

## Effect of Berberine on the Proinflammatory Cytokines Production in Mice

Su Ryoung Chung<sup>1</sup>, Myungwon Choi, Indal Park and Kwang Hyuk Kim\**Department of Microbiology, Kosin University College of Medicine, Busan 602-702, Korea**<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Dong Eui Medical Center, Dong Eui University, Busan 614-054, Korea*

Received July 29, 2010 / Accepted August 19, 2010

Berberine has shown a number of beneficial effects, including anti-tumor, anti-inflammation, and vasodilatory effects. In this work we investigated the effects of berberine on the production of proinflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 in mice. The supernatants of cultured splenocytes exposed with berberine or berberine plus LPS were harvested to assay TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6. The sera from the mice injected with berberine or berberine plus LPS were then isolated to assay these cytokines. The TNF- $\alpha$  production in mice splenocyte cultures exposed to berberine was inhibited compared to the PBS control. The sera from LPS plus berberine injected mice showed lower levels of TNF- $\alpha$  compared to those of LPS only injected mice. The IL-1 $\beta$  production in mice splenocyte cultures exposed to berberine was inhibited at a high dose (3.0  $\mu$ g/ml) compared to the PBS control. Also, the increase of IL-1 $\beta$  by LPS exposure in splenocyte cultures was inhibited by a high dose of berberine. The IL-6 in splenocyte culture supernatants showed lower levels after berberine compared to the PBS control. Also, production of IL-6 after LPS exposure in splenocyte cultures was inhibited by a low dose of berberine (0.3  $\mu$ g/ml). These findings suggest the probability that berberine down-regulates the production of proinflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6.

**Key words** : Berberine, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, mice

## 서 론

Berberine은 황백(*Phellodendri cortex*) 및 황련(*Coptis rhizoma*)의 주성분인 isoquinoline 계 알칼로이드 물질로 항염증작용[12], 항부정맥작용[13], 항암작용[1,3,7,9,18], 면역억제작용[16], 항당뇨[20], 항고지혈작용[11,22] 등의 약리활성과 *Candida albicans* 등의 여러 가지 곰팡이, 박테리아, 원충, 바이러스, 기생충에 대하여 항균작용[2,5,6,17]을 나타내는 것으로 알려져 있다. Berberine은 약제내성을 보이는 *C. albicans*의 감염에서도 플루코나졸과 함께 사용되면 상승효과를 보이게 되며 MRSA 감염에서도 사용될 가능성이 보고되었다[19,21]. 폐질환에서 나타나는 폐염증은 interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )나 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 같은 전염증성 사이토카인의 생성증가와 상관관계가 있다[8]. Lee 등[14]은 berberine이 염증유발물질로 유도되는 IL-1 $\beta$ 나 TNF- $\alpha$ 의 생성을 억제함을 폐세포배양을 이용한 실험을 통하여 관찰하였다. Iizuka 등[4]은 사람식도암 세포주인 YES-2세포의 IL-6 생성이 berberine에 의해서 저해됨을 보고하였다. Kim 등[10]은 정상인의 각질세포를 TPA로 자극시켰을 때 생성되는 IL-6가 berberine에 의해서 저해됨을 관찰하여 피부염증을 차단하는 물질로 사용될 가능성을 보고하였다.

본 연구에서는 berberine을 이용하여 전염증성 사이토카인

인 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 그리고 IL-6의 생성을 마우스 비장세포 배양을 통하여 알아보려고 하였다. 또한 lipopolysaccharide (LPS)와 같은 세포자극물질에 대한 berberine의 효과를 보기 위하여 혼합배양 후의 이들 사이토카인들의 생성변화를 관찰하였다.

## 재료 및 방법

## 실험동물

암컷 Balb/C 마우스로서 생후 8주 내외, 체중 25 g 내외의 것을 한국 효창 사이언스(대구, 경북)로부터 구입하여 실험에 사용하였다.

