

大韓外官科學會誌：第14卷 第1號
The Journal of Oriental Medical Surgery,
Ophthalmology & Otolaryngology
Vol. 14, No 1, May 2001.

數種의 韓藥材에 含有된 QUERCETIN의 抗알레르기 및 抗炎症 效果에 對한 實驗的 研究

李竣成 · 徐亨植 · 盧石善*

* 大田大學校 韓醫科大學 外官科學教室

I. 緒 論

QUERCETIN은 植物界에 널리 分布하고 있으며 FLAVONOID 종류 가운데 가장 풍부하게 존재하고 있는 성분중의 하나이다. QUERCETIN은 양파, 사과, 차(TEA)뿐만 아니라 여러 종류의 씨(SEED), NUT, 꽃잎, 줄기, 잎에 많이 존재하며, Ginkgo biloba, Hypericum perforatum 등의 藥用 植物에도 존재하여 主要 藥效成分으로 作用하고 있으며, 韓藥材 中에서는 약 200여종에서 발견되는데 그 중 重要的 것은 柳根皮, 葛根, 白芷, 白蒺藜, 桑白皮, 蓮子肉, 地骨皮, 蒲黃, 夏枯草, 黃芪, 紅花, 桃仁, 甘草 등이 있다¹⁾.

일반적으로 FLAVONOID성분은 基本的으로 3개의 기본 RING구조에 HYDROXYL GROUP (-OH)이 結合되어 있으며 植物體內에는 히드록시기 대신 다른 치환기로 대체되어있는 여러 종류의 후라보노이드가 존재한다. 후라보노이드는 식품에서는 당과 結合된 形態로 發見되는데, 람노오스(RHAMNOSE), 글루코오스(GLUCOSE), 갈락토오스(GALACTOSE)등이 중심고리와 結合되어 있다. QUERCETIN의 기본골격에 다른 종류의 당이 結合된 것으로서 RUTIN, QUERCETRIN, ISOQUERCETIN등이 있으며 히드록시기에 치환되어있는 당의 종류에 따라 그 效能도 달라진다. 이러한 FLAVONOID성분은 植物體에 널리 分布되어 있으며, 抗炎症, 抗알러지, 抗바이러스, 돌연변이 抑制 및 抗癌效果도 가지는 것으로 報告되고 있다.

그 作用機轉에 대하여 알아보면, FLAVONOID는 일반적으로 항산화제로 알려져 있으며 이러한 여러 종류의 效果도 항산화효과에서 기인하는 것으로 생각되어진다. QUERCETIN은 항산화제로서 활성산소를 除去하고 잔틴옥시다제(XANTHINE OXIDASE)의 作用을 阻害하며, 生體外 實驗 條件

에서 지방의 과산화를 막아준다. 또 다른 항산화력의 한 지표로서 후라보노이드는 콜레스테롤(cholesterol)의 산화를 抑制하는 作用을 하는데 이는 콜레스테롤내의 저밀도 지질단백질(LDL. LOW DENSITY LIPOPROTEIN)의 산화억제에 기인하는 것으로 이 저밀도 지질단백질내의 VITAMINE E의 산화를 效果的으로 抑制하기 때문으로 알려져 있다. QUERCETIN의 抗炎症效果는 항산화효과와 炎症誘發에 關여하는 CYCLOOXYGENASE, LIPOXYGENASE를 阻害하고 그 結果로서 염증 매개물질인 PROSTAGLANDIN, LEUCOTRIENE을 抑制하는 데서 기인하거나 MAST CELL과 BASOPHIL 에서 히스타민의 분비를 억제하는 효과에서 기인한다. 또한, QUERCETIN은 ANTIVIRAL ACTIVITY를 갖는데 HIV나 RETROVIRUS등의 REVERSE TRANSCRIPTASE를 阻害하여 HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE I, POLIO-VIRUS TYPE 1, PARAINFLUENZA VIRUS TUPE 3 와 RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS의 감염성과 CELLULAR REPLICATION을 抑制한다. 이외에도 최근의 研究에서는 여러 종류의 암세포에 대하여 ANTICARCINOGEN으로 作用하고 있음이 報告되고 있다. 이러한 作用 機轉에 根據하여 QUERCETIN은 抗 ALLERGY, 抗炎症, 循環系疾患 등에 좋은 效果가 있음이 보고되고 있고, 위점막 세포에서의 LIPID PEROXIDATION을 阻害하거나 위산 분비를 抑制하여 위궤양(GASTRIC ULCERATION) 抑制效果를 가진다.

특히 QUERCETIN은 항 ALLERGY와 抗炎症에 效果가 우수한 것으로 報告되어 있고, 이는 특히 가려움과 밀접하게 關連되어 있다. 가려움 증상은 物理的으로 가려움 수용체를 자극함으로써 誘發되기도 하지만 化學的 전달물질들이 활성화 또는 분비되어 가려움 수용체를 자극시킴으로써 誘發되기도 한다. 皮膚科에서 代表的으로 가려움

을 誘發하는 경우는 알레르기에 의한 疾患이나 炎症性 疾患에서 많이 發見되고 있다. 지금까지 알려진 代表的인 가려움 誘發物質은 히스타민으로 이것을 진피내에 주사하게 되면 가려움과 함께 發赤, 두드러기 현상이 야기된다. 세포수준으로 보았을 때 진피 또는 혈액내의 비만세포(혈액의 경우 호산구)가 외부의 자극원에 의해 자극을 받으면 세포내에 저장되어 있던 히스타민이 유리되어 혈관에 있는 수용체와 결합함으로써 모세혈관을 擴張시키고 透過性を 增加시켜 가려움을 誘發하는 동시에 혈관내 혈장 및 단백질 성분이 조직내로 滲出되어 浮腫을 유발하게 된다. 히스타민에 의한 가려움을 抑制하기 위한 方法으로 종래에는 항히스타민제를 사용해 왔는데, 이들 藥物은 비만세포에서 분비된 히스타민이 세동맥과 모세혈관의 히스타민 수용체와 結合하는 것을 抑制하여 가려움 抑制作用을 하게된다. 그러나 이들 藥物은 복용시 증추신경 장애, 소화기 장애나 혼몽상태를 초래할 수 있어 이러한 부작용을 극복할 수 있는 지속적인 차세대 항히스타민제의 개발이 이루어지고 있는 것과 동시에 최근에는 그 전단계로서 비만세포에서의 히스타민의 분비를 억제하는 作用을 하는 天然物의 研究가 활발하게 이루어지고 있다. 이 중에서도 후라보노이드 계통은 비만세포에서의 히스타민 분비를 效果的으로 抑制하는 것으로 보고되어 지고 있는데, 쥐의 비만세포를 항원이나 콘카나발린 에이(concanavalin A), 콤파운드 48/80(compound 48/80)과 같은 자극원으로 자극했을 때 비만세포로부터 히스타민이 분비되는 것을 강하게 抑制하였다²⁾.
지금까지 알레르기와 炎症을 抑制시키는 약효제에 대한 研究가 활발하게 進行되어 여러 가지 합성제제 등이 널리 使用되고 있으나 생약제제로는 아직까지 研究가 미미한 실정이다. 따라서 본 研究에서는 QUERCETIN의 항산화 效果 및 HUMAN MODEL에서 히스타민에 의한 가려움

