

동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 11, No. 2, 2000

中樞神經系에서 蒲公英의 抗炎症作用에 關한 研究

원광대학교 한의과대학 신경정신과학교실

고재왕 · 김태현 · 김준한 · 류영수

I. 緒 論

腦에 대한 韓醫學에서의 認識은 처음엔 腎과 관련된 生理器管의 하나로써 보거나 奇恒之府 중의 하나로써 認識하였다^{1,2)}. 그러나 後代에 腦에 對한 認識이 進一步하여 李³⁾는 처음으로 腦가 神을 總括하는 主體의인 器官임을 말하였고, 王⁴⁾은 사람의 精神·思惟活動과 腦의 記憶간에 밀접한 關連이 있음을 말함으로써 오늘날의 西洋醫學의인 腦와 類似한 認識을 하였다.

腦의 病理에 對해서는 <靈樞·海論篇>²⁾에 “髓海有餘 輕徑多力……髓海不足 腦轉耳鳴 脛痠眩冒……”라고 하여 腦髓의 充足與否에 따라 人體의 精神 및 身體 活動의 盛衰가 좌우됨을 말하였고, 나이가 들어 腎氣가 점차 衰하여 陰精이 虧損되면 精이 缺乏되어 腦에 上衝하지 못해 髓海가 空虛해지는데 이런 正常生理機能의 失調나 減退는 頭痛, 眩暈, 耳鳴, 失眠, 健忘 등의 症狀과 함께, 甚하면 知能低下, 痴呆 등을 發하게 된다 하였다^{5,6)}.

西洋醫學에서는 腦를 모든 生命活動을 統括하는 control center로서 人體의 機能活動과 生理·病理 變化를 主管하며 認識, 思考, 判斷 등의 力動的인 意識活動과 함께 感情, 行動 그리고 더 나아가 高次元의인 精神世界까지도 담당하는 것으로 알려져 있다^{7,8)}.

痴呆란 意識이 淸명한 狀態에서 全般的인 認知機能의 障得를 나타내는 疾患으로서 韓醫學에서는 明代 張⁹⁾이 처음으로 痴呆란 病名으로 언급하였으며, 以後 呆病¹⁰⁻¹²⁾, 癡狂¹³⁾, 健忘¹³⁻¹⁵⁾, 虛勞¹⁶⁾ 등의 範疇에서 다루어졌다. 西洋醫

學에서는 프랑스 醫學者인 Pinel에 의해 처음으로 記述되어 졌으며 보통 慢性, 또는 進行性 腦疾患에 의해 發生되고, 특히 腦의 退行性 變化로 인한 痴呆의 原因 疾患들은 大腦皮質을 侵犯하는 代表的 退行性 疾患인 알츠하이머병이나 피크병, 다발성 경화증, 에이즈, 梅毒, 流行性 腦炎과 같은 腦의 炎症性障得 등이 있고 이런 다양한 神經 病理疾患에 종양괴사인자 알파 (Tumor necrosis factor- α , TNF- α), 인터루킨-1 (Interleukin-1, IL-1)^{17,18)} 그리고 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6)¹⁷⁾ 등의 細胞活性物質들이 關與하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁻²¹⁾.

蒲公英²²⁾은 菊花科에 속한 多年生草本인 민들레의 帶根全草이며 宋代 唐²³⁾에 의해 原名이 ‘蒲公英’로 명명된 것이 藥으로 使用한 記錄狀의 嚆矢이다. 性味에 있어서는 甘苦寒하며 效能과 主治症을 살펴보면 淸熱解毒, 消癰散結, 淸肝明目, 利尿 등의 效能으로 急性 乳腺炎, 淋巴腺炎, 結膜炎, 中耳炎, 扁桃腺炎, 氣管支炎, 胃炎, 肝炎, 膽囊炎, 尿路感染, 痢疾, 十二指腸潰瘍, 乳癌, 胃癌, 肝癌 등의 症狀를 治療한다고 하였다^{22,24-26)}.

神經傳達物質 및 神經由來의 炎症媒介物質로서 잘 알려져 있는 substance P(SP)^{27,28)}는 炎症性 細胞活性物質인 TNF- α , IL-1의 生成을 유발하고 中樞神經系의 損傷에 의한 SP 수용체 數의 增加에 影響을 미치며²⁹⁾, 中樞神經系에 廣範圍하게 分布되어 TNF- α , IL-1과 같은 炎症性 細胞活性物質의 生成을 刺戟함으로써 中樞神經系의 炎症 進行과 痛症 및 發熱에 影響을 미칠 것이 예상된다^{28,30)}.

이에 著者는 腦 星狀細胞를 利用하여 SP와 lipopolysaccharide (LPS)에 의해 誘導되는 TNF- α 의 分泌量을 검토한 후, 이어서 腦 星狀細胞에 SP와 LPS를 同時에 刺戟할 때 蒲

* Key Word : 포공영, Taraxacum officinale, TNF- α , substance P, astrocytes, 노화, 치매, dementia, 항염증

公英煎湯液의 첨가에 의한炎症性細胞活性物質인 TNF- α 및 IL-1의抑制效果 및 그機轉究明을 위한實驗을修行하여臨牀的 重要性을暗示하는結果를 얻었기에報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 試藥 : substance P, LPS는 Sigma Chemical Co. (Chicago, IL)에서 구입하였고, murine rTNF- α , polyclonal anti-murine IL-1 α 및 anti-murine TNF- α 는 Genzyme (Cambridge, MA)에서 구입하였다. Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)과 우태아혈청은 Life Technologies(Grand Island, NY)에서 구입하였다.

2) 實驗動物 : 一次神經膠細胞 (primary glial cell) 培養을 위한 實驗動物은 Wistar계 임신한 흰쥐를 대한실험동물센터 (음성, 충북)에서 구입하여 출산후 2~5일이 경과된 신생 흰쥐를 使用하였다.

3) 蒲公英煎湯液의 製造 : 본 實驗에 使用한 蒲公英은 圓光大學校 韓醫科大學 附屬 全州韓方病院에서 구입한 후 精選하여 약탕기에 적량의 증류수를 넣고 약 70°C에서 5시간 달인 후 濾過하여 冷乾 乾燥한 다음 4°C에 보관하여 實驗 直前 溶解하여 使用하였다.

