

작약감초탕의 항염증효과

김병우

상지대학교 한의과대학 내과학교실

Anti-inflammatory Effect of *Jakyakgamcho-tang*

Byoung-woo Kim

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Sang-Ji University

ABSTRACT

The present study investigated the anti-inflammatory effect of *Jakyakgamcho-tang* in lipopolysaccharide-exposed rats.

The plasma concentration of IL-1 β , IL-6 and TNF- α peaked at 5hrs after LPS injection, and these values of the 300 mg/kg *Jakyakgamcho-tang* group were lower than those of the control group.

The plasma concentration of IL-10 peaked at 5hrs after LPS injection and the values of the *Jakyakgamcho-tang* groups were higher than those of the control group.

In the liver cytokines measurement was done at 5hrs after LPS injection. The concentrations of liver IL-1 β and IL-6 in the 300 mg/kg *Jakyakgamcho-tang* were lower than that of the control group. The concentrations of liver TNF- α , and IL-10 showed no significant differences among all the treatment groups.

These results indicate that the *Jakyakgamcho-tang* has anti-inflammatory activities.

Key words : *Jakyakgamcho-tang*, Lipopolysaccharide(LPS), Cytokines, Inflammatory effect.

1. 서론

작약감초탕은 張의 중경전서¹에 최초로 수록된 처방으로서, 작약과 감초 두 약물로^{2,3} 구성되어 기관지천식, 신경통, 자궁내막염성 복통, 배뇨통 등⁴⁻⁹에 응용되고 있다. 작약 및 감초의 성분연구에서, 감초에 내재하는 glycyrrhizin은 혈중 bilirubin치의 상승을 억제하고¹⁰, strychnine, atropine 및 chloralhydrate의 독성 감소¹¹와 histamine에 대한 해독작용¹²이 보고되었다. 또한 작약성분인 paeoniflorin과 감초

추출물을 병용한 실험에서 항염증작용, 항궤양작용 및 진해작용 등이 보고되었다¹³. 이상의 연구 결과들을 참고해 보면 한방임상에서 응용되는 작약감초탕은 생체 내의 염증억제기능에 지대한 효과를 나타낼 것으로 생각된다. 그러나 그 동안 임상현장에서 작약감초탕이 다양한 질환에 응용되어 많은 효과를 보았으나, 본 처방이 질환치료과정에서 나타내는 특정효능에 대한 구체적인 연구결과는 미미한 상태다. 따라서 본 연구는 작약감초탕의 항염증효과를 알아보기 위하여 작약감초탕 추출물을 급여한 흰쥐에게 LPS 쇼크를 주어 급성염증을 유발시킨 후, 혈액 및 간장 내의 전 염증성 cytokine 농도를 처리군 간에 비교하여 작약감초탕의 항염증효과를 검토한 연구로, 새로운 결과를 얻었기에

· 교신저자: 김병우 강원 원주시 우산동 283번지
상지대학교 부속한방병원 6내과
TEL: 033-741-9215 FAX: 033-741-9383
E-mail: kbwomd@freechal.com

보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 시험동물 및 시험군

평균 체중이 195.28±4.67 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰 쥐 32마리를 1주일간 시험식에 적응시킨 후, 평균체중이 유사하게 대조군(생리식염수 100 mg/kg, body weight), 처리1군(작약감초탕 추출물 100 mg/kg, body weight), 처리2군(작약감초탕 추출물 200 mg/kg, body weight) 및 처리 3군(작약감초탕 추출물 300 mg/kg, body weight)으로 나누어, 각 처리군당 8마리 씩 임의 배치했다.

2. 식이 및 물

식이 (Table 1) 및 물은 시험기간 동안 자유 섭취하도록 하였다.

