

大韓外官科學會誌：第12卷 第2號  
The Journal of Oriental Medical Surgery,  
Ophthalmology & Otolaryngology  
Vol. 12, No 2, August 1999.

## 人工熊膽成分(UDCA)의 抗炎作用에 關한 研究

林承煥\* · 盧石善\*

---

\* 大田大學校 韓醫科大學 外官科學教室

## I. 緒 論

최근 産業化·都市化에 따른 각종 開發事業과 無分別한 自然資源에 對한 利用·毀損으로 말미암아 많은 野生 動·植物이 그 棲息處를 잃거나 生存의 威脅을 당하고 있는 實情이다. 이러한 대표적인 例로 곰에서 採取하는 熊膽을 들 수 있는데 그 藥效와 稀貴性으로 因하여 採取와 流通過程 등에서 많은 문제점들이 나타나고 있으며, 특히 補身觀光으로 인한 國際的인 망신과 함께 여러 環境 團體들에 의하여 指彈을 받고 있다. 이와 같이 熊膽은 稀貴 藥物이어서 購入이 어렵고 高價일 뿐만 아니라 動物保護 차원에서 藥材로 利用이 禁止되고 있는 藥物 중 하나로서 代替藥物이 要望된다.

熊膽은 熊科(Ursidae)에 屬한 動物인 흑곰 또는 갈색곰의 膽汁을 乾燥한 것으로, 冬季에 捕捉하여 膽囊을 切取하거나 또는 開腹하여 膽道에 管을 挿入하여 膽汁을 流出시켜 採取한 다음 陰乾하거나 冷凍乾燥한 것이다.<sup>2)</sup>

藥理成分으로는 膽汁酸을 含有하며, 그 중 有效成分은 tauroursodesoxycholic acid 약 20%를 含有하는데 加水分解하면 taurine과 ursodesoxycholic acid를 生成하고, 또한 少量의 chenodesoxycholic acid와 cholic acid를 含有하고 있다.

韓醫學的으로는 性은 寒無毒하고 味苦하여 肝膽心經에 入하며 清熱解毒과 止癢 明目하는 效能이 있으며, 祛濕消痰을 하면서 補氣作用이 매우 강한 藥物로서 膽汁分泌 促進, 血壓降下, 抗痙攣, 抗菌, 抗炎, 抗過敏 등의 作用이 있다.<sup>3)</sup> 韓醫學의 歷代 文獻에서 熊膽은 黃疸, 熱病, 久痢, 疳積, 心痛, 惡瘡, 耳聾, 五疳 등에 使用되어 왔으며, 最近에는 驅瘀劑로서 瘀血로 인한 肝臟疾患과 心臟病, 高血壓, 中風에 罹患될 확률이 높은 太陰人에 活用되고 있다.<sup>4)</sup> 또한 藥鍼製劑로 알레르기성 鼻炎을 治療하는 등 점차 그 活用範圍를 넓혀가고 있다.

지금까지 熊膽을 利用한 實驗論文으로 盧<sup>13)</sup>등은 熊膽 藥鍼이 頭痛에 미치는 臨床的 研究를 發表하였고, 黃<sup>14)</sup>등은 熊膽 藥鍼의 效能 觀察을 위한 微細構造的 研究를 報告하였으며, 金<sup>15)</sup>등은 熊膽 藥鍼이 肝損傷에 미치는 影響에 대하여 報告하였다. 그러나, 熊膽 및 合成熊膽成分(UDCA)의 抗炎效果에 對한 實驗的 研究는 없었다.

이에 著者는 UDCA의 治療 效能과 活用に 대하여 實驗的 研究를 위하여 in vitro 모델로서 人體의 單核細胞와 中性白血球로 immunoassay를 利用한 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) 및 interleukins(IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$  生成 抑制效果를, 수컷 BALB/c 마우스를 利用한 P. gingivalis로 誘發된 皮內에서 炎症 抑制效果, Compound 48/80에 의한 血管擴張 및 透過性 增加 抑制와 皮內 炎症抑制效果, 酵素 分析을 利用한 好中球 浸潤 抑制評價 實驗을 하여 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗 材料 및 方法

### 1. 材料

#### 1) 人體

單核細胞 및 中性白血球의 分離培養은 全身疾患이 없는 成人으로부터 구연산을 抗凝固劑로 使用하여 320ml의 靜脈血液을 採集하였고, 纖維芽細胞 分離培養은 產婦人科에서 生後 3日된 幼兒의 包莖手術時 切開된 袍皮組織을 直徑 3.5mm petri dish에서 無菌的으로 細密하게 切開하여 使用하였다.

#### 2) 動物

生後 8週齡의 male BALB/c mouse(LG화학 기술원 바이오텍 연구소) 24마리를 溫度 24 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C, 相對濕度 55 $\pm$ 5%, 換氣回數 10-12回/hr, 照明

(07:00-19:00), 照度 150-200 lux로 設定된 動物室에서 마우스용 固形飼料(퓨리나사료(주))를 自由給食시켰고 飲水는 상수도 물을 자유롭게 攝取시켰다. 動物入手 後 약 1週日間 動物室에서 順화시켰으며 順化期間中 一般狀態를 觀察하여 健康한 動物만을 實驗에 使用하였다.

### 3) 材料

實驗에 使用한 UDCA는 미국 특허등록(USP 5,817,297)등 9개국에서 活用하는 UDCA를 使用하였다.

## 2. 方法

### 1) 採血 및 血清과 細胞分離培養

#### ① 單核細胞의 分離培養

全身疾患이 없는 健康한 成人으로부터 구연산을 抗凝固劑로 使用하여 320ml의 靜脈血液을 採集하였다. 採集된 靜脈血液을 1200rpm에서 10分 동안 遠心分離한 後에 一次的으로 中層의 白血球 濃縮液을 回收하여 二次的으로 RPMI 1640 培地와 1:1의 比率로 稀釋한 後에 50ml의 遠心分離管에 ficoll-paque(pharmacia biotech) 12ml을 添加한 後에 稀釋된 血液 30ml을 中層이 되도록 주의깊게 添加하여 1600rpm에서 30分 동안 遠心分離한 後에 血清이 包含된 上層을 除去하고 單核細胞가 含有된 中層을 주의깊게 稀釋한 다음에 3배의 RPMI 1640 培地를 添加하고 800rpm에서 10分 동안 遠心分離 시킨 다음 上騰液을 버리고 RPMI 1640 培地를 10ml 添加하고 부드럽게 pipetting한 다음에 800rpm에서 10分 동안 遠心分離한 後에 上騰液을 버리고 RPMI 1640 培地를 添加하여 pipetting한 後에 24-well plate에  $10^6$  cell/well로 분주하고 95% 공기, 5% CO<sub>2</sub>, 100% 濕度 條件下에서 無菌的으로 培養하였다.

#### ② 中性白血球의 分離培養

全身疾患이 없는 健康한 成人으로부터 구연산을 抗凝固劑로 使用하여 320ml의 靜脈血液을 採集하였다. 採集된 靜脈血液을 1200rpm에서 10分 동안 遠心分離한 後에 一次的으로 中層의 白血球 濃縮液을 回收하여 二次的으로 RPMI 1640 培地와 1:1의 比率로 稀釋한 後에 50ml의 遠心分離管에 ficoll-paque(pharmacia biotech) 12ml을 添加한 後에 稀釋된 血液 30ml을 中層이 되도록 주의깊게 添加하여 1600rpm에서 30分 동안 遠心分離한 後에 血清이 包含된 上層液과 單核細胞 및 ficoll-paque를 除去하고 沈澱된 赤血球 및 中性白血球에 同一量의 RPMI 1640를 添加하고 PBS 緩衝液에 溶解시킨 3% dextran 20ml을 添加하여 10分 동안 常溫에서 放置시킨 後에 中性白血球가 豊富한 上騰液을 取하여 1200rpm에서 10分 동안 遠心分離 시키고 上騰液을 버린다. 남아있는 赤血球를 除去하기 위하여 먼저 0.2%의 PBS 緩衝液 10ml을 30秒 동안 處理한 後에 1.6% PBS 緩衝液을 즉시 添加하여 等張液으로 回復시킨 後에 細胞浮遊物을 1200rpm에서 10分 동안 遠心分離 시킨 後에 上騰液을 버리는 方法으로 赤血球 溶血을 한번 더 反復한 後에 RPMI 1640 培地를 添加하여 pipetting한 後에 24-well plate에  $10^6$  cell/well로 분주하고 95% 공기, 5% CO<sub>2</sub>, 100% 濕度 條件下에서 無菌的으로 培養하였다.

