

# LPS로 활성화된 U937 세포에서 Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 생성 및 Cyclooxygenase-2 (COX-2) 활성 억제에 대한 한약제의 평가

장선일<sup>1</sup> · 전창수 · 광경철 · 배문성 · 이정호 · 김기영<sup>2</sup> · 윤용갑<sup>3</sup> · 채규윤\*

서정대학 피부미용과, 1: 원광대학교 생활과학대학 미용디자인학부,  
2: 원광대학교 한의과대학 방제학교실, 3: 원광대학교 자연과학대학 생명나노화학과

## Evaluation of Korean Phytomedicinal Plants on inhibition of Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) Production and Cyclooxygenase-2 (COX-2) in LPS-stimulated U937 Cells

Seon Il Jang<sup>1</sup>, Chang Soo Jun, Kyung Chell Kwak, Moon Sung Bae, Jung Ho Lee, Ki Young Kim<sup>2</sup>, Young Gab Yun<sup>3</sup>, Gyu Yun Chai\*

Department of Bionanochemistry, College of Natural Science, Wonkwang University,  
1: Department of Skin & Beauty, Seojeong College,  
2: Division of Beauty Design, School of Human Environment, Wonkwang University,  
3: Department of Oriental medical prescription, Wonkwang University

The inhibitors of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) production and cyclooxygenase-2 (COX-2) activity have been considered as potential anti-inflammatory agents. In this study, we evaluated 9 compounds isolated from 5 Korean phytomedicinal plants (*Spirea prunifolia*, *Paeonia suffruticosa*, *Salvia miltiorrhiza*, *Scutellaria baicalensis*, and *Artemisia capillaris*) for the inhibition of PGE<sub>2</sub> production and COX-2 expression in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human macrophages U937 cells. As a result, several compound such as prunioside A, penta-O-galloyl-beta-D-glucose, tanshinone IIA, baicalin, baicalein, wogonin, scopolatin, scoparone and decursinol showed potent inhibition of PGE<sub>2</sub> production (50-70% inhibition at the test concentration of 10 μM). In addition, these compounds were also considered as potential inhibitors of COX-2 activity (45-73% inhibition at the test concentration of 10 μM). These active compound mediating COX-2 inhibitory activities are warranted for further elucidation of active principles for development of anti-inflammatory agents and these properties may contribute to the anti-atopic dermatitis activity.

Key words : cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), U937 cells, phytomedicinal plants, anti-inflammatory agents

### 서 론

전통적 동양의학에 나타나는 초분들로부터 분리된 분자적 성분들은 오늘날 세계적으로 항염증 시약 등의 개발에 새롭고 무궁한 원천으로 각광 받고 있다.

염증 유발은 면역반응의 일종으로 중심적인 역할을 하는 세포가 대식세포 (macrophages)와 협조유도세포(helper T cells,

CD4<sup>+</sup> T) 세포를 들 수 있다<sup>1)</sup>. 세균을 비롯한 외부 이물질이 체내로 침입하면, 조직 또는 혈액에 존재하는 macrophages가 인식하여 탐식작용을 한다. 이때 대식세포는 자신이 탐식한 세포를 소화하여 침입된 물체의 존재를 알리는 항원에 대한 정보를 제공하는 역할을 하는데, 이러한 과정에 CD4<sup>+</sup> T-세포는 대식세포와 상호작용 함으로써 IFN-γ, TNF-α 및 IL-6 등 과 같은 Th1 사이토카인을 생성하고, 이들 사이토카인은 대식세포를 자극하여 더욱 활성화시킨다. 이와 같이 활성화된 대식세포는 염증성 매개물질을 생성하여 염증반응을 촉진하는데, 면역제거가 되지 않을 경우 급성 또는 만성 염증을 야기하는 단계로 발전하게 된다. 이러한

\* 교신저자 : 채규윤, 익산시 신용동 원광대학교 자연과학대학 생명나노화학과

· E-mail : geuyoon@wonkwang.ac.kr, · Tel : 063-850-6230

· 접수 : 2005/12/13 · 수정 : 2006/03/03 · 채택 : 2006/04/05

염증반응에 관여하는 대표적인 염증 매개물질이 PGE<sub>2</sub>이다<sup>2,5)</sup>.

