

< 증설 >

한약재의 COX-2 저해 효과와 항염증작용

김윤경 · 하혜경 · 이제현* · 김정숙

한국한의학연구원 한약재제연구부, *경희대학교 약학대학 한약학과

Abstract

COX-2 Inhibition and Anti-inflammatory Effects of Traditional Herbal Medicine

Kim Yunkyung, Ha Hyekyung, Lee Jehyun*, Kim Chungsook

Korea Institute of Oriental Medicine

*Department of Oriental Pharmaceutical Science, College of Pharmacy, KyungHee University

Inflammation is a disease that continues to afflict large numbers of people and may cause other diseases, for example, rheumatoid arthritis, colon cancer, etc. Prostaglandins(PGs), one of arachidonic acid metabolites, are major chemical mediators in the process of inflammation. In traditional herbal medicine, many kinds of herbal drugs have been widely used for the treatment of inflammation. So, we analyzed many publications until 2001 which worked on inhibition of PGE₂ synthesis by cyclooxygenase-2 (COX-2) with herbs and herb oriented single compounds. And then we tried to make interpretations of herbal traditional prescriptions for inflammation. There are significant correlations between herbal medicine prescribed and inhibitions of COX-2 activity. From our efforts and further researches, we expect to develop new anti-inflammatory herbal drugs which have more efficacy and fewer side effects.

Key words : COX-2, Inhibition, PGE₂, Herbal medicine, Inflammation, Prescriptions

염증 (inflammation)은 인체에 발생하는 질환 중 가장 흔하게 발생하며 또 가장 많이 연구된 것의 하나이다. 생체의 세포나 조직이 어떠한 원인에 의하여 손상을 받으면 즉각적으로 이에 대한 반응을 일으켜 손상을 극소화시키고, 나아가서 손상된 부위를 원상으로 회복시키려는 방향으로 일련의 국소적 반응을 일으키게 된다. 이러한 손상에 대한 초기의 조직반응을 염증이라 한다. 염증반응은 특히 혈관이 있는 조직의 손상이 있을 때

일어나며, 반응의 주동역할을 하는 것은 혈관이기 때문에, 염증은 손상에 대한 ‘혈관을 가진’ 조직의 반응이다.

염증을 일으키는 원인은 1차적인 조직손상을 일으키는 직접적 원인과 조직 손상에 의하여 일어나는 2차적인 반응의 생체내 원인 등 2가지로 구분하고 있다. 1차적인 직접적 조직 손상의 원인은 무수히 많으며, (1) 생물성 원인: 세균, 리켓치아, 바이러스, 진균 및 기생충 등 (2) 물리적 원인: 기계적, 열, 방사성, 전기적 원인

등 (3) 화학적 원인: 내인성 또는 외인성 화학물질 (4) 면역학적 원인: 즉각적 또는 지연적 반응 등이다.

이러한 무수한 원인에 의하여 조직손상이 일어날 수 있지만 원인의 종류나 손상조직의 종류와는 상관없이 손상 후에 일어나는 염증반응은 거의 유사하다. 따라서 조직이 손상을 받는 원인과 손상 후에 일어나는 변화의 원인은 서로 다르며 손상 후에 일어나는 변화는 손상에 의하여 유리된 일종의 공통성 물질로 생각되며, 이것이 염증반응의 생체내 변화 원인일 것이라고 생각된다. 이러한 화학물질을 염증반응의 매개물질(chemical mediators)이라고 한다[1].

염증의 임상적 증세

급성염증이 발생하면 임상적으로는 전신 증상과 국소 증상이 나타난다. 전신 증세로는 발열, 피로, 식욕감퇴 및 쇠약 등의 증세가 나타나며, 이들은 외인성 또는 내인성 발열물질의 혈행내 순환에 의한 것으로 생각하고 있다.

