

## 강활과 방풍의 항염증 상승작용에 관한 연구

이도연<sup>1</sup>, 최고야<sup>1</sup>, 윤태숙<sup>1</sup>, 전명숙<sup>1</sup>, 김승주<sup>1</sup>, 야스카와 켄<sup>2</sup>, 유소연<sup>2</sup>, 김호경<sup>1,\*</sup>

1: 한국한의학연구원 한약자원연구부 2: 일본대학교 약학대학

### Synergistic Effect of *Notopterygium incisum* and *Saposhnikovia divaricata* in the Anti-inflammatory Activity

Do Yeon Lee<sup>1</sup>, Goya Choi<sup>1</sup>, Taesook Yoon<sup>1</sup>, Myeong Sook Cheon<sup>1</sup>, Seung Ju Kim<sup>1</sup>,  
Ken Yasukawa<sup>2</sup>, So Yeon Yu<sup>2</sup>, Ho Kyoung Kim<sup>1,\*</sup>

1: Department of Herbal Resources Research, Korea Institute of Oriental Medicine  
2: College of Pharmacy, Nihon University, Chiba, Japan

#### ABSTRACT

**Objectives :** *Notopterygium incisum* (*N. incisum*) and *Saposhnikovia divaricata* (*S. divaricata*) have been clinically used in traditional oriental medicine for treatment of inflammatory diseases. Also, a herbal mixture prepared with *N. incisum* and *S. divaricata* has been strongly linked to the anti-inflammatory effect. In this study, we evaluate the synergistic anti-inflammatory effect of *N. incisum* and *S. divaricata*.

**Methods :** For evaluating the anti-inflammatory activity of a herbal mixture of *N. incisum* and *S. divaricata* *in vivo*, we measured the changed ear thickness in 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA)-induced mouse ear edema model after topical application of herbal mixture. In addition, the levels of markers for inflammation, such as tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , and nitric oxide (NO), were determined by ELISA assay in lipopolysaccharide-stimulated Raw 264.7 cells.

**Results :** We reported that water extracts of *N. incisum* and *S. divaricata* combination significantly inhibited the mouse ear edema induced by TPA. Moreover, the water extracts of *N. incisum* and *S. divaricata* combination exhibited synergistic effects in down-regulating IL-1 $\beta$  level, but not TNF- $\alpha$  and NO.

**Conclusions :** These results suggest that combined treatment of *N. incisum* and *S. divaricata*, based on seven methods in prescription compatibility, has a synergistic effect in down-regulating inflammatory response both *in vivo* and *in vitro* models. Especially, it seems that IL-1 $\beta$  is a one of main target of the mixture of *N. incisum* and *S. divaricata* on anti-inflammatory activity.

**Key words :** Synergism, Anti-inflammatory activity, *Notopterygium incisum*, *Saposhnikovia divaricata*, Mice, Raw 264.7

---

\* 교신저자 : 김호경, 대전시 유성구 엑스포로 483 한국한의학연구원 한약자원연구부  
· Tel : 042-868-9502 · E-mail : hkkim@kiom.re.kr  
· 접수 : 2008년 10월 22일 · 수정 : 2008년 12월 11일 · 채택 : 2008년 12월 22일

## 서론

염증은 다양한 경로를 통한 외부 감염, 생체 내 대사산물 등 내·외적 자극에 대한 생체 내 방어기전의 발현으로서, 세포 내 다양한 염증 조절인자들이 매개체로서 관여하고 있으며, 알레르기, 아토피, 관절염, 심장병, 뇌질환, 순환기 장애뿐만 아니라 암 등과 같은 다양한 질환의 원인을 제공하게 된다<sup>1-3)</sup>.

羌活(*Notopterygium incisum*, *N. incisum*)의 효능은 散表寒, 祛風濕, 利關節이며 感冒風寒, 頭痛無汗, 風寒濕痹, 項強筋急, 骨節酸痛, 肢節疼痛, 風水浮腫, 癰疽瘡毒 등을 치료하고, 防風(*Saposhnikovia divaricata*, *S. divaricata*)의 효능은 解表祛風, 勝濕止痛이며 外感風寒, 頭痛, 目眩, 項強, 風寒濕痹, 骨節酸痛, 四肢攣急, 破傷風 등을 치료하는 데 쓰인다. 이와 같이 羌活과 防風은 효능분류상 解表藥에 속하지만, 염증성 질환에도 응용되는 공통점이 있다<sup>4-7)</sup>.

