

## 中樞神經系에서 熟地黃의 抗炎症作用에 關한 研究

원광대학교 한의과대학 신경정신과학교실

정용식·강형원·류영수

### I. 緒 論

韓醫學에서 腦는 《靈樞·海論篇》<sup>1)</sup>에 “腦爲髓之海”라 하여 단순한 腎의 生理作用의 發現 場所로 認識되어 오다가<sup>2-5)</sup>, 後世에 이르러 “腦爲元神之府”<sup>6)</sup>, “人之記性 皆屬腦中”<sup>7)</sup> 이라 하여 腦의 精神 및 記憶作用을 말하였으며<sup>3,8)</sup> 특히, 張은 腦와 心에 대한 進一步된 見解로 “腦爲元神, 心爲識神, 腦中之神, 體也; 心中之神, 用也”<sup>9)</sup>라 하여 心腦共主神明說을 주창하여 臨床에서도 이를 적극적으로 活用하여 왔다<sup>10,11)</sup>.

腦의 病理에 對해서는 《靈樞·海論篇》<sup>1)</sup>에 “髓海有餘 輕徑多力……髓海不足 腦轉耳鳴 脛痠眩暈……”라고 하여 腦髓의 充足與否에 따라 人體의 精神 및 身體 活動의 盛衰가 좌우됨을 말하였다<sup>3,8,11)</sup>. 腦의 구체적인 病症으로는 頭痛, 眩暈, 耳鳴, 失眠, 健忘, 知能低下, 痴呆 등이<sup>10,12,13)</sup> 나타나고, 그 主要原因에 對해서는 肝腎虛弱과 痰瘀라고 하였다<sup>14,15)</sup>.

西洋醫學에서 腦의 認識은 人間이 가진 高度의 感覺 및 知覺, 運動과 技術, 思考力, 想像力, 言語能力 등을 主管하는 것으로 알려져 있다<sup>16,17)</sup>. 한편 腦의 病理變化로는 甚한 彌滿性 腦萎縮과 腦神經細胞의 消失 등 器質的 變성과 腦의 各種 神經傳達物質의 減少 등 生化學的 變化를 招來함으로써 記憶力과 知能低下 등 高等精神活動에 障礙를 일으키는데 이는 人間의 老化로 인한 腦의 退行性 疾患과 不可分의 關係를 가지고 있다<sup>18-21)</sup>. 이 밖에도 流行性 腦炎과 같은 腦의 炎症性 病變등도 腦의 退行性 變化로 인한 痴呆의 原因 疾患으로 認識되고 있다<sup>22,23)</sup>.

熟地黃은 玄蔘科에 속한 多年生 草本인 地黃의 根莖을

黃酒에 拌하여 九蒸九晒한 것으로<sup>12,24-28)</sup>, 南北朝時期 宋代 (AD 5C 경)의 雷<sup>29)</sup>의 《雷公炮灸論》에 最初로 明示된 이후 補血·滋腎水의 代表方으로 널리 利用해 온 藥材이다<sup>12,25-27,29,30)</sup>.

韓醫學에서 腦에 關한 實驗的 研究로, 崔<sup>23)</sup>는 定志丸이 老化된 腦機能을 改善시키고 神經細胞毒性에 防禦效果를, 우<sup>31)</sup>는 調胃升清湯을 白鼠에 投與하여 學習과 記憶을 增進시키는 效果가 있음을, 黃<sup>32)</sup>은 遠志가 腦神經膠細胞로부터 分泌된 炎症性 腦細胞活性物質에 대한 抑制效果가 있음을 報告하였고, 이외에도 다수의 연구보고가 發表된 바 있다<sup>33-35)</sup>.

熟地黃에 關한 研究로는 金<sup>36)</sup>이 熟地黃이 細胞性免疫反應 및 體液性 免疫反應을 增強시키고 Methotrexate (MTX)로 유발된 免疫機能低下를 抑制함을 보고하였고, 宋 등<sup>37)</sup>이 熟地黃의 修治에 따른 六味地黃湯이 糖尿病 高脂血症에 有意性있는 變化를 觀察하여 熟地黃 修治의 重要性을 報告하였고, 朴 등<sup>38)</sup>은 熟地黃 水鍼液이 腎性高血壓 白鼠의 腎臟機能에 有意性있는 變化를 觀察 한바 있다. 그러나 熟地黃이 腦神經膠細胞로부터 分泌된 炎症性 腦細胞活性物質에 關한 實驗報告는 아직 접한 바 없다.

神經傳達物質 및 神經由來의 炎症媒介物質로서 잘 알려져 있는 substance P (SP)<sup>39,40)</sup>은 炎症性 細胞活性物質인 Tumor necrosis factor- $\alpha$ , Interleukin-1<sup>41,42)</sup> 및 Interleukin-6<sup>42)</sup>의 生成을 유발하고 中樞神經系의 損傷에 의한 SP 수용체 數의 增加에 影響을 미친다<sup>43)</sup>.

이에 著者는 腦 星狀細胞를 利用하여 SP와 Lipopolysaccharide(LPS)에 의해 誘導되는 TNF- $\alpha$ 의 分泌量의 調節을 검토하였다. 이어서 腦 星狀細胞에 SP와 LPS를

同時에 刺戟할 때 熟地黃 水鍼液의 첨가에 의한 炎症性 細胞活性物質인 TNF- $\alpha$  및 IL-1의 抑制 效果 및 그 機轉 究明을 위한 實驗을 修行하여 臨床的 重要性을 暗示하는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 實驗材料

(1) 試藥 : SP, LPS, penicillin/streptomycin, LiCl, urea 는 Sigma Chemical Co. (Chicago, IL)에서 구입하였다. Mouse rTNF- $\alpha$ , polyclonal anti-mouse IL-1 $\alpha$  및 anti-mouse TNF- $\alpha$  는 Genzyme (Cambridge, MA)에서 구입하였다. Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), 우태아혈청은 Life Technologies (Grand Island, NY)에서 구입하였다.

(2) 實驗動物 : 一次 神經膠細胞 (primary glial cell) 培養을 위한 實驗動物은 6~8주령의 BALB/C계 임신한 생쥐를 대한실험동물센터 (음성, 충북)에서 구입한 다음 출산된 지 2~3일이 경과된 신생 생쥐를 使用하였다.

(3) 熟地黃 製造 : 生地黃을 세척하여 80°C에서 28시간 송풍·건조하여 제조한 乾地黃 (수율: 23.5%, 건조감량: 8.19%)을 일정량 취하여 黃酒를 동량 가하고 5시간 동안 침출 후 autoclave (105°C, 6시간)하였다. 이것을 24시간 동안 日乾한 다음 68°C에서 15시간 동안 건조기에서 乾燥하였다. 熟地黃의 제조수율은 96.8%, 건조감량은 11.63%이었다. 이와같은 제조과정을 9회 반복하여 최종수율 79.4%, 건조감량 11.1%인 熟地黃을 製造하여 實驗에 使用하였다.