국소적 증상은 염증의 5대 증후가 발생하는데 발적(redness) 및 발열(heat)은 모세순환의 확장에 의한 것이며, 종창(swelling)은 혈관의 투과성 변동에 의한 액체성분과 백혈구의 삼출에 의하고, 동통(pain)의 원인은 확실하지 않지만 말단신경에 대한 삼출물의 압박이나 유리된 화학물질의 직접적 자극에 의한 것으로 보고 있으며, 기능상실(loss of function)은 동통에 의한 것으로 보고 있다. 이외에도 급성화농성 염증이 있어서는膿(pus)이 형성되며, 이는 삼출된 백혈구, 액체, 그리고 파괴된 조직의 혼합물로 되어 있다.

이같은 국소적 증세는 3대 주요 조직 반응, (1) 혈류 및 혈관 크기의 변화(hemodynamic changes), (2) 혈관 투과성의 변화(permeability changes), (3) 백혈구 침윤(leukocytic infiltration)의 3가지로 요약할 수 있다[1].

염증의 화학적 매개물질(chemical mediators)

염증의 화학적 매개물질이란 그 자신이 염증의 원인이 되는 것이 아니고, 생체의 염증이나 알러지 증상을 일으킬 수 있는 어떤 자극을 주었을 경우, 생체내에서 생체반응 결과 만들어지며, 그것에 의해 염증반응을 발생 또는 진전시키는 작용을 가진 물질을 말한다. 이와 같은 매개물질로 histamine과 같은 혈관활성 아민류, 혈장단백분해효소, arachidonic acid 대사물, lysosome, free radicals, cytokines 등이 있다.

이들의 염증반응에 대한 역할을 요약하면, 혈관투과성 항진작용은 histamine, anaphylatoxin (C3a, C5a), kinin계 물질 및 leukotrienne C, D (LTC, LTD) 등이 추가 되며, (2) 화학주성은 C5a, LTB4와 기타 화학주성 지방, 그리고 호중구의 양이온 단백질을 들 수 있으며 (3) 혈관 확장은 prostaglandin (PG), (4) 발열은 내인성 발열물질과 PG에 의하여 일어나고 (5) 동통은 PG와 bradykinin에 의해서 (6) 조직 손상은 호중구 및 탐식세포의 lysosome 효소와 산소대사물들에 의해 유발된다.

이같은 매개물질 중에서 prostaglandinE₂ (PGE₂), leukotrienne 등을 비롯한 arachidonic acid 대사물은 혈관확장과 발열, 동통 등의 광범위한 작용을 나타낸다 (Fig.1). 따라서 이 대사과정을 억제하는 약물이 항염증약으로 개발되어 사용되고 있다.

한의학에서의 염증

한의학에서는 염증과 직접적으로 관련되는 범주가 정해져 있지는 않으며 다른 증상과 동떨어져 염증만을 다루는 치료법이 존재하는 것도 아니다. 염증이 있다고 생각할 수 있는 질환이 있는 경우 전신증상과 다른 동반증세를 고려하여 여러가지 다른 치료법을 구사하며 복합적인 대응처방을 구성한다. 일반적으로 한의학에서 염

