

枳實의 항알러지 작용에 대한 연구

宋峰根, 金炯均, 李彦政, 權龍澤, 黃光鎬, 朱弘炫

圓光大學校 韓醫科大學 腎系內科學教室

The Study on the Antiallergic Action of *Poncirus trifoliata*

Bong-Keun Song, Hyeong-Kyun Kim, Eun-Jeong Lee, Yong-Taek Kweon, Kwang-Ho Hwang, Hong-Hyun Joo

Department of Internal Medicine, School of Oriental Medicine Wonkwang University, Iksan, Korea

The unripe fruit of *Poncirus trifoliata* Raf has been used for the treatment of allergic disease. Recently it was reported that the fruit inhibits passive cutaneous anaphylaxis and histamine release at mast cell. Type I immediate hypersensitivity of anaphylactic type is caused by released mediate chemical at mast cell. Histamine is also known as one of potent mediate chemical. Also release of mediate chemical is affected by specific stimulation of IgE combined with mast cell. Activation of mast cell is known to be stimulated by compound 48/80 and inhibited by increase of cAMP.

In this experiment, the effect of water extract of *Poncirus trifoliata* Raf fruit (PT) on a histamine release, cAMP concentration and IgE production was measured. Compound 48/80 was administrated to the mouse peritoneal cell which was pretreated with PT. PT dose-dependently inhibited histamine release at peritoneal mast cell and the serum level of histamine induced by compound 48/80. PT also instantly increased cAMP level of peritoneal mast cell right after it was added and the level gradually decreased. Production of IgE induced by antigens at mouse peritoneal cell was inhibited by PT. The IgE synthesis is induced by IL-4 and it is known that lipopolysaccharide(LPS) plus IL-4 cause an increase in IgE secretion by murine B cells. The effects of PT inhibited the production of IgE activated by LPS plus IL-4 at human U266B1 cells.

These results indicate that PT has antiallergic activity by inhibition of IgE production from B cells and histamine release by increase of cAMP.

Key Word : *Poncirus trifoliata*, histamine, cAMP, IgE, antiallergic activity

I. 緒 論

지실(枳實)은 산초과(芸香科, Rutaceae)에 속하는 광굴나무, 당굴나무 또는 탕자나무의 미성숙한 어린 과실로 임상적으로는 급성기관지염, 천식, 위장질환으로 인한 피부질환, 피부소양증 및 아나필락시 등을 치료하는데 사용되어 왔다¹⁾.

최근 지실은 수동적 피부아나필락시를 현저히 억제하고, 비만세포에서의 히스타민 방출을 억제하여 항과민 작용을 나타낸다고 보고되어 있다. 또한 민간에서도 두드러기나 알러지 질환의 치료에 이용되고 있다.

즉시형 과민반응인 알러지성 피부염, 비염 및 천식 등은 비만세포로부터 방출되는 화학적 매개물질에 의하여 유발된다. 비만세포의 탈과립에 의해 방출되는 히스타민은 아나필락시를 일으키는 가장 강력한 매개물질의 하나로 알려져 있다.

비만세포의 탈과립은 비만세포 표면의 막에 작용하는 자극물질에 의해 유발되며, 가장 잘 알려진 자극물질로는 합성 compound 48/80이 있다²⁾. 반면에 cAMP 양의 증가는 비만세포로부터 탈과립 반응의 억제 기전으로 알려져 있다³⁾. 또한 비만세포로부터 화학적 매개물질의 분비반응은 IgE 항체에 대

한 비만세포에 존재하는 표면 특이적 수용체에 IgE 항체가 결합한 후 동일 항원의 자극에 의해서 유도될 수 있다⁴⁾.

하지만 최근 일부 한약⁵⁾은 이러한 작용을 억제하여 히스타민 방출을 억제하거나 IgE를 억제시켜 아나필락시 반응을 억제한다고 보고되고 있다.