(4) 熟地黃 水鍼液의 調製 : 本 實驗에 使用한 熟地黃은 원광제약에서 제공받아 약탕기에 적량의 증류수를 넣고 약 5시간 다려서 조제했다. 조제한 水鍼液은 0.45 $\mu$ m 여과지로 여과하여 냉동건조한 다음 4°C에 보관하여 實驗에 使用하였다.

### 2. 實驗方法

(1) 생쥐 腦의 星狀細胞 培養 : 1차 腦의 神經膠細胞 培養은 Fontana 등<sup>41)</sup>의 方法에 따랐다. 즉 생후 2~3일째 되는 새끼 생쥐의 뇌막을 제거한 후 뇌를 적출하여 파이펫으로 교반하며 잘게 부수어 분리하였다. 분리하여 얻은 세포는 20% 우태아혈청을 포함하는 DMEM 培養液에 부유시켜 직경 100mm의 세포배양용 petri-dish에 분주하여 3일마다 새로운 培養液을 첨가해 주면서 3주동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건의 배양기에서 培養하였다. 培養 10일째에, 培養 dish에 부착된 神經膠細胞는 0.25% trypsin- 0.05% EDTA를 처리하였다. 상장액을 제거한후 조직 培養 plate 에 한 well당 4 × 10<sup>5</sup> cell을 분주하여 CO<sub>2</sub> 배양기에서 3일동안 培養하였다. 이상의 조건으로 분리한 세포는 95% 이상이 星狀細胞로 구성되어 있다. 星狀細胞 培養液에 LPS (1 $\mu$ g/ml), SP (2 $\mu$ g/ml) 또는 熟地黃 水鍼液을 처리하여 實驗하였다.

(2) 腦 小膠細胞의 培養 : 培養 神經膠細胞로부터 小膠細胞를 분리하기 위하여 배양 플라스크를 회전 교반기에서 800rpm으로 1 시간 동안 흔든 다음, 새로운 플라스크에서 15분 동안 培養하였다. 플라스크에 부착된 세포만을 회수하여 10% 우태아혈청을 함유한 DMEM에 재현탁하여 實驗에 使用하였다.

(3) SP 製造 : SP 용액에 LPS 오염이 되지 않도록 특별한 주의를 하면서 다음과 같이 製造했다. 펩타이드 SP를 0.01% acetic acid에 용해했다. Acetic acid는 glacial acetic acid를 1/10,000로 희석한 다음 0.2- $\mu$ m filter로 여과하였다. SP 저장용액은 -20°C에 보관하여 使用 직전에 내독소가 없는 증류수에 희석하여 使用하였다.

(4) TNF- $\alpha$  測定 : 培養液內 生成된 TNF- $\alpha$ 의 測定은 Scuderi 등<sup>87)</sup>이 기술한 方法에 준하여 약간 변형된 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)로 실시하였다. 즉 anti-murine TNF- $\alpha$  capture mAb는 flat-bottomed 96-well plate (Corning, Rochester, NY)에 coating buffer

(0.02% sodium azide를 함유한 PBS, pH = 7.2)를 이용하여 각 well당 최종 濃度 6.25ng으로 처리한후 4°C에서 12 시간동안 코팅하였다. 코팅후, 비특이적 결합부위를 막기 위하여 2% BSA를 함유한 PBS로 구성된 blocking buffer를 첨가하여 37°C에서 2시간 동안 blocking하였다. 다시 0.05% tween 20을 함유한 PBS로 조성된 washing buffer로 4회 세척 후 recombinant mouse TNF- $\alpha$  표준액과 각 sample의 배양상등액을 각 well에 100 $\mu$ l씩 가하여 37°C에서 2시간 동안 培養하였다. 다시 0.05% tween 20을 함유한 PBS로 4회 세척 후 rabbit anti-murine TNF- $\alpha$ 를 1% BSA를 함유한 PBS를 이용하여 7.8ng/ml 濃度로 희석한 후 well에 처리하여 37°C에서 2시간 동안 培養하였다. 다시 washing buffer로 7회 세척후 phosphatase가 결합된 goat anti-rabbit IgG (Sigma Co.)를 100ng/ml 濃度로 각 well에 처리한 다음 37°C에서 2시간 培養한 후 7회 세척하였다. 마지막 세척 후 0.05M NaHCO<sub>3</sub>와 0.05mM MgCl<sub>2</sub>로 조성된 buffer에 용해시킨 p-nitro phenyl phosphate (PNPP) 발색제를 100 $\mu$ l씩 각 well에 가하여 10분간 발색을 유도한 다음 ELISA reader를 이용하여 405nm 파장에서 TNF- $\alpha$ 의 量을 測定하였다.

(5) IL-1 測定 : 生物學的으로 活性있는 IL-1의 量은 TNF- $\alpha$  測定法과 같은 方法으로 測定하였다.

### 3. 統計學的 分析

모든 자료는 means  $\pm$  S.E.로 나타내었으며, 統計學的 分析은 student's t-test로 행하였다. 유의수준은 P < 0.05로 하였다.

## III. 實驗 成績

### 1. 腦星狀細胞로 부터 TNF- $\alpha$ 分泌에 있어서 LPS와 SP의 上昇 效果

腦神經膠細胞로 부터 분리한 腦星狀細胞의 TNF- $\alpha$ 의 分泌조건을 確認하였다(Table. I). 腦星狀細胞에 SP 단독

처리에 의해서는 星狀細胞로 부터 TNF- $\alpha$ 의 分泌에 큰 영향을 미치지 못하였다. LPS 단독 처리시에는 腦星狀細胞로부터 TNF- $\alpha$ 의 分泌를 약간 자극했지만 유의성이 없었고, LPS와 SP를 동시에 처리했을 때 LPS 단독 처리시보다 현저하게 TNF- $\alpha$ 의 分泌量이 增加하였다 (P < 0.05). Table. I에 나타난 바와 같이 腦小膠細胞도 神經膠細胞이지만 LPS를 처리하였을 경우에 약간의 TNF- $\alpha$ 의 分泌만을 자극했으며, LPS와 SP를 동시에 가하여 培養했을 때 TNF- $\alpha$ 의 分泌量이 현저하게 增加하지 않았다. 이러한 결과는 黃<sup>32)</sup>과 姜<sup>33)</sup> 등의 보고와 유사한 양상이다. 따라서 本 研究에서는 腦星狀細胞만을 분리하여 熟地黃 水鉞液에 의한 TNF- $\alpha$ 의 分泌에 미치는 影響을 研究하였다.

Table. I. Effect of LPS and/or SP on TNF- $\alpha$  secretion by mouse astrocytes or microglia

Treatment		TNF- $\alpha$ secretion (ng/ml)	
LPS	SP	astrocytes	microglia
-	-	0.036 $\pm$ 0.021	0.024 $\pm$ 0.004
+	-	0.115 $\pm$ 0.087	0.056 $\pm$ 0.036
-	+	0.042 $\pm$ 0.027	0.026 $\pm$ 0.013
+	+	0.474 $\pm$ 0.014*	0.049 $\pm$ 0.085

Astrocytes and microglia fraction (1  $\times$  10<sup>6</sup> cells/ml) were isolated as described in materials and methods. The fractions were incubated for 18 hr in medium alone or in medium containing LPS (1 $\mu$ g/ml) and/or SP (2 $\mu$ g/ml). The supernatants were collected and frozen at -80°C until assayed for TNF- $\alpha$ . Each datum value indicates the mean  $\pm$  S.E. of three separated experiments. \*: statistically significant differences from the control values (medium alone values) at P < 0.05.

