생 약 학 회 지
Kor. J. Pharmacogn.
36(4) : 338 ~ 343 (2005)

인진 추출물의 소염진통작용

김시나 · 김희석 · 남경숙 · 황성완 · 황성연*
(주)KMSI 부설 한국의과학연구소

The Anti-inflammatory and Analgesic Activities of *Artemisia capillaris* Thunberg

Si Na Kim, Hee Seok Kim, Gyeong Sug Nam, Sung Wan Hwang and Sung Yeoun Hwang*
Korea Medical Science Institute, Inchon 994-43, Republic of Korea

Abstract – Inflammatory mediators such as interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interferon-γ (IFN-γ) and lipopolysaccharide (LPS) are thought to play major roles in joint diseases such as a rheumatoid arthritis (RA), and there is considerable evidence playing a role for these cytokines in osteoarthritis (OA). Therefore, we have studied the effects on anti-inflammation and analgesic by ethyl acetate fraction from 70% ethanol extract of *Artemisia capillaries* (EAC). As a positive control, apigenin, which is known as an anti-inflammatory agent as an iNOS inhibitor, was used and showed the dose-dependent inhibitory effect. EAC showed strong inhibitory efficacy against cytokine-induced proteoglycan degradation, PGE_2 production, nitric oxide (NO) production, and matrix-matalloproteinases (MMPs) expression in rabbit articular chondrocyte. In the writhing test induced by acetic acid, EAC (200~400 mg/kg) exhibited a dose-dependent inhibition of writhing. The results indicate that EAC have anti-inflammatory and analgesic activities, and could be a good herbal medicine candidate for curing of RA and/or OA.

Key words – Anti-inflammation, Analgesic, PGE_2, MMPs, *Artemisia capillaries*, Osteoarthritis

관절염 조직에서 대량 생산되는 prostaglandin인 PGE2는 연골조직 염증반응의 대표적인 매개체이다. Prostaglandin은 cyclooxygenase (COX)에 의해 생성되며 염증성 cytokine은 연골세포 및 활액세포에서 COX-2의 발현을 증가시킴으로서 염증 및 통증반응을 유발한다.[1] 실제 관절염 실험 동물 모델에서 COX-2 저해제의 주입은 관절의 염증을 저해하는 것으로 알려져 있으며, 각종 COX-2 저해제는 대표적인 소염진통제로 이용되고 있다.[2-3] Interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α) 및 lipopolysaccharide (LPS)와 같은 염증성 cytokine에 의해서 inducible NO synthetase (iNOS)가 발현되어 비교적 장시간에 걸쳐 NO가 생산되는 것으로 알려져 있다.[1,4-6] iNOS는 macrophage, 혈관내피세포, 간세포 등에 많이 발현되어 이들의 세포에 의해 생성된 NO는 염증반응에 있어서 주요한 매개체로서 작용한다.[7-10] 최근에는 다른 활성산소 분자와의 상호작용을 함으로써 염증의 매개체로서의 역할을 하고 있음이 밝혀졌다.[11] 또한 염증성 cytokine에 의해 활성화된 연골세포는 연골을 파괴하는 MMP의 발현을 유도하고 prostaglandin 및 NO와 같은 염증성 매개물을 생성하며, extra cellular matrix (ECM)의 분해를 가속화하는 한편 proteoglycan이나 collagen type II의 발현도 억제하게 되어 증상이 더 악화되게 된다.[12-14] 지난 수십년 동안 퇴행성 관절염의 제어를 위해 많은 연구와 노력이 있어 왔지만 아직 병리적 원인이나 근본적인 치료방법이 개발되지 않고 있다. 현재까지는 수술적 방법 외에는 항염증제를 통한 소염, 통증완화 등에 그치고 있으며 연골세포 보호제 (히아루론산, 글루코사민, 콘드로이틴) 등이 개발되었으나 이들은 세포보호와 충격완화, 연골영양공급에 관여하나 세포 및 조직의 퇴행반응과 연골생성 촉진 및 재생유도 등에는 그 효과가 확립되지 않았다.[15]

