

## Mouse cell에서 仙方活命飲의 항산화작용과 항알러지 및 항염증 효과

박민철·홍승욱

동국대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실

### The Effects of *Sunbanghwalmyeong-eum* Extract on Anti-oxidant, Anti-allergic and Anti-inflammatory ability in mouse cell

Min-Chul Park · Seung-Ug Hong

**Background and Objectives:** The aim of this study was to investigate the anti-oxidant, anti-allergic and anti-inflammatory ability of the *Taglisodog-eum*(SHE) extract on the RAW 264.7 and EL4 cells

**Materials and Methods:** Three types of experiments were implemented for this study: first, the experiment to study the anti-oxidant effect of SHE using Riboflavin; second, in vitro experiment to investigate the inhibition of Th 2 cell differentiation by SHE using EL4 cells (IL-4 mRNA expression); third, the suppression of NF- $\kappa$ B activation using RAW 264.7 cells (iNOS and COX-2 mRNA expression).

**Results:** The anti-oxidant ability of SHE were dose-dependantly increased. From in vitro, the LPS-induced iNOS and COX-2 mRNA expression were dose-dependantly decreased in the RAW264.7 cells treated with SHE and the PMA-induced IL-4 mRNA expression were also dose-dependantly decreased in EL4 cells. NF- $\kappa$ B activation was suppressed, and iNOS & COX-2 production were inhibited by SHE

**Conclusion:** The results suggest that SHE has dose-dependant anti-oxidant ability, and has anti-allergic and anti-inflammatory effects through the suppression of NF- $\kappa$ B activation and the inhibition of Th 2 cell differentiation.

**Key words :** *Sunbanghwalmyeong-eum*, anti-oxidant, anti-inflammatory, NF- $\kappa$ B, Th 2

## 1. 서 론

교신저자: 홍승욱, 419-773 경기도 고양시 일산동구 식사동 814번지  
동국대학교 일산불교한방병원 안이비인후피부과  
(Tel : 031-961-9085, E-mail : heenthstu@duih.org)  
• 접수 2008/07/02 • 수정 2008/07/28 • 채택 2008/08/06

염증이란 생체에 어떤 자극에 의해 반응기전을 나타내는 현상이며 주증은 종창 발적(충혈) 발열 동통을 야기시키고 후에는 기능장애를 수반하게

된다. 또한 종창은 염증으로 기인한 조직내에서 혈장 혈구등이 혈관벽을 뚫고 나오는 체액이며 이의 삼출액이 지각신경말초를 압박하였을때 심한 동통이 발하게 된다<sup>1)</sup>.

仙方活命飲은 陳自明의 《婦人良方大全》<sup>2)</sup>에 처음 언급된 처방으로 癰疽 초기질환에 널리 사용되고 각종의 염증 및 화농성질환에 응용되는 처방이다<sup>3)</sup>. 지금까지 선행연구로는 仙方活命飲의 항암작용과 항산화효과를 검증한 연구<sup>4)</sup>, 항균효능에 관한 연구<sup>5)</sup>, 면역반응에 대한 연구<sup>6)</sup>, 세포독성에 관한 연구<sup>7)</sup> 등의 실험적 규명이 있었고, 중이염 치험례<sup>8)</sup> 등 임상보고도 있었으나, 仙方活命飲의 항산화작용, 항알러지작용 및 항염증작용을 함께 연구한 실험보고는 아직 접해보지 못했다.

이에 저자는 仙方活命飲 추출액을 처리하여 NF-κB 활성억제를 통한 항염증작용, Th-2 세포분화억제 효과를 조사하여 항산화작용, 항알러지작용 및 항염증작용에 대한 유의성 있는 실험적 연구 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 실험 재료

실험에 사용한 생쥐 대식세포 (macrophage)인 RAW 264.7 세포와 Th 2 세포 분화 실험에 사용한 생쥐 EL4 세포는 한국세포주은행 (KCLB; Korea)에서 구입하였다. 세포는 37℃, 5% CO<sub>2</sub> incubator에서 10% Fetal Bovine Serum (FBS; Sigma, USA)이 함유된 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, USA)을 사용하여 배양하였다. 세포는 플라스크의 80% 정도 자랐을 때 phosphate buffer saline (PBS)로 씻어주고, Trypsin-EDTA (Gibco/BRL)를 처리하여 계대 배양하였다. 배지는 2일마다 교환하여 주었다. 오염 방지를 위해 항생제로 1,000 unit/ml penicillin,

1,000µg/ml streptomycin (Gibco/BRL, USA)를 첨가하였다.