抑制作用을 평가하여 가려움 抑制 效能을 확인하고, 炎症疾患에 있어서 QUERCETIN을 비롯하여 유근피, Quercetin, 유지피, 녹차추출물을 단독 혹은 혼합(ANTIPERIODONTITIS COMPLEX : APC) 기타 천연물 복합체의 REACTIVE SPECIES, NITRIC OXIDE, TNF α , IL 1-B, PGE2, COLLAGENASE의 活性抑制에 대한 實驗을 통하여 科學적으로 效能을 검증해 보았다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

본 研究에 使用된 재료의 구입처와 준비 方法은 다음과 같다.

1) QUERCETIN (SIGMA Q-0125, SIGMA CHEMICAL CO. MO. USA) : 1% (W/W)로 ABSOLUTE ETHANOL에 녹여서 使用하였다.

2) HISTAMINE (SIGMA H-7250, SIGMA CHEMICAL CO. MO.USA) : 0.1%(W/W)로 10% ETHANOL 에 녹였다.

3) 유백피(HPU)와 유지피(Salix or Willow bark)는 80% 에탄올로 2일 동안 추출한 후 감압 농축시켜 적당한 시험용액에 용해시켜 시험농도는 각 시험 方法에 따라 0.01% 에서 0.0001% 농도로 제조하였다.

4) GREEN TEA는 제조업체로부터 구입하여 使用하였다.

5) APC (ANTI-PERIODONTITIS COMPLEX) : QUERCETIN, HPU, GREEN TEA, 유지피가 같은 비율로 섞인 처방

기타 CHEMICAL 들은 국내외의 화학회사로부터 구입한 것을 使用하였고, 모두 시약등급의 것을 使用하였다.

2. 實驗方法

1) 항산화 효과

QUERCETIN의 항산화 효과를 다른 비교 항산화제인 BHT (DIBUTYLATED HYDROXYTOLUENE) 와 비타민 C와 비교하기 위하여 다음과 같이 실험하였다. 불수용성인 QUERCETIN과 BHT는 DIMETHYLSULFOXIDE(DMSO)에 5% 농도로 녹인 다음 희석하여 사용하였고 수용성인 비타민 C는 탈이온수에 10% 고농도로 녹인 다음 희석하여 사용하였다. LINOLEIC ACID 0.28g을 20ml의 ABSOLUTE ETHANOL에 녹인 다음 0.1mM 인산 완충용액(pH7.0)에 최종부피가 100ml이 되도록 분산시켰다. 이와같이 준비한 LINOLEIC ACID 2.7 ml에 QUERCETIN과 BHT, 비타민 C를 1.0, 0.1, 0.01%로 인산완충용액에 희석하여 각각 0.3ml을 첨가하여 37℃에서 24시간 반응하여 산화시켰다. 대조군으로서는 LINOLEIC ACID에 항산화제를 첨가하지 않은 것은 설정하였다. 산화 반응물 0.3 ml을 75% 에탄올 4.7ml 에 녹인 다음 여기에 30% AMMONIUM THIOCYANIDE 와 0.1ml, 20mM FERROUS CHLORIDE (0.5g BaCl₂, 0.6g Fe(SO₄)₂, 10mM HCl)용액을 순서대로 첨가한다 음 잘 섞어주고 상온에 5분간 방치했다가 500nm 에서 흡광도를 측정하였다. 각 항산화제의 항산화도는 다음식에 의하여 구하였다.

항산화도(%)

$$= [(\text{대조군의 흡광도} - \text{항산화제 첨가후의 흡광도}) / \text{대조군의 흡광도}] \times 100$$

2) HISTAMINE 반응 억제효과 평가

평가 시료의 HISTAMINE에 의한 반응의 억제 효과를 평가하기 위하여 소내의 건강한 지원자를 대상으로 다음과 같이 평가하였다.

20세에서 40세 사이의 건강한 피시험자를 대상

으로 하였으며, 평가 부위는 양쪽 전완부위 (FOREARM)의 4cm × 4cm 부위로 하였다. 평가 물질의 피부조직내로의 흡수를 용이하게 하기 위하여 전완부위를 CELLOPHANE TAPE으로 약 5회 정도 STRIPPING 하였고, 그때의 양쪽의 TEWL은 5~10 g/m²/h정도로 같게 하였다. QUERCETIN 200μl를 시험부위에 면봉을 이용하여 도포한 다음 30분간 그대로 방치하였다. 30분 후에 4cm × 4cm 내의 직경 1cm부위에 HISTAMINE-HCl 0.1%, 50μl를 면봉을 이용하여 도포한 다음 15분 후에 가려움, 발적의 정도를 표 1, 2의 기준에 의해 평가하였고 각 피시험자의 평가치의 평균값으로 비교하였다.

표 1. 가려움 평가기준

| 평 점 | 평가구분(가려움 정도) |
|-----|--------------|
| 1 | 전혀 가렵지 않다 |
| 3 | 가렵다 |
| 5 | 매우 가렵다 |

표 2. 발적(Flare) 평가 기준

| 평 점 | 평가구분(가려움 정도) |
|-----|-----------------------|
| 0 | 전혀 반응 없음 |
| 0.5 | 약간 붉어짐 |
| 1 | 시험부위 전체적으로 붉어짐 |
| 2 | 시험부위 전체적으로 심하게 붉어짐 |
| 3 | 시험부위 경계선 바깥으로 발적이 확산됨 |

3) QUERCETIN의 피부 자극성 평가

QUERCETIN의 피부 자극성을 평가하기 위하여 REPEATED OPEN APPLICATION TEST(이하 ROAT)법을 수행하였다. 20세부터 40세 사이의 건강한 피시험자를 대상으로 하여 전완 (FOREARM)부위의 굴절부위(FLEXOR)에 QUERCETIN 100μl를 9일동안 1일 2회 오전, 오후로 면봉으로 도포하였고, 9일째 오후에 시험 부위의 변화를 육안으로 판정하였다. 1차 9일간 도포 후 다시 1주일 후 같은 부위에 같은 방법으로 한번 더 8시간동안 도포한 다음 육안 판정하였다. 육안 판정 기준은 표 3을 따랐다.

