

더위지기가 기관지평활근에 미치는 영향

박진영 · 심진찬 · 김호근 · 선성규 · 진상식 · 김종천 · 한종현*

원광대학교 한의과대학 약리학교실

Effets of *Artemisia iwayomogi* on the Airway Smooth Muscle

Jin Young Park, Jin Chan Shim, Ho Keun Kim, Sung Gyu Sun, Sang Sik Jin, Jong Chun Kim, Jong Hyun Han*

Department of Pharmacology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

Artemisia iwayomogi has been used in Korea for many centuries as a treatment for anemia. The effect of *Artemisia iwayomogi* on tracheal smooth muscle is not known. The purpose of the present study is to determine the effect of *Artemisia iwayomogi* on histamine induced tracheal smooth muscle contraction in guinea pigs. Guinea pigs(500g, male) were killed by CO₂ exposure and a segment (8-10mm) of the thoracic trachea from each rat and 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 (His) which evoked 50% of maximal response (ED₅₀) was obtained from cumulative dose response curves for histamine (10⁻⁷~10⁻⁴M). Contractions evoked by His (ED₅₀) were inhibited significantly by *Artemisia iwayomogi*. In guinea pig tracheal smooth muscle, the mean percent inhibition of histamine induced contraction was 31.9% (p<0.05) after 100µl/ml *Artemisia iwayomogi*. L-NNA slightly but significantly attenuated the inhibitory effects of *Artemisia iwayomogi*. Following treatment with L-NNA, the mean percent inhibition caused by 100µl/ml *Artemisia iwayomogi* fell to 44.6% in guinea pig induced by histamine contraction. Propranolol, indomethacin and methylene blue did not significantly alter the inhibitory effect of *Artemisia iwayomogi*. These results indicate that *Artemisia iwayomogi* can relax histamine induced contraction of guinea pig, and that this inhibition related to nitric oxide formation.

Key words : *Artemisia iwayomogi*, histamine, contraction, nitric oxide

서 론

더위지기(*Artemisia iwayomogi*)는 국화과(Compositae) 속 속 에 속하는 초본형 낙엽관목으로서 전국 산야에서 자생하고 있다. 그 중에 더위지기는 특유의 향기와 약효로 인하여 많은 관심을 가져왔으며 전통적으로 민간에서 단방 약으로 많이 이용해 왔다. 더위지기는 清利濕熱, 退黃의 효능이 있어 한의학에서는 각종 肝疾患, 膽囊炎, 黃疸, 消化不良, 小便不利, 熱性疾患의 치료에 쓰이고 있으며¹⁾, 주로 야생 더위지기를 채취하여 사용해 왔으나 수요량의 증가에 따라 점차 재배가 확대되고 있으며 최근에는 강원도 지방과 전라북도 진안지역에서 재배되고 있다. 4월 상순~중순에 파종한 후 5월 하순~6월 상순에 정식하여 10월~11월 상순에 수확한다. 더위지기를 이용한 가공품으로는 더위지기 엽, 편, 환 등이 있다²⁾. 성분으로는 정유, 방향족 oxycarbonic acid, esculetin 6-methylether, esculetin 7-methylether, 배당체인

scopolin 등이 알려져 있으며^{3,4)}, 생리활성물질로서 esculetin 6-methylether (scopoletin)의 利膽作用 및 抗癌作用^{5,6)}이 알려져 있다. 본 實驗에서는 더위지기가 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 미치는 효능을 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 동물 및 약재

體重 500g 内外의 雌性 guinea pig와 200g 内外의 白鼠를 실험 환경에 2週日 以上 飼料와 野菜를 충분히 供給하면서 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 본 실험에 사용한 더위지기는 全北 進安 山간부에서 栽培한 것을 收穫期別, 藥用部位別로 採取하여 洗滌한 다음 줄기와 잎을 混合하고 陰乾 한 후 抽出하여 사용하였다.

2. 사용시약

본 실험에 사용한 시약은 histamine, propranolol, indomethacin, methylene blue는 Sigma(U.S.A.) 제품을 사용하였으며, buffer solution의 시약은 特級 시약을 사용하였다.