### 2. 熟地黃 水鉞液에 의한 腦星狀細胞에서 LPS와 SP에 의해 유도되는 TNF- $\alpha$ 分泌의 抑制效果

腦星狀細胞로 부터 TNF- $\alpha$ 의 分泌에 있어서 熟地黃 水鉞液의 效果를 觀察하기 위해서 腦星狀細胞에 LPS, SP

및 다양한 濃度의 藥물을 添加하여 18시간 동안 培養한 다음 TNF- $\alpha$ 의 分泌量을 測定하였다. Fig. 1에 나타낸바와같이 熟地黃 水鉞液은 腦星狀細胞로 부터 LPS와 SP에 의해 유도되는 TNF- $\alpha$ 의 分泌를 容량의존적으로 減少시켰다. 熟地黃의 抑制效果는 100 - 1000 $\mu$ g/ml 濃度에서 顯著하였다 ( $P < 0.05$ ).

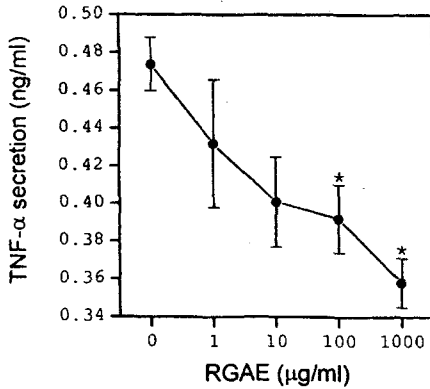


Fig. 1. Effect of RGAE on LPS and SP induced TNF- $\alpha$  secretion in astrocytes. The cells ( $1 \times 10^6$  cells/ml) were incubated for 24 hr in medium containing LPS ( $1\mu$ g/ml) plus SP ( $2\mu$ g/ml) with various concentrations of RGAE and the supernatants were collected and frozen at  $-80^\circ\text{C}$  until assayed for TNF- $\alpha$ . Each datum value indicates the mean  $\pm$  S.E. of five separated experiments. \*: statistically significant differences from the control values at  $P < 0.05$ .

### 3. 腦星狀細胞로 부터 IL-1分泌에 있어서 LPS와 SP의 上昇效果

Bethea 등<sup>45)</sup>은 中樞神經系에서 IL-1에 의한 TNF- $\alpha$  分泌 調節能力을 보고하였다. 腦星狀細胞에 LPS 및 SP를 添加하여 培養한 上등액에서 또 하나의 炎症性 細胞活性 物質로 알려진 IL-1의 量을 測定하였다. Table. II에 보인 것 처럼, SP는 LPS로 刺戟한 星狀細胞로 부터 IL-1의 分泌를 上昇의으로 增加시켰다. 이러한 結果는 Lubber-Narod<sup>38)</sup> 및 黃<sup>32)</sup>, 姜<sup>33)</sup> 등의 보고와 일치하고 있다.

Table. II. Effect of LPS and/or SP on IL-1 secretion

by astrocytes

Treatment		IL-1 secretion (ng/ml)
LPS	SP	
-	-	0.025 $\pm$ 0.034
+	-	0.081 $\pm$ 0.061
-	+	0.028 $\pm$ 0.024
+	+	0.387 $\pm$ 0.136*

The cells ( $1 \times 10^6$  cells/ml) were incubated for 18 hr in medium alone or in medium containing LPS ( $1\mu$ g/ml) and/or SP ( $2\mu$ g/ml). The supernatants were collected and frozen at  $-80^\circ\text{C}$  until assayed for IL-1. Each datum value indicates the mean  $\pm$  S.E. of three separated experiments. \*: statistically significant differences from the control values (medium alone values) at  $P < 0.05$ .

### 4. 熟地黃 水鉞液에 의한 腦星狀細胞에서 LPS와 SP에 의해 유도되는 IL-1分泌의 抑制效果

다음은 직접적으로 熟地黃 水鉞液이 腦星狀細胞로 부터 IL-1의 分泌에 미치는 影響을 實驗하기 위해, LPS와 SP 및 藥物을 다양한 濃度로 처리한 다음에 IL-1의 量을 測定하였다. 熟地黃 水鉞液(1 - 1000 $\mu$ g/ml)은 腦星狀細胞로 부터 容량의존적으로 IL-1의 分泌를 抑制하였다 (Fig. 2). 이러한 熟地黃 水鉞液의 抑制效果는 100 - 1000  $\mu$ g/ml 濃度에서 顯著하였다 ( $P < 0.05$ )

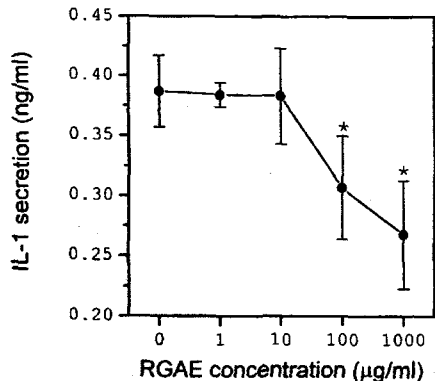


Fig. 2. Effect of RGAE on LPS and SP induced IL-1 secretion in astrocytes. The cells ( $1 \times 10^6$  cells/ml) were incubated for 24 hr in medium containing LPS ( $1 \mu\text{g/ml}$ ) plus SP ( $2 \mu\text{g/ml}$ ) with various concentrations of RGAE and the supernatants were collected and frozen at  $-80^\circ\text{C}$  until assayed for IL-1. Each datum value indicates the mean  $\pm$  S.E. of five separated experiments. \*: statistically significant differences from the control values at  $P < 0.05$ .

### 5. 腦星狀細胞로 부터 TNF- $\alpha$ 의 分泌에 있어서 IL-1 항체의 抑制 效果

熟地黃 水鉞液에 의한 腦星狀細胞로 부터 TNF- $\alpha$ 의 分泌 抑制 效果가 IL-1 매개성 경로인가를 분석하기 위하여, 腦星狀細胞에서 항IL-1 $\beta$  항체의 效果를 실험하였다. 腦星狀細胞 培養液에 LPS ( $1\mu\text{g/ml}$ )와 SP ( $2\mu\text{g/ml}$ )를 처리한 다음 IL-1 $\beta$  항체를 첨가하여 24시간 후에 TNF- $\alpha$  分泌量을 測定하였다. Fig. 3에 나타난 바와 같이 항IL-1 $\beta$  항체를 처리한 군은 濃度 의존적으로 TNF- $\alpha$  分泌量이 減少하였다. IL-1 $\beta$  항체의 抑制 效果는 10 - 100 $\mu\text{g/ml}$  濃度에서 顕著하였다 ( $P < 0.05$ ).

