

한약의 독물동태학적 특성

박영철 · 신헌태¹⁾ · 이선동^{2)*}

대구가톨릭대학교 GLP 센터

¹⁾동신대학교 한의과대학 예방의학교실

²⁾상지대학교 한의과대학 예방의학교실

The Toxicokinetic Characteristics of Korean Traditional Medicines

Yeong-Chul Park, Heon-Tae Shin¹⁾ & Sundong Lee^{2)*}

GLP Center, Catholic University of Daegu

¹⁾Dept. of Preventive Medicine, Dongshin University, College of Oriental Medicine

²⁾Dept. of Preventive medicine, School of Oriental Medicine, Sangji University

Abstract

Toxicokinetics of Korean Traditional Medicines(TKM) is the description of what rate TKM will enter the body and what happens to it once it is in the body in terms of toxicology. However, it is not easy to understand TKM toxicokinetics because of various factors such as a mixture of 2-30 kinds of herbal materials containing thousands of chemicals, and complex chemical properties. For these reasons, little is known about toxicokinetics of TKM. This study was aimed to characterize and review the absorption, distribution and metabolism of korean traditional medicines in a view of toxicokinetics. For this aim, some of korean traditional medicines were reviewed on a basis of drug-drug interaction, biotransformation and intestinal metabolisms by bacteria. As the factors affecting mainly on toxicokinetics of TKM, individual herbal material's degree of lipophilicity and metabolic rate, and decoction components according to different kinds of herbal materials were considered. Other factors such as intestinal pH and bacterial activity for metabolism affecting on TKM toxicokinetics, especially in small intestine. It would be a better way for improving the adverse or poor effects caused by TCM if the factors affecting on toxicokinetics of TKM is considered.

Key words : Korean traditional medicines, toxicokinetics, intestinal metabolism, biotransformation.

· 접수: 2011년 7월 26일 · 수정접수: 2011년 8월 11일 · 채택: 2011년 8월 16일

* 교신저자: 이선동, 강원도 원주시 상지대길 83, 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

전화: 82-33-730-0665 팩스: 82-33-738-7825 전자우편: sdlee@sangji.ac.kr

I. 서론

양약과 마찬가지로 한약 탕제도 경구로 흡수되어 체외 배출의 과정을 거치게 된다. 그러나 단일성분의 양약과는 다르게 한약 탕제는 여러 한약재가 혼합되어 복용하기 때문에 양약과는 다른 동태학적 고려가 필요하다.¹⁾ 대부분의 양약이 일반인 또는 환자에게 동태학적 측면의 연구 결과를 바탕으로 투약이 이루지는 반면에 한약의 경우에는 최소유효용량과 부작용을 유발하지 않는 최소독성용량에 대한 정보는 고대 서적과 임상적인 경험에 의존한다. 아직까지 한약에 대한 동태학적 연구는 아주 미미한 실정 이지만 최근 한약의 탕제를 비롯하여 성분 에 대한 동태학적 연구가 다소 이루어지고 있다. 이는 한약 탕제의 동태학적 이해를 통해 한약 의 안전성을 높인다는 측면에서 바람직하며 또 한 한약의 독물동태학(toxicokinetics) 특성에 대 한 이해를 기초로 한다.

독물동태학은 독성물질의 독성을 유발하는 농도 및 무해농도를 이용하여 체내 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism) 그리고 체외 배출(excretion)의 과정에서 물질의 변화와 시간에 따른 물질의 체내 이동(time-dependent movement)에 대한 특성을 밝히는 분야이다.^{2,3)} 또한 독물동태학은 다루는 4개의 분야의 첫 글자를 조합하여 ADME라고 불리 기도 하는데 독성물질의 흡수부터 배출까지 전 반적 과정에 대한 이해를 통해 체내 지속성을 비롯하여 농도 등에 대한 독성정보를 얻게 되는 중요한 분야이다. 그러나 단일물질로 구성 된 양약과는 다르게 한약은 여러 약재와 여러 성분으로 구성되어 있어 한약의 독물동태학에 대한 평가가 쉽지 않다. 또한 전형적인 독물동 태학 방법으로는 유효성분의 확인에 대한 어려 움으로 인하여 한약의 특성을 파악하는데 어려

움 역시 존재한다. 일반적으로 한약의 독물동 태학적 측면은 흡수를 위한 한약의 화학적 특 성, 장내대사, 한약성분의 생체전환 그리고 양 약-한약 상호작용이 고려된다.

따라서 본 논문에서는 한약의 ADME와 관 련된 다양한 요인과 연관하여 독물동태학적 측면의 이해와 더불어 한약 처방에 있어서 고 려해야할 요소를 다양한 분석을 통해 제시하 고자 하였다.

II. 본론

1. 한약흡수의 특성

1) 한약의 지질층으로 흡수

한약과 같은 유기성 외인성 물질이 체내 유 입부터 효능 또는 독성을 유발하는 표적기관에 도달하기 위해서 혈액을 통해 여러 세포막을 통과하여야 한다.²⁾ 특히 경구를 통한 한약은 영 양물질들의 흡수기전과 유사하게 소장 을 통해 체내로 흡수된다. 소장 내에는 융털과 상피세 포의 수많은 미소돌기가 있어 흡수 표면적이 넓혀지기 때문에 더 많은 양의 흡수가 가능하 다. 결국 생체는 기본단위인 세포로 구성되어 있 기 때문에 영양물질이든 외인성물질(xenobiotics) 이든 세포막을 통과해야 한다. 따라서 세포막 에 대한 이해는 물질의 체내 흡수에서 중요하 다. 세포나 세포소기관의 막은 단백질을 함유 하고 있는 인지질 이중층이다. 특히 막을 구성 하는 지질은 여러 종류가 있지만 인지질과 콜레스테롤 등이 주종을 이루며 적은 양의 스펅 고지질(sphingolipid)이 있다. 외인성물질이 막 을 통과하는데 중요한 막의 성분은 인지질분자 이며 이들은 인산염으로 된 머리와 지질로 된 꼬리로 구성되어 있다. 인산염 머리는 극성을 띠며 친수성이며 반면에 지질 꼬리는 친지질성

이다. 세포막에 내재된 단백질 역시 막을 관통하는 채널 또는 운반체를 형성하여 물질이동의 통로가 된다. 세포막 구조를 통한 물질이동 기전은 수동확산, 선택적 수송, 능동수송, 여과 등이 있다. 생물은 진화과정을 통해 생명유지를 위해 필요한 영양물질을 빠르고 효율적으로 흡수하기 위해 단백질로 구성된 운반체를 가지고 있다. 이러한 운반체에 의한 물질이동을 운반체-매개성 수송이라고 하는데 선택적 수송과 능동수송으로 구분된다.⁴⁾ 선택적 수송은 막내외의 농도구배에 의한 운반체를 통한 확산이다. 즉 농도가 낮은 곳으로 물질이 운반체를 통한 이동이다. 능동수송은 운반체를 통한 물질이동에 있어서 에너지가 소모되기 때문에 농도구배에 영향을 받지 않고 막의 운반체를 통과하는 기전이다. 반면에 수동확산은 막을 중심으로 농도구배 즉 농도가 높은 곳에서 낮은 곳으로 이동하는 방법을 의미한다.

영양물질이 막의 운반체에 의해 이동하는 것과는 다르게 한약을 비롯한 대부분의 외인성물질은 생명체의 항상성을 유지하기 위해 반드시 필요한 물질이 아니기 때문에 막의 운반체를 통해 이동되지 않는다. 따라서 한약은 많은 부분을 차지하는 막의 지질부분을 통해 이동하는 단순확산에 의존한다. 그러나 한약의 단순확산에 의한 소장에서의 통과는 친지질성 한약과 친수성 한약으로 구분되어 설명된다. 친지질성 한약은 소장 세포막의 지질 이중층을 통과하여 체내로 들어온다. 이러한 친지질성 한약의 흡수에 있어서 가장 중요한 요인은 막의 주요 구성성분인 지질과의 친화성이다. 지질막을 통과하는 한약은 지질용해도가 높고 비이온화 형태의 이온화 강도가 낮은 특성을 가지고 있다. 지질용해도는 유지-물 분배계수(oil/water partition coefficient)로 계산되는데 물과 지질의 혼합 시 지질영역(lipid phase)과 수상영역(aqueous phase)에 분배되는 물질 농도의 비율을 말한다. 한약의 분배계수가 높으면 막을 통과 또는 체내 축

적될 수 있는 가능성이 크다는 것을 의미한다. 한약의 이온화 정도는 산의 해리상수에 음성로그를 취한 pK_a 로 나타내는데 물질의 pK_a 와 통과하는 막 주변의 pH에 따라 달라진다. 또한 물질의 이온화 강도는 일반적으로 Handerson-Hasselbach 공식을 통해 확인할 수 있는데 주변의 pH와 물질의 pK_a 가 같으면 절반은 이온화 형태이며 절반은 비이온화 형태를 의미한다. 주변 pH가 물질 pK_a 보다 높으면 높을수록 물질은 양성자를 상실하게 되어 이온화가 촉진된다.^{5, 6)}

친수성 한약은 막의 구멍 또는 물의 이동 채널을 통해 이동하는 여과기전에 의존하여 세포막을 통과한다. 여과에서는 물질의 크기와 친수성이 외인성물질의 막 통과를 결정하는 중요한 요인이다. 또한 여과기전에서는 농도구배보다 막내외의 수압력 차이 역시 중요한 요인으로 작용한다. 여과를 통한 물질 이동은 분자량이 100 이하의 물질이 적합하기 때문에 이보다 훨씬 큰 한약 성분은 여과를 통해 체내 흡수가 되지 않는다. 그러나 친수성 한약은 거의 체내 흡수가 어렵고 또한 체내에 유입이 되더라도 여러 세포막을 통과하여 표적기관 및 세포에 도달하기 어렵다.

