

췌장암에 대한 국내 한의학 연구 동향 고찰 - 국내 한의학 논문을 중심으로 -

한가진^{1,2}, 정하영¹, 박은주^{1,2}, 이아름^{1,2}, 이준명^{1,2}, 성 신¹, 김성수¹

¹소람한방병원, ²소람한의학연구소

Review of Domestic Research on Korean Medicine for Pancreatic Cancer

Ga-jin Han^{1,2}, Ha-yeong Jeong¹, Eun-joo Park^{1,2}, A-reum Lee^{1,2}, Jun-myung Lee^{1,2}, Sin Seong¹, Sung-su Kim¹
¹Soram Hospital of Korean Medicine, ²Soram Korean Medicine Research Institute

ABSTRACT

Objective: This study investigated the trends in pancreatic cancer research on Korean medicine in order to establish a direction for further study.

Methods: Pancreatic cancer research on Korean medicine was reviewed using databases such as OASIS, KoreanTK, KISS, RISS, KISTI, and NDSL. The search terms were "pancreatic cancer," "Korean medicine," and "herbal medicine." There was no restriction on publication dates, and the reviewed studies were analyzed according to the type of research.

Results: Nineteen studies were reviewed. The numbers and types of research were as follows: 9 clinical studies including case reports, 2 review studies, and 8 in vitro studies; there was no in vivo study. Among the clinical research were 3 descriptive studies and 6 case reports. The baseline characteristics and quality of life of pancreatic cancer patients were analyzed in the descriptive studies. In the case reports, interventions such as herbal medicine, pharmacopuncture, and acupuncture were used. Research articles on the review of pancreatic cancer were titled "Preliminary Study for Development of Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Pancreatic Cancer" and "Systemic Review on the Tumor Dormancy Therapy." Cell lines such as PANC-1, MIA PaCa-2, and AsPC-1 were used for in vitro studies. These studies have reported decreased cell viability, induced apoptosis, and changes in cancer-related gene expression.

Conclusion: Through this review, we found that using Korean medicine for treating pancreatic cancer is applicable. However, due to overall limited the number of study, the benefit of Korean medicine for pancreatic cancer may be substantiated to a limited degree. Better methodological quality and large controlled trials are expected to further quantify the therapeutic effect of Korean medicine.

Key words: pancreatic neoplasm, Korean traditional medicine, review

1. 서 론

췌장암이란 췌장에 생긴 암세포로 이루어진 종

괴로, 조직학적으로는 췌장 선암(pancreatic ductal adenocarcinoma)이 모든 췌장암의 90%를 차지하며 통상 췌장암으로 통용되고 있다¹. 국가 암 정보센터 통계에 따르면 우리나라에서 2016년 한 해 동안 췌장암의 발생률은 9위였으나, 2012년-2016년의 5년 상대 생존율은 췌장암이 11.4%로 가장 낮았다². 또한 2018년 미국에서 발표된 통계에 따르면 췌장

· 투고일: 2019.03.07, 심사일: 2019.03.29, 게재확정일: 2019.03.29
· 교신저자: 한가진 서울 강남구 봉은사로 462
소람한의학연구소
TEL: +82-70-4803-6648 FAX: +82-70-8282-7001
E-mail: kmdhgj@soram.kr

암 발생은 55,440건으로 10대 암에 들지 않음에도 불구하고 사망자수는 9위를 차지했으며, 2008년-2014년 5년 상대 생존율은 9%에 불과했다³.

췌장암 또한 다른 암과 마찬가지로 수술 여부, 전이 정도 등에 따라 그에 맞는 수술, 항암화학요법이 표준치료로 행해지고 있으나⁴, 이렇게 예후가 매우 불량한 데는 여러 가지 이유가 있다. 즉, 발생 초기 진단 가능한 특이적 증상이나 징후가 없고, 발병 초기부터 매우 악성의 경과를 보이며, 주변에 주요 혈관들이 위치하여 상대적으로 작은 종양도 근치적 절제가 어렵기 때문이다⁵. 또한 증상 없이 초기에 발견되더라도 수술 후 미세전이 및 림프절 전이가 많고 대부분 재발하기 때문에, 항암화학요법과 방사선 치료가 중요한 역할을 하지만 생존율에 큰 변화는 없다. 췌장암 환자에서 유일하게 생존율과 임상증상을 개선한다고 알려진 항암제인 gemcitabine도 5-fluorouracil(5-FU)과 비교한 연구 결과, 생존기간이 한 달 정도밖에 연장되지 못했다⁶⁻⁸. 대부분의 췌장암 환자는 전신 항암 치료가 필요함에도 불구하고 1990년대부터 사용되고 있는 gemcitabine이 여전히 표준치료제로 사용되고 있다⁹. 많은 연구에도 불구하고 gemcitabine 단독요법에 비하여 효과가 우월하면서 부작용이 적은 약제가 아직 없는 상황이고, gemcitabine 단독 요법으로 완전 관해에 이르거나 완전 관해에 가까운 반응을 보인 경우도 매우 드물다¹⁰. 뿐만 아니라 gemcitabine 투여 과정에서 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 저알부민혈증, 피곤, 식욕감소, 발진 등의 부작용이 발생한다¹¹.

이와 같은 암의 표준치료에 따른 부작용과 부족한 치료 효과로 인한 한계를 보완하기 위해 전 세계적으로 한의학을 포함한 보완대체의학(complementary and alternative medicine, CAM)에 대한 관심이 늘어나고 있으며, 특히 췌장암은 치료의 예후가 더욱 불량하므로 적절한 다학제적 접근이 더욱 필요한 상황이다¹²⁻¹⁴. National Comprehensive Cancer Network 진료 가이드라인에 따르면 완화의학과의 통합치료

가 전이성 또는 진행성 암환자의 치료에서 표준 진료 지침이 되었다. 더불어, 한의학과 뿌리를 같이 하는 중의학은 방사선치료 또는 항암치료와 병행 시 그 효율성을 증가시키고 독성은 감소시킨다는 이유로 국제적인 암 연구 분야에서 CAM으로서 그 영역을 넓혀가고 있다. 이로 미루어 볼 때, CAM, 특히 그 중에서도 한약제제를 포함한 한의치료가 췌장암 환자에게 도움이 될 수 있을 것이다¹⁵⁻¹⁷.

하지만 실제 임상에서 기존 치료제 한계 극복 및 새로운 치료적 접근을 위해 국내 암 전문 한방 병원을 찾는 췌장암 환자의 수가 적지 않은데도 불구하고, 한의학을 이용한 췌장암 관련 연구는 턱없이 부족한 것이 현실이다. 암 치료에 있어 한의 치료의 효과를 입증하기 위한 연구가 전반적으로 아직 많이 부족하다는 점을 감안하더라도, 유방암, 폐암, 대장암 등 다른 암의 연구에 비해서 췌장암은 특히 관련 연구나 증례보고가 거의 수행되지 않았다¹⁸⁻²².

한의치료가 근거를 가지고 췌장암 치료에 활용되려면 세포와 동물을 이용한 기초실험과 임상에서의 증례보고들이 활발히 이루어져야 하며, 그 자료들을 근거로 향후 잘 설계된 대규모 임상연구를 통해 유효성과 안전성을 검증하는 과정이 반드시 필요하다. 그러나 현재 국내의 빈약한 연구 상황으로는 임상에서의 충분한 근거가 될 수 없으므로, 부족하나마 지금까지의 췌장암 관련 국내 연구를 분석하여 추후 연구의 방향성을 제시하고자 한다.

II. 연구방법

1. 문헌 연구 대상 선정

1) 검색 데이터베이스

Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System(OASIS, oasis.kiom.re.kr), Korean Traditional Knowledge Portal(KoreanTK, <http://www.koreantk.com>), Korea Institute of Science and Technology Information(KISTI, society.kisti.re.kr), Research

Information Sharing Service(RISS, <http://www.riss.kr>), Koreanstudies Information Service System(KISS, kiss.kstudy.com), National Digital Science Library (NDSL, www.ndsl.kr)

2) 검색어 및 검색 방법

국내 데이터베이스의 특성상 검색어를 일괄 적용하기에는 한약재명이나 다른 한의학적 논문을 누락할 가능성이 높으므로, 가장 많은 결과가 검색될 수 있도록 각 데이터베이스의 특성에 맞는 검색방법을 적용하였다. 구체적으로, OASIS와 KoreanTK는 '체장암'으로 검색하여 나온 결과 중 체장암과 관련되지 않은 논문은 제외하였다. KISTI의 경우는 '(TI : 체장암) AND ((TI : 한의학) OR (TI : 한의) OR (TI : 한약))'의 검색어를 이용하여 도출된 결과 중 체장암과 관련되지 않은 것을 제외하였다. RISS는 체장암으로 검색한 후 '결과 내 재검색'을 이용하여 '한의학', '한의', '한약'을 각각 검색하여 중복되는 것은 제외하였다. KISS는 의약학 분야에서 '체장암'으로 검색한 후 한의학 관련 간행물(동서의학)을 선택하였다. NDSL은 국내논문의 경우는 '체장암'으로 검색한 뒤 검색결과필터로 저널/프로시딩 항목을 적용해 한의학 관련 저널을 선택하였고, 학위논문의 경우는 '체장암'으로 검색한 뒤 한의학 분야와 관련 없는 논문을 제외하는 방식을 적용하였다.