인진 (*Artemisia capillaries*)은 국화과 (Compositae) 쑥속에 속하며, 한국을 비롯하여 중국, 일본 등 아시아 및 유럽 등에 분포하고, 번식력이 강한 다년생 초본으로 약 400여종의 국화과 식물 중 300종이 우리나라에 자생하는 것으로 추정되고 있지만 실제 보고된 것은 40 종 내외이다.[16] 약효가

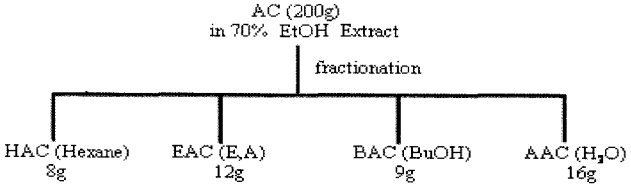
*교신저자(E-mail) : nexia@kmsi.co.kr
(FAX) : 032-851-2508

있는 쑥의 종류가 다양하며 많은 쑥이 각각 고유한 약효가 있다고 믿어지나 그 중 동북아시아 지역에서 잘 알려진 인진에 대한 연구가 활발한 편이다. 인진은 생약명으로, 민간에서는 인진쑥으로 불리며, 사철쑥 (*A. capillaris*), 더위지기 (*A. iwayomogi*), 털산쑥 (*A. sacrorum* subsp. *manshuric K.*), 제비쑥 (*A. angustssia*) 등으로 분류되지만 식물학자들의 관점으로는 형태적인 특징, 돌연변이에 따라 아종과 변종으로 분류되고 이에 따른 의견 또한 다양하다.[17]

본 실험에 사용한 인진 (*Artemisia capillaries* Thunberg)은 전국의 낮은 지대 냇가의 모래땅이나 길가의 빈터에서 자생한다. 근생엽은 엽병이 있고 견모가 밀포되며 2회 우상으로 전열한다. 경엽은 어긋나고 엽병과 털이 없으며, 밑은 줄기를 싸고 우상으로 전열하며 열편은 고관상이고 녹색이다. 꽃은 황색으로 8~9월에 피며 두화는 난형으로 머리를 약간 수그리고 밀생한다. 인진은 capillene, 6,7-dimethylaesculetin, scopoletin 및 caffeic acid 등이 함유되어 있다. 인진의 약리적 효과는 황달, 간염, 간경화, 간기능 항진, 타박상, 명안, 관절염, 소염 등에 효능이 뛰어난 것으로 알려져 있어 일반쑥과는 구별하고 있다.[18] 그러나, 현재까지 인진에 대한 연구로는 아미노산 분석, 과산화지질에 대한 효과, 간보호 효과, 항산화 효과 및 충치 억제 효과 등이 보고되어 있으나 관절염, 항염증 및 통증억제에 대한 연구보고는 찾아볼 수 없다. 따라서, 본 연구에서는 인진의 70% 에탄올 추출물로부터 ethyl acetate 층을 분리해내고, 그 분획을 사용하여 관절조직 및 동물에서 염증, 재생 및 통증 효과를 테스트해 본 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

인진의 추출 및 분획 – 본 연구에 사용한 인진은 국내산으로써 경기도에 소재한 대영제약에서 구입하였다. 인진 200 g을 환저플라스크 (round bottom flask)에 5배 (w/v)의 70% 에탄올을 가하여 60°C에서 2시간 2회 추출, 감압농축 하여 얻은 70% 에탄올 추출물을 hexane, ethyl acetate (EA), butanol (BuOH) 및 증류수 (H_2O) 순으로 분획하여 각 분획물을 동결건조한 결과 다음과 같은 분말을 얻었다. 각각의 분획물에 대해 iNOS assay 및 PGE_2 assay를 실시하여 생리활성이 우수한 EA 분획물을 실험에 이용하였다 (Data not shown).



Scheme 1. Isolation procedure of Ethyl acetate extract of *Artemisia capillaries*.

