

PPAR- γ 조절을 통한 麗澤通氣湯의 항알레르기 및 항염증 효과

손정민 · 홍승욱

동국대학교 한의과대학 한방안이비인후피부과학교실

The Antiallergic Effects of *Yeotaectonggi-tang* (YTT) on the Mice Model with Allergic Rhinitis by Regulation of PPAR- γ

Jung-min Son · Seung-Ug Hong

Objectives : The aim of this study is to investigate the antiallergic effects of YTT on allergic rhinitis by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ).

Methods : The thirty rats were divided into three groups : normal group, control (allergic rhinitis elicited) group, sample (*Yeotaectonggi-tang* treated after allergic rhinitis elicitation) group. To induce allergic rhinitis in control group and sample group, rats were sensitized intraperitoneally with 0.1% ovalbumin(OVA) solution 3 times at intervals of 1 week. Then intranasal sensitization was performed by diffusing 0.1% ovalbumin(OVA) solution 3 times at intervals of 2 days. After that time rats in sample group were oral administration treated by YTT for 7days. The change of the amounts of eosinophil, substance P, MIP-2, PPAR- γ , IL-4, iNOS were observed in each group. we used the statistical method of ANOVA test(p<0.05).

Results : The number of eosinophil in sample group noticeably decreased than control group. And the decrease of substance P and MIP-2 positive reaction were observed in mucosa. YTT inhibited IL-4 and iNOS production, mucus secretion, activation of mast cells and fibrosis remodeling by regulation of PPAR- γ activation.

Conclusion : According to the above results, it is considered that YTT mitigated mucosa damage on the mice model with allergic rhinitis by regulation of PPAR- γ .

Key words : allergic rhinitis, *Yeotaectonggi-tang*, eosinophil, substance P, MIP-2, PPAR- γ , IL-4, iNOS

교신저자 : 홍승욱, 경기도 고양시 일산구 식사동 814 동국대 일산
한방병원 안이비인후피부과 (Tel:031-961-9085,
Fax:031-961-9009, E-mail:heenthsu@duih.org)

• 접수 2010/07/07 • 수정 2010/07/26 • 채택 2010/08/02

I. 서 론

알레르기 비염은 비강 점막의 염증이 알레르기 반응에 의한 경우를 말한다¹⁾. 전세계적으로 유병률이 10-50%에 달하고²⁾ 지속적인 증가추세에 있으며 국내의 유병률은 다른 국가들에 비해 다소 높은 증가율을 나타내고 있다³⁾.

알레르기 비염의 주증상 중 코막힘은 비만세포에서 화학 매개 물질들을 분비하여 점액분비, 혈관 확장 그리고 혈관투과성을 유발하여 조직의 부종이 유발되고 시간이 지나면 염증세포의 이주가 일어나 염증이 지속되어 비점막 손상, 점막하 섬유화가 유발되고 조직의 부종이 더욱 심해지는 기전이 관여되며¹⁾, 이는 냄새를 유발하는 화학분자의 후세포 도달을 저해하므로 후각장애를 유발하게 된다⁴⁾.

麗澤通氣湯은 《東垣十種醫書·蘭室秘藏》⁵⁾에 수록된 처방으로 鼻塞과 肺經의 風熱로 인한 不聞香臭에 사용하며^{6,7)} 윤 등⁸⁾은 문헌조사 연구에서 여택통기탕이 鼻塞의 治方으로 가장 많이 언급되었음을 보고하였다. 여택통기탕을 이용한 실험적 연구로는 박⁹⁾과 고 등¹⁰⁾이 여택통기탕의 항알레르기 효과에 대하여 보고한 바 있으나, 알레르기 반응 조절을 통한 항염증 효과에 대한 보고는 없었다.

알레르기 비염의 염증반응에는 많은 인자들이 관여하고 있는데, 그 중 과산화소체 증식자 활성화 수용체 감마(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ)는 핵 수용체 슈퍼 패밀리(nuclear receptor superfamily)에 속하며 지방 조직생성과 당대사에 주된 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 최근 연구에 의하면 난 알부민(ovalbumin, OVA)으로 감작시킨 알레르기 비염 동물모델에서 PPAR- γ agonist 처리시 PPAR- γ 발현이 증가되며, 이로 인한 전염증 효소와 염증 효소 등의 조절로 항염증 효과가 발현됨을 시사하여 알레르기 비염에서의 PPAR- γ 의 역할이 주목

된다^{11,12)}. 그러나 최근까지 한약을 이용한 알레르기 비염 동물모델에 대한 여러 실험적 연구들 중 PPAR- γ 의 조절과 알레르기 비염에 대한 항알레르기, 항염증 효과의 관련성을 시사하는 연구는 없었다.

이에 저자는 鼻塞과 不聞香臭에 사용된 여택통기탕이 항알레르기 효과를 통한 알레르기 비염의 염증반응 조절로 비강의 점막부종 및 손상 완화효과를 유발하며, 이 과정에 PPAR- γ 가 관여되어 있을 것으로 생각되어 OVA 항원자극을 통한 알레르기성 비염 동물 모델에 여택통기탕 추출물을 투여한 후 PPAR- γ 발현 정도, 항알레르기 효과 그리고 항염증효과에 의한 비강 점막손상 완화효과를 조사하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험 재료

1) 동물

대한실험동물센터에서 분양 받은 태령 6주된 BALB/c계 암컷 생쥐를 무균사육장치내에서 2주일 동안 적응시킨 후 체중 20g된 생쥐를 선별하여 사용하였다. 정상군, 알레르기 비염 유발군(대조군) 그리고 알레르기 비염 유발 후 여택통기탕 추출액 투여군(실험군)으로 나누었으며, 각 군에 각 10마리씩 배정하였다.

2) 추출액의 제조 및 투여

여택통기탕 2첩을 증류수 500 ml에 넣고 2시간 동안 전탕한 후 여과하였다. 그 여액을 rotary evaporator를 이용하여 50 ml으로 감압농축한 후 사용하였다(Table 1).

Table 1. The Amount and Composition of Yeotaectonggi-tang (YTT) Extract

Herb	Scientific Name	Amount (g)
黃芪	<i>Astragali membranaceus</i>	4.0
蒼朮	<i>Atractylodes japonica</i>	2.8
羌活	<i>Notopterygium incisum</i>	2.8
獨活	<i>Aralia continentalis</i>	2.8
防風	<i>Ledebouria seseloides</i>	2.8
升麻	<i>Cimicifuga heracleifolia</i>	2.8
葛根	<i>Pueraria thunbergiana</i>	2.8
炙甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	2.0
麻黃	<i>Epedra sinica</i>	1.2
川椒	<i>Zanthoxylum piperitum</i>	1.2
白芷	<i>Angelica dahurica</i>	1.2
生薑	<i>Zingiber officinale</i>	4.0
大棗	<i>Zizypus jujuba var. inermis</i>	4.0
葱白	<i>Allium fistulosum</i>	4.0
Total Amount		38.4

2. 실험 방법

1) 알레르기 비염의 유발

알레르기 비염 유발을 위해 ovalbumin (OVA : chicken egg albumin (grade V), Sigma, USA)를 항원으로 사용하였다. 인산완충용액(PBS : phosphate-buffered saline)과 수산화알루미늄겔 (Al(OH)₃ gel, Sigma, USA)을 1:1로 하여 OVA 1mg을 PBS와 수산화알루미늄겔 용액에 혼합하여 1 ml를 만들어 0.1 % OVA용액이 되도록 하였다. 대조군 그리고 실험군에게 알레르기 비염 유발 시작 21, 14, 7일전에 0.1 % OVA 용액 200 μ l를 복강주사하여 감각시켰다. 최종 감각 7일경과 후 7 일 동안 격일로 4회 0.1 % OVA 용액 50 μ l를 대조군과 실험군 생쥐 비강에 점적하여 알레르기 비

염을 유발하였다. 유발은 콧물과 코 긁기 행동으로 확인하였다.

