

# 麻黃潤肺湯이 ovalbumin으로 誘發된 mouse의 喘息에 미치는 영향

김지윤 · 박동일 · 김종대<sup>1</sup> · 감철우\*

동의대학교 한의과대학 폐계내과학교실, 1: 대구대학교 한의과대학 폐계내과학교실

## Effects of Mahwangyoonpye-tang on Asthma Induced by Ovalbumin in Mouse

Ji Yun Kim, Dong il Park, Jong Dae Kim<sup>1</sup>, Cheol Woo Kam\*

*Department of Oriental Medicine, Graduate School, Dongeui University,  
1: Department of Oriental Medicine, Graduate School, Daegu University*

In order to study the effect of oral administration of Mawhangyounpye-tang against to asthma, astham was induced to allergy-sensitive Balb/c mouse with ovalbumin using method of Hatfield et al (1997). The changes of diameter lumen of upper portion of the trachea, lung weight, gross appearance of lung, histological profiles of lung and trachea, numbers of cellular compartments in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF), numbers and morphology of the mast cells in the trachea, numbers of mucus-secretory cell in the broncus, morphology of the bronchus, ultramicroscopical appearance of surface of trachea and number of cilia and mucous-secretory cells by scanning electron microscope. Obtained results were as follows. 1. The diameters of trachea lumen were significantly decreased in asthma induced control groups and these decreasing were result from hypertrophy of mucous membrane. However, these phenomena were dramatically recovered in the Mawhangyounpye-tang dosing groups. 2. Lung weights and black spots, which were result from infiltration of inflammatory cells, were significantly increased in asthma induced control groups but these phenomena were dramatically recovered in the Mawhangyounpye-tang dosing groups. 3. Hypertrophy of mucous membrane of trachea and bronchus and bronchioles in the lung, peritracheal, peribronchus and peribronchiolar inflammatory cell infiltration, and mucoid exudate deposit in the lumen were observed in asthma induced control groups but these phenomena were dramatically recovered in the Mawhangyounpye-tang dosing groups. 4. Cellular compartments including neutrophil and eosinophil were dramatically increased in the BALF of asthma induced control groups but these phenomena were dramatically recovered in the Mawhangyounpye-tang dosing groups. 5. Mast cell degranulation and decreasing of the numbers of mast cells were detected in the trachea of asthma induced control groups. However, these phenomena were dramatically recovered in the Mawhangyounpye-tang dosing groups. 6. Shed, decreasing of cilia cell and increasing of mucous-secretory cells in the surface of the trachea of asthma induced control groups but these phenomena were dramatically recovered in the Mawhangyounpye-tang dosing groups. In conclusion, it is considered that Mawhangyounpye-tang has somewhat favorable effect on the asthma because the asthma specific series of abnormalities in respiratory system were decreased after oral administratin of Mawhangyounpye-tang in this study. In future, it is needed that the toxicological and dosagespecific study of Mawhangyounpye-tang to use against asthma with safe.

Key words : Mawhangyounpye-tang(麻黃潤肺湯), asthma

### 서 론

喘息이란 다양한 자극에 대한 氣管支의 반응성 증가를 특징으로 하는 氣道 질환으로 발작적인 호흡곤란, 기침, 喘鳴音 등을

\* 교신저자 : 감철우, 부산시 진구 양정2동 산45-1, 동의대학교 부속 한방병원  
· E-mail : drkam@korea.com · Tel : 051-850 -8662  
· 접수 : 2003/09/15 · 수정 : 2003/10/29 · 채택 : 2003/11/12

주요 증상으로 하는 질환<sup>1)</sup>으로 식생활의 서구화, 산업의 발달, 대기오염의 심화 및 밀폐된 공간에서의 생활과 지하생활권의 확대 등에 따른 다양하고 새로운 항원의 출현으로 인하여 점점 늘어나고 있으며, 발병기전, 치료 및 예방에 많은 연구가 이루어지고 있으나 아직까지는 치료에 많은 어려움이 있다<sup>2)</sup>.