Table 1. Composition of Experimental Diet

Ingredients (%)	Basal diet
Casein	20.0
α-Corn starch	35.5
Sucrose	11.0
Lard	4.0
Corn oil	1.0
Mineral mix ¹⁾	3.5
Vitamin mix ²⁾	1.0
Cellulose powder	23.7
DL-methione	0.3

¹⁾ Mineral mix. (g/kg diet) : CaCO₃, 29.29; CaHPO₄ · 2H₂O, 0.43; KH₂PO₄, 34.30; NaCl, 25.06; MgSO₄ · 7H₂O, 9.98; Feric citrate hexahydrate, 0.623; CuSO₄ · 5H₂O, 0.516; MnSO₄ · H₂O, 0.121; ZnCl₂, 0.02; KI, 0.005; (NH₄)₆ MO₇O₂₄ · 4H₂O, 0.0025.

²⁾ Vitamin mix (mg/kg diet) : Thiamine-HCl, 12; Riboflavin, 40; Pyrodoxin-HCl, 8; Vitamin-B₁₂, 0.005; Ascorbic acid, 300; D-biotin, 0.2; Menadione, 52; Folic acid, 2; D-calcium pantothenate, 50; P-aminobenzoic acid, 50; Nicotinic acid, 60; Cholin chloride, 2000 (IU/kg diet); Rethinyl acetate, 5000(IU/kg diet); Cholecalciferol, 250 (IU/kg diet).

3. 작약감초탕 추출물 및 급여

傷寒論譯註¹⁴에 준하여 처방한 작약감초탕(Table 2) 20침 분량인 600 g을 적량으로 나누어 수조상에서 냉각수 환류하에 EtOH로 5시간씩 3회 추출하고, 여과, 감압 농축하여 EtOH extract 125 g을 얻었다. 급여는 매일 오후 5시경에 존대를 이용하여 경구 투여하였고, 대조군은 동일한 방법으로 생리식염수를 급여했다.

Table 2. Composition of Jakyakgamcho-tang(per 1 package)

Herbs	Dose
芍藥 (Paeoniae Radix alba)	15.0g
甘草 (Glycyrrhizae Radix)	15.0g

4. LPS 처리

LPS 처리는 6주간의 작약감초탕 급여기간이 종료된 후, 5 mg/kg의 수준으로 각 처리군 모두 동일하게 복강 주사하였다.

5. 혈액 및 간장 채취

혈액 채취는 시험 최종일에 LPS 처리 직전(0h), LPS 처리 후 2시간(2h) 및 5시간 (5h)에 각 처리군 별로 심장 천자법에 의해 채혈했다. 간장 채취는 LPS 처리 후 5시간에 혈액 채취가 끝난 후 적출하였다.

6. Cytokines 정량

Plasma cytokine정량용 시료는 채혈 직후, plasma를 분리하여 -80℃에 냉동 보관하였다. 간장 cytokine정량용 시료는 1 g의 간장을 채취하여 5 ml의 cold phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4, containing a protease inhibitors cocktail)과 함께 혼합하여 얼음위에서 분쇄(homogenized)하였다. 분쇄혼합물을 4℃, 15,000 rpm, 15분간 원심분리한 후, 상층부를 0.45 μm 필터로 여과하고, 다시 원심분리해서 상층부를 -80℃에 냉동 보관하였다.

Raw 264.7 cells들이 생산한 cytokines 정량을 위해 배양액을 4°C, 15,000 rpm, 15분간 원심분리한 후, 상층부를 0.45 µm 필터로 여과하고, 다시 원심분리해서 상층부를 -80°C에 냉동 보관하였다.

Cytokine(IL-1β, TNF-α, IL-6 및 IL-10)정량은 시판 Kit(Biosource International, U.S.A.)를 이용했다. TNF-α의 최저 측정농도는 0.7 pg/ml이며, 다른 cytokine들은 3-8 pg/ml이다. 간장 cytokines 정량은 5 ml의 PBS에 간장 1 g을 혼합한 조정액으로 측정하였으며, pg/mg 단위로 나타내었다.

7. 통계처리

실험결과는 SPSS package를 이용하여 one-way ANOVA검정을 수행하였으며, 각 처리군간의 유의성 검정은 Duncan's multiple range test 에 의해 P<0.05 수준에서 실시했다.