실험에 사용된 선방활명음(Sunbanghwalmyung-eum, 이하 SHE)은 동국대학교부속 한방병원에서 제조된 것을 사용하였다 (Table 1). SHE 2첩을 증류수 500 ml에 넣고 3시간동안 전탕한 후 여과하였다. 그 여액을 rotary evaporator를 이용하여 50ml로 감압-농축한 후 동결 건조하여 사용하였으며, MTT assay 결과 SHE 추출물 10mg/ml까지는 세포 생존률의 변화가 일어나지 않아 0.5, 1.0, 1.5 그리고 2.0mg/ml를 첨가량으로 결정하였다.

Table 1. The Amount and Composition of SHE Extract

Herbal Name	Scientific Name	Dose(g)
大黃	<i>Rhei Radix et Rhizoma</i>	20
金銀花	<i>Lonicerae Flos</i>	12
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	6
皂角刺	<i>Gleditsiae Spina</i>	6
陳皮	<i>Citri Pericarpium</i>	6
乳香	<i>Olibanum</i>	4
貝母	<i>Fritillariae cirrhosae Bulbus</i>	4
天花粉	<i>Trichosanthis Radix</i>	4
白芷	<i>Angelicae dahuricae Radix</i>	4
赤芍藥	<i>Paeoniae Radix Rubra</i>	4
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4
防風	<i>Ledebouriellae Radix</i>	3
沒藥	<i>Myrrha</i>	2
穿山甲	<i>Manitis Squama</i>	2
Total amount		81

Abbreviation : SHE, Sunbanghwalmyung-eum

### 2. 실험 방법

항산화능력을 측정하기위해 Riboflavin을 이용한 활성산소 소거실험을 실시하였다. 우선 photocell에 40mM buffer 2.6ml, nitroblue tetrazolium 100µl, EDTA/cyanide 200µl, riboflavin 100µl

그리고 항산화 측정할 농도별 (1-10mg) SHE 추출물 100 $\mu$ 을 넣고 3번 섞어주었다. Abs 560nm에서 autozero를 잡고 light box에서 1분 동안 조사한 후 흡광도를 측정하였다. 이 작업을 7번 반복하여 평균값을 계산하였다.

Th 2 세포 분화의 주도적 역할을 하는 interleukin (IL)-4 mRNA 발현 양상에 미치는 영향을 조사하기 위해 역전사중합효소연쇄반응법 (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)을 실시하였다. The Phorbol-12-Myristate-13-Acetate (PMA)를 이용한 EL4 세포의 Th 2 skewed condition을 유발시켰다. EL4 세포 -  $5 \times 10^5$  cells/well을 6 well에 plating 하고 12시간 후에 phorbol-12-myristate-13-acetate (1ng/ml, Sigma)를 1시간 처리하여 Th 2 skewed condition을 유발시켜 IL-4 mRNA 발현 증가를 유도한 다음 SHE 추출물 0.5, 1, 1.5 그리고 2 mg/ml을 농도별로 첨가하여 24시간동안 배양하였다. 배양한 EL4 세포의 RNA를 trizol reagent (Sigma)를 사용하여 추출한 다음 fluorometer (introgen, USA)로 RNA를 정량하였다. RT-PCR kit (Premega, USA)를 이용하여 cDNA를 합성한 후, IL-4 primer를 PCR machine으로 온도 조건에 따라 반응시켰다 (Table 2). PCR 산물은 1-2%

agarose gel 상에서 전기영동 하여 relative intensity로 측정하였다. 한편 RT-PCR의 정확성을 평가하기 위하여 internal standard인 beta-actin의 증폭을 동시에 실시하였다.

