

알레르기 비염 질환자를 대상으로 한 더덕(*Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv.) 추출물의 과민면역반응 개선에 대한 유효성 및 안전성 평가

안하영^{1#}, 부희옥², 김형준^{1*}

1 : 세명대학교 한의과대학 한방부인과교실, 2 : (주)웰파이토

Efficacy and Safety of *Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv. Extract on the Improvement of the Hypersensitivity Reaction in Allergic Rhinitis Patients

Ha-Young Ahn^{1#}, Hee-Ock Boo², Hyeong-Jun Kim^{1*}

1 : Dept. of Obstetrics and Gynecology, Oriental Medical Hospital, Se-Myung University

2 : WELLPHYTO Co, Ltd,

본 논문은 세명대학교 석사학위 졸업논문임

ABSTRACT

Objectives : This clinical trial is performed to investigate the effect of improving the hypersensitivity reaction and the safety of powdered ethanol extract *Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv. for allergic patients.

Methods : This study was randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial. 60 allergic rhinitis subjects were randomly assigned to Treatment group(n=30) and Control group(n=30). They were received the test substance or placebo in their 1st and 2nd visit, and took it once a day, 1 powder bag per 1 time, for 8 weeks.

The freeze dried powder of *Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv. was mixed with 30% ethanol and the filtrate was collected thrice with constant stirring of the mixture. The placebo was prepared in the same form as the test substance by replacing with corn starch. Total Nasal Symptom Score(TNSS) questionnaires and laboratory tests were performed at the screening and last visit to evaluate the efficacy. And to assess safety, vital signs and adverse events were confirmed at every visit. Statistical analysis about the result was performed using SAS 9.4.

Results : In treatment group, there was a significant decrease in B cell after taking the test substance(p<0.005). And there was a statistically significant difference between groups(p<0.005). Changes in nasal symptoms were not statistically significant between groups, and both groups showed statistically significant differences before and after the test(p<0.0001). Also there were no adverse events associated with the clinical trial product.

Conclusions : This clinical trial showed that *Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv. extract was helpful in improving the hypersensitivity reaction in allergic patients without significant side effects.

Key words : Allergic rhinitis, Hypersensitivity, Immunity, *Codonopsis*

I. 서 론

알레르기 비염은 비점막의 자극에 대한 과도한 방어반응으로 유발되는 질환으로, 재채기, 콧물, 코막힘이 주요 증상으

로 나타나며, 아토피성 피부염, 두드러기, 천식 등과 더불어 현대인의 삶의 질을 저하시키는 원인 중 하나이다¹⁾. 이러한 알레르기 질환은 최근 세계적으로 유병률이 증가하는 추세이나, 현대의학에서 면역 질환에 대한 대부분의 치료는 약물 치

*Corresponding author : Hyeong-Jun Kim, Oriental Medical Hospital, Se-Myung University, Sinwol-dong, Jecheon-si, Chungcheongbuk-do, Korea

· Tel : 043-649-1819 · E-Mail : khjoongy@hanmail.net Corresponding author

#First author : Ha-Young Ahn, Oriental Medical Hospital, Se-Myung University, Sinwol-dong, Jecheon-si, Chungcheongbuk-do, Korea

· Tel : 043-649-1819 · E-Mail : freyja21@daum.net

· Received : 07 November 2018 · Revised : 29 November 2018 · Accepted : 25 January 2019

료이고 이는 근본적인 완치보다는 일시적인 증상 조절에 불과하여 재발이 흔하고, 지속적인 약물 사용이 요구된다²⁾. 또한 면역 요법은 근본적인 알레르기 비염 치료방법으로 알려져 있으나, 증상의 발현과 원인 항원의 노출의 인과 관계가 확실한 경우에만 시행되므로 보편적으로 사용할 수 있는 방법은 아니다. 이에 약물을 대신하여 식품이나 생약 추출물을 이용한 치료에 의존하려는 환자들이 증가하면서, 다양한 생약 추출물의 약리 효과를 입증하는 연구들이 보고되고 있다. 최근 김 등은 알레르기 비염에 대해 녹차, 구아바잎, 장미꽃잎 추출 복합물을 이용한 무작위 이중맹검 시험을 진행하여 알레르기 비염의 전반적인 증상을 완화시키는 효과가 있음을 보고하였다³⁾.

김 등의 연구에 따르면 더덕 및 기타 초롱꽃과 식물을 대상으로 면역 억제 및 활성화에 관한 연구가 다양하게 시행되었다⁴⁾. 더덕(*Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv.)은 초롱꽃과(桔梗科 : Campanulaceae)에 속하는 多年生 蔓生本초인 더덕(羊乳) *Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv.의 根으로, 성미는 平하고 甘辛하며 養陰潤肺, 祛痰排膿, 清熱解毒의 효능을 가지고 있어 乾咳, 肺癰 등에 사용되며 肺實證에 응용할 수 있으며⁵⁾, 천식과 기관지염, 객담, 원기회복 등에 효과가 있는 것으로 조사되었다⁴⁾. 맹 등의 연구에서는 *in vitro* 상태에서 더덕 에탄올 추출물의 수소공여능과 항산화효과를 측정하여 보고하였고⁶⁾, 변 등의 연구에서는 더덕의 성분 중 하나인 saponin fraction의 단핵구, 대식세포, 림프구에 의해 조절되는 다양한 염증 반응에 대한 억제 작용을 평가하였으며⁷⁾, 이 등의 연구에서는 면역질환에 대한 더덕의 효능을 밝히기 위해 잎 또는 뿌리에서 추출한 총 메탄올 추출물을 사용하여 사이토카인 및 독성 분자 생산, 식균 작용 및 세포 부착과 같은 대식세포 기능에 대한 면역 조절 효과를 평가 하였다⁸⁾. 조 등은 더덕으로부터 얻은 saponin 성분 중 lancemaside A가 마우스의 복강대식세포에서 항염증효과를 나타냄을 조사하였고⁹⁾, 김 등의 연구에서는 단핵구와 대식세포의 염증 반응에서 더덕의 lancemaside A가 나타내는 세포 및 분자 매커니즘을 조사하였다¹⁰⁾. 이 등은 마우스 항천식 모델을 이용하여 들 더덕의 천식억제 효과를 연구하였다¹¹⁾.

