

Flavonoids 의 약리작용(II) - 항염작용과 창상치유 억제작용과의 상관성 -

김창중 · 서수경 · 주재현 · 조승길

중앙대학교 약학대학

(Received September 14, 1990)

Pharmacological Activities of Flavonoids(II) Relationships of Anti-inflammatory and Antigranulomatous Actions

Chang-Johng Kim, Soo-Kyung Su, Jae-Hyun Joo and Seung-Kil Cho

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract— The relationships of inhibitory activities of inflammation and wound healing of flavonoids were studied *in vitro* and *in vivo*. Generally flavonoids have not only significantly anti-inflammatory activity in carrageenin-induced paw edema and Freund's complete adjuvant-induced arthritis, but also inhibitory activity of wound healing. The more inhibitory activities of wound healing flavonoids have, the more they have the anti-inflammatory activities; apigenin > quercetin > flovone > rutin > hesperidin > naringin. Their inhibitory mechanism seems to be inhibition of the inflammatory cell infiltration and fibroblast proliferation, and so they decreased the granulomatous activity and tensile strength.

Keywords □ Flavonoids, carrageenin-induced paw edema, Freund's complete adjuvant arthritis, granulomatous action, fibroblast growth, tensile strength, histology of wound healing.

Flavonoids는 식물에 대량으로 함유된 γ -pyrone 유도체¹⁾로서 식물세포²⁾ 뿐만 아니라 포유류 동물의 세포에서도 여러 가지 생리 및 약리작용³⁻⁹⁾을 갖는다고 보고되어 있다. 특히 flavonoids는 carrageenin 유발 급성염증 model에서 항염작용이 있다고 보고되었다. 즉, Gupta 등¹⁰⁾은 taxifolin, Iliyuchenock 등¹¹⁾은 quercetin 및 그의 유도체, Gábor와 Blazsó¹²⁾는 rutin과 그의 유도체, Lietti 등¹³⁾은 anthocyanoside, Hikino 등¹⁴⁾은 hematoxylin과 brazilin, Blasó 등¹⁴⁾은 procyanidin, Agarwal 등¹⁵⁾은 nepitrin, Villar 등¹⁶⁾은 hypolaetin-8-glycoside, Fourie-Snyckers¹⁷⁾은 apigenin-dimethylether, Parmar와 Ghosh¹⁸⁾는 gossypin, Gáber 등¹⁹⁾은 diosmine, fisetin, sophoricoside, (+)-catechin 및 (-)-epicatechin 등에 대한 연구에서 이들이 항염작용이 있다고 보고하였

다. 한편, 이러한 flavonoids의 항염작용의 기전은 주로 quercetin에서 연구되었다. Yamamoto 등²⁰⁾과 Baumann 등²¹⁾은 lipoxygenase와 cyclooxygenase pathway를 억제하기 때문이라 주장하였고, Busse 등²²⁾은 free radicals 생성을 억제하기 때문이라 주장하였으며, Middleton 등²³⁾은 histamine 유리를 억제하기 때문이라 주장하였고, 또 Kim 등²⁴⁾은 과민반응을 억제하였기 때문이라 주장하였다. 그러나 flavonoids가 항급성염증작용이 있다는 것은 만성염증과 육아조직형성²⁵⁾을 억제하여 창상치유를 억제할 가능성이 있으나 연구된 바 없다.

따라서 저자는 이런 점에 착안하여 flavonoids가 염증과 창상치유에 미치는 영향의 상관성을 규명하고자 6종의 flavonoids가 급·만성염증과 육아조직형성, 섬유아세포증식, 창상치유에 미치는 영향에

관하여 시험한 결과 flavonoids의 항염작용과 창상 치유 억제작용과는 비례관계가 있기에 이에 보고하는 바이다.

실험방법

재료—Flavonoids와 Eagle's MEM, foetal calf serum, phenylbutazone 등은 Sigma Co. (미국), carrageenin은 東京化成(일본), Freund's complete adjuvant와 trypsin은 Difco Co. (미국), prednisolone acetate는 Roussel Uclaf Co. (미국), fibroblast는 국립보건원, penicillin G와 streptomycin은 한독약품에서 구입하여 사용하였다.

실험동물—일정한 조건하에서 2주일 이상 사육한 외견상 건강한 SD계 숫 흰쥐(150~200g)와 ICR계 숫 마우스(15~20g)를 사용하였다.

