

## 천연물의 항염증작용에 관한 연구

유태무\* · 이숙영 · 정수연 · 승상애 · 류항목 · 이은방<sup>1</sup> · 양지선  
\*식품의약품안전청 국립독성연구소 약리부, <sup>1</sup>서울대학교 천연물과학연구소

## Studies on the Antiinflammatory Effects of Natural Products

Tae Moo YOO\*, Sook Young YI, Soo Youn CHUNG, Sang Ae SEUNG,  
Hang Mook RHEU, Eun Bang LEE<sup>1</sup> and Ji Sun YANG

\*Pharmacology Department, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and  
Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

<sup>1</sup>Natural Products Research Institute, Seoul National University, 28 Yeongun-Dong,  
Jongro-ku, Seoul 110-460, Korea

(Received June 5, 1998; accepted August 18, 1998)

**Abstract** – These studies were conducted to investigate the antiinflammatory effects and the mechanism of action of natural products. We used the methods of “carrageenan induced foot edema”, “PAF (platelet activating factor) induced foot edema”, “inhibition test of vascular permeability”, “inhibition test of white blood cell migration”, “formation of granuloma” and “adjuvant induced arthritis” to examine the antiinflammatory effects of *Angelica gigas*, *Ledebouriella seseloides*, *Ginkgo biloba* and Bamboo salt (Jukyom). The oral administration of the water extract of *Angelica gigantis radix*, the methanolic extract of *Ginkgo folium* and the aqueous solution of Bamboo salt showed antiinflammatory effect on carrageenan and PAF induced foot edema in SD rat at a dose of 1 g/kg. The same administration of methanolic extract of *Ginkgo folium* also inhibited the vascular permeability in mice. The aqueous solution of Bamboo salt inhibited the formation of granuloma in SD rats at a oral dose of 1 g/kg. *Angelica gigantis radix* seems to have antiinflammatory effect by inhibition of PAF.

**Keywords** □ inflammation, carrageenan, platelet activating factor, vascular permeability, white blood cell, granuloma, adjuvant arthritis, *Angelica gigas*, *Ledebouriella seseloides*, *Ginkgo biloba*, Bamboo salt (Jukyom)

염증(Inflammation)은 여러 가지 형태의 감염이나 생체내 대사산물 중의 자극성 물질에 대한 생체 방어기전의 발현이라고 할 수 있다(Robbins 등, 1994). 기존의 항염증제는 크게 스테로이드성과 비스테로이드성 항염증제로 구분되며 합성 항염증제는 여러 가지 부작용을 수반하는 경우가 많아 효력이 강하면서도 비교적 부작용이 적은 항염증제의 개발이 꾸준히 요구되고 있는 실정이다. 따라서 우리나라에서 전통적으로 한방 또는 민간 요법으로 사용되고 있는 천연물을 이용하여 항염증작용을 검색하고자 수종 천연물의 항염증작용 및 그 약리기전을 검색하였다. 항염증제의 검색법은 여러 방법(Saito와 Nomura, 1990)이 알려져 있으나 본 시험에서는 염증반응의 각 단계를 저해하는 정도를 검색하는 6가지 실험법을 이용하였다. 첫째, 급성 염증반응

의 대표적 모델인 carrageenan 및 PAF(platelet activating factor) 유도 족척부종법 둘째, 염증반응 1기에 염증부위의 모세혈관 투과도가 증가하는 현상을 저해하는 정도를 측정하는 모세혈관 투과 억제도 측정법 셋째, 염증반응 2기에 염증부위의 백혈구의 이동을 저해하는 정도를 측정하는 백혈구 유주 억제도 측정법 넷째, 염증반응 3기에 염증부위 조직의 섬유화현상을 저해하는 정도를 측정하는 육아종 형성 측정법 다섯째, 만성 염증반응의 대표적 모델인 adjuvant 유도 관절염법이였다. 족척부종법의 부종 유도물질로 사용한 carrageenan은 해조류에서 추출한 lipopolysaccharide의 일종으로서 biphasic한 부종을 유발하는데 1시간까지의 초기 부종기에서는 histamine, 5-HT, kinin, PAF 등의 물질들이 관련하는 것으로 알려져 있고, 1시간 이후 6시간까지 후기 부종기에는 prostaglandin, superoxide anion, nitric oxide 등이 관련하는 것으로 알려져 있다(Salvemini

\* To whom correspondence should be addressed.

등, 1996). PAF 또한 족척부종법의 부종 유도물질로 사용하였는데 이 물질은 염증반응 등 각종 생리반응을 매개하는 작용이 있고 특히 carrageenan 유도 족척부종의 초기 부종의 매개물질로서 혈관투과성 등을 증가시키는 작용이 있는 것으로 알려져 있다(Braquet 등, 1988; Jouet과 Sarna, 1996). Carrageenan 유도 부종의 초기 부종기 및 PAF 유도 부종에 대해 유효한 억제작용을 나타내는 물질은 PAF의 작용을 억제하여 항염증작용을 나타낼 가능성이 있으므로 본 시험에서는 이들 2가지의 부종 유도물질에 대한 천연물의 항염증작용을 검색하여 작용기전을 연구하고자 하였다. 천연물 중 PAF에 의한 혈소판 응집 억제작용이 있는 것으로 알려진 당귀, 원방풍, 은행엽(Rho 등, 1993; Ko 등, 1989; Smith 등, 1996) 및 민간에서 소염작용이 있는 것으로 알려진 죽염에 대한 항염증작용을 6가지 *in vivo* 항염증 검색법으로 실험하였다.