이 연구에서는 더덕(*Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv.) 추출물의 섭취가 과민면역반응 개선에 도움이 되는지 확인하고자 임상시험을 실시하게 되었으며, 더덕 추출물의 항염증, 항알레르기 효과에 관한 다수의 연구가 보고되었지만⁶⁻¹¹⁾, 무작위 배정 이중맹검 임상시험은 처음 진행되는 것이다.

본 연구에서는 과민면역반응을 보이는 대상자 모집을 위해 TNSS(Total Nasal Symptom Score) 평가의 4가지 항목인 콧물, 코막힘, 코의 가려움증, 재채기 모두 각 1점 이상인 알레르기 비염 질환자를 대상으로 선정하였고, 시험물질 투여 전후의 혈액 내 면역반응 관련 수치의 변화와, Nasal symptom의 변화를 확인하여 과민면역반응 개선에 대한 유효성을 확인하고, 안전성을 평가하고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

이 연구는 세명대학교 부속 제천한방병원 기관윤리심의위원회의 승인을 받아 시행하였다(IRB 승인 번호 2017-09-01).

2018년 1월 29일부터 2018년 6월 1일까지 세명대학교 부속 제천한방병원에서 임상시험에 자의적으로 참여할 것을 동의하고, 동의서에 서명한 지원자 중 선정 및 제외기준을 만족하는 대상자를 연구 대상으로 선정하였으며, 시험군과 대조군 각 30명씩 총 60명을 무작위 배정하여 진행하였다.

1) 선정기준

- (1) 만 18세 이상 65세 미만의 남, 여 피험자
- (2) 치료를 받지 않고 있는 알레르기 비염 질환을 가진 피험자 : 알레르기 비염 평가지(Total Nasal Symptom Score, TNSS) 검사에서 각 항목(콧물/코막힘/코의 가려움증/재채기)이 1점 이상
- (3) 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 임상시험동의서에 서명하고 동의한 피험자

2) 제외기준

- (1) 더덕(*Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv.) 성분에 알레르기가 있는 피험자
- (2) 상기도감염 피험자
- (3) 천식 피험자
- (4) 스테로이드 제제를 사용하고 있는 피험자
- (5) 심부전, 심근경색, 뇌졸중 등의 급성 중증 심혈관계 질환을 가진 피험자
- (6) 시험제품의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계 질환(예: 크론씨 병)이나 위장관계 수술(단, 단순 맹장 수술이나 탈장 수술은 제외)의 과거력이 있는 피험자
- (7) 1개월 이내에 다른 임상시험 또는 임상시험에 참여한 피험자
- (8) BUN 수치가 정상치의 2배 이상인 피험자
- (9) ALT/AST 수치가 정상범위에 3배를 넘는 피험자
- (10) 갑상선 질환 피험자
- (11) Serum creatinine이 1.5mg 이상인 피험자
- (12) 정신질환(우울증, 정신분열 등) 피험자
- (13) 약물 또는 알코올 남용 병력이 있는 피험자
- (14) 임신 혹은 수유 중인 피험자
- (15) 기타 연구자가 연구 참여에 부적합하다고 판단한 자

2. 연구 방법

최초 방문인 스크리닝(방문 0)에서 연구자가 이 연구의 목적과 내용, 방법에 대해 대상자에게 구체적으로 설명하고 서면으로 동의를 받았으며, 동의서를 작성한 순서에 따라 스크리닝 번호를 부여한 후 대상자의 인구학적 정보, 병력 및 복용 중인 약물을 조사하였다. 이후 TNSS score를 측정하여 네 개의 평가 항목 중 한 항목이라도 1점 미만인 대상자는 제외하였다. 1차 방문은 스크리닝 이후 2주 이내에 시행하였다.

시험 물질은 SAS 9.4로 작성된 6블럭 무작위 배정표에 따라 포장되었고, 선정된 대상자들의 1차 방문 순서대로 처방되었다. 1차 방문일부터 4주간 시험 물질 복용 후 2차 방문이

시행되었으며, 잔여 시험 물질 반납 및 순응도 평가 진행 후 시험 물질을 교부하였고, 3차 방문에서는 잔여 시험 물질 반납 및 순응도 평가 후 증상 변화 확인을 위해 TNSS 검사를 시행하였다. 매 방문시마다 신체검사, 활력징후를 측정하였고, 병용약물의 변화와 이상반응 여부를 조사하였으며, 방문 0, 3에서는 채혈을 통한 실험실 검사를 진행하였다.

연구에서 시험군 및 대조군에 배부된 시험 물질과 Placebo는 (주)엘파이토에서 제조한 것으로, 8주간 매일 1회 1포(5g)씩 복용하도록 하였고, 시험군은 1포당 더덕(*Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv.) 추출물 1.8g, 부형제인 말토덱스트린 3.2g, 대조군은 1포당 옥수수전분 1.8g, 말토덱스트린 3.2g을 복용하였다. 시험 물질인 더덕 추출물의 제조를 위해, 제주지역에서 지배한 더덕 뿌리를 동결 건조하여 미세 분말로 분쇄하고 -20 °C에서 보관하였으며, 이후 동결 건조된 분말을 30% 에탄올에 침지시키고 72시간동안 혼합물을 일정하게 섞으면서 매 24시간 간격으로 여과액을 3회 추출하였다. 여과액은 회전 농축기(IKA® RV 10 Basic Digital, IKA Co., Germany)를 이용하여 45°C에서 감압 하에 농축시켰다. Placebo는 더덕 추출물을 옥수수전분으로 대체하였고, 시험 물질과 동일한 성상으로 제조되었다.

