

## 대추의 궤양성 대장염에 대한 개선 효과

명노일\*

원광디지털대학교 한방건강학과

### The improving effect of *Zizyphus jujube* on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice

Noh-Yil Myung\*

Department of Oriental Medicine and Healthcare, Wonkwang Digital University, Iksan, Jeonbuk, 570-749, Republic of Korea

#### ABSTRACT

**Objectives** : *Zizyphus jujube* (ZJ) has been used as a traditional medicine for various diseases. However, the inhibitory effect of ZJ on intestinal inflammation has not been fully understood, yet. The aim of this study is to investigate anti-colitis activity of ZJ in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis mouse model.

**Methods** : To investigate the protective effects of ZJ, the colitis mice were induced by drinking water containing 5% DSS for 7 days. Mice were randomized into groups receiving ZJ (500 mg/kg), sulfasalazine (SFZ) (150 mg/kg) as a positive control, or water as a negative control. We assayed the effects of ZJ on DSS-induced the clinical signs, measuring weight loss, colon length and disease activity index (DAI). Additionally, to find a possible explanation for the anti-inflammatory effects of ZJ, we evaluated the effects of ZJ on the production of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) and expression of cyclooxygenase (COX)-2 in colitis tissue.

**Results** : The results showed that mice treated with DSS showed considerable clinical signs, including weight loss, and reduced colon length. However, administration of ZJ significantly reduced the weight loss, shortens colon length, and improved DAI as clinical symptoms. Moreover, ZJ inhibited the PGE<sub>2</sub> production and COX-2 expression levels in DSS-treated colon tissues.

**Conclusions** : Collectively, the findings of this study provide us with novel insights into the pharmacological actions of ZJ as a potential molecule for use in the treatment of intestinal inflammation including ulcerative colitis.

**Key words** : *Zizyphus jujube*; Ulcerative Colitis; Dextran Sulfate Sodium; prostaglandin E<sub>2</sub>; Cyclooxygenase-2

## 서론

대추(大棗)는 갈매나무과(Rhamnaceae)에 속하는 대추나무(*Zizyphus jujube* Miller var. *inermis* Rehder) 또는 보은대추나무(*Zizyphus jujuba* Miller var. *hoonensis* T. B. Lee) 및 기타 근연식물의 열매를 말한다. 핵과로서 타원상 구형이며, 3cm 정도로 가을에 녹색에서 적갈색으로 익는다. 한방에서 기원을 찾아보면 신농본초경(神農本草經)의 상품(上品)에 수재되었으며, 열매가 크고(大) 가시(棗)가 많아 대조(大棗)라

한다고 기록 되었으며, 보중익기(補中益氣), 양혈안신(養血安神) 및 완화약성(緩和藥性) 등의 효능이 있다. 약리 작용으로는 항궤양, 항알러지 작용 및 진정작용<sup>1)</sup>을 나타내는 것으로 알려져 있으며, 함유 성분 oleamide는 신경계에 작용하여 기억력 증강 작용이 있는 활성 성분이 확인되었다<sup>2)</sup>. 최근에는 장(腸)에서도 연구가 다양하게 진행 되었는데 동물의 위장관에서 암 모니아 발생을 줄이면서 분변의 수분함량을 증가시키는 작용을 나타내는 것이 보고되었으며<sup>3)</sup>, 특발성 변비(idiopathic constipation)에도 우수한 효과가 있음이 확인되었다<sup>4)</sup>. 하지

\*Corresponding author : Noh-Yil Myung, Department of Oriental Medicine and Healthcare, Wonkwang Digital University, Iksan, Jeonbuk, 570-749, Republic of Korea.

· Tel : +82-70-7730-0078 · E-mail : myungnohyil@wdu.ac.kr

· Received : 29 March 2015 · Revised : 14 May 2015 · Accepted : 18 May 2015

만 염증성 장질환에 대한 효능 및 만성질환의 통증과 염증을 유발하는 기전연구는 아직까지 미약한 실정이다.