## 실험방법

### 실험동물

실험동물은 식품의약품안전청 실험동물자원실로부터 수령한 5주령의 SD계 수컷 랫드와 ICR계 수컷 마우스를 사용하였다. 동물 사육 조건은 온도  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ , 상대습도  $55 \pm 5\%$ , 명암교대 12시간 (조명시간: 6:00~18:00)으로 하였다. 물과 사료는 자유롭게 섭취할 수 있도록 충분히 공급하였다.

### 시험시약 및 재료

#### 시약

Carrageenan lambda(Type IV), 4-dimethylaminoantipyrine (aminopyrine), 1-o-hexa decyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine(PAF), Freund's complete adjuvant, 4-butyl-1, 2-diphenyl-3,5-pyrazolidinedione(phenylbutazone), zymosan, tris[hydroxymethyl] aminomethane(trizma base), bovine serum albumin, acetic acid, sodium chloride는 Sigma사(미국) 제품을, evans blue는 Fluka사(스위스) 제품을, sodium carboxymethyl cellulose는 Wako사(일본) 제품을, ketamine hydrochloride는 유한양행 제품을 구입하여 사용하였다.

#### 시험물질 조제 및 투여

본 시험에서는 당귀(*Angelicae gigantis radix*), 원방풍(*Ledebourriella radix*), 은행엽(*Ginkgo folium*), 죽염(인산죽염), 천일염, 시약급 NaCl을 사용하였다. 당귀와 원방풍은 시중 건재 한약방에서 구입하여 생약 무게의 8배의 증류수를 가하여 한약 추출기로  $100^\circ\text{C}$ 에서 8시간 추출한 후 열시에 여과한 여액을 한약 추출기 내에서  $\frac{1}{2}$ 량으로 농축한 후 농축액을 분무건조기로 흘려서 분무건조하여 건조분말로 제조하였다. 은행엽은 (주)진양제약으로부터 공급받은 메탄올 추출액 건조분말이었다. 은행엽 메탄올 추출액 건조

분말의 수득율은 26.1%이고 25.2%의 ginkgoflavonglycosides를 함유하였다. 시험물질로 사용된 천연물 추출액의 성분함량을 표준화하기 위하여 당귀의 지표성분인 decursin과 원방풍을 분석하였다. 당귀는 High performance liquid chromatography(HPLC)로 분석하였는데 column은  $\mu$ -Bondapak을 사용하고, 이동상은 MeOH:증류수(70:30) 혼합액을, 유속 1.0 ml/min으로 하여 254 nm에서 UV흡광도를 측정하여 decursin의 양을 정량하여 표준화하였다. 원방풍은 당귀의 분석법과 동일한 HPLC 조건에서 패턴 분석을 하였다. 실험에 사용한 죽염 및 천일염은 Rho 등(1994)이 사용한 바 있는 죽염 및 천일염과 동일한 규격의 것을 사용하였다. 당귀와 원방풍 물 추출액 건조분말, 은행엽 메탄올 추출액 건조분말, 죽염, 천일염과 시약급 NaCl은 3차 증류수에 용해시켜 1 g/kg 용량으로, 양성대조약인 aminopyrine은 3차 증류수에 용해시켜 100 또는 200 mg/kg 용량으로, phenylbutazone은 1% CMC·Na에 용해시켜 50 mg/kg 용량으로 실험동물에 경구투여 하였다.

### 기기 및 장치

Plethysmometer(Ugo Basil Co., Italy), Elisa reader(Molecular Devices Co., U.S.A.), Centrifuge(Hanil Co., Korea), Coulter counter(Coulter Electronics Inc., U.S.A.), Dry oven(Hankuk Inc., Korea), 한약추출기(Hanil ME Co., Korea), Spray dryer(Niroatomizer Co., Denmark) 등을 사용하였다.

### 항염증효력시험법

#### Carrageenan 유도 족척부종법

Winter 등의 방법을 변형하여 측정하였다(Winter 등, 1962). SD계 랫드의 오른쪽 뒷발의 발목 관절부위를 유성펜으로 표시한 후 Plethysmometer를 사용하여 발의 부피를 측정하였다. 천연물, 천일염, NaCl 및 양성대조약인 aminopyrine을 경구투여한 30분 후 기염물질로 생리식염수에 녹여 제조한 1% carrageenan을 뒷발에 0.1 ml/paw 용량으로 피하주사하였다. 일정시간 간격으로 부종 정도를 측정하여 아래의 수식에 따라 부종증가율 및 부종억제율을 측정하여 대조군과 비교하였다.

