

파킨슨병 *in vivo* 모델에서 한약재 및 기능성 식품의 항산화 효과에 대한 고찰

이기향¹, 전상우¹, 정민정², 김홍준³, 장인수¹

¹우석대학교 한의과대학 한방내과학교실, ²우석대학교 한의과대학 소아과학교실, ³우석대학교 한의과대학 방제학교실

Review of the Antioxidant Effect of Herbal Material in *In Vivo* Parkinson's Disease Models

Gi-hyang Lee¹, Sang-woo Jeon¹, Min-jeong Jeong², Hong-jun Kim³, In-soo Jang¹

¹Dept of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

²Dept of Pediatrics, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

³Dept of Prescription, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

ABSTRACT

Objective: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. Antioxidant stress and inflammatory reactions are important causes of neurodegenerative diseases and are major causes of PD. Many animal experiments have been aimed at treating PD using the antioxidant effects of various traditional medicines and dietary supplements. This review reports the research investigating the antioxidant effects of herbs in *in vivo* PD models.

Methods: The study consisted of a database search for articles related to PD and herbal treatments using the OASIS, NDSL, KTKP, Korean KISS, PubMed, Science Direct, CNKI, Wanfang, and J-STAGE databases. The search period was limited from the start of the search engine application to November 14, 2019. Studies were selected to confirm the antioxidant effects of herbal medicines in an *in vivo* PD model.

Results: Eighty-two studies were summarized for plant species, extracts (or compounds), animal models, neurotoxins, and functional results. The most frequently used herbal materials were *Bacopa monnieri*, *Camellia sinensis*, *Centella asiatica*, and *Withania somnifera*. MPTP and 6-OHDA were the most commonly used neurotoxins for inducing PD. Most studies confirmed an increased expression and activation of antioxidant enzymes and a decrease in oxidative stress. Herbal materials showed their antioxidant effects regardless of the order of treatment and confirmed their possible use as treatments for the prevention and treatment of neurodegeneration.

Conclusion: Many herbal medicines have antioxidant effects and are likely to be effective in delaying neurodegenerative damage by inhibiting or reducing oxidative stress by expression of antioxidant enzymes.

Key words: Parkinson's disease, antioxidant effect, neurodegenerative disease, Chinese herbal drugs, medicinal plants, herb

1. 서론

- 투고일: 2020.10.17, 심사일: 2020.12.21, 게재확정일: 2020.12.21
- 교신저자: 장인수, 전주시 완산구 어은로 46
우석대부속한방병원
TEL: 063-220-8608 FAX: 063-220-8616
E-mail: mackayj@naver.com
- 이 중개재를 방지하기 위한 출처 기재법: 이 논문은 2020년도
우석대학교 대학원 한의학 석사학위 논문임.

파킨슨병(Parkinson's disease, PD)은 알츠하이머 병에 이어 두 번째로 흔한 신경계 퇴행성 질환으로서 진전(tremor), 경직(rigidity), 서동(bradykinesia), 자세불안정(postural instability), 보행장애(gait

disturbance) 등을 주 증상으로 한다. 운동 증상뿐만 아니라 자율신경계, 감각, 수면, 인지기능 그리고 정신행동학적 이상을 포함하는 비운동성 증상이 동반될 수 있는 질환이다¹.

파킨슨병의 주요 병리 기전인 뇌 조직의 퇴행성 변성은 산화적 스트레스와 염증에 의해 이루어진다고 알려져 있다. 또한 파킨슨병을 치료하는데 주로 사용되는 약물인 레보도파(levodopa)는 장기 투여 시 도파민 신경세포에 산화적 손상을 유발할 수 있다고 보고되고 있다. 따라서 항산화 및 항염증 물질의 병용 투여가 신경퇴행성 손상을 예방 또는 지연 시킬 수 있는 방법의 하나로 제시되고 있다².

현재 행해지는 파킨슨병 치료의 한계로 인하여 보완 의학에 대한 관심도 증가하고 있으며³, 침⁴이나 한약⁵ 등을 이용한 한의 치료의 효과도 지속적으로 보고되고 있다. 억간산(抑肝散)⁶, 소합향원(蘇合香元)⁷ 등 복합처방의 신경 보호 작용에 대한 연구도 수행되고 있으며, 단일 약재나 기능성 식품(dietary supplements)를 활용한 파킨슨병 동물모델에서 치료 효과 및 신경보호 작용을 확인하는 연구도 다양하게 보고되고 있다⁸⁻¹⁰. 이에 한약재와 차(녹차, 홍차), 커피, 과일, 허브류 등을 포함하는 기능성 식품을 대상으로 국내외의 연구 결과를 정리할 필요성이 있다고 사료된다.

이에 본 연구에서는 국내 및 국외 database를 토대로 실험 연구를 분석하여, 파킨슨병 *in vivo* 모델에서 항산화 작용을 통한 치료 효과가 알려진 연구 결과를 정리하여 다음과 같이 보고하고자 한다.

II. 문헌 검색

1. 논문의 검색 및 선별

1) 논문의 검색

국내의 경우 오아시스(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 국가과학기술정보센터(National Discovery for Science Leaders, NDSL), 한국전통지식포털(Korean Traditional Knowledge Portal, KTKP), 한국학술정보(Koreanstudies Information Service System, KISS)를 이용하여 검색하였고, 국외의 경우 Pubmed, Science Direct, 中國知識基礎設施工程(China National Knowledge Infrastructure, CNKI), Wanfang, J-STAGE를 이용하여 검색하였다.

검색어는 국내 문헌의 경우 '파킨슨병', '파킨슨', 'Parkinson's disease AND herb'로 검색하였고, 영어 검색은 2011년에 발표된 Song 등⁸의 연구를 참고하여("drugs, Chinese herbal"[MeSH Terms] OR "plants, medicinal"[MeSH Terms] OR "phytotherapy"[MeSH Terms] OR "medicine, traditional"[MeSH Terms] OR "plant extracts"[MeSH Terms] OR "plant preparations"[MeSH Terms]) AND (6-OHDA OR MPP+ OR MPTP OR rotenone), (Parkinson's disease AND herbal)으로 조합하여 검색하였다. 중국어 검색은 '帕金森 AND 中药', 일본어 검색은 'パーキンソン AND Medicine, Kampo', 'パーキンソン AND 生薬'을 검색어로 이용하였다.

검색기간은 검색 엔진이 지원하는 개시 시점부터 2019년 11월 14일까지였으며, 언어에 대한 제한은 두지 않았다. 국내외 검색 엔진을 통해 검색된 문헌에 대하여 1단계로 제목과 초록을 검토한 뒤 문헌을 선별하였고, 2단계로 본문을 조사하여 연구 방법을 확인하여 재차 선별하였다(Fig. 1).

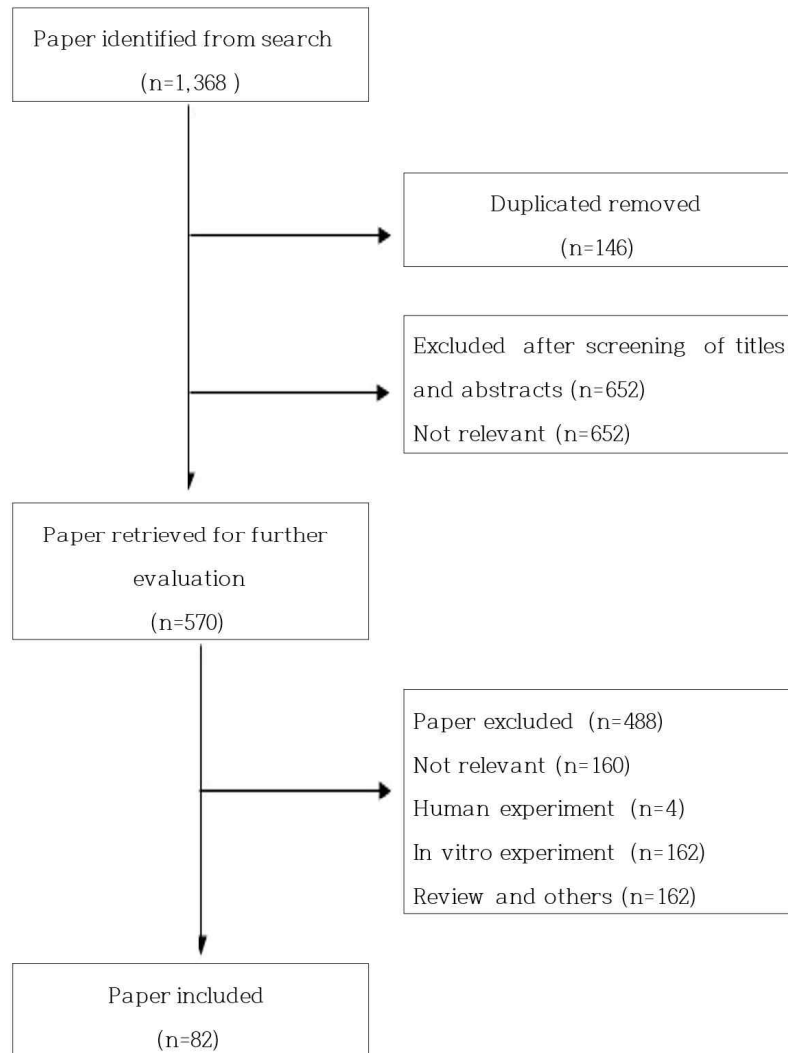


Fig. 1. Flow chart of study selection process.

2) 선정기준

다음 기준에 해당하는 문헌을 연구 대상으로 선정하였다.

- (1) 파킨슨병 유발 모델을 대상으로 *in vivo* (*ex vivo*) 연구
- (2) 단일의 한약재(식물) 추출물 또는 단일 식물의 함유 성분을 경구 복용한 연구
- (3) 연구 결과에 항산화 효과를 확인한 연구

3) 제외기준

다음 기준에 해당하는 문헌을 연구 대상에서 제외하였다.

외하였다.

- (1) 선정 기준 (1)을 제외한 *in vitro* 연구, 증례보고, 환자-대조군 연구, 문헌고찰연구
- (2) 복합처방이나 기타 한의학적 치료가 포함된 연구
- (3) 추출물 또는 함유 성분을 복강 주입한 연구
- (4) 다양한 질병을 대상으로 한 review 연구

2. 자료의 정리

최종 선정된 82편의 연구를 분석하여 사용된 한

약재(식물), 한약재의 처치내용(추출 방법, 성분), 결과를 요약하였다(Table 1).
 사용된 실험대상, PD 유발약물, 복용 기간, 용량.

