

## LPS에 의해 유발된 炎症 스트레스에 대한 黃連과 附子の 효과

조은호<sup>#</sup>, 이태희<sup>\*</sup>

경원대학교 한의과대학 방제학교실

### Effects of Coptidis Rhizoma and Aconiti Lateralis Preparata Radix on the Change of Plasma Corticosterone Level and Rectal Temperature Induced by LPS

Eun Ho Cho<sup>#</sup>, Tae Hee, Lee<sup>\*</sup>

Dept. of Formulae Pharmacology, School of Oriental Medicine, Kyungwon University

#### ABSTRACT

**Objectives** : We investigated the effects of Coptidis Rhizoma and Aconiti Lateralis Preparata Radix on the LPS(Lipopolysaccharide) ICV(intracerebroventricular) injection.

**Methods** : We measured plasma corticosterone level and rectal temperature in mice induced by I.C.V. injection of LPS (100ng/mouse).

**Results** : The results were as follows. .

1. The plasma corticosterone levels in CR-1(0.5g/kg), CR-2(1.0g/kg), CR-3(3.0g/kg) were not decreased significant comparing with the control group.(P<0.05)
2. The plasma corticosterone level in AR-1(0.5g/kg) was decreased significant comparing with the control group.(P<0.05), but AR-2(1.0g/kg) and AR-3(3.0g/kg) were not decreased significant comparing with the control group.(P<0.05).
3. The rectal temperature in CR-1(0.5g/kg), CR-2(1.0g/kg), CR-3(3.0g/kg) was decreased significant comparing with the control group.(P<0.05)
4. The rectal temperature in AR-1(0.5g/kg), AR-2(1.0g/kg), AR-3(3.0g/kg) was not decreased significant comparing with the control group.(P<0.05)

**Conclusion** : These data revealed that Rhizoma Coptidis might have no significant effect on inflammation stress and Aconiti Lateralis Preparata Radix(0.5g/kg/mouse) might have significant effect on inflammation stress.

**Key words** : Coptidis Rhizoma, Aconiti Lateralis Preparata, LPS, ICV, corticosterone, rectal temperature

## 서론

Selye는 여러 刺戟에 대해 나타나는 特徵인 生理的 反應을 설명하기 위해 'stress'라는 용어를 처음으로 醫學에 소개하였다<sup>1)</sup>. 그는 身體가 여러 가지 자극에 대한 반응 중에서 刺戟의 종류에 관계없이 非特異的 反應을 일으키는 경우를 Stress라고 하고 이때 刺戟이 될 수 있는 것, 즉 細菌, 藥物, 火傷, 外傷, 寒冷, 暑熱, 精神的 緊張이나 感性的 葛藤 등을 stressor라고 하였다<sup>1,2)</sup>.

인체에 가해지는 外的 스트레스와 精神的 스트레스를 막론하고 모든 스트레스에는 hypothalamic pituitary adrenocortical axis(HPA axis)가 활성화되어 최종적으로 혈중에 cortisol이(생쥐의 경우 corticosterone) 증가된다<sup>3-10)</sup>.

lipopolysaccharide(LPS)는 病原菌의 대표적인 내독소로서 腦室 내에 주입하면 corticosterone이 증가하고 全身에 炎症이 발생하게 된다. 따라서 LPS 腦室 주입에 의한 생쥐의 corticosterone 증가를 炎症 스트레스로 볼 수 있다<sup>11)</sup>.

韓醫學에서는 '諸痛瘡瘍 皆屬於火'라고 하여 모든 瘡瘍은 火의 성질을 가진다고 하였다. 이는 瘡瘍의 炎症 반응은 火를 동반하게 되는 현상이며 인체의 氣가 邪氣와 다투는 과정이라고 이해한 것이다. 또한 瘀血, 痰飲, 氣鬱 등이 지속되면 여러 조건에 의해 化火하여 內火로서 작용하여 인체의 恒常性을 깨뜨리는 스트레스로 작용된다<sup>12,13)</sup>.

黃連은 清熱燥濕, 清熱除煩, 瀉火解毒의 효능이 있는데<sup>14)</sup>, 沈<sup>11)</sup>은 LPS를 腦室내로 주입했을 때 선택적으로 혈중 tissue necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 농도를 감소시킴으로 抗炎症 효과를 나타냈다고 보고하였다. 朴<sup>15)</sup> 등은 陰戶病의 外用藥으로 응용되는 黃芩, 黃連, 大黃의 抗細菌과 消炎 효과를 보고하였다. 金<sup>16)</sup> 등은 五味子와 黃連이 炎症과 알레르기 반응에 관여하는 interleukin-6(IL-6), interleukin-16(IL-16), granulocyte macrophage-colony stimulating factor(GM-CSF)의 발현 억제에 대한 효과가 있음을 보고하였다. 宋<sup>17)</sup> 등은 黃連이 LPS를 처리한 치주인대세포의 세포활성 및 IL-6 생산에 미치는 영향을 보고하였다.

