대한한의학 방제학회지 제25권 제2호
Herbal Formula Science
2017;25(2):271~302
pISSN 1229-1218, eISSN 2288-5641 https://doi.org/10.14374/HFS.2017.25.2.271
Official Journal of The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study
Available at http://www.formulastudy.com HFS

Review Article / 종설

芍藥甘草湯의 硏究動向 分析

신영섭[1], 이숭인[2*]

[1]신한방병원, [2]동신대학교 한의과대학 방제학교실

A Review Study of Researches on Jakyakgamcho-tang

Young Sub Shin[1], Soong In Lee[2*]

[1]Shin Korean Medical Hospital,
[2]College of Korean Medicine, Dongshin University

ABSTRACT

Objectives : Jakyakgamcho-tang has been used to treat muscular tension, spasm and pain. On this study, new clinical uses of Jakyakgamcho-tang were confirmed and the other pharmacological results were summarized by analysing trends of modern experimental studies and clinical studies.

Methods : Papers related to Jakyakgamcho-tang were searched on PUBMED, RISS, and National Assembly Library, and classified by categories and effects of clinical application and a variety of experiment around abstract. Also, figures were used for sketching out a timeline of expressing when these papers were read and core research content was described as a digest for identifying research trends.

Results : Until today, there are 104 researches about the antispasmodic, analgesic, anti-inflammatory effects of Jakyakgamcho-tang. In total, 91 papers were analyzed in this study. In matter of subject, researches on the antispasmodic effects were 17 cases, researches on the analgesic effects were 14 cases, researches on gynecological therapeutics were 14 cases, researches on pharmacokinetics were 12 cases, researches on the constituent identification were 7 cases, studies about constituents efficacy were 6 cases, studies about interactions with drugs were 6 cases.

Conclusion : The traditional use of Jakyakgamcho-tang on muscle tension, spasm and pain has proven to have effects through the experimental evidences. Other effects of Jakyakgamcho-tang such as gynecological therapeutics, anti-inflammatory effects, are now emerging as a new area in clinical use. Futhermore as an auxiliary treatment, Jakyakgamcho-tang is a good alternative for muscle cramps during maintenance of hemodialysis,

ⓒ 2017 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study
This paper is available at http://www.formulastudy.com which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

myalgia or arthralgia induced by anticancer drugs, amenorrhea induced by neuroleptics.

Key words : Jakyakgamcho-tang, antispasmodic, analgesic, gynecological, auxiliary treatment

Ⅰ. 서론

芍藥甘草湯에 대한 최초기록은 傷寒論 太陽病篇이며, 傷寒論 29번 條文의 '脚攣急'과 30번 條文의 '兩脛拘急', '脛尙微拘急, 重與芍藥甘草湯, 爾乃脛伸'을 근거로 하여, 下肢의 拘, 攣, 急의 양상이 나타날 때 주로 사용하여 왔다. 제조 및 복용 방법은 "芍藥 4兩, 甘草 4兩을 하루 분으로 하여, 물 3升에 넣고, 달여서 1升5合을 取하여, 약 찌꺼기를 去하고, 2회로 나누어 溫服한다."고 기술되어 있다[1].

芍藥甘草湯의 임상적 응용에 대하여 국 등[2]은 緩急止痛한다고 하였고, 윤[3]은 一切腹痛 및 筋肉痛을 치료하며, 肝脾不和 및 營血不和로 인한 痛症에 대한 鎭痛, 鎭痙의 基本方이라고 하였으며, 문 등[4]은 酸甘化陰으로 陰液을 回復시켜 다리의 屈伸을 편안하게 해준다고 하였으며, 이[5]는 表裏에 다함께 作用하여 四肢·腹部·腰背 등의 筋攣急 뿐만 아니고 胃痙攣이나 膽石症, 腎石疝痛 등 裏의 急迫性 疼痛에도 잘 奏效한다고 하였으며, 오오츠카[6]는 脚攣急을 치료한다고 하였다. 이와 같이 현대 芍藥甘草湯은 下肢 뿐만 아니라 全身에서 나타나는 근육의 긴장과 통증 등을 主訴로 하는 다양한 질환에 사용하고 있다.

芍藥甘草湯은 처방 구성이 2개로 단순하고, 임상적 응용목표가 비교적 명확하여, 한국, 중국, 일본을 중심으로 방제 조합 연구의 표본으로서 다양한 연구가 진행되어 왔다. 지금까지 국내·외 芍藥甘草湯의 연구상황을 파악하기 위하여 논문을 검색한 결과, 2015년 11월을 기준으로 하여, 국제 의학논문 검색 포털인 PubMed에는 73건의 논문이 검색되고 있고, 국내 논문 검색 포털인 Riss4U와 국회도서관에는 10건의 학위논문과 21건의 학술지 논문이 검색되고 있다. 그 중에 국내에서 芍藥甘草湯에 대한 문헌연구로는 국[7], 허[8] 등이 동의보감과 의학입문에 수록된 芍藥甘草湯이 基本方과 變方이라는 처방의 加減構造를 중심으로 고문헌에 기록된 처방을 분석하여 문헌적인 고찰을 진행한 바 있다.

최근에는 방제에 대한 국내·외의 다양한 실험연구와 임상연구들을 분석하는 방식의 연구가 활발하게 진행되고 있는데, 표준한방처방의 EBM 기반 구축을 위하여 효능과 적응질환을 중심으로 歸脾湯[9], 雙和湯[10], 五積散[11], 八物湯[12], 葛根湯[13], 防風通聖散[14], 補中益氣湯[15], 二陳湯[16] 등이 대표적 연구사례로 볼 수 있다.

본 연구는 기존의 임상적인 활용에 대한 실험적 근거가 어느 정도 확보 되었는지를 확인하고, 새로운 측면의 임상적 활용 가능성을 제시할 수 있는지에 대하여 알아보고자 다른 처방의 형성에 관여하는 기본 방제로서 중요한 위치를 차지하고 있는 芍藥甘草湯에 대한 국내, 국외 논문연구들을 수집하여, 연구주제별로 분류하고 결과를 분석하였으며, 이에 芍藥甘草湯에 대한 방제학적 연구와 교육에 있어서 기초자료로서 활용가능성이 있는 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 資料 및 方法

1. 資料

2015년 11월 24일을 기준으로 하여, 국내연구논문은 '芍藥甘草湯'을 검색어로 설정하여 Riss, 국회도서관의 2개 검색포털에서 확인된 자료를 수집하였다. 국외연구논문은 Pubmed에서 중국명칭의 영문표기인 'Jakyakgamcho-tang','Shao Yao Gan Cao Tang', 'ShaoYao GanCao Tang', 'ShaoYao GanCao Decoction'과 일본명칭의 영문표기인 'Shakuyakukanzoto', 그리고 영문처방명인 'Peony and Licorice Decoction'을 검색하였다. 검색된 논문은 제목이나 초록, 원문을 통해서 연구자, 연구연도, 연구주제, 연구방법, 연구결과 등의 기본정보를 확인할 수 있는 논문만을 간추려 연구에 활용하였

* Corresponding author : Soong-In Lee. College of Korean Medicine, Dongshin University, 185, Geonjae-ro, Naju-si, Jeollanam-do, 58245, Republic of Korea.
Tel : +82-61-330-3529, Fax : +82-61-330-3519, E-mail : barunhani@hanmail.net
• Received : May 12, 2017 / Revised : May 24, 2017 / Accepted : May 25, 2017

고, 기초적인 정보가 확인 불가능한 논문은 본 연구에 활용하지 않았다.

2. 方法

芍藥甘草湯의 효능과 임상적 응용범주에 따라서 주제별로 분류하고, 직관적인 분석이 가능하도록 논문 제목을 이용하여 도식화(Fig.1-6)하였다. 도식화의 원칙은 다음과 같다. 첫 번째, 연구방법에 따라서 생체외 실험연구(*in vitro*), 생체내 실험연구(*in vivo*), 임상연구(clinical study), 문헌연구(literature review)로 분류하여 수직적으로 배치하였다. 두 번째, 연도별 순서에 따라 좌우로 배치하였다. 그리고 각 논문의 개요와 원문을 참고하여 주요 실험 결과를 요약하여 기술하였다.

1) 芍藥甘草湯 硏究 論文 檢索 槪要

2015년 11월 24일 기준으로 국외연구논문 수집에 활용한 PubMed 검색결과 총 73건, 국내연구논문 수집에 활용한 Riss4U와 Naver 검색결과 총 31건의 논문을 1차적으로 검토하였다. 총 104건의 논문 중에서 중복된 논문 7건, 인터넷을 이용하여 초록을 확인할 수 없는 논문 3건, 그리고 내용을 확인하였으나 본 연구에서 사용한 주제 분류가 불가능한 3건의 논문을 제외하고 91건의 논문을 기초자료로 사용하였다. 분류한 주제와 제목, 발표연도 등 간략한 개요를 아래와 같이 도표(Table 1.)로 정리하였다.

기초자료로 수집된 논문을 연도별로 분석해보면 1980년대에 발간된 논문은 총 7편, 1990년대에 발간된 논문은 15편, 2000년대에 발간된 논문은 36편, 2010-2015년에 발간된 논문은 33편이다. 연단위로 발간논문의 수는 1980년대 0.7건, 1990년대 1.4건, 2000년대 3.2건, 2010-2015년에 6.6건으로 芍藥甘草湯에 대한 연구가 기하급수적으로 늘어나고 있음을 확인할 수 있다. 연구방법별로 분석해보면 생체내 실험 36건(39.5%), 임상연구 25건(27.4%), 생체외 실험 24건(26.3%), 문헌연구 6건(6.5%) 순서로 많은 비중을 차지하고 있다.

Table 1. The list of the papers about Jakyakgamcho-tang used in this study.

Subject	Title of the Paper	Year	Methods	Location	No.
Antispasmodic effect	Studies on the Efficacy of Combined Preparations of Crude Drugs (9) Effect of "Jakyakgamcho-Tang" on Anti-inflammatory and Antiulcerative Actions, and Motility of Isolated Intestine	1982	*in vivo*	domestic	1
	Effect of shakuyaku-kanzoh-toh, a prescription composed of shakuyaku (Paeoniae Radix) and kanzoh (Glycyrrhizae Radix) on guinea pig ileum.	1983	*in vitro*	foreign	2
	Studies on the Analgesic and Anticonvulsive Effects of Jakyakgamchotang Extract Aqua-acupuncture stimulation in Mice	1993	*in vivo*	domestic	3
	Effects of Jakyakgamchotang Extract on the Trachea Smooth Muscle	1998	*in vitro*	domestic	4
	Effect of Jagyakgamchotang and its Constituent Medicines on Gastro-Intestinal Track Smooth Muscles	1998	*in vitro*	domestic	5
	Study on the Effect of Jakyakgamcho-tang	2001	*in vitro*	domestic	6
	The immediate effect of Shakuyaku-kanzo-to, traditional Japanese herbal medicine, for muscular cramps during maintenance hemodialysis.	2002	clinical study	foreign	7
	Effect of orally administered shao-yao-gan-cao-tang (Shakuyaku-kanzo-to) on muscle cramps in maintenance hemodialysis patients: a preliminary study.	2003	clinical study	foreign	8
	Clinical assessment of usefulness, effectiveness and safety of jackyakamcho-tang (shaoyaogancao-tang) on muscle spasm and pain: a case series	2004	clinical study	foreign	9

	Effects of Jakyakgamchotang on Contracted Artery in Rabbit	2005	*in vitro*	domestic	10
	Immediate effect of Shakuyaku-kanzo-to on muscle cramp in hemodialysis patients	2006	clinical study	foreign	11
	Confirmation of the antispasmodic effect of shakuyaku-kanzo-to (TJ-68), a Chinese herbal medicine, on the duodenal wall by direct spraying during endoscopic retrograde cholangiopancreatography	2009	clinical study	foreign	12
	Shakuyaku-kanzo-to inhibits smooth muscle contractions of human pregnant uterine tissue in vitro	2012	*in vitro*	foreign	13
	Antispasmodic effect of shakuyakukanzoto extract on experimental muscle cramps in vivo: role of the active constituents of Glycyrrhizae radix	2013	*in vivo*	foreign	14
	The inhibitory effect of shakuyakukanzoto on K+ current in H9c2 cells	2014	*in vitro*	foreign	15
	Direct spraying of shakuyakukanzoto onto the duodenal papilla: a novel method for preventing pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography	2015	clinical study	foreign	16
	Effects of shakuyakukanzoto and its absorbed components on twitch contractions induced by physiological Ca2+ release in rat skeletal muscle	2015	*in vivo*	foreign	17
Analgesic effect	Study of Jagyakgamchotang's effect change by time	1990	*in vivo*	domestic	18
	Study of the analgesic effect of JakYak GamChoTang-herbal acupuncture	1993	*in vivo*	domestic	19
	Effects of Jakyakgamchotang extract on the Analgesic effect in Mice	1998	*in vivo*	domestic	20
	Prevention of arthralgia and myalgia from paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy with Shakuyaku-kanzo-to	2000	clinical study	foreign	21
	Effects of shakuyaku-kanzo-to on muscle pain from combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin	2001	clinical study	foreign	22
	The effect of L-Glutamine and Shakuyaku-Kanzo-to for paclitaxel-induced myalgia/arthralgia	2002	clinical study	foreign	23
	The efficacy of Shakuyaku-Kanzo-to for peripheral nerve dysfunction in paclitaxel combination chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma	2004	clinical study	foreign	24
	Successful use of Shakuyaku-kanzo-to, a traditional herbal medicine, for intractable symptoms of thoracic outlet syndrome: a case report	2005	clinical study	foreign	25
	Antinociceptive effect of shakuyakukanzoto, a Kampo medicine, in diabetic mice	2005	*in vivo*	foreign	26
	Herbal medicine Shakuyaku-kanzo-to reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in mice	2009	*in vivo*	foreign	27

	Preventive effect of traditional Japanese medicine on neurotoxicity of FOLFOX for metastatic colorectal cancer: a multicenter retrospective study	2012	clinical study	foreign	28
	Synergistic interaction between total glucosides and total flavonoids on chronic constriction injury induced neuropathic pain in rats	2013	*in vivo*	foreign	29
	Can medical herbs stimulate regeneration or neuroprotection and treat neuropathic pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy?	2013	literature review	foreign	30
	Kampo medicine for palliative care in Japan	2014	literature review	foreign	31
Gynecological Diseases	A proposal of ovarian ERAANPS (endothelin-renin-angiotensin-atrial natriuretic peptide system) and effects of tokishakuyakusan, keishibukuryogan, shakuyakukanzoto and unkeito on the ERAANPS	1992	*in vivo*	foreign	32
	Effects of tokishakuyakusan, keishibukuryogan, shakuyakukanzoto and unkeito on ovarian endothelin, renin and angiotensin II in pregnant mare's serum gonadotropin-treated immature rats	1992	*in vivo*	foreign	33
	Suppression of spontaneous development of uterine adenomyosis and mammary hyperplastic alveolar nodules by Chinese herbal medicines in mice	1993	*in vivo*	foreign	34
	Effect of TJ-68 (shakuyaku-kanzo-to) on polycystic ovarian disease	1997	clinical study	foreign	35
	Effectiveness of herbal medicine (shakuyaku-kanzo-to) for neuroleptic-induced hyperprolactinemia	1997	clinical study	foreign	36
	The effect of Jackyakgamcho-tang on Follicular Maturation and Estrogen Production in the Immature Rat	1997	*in vivo*	domestic	37
	Herbal medicine (Shakuyaku-kanzo-to) in the treatment of risperidone-induced amenorrhea	1999	clinical study	foreign	38
	A novel anti-dysmenorrhea therapy with cyclic administration of two Japanese herbal medicines	2003	clinical study	foreign	39
	A randomized, crossover comparison of herbal medicine and bromocriptine against risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia	2008	clinical study	foreign	40
	Not only dopamine D2 receptors involved in Peony-Glycyrrhiza Decoction, an herbal preparation against antipsychotic-associated hyperprolactinemia	2012	*in vivo & in vitro*	foreign	41
	Herbal medicine (Shakuyaku-kanzo-to) improves olanzapine-associated hyperprolactinemia: a case report	2013	clinical study, a case report	foreign	42
	Potential mechanisms of an antiadenomyosis chinese herbal formula shaoyao-gancao decoction in primary cell culture model	2014	*in vitro*	foreign	43
	Peony-Glycyrrhiza Decoction, an Herbal Preparation, Inhibits Clozapine Metabolism via Cytochrome P450s, but Not Flavin-Containing Monooxygenase in In Vitro Models	2015	*in vitro*	foreign	44

	Studies on the regulatory effect of Peony-Glycyrrhiza Decoction on prolactin hyperactivity and underlying mechanism in hyperprolactinemia rat model	2015	*in vivo*	foreign	45
Other various effects	Studies on the Efficacy of Combined Preparations of Crude Drugs (Ⅷ) Effect of "Jakyakgamcho-Tang" on the Central Nervous System	1982	*in vivo*	domestic	46
	Choreito and Shakuyakukanzoto: their effects on facilitating the voiding of stones in the urinary tract	1983	clinical study	foreign	47
	Studies on the combination of Glycyrrhizae Radix in Shakuyakukanzo-To	1984	*in vivo*	foreign	48
	Studies on the Effcacy of Jagyag-gamcho-Tang	1984	*in vivo*	domestic	49
	Effects of Paeonia-glycyrrhiza decoction on changes induced by cisplatin in rats	1994	*in vivo*	foreign	50
	A case report of hypokalemia induced by Jakyakgamcho-tang	2001	clinical study, a case report	domestic	51
	Protective effect of jakyak-gamcho-tang extract and its constituents against t-BHP-induced oxidative damage in HT22 cells	2005	*in vitro*	foreign	52
	Effects of long term administration of Shakuyaku-kanzo-To and Shosaiko-To on serum potassium levels	2006	literature review	foreign	53
	Hypouricemic effect and regulatory effects on autonomic function of Shao-Yao Gan-Cao Tang, a Chinese herbal prescription, in asymptomatic hyperuricemic vegetarians	2007	clinical study	foreign	54
	Case of shakuyakukanzoto-induced CD4 dominant pneumonitis diagnosed on day eight of the challenge test	2008	clinical study, a case report	foreign	55
	Anxiolytic-like Effects of Jackyakgamcho-tang Using the Elevated Plus-Maze in Mice	2009	*in vivo*	domestic	56
	Anti-inflammatory Effect of Jakyakgamcho-tang	2010	*in vivo*	domestic	57
	Effects of Paeony-Licorice mixture supplematation on blood glucose and lactate levels	2012	clinical study	domestic	58
	Prescription of kampo drugs in the Japanese health care insurance program	2013	literature review	foreign	59
	Traditional herbal formula Jakyakgamcho-tang impairs inflammatory chemokine production by inhibiting activation of STAT1 and NF-κB in HaCaT cells	2015	*in vitro*	foreign	60
Ingredient Identification	Study on Paeoniflorin content in Radix Paeoniae Alba and Jagyakgamchotang Decoction of Radix Paeoniae Alba and Radix Glycyrrhizae	1992	*in vitro*	domestic	61
	One-step immunochromatographic separation and ELISA quantification of glycyrrhizin from traditional Chinese medicines	2006	*in vitro*	foreign	62
	3D-HPLC fingerprints of Kampo medicine and botanical raw materials	2008	*in vitro*	foreign	63

