

생약의 아나필락시 반응의 억제 효과

이재관 · 염정열 · 김윤철* · 신태용#

우석대학교 약학대학, *원광대학교 약학대학

(Received May 18, 2000)

Inhibitory Effects of Medicinal Plants on Anaphylactic Reaction

Jae-Kwan Lee, Jung-Yul Yum, Youn-Chul Kim* and Tae-Yong Shin#

College of Pharmacy, Woosuk University, Chonju, 565-701, Korea

*College of Pharmacy, Wonkwang University, Iksan, 570-749, Korea

Abstract — Mortality test has been utilized as a basic method for systemic anaphylactic reaction. Compound 48/80 has been used as a direct and convenient reagent to study the mechanism of anaphylactic reaction. The aqueous extracts of 102 medicinal plants were screened for mortality test using compound 48/80. Sixteen out of the 102 medicinal plants exhibited more than 50% of inhibition on mortality test by their total aqueous extracts with 0.1 mg/g as a final concentration.

Keywords □ Mortality test, screening, medicinal plants, anaphylactic reaction, compound 48/80.

인체에 나타나는 알레르기는 항원 항체 반응의 결과로 일어나는 생체의 병적 과정이며 면역기전에 따라 I-V형으로 분류된다. 이 중 즉시형 과민반응에 속하는 I형 알레르기가 임상에 있어서 중요한 부분을 차지하고 있으며 I형 알레르기는 3단계로 구분하여 설명할 수 있다. 제1단계는 IgE 항체의 생성과 감각의 단계로 인체에 들어온 외인성 항원이나 생체내에서 유래한 내인성 항원에 대한 마크로파지, T 림프구, B 림프구의 상호작용에 의한 IgE 항체의 생성과 생성된 IgE 항체가 조직의 비만세포 또는 호염기구의 세포막 표면에 있는 수용체에 결합하여 감각이 성립된다. 제2단계는 탈과립의 단계로 다시 침입한 동일한 항원이 비만세포나 호염기구에 결합되어 있는 IgE 항체 사이에 가교를 형성하면 세포막의 여러 효소가 활성화되어 탈과립과 동시에 화학적 매개물질이 유리되는 단계이다. 제3단계는 비만세포에서 유리된 화학적 매개물질에 의해서 모세혈관 투과성 항진, 평활근 수축, 혈중 및 조직

중의 호산구의 증가로 알레르기 증상을 일으키는 단계이다. I형 알레르기성 질환으로는 아토피성 피부염, 알레르기성 비염, 기관지 천식, 고초열 및 화분증 등이 있다. I형 알레르기 질환의 치료에는 항히스타민제, 기관지 확장제 및 진경제 등이 대증요법제로 사용되어 왔으며, disodium cromoglycate 개발 이후 비슷한 작용기전을 가진 tranilast, oxatomide, ketotifen, azelastine 및 repinast 등이 임상에 널리 사용되고 있다.¹⁻⁷⁾ 이들 약물들은 화학적 매개물질의 유리 억제 작용이 있어 항알레르기 작용을 나타낸다. 비만세포는 아나필락시와 알레르기 반응 중에 일어나는 다양한 생리 변화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁸⁻⁹⁾ 비만세포의 탈과립을 유도하는 비만세포 활성화는 Fc 수용체에 항원, anti-IgE 등의 결합, anaphylatoxine 등에 의한 자극, calcium inophore, compound 48/80, codeine 및 합성부신피질 자극 호르몬과 같은 약리학적 복합물에 의해 야기된다고 보고되어 있다¹⁰⁾ 이 중 compound 48/80은 비만세포내로의 칼슘 유입을 증가시켜 세포내 칼슘 수준을 증가시키고, 세포내 cAMP-phosphodiesterase를 활성화시켜 세포내 cAMP 수준

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 063-290-1572 (팩스) 063-290-1567

을 감소시킴으로써 비만세포의 탈과립을 일으키는 데 주로 사용되고 있다.¹¹⁻¹²⁾ Compound 48/80은 고농도에서 비만세포로부터 약 90%의 히스타민을 유리시키는 것으로 알려져 있으며, 적당량의 compound 48/80은 아나필락시 반응의 기전을 연구하기 위해 히스타민 유리 촉진제로서 가장 널리 사용되고 있다.¹³⁻¹⁴⁾ 본 연구에서는 천연물에서 항알레르기 약물의 개발을 목적으로 compound 48/80에 의한 전신성 아나필락시를 유발시켜 치사율을 측정하는 방법으로 102종의 생약에 대하여 검색을 실시하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고자 한다.

