

Epimedium屬 植物의 Flavonoid成分

姜 三 植

서울대학교 天然物科學研究所

Studies on Flavonoids from Epimedium Plants

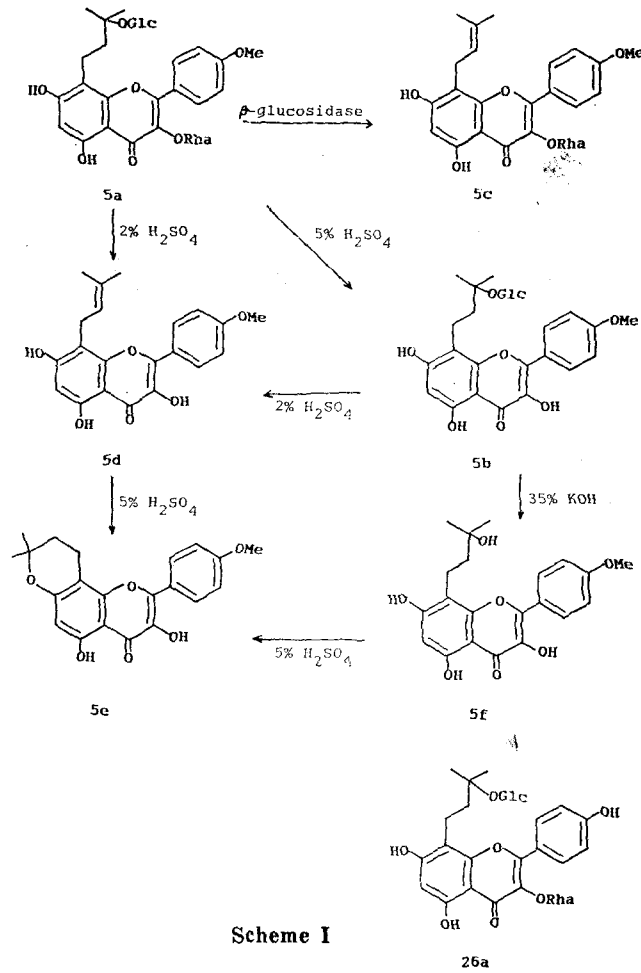
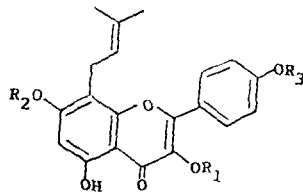
Sam Sik Kang

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

淫羊藿은 强壯, 强精, 補養등의 목적으로 사용되어온 생약으로서, 이의 基原植物은 中藥大 事典에는 음양곽(*Epimedium grandiflorum* Morr.), 心葉淫羊藿(*E. brevicornum* Maxim.) 및 前葉淫羊藿(*E. sagittatum* Maxim.)의 3種이 수 제되어 있으나¹⁾ 이들 이외에도 지역에 따라 原 植物이 다른 경우도 있다. 中國藥典에는 *E. brevicornum*, *E. sagittatum* 및 *E. koreanum*의 3種이 수제되어 있으며²⁾ 우리나라에서는 대한약 전의 한약(생약) 규격집에 삼지구엽초(*E. kore- anum* Nakai)의 지상부를 음양곽(*Epimedium Her- rba*)으로 규정되어 있다.³⁾ 음양곽은 이들 식물 의 葉과 莖, 즉 지상부를 사용하고 있으나, 이 들 식물의 根莖 즉 지하부도 “淫羊藿根”으로 불 리우며 약용으로 사용하고 있다.¹⁾