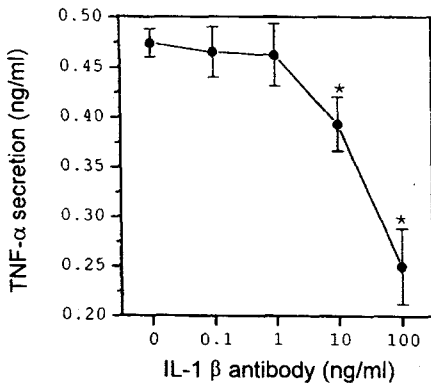


Fig. 3. Effect of IL-1 antibody on LPS and SP induced TNF- $\alpha$  secretion in astrocytes. The cells ( $1 \times 10^6$  cells/ml) were incubated for 24 hr in medium containing LPS ( $1\mu\text{g/ml}$ ) plus SP ( $2\mu\text{g/ml}$ ) with various concentrations of IL-1 antibody. The supernatants were collected and

frozen at  $-80^\circ\text{C}$  until assayed for TNF- $\alpha$ . Each data value indicates the mean  $\pm$  S.E. of three separated experiments. \*: statistically significant differences from the control values at  $P < 0.05$ .

## IV. 考 察

최근들어 平均壽命의 延長과 老齡 人口의 增加로 老化에 併發하는 慢性 退行性 疾病들이 急増하고 있고 사회적 문제로 대두되고 있다<sup>22,46,58)</sup>.

韓醫學에서 腦에 對한 認識은 奇恒之府<sup>47)</sup> 또는 髓之海<sup>1)</sup>라 하여 獨立된 器官이 아닌 臟腑의 機能에 被動的인 器官으로 照明되어 왔다<sup>3)</sup>. 그러나 以後 시대적인 變遷過程을 걸치면서 精神·意識·思惟活動과 腦와의 關係에 對한 研究가 深化되면서 腦가 神을 總括하는 主體的인 器官으로도 理解 되고 있다<sup>3)</sup>.

腦의 生理機能에 關하여 《靈樞·經脈篇》<sup>1)</sup>에 “人始生, 先成精, 精成而腦髓生”이라 하여 腦髓의 生成이 先天之精에 根源을 두고 있음을 말하였고, 韓醫學에서 腎은 先天之本으로 精을 藏하고 主骨生髓하므로 결국 腦는 腎精의 부단한 生化에 依存하여 成長·發育·老化한다는 것을 알 수 있다<sup>58,11)</sup>. 또한 《靈樞·五藏津液別論》<sup>1)</sup>에 “五穀之津液和合爲膏者 內滲之于骨空 補益腦髓……”라 하여 腎의 先天之精 뿐만 아니라 水穀精微의 後天之精도 腦髓의 盛衰에 重要하게 作用하고 있음을 말하였다<sup>58,11)</sup>.

한편 腦의 精神機能에 對해서는 《素問·脈要精微論》<sup>47)</sup>에 “頭者 精明之府”라 하였는데 즉 精明이란 神明을 意味하며 頭는 腦의 外廓을 말하고 腦는 頭의 中心處로 神明을 藏하기 때문에 “精明之府”라 하였다<sup>8)</sup>. 아울러 後世에 腦에 對한 認識이 進一步하여 明代 李<sup>6)</sup>는 “……腦爲元神之府 而鼻爲命門之竅”라 하여 腦가 神을 總括하는 主體的인 器官임을 처음으로 主唱하였고<sup>5,11)</sup>, 清代 王<sup>7)</sup>은 “人之記性 皆屬腦中” “小兒無記性者 腦髓未滿 高年無記性者 腦髓漸空”이라 하여 사람의 精神·思惟活動과 腦의 記憶과의 關係가 關連이 있음을 말하여 오늘날 西洋醫學의인 腦와 類似的인 認識을 하였다<sup>38)</sup>. 이와같은 意味는 腦를 精髓의 集合處로 보아 腎에 歸屬시킴으로써 西醫學의으로 밝혀진 記憶等 精神活動이 中樞로서의 腦의 理論과 韓醫學에서 記憶作用을 腎 또는 腎에서 藏하는 精에 歸屬시키는 理論

사이의 間隔을 說明하고 있는 것이다<sup>43)</sup>.

특히, 張<sup>9)</sup>은 腦와 心에 대한 進一步된 見解로 “腦爲元神, 心爲識神, 腦中之神, 體也; 心中之神, 用也”라 하여 人間의 高位精神機能인 “神明”을 元神과 識神으로 區別하여 腦·心 모두가 精神機能을 主管한다는 心腦共主神明說을 주창하여 臨床에서도 이를 적극적으로 活用하여 왔다<sup>10,11)</sup>.

그러므로 腦는 全身을 主管하고 人體의 五臟六腑와 四肢百骸 및 五官九竅<sup>3,4,12)</sup>의 機能活動과 生理·病理變化를 主宰하므로 腦의 機能의 正常與否가 整體生命活動의 進行과 關係가 깊다. 따라서 腦의 病變은 위와 같은 生理機能의 障礙나 失調로 나타나는데 이는 腦髓가 腎精으로부터 化生한 것에 依存하므로 나이가 많아지면 腎精의 虧虛로 髓海不足을 惹起하여 腦髓가 漸次로 空虛해져 腦의 機能의 失調되거나 減退되어 神識衰弱, 智力減退, 視·聽 및 言語應答遲鈍, 肢體活動不便 或 痿弱不用 등의 病理表現이 나타난다<sup>5,7)</sup>. 즉, 《素問·脈要精微論》<sup>47)</sup>에서 “頭傾視深精神將奪”이라 하고, 《靈樞·海論篇》<sup>1)</sup>에서 “髓海有餘 輕徑多力 自過其度 髓海不足 腦轉耳鳴 脛痠眩冒 目無所見 懶怠安臥”라고 하여 腦髓의 充足與否에 따라 精神 및 身體의 生理活動의 盛衰도 關係됨을 말하였으며<sup>3,8)</sup>, 만약 腦의 이런 機能이 失調되거나 減退되면 頭痛, 眩暈, 耳鳴, 失眠, 健忘 등의 症狀이 나타나고<sup>10,12,13)</sup>,甚하면 知能低下, 痴呆 등을 發한다고 하였으며<sup>5,12,13)</sup>, 그 主要原因에 對해서는 肝腎虛弱과 痰瘀라고 하였다<sup>14,15,51)</sup>.

韓醫學에서 腦에 關한 研究로는 健忘<sup>52)</sup>, 記憶障礙<sup>53)</sup>, 痴呆<sup>22,51,54,55)</sup> 등을 中心으로 활발히 進行되고 있다. 이 가운데 최근 社會問題로 대두되고 있는 痴呆에 對한 臨床研究로는, 鄭 등<sup>51)</sup>이 痰瘀同治로 善忘, 痴呆 등의 腦萎縮에 有效한 效果를 보았다고 하였고, 徐<sup>56)</sup>는 補腎活血化痰法으로 老年性 痴呆 患者의 記憶力과 認知機能을 改善했다고 하였으며, 裴<sup>57)</sup>는 體質醫學의인 研究를 통해 老年性 痴呆 환자 중 少陽인이 四象體質 中에 최고의 有病率을 보인다고 發表한 바 있고, 최근 黃 등<sup>54)</sup>이 痴呆에 對한 體質醫學의 治療로 우수한 治療效果를 보았다고 하였으며 그 외 많은 臨床報告가 中國<sup>56,58,59)</sup>과 국내<sup>54,55)</sup>에서 나오고 있는 실정이다.