Prostaglandin(PG)은 모든 세포막에 존재하는 인지질에서 나온 arachidonic acid로부터 유래된 불포화지방산에 속하는 호르몬이다. 세포막 인지질의 구성성분인 arachidonic acid는 phospholipase에 의하여 세포질 안으로 유리된 후 lipooxygenase에 의하여 leukotriene이 생성되며, cyclooxygenase (COX)에 의하여 산화되어 생성 된다<sup>1,6,7)</sup>. COX는 2가지 종류의 동종효소가 존재하는 것으로 알려져 있는데, COX-1 gene는 위장관, 신장, 혈소관, 혈관내피세포 등 모든 조직에 항상 내재적 구성성분으로 일정한 양이 존재하는 housekeeping gene 또는 constitutive gene으로 알려져 있는 반면<sup>1)</sup>, COX-2 gene은 정상적인 상태에서는 발현되지 않고, 염증자극, cytokine(IL-1), growth factors 등의 자극에 의하여 유도되어 염증조직, synovocyte, macrophage 등에서 발현되는 immediate early gene 또는 inducible gene으로 알려졌다<sup>1,6,8-10)</sup>. COX-1은 위십이지장점막, 신장 등 모든 조직에서 PG를 생성하여 생리적 기능을 유지하며, COX-2는 주로 조직에서 PG를 생성하여 염증, 통증을 유발한다<sup>1,9)</sup>. 그러므로 PGE<sub>2</sub> 생성을 억제하고 COX-2 발현을 억제하는 약물의 발굴은 atopic dermatitis와 같은 면역질환을 치료하는데 도움을 주는 것으로 알려졌다.

한편 황금(*Scutellaria Radix*)은 꿀풀과(Labiatae)에 속하는 속썩은풀(*Scutellaria baicalensis* Georgi)의 주피를 제거한 뿌리를 건조한 것으로, 주성분으로는 baicalin, baicalein 및 wogonin 등 약 40여종의 flavone들 및 관련 화합물이 보고되어 있고, 그 약리작용은 담즙배설촉진작용, 항염증작용, 항알러지작용 등이 알려졌다<sup>11-13)</sup>. 인진쑥(*Artemisia capillaris*)은 scopoletin, scoparrone, decursinol과 같은 화합물이 존재하는데, 그 약리는 항염증작용, 해열작용, 이뇨작용 등이 알려져 있다<sup>14,15)</sup>. 단삼(*Salvia miltiorrhiza*)은 tanshinone I과 tanshinone IIA와 같은 화합물로 구성되어 있는데, 부종억제, 관절염억제 및 간염억제 작용이 있는 것으로 알려졌다<sup>16)</sup>. 목단피(*Paeonia suffruticosa*)는 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-h-D-glucose (PGG)와 같은 구성물질을 함유하는, 세포의 생존율을 향상시키는 것으로 알려졌다<sup>17)</sup>. 또한 조팝나무(*Spiraea prunifolia*)는 prunioside A와 같은 화합물이 분리되어 항염증 작용이 있는 것으로 알려졌다<sup>18-19)</sup>. 그러나 이들 물질을 대상으로 알려진 염증작용 억제제는 주로 일산화질소(nitric oxide, NO)와 염증성사이토카인(pro-inflammatory cytokines)의 조사에 한정되어 있다.

본 연구는 그 동안 5종의 한약재(*S. baicalensis*, *A. capillaris*, *S. miltiorrhiza*, *P. suffruticosa*, *S. prunifolia*)를 대상으로 9종의 단일 화합물(prunioside A, baicalin, baicalein, wogonin, scopoletin, scoparrone, decursinol, tanshinone IIA, PGG)들(Fig. 1)을 대상으로 염증반응작용에 핵심적으로 역할을 하는 PGE<sub>2</sub>와 COX-2을 조사하여 염증억제 작용에 우수한 효과가 있었기에 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 시약

DMEM과 fetal bovine serum(FBS)은 Gibco/BRL(Grand Island, NY, U.S.A)에서 구입하였으며, Dimethyl sulfoxide(DMSO)

과 lipopolysaccharide(LPS)은 Sigma Chemical(St. Louis, Mo U.S.A)에서 구입하였다. prostaglandine E<sub>2</sub>와 cyclooxygenase-2 (COX-2) R&D System (Minneapolis, MN, USA)에서 구입하였다. 모든 용매는 분석등급으로 Sigma와 Merk(Darmstadt, Germany)에서 구입하였다.

