

REVIEW ARTICLE

개똥쑥(*Artemisia annua* L.)의 생리 활성

홍민지 · 김민주 · 김성문*

강원대학교 농업생명과학대학 바이오자원환경학 전공

Biological Activities of Sweet Wormwood (*Artemisia annua* L.)

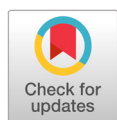
Minji Hong, Minju Kim, and Songmun Kim*

School of Natural Resources and Environmental Sciences, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea

Abstract

Artemisia annua L. (Sweet wormwood) belongs to the family of Asteraceae (Compositae). It is a weed that commonly grows along roadsides and vacant lots across the country. The Korean name of this weed is Gae-ddong-ssuk. Wormwood has been traditionally used to treat various diseases such as antipyretic, diarrhea, and malaise. The weed species has been extensively used as an ethnopharmaceutical drug for the treatment of malaria and it is recommended as one of the ethnopharmaceutical drug for COVID-19, which is reported firstly in Wuhan, China in 1999 and caused a global pandemic. Wormwood contains more than 600 compounds, including dihydroartemisinin, artesunate, deoxyartemisinin, artemether, and artemisinin, as well as various flavonoids, coumarins, triterpenoids, sterols, phenolics, purines, lipids, aliphatics, and sesquiterpenoids. Extracts and isolated compounds from wormwood are reported to have various biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, anti-painful, insecticidal, nematicide, anti-obesity, antibacterial, central nervous system depressant, anti-allergic, and herbicidal properties. The purpose of this review is to provide an overview of the literature on the biological activities of sweet wormwood and expect their industrial applications.

Keywords: *Artemisia*, Biological activity, Essential oil, Sweet wormwood



OPEN ACCESS

***Corresponding Author:**

Tel) 033-250-6447

E-mail) perfume@kangwon.ac.kr

Received: August 31, 2021

Revised: September 23, 2021

Accepted: September 24, 2021

© 2021 The Korean Society of Weed Science and The Turfgrass Society of Korea



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 언

개똥쑥은 국화과에 속하는 일년생 초본으로 전세계적으로는 약 200여 종이 자생하는데, 주로 유럽과 아시아 전역에서 서식하고 있으며, 지중해 지역과 북아프리카, 남아시아 및 남서 아시아뿐만 아니라 북아시아와 북아메리카에서도 널리 발견된다(WHO, 2006). 중국에서는 caohao, cao qinghao, cao haozi, chuhao, chou qinghao, gaozi, jiu bingcao, kuhao, san gengcao, xianghao, xiang qinghao, xiang sicao, xiyehao, 미국에서는 annual wormwood, sweet wormwood라고 불리우며, 한국에서는 개똥쑥, 잔잎쑥, 비쑥으로 불린다. 우리나라에서 개똥쑥이란 식물명은 손으로 식물의 잎

을 비렸을 때 개똥 냄새가 난다고 하여 붙여졌으며, 다 자라면 초장이 1 m에 달하고 인가 부근, 황무지, 길가, 산비탈 등 우리나라 전역에서 소군집을 이루며 발생하고 있다(Lee, 2006).

개똥쑥은 한방에서는 해열, 이담, 악창 등의 질병치료 목적으로 이용하였으며, 말라리아를 치료하는 생물의약으로도 잘 알려져 있다. 최근에는 2019년 중국 우한에서 최초로 발병하여 전세계적인 팬데믹을 일으킨 코로나-19 바이러스를 치료하는 민속생물의약(ethnopharmacotherapeutic drug)으로도 크게 주목받고 있다(Adhikari et al., 2021; Haq et al., 2020).

개똥쑥에는 artemisinin류의 화합물인 dihydroartemisinin, artesunate, deoxyartemisinin, artemether 이외에도 aliphatics, coumarins, flavonoids, lipids, phenolics, purines, sesquiterpenoids, sterols, triterpenoids 등과 에센셜 오일에 많은 휘발성 유기 화합물을 포함하여 600여종의 화합물이 함유되어 있다고 보고되어 있으며(Brown, 2010), 이런 화합물들은 항암 활성(Efferth, 2017; Kim et al., 2016), 항산화 활성(Cai et al., 2004; Ryu et al., 2011), 항염증 활성(Kang et al., 2012), 항통각 활성(Abid et al., 2013; Reza et al., 2015), 항박테리아 활성(Donato et al., 2015; Juteau et al., 2002), 항균 활성(Marinas et al., 2015; Kim and Yun, 2016), 살충 활성(Cheah et al., 2013; Hagstrum, 2017), 살선충 활성(Amirmohammadi et al., 2012; D'Addabbo et al., 2017), 항비만 활성(Hwang et al., 2016), 살초활성(DiTomaso and Duke, 1991; Duke and Lydon, 1987), 곤충 기피 및 발달 억제 활성(Tripathi et al., 2000), 중추신경 억제 활성(Perazzo et al., 2008), 항알러지 활성 등 다양한 생물 활성에 기여하고 있다. 또한 산업적으로는 항말라리아제 개발(WHO, 2006), 김치와 전병 등의 식품 제조(Lee and Kwon, 2015; Moon et al., 2015), 육계의 사료 첨가제(Lee et al., 2020)로도 이용될 수 있는 가능성이 높다고 평가받고 있다. 지금부터는 개똥쑥, 개똥쑥 추출물, 개똥쑥 에센셜 오일을 가지고 수행하여 얻어진 생리 활성 결과를 소개하고자 한다.

식물 특성과 재배 특성

식물 특성

쑥속 (*Artemisia*) 식물은 국화과에 속하는 다년생 초본으로 전세계적으로는 약 200여 종이 자생하는데, 주로 유럽과 아시아 전역에서 서식하고 있으며, 지중해 지역과 북아프리카, 남아시아 및 남서 아시아뿐만 아니라 북아시아와 북아메리카에서도 널리 발견된다.

우리나라에는 사철쑥(*A. capillaris*), 갯제비쑥(*A. japonica* subsp. *littoricola*), 개똥쑥(*A. annua*), 개사철쑥(*A. carvifolia*), 큰비쑥(*A. fukudo*), 맑은대쑥(*A. keiskeana*), 넓은잎외쑥(*A. stolonifera*), 그늘쑥(*A. sylvatica*), 물쑥(*A. selengensis*), 산쑥(*A. montana*), 뽕쑥(*A. lancea*), 산흰쑥(*A. sieversiana*), 제비쑥(*A. japonica* var. *japonica*), 더위지기(*A. sacrorum*), 덩불쑥(*A. rubripes*), 쑥(*A. indica*), 참쑥(*A. codonocephala*), 황해쑥(*A. argyi*)이 서식하고 있다. 개똥쑥(*Artemisia annua* L.)은 인가 부근, 황무지, 길가, 산비탈 등 우리나라 전역에 분포하며 소군집을 이룬다(Lee, 2009).

개똥쑥은 중국에서는 caohao, cao qinghao, cao haozi, chauhao, chou qinghao, gaozi, jiu bingcao, kuhao, san gengcao, xianghao, xiang qinghao, xiang sicao, xiyehao, 미국에서는 annual wormwood, sweet wormwood, 한국에서는 개똥쑥, 잔잎쑥, 비쑥이라고 부른다. 개똥쑥은 식물을 비벼 눌렀을 때 개똥의 냄새가 난다고 해서 붙여졌으며(Lee, 2006), 독특하고 강한 향기로 인해 한방에서는 다른 쑥속 분류군과 구별하고 있고(Lee, 2009), 청호(菁蒿), 황화호(黃花蒿) 등의 생약명으로 불린다(Sung et al., 2008).

개똥쑥의 초장은 1 m 정도에 달하고, 줄기는 녹색이고 가지가 많이 갈라진다(Fig. 1). 잎은 호생하고 3회 깃꼴 겹잎이며 길이는 4~7 cm 정도이다. 최종 갈래는 피침형이고 너비는 0.3 mm 가량이며, 잎의 표면에는 가루 같은 잔털과 선점이 있다. 개똥쑥의 화서는 개화의 방향이 아래에서 위를 향해 피는 무한화서로 이 중에서도 전체적인 모습이 원뿔 형태인 원추화서이다. 두화형은 반구형이며, 두화의 평균 길이와 너비는 각 1.33, 1.27 mm로 쑥속 식물의 두화 크기 중 가장 작아 근연종과 본종을 구분할 수 있는 좋은 형질이다(Lee, 2009). 외부의 물리적 환경으로부터 성숙된 꽃과 열매를 보호하

며, 수분 매개자의 유인과 종자의 산포에 관여하는 기능을 가진 총포는 3열로 배열되어 무성하다(Burt, 1961). 털이 없는 총포편은 난형이거나 둥근난형의 형태로 총포 내의 소화는 설상화(舌狀花)가 없는 통상화(管狀花)만으로 구성되어 있다. 통상화는 자성화(雄性花)이며, 주변화(ray floret)와 중앙화(disk floret)로 구분되는데, 이 중 주변화는 중앙화보다 먼저 개화하며, 수술이 없는 단성화인 자성화(female floret)이다. 화탁은 인편이 없지만 몇몇 종들은 털이 존재하며, 중앙화는 암술과 수술이 함께 있는 양성화이며, 암술은 주두가 2개로 갈라진 형태, 수술은 5개로 서로 맞붙어 합착되어 있는 취약웅예(syngenesious)를 이룬다. 또, 수술의 통상부에는 부속체가 있다. 개뿔꽃의 화관은 주변화, 중앙화, 모두 선모가 분포하며, 통으로 된 합판화관을 이룬다. 암술머리는 좁은 선형으로 둔하며 화관에서 돌출되어 있다. 원반형의 작은 꽃은 양성으로 10-30개가 피며 화관은 컵 모양의 관 모양이고 광택이 있다. 꽃밥은 좁은 선형이고 꽃밥의 끝 부속기는 길고 예리하며 기부 부속기는 매우 짧다. 암술대는 수술보다 짧고, 선형이며, 곧고 약하게 갈라져 끝에서 섬모가 있다. 수과는 길이가 0.6-0.8 mm으로, 장타원형이며, 납작하고, 끝부분에 작고 둥근 유륜이 있다(Lee et al., 2010; Ling, 1982; Wetzstein et al., 2014).



Fig. 1. Gae-ddong-ssuk (*Artemisia annua* L.). (A) Leaves and (B) inflorescences.

Chen et al. (2017)은 개뿔꽃에서 sesquiterpene lactone계인 artemisinin의 생합성을 촉진하는 것이 glandular trichome이며 WRKY transcription factor 인 glandular trichome specific WRKY 1 (AaGSW1)이라고 보고하였는데, AaGSW1을 과발현시켰을 때 나타난 개뿔꽃의 artemisinin, dihydroartemisinic acid 함량 증가가 그 증거로 제시되었으며, 이러한 연구 결과는 Wang et al. (2009)의 연구 결과와 유사하였다.

Shen et al. (2016)은 개뿔꽃의 AaMYC2를 과발현시키면 CYP71AV1과 DBR2의 transcript level이 증가하고 이의 결과로 artemisinin 함량도 증가된다고 보고하였다. 이로부터 결과로부터 저자들은 AaMYC2이 artemisinin 생합성의 positive regulator로 작용할 것이라 추론하였다.

일년생 초본인 개뿔꽃은 다른 쑥들과는 다른 염색체 수를 가지고 있기 때문에 ($2n=18$), 이를 식물 분류 분야에서는 매우 유용한 지표로 활용한다(Park et al., 2009).

재배 특성

개뿔꽃에 함유된 세스퀴테르펜 (sesquiterpene) 계열 성분인 아르테미시닌 (artemisinin)은 말라리아를 유발하는 원충인 *Plasmodium falciparum*을 강력하게 억제하는 효능이 있어서 오래 전부터 말라리아 치료제로 이용되었으며, 해열, 이담, 약창 등의 질병 치료에도 활용되었다. 뿐만 아니라 개뿔꽃은 항암 효과, 항박테리아는 물론 다양한 약리작용이 보고되어 유럽, 미국, 아프리카, 러시아 등에서 재배되고 있다(Charles et al., 1990; Willcox et al., 2004).