$$\text{부종증가율 (\%)} = \frac{\text{기염물질 투여 전의 족부종} - \text{기염물질 투여 후의 족부종}}{\text{기염물질 투여 전의 족부종}} \times 100$$

$$\text{부종억제율 (\%)} = \frac{\text{대조군의 일정시간 후의 평균부종율} - \text{약물투여군의 일정시간 후의 평균부종율}}{\text{대조군의 일정시간 후의 평균부종율}} \times 100$$

#### PAF 유도 족척부종법

Hwang 등의 방법을 따라 측정하였다(Hwang 등, 1986). SD계 랫드의 오른쪽 뒷발의 발목 관절부위를 유성펜으로

표시한 후 Plethysmometer를 사용하여 발의 부피를 측정하였다. 천연물 및 양성대조약인 aminopyrine을 경구투여한 30분 후 150 mM NaCl, 10 mM Tris, 0.25% BSA를 함유한 용액에 녹여 40 µg/ml 농도로 제조한 PAF를 뒷발에 0.1 ml/paw 용량으로 피하주사하였다. 일정시간 간격으로 부종 정도를 측정하여 부종증가를 및 부종억제율을 측정하여 대조군과 비교하였다.

#### 모세혈관 투과 억제도 측정법

Whittle 등의 방법을 변형하여 측정하였다(Whittle 등, 1964). ICR계 마우스에 천연물 및 양성대조약인 aminopyrine을 경구투여한 30분 후 생리식염수에 녹여 제조한 4% evans blue를 0.1 ml/10 g b.w. 용량으로 꼬리 정맥내에 정맥주사하고 20분 후 생리식염수에 희석하여 제조한 0.6% acetic acid를 0.1 ml/10 g b.w. 용량으로 복강내 주사하였다. 20분 후 경추 탈골법으로 실험동물을 도태시킨 후 개복하여 복강내로 투과된 evans blue를 취하기 위하여 5 ml의 생리식염수를 복강에 가하고 복부를 가볍게 흔들어준 후 세척액을 취하였다. 770×g에서 10분간 원심분리한 후 상층액을 취하여 Elisa reader를 사용하여 630 nm에서 흡광도를 측정하여 대조군과 비교하였다.

#### 백혈구 유주 억제도 측정법

Doherty 등의 방법을 변형하여 측정하였다(Doherty 등, 1985). ICR계 마우스에 천연물 및 양성대조약인 aminopyrine을 경구투여한 30분 후 phosphate buffered saline에 녹여 1 mg/ml의 농도로 제조한 zymosan 1 ml을 복강주사하였다. 6 시간 후 경추탈골법으로 실험동물을 도태시킨 후 개복하여 복강내로 삼출된 백혈구를 취하기 위하여 4°C의 생리식염수 2 ml을 복강에 가하고 복부를 가볍게 흔들어준 후 세척액을 취하여 Coulter counter를 사용하여 백혈구수를 측정하였다.

#### 육아종 형성 측정법

Dorfman 등의 방법을 변형하여 측정하였다(Raza 등, 1996). SD계 랫드를 ketamine hydrochloride(1 mg/kg)로 전신 마취시킨 후 흉부 피부를 절개하여 겨드랑이에 멸균된 cotton pellet(30±3 mg)을 삽입 후 피부를 봉합하였다. 마취가 회복된 1시간 후 천연물 및 양성대조약인 aminopyrine을 경구투여하고 이후 7일간 1일 1회 약물을 반복 투여하였다. 7일 후 경추탈골법으로 실험동물을 도태시킨 후 형성된 육아종을 채취하여 50 °C에서 항량이 되도록 3일간 건조 후 무게를 측정하여 대조군과 비교하였다.

#### Adjuvant 유도 관절염법

Fahim 등의 방법을 변형하여 측정하였다(Fahim 등, 1995). SD계 랫드의 오른쪽 뒷발의 발목 관절부위를 유성펜으로 표시한 후 plethysmometer를 사용하여 발의 부피를 측정하였다. Mycobacterium tuberculosis가 1 mg/ml 함유된 Freund's complete adjuvant를 0.2 ml/paw의 용량으로 뒷발

에 피하주사하고 천연물 및 양성대조약인 phenylbutazone을 경구투여하였다. 이후 20일간 1일 1회 약물을 반복 투여하고 2일에 한번씩 발부종 정도를 측정하여 대조군과 비교하였다.

#### 통계 분석

모든 실험결과는 Student's t-test로 통계처리 하였으며 P < 0.05인 경우 유의성이 있다고 판정하였다.

## 실험결과

### 천연물의 성분함량

각 천연물이 염증반응에 미치는 영향을 검색하기 위하여 당귀와 원방풍 물 추출액 건조분말을 제조하였으며 각각 43%, 54%의 수득율을 얻었다. 시험물질은 당귀의 경우 지표성분인 decursin을 HPLC로 정량하였을 때 0.27%의 decursin을 함유한 것으로 나타났다. 원방풍은 지표성분이 알려져 있지 않아 지표성분에 대한 함량 표시는 할 수 없었으나 HPLC로 주요 성분인 대한 패턴분석을 실시하였다.