韓醫學의 喘息은 呼吸促急, 喘鳴有聲을 특징적인 症候群으로 하는 哮喘證에 該當되며 巢氏諸病源候論<sup>3)</sup>에 “呷嗽”라고 처음 記述된 이후 많은 醫書<sup>4-8)</sup>에서 언급되고 있다. 喘息에 대한 治療는 주로 虛實을 구별하여 實證에는 祛風寒, 燥濕, 清熱, 溫肺, 化痰, 降氣宣肺, 定喘의 法으로, 虛證에는 補肺, 益心腎의 法을 기본으로 하여 瀉肺, 化痰, 定喘의 治法을 加하여 사용한다<sup>9)</sup>. 麻黃潤肺湯<sup>9)</sup>은 경산대학교 부속 한방병원 폐계내과학교실에서 慢性咳嗽, 胸痛, 痰不出, 喘息치료에 많이 사용되고 있다.

최근 ovalbumin을 이용한 喘息유발 실험에 관한 한약연구를 살펴보면 단일약물로는 소<sup>10)</sup>와 이 등<sup>11)</sup>의 桑白皮의 천식 억제 효과를 연구 보고 하였고, 處方으로는 이<sup>12)</sup>는 小青龍湯이 알레르기 喘息 모델 흰쥐의 BALF내 免疫細胞에 미치는 影響을, 김<sup>13)</sup>은 麥門冬湯과 定喘化痰降氣湯이 알레르기 喘息 모델 흰쥐의 BALF내 免疫細胞 및 血清 IgE에 미치는 影響을, 이<sup>14)</sup>는 정천화 담강기담이 실험적 천식의 조직학적 변화에 미치는 영향을, 김<sup>15)</sup>은 금수육군전이 ovalbumin으로 유발된 mouse의 천식에 미치는 영향에 대한 논문이 있었다. 그러나 麻黃潤肺湯에 관한 실험 논문은 없었다.

이에 저자는 麻黃潤肺湯의 알레르기성 喘息에 대한 효과를 투여 기간에 따른 기관 내강(lumen)의 직경 변화, 肺의 무게, 기관 및 肺의 조직학적 변화, 喘息시 기관폐포세정액 (bronchoalveolar lavage fluid; BALF)내에 존재하는 염증세포의 수적 변화, 기관에 존재하는 비만세포의 수적·형태적 변화, 기관지 점막에 존재하는 점액생산세포의 수적 변화 및 주사전자현미경에 의한 기관의 표면 미세구조의 변화 및 섬모세포와 점액생산세포의 수적 변화를 관찰하였던 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 약재

본 실험에 사용된 약재는 경산대학교 부속대구한방병원에서 구입 정선하여 사용하였고, 처방은 《경산대학교 부속 한방병원 처방집》<sup>9)</sup>에 따랐으며 1첩의 내용과 분량은 Table 1과 같다.

#### 2) 동물

實驗動物은 Balb/c mouse (Charles River, Japan)를 이용하였으며, 실험동물은 각 군 당 10마리씩, 총 90마리를 이용하였다. 실험동물은 10마리씩 분리하여 polycarbonate cage에 수용하고, 온도 20-25℃ 및 습도 30-35%로 조절된 무균시설에서 사육하였으며, 명암주기는 12 : 12시간으로 조절하였다. 사료 및 음수는 자유롭게 섭취할 수 있도록 공급하였으나, 조직표본 채취 시에는 12시간이상 절식시켰다.

