

# 小青龍湯 및 加味治哮喘이 呼吸器 杯狀細胞로부터의 뮤신 分泌에 미치는 영향

나도균 · 이충재<sup>1</sup> · 박양춘\*

대전대학교 한의과대학 내과학교실, 1:충남대학교 의과대학 약리학교실

## Effects of Socheongryong-tang and Kamichihyo-san on Mucin Secretion from Airway Goblet

Do gyun Na, Choong Jae Lee<sup>1</sup>, Yang Chun Park\*

Department of internal Medicine, College of Oriental Medicine Daejeon University,  
1: Department of Pharmacology, College of Medicine Chungnam National University

In the present study, the author intended to investigate whether two oriental medical prescriptions named socheongryong-tang(SCRT) and Kamichihyo-san(KCHS) significantly affect mucin release from cultured hamster tracheal surface epithelial(HTSE) cells. Confluent HTSE cells were metabolically radiolabeled with <sup>3</sup>H-glucosamine for 24 hrs and chased for 30 min in the presence of SCRT or KCHS to assess the effect of each agent on <sup>3</sup>H-mucin release. Possible cytotoxicities of each agent were assessed by measuring lactate dehydrogenase(LDH) release. Also, the effects of SCRT and KCHS on contractility of isolated tracheal smooth muscle were investigated. The results were as follows : (1) SCRT significantly inhibited mucin release from cultured HTSE cells, without cytotoxicity ; (2) KCHS significantly increased mucin release without cytotoxicity; (3) SCRT and KCHS did not affect contractility of isolated tracheal smooth muscle. We suggest that the effects of SCRT and its components should be further investigated and it is of great value to find, from oriental medical prescriptions, novel agents which have the possible inhibitory effects on mucin release from the viewpoint of management of hypersecretion of airway mucus.

Key words : HTSE, airway, goblet cell, mucin, Socheongryong-tang (SCRT), Kamichihyo-san(KCHS)

### 서 론

小青龍湯은 《傷寒論》<sup>1)</sup>에 처음으로記載된 處方으로 解表散寒, 溫肺化痰, 止咳平喘하는 효능으로 急·慢性氣管支炎, 氣管支喘息, 알레르기성 鼻炎, 肺炎 등에서 外感風寒하거나 水飲停滯로 인한 疾患에 폭 넓게 應用되고 있다<sup>2,3)</sup>. 加味治哮喘은 金<sup>4)</sup>의 《晴崗醫鑑》에記載된 治哮喘에 潤肺下氣止咳하는 百部根<sup>5)</sup>을 加한 處方으로 大田大學校 附屬韓方病院 肺系內科에서 惡寒噴嚏, 鼻流涕, 胸壓感, 呼吸困難 등의 症狀에 緩解劑로 널리 應用되고 있다<sup>6)</sup>.

呼吸器는 끊임없이 外界로부터 吸引되는 病因要素에 대하여

防禦機轉을 갖고 있는데 그 중 氣管枝上皮의 粘液腺과 粘膜下腺에서 分泌되는 氣管枝 粘液(mucus)은 纖毛細胞와의 협동작용을 통해 吸引된 공기 속의 異物이나 病原體 등을 외부로 제거해주는 역할을 한다<sup>7)</sup>. 呼吸器 粘液의 人體 防禦 機能은 주로 粘液의 구성요소인 뮤신(mucin, 粘液素)의 粘性 및 彈性(viscoelasticity)에 기인하는데 이러한 뮤신의 量과 質의 이상은 人體의 防禦作用에 영향을 주어 呼吸器系에 심한 病理 現狀을 유발할 수 있다. 즉, 喘息, 慢性氣管支炎, 肺氣腫, 氣管枝擴張症, 囊包性 纖維症 등의 呼吸器 疾患에서 관찰되는 喀痰 혹은 粘液의 過多分泌는 이러한 疾患群의 豫後를 惡化시키는 主要因으로 알려져 있다<sup>8)</sup>.

