

인동 추출물의 항천식 효과

류근호, 한창균, 이해인, 김택수, 정인호, 이성재, 임광진,
이강진, 정기원, 김대기, 김기협, 조용백*

SK케미칼 중앙연구소

Anti-asthmatic Activities of the Extract of *Lonicera japonica*

Keun Ho Ryu, Chang-Kyun Han, Hae In Rhee, Taek Soo Kim,
In Ho Jung, Sung Jae Lee, Guang-Jin Im, Kang Jin Lee,
Kiwon Joung, Dae-Keek Kim, Key H. Kim and Yong-Baik Cho*
Corporate R&D Center, SK Chemicals, Suwon 440-745, Korea

Abstract – The anti-asthmatic activities of the extract of *Lonicera japonica* (BuOH fraction) and its mode of action were investigated using several in vitro and in vivo models. *Lonicera japonica* was extracted with 30% ethanol (v/v) and successively partitioned into BuOH. The BuOH fraction reduced antigen-induced contraction of isolated trachea from sensitized guinea pigs in a concentration-dependent manner. The BuOH fraction also inhibited histamine release from rat peritoneal mast cells induced by antigen or calcium ionophore A23187 (IC_{50} =0.26 and 0.32 mg/ml, respectively). Eosinophil infiltration into bronchoalveolar lavage fluids induced by aeroallergen challenge in passively sensitized guinea pigs was inhibited by the BuOH fraction at a dose of 800 mg/kg (51.7%). In addition, the BuOH fraction inhibited leukotriene B_4 production in rat basophilic leukemia cells (IC_{50} =0.42 mg/ml) as well as phosphodiesterase 4 (PDE4) isolated from rat brain (IC_{50} =0.015 mg/ml). All results from this study strongly suggest that the BuOH fraction of *Lonicera japonica* may be useful in the treatment of asthma and its mode of action may be related with inhibition of both 5-lipoxygenase and PDE4 enzyme.

Key words – *Lonicera japonica*; asthma; mast cell; eosinophil; isolated trachea; 5-lipoxygenase; phosphodiesterase 4.

인동과 식물인 인동 (*Lonicera japonica*)은 산야에서 자라고 있는 반상록 덩굴성 관목으로서 꽃봉우리는 금은화(金銀花), 줄기와 가지는 인동등(忍冬藤)이라하여 이뇨, 건위, 청열, 해소 및 소염제로 사용되고 있는 생약이다.^{1,2)}

또한, 사상의학, 광재비급 등의 한약서에서 인체내, 외의 각종 염증질환인 용저(腫疽)에 유용하게 사용된다는 기록이 있으며^{3,4)} 민간에서는 오래전부터 그 소염, 진통활성이 알려져 감기와 같은 상기도 감염증, 편도선염 및 신경통 치료에 많이 사용되어왔다. 최근 인동의 이러한 소염, 진통활성이 여러 실험동물 모델을 통하여 과학적으로 입증되었고, 그 유효 생리활성 물질들도 분리되어 학계에 보고되었다.⁵⁻⁹⁾

한편, 천식은 갑자기 발작적으로 기관지수축이 일어나 호흡곤란이 발생하는 질환으로, 가역적 기도 폐색, 기도의 염증 증가, 기도 반응성 증가 등의 병태·생리학적 특징을 나타낸다. 최근의 연구에 의하면 천식은 기본적으로 염증성 질환으로서, 단순한 기관지 확장제 투여로는 원인 치료가 어렵고, 기관지 염증에 관여한다고 알려진 호산구(eosinophil), 비만세포(mast cell) 등의 염증 세포나 이들이 분비하는 염증 매개체 즉 leukotrienes, histamine, platelet activating factor (PAF) 등의 작용을 억제하여 기관지 염증을 억제하는 것이 중요하다고 알려져 있다.¹⁰⁾

본고에서는 인동의 잎과 줄기로부터 추출, 정제하여 규격화된 인동 추출물(BuOH 분획)이 여러 천식 질환 실험모델을 통하여 확인된 우수한 항천식 효과

*교신저자 : Fax-0331-240-8666

를 보고하고자 한다. 또한 천식에 관여한다고 알려진 5-lipoxygenase와 PDE4 효소 저해 작용을 통해 작용기전을 규명하고자 하였다. 아울러 규격화된 인동 추출물의 안전성 연구를 위해 급성독성 시험을 수행하여 표준탕액제와 비교하였다.

