차지한 지수대는 2.0대와 1.0대로 각각 23편과 24편을 차지하여 35.4%와 37.0%를 차지하였다. 한약물을 주제로 한 논문이 실린 국제학술지를 분류해 보면, Life Science가 8회로 가장 많은 논문이 실렸고, Planta Medica가 6회, Cancer Letters가 5회, Biochemical Pharmacology, 및 Biochemical and Biophysical Research Communication가 각각 4회였다. 인용지수가 6.482인 Journal of Biological Chemistry가 3편이 실렸으며, Internation Journal of Oncology도 3편이 실렸다. 이번 연구를 통해 알 수 있는 것은 Journal of Biological Chemistry(JBC)와 같은 영향력있는 저널에도, 물론 활성물질이긴 하지만, 한약관련 물질이 실리는 점과 다양한 저널에서 한약관련 물질이 많이 실린 점으로 보아 SCI 등재 저널들의 수용범위가 점차 넓어짐을 알 수 있었고, Cancer Letters나 Planata Medica 등 한약관련논문을 주로 실은 저널들의 인용지수가 점차 높아짐을 알 수 있었다.

한약물을 이용한 시험관내 실험의 한약재 항암기전을 나타내는 효과기전을 보면, 역시 세포사멸로의 기전이 역시 47건으로 가장 많았으며, 세포주기정지 9건, 신호전달관련 논문이 2편 보고되었고, 항염증경로를 통한 항암작용을 의미하는 활성산소 및 NK-kB 관련 논문도 3편과 2편이 있어 최근 종양과 염증과의 관

련성에 대한 연구가 한분야로 떠오르고 있음을 알 수 있다. 또 한 약물과 항암제 등의 병행치료가 3편, 한약과 활성물질의 비교가 3편, 복합제와 단미성분의 비교관련 논문이 1편 등 한의학적인 사고와 특성을 비교하려는 논문도 역시 증가추세에 있음을 알 수 있었다.

이상의 결과로 볼 때, 최근 들어 한약물을 이용한 약성종양의 분자생물학적 연구가 굉장히 증가하고 있으며, 또한 한약물 관련 논문을 실어주는 저널들의 수와 질 또한 향상되고 있음을 알 수 있다. 한편으로 연구내용도 점차 첨단 분자생물학적 기법과의 결합, 최근 발전하고 있는 분야의 응용 및 순수 한의학적인 사고로의 접근을 통한 연구가 점점 증가하고 있어 분자생물학에 있어서의 한약물을 이용한 연구가 점차 활기를 띠 전망이다. 이번 연구는 결국은 한약물을 이용한 분자생물학적인 연구결과를 취합하고 분석하여 실마리를 얻음으로서 나중 약성종양치료에 있어서의 한약물의 임상시험을 통한 한의학의 유효성과 안전성을 보임에 목적을 두고 있으므로, 이런 결과를 토대로 한약물이 어떤 방향성을 가지고 약성종양에 응용하고, 어떤 한약제제가 개발되어야 하는지에 대해 도움이 됐으면 한다.

참고문헌

- Liu WK, Ho JC, Cheung FW, Liu BP, Ye WC, Che CT. Apoptotic activity of betulinic acid derivatives on murine melanoma B16 cellline. *Eur J Pharmacol.* Sep 13;498(1-3):71-8, 2004.
- Liang CH, Liu LF, Shiu LY, Huang YS, Chang LC, Kuo KW. Action of solamargine on TNFs and cisplatin-resistant human lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* Sep 24;322(3):751-8, 2004.
- Chen GG, Liang NC, Lee JF, Chan UP, Wang SH, Leung BC, Leung KL. Over-expression of Bcl-2 against Pteris semipinnata L-induced apoptosis of human colon cancer cells via a NF-kappa B-related pathway. *Apoptosis.* Sep;9(5):619-27, 2004.
- Fu Y, Hsieh TC, Guo J, Kunicki J, Lee MY, Darzynkiewicz Z, Wu JM. Licochalcone-A, a novel flavonoid isolated from licorice root (*Glycyrrhizaglabra*), causes G2 and late-G1 arrests in androgen-independent PC-3 prostatecancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* Sep 10;322(1):263-70, 2004.
- Masuda Y, Shima G, Aiuchi T, Horie M, Hori K, Nakajo S, Kajimoto S, Shibayama-Imazu T, Nakaya K. Involvement of tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 (TRAP1) in apoptosis induced by beta-hydroxyisovalerylshikonin. *J Biol Chem.* Jul 28 2004.