Lee et al. (2013)은 한국산 개똥쑥의 재배 특성과 수확 시기에 따른 artemisinin의 함량 변화 연구를 통해 개똥쑥은 재식 밀도가 좁을수록 초장이 커지는 경향을 보였고, 밀식할수록 생체량이 감소된다고 보고하였다. 초장은 23×10 cm에서 255 cm로 가장 컸고, 30×30 cm에서 229 cm이었으며, 한 개체당 생체중은 30×10 cm에서 5,430 kg 10 a⁻¹이었던 반면, 30×30 cm에서는 1,845 kg 10 a⁻¹로 낮았다. 이는 개똥쑥을 소식할 경우 넓은 면적이 확보되어 한 개체당 생체중은 증가하며, 밀식의 경우 재식 주수가 증가되어 전체 수량은 증가한다는 다른 식물 재배의 연구 결과와 유사하였다. 개똥쑥의 월별 초장의 변화는 7-8월까지 한 달 내에 약 90 cm까지 생육하는 가장 큰 변화를 보였으며, 그 이후에는 더딘 성장 속도를 나타내었다. 개똥쑥 내에 함유된 artemisinin의 함량은 생육 시기별 또는 부위별에 따라 달라졌는데 꽃이 만개했을 때 가장 높게 나타났다(Lee et al., 2013).

개똥쑥 식물의 성장 주기는 파종에서 시들 때까지 유묘기, 가지치기, 화서기, 개화기, 결실기와 시들음기의 6개 시기로 나뉘는데, 이식에서 전체 성장기까지 중국에서는 260일, 베트남에서는 310일, 케냐에서는 250-260일이 소요되어 재배되는 위치에 따라 다르게 나타났다(WHO, 2006).

생리 활성 물질과 생리 활성

생리 활성 물질

쑥은 오랫동안 약식동원(藥食同源)으로 이용되었지만 최근에는 항산화, 항염증, 항통각, 항박테리아, 항균, 살충, 살선충, 항비만, 항박테리아, 중추신경억제제, 항알러지 작용이 발견됨에 따라 재평가 받고 있다. 한방에서는 청호(菁蒿), 황화호(黃花蒿) 등의 생약명으로 해열, 이담, 악창 등의 질병치료 목적으로 이용하였다. 이에 많은 연구자들이 쑥, 특히 개똥쑥에 함유된 생리 활성 물질을 분리하려고 노력하였으며, Kim and Lim (1989)은 컬럼 크로마토그래피를 통해서 arteannuic acid를 분리하였다. 그리고 Nagy et al. (2021)은 개똥쑥 추출물로부터 capillary electrophoresis-mass spectrometry 분석을 통해 artemisinin과 그 유도체들인 artemisinin, deoxyartemisinin, dihydroartemisinin acid를 분리, 동정하여 이들이 개똥쑥에서 항말라리아 효능을 나타낸다고 보고하였다. Artemisinin은 sesquiterpene의 한 종류로서, WHO에서는 말라리아의 천연치료제로 추천하고 있다(Alejos-Gonzalez et al., 2011; Klayman, 1985; Klayman et al., 1984). 그러나 Baldino and Reverchon (2018)은 초임계 유체 추출을 통해 개똥쑥에는 artemisinin 이외에도 artemisin, dehydroartemisinin과 같은 화합물도 존재한다고 밝혔다.

개똥쑥에는 다양한 sesquiterpenoids와 flavonoids 화합물이 발견되었는데, 2010년까지 거의 600여종의 화합물과 cadinane sesquiterpene, 이차 대사산물인 artemisinin, artemether, arteether, artesunate 등이 보고되었다(Brown, 2010). 이후 개똥쑥의 약효 성분을 대량으로 확보하고자 조직 배양이 이루어졌다. 조직 배양된 세포나 캘러스(callus)에서는 artemisinin이 발견되지 않았지만, arteannuic acid와 11,12-dihydroarteannuic acid가 발견되었다(Kim et al., 1992). 이는 artemisinin의 생화학 반응과정 중에 artemisinic aldehyde로부터 dihydroartemisinin aldehyde가 생합성되는 과정이 제어되어 나타난 결과라고 추론된다.

Zhang et al. (2017)은 중국의 여러 지역에서 수집한 개똥쑥의 성분 분석 결과를 주성분분석으로 클러스터링한 결과, 높은 artemisinin과 scopoletin 함량의 개체, 낮은 arteannuic B와 artemisinic acid 함량을 가진 개체, 높은 arteannuic B와 artemisinic acid 함량을 가진 개체, 낮은 artemisinin과 scopoletin 함량의 개체로 분류할 수 있다고 보고하였다. 이를 통해 중국 내에 서식하는 개똥쑥이라도 자라는 지역과 환경 그리고 수집 시기에 따라 생리 활성 물질의 함량이 매우 다르다는 것을 알 수 있다. 높은 artemisinin과 scopoletin 함량은 말라리아를 예방하고, 열을 내리는데 매우 유효한데, 이런 타입의 개똥쑥은 주로 중국의 중앙부에서 서식하고 있고, 점차 Chongqing, Gaungxi 또는 남부 지역으로 확대되고 있다.

개똥쑥에는 artemisinin류 이외에도 다양한 flavonoids, coumarins, triterpenoids, sterols, phenolics, purines, lipids, aliphatics, sesquiterpenoids 등이 존재하는데, 그 중에서 Rho et al. (2018)은 개똥쑥 열수 추출물의 성분 분석을 통해 1,3-di-O-caffeoylquinic acid, 3,4-di-O-caffeoylquinic acid, 3,5-di-O-caffeoylquinic acid, 1,5-di-O-caffeoylquinic acid, 4,5-di-O-caffeoylquinic acid와 scopoletin이 함유되어 있다고 보고하였다 그리고 Ahmad and Misra (1994)는 개똥쑥 지상부를 hexane으로 추출하여 분석한 결과, artemisia ketone, 1,8-cineole, camphor와 같은 성분들이 주로 발견된다고 보고하였다.

개똥쑥에 함유된 생리 활성 물질은 추출 용매에 따라서도 생리 활성의 정도가 달랐는데, Kim and Kim (2020)은 개똥쑥을 20, 40, 60, 80, 99.5% 에탄올로 추출하여 생리 활성을 조사하였다. 총 phenol, flavonoid 함량은 40% 에탄올로 추출했을 때 가장 높았고, 항산화 효과(DPPH, superoxide, nitric oxide, hydroxyl radical 소거능 결과)는 20%와 40% 에탄올 추출물에서 가장 높았으며, 항당뇨 효과(α -glucosidase)는 99.5% 에탄올 추출물을 제외한 나머지 추출물에서 가장 높았다. Elastase 실험 결과, 40%와 60% 에탄올 추출물에서 높은 활성을 보였는데, 이러한 결과는 특정 생리 활성 물질의 추출 시 특정한 농도의 용매가 필요하다는 것을 나타낸다.

개똥쑥은 총 산화력이 높은 약용식물 중 하나로서, 이는 개똥쑥에 함유된 페놀 화합물에 의한 것이라 보고되었으며 (Brisibe et al., 2009; Zheng and Wang, 2001), Cai et al. (2004)는 high performance liquid chromatography (HPLC)분석을 통해 chlorogenic acid, ρ -coumaric acid, coumarin, 6,7-dimethoxy coumarin, luteolin-7-glucoside, rutin, quercetin, luteolin, kaempferol 등의 페놀 화합물을 분리, 동정하였다. Kim et al. (2012)은 우리나라 다섯 지역에서 수집한 개똥쑥의 항산화 및 항암 효과 연구를 통해 개똥쑥의 NO radical 소거능이 $200 \mu\text{g mL}^{-1}$ 농도에서 약 50% 이상의 활성을 보이며, ascorbic acid 이상의 높은 활성을 가지기 때문에 개똥쑥이 천연 기능성 식품의 소재로 활용될 가치가 높다고 판단하였다. 또한 저자들은 개똥쑥 잎과 줄기 추출물은 인체 자궁경부암 세포인 HeLa와 위암 세포인 AGS에 대한 증식을 억제하여 항암 효과를 나타내었음을 밝혔다. 더불어 개똥쑥 추출물의 항산화 및 암세포 증식 억제 활성은 페놀 화합물에 대한 의존이 높지만 미지의 활성 물질이 관여할 것이라고 추론하였다.

개똥쑥에 함유된 flavonoids는 지질과산화물을 효과적으로 억제하여 vitamin E보다 높은 항산화 작용을 가지므로(Lee et al., 1999), Ryu et al. (2011)은 chlorogenic acid, salicylic acid 등의 phenolic acids와 gallic acid, catechin 등의 catechin류와 같은 성분들이 항산화와 항암 활성을 나타낸다고 보고하였다. 개똥쑥의 약리작용을 일으키는 생리 활성 물질을 탐색하려는 많은 과학자들의 노력으로 현재까지 artemisinin류 이외에도 다양한 aliphatics, coumarins, flavonoids, lipids, phenolics, purines, sesquiterpenoids, sterols, triterpenoids 등이 발견되었으며, 이들 중 일부 화학 구조는 Fig. 2에 나타내었다.

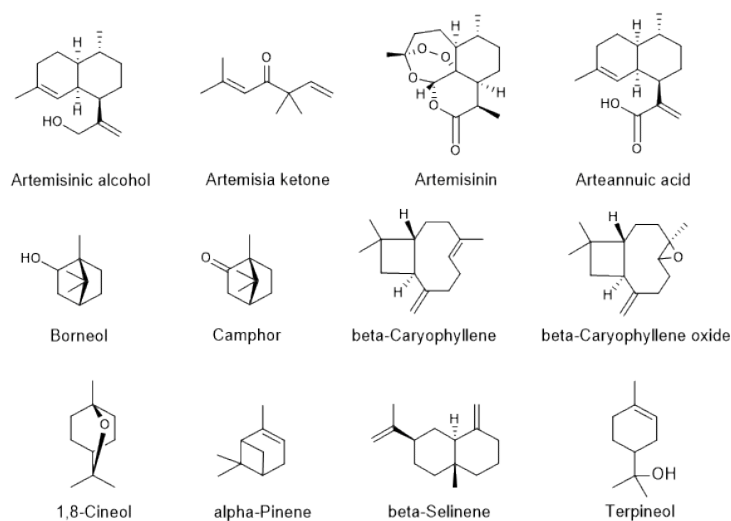


Fig. 2. Major chemical component structures of Gaeddong-ssuk (*Artemisia annua* L.).

에센셜 오일

에센셜 오일은 추출 조건 (온도, 시간)에 따라 회수율과 성분에 있어서 차이가 난다. Zheljaskov et al. (2013)은 개똥쭉의 다양한 추출 시간에 따른 에센셜 오일 성분을 조사하여 발표하였다. 연구 결과에 의하면, 개똥쭉 에센셜 오일의 함량은 추출 시간이 늘어날수록 증가하였는데, 160분간 추출하였을 때 회수율은 0.23%이었다. 추출 시간이 증가할수록 개똥쭉 에센셜 오일에 함유된 β -caryophyllene의 함량은 증가하였지만, camphor의 함량은 감소하였다. 그리고 *p*-cymene과 eucalyptol (1,8-cineol)의 경우, 추출 10분까지는 함량이 증가하다가 이후부터는 감소하는 경향을 나타내었다.

Artemisia annua L. cv. Anamed (A3)는 항말라리아 효능이 탁월한 artemisinin의 함량이 매우 높은 개체로 알려져 있다 (Reale et al., 2011). A3는 artemisinin의 함량은 매우 높았지만 야생종 개똥쭉의 특징 화합물인 artemisia ketone은 검출되지 않았다. Artemisinin이 풍부한 개똥쭉을 인식하는데 있어서 artemisia ketone은 중요한 biomarker라고 할 수 있다.

