ORIGINAL ARTICLE

pISSN 1226-6396, eISSN 2234-4942
J of Oriental Neuropsychiatry 2025;36(4):289-311
https://doi.org/10.7231/jon.2025.36.4.289

JON Journal of Oriental Neuropsychiatry

천연 우황의 실험연구 현황에 대한 주제범위 문헌고찰

정희석[#], 최명진[*,†,#], 임선우, 박소현[*,†], 임정화[*,†], 김보경[*,†]

부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, 한방신경정신과[*], 부산대학교 한방병원 한방신경정신과[†]

A Scoping Review on the Current Status of Experimental Research of Natural Calculus Bovis

Hui-seok Jeong[#], Myeong-jin Choi[*,†,#], Sun-woo Lim, So-hyeon Park[*,†], Jung-hwa Lim[*,†], Bo-kyung Kim[*,†]

Departments of Korean Medicine, [*]Neuropsychiatry, School of Korean Medicine, Pusan National University, [†]Department of Neuropsychiatry, Pusan National University Korean Medicine Hospital

Received: November 25, 2025
Revised: December 10, 2025
Accepted: December 12, 2025

Correspondence to
Bo-kyung Kim
Department of Neuropsychiatry, Pusan National University Korean Medicine Hospital, School of Korean Medicine, Pusan National University, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan, Korea.
Tel: +82-55-360-5965
Fax: +82-55-360-5890
E-mail: npjolie@pusan.ac.kr
[#]The first two authors contributed equally to this study.

Acknowledgement
This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: RS-2020-KH114669). This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2025.

Objectives: This scoping review aimed to evaluate the pharmacological mechanisms, efficacy, and safety of natural Calculus Bovis, a gallstone derived from Bos taurus. The goal was to provide evidence supporting its clinical use and to inform the assessment of synthetic and alternative formulations.
Methods: Eight databases, including MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, CNKI, CiNii, KCI, RISS, and OASIS, were searched until September 1, 2025. Selected studies included in vivo and in vitro experiments that utilized natural Calculus Bovis as a sole intervention from the year 2000 onward. Studies involving mixed formulations or synthetic derivatives were excluded. Data were independently screened and extracted by two reviewers.
Results: Seventeen studies met the inclusion criteria, predominantly consisting of animal and cellular experiments focused on models of liver injury, cancer, and hypertension. The key effects of natural Calculus Bovis included antioxidation, detoxification, neuroprotection, anti-inflammatory, and anti-hypertensive actions. The mechanisms involved pathways such as Nrf2-ARE, PI3K/Akt, and Wnt/β-catenin. The safety profiles were favorable, showing no significant adverse effects.
Conclusions: Natural Calculus Bovis demonstrates a range of pharmacological effects pertinent to oxidative stress, cancer, and neurological conditions. Further comparative studies with synthetic analogues are needed to strengthen clinical applications and ensure safety.

Key Words: Calculus Bovis, Experimental study, In vivo, In vitro, Scoping review, Korean medicine.

Copyright © 2025 by The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry. All rights reserved.
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서론

퇴행성 뇌질환, 혈관성 치매 등을 포함한 신경정신과 질환은 현대 사회의 주요한 질병 부담으로 대두되고 있다. 현재 임상에서는 조직 플라스미노겐 활성제와 같은 혈전용해제나 항고혈압제 등을 사용하여 혈류 개선 및 급성기 증상을 조절하고 있으나, 허혈-재관류 손상이나 만성적인 고혈압으로 인한 신경세포의 산화적 손상을 근본적으로 방어하는 데에는 한계가 있다[1]. 이러한 배경에서 단일 기전의 합성의약품이 갖는 한계를 극복하고, 신경 보호 및 항염증 등 복합적인 병리 기전을 동시에 제어할 수 있는 다중 표적 치료 전략으로서 천연물 유래 의약품의 가능성이 재조명받고 있다.

우황(牛黃, Calculus Bovis)은 소(Bos taurus Linné var. domesticus Gmelin)의 담낭 내에서 형성되는 담석으로, 담즙산(bile acids), 빌리루빈(bilirubin), 타우린(taurine), 콜레스테롤(cholesterol), 아미노산(amino acids) 등의 다양한 생리 활성 성분을 함유하고 있다. 이러한 구성 성분은 담즙 분비 조절, 항염증, 신경보호, 해열 및 해독 작용 등에 관여하는 것으로 보고되었다[2].

한의학에서 우황은 청열해독약(淸熱解毒藥)의 하나로, 경간한열(驚癎寒熱), 열성광경(熱盛狂痙) 등 열성 경련 및 의식장애와 관련된 질환의 치료에 활용되어 왔다[2]. 임상적으로는 우황청심원(牛黃淸心元), 안궁우황환(安宮牛黃丸) 등 복합제제의 형태로 의식장애, 번조(煩燥), 열성 경련, 만성간염으로 인한 간 기능 저하, 뇌졸중으로 인한 의식 장애 등 다양한 병증에서 활용되어 왔다[3,4]. 최근 동물 유래 생약재인 사향(麝香), 웅담(熊膽) 등과 더불어 우황의 약리적 효능이 현대 실험연구를 통해 재조명되고 있으며, 특히 혈뇌장벽(Blood-Brain Barrier) 통과 및 보호를 통한 신경세포 보호, 뇌혈류 개선, 항산화·항염증 작용 등이 다양한 세포 및 동물 실험 연구에서 보고되고 있다[5].

한편, 멸종위기에 처한 야생 동식물종의 국제거래에 관한 협약(Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora, CITES) 등 전 세계적인 동물 보호 규제로 인해 천연 우황과 같은 동물 유래 약재의 확보와 유통은 점차 제한되고 있다[5,6]. 이러한 환경에서 Bovis Calculus Artifactus (BCA), Bovis Calculus sativus (BCS)와 같은 합성 및 대체 우황의 개발 및 약침제, 점안제와 같은 다양한 제형으로의 확장이 활발히 이루어지고 있다[6-8]. 이러한 제형의 다양화는 약물의 흡수율 및 국소 효과 증대를 통해 의약품 개발에서 새로운 전환점을 제공한다. 그러나 이러한 대체재 및 신규 제형의 효능과 안전성을 신뢰할 수 있게 검증하기 위해서 천연 우황의 약리 기전과 생물학적 효과에 대한 근거기반을 먼저 확립하는 작업이 필수적이다.

우황의 임상적 유용성에도 불구하고, 현재까지의 연구 동향은 몇 가지 측면에서 우황 본래의 약리학적 특성을 명확히 규명하는 데 한계를 보이고 있다. 임상에서 우황은 주로 복합 처방의 형태로 활용되어 왔으며, 이러한 복합 처방 연구는 약물 간의 상호작용으로 인해 우황 단일 성분이 기여하는 특이적 효능과 작용 기전을 분리하여 해석하기 어렵게 만든다. 또한 우황의 희소성으로 인해 최근 인공 우황이나 체외 배양 우황 등 대체재 사용이 증가하고 있으나, 이들의 효능을 검증하기 위한 기준점으로서 천연 우황의 생리 활성 기전에 대한 체계적인 고찰은 여전히 부족한 실정이다. Yu 등[5]은 우황 및 그 대체재들의 화학적 조성과 약리 활성을 포괄적으로 고찰하였으나, 천연 우황과 대체 우황 간의 비교에 중점을 두어 천연 우황 고유의 상세한 분자 기전 분석에는 제한점이 있었으며, 2020년 이후 보고된 최신 기전 연구들을 반영하지 못했다. 따라서 우황의 치료적 잠재력을 극대화하고 임상 적용을 위한 과학적 근거를 마련하기 위해서는, 우선적으로 천연 우황 단일 제제가 나타내는 고유의 약리작용을 명확히 파악할 필요가 있다. 또한 우황의 분자적 기전을 규명하기 위해서는 변인 통제가 가능한 동물 및 세포 모델을 대상으로 한 연구들을 종합하는 것이 효과적이다. 이에 본 연구는 천연 우황 단일 제제를 이용한 실험 연구들을 대상으로 체계적 방법론을 적용한 주제범위 문헌고찰을 수행하여, 다양한 질환 모델에서의 약리학적 효능과 그 기전을 지도화하고자 한다.

II. 연구방법

1. 검색 방법

영문 문헌 검색은 MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, EMBASE (via Elsevier), 국문 문헌 검색은 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 학술 연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 한국학술지

인용색인(Korea Citation Index, KCI), 중문 문헌 검색은 China National Knowledge Infrastructure (CNKI), 일문 문헌 검색은 Citation Information by NII (CiNii)를 이용하였다. 총 8개의 데이터베이스를 활용하여 2025년 9월 1일에 검색을 완료하였다(Appendix 1).

2. 선정 및 배제 기준

본 연구는 2000년 1월 1일부터 2025년 9월 1일까지 출판된 문헌 중, 세포(in vitro) 또는 동물(in vivo)을 대상으로 수행된 실험 연구를 분석 대상으로 하였다. 중재 시술과 관련하여 천연 우황을 단독으로 투여하여 그 효과를 검증한 연구만을 선정하였으며, 우황이 포함된 복합 처방을 사용한 연구는 제외하였다. 또한, 천연 우황이 아닌 인공 우황, 체외 배양 우황, 효소 처리 우황 등을 사용한 연구나, 우황의 전성분이 아닌 빌리루빈, 타우린, 콜린산 등 특정 유효성분을 일부 추출하여 투여한 연구는 분석 대상에서 배제하였다.

3. 논문 검색 및 선정

검색 엔진을 사용하여 일차 검색된 논문을 취합하여, EndNote 21 (Clarivate, USA)을 활용하여 정리한 후 중복 배제 기능을 활용하였고, 논문제목, 저자, 출판연도 등을 수기 검토하여 최종적으로 배제하였다. 이후 논문 선별은 두 명의 연구자(JHS, LSW)가 독립적으로 논문을 선별하고 상호 비교하여 누락되는 논문이 없도록 하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제3의 연구자(KBK)가 합의하여 최종 결정을 내렸다. 중복 논문 제거 후 남은 논문들을 위의 선정배제기준에 따라 제목과 초록을 검토하여 1차 선정하였으며, 1차 선정된 논문의 전문(Full-text)을 확보하여 읽고 검토 후 최종적으로 분석할 논문을 선정하였다.

4. 자료 추출

본 연구에서 천연 우황의 실험 연구 분석을 위하여 최종 선정된 논문을 대상으로 연구 목적, 실험 대상(동물 종 및 세포주), 질병 모델 구현 여부 및 방법, 실험군 및 대조군의 중재 내용, 분석 기법, 평가 지표, 결과에 대해 자료를 추출하였다.