본 임상시험에 앞서 (주)엘파이토에서 천식 모델 마우스에 더덕을 투여하여 나타나는 항염증 및 항알레르기 효능 평가를 위한 실험을 시행하였고, 더덕 투여군은 *Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv. 50mg/kg, 250mg/kg, 500mg/kg의 세 가지 농도별 투여군으로 분류되었다. 실험 결과 더덕의 농도별 투여군에서 농도 의존적 효과를 관찰하였고 *Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv. 250mg/kg군과 500mg/kg군에서 유의한 효과를 보였기에 실험에서 얻은 효능 예측 가능 용량을 인체 적용 농도로 환산하고 임상 시험 진행을 고려하여 1포당 더덕 추출물의 용량을 1.8g으로 결정하였다.

3. 평가 변수

더덕(*Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv.) 추출물의 과민 면역 반응 개선에 대한 유효성을 평가하기 위해 시험 물질 투여 전과 8주 투여 후에 실험실 검사를 시행하였다. 1차 유효성 평가 변수로는 혈액 내 IgE 수치 및 T cell/B cell 수치의 변화를, 2차 유효성 평가 변수로는 WBC 수치/Neutrophile

/Lymphocyte/ Monocyte/Basophile/Eosinophile/NK cell의 변화, Nasal symptom(TNSS)의 변화를 확인하였다. 안전성 평가 변수로는 이상 반응과 활력 징후, 혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 요 검사를 포함한 실험실 검사를 확인하였다.

4. 자료 분석 및 통계 방법

수집된 자료 중 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소, 최대치 등을 구하고, 범주형 자료는 빈도와 백분율을 계산하였다. 두 군간의 비교는 자료의 정규성 여부에 따라 연속형 변수는 Two-sample t-test 또는 Wilcoxon's rank sum test에 의해 비교하였고, 범주형 변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다. SAS 9.4 프로그램을 이용하여 분석하였으며, 유의 확률(p-value)이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

본 임상시험의 주 분석 집단(main population)은 FAS(Full Analysis Set)으로 하였고, 추가 분석은 PPS(Per-Protocol Set)을 대상으로 하였으며, 안전성에 대한 자료는 SS(Safety Set)을 대상으로 분석하였다. FAS는 ITT(Intention-To-Treat) 원칙을 따르며 본 임상시험에 사용된 시험 물질을 한 번이라도 복용한 대상자 중 Baseline 이후에 적어도 한 번 이상 1차 유효성 평가 변수의 값이 측정된 대상자를 대상으로 하였으며, 결측치가 발생된 경우에는 LOCF(Last Observation Carried Forward)법에 의해 자료 분석을 실시하였다.

III. 결 과

1. 인구학적 조사

본 임상시험에 총 64명이 참가하기로 동의하였고, 스크리닝 기간을 거쳐 무작위 배정된 대상자는 총 60명이었으며, 시험군에 30명, 대조군에 30명이 배정되어 연구를 진행하였다. 무작위 배정 및 시험 물질 복용 시작 후 탈락한 대상자는 없었으며, 최종적으로 총 60명의 데이터를 분석하여 결과를 도출하였다.

연구대상자의 평균 연령은 시험군이 대조군에 비해 유의하게 낮았고($p < 0.05$), 평균 신장은 시험군이 유의하게 큰 것

Table 1. Characteristics of Subjects

Characteristics		Treatment group (n=30)	Control group (n=30)	p-value
Sex	Male, n(%)	8(26.67%)	7(23.33%)	0.7656*
	Female, n(%)	22(73.33%)	23(76.67%)	
Age	Mean ± SD	36.90 ± 8.16	42.83 ± 9.50	0.0119 ^{†‡§}
Height (cm)	Mean ± SD	164.28 ± 8.41	159.78 ± 7.40	0.0317 ^{†‡§}
Weight (kg)	Mean ± SD	64.78 ± 13.41	62.73 ± 11.14	0.5206 [†]
Medical history	n	0	0	-
Operation history	n	0	1	1.0000 [†]

* : analyzed by Chi-square test

† : analyzed by Two-sample t-test

‡ : analyzed by Fisher's exact test

§ : p-value < 0.05

로 나타났으나($p < 0.05$) 연구 결과와의 연관성은 낮은 항목이었으며, 두 군간의 성별과 체중은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 연구 시작 전 병력 및 치료력은 시험군과 대조군 모두 1명도 조사되지 않았고, 수술력이 있는 대상자는 대조군에서만 1명으로 두 군간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 연구 결과

시험 물질 투여 전 및 8주 투여 후 IgE의 변화량 평균값은 시험군에서 -4.72 ± 24.22 , 대조군에서 1.22 ± 15.82 로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.1$). T cell의 변화량 평균값은 시험군에서 4.47 ± 11.92 , 대조군에서 -0.97 ± 15.56

로 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었으나($p > 0.1$), 군내 변화에 대해서는 시험군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). CD3의 변화량 평균값은 시험군에서 2.13 ± 6.11 , 대조군에서 0.03 ± 9.87 로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.1$). CD4의 변화량 평균값은 시험군에서 1.88 ± 5.84 , 대조군에서 -0.33 ± 6.49 로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.1$). CD8의 변화량 평균값은 시험군에서 0.46 ± 2.91 , 대조군에서 -0.67 ± 3.46 으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.1$). B cell의 변화량 평균값은 시험군에서 -1.81 ± 3.12 , 대조군에서 0.67 ± 3.05 로 시험군에서 통계적으로 유의하게 감소를 보였으며($p < 0.005$), 군내 변화에 대해서는 시험군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.005$). 2차