세포배양 – 2~3 주령의 토끼 관절로부터 연골조직을 분리하여 primary culture하여 사용하였으며, 10% fetal bovine serum (Gibco, Co.)이 포함된 DMEM 배지를 사용하였다. 여기에 penicillin-streptomycin (Sigma Chemical Co., USA)을 첨가하였으며, 1×10^6개의 세포를 60 mm dish에 접종하고, 5~6일 동안 37°C, 5% CO_2 습윤조건하에서 배양하였다. 관절세포(passage 0)가 80% 정도 자랐을 때, 배지는 serum free DMEM으로 바꾸고, 대조군을 제외한 모든 dish에 cytokine mixture (CM; IL-1β 1 μg/ml, TNF-α 10 ng/ml, IFN-α 1 ng/ml, LPS 1 μg/ml)을 투여한 후 20분간 배양하였다. 대조군 (control)과 음성대조군 (CM)에는 용매인 DMSO (0.05%)만 처리하고 실험군에는 EA분획물 (0.8, 4.0 및 20.0 μg/ml) 처리 후, 16시간 동안 배양하였다.

Nitrite assay – 염증을 일으키는 cytokine들에 의해 생성된 nitric oxide (NO)의 양은 세포배양액 중에 존재하는 nitrite (NO_2^-)의 형태로서 Griess 시약 [0.1% N-(1-naphtyl) ethylenediamine · 2HCl, 1% sulfanilamide in 5% conc. H_3PO_4 in H_2O]을 이용하여 측정하였다. 즉, 세포배양 상등액 100 μl와 Griess시약 100 μl를 혼합하여 96-multiwell plates에서 10분 동안 반응시킨 후, 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

DMB assay – 토끼 연골 조직의 구성 성분인 프로테오글리칸의 분해를 유발시켜 배양액 내의 프로테오글리칸의 분해 산물인 글루코스아미노글리칸 (glucosaminoglycan, GAG)을 1,9-디메틸메틸블루 발색제 (1,9-dimethylmethylene blue dye, DMB)에 의해 발색된 정도를 525 nm에서 흡광도를 측정한 후, chondroitin sulfate로 표준 정량하였다.

PGE_2의 정량 – 염증성 cytokine들로 유발된 COX-2에 기인한 PGE_2의 농도변화를 assay kit (Amersham, U.K)를 사용하여 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 방법으로 정량하였다. Goat anti-mouse Ig가 부착되어 있는 96-well plate에 PGE_2 표준액 또는 시료를 가한 후, PGE_2-peroxidase conjugate와 mouse anti-PGE_2를 각각 50 μl씩 가하고 실온에서 1시간 반응시킨 후, 0.05% Tween 20을 함유한 phosphate buffered saline (PBS)로 항체와 결합하지 않은 PGE_2 혹은 PGE_2-peroxidase conjugate를 제거하였다. 항원-항체 복합체에 TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) 용액 150 μl를 가하고 실온에서 30분간 발색시키고, 1 M H_2SO_4 100 μl를 가하여 반응을 중단시킨 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이 방법은 시료의 PGE_2와 첨가된 PGE_2-peroxidase conjugate와의 경쟁반응으로 흡광도 변화와 농도와의 관계를 나타내는 표준 검량선을 이용하여 각 세포배양액에 함유된 PGE_2의 함량을 계산하였다.

Gelatin zymography – 세포수집 후, 원심분리를 하여 세포 조각 (cell debris)은 제거하고 상등액만 취한다. 상등액

샘플과 염료를 섞은 후, 37°C에서 1시간 동안 배양한 후 10% Zymogram gel을 이용하여 100 V의 전압을 가하여 3시간 동안 SDS-PAGE를 실시하였다. Gel에서 SDS를 제거하기 위해 0.5% Triton X-100용액으로 실온에서 30분 동안 3회 gel을 세척하고, developing buffer (0.05 M Tri-HCl, pH7, 0.15 M NaCl, 0.01 M $CaCl_2$, 1 μM $ZnCl_2$, 0.02% NaN_3)에 담근 후, 37°C에서 48시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 gel은 0.25% Commassie Brilliant Blue R250 (Sigma-aldrich, USA)으로 1시간 동안 염색한 후 탈색 (25% ethanol, 8% acetic acid) 하였다.

