

hERG 칼륨채널 활성화도 변화에 따른 31종 한약처방의 심장독성 평가

하혜경¹, 진성은¹, 이시온², 김동현², 서창섭¹, 신현규^{1*}

¹한국한의학연구원 한의과학연구부, ²대구경북첨단의료산업진흥재단 신약개발지원센터

Cardiotoxicity assessment of 31 herbal formulae by activity of hERG potassium channel in HEK 293 cells

Hyekyung Ha¹, Seong Eun Jin¹, Sion Lee², Dong-Hyun Kim², Chang-Seob Seo¹, Hyeun-kyoo Shin^{1*}

¹KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

²New Drug Development Center, Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation

Objectives: Drug-induced blockade of the human *ether-à-go-go* related gene (hERG) potassium ion channel causes acquired long QT syndrome, which is known to cause cardiac arrhythmias and be fatal. To establish safety evidence of herbal formulae, we evaluated the effects of 31 herbal formulae on hERG channel activity.

Methods: The current through hERG channel was measured by changing the membrane voltage before and after treatment with 31 herbal formulae in HEK 293 cell overexpressing hERG channel using a whole-cell patch clamp system. The current-voltage curves and the activity curves were fitted, and the hERG activity and 50% inhibitory concentration (IC₅₀) according to each herbal formula were calculated.

Results: *Chokyungjongok-tang*, *Oncheong-eum*, and *Cheongsangbangpung-tang* strongly inhibited the hERG activity, with IC₅₀ values of 67.67, 141.2, and 296.3 μ g/mL, respectively. *Yeonkyopaedok-san*, *Eunkyo-san*, *Ukgan-san gajinphibanha*, *Daegunjoong-tang* (except *Oryzae gluten*), *Insamyangyoung-tang*, *Banhahubak-tang*, *SokyungHwalhyul-tang*, *Jodeung-san*, *Hyeonggaeyeongyo-tang*, and *Bangkeehwangkee-tang* weakly inhibited hERG activity, with IC₅₀ values ranging from 400 to 1000 μ g/mL. The other 18 herbal formulae showed very weak hERG activity inhibition of less than 50% at the highest concentration (1000 μ g/mL).

Conclusion: This study provided safety information on cardiotoxicity by cardiac arrhythmia risk assessment of herbal formulae, and is expected to be a reference data for predicting the safety and risk of herbal formulae.

Key Words : Herbal formula, hERG potassium ion channel, cardiac arrhythmia, safety

서론

일반적으로 천연물은 합성의약품에 비해 독성 및 부작용 발생 빈도가 낮아 안전하다고 인식되어 왔

만 천연물의 사용이 증가함에 따라 부작용에 대한 보고도 꾸준히 증가하고 있다¹⁾. 한의학 문헌에 한약 독성 및 부작용에 대해 기재되어 있으나, 한의계는 대외적으로 한약이 안전하고 독성이 적다고 주장하여

• Received : 15 November 2021

• Revised : 9 February 2022

• Accepted : 22 February 2022

• Correspondence to : Hyeun-Kyoo Shin, KMD, Ph.D.

KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

1672 Yuseong-daero, Daejeon 34054, Republic of Korea

Tel : +82-42-868-9464, Fax : +82-42-864-2120, E-mail : hkshin@kiom.re.kr

왔다²⁾. 하지만 한약 독성 및 부작용이 사회적으로 문제되었을 시, 이를 확인하고 해결할 수 있는 근거가 부족한 상황이며³⁾, 이에 전통적으로 사용되어 온 한약의 안전성 및 유효성에 대한 과학적 근거 마련이 요구되고 있다⁴⁾.

