



Original Article / 원저

四君子湯에서 君藥의 변화에 따른 네트워크 약리학적 분석 결과 비교

이병호¹, 조수인^{2*}

¹동제한의원, ²부산대학교 한의학전문대학원

Comparison of network pharmacology based analysis results according to changes in principal herb in Sagunja-tang

Lee Byoung¹, Cho Suin^{2*}

¹Dong-Je Korean Medicine Clinic,

²School of Korean Medicine, Pusan National University

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study was to confirm whether Codonopsis Radix(CR) could be used in the same way for expected indications or diseases of adaptation instead of Ginseng Radix(GR), which acts as a principal herb in Sagunja-tang.

Methods : The Traditional Chinese Medicine Systems pharmacology(TCMSP), a database for the study of systems biology related to Chinese medicine, screened potential active compounds in each quartet. By searching for all the proteins that each compound provides, the target of Sagunja-tang with GR(GRST) and the target of Sagunja-tang with CR(CRST) were compared using the network analysis method, and the top ranked target of each serving was selected.

Results : Through TCMSP, a Chinese medicine database, the potential effective ingredients of GRST or CRST screened, and the target proteins related to these substances were found to be the most affected by Glycyrrhizae Radix et Rhizome, an herbal medicine mixed in Sagunja-tang, and the target diseases were the same. And the same were found for the target protein, gene and target diseases of GRST and CRST.

Conclusions : The prescription with similar composition is likely to have similar network pharmacology analysis results, and the analysis result may be controlled by the herbal medicines which are assumed to be the main function. Therefore, rich and reproducible basic studies is more important because network pharmacological studies can be dominated by data that has been done a lot of previous studies.

Key words : Network pharmacology, principal herb, Sagunja-tang, target disease.

I. 서론

한약 처방은 한의학에서 사용하고 있는 가장 대표적인 치료 도구 중 하나로, 많은 물질들로 구성되는 특징으로 인해 복잡한 질병의 치료에 사용될 수 있다는 장점과 함께 주요 처방이 효과를 나타낼 수 있는 타겟 질환 또는 그 질환에 관여하는 유전자와 단백질을 특정하기 어렵다는 단점도 함께 가지고 있다¹⁾. 최근 네트워크 약리학 연구 방법들을 이용하여 개개의 약물 또는 여러 약물의 조합으로 구성되는 처방이 작용하는 단백질 또는 유전자 등을 도출하고 이러한 구조물들이 작용하는 기전을 파악하여 약물 또는 처방이 적용될 수 있는 타겟 질환을 예측하기 위한 시도들이 점점 늘어나고 있다^{1,2)}.

우리나라에서 보다는 특히 중국을 중심으로 네트워크 약리학으로 효능을 예측하는 연구들이 다양하게 진행되고 있는데 간 손상에 대한 오미자의 보호 효과³⁾, 관절염에 대한 현호색의 효과⁴⁾ 등에 대한 연구들이 최근 보고된 바 있다. 잘 알려진 논문 검색 엔진인 PubMed에서 “network pharmacology”라는 키워드를 포함하고 있는 연구 논문을 검색하면 약 250여건이 검색되는데⁵⁾ 그 중 대부분이 2010년 이후에 발표된 논문들로 최근 네트워크 약리학에 관련된 관심이 점점 커지고 있으며 앞으로의 연구 트렌드 중 많은 부분을 차지하게 될 것이라는 것을 추측할 수 있다.

최근 저자들은 네트워크 약리학 연구 방법들이 한약 처방의 적응증 및 적응 질환을 예측하는데 어느 정도 의미를 가지는지 분석하는 연구를 진행하던 중 四君子湯(사군자탕)을 대상으로 네트워크 약리학적 분석을 통해 위장관계 질환에 염증 반응, 세포 생존과 사멸의 조절 기전 등을 통해 효율적으로 임상에

적용될 수 있으며 사군자탕이 조절할 수 있을 것으로 기대되는 위장관계 질환의 발병 경로에 관여하는 일부 유전자 및 단백질의 작용 기전을 예측한 연구 논문⁶⁾을 접하게 되었다.