Table 1. The Experimental Studies about Parkinson's Disease Treated with Herbal Materials

Plant species	Extracts /compounds	Model	Neurotoxin	Treatment period (days)	Dose	Functional outcome		References
						Increase	Decrease	
<i>Acanthopanax senticosus</i> (刺五加)	Ethanol ex.	Mice	MPTP	20	45.5 mg/kg	Mitochondrial beta-oxidation of long chain saturated fatty acids and fatty acid metabolism		Li XZ ¹¹ (2013)
	Ex.	Mice	MPTP	20	45.5 mg/kg		MDA, ROS, OXPPOS ↓ (p<0.05)	Liu SM ¹² (2018)
<i>Albizia adianthifolia</i> (flat-crown)	Aqueous ex.	Rat	6-OHDA	21	150, 300 mg/kg/day	CAT, SOD ↑ (150: p<0.0001, 300: p<0.001), GSH, GPX ↑ (p<0.0001)	MDA ↓ (150, 300: p<0.001), Protein carbonyl ↓ (300: p<0.001)	Beppe GJ ¹³ (2015)
<i>Apium graveolens</i> (셀러리)	Methanol ex.	Mice	MPTP	21	125, 250, 375* mg/kg/day		GPx, MDA, MAO-A, MAO-B, O ₂ ⁻ ↓ (p<0.05)	Chonpathompikunlert P ¹⁴ (2018)
<i>Arthrospira platensis</i> (스피루리나)	Powder-mixed food	<i>Drosophila</i>	Paraquat		5, 10%		SOD ↓ (p<0.001), CAT ↓ (p>0.1)	Kumar A ¹⁵ (2017)
<i>Aspidosperma pyriformis</i> (Pereiro)	Aqueous ex.	Rat	6-OHDA	14	100, 200 mg/kg		LPO ↓ (p<0.05)	de Araújo DP ¹⁶ (2018)
<i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪)	Astragalan	<i>C. elegans</i>	6-OHDA		2 mg/mL	CAT, GPx, SOD ↑ (p<0.05)	MDA, ROS ↓ (p<0.05)	Li H ¹⁷ (2016)
	Alcoholic ex.	Rat	6-OHDA	21	20, 40 mg/kg	GSH, GST, GPx, GR ↑ (20: p<0.05, 40: p<0.01)	TBARS (LPO) ↓ (20: p<0.05, 40: p<0.01)	Shobana C ¹⁸ (2012)
	Ethanol ex.	<i>Drosophila</i>	Rotenone	7	0.1% (unit media: 1 unit = 300 ml)	CAT, GSH, GST, SOD ↑	TBARS ↓	Subramanian P ¹⁹ (2014)
<i>Bacopa monnieri</i> (위터히습)	Ethanol ex.	Mice	MPTP	30	40 mg/kg/day	CAT, SOD ↑ (p<0.05)	MDA (LPO), CD ↓ (p<0.05)	Singh B ²⁰ (2016)
	Ethanol ex.	Mice	MPTP	30	40 mg/kg/day	CAT, GR, GPx, SOD ↑ (p<0.001)	LPO, MDA ↓ (p<0.05)	Singh B ²¹ (2017)
	Ex.	Mice	Paraquat	21	200 mg/kg/day	SDH ↑		Krishna G ²² (2019)
	Standardized ex. Brahmi capsule	<i>Drosophila</i>	Rotenone	7	0.05, 0.1*% 250 mg/cap	GSH ↑ (0.1%: p<0.05)	MDA ↓ (0.1%: p<0.05)	Hosamani R ²³ (2009)
Standardized ex.	Mice	Paraquat	28	200 mg/kg/day		HP, MDA, ROS ↓ (p<0.05)	Hosamani R ²⁴ (2016)	
<i>Buddleja cordata</i> (Tepozan)	Methanol ex.	Rat	MPP+	14	50, 100 mg/kg/day		LPO protection (p<0.05)	Gabriela ²⁵ (2015)

<i>Camellia sinensis</i> (차나무, 綠茶, 紅茶)	(Black tea) Aqueous ex.	Rat	6-OHDA	42	1.5% (1.5g of BT leaves were suspended in 100 ml of hot water)	CAT, GSH, SOD ↑ (p<0.05)	LPO ↓ (p<0.01)	Chaturvedi RK ²⁶ (2006)
	EG	<i>Drosophila</i> . (transgenic)		24	0.25, 0.50, 1.0* μg/mL		LPO ↓ (p<0.05)	Siddique YH ²⁷ (2014)
	EGCG	Mice	MPTP	7	25 mg/kg		protein carbonyl (p>0.05)	Xu Q ²⁸ (2017)
	EGCG	Mice	MPTP	14	2, 10 mg/kg/day	CAT, SOD ↑ (p<0.05)		Levites Y ²⁹ (2001)
	Green tea polyphenols	Rat	6-OHDA	7	150, 450 mg/kg/day		TBARS, LPO ↓ (p<0.05)	Guo S ³⁰ (2007)
<i>Centella asiatica</i> (병풀)	Aqueous ex.	Rat	MPTP	21	300 mg/kg	CAT, GPx, SOD, TA ↑ (p<0.01)	LPO, XO ↓ (p<0.01), PCC ↓ (p<0.05)	Haleagrahara N ³¹ (2010)
	Asiaticoside	Rat	MPTP	14	15, 30, 45* mg/kg/day	GSH ↑	MDA ↓ (30: p<0.05, 45: p<0.01)	Xu CL ³² (2012)
	Asiaticoside	Rat	Rotenone	14	50 mg/kg/day	CAT, GPx, GSH, SOD ↑	LPO ↓	Margabandhu Gopi ³³ (2017)
	Ethanol ex.	Mice	MPTP	21	40 mg/kg/day	CAT, GPx, GSH, SOD ↑	LPO ↓	Bhatnagar M ³⁴ (2017)
	Madecassoside	Rat	MPTP	7	15, 30, 60* mg/kg/day	GSH ↑ (30, 60: p<0.05)	MDA ↓ (30, 60: p<0.05)	Xu CL ³⁵ (2013)
<i>Chondrus crispus</i> (아이리쉬무스)	Methanol ex.	<i>C. elegans</i> (transgenic)		9	0.5, 1, 2 mg/mL	oxidative stress tolerance ↑ (p<0.05)		Liu J ³⁶ (2015)
<i>Chrysanthemum boreale</i> (山菊)	Water ex.	Mice	MPTP	28	100, 200 mg/kg	CAT, GPx, SOD ↑ (p>0.05)	LPO, MAO activity ↓ (p>0.05)	Kim SH ³⁷ (2013)
<i>Coffea arabica</i> (커피)	Eicosanoyl-5- hydroxytryptamide	Mice	MPTP	28	12, 120 mg/kg/day		GSH/GSSG ratio ↓ (p<0.05)	Lee KW ³⁸ (2013)
<i>Crocus sativus</i> (사프란)	Methanol ex. crocin	<i>Drosophila</i> .	Rotenone	7	ex. (0.05, 0.1%), crocin (10, 25 μM)	GST, SOD ↑ (p<0.05)	CAT ↓ (p<0.05)	Rao SV ³⁹ (2016)
<i>Curcuma longa</i> (Turmeric, 薑黃)	Curcuminoids	mice	MPTP	14	150 mg/kg		MAO-B (p>0.05)	Ojha R P ⁴⁰ (2012)
	Aqueous ex.	Mice	MPTP	90	1.65, 3.3 g/kg	GSH ↑ (1.65: p<0.05, 3.3: p<0.001)		Mythri RB ⁴¹ (2011)
	Curcumin	Rat	6-OHDA	56	100 mg/kg	GSH-Px, SOD ↑ (p<0.05)	MDA ↓ (p<0.05)	He YY ⁴² (2012)
<i>Datura metel</i> (털독말풀)	Powder	rat	6-OHDA	21	0.009, 0.018, 0.036* g/kg	GSH, GSH-Px, SOD ↑ (p<0.05)	MDA ↓ (p<0.05)	JIN Ze ⁴³ (2013)
<i>Delphinium denudatum</i> (Jadwar, 델피늄)	Ethanol ex.	rat	6-OHDA	21	200, 400, 600 mg/kg	CAT, SOD ↑ (p<0.05)	TBARS (LPO) ↓ (p<0.001)	Ahmad M ⁴⁴ (2006)
<i>Dimocarpus longan</i> (龍眼肉)	Water ex.	rat	MPP+	8	125, 250, 500* mg/kg		LPO ↓ (p<0.05)	Lin AM ⁴⁵ (2012)

