감초가 천식모델 생쥐의 plasma내 histamine과 폐조직내 cytokien 생성에 미치는 효과

송상진 · 배한호 · 박양춘*

대전대학교 한의과대학 내과학교실

The Effects of Gamcho on Histamine and Cytokine Production in Murine Asthma Model

Shang Jin Song, Han Ho Bae, Yang Chun Park*

Department of internal Medicine, College of Oriental Medicine Daejeon University

This experiment was designed to investigate the effect of Gamcho(Glycyrrhiza uralensis Fisch, GLU) in asthma. We measured histamine, IL-1β, IL-4, 1L-5, IL-6, IL-10, IL-13, in plasma of ovalbumin induced asthmatic mouse. The results were obtained as follows: GLU decreased the proliferation of histamine, IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 significantly. GLU increased the proliferation of IL-10 significantly. According to the above results, it is suggested that GLU extract might be useful applied for prevention and treatment of allergic asthma.

Key words : Gamcho, Antiallergy, asthmatic mouse, cytokine

서 론

기관지 천식은 특이적인 알레르겐 또는 비특이적인 자극에 의해 나타나는데, 임상적으로 가역적인 기도폐쇄 증상을 보이면서, 병태생리학적으로 기도과민반응을 나타내고, 조직병리학적으로는 기도의 염증소견이 관찰되는 염증성 기도질환으로 정의되고 있다[1-2]. 기관지천식의 발병에는 여러 가지 위험인자들이 관여하고 있으며 경제성장에 따른 공업화, 도시화에 따라 실내생활의 확대, 대기오염의 증가, 흡연 인구의 증가 등에 의해 유발물질과 기여인자가 늘어남으로써 기관지천식의 유병율이 증가하고 있다[3-5]. 기관지천식은 한의학에서 呼吸急促하며 喉中有聲轔한 증상을 나타내는 哮喘證의 범주에 속하는 질환으로 치료에 있어서는 實證과 虛證으로 나누어 치료하고 있다[6].

甘草는 性味는 甘平하며 脾 胃 肺經으로 歸經하고 和中緩急, 潤肺, 解毒, 調和諸藥의 效能이 있다[6]. 약리적으로 부신피질 호르몬양 작용, 항염증 및 항알레르기 작용, 소화계통에 대한 작용, 해독작용, 지질대사에 대한 영향, 실험성 황달에 대한 영향, 진해작용, 진통 및 항경련 작용, 비뇨 생식기계통에 대한 영향, 항종양 작용 등이 있다고 하였다[7]. 감초에 대한 다양한 연구[8-10]가 있어왔으나 감초의 천식 유발 생쥐의 폐조직내 면역세포 에 대한 연구는 찾아보기 힘들었다. 이에 저자는 감초의 천식에 대한 항알레르기 효능을 실험적으로 규명하고자 천식모델 생쥐의 폐조직에서 IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13의 생성과 plasma내 histamine의 생성에 미치는 효과를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

1. 재 료

1) 동물

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 체중 18~25 g의 C57BL/6(한국화학연구소) 쥐로, 실험 당일까지 고형 사료(조단백질 22.1 % 이상, 조지방 8.0 % 이하, 조섬유 5.0 % 이하, 조회분 8.0 % 이하, 칼슘 0.6 % 이상, 인 0.4 %이상 삼양사 배합 사료 Co.)와 물을 충분히 공급하고, 실온 22±2 ℃, 상대 습도 50±10 %, 조명 시간 12시간(07:00~19:00), 조도 150~300 Lux로 설정하여 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 동물만을 선별하여 실험에 사용하였다.

* 교신저자 : 박양춘, 청주시 상당구 용담동 대전대 부속 청주한방병원 1내과
· E-mail : omdpyc@dju.ac.kr, · Tel : 043-229-3705
· 접수 : 2004/03/16 · 수정 : 2004/04/21 · 채택 : 2004/05/24

2) 약재

실험에 사용된 감초(*Glycyrrhiza uralensis*: 이하 GLU)는 대전대학교 부속한방병원에서 구입한 것을 정선하여 사용하였다.