한편 한약의 配伍 원칙의 하나가 七情이며, 그 중 효능이 비슷한 약물끼리 配伍하여 상승작용을 유도하는 것이 相須이다<sup>8)</sup>. 羌活과 防風은 모두 체표에 鬱滯된 風濕을 없애는데, 防風은 瀉陽하고 羌活은 暢陰하므로 相須가 되어 쓰인다고 알려져 있으며<sup>9)</sup>, 실제 처방 구성에서도 羌活 또는 防風이 포함된 처방 중 32% 가량에서 羌活과 防風이 함께 쓰였다<sup>10)</sup>.

따라서 본 연구에서는 염증성 질환에 널리 사용되고 있는 羌活과 防風의 相須 관계를 마우스 대식세포와 마우스 항염증 모델을 이용하여 과학적, 실험적으로 검증해 보고자 하였으며, 염증 지표로서 pro-inflammatory cytokine인 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NO 생성량과 마우스 항염 모델에서 귀부종 억제율을 측정한 결과, 매우 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

본 실험에 사용한 羌活(*Notopterygium incisum*, *N. incisum*), 防風(*Saposhnikovia divaricata*, *S. divaricata*)은 (주)옵니허브(대구, 한국)로부터 구입하여 한국한의약연구원 한약자원연구부에서 검정하고 정성한 것을 사용하였다. 羌活과 防風 시료는 각각 160 g, 羌活과 防風의 혼합시료는 각각 80 g씩 1 : 1로 혼합한 총 160 g에 5배량의 물을 가한 다음 2시간씩 2회 환류 냉각 추출하여 여과한 후 농축하고 동

결 건조하여 분말을 얻었다. 수율은 羌活이 23.37%, 防風이 7.77%, 羌活과 防風의 혼합시료는 20.63%였다. 각각의 분말은 세포 배양액 및 해당 용매에 녹여 실험에 사용하였다.

### 2. 방법

#### 1) 세포배양

마우스 대식세포주인 RAW 264.7 세포를 American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD, USA)로부터 구입하여 10% FBS, 100 units/ml penicillin, 100  $\mu$ g/ml streptomycin을 첨가한 DMEM 배지로 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 환경에서 배양하였다.

#### 2) 세포독성 시험

시료의 세포 독성을 확인하고자 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay를 실시하였다. 96 well plate에 배양된 RAW 264.7 세포에 시료를 농도별(10, 25, 50, 100, 200  $\mu$ g/mL)로 처리하고 24시간 동안 배양한 후, MTT를 최종농도 500  $\mu$ g/ml이 되도록 각 well에 가하고 추가로 1시간 동안 37°C에서 반응시켰다. 배양액을 모두 제거하고 DMSO 용액을 첨가하여 생성된 formazan을 용해시킨 뒤, spectamax 340 reader (Molecular Devices, Silicon Valley, CA, USA)를 이용하여 570 nm에서의 흡광도를 측정하고 대조군과의 비교를 통해 상대적인 세포생존율(% of control)을 계산하였다.

#### 3) 염증유발 사이토카인 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$ 생성량 측정

96 well plate에 배양된 RAW 264.7 마우스 대식세포에 1  $\mu$ g/mL로 LPS와 각각의 시료를 200  $\mu$ g/mL의 농도로 처리하고 20시간 동안 배양한 후, 배지에 분비된 IL-1 $\beta$  또는 TNF- $\alpha$ 를 ELISA kit (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA)로 분석하였다. 50  $\mu$ l Assay Diluent를 넣은 후 50  $\mu$ l Standard 또는 배지를 넣고 1분 동안 잘 흔들어 섞어준 뒤 상온에서 2시간 반응하였다. 반응액을 버리고 400  $\mu$ l Wash buffer로 5회 씻어준 후 100  $\mu$ l IL-1 $\beta$  또는 TNF- $\alpha$  Conjugate를 넣고 상온에서 2시간 반응하였다. 반응액을 버리고 400  $\mu$ l Wash buffer로 5회 씻어준 후 100  $\mu$ l Substrate Solution을 넣고 빛을 차단하여 상온에서 30분 동안 반응하였다. 100  $\mu$ l Stop Solution을 넣고 잘 섞은 후 450 nm에서 측정하고, 100% 활성은 LPS만 처리된 군으로 정의하

여 상대적인 생성량(% of control)을 계산하였다.