附子는 回陽補火 散寒除濕의 효능이 있는데<sup>14)</sup>, 鄭<sup>18)</sup>은 附子の 藥鍼이 결핵균 유성 현탁액을 접종하여 유발된 쥐의 관절염에서 백혈구, 적혈구, 혈색소 등의 지표에서 유의성 있는 효과를 나타냄을 보고하였다. 李<sup>19,20)</sup> 등은 附子 전탕액의 경구 투여와 附子 藥鍼의 足三里 시술이 척추 손상을 야기한 쥐의 운동성 회복에 유의한 효과가 있는 것을 보고하였다. 高<sup>21)</sup>는 LPS

의 腦室 주입으로 IL-6 및 TNF- $\alpha$ 의 농도가 증가하였고, 附子 경구 투여시 IL-6와 TNF- $\alpha$ 가 유의성 있게 억제 되었고 보고하였다.

또한 體溫 변화를 유발하는 각종 스트레스에 대한 요인들을 명확히 설명하기는 어렵지만, 정신적인 스트레스를 포함하는 각종 스트레스에 대해 低體溫症이 유발된다고 알려져 있다<sup>22)</sup>.

이에 저자는 炎症 스트레스에 대한 黃連과 附子の 효능을 비교하기 위해, 각 약물을 경구 투여한 생쥐의 腦室에 LPS 주입한 후 corticosterone 농도 및 直腸 溫度 변화를 관찰한 결과, 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 藥材

黃連은 *Coptis chinensis* FRANCH.를 사용하였고, 附子는 *Aconitum carnichaeli* DEBX.를 사용하였다.

#### 2) 動物

실험에 사용되어진 동물은 명진실험센터에서 4-5週齡의 ICR계 수컷 생쥐를 분양받아 사용하였으며, 온도 22 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, 습도 53 $\pm$ 3%, 밤과 낮을 각각 12시간씩 조절한 실험실 환경에서 2주간 적응시킨 다음 체중 20-30g 범위의 생쥐를 선정하여 사용하였다.

#### 3) 試藥 및 器機

실험에 사용되어진 시약은 Ethanol (Merck. Co., Germany), Methylene Chloride (Mallinckrodt, USA.), Sulfuric Acid (Duksan. Co., Korea), corticosterone (Sigma, USA), LPS (Sigma, USA)이다.

실험에 사용되어진 기기는 Spectrofluorometer SFH25 (Kontron, Italy), Deep-Freezer Advantage (Queue, USA), Thermolet TH-5 (Physitemp, USA), Rotary Evaporator (Eyela, Japan), Centrifuge Micro 17R (Hanil, Korea), Vortex Mixer Vortex-Genie 2 (Fischer, USA)이다.

### 2. 방법

#### 1) 檢液의 調劑

엄선한 黃連과 附子를 300g을 환류 냉각기가 부착된 round flask에 각각 따로 넣고 증류수 2,000ml을

각각 넣어 약 4시간 동안 100℃로 가열한 다음, 여과 포로 여과한 여액을 Rotary Evaporator로 감압 농축하여 Vacuum Dry Oven에서 건조하여 각각 黃連 추출물 29g, 附子 추출물 18.4g을 얻었다.

## 2) 檢液의 投與

실험을 위해 정상군(normal), 대조군(control), 실험군(sample)을 설정하였다. 실험군(sample)은 黃連 0.5g/Kg 투여군을 CR-1, 黃連 1.0g/Kg 투여군을 CR-2, 黃連 3.0g/Kg 투여군을 CR-3, 附子 0.5g/Kg 투여군을 AR-1, 附子 1.0g/Kg 투여군을 AR-2, 附子 3.0g/Kg 투여군을 AR-3으로 설정하였다.

LPS 腦室 주입 실험에서는 정상군(normal), 대조군(control), 실험군(sample) 각각 6마리씩 설정하였으며, 直腸 溫度 측정에서 사용된 생쥐는 정상군(normal), 대조군(control), CR-1, CR-2, AR-1, AR-2, AR-3 각각 12마리였고, CR-3은 11마리였다.

정상군은 어떠한 처리도 하지 않았으며, 대조군은 LPS 腦室 주입 1hr 전에 생리식염수를 구강 투여하였고, 실험군은 LPS 腦室 주입 1hr 전에 黃連 또는 附子 추출액을 용량별로 구강 투여하였다.

## 3) 血液 採取 및 直腸 溫度 測定

혈액 채취는 생쥐의 retro-orbital plexus에서 heparinized capillary tube를 사용하여 혈액을 채취하였고, 直腸 溫度는 Thermolet TH 5로 측정하였다.

## 4) 生化學的 測定

실험 생쥐로 부터 혈액을 채취하여 4℃ Centrifuge에서 4,000rpm 속도로 15분간 원심 분리하여 얻은 15  $\mu$  plasma를 test tube에 옮겨 methylene chloride 5ml를 가지고 cap으로 완전히 닫는다. tube를 잘 흔들어 혼합시켜 10분간 실온에서 방치하고 기다렸다가 다른 tube에 옮겨 fluorescent reagent를 2.5ml 넣어 섞는다. 30분을 기다렸다가 2,000rpm으로 5분간 원심 분리한 다음 상등액을 버리고 하층액으로 excitation:475nm, emission:530nm 파장의 spectrofluorometer로 측정하였다. 측정값은 농도별로 작성된 표준 곡선과 비교하여 정량하였고, fluorescence reagent는 Sulfuric Acid와 Ethanol을 7:3 비율로 섞어서 사용하였다<sup>23)</sup>.