연구 출판 기간에 대해서는 따로 제한을 두지

않았으며, 학위 논문도 포함시켰다. 단, 검색된 논문 중 한약재가 아닌 단일물질이나 성분을 다룬 것은 제외하였다.

2. 선정된 임상시험 분석

검색된 논문을 다음과 같이 크게 3가지로 구분하여 분류하였다.

- 1) 체장암 환자를 대상으로 한 임상 연구 논문
- 2) 체장암에 대한 고찰 논문
- 3) 체장암에 대한 실험연구 논문

이 중 1항에 대해서는 연구대상자(Participant), 치료방법(Intervention), 평가지표(Outcome), 결과(Results)에 대해 분석하였고, 3)항에 대해서는 체장암 세포 종류별로 분류하였다.

III. 결 과

1. 문헌 검색 결과

각 데이터베이스별 검색 건수는 OASIS에서는 10건, KoreanTK에서는 6건, KISS에서는 1건, RISS에서는 139건, NDSL에서는 340건, KISTI 45건으로 총 541건이 검색되었다. 이 중 중복문헌 62건을 제외한 479건 중에서 체장암과 관련되지 않은 문헌 275개, 한의학과 관련되지 않은 문헌 183개, 논문형태가 아닌 것 1개, 국내논문이 아닌 것 1개를 제외하여 19개의 문헌이 최종적으로 선정되었다(Fig. 1).

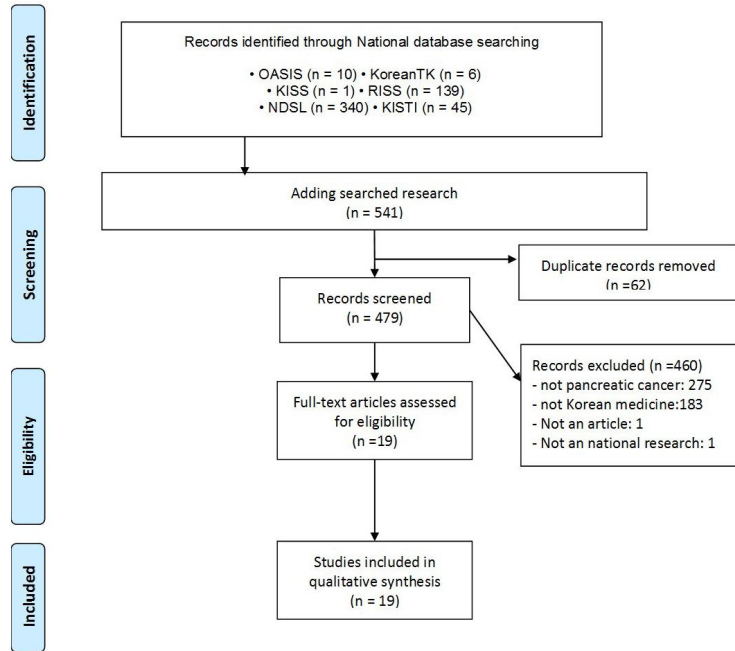


Fig. 1. The flowchart of study selection.

2. 문헌 분석

1) 연도별 및 학회지별 논문 수

연구 출판년도에 따른 논문 편수는 1980년 1편, 2002년 1편, 2006년 1편, 2007년 3편, 2008년 1편, 2011년 3편, 2012년 1편, 2013년 3편, 2014년 1편, 2015년 2편, 2016년 1편, 2017년 1편이었다. 1980년부터 현재까지 간헐적으로 췌장암 연구가 이루어져 왔음을 알 수 있다. 출판학회지는 대한한의학회지 1편, 대한한방내과학회지 2편, 대한암한의학회지 3편, 대한한의학방제학회지 1편, 대한약침학회지 1편, 한방안비이비인후피부과학회지 1편, 동의생리병리학회지 1편, 동서의학회지 1편, 대한암예방학회지 1편, 기초과학지 1편으로 다양했다. 한편, 학위논문은 총 6편으로 경희대학교 대학원 1편, 원광대학교 2편, 대전대학교 2편, 고려대학교 1편이었으며, 석사학위논문 4편, 박사학위논문 2편이었다.

2) 연구유형별 논문 수

연구유형별로는 임상연구논문 9편²³⁻³¹, 고찰논문 2편^{32,33}, 실험논문 8편³⁴⁻⁴¹이었다. 임상연구 중 증례

보고는 5편이었다. 실험논문은 모두 *in vitro* 실험이었다.

3) 임상연구

임상연구 9편의 종류는 기술연구(descriptive study) 3편²³⁻²⁵, 증례보고 6편²⁶⁻³¹이었다. 기술연구는 Functional Assessment of Cancer Therapy-General(FACT-G)를 이용하여 전향적으로 삶의 질을 평가한 연구 1편이 있었고, 후향적 의무기록 조사를 시행한 연구 2편이 있었다. 후향적 의무기록 분석연구는 알러젠제거 옷나물 추출물 효과 분석연구와 수레바퀴암치료 적용 후의 자연살해세포 및 염증인자 변화 분석연구였다. 증례보고의 대상으로는 림프절 전이를 동반한 췌장암 환자 1례, 외과적 절제술을 시행한 췌장암 환자 1례, 담도암이 원발암이며 췌장전이기가 있는 전이성 췌장암 환자 1례, 수술이 불가능한 췌장암 환자 1례, 천증(喘證)을 호소하는 췌장암 환자 1례, 위암과 췌장암을 진단받고 심하자동(心下刺痛), 식욕부진 등의 증상을 호소하는 환자 1례 등 다양했다. 사용된 중재로는 한약이 제

일 많았고, 약침과 침도 사용되었다. 그 외 수레바퀴치료법이라는 것도 사용되었는데 이는 한약치료, 항암식이요법, 호흡정신요법, 대사활성요법 등으로 이루어진 통합 치료법이었다. 관찰항목은 종양반응, 증상, 삶의 질, 생존기간, 종양표지자, 자연살해세포 및 염증지표 등의 혈액학적 검사, 안전성 등이었다. 종양반응 평가도구로는 Response evaluation

criteria in solid tumors(RECIST)가 사용되었으며, 삶의 질은 FACT-G를 이용하여 평가하였다. 종양 표지자로는 carbohydrate antigen 19-9(CA19-9), Carcinoembryonic antigen(CEA)이 사용되었으며, 부작용은 Common terminology criteria for adverse events(CTCAE)를 사용하여 평가하였다. 임상연구의 자세한 내용은 Table 1에 정리하였다(Table 1).

Table 1. The Characteristics of Clinical Research about Pancreatic Cancer Treated with Korean Medicine

Author, year	Study type	Patients	KM treatment	Duration of treatment	Comparison	Outcome measurement	Results
QoL							
Choi, 2008 ²³	Descriptive study	7 patients with stage IV pancreatic cancer	NA	NA	NA	QoL (FACT-G)	1. The QoL of pancreatic cancer patients was lower than that of hepatobiliary cancer
Symptom							
Park, 2006 ²⁶	Case report	1 case of patient who had pancreatic tail cancer with multiple metastasis	1. Pharmacopuncture (<i>Hwangryunhaedok-tang</i>) 2. Herbal medicine	39 days	NA	1. Symptom (VAS) : cough, abdominal pain, back pain	1. The VAS score of cough decreased from 10 to 0. 2. The VAS score of pain did not decrease.
Bang, 2007 ²⁷	Case report	1 case of patient with unresectable stage III (T4N1M0) pancreatic cancer (lymph node metastasis)	1. Herbal medicine 1) <i>Hangam-Dan</i> (<i>Coicis Semen, Panax notoginseng Radix, Hippocampus Kelloggii, Cordyceps Militaris, Santsigu Tuber, Ginseng Radix, Bovis Calculus, Margarita, and Moschus</i>) 2) Polysaccharide of mushrooms (<i>Ganodema Lucidum, Hericium erinaceus, Coriolus versicolor, Grifola frondosa, Lentinus edodes, Cordyceps militaris, Polyporus umbellatus, Pleurotus ostreatus</i>) 3) <i>Bigi-hwan</i> (<i>Hericium erinacium, Armillariella tabescens</i>)	18 months	NA	1. Symptoms (abdominal pain, dyspepsia, general weakness, weight loss) 2. Tumor marker (CA19-9) 3. Tumor response (PET-CT)	1. Symptoms (dyspepsia, general weakness) improved. 2. The level of CA19-9 decreased to normal range. 3. Stable disease (The size of tumor slightly increased. There was no distant metastasis)