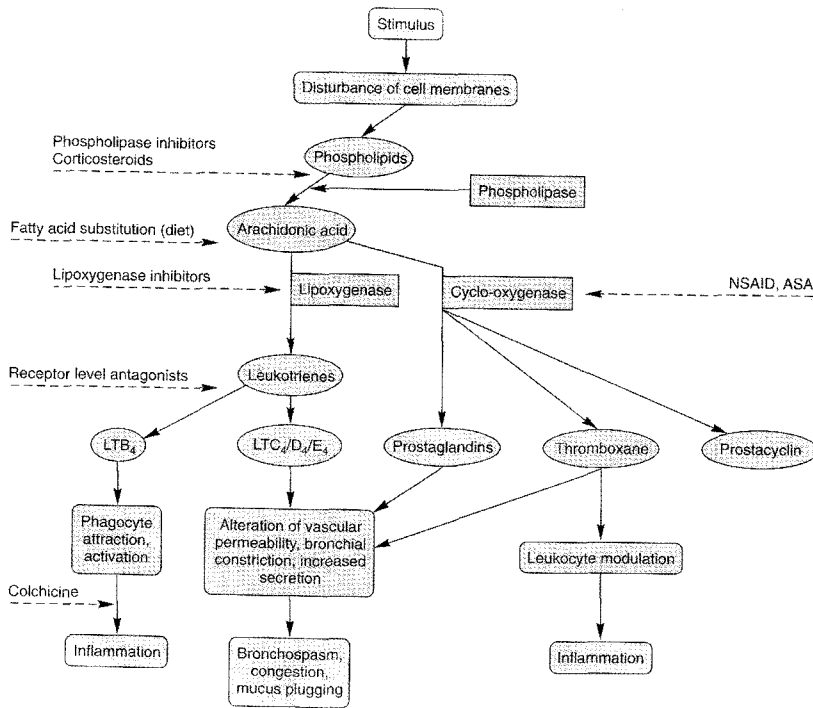


Fig. 1. Scheme for mediators derived from arachidonic acid and sites of drug action (dashed arrows)[3]

증의 발열 및 혈관확장은 주로 熱證으로 볼 수 있다. 溫, 熱, 火의 세 가지는 동일한 속성을 지니고 있으며 熱은 火의 발전단계이고 火는 熱의 극으로 양상의 차이가 있다. 열증에는 외부 사기의 감염으로 인한 表熱證과 내부 장기의 원인으로 인한 裏熱證이 있는데 주로 표열증에는 解表藥을 쓰고 리열증에는 清熱藥을 배합하여 치료한다. 이는 호흡기의 감염과 내부장기의 감염으로 연결지을 수 있다. 리열증은 다시 여러가지로 변증이 될 수 있는데 心火證, 肺火證, 肝火證, 胃火熱證, 大腸火熱證, 小腸火熱證, 膀胱火熱證 등으로 나뉘어진다. 또한 염증으로 인한 관절염은 活血祛瘀, 祛風濕, 止痛하여 치료하며 피부염의 경우에도 발병원인과 증상에 따라서 변증하여 解表, 祛風濕, 透疹치료한다[5].

해표제와 청열제

熱證에서 표열증을 치료하는 것의 주된 것은 해표제이며 여러가지 리열증을 치료하는 것 중 대표적인 것은 청열제이다.

表熱은 風熱의 사기가 肺衛에 침범하여 나타나는 發熱, 微惡風寒, 頭痛, 無汗 혹은 微汗, 咳嗽, 口渴, 咽痛하고, 설태가 薄白 혹은 黃하며, 맥상이 浮數한 표열증과 麻疹초기의 透發不暢을 보이는 경우이다. 신량해표약을 주로 하여 청열약과 신은해표약을 겸하여 치료하며 겸증에 근거하여 다양하게 배오하여 사용한다. 熱毒증상이 심한 경우, 咳嗽가 있는 경우 身熱, 喘咳가 심한 경우, 麻疹 초기, 頭痛, 咽喉疼痛, 口渴 등이 있는 경우에 해당약제를 배합하여 처방을 구성한다.

裏熱은 外感六淫의 사기와 내상으로 말미암아 高熱,

面紅目赤, 口渴引飲, 煩躁, 小便短赤 등의 증상을 보이는 熱象의 질병으로서 裏熱證을 발병시키는 원인은 外感, 內傷으로 나눌 수 있으며, 邪氣가 침범한 부위에 따라 氣分과 營血 및 臟腑의 차이가 있고, 표현되는 성질에도 虛와 實의 두 종류가 있다. 이와 같이 청열제의 적응범위는 비교적 광범위하여 외부로부터 邪氣가 裏로 들어가 化熱한 경우, 火熱이 리에 直中한 경우, 痰, 食, 血이 울체하여 化熱한 경우 및 七情內傷, 五志過極, 勞傷太過, 음용 過度로 기혈이 부족되고 陰精이 虧損되어 음양이 평형을 잃게 되어 발생하는 일체의 열증들이 모두 청열제의 적응범위에 속한다[2].

이는 청열약을 주로 하여 구성되어 清熱, 瀉火, 涼血, 解毒 등의 작용을 가지고 있으며 리열증의 부위와 성질이 각각 다르므로 치료방법도 엄격하게 다르게 적용해야 하며, 청열약물도 각기 공효가 다르므로 청열제를 구성함에 있어서 반드시 증에 따라 다르게 구성해야 한다. 清熱瀉火藥, 清熱涼血藥, 清熱解毒藥, 清熱燥濕藥, 清虛熱藥의 5종류로 구분할 수 있다. 이외 裏熱의 熾盛은 耗氣傷陰할 수도 있고 鬱火의 병증을 유발할 수도 있으며, 혹은 濕邪와 합병하거나 肝風을 引動하기도 하므로 필요에 따라 滋陰, 益氣, 熄風, 化濕利濕, 發散鬱火 하는 약물로 보좌하여야 한다.