#### 4) 염증 유발 물질인 NO 생성량 측정

96 well plate에 배양된 RAW 264.7 마우스 대식세포에 1 µg/mL로 LPS와 각각의 시료를 200 µg/mL의 농도로 처리하고 20시간 동안 배양한 후, 배지에 분비된 nitric oxide을 Griess reaction에 기초한<sup>11)</sup>, NO colorimetric assay (R&D Systems Inc, Minneapolis MN, USA)로 분석하였다.

100% 활성은 LPS만 처리된 군으로 정의하여 상대적인 생성량(% of control)을 계산하였다.

#### 5) 실험동물 및 사육조건

염증 동물 모델로 가장 많이 사용되고 있는 동물 실험 모델인, 5주령의 C57BL/6J 마우스 수컷(㈜대한바이오링크) 총 20마리를 공급받아, 온도 20-22°C, 상대습도 40-60%, 12시간 간격으로 명암이 조절되는 한국한의학연구원 동물사육실에서 1주일간 환경에 적응하도록 순화시켰다.

육안적 증상을 관찰하여 정상적인 동물만을 선별하여 각 군당 5마리씩 총 4군으로 무작위 분배하여 실험에 사용하였다.

#### 6) TPA 유발 귀부종 마우스 모델

각 실험군은 5마리의 쥐로 구성되며 MeOH-CHCl<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O (2 : 1 : 1)과 이 용매에 녹인 추출물(1 mg/ear)을 파이펫을 이용하여 쥐의 오른쪽 귀 안쪽과 바깥쪽 표면에 10 µl씩 도포하였다.

1시간 후 아세톤에 12-*O*-Tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)를 1 nM로 녹여서 쥐의 오른쪽 귀 안쪽과 바깥쪽 표면에 10 µl씩 도포하였다<sup>12,13)</sup>. 6시간 이후 실험동물을 마취한 후, 각 귀의 두께를 micrometer로 측정하여 부종 지표로서 증가율을 계산하였다.

100% 부종지수는 TPA만 처리된 군으로 정의하여 상대적인 부종률(% of control)을 제시하였다.

#### 7) 통계처리

모든 측정 결과는 평균(mean)과 표준편차(standard deviation; SD)로 나타내었으며, 실험군 간의 차이는 Student's t-test를 사용하여 통계학적 분석을 수행하였으며,  $p < 0.05$  값인 경우에 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 강활과 방풍의 RAW 264.7 세포에 대한 독성

羌活과 防風, 그리고 두 약제의 혼합추출물에 대한 세포독성을 알아보기 위해 LPS에 의해 활성화된 RAW 264.7 세포에 농도 의존적으로 처리하여 24시간 후 세포생존율을 측정된 결과, 모든 시료의 모든 농도에서 대조군과 비교했을 때 유의적인 차이가 없었다(Fig. 1). 따라서 각각의 시료 모두 세포생존율에 영향을 주지 않는 200 µg/mL 농도로 다음 실험을 진행하였다.

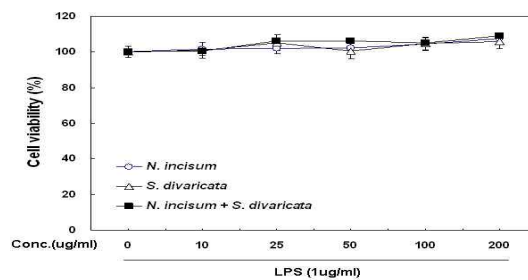


Fig. 1. The effects of *N. incisum* and *S. divaricata* on cell viability of RAW 264.7 mouse macrophages

After RAW 264.7 cells were stimulated with 1 µg/mL of LPS and extracts of each concentration (10, 25, 50, 100, 200 µg/mL) for 24 h, cell viability was determined by MTT assay. Each bar represents the mean  $\pm$  S.D. from three independent experiments.