에센셜 오일은 추출 방법에 따라서도 추출물의 성분에 큰 차이가 발견되는데, Hong et al. (2018)은 simultaneous steam distillation 추출과 solid-phase micro 추출법으로 개똥쭉으로부터 추출된 에센셜 오일의 조성물 간 차이를 비교 분석하였다. Steam Distillation Extraction (SDE)법과 Solid Phase Micro Extraction (SPME)법으로 추출된 에센셜 오일에서 각각 79종, 39종의 화합물이 분리 동정되었는데, 총 함량은 각각 1,254.00 mg kg⁻¹과 488.74 mg kg⁻¹이었다. SDE 에센셜 오일의 성분으로는 27종의 alcohol류, aldehyde류 13종, ester류 3종, hydrocarbon 22종, ketone류 12종, oxide류 1종, N-containing compound류 1종이 있었으며, SPME 법으로 추출된 성분들은 alcohol류 7종, aldehyde류 5종, ester류 1종, hydrocarbon류 18종, ketone류 7종, oxide류 1종으로 확인되었다. 개똥쭉의 주요 휘발성 향기 성분은 camphor, β -caryophyllene, caryophyllene oxide, 1,8-cineol, γ -muurolene, (E)-pinocarveol, pinocarpone, β -selinene 등이 확인되었으며, 가장 많은 함량으로 동정된 성분은 caryophyllene oxide로 SDE, SPME 추출 에센셜 오일에서 각각 234.16, 195.44 mg kg⁻¹으로 확인되었다. *p*-cymen-8-ol, eugenol, myrtenol, (Z)-nerolidol, β -pinene, sabinene, α -terpinene, γ -terpinene, yomogi alcohol은 SDE법에서만 동정된 성분이며, (E)-anethole, α -cubebene은 SPME법에서만 확인되었다.

Khodakov and Kotikov (2009)는 개똥쭉 (*Artemisia annua*)과 *A. scoparia*의 에센셜 오일 성분 분석을 진행하였고, 개똥쭉에 함유된 주요성분 β -caryophyllene, 1,8-cineole, α -pinene, β -selinene과 ylangene이, 그리고 hydrocarbon인 allocarodendrene, γ - δ -cardinene, camphene, *p*-cymene, β -elemene, humulene, β -pinene, sabinene, α - γ -terpinene과 artemisia alcohol, artemisia ketone, borneol, camphor, cis-/trans-pinocarveol terpeneol, terpeneol-4가 미량 검출되었음을 보고하였다. Shin (2007)은 국내 야생종 개똥쭉 지상부로부터 에센셜 오일을 추출, 분석하여 주 화합물이 caryophyllene oxide (11.7%), caryophyllene (7.54%), camphor (7.32%), 1,8-cineole (4.98%), borneol (3.99%)이라고 보고하였다. Juteau et al. (2002)은 개똥쭉에 함유된 정유의 성분 분석을 통해 camphor, 1,8-cineole, *p*-cymene, linalool, thujone 등이 주성분이라고 보고하였다.

개똥쭉은 뿌리로부터 에센셜 오일을 추출할 수 있는데, Goel et al. (2007)은 *Artemisia annua* L. cv. Jwaharti 뿌리에 0.25%의 에센셜 오일이 함유되어 있으며, 에센셜 오일에는 sesquiterpene류와 oxygenated sesquiterpene류인 cis-artheannuic alcohol (25.9%), (E)- β -farnesene (6.7%), β -maaliene (6.3%), β -caryophyllene (5.5%), caryophyllene oxide (4.4%), 2-phenylbenzaldehyde (3.5%)을 포함해서 총 52개의 화합물이 검출되었다고 보고하였다.

Kim et al. (2001)은 한방 분야에서 개똥쭉을 향기 치료에 사용한다는 점에 착안하여 인체에 영향을 미치는 화학 성분이 있을 것이라 보고, 정유 성분을 분석을 하여 camphor, cineole, citronellal, eugenol, 2,4-hexadienal, α -humulene, isoeugenol, isosafrole, (-)-menthone, (LR)-(-)-myrtenol, myrtenol, perill alcohol, (S)-(-)-perilla aldehyde, β -pinene, 4-tert-butyl aniline, terpeneol, thujone 등을 동정하였으며, 개똥쭉의 정유 성분들은 *Fusarium oxysporum*과 *Aspergillus nidulans*의 생장을 억제한다고 보고하였다.

Radulović et al. (2013) 역시 세르비아 개똥쑥에 함유된 성분 분석을 통해 58개의 성분을 확인하였으며, ketone (35.7%), α -pinene (16.5%), 1,8-cineole (5.5%)이 주된 성분이라고 보고하였는데 개똥쑥의 성분은 *in vitro*에서 간 및 신독성, 항통각 수용성, 항산화 효과 뿐만 아니라 효소(protein kinase A, α -amylase)에도 효과가 있다는 연구 결과를 보였다.

불가리아산 개똥쑥에서는 α -caryophyllene (24.73%), α -cubebene (13.53%), α -copaene (7.42%), α -selinene (8.21%), artemisia ketone (8.45%), camphor (3.61%)가 주 화합물로(Tzenkova et al., 2010), 이와 같은 연구 결과는 다른 연구자들의 분석 결과와는 상이하였는데, 이는 지리적 서식 차이에 의해 나타났을 것이라 추론된다.

식물의 에센셜 오일은 식물의 어느 부위를 추출 하느냐에 따라 조성물이 달라진다. Goel et al. (2007)은 개똥쑥의 잎, 꽃, 줄기 부위에서 에센셜 오일을 추출하고 분석한 결과를 보고하였다. 잎에서는 86개, 꽃에서는 77개, 줄기에서는 63개 화합물이 검출되었고, 잎과 꽃에서는 주로 monoterpene류가, 줄기에서는 sesquiterpene류가 많이 검출되었다. 줄기에서는 잎에 비해 많은 camphor가 검출되지 않았으므로 에센셜 오일 추출 시 식물 부위가 에센셜 오일의 조성물 차이를 나타낸다는 점을 시사한다.

에센셜 오일의 조성은 식물의 생육 시기와 생육 장소에 따라 달라지기도 하는데, Bagchi et al. (2003)은 인도 개똥쑥의 생육 시기별 화합물 조성을 조사하였다. 인도 북부 아열대 지역에서 자란 개똥쑥의 주요 화합물은 camphor로, 개화기 (31.5-34.9%)에 가장 많이 발견되었다. 세르비아산 개똥쑥 에센셜 오일에서는 58개의 화합물이 발견되었고, 주된 화합물은 artemisia ketone (35.7%), α -pinene (16.5%), 1,8-cineole (5.5%)이었다(Radulović et al., 2013). 또한 중국 장수에서 서식하는 개똥쑥의 에센셜 오일 주화합물은 cedre-8-en-13-ol (17.77%), tomentol (4.63%), β -farnesene (4.30%), caryophyllene (3.03%), borneol (2.88%), caryophyllene oxide (2.83%), ledol (2.72%)로 다른 지역 화합물과는 큰 차이를 보였다(Yang et al., 2012). 개똥쑥 에센셜 오일이 지역마다 조성물에 차이를 나타내기 Holm et al. (1997)은 중국, 오스트레일리아, 헝가리, 유고슬라비아, 이탈리아산 개똥쑥을 재배하여 얻은 에센셜 오일의 조성물을 조사하였다. 저자들은 artemisia ketone, camphor, β -caryophyllene, germacrene D 등 19개 화합물의 함량을 비교 분석하여 지역마다 조성물의 비율이 다 달랐다고 보고하였다.

생리 활성

항암 활성

개똥쑥의 생리 활성 중 주목할 만한 것으로는 항암 활성을 들 수 있다. Kim et al. (2015a)은 HCT116 대장암세포에 개똥쑥 추출물을 처리했을 때 암세포의 성장과 관련된 단백질의 발현 양상과 활성, 그리고 단백질 간의 조절 관계를 확인하여 암세포의 세포 주기 억제 효과를 확인하였다. 저자들은 MTT assay와 wound healing assay를 통해 개똥쑥 처리에 따른 세포 생존율과 증식률의 억제, Western blotting을 이용한 세포 주기 촉진 단백질들의 활성 감소와 세포 주기 정지를 촉진하는 단백질의 활성 증가로 인해 세포 주기가 정지된다는 점을 밝혔다. 이는 개똥쑥 추출물이 Akt와 mTOR (mammalian target of rapamycin)을 억제하여 p53과 p21의 활성 증가, CDK2/cyclin E복합체의 활성 감소에 따라 세포 주기 G1을 정지시킨다는 것을 확인하였다. Akt는 PKB (protein kinase B)라 불리는 serine/threonine kinase이다(Vermeulen et al., 2003). Akt 활성은 다른 단백질을 인산화 시킴으로써 세포 주기 조절, 세포의 생존 및 대사 촉진에 관여하는 것으로 알려져 있고, Akt 신호경로 조절은 비정상적인 암세포의 증식을 억제하는데 큰 역할을 한다. Akt는 TSC2 (tuberous sclerosis complex 2)를 인산화시켜 mTOR을 활성화시키는데, mTOR은 세포의 성장과 증식을 조절하여 Akt, mTOR의 활성이 증가함에 따라 활성을 가지게 된다. Akt/mTOR/Mdm2의 신호 조절이 대장암 발현에 있어서 중요한 신호 분자로 작용하기에 저자들의 밝힌 결과는 향후 개똥쑥 추출물의 항암 치료제 개발에 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

개똥쑥 줄기 추출물은 유방암 세포인 MCF-7과 MDA-MB-231에 대한 증식 억제 활성이 잎 추출물보다 유의적으로 높았으며, 물보다는 에탄올 추출물에서 높은 활성이 나타났다. 잎 에탄올 추출물의 MCF-7과 MDA-MB-231 세포에 대한 증식 억제 활성은 $250 \mu\text{g mL}^{-1}$ 에서 각각 76.26%와 52.59%이었다고 보고하였다(Ryu et al., 2011).

개똥쑥 추출물은 난소암 세포의 사멸에도 관여하였는데, Seo et al. (2018)은 특이하게도 세포 주기에는 영향을 주지 않았으나 세포 사멸을 유도하였다고 보고하였다. 저자들은 개똥쑥 추출물이 poly 중합효소를 절단하는 caspase 3와 caspase 9 활성을 효과적으로 억제하여 난소암 세포의 사멸을 유도한다는 결과를 얻어 개똥쑥을 난소암 항암제로 개발할 수 있는 가능성을 확인하였다. Kim et al. (2016) 역시 개똥쑥 추출물이 폐암 세포의 사멸을 유도한다는 연구 결과를 보고하였고, 이를 뒷받침하는 연구 결과가 발표 되었기에(Efferth, 2017) 개똥쑥 추출물은 암세포의 사멸 혹은 세포 분열을 억제하는 효과를 갖는다고 할 수 있다. 향후 길가에서 흔히 발견되는 잡초인 개똥쑥으로부터 항암제가 개발되어 암으로 고통받는 많은 사람들의 치료에 도움이 되기를 기대해 본다.

살충·살선충 활성

개똥쑥은 말라리아를 옮기는 모기, 담배밤나방과 저곡해충에 대해 살충 효과를 보였다. 모기각다귀속, 학질모기와 집모기속의 모기에 대한 개똥쑥 추출물의 효과는 처리 24시간 후, LC_{50} 가 각각 244.55, 276.14, 374 ppm으로 나타났고, 그 효과는 농도 의존적이었으며, 500 ppm에서 모든 종류의 모기에 대한 퇴치 효과는 85% 이상이었다(Cheah et al., 2013).

실험실에서 배양된 담배밤나방에 다양한 약량의 개똥쑥 추출물을 처리 48시간 후의 LC_{10} , LC_{30} 과 LC_{50} 은 12.4, 16.12, 19.32 g g^{-1} 이었는데(Mojarab-Mahboubkar and Sendi, 2016), 이러한 결과로부터 저자들은 개똥쑥 추출물이 다양한 해충에 대해 살충 효과가 있을 것이라고 주장하였다.