Epimedium속 식물의 성분연구는 1930년대 부 터 시작되었으나 1975년 이 식물의 주성분으로 알려진 icariin의 화학구조가 수정 보고된 이래 1980년대 후반에 이르러서 본격적인 연구가 수 행되어 현재까지 수 많은 화합물들이 분리 보고 되었다. 1991년말 까지 보고된 주요 성분으로서 는 flavonoid 및 그의 glycoside,⁴⁻³⁰⁾ lignan gly- coside,³¹⁻³⁵⁾ phenolic glycoside,^{32,35-37)} terpenic glycoside³²⁻³⁷⁾ 등이 분리 보고되었으며, 이들 성 분 이외에도 alkaloid,³⁸⁾ hydrocarbon,^{39,40)} alip- hatic alcohol 및 그의 glycoside,^{34,35)} sterol 및 그 의 glycoside,^{39,40)} 지방산,⁴⁰⁾ sugar,⁴⁰⁻⁴²⁾ antho- cyanin⁴³⁾ 및 무기물⁴¹⁾ 등이 보고되었다. 이의

에도 saponin의 존재가 보고되었으나⁴⁴⁾ 현재까 지 밝혀진 화합물은 없다. 이들 성분중 음양곽 의 주성분은 flavonol glycoside이다. 음양곽으로 부터 최초로 flavonol glycoside를 단리하여 그 화학구조를 究明한 것은 1935년 일본의 Akai²¹⁾ 가 시초이다. 그는 *E. macranthum*의 지상부를 MeOH로 추출하여 얻은 MeOH extract를 석유 ether, ether 및 EtOAc로 분획한 후, EtOAc분 획을 방지해서 황색의 조결정을 얻고 이를 pyr- idine에 용해한 후 10~20 배량의 물을 가해서 방치하여 생성된 황색 결정을 icariin으로 命名 하였다. 이 icariin은 융점이 231.5°, $[\alpha] = -87.09^\circ$ 이며 수율은 건조생약의 약 0.2%라고 보고하였다. 주로 물리화학적인 방법에 의해 이 icariin의 화학구조는 **5a**로 발표하였다. 이 **5a**를 산 가수분해해서 **5b**의 icarisid I, 효소분해해서 **5c**의 icarisid II를 각각 얻었으며 Scheme I에 서와 같이 이들 flavonoid를 산분해시켜서 anhy- droicaritin (**5d**) 및 β -anhydroicaritin(**5e**)를 각 각 얻었으며 **5b**를 alkali 처리해서 icaritin(**5f**)를 얻었다고 보고하였다. 또한 같은 식물의 지하부 로 부터는 **5a**와 거의 유사한 구조를 가진 des- O-methyl icariin(**26a**), mp 235~237°, $[\alpha] = -93^\circ$, 를 단리하여 보고하였다²²⁾. 그러나 Akai가 보고한 icariin(**5a**) 및 des-O-methyl icariin(**26a**) 의 화학구조는 1975년 Takemoto 등에 의해 수 정되었다. Takemoto등은 同屬植物인 *E. grand- iflorum*의 뿌리에서 얻은 mp 191~193°, $[\alpha] =$

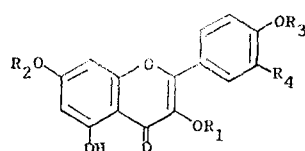
Table I. Structures of prenylated flavonol glycosides isolated from *Epimedium* plants

| Compound | Trivial name | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|----------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|
| 1 | anhydroicaritin | H | H | Me |
| 2 | icarisid I | H | Glc | Me |
| 3 | icarisid II | Rha | H | Me |
| 4 | 2''-O-rhamnosyl icarisid II | Rha ¹ → Rha ² | H | Me |
| 5 | icariin | Rha | Glc | Me |
| 6 | epimedin A | Glc ¹ → Rha ² | Glc | Me |