염증성 장질환(Inflammatory bowel disease)은 소화관에 서 생기는 원인 미상의 만성 염증질환으로 궤양성 대장염 (ulcerative colitis)과 크론병(Crohn's disease)으로 구분된다<sup>5,6)</sup>. 그 중 궤양성 대장염은 결장과 직장에 염증이 만성적으로 나타나는 질환이다. 최근 우리나라에서도 서구화된 식생활, 스트레스 등의 다양한 원인으로 궤양성 대장염의 발병률이 증가하고 있다. 궤양성 대장염의 주된 임상증상은 혈성 설사, 복통이며, 심한 경우 탈수, 빈혈, 발열, 체중감소 등을 호소하게 된다<sup>7,8)</sup>. 지금까지 발병원인은 정확히 밝혀지지 않았지만, 최근 규명된 병인을 보면, 흡연이나 식이와 같은 환경적 요인, 유전적 요인 또는 세균 감염 등이 원인으로 제시되고 있다. 이런 인자들은 단독 또는 복합적으로 관여할 수 있는데 특히, 유전학적 소인이 있는 사람은 원인 혹은 유발 인자에 노출되어 장 점막에 염증 및 면역반응이 초래되고 이 반응이 소멸되지 않고 비정상적으로 지속 증폭되어 만성적인 조직 손상을 일으키는 상태로 알려져 있다<sup>9)</sup>.

염증성 인자들의 과도한 생성은 병리적 상태를 유발하여, 패혈증이나 다양한 장기 손상을 일으키며 다양한 염증성 질환들을 야기시킨다<sup>10-12)</sup>. 다양한 염증매개인자들이 궤양성 대장염과 연관성이 보고되고 있는데, 즉 대장 조직내 염증성 매개물의 분비가 증가하여 다양한 세포의 분화와 증식에 영향을 주어 조직 손상을 초래할 것으로 추정되고 있다<sup>13)</sup>. COX 효소는 COX-1, COX-2 두 개의 isoenzyme이 존재하는 것이 알려져 있으며, 그 중 COX-2는 염증반응이 일어나면 발현이 증가한다. COX-2은 prostaglandins (PGs)의 합성을 조절하는 효소이며 다양한 자극에 의하여 COX-2의 발현이 유도되고 이로 인해 생성되는 PGs는 염증과 통증을 유발한다. 궤양성 대장염과 COX-2발현과의 연관성이 있음이 보고되어 있으며, 최근 연구결과에서 궤양성 대장염 환자의 점막에 COX-2 발현이 증가하는 보고가 있다<sup>12)</sup>. 따라서 대장 조직 내 COX-2등의 염증인자의 발현을 조절하는 물질은 대장염 치료제 개발에 중요한 단서를 제공할 수 있을 것이라고 사료된다.

일반적으로 궤양성 대장염은 급성악화와 완화가 반복되는 특징을 가지고 있으며 아직까지 효과적인 치료제는 없는 실정이지만, 현재 임상적으로 사용되는 치료제로는 sulfasalazine, mesalazine등의 aminosalicylate 제제와 스테로이드제제가 있다. 그러나 장기간 투여시 구역, 구토, 소화불량, 식욕부진, 두통 등의 심각한 부작용 발생한다<sup>13)</sup>. 이러한 문제들 때문에 치료를 중단하게 되면서 병세의 악화 및 악순환이 반복되고 있으며 따라서 이러한 문제점을 보완할 수 있는 치료제 개발이 필요한 실정이다.

DSS로 유발시킨 동물모델의 병변을 살펴보면 초기에 혈변 체중감소 대장의 축소 및 점막의 궤양이 발생하고 또한 대장 상피세포에 손상을 유발하는 특징이 있다. 이러한 임상학적 증상은 사람의 궤양성 대장염과 흡사하여 많은 실험동물 모델로 활용되고 있다<sup>14)</sup>. 본 연구는 궤양성 대장염에 대한 대추의 효과를 알아보기 위해, DSS로 유도한 mouse 급성 대장염 모델을 사용하여 체중 감소, 대장 길이 감소, 설사, 혈변과 같은 임상학적 증상과 대장조직에서 PGE<sub>2</sub>와 COX-2에 미치는 효과를 알아보았다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 실험 동물과 시약