현재까지 小青龍湯과 加味治哮喘의 效能에 대하여 다양한 實驗研究와 臨床研究가 보고되었으나<sup>9,15)</sup> 아직 두 處方을 대상으로 喀痰의 生成 및 分泌 調節에 미치는 效果에 대한 實驗的 研究는 찾아보기 어려웠다. 이에 著者は 小青龍湯과 加味治哮喘이 喀

\* 교신저자 : 박양춘, 충북 청주시 상당구 용담동 대전대부속청주한방병원  
· E-mail : omdpyc@dju.ac.kr, · Tel : 043-229-3704  
· 접수 : 2004/03/04 · 수정 : 2004/04/16 · 채택 : 2004/05/21

痰의 生成 및 過多分泌 調節 效果와 氣管 平滑筋 弛緩 效果를 糾明하고자 一次培養 햄스터 氣管 表面 上皮(hamster tracheal surface epithelial, 이하 HTSE)로부터의 뮤신 分泌에 미치는 影響, 젓산 脫水素酵素(lactate dehydrogenase, 이하 LDH) 活性에 미치는 影響, 摘出 氣管 平滑筋 收縮度에 미치는 影響을 測定한 結果, 有意한 結果를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 動物

一次培養 氣管表面 上皮細胞(hamster tracheal surface epithelial cells)를 얻기 위하여 8~10 週齡의 雄性 Golden Syrian 햄스터를, 氣管枝 平滑筋에 대한 影響을 측정하기 위하여 400~500 g 정도의 健康的 雄性 기니피그를 실험동물 전문 사육업체에서 공급받은 후 사용하였다.

#### 2) 藥材

本 實驗에 使用한 藥材는 大田大學校 附屬 韓方病院에서 購入한 것을 精選하여 使用하였으며 小青龍湯과 加味治哮喘의 處方 內容과 1貼의 用量은 각각 다음의 Table1, 2와 같다.

Table1. Prescription of Socheungryong-tang 《SCRT》

構成藥物	生藥名	用量(g)
麻 黃	Ephedrae Herba	6.0
白芍藥	Paeoniae Radix Alba	6.0
五味子	Schizandrae Fructus	6.0
半 夏	Pinelliae Rhizoma	6.0
細 辛	Asari Herba cum Radice	4.0
乾 薑	Zingiberis Rhizoma	4.0
桂 枝	Cinnamomi Ramulus	4.0
甘 草	Glycyrrhizae Radix	4.0
Total Amount		40.0

Table 2. Prescription of Kamichihyo-san 《KCHS》

構成藥物	生藥名	用量(g)
半 夏	Pinelliae Tuber	6.0
陳 皮	Fraxini Cortex	4.0
赤茯苓	Hoelen	4.0
麻 黃	Ephedrae Herba	4.0
蘇 葉	Perillae Folium	4.0
紫 菀	Asteris Radix	4.0
貝 母	Fritillariae Rhizoma	4.0
杏 仁	Ansu Semen	4.0
桑白皮	Mori Cortex	4.0
桔 梗	Platycodi Radix	4.0
枳 殼	Aurantii Fructus	4.0
甘 草	Glycyrrhizae Radix	2.0
生 薑	Zingiberis Rhizoma	12.0
百部根	Stemona Radix	4.0
Total Amount		64.0

#### 3) 試料製造

小青龍湯(SCRT) 및 加味治哮喘(KCHS)의 각 方劑 한 貼 분량에 600 ml의 一次 蒸溜水를 가하고 100 ℃로 加溫된 상태에서 3시간 동안 煎湯하여, 80 ml의 湯液을 수거하였다. 각 湯液을 室

溫 정도로 放冷한 후, 멸균 청정 후드 내에서 0.22 μm filter를 이용, 여과하여 滅菌容器에 저장하였다. 최종적으로 수거된 餘液의 용량은 12 ml이었으며, 4 ℃ 냉장고에 보관하여 사용하였다.

### 2. 방법

#### 1) 氣管表面 上皮細胞의 分離 및 培養

햄스터의 氣管表面 上皮細胞 分離와 培養에 적용된 實驗方法은 Kim 등과 Wu 등의 方法<sup>16-19)</sup>을 사용하였다. 細胞들이 1~3 일간 培養된 후에는 37 ℃ incubator에서 32 ℃ incubator로 옮겨서 배양했다. 培養液 교체는, 培養 개시 후 제 1, 3, 5, 7일에 각각 시행하였다.

#### 2) 뮤신의 代謝的 放射線 標識(radiolabeling)

Kim 등<sup>20)</sup>의 方法을 이용하였는데, 培養細胞 중의 뮤신은, 신속한 培養細胞(24 well plate, 5x10<sup>5</sup> cells/well)에, 10 μCi/ml의 [<sup>6-3</sup>H] glucosamine(39.2 Ci/mmol, New England nuclear)을 함유하는 完全培養液[insulin(5 μg/ml), transferrin(5 μg/ml), epidermal growth factor(12.5 ng/ml), hydrocortisone(0.1 μM), sodium selenite(0.0 1μM), fetal bovine serum(5 %, V/V, 이하 FBS), retinoic acid(0.1 μM), penicillin G(100 U/ml), streptomycin(100 μg/ml), gentamicin(50 μg/ml)이 첨가된 Dulbecco's Modified Eagle's Medium(DME)과 Medium 199(M199)의 1:1 混合 培養液]을 well당 200 μl씩 가하고 32 ℃에서 24시간 동안 培養함으로써 放射線 標識(metabolic radiolabeling)되었다.