저곡해충인 red flour beetle (*Tribolium castaneum*)은 저장 식량을 연간 40% 정도 가해하는 것으로 알려져 있다(Hagstrum, 2017). Deb and Kumar (2019, 2020)는 이를 친환경적인 방법으로 제어하는 방법을 모색하는 연구에서 red flour beetle 성체가 개똥쑥 chloroform 정유 ($\text{LD}_{50}=0.97 \text{ mg}$)보다는 n-hexane 정유 ($\text{LD}_{50}=0.71 \text{ mg}$)에 매우 민감하다고 보고하였다. 저자들은 red flour beetle에 대한 생화학적 연구를 통해 acetyl choline esterase (AChE), glutathion-S-transferase (GST), glutathion (GSH)활성이 산화 스트레스로 인해 낮아진다는 것을 발견하고 개똥쑥 추출물이 단백질 산화를 통해 해충을 제어하는 것이라 추론하였다. 이후 후속연구를 통해 개똥쑥 정유에 함유된 휘발성 화학물질의 성분을 분석하였는데, methanol과 petroleum ether 추출물에는 각각 13개와 16개의 화합물이 검출되었다고 보고하였다.

개똥쑥 추출물은 살충 효과는 물론 살선충 효과도 보고가 되었는데 D'Addabbo et al. (2017)은 감자낭종선충에 대해서는 기존에 시판되고 있는 살선충제인 fenamiphos보다도 효과적이라고 보고하였다. 저자들은 개똥쑥 물 추출물을 NMR 분석을 통해 성분을 분석하려 시도하였지만, 생리 활성 물질인 artemisinin은 검출되지 않았고 단지 sugar, amino acids, choline이 검출되었다고 발표하였다. 이러한 결과는 선충에 효과적인 생리 활성 물질은 수용성이 아니라 지용성인 물질이라고 추론되었으며, 앞에서 보고된 유기 용매 개똥쑥 추출물에서 살충 활성이 나타났다는 것이 그 증거로 제시될 수 있을 것이다.

Amirmohammadi et al. (2012)은 개똥쑥이 달팽이류의 제거에도 효과적이라는 연구 결과를 발표하였다. 개똥쑥 에센셜 오일을 처리한 무 잎을 뽕족민달팽이(*Agriolimax agrestis* L.)에 먹이로 공급하여 LC_{10} , LC_{30} , LC_{50} , LC_{90} 을 계산한 결과 4.6, 5.3, 5.8, 7.2%이었고, 뽕족민달팽이에 대한 효소 독성을 조사한 결과, acid phosphatase, alkaline phosphatase, amylase, cytochrome P₄₅₀ monooxygenase, lipase, protease의 활성이 유의하게 증가하였다고 보고하였다.

개똥쑥의 살충 활성은 항톡소포자충으로도 확대되는데, 콕시디움 (coccidium)에 의해 일어나는 콕시디움증 (coccidiosis)은 현재 소, 양, 토끼, 가금류에 문제를 일으키는 원충성 질병 중 대표적인 질병으로 특히 가금에 치명적인 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다. Jiang et al. (2007)은 개똥쑥에서 항말라리아 효과가 있는 endoperoxide ring 구조를 가진 유도체를 톡소포자충에 적용했을 경우, 현재 항톡소포자충 약제로 사용되고 있는 술파디아제보다 높은 선택 독

성을 나타내었다. 이와 같은 연구 결과로부터 항말라리아 효과가 있다고 알려지며 endoperoxide ring 구조를 가진 1,5-bis (4-methoxyphenyls)-6,7-Dioxo-bicyclo [3.2.2] nonane이 톡소포자충에 높은 억제 효과를 보인다고 하였고, 향후 항톡소포자충 살충제 개발에 활용될 수 있을 것이라 전망하였다.

항산화 활성

쑥에서 분리된 flavonoids는 지질과산화를 효과적으로 억제하여 vitamin E보다 높은 항산화 활성을 나타낸다(Kwon et al., 2007). 개똥쑥은 최근 chlorogenic acid, salicylic acids 등의 phenolic acid와 catechin, epicatechin, gallic acid, gallocatechin gallate 등의 catechin류에 의해서 높은 항산화 및 항암 활성이 입증되었다. 이는 시료 중에 함유된 phenol 류 화합물에 의한 것이라 보고되었으며(Brisibe et al., 2009; Zheng and Wang, 2001), chlorogenic acid, coumarin, *p*-coumaric acid, 6,7-dimethoxycoumarin, kaempferol, luteolin, luteolin-7-glucoside, rutin, quercetin 등의 페놀 화합물이 분리, 동정되었다(Cai et al., 2004). Ryu et al. (2011)은 개똥쑥 잎과 줄기의 항산화 및 암세포 증식 억제 활성을 측정하였으며, 이들의 활성과 밀접한 관련이 있을 것으로 추정되는 페놀 화합물을 HPLC로 분석하였다. 개똥쑥 잎과 줄기 추출물의 항산화 활성은 농도 의존적이었으며, 대부분 줄기보다 잎에서 활성이 더 높았다. 인체 자궁경부 상피암 세포인 HeLa와 위암 세포인 AGS에 대한 증식 억제 활성은 줄기보다 잎 추출물에서 더 높았고 특히 잎 에탄올 추출물의 HeLa, AGS 세포에 대한 증식 억제 활성은 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 농도에서 각각 61.07% 및 57.24%로 추출물 중 가장 높은 활성을 나타내었다. HPLC로 페놀 화합물 분석을 수행한 결과, phenolic acid, catechin류의 함량이 줄기에 비해 잎 추출물에서 월등히 높았다. 저자들은 개똥쑥 추출물의 항산화 및 암세포 증식 억제 활성은 페놀 화합물에 대한 의존도가 높으나, 페놀 화합물 이외의 미지 활성 물질이 관여한다고 추론하였다.

Kim et al. (2006)은 국내 유통중인 식용식물 추출물의 항산화 효과를 조사하여 일반적으로 페놀 함량이 높은 소재들이 높은 항산화력을 나타낸다고 보고하였다. 특히 개똥쑥 추출물은 70 mg g^{-1} 이상의 높은 페놀 화합물을 함유하고 있었으며, DPPH radical 소거능으로 측정한 항산화력(SC_{50})은 53.96 ppm, Superoxide dismutase (SOD) radical 소거능으로 측정한 항산화력(SC_{50})은 53.21 ppm이었다. 이러한 결과에 따라 개똥쑥은 총 페놀 함량, DPPH radical 소거능, SOD radical 소거능이 탁월하였기에 항산화 능력이 뛰어나다고 할 수 있다. Kim (2020) 역시 개똥쑥 유기 용매 추출물의 총 폴리 페놀 함량 (83.62 gallic acid equivalent [GAE] mg g^{-1}), DPPH radical 소거능 (IC_{50} , 524 $\mu\text{g mL}^{-1}$), ABTS radical 소거능 (IC_{50} , 244 $\mu\text{g mL}^{-1}$)의 항산화 효과 결과를 보고함으로써 개똥쑥 유기 용매 추출물이 항산화 화장품 소재로 활용될 가능성이 높다고 보고하였다.

Weathers and Towler (2012)는 열수로 추출된 개똥쑥 차에는 artemisinin의 추출이 쉽지만 flavonoids에 속하는 artemetin과 casticin은 잘 추출되지 않는다고 보고하였다. 이에 Kim and Kim (2019)은 추출 용매에 따른 개똥쑥의 페놀 함량과 항산화 활성을 조사하였다. 총 플라보노이드 함량은 총 페놀 함량과 다른 경향으로 20% 에탄올 추출물(18.65 $\pm$ 0.26 $\text{mg quinolic acid equivalent [QE] g}^{-1}$)에서 가장 높았으며, 개똥쑥 차 추출물의 항산화 지수는 80% 에탄올 추출물에서 (1,168.08 $\pm$ 9.80 $\text{mM ferulic acid equivalent (FE) g}^{-1}$)으로 가장 높은 활성을 나타내었다. 이러한 결과는 개똥쑥을 어떤 용매로 추출하는가에 따라 약효가 크게 달라질 수 있다는 것을 시사한다.

식물을 발효했을 때 얻어지는 식물 발효물은 원래의 식물 추출물보다 더 많은, 유익한 생리 활성 물질을 보유하기도 하는데, 대표적인 예시로 인삼발효물이 있다. Wan et al. (2016)은 개똥쑥 발효 추출물의 항산화 활성을 연구하였는데, 개똥쑥 발효 추출물의 경우 다른 개똥쑥 추출물보다 총 페놀, 플라보노이드의 함량, ABTS와 DPPH radical 소거능 모두 함량이나 활성이 낮다고 보고하였다. 개똥쑥의 경우 높은 항산화 활성을 위해서는 발효를 하지 않는 것이 좋다고 판단된다.

개똥쑥의 뛰어난 항산화능이 계속적으로 밝혀지자 많은 과학자들이 개똥쑥 내의 항산화 물질을 탐색하고자 했는데, Iqbal et al. (2012)은 개똥쑥을 상이한 물리화학적 특성을 갖는 유기 용매(chloroform, ethyl acetate, hexane, methanol, water)로 분획하여 항산화능을 검사한 결과, TPC (total phenolic content), TFC (total flavonoid content), TEAC (trolox equivalent antioxidant capacity), DPPH radical scavenging과 지질과산화 최저 농도의 활성 결과가 MeOH 분획물에서 가장 높게 나타났다고 보고하였다. Ferreira et al. (2010)은 개똥쑥이 풍부한 폴리페놀의 공급원이며, 나타나는 의학적 이점이 폴리페놀에 기인한다고 판단하였으며 apigenin, kaempferol, luteolin, quercetin과 같은 페놀류가 개똥쑥의 주요 flavones/flavonols이라고 하였다.

Gouveia and Castilho (2013)는 개똥쑥의 항산화능이 에센셜 오일에서 나온다고 추론하여 아프리카와 유럽 사이에 위치한 마데이라 제도(Madeira archipelago)의 여러 지역으로부터 수집된 개똥쑥의 정유를 추출하고 Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), high-performance liquid chromatography with diode-array detection (HPLC-DAD-ESI/MSn)으로 분석한 결과, 40여종의 glycosylated flavonoids, hydrocinnamic acid류를 검출하였다. 그러나 지표 성분으로 사용할만한 특정 화합물을 지정하지는 못하였다. 대표적인 flavonoids로는 apigenin, isorhamnetin, kaempferol, luteolin, quercetin 등을, hydrocinnamic acid류에는 caffeoylquinic acid, coumaroylquinic acid, feruloylquinic acid, rhamnosyl quinic acid, quinic acid를 들었다. Ćavar et al. (2012) 역시 보스니아산 개똥쑥의 에센셜 오일을 분석하고 항산화 효과를 연구하였는데, 타 연구와 마찬가지로 보스니아산 개똥쑥 에센셜 오일은 높은 항산화능을 나타내었다. 그러나, 타지키스탄산 개똥쑥 에센셜 오일에는 camphor (32.5-58.9%), 1,8-cineole (13.7-17.8%), camphene (4.5-8.4%), α -pinene (1.9-7.3%)과 같은 monoterpenoids류가 주된 화합물이었다(Sharopov et al., 2020).

