

상황버섯 추출물이 사염화탄소로 간 손상이 유발된 흰쥐에서의 면역조절 효과

안치선* · 최세영* · 김해란* · 전윤희* · 허선진* · 김익희** · 박금덕*** · 정용준*** · 임병우*†

*건국대학교 의료생명대학 생명과학부, **건국대학교 의과대학, ***서흥캡셀

Immunomodulatory Effects of *phellinus linteus* Extracts on Liver Damage Induced by Carbon Tetrachloride in Rats.

Chi-Sun An*, Se-Young Choi*, Hai-Lan Jin*, Yun-Hui Jeon*, Sun Jin Hur*, Ick-Hee Kim**, Geum-Duck Park***, Young-Jun Jeoung***, and Beong-Ou Lim*†

*College of Biomedical & Health Science, Department of Life Science, Konkuk University, Chungju 380-701, Korea.

**Department of Surgery, School of Medicine, Konkuk University

***Suheung Capsule Company.

ABSTRACT : The purpose of this study evaluated the immunoregulatory effect of *phellinus linteus* ethanol (PLE) extracts on liver damage on carbon tetrachloride (CCl₄) induced in rats. Four-week old Male Sprague-Dawley rats were divided into the three experimental groups randomly; Control group, CCl₄ group, CCl₄+ PLE group. We found that effect of PLE on IFN- γ , STAT1 and pSTAT1 was decrease in vivo. Several genes were demonstrated to be IL-4 inducible prior to the discovery of STAT6. IL-4, STAT6 and pSTAT6 decreased significantly lower in CCl₄+ PLE than the CCl₄ group. Our data indicated that cytokine protein production were increased in CCl₄ group with CCl₄+ PLE group. In our data indicate that IgA levels in MLN lymphocytes were low, while IgE was high in CCl₄+ PLE group compared with CCl₄ group. Therefore, the results of this study show that PLE can be proposed to protect the liver against CCl₄-induced immunoregulatory activity in rats.

Key Words : *Phellinus linteus*, CCl₄, Nitric Oxide, IL-4, IFN- γ , STAT1/STAT6

서 언

간질환은 환경의 오염, 식생활의 변화, 스트레스, 음주, 병원체의 감염 및 혈액소증과 당뇨병 같은 대사성 질환 등 여러 가지 요인에 의하여 발생되며 만성적으로 진행되면 황달, 복통, 복수, 부종 등의 증상이 나타나고, 간 조직내의 결합조직을 구성하는 아교섬유의 양이 증가하여 간 섬유화로 진행된다고 보고되어 있다 (Kim *et al.*, 2007). 우리나라를 비롯하여 동아시아 지역에서는 간 손상으로 인한 간 장애에 대하여 천연물을 기원으로 하는 한약재를 조합한 한방제가 경험적으로 널리 이용되고 있다 (Lee *et al.*, 2006).

버섯은 예로부터 식용 및 약용으로 널리 이용되어 왔으며 버섯의 항암작용, 생체기능 조절 및 뇌졸중 등 성인병에 대한 예방과 개선 효과가 보고됨에 따라 버섯에 대한 관심은 더욱 높아지게 되었다. 그 중 상황버섯은 분류학적으로 소나무 비늘버섯과 (Hymenochaetaceae), 진흙버섯속 (*Phellinus*)에 속하

는 백색부후균으로 목질진흙버섯은 항암력이 매우 우수한 버섯으로 관심의 대상이 되고 있다 (Choi *et al.*, 1996). 소화기 계통의 암인 위암, 식도암, 십이지장암, 결장암, 직장암을 비롯하여 간암 수술 후 화학요법을 병행할 때 면역 기능을 증가시키는 것으로 보고되고 있다 (Sung *et al.*, 1998).