2. 시약 및 기기

1) 시약

본 실험에 사용된 시약은 diethyl pyrocarbonate(DEP: Sigma Co., U.S.A.), 3-4,5-dimethyl- thiazol-2,5- carboxymethoxyphenyl-,4-sulfophenyl-2H-tetr azolim(MTS: Sigma Co., U.S.A.) 2,7,-dichl-orodihydrofluorescin diacettate (DCFH-DA: Sigma Co., U.S.A.), complete adjuvent, chloroform(Sigma Co., U.S.A), collagenase(Sigma Co., U.S.A.), RPMI-1640 배양액(Sigma Co., U.S.A.), isopropanol(Sigma Co., U.S.A.), 적혈구용혈액(RBC lysis solution: Sigma Co., U.S.A.), ethidium bromide(EtBr: Sigma Co., U.S.A.), dulbecco's phosphate buffered saline(D-PBS: Sigma Co., U.S.A.)), formaldehyde(Sigma Co., U.S.A.), lamide(Sigma Co., U.S.A.), magnesium chloride($MgCl_2$: Sigma Co., U.S.A.)를 사용하였으며, fetal bovine serum(FBS: Hyclone. Logan, U.S.A.)은 Hyclone사 제품을, propidium iodide(PI: Pharmingen. Torreyana, U.S.A.), RNase (Pharmingen. Torreyana, U.S.A.)는 Pharmingen사 제품을, rhIL-1β, rhTNF-α(R & D system . Minneapolis, U.S.A)는 R & D system사 제품을 사용하였으며, 기타 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

2) 기기

본 실험에 사용된 기기는 열탕추출기(대웅, Korea), rotary vaccum evaporator(Büchi B-480, Switzerland), freeze dryer(EYELA FDU-540, Japan), CO_2 incubator(Forma scientific Co., U.S.A.), clean bench(Vision scientific Co., Korea), autoclave(Sanyo, Japan), micro-pipet(Gilson, France), water bath(Vision scientific Co., Korea), vortex mixer(Vision scientific Co., Korea), spectrophotometer(Shimazue, Japan), centrifuge(Sigma, U.S.A), deep-freezer(Sanyo, Japan), thermocycler system(MWG Biotech., Germany), ice-maker (Vision scientific Co., Korea), homogenizer(OMNI, U.S.A), plate shaker(Lab-Line, U.S.A) 등을 사용하였다.

3. 방법

1) 감초 추출물 분리

감초는 200 g에 각각 증류수 2,000 ㎖를 가하여 열탕 추출기에서 3시간 추출하여 얻은 액을 흡입 여과하여 이를 감압 증류장치(Rotary evaporator, BUCHI B-480, Switzerland)로 농축하였다. 이를 다시 동결 건조기(Freeze dryer, EYELA FDU-540, Japan)를 이용하여 완전 건조한 감초를 냉동(-84 ℃) 보관하면서 적당한 농도로 희석하여 사용하였다.

2) 기관지 천식 생쥐 모델

500 ㎍/㎖의 난알부민(OVA, chicken egg ovalbumin; Grade IV)과 10 % (w/v) aluminum potassium sulfate(Alum; Sigma)를 PBS로 용해한 후 혼합하였다. 이 혼합물을 10N NaOH로 pH를 6.5로 조정하여 상온에서 1시간 동안 방치하고 750 × g에서 5분 동안 원심분리 하였다. 이 OVA/Alum 침전물(pellet)을 증류수를 가하여 원래의 양으로 용해한 후 100 ㎍ OVA를 0.2 ㎖로 조정하여 복강 내로 주사하여 전신 감작을 시켰다. 이 후 2주째에 생쥐를 마취한 후 난알부민(500 ㎍/㎖) 100 ㎕를 기도로 투여하였다. 실험군은 3주째부터 분무기를 이용하여 2.5 ㎎/㎖ 난알부민 용액을 하루에 30분씩 일주일에 3회씩 6주 동안 비강 및 기도내로 흡입시켰으며, 대조군은 PBS 또는 Alum만을 흡입, 주사시켰다.

3) 감초 추출물 경구 투여

OVA/Alum로 전신 감작 시킨 후 3주 째부터 감초 추출물(150 ㎎/kg)을 일주일에 5회 경구 투여하였다. 대조군은 증류수를 동량 경구투여 하였다.