### 급성염증반응(Carrageenan 유도 족척부종)에 대한 항염증효과

Carrageenan 투여에 의해 발의 부피는 투여 1시간 내에 20% 증가하고 이후 지속적으로 증가하여 투여 4시간에는 60%까지 증가하여 6시간까지 일정수준을 유지하는 양상을 보였다. 양성대조약인 aminopyrine(100 mg/kg), 죽염(1.5 g/kg)과 은행염 메탄올 추출액(1 g/kg)은 carrageenan 유도 부종 전시간대에 걸쳐 유의한 부종 억제작용을 나타내었다. Aminopyrine은 부종 유발 30분 후부터 약 48% 정도의 부종 억제작용을 나타내고, 이후 부종 억제 정도가 계속 증가하여 부종 유발 4시간 후에는 80%의 유의한 부종 억제작용을 나타내다가 이후 부종 억제 정도가 다소 감소하는 경향을 보였다. 죽염(1.5 g/kg)은 부종 전시간대에 걸쳐 50~70%의 유의한 부종 억제작용을 나타내었다. 은행염 메탄올 추출액(1 g/kg)은 부종 유발 30분 후에 47%의 부종 억제작용을 보인 이후 4 시간까지 부종 억제 경향을 나타내었다. 당귀 물 추출액(1 g/kg)은 carrageenan 유도 부종 초기 시간대인 1시간대에서 32%의 유의한 부종 억제 작용을 나타내었다. 원방풍 물 추출액에서는 부종 억제작용을 관찰할 수 없었고 오히려 부종 유발 경향이 관찰되었다(Table I). 죽염의 부종 억제작용은 용량 의존적인 경향을 나타내었으며 죽염의 제조 원료 물질인 천일염에서는 이러한 부종 억제작용이 관찰되지 않았다. 그러나 시약급 NaCl(1.5 g/kg)은 죽염과 유사하게 유의적인 부종 억제작용을 최고 55%까지 나타내었다(Table II).

### 급성염증반응(PAF 유도 족척부종)에 대한 항염증 효과

PAF 투여에 의해 발의 부피는 투여 1시간내에 40%까지 빠른 속도로 증가하고 이후 일정 수준을 유지하는 양상을

**Table I.** Antiinflammatory effects of natural products on carrageenan induced foot edema in rats

Group	Dose (g/kg)	Inhibition of edema (%)							
		0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
Aminopyrine	0.1	48.3**	45.8**	55.2**	58.7**	69.3**	80.9**	63.0**	34.3*
Angelicae gigantis radix	1.0	30.3	31.7*	12.4	4.3	-0.3	18.7	9.3	8.4
Bamboo salt	1.5	61.4**	60.8**	48.1**	51.6**	66.8**	70.0**	66.2**	54.6**
Ginkgo folium	1.0	47.0*	29.3*	31.9*	26.2	20.0	40.9**	-1.4	19.6
Ledebouriella radix	1.0	13.6	12.4	-37.2	-27.4	-29.3	16.7	-14.7	17.2

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. (n=9-10).

\*Significantly different from the control at P<0.05.

\*\*Significantly different from the control at P<0.01.

**Table II.** Antiinflammatory effects of bamboo salt, natural salt and NaCl on carrageenan induced foot edema in rats

Group	Dose (g/kg)	Inhibition of edema (%)							
		0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
Bamboo	0.5	11.3	9.3	-3.0	9.1	14.5	5.0	3.3	54.7**
Bamboo	1.0	26.5	15.2	20.4	23.8	34.7*	8.2	0.8	11.4
Bamboo	1.5	79.0**	58.9**	54.9*	65.4**	55.4**	36.9**	39.3**	48.1**
Crude	1.5	12.3	4.6	4.6	28.6	20.0	-1.6	-13.0	20.5
NaCl	1.5	53.1	62.5**	15.4	54.8**	57.6**	13.2	18.6	33.7*

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. (n=10).

\*Significantly different from the control at P<0.05

\*\*Significantly different from the control at P<0.01.

**Table III.** Antiinflammatory effects of natural products on PAF induced foot edema in rats

Group	Dose (g/kg)	Inhibition of edema (%)							
		10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	1.5 hr	2 hr
Aminopyrine	0.1	39.2*	28.0*	22.9	23.3	41.2**	34.1**	24.0*	30.6*
Angelicae gigantis radix	1.0	2.5	0.6	1.6	9.9	15.1**	16.5*	32.9**	22.6**
Bamboo salt	1.0	0.3	0.8	17.1	12.1	29.1*	26.9**	42.4**	33.7**
Ginkgo folium	1.0	15.5	-11.8	10.4	13.0	29.5*	23.2*	25.2*	60.5**
Ledebouriella radix	1.0	-26.2	-63.0	-41.5	-31.8	-17.7	-27.7	-12.1	-4.3

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. (n=9-10).

\*Significantly different from the control at P<0.05.

\*\*Significantly different from the control at P<0.01.