한약재 및 한약처방에 대한 독성 연구는 일부 진행되어왔지만, 본격적으로 식품의약품안전처 의약품 안전성 시험관리기준 (Korea Good Laboratory Practice, KGLP)에 따라 한약 독성 평가가 진행되는 것은 최근의 일이다. 식품의약품안전처에서는 오가피에 대한 90일 반복 투여와 유전 독성 연구⁵⁾를 시작으로 한약재에 대한 일반, 유전 또는 생식 독성 평가를 수행 중이며, 한국한의약연구원에서는 십전대보탕의 급성 독성 평가⁶⁾를 시작으로 다빈도 한약처방에 대한 독성 연구를 수행하고 있다.

hERG 칼륨 채널 (human ether-à-go-go-related gene K⁺ channel)의 흐름을 지연시키는 의약품은 긴 QT 증후군 (long QT syndrome, LQTS)을 유발하여 부정맥 (arrhythmia) 증상을 유발시킬 수 있다⁷⁾. 한약재 및 한약처방 중 일부도 LQTS를 일으켜 부정맥 등의 심장독성을 나타낼 수 있는 잠재적인 위험성을 갖고 있으며, 산야초나 한약을 복용한 후 흉통이나 부정맥 등의 심장독성이 유발되었다는 보고⁸⁻¹⁰⁾가 있으나, 한약의 심장독성에 대한 연구는 부족한 실정이다¹¹⁾.

식품의약품안전평가원에서는 의약품의 심장독성 평가를 위한 심혈관계 약리시험법과 임상 평가 가이드라인^{12,13)}을 제시하고 있으며, 이에 따라 의약품에 대한 QT 간격 연장과 관련된 부정맥 유발 검사를 통해 위해성 평가를 하고 있다. 본 연구에서는 한국, 중국 및 일본 한방의료기관에서 사용되는 다빈도 한약처방에 대한 심장독성 유발 가능성을 예측하기 위하여 이전에 보고하였던 52종 한약처방의 hERG 활성 평가 연구¹⁴⁾에 이어서 추가적으로 31종 한약처방이 hERG 칼륨채널 활성에 미치는 영향을 평가하였다.

재료 및 방법

1. 31종 한약처방의 분류

본 연구에 사용된 31종 한약처방을 통계청 한국질병사인분류기준에 따라 분류하였다. 감염성 질환 처방인 배농산급탕, 은교산, 탁리소독음 등 3개 처방, 정신 및 행동 장애 질환 처방인 산조인탕, 역간산가진피반하, 조등산 등 3개 처방, 신경계통 질환 처방인 가미온담탕 및 청상견통탕 2개 처방, 순환계통 질환 처방인 자감초탕, 지황음자, 혈부축어탕 등 3개 처방, 호흡계 질환 처방인 방기황기탕 및 연교패독산 2개 처방, 소화계 질환 처방인 궁하탕, 대견중탕, 대시호탕, 대화중음, 마자인탕, 반하후박탕, 소견중탕, 육군자탕, 인삼양영탕 등 9개 처방, 피부 및 피하조직 질환 처방인 소풍산, 온청음, 청상방풍탕, 형개연교탕 등 4개 처방, 근골격계 질환 처방인 독활기생탕, 소경활혈탕, 영선제통음 등 3개 처방, 비뇨생식기계통 질환 처방인 당귀작약산 및 조경중옥탕 2개 처방이다 (Table 1).

2. 한약처방 추출물 제조

31종 한약처방을 구성하는 각각의 구성 한약재는 광명당제약 (Ulsan, Korea)으로부터 구매하여 한국한의학연구원 최고야 박사로부터 형태학적 감정 후 사용하였다. 각각의 추출물은 Table S1 (supplementary data)과 같이 각 처방의 구성 한약재를 비율별로 배합한 5 kg에 대하여 증류수 50 L를 넣고 COSMOS-660 초고속 진공 저온 추출기 (Kyungseo E&P, Incheon, Korea)를 이용하여 100°C에서 2시간 가압 추출하였다. 이후 표준체 (No. 270, 53 mm; Chung Gye Sang Gong Sa, Seoul, Korea)로 여과하고 (주)일신바이오베이스의 LP100R 동결건조기 (Dongducheon, Korea)를 이용하여 분말화 된 시료를 수득하였다 (Table 1).