#### 3) 藥物 處理

24시간 동안의 代謝적 방사능 표지가 完결된 후 培養液 (pretreatment sample, 이하 PT로 약칭)을 수거해 두었다. 培養細胞에 well당 0.5 ml의 Dulbecco's Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup> free PBS (phosphate-buffered saline)를 가하고 세척하는 조작을 2회 반복함으로써 培養細胞의 殘渣 등을 제거한 뒤, 각 약물 당 총 12 ml의 최종 抽出物 중 20 μl의 약물을 함유하는 PBS 200 μl를 well마다 가하고 32 ℃에서 30분간 培養하였다. 30분의 培養이 끝난 뒤 反應液을 수거하여, treatment sample(이하 T sample)로 정의하였다. 수거된 모든 sample들은 遠心分離하여 浮游細胞와 기타 殘渣를 제거하고, 50 μl의 上澄液은 젓산脫水素酵素 活性測定 (LDH activity assay)을 위해 따로 덜어두고 나머지는 방사성 뮤신 含量을 측정할 때까지 -70 ℃에서 冷凍貯藏했다<sup>20)</sup>.

#### 4) 뮤신 含量 測定

Hyaluronidase에 의해 분해되지 않으며, Sepharose CL-4B column으로부터 exclude되는 고분자량의 glycoconjugate를 뮤신으로 정의하였고, Kim 등의 方法<sup>20)</sup>에 따라 방사성 뮤신의 含量을 測定하였다.

#### 5) 젓산 脫水素酵素 活性 測定(LDH activity assay)

培養細胞 중의 뮤신은, 다 자란 培養細胞(24 well plate, 5x10<sup>5</sup> cells/well)에, 10 μCi/ml의 [<sup>6-3</sup>H] glucosamine(39.2 Ci/mol, New England nuclear)을 함유하는 完全培養液을 well당 200 μl씩 가하고 32 ℃에서 24시간 동안 培養함으로써 放射能 標識하였고, 放射能 標識가 完결된 후 spent medium은 수거해 두었다.

培養細胞에 well당 0.5 ml의 PBS를 가하고 세척하는 조작을 2회 반복함으로써 培養細胞의 殘渣 등을 제거한 뒤, 각 약물 당 총 12 ml의 최종 抽出物 중 20  $\mu$ l의 약물을 함유하는 PBS 200  $\mu$ l를 well마다 가하고 32  $^{\circ}$ C에서 30분간 培養하였다. 30분의 培養이 끝난 뒤 反應液(T sample)을 수거하였다. 수거된 모든 sample들은 遠心分離하여 浮游細胞와 기타 殘渣를 제거하고, 50  $\mu$ l의 上澄液을 젯산脫水素酵素 活性測定(LDH activity assay)에 사용했다. LDH 活性測定은 commercial kit(Sigma, LD-L 10)을 이용하였다.

6) 摘出 氣管 平滑筋에 대한 影響 測定

400~500 g 정도의 건강한 雄性 기니픽을 二酸化炭素를 이용하여 窒息死시킨 후, 즉시 氣管 전체를 摘出하여 tyrode 용액으로 세척하고, 주위 조직을 조심스럽게 제거하였다. 氣管枝 세로축에 대하여 약 45도 각도로 나선상으로 절취하여 긴 氣管筋 切片을 얻었다. 이렇게 얻어진 표본을 tyrode 영양액이 들어있는 chamber(Magnus 장치)의 하단에 고정하고 상단은 isometric transducer에 연결, physiograph를 이용, 수축 정도를 측정하였다. 氣管 표본에 3 g의 正지장력을 가하고, 37  $^{\circ}$ C, 산소 공급하에서 약 1시간 동안 15분 간격으로 세척하면서 안정화시켰다. 이 표본에 방금 조제된 acetylcholine 용액 5 $\times$ 10 $^{-6}$  g/ml를 투여하여 최고 수축고를 측정한 다음, 세척하고, 15분간 안정화시켰다. 약물에 의한 氣管 수축 억제효과(기관 평활근 이완 효과) 측정은, Magnus 장치에 담긴 Tyrode solution 50ml 당 각 약물 抽出液(최종 餘液) 500  $\mu$ l를 투여하고, 5분간 방치한 다음 acetylcholine 용액 5 $\times$ 10 $^{-6}$  g/ml를 투여하여, 각 약물을 투여하기 전 acetylcholine 단독투여에 의한 수축고와 비교함으로써 시행하였다.