Table 2. Comparison of Outcome Variable between Groups

		Treatment group (n=30)		Control group (n=30)		p-value [†]
		Mean \pm SD	p-value*	Mean \pm SD	p-value [†]	
IgE (IU/mL)	W0	138.52 \pm 177.25		70.66 \pm 68.70		0.2648
	W8	133.80 \pm 165.87	0.2944	71.89 \pm 71.90	0.6747	
	W8-W0 [‡]	-4.72 \pm 24.22		1.22 \pm 15.82		
T cell (%)	W0	150.58 \pm 16.53		153.99 \pm 15.00		0.1337
	W8	155.05 \pm 13.38	0.0491	153.02 \pm 15.83	0.7344	
	W8-W0	4.47 \pm 11.92		-0.97 \pm 15.56		
CD3 (T3 cell, %)	W0	76.23 \pm 7.54		77.34 \pm 9.33		0.3257
	W8	78.36 \pm 6.42	0.0660	77.37 \pm 7.86	0.9868	
	W8-W0	2.13 \pm 6.11		0.03 \pm 9.87		
CD4 (T4 cell, %)	W0	46.59 \pm 10.06		51.30 \pm 8.40		0.1716
	W8	48.46 \pm 9.05	0.0892	50.97 \pm 8.79	0.7825	
	W8-W0	1.88 \pm 5.84		-0.33 \pm 6.49		
CD8 (T8 cell, %)	W0	27.77 \pm 8.30		25.35 \pm 5.82		0.1741
	W8	28.23 \pm 7.88	0.3905	24.68 \pm 5.82	0.2958	
	W8-W0	0.46 \pm 2.91		-0.67 \pm 3.46		
B cell (%)	W0	7.90 \pm 2.88		6.10 \pm 2.88		0.0029
	W8	6.09 \pm 2.81	0.0035	6.77 \pm 3.26	0.2386	
	W8-W0	-1.81 \pm 3.12		0.67 \pm 3.05		
WBC ($\times 103/\mu\text{L}$)	W0	5.99 \pm 1.30		6.38 \pm 1.69		0.1498
	W8	5.50 \pm 1.10	0.0686	6.53 \pm 1.54	0.6807	
	W8-W0	-0.49 \pm 1.41		0.14 \pm 1.90		
Neutrophile (%)	W0	55.60 \pm 9.63		54.86 \pm 8.00		0.9896
	W8	56.29 \pm 7.92	0.6018	55.53 \pm 7.69	0.7236	
	W8-W0	0.70 \pm 7.23		0.67 \pm 10.23		
Lymphocyte (%)	W0	35.05 \pm 8.57		35.49 \pm 7.24		0.7427
	W8	34.50 \pm 7.30	0.6397	35.62 \pm 7.13	0.9397	
	W8-W0	-0.55 \pm 6.37		0.13 \pm 9.32		
Monocyte (%)	W0	6.30 \pm 1.75		6.06 \pm 1.54		0.6369
	W8	5.92 \pm 1.35	0.1556	5.49 \pm 1.21	0.0547	
	W8-W0	-0.38 \pm 1.44		-0.57 \pm 1.55		
Basophile (%)	W0	0.86 \pm 0.35		0.99 \pm 0.41		0.0618
	W8	1.01 \pm 0.41	0.1398	0.86 \pm 0.46	0.2437	
	W8-W0	0.15 \pm 0.55		-0.13 \pm 0.60		
Eosinophile (%)	W0	2.19 \pm 1.41		2.60 \pm 1.61		0.6313
	W8	2.27 \pm 1.29	0.7513	2.50 \pm 1.67	0.7204	
	W8-W0	0.08 \pm 1.43		-0.10 \pm 1.52		
NK cell (%)	W0	10.50 \pm 6.70		11.03 \pm 6.14		0.7686
	W8	7.54 \pm 4.03	0.0035	8.44 \pm 5.57	0.0042	
	W8-W0	-2.96 \pm 5.11		-2.59 \pm 4.57		

* : Compared within treatment group : analyzed by Paired t-test

† : Compared within control group : analyzed by Paired t-test

‡ : Compared between groups : analyzed by Paired t-test

§ : W8 : 8th week (V3), W0 : Baseline (V0)

|| : p-value < 0.05

Table 3. Comparison of Nasal Symptom between Groups

		Treatment group (n=30)		Control group (n=30)		p-value [†]
		Mean ± SD	p-value*	Mean ± SD	p-value [†]	
TNSS [§]	W0	7.90 ± 2.28		7.93 ± 1.68		
	W8	3.60 ± 1.65	<0.0000 [¶]	3.73 ± 2.15	<0.0000 [¶]	0.8801
	W8-W0	-4.30 ± 2.73		-4.20 ± 2.37		
Itching of nose	W0	1.87 ± 0.73		1.60 ± 0.77		
	W8	0.87 ± 0.73	<0.0000 [¶]	0.90 ± 0.66	<0.0001 [¶]	0.1789
	W8-W0	-1.00 ± 0.87		-0.70 ± 0.84		
Sneezing	W0	2.00 ± 0.83		1.93 ± 0.74		
	W8	0.97 ± 0.61	<0.0000 [¶]	0.90 ± 0.55	<0.0000 [¶]	1.0000
	W8-W0	-1.03 ± 0.85		-1.03 ± 0.72		
Rhinorrhea	W0	2.00 ± 0.87		2.20 ± 0.76		
	W8	0.90 ± 0.61	<0.0000 [¶]	1.03 ± 0.85	<0.0000 [¶]	0.7878
	W8-W0	-1.10 ± 0.92		-1.17 ± 0.99		
Nasal obstruction	W0	2.00 ± 0.83		2.20 ± 0.89		
	W8	0.87 ± 0.43	<0.0000 [¶]	0.90 ± 0.76	<0.0000 [¶]	0.4887
	W8-W0	-1.13 ± 0.82		-1.30 ± 1.02		

* : Compared within treatment group : analyzed by Paired t-test

† : Compared within control group : analyzed by Paired t-test

‡ : Compared between groups : analyzed by Paired t-test

§ : Total Nasal Symptom Score

|| : W8 : 8th week (V3), W0 : Baseline (V0)

¶ : p-value < 0.05

유효성 평가 변수인 시험 물질 투여 전 및 8주 투여 후의 WBC, Neutrophile, Lymphocyte, Monocyte, Basophile, Eosinophile, NK cell의 수치 변화는 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05)(Table 2). Nasal symptom (TNSS)의 변화 또한 군간의 통계적으로 유의한 차이가 없었으나(p>0.05), 군내 변화에 대해서는 모든 항목에서 시험군과 대조군 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3).