진통 효과 테스트 – 체중 20-22 g의 ICR (Institute of Cancer Research)계 mouse 수컷 8마리를 1군으로 하여 시료 200 mg/kg과 400 mg/kg을 각각 경구투여하고, 1시간 후에 0.6% 초산생리식염액 0.1 ml/10 g 단위로 복강 내 주사하고, 주사 후 10분 후부터 10분간 각각의 쥐가 나타내는 통증 반응인 콰이딩 (writhing: 등을 쭉 펴거나 뒷다리를 몸 뒤로 완전히 뻗어 제치는 현상)을 보이는 횟수를 관찰하였다.

통계처리 – 실험결과는 mean±SD으로 표시하였으며, 대조군 (control)과 인진 EA추출물 및 양성대조군 (apigenin)과 인진 EA 추출물 사이의 유의성은 paired student's t-test를 적용하여 각각 *p<0.05, **p<0.001 및 $^{\#}p$<0.001인 경우를 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

일산화질소 생성 억제 효과 – 염증성 cytokine들에 의해 활성화된 관절조직의 배양액에서 NO생성 저해활성을 측정함으로써, 인진 (*Artemisia capillaries*)의 ethyl acetate (EA) 추출물의 항염증 효과를 확인하였다. 인진의 EA 추출물은 0.8, 4.0, 20.0 μg/ml로 처리하였고 음성대조군 (CM)에 비해 각각 14.0%, 25.6%, 78.0%로 유의성 있는 (p<0.001) NO생성 저해효과를 나타내었다 (Fig. 1). 특히, 인진 EA 추출물 20.0 μg/ml에서는 양성대조구 apigenin보다 유의성있는 생성 저해효과를 보였다 (p<0.001). Apigenin의 IC_{50}은 9.86±0.09 μM (2.66±0.02 μg/ml)로 나타났으며, 인진 EA 추출물은 11.53±0.12 μg/ml을 나타냈다.

Proteoglycan 분해 억제 효과 – 관절조직의 주요 성분 중 하나인 proteoglycan의 분해 억제 활성실험을 통해서 염증성 cytokines에 의한 proteoglycan분해가 시료에 의해 억제되는 정도를 측정하였다. Fig. 2와 같이 인진의 EA 추출물이 20.0 μg/ml (15.00±1.41 μg/mg) 농도에서는 대조군 (control, 15.18±0.16 μg/mg) 및 양성대조군 (13.20±0.85 μg/mg)과 같은 수준으로 proteoglycan의 분해 산물인 GAG (glucosaminoglycan) 함량이 측정됨으로써 proteoglycan의 분해를 유의성있게 저해하는 것을 확인하였다 (p<0.001).

PGE_2 생성 억제에 미치는 영향 – COX-2는 통증 유발

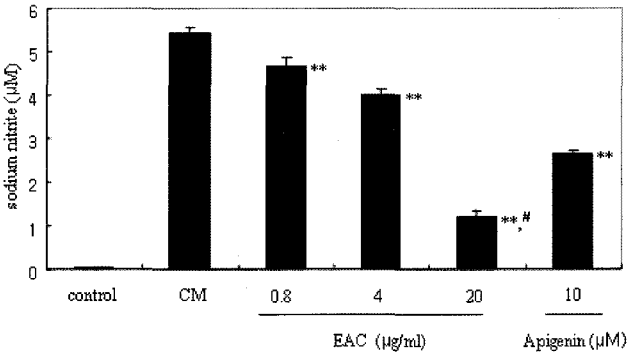


Fig. 1. Inhibition of NO production in rabbit articular chondrocytes by EAC. The cells were stimulated with cytokine mixture (CM; 1 ng/ml IL-1β, 10 ng/ml TNF-α, 1 ng/ml IFN-γ, 1 μg/ml LPS) and EAC was added at doses ranging from 0.8 to 20 μg/ml. The cells were incubated for an additional 20 h. Data are mean±S.D. of duplicate per treatment. **p<0.001: significantly different from the negative control (CM), $^{\#}p$<0.001: significantly different from the positive control (apigenin).