4) 기관지 천식 생쥐의 폐조직의 역전사-중합효소 연쇄반응

(1) RNA 추출

적출한 폐조직을 조직분쇄기로 폐조직(0.1 g)과 RNAzolB 500 ㎕를 넣고 용해될 때까지 분쇄하였다. 이 혼합 부유액에 chloroform($CHCl_3$) 50 ㎕를 첨가한 후 15초간 다시 혼합하였다. 이를 얼음에 15 분간 방치한 후 13,000 rpm에서 원심 분리한 후 약 200 ㎕의 상층액을 회수하여 2-propanol 200 ㎕와 동량 혼합 후 천천히 흔들고 얼음에서 15 분간 방치하였다. 이를 다시 13,000 rpm에서 원심 분리한 후 80 % EtOH로 수세하고 3분간 vaccum pump에서 건조하여 RNA를 추출하였다. 추출한 RNA는 diethyl pyrocar- bonate(DEPC)를 처리한 20 ㎕의 증류수에 녹여 heating block 75 ℃에서 불활성화 시킨 후 first strand cDNA 합성에 사용하였다.

(2) 역전사-중합효소 연쇄반응

역전사(reverse transcription) 반응은 준비된 total RNA 3 ㎍을 75 ℃에서 5분 동안 변성시키고, 이에 2.5 ㎕ 10mM dNTPs mix, 1 ㎕ random sequence hexanucleotides (25 pmole/ 25 ㎕), RNA inhibitor로서 1 ㎕ RNase inhibitor(20 U/㎕), 1 ㎕ 100 mM DTT, 4.5 ㎕ 5×RT buffer(250 mM Tris-HCl, pH 8.3, 375 mM KCl, 15 mM $MgCl_2$)를 가한 후, 1 ㎕의 M-MLV RT(200 U/㎕)를 다시 가하고 DEPC 처리된 증류수로서 최종 부피가 20 ㎕가 되도록 하였다. 이 20 ㎕의 반응 혼합액을 잘 섞은 뒤 2,000 rpm에서 5초간 원심 침강하여 37 ℃ 항온 수조에서 60분 동안 반응시켜 first-strand cDNA를 합성한 다음, 95 ℃에서 5분 동안 방치하여 M-MLV RT를 불활성화 시킨 후 합성이 완료된 cDNA를 polymerase chain reaction(PCR)에 사용하였다.

(3) cDNA PCR

PCR은 Primus 96 Legal PCR system(with high pressure lid, MWG in germany)를 이용하여 수행하였다. 반응은 이미 합성된 3 ㎕의 cDNA를 주형으로 사용하고, 주형에 대한 primer는 β-actin, IL-6, tumor necrosis factor-α(TNF-α), cyclooxygenase-2, 그리고 NOS-II 유전자를 증폭하기 위하여 sense primer(20 pmole/㎕)와 antisense primer(20 pmole/㎕)를 혼합하여 1 ㎕를 가하고, 다시 3 ㎕ 2.5 mM dNTPs, 3 ㎕ 10×PCR buffer(100mM

Tris-HCl, pH8.3, 500 mM KCl, 15 mM $MgCl_2$), 그리고 0.18 ㎕ Taq polymerase(5 U/㎕)를 첨가한 다음 최종 부피가 30 ㎕가 되도록 멸균증류수를 가하고 pre-denaturation; 95 ℃, 5분, denaturation; 95 ℃, 5분, annealing; 55 ℃, 1분, elongation; 72 ℃, 1분을 25 cycles한 뒤 post- elongation을 72 ℃에서 3분 동안의 조건으로 PCR을 수행하였다. 각 PCR products는 20 ㎕씩 1.2 % agarose gel에 loading하여 120 V 조건에서 20분간 전기영동을 통하여 분석하였다.

5) ELISA analysis

생쥐에서 분리한 plasma에서 histamine의 양을 측정하기 위하여 enzyme-linked immuno-sorbent assay(ELISA, Endogen, U.S.A.)를 실시하여 생산량을 측정하였다.

성 적

1. Plasma내 histamine 양에 미치는 영향

천식유발에 따른 histamine 양을 측정한 결과, 정상군은 5.1±1.1 (pg/ml), 대조군은 22.6±3.1 (pg/ml), GLU 투여군은 13.6±1.2 (pg/ml)으로 대조군에 비해 GLU 투여군에서 유의성($p<0.01$) 있는 감소 효과를 나타내였다(Fig. 1).

