

흰쥐에서 nifedipine으로 유발된 치은 증식증 및 하악선 분비기능에 대한 작약 추출물 저해효과

김성훈¹ · 최종원*

경성대학교 약학대학, 1: 경희대학교 한의과대학

Relation of *Paeonia lactiflora Pallas* to Nifedipine-induced Gingival Hyperplasia and Impaired Submandibular Glands Function in Rats

Sung Hoon Kim¹, Jongwon Choi*

College of Pharmacy, Kyungsoong University, 1: College of Oriental Medicine, Kyunghee University

Calcium-channel blockers such as nifedipine could be associated with gingival overgrowth. The aim of this study was to examine the role of *Paeonia lactiflora Pallas*(PLP) on nifedipine-induced gingival hyperplasia along with submandibular secretory function in rats. Animals in divided groups received nifedipine (250 mg/kg) alone and in PLP(100, 200 mg/kg) in orally administration for 3 weeks. Pure submandibular saliva was collected intraorally by micropolyethylene cannula and the mandibular gingiva was examined by means of dissecting microscope for signs of redness, tickness, inflammation and exuda. Twenty-one days nifedipine treatment induced gingival hyperplasia accompanied with reduced salivary flow rate and concentrations total protein, epidermal growth factor(EGF) and calcium in comparison with normals. Co-treatment of animals with nifedifine and PLP protected from gingival hyperplasia and retained flow rate, and concentrations of total protein, EGF and calcium in normal levels.

Key words : *paeonia lactiflora pallas*, nifedipine, gingival hyperplasia, epidermal growth factor

서 론

치주질환은 복합감염성 질환으로서 조직의 파괴는 치주 병 인균 및 병인균의 대사산물에 의하여 발생하며 이를 둘러싼 연 조직에 나는 염증, 잇몸이 붓고 딱딱하여 지며 나중에는 이가 빠 지는데, 주위 조직을 침식하는 치구가 잇몸 밑의 이에 침착하여 생기며 한의학에서는 풍치라고 한다. 치주질환은 병인균에 대해 숙주가 과도한 반응을 보일 경우 염증 세포에 의하여 matrix metalloproteinase(MMP)와 단백질 분해 효소의 활성도가 증가한다¹⁾. 이때 활성화된 MMP는 치주조직의 중요한 구성 물질인 collagen(교원질)을 파괴하여 결합조직의 부착과 지지골의 상실을 유발한다^{2,3)}. 이러한 치주질환의 치료법으로는 원인과 염증 제거와 원인 축적요소 요소제거 등의 비외과적 시술을 시도하며 이러한 치료에도 불구하고 호전되지 않거나 지지골 조직의 파괴

가 현저한 경우와 재발되었을 경우에 외과적 치주 치료를 시도 하고 있다. 이러한 비외과적 및 외과적 시술과 아울러 약제나 영양제를 투여하여 치주조직의 병적 상태 개선과 파괴된 조직을 재생시키는 방법들이 연구⁴⁻⁶⁾되고 있는 과정에서 우리 주변에 천 연자원으로 부터의 가능한 물질로부터 유용 활성 물질을 찾는 일환으로 본 연구를 시행하였다.

작약(*Paeonia lactiflora Pallas*)은 함박꽃이라고도 하며 미나리 아제비과(Ranunculaceae) 또는 작약과(Paeoniaeae)에 속하는 다 년생 속근초본으로 중국을 위시한 한국 및 유럽등지에 분포되어 있으며⁷⁾, 한방에서는 진통, 진경, 부인병, 고혈압, 복통 및 염증의 치료제로 널리 사용하고 있다⁸⁾. 지금까지 작약에 대한 연구로는 간독성 보호작용⁹⁾, 항균작용¹⁰⁾, 항혈전작용¹¹⁾, 항고지혈증 작용¹²⁾ 및 항산화작용 등¹³⁾이 보고되고 있으나 아직까지 치주 질환에 대한 연구는 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 작약 추출물이 nifedipine에 의하여 나타나는 치육증식증에 어떠한 영향을 주는가를 관찰할 목적으로 실험동물을 이용하여 nifedipine 유발 치육증식증과 함께 동반되

* 교신저자 : 최종원, 부산시 남구 대연동 314-79, 경성대학교 약학대학

· E-mail : jwchoi@ks.ac.kr, · Tel : 051-663-4883

· 접수 : 2010/04/23 · 수정 : 2010/05/07 · 채택 : 2010/06/07

는 epidermal growth factor(EGF), 총 단백질, 칼슘의 분비에 나타날 수 있는 효과에 대한 실험을 하여 천연물로부터 검색함으로써 천연물 신약 및 건강기능식품의 소재를 개발하고자 시도하였다.