Carrageenin 염증 유발—Winter 법²⁶⁾에 따라 마우스 6마리를 1군으로 하여 약물을 경구투여하고 난 1시간 후에 1% carrageenin 생리식염액 0.02 ml/mouse를 후지족척에 피하주사하고 3시간째에 microengineer meter로 족두께를 측정하여 족부 종률을 산출하였다.

Freund's complete adjuvant 관절염 유발—Takagi 법²⁷⁾에 따라 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 기염제를 우측 후지족척에 0.1 ml/rat를 피하주사하여 유발된 족부종을 용적법으로 21일간 격일로 측정하여 부종률을 산출하였다. 약물은 21일 동안 매일 1회씩 경구투여하였다.

육아종 형성 측정—면구법²⁸⁾에 따라 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 에테르로 마취시킨 다음 배부를 면도하고 소독하여 정중선에서 1 cm 떨어진 피하에 멸균된 20 mg의 면구를 좌우 1개씩 이식하고 봉합하여 소독하였다. 제 6일째에 피하에 형성된 육아종을 적출하여 평량한 후 60~70°C에서 항량이 될 때까지 건조하여 평량하고 육아종 중량을 산출하였다. 약물은 면구이식 직후부터 매일 1회씩 6일간 경구투여하였다.

섬유아세포 배양—마우스의 섬유아세포(CCL-1 Clone L-929)는 10% Foetal bovine serum (FBS)과 penicillin G 100 i.u./ml 및 streptomycin 100 µg/ml가 함유된 Eagle's mini-

Table I—Anti-inflammatory activity of flavonoids on carrageenin-induced paw edema in mice.

Drugs ¹⁾	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Swelling (%) at 3 hr
Control	-	6	23.1±2.9 ²⁾
Flavones			
Flavone	50	6	20.3±3.5
	100	6	16.7±4.2*
Apigenin	50	6	12.4±3.1**
	100	6	7.5±2.8**
Flavonols			
Quercetin	50	6	11.4±4.2**
	100	6	17.3±3.2*
Rutin	50	6	16.1±2.5*
	100	6	11.7±1.7**
Flavanones			
Naringin	50	6	21.3±2.9
	100	6	18.6±5.4
Hesperidin	50	6	15.7±3.8*
	100	6	11.7±2.7**
Aspirin	100	6	6.1±2.3**

1) Drugs were administered orally 1 hour before 1% carrageenin injection (0.02 ml/mouse, s.c.).

2) Each value represents the mean±S.E.

Significantly different from control (*p<0.05 and **p<0.01).

mum essential medium (MEM) 배지로 5×10^4 cells/ml로 조정하고 plastic 조직배양접시(φ35 mm)의 각 well에 세포액 1 ml를 넣고 5% CO₂로 포화된 37°C 배양기에서 24시간 배양하였다. 배양기 바닥에 잘 부착되어 있는 배양액에서 배지만을 제거하고 Adolphe 등²⁹⁾의 방법에 따라 5% FBS만을 함유한 MEM 2 ml씩을 각 well에 넣고 약물을 일정농도가 되도록 가한 후 다시 72시간 배양한 후 배지를 제거하고 0.05% trypsin 용액 2 ml를 넣어 바닥에 붙어 있는 세포들을 떨어뜨린 다음 haemocytometer를 이용하여 세포수를 세었다. 약물은 먼저 dimethylsulfoxide (DMSO)에 녹이고 MEM으로 희석하여 사용하였으며 DMSO의 농도는 0.25% 이하가 되도록 하였다.

창상장력 측정—Kim 등의 방법³⁰⁾에 따라 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 배부를 면도하고 소독한 후 무

Table II—Effects of flavonoids on the Freund's complete adjuvant-induced arthritis in rats.