2) 제산제와 한약의 흡수 저해

제산제인 cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine, omeprazole과 lansprazole 등의 약물은 소장의 pH 변화와 이에 의한 한약의 이온화를 유도하여 흡수를 감소시킬 수 있는 주요 약약이다.^{7, 8)} 또한 장의 환경을 역동적으로 유도하는 위장관 운동 역시 한약의 흡수에 영향을 준다. 특히 장의 운동을 증가시키는 metoclopramide과 propulsid는 장내에 있는 물질의 배출 속도를 증가시켜 한약의 흡수를 감소시킬 수 있다. 일반적으로 이들 약물을 복용한 후 한약을 복용할 경우에는 정상적인 pH와 운동

성을 가진 장내환경으로 전환에 필요한 시간인 2시간이 지난 후가 바람직하다.

3) 단일 또는 혼합탕제인 한약의 흡수

일반적으로 한약은 여러 종류의 한약재를 혼합하여 탕제로 복용하게 된다. 이들 한약들은 혼합되는 종류에 따라 흡수에 있어서 상호 영향을 준다. Fig. 1은 세균에 의한 유행성감기와 폐렴성호흡기 감염에 대한 처방인 쌍황연구복액(Shuang - Huang - Lian, SHL)탕제의 장관류(intestinal perfusion)를 통해 랫드에서 흡수 양상을 나타낸 것이다.⁹⁾ 장관류란 일정한 속도로 투여약물을 장을 통해 인위적으로 투여하는 것을 의미하기 때문에 실제 인체의 상황과는 차이가 있다. SHL은 금은화(*Lonicerae japonicae* flos, LJF), 황금(*Scutellariae radix*, SR)과 연교(*Forsythiae fructus*, FF)로 구성된다. Forsythoside A는 FF에만 존재하며 또한 SHL의 효능에 있어서 중요한 유효성분이다. Forsythoside A의 동일한 양을 SHL, FF+SR, FF+LJF 그리고 FF에 인위적으로 혼합한 후 랫드의 소장을 통해 흡수되는 양을 측정하였다. Fig. 1에서처럼 각 탕제에 동일한 함량의

forsythoid A에도 불구하고 FF와 비교하여 SHL, FF+SR, FF+LJF의 탕제투여군에서 유의하게 흡수가 감소되는 것을 확인할 수 있다. 이는 단일종류의 탕제의 유효성분의 흡수가 다른 탕제의 혼합을 통해 감소되는 것으로 추정할 수 있다는 것을 의미한다. 그러나 탕제의 혼합에 따라 흡수 양상과는 다르게 일단 흡수되면 혈액에서의 forsythoid A 농도는 SHL를 비롯하여 FF+SR와 FF+LJF의 혼합탕제일수록 FF의 단일탕제보다 생체이용률이 높은 것을 알 수 있다. Table 1은 SHL, FF+SR, FF+LJF 그리고 FF에 대한 약물동태학적 지표를 나타낸 것이다. C_{max} (the maximum plasma concentration of the drug)는 혈장최고농도, T_{max} (the time after administration of a drug when the maximum plasma concentration is reached)는 C_{max} 에 도달하는 시간, $T_{1/2}$ (half-life)는 혈장에서의 흡수된 량의 50%가 감소되는 반감기, AUC(Area Under the Concentration-time curve)는 혈중 농도-시간반응곡선하면적, CL(body clearance, 생체청소율)은 체중 및 시간당 체외로 빠져나가는 용량을 나타낸다. 일반적으로 AUC는 'AUC = 투여용량/생체청소율'로 계산된다. 이 공식의 역을 통한 생체청소율을 계산하기 위해서는 시

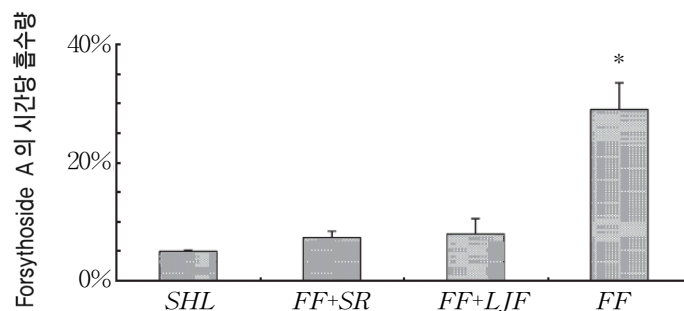


Fig. 1. Intestinal absorption of forsythoside A in different compositions of Shuang - Huang - Lian in situ intestinal perfusion.

SHL: LJF+SR+FF, LJF: *Lonicerae japonicae* flos, SR: *Scutellariae radix*, FF: *Forsythiae fructus*, FF. *: $p=0.05$ (Adapted from Zhou).

Table 1. Toxicokinetic parameters of the total forsythoside A in rat plasma after oral administration of four formulas

| Parameters | SHL | FF+LJF | FF+SR | FF |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|
| $C_{max}(ng\ mL^{-1})$ | 30.559±4.403 | 15.97±2.033 | 24.339±3.393 | 9.830±3.113 |
| $T_{max}(min)$ | 72±16 | 42±11 | 47±19 | 48±23 |
| $T_{1/2}(min)$ | 602.198±129.311 | 583.043±236.826 | 499.932±6.631 | 199.063±1.897 |
| $AUC_{0-1440}(ug\ min\ mL^{-1})$ | 6.879±1.86 | 3.678±0.406 | 3.758±0.041 | 1.210±0.087 |
| $AUC_{0-∞}(ug\ min\ mL^{-1})$ | 7.705±2.396 | 5.780±2.114 | 4.351±0.034 | 1.219±0.087 |
| $CL(L\ min^{-1}\ kg^{-1})$ | 0.562±0.013 | 1.112±0.318 | 1.149±0.009 | 4.118±0.306 |

(Adapted from Zhou)

간 0에서 무한대까지의 AUC를 사용해야 한다. 본장에서는 지표로 AUC_{0-1440} 인 투여 후 1440분까지 시간에 대한 농도곡선의 면적과 $AUC_{0-∞}$ 인 투여 후 무한시간에 대한 농도곡선의 면적 등으로 나타났다. 지표 중 CL을 제외한 C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ 그리고 C_{max} 의 지표에서 SHL, FF+SR, FF+LJF의 혼합탕제가 FF 단일탕제보다 높은 것이 확인되었다. 반면에 CL에서는 혼합탕제보다 단일탕제가 높은 것을 알 수 있다. 이는 혼합탕제를 통해 흡수된 forsythoid A가 단일탕

제를 통해 흡수된 것보다 생체 내에서 잔류시간이 길다는 것을 의미한다. 또한 혼합탕제에서 forsythoid A가 단일탕제에서보다 생체이용률이 높다는 것을 의미한다.

Fig. 2는 동일한 양의 forsythoid A가 포함된 SHL, FF+SR, FF+LJF 그리고 FF의 여러탕제 소장을 통해 투여한 후 시간에 따른 혈장에서의 forsythoid A 농도를 나타낸 것이다. 혼합탕제일수록 혈장에서 forsythoid A의 최고농도점이 단일탕제보다 지연되어 나타난다. 또

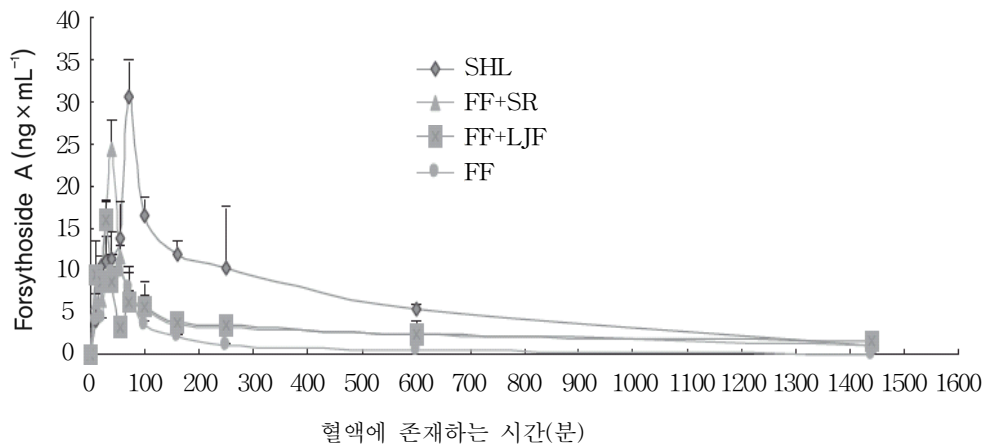


Fig. 2. Mean concentration - time curves of forsythoside A in rat Plasma after oral administration of the four formulas.