항염증 효과

Jeong et al. (2021)은 개똥쑥의 항염증 효과를 확인하고자 TNF- α 와 IFN- γ 를 각각 10 ng mL⁻¹로 처리한 HaCaT 세포에 개똥쑥 에센셜 오일을 처리하였다. 개똥쑥 에센셜 오일 1 μ g mL⁻¹ 처리구에서 thymus and activation-regulated chemokine (TARC), macrophage-derived chemokine (MDC), IL-6의 생성량이 억제된 것을 확인하였다. TARC, MDC는 Th2 cell을 염증 부위로 유도하고, 이 때 유도된 Th2 cell이 IL-6를 분비함으로써 염증이 유발되는데, 이 결과 개똥쑥 에센셜 오일은 항염증 효과를 가진다는 것을 알 수 있다. 저자들은 에센셜 오일이 항염증 효과를 나타내는 이유에는 구성 분자들의 크기가 작아 흡수가 쉽기 때문에 보습, 항염증, 항균 효과 등의 효과를 나타낼 것이라고 추론하였다. Kang et al. (2012)도 artemisinic acid가 대식세포인 RAW264.7 세포에서 lipopolysaccharide (LPS)자극으로 유도되는 염증성 인자인 nitric oxide (NO), prostaglandin 2 (PGE2), IL-6에 대해서는 억제 활성이 약하거나 없었지만, 각질형성세포인 HaCaT 세포에서 IFN- γ 와 TNF- α 자극으로 유도되는 아토피 피부염 관련 인자인 MDC발현에 대해서 억제 활성을 나타낸다는 결과를 제시하였다. 이와 같은 artemisinic acid에 의한 억제 활성은 IFN- γ 와 TNF- α 로 활성화되는 다양한 신호 전달 인자들인 STAT1, NF- κ B, p38의 인산화를 억제함으로써 나타난 결과라고 보고하였다. 저자들은 개똥쑥 유래 성분인 artemisinic acid가 염증성 피부 질환의 예방과 치료에 도움이 될 수 있다는 것을 시사하였다.

항균 활성

개똥쑥 정유는 불활성 기질과 미리 형성된 성숙한 생물막에 대한 미생물 세포 부착의 초기 단계를 억제하는 우수한 항생물막 활성을 보여주었는데, 억제 농도 이하에서 다섯 가지 가용성 독성 인자(DNase, gelatinase, hemolysin, lecithinase, lipase)의 표현형 발현을 억제하였다(Marinas et al., 2015). 개똥쑥 에센셜 오일은 그람 양성 및 음성 세균 균주뿐만 아니라 효모 균주에 대해 선택적 활성을 갖는 항균 화합물을 함유하고 있기 때문에 세포 관련 및 가용성 독성 인자의 발현을 방해하였다. 개똥쑥 에센셜 오일은 그람 양성균인 *B. subtilis*, *E. faecalis*, *S. aureus*, 그람 음성균인 *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 그리고 효모인 *C. albicans*, *C. famata*, *C. utilis* 역시 억제하였다.

Kim et al. (2001)은 개똥쭉 추출물에서 *Fusarium oxysporum*의 경우, 수용성 추출물에서 생장 억제가 높게 나타났으며, *Aspergillus nidulans*는 휘발성 추출물에서 생장이 더 억제된다고 보고하였다. 이후 개똥쭉의 에센셜 오일을 GC-MS로 분석한 결과, camphor, cineole, citronellal, eugenol, 2,4-hexadienal, α -humulene, isoeugenol, isosafrole, (-)-menthone, (LR)-(-)-myrtenol, myrtenol, perill alcohol, (S)-(-)-perilla aldehyde, β -pinene, 4-tert-butyl aniline, terpineol, thujone 등이 동정되었으며 이들이 항균 효과에 기여하였을 것이라 추론하였다.

Donato et al. (2015)은 이탈리아의 투스카니 지역에서 채집된 개똥쭉으로부터 에센셜 오일을 추출하고 이의 항균 활성을 조사한 결과, 에센셜 오일은 식품오염원으로 잘 알려진 *E. coli* O157, *L. monocytogenes*, *S. enteritidis*, *S. typhi*, *Y. enterocolitica*을 효과적으로 억제한다고 보고하였으며, 에센셜 오일의 성분 분석을 통해, artemisia ketone, camphor, 1,8-cineole이 주된 성분이라고 보고하였다.

반면, Juteau et al. (2002)은 개똥쭉 에센셜 오일의 항균 활성과 에센셜 오일에 함유된 성분의 분석에서 개똥쭉 지상부의 에센셜 오일은 그람 양성균인 *Enterococcus hirae*의 성장을 억제시키는 탁월한 효과를 보였으며, 이에 함유된 주성분은 camphor (44%)>germacrene D (16%)>trans-pinocarveol (11%)> β -selinene (9%)> β -caryophyllene (9%)>artemisia ketone (3%) 순이었다고 보고하여 Donato et al. (2015)의 결과와는 다르게 나타났다. 이와 같은 차이는 개똥쭉의 chemo-type, 재배 위치, 수확 부위와 수확 시기 등의 유전과 환경에 영향을 받은 결과로 보여진다.

개똥쭉 추출물은 결핵을 일으키는 병원균인 *Mycobacterium tuberculosis*도 효과적으로 억제하였는데, 그 항균력 (minimal inhibitory concentration [MIC]=39 $\mu\text{g mL}^{-1}$)은 artemisinin (MIC=75 $\mu\text{g mL}^{-1}$) 보다 더 뛰어났다고 보고하였다. 이러한 결과를 바탕으로 개똥쭉의 항균 효과는 artemisinin 이외에도 다른 화합물이 관여한다고 추론하였다(Martini et al., 2020).

대추나무 탄저병은 대추 재배 시 발병하는 주된 병 중 하나로 주로 대추의 과실과 잎에서 발생하는데, 고온다습한 7-8월 사이에 빗물에 의해 전염되어 성숙기인 9월 하순에 발병하는 것으로 알려져 있다. 대추나무 탄저병은 *Colletotrichum gloeosporioides*에 의해 발병한다고 알려져 있으며, 사과, 고추, 포도 등의 경제 작물에 병을 발생시키며, 기주 범위가 넓어 작물의 수확량과 품질에 큰 피해를 준다(Kim et al., 2015b). 개똥쭉 지상부 추출물은 대추나무의 탄저병 균사 생장을 억제하는 효과를 나타냈는데, Kim et al. (2018)은 대조 약제로 사용된 화학 농약 만코제브(mancozeb) 처리군과 비교하였을 때 탁월한 방제 효과를 나타낸다고 하였다. 저자들은 실내 접종 실험에서 개똥쭉 지상부 추출물이 과실에서는 58.3%의 병 발생 억제 효과를 나타내었다고 보고하였다.

Yang et al. (1999)은 저온식품의 미생물에 대한 약용식물 추출물의 항균 효과 연구에서 개똥쭉 추출물은 그람 양성균과 음성균에 대해 비교적으로 우수한 항균력을 나타낸다고 보고하였다. 개똥쭉 추출물을 100 mg mL^{-1} 농도로 처리하였을 때 햄에서는 64%, 돼지고기에서는 15%의 균류 생장 저해 효과를 나타내었기에 향후의 천연 식품 보존료로 활용될 수 있을 것이라고 전망하였다.

Kim and Yun (2016)은 항암, 항산화, 항균 활성을 나타내는 9종의 약용식물 추출물을 이용하여 포도나무 줄기혹병의 억제 효과를 조사하였는데, 개똥쭉 추출물은 포도나무 줄기혹병균의 발생을 억제하였으며, 온실 실험에서는 추출물의 2,000배 희석액에서도 흑이 전혀 형성되지 않았다고 보고하여 개똥쭉 추출물이 포도 줄기혹병균을 방제하는 친환경 제제로서 활용될 가능성을 제시하였다.

항통각 활성

통증은 조직 손상의 가능성이 있을 때 수반되는 불쾌한 감각적, 정서적 경험이다. 저자들은 실험 쥐에 개똥쭉 200 mg kg^{-1} 을 투여하였을 때 처리구가 열 자극이나 화학적 자극에 매우 효과적이라는 결과를 얻었다. 이러한 결과는 개똥쭉이 중국에서 오랫동안 진통제로 사용된 것을 과학적으로 뒷받침한 것이라 할 수 있다(Abid et al., 2013).

Reza et al. (2015) 역시 개똥쑥과 동속인 *Artemisia dracunculus* L. 수용 추출물의 처리 후 Abid et al. (2013)과 유사한 결과를 얻었다. 연구 결과에 따르면 *A. dracunculus* 수용 추출물은 Wistar-ablbino 수컷 쥐의 급성 및 만성 통증 점수를 유의미하게 감소시켰다. Favero et al. (2014)은 개똥쑥 추출물이 항통각 활성을 가진다는 점에 착안하여 동물 실험을 통해 통각 및 염증 실험을 수행하였다. 쥐의 복강에 sesquiterpene lactone 분획물을 주사 투여한 결과, 기계적 이질통 자극에 대한 민감도가 유의미하게 감소되었으며, 유발된 발의 부종이 감소하였다는 결과를 보고하였다. 개똥쑥 추출물의 항통각 활성에 대한 작용 메커니즘을 구명하고자 Dehkordi et al. (2019)은 개똥쑥의 주성분인 artemisinin을 알비노 마우스의 복강 내에 투여하고 bicuculline, ethanol, indomethacin, naloxone, saclofen을 처리한 결과, indomethacin과 artemisinin 처리구에서는 용량 의존적 항통각 수용 효과가 나타났다고 보고하였으며, artemisinin의 항통각 효과가 GABA 수용체에 의해 매개된다고 추론하였다. Zeraati et al. (2014) 역시 *Artemisia absinthium* 추출물을 쥐의 꼬리 플릭 부분에 처리하여 국소 진통을 실험한 결과, Dehkordi et al. (2019)과 유사한 실험 결과를 얻었지만, 저자들은 *Artemisia absinthium* 추출물이 도파민성, 세로토닌성, 아편류, 콜린성 시스템을 통해 항통각 수용성을 생성하였을 것이라 추론하였다.

항비만 효과

개똥쑥 에센셜 오일의 항비만 효과는 Hwang et al. (2016)에 의해 밝혀졌다. 저자들은 비만 전구세포인 3T3-L1이 지방 세포로 분화 될 때에 대한 개똥쑥 에센셜 오일의 효과를 연구하였다. Dexamethasone, insulin, 3-isobutyl-1-methylxanthine이 함유된 배지에서는 3T3-L1 세포의 지질 방출이 촉진된 것이 보였지만, 개똥쑥 에센셜 오일이 처리된 배지에서는 3T3-L1 세포에서 비만 관련 단백질(ACC, C/EBP α , FAS, PPAR γ , SREBP-1c)의 발현이 증가하였는데, 저자들은 이와 관련하여 개똥쑥 에센셜 오일이 3T3-L1 세포의 분화를 억제하여 일어난 결과라 결론지었다. 이 결과로부터 개똥쑥 에센셜 오일은 항비만용 효능을 갖는 화장품 또는 기능성 소재로써 개발이 가능할 것이다.

곤충 기피·발달 억제 효과

개똥쑥 에센셜 오일은 경제적인 손해를 일으키는 주요 저작곤충인 *Callosobruchus maculatus*와 *Tribolium castaneum*에 대하여 기피 효과를 나타내었다. Filter paper arena test에서 *T. castaneum*의 성충은 1% 농도(vol:vol) 이상의 개똥쑥 에센셜 오일에 의해 기피 효과가 나타났는데, 개똥쑥 에센셜 오일의 용량-반응 관계는 유생 사이에 유의미한 음의 상관관계를 가졌다. 번데기 생존 및 *T. castaneum* 성충의 출현 (즉, 용량 증가로 인한 생존 또는 성충 병합의 감소), 즉, F1 자손을 50% 감소시키는 유효 농도 (EC₅₀)는 *C. maculatus* 및 *T. castaneum*에 대해 각각 2.6, 4.1 mL mL⁻¹이었다(Tripathi et al., 2000).

중추신경 억제 효과

개똥쑥 에센셜 오일은 정신 약리학적으로도 영향을 미치는 것으로 나타났다(Perazzo et al., 2008). 개똥쑥 에탄올 추출물과 에센셜 오일을 이용하여 동물의 유도 부동 테스트, 강제 수영 테스트, 개방 필드 테스트를 수행한 결과, 개똥쑥 에센셜 오일은 강제 수영 테스트에서 부동 시간을 증가시켰고, 개방 필드 테스트에서는 다른 활동(이동, 탐사, 양육 및 몸 단장)을 감소시켰다. 에탄올 추출물과 에센셜 오일은 모두 펜토바르비탈-유도 수면을 연장하기는 했지만, 에센셜 오일이 에탄올 추출물보다 비교적 높은 효과를 나타냈다. 저자들은 이러한 결과를 바탕으로 개똥쑥 에센셜 오일이 중추신경 억제제로의 개발 가능성이 높다고 하였다. 그러나 개똥쑥 에센셜 오일의 중추신경 억제 효능을 뒷받침할 만한 후속 연구 결과는 발표되지 않고 있다.