## 시약

Berberine과 lipopolysaccharide (LPS)는 Sigma Co. (USA) 제품을 사용하였다.

## 비장세포배양 상층액

비장세포배양 상층액 준비는 미리 준비된 비장세포 부유액을 10%가 되게 소 태아혈청을 가한 RPMI 1640 (Gibco, Grand Island, NY, USA) 배지(complete 10% FCS RPMI 1640)로 ml 당  $2 \times 10^6$  세포가 되도록 조절하여, 24 wells tissue culture plate (Costar, Cambridge, MA, USA)에 1 ml씩 분주한 후 berberine 0.3, 1.0, 3.0  $\mu$ g를 각각 작용시켜 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에 배양하였다. 또한 LPS 2  $\mu$ g과의 복합작용도 함께 시험하였다. 배양시간은 상기의 조건에서 6, 24시간으로

**\*Corresponding author**

Tel : +82-51-990-6422, Fax : +82-51-990-3081

E-mail : ghkim@ns.kosinmed.or.kr

하였다. 각각 일정시간 배양이 끝난 후 전량 배양액을 수거한 다음 300x g에서 10분간, 10,000x g에서 30분간 원침 시킨 후 그 상층 액을 수거하여 -70°C에 보관하였다.

#### 마우스에 시료접종 후 혈청분리

마우스 복강 내에 LPS 2.5 µg과 berberine 50 µg을 주사하고 24시간 경과시킨 후 마우스 심장으로 부터 혈액을 채취한 후 혈청을 분리하였다. 대조군은 PBS액을 사용하였다. 분리된 혈청은 -70°C에 보관하였다.

#### TNF-α, IL-1β, IL-6 측정

미리 96 wells microplate에 mouse TNF-α, IL-1β, 그리고 IL-6에 대한 capture 항체를 coating buffer에 희석하여 100 µl씩을 분주한 후 4°C에서 하룻밤 방치하였다. 다음날 plate를 세척용 완충액으로 5번 세척한 후 assay diluent 250 µl씩을 분주한 후 실온에서 1시간 동안 방치하였다. 세척용 완충액으로 5번 세척한 후 plate의 각 well에 시료 100 µl씩을 적하하여 실온에서 2시간 동안 방치하였다. 이때 시료는 6, 24시간 배양 상층액을 적용하였고 혈청은 PBS로 10배 희석한 다음 사용하였다. 세척용 완충액으로 5번 세척한 후 detection 항체 100 µl씩을 분주한 후 실온에서 1시간 동안 방치하였다. 세척용 완충액으로 5번 세척한 후 avidin-horseradish peroxidase 액 100 µl씩을 적하하여 다시 실온에서 30분 동안 방치하였다. 세척용 완충액으로 7 번 세척한 후 tetramethylbenzidine이 포함된 기질액 100 µl씩을 적하하여 실온에서 15분 동안 방치한 후 stop액 50 µl씩을 가하여 반응을 정지시켰다. Optical density는 microplate reader (Model 550 microplate reader, Bio-Rad, Richmond, USA)를 이용하여 450 nm에서 측정하였다.

#### 통계학적 분석

실험성적은 평균 또는 평균±표준편차로 나타냈으며 각 군 간의 통계학적 검정에는 Student's t-test를 사용하고 P값이 0.05 미만일 때 유의 있는 차로 간주하였다.

## 결 과

#### Berberine에 의한 TNF-α생성의 변화

정상마우스의 비장에서 분리된 세포 부유액에 berberine을 작용시켰을 때 생성되는 TNF-α의 양을 측정하였다. Berberine, 0.3 µg/ml을 작용시켰을 때 6시간 배양에서 TNF-α가 35.14 pg/ml, 24시간 배양에서는 61.43 pg/ml을 나타내어 대조군보다 모두 감소하였다. 그러나 1.0 µg/ml을 작용시켰을 때는 6시간 배양에서 대조군보다 낮았으나 24시간 배양에서는 대조군보다 높았다. Berberine, 3.0 µg/ml을 작용시켰을 때에는 6, 24시간째 모두 대조군보다 낮게 나타났다(Table 1). 마우스 비장세포에 LPS를 2.0 µg을 작용시켰을 때 TNF-α의 생성은 6시