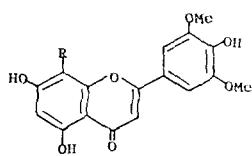
| Compound | Trivial name | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|----------|-------------------------------|---|----------------|----------------|
| 7 | epimedin B | Xyl ¹ → ² Rha | Glc | Me |
| 8 | epimedin C | Rha ¹ → ² Rha | Glc | Me |
| 9 | sagittatoside A | Glc ¹ → ² Rha | H | Me |
| 10 | sagittatoside B | Xyl ¹ → ² Rha | H | Me |
| 11 | sagittatoside C | Glc ¹ → ² Rha 3 Ac | H | Me |
| 12 | — | Xyl ¹ → ⁴ Rha | Glc | Me |
| 13 | baohuoside W | Rha ¹ → ⁴ Rha | Glc | Me |
| 14 | baohuoside W | Glc ¹ → ⁴ Rha | Glc | Me |
| 15 | epimedokoreanosid I | Glc ¹ → ³ Rha 6 Ac 4 Ac | Glc | Me |
| 16 | epimedokoreanosid II | Glc ¹ → ³ Rha 4 Ac | H | Me |
| 17 | sempervirenoside A | Xyl ¹ → ³ Rha 3 Ac 4 Ac | Glc | Me |
| 18 | sempervirenoside B | Xyl ¹ → ³ Rha 4 Ac | Glc | Me |
| 19 | desmethylicaritin | H | H | H |
| 20 | ikarisoside A | Rha | H | H |
| 21 | ikarisoside B | Glc ¹ → ² Rha | H | H |
| 22 | ikarisoside C | Glc ¹ → ² Rha | Glc | H |
| 23 | ikarisoside D | Rha 4 Ac | H | H |
| 24 | ikarisoside F | Xyl ¹ → ² Rha | H | H |
| 25 | 2''-O-rhamnosyl ikarisoside A | Rha ¹ → ² Rha | H | H |
| 26 | epimodoside A | Rha | Glc | H |
| 27 | epimodoside B | H | H | Rha |
| 28 | epimodoside C | H | Glc | H |
| 29 | epimodoside E | Xyl ¹ → ² Rha | Glc | H |
| 30 | diphyllloside B | Rha ¹ → ² Rha | Glc | H |

| Compound | Trivial name | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|----------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 31 | diphyllaside C | Glc $\xrightarrow{1-2}$ Rha | Glc $\xrightarrow{1-2}$ Glc | H |
| 32 | baohuoside III | Rha $\xrightarrow{1-4}$ Rha | H | H |
| 33 | baohuoside IV | Rha | Rha | H |
| 34 | baohuoside V | Rha $\xrightarrow{1-4}$ Rha | Glc | H |
| 35 | rouhuoside | Glc $\xrightarrow{1-4}$ Rha | Glc | H |

Table II. Structures of flavonol glycosides isolated from Epimedium plants

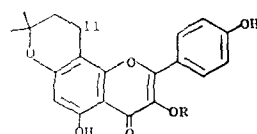


| Compound | Trivial name | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ |
|----------|-----------------------------|---|----------------|----------------|----------------|
| 36 | sagittatin A | Xyl $\xrightarrow{1-2}$ Rha | Rha | H | H |
| 37 | sagittatin B | Xyl $\xrightarrow{1-3}$ Rha 4 Ac | Rha | H | H |
| 38 | kaempferol 3-O-dirhamnoside | Rha $\xrightarrow{1-4}$ Rha | H | H | H |
| 39 | quercetin | H | H | H | OH |
| 40 | hyperin | Gal | H | H | OH |
| 41 | quercetin 3-O-rhamnoside | Rha | H | H | OH |