SHL: LJF+SR+FF, LJF: Lonicerae japonicae flos, SR: Scutellariae radix, FF: Forsythiae fructus, FF. (Adapted from Zhou).

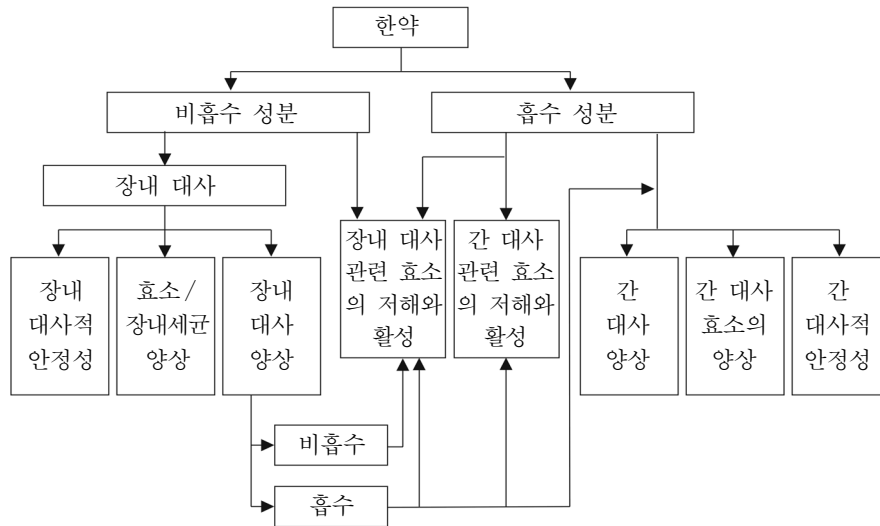
한 Fig. 3을 통해 대부분의 탕제는 소장을 통해 1시간 이내에 혈장 최고농도점에 도달하고 1~3 시간 이내에 $T_{1/2}$ 가 발생하며 24시간 이내 대부분 대사되어 배출되는 것으로 추정할 수 있다.

이와 같이 한약의 탕제는 소장을 통해 흡수 되는데 탕제의 흡수는 탕제를 구성하는 한약의 수에 영향을 받는다. 단일 한약재의 탕제보다 여러 한약재가 혼합된 탕제일수록 상호 흡수에 영향을 준다. 일반적으로 한약 탕제의 소장을 통한 흡수 특성은 혼합탕제일 경우에는 서로 간의 유효성분의 흡수가 감소되는 반면에 유효성분의 생체이용률은 증가된다. 유효성분의 흡수가 감소되는 이유는 서로 혼합된 한약재의 다양한 성분에 의한 소장에서의 흡수 저해에 기인하는 것으로 추정된다.¹⁰⁾ 유효성분의 생체이용률 증가는 단일탕제에서보다 혼합탕제에서 생체전환 또는 대사되는 성분이 더 다양하고 많은 것에 기인하는 것으로 추정된다. 일반적으로 체외배출을 위해서 한약재의 주요성분은 생체전환을 통해 친지질성에서 친수성으로 전

환되어야 한다. 그러나 혼합탕제에서의 다양한 성분이 유효성분과의 경쟁적 생체전환을 통해 유효성분의 친수성으로의 전환을 지연시킨다. 따라서 혼합탕제에서의 다양한 성분에 의한 유효성분의 생체전환에 있어서의 지연이 혼합탕제의 생체이용률을 증가시키는 원인으로 추정 된다.

4) 한약과 양약의 흡수 저해

소화와 진정효과에 이용되는 생강은 gingerols (zingenone, zingerol)과 gingerols로부터 유래하는 shogaols, 그리고 휘발성 오일에 함유되어 있는 alkanes, paradols, diterpenoids, diaryl-heptanoids과 monoterpenoids 등의 성분이 함유되어 있다.¹¹⁾ 일반적으로 생강은 콜린신경계 수용체의 작용제와 칼슘의 길항작용을 통해 항경련효과를 유도한다.¹²⁾ 그러나 생강은 장의 연동성 수축작용과 음식물의 분쇄작용을 유도하는 ‘공동수축성’ 효과를 증가시킨다.¹²⁾ 이러한



(Adapted from Young)

Fig. 3. The ADME characterization of Korean traditional medicine

장의 운동성에 대한 영향과 변화는 장에서의 약물의 배출을 촉진시키며 특히 지연성-방출 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있다. 은행나무의 잎추출물은 terpene lactone, ginkgolide A, B, C 그리고 bilobabide이 약리작용을 하는 유효 성분을 포함하고 있다.¹³⁾ 은행잎추출물은 신경의 퇴행성질환, 이명, 녹내장과 말초혈관계 질환에 효능이 있는 것으로 알려졌다.¹³⁾ 은행잎추출물은 소장세포의 막에 존재하며 약물의 흡수를 방해하는 P-glycoprotein의 활성을 저해한다. 따라서 일반적으로 은행잎추출물은 약물의 흡수를 증가시킬 수 있으며 대표적으로 혈관확장제인 nifedipine의 C_{max}를 2배 정도 증가시키는 것으로 확인되었다.¹⁴⁾ AUC 또한 은행잎추출물은 위벽세포로부터 산분비의 억제를 유도하는 omeprazole의 AUC를 감소시킨다. 특히 omeprazole의 AUC의 감소는 은행잎추출물에 의해 유도되는 cytochrome P450에 의하여 omeprazole의 대사 촉진에 기인하는 것으로 추정되고 있다. 인삼추출물은 구충제인 albendazole sulphoxide의 장배출을 증가시키며 항응고제인 warfarin의 흡수를 감소시킨다.¹⁵⁾ 또한 인삼의 유효성분인 ginsenoside는 항부정맥제제인 debrisoquine의 장흡수 역시 감소시킨다.¹⁶⁾ 인삼에 의한 이러한 약물의 저해는 흡수를 방해하는 P-glycoprotein의 활성과의 연관성에 대해서 아직 확인되지 않았지만 인삼의 저혈당 기능과 관련하여 당의 장흡수에 대한 저해 기전과 유사할 것으로 추정되고 있다. 간염과 간경화 치료를 위해 이용되는 대게(*Silybum marianum*)는 nifedipine과 항생제 metronidazole의 장흡수를 감소시킨다.¹⁷⁾ 이와 같이 양약이 한약의 흡수에 대한 영향을 주는 것 역시 일종의 독물동태학적 영향의 결과이다. 이 외에도 한약투여에 의한 양약의 흡수에 대한 영향은 감소뿐 아니라 증가를 유도할 수 있다. 일반적으로 1회 복용의 당제 용량은 과거에 비해 많이 감소되었지만 여전히 많은 양은 장내 용액의 부피 증가를 통한 양약

의 흡수에 영향을 줄 수 있다. 또한 한약의 다양한 식물성천연화학물질에 의해 담즙산의 흐름, 내장의 혈류속도, 장내의 pH, 장내 배출 요인을 통해 양약의 흡수에 영향을 줄 수 있다.

2. 한약의 생체전환 또는 대사 특성

1) 장 및 간에서 한약대사

장과 간에서의 한약의 대사는 체내로부터 배출에 주요한 역할을 한다. 일반적으로 체내로 흡수되는 물질의 화학적 특성은 친지질성이다. 이러한 친지질성의 한약 성분은 장의 세포막의 지질부분을 통해 쉽게 체내로 흡수된다. 장내에서 세균에 의한 대사는 개체의 일부라기보다는 장내 환경에 기인하는 것으로 고려할 수 있다. 장의 상피세포와 간에서의 생체전환이 실질적인 생체전환의 기전이라고 할 수 있다. 이들 장과 간에서의 대사는 한약의 친지질성의 화학적 특성이 제1상반응을 통한 ‘극성’, 제2상반응을 통한 ‘친수성’으로 전환되어 체외로 배출하는데 있어서 중요한 역할을 한다. 제1상반응과 제2상반응은 모든 외인성 물질의 배출에 의해 중요한 생체전환 기전이며 한약의 성분 역시 이러한 반응에 의해 체외로 배출된다.¹⁾

한약을 포함한 양약, 오염물질, 농약 그리고 발암물질 등 모든 외인성물질의 생체전환에 있어서 핵심적인 역할을 하는 것은 제1상반응의 cytochrome P450(이하 P450) 효소이다. P450 효소에 의해 친지질성의 외인성물질은 극성의 화학적 특성으로 전환되며 제2상반응의 효소인 UDP-glucuronosyl transferase와 sulfotransferase 등에 의해 친수성으로 전환되어 배출된다. 이들 효소는 간에 전체 생체의 약 80% 이상 분포되어 있기 때문에 간이 모든 외인성물질의 대사 또는 생체전환의 가장 중추적인 역할을 하는 중요한 이유가 된다. 즉 이들 효소가 많기 때문에 간이 한약을 비롯한 외인성물질의

대사에 중심 기관이 된다. P450 효소 중에서 특히 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1와 CYP3A4의 P450 효소가 외인성물질 대사의 핵심역할을 하기 때문에 “독물-약물 대사효소군”이라고 한다. 한약 역시 이들 효소군에 의해서 생체전환이 된다.²⁾

한약의 체내에서 대사 또는 생체전환은 유효 성분으로 생성 또는 독성물질로의 전환과정을 포함하기도 하지만 무엇보다도 가장 중요한 것은 친지질성의 물질을 친수성의 화학적 특성으로 전환에 대한 역할이 크다. 이러한 친수성은 물에 녹아 체외로 배출되게 되는데 한약의 성분이 대사되는 정도를 대사적 또는 생체전환 안정성으로 나타낸다. 즉 체내에서 흡수된 한약이 잔류시간이 길면 그 만큼 친수성으로의 전환이 쉽게 되지 않는 대사적 안정성이 높다고 할 수 있다. 반면에 체내 잔류시간이 짧으면 대사가 빠르게 이루어져 체외로 배출되는데 이는 대사적 안정성이 낮다고 할 수 있다.