파킨슨병 *in vivo* 모델에서 한약재 및 기능성 식품의 항산화 효과에 대한 고찰

<i>Eplingiella fruticosa</i> (Broad rosemary)	Essential oil. β-cyclodextrin	Mice	Reserpine	40	5 mg/kg		TBARS ↓ (p = 0.05)	Jose IA ⁴⁶ (2019)
<i>Eucalyptus citriodora</i> (유칼립투스)	Acetone ex.	<i>Drosophila</i> . (transgenic)		21	0.25, 0.50, 1 μl/ml		LPO (MDA) ↓ (p<0.05)	Siddique YH ⁴⁷ (2013)
<i>Ginkgo biloba</i> (銀杏)	EGb 761	Rat	6-OHDA	21	50, 100, 150 mg/kg	CAT, GSH, GST, GR ↑ (50: p<0.05, 100: p<0.01, 150: p<0.001) SOD ↑ (50,100: p<0.01, 150: p<0.001)	TBARS ↓ (50: p<0.05, 100: p<0.01, 150: p<0.001)	Ahmad M ⁴⁸ (2005)
	EGb 761	Rat	Reserpine	21	100 mg/kg/day	GSH, GST ↑ (p<0.05)	MDA ↓ (p<0.05)	El-Ghazaly MA ⁴⁹ (2015)
	Egb 761	Mice	(transgenic)	21	40, 60 mg/kg	SOD ↑ (p<0.05)	MDA ↓ (p<0.05)	Kuang S ⁵⁰ (2018)
	Bilobalide	Rat	6-OHDA	14	6, 12 mg/kg	SOD ↑ (p<0.05)	MDA ↓ (p<0.05)	Ba XH ⁵¹ (2006)
<i>Hyoscyamus niger</i> (사리풀)	Methanol ex.	Rat	MPTP	2	125, 250, 500 mg/kg		MAO-B activity ↓ (p<0.05)	Sengupta T ⁵² (2011)
<i>Hypericum perforatum</i> (서양고추나물, St. Johnswort)	Ethanol ex.	Mice	MPTP	7	300 mg/kg	CAT, GPx, GSH, SOD ↑ (p<0.05)	LPO ↓ (p<0.05)	Mohanasundari M ⁵³ (2006)
	Methanol ex.	Mice	MPTP	7	300 mg/kg		MAO-B activity ↓ (p<0.05)	Mohanasundari M ⁵⁴ (2007)
	Hydroalcohol ex.	Rat	6-OHDA	14	200 mg/kg/day	CAT, GSH		Kiasalari Z ⁵⁵ (2016)
<i>Juglans sinensis</i> <i>Juglans regia</i> (胡桃)	Diet rich in walnut	Mice	MPTP	28	diet rich in walnut (6%)	GSH, GPx ↑ (p<0.05)	CAT, SOD ↓ (p<0.05)	Essa MM ⁵⁶ (2015)
<i>Ligusticum officinale</i> (川芎)	Tetramethylpy -razine	Mice	MPTP	14	20, 40, 80* mg/kg	GSH, SOD ↑ (p<0.05)		Guo B ⁵⁷ (2014)
<i>Monascus purpureus</i> (홍국균)	Ethanol ex.	Rat	6-OHDA	28	5.5, 11.0* mg/kg	CAT, SOD ↑ (p<0.05) GPx ↑ (p<0.01) GR ↑ (11.0: p<0.01).	MDA ↓ (p<0.01)	Tseng WT ⁵⁸ (2016)
<i>Morinda citrifolia</i> (노니)	Ethyl acetate ex.	Rat	Rotenone	30	150 mg/kg	GPx, GR, GSH, SOD ↑ (p<0.05)	HP, MDA, NO, protein carbonyls ↓ (p<0.05)	Narasimhan KK ⁵⁹ (2016)
	Cotyledon powder	Rat	6-OHDA	28	2.5, 5.0 g/kg/day	mitochondrial complex-I activity ↑ (p<0.05)		Manyam BV ⁶⁰ (2004)
<i>Mucuna pruriens</i> (벨벳빈)	Ethanol ex.	Mice	MPTP	30	48 mg/kg/day	CAT, SOD ↑ (p>0.05)	total MAO = NADH and coenzyme Q-10 were present in signifiant amounts CD, MDA ↓ (p>0.05)	Singh B ²⁰ (2016)
	Ethanol ex.	Mice	MPTP	7	100 mg/kg	GSH ↑ (p<0.001)	MDA ↓ (p<0.001)	Yadav SK ⁶¹ (2014)
	Ethanol ex.	Mice	Paraquat	36	100 mg/kg		MDA ↓ (p<0.001)	Yadav SK ⁶² (2017)

<i>Ocimum sanctum</i> (홀리바질)	Water ex.	<i>Drosophila</i> . (transgenic)		21	0.0428×10 ⁻⁴ , 0.87×10 ⁻⁴ , 1.85×10 ⁻⁴ g/mL		LPO ↓ (p<0.05)	Siddique YH ⁶³ (2014)
<i>Olea europaea</i> (올리브)	Hydro-alcoholic ex.	Rat	Rotenone	30	75, 150, 300* mg/kg/day	CAT, SOD, GPx ↑ (p<0.001)	MDA ↓ (p<0.001)	Sarbishegi M ⁶⁴ (2018)
<i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮)	Paeonol	Mice	MPTP	21	20 mg/kg	CAT, SOD, GSH ↑ (p<0.01)		Shi X ⁶⁵ (2016)
<i>Panax ginseng</i> (人蔘)	Ex.	Mice	MPTP		37.5, 75, 150* mg/kg	Nrf2 protein expression ↑		Choi JH ⁶⁶ (2018)
<i>Pinellia ternate</i> (半夏)	Total alkaloid	Rat	6-OHDA	60	25, 50, 100 μg/mL	GSH, SOD ↑ (p<0.01)	H2O2 content, MDA, TAPT ↓ (p<0.01)	Duan K ⁶⁷ (2012)
<i>Pinus maritime</i> (松節)	Pycnogenol	Mice	MPTP	7	20 mg/kg	GSH, GPx, GR, SOD ↑ (p<0.05)	TBARS ↓ (<0.05)	Khan MM ⁶⁸ (2013)
<i>Piper longum</i> (荳撥)	Alkaloids piperine	Mice	MPTP	49	30, 60*, 120 mg/kg/day (PLA) 60 mg/kg/day (piperine)	GSH, SOD ↑ (p<0.05)	LPO(MDA) ↓ (p<0.05)	Bi Y ⁶⁹ (2015)
<i>Polygonum cuspidatum</i> (虎杖根)	Resveratrol	Rat	6-OHDA	14	20 mg/kg		ROS ↓ (p<0.01)	Wang Y ⁷⁰ (2011)
<i>Rheum palmatum</i> (大黃)	Water ex.	Rat	MPTP	15	100, 200 mg/kg		MDA ↓ (p<0.05) LPO, MAO-B (no significant)	Kim TE ⁷¹ (2004)
<i>Rosmarinus officinalis</i> (로즈마리)	Carnosic acid	Rat	6-OHDA	21	20 mg/kg (3 times each week for 3 weeks)	GSH ↑ (p<0.05)	LPO ↓ (p<0.05)	Wu CR ⁷² (2015)
	Carnosic acid	Rat	6-OHDA	21	20 mg/kg (3 times each week for 3 weeks)		GST family of proteins GSTP protein ↓ (p<0.05)	Lin CY ⁷³ (2014)
<i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩)	Baicalin	Rat	Rotenone	28 63	78 mg/kg/day		LPO = (Baicalin could not inhibit lipid peroxidation generation of brain.)	Chen X ⁷⁴ (2008)
	Baicalin	Mice	MPTP	15	100 mg/kg	GSH ↑ (p<0.01)	GSH-Px, MDA ↓ (p>0.05)	Chen X ⁷⁵ (2007)
<i>Selaginella delicatula</i> (셀라기넬라)	Aqueous ex.	<i>Drosophila</i> .	Rotenone	7	0.05, 0.1, 0.2* %	CAT, GR, GSH, GST, SOD ↑ (p<0.05)	HP, PC, ROS ↓ (p<0.05)	Girish C ⁷⁶ (2012)
	Aqueous ex.	Mice	Rotenone	21	100 mg/kg	GSH ↑ (p>0.05)	HP, MDA, PC, ROS ↓ (p<0.05)	Chandran G ⁷⁷ (2013)
<i>Sesame indicum</i> (참깨)	Sesame seed oil	Mice	6-OHDA	15	20% oil mixed in fat free diet	CAT, SOD ↑ (p<0.05)	LPO, GSH ↓ (p<0.01)	Ahmad S ⁷⁸ (2012)
<i>Sida cordifolia</i> (시다 코르디폴리아)	Aqueous ex. n-hexane ex. Chloroform ex.	Rat	Rotenone	35	50, 100*, 250 mg/kg	CAT, GSH ↑ (p<0.001)	TBARS ↓ (p<0.001)	Khurana N ⁷⁹ (2013)

파킨슨병 *in vivo* 모델에서 한약재 및 기능성 식품의 항산화 효과에 대한 고찰

<i>Sophora tomentosa</i> (苦蔘)	Water ex.	Mice	MPTP	15	20, 50, 100* mg/kg	GSH, GPx, CAT ↑ (p<0.05) MDA ↑ (p<0.01) SOD, GR ↑ (p<0.001)		Chang HC ⁸⁰ (2019)
<i>Stereospermum suaveolens</i> (Patala)	Methanol ex.	Rat	6-OHDA	42	125, 250, 500* mg/kg	CAT, SOD ↑ (p<0.01), GSH, total thiols ↑ (p<0.001)	LPO ↓ (p<0.001)	Shalavadi MH ⁸¹ (2012)
<i>Tinospora cordifolia</i> (구두치)	Ethanol ex.	Rat	6-OHDA	30	200, 400 mg/kg	complex I activity ↑ (p<0.01)	LPO ↓ (p<0.001)	Kosaraju J ⁸² (2014)
<i>Tribulus terrestris</i> (白蒺藜)	Ex.	Mice	Rotenone	17	5, 10* mg/kg	CAT, GSH, SOD ↑ (p<0.05)	MDA ↓ (p<0.05)	Alzahran S ⁸³ (2018)
<i>Uncaria sinensis</i> (钩钩藤)	Rhynchophylline	Rat	6-OHDA	30	30 mg/kg/day	SOD ↑ (p<0.05)	MDA ↓ (p<0.05)	Wang XM ⁸⁴ (2014)
<i>Valeriana wallichii</i>	Aqueous ex.	<i>Drosophila</i>	Rotenone	7	10 mg/mL	SOD, CAT mRNAs was normalized (p<0.05)		Sudati JH ⁸⁵ (2013)
<i>Valeriana officinalis</i> (吉草根)	Ex.	Mice	MPTP	14	50, 100, 200* mg/kg	GPx, GR, GST ↑ (p<0.01)	LPO, ROS ↓ (p<0.01)	Sridharan S ⁸⁶ (2015)
	Ethanol ex.	Mice	MPTP	21	40 mg/kg/day	SOD, CAT, GPx, GSH ↑	LPO ↓	Bhatnagar M ³⁰ (2017)
	Ethanol ex.	Mice	MPTP	28	100 mg/kg		CAT, SOD, TBARS ↓ (p<0.05)	Sankar SR ⁸⁷ (2007)
<i>Withania somnifera</i> (아슈와간다, 인도인삼)	Ethanol ex.	Rat	6-OHDA	21	100, 200, 300 mg/kg	GSH, GST, GPx, GR ↑ (p<0.01)	LPO ↓ (100: p<0.05, 200, 300: p<0.01)	Ahmad M ⁸⁸ (2005)
	Ex.	Mice	MPTP	7 28	100 mg/kg	GSH ↑ (p<0.001) GPx ↑ (p<0.01)		RajaSankar S ⁸⁹ (2009)
	Powder	Mice	Rotenone	28	400 mg/kg/day	GSH levels ↑	HP, MDA, ROS ↓	Manjunath MJ ⁹⁰ (2013)
	Aqueous ex.	<i>Drosophila</i>	Rotenone	7	0.1, 0.2%	CAT, GSH, GST, PC, SOD ↑ (p>0.05)	HP, ROS ↓ (p<0.05),	Krishna G ⁹¹ (2016)
Tomato	Aqueous ex.	Mice	Rotenone	21	50, 100* mg/kg	Hippocampus GSH, MDA, SOD ↑ (p<0.05) GPx ↑ (100: p<0.05) Striatum GSH, MDA, SOD ↑ (100: p<0.05) GPx ↑ (p>0.05)		Gokul K ⁹² (2014)