재료 및 방법

1. 동물 및 처치

동물은 효창 science(대구)로 부터 분양 받아 본 대학 동물사에서 일정한 조건(온도 : 22±0.5℃, 습도 : 46-60%, 명암 : 12시간 light/dark cycle)으로 1주 동안 고형 사료로 적응시킨 체중 180±10 g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 사용하였다. 작약은 부산의 부산진 시장 소재 한약제의 도매상에서 구입하여 사용하였고, 상지대학교 박 희준교수님께 의뢰하여 확인 하였으며 시료의 일부는 (주)천호식품(부산) 표본실에 보관하였다. 구입한 작약을 선별, 정선하여 세척하고 이를 동결 건조 한 후 분말화하여 건조분말 150 g을 증류수 2 L에 넣어 초음파 세포 파생기 내에서 3회 반복 추출 하였다. 총 추출액을 여과지(Whatman No. 2)로 여과한 후 80℃의 감압증발기에서 감압농축 후 동결건조하여 약 20 g의 농축액을 얻었다. 이 농축액을 매일 체중을 측정하여 예비실험을 통하여 용량을 계산한 후 생리식염수에 용해하여 3주간 각 실험군은 6마리씩 분배 하여 nifedipine(250 mg/kg, po)¹⁴⁾ 단독 투여군 및 작약 추출물(100, 200 mg/kg)과 nifedipine 을 동시에 투여 하였다. 정상 대조군은 동량의 생리식염수를 투여하였으며, 대조약물로 doxycycline(0.57 mg/kg)을 사용하였다.

2. 타액의 채취 및 분비속도

타액 분비물의 일중변동을 줄이기 위해 오전 7시에 실시하였다. 즉 실험동물에 sodium pentobarbital(50 mg/kg) 주사 후 20분 뒤에 30 mg/kg을 한 번 더 주사하여 실험이 끝날 때 까지 마취 상태를 유지하도록 하였다. 동물을 안전하도록 테이프로 반듯이 누워 고정시키고, 실험을 하는 동안 호흡이 가능하도록 하였다. 양쪽 하악선에 폴리에틸렌 튜브를 삽입하였다. 분비물의 자극은 생리식염수에 용해시킨 pilocarpine(6 mg/kg)을 복강주사 하였다. 타액을 처음 두 방울은 버리고 미리 무게를 측정할 마이크로 튜브에 30분 동안 채취¹⁵⁾하여 -20℃에 보관하여 EGF, 칼슘, 단백질의 측정에 사용하였다. 타액 분비속도¹⁶⁾는 타액채취가 끝난 후, 오른쪽과 왼쪽의 하악선 조직을 적출하여 무게를 측정 후 타액의 중력이 1.0이라는 가정 하에 타액의 무게, 하악선 조직의 무게와 시간을 이용하여 계산되었다.

3. 총 단백질 정량

Lowry의 방법¹⁷⁾을 이용하여 표준품은 bovine serum albumin(Sigma, Fr. V)을 사용하여 측정하였다. 즉 용액 A(0.5 g CuSO₄ · 5H₂O, 1 g Na₃C₆H₅O₇/증류수 1 L), 용액 B(20 g Na₂CO₃, 4 g NaOH/증류수 1 L) 및 용액 C(용액 A: 용액 B = 1:50)를 사용하였다. 일정량의 타액에 용액 C를 첨가하여 혼합 후 상온에서 5-10분간 방치한후 750 nm에서 흡광도를 측정하여

표준 검량곡선에서 단백질량을 측정하였다.

4. 칼슘의 정량

타액 중 칼슘 정량은 검체 중 칼슘은 알칼리성 용액 중에서 킬레이트제인 o-크레졸 프탈 레인콤포렉스(OCPC)와 적자색의 킬레이트 화합물을 형성 하는 원리¹⁸⁾를 이용한 자동분석용 Ca 측정용 kit(아산제약, L01-621 Ca)를 사용하였다. 즉 타액 검체에 사용액 [Ca R1 (diethanolamine 0.785 g/l)와 Ca R2 [o-cresolphtha\haleine complex (0.52 g/l)와 8-hydroxyquinoline 8 g/l]]을 첨가하여 37℃에서 반응시킨 후 파장 570 nm에서 측정하여 표준검량곡선에서 산정하였다.