### 2. 식물재료

본 실험에 사용한 황금(*S. baicalensis*), 인진쑥(*A. capillaris*), 단삼(*S. miltiorrhiza*)와 조팝나무(*Spiraea prunifolia*)은 서울 경동시장에서 구입하였으며, 표본은 원광대학교 자연과학대학 유기화학연구실에 보관하였고 세절한 후 사용하였다.

### 3. 추출 및 성분분리

건조한 황금(뿌리), 인진쑥(잎), 단삼(뿌리), 목단피(뿌리의 주피)와 조팝나무(뿌리)를 1 kg을 MeOH에 7 일씩 3회 반복 냉침 추출하였다. 이 추출물을 여과한 후 rotary evaporator로 감압 농축하여 MeOH 엑스 70-100 g을 얻었다. MeOH 엑스를 10% MeOH에 현탁시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, n-BuOH, H<sub>2</sub>O 순으로 계통 분획한 후 각각 감압 농축하여 10-60 g을 얻었다. 각 fraction (10 g)을 silica gel (70-230 mesh) column chromatography (직경: 3.5 cm, 길이: 70 cm)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (50:1, 30:1, 15:1, 10:1) 순으로 용출하여 sub-fraction을 얻었다. 각각의 fraction을 hexane-acetone 혼합액으로 재결정하여 황색 침상 결정의 성분을 분리하였다. 황금유래 baicalin, baicalein, wogonin은 Chen 등<sup>19)</sup>의 방법에 준하여 구조를 결정하였고, 조팝나무 유래 prunioside A는 Oh 등<sup>15)</sup>의 방법에 의하여 구조를 규명하였으며, 단삼유래 tanshinone IIA는 Jang 등<sup>10)</sup>의 방법과 인진쑥 유래 scopoletin, scoparrone 및 decursinol은 Kang 등<sup>14)</sup>의 방법에 의해 구조를 규명하고, 목단피 유래 PGG는 Oh 등<sup>17)</sup>의 방법에 따라 분리하고 구조를 규명했다. 이들은 저자들의 전 논문에서 구조를 규명한 물질이며, 보관 중에 있는 물질을 본 실험에 사용하였다.

### 4. U937 세포주의 배양

각 화합물이 염증반응 매개물질의 생성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 인간 유래 U937 대식세포를 사용하였다. 인간 유래 U937 세포는 American Tissue Culture Collection(ATCC, Rockville, MD, USA)에서 구입하여, DMEM 배지로 1 × 10<sup>6</sup> 세포/ml의 농도를 유지했고, 여기에 10%의 열에 비 활성화된 우태아 혈청, 페니실린 G (100 U/ml), 스트렙토마이신 (100 µg/ml) 및 L-글루타민 (2 mM)을 보충하여, 5% CO<sub>2</sub>와 95%의 공기를 포함하는 가슴 조건하에서 37°C 온도를 유지하여 배양하였다. 충분히 성장한 세포들은 각각의 추출물을 여러 가지 농도 (10-500 µg/ml)로 2시간 전 처리하고 1 µg/ml의 LPS로 자극하여 염증 매개물질의 생성능력을 측정하였다.

### 5. PGE<sub>2</sub> 와 COX측정

LPS로 U937 세포(1×10<sup>6</sup>/ml)를 자극하기 전 각 화합물을 (10 µM)로 2시간 동안 전 처리하였다. COX-1, COX-2, PGE<sub>2</sub> 등 염증매

개물질의 생성에 미치는 약물의 효과를 검증하기 위해서 LPS(1μg/ml)로 자극한 후 이들 염증매개물을 세포 상층 액에서 측정하였다. PGE<sub>2</sub>, COX-1과 COX-2의 활성 측정은 18시간에 측정하였다. 이들 물질의 활성 추출은 COX-2 및 PGE<sub>2</sub> assay kit (R&D System Inc., Minneapolis, U.S.A.)을 이용하여 ELISA법으로 정량 하였다.