2. 實驗方法

1) 흰쥐 腦의 星狀細胞 培養 : 1차 腦의 神經膠細胞 培養은 Lotz¹⁸⁾ 등의 方法에 따랐다. 즉 생후 2~3일째 되는 새끼 흰쥐의 뇌막을 제거한 후 뇌를 적출하여 파이펫으로 교반하며 잘게 부수어 분리하였다. 분리하여 얻은 세포는 20% 우태아혈청을 포함하는 DMEM 培養液에 부유시켜 직경 100mm의 세포배양용 petri-dish에 분주하여 3일마다 새로운 培養液을 첨가해 주면서 3주 동안 37°C, 5% CO₂ 조건의 배양기에서 培養하였다. 培養 10일째에, 培養 dish에 부착된 神經膠細胞는 0.25% trypsin-0.05%

EDTA를 처리하였다. 上澄液을 제거한 후 조직 培養 plate에 한 well당 4×10⁵cell을 분주하여 CO₂ 배양기에서 3일동안 培養하였다. 이상의 조건으로 분리한 세포는 95% 이상이 星狀細胞로 구성되어 있다. 星狀細胞 培養液에 LPS(1 μ g/ml), SP(1 μ M/ml) 또는 蒲公英煎湯液을 처리하여 實驗하였다.

2) 腦 小膠細胞의 培養 : 培養 神經膠細胞로부터 小膠細胞를 분리하기 위하여 배양 플라스크를 회전 교반기에서 800rpm으로 1시간 동안 혼든 다음, 새로운 플라스크에서 15분 동안 培養하였다. 플라스크에 부착된 세포만을 회수하여 10% 우태아혈청을 함유한 DMEM에 재현탁하여 實驗에 使用하였다.

3) substance P 製造 : SP 용액에 LPS 오염이 되지 않도록 특별한 주의를 하면서 다음과 같이 製造했다. 펩타이드 SP를 0.01% acetic acid에 용해했다. Acetic acid는 glacial acetic acid를 1/10,000로 희석한 다음 0.2 μ m filter로 여과하였다. SP 저장용액(1mM)은 -20°C에 보관하여 使用 직전에 내독소가 없는 증류수에 희석하여 使用하였다.

4) TNF- α 測定 : 培養液內 생성된 TNF- α 의 測定은 Scuderi³¹⁾ 등이 기술한 方法에 준하여 약간 변형된 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)로 실시하였다. 즉 anti-murine TNF- α capture mAb는 flat-bottomed 96-well plate(Corning, Rochester, NY)에 coating buffer (0.02% sodium azide를 함유한 PBS, pH 7.2)를 이용하여 각 well당 최종 濃度 6.25ng으로 처리한 후 4°C에서 12시간 동안 코팅하였다. 코팅 후, 비특이적 결합부위를 막기 위하여 2% BSA를 함유한 PBS로 구성된 blocking buffer를 첨가하여 37°C에서 2시간 동안 blocking하였다. 다시 0.05% Tween20을 함유한 PBS로 조성된 washing buffer로 4회 세척 후 recombinant rat TNF- α 표준액과 각 sample의 배양 上澄液을 각 well에 100 μ 씩 가하여 37°C에서 2시간동안 培養하였다. 다시 0.05% Tween20을 함유한 PBS로 4회 세척 후 rabbit

anti-murine TNF- α 를 1% BSA를 함유한 PBS를 이용하여 7.8 ng/ml 濃度로 희석한 후 well에 처리하여 37°C에서 2시간 동안 培養하였다. 다시 washing buffer로 7회 세척 후 phosphatase가 결합된 goat anti-rabbit IgG (Sigma Co.)를 100ng/ml 濃度로 각 well에 처리한 다음 37°C에서 2시간 培養한 후 7회 세척하였다. 마지막 세척 후 0.05M NaHCO₃와 0.05mM MgCl₂로 조성된 buffer에 용해시킨 p-nitro phenyl phosphate(PNPP) 발색제를 100 μ l씩 각 well에 가하여 10분간 발색을 유도한 다음 ELISA reader를 이용하여 405nm 파장에서 TNF- α 의 量을 測定하였다.

5) IL-1 測定 : IL-1의 量은 Genzyme(Cambridge, MA)으로부터 IL-1 β ELISA kit를 구입하여 TNF- α 測定法과 유사한 方法으로 測定하였다.

3. 統計學的 分析

모든 자료는 mean \pm S.E.로 나타내었으며, 統計學的 分析은 student's t-test로 행하였다. 유의수준은 P < 0.05로 하였다.

III. 實驗 成績

1. 腦 星狀細胞로부터 TNF- α 分泌에 있어서 LPS와 SP의 上昇 效果

먼저 腦 神經膠細胞로부터 분리한 腦 星狀細胞의 TNF- α 의 分泌조건을 確認하였다(Table I).

LPS 單獨 처리시에는 腦 星狀細胞로부터 TNF- α 의 分泌를 약간 자극했지만 有意성이 없었고, LPS와 SP를 동시에 처리했을 때 현저하게 TNF- α 의 分泌量이 增加하였다(P < 0.05).

腦 星狀細胞에 SP 단독 처리에 의해서는 星狀細胞로부터 TNF- α 의 分泌에 큰 영향을 미치지 못하였다.

腦 小膠細胞도 神經膠細胞이지만 LPS를 처리하였을 경우에 약간의 TNF- α 의 分泌만을 자극했으며, LPS와

SP를 동시에 가하여 培養했을때 TNF- α 의 分泌量이 현저하게 增加하지 않았다(data not shown). 따라서 本 研究에서는 腦 星狀細胞만을 분리하여 蒲公英 煎湯液에 의한 TNF- α 의 分泌에 미치는 影響을 研究하였다.

Table I. Effect of LPS and/or SP on TNF- α secretion by rat astrocytes

Treatment		TNF- α secretion (ng/ml)
LPS	SP	
-	-	0.13 \pm 0.03
+	-	0.27 \pm 0.12
-	+	0.16 \pm 0.07
+	+	1.04 \pm 0.18*

Astrocytes(2 \times 10⁵cells/well) were isolated as described in Materials and methods. The fractions were incubated for 18hr in medium alone or in medium containing LPS(1 μ g/ml) and/or SP(1 μ M). The supernatants were collected and frozen at -80°C until assayed for TNF- α . Each datum value indicates the mean \pm S.E. of three separated experiments.