최근 전세계적으로 알러지 질환의 유병율이 증가하고 있고, 갖가지 환경오염 물질들은 점막의 투과성을 증가시켜 항원의 유입과 IgE 반응성을 강화시켜 알러지를 야기하므로¹⁾ 이에 대한 치료제의 개발이 필요한 실정이다. 이에 저자는 지실이 항알러지 효과에 미치는 영향을 규명하고자 compound 48/80에 의해 유도되는 전신성 아나필락시반응에서 히스타민의 방출의 억제, cAMP의

교신저자: 송봉근 (503-310 광주광역시 남구 주월동 543-8 원광대학교 광주한방병원 6내과, 전화: 062)670-6422, FAX: 062)653-2250, E-mail: songbk@wonkwang.ac.kr)

※ 이 논문은 '99년도 원광대학교의 교비 지원에 의해서 연구됨

분비 및 IgE 생성억제에 미치는 효과를 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

II. 實 驗

1. 材 料

1) 동 물

BALB/c계 및 ICR계 생쥐(8-12 주령)를 대한실험동물센터(음성, 충북)에서 구입하여 사용하였다.

2) 시 약

Compound 48/80, percholic acid, butanol, sodium hydroxide, hydrochloric acid, sodium chloride, o-phthaldehyde, lipopolysaccharide(LPS), avidin-peroxidase, bovine serum albumin (BSA) 및 Bordetella pertussis vaccine 은 Sigma에서 구입하였고, cAMP kit 는 Amersham에서 구입하였다. 재조합 murine IL-4(10^7 U/mg), IL-5(10^7 U/mg) 는 R & D Systems(Minneapolis, MN)에서 구입하였으며, 재조합 IgE, 항IgE, biotinylated 항IgE는 PharMingen 의 제품을 사용하였다.

3) 인체 U266B1 세포

U266B1 세포는 American Type Culture Collection(Rockville, MD)에서 구입하였다.

4) 실험약물의 조제

지실은 원광대학교 광주한방병원에서 구입하였다. 지실 물추출액은 적량의 증류수를 넣고 70℃에서 5시간동안 추출하여 얻었다. 추출액은 0.45m 여과지로 여과한 다음 냉동 건조하여 -20℃에 보관한 다음 사용 전 생리식염수에 용해시켜 사용하였다.

2. 方 法

1) 복강비만세포의 분리

Kanemoto 등¹⁴⁾의 방법에 준하여 복

강비만세포를 분리하였다. 즉 생쥐를 마취시킨 후 복강에 Tyrode buffer B 용액(NaCl, NaHCO₃, KCl, NaH₂PO₄, glucose) 5ml를 주입한 후 복벽을 마사지하고 다시 복벽을 절개하여 세포를 수확하고 이를 원심분리한 다음 재부유시켰다. 그 다음 Yurt 등¹⁴⁾의 방법으로 비만세포를 분리하였다.

2) compound 48/80에 의한 히스타민 유리

생쥐 복강비만세포 부유액에 지실 물추출액을 투여하여 10분간 반응시킨 후 compound 48/80 용액을 투여하고 다시 10분 후에 400g로 원심분리하여 상층액을 분리하였다. 비만세포 부유액에 지실 물추출액과 compound 48/80 용액 대신 Tyrode buffer A(10 mM HEPES, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.4 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5.6 mM glucose, 0.1% BSA) 첨가한 균을 blank로 하고, 지실 물추출액 대신 Tyrode buffer A를 첨가하고 compound 48/80 용액을 투여한 균을 대조군으로 하였다. 비만세포 부유액 1ml에 들어있는 히스타민의 총량은 비만세포가 들어있는 부유액에 perchloric acid를 넣어 100℃로 5분간 가열하여 비만세포를 파괴시킨 후 측정하였다.

3) 혈청중 히스타민의 정량

지실 물추출액은 compound 48/80 투여 60분 전, 5분 후 및 10분 후에 복강내에 주사하였으며 대조군은 생리식염수를 대신 주사하였다. compound 48/80 주사 15분 후에 혈청을 채취하여 원심분리한 다음 히스타민을 Shore 등¹⁵⁾의 방법을 약간 수정하여 정량하였다. 즉 혈청에 0.1N HCl, perchloric acid를 넣어 혼합한 후 원심분리하고 상층액을 시험관에 넣고 다시 원심분리한 다음 NaOH 용액과 O-phthaldehyde

용액을 가하고 수욕상에서 30℃로 3분 동안 반응시킨후 spectrofluorometer (Kontron)을 이용하여 $\lambda_{ex}=360nm$ 와 $\lambda_{em}=440nm$ 에서 형광도를 측정하였다.