- Jeong SH, Koo SJ, Ha JH, Ryu SY, Park HJ, Lee KT. Induction of apoptosis by yomogin in human promyelocytic leukemic HL-60 cells. *Biol Pharm Bull.* Jul;27(7):1106-11, 2004.
- Huan-huan C, Li-Li Y, Shang-Bin L. Artesunate reduces chicken chorioallantoic membrane neovascularisation and exhibits antiangiogenic and apoptotic activity on human microvascular dermal endothelial cell. *Cancer Lett.* Aug 10;211(2):163-73, 2004.
- Huang Q, Shen HM, Ong CN. Inhibitory effect of emodin on tumor invasion through suppression of activator protein-1 and nuclear factor-kappaB. *Biochem Pharmacol.* Jul 15;68(2):361-71, 2004.
- Zhuang WJ, Fong CC, Cao J, Ao L, Leung CH, Cheung HY, Xiao PG, Fong WF, Yang MS. Involvement of NF-kappaB and c-myc signaling pathways in the apoptosis of HL-60 cells induced by alkaloids of *Tripterygium hypoglaucom* (levl.) Hutch. *Phytomedicine.* 11(4):295-302, 2004.
- Huang ST, Yang RC, Chen MY, Pang JH. *Phyllanthus urinaria* induces the Fas receptor/ligand expression and ceramide-mediated apoptosis in HL-60 cells. *Life Sci.* Jun 4;75(3):339-51, 2004.
- Jang BC, Lim KJ, Paik JH, Cho JW, Baek WK, Suh MH, Park JB, Kwon TK, Park JW, Kim SP, Shin DH, Song DK, Bae JH, Mun KC, Suh SI. Tetrandrine-induced apoptosis is mediated by activation of caspases and PKC-delta in U937 cells. *Biochem Pharmacol.* May 15;67(10):1819-29, 2004.
- Yang NS, Shyur LF, Chen CH, Wang SY, Tzeng CM. Medicinal herb extract and a single-compound drug confer similar complex pharmacogenomic activities in mcf-7 cells. *J Biomed Sci.* May-Jun;11(3):418-22, 2004.
- Shidoji Y, Ogawa H. Natural occurrence of cancer-preventive geranylgeranoic acid in medicinal herbs. *J Lipid Res.* 2004 Jun;45(6):1092-103. Epub Apr 01 2004.
- Wang S, Zheng Z, Weng Y, Yu Y, Zhang D, Fan W, Dai R, Hu Z. Angiogenesis and anti-angiogenesis activity of Chinese medicinal herbal extracts. *Life Sci.* Apr 2;74(20):2467-78, 2004.
- Yang LL, Wang MC, Chen LG, Wang CC. Cytotoxic activity of coumarins from the fruits of *Cnidium monnieri* on leukemia cell lines. *Planta Med.* Dec;69(12):1091-5, 2003.
- Martin D, Rojo AI, Salinas M, Diaz R, Gallardo G, Alam J, De Galarreta CM, Cuadrado A. Regulation of heme oxygenase-1 expression through the phosphatidylinositol3-kinase/Akt pathway and the Nrf2 transcription factor in response to the antioxidant phytochemical carnosol. *J Biol Chem.* 2004 Mar 5;279(10):8919-29. Epub Dec 19 2003.
- Powell CB, Fung P, Jackson J, Dall'Era J, Lewkowicz D, Cohen I, Smith-McCune K. Aqueous extract of *herba Scutellaria barbatae*, a Chinese herb used for ovarian cancer,

- induces apoptosis of ovarian cancer cell lines. *Gynecol Oncol.* Nov;91(2):332-40, 2003.
18. Singh F, Gao D, Lebowitz MG, Wei H. Shikonin modulates cell proliferation by inhibiting epidermal growth factor receptor signaling in human epidermoid carcinoma cells. *Cancer Lett.* Oct 28;200(2):115-21, 2003.
 19. Lin S, Fujii M, Hou DX. Rhein induces apoptosis in HL-60 cells via reactive oxygen species-independent mitochondrial death pathway. *Arch Biochem Biophys.* Oct 15;418(2):99-107, 2003.