* : statistically significant differences from the control values (medium alone values) at P < 0.05

2. 蒲公英 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞에서 LPS와 SP에 의해 유도 되는 TNF- α 分泌의 抑制 效果

腦 星狀細胞로부터 TNF- α 의 分泌에 있어서 蒲公英 煎湯液의 效果를 觀察하기 위해서 腦 星狀細胞에 LPS, SP 및 다양한 濃度의 蒲公英 煎湯液을 부가하여 18시간 동안 培養한 다음 TNF- α 의 分泌量을 測定하였다. Fig. 1에 나타난 바와 같이 蒲公英 煎湯液(1-1000 μ g/ml)은 腦 星狀細胞로부터 LPS와 SP에 의해 유도되는 TNF- α 의 分泌를 用量依存的으로 減少시켰다. 특히 蒲公英 煎湯液의 抑制效果는 100-1000 μ g/ml 濃度에서 현저하였다(P < 0.05).

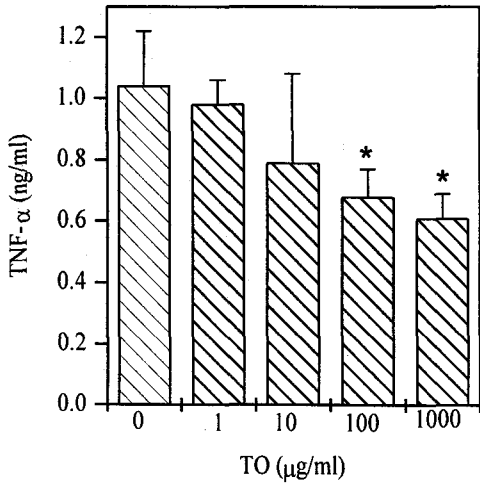


Fig. 1. Effect of Taraxacum officinale on LPS and SP induced TNF- α secretion in astrocytes. The cells(2×10^5 cells/well) were incubated for 18hr in medium containing LPS($1 \mu\text{g/ml}$) plus SP($1 \mu\text{M}$) with various concentrations of Taraxacum officinale and the supernatants were collected and frozen at -80°C until assayed for TNF- α . Each datum value indicates the mean \pm S.E. of six separated experiments.

TO : Taraxacum officinale

* : statistically significant differences from the control values at $P < 0.05$

3. 腦 星狀細胞로부터 IL-1 分泌에 있어서 LPS와 SP의 上昇 效果

腦 星狀細胞에 LPS 및 SP를 첨가하여 培養한 上澄液에서 또 하나의 炎症性 細胞活性物質로 알려진 IL-1의 量을 測定하였다. Table II에 나타낸것 처럼, SP는 LPS로 刺戟한 星狀細胞로부터 IL-1의 分泌를 上昇의으로 增加시켰다. 이러한 結果는 Lubet-Narod³²⁾등의 보고와 일치하고 있다.

Table II. Effect of LPS and/or SP on IL-1 secretion by rat astrocytes

Treatment		IL-1 secretion (ng/ml)
LPS	SP	
-	-	0.04 ± 0.02
+	-	0.07 ± 0.03
-	+	0.05 ± 0.02
+	+	0.89 ± 0.08

Astrocytes(2×10^5 cells/well) were incubated for 18hr in medium alone or in medium containing LPS($1 \mu\text{g/ml}$) and/or SP($1 \mu\text{M}$). The supernatants were collected and frozen at -80°C until assayed for IL-1. Each datum value indicates the mean \pm S.E. of three separated experiments.

* : statistically significant differences from the control values (medium alone values) at $P < 0.05$

4. 蒲公英 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞에서 LPS와 SP에 의해 유도되는 IL-1 分泌의 抑制 效果

다음은 직접적으로 蒲公英 煎湯液이 腦 星狀細胞로부터 IL-1의 分泌에 미치는 影響을 實驗하기 위해, LPS와 SP 및 藥物을 다양한 濃度로 처리한 다음에 IL-1의 量을 測定하였다. 蒲公英 煎湯液($1-1000 \mu\text{g/ml}$)은 腦 星狀細胞로부터 용량 의존적으로 IL-1의 分泌를 抑制하였다(Fig. 2). 이러한 蒲公英 煎湯液의 抑制 效果는 $100-1000 \mu\text{g/ml}$ 濃度에서 統計學的으로 有意性이 있었다($P < 0.05$).

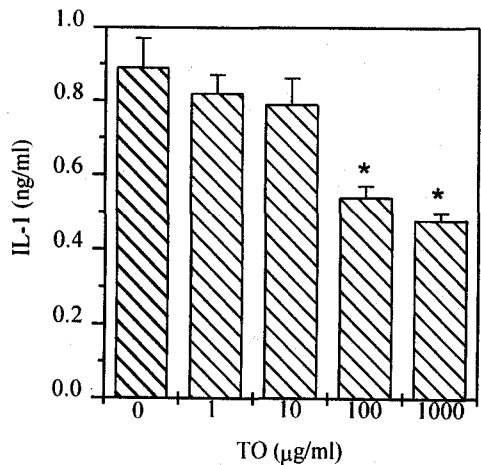


Fig. 2. Effect of Taraxacum officinale on LPS and SP induced IL-1 secretion in astrocytes. The cells($2 \times$

105cells/well) were incubated for 18hr in medium containing LPS(1 μ g/ml) plus SP(1 μ M) with various concentrations of Taraxacum officinale and the supernatants were collected and frozen at -80°C until assayed for IL-1. Each datum value indicates the mean \pm S.E. of five separated experiments.

TO : Taraxacum officinale

* : statistically significant differences from the control values at P<0.05

5. 腦 星狀細胞로부터 TNF- α 의 分泌에 있어서 抗IL-1 β 抗體의 抑制 效果

Bethea³³ 등은 中樞神經系에서 IL-1에 의한 TNF- α mRNA의 유도 및 분비조절능력을 보고하였다. 蒲公英煎湯液에 의한 腦 星狀細胞로부터 TNF- α 의 分泌 抑制效果가 IL-1 매개성 경로인가를 분석하기 위하여, 腦 星狀細胞에서 抗IL-1 β 抗體의 效果를 實驗하였다. 腦 星狀細胞 培養液에 LPS(1 μ g/ml)와 SP(1 μ M)를 처리한 다음 IL-1 β 抗體를 첨가하여 18시간 후에 TNF- α 分泌量を測定하였다. Fig. 3에 나타난 바와 같이 抗IL-1 β 抗體를 處理한 群은 濃度 依存的으로 TNF- α 分泌量이 減少하였다. IL-1 β 抗體의 抑制 效果는 10-100 μ g/ml 濃度에서 顯著하였다(P<0.05).