	Study on the Ingredient of Jakyakgamchotang	2010	*in vitro*	domestic	64
	Ultra-performance LC-ESI/quadrupole-TOF MS for rapid analysis of chemical constituents of Shaoyao-Gancao decoction	2013	*in vitro*	foreign	65
	Chemical interaction between Paeonia lactiflora and Glycyrrhiza uralensis, the components of Jakyakgamcho-tang, using a validated high-performance liquid chromatography method: herbal combination and chemical interaction in a decoction	2014	*in vitro*	foreign	66
	Simultaneous Determination of Nine Active Compounds of the Traditional Chinese Medicinal Prescription Shaoyao-Gancao-Tang and Analysis of the Relationship between Therapeutical Effect and Compatibility of Medicines	2014	*in vitro*	foreign	67
Pharmacokinetics	Simultaneous determination of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and glycyrrhetic acid mono-glucuronide in Shakuyaku-kanzo-to incubated with rat feces by semi-micro high-performance liquid chromatography	2001	*in vitro*	foreign	68
	Studies on changes of in vitro and in vivo material base of Shaoyao Gancao decoction based on HPLC-DAD-ESI-MS	2010	*in vivo*	foreign	69
	Pharmacokinetics of characteristic effective ingredients from individual and combination Shaoyao and Gancao treatment in rats using HPLC fingerprinting	2011	*in vivo*	foreign	70
	Pharmacokinetics study on characteristic ingredients of different-dose herbs of shaoyao-gancao decoction	2011	*in vivo*	foreign	71
	Effect of Shaoyao Gancao Tang on function and expression of P-glycoprotein in Caco-2 cells	2012	*in vitro*	foreign	72
	Characterization using LC/MS of the absorption compounds and metabolites in rat plasma after oral administration of a single or mixed decoction of Shaoyao and Gancao	2012	*in vivo*	foreign	73
	Pharmacokinetic comparisons of albiflorin and paeoniflorin after oral administration of Shaoyao-Gancao-Tang and single herb Paeony decoction to rats	2012	*in vivo*	foreign	74
	Pharmacokinetics effect of shaoyao gancao compound with different decocting methods on characteristic ingredients in rat plasma after oral administration	2012	*in vivo*	foreign	75
	Pharmacokinetic comparisons of two different combinations of Shaoyao-Gancao Decoction in rats: competing mechanisms between paeoniflorin and glycyrrhetinic acid	2013	*in vivo*	foreign	76
	Preliminary identification of the absorbed bioactive components and metabolites in rat plasma after oral administration of Shaoyao-Gancao decoction by ultra-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry	2014	*in vivo*	foreign	77

	Review on prescription compatibility of shaoyao gancao decoction and reflection on pharmacokinetic compatibility mechanism of traditional chinese medicine prescription based on in vivo drug interaction of main efficacious components	2014	literature review	foreign	78
	Pharmacokinetic Profiles of Active Components After Oral Administration of a Kampo Medicine, Shakuyakukanzoto, to Healthy Adult Japanese Volunteers	2015	clinical study	foreign	79
Efficacies of the Effective Constituents	Orthogonal array design for optimizing extraction efficiency of active constituents from Jakyak-Gamcho Decoction, the complex formula of herbal medicines, Paeoniae Radix and Glycyrrhizae Radix	2007	*in vitro*	foreign	80
	Isoliquiritigenin, one of the antispasmodic principles of Glycyrrhiza ularensis roots, acts in the lower part of intestine	2007	*in vitro*	foreign	81
	Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, relaxes guinea-pig tracheal smooth muscle in vitro and in vivo: role of cGMP/PKG pathway	2008	*in vitro*	foreign	82
	Analgesic and uterine relaxant effects of isoliquiritigenin, a flavone from Glycyrrhiza glabra	2012	*in vitro*	foreign	83
	Pharmacological characteristics of Kampo medicine as a mixture of constituents and ingredients	2013	literature review	foreign	84
	Clinical efficacy and sEMG analysis of a new traditional Chinese medicine therapy in the treatment of spasticity following apoplectic hemiparalysis	2014	clinical study	foreign	85
Interaction with Other Drugs	The influence of commonly prescribed synthetic drugs for peptic ulcer on the pharmacokinetic fate of glycyrrhizin from Shaoyao-Gancao-tang	2001	*in vivo*	foreign	86
	Repetitive administration of Shaoyao-Gancao-tang to rats restores the bioavailability of glycyrrhizin reduced by antibiotic treatment	2003	*in vivo*	foreign	87
	Influence of co-administered antibiotics on the pharmacokinetic fate in rats of paeoniflorin and its active metabolite paeonimetabolin-I from Shaoyao-Gancao-tang	2003	*in vivo*	foreign	88
	Restorative effect of repetitive administration of Shaoyao-Gancao-tang on bioavailability of paeoniflorin reduced by antibacterial synthetic drugs treatment in rats	2003	*in vivo*	foreign	89
	Bioavailability of glycyrrhizin from Shaoyao-Gancao-Tang in laxative-treated rats	2005	*in vivo*	foreign	90
	Interaction between Shaoyao-Gancao-Tang and a laxative with respect to alteration of paeoniflorin metabolism by intestinal bacteria in rats	2007	*in vivo*	foreign	91

Ⅲ. 調査內容

芍藥甘草湯 연구 주제는 제목, 개요, 내용 등을 토대로 분석되었으며, 공통되는 용어가 있거나, 효능과 적응증 또는 실험연구 모델에 있어서 공유할 수 있는 점이 있다고 판단되는 경우는 같은 주제인 것으로 판단하였다. 주제별로 분류한 논문은 근육이완효과 17건, 진통효과 14건, 부인과질환에 대한 효과 14건, 기타(중추작용, 항염증, 다분야 증례연구) 15건, 성분동정 7건, 약동학 연구 12건, 유효성분효능 6건, 병용투여 연구 6건으로 도합 91건의 논문을 주제별 연구에 사용하였다.

1. 芍藥甘草湯의 筋肉弛緩 效果에 대한 硏究 分析

芍藥甘草湯의 근육이완효과에 관한 연구는 총 17건의 논문이 보고되었으며, 연대별로는 1980년대 2건, 1990년대 3건, 2000년대 7건, 2010년대 6건 발표되었다. 그 중 생체내 실험연구는 4건, 생체외 실험연구는 7건, 임상연구는 6건이다. 이 논문들을 연대표로 도식화하면 Fig. 1과 같다.

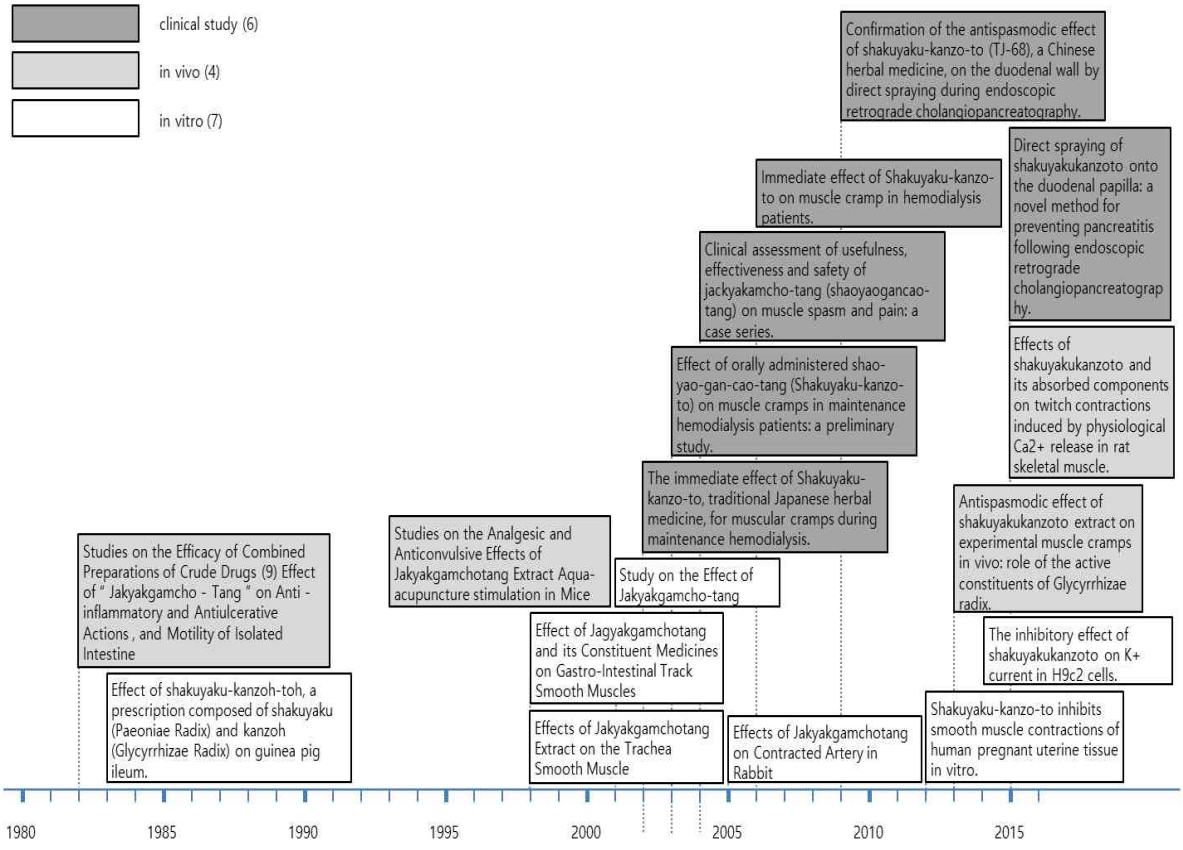

Figure 1. The timeline flow chart about studies on the antispasmodic effects of the Jakyakgamcho-tang.

①芍藥甘草湯의 근육이완 효과에 대한 생체내 실험 결과는 다음과 같다.

1982년 홍 등[17]은 생쥐의 위장관에서 芍藥甘草湯의 항경련효과를 확인하였으며, 芍藥甘草湯에는 生甘草를 사용하는 것이 炙甘草를 사용한 그룹보다 항경련 및 해열진통 효과가 강하게 나타난다는 점을 보아 한방문헌의 법제의 효용에 대한 연구가치가 있다고 판단하였다.

1993년 장 등[18]은 생쥐에서 芍藥甘草湯의 足三里穴(ST36) 水鍼刺戟이 초산으로 유발한 통증에 대하여 유의성 있는 진통작용이 있고, 중추신경흥분제인 Strychnine으로 유발한 경련에 대하여 경련발현시간과 사망시간의 연장에 모두 유의한 효과가 있으며, 중추신경흥분제인

Picrotoxin으로 유발한 경련에 대하여 경련발현시간과 사망시간의 연장에 유효하고, Caffeine으로 유발한 경련에 대하여 현저한 경련발현시간의 연장효과가 있었음을 확인하였다.

2013년 Lee 등[19]은 쥐에서 적출한 비복근과 경골신경에서 芍藥甘草湯(0.5, 1.0, and 2.0 g/kg, i.d.)과 甘草 (0.5 and 1.0 g/kg, i.d.)가 경련성 수축에 대한 유의한 억제효과를 확인하였으며, 추가적으로 이러한 억제효과는 주로 甘草의 liquiritin apioside, liquiritigenin, isoliquiritin apioside, isoliquiritigenin, glycycoumarin, and glycyrrhetinic acid 성분에 의한 농도-의존적 억제반응임을 확인하였다.

2015년 Kaifuchi 등[20]은 쥐에서 생리적인 Ca^{2+} 방출에 의한 연축에 대하여 芍藥甘草湯과 甘草에서 추출한 다섯 가지 성분이 dandrolene과 같은 억제효과를 나타내지 않는 것을 확인하여, 芍藥甘草湯은 정상적인 조건에서 골격근의 수축을 감소시키지는 않으므로, 임상적으로 흔히 사용되는 다른 이완제와는 달리 芍藥甘草湯은 근육 약화의 위험성이 적다는 점을 시사하는 연구결과를 발표하였다.

②芍藥甘草湯의 근육이완 효과에 대한 임상연구는 다음과 같다.

2002년 Hyodo 등[21]은 혈액투석의 합병증으로 흔하게 나타나는 근육경련에 대하여 芍藥甘草湯의 단기적인 치료적 유효성을 보고하였다.

2003년 Hinoshita 등[22]은 芍藥甘草湯을 하루 6g씩 4주간 빈번한 근육경련으로 고생하는 혈액투석 환자 5명에게 투여하여 2명은 완벽하게 근육경련 증상이 소실되고, 다른 2명은 매우 빈도가 감소하였음을 보고하였다. 이와 동시에, 수컷 Wistar계열 쥐의 횡격막 신경을 자극하여 유발한 경련에 대해서 芍藥甘草湯의 골격근 이완효과를 확인하여, 근육경련을 합병증으로 앓고 있는 혈액투석 환자에게 안전하고 효과적인 치료법으로서 가능성이 있음을 보고하였다.

2004년 Jung 등[23]은 237명의 환자에 대한 근육경련과 근육통의 경감 효과에 대한 후향적 임상연구를 진행하여, 총 81명의 환자 정보를 분석하여, 야간 하지경련 29명 중 25명(86.2%), 경추관절 장애 28명 중 17명(60.7%), 시상통 13명 중 6명(45.5%), 수근관증후군 11명 중 8명(72.8%)에서 임상적 유효성을 확인하였으며, 소화장애, 설사, 부종 등 부작용은 전체에서 11.1%이며 심한 경우는 3.7% 밖에 되지 않아, 芍藥甘草湯이 진통과 항경련에 있어서 유용한 한약임을 보고하였다.

2006년 Hyodo 등[24]은 근육경련이 있는 혈액투석환자 61명에게 芍藥甘草湯 과립 2.5g을 투여하여 54명에게서 통증이 5.3분 이내에 소실되는 것을 확인하였고, 집에서 자가투여한 10명 모두는 10분 이내에 통증이 사라졌음을 보고하였다.

2009년 Sakai 등[25]은 역행성췌담관조영술에서 흔히 발생하는 십이지장 경련에 대한 효과를 확인하기 위하여, 경련이 나타나는 50명의 환자에게 芍藥甘草湯 100 mg/ml 농도의 용액을 십이지장 유두돌기에 분무하여 38명, 76%의 환자에서 경련 억제효과가 나타났음을 보고하였다.

2015년 Fujinami 등[26]은 역행성췌담관조영술 환자 36명을 芍藥甘草湯 직접분사 그룹 17명과 대조군 그룹 19명으로 나누어 芍藥甘草湯 직접분사 그룹에서 serum amylase level이 대조군에 비하여 유의하게 낮았으며, 역행성췌담관조영술후 췌장염은 대조군 그룹 4건과 실험군 그룹 0건으로 나타나, 조영술 후유증을 감소시킬 수 있는 경향성 (p=0.11)이 있음을 보고하였다.

③芍藥甘草湯의 근육이완 효과에 대한 생체외 실험 연구 결과는 다음과 같다.

1983년 Maeda 등[27]은 기니피그에서 적출한 回腸에 芍藥甘草湯, 芍藥, 甘草가 모두 신경인성 회장 수축에 대한 억제작용이 있음을 확인하였고, acetylcholine의 muscarinic receptor binding을 억제함으로써 평활근의 수축기전을 억제함을 확인하였다.

1998년 황[28]은 생쥐에서 적출한 장관에 acetylcholine으로 유발한 장관평활근 수축에 대하여 芍藥甘草湯, 芍藥 추출물, 甘草추출물이 모두 이완작용을 나타내는 것을 확인하였다.

1998년 김[29]은 생쥐에서 적출한 기관에서 acetylcholine과 histamine으로 유발한 기관지평활근 수축에 대하여 芍藥甘草湯이 유의한 이완효과를 나타냈음을 확인하였다.

2001년 이[30]는 가토에서 적출한 서혜동맥에 norepinephrine으로 유발한 수축에 대하여, 芍藥추출물, 甘草추출물, 芍藥甘草湯 중에서 芍藥甘草湯이 가장 강력한 억제작용을 갖는 것을 확인하였으며, 이는 약물의 혼합과 탕제과정에서 약물의 화학반응이 일어나서 형성되는 또 다른 성분의 효과일 수 있다고 보고하였다.

2005년 허[31]는 가토에서 적출한 총경동맥의 수축에

대하여 芍藥甘草湯이 이완효과를 나타내었으며, 이는 혈관내피세포에서 생성된 NO의 평활근 확산 이후 cGMP를 활성화하여 세포내 Ca2+의 유입을 차단시키고 세포외 Ca^{2+}의 유리를 차단하는 기전을 이용하여 혈관을 이완 시킨다고 보고하였다.

2012년 Tsuji 등[32]은 임신 여성들의 자궁근층 조직에서 芍藥甘草湯이 Oxytocin에 의하여 유발된 일시적인 수축에 대하여 100-1000 μg/mL 농도에서 농도의존적인 억제효과가 나타나며, 이러한 억제 효과는 주로 甘草에 의한 것임을 확인하였다.

2014년 Suganami 등[33]은 H9c2 cell에서 芍藥甘草湯이 농도의존적으로 K^+ 흐름을 차단하며, IC50 농도는 1.3 mg/ml이며, 이것이 芍藥甘草湯이 근육통을 개선시키는 하나의 기전일 수 있다고 보고하였다.