III. 결과

1. 검색 결과 및 논문 선정

총 8개의 검색원(MEDLINE via PubMed, Cochrane CENTRAL, Embase, CNKI, CiNii, KCI, RISS, OASIS)에서 검색을 시행하여 총 8,335편의 논문을 확인하였다. 이 중 Endnote 프로그램을 활용한 중복 배제를 통해 448편을 제외하였으며, 연구방법론에서 최신의 내용을 중심으로 살펴보기 위하여, 2000년 이전에 발표된 2,840편을 추가로 제외하고 5,047편의 논문에 대해 제목과 초록을 검토하였다. 검토를 통해 연구 설계 및 중재 기준에 부합하지 않는 4,994편을 제외하고, 최종적으로 53편의 논문을 1차 선정하였다. 해당 53편의 논문 전문(Full-text)을 검토한 결과, 배제되지 않은 중복 논문(n=6), in vivo 또는 in vitro 실험이 아닌 논문(n=8), 중재로 우황이 아닌 물질이 사용된 논문(n=2), 중재로 단일 우황이 사용되지 않고 복합 제제가 사용되거나 다른 중재가 추가된 논문(n=11), 중재가 천연 우황이 아닌 인공 우황인 논문(n=4), 중재로 우황의 유효성분이 사용된 논문(n=5) 등 36편의 논문을 배제하고 총 17편의 논문을 최종적으로 선정하였다(Fig. 1).

2. 선정된 논문 분석(Table 1, 2)

1) 연구 형태

연구 유형은 동물실험(in vivo) 연구가 11편으로 가장 많았으며, 세포실험(in vitro) 연구는 총 3편, 동물실험(in vivo) 연구와 세포실험(in vitro) 연구를 병행한 논문이 3편이었다.

2) 실험 대상 분석

선정된 연구 중 간·신장 손상 및 독성 방어를 주제로 한 연구가 6편으로 가장 높은 비중을 차지하였다. 이들 연구는 삼염화에틸렌(TCE), 정헥산(n-hexane), D-galactosamine 등 독성 유발 물질에 의한 산화적 스트레스 상황을 설정하고 우황의 조직 보호 효과를 검증하였다. 다음으로는 종양 관련 연구가 3편으로, 위암, 간암, 전립선암 모델을 통해 항암 활성 및 종양 미세환경 조절 기전을 다루었다. 심혈관계 질환 영역에서는 연구가 3편 확인되었으며, 이들은 뇌 대사 개선 및 혈관 평활근 증식 억제 기전에 주목하였다. 이 외에도 다

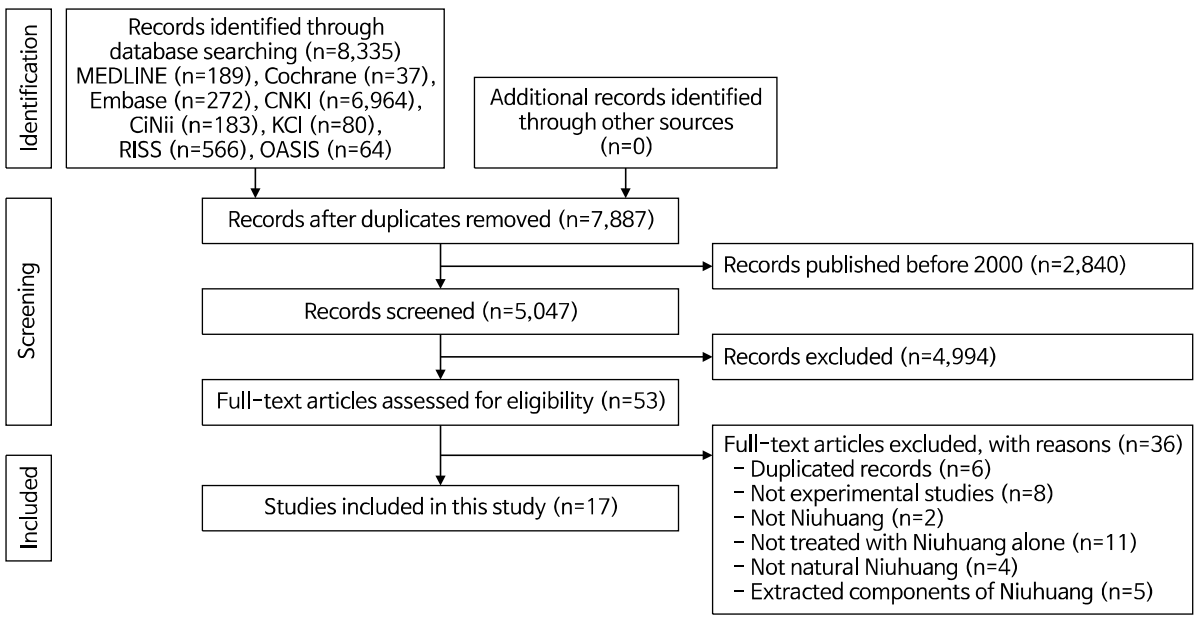


Fig. 1. Flow chart of the study selection process.

발성 장기 부전(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 구강 섬유화, 중추신경계 흥분 조절, 그리고 점안제제로서의 국소 안전성 평가 연구가 각각 수행되어, 우황의 연구 범위가 전신적 염증 제어부터 국소 조직 재생에 이르기까지 다양하게 분포함을 확인하였다.

In vivo 연구 14편에서 사용된 동물 모델은 마우스 계열이 7편으로 가장 많았다. 이 중 ICR 마우스가 5편, BALB/c nude 마우스는 2편에서 활용되었다. ICR 마우스를 활용한 논문 중 4편은 간 손상 관련, BALB/c nude 마우스를 활용한 논문 2편은 종양 관련 연구였다. 랫드 계열은 총 5편이었는데, Spontaneously Hypertensive Rat (SHR)이 2편, Wistar 랫드가 2편, Sprague-Dawley 랫드가 1편에서 활용되었다. 토끼 계열은 New Zealand White rabbit이 2편에서 활용되었고, 모두 점안액에 관련된 논문이었다.

질병 모델 구현 방식으로는 앞서 제시된 SHR처럼 선천적 병리 모델을 활용한 것이 2편, 질병 모델 구현이 없었던 경우가 4편, 특정 질병 모델 구현을 위해 실험동물에 대해 처리가 가해진 경우가 8편이었다. 처리가 가해진 논문 8편 중 2편은 삼염화에틸렌 중독, 1편은 정혁산 중독, 1편은 에티닐에스트라디올(Ethinylestradiol, EE) 유발 담즙 정체 구현을 위해 각각의 물질이 경구 투여되었다. 1편은 간암 모델 구현을 위해 HepG2 세포를, 다른 1편은 전립선암 모델 구현을 위해 PC3 세포를 피하 주사하였다. 1편은 다발성 장기 부전(MODS) 구현을 위해 파라핀-zymosan 혼합 현탄액을 복강 주사하였다.

In vitro 연구 6편에서 사용된 세포 모델은 인간 간암 세포주(HepG2)가 2편, 인간 전립선암 세포주(PC3)가 1편, 인간 위암 세포주(BGC-823)가 1편, BALB/c nude 마우스의 구강 섬유아 세포가 1편, 세균 및 진균이 1편이었다.

3) 우황의 제형 및 용량 분석

In vivo 연구 14편의 투여 방법 및 제형을 분석한 결과, 동일 연구자가 수행한 2편은 동결건조 약침을 사용하였으며, 나머지 12편은 모두 추출물을 경구 투여하였다. 경구 투여 연구 12편 중 4편은 3가지 농도군으로 나누어 실험을 진행하였고, 8편은 단일 농도를 적용하였다. 투여 용량은 10편의 논문에서 체중 당 질량(mg/kg·d)으로 표기되었으며, 그 범위는 최소 12.5 mg/kg·d에서 최대 227.5 mg/kg·d였다. 한편, Tai 등이 수행한 2편의 연구에서는 투여 농도를 μmol/L, 투여 용량을 mL/g·d 단위로 각각 기술하였다.

선정된 6편의 in vitro 연구 중 1편은 쥐에게 우황 157.5 mg/kg을 투여한 후 획득한 혈청을 0, 5, 10, 20%의 농도로 희석하여 세포에 처치하였다. 반면, 나머지 5편은 우황 추출물을 배양액(culture medium)에 직접 첨가하는 방식을 택

Table 1. The Characteristics of the Selected In vitro Studies

First author	Experimental model	Experimental drug			Assessment indicator	Summary of results
		Administration method	Experimental group	Control group		
				Antioxidant		
Tsubonoya (2021)[9]	HepG2 human liver cancer cell lines	Treatment with the culture medium for 18 hours Culture medium treatment: 6 hours (HO-1); 18 hours (GSTA1, NQO1)	CB 100, 300 μg/mL CB 300, 1000 μg/mL	RPMI 1640 medium supplemented with 10% inactivated fetal bovine serum, 100 U/mL of enicillin, and 100 μg/mL of streptomycin	1. Reporter assay: ARE-luciferase reporter vector 2. RNA extraction & reverse transcription: HO-1, GSTA1, NQO1 3. Real-time PCR: HO-1, GSTA1, NQO1, GAPDH expression quantitation	ARE promoter activity - Increased in a dose-dependent manner - Significant increase at 300 μg/mL mRNA expression - Dose-dependent increase in HO-1, GSTA1, and NQO1 - Significant upregulation at 1000 μg/mL: HO-1, NQO1 - Non-significant increase: GSTA1
		Treatment with the culture medium for 48 hours	CB 100, 300, 1000 μg/mL		4. Cell viability assay	Cytotoxicity - Dose-dependent increase in cell viability (not statistically significant) - No observed cytotoxicity
				Anti-cancer		
Huang (2024)[10]	THP-1 monocytes	Treatment with the culture medium for 24 hours	5%, 10%, 20% diluted sera obtained from rats administered with Calculus bovis (157.5 mg/kg)	5%, 10%, 20% diluted sera obtained from rats administered with sodium carboxymethyl cellulose (5 g/L)	CCK-8 assay	No significant differences in cell viability among all groups (control, experimental, various concentrations)
	M2 macrophages	Treatment with the culture medium for 24 hours	0%, 5%, 10%, 20% CBS	0%, 5%, 10%, 20% BS	RT-qPCR: CD206 mRNA	- BS: No significant differences between concentration groups. - CBS: Marked decrease at 10% and 20% ($p<0.01$). No significant difference between these two concentrations. - Conclusion: 10% CBS (100 mL/L) selected for subsequent experiments.