7) 統計處理

모든 측정 결과는 mean $\pm$ S.E.M.으로 환산된 후, 약물 처리군의 측정치는 對照群 측정치의 백분율로 나타났다. 통계처리는 unpaired Student's t-test로 하였으며, p<0.05인 경우에 통계적으로 有意性이 있는 것으로 판정하였다.

성 적

1. 小靑龍湯이 뮤신 分泌에 미치는 影響

小靑龍湯(SCRT)은 최종 抽出物 20  $\mu$ l/PBS 200  $\mu$ l의 투여 농도에서, 일차培養 HTSE 細胞로부터의 뮤신 分泌를 30 % 가량 감소시켰다(Fig. 1).

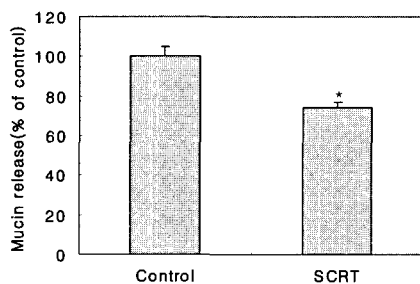


Fig. 1. Effect of SCRT on mucin release from cultured HTSE cells. Control: none treated group. SCRT: 20  $\mu$ l/PBS 200  $\mu$ l of SCRT treated group. \*: statistically significant value compared with control data by t-test (p<0.05).

2. 小靑龍湯이 LDH 分泌에 미치는 影響

小靑龍湯은 최종 抽出物 20  $\mu$ l/PBS 200  $\mu$ l의 투여 농도에서, 일차培養 HTSE 細胞로부터의 LDH 分泌에는 有意性있는 影響을 미치지 못하였다(Fig. 2).

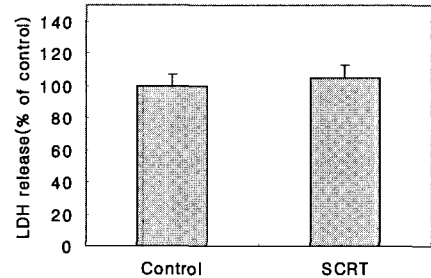


Fig. 2. Effect of SCRT on LDH release from cultured HTSE cells. Control: none treated group. SCRT: 20  $\mu$ l/PBS 200  $\mu$ l of SCRT treated group.

3. 小靑龍湯이 氣管 平滑筋의 緊張度에 미치는 影響

小靑龍湯은 최종 抽出物 500  $\mu$ l/Tyrode solution 50 ml의 투여 농도에서, 기니픽 摘出 氣管에서 5 $\times$ 10 $^{-6}$  g/ml 농도의 acetylcholine으로 유발된 수축 현상에 有意性있는 影響을 주지 못하였다(Fig. 3).

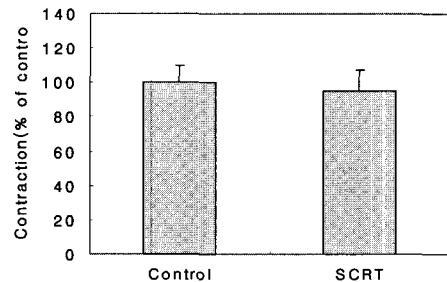


Fig. 3. Effect of SCRT on contractility of isolated tracheal smooth muscle. Control : 5 $\times$ 10 $^{-6}$  g/ml of acetylcholine treated group. SCRT : 500  $\mu$ l/Tyrode solution 50 ml of SCRT + 5 $\times$ 10 $^{-6}$  g/ml of cetylcholine treated group.

4. 加味治哮喘이 뮤신 分泌에 미치는 影響

加味治哮喘은 최종 抽出物 20  $\mu$ l/PBS 200  $\mu$ l의 투여 농도에서, 一次培養 HTSE 細胞로부터의 뮤신 分泌를 110 % 가량 증가시켰다(Fig. 4).

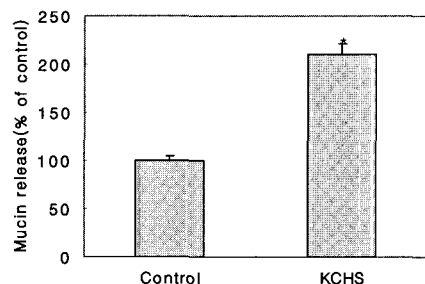


Fig. 4. Effect of CHS on mucin release from cultured HTSE cells. Control: none treated group. CHS: 20  $\mu$ l/PBS 200  $\mu$ l of CHS treated group. \*: statistically significant value compared with control data by t-test (p<0.05).