실험방법

시약 및 기기

Compound 48/80 및 disodium cromoglycate(DSCG)는 Sigma사에서 구입하였으며 기타 시약은 시판 시약 특급을 사용하였다.

실험동물

대한 실험 동물 센터에서 구입한 ICR계 수컷 생쥐를 온도 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 $55 \pm 5\%$ 로 유지되는 항온, 항습 사육실에서 1주일 이상 순화시켜 체중 20~25 g 범위의 것을 사용하였다.

생약 및 시료의 조제

본 실험에 사용한 생약은 원광제약(익산시)에서 구입하여 감별한 후 세절하여 사용하였으며 표본은 본 대학에 보관되어 있다. 세절한 시료 100 g을 증류수로 수욕상에서 5시간 2회 추출하여 여과 후 감압, 농축한 다음 동결건조하여 -4°C 에서 보관하였다. 이 추출물을

사용 직전에 생리식염수를 사용하여 일정 농도로 조제하였다.

Compound 48/80에 의한 전신성 아나필락시

Compound 48/80에 의한 전신성 아나필락시 반응은 Amir 등¹⁵⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉 비만세포의 탈과립제로 compound 48/80(8 $\mu\text{g/g}$, 체중)을 생쥐 복강내에 투여하기 60분전에 생리식염수로 조제한 각 생약을 농도별로 10마리를 한 군으로 하여 0.001~0.1 mg/g(체중)의 용량으로 복강 내에 주사하였다. 치사율은 아나필락시를 유발시킨 후 60분 동안 관찰하여 IC_{50} 을 구하였다($n=10/\text{group}$). 대조군으로 생리식염수 200 μl 를 투여하였으며, 치사율 억제 효과를 DSCG와 비교하였다.

결과 및 고찰

즉시형 과민반응에 대한 생약의 효과를 검토하기 위하여 compound 48/80(8 $\mu\text{g/g}$)을 사용하여 전신성 아나필락시를 유도하였다. compound 48/80은 비만세포의 탈과립을 유도할 때 가장 많이 사용되는 약물이며 비만세포의 세포질 내 칼슘 농도를 증가시켜 히스타민을 유리하는 물질이다. 치사율은 compound 48/80을 생쥐에 주사한 후 1시간 동안 관찰하여 결정하였다. IC_{50} 을 구하여 102종 생약의 물 추출물에 대하여 아나필락시 활성을 검토한 결과는 Table I과 같다. wsp-98-10, wsp-99-03, wsp-97-02 및 wsp-96-01은 IC_{50} 이 0.1 mg/g 이하였으며, wsp-97-20, wsp-99-19, wsp-96-10, wsp-97-06, wsp-97-14, wsp-98-18, wsp-96-15, wsp-97-12, wsp-97-23, wsp-97-09, wsp-98-20 및 wsp-98-12는 IC_{50} 이 DSCG와 비슷하거나

Table I - Inhibitory effects of medicinal plants on anaphylactic reaction by total water extracts

Medicinal plants (part of use)	Family name	Voucher specimen	IC_{50} (mg/g) ^{a,b,c}
<i>Acanthopanax gracilistylus</i> (cortex)	Araliaceae	wsp-98-03	>0.1
<i>Achylanthes japonica</i> (radix)	Amaranthaceae	wsp-96-06	NE
<i>Agastache rugosa</i> (herba)	Labiatae	wsp-97-03	>0.1
<i>Akebia quinata</i> (caulis)	Lardizabalaceae	wsp-96-02	NE
<i>Alisma orientale</i> (rhizoma)	Alismataceae	wsp-98-21	>0.1
<i>Alpinia officinarum</i> (rhizoma)	Zingiberaceae	wsp-96-03	NE
<i>Alpinia oxyphylla</i> (fructus)	Zingiberaceae	wsp-98-10	0.091
<i>Ammomum xanthioides</i> (semen)	Zingiberaceae	wsp-97-20	0.074
<i>Ampelopsis japonica</i> (radix)	Vitaceae	wsp-98-14	NE
<i>Anemarrhena asphodeloides</i> (rhizoma)	Liliaceae	wsp-97-10	>0.1

