

靑皮가 AIRWAY SMOOTH MUSCLE에 미치는 影響

한종현·하경화·이지선*·이광규**·진천식***

ABSTRACT

Pericarpium Citri Nobilis Viride INHIBITS HISTAMINE-INDUCED CONTRACTILE RESPONSES OF AIRWAY SMOOTH MUSCLE

Han Jong-Hyun, Ha Kyung-Hwa, Lee Ji-Sun, Lee Kwang-Gyu*, Jin Chun-Sik**
Medicinal Resources Research Center of Wonkwang University,
Jeonju Woosuk University*, Dongshin University**

Pericarpium Citri Nobilis Viride, a traditional herb medicine, has been used in Korea and China for many centuries as a treatment for respiratory disease. The purpose of the present study was to determine the effect of Pericarpium Citri Nobilis Viride on histamine-induced tracheal smooth muscle contraction in rats. Guinea pigs(500g, female) were killed by CO₂ exposure and a segment (8-10mm) of the thoracic trachea from each guinea pig was cut into equal segments and mounted 'in pairs' in a tissue bath. Contractile force was measured with force displacement transducers under 0.5g loading tension. The dose of histamine which evoked 50% of maximal response (ED₅₀) was obtained from cumulative dose response curves for histamine (10⁻⁷-10⁻⁴M). Contractions evoked by histamine (ED₅₀)

* 원광대학교 의약자원연구센터

** 전주우석대학교

*** 동신대학교 한의과대학

were inhibited significantly by Pericarpium Citri Nobilis Viride. The mean percent inhibition was 53.7% ($p < 0.05$) after 1.5mg/ml Pericarpium Citri Nobilis Viride, and 87.7% ($p < 0.01$) after 5.0mg/ml Pericarpium Citri Nobilis Viride. Propranolol ($10^{-7}M$) slightly but significantly attenuated the inhibitory effects of Pericarpium Citri Nobilis Viride. Following treatment with propranolol, the mean percent inhibition caused by 1.5 and 5.0mg/ml Pericarpium Citri Nobilis Viride. Indomethacin and methylene blue ($10^{-7}M$) did not significantly alter the inhibitory effect of Pericarpium Citri Nobilis Viride. These results indicate that Pericarpium Citri Nobilis Viride can relax histamine-induced contraction of guinea pig tracheal smooth muscle, and that this inhibition involves, in part, sympathetic nerve system.

I. 結 論

靑皮는 芸香科(Rutaceae)에 屬한 常綠小喬木인 굴나무 및 同屬 近緣植物의 未成熟한 果皮로 春末에서 夏初에 果實의 果皮를 採取하여 햇볕에 말려 藥材로 使用하고 있다.

韓方에서 靑皮의 性味는 苦,辛 微溫無毒하고 歸經은 肝, 膽經이며, 效能은 疏肝破氣, 散積化滯로 肝氣鬱滯로 因한 脇肋脹痛, 小腸疝氣와 食積腹脹, 噯氣脘悶등에 應用하고 있다. 靑皮의 成分으로는 hesperidine, auraptene(7-hydroxycoumarinogerany ether), auraptin (isoimperatorin), (+)-limonene, citric acid 등이 含有되어 있으며, 陳皮와 靑皮 등으로부터 synephrine이 얻어진다¹⁻²⁾. 이에 대한 藥理作用으로는 木下 等²³⁾이 Citrus屬 生藥인 靑皮, 陳皮, 枳實 등의 水 抽出物로부터 rat 摘出 子宮에 대해서 抗 serotonin作用과 交感神經作動性 物質인 synephrine의 存在를 確認했다.

본 研究에서는 靑皮의 效能을 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 대한 實驗을 통하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 實驗動物 및 材料

1) 動物

體重 500g 內外의 雄性 guinea pig를 使用前 2週日 以上 實驗室에서 飼料와 野菜를 充分히 供給하면

서 實驗室 環境에 適應시킨 後 實驗에 使用하였다.

2) 藥材

本 實驗에 사용한 靑皮는 圓光大學校 附屬 韓方病院에서 購入後 精選하여 使用하였다.