재료 및 방법

실험재료 - 본 실험에 사용된 인동잎은 경북 안동 지역에서 개화기에 채취하여 음건한 후 사용하였으며, 인동줄기는 중국산을 경동시장에서 구입하여 사용하였다. Carbachol, indomethacin, chicken egg albumin (OA), bovine serum albumin (BSA), calcium ionophore A23187, arachidonic acid, dexamethasone, leukotriene B₄ (LTB₄), prostaglandin B₂ (PGB₂)는 Sigma사에서 구입하였다. 또한 AA-861은 Biomol사의 제품을, S-adenosyl-L-[methyl-³H]methionine ([³H]-SAM), PDE [³H]cAMP Scintillation proximity assay (SPA) enzyme assay kit는 Amersham사의 제품을 사용하였다.

인동 추출물의 제조 - 인동을 사용한 기성한약서의 여러 가지 처방사례 중에서 사상의학 등에 수록되어 있는 바와 같이 인동만을 사용한 단방제 처방에 준하여 추출하였다. 이때, 인동(忍冬)의 잎과 줄기의 비율은 예비시험 결과 항염효과가 가장 우수한 35 : 65의 무게비로 조절하였으며, 추출 효율과 공정 편의성을 고려하여 30% (v/v) EtOH 수용액을 사용하여 환류추출 및 여과 후, 여액을 감압농축하여 EtOH을 제거시키고, 잔여 물층을 다시 *n*-BuOH로 층분리하여 BuOH층을 감압농축하고 동결건조한 후 실험에 사용하였다. 이러한 인동추출물 (BuOH 분획)은 3.8% (w/w)의 수율을 나타내었으며, 함유하고 있는 여러 가지 화합물들 중 지표성분으로서는 loniceroside A와 B, lonicerin 및 loganin 등이 있고,⁸⁾ 이 화합물들의 함량은 HPLC를 이용하여 정량한 결과 각각 1.5%, 1.9%, 1.3% 및 3.4% (w/w)였다. 인동 추출물은 *in vitro* 시험을 위해서는 0.1 M-phosphate buffered saline (PBS, pH 7.9)에 용해한 후, 각 실험에서 사용하는 buffer로 희석하여 사용하였고, 경구 투여시는 0.5% carboxymethyl cellulose sodium salt (sod. CMC)에 현탁하여 투여하였다.

실험동물 - Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐와 Hartley계 수컷 기니피크를 Charles River Japan사로부터 구입하여 일주일간의 적응기를 거친 후 사용하였다.

급성독성 시험을 위해 SPF급의 ICR계 마우스와 SD계 흰쥐를 해온무역을 통해 구입하여 사용하였다.

항체 조제 - Andersson & Bergstrand¹¹⁾의 법을 원용하여 다음과 같이 항체를 조제하였다. OA 10 µg과 Al(OH)₃ 1 mg 혼합액 0.5 ml를 기니피크 (200~250 g)과 흰쥐 (150~200 g)의 피하로 0, 2주에 주사하였다. 두 번째 주사 10일 후에 복대 동맥에서 혈액을 채취하고 원심분리하여 항혈청을 얻은 후 사용시까지 -80°C 냉동고에 보관하였다. 이때 얻은 항혈청의 역가는 48시간 PCA (passive cutaneous anaphylaxis)로 흰쥐 항혈청은 50배, 기니피크 항혈청은 1000배 이상이었다.

적출기관지에 미치는 영향 - 기니피크에서 얻은 항혈청을 기니피크 (350~450 g)의 귀정맥을 통해 1 ml/kg로 주사하여 감각시켰다. 24시간 후 기니피크를 실험치 사시키고 기관지를 적출하여 Krebs-Henseleit액으로 채워진 organ bath에 1 g의 장력으로 현수하였다. 20분 간격으로 배지를 교환하면서 37°C에서 60~75분간 안정화한 후 carbachol (100 µg/ml)로 2회 수축을 유도하였다. 수축은 force transducer (Biegestab K30 Type 351, Hugo Sachs Elektronik, March/Freiburg, Germany)와 transducer coupler (Type A, Coulbourn Instruments, PA, USA)를 사용하여 thermal recorder (Series 1000, MFE Instruments, Beverly, MA, USA)에 기록하였다. 새로운 Krebs-Henseleit액에서 안정화시킨 후, 시험물질을 가하고, 5분 후 OA (1 mg/ml)를 가해 수축을 유도하였다. OA를 가하기 1분전에 indomethacin을 2 µM을 가하여 prostanoids에 의한 영향을 배제하였다. 기관지 수축율은 두 번째 carbachol에 의한 수축을 100%로 하여 percentage를 계산하였다.