Table I – Continued

Medicinal plants (part of use)	Family name	Voucher specimen	IC ₅₀ (mg/g) ^{a,b,c}
<i>Angelica dahurica</i> (radix)	Umbelliferae	wsp-97-19	NE
<i>Angelica gigas</i> (radix)	Umbelliferae	wsp-96-04	>0.1
<i>Angelica koreana</i> (radix)	Umbelliferae	wsp-96-13	NE
<i>Aquillaria agallocha</i> (lignum)	Thymelaceae	wsp-99-03	0.095
<i>Arctium lappa</i> (semen)	Compositae	wsp-97-01	>0.1
<i>Areca catechu</i> (pericarpium)	Palmae	wsp-98-22	>0.1
<i>Arisaema consanguineum</i> (rhizoma)	Araceae	wsp-99-09	NE
<i>Artemisia argyi</i> (herba)	Compositae	wsp-99-15	>0.1
<i>Artemisia capillaris</i> (herba)	Compositae	wsp-99-04	>0.1
<i>Asarum heterotropoides var. mandshuricum</i> (radix)	Aristolochiaceae	wsp-98-15	NE
<i>Astragalus membranaceus</i> (radix)	Leguminosae	wsp-99-16	NE
<i>Atractylodes lancea</i> (rhizoma)	Compositae	wsp-99-24	NE
<i>Atractylodes macrocephala</i> (rhizoma)	Compositae	wsp-99-10	NE
<i>Bupleurum falcatum</i> (radix)	Umbelliferae	wsp-98-05	>0.1
<i>Caesalpinia sappan</i> (lignum)	Leguminosae	wsp-96-05	>0.1
<i>Cassia obtusifolia</i> (semen)	Leguminosae	wsp-99-23	>0.1
<i>Chaenomeles sinensis</i> (fructus)	Eucommiaceae	wsp-99-05	NE
<i>Cimicifuga heracleifolia</i> (rhizoma)	Ranunculaceae	wsp-97-21	>0.1
<i>Cinnamomum cassia</i> (cortex)	Lauraceae	wsp-96-07	>0.1
<i>Cinnamomum cassia</i> (ramulus)	Lauraceae	wsp-97-18	>0.1
<i>Citrus unshiu</i> (pericarpium)	Rutaceae	wsp-98-04	NE
<i>Cnidium officinale</i> (rhizoma)	Umbelliferae	wsp-00-03	NE
<i>Coptis chinensis</i> (rhizoma)	Ranunculaceae	wsp-00-04	>0.1
<i>Cryptotympana atrata</i> (periostracum)	Cicadidae	wsp-97-22	>0.1
<i>Curcuma longa</i> (rhizoma)	Zingiberaceae	wsp-00-07	>0.1
<i>Curcuma zedoaria</i> (rhizoma)	Zingiberaceae	wsp-96-14	NE
<i>Cyperus rotundus</i> (rhizoma)	Cyperaceae	wsp-98-13	>0.1
<i>Dioscorea batatas</i> (radix)	Dioscoreaceae	wsp-96-08	>0.1
<i>Elsholtzia splendens</i> (herba)	Labiatae	wsp-97-16	>0.1
<i>Ephedra sinica</i> (herba)	Ephedraceae	wsp-99-11	NE
<i>Epimedium koreanum</i> (herba)	Berberidaceae	wsp-00-11	>0.1
<i>Equisetum hyemale</i> (herba)	Equisetaceae	wsp-97-17	>0.1
<i>Eucommia ulmoides</i> (cortex)	Eucommiaceae	wsp-97-11	>0.1
<i>Eugenia caryophyllata</i> (flos)	Myrtaceae	wsp-97-02	0.092
<i>Evodia officinalis</i> (fructus)	Rutaceae	wsp-99-06	>0.1
<i>Forsythia viridissima</i> (fructus)	Oleaceae	wsp-97-04	>0.1
<i>Fraxinus rhynchophylla</i> (cortex)	Oleaceae	wsp-99-18	NE
<i>Fritillaria verticillata</i> (tuber)	Liliaceae	wsp-96-09	NE
<i>Gardenia jasminoides</i> (fructus)	Rubiaceae	wsp-00-10	NE
<i>Gentiana macrophylla</i> (radix)	Gentianaceae	wsp-98-08	NE
<i>Gentiana scabra</i> var. buergeri (radix)	Gentianaceae	wsp-98-16	NE
<i>Glycine max</i> (semen)	Leguminosae	wsp-99-12	NE
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (radix)	Leguminosae	wsp-00-12	>0.1
<i>Hordeum vulgare</i> (semen)	Graminae	wsp-99-07	>0.1
<i>Ligusticum tenuissimum</i> (radix)	Umbelliferae	wsp-97-15	>0.1
<i>Lithospermum erythrorhizon</i> (radix)	Boraginaceae	wsp-99-22	>0.1
<i>Lycium chinense</i> (fructus)	Solanaceae	wsp-98-06	NE
<i>Lycium chinense</i> (radicis cortex)	Solacaceae	wsp-98-17	NE
<i>Magnolia kobus</i> (flos)	Magnoliaceae	wsp-99-19	0.065

Table I – Continued.

