

# 허혈/재관류 환경하에서 청폐사간탕의 염증 관련 반응 억제 효과

홍성길, 강봉주, 조동욱

한국한의학연구원 의료연구부

## Abstract

### Inhibitory Effects of Chungpesagan-Tang on Ischemia/Reperfusion-Induced Inflammatory Responses In vitro

Hong Seonggil, Kang Bongjoo, Cho Dongwuk

Department of Medical Research & Development, Korea Institute of  
Oriental Medicine

Chungpesagan-Tang (CST), a Korean traditional prescription composed of oriental medical herbs, has been used successfully to improve human health and regimen. This study was designed to examine the inhibitory effects of CST against in vitro ischemia/reperfusion-induced inflammatory response. We have characterized the production of prostaglandin E<sub>2</sub> and arachidonic acid during ischemia/reperfusion in the human neuroblastoma SK-N-MC and human monocytic macrophage U937 cells and the inhibitory effect of CST on these inflammation-related substance formation has been found out in this study. This result suggested that CST used in this experiment reinforced antiinflammatory potentials and protected cells against ischemia/reperfusion-induced inflammatory response.

**Keyword** : chungpesagan-tang, Korean traditional prescription, antiinflammation, eicosanoid, arachidonic acid

## 1. 서 론

뇌졸중은 예로부터 바람 또는 중풍이라고 불려지는 뇌혈관 질환이며, 뇌혈관의 경색 또는 파열에 의해서 발생된다. 이러한 뇌졸중은 국내를 포함한 전 세계적으로 중요한 사망원인중 하나이며, 국내에서는 교통사고 다음으로 높은 사망원인으로 분류되고 있으며, 심장생과 무감염성 염증반응에 의한 신경 세포의 손상이 2차적으로 발생한다.<sup>1)</sup> 염증 반응은 외부 반응에 의해서 세

포막의 변화가 일어나 세포 내로의 Ca<sup>2+</sup> 유입이 증가되면서 나타난다. 세포내로의 Ca<sup>2+</sup>의 유입으로 세포질내의 Ca<sup>2+</sup> 농도가 증가하면서 Ca<sup>2+</sup> 의존성 phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)가 활성화되어 세포막으로부터 다중 불포화 지방산인 arachidonic acid를 유리 하는 것으로부터 개시된다. 이때 arachidonic acid의 유리는 일반적으로 PLA<sub>2</sub>의 활성화에 의존적인 것으로 알려져 있으며, 이 효소는 arachidonic acid에 특이적인 모습을 보이는 것으로 보고되었다. 유리된 arachidonic acid는

cyclooxygenase, lipoxygenase 등의 활성으로 prostaglandin, leukotriene 및 thromboxane 등의 지질 유래 호르몬인 eicosanoid로 합성되어 면역 및 염증 반응에 참여하게 된다.<sup>2)</sup> 허혈/재관류 환경에서 이러한 prostanoid의 증가는 면역 반응을 촉발시켜 염증과 유사한 형태를 띠기 때문에 무감염성 염증으로 구분되기도 한다.

따라서, 허혈성 뇌질환의 발생시 빠른 뇌혈관의 개통과 더불어서 혈관 재개통후 발생할 수 있는 활성 산소 및 염증 반응에 의한 이차적 조직 손상을 경감시키는 것도 매우 중요한 문제라 할 수 있다.<sup>3)</sup> 따라서, 본 연구에서는 항산화 효능이 있는 것으로 보고한 청폐사간당이 세포를 보호하는 능력을 검증한데 이어 이러한 염증 반응을 소거 할 수 있는 능력을 검증하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 세포주 및 배양

허혈성 실험에 사용된 세포주는 human neuroblastoma인 SK-N-MC 세포주(ATCC No. HTB-10)과 human monocytic macrophage U937 (ATCC No. CRL-1620)을 이용하였다. SK-N-MC 세포주 및 U937 세포주의 계대배양은 10% fetal bovine serum(FBS)을 첨가한 RPMI media로 행하였다.