CAT : catalase, *C. elegans* : *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila* : *Drosophila melanogaster*, EG : epicatechin gallate, EGCG : epigallocatechin-3-gallate (EGCG), ex. : extract, GPx(GSH-Px) : glutathioneperoxidase, GR : glutathione reductase, GSH : glutathione, GSSG : oxidized glutathione, GST : glutathione-S-transferase, HP : hydroperoxide, LPO : lipid peroxidation, MDA : malondialdehyde, MPTP : 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPP+ : 1-methyl-4-phenylpyridinium, OXPHOS : oxidative phosphorylation, PCC : protein-carbonyl-content, SDH : succinate dehydrogenase, SOD : superoxide dismuase, TBARS : thiobarbituric acid reactive substances, XO : xanthine oxidase, 6-OHDA : 6-hydroxydopamine

* : Dose of significant effect

III. 결 과

82편의 논문을 분석한 결과 연구에 가장 많이 사용된 식물은 *Bacopa monnieri*로 총 7편이 있었고, 그 뒤로 *Camellia sinensis*, *Centella asiatica*, *Withania somnifera*가 각각 5편, *Ginkgo biloba*, *Mucuna pruriens*를 사용한 연구가 각각 4편씩 확인되었다.

1. 식물에 따른 분류(Table 2)

총 50종의 식물을 대한약전⁹³ 또는 대한약전외한

약(생약)규격집⁹⁴, 식품공전⁹⁵을 기준으로 한약재, 식품, 식약공용, 기타로 분류하였다. 본초 분류 상 보익약(補益藥) 3종, 청열약(淸熱藥) 3종, 활혈거어약(活血祛瘀藥) 2종, 평간약(平肝藥) 2종이 있었고, 발산풍열약(發散風熱藥), 거풍습강근골약(祛風濕強筋骨藥), 온리약(溫裏藥), 공하약(攻下藥), 온화한담약(溫化寒痰藥) 등의 종류가 확인되었다. 식품류로 누구나 쉽게 접근할 수 있는 차(녹차, 홍차), 커피, 바질, 올리브 등을 확인하였다.

Table 2. Classification of Herbal Materials

Classification	Herbal materials
Herbal medicines (N=7)	<i>Ligusticum officinale</i> , <i>Pinellia ternate</i> , <i>Piper longum</i> , <i>Rheum palmatum</i> , <i>Sophora tomentosa</i> , <i>Tribulus terrestris</i> , <i>Uncaria sinensis</i>
Food (N=14)	<i>Apium graveolens</i> , <i>Arthrospira platensis</i> , <i>Centella asiatica</i> , <i>Chondrus crispus</i> , <i>Coffea arabica</i> , <i>Crocus sativus</i> , <i>Hypericum perforatum</i> , <i>Morinda citrifolia</i> , <i>Mucuna pruriens</i> , <i>Ocimum sanctum</i> , <i>Olea europaea</i> , <i>Rosemarinus officinalis</i> , <i>Sesame indicum</i> , <i>Tomato</i>
Food and medicine (N=14)	<i>Acanthopanax senticosus</i> , <i>Astragalus membranaceus</i> , <i>Camellia sinensis</i> , <i>Chrysanthemum boreale</i> , <i>Curcuma longa</i> , <i>Dimocarpus longan</i> , <i>Ginkgo biloba</i> , <i>Juglans sinensis</i> , <i>Paeonia suffruticosa</i> , <i>Panax ginseng</i> , <i>Pinus maritime</i> , <i>Polygonum cuspidatum</i> , <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Valeriana wallichii</i>
Others (N=15)	<i>Albizia adianthifolia</i> , <i>Aspidosperma pyrifolium</i> , <i>Bacopa monnieri</i> , <i>Buddleja cordata</i> , <i>Datura metel</i> , <i>Delphinium denudatum</i> , <i>Eplingiella fruticosa</i> , <i>Eucalyptus citriodora</i> , <i>Hyoscyamus niger</i> , <i>Monascus purpureus</i> , <i>Selaginella delicatula</i> , <i>Sida cordifolia</i> , <i>Stereospermum suaveolens</i> , <i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Withania somnifera</i>

2. 약재 사용 방법에 따른 분류(Table 3)

실험동물에게 항산화 효과가 있는 약재를 추출하거나 함유 성분을 사용하여 복용하게 하였다. 추출방법은 물을 이용하여 추출한 경우는 13종(15편), 에탄올 추출을 한 약물은 9종(15편), 메탄올 추출은 6종(6편)의 약재가 있었고, 그 밖에 가루를 내어 사용하거나 기름을 내어 복용한 경우도 있었다. 약재에 함유된 특정 성분을 복용하게 한 연구는 총 26편이었고, 16종 약물의 19종 성분을 이용하였다. 추출물과 함유 성분을 비교한 연구가 2편 있었고, 3가지의 각기 다른 추출 방법을 이용한 연

구가 1편이었다.

Table 3. Herb Extraction Method or Compounds

Method	Herbs (N)	Studies (N)
Alcoholic extract (water extract)	3	3
Extract	13	15
Ethanol extract	9	15
Methanol extract	6	6
Powder	4	4
Others	13	15
Compounds	16	26

3. 파킨슨병 유발 독성에 따른 분류

두 가지 식물을 비교하여 결과를 보고한 2편의 논문^{20,30}을 포함하여 분석하였을 때, 카테콜아민성 신경만을 선택적으로 파괴하여 파킨슨병 유발하는 MPTP⁹⁶를 사용한 연구는 33편이었다. 6-OHDA는 선택적으로 도파민 신경세포사를 유도하는 신경독성물질⁹⁷로 23편에서 사용되었다. Neurotoxin 중에 도파민 신경의 퇴행을 유발하는 MPTP, 6-OHDA, rotenone 등이 가장 널리 사용되고 있으며, 그 외에 paraquat 등이 MPP+와 구조적 유사성 때문에 사용되고 있다^{98,99}. Rotenone은 15편, paraquat는 4편, reserpine는 2편에서 이용되었고, 유전적 변이를 이용하여 파킨슨병을 유발하는 연구는 5편이었다.

4. 처치 그룹에 따른 분류

항산화 효과를 확인하기 위해 대조군 및 치료군의 결과를 비교하여 연구가 진행되었다. 한약재(식물) 단일 용량을 치료군으로 설계한 연구는 38편이고, 용량을 달리하여 효과를 비교한 연구가 43편이었다.

항산화효과 한약재(식물)를 사용한 치료군과 levodopa 또는 L-deprenyl 등 파킨슨병 치료 약제를 사용한 양약 치료군을 설정하여 효과를 비교한 연구가 17편이었다.

약물 추출물의 용량을 달리하여 어떤 용량이 항산화 효과가 더 뛰어난지 비교하였을 때, Table 1의 용량, 결과에 나타난 것과 같이 대부분의 연구에서 중간용량 및 고용량일 때 최저용량에 비해 효과가 좋은 것으로 보고되었다. 또한, levodopa 등 현재 사용되고 있는 양약 치료군과 비교하였을 때는 양약에 비해 약물 추출물은 많은 용량을 사용해야 했다. 하지만 양약 치료군과 비슷한 수준의 유의한 항산화 효과를 확인할 수 있었다.

5. 복용일수(Table 4)

약물을 복용하게 한 기간을 살펴보면 0-5일 1편, 6-10일 14편, 11-15일 15편, 16-20일 3편, 21-25일

21편, 26-30일 13편, 31일 이상 9편이었고, 확인 못한 연구 4편이다. 한 연구에서 복용일수를 달리하여 비교한 경우 2편으로 Chen X⁷²(2008)은 치료군의 경우 4주, 예방군의 경우 9주 복용하였고, RajaSankar S⁸⁹(2009) 등의 연구에서는 7일 복용군과 28일 복용군으로 나눠 결과를 확인하였다.

Table 4. Period of Taking Herbal Materials

Periods (days)	Herbal Materials (N)
0-5	1
6-10	14
11-15	15
16-20	3
21-25	21
26-30	13
31-	9

6. 항산화 효과를 가진 한약재의 선후 처치

실험 설계를 확인하였을 때, 항산화 효과의 약물을 먼저 복용시킨 후 파킨슨병 유발 약물을 사용한 연구는 22편이었고, 파킨슨병 유발 약물을 먼저 사용한 후 항산화 효과 약물을 복용 시킨 연구는 30편이었다. 파킨슨병 유발 약물과 항산화 효과 약제를 동시에 사용한 연구는 14편이었고, 항산화 효과 약제 복용 중간에 파킨슨병 유발 약물을 사용한 경우는 13편이었다. 같은 연구에서 항산화 효과의 약제를 선, 후 처치군으로 나눠 비교한 연구는 2편이었다.

7. 항산화 지표

항산화 효과 및 산화 스트레스를 확인하기 위하여 측정된 지표는 총 monoamine oxidase(MAO)의 활성, superoxide dismutase(SOD), catalase(CAT) 및 glutathione peroxidase(GPx)의 활성, 세포내 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)과 뇌 조직 중 지질과산화물(Lipid peroxide)함량, thiobarbituric acid reactive substances(TBARS), malondialdehyde(MDA) 등이다.

IV. 고찰 및 결론

현재 파킨슨병에 사용되는 치료 약제는 근본적인 치료보다는 증상 조절을 목적으로 하고 있다. 일반적으로 레보도파(levodopa) 제제를 이용하며, 그 외에 도파민 작용제, 아만티딘, MAO-B억제제(Monoamine oxidase B inhibitor), 항콜린제, COMT억제제(Catechol-O-methyl transferase inhibitors)가 이용된다. 레보도파는 파킨슨병 환자의 뇌 안에 부족해진 도파민을 외부에서 직접 보충해주는 약으로, 파킨슨병 환자에게 주된 치료약으로 쓰인다¹⁰⁰. 하지만 레보도파 치료 중인 환자의 50%에서 5년 안에 운동변동(motor fluctuation), 이상운동(dyskinesia)과 같은 부작용이 나타나며 레보도파의 효과가 지속되지 못하여 나타나는 wearing off phenomenon을 호소하기 시작한다¹⁰¹.