* 교신저자 : 한종현, 전북 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 한의과대학
E-mail : gernie@hanmail.net Tel : 063-850-6842
· 접수 : 2002/02/05 · 수정 : 2002/03/14 · 채택 : 2002/03/30

3. 검액의 제조

더위지기 100 g을 3,000 ml 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 濾過紙로 濾過하여 10,000 rpm으로 30分間 遠心分離한 후 rotary vacuum evaporator에 넣어 減壓 濃縮하여 100ml로 만든 다음 검액으로 사용하였다.

4. Guinea pig의 氣管支平滑筋에 대한 실험

Guinea pig에 이산화탄소 gas를 흡입시켜 窒息死시킨 후 氣管을 적출하여 氣管支平滑筋에 손상이 가지 않도록 절취한 후, 氣管支의 크기가 4~5mm가 되도록 하여 Magnus 法⁷⁾에 따라 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer solution(組成 : 118mM NaCl, 27.2mM NaHCO₃, 4.8mM KCl, 1.0mM KH₂PO₄, 1.8mM CaCl₂, 12.1mM MgSO₄ 및 11.1mM 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하였고⁸⁾, 筋收縮力은 physiograph(Grass, U.S.A.)에 描記하였다.

5. 통계처리

본 실험의 통계처리⁹⁾는 student's paired and/or unpaired t-test에 依하였으며, p-value가 最少한 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이의 한계로 삼았다.

결 과

1. Histamine 의 中間 有效量

Guinea pig의 氣管支 平滑筋에 對한 더위지기의 效果를 살펴보기 위하여 histamine의 中間有效量(ED₅₀)을 求하기 爲하여 histamine의 濃度가 organ bath 內에서 10⁷에서 10⁴M을 各各 처리한 결과, guinea pig에서는 10⁶M의 濃度에서 約 50%의 수축력을 보여 histamine의 ED₅₀으로 나타난 상기의 濃도로 기관지 평활근을 수축시킨 후 실험을 시행하였다(Table 1).

Table 1. Dose-response of histamine on the tracheal smooth muscle in guinea pigs

Histamine	% Contraction
10 ⁷	4.3 ± 0.5
3 × 10 ⁷	22.8 ± 2.7
10 ⁶	46.5 ± 5.2
3 × 10 ⁶	63.5 ± 5.8
10 ⁵	82.7 ± 3.4
3 × 10 ⁵	96.6 ± 2.0
10 ⁴	100.0 ± 0.0

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

2. Histamine ED₅₀에 의한 氣管支 收縮에 미치는 더위지기의 효과

Guinea pig의 氣管支平滑筋에 histamine ED₅₀을 투여하여 23.5 ± 2.5mm의 收縮作用을 관찰할 수 있었다. Histamine ED₅₀으로 수축을 유발시킨 상태에서 더위지기의 濃도가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100μl/ml가 되게 투여한 결과 濃도의 증가에 따라 22.8 ± 2.5, 19.2 ± 2.0 및 16.0 ± 1.8mm로 收縮力의 유의한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타내었다 (Table 2).

Table 2. Effects of Artemisia iwayomogi extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated histamine ED₅₀

Drug	Actual Contraction(mm)
HIS ED ₅₀	23.5 ± 2.5
AI 10μl/ml	22.8 ± 2.4
30	19.2 ± 2.0
100	16.0 ± 1.8*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. A I: Artemisia iwayomogi, HIS: Histamine, *: Statistically significant compared with histamine ED₅₀ group (*: p<0.05).

3. 더위지기 前處理에 의한 histamine의 氣管支 수축효과

더위지기의 histamine ED₅₀에 대한 억제작용이 histamine 수용체와의 연관성이 있는지를 알아보기 위하여 더위지기를 organ bath에서의 濃度가 100μl/ml가 되도록 한 후 histamine 10⁷, 10⁶, 10⁵, 10⁴M을 처리하여 수축작용을 관찰하였다. 그 결과 guinea pig에서는 더위지기 처리 전 12.7 ± 1.3, 49.2 ± 5.2, 85.4 ± 3.8, 100.0 ± 0.0%의 수축에서 처리 후 11.8 ± 1.3, 48.9 ± 5.0, 83.4 ± 4.1, 98.6 ± 1.0%의 수축으로 유의한 변화는 관찰할 수 없었다(Table 3).