실험 동물은 수컷 6주령 BALB/C mice는 대한바이오링크 (충북, 한국)에서 공급받아 사용하였다. 실험동물은 일주일간의 적응을 거친 각 군당 6마리로 수용하였다. 측정된 체중을 기준으로 하여 DSS (분자량; 36,000-50,000)는 MP 바이오메디컬 (Solon, OH, USA)에서 구입했다. COX-2, GAPDH Ab는 Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA)에서 구입하였다. PGE<sub>2</sub> assay kit는 Stressgen Biotechnologies (San Diego, California, USA) 이외 다른 시약들은 Sigma Co.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다.

#### 2) 약재준비

실험에 사용한 대추는 주)휴먼허브(경산, 경북)에서 구입하였고, 준비된 약재를 증류수로 2회 세척한 뒤 건조하였다. 건조된 대추를 잘게 부순 후, 90°C에서 3시간 열수추출을 시행하였다. 추출액은 여과하여 동결 건조하였으며, 4°C로 보관하였다. 수득율은 약 12.1%이다. 동결 건조된 약재는 식염수로 녹이고, 0.22µm syringe filter로 여과하여 사용하였다.

### 2. 방법

#### 1) DSS 유도한 궤양성 대장염 모델

7일 동안 5% (w/v)의 DDS를 포함한 물을 자유롭게 섭취하게 하여 마우스에게 급성궤양을 유도하였다. 실험동물은 무처리군 (Control), DSS 투여군 (DSS), DSS와 대추 추출물 500 mg/kg 투여군 (DSS + ZJ), DSS와 SFZ 150 mg/kg 투여군 (DSS + SFZ) 으로 나누었다. 대추 추출물과 SFZ는 여과하여 DDS 처리되는 날부터 하루에 한 번씩 경구투여 하였으며, 매일 체중 감소 여부, 대소변 검사, 출혈 여부, 항문 상태 등을 조사하였다. 변화된 체중감소, 출혈 및 설사등의 임상징후로 질병활성화 정도를 측정하였고 마지막 날 마우스를 희생시키고 대장길이를 측정하고 대장조직을 적출하였다.

#### 2) 질병활성화정도 (Disease activity index; DAI) 측정

장 질환은 체중감소, 출혈과 점액을 동반하는 설사 등의 징후로 측정되고, 결장을 짧게한다<sup>15)</sup>. 이전의 연구결과에 의하면 DAI에는 세가지 주요한 임상 징후가 있는데, 체중감소, 설사, 직장출혈이다<sup>16)</sup>. 체중감소는 초기와 현재의 체중 차이로 산출된다. 설사는 직장에 배설물의 알갱이 형성물이 없고, 직장에 지속적으로 부드러운 배설물이 있는 것으로 정의된다. 직장 출혈이 보이는 것은 출혈을 동반한 설사나 총 직장출혈, 그밖의 설사와는 별개의 것이다. DAI는 다음과 같이 산출하였다.

$$DAI = (\text{weight loss score}) + (\text{diarrhea score}) + (\text{rectal bleeding score}).$$

여기서 사용된 의학적 변수는 인체에서 궤양성 대장염이 생겼을 때의 의학적 증상과 유사한 포괄적인 기능측정이다.

Table 1. Disease activity index

Score	Weight loss (%)	Diarrhea	Rectal bleeding
0	None	None	Normal
1	1-5	Mild	Occult
2	5-10		
3	11-15		
4	15-20		
5	>20	Severe watery	Gross bleeding

3) PGE<sub>2</sub> assay

PGE<sub>2</sub>는 대장 조직을 정량한 후, PGE<sub>2</sub> ELISA kit를 이용하여 측정하였다. PGE<sub>2</sub> ELISA kit는 정량된 조직을 diluent buffer에 100 배 희석하여 plate에 점적한다. 표준 곡선을 위한 PGE<sub>2</sub> standard를 조직 샘플과 동시에 처리하였다. 그 후 PGE<sub>2</sub> conjugate와 PGE<sub>2</sub> antibody를 2시간 반응시킨다. Plate를 wash buffer로 3번 세척한 후, 기질인 pNPP substrate를 점적하고 반응시키고 stop solution을 넣고 405 nm로 측정한다. 대장조직의 단백질 정량은 bicinchoninic acid (BCA) protein assay reagent (Sigma)를 사용하여 측정했다.