사군자탕은 중국의 宋代에 출간된 의서인 太平惠民和劑方(화제국방)에 처음 수록된 처방으로, 氣虛를 치료하는 가장 대표적인 補氣劑이며 補益을 목적으로 하는 여러 처방들의 기본이 되는 처방으로 활용되고 있다^{7,8)}. 화제국방에서 사군자탕은 人蔘(인삼), 白朮(백출), 茯苓(복령) 및 甘草(감초)로 구성되며 각 약물의 용량이 명시되어 있지는 않지만 각 등분으로 배합되는 것으로 기술하고 있다⁸⁾. 그러나 Yang 등⁶⁾의 논문에서는 연구 대상으로 분석한 사군자탕의 구성이 인삼-백출-복령-감초가 아닌 黨蔘(당삼)-백출-복령-감초로 규정하여 네트워크 약리학적 분석을 수행하였다.

우리나라 한의계에서는 사군자탕의 구성 약제가 인삼-백출-복령-감초라는데 이견이 없으나 중국의 연구자들 중 Cheng 등⁹⁾과 Jia 등¹⁰⁾은 당삼을 사군자탕의 구성 약물로, Gan 등¹¹⁾과 Zhang 등¹²⁾은 인삼을 사군자탕의 구성 약물로 선정하여 연구를 수행한 결과를 발표하는 등 중국에서는 사군자탕의 구성 약물에 대한 각기 다른 배합을 사용하는 것을 알 수 있다.

한의학에서는 처방을 구성하는 약물들을 君臣佐使(군신좌사)의 구분을 두어 각 약물의 작용을 설명 및 분석하고 있다. 이 중 君藥(군약)은 질병을 주로 치료하는 역할을 하며 처방 구성에 있어서도 많은 중량을 차지하는 경우가 많다¹³⁾. 이러한 군신좌사의 관점에서 보면 사군자탕에서 군약의 역할을 하는 약물은 補氣의 작용을 주로 가지고 있는 인삼이 맞고 있음을 쉽게 알 수 있다. 따라서 군약이 다른 약제로 대체된

*Corresponding author : Cho Suin, Department of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yongsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea.
Tel : +82-51-510-8457, E-mail : sicho@pusan.ac.kr.

•Received : April 27, 2019 / Revised : August 10, 2019 / Accepted : August 13, 2019

다면 해당 처방의 효능 역시 변화가 있을 것으로 추정할 수 있을 것이다.

이에 저자들은 사군자탕에서 군약으로 작용하는 약재인 인삼 대신 당삼이 사용된다면 과연 예측되는 적응증 또는 적응 질환에 동일하게 사용될 수 있을 것인지 확인하고자 하였으며, 본 연구에서 인삼이 배합된 사군자탕(인삼사군자탕)과 당삼이 배합된 사군자탕(당삼사군자탕)을 각기 네트워크 약리학 분석 기법을 활용하여 그 결과를 비교하여 보았다.

II. 연구 방법

1. 사군자탕 구성 약재의 활성 화합물 선별과 결과값의 비교

중의학과 관련이 있는 시스템 생물학 연구용 데이터베이스인 Traditional Chinese Medicine Systems pharmacology(TCMSP, <http://sp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>)에서 각 사군자탕의 구성 화합물을 확인하였는데, 각 화합물의 흡수, 분포, 대사, 배설 특성을 고려하여 oral bioavailability(OB), drug likeness(DL), Caco-2 투과성을 포함한 변수를 사용하여 잠재적 활성 화합물을 선별하였다. 위 매개변수 중 OB는 경구 투여 약물이 순환계통에 전달되는 능력을 반영하며, DL은 잠재적 화합물이 기존에 알려진 약물들과 일치하는 정도를 추정하는 변수로 특정 성질을 가진 화합물을 스크린 하기 위해 사용되고 있으며, Caco-2 세포 투과성은 구강 흡수를 평가하는 지표로 흔히 위장관에서 약물의 흡수를 평가하는 지표로 활용되고 있다. 본 연구에 사용된 각 지표들의 임계값은 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$, $Caco-2 \geq 0$ 으로 TCMSP에서 권장하고 있는 수치를 사용하였는데, 저자들은 이 세가지의 지표에 해당하는 조건을 모두 충족하는 성분들을 잠

재적 활성 화합물로 선별하였다. 선별된 화합물 중 구성이 다른 인삼과 당삼의 구성 성분을 비교하여 공통적으로 함유하고 있거나 각기 다른 화합물이 어떻게 분포하는지 확인하였다.