6. 통계 분석

각각의 실험들은 실험군단 3회 반복 실험하였고, 결과는 평균 값±표준편차로 표현했다. 통계 분석은 Student's t-test를 이용했다.

결과 및 고찰

PG는 면역계를 조절할 수 있는 호르몬으로 알려진 이래 이를 억제하는 약물의 발굴과 기전연구가 활발히 전개되어 왔다<sup>1-10)</sup>. 특히 PGE<sub>2</sub>는 염증반응을 유도하는 중요한 인자로 COX-2발현에 의해 생성되는 것으로 알려져 COX-2의 발현과 PGE<sub>2</sub> 생성을 억제하는 약물의 발굴은 아토피성 피부질환, 관절염 등 면역질환과 염증반응을 동반하는 암질환을 비롯한 신체 질환의 개선 또는 치료하는데 매우 중요한 것으로 알려졌다<sup>1,3,5)</sup>. COX-2 유래 PGE<sub>2</sub>는 수지상세포(dendritic cells), 자연살해세포(natural killer cells) 및 대식세포 등 면역관련 세포의 활성을 유도하여 염증반응을 항진시킬 뿐만 아니라 helper T cells 중에서도 Th2 세포의 활성을 유도하여 염증성 사이토카인(cytokines)을 대량 생성하게 하는 원인 물질이다<sup>1)</sup>. 대조적으로 PGE<sub>2</sub>의 억제는 helper T cells 중에서 Th1 사이토카인의 생성을 억제시키는 작용이 있다. 반면 PGE<sub>2</sub>의 과잉 생성은 편향된 Th2 세포의 발달을 돕는 역할을 하여 인체 질환을 악화시키는 것으로 알려졌다<sup>1-5)</sup>. 그러므로 본 연구에서는 COX-2의 활성을 억제시키고 PGE<sub>2</sub>의 생성을 억제시키는 약물을 발굴하고자 저자들이 이미 한약재로부터 구조를 규명하고(Fig. 1)<sup>11-19)</sup>, 염증성 매개물질 중 일산화질소(nitric oxide, NO)을 효과적으로 억제시키는 화합물 9가지를 대상으로 PGE<sub>2</sub>의 생성과 COX-2의 활성에 미치는 영향을 조사하였다.

조팝나무를 비롯한 5종의 한약재(*S. baicalensis*, *A. capillaris*, *S. miltiorrhiza*, *P. suffruticosa*, *S. prunifolia*)를 대상으로 9종의 단일 화합물(prunioside A, baicalin, baicalein, wogonin, scopoletin, scoparone, decursinol, tanshinone IIA, PGG)을 대상으로 PGE<sub>2</sub>의 생성과 COX의 활성에 미치는 영향을 조사하였다. 그 결과 PGE<sub>2</sub>의 생성에 미치는 효과는 모든 화합물이 50-70%까지억제하는 효과를 보였으며(Fig. 2), tanshinone IIA, wogonin 및 scoparone은 65% 이상 억제하는 효과를 보였다. 또한 COX-2의 활성억제는 모든 화합물에서 도 PGE<sub>2</sub>와 비슷하게 45-73%까지 억제하는 효과를 보였으며, tanshinone IIA, wogonin 및 scoparone은 65%이상 현저하게 억제하는 효과를 보였다(Fig. 3). 그러나 COX-1의 활성에는 크게 영향을 미치지 못하였다. 이러한 결과는 이들 화합물이 항염증제로 활용될 수 있는 가치를 보여주어주고 있다. 그러나 이들 화합물이 염증매개물질을 억제하는 기전은 NF-κB, IκB, MAP kinase, NIK-IKK 등 신호전달 체계에 대해서 연구할 필요가 있다고 사료된다.