## 5) 統計 處理

결과는 Graphpad Prism(USA)으로 Student t-test를 이용해 검정하였으며, P값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

# 결 과

## 1. 농도별 LPS 주입에 의한 혈장 내 corticosterone의 농도 변화

LPS 1, 10, 50, 100, 1,000ng을 각각 腦室 주입 후 혈장 내 corticosterone 농도 변화를 측정한 결과, 정상군의 8.52±1.18에 비하여 23.52±1.87, 41.23±4.18, 46.17±3.61, 46.43±3.76, 47.75±2.25  $\mu$ g/dl로 유의한 ( $P<0.05$ ) 증가를 나타내었다(Fig. 1).

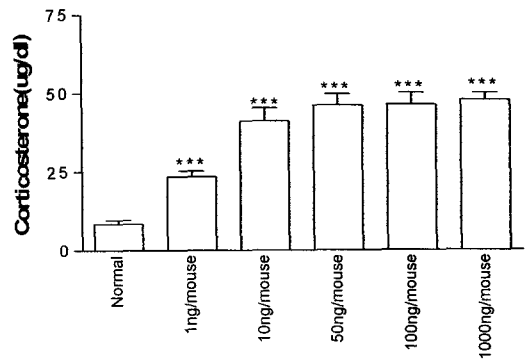


Fig. 1 change of corticosterone level according to the LPS amount. (n=6)

normal : no treatment group.

1ng/mouse : LPS 1ng/mouse administered group.

10ng/mouse : LPS 10ng/mouse administered group.

50ng/mouse : LPS 50ng/mouse administered group.

100ng/mouse : LPS 100ng/mouse administered group.

1,000ng/mouse : LPS 1,000ng/mouse administered group.

LPS was administered intracerebroventrically.

\*\*\* : statistically significant compared with normal group. ( $P<0.05$ )

## 2. LPS 주입 후 시간 경과별 혈장 내 corticosterone의 농도 변화

LPS 100ng 腦室 주입 후 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 6.0 hr 별 농도를 측정한 결과 각각 18.88±1.05, 27.63±1.98, 30.70±3.00, 37.35±3.32, 48.53±2.67, 46.87±5.77, 20.60±2.95  $\mu$ g/dl로 나타났으며, 0.5hr, 1.0hr, 1.5hr에서 유의성 있게 ( $P<0.05$ ) 증가하다가 2.0hr, 3.0hr 시간에서는 1.5hr와 비슷하게 유지되고, 6.0hr에서는 0hr과 비슷한 결과를 보였다(Fig. 2).

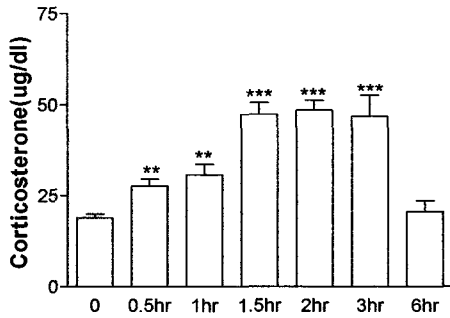


Fig. 2 change of corticosterone level according to time course. (n=6) blood was collected from retro-orbital plexus according to time course after LPS treatment. (100ng/mouse)

LPS was administered intracerebroventrically.

\*\*, \*\*\* : statistically significant compared with 0hr. (P<0.05)

### 3. LPS 주입 및 黃連 경구 투여 후 혈중 corticosterone의 농도 변화

정상군은 아무 처리도 하지 않은 상태에서, 대조군은 생리식염수를 경구 투여한 후, 실험군은 黃連을 각각 0.5g/kg(CR-1), 1.0g/kg(CR-2), 3.0g/kg(CR-3) 경구 투여한 생쥐에 LPS 100ng 腦室 주입하여 각각 1.5hr 경과 후 혈장 내 corticosterone 농도 변화를 측정된 결과, 정상군은 8.67±1.30ug/dl로 나타났으며, 대조군은 26.00±2.27ug/dl로 나타났고, CR-1, CR-2, CR-3은 각각 24.17±1.54, 31.72±1.81, 30.72±3.27ug/dl로 나타나 대조군과 별 유의성이 없었다(Fig. 3).

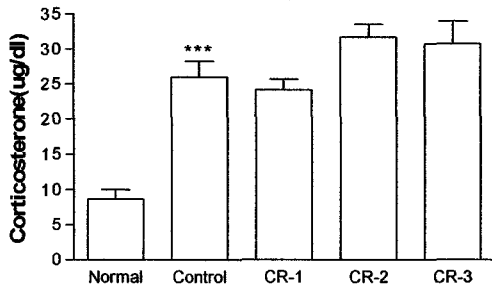


Fig. 3 Effect of Coptidis Rhizoma on the change of corticosterone induced by LPS. (n=6)

blood was collected from retro-orbital plexus 1.5hr after LPS treatment.