5. EGF 측정

활성 EGF 수용체의 방법을 이용한 EIA kit(Takara Bio Co)를 사용하였다¹⁹⁾. 즉 표준품과 샘플은 피펫으로 EGF의 고정항체에 의해 결합한 후, 결합되지 않은 물질을 씻어낸 후, EGF로부터 효소와 결합된 다클론항체를 첨가하였다. 결합되지 않은 항체-효소 시약을 제거하기 위해 세척 후, 기질 용액을 첨가하고 EGF의 결합의 나타나는 색의 강도를 450 nm에서 측정 하였다.

6. 치육증식증의 판단

잇몸은 해부용 현미경의 방법에 따라 동물을 마취하고 고정하여 붉은 정도(redness), 두께(thickness), 염증(inflammation), 삼출물(exuda)을 포함하는 치은 증식 지수를 산정하였다²⁰⁾.

7. 통계처리

본 실험에서 얻어진 결과는 평균치±표준편차로 표시하였고, 통계적 유의성 검증은 Duncan's multiple range test를 이용하였다.

결 과

1. 타액 분비 속도에 미치는 영향

Nifedipine과 작약 추출물을 투여하고서 흰쥐의 타액 분비속도를 측정한 성적이 Fig. 1이다. 흰쥐에 nifedipine을 투여함으로써 타액의 분비 속도가 정상군(17.4±1.20 mg/min/g gland)에 비하여 현저히 억제(10.2±0.60 mg/min/g gland) 되던 것이 작약 추출물(100, 200 mg/kg)을 3주간 동시투여 함으로서 정상군에는 미치지 못하나 각각 15.8±1.50, 17.6±1.80 mg/min/g gland로 증가 되었다. 한편 대조 약물로 사용한 doxycycline(0.57 mg/kg)의 투여에서도 작약 추출물 투여와 유사한 결과를 나타내었다.

2. Calcium 농도에 미치는 영향

Nifedipine과 작약 추출물을 투여하고서 흰쥐의 타액 중 calcium의 농도를 측정한 성적이 Fig. 2이다. 흰쥐에 nifedipine을 투여함으로써 타액의 calcium 농도가 정상군(4.5±0.26 mg/dl)에 비하여 현저히 억제(3.1±0.13 mg/dl) 되던 것이 작약 추출물(100, 200 mg/kg)을 3주간 동시투여 함으로서 정상군에는 미치

지 못하나 각각 3.6 ± 0.24 , 4.0 ± 0.18 mg/dl로 증가 되었다.

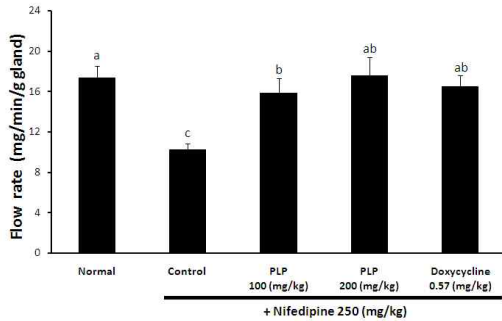


Fig. 1. Effect of administration of nifedipine alone and *Paeonia lactiflora* Pallas extract on rat submandibular saliva flow rate. Animals were orally administered nifedipine or *Paeonia lactiflora* Pallas(PLP) extract for three weeks. Pure submandibular saliva collection was performed for 30 min using a microcannula and dissecting microscope. Pilocarpine(6 mg/kg) was used as the saliva secretagogue. Data are means \pm S.D.(n=6). Data followed by different superscript are significant by Duncan new multiple range test from normal(p<0.05).

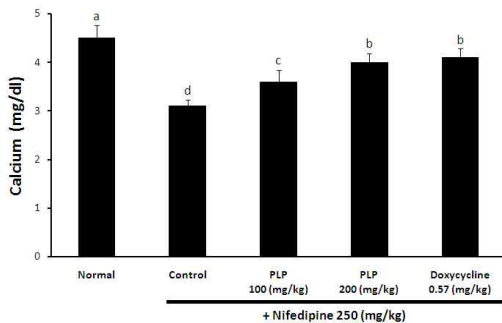


Fig. 2. Effect of administration of nifedipine alone and *Paeonia lactiflora* Pallas extract on rat submandibular secretion of calcium. Submandibular secretion of calcium concentration was measured as described in Materials and Methods. Each bar represents the mean \pm S.D. for six experiments. Data followed by different superscript are significant by Duncan new multiple range test from normal(p<0.05).

