

LPS유도 염증 동물모델에서 오적산의 항염증 효과

김주희^{1,6#}, 이동혁^{2,6#}, 김지혜³, 정성은³, 함성호³, 양웅모⁴, 권보인^{5,6*}

¹상지대학교 한의과대학 침구의학교실, ²상지대학교 한의과대학 한의기초과학교실, ³한국한약진흥원
⁴경희대학교 한의과대학 융합한의학교실, ⁵상지대학교 한의과대학 병리학교실, ⁶상지대학교 한의학연구소

Anti-inflammatory Effects of *Ojeok-san* in LPS-induced Inflammatory Rat Model

Joo-Hee Kim^{1,6#}, Dong Hyuk Lee^{2,6#}, Ji Hye Kim³, Sung Eun Jung³, Seong Ho Ham³, Woong Mo Yang⁴,
Bo-in Kwon^{5,6*}

¹Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University

²College of Korean Medicine, Sangji University

³National Development Institute of Korean Medicine

⁴Department of Convergence Korean Medical Science, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

⁵Department of Pathology, College of Korean Medicine, Sangji University

⁶Research Institute of Korean Medicine, Sangji University

Objectives: The aim of this study is to investigate the anti-inflammatory effects of *Ojeok-san* and compare the therapeutic effects according to its formation.

Methods: We evaluated the anti-inflammatory effects of *Ojeok-san* using lipopolysaccharide (LPS) induced inflammatory animal model. Male SD rats were administered intra-orally with two different formulation types of *Ojeok-san* according to prescribed dosage. One hour later, to induce inflammatory responses, subsequent intra-peritoneal injection of LPS was conducted. After 5 hours later, serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 and PGE2 levels were measured by ELISA to assess the alteration of pro-inflammatory markers.

Results: In our experiment, regardless of its formation, administration of *Ojeok-san* decreased TNF- α , IL-1 β , IL-6 and PGE2 level in serum. Furthermore, LPS-induced toxicity of liver and kidney was not detected by *Ojeok-san* administration.

Conclusions: The anti-inflammatory effect of *Ojeok-san* was shown in LPS-induced inflammatory model by decreasing pro-inflammatory markers, and there would be no significant difference in therapeutic effect between two formulation types of *Ojeok-san*.

Key Words : *Ojeok-san*; lipopolysaccharide(LPS)-induced model; anti-inflammatory effect; pro-inflammatory markers

• Received : 29 January 2021 • Revised : 9 April 2021 • Accepted : 13 April 2021

• Correspondence to : Bo-In Kwon

Department of Pathology, College of Korean Medicine, Sangji University

83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea

Tel : +82-33-730-0662, Fax : +82-33-730-0654, E-mail : kbi34812@sangji.ac.kr

• Co-First : Joo-Hee Kim

Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University

83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea. E-mail : jhkim712@sangji.ac.kr

• Co-First : Dong Hyuk Lee

College of Korean Medicine, Sangji University

83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea. E-mail : neurohani_ldh@sangji.ac.kr

서론

오적산(五積散)은 태평혜민화제국방(太平惠民和劑局方)에 최초로 기록된 처방으로 동의보감(東醫寶鑑)에서는 ‘풍한(風寒)으로 감상(感傷)해서 머리와 몸이 아프며 사지(四肢)가 역랭(逆冷)해서 가슴과 배가 아프며 구토와 설사를 하며, 또는 안으로 생냉(生冷)에 상(傷)하고 밖으로는 풍랭(風冷)을 느끼는 증세를 주로 치료한다’고 하였으며, 방약합편(方藥合編)에서는 ‘풍한(風寒)에 감촉되어 두통이 나고 몸이 아프며 팔다리가 싸늘하며 가슴과 배가 아프고, 구토와 설사가 나며, 생냉음식(生冷飲食)에 상한 증후를 치료한다’고 하였다^{1,2)}.

오적산(五積散)은 담(痰), 한(寒), 식(食), 기(氣), 혈(血)의 다섯가지 적체(積滯)에 대처하는데, 다섯가지 적체(積滯)의 증상들은 기혈(氣血)이 응체(凝滯)하여 창만동통(脹滿疼痛), 소복동통(小腹疼痛), 월경불순(月經不順)하고, 담적(痰積)으로 담이 흉격에 엉겨붙어 잘 떨어지지 않고, 끈적끈적한 침과 콧물이 나며, 한적(寒積)으로 한기(寒氣)가 쌓여 배가 차고 아프며 변이 묽고, 식적(食滯)으로 명치부가 그득하고 단단하다고 하였다.