Yoon, 2013 ²⁸	Case report	1 case of unresectable pancreatic carcinoma patient	1. Pharmacopuncture (wild ginseng) 2. Herbal medicine (HAD-B, Ginseno-pill) 3. Acupuncture	5 months	NA	1. Symptom (NRS) : pain, insomnia, dyspepsia, fatigue 2. The dose of analgesic administration 3. Tumor response (PET-CT)	1. Symptoms improved. 2. The dose of analgesic administration decreased. 3. Stable disease (interval decrease in the amount of left hemothorax or pleural effusion with no visible evidence of metastasis)	
Park, 1980 ³¹	Case report	1 case of patient who has cancer at pancreas and stomach	Herbal medicine	9 months	NA	1. Symptom : chest pain, anorexia	1. Symptoms improved	
Tumor response								
Seo, 2002 ²⁹	Case report	1 case of cholangio-carcinoma patient with pancreas metastasis (pancreatic head cancer)	1. Herbal medicine 1) <i>Hangam-Dan</i> 2) <i>Bihwaeungami</i> 3) <i>Pyungjingunbi-tang</i> 4) <i>Oryung-san</i> 5) <i>Hwangryun-tang</i> 6) <i>Daehwanggamcho-tang</i>	1) <i>Hangam-Dan</i> (1997.11-2000.7) 2) <i>Bihwaeungami</i> (1997.11-1998.5) 3) <i>Pyungjingunbi-tang</i> (1997.11-1998.9) 4) <i>Oryung-san</i> (1999.3-) 5) <i>Hwangryun-tang</i> (unknown) 6) <i>Daehwanggamcho-tang</i> (unknown)		NA	1. Tumor response (Abdomen CT) 2. Symptoms (anorexia, weight loss, general weakness, fatigue, xerostomia) 3. Laboratory findings	1. The mass at liver and pancreas disappeared. (The liver and pancreas is normal in size without mass. Otherwise unremarkable.) 2. The symptoms improved. 3. The level of AST, ALT, GGT and CA19-9 decreased to normal range.
Kim, 2011 ³⁰	Case report	1 case of patient with stage IIA (T3N0M0) pancreatic cancer who had pancreatoduodenectomy	1. Herbal medicine 1) HangAm-Plus (<i>Panax notoginseng Radix Cordyceps Militaris Cremastrae appendiculata Tuber Panax ginseng Radix Bovis Calculus, Margarita, Boswellia carteri, Commiphora myrrha</i>)	33 months	NA	1. Tumor response (PET-CT) 2. Tumor marker (CA19-9, CEA) 3. Survival duration	1. No interval change around common hepatic artery and distant metastasis in PET-CT scan 2. The level of tumor markers were within normal range. 3. The period of disease free survival was 33 months.	
Survival rate								

Kim, 2010 ²⁴	Retrospective chart review	14 cases of patients with metastatic pancreatic cancer	Allergen removed <i>Rhus verniciflua</i> stokes (aRVS)	69 days (5-360 days)	NA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Survival probability 2. Tumor response (RECIST) 3. Adverse event (CTCAE) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. There was no significant difference in survival rate between aRVS monotherapy and combination treatment (aRVS + chemotherapy) group. 2. The number of patients who showed stable disease and progressive disease was 4 relatively. 3. The adverse events related to aRVS were diarrhea and arthritis.
-------------------------	----------------------------	--	--	----------------------	----	---	--

Laboratory finding (Natural killer cell activity and systemic inflammatory markers)

Kang, 2016 ²⁵	Retrospective chart review	6 cases of pancreatic cancer (The total number of subjects in the study was 42 patients including gastric, breast, and pancreatic cancer)	Wheel Balance Cancer Therapy (Herbal medicine therapy & Anti-cancer nutrition diet & Metabolism activation therapy (acupuncture, pharmacopuncture, moxibustion, massage, and thermotherapy) & Mind-Body therapy program (muscle relaxation therapy, meditation, yoga, and mountain climbing)	11.00±2.95 days	NA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Natural killer Cell Activity 2. Fibrinogen Test 3. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) Test 4. C-reactive protein (CRP) Test 5. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) 6. Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fibronectin and ESR were significantly higher in pancreatic cancer patients than gastric and breast cancer patients. However, LMR was significantly increased by the Wheel Balance Cancer Therapy. 2. LMR, a systemic inflammatory factor associated with a positive prognosis of cancer patients, was significantly increased in pancreatic cancer patients.
--------------------------	----------------------------	---	--	-----------------	----	---	---

KM : Korean medicine, QoL : quality of life, NA : not applicable, FACT-G : functional assessment of cancer therapy-general, VAS : visual analogue scale, PET-CT : positron emission tomography-computed tomography, CA19-9 : carbohydrate antigen 19-9, CEA : carcinoembryonic antigen, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, GGT : gamma-glutamyl transferase, CTCAE : common terminology criteria for adverse events

4) 고찰논문

고찰논문은 총 2편이었다. 그 중 한 편은 췌장암 한의 임상진료지침 개발을 위한 예비연구였는데³²,

국내외 데이터베이스 검색 등을 통해 췌장암의 임상진료와 관련된 지침을 수집하고, 한의학 또는 중의학과 관련된 내용을 정리하였다. 또 다른 한 편은

암 휴면 치료에 대해 다루면서 체장암 특이적인 내용을 고찰하였는데, 그 내용으로는 주로 약제 투여에 대한 생존율 관찰 결과를 제시한 것이었다³³. 두 연구 모두 자세한 내용은 고찰부분에서 분석하였다.

5) *in vitro* 실험 연구

8편의 실험 연구에서 두 종류의 human pancreatic cancer cell line이 사용되었는데, PANC-1 cell이 4편³⁴⁻³⁷, AsPC-1 cell이 2편(PANC-1 cell과 함께 연

구한 논문 1편 포함)^{37,38}, MIA PaCa-2 cell이 3편이었다³⁹⁻⁴¹. Cancer의 전형적인 특징(Hallmarks of cancer) 10가지 중 대부분 'Resisting cell death'에 속해 있으며, 1편의 연구 논문이 'Activating invasion and metastasis'와 관련된 실험 연구를 다루었다. 각 논문의 주요내용은 Table 2와 같다(Table 2).

6) *in vivo* 실험 연구

검색결과 *in vivo* 실험연구는 존재하지 않았다.

Table 2. The *in Vitro* Studies about Pancreatic Cancer using Korean Medicine

Author, year	Cell line	Intervention	Results	Relation with hallmarks of cancer
Kim, 2007 ³⁴	PANC-1	Water extract of <i>Bujeonhangamtang</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of cell viability • Increase of sub-G0/G1 population • Decrease of Cdc2 (p34), cyclin B1 protein expression • Reactive Oxygen Species (ROS) generation • Induction of mitochondrial membrane potential transition 	• Resisting cell death
Baek, 2008 ³⁵	PANC-1	Water extract of <i>Paljinhangam-dan</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of cell growth • Arresting the cell cycle at G2/M phase • Increase of p53 and p21, Bax protein expression • Decrease of cyclin A, -B1, Bcl protein expression • Induction of caspase-3 activation • ROS generation 	• Resisting cell death
Kang, 2015 ³⁶	PANC-1	Ethanol extract of <i>Meliae fructus Cinnamon bark</i> and <i>Sparganium rhizome</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of cell growth • Arresting the cell cycle at G0/G1 phase • Induction of early apoptosis • Decrease of side population cells • Inhibition of cell migration • Decrease of CXCR4, JAK2, XIAP, ABCG2, SOX2, POU5F1 mRNA expression 	<ul style="list-style-type: none"> • Resisting cell death • Activating invasion and metastasis
Kang, 2011 ³⁷	PANC-1, AsPC-1	Ethanol extract of <i>Cudrania tricuspidata Bureau</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of cell viability • Induction of characteristic apoptosis • Inhibition of colony formation 	• Resisting cell death
Hong, 2015 ³⁸	AsPc-1	Methanolic extract of <i>Astilbe rubra</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of cell viability • Induction of characteristic apoptosis 	• Resisting cell death
Lee, 2013 ³⁹	MIA PaCa-2	Water extract of <i>Phellodendri Cortex</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of cell viability • Induction of early apoptosis • Induction of DNA fragmentation • Arresting the cell cycle at sub-G1 phase • Induction of caspase-3, 8, 9 activation • ROS generation 	• Resisting cell death
Kim, 2013 ⁴⁰	MIA PaCa-2	Water extract of <i>Myrrha</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of cell viability • Induction of early apoptosis • Induction of DNA fragmentation • Increase of caspase-3 and decrease of poly ADP ribose polymerase (PARP) protein expression 	• Resisting cell death
Joo, 2014 ⁴¹	MIA PaCa-2	Water extract of <i>Artemisiae Capillaris Herband</i> and <i>Coptidis rhizoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of cell viability • Induction of early apoptosis • Arresting the cell cycle at sub-G1 phase • Induction of nuclear condensation • ROS generation 	• Resisting cell death

IV. 고찰

본 연구의 목적은 현재까지 췌장암에 대한 한의계의 연구 동향을 파악하기 위함이었다. 그 결과 췌장암을 다룬 한의학 연구는 19개에 불과함을 알 수 있었다. 이는 기존에 보고된 한의계의 유방암과 폐암에 대한 한의학 연구에 비하면 턱없이 적은 수이다^{18,19}. 현재, 췌장암은 아직까지 병인이 명확히 밝혀지지 않았고, 5년 생존율이 20% 이하인 예후가 매우 불량한 암으로⁴², 많은 연구가 필요한 상황이다. 그러나 이에 비해 한의계의 연구 현황은 매우 아쉬운 수준으로 보인다. 추후 활발한 연구가 필요할 것이다.

연구의 유형은 인간 대상 임상연구가 9편(관찰연구 3편, 증례연구 6편), 고찰논문이 2편, 실험논문이 8편으로 임상연구가 가장 많았으며, 실험논문은 모두 *in vitro* 연구였다.