TNF- α 는 활성화된 macrophage, fibroblast 및 다른 여러 세포에서 생성되는데 이는 중앙세포에 영향을 미치는 숙자 방어진자 및 염증 매개물질로 알려져 있다 (Willeaume *et al.*, 1995). Nitric oxide (NO)는 대식세포의 내재성 면역반응 수행시 유리되는 주요 면역물질로 알려져 있고 (Brune *et al.*, 2003), 혈관 확장조절 기능 이외에도 대식세포에서 분비되는 대표적인 세포사멸 유도 독성물질이다 (Maiorana *et al.*, 2003; Taylor *et al.*, 2003). IFN- γ 는 대식세포에서 respiratory burst를 증가시키고 NO의 생산을 증가시켜 직접적인 대식세포의 살균력을 증가시키는 것으로 알려져 있다 (Abbas *et al.*, 2000). 전체적인 T 세포의 발현을 Th1 반응 쪽으로 유도하여

†Corresponding author: (Phone) +82-43-840-3570 (E-mail) beongou@kku.ac.kr

Received 2009 March 12 / 1st Revised 2009 May 14 / 2nd Revised 2009 June 3 / Accepted 2009 June 11

진행시키고, 이러한 IFN- γ 는 세포막에 있는 특이적 수용체인 IFN- γ 수용체에 결합하고 이어 세포 내 전사인자인 signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) 등을 활성화시키고 면역반응에 필요한 유전자의 발현을 증가시켜 그 기능을 나타내는 것으로 알려져 있다 (Celada *et al.*, 1985; Choi *et al.*, 2007). Th2 사이토카인인 IL-4는 IgE 의존적 염증반응에 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, IL-4 receptor α 를 공유하고 signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6)을 활성화시킨다 (Howard *et al.*, 2002).

간독성 물질인 사염화탄소 (Carbon tetrachloride, CCl₄)에 의한 간 섬유화 유도 방법은 가장 널리 사용되는 방법으로서 간경변에서의 병태생리를 연구하는데 많이 이용되고, 장기간 CCl₄투여에 의한 실험적 간경화와 간암도 유발 할 수 있다 (Fernandez-Munoz *et al.*, 1985; Gans *et al.*, 1976). CCl₄는 간에서 단백질 합성을 저해, K⁺축적의 저해, 간세포의 괴사, microsomal enzymes의 억제 등을 통해 독성을 나타내는 대표적인 물질로서 (Tomas *et al.*, 1989) 급성 간염, 지방간, 간경변 등 간질환 유발이 가능하기 때문에 초기 투여 물질의 효과를 밝히는데 있어서 실험적으로 많이 이용되고 있다.

본 연구는 상황버섯 추출물이 사염화탄소로 간 손상이 유도된 흰쥐에서의 NO, IL-4와 IFN- γ 발현, STAT1/STAT6 발현량과 면역글로블린 생성에 대한 효과에 대해서 조사하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

충북 충주시의 생약간재약재약회에서 구입한 상황버섯을 잘게 절편하여 사용하였다. 상황버섯 40 g을 70% 에탄올 800ml에 가하여 환류냉각기에서 80°C에서 3시간씩 3회 반복 추출하였다. 추출액은 여과지를 사용하여 감압 여과하고 rotary evaporator로 농축하였다. 이를 동결 건조하여 사용할 때까지 -20°C에 보관하였다.

2. 동물 및 식이

(주) Orient에서 구입한 4주령 Sprague-Dawley (SD)계 Rat 18마리를 분양받아 온도, 습도가 일정하게 유지되는 청정 동물실에서 일주일간 적응시킨 후, 실험에 사용하였다. 사료 및 음수는 자유롭게 섭취하도록 하였다. 동물은 난괴법에 의하여 control군, CCl₄군, CCl₄+ 상황버섯 추출물 (PLE)군으로 나눈 후, 간 섬유화 유발을 위해 사염화탄소 (0.5 ml/kg 체중)를 con oil과 50:50의 비율로 희석하여 주 3회 피하주사 하였다. 추출물은 체중 당(kg) 200 mg 비율로 주 5회 경구 투여하였다. 총 4주에 걸쳐 실험을 진행하였고, 4주 뒤 rat을 ether로 마취시킨 후 희생을 통하여 혈액을 채취하고 간과 Mesenteric Lymph Node (장간막 림프절, MLN)을 적출하였다.