Drug ¹⁾	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of ani- mals	Swelling (%)										
			1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21 (days)
Control	-		72.8 ²⁾ ±0.6	87.2 ±1.1	73.4 ±2.0	65.9 ±4.6	67.2 ±5.0	74.0 ±2.2	75.8 ±3.1	84.4 ±0.8	86.6 ±0.2	96.7 ±3.8	106.6 ±6.4
Flavones													
Flavone	25	6	64.3 ±6.0	78.5 ±1.9	65.6 ±1.6	59.1 ±0.1	60.8 ±3.9	65.4 ±4.9	68.1 ±4.1	73.4 ±2.3	78.2 ±2.0	81.7 ±2.6	71.2 ±2.4*
	50	6	62.5 ±1.7	73.1 ±5.0	63.2 ±4.7	56.3 ±0.9	63.3 ±2.1	67.9 ±4.1	73.1 ±1.6	73.4 ±2.2	75.1 ±2.8	69.3 ±3.5**	66.5 ±3.6**
Apigenin	25	6	55.1 ±2.1*	56.8 ±4.0**	51.0 ±2.7**	56.1 ±1.3	50.5 ±2.4*	53.9 ±1.6*	60.2 ±3.6	73.7 ±1.7	73.8 ±1.6	74.3 ±5.0*	62.8 ±2.7**
	50	6	51.9 ±4.8**	51.6 ±3.4**	49.7 ±7.1**	49.2 ±4.0*	45.4 ±5.0**	48.5 ±2.4**	53.6 ±1.6**	60.0 ±5.9**	62.8 ±3.8*	63.0 ±2.8**	66.1 ±5.0**
Flavonols													
Quercetin	25	6	53.4 ±7.5*	61.8 ±4.0*	72.5 ±2.1	63.1 ±1.8	61.3 ±7.6	62.2 ±9.9	75.4 ±7.6	83.7 ±8.7	82.0 ±6.5	77.5 ±4.2	71.8 ±5.1*
	50	6	53.2 ±1.0*	54.7 ±9.9**	59.0 ±5.0	46.8 ±5.0**	49.4 ±5.2*	52.9 ±7.3*	56.5 ±6.3*	67.5 ±7.8*	59.9 ±8.4**	58.6 ±2.0**	60.3 ±7.4**
Rutin	25	6	58.5 ±13.4	72.0 ±8.4	57.6 ±6.5	55.9 ±1.7	62.7 ±4.5	66.9 ±3.9	71.8 ±1.6	83.4 ±4.9	85.3 ±3.9	88.8 ±4.3	71.8 ±3.6**
	50	6	54.9 ±3.1	65.4 ±0.9*	54.9 ±1.8*	47.1 ±0.8*	56.8 ±1.3	61.3 ±4.3	65.1 ±0.1	70.0 ±2.6	76.5 ±1.7	79.9 ±3.4*	68.6 ±5.6**
Flavanones													
Naringin	25	6	58.5 ±1.6	62.9 ±2.6*	68.2 ±1.9	67.3 ±1.8	63.2 ±2.7	64.8 ±2.8	74.8 ±2.3	80.5 ±8.2	82.5 ±5.2	89.8 ±6.9	86.8 ±5.6
	50	6	55.7 ±3.1	57.5 ±1.1**	57.9 ±2.8	61.7 ±2.1	56.4 ±3.9	62.9 ±4.6	67.3 ±1.6	73.4 ±2.3	78.3 ±4.8	71.6 ±5.3*	70.6 ±11.8**
Hesperidin	25	6	70.2 ±1.7	76.7 ±2.3	65.6 ±1.6	58.2 ±3.6	57.1 ±1.3	64.5 ±2.7	71.5 ±0.7	78.4 ±0.6	84.1 ±1.7	82.3 ±3.9	67.0 ±1.1**
	50	6	61.8 ±4.0	69.8 ±1.4	57.0 ±3.3	48.0 ±1.4*	50.0 ±2.4*	52.7 ±0.9*	56.1 ±1.1*	61.3 ±1.8*	64.5 ±2.8*	68.3 ±0.8*	60.8 ±2.5*
Phenylbutazone	100	6	52.6 ±1.6**	61.7 ±2.8*	55.0 ±3.8**	41.8 ±3.4**	45.5 ±3.3**	47.4 ±3.8**	50.5 ±2.9**	54.0 ±2.9**	55.6 ±3.4**	57.1 ±3.3**	60.8 ±3.8**

1) Drug were administered orally for 21 days.

2) Each value represents the mean ± S.E.

Significantly different from control (*p < 0.05 and **p < 0.01).

균적으로 배부 중앙선 양쪽에 길이 1.5 cm의 피부 전층에 달하는 에리한 절창을 가한 후 5 mm 간격으로 봉합하고 2, 4, 6, 9 및 12 일째에 도살하여 창상을 포함하는 넓은 피부편을 절취한 다음 봉합사를 제거하고 절개봉합하였던 창상을 중앙으로 하여 한 쪽의 피부편을 창상면과 평행으로 고정하고 반대쪽의 피부편에는 저울추를 달아 봉합연이 분리될 때의 저울추의 무게로 창상장력을 표시하였다. 약물은

carboxymethylcellulose (CMC)로 현탁시켜 창상을 일으키기 1시간 전부터 매일 1회씩 12일간 경구 투여하였다.