3. hERG 발현 세포주 배양

hERG를 안정적으로 발현하는 human embryonic kidney 293 (hERG-HEK 293) 세포주는 Eurofins Scientifics (St. Charles, MO, USA)에서 분양 받았으며, 10% (v/v) fetal bovine serum (Merck-Millipore Co., Temecula, CA, USA), 1% (v/v) non-essential

amino acids (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA) 및 400 $\mu\text{g/mL}$ geneticin selective antibiotic (G418 sulfate) (Gibco-Life Technologies Ltd., Grand Island, CA, USA)을 함유하는 Dulbecco's Modified Eagle Medium: Nutrient Mixture F-12 (DMEM/F-12) GlutaMax 배지 (Gibco-Life

Table 1. The extraction yield and the half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) values of herbal formulas on hERG potassium channel activity

Classification of diseases (KCD ^a)	Herbal formula	Yield of extract (%)	IC_{50} value ($\mu\text{g/mL}$)
Infectious disease	<i>Baenongsangub-tang</i>	26.46	> 1000
	<i>Eunkyo-san</i>	19.96	583.76
	<i>Taglisodog-eum</i>	24.67	> 1000
Mental and behavioural disease	<i>Jodeung-san</i>	20.13	861.05
	<i>Sanjoin-tang</i>	16.80	> 1000
	<i>Ukgan-san gajinphibanha</i>	21.13	658.59
Nervous disease	<i>Chungsanggyuntong-tang</i>	28.34	> 1000
	<i>Gamiondam-tang</i>	22.55	> 1000
Circulatory disease	<i>Hyulbuchukeo-tang</i>	26.72	> 1000
	<i>Jagamcho-tang</i>	26.12	> 1000
	<i>Jihwangeum-ja</i>	24.66	> 1000
Respiratory disease	<i>Bangkeehwangkee-tang</i>	18.23	986.83
	<i>Yeonkyopaedok-san</i>	23.00	410.26
Digestive disease	<i>Banhahubak-tang</i>	11.66	840.5
	<i>Daegunjoong-tang</i>	12.13	670.79
	<i>Daehwajung-eum</i>	21.38	> 1000
	<i>Daeshiho-tang</i>	25.62	> 1000
	<i>Gungha-tang</i>	20.14	> 1000
	<i>Insamyangyoung-tang</i>	29.84	795.4
	<i>Majain-hwan</i>	14.81	> 1000
	<i>Sogunjung-tang</i>	17.74	> 1000
	<i>Yukgunja-tang</i>	22.04	> 1000
Skin and subcutaneous tissue disease	<i>Cheongsangbangpung-tang</i>	28.20	296.29
	<i>Hyeonggaeyeongyo-tang</i>	25.93	958.78
	<i>Oncheong-eum</i>	24.65	141.24
	<i>Sopung-san</i>	17.44	> 1000
Musculoskeletal and joint disease	<i>Dokhwalgisaeng-tang</i>	22.27	> 1000
	<i>Sokyunghwalhyul-tang</i>	26.54	857.16
	<i>Youngseonjaetong-eum</i>	26.72	> 1000
Genitourinary disease	<i>Chokyungjongok-tang</i>	24.02	67.67
	<i>Dangguijakyak-san</i>	24.13	> 1000

^aKCD: Korean standard classification of diseases

Technologies Ltd.)를 사용하여 온도 37°C 및 5% CO₂의 공기 조건에서 배양하였다. 배양된 세포는 trypsin 용액 (Hyclone, Logan, UT, USA)을 처리하여 단세포화 한 후 external buffer 용액 (Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS), pH 7.1)에 부유시켜 hERG 칼륨 채널 활성 평가에 사용하였다.