비스테로이드성 항염증제 (Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs; NSAIDs)

Fig. 1에서 보이는 것과 같이 염증의 억제에는 크게 phospholipase 저해제, lipoyxygenase 저해제 및 cyclooxygenase (COX)의 저해제의 작용으로 나눌 수 있다. eicosanoids의 생합성에서 염증 반응은 COX에 의해 생성된 PGs에 의해 진행되며 NSAIDs는 화학적 작용에서 여러가지 그룹이 있으나, 이들 모두가 COX 억제작용이 있어 그 결과에 의한 PGs 합성억제가 치료 효과의 주역이 된다. 대표적인 것으로는 aspirin,

ibuprofen, diclofenac, indomethacin, piroxicam 등이 있으며 광범위하게 사용되고 있다[3].

이들 약물은 진통 및 해열작용이 있으며, 고농도에서는 항염증작용을 나타낸다. 항염증제로 류마티즘성 관절염 (rheumatoid arthritis), 골관절염 (osteoarthritis), 강직성 척추염 (ankylosing spondylitis) 같은 근육골격질환에 사용된다. 뿐만 아니라 aspirin과 같은 비스테로이드성 소염제를 지속적으로 사용한 집단에서 대장암의 발생률이 현저히 감소되었다는 역학적 연구결과와 그 외에 여러 종류의 암 조직에서 주변조직의 세포에 비해 COX-2와 inducible nitric oxide synthase(iNOS)가 높은 수준으로 발현되고 있고, 또한 이들 효소의 합성에 관계된 유전자를 과도하게 발현시킨 세포의 경우 apoptosis에 의한 세포사멸에 저항성을 갖는다는 실험적 증거들이 보고되고 있다.

반면에 NSAIDs는 장기간 복용하거나 위장이 약한 사람이 복용할 때, COX-1의 활성 억제로 추정되는 PGs의 생합성 억제로 위궤양 또는 장궤양이나 신장독성을 유발하는 경향도 있으며 과다출혈로 인한 이차적인 빈혈을 일으킬 수도 있고 thromboxanes의 억제로 인한 혈소판 기능장애가 유발되기도 하는 등의 부작용이 있어[4] 독성이 낮고 부작용이 없는 새로운 약물이 요구되고 있다.

COX-1 과 COX-2

COX는 대부분의 조직에서 정상적인 상태에서 발현하여 위장관 보호, 신장기능 조절과 같은 신체의 항상성 유지에 관여하는 COX-1과 일부 신생조직과 염증이나 기타 면역반응시 세포분열인자(mitogen)나 cytokines에 의해 염증의 부위에서 세포 내 발현이 증가하는 COX-2가 있다[7]. COX에 의해 생성되는 PGs은 염증, 유사분열생식, 세포의 유착, 면역감시기구 등에서 중요한 기능을 수행하는데 세포분열이나 증식에 영향을 줌

으로써 유방암, 대장암, 위암, 폐암 등 각종 인체암의 발생 및 진행에 역할을 한다는 실험적 증거들이 보고되고 있다[11].

세포 내에서의 COX-1의 역할은 그들의 'House keeping activity'를 조절하는데 필요한 prostanoid를 생산하는 것으로 예를 들면, 혈소판에 의한 TXA₂ (thromboxane A₂)의 생산이나, 혈관내피세포에 의한 항혈전 prostacyclin의 생산, 소화기 점막에서의 세포보호성 prostanoid 생산, 신장에서의 신혈류 조절작용을 갖는 prostanoid의 생산 등이며 COX-1 유전자 역시 다른 일반적인 'House keeping genes'의 특징인 TATA-less promotor를 가지는 것으로 알려져 있다.