비만세포 안정화 작용 - 흰쥐에서 얻은 항혈청을 흰쥐(300~400 g)의 꼬리 정맥을 통해 1 ml/kg로 주사하여 감각시켰다. 24시간 후 경동맥을 잘라 실험치 사시킨 후 복강을 0.1% BSA를 포함한 HBSS (Hanks' balanced salt solution, 완충액 A) 40 ml로 세척하고 200 g에서 5분간 원심분리하였다. 상층액을 제거한 후 1 ml의 완충액 A로 재현탁하고, 38.8% BSA가 포함된 HBSS 5 ml 위에 섞이지 않도록 조심스럽게 올린 후 558 g에서 25분간 원심분리하였다. 상층을 버린 후 30 ml의 완충액 A로 세척하였다. 0.1% toluidin blue 액으로 염색한 후 hemacytometer를 사용하여 현미경상에서 비만세포의 수를 세어 완충액 A로 1 × 10⁵ cells/ml가 되도록 조절하였다. 약물을 가하고 37°C

에서 15분간 반응시킨 후 OA (10 mg/ml)를 가해 histamine을 유리시켰다. 15분 후 얼음으로 차게한 완충액 A를 가해 반응을 정지시킨 후 200 g에서 10분간 원심분리하였다. 또한 감각하지 않은 정상 흰쥐의 복강에서 위와 같은 방법으로 비만세포를 분리하고, Ca ionophore A23187 0.5 µg/ml를 가해 histamine을 유리시켰다. 유리된 histamine은 Richard & Michael법¹²⁾을 원용하여 측정하였다. 즉 [³H]-SAM과 histamine-N-methyl-transferase가 들어 있는 0.1 M Na-PBS (pH 7.9)에 시료를 넣고 37°C에서 90분간 반응시킨 후 클로로포름과 2.5 N NaOH를 넣어, 클로로포름층의 N-methyl-[³H]-histamine량을 Liquid scintillation analyzer (Tri-Carb 1500, Packard Instrument Company, Illinois, USA)로 정량하였다. 총 histamine량을 알기 위해 비만세포를 초음파로 2분간 처리한 후 유리된 histamine을 측정하였다.

폐기관지 세척액중의 호산구증다증 - 기니픽 항혈청을 400~500 g의 기니픽 귀정맥을 통해 1 ml/kg으로 투여하여 감각시켰다. 감각 24시간 후 기니픽을 plethysmograph box (Type 855, Hugo Sachs Elektronik, Germany)에 넣고 압축공기 (30 psi)를 이용하여 OA (2 mg/ml)을 10분간 분무하였다. 과민반응 (Anaphylaxis)에 의한 치사를 예방하기 위하여 OA 분무 30분전에 pyrilamine maleate 2 mg/kg을 복강내에 투여하였다. 항원 분무 24시간 후에 urethane (1 g/kg)을 복강내로 투여하여 마취하고 실험치사시켰다. 기관지에 tube (Feeding tube, 5 Fr, 한국메디칼사푸라이, 한국)를 삽입하여 PBS 5~6 ml로 3회 세척하였다. 200 g에서 10분간 원심분리 후 상층액을 버리고, 10% fetal bovine serum을 포함한 PBS 2 ml로 재현탁하였다. 백혈구 세포의 수를 hematology analyzer (Coulter JT, Coulter Electronics Ltd., USA)로 세고, Wright-Giemsa 염색을 하여 현미경하에서 백혈구 중의 호산구수를 세어 백혈구중의 비율을 산출하였다. Dexamethasone은 항원 분무 1시간 전에, BuOH 분획은 1시간 전과 4시간 후 2차례 경구투여 하였다. 정상군 (naive군)은 감각시 항혈청 대신 생리식염수를 투여하였다.