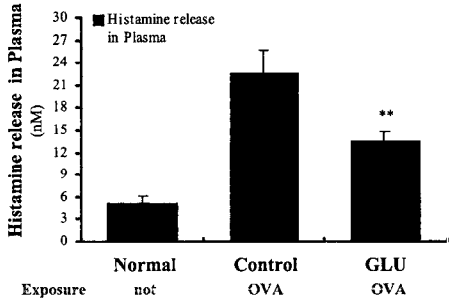

Fig. 1. Effect of GLU extract drug on histamine level in plasma of OVA-indued asthma mouse. WT : Normal C57BL/6 mice. OVA-control : Ovalbumin inhalation(control) OVA-GLU : OVA + GLU(150㎎/㎏). The results are expressed the mean±S.E(N = 10). Statistically significant value compared group data by t-test(**p <0.01).

2. 폐조직내 유전자 발현에 미치는 효과

유전자에 미치는 영향을 알아본 결과, IL-1β에서는 대조군이 164, GLU 투여군 52으로 감소하였다. IL-4에서는 대조군이 172, GLU 투여군 63으로 감소하였고, IL-5에서는 대조군이 153, GLU 투여군 77으로 각각 대조군에 비하여 유전자 발현의 감소 효과를 나타내었다(Fig. 2).

IL-6에서는 대조군이 187, GLU 투여군 78로 감소하였고, IL-10에서는 대조군이 87, GLU 투여군 123으로 증가하였다. IL-13에서는 대조군이 148, GLU 투여군 50으로 감소하여 각각의 유전자에 효과를 나타내고 있다(Fig. 3).

고 찰

기관지천식은 항원, 비만세포 및 IgE가 관여하여 분비되는 화학매체의 지접적인 약리작용에 의해서 그리고 화학매체와 cytokine, 유착분자가 관여하여 기관지로 모여온 염증세포에 의해서 발병하는 기도의 만성 알레르기 염증성 질환으로 이해되고 있다[3].

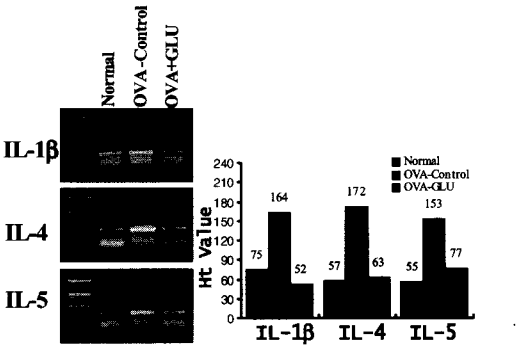

Fig. 2. Effect of GLU extract drug on IL-1β, IL-4, IL-5 mRNA gene expression in OVA-indued asthma mouse lung tissue. WT : Normal C57BL/6 mice. OVA-control : Ovalbumin inhalation(control). OVA-GLU : OVA + GLU(150㎎/㎏).

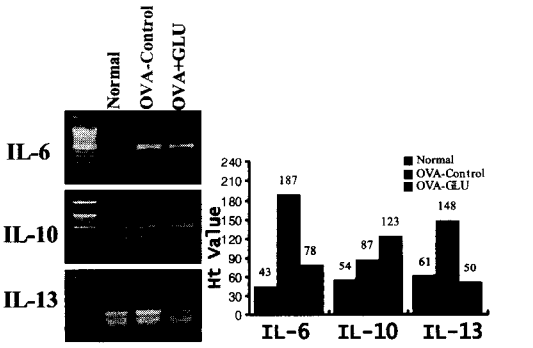

Fig. 3. Effect of GLU extract drug on IL-6, IL-10, IL-13 mRNA gene expression in OVA-indued asthma mouse lung tissue. WT : Normal C57BL/6 mice. OVA-control : Ovalbumin inhalation(control). OVA-GLU : OVA + GLU(150㎎/㎏).