Table 3. Effects of histamine on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated Artemisia iwayomogi extract 100μl/ml

Drug	Control	AI 100/ml
HIS 10 ⁷	12.7 ± 1.3	11.8 ± 1.3
HIS 10 ⁶	49.2 ± 5.2	48.9 ± 5.0
HIS 10 ⁵	85.4 ± 3.8	83.4 ± 4.1
HIS 10 ⁴	100.0 ± 0.0	98.6 ± 1.0

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. AI: Artemisia iwayomogi, HIS: Histamine.

4. Propranolol 前處理에 의한 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 대한 더위지기의 효과

더위지기의 histamine 收縮力 抑制作用에 대한 기전을 알아보기 위하여 propranolol 10⁷M을 前處理하고, 더위지기의 濃도가 organ bath 內에서 各各 10, 30, 100μl/ml가 되도록 투여하였다. 그 결과 guinea pig에서는 propranolol 處理 前 23.5 ± 2.4, 20.1 ± 2.0, 16.3 ± 1.7 mm에서 propranolol 處理 後 23.8 ± 2.5, 2.6 ± 2.2, 18.7 ± 1.5 mm로 더위지기 100μl/ml에서 유의한 收縮力의 억제를 관찰할 수 없었다(Table 4).

Table 4. Effects of Artemisia iwayomogi extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated propranolol 10⁷M

Drug	Control	Propranolol
HIS ED ₅₀	24.0 ± 2.6	24.0 ± 2.6
AI 10μl/ml	23.5 ± 2.4	23.8 ± 2.5
30	20.1 ± 2.0	21.6 ± 2.2
100	16.3 ± 1.7	18.7 ± 1.5

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. AI: Artemisia iwayomogi, HIS: Histamine.

5. Indomethacin 전처리에 의한 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 대한 더위지기의 효과

더위지기의 기전이 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin과의 關聯性을 알아보기 위하여 indomethacin 10⁷M을 前處理하였다. 더위지기의 濃도가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100μl/ml

mm가 되도록 투여한 결과, guinea pig에서는 22.0±2.2, 19.2±2.0, 14.8±1.4 mm에서 indomethacin 처리 후 21.7±2.2, 18.8±1.8, 12.4±1.2 mm로 indomethacin 처리로 유의한 수축력의 억제를 관찰할 수 없었다 (Table 5).

Table 5. Effects of Artemisia iwayomogi extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated indomethacin 10⁻⁷M

Drug	Control	Indomethacin
HIS ED ₅₀	22.8 ± 2.3	22.8 ± 2.3
AI 10 μl/ml	22.0 ± 2.2	21.7 ± 2.2
30	19.2 ± 2.0	18.8 ± 1.8
100	14.8 ± 1.4	12.4 ± 1.2

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. AI: Artemisia iwayomogi, HIS: Histamine.

6. Methylene blue 전처리에 의한 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 대한 더위지기의 효과

더위지기의 histamine ED₅₀ 수축력 억제작용의 기전을 알아보기 위하여 cyclic AMP inhibitor인 methylene blue를 전처리하고 더위지기의 농도가 organ bath 내에서 각각 10, 30, 100 μl/ml 가 되도록 투여하여 관찰한 결과 guinea pig에서는 24.0±2.5, 22.3±2.4, 18.3±1.6 mm에서 methylene blue 처리 후 23.6±2.4, 20.5±2.1, 17.4±1.8 mm로 유의한 수축력의 변화를 관찰할 수 없었다(Table 6).

Table 6. Effects of Artemisia iwayomogi extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated methylene blue 10⁻⁷M

Drug	Control	Methylene Blue
HIS ED ₅₀	24.7 ± 2.5	24.7 ± 2.5
AI 10 μl/ml	24.0 ± 2.5	23.6 ± 2.4
30	22.3 ± 2.4	20.5 ± 2.1
100	18.3 ± 1.6	17.4 ± 1.8

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. AI: Artemisia iwayomogi, HIS: Histamine.