보여 carrageenan 유도 부종에 비해 부종 발현이 빠르게 나타났다. PAF 유도 부종에 대하여 양성대조약인 aminopyrine(100 mg/kg)은 부종 유발 전시간대에 걸쳐 23~41%의 부종 억제작용을, 당귀 물 추출액(1 g/kg)은 부종 유발 50분 이후부터 15~33%의 부종 억제작용을, 죽염(1 g/kg)은 부종 유발 50분 이후부터 27~42%의 부종 억제작용을, 은행엽 메탄올 추출액(1 g/kg)은 부종 유발 50분 이후부터 23~60%의 부종 억제작용을 나타내었다. 그러나 원방풍 물 추출액에서는 부종억제 작용이 관찰되지 않았다(Table III).

#### 염증반응 1기(모세혈관 투과도 증가)에 대한 항염증 효과

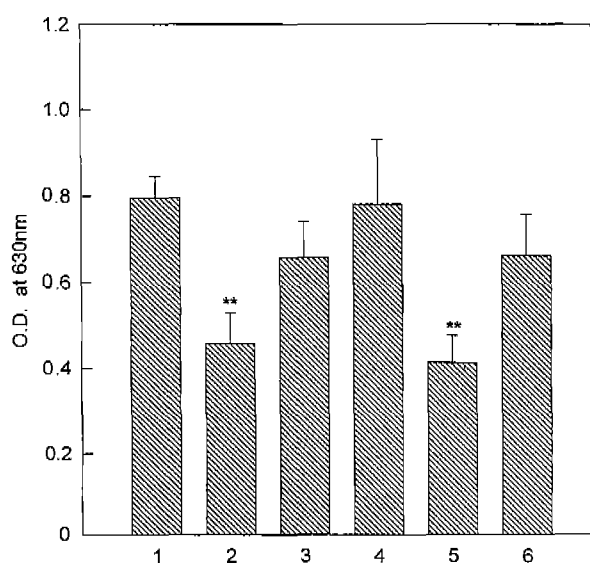
양성대조약인 aminopyrine(100 mg/kg)과 은행엽 메탄올 추출액(1 g/kg)은 모세혈관 투과도를 억제하여 복강내로 삼

출된 evans blue의 양을 약 50% 정도 감소시켰다. 당귀와 원방풍 물 추출액, 죽염에서는 이러한 작용이 관찰되지 않았다(Fig. 1).

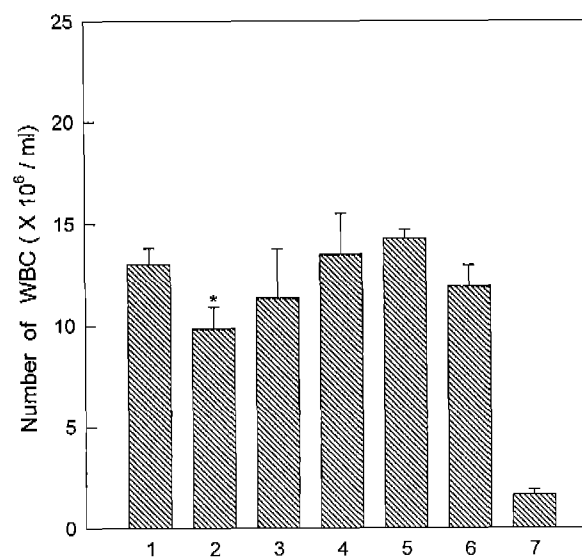
#### 염증반응 2기(백혈구 유주)에 대한 항염증 효과

Zymosan의 복강내 투여에 의해 백혈구수는 PBS만을 복강내 투여한 경우에 비해 약 7배 증가하여  $13.0 \pm 6.3 (\times 10^6 \text{개/ml})$ 의 백혈구를 복강내로 유도하였다. 양성대조약인 aminopyrine(200 mg/kg)은 복강 삼출액 중 백혈구수가  $9.8 \pm 3.4 (\times 10^6 \text{개/ml})$ 로 측정되어 zymosan이 유도한 복강내로의 백혈구 유주를 유의하게 억제하였다. 그러나 검색한 천연물에서는 이러한 작용을 나타내는 천연물이 없었다(Fig. 2).

#### 염증반응 3기(성유화현상)에 대한 항염증 효과



**Fig. 1.** Antiinflammatory effects of natural products on the leakage of Evans blue into the peritoneal cavity by acetic acid in mice. 1 represents mice treated with distilled and deionized water (D.D.W.) per os as control. 2 represents mice treated with aminopyrine (100 mg/kg) as positive control. 3 represents mice treated with water extracts of *Angelicae gigantis radix* (당귀, 1 g/kg), 4 with bamboo salts (죽염, 1 g/kg), 5 with methanol extracts of *Ginkgo folium* (은행엽, 1 g/kg) and 6 with water extracts of *Ledebouriella radix* (원방풍, 1 g/kg). Each drug was dissolved in D.D.W. Values represent means  $\pm$  S.E. of 7 to 10 mice. Asterisks (\*\*) indicate values are significantly different from control at  $p < 0.01$ .