4) Western blot analysis

실험이 종료된 대장 조직을 ice-cold PBS로 2회 씻어주고 ice-cold protein extraction solution (Intron Biotechnology, Sungnam, Korea)로 lysis 시킨다. Lysate는 15,000 rpm, 4°C, 15분간 원심분리 하여 상층액을 샘플로 사용하였다. 그 후 2 × SDS sample buffer (Elpis Biotech, Daejeon, Korea) 에 동량으로 섞고, 5 분간 95°C로 가열한 후 7.5% Gradi-Gel 2 Gradient Gel (Elpis Biotech, Daejeon, Korea)로 분리한다. 전기영동으로 분리된 단백질을 electrophoretic transfer 로 methylated PVDF membranes (Roche Diagnostics, IL, US)에 transfer한다. 이 membrane을 5% skim milk에 1 시간 동안 blocking하고 COX-2 antibody (SC-1745)로 overnight으로 반응시킨다. 그 후, membrane을 PBST로 5회 세척하고 HRP-conjugated secondary antibody로 1 시간 동안 반응시킨다. 다시 PBST로 세척 후, chemiluminescence assay (Amersham Pharmacia Biotech, NJ, USA)로 결과를 확인하였다.

5) 통계분석

실험 결과는 mean ± S.D.으로 표시하였으며, t-test와 ANOVA with a Tukey *posthoc*test에 의해 검정하여, P < 0.05인 결과를 얻었을 때 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. DSS로 유도된 대장염 모델에서 체중감소와 질병활성화 변화에 대한 대추의 효과

대추의 궤양성 대장염에 대한 개선효과를 실험하기 위하여 DSS로 유도된 동물모델을 이용하여 다양한 신체적인 증후들

(체중 감소, 직장 길이, 설사, 잠혈 및 출혈)중, 체중변화에 대한 대추에 대한 효과를 측정하였다. DSS 투여군은 3일째까지 체중이 조금씩 증가하는 경향을 보였으나 5일 이후부터 무처리군에 비해 유의하게 감소하였다.

모든 군에서 체중이 감소하는 경향을 보였으나 대추(500 mg/kg)를 투여한 군에서는 DSS 단독 투여군에 비해 대장염의 진행에 따른 체중 감소가 억제됨을 확인하였다(Fig. 1). 본 실험에서는 대장염 치료제로 사용되는 SFZ을 양성 대조군으로 사용하였다.

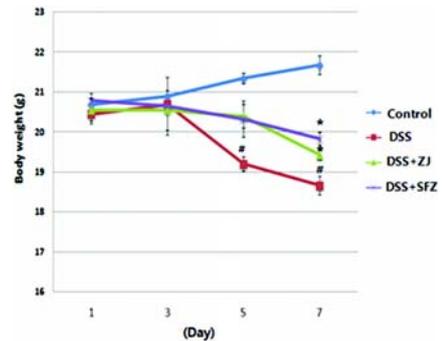


Fig. 1. Effect of ZJ on DSS-induced the body weight loss in mice. Experimental colitis in mice(n=6/group) was induced by a 5% DSS dissolved in the drinking water for 7days. ZJ (500 mg/kg) was administered once a day for 7 days prior 5% DSS supplement, SFZ (150 mg/kg) was used as a positive control. Body weight of mice was measured. Data were represented in the mean ± S.D. from triplicate experiments (<sup>#</sup>p < 0.05 vs. control, <sup>\*</sup>p < 0.05 vs. DSS alone).