3. 안전성 평가

임상시험기간 동안 발현된 전체 이상반응은 3건으로, 3건 모두 입원치료로 인해 중대한 이상반응(Serious Adverse Event, SAE)에 해당되었으며, 시험군에서 6.67%(2/30명), 대조군에서 3.33%(1/30명)으로 두 군간 발현율의 통계적 유

의한 차이는 없었다. 상기 이상반응은 상세불명의 사고가 2건(시험군 1건, 대조군 1건), 어지럼증이 1건으로 조사되었다. 상세불명의 사고는 임상시험기간 중 교통사고로 입원한 대상자들이며, 증상이 경미하고, 이상 반응이 시험 물질과 관련성이 없으며, 시험 물질의 복용 중단이 없었기에 탈락 없이 연구 진행하였다. 어지럼증은 임상시험기간 중 이석증 발병으로 입원 치료한 경우로, 이 또한 이상 반응이 시험 물질과 관련성이 없고, 시험 물질을 지속 복용하였기에 연구 종료 시까지 진행하였다. 임상시험 제품과의 관련이 있는 것으로 평가된 이상약물반응은 1건도 발현되지 않았다.

실험실적 검사 중, 스크리닝 시점 대비 종료시점의 변화량에 대해 군간 통계적으로 유의한 변화가 있었던 검사 항목은 RBC(p<0.05)와 Hemoglobin(p<0.05)이었으며, 군내 통계적으로 유의한 변화가 있었던 검사 항목은 시험군에서 BUN

Table 4. Comparison of Safety Evaluation Variable between Groups

		Treatment group (n=30)		Control group (n=30)		p-value [†]
		Mean ± SD	p-value*	Mean ± SD	p-value [†]	
RBC (×106/μL)	W0	4.50 ± 0.39		4.55 ± 0.41		
	W8	4.50 ± 0.39	0.4101	4.46 ± 0.38	0.8950	0.0260
	W8-W0 [§]	0.00 ± 0.14		-0.10 ± 0.17		
Hemoglobin (g/dL)	W0	13.74 ± 1.49		13.84 ± 1.63		
	W8	13.65 ± 1.55	0.2479	13.51 ± 1.61	0.0006	0.0400
	W8-W0	-0.09 ± 0.42		-0.33 ± 0.48		
Hematocrit (%)	W0	41.29 ± 3.98		41.69 ± 4.08		
	W8	41.37 ± 4.00	0.7397	41.11 ± 4.19	0.0752	0.1006
	W8-W0	0.08 ± 1.31		-0.57 ± 1.70		
Platelet (×103/μL)	W0	264.40 ± 60.40		266.37 ± 59.40		
	W8	272.17 ± 74.40	0.1873	264.27 ± 47.27	0.6909	0.2093
	W8-W0	7.77 ± 31.50		-2.10 ± 28.64		

		Treatment group (n=30)		Control group (n=30)		p-value †
		Mean ± SD	p-value*	Mean ± SD	p-value †	
ALT (IU/L)	W0	17.13 ± 8.26		21.63 ± 18.89		0.6146
	W8	16.87 ± 8.59	0.7810	20.17 ± 13.34	0.5047	
	W8-W0	-0.27 ± 5.21		-1.47 ± 11.89		
AST (IU/L)	W0	21.57 ± 4.30		24.37 ± 9.62		0.4299
	W8	21.17 ± 4.85	0.4401	22.77 ± 7.70	0.2692	
	W8-W0	-0.40 ± 2.80		-1.60 ± 7.78		
Total cholesterol (mg/dL)	W0	191.80 ± 34.50		210.37 ± 31.48		0.6426
	W8	181.63 ± 25.60	0.0704	203.53 ± 29.86	0.1537	
	W8-W0	-10.17 ± 29.65		-6.83 ± 25.55		
Glucose (mg/dL)	W0	93.37 ± 10.09		97.53 ± 10.13		0.8821
	W8	91.17 ± 10.62	0.2375	94.77 ± 19.12	0.4139	
	W8-W0	-2.20 ± 9.99		-2.77 ± 18.28		
BUN (mg/dL)	W0	11.42 ± 2.84		12.19 ± 3.21		0.2625
	W8	12.73 ± 2.81	0.0236 ‡	12.63 ± 2.62	0.4187	
	W8-W0	1.31 ± 3.00		0.44 ± 2.94		
Creatinine (mg/dL)	W0	0.64 ± 0.12		0.61 ± 0.10		0.7452
	W8	0.64 ± 0.10	0.8306	0.61 ± 0.09	0.8071	
	W8-W0	0.00 ± 0.08		0.00 ± 0.07		
Triglyceride (mg/dL)	W0	127.33 ± 107.36		122.43 ± 71.66		0.4589
	W8	159.57 ± 256.55	0.4514	121.93 ± 68.81	0.9671	
	W8-W0	32.23 ± 231.29		-0.50 ± 65.76		
ALP (IU/L)	W0	64.60 ± 15.21		67.53 ± 13.35		0.5052
	W8	66.20 ± 15.55	0.3516	67.70 ± 13.71	0.8995	
	W8-W0	1.60 ± 9.26		0.17 ± 7.17		
Urine pH	W0	5.88 ± 0.60		6.13 ± 0.82		0.3412
	W8	6.05 ± 0.61	0.2451	6.08 ± 0.74	0.7793	
	W8-W0	0.17 ± 0.77		-0.05 ± 0.97		
Urine Specific gravity	W0	1.02 ± 0.01		1.02 ± 0.01		0.2476
	W8	1.02 ± 0.01	0.1678	1.02 ± 0.01	0.6825	
	W8-W0	0.00 ± 0.01		0.00 ± 0.01		