2. 芍藥甘草湯의 鎭痛效果에 대한 硏究 分析

芍藥甘草湯의 진통효과에 관한 연구는 총 14건의 논문이 발표되었으며, 연대별로는 1990년대 4건, 2000년대 6건, 2010년대 4건 발표되었다. 그 중 생체내 실험연구는 6건, 임상연구는 6건, 문헌연구는 2건이다. 이 논문들을 연대표로 도식화하면 Fig. 2과 같다.

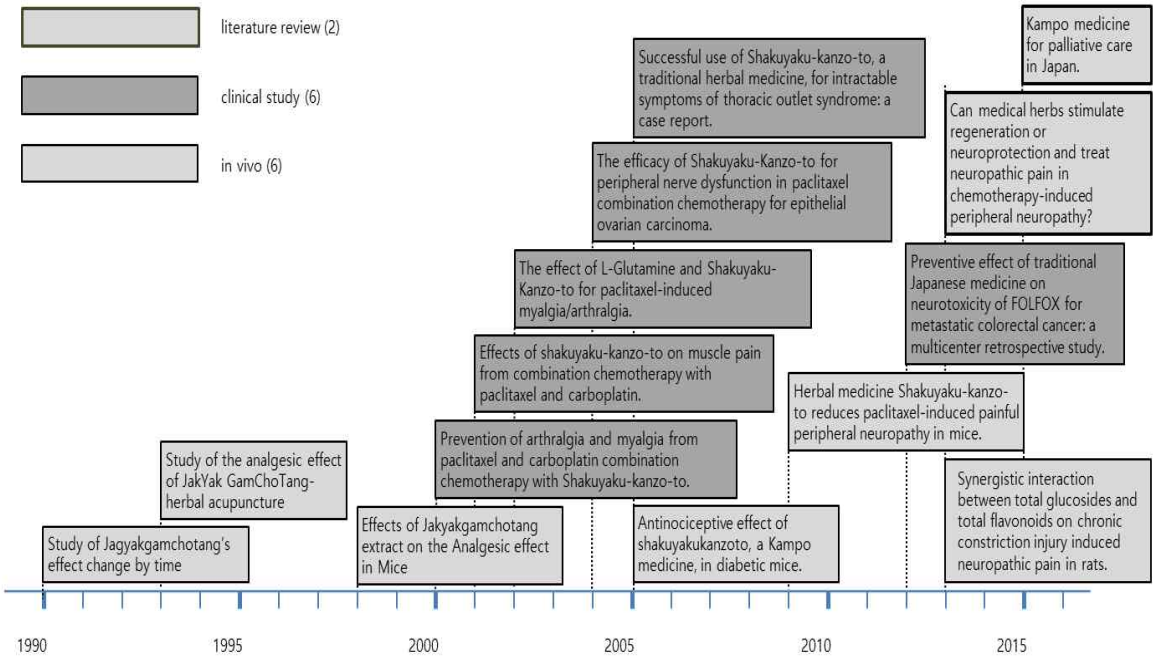

Figure 2. The timeline flow chart about studies on the analgesic effects of the Jakyakgamcho-tang.

①芍藥甘草湯의 진통효과에 대한 생체내 실험 연구는 다음과 같다.

1990년 윤[34]은 초산법으로 유발한 생쥐의 진통실험과 picrotoxin과 strychine으로 유발한 생쥐의 항경련 실험에서 9일까지 芍藥甘草湯의 유의한 효과를 확인하였으며, 이러한 효과는 11일부터는 유의성이 없어지므로 열수추출물을 11일 이상 보존하는 것은 지양해야할 것이라는 보고를 진행한 바 있다.

1993년 천[35]은 芍藥甘草湯 약침액을 肝俞穴과 정맥내에 주입하고, 즉시 acetic acid를 복강내주사하여 동통을 유발시켜, 肝俞穴 주입이 정맥내 주입에 비해 진통효과가 우수하였고, 실험 후 2주일간 실험에 사용된 생쥐가 사망하지 않았음을 보고하였다. 이는 최소한의 유효성과 안전성에 대한 연구결과이며, 이는 향후 인체에도 적용할 수 있을 것으로 사료된다고 하였다.

1998년 이[36]는 芍藥甘草湯이 초산법으로 유발된 writhing syndrome 빈도를 유의하게 억제하였고, 열판에 대한 인내력을 확인하는 paw licking time과 escape time을 유의하게 연장한 것을 확인하여, 진통작용이 있음

을 보고하였다.

2005년에 Omiya 등[37]은 당뇨모델 생쥐에서 芍藥甘草湯 0.5 와 1.0 g/kg의 경구투여가 통증 임계치를 유의성 있게 높이며, 이는 opioid systems에 의해 매개되는 것이 아니며, 척수 하행 경로를 차단하는 α2-adrenergic system을 선택적으로 활성화 하는 방법을 이용하는 것으로 사료된다고 보고 하였다.

2009년 Hidaka 등[38]은 paclitaxel 10mg/kg를 복강내에 주사하여 통각과민 증상이 발현되도록 만든 통증 모델 생쥐에 芍藥甘草湯을 처리하여 유의한 억제효과를 확인하였는데, 이와는 대조적으로 芍藥, 甘草를 단독으로 처리한 경우는 일정한 범주까지 억제하였으나 유의성은 확인되지 않았고, 비스테로이드성 소염제인 loxoprofen은 효과가 없었다.

2013년 Zhang 등[39]은 신경병증 모델 쥐에서 芍藥의 total glucosides와 甘草의 total flavonoids의 시너지 효과를 보고하였다. 芍藥 total glucosides의 ED50는 249.4±10.8 mg/kg 였고, 甘草 total flavonoids의 ED50는 871.4±30.5 mg/kg이므로, 이 둘을 3:1 정도의 비율로 조합하여 최대의 시너지 효과를 낼 것으로 추정하였는데, 실제 3:1 비율로 조합한 결과 ED50는 95.1±9.0 mg/kg 정도로 확인되어 시너지효과를 확인할 수 있었다.

②芍藥甘草湯의 진통효과에 대한 임상연구는 다음과 같다.

2000년 Fujiwara 등[40]이 난소암에 사용되는 paclitaxel, carboplatin 치료로 인해 유발되는 관절통과 근육통 예방에 芍藥甘草湯을 병행함으로써 예방할 수 있다고 보고하였다.

2001년 Yamamoto 등[41]은 1차적으로 paclitaxel, carboplatin, 화학요법을 병행하여 근육통이 발생된 환자에게 2차 치료가 시작하기 2일전부터 하루 7.5 g의 芍藥甘草湯을 투여하여 10명의 환자 중 5명은 우수한 효과, 2명은 유효한 효과, 3명은 무효로 70.0%의 유효율을 확인한 반면, 부작용은 없었다고 보고하였다.

2002년 Hasegawa 등[42]은 paclitaxel로 유발된 근육통과 관절통에 대하여 L-Glutamine과 芍藥甘草湯의 효능을 관찰한 결과 CALGB Expanded Common Toxicity Criteria에서 2단계 독성을 감소시키는 것을 확인하였으며, 보통이거나 심한 근육통과 관절통에 대하여 예방적인 효과는 있을 것으로 예측된다고 보고하였다.

2004년 Fujii 등[43]은 paclitaxel과 Carboplatin이 조합된 화학요법으로 야기된 관절통과 근육통을 호소하는 환자 21명에게서 8일간 7.5 g의 芍藥甘草湯을 경구로 복용한 결과 9명 환자에게서 통증경감 효과를 확인하여, paclitaxel 조합 화학요법을 芍藥甘草湯 경구투여와 함께 진행하는 것은 안전하고 난소암에 있어서 통증을 극복해내는데 좋은 방법이라고 하였다.

2005년 Kubota 등[44]은 28세 좌측 팔, 어깨, 등의 통증과 위약, 둔감각, 좌측팔의 경련을 호소하여 흉곽출구증후군으로 진단된 여성 환자에게 7일간 芍藥甘草湯을 투여하여 둔감각은 개선되지 않았으나 통증이 2/10으로 개선된 환자의 증례에 대하여 보고하였다.

2012년 Hosokawa 등[45]은 전이형 대장암에 있어서 주로 사용되는 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX) 요법에서 oxaliplatin의 투여한계 독성반응으로 자주 일어나는 신경독성에 대한 藿香正氣散과 芍藥甘草湯의 효과를 연구하였으며, 44명의 전이성 대장암 환자가 FOLFOX 요법을 진행하면서 藿香正氣散 복용군과 芍藥甘草湯 복용군에서 oxalipatin이 유발한 신경독성의 감소효과를 확인하였다.

③芍藥甘草湯의 진통효과에 대한 문헌연구는 다음과 같다.

2013년 Schröder 등[46]은 화학요법으로 인해 유발된 말초신경병증(Chemotherapy-induced neuropathy, CIPN)에 한약이 신경의 재생을 촉진하고 신경보호효과를 낼 수 있는가에 대한 26개의 문헌연구에 사용된 5개의 본초, 1개의 추출물, 1개의 수용체-작동제, 그리고 8개의 방제에 대하여 언급하였으며 이 중에 芍藥甘草湯이 포함되어 있다. 그러나 이들의 작용기전은 아직 제한적이며, 임상시험의 질은 더욱 개선되어야 하며, 표준 임상 지침을 이끌어 내기에는 연구범위가 부족하지만, 진통효과가 있는 다양한 물질들이 동정되어 있다. 따라서 CIPN의 복잡한 신경손상 기전에 대하여 다양한 본초와 물질의 조합이 결국에는 더욱 효과적인 신경보호와 신경재생 효과를 낼 수 있을 것이라는 예측을 보고하였다.

2014년에 Okumi 등[47]은 十全大補湯이 간암의 진행을 억제하고 생존기간을 연장하며, 補中益氣湯이 비뇨생식기 암으로 인한 악액질을 개선하면서 삶의

질과 면역학적 상태를 개선하며, 大建中湯이 장의 운동성을 증가하면서 소화기 적출로 인한 후유증과 대장암 수술후 염증을 억제하고 방사선 치료로 유발되는 장염을 치료하며, 六君子湯은 암으로 인한 악액질-식욕부진 증후군을 개선하며, 藿香正氣散과 芍藥甘草湯이 대장암 치료에 사용하는 복합 약물요법인 FOLFOX 요법에 의한 신경손상을 줄이며, 半夏瀉心湯이 irinotecan을 중심으로 한 항암치료로 인한 설사를 예방하거나 호전시키며, 黃連解毒湯이 항암제로 인한 점막의 염증을 유의하게 억제하므로, 잠재적으로 Kampo 처방이 암 치료에 보조적으로 사용될 수 있음을 보고하였다.

3. 芍藥甘草湯의 婦人科 疾患에 대한 硏究 分析

芍藥甘草湯의 부인과질환에 대한 연구는 총 14건의 논문이 보고되었으며, 연대별로는 1990년대 7건, 2000년대 2건, 2010년대 5건 발표되었다. 그 중 생체외 실험연구는 2건, 생체내 실험연구는 6건, clinic은 6건이다. 이 논문들을 연대표로 도식화하면 Fig. 3과 같다.

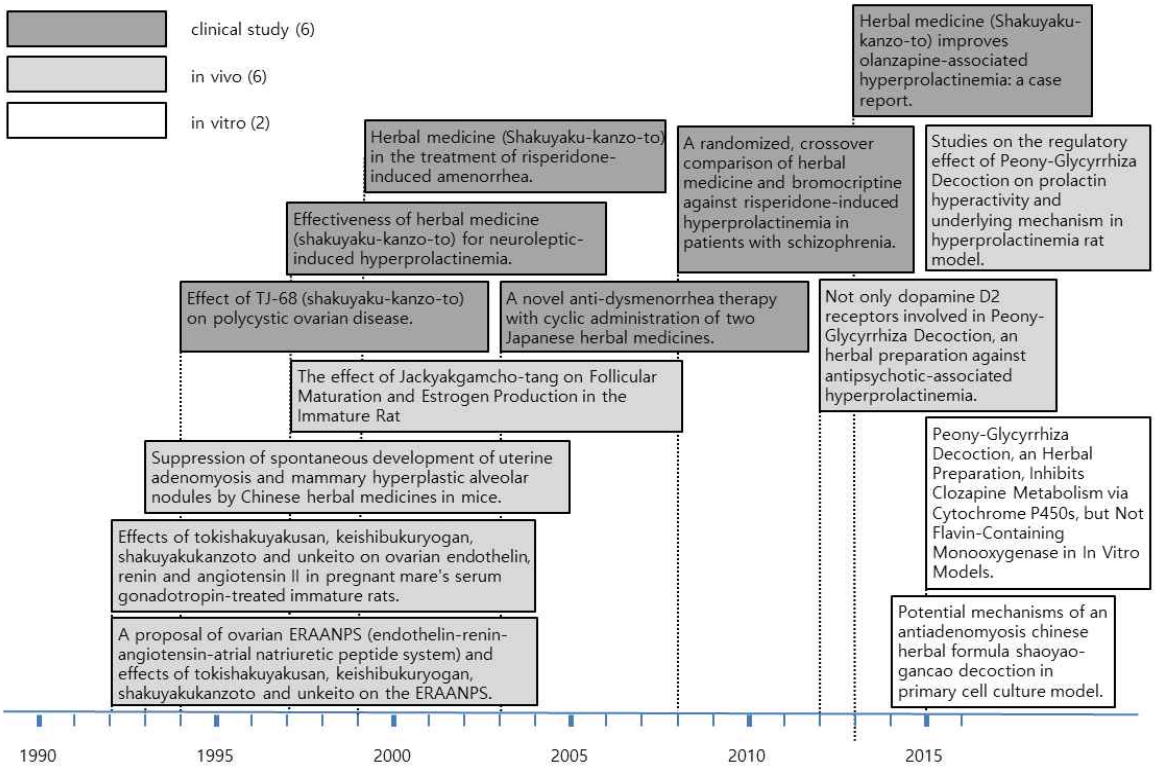

Figure 3. The timeline flow chart about studies on the gynecological diseases of the Jakyakgamcho-tang.

① 芍藥甘草湯의 부인과질환에 관련된 생체내 실험연구는 다음과 같다.

1992년 Usuki 등[48]은 황체의 endothelin-1, renin-angiotensin system, 여포의 atrial natriuretic peptide 간의 상관관계를 확인하여 난소의 기능조절 체계로서 ERAANPS (endothelin-renin-angiotensin-ANP system)를 제시하고, 當歸芍藥散, 桂枝茯苓丸, 芍藥甘草湯, 溫經湯을 처리한 결과 endothelin-1이 억제되어 혈관내압-여포의 활성화 관련 시스템에 대한 간섭작용이 있음을 보고하였다.

1992년 Usuki 등[49]은 임신한 말의 성선자극호르몬을 처리한 미성숙 쥐에게 위 네 처방의 난소에서의 변화를 관찰한 결과 특별히 當歸芍藥散과 溫經湯이 간섭작용이 강력함을 보고하였다.

1993년 Mori[50]는 암컷 생쥐들에 芍藥甘草湯과 八味地黃丸 1%가 포함된 식이를 25-150일간 진행하여,

芍藥甘草湯群이 자궁선근증 발병을 유의하게 억제하였으며, 八味地黃丸群이 유방치조상 결절 과증식을 유의하게 억제하였음을 보고하였다. 한편 혈청 prolactin level, 발정기, 음식섭취량 및 체중에는 거의 영향을 미치지 않았으므로 각각의 질환에 대해 좋은 치료법이 될 수 있다고 보고하였다.

1997년 김 등[51]은 미성숙 쥐에 芍藥甘草湯 400 mg/kg을 9일 동안 경구 투여하였을 때 혈청 estradiol 농도가 대조군에 비해 유의성 있게 증가(76%)하였고, 혈청 estradiol 농도가 증가한 그룹이 육안적으로 난포 성숙이 더 진행되었음을 확인하여, 芍藥甘草湯은 혈청 estrogen 농도를 증가시키며 난포의 성숙을 촉진시키는 것으로 관찰되었다고 보고하였다.

2012년 Wang 등[52]은 뇌하수체선종 세포주인 MMQ cells에 芍藥甘草湯 1-5 mg/ml 농도의 처리가 prolactin 분비를 유의하게 억제하며, 도파민 차단제인 metoclopramide를 반복적으로 주사하여 만든 hyperprolactinemia 쥐 모델에서 매일 芍藥甘草湯 2.5-10 g/kg을 투여함으로써 serum prolactin level을 유의하게 억제하였음을 확인하였다. 더불어 芍藥甘草湯의 anti-hyperprolactinemia 효과는 dopamine D2 수용체와 dopamine transporters 조절과 관계되어 있으며, 다른 성호르몬 기능부전의 정상화에도 기여할 수 있음을 의미하여, 항정신병 제제가 유발하는 hyperprolactinemia에 효과적인 치료제로서의 사용에 대한 실험적 근거를 제시하였다.

2015년 Wang 등[53]은 dopamine 차단제인 metoclopramide를 이용하여 만든 hyperprolactinemia 쥐 모델에서 상승된 serum prolactin level이 芍藥甘草湯 2.5-10 g/kg 혹은 bromocriptine 0.6 mg/kg 14일 복용에 의하여 유의하게 억제되었으나, 芍藥甘草湯군만이 serum progesterone을 회복시켰음을 확인하였다. 또한 두 군 모두 D2 receptor, dopamine transporter와 뇌하수체와 시상에서 분비하는 thyroid hormone을 회복시켰음을 확인하였다. 이는 芍藥甘草湯의 anti-hyperprolactinemia 효과는 도파민 신경계의 조절과 serum progesterone level의 회복과 관련되어 있음을 의미한다고 보고하였다.

②芍藥甘草湯의 부인과질환에 관련된 임상연구는 다음과 같다.

1994년에 Takahashi 등[54]은 다낭성난소증후군 환자 34명에게 매일 7.5 g의 芍藥甘草湯을 24주간 투여하여, 4주 후에 혈청 testosterone과 free-testosterone을 유의하게 억제하였으나 성호르몬결합글루불린은 유의하게 증가하지 않았음을 확인하였고, estrone/estradiol ratio의 변화는 없었으나 estradiol/testosterone ratio는 유의하게 증가하였으며, 3,4-dihydroxyphenylglycol과 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid 비율이 유의하게 감소하였음을 확인하였다. 즉 芍藥甘草湯은 난소에 직접적으로 작용하여 testosterone을 estradiol로의 합성을 촉진하는 방향화효소의 활성을 증가시킴으로써 혈청 testosterone level을 낮추는 것으로 확인되며, 다낭성난소증후군 환자에게서 임신을 하는데 효과적일 수 있다고 보고하였다.