2. 方法

1) 檢液의 製造

靑皮 100g을 3,000ml 環底 플라스크(round bottom flask)에 蒸溜水 1,000ml와 함께 넣은 다음, 120分間 加熱하여 얻은 煎湯液을 過紙로 過한 뒤 10,000rpm으로 30분간 遠心分離한 後 rotary vacuum evaporator에 넣어 減壓 濃縮하여 갈색분말을 얻어 시료로 使用하였으며 필요에 따라 saline에 녹여 檢液으로 使用하였다.

2) Guinea pig의 氣管支平滑筋에 對한 實驗

Guinea pig에 이산화탄소 gas를 注入하여 窒息死시킨 後 氣管을 摘出하여 氣管支平滑筋에 損傷이 가지 않도록 切取한 後, 氣管支의 크기가 4-5mm가 되게 하여 Magnus法⁴⁾에 따라 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer solution(組成 : 118 mM NaCl, 27.2 mM NaHCO₃, 4.8 mM KCl, 1.0 mM KH₂PO₄, 1.8 mM CaCl₂, 12.1 mM MgSO₄ 및 11.1 mM glucose)이 들어 있는 organ bath에 懸垂하였다.

氣管支의 收縮力은 氣管支의 一端을 isometric transducer에 連結하여 0.5g의 resting tension을 加하였고⁵⁾, 筋收縮力은 physiograph(Grass, USA)上

에 描記하였다. 藥物은 10分 間隔으로 處理하여 藥物의 效果를 觀察하였다.

3) 統計處理

本實驗의 統計處理⁶⁾은 student's paired and/or unpaired t-test에 依하였으며, p-value가 最少한 0.05의 값을 보이는 경우 有意한 差異의 限界로 삼았다.

4) 使用試藥

Histamine	(Sigma U.S.A.)
Propranolol	(Sigma U.S.A.)
Indomethacin	(Sigma U.S.A.)
Methylene blue	(Sigma U.S.A.)

III. 實驗成績

1. 氣管支平滑筋에 미치는 histamine의 收縮效果

Guinea pig에 있어서 氣管支平滑筋에 對한 靑皮의 效果를 살펴보고자 histamine의 中間有效量(ED₅₀)을 求하기 爲하여 histamine의 濃도가 organ bath內에서 10⁻⁷에서 10⁻⁴M을 各各 處理한 結果, 10⁻⁶M에서 約 50%의 收縮力을 보였으므로 histamine의 ED₅₀로 guinea pig의 氣管支平滑筋을 收縮한 후 實驗에 任하였다(Table I).

Table I. Dose-response of histamine on the trachea smooth muscle in guinea pigs

Histamine	% Contraction
10 ⁻⁷	6.6 ± 0.7
3x10 ⁻⁷	24.5 ± 2.5
10 ⁻⁶	52.0 ± 4.5
3x10 ⁻⁶	71.2 ± 5.3
10 ⁻⁵	85.3 ± 4.2
3x10 ⁻⁵	94.8 ± 3.8
10 ⁻⁴	100.0 ± 0.0

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given.

2. Histamine ED₅₀에 依한 氣管支收縮에 미치는 靑皮의 效果

Guinea pig의 氣管支平滑筋에 histamine ED₅₀을 投與하면 20.3±2.0mm(100%의 收縮力)의 收縮作用을 觀察할 수 있었다. Histamine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 靑皮의 濃도가 organ bath內에서 各各 0.5, 1.5, 5.0 mg/ml가 되게 投與한 結果 濃度の 增加에 따라 15.1±1.9(74.4), 9.4±1.3(46.3) 및 2.5±0.5(12.3)mm(%)로 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다(Table II)

Table II. Effects of Pericarpium Citri Nobilis Viride extract on the contractile force of isolated guinea pig trachea smooth muscle pretreated histamine ED₅₀

Drug	Actual Contraction(mm)	% Contraction
HIS ED ₅₀	20.3 ± 2.0	100.0
PC 0.5mg/ml	15.1 ± 1.9	74.4
1.5	9.4 ± 1.3*	46.3
5.0	2.5 ± 0.5**	12.3

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. PC:Pericarpium Citri Nobilis Viride, HIS:Histamine, *:Statistically significant compared with HIS ED₅₀ group(*:p<0.05, **: p<0.01)