7. L-NNA 전처리에 의한 guinea pig의 氣管支 평활근에 대한 더위지기의 효과

더위지기의 histamine 收縮力 억제작용에 대한 기전을 알아보기 위하여 L-NNA 10⁻⁷M을 전처리하고, 더위지기의 농도가 organ bath 내에서 각각 10, 30, 100 μl/ml가 되게 투여하였다. 그 결과 guinea pig에서는 L-NNA 처리 전 24.0±2.4, 21.1±2.0, 17.4±1.7 mm에서 L-NNA 처리 후 24.6±2.5, 22.1±2.2, 20.8±2.0 mm로 더위지기 100 μl/ml에서 유의한 수축력의 억제를 관찰할 수 있었다(Table 7).

Table 7. Effects of Artemisia iwayomogi extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated L-NNA 10⁻⁷M

Drug	Control	L-NNAI
HIS ED ₅₀	25.2 ± 2.5	25.2 ± 2.5
AI 10 μl/ml	24.0 ± 2.4	24.6 ± 2.5
30	21.1 ± 2.0	22.1 ± 2.2
100	17.4 ± 1.7	20.8 ± 2.0*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. AI: Artemisia iwayomogi, HIS: Histamine. *: Statistically significant compared with control group (p<0.05)

고찰

인진과 더위지기는 같은 국화과(Compositae) 속 속에 속하는 초본형 낙엽관목으로서 韓方에서는 각기 다르게 활용되어지고 있다. 인진은 약쑥이라하여 뜸의 원료로 많이 활용되어져 왔고 더위지기는 피로회복과 간기능개선에 민간에서 더 많이 이용해왔다. 문헌적인 고찰을 통하여 보면 인진과 더위지기는 같은 약물로 대부분 설명하고 있지만 실제 재배를 통해서 나타난 각 식물의 특성은 다르게 취급된다. 한의학에서는 清利濕熱, 退黃 등의 효능이 있어 肝疾患, 膽囊炎, 黃疸, 消化不良, 小便不利, 熱性疾患의 치료에 쓰이고 있으며¹⁾, 주로 야생 더위지기를 채취하여 사용해왔으나 수요량의 증가에 따라 점차 재배가 확대되고 있어 이에 대한 연구를 수행함으로써 농가소득의 증대를 가져올 것으로 기대되어 본 연구에서는 더위지기의 효능을 관찰하고자 하였다. 喘證은 呼吸이 急促하며⁹⁻¹⁴⁾, 平素 身體가 虛弱하고, 風寒에 外感되어서 表散되지 못하여 七情 및 飲食 等の 失節이 겹쳐 發生되며⁹⁻¹⁴⁾, 서양 의학에서는 氣管支筋의 收縮에 의한 호흡곤란으로 보며, 이 收縮은 免疫學的으로는 allergen의 흡수나 氣道感染, gas 吸入, 氣象變化, 心理的 要因 및 aspirin 등의 非 steroid系 炎症劑의 남용 등이 원인이 된다¹⁵⁻¹⁹⁾ 고 하였다. 呼吸은 空氣의 通路가 되는 氣管支의 障礙뿐만 아니라 다른 여러 가지 要因에 따라 正常 與否가 決定되나, 結局 空氣는 氣管支를 통해 出入하게 되므로 氣管支의 收縮과 弛緩이 呼吸에 重大한 影響을 미치게 된다. 따라서 氣管支 平滑筋의 弛緩은 喘證과 咳嗽를 治療하는데 重要한 關鍵이 된다. 氣管支 平滑筋에 대한 연구로는 Golden 등²⁰⁻²²⁾은 사람, 개, rat에 ozone을 흡수시켜 airway에 急性炎症性 反應을 일으킨 후 治療劑로 開發되고 있는 藥物의 효능을 검색하였고, 氣管支筋에 대한 작용을 觀察한 實驗²³⁻²⁵⁾ 등을 조사하였다. 이에 著者는 本 研究에서 더위지기의 效能을 실험적으로 구명하고자 guinea pig의 氣管支 平滑筋을 利用하여 다음과 같은 결과를 얻었다. Guinea pig와 rat의 氣管支平滑筋에 대한 더위지기의 효과를 살펴보고자 histamine의 中間有效量(ED₅₀) 구한 결과, guinea pig에서는 10⁻⁶M에서 約 50%의 收縮力을 보여 이 농도로 실험에 임하였다(Table 1). Guinea pig의 氣管支平滑筋에 histamine ED₅₀으로 수축을 유발시킨 상태에서 더위지기의 농도가 organ bath 내에서 각각 10, 30, 100 μl/ml가 되도록 투여한 결과 농도의 증가에 따라 수축력의 유의한 氣管支 平滑筋의 이완효과를 나타냈다(Table 2). 또한 더위지기의 收縮力 억제작용이 histamine의 受用體의 遮斷에 의한 작용인지를 알아보기 위하여 더위지기를 미리 투여하고 histamine의 dose-response를 관찰한 바, dose-response에 영향을 미치지 못한 것은 더위지기가 histamine 受用體와는 무관하게 收縮力 억제작용이 있음을 알 수 있었다(Table 3). 더위지기가 histamine의 收縮力 억제작용에 대한 기전을 살펴보기 위하여 β-adrenergic receptor blocking agent인 propranolol 10⁻⁷M을 전처리하고 더위지기의 효능을 관찰한 결과, propranolol 처리전후에 유의한 收縮力의 변화를 관찰할 수 없었음은 더위지기가 交感神經系의 무관함을 알 수 있었다(Table