1997년 Yamada 등[55]은 신경이완제로 유발된 hyperprolactinemia에 대한 芍藥甘草湯의 효과를 보고하였다.

1999년에 Yamada 등[56]은 다시 risperidone이 유발한 무월경 증상에 대한 효과를 보고하였다.

2003년 Tanaka[57]는 의 생리통에 대한 효과를 연구하여, 재발성 자궁내막증과 자궁선근증으로 생리통을 호소하는 17명의 환자가 성선호르몬 작동제 또는 danazol과 芍藥甘草湯과 當歸芍藥散을 병행투여하여 3개월 이내에 완전히 통증을 경감시켰음을 보고하였다. 또한 환자 중 9명은 기초체온의 유형이 정상적으로 호전되면서 배란을 하였고, 혈청 estradiol 농도는 정상인 이차성무월경 환자 3명은 배란을 하였고, 혈청 estradiol 농도가 낮으면서 이차성무월경인 환자 3명은 배란을 하지 않았으며, 또한 1명의 환자는 10회의 습관성 자연 유산을 하였으나 11번째 임신을 하여 정상 출산을 하는 결과를 확인하여, 芍藥甘草湯과 當歸芍藥散을 이용한 요법은 자궁내막증이나 자궁선근증 환자가 임신을 원하는 경우에 보존적인 생리통 치료법이 될 수 있다고 하였다.

2008년 Yuan[58]은 risperidone 복용으로 hyperprolactinemia로 희발월경 또는 무월경을 앓게 된 여성 정신분열증 환자 20명에 대하여 芍藥甘草湯과 도파민 작용제인 bromocriptine의 효과를 비교하였다. 그 결과, 芍藥甘草湯은 정신과질환에 대한 영향은 없었으나 bromocriptine만큼 혈중 prolactin 농도를 유의하게 억제하면서도 다른 호르몬들에 영향을 미치지 않았음을 보고하였다. 또한 hyperprolactinemia와 연관된 부작용들에 대한 개선효과는 芍藥甘草湯이 bromocriptine보다 유의하

게 높았다고 보고하였다.

2013년 Hori 등[59]은 정신분열증이나 양극성 장애에 사용하는 항정신병약물인 olanzapine과 관계된 hyperprolactinemia에 芍藥甘草湯을 투여하여 호전된 증례를 보고하였다.

③芍藥甘草湯의 부인과 질환에 대한 생체외 실험 연구는 다음과 같다.

2014년 Guan 등[60]은 인간 자궁선근증 적출 세포에 芍藥甘草湯과 paeoniflorin과 liquiritin이 용량-의존적으로 세포증식을 억제하고 세포자살을 유도하며, 芍藥甘草湯과 paeoniflorin이 유의하게 PGE2와 PGF2α 생성을 억제하는 것을 확인하여 보고하였다.

2015년 Wang 등[61]은 선행 세포실험, 동물실험, 임상연구에서 芍藥甘草湯이 항정신병제가 유발한 hyperprolactinemia에 대하여 치료적 효과가 있음을 확인하였고, 이러한 기전에는 芍藥甘草湯이 비정형 항정신병 제제인 clozapine의 제1상 반응에서 cytochrome p450 활성을 억제하는 효과가 있지만, flavin-containing monooxygenase을 억제하지는 않음을 확인하였다.

4. 芍藥甘草湯의 其他 效能 및 臨床的 效果에 대한 硏究 分析

기타 芍藥甘草湯의 효능에 대한 연구는 중추신경계에 대한 효과 3건, 항염증 및 항산화 효과 4건, 부작용 연구 3건, 기타 연구 5건이 진행되었다. 이 논문들을 연대표로 도식화하면 Fig. 4와 같다.

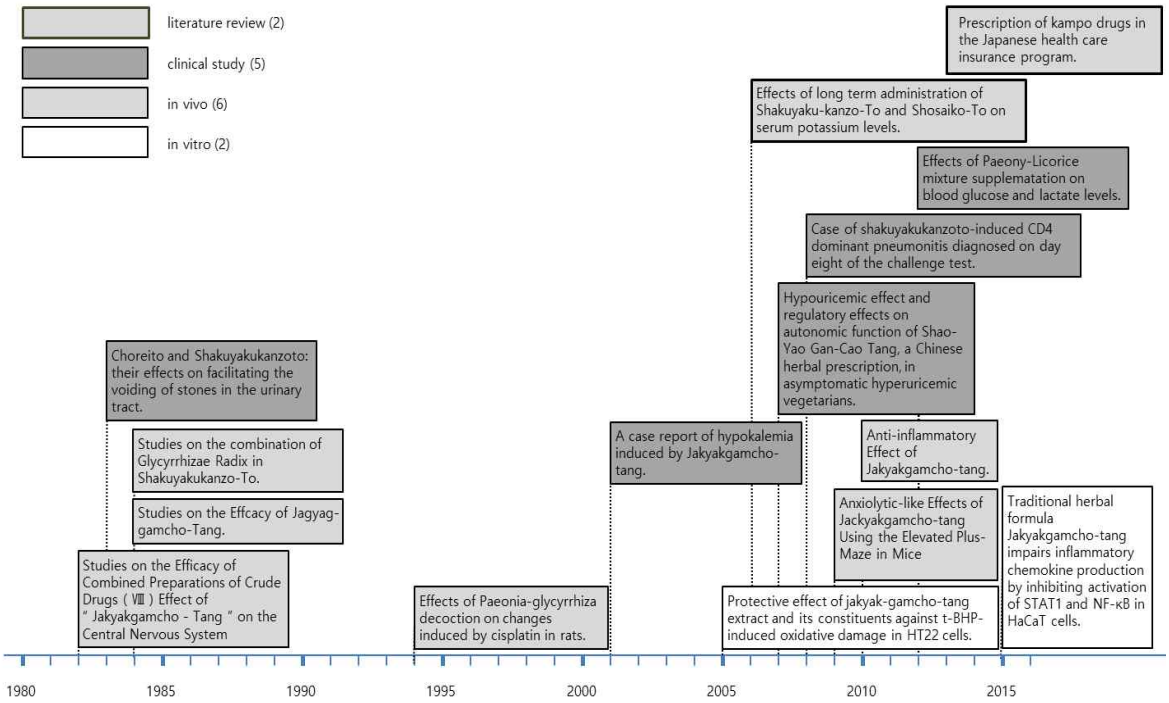

Figure 4. The timeline flow chart about studies on the other various effects or applications of the Jakyakgamcho-tang.

①芍藥甘草湯의 발열과 불안 등 중추신경계에 관련된 효과 연구는 다음과 같다.

1982년 홍 등[62]은 생甘草를 사용한 芍藥甘草湯을 30 mg/10 g 농도로 투여하여 strychnine으로 유발한 척수성 경련에 현저한 억제작용이 있음을 확인하였고, 발열 모델 쥐에 100 mg/100 g 농도 투여로 안티피린 계열의 진통해열제인 aminopyrine 10 mg/100 g과 유사한 억제효과가 나타나는 것을 확인하였으며, 발열 모델 가토에 300 mg/kg 농도 투여로 발열 억제효과를 확인하였다. 한편 구甘草를 사용한 芍藥甘草湯이 caffeine으로 유발한 대뇌피질성 경련에 30 mg/10 g 농도 투여가 현저한 억제작용이 있음을 확인하였고, 발열 모델 쥐에 100 mg/100 g 농도 투여가 aminopyrine 10 mg/100 g과 유사한 억제효과가 있음 확인하였으

며, 발열 모델 가토에 300 mg/kg 투여로 aminopyrine 10 mg/100g과 유사한 억제효과를 확인하였다. 이를 통해 生甘草와 炙甘草 모두 芍藥甘草湯에 사용하였을 때 중추신경 억제효과가 나타나는 것으로 확인되었으나, 메탄올을 용매로 추출한 부위의 효능을 고려하였을 때 炙甘草가 더 양호한 효능이 있는 것으로 사료된다고 보고하였다.

1984년 임[63]은 앞서 홍 등의 연구와 같은 방법을 사용하여 척수성 경련, 대뇌피질성 경련 등 중추신경성 경련에 대한 억제효과가 있음을 확인하였으며, 초산을 이용해 유발한 경련에 대한 억제효과와 근이완효과, Hexobarbital sodium을 이용한 수면에 대한 연장효과 등에 있어서, 芍藥이나 甘草 보다는 혼합 탕제의 효력(potency)이 강력하다고 보고하였다.

2009년 손[64]은 수컷 ICR 생쥐를 이용하여 elevated plus-maze 방법으로 제작된 공간에서 생쥐의 이동경로를 분석하여 芍藥甘草湯이 50 mg/kg 농도에서부터 400 mg/kg까지 농도의존적으로 항불안 효과가 있음을 확인하였으나, 芍藥 추출물은 유의성 있는 변화를 관찰할 수 없었으나, 甘草 추출물은 유의한 변화를 확인할 수 있었다. 또한, elevated plus-maze 실험을 통해서 芍藥甘草湯의 항불안 작용이 세로토닌 수용체 길항제인 WAY 100635(0.3 mg/kg, i.p.)에 의하여 효과가 차단되는 것을 확인하여, 세로토닌 수용체 경로를 이용하는 것을 확인하였다. Horizontal wire test를 통해 50-400 mg/kg 농도의 芍藥甘草湯 경구투여가 근육이완의 부작용이 없음을 확인하였으며, open field test를 통하여 locomotor activity를 측정한 결과 芍藥甘草湯 50-400 mg/kg 경구투여가 이동성이나 활동성에 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다. 따라서 芍藥甘草湯이 우수한 항불안작용을 가지면서도, 근육이완이나 진정 등의 부작용이 없다고 보고하였다.

②芍藥甘草湯의 항염증, 항산화 효과에 대한 연구는 다음과 같다.

1984년 Sugishita 등[65]은 glycyrrhizic acid, paeoniflorin, 甘草 추출물, 芍藥 추출물, 芍藥甘草湯의 다섯 가지 시료를 이용하여 ddY-계열 생쥐에서 carrageenan-induced paw edema, the cotton pellet granuloma formation and acetic acid-induced writhing syndrome tests를 통해 비교하였다. 그 결과 같은 paeoniflorin 함량을 갖는 것으로 판단되는 芍藥甘草湯이 芍藥추출물보다 훨씬 강력한 작용을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 또한, carrageenan-induced paw edema, the cotton pellet granuloma formation에서 경구투여한 甘草추출물의 항염증 효과가 芍藥추출물에 의하여 감소되는 것을 알 수 있었다. 반대로, acetic acid-induced writhing syndrome tests에서 芍藥 추출물의 진통효과는 甘草 추출물에 의하여 증강되는 것을 알 수 있었다.

2005년 Kang 등[66]은 해마 HT22 세포주의 tert-butyl hydroperoxide에 의한 산화적 손상에 대하여 芍藥甘草湯, 芍藥, 甘草 50~400 ug/ml 농도의 3시간 전처리가 농도-의존적으로 세포독성에 대한 보호효과가 있음을 보고하였으며, 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical과 superoxide anion assay에서 소거능이 있음을 확인하여 신경보호효과를 나타낼 수 있음을 보고하였다.

2010년 김[67]은 芍藥甘草湯의 항염증효과를 알아보기 위하여 芍藥甘草湯 에탄올 추출물을 6주간 하루 1회 경구투여한 쥐에게 LPS 5 mg/kg 수준의 복강주사를 통해 급성염증을 유발시켜, 처리 전, 처리 후 2시간, 처리후 5시간에 심장천자로 채혈하고, 간장을 적출하여, 대체로 LPS 독성 반응의 매개체인 전염증성 cytokine인 IL-1β와 monocytes/macrophages 및 간장의 Kupper cell에서 생산되는 전염증성 cytokine인 Plasma IL-6, 그리고 LPS의 쇼크시에 Kuffer cell로부터 방출되어 간장에 상처를 주고, 간세포의 사멸을 일으키는 TNF-α를 낮추고, pleiotropic 항염증성 cytokine인 IL-10은 높이는 것을 확인하였다. 이를 통해 芍藥甘草湯이 생체 내에서 전 염증성 cytokine들의 생산에 작용하여 염증을 억제한다고 보고하였다.

2015년 Jeong 등[68]은 인간 피부의 케라틴 세포주인 HaCaT 세포에 TNF-α, IFN-γ 등을 처리하여 STAT1과 NF-κB signalling을 통하여 진행되는 염증에 대하여 억제효과가 있음을 확인하여 피부의 염증성 질환에 응용 가능성을 확인하였다.

③芍藥甘草湯의 부작용에 대한 연구는 다음과 같다.

2001년 최 등[69]은 芍藥甘草湯을 복용하여 나타난 저칼륨혈증 1례에 대한 증례보고를 하였다.

2006년 Homma 등[70]은 芍藥甘草湯은 6g/1일의 甘草를 포함하고 있으므로, 전형적인 甘草의 부작용인 hypokalemia

를 동반한 pseudoaldosteronism과 hypertension이 있으며 이에 대한 문헌연구 및 임상연구를 진행하였다. 증례연구들의 고찰 결과 pseudoaldosteronism이 芍藥甘草湯 복용 후 평균 35일 (범위 2-231일)에 발생하여, 小柴胡湯이 평균 450일 (범위 150-2190일)이고, 다른 glycyrrhizin을 포함하는 甘草 포함 한약이 210일 (범위 14-730일)인 것에 비하여 단기간에 발생하는 것으로 확인되었다. 甘草를 포함하는 처방의 pseudoaldosteronism의 발병기간에 영향을 미치는 원인으로는 glycyrrhizin 함량과 복용기간을 지목하고 있다. 또한, hypokalemia를 동반한 pseudoaldosteronism는 30일 이상 복용, 60대 이상의 고령자에게서 80%의 발병률을 나타냈는데, 이러한 연령과 복용기간도 마찬가지로 위험요소인 것으로 사료된다고 보고하였다.

2008년 Fujita 등[71]은 82세의 여성환자가 芍藥甘草湯 2주 복용 후 기침, 발열, 호흡곤란을 호소하여 기관지폐포세척에서 림프구의 CD4/CD8 비율이 높아져 있음을 확인하였으며, 약물치료를 통해 임상소견과 X-ray 소견이 개선되어 퇴원하였으나, 芍藥甘草湯 8일분 복용 후 다시 악화되어, 이 환자의 폐렴은 芍藥甘草湯에 의하여 유발된 폐렴으로 진단하였다는 증례를 보고하였다.

④芍藥甘草湯에 대한 다양한 기타 연구는 다음과 같다.

1983년 Washizuka 등[72]은 요로결석 환자 30명에게 猪苓湯 하루 5 g과 芍藥甘草湯 하루 5 g을 2달간 복용시켜서 91%의 소형요석 (5×5 ㎜ 이하)와 33%의 중형결석 (6×10 ㎜ 이상)이 배출되는 결과를 확인하였다고 보고하였다.

1994년 Xu 등[73]은 쥐의 소장에 백금선 양극성 전극을 설치한 다음 백금 복합체군의 항암제인 cisplatin 4 mg/kg를 정맥주사하여 짧아진 migrating myoelectric complex에 대하여 芍藥甘草湯이 단축 억제효과를 나타내어, cisplatin으로 인한 설사를 경감시킬 수 있다고 보고하였다.

2007년 Wu 등[74]은 무증상성 고요산혈증이 있는 채식주의자에게 매일 芍藥甘草湯을 4주간 투여하여, 혈액 내 요산수치와 자율신경기능을 검사하여 혈청 요산 수준이 유의하게 감소하였고, 한의학적 변증상 허증의 환자에게는 교감신경계의 활성을 증가시켰으나, 실증의 환자에게는 별다른 영향이 없었음을 보고하였다.

2012년 하 등[75]은 교차설계법을 이용하여 24시간 여자프로농구선수단 11명의 선수에게 1일은 생수를 섭취 후 셔틀런 테스트, 그리고 1주일의 휴식기 이후 1일간 수분섭취 대신 芍藥甘草湯을 복용 후 셔틀런 테스트를 진행한 이후 각각 혈당과 젖산을 측정하여 통계적으로 유의한 변화는 확인되지 않았으나, 향후 섭취량과 방법을 달리하여 추가연구가 필요하다고 보고하였다.

2013년 Katayama 등[76]은 2009년 일본 후생노동성에서 수집한 67,113,579건의 건강보험청구 자료를 분석한 결과, 전체 환자의 1.34%에 대하여 Kampo 처방이 진행되었고, 그 중에서 92.2%의 환자가 생약제제를 동시에 처방받는 것으로 확인되었다. 그 중에서 芍藥甘草湯은 가장 높은 빈도로 처방되는 처방이었다. 특히 임신, 분만, 산욕기의 환자의 경우는 4.08%까지 처방빈도가 높아지는 것으로 확인되었다.

5. 芍藥甘草湯 成分에 관한 硏究 分析

①芍藥甘草湯의 성분 분리추출에 대한 연구는 총 7건의 논문을 확인할 수 있었으며 모두 생체외 실험이었다. 이 논문들을 연대표로 도식화하면 Fig. 5와 같다.

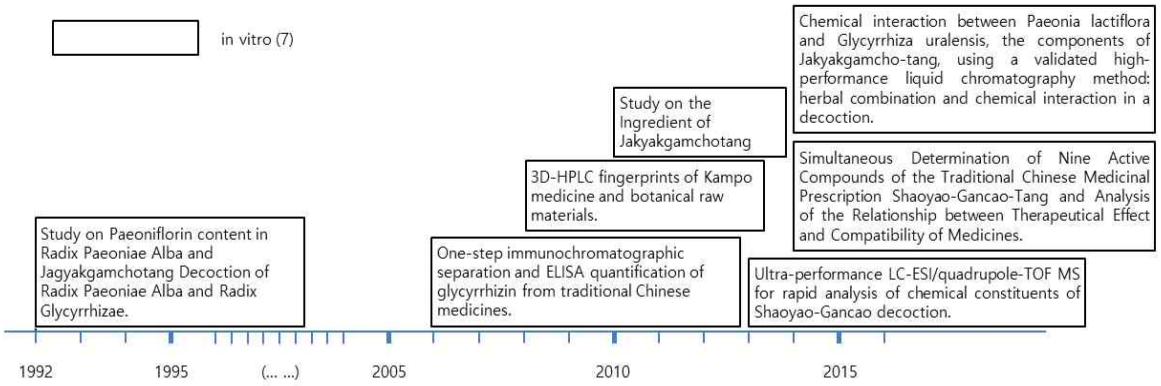

Figure 5. The timeline flow chart about studies on the ingredient identification of the Jakyakgamcho-tang.