염증효소인 induce Nitric oxide synthase (iNOS), cyclooxygenase (COX)-2의 mRNA 발현 양상을 조사하기 위해 RT-PCR법을 실시하였다. RAW 264.7 세포 -  $5 \times 10^5$  cells/well을 6 well에 plating 하고 12시간 후에 lipopolysaccharide (1 $\mu$ g/ml, Sigma)를 2시간 처리하여 NF- $\kappa$ B 활성을 유도한 후 SHE 추출물 0.5, 1.0, 1.5 그리고 2.0mg/ml을 농도별로 첨가하여 24시간동안 배양하였다. 이후 위에서 기술한 동일한 방법으로 iNOS와 COX-2 primer를 이용하여 mRNA 발현 양상을 조사하였다.

염증유발유전자들을 조절하는 전사인자 nuclear factor (NF)- $\kappa$ B와 염증 효소인 iNOS와 COX-2의 조직내 분포를 조사하기 위해 항 nuclear factor (NF)- $\kappa$ B p65 (1:500, Santa Cruz Biotech) 항체, 항 mouse anti-mouse iNOS (1:200, Santa Cruz Biotech) 항체 그리고 항 rabbit anti-mouse COX-2 (1:50, Santa Cruz Biotech) 항체를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다.

유전자 발현의 relative intensity 수치화를 위해

Table 2. The Primer of IL-4, COX-2, iNOS and  $\beta$ -actin mRNA

Primer		Primer sequences	Product(bp)	No. of cycles
IL-4	sense	5'-TAGTTGTCATCCTGCTCTT-3'	404	35
	antisense	5'-CTACGAGTAATCCATTTGC-3'		
iNOS	sense	5'-AGACTGGATTTTGGCTGGTCCCTCC-3'	527	30
	antisense	5'-AGAAGTGGGGTACATGCTGGAGCC-3'		
COX-2	sense	5'-TCTCCAACCTCTCCTACTAC-3'	624	35
	antisense	5'-GCACGTAGTCTTCGTTCACT-3'		
$\beta$ -actin	sense	5'-GGAGAAGATCTGGCACCACACC-3'	840	35
	antisense	5'-CCTGCTTGCTGATCCACATCTGCTGG-3'		

Abbreviation : IL-4, interleukin-4; iNOS, inducible nitric oxide synthase; COX-2, cyclooxygenase-2.

Optimas 5.2 (Optima Co., USA)를 이용한 영상 분석 (image analysis)을 실시하였다.

### III. 실험 결과

#### 1. 항산화효과

SHE 추출물의 항산화 효율은 1mg/ml에서 13±1.4%, 2mg/ml에서 20±1.0%, 4mg/ml에서 32±0.9%, 6mg/ml에서 40±1.2%, 8mg/ml에서 49±1.6%, 10mg/ml에서 56±1.3%로 농도-의존적으로 증가하였다 (Fig. 1).

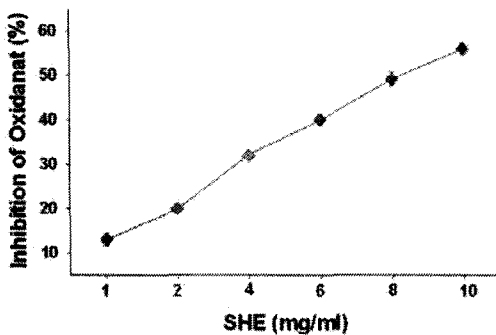


Fig. 1. The Anti-Oxidant effects of SHE  
The anti-oxidant ability of SHE were dose-dependantly increased.  
Abbreviation : SHE, *Sunbanghwalmyeong-eum*

#### 2. Th 2 세포 분화 조절 효과

EL4 세포에서 PMA 자극에 의한 IL-4 mRNA 발현은 증가하였는데, SHE 추출물 처리 후 농도-의존적으로 발현이 감소되었다. SHE 추출물 처리 후 PMA 자극시 발현되는 IL-4 mRNA 발현량에 비해 0.5mg/ml에서 2.3%, 1mg/ml에서 25.5%, 1.5 mg/ml에서 40.1%, 2mg/ml에서 52.5%가 감소하였다

(Fig. 2).