오적산(五積散)의 처방구성을 보면 창출(蒼朮), 마황(麻黃), 진피(陳皮), 후박(厚朴), 길경(桔梗), 지각(枳殼), 당귀(當歸), 건강(乾薑), 작약(白芍藥), 복령(茯苓), 천궁(川芎), 백지(白芷), 반하(半夏), 육계(肉桂), 감초(甘草) 등으로 구성되어 발한해표(發汗解表)와 온리거한(溫裏祛寒)을 위주로 하고, 조습건비(燥濕健脾), 화담행기(化痰行氣), 활혈소적(活血消積)을 보조로 하여 기혈담습(氣血痰濕)의 적체(積滯)를 제거한다(Fig. 1). 이를 통해 오적산(五積散)의 적응증을 유추해보는다면, 급, 만성 위염, 위궤양, 십이지장궤양 등의 염증성 소화기질환, 관절 및 신경의 통증, 냉증을 동반한 대하, 생리불순 등을 광범위하게 고려해볼 수 있다.

오적산(五積散)에 대한 최근 연구를 살펴보면 오적산이 만성허한(慢性虛寒)으로 인한 월경불순(月經不

順), 대하(帶下) 등의 부인병을 치료하는데 이용된다는 점에 착안하여 다낭성 난소모델에 실험한 결과 난포성숙을 유도하는 효과가 있다고 보고하였고³⁾, 한의학에서 고지혈증(高脂血症)에 대한 정의는 없으나 흉민(胸悶), 흉통(胸痛), 심계(心悸), 두훈(頭暈), 마목(麻木) 등의 증상의 유사성에 근거하여 심통(心痛), 흉비(胸痞), 정충(怔忡), 수종(水腫), 현훈(眩暈), 천증(喘證), 중풍(中風) 등의 범주에 귀속시킬 수 있으며, 그 유발 요인으로 담음(痰飲)과 어혈(瘀血)을 증시하여 화담거어(化痰祛瘀)의 이용한다는 측면에서 오적산(五積散)이 고지혈증에 미치는 영향을 조사한 결과 LDL의 감소와 HDL의 증가 등 외인성 고콜레스테롤 모델에 유효하였다는 보고가 있었다⁴⁾. 또한 오적산이 각종 통증질환(痛症疾患)에 이용된다는 점을 감안하여 수행된 소염진통모델 및 관절염 모델에서 각각 우수한 개선효과를 나타내었으며⁵⁾, 실험적으로 오적산(五積散)의 경구 투여가 장관면역 활성화와 종양전이 억제 효과를 보였다는 연구도 있었다⁶⁾. 임상적으로는 한의사에 대한 요통(腰痛) 치료를 위한 설문조사에서 근골격계 환자에 오적산을 처방한다고 답한 응답자는 65.1%(192명)이었고, 근골격계 환자에 오적산을 처방한다고 답한 응답자의 95.3%(183명)가 오적산을 특히 요통치료에 처방한 경험이 있다고 답했으며, 오적산 사용 시 변증을 한다고 답한 응답자는 86.3%(158명)이었다고 보고된 바 있다⁷⁾.

오적산(五積散)은 서론에서 설명한 바와 같이 한의학적으로 담(痰), 한(寒), 식(食), 기(氣), 혈(血)의 적체(積滯)를 치료하는데 이용되며, 현대 연구모델을 보면 항염^{5),8)}, 면역활성⁶⁾, 평활근 이완 및 혈류개선의 효과가 다양한 분야에서 규명되고 있다. 이 중 오적산의 주로 소화기 질환에서의 염증 억제효과를 확인하고자 본 연구를 수행한 후 결과를 보고하고자 한다. LPS는 그람 음성 세균이 분비하는 내독소(endotoxin)로서 대식세포를 비롯한 선천면역세포의 병원체 인식 센서인 Toll-like Receptor 4를 통해 인식되고 이는 NF- κ B 및 IRF (interferon regulatory

