

한국산 자생 수목 유래 수피추출물의 종양괴사인자 억제효과

조 재 열***†

*대웅제약 중앙연구소, **강원대학교 BT학부대학 생명공학부

Inhibitory Effect of Extracts from Woody Plants on Tumor Necrosis Factor- α Production in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW264.7 cells

Jae Youl Cho***†

*R&D Center, Daewoong Pharm. Co. Sungnam 462-120, Korea.

**School of Bioscience and Biotechnology, and Institute of Bioscience and Biotechnology, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea.

ABSTRACT : Naturally occurring substances are important biomedical resources with low toxicity and ethnopharmacology-based efficacy. Four out of 45 extracts (*Celastrus orbiculatus*, *Cercis chinensis*, *Stephanandra incisa*, and *Weigela subsessilis*) prepared from the bark of Korea Forest plants exhibited more than 50% of inhibition on TNF- α production in lipopolysaccharide (LPS)-activated RAW264.7 cells at 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. In particular, potential inhibitory components of 4 extracts showed more than 50% inhibition seemed to be concentrated in methylene chloride (MC) fraction from *C. orbiculatus*, in ethyl acetate (EtOAc) fraction from *C. chinensis* and in hexane (Hx) fraction from *S. incisa*, whereas inhibitory activities of *W. subsessilis* were broadly seen in non-polar solvent fractions such as Hx, MC and EtOAc. Therefore, our results suggest that extracts from *C. orbiculatus*, *C. chinensis*, *S. incisa* and *W. subsessilis* may be developed as a therapeutic remedy against TNF- α -mediated diseases such as rheumatoid arthritis or further fractionated to isolate active components having anti-TNF- α inhibitory activity.

Key Words : Korea forest plant, *In vitro* screening, TNF- α production, macrophage-like cells

서 론

TNF- α 는 lipopolysaccharide (LPS)나 peptidoglycan과 같은 세균유래 물질들에 의해 macrophage나 monocyte 등으로부터 분비되는 대표적인 proinflammatory cytokine이다 (Sekut and Connolly 1998). TNF- α 는 생성된 종양세포를 괴사시키는 항종양 물질로 알려져 있었으나, 최근에는 많은 면역질환들의 발생을 매개하는 염증성 단백질의 하나로 이해되고 있다 (Sekut *et al.*, 1994; Sekut and Connolly 1998).

즉, TNF- α 는 천식이나 아토피성피부염 등과 같은 알러지성 염증질환에서부터 (Numerof and Asadullah 2006), 그람음성균의 내독소에 의해 야기되는 패혈증이나 (Sharma and Dellinger 2003) immunological liver injury (Andus and Holstege 1994) 등과 같은 급성질환들, 전신홍반성낭창, 장기이식 및 류마티스성 관절염 등과 같은 자가면역성 질환 (Roberts and McColl 2004)의 발병과정을 매개하는 것으로

알려져 있다. 또한 최근에는 TNF- α 가 human immunodeficiency virus의 DNA복제를 촉진시키고 (Brabers and Nottet 2006), 암세포전이시 필수적인 혈관신생에도 관여 (Ferrara 2000)하는 것으로 보고되고 있다.

이에따라 많은 연구들은 TNF- α 생성이나 작용을 억제하는 억제약물 개발에 주력하고 있다. 이제까지 알려진 TNF- α 억제제는 tyrphostin 계열의 protein tyrosine kinase 억제제 (Sevransky *et al.*, 1997), 세포내 cAMP 증가유도 약물들 (Cho *et al.*, 2004), TNF- α 의 mRNA 분해를 촉진시키는 thalidomide (Ganesan *et al.*, 2002), TNF- α 의 단백질 processing 억제제 (Lovering and Zhang 2005) 및 cyclic nucleoside유도체들 (Kim *et al.*, 2006) 등이 있다. 한편 오랫동안 질병의 예방이나 치료로 사용되어 왔던 천연물로부터 추출 정제되어 확인된 몇몇 화합물들도 보고되고 있는 데, 대표적인 것이 cynaropicrin 및 parthenolide 등과 같은 sesquiterpene lactone 계열의 약물들과 (Cho *et al.*, 2000), pino-

†Corresponding author: (Phone) +82-33-250-6552 (E-mail) jaecho@kangwon.ac.kr
Received July 20, 2007 / Accepted August 2, 2007

resinol과 같은 furofuran계열의 lignan류들 (Cho *et al.*, 2001a) 및 bisbenzylisoquinoline alkaloids 계열의 화합물 (berbamine, terandrine, isotetrandrine 및 fangchinoline) (Ferrante *et al.*, 1990) 등이 보고되고 있으나, 현재까지 치료제로 개발되지는 않고 있는 실정이다.