#### 2) 單核白血球의 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) 生成에 미치는 影響

血液에서 分離한 血液 單核白血球를 24-well plate에 0.8ml 添加하여  $10^6$  cell/well 되도록 분주하고 RPMI 1640 培地 200 $\mu$ l을 添加한 well을 對照群, E. coli LPS(25 ppm) 100 $\mu$ l와 UDCA(0.01, 0.02, 0.06, 0.1, 0.3%) 100 $\mu$ l를 添加한 well을 實驗群으로 하여 48時間 동안 培養한 後, arachidonic acid 50 $\mu$ l를 添加하여 30分 동안 더 培養한다. 염소의 항-마우스 IgG를 附着시킨 96-well plate의

blank well에 50 $\mu$ l 緩衝溶液(0.9% NaCl, 0.1% 소혈청 albumin, 0.5% kathon을 함유하는 0.1M 인산염 緩衝溶液)을 添加하고, 標準(0, 1, 2, 4, 8, 16, 32pg/well)well에는 50 $\mu$ l의 適當 濃度の 標準溶液을 添加한 다음 實驗群 well에 上記의 細胞培養液 50 $\mu$ l 添加하고, blank well을 除外한 모든 well에 50 $\mu$ l의 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>)에 對한 抗體를 添加한 다음 4℃에서 3時間 동안 維持시킨 後 繼續해서 50 $\mu$ l의 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) conjugate peroxidase를 blank well을 除外한 모든 well에 添加하여 다시 4℃에서 1時間 동안 維持시킨 後 洗滌緩衝溶液(0.05% 트윈 20을 함유하는 인산염 緩衝溶液: pH7.5)로 4번 洗滌하고 常溫에서 150 $\mu$ l의 酵素機質(20%의 디메틸포르마이드에 溶解된 3, 3', 5, 5'-테트라메틸벤지딘/과산화수소)를 즉시 添加하고 25℃에서 30分 동안 維持시키고 1M 황산 100 $\mu$ l를 添加한 後 microplate reader로 450nm에서 吸光度를 測定하여 實施例 혹은 比較例의 吸光度 값(T)에 blank의 吸光度 값(B)를 나눈 다음 100을 곱하여 % 값으로 標示하여 나타내었다.

### 3) 單核白血球의 interleukins(IL-1 $\beta$ ) 生成에 미치는 影響

血液에서 分離한 血液 單核白血球를 24-well plate에 0.8ml 添加하여 10<sup>6</sup>cell/well 되도록 분주하고 RPMI 1640 培地 200 $\mu$ l를 添加한 well을 對照군, E. coli LPS(25 ppm) 100 $\mu$ l를 添加한 well 및 LPS(25 ppm) 100 $\mu$ l와 UDCA(0.01, 0.02, 0.06, 0.1, 0.3%) 100 $\mu$ l를 添加한 well을 實驗群으로 하여 48時間 동안 培養한 後, Interleukins(IL-1 $\beta$ )의 抗體가 附着된 96-well plate의 well에 標準溶液(0, 10.24, 25.6, 64, 160, 400pg/well)을 50 $\mu$ l 添加한 다음 實驗群 well에 上記의 細胞 培養液 50 $\mu$ l 添加하고, 모든 well에 50 $\mu$ l의 Biotinylated Antibody Reagent를 添加한 다음 25℃에서 3時間 동안 維持시킨 後 洗滌緩衝溶液으로 3회 洗滌하고,

streptavidin-HRP conjugate를 모든 well에 添加하여 다시 25℃에서 30分 동안 維持시킨 後 다시 洗滌緩衝溶液으로 3번 洗滌하고 100 $\mu$ l의 酵素機質을 즉시 添加하고 25℃ 暗室에서 plate의 뚜껑을 열어둔 채로 30分 동안 維持시키고 0.18M 황산 100 $\mu$ l를 添加한 後 microplate reader로 450nm에서 吸光度를 測定하여 標準溶液의 吸光度 값으로 standard curve를 作成하여 實驗群의 interleukins(IL-1 $\beta$ ) 生成量を 算定하였다.

### 4) 單核白血球의 TNF- $\alpha$ 生成에 미치는 影響

血液에서 分離한 血液 單核白血球를 24-Well plate에 0.8ml 添加하여 10<sup>6</sup> Cell/well 되도록 분주하고 RPMI 1640배지 200 $\mu$ l를 添加한 Well을 對照群, E. coli LPS(250 ppm) 100 $\mu$ l를 첨가한 Well 및 LPS(250 ppm) 100 $\mu$ l와 Dexamethasone(10, 20, 50  $\mu$ M), UDCA(20, 50, 100, 200  $\mu$ M) 100 $\mu$ l를 添加한 Well을 實驗群으로 하여 3시간 동안 培養한 후, TNF- $\alpha$ 의 抗體가 附着된 96-well plate의 well에, 표준용액(0, 10.24, 25.6, 64, 160, 400pg/well)을 50 $\mu$ l 添加한 다음 實驗群 well에 上記의 細胞 培養液 50 $\mu$ l 添加하고, 모든 well에 50 $\mu$ l의 Biotinylated Antibody Reagent를 添加한 다음 25℃에서 3시간 동안 維持시킨 後 洗滌緩衝溶液으로 3회 洗滌하고, Streptavidin-HRP Conjugate를 모든 Well에 添加하여 다시 25℃에서 30分 동안 維持시킨 後 다시 洗滌緩衝溶液으로 3번 洗滌하고 100 $\mu$ l의 酵素機質을 即時 添加하고 25℃, 暗室에서 Plate의 뚜껑을 열어둔 채로 30分 동안 維持시키고 0.18M 황산 100 $\mu$ l를 添加한 後 microplate reader로 450nm에서 吸光度를 測定하여 標準溶液의 吸光度 값으로 Standard Curve를 作成하여 實驗群의 TNF- $\alpha$ 의 生成量を 算定하였다.

### 5) P. gingivalis로 誘發된 랫드 皮內에서 炎症 抑制 效果

試驗物質은 시험전 Vehicle(PBS containing 5% DMSO)에 녹여서 使用하였으며 시험직전 P. gingivalis와 同量씩 섞어서 左右側 皮內로 50ul씩 注射한 뒤 6시간 및 24시간후에 剖檢을 實施하였다.

右側 背部에는 Vehicle과 P. gingivalis를 注射하고, 左側 背部에는 시험물질과 P. gingivalis를 注射한 뒤 剖檢하였다. 剖檢過程은 포르말린으로 固定한 뒤 脫水하여 파라핀으로 포매하여 3-5ul 절편으로 製作한 뒤 H&E染色후 檢鏡(각각의 병변은 0-5점 척도로 評價하였음)하였다.