LPS was administered intracerebroventrically.

normal : no treatment group.

control : normal saline administered group before LPS(100ng/mouse) treatment.

CR-1 : Coptidis Rhizoma(0.5g/kg) was administered intragastically.

CR-2 : Coptidis Rhizoma(1.0g/kg) was administered intragastically.

CR-3 : Coptidis Rhizoma(3.0g/kg) was administered intragastically.

\*\*\* : statistically significant compared with normal group(P<0.05)

### 4. LPS 주입 및 附子 경구 투여 후 혈중 corticosterone의 농도 변화

정상군은 아무 처리도 하지 않은 상태에서, 대조군은 생리식염수를 경구 투여한 후, 실험군은 附子를 각각 0.5g/kg(AR-1), 1.0g/kg(AR-2), 3.0g/kg(AR-3) 경구 투여한 생쥐에 LPS 100ng 腦室 주입하여 각각 1.5hr 경과 후 혈장 내 corticosterone 농도 변화를 측정된 결과, 정상군은 8.67±1.30ug/dl로 나타났으며, 대조군은 26.00±2.27ug/dl로 나타났고, AR-1, AR-2, AR-3은 각각 19.37±1.60, 22.98±4.65, 26.37±6.02ug/dl로 나타나 농도 의존적으로 감소하는 경향을 보였으며, AR-1은 대조군에 대해 유의성 있게(P<0.05) 감소하였다(Fig. 4).

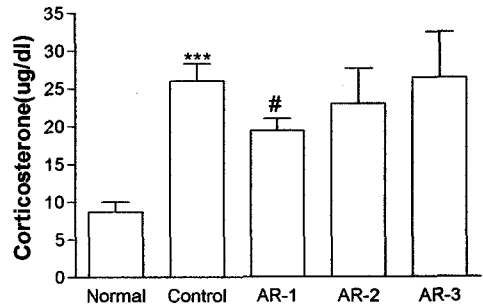


Fig. 4 effect of Aconiti Lateralis Preparata Radix on the change of corticosterone induced by LPS. (n=6)

blood was collected from retro-orbital plexus 1.5hr after LPS treatment.

LPS was administered intracerebroventrically.

normal : no treatment group.

control : normal saline administered group before LPS(100ng/mouse) treatment.

AR-1 : Aconiti Lateralis Ppreparata Radix(0.5g/kg) was administered intragastically.

AR-2 : Aconiti Lateralis Preparata Radix(1.0g/kg) was administered intragastically.

AR-3 : Aconiti Lateralis Preparata Radix(3.0g/kg) was administered intragastically.

\*\*\* : statistically significant compared with normal group. (P<0.05)

# : statistically significant compared with control group. (P<0.05)

### 5. 농도별 LPS 주입에 의한 直腸 溫度 변화

정상군은 별 처리 없이 1hr 경과 후 直腸 溫度를 측정한 결과  $37.82 \pm 0.16^\circ\text{C}$ 로 나타났고, LPS 1, 10, 50, 100, 1,000ng을 腦室 주입하고 1hr 경과 후 直腸 溫度를 측정한 결과  $37.57 \pm 0.24$ ,  $37.82 \pm 0.29$ ,  $37.58 \pm 0.17$ ,  $37.13 \pm 0.26$ ,  $37.48 \pm 0.30^\circ\text{C}$ 로 나타나 100ng/mouse에서 유의성 있는( $P < 0.05$ ) 감소를 보였다(Fig. 5).

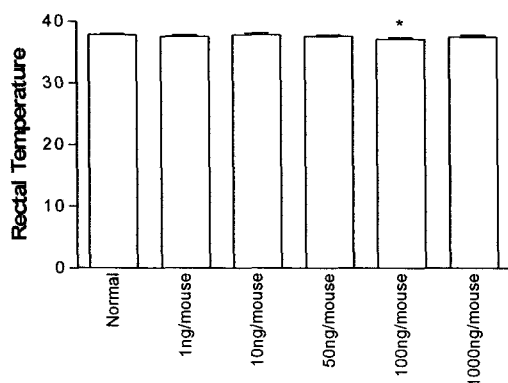


Fig. 5 change of rectal temperature(°C) according to LPS amount. (n=6)

rectal temperature was measured at 60 minutes after LPS ICV.

normal : no treatment group.

1ng/mouse : LPS 1ng/mouse administered group.

10ng/mouse : LPS 10ng/mouse administered group.

50ng/mouse : LPS 50ng/mouse administered group.

100ng/mouse : LPS 100ng/mouse administered group.

1,000ng/mouse : LPS 1,000ng/mouse administered group.

\* : statistically significant compared with normal group. ( $P < 0.05$ )

### 6. LPS 주입 후 시간 경과별 直腸 溫度 변화

LPS 100ng 腦室 주입하고 0hr, 0.5hr, 1.0hr, 1.5hr, 2.0hr, 3.0hr, 6.0hr 경과 후 直腸 溫度를 측정한 결과  $37.93 \pm 0.10$ ,  $38.18 \pm 0.10$ ,  $37.48 \pm 0.38$ ,  $37.52 \pm 0.22$ ,  $37.22 \pm 0.19$ ,  $38.43 \pm 0.25$ ,  $38.25 \pm 0.18^\circ\text{C}$ 의 결과가 나타났으며, 2.0hr 경과 후 측정 결과는 유의성( $P < 0.05$ ) 있게 감소하였다(Fig. 6).