히스타민의 유리율은 다음 공식으로 계산하였다.

히스타민 유리억제율(%)=(지실 물추출액을 투여하지 않았을 때의 히스타민 유리율-지실 물추출액을 투여하였을 때의 히스타민 유리율)×100/지실 물추출액을 투여하지 않았을 때의 히스타민 유리율

4) 세포내 cAMP 측정

Tyrode buffer A에 부유시킨 마우스 복강비만세포(5×10^5 cell)에 지실 물추출액(1mg/ml)을 넣고 37℃에서 각각 0, 10, 30, 60, 180, 300초 동안 배양하였다. 그리고 산성화에탄올(86% ethanol 0.9ml : 1M HCl=99 : 1)을 넣어 혼합하여 반응을 정지시킨 후 액체 질소로 동결시켜 시료를 만들고 이를 녹여서 원심분리하여 상층액을 감압 건조시킨 시료를 assay buffer에 용해시킨 후 cAMP kit(Amersham)를 이용하여 측정하였다.

5) Immunization

수컷 ICR계 생쥐에 Bordetella pertussis vaccine(2×10^9 /mouse), ovalbumin(500g/mouse) 및 alum (1mg/mouse)을 혼합하여 복강내 주사하였다. 항원주사 2주 후에 심장으로부터 혈액을 얻어 원심분리(1500×g, 15분, 4℃)하여 혈청을 분리하여 IgE양을 측정하였다.

6) 세포배양

U266B1 세포를 2×10^6 cells/ml로 하여 4-well plate에서 배양하였다. 최종농도가 LPS는 4g/ml, IL-4는 100U/ml가 되도록 하여 자극하였다. 배양은 37℃, 5% CO₂ 존재 하에서 7일 동안 하였다.

7) IgE의 정량

IgE의 정량은 captured goat monoclonal antibody to mouse IgE와 biotine이 결합된 goat monoclonal antibody to mouse IgE(PharMingen, USA)의 결합에 의해 측정되는 biotine/avidine sandwich ELISA 방법을 사용하였다⁶⁾. 즉 Anti-IgE-capture mAb(2g/ml)를 0.1 M NaHCO₃(pH = 8.2) coating buffer로 희석하여 4℃에서 12시간 코팅한 다음 PBS/0.05% Tween 20(washing buffer)으로 세척하고, PBS/3% BSA를 첨가하여 37℃에서 1시간동안 blocking 시켰다. 그리고 washing buffer로 세척한 다음 purified mouse anti-DNP IgE antibody 표준액과 검액을 첨가하여 37℃에서 1시간동안 배양하고 다시 washing buffer로 세척한 후 PBS/ 1% BSA로 희석한 biotinylated anti-IgE detecting mAb(2g/ml)를 넣은 다음 37℃에서 2시간동안 배양하고 다시 washing buffer로 세척한 후 PBS/1% BSA로 희석한 avidine-peroxidase (1/400)를

넣은 뒤, 15분 후 발색정도를 405nm에서 흡광도를 측정하였다. 기질로는 2, 2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)를 사용하였다.

8) IgE 생성의 억제율

IgE 생성의 억제백분율은 다음 식으로 계산했다.

$$\text{억제율(\%)} = \frac{\text{약물을 부가하지 않았을 때 IgE 양} - \text{약물을 부가했을 때 IgE 양}}{\text{약물을 부가하지 않았을 때 IgE 양}} \times 100$$

9) 통계학적 분석

모든 결과는 means ± SE로 나타내었으며, Student's t-test로 실험군간을 통계학적으로 비교하였다.