떨림, 보행장애 등 관련 증상을 호전시키기 위한 한의치료^{102,103}가 시행되고 있으나, 대부분의 한약 치료는 주로 증상 및 변증에 따른 처방을 선택하여 사용하고 있다. 항산화, 항염증 효과가 있는 물질들의 병용하는 것이 신경퇴행성 손상을 지연시킬 수 있는 효과적인 방법으로 소개되었고, 파킨슨병 치료의 새로운 처방 개발이나 가감에 활용하기 위하여 한약재(단미제)에 대한 효능·효과를 밝힐 필요성이 있다.

동의보감에 수록된 뇌질환 관련 한약제제 중 대부분은 중추신경 억제 효과, 기억력 개선 효과, 항산화 및 항염증 효과가 있는 것으로 알려지고 있다¹⁰⁴. 더불어 국내외에서는 다양한 식물 또는 식품 등을 이용하여 파킨슨병의 치료 효과 및 신경보호 작용을 확인하는 연구가 이루어지고 있다. 2012년 Song 등⁸은 2011년까지 수행된 파킨슨병에 대한 단미제 실험 연구 동향을 보고하며, 약초의 활성 화합물을 기록하였다. 2017년 Joo 등⁹의 연구에서는 국내에서 발표된 실험 연구를 중심으로 단미제, 복합처방 및 기타 한의학적 치료를 종합적으로 분석하였다. 하지만 국내 학술지에 발표된 단미제 중심

의 실험 연구 현황은 총 7편뿐이었다. 2019년 5월에 발표된 Rabiei 등¹⁰의 연구에서는 파킨슨병의 치료에 사용할 수 있는 12가지 식물의 약리성분과 18가지 약초 추출물을 분석하여 보고하였다.

본 연구에서는 국내 및 중국 데이터베이스까지 검색 범위를 늘려 항산화 효과를 통한 신경 보호 효과를 확인한 *in vivo* 실험을 분석하였다. 최종적으로 총 82편의 연구를 분석하였고, 50종의 식물이 포함되었다. 분석한 논문 중 약재에 함유된 특정 성분을 이용한 연구는 총 26편이었고, 사용된 성분은 19가지로 확인되었다.

단일 약재 중 7편으로 가장 많은 연구가 수행된 *Bacopa monnieri*(위더히습)는 항산화 효과뿐만 아니라 알츠하이머 치매의 기억력 저하를 개선시키고, 우울증 동물 모델에 경구복용 시켰을 때 우울 증상을 개선시키는 효과도 보고되었다. 또한, 항염증 및 항균효과가 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. 이는 기분장애, 자율신경장애, 수면장애와 같은 파킨슨병에 동반되는 비운동성 증상들을 완화시켜 환자들의 삶의 질 개선에도 도움이 될 수 있을 것으로 보인다.

다음으로 많이 검색된 세 종류의 약물은 차(녹차, 홍차), *Centella asiatica*, *Withania somnifera*이다. 녹차의 성분인 epigallocatechin-3-gallate(EGCG)는 암, 심혈관계 질환, 자가 면역 질환, 퇴행성 질환 그리고 간질환과 관련하여 지속적인 연구가 수행되고 있다. 그리고 항산화, 항염증, 항암효능과 신경보호효과가 보고되었다¹⁰⁹. 홍차는 녹차와는 다르게 차잎 발효 과정에서 생성되는 폴리페놀인 theaflavins이 풍부하다는 장점이 있으며, 이는 카테킨 중에서 가장 강력한 항산화제인 것으로 보고되었다^{110,111}. 녹차와 홍차는 환자들이 쉽게 섭취할 수 있고, 복용해도 되는지, 얼마나 먹을 수 있는지 내원 시 궁금해 할 수 있는 부분이기엔 연구 결과를 살펴 안내하기에 도움이 될 것으로 보인다. *Centella asiatica*(병풀)는 또한 피부치료제, 상처치료제, 기억력 증강제 및 강장제 등 다양하게 이용

되고 있는 약용식물로서 국내에서도 의약품, 기능성 화장품 소재로 사용하기 위한 수요가 증가하고 있다¹¹². *Withania somnifera*(인도인삼, 아슈와간다)는 기억력 저하, 우울증, 간질 및 신경 변성을 비롯한 많은 신경학적 질환을 치료하는 데 사용되어왔다^{113,114}. 또한 뿌리 추출물에 항산화 효과와 노화 방지 및 항종양 특성을 갖는 것으로 알려져 있다¹¹⁵.

분석된 실험에 다빈도로 사용된 본초 분류를 보면 보익약(補益藥)과 청열약(淸熱藥)이 3종으로 가장 많았고, 활혈거어약(活血祛瘀藥)과 평간약(平肝藥)이 2종, 발산풍열약(發散風熱藥), 거풍습강근골약(祛風濕強筋骨藥), 온리약(溫裏藥), 공하약(攻下藥), 온화한담약(溫化寒痰藥) 등이 각각 1종씩 연구에 활용되었다. 파킨슨병을 風, 火, 痰, 瘀 및 心肝腎의 虛證의 병리를 바탕으로 간신음허(肝腎陰虛), 기혈양허(氣血兩虛), 담열내조(痰熱內阻), 기체혈어(氣滯血瘀) 등으로 변증을 나뉘 보는데⁵, 다빈도 본초 분류와의 상관성도 확인할 수 있었다.

파킨슨병의 원인은 아직 정확하게 밝혀지지 않았지만, 환경적 요인과 유전학적 요소들의 상호작용에 의해 발병하는 것으로 보고되고 있다. 또한, 환경독소, 산화적 손상, 미토콘드리아의 기능 이상 및 염증 반응 등과 관련된 다양한 이론이 발표되고 있다¹¹⁶. 더불어 최근에는 파킨슨병의 발병원인과 도파민 신경 세포의 사멸기전에 관련된 인자들에 대한 연구와 파킨슨병을 예방하고 병의 진행을 완화시킬 수 있는 새로운 치료법 개발을 위한 연구가 이루어지고 있다^{117,118}.

과량의 ROS는 다양한 기전을 통해 DNA 손상이나, 지질과산화, 단백질 변성 등을 일으키며¹¹⁹, 압, 뇌졸중, 노화, 심혈관 질환, 염증 등의 여러 가지 질병과 밀접한 연관을 갖는 것으로 알려져 있다¹²⁰. 뇌 조직은 한번 손상되면 기능적인 회복이 어렵기 때문에 산화적 스트레스 상태를 유도하는 ROS 생성을 억제 또는 감소시키는 것은 치료에 중요하다¹²¹. CAT, GPx, SOD 등의 항산화 효소들의 발현 및 활성화 증가를 유도하여 치료에 이용

해야 할 것이다. SOD는 superoxide anion을 H₂O₂로 전화시키는 효소이며, CAT는 H₂O₂를 H₂O와 O₂로 분해하여 무독화시켜 체외로 배설시키고, GPx는 CAT와 비슷한 역할을 한다^{122,123}.

본 연구에서 분석한 실험 역시 파킨슨병의 산화적 손상에 대한 항산화 효과를 확인하기 위하여 SOD, CAT 및 GPx의 활성, ROS과 뇌 조직 중 LPO 함량 등을 이용하였다. 대다수의 연구에서 한약재 복용 이후 SOD, CAT, GPx의 활성도가 증가하였으며, LPO, TBARS, MDA는 감소함을 확인하였다.

한약재 복용과 파킨슨병 유발 약물 주입의 선후 순서와 상관없이 항산화 효과를 확인할 수 있었다. 한약재를 먼저 복용한 뒤 파킨슨병 유발하였을 때 보인 항산화 효과는 파킨슨병에 대한 예방적 효과로 생각해볼 수 있다. 파킨슨병을 유발한 뒤 한약재를 복용하게 했을 때 유발된 산화스트레스가 감소하고, 항산화 지표(SOD, CAT, GPx 등)가 상승함을 확인하여 파킨슨병에 대한 치료적 측면에서의 효과도 확인하였다. 즉, 확인된 실험 결과는 한약재(식물)가 가진 항산화 효과는 파킨슨병의 신경퇴행 예방 및 치료에 활용될 가능성을 제시한다.

효과적인 복용 기간과 복용량을 분석한 결과, 한약재 복용 기간은 Table 4에서 확인한 바와 같이 다양하게 설정되어 정확한 기간을 제시하기는 어려웠다. 가장 효과적인 항산화효과를 얻기 위한 용량을 알기 위해서 복용량을 달리하여 결과를 비교한 연구가 43편이었다. 그 중 대부분의 연구에서 낮은 용량일 때보다는 높은 용량일 때 유의한 결과를 얻거나 더 나은 항산화 효과를 확인하였다. 하지만 한약재(식물)마다 동일한 용량을 사용하지 않아, 정확한 투여용량을 제시하기에는 어려움이 있다.

양약과 병용투여 또는 양약과 비교 연구를 통해서도 유의한 항산화 효과가 있음을 알 수 있었다. 신경퇴행성 손상을 지연시킬 수 있는 방법으로 항산화 효과가 있는 물질들의 병용 요법이 하나의

방법으로 소개되고 있는데 본 연구에서도 이를 확인할 수 있었다. 앞으로 실제 치료에 사용하기 위해서는 양약과 한약의 병용투여 시 어떤 결과를 보이면서도 체계적 연구가 필요할 것으로 보인다. 추출 방법 중 물과 에탄올을 이용한 방법이 각각 15편의 연구로 가장 많이 이용되었는데, 활용된 추출 방법을 통해 한약 치료를 하거나 한약제제를 만드는 데에 응용할 수 있을 것이다.

MPTP, 6-OHDA, rotenone 등을 사용하여 파킨슨병 병태를 유발하였고, 그 중 33편의 연구에서 MPTP를 이용하였다. 현재까지 MPTP의 신경독성을 완화시킨다고 알려진 것은 Vitamine E, allopurinol, selenium 등이 있으며, 주로 ROS를 제거하여 도파민성 신경세포 파괴를 완화하거나, 생체 내에서 MAO-B inhibitor로 작용하여 MPTP 대사를 저해시키는 기전으로 파킨슨병 치료에 활용되고 있다^{124,255}. 본 연구에서 분석한 다양한 실험연구에서 확인했듯이 많은 한약재, 식물이 항산화 효과를 가지고 있으며, 항산화 효소들의 발현하여 ROS 생성을 억제 또는 감소시켜 신경퇴행성 손상을 지연시키는 치료로 충분히 사용가능할 것으로 보인다.