COX-2의 발현은 뇌와 신장의 밀집반(macula densa) 등을 제외한 대부분의 조직에서 매우 제한되어 있다. 류머티스 관절염이나 일부 대장암[8] 등의 병리적 환경에서 유전자 발현이 높아진다. 이것은 lipopolysaccharide (LPS), phorbol esters (TPA), tumour necrosis factor alpha (TNF α), interleukin 1 beta (IL-1 β) 등의 자극에 의해서 발현이 일어날 수 있으며[9] 발현 유도는 아주 즉각적이므로 COX-2 gene이 immediate early gene family에 속한다는 것을 알 수 있다[10].

COX-2의 과도한 발현은 암 조직에 있어서 혈관신생(angiogenesis) 및 전이능(metastatic potential)을 높이고 세포사멸을 억제하는 것으로 알려져 있으며, 몇몇 비스테로이드성 항염증제들은 암세포의 사멸을 유도함으로써 암세포의 성장과 증식을 억제하였다. 또 다른 중요한 유도성 효소인 iNOS의 경우도 nitric oxide(NO)의 생성을 통해 생체내 염증반응에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 주목할 점은 COX-2와 iNOS가 염증반응은 물론 세포의 암화(carcinogenesis)에도 관련되어 있다는 것이다[11].

한약재의 COX-2 저해효과 검색

최근 기존 NSAIDs의 부작용을 감소시키기 위해 COX-2 효소만을 선택적으로 억제하는 약물의 개발이 많은 연구자들에 의해 이루어지고 있다. 새로운 선택적 COX-2 저해제를 개발하기 위해서 천연물로부터 새로운 모핵과 신물질들을 탐색하려는 작업들이 활발히 진행되었다. 그 선행작업으로 한약재의 COX-2 활성 억제 효과를 연구 발표한 논문들이 상당수 보고되어 있다 [12~17]. 최근의 주된 실험방법은 대식세포에 Lipopolysaccharide(LPS)를 처리하여 PGs 생합성이 증가하는 것을 이용한 in vitro 모델을 이용하여 한약재의 COX-2 저해활성을 검색, 평가하는 것으로 이는 정제한 효소를 사용한 실험보다 세포주를 이용하는 실험들이 비교적 in vivo 항염증 효과와 상관성이 우수하다는 인정을 받고 있고, 혈관의 대식세포가 염증에서 중요한 역할을 하기 때문이다[15].

최근 논문에서 향부자, 금은화, 용담, 갯기름나물, 금불초, 국화과 식물, 길경, 차전자, 호장근, 승마 등의 식물에서 COX-2 활성억제 작용이 있는 성분 또는 추출물이 보고되어 있다. 한약재의 COX-2 활성 억제 효과를 연구 발표한 여러 논문의 실험 결과를 요약하면 아래의 Table 1와 같다[12~17].

또한 이 표의 약재들 중에서 정향, 양강, 오수유, 황금, 사간 등은 COX-2 활성억제 작용을 나타내는 성분들로서 eugenol, galangin, kaempferid, rutaecarpine, wogonin, tectorigenin 등이 이미 분리, 확인 및 보고되어 있다. 그 외 길경, 금불초, 차전자, 피미 등의 몇몇 성분도 COX-2 억제 작용이 확인되어 있다. 이중 IC₅₀이 있는 성분을 표로 나타내었다(Table 2)[18~30].

Table 1. 한약재의 COX-2 활성 억제 효과[12~17]