3. 시약

Carbon tetrachloride (CCl₄), con oil은 Sigma (Louis, MO, USA)에서 구입하였다. Lysis buffer (T-PER® Tissue Protein Extraction Reagent)는 Thermo scientific에서 구입하였다. 항체 TNF- α , STAT1, pSTAT1, STAT6, pSTAT6는 Cell Signaling Technology에서 IL-4, IFN- γ 는 Santa Cruz Biotechnology Inc. (California, USA)에서 iNOS는 upstate biotechnology에서 구입하여 사용하였고, 그 외 일반 시약은 Sigma 제품을 사용하였다.

4. Immunoblotting을 이용한 cytokines 측정

조직 100 mg을 잘라 Lysis buffer를 가한 후 혼합하여 4°C, 14000 rpm, 10분간 원심 분리하여 상층액을 새로운 e-tube로 옮긴다. 상층액 중 일부를 bio rad protein assay방법으로 단백질 농도를 측정하고 western blot법을 이용하여 측정하였다.

5. Nitric oxide (NO) 생산량 측정

CCl₄에 의해 손상된 간과 면역기관으로부터 생성된 NO의 양은 Griess reagent system을 이용하여 측정하였다. 각 조직을 100 mM Tris-HCl buffer에 넣어 분쇄한 후, 원심분리하여 상층액을 얻었다. 조직의 상층액을 96well plate에 취하고, 동량의 Griess reagent (1% sulfanilamide + 2% phosphoric acid, 0.1% naphthylethylene diamide dihydrochloride)를 첨가해 실온에서 10분간 반응시킨 후, ELISA reader로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. NO₂의 농도는 sodium nitrite (NaNO₂)를 사용하여 흡광도를 측정 후 얻은 표준곡선과 비교하여 산출하였다.

6. ELISA을 이용한 IgA, IgE항체 측정

Sandwich ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay)법을 이용하여 측정하였다. 측정 방법은 0.05 M carbonate-bicarbonate buffer와 IgA, IgE 일차항체를 96 well plate에 분주한 후 37°C, 2시간 incubation한다. Washing buffer로 3번 washing하고 blocking buffer를 넣어 37°C, 1시간 incubation한다. Washing buffer로 3번 washing, sample을 분주하고 37°C, 1시간 incubation한다. Washing buffer로 3번 washing, TMB를 분주하고 10~15분간 incubation후 ELISA reader로 450 nm에서 측정하였다.

7. 통계처리

본 연구의 실험결과는 mean±SE으로 나타내었으며, 각 group간의 통계적 유의성은 SPSS program(ver. 14.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 p<0.05 수준에서 Duncan의 다중비교법에 의해 분석하였다.

Table 1. The change of weight of a rat fed PLE.

	Weight (g)			
	Body		Organ	
	Initial	Final	Liver	Spleen
A	334.7±9.0	421.2±17.6 ^d	8.4±1.1 ^a	0.5±0.1
B	309.0±24.3	360.8±36.6 ^b	9.1±1.9 ^a	0.4±0.1
C	313.0±17.6	388.8±37.4 ^{ab}	11.0±1.4 ^{ab}	0.5±0.1

(A) Normal group
 (B) CCl₄-treated group
 (C) CCl₄-treated group+*Phellinus linteus* extract
 (n = 6 for each group), values not sharing a common superscript letter are significantly different at p < 0.05

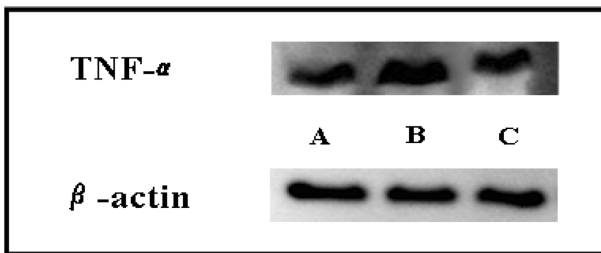


Fig. 1. Effect of *Phellinus linteus* on the TNF- α expression in Spleen. Expression of TNF- α protein was determined by western blotting, specific anti TNF- α antibodies. Actin was used as an internal control (n = 6 for each group).
 (A) Normal group
 (B) CCl₄-treated group
 (C) CCl₄-treated group + *Phellinus linteus* extract