4. hERG 칼륨 채널 활성 평가

한약처방에 의한 hERG 칼륨 채널의 활성 변화는 이전의 보고¹⁵⁾와 같은 방법을 사용하여 평가하였으며, 요약하면 다음과 같다. 각 한약처방 추출물은 external buffer 용액에 100 mg/mL의 농도로 제조하여 -80°C 냉동고에 보관하였다. 해당 시료들은 실험에 앞서 측정 시 최종농도가 1, 10, 100, 1000 μ g/mL 또는 1.6, 8, 40, 200, 1000 μ g/mL 또는 125, 250, 500, 1000 μ g/mL가 되도록 단계 희석하여 384-well plate에 분주한 후 자동화된 patch clamping 장비 (IonWorks Barracuda automated patch clamping system, Molecular Devices Inc., Sunnyvale, CA, USA)에 투입하였다. hERG 채널 활성 억제에 대한 양성대조군으로 quinidine (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 사용하였고, 각 시료는 최소 5가지 농도로 적용하였다.

External buffer 용액에 부유시킨 hERG-HEK 세포를 384-well plate에 분주하고, 전류 측정이 가능하도록 amphotericin B (Sigma-Aldrich Co.)가 포함된 internal buffer 용액 (90 mM KCl, 1.7 mM MgCl₂, 5 mM CaCl₂, 10 mM HEPES, 10 mM EGTA, pH 7.0, osmolarity 및 pH 조정에는 sucrose와 KOH를 각각 활용)을 미세홀을 통해 처리하여 전류측정이 가능하도록 준비한 후, 세포에 -80 mV 부터 순차적으로 -70 mV (0.2 초), +40 mV (1.0 초), -50 mV (1.0 초)의 전압을 가하여 hERG 채널에 의한 전류 변화를 1차 측정하였고, 이후 각 시료를 농도별로 첨가하여 같은 전압 조건에서 전류의 변화를 재측정하였다.

모든 측정값은 비교분석을 위하여 시료를 포함하지 않는 external buffer 용액에서 측정된 hERG 채널의 전류값으로 표준화 (normalize) 하였으며 그 결과를 그래프 상에 평균 hERG 활성도(%) \pm 표준오차로 나타내었다. 데이터 분석은 SigmaPlot 소프트웨어 (Version 12.5, Systat Software, Inc., USA)를 이용하여 각 시료의 농도에 따른 hERG 칼륨 채널 활성도 그래프를 작성 후 logistic 3 parameter 수식으로 추세를 대입하여 hERG 칼륨 채널에 대한 50% 저해농도 (IC₅₀)를 산출하였다.

결 과

1. 한약처방의 hERG 활성 억제 효과

hERG 활성 억제에 대한 양성대조군으로 사용한 quinidine은 농도의존적으로 hERG 칼륨 채널 활성을 억제시켜 실험에 사용한 최고 농도인 10 μ M에서는 hERG 활성을 완전히 억제시켰으며, 50% 활성 억제 농도 (IC₅₀)는 1.111 μ M로 산출되었다 (Fig. 1).

31종의 한약처방 중 조경종옥탕이 hERG 활성을 가장 강하게 억제시켰으며, IC₅₀값은 67.67 μ g/mL로 산출되었다. 이어서 온청음, 청상방풍탕의 순으로 hERG 활성을 억제시켰으며, 각각의 IC₅₀값은 141.2 μ g/mL 및 296.3 μ g/mL이었다. 연교패독산, 은교산, 억간산가진피반하, 대견중탕 (교이 제외), 인삼양영탕, 반하후박탕, 소경활혈탕, 조등산, 형개연교탕 및 방기황기탕은 IC₅₀값이 400 - 1000 μ g/mL로 hERG 활성을 비교적 약하게 억제하는 것으로 나타났다. 이외 18종의 한약처방은 실험에 사용한 최고 농도인 1000 μ g/mL에서 모두 50% 이하의 약한 hERG 활성 억제 효과를 나타냈다 (Fig. 1 및 Table 1).