6) Compound 48/80에 의한 血管 擴張 및 透過性 增加 抑制

試驗物質은 시험전 Vehicle에 녹여서 使用하였으며 시험직전 Compound 48/80과 同量씩 섞어서 좌우측 皮內로 50ul씩 注射하였다. 右側 背部에는 vehicle과 Compound 48/80을, 左側背部에는 시험물질과 Compound 48/80을 注射한 뒤 3% Evans Blue를 注射하였다. 1시간 경과후에 注射部位를 分離하여 청색반점의 크기를 比較하였다.

7) Compound 48/80에 의해 誘發된 Rat 皮內 炎症抑制 效果

試驗物質은 시험전 vehicle에 녹여서 使用하였으며 시험직전 Compound 48/80과 同量씩 섞어서 左右側 皮內로 50ul씩 注射한 뒤 6시간 및 24시간에 剖檢하였다. 右側背部에는 vehicle과 Compound 48/80을, 左側배부에는 시험물질과 Compound 48/80을 注射한 뒤 剖檢하였다. 剖檢은 포르말린으로 固定시킨 뒤 脫水하여 파라핀으로 포매한 뒤 3-5ul 절편을 製作하였다. 다음으로 H&E로 染色하여 檢鏡(각각의 병변은 0-5점 척도로 평가하였음)하였다.

8) 酵素 分析을 利用한 好中球 浸潤抑制 評價

수컷 BALB/c 마우스 背部에 空氣囊을 형성한 뒤 시험물질과 誘發物質의 混合物를 注射한 뒤 2ml의 PBS로 空氣囊內 염증세포를 洗滌 遠心分離한 뒤 Myeloperoxidase에 의한 發色 反應을 일으켜 450nm에서 吸光度를 測定하였다.

### III. 實驗成績

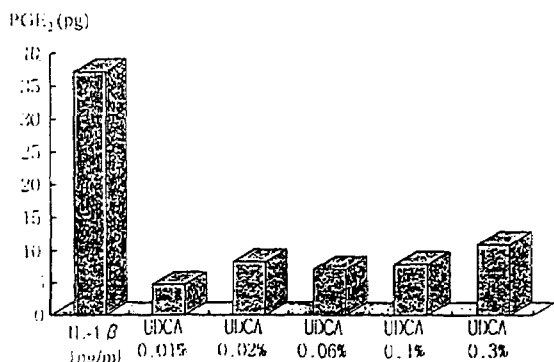
1. 單核白血球의 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) 生成에 미치는 影響

E. coli LPS로 刺戟한 human monocyte의 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>)의 生成에 對한 UDCA의 效能·效果를 試驗한 結果, UDCA 의 모든 濃度에서 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다(Table I).

Table I. The effect of UDCA on prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) production of human gingival fibroblast.

Treatment Group(%)	平均 (O.D)	標準偏差 (S.D)	PGE <sub>2</sub> (pg)	%
Blank				
Control			37.5	
UDCA 0.01%			5.1	
UDCA 0.02%			7.8	
UDCA 0.06%			7.4	
UDCA 0.1%			7.6	
UDCA 0.3%			9.5	

Fig 1. The effect of UDCA on interleukins(IL-1 $\beta$ ) production by human prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) production of human monocyte stimulated with E. coli LPS gingival fibroblast.



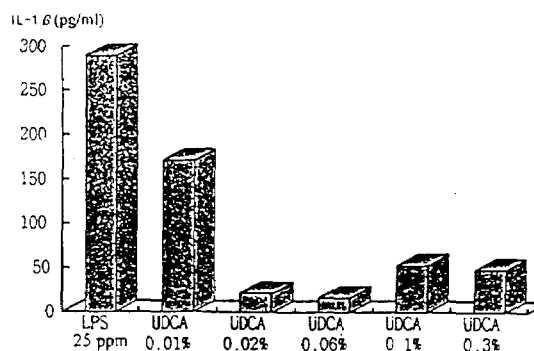
### 2. 單核白血球의 interleukins(IL-1 $\beta$ ) 生成에 미치는 影響

E. coli LPS로 刺戟한 human monocyte의 interleukins(IL-1 $\beta$ ) 生成에 對한 UDCA의 效能·效果를 試驗한 結果, UDCA 全濃度에서 抑制效果가 있었으며 특히 0.02%와 0.06%에서 優秀한 interleukins(IL-1 $\beta$ )의 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다(Table II).

Table II. The effect of UDCA on interleukins(IL-1 $\beta$ ) production by human monocyte stimulated with E. coli LPS

Treatment Group(%)	平均 (O.D)	標準偏差 (S.D)	interleukins (IL-1 $\beta$ )	%
Blank				
Control			276.6	
UDCA 0.01%			174.6	
UDCA 0.02%			28.5	
UDCA 0.06%			20.4	
UDCA 0.1%			54.5	
UDCA 0.3%			51.7	

Fig II. The effect of UDCA on



### 3. 單核白血球의 TNF- $\alpha$ 生成에 미치는 影響

E. Coli LPS로 刺戟한 human monocyte의 TNF- $\alpha$ 의 生成에 對한 UDCA의 效能, 效果를 試驗한 結果, 全濃度에서 抑制效果가 있었고, 특히 positive control인 Dexamethasone과 同等的한 抑制效果가 있었다(Table III).

Table III. The effect of UDCA on TNF- $\alpha$  production by human monocyte stimulated with E. coli LPS

Treatment Group(%)	平均 (O.D)	標準偏差 (S.D)	TNF- $\alpha$	%
Blank				
Control			100	
Dexamethasone 10M			19.8	
Dexamethasone 20M			16.7	
Dexamethasone 50M			7.5	
UDCA 20M			21.7	
UDCA 50M			20.3	
UDCA 100M			22.1	
UDCA 200M			15.2	

Fig III. The effect of UDCA on TNF- $\alpha$  production by human monocyte stimulated with E. coli LPS

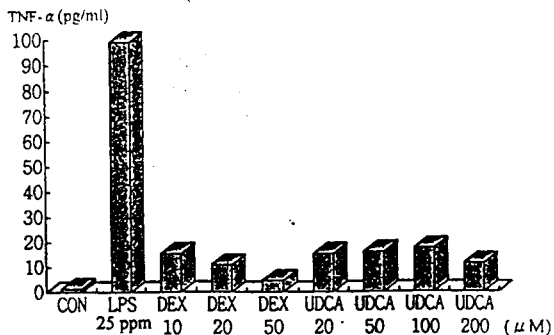
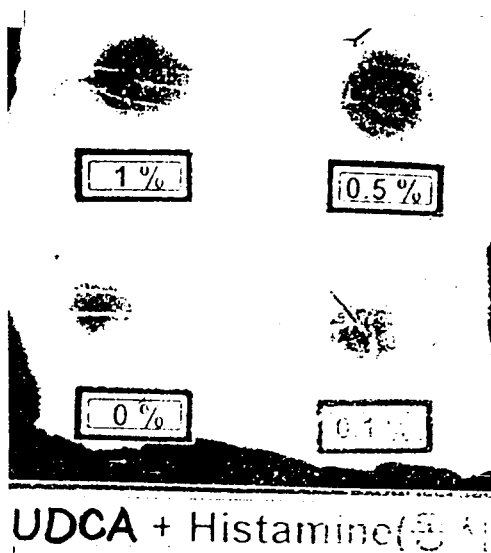


Fig IV.