**Fig. 2.** Antiinflammatory effects of natural products on the zymosan induced migration of white blood cells in mice. 1 represents mice treated with D.D.W. per os as control. 2 represents mice treated with aminopyrine (100 mg/kg) as positive control. 3 represents mice treated with water extracts of *Angelicae gigantis radix* (당귀, 1 g/kg), 4 with bamboo salts (죽염, 1 g/kg), 5 with methanol extracts of *Ginkgo folium* (은행엽, 1 g/kg) and 6 with water extracts of *Ledebouriella radix* (원방풍, 1 g/kg). Each drug was dissolved in D.D.W. 7 represents differently from 1 to 6 mice intraperitoneal injected with not zymosan but phosphate buffered saline. Values represent means  $\pm$  S.E. of 8 to 10 mice. Asterisks (\*) indicate values are significantly different from control at  $p < 0.05$ .

Cotton pellet의 삽입에 의해 7일 후  $137 \pm 96$  mg의 육아종이 겨드랑이에 형성되었고 양성대조약인 aminopyrine (100 mg/kg) 투여시는  $65 \pm 27$  mg으로, 죽염(1 g/kg) 투여시는  $66 \pm 15$  mg으로 육아종이 감소되어 약 50%의 육아종 형성 억제 작용을 나타내었다(Fig. 3).

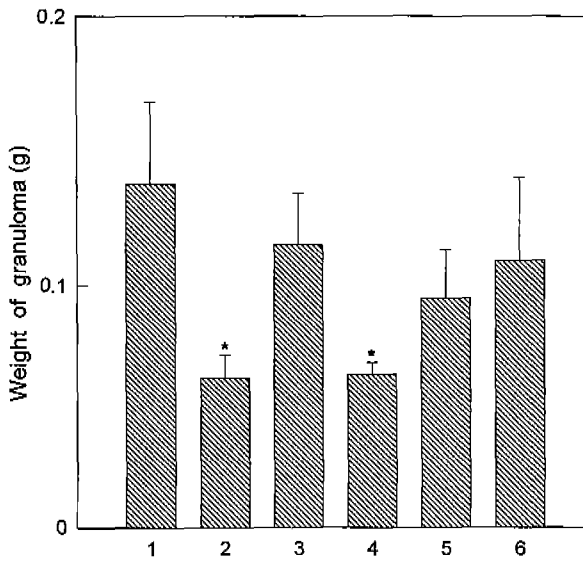
#### 만성염증 모델(Adjuvant 유도 관절염)에 대한 항염증 효과

양성대조약인 phenylbutazone(50 mg/kg)은 Freund's complete adjuvant가 유도한 부종을 관찰 기간인 20일간 20% 내외로 유의하게 억제하였으나 검색한 천연물에서는 이러한 작용을 나타내는 천연물이 없었다(Table IV).

## 고 찰

이상의 실험결과를 통하여 급성 염증반응에서 만성 염증반응에 걸친 각단계에 대한 항염증제 효력검색법 6가지를 확립하였다. 당귀, 원방풍, 은행엽 및 죽염에 대한 항염증작용을 검색한 결과 당귀 물 추출액은 carrageenan 유도 족척부종의 초기 부종과 PAF 유도 족척부종에 대하여 유의한 부종 억제작용을 나타내었고, 은행엽 메탄올 추출액은 car-

rageenan과 PAF 유도 족척부종과 모세혈관 투과도를 억제하였고, 죽염 수용액은 carrageenan과 PAF 유도 족척부종과 육아종 형성 억제작용을 나타내었다. 당귀 물 추출액은 carrageenan 유도 족척부종에서는 PAF가 염증 매개 물질의 하나로 관여하는 시기인 1시간 이내의 초기 부종기에서만 항부종작용이 있고 PAF가 염증 매개 물질로 관여하지 않는 이후의 후기 부종기에서는 항부종작용이 없는 반면 PAF 유도 족척부종에 대하여는 50분 이후 전시간대에 걸쳐 항부종작용을 나타내어 경구투여시 흡수 시간을 감안한다면 당귀 물 추출액은 전시간대의 PAF 유도 부종을 억제하는 것으로 보였다. 이 결과와 함께 본 연구실에서 수행한 "천연물의 새로운 혈소판 활성화인자길항제 개발에 관한 연구" (Rho 등, 1993)에서 당귀 및 방풍 메탄올 추출액은 PAF가 유도한 혈소판 응집을 농도 의존적으로 억제한 연구결과를 볼 때 carrageenan과 PAF 유도 족척부종에 대한 당귀의 항염증작용은 PAF의 작용을 억제하여 나타날 가능성이 있을 것으로 사료된다. 이와 유사한 보고로서 중국당귀(*Angelica pubescens*)에서 추출한 성분이 PAF 등의 여러 혈소판 응집 유도 물질에 의한 혈소판 응집을 억제하고 in



**Fig. 3.** Antiinflammatory effects of natural products on the cotton-pellet induced granuloma formation in rats 1 represents rats treated with D.D.W. per os as control. 2 represents rats treated with aminopyrine (100 mg/kg) as positive control. 3 represents rats treated with water extracts of *Angelicae gigantis radix* (당귀, 1 g/kg), 4 with bamboo salts (죽염, 1 g/kg), 5 with methanol extracts of *Ginkgo folium* (은행엽, 1 g/kg) and 6 with water extracts of *Ledebouriella radix* (원방풍, 1 g/kg). Each drug was dissolved in D.D.W. Values represent means  $\pm$  S.E. of 8 to 12 rats. Asterisks (\*) indicate values are significantly different from control at  $p < 0.05$ .