Table 1. Continued 1

First author	Experimental model	Experimental drug			Assessment indicator	Summary of results
		Administration method	Experimental group	Control group		
	THP-1 monocytes, transitioned to M φ macrophages or subsequently to M2 macrophages	Treatment with the culture medium for 24 hours	10% CBS	10% BS	1. Flow Cytometry: Macrophage polarization (CD45, CD11b, F4/80, CD206 staining) 2. RT-qPCR: CCL22, Arg-1, TGF- β2, IL-10	1. Flow Cytometry 1) HepG2 Cell Death - HepG2 cell proliferation was higher in M2 macrophage-conditioned medium than in M φ. - M2-conditioned medium+10% CBS markedly induced apoptosis. 2) After 10% CBS treatment, CD206 protein expression was significantly decreased. 2. RT-qPCR - After 10% CBS treatment, mRNA expression of CCL22, Arg-1, TGF- β2, and IL-10 was downregulated.
	HepG2 human liver cancer cell lines	Treatment with the culture medium for 72 hours	M2+0%, 5%, 10%, 20% CBS		CCK-8 assay	CBS significantly suppressed hepatocellular carcinoma cell proliferation.
	HepG2 human liver cancer cell lines	Treatment with the culture medium: 24 hours+ 24 hours	10% CBS+M2 macrophages	1) 10% BS+ M φ 2) 10%BS+M2 macrophages	Flow cytometry - HepG2 cell apoptosis (Annexin V/PI staining)	- HepG2 cell proliferation was higher in M2 macrophage-conditioned medium than in M φ-conditioned medium. - M2-conditioned medium+10% CBS markedly induced apoptosis.
	HepG2 human liver cancer cell lines				Scratch assay	- M2-conditioned medium+10% BS enhanced HepG2 cell migration. - M2-conditioned medium+10% CBS significantly inhibited HepG2 cell migration.
	HepG2 human liver cancer cell lines				Transwell invasion assay	CBS-conditioned medium markedly suppressed the invasive capacity of liver cancer cells.
	HepG2 human liver cancer cell lines		10% CBS+SKL2001	10% CBS	RT-qPCR	- β-catenin expression was significantly higher in the CBS+SKL2001 combination group than in the CBS alone group. - The CBS-mediated suppression of CD206 was reversed by co-treatment with SKL2001.

Table 1. Continued 2

First author	Experimental model	Experimental drug			Assessment indicator	Summary of results
		Administration method	Experimental group	Control group		
Dai (2023)[11]	PC-3 human prostate cancer cell lines	Treatment with the culture medium for 24 hours	CB 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400, 800 μg/mL	complete medium containing 0.3% DMSO	CCK-8 assay	CCK-8 assay - IC50 at 24 h: 269.14 μg/mL - Dose-dependent inhibitory effect
	PC-3 human prostate cancer cell lines	Treatment with the culture medium for 24 hours	CB 270 μg/mL	0.3% DMSO	Flow cytometry	Flow Cytometry - HepG2 cell apoptosis rate was significantly increased
	PC-3 human prostate cancer cell lines	Treatment with the culture medium for 24 hours	CB 270 μg/mL	negative control: 0.3% DMSO positive control: LY29400220 μmol/L	Western blot: p-PI3K, p-Akt	- Significantly reduced the expression of p-PI3K and p-Akt phosphoproteins compared to the negative control. - This inhibitory effect was somewhat weaker than that of LY294002 (a known PI3K inhibitor).
Huang (2013)[12]	BGC-823 human gastric cancer cell lines	Treatment with the culture medium for 24 hours	CB 100 μg/mL, 200 μg/mL, 400 μg/mL, 800 μg/mL, 1200 μg/mL	untreated	1. Observation of Morphological Changes 2. MTT Assay 3. Flow Cytometry 4. Hoechst 33342 Staining	1. Cell Morphology - Experimental group: Decreased BGC-823 cell count; increased irregularity in size, rounding, shrinkage, detachment, and fragmentation. 2. MTT Assay - Significant proliferation inhibition at all tested CB concentrations compared to the control group. - Inhibitory rate increased with longer CB exposure time. 3. Flow Cytometry - No significant effect at 100 μg/mL CB. - Significant increase in apoptosis from 200 μg/mL CB onwards (concentration- and time-dependent). - Effect was pronounced at high CB concentrations (400～1200 μg/mL). 4. Hoechst Staining - Control group: Uniform blue nuclear fluorescence. - CB-treated group: Concentration- and time-dependent increase in fluorescence intensity, chromatin condensation, nuclear shrinkage, and apoptotic bodies observed. = Marked reduction in cell number at high CB concentrations and with prolonged treatment.

Table 1. Continued 3

First author	Experimental model	Experimental drug			Assessment indicator	Summary of results
		Administration method	Experimental group	Control group		
Regulation of Hyperplasia						
Dai (2009)[13]	BALB/c mouse oral fibroblasts	Treatment with the culture medium for 72 hours	CB 31.25, 62.5, 125, 250, 500 μg/mL	DMEM medium containing 0.5% DMSO and 10% FCS	1. MTT Assay 2. Chloramine-T Assay 3. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA): Gelatinase (MMP-2, MMP-9) Activity Analysis	1. MTT Assay - Significant growth inhibition even at the lowest concentration (31.25 μg/mL) - Concentration-dependent response thereafter 2. Chloramine-T Assay - Significant collagen synthesis inhibition even at the lowest concentration (31.25 μg/mL) - Concentration-dependent response thereafter 3. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) - MMP-2 and TIMP-1 activity significantly inhibited even at 31.25 μg/mL - No significant effect on MMP-9 activity
Ophthalmic Formulation						
Seo (2009)[7]	Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis Pseudomonas aeruginosa Aspergillus niger Fusarium oxysprum Candida albicans	Culture medium treatment: - Bacteria, Yeast: 1~2 days - Fungi: 7 days	CB pharmacopuncture solution (3 mg/mL, 50~150 μL)	Positive control: Same concentration of Cravit (levofloxacin) treatment	Inhibition zone measurement	Staphylococcus aureus (KCTC 1916) – No inhibitory effect Staphylococcus epidermidis (KCTC 1917) – No inhibitory effect Pseudomonas aeruginosa (KCTC 2004) – No inhibitory effect Aspergillus niger (KCTC 6906) – No inhibitory effect Fusarium oxysporum (KCTC 16322) – No inhibitory effect Candida albicans (KCTC 7965) – No inhibitory effect

ARE: Antioxidant Response Element, Arg-1: Arginase-1, CB: Calculus bovis, CCK-8: Cell Counting Kit-8, DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMSO: Dimethyl Sulfoxide, FCS: Fetal Calf Serum, GSTA1: Glutathione S-Transferase Alpha 1, HO-1: Heme Oxygenase-1, IL-10: Interleukin-10, MMP: Matrix Metalloproteinase, mRNA: Messenger Ribonucleic Acid, NQO1: NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1, p-Akt: Phosphorylated Protein Kinase B (Akt), PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase, p-PI3K: Phosphorylated Phosphoinositide 3-Kinase, RPMI: Roswell Park Memorial Institute, RT-qPCR: Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, TGF-β2: Transforming Growth Factor-beta 2, TIMP-1: Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1.

Table 2. The Characteristics of the Selected In vivo Studies

First author	Experimental model	Experimental drug			Assessment indicator	Summary of results
		Administration method	Experimental group	Control group		
Antioxidant						
Wu (2016)[14]	Sprague-Dawley rats (250～280) g	Once daily oral administration for 5 days (CB or CMC-Na solution) Subcutaneous injection (EE or propylene glycol)	CB (100 mg/kg)+propylene glycol (0.25 mL/100 g) CB (50 mg/kg)+EE (5 mg/kg) CB (100 mg/kg)+EE (5 mg/kg)	negative control: 0.5% CMC-Na solution (1 mL/100 g)+propylene glycol (0.25 mL/100 g) positive control 1: 0.5% CMC-Na solution (1 mL/100 g)+EE (5 mg/kg) positive control 2: LY294002 solution (0.3 mg/kg, intraperitoneal injection, every other day)+EE (5 mg/kg)	1. Biochemical Tests ALT, ALP, GGT, TBIL 2. Western Blot BSEP, MRP2, Akt, p-Akt 3. Immunohistochemistry BSEP, MRP2, CK19	Liver Index (Liver/Body Weight) - EE: Increased - CB: Decreased Biochemical Markers - EE: ALT ↑, ALP ↑, GGT ↑, TBIL ↑ - CB: ALT ↓, ALP ↓, GGT ↓, TBIL ↓ Bile Secretion - EE: Increased - CB: Decreased Histological Changes - Control & CB 100 groups: Normal cellular architecture, distinct hepatocytes and hepatic sinusoids - EE group: Necrosis and degeneration, severe interlobular bile duct epithelial damage, neutrophil infiltration - EE+LY294002 & EE+CB groups: Mild interlobular bile duct damage, reduced neutrophil infiltration, attenuated necrosis and degeneration Western Blot & Immunohistochemistry (Consistent Results) - In Liver: * EE group: BSEP ↓, MRP2 ↓ * CB group: BSEP ↑, MRP2 ↑ - In Kidney: * EE group: MRP4 ↑ * CB group: MRP4 ↓ - Akt Signaling: * EE group: Akt ↑, p-Akt/Akt ratio ↑ * CB group: Akt ↓, p-Akt/Akt ratio ↓
Tai (2006)[15]	CD mouse (20±2) g (n=36)	Once daily oral administration for 3 days	N-Hexane 12.5 mL/kg+CB 12.5 mg/kg N-Hexane 12.5 mL/kg+3 different type of Herbal Medicine include CB 12.5 mg/kg	negative control: saline positive control 1: N-Hexane 12.5 mL/kg	- Organ indices of liver and kidney - Histological examination of liver and kidney tissues - Malondialdehyde (MDA) levels in liver and kidney tissues	n-Hexane group: - MDA ↑, significant pathological damage in liver and kidney CB group: - Kidney index ↑, MDA ↓↓ (lower than control group), attenuated liver and kidney damage