Table 1. Production of TNF-α in cultures of mouse splenocytes with berberine

	TNF-α (pg/ml)	
	6 hr	24 hr
Berberine, 0.3 µg	35.14±1.74*	61.43±2.43
Berberine, 1.0 µg	38.21±0.17*	72.97±2.43
Berberine, 3.0 µg	44.72±2.08	66.83±6.25
Control (PBS)	46.81±1.22	70.52±3.13

Mouse splenocytes were cultivated with berberine for 6 and 24 hr. TNF-α was measured in the culture supernatants. Data are mean±SD. \**p*<0.05 compared to the control group.

간 배양에서 350.12 pg/ml을, 24시간 배양에서 430.96 pg/ml을 나타내어 모두 대조군보다 큰 상승을 보였다. LPS 2.0 µg과 berberine 0.3 혹은 1.0 µg/ml을 함께 작용시켰을 때는 LPS 단독 작용시보다 약간 증가하였으나 LPS 2.0 µg과 berberine 3.0 µg을 작용시켰을 때는 LPS 단독 작용시보다 큰 증가를 보였다(Table 2). 마우스에 LPS를 주사하고 24시간 후에 분리된 혈청에서의 TNF-α는 23.34 pg/ml을 나타내어 대조군의 3.69 pg/ml보다 크게 증가하였으며 berberine 50 µg을 주사하였을 때는 더 큰 증가를 보였다. 그러나 LPS와 berberine을 함께 주사했을 때에는 LPS 단독 주사시보다 감소하였지만 통계학적 유의성은 없었다(Fig. 1).

#### Berberine에 의한 IL-1β생성의 변화

정상마우스의 비장에서 분리된 세포 부유액에 berberine을 작용시켰을 때 생성되는 IL-1β의 양을 측정하였다. Berberine, 0.3 µg/ml을 작용시켰을 때 6시간 배양에서 IL-1β가 0.65 pg/ml, 24시간 배양에서는 2.66 pg/ml을 나타내어 대조군보다 모두 증가하였다. 1.0 µg/ml을 작용시켰을 때에도 6시간 배양에서 대조군보다 높았으며 24시간 배양에서도 대조군보다 높았다. Berberine, 3.0 µg/ml을 작용시켰을 때에는 6, 24시간째 모두 대조군보다 낮게 나타났다. 그러나 이때의 증가나 감소가 통계학적 유의성은 보이지 않았다(Table 3). 마우스 비장세포에 LPS를 2.0 µg을 작용시켰을 때 IL-1β의 생성은 6시

Table 2. Production of TNF-α in cultures of mouse splenocytes with LPS and berberine

	TNF-α (pg/ml)	
	6 hr	24 hr
LPS, 2 µg	350.12±15.29	430.96±1.74
LPS, 2 µg+Berberine, 0.3 µg	357.25±2.43	444.59±23.45
LPS, 2 µg+Berberine, 1.0 µg	358.84±34.57	436.73±12.34
LPS, 2 µg+Berberine, 3.0 µg	426.54±5.91*	529.24±11.81**
Control (PBS)	46.81±1.22	70.52±3.13

Mouse splenocytes were cultivated with LPS and berberine for 6 and 24 hr. TNF-α was measured in the culture supernatants. Data are mean±SD. \**p*<0.05, \*\**p*<0.01 compared to the control group.