5. 加味治哮喘이 LDH 分泌에 미치는 영향

加味治哮喘은 최종 추출물 20  $\mu$ l/PBS 200  $\mu$ l의 투여 농도에서, 一次培養 HTSE 세포로부터의 LDH 分泌에는 有意性있는 영향을 미치지 못하였다(Fig. 5).

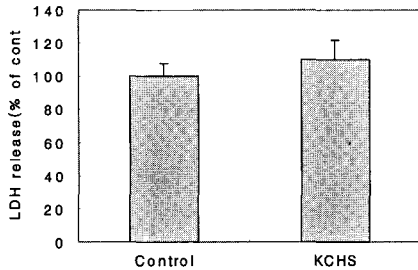


Fig. 5. Effect of CHS on LDH release from cultured HTSE cells. Control: none treated group. CHS: 20  $\mu$ l/PBS 200  $\mu$ l of CHS treated group.

6. 加味治哮喘이 氣管 平滑筋의 緊張度에 미치는 영향

加味治哮喘은 최종 추출물 500  $\mu$ l/Tyrode solution 50ml의 투여 농도에서, 기니픽 摘出 氣管에서  $5 \times 10^{-6}$  g/ml 농도의 acetylcholine으로 유발된 수축 현상에 有意性있는 영향을 주지 못하였다(Fig. 6).

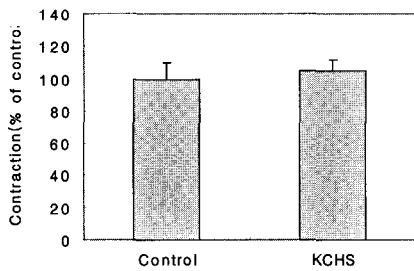


Fig. 6. Effect of CHS on contractility of isolated tracheal smooth muscle. Control :  $5 \times 10^{-6}$  g/ml of acetylcholine treated group. CHS : 500  $\mu$ l /Tyrode solution 50 ml of CHS +  $5 \times 10^{-6}$  g/ml of acetylcholine treated group.

고찰

咯痰은 呼吸道에서 分泌되는 粘液性的 病理的 産物로 체내의 모든 非生理的 體液을 지칭하는 痰飲의 개념에서 狹義의 痰飲에 속하는데 氣管, 氣管枝에서 分泌된 分泌물이 氣管, 氣管枝에 침입한 異物이나 病原體를 흡착시켜 纖毛運動을 통하여 咽喉頭部로 옮겨지고 反射機能에 의해 外界로 排出되거나 嚥下되는 것을 말한다<sup>3)</sup>. 韓醫學에서의 咯痰의 種類에는 風痰, 寒痰, 濕痰, 熱痰, 燥痰, 鬱痰, 氣痰 등이 속하며 西洋醫學에서는 咯痰을 粘液性, 漿液性, 化膿性, 血性으로 분류한다<sup>3,21)</sup>.

咯痰의 주요 성분인 粘液(mucus)은 纖毛細胞와의 협동작용을 통해 吸引된 공기 속의 異物이나 病原體 등을 외부로 제거하는 역할을 하는데<sup>7)</sup> 粘液의 구성요소인 뮤신(mucin, 粘液素)의 量과 質의 이상은 오히려 人體의 防禦作用에 영향을 주어 呼吸器系에 심한 病理 現狀을 유발할 수 있다. 객담의 증가는 呼吸器疾患의 병적 상태를 증가시키는데 感染의 위험을 높이고, 氣流閉

鎖를 가져오며 咯痰의 만성적 증가는 死亡 危險을 증가시킨다<sup>22)</sup>.

小青龍湯은 解表散寒, 溫肺化痰, 止咳平喘하는 효과가 있어 風寒客表하고 內有水飲停滯하여 나타나는 惡寒發熱, 無汗, 頭面四肢浮腫, 身體疼痛, 胸痞, 乾嘔, 咳嗽, 喘息 등의 症狀에 사용하며<sup>2,3)</sup> 加味治哮喘은 金<sup>4)</sup>의 《晴崗醫鑑》에記載된 治哮喘에 潤肺下氣止咳하는 百部根<sup>5)</sup>을 加하여 大田大學校 附屬韓方病院 肺系內科에서 惡寒噴嚏, 鼻流清涕, 胸壓感, 呼吸困難 등의 症狀에 緩解劑로 사용한다<sup>6)</sup>.