Table 2. Continued 1

First author	Experimental model	Experimental drug			Assessment indicator	Summary of results
		Administration method	Experimental group	Control group		
Tai (2005)[16]	ICR mouse (18~25) g (n=48)	CB: Once daily oral administration for 15 days (0.01 mL/g) TCE: Once daily oral administration for 15 days (0.01 mL/g)	TCE 1706 mg/kg+ bilirubin 100 μmol/L TCE 1706 mg/kg+ CB 200 μmol/L	negative control: peanut oil positive control 1: TCE 3412 mg/kg positive control 2: TCE 1706 mg/kg positive control 3: TCE 853 mg/kg	GSH-Px SOD CAT MDA	Liver tissue - TCE group: GSH-Px ↓, SOD ↓, CAT ↓, MDA ↑ - CB group: GSH-Px ↑, SOD ↑, CAT ↑ (restored levels), MDA ↓ Kidney tissue - TCE group: GSH-Px ↓, SOD ↓, CAT ↓, MDA ↑ - CB group: GSH-Px ↑, SOD ↑, CAT ↑ (restored levels), MDA ↓
Park (2005)[17]	Sprague-Dawley rats (200~250) g (n=30)	Once daily oral administration for 7 days	Fel Ursi, CB, Ung-Whang Tang (100 mg/kg) - 450 mg/kg galactosamine on fifth, sixth day	control: untreated negative control: 450 mg/kg galactosamine on fifth, sixth day	1. Biochemical tests: AST, ALT, ALP, γ-GT 2. Oxidative stress: - Serum/Liver/Mitochondrial MDA - Serum GSH	Liver injury markers - Control group: AST ↑, ALT ↑, ALP ↑, γ-GT ↑, Liver GSH ↓ - CB group: AST ↓, ALT ↓, ALP ↓, γ-GT ↓, Liver GSH ↑ Oxidative stress - Control group: Serum LPO ↑, Mitochondrial LPO ↑ - CB group: Serum LPO ↓, Mitochondrial LPO ↓ (not significant)
Tai (2004)[18]	ICR mouse (18~25) g (n=90)	CB: Once daily oral administration (0.01 mL/g) TCE: Once daily oral administration (0.01 mL/g)	TCE 1706 mg/kg+ CB 200 μmol/L TCE 1706 mg/kg+ CB 100 μmol/L TCE 1706 mg/kg+ CB 20 μmol/L	negative control: peanut oil positive control: TCE 1706 mg/kg	Single Cell Gel Electrophoresis (SCGE) Assay: Length, Ratio, Intensity, DNA%, Olive Moment, Comet Rate	TCE Group: - All 6 parameters significantly increased - Compared to positive control group: All parameters (Length, Ratio, Intensity, DNA%, Olive Moment, Comet Rate) showed improvement in blood, liver, and kidney tissues
Anti-cancer						
Huang (2024)[10]	BALB/c nu mouse 6 weeks	Daily oral administration	CB 45.5 mg/kg/d CB 113.75 mg/kg/d CB 227.5 mg/kg/d	negative control: saline 0.2 mL/d positive control: Sorafenib 20 mg/kg/d	1. Physical parameters: Body weight, Tumor volume 2. Histological examination	1. Physical Parameters - All CB-treated groups showed significant reduction in tumor size and weight compared to control group - No significant effect on body weight 2. Histological Analysis (H&E Staining) - Medium/high-dose CB and sorafenib groups exhibited tumor regression (tumor cell degeneration, decreased nuclear chromatin, nuclear fragmentation)
Dai (2023)[11]	BALB/c nu mouse 4 weeks	Once daily oral administration (14 days)	CB 19.5 mg/kg·d	saline (1% Tween)	1. Tumor weight measurement 2. Histological examination 3. Western blot: PI3K, Akt, p-PI3K, p-Akt, cleaved caspase-3, GAPDH	1. Tumor size ↓ 2. H&E Staining - Control group: Active tumor cell growth, irregular morphology, disorganized arrangement, large and hyperchromatic nuclei, significant nuclear pleomorphism, frequent mitotic figures, scant stromal components. - CB group: Trend toward weakened nuclear staining, nuclear shrinkage or fragmentation, and formation of apoptotic bodies. 3. Western Blot - PI3K, p-PI3K, p-Akt expression ↓ - Cleaved caspase-3 expression ↑

Table 2. Continued 2

First author	Experimental model	Experimental drug			Assessment indicator	Summary of results
		Administration method	Experimental group	Control group		
Regulation of Hyperplasia						
Mizuno (2005)[19]	Wistar rats (340～360) g (n=32)	Once daily oral administration (11 days)	CB: 25/50/100 mg/kg/day	tranilast 50 mg/kg/day	1. Lumen, intima, media areas 2. I/M ratio, stenosis ratio 3. PCNA-positive cell count 4. Labeling index 5. Body weight, food intake, mortality rate	Morphometric parameters - Lumen area: ↑ - Intima area: ↑ - Media area: No significant change - I/M ratio: ↓ - Stenosis ratio: ↓ Cell proliferation markers - PCNA-positive cell count: ↓ (intimal VSMC proliferation) - PCNA labeling index: ↓ (cell proliferation rate) Safety parameters - Body weight/Food intake/Mortality: No significant changes over 10 days
Essential Hypertension						
Wu (2011)[20]	SHR (268±32) g (n=45)	Once daily oral administration (7 days)	CB 0.02 g/kg (kg·d) CB 0.04 g/kg (kg·d) CB 0.08 g/kg (kg·d)	negative control: distilled water positive control: nimodipine 0.01 g/(kg·d)	Blood pressure measurement (Onset time, Duration, Magnitude of reduction) SOD, MDA, NO	Blood pressure changes - Onset time: Nimodipine<0.04<0.08<0.02 - Duration: 0.08>0.04>0.02>Nimodipine - Magnitude of reduction: Nimodipine>0.08>0.04>0.02 - All three doses (0.02, 0.04, 0.08 g/kg) significantly lowered systolic blood pressure in SHR. SOD increase: Nimodipine>0.04>0.02≈0.08 MDA decrease: Nimodipine≈0.02≈0.04≈0.08 NO increase: Nimodipine≈0.02≈0.04≈0.08
Cao (2008)[21]	SHR 16 weeks n=24	Single oral administration	CB 0.02 g/kg CB 0.04 g/kg CB 0.08 g/kg	distilled water	GLU Lactate L/G L/P SOD MDA	GLU: ↑ (not statistically significant) LAC: ↓ L/G: ↓ L/P: ↓ SOD: ↑ MDA: ↓

Table 2. Continued 3

First author	Experimental model	Experimental drug			Assessment indicator	Summary of results
		Administration method	Experimental group	Control group		
Ophthalmic Formulation						
Seo (2009)[7]	New Zealand White rabbits 3～4 months Approxi-mately 3 kg n=9	Test substance applied to the left eye, control substance applied to the right eye. Wash group: eyes rinsed 20～30 seconds after instillation. Non-wash group: no rinsing.	CB pharmaco-puncture solution (3 mg/mL) 0.1 mL into the left eye	control: saline into the left eye	Compared to the control (no pharmacopuncture solution), on days 1, 2, 3, 4, and 7 after administration, the following changes were observed: - Corneal opacity and extent of opaque cornea - Iris reaction - Conjunctival redness - Edema and discharge Findings were scored according to Tables 1, 2, and 3. Evaluation of observations: - The Individual Index of Ocular Irritation (I.I.O.I.), with a total score ranging from 0 to 110 per animal, was calculated. - The Mean Index of Ocular Irritation (M.I.O.I.) was derived by summing the I.I.O.I. values and dividing by the number of animals. - The Index of Acute Ocular Irritation (I.A.O.I.) was defined as the maximum M.I.O.I. value observed during the study period. - Final classification was determined based on Table 4.	On days 1, 2, 3, 4, and 7, the scores for ocular lesions (cornea, iris, conjunctiva) in both the wash and non-wash groups were Grade 0 (non-irritating) compared to the control (right eye).

Table 2. Continued 4

First author	Experimental model	Experimental drug			Assessment indicator	Summary of results
		Administration method	Experimental group	Control group		
Seo (2008)[22]	New Zealand White rabbits 3～4 months Approxi-mately 3 kg n=9	Test substance applied to the left eye, control substance applied to the right eye. Wash group: eyes rinsed 20～30 seconds after instillation. Non-wash group: no rinsing.	CB pharmaco-puncture solution (3 mg/mL) 0.1 mL into the left eye	control: saline into the left eye	Compared to the control (no pharmacopuncture solution), on days 1, 2, 3, 4, and 7 after administration, the following changes were observed: - Corneal opacity and extent of opaque cornea - Iris reaction - Conjunctival redness - Edema and discharge Findings were scored according to Tables 1, 2, and 3. Evaluation of observations: - The Individual Index of Ocular Irritation (I.I.O.I.), with a total score ranging from 0 to 110 per animal, was calculated. - The Mean Index of Ocular Irritation (M.I.O.I.) was derived by summing the I.I.O.I. values and dividing by the number of animals. - The Index of Acute Ocular Irritation (I.A.O.I.) was defined as the maximum M.I.O.I. value observed during the study period. - Final classification was determined based on Table 4.	On days 1, 2, 3, 4, and 7, the scores for ocular lesions (cornea, iris, conjunctiva) in both the wash and non-wash groups were Grade 0 (non-irritating) compared to the control (right eye).

Table 2. Continued 5

First author	Experimental model	Experimental drug			Assessment indicator	Summary of results
		Administration method	Experimental group	Control group		
Inhibitory Effects on the Central Nervous System						
Liu (2010)[23]	Wistar rats (285±10) g (n=20)	Once daily oral administration (7 days)	CB 8.2 mg/d CB 8.2 mg/d+ Zolpidem 1.4 mg/d	negative control: saline positive control: zolpidem 1.4 mg/d	Gly GABA	CB alone group: GABA: ↑ Gly: ↑
Multiple Organ Dysfunction (MOD)						
Cao (2013)[24]	Sprague-Dawley rats (250~300) g (n=18)	Oral administration at 0 and 12 hours	Paraffin–yeast polysaccharide suspension / CB 100 mg/kg	Negative control: Paraffin / saline Positive control: Paraffin–yeast polysaccharide suspension / saline	1. Vital signs: Body temperature, Heart rate, Respiratory rate 2. Biochemical analysis: LDH, ALT, Cr 3. Arterial blood gas analysis: pH, PaO_2, $PaCO_2$, SO_2, Standard bicarbonate, Base excess 4. Spectrophotometry: DAO activity 5. Histological examination: Heart, Liver, Lung, Kidney tissues	Vital signs - Model group: Fever, Tachypnea, Tachycardia - CB group: Significant reduction in fever, respiratory rate, and heart rate Biochemical analysis - Model group: Significant increase in ALT, Cr, LDH - CB group: ALT and Cr restored to control levels; LDH significantly decreased Arterial blood gas analysis - Model group: Acidosis (pH ↓, AB ↓, BE ↓), Hypoxemia (PaO_2 ↓, SO_2 ↓), Increased $PaCO_2$ - CB group: Significant improvement in acidosis and hypoxemia DAO activity: Improved intestinal mucosal damage in CB group H&E: The extent of damage; negative control group > CB group > positive control group

Akt: Protein Kinase B, ALP: Alkaline Phosphatase, ALT: Alanine Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase, BSEP: Bile Salt Export Pump, BUN: Blood Urea Nitrogen, CAT: Catalase, CB: Calculus Bovis, CK19: Cytokeratin 19, CMC-Na: Carboxymethylcellulose Sodium, Cr: Creatinine, DAO: Diamine Oxidase, EE: Ethinylestradiol, GABA: Gamma-Aminobutyric Acid, GAPDH: Glyceraldehyde 3-phosphate Dehydrogenase, GGT: Gamma-Glutamyl Transferase, GLU: Glucose, Gly: Glycine, GSH: Glutathione, GSH-Px: Glutathione Peroxidase, I/M ratio: Intima-Media ratio, LAC: Lactate, L/G: Lactate/Glucose, LPO: Lipid Peroxidation, L/P: Lactate/Pyruvate, MDA: Malondialdehyde, MPO: Myeloperoxidase, MRP2: Multidrug Resistance-associated Protein 2, NO: Nitric Oxide, p-Akt: Phosphorylated Protein Kinase B, PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen, PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase, p-PI3K: Phosphorylated Phosphoinositide 3-Kinase, SHR: Spontaneously Hypertensive Rat, SOD: Superoxide Dismutase, TBIL: Total Bilirubin, TCE: Trichloroethylene, VSMC: Vascular Smooth Muscle Cell.