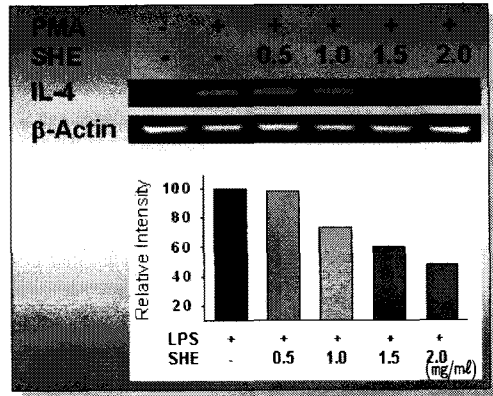


Fig. 2. The inhibition of IL-4 mRNA expression by SHE

PMA induced IL-4 mRNA expression were dose-dependantly decreased in SHE(mg/ml) treated EL4 cell. Abbreviations: PMA, The phorbol-12-myristate-13-acetate ; IL-4, interleukin-4.

#### 3. iNOS와 COX-2의 mRNA 발현에 미치는 효과

RAW 264.7 세포에서 LPS 자극에 의한 iNOS mRNA 발현은 증가하였는데, SHE 추출물 처리 후 농도-의존적으로 발현이 감소되었다. SHE 추출물 처리후 LPS 자극시 발현되는 iNOS mRNA 발현량에 비해 0.5mg/ml에서 38.8%, 1mg/ml에서 56.4%, 1.5mg/ml에서 58.9%, 2mg/ml에서 77.3%가 감소하였다 (Fig. 3).

한편 RAW 264.7 세포에서 LPS 자극에 의한 COX-2 mRNA 발현도 증가하였는데, SHE 추출물 처리 후 농도-의존적으로 발현이 감소되었다. SHE 추출물 처리 후 LPS 자극시 발현되는 COX-2 mRNA 발현량에 비해 0.5mg/ml에서 6.1%, 1mg/ml에서 22.7%, 1.5mg/ml에서 23.3%, 2mg/ml에서 44.7%가 감소하였다 (Fig. 3).

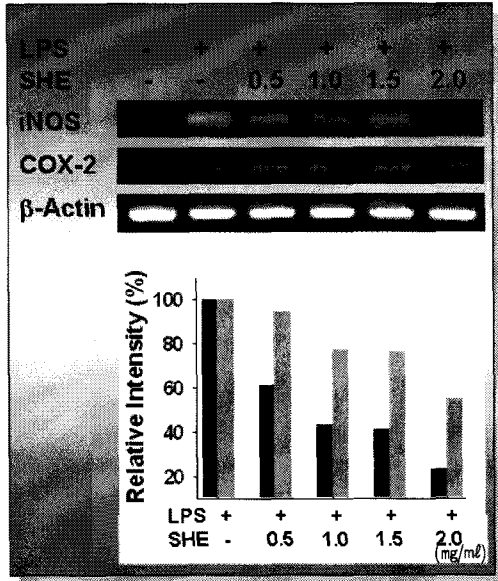


Fig. 3. The Anti-inflammation effects of SHE (iNOS and COX-2 mRNA expression)

The RAW 264.7 cells were treated with LPS for 1 hours prior to the addition of indicated concentrations(0.5-2 mg/ml) of SHE, and the cells were further incubated for 24 hours. The LPS-induced iNOS and COX-2 mRNA expression were dose-dependantly decreased in SHE treated RAW 264.7 cell.

Abbreviations: NF- $\kappa$ B p65, nuclear factor (NF)- $\kappa$ B p65 ; iNOS(■), induce Nitric oxide synthase; COX-2 (■), cyclooxygenase-2.