고 찰

약물의 비임상 안전성 평가 항목으로는 단회 및 반복투여 독성과 같은 일반독성 및 유전독성에 대한

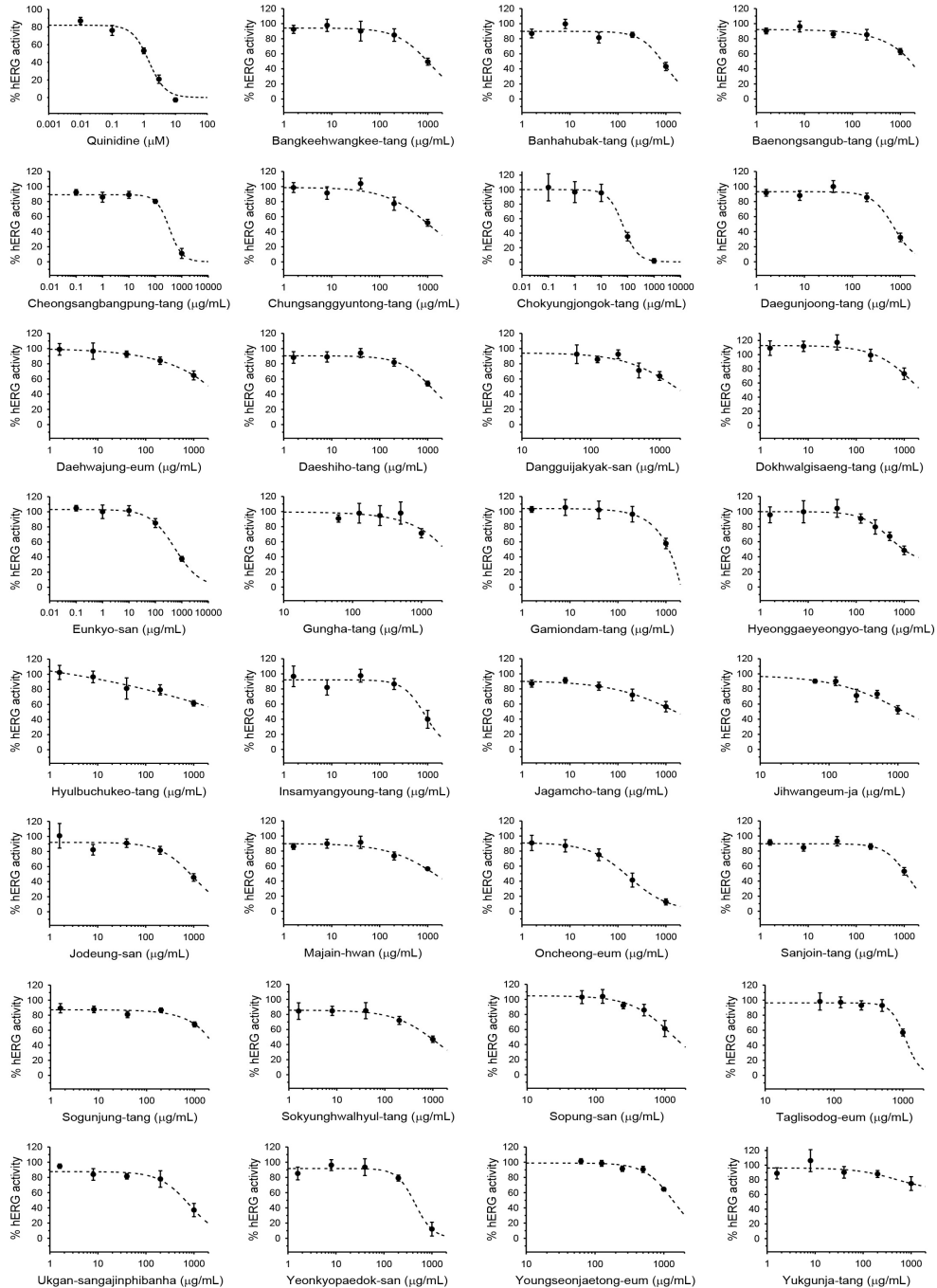


Fig. 1. Effects of 31 herbal formulae on hERG potassium channel activity in the voltage-clamp assay using HEK 293 cells. Concentration-activity curves fitted with the three parameters logistic equation for block of hERG activity by quinidine (positive control) and herbal formulae, respectively. Data are presented means \pm standard error ($n \geq 4$ per each point).