하였다. 이들 5편의 농도 설정을 분석한 결과, 5개 및 8개의 농도군을 설정한 연구가 각각 1편, 단일 농도를 적용한 연구가 1편이었으며, 나머지 2편은 농도군의 수가 명시되지 않았다. 적용된 우황 추출물의 농도 범위는 6.25 μg/mL에서 1,200 μg/mL로 다양하였다.

4) 실험 연구의 목적 및 결과

(1) 항산화 및 해독

우황의 항산화 및 해독 효능을 다룬 6편의 연구는 주로 외인성 독소나 병리적 자극에 의한 산화 스트레스 환경에서 우황의 조직 보호 기전을 규명하였다. 이들 연구는 주요 평가지표로 항산화 효소인 Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione peroxidase (GSH-Px)의 활성도와 지질과산화 산물(MDA)의 농도 변화를 측정하였으며, DNA 손상, 간·신장 기능 수치를 분석하였다. 특히 Nrf2-ARE 및 PI3K/Akt 등의 신호 전달 경로 분석을 통해, 우황이 유전자 전사 조절 수준에서 산화적 손상을 억제하고 간, 신경, 신장 등 다양한 조직에 대해 세포 보호 효과를 나타냄을 입증하였다.

Tai (2004)[18]는 삼염화에틸렌(Trichloroethylene, TCE)으로 유발된 산화적 스트레스 모델에서 우황의 DNA 보호 효과를 확인하기 위해 꼬리 DNA 길이, 비율, 강도, DNA%, Olive moment, Comet rate 등 6가지 지표를 측정하였다. 그 결과 TCE 투여군은 대조군에 비해 모든 지표가 유의하게 상승하였고, 우황 투여군에서는 TCE 투여군에 비해 모든 지표가 용량 의존적으로 감소하였다. 이는 우황이 TCE에 의한 DNA 손상을 효과적으로 억제할 수 있음을 보여준다.

Tai (2005)[16]는 TCE를 이용하여 간·신장 조직의 지질과산화를 유도한 후, 우황과 그 주요 성분인 빌리루빈의 효능을 비교 평가하였다. TCE 단독 투여군에서는 항산화 효소(SOD, CAT, GSH-Px)의 활성이 억제되고 지질과산화 지표인 MDA 농도가 유의하게 증가하였으나, 우황 및 빌리루빈 투여군은 이러한 병리적 변화를 현저하게 회복시키는 것으로 나타났다. 특히 우황은 간·신장 조직 모두에서 보호 효과를 나타낸 반면, 빌리루빈은 간보다는 신장에서 더욱 뚜렷한 효능을 보였다. 이는 우황이 TCE 독성 환경에서 산화 스트레스를 억제하는 기전을 통해 간·신장 조직을 보호함을 나타낸다.

Park (2005)[17]는 D-galactosamine으로 유발된 급성 간손상 모델에서 우황의 간세포 보호 효과를 평가하였다. 우황 투여군은 혈중 Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST), Alkaline Phosphatase (ALP), Gamma-Glutamyl Transpeptidase (γ-GT)가 유의하게 감소하였으며, 혈중 빌리루빈 농도도 낮게 유지되었다. 조직병리적 평가에서는 간세포의 괴사와 염증이 대조군에 비해 완화되었고, 지질과산화 산물인 MDA의 생성이 억제되었다. 이는 우황이 급성 간 손상의 상황에서 간 효소 수치 정상화 뿐 아니라 조직 보호 효과 또한 있음을 나타낸다.

Tai (2006)[15]는 정헥산(n-hexane)으로 유발된 간·신장 손상 모델에서 우황 및 관련 제제의 보호 효과를 확인하였다. 결과는 Tai (2005)의 연구와 일관성을 보였는데, 우황은 MDA를 유의하게 감소시켰으며 조직학적 손상 또한 완화하는 것으로 나타났다. 이는 우황이 정헥산(n-hexane)에 의한 간·신장 손상 상황에 대해 항산화적 보호 작용을 발휘할 수 있음을 보여준다.

Wu (2016)[14]는 17α-ethynylestradiol (EE)로 유도된 담즙 정체 모델을 통해 우황의 간 보호 기전을 심층적으로 규명하였다. 연구 결과, 우황 투여는 EE에 의해 유발된 병리적 변화를 유의하게 억제하였으며, 특히 간세포 내 담즙 색소 침착을 현저히 완화하였다. 분자적 기전 분석에 따르면, 우황은 간세포의 담세관 막에 위치한 주요 담즙 배설 수송체인 Bile Salt Export Pump (BSEP)와 Multidrug Resistance-associated Protein 2 (MRP2)의 발현을 상향 조절하여 담즙 배설 기능을 회복시켰으며, 동시에 PI3K/Akt 신호 전달 경로를 억제함으로써 염증 반응을 감소시키는 작용 기전을 나타내었다.

Tsubonoya (2021)[9]는 세포실험을 통해 우황이 항산화 및 해독 효과를 나타내는 기전이 항산화 및 해독 효소인 Heme oxygenase-1 (HO-1), Glutathione S-transferase Alpha 1 (GSTA1), NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1 (NQO1) 유전자의 전사를 조절하는 Nrf2-ARE 경로를 활성화하는 것임을 입증하였다. 이러한 효과는 농도 의존적으로 관찰되었으며, 고용량에서도 세포 독성은 나타나지 않았다.

(2) 항암

우황의 항암 효능 및 작용 기전(Mechanism of action)을 주제로 한 연구는 총 3편으로, in vitro 및 in vivo 모델을 통해 우황의 항종양 활성을 검증하였다. 이들 연구는 우황이

암세포의 증식을 억제하고 세포자멸사를 유도하는지, 또한 Wnt/β-catenin 및 PI3K/Akt 신호 전달 경로를 억제하여 종양 성장과 면역 억제 미세환경을 조절하는지를 중점적으로 평가하였다.

Huang (2013)[12]은 인체 위암 세포주(BGC-823)를 이용하여 우황의 직접적인 항암 활성을 평가하였다. 우황 처리는 농도 및 시간 의존적으로 암세포의 생존율을 감소시켰으며, 형태학적으로는 세포 위축, 부착능 소실, 세포 파편 증가와 같은 전형적인 사멸 징후가 관찰되었다. 또한 MTT 분석을 통해 세포 증식 억제 효과가 확인되었으며, Annexin-V/PI 염색, Hoechst 염색 및 DNA laddering 분석을 통해 우황이 암세포의 세포자멸사를 유도함을 명확히 나타내었다.

Huang (2024)[10]은 in vitro 및 in vivo 모델을 통해 우황의 종양 미세환경 조절 기전을 규명하였다. 특히 우황이 Wnt/β-catenin 신호 전달을 억제함으로써, 종양의 성장을 돕는 M2형 종양 연관 대식세포(M2-TAM)로의 분극화를 차단한다는 사실을 밝혔다. 분자적 수준에서 우황은 Wnt5B와 β-catenin의 발현을 감소시켰으며, M2 대식세포의 표지자인 CD206의 발현을 유의하게 억제하였다.

Dai (2023)[11]는 전립선암 모델에서 PI3K/Akt 경로 조절을 통한 우황의 항암 효능을 탐색하였다. 동물 실험 결과, 우황 투여군은 대조군 대비 종양 성장 속도가 현저히 지연되었으며, 조직 내 세포자멸사 증가 및 조직 손상 억제 효과가 확인되었다. 세포 실험에서는 Western blot을 통해 우황이 PI3K, p-PI3K, p-Akt 등 세포 생존 신호 인자의 발현을 감소시키고, 사멸 실행 인자인 Cleaved caspase-3의 발현을 증가시키는 기전을 확인하였다.

(3) 과증식 조절

손상 후 조직 재형성 및 과증식 조절 작용을 다룬 연구는 총 2편으로, 각각 혈관 평활근 세포의 증식 억제와 구강 섬유아세포의 기질 대사 조절을 통해 조직 비후 및 섬유화를 완화하는 기전을 검토하였다.

Mizuno (2005)[19]는 풍선 카테터로 유발된 흰쥐 경동맥 손상 모델을 이용하여 우황의 혈관 보호 효과를 평가하였다. 실험 결과, 우황 경구 투여군은 내막/중막 비율(intima/media ratio)이 유의하게 감소하였으며, 세포 증식 표지자인 Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) 양성 세포의 수가 용량 의존적으로 억제됨을 확인하였다.

Dai (2009)[13]는 마우스 구강 섬유아세포를 이용한 in vitro 연구를 통해 우황의 세포외 및 기질 대사 조절 효능을 분석하였다. 우황은 농도 의존적으로 섬유아세포의 과도한 증식과 콜라겐 합성을 억제하였으며, 동시에 Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2), Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)의 활성 및 Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP-1)의 생성을 감소시켰다. 이는 우황이 궤양 치유 과정에서 섬유모세포의 과활성을 제어하여 비정상적인 결합 조직 축적과 섬유화를 방지할 수 있음을 시사한다.

(4) 본태성 고혈압

본태성 고혈압 관련 연구는 2편으로, 모두 자발성 고혈압 흰쥐(SHR)를 이용하였다. 이들은 우황이 산화 스트레스 지표를 개선하고, 뇌 에너지 대사(포도당, 젖산, 젖산/피루브산 비율 등)를 조절하여 혈압 상승 및 조직 손상을 완화할 수 있는지를 관찰하였다. 두 연구 모두 우황이 해마 조직에서 SOD, MDA 감소와 같은 산화 스트레스 지표를 개선한다는 공통점을 보였다.