Table 1. Prescription of Mawhangyounpye-tang

藥名	生藥名	用量
麻黃	<i>Ephedrae Herba</i>	8g
桂枝	<i>Cinnamomi Ramulus</i>	8g
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	6g
貝母	<i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i>	6g
杏仁	<i>Armeniaca Amarum Semen</i>	6g
五味子	<i>Schizandrae Fructus</i>	4g
阿膠珠	<i>Asini Gelatinum</i>	4g
青皮	<i>Citri Reticulatae Viride Pericarpium</i>	4g
枳實	<i>Aurantii Immaturus Fructus</i>	4g
砂仁(炒)	<i>Amomi Semen</i>	4g
炙甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4g
山楂(炒)	<i>Crataegi Fructus</i>	4g
麥芽(炒)	<i>Hordei Fructus Germinatus</i>	4g
神麩(炒)	<i>Massa Medicata Fermentata</i>	4g
蘇子	<i>Perillae Fructus</i>	4g
蘿蔔子	<i>Raphani Semen</i>	4g
蘇葉	<i>Perillae Folium</i>	4g
紫菀	<i>Asteris Radix</i>	4g
厚朴	<i>Magnoliae Cortex</i>	4g
桑白皮	<i>Mori Radicis Cortex</i>	4g
白芥子	<i>Brassicae Semen</i>	4g
車前子	<i>Plantaginis Semen</i>	4g
總量		102g

### 3) 경구주입기

Rat용 철제 경구주입기(직경 1.5×70mm, 명진사, 서울)를 70% ethanol에 12시간 침적하여 멸균한 후 사용하였다.

## 2. 방법

### 1) 검액의 조제 및 투여

麻黃潤肺湯 5貼 분량 800.00g을 취하여 정제수 2000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 粘稠性的 추출물을 얻은 다음 동결건조하여 1貼당 30.32g의 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

檢液의 투여량은 사람 체중 비례량의 10배인 10g/kg을 1회 투여량으로 하여, 經口注入器를 이용하여 투여하였다. 檢液投與群은 喘息유발 2시간 후 약물을 최초로 투여하였으며 매일 1회씩 7일간 투여하였고, 대조군 및 정상군은 동량의 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다.

### 2) 실험군의 구성

정상군, 대조군 및 麻黃潤肺湯 투여군으로 대별하며, 다시 각 군은 투여 3, 5 및 7일군으로 세분하여 총 9군으로 구분하였다. 각 군당 Balb/c mouse를 10 마리씩 사용하였다.

### 3) 喘息의 유발

Hatfield 등<sup>29)</sup>의 방법에 준하여 감작을 유발시켰다. 즉, 10 microgram의 ovalbumine (Sigma, St. Louis)과 9mg의 aluminum hydroxide (Sigma, St. Louis)를 200 microlitter의 생리식염수에 녹인후 실험동물의 복강 내에 주사하였으며, 5ml/kg으로 투여하였다. 정상군은 생리식염수를 동일한 방법으로 동량 주사하였다.

Hatfield 등<sup>29)</sup>의 방법에 따라 감작 후 7, 10 및 14일에 1.5% ovalbumine 50 microlitter를 감작된 쥐의 좌측 비강에 투여하여

喘息을 유발하였다. 정상군은 동일 방법으로 동량의 생리식염수를 투여하였다.

4) 조직의 채취 및 조직표본의 제작

(1) 조직 채취 시기

檢液 투여 후 3, 5 및 7일에 각각 정상군, 대조군 및 약물투여군의 실험동물을 xylazine hydrochloride 2.5mg/kg을 복강주사하여 진정시키고 Ketamine hydrochloride 60mg/kg을 투여하여 마취한 후, 胸腔을 열어 肺를 노출시켰으며, 頸部에 존재하는 筋肉 역시 절개하여 기관을 노출시켰다. 이후 기관과 肺의 소편을 절취하여 Bouin 액에 24시간 이상 고정하였다.

(2) 조직표본의 제작

기관과 肺를 24시간이상 고정하고, 고정된 조직은 ethanol 탈수를 거쳐 paraffin에 포매하였으며, 이 후 3-4 $\mu$ m의 연속절편을 제작하였다.