*vivo*에서 항염증작용을 나타낸 보고가 있다(Chen 등, 1995). 당귀 뿐만 아니라 원방풍과 은행엽에서도 *in vitro*의 혈소판 응집 실험에서 PAF의 작용을 억제하는 작용이 보고(Rho 등, 1993; Pang, 1996)되었으나 당귀와는 달리 원방풍은 carrageenan 및 PAF 유도 부종에 대하여 오히려 부종 유발 경향이 있고 은행엽은 carrageenan 및 PAF 유도 부종 전시간대에 걸쳐 항부종작용을 나타내어 그 작용이 PAF 선택적인 작용은 아닌 듯하며 모세혈관 투과도도 유의하게 억제시켰다. 염증반응은 여러 종류의 생리활성 물질이 관여하여 유발되는 반응이므로 원방풍은 염증을 유도하는 생

리활성 물질의 작용을 강화시키는 작용이 있을 가능성이 있다(Wei와 Thomas, 1993). 은행엽에서는 PAF specific inhibitor (Ginkgolide B)가 분리되었지만 염증 반응에 있어서는 PAF 이외의 다른 염증 관련 물질의 작용도 억제하는 성분이 포함되어 있을 가능성이 높다(Vasseur 등, 1994). 죽염은 천일염을 대나무통속에 넣고 진흙으로 봉한 후 불로 구워 제조한 제품으로 예로부터 민간요법에서 암, 고혈압, 위궤양, 염증 등의 질병에 주된 약성이 있는 것으로 알려져 사용되고 있다. 본 연구실에서 수행한 "죽염에 대한 안전성·유효성 종합시험"(Rheu 등, 1994)에서 항암, 항고혈압, 항당뇨 및 항위궤양에 대한 약효 검색을 실시하였을 죽염에는 항암, 항당뇨, 항위궤양 작용이 없었으나 본 실험에서는 carrageenan 및 PAF 유도 축척부종과 육아종 형성을 유의하게 억제하여 항염증작용이 관찰되었다. 급성 염증 모델 및 아만성 염증 모델 모두에 죽염은 유효한 항염증작용을 나타내어 항염증 치료제 및 예방제로서의 개발 가능성을 제시하였다. 그러나 죽염의 carrageenan 유도 축척부종에 대한 저해작용은 원료 물질인 천일염에서는 관찰할 수 없었으나 비교 물질인 시약급 NaCl에서는 관찰되어 이러한 항부종 작용은 죽염만의 고유한 작용이라고 말할 수는 없을 것 같다. 본 실험에서는 carrageenan 유도 급성염증 모델에서만 죽염, 천일염, NaCl에 대한 비교 실험을 실시한 것이므로 다른 *in vivo* 및 *in vitro* 시험법으로 이들 염류들에 대한 비교 실험이 수반되어야 할 것이다. 한편 검색한 천연물 중 만성 염증 모델인 adjuvant 유도 관절염에 대하여 유효한 항염증작용을 나타낸 물질은 없었다. 인체의 만성 관절염과 가장 유사한 adjuvant 유도 관절염은 작용기전으로 면역계가 관련하는 것으로 알려져 있어 면역계에 작용하는 물질에 의해 유효한 치료 및 예방 효과를 기대할 수 있다(Kohashi, 1977). 본 실험에서 사용한 천연물들에는 이러한 면역계에 대한 영향을 통하여 항염증작용을 나타내는 성분은 없는 것으로 추측된다. 이상의 실험을 통하여 당귀, 은행엽 및 죽염의 *in vivo* 항염증작용을 검색하였다. 비교적 부작용이 적은 천연물인 이들 물질을 항염증제로 개발하기 위하여는 *in vitro*에서의 작용 기전 연구 및 분획별 약효검

**Table IV.** Effects of natural products on adjuvant induced foot edema in rats

Group	Dose (g/kg)	Inhibition of edema (%)										
		1day	2 day	4 day	6 day	8 day	10 day	12 day	14 day	16 day	18 day	20 day
Phenylbutazone	0.05	24.9**	18.3*	16.8*	19.4**	11.7	23.5**	23.8**	27.3**	22.5**	13.9*	6.9
<i>Angelicae gigantis radix</i>	1.00	22.5	4.5	-3.8	-15.8	18.2	-58.9	-8.1	-23.1	-10.4	-25.6	-10.5
Bamboo salt	1.50	15.1	-15.7	22.4	1.8	11.3	-24.8	-8.7	-14.7	-9.4	-9.9	-20.3
<i>Ginkgo folium</i>	1.00	5.9	-63.5	-64.6	-7.4	-4.1	-52.6	-17.5	-52.0	-26.9	-29.5	-13.1
<i>Ledebouriella radix</i>	1.00	-11.2	-41.0	-18.1	-8.8	-0.8	-41.1	-18.5	-60.9	-26.5	-16.8	-11.4

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. (n=8-12). \*Significantly different from the control at  $P < 0.05$ .