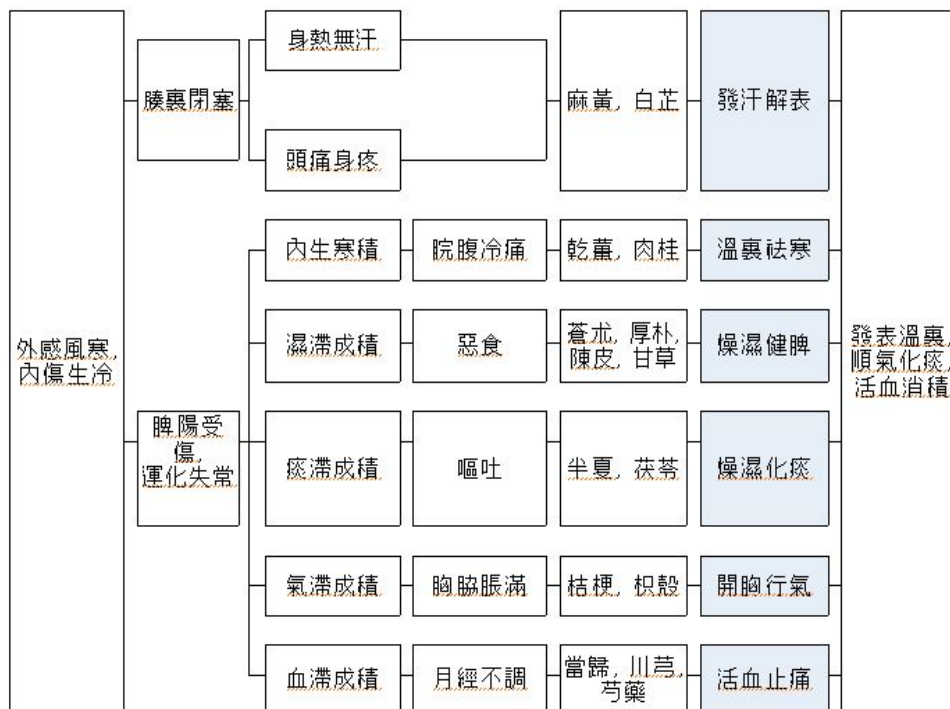


Fig. 1. Principles of prescription composition in *Ojeok-san*

factors) 시그널을 통해 염증반응을 촉진하는 것이 잘 알려져 있다^{9,10}. 또한 소화기 염증 유발 모델에서도 LPS 투여 유도 방법이 많이 이용되어 왔기에¹¹) 본 연구에서는 LPS 유도 소화기 염증 모델을 사용하여 오적산의 항염증 효과를 확인하였다.

재료 및 방법

1. 시약

오적산 혼합단미엑스산 및 오적산 혼합단미연조엑스는 한풍제약(대한민국. 전라북도 전주시)에서 각각 단미엑스산혼합제를 구입하여 사용하였으며 각각의 제조번호는 다음과 같다(오적산단미엑스 제조번호: 15033, 오적산연조엑스 제조번호: 13001).

2. 연구 방법

1) LPS(Lipopolysaccharide)성 염증에 대한 비교 효력실험

체중 250~270g의 웅성 SD 랫트 5마리(오리엔트 바이오)를 1군으로 하여 24시간 동안 절식시키고, 시험약(오적산 혼합단미엑스산) 및 대조약(오적산 혼합단미연조엑스)을 각각 sonde를 써서 경구투여한 다음 1시간 후 LPS(*E. coli*, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) 5 mg/kg이 되도록 복강 주사하고, 5시간 후 각각 채혈하여 TNF- α (Tumor necrosis factor- α , R&D DY510), IL-1 β (Interleukin 1 β , R&D DY501), IL-6(Interleukin 6, R&D DY506), PGE2(Prostaglandin E2, Enzo Life Sciences ADI-900-001)를 ELISA법으로 측정하였다. 이 때 각 약물 투여량은 오적산 혼합단미엑스산은 성인(60 kg 기준) 1 회 4.35g(72.6 mg/kg), 오적산 혼합단미연조엑스는 1 회 19.62 g(327 mg/kg)으로서 랫트에

게는 각각 그 상용량과 3배, 15배 분량을 개체마다 경구투여 하였다. 따로 공시험군에는 정제수를 경구 투여 하였다.

2) 혈액에서의 바이오마커 변화

LPS 복강투여 후 간 및 신장에 대한 영향을 조사 하였다. 랫트의 혈액으로부터 Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase(ALT), Gamma glutamyl transpeptidase(GGT), Creatinin(Cr), Blood urea nitrigen(BUN), Total protein 함량을 Fuji 측정 키트(Fuji Dri-Chem Slide, Fujifilm Corporation. Tokyo, Japan)를 이용하여 생화학자동분석기 (Dri-Chem 4000i, Fujifilm Corporation. Tokyo, Japan)로 측정하였으며 LPS와 오적산 혼합단미엑스 산과 오적산 혼합단미연조엑스를 동시 투여했을 때 간손상 및 신장손상에 대한 영향을 확인하였다.

3) 통계적 검증

실험결과는 SPSS 10.0(SPSS, Chicago, IL)으로 분석하여 mean±SD로 나타내었으며, 비처치군과 각 처치군간 유의성은 one-way analysis of variance (ANOVA)를 통해 검정하였고, 유의 수준은 p<0.05 및 p<0.01로 판단하였다.

결과

1. LPS성 염증에 대한 비교 효력실험

본 연구에서 사용한 LPS는 E. coli가 만드는 endotoxin으로서 미생물성 질환에 대한 항생제 개발, macrophage에서 염증 매개물질 및 발열성 물질과 통증 유발물질 연구, 소화기 염증, 호흡기 염증, 심근염, 관절염, 비뇨기 염증 등에 이용되고 있다⁹⁻¹⁶⁾. 본 실험에서는 오적산이 임상에서 관절염뿐 아니라 장염, 구토 등 소화기계 염증에 이용되고 있다는 점을 감안하여 선택되었다.