1992년 황 등[77]은 芍藥추출물의 paeoniflorin 성분 함량은 보관온도 및 시간에 의한 변화가 거의 없었고, 芍藥甘草湯의 paeoniflorin 함량도 보관온도에 의한 차이가 없었지만, 15일간 보존했을 때 함량이 감소되었음을 확인하였다.

2006년 Xu 등[78]은 甘草의 주요성분인 glycyrrhizin을 芍藥甘草湯, 大黃甘草湯, 甘草추출물에서 anti-GA monoclonal antibody를 이용하여 면역학적 방법으로 추출한 것이 HPLC 방법을 이용한 추출한 것보다 효율적임을 보고하였다.

2008년 Sakakibara[79]은 3D-HPLC를 이용하여 芍藥甘草湯에 paeoniflorin, liquiritin apioside, liquiritin, isoliquiritin apioside, isoliquiritin, liquiritigenin, benzoylpaeoniflorin, glycyrrhizin 등 성분이 존재함을 확인하였다.

2010년 유[80]는 芍藥甘草湯을 구성하는 白芍藥추출물, 甘草추출물, 芍藥甘草湯 으로 LC/MS를 이용한 성분분석 결과 白芍藥과 甘草 혼합추출물의 peak 패턴은 白芍藥 추출물, 甘草 추출물에서 일부 다른 양상을 보였으며, 특히 白芍藥 및 甘草 단독 추출물에서는 나타나지 않던 peak가 나타나 새로운 성분이 생성되는 것을 관찰할 수 있었다는 내용을 보고 하였다.

2013년 Yin 등[81]은 ultra-performance LC-ESI/quadrupole-TOF high-definition MS을 이용하여 芍藥甘草湯의 성분 58개를 분리하였으며, 그 중 44개는 甘草, 14개는 芍藥에서 추출되었음을 보고하였다.

2014년 Zhu 등[82]은 HPLC-DAD를 이용하여 芍藥甘草湯에서 oxypaeoniflorin, albiflorin, paeoniflorin, benzoylpaeoniflorin, glycyrrhizic acid, liquiritin, isoliquiritin, liquiritigenin, and isoliquiritigenin의 9개 성분을 동정하여 치료적 효과를 결정하는 주요한 요소임을 보고하였다.

2014년 Kim 등[83]은 HPLC 방법을 이용하여 芍藥甘草湯과 芍藥추출물, 甘草추출물을 비교하였다. 芍藥의 성분은 芍藥甘草湯에서 芍藥추출물에 비해 gallic acid, oxypaeoniflorin, (+)-catechin, paeoniflorin, benzoylpaeoniflorin 성분은 감소하였으나, albiflorin과 benzoic acid은 증가하였음을 확인하였다. 한편 甘草의 성분은 芍藥甘草湯에서 甘草추출물에 비하여 liquiritin, isoliquiritin, ononin, glycyrrhizin 성분이 감소하였음을 확인하였다. 또한 芍藥의 함량이 甘草에 비하여 높아질수록 전체적으로 성분의 추출양이 높아지는 것을 확인하였다.

②芍藥甘草湯에 대한 약동학적 연구는 총 12건의 논문을 확인할 수 있었다. 그 중에는 문헌고찰 1건, 임상연구 1건, 생체내실험 8건, 생체외실험 2건이 포함되어 있었다. 이 논문들을 연대표로 도식화하면 Fig. 6과 같다.

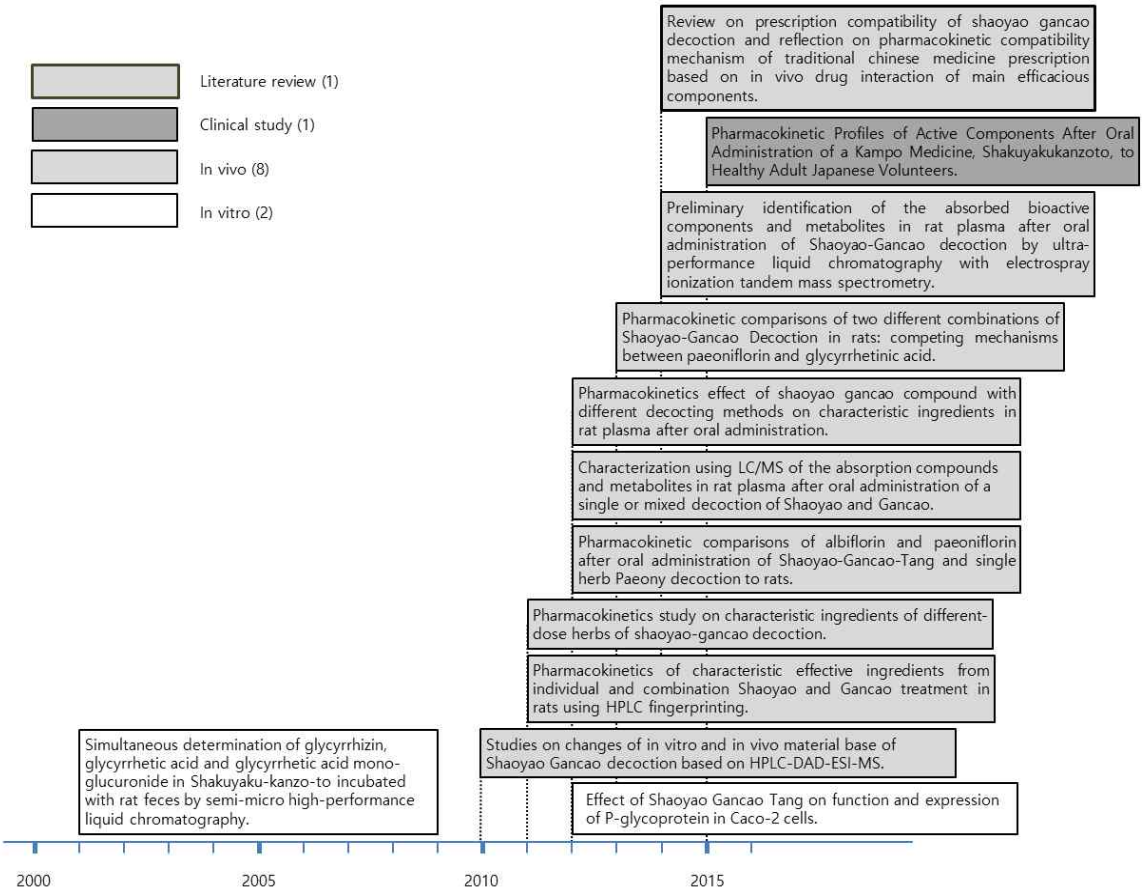

Figure 6. The timeline flow chart about pharmacokinetics of the Jakyakgamcho-tang.

2001년 Okamura 등[84]은 semi-micro HPLC를 이용하여 쥐의 분변과 芍藥甘草湯을 혼합하여 배양한 이후에 glycyrrhizin, glycyrrhetic acid, glycyrrhetic acid mono-glucuronide를 분석한 결과, 芍藥甘草湯을 복용하거나, 대변에 芍藥甘草湯을 처리하는 것이 그렇지 않은 것보다 glycyrrhetic acid 함량이 높은 것을 확인하였다.

2010년 Shen 등[85]은 芍藥甘草湯의 주요 성분인 peoniflorin, Catechin-5-O-glucoside, albiflorin, liquiritin and glycyrrhizic acid 등이 芍藥甘草湯을 투여한 쥐의 혈장에서 확인되었음을 보고하였다.

2011년 Shen 등[86]은 芍藥, 甘草, 芍藥甘草湯을 쥐에 경구투여 후 혈액샘플을 채취하여 HPLC를 이용하여 지문화 작업을 하였고, 그 결과 paeoniflorin을 포함한 芍藥 성분의 경우 芍藥추출물이 芍藥甘草湯보다 유의하게 높았으며, 甘草 성분 중 일부는 甘草추출물이 芍藥甘草湯에 비하여 더 높았고, 일부는 甘草추출물이 芍藥甘草湯에 비하여 낮았음을 확인하여, 芍藥 성분의 흡수량이 芍藥甘草湯에서 증가하는 것으로 추정하였다.

2011년 Hu 등[87]은 芍藥甘草湯을 쥐에 경구투여 후 혈액샘플을 채취하여 HPLC를 이용하여 芍藥甘草湯의 복용량에 따른 甘草성분 함량의 시간적 추이를 관찰하였는데, 芍藥과 甘草의 함량을 4:4로 동일한 비율대로 하는 것이 최적의 조합임을 보고하였다.

2012년 Gan 등[88]은 芍藥추출물과 芍藥甘草湯을 쥐에 경구투여한 후 UPLC를 이용하여 시간 경과에 따라서 분석한 결과, 芍藥甘草湯의 甘草의 성분이 芍藥의 주요 성분인 albiflorin과 paeoniflorin의 조직분포를 감소시키는 것을 보고하였다.

2012년 Shen 등[89]은 LC/MS를 이용하여 芍藥甘草湯과 芍藥추출물과 甘草추출물을 혼합하여 쥐에 경구투여한 후 혈액샘플을 분석한 결과 양쪽의 혈액샘플에서 15가지의 성분을 확인할 수 있었으며, 그 중 12개의 성

분은 芍藥甘草湯 복용군이 두 가지 추출물의 혼합 투여군과 크게 차이가 나는 것을 확인하여, 위장관에서의 흡수율이 각각의 성분에 따라 다르므로 조합에 따라 특정한 성분의 efficacy에 차이를 만들어 낼 수 있음을 보고하였다.

2012년 Shen 등[90]은 HPLC 분석법을 이용하여 芍藥甘草湯, 芍藥추출물, 甘草추출물을 쥐에 경구투여한 후 시간대별로 혈액내의 유효성분을 확인한 결과 芍藥甘草湯이 단일약재추출물보다 유의하게 높은 성분함량을 나타냈음을 확인하여 보고하였다.

2013년 Xu 등[91]은 수컷 Wistar 쥐에 芍藥:甘草 1:1 비율과 4:1 비율로 만든 芍藥甘草湯을 9.5 g/kg 농도로 경구투여한 후 HPLC-MS/MS assay를 이용하여 혈액샘플을 분석한 결과, 1:1 비율의 芍藥甘草湯을 투여군에서 6종의 배당체인 paeoniflorin, albiflorin, oxypaeoniflorin, isoliquiritin, ononin, glycyrrhizin의 조직분포양에 있어서 더 높고 제거속도가 낮았으나, glycyrrhetinic acid와 isoliquiritigenin은 4:1 비율의 芍藥甘草湯 투여군에서 조직분포양이 더 낮게 나타났음을 확인하였다. 이는 芍藥의 성분이 위장관의 미생물 또는 β-glucosidase와 경쟁적으로 작용하여 glycyrrhizin을 glycyrrhetinic acid로 변환시키는 양을 감소시켜서 결과적으로 paeoniflorin, glycyrrhizin, albiflorin, oxypaeoniflorin, isoliquiritin, ononin의 생체이용율과 장기적 효능을 높인다고 보고하였다.

2012년 Wang 등[92]은 대장암세포주인 Caco2 세포에서 芍藥甘草湯이 약물의 체외 배출에 관여하는 P-glycoprotein의 기능과 발현을 억제하는 것을 확인하였다.

2014년 Wang 등[93]은 UPLC를 이용하여 芍藥甘草湯을 생쥐에 경구투여한 후 혈장에서 gallicacid, albiflorin, liquiritin, pallidiflorin, liquiritigenin, isoLiquiritigenin, formononetin, isolicoflavonol, licoricone, $C_9H_{10}O_3$의 원형성분과 liquiritigenin-4'-O-glucuronide, formononetin glucuronide 와 같은 2개의 대사체로 보이는 성분을 확인하여 보고하였다.

2014년 Bi 등[94]은 芍藥甘草湯의 약동학적인 연구들에 대한 문헌고찰을 진행한 바 있다. 최근의 芍藥甘草湯의 화학적, 약리학적, 약동학적 연구는 芍藥과 甘草에 대한 양립성에 대한 연구를 보여주고 있다. 그는 생체의 변화에 있어서 가장 효과적인 성분이 무엇이며, 그 효과적인 성분의 생체이용율의 개선을 보여줄 만한 흡수, 분포, 대사, 배설에 있어서 영향을 미칠만한 약물간의 상호관계 연구가 필요하므로, 향후 대사효소, 수송단백질, 혈장 단백 결합 등에 대한연구가 필요하다는 점을 지적하였다.

2015년 Sadakane 등[95]은 LC/MS를 이용하여 건강한 성인 남성 자원자들에게 芍藥甘草湯을 투여한 후 혈장 내에서 albiflorin, paeoniflorin, glycycoumarin, isoliquiritigenin, glycyrrhetic acid, glycyrrhetic acid-3-O-monoglucuronide을 확인하였다.

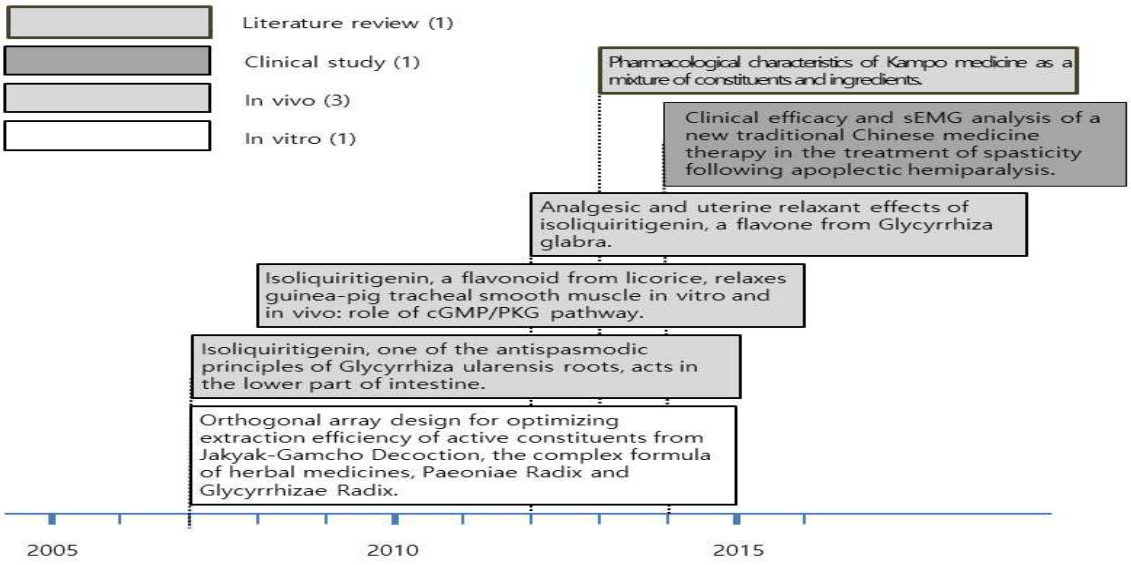

Figure 7. The timeline flow chart about the efficacies of the effective constituents of Jakyakgamcho-tang.

③芍藥甘草湯의 주요 유효성분에 대한 효능 연구는 총 6건의 논문을 확인할 수 있었으며, 문헌고찰 1건, 임상연구 1건, 생체내 실험 3건, 생체외 실험 1건이 포함되어 있었다. 이 논문들을 연대표로 도식화하면 Fig. 7과 같다.

2007년 Guo 등[96]은 HPLC를 이용한 유효성분 함량분석 실험과 芍藥甘草湯의 항염증 효과에 대한 세포실험을 통해서 유효성분 6가지에 대한 추출의 최적화 조건과 항염증 효과에 대한 추출의 최적화 조건에 대하여 연구하였다. 유효성분 추출의 최적화 조건은 물을 용매로, pH 4, 추출횟수 4회를 진행하는 것이었으나, 항염증 효과 최적화 조건은 70% EtOH을 용매로, pH 6, 추출횟수 4회를 진행하는 것으로 확인되었다. 이는 생리적 활성에는 한가지 성분이 아니라 혼합된 성분이 주요 인자로 작용하며, 식물성 약재에 포함된 비슷한 기능을 가진 비슷한 성분들이 고려되어야 함을 의미한다고 보고하였다.

2007년 Sato 등[97]은 甘草의 진경작용에 있어서 주요 성분인 isoliquiritigenin이 acetylcholine 유도체인 carbamylcholine으로 유발한 jejunum의 경련에 대하여 평활근 이완효과를 갖는 아편 함유 알칼로이드인 papaverine과 유사한 억제효과를 나타내어 IC50 4.96±1.97 μM임을 확인하였다. 한편, 甘草 추출물에 naringin 가수분해 효소인 naringinase를 처리하면 isoliquiritin과 같은 glycoside들의 양이 줄어들고 항경련의 주요성분인 isoliquiritigenin이 증가하여, 甘草추출물의 경련에 대한 억제효과가 증가하여 IC50가 358±104 μg/ml에서 150±38 μg/ml로 낮아짐을 확인하였다. 또한 isoliquiritigenin은 마우스의 직장의 경련에 대해서는 더욱 억제효과가 강하여 IC50 1.70±0.07μM임을 확인하여 주로 하부장관의 경련에 대한 억제효과가 있음을 보고하였다.

2008년 Liu 등[98]은 기니피그에서 적출한 기관지에 acetylcholine, KCl, histamine을 처리하여 유발한 수축에 대하여 isoliquiritigenin이 농도의존적으로 이완효과를 나타내었으며, 이러한 효과는 charybdotoxin, ODQ, KT5823에 의하여 방해되는 것을 확인하였다. 또한 isoliquiritigenin은 sGC 활성화, PDEs 저해, 그리고 이와 관련된 cGMP/PKG signaling cascade의 활성화로 인한 BKCa channel opening, PKG 의존성 Ca^{2+} 감소 등을 통하여 기관의 이완효과를 나타냄을 보고하였다.