3. 총 단백질 함량에 미치는 영향

Nifedipine과 작약 추출물을 투여하고서 흰쥐의 타액 중 총 단백질의 함량 측정된 성적이 Fig. 3이다. 흰쥐에 nifedipine을 투여함으로써 타액의 총 단백질 농도가 정상군(2.5 ± 0.21 mg/dl)에 비하여 현저히 억제(1.6 ± 0.19 mg/dl) 되던 것이 작약 추출물(100, 200 mg/kg)을 3주간 동시투여 함으로서 정상군에는 미치지 못하나 각각 2.0 ± 0.11 , 2.2 ± 0.13 mg/dl로 증가 되었다.

4. EGF 함량에 미치는 영향

Nifedipine과 작약 추출물을 투여하고서 흰쥐의 타액 중 EGF의 함량 측정된 성적이 Fig. 4이다. 흰쥐에 nifedipine을 투여함으로써 타액의 EGF의 농도가 정상군(46.8 ± 2.95 pg/ml)에 비하여 현저히 억제(20.4 ± 3.64 pg/ml) 되던 것이 작약 추출물(100, 200 mg/kg)을 3주간 동시투여 함으로서 정상군에는 미치지 못하나 각각 32.8 ± 4.16 , 38.2 ± 3.38 pg/ml로 증가 되었다. 한편 대조 약물로 투여한 doxycycline(0.57 mg/kg)의 동시투여로서 41.2 ± 4.47 pg/ml로 정상군에 가깝게 증가 되었다.

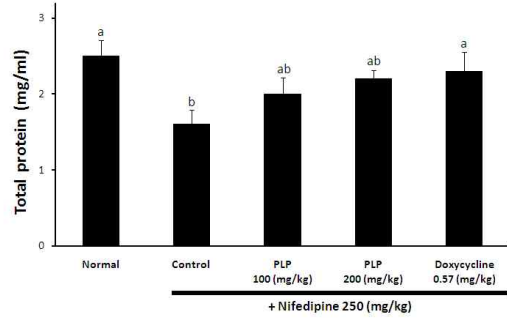


Fig. 3. Effect of administration of nifedipine alone and *Paeonia lactiflora* Pallas extract on rat submandibular secretion of total protein. Submandibular secretion of calcium concentration was measured as described in Materials and Methods. Each bar represents the mean \pm S.D. for six experiments. Data followed by different superscript are significant by Duncan new multiple range test from normal(p<0.05).

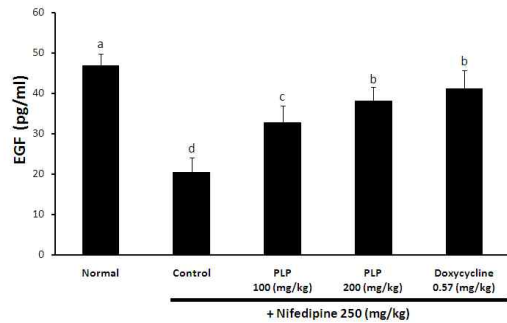


Fig. 4. Effect of administration of nifedipine alone and *Paeonia lactiflora* Pallas extract on rat submandibular secretion of EGF. Submandibular secretion of calcium concentration was measured as described in Materials and Methods. Each bar represents the mean \pm S.D. for six experiments. Data followed by different superscript are significant by Duncan new multiple range test from normal(p<0.05).

Table 1. Changes in rat after 21 days of treatment with nifedipine alone or in combination with *Paeonia lactiflora* Pallas extract

Treatment	Dose (mg/kg)	Redness	Thickness	Inflammation	Exuda	Total score
Normal		-	-	-	-	0
Control		++	+	++	++	7*
Nifedipine+PLP	100	++	+	+	++	6*
Nifedipine+PLP	200	+	-	+	+	3**
Nifedipine+Doxycycline	0.57	-	-	-	+	1

Animals were orally administered nifedipine and in combination with *Paeonia lactiflora* Pallas(PLP) extract for three weeks. The mandibular gingival was examined on anesthetized and fixed animals by means of a dissecting microscope. Gingival hyperplasia indexes including redness, thickness, inflammation and exuda were recorded in tested animals by histopathologist as described Ten Cate²⁰. A sign score was selected to determine the severity of gingival hyperplasia. Data are mean of six observations. *,** p<0.05 significantly differed from normal respectively.