#### IV. 고 찰

仙方活命飲은 陳自明의 《婦人良方大全》<sup>2)</sup>에 기재된 처방으로 이후 李梴에<sup>9)</sup> 의해 大黃이 加味되었고 《東醫寶鑑》<sup>10)</sup>에서는 “一切癰疽毒種 未成者內消 已成者潰 排膿止痛消毒之聖藥也” 라고 하여 清熱, 散風, 行瘀, 活血의 작용으로 癰疽질환에 널리 사용되는 方劑이다. 구성약재와 方解를 보면 大黃과 金銀花는 君藥으로 清熱解毒하여 瘡腫을 消散시키므로 治瘡의 要藥이 되고, 當歸 赤芍藥 乳香 沒藥은 活血, 散瘀, 止痛하고, 陳皮는 理氣行滯하여 消腫하고, 防風 白芷는 暢行榮衛하고 消風散結하여

消腫하므로 함께 臣藥으로 쓰이고, 貝母 天花粉은 清熱排膿하여 散結하고, 穿山甲 皂角刺는 解毒透絡하여 消腫潰堅하고, 甘草는 解毒하므로 함께 佐,使藥으로 쓰인다 라고 되어있다<sup>11)</sup>. 仙方活命飲은 임상적으로 농포창, 癰腫, 봉와조직염, 유선염, 화농성편도선염 같은 각종의 염증 및 화농성질환과 중앙에 응용 할 수 있고<sup>3)</sup>, 응저 초기에 清熱解毒, 消腫, 活血止痛 하는 효능을 가진 처방<sup>11)</sup>이다.

기존 仙方活命飲의 실험적 연구 보고를 살펴본 결과 세포독성을 이용한 피부암, 유선암, 폐암세포의 항암 효과<sup>4,6,7)</sup>, 항산화효과<sup>4)</sup>, 항균효과<sup>5)</sup>, 지연형 면역반응에 대한 효과<sup>6)</sup> 등에 대한 보고가 있었으나 仙方活命飲의 항산화작용, 항알러지작용 및 항염증작용을 함께 연구한 실험보고는 아직 접해보지 못했다.

이에 저자는 仙方活命飲의 항산화효과를 알아보기 위해 *in vitro* 실험으로 RAW264.7 cell을 이용하여 SHE추출물 농도에 따른 SOD활성변화를 측정하였고, 항염증효과와 알레르기 반응인자를 알아보기 위해 NF- $\kappa$ B 활성화에 관여하는 iNOS와 COX-2의 mRNA 발현 변화를 조사하였다.

산화적 스트레스인 활성 산소는 강한 산화력이 있어 단백질 분해, DNA 합성 억제를 통하여 화학결합의 절단이나 가교결합의 형성등 생체 구성 분자의 구조적 변화를 일으키며, 세포막 분해, 지방산화를 통해 세포막의 불포화 지방산과 연쇄적인 반응을 통해 지질과산화물이 생성되어 malondialdehyde (MDA)로 분해되며, MDA의 함량이 증가하면 생리적 기능을 저하시킨다<sup>12,13)</sup>. 자유라디칼에 대한 지질과산화 반응은 SOD, catalase, GPx, GSH reductase 등의 반응에 의해 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 전환되고 이 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>는 catalase나 GPx에 의해서 무독한 H<sub>2</sub>O로 전환된다고 알려져 있다. SHE 추출물에 의해 전환의 첫 번째 효소인 SOD활성 변화가 수반되는지 파악하기 위하여 세포독성의 유무에 따른 조건을 설정하여 SOD활성을 각각 측정 비교한 결과

SHE 추출물은 농도-의존적으로 항산화효능 증가를 보였다.

NF- $\kappa$ B는 inhibitor인 I $\kappa$ B protein과 결합하여 비활성화된 상태로 세포질에 존재하는데, 다양한 요인에 의하여 활성화 되면 세포내 작용을 유도하게 된다<sup>14</sup>. 부비동염에서의 산화 스트레스(oxidative stress)의 증가는 I $\kappa$ B kinase로 알려진 IKK (IKK  $\alpha$ ,  $\beta$ )를 활성화시켜 I $\kappa$ B protein의 serine residue를 인산화시킴으로서 비활성화된 상태로 세포질에 존재하는 nuclear factor (NF)- $\kappa$ B의 세포내 작용을 유도한다. 유리된 NF- $\kappa$ B는 핵으로 들어가 target 유전자의 NF- $\kappa$ B 결합부위(consensus sequence : 5'-GGGpuNNPyPyCC-3')에 결합하여 염증관련유전자의 발현을 유도한다. 비강 polyp 상피의 NF- $\kappa$ B 활성화는 호산상백혈구를 비롯한 염증세포의 이주에 관여하는 cytokine 생성을 유도한다<sup>15</sup>.