III. 結果

1. compound 48/80에 의한 histamine 유리 억제 효과

지실 물추출액은 각 농도에서 용량의 존적으로 복강비만세포의 histamine 유리를 현저하게 억제시켰다(Fig 1).

2. 혈중 histamine 유리 억제 효과

지실 물추출액은 compound 48/80으로 유도된 혈중 histamine의 유리를 현저하게 억제하였다(Fig 2).

3. cAMP 함량에 미치는 지실 물추출액의 효과

복강비만세포에 지실 물추출액의 넣어 배양하였을 때 10초 후 cAMP는 순간적으로 증가하였으나 이후 급격히 감소하였다(Fig 3).

4. IgE 생성 억제 효과

능동적으로 면역한 생쥐에서 지실 물추출액에 의한 IgE 생성억제 효과를 관찰하기 위하여 생쥐 복강내 항원을 투여하여 면역시킨 후 지실 물추출액을 2주간 동안 복강내에 매일 투여한 결과 지실 물추출액은 생체내에서 IgE 생성량을 현저히 억제시켰다(Fig 4.5).

5. 인간 B세포주에서 IgE 생성억제 효과

지실 물추출액이 인간 B세포주의 자

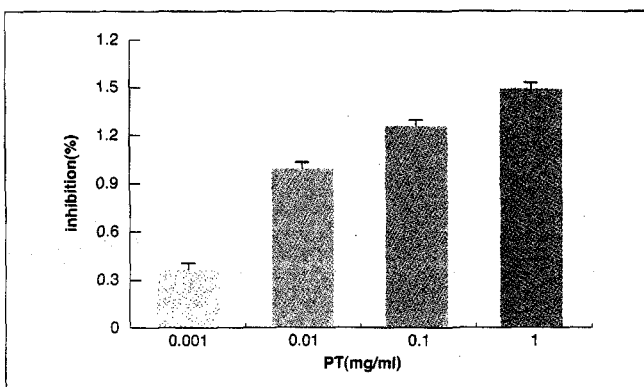


Fig 1. Inhibitory effect of Poncirus trifoliata(PT) on compound 48/80 induced histamine release from mouse peritoneal mast cells. Peritoneal mast cells(2×10⁵cells/ml) were pretreated with saline or PT(0.001-1mg/ml) for 10 min. Compound 48/80 solution(5μg/ml) were added to the peritoneal mast cell suspension pretreated with the above agents. Each point indicates the mean±SE(n=3)

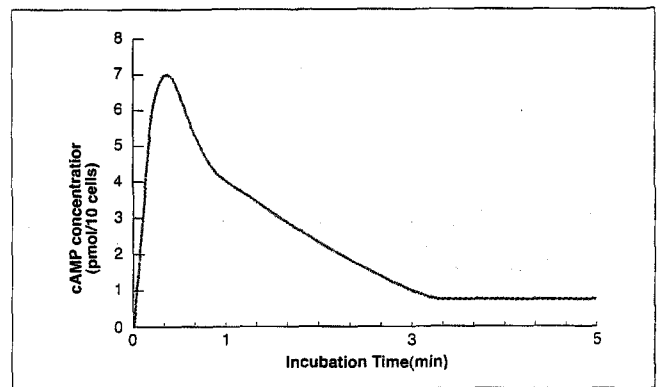


Fig 2. Effect of PT on cAMP level. Mouse peirtoneal mast cells(5×10⁵ cells/ml) were pretreated with saline or PT(1mg/ml) at 37℃. The line represents the mean value.

극에 의한 IgE 생성량에 미치는 영향을 실험한 결과지실 물추출액은 LPS와 IL-4를 처리한 인간 B세포주에서 IgE 생성을 현저히 억제시켰다(Fig. 6).