이에 著者は 小青龍湯과 加味治哮喘이 咯痰의 生成 및 過多 分泌 調節 效果와 氣管 平滑筋 弛緩 效果를 糾明하고자 一次培養 햄스터 氣管 表面 上皮로부터의 뮤신 分泌에 미치는 影響, 젯산 脫水素酵素 活性에 미치는 影響, 摘出 氣管 平滑筋 收縮度에 미치는 影響을 測定하였다.

햄스터 氣管 表面 上皮로부터의 뮤신 分泌에 미치는 影響에서 小青龍湯(SCRT)은 최종 추출물 20  $\mu$ l/PBS 200  $\mu$ l의 투여 농도에서, 뮤신 分泌를 약 30 % 가량 감소시켰다(Fig. 1). 호흡기 뮤신의 分泌를 감소시키는 물질로는 서양의학 체계에서 다양한 염증성 질환의 치료제로 응용되는 glucocorticoids가 대표적이며, 최근 poly-L-lysine(PLL) 등의 양이온성 폴리펩티드가 호흡기 뮤신 分泌를 억제하는 물질로서 보고<sup>23)</sup>되었다. 그러나, 이러한 약물들은 그 다양한 藥理作用 및 副作用 등으로 인해 호흡기 질환의 임상에서 적절히 응용되기에는 많은 제한이 따르고 있다.

또한, 韓醫學의 處方藥物 중에서 호흡기 점액의 주 구성요소인 뮤신의 分泌를 억제할 수 있는 處方 혹은 單味藥物에 대해서는 아직 알려진 바 없으며, 현재로서는 본 연구에서 시험된 小青龍湯이 최초의 處方인 것으로 판단된다. 이에 본 연구자 등은 신속하고도 철저한 후속연구를 통하여 小青龍湯 자체 혹은 處方を 구성하는 각 單味藥物을 대상으로 한 뮤신 分泌 억제효능의 재검증을 통하여, 궁극적으로는 새로운 作用機轉을 가진 新藥物의 개발에 한 단서를 제공할 수 있을 것으로 판단된다.

다른 처방인 加味治哮喘은 최종 추출물 20  $\mu$ l/PBS 200  $\mu$ l의 투여 농도에서, 뮤신 分泌를 110 % 가량 증가(Fig. 4)시켰으므로, 小青龍湯과는 반대되는 현상을 보였다. 이 處方は 小青龍湯에 配伍되지 않은 桔梗, 枳殼 등 排膿消腫 效能이 있는 약물을 함유하고 있어서, 완화한 뮤신 分泌 증가현상이 발현된 것으로 추측할 수 있으나, 자세한 機轉의 규명을 위해서는 處方 자체 혹은 處方構成 單味藥物을 대상으로 한 부가적 연구가 이루어져야 할 것으로 판단되며, 西洋醫學의인 시각에서 보면 加味治哮喘은 緩和한 祛痰劑(mild expectorant)로 응용될 수도 있을 것으로 생각된다. 한편 加味治哮喘에 의한 뮤신 分泌 증가는 細胞膜 손상에 의한 細胞 내용물의 외부 유출 결과일 가능성도 있다. 따라서 본 연구에서는 세포막 손상의 한 지표인 LDH 활성 측정을 통하여 연구에 사용된 물질들의 독성을 검색하고자 하였다. 細胞膜이 손상되면 細胞는 그 완전성과 정상기능을 상실한다. 細胞毒性 측정 시 흔히 이용되는 trypan blue exclusion viability assay는 종종 분리하여 培養된 細胞의 生存能力을 過大評價하는 경향이 있다<sup>24)</sup>. 그러므로 細胞膜 손상 시 分泌되는 LDH의 활성 측정을 細胞毒性 유발여부 측정의 한 방법으로 채택할 수 있을 것이다. 실험

결과에서 서술하였듯이 加味治哮喘散은 최종 추출물 20  $\mu\text{l}$ /PBS 200  $\mu\text{l}$ 의 투여 농도에서 細胞毒性的 한 지표인 LDH 分泌에는 有意性있는 영향을 미치지 못하였다(Fig. 5). 즉 加味治哮喘散에 의한 分泌 증가는 단순한 細胞膜 손상에 의한 細胞 내용물 유출현상에 기인한 것은 아니라는 점을 시사하고 있는 것이다. 또한 分泌를 감소시키는 것으로 나타난 小青龍湯도 LDH 分泌에는 有意性있는 영향을 미치지 못하였다(Fig. 2). 다시 말해 小青龍湯 역시 뚜렷한 細胞毒성을 발현하지 않음을 시사하고 있는 것이다. 추가적 연구결과가 필요하겠으나 이러한 실험적 증거들은 약약품으로서의 두 處方의 安全性을 입증해줄 수 있는 기초적 자료라는 점에서 의의가 있다고 할 것이다.