분류	약재명	% of inhibition	분류	약재명	% of inhibition
온리약	건강	100	소식약	맥아	69
온리약	정향	100	활혈지통약	몰약	69
	강진향	92	안신약	용골	69
청열해독약	사간	92	보기약	감초	68
발산풍열약	원방풍	92	온리약	오수유	68
수렴지혈약	백급	86	보양약	파고지	68
은화한담약	백부자	85	평간식풍약	구인	67
삼정축뇨지대약	연자육	85	평간잠양약	모려	67
리기약	청피	85	평간잠양약	백질려	67
보음약	석곡	84	보양약	호로파	66
보양약	익지인	84	용토약	과채	64
청열조습약	황금	84	구충약	비자	64
지사약	가자	83	활혈거어약	홍화인	64
구충약	무이	83	청열사화약	밀몽화	63
보양약	골쇄보	82	활혈행기약	천궁	61
발산풍열약	승마	82	구충약	관중	59
리기약	백단향	81	보양약	파극	59
소식약	내복자	80	연건산결약	굴핵	58
방향화습약	백두구	78	활혈행기약	울금	58
발산풍열약	갈근	77	지사약	육두구	58
온리약	양강	77	공하약	종대황	57
	해당근	77	방향화습약	초두구	54
청화열담약	동과자	75	온리약	필발	54
구충약	사군자	74	지사약	적석지	53
준하축수약	상륙	73	활혈거어약	단삼	51
발산풍열약	갈화	72	리기약	오약	49
청열해독약	백립	72	활혈행기약	강황	48
	소태실	72	활혈통경약	소목	46
안신약	원지	71		삼내자	44
	정공피	71	보기약	백출	43

Table 2. 한약재의 COX-2 활성억제성분[18~30]

한약재	COX-2 활성억제 성분	IC ₅₀
양강	galangin, kaempferid	5.5μM(galangin) [20]
정향	eugenol	-
오수유	rutaecarpine	0.28μM[19,23]
황금	wogonin	0.3μM[24,30]
사간	tectorigenin, tectoridin	- [25]
길경	platycodin D	about 10μM[26]
금불초	ergolide	3μM[27]
차전자	α- linolenic acid 5-thia-8,11,14,17-eicosatetraenoic acid	12μM[29] 3.9μM
피미	guercetin pentaacetate	8.7±1.1μM[28]

한의학의 항염증치료

위에서 보는 바와 같이 COX-2 저해 효과가 있는 한약재는 어느 한 분류에 국한되지 않고 청열약, 해표약, 온리약, 활혈거어약 등이 많으며 보익약, 사하약, 이수삼습약 등 여러 효능의 약재가 포함되어 있다. 이는 염증부위와 증상에 따라서 한약재를 배합해서 사용하는 것과 연관이 있다고 생각된다. 또한 해표약이나 청열약 자체는 COX-2 저해 효과가 그다지 많이 나타나지 않는 것으로 보아 청열약의 광범위한 적응범위에 따라 다른 효능의 약재와 배합하여 사용할 때 항염증 효과가 더욱 높아질 가능성이 높다고 생각된다.

예를 들어 호흡기 염증의 경우 해표약과 청열약, 치담약 등을 배합하여 사용하며 소화기 염증의 경우 청열약

과 함께 온리약, 방황화습약, 리기약, 그리고 보기약 등을 배합하여 사용한다. 방광염에는 청열약, 이수삼습약, 사하약 등을, 관절염에는 활혈거어지통약과 행기약 등을 중에 따라 배합하여 사용한다. 각각의 치료약에 해당하는 한약재들의 COX-2 억제효과가 비교적 높게 나온 것을 알 수 있다.

사간, 황금, 길경은 함께 사용하여 폐열로 인한 인후종통, 해소천식을 치료하는데 사용된다. 건강은 이중탕에서 백출, 감초와 같이 쓰이며 양강등 온리약과 같이 소화기질환에도 자주 쓰인다. 천궁, 단삼, 몰약, 호장근, 소목, 오약, 강황 등은 서로 배합되어 어혈이 있으면서 발열, 동통이 있는 관절염등에 흔히 쓰인다. 그 외에도 위의 연구결과를 적용하여 해석할 수 있는 처방들을 Table. 3에 예시하였다[6].