한약의 대사와 관련하여 대사적 안정성 측면에서 한약 성분들의 체내 동태적인 측면을 이해할 수 있다(Fig. 3). 경구로 투여되는 한약의 성분을 장에서의 흡수와 비흡수 성분으로 구분할 수 있다. 비흡수 성분의 대부분은 친수성 특성을 가지고 있기 때문에 장의 지질부분을 쉽게 통과하지 못한다. 반면에 흡수 성분은 친지질성을 가지고 있어 쉽게 장의 지질막을 통과한다. 장내에서 비흡수 성분은 장내세균 및 장의 상피세포에 의한 생체전환을 통한 친지질성 전환을 통해 쉽게 통과할 수 있다. 반면에 대사적 안정성이 높은 한약의 성분은 대사가 되지 않고 지속적으로 친수성을 유지하게 되어 장내 흡수가 어렵게 된다. 또한 한약은 다양한 성분이 존재하여 A라는 성분을 대사시키는 장내세균 및 상피세포의 효소군을 B라는 성분이 활성을 저해하면 A성분의 흡수는 어렵게 된다. 장내에서의 이러한 한약의 흡수와 비흡수는 간에서도 유사하게 적용된다. 간에서 대사적 안

정성이 높으면 전신혈관계를 통해 지속적으로 순환되면서 체내 잔류시간이 증가하게 되며 대사적 안정성이 약해 간에서 대사되면 친수성으로의 전환을 통해 쉽게 신장으로 배출되어 체내 잔류시간이 짧게 된다. 따라서 한약의 대사적 안정성과 생체전환과 관련된 효소에 대한 활성 저해 또는 촉진은 한약의 흡수 및 전신혈관계에서의 잔류시간에 크게 영향을 주게 된다. 대사적 안정성은 한약의 성분이 체내에서의 생체이용률과 체외로 배출되는 생체청소율을 결정하는 중요한 요인이 된다. 장 및 간에서의 대사 양상은 한약의 주요 유효성분의 확인을 위해 중요하다. 장 및 간을 거쳐 전신혈관계로 들어가는 한약의 성분은 원물질, 장내세균에 의한 대사체, 간 효소에 의한 대사체 등으로 구성된다. 이들은 약리효능을 나타내는 경우도 있지만 독성대사체 역시 생성될 수 있기 때문에 대사양상은 독성기전을 확인하는데 있어서 중요하다.

간을 거쳐 전신혈관계를 통해 들어가는 한약의 물질은 원물질을 포함하여 다양한 대사체로 구성되어 약리효능 및 독성 역시 발휘할 수 있다. 일반적으로 동일한 양과 약물이라도 사람에 따라 민감성이 다르다. 한약을 비롯한 약물에 대한 대사 능력에 따라 대사-능력 저하인(poor metabolizer), 대사-능력 우월인(extensive metabolizer) 그리고 대사-초능력인(ultra-rapid metabolizer) 등으로 구분되며 일반적인 인구에서 각각 7%, 90% 그리고 3% 정도의 비율로 존재한다. 대사능력이 높은 사람일수록 약물에 대한 효능이 약한 반면에 대사-능력 저하인 경우에는 동일한 약물이라도 강하게 작용하는 특성이 있다(Fig. 4).^{18, 19)} 이와 같이 약물에 대한 사람의 대사능력에 있어서 차이를 약물에 대한 다형성(polymorphism)이라고 한다.²⁰⁾ 약물에 대한 이러한 다형성은 연령과 영양적인 요소 등이 작용하지만 유전적 차이에 기인하는 것이 대부분이다. 특히 약물에 대한 다형성과 관련된 가

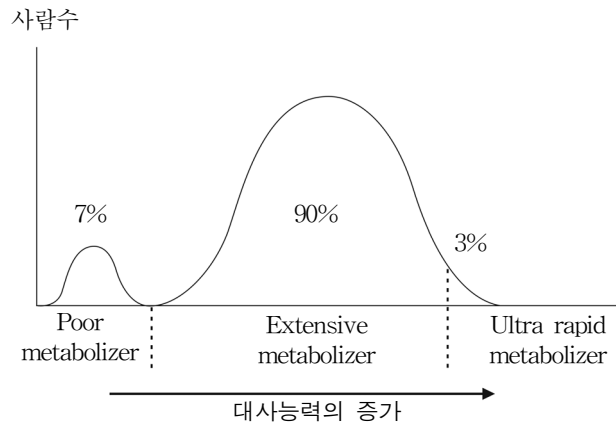


Fig. 4. Polymorphism in drug metabolism

장 중요한 유전적 차이는 P450 효소를 발현하는 P450 유전자의 차이이다. P450의 유전자적 다형성은 유전자의 특성에 따라 약물 대사율에 있어서 거의 1,000배 정도 차이를 유발한다.²¹⁾ 또한 사람의 장내세균의 활성 역시 한약 대사에 큰 차이가 있다. 따라서 한약의 대사와 관련된 간과 장에서 효소의 개인적 특성은 한약의 대사에 가장 큰 영향을 주는 요인이라고 할 수 있다.

때로는 약리적으로 활성적인 대사체가 생성되기도 하지만 흡수된 한약의 성분 대부분은 간에서 활성을 상실하게 되기도 한다. 그러나 일부는 한약의 독성 원인이 되는 활성중간대사체가 생성하기도 한다. 또한 일부의 한약 성분들은 간에서 생체전환에 영향을 주는 P450과 같은 제1상반응과 제2상반응 효소들의 활성에 영향을 주게 된다. 이러한 영향은 양약을 비롯한 다른 한약 성분의 대사에 영향을 주는 약물-약물 상호작용(drug-drug interaction)을 유발하게 된다. 이와 같이 위장관 및 간에서 한약의 생체전환 또는 대사를 통해 독물동태학적 정보를 얻게 되는데 이는 한약의 대사 이해를 위한 주요 사항이다.

2) 한약의 장내 생체전환

한약의 많은 물질이 위장관에서의 생체전환이 이루어지기 때문에 이에 대한 이해는 한약에 대한 약물동태학적 또는 독물동태학적 측면에서 특히 중요하다. 예를 들어 특정 한약의 약리효능이 원료 자체의 성분보다 위장관에서 장내세균에 의한 대사를 통해 생성된 대사체가 유효성분인 경우가 많이 존재한다. 한약은 다양한 성분이 포함되어 있으며 또한 위장관에서의 장내세균에 의해 생체전환이 되기 때문에 한약의 흡수 환경에 대한 이해는 한약의 흡수 기전에 있어서 중요하다.

한약은 대부분 경구를 통해 섭취되는데 위장관은 한약의 생체전환을 위한 첫 번째 장소이다. 사람의 위장관에서 한약의 생체전환은 장내세균에 의한 분해, 장의 상피세포에 존재하는 제1상반응과 제2상반응의 효소 등에 의해 이루어진다. 이와 같이 장에서의 생체전환 후 대정맥을 통해 간으로 이동하게 된다. 따라서 생체전환과 관련된 효소의 기질은 전신혈관계로 유입되기 전에 장과 간에서 대사되어 효율적으로 제거되는 일차통과대사(first-pass metabolism)의 영향을 받게 된다. 그러나 지금까지 한약의

대사에 있어서 장에서의 대사는 크게 주목을 받지 못해 많은 연구가 이루어지지 않았다. 사람의 장에는 피부에 10^{12} , 입에 10^{10} 보다 더 많고 전체 무게가 1kg 이상이 될 정도의 세균 10^{14} 개 정도가 존재한다. 장에서의 이들 세균은 대부분 혐기성이며 *Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*와 *Bifidobacterium* 속 종들이다.

이들 세균의 활성화와 관련하여 항생제와 한약의 유효성분의 흡수에 대한 영향 역시 확인되었다. 염증이나 감염으로 항생제 치료를 받는 환자에 있어서 한약의 유효성분이 감소된다. 실험용 랫드를 이용해 항생제와 한약제인 진피의 흡수율 관계를 연구한 결과, 진피 유효성분의 흡수율이 항생제 투여에 의해 3분의 1 수준으로 감소되는 것이 확인되었다.²²⁾ 장내세균은 한약제의 특수성분을 흡수가 잘되는 대사체 형태로 전환을 유도하여 한약제의 흡수를 증가시키는데 항생제는 이러한 장내세균을 감소시켜 한약제의 유효성분을 감소시키는 것으로 설명된다. 항생제를 1주 이상 복용 후 한약을 복용하려면 김치, 요구르트 등의 발효식품을 적어도 1주일 이상 섭취를 통해 장내세균을 정상화 한 후 한약을 복용하는 것이 바람직한 것으로 조사되었다.²³⁾ 따라서 올바른 한약의 섭취는 항생제와 동시 복용을 삼가며 장내세균의 활성을 위해 발효식품을 동시에 복용하는 것이 필요할 것으로 사료된다. 이는 장내세균의 활성화를 통한 한약의 유효성분의 증가를 유도할 수 있다는 것이다. 인삼은 장내세균에 의해 약리작용을 하는 유효성분이 생성되는 특성을 보여주는 좋은 예이라고 할 수 있다.