4. 더위지기가 histamine의 收縮力 억제작용에 관하여 다른 기전이 있는 지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin $10^{-7}M$ 을 전처리하고 더위지기의 효능을 관찰한 결과 유의한 收縮力의 억제를 관찰할 수 없었음은 內因性 prostaglandin과도 무관함을 알 수 있었다(Table 5). 氣管支平滑筋의 收縮作用이 cyclic AMP와도 연관이 있으므로, cyclic AMP inhibitor인 methylene blue를 전처리하고 더위지기의 효능을 관찰한 결과, 더위지기 投與로 有意한 收縮力의 변화를 관찰할 수 없었다(Table 6). 氣管支平滑筋의 弛緩作用은 nitric oxide와의 연관작용을 알아보기 위하여 L-NNA를 전처리하고 더위지기의 효능을 관찰 한 바, 더위지기의 투여로 유의한 이완 작용의 회복을 보였다(Table 7). 이상의 실험결과로 보아 더위지기의 氣管支 平滑筋 弛緩作用은 nitric oxide 生成과 유관하며 咳嗽와 喘證에 응용할 수 있는 것으로 사료된다.

결 론

더위지기의 효능을 실험적으로 구명하기 위하여 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 histamine으로 誘發한 氣管支平滑筋의 收縮에 대한 작용을 관찰하여 얻은 결론은, Histamine으로 유발한 氣管支 平滑筋의 收縮力은 더위지기 투여로 유의한 억제작용을 나타내었다. 더위지기 前處理에 의한 氣管支 平滑筋에 대해 histamine 收縮力의 유의한 변화는 관찰할 수 없었다. Propranolol 前處理에 의한 더위지기 투여에 있어서 histamine 收縮力 억제작용에 유의한 변화를 관찰할 수 없었다. Indomethacin 前處理에 의한 더위지기 투여에 있어서 histamine 收縮力 억제작용에 유의한 변화를 관찰할 수 없었다. Methylene blue 전처리에 의한 더위지기에 있어서 histamine 수축력 억제작용에 유의한 변화를 관찰할 수 없었다. L-NNA 전처리에 의한 더위지기 투여에 있어서 histamine 收縮力 억제작용에 유의한 변화를 관찰할 수 있었다. 이상의 실험결과로 보아 더위지기는 氣管支 平滑筋을 弛緩시키는 작용을 나타내었으며, 이는 nitric oxide와 유관한 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2000년도 원광대학교 교비지원에 의해 수행 됨.