Cao (2008)[21]는 미세투석을 통해 우황이 젖산, 젖산/포도당 비율, 젖산/피루브산 비율과 같은 뇌 세포외액의 대사 스트레스 지표를 개선함을 입증하였다.

Wu (2011)[20]는 우황의 혈압 강하 특성을 양성 대조군인 Nimodipine과 비교 분석하였다. 우황을 0.02, 0.04, 0,08 g/kg (kg·d)의 세 농도군으로 나누어 작용 발현 시간, 지속 시간, 강하 폭을 평가한 결과, Nimodipine에 비해 초기 혈압 강하 속도와 강도는 완만하였으나, 유효 효과의 지속 시간은 더 긴 것으로 나타났다.

(5) 점안용 약침액

점안용 제형 연구 점안용 제형의 안전성 및 효능을 다룬 연구는 총 2편으로, 모두 토끼 모델을 이용한 in vivo 실험이었다. 이들 연구는 우황 약침액을 점안제로 적용할 때의 안점막 자극성과 항균 활성을 평가하였다. 실험에 사용된 우황 약침액은 알코올과 증류수 혼합 용매로 유효 성분을 추출하고 여과한 뒤, 이를 동결 건조하여 안정적인 분말 형태로 제조하였다. 이후 해당 분말을 멸균 증류수에 용해하여 무균 조건 하에 점안액을 조제하였다.

Seo (2008)[22]는 토끼를 대상으로 우황 약침액의 안점막 자극 여부를 평가하였는데, 좌안에 우황약침액, 우안에 증류수를 투여하고 7일간 각막, 홍채, 결막의 변화를 관찰하였다. 어떠한 자극이나 병리적 변화도 나타나지 않았다. 그 결과 어떠한 자극이나 병리적 변화도 나타나지 않아 점안제로

서의 안전성이 확보됨을 확인하였다.

후속 연구인 Seo (2009)[7]에서는 안점막 자극 실험을 반복 수행하여 안전성을 재확인하였으나, 각막염을 유발하는 주요 세균 및 진균에 대한 항균 효과는 관찰되지 않았다. 이는 우황 약침액의 안전성은 우수하나, 단독 항균 점안제로 활용하기에는 치료 효과가 제한적임을 시사한다.

(6) 중추신경 억제 작용

Liu (2010)[23]은 우황의 중추신경 억제 효과를 평가하기 위해 흰쥐의 선조체에서 미세투석법으로 억제성 신경전달물질(GABA, Glycine)을 측정하였다. 그 결과, 우황 단독 투여군에서 GABA와 Glycine 농도가 모두 유의하게 증가하였다.

(7) 다발성 장기 부전

Cao (2013)[24]는 파라핀으로 유발된 다발성 장기 부전(MODS) 랫드 모델에서 천연 우황의 다장기 보호 효과를 평가하였다. 연구 결과, 우황 투여는 간, 폐, 신장, 장 등의 주요 장기 조직손상 및 염증 지표 수치인 ALT, AST, Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatinine (Cr), D-amino acid oxidase (DAO), Myeloperoxidase (MPO)를 유의하게 감소시켰다. 또한 혈청 및 조직 내 산화 스트레스 평가에서도 MDA 농도는 낮아지고 항산화 효소(SOD, GSH-Px) 활성은 증가하여 전신적인 산화적 손상이 완화됨을 확인하였다. 이러한 생화학적 개선은 조직 병리적 검사에서 간, 폐, 신장, 소장의 괴사 및 염증 세포 침윤이 현저히 억제된 결과와 일치하였다.

IV. 고찰

우황의 미(味)는 고(苦)하고, 성(性)은 량(凉), 소독(小毒)하며 심(心), 간(肝)으로 귀경(歸經)한다[2]. 『東醫寶鑑』에서는 "性平[一云涼], 味苦[一云甘], 有小毒[一云無毒]. 安魂定魄, 除邪逐鬼. 主狂癲驚悸, 及中惡, 療小兒百病.", 『景岳全書』에서는 "味苦辛, 性凉, 氣平, 有小毒. 入心·肺·肝經. 能清心退熱, 化痰凉驚, 通關竅, 開結滯. 治小兒驚癇·客忤, 熱痰口噤, 大人癲狂痰壅, 中風發痙. 辟邪魅中惡, 天行疫疾, 安魂定魄."이라 하여, 여러 문헌에서 우황을 대표적인 청열해독(清熱解毒)·개규화담(開竅化痰)·안신식풍(安神息風)하는 약물로 인식하여 열로 인한 의식 혼미, 경련(痙攣), 중풍(中風), 광증(狂症) 등에 활용하였음을 알 수 있다[25,26].

대한민국 식품의약품안전처에서는 우황을 소(Bos taurus Linné var. domesticus Gmelin)의 담낭 중에 생긴 결석으로 정의하고 있으며, 건조한 것은 정량할 때 결합형빌리루빈 20% 이상을 함유한다고 정의하고 있다[27]. 약 2,000마리의 소 중 단 1마리만 우황을 생산하는 것으로 알려져 있으며, 『東醫寶鑑』에서는 "牛有黃者, 皮毛光澤, 眼如血色, 時復鳴吼, 又好照水. 人以盆水承之, 伺其吐出, 乃喝迫, 卽墮落水中, 一箇如雞子黃大, 重疊可揭析, 輕虛而芬香者佳." 이라 하여 우황을 생산하는 소의 감별법을 제시하고 있다[25]. 그러나 이러한 방법을 실제로 적용하는 데는 한계가 있어 인공우황(BCA), 체외배양우황(CCB, Cultured Calculus Bovis), 대체우황(BCS,) 등의 개발이 이루어졌으며[28], 이들의 화학적 구성 성분 및 약리적 효과가 천연 우황과 유사한지에 대한 비교 연구가 활발히 진행되고 있다[5].

최근 사향과 웅담을 약침 형태로 조제하여 파킨슨병 동물모델에 적용한 연구에서, 두 약물이 운동기능 및 신경세포 보호에 유의한 효과를 보였다고 보고하였다[29]. 이러한 결과는 전통적으로 중추신경계 질환의 치료에 사용되어 온 동물성 약재가, 약침 형태로도 신경계 질환의 병태생리에 직접 작용할 수 있음을 시사한다. 우황 또한 동물체에서 형성된 결정형 약물로, 약침 제제로의 조제하여 임상 적용을 시도하고 있으며, 사향, 웅담과 더불어 약침 제제로서의 활용 가능성을 모색하고 있다. 우황은 우황청심원(牛黃淸心元) 등의 주요 구성 약재로서 뇌졸중 환자의 의식 저하 및 간질 등 중추신경계 질환에 광범위하게 사용되어 왔으며[30], 최근 동물성 약재를 약침액으로 조제하여 파킨슨병과 같은 신경계 질환 치료에 응용하고 있다는 점[29]을 고려할 때, 우황 역시 신경계 질환을 대상으로 한 약침 제제로서의 잠재적 활용성이 충분할 것으로 생각된다. 이에 본 연구에서는 우황의 약리학적 작용 기전 및 효능을 규명하기 위해 수행된 국내·외 동물 및 세포실험 연구 총 17편을 선정하여 분석을 시행하였다.

최종적으로 선정된 17편의 문헌은 동물 실험(in vivo), 세포 실험(in vitro) 또는 이를 병행한 연구로 구성되어, 우황의 약리작용을 폭넓게 탐색하고 있다. 동물 실험 연구(14편)가 주를 이루었으며, 마우스 계열(7편)과 랫드 계열(5편)이 주요 실험 모델로 사용되었다. 이 중 간 손상, 종양, 고혈압 관련 모델이 집중적으로 활용되었으며, 특히 선천적 병리모델을 사용한 연구(2편)와 화학 물질로 질병을 유도한 모델

(4편)이 특징적이었다. 이러한 모델의 다양성은 우황의 효과가 특정 질환에 국한되지 않고 여러 병리적 상태에 적용될 수 있음을 시사한다.

우황의 약리 효과 중 가장 많은 연구를 통해 검증된 것은 항산화 및 해독 작용이었다. 6편의 연구에서 우황은 TCE, D-galactosamine, 정혁산 등 다양한 독성 물질에 의해 유발된 MDA 수준 증가와 SOD, CAT, GSH-Px와 같은 항산화 효소 활성 저하를 회복시키는 일관된 조직 보호 효과를 나타내었다. 이러한 결과로 미루어 우황은 단순히 독성 물질을 중화하는 것이 아닌 세포 내 방어 시스템을 향상시키는 것으로 보인다. 이러한 결과는 우황을 주요 구성 약재로 하는 안궁우황환(安宮牛黃丸)이나 우황청심원(牛黃淸心元) 등의 복합 처방이 뇌허혈 및 산화적 손상 모델에서 보여준 조직 보호 효과와 부합한다. Tsoi 등[31]은 안궁우황환(安宮牛黃丸)이 항산화 작용을 통해 허혈성 뇌졸중 마우스 모델에 대해 신경 보호 효과를 나타내었음을 보고하였으며, Zhou 등[32]은 허혈성 뇌졸중 환자에게 안궁우황환(安宮牛黃丸)을 투여했을 때 뇌경색 부위 감소 및 신경기능 개선에 유의미한 효과가 있다고 보고하였다. 그러나 기존 연구들은 여러 약재가 혼합된 복합 처방의 특성상 이러한 항산화 효과가 특정 약재의 단독 효능인지, 혹은 약재 간의 시너지 효과인지 명확히 규명하는 데 한계가 있었다. 이에 비해 본 고찰에서 분석된 연구들은 우황 단일 제제가 Nrf2-ARE 경로 활성화 등을 통해 독자적으로 강력한 항산화 및 해독 기전을 발휘함을 입증하였다. 이는 임상에서 널리 쓰이는 우황 함유 처방의 치료 효능이 우황의 주도적인 세포 내 방어 기전 조절 능력에 크게 기인함을 분자생물학적 근거를 통해 재확인했다는 점에서 의의가 있다.

3편의 연구에서는 세포 증식 억제와 세포자멸사 유도 기전을 중심으로 한 우황의 항암 효과가 확인되었다. In vitro 및 in vivo 연구는 우황이 종양 성장에 관여하는 핵심 신호 전달 경로를 제어함을 보여준다. 이는 우황이 종양 미세환경을 조절하여 항종양 효과를 증진할 잠재력을 가짐을 시사한다. 이러한 기전은 우황을 함유한 대표적 항암 처방인 서황환(西黃丸)이 Anlotinib과 병용 투여되었을 때 폐암 마우스 모델의 종양 성장을 효과적으로 억제한다는 선행 연구[33] 결과와 부합한다. 기존 연구들은 서황환(西黃丸)의 항암 효능을 구성 약재 간의 시너지 효과로 해석함에 따라 우황의 개별적인 기여도를 특정하기 어려웠다. 그러나 본 연구는 우황 단일 제제가 독자적으로 암세포 증식 신호를 차단하고 종양 미세환경 재구성을 주도하는 핵심 인자임을 분자생물학적 수준에서 입증하였다는 점에서 중요한 의의를 가진다.