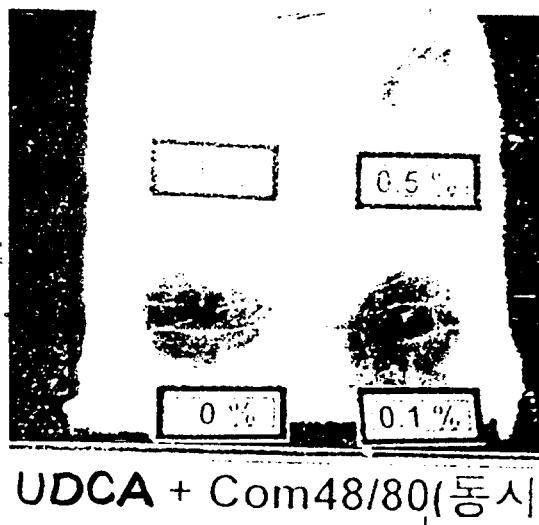


4. *P. gingivalis* 로 誘發된 Rat 皮內에서 炎症 抑制 效果

*P. gingivalis*의 皮內 注射에 의하여 炎症 指標인 好中球와 림프구의 浸潤이 觀察되었으며, UDCA는 Dexamethasone과 類似한 정도로 炎症 細胞 浸潤을 減少시켜 齒周菌에 의한 炎症抑制 效果가 있음을 觀察하였다.(Fig IV.)

Table IV.

試驗群	動物數	試驗物質	剖檢時間
Group 1	3	UDCA	투여후 6시간
Group 2	3	0.5%	투여후 24시간
Group 3	3	UDCA	투여후 6시간
Group 4	3	0.1%	투여후 24시간
Group 5	3	Dexametathone	투여후 6시간
Group 6	3	0.5%	투여후 24시간
Group 7	3	Dexametathone	투여후 6시간
Group 8	3	0.1%	투여후 24시간



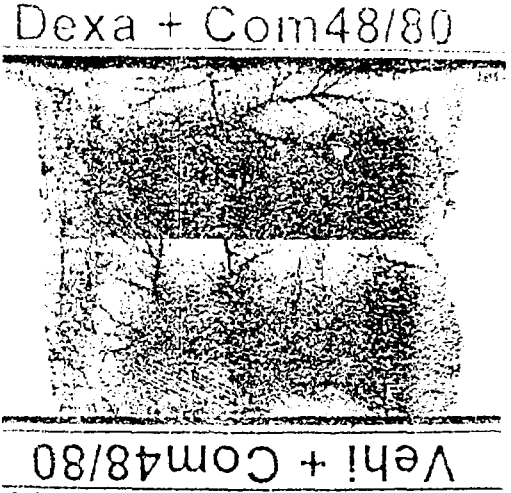
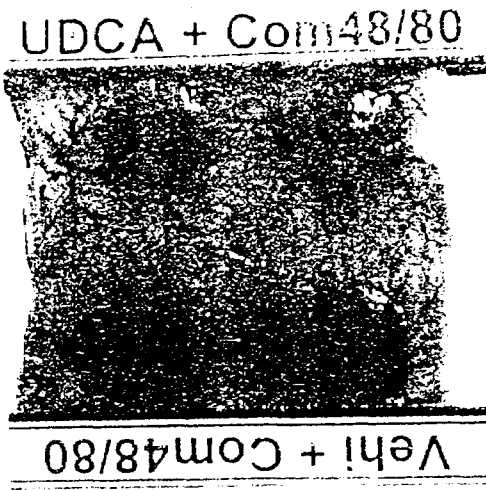
5. Compound 48/80에 의해誘發된 Rat 皮內炎症抑制 效果

Compound 48/80의 皮內注射에 의하여誘發된 表皮, 眞皮, 皮下組織의 炎症 및 皮下 橫紋筋變性 등의 病變이 UDCA에 의하여 顯著하게 抑制되었으나 Dexamethasone에 의한 炎症 및 皮下橫紋筋의 變性抑制 정도는 UDCA에 비하여 微弱하였다.(Fig.V)

Table V.

試驗群	動物數	試驗物質	剖檢時間
Group 1	3	UDCA	투여후 6시간
Group 2	3	0. 5%	투여후 24시간
Group 3	3	UDCA	투여후 6시간
Group 4	3	0. 1%	투여후 24시간
Group 5	3	Dexamethasone	투여후 6시간
Group 6	3	0. 5%	투여후 24시간
Group 7	3	Dexamethasone	투여후 6시간
Group 8	3	0. 1%	투여후 24시간

Fig V.



6. Compound 48/80에 의한 血管擴張 및 透過性 增加 抑制

1) UDCA는 Compound 48/80로 血管擴張을 誘發시 對照群에 比하여 顯著히 抑制하였으나 histamine 자체로 誘發시 效果가 없는 것으로 보아 H1-receptor antagonist로 인한 antihistamine 제의 抑制機轉과는 달리 炎症刺戟에 의해 mast cell內에 이미 生成되어 있던 histamine放出을 抑制하는 것으로 推定되어 진다.(Fig VI.)

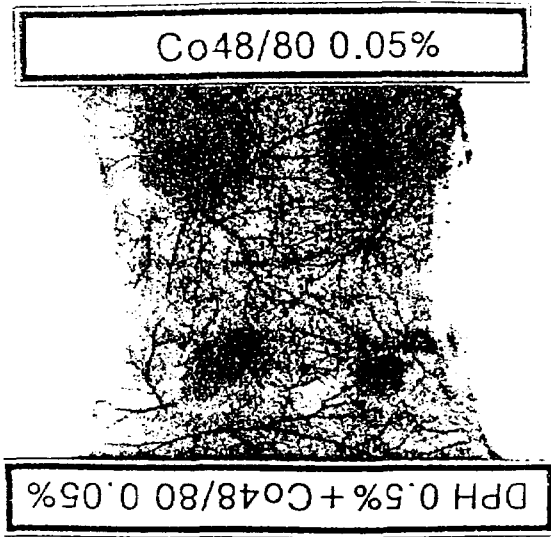
2) Dexamethasone은 Compound 48/80 및 histamine으로 誘發한 血管擴張 및 透過性 增加에 效果가 없는 것으로 보아 UDCA 消炎 效果는 Dexamethasone과 相異할 것으로 推定되어진 다.(Fig VI.)

Table VI.

試驗群	試驗物質
Group 1	UDCA
Group 2	Dexamethasone
Group 3	Diphenhydramine



Fig VI.



7. 酵素 分析을 利用한 好中球 浸潤抑制 評價  
 酵素分析結果 UDCA 및 Dexamethasone을 投與  
 한 群에서 neutrophil 기원 myeloperoxidase에 의한  
 發色이 對照群에 比하여 顯著히 抑制되었다.

Table VII.

試驗群	試驗物質	誘發物質	吸光度
Group 1	UDCA 0.5%	P.gingivalis	0286±0.0014
Group 2	UDCA 0.1%	P.gingivalis	0613±0.0306
Group 3	Dexa 0.5%	P.gingivalis	0406±0.0116
Group 4	Dexa 0.1%	P.gingivalis	0425±0.0116
Group 5	Vehicle	P.gingivalis	0627±0.0316
Group 6	UDCA 0.5%	Carrageenan	1953±0.0465
Group 7	UDCA 0.1%	Carrageenan	3317±0.0700
Group 8	Vehicle	Carrageenan	3419±0.1138

## IV. 考 察

熊膽에 關한 韓醫學적 效能 및 藥理學的 機轉에 關해 살펴보면 다음과 같다.<sup>1),11)</sup>

熊膽의 起源은 곰과(Ursidae)에 속하는 黑熊(히말라야곰), 棕熊(곰)의 膽囊을 乾燥한 것이다.<sup>1)</sup> 그 形態를 보면 黃色을 띤 褐色이나 靑色을 띤 黑褐色으로 光澤이 있으며 質은 부서지기 쉽고 특유한 냄새 또는 노린내가 난다.<sup>1),11)</sup> 性味는 苦寒無毒하며 歸經은 心, 肝, 膽, 脾, 胃經이다.<sup>1),7)-9)</sup>