2. 사군자탕 구성 화합물이 작용하는 타겟 분석

TCMSP에서 제공하고 있는 각 화합물이 작용하는 타겟 단백질을 모두 검색하여 인삼사군자탕의 타겟과 당삼사군자탕의 타겟을 네트워크 분석 방법을 활용하여 비교하였으며, 각 사군자탕이 작용하는 타겟 중 상위 10위에 랭크된 타겟을 선별하여 보았다. 구성 화합물과 선별된 타겟 사이의 네트워크는 오픈 소스 프로그램인 Cytoscape(version 3.7.1)를 사용하여 도식화 하였다.

상위 10위에 해당하는 타겟과 가장 관련이 있는 주요 단백질 네트워크를 STRING 데이터베이스(<https://string-db.org/>)를 활용하여 도출하였으며, 이러한 단백질 네트워크와 가장 밀접한 관련이 있는 질병들도 확인하여 보았는데 여기에는 STRING에서 함께 제공하고 있는 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) 경로 분석 결과를 활용하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 활성 화합물의 선별

TCMSP 데이터베이스를 통해 인삼, 당삼, 감초, 백출, 복령으로부터 각각 20종, 19종, 85종, 7종 및 13종의 잠재적 활성 화합물이 선별되었으며, 이 중 해당 타겟 단백질이 제시되어 있지 않은 일부 화합물을 삭제하고 최종적으로 17종, 16종, 85종, 4종 및 4종으로 각기 확정되었다(Table 1).

Table 1. List of compounds selected through the TCMSP database.

Order of compounds from Ginseng Radix	Molecule Name	MW	OB (%)	Caco-2	DL
1	beta-sitosterol	414.79	36.91	1.32	0.75
2	kaempferol	286.25	41.88	0.26	0.24
?		?			
17	alexandrin_qt	414.79	36.91	1.3	0.75

Order of compounds from Codonopsis Radix	Molecule Name	MW	OB (%)	Caco-2	DL
1	luteolin	286.25	36.16	0.19	0.25
2	stigmasterol	412.77	43.83	1.44	0.76
?	?				
16	11-Hydroxyrankinidine	356.46	40	0.29	0.66

Order of compounds from Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	Molecule Name	MW	OB (%)	Caco-2	DL
1	quercetin	302.25	46.43	0.05	0.28
2	mairin	456.78	55.38	0.73	0.78
?	?				
85	dehydroglyasperins C	340.4	53.82	0.68	0.37

Order of compounds from Atractylodis Rhizoma	Molecule Name	MW	OB (%)	Caco-2	DL
1	14-acetyl-12-senecioidyl-2E,8Z,10E-atractylentriol (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-	356.45	63.37	0.42	0.3
2	3?-acetoxattractylone	428.82	36.23	1.45	0.78
3	8?-ethoxy atractylenolide III	274.39	54.07	1.13	0.22
4		276.41	35.95	1.08	0.21

Order of compounds from Poria	Molecule Name	MW	OB (%)	Caco-2	DL
1	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-	470.76	30.93	0.01	0.81
2	ergosta-7,22E-dien-3betaol	398.74	43.51	1.32	0.72
3	ergosterol peroxide	430.74	40.36	0.84	0.81
4	hederagenin	414.79	36.91	1.32	0.75

Molecular weight(MW), oral bioavailability(OB), drug-likeness(DL), transport rates in Caco-2 monolayers of the selected compounds were presented in the table above.

인삼과 당삼은 위에서와 같이 각각 16종과 15종의 잠재적 활성 화합물이 선별되었는데, 이 중 stigmasterol을 포함한 3종의 화합물이 공통적으로 함유되어 있었으며, 그 외 성분들은 각기 다른 구성 성분임이 확인

되었다(Fig. 1). 따라서 인삼과 당삼은 활성 성분의 차이가 많은 것으로 추측되므로 이러한 차이가 처방의 작용에 변화를 가져올 수 있을 것으로 추측할 수도 있을 것이다.