한약의 장내세균에 의한 생체전환은 인삼의 유효성분인 ginsenoside가 대표적이다. Ginsenoside는 protopanaxadiol type과 protopanaxatriol type 등의 2가지로 구분된다. Protopanaxadiol type은 Re, Rf, Rg1, Rg2, Rc, Rd, Rg3, Rh2, 20(S)-protopanaxadiol와 Compound-K 그리고

protopanaxatriol type으로는 Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1, F1과 20(S)-protopanaxatriol 등이 있다.²⁴⁾ 인삼에 의한 가장 중요한 독성기전은 약물 및 다른 한약제 등과의 상호작용을 통해 이루어진다. 이러한 상호작용을 유도하는 가장 중요한 요인은 인삼의 유효성분인 ginsenoside에 의한 P450에 대한 영향이다.^{25, 26, 27)} 특히 ginsenoside의 다양한 대사체는 다양한 종류의 P450에 영향을 주기 때문에 우선적으로 인삼의 대사 또는 생체전환기전에 대한 이해가 필요하다. 인삼의 유효성분인 ginsenoside의 생체전환에 대한 연구는 동물이나 in vitro를 통해서는 많이 되어 있으나 실제적으로 사람에게 대한 연구는 상당히 부족하다. 그러나 다른 한약과는 다르게 ginsenoside의 생체전환의 가장 중요한 특징은 간이 아니고 장에서 전환되어 흡수된 후 큰 변화가 없이 체외로 배출된다는 점이다.

일반적으로 식물기원이 ginsenoside와 같은 β -glucoside를 가진 물질은 일부 장내효소에 의해 대사되기도 하지만 대부분 산성위액, 장내세균에 의해 대사 또는 분해가 이루어진다. 비록 이들에 의해 대사 또는 분해된 ginsenoside가 대변으로 배출되기도 하지만 일부는 흡수되어 전신혈관계에서 확인된다. 특히 인삼추출물을 경구투여 후 ginsenoside는 장내세균에 의하여 분해되어 생성되는 대사체가 위장관에서 흡수되어 최종적으로 보다 강한 생리활성을 나타내는 것으로 확인되고 있다.^{28, 29)} 예를 들면 Rg3의 대사체인 Rh2가 더 강력한 항암효능을 나타낸다. 따라서 인삼은 사람의 장내세균에 의해 높은 효능을 나타내는 대사체 생성하는 중요한 한약제이다. 장내세균으로는 *Eubacterium A-44*, *Bifidobacterium sp.*, *Bacteroides JY6*, *Eubacterium K-44*, *Lactobacillus delbrueckii sp.*와 *Aspergillus sp.* 등이 있다. 특히 이들 세균에 의한 ginsenoside의 대사는 ginsenoside-대사 β -glucosidase(ginsenoside-metabolizing β -glucosidase)에 의한 가수분해에 기인한다.

Fig. 5는 4% 인삼추출물과 더불어 protopanaxadiol ginsenoside는 Rb1, Rb2, Rd와 Rc 그리고 protopanaxatriol ginsenoside는 Rg1, Re와 Rf 등이 존재하는 GINSANA capsule을 사람에게 투여한 후 위와 장에서 ginsenoside의 전환 과정을 나타낸 것이다.³⁰⁾ GINSANA의 Rg1, Rb1, Rb2/Rc, Rd, Re와 Rf의 ginsenoside를 제외한 수화된 C-K, 수화된 Rh1과 F1이 대사체로 고려된다. 특히 C-K는 장내세균에서만 대사되기 때문에 장에서 생체전환되어 전신혈관으로 흡수된 것으로 추정된다. Protopanaxatriol 계열인 Rh1과 F1이 GINSANA 복용 후 8시간에 혈장에서 확인되었는데 이들은 GINSANA의 protopanaxatriol ginsenoside인 Rg1과 Re으로부터 대사되어 생성되는 것으로 추정된다. Rg1과 Re는 3가지 방향으로 분해된다(Fig. 5). 먼저 경로 a)에서처럼 Rg1은 위의 산성위액에 의해

가수분해되어 Rh1과 수화된 Rh1으로 분해되며 또한 일부 Rg1은 위를 거쳐 장에서 장내세균에 의해 F1으로 대사된다. 경로 b)와 c)에서는 Re가 위에서 Rg2와 수화된 Rg2로 분해되며 일부는 장에서 장내세균에 의해 Rg1과 F1 순으로 대사된다. 이와 같이 ginsenoside는 위의 산성위액과 장의 장내세균에 의해 분해 또는 대사되는데 protopanaxadiol type은 Compound K와 더불어 protopanaxadiol ginsenoside, 그리고 protopanaxatriol type인 경우에는 F1과 protopanaxatriol ginsenoside가 생성된다.

또한 한약의 특정 약리효능을 위해서는 이들 유효성분이 전신혈관을 통해 표적 조직, 세포 또는 표적 물질의 수용체에 결합에 대한 이해 역시 장내세균에 의한 대사와 더불어 중요하다. 한약의 약리효능을 위한 성분은 한약의 원래 성분일 수도 있으며 또한 장 및 간에서의

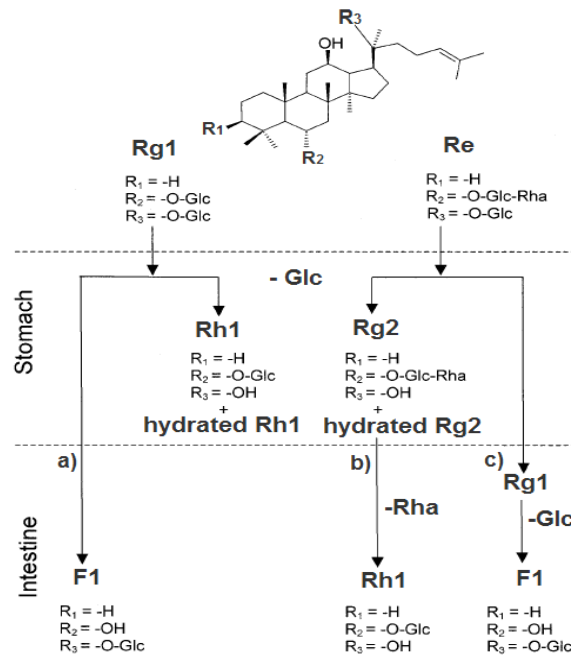


Fig. 5. Biotransformation of Rg1 and Re in stomach and intestine
참고: MONA ABDEL TAWAB

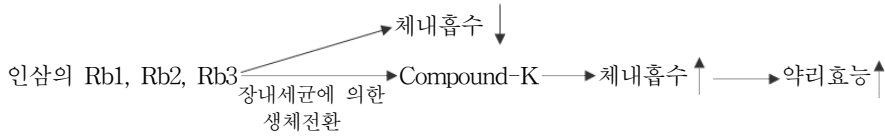


Fig. 6. Increased absorption of ginsenoside by biotransformation

대사체일 수도 있다. 그러나 한약의 유효성분이 장에서 대사체로의 전환없이 흡수가 되지 않는 성분도 있으며 이러한 측면에서 장내 대사는 한약의 약리효능을 위해서도 필요하다. 예를 들어 작약의 대표적인 유효성분인 paeoniflorin은 장에서 흡수가 잘 되지 않는다. 그러나 paeoniflorin은 장내세균에 의해 생체전환을 통해 paeonimetabolin-I로 전환되어 흡수되어 강력한 항경련제로의 효능을 나타낸다.³¹⁾ 인삼의 ginsenoside인 Rb1, Rb2와 Rg1 역시 장에서 흡수가 잘되지 않는 장내세균에 의한 Compound K(C-K)와 protopanaxadiol로 전환되어 쉽게 장을 통해 흡수되어 인삼의 주요 약리효능의 일부를 담당한다(Fig. 6). 따라서 한약의 일부 유효성분은 흡수가 잘되지 않지만 장내세균에 의해 전환되어 쉽게 흡수되며 특히 한약의 약리

효능을 나타내는데 주요한 역할을 하는 것으로 이해할 수 있다. 특히 장내세균에 의한 생체전환은 한약 성분을 친수성으로 막을 수도 있지만 흡수 증가와 강력한 약리효능을 나타내는 역할을 유도하기도 한다.