먼저, 임상연구를 분석해보고자 한다. 기술연구 중 1편은 췌장암 환자의 삶의 질을 평가 및 분석하였으며, 그 결과를 간세포암, 담도암과 비교하였다. 본문 내에 연구대상자는 ‘한의치료를 위해 내원한 환자로, 연구에 동의한 자 23명을 선정하였다’고 기술되어있다. 본 논문은 설문지를 이용하여 삶의 질을 평가하는 연구로, 생명윤리법에서 규정한 인간대상연구 중 ‘상호작용연구’에 해당한다고 볼 수 있다. 그러나 관련된 기관생명윤리위원회 심의 내용이 기재되어 있지 않은 것은 아쉬운 점이다. 측정 항목으로는 연령, 성별, 병기, 진단명, 과거력, 현병력 등을 조사하였고, Eastern Cooperation Oncology Group(ECOG), FACT-G를 이용하여 환자의 전반적 상태와 삶의 질을 평가하였다. 23례 중 췌장암 환자는 7명이었고, 병기는 모두 stage IV에 해당하였다. 내원 전 수술을 시행한 환자는 1례, 항암화학요법을 시행한 경우는 5례로, 모두 표준치료 이후 상태가 악화되어 내원하였다. 이는 비록 적은 수의 환자지만, 실제 한의 임상을 잘 반영한다고 볼 수 있다. 저자가 근무하는 암 전문 한방병원에 2013년

이후 현재까지 내원한 췌장암 환자는 약 600여 명으로 추산된다. 이 환자들은 표준치료와 한의치료를 병행하기 위해 내원하거나, 표준치료 이후 관리를 위해 내원하는 3기, 4기의 병기에 해당하는 경우가 많았는데, 고찰한 기술연구의 결과와 비슷함을 알 수 있다. 또한 내원 전 수술 시행 환자가 1례로 상대적으로 적었는데, 이는 수술 적응증에 해당하는 환자가 많지 않은 췌장암의 특성과 부합한다⁴³. 한편, 삶의 질 평균점수 결과는 간으로의 전이동반한 췌장암 환자들의 점수가 간세포암이나 담도계암에 비해 낮았다 보고되었다. 암환자의 삶의 질은 암 환자 치료 및 평가에서 중요한 항목으로 간주되며⁴⁴, 국내에서도 암 관련 삶의 질 연구가 많이 수행되고 있다⁴⁵. 본 논문에서 쓰인 FACT-G로 전반적인 상태를 평가하는 것도 좋으나, 삶의 질은 암종에 따라 그 저하 양상이 달라지므로, 추후 연구에서는 FACT-Hepatobiliary cancer(liver, bile duct and pancreas)(FACT-Hep)와 같은 것을 활용해볼 수 있겠다. 다른 임상연구 2편은 모두 후향적 의무기록 분석 연구였다. 그 중 1편은 수레바퀴암치료 시스템 도입 전후의 자연살해세포 및 염증인자의 변화를 보고하였다. 수레바퀴암치료는 한방약물치료, 대사활성치료, 항암식이치료, 호흡정신치료 등으로 구성되어 있으며, 그 목표는 암 환자의 자연치유력을 극대화하여 항암효과를 증진하고, 부작용을 감소시켜 삶의 질을 향상시키며 전이재발을 억제하는 것이다⁴⁶. 본 연구 이전에도 여러 편의 증례보고 등의 선행연구가 존재하여 그 효과를 입증하고 있다⁴⁷⁻⁴⁹. 이와 같은 통합암치료는 세계적인 추세이며 이미 많은 연구에서도 통합암치료가 암환자의 생존율을 증가시키고 삶의 질을 높인다고 보고하고 있지만, 현재 국내에서는 충분한 근거가 부족하다는 이유로 활용도가 낮으며, 심지어는 금기시 되고 있는 실정이다. 그러나 세계의 우수암센터인 MD Anderson 병원, Memorial Sloan Kettering 병원, Johns Hopkins 병원 등의 암센터에서는 이미 통합암치료법을 활발히 사용하며 연구하고 있다⁵⁰.

국내에서도 이런 다양한 치료법에 대한 명확한 근거를 제시할 수 있도록 기초부터 임상까지 연구를 적극적으로 수행해야 한다.

또 다른 1편은 14명의 원격전이된 췌장암 환자의 의무기록 분석을 통해 알리젠제거 옷나무 추출물(aRVS)을 투약한 후의 생존율, 종양반응, 안전성에 대해 보고하였다. 즉, aRVS를 단독투여한 군의 중앙생존기간은 5.9개월로 기존의 연구와 별 차이가 없었으며, aRVS와 항암화학요법을 병행한 군의 중앙생존기간은 10.2개월로 기존 gemcitabine과의 병용요법 시행 연구의 생존기간인 6-9개월에 비해 연장되었음을 보고하였다. 안전성 측면은 CTCAE로 평가하였는데, 2등급의 설사 1건, 2등급의 관절통 1건이 보고되었으며, 3등급 혹은 4등급의 부작용 및 혈액학적 이상은 발견되지 않았다고 기술하였다. aRVS는 전질의 추출물로서 혈관형성 및 종양증식 억제, 세포자멸사 유도 작용 등을 통해 항종양 효과를 나타낸다는 기존 실험 연구 결과들이 있는데⁵¹⁻⁵⁴, 본 임상 연구를 통해서도 췌장암 환자의 생존율 향상에 기여하는 부분이 있음을 알 수 있었다. 특히, 상술한 바와 같이 표준치료와 한의 치료를 병용하는 환자가 많은 현 상황에서, 진행이 매우 빠른 췌장암 환자의 생존율의 향상을 기대할 수 있다는 점에서 의미가 있다. 또한 aRVS를 2nd line regimen으로 단독 투여한 5명 환자의 전체생존기간이 4-6개월로 보고되어 타 약제들과 비교했을 때 비슷하거나 다소 좋은 결과를 나타낸 것은 주목할 만 하다. 그러나 대상 환자수가 매우 적으므로, 추후 더 많은 췌장암 환자를 대상으로 한 연구 결과가 뒷받침되어야 그 유효성을 논할 수 있을 것이다.

증례보고는 6편으로 연구 중 가장 높은 비율을 차지했다. 증례보고의 대상이 된 환자들은 림프절 전이가 있는 3기 췌장암 환자 1명, 다발성 전이가 있는 체미부 종양 환자 1명, 췌장십이지장절제술을 시행한 2A기 환자 1명, 절제가 불가능한 췌장암 환자 1명, 원발암이 담도암인 전이성 췌장암 환자 1명, 위암과 췌장암을 진단받고 심하자통(心下刺痛), 식

욕부진 등의 증상을 호소하는 환자 1명이었다. 치료중재로는 한약, 약침, 침이 사용되었다. 한약으로는 항암단이 3례에서 사용되었고, 항암플러스와 면역단, 진세노필이 각각 1례에서 사용되었다. 그 외 환자의 증상개선을 위한 비화음, 오령산, 평진건비탕, 반충산 등이 보조적으로 사용된 증례도 있었다. 항암단은 의이인, 삼칠근, 해마, 동충하초, 산자고, 인삼, 우황, 진주분, 사향으로 구성된 약으로⁵⁵, 실험적으로도 그 효과가 입증된 바 있다^{56,57}. 또한 항암플러스는 삼칠, 동충초, 산자고, 인삼, 우황, 진주분, 유향, 몰약으로 구성된 한약으로, 신생혈관형성 인자를 차단하여 전이, 재발을 방지 효과가 규명되었고⁵⁸, 동물실험 결과 상 혈액학적 독성을 보이지 않았음이 확인된 바 있다⁵⁹. 본 증례들은 이러한 사전 연구 결과를 근거로 하여 임상에서 의미 있는 효과를 나타낸 것으로서, 실험 단계에서 그치지 않고 임상에서도 그 효과를 재확인한 것에 의의가 있다. 진세노필은 진세노사이드를 함유한 약으로 여러 연구에서 환자의 삶의 질 개선과 암 관리에 유효함을 나타낸다고 보고되었다²⁸. 약침으로는 산삼약침과 황련해독탕 약침이 사용되었으며, 침 치료에 사용된 혈위는 음곡, 양곡, 통곡, 소부였으며 그 외에 환자가 호소하는 증상에 따른 혈위가 추가로 사용되었다.

평가지표로는 증상, 종양반응, 삶의 질, 생존기간, 종양표지자, 자연살해세포 및 염증지표 등의 혈액학적 검사, 안전성 평가지표 등이 사용되었다. 한 연구 내에서도 다양한 지표가 평가에 사용되었는데, 증상을 가장 주요하게 다룬 증례는 4편, 종양반응은 2편, 생존율 1편, 삶의 질 1편, 혈액학적 검사 1편이었다. 췌장암은 근치적 절제가 불가능한 경우 평균 생존기간이 약 6개월 내외이므로, 이러한 환자들은 증상조절 및 생존기간 동안의 삶의 질 제고가 주요 치료 목표가 된다⁶⁰. 그러므로 종양의 축소도 중요하지만, 증상과 삶의 질 개선에도 초점을 맞추어야 할 것으로 생각한다. 환자들이 호소한 증상으로는 통증, 소화불량, 무력감, 식욕부

진, 체중감소, 피로, 구강건조, 기침 등이었고, 대부분 한의치료를 통해 눈에 띄는 호전을 보였다. 한의치료는 표준 치료의 반응성을 높이고, 그 부작용을 개선하며, 더불어 암 환자들의 삶의 질을 높일 수 있는 치료이다⁶¹. 따라서 추후 췌장암에 대한 더 많은 증례들이 축적되어 한의학적 암 치료의 근거를 쌓아나가야 할 것이다. 한편, 특이한 평가지표로 자연살해세포 및 염증지표 등의 혈액학적 검사를 사용한 연구가 있었다. 해당 연구에서는 위암, 유방암 환자보다 췌장암환자에서 피브리노겐과 적혈구침강속도가 유의하게 높았고, 수레바퀴 암치료를 통하여 림프구단핵구 비율이 췌장암 환자에서 유의하게 증가하는 효과가 있음을 확인하였다. 림프구단핵구 비율은 암환자의 긍정적인 예후와 관련되는 전신성 염증인자이므로, 임상에서도 이를 활용해 볼 수 있겠다.