기관지천식의 특징적인 병리소견은 기관지속에 호산구의 수가 증가되어 있는 것인데 기도내로 유입된 호산구가 활성화되면, 세포막으로부터 생성되는 혈소판활성인자, leukotriens 등의 화학매체들은 기도 수축, 객담 생성, 혈관투과성 증가, 부종 등을 발생시키고, 더불어 화학주성이 있어 지속적으로 호산구를 비롯한 염증세포들을 기도내로 유입시킬 뿐 아니라 기도과민성을 생성하거나 증가시키며, 세포질로부터 유리된 세포독성단백은 기도상피를 박탈시킨다[11-12]. 기관지천식의 병인에 관여하는 세포 중 T조력(이하 Th) 림프구는 cytokine의 분비양상에 따라 Th1, Th2 림프구로 나눈다. Th1 림프구는 주로 IL-2, IL-12, IFN-γ를 생산하며 지연형 과민반응, 결핵균이나 바이러스에 대한 방어작용, 종양에 대한 숙주반응에 관여하고, Th2 림프구는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 등을 생산하며 즉시형 과민반응, 기관지천식과 같은 알레르기성 질환, 기생충감염에 대한 방어작용에 관여한다[13-15]. Th1 림프구와 Th2 림프구는 서로 길항작용을 나타내어 기능이 억제되는 현상이 관찰되며 알레르기성 기관지천식환자의 기관지

폐포세척액에서는 Th2 림프구의 기능이 활성화됨이 관찰되고 있다[16]. 즉 항원에 의한 IgE 생성에 필수적인 요소인 IL-4를 분비하는 Th2 림프구는 naive CD4+ T세포가 IL-4의 영향으로 항원과 반응시 분화되고 이때 IgE 생성을 방해하는 IFN-γ를 분비하는 Th1 림프구는 그 발달이 저해된다[17].

甘草는 《神農本草經》에 처음 기재된 약물로 콩과식물이며 학명은 Glycyrrhiza uralensis Fisch이고, 그 性味는 甘平하며 脾胃 肺經으로 歸經하고 和中緩急, 潤肺, 解毒, 調和諸藥의 效能이 있다[6]. 약리적으로 부신피질 호르몬양 작용, 항염증 및 항알레르기 작용, 소화계통에 대한 작용, 해독작용, 지질대사에 대한 영향, 실험성 황달에 대한 영향, 진해 작용, 진통 및 항경련 작용, 비뇨생식기계통에 대한 영향, 항종양 작용 등이 있다고 하였다[7]. 감초의 효능에 대한 기존의 실험연구로 김[8]은 감초가 호산구 및 호중구의 유착능을 억제하여 항염증작용이 있다고 하였고, Wang 등[9]은 천식환자의 기도 과민성을 감소시킨다고 하였고, Liu 등[10]은 histamine으로 유발된 기관 수축을 억제한다고 하였다. 이에 저자는 감초의 천식에 대한 항알레르기 작용에 대해 실험적으로 규명하기 위해서 천식모델 생쥐의 폐조직내 IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, plasma내 histamine에 미치는 영향을 측정하였다. IL-1β는 면역 및 염증의 매개물로서 급성기에 반응하여 면역반응을 증폭시키는 기능을 하는데 B 전구세포의 성숙과 항원자극을 받은 B 세포증식을 유도한다[19].