5-lipoxygenase 저해작용 - 10% FBS/HBSS로 배양된 rat basophilic leukemia cells (RBL-1)을 PBS로 세척 후, 0.4% trypan blue액으로 염색하고 살아있는 세포수를 현미경하에서 세어 PBS로 5×10⁶ cells/ml로 조정하였다. 37°C에서 5분간 안정화한 후 시험약물을 가해 반응시켰다. 5분 후 arachidonic

acid 25 µg/ml와 Ca ionophore A23187 1 µg/ml를 가해 LTB₄ 생성을 유도했다. 15분 후 0.033 N HCl로 반응을 정지시킨 후 1,880 g에서 20분간 원심분리하였다. 상층액을 ethyl acetate로 추출하고, 질소가스로 농축한 후 HPLC로 LTB₄량을 정량하였다. Column은 C₁₈ column (Waters, symmetry, 3.9×150 mm), 전개용매는 methanol : acetonitril : 1% acetic acid = 25 : 30 : 45 (pH 5.6)를 1 ml/min의 속도로 흘리면서 271 nm에서 흡광도를 측정하였다. 내부 표준품으로 PGB₂를 사용하였다.

Phosphodiesterase 4 저해작용 - 본 실험은 PDE4에 의해 생성된 linear nucleotides가 cyclic nucleotides에 비해 SPA yttrium silicate bead에 잘 흡착되고, 흡착에 의해 방사능이 capture된다는 원리를 이용하였다. 3'5'-[³H]cAMP 0.05 µCi가 들어 있는 50 mM Tris HCl buffer (1.37 mM EGTA, 8.3 mM MgCl₂ 포함, pH 7.5)에 시험물질과 rat brain에서 분리한 PDE4 fraction을 넣고 30°C에서 반응시켰다. 30분 후 Yttrium SPA PDE bead (500 mg bead에 18 mM zink sulphate 포함)을 가해 5'-[³H] AMP를 흡착시킨 후 liquid scintillation analyzer로 방사능량을 측정하였다.

경구 급성독성시험 - 안전성 검정의 일환으로 ICR계 마우스(4주령)와 SD계 흰쥐 (4주령)에 대한 급성독성실험을 국립독성연구소 예규에 의거하여 수행하였으며, 인동 추출물 및 일반적인 표준탕액제를 증류수에 현탁시켜 최고 용량 5 g/kg에서부터 2공비로 다섯 용량을 단회 경구 투여하고 14일간 관찰하였다.

결과분석 - 실험결과는 평균과 표준오차로 표시하였다. 유의성 검정은 통계 프로그램인 SigmaStat (version 2.0, Jandel Co, San Rafael, CA, USA)를 사용하여, one-way ANOVA 분석 후 Dunnett 분석을 실시하여 p값이 5% 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

적출기관지에 미치는 영향 - BuOH 분획이 적출 기관지의 항원에 의한 수축에 미치는 영향을 검색하여 Fig. 1에 나타내었다. 감각된 기니픽에서 적출한 기관지는 항원에 의해 carbachol 대비 86%의 수축이 유발되었다. BuOH 분획은 기관지 수축을 농도 의존적으로 억제하여, 0.3, 1.0 mg/kg에서 각각 21.0, 55.8%의 억제율을 보였다.

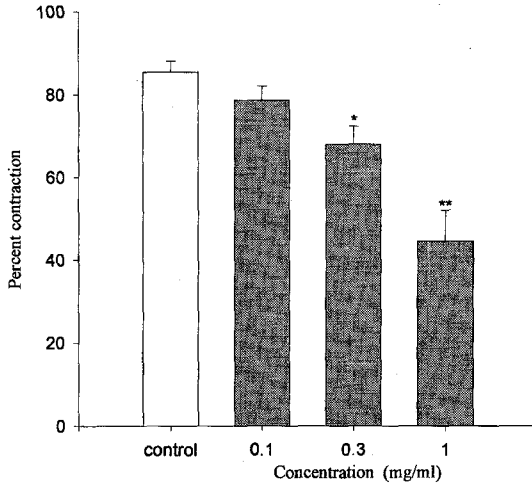


Fig. 1. Effect of the BuOH fraction of *Lonicera japonica* on OA-induced contraction of isolated trachea from sensitized guinea pigs. The contractions are expressed as a percentage of the maximal contraction induced by carbachol(100 µg/ml). Each bar represents the means ± S.E. of 6~12 experiments.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ vs control.