2) 추출액의 투여

최종 감각 7일경과 후 여택통기탕 추출액 2.5 ml/kg/day을 실험군에 구강투여하였다.

3) Eosinophil 변화 조사

알레르기 비염의 대표적 지표인 산호성 백혈구의 혈액내 빈도 변화를 조사하기 위해 우선 심장 천자(cardiac puncture)로 채혈한 후, Hinkelmann 용액에 희석한 다음 Neubauer hemocytometer (Superior, Bad Mergentheim, Germany)으로 계수하였다. 한편 점막내 산호성 백혈구의 분포는 Congo red stain 후 관찰하였다.

4) 코 점막 조직표본 제작

알레르기 비염 유발 7일 후 각 군을 sodium pentobarbital 용액으로 마취하고 vascular rinse와 10% 중성 포르말린용액(neutral buffered formalin : NBF)으로 심장관류고정을 실시하였다. 실험 동물의 머리 분리 후 비강 주변 구조물을 제거한 다음 10% NBF에 실온에서 24시간동안 고정된 후 탈회액(Rapid cal immuno, BBC, UK)에 8시간 처리하고 세척한 후 통상적인 방법으로 파라핀에 포매하여 4 μ m 두께로 연속절편을 만들었다. 만들어진 연속절편은 Hematoxylin과 Eosin으로 염색한 다음 통상적인 방법에 따라 표본을 제작하였다.

5) 면역조직화학적 관찰

알레르기 비염 유발시 itching과 sneezing에 관여하는 신경전달물질인 substance P 분포 변화 관찰을 위한 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 우선 절편을 proteinase K (20 μ g/ml)에 5분 동안 proteolysis 과정을 거친 후 nonspecific background stain의 blocking 위해 5% normal goat serum (DAKO, Glostrup, Denmark)에서

2시간 동안 반응시켰다. 그리고 1차 항체인 mouse anti-substance P (1:250, Santa Cruz Biotechnology, USA)에 4°C humidified chamber에서 72시간 동안 반응시켰다. 그런 다음 2차 항체인 biotinylated goat anti-mouse IgG (1:200, Santa Cruz Biotechnology, USA)에 4°C humidified chamber에서 24시간 link 하였고, 그런 다음 avidin biotin complex (ABC) kit (Vector Lab, USA)에 30분간 실온에서 반응시켰다. 0.05% 3,3'-diaminobenzidine (Sigma, USA)과 0.01% HCl이 포함된 0.05M tris-HCl 완충용액 (pH 7.4)에서 발색시킨 후, hematoxylin으로 대조염색하였다.

한편 혈관신생성에 관여하는 IL-8 유사 Angiogenic chemokine인 macrophage inflammatory protein (MIP)-2 분포 변화를 rabbit anti-mouse MIP-2 (1:250, Santa Cruz Biotechnology, USA)을 이용한 면역조직화학적 염색 후 관찰하였다.

6) PPAR-γ 조절을 통한 항알레르기 효과 관찰

① 면역조직화학

항알레르기 작용에 관여하는 전사인자 PPAR-γ의 분포 변화를 관찰하기 위해 mouse anti-PPAR-γ (1:100, Santa Cruz Biotechnology, USA), Th2 세포 분화에 관여하는 cytokine인 IL-4 분비 변화를 관찰하기 위해 goat anti-mouse IL-4 (1:250, Santa Cruz Biotechnology, USA), NO을 생산에 관여하는 염증 효소 induce Nitric oxide synthase (iNOS) 분포 변화를 관찰하기 위해 rabbit anti-mouse iNOS (1:250, Santa Cruz Biotechnology, USA)를 이용한 면역조직화학적 염색을 실시하였다.

② 조직화학

중성점액질(neutral mucin)을 분비하는 점액분비 세포 변화를 관찰하기 위해 periodic acid-schiff reaction (PAS) stain, 점액분비세포내 골지체 분

포 변화를 관찰하기 위해 peanut agglutinin (PNA; Sigma, USA)을 이용한 lectin-조직화학, air-pathway remodeling에 관여하는 아교섬유 분포 변화를 관찰하기 위해 Van Gieson' stain, Histamine을 분비하는 비만세포의 분포 변화를 관찰하기 위해 Luna's method를 실시하였다(Table II).

Table II. Sugar Specifics of Peanut Agglutinin

Lectin	Optimum Dilution	Sugar Specificity
PNA	10 $\mu\text{g}/\text{ml}$	galactosyl- β -1,3-N-acetylgalactosamine

Abbreviations: PNA, peanut agglutinin

7) 영상분석과 통계처리

면역조직화학 결과의 수치화를 위해 Image pro Plus (Media Cybernetics, USA)을 이용한 영상분석을 실시하였다. 유의성은 통계 패키지 SPSS Ver.17 (SPSS Inc., USA)를 이용해 ANOVA를 시행하였으며, P value 0.05 미만일 때 유의성을 인정하였다.

III. 결 과

1. 알레르기 비염 유발 점막 손상 완화 효과

1) Eosinophil 감소

혈액내 산호성 백혈구 수를 조사한 결과, 정상군에 비해 대조군에서는 그 수가 증가한 반면, 실험군에서는 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 나타내었다. 640±57 개/μl인 정상군에 비해 대조군은 313%나 증가한 2646±225 개/μl로 측정되었다. 이에 반해 실험군에서는 대조군에 비해 39% 감소된 1601±147 개/μl로 측정되었다(Fig. 1-A).

이주한 산호성 백혈구 수는 대조군은 정상군에 비해 증가한 반면, 실험군은 대조군에 비해 감소하였으며, 이러한 변화는 점막 고유층 모세혈관주변에서 잘 관찰되었다(Fig. 1-B).

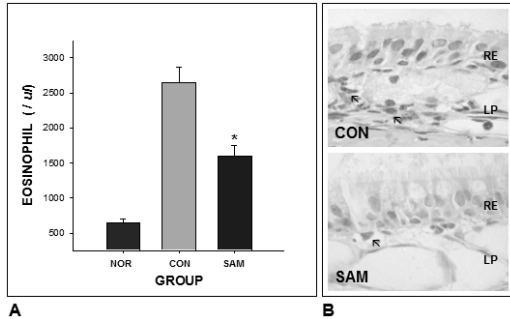


Fig. 1. The decrease in eosinophil count following YTT treatment of mice with allergic rhinitis(AR).

A. Eosinophil count. The number of eosinophil was significantly decreased in sample group as compared with control group.

B. The inhibition of eosinophil distribution. The infiltration of eosinophil (arrow) in SAM noticeably decreased than CON (Congo red stain, $\times 1000$).

Statistical significance was determined by analysis of variance (ANOVA) and a value of P < 0.05 (*) was considered significant.