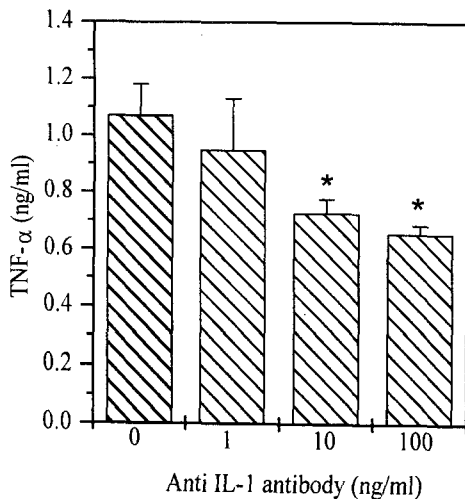


Fig. 3. Effect of IL-1 antibody on LPS and SP induced TNF- α secretion in astrocytes. The cells(4 \times 105cells/well) were incubated for 18hr in medium containing LPS(1 μ g/ml) plus SP(1 μ M) with various concentrations of IL-1 antibody. The supernatants were collected and frozen at -80°C until assayed for TNF- α . Each data value indicates the mean \pm S.E. of three separated experiments.

* : statistically significant differences from the control values at P<0.05

IV. 考 察

人類의 平均壽命 延長으로 인해 老齡人口가 점점 增加하게 됨에 따라 1990년 우리 나라의 65세 이상 老人인구는 약 5.0%이었으며, 2000년대에는 약 6.8%, 2020년에는 거의 12%수준에 이를 것으로 추산되어 社會問題로 까지 대두되고 있다^{34,35}.

韓醫學에서는 腦에 대해 <素問·陰陽應象大論篇>¹에서 “腎生骨髓”, <靈樞·海論篇>²에서 “腦爲髓之海”라고 하여 腦를 단순히 腎과 관련된 生理器管의 하나로서 보거나^{6,36-38}, <素問·五臟別論篇>¹에서와 같이 “或而腦髓爲臟或而爲腑……故藏而不瀉, 名曰奇恒之府”라고 하여 奇恒之府 중의 하나로써 인식하였다. 그러나 後代에 腦에 對한 認識이 進一步하여 明代의 李³는 “腦爲元神之府 而鼻爲命門之竅”라고 하여 처음으로 腦가 神을 主管하는 器官임을 말하였고^{6,39}, 清代의 王¹은 “人之記性 皆屬腦中” “小兒無記性者 腦髓未滿 高年無記性者 腦髓漸空”이라 하여 사람의 精神·思惟活動과 腦의 記憶간에 밀접한 關連이 있음을 말함으로써 오늘날의 西洋醫學의인 腦와 類似한 認識을 하게 되었다. 이같은 역사적인 근거로 腦는 全身을 主管하고 人體의 五臟六腑와 四肢百骸 및 五官九竅의 機能活動과 生理·病理變化를 主宰하므로 腦의 生理機能의 正常與否가 生命活動과 깊은 關係가 있다 하였다^{5,36,37,39}.

腦의 病變은 이같은 生理機能의 障碍나 失調로 나타나는데 <靈樞·海論篇>²에서는 “腦爲髓之海 髓海有餘 輕便多力 自過其度 髓海不足 則腦轉耳鳴 脛痠眩冒 目無所見 懈惰安臥”라 하여 사람이 나이가 들어 稟賦不足하거나 腎氣가 점차 衰하여 陰精이 虧損되면 精이 缺乏되어 腦에 上衝하지 못함으로써 髓海가 空虛해지고 元神이 失養케되

어 神明이 聰明함을 잃으며 神識衰弱, 智力減退, 視·聽 및 言語應答遲鈍, 肢體活動不便 或 痿弱不用 등의 病的症狀가 나타난다 하였다^{4,6)}. 또한 腦의 이런 正常生理機能의 失調나 減退는 頭痛, 眩暈, 耳鳴, 失眠, 健忘 등의 症狀와 함께, 甚하면 知能低下, 痴呆 등을 發하는데, 그 主要原因에 對해서는 肝腎虛弱, 稟受不足, 心脾陽虛, 痰濁, 瘀血이라고 하였다^{5,6)}.

한편 西洋醫學에서는 腦가 人間活動의 全領域을 統括하는 control center로서 人間의 高位精神機能이 大腦皮質에서의 神經細胞活動에 의해 발현된다고 認識하여 認識, 思考, 判斷 등의 力動的인 意識活動과 다양한 感情, 行動 그리고 더 나아가 高次元의인 精神世界까지도 담당하는 것으로 알려져 있다^{7,8)}. 이러한 腦에 있어서의 病理變化는 甚한 彌滿性 腦萎縮과 腦神經細胞의 消失 등 器質的 變成과 腦의 各種 神經傳達物質의 減少 등 生化學的 變化를 招來함으로써 記憶力과 知能低下 등 高等精神活動에 障礙를 일으키는데 이는 人間의 老化로 인한 腦의 退行性 疾患과 不可分の 關係를 가지고 있다^{40,41)}.

一般的으로 老化란 生命體의 發育, 成長, 成熟과 同時에 進行되는 一連의 反應으로서 한 個體에서 時間의 進行에 比例하여 일어나는 漸進의이고 內的인 退行性 變化이며, 外部環境에 대한 反應能力의 低下로 形態的, 機能의 退縮과 함께 豫備力과 適應力이 低下되어 死亡에 歸着되는 普遍的인 生理的 現象을 말한다⁴²⁾. Korenchevsky는 이러한 老化를 生理的 老化와 病的 老化로 區分하여 老化的 病理的 形態를 痴呆라고 보았다⁸⁾.

痴呆는 意識이 清明한 狀態에서 全般的인 認知機能의 障礙를 나타내는 疾患으로 보통 慢性, 또는 進行性 腦疾患에 의해 發生되며 記憶, 思考, 指南力, 理解, 計算, 學習, 言語, 判斷 등 多數의 高位大腦機能에 障礙가 나타나는 症候群으로서⁴³⁾, 여러 原因에 의해 發病할 수 있는데 痴呆를 惹起하는 原因疾患으로는 腦의 萎縮性 變化, 腦血管 障礙, 梅毒이나 流行性 腦炎과 같은 腦의 炎症性 障礙, korsakoff 症候群과 같은 代謝性 內分泌疾患, 腫瘍, 外傷, 中毒 등이며⁴⁴⁾, 특히 大腦皮質을 侵犯하는 代表的 退行性 疾患인 알츠하이머병이나 피크병, 다발성 경화증, 에이즈, 梅毒, 流行性 腦炎과 같은 腦의 炎症性 障礙 등은 腦의 退

行性 變化로 인한 痴呆의 原因 疾患들로 認識되고 있는데 이런 다양한 神經病理疾患에는 TNF- α , IL-1^{17,18)} 그리고 IL-6¹⁸⁾ 등의 細胞活性物質들이 關與하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁻²¹⁾.