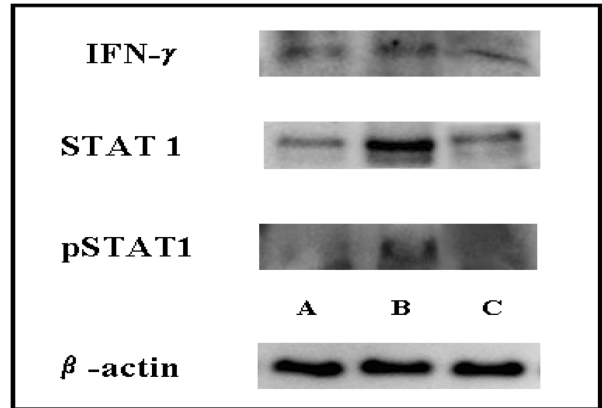
결 과

1. 실험동물의 체중증가량 및 장기의 무게 변화

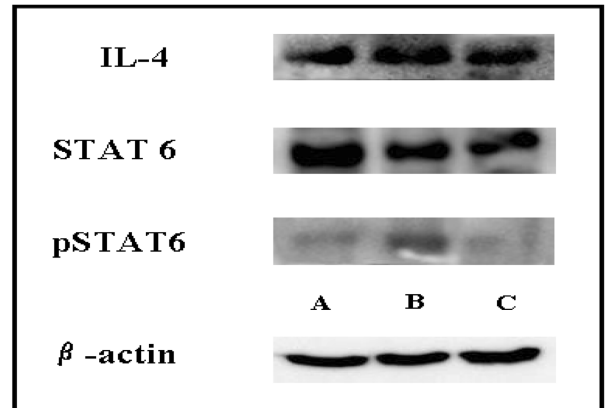
4주간 실험 식이를 투여한 흰쥐의 체중증가량 및 장기 무게 변화를 Table 1에 나타내었다. 우선 체중증가량을 보면 control군, CCl₄군, CCl₄+PLE군의 실험 시작 평균체중이 334.7 ± 11.1, 309.0 ± 26.6, 313.0 ± 19.3 g으로 control군은 사육기간이 지남에 따라 유의성 있게 증가하는 것을 나타내었고, CCl₄군은 시작일로부터 체중이 크게 증가하는 것을 보였으나 일주일 후부터 유의차는 없었다. 간 중량의 경우 정상군에 비해 약간의 증가를 보였다. 간 중량의 증가는 사염화탄소에 의해 간의 세포막이 손상됨에 따라 투과성이 증가하여 부종 및 지방의 변성으로 인하여 간장이 비대해지기 때문인 것으로 알려져 있으며 (Kim *et al.*, 1993), 본 실험조건하에서 상황버섯 추출물은 간 중량에는 크게 영향을 미치지 않은 것으로 사료된다.

2. Immunoblotting을 이용한 cytokines 측정

상황버섯 추출물이 CCl₄로 유도한 흰쥐의 liver에서 cytokine에 대한 영향을 Fig. 1, 2에 나타내었다. 염증단계에



(a)

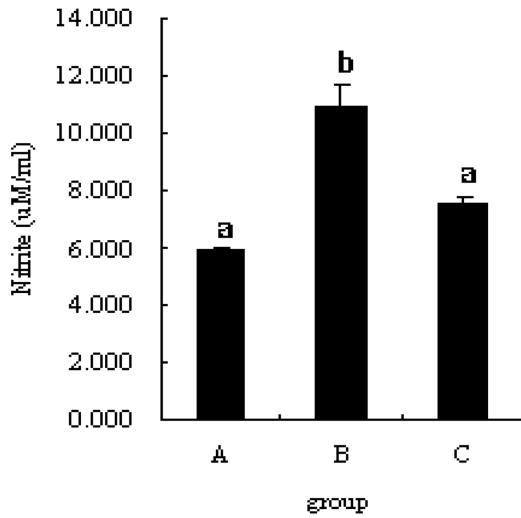


(b)