평가가 일반적이지만, 최근에는 약물 개발 과정 및 시판 후 평가에서 실패로 이어지는 가장 빈번한 부작용 중의 하나로 심장 부정맥 유발 등 심장독성이 이슈가 되고 있다¹⁶⁾. 부정맥은 hERG 칼륨 채널 차단을 통해 QT 간격 연장 (QT-interval prolongation)을 야기하는 것과 관련이 있으므로 약물의 심장독성을 예측하기 위해 hERG 활성도 측정법이 널리 사용되고 있다¹⁷⁾. 요약하면, HEK 293 cell line에 hERG 유전자를 과발현시킨 후 세포 수준에서 심장부정맥의 주요 증상인 QT 연장에 관여하는 hERG 칼륨 채널의 흐름 변화를 측정하여 심장독성을 예측할 수 있다¹⁸⁾.

본 연구에서 심장독성과 관련하여 31종 한약처방이 hERG 채널 활성에 미치는 영향을 평가한 결과, 심장독성 유발 가능성은 조경종옥탕이 가장 높았고, 이어서 온청음과 청상방풍탕 순으로 예측되었다. 조경종옥탕은 숙지황, 향부자, 당귀, 오수유, 천궁, 작약, 복령, 진피, 현호색, 목단피, 건강, 육계, 애엽, 생강 등 14종의 한약을 포함하는데 (Table S1), 이들 중 오수유와 현호색은 강한 hERG 활성 억제효과를 나타내는 것으로 보고한 바 있다¹⁵⁾. 오수유는 운향과 (Rutaceae)의 *Evodia rutaecarpa* Bentham의 열매로, 성분 중 dehydroevodiamine과 hortiamine도 hERG 활성에 대한 IC₅₀ 값이 각각 253 nM 및 145 nM로 강한 활성 억제 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 본 연구에서 사용한 현호색은 양귀비과 (Papaveraceae)의 들현호색 (*Corydalis ternate* Nakai)의 덩이줄기로 coptisine, berberine 및 allocryptopine 등을 함유하고 있는데²⁰⁾, 이들의 hERG 채널 활성에 대한 IC₅₀ 값은 각각 90.1 μM, 6.5 μM²¹⁾ 및 49.65 μM²²⁾로 berberine이 가장 강한 hERG 활성 억제 효과를 나타내는 것으로 보고되었다. 따라서 조경종옥탕의 hERG 활성 억제가 dehydroevodiamine, hortiamine, coptisine, berberine 및 allocryptopine 등에서 기인한 것으로 판단된다.

온청음은 숙지황, 당귀, 천궁, 작약, 황금, 황련, 황

백 및 치자 등 8종의 약재를 포함하며 (Table S1), 이 중 황련은 hERG 활성을 억제하는 천연물 중 하나로 분류되어 있다^{23,24)}. 대한민국약전 제11개정판에 따르면 황련의 지표성분은 berberine으로 건조 약재 내 함량은 4.2% 이상이다. Berberine은 앞서 언급한 오수유, 현호색 및 황련뿐만 아니라 황백과 황금에도 다량 함유되어 있다²⁵⁾.

청상방풍탕은 백지, 연교, 길경, 방풍, 천궁, 황금, 황련, 형개, 치자, 지각, 박하, 감초 등 12종의 약재로 구성되어 있는데 (Table S1), 앞서 hERG 활성 억제 약물로 언급한 황련 및 황금이 차지하는 비율은 각 6.81%와 9.54%이며, 이 외에 다른 구성 약재들의 hERG 활성 억제에 대해서는 보고된 바 없다. 따라서 본 연구에서 청상방풍탕이 hERG 활성을 억제하지만 조경종옥탕과 온청음보다는 약하게 억제함을 알 수 있다.

연교패독산, 방기황기탕, 은교산, 역간산가진피반하, 조등산, 대견중탕 (교이 제외), 인삼양영탕, 반하후박탕, 소경활혈탕 및 형개연교탕 등은 약한 hERG 칼륨 채널 활성 억제 효과를 나타내 주의가 필요하며, 나머지 처방들은 hERG 채널 억제에 따른 심장독성 유발 가능성이 낮을 것으로 사료된다.