3편의 연구에서는 우황이 SOD, MDA와 같은 산화 스트레스 지표 및 뇌 세포외액의 대사 스트레스 지표를 완화하고, 혈압 상승을 억제하며, 중추신경 억제 기전을 가짐을 확인하였다. 특히 Wu (2011)[20]는 우황의 혈압 강하 효과가 Nimodipine 대비 지속성이 더 길다는 차별점을 발견하여, 만성 고혈압 관리에 대한 우황의 임상적 의의를 제시하였다. 이는 뇌졸중 및 고혈압에 활용되는 우황청심원(牛黃淸心元)의 혈역학적 안정 효과와도 일치하는 결과이다[34]. 선행된 임상 연구들이 우황청심원(牛黃淸心元)의 뇌혈류 개선 및 혈압 강하 효과를 복합적인 약물 상호작용의 결과로 해석한 반면, 본 고찰의 결과는 우황 자체가 독립적으로 뇌 대사 개선 및 혈압 조절에 기여하는 주요 약리 활성 물질임을 시사한다. 본태성 고혈압은 환자의 전 생애에 걸쳐 지속적인 관리가 요구되는 만성 질환이며, 이에 따른 장기적인 약물 복용은 환자의 순응도 및 잠재적인 장기 부작용 문제를 야기할 수 있다[35]. 이러한 임상적 배경을 고려할 때, 본 연구에서 확인된 우황의 지속적인 혈압 강하 효과는 기존 합성 혈압강하제와 작용 기전 및 효과의 질적 측면에서 상호보완적인 효용을 가질 가능성을 시사한다. 이는 표준 치료와 병용 시 장기 약물 복용량을 줄여 부작용을 최소화하거나, 기존 약물에 반응하지 않는 환자에게 새로운 치료 옵션을 제공할 수 있음을 의미한다. 따라서 우황과 기존 혈압강하제와의 병용 투여 시 시너지 효과 및 안전성을 평가하는 후속 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

3편의 연구에서는 우황의 다발성 장기 부전(MODS)에 대한 전신 염증 및 장기 보호 효과, 그리고 손상된 조직에 대한 병리적 과증식 조절 효과를 확인하였다.

2편의 연구에서는 우황의 점안용 제제의 안정성을 확인하였다. 우황 약침액의 안점막 자극 안전성은 토끼 모델에서 확보되었으나, 항균 활성은 관찰되지 않았다. 이에 우황 약침액의 항균 작용 이외의 항염증, 항산화, 조직 보호 효과에 대한 연구가 추가적으로 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 우황의 임상적 활용 범위를 확장하고 구체적인 연구 질문을 도출하는 데 있어 다음과 같은 시사점을 제공한다. 첫째, 적응증의 확장 및 기전 기반의 임상 연구의 필요성이다. 기존의 우황 연구는 주로 급성기 뇌졸중이나 경련 완

화 등 전통적 효능 검증에 머물러 있었다. 그러나 본 연구를 통해 확인된 우황의 강력한 항산화, 항염증 및 재생 기전은, 우황이 단순한 증상 완화를 넘어 알츠하이머병, 파킨슨병과 같은 만성 신경퇴행성 질환의 병태 생리를 근본적으로 제어할 가능성을 시사한다. 따라서 향후 급성기 모델을 넘어, 만성적인 신경 염증을 특징으로 하는 퇴행성 뇌질환 모델에서 우황의 장기적 신경 보호 효과를 규명하는 방향으로 확장된 연구가 필요할 것으로 보인다. 둘째, 천연 우황과 대체 우황 간의 생물학적 동등성 평가 기준의 재정립이다. 본 연구에서 분석된 17편의 논문은 모두 천연 우황을 사용하여 명확한 약리 기전을 규명하였다. 현재 희소성 문제로 인해 인공 우황이나 체외 배양 우황이 널리 사용되고 있으나, 이들의 효능 평가는 주로 빌리루빈 등 특정 지표 성분의 함량 비교에 국한되어 있다. 본 연구에서 규명된 핵심 신호 전달 경로는 향후 대체 우황 제제들이 천연 우황과 동일한 분자적 기전을 통해 약효를 발휘하는지를 검증하는 새로운 생물학적 마커로 활용될 수 있다. 즉, 단순 성분 함량을 넘어 기전적 동등성을 입증하는 연구가 수행되어야 할 것이다. 셋째, 약물 전달 시스템 최적화를 통한 제형 개발이다. 본 고찰에 포함된 점안제 연구 및 약침 관련 논의는 우황의 투여 경로 다변화 가능성을 보여주었다. 우황의 주성분인 담즙산 등은 뇌혈관 장벽 투과성이 비교적 양호한 것으로 알려져 있으나, 경구 투여 시 소화관 내 대사로 인한 생체 이용률 저하가 우려된다. 따라서 본 연구에서 확인된 신경 보호 효능을 극대화하기 위해, 약물의 뇌 도달률을 높일 수 있는 특화된 제형 및 투여 기술에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 우황 본래의 약리 효능과 기전을 명확히 규명하기 위해 천연 우황 단일 제제를 사용한 실험 연구만을 대상으로 고찰을 진행함으로써 몇 가지 제한점을 내포한다. 첫째, 본 고찰은 동물 및 세포 모델 중심의 실험 연구만을 분석하였으므로, 사람의 복잡하고 역동적인 생리적 조건 및 병태 생리학적 상황을 완벽하게 반영하는 데는 한계가 있다. 이는 실험실적 결과의 임상 적용성을 해석하는 데 신중을 기해야 함을 의미한다. 둘째, 본 연구는 우황의 단일 약리 효과에 초점을 맞추어 단일 약재로서의 효능과 기전을 명확히 규명하는 데는 기여하였으나, 실제 임상 현장에서 우황이 주로 활용되는 복합 처방 형태에서의 약물 상호작용이나 병용 효과에 대해서는 다루지 못하였다. 따라서 임상에서의 실제 효능을 포괄적으로 이해하기 위해서는 복합 처방 연구가 추가적으로 필요하다. 셋째, 연구 주제를 천연 우황에 국한하여 분석한 것은 우황의 본래 생리적 특성을 기반으로 한 약리작용을 명확히 규명하기 위함이었으나, 이는 현실적인 제약을 가진다. 현재 천연 우황은 인공 우황이나 체외 배양 우황에 비해 확보가 어렵고 희소성이 높아 상용성이 제한적이다. 따라서 실질적인 임상 활용도를 높이기 위해서는 향후 인공 우황, 체외 배양 우황 등 유형 간의 약리 효과 및 안전성을 비교하는 연구에 대한 고찰이 필요할 것으로 보인다. 넷째, Tai 등에 의한 2편의 연구는 투여 농도를 μmol/L 단위로 기술하였는데, 복합 성분인 우황의 특성상 몰 농도 환산의 기준이 되는 성분이 명시되지 않은 점은 해석에 있어 다소 제한점으로 작용하였다. 향후 연구에서 이러한 기준 성분이 명확히 제시된다면 연구 간의 결과 비교가 용이해지고 재현성을 높이는 데 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

V. 결론

천연 우황의 약리학적 효능과 그 작용 기전을 규명하기 위하여, 우황에 관한 실험연구에 대해 주제범위 문헌고찰을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 도출하였다.

1. 우황은 간손상 모델에서 SOD, CAT, GSH-Px 활성을 회복시키고 MDA 생성을 억제함으로써 항산화 방어 체계를 강화하였으며, PI3K/Akt 및 Nrf2-ARE 경로를 통한 해독 유전자 발현 조절이 확인되었다.

2. 우황은 Wnt/β-catenin 경로 조절을 통해 종양 미세환경 내 M2형 대식세포의 극화를 억제하였고, MAPK 및 STAT3 신호 축의 조절을 통해 암세포의 증식 억제 및 사멸을 유도하는 효과를 나타냈다.

3. 우황은 혈관 평활근 세포 및 섬유아세포의 과도한 증식을 억제함으로써, 손상 조직의 회복 과정에서 병리적 과형성과 섬유화를 방지하는 효과를 나타냈다.

4. 우황은 뇌 에너지 대사를 개선하여 본태성 고혈압에 의한 조직 손상을 완화하고 중추신경계를 안정화시켰다. 또한, 다발성 장기 부전(MODS) 모델에서는 전신적인 염증과 산화 스트레스를 억제하여 다기관의 손상 확산을 방지하고 기능 회복을 촉진하였다.

5. 우황 약침액을 이용한 점안용 제형 연구에서 안점막 자극이나 독성이 관찰되지 않아, 국소 투여를 위한 기초 안전성이 확보됨을 확인하였다.