표 3. ROAT 육안 평가 기준

| 등급 | 평가구분(가려움 정도) |
|-----|---|
| I | NO REACTION |
| II | SLIGHT DRYNESS AND SCALING IN THE TEST AREA W/O REDNESS |
| III | PAPULAR, FOLLICULAR REACTION IN THE TEST AREA |
| IV | EVEN REDNESS, INFILTRATION(OEDEMA) AND SCALING IN THE TEST AREA |

4) NITRIC OXIDE(NO) ASSAY

먼저 10% FBS를 5% 함유하고 있는 DMEM배지에서 배양중인 RAW 264.7 세포가 직경 10cm의 세포배양플레이트에 가득차게 24-WELL PLATE에 106 cell/well 되게 1ml 분주하고 95% 공기, 5% CO₂, 100% 습도 조건하에서 무균적으로 24시간동안 배양한 후에, 시험물질을 적당농도 되게 1시간동안 처리후에 NITRIC OXIDE의 생성을 유발시키기 위하여 E. coli LIPOPOLYSACCHARIDE와 인터페론 감마를 각각 1ppm 및 100U 되게 처리한후 24시간동안 배양한다. 그다음 배지 상등액과 시그마로 부터 구입한 그리스(Griess)시약을 1:1로 혼합후 5분후에 540nm에서 OPTICAL DENSITY를 측정한다.

5) REACTIVE OXYGEN SPECIES 생성 억제효과

TIB 186 cell를 30mm DISHES에 가득차게 2일 동안 배양한 후에 시험물을 적당농도 되게 1시간 동안 처리후에 REACTIVE OXYGEN SPECIES의 생성을 유발시키기 위하여 PHORBOL MYRISTATE ACETATE(1ppm/ml)자극한 후 10분 후에 5 μ l LUMINOL(1%)를 첨가한 후 LUMINOMETER로 CHEMILUMINESCENCE를 측정한다.

6) TNF- α 생성 억제효과

혈액에서 분리한 혈액 단핵백혈구를 24-Well

plate에 0.8ml 첨가하여 106 Cell/well되도록 분주하고 RPMI 1640배지 200 μ l를 첨가한 Well을 대조군, E. coli LPS(250 ppm) 100 μ l를 첨가한 Well 및 LPS(250 ppm) 100 μ l와 시험물질100 μ l를 적당농도 되게 첨가한 Well을 실험군으로 하여 24시간 동안 배양한다. TNF α 의 항체가 부착된 96-WELL 플레이트(96-well plate)의 웰에, 표준용액(0, 10.24, 25.6, 64, 160, 400pg/well)을 50 μ l 첨가한 다음 실험군 웰에 상기의 세포배양액 50 μ l 첨가하고, 모든 웰에 50 μ l의 Biotinylated Antibody Reagent를 첨가한 다음 25 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 유지시킨후 세척완충용액으로 3회 세척하고, Streptavidin-HRP Conjugate를 모든웰에 첨가하여 다시 25 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 유지시킨후 다시 세척완충용액으로 3번 세척하고 100 μ l의 효소기질을 즉시첨가하고 25 $^{\circ}$ C, 암실에서 plate의 뚜껑을 열어둔 채로 30분 동안 유지시키고 0.18M 황산 100 μ l를 첨가한 후 마이크로플레이트판독기로 450nm에서 흡광도를 측정하여 표준용액의 흡광도 값으로 Standard Curve를 작성하여 실험군의 TNF α 생성량을 산정한다.

7) IL-1 β 생성 억제효과

혈액에서 분리한 혈액 단핵백혈구를 24-Well plate에 0.8ml 첨가하여 106 Cell/well되도록 분주하고 RPMI 1640배지 200 μ l를 첨가한 Well을 대조군, E. coli LPS(250 ppm) 100 μ l를 첨가한 Well 및 LPS(250 ppm) 100 μ l와 시험물질100 μ l를 적당농도 되게 첨가한 Well을 실험군으로 하여 24시간 동안 배양한다. 인터루킨(IL-1 β)의 항체가 부착된 96-웰 플레이트(96-well plate)의 웰에, 표준용액(0, 10.24, 25.6, 64, 160, 400pg/well)을 50 μ l 첨가한 다음 실험군 웰에 상기의 세포배양액 50 μ l 첨가하고, 모든 웰에 50 μ l의 Biotinylated Antibody Reagent를 첨가한 다음 25 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 유지시킨후 세척완충용액으로 3회 세척하고,

Streptavidin-HRP Conjugate를 모든웰에 첨가하여 다시 25℃에서 30분 동안 유지시킨후 다시 세척완충용액으로 3번 세척하고 100 μ l의 효소기질을 즉시첨가하고 25℃, 암실에서 plate의 뚜껑을 열어둔 채로30분 동안 유지시키고 0.18M 황산 100 μ l를 첨가한 후 마이크로프레이트판독기로 450nm에서 흡광도를 측정하여 표준용액의 흡광도 값으로 Standard Curve를 작성하여 실험군의 인터루킨 생성량을 산정한다.

8) PROSTAGLANDINS 생성 억제효과

RAW 264.7 Cell을 DMEM(FBS10%)을 사용하여 10Cm Petri dish에서Confluent되게 배양한 다음 Scraper을 사용하여 세포를 떼어내고 Pipetting한 다음 2개의 6-Well에 Well당 2ml씩 분주한 다음 2일 동안 배양후DMEM(FBS10%)을 FBS가 없는 배지로 교환한 다음 2 μ l의 약효제 (1000 X Stock Soln.)를 첨가하여1시간 동안 처리한다. 그다음20 μ l의 LPS(1000ppm E. coli LPS Stock soln -> 10 ppm))와 20 μ l의 mIFN- γ (10,000 U mIFN- γ Stock soln -> 100U)를 처리하여 18시간 동안 자극한후1.5 μ l의 14 C-Arachidonic acid (10 μ Ci /200 μ l -> 0.07 μ Ci)를 각Well에 첨가하고,4시간후에 15ml Tube에 세포상등액을 첨가한 후 60 μ l의 1M HCl (30 μ l/ml Final volume), 1ml Saturated NaCl Soln.(1ml/ml Final volume) 및 1.5ml Ethyl acetate(1ml/ml Final volume)를 첨가한 후 Vortexing후에 4000rpm에서 10min동안 원심분리한 후1ml의 Ethyl acetate 층을 1.5ml Eppendorf tube에 첨가한 다음Speed Vaccum에서 1시간 동안 저온으로 유지하여 Drying한다. 그다음TLC Solvent (Ethyl acetate: Methylene chloride: Acetic acid = 75: 25: 1)를 제조하여 150ml 첨가후TLC Chamber 안에 넣고 4℃냉장고 안에서 Chamber내부를 Saturation시키고Drying이 끝난다음 20 μ l의

Chloroform/Methanol(2:1)를 첨가한후Pipetting하여TLC plate의 하단으로 부터 1.5 Cm상단의 지점에 Loading한 후 TLC Plate를 TLC Chamber속에 넣고 1시간 30분동안 전개시킨 다음TLC Plate를 Hood내부에서 하루동안 말린다음 암실속에서 TLC Plate를 Autoradiography Film(Kodak Imaging film, CAT1651579)과 포개어 Hypercassete속에 넣고 상온에서 4일동안 유지시킨후 암실에서 Autoradiography Film을 인화시킴.