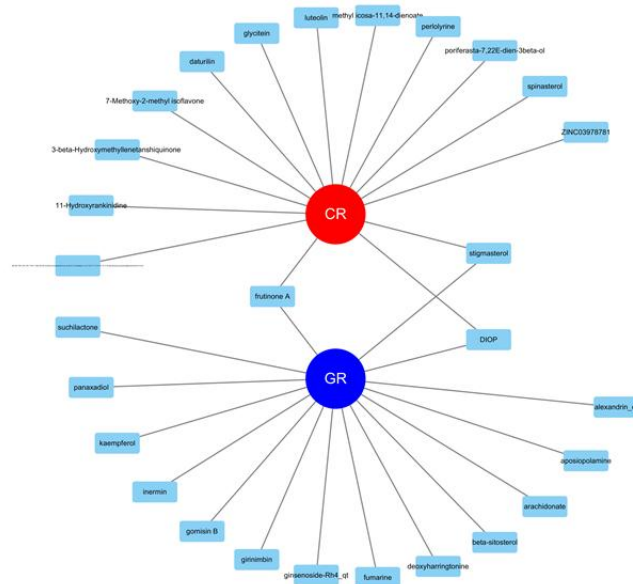


Fig. 1. Comparison of constituents of Ginseng Radix (GR) and Codonopsis Radix (CR). The compound network shows the similarities and differences between the two herbs, and three components including stigmasterol were common to GR and CR, but the other components were contained differently.

2. 활성 화합물과 타겟 단백질 네트워크 분석

TCMSP 데이터베이스를 통해 선별된 인삼사군자탕의 구성 화합물은 인삼, 감초, 백출, 복령의 순으로 각각 17종, 85종, 4종 및 4종이므로 모두 110종의 화합물이, 당삼사군자탕은 당삼, 감초, 백출, 복령의 순으로 16종, 85종, 4종 및 4종이므로 모두 109종의

화합물이 각기 선별되었다. 이러한 화합물이 작용하는 타겟 단백질을 확인하여 화합물-단백질 네트워크를 구성해본 결과 인삼사군자탕은 110개의 성분이 255개의 타겟을 가지며 중복되는 관계를 모두 합하면 1985개의 상호작용 네트워크가 있었으며, 당삼사군자탕은 109개의 성분이 262개의 타겟을 가지며 모두 1969개의 네트워크를 가짐을 확인할 수 있었다(Fig. 2).

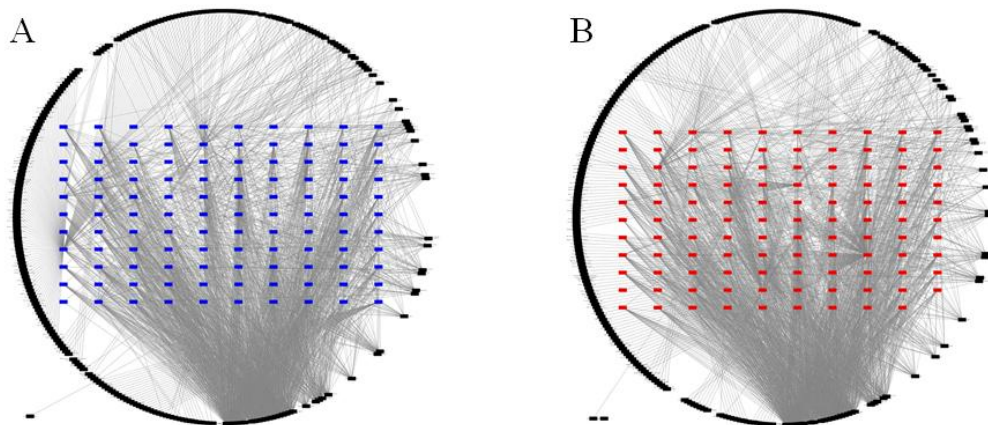


Fig. 2. Comparison of compound-target networks of Sagunja-tang with GR (A) and Sagunja-tang with CR (B). The outer black dots represent the target proteins of each of the prescription and inner dots represent its compounds. The gray colored lines represent the interaction of each compound and its targets.