### 2. 탱제의 준비 및 추출

탕제의 구성은 Table 1.과 같으며, 추출물 제조는 400g의 약재를 증류수에 담그어 overnight한 후, 약탕기에서 30분간 boiling 한 후, 다시 재탕으로 2시간동안 boiling 한다. 그 후, mesh로 걸러낸 후, rotary evaporator로 농축한 뒤, 원심 분리하여 상층액을 수거한다. 이 상층액을 3MM paper로 filtering한 후 동결 건조기를 이용하여 분말화 시킨 후 -20°C 에서 보관하며 사용하였다. 이 추출물의 항산화 활성 검색을 위해 각

분말을 phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4)에 10 mg/ml의 농도로 용해하여 이용하였다.

**Table 1. Componet of Chungpesagan-Tang**

Component	Weight (g)
<i>Puerariae radix</i>	15.0
<i>Scutellariae radix</i>	7.5
<i>Ligustici rhizoma</i>	7.5
<i>Raphani semen</i>	3.75
<i>Platycodi radix</i>	3.75
<i>Cimicifugae rhizoma</i>	3.75
<i>Angelicae dahurcae radix</i>	3.75
<i>Rhei radix et rhizoma</i>	3.75

### 3. Ischemia/reperfusion 환경의 조성

각 세포주의 허혈성 ischemia 조건은 hypoxia와 hypoglycemia 상태를 인위적으로 조성하여 실험하였다. 즉, RPMI media로부터 glucose가 제거된 glucose-free RPMI media를 Gibco BRL, 사로부터 구입하여 사용하였다.

배양된 cell을 0.05% trypsin-EDTA 로 부유시킨 후 96well plate에  $2 \times 10^5$  cell/well 농도로 loading 한 후 200  $\mu$ l의 배지를 넣어 24시간동안 추가 배양하였다. 그 후 배지를 제거한 후 glucose-free media를 넣고 배양기내의 대기 조성을 95% N<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>로 조성하여 hypoxia (ischemia) 환경에서 일차 배양한 뒤, ischemia 환경에서 배양된 세포를 다시 정상 배지와 정상 대기 조성(95% Air/5% CO<sub>2</sub>)하에서 추가적으로 배양을 실시하여 reperfusion 환경을 조성하여, ischemia/ reperfusion 환경을 의태하였다.

### 4. Arachidonic acid 의 함량 측정

Arachidonic acid의 함량은 gas chromatography (GC)를 이용하여 정량 분석하였다.

배양된 세포를 원심 분리하여 수거한 뒤, phosphate buffered saline (PBS)로 2회 세척한 뒤, 1ml의 PBS에 현탁하고, 여기에 CH<sub>2</sub>Cl:MeOH (2:1, v/v) 용액을 넣고

24시간동안 냉장 방치시키고, filtration을 한 후 saline solution을 2-3ml을 가하고 3000rpm에서 원심 분리하여 하층액을 취했다. 이 하층액을 N<sub>2</sub> gas로 농축하여 총지질을 추출하였다.

추출된 지질은 Methylation reagent (BF<sub>3</sub>:MeOH:n-hexane, 25:50:20, v/v/v)을 5ml을 넣고 N<sub>2</sub> gas로 충전한 다음 끓는 물에서 60분간 중탕시켜 methylation 반응을 진행하였다. 그 후 n-hexane 0.5ml과 증류수 2ml을 첨가한 뒤, 3000rpm에서 원심분리하여 상층액인 hexane층을 취한 뒤 다시 N<sub>2</sub> gas로 농축한 뒤 0.5ml의 hexane에 용해하여 arachidonic acid 분석에 사용하였다. Arachidonic acid 분석을 위한 GC 조건 설정은 아래와 같이 행하였다.<sup>4)5)</sup>

Instrument : Shimadzu GC-14B  
 Column : BPX 5  
 Column Temp : 140°C - 260°C programed rated 4°C/min  
 Injector Temp. : 250°C  
 Detector Temp. : 250°C  
 Detector Type : Flame ionization detector (FID)  
 Flow rate : 200 kPa  
 Carrier Gas : N<sub>2</sub>

### 5. Prostaglandin E<sub>2</sub> 함량의 측정

Prostaglandin E<sub>2</sub> 함량의 측정은 세포 배양액을 회수하여 Cayman (U.S.A) 사의 Prostaglandin E<sub>2</sub> 측정용 monoclonal-EIA kit(CAT. No. 514010)를 이용하여 정량하였다.