REFERENCES

1. Mallah K, Couch C, Borucki DM, Toutonji A, Alshareef M, Tomlinson S. Anti-inflammatory and Neuroprotective Agents in Clinical Trials for CNS Disease and Injury: Where Do We Go From Here? Front Immunol. 2020;11:2021.
2. National Oriental Medical College Herbal Medicine Textbook Compilation Committee. Herbal medicine. Seoul: Yeonglimsa. 2011:250-251.
3. Oh YT, Oh HM, Kim SW, Kim WY, Son CG, Cho JH. A survey on ancient literature records on Woohwangchungsimwon and its potential clinical application. J Haehwa Med. 2017;26(1):1-10.
4. Guo Y, Yan S, Xu L, Zhu G, Yu X, Tong X. Use of Angong Niuhuang in treating central nervous system diseases and related research. Evid Based Complement Alternat Med. 2014;2014:346918.
5. Yu ZJ, Xu Y, Peng W, Liu YJ, Zhang JM, Li JS, Sun T, Wang P. Calculus bovis: A review of the traditional usages, origin, chemistry, pharmacological activities and toxicology. J Ethnopharmacol. 2020;254:112649.
6. Liu YG, Tan P, Liu SS, Shi H, Feng X, Ma Q. A new method for identification of natural, artificial and in vitro cultured Calculus bovis using high-performance liquid chromatography–mass spectrometry. Pharmacogn Mag. 2015; 11(42):304-310.
7. Seo HS. The experimental study of safety and efficacy in using Bovis Calculus pharmacopuncture solution as eye drop. J Pharmacopunct. 2009;12(3):61-72.
8. Cho HC, Lee SH, Shin JY, Kim KS, Cho NG, Kwon KR, Lim TJ. The effect of Fel Ursi and Bovis Calculus pharmacopuncture on preadipocyte proliferation and lipolysis of adipocyte and localized fat accumulation. Korean J Acupunct Moxibustion Soc. 2007;24(4):125-142.
9. Tsubonoya T, Inoue E, Sudo K, Shimizu Y. Induction of Antioxidant and Detoxifying Enzymes via the Nrf2-ARE Pathway by Oriental Bezoar. bioRxiv. Preprint posted online January 25, 2021.
10. Huang Z, Meng FY, Lu LZ, Guo QQ, Lv CJ, Tan NH, Deng Z, Chen JY, Zhang ZS, Zou B, Long HP, Zhou Q, Tian S, Mei S, Tian XF. Calculus bovis inhibits M2 tumor-associated macrophage polarization via Wnt/β-catenin pathway modulation to suppress liver cancer. World J Gastroenterol. 2024;30(29):3511-33.
11. Dai XJ, Long Y, Zou B, Wu LT, Qiu JF, Wu YR, Deng Z, Wang YL, Zhou Q, Tian XF. Network Pharmacology and Experimental Study of Calculus Bovis in the Treatment of Prostate Cancer. Mod Tradit Chin Med Mater Medica-World Sci Technol. 2023;25(11):3571-84.
12. Huang F. Study the growth inhibition and apoptosis of gastric cancer cells BGC-823 treated with calculus bovis [master's thesis]. Central South University; 2013.
13. Dai JP, Chen J, Han BX, Bei YF, Zhou XK. Regulation of calculus bovis on the function of mice oral fibroblasts. Chin J Biotech. 2009;25(3):448-451.
14. Wu T, Zhang Q, Li J, Chen H, Wu J, Song H. Up-regulation of BSEP and MRP2 by Calculus Bovis administration in 17α-ethynylestradiol-induced cholestasis: Involvement of PI3K/Akt signaling pathway. J Ethnopharmacol. 2016; 190:22-32.
15. Tai CS, Wang ZY, Jia G, Wang TC, Wang X, Ma WJ, Shen HQ. Study on the protective effect of bezoar and its Chinese herbal preparation on the lipid peroxidation induced by n-hexane in livers and kidneys of mice. China Occup Med. 2006;33(6):417-9.
16. Tai CS, Zhao P, Li Y, Yang Q, Shen HQ. The antagonism of cow-bezoar and bilirubin on the lipid peroxidation of mice induced by trichloroethylene. China Occup Med. 2005; 32(2):43-4.
17. Park TH, Seong NS, Lee YJ. Effects of Fel Ursi, Bezoar Bovis and Ung-Whang Tang on the Galactosamine-induced Acute Hepatitis in Rats. Kor J Herbology. 2005;20(2): 127-136.
18. Tai CS, Li Y, Yang Q, Shen HQ. The effect of cow-bezoar on DNA damage of ICR mice due to TCE. Mod Prev Med. 2004;31(4):483-6.
19. Mizuno M, Chung HJ, Maruyama I, Tani T. Inhibitory effects of bezoar bovis on intimal formation and vascular smooth muscle cell proliferation in rat. Am J Chin Med. 2005;33(3):439-47.
20. Wu Y, Cao HB, Gao XM, Zhang BL. Effect of natural ox gallstone on intensity of depressurization of SHR and the content of SOD MDA and NO in brain. J Liaoning Univ Tradit Chin Med. 2011;13(5):48-51.
21. Cao HB, Wu Y, Gao XM, Zhang BL, Hu LM. The influence of natural ox gallstone on energy metabolism in extracellular fluid and activity of SOD and content of MDA in hippocampus in SHR. Li Shi Zhen Med Mater Med Res. 2008;19(2):345-347.
22. Seo HS. Eye Irritation Test of Bovis Calculus Pharmacopuncture Solutions for Eye Drop. J Pharmacopunct. 2008;11(2):81-5.
23. Liu P, He XR, Guo M. Single and combining effects of Calculus Bovis and zolpidem on inhibitive neurotransmitter of rat striatum corpora. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2010;35(7):904-907.
24. Cao J, Zhou KK, Jiang MS, Liu YL, Qu YL, Wang XH. The protective effects of natural calculus bovis on multiple organ dysfunction syndrome in rats. Prog Mod Biomed. 2013;13(16):3041-44.
25. Heo J. Donguibogam. Hadong:Donguibogam Publishing Co. 2005.
26. Zhang J. Jingyue Quanshu. Seoul:Hanmi Medical Publishing. 2011.
27. Ministry of Food and Drug Safety. The Korean Herbal Pharmacopoeia (regulations outside the official Pharmacopoeia). Cheongju: MFDS; 2024 [cited 2025 Nov 24].

Available from: https://www.law.go.kr/LSW/admRulInfoP.do?admRulSeq=2100000251420&chrClsCd=010201
28. Zhong XM, Ren XC, Lou YL, Chen MJ, Li GZ, Gong XY, Huang Z. Effects of in-vitro cultured calculus bovis on learning and memory impairments of hyperlipemia vascular dementia rats. J Ethnopharmacol. 2016;192:390-397.
29. Kim ST, Xu W, Seo JE, Nosrati F, Shim YR, Kim HY, Kim BK. Effects of Musk Pharmacopuncture and Cheonung Pharmacopuncture in a Mouse Model of Parkinson's Disease. Korean J Acupunct. 2025;42(2):88-95.
30. Zhang LM, Zhang Z, Liu LL, He J, Wang YQ, Zhao FY, Wang XD. Effectiveness and safety of Angong Niuhuang Pill (Angong Niuhuang Wan) for stroke: a systematic review and meta-analysis. J Tradit Chin Med. 2023;43(4):650-659.
31. Tsoi B, Chen X, Gao C, Wang S, Yuen SC, Yang D, Shen J. Neuroprotective effects and hepatorenal toxicity of Angong Niuhuang Wan against ischemia-reperfusion brain injury in rats. Front Pharmacol. 2019;10:593.
32. Zhou Y, Xia W, Ni Z, Sang H, Liu K, Li L, Lin C, Ruan J, Zheng Y, Gu X, Zhang Z, Li X, Zhang Y, Shi H, Chen B, Zheng G, Jiang L, Yin C. Efficacy and safety of Angong Niuhuang Pill in patients with acute ischemic stroke: A pilot randomized clinical trial. J Ethnopharmacol. 2025;353(Pt A):120231.
33. Cao B, Wang S, Li R, Wang Z, Li T, Zhang Y, Dong B, Li Y, Lin M, Li X, Xiao X, Li C, Li G. Xihuang Pill enhances anticancer effect of anlotinib by regulating gut microbiota composition and tumor angiogenesis pathway. Biomed Pharmacother. 2022;151:113081.
34. Cho GS, Chung SH, Shin GC, Lee WC. The effects of Woohwangcheongsim-won on reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. J Korean Oriental Med. 2001;22(1):78-89.
35. Hamrahian SM, Maarouf OH, Fülöp T. A Critical Review of Medication Adherence in Hypertension: Barriers and Facilitators Clinicians Should Consider. Patient Prefer Adherence. 2022;16:2749-2757.

Appendix 1.

MEDLINE via Pubmed

#1 "Niuhuang" [Supplementary Concept] OR "Niuhuang"[tiab] OR "Bovis Calculus"[tiab:~0] OR "Cow bezoar"[tiab] OR "Ox bezoar"[tiab:~0] OR "Bovis bezoar"[tiab:~0] OR "Oriental bezoar"[tiab] OR "Bovine Gallstone*"[tiab]

#2 Angong*[tiab] OR "Niuhuang qingxin"[tiab] OR "Niuhuangqingxin"[tiab] OR "Niuhuang shangqing"[tiab] OR "Niuhuangshangqing"[tiab]

#3 #1 NOT #2

Cochrane CENTRAL

#1 Niuhuang:ti,ab OR (Bovis NEAR/1 Calculus):ti,ab OR ((Cow OR Ox OR Bovis OR Oriental) AND Bezoar):ti,ab OR (Bovine NEXT Gallstone*):ti,ab

#2 Angong*:ti,ab OR (Niuhuang AND (qingxin OR shangqing)):ti,ab

#3 #1 NOT #2

Embase

#1 'niuhuang':ti,ab OR (bovis NEAR/1 calculus):ti,ab OR ((Cow OR Ox OR Bovis OR Oriental) NEAR/1 Bezoar):ti,ab OR 'bovine gallstone*':ti,ab

#2 Angong*:ti,ab OR "Niuhuang qingxin":ti,ab OR "Niuhuangqingxin":ti,ab OR "Niuhuang shangqing":ti,ab OR "Niuhuangshangqing":ti,ab

#3 #1 NOT #2

CNKI

TKA=('Bovis Calculus'+'Calculus Bovis'+'Niuhuang'+'Cow bezoar'+Ox bezoar'+'bovis bezoar'+'bezoar bovis'+'Oriental bezoar'+'Ox gallstone*'+'Bovine gallstone*'+'Xihuang'+'牛黄'+'犀黄'+'西黄'+'丑宝'+'各一旺'+'天然牛黄')-('Angong*'+'安宫牛黄'+'AngongNiuhuang'+'Xihuang pill'+'Xihuang capsule'+'犀黄丸'+'西黄胶囊'+'西黄丸'+'牛黄清心'+'牛黄上清'+'Niuhuang shangqing')

CINII

(Niuhuang OR 'Bovis Calculus' OR 'cow bezoar' OR 'Oriental bezoar' OR 'Bovis bezoar' OR 'Bovine gallstone' OR 牛黄) NOT ('AnGong Niuhuang' OR 'Niuhuang Qingxin' OR 牛黄清心 OR 'Niuhuang Shangqing' OR 牛黄上清)

KCI

(AB:(우황|牛黄|(Bovis Calculus)|(ox bezoar)|(bovis bezoar)) OR TI: (우황|牛黄|(Bovis Calculus)|(ox bezoar)|(bovis bezoar))) NOT (AB:(NiuhuangQingxin|우황청심*|牛黄清心*) OR TI:(NiuhuangQingxin|우황청심*|牛黄清心*))

RISS

(우황|牛黄|niuhuang|(Bovis Calculus)|(oriental|ox|cow|cattle|bovis bezoar))

!((Angong|Qingxin|Shangqing niuhuang)|Angongniuhuang|NiuhuangQingxin|NiuhuangShangqing|우황청심*|牛黃淸心*)

OASIS

우황|Bovis Calculus|bezoar|niuhuang|牛黃