III. 결과 및 고찰

작약감초탕은 작약과 감초로 구성된 처방으로, 작약은 性味가 苦,酸,凉하고 肝,脾經에 入하여, 柔肝止痛, 養血斂陰, 平肝하며, 解痙, 止痛, 抗潰瘍, 消炎작용 등이 있고, 平활근과 골격근의 항경련작용과 중추신경에는 진정작용이 있어 鎮痙, 鎮痛의 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 감초는 性味가 甘, 平하고, 心,脾,胃,肺經에 入하여 補脾益胃, 和中緩急, 潤肺止咳, 清熱解毒, 調和諸藥의 효능과 解毒, 鎮痙, 胃酸分泌抑制, 祛痰, 抗炎症, 抗Allergy작용 등이 보고⁷ 되고 있으며, 처방의 구성은 여러 한약재가 약물의 상호작용으로 효과를 증대시키기도 하는데, 작약감초탕은 작약과 감초로 구성되어 있기 때문에, 두 약물의 상호작용을 용이하게 알아볼 수 있다.

이에 저자는 본 연구에서 작약감초탕의 항염증 효과를 검토해 보기 위하여 작약감초탕 추출물을 급여한 흰쥐에게 LPS를 투여하여 급성기 염증반응을 유발시킨 후, 혈액 및 간장의 전염증성 cytokines

농도를 조사하였다. LPS처리 후, plasma 및 간장의 cytokine 측정시간의 채택은 염증반응으로 나타나는 cytokines의 농도에 크게 영향을 미친다. 따라서 본 연구에서는 여러 연구자들의 실험결과를 참고하여 마우스의 내독소 쇼크를 검토하기 위한 plasma cytokine 측정시료채취는 LPS 처리 전 (0h), 처리 후 2시간(2h) 및 5시간(5h)에 실시하였으며, 간장 cytokine측정 시료채취는 LPS 처리 후 5시간(5h)에 실시하였다¹⁵⁻¹⁷. LPS 처리농도는 5 mg/kg으로 하였으며, 이 농도는 단시간에 마우스에 내독소의 쇼크를 주어 간장과 혈액내의 cytokine농도를 높인다는 다른 연구자의 실험결과를 참고했다¹⁸.

1. Plasma IL-1β

대조군과 3개 처리군 들의 plasma IL-1β 농도 (Table 3)의 시간대별 변동은 LPS 처리 전에는 모든 시험군 들이 상호간에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나 LPS처리 후, 2시간부터 증가하여, 5시간에도 계속적으로 증가하였다. 항염증효과를 검토하기 위한 다른 연구자의 실험결과¹⁶에서도 LPS 처리 후 4-6시간에 plasma IL-1β농도가 최고치를 나타내어 본 시험의 결과와 유사하였다. 이러한 결과는 본 시험에서 채택한 시료채취시간 및 LPS 주입량이 항염증효과를 검토하는데 잘 부응하였음을 인지시켜준다. IL-1β는 *in vivo*나 *in vitro*에서 LPS 독성의 mediator로서 알려진 전염증성 cytokine이다. IL-1β의 생물학적 기능은 TNF-α와 유사하다. 또한 이들 두 cytokine들은 여러 형태의 실험에서 상호 상가효과를 나타낸다는 것이 밝혀졌으며, 급성기 염증반응에서 급격히 증가한다¹⁶. 본 연구에서는 LPS 처리 후, 2시간에서는 처리군간에 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 5시간에서 작약감초탕 처리군 들 중 200mg/kg 및 300mg/kg 처리군 들이 대조군보다 낮은 수치를 보여, 작약감초탕 처리가 LPS 염증반응을 완화시킬 가능성을 시사했다.