Table 3. 염증에 쓰이는 한약 처방의 해석

증상	처방명	구성	변증	COX-2 저해 효과 있는 구성약재
홍역등의 마진초기	승마갈근탕	승마, 백작약, 자감초, 갈근	表熱 麻疹	승마, 감초, 갈근
급, 만성장염으로 인한 설사복통	백출작약산 (통사요방)	방풍, 백출, 백작약, 진피	肝鬱脾虛 腸鳴腹痛, 泄瀉	방풍, 백출, 진피(청피)
세균성 대장염 등	갈근황금황련탕	갈근, 황금, 황련, 감초	外感表證+熱痢	갈근, 황금, 감초
급, 만성위염, 위십이지장 궤양, 위확장	이중탕	인삼, 건강, 백출, 감초	中焦虛寒으로 嘔吐腹痛, 不欲飲食, 霍亂	건강, 백출, 감초
만성장염	삼령백출산	연자육, 의이인, 측사인, 길경, 백편두, 백복령, 인삼, 감초, 백출, 산약	脾胃虛弱으로 食少, 便溏, 吐瀉	연자육, 길경, 감초, 백출
만성위염	반하사심탕	반하, 건강, 황련, 황금, 인삼, 감초, 대조	脾胃不和로 心下痞滿, 嘔吐, 腸鳴下痢등	건강, 황금, 감초
급성위염	보화환	산사, 신곡, 반하, 복령, 진피, 연교, 나복자, 백출	飲食停滯로 痞滿脹痛, 噯腐吞酸	나복자, 백출, 진피(청피)
급성간염, 담낭염, 방광염, 요도염	용담사간탕	용담초, 황금, 치자, 택사, 목통, 차전자, 당귀, 시호, 감초	肝膽實火로 下焦濕熱	용담, 황금, 차전자, 감초
과민성대장염	사신환	파고지, 오수유, 육두구, 오미자, 생강, 대조	脾腎陽虛로 인한 五更泄瀉	파고지, 오수유, 육두구
화농성염증	선방활명음	백지, 패모, 방풍, 적작약, 당귀미, 감초, 조각자, 천산갑, 천화분 유향, 몰약, 금은화, 진피	癰疽	백지, 방풍, 감초, 몰약, 금은화, 진피(청피)

결론

한의학과 서양의학의 염증과 관련된 질환에 대한 인식과 치료방법의 차이에도 불구하고 위와 같은 기존 COX-2 연구 결과를 참고로 하여 고찰해 보면 염증에 자주 쓰이는 한약 처방은 일부분 과학적으로 증명될 수 있다. 그러나 현재 많이 쓰이는 처방인데도 COX-2 저해 효과가 그다지 높지 않은 약제들로 구성된 처방도

많이 있으므로 이를 심도있게 한약제의 철결과 연관지어 연구할 필요가 있다고 생각된다. COX-2 저해효과가 높게 나온 약을 기본으로 하여 상호 배합시에 COX-2 저해효과에 미치는 영향으로 한약제의 상호작용인 七情을 해석해 보아야 한다. 또한 이로부터 부작용 없는 새로운 항염증 처방을 개발할 가능성이 있다고 생각된다.