韓醫學에서 痴呆에 대한 最初의 기록은 明代 張⁹⁾이 痴狀란 病名으로 처음 언급하였으며, 以後 呆病¹⁰⁻¹²⁾, 癲狂¹³⁾, 健忘¹³⁻¹⁵⁾, 虛勞¹⁶⁾ 등의 範疇에서 다루어졌는데¹⁶⁾, 清代의 陳¹¹⁾은 呆의 症狀와 함께 治療에서 治療의 중요성을, 錢¹⁰⁾은 呆病의 病因病機와 症狀에 관하여 비교적 자세한 설명을, 黃¹⁵⁾은 "痴呆于稱呆病.... 數日不之飢餓等 此類患者多不能獨自處理日常生活 甚至不能 抵禦危險傷害" 이라 定義하였다. 主된 原因으로서 陳¹¹⁾은 呆病의 主要原因을 痰으로 보았고, 錢¹⁰⁾은 肝氣鬱結과 胃氣衰退로 胸中の 痰이 鬱滯되어 痴呆가 發한다고 하였으며, 黃¹⁵⁾은 肝腎不足을 老年 痴呆의 主要한 病因으로 보았다.

腦 星狀細胞는 中樞神經系에서 均衡된 恒常性 環境의 維持를 위하여 중요한 機能을 하고 있다¹⁶⁾. 星狀細胞가 免疫 適應細胞로서 機能을 수행할 수 있는 것은 다양한 免疫調節 細胞活性物質을 合成하고 또 그들과 反應할 수 있는 능력이 있기 때문으로^{47,48)}, 리포다당질, 바이러스 등에 反應하여 TNF- α , IL-1, IL-6 등을 分泌한다. 神經病理疾患 중에서 알츠하이머병은 TNF- α 와 IL-1이 腦脊髓液에 增加되어 있고¹⁹⁻²¹⁾, 主組織適合抗原의 非正常的 發顯이 나타나며⁴⁹⁾, IL-1은 β -amyloid 遺傳子의 發顯을 促進시킨다⁵⁰⁾. 多發性硬化證에서는 TNF- α 가 乏枝神經膠(oligodendrocyte)를 死滅시키고 髓素(myelin)를 파괴시킬 것으로 생각되고⁵¹⁾, 에이즈와 關聯된 痴呆(dementia) 患者에 있어서도 腦脊髓液에 이들 物質이 역시 增加되어 있고⁵²⁾, 非正常的인 主組織適合抗原의 發顯이 일어나며⁵³⁾. TNF- α 는 培養한 腦小膠細胞에서 HIV-1의 發顯을 增加시킨다고 알려져 있다²¹⁾. SP는 神經系에서 神經傳達物質 및 神經由來의 炎症媒介物質로서 잘 알려져 있는데^{27,28)}, 中樞神經系의 損傷에 의한 SP 收容體 수의 增加에 影響을 미치며²⁹⁾, 中樞神經系에 廣範圍하게 分布되어 TNF- α , IL-1, IL-6와 같은 炎症性 細胞活性物質의 生成을 刺戟함으로써 中樞神經系의 炎症 進行과 痛症 및 發熱에 影響을 미칠 것이 예상된다^{28,30)}. 姜⁵¹⁾은 이미 腦의 星狀細胞와 小

膠細胞에 SP와 LPS를 刺戟하였을때 주로 星狀細胞에서 TNF- α 와 IL-1이 多量 分泌되는 것을 報告하였다.

韓醫學에서 腦에 關한 최근의 研究로는 記憶障礙⁵⁵⁾, 健忘⁵⁶⁾, 痴呆¹⁶⁾ 등을 中心으로 進行되고 있으며 특히 實驗的 研究로는, 우⁵⁷⁾는 調胃升清湯을 白鼠에 投與하여 學習과 記憶을 增進시키는 效果가 있음을, 金⁵⁸⁾은 洗心湯이 腦細胞에서 oxygen free radical에 대한 抗酸化作用을 통해 老化에 治療效果가 있음을, 黃⁵⁹⁾은 遠志가 腦神經膠細胞로부터 分泌된 炎症性 腦細胞活性物質에 대한 抑制效果가 있음을 報告하였다.

蒲公英은 菊科에 속한 多年生草本인 민들레의 帶根全草²²⁾이며 同屬近錄 植物로서 흰민들레, 산민들레, 쯤민들레, 서양민들레, 큰민들레 등의 多量한 種이 우리나라 全國各地에서 흔하게 自生하고 있으며 쯤민들레와 큰민들레는 濟州道에서 많이 分布되어 있다⁶⁰⁾. 異名으로는 黃花地丁, 黃花苗, 陸英, 太奈, 地丁, 地下花, 僕公草, 僕公罌, 浦公丁, 白鼓丁, 奶汁草, 古古丁, 黃花草 등이다^{22,24)}. 이 藥物은 明代 蘭茂의 〈瀕南本草〉⁶¹⁾에서 紫花地丁과 黃花地丁으로 區分하여 使用하기 以前에는 堇菜科에 속한 多年生 草本인 제비꽃과 混用되어 왔다. 이는 민들레가 제비꽃의 異名인 地丁으로 收載되었기 때문이며 현재 蒲公英으로 命名되어진 것은 宋代 唐²³⁾에 의해 原名이 '蒲公英'로서 "氣味는 甘平無毒하고 婦人乳癰腫을 치료하는데 煎汁을 마시거나 붙이면 症狀이 消滅된다."고 하여 別명 '構樹草'라고 한 것이 藥으로 使用한 記錄狀의 嚆矢이다. 그 후 諸 文獻에 性味에 있어서는 甘苦寒, 甘平, 微苦寒, 甘苦平, 苦冷, 등으로 대부분 甘苦寒으로 나타났으며 效能과 主治症을 살펴보면 清熱解毒, 消癰散結, 清肝明目, 利尿 등의 效能으로 急性 乳腺炎, 淋巴腺炎, 結膜炎, 中耳炎, 扁桃腺炎, 氣管支炎, 胃炎, 肝炎, 膽囊炎, 尿路感染, 痢疾, 十二指腸潰瘍, 乳癌, 胃癌, 肝癌 등의 症狀을 治療한다고 하였다^{22,24-26)}. 主成分으로는 taraxerol, taraxasterol, β -sitarol, choline, inuline과 各種 有機酸 및 糖 등으로 밝혀졌고, 藥理作用으로는 蒲公英 엑기스가 in vitro에서 殺菌作用을 나타내며 뿌리와 全草는 苦味健胃劑나 가벼운 泄瀉에 有效하고 胃의 浸劑는 內服했을때 蛇咬傷을 治療할 수 있으며 婦人의 乳汁分泌 促進에도 有效하다고 하였다^{22,24-26)}.