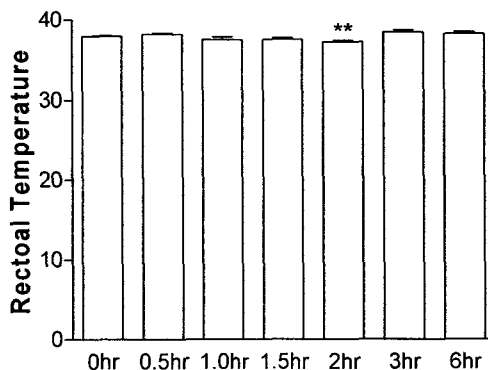


Fig. 6 rectal temperature(°C) change according to time course. (n=6) rectal temperature was measured according to time course after LPS ICV treatment. (100ng/mouse)

\*\* : statistically significant compared with normal group. ( $P < 0.05$ )

### 7. LSP 주입 및 黃連 경구 투여 후 直腸 溫度 변화

정상군은 아무 처리도 하지 않은 상태에서, 대조군은 생리식염수를 경구 투여한 후, CR-1, CR-2, CR-3는 각각 黃連 0.5g/kg, 1.0g/kg, 3.0g/kg 경구 투여한 후 LPS 100ng 腦室 주입하고 2hr 경과하여 측정한 결과 각각  $38.40 \pm 0.14$ ,  $37.73 \pm 0.24$ ,  $26.64 \pm 0.22$ ,  $36.38 \pm 0.28$ ,  $36.56 \pm 0.24^\circ\text{C}$ 로 나타났는데, 대조군은 정상군에 비해 유의성 있게( $P < 0.05$ ) 감소하였고, CR-1, CR-2, CR-3는 대조군에 대해 유의성 있게( $P < 0.05$ ) 감소하였다(Fig. 7).

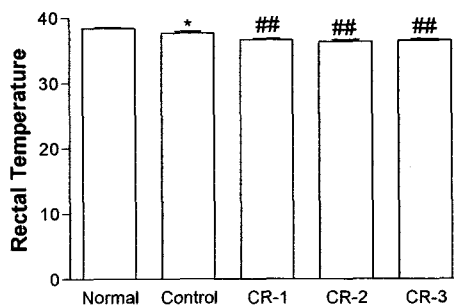


Fig. 7 effect of Coptidis Rhizoma on the change of rectal temperature(°C).

rectal temperature was measured 2hr after LPS ICV treatment(100ng/mouse).

normal : no treatment group.

control : normal saline administered group before LPS(100ng/mouse)

treatment.

CR-1 : Coptidis Rhizoma(0.5g/kg) was administered intragastically. (n=12)

CR-2 : Coptidis Rhizoma(1.0g/kg) was administered intragastically. (n=12)

CR-3 : Coptidis Rhizoma(3.0g/kg) was administered intragastically. (n=11)

\* : statistically significant compared with normal group. (P<0.05)

## : statistically significant compared with control group. (P<0.05)

## 8. LPS 주입 및 附子 경구 투여 후 直腸 溫度 변화

정상군은 아무 처리도 하지 않은 상태에서, 대조군은 생리식염수를 경구 투여한 후, AR-1, AR-2, AR-3는 각각 附子 0.5g/kg, 1.0g/kg, 3.0g/kg 경구 투여한 후 LPS 100ng 腦室 주입하고, 2시간 경과하여 측정된 결과 각각 38.40±0.14, 37.73±0.24, 37.52±0.15, 37.29±0.12, 37.40±0.14 °C로 나타났는데, 대조군은 정상군에 비해 유의성 있게(P<0.05) 감소하였고, AR-1, AR-2, AR-3는 대조군에 대해 유의성 있는 변화가 없었다(Fig. 8).

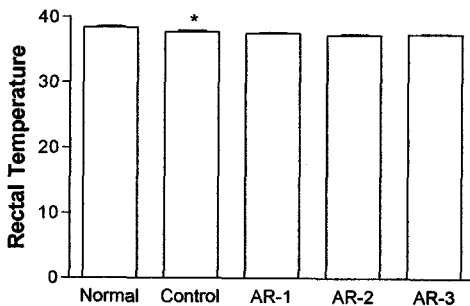


Fig. 8 effect of Aconiti Lateralis Preparata Radix on the change of rectal temperature(°C). (n=12)

rectal temperature was measured 2hr after LPS ICV treatment(100ng/mouse).

normal : no treatment group.

control : normal saline administered group before LPS(100ng/mouse) treatment.

AR-1 : Aconiti Lateralis Preparata Radix(0.5g/kg) was administered intragastically.

AR-2 : Aconiti Lateralis Preparata Radix(1.0g/kg) was administered intragastically.

AR-3 : Aconiti Lateralis Preparata Radix(3.0g/kg) was administered intragastically.