2. Plasma IL-6

IL-6는 monocytes/macrophages 및 간장의 Kupper cell에서 생산되는 중요한 전염증성 cytokine이다¹⁷. 본 실험의 결과 (Table 4)에서 LPS 처리 후 5시간 경과 시에 각 처리군 들의 Plasma IL-6의 농도는 모두가 높은 수치를 보여, LPS 유발 염증반응 실험에서 Plasma IL-6 농도의 최고 피크 시간은 LPS 처리 후 4-6시간이었다고 보고한 다른 연구자의 결과¹⁶와 유사했다. 또한 LPS 처리 후 2시간

경과 시에는 모든 작약감초탕 처리군 들의 Plasma IL-6의 농도는 대조군보다 낮은 값을 보였으나, 5시간이 경과한 후는 작약감초탕 300mg/kg 처리군 만이 대조군보다 낮은 값을 보였다. 이러한 결과는 IL-1β의 변동 경향과는 다소 차이를 보였으며, 작약감초탕이 cytokines의 생산에 미치는 영향은 LPS 처리 후 경과시간과 cytokines의 종류에 따라 상당히 달라질 수 있음을 시사해 준다.

Table 4. Effect of *Jakyakgamcho-tang* on Plasma IL-6 Concentration in Lipopolysaccharide-exposed Rats

Treatment	IL-6(pg/ml), Time(h)*		
	0h	2h	5h
Control(saline, 100mg/kg)	21.53±4.29 ^{NS}	272.19±33.45 ^b	503.81±52.69 ^b
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (100mg/kg)	23.15±3.85 ^{NS}	182.64±25.39 ^a	521.14±43.75 ^b
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (200mg/kg)	22.47±4.03 ^{NS}	205.29±34.17 ^a	484.38±32.57 ^b
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (300mg/kg)	21.71±4.55 ^{NS}	164.31±23.15 ^a	411.27±21.16 ^a

*: 0h, 2h and 5h after LPS injection.

^{a,b,c}: Means in the same column with different superscripts are significantly different (p<0.05). ^{NS}: Not significantly different (P>0.05).

3. Plasma TNF-α

TNF-α는 LPS를 비롯한 여러 가지의 자극에 반응하여 monocytes와 macrophage에 의해 방출되는 peptide mediator이며¹⁹, endotoxin의 제거효과를 가지는 가장 중요한 mediator로 가정되었다²⁰. 그러나 TNF-α는 LPS의 쇼크시에 Kuffer cell로부터 방출되어 간장에 상처를 주고, 간세포의 사멸을 일으키며²¹ TNF-α가 과잉으로 생산되면 광범위한 pathogenic 상태를 일으킨다. 근래에 들어와서 학자들은 생체 내에서 TNF-α의 생산을 하락시키는 방법을 연구하고 있다¹⁵. 본 실험의 결과에서 LPS 처리 후 2

시간이 경과 하였을 때 모든 시험군 들의 Plasma TNF-α농도(Table 5)는 급격하게 증가하여, 5시간 까지 높은 수치를 유지했다. 이러한 결과는 LPS에 의한 쇼크가 상당히 컸음을 시사해 준다. 또한 각 처리군 별 plasma TNF-α 농도의 시간대 별 변동 경향에서 작약감초탕 처리군들 모두가 유의한 차이는 아니었으나 LPS 처리 후 2시간 및 5시간에서 대조군보다 낮은 경향을 보여 작약감초탕이 TNF-α 농도의 억제에 긍정적으로 작용하고 있음을 시사해 준다.

Table 5. Effect of *Jakyakgamcho-tang* on Plasma TNF- α Concentration in Lipopolysaccharide-exposed Rats

Treatment	TNF- α (pg/ml), Time(h)*		
	0h	2h	5h
Control(saline, 100 mg/kg)	15.31 \pm 3.72 ^{NS}	834.58 \pm 42.17 ^b	882.43 \pm 51.92 ^c
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (100 mg/kg)	13.12 \pm 2.57 ^{NS}	804.65 \pm 57.38 ^b	787.31 \pm 40.37 ^{ab}
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (200 mg/kg)	14.75 \pm 3.05 ^{NS}	795.31 \pm 45.61 ^b	802.41 \pm 32.71 ^b
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (300 mg/kg)	14.08 \pm 3.39 ^{NS}	713.58 \pm 30.96 ^a	725.85 \pm 33.17 ^a

*: 0h, 2h and 5h after LPS injection.