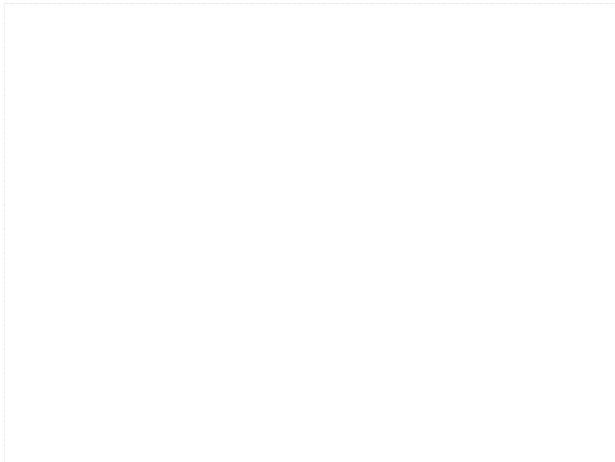


Fig. 1. Production of TNF- $\alpha$  by mice exposed to berberine and lipopolysaccharide (LPS). Mice were injected with berberine (50  $\mu$ g) and LPS (2.5  $\mu$ g) respectively. Control mice were injected with PBS. After 24 hr, harvested sera were assayed. Data shown are mean $\pm$ SD.

Table 3. Production of IL-1 $\beta$  in cultures of mouse splenocytes with berberine

	IL-1 $\beta$ (pg/ml)	
	6 hr	24 hr
Berberine, 0.3 $\mu$ g	0.65 $\pm$ 0.10	2.66 $\pm$ 0.10
Berberine, 1.0 $\mu$ g	0.79 $\pm$ 0.10	2.51 $\pm$ 0.30
Berberine, 3.0 $\mu$ g	0.50 $\pm$ 0.30	1.87 $\pm$ 0.20
Control (PBS)	0.57 $\pm$ 0.20	2.30 $\pm$ 0.20

Mouse splenocytes were cultivated with berberine for 6 and 24 hr. IL-1 $\beta$  was measured in the culture supernatants. Data are mean $\pm$ SD.

간 배양에서 2.01 pg/ml을, 24시간 배양에서 12.50 pg/ml을 나타내어 모두 대조군보다 큰 상승을 보였다. LPS 2.0  $\mu$ g과 berberine 0.3  $\mu$ g을 작용시켰을 때 LPS 단독 작용 시와 거의 같은 수준의 IL-1 $\beta$  생성을 보였다. Berberine 1.0  $\mu$ g을 함께 작용시켰을 때에는 6시간 배양에서 LPS 단독 작용시보다 감소하였으나 24시간 배양에서는 거의 유사하였다. LPS 2.0  $\mu$ g과 berberine 3.0  $\mu$ g을 작용시켰을 때에도 LPS 단독 작용시보다 감소를 보였다(Table 4). 마우스에 LPS나 berberine를 주사하고 24시간 후에 분리된 혈청에서의 IL-1 $\beta$ 는 대조군과 마찬가지로 검출되지 않았다.

**Berberine에 의한 IL-6생성의 변화**

정상마우스의 비장에서 분리된 세포 부유액에 berberine을 작용시켰을 때 생성되는 IL-6의 양을 측정하였다. Berberine, 0.3  $\mu$ g/ml을 작용시켰을 때 6시간 배양에서 IL-6가 8.40 pg/ml, 24시간 배양에서는 14.68 pg/ml을 나타내어 대조군보다 모두 감소하였다. 또한, 1.0 혹은 3.0  $\mu$ g/ml을 작용시켰을 때에도 6, 24시간째 모두 대조군보다 낮게 나타났다(Table 5).

Table 4. Production of IL-1 $\beta$  in cultures of mouse splenocytes with LPS and berberine

	IL-1 $\beta$ (pg/ml)	
	6 hr	24 hr
LPS, 2 $\mu$ g	2.01 $\pm$ 0.20	12.50 $\pm$ 0.61
LPS, 2 $\mu$ g+Berberine, 0.3 $\mu$ g	2.01 $\pm$ 0.41	12.00 $\pm$ 0.30
LPS, 2 $\mu$ g+Berberine, 1.0 $\mu$ g	1.44 $\pm$ 0.20*	12.72 $\pm$ 0.10
LPS, 2 $\mu$ g+Berberine, 3.0 $\mu$ g	1.80 $\pm$ 0.10	10.70 $\pm$ 0.30
Control (PBS)	0.57 $\pm$ 0.20	2.30 $\pm$ 0.20

Mouse splenocytes were cultivated with LPS and berberine for 6 and 24 hr. IL-1 $\beta$  was measured in the culture supernatants. Data are mean $\pm$ SD. \* $p$ <0.05 compared to the control group.