비만세포 안정화 작용 - 감작된 흰쥐의 복강에서 분리한 비만세포의 항원에 의한 histamine 유리에 미치는 BuOH 분획의 영향을 Fig. 2에 나타내었다. 항원 투여에 의해 비만세포에서 33%의 histamine이 유리되었으며, BuOH 분획은 histamine 유리를 농도 의존적으로 억제하였고 IC_{50} 값은 0.26 mg/ml 이었다. BuOH 분획은 Ca ionophore A23187에 의한 histamine 유리도 농도 의존적으로 억제하였고 IC_{50} 값은 0.32 mg/ml이었다.

폐기관지 세척액중의 호산구 증다증 - 정상군 (naive)의 총백혈구수가 4.32×10^6 cells/animal 인데 비하여 유발군 (control)은 8.30×10^6 cells/animal로 약 2배 증가하였으며, 호산구수는 정상군과 유발군에서 각각 0.58×10^6 cells/animal과 3.58×10^6 cells/animal로 6배 증가하였다(Table I). BuOH 분획은 항원

에 의한 총백혈구수와 호산구수 증가를 유의적으로 억제하였다 (41%와 52%). Dexamethasone도 폐기관지 세척액중의 총백혈구와 호산구 증가를 유의적으로 억제하였다 (52%와 87%).

5-Lipoxygenase에 미치는 영향 - BuOH 분획이 RBL-1 세포의 5-lipoxygenase에 미치는 영향을 Fig. 3에 나타내었다. RBL-1 세포에 Ca ionophore A 23187과 archidonic acid를 가했을 때 LTB_4 61.5 ng/ml가 생성되었으며, 이러한 LTB_4 생성은 BuOH 분획에 의해 농도 의존적으로 억제되었다 (IC_{50} =0.42 mg/ml). 양성대조물질로 사용한 AA-861의 IC_{50} 값은 0.262 µM이었다.

Phosphodiesterase 4 저해작용 - BuOH 분획이 흰쥐의 뇌에서 분리한 PDE4 효소 저해작용을 검색하여 Fig. 4에 나타내었다. BuOH 분획은 PDE4 효소 작용을 농도 의존적으로 억제하였으며 IC_{50} 값은 15 µg/ml 이었다. 양성 대조 물질로 사용한 rolipram의 IC_{50} 값은 0.67 µM이었다.

급성독성시험 - 인동 추출물 (BuOH 분획)과 표준탕액제와의 급성독성 비교에서는 ICR계 마우스와 SD계 흰쥐에서 두 추출물 모두 5 g/kg의 최고 농도에서도 치사 개체가 발생하지 않았으며, 유의성 있는 체중의 변화 및 임상 증상이 관찰되지 않았다. 그러므로 인동 추출물의 추출, 정제 과정에서 안전성의 변화는 없었으며, BuOH 분획 및 표준탕액제 모두가 무독하다고 판단된다.

고 찰

기관지 천식은 제 1형 과민질환인 알러지의 대표적인 질환으로서, 기관지 천식환자는 항원에 노출시, 노출 10분에서 20분내에 급격한 기관지 수축이 일어나는 초기 반응과 노출 2~6시간 후에 염증성인자들에 의한 만성기도 폐색 증상이 나타나는 후기 반응을 보이며, 후기반응은 12시간 내지 수일 또는 수주간 지

Table I. Effect of the BuOH fraction of *Lonicera japonica* on aeroallergen (OA 2 mg/ml, 30 psi, 10 min)-induced infiltration of eosinophils in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of passively sensitized guinea pigs

Group	Dose (mg/kg)	n	Total cells ($\times 10^6$)	Total eosinophils ($\times 10^6$)
Naive control	-	4	4.32 ± 0.24	0.58 ± 0.04
Vehicle control	-	8	8.30 ± 0.78 ^{a)}	3.58 ± 0.34 ^{a)}
Dexamethasone	30	3	3.98 ± 0.33 ^{b)}	0.50 ± 0.10 ^{b)}
BuOH fraction	800	8	4.87 ± 0.36 ^{b)}	1.65 ± 0.32 ^{b)}

Each data represents the mean ± S.E. ^{a)} $p < 0.05$ vs naive control; ^{b)} $p < 0.05$ vs vehicle control.