^{ab}: Means in the same column with different superscripts are significantly different (p<0.05). ^{NS}: Not significantly different (P>0.05).

4. Plasma IL-10

Plasma IL-10 농도 (Table 6)는 LPS 처리 후, 2 시간 및 5시간 모두에서 전 시험군 모두가 증가하였다. 그러나 각 처리군 별 증가량은 달랐으며, LPS 처리 후, 2시간에서는 작약감초탕 300 mg/kg 처리군이 대조군을 비롯한 여타 작약감초탕 처리군 들보다 높은 증가량을 나타내었으며, LPS처리 후 5시간 경과 시에는 모든 작약감초탕 처리군 들이 대조군보다 높은 수치를 나타내었다. IL-10은 lymphocytes와 macrophages에 의해 생산되는 강력한 pleiotropic anti-inflammatory cytokine이다²². 이

것은 T helper type 1 cells, mono/macrophages 및 polymorphonuclear cells에 의해서 IL-6 및 TNF- α 등의 전 염증성 cytokine들의 합성을 억제하며, *in vitro*와 *in vivo*에서 T-cell 활성화를 감소시켰다고 보고되었다^{18,23}. 본 실험의 결과에서 LPS처리 후 5 시간에서 작약감초탕 처리군 들의 IL-10 농도가 대조군보다 높은 값을 나타내었다. 이러한 결과는 작약감초탕에 의한 IL-10 생산 증가가 여타 전 염증성 cytokine들의 생산 억제에 영향을 주었을 것으로 생각된다.

Table 6. Effect of *Jakyakgamcho-tang* on Plasma IL-10 Concentration in Lipopolysaccharide-exposed Rats

Treatment	IL-10(pg/ml), Time(h)*		
	0h	2h	5h
Control(saline, 100 mg/kg)	24.17 \pm 5.94 ^{NS}	43.15 \pm 4.71 ^a	104.27 \pm 13.19 ^d
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (100 mg/kg)	22.73 \pm 4.85 ^{NS}	55.27 \pm 5.02 ^a	131.75 \pm 11.31 ^b
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (200 mg/kg)	26.12 \pm 5.77 ^{NS}	44.21 \pm 6.39 ^a	171.38 \pm 19.42 ^c
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (300 mg/kg)	23.59 \pm 5.04 ^{NS}	79.62 \pm 5.13 ^b	180.22 \pm 21.59 ^c

*: 0h, 2h and 5h after LPS injection.

^{abc}: Means in the same column with different superscripts are significantly different (p<0.05). ^{NS}: Not significantly different (P>0.05).

5. Liver cytokines

각 처리군 별 Liver cytokines 들의 농도를 Table 7에 나타내었다. IL-1 β 의 농도는 작약감초탕 200 mg/kg 및 300 mg/kg 처리군이 대조군보다

낮은 수치를 나타내었으며, IL-6의 농도는 작약감초탕 처리군 모두가 대조군보다 낮은 경향을 보였으나, 작약감초탕 300 mg/kg 처리군을 제외한 여타 처리군들은 유의한 차이를 나타내지는 않았다.

Table 7. Effects of *Jakyakgamcho-tang* on Liver Cytokines Concentration in Lipopolysaccharide-exposed Rats