IV. 考 察

枳實은 산초과(芸香科, Rutaceae)에

속하는 광귤나무(酸橙, *Citrus aurantium* L.) 혹은 당귤나무(栝橙 *C. sinensis* Osbeck), 및 탕자나무(枸橘, *Poncirus tripoliata* Raf)의 미성숙한 어린 과실을 말하며, 우리 나라에서는 주로 탕자나무의 열매를 약용으로 사용하고 있다¹⁷⁾. 지실은 苦寒한 성미를 가지며 破氣散積, 行氣消痞, 下氣通便, 利胸膈, 逐水, 除寒

熱結 등의 효능이 있어 咳嗽, 嘔逆, 子宮下垂, 脫肛, 腹痛 등을 主治하고, 임상적으로는 급성기관지염, 천식, 위장질환으로 인한 피부질환, 피부소양증, 아나필락시 등을 치료한다¹⁸⁾.

특히 지실의 성분 중 tangeretin과 nobiletin 및 3,5,6,7,8,3',4'-7-methoxy flavone은 비단세포에서 히스타민의 방

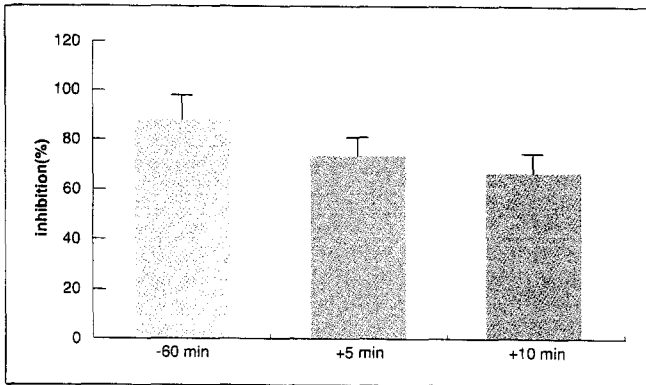


Fig 3. Inhibitory effect of PT on serum histamine release 15 min after compound 48/80 injection. PT were given with 1.6 mg/gm BW at 60 min before or 5 min, 10 min after compound 48/80 injection. Mice were intraperitoneally administrated with 200 μ l of saline or PT. Each bar shows the mean \pm SE (n=3)

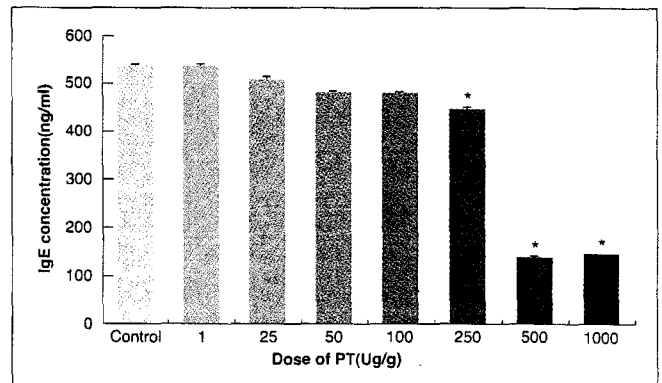


Fig 4. Effect of PT on inhibition of antigen-induced IgE production in vivo. Mixture of antigens was given intraperitoneally to the experiment group of mice. Saline or PT was administrated intraperitoneally everyday (n=10). Each bar shows the mean \pm SE. *p < 0.05 : significantly different from the control.

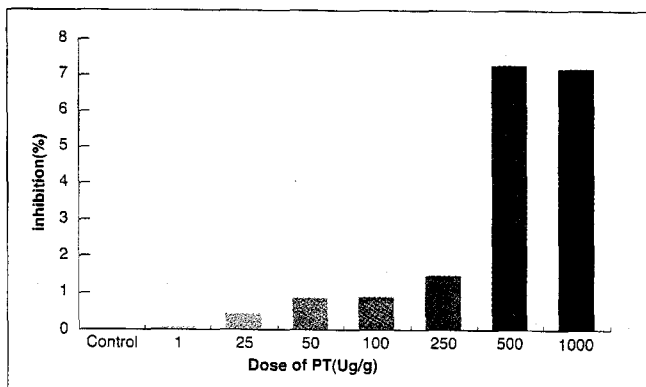


Fig 5. Inhibitory effect of PT on antigen-induced IgE production in vivo. Other legends are same as Fig 4.