 20. Iizuka N, Oka M, Yamamoto K, Tangoku A, Miyamoto K, Miyamoto T, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K. Identification of common or distinct genes related to antitumor activities of a medicinal herb and its major component by oligonucleotide microarray. *Int J Cancer.* Nov 20;107(4):666-72, 2003.
 21. Chinwala MG, Gao M, Dai J, Shao J. In vitro anticancer activities of *Leonurus heterophyllum* sweet (Chinese motherwort herb). *J Altern Complement Med.* Aug;9(4):511-8, 2003.
 22. Ren Y, Xiong L, Wu JR. Induction of mitochondrion-mediated apoptosis of CHO cells by triptolide. *Cell Res.* Aug;13(4):295-300, 2003.
 23. Cheng YL, Chang WL, Lee SC, Liu YG, Lin HC, Chen CJ, Yen CY, Yu DS, Lin SZ, Harn HJ. Acetone extract of *Bupleurum scorzonerifolium* inhibits proliferation of A549 human lung cancer cells via inducing apoptosis and suppressing telomerase activity. *Life Sci.* Sep 19;73(18):2383-94, 2003.
 24. Frese S, Pirnia F, Miescher D, Krajewski S, Borner MM, Reed JC, Schmid RA. PG490-mediated sensitization of lung cancer cells to Apo2L/TRAIL-induced apoptosis requires activation of ERK2. *Oncogene.* Aug 21;22(35):5427-35, 2003.
 25. Zhang DY, Wu J, Ye F, Xue L, Jiang S, Yi J, Zhang W, Wei H, Sung M, Wang W, Li X. Inhibition of cancer cell proliferation and prostaglandin E2 synthesis by *Scutellaria baicalensis*. *Cancer Res.* Jul 15;63(14):4037-43, 2003.
 26. Ka H, Park HJ, Jung HJ, Choi JW, Cho KS, Ha J, Lee KT. Cinnamaldehyde induces apoptosis by ROS-mediated mitochondrial permeability transition in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Cancer Lett.* Jul 10;196(2):143-52, 2003.
 27. Wang EJ, Barecki-Roach M, Johnson WW. Quantitative characterization of direct P-glycoprotein inhibition by St John's wort constituents hypericin and hyperforin. *J Pharm Pharmacol.* Jan;56(1):123-8, 2004.
 28. Choi YJ, Kim TG, Kim YH, Lee SH, Kwon YK, Suh SI, Park JW, Kwon TK. Immunosuppressant PG490 (triptolide) induces apoptosis through the activation of caspase-3 and down-regulation of XIAP in U937 cells. *Biochem Pharmacol.* Jul 15;66(2):273-80, 2003.
 29. Jiang MR, Li YC, Yang Y, Wu JR. c-Myc degradation induced by DNA damage results in apoptosis of CHO cells. *Oncogene.* May 22;22(21):3252-9, 2003.
 30. Lin J, Dong HF, Oppenheim JJ, Howard OM. Effects of astragalus radix on the growth of different cancer cell lines. *World J Gastroenterol.* Apr;9(4):670-3, 2003.
 31. Lin S, Li JJ, Fujii M, Hou DX. Rhein inhibits TPA-induced activator protein-1 activation and cell transformation by blocking the JNK-dependent pathway. *Int J Oncol.* Apr;22(4):829-33, 2003.
 32. Hsieh TC, Ng C, Chang CC, Chen SS, Mittleman A, Wu JM. Induction of apoptosis and down-regulation of bcl-2 in mutant I cells treated with ethanolic extracts of the Chinese herbal supplement PC-SPES. *Int J Oncol.* Dec;13(6):1199-202, 1998.
 33. Huang ST, Yang RC, Yang LJ, Lee PN, Pang JH. *Phyllanthus urinaria* triggers the apoptosis and Bcl-2 down-regulation in Lewis lung carcinoma cells. *Life Sci.* Feb 28;72(15):1705-16, 2003.
 34. Yang S, Chen J, Guo Z, Xu XM, Wang L, Pei XF, Yang J, Underhill CB, Zhang L. Triptolide inhibits the growth and metastasis of solid tumors. *Mol Cancer Ther.* Jan;2(1):65-72, 2003.
 35. Lee KY, Park JS, Jee YK, Rosen GD. Triptolide sensitizes lung cancer cells to TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by inhibition of NF-kappaB activation. *Exp Mol Med.* Dec 31;34(6):462-8, 2002.