식물 생장 억제 효과

항말라리아 약효가 뛰어난 개똥쑥으로부터 추출된 sesquiterpene lactone인 artemisinin은 탁월한 식물 생장 억제 효능을 가지는 것으로 보고되었다(DiTommaso and Duke, 1991; Duke and Lydon, 1987). Artemisinin을 생산하는 모든 식물들은 자가독성을 나타내지만, 일부 내성인 식물의 경우에는 세포벽과 큐티클층을 통하여 독성 물질을 방출하는 작용 기전을 갖는 것으로 알려져 있다(Duke et al., 1997). Artemisinin은 *Lactuca*와 *Lolium*의 클로로필과 카로티노이드 함량을 감소시켰

지만(Dayan et al., 1999), 상추(*Lactuca sativa*)의 클로로필 함량은 감소시키지 않았는데, 이는 식물종마다 artemisinin에 대한 반응이 다르다는 것을 시사하는 것이다. 또한 Duke et al. (1997)은 artemisinin 33 μ M을 상추 유식물에 처리 시 세포 분열 지수는 증가했으나, 호흡률에는 영향이 없었기에 저자들은 artemisinin의 작용점이 세포 분열이나 단백질 생합성과는 연관이 없다고 결론지었다. Duke and Lydon (1987) 역시 이와 유사하게 artemisinin의 식물 독성은 선택적이라는 사실을 보고하였다.

Benvenuti et al (2017)은 개똥쭉 에센셜 오일이 천연 제초제로 사용될 수 있음을 시사하였는데, 개똥쭉 에센셜 오일 (10 μ g L⁻¹) 처리 시 털비름(*Amaranthus retroflexus*)과 강아지풀(*Setaria viridis*)의 발아가 100% 억제되었음을 밝혔다. 더불어 털비름과 강아지풀의 떡잎 시기와 3엽기에 개똥쭉 에센셜 오일을 경엽 처리(10, 100, 1,000 mg L⁻¹)한 후 10일 뒤, 모든 처리구에서 생체중이 20-30% 감소하였으며, 클로로필이 붕괴되어 나타난 효과는 속효성이었다. 개똥쭉의 주성분인 artemisinin은 다양한 식물의 생장을 억제하는데, 이에 대해서는 Jessing et al. (2014)의 논문에 자세하게 나와 있다. Artemisinin은 육상식물인 녹두, 대두, 보리, 상추, 선줄맨드라미, 수수, 쇠비름, 털비름, 호밀의 생장을 억제시켰으며, 수중식물인 좁개구리밥(*Lemna minor*)의 생장 역시 억제하였다.

개똥쭉의 산업적 응용

항말라리아제

세계 항말라리아제 시장은 2018년에는 7억 1,136만 달러에서 연 평균 복합 성장률(compound annual growth rate, CAGR)이 4.6%로 성장하여 2026년에는 10억 1,939만 6,000달러에 육박할 것으로 예상된다. 시장 성장의 주요인으로는 개발도상국에서의 말라리아 유병률의 증가, 신약 연구 개발의 촉진, 각국 정부의 대응책 강화 등을 들 수 있다(Allied Market Research, 2020). 또 다른 연구 기관에서는 2020-2024년간 연평균 복합 성장률이 3.09%로 증가하여 2024년에는 항말라리아제 시장의 규모가 10억 3,539만 달러에 달할 것이라 예상하고 있다(Koncept Analytics, 2020). 그리고 TechNavio (2021)는 말라리아 예방약 시장은 2021 ~ 2025년간 연평균 성장률(CAGR)이 5%가 되어 2억 8,752만 달러의 규모를 가질 것이라 예측하고 있다. COVID-19의 급격한 확산으로 전세계적으로 환자의 수가 급증하고 있지만, 항말라리아제의 수요 역시 북미 지역을 중심으로 증가하고 있다. 항말라리아제 시장은 *Artemisia annua* 생약의 수요보다는 주요 화합물인 artemisinin이 주된 소비를 이루고 있는 형태이다.

식품

개똥쭉이 항암, 항염, 항산화 등의 다양한 생리 작용을 가진다는 사실이 밝혀지자 국내에서는 개똥쭉 분쇄물, 추출물을 식품에 첨가하여 일반식품이나 건강기능식품으로 개발하려는 노력이 확산되고 있다. 그러나 개똥쭉의 색상, 강한 향기와 같은 특성 때문에 현재까지는 크게 성공하지 못하고 있다. 지금까지 개똥쭉 추출물을 김치와 과자에 첨가하려는 연구가 진행되었으며 산업화로의 진척은 이루어지지 않았지만, 현재까지 진행된 연구 내용을 소개한다.

Lee and Kwon (2015)은 항암, 항염, 항산화 등의 기능이 보고된 개똥쭉 추출물을 김치에 첨가하여 나타나는 품질 특성을 연구하였다. 저자들은 개똥쭉 물 추출물을 첨가하여 김치를 제조하고 10-15°C에서 20일간 숙성하면서 pH, 산도, 환원당, 생균수, 젖산균수의 변화와 관능 조사를 시행하였다. 2%의 개똥쭉 물 추출물을 첨가한 김치는 쓴맛, 검은색으로의 변색 등으로 기호도가 낮았기에 김치 제조 시 1%의 개똥쭉 물 추출물을 이용하는 것이 적당하다고 결론지었다.

개똥쭉 분말을 첨가한 전병의 연구 결과, 개똥쭉 분말을 첨가하였을 때 나타난 유리아미노산의 총 함량(3.032 mg 100 g⁻¹)이 무첨가구의 유리아미노산 총 함량(1.962 mg 100 g⁻¹)보다 유의적으로 증가하는 경향을 나타내었다(Moon et al., 2015). 색도에서 명도를 나타내는 L값도 개똥쭉 분말의 첨가량이 증가할수록 높아졌으며, 색차 값을 비교한 E값도 개똥쭉 분말의 첨가량과 양의 상관관계를 가졌으므로 개똥쭉 분말의 첨가가 전병의 고유 색상에 영향을 미치는 것을 알 수

있다. 또, 개똥쑥 분말 첨가량이 증가할수록 전병 내 식이섬유의 함량 역시 증가하였다. 저자들은 개똥쑥 분말 100 g을 첨가하여 제조한 전병이 향미, 맛, 식감에서 소비자 선호도가 가장 높았음을 보고하였으며, 향후 식품에서 개똥쑥 분말 이용의 활용 가능성을 제시하였다.

Lee et al. (2020)은 개똥쑥 분말을 육계의 사료에 첨가하여 육계의 혈액 성분, 계육의 지질, 지방산 특성을 연구하였다. 연구 내용에 따르면, 개똥쑥 분말을 처리한 첨가군에서 나타난 육계의 혈청 중 총 지질, LDL-콜레스테롤 수준이 항생제 처리군에 비해 유의적으로 낮았다. 더불어, 개똥쑥이 첨가된 육계의 가슴육에서 총 콜레스테롤 함량이 항생제 첨가군에 비해 유의적으로 감소하였으므로, 저자들은 개똥쑥 분말이 육계를 사육하는데 좋은 첨가제가 될 수 있을 것이라고 시사하였다.

활용 가능성

개똥쑥(*Artemisia annua* L.)은 국화과(Compositae) 쑥속(*Artemisia*)에 속하는 일년생 초본으로 손으로 식물의 잎을 비볐을 때 개똥 냄새가 난다고 해서 이름 붙여진 식물이다. 우리나라에서 개똥쑥은 전국의 길가, 공터 등에서 흔히 서식하고 있지만, 한방에서는 오랫동안 해열, 이담, 악창 등의 질병 치료에 이용해왔으며, 전세계적으로는 말라리아를 치료하는 생물 의약으로 잘 알려져 있다. 최근에는 2019년 중국 우한에서 최초로 발병하여 전세계적인 팬데믹을 일으킨 코로나-19 바이러스를 치료할 수 있는 생물 의약으로 주목받고 있다(Adhikari et al., 2021; Haq et al., 2020). 개똥쑥에는 dihydroartemisinin, artesunate, deoxyartemisinin, artemether 이외에도 다양한 aliphatics, coumarins, flavonoids, lipids, phenolics, purines, sesquiterpenoids, sterols, triterpenoids 등 600여종의 화합물이 함유되어 있다고 보고되었으며, 개똥쑥의 항산화, 항염증, 항통각, 항균, 살충, 살선충, 항비만, 중추신경 억제제, 항알러지 살초 작용이 여러 연구자들에 의해 보고된 바 있기에 저자들은 본고에서 이에 대해 소개하고자 하였다. 개똥쑥에 함유된 생리 활성 물질의 작용 기작에 대한 연구가 민속 의약품 분야에서도 심도 있게 진행된다면, 향후 개똥쑥의 사회의료적(sociomedical) 관심은 더욱더 높아질 것이라 예상된다.

요 약

개똥쑥(*Artemisia annua* L.)은 국화과(Compositae) 쑥속(*Artemisia*)에 속하는 일년생 초본으로 전국의 길가, 공터에 흔히 서식하는 잡초이다. 이는 식물의 잎을 손으로 비볐을 때 개똥 냄새가 난다고 해서 붙여진 이름이며, 한방에서는 오랫동안 해열, 이담, 악창 등의 질병을 치료하는데 사용되었다. 개똥쑥은 말라리아를 치료하는 생물 의약품으로도 광범위하게 사용되어왔으며, 최근에는 2019년 중국 우한에서 최초로 발발하여 세계적인 팬데믹을 일으킨 코로나-19 바이러스를 치료할 수 있는 생물 의약품 중 하나로 주목받고 있다. 개똥쑥에는 dihydroartemisinin, artesunate, deoxyartemisinin, artemether, aliphatics, coumarins, flavonoids, lipids, phenolics, purines, sesquiterpenoids, sterols, triterpenoids 등을 포함한 600여 종 이상의 화합물이 함유되어 있다. 더불어, 개똥쑥 추출물 및 개똥쑥으로부터 분리된 화합물의 항산화, 항염증, 항통각, 항균, 살충, 살선충, 항비만, 중추신경 억제제, 항알러지 살초 작용과 같은 효능이 여러 연구자들에 의해 보고되었다. 본 논문의 목적은 개똥쑥의 생리 활성 작용에 대한 다양한 연구를 제시하고, 앞으로 개똥쑥의 산업적 응용을 기대하는데 있다.

주요어: 개똥쑥, 생리 활성, 쑥속, 에센셜 오일

Acknowledgment

This study was carried out with the support of Cooperative Research Program of Agriculture Science and Technology Development (Project No. PJ0145062021) Rural Development Administration, Republic of Korea.