5. 치은증식증의 검사

Nifedipine과 작약 추출물을 투여하고서 흰쥐를 마취하고서 현미경 하에서 붉은 정도, 두께, 염증, 삼출물 및 치은 증식 지수를 관찰한 성적이 Table 1이다. 흰쥐에 nifedipine을 투여함으로써 붉은 정도, 두께, 염증, 삼출물의 증가(+, ++) 정도가 작약추출물의 동시 투여로서 억제되는 경향을 보였으며, 치은 증식 지수는 정상군(0점)에 비하여 nifedipine의 단독 투여로 현저히 증가

(7점) 되던 것이 작약 추출물(100, 200 mg/kg)을 3주간 동시에 투여함으로써 정상군에는 미치지 못하나 각각 6점, 3점으로 치은 증식 점수가 억제 되었다.

고 찰

치주염은 성인에 있어서 성인에 있어서 치아상실의 주된 원인으로 구강 내 상주균이 음식물의 침착이나 전신적 방어기전의 저하 등의 환경변화에 의해 번식되어 치은에 염증이 생기는 질환이다. 이의 임상적인 증상은 치은출혈과 종창, 치주낭 형성 및 치조골의 파괴로 이어져 결국 치아를 상실하게 되는 것이 일반적인 진행순서이다²¹⁾.

Nifedipine은 dihydropyridine calcium-channel blocker로 널리 사용되는 약물로 nifedipine의 복용량과 관련된 부작용 중 빈번히 나타나는 것 중 하나가 심각한 미용 문제와 위생적 문제를 야기하는 치육증식증이다²²⁾. 치육증식증은 환자의 10-29% 정도 나타나며²³⁾, 1984년 첫 보고²⁴⁾ 이후로 nifedipine에 의한 치육증식증의 병리생리학 측면과 발생 범위를 밝히기 위한 몇몇 임상과 실험연구가 진행되었다. 일반적으로 알려진 치육증식증의 병리생리는 단백질량의 불균형, 섬유세포 단백질 합성(fibroblasts protein synthesis)의 증가와 동반된 단백질 분해 효소의 감소, 즉 결합조직에 콜라겐의 과도한 축적에 medullasin과 collagenase 활성이 발생하는 것. 이 불균형에 책임있는 factor들은 bcl-2와 c-Myc 단백질의 유도, cathepsin-L 활성 감소, apoptosis의 저해, 식세포 활동의 감소, 칼슘 대사의 변화 그리고 keratinocyte growth factor의 증가이다^{25,26)}. 침샘 중에 하악선이 가장많은 타액을 분비하며, 하악선의 GCT(granular convoluted tubule) 세포는 외부분비에 분비되는 EGF의 가장 중요한 생성 장소로서 EGF는 구강, 식도, 위점막에서 얻을 수 있고 이들 상피의 기능적 보전에 중요한 인자이다. 이 다기능적 사이토킨(multifunctional cytokine, EGF)의 정기적인 분비는 치은세포 급증의 유형과 구강 궤양 치유 가속화를 한다고 생각되어 진다²⁷⁾. 치주질환의 치료법으로는 항생제 투여 등의 비외과적 치료와 원인균 제거술식과 파괴된 조직을 재생시키려는 외과적 시술이 시행되고 있는 것이 일반적이다. 나아가 치주조직의 파괴된 병적 조직을 재생시키는 연구가 1958년도부터 시작되어 지금까지 많은 연구가 이루어지고 있다²⁸⁾.

이에 본 실험에서는 임상에서 항균작용 등의 연구를 토대로 작약을 대상으로 nifedipine의 장기 투여로 치은 증식증을 유도한 흰쥐에 작약 추출물을 동시에 투여함으로써 치은 증식증의 억제 효과를 관찰 하여 본 결과 nifedipine의 투여로 타액의 분비 속도 및 타액중의 칼슘농도가 억제되던 것이 작약 추출물의 동시 투여로 억제 되었다. Nitric oxide는 타액에서 생성되고 하악선에서 신경전달물질로 추정되며, NO synthase (NOS)의 특별한 활성은 생쥐의 하악선에서 검출된다²⁹⁾. 침샘에서 NOS 분포는 침샘 안의 신경말단에서 생성되며 연성시스템(ductile system) 이라고 밝혀져 있으며, muscarinic agonist의해 침샘 세포가 활성화되면, 활성화된 NOS의해 야기된 NO의 생성물과 그때 분비 작