고찰논문으로는 '췌장암 한의 임상진료지침 개발 연구'와 '암 휴면 치료의 체계적 고찰 -한약을 이용한 암치료를 중심으로-' 2편이 존재했다. 진료지침 개발 연구는 췌장암의 임상지침 관련 자료를 국내외데이터베이스를 검색하여 수집, 분석하였다. 현재 한의 임상 진료 시 활용할 수 있는 한의학적 진단, 검사, 치료에 대한 지침 관련 연구가 거의 없는 상황에서 향후 개발을 위한 기초자료를 제공한 연구라 할 수 있다. 미국, 유럽, 중국, 일본 등의 학술단체 혹은 기관(일본췌장학회, 유럽종양학회, 헝가리췌장학회그룹, 미국임상암학회, 미국국립암네트워크, 중국 중의과학원 광안문의원)에서 발표된 임상진료지침 6가지를 분석하였고, 한의학 또는 중의학과 연관된 내용을 자세히 정리하였다. 특히 중국에서 발표된 지침은 췌장암의 변증에 대한 기술이 주된 것이었고, 변증유형을 기허증, 음허증, 혈허증, 담습증, 혈어증, 열독증, 기체증으로 분류하였다. 또한 방호 치료, 단순 한방치료로 구성되는 통합의학적 치료가 매우 유용함을 기술하였다. 그리고 한방치료 시에는 변증을 통한 진단과 치료가 중요한 방법이어야 함을 제언하였다. 한계점으

로는 한정된 국내외 데이터베이스 검색, 임상진료지침 관련 전문가의 참여 부재, 제한된 해외 임상진료지침의 수집, 임상진료지침 개발을 위한 권장된 절차 미준수 등이 제시되었다. 췌장암 치료에 있어서 가장 문제가 되는 것은 최적의 치료법인 수술이 가능한 경우의 비율이 15-20%로 매우 낮고⁴³, 기존 항암제에 대한 반응이 떨어진다는 것이다. 최근 수행된 연구들에 의하면 한약은 췌장질환의 보조 또는 대체 치료법으로 사용될 수 있는 가능성이 제시되었다¹⁷. 따라서 한약제를 포함한 한의치료를 임상진료에 활용하는 것은 의미가 있다고 생각되며, 지침에도 반영하는 것이 필요하겠다⁶². 본 예비연구를 바탕으로 추후 체계적인 한의임상진료지침 개발 후속작업이 이루어져야 하겠고, 더 나아가서는 임상시험을 위한 지침까지 이어지기를 기대해본다.

또 다른 고찰 연구는 암 휴면 치료에 대한 체계적 문헌고찰이었다. 해당 연구에서는 암 휴면치료의 목표는 암세포를 죽이거나 종양의 부피를 줄이는 것이 아니라 암을 일정한 상태로 유지시키는 것, 즉 휴면상태로 유지시키면서 높은 삶의 질을 영위하는 것임을 설명하면서, 암세포의 제거가 목표인 기존치료와는 달리 환자위주의 치료로 상대적으로 몸에 부담이 적기 때문에 부작용이 적다는 장점이 있음을 제시하였다. 또한 휴면치료에 있어서 한의치료의 역할은 저용량의 항암제 치료나 호르몬 치료 시 나타날 수 있는 부작용을 완화시켜주고, 생체기능을 조절하여 삶의 질을 높여준다고 역설하였다. 약물치료 시 완만한 항암활성작용이 있는 한방약물을 장기간 투여하여 종양세포의 증식속도보다 세포사를 촉진시키는 효과, 항혈관효과 및 면역력 증가 효과를 도모하며, 이를 통해 암을 장기간 휴면상태로 유지시킬 수 있다고 기술하였다. 또한 췌장암 특이적인 내용도 고찰하였는데, 그 내용으로는 주로 약제 투여에 대한 생존율 관찰 결과를 제시한 것이었다. 즉, 중국 상해시 가정현 중의원에서 42례의 말기 췌장암을 대상으로 청열이습소간해독제(淸熱利濕疏肝解毒劑)를 다량 투여 후 관

찰한 결과, 1년 생존율은 91%, 2년 생존율은 50%, 5년 생존율은 5%라고 보고하였다. 또 상해 중의학원 부속 서광병원 종양과에서는 건비화위청리습열이기활혈지통(健脾和胃清利濕熱氣活血止痛) 약물을 이용하여 말기췌장암 174례를 치료한 결과, 2년 생존율은 24%, 3년 생존율은 12%라고 제시하였다⁶³.

실험논문은 총 8편으로 모두 *in vitro* 실험이었다. 논문에 쓰인 세포주는 3가지로, PANC-1 cell이 4편, MIA PaCa-2 cell이 3편, AsPC-1 cell이 2편이었다. PANC-1은 56세 남성 췌장암 환자의 췌관조직의 상피세포에서 유도된 세포주이다⁶⁴. 이 세포주를 이용한 연구는 부정항암당의 cell viability 억제 효과를 평가하였고, 그 기전으로 Sub G0/G1 phase의 DNA양이 증가하는 것을 밝혀 세포사의 성격이 세포자멸사(apoptosis)임을 규명하였다. 즉, 부정항암당의 세포자멸사 유도 효과 및 그와 관련된 Cdc2(p34), cyclin B1의 발현을 확인한 연구였다. 한편 MIA PaCa-2 cell을 이용한 연구는 3편이 있었다. MIA PaCa-2 cell은 65세 남성 췌장암 환자의 췌장조직의 상피세포에서 유도한 세포주이다⁶⁵. 주 등⁴¹의 연구는 인진과 황련의 cell viability 억제 효과가 초기 세포자멸사에 의한 것임을 확인하였고, 그 기전으로 Sub G1 phase arrest가 발생했음을 보였다. 이 등³⁹의 연구는 황백의 효과에 대해 주 등⁴¹의 연구와 동일한 항목을 평가했으며, 추가로 caspase-3, 8, 9의 활성도가 증가했음을 보였다. 김 등⁴⁰의 연구는 몰약이 cell viability 억제하고 세포자멸사를 유도함을 보였고, 그 기전으로 caspase-3가 증가하고 poly ADP ribose polymerase(PARP) 단백질 발현이 감소함을 밝혔다. AsPC-1 cell도 2편에서 사용되었는데, 이는 62세 여성 췌장암 환자의 복수에서 유래된 세포주이다⁶⁶. 이 세포주를 사용한 강 등³⁷의 연구와 홍 등³⁸의 연구는 각각 꾸지뽕잎의 추출물과 노루오줌 추출물이 cell viability 억제 효과가 있으며, 세포자멸사를 유도함을 확인하였다. 8가지 연구 모두 'Hallmarks of cancer'의 10가지 분류에 비추어 보았을 때는 'resisting cell death' 항목을 평가

하였고, 강 등³⁶의 연구는 'Activating invasion and metastasis' 항목도 평가한 것으로 볼 수 있다.

암의 발생 원인은 세포학적인 관점에서 크게 두 가지로 볼 수 있다. 첫째는 세포 제거능이 감소하는 경우이고, 둘째는 성장인자 등의 자극에 의해 세포가 과증식하는 경우이다⁶⁷. 이에 비추어 볼 때, 암세포의 세포자멸사를 촉진하거나, 증식을 억제하는 것이 암 치료의 기전이 될 수 있다⁶⁸. 세포자멸사란 programmed cell death의 일종으로 정상적인 생리과정인 계획된 세포의 사멸을 통해 세포의 항상성을 유지하는 것이다⁶⁹. 그러나 암세포의 경우 Bcl-2와 같은 anti-apoptotic gene의 발현이 증가하거나, Bax와 같은 proapoptotic gene의 발현이 감소되어 세포자멸사가 일어나지 않게 된다. 또한 이러한 유전자들의 발현은 p53이라는 암 억제 유전자에 의해 조절된다⁷⁰. 그 외에 세포자멸사에는 caspase라는 효소가 중요하게 작용하며⁷¹, 세포주기 조절 인자와도 관련이 있다⁷². 따라서 암세포 특이적 세포자멸사를 유도하는 것이 치료 목표 중의 하나가 되며, 실제로 많은 항암제들이 apoptosis inducer로 작용하고 있다^{73,74}. 상술한 세포실험 연구들은 이러한 사실을 근거로 세포자멸사 유도 효과 및 그와 관련된 caspase-3, 8, 9의 활성도 증가와 세포주기에 관여하는 Cdc2(p34), cyclin B1 단백질 발현 감소를 확인하였다.