2. DSS로 유도된 질병활성도(Disease activity index; DAI)증가에 대한 대추의 효과

DSS 궤양성 대장염 모델은 체중 감소, 설사, 혈변을 특징으로 하는 임상 증후가 나타난다<sup>16)</sup>. 따라서 이러한 증상에 대한 대추의 영향을 DAI를 이용하여 측정하였다. 무처리군에서는 아무런 증상이 나타나지 않은 반면, DSS 투여군에서는 DAI가 유의적으로 증가 하였다. 대추 투여군의 경우 DSS단독 투여군과 DAI수치를 비교하였을 때 유의적인 억제효과를 확인 하였다(Fig. 2). 대조약물로 사용된 SFZ군과 비교시 DSS 대장염 모델에서 DAI에 미치는 대추의 효과는 SFZ의 효과보다 뛰어나지 않았다.

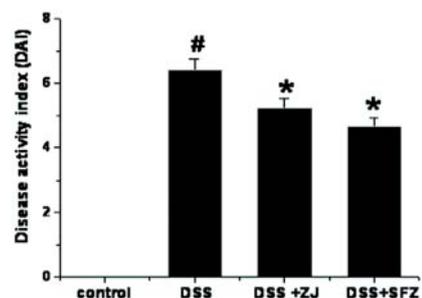


Fig. 2. Effect of ZJ on DSS-induced the DAI increase in mice. DAI was calculated as described in Materials and Methods. SFZ (150 mg/kg) was used as a positive control. Data were represented in the mean ± S.D. from triplicate experiments (<sup>#</sup>p < 0.05 vs. control, <sup>\*</sup>p < 0.05 vs. DSS alone).

### 3. DSS 대장염 모델에서 대장 길이에 대한 대추의 효과

DSS로 궤양성 대장염을 유도했을 때 감소하는 대장 길이를 통해 염증진행 정도를 파악할 수 있으므로, 이에 대한 대추의 영향을 확인하기 위해 대장 길이를 측정하였다. 무처리군의 대장 길이는  $8.6 \pm 0.37$  cm 으로 측정된 반면, DSS 투여군은  $5.82 \pm 0.29$  cm으로 무처리군에 비하여 대장 길이가 현저하게 짧아졌다. 대추군과 SFZ군은 각각  $7.1 \pm 0.23$  cm 와  $7.4 \pm 0.26$  cm로 DSS 투여군에 비해 대장 길이가 유의적으로 증가하였다(Fig. 3).

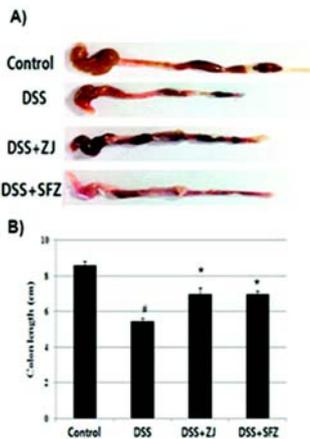


Fig. 3. Effect of ZJ on DSS-induced the colon length shortening in mice. (A) Experimental colitis in mice was induced by 5% DSS dissolved in the drinking water for 7 days. ZJ was administered orally at doses of 500 mg/kg once a day for 7 days prior to 5% DSS supplement. The colons were removed at day 7 after DSS treatment, and the colon lengths were measured. (B) Relative colon lengths were represented. SFZ (150 mg/kg) was used as a positive control. Data were represented in the mean  $\pm$  S.D. from triplicate experiments ( $^{\#}p < 0.05$  vs. control,  $^*p < 0.05$  vs. DSS alone).

### 4. 대장 조직에서 COX-2와 PGE<sub>2</sub>발현에 대한 대추의 효과

대추가 DSS로 유도된 궤양성 대장염 mouse의 대장 조직에서 염증성 인자인 COX-2의 발현에 미치는 영향을 조사하였다. 실험 결과, DSS투여군의 대장조직에서 COX-2의 생성이 증가하였으나 대추 투여군에서는 억제됨을 확인하였다(Fig. 4A).