조직학적 검사—창상조직을 근육층까지 절취하여 10% buffered formalin 용액에 고정하고 통상적인 hematoxylin-eosin 중복염색 및 Van-Gieson 염색을 하여 검경하였다.

Table III—Effect of flavonoids on granulomatous action by cotton pellet method.

Drugs	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Wt. of dry granuloma (mg)	Inhibition (%) of granuloma formation
Control	-	6	42.6±1.8 ¹⁾	-
Flavones				
Flavone	25	6	42.2±1.9	1.1
	50	6	35.2±4.2**	17.4
Apigenin	25	6	39.3±8.4*	7.9
	50	6	35.4±3.1**	16.9
Flavonols				
Quercetin	25	6	35.3±1.8**	17.2
	50	6	32.0±4.9**	24.9
Rutin	25	6	37.5±3.8*	12.1
	50	6	39.8±3.6	6.6
Flavanones				
Naringin	25	6	38.5±0.6*	9.6
	50	6	41.5±8.3	2.6
Hesperidin	25	6	41.8±1.7	1.9
	50	6	42.3±3.6	0.8
Prednisolone acetate	10	6	27.0±1.6**	36.6
	20	6	23.5±1.3**	44.8

1) Each value represents the mean±S.E.

Significantly different from control (*p<0.05 and **p<0.01).

결 과

1. 항염작용

급성염증 억제작용—Carrageenin 유발 급성염증이 3시간째에 대조군의 족부종률이 23.1%이었으나 apigenin 50 및 100 mg/kg 투여군에서 족부종률이 각각 12.4 및 7.5%로서 대조군에 비하여 유의성있는 용량의존적 항염작용이 있었으며, 또 hesperidin, rutin 및 quercetin 투여군에서도 유의성있는 항염작용이 있었다(Table I). 그러나 대조약물인 aspirin의 항염작용보다 미약하였다.

만성염증 억제작용—Freund's complete adjuvant 관절염을 apigenin 및 quercetin 50 mg/kg 투여군에서 각각 제 1~21일에 대조군에 비하여 유의성있는 항염작용이 있었는데 이는 대조약물인 phenylbutazone과 비슷한 효능을 보여주었다(Table II). 그러나 flavone, rutin 및 naringin 50 mg/kg 투여군에서는 각각 제 19~20일째에 유의성있는 항염작용이 있었다.

2. 창상치유 억제작용

육아종형성 억제작용—Quercetin 25 및 50 mg/kg 투여군에서 육아종이 각각 35.3 및 32.0 mg으로 대조군의 42.6 mg에 비하여 유의성있는 용량의존적 육아형성 억제작용이 있었다(Table III). 또 apigenin 25 및 50 mg/kg 투여군에서도 육아종이 각각 39.3 및 35.4 mg으로서 유의성있는 용량의존적 육아형성 억제작용이 있었으며, 또 naringin 및 rutin 25 mg/kg 투여군과 flavone 50 mg/kg 투여군에서 유의성있는 육아형성 억제작용이 있었으나 hesperidin 투여군에서는 육아형성에 영향을 미치지 않았다.

섬유아세포 증식억제작용—Flavonodis는 섬유아세포증식을 유의성있게 억제하여 그의 IC₅₀이 6~110 μg/ml였다(Table IV). 특히 quercetin 5, 10, 20 및 50 μg/ml 농도에서 대조군의 각각에 비하여 유의성있게 용량의존적으로 섬유아세포 증식을 억제하여 그의 IC₅₀이 6 μg/ml로서 대조약물인 prednisolone acetate와 비교하면 약 1/2의 효능

Table IV—Inhibitory effects of flavonoids on fibroblast (L-929) growth in monolayer culture.