### 6. 통계분석

결과는 평균±표준편차의 형태로 나타냈었다. 또한, 통계적 유의성의 분석은 student t-test를 통해서 행하였으며, 유의성이 있는 결과에 대해서는 도표상에 도시하였다.

## III. 결 과

### 1. Arachidonic acid의 측정

Arachidonic acid는 염증 관련 호르몬으로 생각되는 prostaglandin, leukotriene 및 thromboxane의 전구 물질로서 허혈/재관류 이후 발생하는 이차적 염증성 세포 손상에 깊이 관여할 것으로 추측된다. 또한, arachidonic acid는 자체적으로 염증을 유발하는 능력이 있는 것으로 알려져 있어 이들 호르몬의 전구물질로서뿐만 아니라 arachidonic acid 자체의 함량 증가 역시 2차적 세포 손상을 야기할 수 있을 것으로 생각된다.<sup>6)</sup>

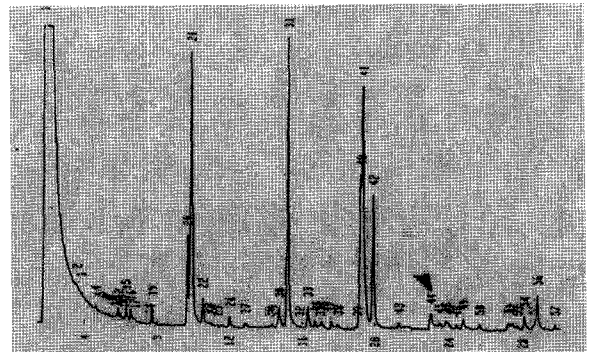


Fig. 1. Arachidonic acid analysis of control using Gas chromatography Peak 44 is arachidonic acid (C20:4)

U937 세포주와 SK-N-MC 세포주에서 허혈/재관류에 시간 경과에 따른 arachidonic acid 함량 변화를 gas chromatography를 통해 분석하였다. Fig. 1에서는 arachidonic acid의 GC 분석조건을 검증한 것으로 44번 peak가 arachidonic acid로 분리되었음을 확인하였다.

Ischemia/reperfusion 환경 하에서 U937 세포주 및 SK-N-MC 세포주에서 arachidonic acid의 함량 변화는 각기 Fig. 2와 같이 나타났다. 두 세포주 모두 Ischemia 상태에서는 arachidonic acid의 함량 증가가 미약하게 나타난 반면에 reperfusion 상태에서 시간이 경과함에 따라서 arachidonic acid의 함량은 크게 증가하는 것으로 나타났으며, 특히 U937 세포주의 경우 정상치에 비하여 100%이상의 함량 증가를 보여 주었다.

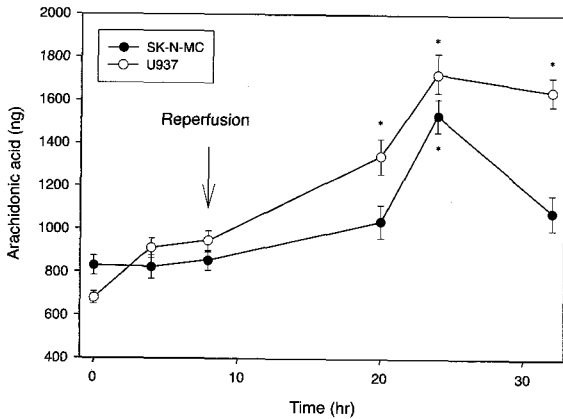


Fig. 2. Time course of arachidonic acid contents during ischemia/reperfusion conditions. Cells were treated with ischemic conditions for 8 hours and normal atmosphere and media. (\* :  $p < 0.05$  compared with 0 hours)