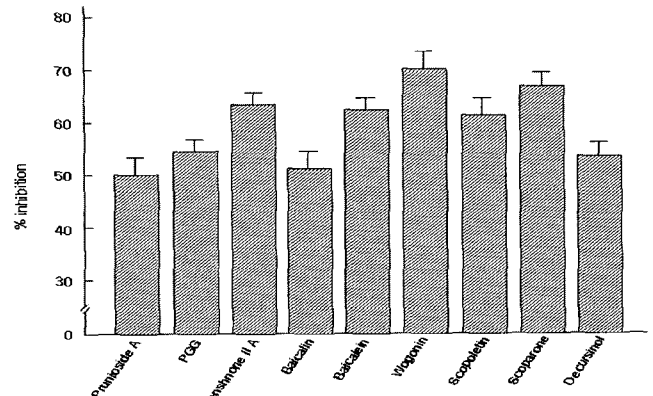


Fig. 2. Effects of 9 natural products from 5 Korean phytochemical plants on PGE<sub>2</sub> production in U937 cells. Cells (5X10<sup>5</sup>/ml) were incubated with or without LPS (1 μg/ml) for 18 h in the presence or absence of natural product at indicated compounds. PGE<sub>2</sub> production in the culture medium was determined as described in Materials and Methods. Each column represents the mean ± S.D. from three independent experiments.

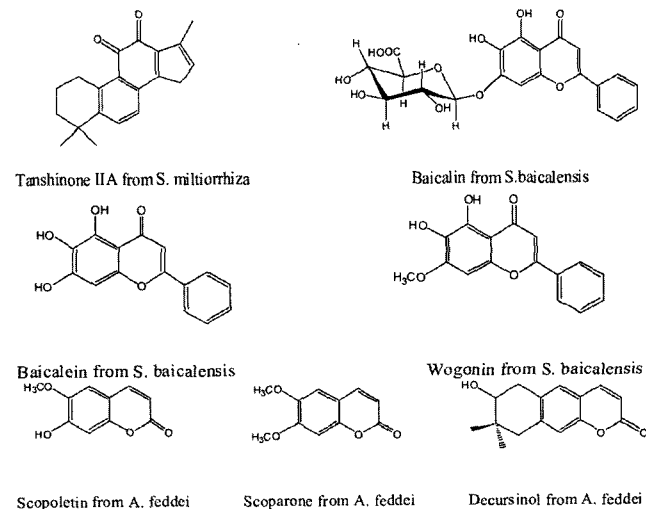


Fig. 1. Natural products of 5 Korean phytochemical plants. (*S. baicalensis*, *A. capillaris*, *S. miltiorrhiza*, *P. suffruticosa*, *S. prunifolia*)

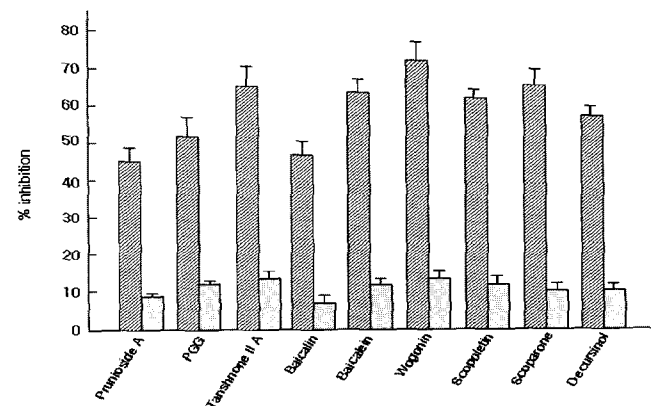


Fig. 3. Effects of 9 natural products from 5 Korean phytochemical plants on PGE<sub>2</sub> production in U937 cells. Cells (5X10<sup>5</sup>/ml) were incubated with or without LPS (1 μg/ml) for 18 h in the presence or absence of natural product at indicated compounds. COX-2 activity in the culture medium was determined as described in Materials and Methods. Each column represents the mean ± S.D. from three independent experiments.