* : Compared within treatment group : analyzed by Paired t-test
 † : Compared within control group : analyzed by Paired t-test
 ‡ : Compared between groups : analyzed by Paired t-test
 § : W8 : 8th week (V3), W0 : Baseline (V0)
 || : p-value < 0.05

Table 5. Comparison of Vital Sign Measurement between Groups

		Treatment group (n=30)		Control group (n=30)		p-value*
		Mean ± SD		Mean ± SD		
Blood pressure (mmHg)	Systolic	W0 †	116.33 ± 12.93	116.43 ± 12.18		0.2328
		W8 ‡	117.53 ± 12.41	113.93 ± 11.36		
	Diastolic	W0	70.80 ± 7.24	71.00 ± 8.54		
		W8	70.43 ± 8.88	67.63 ± 10.01	0.2104	
Pulse (pulse/min)	W0	75.70 ± 7.42	75.00 ± 9.57		0.4529	
	W8	73.03 ± 9.37	74.30 ± 9.94			
Body temperature (°C)	W0	36.64 ± 0.21	36.60 ± 0.27		0.4520	
	W8	36.54 ± 0.22	36.56 ± 0.19			

* : Compared between groups : analyzed by Paired t-test
 † : W0 : Baseline (V0)
 ‡ : W8 : 8th week (V3)

(p<0.05), 대조군에서 Hemoglobin(p<0.001)으로 조사되었다(Table 4). 매 방문시 측정된 활력징후(수축기 및 이완기 혈

압, 맥박, 체온)에 있어서, 스크리닝 시점과 종료시점의 통계적으로 유의한 변화는 없었다(Table 5).

IV. 고 찰

알레르기 비염이란 알레르기 염증반응으로 인하여 발생하는 질환으로, 임상양상에 있어 코막힘, 재채기, 수양성 비루, 가려움증이 전형적인 4가지 증상이며, 이중 코막힘이 가장 흔히 나타난다¹²⁾. 알레르기 질환은 알레르겐에 대한 특이 IgE를 생성하는 것을 특징으로 하며, 알레르기 비염이 의심되는 상황에서 감별을 위해 피부반응검사, 혈청 특이 IgE 검사 등을 시행한다¹³⁾. 현대의 알레르기 비염 치료는 원인 항원에 대한 회피, 약물 치료, 면역요법, 환자/보호자 교육을 원칙으로 하며, 현실적으로 원인물질이나 유발인자 등을 완전히 제거하거나 회피하는 것이 어려우므로 알레르기 염증 및 증상 조절을 위한 약물치료가 치료의 중심이 된다¹⁴⁾. 약물치료로도 증상이 잘 조절되지 않거나 부작용이 발생하여 장기적인 치료가 어려운 경우, 원인 알레르겐을 소량씩 증량하며 인체에 노출시켜 면역조절과 관용을 유도하는 면역요법을 시행하게 되는데, 모든 환자들에게 적용 가능한 치료법은 아니다¹³⁾. 알레르기 비염은 호전과 악화를 반복하며 만성적으로 불면감을 유발하고 약물치료가 지속적으로 필요하기 때문에 많은 환자들이 약물을 대신할 수 있는 대체제로 생약 추출물을 찾고 있으며, 다양한 생약 추출물의 면역 억제 및 활성화에 관한 연구가 보고되었다.

더덕(*Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv.)은 우리나라 전역의 고산지대의 음습한 곳에서 자생하거나 재배되는 초롱꽃과의 다년생 초본으로, 더덕의 뿌리는 한국과 중국 등에서 전통적으로 진해제, 거담제, 해독제로 사용하였으며, 인삼, 도라지 등과 같이 saponin 성분을 함유하고 있다¹⁵⁾.

더덕 에탄올 추출물은 인삼 에탄올 추출물과 비교하여 항산화효과가 큰 것으로 보고되었고⁶⁾, 더덕의 saponin fraction이 nitric oxide(NO)와 tumor necrosis factor(TNF)- α 의 분비를 억제하며⁷⁾, 더덕이 대식세포 매개 면역반응을 조절하는 능력이 있음이 밝혀졌다⁸⁾. 또한 더덕에서 유래한 lancemaside A가 pro-inflammatory cytokine, TNF- α , IL-1 β 등을 억제한다는 것이 보고되었고⁹⁾, lancemaside A의 강력한 항산화 및 IKK/NF- κ B 억제 작용의 결과 항염증기능이 나타남을 보고하였다¹⁰⁾. 국내의 한 연구에서는 더덕 추출물을 마우스 천식 동물모델에 적용하여 histamine, IL-31, MMP-9의 발현이 현저하게 감소함을 보였고, 더덕의 항산화물에 의한 천식 억제 효과가 있음을 보고하였다¹¹⁾.

이에 본 연구에서는 더덕 추출물의 항염증 및 항알레르기 효과에 대해 알아보고자 알레르기 비염의 증상을 가진 대상자를 모집하여 임상시험을 진행하였다. 총 64명의 대상자를 모집하여 알레르기 비염 증상 평가를 위해 TNSS 설문을 시행하였고, 실험실 검사를 포함한 스크리닝을 거쳐 총 60명이 무작위 배정되어 시험군 30명, 대조군 30명이 임상시험에 참여하였으며, 무작위 배정 및 시험 물질 복용 시작 후 탈락한 대상자는 없었다.

본 연구의 기간은 투약 시작 후 8주로, 스크리닝 이후 2주 이내에 1차 방문이 시행되었으며 1차 방문일로부터 4주간 시험 물질 복용 후 2차 방문이 진행되었고, 마찬가지로 2차 방문일로부터 4주간 시험 물질 복용 후 마지막 3차 방문을 진행하였다. 매 방문시마다 신체검사, 활력징후를 측정하고 이상

반응을 확인하였으며, 스크리닝일과 마지막 방문일에 TNSS 설문 및 채혈을 통한 실험실 검사를 진행하여 안전성과 유효성을 평가하였다.