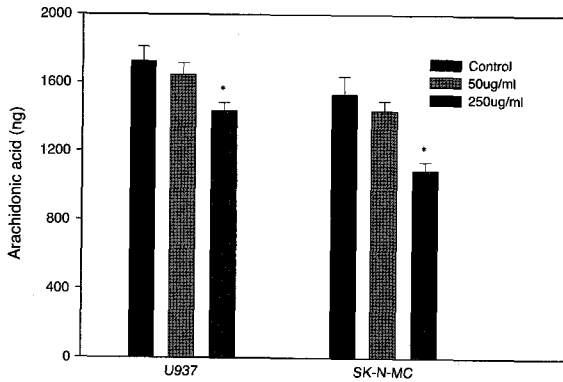


Fig. 3. Inhibitory effects of Korea traditional prescriptions against ischemia/reperfusion conditions-induced arachidonic acid releasing in human monocytic macrophage U937 and human neuroblastoma SK-N-MC cell line. Cells were treated with 8 hours ischemic conditions and reperfusion conditions for 24 hours. (\* significantly different at  $p < 0.05$ )

허혈/재관류 환경에서 탕제의 효능을 관찰하기 위해서 reperfusion을 수행하기 전에 세포 독성이 나타나지 않는 범위에서 청폐사간탕 추출물을 50 $\mu$ g/ml, 250 $\mu$ g/ml의 농도로 첨가한 후 arachidonic acid의 유리가 최대 발생하는 ischemia 8시간, reperfusion 16시간째에 각 세포주에서 arachidonic acid의 유리 정도를 살펴본 결과는 Fig. 3에 나타내었다.

Human neuroblastoma인 SK-N-MC 세포주에서 탕제에 의한 arachidonic acid 유리 억제 효과를 관찰한 결과 250 $\mu$ g/ml의 농도에서는 대조군에 비하여 유의적인 억제 효과를 나타내었지만 50 $\mu$ g/ml의 농도에서는 효과를 나타내지 못한 것으로 나타났다. Human monocytic macrophage 세포주인 U937 세포주에서 arachidonic acid 유리에 대한 탕제의 효능은 SK-N-MC 세포주에서와 유사한 경향을 보여주었으나 SK-N-MC 세포주에 대한 탕제의 효능보다 낮은 것으로 나타났다. 즉, 250 $\mu$ g/ml 첨가군에서 대조군에 비하여 유의적으로 낮은 arachidonic acid 함량 감소를 나타내었으나 그 억제 효능은 SK-N-MC 세포주보다 낮은 모습을 보였다. 이상의 결과에서 허혈/재관류 환경에서 2차적 염증 반응을 유발하는 인자로 생각되어지는 arachidonic acid의 유리 억제능에서 청폐사간탕은 좋은 효과를 보인 것으로 사료된다.

허혈/재관류 상황이 발생하였을 때 일차적으로 뇌신경세포에 의해서 분비되어지는 염증 관련 인자에 의해 염증 반응이 촉발되고, 이것으로 인해 인도된 면역 세포에 의하여 염증 반응이 증폭된다는 것을 생각할 때 청폐사간탕에 의한 arachidonic acid의 유리 및 면역 세포에 의한 arachidonic acid의 분비를 효과적으로 저해하여 허혈/재관류 상황에서 발생하는 세포 손상을 경감시킬 수 있을 것으로 추측된다.

## 2. Prostaglandin E<sub>2</sub>의 측정

Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)는 arachidonic acid cascade 산물중의 하나로서 세포막으로부터 유리되어진 arachidonic acid가 cyclooxygenase (prostaglandin H synthase)의 작용을 받아서 생산되어지며, 각종 염증 반응 및 통증과 연관된 지질 유래의 국부 호르몬(local mediator)로 알려져 있다. PGE<sub>2</sub>의 효능을 생성되어진 각 조직에 따라서 상이한 생체 반응을 유도하며, 또한 같은 arachidonic acid cascade의 산물인 PGD<sub>2</sub>와는 몇가지 상반된 생체 반응을 유도하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 체내에서 arachidonic acid의 유리의 증가가 곧

바로 염증 반응 매개 물질로 알려진 PGE<sub>2</sub>의 증가로 이어진다고는 추측할 수 없다. 따라서, 본 실험에서 허혈/재관류 환경하에서 PGE<sub>2</sub>의 변화를 관찰하고 당제의 효능을 확인하고자 하였다.