Author Information

Minji Hong, <https://orcid.org/0000-0002-1310-5472>)

Minju Kim, Kangwon National University, Ph.D. student

Songmun Kim, <https://orcid.org/0000-0002-8032-7569>

References

- Abid, M., Anupam, K., Khan, N.A., Islam, G., Gahlot, K., et al. 2013. Pharmacological evaluation of *Artemisia annua* for antinociceptive activity in rats. *J. Appl. Pharm. Sci.* 3(5):61-64.
- Adhikari, B., Marasini, B.P., Rayamajhee, B., Bhattarai, B.R., Lamichhane, G., et al. 2021. Potential roles of medicinal plants for the treatment of viral diseases focusing on COVID - 19: A review. *Phytother. Res.* 35(3):1298-1312.
- Ahmad, A. and Misra, L.N. 1994. Terpenoids from *Artemisia annua* and constituents of its essential oil. *Phytochemistry* 37(1):183-186.
- Alejos-Gonzalez, F., Qu, G., Zhou, L.L., Saravitz, C.H., Shurtleff, J.L., et al. 2011. Characterization of development and artemisinin biosynthesis in self-pollinated *Artemisia annua* plants. *Planta* 234(4):685-697.
- Allied Market Research. 2020. Antimalarial drugs market by drug class and distribution channel: Global opportunity analysis and industry forecast 2019-2026. <https://www.giikorea.co.kr/report/amr938408-antimalarial-drugs-market-by-drug-class.html> (Accessed Sep. 27, 2021).
- Amirmohammadi, F., Sendi, J. and Zibaee, A. 2012. Toxicity and physiological effect of essential oil of *Artemisia annua* (Labiatae) on *Agriolimax agrestis* L. (Stylommatophora: Limacidae). *J. Plant Protection Res.* 52(2). DOI: 10.2478/v10045-012-0028-1
- Bagchi, G.D., Haider, F., Dwivedi, P.D., Singh, A. and Naqvi, A.A. 2003. Essential oil constituents of *Artemisia annua* during different growth periods at monsoon conditions of subtropical north Indian plains. *J. Essent. Oil. Res.* 15(4):248-250.
- Baldino, L. and Reverchon, E. 2018. *Artemisia annua* organic solvent extract, processed by supercritical CO₂. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 93(11):3171-3175.
- Benvenuti, S., Cioni, P.L., Flamini, G. and Pardossi, A.J.W.R. 2017. Weeds for weed control: Asteraceae essential oils as natural herbicides. *Weed Res.* 57(5):342-353.
- Brisibe, E.A., Umoren, U.E., Brisibe, F., Magalhães, P.M., Ferreira, J.F., et al. 2009. Nutritional characterisation and antioxidant capacity of different tissues of *Artemisia annua* L. *Food Chem.* 115(4):1240-1246.

- Brown, G.D. 2010. The biosynthesis of Artemisinin (Qinghaosu) and the phytochemistry of *Artemisia annua* L. (Qinghao). *Molecules* 15(11):7603-7698.
- Burt, B.L. 1961. Compositae and the study of functional evolution. In *Transactions of the Botanical Society of Edinburgh* 39(2):216-232.
- Cai, Y., Luo, Q., Sun, M. and Corke, H. 2004. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sci.* 74(17):2157- 2184.
- Ćavar, S., Maksimović, M., Vidic, D. and Parić, A. 2012. Chemical composition and antioxidant and antimicrobial activity of essential oil of *Artemisia annua* L. from Bosnia. *Ind. Crops Prod.* 37(1):479-485.
- Charles, D.J., Simon, J.E., Wood, K.V. and Heinsteins, P. 1990. Germplasm variation in artemisinin content of *Artemisia annua* using an alternative method of artemisinin analysis from crude plant extracts. *J. Nat. Prod.* 53(1):157-160.
- Cheah, S.X., Tay, J.W., Chan, L.K. and Jaal, Z. 2013. Larvicidal, oviposition, and ovicidal effects of *Artemisia annua* (Asterales: Asteraceae) against *Aedes aegypti*, *Anopheles sinensis*, and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *Parasitol. Res.* 112(9):3275-3282.
- Chen, M., Yan, T., Shen, Q., Lu, X., Pan, Q., et al. 2017. GLANDULAR TRICHOME - SPECIFIC WRKY 1 promotes artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua*. *NEPHAV* 214(1):304-316.
- D'Addabbo, T., Argentieri, M.P., Radicci, V., Grassi, F. and Avato, P. 2017. *Artemisia annua* compounds have potential to manage root-knot and potato cyst nematodes. *Ind. Crops and Prod.* 108:195-200.
- Dayan, F.E., Hernández, A., Allen, S.N., Moraes, R.M., Vroman, J.A., et al. 1999. Comparative phytotoxicity of artemisinin and several sesquiterpene analogues. *Phytochemistry* 50(4):607-614.
- Deb, M. and Kumar, D. 2019. Chemical composition and bioactivity of the essential oils derived from *Artemisia Annua* against the red flour beetle. *Biosci. Biotechnol. Res. Asia.* 16(2):463-476.
- Deb, M. and Kumar, D. 2020. Bioactivity and efficacy of essential oils extracted from *Artemisia annua* against *Tribolium castaneum* (Herbst. 1797) (Coleoptera: Tenebrionidae): An eco-friendly approach. *Ecotoxicol. Environ. Saf. ECOTOX ENVIRON SAFE* 189:109988.
- Dehkordi, F.M., Kaboutari, J., Zendehele, M. and Javdani, M. 2019. The antinociceptive effect of artemisinin on the inflammatory pain and role of GABAergic and opioidergic systems. *Kor. J. Pain.* 32(3):160-167.
- DiTomaso, J.M. and Duke, S.O. 1991. Is polyamine biosynthesis a possible site of action of cinmethylin and artemisinin? *Pestic. Biochem. Physiol.* 39(2):158-167.
- Donato, R., Santomauro, F., Bilia, A.R., Flamini, G. and Sacco, C. 2015. Antibacterial activity of Tuscan *Artemisia annua* essential oil and its major components against some foodborne pathogens. *LWT-Food Sci. Technol.* 64(2):1251-1254.
- Duke, S.O. and Lydon, J. 1987. Herbicides from natural compounds. *Weed Technol.* 1(2):122-128.
- Duke, S.O., Dayan, F.E., Hernandez, A., Duke, M.V. and Abbas, H.K. 1997. Natural products as leads for new herbicide mode of action. *BCPC-Weeds.* 2:579-586.
- Efferth, T. 2017. From ancient herb to modern drug: *Artemisia annua* and artemisinin for cancer therapy. *Sem. Cancer Biol.* 46:65-83.

- Favero, F.D.F., Grando, R., Nonato, F.R., Sousa, I.M., Queiroz, N.C., et al. 2014. *Artemisia annua* L.: Evidence of sesquiterpene lactones' fraction antinociceptive activity. BMC Complement Altern. Med. 14(1):1-11.
- Ferreira, J.F., Luthria, D.L., Sasaki, T. and Heyerick, A. 2010. Flavonoids from *Artemisia annua* L. as antioxidants and their potential synergism with artemisinin against malaria and cancer. Molecules 15(5):3135-3170.
- Goel, D., Goel, R., Singh, V., Ali, M., Mallavarapu, G.R., et al. 2007. Composition of the essential oil from the root of *Artemisia annua*. J. Nat. Med. 61(4):458-461.
- Gouveia, S.C. and Castilho, P.C. 2013. *Artemisia annua* L.: Essential oil and acetone extract composition and antioxidant capacity. Ind. Crops Prod. 45:170-181.
- Hagstrum, D. 2017. Infestation records. In: Huang, D.W., Klejdysz, T.Z., Subramanyam, B.H. (Eds.). pp. 474-483. Atlas of Stored-Product Insects and Mites. Elsevier, Minnesota, USA.
- Haq, F.U., Roman, M., Ahmad, K., Rahman, S.U., Shah, S.M.A., et al. 2020. *Artemisia annua*: Trials are needed for COVID-19. Phytother. Res. 34(10):2423-2424.
- Holm, Y., Laakso, I., Hiltunen, R. and Galambosi, B. 1997. Variation in the essential oil composition of *Artemisia annua* L. of different origin cultivated in Finland. Flavour Fragr. J. 12(4):241-246.
- Hong, Y.S., Son, J.H., Jeong, J.Y., Song, O.Y., Lee, J.H., et al. 2018. Comparison of volatile flavor compounds of *Artemisia annua* L. extracted by simultaneous steam distillation extraction and solid-phase micro extraction. Korean J. Food. Preserv. 25(3):321-329. (In Korean)
- Hwang, D.I., Won, K.J., Kim, D.Y., Yoon, S.W., Park, J.H., et al. 2016. Anti-adipocyte differentiation activity and chemical composition of essential oil from *Artemisia annua*. Natural Product Comm. 11(4):539-542.
- Iqbal, S., Younas, U., Chan, K.W., Zia-Ul-Haq, M. and Ismail, M. 2012. Chemical composition of *Artemisia annua* L. leaves and antioxidant potential of extracts as a function of extraction solvents. Molecules 17(5):6020-6032.
- Jeong, J.H., Nguyen, T.K.N., Choi, M.J., Nguyen, L.T.H., Shin, H.M., et al. 2021. A study on the activities of five natural plant essential oils on atopic dermatitis. J. Soc. Cosmet. Sci. Korea. 47(1):23-30. (In Korean)
- Jessing, K.K., Duke, S.O. and Cedergreen, N. 2014. Potential ecological roles of artemisinin produced by *Artemisia annua* L. J. Chem. Eco. 40(2):100-117.
- Jiang, J.H., Kim, H.K., Kim, H.S., Kamata, M., Wataya, Y., et al. 2007. 1,5-bis (4-methoxyphenyls)-6,7-Dioxabicyclo [3.2.2] nonane's anti-toxoplasmosis effect that was separated in *Artemisin annula*. J. Physiol. Pathol. Korean Medicine. 21(1):82-85. (In Korean)
- Juteau, F., Masotti, V., Bessière, J.M., Dherbomez, M. and Viano, J. 2002. Antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia annua* essential oil. Fitoterapia 73(6):532-535.
- Kang, G.J., Kang, N.J., Han, S.C., Koo, D.H., Kim, Y.S., et al. 2012. Inhibitory effect of artemisinic acid isolated from *Artemisia annua* L on the MDC in HaCaT keratinocytes. Kor. J. Pharmacogn. 43(3):217-223. (In Korean)
- Khodakov, G.V. and Kotikov, I.V. 2009. Component composition of essential oil from *Artemisia annua* and *A. scoparia*. Chem. Nat. Compd. 45(6):909-912.

- Kim, B.M., Kim, G.T., Kim, E.J., Lim, E.G., Kim, S.Y., et al. 2016. The Extract from *Artemisia annua* Linné. induces p53-independent apoptosis through mitochondrial signaling pathway in A549 lung cancer cells. *Kor. J. Life Sci.* 26(8):887-894. (In Korean)
- Kim, B.M., Kim, G.T., Lim, E.G., Kim, E.J., Kim, S.Y., et al. 2015a. Cell cycle arrest of extract from *Artemisia annua* Linné. via Akt-mTOR signaling pathway in HCT116 colon cancer cells. *KSBB Journal* 30(5):223-229. (In Korean)
- Kim, E.S. and Yun, H.K. 2016. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of medicinal plants against crown gall in grapevine. *J. Horti. Sci. Technol.* 34(4):537-548. (In Korean)
- Kim, H.C., Gil, B.S. and Lee, Y.H. 2001. The antifungal activity of chemical substances from *Artemisia annua*. *Kor. J. Ecol.* 24(3):137-140. (In Korean)
- Kim, K.B., Yoo, K.H., Park, H.Y. and Jeong, J.M. 2006. Anti-oxidative activities of commercial edible plant extracts distributed in Korea. *Appl. Biol. Chem.* 49(4):328-333. (In Korean)
- Kim, K.C. and Kim, J.S. 2020. Effect of varying ethanol concentrations on the extraction properties and physiological activity of *Artemisia annua* L. *Kor. J. Food Sci. Technol.* 52(2):130-137. (In Korean)
- Kim, K.C. and Kim, J.S. 2019. Phenolic content and antioxidant activity of sweet wormwood tea extracts using different solvents. *J. Plant Biotechnol.* 46(4):338-345. (In Korean)
- Kim, N.C., Kim, J.G., Lim, H.J., Hahn, T.R. and Kim, S.U. 1992. Production of secondary metabolites by tissue culture of *Artemisia annua* L. *Appl. Biol. Chem.* 35(2):99-105. (In Korean)
- Kim, R.J., Kang, M.J., Hwang, C.R., Jung, W.J. and Shin, J.H. 2012. Antioxidant and cancer cell growth inhibition activity of five different varieties of *Artemisia* cultivars in Korea. *J. Life Sci.* 22(6):844-851. (In Korean)
- Kim, S.J., Kim, E.S., Kim, S.H. and Yum, H.K. 2018. Inhibiting anthracnose pathogen growth and disease occurrence by crude extracts from medicinal plants in jujube (*Zizyphus jujuba* Miller). *J. Korean Soc. Int. Agric.* 30(2):125-133. (In Korean)
- Kim, S.J., Park, S.J., Hur, Y.Y., Nam, J.C., Ko, S.W., et al. 2015b. Fruit quality and occurrence of brown leaf spot disease (*Pseudocercospora vitis*) according to the width of plastic shelter in the grape 'Campbell Early'. *Protected Hortic. Plant Fac.* 24(2):113-118. (In Korean)
- Kim, S.M. 2020. Exploration of antioxidant activity and anti-wrinkle effect of hydrophobic fractions of domestic *Artemisia annua* L. *Int. J. Adv. Eng. Tech.* 13(3):109-113. (In Korean)
- Kim, S.U. and Lim, H.J. 1989. Isolation of arteannuic acid from *Artemisia annua*. *J. Kor. Agric. Chem. Soc.* 32(2):178-179. (In Korean)
- Klayman, D.L. 1985. Qinghaosu (artemisinin): An antimalarial drug from China. *Science* 228(4703):1049-1055.
- Klayman, D.L., Lin, A.J., Acton, N., Scovill, J.P., Hoch, J.M., et al. 1984. Isolation of artemisinin (qinghaosu) from *Artemisia annua* growing in the United States. *J. Nat. Prod.* 47(4):715-717.
- Koncept Analytics. 2020. Global anti-malarial drugs market (by drug type, anti-malarial activity, end-users & region): Insights & forecast with potential impact of COVID-19 (2020-2024). <https://www.giikorea.co.kr/report/koan933897-global-anti-malarial-drugs-market-by-drug-type.html> (Accessed Sep. 27, 2021).