또한, 熊膽은 陽中의 陽에 屬한다. 그리고 效能은 清心, 平肝, 殺蟲, 解熱, 解毒, 鎮痛, 鎮痙作用이 있어서 各種의 充血性炎症, 小兒驚風, 目赤翳障, 膽石, 疝痛, 胃痛, 痢疾, 黃疸, 久痢, 濕熱, 腸寄生蟲, 風蟲牙痛, 惡瘡, 痔漏 등에 用하여 有效하고 外用으로는 點眼하고 痔瘻瘡, 腫痛에 바르면 神效하다.<sup>3),7)-9)</sup> 또한 肝膽經에 들어가 肝經의 邪熱을 清熱시켜 痙攣을 制止시키는 效能이 있어 肝熱熾盛으로 熱極生風하여 된 驚風과 癲癇 및 抽搐等證을 治療하고, 肝熱을 清泄시켜 明目退翳시키는 效能이 있어 肝熱로 인한 目赤腫痛과 羞明 및 翳障을 治療한다.<sup>1),7)-9)</sup>이 외에도 清熱解毒시키는 作用이 있어 癰腫을 消하므로 瘡癰腫痛과 痔瘡腫痛을 治療하며 또한 熱毒雍結로 인한 咽喉腫痛에도 良好한 效果가 있다.<sup>1)</sup>

李仕材는 “熊膽이 膽에 入하니 그 類를 좇는 것이다. 清火定驚의 功이 比較적 여러 膽보다 뛰어났다.” 하였다. 俗에 打撲傷, 瘀血作痛에 이를 服하여 瘀血을 除去한다.<sup>3)</sup> 《東醫寶鑑》<sup>12)</sup>에서는 熊膽은 첫째로 성질이 차고 맛이 쓰며 毒이 없다. 熱病, 黃疸, 오랜 痢疾, 疝氣, 가슴앓이, 尸疰, 客忤, 어린이의 5가지 疳疾을 治療하는데 벌레를 죽이고 惡瘡를 낮게 한다하였고 들썬로 눈에 넣으면 翳膜이 없어지고 소경은 앞을 보게 된다고 했다.<sup>9),12)</sup>

藥理學的 成分을 살펴보면, 熊膽을 이루는 成分

은 膽汁酸외에 기타 cholesterol, bilirubin, taurine 등이다. 이중 膽汁酸이 가장 主된 藥理作用을 하며 그중에서도 tauro-ursodesoxycholic acid가 약 20%이며 少量의 cholic acid와 chendodesoxycholic acid를 含有한다. 그외에 Na, K, Mg, Ca, Ge, Zn, Fe등의 無機質을 含有하고 있다.<sup>3),11)</sup>

藥理作用은 크게 여섯가지로 볼 수 있는데, 첫째 水溶液에는 利膽作用과 弱한 利尿作用이 있다. 둘째, 鎮痙作用이 있고 그 效力은 遊離型이 強하다. 셋째, Ursodesoxycholic acid는 chendodesoxycholic acid에 비교하여 溶血作用이 弱하다. 넷째, Lipase活性增強과 Muscle relaxation 및 抗痙攣效果가 있으며 Vitamin D와 Ca의 吸收를 助長한다. 다섯째, Taurine은 inotropic, antiarrhythmic, neuro-regulatory, osmoregulatory effect가 있다. 여섯째, Chenodesoxycholic acid는 cholesterol dissolution activity가 있어 製劑化가 可能하다. 이와 같은 藥理作用으로 臨床에서는 주로 解熱, 鎮痙, 鎮靜, 祛痰에 使用하는데, 傳染病에 의한 高熱, 痙攣, 或은 熱傷, 刺傷에 의한 發熱, 譫語에는 熊膽 0.6~1g을 內服시킨다. 小兒의 急性熱病에 迅速하고 良好하여 髓膜炎·肺炎등의 高熱, 急性氣管支炎·肺炎의 豫防 및 小兒癩疾發作的 豫防作用을 한다. 특히 小兒의 熱性痙攣에는 熊膽 150mg으로 效果가 있다. 또한, 消炎解毒등의 목적으로 急性咽喉炎으로 潰瘍化膿, 咽喉閉塞症등에 口腔에 가루를 患部에 塗布한다. 최근에는 急性黃疸型肝炎, 肝性昏睡 등에 熊膽 0.3~0.6g을 茵陳蒿의 煎湯으로 沖服한다. 眼科에서 消炎劑로도 使用하는데 眼의 腫脹, 疼痛, 角膜混濁을 同伴한 結膜炎에 龍腦를 配合한 水溶液(熊膽散)을 點眼하면 疼痛을 멎게하고 角膜混濁을 改善한다. 新生兒의 結膜炎으로 눈곱이 생겨서 眼開할 수 없을 때에 熊膽 60~90mg의 煎汁으로 洗眼하거나 少量의 湯에 풀어서 點眼하면 1日數回에서 效果가 있다. 鎮痛의 目的에도 使用하는데 帶狀疱疹에 散布하면 鎮痛효과가 있다. 胃, 十二指

腸潰瘍의 甚한 痛症, 外傷에 의한 腫脹, 疼痛, 膽囊의 仙痛에도 內服하면 效果가 있다. 그 外에 苦味로 健胃作用이 있으며 最近, 小兒의 急性腎炎에 의한 高血壓에 試驗으로 使用하고 있으나 初步의 觀察에서 일정의 效果가 있다.<sup>3)</sup>

이와 같이 熊膽은 여러가지의 藥理作用과 效果가 있는데 稀貴 藥物이어서 購入이 어렵고 高價일 뿐만 아니라 動物保護 차원에서 藥材로 利用이 禁止되고 있는 藥物 중 하나로서 代替藥物이 요망되므로 人工 熊膽成分인 UDCA를 利用해서 抗炎症作用에 대한 實驗의 考察을 하게 되었다. UDCA는 最近에 美國 FDA로부터 肝臟 疾患인 Primary Biliary Cirrhosis에 유일하고 安全한 治療藥으로 許可를 받았고, 現在 大腸癌 豫防 臨床實驗等 多樣한 肝臟, 腸 疾患에 대한 藥理 效果가 계속 밝혀지고 있다. 이들 實驗은 熊膽 그 자체가 아니라 主成分인 合成 UDCA에 對한 것으로, 굳이 自然保護에 逆行하는 自然産 熊膽을 使用하기 보다 合成 UDCA를 使用하는 것이 바람직 하다고 본다.

炎症(inflammation)은 흔히 볼 수 있는 病變으로 局所에 加해진 炎症誘發性 刺戟과 組織傷害에 對한 血管 및 結合組織系의 自己防禦體系인 免疫過程의 一部分이다. 外部로부터 物理的, 化學的, 生物學的 損傷을 復舊하는 生體의 反應에 의하여 組織의 損傷과 더불어 炎症反應 즉 浮腫, 發熱, 疼痛이 나타나게 된다. 炎症이 일어난 組織에서는 먼저 血管反應이 나타나서 毛細血管이 擴張되고 血流가 增加하며 이어서 血管壁의 透過性이 增加하여 血漿 成分과 蛋白質 成分이 血管壁을 通過 間質組織으로 滲出된다. 이때에 細菌이나 傷害된 局所組織에서 由來하는 化學因子의 誘導에 의해 好中球, 多型核 白血球와 單核球가 아메바 運動을 通過 間質組織으로 나오고 이들에서 遊離된 大食細胞가 滲出되어서 炎症 刺戟物을 貪食하게 되며, 炎症이 오래되면 림프구 및 形質細胞도 많이 나타나게 된다. 이러한 과정은 自然免疫 및 特殊 免疫

系 抗體 一種에 의해서 크게 左右되며 炎症의 最終段階에는 傷害된 組織의 缺損을 修復하는 過程에서 局所의 纖維芽細胞 및 毛細血管이 增殖하여 肉芽組織이 形成되며, 組織에 따라서는 實質細胞로 再生되고 점차 癍痕을 남기며 炎症이 終熄된다(4-6).