Medicinal plants (part of use)	Family name	Voucher specimen	IC ₅₀ (mg/g) ^{a,b,c}
<i>Magnolia officinalis</i> (cortex)	Magnoliaceae	wsp-96-10	0.053
<i>Mentha arvensis</i> (herba)	Labiatae	wsp-97-06	0.051
<i>Myristica fragrans</i> (semen)	Myristicaceae	wsp-98-26	NE
<i>Nelumbo nucifera</i> (semen)	Nymphaeaceae	wsp-98-09	>0.1
<i>Oenanthe javanica</i> (herba)	Umbelliferae	wsp-98-27	>0.1
<i>Paeonia albiflora</i> (radix)	Ranunculaceae	wsp-96-11	>0.1
<i>Paeonia suffruticosa</i> (cortex)	Paeoniaceae	wsp-00-09	>0.1
<i>Panax ginseng</i> (radix)	Araliaceae	wsp-99-21	>0.1
<i>Patrinia scabiosaeifolia</i> (radix)	Valerianaceae	wsp-99-08	NE
<i>Perilla frutescens</i> (herba)	Labiatae	wsp-97-14	0.054
<i>Perilla frutescens</i> (semen)	Labiatae	wsp-97-08	>0.1
<i>Phaseolus radiatus</i> (semen)	Leguminosae	wsp-98-07	>0.1
<i>Phellodendron amurense</i> (cortex)	Rutaceae	wsp-99-13	>0.1
<i>Piper longum</i> (fructus)	Piperaceae	wsp-99-17	NE
<i>Platycodon grandiflorum</i> (radix)	Campanulaceae	wsp-97-05	>0.1
<i>Polygonum multiflorum</i> (radix)	Polygonaceae	wsp-99-14	NE
<i>Polyporus umbellatus</i> (sclerotium)	Polyporaceae	wsp-98-25	NE
<i>Poncirus trifoliata</i> (fructus)	Rutaceae	wsp-96-01	0.10
<i>Poria cocos</i> (sclerotium)	Polyporaceae	wsp-98-19	>0.1
<i>Prunus armeniaca</i> (semen)	Rosaceae	wsp-00-08	>0.1
<i>Prunus persica</i> (semen)	Rosaceae	wsp-99-20	NE
<i>Pueraria thunbergiana</i> (radix)	Leguminosae	wsp-96-12	NE
<i>Rhus javanica</i> (gall)	Anacardiaceae	wsp-98-18	0.058
<i>Rosa davurica</i> (fructus)	Rasaceae	wsp-96-15	0.050
<i>Santalum album</i> (lignum)	Santalaceae	wsp-98-24	NE
<i>Saussurea lappa</i> (radix)	Compositae	wsp-97-07	NE
<i>Schizandra chinensis</i> (fructus)	Magnoliaceae	wsp-00-05	NE
<i>Schizonepeta tenuifolia</i> (herba)	Labiatae	wsp-97-12	0.063
<i>Siegesbeckia pubescens</i> (herba)	Compositae	wsp-97-23	0.054
<i>Solanum lyratum</i> (herba)	Solanaceae	wsp-97-09	0.068
<i>Sophora angustifolia</i> (radix)	Legminosae	wsp-00-06	NE
<i>Sophora japonica</i> (flos)	Legmonosae	wsp-98-02	NE
<i>Taxus cuspidata</i> (herba)	Taxaceae	wsp-98-28	NE
<i>Terminalia chebula</i> (fructus)	Combretaceae	wsp-98-20	0.044
<i>Torilis japonica</i> (fructus)	Umbelliferae	wsp-98-23	NE
<i>Tussilago farfara</i> (flos)	Compositae	wsp-98-11	NE
<i>Trogopterus xanthipes</i> (faeces)	Petauristidae	wsp-00-02	>0.1
<i>Typha orientalis</i> (pollen)	Typhaceae	wsp-99-02	NE
<i>Vitex rotundifolia</i> (fructus)	Verbenaceae	wsp-98-12	0.046
<i>Xanthium strumarium</i> (fructus)	Compositae	wsp-97-13	>0.1
<i>Zanthoxylum piperitum</i> (fructus)	Rutaceae	wsp-99-01	>0.1
<i>Zingiber officinale</i> (rhizoma)	Zingiberaceae	wsp-00-01	>0.1
<i>Zizyphus jujuba</i> (fructus)	Rhamnaceae	wsp-98-01	NE
DSCG			0.076

^aIC₅₀ values were calculated on the basic of compound 48/80-induced systemic anaphylaxis in the presence of various concentrations of test medicinal plants.