또한 본 연구에서는 小青龍湯 및 加味治哮喘散이 적출된 기니픽 氣管 平滑筋의 收縮度에 미치는 영향을 測定함으로써, 喘息 등의 氣管 平滑筋 수축 상태에서의 두 方劑에 의한 氣管 平滑筋 弛緩 效능을 검증하고자 하였다. 기도 배상세포의 분비는 capsaicin-sensitive 感覺神經의 조절에 의하는데 capsaicin 또는 antidromic의 신경 자극은 杯狀細胞의 分泌를 자극하며 氣道 말단의 感覺神經에서 分泌되는 neuropeptides에 의해 平滑筋의 수축이 유발된다<sup>29)</sup>. 실험결과에서 볼 수 있듯이 小青龍湯 및 加味治哮喘散 모두 최종 抽出物 500  $\mu\text{l}$ /Tyrode solution 50 ml의 투여 농도에서, 기니픽 摘出 氣管에서  $5 \times 10^6$  g/ml 농도의 acetylcholine으로 유발된 수축 현상에 有意性있는 영향을 주지 못하였다(Fig. 4, Fig. 6). 이러한 연구결과에 의하면 두 處方이 氣管 平滑筋의 緊張度에는 영향을 주지 못하여 직·접적인 氣管 혹은 氣管枝 擴張效능을 나타내지 않았다고 할 수 있다. 그러나 Kao 등<sup>9)</sup>은 摘出した 기니픽의 氣管을 carbachol로 수축시킨 氣管枝 收縮 모델에서 小青龍湯이 농도의존적 이완效능이 있다고 보고하였다. 이러한 차이가 발생한 것은 본 실험에서는 단일 농도만으로 실험을 진행하여 나타난 결과일 가능성을 배제할 수 없으리라 생각된다.

종합하면 小青龍湯은 分泌를 억제함으로써 咯痰量의 증가를 主要症狀으로하는 呼吸器疾患에 응용할 수 있으며 加味治哮喘散은 咯出困難을 호소하는 咯痰을 동반한 呼吸器疾患에 응용할 수 있다는 실험적 근거를 제시하는 것으로 사료되며 향후 處方 자체의 in vivo 상태에서의 약리작용에 대한 후속연구 및 각 處方의 構成 單味藥物들과 分泌 間의 상관성에 관한 추가적 연구가 필요하리라 여겨진다.

## 결 론

小青龍湯과 加味治哮喘散의 效능을 糾明하기 위하여 一次培養 햄스터 氣管 表面 上皮로부터의 分泌에 미치는 影響, 젖산 脫水素酵素(LDH) 活性에 미치는 影響, 摘出 氣管 平滑筋 收縮度에 미치는 影響을 測定한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

小青龍湯은 呼吸器 杯狀細胞에서의 分泌를 有意性있게 감소시켰다. 小青龍湯은 氣管 表面 上皮에서의 LDH 分泌를 증가시키지 않았다. 小青龍湯은 기니픽 摘出 氣管 平滑筋의 收縮度에 有意性있는 영향을 주지 못하였다. 加味治哮喘散은 呼吸器 杯狀

細胞에서의 分泌를 有意性있게 증가시켰다. 加味治哮喘散은 氣管 表面 上皮에서의 LDH 分泌를 증가시키지 않았다. 加味治哮喘散은 기니픽 摘出 氣管 平滑筋의 收縮度에 有意性있는 영향을 주지 못하였다.