3. 靑皮 處理에 依한 histamine의 氣管支 收縮效果

靑皮의 histamine ED₅₀ 對한 抑制作用이 histamine 수용체와의 聯關性이 있는지를 알아보기 爲하여 靑皮을 organ bath에서의 濃도가 5.0mg/ml가 되게 한 다음 histamine 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴M을 處理하여 收縮作用을 觀察하였다. 그 結果 靑皮 處理前 5.8±1.0, 51.2±4.2, 81.8±4.4, 100.0±0.0%의 收縮에서 處理後 5.0±1.2, 46.3±4.3, 76.6±4.5, 95.4±2.7%의 收縮으로 有意한 變化는 觀察할 수 없었다(Table III).

Table III. Effects of histamine on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated Pericarpium Citri Nobilis Viride extract 1.5mg/ml

Drug	Control(%)	PC 1.5mg/ml
HIS 10 ⁻⁷	5.8 ± 1.0	5.0 ± 1.2
HIS 10 ⁻⁶	51.2 ± 4.2	46.3 ± 4.3
HIS 10 ⁻⁵	81.8 ± 4.4	76.6 ± 4.5
HIS 10 ⁻⁴	100.0 ± 0.0	95.4 ± 2.7

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. HIS:histamine, *;Statistically significant compared with PC group(*:p<0.05,**: p<0.01)

4. Propranolol 前處理에 의한 靑皮의 氣管支 收縮效果

Histamine ED₅₀ 收縮力은 21.0±2.0mm(100.0 % 收縮力)의 收縮을 보였으며 靑皮의 histamine 收縮力 抑制作用의 機轉을 追究하고자, 먼저 β-adrenergic receptor blocking agent인 propranolol 10⁻⁷M을 前處理하고, 靑皮의 濃度가 organ bath內에서 각각 0.5, 1.5, 5.0mg/ml가 되게 投與하였다. 그 結果 propranolol 處理前 14.8±1.5(70.5), 9.5±1.0(45.2), 3.4±0.4(16.2)mm(%)에서 propranolol 處理後 20.5±1.8(97.6), 15.5±1.6(73.8), 10.4±0.8(49.5)mm(%)로 靑皮 1.5 및 5.0mg/ml에서 有意한 收縮力 抑制의 回復을 보였다(Table IV).

Table IV. Effects of Pericarpium Citri Nobilis Viride extract on the contractile force of isolated guinea pig trachea smooth muscle pretreated propranolol 10⁻⁷ M

Drug	Control	Propranolol
HIS ED ₅₀	21.0 ± 2.0	
PC 0.5mg/ml	14.8 ± 1.5(70.5)	20.5 ± 1.8(97.6)
1.5	9.5 ± 1.0(45.2)	15.5 ± 1.6(73.8)*
5.0	3.4 ± 0.4(16.2)	10.4 ± 0.8(49.5)*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. PC:Pericarpium Citri Nobilis Viride, HIS:Histamine, *;Statistically significant compared with propranolol 10⁻⁷ M group(*:p<0.05)

5. Indomethacin 前處理에 의한 靑皮의 7 氣管支 收縮效果

靑皮의 histamine ED₅₀에 對한 收縮力 抑制作用의 機轉이 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 과의 關聯性을 追究하고자 indomethacin 10⁻⁷M을 前處理하였다. Histamine ED₅₀의 收縮力은 20.0±1.8(100.0 %收縮力)이었으며, 靑皮의 濃度가 organ bath內에서 各各 0.5, 1.5, 5.0mg/ml가 되게 投與한 結果는 14.3±1.3(71.5), 9.2±0.7(46.0), 2.8±0.3(14.0)mm(%)에서 indomethacin 處理後 15.1±1.5(75.5), 10.3±1.0(51.5), 3.4±0.3(17.0)mm(%)로 indomethacin 處理로 靑皮의 有意한 收縮의 變化를 觀察할 수 없었다(Table V).