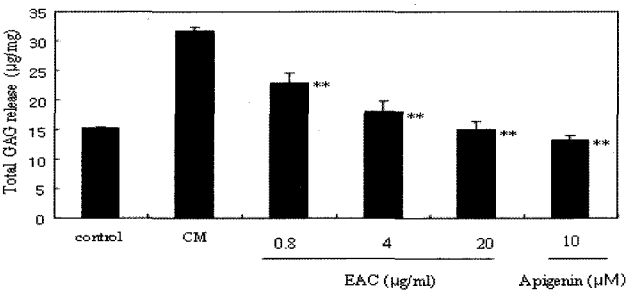


Fig. 2. Dose dependent inhibition of cytokines-stimulated PG release from rabbit articular chondrocytes by EAC. Apigenin was added as the positive control. PG release was measured 20 h after the addition incubation of EAC. Data are mean±S.D. of duplicate per treatment. **p<0.001: significantly different from the negative control (CM).

물질인 PGE_2를 합성하는 효소이며 이는 NO를 비롯한 기타 자극에 의해 합성이 촉진된다. COX-2를 나타내는 지표인 PGE_2의 농도는 염증성 cytokine을 처리하지 않은 대조군 (control, 19.65±1.24 pg/ml)에 비하여 처리한 음성대조군 (CM, 267.72±9.98 pg/ml)에서 약 14배 이상 증가되어 통증 유발의 증가를 확인하였다. 반면에 음성대조군에 비교해 인진의 EA추출물을 처리한 군에서 농도 의존적인 감소를 확인하였다 (Fig. 3). 특히, 20.0 μg/ml (18.96±0.15 pg/ml) 농도에서는 음성대조군에 비해 유의성있는 감소를 보였으며 (p<0.001), 대조군 (control, 19.65±1.24 μg/mg)과 같은 수준을 보여 통증 억제에 우수한 효과를 보였다.

Gelatin zymography – 연골세포는 sulfated proteoglycan (aggrecan)과 type II collagen등의 연골 특이적 ECM

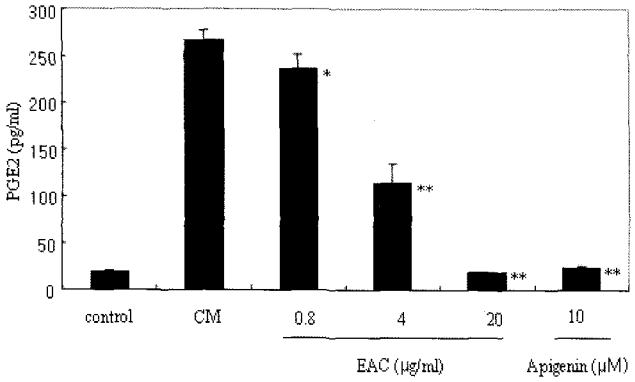


Fig. 3. Effect of EAC on PGE_2 production in rabbit articular chondrocytes. The cells were stimulated with cytokines in the presence of absence of inhibitor of PGE_2. PGE_2 production was measured 20 h after the addition incubation of EAC. Data are mean±S.D. of duplicate per treatment. *p<0.05, **p<0.001: significantly different from the negative control (CM).

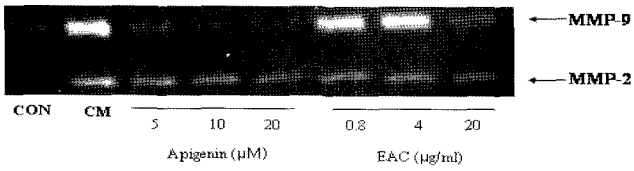


Fig. 4. Effect of EAC on enzyme expression of MMP-2 and MMP-9. After treatment with cytokines and EAC, the culture media were used in gelatin-based electrophoresis and stained with Coomassie brilliant blue. The experiment was repeat in twice independently.

(extracellular matrix) 단백질을 정상적으로 합성한다. 그러나 질환상태의 연골조직에서는 MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13의 발현 및 활성이 증가하며 이러한 현상은 염증성 cytokine에 의해 유발된다. 본 실험에서는 Fig. 4에서와 같이 염증성 cytokine에 의해 증가된 MMP-9이 인진의 EA 추출물에 의해 감소하며 20 μg/ml에서는 대조군 수준까지 감소되는 것을 확인하였다.

초산 유발 마우스에서의 진통효과 테스트 – 초산 유발 마우스에서의 진통 효과에 미치는 결과는 다음과 같다. 대조군에서는 10분 동안에 23.33±5.46회의 writhing syndrom을 일으켰으며, 인진의 EA 추출물 200 mg/kg투여군 에서는 20.33±2.73회로 감소를 보였고, 400 mg/kg투여군 에서는 18.67±5.24회로 유의성 있는 억제효과를 나타내어 진통효과가 있음을 알 수 있었다 (Fig. 5, p<0.05).