蒲公英에 대한 實驗的 研究로는 高⁶²⁾의 蒲公英의 鎮痛, 消炎作用에 대해서, 金⁶³⁾이 蒲公英抽出物의 肝臟에 미치는 影響에 대해서, 鄭⁶⁴⁾은 蒲公英의 抗癌成分의 免疫活性에 관해서, 金⁶⁵⁾은 蒲公英이 鎮痛, 抗炎症作用에 대해서, 朱⁶⁶⁾는 蒲公英의 肝·腎臟에서의 中금속 解毒에 관해서 등 여러 研究報告가 있으나 腦細胞에 대한 實驗研究는 아직 접해 보지 못했다.

따라서 臨床에서 各種 炎症疾患에 多用하고 있는 蒲公英의 腦疾患에 對한 作用 與否를 알아보고자 먼저 本 實驗에 착수하게 되었으며, 實驗結果 蒲公英 煎湯液이 腦星狀細胞로부터 LPS와 SP의 同時刺戟에 의해 生成되는 炎症性 細胞活性物質인 TNF- α 및 IL-1의 分泌를 用量 依存的으로 有意性있게 抑制하는 것을 觀察하였다(Fig. 1, 2). 또한 腦星狀細胞로부터 TNF- α 및 IL-1의 分泌에는 LPS의 刺戟이 필요하고 SP와의 同時刺戟에 의해서 더욱 上昇的인 效果를 나타내는 것을 確認하였고(Table 1, 2), Torrens⁶⁷⁾등의 보고와 같이 本 實驗에서도 一次 混合 神經膠細胞에서 SP의 結合部位를 발견했으나, 腦小膠細胞에서는 SP의 收容體를 檢出할 수 없었다. 이러한 結果는 SP 收容體가 腦의 星狀細胞에 있다는 것을 意味하기 때문에 本 實驗結果와 깊은 相關性이 있음을 알 수 있다.

IL-1은 신경성장인자(nerve growth factor) 및 SP 유전자의 발현을 調節하는 것으로 알려져 있으며^{68,69)}, IL-1과 TNF- α 는 星狀細胞에 대한 강력한 mitogen이고 glial fibrillary acidic protein 유전자 발현을 調節할 것으로 豫想하고 있다⁷⁰⁾. 이러한 結果들은 IL-1과 TNF- α 가 이들 세포에서 paracrine 및 autocrine 效果에 의한 것일 것이다.

蒲公英 煎湯液에 의한 腦星狀細胞로부터 TNF- α 의 分泌 抑制 效果가 IL-1 매개성 경로인가를 分析하기 위하여 腦星狀細胞에서 IL-1 β 抗體의 效果를 實驗하였는데, IL-1 β 抗體의 抑制 效果는 10-100 μ g/ml 濃度에서 顯著하였다($P < 0.05$). 이는 IL-1 抗體에 의해 SP 誘導性 TNF- α 分泌의 增加가 抑制됨을 말하는 것으로 IL-1은 TNF- α 增加를 매개하는 役割을 하는 것으로 思料된다(Fig. 3). 따라서 以上과 같은 實驗結果는 SP가 中樞神經系의 神經에서 生成되는 神經傳達物質로서 炎症反應에 關

與하는 중요한 分子임을 意味하는 證據로써, 蒲公英 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞로부터 炎症性細胞活性物質의 分泌 調節 效果는 臨床적으로 매우 큰 중요성이 있다 하겠다.

최근 Sharief⁷¹⁾ 등은 활성화상태(active) 多發性硬化證 患者의 腦脊髓液에 存在하는 TNF- α 의 量이 안정상태(stable) 多發性硬化證 患者 및 正常 對照群보다 顯著히 높은 수준인 것을 報告하였고, 이러한 發見은 활성화상태(active) 多發性硬化證에서 病理學的인 變化를 TNF- α 의 測定에 의해 認識할 수 있는 중요한 指標를 제공해준다. 또한 TNF- α 는 탈수초화(demyelination)에 있어서 중요한 役割을 하고 있음을 예상할 수 있다.

以上の 實驗結果를 綜合해보면, 蒲公英 煎湯液이 腦 星狀細胞에서 TNF- α 分泌量은 물론 또 다른 중요한 炎症性 細胞活性物質인 IL-1의 分泌量도 抑制하기 때문에 이 에 對한 보다 더 많은 研究가 進行된 다음, 痴呆 등의 다 양한 腦疾患에 有用하게 臨床 應用이 可能할 것으로 생각 된다.

V. 結 論

蒲公英 煎湯液이 腦 星狀細胞로부터 臨床적으로 중요한 炎症性 細胞活性物質의 生成 調節에 미치는 影響을 研究한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 腦의 炎症을 誘發하는 중요한 炎症性 細胞活性物質 로 알려진 TNF- α 와 IL-1이 腦 星狀細胞에서 LPS와 SP 의 刺戟에 의해 上昇적으로 分泌되는 것을 確認하였다.

2. 蒲公英 煎湯液은 腦 星狀細胞로부터 LPS와 SP의 刺戟에 의하여 分泌되는 TNF- α 의 分泌를 用量依存的으로 抑制하였다.

3. 蒲公英 煎湯液은 腦 星狀細胞로부터 LPS와 SP의 刺戟에 의하여 分泌되는 IL-1의 分泌를 用量依存的으로 抑制하였다.

4. 蒲公英 煎湯液에 의한 腦 星狀細胞로부터 TNF- α

의 分泌 抑制 效果는 IL-1의 媒介에 의해 일어나는 것을 證明하였다.