혈청 총 IgE는 혈청 내에 존재하는 IgE 전체를 측정하는 검사로, 알레르기 질환이 있는 환자의 경우 혈청 총 IgE가 증가되어 있는 경향이 있다¹⁶⁾. 본 연구에서는 시험 물질 투여 전 및 8주 투여 후의 IgE(IU/mL) 변화량 평균값이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 시험군에서는 시험 물질 투여 전 IgE 평균값(Mean \pm SD)이 138.52 \pm 177.25로 나타났고, 대조군에서는 70.66 \pm 68.70으로 측정되었는데, 무작위 배정으로 이루어진 시험군과 대조군에서 초기 IgE 수치에 큰 차이가 있었고, 표준편차 또한 크게 나타남으로써 명확한 비교가 이루어지지 어려웠을 것으로 보인다. 추후 연구에서는 초기 대상자 선정 과정에서 IgE 수치를 고려한다면, 보다 정확한 비교가 가능할 것으로 사료된다. 또한 알레르기 질환이 있을 때 혈액 또는 분비물 내의 호산구 수가 증가하는 경향이 있는데¹⁷⁾, 본 연구에서는 백혈구 수 중에서 호산구가 차지하는 %를 표현하였으며, 측정 결과 수치의 변화는 두 군간의 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 윤 등의 연구에서는 혈청 총 IgE의 농도와 알레르기의 상관성은 높은 것으로 나타났으나, 호산구와의 연관성은 낮은 것으로 보고되었다¹⁸⁾. 알레르기의 감작 단계에서 항원은 대식세포에 의해 처리되어 T cell과 B cell을 자극하며, 이 때 B cell은 helper T cell의 보조를 받아 형질세포로 분화되어 IgE를 생성 및 분비하고, 생성된 IgE는 비만세포나 Basophile의 세포막 표면에 있는 수용체에 결합하여 감작이 성립된다¹⁹⁾. 따라서 이러한 IgE 매개 알레르기 반응에 있어 T cell과 B cell 수치의 변화 또한 지표가 될 수 있다. 이 연구에서 시험 물질 투여 전후의 T cell의 변화량 평균값은 시험군과 대조군간의 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, B cell은 시험군에서 감소를 보였고, 변화량 평균값에서도 군간의 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.005). 이는 B세포의 분화와 증식을 억제하여 B세포로부터 IgE 생성을 감소시킴으로써 알레르기 반응의 개선 가능성을 의미한다고 볼 수 있다.

시험 물질 복용 전후의 콧물, 코막힘, 코의 가려움증, 재채기 증상의 정도를 측정된 TNSS 결과는 네 가지 항목에서 시험군과 대조군 모두 감소를 보였으나 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 두 군에서의 전반적인 증상 감소에 있어서는 임상 연구가 진행되는 과정에서의 계절적 변화의 영향이 작용한 것으로 추정되며, 첫 무작위 배정부부터 마지막 대상자 모집까지 두 달여의 간격이 있었음을 고려할 때, 결과에 있어 각 대상자의 무작위 배정 시기의 영향도 작용하였을 것으로 사료된다. 또한 본 연구에서 알레르기 비염의 주관적 증상 평가를 위해 사용한 TNSS의 각 항목이 0~4점으로 구성되어 있었던 것을 감안하여, 추후 연구에서는 보다 세밀한 중증도 평가를 위해 각각의 증상에 대한 시각아날로그척도(visual analogue scale, VAS) 또는 이외의 정량적 측정 도구를 활용하는 것도 필요하리라 사료된다²⁰⁾.

안전성 평가를 위해 실시한 실험실적 검사 중, RBC와 Hemoglobin이 시험군과 대조군간의 통계적으로 유의한 차이가 있었으나, RBC와 Hemoglobin 모두 시험군 내에서의 전후 비교에서 통계적으로 유의한 변화는 없었으며, Hemoglobin

수치가 대조군에서 통계적으로 유의하게 감소된 것으로 보고 되었다($p < 0.001$). RBC와 Hemoglobin 모두 시험군에 비해 대조군에서 유의한 감소를 보인 것으로, 이는 본 연구의 안전성 평가 결과에 영향을 미치지 않을 것으로 사료된다. 또한 한 연구에 의하면, 더덕 부탄을 분획물이 GM-CSF(granulocyte-macrophage-colony stimulating factor)의 mRNA 발현, NF- κ B(nuclear factor-kappa B), AP-1(activator protein 1) 등을 상향 조절하여 혈액손실을 회복시키는 것으로 알려졌다²¹⁾. 이외에 시험군에서 BUN 수치의 유의한 변화가 있었으나 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 신장 이식 후 허혈-재관류 손상(ischemia-reperfusion injury)에 대한 *Codonopsis pilosulae* (Fr.) Nannf.의 보호 효과를 보고한 논문에 의하면, *Codonopsis saponin*을 사용한 후 BUN과 혈청 크레아티닌(Scr)의 수치가 감소하였고, 이는 saponin이 신장 이식 후 허혈-재관류 손상에 의해 야기되는 신장의 형태학적 변화를 개선할 수 있음을 의미한다고 보고하였다²²⁾. 다른 안전성 평가 항목에서는 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

본 연구를 바탕으로 추후 연구 설계에 있어 고려할 수 있는 것들은 다음과 같다. 첫째, 알레르기 질환에 있어서는 원인 항원에 대한 노출이 가장 큰 원인이 되므로, 알레르기 비염의 확인을 위해 피부반응검사 등의 시행을 고려해 볼 수 있다. 둘째, 알레르기의 특성상 계절적 변화가 증상의 정도의 영향을 미칠 수 있으므로, 시험 약물 복용 이후의 추적 관찰을 고려해 볼 수 있다. 셋째, 대상자의 주관적인 증상 변화에 대한 보다 구체적인 정보를 위해 TNSS 이외에도 삶의 질 평가 등 추가적인 설문을 진행하여 연구 결과를 도출하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