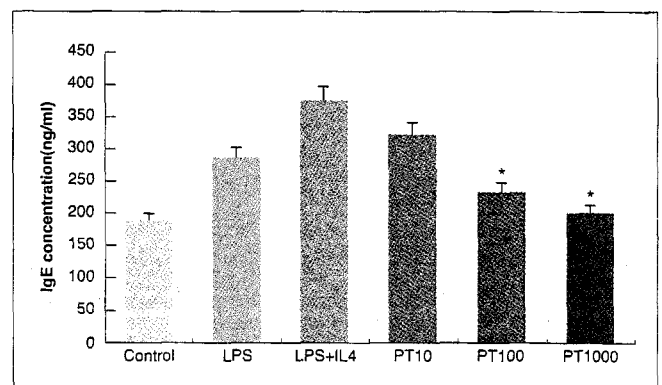


Fig 6. Effect of PT on IgE in LPS plus IL-4 stimulated human U266B1 cells. The cells (2×10^6 cells) were cultured for 7 days in the presence of saline, LPS, LPS plus IL-4, and LPS plus IL-4 with PT. IgE concentration were measured by ELISA method. The results show the mean \pm SE. * P < 0.05 ; significantly different from the control.
 PT10 : LPS+IL-4+PT(10 μ g/ml)
 PT100 : LPS+IL-4+PT(100 μ g/ml)
 PT1000 : LPS+IL-4+PT(1000 μ g/ml)

출을 억제하는 것으로 보고되고 있다¹⁹⁾. 또한 지실은 경구투여시 수동적피부아나필락시(PCA)를 억제하는 물질 중 효과가 매우 큰 것으로 알려지고 있고²⁰⁾, 항알러지 작용도 보고되고 있어 독성쇼크나 아나필락시의 치료에 이용되고 있다. 최근에는 지실 물 추출액의 혈중 histamine의 유리를 억제와 Ca²⁺의 방출을 현저히 억제하고, IgE의 생성 억제를 통한 PCA반응의 억제 등이 보고되고 있다^{21,22)}.

즉시형 알러지 반응은 비만세포에 결합된 IgE에 항원이 교차 연계되어 매개인자 분비를 유도하여 일어나는 IgE 매개 면역과민 반응이다. 즉 항원에 의해 면역된 생체는 IgE를 생산하고 생산된 IgE는 호염기구나 비만세포에 결합한다. 이후 항원이 체내에 다시 들어와 IgE와의 결합이 비만세포 표면에서 일어나면 IgE 감작 비만세포로부터 약리학적 매개물질들이 유리되어 비만세포의 탈과립을 유발시킨다.

비만세포의 탈과립을 유도하는 인자들 가운데 compound 48/80은 가장 많이 사용되는 약제로 비만세포의 세포질내로 Ca⁺⁺의 유입을 증가시켜 vasoactive amine을 유리한다. 고농도의 compound 48/80은 비만세포로부터 거의 90%까지 히스타민의 방출을 유도시키며 아나필락시 기전을 연구하는 데 많이 이용되고 있다²³⁾.

비만세포로부터 히스타민의 방출 억제 실험에서 지실 물추출액은 각 농도에서 용량의존적으로 복강비만세포의 히스타민 유리를 현저히 억제하였다 (Fig 1). 또한 지실 물추출액은 혈중 히스타민의 유리도 현저히 억제하였다 (Fig 2).

비만세포에서 매개물질의 유리를 막는 기전으로 β아드레날린성 수용체를

통한 세포내 cAMP의 양의 증가나 phosphodiesterase에 의한 cAMP의 파괴를 억제하여 세포내 cAMP의 양을 증가시킨다²⁴⁾. 복강비만세포에 지실 물추출액을 투여하였을 때 세포내 cAMP는 순간적으로 증가하여 10초후에 최고 농도에 도달하였고 이후 점차 감소하였다(Fig 3). 이러한 결과로 보면 지실은 cAMP 농도의 증가를 통하여 히스타민 방출을 억제하는 것으로 생각된다.