용을 개시하기위해 ion channel 열려 활성화된 cGMP가 세포간의 자유 칼슘 수치가 증가한다³⁰⁾. 침샘에서의 NOS 활성은 칼슘의 결핍이나 calmodulin 억제물질의 생성에서 차단되어지며, nifedipine이 하악선 선방 세포(acinar cells)에서의 특별한 변조와 치육증식증과 연관된 타액의 낮은 flow rate와 칼슘농도가 저하되는 것으로 알려져 있다³¹⁾. Nifedipine으로 유도된 치육증식증이 하악분비선 기능이상을 동반하게 된다는 것을 보여지며, 이는 분비선 기능이상으로 인해 타액선 분비속도가 줄어들고 EGF, 칼슘, 총 단백질농도가 떨어진 것으로 치은 세포에서 변화된 칼슘 대사는 nifedipine 유발된 치육증식증의 메카니즘과 같이 나타나게 되는데³²⁾ 작약 추출물의 동시 투여는 흰쥐에서 flow rate와 칼슘의 농도가 증가 되었다. 타액선에서 타액분비는 콜린시스템에 의해 자극을 받는데 이는 free cytoplasmic 칼슘농도에 의해 매개된다. 그러므로 nifedipine과 같은 calcium-channel blocker가 하악의 분비선 세포에 칼슘유입을 방해하여 타액분비를 억제할 수 있는 것으로 세포 밖의 칼슘은 하악 분비선에서 cholinergic mediators를 조절함으로써 단백질분비에 중요한 역할을 하며^{33,34)} nifedipine은 칼슘대사를 억제하여 단백질분비를 감소시킨다. 타액 칼슘농도의 감소는 니페디핀의 전압의존적 calcium-channel block 능력에 영향을 주고 칼슘이온을 엑소사토시스로 보내는 것을 억제한다. 하악 분비선에서 분비되는 싸이토킨 EGF는 특정 수용체에 부착함으로써 입 점막을 보호, 조절하여 상피세포 증식과 재생을 자극한다. 현재의 결과들을 지지해주는 증거들이 있는데 그 결과들을 보면 EGF가 입에서 케양치료를 촉발시키는 반면에 EGF가 부족하면 치육증식의 위험이 높아지며, 하악 분비선의 granular convoluted tubule cell은 자율신경계의 지배하에 EGF가 타액으로 분비되는데 중요한 역할을 한다³⁵⁻³⁷⁾. 그러므로 손상된 칼슘대사로 인해 타액선에서 신호해석에 방해가 되면 nifedipine에 의한 EGF감소의 원인이 된다³⁸⁾. 한편 대조약물로 사용한 doxycycline은 세균의 리보솜 30S에 결합하며 아미노 아세틸레이트 tRNA차단하는 16S rRNA에 결합하여 균의 단백질 합성을 억제하는 광범위 테트라사이클린계 항생제³⁹⁾로 혈장보다 치은열구액 내에 높은 농도로 집중되는 성질과 substantivity가 큰 점, 섬유아세포와 결합조직의 부착을 증진시키는 등의 이점이 인정되어 전신적 또는 국소적 적용으로 치주질환에 병용되어 왔으며 최근에 이의 치주염에 사용하는 기전으로 교원질분해효소의 활성을 억제하고, 교원질 합성을 증진시키며, 중성구와 파골세포의 기능을 억제하며 결합조직 및 기저막 분해에 관여하는 matrix metalloproteinase를 억제한다는 사실이 밝혀 졌다^{40,41)}. 이 실험에서 백작약 추출물을 nifedipine과 동시에 투여하였을 때 대조약물로사용한 doxycycline의 투여와 유사하게 nifedipine의 투여로 감소되던 타액의 분비 속도와 타액중의 총 단백질, 칼슘 농도 및 EGF의 농도가 증가 되었으며, 현미경하에서 nifedipine의 투여로 치은의 붉은 정도, 두께, 염증, 삼출물의 증가가 억제되었다.

이상의 결과를 추론 하여 불매 작약을 투여함으로써 nifedipine으로 유도한 흰쥐의 치은증식증의 치료에 사용할 수 있을 것으로 앞으로 더욱 많은 연구가 이루어 져야 할 것으로 생

각되어진다.

결 론

칼슘 채널 저해제(calcium channel blocker)인 nifedipine과 작약추출물을 동시에 투여하고서 nifedipine으로 유도되는 치근염의 경감에 어떠한 영향을 주는 가를 관찰하여 본 결과 실험동물로부터 타액의 배출량은 nifedipine의 단독 투여로 정상군 보다 현저히 억제되던 타액 배출량이 작약 추출물을 동시에 투여함으로써 용량의존적으로 증가되는 경향을 보였다. 한편 타액중의 총단백질량, 칼슘의량 및 EGF의 량은 nifedipine의 단독투여로서 현저히 억제되던 것이 작약 추출물의 동시 투여로 증가되었다. 흰쥐를 마취후 현미경하에 붉은 정도, 두께, 염증, 삼출물 및 치은 증식 지수를 관찰한 결과 nifedipine을 투여함으로써 붉은 정도, 두께, 염증, 삼출물의 증가 정도가 작약추출물의 동시 투여로서 억제되는 경향을 보였으며, 치은 증식 지수는 정상군에 비하여 nifedipine의 단독 투여로 현저히 증가 되던 것이 작약 추출물을 3주간 동시에 투여함으로써 정상군에는 미치지 못하나 치은 증식 점수가 억제 되었다. 이상의 성적으로 보아 nifedipine의 투여로 야기되는 치은증식증의 치료에 작약을 사용할 수 있는 점을 관찰하였으며 이는 작약의 항균작용에 의한 것으로 추측되며 향후 기능성 물질의 소재로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2010학년도 경성대학교 학술연구비지원에 의하여 연구되었음