한편 저자 등도 TNF- α 억제 효과를 가지는 새로운 계열의 선도화합물을 천연물로부터 도출할 목적으로 동의보감 처방에 사용되었던 잎 및 뿌리 유래 국내산 생약들 약 120 여종에 대한 일차 스크리닝 연구를 실시하여 보고한 바 있다 (Cho *et al.*, 1999). 따라서 본 연구에서는 스크리닝 스케일의 확대 측면에서, 최근 다양하게 연구 (Kim and Oh 1999) 되고 있는 국내 자생 수목의 수피 유래 시료들의 TNF- α 의 억제효능을 분석하여 이들 소재를 이용한 관절염이나 전신홍반성 낭창 등과 같은 만성 염증성 자가면역질환의 치료용 소재 사용가능성을 조사하여 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 시약 및 재료

본 실험에 사용된 국내산 자생 수목유래추출물 (100% methanol extract)은 자생식물이용기술사업단의 한국식물추출물은행 (<http://extract.pdrc.re.kr/extract/f.htm>)으로부터 분양받아 사용하였다. 대조약물로 사용된 pentoxifylline 및 prednisolone 과 LPS (*E. coli* 0111:B4)는 Sigma (St. Louis, MO, USA)로부터 구매하여 사용하였다. Murine macrophage cell line인 RAW264.7 세포는 ATCC (Rockville, MD, USA)로부터 구입하여 실험하였다. 또한 세포배양시 사용된 penicillin, streptomycin, RPMI 1640 및 fetal bovine serum (FBS)은 Gibco사 (Grand Island, NY, USA)로부터 구입하였다. 그 외 사용된 모든 시약은 특급이상 및 Sigma제품을 이용하였다. TNF- α enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit는 Amersham Life Science (Little Chalfont, Buckinghamshire, UK)사로부터 구입하여 정량에 이용하였으며, ELISA reader로는 Spectramax 250 microplate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)를 사용하였다.

2. 용매분획의 제조

각 crude extract (5 g)를 증류수에 현탁시킨 후 methylene chloride (CH₂Cl₂), ethyl acetate (EtOAc), *n*-butanol (*n*-BuOH) 순으로 용매 분획하였다.

3. 약물 처리

추출물은 propylene glycol 89.1%, 에탄올 10% 및 dimethylsulfoxide 0.1% 비율로 조제된 vehicle을 100%로 하여 녹인 후 다시 배지를 이용하여 각각의 농도로 희석하였다. 또한

약물처리시 각 well당 vehicle의 농도는 LPS로 자극된 RAW264.7 세포의 TNF- α 생성 분비에 영향을 미치지 않는 농도인 0.1% 이하로 하였다.

4. In vitro TNF- α 생성 및 정량

Murine macrophage cell line인 RAW264.7 세포를 penicillin (100 IU/ml) 및 streptomycin (100 μ g/ml)과 5%의 FCS를 함유하는 RPMI 1640 배지를 이용해서 1×10^6 cell/ml의 농도로 조절한 후, 24 well plate에 접종하고, 5% CO₂ 및 37°C에서 18시간 동안 전배양 하였다 (Cho *et al.*, 2000). 이후 전배양 배지를 제거하고 10배 농도로 조제된 시험물질 50 μ l 와 450 μ l의 LPS (최종농도 1 μ g/ml) 함유 배지를 well에 동시 처리하여 전배양과 동일 조건에서 배양하였다. 5시간 후 배양 배지를 원심분리 (12,000 rpm, 3분간)하고, 상층액의 일부를 취해 정량전까지 -20°C 이하에서 보관하였다. TNF- α 의 정량은 TNF- α ELISA kit를 이용하여 정량하였다. TNF- α 의 정량한계는 5 pg/ml 이하였으며 standard TNF- α 에 대한 표준곡선의 r² 값은 0.99 이상이었다.