\* : statistically significant compared with normal group. (P<0.05)

## 고찰

stress는 systemic 스트레스와 processive 스트레스로 나누어 볼 수 있다. 양자의 요인들은 brain-stem을 경유하여 hypothalamic pituitary adrenocortical axis(HPA axis)의 기전에 의해 변연계와 망상계를 통해 hypothalamus에서 corticotrophin releasing hormone(CRF)를 분비시킨다. 이 호르몬은 pituitary gland에서 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)을 분비케 하며 표적기관인 adrenal gland의 cortex에서 cortisol을 분비하게 한다. 생쥐의 경우 corticosterone이 분비되는데 이의 분비 정도에 따라 스트레스 대사 반응을 측정할 수 있다<sup>3-10</sup>.

LPS는 病原菌의 대표적인 내독소이다. LPS는 그람 음성 세균의 막구조를 형성하며 다당류, 인지질 및 소량의 단백질로 구성되어 있고<sup>24</sup>, 다양한 炎症 세포 및 조직 구성 세포들에서 생산되는 가용성 매개물을 총칭한 cytokine의 생산을 촉진한다고 알려져 있어 炎症 반응을 연구하는 실험 모델로 확립되어 있다<sup>25,26</sup>. LPS는 腦室 주입시 corticosterone 분비가 활성화 되며, 全身에 炎症 반응을 보이게 된다<sup>11,21,27</sup>.

Vedder 등은 LPS가 體溫, IL-6, 그리고 cortisol의 혈중 농도를 상승시켰으며, cortisol의 경우 IL-6에 의하여 자극되며, 스트레스 호르몬의 일종인 cortisol은 LPS에 의해 자극된 후 생성되는 TNF-α의 생합성 과정을 억제하는 것으로 보고하였다<sup>28</sup>.

南<sup>29</sup>은 heat stress를 받은 생쥐에서 乾薑附子湯이 상승된 혈장 corticosterone 농도를 현저히 감소시키고, cold stress를 받은 생쥐에서 黃連解毒湯이 상승된 혈장 corticosterone 농도를 현저히 감소시키는 것을 보고하였고, 鄭<sup>30</sup>은 기아 스트레스에 의해 유발되는 혈장 내 corticosterone 농도 증가에 麥門冬이 작용하여 농도를 감소시키는 것을 보고하였다.

이와 같이 corticosterone은 각종 스트레스 대사의 지표로 이용할 수 있으며, 炎症 반응은 corticosterone 분비 활성화를 포함하는 복잡한 반응으로 스트레스의 한 종류로 이해될 수 있다.

黃連은 毛茛(미나리아재비과 : Ranunculaceae)에 속한 多年生 草本인 黃連(*Coptis chinensis* FRANCH.)의 根莖을 乾燥한 것으로, 가을에 採取하여 鬚根과 泥沙를 除去하고 乾燥하여 사용한다. 性은 寒 無毒하고 味는 苦하다. 心, 肝, 胃, 大腸經에 들어가 清熱燥濕, 清熱除煩, 瀉火解毒시키는 효능이 있어 心火가 亢盛하여 煩熱神昏하고 또는 心煩不眠하며, 血熱妄行으로 인한 吐血을 治療하고, 腸胃에 濕熱로

인한 滿嘔吐와 寫痢腹痛 등 증을 치료하는 要藥이 된다. 心火를 寫하고 腸胃의 濕熱을 淸하는 特長이 있다. 外科의 疔毒癰腫과 口舌赤爛 등 증상에 常用하며, 內服과 外用을 莫論하고 良好한 효과가 있다<sup>14)</sup>. 沈<sup>11)</sup>은 黃連이 LPS를 腦室 내로 주입했을 때 선택적으로 혈중 TNF- $\alpha$  농도를 감소시킴으로 抗炎症 효과를 나타냈다고 보고하였다.

附子は 毛茛科(미나리아재비과 : Ranunculaceae)에 속한 多年生 草本인 附子 *Aconitum carmichaeli* DEBX.의 子根을 加功한 것으로, 母根과 鬚根을 除去하고 加功하여 使用한다. 性은 熱하고 味는 辛甘하여 心脾 腎經에 들어가 回陽補火 散寒除濕한다. 또한 辛熱 燥烈하고 走而不守하며 純陽의 性質을 가지고 있어서 위로는 心陽을 도와 通脈하고, 가운데는 脾陽을 溫하게 하여 健運시키고, 아래로는 腎陽을 補하여 益火하며 밖으로는 衛陽을 固하여 祛寒하므로 溫裏, 扶陽, 祛寒의 要藥이 된다<sup>14)</sup>. 高<sup>21)</sup>는 LPS의 腦室 주입으로 IL-6 및 TNF- $\alpha$ 의 농도가 증가 하였고, 附子 경구 투여시 IL-6와 TNF- $\alpha$ 가 유의성 있게 억제되었다고 보고하였다.

본 실험에서 黃連을 0.5g/kg(CR-1), 1.0g/kg(CR-2), 3.0g/kg(CR-3) 경구 투여한 후 LPS 100ng을 腦室 주입하여 1.5hr 경과 후 혈장 내 corticosterone 변화를 관찰한 결과, 대조군과 유의성이 없는 것으로 나타났으며, 주입 2hr 경과 후의 直腸 溫度를 측정된 결과 대조군에 대해 유의성 있는( $P<0.05$ ) 감소를 보였는데, 이는 黃連이 LPS 腦室 주입에 의해 유발되는 염증 스트레스에 대해 유의성 있는 효과가 없는 것으로 나타났다.