### 2. 강활과 방풍 혼합추출물이 염증성 사이토카인의 생성량에 미치는 영향

羌活과 防風, 그리고 두 약제 혼합 추출물이 RAW 264.7 세포에서 전염증성 사이토카인 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$  생성량에 미치는 영향을 알아보기 위해 각 시료를 200 µg/mL 농도로 전처리한 후 LPS로 자극하여 ELISA 방법으로 두 사이토카인의 생성량을 측정하였다. 그 결과 IL-1 $\beta$ 의 경우 LPS로 자극한 대조군과 비교했을 때 羌活은 61.8%, 防風은 43.3%의 억제율을 나타냈고, 羌活과 防風 혼합추출물의 경우 77.3%의 억제율을 보였으며, 이는 각 약제 단독 억제율에 비해서도 통계적으로 유의 있는 결과였다(Fig. 2A). 반면 TNF- $\alpha$ 의 경우에서도 羌活은 23.1%, 防風은 14.2%의 억제율을 나타냈으나, 羌活과 防風 혼합추출물의 경우 26.6%로 각 약제 단독에 비해서는 통계적으로 유의가 없었다(Fig. 2B). 따라서 羌活 및

防風 각각의 약제는 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$  생성량을 감소 시킴으로써 효과적인 항염증 효능을 나타낼 수 있으며, 羌活과 防風 혼합추출물의 경우는 각 약제 단독에 비해서 특히 IL-1 $\beta$ 의 생성량을 큰 차이로 감소시킴으로써 항염에 대한 상승작용을 나타낼 수 있음을 시사해주는 결과라 하겠다.

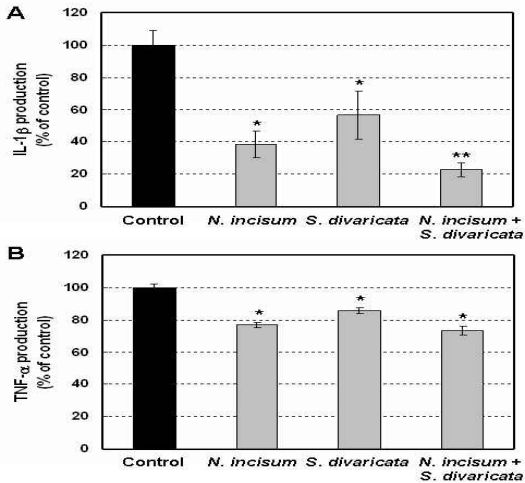


Fig. 2. The effects of *N. incisum* and *S. divaricata* on pro-inflammatory cytokine production induced by LPS in RAW 264.7 mouse macrophages

After RAW 264.7 cells were stimulated with 1  $\mu$ g/mL of LPS and 200  $\mu$ g/mL of test sample for 20 h, IL-1 $\beta$  (A) and TNF- $\alpha$  (B) productions were determined using ELISA kit. Control sample indicates the LPS-stimulated cells. Each bar represents the mean  $\pm$  S.D. from three independent experiments. \*  $P < 0.01$  versus control (LPS alone); \*\*  $P < 0.05$  versus *N. incisum*/*S. divaricata* together.

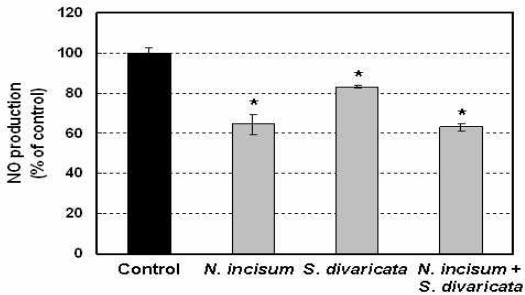


Fig. 3. The effects of *N. incisum* and *S. divaricata* on LPS-induced NO production in RAW 264.7 mouse macrophages

After RAW 264.7 cells were stimulated with 1  $\mu$ g/mL of LPS and 200  $\mu$ g/mL of test sample for 20 h, NO production was measured by the Griess reagent system. Control sample indicates the LPS-stimulated cells. Each bar represents the mean  $\pm$  S.D. from three independent experiments. \*  $P < 0.01$  versus control (LPS alone).

### 3. 강활과 방풍 혼합추출물이 NO 생성량에 미치는 영향

羌活과 防風, 그리고 두 약제 혼합 추출물의 항염증 상승작용을 알아보기 위해 또 다른 염증유발지표인 NO 생성량에 미치는 영향을 살펴보았다. RAW 264.7 세포에 각 시료를 200  $\mu$ g/mL 농도로 전처리한 후 LPS에 의해 유도된 NO 생성량을 측정된 결과 LPS로 자극한 대조군과 비교했을 때 羌活은 35.6%, 防風은 16.7%, 羌活과 防風 혼합추출물은 37% 감소하였다(Fig. 3). 이 또한 羌活과 防風 두 약제 모두에서 탁월한 항염증 효능을 보여주는 결과이나, 상승효과 면에서는 유의 있는 수준의 결과는 얻지 못했다.