5) 觀察 및 檢査 項目

(1) 기관 및 肺의 육안적 관찰

檢液 투여 후 3, 5 및 7일에 실험동물을 xylazine hydrochloride 2.5mg/kg을 복강주사하여 진정시키고 Ketamine hydrochloride 60mg/kg을 투여하여 마취한 후, 胸部 및 頸部の 筋肉을 절개하여 기관을 노출시키고, 기관의 내강에 존재하는 점액성 물질의 有無를 관찰하고, 직경을 Vernier calipers를 이용하여 구한 후 10마리에 대한 평균  $\pm$  표준편차를 계산하여 대조군과 비교하였다. 肺는 동일한 방법으로 胸腔을 열어 肺를 노출시키고 肺 표면에 존재하는 변화를 육안적으로 관찰하고 肺의 무게를 측정하여 10마리에 대한 평균  $\pm$  표준편차를 계산하여 대조군과 비교하였으며 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검정하였다.

(2) 기관폐포세정액(bronchoalveolar lavage fluid; BALF)의 세포학적 관찰

喘息 유발 후 3, 5, 및 7일에 기관과 폐포내에 존재하는 분비물의 세포학적 구성을 관찰하기 위해 Dunn 등<sup>30)</sup>의 방법을 이용하였다. 실험동물을 xylazine HCl 2.5mg/kg을 복강주사하여 진정시키고 Ketamine HCl 60mg/kg을 투여하여 마취한 후 頸部와 胸部를 열어 경정맥에서 방혈한 후 기관에 삽관하고 2번에 걸쳐 phosphate buffered saline 용액을 3ml을 주입하여, 30초간 胸部를 마사지한 후 肺로부터 세포 부유액을 얻어냈다. 얻어진 세포 부유액을 3000rpm으로 30분간 원심분리한 후 Hank's minium essential medium에 재부유한 다음 세포를 slide glass 위에 도말하고 Giemsa 염색한 후 도말조직 내에 존재하는 세포의 수는 10부위를 선정하여 1mm<sup>2</sup> 당 계산하여 평균  $\pm$  표준편차로 계산하고 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검정하였다.

(3) 조직표본의 관찰

① 기관 및 肺의 조직상

Hematoxylin & eosin(H-E stain)염색을 실시하여 일반적인 조직상을 관찰하였다.

② 기관내 비만세포의 형태적 및 수적 변화

Humason 등<sup>31)</sup>의 standard toluidine blue (1% solution in isopropanol) 법을 이용하여 기관 병변 내의 비만세포를 관찰한

다. 병변 내에 존재하는 비만세포의 수는 기관에서 10부위를 선정하여 1mm<sup>2</sup> 당 계산하여 평균  $\pm$  표준편차로 계산하고 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검정하였다.

③ 肺의 氣管支 점막에서 술잔세포의 수적 변화

정상군, 대조군 및 약물투여군의 Hematoxylin & eosin 肺 염색 표본에서 1mm<sup>2</sup>당 존재하는 술잔세포의 수를 무작위로 10부위를 선정하여 계산한 후 평균  $\pm$  표준편차로 계산하고 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검정하였다.

(4) 주사전자현미경적 관찰

정상군, 대조군 및 약물투여군에서 기관의 조직편을 절취하여 Kanovsky 액 (2.5% glutaraldehyde, 2% paraformaldehyde in CaCodylate buffer)에 4℃에서 24시간 이상 고정하고, 고정된 조직절편은 phosphate buffered saline (PBS, 0.01M, pH 7.4)으로 30분간 3회 세척한 후 Osmium으로 75분 이상 후 고정된 다음 PBS로 30분간 3회 세척하고, etnhanol 계열 탈수를 거쳐 탈수된 조직편은 CDP 030 critical pointer dryer(BAL-TEC, Germany)내에서 건조시켰다. 건조된 조직편은 양면 테이프를 이용하여 stub에 부착시키고 polaron SC7610 sputter coater (VG Microtech, England)내에서 순금으로 100A 두께로 표면처리하여 XL20 D808 주사전자현미경 (Philips, Netherland)으로 가속전압 10kV 하에서 관찰하였다.