 36. Hsieh TC, Lu X, Chea J, Wu JM. Prevention and management of prostate cancer using PC-SPES: a scientific perspective. *J Nutr.* Nov;132(11 Suppl):3513S-3517S, 2002.
 37. Lim YS, So HS, Kim MS, Moon G, Won JH, Baek SW, Moon SR, Yang SH, Kim BJ, Ko CB, Park R. Palgins sensitizes the adriamycin-induced apoptosis via the enhancement of Fas/Fas ligand expression. *Life Sci.* Oct 4;71(20):2391-401, 2002.
 38. Lee SM, Li ML, Tse YC, Leung SC, Lee MM, Tsui SK, Fung KP, Lee CY, Waye MM. *Paeoniae Radix*, a Chinese herbal extract, inhibits hepatoma cell growth by inducing apoptosis in a p53 independent pathway. *Life Sci.* Sep 27;71(19):2267-77, 2002.
 39. Wu J, Wu Y, Yang BB. Anticancer activity of *Hemsleya amabilis* extract. *Life Sci.* Sep 20;71(18):2161-70, 2002.
 40. Miyamoto M, Sakagami H, Minagawa K, Kikuchi H,

- Nishikawa H, Satoh K, Komatsu N, Fujimaki M, Nakashima H, Gupta M, Sarma DN, Mitra SK. Tumor-specificity and radical scavenging activity of polyherbal formula. *Anticancer Res.* Mar-Apr;22(2B):1217-23, 2002.
41. Chen Q, Peng W, Qi S, Xu A. Apoptosis of human highly metastatic lung cancer cell line 95-D induced by acutiaporberine, a novel bisalkaloid derived from *Thalictrum acutifolium*. *Planta Med.* Jun;68(6):550-3, 2002.
42. Yao XX, Tang YW, Yao DM, Xiu HM. Effects of Yigan Decoction on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol.* Jun;8(3):511-4, 2002.
43. Chen Q, Peng W, Xu A. Apoptosis of a human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line, PLA-801, induced by acutiaporberine, a novel bisalkaloid derived from *Thalictrum acutifolium* (Hand.-Mazz.) Boivin. *Biochem Pharmacol.* Apr 15;63(8):1389-96, 2002.
44. Rui-Chuan C, Jin-Hua S, Gao-Liang O, Ke-Xia C, Jin-Quan L, Xiao-Guang X. Induction of differentiation in human hepatocarcinoma cells by isoverbascoside. *Planta Med.* Apr;68(4):370-2, 2002.
45. Wang CC, Chen LG, Yang LL. Cytotoxic activity of sesquiterpenoids from *Atractylodes ovata* on leukemia cell lines. *Planta Med.* Mar;68(3):204-8, 2002.
88. Yun TK. Panax ginseng--a non-organ-specific cancer preventive? *Lancet Oncol.* Jan;2(1):49-55. Review. PMID: 11905620 [PubMed - indexed for MEDLINE] 2001.
46. Hsieh TC, Wu JM. Mechanism of action of herbal supplement PC-SPES: elucidation of effects of individual herbs of PC-SPES on proliferation and prostate specific gene expression in androgen-dependent LNCaP cells. *Int J Oncol.* Mar;20(3):583-8, 2002.
47. Lin SY, Liu JD, Chang HC, Yeh SD, Lin CH, Lee WS. Magnolol suppresses proliferation of cultured human colon and liver cancer cells by inhibiting DNA synthesis and activating apoptosis. *J Cell Biochem.* 84(3):532-44, 2002.
48. Ikezoe T, Chen SS, Heber D, Taguchi H, Koeffler HP. Baicalin is a major component of PC-SPES which inhibits the proliferation of human cancer cells via apoptosis and cell cycle arrest. *Prostate.* Dec 1;49(4):285-92, 2001.
49. Ma J, Fu NY, Pang DB, Wu WY, Xu AL. Apoptosis induced by isoliquiritigenin in human gastric cancer MGC-803 cells. *Planta Med.* Nov;67(8):754-7, 2001.
50. Dunsmore KE, Chen PG, Wong HR. Curcumin, a medicinal herbal compound capable of inducing the heat shock response. *Crit Care Med.* Nov;29(11):2199-204, 2001.
51. Seo HJ, Surh YJ. Eupatilin, a pharmacologically active flavone derived from *Artemisia* plants, induces apoptosis in human promyelocytic leukemia cells. *Mutat Res.* Sep 20;496(1-2):191-8, 2001.