참고문헌

- Dongari-Bagtzoglou, A.I., Ebersole, J.L. Production of inflammatory mediators and cytokines by human gingival fibroblasts following bacterial challenge. *J. Periodontal. Res.* 31(2):90-98, 1996.
- Birkedal-Hansen, H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J. Periodontal. Res.* 28: 500-510, 1993.
- Ryan, M.E., Ramamurthy, S., Golub, L.M. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr. Opin. Periodontol.* 3: 85-96, 1996.
- Chaput, A. Insadol and parodontolyses. *L, Information Dentarire*, 23: 2148-2153, 1964.
- Fourel, J., Siau, T., Barka, A. Clinical trials of the unsaponifiable part of Maize seed oil in parodontic practice. *L,Information Dentarire*, 8: 746-753, 1967.
- Eglberg, J. Reguration and repair of periodontal defects. *J. Periodont. Res.* 22: 233-242, 1987.
- 김창민, 신민교, 이경순, 안덕균. 중약대사전 제8권, 도서출판 정담, 4: 2179-2189, 4839-4845, 1998.
- 김태정, 신재용. 우리 약초로 지키는 생활한방(3). 도서출판 이유, 서울, pp 154-157, 2003.
- Kim, I.D., Kwon, R.H., Heo, Y.Y., Lee, D.G., Lee, J.H., Lee, A.H., Ha, J.M., Ha, H.J. The preventive effect of Paeonia radix extract against LPS- induced acute hepatotoxicity. *J. Hyg. Safety*, 23(3):222-226, 2008.
- Ro, H.S., Ko, W.K., Yang, H.O., Park, K.K., Cho, Y.H., Lee, Y.E., Park, H.S. Isolation of hyperlipidemic substance from methanol extract of Paeonia radix on experimental hyperlipidemia in rats. *J. Kor. Pharm. Sci.* 29(1):55-60, 1999.
- Kang, S.S., Kim, W.K., Park, K.K., Cho, Y.H., Park, H.S. Platelet anti-aggregation of Paeony root. *J. Kor. Pharm. Sci.* 22(4):215-218, 1991.
- Ro, H.S., Ko, W.K., Yang, H.O., Park, K.K., Cho, Y.H., Park, H.S. Effect of several solvent extracts from Paeonia radix on experimental hyperlipidemia in rats. *J. Kor. Pharm. Sci.* 27(1):145-151, 1997.
- Bang, M.H., Song, J.C., Lee, S.Y., Park, N.K., Baek, N.I. Isolation of structure determination of antioxidants from the root of Paeonia lactiflora. *J. Kor. Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* 42(2):170-175, 1999.
- Ishida, H., Kondoh, T., Kataoka, M. Factors influencing nifedipine-induced gingival overgrowth in rats. *J. Periodontol.* 66: 345-350, 1995.
- Abdollahi, M., Dehpour, A.R., Baharnouri, G. Effects of rubidium on the secretory function of the rat submandibular gland. *Toxic. Subs. Mech.* 17: 121-131, 1998.
- Suddick, R.P., Shannon, I.L. Salivary Na⁺, K⁺, and Cl secretion rates relationship to a fluid generation mechanism. *Jpn. J. Physiol.* 20: 540-549, 1970.
- Lowry, O.H., Roserbrough, N.J., Farr, A.L., Randell, R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265-275, 1951.
- Fernandez, F.J., Kahn, H.L. Clinical methods for atomic absorption spectroscopy. *Clin. Chem. News Lett.* 24: 190-195, 1971.
- Nakamura, K., Imai, Y., Matuzaki, F. Human epidermal growth factor in human fluids detected by radioreceptor assay. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 59(10):1587-1596, 1983.
- Ten Cate, A.R. Oral histology: development, structure, and function, 5th edn. Mosby, New York, pp 253-289, 1998.
- Genco, R.J., Goldman, H.M., Cohen, D.W. Contemporary periodontics. C.V. Mosby, St. Louis, pp 47-54, 1990.
- Nishikawa, S., Nagata, T., Morisaki, I., Oka, T., Ishida, H. Pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *A*