Drugs	No. of experiments	Inhibition (%)				IC ₅₀ (μg/ml)
		Concentration (μg/ml)				
		5	10	20	50	
Control ¹⁾	6	—	—	—	—	—
Flavones						
Flavone	6	39.3±0.8** ²⁾	66.7±0.4**	85.2±0.2**	95.8±0.2**	6.5
Apigenin	6	17.7±0.6*	18.5±0.9*	63.1±1.0**	88.1±0.4**	15.0
Flavonols						
Quercetin	6	40.7±1.3**	68.2±1.0**	96.3±0.3**	98.3±0.1**	6.0
Rutin	6	15.8±1.3*	34.9±0.6**	47.5±1.1**	60.4±0.7**	29.0
Flavanones						
Naringin	6	5.5±3.3	17.5±4.6*	21.2±2.4*	44.8±2.0**	57.0
Hesperidin	6	7.4±3.8	15.7±6.4*	16.1±1.4*	22.8±1.2**	110.0
Prednisolone acetate	6	57.6±0.9**	61.1±1.2**	67.2±0.5**	70.6±2.0**	3.0

1) No. of fibroblast was 6.25×10^5 cells/ml after 72 hr incubation.

2) Each value represents the mean ± S.E.

Significantly different from control (*p<0.05 and **p<0.01).

Table V—Inhibitory effects of flavonoids on tensile strength in wound healing.

Drugs	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Tensile strength (g)				
			Days after wounding				
			2	4	6	9	12
Control	—	6	64.1±1.1 ¹⁾	105.4±14.8	131.4±2.4	180.0±14.9	374.4±27.0
Flavones							
Flavone	25	6	47.3±0.8*	87.8±4.3	108.5±6.5	150.1±13.0	311.5±17.3
	50	6	49.0±2.0	82.9±4.4	107.0±2.5	132.5±2.0*	300.0±2.5
Apigenin	25	6	51.1±4.6	77.8±8.8*	92.3±1.8	169.8±1.8	342.5±4.5
	50	6	42.5±0.5**	70.8±3.3**	110.3±9.3	134.9±0.3*	310.3±7.8
Flavonols							
Quercetin	25	6	59.6±0.7	83.3±2.3	101.3±14.3	180.0±11.0	334.5±7.0
	50	6	52.0±3.2	71.0±2.0**	96.0±6.5*	167.8±12.3	324.8±5.8
Rutin	25	6	54.5±7.1	98.8±12.8	118.3±1.8	170.0±5.0	317.8±1.8
	50	6	47.3±2.5*	90.0±4.0	107.5±1.0	158.3±8.8	271.3±17.3*
Flavanones							
Naringin	25	6	49.8±3.1	96.3±13.8	112.5±2.3	167.0±3.3	355.0±7.0
	50	6	56.1±4.1	101.0±4.8	107.0±1.5	172.3±2.5	362.3±2.0
Hesperidin	25	6	56.9±2.1	100.3±7.8	121.3±7.0	174.8±15.3	263.0±13.0*
	50	6	58.0±10.5	103.2±7.3	129.3±2.3	169.3±2.3	296.8±5.3
Prednisolone acetate	10	6	46.0±6.0**	52.0±3.3**	71.3±4.3**	112.8±7.5**	223.6±10.0**
	20	6	40.5±5.0**	48.0±7.8**	64.5±2.5**	98.7±3.0**	183.7±3.3**

1) Each value represents the mean ± S.E.

Significantly different from control (*p<0.05 and **p<0.01).

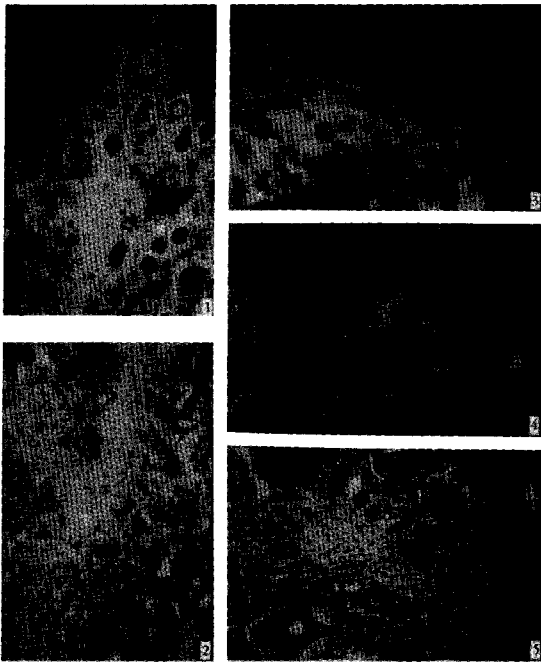


Fig. 1—2 days after wounding in control group. Cell infiltration and fibroblast proliferation are noted around the wound margin. (H & E, $\times 100$)