파킨슨병을 유발한 실험모델에 관한 연구의 실험 목적을 산화적 손상에 대한 항산화 효과, 세포에 대한 항염증 효과, 도파민 신경세포 보호효과, 세포 사멸에 대한 신경세포 보호 효과 등으로 분류할 수 있다⁹. 이번 연구에서 분석한 논문은 신경 보호 효과를 나타낼 수 있는 평가 지표 중 항산화 효과로 제한하였다. 육계¹²⁶, 측백엽¹²⁷ 등 쉽게 접근 가능한 본초를 이용한 신경보호 효과에 대한 연구도 확인하였으나, 본 연구에서 설정한 기준에 맞지 않아 제외시켰다. 향후 항산화 효과를 비롯한 항염증, 도파민세포보호 효과 등 다방면의 치료 기전을 분석할 필요가 있을 것으로 보인다. 또한, 한약재 뿐 아니라 식품류 등을 포함한 연구가 지속적으로 이루어져 의료진이 치료 및 예방에 유용하게 활용할 수 있고, 파킨슨병 환자에게 실생활에 사용할 수 있는 식이 안내지침서 등의 기초자료를 만들어

파킨슨병의 증상 경감, 진행을 늦추는 치료 한약의 개발 및 임상 연구가 이뤄질 필요가 있다고 생각된다.

참고문헌

1. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison's principles of internal medicine. 17th Edition. Vol II. New York: Mcgraw-hill Medical; 2008, p. 3063-72.
2. Lee KD, Kim KJ, Park YK. Protective effects of Celastrol, the Triterpenoid component of *Celastrus Orbiculatus*, on dopaminergic neuronal cells in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned Parkinson's disease rats. *J Korean Oriental Med* 2008;29(4):94-103.
3. Donley S, McGregor S, Wielinski C, Nance M. Use and perceived effectiveness of complementary therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;58:46-9.
4. Park YC, Jang I, Lee YH, Park DS. The study on the effect of acupuncture treatment in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Acupuncture Research* 2007;24(4):43-54.
5. Lim SY, Kim HR, Chou YS, Lee I. Review of current clinical studies for herbal medicine of Parkinson's disease in traditional Chinese medicine. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2016;30(5):327-37.
6. Doo AR, Kim SN, Park JY, Cho KH, Hong J, Kim EK, et al. Neuroprotective effects of an herbal medicine, Yi-Gan San on MPP+/MPTP-induced cytotoxicity *in vitro* and *in vivo*. *J Ethnopharmacol* 2010;131(2):433-42.
7. Kim IJ, Lee JH, Song KJ, Koo BS, Kim GW. Neuroprotective effects of Sohaphwangwon essential oil in a Parkinson's disease mouse model. *J of Oriental Neuropsychiatry* 2012;23(1):129-43.

8. Song JX, Sze SC, Ng TB, Lee CK, Leung GP, Shaw PC, et al. Anti-Parkinsonian drug discovery from herbal medicines: What have we got from neurotoxic models? *J Ethnopharmacol* 2012;139(3):698-711.
9. Joo HS, Yu OC, Yang KJ, Lee SY, Moon HY. A review on experimental studies of Parkinson's disease in Korean medical journals. *Journal of Oriental Neuropsychiatry* 2017;28(3):145-59.
10. Rabiei Z, Solati K, Amini-Khoei H. Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review. *Pharm Biol* 2019;57(1):355-62.
11. Li XZ, Zhang SN, Lu F, Liu CF, Wang Y, Bai Y, et al. Cerebral metabolomics study on Parkinson's disease mice treated with extract of *Acanthopanax senticosus* harms. *Phytomedicine* 2013;20(13):1219-29.
12. Liu SM, Li XZ, Zhang SN, Yang ZM, Wang KX, Lu F, et al. *Acanthopanax senticosus* protects structure and function of mesencephalic mitochondria in a mouse model of Parkinson's disease. *Chin J Integr Med* 2018;24(11):835-43.
13. Beppe GJ, Dongmo AB, Foyet HS, Dimo T, Mihasan M, Hritcu L. The aqueous extract of *Albizia adianthifolia* leaves attenuates 6-hydroxydopamine-induced anxiety, depression and oxidative stress in rat amygdala. *BMC Complement Altern Med* 2015;15:374.
14. Chonpathompikunlert P, Boonruamkaew P, Sukketsiri W, Hutamekalin P, Sroyraya M. The antioxidant and neurochemical activity of *Apium graveolens* L. and its ameliorative effect on MPTP-induced Parkinson-like symptoms in mice. *BMC Complement Altern Med* 2018;18(1):103.
15. Kumar A, Christian PK, Panchal K, Guruprasad BR, Tiwari AK. Supplementation of Spirulina (*Arthrospira platensis*) improves lifespan and locomotor activity in Paraquat-sensitive DJ-1 $\beta(\Delta 93)$ flies, a Parkinson's disease model in *Drosophila melanogaster*. *J Diet Suppl* 2017;14(5):573-88.
16. Araújo DP, Nogueira PCN, Santos ADC, Costa RO, Lucena JD, Gadelha-Filho CVJ, et al. *Aspidosperma pyrifolium* Mart: neuroprotective, antioxidant and anti-inflammatory effects in a Parkinson's disease model in rats. *J Pharm Pharmacol* 2018;70(6):787-96.
17. Li H, Shi R, Ding F, Wang H, Han W, Ma F, et al. *Astragalus* Polysaccharide suppresses 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in *Caenorhabditis elegans*. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:4856761.
18. Shobana C, Kumar RR, Sumathi T. Alcoholic extract of *Bacopa monniera* Linn. protects against 6-hydroxydopamine-induced changes in behavioral and biochemical aspects: a pilot study. *Cell Mol Neurobiol* 2012;32(7):1099-112.
19. Subramanian P, Prasanna V, Jayapalan JJ, Abdul Rahman PS, Hashim OH. Role of *Bacopa monnieri* in the temporal regulation of oxidative stress in clock mutant(cryb) of *Drosophila melanogaster*. *J Insect Physiol* 2014;65:37-44.
20. Singh B, Pandey S, Verma R, Ansari JA, Mahdi AA. Comparative evaluation of extract of *Bacopa monnieri* and *Mucuna pruriens* as neuroprotectant in MPTP model of Parkinson's disease. *Indian J Exp Biol* 2016;54(11):758-66.
21. Singh B, Pandey S, Yadav SK, Verma R, Singh SP, Mahdi AA. Role of ethanolic extract of *Bacopa monnieri* against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) induced mice model via inhibition of apoptotic pathways of dopaminergic neurons. *Brain Res Bull* 2017;

- 135:120-8.
22. Krishna G, Hosamani R, Muralidhara. *Bacopa monnieri* supplements offset paraquat-induced behavioral phenotype and brain oxidative pathways in mice. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2019;19(1):57-66.
 23. Hosamani R, Muralidhara. Neuroprotective efficacy of *Bacopa monnieri* against rotenone induced oxidative stress and neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*. *Neurotoxicology* 2009;30(6):977-85.
 24. Hosamani R, Krishna G, Muralidhara. Standardized *Bacopa monnieri* extract ameliorates acute paraquat-induced oxidative stress, and neurotoxicity in prepubertal mice brain. *Nutr Neurosci* 2016;19(10):434-46.
 25. Pérez-Barrón G, Avila-Acevedo JG, García-Bores AM, Montes S, García-Jiménez S, León-Rivera I, et al. Neuroprotective effect of *Buddleja cordata* methanolic extract in the 1-methyl-4-phenylpyridinium Parkinson's disease rat model. *J Nat Med* 2015;69(1):86-93.
 26. Chaturvedi RK, Shukla S, Seth K, Chauhan S, Sinha C, Shukla Y, et al. Neuroprotective and neurorescue effect of black tea extract in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2006;22(2):421-34.
 27. Siddique YH, Jyoti S, Naz F. Effect of epicatechin gallate dietary supplementation on transgenic *Drosophila* model of Parkinson's disease. *J Diet Suppl* 2014;11(2):121-30.
 28. Xu Q, Langley M, Kanthasamy AG, Reddy MB. Epigallocatechin gallate has a neurorescue effect in a mouse model of Parkinson disease. *J Nutr* 2017;147(10):1926-31.
 29. Levites Y, Weinreb O, Maor G, Youdim MB, Mandel S. Green tea polyphenol(-)-epigallocatechin-3-gallate prevents N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurodegeneration. *J Neurochem* 2001;78(5):1073-82.
 30. Guo S, Yan J, Yang T, Yang X, Bezaed E, Zhao B. Protective effects of green tea polyphenols in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease through inhibition of ROS-NO pathway. *Biol Psychiatry* 2007;62(12):1353-62.
 31. Haleagrahara N, Ponnusamy K. Neuroprotective effect of *Centella asiatica* extract (CAE) on experimentally induced parkinsonism in aged Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Sci* 2010;35(1):41-7.
 32. Xu CL, Wang QZ, Sun LM, Li XM, Deng JM, Li LF, et al. Asiaticoside: Attenuation of neurotoxicity induced by MPTP in a rat model of Parkinsonism via maintaining redox balance and up-regulating the ratio of Bcl-2/Bax. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100(3):413-8.
 33. Gopi M, Janardhanam VA. Asiaticoside: Attenuation of rotenone induced oxidative burden in a rat model of hemiparkinsonism by maintaining the phosphoinositide-mediated synaptic integrity. *Pharmacol Biochem Behav* 2017;155:1-15.
 34. Bhatnagar M, Goel I, Roy T, Shukla SD, Khurana S. Complete Comparison Display (CCD) evaluation of ethanol extracts of *Centella asiatica* and *Withania somnifera* shows that they can non-synergistically ameliorate biochemical and behavioural damages in MPTP induced Parkinson's model of mice. *PLoS One* 2017 16:12(5):e0177254.
 35. Xu CL, Qu R, Zhang J, Li LF, Ma SP. Neuroprotective effects of madecassoside in early stage of Parkinson's disease induced by MPTP in rats. *Fitoterapia* 2013;90:112-8.
 36. Liu J, Banskota AH, Critchley AT, Hafting J,