속되기도 한다.¹³⁾ 초기 반응은 주로 비만세포 등의 염증세포에서 histamine, SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis), PAF, prostaglandin D₂ 등의 여러종류의 혈관활성 또는 경련성 화학매체들이 유리되어 일어난다. 후기 반응은 염증세포의 축적 및 활성화와 관련되는데, 만성적인 기도의 염증과 유사한 상태로 주로 기관지 점막에 호산구가 침윤되고, 호산구에서 major basic protein, eosinophil cationic protein 등의 독성물질이 분비되고, 이들에 의한 천식 염증이 악화되어 과민증상이 유발된다.^{14,15)}

감작된 기니픽에 항원을 노출시키면 천식환자와 유사한 증시형의 기관지 수축과 후기반응으로 호산구 축적 현상이 일어나 기관지 천식 모델로 많이 사용된다. 감작된 기니픽의 기관지를 적출하여 *in vitro* 상에서 항원에 노출하면 신속하고 안정된 수축이 유발되는데, 같은 개체에서 분리한 기관지는 항원에 대해 거의 비슷한 정도의 수축을 나타내 기관지천식 수축모델로 널리 사용된다. Adams¹⁶⁾ 등은 histamine 길항제와 SRS-A 길항제가 적출 기관지의 항원에 의한 수축을 억제하는 실험을 통해, 적출기관지의 수축이 비만세포에서 유리된 histamine과 SRS-A와 관계가 있음을 나타내었다.

BuOH 분획은 감작된 기니픽에서 분리한 적출기관지의 항원에 의한 수축을 농도 의존적으로 억제하였으며 (Fig. 1), 감작된 흰쥐의 복강에서 분리한 비만

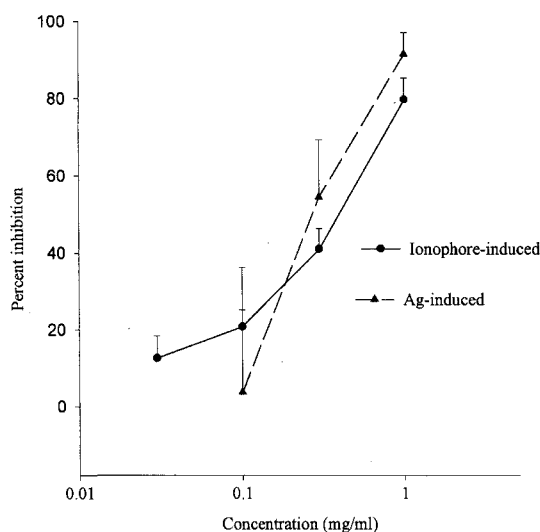


Fig. 2. Effect of the BuOH fraction of *Lonicera japonica* on Ag- or ionophore-induced histamine release from rat peritoneal mast cells. Each point represents the mean \pm S.E. of 3~4 experiments.

세포에서의 항원에 의한 histamine 유리도 농도 의존적으로 억제하였다(Fig. 2). BuOH 분획은 또한 Ca ionophore A23187에 의한 histamine 유리도 억제하여 전반적인 비만세포 안정화 작용이 있는 것으로 나타났다. BuOH 분획은 감작된 기니픽에서 항원노출 24시간 후의 폐기관지 세척액중의 총백혈구와 호산구 증가를 억제하였다.