9) AZOCOLL을 이용한 COLLAGENASE활성 억제효과

25개의 1.5ml 에펜돌프튜브(Eppendorf)에 2%의 적색콜라젠기질인 아조콜(Azocoll)용액 100 μ l를 각각 첨가하여 한개의 에펜돌프튜브는 블랭크(Blank)로 사용하고3개의 튜브에는 시그마로 부터 구입한 콜라제네이즈 타입I인 표준효소용액(콜라젠 분해활성도: 315 units/mg)을10, 100, 200ppm되게 첨가하고 나머지튜브의 각각에 치주질환 환자의 타액과 치은열구액으로 부터 세파릴(Sephacryl)S-200 크로마토그래피를 통하여 순수 분리된 콜라제네이즈효소 100 μ l를 첨가하여 또 한개의 튜브는 대조군으로 사용하고 나머지 튜브의 각각에 실험군을 적당농도 되게 10 μ l처리한후 완충용액(0.05M Tris-Hcl, 1nM CaCl₂, 7.8)를 총반용액이 500 μ l되게 첨가하여 37℃항온기에서 18시간동안 반응시키고 에펜돌프튜브를 10000 \times g에서 5분동안 원심분리시켜 분해되지 않은 콜라젠은 침전시키고 분해된 콜라젠을 함유하는 상등액을 취하여 540nm에서 흡광도를 측정하여 표준활성도 곡선을 작성하고 표준곡선으로 부터 효소의 활성 농도를 환산하여 실험군과 대조군의 효소활성도를 비교평가한다.

10) ZYMOGRAPHY를 이용한 COLLAGENASE활성 억제효과

아크릴아마이드젤 제조시 기질인 젤라틴을 1mg/ml첨가한 분라젤을 만들고 1.5ml 에펜돌프 튜브(Eppendorf)를 준비하여 한개의 에펜돌프 튜브는 블랭크(Blank)로 사용하고 9개의 튜브에는 칼바이오캡으로 부터 구입한 타입IV Collagenase를 10, 100, 200ppm되게 첨가하고 나머지 튜브의 각각에는 Treponema denticola 세균 상등액과 시험물질을 적당농도 되게 각각 10 μ l처리한후 소디움도데실살페이트(Sodium dodecyl sulfate)시료 완충용액(4% SDS, 125mM Tris-HCl, pH6.8, 10% Glycerol)을 총반응액이 500 μ l되게 첨가하여 혼합한 후 전기영동한다. 전기영동 후 겔을 2.5% 트리톤(Triton) X-100이 포함된 50mM Tris-HCl(pH 7.5)완충용액으로 30분간 2회 세척하여 SDS를 제거한 후 반응 완충용액(50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10mM CaCl₂, 0.01% Na₃N)으로 37 $^{\circ}$ C에서 5시간동안 반응시킨 후 겔을 0.1% 코마지브릴리언트 블루(Coomassie brilliant blue)로 염색시킨 다음탈색하여 젤라틴 분해능을 덴시토미터(Densitometer)로 표준활성도 곡선을 작성하고 표준곡선으로 부터 효소의 활성농도를 환산하여 실험군과 대조군의 효소활성도를 비교한다.

III. 實驗成績

1. QUERCETIN의 항산화 효과

QUERCETIN의 항산화 효과를 평가하기 위하여 기존의 항산화제로 사용되고 있는 BHT와 비타민 C와 함께 비교하였다. 평가하고자 하는 시료를 1.0, 0.1, 0.01, 0.001% 농도로 희석하여 화학적 방법에 의하여 항산화 효과를 평가한 결과, 0.1% 이하의 농도에서 BHT와 유사한 효과를 나타내었고, VITAMINE C보다 탁월하게 우수하였다(표 4).

표 4. 케르세틴의 항산화효과

(단위: % = [대조군의 흡광도 - 실험군의 흡광도] \times 100 \div 대조군의 흡광도)

| 실험군 | 0.001% | 0.01% | 0.1% | 1.0% |
|------------|--------|-------|------|------|
| BHT | 60.9 | 83.4 | 86.4 | |
| QUERCETIN | 41.4 | 86.5 | 84.2 | 76.7 |
| VITAMINE C | 8.2 | 1.0 | 35.8 | 90.2 |

케르세틴의 항산화력은 농도에 비례하여 증가하였으며, 0.1에서 1.0%사이의 농도에서 탁월한 효과를 나타내었다. 또한 종래의 항산화제인 비타민 C와 비교했을때 탁월한 효과를 나타내었다.

2. QUERCETIN의 가려움 억제효과

QUERCETIN의 가려움 억제효과를 평가하기 위하여 QUERCETIN을 피부에 도포하고 30분 후에 진피 조직에 HISTAMINE을 도입하여 발적(FLARE), 두드러기(WEAL), 가려움(ITCHING)을 유발하여 대조군과 비교하였을 때 그 억제효과를 평가하였다. QUERCETIN과 비교하기 위하여 기존에 두피 및 피부 가려움 억제를 위한 제품에 이용되고 있는 기존의 원료 및 제품인 더모베이트(CLOBETASOL-17-PROPRIONATE 0.05%, GLAXOWELLOME), 고추틴크, SALICYLIC ACID, ICHTHYOL PALE(SODIUM SHALE OIL SULFONATE), 항히스타민제인 DIPHENHYDRAIME(SIGMA CHEMICAL CO. D-3630)과 천연물인 지실추출물(바이오랜드)에 대하여 동일한 방법으로 평가하여보았다. 각 평가물질의 HISTAMINE에 의한 반응 중에서 발적(FLARE)유발 정도에 대해서만 관찰한 후 표 2의 기준에 의하여 평가하여 대조군과의 차이를 비교해 정리해 보면 표 5와 같다.

그 결과, HISTAMINE에 의한 유발된 발적(FLARE)의 억제효과의 순서는 ICHTHYOL PALE, QUERCETIN > 더모베이트 > 고추틴크, 지실추출물 > SALICYLIC ACID > 항히스타민제의 순으로 나타났다(표 5, 그림 1, 2).