이상의 결과는 小青龍湯은 分泌를 억제함으로써 咯痰量의 증가를 主要症狀으로하는 呼吸器疾患에 응용할 수 있으며 加味治哮喘散은 咯出困難을 호소하는 咯痰을 동반한 呼吸器疾患에 응용할 수 있다는 실험적 근거를 제시하는 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. 張機, 傷寒雜病論, p.27, 河北科學技術出版社, 石家莊, 1994.
2. 이상인, 김동걸, 이영중, 노승현, 주영승, 방제학, pp.50-52, 영림사, 서울, 1990.
3. 전국한의과대학폐계내과학교실, 동의폐계내과학, pp.52-55, 102-114, 144-199, 한문회사, 서울, 2002.
4. 金永勳, 晴崗醫鑑, p.130, 杏林書院, 서울, 1990.
5. 全國韓醫科大學 本草學教授 공편저, 本草學, pp.121-126, 135-137, 302-304, 334-335, 347-349, 351-352, 448-449, 460-461, 463-464, 478-482, 484-485, 540-541, 581-582, 622-623, 永林社, 서울, 1991.
6. 大田大學校, 韓方病院處方集, p.129, 韓國出版社, 大田, 1997.
7. 차창룡, 호흡기의 숙주방어기전, pp.47-48, 서울대학교의과대학, 호흡기학, 서울대학교출판부, 서울, 1997.
8. Gleich, G.J. The eosinophil and bronchial asthma: Current understanding, J. Allergy Clin. Immunol. 85, 422-436, 1990.
9. Kao, S.T., Lin, C.S., Hsieh, C.C., Hsieh, W.T., Lin, J.G. Effects of xiao-qing-long-tang(XQLT) on bronchoconstriction and airway eosinophil infiltration in ovalbumin-sensitized guinea pigs: in vivo and in vitro studies. Allergy. 56(12), 1164-1171, 2001.
10. 황우석, 정희재, 주창엽, 이재성, 이경기, 이형구, 정승기, 소청룡탕치료 기관지천식환자의 혈액내 호산구수와 혈청IgE 및 T 림프구아형의변화: 대한한방내과학회지, 23(1), 83-89, 2002.
11. 서영호, 배현수, 신민규, 홍무창, 소청룡탕이 Helper T cell의 활성에 미치는 영향: 동의생리병리학회지, 16(4), 693-700, 2002.
12. 정승기, 허태석, 황우석, 주창엽, 김영우, 정희재, 소청룡탕이 기관지천식환자의 혈청 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  변화에 미치는 영향: 대한한방학회지, 23(2), 70-77, 2002.
13. 배한호, 이정은, 한영주, 박양춘, 생쥐의 B 세포에서 IgE의 분비와 cytokine 생산에 대한 소청룡탕의 효과: 대한한방내과학회지, 24(2), 249-259, 2003.
14. 김준명, 박양춘, 김병탁, 김성훈, 加味治哮喘散의 알러지 cytokine조절작용에 대한 研究: 동의병리학회지, 14(2), 80-90, 2000.
15. 함철인, 박양춘, 생쥐의 B 細胞에서 anti-CD40과 rIL-4로 유도된 사이토카인 생산과 면역글로블린 E에 대한 加味治哮喘散의 효과: 동의생리병리학회지, 17(6), 1479-1486, 2003.
16. Kim, K.C. Possible requirement of collagen gel substratum

- for production of mucinlike glycoproteins by primary rabbit tracheal epithelial cells in culture: *In Vitro Cell Dev Biol.* 21(11), 617-621, 1985.
17. Kim, K.C., Brody, J.S. Use of primary cell culture to study regulation of airway surface epithelial mucus secretion: *Symp Soc Exp Biol*, 43, 231-239, 1989.
  18. Wu, R., Smith, D. Continuous multiplication of rabbit tracheal epithelial cells in a defined, hormone-supplemented medium: *In Vitro*, 18(9), 800-812, 1982.
  19. Wu, R., Nolan, E., Turner, C. Expression of tracheal differentiated function in serum-free hormone-supplemented medium: *J. Cell Physiol*, 125(2), 167-181, 1985.
  20. Kim, K.C., Rearick, J.I., Nettlesheim, P., Jetten, A.M. Biochemical characterization of mucous glycoproteins synthesized and secreted by hamster tracheal epithelial cells in primary culture: *J. Biol. Chem*, 260(7), 4021-4027, 1985.
  21. 정희재, 정승기, 이형구, 객담에 관한 동서의학적 문헌고찰: *대한한방성인병학회지*, 1(1), 51~62, 1995.
  22. Kim, W.D. Lung mucus: a clinician's view. *Eur Respir J*, 10(8), 1914-1917, 1997.
  23. Lee, C.J. Specificity in the inhibition of mucin release from airway goblet cells by polycationic peptides: *J. Appl. Pharmacol*, 9(3), 218-223, 2001.
  24. Yu, X.Y., Schofield, B.H., Croxton, T., Takahashi, N., Gabrielson, E.W., Spannhake, E.W. Physiologic modulation of bronchial epithelial cell barrier function by polycationic exposure: *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*, 11(2), 188-198, 1994.
  25. Chen, H.H., Kuo, H.P. Effect of sensory neuropeptides on mucus secretion from cultured goblet cells: *Changeng Yi Xue Za Zhi*, 21(3), 283-290, 1998.