大腦皮質을 侵犯하는 代表的인 退行性 疾患은 알츠하

이며병과 피크병이고, 이들은 包括적으로 痴呆라고 부른다. 痴呆는 意識이 淸明한 狀態에서 全般的인 認知機能의 障礙를 나타내는 疾患으로 보통 慢性, 또는 進行性 腦疾患에 의해 發生되며 記憶, 思考, 指南力, 理解, 計算, 學習, 言語, 判斷 등 多數의 高位大腦機能에 障礙가 나타나는 症候群이다<sup>60)</sup>. 痴呆는 여러 原因에 의해 發病할 수 있는데 痴呆를 惹起하는 原因疾患으로는 腦의 萎縮性 變化, 腦血管障礙, 梅毒이나 流行性 腦炎과 같은 腦의 炎症性障礙, korsakoff 症候群과 같은 代謝性 內分泌疾患, 腫瘍, 外傷, 中毒 등이며 이중 腦萎縮性變化에 의한 老年痴呆와 腦血管性 痴呆가 많은 比率을 차지하고 있다<sup>46)</sup>.

韓醫學에서 痴呆라는 病名은 張<sup>61)</sup>의 《景岳全書》에서 처음 言及된 이후, 呆病<sup>61,63)</sup>, 癡狂<sup>64,65)</sup>, 健忘<sup>64,68)</sup>, 虛勞<sup>69)</sup> 등의 範疇에서 다루어졌으며<sup>67)</sup>, 主要原因으로는 鄭 등<sup>51)</sup>이 痰飲, 七情傷, 稟賦不足, 肝腎不足으로 크게 나누었고. 郭 등<sup>10)</sup>은 年老氣衰, 久病, 或은 內風卒中, 外傷頭腦, 或은 邪毒內竄 등으로 腦絡이 痰瘀로 凝結되면 善忘, 痴呆 등의 症狀를 發한다고 하였다. 陳<sup>63)</sup>은 呆病의 主要原因을 痰으로 보았고, 최근 張<sup>58)</sup>도 呆從痰治로 治療하는 藥物을 使用하여 痴呆를 治療하였다고 報告하였다. 이와같이 人間의 老化와 腦의 退行性 病變과 관련되어 있는 痴呆의 病因 病機은 臟腑의으로는 肝腎不足이 重要하게 作用하고 痰의 生成이 腦에 停滯됨으로 인해 各種 症狀가 나타나는 것임을 알 수 있다<sup>15)</sup>.

地黃은 玄蓼科(Scrophu lariaceae)에 속하는 地黃의 根莖으로 新鮮한 것을 生地黃, 修治法에 따라 乾燥하여 製造한 것을 乾地黃, 이를 蒸乾하여 製造한 것을 熟地黃이라 한다<sup>24,36,27)</sup>. 神農本草經<sup>70)</sup>에 최초로 生地黃, 乾地黃에 대해서 수록되어 있으며 熟地黃은 南北朝時期 宋代(AD 5C 경)의 雷<sup>29)</sup>의 《雷公炮灸論》에 最初로 明示 되었으며 그 이후 熟地黃의 製法이 널리 盛行되어 臨床에서 많이 활용하고 있다<sup>26,27)</sup>.

熟地黃은 玄蓼科에 속한 多年生 草本인 地黃의 根莖을 黃酒에 拌하여 九蒸九晒한 것으로<sup>12,24-28)</sup> 性은 微溫無毒하고 味는 甘하며 歸經은 心, 肝, 腎經으로 補血氣, 滋腎水, 益眞陰, 填骨髓하며 滋養強壯의 效果가 있어 補腎壯水의 要藥이라 불리며<sup>24-30,71)</sup>, 臟腑·內傷不足을 補하며 血脈을

通하고 鬚髮를 검게하는 補血滋腎水의 代表藥材이다<sup>12,25-27, 29,30)</sup>.

熟地黃에 關한 研究로는 高<sup>9)</sup>가 熟地黃이 細胞性免疫反應 및 體細胞性 免疫反應을 增加시킴을 報告하였고, 金<sup>6)</sup>이 熟地黃이 細胞性免疫反應 및 體液性 免疫反應을 增強시키고 Methotrexate(MTX)로 유발된 免疫機能低下를 抑制함을 보고하였고, 宋<sup>37)</sup>이 熟地黃의 修治에 따른 六味地黃湯이 糖尿性 高脂血症에 有意性있는 變化를 觀察하여 熟地黃 修治의 重要性을 報告하였고, 朴 등<sup>38)</sup>은 熟地黃 水鉞液이 腎性高血壓 白鼠의 腎臟機能에 有意性있는 變化를 觀察 한바 있으나 熟地黃이 腦神經膠細胞로부터 分泌된 炎症性 腦細胞活性物質에 關한 實驗報告는 아직 접한 바 없다.

일반적으로 알츠하이머병, 다발성 경화증, 에이즈 梅毒이나 流行性 腦炎과 같은 腦의 炎症性障碍 등은 腦의 退行性 變化로 인한 癡呆의 原因 疾患들로 認識<sup>22,23)</sup> 되고 있는데 이런 다양한 神經病理疾患에는 細胞活性物質들이 關與하는 것으로 알려져 있다<sup>72-74)</sup>. 腦의 萎縮性變化에 의한 神經病理疾患 中에서 알츠하이머병은 TNF- $\alpha$  와 IL-1이 腦脊髓液에 增加되어 있고<sup>72-74)</sup>, 주조직적합항원의 비정상적 발현이 나타나며<sup>76)</sup>, 또한 IL-1은 알츠하이머병 발병과 관계가 깊은  $\beta$ -amyloid 유전자의 발현을 촉진시킨다<sup>77)</sup>. SP는 中樞神經系에 광범위하게 분포되어 있는데 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6와 같은 炎症性 細胞活性物質의 生成을 刺戟하여 中樞神經系의 炎症進行에 影響을 미치는 것으로 알려져 있다<sup>40)</sup>.

腦에서 가장 많은 神經膠細胞인 星狀細胞는 中樞神經系에서 균형된 항상성 環境의 유지를 위하여 중요한 기능을 하고 있는데<sup>78)</sup>, 그 이유는 星狀細胞가 면역 적응세포로서 기능을 수행할 수 있는 것은 다양한 면역조절 細胞活性物質을 합성하고 또 그들과 반응할 수 있는 능력이 있기 때문이다<sup>79,80)</sup>. 腦 星狀細胞는 리포다당질, 바이러스 등에 반응하여 TNF- $\alpha$ , IL-1 등을 分泌한다. 다발성경화증에서 TNF- $\alpha$  는 乏枝神經膠(oligodendrocyte)를 死滅시키고 髓鞘(myelin)를 파괴시킬 것으로 생각하고 있다<sup>81)</sup>. 에이즈와 관련된 癡呆(dementia) 患者에 있어서도 腦脊髓液에 이들 物質이 역시 增加되어 있고<sup>82)</sup> 비정상적인 주조직

적합항원의 발현이 일어나며<sup>83)</sup>, TNF- $\alpha$  는 培養한 腦 小膠細胞에서 HIV-1의 발현을 增加시킨다<sup>74)</sup>.