iNOS는 산화질소(NO)를 생성하는데, NO는 혈관확장, 신경전달, 박테리아나 암세포의 독소 등의 다양한 생리작용의 중요한 조절 분자로 알려져 있다<sup>16,17</sup>. 많은 양의 NO는 미생물이나 암세포에 침입하여 성장을 억제하는 염증반응을 일으키지만 강한 염증반응은 숙주 및 주위세포의 파괴, eosinophil의 증가 유도, 혈관확장, 염증유발에 의한 조직의 상해 등의 부작용을 초래하고 있다. 그러므로, 그 부작용을 줄이는 것이 염증반응 치료에 중요한 것으로 생각되어지고 있다. iNOS 발현 증가는 혈관투과성의 증가를 유도하여 산화 스트레스를 증가시켜 염증에 의한 조직 손상을 가속화시키고 세포 독성을 유발한다.

COX-2 (Cyclooxygenase-2)는 arachidonic acid를 prostaglandins로 전환시키는 유도성 동종효소로 1형과 2형의 두가지 형이 존재한다. COX-1은 외부 자극과 상관없이 지속적으로 발현되나 COX-2는 대부분 조직에서 정상적으로 발현되지 않으며 성장인자, 염증 유발인자, 혈관 신생인자

등 여러 촉진 인자에 의해 유발되는 초기 반응 인자이다<sup>18-20</sup>. COX-2는 다양한 만성염증질환을 유발하며, 혈관이완과 혈관신생성에도 관여한다.

본 실험에서는 RAW264.7 세포주에서 LPS 자극에 의해 iNOS, COX-2 mRNA 발현을 증가시킨후 SHE 추출물을 투여했을 때 농도 의존적으로 발현이 감소하였다.

T helper(Th) 세포는 세포성 면역에 작용을 하는 Th1세포와 알레르기 반응에 작용을 하는 Th2세포로 구분할 수 있다<sup>21,22</sup>. Th2세포는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, GM-CSF등을 분비하는데 이중 IL-4는 알레르기성 비염 초기반응의 주요한 매개체로써 B 세포를 활성화 시키고 형질세포로 분화시켜 IgE를 생성하는데 작용하여 염증성 화학 매개체를 분비하여 혈관투과성의 증가, 혈관확장, 평활근의 수축 및 분비선 기능항진과 같은 조기반응을 일으킨다<sup>21-25</sup>. 또한 IL-4는 Th0세포가 Th2세포를 분화하는 것을 촉진하고 Th1 세포기능을 억제하는 역할을 한다.

본 실험결과 SHE추출물은 RT-PCR을 이용하여 EL4세포의 증가된 IL-4 mRNA 발현을 농도 의존적으로 감소시켰다. 이는 알러지 반응상태를 나타내는 IL-4를 SHE추출물이 억제하여 유의한 효과가 있다는 것을 보여준다.

항산화능이 있는 仙方活命飲은 NF- $\kappa$ B 활성화 억제를 통해 RAW 264.7 세포에서 염증효소 iNOS와 COX-2 mRNA 발현을 억제하며, 조직내 iNOS와 COX-2의 생성이 저해된다는 것을 본 실험에서 확인할 수 있었다. 이상의 결과로 仙方活命飲은 NF- $\kappa$ B 활성화 억제라는 항염증작용이 있으며, Th2세포 억제를 통한 알러지 반응에도 효과가 기대된다고 할 수 있다. 그러므로 각종 알러지 및 염증성 질환에 대하여 항균 및 항염증 작용의 강화를 목적으로 仙方活命飲을 응용할 수 있을 것으로 생각된다.

### V. 결 론

仙方活命飲의 항산화작용과 항알러지 및 항염증 효과를 규명하기 위해 행해진 본 연구는 RAW264.7 세포를 이용하여 NF- $\kappa$ B 활성화와 염증세포 생산에 관여하는 유전자의 발현 변화를 조사하였다. Th 2 세포분화 조절에 미치는 영향을 EL4 세포를 이용해 실험 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 仙方活命飲 추출물의 항산화 효율은 농도 의존적으로 증가하였다.
2. LPS로 NF- $\kappa$ B 활성이 유도된 RAW264.7 세포의 仙方活命飲 추출물 처리는 iNOS 그리고 COX-2 mRNA 발현을 억제하였다.
3. PMA로 유도된 EL4 세포에서 IL-4 mRNA 발현을 억제하였다.