5. 통계처리

통계처리는 Student's *t*-test를 이용하여 실시하였으며 p값이 0.05미만일 때 유의성 있다고 판단하였다. 각 데이터는 n=3으로 진행한 독립 실험을 세 번 실시하여 얻어진 값을 평균 \pm 표준편차 (mean \pm SEM)로 나타냈다.

결과 및 고찰

Table 1에서 보여지듯, 특별히 100 μ g/ml의 농도에서 50% 이상의 억제효능을 지니는 추출물은 노박덩굴 (*Celastrus orbiculatus*), 박태기나무 (*Cercis chinensis*), 국수나무 (*Stephanandra incise*) 및 병꽃나무 (*Weigela subsessilis*) 등 4종으로 나타났으며, 40% 이상의 억제효능을 지니는 추출물은 대군도 단풍나무 (*Acer negundo*), 복자기 (*Acer triflorum*), 서어나무 (*Carpinus laxiflora*), 생강나무 (*Lindera obtusiloba*), 고향나무 (*Philadelphus schrenchii*), 귀룽나무 (*Prunus padus*), 고추나무 (*Staphylea bumalda*), 느릅나무 (*Ulmus davidiana*) 및 백당나무 (*Viburnum sargentii*) 등 9종으로 나타났다. 대조약물로 사용된 cAMP phosphodiesterase 억제제인 pentoxifylline과 steroid계 약물인 prednisolone은 244 및 42 μ M의 IC₅₀ 수치를 나타내었으며, 농도의존적으로 TNF- α 생성을 억제하였다 (Fig. 1). 이는, 이들 대조약물에 대한 기존 억제결과 (Cho *et al.*, 1998; Cho *et al.*, 2000; Cho *et al.*, 2001b)와 비교시 유사한 것으로 보아, 본 연구의 실험방법은 정확하고 재현성 있게 진행된 것으로 판단된다.