결과적으로 본 연구 결과 더덕 추출물의 투여 후 B cell의 수치가 유의적으로 감소한 것을 고려할 때, 더덕의 성분에 관한 연구와 임상 증상 개선에 대한 보다 많은 연구가 시행된다면 다양한 알레르기 질환에 활용될 가능성이 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

2018년 1월 29일부터 2018년 6월 1일까지 세명대학교 부속 제천한방병원에서 실시한 ‘알레르기 비염 질환자를 대상으로 한 더덕(*Codonopsis lanceolata* (S. et Z.) Trautv.) 추출물의 과민면역반응 개선에 대한 유효성 및 안전성 평가’ 임상 시험에 참여하여 8주간 시험 물질을 복용하고 연구를 종료한 대상자 60명(시험군 30명, 대조군 30명)의 복용 전후 실험실 검사와 주관적 증상을 평가하여 더덕 추출물의 과민면역반응 개선에 대한 유효성을 평가하였으며 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 시험 물질 투여 전 및 8주 투여 후 IgE, T cell의 변화량 평균값은 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, B cell은 시험군에서 통계적으로 유의하게 감소되었($p < 0.005$), 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.005$).
2. Nasal symptom의 변화는 시험군과 대조군간의 통계적으로

유의한 차이를 보이지 않았으며, 두 군 모두에서 시험 전후 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.0001$).

3. 무작위 배정된 대상자 60명 중 임상시험 종료 시까지 탈락자는 없었으며, 8주간의 시험 물질 투여 중 및 투여 후 임상시험 제제와 관련이 있는 이상반응은 발생되지 않았다.

감사의 글

This study was supported by Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture, Forestry(IPET) through High Value-added Food Technology Development Program, funded by the Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs(MAFRA) (grant number 114036-04-3-SB010).

References

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, Gerth Van Wijk R, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LTT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FER, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63:8-160.
2. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V, Malling HJ, Mygind N, Passali D, Scadding GK, Wang DY. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis.

- Allergy. 2000;55(2):116-34.
- Kim SY, Kang HR, Kim JH, Son KM, Jeong JM, Park SH, Hwang YI, Jang SH, Kim DG, Jung KS. The Effects of Extracts from Green Tea, Guajava Leaves and Rose Petals on Allergic Rhinitis: A Randomized Double Blind Control Study. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol*. 2009;29(2):59-95.
 - Kim HJ, Kang SH. Ethnobotany, Phytochemistry, Pharmacology of the Korean Campanulaceae: A Comprehensive Review. *Korean J Plant Res*. 2017;30(2):240-64.
 - Compilation Committee of Oriental Medicine Text book. Herbal Medicine. Seoul:Younglimsa. 2012: 642-5.
 - Maeng YS, Park HK. Antioxidant activity of ethanol extract from Dodok (*Codonopsis lanceolata*). *Korean J Food Sci Technol*. 1991;23(3):311-6.
 - Byeon SE, Choi WS, Hong EK, Lee JH, Rhee MH, Park HJ. Inhibitory effect of saponin fraction from *Codonopsis lanceolata* on immune cell-mediated inflammatory responses. *Archives of Pharmacal Research*. 2009;32(6):813-22.
 - Lee YG, Kim JY, Lee JY, Byeon SE, Hong EK, Lee JH, Rhee MH, Park HJ, Cho JY. Regulatory effects of *Codonopsis lanceolata* on macrophage-mediated immune responses. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;112(1):180-8.
 - Joh EH, Kim DH. Lancemaside A inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by targeting LPS/TLR4 complex. *Journal of cellular biochemistry*. 2010;111(4):865-71.
 - Kim EJ, Yang WS, Kim JH, Park JG, Kim HG, Ko JY, Hong YD, Rho HS, Shin SS, Sung GH, Cho JY. Lancemaside A from *Codonopsis lanceolata* Modulates the Inflammatory Responses Mediated by Monocytes and Macrophages. *Mediators of inflammation*, 2014.
 - Lee SH, Choi HJ, Heo JC, Lee JH, Kwon TK, Ha SC, Lee SH. Comparison of Anti-asthmatic Activity by Native *Codonopsis lanceolata* Extract. *Journal of Life Science*. 2017;27(4):450-5.
 - Bang JH, Kim YJ, Shin HS, Lee BJ. Clinical analysis of allergic rhinitis in Seoul. *J rhinol*. 1996;3(2): 130-4.
 - Lee JM. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Korean Journal of Medicine*. 2009;76(3):268-73.
 - Kim CW. Current update on allergic rhinitis. *The Korean Journal of Medicine*. 2012;82(3):298-303.
 - Ichikawa M, Ohta S, Komoto N, Ushijima M, Kodera Y, Hayama M, Shirota O, Sekita S, Kuroyanagi M. Simultaneous determination of seven saponins in the roots of *Codonopsis lanceolata* by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of natural medicines*. 2009;63(1):52.
 - Droste J, Droste J, Kerkhof M, de Monchy J, Schouten J, Rijcken B, Dutch ECRHS Group. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1996;97(4):922-32.
 - Bentley A, Jacobson M, Cumberworth V, Barkans J, Moqbel R, Schwartz L, Irani A, Kay B, Durham S. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1992;89(4):877-83.
 - Yoon IS, Kwon SY. Relationship between Immunoglobulin E, Eosinophil Count and Allergens in Allergic Patients. *Journal of the Korea Contents Association*. 2009;9(4):236-46.
 - Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, de Waal Malefyt R, de Vries JE. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(8):3730-4.
 - Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Mechin H, Daures JP, Bousquet J. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007;62(4):367-72.
 - Byeon SE, Lee YG, Cho JY. Regulatory effects of *Codonopsis lanceolata* on gene expression of GM-CSF in macrophage-like cells. *Journal of ethnopharmacology*. 2009;123(1):185-9.
 - He B, Zhang YT, Yuan XG, Sun JS, Wei GH, Lin T. Protective effects of Radix *Codonopsis* on ischemia-reperfusion injury in rats after kidney transplantation. *Pediatric surgery international*. 2011;27(11): 1203-12.