Table V. Effects of Pericarpium Citri Nobilis Viride extract on the contractile force of isolated guinea pig trachea smooth muscle pretreated indomethacin 10⁻⁷ M

Drug	Control	Indomethacin
HIS ED ₅₀	20.0 ± 1.8	
PC 0.5mg/ml	14.3 ± 1.3(71.5)	15.1 ± 1.5(75.5)
1.5	9.2 ± 0.7(46.0)	10.3 ± 1.0(51.5)
5.0	2.8 ± 0.3(14.0)	3.4 ± 0.3(17.0)

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. PC:Pericarpium Citri Nobilis Viride, HIS:Histamine, *;Statistically significant compared with indomethacin 10⁻⁷ M group(*:p<0.05)

6. Methylene blue 前處理에 의한 靑皮의 氣管支 收縮效果

氣管支平滑筋의 收縮作用이 cyclic AMP와도 聯

關이 있으므로, cyclic AMP inhibitor인 methylene blue를 前處理하고 靑皮의 histamine ED₅₀ 收縮力 抑制作用을 觀察하였다. Histamine ED₅₀ 收縮力은 21.1±2.3mm(100.0 %收縮力)이었다.

靑皮의 濃度가 organ bath內에서 各各 0.5, 1.5, 5.0mg/ml가 되게 投與하여 觀察한 바, 16.4±1.8(77.7), 10.3±1.0(48.8), 4.2±0.4(19.9)mm(%)에서 methylene blue 處理後 17.3±1.8(82.0), 11.2±1.2(53.1), 5.4±0.5(25.6)mm(%)로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다(Table VI).

Table VI. Effects of Pericarpium Citri Nobilis Viride extract on the contractile force of isolated guinea pig trachea smooth muscle pretreated methylene blue 10⁻⁷ M

Drug	Control	Methylene Blue
HIS ED ₅₀	21.1 ± 2.0	
PC 0.5mg/ml	16.4 ± 1.8(77.7)	17.3 ± 1.8(82.0)
1.5	10.3 ± 1.0(48.8)	11.2 ± 1.2(53.1)
5.0	4.2 ± 0.4(19.9)	5.4 ± 0.5(25.6)

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. PC:Pericarpium Citri Nobilis Viride, HIS:Histamine, *;Statistically significant compared with methylene blue 10⁻⁷ M group(*:p<0.05)

IV. 考 察

咳嗽는 呼吸器 疾患중 呼吸困難을 隨伴하는 症狀으로 韓醫學에서는 咳嗽의 區分을 “咳謂無痰而有聲, 肺氣傷而不清也 ; 嗽謂無聲而有痰, 脾濕動而生痰也 ; 咳嗽是有聲有痰, 因傷肺氣, 復動脾濕也”⁶⁻¹⁰⁾라 하였다.

西洋醫學에서 咳嗽는 口腔에서부터 末端 細氣管支에 이르기까지 氣道에 障礙가 생기거나 氣管支 炎, 喘息, allergy, 氣道閉塞, 肺氣腫 등의 呼吸器 疾患과 鬱血性心不全, 僧帽瓣疾患, 中耳炎, 橫膈膜下의 刺戟 등에 의해서도 症狀이 나타나기도 한다¹²⁾.

氣管支에는 自律神經에 의하여 調節되는 平滑筋이 分布되어 있으며, 副交感神經의 興奮으로 因한 histamine 遊離에 의해 收縮된다.

Histamine은 주로 血管 및 氣管支나 腸管平滑筋, 胃酸分泌腺, 心臟, 副腎髓質 등에 強力한 作用을 하는 物質이며, 氣管支나 腸管平滑筋에 대해 가장 強力한 收縮作用을 하며, 特히 guinea pig의 氣管支에서는 微量에 의해서도 過敏反應이 銳敏하게 일어난다¹¹⁾.

또한, histamine은 過敏性이나 allergy에 關聯되어 있음을 Dale, Laidlaw와 Lewis등의 實驗과 報告에서 알 수 있으며, 抗原-抗體 反應시 histamine이 遊離됨을 認識함으로써, histamine이 過敏性 反應에 關與한다는 것도 확실하다¹³⁾.

이에 著者는 histamine 遊離에 의한 氣管支 收縮과의 關係를 살펴보기 위하여, guinea pig의 氣管支 平滑筋을 摘出하여 histamine으로 氣管支 平滑筋을 收縮시킨 후 靑皮를 投與하여 그 結果를 觀察하였다.