### 4. 강활과 방풍 혼합추출물의 TPA로 유도된 마우스 귀부종에 미치는 영향

羌活과 防風, 그리고 두 약제의 혼합추출물을 각각 1 mg/ear로 도포 1시간 후, TPA로 귀부종을 유발시킨 마우스 염증모델에서의 부종억제지수를 산출하였다. 용매만 도포한 TPA 유발군과 비교해 본 결과, 羌活과 防風은 각각 23%, 7%의 부종억제율을 나타냈으며, 혼합추출물의 경우 43%의 부종억제율을 나타내 현저하게 부종을 억제하였고, 이러한 부종억제는 각 약제 단독에 비해 통계적으로 유의 있는 차이를 나타냈다(Fig. 4).

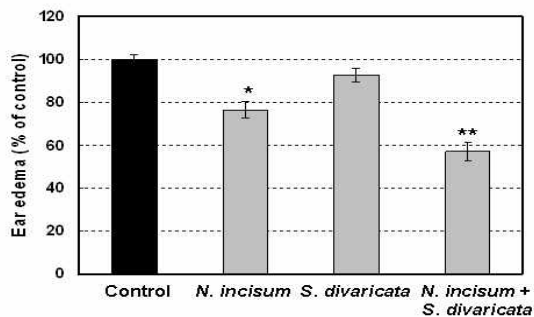


Fig. 4. The effects of *N. incisum* and *S. divaricata* on TPA-induced inflammation in mice

Mice were treated with *N. incisum* and/or *S. divaricata* (1 mg/ear) for 1 h prior to topical application of TPA in acetone, as described in the Materials and Methods. Ear thickness was measured at 6 h after TPA application. Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of the difference between ear thickness before and after challenge. N=5 mice per group. \*  $P < 0.001$  versus control (TPA alone); \*\*  $P < 0.001$  versus *N. incisum*/*S. divaricata* together.

## 고찰

이상의 결과를 바탕으로 羌活과 防風에 의한 항염 효능은 RAW 264.7 마우스 대식세포에서 LPS에 의해 유도된 염증성 사이토카인인 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$ , 그리고 NO 생성량 저해에서 뚜렷하게 확인할 수 있었으며, 염증 동물 모델인 마우스 귀부종에서도 탁월한 부종개선을 관찰할 수 있었다. 따라서 外感邪氣로 인한 각종 염증성 질환에 널리 쓰였던 두 약제의 효능을 확인할 수 있었다. 또한 한약의 配伍 원칙인 七情 이론 중 相須 관계를 기반으로 선별한 羌活과 防風 혼합추출물을 이용하여 상호작용을 확인한 결과, 세포 및 동물 모델 모두에서 유사한 경향으로 유의 있는 상승작용이 나타났다. 또한 IL-1 $\beta$  생성 조절에서 羌活과 防風 두 약제의 상승효과가 탁월하게 발현되었기에 IL-1 $\beta$  인자가 상승작용이 직접적으로 관여하는 중요한 타겟 인자임이 분명하며, 이 과정에서의 NF- $\kappa$ B, p53, MAPK, COX-2 등의 상·하위 염증매개물질의 작용기전과 깊은 관련성이 예견된다<sup>14-16)</sup>. 특히 IL-1 $\beta$  생성을 조절하는 IL-1 $\beta$ -converting enzyme (ICE, caspase-1)의 활성에도 직접적인 관련성이 예상되며, 최근 ICE를 조절하는 약물들의 작용기전이 새로운 신약 개발 연구로서 각광을 받고 있다<sup>17-19)</sup>. 하지만 비록 본초학적 배합이론상 相須의 七情 관계에 놓여 있다 하더라도, 전방위적인 상승작용을 나타내는 것은 아님을 알 수 있으며, 따라서 七情 연구에 있어서 두 약물이 상호작용하는 분야와 그렇지 않은 부분을 파악하는 일이 중요할 것이다. 또한 본 연구를 토대로 羌活과 防風의 상승작용기전연구뿐 아니라, 두 약제 내의 유효 성분의 함량 변화, 대사산물의 분석 등 심도 있는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 결론

본 연구에서는 解表藥으로서 각종 염증성 질환에 널리 쓰이며, 본초 배합 이론상 相須의 七情 관계에 있는 羌活과 防風 두 약제의 항염증 활성 상승작용을 확인하기 위해서 마우스 대식세포인 RAW 264.7 세포와 마우스 귀부종 모델을 이용하여 항염증 상승작용 및 그 작용기전을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 羌活과 防風, 그리고 두 약제 혼합추출물은 LPS에 의해 활성화된 마우스 대식세포 RAW 264.7

에서 염증성 사이토카인인 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$ , 그리고 NO 생성을 유의적으로 감소시킴으로써 탁월한 항염증 활성을 나타내었다.