2012년 Shi 등[99]은 쥐에서 적출한 자궁에 acetylcholine, KCl, oxytocin을 처리하여 유발한 수축에 대하여 甘草에서 추출한 isoliquiritigenin이 농도의존적으로 이완효과를 나타내는 것을 확인하였고, 이러한 효과는 L-NAME와 indomethacin에 의하여 방해되는 것을 확인하였다. 또한 초산법에 의한 writhing response와 hot-plate test에서 고농도의 isoliquiritigenin이 유의한 진통효과를 나타내는 것을 확인하였다. 따라서 Ca^{2+} 통로, NOS와 COX와 관련된 자궁수축 외에도 다양한 통증에 대하여 진통효과가 있음을 보고하였다.

2013년 Satoh[100]는 芍藥甘草湯, 木防己湯, 釣藤散, 六味地黃丸, 八味地黃丸, 藿香正氣散 등의 효과는 다양한 성분들에 의해 유발되는 효과의 합산으로만 계산될 수 없다는 점을 보고하였다.

2014년 Zhu 등[101]은 표면 근전도 검사를 이용하여 중풍 편마비에 의하여 나타나는 근육 경직 치료에 사용하는 芍藥甘草湯에서 추출한 total glucosides와 재활운동요법의 치료적 효과를 연구하였다. 1개월동안 재활운동만 진행한 대조군과 운동과 약물 복합요법을 진행한 실험군의 환자그룹에서 Composite spasticity scale (CSS), Fugl-Meyer assessment (FMA) and modified Barthel index(BI) 등을 조사하였으며, 추가로 상완이두근, 전경골근, 비복근의 근전도를 비교하였다. 한약요법 병행 그룹의 환자군의 Ashworth와 CSS 지표가 치료전에 비하여, 그리고 대조군 그룹과 비교하여 유의성 있는 개선효과를 나타내었다. 또한 FMA, BI 점수는 대조군에 비하여 유의성 있는 개선효과가 확인되었다. 전경골근과 비복근의 표면근전도에 있어서 대조군 그룹은 약간의 개선효과만 보인 것에 비해, 실험군 그룹에서는 유의성 있게 개선되었다.

6. 芍藥甘草湯과 다른 醫藥品 竝用 投與에 관한 硏究 分析

芍藥甘草湯과 다른 의약품의 병용투여에 관한 연구는 총 6건의 논문을 확인할 수 있었으며, 6건 모두 생체내 실험이었다. 이 논문들을 연대표로 도식화하면 Fig. 8과 같다.

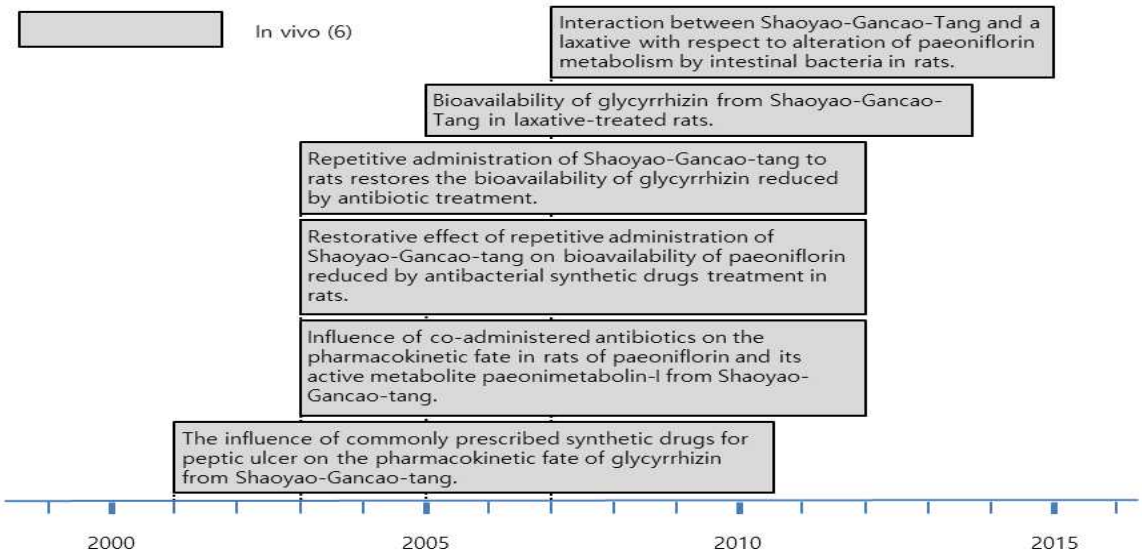

Figure 8. The timeline flow chart about the interaction with other drugs of Jakyakgamcho-tang.

2001년 He 등[102]은 소화성 궤양에 대한 합성의약품이 芍藥甘草湯의 glycyrrhizin에 대하여 미치는 영향을 분석하였다. 그 결과 H2 수용체 길항제인 cimetidine과 항콜린성 제제인 scopolamine butyl bromide은 glycyrrhizin의 활성화 형태 물질인 glycyrrhetic acid의 혈장농도에 영향을 미치지 않았다. 그러나 히스타민 수용체 2 길항제, 항생제, proton-pump 억제제의 조합으로 구성되는 약물요법인 소화성궤양 3중 요법에 사용되는 2개의 항생제인 amoxicillin과 metronidazole에 의해서 유의하게 감소하는 것을 확인하였다. 따라서 항생제와 芍藥甘草湯을 동시에 사용하는 것은 효율적이지 않다고 보고하였다.

2003년 He 등[103]은 쥐에 amoxicillin과 metronidazole을 芍藥甘草湯과 함께 투여하면, 芍藥甘草湯만 투여한 경우보다 혈장 내 paeoniflorin의 AUC(혈중농도 곡선하면적)은 유의하게 증가하고, paeoniflorin의 장내세균에 의한 대사물인 paeonimetabolin-I의 AUC는 2.6%로 감소하며, 3일간 항생제를 전처리하는 경우는 1.0% 미만으로 감소하며, 이는 장내세균에 의한 paeoniflorin 대사가 16%로 줄어들기 때문임을 확인하였으며, 이는 ofloxacin을 芍藥甘草湯과 함께 처리해도 비슷하였다. 따라서 芍藥甘草湯과 amoxicillin과 metronidazole, ofloxacin을 동시에 사용하는 것은 부적절하다고 보고하였다.

2003년 He 등[104]은 소화성궤양에 사용되는 항생제인 amoxicillin과 metronidazole에 의해 장내세균이 손상을 받아 glycyrrhizin이 18 beta-glycyrrhetic acid로 전환되는 것이 억제되면 처음에는 芍藥甘草湯의 효과가 줄어들지만, 이러한 효과는 芍藥甘草湯을 지속적으로 반복투여 하는 경우 4일까지만 유의한 전환억제 효과가 나타나며, 그 이후부터는 glycyrrhizin의 생체이용률에 있어서 크게 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

2003년 He 등[105]은 芍藥의 Paeoniflorin이 장내세균에 의하여 paeonimetabolin-I로 전환되어 진경효과를 나타내는데, 소화성 궤양에 자주 사용되는 항생제인 amoxicillin과 metronidazole에 의하여 paeoniflorin 대사가 감소되지만, 항생제 처리 24시간 이후에 반복적으로 芍藥甘草湯을 투여하면 혈장 내 paeonimetabolin-I이 정상으로 복원되므로, 항생제 복합요법을 사용하고 1-2일 후에 芍藥甘草湯을 사용하면 芍藥의 Paeoniflorin 생체이용율을 적정선으로 유지할 수 있으며, 장기적으로는 소화성궤양 치료에 있어서 항생제와 한약을 병행하는 것이 유용할 것이라고 보고하였다.

2005년 Goto 등[106]은 쥐에 완하제인 sodium picosulfate를 전처리 후 芍藥甘草湯을 투여하고 glycyrrhetic acid의 최대 혈장 농도와 24시간 동안의 AUC과 평균혈장농도가 sodium picosulfate를 전처리하지 않은 것에 비해 15-20%로 감소하였으며, 이러한 현상은 4일간은 지속되었으나 4일 이상 반복되면서 점차 회복되었음을 확인하였다.

2007년 He 등[107]은 결장내시경에 수반되는 통증을 경감하기 위하여 芍藥甘草湯을 완하제와 함께 사용하는 경우, 芍藥의 paeoniflorin이 장내세균에 의하여 paeonimetabolin-I로 전환되어 진경효과를 나타내는데, 완화제의 일종인 sodium picosulfate 전처리가 paeoniflorin 대사를 34%정도 감소시키는 효과를 나타내며, 그러한 효과는 6일 정도 지속됨을 확인하였다. 그러나 반복적인 투여를 진행하면 2일정도로 대사억제 기간이 감소하는 것을 확인하여, sodium picosulfate 전처리 후에 반복적인 芍藥甘草湯 투여가 결장내시경에 수반되는 통증의 경감에 유용할 것이라고 보고하였다.

Ⅳ. 고찰

芍藥甘草湯은 傷寒論 29번 條文에 '脚攣急'과 30번 條文의 '兩胫拘急', '胫尙微拘急, 重與芍藥甘草湯, 爾乃胫伸'이라고 기록[1]된 이래로 여러 의가들에 의하여 임상적인 활용이 꾸준히 되어 오고 있으며, 동의보감[7]과 의학입문[8]에 기록되어 있는 여러 처방들에 기본방으로 활용되고 있어 중요한 방제학적 의미를 갖는다. 후대 여러 연구자들의 내용을 종합하였을 때, 芍藥甘草湯의 效能은 緩急止痛[2], 鎭痛·鎭痙 및 調和榮衛[3], 酸甘化陰[4]으로서, 主治는 一切腹痛 및 筋肉痛[3], 下肢 屈伸障碍[4], 四肢·腹部·腰背 등 부위의 筋攣急, 胃痙攣이나 膽石症, 腎石疝痛 등 裏의 急迫性 疼痛[5], 그리고 脚攣急[6] 등으로 정리할 수 있다. 이러한 내용들은 방제학 연구자들의 임상경험과 문헌에 대한 의학적 성찰에 의하여 정리되어 있는 내용이므로 현대의학에 있어서 매우 중요한 내용이라고 볼 수 있다. 이에 저자는 이러한 성찰에 더하여, 현대 병리학적 기전에 대한 연구와 약리학적인 실험 연구 결과를 추가하는 것은 芍藥甘草湯의 연구와 교육에 있어서 필요하다고 생각한다.

본 연구에서는 芍藥甘草湯에 대한 생체외 실험, 생체내 실험, 임상연구, 문헌연구 등 해외와 국내의 논문을 수집하였으며, 총 91건의 논문을 주제별로 분류하는 작업을 진행하였다. 그 결과 근육이완 효과 17건, 진통효과 14건, 부인과 질환 14건, 기타 (중추작용, 항염증, 다분야 증례연구) 15건, 성분동정 7건, 약동학 연구 12건, 유효성분 효능 6건, 병용투여 연구 6건으로 분류하였다. 이 중 근육이완 효과 17건(18.6%)과 진통효과 14건(15.3%)은 기존의 한의학 연구자들이 고찰한 緩急止痛, 鎭痛 및 鎭痙이라는 효능과 동일한 맥락에서 연구된 것으로 볼 수 있으며 전체 연구 논문 분류에서도 가장 많은 비중(34.0%)을 차지하고 있어, 기존의 연구자들의 의견이 현대 연구성과와 맥락적인 흐름을 함께하고 있음을 알 수 있다. 부인과질환의 경우는 호르몬과 관련된 내용이 많아, 근육과 관련된 긴장과 통증을 중심으로 임상응용을 언급했던 것과는 다른 측면이지만, 14건(15.3%)의 연구가 진행된 것을 볼 때 충분히 임상적 활용을 고려해볼 만한 수준인 것으로 판단된다.

한편 시간의 추이에 따라 전체적인 연구방법의 동향을 분석해보면, HPLC, LC/MS 등 성분을 분석할 수 있는 연구방법이 보편화됨에 따라서 2005년 이후부터는 액상의 탕제제형 자체에 대한 연구 외에도 작약감초탕 내의 성분에 대한 연구가 본격적으로 진행되었다. 그 예로, 작약감초탕 내의 paeoniflorin, glycyrrhizin 등 성분 추출에 대한 연구는 2006년부터 2014년에 걸쳐 6건(Fig5.)이 진행된 바 있으며, 주요 성분의 흡수, 분포, 대사 등에 대한 약동학적 연구는 2010년부터 2015년에 걸쳐 총 11건(Fig6.)이 진행된 바 있다. 한편 주요 성분의 항염증[96], 진경[97], 기관지이완[98], 자궁이완[99] 등에 대한 연구가 작약감초탕의 주요 효능과 동일 맥락에서 진행되었으며, 이들은 성분의 효능을 확인함으로써 탕제의 효능을 추론할 수 있을 것이라는 전제하에서 진행된 것으로 실제 임상에서 활용되는 작약감초탕 보다는 거리감이 있는 연구로 볼 수 있다.

芍藥甘草湯의 근육이완 효과에 대한 논문을 연구방법에 따라 분류하면 생체내 실험연구 4건, 생체외 실험연구 7건, 임상연구 6건으로 분류할 수 있다. 생체내 실험은 생쥐의 위장관[17], 쥐의 비복근과 경골신경[19] 등에서는 芍藥甘草湯의 경구투여가 근육이완 효과가 있음을 확인하다. 생체외 실험을 통해서 기니피그에서 적출한 회장[27], 생쥐에서 적출한 장관[28], 생쥐에서 적출한 기관[29], 가토에서 적출한 서혜동맥[30], 가토에서 적출한 총경동맥[31]에 芍藥甘草湯이 근육이완효과가 있음을 확인하였다. 이러한 근거들을 바탕으로 한 임상연구로는 혈액투석의 합병증으로 흔하게 나타나는 근육경련에 대한 이완 효과 3건[21),22),24)] 역행성췌담관조영술에서 흔히 발생하는 십이지장 경련에 대한 이완효과 2건[25),26)]이 보고된 바 있으며, 이는 앞선 동물실험 연구를 기반으로 하여 현대 의료기술에 대한 보완적 수단으로서 매우 유용하게 사용되고 있는 사례로서 의미가 있다. 또한 야간 하지경련 29명 중 25명, 경추관

절 장애 28명 중 17명, 시상통 13명 중 6명, 수근관증후군 11명 중 8명에서 芍藥甘草湯의 치료적 유효성을 확인한 연구[23]도 있었는데, 이는 근육이완 작용의 범주가 전신에 걸쳐 나타나는 것을 확인할 수 있는 연구이며, 임상적 활용가치를 높이기 위하여 더욱 높은 신뢰 수준의 임상연구를 통한 검증이 필요하다.

芍藥甘草湯의 진통효과에 대한 연구를 연구방법에 따라 분류하자면 동물실험 6건, 임상연구 6건, 문헌고찰 2건이다. 동물실험을 통하여 생쥐에 초산으로 유발한 통증[34], 열자극으로 유발한 통증[36], 당뇨 모델 생쥐에서의 통증[37], 항암제인 paclitaxel에 의하여 유발된 통증[38], 신경병증성 통증[39]에 대한 芍藥甘草湯의 진통효과를 확인하였다. 임상연구로는 항암제인 paclitaxel 및 carboplatin에 의해 유발되는 관절통 및 근육통 예방[40),42]과 치료[41),43]에 대한 연구 4건, 대장암에 사용하는 FOLFOX 요법에 의한 신경독성 감소효과 연구[45] 1건, 흉곽출구증후군에 의한 통증 개선 증례[44] 1건 등을 확인할 수 있었다. 최근 인구의 고령화와 함께 암의 발병율이 높아지고 있는 가운데 이러한 연구는 현대 암치료법에 대한 보완적인 측면에서 매우 가치가 높은 연구라고 할 수 있다. 이러한 측면에서 일치하는 문헌연구 2건이 진행된 바 있는데, Schröder S 등[46]은 화학요법으로 인해 유발된 말초신경병증에 대하여 다양한 본초와 방제가 유효한 결과를 보이고 있는 점을 들고 있으며, 다만 임상시험의 질을 개선하고, 기전에 대한 연구가 필요함을 역설하고 있다. Okumi H 등[47]은 다양한 암치료에 대한 보조요법으로서 芍藥甘草湯을 포함한 다양한 방제가 임상적으로 유용함을 보고하였다.

부인과질환에 대한 논문을 연구방법에 따라 분류하면, 생체내 실험 6건, 임상연구 6건, 생체외 실험 2건이다. 동물실험은 암컷 말의 난소에 대한 조절작용 연구[48),49] 2건, 암컷 생쥐의 자궁선근증 발병 억제 효과 연구[50], 쥐의 난포 성숙 촉진 효과 연구[51], 뇌하수체 선종 세포주와 고프로락틴혈증 모델 쥐에서 prolactin 농도 억제[52] 및 progesterone, thyroid hormone 농도 회복 효과에 대한 연구[53]가 진행되었다. 임상연구로는 다낭성난소증후군 환자의 호르몬 정상화[54], 항정신병 치료제로 유발되는 고프로락틴혈증[55),59] 및 무월경[56),58]에 대한 치료적 효과 연구 4건, 자궁내막증 및 자궁선근증으로 인한 생리통에 대한 치료적 효과[57] 등이 있다. 생체외 실험 연구는 자궁선근증에 대한 억제효과[60]와 항정신병 약제인 clozapine의 제 1상 반응에 芍藥甘草湯이 관여하는 기전을 확인한 연구[61]가 진행된 바 있다. 이 중에서 특히 항정신병 치료제로 인하여 발생하는 부인과 질환에 대한 보완적 치료법으로서 芍藥甘草湯의 효과가 확인되고 있는 점은 주목할 만한 연구이다. 이 외에도 광범위하게 부인과 질환에 대한 芍藥甘草湯의 임상응용은 기존 문헌 연구에서는 확인하기 어려운 내용이므로, 최근의 이러한 연구들은 국내의 임상가들에게는 새로운 방향의 임상적 활용을 제안할 수 있을 것으로 사료된다.