Abbreviations: YTT=*Yeotaectonggi-tang*; NOR=Normal, NO-treated group; CON=Control, AR elicited group; SAM=Sample, YTT treated group after AR elicitation.

*, P < 0.05 compared with CON.

2) 일반적인 형태 변화

코 점막 손상이 제일 심한 지역은 코 중격(*nasal septum*)에 근접한 위코선반(*superior concha*) 주변의 점막이었고, 섬모 (*cilia*) 손상, 점액이 분비된 점액분비세포의 증가, 점막 고유층내 염증관련세포의 이주 증가 등이 관찰되었다. 대조군에서 심한 손상이 대부분의 점막에서 관찰되었으나, 실험군에서는 일부 지역에서만 점막 손상이 관찰되었다 (Fig. 2-A).

Table III. The Image Analysis of Substance P and MIP-2 Positive Reaction in SAM after AR elicitation

Antibody	Group		
	NOR	CON	SAM
Substance P	135 \pm 10	5436 \pm 107	2649 \pm 70*
MIP-2	214 \pm 10	4490 \pm 93	3443 \pm 101*

(image analysis for 100,000 particles / range of intensity : 80-140)

Statistical significance was determined by analysis of variance (ANOVA) and a value of P < 0.05 (*) was considered significant.

Abbreviations: M \pm S.D, Mean \pm Standard Deviation; NOR=Normal, NO-treated group; CON=Control, AR elicited group; SAM=Sample, YTT treated group after AR elicitation; MIP-2, macrophage inflammatory protein-2

*, P < 0.05 compared with CON.

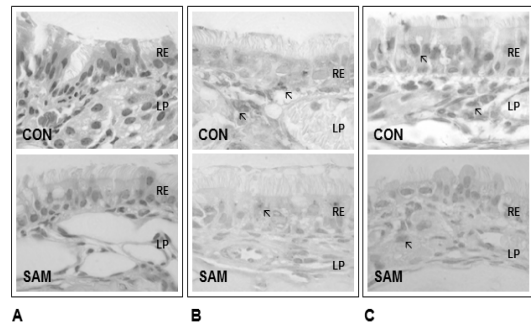


Fig. 2. The effects of treatment with YTT on induced allergic rhinitis mucosa damages.

A. Mitigative Damage (H&E, $\times 1000$). The damaged mucosa as disruption of cilia in respiratory cell, vacant mucose secreting cell and infiltration of inflammation intricate cells in CON were increased than NOR, but SAM same as normal configuration.

B. Decrease of itching and sneezing intricate neurotransmitter (substance P (arrow) immunohistochemistry, $\times 1000$).

C. Decrease of angiogenesis intricate cytokine (MIP-2 (arrow) immunohistochemistry, $\times 1000$).

Abbreviations: MIP-2, macrophage inflammatory protein-2; RE, respiratory epithelium; LP, lamina proplia; Other Abbreviations as same as Fig. 1.

3) 점막내 Substance P 분포 감소

알레르기 비염 유발시 itching과 sneezing에 관여하는 신경전달물질인 substance P의 양성반응은 손상된 술잔세포주변의 점막 고유층(lamina proplia)에서 관찰되었고, 세포질에서 강한 양성반응을 보였다. Substance P 양성반응은 정상군에 비해 대조군과 실험군에서 증가하였지만, 대조군에서 더 큰 증가를 보였다. Substance P 양성반응의 영상분석 결과 대조군은 정상군에 비해 3927% 증가하였고, 실험군은 대조군에 비해 51% 감소한 것으로 관찰되었다(Table III, Fig. 2-B).

4) 점막내 혈관신생성 감소

대조군에서 손상이 심했던 점막의 점막 고유층에서 많은 수의 모세혈관이 관찰되었으나, 실험군에서는 대조군보다 적은 수의 모세혈관이 분포하였다(Fig. 2-A). 한편 Angiogenic chemokine인 macrophage inflammatory protein (MIP)-2 양성반응은 모세혈관주변 세포에서 관찰되었으며, 대조군은 정상군에 비해 1998% 증가한 것으로 측정되었다. 이에 반해 실험군에서의 MIP-2 양성반응은 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였는데, 영상분석 결과 23% 감소한 것으로 나타났다(Table III, Fig. 2-C).

2. PPAR- γ 조절을 통한 항알레르기 효과

1) PPAR- γ 활성화 유도

염증관련인자들의 생산 조절에 관여하는 PPAR- γ 의 양성반응은 점막고유층(lamina proplia)의 모세혈관 주변에서 관찰되었으며, 세포질에서 강한 양성반응을 보였다. PPAR- γ 양성반응은 정상군에 비해 대조군과 실험군에서 증가하였지만, 실험군에서 더 큰 증가를 보였다. PPAR- γ 양성반응의 영상분석 결과 대조군은 정상군에 비해 431% 증가하였고, 실험군은 정상군에 비해 1343% 증가한 것으로 관찰되었다(Table IV, Fig. 3-A).

2) Th2 세포분화 억제

Th2 세포분화에 관여하는 cytokine인 IL-4 양성반응은 손상된 일부 술잔세포주변과 점막 고유층(lamina proplia)에서 관찰되었으며, 세포질에서 강한 양성반응을 보였다. IL-4 양성반응은 정상군에 비해 대조군과 실험군에서 증가하였지만, 대조군에서 더 큰 증가를 보였다. IL-4 양성반응의 영상분석 결과 대조군은 정상군에 비해 1720% 증가하였고, 실험군은 대조군에 비해 67% 감소한 것으로 관찰되었다(Table IV, Fig. 3-B).

3) 염증효소 생성억제

혈관투과성 증가에 관여하는 염증효소 iNOS 양성반응은 점막고유층(lamina proplia)에서 관찰되었으며, 핵막주변 세포질에서 강한 양성반응을 보였다. iNOS 양성반응은 정상군에 비해 대조군과 실험군에서 증가하였지만, 대조군에서 더 큰 증가를 보였다. iNOS 양성반응의 영상분석 결과 대조군은 정상군에 비해 1913% 증가하였고, 실험군은 대조군에 비해 65% 감소한 것으로 관찰되었다(Table IV, Fig. 3-C).

Table IV. The Image Analysis of PPAR- γ , IL-4 and iNOS Positive Reaction in SAM after AR elicitation

Antibody	Group		
	NOR	CON	SAM
PPAR- γ	349 \pm 8	1852 \pm 74	4339 \pm 139*
IL-4	347 \pm 12	6316 \pm 162	2069 \pm 79*
iNOS	299 \pm 13	6020 \pm 120	2090 \pm 52*

(image analysis for 100,000 particles / range of intensity : 80-140)

Statistical significance was determined by analysis of variance (ANOVA) and a value of P (<0,05 (*)) was considered significant.

Abbreviations: PPAR- γ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma; IL-4, interleukin-4; iNOS, induce nitric oxide synthase. Other Abbreviations as same as Table. III.

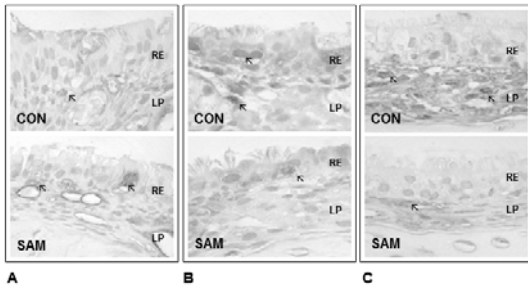


Fig. 3. The regulation of Th2 cell differentiation and iNOS production through PPAR- γ activation of YTT treatment in AR elicited murine mucosa.