따라서 臨床에서 血虛로 인한 眩暈·貧血·出血 등이 血虛症候 및 腎水不足으로 인한 骨蒸·潮熱·盜汗·不眠 등의 一切肝腎虧虛에 多用하는 熟地黃의 腦疾患에 對한 效能 與否를 알아보려고 먼저 本 實驗에 착수하게 되었다. 이에 著者는 熟地黃 水鉞液이 腦 星狀細胞로부터 LPS와 SP의 同時刺戟에 의해 生成되는 炎症性 細胞活性物質인 TNF- $\alpha$  및 IL-1의 分泌를 有意성있게 抑制하는 것을 觀察하였다(Fig. 1, 2). 또한 腦 星狀細胞로부터 TNF- $\alpha$  및 IL-1의 分泌에는 LPS의 刺戟이 필요하고 SP에 의해 刺戟이 더욱 增加되는 것을 확인하였다. 이는 黃<sup>32)</sup>, 姜<sup>33)</sup> 등의 결과와 일치한다. Torrens 등<sup>85)</sup>의 보고와 같이 本 實驗에서도 一次 混合 神經膠細胞에서 SP의 결합부위를 발견했으나, 腦 小膠細胞에서는 SP의 수용체를 검출할 수 없었다. 이러한 결과는 SP 수용체가 腦의 星狀細胞에 있다는 것을 意味한다. 本 研究의 결과는 小膠細胞에서는 SP의 反應性이 관찰되지 않았기 때문에 이들 결과와 일치하고 있다. 그러나 SP 단독으로는 腦 星狀細胞로부터 TNF- $\alpha$  및 IL-1의 分泌에 影響을 미치지 못하였다. 腦 星狀細胞로부터 SP에 의한 IL-1의 分泌 增加역시 LPS의 同時刺戟에 의해서 上昇的인 效果를 나타내었다(Table. I).

熟地黃 水鉞液에 의한 腦 星狀細胞로부터 TNF- $\alpha$  의 分泌 抑制 效果가 IL-1 매개성 경로인가를 分析하기 위하여 腦 星狀細胞에서 IL-1 $\beta$  항체의 效果를 실험하였는데, IL-1 $\beta$  항체의 抑制 效果는 10 - 100 $\mu$ g/ml 濃度에서 현저하였다(P<0.05). IL-1 항체에 의해 SP 유도성 TNF- $\alpha$  分泌의 增加가 抑制되기 때문에 IL-1은 TNF- $\alpha$  增加를 매개하는 役割을 하는 것으로 思料된다(Fig. 3). 이와같은 결과는 SP가 中樞神經系의 神經에서 生成되는 神經傳達物質로서 炎症反應에 關與하는 중요한 분자임을 意味하는 證據이다. 최근 Sharief 등<sup>85)</sup>은 활성화상태(active) 다발성경화증 患者의 腦脊髓液에 存在하는 TNF- $\alpha$  의 양이 안정상태(stable) 다발성경화증 患者 및 정상 대조군보다 현저히 높은 수준인 것을 報告하였다. 이러한 발견은 활성화상태(active) 다발성경화증에서 병리학적인 變化를 TNF- $\alpha$  의 測定에 의

해 인식할 수 있는 중요한 지표를 제공해 준다. 또한 TNF- $\alpha$  는 탈수초화(demyelination)에 있어서 중요한 役割을 하고 있음을 예상할 수 있다. 일반적으로 腦는 免疫學的으로 保護되는 器官으로 생각되고 있으나 腦細胞 中에는 免疫反應에 직접 關與하는 경우도 있다. 활성화된 腦星狀細胞는 IL-1을 합성하고 分泌한다<sup>41)</sup>. 中樞神經系에서 이 細胞活性物質의 生成은 TNF- $\alpha$ 와 같은 다른 炎症性 媒介物 質들의 誘導를 통하여 炎症性 免疫反應을 유발을 더욱 증진시킨다<sup>46)</sup>.

이상의 實驗結果를 종합해보면 熟地黃 水鉞液이 腦星狀細胞에서 TNF- $\alpha$  分泌量은 물론 또 하나의 중요한 炎症性 細胞活性物質인 IL-1의 分泌量도 抑制하기 때문에 이에 對한 보다 더 많은 연구가 進行된 다음, 痴呆 등의 다양한 腦疾患의 臨床 應用이 可能할 것으로 생각된다.

### V. 結 論

中樞神經系에서 熟地黃의 抗炎症作用에 關한 研究를 修行한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 腦의 炎症을 誘發하는 중요한 炎症性 細胞活性物質로 알려진 TNF- $\alpha$  와 IL-1이 腦星狀細胞에서 LPS와 SP의 刺戟에 의해 上昇의으로 分泌되는 것을 확인하였다.

2. 熟地黃 水鉞液은 腦星狀細胞로부터 LPS와 SP의 刺戟에 의하여 分泌되는 TNF- $\alpha$  및 IL-1의 分泌를 容량의 存적으로 抑制하였다.

3. 熟地黃 水鉞液에 의한 腦星狀細胞로부터 TNF- $\alpha$ 의 分泌 抑制 效果는 IL-1의 媒介에 의해 일어나는 것을 證明하였다.

따라서 熟地黃 水鉞液은 腦의 炎症을 일으키는 主要한 細胞活性物質의 生成을 抑制하였으므로, 이로 인하여 腦의 退行性 病變인 痴呆에 對해서 臨床的 活用이 可能할 것으로 생각되며 向後 이에 대한 지속적인 研究가 進行되어야 할 것으로 思料된다.

### 參 考 文 獻

1. 楊維傑編 : 黃帝內經譯解(靈樞), 서울, 成輔社, pp.84-89, 104-145, 280-283, 1980.
2. 金完熙外 編著 : 東醫生理學, 서울, 慶熙大學校 出版局, p.384, 1993.
3. 成彊慶 : 腦의 機能에 對한 臟象論의 考察, 서울, 大韓韓醫學會誌, 16(1):468-474, 1995.
4. 이원철外 : 內經에 나타난 腦의 考察, 서울, 大韓韓醫學會誌, 4(2):73-77, 1983.
5. 李清福·劉渡舟 編著 : 中醫精神醫學, 天津, 天津科學技術出版社, pp. 211-212, 1988.
6. 李時珍 : 本草綱目, 서울, 高文社, pp.603-604, 1973.
7. 王清任 : 醫林改錯, 臺聯, 國風出版社, pp.22-25, 1975.
8. 柳道坤 : 東醫生理學講義, 益山, 圓光大學校出版局, pp. 267-270, 365-377, 413-415, 506-507, 1996.
9. 程如海 : 略論張錫純心腦共主神明說, 北京, 北京中醫藥大學學報, 19(6):12, 1996.
10. 郭宇鵬外 : 謝海洲治療腦萎縮經驗, 北京, 中醫雜誌, 38(10):586-587, 1997.
11. 王彩霞 : 論腦爲元神之府, 中醫函授通訊, 16(2):11-12, 1997.
12. 李京燮外 : 東醫心系內科學(上), 서울, 書苑堂, pp.36-37, 43-44, 1996.
13. 王乃石 : 益氣聰明湯治療腦血管神經性病變의 體會, 湖北中醫雜誌, 18(124):41, 1996.
14. 張明准外 : 心-腦-神志病辨證論治, 黑龍江科學技術出版社出版, pp.5-10, 100-112, 1988.
15. 金利和外 : 痴呆治療의 最近 研究動向에 關한 考察, 大韓鍼灸學會誌, 14(2):115-126, 1997.
16. 金基錫譯, Richard F. Thompson著 : 腦, 서울, 星苑社, pp.28, 35.
17. 黃義完外 : 東醫神經醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp. 256-257, 262-264, 266, 269-271, 1987.
18. 徐敏華 : 聰明湯이 腦組織의 生化學的 變化와 神經細胞의 損傷에 미치는 實驗的 研究, 圓光大學校 大學院 博士論文, 1997.