표 5.

| 시료 | 시험 농도/ VEHICLE | 발적(FLARE) | | 피시험자 수 |
|----------------|-------------------|-----------|-----------|--------|
| | | 시험군 | 대조군 | |
| QUERCETIN | 1%/ ABS.EtOH | 0.47(48) | 0.97(100) | 15 |
| 더모베이트 | 원액 | 0.45(67) | 0.68(100) | 11 |
| SALICYLIC ACID | 1%/ 50% EtOH | 0.92(100) | 0.92(100) | 7 |
| 고추틴크 | 1%/ 10% EtOH | 0.67(80) | 0.83(100) | 7 |
| 항히스타민제 | 1%/ 10% EtOH | 1.67(133) | 1.25(100) | 6 |
| ICHTHYOL PALE | 1%/ PBS | 0.25(43) | 0.58(100) | 9 |
| 지실추출물 | 1%/ 1.3-BG | 0.83(83) | 1.00(100) | 9 |

*. ABS. EtOH : ABSOLUTE ETHANOL
PBS : PHOSPHATE BUFFERED SALINE
1.3-BG : 1,3-BUTYLENE GLYCOL

()안의 숫자는 대조군의 발적을 100으로 보았을 때 각 시료의 상대치이며 숫자가 작을수록 HISTAMINE 반응의 억제효과가 우수함을 나타냄.

생략

<QUERCETIN도포> < VEHICLE도포 >
그림 1. QUERCETIN의 HISTAMINE 억제효과

생략

< ICHTHYOL PALE 도포 > < VEHICLE도포 >
그림 2. ICHTHYOL PALE의 HISTAMINE 억제효과

3. QUERCETIN의 피부자극성 평가

QUERCETIN의 피부자극성을 평가하기 위하여 피시험자 34명을 대상으로 전완부(FOREARM)의 굴절부(FLEXOR)에 QUERCETIN 1%용액을 100 µl 씩 9일동안에 걸쳐서 도포한 다음, 평가 2일, 5일, 9일째에 표 3의 기준에 의하여 육안판정하였다. 그 다음 1주일후에 동일 부위에 위에서와 같은 방법으로 다시 한번 시료를 도포하고 9시간 후에 육안 판정으로 하였고, 그 기준은 역시 표 3에 따랐다. 그 중 NO. 33 피시험자의 경우 1차로 9

일동안 도포하는 동안에 1일차 도포 후 VEHICLE 도포 부위에 붉은 반점이 생겨서 시험을 중단하였고, NO. 6 피시험자는 마지막 9일째날 육안판정결과 평가시료 및 VEHICLE도포 부위 양쪽이 시료를 도포하지 않은 주위의 피부에 비해 약간 붉어졌으며 QUERCETIN 도포 부위에는 몇 개의 붉은 반점이 발견되었는데(그림 3), 이 피시험자는 평소에 TAPE등에 민감반응을 보인 경험이 있었다. 다시 일주일 후 동일한 피시험자들을 대상으로 동일부위에 시료를 도포한 다음 8시간 후에 관찰한 결과 전혀 자극이 관찰되지 않았다. 따라서 위의 1차 도포시의 2가지 경우의 자극성은 평가시료의 자극성이 아니라 VEHICLE에 용매에 의한 민감반응으로 생각된다.

4. QUERCETIN의 NITRIC OXIDE생성 억제효과

최근 염증유발에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 Nitric oxide생성에 대한 시험 약효제의 효능.효과를 조사한 결과 0.01%의 농도에서 시험에 사용된 모든 약효제가 효능이 있는 것으로 나타났으며, 0.005%의 농도에서는 Quercetin, Green tea 및 APC Group에서 효능이 있는 것으로 나타났고, 0.001%의 농도에서는 Quercetin의 효능이 가장 탁월한 것으로 나타났고 그다음으로 APC Group에서 Nitric oxide생성 억제효과가 있는 것으로 나타났다(그림 4).

Effects of therapeutic agents on production of nitric oxide

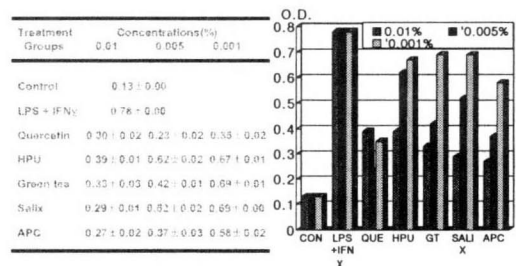


그림 4. LPS(1ppm)과 IFN- γ (100U)로 24시간 동안 자극한 RAW 264.7 Cell 의 Nitric oxide 생성에 대한 시험약효제의 효능.효과 HPU : 유백피 APC : Anti-Periodontitis Complex

5. QUERCETIN의 활성산소 생성 억제효과

최근 염증유발에 중요한 역할을 하는 활성산소종의 생성에 대한 시험 약효제의 효능.효과를 조사한 결과 0.01%의 농도에서 시험에 사용된 모든 약효제가 효능이 있는 것으로 나타났으며, 0.001%의 농도에서는 Positive Control로 알려진 Trifluoroperazine(TFP)과 비교하여 Quercetin과 APC Group의 효능이 가장 탁월한 것으로 나타났고 그다음으로 Green tea와 Willow bark (Salix)에서도 활성산소종의 생성 억제효과가 우수한 것으로 나타났다(그림 5).

Effects of therapeutic agents on production of reactive oxygen species

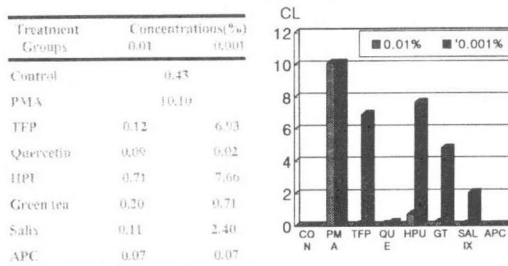


그림 5. PMA로 10분동안 자극한 IC-21 Cell의 Reactive 대한 시험약효제의 효능.효과

6. QUERCETIN의 TNF- α 생성 억제효과

염증을 유발시키는 Cytokine중에서 처음으로 그람음성균 세포벽의 구성분인 Lipopolysaccharide의 자극에 의하여 사람의 대식세포(단핵세포)에 의하여 생성되는 Tumor necrosis factor α 에 대한 시험 약효제의 효능을 조사한 결과 시험약효제의 농도가 증가함에 따라 그효능도 증가 되는 것으로 나타났으나, 특히 Quercetin이 0.005%의 농도에서 다른 약효제보다 효능이 우수한 것으로 나타났다

(그림 6).