^bFinal concentration: 0.1 mg/g.

^cNE: None effected.

DSCG 보다 낮았다.

결 론

천연물에서 항알레르기 약물의 개발을 목적으로 총 102종 생약의 물 추출물에 대하여 compound 48/80을 이용하여 전신성 아나필락시를 유발시켜 치사율을 측정 한 결과 wsp-97-20의 11종 생약의 IC₅₀이 DSCG 와 비슷하거나 DSCG보다 더 낮았다. 이들 생약은 즉 시형 알레르기의 치료제로 개발 가능성이 있는 것으로 사료되며 이들 생약의 물 추출물에 대한 항알레르기 작용 및 생리 활성 성분의 단리는 실험 중에 있다.

감사의 말씀

이 논문은 우석대학교 학술 연구 조성비에 의하여 연구되었으며 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) Tizard, I. R. : *Immunology an introduction*. 4th ed., Saunde college publishing. 432 (1995).
- 2) Koda, A., Nagai, H., Watanabe, S., Yanagihara, Y. and Sakamoto, K. : Inhibition of hypersensitivity reactions by new drug, N(3'4'-dimethoxy cinnamoyl) anthranilic acid(N-5'). *J. Allergy Clin. Immunol.* **57**, 396 (1976).
- 3) Awouters, F. and Niemegeers, C. J. E. : Oxatamide, a new orally active drug which inhibits both the release and the effects of allergic mediators. *Experimentia.* **33**, 1567 (1977).
- 4) Martin, U. and Baggiolini, M. : Dissociation between the antianaphylactic and antihistamic actions of ketotifen. *Arch. Pharmacol.* **316**, 186 (1981).
- 5) Katayama, S., Akimoto, N., Shinoya, H., Morimoto, T. and Katoh, Y. : Antiallergic effect of azelastine hydrochloride on immediate hypersensitivity reactions *in vivo* and *in vitro*. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* **31**, 1197 (1981).
- 6) Morinaka, Y., Takahashi, K. and Hata, S. : Antiallergic agents-I. Pyranoquinolone derivatives(repirinast). *Eur. J. Med. Chem.* **16**, 251 (1981).
- 7) Saijo, T., Kuriki, H., Ashida, H. and Maki, Y. : Mechanism of the action of amlexanox(AA-673), an orally active antiallergic agent. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **78**, 43 (1985).
- 8) Lee, Y. M., Kim, D. K., Kim, S. H., Shin, T. Y. and Kim, H. M. : Antianaphylactic activity of Poncirus trifoliata fruit extract. *J. Ethnopharmacol.* **54**, 77 (1996).
- 9) Kim, H. M., Hirota, S., Chung, H. T., Ohno, S., Osada, S., Ko, K. I., Kim, J. B., Kitamura, Y. and Nomura, S. : Differential expression of protein kinase C genes in cultured mast cells derived from normal and mast cell deficient mice and mast cell lines. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **105**, 258 (1994).
- 10) Tasaka, K., Mitsunobu, M. I. O. and Masahiro, O. : Interacellular calcium release induced by histamine releasers and its inhibition by some antiallergic drugs. *Ann. Allergy* **56**, 464 (1986).
- 11) Sullivan, T. J., Parker, K. L., Stenson, W. and Parker, C. W. : Modulation of cyclic AMP in purified rat mast cells. I. Responses to pharmacologic, metabolic and physical stimuli. *J. Immunol.* **114**, 1473 (1975).
- 12) Sullivan, T. J., Parker, K. L., Eisen, S. A. and Parker, C. W. : Modulation of cyclic AMP in purified rat mast cells. II. Studies on the relationship between intracellular cyclic AMP concentrations and histamine release. *J. Immunol.* **114**, 1480 (1975).
- 13) Shin, T. Y., Jeong, H. J., Jun, S. M., Chae, H. J., Kim, H. R., Baek, S. H. and Kim, H. M. : Effect of Schizonopeta tenuifolia extract on mast cell-mediated immediate-type hypersensitivity in rats. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **21**, 705 (1999).
- 14) Shin, T. Y., Park, J. H. and Kim, H. M. : Effect of Cryptotympana atrata extract on compound 48/80-induced anaphylactic reactions. *J. Ethnopharmacol.* **66**, 319 (1999).
- 15) Amir, S. and English, A. M. : An inhibitor of nitric oxide production, N^G-nitro-L-arginine-methyl ester, improves survival in anaphylactic shock. *Eur. J. Pharmacol.* **203**, 125 (1991).