Table 5. Production of IL-6 in cultures of mouse splenocytes with berberine

	IL-6 (pg/ml)	
	6 hr	24 hr
Berberine, 0.3 $\mu$ g	8.40 $\pm$ 0.14*	14.68 $\pm$ 0.00**
Berberine, 1.0 $\mu$ g	8.50 $\pm$ 0.27	17.29 $\pm$ 0.41
Berberine, 3.0 $\mu$ g	7.15 $\pm$ 0.27*	16.23 $\pm$ 0.55
Control (PBS)	9.18 $\pm$ 0.14	17.87 $\pm$ 0.14

Mouse splenocytes were cultivated with berberine for 6 and 24 hr. IL-6 was measured in the culture supernatants. Data are mean $\pm$ SD. \* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01 compared to the control group.

마우스 비장세포에 LPS를 2.0  $\mu$ g을 작용시켰을 때 IL-6의 생성은 6시간 배양에서 89.93 pg/ml을, 24시간 배양에서 240.63 pg/ml을 나타내어 모두 대조군보다 큰 상승을 보였다. LPS 2.0  $\mu$ g과 berberine 0.3  $\mu$ g을 함께 작용시켰을 때는 LPS 단독 작용시보다 감소하였으나 1.0  $\mu$ g을 작용시켰을 때에는 LPS 단독 작용시보다 약간 상승하였다. 그러나 LPS 2.0  $\mu$ g과 berberine 3.0  $\mu$ g을 작용시켰을 때는 LPS 단독 작용시보다 감소를 보였다(Table 6). 마우스에 LPS를 주사하고 24시간 후에 분리된 혈청에서의 IL-6는 8.79 pg/ml을 나타내어 대조군의 0.97 pg/ml보다 크게 증가하였고 berberine 50  $\mu$ g을 주사하였을 때에도 대조군보다 증가하였으며 LPS와 berberine을 함께 주사했을 때에도 LPS 단독 주사시보다 증가하였다. 그러나 통계

Table 6. Production of IL-6 in cultures of mouse splenocytes with LPS and berberine

	IL-6 (pg/ml)	
	6 hr	24 hr
LPS, 2 $\mu$ g	89.93 $\pm$ 0.96	240.63 $\pm$ 3.14
LPS, 2 $\mu$ g+Berberine, 0.3 $\mu$ g	80.18 $\pm$ 0.55**	228.56 $\pm$ 1.37*
LPS, 2 $\mu$ g+Berberine, 1.0 $\mu$ g	96.12 $\pm$ 0.41*	242.08 $\pm$ 7.10
LPS, 2 $\mu$ g+Berberine, 3.0 $\mu$ g	87.52 $\pm$ 3.83	223.92 $\pm$ 5.19
Control (PBS)	9.18 $\pm$ 0.14	17.87 $\pm$ 0.14

Mouse splenocytes were cultivated with LPS and berberine for 6 and 24 hr. IL-6 was measured in the culture supernatants. Data are mean $\pm$ SD. \* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01 compared to the control group.