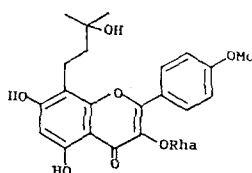


42 tricin R=H

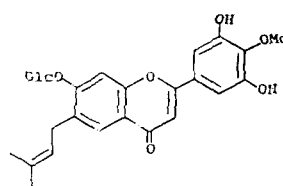
43 baohuosu R=prenyl

44 ikarisoside E R=Rha Δ^{11}

45 des-O-methyl-p-anhydroicaritin R=H



46 icaritin 3-O-rhamnoside



47 wushanicarin

Table III. Isolation and identification of flavonoids from Epimedium plants

| Species name | Parts | Compounds isolated | Ref. |
|---------------------------|-------------------|--|--------|
| 1. <i>E. brevicornum</i> | — | 5 | 4 |
| 2. <i>E. davidii</i> | whole plants | 20*, 32*, 33*, 34*, 19, 26, 28, 38, 40 | 5 |
| | whole plants | 13*, 14*, 1, 3, 5, 42 | 6 |
| 3. <i>E. diphyllum</i> | roots, rhizomes | 22*, 30*, 5, 8, 26, 29 | 7 |
| | underground parts | 31* | 8 |
| 4. <i>E. grandiflorum</i> | root | 26* | 9 |
| | aerial parts | 2*, 5 | 10 |
| | root | 29* | 11 |
| | root | 27*, 28*, 45* | 12 |
| | root | 21*, 22*, 23*, 24*, 44*, 20 | 13 |
| 5. <i>E. koreanum</i> | — | 5, 26 | 14 |
| | — | 6*, 7*, 8* | 15 |
| | aerial parts | 5, 6*, 7*, 8* | 16 |
| | underground parts | 4*, 25*, 5, 20, 26 | 17, 18 |
| | aerial parts | 3, 5, 39 | 19 |
| | aerial parts | 15*, 16*, 3, 5, 7, 8, 26 | 20 |
| 6. <i>E. macranthum</i> | aerial parts | 5* | 21 |
| | root | 26* | 22 |
| 7. <i>E. pubescens</i> | aerial parts | 35*, 2, 3, 5, 13, 28, 40 | 23 |
| 8. <i>E. sagittatum</i> | aerial parts | 3*, 46*, 2, 5 | 24 |
| | aerial parts | 9*, 10*, 11*, 6, 7, 8 | 25 |
| | aerial parts | 36*, 37* | 26 |
| 9. <i>E. sempervirens</i> | root | 3, 5, 20, 22, 25, 44 | 13 |
| | leaves | 17* | 27 |
| | leaves | 18* | 28 |
| 10. <i>E. wushanense</i> | aerial parts | 12*, 1, 3, 5, 13, 20, 26, 35, 40, 41 | 29 |
| | aerial parts | 47*, 5 | 30 |

* New compounds.

-114°의 flavonoid의 화학구조를 26으로 보고하고 epimedoside A로命名하였다.⁹⁾ 또한 같은 식물의 지상부로 부터 얻은 mp 225~227°, $[\alpha]_D^{25} = -92^\circ$ 의 화합물은 Akai의 icariin과 직접적으로 비교하지는 못하였으나 物理化學적 성상과 이 화합물로 부터 얻은 유도체들의 성상으로 부터 Akai의 icariin과 동일물질임을 알았으며 이 물질의 화학구조는 5로 수정 보고하였다.¹⁰⁾ 또한 icariin를 분리하면서 mp 251~253°의 화합물 B도 얻었는데 이 화합물의 화학구조는 2로 보고하였으며 Akai가 icariin의 화학구조를 究明할 때 산분해시켜 얻은 icarisid I (5b)와 같은 물질이라고 보고 하였다.¹⁰⁾ 이들은 계속해서 뿌리로

부터 des-O-methyl- β -anhydroicaritin (45) 및 4종의 새로운 flavonoid를 究明하여 epimedoside B, C, D 및 E로命名하고 epimedoside B 및 C의 화학구조는 각각 27, 28로 결정하였으나¹²⁾ D 및 E의 화학구조 중 C-3에 결합된 糖의 결합방식은 밝히지 못하였다.¹¹⁾ Epimedoside E의 화학구조는 후에 Mizuno 등⁷⁾에 의해서 29로 보고되었으나 epimedoside D에 있어서의 糖의 결합방식은 아직까지 밝혀지지 않았다.

지금까지 보고된 flavonoid의 총수는 Table I, II에 나타낸 바와 같이 47종으로 밝혀졌다. 이들 flavonoid는 Table I에서 볼 수 있는 바와 같이 flavonoid의 C-8 위치에 prenyl기를 가진