세포에 처리한 한약을 중심으로 살펴보면, PANC-1 cell에 처리한 한약물은 부정항암탕, 팔진항암단 그리고 천련자, 계피, 삼릉으로 이루어진 H3라는 처방이었다. 부정항암탕은 황기 12 g, 인삼 6 g, 백출 4 g, 진피 4 g, 반하 4 g, 산사 4 g, 사인 4 g, 당귀 4 g, 여정자 4 g, 하수오 4 g, 파고지 4 g, 용규 4 g, 유근백피 4 g, 반지련 4 g, 인진 4 g, 감초 4 g, 삼릉 2 g, 봉출 2 g, 백화사설초 15 g로 구성된 처방으로, 부정거사의 원리에 근거하여 사용되었다³⁴. 기존 연구에서도 부정항암탕은 농도 의존적으로 직접적인 항종양효과를 나타냄이 보고되었고, 특이적 세포독성과 면역조절작용이 있으며, 세포자멸사와 관련이

있음이 밝혀진 바 있다^{75,76}. 김 등³⁴의 연구에서는 부정항암탕이 세포내 활성산소 생성 및 세포주기 관련 단백질의 발현 조절을 통해 세포자멸사 기전을 활성화하며, 5-FU와 gemcitabine과 병용처리 시, 항암제를 단독처리 할 때 보다 세포독성이 증가함을 밝혔다. 이렇게 기존 항암제와 병용 시 항암제의 반응률을 높여주는 것은 실제 한의 임상에서 필요한 기능이므로 응용해 볼 수 있겠다. 해당 연구에서는 각각의 본초의 작용원리에 대해 한의학적으로 잘 고찰하였지만, 그 외에 주요성분의 실험 결과에 대한 최신지견은 기술하지 않은 한계점이 있었다. 하지만, 복합제제를 이용하여 실험한 것은 임상실제를 반영했다고 할 수 있다. 한편, 팔진항암단은 백화사설초 12 g, 인삼 6 g, 백복령 6 g, 생지황 6 g, 별갑 6 g, 천산갑 6 g, 백출 4 g, 당귀 4 g, 적작약 4 g, 삼릉 4 g, 봉출 4 g, 향부자 4 g, 유향 4 g, 천궁 4 g, 감초 3 g으로 이루어진 처방으로, 최근 팔진항암단의 항종양효과 및 기전에 대한 다양한 연구들이 수행되어 왔다⁷⁷⁻⁷⁹. 반면, 췌장암에 대한 연구는 없었는데, 해당 연구에서 췌장암 세포주 PANC-1에서 암세포의 세포주기를 억제하고 세포 손상을 통한 세포고사를 유도함으로써 세포독성을 나타냄을 밝혔다. 이로 미루어 볼 때 팔진항암단을 임상적 치료에 적용해 볼 수 있을 것으로 사료된다. 또한, H3라는 처방은 천련자, 계피, 삼릉으로 구성되어, 췌장암 세포의 증식을 억제하였고, 특히 gemcitabine과 병용처리 했을 때 세포자멸사 유도 효과가 크다고 보고되었다³⁶. 뿐만 아니라, 췌장암 세포의 이동을 억제하며, stem cell 관련 유전자들의 mRNA 발현을 감소시켰다. 암세포를 억제하는 것 외에 이동능까지 저해한다면 전이방지 목적으로도 사용 가능하다고 볼 수 있다. 그러나 이들 모두는 세포실험단계에 그친 결과로, 췌장암 치료 후보제로서 사용되려면 추가적인 연구가 더 필요하다.

한편, 주 등⁴¹은 MIA PaCa-2 cell에 4가지 조합의 한약을 처리한 후 그 중 유의한 결과를 보인 처방(인진 30 g, 용담초 15 g, 황련 6 g, 조각자 2 g)

을 이용하여 세포독성과 세포자멸사를 확인하였다. 그리고 더 나아가 처방 구성 가운데 실제적으로 어떤 약재가 MIA PaCa-2 cell의 생존율에 영향을 미치는지 확인하여, 그것이 인진과 황련의 물추출물임을 규명하였다. 인진과 황련은 농도 의존적으로 Reactive Oxygen Species(ROS) 발현을 증가시켰고, 췌장암 세포의 자멸사를 유발하였다. 실험적 기초 연구를 임상에 즉시 적용하기에는 어려움이 있지만, 임상에서 인진과 황련을 단미 혹은 혼합제제로 활용하는 데 본 결과를 참고해 볼 수 있겠다. 황련의 주요성분은 berberine이며, 암세포 증식 억제 효과를 보이는 한약재로 많은 연구가 수행된 반면^{80,81}, 인진에 대한 연구는 상대적으로 부족한 편이다. 추후 인진에 대한 더 많은 연구가 필요함을 알 수 있다. 또한, 이 등³⁹은 MIA PaCa-2 cell에 황백 물 추출물을 처리하여 세포생존율이 감소하고 및 세포자멸사가 유발됨을 밝히고, 그 기전으로 ROS가 관여함을 규명하였다. 황백은 berberine, obaculactone, dictamnolactone 등이 포함되어 있으며, 면역활성과 종양억제에 대한 연구결과들이 보고된 바 있다^{82,83}. 해당 연구에서는 상술한 황백의 구체적 성분을 대조군으로 처리하지는 않았기에, 어떠한 성분이 효과를 나타낸 것까지는 밝히지 않았다. 한약이 효과를 나타내게 하는 주체가 '성분'이 아닌 '본초'라고 이해하는 사고로 받아들일 수 있으나, 연구방법론 측면에서 황백의 주요 성분의 작용에 대한 연구가 추가된다면 더욱 의미가 강화될 수 있겠다. 한편, 김 등⁴⁰은 MIA PaCa-2 cell에 몰약을 처리하여 세포독성과 세포자멸사를 확인하고, 그 기전으로 caspase-3와 PARP가 관여함을 밝혔다. 몰약은 기존에 자궁경부암세포에 대한 항암 효과⁸⁴, 혈관신생억제에 미치는 효과⁸⁵ 등이 밝혀진 바 있는 한약재인데, 해당 연구를 통하여 췌장암에 대한 치료 및 예방과 관련된 역할이 규명되었다. 한편, AsPc-1 cell에 처리된 한약재는 꾸지뽕잎과 노루오줌 추출물이었고 세포독성과 세포자멸사를 확인하였다. 두 연구 모두 사용된 치료제를 약용

식물 개념으로 접근하였으나, 한의치료에서도 적용할 수 있는 부분이 있다고 판단하여 분석에 포함시켰다. 이상의 실험연구들은 모두 한약재에 대한 효과 검증 및 기전을 탐색하는 설계로, 세포생존율 및 세포자멸사에 국한된 효과를 다루었다는 특징이 있다. 또한 본초의 주요성분의 효과에 대한 확인이 이루어지지 않은 것과 세포실험의 결과가 동물실험까지 이어지지 않은 것 역시 한계점으로 꼽을 수 있겠다. 그러나 많은 연구가 필요한 췌장암에 대한 기초적인 한의학 연구를 시작했다는 데서 그 의의를 찾을 수 있을 것이다.

이상으로 이제까지 국내에서 발표된 췌장암에 대한 한의학 연구들의 종류 및 경향을 파악함과 동시에, 연구방법에 따라 분류하고 그 결과를 정리하였다. 고찰논문을 통해 췌장암에 대한 한의학적 접근법을 정리하고, 실험논문을 통해 한의치료의 효과 및 그 기전을 탐색하며, 임상연구를 통해서 치료의 실제적인 유효성을 검증하고 활용가능성을 확인하고자 하였다. 그러나 절대적인 연구 수가 너무 부족하며 특정한 결론을 내리기엔 무리가 있다. 이에 향후에는 췌장암에 대한 한의학적 고찰을 탄탄히 하고, 실험실적 연구를 통해 연구 데이터를 더욱 확보해야 한다. 더 나아가서는 개별 증례보고와 관찰연구에 그치지 않고, 그 연구들에서 검증된 효과를 근거로 한 체계적인 임상시험 수행이 이루어져야 하겠다. 또한 한약 외에도 침, 약침, 뜸과 같은 여러 중재를 이용한 췌장암 연구도 활발히 이루어져야 할 것이다. 더불어, 본 연구는 췌장암에 대한 세계적인 연구 동향 분석을 하기에 앞서 국내 한의학계 연구 상황을 파악하고 보완연구가 필요한 영역을 확인하기 위한 작업이라는 점에서 그 의의를 찾을 수 있을 것이다. 추후 국외 연구 특성을 파악하고, 그 결과를 국내 연구와 비교 고찰할 것이며, 궁극적으로는 국내외 연구 사례를 종합하여 췌장암 환자들에게 적용할 수 있는 치료 방법을 모색하고자 한다.