특별히 50%의 억제 활성을 나타낸 4종의 국내산 수목시료

Table 1. TNF- α inhibitory activities of woody plant bark extracts

Woody plants	Family name	% inhibition ^a
<i>Acer ginnala</i>	Aceraceae	10.1 \pm 2.5
<i>Acer negundo</i>	Aceraceae	48.8 \pm 0.8*
<i>Acer pseudo-sieboldiana</i>	Aceraceae	12.7 \pm 7.7
<i>Acer triflorum</i>	Aceraceae	40.9 \pm 0.9*
<i>Aesculus turbinata</i>	Hippocastanaceae	5.9 \pm 12.4
<i>Betula platyphylla</i>	Betulaceae	0.9 \pm 0.5
<i>Carpinus laxiflora</i>	Betulaceae	42.3 \pm 9.0*
<i>Celastrus orbiculatus</i>	Celastraceae	93.9 \pm 0.7**
<i>Celtis jessoensis</i>	Ulmaceae	16.7 \pm 7.0
<i>Cercidiphyllum japonicum</i>	Cercidiphyllaceae	3.7 \pm 3.4
<i>Cercis chinensis</i>	Leguminosae	75.4 \pm 2.8**
<i>Clematis apiifolia</i>	Ranunculaceae	25.9 \pm 5.0
<i>Cornus kousa</i>	Cornaceae	21.3 \pm 13.5
<i>Cornus officinalis</i>	Cornaceae	26.6 \pm 1.5
<i>Crataegus pinnatifida</i>	Rosaceae	37.4 \pm 0.3*
<i>Euonymus alatus</i>	Celastraceae	9.8 \pm 1.9
<i>Euonymus macropterus</i>	Celastraceae	31.0 \pm 9.8*
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgoaceae	13.1 \pm 0.6
<i>Hibicus syriacus</i>	Malvaceae	36.8 \pm 8.1*
<i>Kalopanax pictus</i>	Araliaceae	29.1 \pm 3.0
<i>Ligustrum obtusifolium</i>	Oleaceae	10.7 \pm 0.8
<i>Liriodendron tulipifera</i>	Magnoliaceae	23.1 \pm 4.7
<i>Lindera obtusiloba</i>	Lauraceae	41.2 \pm 2.1
<i>Magnolia sieboldii</i>	Magnoliaceae	33.4 \pm 8.2*
<i>Parthenocissus tricuspidata</i>	Vitaceae	51.5 \pm 7.6**
<i>Paulownia tomentosa</i>	Scrophulariaceae	38.3 \pm 8.5*
<i>Philadelphus scaber</i>	Saxifragaceae	31.7 \pm 2.7*
<i>Philadelphus schrenchii</i>	Saxifragaceae	44.1 \pm 9.7*
<i>Prunus padus</i>	Rosaceae	44.5 \pm 3.1*
<i>Prunus persica</i>	Rosaceae	13.5 \pm 7.3
<i>Prunus serrulat</i>	Rosaceae	18.6 \pm 2.2
<i>Pterocarya stenoptera</i>	Juglandaceae	7.6 \pm 6.7
<i>Rubus phoenicolasius</i>	Rosaceae	18.8 \pm 13.4
<i>Securinega suffruticosa</i>	Euphorbiaceae	12.1 \pm 2.9
<i>Staphylea bumalda</i>	Staphyleaceae	41.1 \pm 5.5*
<i>Stephanandra incisa</i>	Rosaceae	57.7 \pm 2.1**
<i>Styrax obassia</i>	Styracaceae	1.6 \pm 2.5
<i>Hemiptelea davidii</i>	Ulmaceae	6.5 \pm 9.9
<i>Ulmus davidiana</i>	Ulmaceae	40.1 \pm 9.1*
<i>Ulmus pumila</i>	Ulmaceae	33.8 \pm 3.7*
<i>Viburnum sargentii</i>	Caprifoliaceae	40.8 \pm 5.4*
<i>Weigela subsessilis</i>	Caprifoliaceae	59.9 \pm 1.4**
<i>Wisteria floribunda</i>	Leguminosae	14.6 \pm 4.2
<i>Zanthoxylum schimifloim</i>	Rutaceae	27.4 \pm 0.6
<i>Zelkova serrata</i>	Ulmaceae	16.9 \pm 1.5

^a: Data are indicated as mean \pm SEM. Total crude extracts (100 μ g/ml) were treated to LPS-activated RAW264.7 cells for 5 h. The amount of TNF- α was determined by ELISA method. *: p < 0.05 and **: p < 0.01 compared to control.

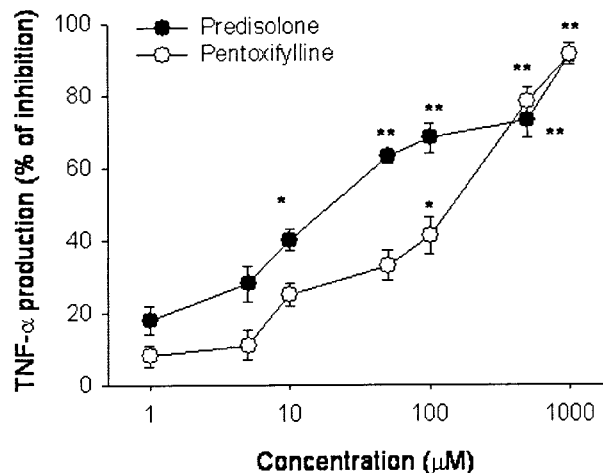


Fig. 1. Effect of pentoxifylline and prednisolone on TNF- α production in LPS-activated RAW264.7 cells. RAW264.7 cells (1×10^6 cells/ml) were incubated with various concentrations of pentoxifylline and prednisolone in the presence or absence of LPS (1 μ g/ml) for 5 h. Culture supernatants were assayed for TNF- α determination by ELISA. * p < 0.05 and ** p < 0.01 represent significant difference compared to control.