알러지 반응의 원인은 비만세포와 호산구와 같은 세포에서 IgE 매개성 약리학적 과정으로 일어나는 것으로 알려져 있다²⁵⁾. 그래서 IgE는 알러지 질환에 있어 종종 상승되어 있으며 높은 IgE치를 가지고 있으면 알러지 질환일 가능성이 높은 것을 의미한다²⁶⁾.

능동적으로 면역한 생쥐에서 지실 물추출액은 복강내 주사시 농도의존적으로 생체내에서 IgE 생성량을 현저히 억제시켰으며(Fig 4), 고농도(500, 1000μg/g)에서 억제효과가 현저하였다(Fig 5).

Coffman 등²⁶⁾은 LPS에 의해 활성화된 B세포는 IL-4의 부가로 IgE 생성이 증가됨을 보고했다. 최근 표면면역글로블린을 경유한 활성화된 B세포에서 IL-4가 IgE class switching을 유도하는 것이 증명되었다. 또한, IL-4는 고농도의 lipopolysaccharide(LPS)로 자극될 때 murin B세포로부터 IgE class switching을 유도하며²⁷⁾, IgE생성을 조절하는데 있어서 Th2형 T세포와 비만세포에서 분비되는 IL-4가 결정적인 역할을 하고 있는 것으로 알려지고 있다²⁸⁾. 그래서 인간 B 세포주의 자극에 의한 IgE 생성량에 미치는 영향을 규명하기 위하여 지실 물추출액을 LPS와 IL-4를 동시에 투여한 결과 인간 B 세포주에서도 IgE 생성을 현저히 억제시켰다(Fig 6).

이상의 결과를 종합하면 지실 물추출

액은 비만세포에서 cAMP의 증가를 통한 히스타민의 방출을 억제하고 IgE의 생성을 억제함으로써 IgE 매개 면역과민반응을 억제하는 것으로 보인다. 따라서 지실은 임상에서 과민성 면역반응을 억제하는 효과적인 물질로 이용이 가능할 것으로 사료된다

V. 結 論

지실이 항알러지 효과에 미치는 영향을 규명하고자 지실 물추출액을 생쥐에 투여하고 compound 48/80에 의해 유도되는 전신성 아나필락시반응에서 히스타민의 방출의 억제, cAMP의 분비 및 IgE 생성억제에 미치는 효과를 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 지실 물추출액은 용량의존적으로 compound 48/80으로 유도된 복강비만세포의 histamine 유리를 현저하게 억제시켰다.
2. 지실 물추출액은 compound 48/80으로 유도된 혈중 histamine의 유리를 현저하게 억제하였다.
3. 지실 물추출액은 cAMP의 농도를 순간적으로 증가시켰다.
4. 지실 물추출액은 생체내에서 IgE 생성량을 현저히 억제시켰다.
5. 지실 물추출액은 LPS와 IL-4를 처리한 인간 B세포주에서 IgE 생성을 현저히 억제시켰다.

이상의 결과로 보면 지실 물추출액은 비만세포에서 cAMP의 증가를 통한 히스타민의 방출을 억제하고 IgE의 생성을 억제함으로써 IgE 매개 면역과민반응을 억제하는 것으로 보인다. 따라서 지실은 임상에서 과민성 면역반응을 억제하는 효과적인 물질로 이용이 가능할 것으로 사료된다