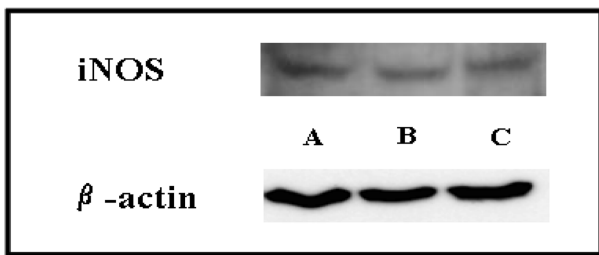
Fig. 2. Effect of *Phellinus linteus* on the IFN- γ , STAT1 and pSTAT1 expression in Spleen. (a) Expression of IFN- γ , STAT1 and pSTAT1 protein was determined by western blotting, specific anti IFN- γ , STAT1 and pSTAT1 antibodies. Actin was used as an internal control. (b) Expression of IL-4, STAT6 and pSTAT6 protein was determined by western blotting, specific anti IL-4, STAT6 and pSTAT6 antibodies. Actin was used as an internal control (n = 6 for each group).

(A) Normal group
 (B) CCl₄-treated group
 (C) CCl₄-treated group + *Phellinus linteus* extract

중추적 역할을 하고 있는 cytokine인 TNF- α 발현량은 control군보다 CCl₄군에서 높은 발현을 보였고, CCl₄+PLE군에서 발현량이 감소하는 것을 나타내었다. Th1 임파구로의 분화를 촉진시키는 전사인자인 IFN- γ 와 STAT1 그리고 pSTAT1의 발현은 CCl₄군이 대조군에 비해 높은 발현을 나타내었고, CCl₄+PLE군에서의 발현량이 약간 낮게 나타났다. Th2 임파구로의 분화를 촉진시키는 전사인자인 IL-4와 STAT6 그리고



(a)



(b)

Fig. 3. Effect of *Phellinus linteus* on the NO production and iNOS expression in Spleen. (a) NO production from liver was determined in culture supernatant by Griess reagent. (b) Expression of iNOS protein was determined by western blotting, specific anti iNOS antibodies. Actin was used as an internal control. (n = 6 for each group), values not sharing a common superscript letter are significantly different at p < 0.05

(A) Normal group
(B) CCl₄-treated group
(C) CCl₄-treated group + *Phellinus linteus* extract

pSTAT6의 발현량 또한 CCl₄군이 대조군에 비해 높은 발현을 나타내었고, CCl₄+PLE군에서의 발현량이 약간 낮게 나타나 같은 양상을 나타내었다.

3. Nitric oxide (NO) 생산량 측정

Liver에서의 NO₂생성능과 iNOS 발현량을 확인한 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 최근 염증 유발에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 NO 생성을 알아본 결과, 상황버섯 추출물군에서 대조군인 CCl₄군에 비해 높은 NO 생성 억제효과를 관찰

Table 2. Effect of *Phellinus linteus* on the immunoglobulin A and E production in serum (a) and in MLN cultured supernatant (b).

(a)		
	IgA (ng/ml)	IgE (ng/ml)
A	116.593±0.044 ^a	2.694±0.002 ^a
B	131.160±0.049 ^b	2.900±0.004 ^b
C	114.802±0.043 ^a	2.207±0.005 ^c
(b)		
	IgA (ng/ml)	IgE (ng/ml)
A	56.222±0.020	4.431±0.004 ^a
B	44.988±0.019	2.537±0.001 ^b
C	52.519±0.018	4.498±0.002 ^a

(A) Normal group
(B) CCl₄-treated group
(C) CCl₄-treated group+*Phellinus linteus* extract
(n = 6 for each group), values not sharing a common superscript letter are significantly different at p < 0.05

할 수 있었다. 상황버섯 추출물에 의한 nitrite의 생성 억제와 iNOS 발현의 상관성을 알아보기 위하여 western blot으로 iNOS 단백질의 발현을 본 결과, CCl₄에 의해 iNOS 단백질이 증가하였으며 CCl₄+PLE군에서 발현량이 줄어든 것을 확인하였다.

4. ELISA을 이용한 IgA, IgE항체 측정

혈청 IgA와 IgE, MLN 상층액 IgA와 IgE의 생산량을 측정한 결과는 Table 2에 나타내었다. 혈청 IgA와 IgE 생산량 모두 control군보다 대조군인 CCl₄군이 높게 나타났고, CCl₄+PLE군에서는 생산량이 줄어든 것을 확인하였다. MLN 상층액 IgA와 IgE 생산량은 control군보다 대조군인 CCl₄군이 낮게 나타났고, CCl₄+PLE군에서는 생산량이 늘어난 것을 확인하였다.