위의 Figure 2에서 알 수 있듯이 인삼사군자탕과 당삼사군자탕은 구성 성분, 주요 타겟, 전체적인 네트워크의 횡수에서 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 각 사군자탕이 작용할 것으로 예상되는 타겟 단백질을

도출하여 상위 10위에 해당하는 단백질을 선별하였는데, 작용 횡수에는 약간의 차이가 있었으나 전체적인 타겟 단백질의 종류는 동일하게 나타났다(Table 2).

Table 2. Lists of top 10 target proteins of Sagunja-tang with GR(GRST) and Sagunja-tang with CR(CRST) which were selected upon its interaction degree.

GRST		CRST	
degree	target protein	degree	target protein
92	Prostaglandin G/H synthase 2	89	Prostaglandin G/H synthase 2
76	Estrogen receptor	78	Estrogen receptor
71	Calmodulin	69	Androgen receptor
69	Androgen receptor	69	Calmodulin
66	Heat shock protein HSP 90	65	Heat shock protein HSP 90
64	Nitric oxide synthase, inducible	65	Nitric oxide synthase, inducible
62	Peroxisome proliferator activated receptor gamma	63	Peroxisome proliferator activated receptor gamma
60	Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase Pim-1	61	Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase Pim-1
55	Trypsin-1	57	Cell division protein kinase 2
55	Cell division protein kinase 2	56	Trypsin-1
55	Glycogen synthase kinase-3 beta	56	Glycogen synthase kinase-3 beta

There was a slight difference in the order of the target proteins, but there was no difference in the overall contents. Especially, it was confirmed that quercetin and kaempferol, the constituents of Glycyrrhizae Radix et Rhizome, were the most influential ingredients in the top two targets.

3. 주요 타겟 단백질을 활용한 단백질 네트워크 및 타겟 질환군 선별

TCMSP 데이터베이스를 통해 선별된 사군자탕의 주요 타겟을 대상으로 이를 STRING 데이터베이스를 활용하여 가장 관련성이 높은 단백질 네트워크를 확인하였으며, 그 결과 아래와 같은 네트워크를 1차적으로 도출할 수 있었다(Fig. 3). STRING 데이터베이스에서는 입력되는 타겟 단백질의 순위는 고려되지 않고 종류만 단백질 네트워크 결과에 영향을 미치므로 인삼사군자탕과 당삼사군자탕의 분석 결과는 동일하게 나타나며, 이러한 단백질 네트워크와 관련있는 대사 경로 및 질환군을 확인한 결과 Table 3과 같은 질환들이 선별됨도 확인할 수 있었으며 인삼사군자탕과 당삼사군자탕의 분석결과는 동일하게 나타난다.

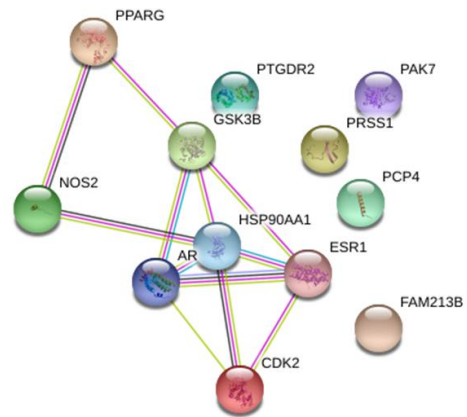


Fig. 3. The main target protein network of Sangunja-tang selected through the TCMSP database. The network was identified by using the STRING database. Line thickness indicates the strength of data support.

Table 3. Signaling pathways and target diseases associated with the protein network in Figure 3.