- A. Activation of PPAR- γ (arrow) (PPAR- γ immunohistochemistry, $\times 1000$).
- B. Regulation of Th2 cell differentiation (IL-4 (arrow) immunohistochemistry, $\times 1000$).
- C. Regulation of iNOS production (iNOS (arrow) immunohistochemistry, $\times 1000$).

Abbreviations: PPAR- γ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma; IL-4, interleukin-4; iNOS, induce nitric oxide synthase. Other Abbreviations as same as Fig. 1.

4) 중성점액분비 감소

코 점막의 술잔세포(goblet cell)에서는 중성 점액질이 분비되는데, 알레르기 비염 유발 후 분비 증가와 이에 따른 술잔세포 붕괴가 관찰되었다. 중성 점액질에 대한 PAS 양성반응이 실험군의 대부분의 술잔세포에서는 관찰되지만, 대조군에서는 거의 모든 술잔세포가 비어있는 것으로 관찰되었다. 또한 PNA에 양성반응을 보이는 술잔세포내 골지체도 대조군에서 감소한 반면 실험군에서는 대조군과 유사한 분포양상을 보였다(Fig. 4-A).

5) 섬유화 억제

호흡상피 밑 기저층과 주변 점막 고유층에서 아교섬유 침적 증가로 인한 점막 고유층의 두께 증가가 대조군에서 관찰되었다. 실험군에서는 대조군에 비해 적은 아교섬유 침적이 관찰되었다(Fig. 4-B).

6) 비만세포 억제

탈과립형 비만세포의 출현이 대조군의 손상된 일부 술잔세포주변 점막고유층에서 관찰되었다. 실험군의 점막 고유층에서는 Luna's stain에 양성반응을 보이는 탈과립형 비만세포가 관찰되지 않았으며 일부에서 과립형 비만세포의 출현이 확인되었다(Fig. 4-C).

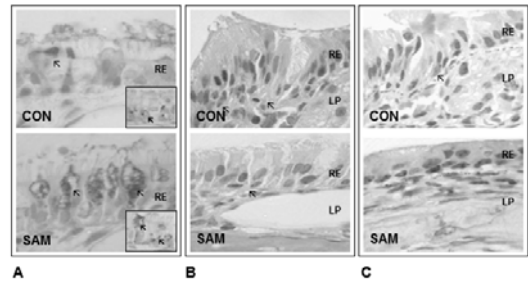


Fig. 4. The histological changes through activation of PPAR- γ by YTT treatment in AR elicited murine mucosa.

- A. Inhibition of mucus secretion (PAS, $\times 1000$). The decrease of PAS positive goblet cell (arrow) were shown in CON, but goblet cell occupied with neutral mucous were shown in SAM, (Box, PNA immunohistochemistry, $\times 1000$).
- B. Inhibition of fibrosis remodeling (Van Gieson's stain, $\times 1000$). The distribution of collagen fiber (arrow) were increased in CON, but were decreased in SAM.
- C. Inhibition of mast cells (Luna's stain, $\times 1000$). The degranulate type mast cells (arrow) were shown in CON, but were not shown in SAM.

Abbreviations: PPAR- γ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PAS, periodic acid-schiff; PNA, peanut agglutinin. Other Abbreviations as same as Fig. 1.

IV. 고 찰

알레르기 비염은 항원에 노출된 뒤 생성되는 IgE에 의해 매개되는 type I 과민반응으로 발작적 재채기, 맑은 콧물, 코막힘의 세 가지 주 증상과

눈을 포함한 코주위의 가려움증 등의 증상을 특징으로 하며¹³⁾, 한의학에서는 “嚏者, 鼻中因痒而氣噴, 作于聲也.”⁶⁾라 하여 재채기를 嘔嚏라 하는데, 嘔嚏는 鼻痒하면서 鼻塞이나 鼻流涕 증상을 동반하여 알레르기 비염과 가장 유사한 것으로 인식되고 있다^{14,15)}.

발병기전에서 살펴보면 항원에 노출되면 항원 조각은 항원제시세포의 class II MHC 분자와 함께 Th2 세포에 전달되는데, 이 과정은 interleukin-4 (IL-4), IL-5 and IL-13 등의 사이토카인에 의해 유발된다. 이 때 분비되는 IL-4가 B 세포를 활성화시키고 형질세포로 분화시켜 IgE를 생성하게 되고, 이들 IgE는 점막의 비만세포와 호염기구에 부착되어 있다가 특이항원이 재차 결합되면 비만세포를 신속하게 탈과립시킨다. 이 과정에서 분비된 histamine, tryptase 그리고 chymase 등을 포함하는 화학 매개 물질들은 점액분비 그리고 혈관확장을 유발하여 비점막의 울혈과 혈관 투과성 증가를 유발하여 조직 부종을 야기한다. 이 반응은 환자들에게 콧물, 재채기, 소양감, 눈물, 후비루 그리고 이내충만감을 유발하며 항원에 노출된 후 수 분 내에 일어나므로 조기반응이라고 한다. 4-8시간 후에 비만세포는 tumor necrosis factor alpha (TNF- α), IL-1- and IL-13 등의 호중구, 산호성 백혈구, 림프구 그리고 대식세포 같은 다른 염증 세포를 비점막으로 이주시키는 사이토카인을 분비하여 염증이 지속되게 한다. 이들 사이토카인들은 IgE의 생성, 상피 손상과 탈락 그리고 상피하 섬유화를 더욱 촉진하는데, 이는 조기반응과 유사하나 재채기와 소양감은 감소되고 울혈과 점액분비는 증가한다. 마지막 단계는 몇 시간 혹은 몇 일이 지속되며 혈관확장을 유발하는 NO 또한 비점막에서 생성되어 코막힘을 유발하는 역할을 하게 된다^{1,16-18)}.

알레르기 비염의 주증상 중 하나인 코막힘은 한의학에서는 六淫과 관련된 風寒, 風冷, 風熱, 火邪,

肺經壅熱 그리고 臟腑와 관련된 心肺有病, 胃中生發之氣不能上升, 肺氣虛弱, 肺胃清氣下陷 그 외 飢飽勞役, 七情六淫, 氣滯血瘀 등의 다양한 병인으로 유발된다고 인식하였다¹⁹⁾.

한의학 문헌 중에서 알레르기 비염의 주증상 중 하나인 코막힘에 관한 기록을 살펴보면 《聖濟總錄》²⁰⁾에서는 “鼻塞氣息不通者, 以肺感風寒, 其氣搏結, 不得宣快, 窒塞即甚而息不能出入也. 鼻塞不聞香臭, 蓋鼻之窒塞, 或冷風乘肺, 或肺經壅熱, 冷熱固異, 其塞則一, 皆肺氣不和, 氣不宜通故也.”라 하였으며 《東醫寶鑑》⁶⁾에서는 “鼻塞, 皆屬肺, 寒傷皮毛, 則鼻塞不利, 火鬱清道, 則香臭不知. 新者, 偶感風寒, 鼻塞聲重, 流涕噴嚏. 久則略感風寒, 鼻塞便發. 鼻鼈者, 肺爲風冷所傷, 津液冷滯, 鼻氣不宣, 香臭不知.”라 하였고 《萬病回春》²¹⁾에서는 “鼻塞聲重, 流涕者, 肺感風寒也. 鼻不聞香臭, 肺經有熱而已.”라고 하였다.