고 찰

간의 면역력을 증강시키는 물질을 찾기 위해 CCl₄로 독성을 유도하여 liver에서의 면역학적인 효과를 보았다. T-helper 세포는 그들이 생산하는 cytokine에 따라 조절기능을 하는 것과 효율성을 높이는 것으로 분류될 수 있다. Th1 임파구는 IFN-γ, IL-2, TNF-α를 발현시키고, Th2 임파구는 IL-4와 IL-10을 생성한다 (Lim *et al.*, 2007). CCl₄에 의하여 대식세포나 임파구가 자극되어 다량의 TNF-α가 분비되며, 분비된 TNF-α는 대식세포와 호중구를 활성화시켜 산소기와 같은 산화제, 단백질 분해효소, IL-1, IL-6, TNF-α등을 더욱 분비하게 한다 (Molloy *et al.*, 1993). Western blot의 결과를 보았을 때 상황버섯 추출물군이 CCl₄에 의해 대량으로 생성된 TNF-α 발

현을 감소시켰다. IFN- γ 는 IL-4의 생성과 IL-4수용체의 발현을 억제할 뿐만 아니라 Th2 세포의 여러 작용들과 길항하고 (Yancey *et al.*, 1980; Stadler *et al.*, 1989), T 림프구나 대과립성 림프구에 의해 생성되는 사이토카인으로 항바이러스, 항증식, 암세포주에 대한 증식 억제 효과와 세포 용해 효과 및 면역 조절 기능이 있어 만성 골수성 백혈병, 신세포암 등의 악성 종양, 류마티스 관절염 등에 사용되고 있다 (Knop *et al.*, 1990; Gresser *et al.*, 1990). STAT1은 전사인자로 IFN에 의한 세포내 신호전달과정을 통해 활성화되는 것으로 알려져 있다. IFN- γ 가 세포막의 수용체에 결합하면 먼저 Jak이 활성화되어 STAT1을 인산화시킨다. 인산화된 STAT1은 이합체를 이루어 핵 안으로 이동하여 특정 유전자의 촉진염기서열에 결합하여 발현을 조절한다 (Cho *et al.*, 2005). 본 실험에서 IFN- γ , STAT1 그리고 pSTAT1의 발현량을 보았을 때 CCl₄군이 높은 발현을 보였고, 상황버섯 추출물군에서는 발현량이 줄어드는 것을 확인할 수 있었다. STAT6는 IL-4에 의해 활성화되는데 이 cytokine은 감염에 의해 IL-4, IL-5, IL-10 을 분비하는 Th2 helper T세포의 분화를 촉진한다. 즉 IL-4에 의해 활성화된 STAT6는 IL-4의 전사를 촉진하고, 결국 Th2 분화가 유도된다 (Patel *et al.*, 1996). 이에 IL-4, STAT6 그리고 pSTAT6의 발현량을 보았을 때 대조군인 CCl₄군이 정상군보다 발현이 높게 나타났고, 상황버섯 추출물군에서 CCl₄군에 대해 낮은 발현을 나타내었다. STAT1의 경우 CCl₄에 의해 발현이 증가된 것으로 보이며, STAT6의 경우 대조군의 발현이 가장 높게 나타났는데, 이러한 사실로부터 상황버섯추출물이 STAT의 발현을 저해했다기보다는 STAT1과 STAT6의 인산화를 저해하여 활성화를 억제 시키는 것으로 보인다. 위의 결과는 지속적인 CCl₄와 상황버섯 추출물의 투여로 인해서 만성적인 면역반응이 일어났음을 알 수 있다. 면역 세포 및 간세포 등에서 NO를 생성하는 iNOS의 발현은 활성화 물질들의 혼합 처리에 의해서 조절되며 (Kuo *et al.*, 1997), 이전의 보고에 따르면 (Guarner *et al.*, 1993; Sieber *et al.*, 1993) 간경변증 환자에서는 일반적으로 NO가 증가하는 것으로 알려져 있다. 위의 보고와 비슷하게 CCl₄ 투여군에서 NO 생성량이 증가한 것을 볼 수 있었고, 이는 상황버섯 추출물이 CCl₄ 투여군에서 과도하게 생성된 NO를 억제시킴으로서 항염증 효과를 나타낼 것으로 생각된다. IgA는 혈중에서 IgG 다음으로 높은 농도로 존재하며 인간의 분비물에서도 관련되는 면역글로불린이고 (Macpherson *et al.*, 2008), IgE는 비만세포와 결합하여 비만세포가 자극 받았을 때, 여러 가지 증상과 관련된 인자들을 배출시키는데 중요한 역할을 한다 (Balzar S *et al.*, 2007; Lim *et al.*, 2008). 장점막 보호를 조절하는 항체로서 작용하며, allergen의 흡수를 방해하여 알러지 반응 예방에 중요한 역할을 하는 IgA 농도를 종합해보면 혈청 중 IgA 농도는 감소를 장관막 임파절에서는 증가를 시킴으로서 장조직 손상의