3) 한약에 의한 대사효소의 활성저해

한약의 대사는 대사효소의 양상에 의해 크게 영향을 받지만 한약의 다양한 성분들은 약물 대사와 관련된 효소의 활성에 큰 영향을 준다. 한약의 이러한 영향은 다른 한약의 대사뿐 아니라 양약 등의 대사에도 영향을 주는 약물상호작용을 유발하는 가장 중요한 요인이 된다. Fig. 7은 약물 및 외인성물질의 대사와 관련된 주요 P450에 대한 다양한 한약추출물에 의한

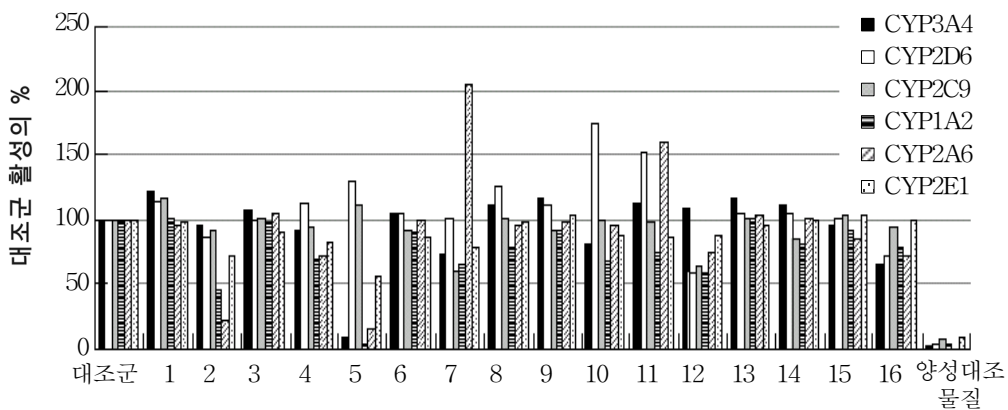


Fig. 7. Changed activities of various cytochrome P450 by herbal medicines

- 1: 천궁, 2: 단삼, 3: 홍화, 4: 작약, 5: 장미목,
- 6: 시베리안 시호, 7: 유자, 8: 인도 Sanchi, 9: 창포, 10: 지실,
- 11: 계피, 12: 수엽나무의 가시, 13: Spine Date의 종자, 14: 학부(Xuefu), 15: 관심(Guanxin),
- 16: Corydalis glaucescens Regel.(Adapted from Yong et. al.):

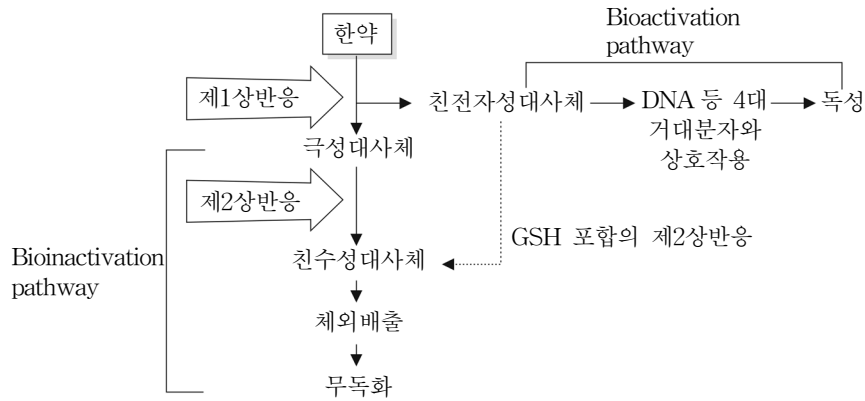


Fig. 8. Proposed pathways for bioinactivation and bioactivation of Korean traditional medicines.

활성 증가와 저해 정도를 나타낸 것이다.³²⁾ 대조군의 P450활성을 100%기준으로 한약 및 다른 식물의 추출물에 의해 활성이 증가 또는 감소되는 것을 확인할 수 있다. 이와 같이 P450 활성에 대한 영향은 한약의 대사 및 독성기전에 큰 영향을 주게 된다.

4) 한약의 대사에 의한 독성기전

일반적으로 생체전환은 제1, 2상반응을 통해 유기성 외인성물질이 친수성대사체로 전환되어 배출되는 과정을 무독화과정 또는 생체불활성화 과정이라고 한다. 체내에 들어온 한약을 비롯한 외인성물질이 독성이 없다는 것은 대부분 이러한 생체불활성화 기전을 거치게 된다. 그러나 외인성물질이 반드시 친지질성-극성-친수성 등의 화학적 특성 변화를 통해 생체불활성화가 되는 것은 아니다. 생체전환의 두 반응 단계 중 특히 제1상반응을 통해 외인성물질이 활성중간대사체가 생성되는 경우가 있다. 활성중간대사체는 자체 또는 파생되는 물질을 통해 생체를 구성하는 4대 거대분자인 단백질, 지질, 당, DNA와 결합 또는 상호작용하여 손상을 통해 독성을 유발한다. 특히 활성중간대사체는

생체전환의 제1상반응과 제2상반응 중 대부분 제1상반응 과정에서 발생한다.²⁾ 이와 같이 생체전환 중 제1상반응 과정에서 원물질보다 생체전환을 통해 더욱 독성이 강한 대사체가 생성될 수 있는데 이러한 과정을 생체활성화 과정이라고 한다.²⁾ 대부분의 발암전구물질을 비롯하여 독성물질은 이러한 생체활성화를 통해 전환되어 독성을 유발하기 때문에 이를 또한 독성화 과정이라고 한다. 또한 활성중간대사체 역시 제2상반응을 통해 포함되어 친수성으로 전환되어 체외로 배출된다. 그러나 제2상반응인 글루쿠론산포합, 황산포합, 아세틸화, 메틸화, 아미노산포합과 GSH포합 중에서 활성중간대사체를 무독화 또는 생체불활성화를 유도할 수 있는 것은 GSH포합반응이 유일하다. 이와 같은 이유로 한약 및 약물을 포함한 독성물질을 무독화에 있어서 GSH는 대단히 중요하며 독성을 예방하는데 핵심물질이다(Fig. 8).

생체전환을 통해 원물질보다 독성이 낮아지거나 높아지는 경우가 있지만 약물인 경우에는 생체전환을 통해 독성보다 효능이 더 있을 수도 있다. 그러나 화학적 특성에 따라 외인성물질의 생체전환은 다양한 결과를 가져올 수 있지만 독성학 측면에서 대부분의 친지질성을 지

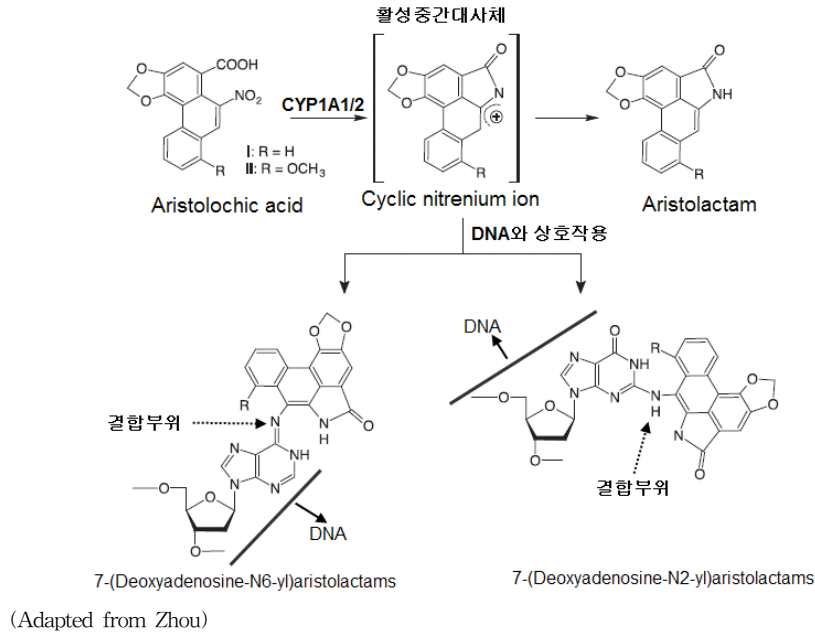


Fig. 9. Formation of reactive intermediates, cyclic nitrenium ion from aristolochic acid

닌 외인성물질과 같이 한약 역시 제1, 2상반응을 통해 생체활성화와 생체불활성화의 경로를 통하게 된다. 따라서 생체활성화는 외인성물질의 독성 유발에 있어서 핵심 기전이라고 할 수 있는데 광방기의 aristolochic acid는 생체활성화를 통한 활성중간대사체 생성의 대표적인 한약재 성분이라고 할 수 있다. Aristolochic acid는 Fig. 9에서처럼 신장에서 P450 효소인 CYP1A1 또는 CYP1A2에 의해 활성중간대사체인 cyclic nitrenium ion으로 전환되어 신장 섬유화와 같은 신장독성을 유발한다.³³⁾ 특히 활성중간대사체인 cyclic nitrenium ion은 DNA와 결합하여 요로 상피세포암을 유도하기도 한다.

이와 같이 한약에 의한 독성 유발 또는 유발 가능성이 있는 한약에 의한 활성중간대사체 생성기전을 이해하는 것은 한약독성의 이해를 위한 가장 중요한 출발이라고 할 수 있다. 그러나 한약은 양약처럼 단일제제가 아니라 수많은 식물성천연화학물질이 포함되어 있기 때문

에 모든 한약의 성분에 대한 활성중간대사체 생성 유무를 확인하는 것은 불가능하다.