- Prithiviraj B. Neuroprotective effects of the cultivated *Chondrus crispus* in a *C. elegans* model of Parkinson's disease. *Mar Drugs* 2015; 13(4):2250-66.
37. Kim SH, Choi JW. Antioxidant activity of water extract of *Chrysanthemum boreale* against MPTP-induced mice models. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2013;27(1):49-56.
 38. Lee KW, Im JY, Woo JM, Grosso H, Kim YS, Cristovao AC, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory properties of a coffee component in the MPTP model of Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2013;10(1):143-53.
 39. Rao SV, Muralidhara, Yeniseti SC, Rajini PS. Evidence of neuroprotective effects of saffron and crocin in a *Drosophila* model of parkinsonism. *Neurotoxicology* 2016;52:230-42.
 40. Ojha RP, Rastogi M, Devi BP, Agrawal A, Dubey GP. Neuroprotective effect of curcuminoids against inflammation-mediated dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012;7(3):609-18.
 41. Mythri RB, Veena J, Harish G, Rao BSS, Bharath MMS. Chronic dietary supplementation with turmeric protects against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-mediated neurotoxicity *in vivo* : implications for Parkinson's disease. *British J Nutr* 2011;106(1):63-72.
 42. He YY. Micro PET/CT receptor imaging in experimental research of Chinese herbal medicine in the treatment of curcumin model rat with Parkinson disease. *Hubei medical university* 2012.
 43. Jin Z, Wang YL, Jiang SS, Hou FX, Wang CY, Chen J, et al. Experimental study on the effects of Yangjinhua on striatum tissue SOD, GSH - Px of model rats with Parkinson's Disease. *Information on Traditional Chinese Medicine* 2013;30(2):87-90.
 44. Ahmad M, Yousuf S, Khan MB, Ahmad AS, Saleem S, Hoda MN, et al. Protective effects of ethanolic extract of *Delphinium denudatum* in a rat model of Parkinson's disease. *Hum Exp Toxicol* 2006;25(7):361-8.
 45. Lin AM, Wu LY, Hung KC, Huang HJ, Lei YP, Lu WC, et al. Neuroprotective effects of longan (*Dimocarpus longan* Lour.) flower water extract on MPP+-induced neurotoxicity in rat brain. *J Agric Food Chem* 2012;60(36):9188-94.
 46. Beserra-Filho JIA, de Macêdo AM, Leão AHFF, Bispo JMM, Santos JR, de Oliveira-Melo AJ, et al. *Eplingiella fruticosa* leaf essential oil complexed with β -cyclodextrin produces a superior neuroprotective and behavioral profile in a mice model of Parkinson's disease. *Food Chem Toxicol* 2019;124:17-29.
 47. Siddique YH, Mujtaba SF, Jyoti S, Naz F. GC-MS analysis of *Eucalyptus citriodora* leaf extract and its role on the dietary supplementation in transgenic *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Food Chem Toxicol* 2013;55:29-35.
 48. Ahmad M, Saleem S, Ahmad AS, Yousuf S, Ansari MA, Khan MB, et al. *Ginkgo biloba* affords dose-dependent protection against 6-hydroxydopamine-induced parkinsonism in rats: neurobehavioural, neurochemical and immunohistochemical evidences. *J Neurochem* 2005;93(1):94-104.
 49. El-Ghazaly MA, Sadik NA, Rashed ER, Abd-El-Fattah AA. Neuroprotective effect of EGb761 and low-dose whole-body γ -irradiation in a rat model of Parkinson's disease. *Toxicol Ind Health* 2015;31(12):1128-43.
 50. Kuang S, Yang L, Rao Z, Zhong Z, Li J,

- Zhong H, et al. Effects of *Ginkgo Biloba* extract on A53T α -synuclein transgenic mouse models of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2018; 45(2):182-7.
51. Ba XH, Liu Y. Effects of *ginkgo biloba* extract and bilobalide on neuronal injury of substantia nigra of rats with Parkinson disease. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2006;10(11):39-41.
 52. Sengupta T, Vinayagam J, Nagashayana N, Gowda B, Jaisankar P, Mohanakumar KP. Antiparkinsonian effects of aqueous methanolic extract of *Hyoscyamus niger* seeds result from its monoamine oxidase inhibitory and hydroxyl radical scavenging potency. *Neurochem Res* 2011;36(1):177-86.
 53. Mohanasundari M, Srinivasan MS, Sethupathy S, Sabesan M. Enhanced neuroprotective effect by combination of bromocriptine and *Hypericum perforatum* extract against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *J Neurol Sci* 2006;249(2):140-4.
 54. Mohanasundari M, Sabesan M. Modulating effect of *Hypericum perforatum* extract on astrocytes in MPTP induced Parkinson's disease in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11(1):17-20.
 55. Kiasalari Z, Baluchnejadmojarad T, Roghani M. *Hypericum Perforatum* hydroalcoholic extract mitigates motor dysfunction and is neuroprotective in intrastriatal 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Cell Mol Neurobiol* 2016; 36(4):521-30.
 56. Essa MM, Subash S, Dhanalakshmi C, Manivasagam T, Al-Adawi S, Guillemin GJ, et al. Dietary supplementation of Walnut partially reverses 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine induced neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2015;40(6):1283-93.
 57. Guo B, Xu D, Duan H, Du J, Zhang Z, Lee SM, et al. Therapeutic effects of multifunctional tetramethylpyrazine nitron on models of Parkinson's disease *in vitro* and *in vivo*. *Biol Pharm Bull* 2014;37(2):274-85.
 58. Tseng WT, Hsub YW, Pan TM. The ameliorative effect of *Monascus purpureus* NTU 568-fermented rice extracts on 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells and the rat model of Parkinson's disease. *Food Funct* 2016; 7(2):752-62.
 59. Narasimhan KK, Paul L, Sathyamoorthy YK, Srinivasan A, Chakrapani LN, Singh A, et al. Amelioration of apoptotic events in the skeletal muscle of intra-nigraly rotenone-infused Parkinsonian rats by *Morinda citrifolia*-up-regulation of Bcl-2 and blockage of cytochrome c release. *Food Funct* 2016;7(2):922-37.
 60. Manyam BV, Dhanasekaran M, Hare TA. Neuroprotective effects of the antiparkinson drug *Mucuna pruriens*. *Phytother Res* 2004; 18(9):706-12.
 61. Yadav SK, Prakash J, Chouhan S, Westfall S, Verma M, Singh TD, et al. Comparison of the neuroprotective potential of *Mucuna pruriens* seed extract with estrogen in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)-induced PD mice model. *Neurochem Int* 2014;65:1-13.
 62. Yadav SK, Rai SN, Singh SP. *Mucuna pruriens* reduces inducible nitric oxide synthase expression in Parkinsonian mice model. *J Chem Neuroanat* 2017;80:1-10.
 63. Siddique YH, Faisal M, Naz F, Jyoti S, Rahul. Role of *Ocimum sanctum* leaf extract on dietary supplementation in the transgenic *Drosophila*

- model of Parkinson's disease. *Chin J Nat Med* 2014;12(10):777-81.
64. Sarbishegi M, Charkhat Gorgich EA, Khajavi O, Komeili G, Salimi S. The neuroprotective effects of hydro-alcoholic extract of olive (*Olea europaea* L.) leaf on rotenone-induced Parkinson's disease in rat. *Metab Brain Dis* 2018;33(1):79-88.
65. Shi X, Chen YH, Liu H, Qu HD. Therapeutic effects of paeonol on methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine/probenecid-induced Parkinson's disease in mice. *Mol Med Rep* 2016;14(3):2397-404.
66. Choi JH, Jang M, Nah SY, Oh S, Cho IH. Multitarget effects of Korean Red Ginseng in animal model of Parkinson's disease: antiapoptosis, antioxidant, antiinflammation, and maintenance of blood-brain barrier integrity. *Journal of Ginseng Research* 2018;42(3):379-88.
67. Duan K. Protective effect of total alkaloids from *Pinellia Ternate* against Parkinson's disease and explore its mechanism. *Hubei University of Chinese medicine* 2012.
68. Khan MM, Kempuraj D, Thangavel R, Zaheer A. Protection of MPTP-induced neuroinflammation and neurodegeneration by Pycnogenol. *Neurochem Int* 2013;62(4):379-88.
69. Bi Y, Qu PC, Wang QS, Zheng L, Liu HL, Luo R, et al. Neuroprotective effects of alkaloids from *Piper longum* in a MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *Pharm Biol* 2015;53(10):1516-24.
70. Wang Y, Xu H, Fu Q, Ma R, Xiang J. Resveratrol derived from rhizoma et radix *Polygoni cuspidati* and its liposomal form protect nigral cells of Parkinsonian rats. *Zhongguo Zhong yao za zhi* 2011;36(8):1060-6.
71. Kim TE, Yoon YM, Park YI, Kim YS, Jeon BH, Kim MD. Screening of the biological activity from water extracts of the medicinal plants and the protective effect of *R.palmatum* on MPTP-induced neurotoxicity. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine* 2004;18(6):1666-85.
72. Wu CR, Tsai CW, Chang SW, Lin CY, Huang LC, Tsai CW. Carnosic acid protects against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity *in vivo* and *in vitro* model of Parkinson's disease: involvement of antioxidative enzymes induction. *Chem Biol Interact* 2015;225:40-6.
73. Lin CY, Chen JH, Fu RH, Tsai CW. Induction of Pi form of glutathione S-transferase by carnosic acid is mediated through PI3K/Akt/NF- κ B pathway and protects against neurotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2014;27(11):1958-66.
74. Chen X, Zhang N, Zhao H, Zou HY, Mu Y, Xue B, et al. The protect effect of Baicalin on the substantial nigra dopaminergic neuron in Parkinson's rats induced by rotenone. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases* 2008;25(2):174-7.
75. Chen X, Zhang N, Zou HY, Zhao H, Mu Y. Protective effect of baicalin on mouse with Parkinson's disease induced by MPTP. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2007;27(11):1010-2.
76. Girish C, Muralidhara. Propensity of *Selaginella delicatula* aqueous extract to offset rotenone-induced oxidative dysfunctions and neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*: Implications for Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2012;33(3):444-56.
77. Girish C, Muralidhara. Neuroprotective effect of aqueous extract of *Selaginella delicatula* as evidenced by abrogation of rotenone-induced motor deficits, oxidative dysfunctions, and neurotoxicity in mice. *Cell Mol Neurobiol* 2013;33(7):929-42.