회복에 효과가 있음을 알 수 있었다. Allergy를 유발하는 항체로 알려져 있는 IgE의 농도를 보면 혈청에서는 상황버섯 추출물군의 농도는 감소를 장관막 임파절에서는 높게 나타났는데 이는 항염증 기전에 작용한 것으로 사료된다 (Lee *et al.*, 2004). 이에 상황버섯 추출물이 활성화되는 비만세포의 활성을 억제함을 알 수 있다.

이와 같이 상황버섯은 약초로서 항암효과는 물론 담배, 스트레스로 지친 현대인의 위장, 소화기계통도 튼튼하게 지켜주는 탁월한 버섯이라 할 수 있다 (Lee *et al.*, 1999). 이번 연구를 통해서 상황버섯 추출물이 손상된 간을 보호해 줄 뿐만 아니라 우리 몸의 면역력 강화에도 영향을 미치는 것을 확인하였다.

감사의 글

본 연구는 정부 (교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단 (F00082), 지식경제부지원 지역혁신센터사업 (건국대학교 바이오 식·의약 연구센터), 건국대학교 의료생명대학 일반대학원 응용생명과학과 두뇌한국사업팀의 지원에 의해 수행된 것으로 이에 감사드립니다.

LITERATURE CITED

- Abbas AK, Lichtman AH and Pober JS. (2000). Cellular and Molecular Immunology. 4thed. Philadelphia. WB Saunders. Philadelphia, USA.
- Balzar S, Strand M, Rhodes D and Wenzel SE. (2007). IgE expression pattern in lung: Relation to systemic IgE and asthma phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 119:855-862.
- Brune B, Zhou J and von Knethen A. (2003). Nitric oxide, oxidative stress, and apoptosis. *Kidney International, Supplement*. 84:S22-24.
- Celada A, Allen R, Esparza I, Gray PW and Schreiber RD. (1985). Demonstration and partial characterization of the interferon gamma receptor on human monoclonal phagocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 76:2196-2205.
- Cho HJ, Lee JI and Jung IM. (2005). Identification of BACE1 promoter sequence and its regulation by STAT1. *Dementia and Neurocognitive Disorders*. 4:28-34.
- Choi JH, Ha TH and Rho YD. (1996). Studies on the main factors affecting the mycelial growth of *Phellinus linteus*. *Korean Society of Mycology*. 24:214-222.
- Choi SY, Lee KC, Jeoung YJ and Lim BO. (2007). In-vitro anti-inflammatory activity of *Rubus coreanus* Miq. on nitric oxide, interferon- γ , cyclooxygenase-2, and tumor necrosis factor- α production in the macrophage like cell line rAW 264.7 activated by lipopoly-saccharide. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*. 15:324-328.
- Fernandez-Munoz D, Caramelo C, Santos JC, Blanchart A, Hernando L and Lopez-Novoa JM. (1985). Systemic and