以上の 結果로 보아 蒲公英 煎湯液은 腦 星狀細胞에 作用하여 腦의 炎症을 일으키는 주요한 細胞活性物質인 TNF- α 와 IL-1의 生成을 抑制하기 때문에 계속적인 研究에 의해 痴呆 등의 各種 炎症性 腦 疾患에도 臨床의 應用이 可能할 것으로 思料된다.

VI. 參 考 文 獻

1. 楊維傑編 : 黃帝內經譯解(素問), 서울, 成輔社, pp.1-12, 42-61, 100-103, 131-145, 206-211, 455-468, 701-704, 1980.
2. 楊維傑編 : 黃帝內經譯解(靈樞), 서울, 成輔社, pp.84-89, 104-145, 280-283, 1980.
3. 李時珍 : 本草綱目, 서울, 高文社, pp.603-604, 1973.
4. 王清任 : 醫林改錯, 臺聯, 國風出版社, pp.22-25, 1975.
5. 李京燮外 : 東醫心系內科學(上), 서울, 書苑堂, pp.36-37, 43-44, 1995.
6. 李清福·劉渡舟 編著 : 中醫精神醫學, 天津, 天津科學技術出版社, pp.211-212, 1988.
7. 金基錫譯, Richard F. Thompson著 : 腦, 서울, 星苑社, p.28, 35, 1989.
8. 黃義完外 : 東醫神經醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.256-271, 327-330, 1992.
9. 張介賓 : 國譯 景岳全書 第三冊, 서울, pp.841-849, 1992.
10. 錢鏡湖 : 辨證奇門全書, 서울, 甘地出版社, pp.233-235, 1990.
11. 陣士鐸 : 國譯石室秘錄, 서울, 書苑堂, p.102, 1984.
12. 陳士鐸 : 辨證錄, 서울, 醫聖堂, pp.241-246, 1989.
13. 李 梴 : 編註醫學入門(卷二), 서울, 大成文化社, pp. 180-182, 1984.
14. 張廷賢 : 增補萬病回春, 서울, 一中社, pp.229-230, 1994.
15. 李中梓 : 醫宗必讀, 서울, 一中社, pp.323-324, 1991.

16. 鄭仁哲外 : 痴呆에 對한 文獻의 考察, 東醫神經精神科學會誌, 7(1): 77-94, 1996.
17. Laurenzi, M. A., Persson, M. A. A., Dalsgaard, C. J. and Haegerstrand, A. The neuropeptide substance P stimulates production of interleukin 1 in human blood monocytes: activated cells are preferentially influenced by the neuropeptide. Scand. J. Immunol. 31, 529, 1990.
18. Lotz, M., Vaughan, J. H. and Carson, D. A. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. Science 241, 1218, 1988.
19. Brosnan, C. F., Selmaj, F. K. and Raine, C. S. Hypothesis: a role for tumor necrosis factor in immune-related demyelination and its relevance to multiple sclerosis. J. Neuroimmunol. 18, 87, 1988.
20. Fillit, H., Ding, W. H., Buce, L., Kalman, J., Altstiel, L., Lawlor, B. and Wolf-Klein, G. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. Neuroscience Lett. 129, 318D, 1991.
21. Vitkovic, L., Kalevic, T., de Cunha, A. and Fauci, A. S. Astrocyte conditioned medium stimulates HIV-1 expression in a chronically infected promonocyte clone. J. Neuroimmunol. 30, 153, 1990.
22. 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 永林社, pp.445-446, 1997.
23. 唐慎微 : 經史證類備急本草, 서울, 崇文社, p.323, 1976.
24. 李尙仁·安德均·辛民教 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.146-147, 1982.
25. 江蘇新醫學院編 : 中藥大辭典, 上海科學技術出版社, pp.2459-2462, 1977.
26. 科學百科事典出版社 : 韓藥의 成分과 利用, 일월서각, p.344, 1991.
27. Lembeck, F. and Holzer, P. Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation. Naunym-Schmieddeberg's Arch. Pharmacol. 310, 175, 1979.
28. Ljungdahl, A., Hokfelt, T. and Nilsson, G. Distribution of substance P-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat-I. Cell bodies and nerve terminals. Neuroscience 3, 861, 1978.
29. Mantyh, P. W., Johnson, D. J., Boehmer, C. G., Catton, M. D., Vinters, H. V., Maggio, J. E., Too, H.-P. and Vigna, S. R. Substance P receptor binding sites are expressed by glia in vivo after neuronal injury. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 5193, 1989.
30. Marriott D, Wilkin GP, Coote PR, Wood JN. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res, 21B:739-741, 1991.
31. Scuderi, P., Sterling, K. E., Lam, K. S., Finley, P. R., Ryan, K. J., Ray, C. G., Petersen, E., Slymen, D. J. and Salmon, S. E. Raised serum levels of tumor necrosis factor in parasitic infections. Lancet 2, 1364, 1986.
32. Luber-Narod, J., Kage, R. and Leeman, S. E. Substance P enhances the secretion of tumor necrosis factor- α from neuroglial cells stimulated with lipopolysaccharide. J. Immunol. 152, 819, 1994.
33. Bethea, J. R., Chung, I. Y., Sparacio, S. M., Gillespie, G. Y. and Benveniste, E. N. Interleukin-1 beta induction of tumor necrosis factor-alpha gene expression in human astrogloma cells. J. Neuroimmunol. 36, 179, 1992.
34. 보건복지부 : 보건사회통계연보, 서울, 보건복지부, 제 36호, pp.236-239, 302-309, 1991.
35. 통계청 : 한국통계연감, 통계청, 제 38호, p.40, 41, 362, 1991.
36. 金完熙外 : 東醫生理學, 서울, 慶熙大學校 出版局, p.384, 1993.
37. 成彊慶 : 腦의 機能에 對한 臟象論의 考察, 서울, 大韓韓醫學會誌, 16(1):468-474, 1995.
38. 이원철外 : 內經에 나타난 腦의 考察, 서울, 大韓韓醫學會誌, 4(2):73-77, 1983.