고 찰

염증성 질환 중 대표적인 골관절염 (osteoarthritis)은 관절의 연골이 닳아 없어져 관절뼈가 맞부딪치면서 통증을 유

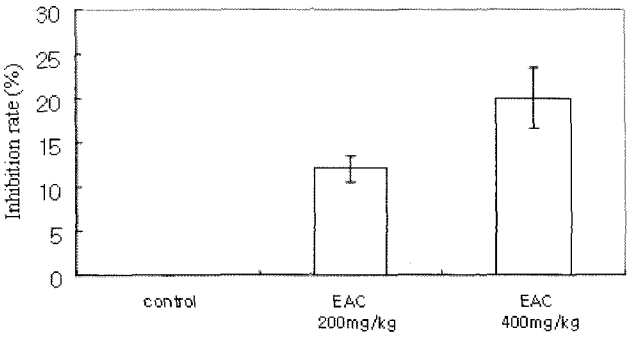


Fig. 5. Effect of EAC on the writhing syndrome in mice. Each value represents the mean±S.D. Drugs were orally administered 1hour before the injection 0.6% acetic acid (0.1 ml/10 g). *p<0.05: significantly different from the control group.

발하기 때문에 관절 주변의 근육을 쓰지 않게 되어 힘도 점차 빠지게 되는 질환으로 전체 관절염의 대부분을 차지한다. 현재 국내의 경우 전체 인구의 약 20% 정도가 골관절염으로 고통받고 있는 것으로 알려져 있으나 스테로이드계 호르몬 및 소염제를 복용하는 방법이 사용되고 있으나, 호르몬의 경구투여는 일시적으로 효과가 있을 수 있지만 심각한 부작용 때문에 사용시 지속적인 주의 관찰과 함께 경구 투여가 아닌 관절 내 주사를 원칙으로 하고 있고 비스테로이드성 소염제의 경우는 상기한 바와 같이 위장관 등에 부작용을 일으키는 문제점을 안고 있다.

골관절염을 유발하는 연골 파손 과정에서, 일부 염증이 유발될 수 있으며, 이로써 염증 관련 효소의 방출을 야기하여 연골 손상을 가속시킨다. 골관절염이 진행되면, 염증 반응과 함께 연골이 파괴되어 활액내로 프로테오글리칸이 방출되며, 프로스타글란딘 E_2의 농도가 증가하여 통증을 유발하게 된다. 또한, 염증 부위에서는 과다한 양의 NO가 발생하여 세포 조직의 괴사를 촉진시킨다. 이러한 NO는 iNOS (inducible nitric oxide synthetase)에 의해 발생되는데, iNOS는 외부자극에 반응하여 생체를 방어하려는 목적으로 단시간에 과량의 NO를 생성하지만, 관절염과 같은 질환에서는 과잉 분비된 NO가 괴사, 통증 등의 2차적인 부작용을 일으키게 된다.[9] 사이클로옥시게나제 2 (cyclooxygenase 2; COX-2)는 통증 유발물질인 프로스타글란딘을 합성하는 효소이며, 이는 NO를 비롯한 기타 자극에 의해 합성이 촉진된다.[3] 즉, 활액내의 프로테오글리칸 및 프로스타글란딘 E_2의 농도를 감소시키고 iNOS 및 COX-2의 발현을 억제하거나 활성을 억제하는 것, 관절조직 분해효소인 MMP의 활성을 억제하는 것은 골관절염 치료에 중요한 마커가 된다.[7,8,12,13]

따라서 본 논문에서는 여러 약리 효과 뿐만 아니라 관절염 소염에 효능이 있다고 알려진 인진 (*Artemisia capillaries* Thunberg)을 70% 에탄올로 추출한 후 용매 분획물 중 에틸아세테이트 분획물 (EAC)에 대한 골관절염 항염증 작용, 염

증유발관련 효소 억제 작용, 관절조직 분해효소 억제작용 및 소염 진통작용 등의 치료작용을 확인하여 골관절염 치료 후보제로서의 가능성을 확인하였고 한방의 과학화에 일조하고자 하였다.