V. 결 론

OASIS, KoreanTK, KISTI, RISS, KISS, NDSL의 국내 데이터베이스를 통해 '췌장암', '한의', '한의학', '한약' 등의 검색어를 사용하여 검색된 논문 중 췌장암과 한의학 관련 19편의 논문을 고찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 19편의 논문 중 임상연구논문은 9편, 고찰논문 2편, 실험논문 8편이었으며, 임상연구 중 증례보고가 6편이었다.
2. 췌장암에 대한 임상연구는 총 9편으로, 기술연구 3편, 증례연구 6편이었다. 기술연구 중 1편은 췌장암 환자의 기본적 특성을 분석하고, FACT-G를 이용하여 삶의 질을 평가하였으며, 그 결과를 간세포암과 담도계암환자와 비교하였다. 다른 임상연구 2편은 모두 후향적 의무기록 분석 연구였는데, 1편은 수레바퀴암치료 시스템 도입 전후의 자연살해세포 및 염증인자의 변화를 보고하였으며, 다른 1편은 원격전이된 췌장암 환자에게 알러젠제거 윌나무 추출물을 투약한 뒤 생존율, 종양반응, 안전성에 대해 보고하였다. 증례연구에서는 다른 연구대상자는 췌장암이 원발암인 환자 1명, 전이성 췌장암 환자 1명, 원발/전이 여부 미상 1명이었다. 사용된 치료중재는 한약, 약침, 침이었다. 한약은 향암단, 향암플러스, 면역단, 진세노필 등이 사용되었고, 그 외 증상개선을 위한 한약이 사용되었다. 약침은 산삼약침과 황련해독탕 약침이 사용되었다. 평가 지표로는 증상개선, 삶의 질 개선, 종양크기 변화, 생존기간 증가, 종양표지자, 염증 인자 개선 등을 보고하였다.
3. 췌장암에 대한 고찰논문은 2편이었다. 한 편은 췌장암 한의 임상진료지침 개발 연구로 국내외 데이터베이스 검색 등을 통해 췌장암의 임상진료와 관련된 지침을 수집하고, 한의학 또는 중의학과 관련된 내용을 정리하였다. 그 결론으로 통합의학치료가 유용하며, 한방치료 시에는 변

증을 통한 진단과 치료가 중요한 방법이어야 함을 역설하였다. 다른 한 편은 한약을 이용한 암 치료를 중심으로 한 암 휴면 치료의 체계적 고찰 연구로 한의 암 휴면치료의 중요성과 이를 췌장암 임상에 적용한 결과를 제시하였다.

4. 췌장암에 관한 실험논문은 총 8편으로 모두 세포실험이었다. 단일 본초 추출물 혹은 복합 한약처방에 대한 세포 단계에서의 효능 및 기전 탐색 연구가 이루어졌다. 해당 논문에서 한약들은 모두 세포독성을 나타내었고, 그 기전은 세포자멸사로 규명되어 'Hallmarks of cancer'의 분류 중 'resisting cell death'에 해당하였다. 그 외 'Activating invasion and metastasis'에 해당하는 연구도 1편 있었다.

참고문헌

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
2. National Center Information Cancer [Internet]. Goyang-si, Republic of Korea: Ministry of Health and Welfare; [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://www.cancer.go.kr>
3. American cancer society [Internet]. Atlanta, Georgia, USA: © 2019 American Cancer Society, Inc; [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>
4. National Comprehensive Cancer Network [internet]. Plymouth Meeting, USA: National Comprehensive Cancer Network; [cited 2019 Jan 20]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
5. Bang SM. Surveillance and early diagnosis of pancreatic cancer. *The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract* 2015;20(1):1-4.
6. Kim JW. Recent treatment of pancreatic cancer. *Korean J Med* 2009;77(6):695-702.
7. Ryu JK. Recent Advances in Palliative Chemotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer. *Korean J Gastroentero* 2015;66(3):150-3.
8. Park JG, Bang YJ, Ha SH. Oncology. Seoul: Iljogak; 2012, p. 317-8, 327-9, 330-1.
9. Bang SM. Novel Therapeutic Modalities for Metastatic Pancreatic Cancer. *Korean J Pancreas Biliary Tract* 2016;21(4):185-90.
10. Lee BM, Min HJ, Ahn P, Park SH, Han SW, Kim DY, et al. A Case of Near Complete Response in Metastatic Pancreatic Cancer after Gemcitabine Chemotherapy. *Korean J Pancreas and Biliary Tract* 2013;18(1):46-50.
11. Jang SO. Gemcitabine plus Capecitabine versus Gemcitabine Alone as First-line Therapy for Patients with Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer : Efficacy and Economic Evaluation [master's thesis]. Seoul (Republic of Korea): Ewha Women's University; 2010, p. 6, 14, 15.
12. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exer* 2010;42(7):1409-26.
13. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3306-10.
14. Li M, Wang MM, Guo XW, Wu CY, Li DR, Zhang X, et al. Different Survival Benefits of Chinese Medicine for Pancreatic Cancer: How to Choose? *Chin J Integr Med* 2018;24(3):178-84.
15. Levy MH, Adolph MD, Back A, Block S, Codada SN, Dalal S, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012 Oct 1;10(10):1284-309.
16. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP,

- Balboni TA, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30(8):880-7.
17. Li B, Gan R, Yang QJ, Huang JL, Chen PG, Wan LL, Guo C. Chinese Herbal Medicines as an Adjunctive Therapy for Unresectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015:350730.
 18. Han GJ, Son JY, Seong S, Kim SS. Review of Domestic Research on Traditional Korean Medicine for Breast Cancer. *J Int Korean Med* 2018;39(1) :44-68.
 19. Han GJ, Shin HG, Seong S, Kim SS. Systematic Review of Case Reports about Korean Medicine for Lung cancer. *J Korean Med* 2018;39(4) :136-57.
 20. Kang YH, Hong MN, Han CW, Choi JY, Park SH, Kim SY. Review on Clinical Studies of Traditional Herbal Medicine and Acupuncture Treatments for Colorectal Cancer Patients. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2016;30(4) :219-28.
 21. Lee JE, Choi JY, Han CW, Choi JY, Park SH, Kim SY. A Review on Experimental Research about Anticancer Drug Combined Treatment with Herbal Medicine for Killing or Inhibiting Proliferation of Cancer cells in Korea. *J of The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study* 2017;25(3) :391-412.
 22. Kim JH, Park DS, Kim YS, Lee JD. Review on Clinical Study of Oriental Medical Treatment for Cancer in Korea. *J of Korean acupuncture & moxibustion medicine society* 2012;29(3) :19-28.
 23. Choi CM, Koh BH, Kim SH, Choi WC, Lee SK. A Study on Quality of Life of Advanced Hepatobiliary and Pancreatic Cancer patients Administered with Traditional Korean Cancer Treatment. *J Korean Oriental Med* 2008;29(4) :30-8.
 24. Kim KS. A study of allergen removed Rhus Verniciflua Stokes treated for metastatic pancreatic adenocarcinoma [master thesis]. *Kyunghee University* 2010.
 25. Kang HJ. Alterations and Correlations Analysis of Natural Killer Cell Activity and Systemic Inflammatory Markers for Gastric, Breast and Pancreatic Cancer Patients Treated with Wheel Balance Cancer Therapy [dissertation]. *Daejeon University* 2016.
 26. Park SE, Seo SH, Hong SH, Kim JY, Shin WT, Youn HM, et al. A Case of Dyspnea in Pancreatic cancer Treated through Herbal Acupuncture Treatment. *Journal of Pharmacopuncture* 2006; 9(1) :59-67.
 27. Bang SH, Lee JH, Cho JH, Lee YW, Son CG, Cho CK, et al. A Case Report of Pancreatic Cancer Treated With Lymph Node Metastasis. *Korean J Orient Int Med* 2007;28(4) :978-85.
 28. Yoon HY, Cho CK, Yoo HS, Bang SH. A Case Report of Unresectable Pancreatic Carcinoma Patient for Relieving Cancer Related Pain and Improving Quality of Life by Korean Medical Treatment. *J of Kor Traditional Oncology* 2013; 18(1) :9-15.
 29. Seo SH, Yoo HS, Lee YY, Song KC, Choi BL, Cho JH, et al. A case of cholangiocarcinoma patient with pancreas metastasis. *Korean J Orient Int Med* 2002;23(4) :735-40.
 30. Kim JM, Park JW, Yoo HS, Lee YW, Cho CK. Case Report of the Pancreatic Cancer Patient after Pancreatoduodenectomy who is Taking the HangAm-Plus to Anti-metastasis and Preventing Recurrence. *J of Kor Traditional Oncology* 2011; 16(1) :33-9.