문헌 내용에 의하면 대체로 不聞香臭는 鼻塞으로 기인하며, 시기적으로 초기에는 風寒에 의하여 증상이 발생하고 시간이 경과하여 不聞香臭에 이르는 과정은 肺經 또는 清道에 熱邪가 鬱滯되는 기전이 작용하는 것으로 인식하고 있음을 알 수 있다. 이러한 내용과 알레르기 비염의 서양의학적 기전을 비교하면, 肺經의 風熱로 인한 不聞香臭에 사용한다고 기록된 여택통기탕이 비강 점막내의 염증을 조절하여 후각감퇴를 치료할 수 있을 것으로 생각할 수 있다.

여택통기탕을 구성하는 개별 한약재들의 국내외 보고를 살펴보면, 黃芪^{22,23)}, 獨活²⁴⁾, 升麻²⁵⁾, 甘草²⁵⁻²⁸⁾, 麻黃²⁹⁾, 川椒³⁰⁾, 生薑³¹⁾의 항알레르기 효과에 대한 보고가 있으며, 항염증 효과에 대한 보고가 있는 한약재는 黃芪³²⁾, 蒼朮³³⁾, 羌活³⁴⁾, 獨活³⁵⁾, 防風³⁴⁾, 升麻³⁶⁻³⁸⁾, 葛根³⁹⁾, 甘草^{40,41)}, 川椒^{42,43)}, 白芷^{44,45)}, 生薑⁴⁶⁻⁴⁸⁾이다. 여택통기탕을 이용한 실험 또는 임상관련 보고는 박⁹⁾, 고 등¹⁰⁾ 그리고 김 등⁴⁹⁾의 보고가 있었고 박⁹⁾과 고 등¹⁰⁾은 여택통기탕이

항알레르기 효과가 있음을 실험적으로 확인하였다. 여택통기탕을 구성하는 개별 약제들을 단독으로 투여하였을 때와 처방을 구성하여 투여하였을 때 효과가 일치하지는 않으나 여택통기탕을 구성하는 약물들 다수가 항알레르기, 항염증 효과가 있다고 보고된 것으로 보아 여택통기탕이 항알레르기, 항염증 효과로 비강 점막내의 염증을 조절하여 후각 감퇴를 치료할 수 있다는 근거가 된다고 생각된다.

알레르기 비염의 병리에는 여러 인자들이 관여되어 있다. 그 중 PPAR(Peroxisome Proliferator Activated Receptor)는 핵 수용체 수퍼 패밀리에 속하는 단백질이며 특정 DNA 연쇄에 결합하여 DNA에서 mRNA로의 유전자 정보 전달을 조절하는 역할을 한다. 이는 PPAR- α , PPAR- δ (β), PPAR- γ 등 3종류의 iso-type이 있는데, 이들 중 PPAR- γ 는 지방조직생성과 당대사에 주된 역할을 담당하는 것으로 보고되었다. 또한 PPAR- γ -specific ligands는 T 세포, 대식세포, 수지상세포, 비만세포, 산호성 백혈구의 염증반응 조절에 관여하는데, 전염증효소 Tumor necrosis factor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-12와 염증효소 iNOS, matrix metalloprotease 등의 생성을 억제한다고 알려져 있다¹¹⁾.

최근 한 연구에 의하여 OVA 유도 알레르기성 비염 동물모델에서 PPAR- γ agonist 처리시 PPAR- γ 발현의 증가가 유도되며, 이를 통한 항염증효과와의 연관성이 있음이 알려졌으나¹²⁾ 한약 추출물을 이용한 PPAR- γ 조절과 알레르기 비염의 관련성에 대한 실험적 연구는 보고된 바가 없었다.

이에 저자는 鼻塞과 不聞香臭에 사용된 여택통기탕이 항알레르기 효과를 통한 알레르기 비염의 염증반응 조절로 비강의 점막부종 및 손상을 완화 효과를 유발하며, 이 과정에 PPAR- γ 가 관여되어 있을 것으로 생각되어 본 실험에 임하게 되었다.

본 실험에서 여택통기탕의 PPAR- γ 조절 정도

를 확인하기 위해 면역조직화학적 방법으로 살펴본 결과 실험군의 비강 점막내 PPAR- γ 양성반응세포 분포가 대조군에 비해 1343% 증가하였다. 이러한 결과는 OVA 유도 알레르기 비염 동물모델에서 PPAR- γ agonist 처리시 PPAR- γ 발현의 증가가 유도되며, 이를 통한 항염증효과와의 연관성을 시사한 이전 보고¹²⁾로 미루어 보아 여택통기탕이 추출물 처리가 PPAR- γ agonist로 작용하여 PPAR- γ 발현을 증가시킨 것으로 생각된다.

혈액내 산호성 백혈구 수를 조사한 결과, 대조군은 정상군에 비해 313%가 증가하였고 실험군에서는 대조군에 비해 39% 감소되었으며, 또한 비강 점막내로 이주한 산호성 백혈구의 수도 혈액 분석 결과와 동일하였다. 이러한 결과는 PPAR- γ 의 활성이 여러 세포독성물질의 발현을 줄이고 산호성 백혈구의 활성과 이주를 억제한다는 보고⁵⁰⁾와 일치하며, 고 등¹⁰⁾의 보고에서 기관지폐포세척액내의 산호성 백혈구의 감소를 보인 결과와 유의한 관련성이 있을 것으로 생각된다.

PPAR- γ 발현의 증가는 Th2 세포 분화에도 영향을 미치는데, 알레르기 비염 동물모델에 rosiglitazone, KR62980 같은 PPAR- γ agonist 투여가 Th2 세포 분화 억제를 유도하며^{12,51)}, PPAR- γ 활성이 IFN- γ 의 분비 증가를 유도하여 Th1 세포 분화를 촉진한다⁵²⁾.

알레르기 반응에는 Th1 세포와 Th2 세포의 관계가 중요한 역할을 하는데 Th1 세포는 IL-2, IFN- γ 등을 분비하여 세포성 면역을 담당하고, Th2 세포는 IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 등을 분비하여 활성화 되면 알레르기 반응이 증가하는 작용을 하게 된다. 특히 IL-4는 Th 세포가 Th1 또는 Th2 세포로 분화하는 과정에서 Th2 세포로 분화하는 것을 촉진하며 IFN- γ 를 분비하는 Th1 세포 기능을 억제하는 역할을 한다. 반면 Th1 세포에서 분비되는 IFN- γ 는 B 세포의 항체 생산을 촉진시키며 Th 세포의 분화 시 Th1세포로 분화하

는 것을 촉진하여 알레르기 면역반응을 나타내는 IL-4와 IgE 생성을 감소시킴으로써 알레르기 반응을 억제 조절하는 역할을 한다^{53,54}.

이러한 알레르기 반응의 주요 매개체로 알려진 IL-4에 대한 면역조직화학적 실험 결과 실험군의 비강 점막내 IL-4 양성반응세포 분포가 대조군에 비해 67% 감소한 것으로 관찰되었다. 이는 여태통기탕 치료로 PPAR- γ 발현이 증가되어 Th1 세포 분화 활성화와 Th2 분화 억제를 유도한 결과로 생각된다.