VI. 參考文獻

1. Huang KC. The Pharmacology of Chinese Herbs. London : CRS Press : 1994, p.108
2. Ennis M, Pearce FL, Weston PM. Some studies on the release of histamine from mast cells stimulated with polylysine. *Br J Pharmacol* 1980 ; 70 : 329-334
3. Makino H, Saijo T, Ashida Y, Kuriki HH, Maki Y. Mechanism of action of an antiallergic agent. Amlexanox(AA-673). in inhibiting histamine release from mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1987 ; 82 : 6671
4. Metzger H, Alcaraz G, Hohman R, Kinet JP, Pribluda V, Quarto R. The receptor with high affinity for immunoglobulin E. *Annu Rev Immunol* 1986 ; 4 : 419-470
5. 황광호, 이연정, 송봉근, 김형균. 즉시형 알레르기 반응에 있어서 지질 물추출액의 억제 작용기전. *대한한의학회지*. 1997 ; 18(1) : 316-325. 1997
6. 김영학, 이연정, 송봉근, 김형균. 침향의 항알레르기 효과에 대한 연구. *대한한의학회지*. 1997 ; 18(2) : 167-186
7. 윤성찬, 송봉근, 이연정, 김형균. 황련해독탕가미방에 의한 면역글로불린(IgE) 매개성 아나필락시의 억제. *한방성인병학회지*. 1997 ; 3(1) : 66-77
8. 오명진, 이연정, 송봉근, 김형균, 김동혁, 김성재. 유근피가 전신적 및 국소적 아나필락시에 미치는 효과. *대한한방내과학회지*. 1998 ; 19(2) : 249-260
9. 박은수, 신민교, 송호준. 자작나무 및 벗나무 껍질추출물의 항알레르기 효과에 대한 실험적 연구. *대한본초학회지*. 1998 ; 23(2) : 57-68
10. 송호준, 하현수, 김태현, 신민교. 창이자에 대한 면역글로불린 E 생성억제 효과. *대한본초학회지*. 1998 ; 13(2) : 69-76
11. 노병규, 신민교, 송호준. 여성초 추출물의 항알레르기 효과에 관한 연구. *대한본초학회지*. 1998 ; 13(2) : 77-90
12. Roitt. 면역학. 서울 : 고문사 : 1994. pp. 282, 292, 297
13. Kanemoto TJ, Kasugai T, Yamatodani A, Ushio H, Mochizuki T, Tohya K, Kimura M, Nishimura M, Kitamura Y. Supernormal histamine release and normal cytotoxic activity of Beige rat mast cells with giant granules. *Int Arch Allergy Immunol* 1993 ; 100 : 99-106
14. Yurt RW, Leid RW, Austen KF. Native heparin from rat peritoneal mast cells. *J Biol Chem* 1977 ; 252 : 518-521
15. Shore PA, Burkhalter A, Cohn VH. A method for fluorometric assay of histamine in tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1959 ; 127 : 182-186
16. Ohmori H, Hikida M, Takai T. Prostaglandin E2 as a selective stimulator of antigen-specific IgE response in murine lymphocytes. *Eur J Immunol* 1990 ; 20 : 2499
17. 申佶求. 申氏本草學. 서울 : 壽文社 : 1988, pp.724-725
18. 江蘇新醫學院. 中藥大辭典. 北京 : 人民衛生出版社 : 1982, pp.981-985
19. 黃泰康. 常用中藥成分與藥理手冊. 北京 : 中國醫藥科技出版社 : 1994. pp.1320-1323
20. 강병수. 한방 임상알레르기. 서울 : 성보사 : 1988, pp.57-59
21. 이연정, 주홍현, 김형균, 송봉근. 지실에 의한 아나필락시의 억제효과. *원광한의학*. 1996 ; 6(1) : 219-229
22. 김형균, 권용택. 지실에 의한 면역글로불린 E 생성의 억제효과. *대한한의학회지*. 1998 ; 19(1) : 419-429
23. Baltzly R, Buck JS, De Beer EJ, Webb FS. A family of long acting depressors. *J Amer Chem Soc* 1949 ; 71 : 1301-1305
24. Stevens RL, Austin KF. Recent advances in the cellular and molecular biology of mast cells. *Immunol Today* 1989 ; 10 : 381
25. Spry CJF, Kay AB, Gleich GG. Eosinophils. *Immunol Today* 1992 ; 13 : 384
26. Coffman RL, Ohara J, Bond M, Carty J, Zlotnik A, Paul WE. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J Immunol* 1986 ; 14 : 559
27. Hikida M, Takai T, Ohmori H. Requirements of a costimulus for IL-4-induced IgE class switching in murine B cells activated via antigen receptors. *J Immunol* 1990 ; 156 : 2730
28. Snapper CM, Finkelman FD, Paul WE. Differential regulation of IgG1 and IgE synthesis by interleukin 4. *J Exp Med* 1988 ; 167 : 183