3. 한약의 분포와 배출

한약을 포함하여 외인성물질은 장을 통해 흡수되면 간문맥을 통해 간으로 간다. 간은 한약을 비롯한 외인성물질의 주요 대사 장소이다. 대부분의 한약이 이곳에서 대사되는데 일시적으로 흡수된 한약이 한꺼번에 이루어지지 않으며 한약 원물질 자체 그리고 대사체 등이 혼합되어 간을 통과하여 전신혈관계로 이동하게 된다. 이와 같이 간을 통과한 한약이 전신으로 이동하는 과정을 분포라고 한다. 간을 통해 한약이 분포되기 전에 흡수된 한약의 일부는 대사가 된다. 대사체가 약리작용을 하는 경우도 있으나 대부분의 약물은 원물질이 약리효능을 나타낸다. 따라서 간에서 대사가 많이 이루어지면 효능을 나타내는 유효물질의 양이 감소되는데

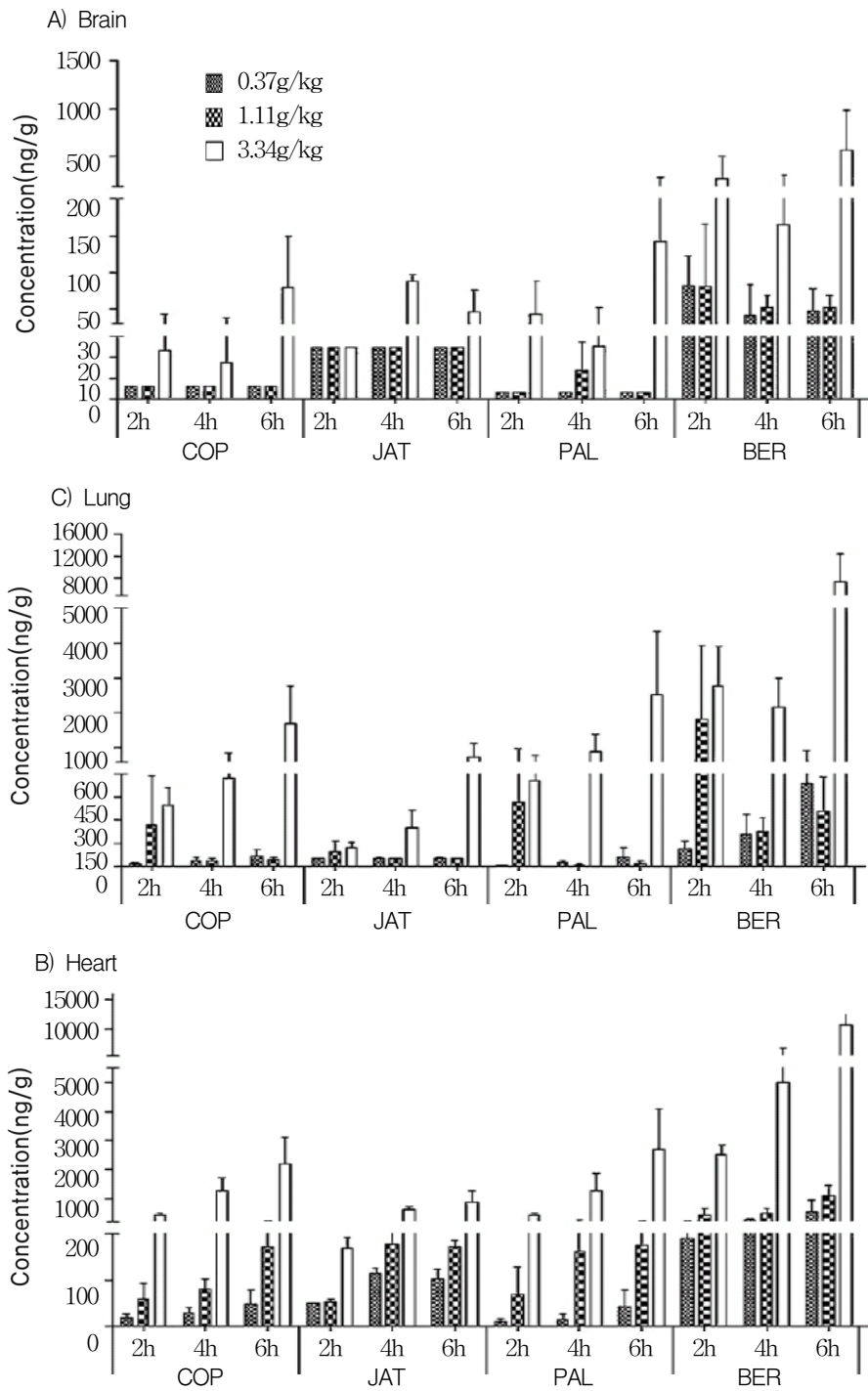
이를 생체이용률의 감소로 표현할 수 있다. 예를 들면 A라는 당제가 약 50%가 대사되면 생체이용률은 반으로 감소되어 50%가 된다. 생체이용률이 높을수록 좋은 약물이라고 할 수 있다. 이러한 생체이용률을 결정하는 중요한 요인이 1차통과대사(first-pass metabolism)이다. 1차통과대사란 경구로 투여된 후 흡수를 통해 소장 및 간에서 대사되는 정도를 의미하며 대사 정도가 크면 클수록 1차통과효과(first-pass effect)가 크며 생체이용률은 감소하게 된다. 특히 양약은 대부분 단일제제인데 1차통과대사가 크면 간과 소장을 통과하지 않고 바로 전신으로 갈 수 있는 정맥주사제로 개발되기도 한다. 다음의 황련에 대한 한약의 분포를 예측할 수 있는 좋은 예이다. 황련의 유효성분은 8가지의 알카로이드인 berberine, coptisine, palmatine, jatrorrhizine, epiberberine, worenine, columbamine와 magnoflorine, 그리고 비-알카로이드인 ferulic acid, chlorogenic acid, Berberine, coptisine, palmatine와 jatrorrhizine이 있다.³⁴⁾ Fig. 10은 마우스에 이들 유효성분이 포함된 황련의 당제인 0.37, 1.11과 3.34g/kg를 경구투여한 후 조직에서의 분포를 확인하였다.³⁵⁾ 황련 당제의 분포를 위해 확인된 유효성분은 berberine, coptisine, jatrorrhizine, palmatine이며 농도의 확인은 뇌, 심장 그리고 폐에서 투여 후 2시간, 4시간과 6시간 후에 각각 이루어졌다. 향련당제 투여 후 4종류의 알카로이드는 심장에서 가장 많았으며 그 다음 폐와 뇌 등의 순으로 분포하였다. 시간에 따른 분포 정도는 측정 시간 이내인 6시간 동안 증가하는 경향으로 나타났다. 특히 berberine는 확인된 모든 조직에서 가장 많이 분포된 것으로 확인되었다. 그러나 각 알카로이드가 시간과 더불어 증가하는 경향이 있지만 알카로이드의 투여량에 따른 증가는 조직에 따라 차이가 있는 분포 양상을 보여주었다. Berberine, coptisine과 palmatine는 심장에서 경구투여량 증가에 따라 농도가 증가하였다.

반면에 coptisine과 palmatine는 폐, palmatine는 뇌에서 경구투여량의 증가에 따라 분포농도가 증가하였다. 이와 같이 당제의 각 유효성분은 경구투여량 및 조직에 따라 분포농도가 다르며 당제 투여 후 랫드에서 6시간 동안 지속적으로 각 조직에서의 분포는 증가한다는 것을 알 수 있다.

ADME의 마지막 과정은 외인성물질의 원물질 자체 및 대사체의 배출이다. 배출은 체내에 들어온 원물질 또는 생체전환을 위해 생성된 대사체가 체외로 빠져나가는 과정을 의미한다. 대부분 대사체가 친수성으로 전환되기 때문에 소변배출이 주를 이루지만, 담즙배출, 배기호흡을 비롯하여 소수경로인 모유, 땀, 침샘의 기관 및 조직을 통해 배출된다. 그러나 대부분의 한약 당제는 소변배출로 이루어진다. 배출은 체내 또는 혈액으로부터 사라지는 것을 의미하는데 대부분 한약의 효능을 나타내는 시간을 나타낸다. 즉 약물이 체내에 머무는 시간이 약리작용의 시간이다. 일반적으로 생체청소율(또는 제거율)과 반감기로 나타낸다. 한약의 배출은 흡수에서 언급한 생체청소율 및 반감기를 이용하여 대략적인 한약의 흡수에서 배출까지 소요되는 시간을 추정할 수 있다. 한약의 생체청소율과 반감기에 가장 큰 영향을 주는 요인은 한약의 친지질성 화학적 특성이 친수성으로 전환되는 시간의 문제이다. 흡수되는 대부분의 한약은 친지질성을 가지고 있는데 이러한 화학적 특성이 친수성으로의 전환은 체내의 생체전환에 의해 결정된다.