31. Park DW, Jang IK. Pancreatic cancer. *J of East-West Med* 1980;5(1):51-3.
32. Park SJ, Yoo HS, Yu JS. Preliminary Study for Development of Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Pancreatic Cancer. *J of Kor Traditional Oncology* 2017;22(1):1-11.
33. Lee JH. Systemic Review on the Tumor Dormancy Therapy [master's thesis]. *Daejeon University* 2011.
34. Kim H, Won JH, Moon G. Anti-cancer Effects of Bujeonhangamtang on Human Pancreatic Cancer Cell Line PANC-1. *Korean J of Oriental Medical Prescription* 2007;15(1):213-28.
35. Baek DG. Effects of Paljinhangahm-dan on Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human Pancreatic Cancer Cell Line PANC-1 [dissertation]. *Wonkwang University* 2007.
36. Kang BH. Effect of Herbal Mixture Extract (H3) on Cancer Stem Cells and Apoptosis of Pancreatic Cancer Cell Line [master's thesis]. *Korea University* 2015.
37. Kang YK, Choi JU, Lee EA, Jang HS, Lee JM, Park HR. Cytotoxic Effects of Leaves of *Cudrania tricuspidata* Bureau Extracts on Human Pancreatic Cancer Cells. *J of cancer prevention* 2011;16(4):333-9.
38. Hong JY, Park HR, Kwon YG, Kwon WY, Kim SY, Park RD, et al. Anticancer Properties of *Astilbe rubra* Extracts on AsPC-1 Human Pancreatic Cancer Cells. *J of basic science* 2015;32:21-8.
39. Lee IY, Jeong HS, Won JH. Apoptotic Effect of *Phellodendri Cortex* Water Extract on MIA PaCa-2 Cells. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2013;27(2):202-11.
40. Kim SJ. Effects of Myrrha on Pancreatic Cancer Cells [master's thesis]. *Wonkwang University* 2013.
41. Joo HA, Bae HJ, Hwang CY. Apoptotic Effect of ARTEMISIAE CAPILLARIS HERBA and COPTIDIS RHIZOMA Extracts on MIA PaCa-2 Cells. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol* 2014;27(4):158-76.
42. Lee C, He H, Jiang Y, Di Y, Yang F, Li J, et al. Elevated expression of tumor miR-222 in pancreatic cancer is associated with Ki67 and poor prognosis. *Med Oncol* 2013;30(4):700.
43. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *NEJM* 2014;371(11):1039-49.
44. Lee NH, Cho JH, Son CG, Yoo HS, Lee YW, Yoon DH, et al. Analysis of Studies on Quality of Life according to Cancer Types and Symptoms. *Korean J Orient Int Med* 2006;27(3):555-60.
45. Lee EH, Park HB, Kim MW, Kang SH, Lee HJ, Lee WH, et al. Analyses of the Studies on Cancer-Related Quality of Life Published in Korea. *Radiat Oncol J* 2002;29(4):359-66.
46. Cho CK. Wheel Balance Cancer Therapy : Patient-centered balance therapy to inhibit metastasis and recurrence. Asan: Dajeong Books; 2015, p. 14-5.
47. Yoo HS, Cho CK, Hong MS. Review of the best case series methodology: best case series results of East-West Cancer Center. *Integr Cancer Ther* 2008;7(3):182-8.
48. Park HM, Kim SY, Jung IC, Lee YW, Cho CK, Yoo HS. Integrative Tumor Board: A Case Report and Discussion From East-West Cancer Center. *Integrative Cancer Therapies* 2010;9(2):236-45.
49. Park JS, Yoo HS, Lee YW, Cho JH, Son CG, Cho CK. Wheel Balance Cancer Therapy in the Treatment of Metastatic Gastric Carcinoma: A Retrospective Analysis of 62 Patients. *Korean J Int Med* 2000;28(3):531-43.
50. Zheng HM, Yoon JW, Yoo HS, Cho CK. Evidence

- based approach of wheel balance cancer therapy: A Review. *J of Kor Traditional Oncology* 2012; 17(2):1-16.
51. Kitts DD, Lim KT. Antitumorigenic and cytotoxic properties of an ethanol extract derived from *Rhus verniciflua* Stokes. *J Toxicol Environ Health A* 2001;64(4):357-71.
 52. Kim JH, Go HY, Jin DH, Kim HP, Chung WY, Park JH, et al. Inhibition of the PI3K-Akt/PKB survival pathway enhanced an ethanol extract of *Rhus verniciflua* Stokes-induced apoptosis via a mitochondrial pathway in AGS gastric cancer cell lines. *Cancer Lett* 2008;265(2):197-205.
 53. Lee JH, Choi WC, Yoon SW, Ko SG, Ahn KS, Lieske JC, et al. *Rhus verniciflua* Stokes prevents cisplatin-induced cytotoxicity and reactive oxygen species production in MDCK-I renal cells and intact mice. *Phytomedicine* 2009;16(2-3):188-97.
 54. Kim JH, Jung CH, Jang BH, Go HY, Park JH, Choi YK, et al. Selective cytotoxic effects on human cancer cell lines of phenolic-rich ethyl-acetate fraction from *Rhus verniciflua* Stokes. *Am J Chin Med* 2009;37(3):609-20.
 55. Kim KS, You HS, Jung TY, Lee YW, Cho CK. Case Series of Advanced or Metastatic Gallbladder Cancer Patients Treated with Hang-Am-Dan. *Journal of Korean Oriental Internal Medicine* 2010;31(3):667-74.
 56. Lee DE, Lee SY, Kim JS, Cho CK, Yoo HS, Choi SJ. Antitumor effect of HangAm-Dan (HAD) and its ingredients on Calu6 and MCF-7 human cancer cell lines. *J Korean Oriental Med* 2009; 30(5):50-60.
 57. Yoo HS, Kim SH, Lee YH, Cho CK, Lee KH. Two cases of endometrial cancer treated with palliative herbal medication Hangam-dan (HAD). *J Korean Oriental Med* 2007;28(4):176-80.
 58. Bang JY, Kim EY, Shim TK, et al. Analysis of anti-angiogenic mechanism of HangAmDan-B (HAD-B), a Korean traditional medicine, using antibody microarray chip. *BioChip* 2010;4(4):350-5.
 59. Lee HJ, Lee G, YOO HS. Toxicological Study on Hang-Am-Plus in Mice. *J Acupunct Meridian Stud* 2011;4(1):54-60.
 60. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, Wilson JL, Martin DP, Kinney MO, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1092-9.
 61. Nie J, Zhao C, Deng LI, Chen J, Yu B, Wu X, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine in treating cancer. *Biomedical reports* 2016;4(1):3-14.
 62. Saif MW. Is there a role for herbal medicine in the treatment of pancreatic cancer? *Jop* 2008;9(4):403-7.
 63. Cho CK, Fukuda W, Park SY. Cancer Dormancy Therapy. Asan: Dajeong Books: 2005, p. 15-31, 75-92, 93-116, 118-27, 134-51, 169-74.
 64. American Type Culture Collection [Internet]. Manassas, Virginia, USA: ATCC® ; [cited 2019 Mar 4]. Available from: <https://www.atcc.org/products/all/CRL-1469.aspx#generalinformation>
 65. American Type Culture Collection [Internet]. Manassas, Virginia, USA: ATCC® ; [cited 2019 Mar 4]. Available from: <https://www.atcc.org/products/all/CRL-1420.aspx>
 66. American Type Culture Collection [Internet]. Manassas, Virginia, USA: ATCC® ; [cited 2019 Mar 27]. Available from: <https://www.atcc.org/products/all/CRL-1420.aspx>
 67. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.

68. Yin H, Zhu M. Free radical oxidation of cardiolipin: chemical mechanisms, detection and implication in apoptosis, mitochondrial dysfunction and human diseases. *Free Radic Res* 2012;46(8):959-74.
69. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007;35(4):495-516.
70. Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M, Wang HG, Lin HK, Liebermann DA, et al. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene* 1994;9(6):1799-805.
71. Li P, Zhou L, Zhao T, Liu X, Zhang P, Liu Y, et al. Caspase-9: structure, mechanisms and clinical application. *Oncotarget* 2017;8(14):23996-4008.
72. Hiraoka D, Aono R, Hanada S, Okumura E, Kishimoto T. Two new competing pathways establish the threshold for cyclin-B - Cdk1 activation at the meiotic G2/M transition. *J Cell Sci* 2016;129(16):3153-66.
73. Petak I, Houghton JA. Shared pathways: death receptors and cytotoxic drugs in cancer therapy. *Pathol Oncol Res* 2001;7(2):95-106.
74. Yadav N, Kumar S, Marlowe T, Chaudhary AK, Kumar R, Wang J, et al. Oxidative phosphorylation-dependent regulation of cancer cell apoptosis in response to anticancer agents. *Cell Death Dis* 2015 Nov 5;6:e1969.
75. Kim BJ. Experimental study about the Anti-tumor Effects of Bujeonghangamtang. [master's thesis]. *Wonkwang University* 1997.
76. Leem MR, Moon SD, Moon G, Won TH, Jeon BH. The Effects of Bujeonghangamtang on antitumor Immune Response. *J Korean Oriental Med* 1998;19(1):234-50.
77. Lee GU, Moon SJ, Moon G, Won JH, Kim DW, Kim HG, et al. The Effect of Paljinhangahm-dan on Human Promyelocytic Leukemia Cells(HL-60) Death. *Korean J of Oriental Physiology & Pathology* 2002;16(3):514-20.
78. Baek DG. Anticancer effect of Paljinhangahm-dan in Human Acute Myeloid Leukemia[master's thesis]. *Wonkwang University* 2002.
79. Baek Ek, Moon G, Won JH, Kim DU, Baek DG, Yoon JC, et al. Anticancer Effect of Combination with Paljinhangahm-dan and Adriamycin on HepG2 Human Malignant Hepatoma Cell Line. *Korean J of Oriental Physiology & Pathology* 2003;17(5):1243-50.
80. Iizuka N, Miyamoto K, Okita K, Tangoku A, Hayashi H, Yosino S, et al. Inhibitory effect of Coptidis Rhizoma and berberine on the proliferation of human esophageal cancer cell lines. *Cancer Lett* 2000;148(1):19-25.
81. Zhou H, Mineshita S. The effect of berberine chloride on experimental colitis in rats in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294(3):822-9.
82. Lee MJ, Park JW, Kim DS. Antioxidant and Nitrite Scavenging Activity of Water-Extract from Phellodendron amurense Rupr. *J Physiol & Pathol Korean Med* 1999;13(1):112-9.
83. Kim EG, Kim DI, Lee TG. Studies on dose-dependent anticancer and immune-enhancing activity of Phellodendri Cortex. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology* 2002;15(2):19-30.
84. Park JK, Jo OH, Kim SB, Cho HB. Myrrha-induced Apoptosis in Human Cervical Carcinoma HeLa Cells. *J of Oriental Gynecology* 2006; 19(1):97-110.
85. Kang DI, Kim SH, Shim BS, Choi SH, Ahn KS. Study on the inhibitory Effect of Molyaksan (沒藥散) on Angiogenesis. *Korean J of Oriental Physiology & Pathology* 2000;14(2):91-107.