PGE<sub>2</sub>에 미치는 영향을 조사하기 위하여, ELISA 법을 활용하여 측정하였다. Fig. 4B에서 보이는 바와 같이, PGE<sub>2</sub>의 발현은 DSS 투여군에서  $280.44 \pm 20.48$  pg/mL로 무처리군  $151.40 \pm 35.40$  pg/mL에 비하여 현저하게 높았다. 하지만, 대추 투여군에서는 DSS 단독 투여군보다 유의적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었다 ( $218.09 \pm 22.29$  pg/mL).

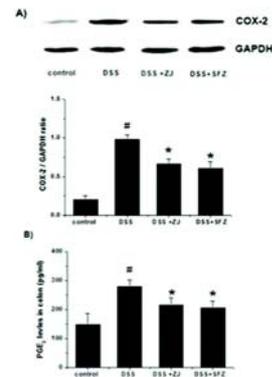


Fig. 4. Effect of ZJ on the level of COX-2 and PGE<sub>2</sub> in DSS-induced mouse colitis tissue. Experimental colitis in mice was induced by a 5% DSS dissolved in the drinking water for 7 days. ZJ was orally administered at doses of 500 mg/kg once a day for 7 days prior to 5% DSS supplement. At the end of experiment, colitis tissues were obtained from mouse and immediately lysed. (A) The expressions of COX-2 were determined by western blot. (B) The levels of PGE<sub>2</sub> in colitis tissue were evaluated by PGE<sub>2</sub> ELISA kit. Data were represented in the mean  $\pm$  S.D. from triplicate experiments ( $^{\#}p < 0.05$  vs. control,  $^*p < 0.05$  vs. DSS alone).

## 고찰

본 연구는 궤양성 대장염 대한 대추의 효과를 규명하기 위하여 실험한 결과, DSS로 유도된 궤양성 대장염 동물모델에서 체중감소, 결장길이 단축, 질병활성도 증가에 대하여 대추의 개선 효과가 있음을 확인하였다. 또한 대장 조직내 증가된 PGE<sub>2</sub>와 COX-2의 발현양을 유의적으로 감소시킴을 확인하였다.

궤양성 대장염은 유럽이나 미국 등 육식을 주로 하는 서구에 흔한 질병으로, 국내에서는 드문 질환으로 인식되어 왔는데, 최근에는 우리나라에서도 식생활의 서구화에 따라서 발병 빈도가 높아지고 있다. 궤양성 대장염은 원인 불명의 대장 염증을 일으키며 호전과 악화를 반복하는 만성적인 질환으로 우리나라에서도 식생활의 서구화에 따라 궤양성 대장염의 발병 빈도가 높아지고 있다. 현재까지 궤양성 대장염에 대한 발병 기전은 명확하게 알려지지 않고 있으며, 치료제로는 스테로이드제 및 면역억제제가 환자의 질병 완화를 위해 널리 사용되고 있다<sup>17)</sup>. 하지만, 장기간 투여 시 구역, 구토, 소화불량, 식욕부진, 두통뿐만 아니라 과민 반응에 의한 피부 발진, 발열, 체장염, 간염, 용혈성 빈혈, 골수 억제 등의 부작용을 초래하기도 한다<sup>18)</sup>. 따라서 대체치료제 개발에 대한 관심이 증가하고 있다. 최근에는 한약을 이용하여 궤양성 대장염을 조절하는 치료제를 개발하려는 노력이 많이 이루어지고 있다. 일반적으로 DSS으로 유발시킨 궤양성 대장염 동물 모델의 경우, 초기에는 혈변, 체중 감소, 대장의 축소 및 점막 궤양 등이 생긴다. 이러한 양상은 사람의 궤양성 대장염과 흡사한 부분이 많아 DSS는 실험동물 모델을 만드는 데 널리 쓰이고 있다<sup>19)</sup>. 본 연구 결과, DSS로 유도된 대장염 군에서 체중감소가 나타나며, 특히 7일째 최고로 감소하였다. 그러나 대추 (500 mg/kg)을 투여한 군에서는 체중감소가 유의적으로 억제되었다. 또한 DSS로 7일 동안 투여된 집단에서는 대추군에 비해 결장 길이의 감소가 현저히 나타났으며, 이러한 현상은 대추에 의하여 유의적으로 감소되었음이 확인 되었다. 대장염