앞서 언급한 근육이완 효과, 진통 효과, 부인과 질환에 대한 내용을 제외하고는 처방의 효능 또는 주치와 관련지어 여러 논문을 대분류화 할 주제는 확인하기 어려웠다. 그러나 다음과 같은 연구들을 통해서 새로운 임상적 응용 가능성을 보여주는 연구들을 확인할 수 있었다. 중추성 발열 억제 효과[62], 수면 유지 효과[63], 불안 억제 효과[64] 등 중추신경계 관련 질환 모델의 동물 실험에서 芍藥甘草湯이 효과가 있다는 점을 확인할 수 있었다. 그리고 생쥐에서 carrageenan으로 유발한 족부의 부종 억제 효과[65], 해마 세포주의 산화적 손상에 대한 신경 보호 효과[66], LPS로 유발한 급성 복막염 모델 쥐에 대한 염증 억제 효과[67], 피부 케라틴 세포에 대한 염증 제어 효과[68]에 대한 연구를 통해서 항산화 및 항염증 효과가 있음을 알 수 있었다. 기타 연구로서 요로결석 배출 효과, 항암제인 cisplatin을 주사한 쥐의 근전도성 흥분 억제 효과, 채식주의자에서 요산수치 감소 효과 등에 대해서는 추가적인 연구를 통해 충분히 좋은 임상연구 결과를 만들어 낼 수 있을 것으로 사료된다.

한편, 芍藥甘草湯의 부작용에 관한 연구로는 芍藥甘草湯이 유발한 저칼륨혈증 1례[69], 芍藥甘草湯이 유발한 폐렴 1례[71], 저칼륨혈증을 동반한 위알도스테론증과 고혈압이 芍藥甘草湯의 경우는 평균 35일 정도 복용으로 유발될 수 있다는 체계적 문헌 고찰[70] 등이 보고되어 있다. 甘草의 부작용은 일반적으로 한의사들에게 널리 알려져 있어 芍藥甘草湯 복용 후 저칼륨혈증과 관련된 여러 병증에 관련된 내용은 예측이 가능한 점이지만, 폐렴의 경우는 예측이 어려운 부작용이며 앞으로 더욱 진행된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

현대 약리학에서 한약을 이해하는 관점은 처방의 어떤 성분이 어떻게 흡수되고, 분포되고, 대사되어, 배설되며, 어떤 효력과 효능을 나타낼 수 있는가로 요약할 수 있다. 그러한 측면에서 芍藥甘草湯의 성분에 대한 연구는

芍藥의 paeoniflorin, albiflorin, 甘草의 glycyrrhizin, liquiritigenin, isoliquiritigenin 등의 성분을 monoclonal antibody[73], HPLC[78),79),83)] LC/MS[80)], HPLC-DAD[82)] 등의 방법으로 동정할 수 있었다. 이렇게 동정된 성분들 芍藥甘草湯을 경구투여 시킨 쥐의 혈장에서 확인이 가능하였으며[85)], 芍藥甘草湯과 芍藥추출물, 甘草추출물 등의 경구투여 조건을 다양하게 설정하여 투여하면서 각각의 상호작용에 대한 연구[85),86),87),88),89),90),91),93)]가 체계적으로 진행되고 있으며, 이러한 芍藥과 甘草의 조합 또는 상호관계에 대한 체계적인 문헌고찰[94)]까지 진행된 바 있고, 사람에게 경구투여한 다음 사람의 혈장에서 albiflorin, paeoniflorin, glycycoumarin, isoliquiritigenin, glycyrrhetic acid, glycyrrhetic acid-3-O-monoglucuronide을 확인[95)]하였다. 이 중에서 甘草의 주요 활성성분으로 알려져 있는 isoliquiritigenin에 대해서는 생쥐에서 적출한 jejunum의 경련 억제 효과[97)] 및 기니피그에서 적출한 기관지 이완 효과[98)], 쥐에서 적출한 자궁 수축 억제 효과[99)] 등을 통해서 isoliquiritigenin이 甘草의 근육이완 효과에 있어서 가장 중요한 성분임을 알 수 있다. 한편 芍藥甘草湯에서 추출한 total glucosides는 중풍 후유증으로 발생하는 근육의 수축에 대하여 유의성 있는 효과를 나타낸 임상연구[101)]까지 진행된 바 있다. 이렇게 다양한 연구를 통해서 芍藥甘草湯의 근육이완 효과의 주요 성분까지 확인한 것은 대단한 성과라고 할 수 있다.

이러한 약동학적인 연구는 고전 한의학에서 논의되지 않았던 점이며, 향후 다양한 연구를 통해서 흡수, 분포, 대사, 배설에 대한 연구를 진행해야할 필요가 있다. 芍藥甘草湯의 경우 약동학은 주로 경구투여후 혈장으로 특정 성분이 확인되는가에 대한 연구가 주를 이루는데, 보다 다양하게 혈장 외 간질액에서 유효 성분의 확인, 세포막에서 수용체에 대한 작용, 수용체 이후의 세포신호에 미치는 영향, DNA와 RNA에 미치는 영향 등 다양한 약리과정에 대한 연구가 아직도 필요한 것으로 생각되며, 아직도 여전히 약동학적인 측면에서 대사과정과 배설과정, 치료지수, 반감기 등 다양한 약리학적인 연구를 보완해 나간다면 芍藥甘草湯의 진통, 근육이완, 부인과 질환 등에 대한 효과외에도 다양한 발전을 진행할 수 있을 것으로 생각된다.

기타 다른 약물과의 병용투여에 관한 연구가 진행되어 있는데, 소화성 궤양에 사용되는 항생제인 amoxicillin과 metronidazole에 의해서는 혈장내 glycyrrhetic acid 농도[102)]와 paeonimetabolin-I[103)]이 유의하게 감소하는 것을 확인하였으며, 그러한 이유는 항생제에 의한 장내세균 손상에 의하여 glycyrrhizin이 18 beta-glycyrrhetic acid로 전환되지 못하고[104)], Paeoniflorin이 장내세균에 의하여 paeonimetabolin-I로 전환되지 못하기 때문[105)]이나, 장기간 동시 복용하게 되면 결국 각 성분의 생체이용율이 정상으로 회복될 수 있다[104),105)]는 점을 확인하였다. 또한 완하제와 함께 사용하는 경우 glycyrrhetic acid의 혈중농도 곡선하면적이 감소하지만 4일 이상 芍藥甘草湯을 동시 투여하면 생체이용율이 회복되며[106)], paeoniflorin의 paeonimetabolin-I으로의 전환이 느려지지만 芍藥甘草湯을 동시투여하면 2일 정도의 기간에 생체이용율이 회복된다[107)]는 점을 확인하였다. 이러한 연구는 芍藥甘草湯을 주로 복통에 응용하는 경우에 다른 항생제나 완하제와 동시투여할 경우에 대한 연구로서 성분을 중심으로 하여 객관적인 분석을 진행한 연구 사례로 볼 수 있다.

한편, 작약감초탕의 비율에 대해서는 신경병증 동물모델에서 3:1 비율을 추천하여 실험적으로 시너지효과를 확인[39)]한 바 있으며, 작약의 비율이 높을수록 감초의 성분인 glycyrrhizin이 생체내 주요 생리활성을 나타내는 성분인 glycyrrhetinic acid로의 전환이 안된다는 것을 확인하여 1:1 비율이 효과적이라는 점을 제시[91)]하여, 서로 효과적인 작약감초탕의 비율에 대한 이견을 제시하고 있다. 이러한 비율에 대한 논란은 본 연구에 사용된 연구들 외에 다양한 연구에서 진행된 것으로 보이는데 이러한 약동학적 연구들에 대한 종설논문이 2014년 발표[94)]된 바 있는데, 아직 비율의 효율성에 대한 결론을 내리기에는 부족하여 약리학적인 추가 연구를 통해 신중하게 결론을 내려야 할 것이다.

본 연구에서는 이와 같이 芍藥甘草湯이라는 처방에 대한 많은 현대 과학적 연구를 종합하여 주제별, 연도별, 실험방법별 조합을 통해 몇 가지의 흐름을 확인해 보고자 하였다. 이러한 방법은 다분히 서사적인 방법이며, 芍藥甘草湯이라는 감정이나 다른 변수가 없는 객관적 실체에 대해서 최적의 분석 방법으로 볼 수는 없으며, 메타분석과 같은 수치적인 자료를 제시할 수도 없다.

다만 91개의 논문을 분석한 결과 근육이완 효과, 진통 효과, 부인과 질환 치료효과, 중추에 대한 작용, 항염증 효과, 성분동정, 약동학 연구, 유효성분 효능연구건, 병용투여 연구 등으로 분석하였다. 이와 같이 芍藥

甘草湯에 대한 그 동안의 연구를 10개 이내로 집중되는 주제를 선정할 수 있었고, 그러한 주제에 대한 연대별 분석을 진행함으로써 芍藥甘草湯의 임상적 응용에 대한 근거를 제시할 수 있었고, 그동안 진행되어온 다양한 방법의 연구 방향을 파악하여 향후 교육과 연구에 있어서 중요한 자료로 활용될 수 있기를 기대한다.

Ⅴ. 결론

芍藥甘草湯에 관한 총 91건의 논문을 검색하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 도출할 수 있었다.

1. 芍藥甘草湯의 근육이완 효과 17건, 진통 효과 14건, 부인과 질환 14건, 기타 (중추작용, 항염증, 다분야 증례연구, 부작용 연구 등) 15건, 성분동정 7건, 약동학 연구 12건, 유효성분 효능 연구 6건, 병용 투여시 상호 관계 연구 6건 논문이 확인되었으며, 문헌 고찰 연구 6건, 임상연구 25건, 생체내 실험 36건, 생체외 실험 24건이 주제별로 체계적인 연구가 진행되었음을 확인할 수 있었다.
2. 芍藥甘草湯은 근육을 이완시키고 통증을 억제하기 위한 임상연구 외에도 각종 부인과 질환, 혈액투석 합병증으로서 근육경련에 대한 보조제, 항암 치료 보조제로서 진통 작용, 항정신병 제제의 보조제로서 월경 정상화 작용에 대한 연구가 다양하게 진행되고 있다.
3. 이와 같은 결과를 통해 芍藥甘草湯에 대한 약리학적인 연구를 보완함으로써 다양한 분야의 의학적 발전을 도모할 수 있는 가능성을 확인할 수 있었다.

References

1. Lee SI, Cho HR, The Comparisons of Shanghanlun, Bucheon:Korean Medical Association of clinical Sanghan-Geumgwe. 2015:196.
2. Kook YB, Kim SC, Park SD, Park SK, Seo BI, Seo YB, Shin SS, Lee SI, Lee JC, Lee KH, Jeong JG, Ju YS, Choi HY. . Seoul:Younglimsa. 2006:238.
3. Yoon YG. Korean Herbal Formula and Priscriptions Interpretation. Seoul:EuiSeongDang Publishing co. 2011:55.
4. Moon JJ, Ahn KS, Kim SH, Park JH, Kim DH, Choi DY, Shin YI, Eum HS, Chi GY, Lee SG, Kim JB, Lee KG, Maeng WJ, Kim YM. ShangHanLunJeongHae. Seoul:Hanimoonhwasa. 2010:105.
5. Lee JH. The Illustrations of Important Herbal Prescriptions. Wonju:Yibang Medicalbook Publisher. 2004:611.
6. Otsuka K. Rinsho Ohyoh Shokanron Kaisetsu. Wonju:Yibang Medicalbook Publisher. 2004:172.
7. Kook YB. Applications of Prescriptions Including Paeoniae Radix and Glycyrrhizae Radix Decoction in Dongeuibogam. Herbal formula science. 2010; 18(2):1-14.
8. Huh Y. Applications of Prescriptions Including Jakyakgamcho-tang : Focused on Euihakipmoon. Graduate School of Sangji University; Master's Thesis. 2012:1-32.
9. Kim JH, Lee JK, Ha HK, Seo CS, Lee MY, Lee HY, Jung DY, Lee MH, Lee JA, Hwang DS, Shin HK. Analysis of Studies on Guibi-tang for Fundamental Establishment of Evidence Based Medicine(EBM). Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2009;20(3) :205-216.
10. Lee JK, Lee MH, Ha HK, Lee HY, Seo CS, Jung DY, Lee JA, Shin HK. Analysis of Studies on Ssanghwa-tang for Establishment of Evidence Based Medicine. Korean Journal Of Oriental Medicine. 2008;14(3):41-47.
11. Lee MH, Ha HK, Lee HY, Jung DY, Choi JY, Lee JK, Shin HK. Analysis of Studies on Ojeok-san for Establishment of Evidence Based Medicine. Herbal formula science. 2008;16(2):1-9.
12. Ma CJ, Lee MH, Ma JY, Ha HK, Yu YB, Shin HK. Analysis of Studies on Palmul-tang for Establishment of Evidence Based Medicine. Herbal formula science. 2007;15(2):35-45.
13. Lee JK, Kim JH, Shin Hk. Systematic Studies on Galgeun-tang for Establishment of Evidence Based Medicine. Herbal formula science. 2011: 19(1):103-111.
14. Kim JH, Lee JK, Shin HK. Analysis of studies on Bangpungtongseong-san to establish the fundament for Evidence Based Medicine. The journal of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology &

Dermatology. 2011;24(1):1-15.
15. Kim JH, Lee JK, Shin HK. Analysis of studies on Bojungikgi-tang to establish the fundament for Evidence Based Medicine. 2011;17(2):135-167.
16. Lee JK, Seo CS, Jung DY, Kang KS, Shin HK. Systematic Studies on Yijin-tang for Establishment of Evidence Based Medicine. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2010;21(3):77-86.
17. Hong ND, Kim JW, Kim NJ, Keong GM. Studies on the Efficacy of Combined Preparations of Crude Drugs (IX) - Effect of Jakyakgamcho-Tang on Anti-inflammatory and Antiulcerative Actions, and Motility of Isolated Intestine-. Kor. J. Pharmacog. 1982:13(2);87-91.
18. Jang JH, Kim KH, Yun JW, Kim KS. Studies on the Analgesic and Anticonvulsive Effects of Jakyakgamchotang Extract Aqua - acupuncture stimulation in Mice. The Journal Of Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society. 1993:10(1);247-264.
19. Lee KK, Omiya Y, Yuzurihara M, Kase Y, Kobayashi H. Antispasmodic effect of shakuyakukanzoto extract on experimental muscle cramps in vivo: role of the active constituents of Glycyrrhizae radix. J Ethnopharmacol. 2013;145(1):286-93.
20. Kaifuchi N1, Omiya Y, Kushida H, Fukutake M, Nishimura H, Kase Y. Effects of shakuyakukanzoto and its absorbed components on twitch contractions induced by physiological Ca2+ release in rat skeletal muscle. J Nat Med. 2015l;69(3):287-95.
21. Hyodo T, Taira T, Kumakura M, Yamamoto S, Yoshida K, Uchida T, Sakai T, Endo T, Baba S, Hidai H. The immediate effect of Shakuyaku-kanzo-to, traditional Japanese herbal medicine, for muscular cramps during maintenance hemodialysis. Nephron. 2002;90(2):240.
22. Hinoshita F, Ogura Y, Suzuki Y, Hara S, Yamada A, Tanaka N, Yamashita A, Marumo F. Effect of orally administered shao-yao-gan-cao-tang (Shakuyaku-kanzo-to) on muscle cramps in maintenance hemodialysis patients: a preliminary study. Am J Chin Med. 2003;31(3):445-53.
23. Jung WS, Moon SK, Park SU, Ko CN, Cho KH. Clinical assessment of usefulness, effectiveness and safety of jackyakamcho-tang (shaoyaogancao-tang) on muscle spasm and pain : a case series. Am J Chin Med. 2004;32(4):611-20.
24. Hyodo T, Taira T, Takemura T, Yamamoto S, Tsuchida M, Yoshida K, Uchida T, Sakai T, Hidai H, Baba S. Immediate effect of Shakuyaku-kanzo-to on muscle cramp in hemodialysis patients. Nephron Clin Pract. 2006;104(1):28-32.
25. Sakai Y, Tsuyuguchi T, Ishihara T, Kato K, Tsuboi M, Ooka Y, Katsuura K, Ohara T, Takayama S, Kimura M, Kasanuki J, Ai M, Yokosuka O. Confirmation of the antispasmodic effect of shakuyaku-kanzo-to (TJ-68), a Chinese herbal medicine, on the duodenal wall by direct spraying during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. J Nat Med. 2009;63(2):200-3.
26. Fujinami H, Kajiura S, Ando T, Mihara H, Hosokawa A, Sugiyama T. Direct spraying of shakuyakukanzoto onto the duodenal papilla: a novel method for preventing pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Digestion. 2015;91(1):42-5.
27. Maeda T, Shinozuka K, Baba K, Hayashi M, Hayashi E. Effect of shakuyaku-kanzoh-toh, a prescription composed of shakuyaku (Paeoniae Radix) and kanzoh (Glycyrrhizae Radix) on guinea pig ileum. J Pharmacobiodyn. 1983;6(3):153-60.
28. Hwang KM. Effect of Jagyakgamchotang and its Constituent Medicines on Gastro-Intestinal Track Smooth Muscles. 1998. Wonkwang University Master's Thesis.
29. Kim HS. Effects of Jakyakgamchotang Extract on the Trachea Smooth Muscle. 1998. Wonkwang University Master's Thesis.
30. Lee YS. Study on the Effect of Jakyakgamcho-tang. 2001. Wonkwang University Doctoral Dissertation.
31. Hea GJ. Effects of Jakyakgamchotang on Contracted Artery in Rabbit. 2005. Semyung University Master's Thesis.