52. Chenn S. In vitro mechanism of PC SPES. *Urology.* Aug;58(2 Suppl 1):28-35; discussion 38 2001.
53. Dorrie J, Sapala K, Zunino SJ. Carnosol-induced apoptosis and downregulation of Bcl-2 in B-lineage leukemia cells. *Cancer Lett.* Sep 10;170(1):33-9, 2001.
54. Wu WS, Hsu HY. Involvement of p-15(INK4b) and p-16(INK4a) gene expression in saikosaponin and TPA-induced growth inhibition of HepG2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* Jul 13;285(2):183-7, 2001.
55. Lee MG, Lee KT, Chi SG, Park JH. Costunolide induces apoptosis by ROS-mediated mitochondrial permeability transition and cytochrome C release. *Biol Pharm Bull.* Mar;24(3):303-6, 2001.
56. Takeda Y, Togashi H, Matsuo T, Shinzawa H, Takeda Y, Takahashi T. Growth inhibition and apoptosis of gastric cancer cell lines by *Anemarrhena asphodeloides* Bunge. *J Gastroenterol.* Feb;36(2):79-90, 2001.
57. Li XK, Motwani M, Tong W, Bornmann W, Schwartz GK. Huanglian, a Chinese herbal extract, inhibits cell growth by suppressing the expression of cyclin B1 and inhibiting CDC2 kinase activity in human cancer cells. *Mol Pharmacol.* Dec;58(6):1287-93, 2000.
58. Porterfield H. UsToo PC-SPES surveys: review of studies and update of previous survey results. *Mol Urol.* Fall;4(3):289-91; discussion 293 2000.
59. Kurashige S, Akuzawa Y, Endo F. Effects of astragalus radix extract on carcinogenesis, cytokine production, and cytotoxicity in mice treated with a carcinogen, N-butyl-N'-butanol nitrosoamine. *Cancer Invest.* 17(1):30-5, 1999.
60. Yang LL, Lee CY, Yen KY. Induction of apoptosis by hydrolyzable tannins from *Eugenia jambos* L. on human leukemia cells. *Cancer Lett.* Aug 31;157(1):65-75, 2000.
61. Plouzek CA, Ciolino HP, Clarke R, Yeh GC. Inhibition of P-glycoprotein activity and reversal of multidrug resistance in vitro by rosemary extract. *Eur J Cancer.* Oct;35(10):1541-5, 1999.
62. Chen JC, Chung JG, Chen LD. Gypenoside induces apoptosis in human Hep3B and HA22T tumour cells. *Cytobios.* 100(393):37-48, 1999.
63. Yoon Y, Kim YO, Jeon WK, Park HJ, Sung HJ. Tanshinone IIA isolated from *Salvia miltiorrhiza* BUNGE induced apoptosis in HL60 human promyelocytic leukemia cell line. *J Ethnopharmacol.* Dec 15;68(1-3):121-7, 1999.
64. Yoon Y, Kim YO, Lim NY, Jeon WK, Sung HJ. Shikonin, an ingredient of *Lithospermum erythrorhizon* induced apoptosis in HL60 human promyelocytic leukemia cell line. *Planta Med.* Aug;65(6):532-5, 1999.

65. Jing Y, Nakajo S, Xia L, Nakaya K, Fang Q, Waxman S, Han R. Boswellic acid acetate induces differentiation and apoptosis in leukemia celllines. *Leuk Res.* Jan;23(1):43-50 1999.
66. Sohn J, Lee CH, Chung DJ, Park SH, Kim I, Hwang WI. Effect of petroleum ether extract of Panax ginseng roots on proliferation and cell cycle progression of human renal cell carcinoma cells. *Exp Mol Med.* Mar 31;30(1):47-51 1998.
67. Zheng S, Yang H, Zhang S, Wang X, Yu L, Lu J, Li J. Initial study on naturally occurring products from traditional Chinese herbs and vegetables for chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl.* 27:106-12 1997.
68. Hsu SH, Tsai TR, Lin CN, Yen MH, Kuo KW. Solamargine purified from Solanum incanum Chinese herb triggers gene expression of human TNFR I which may lead to cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* Dec 4;229(1):1-5 1996.
69. 통계청. 2003년 사망원인 통계결과. 2004.
70. 국민건강보험공단. 2003년 건강보험 통계연보 -질병현황. 2004.
71. 안덕균. 한국본초도감, 교학사, 1998.