IL-4는 Th2에서 방출되어 여러 종류의 면역세포에 작용하여 다양한 면역조절기능을 나타내고 있는데 활성화된 B 세포, T 세포 및 thymocyte의 증식을 유도하며, monocyte의 증식을 유도하며, monocyte의 활성화 및 비만세포의 증식과 성숙을 촉진한다. 특히 B 세포의 분화에 관한 작용으로 IgE의 생성과 분비를 유도하고, Ⅱ형 IgE 수용체인 FcεRⅡ의 발현을 증가시킨다. 이러한 IL-4의 기능은 알레르기 반응의 주조절인자로서 중요하다[19-20]. IL-5는 IL-4와 유사하게 B 세포의 증식과 분화를 자극하는 기능을 가진 분자량 20 kD의 싸이토카인으로 활성화된 CD4+ T 세포와 비만세포가 분지한다. IL-5는 IL-2 또는 IL-4의 B 세포 분화 성장작용을 상승시키며 성숙 B 세포에 작용하여 IgA 생성을 항진시킨다. 또한 호산구의 분화증식을 항진시켜 호산구매개염증반응 조절에 관여하므로 IL-5의 억제가 알레르기성 호흡기질환의 치료에 유용할 것으로 보고되고 있다[21-22]. IL-6은 활성화된 T 세포에서 생성되며 B 세포가 항체 생산세포로 분화하는 최종단계를 유도하는 물질로서 알려져 있다. 항원과 반응한 T세포에도 작용하며 IL-2 수용체를 표출시켜 IL-2를 생성시켜서 증식을 초래하기도 하고 살해 T 세포의 발현도 보조한다[24]. IL-10은 36 kDa homodimeric cytokine으로 활성화된 대식세포 및 림프구에서 분비되며 cytokine synthesis inhibitory factor로 알려져 왔다. Th1 림프구에서의 IFN-γ, IL-2의 생성을 억제하고 단핵식세포에서 IL-1, il-6, IL-8 등의 염증성 cytokine 생성을 억제할 뿐 아니라 Th2 림프구에서의 IL-4, IL-5, IL-13 분비를 억제시키기 때문에 allergy성 염증반응을 방해하기도 한다[25-26]. 또한 호산구에 대한 apoptosis를 유도하고 IgE 항체 형성을 억제한다. 실제로 천식환자에 있어서는 IL-10의 합성이 감소하는 경향을 보이며, 이와 대조적으로 천식의 치료제인 corticosteroid 흡입 시 IL-10은 증가한다[27-28]. IL-13은 Th2에서 분비되는 사이토카인으로 IgE의 생성을 유도하여 알레르기성 염증 반응의 병인에 관여한다고 하였다[23]. Histamine은 제일형 과민반응 매개인자 중에서 가장 중요한 인자로서 비만세포 과립 무게의 약 10% 정도를 차지하고 있으며 평활근 수축과 혈관 투과력 증가 등을 유발하여 천식병리에서 중요한 역할을 담당한다[19].

천식유발에 따른 plasma내 histamine 양을 측정한 결과, GLU 투여군은 대조군에 비해 유의성($p<0.01$) 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 1). 폐조직내 면역세포에 미치는 영향을 알아본 결과 IL-1β, IL-4, IL-5에서 대조군에 비해 GLU투여군이 유전자 발현의 감소효과를 나타내었고(Fig. 2), IL-6과 IL-13에서 대조군에 비해 GLU 투여군에서 감소하였고 IL-10에서는 대조군에 비해 GLU 투여군에서 증가하여 각각의 유전자에 효과를 나타내었다(Fig. 3).

결 론

감초의 천식에 대한 항알레르기 작용을 규명하기 위해 폐조직내 IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, 혈장내 histamine의 분비 등을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 감초는 혈장내 histamine의 생성을 유의성있게 감소시켰다. 감초는 폐조직내 IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13의 생성을 유의성있게 감소시켰다. 감초는 폐조직내 IL-10 생성을 유의성있게 증가시켰다. 以上의 結果로 보아 甘草는 allergy 반응을 억제시키는 效果가 있는 것으로 사료되며 앞으로 이에 대한 持續的인 硏究가 필요하리라 사료된다.

참고문헌

1. 김유영 : 기관지천식, 한용철, 임상호흡기학, 서울, 일조각, p.208, 215, 1990.
2. 박성학 : 기관지천식-진단, 결핵 및 호흡기 질환, 42(5):635~645, 1995.
3. 홍천수, 김규언 : 기관지천식-병인 및 역학-, 대한 천식 및 알레르기학회, 천식과 알레르기 질환, 서울, 군자출판사, pp.237~256, 2002.
4. Lee SI : Prevalences of Symptoms of Asthma and Other Allergic Diseases in Korean Children: A Nationwide Questionnaire Survey, *J Korea Med Sci*, 16(2):155~164, 2001.
5. 전국한의과대학폐계내과학교실 편저 : 동의폐계내과학, 서울, 한문화사, p.162~202, 2002.
6. 전국한의과대학 본초학교수 공편 : 본초학, 서울, 영림사, p.540~541, 1991.
7. 과학백과사전출판사 엮음 : 약초의 성분과 이용, 서울, 일월서각, p.387~393, 1999.
8. 김미경 : 감초가 selectin-매개성 호산구 및 호중구의 유착에 미치는 길항능, 천식 및 알레르기, 18(1):61~68, 1998.