관절조직세포를 IL-1β, TNF-α, LPS등과 같은 염증성 cytokine에 iNOS가 발현되도록 한 후, NO생성저해 활성을 측정함으로서 항염증 활성을 테스트해 본 결과, 인진 EA 추출물 (EAC)은 농도의존적으로 저해하는 것을 확인함으로써 효과적으로 염증을 저해하는 것으로 사료되며 (Fig. 1), 유해 활성산소라디칼 소거활성 테스트에서도 뛰어난 저해효과를 나타내었다 (Data not shown). 또한, 인진 EA 추출물의 NO 생성저해 효과에 대한 IC_{50}값은 11.53±0.12 μg/ml을 나타내 우수한 소염 효능을 보였다.

DMB assay를 통해서 관절조직의 중요성분 중 하나인 proteoglycan의 시료에 의한 분해 억제 정도를 측정해본 결과, 인진 EA 추출물은 proteoglycan의 분해를 농도의존적으로 저해할 뿐만아리라 정상세포인 대조군과 같은 수준을 나타냄을 확인하였다 (Fig. 2). 이는 연골세포를 자극하고 proteoglycan을 생성시켜 연골을 재생시키거나 연골의 파괴를 막는 것을 의미한다. 또한, 관절연골조직의 파괴에 관여하는 MMP-2, 9에 대하여 Zelatin zymography 방법을 통해 인진 EA 추출물에 의한 변화를 측정한 결과 특히 MMP-9이 농도의존적으로 감소함을 확인할 수 있었다 (Fig. 4). 이는 연골조직에서 MMP 합성 및 활성화에 의해 파괴된 항상성을 인진 EA 추출물이 그 항상성을 유지시키고 균형을 이루게 하여 연골 특이적 ECM 단백질을 정상적으로 합성함을 의미한다.

이런 골관절염 항염증 및 관절조직 분해효소 억제 작용뿐만 아니라, 진통에서도 우수한 효능이 있음을 확인하였다. 인진 EA 추출물이 세포수준에서 통증유발을 증가시킨 음성대조군 (CM)에 비교해 통증유발 물질인 PGE_2를 농도의존적으로 감소시킴을 확인하였다 (Fig. 3). 또한, 실험동물을 이용한 진통효과실험에서도 인진 EA추출물에서 대조군 (control)에 비하여 농도의존적인 효과가 있음을 확인하였다 (Fig. 5).

이상과 같은 결과로 보아 인진의 ethyl acetate 추출물은 염증과 통증에 관련된 여러 메커니즘에 관여함으로써 소염, 진통 효과가 나타나는 것으로 사료된다. 특히, 천연물에서 추출한 복합물이란 점에서 단일물질의 투약으로 인한 독성으로 인한 안전성문제를 지니고 있지 않아 실험동물을 이용한 골재생 효능 검색 등 좀더 세밀한 약리 기전 연구가 수행한다면 천연물 신약 개발의 경비 및 기간을 단축시킬 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

인진 (사철쑥, *Artemisia capillaries*)의 ethyl acetate 분획물은 관절조직에서 iNOS, PGE_2, MMP-9을 효과적으로 저해하고 연골재생의 마커인 proteoglycan의 파괴를 억제시킬 뿐 아니라 초산 유발 진통 효과테스트인 동물 모델에서도 효과적으로 활성을 나타냄으로서 관절염 치료제의 훌륭한 후보약재가 될 것으로 기대된다.