19. 陳士鐸 : 辨證錄, 서울, 醫聖堂, pp.241-246, 1989.
20. 지계근 : 치매(Dementia)의 병리, 大韓神經科學會誌, 3(1):5-9, 1985.
21. 陸昌洙外 : 韓藥學 II, 서울, 光明醫學社, p.141, 1992.
22. 李東垣外 : 痴呆에 관한 東西醫學의 比較 考察, 大韓韓方內科學會誌, 16(1):2-5, 11, 14, 1995.
23. 崔龍垞 : 定志丸이 腦組織의 生化學的 變化와 神經細胞의 損傷에 미치는 實驗的 研究, 圓光大學校 大學院 博士論文, 1996.
24. 朴志賢外 : 中國漢方醫藥大事典(4), 서울, 學文出版社, pp.285-286, 1995.
25. 辛民教 : 原色臨床本草學, 서울, 永林社, p.219, 1991.
26. 李商仁外 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.354-355, 1986.
27. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.92-93, 1981.
28. 新文豐出版公司 : 新編中藥大辭典, 台北, pp.1688-1691, 2445- 2447, 2659- 2660, 1980.
29. 金晷壽 : 標準本草學, 서울, 一進印刷社, pp.343-346, 1975.
30. 辛民教外 : 國譯 鄉藥集成方 <下>, 서울, 永林社, pp. 1708-1709, 1989.
31. 우주영 : 調胃升清湯이 원위의 방사형 미로 학습과 기억에 미치는 영향, 서울, 東醫神經精神科學會誌, 8(1): 69-79, 1997.
32. 黃始榮 : 遠志에 의한 腦 星狀細胞로부터 炎症性 細胞 活性物質 分泌의 抑制 效果에 관한 研究, 圓光대학교 대학원. 박사논문, 1997.
33. 姜亨沅 : 天門冬에 의한 腦神經膠細胞로부터 炎症性 細胞活性物質 分泌의 抑制 效果, 圓光大學校 大學院 碩士論文, 1997.
34. 손정석外 : 七福飲이 老化 白鼠 腦組織의 生化學的 變化에 미치는 影響, 東醫神經精神科學會誌, 8(2):25-38, 1997.
35. 李保英·姜錫峯 : 麝香이 생쥐이 腦損傷에 미치는 影響, 서울, 大韓韓醫學會誌, 16(2):299-311, 1995.
36. 金聖洙 : 人蔘 및 熟地黃이 Methotrexate로 誘發된 생쥐의 免疫 反應低下에 미치는 影響, 慶熙大 大學院 碩士學位論文, 1987.
37. 송태원外 : 熟地黃의 修治差異에 따른 六味地黃湯 煎湯液이 糖尿病性 高脂血症에 미치는 影響, 韓方再活醫學科學會誌 7(1):206-217, 1997.
38. 박정배 : 腎俞 熟地黃 水鍼이 正常 및 實驗的 腎性高血壓 白鼠의 腎臟機能에 미치는 影響 圓光한의학 3(1):187-195, 1993.
39. Lembeck, F. and Holzer, P. Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation. Naunym-Schmieddeberg's Arch. Pharmacol. 310, 175, 1979.
40. Ljungdahl, A., Hokfelt, T. and Nilsson, G. Distribution of substance P-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat-I. Cell bodies and nerve terminals. Neuroscience 3, 861, 1978.
41. Laurenzi, M. A., Persson, M. A. A., Dalsgaard, C. -J. and Haegerstrand, A. The neuropeptide substance P stimulates production of interleukin 1 in human blood monocytes: activated cells are preferentially influenced by the neuropeptide. Scand. J. Immunol. 31, 529, 1990.
42. Lotz, M., Vaughan, J. H. and Carson, D. A. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. Science 241, 1218, 1988.
43. Mantyh, P. W., Johnson, D. J., Boehmer, C. G., Catton, M. D., Vinters, H. V., Maggio, J. E., Too, H. P. and Vigna, S. R. Substance P receptor binding sites are expressed by glia in vivo after neuronal injury. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 5193, 1989.
44. Fontana, A., Kristensen, F., Dubs, R., Gemsa, D. and Webew, E. Production of prostaglandin E and an interleukin-1 like factor by cultured astrocytes and C-6 glioma cells. J. Immunol. 129, 2413, 1982.
45. Bethea, J. R., Chung, I. Y., Sparacio, S. M. Gillespie, G. Y. and Benveniste, E. N. Interleukin-1 beta induction of tumor necrosis factor-alpha gene