를 용매분획화 방법 (sequential fractionation)을 통해 몇 가지 sub-fraction을 확보하여 어떤 용매분획 층으로 향 TNF- α 효능성분이 농축되었는지를 확인해 보았다. Table 2에서 확인할 수 있듯이, 노박덩굴 (*C. orbiculatus*)은 methylene chloride (MC) 층에서, 박태기나무 (*C. chinensis*)는 ethylacetate (EtOAc) 층에서, 국수나무 (*S. incisa*)는 hexane (Hx) 층에서 50 μ g/ml의 농도로 평가시 55% 이상의 억제효능을 나타낸 것으로 보아 이들 분획으로 유효성분들이 농축된 것으로 판단된다. 반면에, 병꽃나무 (*W. subsilis*)는 Hx, MC 및 EtOAc층에서 50%에서 60%의 유사한 억제경향을 보인 것으로 보아 이들 층에 넓게 분포된 것으로 사료된다.

현재까지 이들 분획내 어떤 성분들이 TNF- α 생성을 억제하였는지는 확인되지 않았다. 노박덩굴 (*C. orbiculatus*)의 경우는 열매로부터 1 β ,2 β ,6 α ,13-tetraacetoxy-9 α -cinnamoyloxy- β -dihydroagarofuran 및 1 β ,6 α ,13-triacetoxy-9 α -benzoyloxy- β -dihydroagarofuran이 (Guo *et al.*, 2004), 뿌리부위로부터 celaphanol A 및 celastrol (quinone methide triterpenoid) 등이 동정되어 저 있으며, 이들은 PGE₂, nitric oxide 및 TNF- α 등과 같은 염증물질을 억제 (Lee *et al.*, 2006) 하는 것으로 확인 되었다. 그러나 수피 부위에도 이들 성분들이 함유되어 있는지는 추가적으로 연구가 진행될 예정이다. 박태기 나무 (*C. chinensis*)의 경우는, 잎으로부터 항산화제인 methyl gallate, 지상부로부터 3-O-methylquercetin, quercetin and (2R,3R)-3, 5, 7, 3', 5'-pentahydroxyflavan, 3', 5, 5', 7-tetrahydroxyflavanone, [+] -taxifolin, (2R)-naringenin, friedelin, beta-

Table 2. Inhibitory effects of solvent-fractioned extracts on TNF- α production in LPS-stimulated RAW264.7 cells

Woody plant	TNF- α production (% inhibition ^{a)})				
	Hx fr.	MC fr.	EtOAc fr.	BuOH fr.	H2O fr.
<i>Celastrus orbiculatus</i>	44.7 \pm 15.3	79.3 \pm 2.0**	26.3 \pm 2.9	1.8 \pm 2.8	-20.2 \pm 3.5
<i>Cercis chinensis</i>	27.9 \pm 0.7	14.0 \pm 3.0	90.2 \pm 0.4**	26.3 \pm 4.1	5.8 \pm 5.2
<i>Stephanandra incisa</i>	55.4 \pm 7.9**	20.3 \pm 2.1	1.3 \pm 0.7	10.1 \pm 1.1	4.2 \pm 5.1
<i>Weigela subsessilis</i>	52.3 \pm 9.4**	61.9 \pm 3.8**	61.5 \pm 2.8**	22.9 \pm 3.3	6.5 \pm 4.9

^a: Data are indicated as mean \pm SEM. Each solvent fraction (50 μ g/ml) were treated to LPS-activated RAW264.7 cells for 5 h. The amount of TNF- α was determined by ELISA method. **: p < 0.01 compared to control.