허혈 및 재관류 환경하에서 U937 및 SK-N-MC 세포주가 분비한 PGE<sub>2</sub> 함량을 측정된 결과는 Fig. 4와 같다.

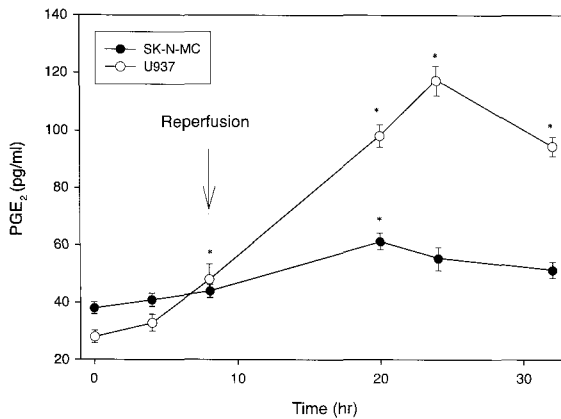


Fig. 4. Time course of released prostaglandin E<sub>2</sub> contents during ischemia/reperfusion conditions. Cells were treated with ischemic conditions for 8 hours and normal atmosphere and media. (\* : p<0.05 compared with 0 hours)

PGE<sub>2</sub>의 주생산 세포로 생각되는 macropahge 세포주인 U937 세포주에서는 ischemia 환경에서 PGE<sub>2</sub>의 증가는 크게 나타나지는 않았으나 reperfusion 환경에서 급속도로 증가함을 보였으며 reperfusion 16시간째에 117pg/ml의 농도로 가장 높은 값을 나타내었으며 이후 감소하는 모습을 보여주어 허혈/재관류 환경에서 높은 면역 반응을 나타내 주변 조직을 괴사시킬 것으로 추측되었다.

Neuroblastoma 세포주인 SK-N-MC 세포주에서는 U937 세포주와는 약간 다른 경향을 보였는데 ischemia 환경에서 변화가 나타나지 않은 것은 유사하였으나 PGE<sub>2</sub> 분비의 최고점은 reperfusion 이후 12시간째인 것으로 나타났으며, 이후 다시 감소하는 모습을 보였다. 또한, U937 세포주에 비하여 전체적으로 낮은 PGE<sub>2</sub> 분비양을 보인 것으로 나타났으며, 이는 U937 세포주가 염증 반응의 중추적 역할을 담당하는 면역 세포로서

PG 계열 물질의 생산 능력이 높기 때문으로 사료된다. 또한, PGE<sub>2</sub>의 분비량은 arachidonic acid의 분비량의 큰 장과와 달리 매우 적은 증가량을 보였는데, 이는 유리된 arachidonic acid의 증가가 곧바로 PGE<sub>2</sub>의 증가로 이어지는 않으며 다른 eicosanoid의 합성으로 사용되어진 결과로 추측된다.

본 연구에서 청폐사간탕의 PGE<sub>2</sub> 분비 억제능을 측정하기 위하여 각 세포주의 최고 PGE<sub>2</sub> 분비 시점을 잡아 실험하였다. 즉, U937 세포주는 ischemia 8시간, reperfusion 16시간째에 PGE<sub>2</sub> 농도를 측정하였으며, SK-N-MC 세포주는 ischemia 8시간, reperfusion 12시간째에 PGE<sub>2</sub> 농도를 측정하여 당제의 PGE<sub>2</sub> 분비 억제능을 관찰하였으며, Fig. 5에 그 결과를 나타내었다.