Pathway	term description	observed gene count	background gene count	false discovery rate	matching proteins in your network (IDs)	matching proteins in your network (labels)
hsa05200	Pathways in cancer	7	515	5.71E-07	ENSP00000266970,ENSP00000287820,ENSP00000324806,ENSP00000327251,ENSP00000335153,ENSP00000363822,ENSP00000405330	AR,CDK2,ESR1,GSK3B,HSP90AA1,NOS2,PPARG
hsa05215	Prostate cancer	4	97	1.41E-05	ENSP00000266970,ENSP00000324806,ENSP00000335153,ENSP00000363822	AR,CDK2,GSK3B,HSP90AA1
hsa04012	ErbB signaling pathway	2	83	0.0245	ENSP00000324806,ENSP00000367686	GSK3B,PAK7
hsa04110	Cell cycle	2	123	0.0245	ENSP00000266970,ENSP00000324806	CDK2,GSK3B
hsa04114	Oocyte meiosis	2	116	0.0245	ENSP00000266970,ENSP00000363822	AR,CDK2
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	3	348	0.0245	ENSP00000266970,ENSP00000324806,ENSP00000335153	CDK2,GSK3B,HSP90AA1
hsa04360	Axon guidance	2	173	0.0245	ENSP00000324806,ENSP00000367686	GSK3B,PAK7
hsa04657	IL-17 signaling pathway	2	92	0.0245	ENSP00000324806,ENSP00000335153	GSK3B,HSP90AA1
hsa04660	T cell receptor signaling pathway	2	99	0.0245	ENSP00000324806,ENSP00000367686	GSK3B,PAK7
hsa04914	Progesterone-mediated oocyte maturation	2	94	0.0245	ENSP00000266970,ENSP00000335153	CDK2,HSP90AA1
hsa04915	Estrogen signaling pathway	2	133	0.0245	ENSP00000335153,ENSP00000405330	ESR1,HSP90AA1
hsa04917	Prolactin signaling pathway	2	69	0.0245	ENSP00000324806,ENSP00000405330	ESR1,GSK3B
hsa04919	Thyroid hormone signaling pathway	2	115	0.0245	ENSP00000324806,ENSP00000405330	ESR1,GSK3B
hsa04934	Cushing's syndrome	2	153	0.0245	ENSP00000266970,ENSP00000324806	CDK2,GSK3B
hsa05162	Measles	2	133	0.0245	ENSP00000266970,ENSP00000324806	CDK2,GSK3B
hsa05164	Influenza A	2	168	0.0245	ENSP00000308720,ENSP00000324806	GSK3B,PRSS1
hsa05222	Small cell lung cancer	2	92	0.0245	ENSP00000266970,ENSP00000327251	CDK2,NOS2
hsa05224	Breast cancer	2	147	0.0245	ENSP00000324806,ENSP00000405330	ESR1,GSK3B
hsa05226	Gastric cancer	2	147	0.0245	ENSP00000266970,ENSP00000324806	CDK2,GSK3B
hsa04510	Focal adhesion	2	197	0.0271	ENSP00000324806,ENSP00000367686	GSK3B,PAK7
hsa05169	Epstein-Barr virus infection	2	194	0.0271	ENSP00000266970,ENSP00000324806	CDK2,GSK3B

All of the diseases identified through KEGG pathway analysis were cancer-related. The above table shows the genes and related proteins related to the disease.

위에서와 같이 사군자탕의 군약인 인삼 대신 당삼을 배합하게 될 경우 당삼사군자탕이 영향을 미치거나 치료할 수 있을 것으로 추측할 수 있는 타겟 단백질, 질환 등은 인삼사군자탕과 동일한 것으로 분석되었다. 이러한 결과는 군약이 바뀌게 되면 해당 처방의 효능 및 적응증에도 변화가 있을 것이라 추측하는 군신좌사의 개념과는 거리가 있는 것으로, 이에 대한 명확한 설명이 필요하다.

TCMSP 데이터베이스를 통해 각 사군자탕 구성 약제들로부터 필터 조건에 부합하는 화합물을 선별하였을 때, 인삼사군자탕에서는 110종, 당삼사군자탕에서는 109종의 화합물이 선별되었는데(Table 1), 두 사군자탕에서 성분이 다른 것은 Figure 1에서와 같이 인삼사군자탕에서 14종, 당삼사군자탕에서 13종에 불과 하였으므로 약 12% 정도의 차이만 있을 뿐이다. 사군자탕 구성 약제 중 감초, 백출 및 복령은 모두

동일하게 포함된 약제이므로 구성이 다른 약제인 인삼과 당삼 구성 성분의 차이만이 있을 뿐이었다.