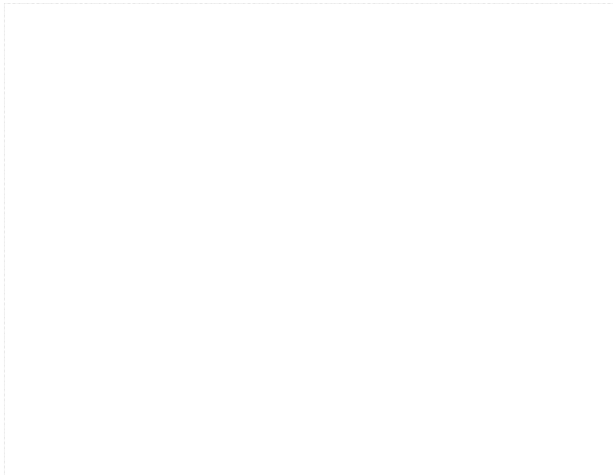


Fig. 2. Production of IL-6 by mice exposed to berberine and lipopolysaccharide (LPS). Mice were injected with berberine (50  $\mu$ g) and LPS (2.5  $\mu$ g) respectively. Control mice were injected with PSB. After 24 hr. harvested sera were assayed. Data shown are mean $\pm$ SD.

학적 유의성은 없었다(Fig. 2).

## 고 찰

Berberine은 *Coptis chinensis* French (Ranunculaceae)의 주 성분으로서 주로 중국에서 염증치료, 특히 구강염증 치료에 이용되었던 식물약제이다[12]. Liu 등[15]은 방사선치료를 받는 폐암환자에서 berberine의 효과를 보기위하여 임상시험을 실시하였다. Berberine이 투여된 군에서는 비투여군에 비하여 방사선에 의한 폐손상이 줄어 들었으며 폐기능의 상승과 세포 간부착분자(soluble intercellular adhesion molecular-1)와 TGF- $\beta$  1 (transforming growth factor-beta-1)의 감소를 나타냈다. Lee 등[14]은 사람폐세포배양에서 berberine이 염증유발 물질에 의해서 생성되는 사이토카인, IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$ 의 생성을 억제함을 보고하였지만 본 실험에서도 berberine을 마우스 비장세포에 작용시켰을 때 저농도(0.3  $\mu$ g/ml)나 고농도(3.0  $\mu$ g/ml) 모두 배양 6시간 쯤에서 TNF- $\alpha$ 의 생성이 저해됨을 보였다. 그러나 LPS를 작용시킨 군들에 berberine을 추가하였을 때 TNF- $\alpha$ 의 감소는 보이지 않았지만 마우스 생체 내에 LPS를 주사하고 추가로 berberine을 주사하였을 시 혈청 내 TNF- $\alpha$ 가 LPS단독 주사시보다 감소함을 보임으로서 억제능을 나타냈다. IL-1 $\beta$ 의 생성은 마우스 비장세포에 berberine을 고농도(3.0  $\mu$ g/ml)로 작용시켰을 때에만 감소됨을 보였다. LPS를 작용시킨 군들에서 berberine의 IL-1 $\beta$ 생성 억제효과는 berberine, 1.0  $\mu$ g/ml 이상에서만 나타났다.

Iizuka 등[4]은 사람 식도암세포주인 YES-2세포를 누드마우스에 접종한 다음 *Coptidis rhizoma* 추출액을 투여하였을 때 IL-6의 생성이 대조군에 비하여 유의하게 감소하였고 *C. rhizo-*

*ma*의 주성분인 berberine을 YES-2세포에 노출시켰을 때 IL-6의 생성이 감소되는 것을 *in vitro*에서도 관찰하여 *C. rhizoma*가 식도암세포에 치료적 효과를 나타내는 것은 berberine에 의한 암세포 IL-6 생성능 저하와 관련이 있을 것으로 제의한 바 있다. Kim 등[10]은 정상인 사람 각질세포에서 IL-6생성에 미치는 berberine의 효과를 본 실험에서 TPA에 의한 IL-6생성이 berberine에 의해서 억제됨을 관찰하였다. 그들의 결론은 berberine이 피부염증을 차단하여 항 피부 노화작용에 작용할 수 있는 유효성분으로 사용될 가능성을 보고하였다.