炎症을 抑制하기 위해 使用되는 藥劑를 廣義의 抗炎症劑라 하며 嚴密히 細分하여 말한다면 浮腫에 對해 anti-inflammatory, 發熱에 對해 anti-pyretic, 疼痛에 對해 analgesic drug로 表現되어 진다. 炎症反應時 細胞性 및 體液性 免疫反應이 關與되는데 이때 關與되는 物質에 對해서는 많은 研究가 되어 왔으며 superoxide, prostaglandins (PGE<sub>2</sub>), interleukins (IL-1 $\beta$ ), collagenase 외에 histamine, bradykinin, plateletactivating factor, tumor necrosis factor 등이 關與하는 것으로 알려져 있다<sup>16-19)</sup>.

炎症 및 免疫反應 誘發物質의 生産 抑制를 위하여 過去에는 스테로이드性 抗炎症劑를 使用한 結果 많은 副作用이 誘發되어 最近에는 비스테로이드性 抗炎症劑가 廣範圍하게 使用되고 있다. 이러한 비스테로이드性 抗炎症劑는 主로 纖維芽細胞 및 單核細胞와 多型核 白血球의 cyclooxygenase 酵素에 의하여 合成되는 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>)의 生産을 抑制하는데 基本을 두고 있다<sup>20-23)</sup>. Cyclooxygenase는 두종류의 isozyme인 cyclooxygenase-1과 cyclooxygenase-2가 있으며 細胞內에서 그 機能이 顯著히 다른 것으로 알려져 있다.

Cyclooxygenase-1은 constitutive enzyme으로 胃, 血管, 腎臟의 正常的인 機能을 維持하는데 關與하는 것으로 알려져 있으나, cyclooxygenase-2는 inducible enzyme으로 炎症反應, 細胞分化, 排卵過程에 關聯된 signal transduction에 關與하는 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>)를 生成한다. 그리고 이 酵素 遺傳子의 발현은 growth factor, cytokine,

hormone 等에 의해 調節되며 이 遺傳子의 발현은 glucocorticoid에 의해 遮斷되는 것으로 알려져 있다<sup>24-26)</sup>.

最近의 研究에서는 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>)의 生産이 細菌의 內毒素인 lipopolysaccharide에 의하여 誘發되는 interleukins(IL-1 $\beta$ )에 의하여 刺戟되는 것이 알려져 interleukins(IL-1 $\beta$ )의 細胞生産을 抑制하는 研究가 활발히 進行되고 있다<sup>27-29)</sup>. 그리고 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>)는 大食細胞와 多型核 白血球를 刺戟하여 結合組織의 基質인 collagen 蛋白質을 分解시키는 collagenase의 合成을 誘發시켜 結合組織을 破壞시킨다<sup>30-31)</sup>.

現在 炎症抑制劑로는 비스테로이드性 抗炎症劑인 aspirin, flurbiprofen, indomethacin 等과 같은 合成製劑 등이 널리 使用되고 있으며 生藥製劑로는 아직까지 研究가 미미한 實情이다<sup>32-33)</sup>.

Prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) 중에서 특히 PGE<sub>2</sub>는 細胞膜에 損傷을 입을시 arachidonic acid 代謝物의 一種으로 뼈의 吸收에 깊이 關與하는 物質로 알려져 있다. Aspirin과 indomethacin은 cyclooxygenase-2의 強力한 抑制作用으로 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>)의 生成을 抑制하는 것으로 알려져 있다<sup>22-24)</sup>.

E. coli LPS로 刺戟한 human monocyte의 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>)의 生成에 對한 UDCA의 效能·效果를 試驗한 結果, UDCA 의 모든 농도에서 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다(Table I, Fig I).

Cytokines의 一種인 interleukins(IL-1 $\beta$ )는 炎症部位의 細胞를 많이 모이게 하며 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>)의 生成을 刺戟하는 것으로 알려져 있어 炎症에 關與하는 중요한 cytokine으로 最近에 interleukins(IL-1 $\beta$ )의 生成을 抑制하는 新規 藥效劑의 開發에 對한 研究가 활발히 進行되고 있으며<sup>24-26)</sup>, 生藥製劑 중에서는 天門冬, 五味子, 五倍子 및 大棗 抽出物이 炎症의 媒介物質인 cytokine

의 生成 抑制에 效果가 있다고 報告된 바 있다<sup>34)</sup>.

E. coli LPS로 刺戟한 human monocyte의 interleukins(IL-1 $\beta$ ) 生成에 對한 UDCA의 效能·效果를 試驗한 結果, UDCA의 모든 濃度에서 interleukins(IL-1 $\beta$ )의 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다(Table II, Fig II).

TNF- $\alpha$ 의 이름은 初起에 그람 음성 세균의 내독소 刺戟에 의해 動物血漿에 生成된 癌細胞 壞死成分에서 起因한 것으로 細菌感染에 대해 가장 重要한 生體反應의 하나이다. 主된 TNF Source로는 내독소에 의해 刺戟받은 單核細胞(Mononuclear phagocytes)로 T細胞에 起因한 IFN- $\gamma$ 에 의해 合成이 促進된다. 이 分子가 合成時 初起에는 糖類가 붙지 않은 25KD 크기의 細胞膜 蛋白質로 合成되나 그후 카르복실기 末端을 包含한 17KD 크기의 破片으로 分離되어 細胞外로 分泌된다. 分泌後 同一한 17KD 分子 3개가 모여 매우 安定한 51KD 크기로 循環하게 된다. TNF에 對한 細胞反應은 이들 Trimer가 수용체(각 55, 75KD)에 붙으므로서 출발하는데 이때 親和度는 相對적으로 매우 낮은 편(KD가  $1 \times 10^{-9}M$ ,  $5 \times 10^{-9}M$  각각)이나 많은 양이 生成되므로 수용체가 곧 飽和된다. TNF의 生理學的 效果는 主로 NF-kB 나 AP-1이라는 Transcription factor의 合成 增加에 의한 타겟 Genes 發顯調節에 起因한다. TNF의 效果는 生成量에 따라서 달라지는데  $10^{-9}M$  以下の 低濃度에서는 첫째로 血管의 內皮細胞로 하여금 새로운 Surface receptors(Adhesion molecules)를 發顯케 하여 炎症部位에 Neutrophil, Monocytes 및 Lymphocyte와 같은 白血球가 炎症部位에 모이도록 한다. 둘째로 Neutrophil, Eosinophils 및 Monocytes가 細菌을 죽일 수 있도록 活性化시킨다. 셋째로 IL-1, IL-6, TNF 자체 및 Chemokines의 生成을 刺戟한다. 넷째로 Virus로부터 保護하는 Interferone의 生成을 刺戟하고 Class I MHC의 發顯을 增大시켜 Virus로 感染된 細胞를 融解시키

도록 도와준다<sup>35)</sup>.