LPS투여로 TNF- α , IL-1 β , IL-6, PGE2는 모두 상승되어 염증이 유발되어 통증과 발열성 물질이 함께 유도되었음을 알 수 있었고, Vehicle군과 비교시 오적산 산제와 연조엑스 모두 TNF α , IL-1 β , IL-6, PGE2를 유의성 있게 감소시킴으로써 항염 작용이 있음을 나타내었다(Table 1, Fig. 2). 특히 엑스산제와 연조엑스산을 용량의존적으로 실험한 결과에서 각각 용량별로 비교해 볼 때 차이가 크지 않음으로써 (p>0.4) 두 제형 간의 효력에는 큰 차이가 나지 않음을 알 수 있었다(Table 2). 또한 비교적 상용량에서도 유의성 있는 항염 효과를 발휘함으로써 추후 오적산의 소염진통 효과를 규명하기 위한 용량의존적 연

Table 1. Comparison of anti-inflammatory effects between Ojeok-san Extract Powder group and Soft Extract groups in LPS induced inflammatory models (n=5)

Group	Dosage (mg/kg)	LPS (mg/kg, ip)	Blood concentration			
			TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	PGE2 (pg/ml)
No stimulation	D.W.	-	41.01 ± 17.01	22.54 ± 2.07	22.38 ± 3.57	97.60 ± 19.29
LPS+Vehicle	D.W.	5	147.98 ± 19.84	156.59 ± 32.84	67.10 ± 7.32	401.12 ± 18.88
LPS+Powder	435	5	65.91 ± 19.35**	74.38 ± 19.7**	36.55 ± 10.71**	327.96 ± 15.23**
	1,305	5	57.26 ± 7.92**	70.79 ± 20.99**	27.12 ± 7.73**	259.69 ± 35.32**
	6,525	5	50.09 ± 11.9**	64.50 ± 15.78**	27.96 ± 5.80**	267.60 ± 30.98**
	1,983	5	74.21 ± 4.16**	63.27 ± 17.69**	42.33 ± 6.84**	332.71 ± 35.28**
LPS+Soft Extract	5,949	5	61.05 ± 12.61**	49.06 ± 13.59**	28.23 ± 3.62**	280.30 ± 9.74**
	32,625	5	48.83 ± 15.51**	50.59 ± 17.12**	24.49 ± 5.85**	242.50 ± 23.14**

The values indicate mean±SD, p: p value of ANOVA test vs. the LPS + vehicle group; *p<0.05, **p<0.01

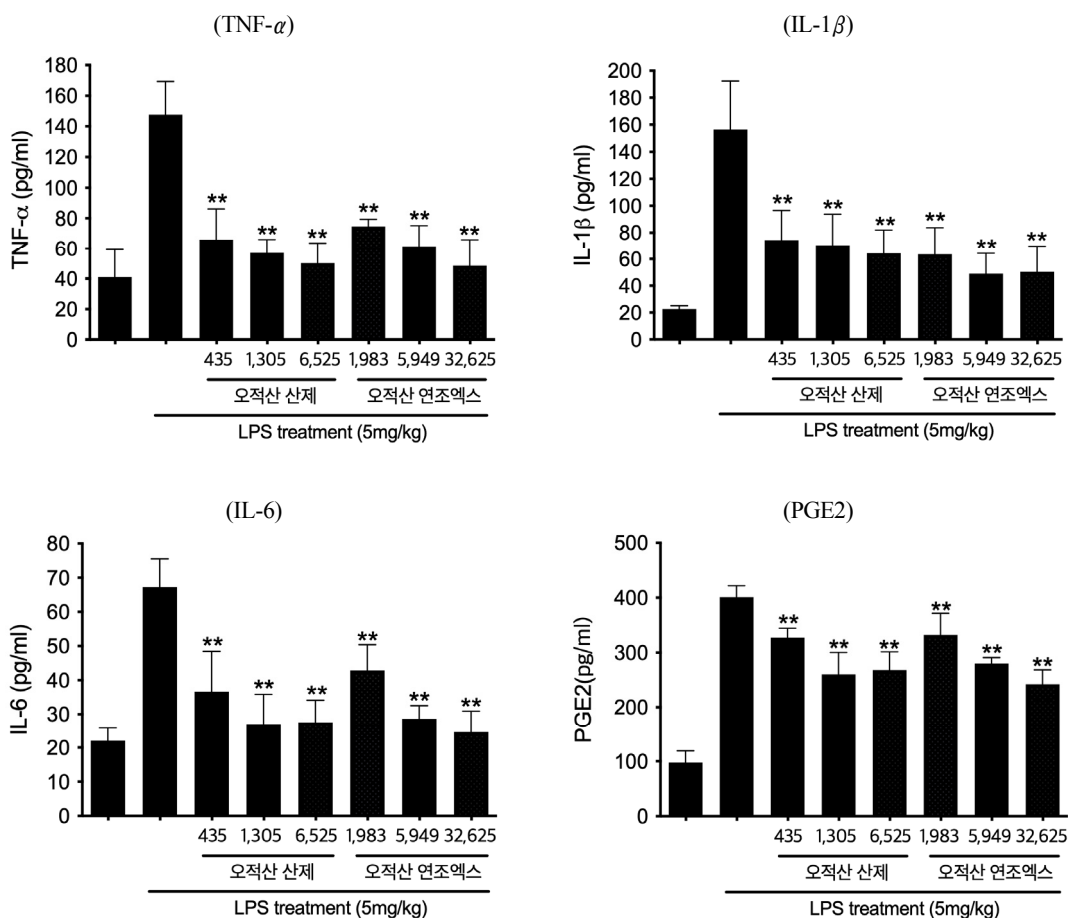


Fig. 2. Anti-inflammatory effects between *Ojeok-san* Extract Powder group and Soft Extract groups in LPS induced inflammatory models (n=5, mean \pm SD, p: p value of ANOVA test vs. LPS + Vehicle group; *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

구가 더 필요할 것으로 예상되었다.