환자들에게 보이는 대표적인 임상 증상들로 체중감소, 설사, 직장 출혈 등이 있으며, 이런 지표들은 질병활성화 정도로 나타내어 질 수 있다. 본 연구에서도, DSS 투여군에서는 대조군에 비하여 설사, 직장 출혈 등의 임상증상이 증가되었고, 대추 투여에 의하여 현저하게 억제됨을 확인하였다. 본 연구에서 양성대조군으로 SFZ를 사용하여, 대추와 비교실험을 하였다. DSS로 유도된 다양한 신체적인 증후들(체중 감소, 직장 길이, 설사, 잠혈 및 출혈)에 대한 대추의 효과는 양성대조군과 비슷한 효과를 나타내었다. 이러한 결과들은 대추가 궤양성 대장염의 임상 증상을 개선시킴을 시사한다.

궤양성 대장염에서는 면역 반응을 유발하는 요인이 없어진 상황에서도 면역 조절기능의 결함으로 인하여 염증을 일으키는 세포가 병이 있는 부위로 계속하여 모이게 된다. 이들이 염증을 매개인자들을 분비하는 반면 염증을 가라앉히는 항염증 작용은 약화되므로 염증 반응이 계속되어 증폭되는 것으로 설명할 수 있다. 따라서 궤양성 대장염 환자의 대장조직에는 다양한 염증매개인자들의 발현양이 증가되어 있으며, 따라서 새로운 생물학적 치료법의 개발은 염증 매개인자의 생성을 차단하는데 집중되고 있다<sup>20</sup>. COX-2는 염증매개인자로 PG를 생성하며 염증반응에 의하여 생성이 유도된다. 최근 연구결과에 의하면, 염증성 장질환 환자의 대장 상피세포에서 COX-2의 발현이 증가되어 있음이 보고 되었다<sup>21,22</sup>. 또한 만성대장염 환자의 대장에서 PGE<sub>2</sub> 합성 증가는 질병활성 정도와 관련성이 보고되어 있다. 따라서 대장 조직 내 COX-2 및 PGE<sub>2</sub> 생성을 조절하는 물질은 대장염 치료제 개발에 중요한 단서를 제공할 수 있을 것이라고 사료된다. 본 연구에서는 DSS로 유도된 대장염 모델에서 대장조직내 COX-2 및 PGE<sub>2</sub> 생성에 대한 대추의 효과를 측정하였다. 실험 결과, DSS단독 처리군은 정상군과 비교 시 대장조직에서 COX-2 및 PGE<sub>2</sub>의 생성이 증가하였으나, 대추 투여군에서는 이러한 현상이 유의적으로 감소되었다.

본 연구결과를 토대로 대추는 DSS 처리로 유도된 대장염 모델에서의 임상적 증후와 염증 인자의 활성화 수준을 유의적으로 감소시키는 것을 확인하였다. 이 결과에 기초하여 대추가 궤양성 대장염 치료제로서의 가능성을 시사할 수 있다.

## 결론

DSS로 유도된 궤양성 대장염 동물모델에서 궤양성 대장염의 임상증상인 체중감소, 결장단축, 질병활성화 정도에 대한 대추의 효과를 관찰하였다. 또한 대장 조직 내 염증매개인자인 PGE<sub>2</sub>와 COX-2의 발현양을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. DSS로 유도된 궤양성 대장염에서 체중 감소에 대한 대추의 효과를 관찰한 결과 유의적으로 억제함을 확인하였다.
2. DSS로 유도된 궤양성 대장염에서 임상증상인 설사, 잠혈 및 출혈 등의 질병활성화 정도에 대한 대추의 효과를 관찰한 결과 유의적으로 질병활성화 정도를 억제하였다.

3. DSS로 유도된 궤양성 대장염에서 결장 단축에 대하여 대추의 억제 효과가 유의성 있게 나타났다.
4. 대장 조직내 염증매개인자인 COX-2와 PGE<sub>2</sub>의 발현증가에 대한 대추의 억제효과를 확인 하였다.