- splanchnic hemodynamic disturbances in conscious rats with experimental liver cirrhosis without ascites. *American Journal of Physiology*. 249:316-320.
- Gans JH, Korson R and Herman J.** (1976). Enhancement by phenobarbital of some effects of carbon tetrachloride on mouse liver. *Biochemical Pharmacology*. 25:557-61.
- Gresser I.** (1990). Biologic effects of interferons. *Journal of Investigative Dermatology*. 95:66-71.
- Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, Villardell F, Mourelle M and Moncada S.** (1993). Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis. relationship to endotoxemia. *Journal of Hepatology*. 18:1139-1143.
- Howard TD, Koppleman GH, Xu J, Zheng SL, Postma DS, Meyers DA and Blecker ER.** (2002). IL-4RA and IL-13 in a Dutch population with asthma. *The American Society of Human Genetics* 70:230-236.
- Kim SY, Kim HP, Lee MK and Byun SJ.** (1993). The effect of betaine on the CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *Yakhak Hoeji*. 37:538-541.
- Knop J.** (1990). Immunologic effect of interferon. *Journal of Investigative Dermatology*. 95:72-74.
- Kuo PC, Abe KY and Schroeder RA.** (1997). Oxidative stress increase hepatocyte iNOS gene transcription and promoter activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 234:289-292.
- Lee HD.** (1999). In Korean medicinal mushroom pictorial book. Kyohaksa, Seoul, p. 576-580.
- Lee KW, Nam BH, Jo WS, Oh SJ, Kang EY, Choi YJ, Lee JY, Cheon SC, Jeong MH and Lee JD.** (2006). Collection, classification, and hepatic effect of native *Cordyceps militaris*. *Korean Society of Mycology*. 34:7-13.
- Lee SH, Lim BO and Choue RW.** (2004). Immunoregulatory effects of water extracts of *Scutellariae radix* in DSS-induced inflammatory bowel disease animal model. *The Korean Nutrition Society*. 37:431-439.
- Lim BO, Jeong YJ, Park MH, Kim JD, Hwang SJ and Yu BP.** (2007). Immunoregulatory effects of saengshik on DSS-induced inflammatory bowel disease in mouse model system. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*. 36:32-42.
- Lim BO, Park PJ, Choi WS and Kim JD.** (2008). *Scutellaria baicalensis* modulates cytokine production, T cell population and immuno-globulin level by mesenteric lymph node lymphocytes in experimental mice with colitis. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*. 16:100-105.
- Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R and Green D.** (2003). Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Journal of Sports Science of Medicine*. 33:1013-1035.
- Molloy RG, Riordain MO, Holzheimer R, Nestor M, Collins K, Mannick JA and Rodrick ML.** (1993). Mechanism of increased tumor necrosis factor production after thermal injury. *Journal of Immunology*. 151:2142-2149.
- Sieber CC, Lopez-Talavera JC and Groszmann RJ.** (1993). Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 104:1750-1754.
- Stadler R, Mayer-da-Silva A, Bratzke B, Garbe C and Orfanos C.** (1989). Interferon in dermatology. *Journal of the American Academy Dermatology*. 20:650-656.
- Sung JM, Ryu YB and Cha DR.** (1998). Mushrooms. Gyohak press, Seoul. p. 593.
- Taylor EL, Megson IL, Haslett C and Rossi AG.** (2003). Nitric oxide : a key regulator of myeloid inflammatory cell apoptosis. *Cell Death & Differentiation*. 10:418-430.
- Tomas BD and Mariani ME.** (1989). Comparison of metabolic effect of carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane added in vitro to slice of rat liver. *Toxicology in Vitro*. 3:159-168.
- Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen F-E and randtzaeg PB.** (2008). The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunology*. 1:11-22.
- Willeaume V, Krays V, Mijatovic T and Huez G.** (1995). Tumor necrosis factor-alpha production induced by viruses and by lipopolysaccharides in macrophages: similarities and differences. *Journal of Inflammation*. 46:1-12.
- Yancey KB and Smith JG.** (1980). Interferon : Status in treatment of skin disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 3:585-95.
- Yun SH, Kim DH, Lee SK, Kim JH, Seo YM, Kang MJ, Jeon TW and Jeong TC.** (2007). Hepatoprotective effects of the water extract of *Protoetia brevitaris* larva against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Yakhak Hoeji*. 51:277-284.