- Kwon, M.C., Kim, C.H., Kim, H.S., Lee, S.H., Chio, G.P., et al. 2007. Optimal extract condition for the enhancement of anticancer activities of *Artemisia princeps* Pampanini. Korean J. Medicinal Crop Sci. 15(4):233-240. (In Korean)
- Lee, J.H. 2009. A taxonomy study of the genus *Artemisia* to develop medicinal resources in Korea. PhD Diss., Kyungshung Univ., Jinju, Korea. (In Korean)
- Lee, J.H., Lee, S.H., Park, C.G., Park, C.B., Kim, O.T., et al. 2013. Cultivation characteristics and variation of artemisinin contents by harvest time of *Artemisia annua* L. distributed in Korea. Korean J. Medicinal Crop Sci. 21(6):433-438. (In Korean)
- Lee, J.H., Park, C.B., Park, C.G., Son, Y.D. and Moon, S.G. 2010. Studies on major agronomic characteristics of Korean *Artemisia annua* L. Korean J. Medicinal Crop Sci. 18(1):46-50. (In Korean)
- Lee, S.J., Cho, H.H. and Cho, J.H. 2020. Effect of dietary administration of Gaeddongssuk (*Artemisia annua* L.) on the blood compositions and fatty acid profile of meat in the broiler chicks. Korean J. Vet. Serv. 43(1):7-16. (In Korean)
- Lee, S.J., Chung, H.Y., Lee, I.K. and Yoo, I.D. 1999. Isolation and identification of flavonoid from ethanol extracts of *Artemisia vulgaris* and their antioxidant activity. Kor. J. Food Sci. Technol. 31(3): 815-822. (In Korean)
- Lee, S.S. and Kwon, D.J. 2015. Quality characteristics of kimchi with *Artemisia annua* extracts. Kor. J. Food Preserv. 22(5):666-673. (In Korean)
- Lee, Y.N. 2006. New flora of Korea. pp. 327-334. Hyangmunsa Press, Seoul, Korea. (In Korean)
- Ling, Y.R. 1982. On the system of the genus *Artemisia* L. and the relationship with its allies. Bull. Bot. Lab. N.E. Forest. Inst. (Harbin) 2:1-60.
- Marinas, I.C., Oprea, E., Chifiriuc, M.C., Badea, I.A., Buleandra, M., et al. 2015. Chemical composition and antipathogenic activity of *Artemisia annua* essential oil from Romania. Chem. Biodivers. 12(10):1554-1564.
- Martini, M.C., Zhang, T., Williams, J.T., Abramovitch, R.B., Weathers, P.J., et al. 2020. *Artemisia annua* and *Artemisia afra* extracts exhibit strong bactericidal activity against *Mycobacterium tuberculosis*. J. Ethnopharmacol. 262:113191.
- Mojarab-Mahboubkar, M. and Sendi, J.J. 2016. Chemical composition, insecticidal and physiological effect of methanol extract of sweet wormwood (*Artemisia annua* L.) on *Helicoverpa armigera* (Hübner) (Lepidoptera: Noctuidae). Toxin Rev. 35(3-4):106-115.
- Moon, E.W., Park, H.J. and Park, J.S. 2015. Properties of *jeonbyeong* prepared with *Artemisia annua* L. powder. J. Korean Soc. Food Cult. 30(5):644-649. (In Korean)
- Nagy, C., Pesti, A., András, M., Vasas, G. and Gáspár, A. 2021. Determination of artemisinin and its analogs in *Artemisia annua* extracts by capillary electrophoresis-Mass spectrometry. J. Pharm. Biomed. Anal. 202:114131.
- Park, M.S., Jang, J. and Chung, G.Y. 2009. A taxonomic study of Korean *Artemisia* L. using somatic chromosome numbers. Korean J. Pl. Taxon. 39(4):247-253. (In Korean)
- Perazzo, F.F., Lima, L.M., Maistro, E.L., Carvalho, J.E., Rehder, V.L., et al. 2008. Effect of *Artemisia annua* L. leaves essential oil and ethanol extract on behavioral assays. Rev. Bras. Farmacogn. 18:686-689.

- Radulović, N.S., Randjelović, P.J., Stojanović, N.M., Blagojević, P.D., Stojanović-Radić, Z.Z., et al. 2013. Toxic essential oils. Part II: Chemical, toxicological, pharmacological and microbiological profiles of *Artemisia annua* L. volatiles. Food Chem. Toxicol. 58:37-49.
- Reale, S., Fasciani, P., Pace, L., Angelis, F.D. and Marcozzi, G. 2011. Volatile fingerprints of artemisinin - rich *Artemisia annua* cultivars by headspace solid - phase microextraction gas chromatography/mass spectrometry. Rapid Commun. Mass Spectrom. 25(17):2511-2516.
- Reza, S.M., Hamideh, M. and Zahra, S. 2015. The nociceptive and anti-inflammatory effects of *Artemisia dracunculus* L. aqueous extract on fructose fed male rats. eCAM. DOI: 10.1155/2015/895417.
- Rho, T., Park, C., Kim, S. and Yoon, K.D. 2018. Five di-caffeoylquinic acid derivatives and a coumarin from the hot-water extract of *Artemisia annua*. Kor. J. Pharmacogn. 49(3):219-224. (In Korean)
- Ryu, J.H., Lee, S.J., Kim, M.J., Shin, J.H., Kang, S.K., et al. 2011. Antioxidant and anticancer activities of *Artemisia annua* L. and determination of functional compounds. J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr. 40(4):509-516. (In Korean)
- Seo, K.J., Cho, S.H., Yang, S.J. and Park, K.M. 2018. Effects of *Artemisiae Annuae* Herba (AAH) on cell death of ovarian cancer *in vivo* and *in vitro* Study. J. Kor. Obstet. Gynecol. 31(2):18-30. (In Korean)
- Sharopov, F.S., Salimov, A., Numonov, S., Safomuddin, A., Bakri, M., et al. 2020. Chemical composition, antioxidant, and antimicrobial activities of the essential oils from *Artemisia annua* L. growing wild in Tajikistan. Nat. Prod. Commun. 15(5):1934578X20927814.
- Shen, Q., Lu, X., Yan, T., Fu, X., Lv, Z., et al. 2016. The jasmonate - responsive AaMYC2 transcription factor positively regulates artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua*. NEPHAV 210(4):1269-1281.
- Shin, S.W. 2007. *In vitro* effects of essential oils from the aerial parts of *Artemisia annua* L. against antibiotic-susceptible and resistant strains of *Salmonella typhimurium*. Kor. J. Yakhak Hoeji. 51(5):355-360. (In Korean)
- Sung, J.S., Lee, J.H., Lee, J.W., Bang, K.H., Yeo, J.H., et al. 2008. Phylogenetic analysis of *Artemisia* spp. by morphological characteristics of reproductive organs in Korea. Kor. J. Medicinal Crop Sci. 16(4):218-224. (In Korean)
- TechNavio. 2021. Global anti-malarial medicines market 2021-2025. <https://www.giikorea.co.kr/report/inf1008925-global-anti-malarial-medicines-market.html> (Accessed Sep. 27, 2021).
- Tripathi, A.K., Prajapati, V., Aggarwal, K.K., Khanuja, S.P.S. and Kumar, S. 2000. Repellency and toxicity of oil from *Artemisia annua* to certain stored-product beetles. J. Econ. Entomol. 93(1):43-47.
- Tzenkova, R., Kamenarska, Z., Draganov, A. and Atanassov, A. 2010. Composition of *Artemisia annua* essential oil obtained from species growing wild in Bulgaria. Biotechnolo. & Biotechnolo. Eq. 24(2):1833-1835.
- Vermeulen, K., Van Bockstaele, D.R. and Berneman, Z.N. 2003. The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. Cell Prolif. 36(3):131-149.
- Wan, X.L., Niu, Y., Zheng, X.C., Huang, Q., Su, W.P., et al. 2016. Antioxidant capacities of *Artemisia annua* L. leaves and enzymatically treated *Artemisia annua* L. in vitro and in broilers. Anim. Feed Sci. Technol. 221:27-34.
- Wang, W., Wang, Y., Zhang, Q., Qi, Y. and Guo, D. 2009. Global characterization of *Artemisia annua* glandular trichome transcriptome using 454 pyrosequencing. BMC genomics 10(1):1-10.

- Weathers, P.J. and Towler, M.J. 2012. The flavonoids casticin and artemetin are poorly extracted and are unstable in an *Artemisia annua* tea infusion. *Planta Med.* 78(10):1024-1026.
- Wetzstein, H.Y., Porter, J.A., Janick, J. and Ferreira, J.F. 2014. Flower morphology and floral sequence in *Artemisia annua* (Asteraceae). *American J. Botany.* 101(5):875-885.
- WHO (World Health Organization). 2006. WHO monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for *Artemisia annua* L. pp. 1-54. WHO, Geneva, Switzerland.
- Willcox, M., Bodeker, G., Bourdy, G., Dhingra, V., Falquet, J., et al. 2004. *Artemisia annua* as a traditional herbal antimalarial. *Traditional Medicinal Plants and Malaria* 4:43-59.
- Yang, E.J., Han, J. and Lee, I.S. 1999. Antimicrobial activity of medicinal herbs extracts on cooling preservation foods. *Korean J. Postharvest Sci. Technol.* 6(1):110-114. (In Korean)
- Yang, Z.N., Wang, J.S. and Yu, Z.W. 2012. The chemical composition of essential oils obtained from *Artemisia annua* from Gansu province of China. *Medicinal Plant.* 3(9):93-94.
- Zeraati, F., Esna-Ashari, F., Araghchian, M., Emam, A.H., Rad, M.V., et al. 2014. Evaluation of topical antinociceptive effect of *Artemisia absinthium* extract in mice and possible mechanisms. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 8(19):492-496.
- Zhang, X., Zhao, Y., Guo, L., Qiu, Z., Huang, L., et al. 2017. Differences in chemical constituents of *Artemisia annua* L from different geographical regions in China. *PLOS One* 12(9):DOI: 10.1371/journal.pone.0183047.
- Zheljazkov, V.D., Astatkie, T., Horgan, T., Schlegel, V. and Simonnet, X. 2013. Distillation time effect on essential oil yield, composition, and antioxidant capacity of sweet sagewort (*Artemisia annua* L.) oil. *HortScience* 48(10):1288-1292.
- Zheng, W. and Wang, S.Y. 2001. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *J. Agric. Food Chem.* 49(11): 5165-5170.