Treatment	IL-1 β (pg/mg)	IL-6(pg/mg)	TNF- α (pg/mg)	IL-10(pg/mg)
Control (saline, 100 mg/kg)	21.75 \pm 4.31 ^b	9.35 \pm 2.02 ^b	1.77 \pm 0.49 ^{NS}	1.93 \pm 0.62 ^{NS}
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (100 mg/kg)	23.42 \pm 5.73 ^b	8.27 \pm 1.17 ^{ab}	1.83 \pm 0.57 ^{NS}	1.83 \pm 0.71 ^{NS}
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (200 mg/kg)	15.44 \pm 3.65 ^a	9.05 \pm 2.11 ^{ab}	1.71 \pm 0.83 ^{NS}	1.75 \pm 0.55 ^{NS}
<i>Jakyakgamcho-tang</i> (300 mg/kg)	12.57 \pm 3.19 ^a	6.31 \pm 1.11 ^a	1.78 \pm 0.77 ^{NS}	1.90 \pm 0.84 ^{NS}

^{ab}: Means in the same column with different superscripts are significantly different (p<0.05). ^{NS}: Not significantly different (P>0.05).

LPS 쇼크 시에 간장의 활성화된 Kuffer cell들은 IL-1 β 를 지속적으로 방출하며, LPS처리 후 30분 이내에 간장 IL-1 β 농도는 급격하게 증가한다고 보고되었다^{17,24}. 또한, Sang 등¹⁸은 LPS 처리 후 30분 이내에 IL-6 mRNA가 급격하게 증가하였으며, 3시간 후에도 이러한 현상은 지속되었다고 보고하였다. 본 연구에서의 간장 cytokines의 측정시간은 LPS 처리 후 5시간으로, 다른 연구자들과 다소 차이는 있으나, LPS 처리 후 3시간 이후에도 증가된 cytokines 농도가 지속되었음을 고려해 보면, 본 연구의 결과도 LPS shock가 지속된 상태에서 측정된 것으로 생각된다. 또한 IL-1 β 및 IL-6의 농도가 작약감초탕 처리군들에서 대조군보다 낮은 경향을 보여 간장 내 cytokines합성에 작약감초탕이 어떤 영향을 미치고 있음을 시사한다. 그러나 TNF- α 와 IL-10의 농도는 시험군 모두에서 유의한 차이를 나타내지 않았는데, 이러한 결과는 간장에서 합성된 TNF- α 와 IL-10이 혈류로 유출되고 난 후의 휴지기 상태로, 소량의 cytokines들 만이 잔류하였기 때문인 것으로 생각된다.

IV. 결론

작약감초탕의 항염증효과를 알아보기 위하여 작약감초탕 추출물을 급여한 흰쥐에게 LPS 쇼크를 주어 급성염증을 유발시킨 후, 혈액 및 간장 내의 전 염증성 cytokine들의 농도를 처리군 간에 비교하여 작약감초탕의 항염증효과를 검토하여 다음과

같은 결과를 얻었다.

전 시험군들에서 Plasma IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 농도는 LPS 처리 후, 2시간에서 급격히 상승하여, 5시간에서도 계속적으로 증가하였다. 그러나 LPS 처리 후 5시간에서 이들 3개 cytokines의 농도는 작약감초탕 300 mg/kg 처리군이 가장 낮은 값을 보였으며, 대조군과 비교하여 작약감초탕 처리군들 모두가 낮은 경향을 보였다. Plasma IL-10 농도는 LPS 처리 후, 2시간에 증가하여 5시간에서도 증가하는 경향을 보였으며, LPS 처리 후, 5시간에서 모든 작약감초탕 처리군들이 대조군보다 높은 경향을 나타내었다.

LPS 처리 후, 5시간에서 간장 내의 IL-1 β 및 IL-6의 농도는 작약감초탕 300 mg/kg 처리군 이 대조군보다 낮은 값을 나타내었으며, TNF- α 농도 및 IL-10의 농도는 각 처리군들 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다.

이상의 결과들은 작약감초탕이 생체 내에서 전염증성 cytokine들의 생산에 영향을 주어 염증억제 효과에 긍정적으로 작용할 수 있음을 시사하는 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 張仲景. 仲景全書. 서울: 醫道韓國社; 1975, p. 120-1.
2. 吳儀洛. 本草從新. 서울: 杏林書院; 1972, p. 6, 30.
3. 汪昂. 本草備要. 서울: 高文社; 1974, p2, 3, 39, 40.