2. 혈액에서 바이오마커의 변화

LPS투여로 AST, ALT 및 GGT가 상승되어 간손상이 확인되었으며, 오적산 투여로 이들은 큰 영향을 받지 않음으로써 오적산의 LPS에 의한 간 손상 개선 여부는 본 연구에서는 큰 유의성은 없었다(Table 3, Fig. 3). 또한 LPS에 의해 유도된 신장 손상에 대해서는 Creatinine과 BUN이 오적산에 의해 악화되지 않고 오히려 개선되는 경향을 보였으며, 두 제형 모

두 동일한 수준으로 개선효과를 가짐으로써 LPS성 신장 염증에 대한 효능이 두드러지게 나타났다(Table 4, Fig. 4). 본 실험에서는 LPS를 복강 주사하여 염증지표의 개선과 각 장기의 손상을 비교 조사하였으며, 두 제제간 효능은 서로 유사하게 나타났다고 판단되었다.

고 찰

오적산(五積散)은 담(痰), 한(寒), 식(食), 기(氣), 혈

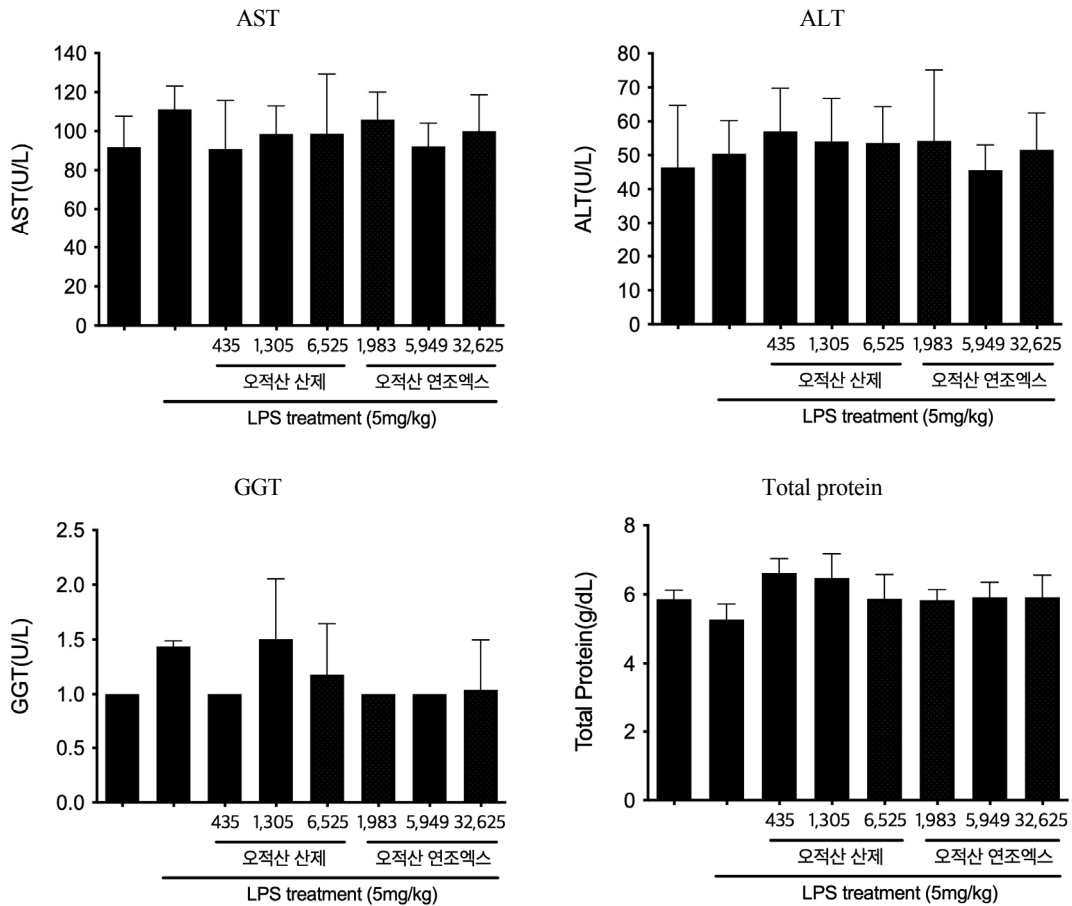


Fig. 3. Liver function test results after the injection of LPS according to the groups (n=6, mean±SD)