著者는 氣管支平滑筋에 對한 靑皮의 效果를 觀察하고자 histamine의 中間有效量(ED₅₀)을 求하기 위하여 histamine의 濃度가 organ bath內에서 各各 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴, 10⁻⁴ M이 되도록 投與한 結果, 10⁻⁵M에서 約 50%의 收縮力을 보여 上기의 濃度를 histamine의 ED₅₀으로 使用하였다.

Histamine ED₅₀에 依해 氣管支를 收縮시킨 狀態에서 靑皮를 低濃度에서 高濃度로 藥物을 投與한 結果 高濃度에서 histamine ED₅₀ 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋 抑制效果를 나타냈다.

이와같은 靑皮에 依해 histamine의 氣管支를 收縮抑制作用이 histamine 수용체를 차단하는 영향이 있는지를 알아보기 위하여 靑皮를 前處理하고 histamine의 dose-response의 變化를 살펴본 바, 靑皮의 處理 前後에 有意한 變化를 觀察할 수 없었다. 이는 靑皮가 histamine 受容體와 無關함을 말해 준다.

氣管支平滑筋의 弛緩作用은 交感神經系의 β - 收

容體에 對한 作用으로 나타남은 알려진 事實이다¹⁴⁻¹⁶⁾. 이에 靑皮의 histamine 收縮抑制作用이 β -adrenegic receptor의 作用인지를 알아보기 爲하여 adrenegic blocking agent인 propranolol로 前處置한 後에 靑皮를 投與한 結果, 有意한 收縮抑制作用의 回復을 보였다. 이는 靑皮의 效能이 交感神經系와 有關한 作用이 있음을 말해준다.

또한, 氣管支의 收縮作用은 arachidonic acid가 cyclooxygenase와 lipooxygenase에 依하여 代謝되어서, bronchodilator인 prostaglandin E₂(PGE₂)와 bronchoconstrictor인 leukotriene C₄(LTC₄), LTD₄가 生成되어 各各의 作用을 나타낸다¹⁷⁻²⁰⁾. 이에 靑皮의 氣管支收縮 抑制作用이 prostaglandin E₂의 作用인지를 알아보기 爲하여 cyclooxygenase 'athway를 indomethacin으로 inhibition하여 PGE₂의 合成을 遮斷하였다^{21,22)}. Indomethacin을 前處置하고 靑皮의 收縮抑制作用을 觀察한 바 有意한 收縮抑制作用의 回復을 관찰할 수 없었다. 이는 靑皮가 prostaglandin의 合成과 無關함을 보여준다.

또한 靑皮의 收縮 抑制作用이 筋肉의 cyclic AMP의 활성화에 의한 作用인지를 觀察하고자 guanylate ciclase inhibitor인 methylene blue를 前處置하고 靑皮의 收縮力 抑制作用을 觀察한 바, 유의한 수축력의 變化는 觀察할 수 없었다.

以上的 實驗을 通하여 靑皮의 histamine에 의한 氣管支 收縮에 대한 抑制作用이 交感神經 受容體에 대한 作用이 있음을 示唆하며 臨床的으로 咳嗽治療에 應用될 수 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

靑皮의 效能을 實驗的으로 究明하기 爲하여 guinea pig의 氣管支平滑筋을 histamine으로 收縮시킨 後 收縮力 抑制作用을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 靑皮 投與로 histamine으로 誘發한 guinea pig의 氣管支平滑筋의 收縮力이 有意하게 抑制되

었다.

2. 靑皮를 前處理로 histamine의 dose-response에 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.
3. Propranolol 前處理로 靑皮의 histamine 收縮力 抑制作用에 有意하게 回復되었다.
4. Indomethacin 前處理로 靑皮의 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 없었다.
5. Methylene blue 前處理로 靑皮의 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 없었다.

以上的 實驗結果로 보아 靑皮는 histamine의 收縮力 抑制作用이 交感神經系에 作用하여 氣管支平滑筋을 弛緩시킴을 알 수 있다.