한편 황금(*S. baicalensis* Georgi), 인진쑥(*A. capillaris*), 단삼(*S. miltiorrhiza*), 목단피(*P. suffruticosa*), 조팝나무(*Spiraea prunifolia*) 등은 담즙배설촉진작용, 항염증작용, 항알러지작용, 해열작용 등 약리작용이 있는 것으로 알려졌다<sup>11-19</sup>. 최근에 이들 한약재로부터 저자 등은 단일화합물질을 분리하고 구조를 규명한 후 NO와 염증성 사이토카인 (pro-inflammatory cytokines)의 생성 능력에 미치는 영향을 조사한 결과 그 억제 효과가 현저했음을 보고한 바 있다<sup>11-19</sup>. 이와 같이 한약재는 염증반응에 관여하는 물질을 효과적으로 억제하기 때문에 그에 대한 연구 또한 최근 활발히 진행되고 있다.

이상의 결과를 요약하면, 조팝나무를 비롯한 5종의 한약재(*S. baicalensis*, *A. capillaris*, *S. miltiorrhiza*, *P. suffruticosa*, *S. prunifolia*)를 대상으로 9종의 단일 화합물들(prunioside A, baicalin, baicalein, wogonin, scopoletin, scoparone, decursinol, tanshinone IIA, PGG)을 대상으로 PGE<sub>2</sub>의 생성과 COX-2의 활성화에 미치는 영향을 조사한 결과 45-73%의 범위까지 억제하는 결과를 보였고, tanshinone IIA, wogonin 및 scoparone은 65%이상 현저하게 억제하는 효과가 있어 아토피성 피부질환을 비롯한 염증성 인체질환의 개선 및 치료에 이용할 수 있는 선도물질이라 사료되며, 앞으로 이들 약물의 약리작용 및 기전을 밝힐 필요가 있다고 사료된다. 더 나아가, 본 연구에 소개된 구조들이 서로 유관한 단일 분자 각각의 구조와 그들의 항염증 효과의 차이들로부터 더 자세한 항염증 매커니즘 규명 및 더 효능 있는 신물질의 발견이 가능할 것으로 예측된다.

## 결 론

Prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>) 생성과 cyclooxygenase-2(COX-2) 활성을 억제하는 물질은 항염증제 개발에 있어 매우 중요한 것으로 알려졌다. 본 연구는 lipopolysaccharide (LPS)로 자극하여 활성화 시킨 인간 유래 대식세포로 알려진 U937 세포에서 5종 (*Spirea prunifolia*, *Paonia suffruticosa*, *Salvia miltiorrhiza*, *Scutellaria baicalensis*, and *Artemisia capillaris*)의 종의 한약재로부터 분리하고 그 구조가 규명된 9가지 화합물들을 대상으로 PGE<sub>2</sub> 생성 및 COX-2 활성화에 미치는 영향을 조사하였다. 그 결과 prunioside A, penta-O-galloyl-beta-D-glucose, tanshinone IIA, baicalin, baicalein, wogonin, scopoletin, scoparone 및 decursinol은 10μM 평가 농도에서 PGE<sub>2</sub> 생성을 50-70%까지 현저히 억제하는 효과가 있었다. 또한 이들 화합물(10μM 평가 농도)은 COX-2활성을 45-73%까지 현저히 억제하는 효과가 있었다. 이와 같이 COX-2의 활성 억제를 매개하는 생리활성 물질들은 항염증제 개발에 매우 중요한 물질로 활용될 수 있을 뿐만 아니라 아토피성 피부질환을 개선 또는 치료하는데 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

## 감사의 글

본 연구는 산업자원부의 지역혁신 인력양성사업의 연구 결과로 수행되었음.