(血)의 다섯가지 적체(積滯)를 다스리는 처방으로, 한의학적으로 발한해표(發汗解表)와 온리거한(溫裏祛寒)을 위주로, 조습건비(燥濕健脾), 화담행기(化痰行氣),

활혈소적(活血消積) 작용을 통해서 그 병인(病因)을 제거함으로써 기능을 발휘한다고 생각된다. 한의학 분야에서 오적산의 적응증은 굉장히 광범위하여 냉

Table 2. Regulation of Pro-inflammatory cytokines in *Ojeok-san* Extract powder and Soft Extract groups

Formula (mg/kg)	TNF- α	p*	IL-1 β	p*	IL-6	p*	PGE2	p*	
LPS+ Powder	435	76.71	0.69 [†]	61.32	0.71 [†]	68.31	0.76 [†]	25.26	0.43 [†]
	1,305	84.80	0.88 [†]	64.00	0.43 [†]	89.38	0.91 [†]	44.74	0.62 [†]
	6,525	91.50	0.95 [§]	68.69	0.52 [§]	87.51	0.73 [§]	42.64	0.58 [§]
LPS+ Soft Extract	1,983	68.96	-	69.61	-	55.37	-	22.78	-
	5,949	81.26	-	80.21	-	86.90	--	39.91	-
	32,625	92.69	-	79.07	-	95.26	-	50.89	-

* p: p value of Student's t-test, †, ‡, §: p value of corresponding dosage between *Ojeok-san* Extract powder and Soft Extract group.

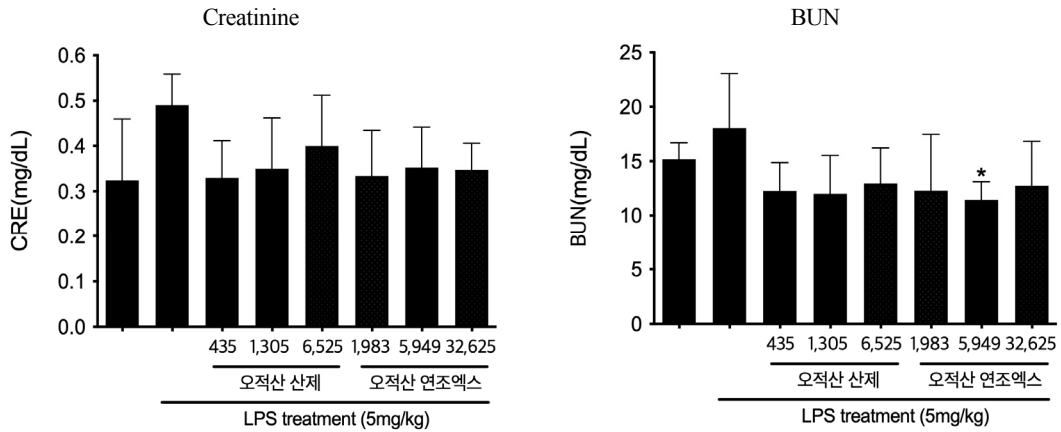


Fig. 4. Kidney function test results after the injection of LPS according to the groups (n=6, mean±SD; p: p value of ANOVA test vs. LPS + Vehicle group ; *: p(0.05)

증을 동반한 급, 만성 위염, 소화성 궤양 등의 염증성 소화기 질환, 관절, 근육의 통증, 대하, 생리불순 등의 여성질환 등을 포괄할 수 있다.

이러한 오적산의 효과를 규명하기 위한 방식의 하나로, LPS 유도 염증모델은 감염성 위장관 염증반응을 유도하여 오적산의 주치증(主治證) 중 하나인 복통과 구토의 염증기전을 반영할 수 있는 모델이며, 이를 통해 오적산의 임상적 효과를 동물모델에서 확인해 볼 수 있다. 본 실험에서는 오적산 투여를 통해 용량 의존적으로 염증성(pro-inflammatory) 사이토

카인(cytokine)인 TNF- α , IL-1 β , IL-6, PGE2 등이 감소된 것을 실험적으로 확인할 수 있었다.

면역학적 관점에서 TNF- α 는 체온을 증가시켜 면역세포의 활성을 증가시키고 대식세포 및 호중구의 활성을 증가시킴으로서 감염균에 의한 염증반응을 제어하는 중요한 역할을 한다. IL-1 β 또한 일반적인 염증 상황에서 분비되는 면역유도 cytokine의 하나로서 특히 바이러스 감염을 억제하는데 있어서 중요한 역할을 한다. IL-6와 PGE2 또한 대표적인 염증유도 cytokine 으로 IL-6는 특히 보조 T세포의 한 종류인

Table 3. Liver function test values after the injection of LPS according to the groups (n=6)