Fig. 2—4 days after wounding in control group. It shows marked fibroblast and endothelial cell proliferation. (H & E, $\times 100$)

Fig. 3—6 days after wounding in control group. It shows marked endothelial cell proliferation and collagen fiber formation. (H & E, $\times 400$)

Fig. 4—12 days after wounding in control group. Replacement of collagen fiber and new capillarization in the wound margin are seen markedly. (H & E, $\times 400$)

Fig. 5—12 days after wounding in apigenin or quercetin-administered group. All of wound healing are less than that of control. (H & E, $\times 100$)

을 가졌다. 또한 flavone, apigenin, rutin, naringin 및 hesperidin의 IC_{50} 이 각각 6.5, 15.0, 29.0, 57.0 및 $110.0 \mu\text{g/ml}$ 로서 대조군에 비하여 유의성 있게 섬유아세포 증식을 억제하였다.

창상장력 저하작용—Apigenin 50 mg/kg 투여군에서 제 2, 4, 9 일째에 창상장력이 각각 42.5, 70.8 및 134.9g로서 각각의 대조군에 비하여 유의성 있는 창상장력저하작용이 있었으며, 또 quercetin 50 mg/kg 투여군의 제 4 및 6 일째에 창상장력이 각각 71.0 및 96.0g로서 유의성 있는 창상장력저하작용이 있었으며 (Table V) 이들은 용량의존적인 경향을

보였다. 또 hesperidin과 naringin은 용량의존적으로 창상장력을 증강시키는 경향이 있었으나 유의성은 없었다.

조직학적 소견—창상 후 제 2 일째에는 창상연 (wound edge)에 염증세포침윤이 심하고 섬유아세포 증식이 나타났고 (Fig. 1), 제 4, 5 일째에는 현저한 섬유아세포 증식과 교원섬유가 채워지기 시작하여 (Fig. 2), 제 6 일째에는 창상부위에 교원섬유 생성이 뚜렷이 나타나고 내피세포 증식이 나타났고 (Fig. 3), 제 12 일째에는 창상연이 교원섬유로 완전히 충전되어 있음을 보여주었다 (Fig. 4). 그러나 flavonoids 투여군에서는 염증 초기에는 항염작용에 기인하여 염증세포 침윤이 억제되지만 염증 말기 즉, 육아조직 형성기인 제 4 일째부터 교원섬유 형성과 모세혈관 신생작용이 특히 항염작용이 강한 apigenin과 quercetin 투여군에서 대조군에 비하여 현저히 억제되었다 (Fig. 5).

고 찰

Flavonoids는 carrageenin 염증을 억제하는 작용이 있었는데 이러한 결과는 Iliyuchenock 등,¹¹⁾ Gábor 등¹²⁾ 및 Fourie-Snycker¹⁷⁾의 주장과 일치하였으며, 이러한 항염작용은 Di Rosa 등³¹⁾이 주장하는 바와 같이 flavonoids가 염증매개물질방출을 억제하기 때문이라 사료된다. 특히, Freund's complete adjuvant arthritis³²⁾는 면역병리기전에 의한다고 알려져 있고 또 Kim 등^{24,33)}은 flavonoids가 면역 및 과민반응을 억제한다고 주장하고 있어 flavonoids가 만성염증도 억제함과 동시에 육아종 형성을 억제하여 창상치유를 억제하는 결과를 보여주었다. 또한, Nose³⁴⁾는 flavonoids가 섬유아세포에서 RNA 합성을 억제한다고 보고하였고, 또 Salter 등³⁵⁾은 quercetin이 섬유아세포에서 hexose 이동을 억제한다고 보고하였고, 또 Ross 등³⁶⁾과 Peacock 등³⁷⁾은 창상장력이 섬유아세포 증식 및 collagen 생성과 비례하여 증가한다고 보고하였다. 또한, Hibbs 등³⁸⁾은 *in vitro*에서 단핵구와 섬유아세포를 혼합배양했을 때 섬유아세포에서 collagen 생성이 증가되어 창상치유가 촉진된다고 보고한 것으로 보아 본 실험에서 항염작용이 강한 apigenin과 quercetin이 섬유아세포 증식을 억제

합과 동시에 염증세포 침윤을 억제하므로 collagen 생성이 억제되므로써 창상장력이 저하되었다는 결과를 보여주었으며 이러한 결과는 조직소견에서도 입증되었다. 따라서 flavonoids는 glucocorticoid activities가 있다고 볼 수 있다.