TNF의 生成量이 充分하면( $10^{-9}M$  -  $10^{-7}M$ ) 첫째로 腦의 視床下部 調節部位의 細胞에서 Prostaglandin의 合成을 增加시켜 痛症을 誘發한다. 둘째로 單核白血球의 血管內皮細胞에 作用하여 IL-1 및 IL-6와 같은 Cytokines의 分泌를 刺戟한다. 셋째로 Hepatocytes(肝細胞)에 作用하여 Amyloid A 蛋白質의 合成을 增加시켜 IL-1 및 IL-6와 더불어 急性 炎症反應을 일으킨다. 넷째로 血管內皮細胞의 血液凝集과 抗凝集反應의 均衡을 霧散시킨다. 다섯째로 骨髓細胞의 細胞分裂을 抑制하여 免疫缺乏症勢를 誘發시킨다. 여섯째로 實驗動物에 TNF를 長期間 投與할 시 血管을 循環하는 脂質蛋白質로부터 脂肪酸을 放出하는데 必要한 Lipo-protein lipase의 合成을 抑制하여 筋肉과 脂肪細胞가 消失되는 Cavchexia라는 症勢를 誘發시킨다. TNF의 生成量이 지나치면( $10^{-7}M$ ) 첫째로 心臟의 細胞에 存在하는 Nitric oxide synthase(NOS)酵素를 誘發시켜 Arginine로부터 Citrulline와 NO의 轉換을 促進하여 心臟의 收縮을 抑制시킨다. 둘째로 心臟의 平滑筋의 律動을 弛緩케하여 血壓을 내리고 組織의 Perfusion을 減少시킨다. 셋째로 血管內 Thrombosis(血栓症)을 일으켜 組織의 Perfusion을 減少시키는데, 이것은 血管의 內皮細胞와 單核白血球의 機能異常으로 혈액응집을 促進하기 때문이다. 마지막으로 TNF는 筋肉에 의한 Glucose의 過消費 및 肝의 Glucose轉換 缺乏를 招來하여 血糖量 減少와 같은 심각한 代謝 障礙를 誘發시킨다<sup>35)</sup>. 本 實驗에서 E. Coli LPS로 刺戟한 human monocyte의 TNF- $\alpha$ 의 生成에 對한 UDCA의 效能, 效果를 試驗한 結果, 全濃度에서 抑制效果가 있었고, 특히 positive control인 Dexamethasone과 同等한 抑制效果가 있었다(Table III, Fig III).

또한, 口腔 齒周炎 原因菌으로 알려진 嫌氣性 細菌인 Porphyromonas gingivalis를 Rat 皮內에

注射하여 誘發된 炎症에 대해 UDCA 와 기존 스테로이드 消炎劑인 Dexamethasone의 炎症抑制 效果를 比較評價해본 결과 UDCA는 Dexamethasone과 유사한 정도로 炎症 細胞 浸潤을 減少시켰다.(Fig IV)

알레르기란, 어떤 抗原에 의해 減作된 개체가 同一한 抗原이 再導入 되었을 때 抗原 抗體 결합으로 인한 過敏免疫反應을 말한다.<sup>36),37),41)</sup> 알레르기는 Coombs와 Gell에 의해 發生機轉에 따라 4가지 型으로 分類되었고, 여기에 다시 Roitt가 V型을 追加하였다.<sup>36),37),39),40),43)</sup>

그 중 I型 알레르기는 肥胖細胞나 好鹽基球 表面의 FcεRI에 IgE가 結合하고 結合한 IgE 두분자의 V영역에 特異抗原이 結合하면 細胞內 顆粒에서 이미 形成된 化學的 媒介物質과 細胞膜 磷脂質의 生化學 反應으로 Arachidonic acid 代謝產物이 合成되어 放出되는 化學的 媒介物質 및 最近에 밝혀진 肥胖細胞에서 새로이 生産되는 細胞活性物質이 표적조직 및 표적세포에 作用한다.<sup>38)</sup> histamine, serotonin, slow reactive substance - anaphylaxis, platelet activating factor, trypase, kininogenase, prostaglandin<sub>2</sub>와 같은 물질들이 遊離되어 多様な 臨床症狀을 나타내는 것을 말한다.<sup>36),40)-43)</sup> 아토피성 皮膚炎, 알레르기성 두드러기, 氣管支喘息, 알레르기성 鼻炎등의 疾患이 여기에 屬한다. I형 알레르기의 抗原 抗體 反應은 10-20分 사이에 일어나므로 即時型 알레르기 또는 아나필락시형 알레르기로 부른다.<sup>38)</sup>

肥胖細胞는 알레르기 反應 중에 일어나는 多様な 生理的 變化에 決定的인 役割을 하는 것으로 밝혀졌다. 肥胖細胞로부터 脫顆粒을 誘導하는 方法에는 肥胖細胞 表面의 IgE 수용체(FcεRI)에 IgE抗體와 다가 抗原의 結合에 의한 免疫學的 刺戟法과, compound 40/80, substance P, 렉틴(lectin), anaphylatoxin등에 의한 非免疫學的 刺戟法이 있다. 또한 칼슘이온 운반체, 폴리믹신 B, 코

데인, 몰핀 등의 藥劑도 肥胖細胞를 직접 活性化할 수 있다. 이러한 肥胖細胞의 脫顆粒을 誘發하는 刺戟에 의하여 細胞內 顆粒에 저장되어 있는 化學的 媒介物質 중 히스타민은 빠르게 遊離되어 末梢血管에 대한 透過性 充進과 擴張作用, 氣管支 平滑筋에 대한 收縮作用, 粘膜表面에 대한 腺細胞의 分泌 充進作用 등을 나타내어 即時型 過敏反應 및 慢性 炎症反應을 일으키는 것이다. 잘 알려진 히스타민 遊離 촉진제로는 compound 40/80과 IL-1, IL-6, TNF-α 등의 合成을 促進하여 炎症을 誘導하는 substance P가 있다. 그 중 compound 40/80은 肥胖細胞의 細胞質內로 Ca<sup>2+</sup>유입을 增加시켜 vasoactive amine을 遊離하는 物質이다.<sup>44)</sup>

이와같이 Mast cell로부터 histamine을 강력히 遊離시키는 Compound 48/80의 皮內 注射에 의하여 誘發된 表皮, 眞皮, 皮下組織의 炎症 및 皮下橫紋筋變性등의 病變이 UDCA에 의하여 현저하게 抑制되었으나 Dexamethasone은 UDCA에 비하여 微弱하였음을 알 수 있다.(Fig V.) 그리고, Compound 48/80과 透過性 增加의 indicator인 Evans Blue를 利用하여 血管擴張 抑制 實驗을 實施하여 UDCA, Dexamethasone 및 antihistamine제인 Diphenhydramine을 比較한 結果 UDCA는 Compound 48/80로 血管擴張을 誘發했을 때 對照群에 비해 현저히 抑制하였으나 histamine 자체로 誘發했을 때 效果가 없는 것으로 보아 H1-receptor antagonist로 인한 antihistamine劑의 抑制機轉과는 달리 炎症刺戟에 의해 mast cell내에 이미 生成되어 있던 histamine 放出을 抑制하는 것으로 推定할 수 있었다.(Fig VI)

酵素 分析을 利用한 好中球 浸潤抑制 評價結果 UDCA 및 Dexamethasone를 投與한 群에서 neutrophil 기원 myeloperoxidase에 의한 發色이 對照群에 비하여 顯著히 抑制되었다.(Fig VII.)

以上の 實驗結果로 熊膽의 主成分인 UDCA는 기존 알려진 肝, 腸疾患을 治療하는 效能이 있었

을 뿐 아니라, 스테로이드製劑 보다 安全하고 優秀한 抗炎 및 抗알러지 作用이 있어 앞으로 UDCA를 使用한 多樣하고 廣範圍한 外用 治療劑 및 臨床研究가 필요하리라 思料된다.

## V. 結 論

UDCA의 抗炎作用에 미치는 效果를 糾明하기 위해서 in vitro 모델로서 人體의 單核細胞와 中性白血球의 immunoassay를 利用한 prostaglandins (PGE<sub>2</sub>) 및 interleukins(IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$  生成 抑制效果를, 수컷 BALB/c 마우스를 利用한 P. gingivalis로 誘發된 皮內에서 炎症 抑制 效果, Compound 48/80에 의한 血管 擴張 및 透過性 增加 抑制와 皮內 炎症抑制效果, 酵素 分析을 利用한 好中球 浸潤 抑制評價 實驗을 한 結果 아래와 같은 結論을 얻었다.

1. E. coli LPS로 刺戟한 human monocyte의 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) 生成에 對해 UDCA 의 모든 濃度에서 prostaglandins(PGE<sub>2</sub>) 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다.