본 실험에서는 시험관내에서 마우스 비장세포에 berberine을 작용시켜 생성되는 IL-6를 정량 분석하였을 때 6 시간 배양의 경우 전체 농도들(0.3, 1.0, 3.0  $\mu$ g/ml)에서 대조군에 비하여 IL-6생성이 감소하는 결과를 보였다. LPS와 복합으로 berberine을 작용시켰을 때에도 낮은 농도(0.3  $\mu$ g)에서는 LPS 단독처리군에 비하여 감소를 보였다. 그러나 마우스 생체 내에서는 LPS와 berberine의 복합작용으로 LPS 단독처리시보다 IL-6가 증가하였다. 이러한 결과는 생체의 다양한 환경인자들의 관여 때문으로 생각된다. 또한 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 의 생성변화에 있어서 berberine의 농도에 의존적으로 나타나지 않는 것은 실험에 사용된 비장세포 집단속에는 한 종류의 세포만이 아닌 비교적 다양한 세포들이 포함되어 있음으로서 나타난 결과로 생각된다.

## 감사의 글

본 연구는 2009년 고신대학교 의과대학 학술연구비의 지원에 의해 수행되었음.

## References

1. Anis, K. V., N. V. Rajeshkumar, and R. Kuttan. 2001. Inhibition of chemical carcinogenesis by berberine in rat and mice. *J. Pharm Pharmacol.* **53**, 763-768.
2. Creasey, W. A. 1979. Biochemical effects of berberine. *Biochem Pharmacol.* **28**, 1081-1084.
3. Iizuka, N., K. Miyamoto, K. Okita, A. Tangoku, H. Hayashi, S. Yoshino, T. Abe, T. Morioka, S. Hazama, and M. Oka. 2000. Inhibitory effect of *Coptidis Rhizoma* and berberine on the proliferation of human esophageal cancer cell lines. *Cancer Lett.* **148**, 19-25.
4. Iizuka, N., K. Miyamoto, S. Hazama, S. Yoshino, K. Yoshimura, K. Okida, T. Hukamoto, S. Yamamoto, A. Tangoku, and M. Oka. 2000. Anticachectic effect of *Coptidis rhizoma*, an antiinflammatory herb, on esophageal cancer cells that produce interleukin 6. *Cancer Lett.* **158**, 35-41.
5. Ikram, M. 1975. A review on the chemical and pharmacological aspects of genus *Berberis*. *Planta Med* **28**, 353-358.
6. Ivanovska, N. and S. Phillip. 1996. Study on the anti-inflammatory of *Berberis vulgaris* root extract, alkaloid frac-