Effect of Therapeutic agents on TNF- α production in human monocytes

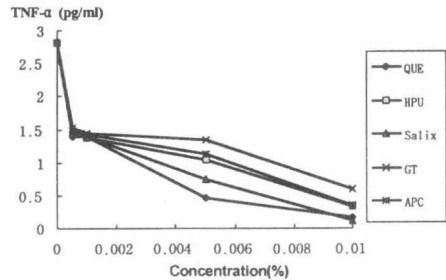


그림 6. LPS(1ppm)로 자극한 사람 단핵세포의 Tumor necrosis factor α (TNF- α)의 생성에 대한 시험약효제의 효능.효과

7. QUERCETIN의 IL-1 β 생성 억제효과

염증을 유발시키는 Cytokine중에서 그람음성균 세포벽의 구성분인 Lipopolysaccharide의 자극에 의하여 사람의 대식세포(단핵세포)에 의하여 생성되는 가장 중요한 Cytokine인 Interleukin-1 β 에 대한 시험 약효제의 효능을 조사한 결과 시험약효제의 농도가 증가함에 따라 그효능도 증가 되는 것으로 나타났으나, TNF α 의 결과에서와 마찬가지로 Quercetin이 0.005%의 농도에서 다른 약효제보다 효능이 우수한 것으로 나타났다(그림 7).

Effect of Therapeutic agents on IL-1 β production in human monocytes

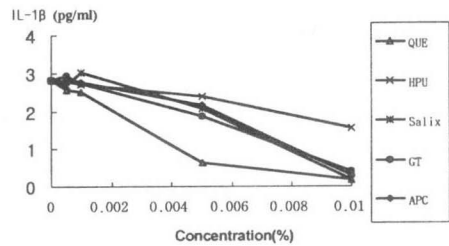


그림 7. LPS(1ppm)로 자극한 사람 단핵세포의 Interleukin-1 β (IL-1 β)의 생성에 대한 시험약효제의 효능.효과

8. QUERCETIN의 PGE2 생성 억제효과

염증의 진행과정에 있어 통증을 유발시키고, 열을 발생시키고, 혈관을 팽창시켜 출혈을 유발시키는 Prostaglandin E2의 생성에 대한 시험약효제의 효능.효과를 조사한 결과 그림 8에서 보는바와 같이 약효제를 처리하지 않고 LPS와 IFN- γ 를 자극한 D와 E Group에서는 Prostaglandin E2의 생성이 현저하게 증가하였으며, 0.001%의 농도에서 약효제 Groups간에 비교한 결과 Positive Control로 알려진 Ketorolac의 효능이 가장 탁월한 것으로 나타났고, 그다음으로 Willow bark와 Quercetin의 효능이 우수한 것으로 나타났다. 0.01%의 농도에서는 유백피를 제외한 모든 약효제 뿐만아니라 APC Group도 100%의 Prostaglandin E2의 생성 억제효과를 나타내었다.

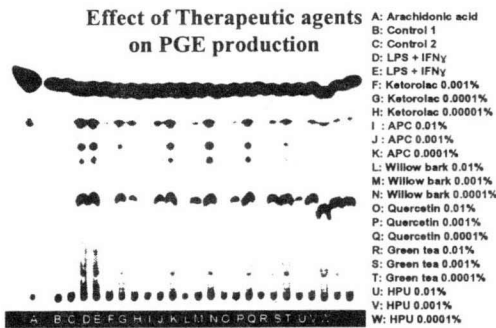


그림8. LPS(1ppm)과 IFN - γ (100U)로 24시간 동안 자극한 RAW 264.7 Cell 의 PGE2의 생성에 대한 시험약효제의 효능.효과.

9. QUERCETIN의 COLLAGENASE 활성억제 효과

조직을 분해하는 효소인 Collagenase활성에 대한 APC의 효능.효과를 0.001%의 농도에서 0.01%의 농도까지 시험한 결과 Collagenase처리군과 비교하여 0.001%의 농도에서도 50% 정도의 억제효과가 있는 것으로 나타났으며, 0.01%의 농도에서는 100%의 Collagenase효소활성에 대한 억제효과

가 있는 것으로 나타났다.

생략

그림 9. Collagenase 활성에 대한 APC의 효능.효과

이상의 시험결과에서 PMA 처리군은 Control군에 비하여 Collagen단백질이 완전히 분해된 것을 알 수 있으며, 염증을 억제할 수 있는 약효제로 알려져 있는 Positive Collagenase 활성 억제제인 Doxycycline 농도가 증가함에 따라 효소활성 억제 효과가 증가하였으며, 0.05%의 농도에서는 100%의 억제효과를 나타내었으나 0.005%의 농도에서는 효능이 사라지는 것으로 나타났다. HPU 및 APC처리군에서도 효소활성 억제효과는 농도에 따라 증가하는 것으로 나타났고, 특이한 현상은 HPU의 유효성분이 Collagen단백질과 강하게 결합되어 전기영동상에서도 분리되지 않고 Band가 CollagenBand의 위쪽에 위치하였다. 0.0005%의 농도에서 Doxycycline과 비교한 결과 HPU 및 APC 군 둘다 우수한 것으로 나타났다.

생략

그림 10. PMA로 자극한 Human fibroblast의 Collagenase 활성에 대한 시험약효제의 억제효과

IV. 考 察

QUERCETIN은 식물계에 널리 분포하고 있으며 FLAVONOID 종류 가운데 가장 풍부하게 존

QUERCETIN은 식물계에 널리 분포하고 있으며 FLAVONOID 종류 가운데 가장 풍부하게 존재하고 있는 성분중의 하나이다. 일반적으로 FLAVONOID성분은 기본적으로 3개의 기본 RING구조에 HYDROXYL GROUP (-OH)이 결합되어 있으며 식물체내에는 히드록시기 대신 다른 치환기로 대체되어있는 여러종류의 후라보노이드가 존재한다. QUERCETIN은 양과, 사과, 차 (TEA)뿐만 아니라 여러종류의 씨(SEED), NUT, 꽃잎, 줄기, 잎에 많이 존재하며, Ginkgo biloba, Hypericum perforatum 등의 약용식물에도 존재하여 주요 약효성분으로 작용하고 있으며, 韓藥材中에서는 柳根皮, 葛根, 白芷, 白蒺藜, 桑白皮, 蓮子肉, 地骨皮, 蒲黃, 夏枯草, 黃芪, 紅花, 桃仁, 甘草 등에 함유되어 있다^{1,2)}.

QUERCETIN을 함유한 주요 한약재의 효능을 살펴보면, 柳根皮는 참느릅나무의 樹皮 및 根皮로서 利水, 通淋의 효과가 있으므로 小便不通, 諸淋 및 水腫, 또는 인신중의 小便不利 등 증을 다스리며, 消腫解毒의 효과가 있기 때문에 癰疽發背, 丹毒, 疥癬 및 小兒白禿瘡 등을 다스리는데 임상상 內服 혹은 外敷할 수 있다.

葛根은 칩의 根으로 發汗으로 解肌하는 작용이 있고, 麻疹의 透發作用이 있으므로 麻疹 초기의 透發不暢한 증을 다스리며, 生津止渴, 升陽止瀉의 효능이 있다.