\*\*Significantly different from the control at  $P < 0.01$ .

색 실험이 수반되어야 할 것이다.

### 참고문헌

- Braquet, P., Touqui, L., Shen, T. Y. and Vargaftig, B. (1988). Perspectives in platelet-activating factor research. *Pharmacol. Rev.* **39**, 97-145.
- Chen, Y. F., Tsai, H. Y. and Wu, T. S. (1995). Anti-inflammatory and analgesic activities from roots of *Angelica pubescens*. *Planta. Med.* **61**, 2-8.
- Doherty, N. S., Poubelle, P., Borgeat, P., Beaver, T. H., Westrich, G. L. and Schrader, N. L. (1985). Intraperitoneal injection of zymosan in mice induces pain, inflammation and the synthesis of peptidoleukotriens and prostaglandin E<sub>2</sub>. *Prostaglandins.* **30**(5), 769-789.
- Fahim, A. T. and Gad, M. Z. (1995). Effect of pumpkin-seed oil on the level of free radical scavengers induced during adjuvant-arthritis in rats. *Pharmacol. Res.* **31**, 73-79.
- Hwang, S. B., Lam, M. H., Li, C. L. and Shen, T. Y. (1986). Release of platelet activating factor and its involvement in the first phase of carrageenin-induced rat foot edema. *Eup. J. Pharmacol.* **120**, 33-41.
- Jouet, P. and Sarna, S. K. (1996). Platelet-activating factor (PAF) stimulates giant migrating contraction during ileal inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**, 207-213.
- Ko, F. N., Wu, T. S., Liou, M. J., Huang, T. F. and Teng, C. M. (1989). Inhibition of platelet thromboxane formation and phosphoinositides breakdown by osthole from *Angelica pubescens*. *Thromb Haemost.* **62**(3), 996-999.
- Kohashi, O. (1977). Effects of oil composition on both adjuvant-induced arthritis and delayed hypersensitivity to purified protein derivative and peptidoglycans in various rat strains. *Infect. Immun.* **17**(2), 244-249.
- Pang, Z. (1996). Ginkgo biloba L.: history, current status, and future prospects. *J. Altern. Complement. Med.* **2**(3), 359-363.
- Raza, M., Dhariwal, M. A., Ageel, A. M. and Qureshi, S. (1996). Evaluation of the antiinflammatory activity of sodium valproate in rats and mice. *Gen. Pharmacol.* **27**, 1395-1400.
- Rheu, H. M., Kim, J. G., Sunwoo, Y., Lee, S. D., Cho, J. C., Choi, K. S., Yang, J. S., Kim, O. H., Kim, S. H., Moon, A., Cho, D. H., Han, H. M., Jang, D. D., Lee, B. Y., Choi, K. H., Roh, Y. N., Yi, S. Y., Kang, S. Y., Kwon, W. J., Lee, M. K., Chang, S. Y., Choi, K. Y., Kim, S. H., Ha, J. M., Lee, S. J., Kim, J. K., Kim, P. S., Chung, S. T., Sohn, K. H., Ahn, B. W., Han, B. S., Shin, D. H. and Yong, K. H. (1994). Safety and efficacy tests for Bamboo salt (Jukyom). *Report of NISR.* **7**(2), 1-68.
- Robbins, S. L., Kumar, V. and Cotran, R. S. (1994). Pathologic basis of disease. Saunders company, 5th ed. pp. 51-92, W. B. Saunders Company, Pennsylvania.
- Roh, Y. N., Yang, J. S., Kim, O. H., Kang, S. Y., Yi, S. Y., Lee, Y. K., Jang, H. W., Huh, K. and Rhee, H. M. (1993). Development of new platelet activating factor(PAF) antagonist from natural products. *Report of NISR.* **6**, 191-200.
- Saito, H. and Nomura, Y. (1990). Screening methods for drug evaluation 3, pp. 45-82, Hirokawa Publishing Company, Tokyo, Japan.
- Salvemini, D., Wang, Z. Q., Wyatt, P. S., Bourdon, D. M., Marino, M. H., Manning, P. T. and Currie, M. G. (1996). Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. *Brit. J. Pharmacol.* **118**, 829-838.
- Smith, P. F., MacLennan, K. and Darlington, C. L. (1996). The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF). *J. Ethnopharmacol.* **50**(3), 131-139.
- Vasseur, M., Jean, T., DeFeudis, F. V. and Drieu, K. (1994). Effects of repeated treatments with an extracts of Ginkgo biloba, bilobalide and ginkgolide B on the electrical activity of pancreatic beta cells of normal or alloxan-diabetic mice: an ex vivo study with intracellular microelectrodes. *Gen. Pharmacol.* **25**(1), 31-46.
- Wei, E. T. and Thomas, H. A. (1993). Anti-inflammatory peptide agonists. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **33**, 91-108.
- Whittle, B. A. (1964). The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246-253.
- Winter, C. A., Risley, E. A and Nuss, C. W. (1962). Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **111**, 544-547.