4. 龍野一雄. 新擇類聚方. 東京: 漢方醫學大系刊行會; 1959, 7권 p. 63-5.
5. 失數道明. 漢方處方解説. 大阪: 創元社; 1966, p. 234-40.
6. 孟華燮. 黃今湯 및 黃今加半夏生薑湯의 治療例. 大韓韓醫學會報. 1963;1(7):16-8.
7. 이운석, 김형창, 황의현, 조성균, 임인규, 한중현. 芍藥甘草湯의 效能에 관한 연구. 동의생리병리학회지. 2003;17(2):493-98.
8. 山田光陸. 漢方處方應用の實際. 東京: 南山堂; 1967, p. 185.
9. 和田正系. 漢方治療提要. 橫須賀市: 醫道の日本社; 1964, p. 65-6.
10. 江田昭英, 市岡 弘. Glycyrrhizin의 藥理應用. 日藥理誌. 1965;61:130.
11. 坂口 弘. 甘草의 解毒作用につけて. 日藥理誌. 1959; 55:152.
12. 梶本義衛, 黒川省吾. 甘草成分의 藥理學的研究. 日藥理誌. 1959;55:153.
13. 高木敬次郎, 原田正敏. 芍藥의 藥理學的研究 베オニフリンの中樞作用および甘草 成分 FM₁₀₀ との 併用効. 日藥誌. 1969;89:879.
14. 채인식. 傷寒論譯詮. 서울: 高文社; 2006, p. 498.
15. Marriot, J. B., M. Westby, S. Cookson, M. Guckian, S. Goodbourn, G. Muller. CC-3052: a water-soluble analog of thalidomide and potent inhibitor of activation-induced TNF- α production. J Immunol. 1998;161:4236-43.
16. Mathiak, G., G. Grass, T. Herzmann, T. Luebke, C. Cu-Zetina, S. A. Boehm. Caspase-1-inhibitor ac-YVAD-cmk reduces LPS-lethality in rats without affecting haematology or cytokine responses. Br J Pharmacol. 2000;131:383-6.
17. Eduard FM, Martha SMR, Victor PA, Pablo M. Immunomodulatory effects of thalidomide analogs on LPS-induced plasma and hepatic cytokines in the rat. Biochemical pharmacology. 2004;68:1321-9.
18. Sang, H., G. L. Wallis, C. A. Stewart, K. Yashige. Expression of cytokines and activation of transcription factors in lipopolysaccharide-administered rats and their inhibition by phenyl N-tert-butyl nitron(PBN). Arch Biochem Biophys. 1999;363:341-8.
19. Chamulitrat, W., M. E. Blazka, S. J. Jordan, M. I. Luster, R. P. Mason. Tumor necrosis factor- α and nitric oxide production in endotoxin-primed rats administered carbon tetrachloride. Life Sci. 1995;24:2273-80.
20. Harbrecht, B. G., M. DiSilvio, A. J. Demetris, R. L. Simmons, T. R. Billiar. Tumor necrosis factor- α regulates in vivo nitric oxide synthesis and induces liver injury during endotoxemia. Hepatology. 1994;20:1055-60.
21. Hamada, E., T. Nishida, Y. Uchiyama, J. Nakamura, K. Isihara, H. Kazuo. Activation of Kupffer cells and caspases-3 involved in rat hepatocyte apoptosis induced by endotoxin. J. Hepatol. 1999;30:807-18.
22. Thompson, K. C., A. Trowern, A. Fowell, M. Marathe, C. Haycock, M. J. P. Arthur et al. Primary rat and mouse hepatic stellate cells express the macrophage inhibitor cytokine interleukin-10 during the course of activation in vitro. Hepatology. 1998;28:1518-24.
23. Moreira, A. L., E. P. Sampaio, A. Zmuidzinas, P. Frindt, K. A. Smith, G. Kaplan. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. J Exp Med. 1993;177:1675-80.
24. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. J Hepatol. 1997;27:1120-32.