Table IV. Flavonol glycosides identified by HPLC

| Species name | Compounds identified | Ref. |
|--|--------------------------|------------|
| <i>E. cremeum</i> | 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 | 45 |
| <i>E. diphyllum</i> | 5, 7, 8 | 46, 47 |
| <i>E. grandiflorum</i> var. <i>higoense</i> | 5, 6, 7, 8 | 46, 47 |
| <i>E. grandiflorum</i> var. <i>thunbergianum</i> | 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 | 45, 46 |
| <i>E. koreanum</i> | 4, 5, 7, 8, 20, 25, 26 | 47, 48 |
| <i>E. macranthum</i> | 5, 6, 7, 8 | 46 |
| <i>E. sempervirens</i> | 5, 6, 7, 8 | 45, 46, 47 |
| <i>E. sempervirens</i> var. <i>hypoglaucum</i> | 5, 6, 7, 8 | 46 |
| <i>E. setosum</i> | 5, 6, 7, 8 | 46, 47 |

4'-O-methyl kaempferol type의 glycoside(1~18)과 kaempferol type의 glycoside(19~35, 43)가 주류를 이루고 있으나 Table II에서 볼 수 있는 바와 같이 prenyl기가 없는 flavonoid(36~42)도 보고되었다. Flavonoid의 C-6에 prenyl기가 결합된 flavonoid는 wushanicariin(47) 하나만 보고된 것은 흥미로운 일이다.³⁰⁾ 또 prenyl group이 cyclization된 44¹³⁾ 및 45¹²⁾와, hydrate된 46²⁴⁾등도 보고되었다. 이들 화합물들이 분리 보고된 식물들을 Table III에 나타내었다. 이들 10種의 식물 이외에도 *E. macranthum* var. *violaceum*으로부터 얻은 flavonoid 분획을 가수분해시켜 수종의 aglycone을 분리한 바 있다.⁴⁴⁾ Table IV에는 HPLC를 이용해서 그 존재가 확인된 flavonoid glycoside를 나타내었다. 이들 flavonol glycoside의 일부는 熱이나 光 또는 산소에 의해 분해되어 그 함량이 감소하는 화합물도 존재함이 보고된 바 있으며, 추출방법에 의해서도 그 함량에 많은 차이가 있는 것으로 보고⁴⁹⁾ 되었으므로 주의가 요망된다. 또한 일부 이들 화합물들의 함량에 있어서 계절적 변동을 검토한 바 발아후 2개월 이내 즉 초여름이 flavonoid 함량이 최대임이 밝혀졌다.^{45,47,48)} 또한 種간에도 flavonoid 함량에 있어서 많은 차이가 있으며, 그중 flavonoid 함량이 가장 많은 種은 *E. koreanum*으로 밝혀졌으며^{46,47)} 이 식물의 지상부에는 icariin(5), 지하부에서는 epimedin A(26)가 주성분임이 밝혀졌다.⁴⁸⁾

음양곽의 주요 약리작용은 그 이름에서 유래된 바와 같이 aphrodisiac effect가 있다고 보고

되어 있다.⁵⁰⁾ 이 작용은 잎과 뿌리가 가장 강하며 열매는 중간이고 줄기가 가장 약하다고 한다. 이외에도 혈압강하 작용이 보고되어 있으며 이의 유효성분으로서는 icariin(5) 임이 증명되었다.^{51,52)} Icariin 이외도 epimedin C(8)는 phagocytosis를 활성화시킨다고 보고 되었으며,⁵³⁾ icarisid II (=baohuoside I) (3)은 *in vitro*에서 neutrophil chemotaxis, mitogen, mixed-lymphocyte culture, NK-cell cytotoxicity 및 IL-2 생성 등에 뚜렷한 억제효과를 가지고 있으며 이들 효과는 dose-dependant하므로 화합물 3은 anti-inflammatory 및 immunosuppressive agent로서의 가능성을 제시하고 있다고 보고한 연구결과도 있다.⁵⁴⁾ 또한 이 화합물은 *in vitro*에서 6種의 cancer cell line에 대해서 cytotoxic 및 cytostatic effect가 있음이 밝혀졌고 IC₅₀는 2.8~7.5 μg/ml이며 이 농도에서 DNA 및 RNA의 합성을 억제하나 단백질 합성은 억제하지 않는다는 사실도 밝혀졌다.⁵⁵⁾