- expression in human astroglia cells. J. Neuroimmunol. 36, 179, 1992.
46. 이근후 : 최신임상정신의학, 서울, 하나의학사, pp.138, 216-228, 1988.
47. 楊維傑編 : 黃帝內經譯解(素問), 서울, 成輔社, pp.1-12, 42-61, 100- 103, 131-145, 206-211, 455-468, 701-704, 1980.
48. 金完熙外 編著 : 東醫生理學, 서울, 慶熙大學校 出版局, p.384, 1993.
49. 김진수 : Alzheimer's disease의 신경화학적 변화에 관한 고찰, 大韓神經科學會誌, 3(1):10-15, 1985.
50. 文滄典外 : 東醫病理學, 서울, 高文社, p.73, 215-216, 1990.
51. 鄭仁哲外 : 痴呆에 對한 文獻의 考察, 東醫神經精神科學會誌, 7(1) 77- 94, 1996.
52. 崔龍垓 : 健忘의 辨證分型에 對한 研究, 서울, 大韓韓醫學會誌, 17(1):374-406, 1996.
53. 柳泳秀外 : 記憶障礙에 關한 東·西醫學의 比較 研究, 東醫神經精神科學會誌, 7(1):155-166, 1996.
54. 黃義完外 : 치매에 대한 한의학적 임상연구, 서울, 東醫神經精神科學會誌, 7(1):1-13, 1996.
55. 金保岡外 : Alzheimer型 痴呆患者 2例에 對한 臨床的 考察, 서울, 東醫神經精神科學會誌, 8(2):97-106, 1997.
56. 徐恒旺 : 補腎活血化痰治療老年性痴呆 32例, 廣州市, 《新中醫》編輯部, 29(5):55, 1997.
57. 裴旻星 : 老人性 痴呆에 關한 體質醫學的 研究, 大韓韓醫學會誌, 13(2):101-106, 1992.
58. 張覺人 : 呆從痰治, 上海, 上海中醫藥雜誌, 3:20-21, 1995.
59. 趙學軍外 : 腦力康口服液治療血管性痴呆患者 神經心理 障礙 47 例 臨床現察, 廣州市, 新中醫, 29(11):15-16, 1997.
60. 배영철外 : 老人醫學, 서울, 高麗醫學, pp.193-209, 1996.
61. 張介賓 : 張氏景岳全書, 서울, 翰成社, pp.610-611, 1978.
62. 錢鏡湖 : 辨證奇門全書, 서울, 甘地出版社, pp.233-235, 1990.
63. 陳士鐸 : 國譯石室秘錄, 서울, 書苑堂, pp.102, 1984.
64. 李槿 : 編註醫學入門(卷二), 서울, 大成文化社, pp.180-182, 1984.
65. 龔信 : 古今醫鑑, 江西, 江西科學技術出版社, pp.193-194, 1990.
66. 龔廷賢 : 增補萬病回春, 서울, 一中社, pp.229-230, 1994.
67. 李中梓 : 醫宗必讀, 서울, 一中社, pp.323-324, 1991.
68. 編註醫學入門(卷二), 서울, 大成文化社, pp.180-182, 1984.
69. 孫思邈 : 備急千急要方(卷四十), 서울, 杏林出版社, pp.12-13, 1976.
70. 未詳 : 神農本草經(孫星衍撰), 台北, 集文書局, 一卷, p.13, 1976.
71. 東醫學研究所編著 : 本草學(韓藥調劑資格取得基本叢書 ②), 서울, 여강출판사, p.362-363, 1994.
72. Brosnan, C. F., Selmaj, F. K. and Raine, C. S. Hypothesis: a role for tumor necrosis factor in immune-related demyelination and its relevance to multiple sclerosis. J. Neuroimmunol. 18, 87, 1988.
73. Fillit, H., Ding, W. H., Buce, L., Kalman, J., Altstiel, L., Lawlor, B. and Wolf-Klein, G. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. Neuroscience Lett. 129, 318D, 1991.
74. Vitkovic, L., Kalevic, T., de Cunha, A. and Fauci, A. S. Astrocyte conditioned medium stimulates HIV-1 expression in a chronically infected promonocyte clone. J. Neuroimmunol. 30, 153, 1990.
75. Giffin, W. S., Stanley, L. C., Lung, C., White, L., MacLeod, V., Perott, L. J., White, C. L. and Araoz, C. Brain interleukin-1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 7611, 1989.
76. Rogers, J. and Lubner-Narod, J. Immune actions in the nervous system: a brief review with special

- emphasis on Alzheimer's Disease. *Drug Devel. Res.* 15, 227, 1988.
77. Forloni, G., Demicheli, F., Giorgi, S., Bendotti, C. and Angeretti, N. Expression of amyloid precursor protein mRNAs in endothelial, neuronal, and glial cells: modulation by interleukin-1. *Brain Res. (Mol. Brain Res.)* 16, 128, 1992.
78. Fontana, A., Frei, K., Bodmer, S. and Hofer, E. Immune-mediated encephalitis: on the role of antigen-presenting cells in brain tissue. *Immunol. Rev.* 100, 185, 1987.
79. Benveniste, E. N., Saparcio, S. M., Norris, J. G., Grenett, H. E. and Fuller, G. M. Induction and regulation of interleukin-6 gene expression in rat astrocytes. *J. Neuroimmunol.* 30, 201, 1990.
80. Malipiero, U. V., Frei, K. and Fontana, A. Production of hemopoietic colony-stimulating factors by astrocytes. *J. Immunol.* 144, 3816, 1990.
81. Selmaj, K. W. and Raine, C. S. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann. Neurol.* 23, 339, 1988.
82. Perrella, O., Carrieri, P. B., Guarmaccia, D. and Soscia, M. Cerebrospinal fluid cytokines in AIDS dementia complex. *J. Neurol.* 239, 387, 1992.
83. Koenig, S., Gendelman, H. E., Orenstein, J. M., Dal Canto, M. C., Pezeshkpour, G. H., Yungbluth, M., Janotla, F., Aksamit, A., Martin, M. A. and Fauci, A. S. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 233, 1089, 1986.
84. Torrens, Y., Beaujouan, J. C., Saffroy, M., Daguet de Montety, M. C., Bergstrom, L. and Glowinski, J. Substance P receptors in primary cultures of cortical astrocytes from the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 9216, 1986.
85. Sharief, M. K. and Thompson, E. J. In vivo relationship of tumor necrosis factor- $\alpha$  to blood-brain barrier damage in patients with active multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 38, 27, 1992.
86. Chung, I. Y. and Benveniste, E. N. Tumor necrosis factor- $\alpha$  production by astrocytes: induction by lipopolysaccharide, interferon- $\gamma$  and interleukin-1. *J. Immunol.* 144, 2999, 1990.
87. Scuderi, P., Sterling, K. E., Lam, K. S., Finley, P. R., Ryan, K. J., Ray, C. G., Petersen, E., Slymen, D. J. and Salmon, S. E. Raised serum levels of tumor necrosis factor in parasitic infections. *Lancet* 2, 1364, 1986.
88. Luber-Narod, J., Kage, R. and Leeman, S. E. Substance P enhances the secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$  from neuroglial cells stimulated with lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 152, 819, 1994.

=Abstract=

## Studies on the anti-inflammatory action of steamed *Rehmannia glutinosa* in central nervous system

Young-Sik Jung · Hyung-Won Kang · Yeoung-Su Lyu

Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Won Kwang University, Iksan, Korea

We investigated whether an aqueous extract of *Rehmannia glutinosa* steamed root (RGAE) inhibits secretion of inflammatory cytokines from primary cultures of mouse astrocytes. RGAE dose-dependently inhibited the TNF- $\alpha$  secretion by astrocytes stimulated with substance P (SP) and lipopolysaccharide (LPS). Interleukin-1 (IL-1) has been shown to elevate TNF- $\alpha$  secretion from LPS-stimulated astrocytes while having

no effect on astrocytes in the absence of LPS. We therefore also investigated whether IL-1 mediated inhibition of TNF- $\alpha$  secretion from primary astrocytes by RGAE. Treatment of RGAE to astrocytes stimulated with both LPS and SP decreased IL-1 secretion to the level observed with LPS alone. Moreover, incubation of astrocytes with IL-1 antibody abolished the synergistic cooperative effect of LPS and SP. These results

suggest that RGAE has an antiinflammatory activity on the central nervous system curing some pathological disease states.

Keywords: *Rehmannia glutinosa* steamed root; Astrocytes; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Substance P; Lipopolyusaccharide; Interleukin-1