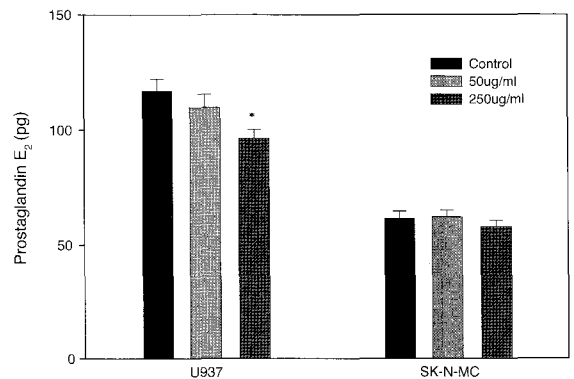


Fig. 5. Inhibitory effects of Korea traditional prescriptions against ischemia/reperfusion conditions-induced arachidonic acid releasing in human monocytic macrophage U937 and human neuroblastoma SK-N-MC cell line. Cells were treated with 8 hours ischemic conditions and reperfusion conditions for 24 hours. (\* significantly different at p<0.05)

SK-N-MC 세포주에서 PGE<sub>2</sub> 함량 측정 결과 청폐사간탕 추출물의 첨가는 대조군에 대하여 유의적인 PGE<sub>2</sub> 농도 감소는 보여주지 못하였다. 그러나, U937 세포주에서 PGE<sub>2</sub>의 함량 변화를 측정된 결과에서는 SK-N-MC 세포주와 달리 청폐사간탕 추출물의 첨가는 효과가 있는 것으로 나타났다. 즉, 청폐사간탕 추출물이 250 μg/ml의 농도로 첨가되었을 때, PGE<sub>2</sub>의 유의적인 분비 억제가 있는 것으로 나타났다.

PGE<sub>2</sub>는 면역계를 활성화 시켜 다양한 면역 반응을

유도하게 되며, 이러한 면역 반응의 결과로 세포는 손상을 입게 된다. 특히, 허혈성 뇌질환의 경우 미생물의 감염이 없는 상태에서 활성화 된 염증 반응은 뇌조직을 2차적으로 손상시키는 원인중 하나로 지목되고 있으며, 이런 이유로 신경세포주와 면역세포주에서 PGE<sub>2</sub>의 분비 억제는 염증 반응을 감소시키는 원인으로 작용할 수 있다고 추측된다. 따라서, 청폐사간당의 첨가로 이러한 PGE<sub>2</sub>의 분비 감소는 허혈/재관류 이후 나타날 수 있는 2차적 염증 반응에 의한 조직 괴사를 억제하여 허혈성 뇌질환에 대한 보호 작용을 나타낼 수 있을 것으로 추측된다.

#### IV. 고찰

염증 반응은 세균 등 외부 이물질의 침입시 이를 효과적으로 방어하기 위한 생체내 방어기작의 하나이다. 이러한 염증 반응은 aspirin과 같은 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)가 효과적으로 작용을 하며, 이러한 비스테로이드성 항염증제의 기작 연구에서 염증 반응을 유발하는 key enzyme 으로서 cyclooxygenase 가 위치하고 있음이 밝혀졌다. 즉, 염증 반응의 개시에서 세포막의 phospholipase A<sub>2</sub>가 세포막으로부터 arachidonic acid를 유리시키고, 이를 cyclooxygenase가 다시 생리적 활성을 가지는 prostanoid로의 합성으로 전환시키게 되며, 이러한 prostanoid 중에서 염증과 깊은 관련을 맺고 있는 것은 prostaglandin E<sub>2</sub> 추측되고 있다.<sup>7)</sup>

허혈/재관류 환경내에서 염증 관련 prostanoid들의 전구 물질인 arachidonic acid의 변화를 측정된 결과에서 SK-N-MC 세포주와 U937 세포주 모두에서 허혈 상태에서보다 재관류 상황에서 모두 높은 arachidonic acid 유리 정도를 보여주어, 실제 허혈/재관류 환경에서 재관류가 이루어지는 시점에서 염증 반응이 본격적으로 진행될 가능성을 보여주었다. 특히, 재관류 16시간이 경과한 시점에서 arachidonic acid의 유리량이 최고점에