본 연구는 대추의 효능을 과학적으로 입증한 결과로, 대추의 궤양성 대장염의 치료 가능성을 시사한다.

## 감사의 글

이 논문은 2014년도 원광디지털대학교의 교비 지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## References

1. Han BH, Park MH, Han YN. Sedative activity of aporphine and cyclopeptide alkaloids isolated from the seed of *Zizyphus vulgaris* var. *Spinosus*, and the fruits and stem bark of *Zizyphus jujuba* var. *Inermis* in mice. *J Pharm Soc Korea*. 1993 ; 37(2) : 143-8.
2. Heo HJ, Park YJ, Suh YM, Choi SJ, Kim MJ, Cho HY, Chang YJ, Hong B, Kim HK, Kim E, Kim CJ, Kim BG, Shin DH. Effects of oleamide on choline acetyltransferase and cognitive activities. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2003 ; 67(6) : 1284-91.
3. Huang YL, Yen GC, Sheu F, Chau CF. Effects of water-soluble carbohydrate concentrate from Chinese jujube on different intestinal and fecal indices. *J Agric Food Chem*. 2008 ; 56(5) : 1734-9.
4. Naftali T, Feingelernt H, Lesin Y, Rauchwarger A, Konikoff FM. *Zizyphus jujuba* extract for the treatment of chronic idiopathic constipation: a controlled clinical trial. *Digestion*. 2008;78(4):224-8.
5. Hyams JS. Inflammatory bowel disease. *Pediatr Rev*. 2000 ; 21(9) : 291-5.
6. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease; the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2004 ; 3(5) : 394-400.
7. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*. 2002 ; 15(1) : 79-94.
8. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 ; 16(2) : 338-46.
9. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2004 ; 3(5) : 394-400.
10. Li Y, de Haar C, Chen M, Deuring J, Gerrits MM, Smits R, Xia B, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Disease-related expression of the IL-6/STAT3/SOCS3

- signaling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis. *Gut*. 2010 ; 59(2) : 227-35.
11. Agoff SN, Brentnall TA, Crispin DA, Taylor SL, Raaka S, Haggitt RC, Reed MW, Afonina IA, Rabinovitch PS, Stevens AC, Feng Z, Bronner MP. The role of cyclooxygenase-2 in ulcerative colitis-associated neoplasia. *Am J Pathol*. 2000 ; 157(3) : 737-45.
  12. Roberts PJ, Morgan K, Miller R, Hunter JO, Middleton SJ. Neuronal COX-2 expression in human myenteric plexus in active inflammatory bowel disease. *Gut*. 2001 ; 48(4) : 468-72.
  13. Ishiguro K, Ando T, Maeda O, Hasegawa M, Kadomatsu K, Ohmiya N, Niwa Y, Xavier R, Goto H. Paeonolattenuates TNBS-induced colitis by inhibiting NF- $\kappa$ B and STAT1 transactivation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006 ; 217(1) : 35-42.
  14. Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R. Novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology*. 1990 ; 98(3) : 694-702.
  15. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*. 2002 ; 15(1) : 79-94.
  16. Murthy SN, Cooper HS, Shim H, Shah RS, Ibrahim SA, Sedergran DJ. Treatment of dextran sulfate sodium-induced murine colitis by intracolonic cyclosporin. *Dig Dis Sci*. 1993 ; 38(9) : 1722-34.
  17. Choi CH, Kim YH, Kim YS, Ye BD, Lee KM, Lee BI, Jung SA, Kim WH, Lee HY, IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. *Korean J Gastroenterol*. 2012 ; 59(2) : 118-40.
  18. Domènech E. Inflammatory bowel disease: current therapeutic options. *Digestion*. 2006 ; 73(1) : 67-76.
  19. Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest*. 1993 ; 69(2) : 238-49.
  20. Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med*. 2000 ; 51 : 289-98.
  21. Hendel J, Nielsen OH. Expression of cyclooxygenase-2 mRNA in active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1997 ; 92(7) : 1170-3.
  22. Matuk R, Crawford J, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA, Papadakis KA. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 ; 10(4) : 352-6.