감사의 말씀

본 연구는 1996년도 한국과학재단 후원 의약자원 연구센터의 지원에 의하여 이루어졌다. 이에 깊이 감사드린다.

參 考 文 獻

1. 辛民敎 : 臨床本草學, 南山堂, p.381-382, 1986
2. 全國韓醫科大學 本草學教授 公저:본초학, 도서출판 영림사, p.349-350, 1994
3. James A. Duke:Handbook of Medicinal Herbs, CRC Press, p493-494,1985
3. Pflugers Arch,ges.:Physiol. p.102,123,1904.
4. N.Chand,W.Diamantis and R.D.Sofia : The obligatory role of calcium in the deelopment of antigen-induced airway hyperreactivity to cold provocation in the rat isolated trachea, Br.J.Pharmac. 91:17-22,1987.
5. Snedecor, G.H. and W.G. Cochran:Statistical Methods, 6th ed. Amos.Iowa State Univ., 1967.
6. 張馬合註:黃帝內經, 台聯國風出版社, 台北, P.42,

- 269-271,
- 7) 朱震亨:丹溪心法附餘, 大星文化社, 서울, P.238, 1982.
 - 8) 李 挺:醫學入門,大星文化社,서울, 外集卷二, P.62-67,258-261, 1981.
 - 9) 上海中醫學院:中醫內科學, 商務印書館, 香港, P.10-13, 1975.
 - 10) 李聰甫:傳統老年醫學, 湖南科學技術出版社, 湖南, P.329, 1988.
 - 11) 李宇柱:藥理學講義, 서울, 鮮一文化社, p.293-297,1984.
 - 12) Alfred Goodman Gilman : The Pharmacological Basic of Therapeutics, New York Macmillan Publishing CO.Inc,p.612,1980.
 - 13) Krupp Chatton Werdegarr : Current Medical Diagnosis and Treatment, California Lange Medical Publication,p.124-130,1984.
 - 14) Lynette B.Fernandes, Darryl A. Knight, Paul J. Rigby, Domenicospina, James W. Paterson, and Roy G. Goldie : B-Adrenoceptor desensitization in guinea-pig isolated trachea, Eur. J. of Pharmacol., 157 : 135-145,1988.
 - 15) Abbrachio, M. P., I. Daffonchio and C. omini, Arachidonic acid metabolites and lung β -adrenoceptor desensitization. Pharmacol. Res. Commun., 18:93, 1986.
 - 16) Berti. F. L. Daffonchio, G. C. Folco, C. Omini and T. viganò : Desensitization of β -adrenoceptor in guinea-pig trachea : A prostaglandin mediated phenomenon, J. Aulon. pharmacol, 2: 247. 1982.
 - 17) John F. Burka : Pharmacological modulation of responses guinea-pig airways contracted with arachidonic acid Br.J.Pharmacol., 85: 421-425, 1985.
 - 18) Burka, J. F., Ali, M., Mcdonald, J. W. D & Paterson, N. A. M. : Immunoligical and non-immunological synthesis and release of prostaglandines and thromboxanes from isolated guinea-pig trachea, Prostaglandins, 22:683-691,1981.
 - 19) Burka. J. F. & Saad. M. H. : Mediators of arachidonic acid-induced contraction of indomethacine-treated guinea-pig airways : Leukotrienes C4 and D4, Br. J. Pharmac., 81 : 465-473, 1984.
 - 20) Burka J. F. & Saad M. H. : Metabolism of arachidonic acid by 5-lipoxygenase in guinea-pig lung, Prostaglandins, 28 : 609-610,1984.
 - 21) O'Byrne P.M., Watlters E.H., Gold B.D., Aizawa H.A., Fabbri L.M., Alpert S.E., Nadel J.A.,and Holtzman M.J.:Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure. Am. Rev. Respir. Dis. 130 : 214 - 219, 1986.
 - 22) O'Byrne P. M., Walters E. H. Aizawa H. A., Fabbri L. M., Holtzman M. J., Nadel J. A. : Indomethacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil influx by ozone in dogs. Am. Rev. Respir. Dis. 130 : 220-224, 1984.
 - 23) 木下武司 등:Citrus屬 基原生藥의 交感神經作動性 物質에 대해서, 生藥 33, 146-149, 1979.