## 참고문헌

1. Konturek, P.C., Kania, J., Burnat, G., Hahn, E.G. and Konturek, S.J. Prostaglandins as mediators of COX-2 derived carcinogenesis in gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.*, 5:57-73, 2005.
2. Oshima, M., Dinchuk, J.E., Kargman, S.L., Oshima, H., Hancock, B., Kwong, E., Trzaskos, J.M., Evans, J.F. and Taketo, M.M. Suppression of intestinal polyposis in APCD716 knockout mice by inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 (COX-2). *Cell.* 87:803-809, 1999.
3. Subbaramaiah, K., Telang, N., Ramonetti, J.T., Araki, R., Devito, B., Weksker, B.B., Dannenberg, A.J. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Research.* 56:4424-4429, 1996.
4. Masferver, J.L., Zweifei, B.S., Manning, P.T., Hauser, S.D., Leahy, K.M., Smith, W.G., Isakson, P.C. and Seibert, K. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91:3228-3232, 1994.
5. Bandaru, S.R., Chinthalapally, V.R., Karen, S. Evaluation of COX-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 56:4566-4569, 1996.
6. Sharma, S., Stolina, M., Yang, S.C., Baratelli, F., Lin, J.F., Atianzar, K., Luo, J., Zhu, L., Lin, Y., Huang, M., Dohadwala, M., Batra, R.K., Dubinett, S.M. Tumor cyclooxygenase 2-dependent suppression of dendritic cell function. *Clin Cancer Res.* 9(3):961-968, 2003.
7. Harris, S.G., Padilla, J., Koumas, L., Ray, D. and Phipps, R.P. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol.* 23(3):144-150, 2002.
8. Simon, L.S. Role of regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *American Journal of Medicine* 106, 37S/42S, 1999.
9. Vane, J.R., Bakhle, Y.S. and Botting, R.M., Cyclooxygenase 1 and 2. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 38, 97, 1998.
10. Dean, A.K., Bradley, S.F., Brian, C.V., Robert, W.L. and Harvey, R.H. TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *Journal of Biological Chemistry* 266:12866-12872, 1991.
11. Li, B.Q., Fu, T., Gong, W.H., Dunlop, N., Kung, H., Yan, Y., Kang, J. and Wang, J.M. The flavonoid baicalin exhibits anti-inflammatory activity by binding to chemokines. *Immunopharm.* 49(3):295-306, 2000.
12. Krakauer, T., Li, B.Q. and Young, H.A. The flavonoid baicalin inhibits superantigen-induced inflammatory

- cytokines and chemokines. FEBS Lett. 500(1-2):52-55, 2001.
13. Chen, Y.C., Shen, S.C., Chen, L.G., Lee, T.J. and Yang, L.L. Wogonin, baicalin, and baicalein inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 gene expressions induced by nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide. *Biochem Pharmacol.* 61(11):1417-1427, 2001.
  14. Kang, T.H., Pae, H.O., Jeong, S.J., Yoo, J.C., Choi, B.M., Jun, C.D., Chung, H.T., Miyamoto, T., Higuchi, R., Kim, Y.C. Scopoletin: an inducible nitric oxide synthesis inhibitory active constituent from *Artemisia feddei*. *Planta Med.* 65(5):400-403, 1999.
  15. Lee, Y.M., Hsiao, G., Chang, J.W., Sheu, J.R. and Yen, M.H. Scoparone inhibits tissue factor expression in lipopolysaccharide-activated human umbilical vein endothelial cells. *J Biomed Sci.* 10(5):518-525, 2003.
  16. Jang, S.J., Jeong, S.I., Kim, K.J., Kim, H.J., Yu, H.H., Park, R., Kim, H.M. and You, Y.O. Tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* inhibits inducible nitric oxide synthase expression and production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 inactivated RAW 264.7 cells. *Planta Med.* 69(11):1057-1059, 2003.
  17. Choi, B.M., Kim, H.J., Oh, G.S., Pae, H.O., Oh, H., Jeong, S., Kwon, T.O., Kim, Y.M. and Chung, H.T. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl-beta-D-glucose protects rat neuronal cells (Neuro 2A) from hydrogen peroxide-mediated cell death via the induction of heme oxygenase-1. *Neurosci Lett.* 328(2):185-189, 2002.
  18. Oh, H., Shin, H., Oh, G.S., Pae, H.O., Chai, K.Y., Chung, H.T. and Lee, H.S. The absolute configuration of prunioside A from *Spiraea prunifolia* and biological activities of related compounds. *Phytochemistry.* 64(6):1113-1118, 2003.
  19. Oh, H., Oh, G.S., Seo, W.G., Pae, H.O., Chai, K.Y., Kwon, T.O., Lee, Y.H., Chung, H.T. and Lee, H.S. Prunioside A: a new terpene glycoside from *Spiraea prunifolia*. *J Nat Prod.* 64(7):942-944, 2001.