9. Wang H, Chang B, Wang B : The effect of herbal medicine including astragalus membranaceus (fisch) bge, codonpsis pilosula and glycyrrhiza uralensis fisch on airway responsiveness. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 21(5):287~288, 1998.
10. Liu LM, Yu ZF, Wu CY : Studies of the spasm-relieving effect of Glycyrrhiza uralensis Fisch.--Aster tataricus L.F. pulvis mixture on the trachea in guinea pigs. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 18(9):566~567, 575, 1993.
11. Frigas E, Gleich GJ : The eosinophil and pathology of asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 77:527~537, 1986.
12. 이양근, 호산구와 천식, 결핵 및 호흡기질환, 46(1):5~16, 1999.
13. 조상헌, 송숙희, 김윤근, 지영구, 최동철, 윤호주 등. : 아토피 환자에서의 IgE항체 생성조절기전:말초혈액림프구의 IL-4, IFN-γ 생성의 불균형, 알레르기, 15(2):210~212, 1995.
14. 어수택, 정성환, 이상우, 김현태, 김용훈, 박춘식 : 천식환자의 기도내 cytokines표현에 대한 연구, 결핵 및 호흡기질환, 42(1):2~3,1995.
15. 박수영, 조영주 : 내인성 천식 및 외인성 천식환자의 CD8양성세포에서 interlukin4 및 interferon gamma 생산, 천식 및 알레르기, 21(1)66~67, 2001.
16. Kasakura S : A role for T helper type 1 and type 2 cytokine in the pathogenesis of various human diseases, *Rinsho Byori, Symp*, 46(9):915~921, 1998.
17. Hultner L, Kolsch S, Stassen M, Kaspers U, Kremer JP, Mailhammer R, Moeller J, Broszeit H, Schmitt E : In activated mast cells, IL-1 up-regulates the production of several Th2-related cytokines including IL-9. J Immunol, 164(11):5556~5563, 2000.
18. 임숙정, 임난영, 이성원, 곽근신, 안성훈, 문연자, 우원홍 : 감초수추출물이 HM3KO 세포의 멜라닌 생성에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 17(2):368~373, 2003.
19. 김세종 : IMMUNOLOGY, 서울, 고려의학, p.1, 65, pp.154~156, 260~265, 2000.
20. 강세용, 심재정, 조재연, 권영환, 이승룡, 김제형, 이상엽, 이소라, 한선애, 김한겸, 강경호, 유세화, 인광호 : 천식 환자에서 증상의 정도에 따른 IL-4 유전자 다형에 관한 연구, 결핵 및 호흡기질환, 46(3):529~535, 1998.
21. 이숙영, 송정섭, 김영균, 김관형, 문화식, 박성학 : 기관지천식의 기도과민반응과 기관지폐포세척액 소견, 대한내과학회지, 48(2): 171~180, 1995.
22. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW, Egan RW : Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res*, 2(2):71~79, 2001.
23. 이수중, 이준성, 이경수: 아토피성 천식환자에서 특이적 면역요법이 말초혈액 단핵구의 IL-10과 IL-13 mRNA 발현에 미치는 영향, 소아알레르기 및 호흡기, 9(1):41~55, 1999.
24. 김주덕, 김성광 역 : 면역학입문, 서울, 의치학사, pp.47-81, 1983.
25. 이숙영, 윤형규, 신윤 외 : 기관지천식에서 기관지폐포세척액내 IL-10 과 기도염증정도의 연관성, 결핵 및 호흡기질환, 46(1):44~52, 1999.
26. Lasky JA, Brody AR : Interleukines involved in the pathogenesis of chronic airway inflammation, Resp. Immunol., 148(1):39~47, 1997.Barnes PJ, Lim S : Inhibitory cytokines in asthma, Mol. Med. Today, 4(10):452~458, 1998.
27. Zuany-Amorim C, Haile S, Leduc D et al. : IL-10 inhibits antigen-induced cellular recruitment into the airways of sensitized mice, J. Clin. Invest., 95:2644~2651, 1995.
28. 이정희 : TGF-β1 유전자 도입된 EL4 세포의 invitro와 invivo 특성 연구,강원대학교대학원, 1998.