보여주었기 때문에 혈관 재개통 이후 빠른 시점에서 이러한 염증 반응을 진행하는 것을 억제할 수 있는 보호 물질을 투입하는 것이 중요하다고 생각된다. Arachidonic acid는 그 자체적으로 염증 유발 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, arachidonic acid가 염증 관련 면역 세포들의 응집을 유발하는 것으로 보고되어 있다. 따라서, 허혈/재관류 환경에서 신경세포주에 의한 arachidonic acid의 발현은 빠른 속도로 면역 세포를 불러모아 허혈이 발생한 지역에서 염증 반응을 촉발할 것으로 추측된다. 또한, 이 상황에서 면역 세포주인 U937의 arachidonic acid의 분비 증가는 이러한 면역 반응을 더욱 강화시키는 역할을 할 것으로 예상된다.

또한, arachidonic acid로부터 cyclooxygenase를 통해 합성되어지는 prostanoids중 염증관련 대표 prostanoid로 생각되어지는 prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)를 동일 환경에서 측정된 결과 역시 이와 비슷한 모습을 보여주었다. 즉, 허혈 기간 동안 PGE<sub>2</sub>의 분비는 두 세포주 모두에서 크게 증가하지 못하였으나 재관류가 발생한 시점에서 PGE<sub>2</sub>의 분비는 크게 증가하여 SK-N-MC 세포주에서는 재관류 12시간째, U937 세포주에서는 재관류 16시간째에 최고 PGE<sub>2</sub> 분비량을 보여주었다. 즉, arachidonic acid가 증가하는 시점에서 PGE<sub>2</sub> 분비량도 동시에 증가하는 것으로 생각되어진다. 즉, 본 허혈 상태가 지나 혈액의 흐름이 재개된 이후 본격적인 염증 반응의 진행이 이루어지고 그에 따른 허혈 조직의 이차적 손상이 진행될 것으로 추측된다.

또한, 이 시점에서 세포들의 산화적 손상 또한 급증하는 것으로 이전 논문으로 보고하였으며, 염증 반응 또한 산화적 손상을 유발하기 때문에 염증 반응을 저해할 보호 물질과 더불어서 항산화력을 높여줄 물질의 투여, 즉 이 두가지 기능을 동시에 수행할 수 있는 처방의 투여 또한 매우 중요하다고 생각된다.<sup>8)</sup> 따라서, 본 연구에서는 청폐사간당을 사용하여 허혈/재관류 환경에서 염증 반응을 억제할 수 있는 능력을 검증하고자 하였다.

그 결과 arachidonic acid의 유리가 최고점에 달하는 16시간째에 청폐사간당의 추출물을 세포주의 재관류

시점에서 각기 50 $\mu$ g/ml과 250 $\mu$ g/ml의 농도로 첨가되었을 때, 250 $\mu$ g/ml의 농도에서 대조군에 대하여 유의적으로 arachidonic acid의 분비가 억제되고 있음이 SK-N-MC 세포주에서 관찰되었다. U937 세포주에서도 250 $\mu$ g/ml의 농도로 청폐사간탕이 첨가되었을 때 역시 유의적인 arachidonic acid 유리 억제 결과가 나타났으며, 모두 50 $\mu$ g/ml과 250 $\mu$ g/ml의 농도에서 농도 의존적인 억제 모습을 보여주었다.