결 론

Flavonoids의 함염작용과 창상치유 억제작용과의 상관성을 규명하고자 carrageerin 염증 및 Freund's complete adjuvant arthritis, 육아종 형성, 창상장력, 섬유아세포 증식 및 조직소견을 관찰한 결과는 다음과 같았다.

일반적으로 flavonoids는 급·만성염증 억제작용이 강함과 동시에 육아종 형성 및 창상장력을 강하게 억제하였다. 이러한 창상치유 억제작용과 항염작용이 거의 비례되는 것은 flavonoids가 항염작용이 강하면 강할수록 염증세포 침윤을 억제시킴과 동시에 섬유아세포 침윤을 억제하고 또 collagen 합성을 억제하기 때문이었다. 이러한 항염 및 창상치유 억제작용은 apigenin과 quercetin이 가장 강하였고, flavone, rutin, hesperidin, naringin 순서였다.

감사의 말씀

이 논문은 1989년도 중앙문화연구원의 학술연구비에 의하여 연구되었음을 감사드립니다.

문 헌

- Havsteen, B.: Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 1141 (1983).
- Smith, H.: *Phytochrome*, Academic press, New York and London p. 443 (1972).
- Fewtrell, C.M.S. and Gomperts, B.D.: Effects of flavone inhibitors of transport ATPase on histamine secretion from rat mast cells. *Nature*, **265**, 635 (1977).
- Fewtrell, C.M.S. and Gompert, B.D.: Quercetin, a novel inhibitor of Ca²⁺ influx and exocytosis in rat peritoneal mast cells. *Biochim. Biophys. Acta.*, **499**, 52 (1977).
- Hikino, H., Taguchi, T., Fujimura, H. and Hiramatsu, Y.: Anti-inflammatory principles of *Caesalpinia sappan* wood and of *Haematoxylin campechianum* wood. *Planta Medica*, **31**, 216 (1977).
- O'Donnel, M. and Welton A.F.: Pharmacologic properties of FPL 55712 administered by aerosol. *Agents Actions*, **14**, 43 (1984).
- Beretz, A., Anton, R. and Cazenave, J.P.: The effects of flavonoids on cyclic nucleotide phosphodiesterase. in Cody, V., Middleton, E. and Harborne, J. (eds): *Plant flavonoids in biology and medicine*. Alam R. Liss, New York. p. 281 (1986).
- Middleton, E. Jr.: The flavonoids. *Trends. Pharmacol. Sci.*, **5**, 335 (1984)
- Takahama, U.: Flavonoids. *Tanpakushitsu Kakusan koso*, **33**, 2994 (1988).
- Gupta, M.B., Bhallar, T.N., Gupta, G.P. Mitra, C.R. and Bhargava, K.P.: Anti-inflammatory activity of taxifolin. *Japan. J. Pharmacol.*, **21**, 377 (1971).
- Iliyuchenok, T.Yu., Khomenko, A.I., Frigidova, L.M., Lepekhim, V.P., Verkhovsky, YuG., Zherbin, E.A, Shadursky, K.S., Tyukavkina, N.A., Lepteva, K.I., and Kononova, V.V.: Pharmacological and radioprotective properties of some γ -pyron derivatives (flavonones and flavonols). *Farmacol. i Toksikol.*, **38**, 607 (1975).
- Gábor, M. and Blazsó, G.: Effect of O-(β -hydroxy ethyl)-rutin on rat-paw oedema induced by carrageenin and prostaglandin E₁. in Farkas, L., G'abor, M. and K'allay, F. (eds): *Flavonoids and Bioflavonoids*, Akad'emiai kiad'o, Budapest p. 381 (1977).
- Liatti, A., Cristoni, A. and Picci, M.: Studies on *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides. I. Vasoprotective and anti-inflammatory activity. *Arzneim-Forsch. (Drug Res.)* **26**, 829 (1976).
- Blazsó, G. and Gábor, M.: Oedema-inhibiting effect of procyanidin. *Acta Physiol. Acad. Sic. Hung.*, **56**, 235 (1980)
- Agarwal, O.P.: The anti-inflammatory action of nepitrin, a flavonoid. *Agents Actions*, **12**, 298 (1982).
- Villar, A., Gasco, M.A. and Alcaraz, M.J.: Anti-inflammatory and anti-ulcer properties of hypolaetin-8-glycoside, a novel plant flavonoid. *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 820 (1984).