- review of studies in the rat model. *J. Periodontol.* 67: 463-471, 1996.
23. Miranda, J., Brunet, L., Roset, P., Berini, L., Farre, M., Mendieta, C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with nifedipine. *J. Periodontol.* 72: 605-611, 2001.
 24. Ramon, Y., Behar, S., Kishon, Y., Engelberg, I. Gingival hyperplasia caused by nifedipine; a preliminary report. *Int. J. Cardiol.* 5: 195-206, 1984.
 25. Saito, K., Mori, S., Tanda, N., Sakamoto, S. Immunolocalization of c-Myc and bcl-2 proto-oncogene products in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. *J. Periodontol.* 71: 44-49, 2000.
 26. Shimizu, Y., Kataoka, M., Seto, H., Kido, J., Nagata T. Nifedipine induces gingival epithelial hyperplasia in rats through inhibition of apoptosis. *J. Periodontol.* 73: 861-867, 2002.
 27. Abdollahi, M., Simaiee, B. Stimulation by theophylline and sildenafil of rat submandibular secretion of protein, epidermal growth factor and flow rate. *Pharmacol. Res.* 48(5):445-449, 2003.
 28. Thiers Jouanneteau and Zwingelstein. The maize germ oil insaponifiable it's therapeutical indications, *Presse Medicale*, July 26, 66: 1293-1294, 1958.
 29. Abdollahi, M., Radfar, M. A review of drug-induced oral reactions. *J. Contemp. Dent. Pract.* 4: 10-31, 2003.
 30. Lomniczi, A., Suburo, A.M., Elverdin, J.C., Mastronardi, C.A., Diaz, S., Rettori, V., McCann, S.M. Role of nitric oxide in salivary secretion. *Neuroimmuno.* 5(5):226-233, 1998.
 31. Mitsui, Y., Yasuda, N., Furuyama, S., Sugiya, H. Nitric oxide synthase activities in mammalian parotid and submandibular salivary glands. *Arch. Oral Biol.* 42: 621-624, 1997.
 32. Dehpour, A.R., Ghafourifar, P., Massoudi, S., Abdollahi, M., Mousavizadeh, K. On the relation of calcium channel blockers to rat parotid and sub-mandibular glands function in vivo. *Gen. Pharmacol.* 26: 619-622, 1995.
 33. Baum, B.J. Neurotransmitter control of secretion. *J. Dental Res.* 66: 628-632, 1987.
 34. Edgar, W.M. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br. Dent. J.* 172: 305-312, 1992.
 35. Chang, K.M., Lehrhaupt, N., Lin, L.M., Feng, J., Wu-Wang, C.Y., Wang, S.L. Epidermal growth factor in gingival crevicular fluid and its binding capacity in inflamed and non-inflamed human gingiva. *Arch. Oral Biol.* 41: 719-724, 1996.
 36. Koller, M.M., Maeda, N., Scarpace, P.J., Humphreys-Beher, M.G. Desipramine changes salivary gland function, oral microbiota, and oral health in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 408: 91-98, 2000.
 37. Thulesen, J., Bor, M.V., Thulesen, S., Nexø, E., Poulsen, S.S., Jørgensen, P.E. Altered secretion and processing of epidermal growth factor in adrenergic-induced growth of the rat submandibular gland. *Regul. Pept.* 106: 105-114, 2002.
 38. Araujo, C.S., Graner, E., Almeida, O.P., Sauk, J.J., Coletta, R.D. Histomorphometric characteristics and expression of epidermal growth factor and its receptor by epithelial cells of normal gingiva and hereditary gingival fibromatosis. *J. Periodontol. Res.* 38: 237-241, 2003.
 39. Zakeri, B., Wright, G.D. Chemical biology of tetracycline antibiotics. *Bio. Cell. Biol.* 86: 124-136, 2008.
 40. Golub, L.M., McNamara, T.F., Ryan, M.E., Kohut, B., Blieden, T., Payonk, G., Sipos, T., Baron, H.J. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 28(2):146-156, 2001.
 41. Kim, Y.S., Paik, J.W., Kim, C.S., Choi, S.H., Kim, C.K. Clinical effect of the subantimicrobial dose of doxycycline on the chronic periodontitis. *J. Korean Acad. Periodontol.* 32: 415-425, 2002.