이전의 보고^{14,15)}와 함께 본 연구는 총 83종의 다빈도 한약처방과 13종의 한약재가 hERG 칼륨 채널 활성에 미치는 영향을 평가하였고, 이들 중 3종의 한약처방 (조경종옥탕, 온청음 및 청상방풍탕)과 3종의 한약재 (오수유, 마전자 및 현호색)가 hERG 활성을 강하게 억제하였음을 확인하였다. 이러한 연구는 심장독성 유발 가능성을 확인하기 위한 기초연구로 향후 다중심장이온채널 평가 및 심근세포의 활동전위 변화 등에 대한 연구가 필요하다.

결론

본 연구는 31종의 다빈도 한약처방이 hERG 칼륨 채널 활성에 미치는 영향을 평가함으로써 심장독성

및 안전성에 대한 정보를 제공하였으며, 특히 조경종 옥탕, 온청음 및 청상방풍탕은 심실성 부정맥에 대한 주의가 필요한 것으로 판단된다. 이는 향후 한약처방의 안전성 및 위해도 평가에 참고될 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원에서 지원하는 ‘한방 의료기관 한약처방 안전성·유효성 구축 사업 (KSN2013310)’에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

1. Ekor, M. (2014). The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology*, 4, 177. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>
2. Lee, S. D. & Kwang, S. S. (1991). A toxicity study of herbal drugs. *The Journal of Won Kwang Oriental Medicine*, 1(1), 33-38.
3. Cheon, C. H., Park, J. S., Park, S. J., Kwon, K. T., Shin, Y. C., & Ko, S. G. (2011). Necessity of adverse event reporting system through the trend of internet news about safety of herbal medicine. *Korean Journal of Oriental Preventive Medical Society*, 15(2), 131-143.
4. Park, K., Lee, J., Choi, H. J., & Park, B. J. (2017). Establishing good safety and effectiveness evaluation system for globalization of herbal medicines. *Korean Public Health Research*, 43(1), 39-51. <https://doi.org/10.22900/kphr.2017.43.1.004>
5. Kim, S. H., Kim, S. H., Park, C. B., Shim, Y. H., Park, S. H., Shin, S. H., et al. Eleutherococcus sessiliflorus Seeman; 90 days repeated dose toxicity study (oral) in Rats. *Osong: Biototech Co.* 2004:1-26.
6. Ma, J. Y., Huang, D. S., Lee, N. H., Ha, H. K., Yu, Y. B., & Shin, H. K. (2008). Acute toxicity study on Sipjeondaebotang in rats. *Korean Journal of Oriental Physiology & Pathology*, 22(5), 1192-1195.
7. Sanguinetti, M. C. & Tristani-Firouzi, M. (2006). hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*. 440(7083), 463-469. <https://doi.org/10.1038/nature04710>.
8. Jung, W. J., Kim, H., Cha, Y. S., Kim, O. H., Cha, K. C., Lee, K. H., et al. (2012). Cardiac toxicities associated with herbal remedies. *Journal of the Korean Society of Clinical Toxicology*, 10(1), 1-7.
9. Kim, H. T., Kim, H., Kim, O. H., Cha, Y. S., Cha, K. C., Lee, K. H., et al. (2012). Three cases of cardiac toxicity after intake of symplocarpus renifolius. *Journal of the Korean Society of Clinical Toxicology*, 10(1), 41-45.
10. Hwang, J. Y. & Kim, H. (2015). Case report: a patient presenting with elevations of cardiac enzyme levels after Veratrum oxysepalum ingestion. *Journal of the Korean Society of Clinical Toxicology*, 13(2), 111-116.
11. Kratz, J. M., Grienke, U., Scheel, O., Mann, S. A., & Rollinger, J. M. (2017). Natural products modulating the hERG channel: headaches and hop. *Natural Product Reports*, 34(8), 957-80. <https://doi.org/10.1039/c7np00014f>
12. Sohn, Y. W. Guidelines for cardiovascular pharmacology testing. *Osong: National institute of food and drug safety evaluation.* 2016:1-58.
13. Lee, S. H. Clinical safety guidelines for cardiovascular system. *Osong: National institute of food and drug safety evaluation.* 2015:1-31.