sitosterol 및 daucosterin 등이 보고 (Whang *et al.*, 2005; Mu and Zhang 2006) 되어져 있다. 이중 quercetin 및 taxifolin 등은 이미 TNF- α 억제 효능이 확인 되어져 있지만 (Ruiz *et al.*, 2007), 이들 성분이 박태기나무의 수피부위에서 확인되는지는 더 구체적인 연구가 필요할 것으로 판단된다. 국수나무 (*S. incisa*)는 현재까지 많은 연구가 진행되지 않아 향후 이들 시료를 이용한 연구는 신규 항 TNF- α 저해제를 개발할 가능성이 높다고 사료된다. 병꽃나무 (*W. subsessilis*)는 잎과 줄기에서 sterol계 (β -sitosterol acetate, betasitosterol 및 daucosterol), triterpenoid 계 (squalene, ursolic acid, ilekudinol A, corosolic acid, ilekudinol B, esculentic acid, pomolic acid 및 asiatic acid), 및 iridoid glycoside 계 (alboside I) 가 각각 분리되어 IL-8 생성, low density lipoprotein oxidation 및 complementary activity를 억제하는 것으로 나타났다 (Thuong *et al.*, 2005; Thuong *et al.*, 2006). 그러나 현재까지 수피 부위에서 어떤 성분들이 TNF- α 생성을 억제하는지에 관한 데이터가 확보되지 않았으므로, 이에 관한 구체적인 연구들이 추가적으로 진행될 예정이다.

결 론

한국산 자생 수목의 수피로부터 얻어진 total crude extract 들이 갖는 TNF- α 억제효과를 탐색하였다. 그 결과 100 μ g/ml 의 농도에서 50% 이상의 억제효능을 지니는 추출물은 노박덩굴 (*Celastrus orbiculatus*), 박태기나무 (*Cercis chinensis*), 국수나무 (*Stephanandra incise*) 및 병꽃나무 (*Weigela subsessilis*) 등 4종으로 나타났으며, 40% 이상의 억제효능을 지니는 추출물은 네균도 단풍나무 (*Acer negundo*), 복자기 (*Acer triflorum*), 서어나무 (*Carpinus laxiflora*), 생강나무 (*Lindera obtusiloba*), 고팡나무 (*Philadelphus schrenchii*), 귀룽나무 (*Prunus padus*), 고추나무 (*Staphylea bumalda*), 느릅나무 (*Ulmus davidiana*) 및 백당나무 (*Viburnum sargentii*) 등 9종으로 나타났다. 최근 수목 수피에 관한 다양한 연구가 진행됨에 따라, 본 연구에서 얻어진 13종으로부터 TNF- α 억제 작용을 나타내는 효능성분의 분리동정 및 이들의 억제관련 기전연

구를 수행하여 차후, TNF- α 매개성 질병들에 대한 치료용 소재 개발가능성을 확인할 예정이다.

LITERATURE CITED

- Andus T, Holstege A (1994) Cytokines and the liver in health and disease. Effects on liver metabolism and fibrogenesis. Acta Gastroenterol. Belg. 57:236-244.
- Brabers NA, Nottet HS (2006) Role of the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-1beta in HIV-associated dementia. Eur. J. Clin. Invest. 36:447-458.
- Cho JY, Kim AR, Park MH (2001a) Lignans from the rhizomes of *Coptis japonica* differentially act as anti-inflammatory principles. Planta Med. 67:312-316.
- Cho JY, Baik KU, Jung JH, Park MH (2000) *In vitro* anti-inflammatory effects of cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, from *Saussurea lappa*. Eur. J. Pharmacol. 398:399-407.
- Cho JY, Park J, Kim PS, Chae SH, Yoo ES, Baik KU, Lee J, Park MH (1999) Inhibitory effect of oriental herbal medicines on tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. Nat. Prod. Sci. 5:12-19.
- Cho JY, Park J, Kim PS, Yoo ES, Baik KU, Park MH (2001b) Savinin, a lignan from *Pterocarpus santalinus* inhibits tumor necrosis factor-alpha production and T cell proliferation. Biol. Pharm. Bull. 24:167-171.
- Cho JY, Park J, Yoo ES, Baik KU, Jung JH, Lee J, Park MH (1998) Inhibitory effect of sesquiterpene lactones from *Saussurea lappa* on tumor necrosis factor-alpha production in murine macrophage-like cells. Planta Med. 64:594-597.
- Cho JY, Park JS, Baik KU, Lee JG, Kim HP, Yoo ES, Park MH (2004) Differential effect of phosphodiesterase IV inhibitor RP73401 on various inflammatory and immune responses relevant to rheumatoid arthritis. Pharmacol. Res. 49:423-431.
- Ferrante A, Seow WK, Rowan-Kelly B, Thong YH (1990) Tetrandrine, a plant alkaloid, inhibits the production of tumour necrosis factor-alpha (cachectin) by human monocytes. Clin. Exp. Immunol. 80:232-235.
- Ferrara N (2000) Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. Recent Prog. Horm. Res. 55:15-35.
- Ganesan S, Travis SP, Ahmad T, Jazrawi R (2002) Therapeutic inhibitors of tumor necrosis factor in Crohn's disease. Curr. Opin. Investig. Drugs. 3:1301-1306.
- Guo YQ, Li X, Xu J, Li N, Meng DL, Wang JH (2004)