이러한 BuOH 분획의 항천식 효과의 기전을 알아보기 위해 5-lipoxygenase와 PDE4 효소에 미치는 영향을 알아보았다. 5-Lipoxygenase는 arachidonic acid를 기질로 하여 leukotrienes을 생성하는 효소로서, 이때 생성된 LTC₄와 LTD₄는 강력하게 기관지를 수축하고 혈관투과성을 증가시키며, LTB₄는 강력한 chemotactic 효과가 있어 주요 천식 유발 물질로 알려져 있다.¹²⁾ 본 효소를 억제하는 대표적인 물질인 zileuton은 임상에서의 유효성이 입증되었으며, 새로운 약물을 개발하기 위해 많은 연구가 수행되고 있다.^{17,18)} 또한, 세포내의 cAMP 증가가 기도 평활근을 이완시키고, chemotaxis, cytotoxicity 및 염증세포의 활성화를 억제한다는 사실이 밝혀지고, cAMP를 분해하는 주 효소가 PDE4인 것이 밝혀지면서, PDE4 효소 저해제는 새로운 천식치료제로서 많은 관심을 집중시키고 있다.^{19,20)} 이와같이 기관지천식의 유발에 핵심적인 효소활성에 대하여 저해능을 검정해 본 결과, BuOH 분획은 RBL-1 cells에서 Ca ionophore와 arachidonic acid에 의한 LTB₄ 생성과, 흰쥐의 뇌에서 분리한 PDE4의 작용을 농도 의존적으로 억제하였다 (Fig. 3, 4).

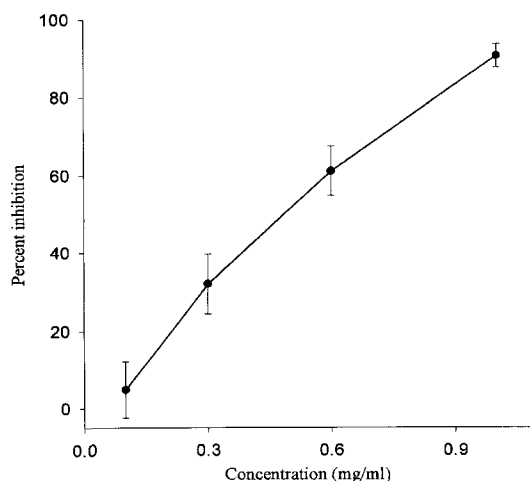


Fig. 3. Effect of the BuOH fraction of *Lonicera japonica* on LTB₄ biosynthesis in RBL-1 cells. Each point represents the mean \pm S.E. of 3~4 experiments.

인용문헌

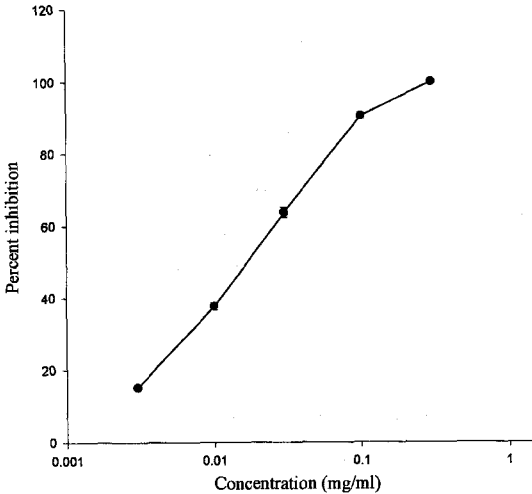


Fig. 4. Effect of the BuOH fration of *Lonicera japonica* on phosphodiesterase 4 enzyme activity. Each data represents the mean±S.E. of 4~6 experiments.

이러한 결과는 인동 BuOH 분획이 기관지 수축 억제, 비만세포 안정화, 폐기관지내의 호산구 증가 억제 등을 통하여 천식에 유효하고, 작용기전이 5-lipoxygenase 및 PDE4 저해 작용과 관련 있음을 시사한다.

결 론

인동 추출물 (BuOH 분획)이 천식에 미치는 영향과 작용기전을 여러 실험 모델을 사용하여 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) BuOH 분획은 과민반응에 의한 적출기관지 수축, 비만세포에서의 histamine 유리 그리고 폐기관지내의 총백혈구 및 호산구의 증가를 억제하였다.

2) BuOH 분획은 천식과 밀접한 관련이 있는 5-lipoxygenase와 PDE4 효소 작용을 농도 의존적으로 억제하였다.

3) BuOH 분획은 안전성 연구의 일환으로 수행된 경구투여 급성독성시험에서 5g/kg까지 무독한 것으로 나타났다.