III. 결론 및 요약

한약 당제 또는 추출물의 흡수부터 배출까지의 과정을 독물동태학적 측면에서 살펴보았다. 물론 독성학적 측면에서 한약의 체내 동태지만 궁극적으로 이는 약물의 효능 측면에서 약물동



BER : berberine, COP : coptisine, JAT : jatrorrhizine, PAL : palmatine. (Adapted from Ma)

Fig. 10. Distributive patterns of various components from *Rhizoma Coptidis* decoction

태학적 이해도 가능하다. 특히 인삼의 예에서처럼 일부 한약의 성분들은 장내대사에 의해 약리작용의 핵심물질이 장내대사에 의해 생성될 수도 있으나 반면에 광방기의 aristolochic acid의 예에서처럼 간에서 활성중간대사체로의 생체전환을 통해 독성을 유발할 수도 있다. 이러한 두 가지의 측면은 한약의 약리적인 측면과 독성적인 기전 측면에서 이해는 보다 효율적이고 안전한 처방을 도움이 될 것으로 사료되며 다음과 같이 요약된다.

- 한약은 소장 상피세포 세포막의 지질층과 채널을 통해 흡수될 수 있지만 대부분 지질층을 통해 흡수된다.
- 배출은 체내에 들어온 원물질 또는 생체전환에 의해 생성된 대사체가 체외로 빠져나가는 과정을 의미하며 생체청소율과 반감기로 나타낸다.
- 제산제와 위장관 운동을 유도하는 양약은 한약의 흡수를 감소시킨다. 이러한 점을 고려하여 이들 약물을 복용한 후 한약의 복용은 정상적인 pH와 운동성을 가진 장내환경으로 전환에 필요한 2시간이 지난 후가 바람직하다.
- 한약 복용 이전에 발효식품 섭취는 장내세균의 활성화를 통해 한약의 유효성분을 증가시킬 수 있다.
- 한약의 당제는 여러 한약재의 혼합으로 이루어지는데 이는 상호간 흡수를 저해하며 또한 한약의 생체이용률을 증가시키는 주요 원인이 된다.
- 항생제에 의해 소장을 통한 한약 당제의 흡수가 감소되며, 한약 및 식물성추출물 역시 단일 양약의 흡수를 감소시킨다.
- Ginsenoside는 산성위액, 장내세균 등에 의해 대사되어 더 강력한 약리효능의 유효성분으로 전환되는 대표적인 한약 성분이다.
- 광방기의 알카로이드의 일종인 aristolochic

acid 성분은 활성중간대사체를 생성하는 한약의 독성기전을 이해하는데 있어서 대표적인 한약재이다.

- 분포는 간 이후의 혈관을 전신으로의 이동을 의미하는데 간에서의 대사는 생체이용률에 큰 영향을 준다.
- 당제의 각 유효성분은 경구투여량 및 조직에 따라 분포농도가 다르며 당제 투여 후 6시간 동안 지속적으로 각 조직에서 분포가 증가한다.

감사의 글

이 논문은 2009년 상지대학교 연구년결과물 제출목적에 의해서 작성된 것임.

참고문헌

1. Cheng HM, Li C, Chen CY, Lo HY, Cheng WY, Lee CH, Yang CZ, Wu SL, Hsiang CY, Ho TY. Application of bioactivity database of Chinese herbal medicine on the therapeutic prediction, drug development, and safety evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010; 132: 429 - 437.
2. 박영철, 독성학의 분자-생화학적 원리, 한국학술정보(주), 2010; ISBN 9788926812594.
3. Hodgsonm E. "A Textbook of Modern Toxicology". John Wiley and Sons. 2010; ISBN 047046206X.
4. WWW.unmc.edu/physiology, Chapter 1; DIFFUSION AND TRANSPORT.
5. Po HN. Senozan NM. Henderson - Hasselbalch Equation: Its History and Limitations. *J Chem Educ*. 2001; 78: 1499 - 1503.
6. de Levie R. The Henderson - Hasselbalch Equation: Its History and Limitations. *J*

- Chem Educ. 2003; 80: 146.
7. Colalto C. Review; Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacological Research*. 2010; 62: 207 - 227.
 8. Butterweck V, Derendorf H. Potential of pharmacokinetic profiling for detecting herbal interactions with drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47(6): 383 - 397.
 9. Zhou W, Di LQ, Shan JJ, Bi XL, Chen LT, Wang LC, Intestinal absorption of forsythoside A in different compositions of Shuang - Huang - Lian *Fitoterapia*. 2011; 82: 375 - 382.
 10. Di B, Feng NP, Liu WY. Pharmacokinetic comparisons of Shuang - Huang - Lian with the different combinations of its constitutional herbs. *J Ethnopharmacol*. 2006; 107: 401 - 405.
 11. Hori Y, Tsuyoshi M, Hirai Y, Fukumura M, Nemoto Y, Torizuka K, Ida Y. Pharmacognostic studies on ginger and related drugs - part 1: five sulfonated compounds from *Zingiberis rhizome*(Shokyo) *Phytochemistry*. 2003; 62: 613 - 617.
 12. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. *Zingiberis rhizoma*: A comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytotherapy*. 2005; 12: 684 - 701.
 13. Dubey AK, Shankar PR, Upadhyaya D, Deshpande VY. *Ginkgo biloba* - an appraisal. *Kathmandu Univ Med J*. 2004; 2(3): 225 - 229.
 14. Hellum BH, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102: 466 - 475.
 15. Merino G, Molina AJ, Garcia JL, Puldido MM, Prieto JG, Alvarez AI. Ginseng increases intestinal elimination of albendazole sulfoxide in the rat. *Comp Biochem Physiol C*. 2003; 136: 9 - 15.
 16. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging*. 2005; 22: 525 - 529.
 17. Rajnarayana K, Reddy MS, Vidysagar J, Krishna DR. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole. *Arzneimittelforschung*. 2004; 54: 109 - 113.
 18. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA. The effect of echinacea(*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75(1): 89 - 00.
 19. Lei HP, Wang G, Wang LS, Ou-yang DS, Chen H, Li Q. Lack of effect of *Ginkgo biloba* on voriconazole pharmacokinetics in chinese volunteers identified as CYP2C19 poor and extensive metabolizers. *Ann Pharmacother*. 2009; 43: 726 - 1.
 20. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1(P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75(1): 13 - 23.
 21. Lopez-Rodriguez R, Novalbos J, Gallego-Sandin S, Roman-Martinez M, Torrado J, Gisbert JP. Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic

- and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacol Res.* 2008; 58: 77 - 4.
22. 하채림, 장내세균 회복한 후 한약 복용 바람직 - 약물과 장내세균의 상호관계를 규명하기 위한 약물대사기반연구사업단(단장 김동현)의 연구결과 인용. *연합뉴스.* 2010.03.17
 23. 식품의약품안전평가원, 2010-3-17 보도자료
 24. Leung K, Wong A. Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Leung and Wong Chinese Medicine.* 2010; 5: 20.
 25. Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW. Interactions of Herbs with Cytochrome P450. *DRUG METABOLISM REVIEWS.* 2003; 35(1): 35 - 38.
 26. Chang TK, Chen H, Benetton SA. In vitro effect of standardized ginseng extracts and individual ginsenosides on the catalytic activity of human CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1. *Drug Metab. Dispos.* 2002; 30: 378 - 384.
 27. Liu Y, Li W, Li P, Deng MC, Yang SL, Yang L. The inhibitory effect of intestinal bacterial metabolite of ginsenosides on CYP3A activity. *Biol Pharm Bull.* 27(10): 1555-1560.
 28. Ling Y, Yong L, Chang-Xiao L. Metabolism and pharmacokinetics of ginsenosides. *Asian Journal of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics.* 2006; 6(2): 103-120.
 29. Qiana T, Caia Z, Ricky NS, Wong NKM, Jiang ZH. In vivo rat metabolism and pharmacokinetic studies of ginsenoside Rg3 *Journal of chromatography B.* 2005; 816: 223-232.
 30. Tawab MA, Bahr U, Karas M, Wurglics M, Schubert-Zsilavec M, Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2003; 31(8): 1065 - 1071.
 31. Heikal OA, Akao T, Takeda S, Hattori M. Pharmacokinetic study of paeonimetabolin I, a major metabolite of paeoniflorin from peony roots. *Biol Pharm Bull.* 1997; 20(5): 517-21.
 32. Yong L, Ling Y. Early metabolism evaluation making traditional Chinese medicine effective and safe therapeutics. *J Zhejiang Univ Science B.* 2006; 7(2): 99-106.
 33. Dietz BM, Liu GK, Hagos P, Yao A, Schinkovitz, SM, Deng PS, Farnsworth GF Pauli RB, vanBremen JL. Angelica sinensis and its alkylphthalides induce the detoxification enzyme NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 by alkylating Keap1, *Chem Res Toxicol.* 2008; 21(10): 1939 - 1948.
 34. Yu S, Pang X, Deng Y, Liu L, Liang Y, Liu X, Xie L, Wang G, Wang X. A sensitive and specific liquid chromatography mass spectrometry method for simultaneous determination of berberine, palmatine, coptisine, epiberberine and jatrorrhizine from *Coptidis Rhizoma* in rat plasma. *Phytochemistry.* 2003; 62: 613 - 617.
 35. Ma BL, Ma YM, Shi R, Wang TM, Zhang N, Wang CH, Yang Y. Identification of the toxic constituents in *Rhizoma Coptidis*. *Journal of Ethnopharmacology.* 2010; 128: 357 - 64.