39. 王彩霞 : 論腦爲元神之府, 中醫函授通訊, 16(2):11-12, 1997.
40. 이근후 : 精神科 영역에서의 痴呆, 大韓神經科學會誌, 3(1):25-27, 1985.
41. 李文鎬外 : 內科學(상), 서울, 醫林社, pp.256-259, 1986.
42. 徐舞圭 : 成人病 老人病學, 서울, 高麗醫學, pp. 10-13, 225-228, 1992.
43. 배영철外 : 老人醫學, 서울, 高麗醫學, pp.193-209, 1996.
44. 이근후 : 最新臨床精神醫學, 서울, 하나의학사, p.138, pp.216-228, 1988.
45. 黃大東 外 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.378-381, 1989.
46. Fontana, A., Frei, K., Bodmer, S. and Hofer, E. Immune-mediated encephalitis: on the role of antigen-presenting cells in brain tissue. Immunol. Rev. 100, 185, 1987.
47. Benveniste, E. N., Saparcio, S. M., Norris, J. G., Grenett, H. E. and Fuller, G. M. Induction and regulation of interleukin-6 gene expression in rat astrocytes. J. Neuroimmunol. 30, 201, 1990.
48. Malipiero, U. V., Frei, K. and Fontana, A. Production of hemopoietic colony-stimulating factors by astrocytes. J. Immunol. 144, 3816, 1990
49. Rogers, J. and Lubner-Narod, J. Immune actions in the nervous system: a brief review with special emphasis on Alzheimer's Disease. Drug Devel. Res. 15, 227, 1988.
50. Forloni, G., Demicheli, F., Giorgi, S., Bendotti, C. and Angeretti, N. Expression of amyloid precursor protein mRNAs in endothelial, neuronal, and glial cells: modulation by interleukin-1. Brain Res. (Mol. Brain Res.) 16, 128, 1992.
51. Selmaj, K. W. and Raine, C. S. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. Ann. Neurol. 23, 339, 1988.
52. Perrella, O., Carrieri, P. B., Guarmaccia, D. and Soscia, M. Cerebrospinal fluid cytokines in AIDS dementia complex. J. Neurol. 239, 387, 1992.
53. Koenig, S., Gendelman, H. E., Orenstein, J. M., Dal Canto, M. C., Pezeshkpour, G. H., Yungbluth, M., Janotla, F., Aksamit, A., Martin, M. A. and Fauci, A. S. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. Science 233, 1089, 1986.
54. 姜亨沅 : 天門冬에 의한 腦神經細胞로부터 炎症性細胞活性物質 分泌의 抑制 效果, 서울, 東醫神經精神科學會誌, 9(1):73-82, 1998.
55. 柳泳秀外 : 記憶障礙에 관한 東·西醫學的 比較 研究, 東醫神經精神科學會誌, 7(1):155-166, 1996.
56. 崔龍垓 : 健忘의 辨證分型에 對한 研究, 서울, 大韓韓醫學會誌, 17(1): 374-406, 1996.
57. 우주영外 : 調胃升清湯이 昏厥의 방사형 미로 학습과 기억에 미치는 영향, 서울, 東醫神經精神科學會誌, 8(1):69-79, 1997.
58. 金聖賢 : 洗心湯이 腦組織의 酸化作用에 미치는 影響, 서울, 東醫神經精神科學會誌, 8(2):39-50, 1997.
59. 黃始榮 : 遠志에 의한 腦 星狀細胞로부터 炎症性細胞活性物質 分泌의 抑制 效果에 관한 研究, 서울, 東醫神經精神科學會誌, 10(1):95-108, 1999.
60. 이창복 : 대한식물도감, 서울, 향문사, pp.783-784, 1980.
61. 蘭茂 : 滇南本草(第三卷), 雲南省, 雲南人民出版社, pp.209-211, 1978.
62. 高雲采 : 紫花地丁의 鎮痛, 消炎에 관한 實驗的 研究, 圓光大學校 大學院, p.11, 1987.
63. 金正仁 : 蒲公英抽出物이 사염화탄소로 損傷시킨 白鼠의 肝臟에 미치는 影響, 朝鮮大 藥學科, p.4, 1988.
64. 鄭鐘燁 : 蒲公英 抗癌成分의 免疫活性에 관한 研究, 京城大學校 大學院, pp.2-4, 1989.
65. 金石根 : 蒲公英抽出物이 鎮痛, 消炎作用에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, pp.152-161, 1992.
66. 朱淮成 : 蒲公英 分割이 昏厥의 肝臟 및 腎臟組織의 카드뎀 毒性解毒에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院.

碩士學位論文, 1992.

67. Torrens, Y., Beaujouan, J. C., Saffroy, M., Daguet de Montety, M. C., Bergstrom, L. and Glowinski, J. Substance P receptors in primary cultures of cortical astrocytes from the mouse. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9216, 1986.
68. Carnan-Krzan, M., X. Vige, and B. C. Wise. Regulation by interleukin-1 of nerve growth factor secretion and nerve growth factor mRNA expression in rat primary astroglial cultures. J. Neurochem. 56, 636, 1991.
69. Freidin, M., and J. A. Kessler. Cytokine regulation of substance P expression in sympathetic neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 3200, 1991.
70. Giulian, D., J. Woodward, D. G. Young, J. F. Krebs, and L. B. Lachman. interleukin-1 injection into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularization. j. Neurosci. 8, 2485, 1998.
71. Sharief, M. K. and Thompson, E. J. In vivo relationship of tumor necrosis factor- α to blood-brain barrier damage in patients with active multiple sclerosis. J. Neuroimmunol. 38, 27, 1992.

= Abstract =

Studies on the anti-inflammatory action of *Taraxacum officinale* extract in central nervous system

Jaeyoang Go, Taeheon Kim,
Junhan Kim, Yeongsu Lyu

Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine,
Won Kwang University

Substance P(SP) can stimulate production of tumor necrosis factor- α (TNF- α) from astrocytes stimulated with lipopolysaccharide(LPS). The objective of the current study was to determine the effect of *Taraxacum officinale*(TO) on the production of TNF- α from primary cultures of rat astrocytes. TO(100 and 1000 μ g/ml) significantly inhibited the TNF- α production by astrocytes stimulated with LPS and SP. Interleukin-1(IL-1) has been shown to elevate TNF- α production from LPS-stimulated astrocytes while having no effect on astrocytes in the absence of LPS. We therefore examined whether IL-1 mediated inhibition of TNF- α production from primary astrocytes by TO. Treatment of TO(100 and 1000 μ g/ml) to astrocytes stimulated with both LPS and substance P decreased IL-1 production significantly. Moreover, the production of TNF- α by LPS and substance P in astrocytes was progressively inhibited with increasing amount of IL-1 neutralizing antibody. These results suggest that TO may inhibit TNF- α production by inhibiting IL-1 production and that TO has an antiinflammatory activity in the central nervous system.