14. Choi, S., Kwon, O. B., Lee, S., Seo, C. S., & Shin, H. K. (2019). Cardiac safety assessment of medicinal herbal formulas using hERG-HEK 293 cell. *Journal of Korean Medicine*, 40(2), 94-105. <https://doi.org/10.13048/jkm.19020>
15. Ha, H., Lee, S., Kim, D. H., Seo, C. S., & Shin, H. K. (2021). hERG channel-related cardiotoxicity assessment of 13 herbal medicines. *Journal of Korean Medicine*, 42(3), 44-55. <http://dx.doi.org/10.13048/jkm.21024>
16. Kalyaanamoorthy, S. & Barakat, K. H. (2018). Development of safe drugs: the hERG challenge. *Medicinal Research Reviews*. 38(2), 525-555. <https://doi.org/10.1002/med.21445>
17. Recanatini, M., Poluzzi, E., Masetti, M., Cavalli, A., & De Ponti, F. (2005). QT prolongation through hERG K⁺ channel blockade: current knowledge and strategies for the early prediction during drug development. *Medicinal Research Reviews*, 25(2), 133-166. <https://doi.org/10.1002/med.20019>
18. The International Council for Harmonisation. The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. 2005: 1-14. (<https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7b-non-clinical-evaluation-potential-delayed-ventricular-repolarization-qt-interval>)
19. Baburin, I., Varkevissar, R., Schramm, A., Saxena, P., Beyl, S., Szkokan, P., et al. (2018). Dehydroevodiamine and hortiamine, alkaloids from the traditional Chinese herbal drug *Evodia rutaecarpa*, are I_{Kr} blockers with proarrhythmic effects *in vitro* and *in vivo*. *Pharmacological Research*, 131, 150-163. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.02.024>
20. Lee, H. Y. & Kim, C. W. (1999). Isolation and quantitative determination of berberine and coptisine from tubers of *Corydalis ternate*. *Korean Journal of Pharmacognosy*, 30(3), 332-334. <https://www.koreascience.or.kr/article/JAKO199903041280083.pdf>
21. Orvos, P., Virág, L., Tálosi, L., Hajdú, Z., Csopor, D., Jedlinszki, N., et al. (2015). Effects of Chelidonium majus extracts and major alkaloids on hERG potassium channels and on dog cardiac action potential - a safety approach. *Fitoterapia*, 100, 156-165. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.11.023>
22. Lin, K., Liu, Y. Q., Xu, B., Gao, J. L., Fu, Y. C., Chen, Y., et al. (2013). Allocryptopine and benzyltetrahydropalmatine block hERG potassium channels expressed in HEK293 cells. *Acta Pharmacologica Sinica*. 34(6), 847-858. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.176>
23. Kratz, J. M., Grienke, U., Scheel, O., Mann, S. A., Rollinger, J. M. (2017). Natural products modulating the hERG channel: heartaches and hope. *Nat Prod Rep*. 34(8), 957-980. <https://doi.org/10.1039/c7np00014f>
24. Schramm, A., Baburin, I., Hering, S., & Hamburger, M. (2011). hERG channel inhibitors in extracts of *Coptidis rhizoma*. *Planta Medica*, 77(7), 692-697. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270920>
25. Neag, M. A., Mocan, A., Echeverría, J., Pop, R. M., Bocsan, C. I., Crişan, G., Buzoianu, A. D. (2018). Berberine: Botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 557. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00557>

ORCID

하혜경 <https://orcid.org/0000-0002-7326-6366>
진성은 <https://orcid.org/0000-0002-9224-0735>
이시운 <https://orcid.org/0000-0003-3849-2613>
김동현 <https://orcid.org/0000-0001-7026-5985>
서창섭 <https://orcid.org/0000-0002-8156-446X>
신현규 <https://orcid.org/0000-0003-2319-6678>