이와 연관된 PGE<sub>2</sub> 함량 측정 결과에서도 arachidonic acid 유리 억제 능력과 유사한 결과를 보여주었다. 즉, U937 세포주에서 청폐사간탕 첨가의 경우에도 250 $\mu$ g/ml의 농도에서 유의적인 PGE<sub>2</sub> 분비 억제를 보여주었다. 그러나 SK-N-MC 세포주에서 청폐사간탕은 허혈/재관류 환경에서 배양되었을 때 arachidonic acid의 분비가 억제된 것에 비해서 PGE<sub>2</sub> 분비의 감소는 나타나지 않았다. Arachidonic acid와 PGE<sub>2</sub>의 증가가 염증 반응을 개시시킬 수 있으며, 이러한 염증 반응의 결과로 세포의 손상 및 조직의 괴사가 나타날 수 있다는 점을 생각할 때, 이상의 결과에서 청폐사간탕은 허혈/재관류 환경에서 염증 관련 물질인 arachidonic acid와 PGE<sub>2</sub>의 분비를 억제하여 이차적으로 가해지는 염증성 세포 손상으로부터 세포를 보호할 수 있는 능력이 있다고 사료된다.

염증 반응은 과도한 면역 반응의 결과로 세포의 산화적 손상을 유도한다고 보고되고 있으며, 실제로 관절의 염증 반응의 결과로 발병되는 류마티스성 관절염 환자들에게 항산화제인 vitamin E와 항염증제인 NSAIDs의 공동 투여가 좋은 효과를 보인다고 보고가 되어 있다. 즉, 허혈성 뇌 질환에서도 산화적 손상과 더불어서 염증 반응이 발생하기 때문에 항산화 능력과 항염증 능력이 뛰어난 처방의 개발이 필요하다고 생각된다. 이전 연구 보고<sup>8)</sup>에서 연구에서 허혈/재관류 환경에서 세포의 산화적 손상과 각 처방들의 산화적 손상 억제 효과를 연구한 결과에서도 청폐사간탕은 뛰어난 항산화 효능을 보여주었으며, 또한 청폐사간탕은 허혈/재관류 환경에서 활성 산소 발생의 원인 중 하나로 여겨지는 xanthine oxidase에 대해서 높은 활성 억제 능력을 보여주어 단순히 활성 산소를 소거하는 항산화력에 좀더 범위가 넓혀 활성 산소 발생 자체를 억제할 수

있는 금지적 항산화제 (preventive antioxidant)로서의 작용 가능성 또한 존재한다고 생각된다.<sup>9)</sup> 따라서, 본 연구와 전년도 연구의 결과를 종합하여 허혈/재관류 환경에서 청폐사간탕은 뛰어난 보호 효능을 보유한 것으로 추측된다.

[색인어] 청폐사간탕, 항염증제, 항산화제, 아라키돈산, 허혈

### 참고문헌

- 1) Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. 「Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view」. 『Trends Neurosci.』, 1999: vol. 22 No. 9:391-7
- 2) Lefkowitz JB. 「Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications」. 『Am J Med.』, 1999: vol. 31 No. 106(5B):43S-50S, 1999
- 3) Blackham A, Norris AA, Woods FA 「Models for evaluating the anti-inflammatory effects of inhibitors of arachidonic acid metabolism」. 『J Pharm Pharmacol.』; 1985: vol. 37 No. 11:787-93
- 4) 박미현 『스트레스에 의한 체내 산화적 손상과 항산화비타민의 효과』 한양대학교 식품공학과 박사학위 청구 논문, 1995
- 5) Baugh, PJ 『Gas chromatography a practical approach.』 Oxford Univ. Press, 1993
- 6) Bazan NG, de Abreu MT, Bazan HE, Belfort R Junior 「Arachidonic acid cascade and platelet-activating factor in the network of eye inflammatory mediators: therapeutic implications in uveitis」. 『Int Ophthalmol.』, 1990:vol 14 No. 5:335-44
- 7) Samuelsson B. 「Leukotriene - Mediators of immediate hypersensitivity reaction and inflammation」. 『Science.』, 1983:vol. 220:568-575
- 8) 홍성길, 강봉주, 조동욱 「허혈/재관류 세포 손상에서 청폐사간탕의 보호 효과」. 『한국한의학회연구원은문집』, 1999:vol. 5 No. 1:111-117
- 9) Singh K. 「Oxidants, antioxidants and disease - a brief review」. 『Indan J Med Sci.』, 1997:vol 51, No. 7:226-230