附子를 0.5g/kg(AR-1), 1.0g/kg(AR-2), 3.0g/kg(AR-3) 경구 투여한 후 LPS 100ng을 腦室 주입하여 1.5hr 경과한 후 혈장 내 corticosterone 변화를 관찰한 결과, 0.5g/kg(AR-1)에서만 대조군과 유의성 있는( $P<0.05$ ) 감소가 있었으며, 주입 후 2hr 경과 후의 直腸 溫度를 측정된 결과, 대조군에 대해 유의성 있는 변화가 없는 것으로 나타났는데, 이는 附子가 LPS 腦室 주입에 의해 유발되는 염증 스트레스에 대해 소량(0.5g/kg) 투여시 유의성 있는( $P<0.05$ ) 효과가 있는 것으로 나타났다.

결과적으로 黃連은 LPS 腦室 주입으로 유발된 corticosterone 농도 감소에 유의성 있는 효과가 없는 것으로 나타났으며, 附子는 소량 투여시(0.5g/kg)에만 유의성 있는 감소를 보여 제한적인 염증 스트레스 감소 효과가 있는 것으로 사료된다.

한의학에서 瘡瘍은 火에 속하며 淸熱藥으로 분류되는 藥을 內外科적으로 응용해 왔다. 그러나 黃連의 경우 炎症 반응 자체에는 유의한 효과가 있으나<sup>9)</sup> 본

실험에서 corticosterone 농도 감소를 유발하지 않으며 체온 감소를 유발하는 것으로 보아 LPS 腦室 주입으로 유발된 염증 스트레스 감소에는 유의한 효과가 없는 것으로 보인다. 반대로 溫裏藥인 附子가 본 실험에서 corticosterone 농도 감소와 체온 저하를 유발하지 않는 것을 보아 LPS 腦室 주입으로 유발된 염증 스트레스에 유의한 효과가 있는 것으로 보인다.

## 결론

炎症 스트레스 억제 효과를 관찰하기 위해 黃連 및 附子 추출물을 투여한 생쥐에 LPS 100ng 腦室 주입하여 유발된 혈중 corticosterone의 농도 및 直腸 溫度 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 黃連을 0.5g/kg(CR-1), 1.0g/kg(CR-2), 3.0g/kg(CR-3) 경구 투여한 생쥐에 LPS 100ng 腦室 주입하여 1.5hr 경과 후 혈장 내 corticosterone 농도를 측정된 결과, 대조군과 특별한 유의성이 나타나지 않았다.
2. 附子를 0.5g/kg(AR-1), 1.0g/kg(AR-2), 3.0g/kg(AR-3) 경구 투여한 생쥐에 LPS 100ng 腦室 주입하여 1.5hr 경과 후 혈장 내 corticosterone 농도를 측정된 결과, 농도 의존적으로 감소하는 경향을 보였으며, AR-1은 대조군에 대해 유의성 있는( $P<0.05$ ) 감소를 보였다.
3. 黃連을 0.5g/kg(CR-1), 1.0g/kg(CR-2), 3.0g/kg(CR-3) 경구 투여한 생쥐에 LPS 100ng 腦室 주입하여 2hr 경과 후 直腸 溫度를 측정된 결과 대조군에 대해 유의성 있게 ( $P<0.05$ ) 감소하였다.
4. 附子를 0.5g/kg(AR-1), 1.0g/kg(AR-2), 3.0g/kg(AR-3) 경구 투여한 생쥐에 LPS 100ng 腦室 주입하여 2hr 경과 후 直腸 溫度를 측정된 결과 정상군에 대해 유의성 있는 변화가 없었다.