2. 羌活과 防風의 혼합 추출물은 각 약제 단독에 비해서 IL-1 $\beta$  생성량을 유의 있게 억제하여 항염증 활성에 대한 상승작용을 나타냈으나, TNF- $\alpha$ 와 NO 생성량에서는 유의 있는 차이가 없었다.

3. TPA로 유도된 항염 모델인 마우스 귀부종에서 羌活과 防風 혼합 추출물이 각 약제 단독에 비해 유의 있는 차이로 귀부종 개선효과를 확인하였다.

이와 같은 결과들을 바탕으로 본 저자들은 相須 관계에 있는 羌活과 防風이 항염증 활성에 대해서 상승 작용을 가질 가능성을 제시하는 바이며, 이에 본 연구는 중요한 의미와 가치가 있다고 사료된다.

## 감사의 글

본 연구논문은 한국한의학연구원 기관고유 한약물 상호작용의 과학화 연구 II(과제번호 K08052) 사업의 지원으로 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. Ludwig JW, Richards ML. Targeting the secretory pathway for anti-inflammatory drug development. *Curr Top Med Chem.* 2006 ; 6 : 165-78.
2. Hengge UR, Benninghoff B, Ruzicka T, Goos M. Topical immunomodulators—progress towards treating inflammation, infection, and cancer. *Lancet Infect Dis.* 2001 ; 1(3) : 189-98.
3. Huang H, Patel DD, Manton KG. The immune system in aging: roles of cytokines, T cells and NK cells. *Front Biosci.* 2005 ; 1(10) : 192-215.
4. 주영승. *운곡본초학각론(상)*. 서울 : 서림재. 2004 : 40, 49.
5. Okuyama E, Nishimura S, Ohmori S, Ozaki Y, Satake M, Yamazaki M. Analgesic component of *Notopterygium incisum* Ting. *Tokyo : Chem Pharm Bull.* 1993 ; 41(5) : 926-9.
6. Tai J, Cheung S. Anti-proliferative and antioxidant activities of *Saposhnikovia divaricata*. *Oncol*

- Rep. 2007 ; 18(1) : 227-34.
7. Wang CC, Chen LG, Yang LL. Inducible nitric oxide synthase inhibitor of the Chinese herb I. *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. *Cancer Lett.* 1999 ; 18 : 151-7.
  8. 전국한의과대학 본초학공동교재 편찬위원회. 본초학. 서울 : 영림사. 2004 : 95.
  9. 中華本草編委會. 中華本草(5). 上海 : 上海科學技術出版社. 1999 : 997.
  10. 특허청. 한국 전통지식 포털. Available from : URL : <http://www.koreantk.com>
  11. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [<sup>15</sup>N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982 ; 126 : 131-8.
  12. Yasukawa K, Itabashi T, Kawai K, Takido M. Inhibitory effects of falconensins on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced inflammatory ear edema in mice. *Tokyo : Nat Med.* 2008 ; 62(3) : 384-6.
  13. Ukiya M, Akihisa T, Yasukawa K, Koike K, Takahashi A, Suzuki T, Kimura Y. Triterpene glycosides from the flower petals of sunflower (*Helianthus annuus*) and their anti-inflammatory activity. *J Nat Prod.* 2007 ; 70(5) : 813-6.
  14. Burger D, Dayer JM, Palmer G, Gabay C. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 ; 20(5) : 879-96.
  15. Ono M. Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy. *Cancer Sci.* 2008 ; 99(8) : 1501-6.
  16. Sung CS, Wong CS. Cellular mechanisms of neuroinflammatory pain: the role of interleukin-1beta. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2007 ; 45(2) : 103-9.
  17. Siegmund B. Interleukin-1beta converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2002 ; 64(1) : 1-8.
  18. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *J Cell Death Differ.* 2007 ; 14(1) : 10-22.
  19. Le GT, Abbenante G. Inhibitors of TACE and Caspase-1 as anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem.* 2005 ; 12(25) : 2963-77.