이상의 결과로 仙方活命飲은 NF- $\kappa$ B의 활성억제를 통한 항염증작용을 하며 아울러 Th2 세포분화 조절에도 관여하므로 항알러지 효과도 기대되므로 추후 이에 따른 활용과 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. Stanley L. Robbins, M.D. : Text Book of Path, 2nd ed., W.B. Saunders Company, 1963:61-5.
2. 陳自明. 婦人良方校注補遺. 上海:上海科學技術出版社. 1991:637.
3. 이재희. 도설한방진료요방. 서울:의학연구사. 1976:424-5.
4. 안봉전, 이진태, 이창언, 손분호, 이인철, 이진영, 박태순, 장민정, 송미애, 지선영. 선방활명음의 항암 및 항산화효과 검증. 본초학회지. 2005;20(3):51-8.

5. 이범용, 안덕균, 우은관, 박호균. 선방활명음의 항균효능 및 성분 에 관한 연구. 대한한의학회지. 1998;19(1):89-99.
6. 최인화, 채병윤. 선방활명음의 항암 및 면역반응에 관한 실험적 연구. 경희대논문집. 1992; 15:341-59.
7. 안현주, 지선영. 선방활명음 및 구성약물의 세포독성에 관한 실험적 연구. 한방안이비인후피부과학회지. 2004;17(1):131-42.
8. 조수현, 천승철, 임진호, 이상근, 지선영. 선방활명음의 중이염 치험례. 한방안이비인후피부과학회지. 2003;16(1):198-205.
9. 李旻. 編注醫學入門. 서울:의성당. 1994:756-8.
10. 허준. 동의보감Ⅲ 제3판. 서울:대성문화사. 1999:375-6.
11. 이상인. 방제학: 서울:영림사. 1994:114-5.
12. Gardner DR, Fridovich, I. Superoxide sensitivity of Escherichiacoli 6-phosphogluconate dehydratse. J.Biol. Chem. 1991;266:1478-83
13. Imlay IA, Linn S. DNA damage and oxygen radical toxicity. Science. 1986;232:1302-9.
14. Baeuerle P. A. I $\kappa$ B-NF- $\kappa$ B structure: at the interface of inflammation control. Cell. 1998;95:729-31.
15. Takeno S, Hirakawa K, Ueda T, Furukido K, Osada R, Yajin K. Nuclear factor-kappa B activation in the nasal polyp epithelium: relationship to local cytokine gene expression. Laryngoscope. 2002;12(1):53-8.
16. Moncada S., Palmer, R. M., Higgs E. A. Nitric oxide:physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol. Rev. 1991;43:109-42.
17. Marletta M. A., Yoon P. s., Iyengar R., Leaf C.D., Wishnok J. S. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and

- nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochemisry*. 1988;27:8706-11.
18. Needleman P, Rura J, Jackschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. *Annu Rev Biochem*. 1986;55:69-102.
  19. Herschman HR. Prostaglandin synthase. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1299:125-40.
  20. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiranoto A, Mukai S et al. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in human colorectal cancer. *Cancer Res*. 1995;55:3785-9.
  21. Borich L. Allergic rhinitis: Systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;60:2.
  22. Yang SH, Hong CY, Yu CL. Decreased serum IgE level, decreased IFN- $\gamma$  and IL-5 but increased IL-10 production, and suppressed cyclooxygenase 2 mRNA expression in patients with perennial allergic rhinitis after treatment with a new mixed formula of Chinese herbs. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(6):1173-82.
  23. Chrousos GP. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: Concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S275-91.
  24. Friedmann P. S., Tan B. B., Musaba E., Pathogenesis and management of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy*. 1995;25:799-806.
  25. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Kenderessy AS, Kadocsa E, Szabo G, BorZ, Erdei A, Szony B, Homey B, Dobozy A, Kemedi L. Rhinophototherapy: A new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:541-7.