- tions and pure alkaloids. *Int. J. Immunopharmacol.* **18**, 553-561.
7. Jantova, S., L. Cipak, M. Cernakova, and D. Kost'alova. 2003. Effect of berberine on proliferation, cell cycle and apoptosis in HeLa and L1210 cells. *J. Pharm. Pharmacol.* **55**, 1143-1149.
  8. Kallapur, S. G. and A. H. Jobe. 2006. Contribution of inflammation to lung injury and development. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.* **91**, 132-135.
  9. Kettmann, V., D. Kosfalova, S. Jantova, M. Cernakova, and J. Drimal. 2004. In vitro cytotoxicity of verberine against HeLa and L1210 cancer cell lines. *Pharmazie* **59**, 548-551.
  10. Kim, S. M., Y. Kim, J. E. Kim, K. H. Cho, and J. H. Chung. 2008. Berberine inhibits TPA-induced MMP-9 and IL-6 expression in normal human keratinocytes. *Phytomedicine* **15**, 340-347.
  11. Kong, W. J., Z. Y. Zuo, Y. M. Wang, D. Q. Song, X. F. You, L. X. Zhao, H. N. Pan, and J. D. Jiang. 2008. Combination of simvastatin with berberine improves the lipid-lowering efficacy. *Metab. Clin. Exp.* **57**, 1029-1037.
  12. Kuo, C. L., C. W. Chi, and T. Y. Liu. 2004. The anti-inflammatory potential of berberine in vitro and in vivo. *Cancer Lett.* **203**, 127-137.
  13. Lau, C. W., X. Q. Yao, Z. Y. Chen, W. H. Ko, and Y. Huang. 2001. Cardiovascular actions of berberine. *Cardiovasc. Drug Rev.* **19**, 234-244.
  14. Lee, C. H., J. C. Chen, C. Y. Hsiang, S. L. Wu, H. C. Wu, and T. Y. Ho. 2007. Berberine suppresses inflammatory agents-induced interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  productions via the inhibition of I $\kappa$ B degradation in human lung cells. *Pharmacol. Res.* **56**, 193-201.
  15. Liu, Y., H. Yu, C. Zhang, Y. Cheng, L. Hu, X. Meng, and Y. Zhao. 2008. Protective effects of berberine on radiation-induced lung injury via intercellular adhesion molecular-1 and transforming growth factor-beta-1 in patients with lung cancer. *Eur. J. Cancer* **44**, 2425-2432.
  16. Marinova, E. K., D. B. Nikolova, D. N. Popova, G. B. Gallacher, and N. D. Ivanovska. 2000. Suppression of experimental autoimmune tubulointerstitial nephritis in BALB/C mice by berberine. *Immunopharmacol.* **48**, 9-16.
  17. Shvarev, I. F. and A. L. Tsetlin. 1972. Anti-blastic properties of berberine and its derivatives. *Farmakol. Toksikol.* **35**, 73-75.
  18. Sun, Y., K. Xun, Y. Wang, and X. Chen. 2009. A systematic review of the anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs. *Anticancer Drugs* **20**, 757-769.
  19. Xu, Y., Y. Wang, and L. Yan. 2009. Proteomic analysis reveals a synergistic mechanism of fluconazole and berberine against fluconazole-resistant *Candida albicans*: endogenous ROS augmentation. *J. Proteome Res.* **8**, 5296-5304.
  20. Yin, J., H. L. Xing, and J. P. Ye. 2008. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab. Clin. Exp.* **57**, 712-717.
  21. Yu, H. H., K. J. Kim, J. D. Cha, H. K. Kim, Y. E. Lee, N. Y. Choi, and Y. O. You. 2005. Antimicrobial activity of berberine alone and in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Food* **8**, 454-461.
  22. Zhao, W., Z. X. Zhou, W. J. Kong, and J. D. Jiang. 2008. Reduction of blood lipid by berberine in hyperlipidemic patients with chronic hepatitis or liver cirrhosis. *Biomed. Pharmacother.* **62**, 730-731.

## 초록 : 베르베린이 마우스 전염증성 사이토카인의 생성에 미치는 영향

정수룡<sup>1</sup> · 최명원 · 박인달 · 김광혁\*

(고신대학교 의과대학 미생물학교실, <sup>1</sup>동의대학교 동의의료원 내과)

본 연구에서는 berberine이 전염증성사이토카인의 생성에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 그리고 IL-6생성을 정량하였다. 마우스 비장세포에 berberine을 작용시켰을 때 TNF- $\alpha$ 의 생성이 억제되었다. 또한 마우스 생체 내에서 LPS에 의한 TNF- $\alpha$ 의 상승이 berberine에 의해서 억제됨을 알 수 있었다. IL-1 $\beta$ 의 생성에 있어서도 berberine을 고농도(3.0  $\mu$ g/ml)로 작용시켰을 때 억제되었고 LPS에 의한 IL-1 $\beta$ 의 상승이 고농도의 berberine에 의해서 억제되었다. IL-6의 생성은 berberine에 의해서 억제되었으며 낮은 berberine 농도(0.3  $\mu$ g/ml)에서 LPS에 의한IL-6의 생성이 억제되었다. 따라서 이러한 결과들은 berberine이 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 그리고 IL-6와 같은 전염증성사이토카인의 생성을 하향 조절할 가능성을 시사한다 하겠다.