Formula (mg/kg)	LPS (mg/kg)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	Total protein (g/dL)
No stimulation		92.00 ± 14.55	46.80 ± 16.17	1.00 ± 0.00	5.84 ± 0.23
LPS+Vehicle	5	111.83 ± 10.43	50.29 ± 8.91	1.43 ± 0.05	5.27 ± 0.39
LPS+ Powder	435	90.50 ± 22.41	56.80 ± 11.29	1.00 ± 0.00	6.73 ± 0.37
	1,305	98.67 ± 12.51	54.33 ± 11.70	1.50 ± 0.50	6.48 ± 0.64
	6,525	98.67 ± 27.15	53.67 ± 9.88	1.20 ± 0.40	5.82 ± 0.62
LPS+Soft Extract	1,983	106.20 ± 12.89	54.17 ± 18.63	1.00 ± 0.00	5.87 ± 0.27
	5,949	92.17 ± 10.48	45.50 ± 6.65	1.00 ± 0.00	5.88 ± 0.39
	32,625	100.50 ± 16.09	51.00 ± 9.73	1.00 ± 0.40	5.95 ± 0.60

The values indicate mean±SD. p: p value of ANOVA test vs. LPS + Vehicle group

Th17을 유도하는 핵심적인 cytokine이며, 결과적으로 Th17의 IL-17a와 같은 다른 cytokine의 분비를 유도하여 호중구 활성을 증가시킨다.

이러한 사이토카인 분비에 의한 면역반응은 단기적 관점에서는 병원균에 대응하는 중요한 방어체계이나 만성적으로 작용할 경우 만성염증의 원인을 초래하여 오적산의 주치증과 같은 복통(腹痛)과 구토(嘔吐)등의 위장관 질병을 유발할 수 있다. 따라서 오적산 투여에 따른 pro-inflammatory cytokine의 감소는 만성염증을 유발할 수 있는 매개체를 감소시킨다는 점에서 의미가 있다.

한편으로 산제와 연조엑스제는 항염증 반응에서 유사한 수준의 효과를 보여 제제의 종류에 따른 효과 차이는 관찰되지 않았으며 LPS에 의해 유도된 AST, ALT 및 GGT 수치가 오적산 투여에 의해 증가하지 않았다. 오히려 오적산 투여 후 LPS에 의해 유도된 Creatinine, BUN 수치가 감소하는 경향을 보여서 약물 투여에 의한 독성(toxicity) 유발의 경우에는 배제할 수 있을 것으로 사료된다.

한의학적 관점에서 오적산(五積散)의 풍한(風寒)을 제거하는 溫裏祛寒의 주된 효능은 과민성이면서 급, 만성적인 위장관의 염증을 제거하여 증상을 완화시키는 효과와 연관될 수 있으며, 본 연구를 통해서 오적산의 투여가 혈청에서의 염증 매개 지표를 감소시킴을 확인할 수 있었다. 이를 통해 전임상 염증모델

에서 오적산의 임상적 효과를 실험적으로 규명하는 단초를 얻을 수 있을 것으로 사료된다. 다만, 추후 혈청학적 분석 외에 위장 조직의 직접적인 채취를 통한 cytokine의 PCR(Polymerase Chain Reaction) 등 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

오적산 혼합단미엑스산 및 혼합단미연조엑스의 LPS 유도 염증에서의 완화효과를 확인하는 실험을 수행한 결과 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

1. LPS유도 염증에 대한 비교효력실험 결과 오적산 혼합단미엑스산 및 혼합단미연조엑스 모두 혈장 내 $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $PGE2$ 를 모두 유의적으로 감소시키는 경향성을 보였다. 두 제형을 환자가 복용하는 용량에 비례하도록 투여하여 염증성 마커를 서로 비교한 결과 같은 사용량에서 두 제형간의 유의한 차이는 나타나지 않았다.
2. LPS유도 염증에 의해 AST, ALT 및 GGT가 상승한 것을 확인하여 간손상이 유발된 것을 확인하였으며 오적산 투여로 그 값이 증가하지 않은 것을 볼 때 오적산에 의한 추가적인 간손상이 유발되지 않은 것을 확인하였다.
3. LPS유도 염증에 의해 Creatinine과 BUN이 증가한

Table 4. Kidney function test values after the injection of LPS according to the groups (n=6)

Formula (mg/kg)	LPS (mg/kg)	Creatinine (mg/dL)	BUN (mg/dL)
No stimulation		0.32 ± 0.12	15.10 ± 1.34
LPS +Vehicle	5	0.49 ± 0.06	18.00 ± 4.54
LPS+ Powder	435	0.33 ± 0.07	12.22 ± 2.30
	1,305	0.35 ± 0.10	12.02 ± 3.11
	6,525	0.40 ± 0.10	12.92 ± 2.92
	1,983	0.33 ± 0.09	12.24 ± 4.65
LPS+Soft Extract	5,949	0.35 ± 0.08	11.37 ± 1.48*
	32,625	0.35 ± 0.05	12.87 ± 3.69

The values indicate mean±SD. p: p value of ANOVA test vs. LPS + Vehicle group

경향성을 확인함으로써 신장손상이 유발된 것을 확인하였고, 두 제형이 그 값을 증가시키지 않을 뿐 아니라 오히려 감소시키는 경향을 확인하여 오적산에 의한 신장손상이 유발되지 않은 것을 확인하였다.