또한 사군자탕 중 감초의 잠재적 활성 성분이 85종으로 사군자탕 전체에서 약 77%를 차지하고 있기 때문에 성분-타겟 네트워크 분석을 하였을 경우에도 감초의 성분이 작용할 것으로 추정되는 타겟 단백질이 선별될 것은 당연한 결과이다. Figure 2에서의 네트워크 분석에서도 대부분의 상호 작용이 감초의 구성 성분들로 인한 것임을 알 수 있으며, 타겟 단백질과 또한 일반적인 연구 논문들을 살펴볼 때 암세포주를 이용한 연구가 다수를 차지하고 있으므로 종양과 관련된 연구 결과가 많을 것이라는 것도 쉽게 짐작할 수 있다. 따라서 네트워크 약리학 분석법을 활용한 한약 처방의 분석은 한약제 구성 원리인 군신좌사와는 별개로 개별 약제 중 어떤 약제에 대한 성분 및 활성에 대한 연구가 많이 수행되었는가에 영향을 많

이 받을 수 밖에 없을 것으로 추정된다.

본 연구는 인삼사군자탕과 당삼사군자탕을 구성하는 개별 약재들을 대상으로 특정 필터를 적용하여 주요 구성 물질들을 선별하여 네트워크 약리학적 분석을 수행하였으며, 만약 각각의 사군자탕을 직접 煎湯하여 추출된 구성 성분들을 동정하고 이를 바탕으로 네트워크 약리학적 분석을 수행한 결과와는 전혀 다른 결과가 도출될 수도 있다. 따라서 복잡한 성분들로 이루어진 한약 처방에 대한 연구는 한두 종류의 편향된 분석법이 아닌 다양한 방법들, 즉 기초 실험에서부터 임상연구 및 네트워크 약리학 연구 등을 광범위하게 적용하여 약물의 배합에 따른 대상 질환의 선별 또는 군신좌사의 해석 등이 이루어져야 할 것으로 생각된다. 이러한 다양한 연구 방법이 적용되지 못한 것은 본 연구의 제한점으로 생각되며 추후 개선된 연구 방법을 적용하여 사군자탕에 대한 군신좌사의 배합 등에 관련한 연구를 수행하고자 한다.

비록 제한적이기는 하지만 네트워크 약리학 분석과 관련된 연구는 대상으로 하는 처방 또는 한약재에 포함되어 있는 활성 성분을 파악하는데 도움을 주며, 여러 처방 사이의 관계를 개략적으로 분석하는데 이용할 수도 있으며, 복합 성분을 가진 한약 처방이라 하더라도 특정 타겟 단백질, 유전자, 나아가서 목표 질환을 예측하는데 이용될 수 있으므로 최근 들어 많은 연구 결과들이 보고되고 있다^{1-4,6)}.

그러나 제한된 기존의 정보만을 바탕으로 한 분석 방법을 사용하기 때문에 편향된 정보가 다수 사용되었을 경우 그 분석 결과도 편향될 수 밖에 없는 한계성을 가진다. 따라서 본 연구에서는 중국에서 일부 인삼 대신 당삼을 사군자탕의 구성 약물로 배합한 연구가 있음을 확인하고 사군자탕에서 군약이 변경되었을 경우 네트워크 약리학적 분석 결과가 어떠한 양상으로 변화하는지 관찰하였으며, 그 결과 선행된 연구 결과의 영향으로 인해 인삼사군자탕과 당삼사군자탕의 타겟 단백질, 유전자, 대상 질환 등이 동일하게 나타남을 확인하였다.