2. E. coli LPS로 刺戟한 human monocyte의 interleukins(IL-1 $\beta$ ) 生成에 對해 UDCA 全濃度에서 抑制效果가 있었으며 특히 0.02%와 0.06%에서 優秀한 interleukins(IL-1 $\beta$ )의 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다.

3. E. Coli LPS로 刺戟한 human monocyte의 TNF- $\alpha$ 의 生成에 대해 全濃度에서 抑制效果가 있었고, 특히 positive control인 Dexamethasone과 同等한 抑制效果가 있었다.

4. 口腔 齒周炎 原因菌인 P. gingivalis 로 誘發된 랫드 皮內에서 炎症 抑制 效果에 대해 UDCA는 Dexamethasone과 類似한 정도로 炎症 細胞 浸潤을 減少시켰다.

5. UDCA는 Compound 48/80으로 mast cell의 脫顆粒에 의한 炎症細胞의 浸潤, 橫紋筋變性 및 消失, 血管擴張등 病理組織學的 炎症所見을 더욱 抑制하였다.

6. 酵素分析을 利用한 好中球 浸潤抑制 評價結果 UDCA 및 Dexa를 投與한 群에서 對照群에 比하여 顯著히 抑制되었다.

## 參考文獻

1. 康秉秀 外 : 本草學, 永林社, 서울, pp.224. 225, 1995.
2. 陸昌洙 外 : 漢藥의 藥理·成分·臨床應用, 癸丑文化社, 서울, pp.388. 389, 1982.
3. 申佶求 : 申氏本草學(各論), 壽文社, 서울, pp.571. 572, 1988.
4. 白充基 : 病理學, 서울, 高文社, p.23, 1988.
5. 이중달 : 그림으로 설명한 病理學, 서울, 고려의학, pp.27-34, 1990.
6. 李淵台 譯 : 最新免疫學, 서울, 集文堂, pp. 355-358, 1989.
7. 張介賓 : 張氏景岳全書 下, 翰成社, 서울, pp. 1028-1029, 1983
8. 김영남 : 國譯 景岳全書, 一中社, 서울, pp.123. 1992.
9. 東醫學研究所 : 東醫寶鑑5 (湯液·鍼灸篇), 醫

- 江出版社, pp2609, 1994.
10. 辛民教 外 : 國譯 鄉藥集成分, 永林社, pp. 1911-1912, 1989.
  11. 김창민 外 : 完譯 中藥大辭典, 圖書出版 정담, pp4245-4248, 1998.
  12. 許浚 : 原本 東醫寶鑑, 南山堂, pp693, 1991
  13. 盧泰錫 : 牛黃加熊膽藥鍼液이 頭痛에 미치는 臨床的 研究, 大韓韓醫學會誌 Vol 15., pp.441-450, 1994.
  14. 황우준 : 熊膽 · 牛黃藥鍼의 效能觀察을 위한 微細構造의 研究, 大韓韓醫學會誌 Vol 18., pp.430-445, 1997.
  15. 金熙哲 : 麝香 · 牛黃 · 熊膽藥鍼이 肝損傷에 미치는 影響에 關한 研究, 大韓韓醫學會誌 Vol 17., pp.251- 263, 1996.
  16. Socransky SS and Haffajee AD (1991). Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assesment. J. Periodont. Res. 26: 195-212.
  17. Page RC (1992). Host response tests for diagnosing periodontal diseases. J. Peridontal 63: 356-366.
  18. Lamster IB (1992). The host response in gingival crevicular fluid: potential applications in peridontitis clinical trials. J. Peridontol 63: 1117-1123.
  19. Polson AM and Goodson JM (1985). Periodontal diagnosis current status and future needs. J. Peridontol 56-1: 25-34.
  20. Gerritsen MJP, Rulo HFC, Arnold WP and Van De Kerkhof PCM (1994). Response of the clinically uninvolved skin of psoriatic patients to repeated tape stripping during cyclosporin A treatment. B. J. of Dermatol 130: 181-188.
  21. Marx J. (1995). How the glucocorticode suppress immunity Science 270: 222-233.
  22. Lee DH and Choi (1989). The comparative study of immunosuppressive drugs on the periodontal condition in renal transplant patients. J. of Ker Academ. of Peridontol. 19-1: 1-8.
  23. Ting PC, Kaminski JJ, Sherlock MH, Tom WC, Lee JF, Bryant RW, Watnick AS and Mcphail AT (1990). Substituted 1,3-dihydro-2h-pyrrolo [2,3-b].pyridin-2-ones as pontential antinflammatory agents. J. Med. Chem. 33: 2697-2706.
  24. Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, Lee L and Isakson P (1994). Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cycloxygenase 2 in inflammation and pain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 12013-12017.
  25. Wells I and Marnett LJB (1993). Inactivation of Prostaglandin endo-peroxide synthase by acylation derivatives of indomethacin. Bio-chemistry 32: 2710-2716.
  26. Autio P, Oikarinen A, Melkko J, Risteli J and Risteli L (1994). Systemic gluco-corticoids decrease the systhesis of type I and type III collagen in human skin in vivo, whereas isotretinoin treatment has little effect. B. J. of Dermatology 131: 660-663.
  27. Matsuki Y, Yamamoto T and Hara K (1993). Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA-expressing macrophages in human inflamed gingiva and IL-1 activity in gingival crevicular fluid. J. Peridont 28: 35-42.

28. Poore TK, Johnson GK, Reinhardt RA and Organ CC (1995). The effects of smokeless tobacco on clinical parameters of inflammation and gingival crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> Interleukin -1  $\alpha$  and Interleukin-1  $\beta$ . J. Periodontal 66: 177-183.
29. Kupper TS and Groves RW (1995). The interleukin-1 axis and cutaneous inflammation. J. of Invest. Derm. 105-1: 62s-66s.
30. Uitto VJ, Suomalainen K, Sorsa T (1990). Salivary collagenase. Origin characteristics and relationship to periodontal health. J. Periodontal Res 25: 135-142.
31. Lee W, Aitken S, Sodek J and McCulloch CAG (1995). Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. J. Periodont. Res 30: 23-33.
32. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ and Vane JR (1994). Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 11693-11697.
33. Johnston RB, Lehmeyer JE and Guthrie LA (1976). Generation of superoxide anion and chemiluminescence by human monocytes during phagocytosis and on contact with surface-bound immunoglobulin G. J. of Exp. Med. 143: 1551-1556.
34. Cho KY, Lee YM, Choi SM and Chung CP (1995). The effects of herbal extracts on production and activity of interleukin 1  $\beta$ . The J. of Kor. Academy of Periodontol. 25-2: 386-396.
35. 신상문 : 黃柏散加味가 口瘡에 미치는 實驗的 研究, 大田大學校 碩士學位論文, 1998.
36. 丁圭萬 : 알레르기와 韓方, 서울, 第一路, pp.15-16, 1990.
37. 서울대학교의과대학 : 免疫學, 서울대학교출판부, pp.135-142, 167-169, 234-241, p.165, 185, 229, 1994.
38. 김형민 : 면역과 알레르기, 서울, 신일상사, pp.179-198, 1998.
39. ROITT, IVAN. M. : 로이트 필수免疫學, 서울, 高文社, PP.227-230, 1991.
40. 文希柱 外 : 基本免疫學, 서울, 大學書林, pp. 133-137, 1992.
41. 김세종 : 免疫學, 서울, 高麗醫學, pp.260-265, 1994.
42. 정현택 : 免疫學入門, 서울, 高文社, pp. 315-342. 1988.
43. 정태호 : 면역학강의, 대구, 경북대학교출판부, pp.256-263, 1991.
44. 韓榮穆 : 辛夷散에 의한 아나필락시스反應의 抑制效果에 관한 研究, 圓光大學校 大學院, 1998.