白芷는 미나리과 (개)구릿대의 根으로 發散風寒作用과 芳香性이 있어 通竅의 작용을 하고, 消腫止痛의 효과가 있어 瘡瘍腫痛證의 初期에 應用하여 消散시킬 수 있으며 潰後에는 排膿作用이 있어 外科의 常用 補助藥이라 할 수 있다.

白蒺藜는 남가새의 成熟한 果實로 平降肝陽과 疏肝하면서 散鬱結하는 효과가 있고, 祛風明目的 효과가 있기 때문에 肝經의 風邪로 인한 目赤多淚, 身體癢痒 등을 다스린다.

桑白皮는 뽕나무의 根皮로 肺熱을 瀉하면서 下

氣平喘하는 作用이 있고, 利水로 退腫하는 효과가 있기 때문에 面目浮腫, 小便不利 등의 水腫實證에 적용한다.

蓮子肉은 연꽃의 成熟한 果實 혹은 種子로 養心安神, 益腎固澁, 健脾止瀉의 효능이 있다.

地骨皮는 枸杞子나무의 根皮로 肺熱로 인한 咳嗽, 喘息, 吐血, 煩熱口渴, 骨蒸勞熱 등의 증에 적용하고, 虛熱骨蒸의 退熱劑로서 結核病의 潮熱이나 糖尿病을 다스린다.

蒲黃은 부들과 애기부들의 花粉으로 收斂性이 있으므로 炒用하면 止血作用이 증강하게 되어 外部 또는 內部的 出血證을 다스리며, 生用하면 活血祛瘀의 作用이 있다.

夏枯草는 꿀풀의 全草로 清熱散結의 作用이 있으므로 瘰癧證을 다스리는데 多用하며, 清肝明目的 作用을 하기 때문에 肝火目痛의 證을 다스린다.

黃芪는 단너삼의 根으로 補氣升陽, 固表止汗하는 작용이 있으며, 補氣扶正의 효력으로 托毒排膿作用이 있기 때문에 癰疽로 正氣가 부족하거나, 久不潰破 혹은 潰久不斂한 證에 應用한다. 또한 補氣利水로 退腫의 작용도 있다.

紅花는 국화과 잇꽃의 花瓣으로 活血通經의 효과가 있으며, 瘀血을 消散시키는 作用이 있기 때문에 각종 瘀血阻滯로 인한 病證, 즉 創傷으로 인한 瘀血疼痛, 關節痠痛, 瘡癰腫毒 등의 證을 다스린다.

桃仁은 복숭아나무의 成熟한 果實의 核仁으로 破血祛瘀의 要藥으로서 血滯經閉, 通經, 産後의 瘀血腹痛, 癥瘕積聚, 跌打損傷, 肺癰, 腸癰, 蓄血發狂 등의 證을 다스리며, 潤燥滑腸하는 作用도 있다.

甘草는 補脾益氣, 潤肺止咳, 調和諸藥의 효능이 있으며, 清熱解毒의 효과가 있기 때문에 瘡瘍腫毒에 대하여 內服이나 外用的 方法으로 모두 적당하다^{3,4)}.

알레르기란 한번 抗原刺戟을 받은 生體가 재차

동일 抗原에 접하면 처음 抗原刺戟을 받은 生體에 비해 특징적인 免疫反應을 나타낸다. 이때 과잉조 직장애를 동반하는 生體反應을 일으키는 경우를 말하며 혹은 이것을 過敏反應(hypersensitivity)이라고도 한다^{5,6-8)}.

瘙癢과 發赤을 주로 하는 알레르기는 韓醫學에서 “風瘙癢” “風痒” “痒風” “身痒”의 範疇에 屬하는데⁹⁾ 이는 病因이 六淫中에서 風邪에 의한 것이 많기 때문이다.

炎症(inflammation)은 흔히 볼 수 있는 病變으로 韓醫學에서는 瘡瘍의 범주에 屬하며, 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이 증가하며 이어서 血管壁의 透過性이 증가하여 血漿成分과 蛋白質成分이 血管壁을 통해 間質組織으로 滲출된다. 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 통해 間質組織으로 나오고 이들에게서 遊離된 大食細胞가 滲출되어서 炎症 刺戟物을 貪食하게 되며, 炎症이 오래 되면 림프구 및 形質細胞도 많이 나타나게 된다. 이러한 過程은 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된다¹⁰⁻¹²⁾.

일반적으로 가려움의 증상은 炎症性이나 ALLERGY 와 같은 皮膚 症狀에서 많이 일어나는데 가려움은 통증(PAIN)과도 밀접하게 관련되어 있고 感覺的으로 구분이 힘들어서 연구하는데 많

은 어려움이 있어왔다. 또한 가려움은 직접적으로 가려움 RECEPTOR를 자극하거나, 가려움 유발 매개물질에 의하여 유발되어진다고 생각되어지고 있으므로 이러한 最終的인 매개물질에 대한 ANTAGONIST의 개발이 가려움과 관련된 모든 疾患의 治療에 이용될 수 있을 거라고 생각되어지지만 가려움과 관련된 다양한 症狀을 볼 때 단 한 가지의 매개물질로서만 이야기하기는 어려움이 있다. 지금까지 가려움 매개물질로 알려진 것은 대표적으로 HISTAMINE, SEROTONIN, SUBSTANCE P와 같은 NEUROPEPTIDE, PROSTAGLANDIN과 같은 EICOSANOIDS, INTERLEUKIN등과 같은 CYTOKINE, OPIOID PEPTIDE등이 있는데 이들은 가려움과 동시에 炎症과 密接한 聯關을 가지고 있다. 이 중 HISTAMINE은 가장 대표적인 가려움 誘發物質이고 實驗的으로 가려움을 誘發시킬때에도 가장 많이 이용된다. HISTAMINE을 INTRADERMAL INJECTION하면 가려움과 함께 혈관과 관련된 TRIPLE REACTION이 일어난다. 즉 REDNESS, WHEEL, FLARE인데 URTICARIA(두드러기)의 경우와 같이 HISTAMINE이 적용된 부위에 發赤과 두드러기 症狀이 일어나고 이것은 適用된 HISTAMINE의 농도와 양에 따라 민감하게 달라진다.