32. Tsuji S, Yasuda K, Sumi G, Cho H, Tsuzuki T, Okada H, Kanzaki H. Shakuyaku-kanzo-to inhibits smooth muscle contractions of human pregnant uterine tissue in vitro. J Obstet Gynaecol Res. 2012;38(7):1004-10.
33. Suganami A, Sakamoto K, Ono T, Watanabe H, Hijioka N, Murakawa M, Kimura J. The inhibitory effect of shakuyakukanzoto on K+ current in H9c2 cells. Fukushima J Med Sci. 2014;60(1):22-30.
34. Yun SJ. Change of effects of Jakyakkamchotang in the process of time. 1990. Kyunghee University Master's Thesis.
35. Cheon YS. Study of the analgesic effect of JakYak GamChoTang-herbal acupuncture. 1993. KyungHee University Master's Thesis.
36. Lee KO. Effects of Jakyakgamchotang extract on the Analgesic effect in Mice. 1998. Wonkwang University Master's Thesis.
37. Omiya Y, Suzuki Y, Yuzurihara M, Murata M, Aburada M, Kase Y, Takeda S. Antinociceptive effect of shakuyakukanzoto, a Kampo medicine, in diabetic mice. J Pharmacol Sci. 2005;99(4):373-80.
38. Hidaka T, Shima T, Nagira K, Ieki M, Nakamura T, Aono Y, Kuraishi Y, Arai T, Saito S. Herbal medicine Shakuyaku-kanzo-to reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in mice. Eur J Pain. 2009;13(1):22-7.
39. Zhang J, Lv C, Wang HN, Cao Y. Synergistic interaction between total glucosides and total flavonoids on chronic constriction injury induced neuropathic pain in rats. Pharm Biol. 2013;51(4):455-62.
40. Fujiwara H, Urabe T, Ueda K, Mizunoe T, Date K, Nakano M, Honda N, Sakashita T, Fujito N. Prevention of arthralgia and myalgia from paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy with Shakuyaku-kanzo-to. Gan To Kagaku Ryoho. 2000 Jul;27(7):1061-4.
41. Yamamoto K, Hoshiai H, Noda K. Effects of shakuyaku-kanzo-to on muscle pain from combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. Gynecol Oncol. 2001;81(2):333-4.
42. Hasegawa K, Mizutani Y, Kuramoto H, Nagao S, Masuyama H, Hongo A, Kodama J, Yoshinouchi M, Hiramatsu Y, Kudo T, Okuda H. The effect of L-Glutamine and Shakuyaku-Kanzo-to for paclitaxel-induced myalgia/arthralgia. Gan To Kagaku Ryoho. 2002;29(4):569-74.
43. Fujii K, Okamoto S, Saitoh K, Sasaki N, Takano M, Tanaka S, Kudoh K, Kita T, Tode T, Kikuchi Y. The efficacy of Shakuyaku-Kanzo-to for peripheral nerve dysfunction in paclitaxel combination chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. Gan To Kagaku Ryoho. 2004;31(10):1537-40.
44. Kubota T, Miyata A. Successful use of Shakuyaku-kanzo-to, a traditional herbal medicine, for intractable symptoms of thoracic outlet syndrome: a case report. J Anesth. 2005;19(2):157-9.
45. Hosokawa A, Ogawa K, Ando T, Suzuki N, Ueda A, Kajiura S, Kobayashi Y, Tsukioka Y, Horikawa N, Yabushita K, Fukuoka J, Sugiyama T. Preventive effect of traditional Japanese medicine on neurotoxicity of FOLFOX for metastatic colorectal cancer: a multicenter retrospective study. Anticancer Res. 2012;32(7):2545-50.
46. Schröder S, Beckmann K, Franconi G, Meyer-Hamme G, Friedemann T, Greten HJ, Rostock M, Efferth T. Can medical herbs stimulate regeneration or neuroprotection and treat neuropathic pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:423713.
47. Okumi H, Koyama A. Kampo medicine for palliative care in Japan. Biopsychosoc Med. 2014;8(1):6.
48. Usuki S, Tanaka J, Kawakura Y, Usuki Y. A proposal of ovarian ERAANPS (endothelin-renin-angiotensin-atrial natriuretic peptide system) and effects of tokishakuyakusan, keishibukuryogan, shakuyakukanzoto and unkeito on the ERAANPS. Am J Chin Med. 1992;20(1):65-74.
49. Usuki S, Usuki Y, Tanaka J, Kawakura Y. Effects of tokishakuyakusan, keishibukuryogan,

shakuyakukanzoto and unkeito on ovarian endothelin, renin and angiotensin II in pregnant mare's serum gonadotropin-treated immature rats. Am J Chin Med. 1992;20(2):175-9.
50. Mori T, Sakamoto S, Matsuda M, Kyokuwa M, Namiki H, Kuwa K, Kawashima S, Nagasawa H. Suppression of spontaneous development of uterine adenomyosis and mammary hyperplastic alveolar nodules by Chinese herbal medicines in mice. Am J Chin Med. 1993;21(3-4):263-8.
51. Kim SH, Jung KK, Kang SY, Kim TG, Kim CO, Moon A, Ryu KZ, Lee SD, Ryeu HM. The effect of Jackyakgamcho-tang on Follicular Maturation and Estrogen Production in the Immature Rat. Kor. J. Pharmacogn. 1997:28(3);104-111.
52. Wang D, Wong HK, Zhang L, McAlonan GM, Wang XM, Sze SC, Feng YB, Zhang ZJ. Not only dopamine D2 receptors involved in Peony-Glycyrrhiza Decoction, an herbal preparation against antipsychotic-associated hyperprolactinemia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012;39(2):332-8.
53. Wang D, Wang W, Zhou Y, Wang J, Jia D, Wong HK, Zhang ZJ. Studies on the regulatory effect of Peony-Glycyrrhiza Decoction on prolactin hyperactivity and underlying mechanism in hyperprolactinemia rat model. Neurosci Lett. 2015;606:60-5.
54. Takahashi K, Kitao M. Effect of TJ-68 (shakuyaku-kanzo-to) on polycystic ovarian disease. Int J Fertil Menopausal Stud. 1994;39(2):69-76.
55. Yamada K, Kanba S, Yagi G, Asai M. Effectiveness of herbal medicine (shakuyaku-kanzo-to) for neuroleptic-induced hyperprolactinemia. J Clin Psychopharmacol. 1997;17(3):234-5.
56. Yamada K, Kanba S, Yagi G, Asai M. Herbal medicine (Shakuyaku-kanzo-to) in the treatment of risperidone-induced amenorrhea. J Clin Psychopharmacol. 1999;19(4):380-1.
57. Tanaka T. A novel anti-dysmenorrhea therapy with cyclic administration of two Japanese herbal medicines. Clin Exp Obstet Gynecol. 2003;30(2-3):95-8.
58. Yuan HN, Wang CY, Sze CW, Tong Y, Tan QR, Feng XJ, Liu RM, Zhang JZ, Zhang YB, Zhang ZJ. A randomized, crossover comparison of herbal medicine and bromocriptine against risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(3):264-370.
59. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Nakamura J. Herbal medicine (Shakuyaku-kanzo-to) improves olanzapine-associated hyperprolactinemia: a case report. J Clin Psychopharmacol. 2013;33(1):122-3.
60. Guan YG, Liao JB, Li KY, Li YC, Song Y, Ling J, Su ZR. Potential mechanisms of an antiadenomyosis chinese herbal formula shaoyao-gancao decoction in primary cell culture model. Evid Based Complement Alternat Med. 2014:2014:982913.
61. Wang W, Tian DD, Zheng B, Wang D, Tan QR, Wang CY, Zhang ZJ. Peony-Glycyrrhiza Decoction, an Herbal Preparation, Inhibits Clozapine Metabolism via Cytochrome P450s, but Not Flavin-Containing Monooxygenase in In Vitro Models. Drug Metab Dispos. 2015;43(7):1147-53.
62. Hong ND, Kim JW, Kim NJ, Keong GM. Studies on the Efficacy of Combined Preparations of Crude Drugs (IX) -Effect of Jakyakgamcho-Tang on Anti-inflammatory and Antiulcerative Actions, and Motility of Isolated Intestine-. Kor. J. Pharmacog. 1982:13(2);87-91.
63. Lim JP. Studies on the Effcacy of Jagyag-gamcho-Tang. Woosuk University 논문집. 1984:6;103-112.
64. Son SK. Anxiolytic-Like Effects of Jackyakgamcho-tang Using the Elevated Plus-Maze in Mice. 2009. Daegu Haany University Master's Thesis.
65. Sugishita E, Amagaya S, Ogihara Y. Studies on the combination of Glycyrrhizae Radix in Shakuyakukanzo-To. J Pharmacobiodyn. 1984 Jul;7(7):427-35.
66. Kang TH, Baek HY, Kim YC. Protective effect of jakyak-gamcho-tang extract and its constituents against t-BHP-induced oxidative damage in

HT22 cells. Am J Chin Med. 2005;33(2):181-9.
67. Kim BW. Anti-inflammatory Effect of Jakyakgamcho-tang. Korean J. Orient. Int. Med.. 2010:31(2);365-371.
68. Jeong SJ, Lim HS, Seo CS, Kim JH, Jin SE, Yoo SR, Shin HK. Traditional herbal formula Jakyakgamcho-tang (Paeonia lactiflora and Glycyrrhiza uralensis) impairs inflammatory chemokine production by inhibiting activation of STAT1 and NF-κB in HaCaT cells. Phytomedicine. 2015;22(2):326-32.
69. Chou DJ, Cho KH, Lee KS. A case report of a patient with hypokalemia. Journal of Euilim. 2001;281:79-80.
70. Homma M, Ishihara M, Qian W, Kohda Y. Effects of long term administration of Shakuyaku-kanzo-To and Shosaiko-To on serum potassium levels. Yakugaku Zasshi. 2006;126(10):973-8.
71. Fujita T, Nagakawa H, Izawa T, Okada T, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T. Case of shakuyakukanzoto-induced CD4 dominant pneumonitis diagnosed on day eight of the challenge test. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2008 Sep;46(9):717-21.
72. Washizuka M, Yamauchi A, Mizuo T, Ueda T, Takeuchi H. Choreito and Shakuyakukanzoto: their effects on facilitating the voiding of stones in the urinary tract. Hinyokika Kiyo. 1983;29(1):83-6.
73. Xu JD, Liu ZH, Chen SZ. Effects of Paeonia-glycyrrhiza decoction on changes induced by cisplatin in rats. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1994;14(11):673-4.
74. Wu TH, Chen LC, Yang LL. Hypouricemic effect and regulatory effects on autonomic function of Shao-Yao Gan-Cao Tang, a Chinese herbal prescription, in asymptomatic hyperuricemic vegetarians. Rheumatol Int. 2007;28(1):27-31.
75. Ha S, Lee HK, Seo DI. Effects of Peony-Licorice Mixture Supplementation on Blood Glucose and Lactate Levels. Kor. J. Herbology. 2012:27(5);93-97.
76. Katayama K, Yoshino T, Munakata K, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Watanabe K. Prescription of kampo drugs in the Japanese health care insurance program. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:576973.
77. Hwang GT, Song HJ. Study on Paeoniflorin content in Radix Paeoniae Alba and Jagyakgamchotang Decoction of Radix Paeoniae Alba and Radix Glycyrrhizae. Journal Of Korean Medicine. 1992:13(1);41-46.
78. Xu J, Tanaka H, Shoyama Y. One-step im-munochromatographic separation and ELISA quantification of glycyrrhizin from traditional Chinese medicines. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007;850(1-2):53-8.
79. Sakakibara I. 3D-HPLC fingerprints of Kampo medicine and botanical raw materials. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2008;132(5):265-9.
80. Yu JW. Study on the Ingredient of Jakyakgamchotang. 2010. Wonkwang University Master's Thesis.
81. Yin Q, Wang P, Zhang A, Sun H, Wu X, Wang X. Ultra-performance LC-ESI/quadrupole-TOF MS for apid analysis of chemical constituents of Shaoyao-Gancao decoction. J Sep Sci. 2013;36(7):1238-46.
82. Zhu G, Zhang G, Wang M, Wang J, Zeng W, Gao X. Simultaneous Determination of Nine Active Compounds of the Traditional Chinese Medicinal Prescription Shaoyao-Gancao-Tang and Analysis of the Relationship between Therapeutical Effect and Compatibility of Medicines. Evid Based Complement Alternat Med. 2014;2014:521038.
83. Kim JH, Shin HK, Seo CS. Chemical interaction between Paeonia lactiflora and Glycyrrhiza uralensis, the components of Jakyakgamcho-tang, using a validated high-performance liquid chromatography method: herbal combination and chemical interaction in a decoction. J Sep Sci. 2014;37(19):2704-15.
84. Okamura N, Maki T, Miyauchi H, Shimoe M, Yokono S, Yoshitomi H, Yagi A. Simultaneous determination of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and glycyrrhetic acid mono-glucuronide in Shakuyaku-kanzo-to

incubated with rat feces by semi-micro high-performance liquid chromatography. Biol Pharm Bull. 2001;24(10):1161-4.
85. Shen L, Feng Y, Xu D, Lin X, Hong Y, Wang Y, Zhang L. Studies on changes of in vitro and in vivo material base of Shaoyao Gancao decoction based on HPLC-DAD-ESI-MS. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2010;35(15):1947-52.
86. Shen L, Hu RW, Lin X, Cong WJ, Hong YL, Feng Y, Xu DS, Ruan KF. Pharmacokinetics of characteristic effective ingredients from individual and combination Shaoyao and Gancao treatment in rats using HPLC fingerprinting. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012;37(2):133-40.
87. Hu RW, Shen L, Feng Y, Xu DS, Ruan KF, Lin X, Hong YL. Pharmacokinetics study on characteristic ingredients of different-dose herbs of shaoyao-gancao decoction. Yao Xue Xue Bao. 2011;46(3):329-32.
88. Gan P, Zhong M, Huang X, Sun M, Wang Y, Xiao Y, Zeng C, Yuan Q, Liu Z, Zhou H. Pharmacokinetic comparisons of albiflorin and paeoniflorin after oral administration of Shaoyao-Gancao-Tang and single herb Paeony decoction to rats. Planta Med. 2012;78(3):237-43.
89. Shen L, Cong WJ, Lin X, Hong YL, Hu RW, Feng Y, Xu DS, Ruan KF. Characterization using LC/MS of the absorption compounds and metabolites in rat plasma after oral administration of a single or mixed decoction of Shaoyao and Gancao. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2012;60(6):712-21.
90. Shen L, Hu R, Lin X, Hong Y, Feng Y, Xu D, Ruan K. Pharmacokinetics effect of shaoyao gancao compound with different decocting methods on characteristic ingredients in rat plasma after oral administration. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2012;37(1):52-6.
91. Xu CH, Wang P, Wang Y, Yang Y, Li DH, Li HF, Sun SQ, Wu XZ. Pharmacokinetic comparisons of two different combinations of Shaoyao-Gancao Decoction in rats: competing mechanisms between paeoniflorin and glycyrrhetinic acid. J Ethnopharmacol. 2013;149(2):443-52.
92. Wang Y, Zhao J, Zhao Y, Li C, Yi Y, Liang A, Odd GN. Effect of Shaoyao Gancao Tang on function and expression of P-glycoprotein in Caco-2 cells. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2012;37(7):991-6.
93. Wang P, Yin QW, Zhang AH, Sun H, Wu XH, Wang XJ. Preliminary identification of the absorbed bioactive components and metabolites in rat plasma after oral administration of Shaoyao-Gancao decoction by ultra-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. Pharmacogn Mag. 2014;10(40):497-502.
94. Bi X, Gong M, Di L. Review on prescription compatibility of shaoyao gancao decoction and reflection on pharmacokinetic compatibility mechanism of traditional chinese medicine prescription based on in vivo drug interaction of main efficacious components. Evid Based Complement Alternat Med. 2014;2014:208129.
95. Sadakane C, Watanabe J, Fukutake M, Nisimura H, Maemura K, Kase Y, Kono T. Pharmacokinetic Profiles of Active Components After Oral Administration of a Kampo Medicine, Shakuyakukanzoto, to Healthy Adult Japanese Volunteers. J Pharm Sci. 2015;104(11):3952-9.
96. Guo L, Cho SY, Kang SS, Lee SH, Baek HY, Kim YS. Orthogonal array design for optimizing extraction efficiency of active constituents from Jakyak-Gamcho Decoction, the complex formula of herbal medicines, Paeoniae Radix and Glycyrrhizae Radix. J Ethnopharmacol. 2007;113(2):306-11.
97. Sato Y, He JX, Nagai H, Tani T, Akao T. Isoliquiritigenin, one of the antispasmodic principles of Glycyrrhiza ularensis roots, acts in the lower part of intestine. Biol Pharm Bull. 2007;30(1):145-9.
98. Liu B, Yang J, Wen Q, Li Y. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, relaxes guinea-pig tracheal smooth muscle in vitro and in vivo: role of cGMP/PKG pathway. Eur J Pharmacol. 2008;587(1-3):257-66.

99. Shi Y, Wu D, Sun Z, Yang J, Chai H, Tang L, Guo Y. Analgesic and uterine relaxant effects of isoliquiritigenin, a flavone from Glycyrrhiza glabra. Phytother Res. 2012;26(9):1410-7.
100. Satoh H. Pharmacological characteristics of Kampo medicine as a mixture of constituents and ingredients. J Integr Med. 2013;11(1):11-6.
101. Zhu W, Zheng G, Gu Y, Chen X, Jin Y, Zhang G, Huang J, Shen J. Clinical efficacy and sEMG analysis of a new traditional Chinese medicine therapy in the treatment of spasticity following apoplectic hemiparalysis. Acta Neurol Belg. 2014;114(2):125-9.
102. He JX, Akao T, Nishino T, Tani T. The influence of commonly prescribed synthetic drugs for peptic ulcer on the pharmacokinetic fate of glycyrrhizin from Shaoyao-Gancao-tang. Biol Pharm Bull. 2001;24(12):1395-9.
103. He JX, Akao T, Tani T. Influence of co-administered antibiotics on the pharmacokinetic fate in rats of paeoniflorin and its active metabolite paeonimetabolin-I from Shaoyao-Gancao-tang. J Pharm Pharmacol. 2003;55(3):313-21.
104. He JX, Akao T, Tani T. Repetitive administration of Shaoyao-Gancao-tang to rats restores the bioavailability of glycyrrhizin reduced by antibiotic treatment. J Pharm Pharmacol. 2003;55(11):1569-75.
105. He JX, Akao T, Tani T. Restorative effect of repetitive administration of Shaoyao-Gancao-tang on bioavailability of paeoniflorin reduced by antibacterial synthetic drugs treatment in rats. Biol Pharm Bull. 2003;26(11):1585-90.
106. Goto E, He JX, Akao T, Tani T. Bioavailability of glycyrrhizin from Shaoyao-Gancao-Tang in laxative-treated rats. J Pharm Pharmacol. 2005;57(10):1359-63.
107. He JX, Goto E, Akao T, Tani T. Interaction between Shaoyao-Gancao-Tang and a laxative with respect to alteration of paeoniflorin metabolism by intestinal bacteria in rats. Phytomedicine. 2007;14(7-8):452-9.