인 용 문 헌

1. Nam, K. W., Je, K. H., Lee, J. H., Han, H. J., Lee, H. J., Kang, S. K. and Mar, W. C. (2003) Inhibition of COX-2 activity and proinflammatory cytokines (TNF-α and IL-1β) Production by water-soluble sub-fractionated parts from Bee (*Apis mellifera*) Venom. *Arch. Pharm. Res.* **26**: 383-388.
2. Moon, Y. H., Go, J. J. and Park, J. Y. (1999) The anti-inflammatory and analgesic activities of *Gumiganghwaltang*. *Kor. J. Pharmacogn.* **30**: 18-24.
3. Ha, H. K., Lee, J. H. and Kim, C. S. (2000) Extracts of Rheum undulatum L. Inhibitis COX-2 activities in lipopolysaccharide-stimulated Raw 264.7 cells. *J. Applied. Pharmacol.* **8**: 73-77.
4. Badger, A. M., Cook, M. N., Swift, B.A., Newmantraa, T. M., Gowen, M. and Lark, M. (1999) Inhibition of Interleukin-1 induced proteoglycan degradation and nitric oxide production in bovine articular cartilage/chondrocyte cultures by the natural product, Hymenialdisine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **290**: 587-593.
5. Gowen, M., Wood, D.D., Ihrie, E.J. and Russel, R.G.G. (1984) Stimulation by human IL-1 of cartilage breakdown and production of collagenase and proteoglycanase by human chondrocytes but not by human osteoblasts *in vitro*. *Biochem. Biophys. Acta.* **797**: 186-193.
6. Westacott, C. I. and Sharif, M. (1996) Cytokines in osteoarthritis: Mediators or markers of joint destruction. *Semin Arthritis Rheum.* **25**: 254-272.
7. Lee, S. H., Seo, G.S., Sohn, D.H. (2004) Inhibition of lipopolysaccharided-induced expression of inducible nitric oxide synthase by butein in RAW 264.7 cells. *Biochem. Biophys. Res.Commun.* **323**:125-132.
8. Park, B. J., Cho, M. H., Kim, K. H., Lee, S. K., Lee, C. S., An, G. H. and Mar, W. C. (1999) Effect of natural products on the inhibition of Lipopolysacchrade-induced nitric oxide synthase activity in RAW 264.7 cell culture system. *Nat. Prod. Sci.* **5**: 113-120.
9. Kim, H.T., Ahn, J.S., Jeong, I. H., *et al.*(1996) Subacute toxicity of SKI306X, an anti-inflammatory herbal extract, in rats. *J. Applied. Pharmacol.* **1**: 19-31.
10. Sandy, J.D., Brown, H.L.G., Lowther, D.A. (1978) Degradation of proteoglycan in acticular cartilage. *Biochem. Biophys. Acta.* **543**: 539-544.
11. Kim, J. Y., Park, S. W. (2004) Effect of Geraniol on the Proliferation of L1210 Cells and ICR Mouse Macrophages, and

the Activities of Superoxide Dismutase (SOD) and Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) Activities. *Yahhak Hoeji* **48**: 309-316.
12. Elliott, S., Cawston, T. (2002) The clinical potential of matrix metalloproteinase inhibitors in rheumatic disorders. *Drug Aging.* **18**: 87-99.
13. Farrell, A. J., Blake, D. R., Palmer R, M. J. and Moncada. (1992) Increased concentrations of nitric synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **51**: 1219-1222.
14. Murrel, G.A.C., Jang, D. and Williams, R.J. (1995) Nitric oxide activates metalloprotease enzymes in articular cartilage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **206**: 15-21.
15. Delafuente, J. C. (2000) Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* **26**: 1-11.
16. Chun, H. J., Ahn, B. Y., Han, J. H., and Woo, H. W. (2001) Inhibitory effects of crude polysaccharide of water extract of *Artemisia iwayomogi Kitamura* on melanin biosynthesis. *Yahhak Hoeji.* **45**: 701-707.
17. Lee, H. J., Hwang, E. H., Yu, H. H., Song, I. S., Kim, C. M., Kim, M. C., Hong, J. H., Kim, D. S., Han, S. B., Kang, K. J., Lee, E. J. and Chung, H. W. (2002) The analysis of nutrients in *Artemisia capillsris* Thunberg. *J. Korean Soc. Food. Sci. Nutr.* **31**: 361-366.
18. Baek, T. W., Lee, K. A., Ahn, M. J., Joo, H. K., Cho, M. C., Kang, J. W., Kim, H. S. and Shim, J. H. (2004) Effects of 3,5-di-O-Caffeoylquinic acid from *Artemisia scoparia* Waldstein et Kitamura on the Function of HPV 16 Oncoproteins. *Kor. J. Pharmacogn.* **35**: 368-374.

(2005년 11월 30일 접수)