현재까지는 항히스타민제 (ANTIHISTAMINE)가 가려움 抑制에 가장 效果的인 것으로 알려져 왔으며, 이것은 組織內에서 HISTAMINE수용체와 HISTAMINE의 結合을 抑制하도록 설계된 藥物들이다. 그러나 실제로 아토피 患者들을 대상으로 DOUBLE BLIND TEST 등의 方法을 이용하여 이들의 效能을 평가해보면 PLACEBO(위약군)과 차이가 微微한 것으로 나타나므로 실제로 이들의 效能은 SEDATING EFFECT에서 기인하는 것이 아닌가 하는 추측을 낳고 있다. 반면 장기간의 NON-SEDATING ANTIHISTAMINE의 治療에 의하여 아토피 患者

들의 症狀이 개선된다는 보고들이 있으므로 이는 HISTAMINE 수용체에 대한 ANTAGONISM의 作用이라기보다 항히스타민제의 附加의인 效果들, 즉, 비만세포 탈과립(MAST CELL DEGRANULATION)이나 EOSINOPHIL MIGRATION의 抑制 등에 기인한 것으로 생각된다. 가려움과 관련된 피부반응은 HISTAMINE뿐만 아니라 여러 종류의 매개물질이 관련이 되며 실제로 항히스타민제보다 스테로이드 (STEROID)제제가 염증성 가려움 억제에 더 효과적으로 이용되고 있다. 이러한 스테로이드 제제들은 반응 초기의 HISTAMINE분비억제 뿐만 아니라 시간이 경과함에 따라 진행되는 BASOPHIL이나 EOSINOPHILE등의 침윤(INFILTRATION)등을 억제하여 그에서 분비되는 PGE₂, IL-1 β , TNF- α 등의 CYTOKINE등의 생성, 분비를 억제한다¹³⁾.

本 實驗에서 QUERCETIN은 여러 종류의 FLAVONOID 성분중에서도 IN VITRO에서 HISTAMINE분비 抑制 效果가 優秀하며²⁾, 抗炎症 效果도 우수한 것으로 기 보고된 바 있다. 실제로 위의 炎症과 관련된 여러 종류의 매개물질에 대한 抑制效果를 확인해 본 결과, QUERCETIN은 활성 산소, PROSTAGLANDIN(PGE₂), INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β), TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α) 등에 대한 抑制效果가, 같이 평가한 유백피(HPU)나 유지피(SALIX)보다 월등하게 우수하였다.

또한 가려움 抑制효과 평가를 위하여 STEROID제제로서 더모베이트¹⁴⁾ 및 항히스타민(DIPHENHYDRAMINE)과 고추틴크, SALICYLIC ACID, ICHTHYOL PALE, 천연물인 지실추출물 등의 기타 가려움 및 炎症抑制 物質과 함께 HISTAMINE을 진피내에 적용한 후 HISTAMINE의 TRIPLE REACTION중에서 REDNESS의 抑制效果를 比較한 結果, QUERCETIN은 STEROID 제제보다도 가려움

抑制 效果가 탁월하게 優秀하였다. 또한 ICHTHYOL PALE은 SHALE OIL 성분으로 抗炎症 및 抗腫氣(ANTI-ABSCESSSES), 抗菌, 비듬 및 건선(PSORIASIS)등에도 效果가 뛰어나며¹⁵⁾ 本 實驗 條件에서 QUERCETIN 과 비슷한 수준의 가려움 抑制效果를 나타내었다. 本 實驗條件에서는 항히스타민인 DIPHENHYDRAMINE과 CAPSICIN 성분이 함유된 고추틴크 등은 그 效果가 微微하였는데, 이는 藥物의 適用 시간 및 그에 따른 藥物의 전달 정도에서의 차이에서 기인하는 것으로 생각된다.

V. 結 論

QUERCETIN의 가려움 抑制效果 및 炎症 抑制 效能을 評價하기 위하여 항산화, 피부 가려움 抑制 效果 및 炎症 誘發 炎症媒介 物質에 대한 抑制 效果를 評價한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. QUERCETIN의 가려움 抑制效果를 評價하기 위하여 QUERCETIN의 항산화 효과를 評價한 結果, 기존의 제품에 항산화제로 사용되고 있는 VITAMINE C보다는 월등히 優秀하였고, BHT(DIBUTYLATED HYDROXYTOLUENE)과 비슷한 수준이었다.
2. QUERCETIN의 가려움 抑制效果를 評價하기 위하여 HISTAMINE을 진피내로 적용하여 誘發된 가려움 및 發赤에 대한 抑制效果를 評價한 結果, 가려움 치료제인 더모베이트(STEROID제제, GLAXOWELLCOME CO.)보다 優秀한 效果를 나타내었다.
3. 炎症 誘發에 관여하는 媒介物質들의 抑制效

果를 評價한 結果, QUERCETIN은 활성산소, NITRIC OXIDE, PGE₂, IL-1 β , TNF- α 등의 炎症 媒介物質의 生成抑制에 卓越한 效能을 나타내었고, QUERCETIN을 含有하고 있는 天然物 混合 處方인 APC는 COLLAGENASE 活性抑制에 優秀한 效果를 나타내었다.

4. QUERCETIN의 刺戟性を 評價하기 위하여 ROAT(REPEATED OPEN APPLICATION TEST)를 수행한 結果, QUERCETIN 자체는 전혀 刺戟이 없었다.

參考文獻

1. 藥品植物學研究會 : 藥品植物學各論, 서울, 學窓社, pp.77, 131, 153, 199, 204, 206, 209, 281, 342, 362, 424, 1988.
2. Middleton, E. : Flavonoid inhibition of human basophil histamine release stimulated by various agents, *Biochemical Pharmacology* 33 : 3333, 1984.
3. 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 永林出版社, pp.167, 175, 287, 302, 377, 429, 464, 467, 506, 537, 599, 614, 659, 1989.
4. 전국한외과대학 본초학교수 : 本草學, 서울, 영림사, pp.129, 148, 169, 237, 401, 423, 424, 484, 518, 534, 540, 623, 1995.
5. 新太陽社編輯局百科辭典部 : 原色最新醫療大百科辭典(12), 서울, 新太陽社, p.137, 1991.
6. 丁圭萬 : 알레르기와 韓方, 서울, 第一路, pp.15-16, 1990.
7. 서울대학교의과대학 : 免疫學, 서울, 서울대학교출판부, pp.135-142, p.165, pp.167-169, p.185, 229, pp.234-241, 1994.
8. 김세종 : 免疫學, 서울, 高麗醫學, pp.260-265, 1994.
9. 巢元方 : 諸病源候論校釋, 北京, 人民衛生出版社, pp.18-20, 170-172, 1983.
10. 家畜藥理學教育研究會 : 藥理學實驗, 東京, 文永堂出版株式會社, p.124, 1977.
11. 津田恭介 외 : 藥效의 評價(1), 東京, 地人書館, p.1067, 1971.
12. 久保田和彦 외 : 基礎藥理學實驗, 東京, 南江堂, p.52, 152, 1987.
13. Charlesworth, E.N. : The role of basophils and mast cells in acute and late reactions in the skin. *Allergy*. 52: 31, 1997.
14. Maloney, J.M. : Clobetasol propionate emollient 0.05% in the treatment of atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 37:142, 1998.
15. Product catalogue. <ICHTHYOL PALE-Active ingredient from Phytoplankton.>