78. Ahmad S, Khan MB, Hoda MN, Bhatia K, Haque R, Fazili IS, et al. Neuroprotective effect of sesame seed oil in 6-hydroxydopamine induced neurotoxicity in mice model: cellular, biochemical and neurochemical evidence. *Neurochem Res* 2012;37(3):516-26.
79. Khurana N, Gajbhiye A. Ameliorative effect of *Sida cordifolia* in rotenone induced oxidative stress model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2013;39:57-64.
80. Chang HC, Liu KF, Teng CJ, Lai SC, Yang SE, Ching H, et al. *Sophora tomentosa* extract prevents MPTP-induced Parkinsonism in C57BL/6 mice via the inhibition GSK-3 β phosphorylation and oxidative stress. *Nutrients* 2019;11(2):252.
81. Shalavadi MH, Chandrashekhar VM, Avinash SP, Sowmya C, Ramkishan A. Neuroprotective activity of *Stereospermum suaveolens* DC against 6-OHDA induced Parkinson's disease model. *Indian J Pharmacol* 2012;44(6):737-43.
82. Kosaraju J, Chinni S, Roy PD, Kannan E, Antony AS, Kumar MN. Neuroprotective effect of *Tinospora cordifolia* ethanol extract on 6-hydroxy dopamine induced Parkinsonism. *Indian J Pharmacol* 2014;46(2):176-80.
83. Alzahrani S, Ezzat W, Elshaer RE, Abd El-Lateef AS, Mohammad HMF, Elkazaz AY, et al. Standardized *Tribulus terrestris* extract protects against rotenone-induced oxidative damage and nigral dopamine neuronal loss in mice. *J Physiol Pharmacol* 2018;69(6):979-94.
84. Wang XM, Lu XH. The regulation of Rhynchophylline on the expression levels of dopamine, superoxide dismutase and malondialdehyde in rats with Parkinson disease. *Chinese journal of integrative medicine on cardio/cerebrovascular disease* 2014;12(6):730-1.
85. Sudati JH, Vieira FA, Pavin SS, Dias GR, Seeger RL, Golombieski R, et al. *Valeriana officinalis* attenuates the rotenone-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*. *Neurotoxicology* 2013;37:118-26.
86. Sridharan S, Mohankumar K, Jeepipalli SP, Sankaramourthy D, Ronsard L, Subramanian K, et al. Neuroprotective effect of *Valeriana wallichii* rhizome extract against the neurotoxin MPTP in C57BL/6 mice. *Neurotoxicology* 2015;51:172-83.
87. Sankar SR, Manivasagam T, Krishnamurti A, Ramanathan M. The neuroprotective effect of *Withania somnifera* root extract in MPTP-intoxicated mice: an analysis of behavioral and biochemical variables. *Cell Mol Biol Lett* 2007;12(4):473-81.
88. Ahmad M, Saleem S, Ahmad AS, Ansari MA, Yousuf S, Hoda MN, et al. Neuroprotective effects of *Withania somnifera* on 6-hydroxydopamine induced Parkinsonism in rats. *Hum Exp Toxicol* 2005;24(3):137-47.
89. RajaSankar S, Manivasagam T, Sankar V, Prakash S, Muthusamy R, Krishnamurti A, et al. *Withania somnifera* root extract improves catecholamines and physiological abnormalities seen in a Parkinson's disease model mouse. *J Ethnopharmacol* 2009;125(3):369-73.
90. Manjunath MJ, Muralidhara. Effect of *Withania somnifera* supplementation on rotenone-induced oxidative damage in cerebellum and striatum of the male mice brain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2013;13(1):43-56.
91. Krishna G, Muralidhara. Aqueous extract of tomato seeds attenuates rotenone-induced oxidative stress and neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*. *J Sci Food Agric* 2016;96(5):1745-55.

92. Gokul K, Muralidhara. Oral supplements of aqueous extract of tomato seeds alleviate motor abnormality, oxidative impairments and neurotoxicity induced by rotenone in mice: relevance to Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2014;39(7):1382-94.
93. The Korean pharmacopoeia eleventh edition (Ministry of food and drug safety, 2020)
94. National Standard of Traditional Medicinal (Herbal and Botanical) Materials (Ministry of food and drug safety, 2020)
95. Korean Food Standards Codex. Ministry of food and drug safety. last modified Dec 1, 2020, https://www.foodsafetykorea.go.kr/foodcode/01_02.jsp?idx=812
96. Rock RB, Peterson PK. Microglia as a pharmacological target in infectious and inflammatory diseases of the brain. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1(2):117-26.
97. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res* 2004;318(1):215-24.
98. Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenylpyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci* 1985;36(26):2503-8.
99. Liu HQ, Zhang WY, Luo XT, Ye Y, Zhu XZ. Paeoniflorin attenuates neuro-inflammation and dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease by activation of adenosine A1 receptor. *Br J Pharmacol* 2006; 148(3):314-25.
100. Ahn EY, Chung HA. A Review on Pathophysiology of Parkinson's Disease. *J Occupational Therapy for the Aged and Dementia* 2009;3(1):1-9.
101. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuatuins and dyskinesia (an evidence-based review) : report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2006;66(7):983-95.
102. Oh MK, Kim TY, Kim DJ, Shin HS. A case report of dyskinesia in lower limbs caused by Parkinson's disease diagnosed as Shinjeonghyuson. *Korean J Orient Int Med* 2007;28(4):919-28.
103. Lee MS, Park YG, Bae NY. A case study of a Taeumin patient with advanced Parkinson's disease diagnosed as Dry-heat symptomatic pattern. *J Sasang Constitut Med* 2013;25(4):442-53.
104. Koh DK, Yun JM, Lee TH. Effects of *Aconiti Tuber* on the change of interleukin-6 and TNF- α level induced by LPS I.C.V. injection in mice. *The Korean Journal of Oriental Medical Prescription* 2004;12(1):195-208.
105. Bhattacharya SK, Bhattacharya A, Kumar A, Ghosal S. Antioxidant activity of *Bacopa monniera* in rat frontal cortex, striatum and hippocampus. *Phytother Res* 2000 May;14(3):174-9.
106. Sairam K, Dorababu M, Goel RK, Bhattacharya SK. Antidepressant activity of standardized extract of *Bacopa monniera* in experimental models of depression in rats. *Phytomedicine* 2002;9(3):207-11.
107. Channa S, Dar A, Anjum S, Yaqoob M, Atta Ur R. Anti-inflammatory activity of *Bacopa monniera* in rodents. *J Ethnopharmacol* 2006; 104(1-2):286-9.
108. Chaudhuri PK, Srivastava R, Kumar S, Kumar S. Phytotoxic and antimicrobial constituents of *Bacopa monnieri* and *Holmskioldia sanguinea*.

- Phytother Res* 2004;18(2):114-7.
109. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol* 2009;8(4):382-97.
 110. Dufresne CJ, Farnworth ER. A review of latest research findings on the health promotion properties of tea. *J Nutr Biochem* 2001;12(7):404-21.
 111. Leung LK, Su Y, Chen R, Zhang Z, Huang Y, Chen ZY. Theaflavins in black tea and catechins in green tea are equally effective antioxidants. *J Nutr* 2001;131(9):2248-51.
 112. Xu CL, Wang QZ, Sun LM, Li XM, Deng JM, Li LF, et al. Asiaticoside: Attenuation of neurotoxicity induced by MPTP in a rat model of Parkinsonism via maintaining redox balance and up-regulating the ratio of Bcl-2/Bax. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100(3):413-8.
 113. Manjunath MJ, Muralidhara. Effect of *Withania somnifera* supplementation on rotenone-induced oxidative damage in cerebellum and striatum of the male mice brain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2013;13(1):43-56.
 114. RajaSankar S, Manivasagam T, Sankar V, Prakash S, Muthusamy R, Krishnamurti A, et al. *Withania somnifera* root extract improves catecholamines and physiological abnormalities seen in a Parkinson's disease model mouse. *J Ethnopharmacol* 2009;125(3):369-73.
 115. Sankar SR, Manivasagam T, Krishnamurti A, Ramanathan M. The neuroprotective effect of *Withania somnifera* root extract in MPTP-intoxicated mice: an analysis of behavioral and biochemical variables. *Cell Mol Biol Lett* 2007;12(4):473-81.
 116. Grünblatt E, Mandel S, Maor G, Youdim MB. Gene expression analysis in N-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mice model of Parkinson disease using cDNA microarray. *J Neurochem* 2001;78(1):1-12.
 117. Surmeier DJ, Guzman JN, Sanchez-Padilla J, Goldberg JA. The origins of oxidant stress in Parkinson's disease and therapeutic strategies. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(7):1289-301.
 118. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):713-20.
 119. Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human disease. *Clin Biochem* 1999;32(8):595-603.
 120. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91(3C):14S-22S.
 121. Ebadi M, Srinivasan SK, Baxi MD. Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 1996;48(1):1-19.
 122. Vozenin-Brotons MC, Sivan V, Gault N, Renard C, Geffrotin C, Delanian S, et al. Antifibrotic action of Cu/Zn SOD is mediated by TGF-beta1 repression and phenotypic reversion of myofibroblasts. *Free Radic Biol Med* 2001;30(1):30-42.
 123. Campana F, Zervoudis S, Perdereau B, Gez E, Fourquet A, Badiu C, et al. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis. *J Cell Mol Med* 2004;8(1):109-16.
 124. Westm BD, Sheghrue PJ, Vanko AEH, Ransorn RW, Kinney GG. Amphetamine-induced locomotor activity is reduced in mice following MPTP treatment but not following selegiline/MPTP

- treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;84(1):158-61.
125. Sun L, Xu S, Zhou M, Wang C, Wu Y, Chan P. Effects of cysteamine on MPTP-induced dopaminergic neurodegeneration in mice. *Brain Res* 2010;1335:74-82.
126. Khasnavis S, Pahan K. Cinnamon treatment upregulates neuroprotective proteins Parkin and DJ-1 and protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014;9(4):569-81.
127. Park GH, Kim HG, Ju MS, Kim AJ, Oh MS. *Thuja orientalis* leaves extract protects dopaminergic neurons against MPTP-induced neurotoxicity via inhibiting inflammatory action. *Kor J Herbology* 2014;29(3):27-33.