PPAR- γ agonist는 천식 동물 모델에서 염증효소 inducible nitricoxide synthase (iNOS)의 생성을 억제한다는 보고도 있는데⁵⁵, iNOS 생성 감소는 L-arginine을 전구물질로 이용한 산화질소 (Nitric oxide, NO) 생성을 억제 한다⁵⁶.

iNOS는 포유동물 세포에 존재하는 NOS의 3가지 유형 중 하나로 iNOS 외에 neuronal NOS (nNOS), endothelial NOS (eNOS)가 존재하며 그 중에서 특히 iNOS가 염증반응에 관여한다. iNOS는 염증인자인 NO를 생성하여 염증을 일으키는데 IFN- γ , lipopolysaccharide (LPS), 그리고 여러가지 염증성 사이토카인의 자극이 있을 때 발현된다⁵⁷. iNOS 발현이 증가될 경우 혈관투과성의 증가를 유도하여 oxidation stress를 증가시켜 염증에 의한 조직 손상을 가속화시킨다. 또한 생성된 NO는 이차적인 산화(oxidation), 질소화(nitration), 니트로산화(nitrosation) 및 니트로실화(nitrosylation) 물질을 생성하고 이러한 이차적인 nitrated species는 독특한 염증성 세포 신호 전달성을 나타낸다⁵⁸⁻⁶⁰.

NO의 현재까지 알려진 작용으로는 세포내의 cyclic GMP (cGMP)를 증가시켜 혈관 평활근을 이완시켜 혈압감소작용, 신경세포의 N-methyl D-aspartate (NMDA) 수용체를 자극하는 신경전달물질로서의 작용, superoxide anion의 반응으로 peroxynitrite나 hydroxyl radical이 형성되어 세포

막지질을 peroxidation시키고 thiol, SH기를 oxidation하여 세포독성을 유발하거나 3-nitrotyrosine을 형성하여 세포대사에 중요한 cytochrome p450을 억제하며, protein phosphorylation을 억제하고 DNA 합성에 관여하는 효소계를 억제하는 등의 세포독성작용, 염증반응에 관여하여 항염증작용을 하거나 염증반응을 촉진하는 이중적인 작용 등이 있다^{58,61}.

실험군의 iNOS 면역조직화학 결과 비강 점막내 iNOS 양성반응세포 분포가 대조군에 비해 65% 감소한 것으로 관찰되었다. 또한 대조군에서는 코 중격에 근접한 위코선반 주변의 점막에서 섬모 손상, 점액이 분비된 점액분비세포의 증가, 점막고유층내 염증관련세포의 이주 증가 등이 관찰된 반면 실험군에서는 일부 지역에서만 점막 손상이 관찰되었다. 이는 여태통기탕 추출물 투여로 PPAR- γ 의 발현이 증가되어 iNOS의 생성이 감소되고 NO의 생성이 감소하여 세포독성과 염증반응의 억제가 유발되어 점막손상이 완화되었으며, 혈관투과성의 조절로 호산성 백혈구 등의 염증관련세포이주가 억제된 것으로 생각된다.

PAS stain 결과에서는 실험군의 비강 점막내 PAS 양성반응 점액분비세포의 분포가 정상군과 유사한 형태로 관찰되어 과도한 점액분비는 일어나지 않은 것으로 보이며, PNA-lectin-조직화학 결과 중성점액분비세포내 골지체 분포도 정상군과 유사하였다. Van Gieson's stain 결과 실험군의 비강 점막내 기저층과 점막고유층에서 아교섬유의 침적이 적었다. 또한 Luna's stain 결과 대조군의 점막고유층에서 탈과립형 비만세포가 출현한 반면 실험군에서는 관찰되지 않았다. 이는 천식 동물 모델에서 PPAR- γ agonist인 ciglitazone 투여시 점액 분비 감소, 기저층 두께 감소와 아교섬유 침적 감소를 통한 remodeling이 억제된다는 보고⁶²와 PPAR- γ agonist는 human cultured mast cell (HCMC)에서 histamine, leukotriene C(4)의 분비

억제를 유도하는 negative regulation을 한다는 보고⁶³⁾에 비추어 볼 때 여택통기탕 추출물이 PPAR- γ agonist로 작용한 것이라 생각된다.

Substance P는 동통 및 소양증의 신경전달물질이며 혈관내피의존성 혈관확장, 비만세포 탈과립의 유도, 염증세포 이주 및 증식에 관여하며 소양감과 재채기를 유도한다고 알려져 있다^{64,65)}. substance P 양성반응의 영상분석 결과 대조군은 정상군에 비해 3927% 증가하였고, 실험군은 대조군에 비해 51% 감소한 것으로 나타났다. 이러한 Substance P 감소는 본 실험의 대조군과 달리 실험군에서 탈과립된 비만세포가 관찰되지 않은 것과 염증관여세포 이주가 억제된 결과에 기여하였을 것으로 생각된다.

Macrophage inflammatory proteins (MIP)은 케모카인의 일종이며 인간에서는 MIP-1 α 과 MIP-1 β 두 종류가 있는데 CCL3와 CCL4로 불리고 있다. 이들은 과립구를 활성화시켜 급성 호중구성 염증을 일으킬 수 있으며 섬유아세포와 대식세포에서 IL-1, IL-6 그리고 TNF- α 같은 사이토카인의 합성과 분비를 유발하며 마우스의 MIP-2는 혈관신생성에 관여한다고 알려져 있다⁶⁶⁻⁶⁸⁾. 본 실험에서는 대조군에 비해 실험군에서의 MIP-2 발현이 23% 억제된 것으로 확인되었는데, 이러한 감소는 대조군에 비해 실험군에서의 모세혈관감소에 영향을 준 것으로 생각된다.

알레르기 비염의 증상발현에 영향을 미치는 인자들은 많다. 본 실험의 경우 그들 인자들 중 대표적인 항목들을 실험을 통해 어떤 변화가 유발되었는가를 확인하였다. 앞에서 인용한 여러 연구들의 경우 PPAR- γ agonist가 알레르기 비염의 병리기전에서 중요한 부분들을 조절한다는 보고는 하였으나 본 실험에서 정확하게 어떠한 경로를 통하여 조절하는지는 명확하게 설명하지 못했다. 예를 들어 PPAR- γ 발현의 증가로 인해 염증세포 이주의 억제, 비만세포 탈과립의 억제 효과가 유발

되기도 하지만 본 실험에서 대조군에 비해 실험군에서 감소된 것으로 나타난 Substance P 또한 비만세포 탈과립, 염증세포이주 및 증식과 관련이 있으므로 이 또한 본 실험 결과에 일정한 영향을 미쳤음을 유추할 수 있다. 그러므로 본 실험에서 PPAR- γ 의 발현의 증가가 미친 직접적인 효과에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하며 여택통기탕의 구성 약제들 중 어떤 약제나 성분이 PPAR- γ 의 발현 증가를 유도하는지에 대한 연구도 이루어져야 할 것으로 생각된다.

이상의 결과들로 보아 여택통기탕은 PPAR- γ 발현을 유도하여 점막내 IL-4 생성 억제, 산호성 백혈구 분포 감소, 비만세포 활성화 억제 등의 항알레르기 효과를 유발하며 iNOS 생성 억제, 점액분비억제, 아교섬유 침적 억제하는 등의 점막손상 완화효과를 유발한다. 또한 점막내 substance P와 MIP-2의 양성반응 감소 등으로 점막 손상의 완화에 기여하여 알레르기 비염 치료제로의 사용 성과가 기대된다.