이상의 결과로 볼 때 黃連은 LPS 腦室 주입으로 유발된 염증 스트레스를 감소시키는데 유의성 있는 효과가 없으며, 附子는 소량 투여시(0.5g/kg/mouse) 유의성 있는( $P<0.05$ ) 효과가 있는 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- 1) Selye, H., The stress of life, Toronto, Longmans:Green and Co. 1958: 1-50.
- 2) Selye, H., The alarm reaction. *Canad. Ass. J.*, 1936:34:706-13.
- 3) Y.Nancy Wong William J.Cassano Jr. Anil P.D'mello, Acute-Stress- Induced Facilitation of the hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Neuroendocrinology*, 2000; 71:354-65.
- 4) Vernikos J, Dallman MF, Bonner C, Katzen A, Shinsako J, Pituitary- adrenal function in rats chronically exposed to Cold. *Endocrinology*, 1982;110:413-20.
- 5) Young EA, Akil H, Corticotropin-releasing factor stimulation of adrenocorticotropin and  $\beta$ -endorphin release: Effect of acute and chronic Stress. *Endocrinology* 1985;117:23-30.
- 6) Hauger R L, Lorang M, Irwin M,Aguilera G, CRF receptor regulation and sensitization of ACTH responses to acute ether Stress during chronic intermittent immobilization Stress. *Brain Res* 1990;532:34-40.
- 7) Tizabi Y, Aguilera G, Desensitization of the HPA axis following prolonged administration of corticotropin-releasing hormone or vasopressin. *Neuroendocrinology*, 1992;56:611-18.
- 8) Rivier CL,Vale WW, Influence of the frequency of oCRF administration on ACTH and corticosterone secretion in the rat. *Endocrinology*, 1983;113:1422-26.
- 9) Dallmann MF, Jones MT, Vernikos-Danellis J, Gangong WF, Corticosteroid feedback control of ACTH secretion : Rapid effects of bilateral adrenalectomy on plasma ACTH in the rat. *Endocrinology* 1972;91:961-8.
- 10) Hauger RL, Millan MA, Lorang M, Harwood JP, Aguilera G, Corticotropin releasing factor receptors and pituitary -adrenal responses during immobilization Stress, *Endocrinology*, 1988;123:396-405.
- 11) 沈恩英, 黃蓮이 Lipopolysaccharide 腦室 주입으로 유발된 생쥐의 IL-6와 TNF- $\alpha$ 변화에 미치는 영향, *大韓 韓醫學 方劑 學會誌* 2004;12(1):209-23.
- 12) 金賢濟 외, *漢醫學辭典*, 서울:成輔社, 1988:194.
- 13) 文流模 외, Stress에 관한 文獻의 考察, *東醫神經精神科學會誌* 1991;2(1):38-50.
- 14) 전국한의과대학 본초학교실 공편저, *本草學*, 초판, 서울: 永林社, 1991:177, 180-1, 331-3.
- 15) 朴賢淑, 陰戶病의 外用藥으로 응용되는 黃芩, 黃連, 및 大黃의 抗菌과 消炎效果, *慶熙大學校 大學院*, 1995.
- 16) 金東鎰, 吳味子, 黃連이 BEAS-2B 人間 氣管支 上皮細胞의 IL-6, IL-16, GM-CSF mRNA level 에 미치는 影響, *慶熙大學校 大學院*, 2001.
- 17) 송기범, 황련이 Lipopolysaccharide를 처리한 치주 인대세포의 세포활성 및 IL-6생산에 미치는 영향, *원광대학교 대학원*, 1996.
- 18) 鄭善喜, 朴東錫. 附子藥鍼이 鎮痛 및 消炎作用에 미치는 影響. *東西醫學研究所 論文集* 1997:15-27.
- 19) 이건목, 김경식, 이강창, 附子の 경구투여가 RAT의 척수손상에 미치는 영향 및 비교. *대한침구학회지* 1998;15(2):105-16.
- 20) 이건목, 황우준, 조기용, 김기영. 附子약침이 RAT의 척수손상에 미치는 영향 및 비교. *대한침구학회지*, 1999;16(1):283-96.
- 21) 高東均. 附子가 Lipopolysaccharide의 뇌실 주입으로 유발된 생쥐의 혈중 IL-6와 TNF- $\alpha$  변화에 미치는 영향, *大韓 韓醫學 方劑 學會誌*, 2004;12(1):195-208.
- 22) Victoria F. Turek, Andrey E. Ryabinin, Expression of c-Fos in the mouse Edinger - Westphal nucleus following ethanol administration is not secondary to hypothermia or stress, *Brain Research*, 2005;1063:132-3.
- 23) J. van der Vies, Individual determination of cortisol and corticosterone in a single small sample of peripheral blood. *acta endocrinologica* 1961;38:399-406.
- 24) Morrison DC, Cuncan Jr JL, Goodman SA., In vitro biological activities of endotoxin. In *Bacterial Endotoxin*, Alan R.Liss Inc., 1985:81-98.
- 25) Lindemann RA, Economou JS., *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* activate human peripheral monocytes to produce interleukin-1 and tumor necrosis factor. *J Periodontol*, 1988;59:728-30.
- 26) Lindemann RA, Economou JS, Rothermel H., Production of interleukin-1 and tumor necrosis



- factor by human peripheral monocytes: Activated by periodontal bacteria and extracted lipopolysaccharides. *J. Dent. Res.* 1988;67:1131-5.
- 27) Nancy J. Rothwell, Giamal Luheshi, and Sylvie Toulmond, Cytokine and Their Receptors in the Central Nervous System : Physiology, Pharmacology and Pathology. *Pharmacol. Ther.* 1996;69(2):85-95.
- 28) Vedder H, Schreiber W, Yassouridis A, Gudewill S, Galanos C, Pollmacher T. , Dose-dependence of bacterial lipopolysaccharide (LPS) effects on peak response and time course of the immune-endocrine host response in humans, *Inflamm Res.* Feb, 1999;48(2):67-74.
- 29) 남여정, 韓藥의 氣味가 寒熱刺戟을 받은 생쥐의 血中 corticosterone에 미치는 효과, 大韓 韓醫學方劑 學會誌 2002;10(1):157-68.
- 30) 정민호, 麥門冬이 기아 stress로 유발된 생쥐의 혈중 corticosterone 농도 변화에 미치는 영향, 대한 본초학 회지 2003;18(4):279-87.