참고문헌

1. 김재길 : 원색천연약물대사전(상권). 남산당, 서울, p.79, 1984.
2. 농촌진흥청 연구와지도. 제36권 3호(통권166호), 1995.
3. 한용남 : 한국인진성분과 그 유도체에 관한 생리화학적 연구, 생약학회, 10:20~24.
4. 배재민 : 한국 인진호의 화학성분 및 항돌연변이 활성에 관한 연구, 부산대학교 대학원 석사학위논문, 1992.
5. 김일혁 : Artemisia속 정유성분의 함암작용에 관한 연구(1),

- 증암대학교논문집 12, 459, 1967.
6. Wattenberg. L. W., Lam,L.T.and Fladmoe,A.V. : Inhibition of chemical carcinogen induced neoplasia by coumarins a-angelicalacton, Cancer Res., 37:1051, 1979.
7. Pflugers Arch, ges. : Physiol., pp. 102, 123, 1904.
8. N. Chand, W. Diamantis and R. D. Sofia : The obligatory role of calcium in the developement of antigen-induced airway hyperreactivity to cold provocation in the rat isolated trachea, Br. J. Pharmac., 91: 17~22, 1987.
9. Snedecor, G. H. and W. G. Cochran : Statistical Methods, 6th ed. Amos. Iowa State Univ., 1967.
10. 李珩九: 東醫肺系內科學, 서울, 민瑞出版社, pp. 90~106, 1986.
11. 許浚: 東醫實鑑, 서울, 南山堂, pp. 474~484, 1980.
12. 上海科學技術出版社: 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 163~171, 1986.
13. 張伯臬: 中醫內科學, 서울, 醫聖堂, pp. 108~120, 1993.
14. 崔鍾百: 臟腑內科學, 慶北, 慶山大學校出版部, pp. 84~97, 1995.
15. 서울대학교 의과대학 : 호흡기학, 서울, 서울대학교출판부, pp. 132, 167, 1991.
16. 민순실: 동의내과증상의 감별과 치료, 서울, 여강출판사, pp.290~293, 1992.
17. Babara Bates: 健康診斷法, 서울, 高麗醫學, pp. 66~70, 1992.
18. 李文鎬 外: 內科學, 서울, 學林社, p. 2043, 1986.
19. 金東輝 外 : 最新診斷과 治療, 서울, 藥業新聞, pp. 38~39, 1990.
20. Golden J. A., Nadel J. A., Boushey H. A. : Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. Am. Rev. Respir. Dis., 118: 287-294, 1978.
21. Holtzan M. J., Fabbri L. M., O'Byrne P. M., Gold B. D., Aizawa H., Walters E. H., Alpert S. E. and Nadel J. A. : Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone. Am. Rev. Respir. Dis., 127: 686-690, 1983.
22. Flavahan N. A., L. L. Aarhus, T. J. Rimele and P. M. Vanhoutte : Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. J. Appl. Physiol., 58: 834-838, 1985.
23. O'Byrne P. M., Watters 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.
24. O'Byrne P. M., Walter E. H., Aizawa H., Fabbri L. M., Holtzman M. J. and Nadel J. A. : Indomethacin inhibits the Airway hyperresponsiveness but not the neutrophil influx induce by ozone in dogs. Am. Rev, Respir. Dis., 130: 220-224, 1984.

25. 金應植: 淸金湯의 效能에 關한 實驗的 研究, 益山, 圓光大學 校 大學院, 1997.
26. Busse, R., Mülsch, A. : Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin., FEBS lett., 265: 133-136. 1990.
27. Amano, K., Hori, M., Ozaki, H., Karaki, H. : Agonist-dependent difference in the relationship between cytosolic Ca^{2+} level and release of vascular relaxing factor in the endothelium of rabbit aortic valve. Eur. J. Pharmacol., 366: 215-221. 1999.
28. Coke, J. P., Rossitch, E. Jr., Andon, N. A., Dazu, V. J. : Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator, J. Clin. Invest., 88(5): 1663-1671, 1991.
29. Karasu, C. : Time course of changes in endothelium dependent and -independent relaxation of chronically diabetic aorta: role of reactive oxygen species, Eur. J. Pharmacol., 392: 163-173. 2000.
30. Li, H., Forstermann, U. : Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease, J. Pathol., 190(3): 244-254. 2000.