문 헌

1. 江蘇新醫學院, 中藥大辭典, Vol. 1, 上海科學技術出版社, pp.46-49 (1975).
2. Chinese Pharmacopoeia, Public Hygienic Press, Beijing, p. 562 (1977).
3. 지형준·이상인: 대한약전의 한약(생약) 규격집 주해서, 한국메디칼 인텍스사, 서울, 304 (1988).
4. Yang, C.H., Liu, H.K. and Wu, C.L.: *Chung Ts'ao Yao* 11, 444 (1980).
5. Li, F. and Liu, Y.L.: *Acta Pharmaceutica Sinica*

- 23, 672 (1988).
6. Li, F. and Liu, Y.L.: *Acta Pharmaceutica Sinica* 23, 739 (1988).
7. Mizuno, M., Iinuma, M., Tanaka, T., Sakakibara, N., Fujikawa, T., Hanioka, S., Ishida, Y., Liu, X.S. and Murata, H.: *Phytochem.* 27, 3645 (1988).
8. Mizuno, M., Iinuma, M., Tanaka, T., Sakakibara, N., Nishi, M., Inada, A. and Nakanishi, T.: *Phytochem.* 28, 2527 (1989).
9. Takemoto, Y., Daigo, K. and Tokuoka, Y.: *Yakugaku Zasshi* 95, 312 (1975).
10. Tokuoka, Y., Daigo, K. and Takemoto, Y.: *Yakugaku Zasshi* 95, 825 (1975).
11. Tokuoka, Y., Daigo, K. and Takemoto, Y.: *Yakugaku Zasshi* 95, 698 (1975).
12. Tokuoka, Y., Daigo, K. and Takemoto, Y.: *Yakugaku Zasshi* 95, 321 (1975).
13. Fukai, T. and Nomura, T.: *Phytochem.* 27, 259 (1988).
14. Xu, S., Wang, Z., Wu, L., Wang, N. and Chen, Y.: *Zhongcaoyao* 13, 9 (1982).
15. Oshima, Y., Okamoto, M. and Hikino, H.: *Heterocycles* 26, 935 (1987).
16. Ito, Y., Hirayama, M., Suto, K., Sagara, K. and Yoshida, T.: *Phytochem.* 27, 911 (1988).
17. Kang, S.S., Kang, Y.J. and Lee, M.W.: *J. Nat. Prod.* 54, 542 (1991).
18. Kang, S.S.: Prenylated Flavonoids from *Epimedium koreanum*, *Proc. 10th Symp. Org. Chem.*, Daejeon, pp.67-72 (1991).
19. Kang, S.S., Shin, K.H., Chung, S.G. and Cho, E.H.: *Kor. J. Pharmacogn.* 19, 93 (1988).
20. Pachaly, P., Schönherr-Weissbarth, C. and Sin, K.S.: *Planta Med.* 56, 277 (1990).
21. Akai, S.: *Yakugaku Zasshi* 55, 537 (1935).
22. Akai, S., Imada, M. and Matsukawa, T.: *Yakugaku Zasshi* 55, 1139 (1935).
23. Li, Y.S. and Liu, Y.L.: *J. Nat. Prod.* 53, 1337 (1990).
24. Mizuno, M., Hanioka, S., Suzuki, N., Iinuma, M., Tanaka, T., Liu, X. S. and Min, Z.D.: *Phytochem.* 26, 861 (1987).
25. Mizuno, M., Sakakibara, N., Hanioka, S., Iinuma, M., Tanaka, T., Liu, X.S. and Shi, D.W.: *Phytochem.* 27, 3641 (1988).
26. Oshima, Y., Okamoto, M. and Hikino, H.: *Planta Med.* 55, 309 (1989).
27. Mizuno, M., Iinuma, M., Tanaka, T., Sakakibara, N., Nakanishi, T., Inada, A. and Nishi, M.: *Chem. Pharm. Bull.* 37, 2241 (1989).
28. Mizuno, M., Iinuma, M., Tanaka, T. and Sakakibara, N.: *J. Nat. Prod.* 53, 744 (1990).
29. Li, Y.S. and Liu, Y.L.: *Phytochem.* 29, 3311 (1990).
30. Liang, H.R., Yan, W.M., Li, J.S. and Yang, C.S.: *Yaoxue Xuebao* 23, 34 (1988).
31. Tokuoka, Y., Daigo, K. and Takemoto, T.: *Yakugaku Zasshi* 95, 557 (1975).
32. Miyase, T., Ueno, A., Takizawa, N., Kobayashi, H. and Oguchi, H.: *Chem. Pharm. Bull.* 35, 3713 (1987).
33. Matsushita, H., Miyase, T. and Ueno, A.: *Phytochem.* 30, 2025 (1991).
34. Miyase, T., Ueno, A., Takizawa, N., Kobayashi, H. and Oguchi, H.: *Phytochem.* 28, 3483 (1989).
35. Miyase, T., Ueno, A., Takizawa, N., Kobayashi, H. and Oguchi, H.: *Chem. Pharm. Bull.* 36, 2475 (1988).
36. Miyase, T. and Ueno, A.: *Phytochem.* 30, 1727 (1991).
37. Miyase, T., Ueno, A., Takizawa, N., Kobayashi, H. and Karasawa, H.: *Chem. Pharm. Bull.* 35, 1109 (1987).
38. Tomita, M. and Ishii, H.: *Yakugaku Zasshi* 77, 212 (1957).
39. Kang, S.S., Kim, J.S., Kang, Y.J. and Han, H.K.: *Kor. J. Pharmacogn.* 21, 56 (1990).
40. Chi, Y.F. and Kao, Y.S.: *J. Chinese Chem. Soc.* 4, 312 (1936).
41. Matsuura, S., Yamazaki, F., Hirose, K., Maeda, E. and Mizuno, M.: *Shoyakugaku Zasshi* 25, 122 (1971).
42. Ito, Y., Hirayama, F., Suto, K., Oshima, T., Sagara, K. and Mizutani, T.: *Shoyakugaku Zasshi* 44, 343 (1990).
43. Yoshitama, K.: *Bot. Mag. Tokyo* 97, 429(1984).
44. Fujita, M., Itokawa, H. and Koyama, M.: *Tokyo Yakka Daigaku Kenkyu Nempo* 50 (1971).
45. Mizuno, M., Iinuma, M., Tanaka, T., Iwashima, S. and Sakakibara, N.: *Yakugaku Zasshi*, 109,