V. 결 론

여택통기탕의 항알레르기 효과가 알레르기 비염 치료에 미치는 영향을 확인하기 위해 행해진 본 연구는 태령 6주된 BALB/c계 암컷 생쥐에 OVA 항원으로 유발된 알레르기 비염에 대해 여택통기탕의 추출액을 투여후 PPAR- γ 활성화, 혈액내와 비강 점막내의 산호성 백혈구의 수, IL-4 변화, iNOS 변화, 점막내 Substance P 분포, 점막내 혈관신생성, 점막의 상태, 점액분비세포와 점액분비세포내 골지체 변화, 점막의 섬유화 정도, 비만세포 분포 변화 등을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. PPAR- γ 활성이 증가되었고 혈액내와 비강 점

막내의 산호성 백혈구 수, IL-4 양성반응, iNOS 양성반응이 감소되었다.

2. 점막내 Substance P 분포, 모세혈관의 분포와 MIP-2 양성반응이 감소되었다.
3. 점막 손상 범위 감소, 섬모 손상 억제, 점액이 분비된 점액분비세포의 감소, 점막고유층내 염증관련세포의 이주 억제, 중성점액분비세포내 골지체의 정상적인 분포, 아교섬유 침적 억제, 비만세포의 탈과립 억제가 확인되었다.

이상의 결과로 보아 여태통기탕은 PPAR- γ 생장 조절을 통한 항알레르기 효과와 염증 반응 억제로 점막 손상을 완화시켜 알레르기 비염 치료에 유효한 것으로 생각된다.

VI. 참고문헌

1. Divya Seth, Elizabeth Secord, and Deepak Kamat. Allergic Rhinitis, Clinical Pediatrics, Jun 2007;46:401-7.
2. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(4):161-76.
3. 지혜미, 김경원, 김창수, 손명현, 신동천, 김규연. 2006년 초등학생의 알레르기 질환 유병률의 전국적 역학조사. 소아알레르기 호흡기. 2009;19(2):165-72.
4. 白萬基 編著. 最新耳鼻咽喉科學. 一潮閣. 2001:169-72.
5. 李東垣. 東垣十種醫書. 서울:一中社. 1993: 179-80.
6. 許俊. 對譯東醫寶鑑. 서울:法仁文化社. 1999: 592.
7. 손동석, 이태현, 김윤범. 비질환의 치료방제에 대한 문헌적 고찰. 대한외관과학회지. 2001; 14(1):11-31.
8. 윤찬호, 노석선. 비색의 병인·병기·치료에 대한 문헌적 고찰. 대한외관과학회지. 1999;12 (1):295-312.
9. 박진구, 채병윤. 여태통기탕과 여태통기탕가미 방의 항알레르기 효과에 대한 실험적 연구. 동의학회지. 2001;5(1):76-97.
10. 고정순, 김종한, 최정화, 박수연. 선여태통기탕이 ovalbumin에 의하여 유발된 allergic mouse의 면역기능에 미치는 영향. 한방안이비인후과피부과학회지. 2005;18(1):94-103.
11. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*. 1998; 391(6662):82-6.
12. Jeon EJ, Lee SK, Park YS, Kim DH, Yum JH, Park CS. The effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist on a murine model of experimental allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(1):124-30.
13. 대한천식및알레르기학회. 천식과 알레르기 질환. 서울:군자출판사. 2002:189.
14. 蔡炳允. 韓方眼耳鼻咽喉科學. 서울:集文堂. 1982:321-6.
15. 盧石善 編著. 原色眼耳鼻咽喉科學. 周珉出版社. 2003:558-61.
16. Rosenwasser L. New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:10-5.
17. KleinJan A, McEuen AR, Dijkstra MD.

- Buckley MG, Walls AF, Fokkens WJ. Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:677-86.
18. Christodoulopoulos P, Cameron L, Durhan S, Hamid Q. Molecular pathology of allergic disease II : Upper airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:211-23.
 19. 이주희, 김현, 최영철, 정희재, 오태환, 정승기, 이형구. 비색증과 알레르기비염에 관한 문헌적 고찰(원인과 증상을 중심으로). *대한한방내과학회지*. 1993;14(1):26-34.
 20. 曹孝忠外. 聖濟總錄. 台北:新文豐出版公司. 1978;下冊:948.
 21. 襲廷賢. 萬病回春. 서울:행림서원. 1792;卷下:14.
 22. 서부일, 김선희, 박순달, 이극로. 白朮 黃芪 龍葵의 免疫調節作用 및 알레르기 低減化에 관한 研究. *대한한의학방제학회*. 1997;5(1):184-202.
 23. Du Q, Chen Z, Zhou LF, Zhang Q, Huang M, Yin KS. Inhibitory effects of astragaloside IV on ovalbumin-induced chronic experimental asthma. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008;86(7):449-57.
 24. Cho JH, Lee JY, Sim SS, Whang WK, Kim CJ. Inhibitory effects of diterpene acids from root of *Aralia cordata* on IgE-mediated asthma in guinea pigs. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(3):190-9.
 25. 최수형, 김영란, 임동구, 배은옥. 수종 생약의 항알레르기 작용. *약학회지*. 1992;36(2):140-9.
 26. 곽상교, 박양춘. 감초가 천식모델 생쥐의 혈청 내 cytokine에 미치는 효과. *동의생리병리학회지*. 2004;18(2):463-7.
 27. 송상진, 배한호, 박양춘. 감초가 천식모델 생쥐의 plasma내 histamine과 폐조직내 cytokine 생성에 미치는 효과. *동의생리병리학회지*. 2004;18(3):841-5.
 28. 한영주, 박양춘. 감초(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch, GLU)가 천식모델 생쥐의 BALF내 면역세포 및 cytokine에 미치는 효과. *대한한방내과학회지*. 2004;25(3):408-17.
 29. Liu YG, Luo JB. Effects of among compositions of Herba Ephedraedecoction on genic xpression of 5-lipoxygenase activating protein, IL-4 and leukotriene C4 in asthmatic mice. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2007;32(3):246-9.
 30. Lee J, Lim KT. Inhibitory effect of phytyglycoprotein (24kDa) on allergy-related factors in compound 48/80-induced mast cells in vivo and in vitro. *Int Immunopharmacol*. 2010;10(5):591-9.
 31. Ahui ML, Champy P, Ramadan A, Pham Van L, Araujo L, Brou André K, Diem S, Damotte D, Kati-Coulibaly S, Offoumou MA, Dy M, Thieblemont N, Herbelin A. Ginger prevents Th2-mediated immune responses in a mouse model of airway inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(12):1626-32.
 32. Ryu M, Kim EH, Chun M, Kang S, Shim B, Yu YB, Jeong G, Lee JS. Astragali Radix elicits anti-inflammation via activation of MKP-1, concomitant with attenuation of p38 and Erk. *J Ethnopharmacol*. 2008;115(2):184-93.
 33. Jang MH, Shin MC, Kim YJ, Kim CJ, Kim Y, Kim EH. *Atractylodes japonica*

- suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in RAW 264.7 macrophages. *Biol Pharm Bull*, 2004;27(3):324-7.
34. 이도연, 최고야, 윤탈속, 전명숙, 김승주, 야스카와켄, 유소연, 김호경. 강활과 방풍의 항염증 상승작용에 관한 연구. *대한본초학회지*, 2008;23(4):39-44.
35. Lim H, Jung HA, Choi JS, Kim YS, Kang SS, Kim HP. Anti-inflammatory activity of the constituents of the roots of *Aralia continentalis*. *Arch Pharm Res*, 2009;32(9):1237-43.
36. Sakai S, Kawamata H, Kogure T, Mantani N, Terasawa K, Umatake M, Ochiai H. Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on the production of macrophage inflammatory protein-2 in response to respiratory syncytial virus infection in RAW264.7 cells. *Mediators Inflamm*, 1999;8(3):173-5.
37. Hirabayashi T, Ochiai H, Sakai S, Nakajima K, Terasawa K. Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on murine interleukin-8 production in response to influenza virus infections in vitro and in vivo. *Planta Med*, 1995;61(3):221-6.
38. 김영란, 최수형, 김경만. 승마의 항알러지작용 및 항염증작용:활성성분의 부분적 정제. *한국응용약물학회지*, 1994;2(2):149-54.
39. Kim IT, Park YM, Shin KM, Ha J, Choi J, Jung HJ, Park HJ, Lee KT. Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of the extract from *Kalopanax pictus*, *Pueraria thunbergiana* and *Rhus verniciflua*. *J Ethnopharmacol*, 2004;94(1):165-73.
40. Shin EM, Zhou HY, Guo LY, Kim JA, Lee SH, Merfort I, Kang SS, Kim HS, Kim S, Kim YS. Anti-inflammatory effects of glycyrol isolated from *Glycyrrhiza uralensis* in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages. *Int Immunopharmacol*, 2008;8(11):1524-32.
41. Kim JY, Park SJ, Yun KJ, Cho YW, Park HJ, Lee KT. Isoliquiritigenin isolated from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* inhibits LPS-induced iNOS and COX-2 expression via the attenuation of NF-kappaB in RAW 264.7 macrophages. *Eur J Pharmacol*, 2008;584(1):175-84.
42. Lee SJ, Lim KT. Inhibitory effect of ZPDC glycoprotein on the expression of inflammation-related cytokines through p38 MAP kinase and JNK in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflamm Res*, 2009;58(4):184-91.
43. Lee SJ, Lim KT. ZPDC glycoprotein inhibits inflammation-related cytokine and protein via nuclear factor-kappa B in dextran sulfate sodium-stimulated ICR mouse. *Biomed Pharmacother*, 2009;63(7):528-36.
44. 이상현, 박찬기. 苜貝散의 抗炎症 效能에 대한 研究. *대한한의학방제학회지*, 2008;16(1):79-94.
45. Lin CH, Chang CW, Wang CC, Chang MS, Yang LL. Byakangelicol, isolated from *Angelica dahurica*, inhibits both the activity and induction of cyclooxygenase-2 in human pulmonary epithelial cells. *J*

- Pharm Pharmacol. 2002;54(9):1271-8.
46. 정환용, 주예진, 정혜미, 신우진, 서운교. 뇌신 경소교세포에서 생강 핵산 분획물의 염증매개 물질 생성 억제효과. 대한한의학회지. 2009; 30(2):17-29.
 47. Dugasani S, Pichika MR, Nadarajah VD, Balijepalli MK, Tandra S, Korlakunta JN. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. J Ethnopharmacol. 2010;127(2):515-20.
 48. Ahui ML, Champy P, Ramadan A, Pham Van L, Araujo L, Brou André K, Diem S, Damotte D, Kati-Coulibaly S, Offoumou MA, Dy M, Thieblemont N, Herbelin A. Ginger prevents Th2-mediated immune responses in a mouse model of airway inflammation. Int Immunopharmacol. 2008;8(12):1626-
 49. 김희택, 남창규, 배성환. 후각장애 환자에서의 麗澤通氣湯 치험 1례. 동의생리병리학회지. 2001;15(5):830-2.
 50. Woerly G, Honda K, Loyens M, Papin JP, Auwerx J, Staels B, Capron M, Dombrowicz D. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma down-regulate allergic inflammation and eosinophil activation. J Exp Med. 2003 Aug 4;198(3):411-21.
 51. Won HY, Min HJ, Ahn JH, Yoo SE, Bae MA, Hong JH, Hwang ES. Anti-allergic function and regulatory mechanisms of KR62980 in allergen-induced airway inflammation. Biochem Pharmacol. 2010; 79(6):888-96.
 52. Hammad H, de Heer HJ, Soullié T, Angeli V, Trottein F, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in dendritic cells inhibits the development of eosinophilic airway inflammation in a mouse model of asthma. Am J Pathol. 2004; 164(1):263-71.
 53. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Kenderessy AS, Kadocsa E, Szabo G, Bor Z, Erdei A, Szony B, Homey B, Dobozy A, Kemeny L. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2005 Mar;115(3):541-7.
 54. Rousset F, Robert J, Andary M, Bonnin JP, Souillet G, Chrétien I, Brière F, Pène J, de Vries JE. Shifts in interleukin-4 and interferon-gamma production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. J Allergy Clin Immunol. 1991 Jan;87(1 Pt 1):58-69.
 55. Trifilieff A, Bench A, Hanley M, Bayley D, Campbell E, Whittaker P. PPAR-alpha and -gamma but not -delta agonists inhibit airway inflammation in a murine model of asthma: in vitro evidence for an NF-kappaB-independent effect. Br J Pharmacol. 2003;139(1):163-71.
 56. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. Science. 1987;235(4787):473-6.
 57. Toda N, Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma, and diabetic

- retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2007; 26(3):205-38.
58. Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci*. 2004;75(6):639-53.
59. Radi R., Beckman J. S., Bush K. M., Freeman B. A.. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys*. 1991;1;288(2):481-7.
60. Villa L. M., Salas E., Darley-Usmar V. M., Radomski M. W., Moncada S.. Peroxynitrite induces both vasodilatation and impaired vascular relaxation in the isolated perfused rat heart. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;20;91(26):12383-7.
61. Robbins RA, Grisham MB. Nitric oxide. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:857-904.
62. Honda K, Marquillies P, Capron M, Dombrowicz D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):882-8.
63. Sugiyama H, Nonaka T, Kishimoto T, Komoriya K, Tsuji K, Nakahata T. Peroxisome proliferator-activated receptors are expressed in human cultured mast cells: a possible role of these receptors in negative regulation of mast cell activation. *Eur J Immunol*. 2000;30(12):3363-70.
64. Pfaar O, Raap U, Holz M, Hörmann K, Klimek L. : Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis. 2009;139 (3-4):35-40.
65. Misery L. Skin, immunity, and nervous system. *Br J Dermatol*. 1997;137:843-59.
66. Sherry et al. Resolution of the two components of macrophage inflammatory protein 1, and cloning and characterization of one of those components, macrophage inflammatory protein 1-beta. *J. Exp. Med*. 1988;168:2251-9.
67. Irving et al. Two inflammatory mediator cytokine genes are closely linked and variably amplified on chromosome 17q. *Nucleic Acids Res*. 1990;18:3261-70.
68. Yoshida S., Ono M., Shono T., Izumi H., Ishibashi T., Suzuki H., Kuwano M. : Involvement of IL-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in TNF- α dependent angiogenesis. *Mol. Cell Biol*. 1997;17:4015-23.