IV. 결론

사군자탕의 군약이 인삼 또는 당삼으로 각기 달리 구성될 경우 네트워크 약리학 연구에 활용되는 분석 방법을 통해 타겟 단백질, 대상 질환 등을 예측하였

을 때 어떠한 분석 결과를 얻을 수 있을 것인지를 확인하여 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. 중의학 데이터베이스인 TCMSP를 통해 각 사군자탕 구성 약재들로부터 필터 조건에 부합하는 화합물을 선별하여 인삼사군자탕에서는 110종, 당삼사군자탕에서는 109종의 화합물을 얻었는데 각기 다른 성분들은 전체에서 약 12% 정도의 차이를 보였다.
2. 구성 화합물과 관련된 타겟 단백질을 확인한 결과 사군자탕에서 가장 많은 화합물을 차지하고 있는 감초의 영향을 가장 많이 받은 것으로 분석되었으며 대상 질환 또한 동일하게 나타났다.
3. 따라서 유사한 구성을 가지는 처방은 네트워크 약리학 분석 결과가 유사할 가능성이 높으며, 주된 작용을 하는 것으로 추측되는 약재에 의해 분석 결과가 지배를 받을 수 있다.
4. 또한 기존에 연구가 많이 수행된 자료들에 의해 지배 받을 수 있으므로 다양하고 풍부하며 재현성 있는 기초 연구의 선행이 더욱 중요하다.

References

1. Lee AY, Chun JM. Prediction of efficacy of the compounds and atherosclerosis target gene in Yijin-tang based on network pharmacology. Korean Herb Med Inf. 2017;5(3):31-42.
2. Yang L, Liu W, Hu Z, Yang M, Li J, Fan X, Pan H. A systems pharmacology approach for identifying the multiple mechanisms of action of the Wei Pi Xiao decoction for the treatment of gastric precancerous lesions. Evid Based Complement Alternat Med. 2019;2019:1562707.
3. Hong M, Zhang Y, Li S, Tan HY, Wang N, Mu S, Hao X, Feng Y. A network pharmacology based study on the hepatoprotective effect of Fructus Schisandrae. Molecules. 2017; 22(10): 10.3390/molecules22101617.
4. Tang H, He S, Zhang X, Luo S, Zhang B, Duan X, Zhang Z, Wang W, Wang Y, Sun Y. A network pharmacology approach to uncover the pharmacological mechanism of XuanHuSuo powder on osteoarthritis. Evid Based Complement Alternat Med. 2016;2016:3246946.

5. National Center for Biotechnology Information. Accessed April 22, 2019, available from:URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>.
6. Yang LJ, Hou DR, Li Y, Hu ZP, Zhang Y. A network pharmacology approach to investigate the mechanisms of Si-Jun-Zi decoction in the treatment of gastric precancerous lesions. *Traditional Medicine Research*. 2018;3(6):273–85.
7. Lee SJ. Research Trends on the Effect of Sagunzatang and Samultang. *Journal of the Institute of Korean Medicine at Daejeon University*. 2011;20(1):175–82.
8. Lee KG, Huang DS, Yu YB, Ma JY, Ha HK, Shin HK. A study on compositions, dosages and usages of Sagunjatang, Samultang, Palmultang, Sipjeondaebotang in literature. *J Korean Med Classics*. 2006;19(4):219–25.
9. Cheng WL, Wang XY, Jiang ZY, Pan JQ, Dong J, Kuang SS, Rao ZL. The immunomodulatory effects of sijnunzi decoction and its disassembled prescription on D-galactose-induced aging mice. *Zhong Yao Cai*. 2009;32(9):1425–9.
10. Jia J, Qin Y, Zhang L, Guo C, Wang Y, Yue X, Qian J. Sijnunzi decoction-treated rat serum induces apoptosis of side population cells in gastric carcinoma. *Exp Ther Med*. 2018;15(2):1718–27.
11. Gan D, Xu A, Du H, Ye Y. Chinese classical formula Sijnunzi decoction and chronic atrophic gastritis: Evidence for treatment approach? *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017:9012929.
12. Zhang K, Kang CJ. A study of Sijnunz-decoction on the function of intestinal tract, endothelial cell growth factor and white isotope in acute radiation enteritis in rats; on the 33 clinical expressions. *Information on Traditional Chinese Medicine*. 2018;35(5):28–30.
13. Wei J, Chen Q, Feng Y. On the Evolution of Traditional Chinese Medicine theory of JUN, CHEN, ZUO and SHI in Science of Prescription. *Journal of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine*. 2014;36(6):1–3.