- 17) Fourie, T.G. and Suyckers, F.O.: A flavone with anti-inflammatory activity from the root of *Rhus undulata*. *J. Nat. Prod.*, **47**, 1057 (1984).
- 18) Parmar, N.S. and Ghosh, M.N.: Anti-inflammatory activity of gossypin, a bioflavonoid isolated from *Hibiscus vitifolius* L. *Ind. J. Pharmacol.*, **10**, 277 (1978).
- 19) Gábor, M. and Engi, E.: Naturally-occurring flavonoids with anti-inflammatory activity. Groupe Polyphenols J. Int, d'étude, Bull Liaison (1985); Gábor, M.; Anti-inflammatory and anti-allergic properties of flavonoids, Plant flavonoids in biology and medicine, Alan R. Liss, Inc., P. 471 (1986).
- 20) Yamamoto, S., Yoshimoto, T., Fukukawa, M., Horie, T. and Watanabe-Kono, S.: Arachidonate lipoxygenase and its new inhibitors. *J. Allergy Clin Immunol.*, **74**, 349 (1984).
- 21) Baumann, J., Bruchhause, F. and Wurm, G.: Flavonoids and arachidonic acid metabolism. In Farkas, L. K'allay, F. and Wagner, H. (eds): Flavonoids and Bioflavonoids. Akad'emiai kiad'o, Budapest p411 (1982).
- 22) Busse, W.W., Kopp, D.E. and Middleton, E. Jr.: Flavonoid modulation of human neutrophil function. *J. allergy Clin. Immunol.*, **73**, 801 (1984).
- 23) Middleton, E. Jr. and Drzewieczki, G.: Flavonoid inhibition of human basophil histamine stimulated by various agents. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 3333 (1984).
- 24) Kim, C.J. and Chung, J.M.: Pharmacological activities of flavonoids (I). Relationships of chemical structure of flavonoids and their inhibitory activity of hypersensitivities. *Yakhak Hooji*, **34**, 348 (1990).
- 25) Unanue, E.R. and Benacerraf, B.: Immunological event in experimentally induced granulomas. *Am. J. Pathol.*, **71**, 348 (1973).
- 26) Winter, C.A. and Risley, E.A.: Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **113**, 544 (1962).
- 27) Tagaki, K. and Lee, E.B.: Pharmacological studies on *Platycodon grandiflorum* A. Dc. II. *Yakugaku Zasshi*, **92**(8), 961 (1972).
- 28) Dorfman, R.I. and Dorfman, A.S.: Anti-inflammatory activity of nonsteroidal agents in a rat granuloma assay. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **119**, 589 (1965).
- 29) Adolphe, M., Pointet, Y., Ronot, X. and Wepiere, J.: Use of fibroblast cell culture for the study of wound healings drugs. *Int. J. Cosmetic Sci.*, **6**, 55 (1984).
- 30) Kim, P.K. and Hahn, K.C.: The effect of cortisone acetate and testosterone propionate on wound healing in animal sustained hepatic damage. *J. of Catholic medical college*, **21**, 149 (1971).
- 31) Di Rosa, M. and Giroud, J.P.: Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different site by carrageenin and turpentine. *J. Pathol.*, **104**, 15 (1971).
- 32) Pearson, C.M.: Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **91**, 95 (1956).
- 33) Kim, C.J. and Cho, S.K.: Pharmacological activities of flavonoids (III). Structure-activity relationships of flavonoids in immunosuppression. *in press* (1991).
- 34) Nose, K.: Inhibition of flavonoids of RNA synthesis in permeable WI-38 cells and the transcription by RNA polymerase II. *Biochem. Pharmacol.*, **33**(23), 3823 (1984).
- 35) Salter, D.W., Custead-Jones, S. and Cook, J.S.: Quercetin inhibits hexose transport in a human diploid fibroblast. *J. Molec. Biol.*, **40**(1), 67 (1978).
- 36) Ross, R.: The fibroblast and wound repair. *Biol. Rev.*, **43**, 51 (1968).
- 37) Peacock, E.E. and Van Winkle, W.: Wound repair, 2nd ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia p. 81 (1976).
- 38) Hibbs, M.S., Postlethwaite, A.E., Mainardi, C.L., Seyer, J.M. and Kang, A.H.: Alterations in collagen production in mixed mononuclear leukocyte-fibroblast cultures. *J. Exp. Med.*, **157**(1), 47 (1983).