사 사

호산구증다증의 연구에서 백혈구의 Wright-Giemsa 염색과 감별에 많은 도움을 주신 순천향병원 임상병리과의 이 유경 선생님께 깊이 감사드립니다.

1. 이창복 (1989) 대한식물도감. 709. 향문사, 서울.
2. 지형준, 이상인 (1988) 대한약전의한약(생약)규격집. 87, 305. 한국메디칼인텍사, 서울.
3. 연변 조선민족의약연구소 (1991) 조선민족 사상의학. 276. 여강출판사, 서울.
4. 이경화 (1991) 광제비급. 349-351. 여강출판사, 서울.
5. 이송진, 손건호, 장현욱, 강삼식, 박병욱, 박의중, 한창균, 김현표 (1994) 식물성 항염증제의 개발 : 인동 추출물에 대한 항염증 및 진통작용의 비교. 생약학회지 25: 363-367.
6. Son, K. H., Park, J. O., Chung, K. C., Chang, H. W., Kim, H. P., Kim, J. S. and Kang, S. S. (1992) Flavonoids from the aerial parts of *Lonicera japonica*. *Arch. Pharm. Res.* 15: 365-370.
7. Lee, S. J., Son, K. H., Chang, H. W., Kang, S. S. and Kim, H. P. (1998) Antiinflammatory activity of *Lonicera japonica*. *Phytother. Res.* 12: 445-447.
8. Son, K. H., Jung, K. Y., Chang, H. W., Kim, H. P. and Kang, S. S. (1994) Triterpenoid saponins from the aerial parts of *Lonicera japonica*. *Phytochem.* 35: 1005-1008
9. Lee, S. J., Shin, E. J., Son, K. H., Chang, H. W., Kang, S. S. and Kim, H. P. (1995) Anti-inflammatory activity of the major constituents of *Lonicera japonica*. *Arch. Pharm. Res.* 18: 133-135
10. Larsen, J. S. and Jackson, S. K. (1996) Antileukotriene therapy for asthma. *Am J Health-Syst Pharm.* 53: 2821-2830.
11. Andersson, P. and Bergstrand, H. (1981) Antigen-induced bronchial anaphylaxis in actively sensitized guinea pigs : Effect of long term treatment with sodium cromoglycate and aminophylline. *Br. J. Pharmacol.* 78: 67-74.
12. Shaff, R. E. and Beaven, M. A. (1979) Increased sensitivity of the enzymatic isotopic assay of histamine : Measurement of histamine in plasma and serum. *Anal. Biochem.* 94: 425-430.
13. Larsen, G. L (1987) The pulmonary late-phase response. *Hosp. Pract.* 15: 155-169.
14. Dahl, R., Venge, P. and Olsson, I. (1978) Variations of blood eosinophils and eosinophil cationic protein in serum in patients with bronchial asthma. *Allergy* 33: 211-215.
15. Durham, S. R. and Kay, A. B. (1985) Eosinophils, bronchial hyperreactivity and late phase asthmatic reactions. *Clin. Allergy* 15: 411-418.
16. Adams, G. K. III and Lichtenstein, L. M. (1977)

- Antagonism of antigen-induced contraction of guinea pig and human airways. *Nature* 270: 256-257
17. Wenzel, S. E. and Kamada, A. K. (1996) Zileuton : The first 5-lipoxygenase inhibitor for the treatment of asthma. *Ann. Pharmacother.* 30: 858-64.
 18. Chung, K. F. (1995) Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors : potential breakthrough in asthma therapy. *Eur. Respir. J.* 8: 1203-1213.
 19. Underwood, D. C., Bochnowicz, S., Osborn, R. R., Kotzer, C. J., Luttmann, M. A., Hay, D. W. P, Gorycki, P. D., Christensen, S. B. and Torphy, T. J. (1998) Antiasthmatic activity of the second-generation phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor SB 207499 (Ariflo) in the guinea pig. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 287: 988-995.
 20. Kaminuma, O., Kikkawa, H., Matsubaran, S. and Ikezawa, K. (1996) Inhibitory effect of a novel phosphodiesterase IV inhibitor, T-440, on antigen- and chemical mediator-induced bronchoconstrictions in guinea pigs in vivo. *Jpn. J. Pharmacol.* 72: 1-8.

(1999년 10월 5일 접수)