- Sesquiterpene esters from the fruits of *Celastrus orbiculatus*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 52:1134-1136.
- Kim HG, Shrestha B, Lim SY, Yoon DH, Chang WC, Shin DJ, Han SK, Park SM, Park JH, Park HI, Sung JM, Jang Y, Chung N, Hwang KC, Kim TW** (2006) Cordycepin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by the suppression of NF-kappaB through Akt and p38 inhibition in RAW 264.7 macrophage cells. *Eur. J. Pharmacol.* 545:192-199.
- Kim HY, Oh JH** (1999) Screening of Korean forest plants for rat lens aldose reductase inhibition. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 63:184-188.
- Lee JH, Koo TH, Yoon H, Jung HS, Jin HZ, Lee K, Hong YS, Lee JJ** (2006) Inhibition of NF-kappa B activation through targeting I kappa B kinase by celastrol, a quinone methide triterpenoid. *Biochem. Pharmacol.* 72:1311-1321.
- Lovering F, Zhang Y** (2005) Therapeutic potential of TACE inhibitors in stroke. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 4: 161-168.
- Mu LH, Zhang DM** (2006) Studies on chemical constituents of *Cercis chinensis*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 31:1795-1797.
- Numerof RP, Asadullah K** (2006) Cytokine and anti-cytokine therapies for psoriasis and atopic dermatitis. *BioDrugs.* 20:93-103.
- Roberts L, McColl GJ** (2004) Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern. Med. J.* 34:687-693.
- Ruiz PA, Braune A, Holzwimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D** (2007) Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J. Nutr.* 137: 1208-1215.
- Sekut L, Connolly K** (1998) AntiTNF-alpha agents in the treatment of inflammation. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 7: 1825-1839.
- Sekut L, Menius JA, Jr., Brackeen MF, Connolly KM** (1994) Evaluation of the significance of elevated levels of systemic and localized tumor necrosis factor in different animal models of inflammation. *J. Lab. Clin. Med.* 124:813-820.
- Sevransky JE, Shaked G, Novogrodsky A, Levitzki A, Gazit A, Hoffman A, Elin RJ, Quezado ZM, Freeman BD, Eichacker PQ, Danner RL, Banks SM, Bacher J, Thomas ML, 3rd, Natanson C** (1997) Tyrphostin AG 556 improves survival and reduces multiorgan failure in canine *Escherichia coli* peritonitis. *J. Clin. Invest.* 99:1966-1973.
- Sharma VK, Dellinger RP** (2003) Recent developments in the treatment of sepsis. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 12:139-152.
- Thuong PT, Jin W, Lee J, Seong R, Lee YM, Seong Y, Song K, Bae K** (2005) Inhibitory effect on TNF-alpha-induced IL-8 production in the HT29 cell of constituents from the leaf and stem of *Weigela subsessilis*. *Arch. Pharm. Res.* 28:1135-1141.
- Thuong PT, Min BS, Jin W, Na M, Lee J, Seong R, Lee YM, Song K, Seong Y, Lee HK, Bae K, Kang SS** (2006) Anti-complementary activity of ursane-type triterpenoids from *Weigela subsessilis*. *Biol. Pharm. Bull.* 29:830-833.
- Whang WK, Park HS, Ham IH, Oh M, Namkoong H, Kim HK, Hwang DW, Hur SY, Kim TE, Park YG, Kim JR, Kim JW** (2005) Methyl gallate and chemicals structurally related to methyl gallate protect human umbilical vein endothelial cells from oxidative stress. *Exp. Mol. Med.* 37:343-352.