위의 연구결과를 종합해 볼 때 오적산 혼합단미엑스산 및 연조엑스에 의해서 LPS유도 염증지표가 두 종에서 비슷한 수준으로 유의적으로 감소하는 것을 확인하였고, LPS로 인한 간독성 및 신장독성이 유발되지 않은 것을 확인하였다.

Acknowledgement

This work was supported by a grant from Pharmacological Standardization Project of Traditional Korean Medicine by Ministry of Health and welfare (MOHW) and JeollaNamdo, Republic of Korea.

참고문헌

- No YB. A Literature Study on the Use of Ojeoksan. *Journal of Herbal Formula Science*. 1990;1(1):72-86.
- Yun JY, Yun YG. A Prescriptive Study of Ojeoksan on Clinical Application. *Journal of Herbal Formula Science*. 2012;20(2):153-64.
- Kim JD, Seo IB, Lee DN, Kim HJ. Effects of Ojeok-san on the Maturation of Follicles and NGF Expression in Rats with Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries. *Journal of Korean Obstetrics and Gynecology*. 2011; 24(1):27-41.
- Kim JH, Soh KS, Jeong CG, Kim KH. Effects of Ojeok-san on Hyperlipidemia in Rats. *Society of Preventive Korean Medicine*. 2004;8(2):185-202.
- Moon YH, Park YJ. Studies on the Anti-inflammatory and Analgesic Activities of Ohjuksan. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 1994;25(3):258-63.
- Lee MJ, Hwang DS, Lee JM, Jang JB, Lee KS, Lee CH. Activation of Immune System & Antimetastatic Effects of Ojeok-san by Oral Administration. *Journal of Korean Obstetrics and Gynecology*. 2014;27(2):34-45.
- Shin KM, Jang MG, Kim EJ, Kim SW, Lee JD, Kim KS, et al. The Use of Ojeok-san in Low Back Pain Patients: Results of a Telephone Survey. 2010;27(2):71-8.
- Yoo SR, Jeong SJ, Kim YJ, Lim HS, Jin SE, Jeon WY, et al. Effects of water and ethanol extracts from Ojeok-san on inflammation and its related disease. *Korean J. Orient. Int. Med*. 2012;33(4):418-28
- Sun Y, Shang D. Inhibitory Effects of Antimicrobial Peptides on Lipopolysaccharide-Induced Inflammation., *Mediators Inflamm.*, 2015;2015:167572.
- Jiang Y, Wang MH. Ethanol extract of *Synurus deltoides* (Aiton) Nakai suppresses in vitro LPS-induced cytokine production in RAW 264.7 macrophages and in vivo acute inflammatory symptoms., *Nutr Res Pract.*, 2014 Feb;8(1):11-9.
- Luo YH, Yan J, Mao YF. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide: biological activities in vitro and in vivo, pathological correlation to human chronic gastritis and peptic ulcer., *World J Gastroenterol.*, 2004 Jul 15;10(14): 2055-9.
- Neff SB, Z'graggen BR, Neff TA, Jamnicki

- Abegg M, Suter D, Schimmer RC, et al. Inflammatory response of tracheobronchial epithelial cells to endotoxin., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 2006 Jan;290(1): L86-96. Epub 2005 Aug 12.
13. Nader ND, Asgeri M, Davari-Farid S, Pourafkari L, Ahmadpour F, Porhomayon J, et al. The Effect of Lipopolysaccharide on Ischemic-Reperfusion Injury of Heart: A Double Hit Model of Myocardial Ischemia and Endotoxemia., *J Cardiovasc Thorac Res.*, 2015;7(3):81-6.
14. Gray T, Nettesheim P, Loftin C, Koo JS, Bonner J, Peddada S, et al. Interleukin-1beta-induced mucin production in human airway epithelium is mediated by cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 receptors, and cyclic AMP-protein kinase A signaling., *Mol Pharmacol.*, 2004 Aug;66(2):337-46.
15. Park MH, Yoon DY, Ban JO, Kim DH, Lee DH, Song S, et al. Decreased severity of collagen antibody and lipopolysaccharide-induced arthritis in human IL-32 β overexpressed transgenic mice., *Oncotarget.* 2015 Nov 17; 6(36):38566-77.
16. Ye JH, Liu MH, Zhang XL, He JY. Chemical Profiles and Protective Effect of *Hedyotis diffusa* Willd in Lipopolysaccharide-Induced Renal Inflammation Mice., *Int J Mol Sci.*, 2015 Nov 13;16(11):27252-69.

ORCID

- 권보인 <https://orcid.org/0000-0003-3949-3052>
김주희 <https://orcid.org/0000-0003-1435-5649>
이동혁 <https://orcid.org/0000-0003-1602-3138>