- 271 (1989).
46. Ito, Y., Hirayama, F., Suto, K., Oshima, T., Sagara, K. and Yoshida, T.: *J. Chromatogr.* **456**, 392 (1988).
47. Koga, S., Shoyama, Y. and Nishioka, I.: *Biochem. System. Ecol.* **19**, 315 (1991).
48. Kang, S.S. and Kim, J.S.: *Kor. J. Pharmacogn.* **22**, 85 (1991).
49. Mizuno, M., Iinuma, M., Tanaka, T., Sakakibara, N., Hanioka, S. and Liu, X.S.: *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 3487 (1988).
50. Hsu, H.Y., Chen, Y.P., Shen, S.J., Hsu, C.S., Chen, C.C. and Chang, H.C.: *Oriental Materia Medica*, Oriental Healing Arts Institute, pp. 534-564 (1986).
51. Liu, C.M., Yu, Q.H. and Zhang, L.: *Zhongcaoyao* **13**, 414 (1982).
52. Liu, B.Q., Ma, H.S. and Mou, P.: *Chung Ts'ao Yao* **11**, 201 (1980).
53. Iinuma, M., Tanaka, T., Sakakibara, N., Mizuno, M., Matsuda, H., Shiimoto, H. and Kubo, M.: *Yakugaku Zasshi* **110**, 179 (1990).
54. Li, S.Y., Teh, B.S., Seow, W.K., Liu, Y.L. and Thong, Y.H.: *Int. J. Immunopharmacol.* **13**, 129 (1991).
55. Li, S.Y., Teh, B.S., Seow, W.K., Lui, Y.L. and Thong, Y.H.: *Cancer Lett.* **53**, 175 (1990).