〈색인어〉 한약, 처방, 항염증, COX-2 저해

참고 문헌

1. 병리학 대한병리학회 편 고문사 1991 pp71-92
2. 방제학 한의과대학 방제학교수 공편저 영림사 1999 pp166-167
3. Bertram G. Katzung (1998) *Basic & Clinical Pharmacology* p304-6, 582, Appleton & Lange, USA
4. Harrison. (1994). Principles of internal medicine (13th ed.) 2, 1543-1711.
5. 동의내과 증상의 감별과 치료 민순실 저 여강출판사 1992 p14-19
6. 처방구성을 위한 한약의 배합과 응용 양기상 편 전통 의학연구소 1993 pp
7. Golden, B.D. and Abramson, S.B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 25, 359-378, 1999.
8. Subbaramaiah, K., Zakim, D., Weksler, B. B. and Dannenberg, A. J. Inhibition of cyclooxygenase: a novel approach to cancer prevention. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 216, 201-210, 1997.
9. Appleton, I., Tomlinson, A. and Willoughby, D. A. Induction of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in inflammation. In: August, J.T., Anders, M.W., Murad, F. and Coyle, J.T.(eds) *Adv. Pharmacol.* Academic Press, Inc., 27-78, 1996
10. Herschman, H.R., Primary response genes induced by growth factors and tumor promoters. In: Richardson, C.C., Abelson, J.N., Meister, A. and Walsh, C.T. (eds), *Ann. Rev. Biochem.* Palo Alto, 281-319, 1991
11. 서영준, 발암과정에 있어서 Cyclooxygenase-2의 역할 및 그 저해를 통한 화학암예방, 분자세포생물학 뉴스, 13권 4호 pp8-17, 2002
12. H.P Kim, K.H Son, H.W Chang, S.S Kang, Effects of naturally occurring flavonoids on inflammatory responses and their mechanisms. *Natural Product Sciences* 6(4) p170-178, 2000.
13. D.H Lee, S.S Kang, I. M. Chang, W. Mar Detection of antiinflammatory agents from natural products as inhibitors of cyclooxygenase 1 and 2. *Natural Product Sciences* 3(1) p19-28, 1997.
14. K.R Min, Y. Kim, S. Kang, W. Mar, K.S Lee, J.S Ro, S.H Lee, Y. Kim Inhibitory effects of herbal extracts on cyclooxygenase Activity of prostaglandin H2 synthase from sheep seminal vesicle *Natural Product Sciences* 2(1) p56-74. 1996.
15. 노민수, 하준용, 이창훈, 이우영, 이수환, 이정준 리포 폴리사카라이드에 의해 유도되는 대식세포의 프로스타글란딘 생합성을 저해하는 천연물의 탐색 약학회지 42(6) p558-566, 1998
16. 문태철, 정규찬, 손건호, 김현표, 강삼식, 장현욱 천연물로부터 사이클로옥시게나제-2 저해제 검색 약학회지 42(2) p214-219, 1998
17. P. Perera, T. Ringbom, U. Huss, M. Vasange and L. Bohlin Search for natural products which affect cyclooxygenase-2 pp435-437 in Corrado Tringali *Bioactive compounds from natural sources* Taylor and francis, London, 2001.
18. Son K. H. et al: Constituents from *Syzygium aromaticum* Merr. et Perry. *Nat. Prod. Sci.* 4: 263-267. 1998
19. Kang S. S. et al: Cyclooxygenase-2 inhibitor from *Evodia rutaecarpa*. *Nat. Prod. Sci.* 5: 65-69, 1999.
20. Kang S. S. et al: Isolation of COX-2 inhibitors from *Alpinia officinarum*. *Kor. J. Pharmacogn.* 31(1): 57-62, 2000
21. Raso G. M. et al: Inhibition of iNOS and COX-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1 *Life Sciences* 68 921-931, 2001.
22. Liang Y. C. et al: Suppression of inducible COX and iNOS by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages *Carcinogenesis* 20(10) 1945-1952, 1999
23. Moon T. C. et al: A new class of COX-2 inhibitor, rutaecarpine from *Evodia rutaecarpa*. *Inflamm. res* 48 621-625, 1999.
24. Chi Y. S. et al: Effect of Wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*, on the suppression of COX-2 and the induction of iNOS in LPS treated RAW 264.7 cells. *Biochemical Pharmacology* 61 1195-1203, 2001.
25. Kim Y. P. et al: Inhibition of tectorigenin and tectoridin of prostaglandin E₂ production and COX-2 induction in rat peritoneal macrophages. *Biochemica et Biophysica Acta* 1438 399-407, 1999.

26. Kim Y. P. et al: Inhibition of prostaglandin E₂ production by platycodin D isolated from the root of platycodon grandiflorum *Planta med* 67 362-364, 2001.
27. Han J. H et al: Ergolide, sesquiterpene lactone from *Inula britannica*, inhibits iNOS and COX-2 expression in RAW 264.7 macrophages through the inactivation of NF-κB *British journal of pharmacology* 133 503-512, 2001.
28. Yen-Chou Chen et al : Inhibition of nitric oxide synthase inhibition and lipopolysaccharide induced inducible NOS and COX-2 gene expressions by rutin, quercetin, and quercetin pentaacetate in Raw 264.7 macrophages *Journal of cellular biochemistry* 82 537-548, 2001.
29. T. Ringbom, U. Huss, A. Stenholm, S. Flock, L. Skattebol, P.perera and L. Bohlin : Cox-2 inhibitory effects of naturally occuring and modified acids *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 745-749, 2001.
30. Yen-Chou Chen et al : Wogonin, baicalin, and baicalein inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 gene expressions induced by nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysacchaside. *Biochemical Pharmacology* 61: 1417-1427, 2001.