① 기관 표면 내 섬모세포의 수적 변화

정상군, 대조군 및 약물투여군의 기관 전자현미경 사진에서 1mm<sup>2</sup>당 존재하는 섬모세포의 수를 무작위로 10부위를 선정하여 계산한 후 평균  $\pm$  표준편차로 계산하고 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검정하였다.

② 기관 표면 내 점액분비세포(술잔세포)의 수적 변화

정상군, 대조군 및 약물투여군의 기관 전자현미경 사진에서 1mm<sup>2</sup>당 존재하는 점액분비세포의 수를 무작위로 10부위를 선정하여 계산한 후 평균  $\pm$  표준편차로 계산하고 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검정하였다.

## 실험성적

1. 喘息 유발후 麻黃潤肺湯의 경구투여가 기관에 미치는 組織病理學的 영향

1) 기관 내강의 직경 변화

기관 내강의 직경 변화를 살펴보면 정상군은 투여 3, 5 및 7일에 1.12  $\pm$  0.23mm, 1.09  $\pm$  0.48mm 및 1.18  $\pm$  0.21mm 로 관찰된 반면 대조군에서는 투여 3, 5 및 7일에 각각 0.55  $\pm$  0.12mm, 0.58  $\pm$  0.09mm 및 0.61  $\pm$  0.23mm로 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (p<0.01) 감소가 관찰되었으며, 이는 기관 내벽의 비후에 의한 것으로 보이며, 유발 후 시간이 증가됨에 따라 증가되는 경향을 나타내었다. 한편 麻黃潤肺湯 투여군에서는 투여 3일군에서부터 0.72  $\pm$  0.33mm로 기관 내강의 직경이 대조군에 비하여 유의성 있는 (p<0.05) 증가를 나타내기 시작하였으며, 5일 및 7일에 각각 0.82  $\pm$  0.19mm 및 1.05  $\pm$  0.47mm로 특히 투여 7일군에서는 정상군과 유사한 내강의 증가소견이 관찰되었다 (p<0.01)(Table 2).

**Table 2. Changes of lumenal diameters of trachea after administration of Mawhangyounpye-tang**

	3 days <sup>1)</sup>	5 days	7 days
Normal group	1.102 ± 2.23 <sup>2)</sup> mm	1.09 ± 3.48mm	1.18 ± 4.21mm
Control group	0.55 ± 0.12mm	0.58 ± 0.09mm	0.61 ± 0.23mm
Sample group	0.72 ± 0.33mm*	0.82 ± 0.19mm**	1.05 ± 0.47mm**

Normal group: Inhaled group with saline only. Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin. Sample group: Mawhangyounpye-tang administrated group. 1) days after administration of Mawhangyounpye-tang per os; 2) mean ± S.D. of 10 animals. \* p<0.01 compared with normal group; # p<0.05 compared with control group; \*\* p<0.01 compared with control group

2) 기관폐포 세정액의 세포학적 관찰

정상군에서는 소수의 상피성 세포(epithelioid cell)들 만 관찰된 반면 喘息 유발군인 대조군에서는 실험 전기간에 걸쳐 상피성 세포외에 다수의 과립구성 백혈구(granulocyte), 림프구성 백혈구(lymphoid cell) 및 다량의 섬유소성 성분(fibrinoid components)들이 관찰되었으나, 실험군에서는 투여 3일에서만 소수의 과립구성 백혈구들과 상피세포가 관찰되었고, 투여 5일 및 7일에서는 정상군과 유사하게 소수의 상피성 세포만 관찰되었다. 한편 대조군과 麻蕪潤肺湯 투여 3일군에서 관찰된 과립백혈구들은 주로 호중구(neutrophil)와 호산구(eosinophil)로 관찰되었으나, 호산구들의 심한 탈과립에 의해 이들 두 세포간의 분별 계산(differential count)은 불가능하였고, 다만 세포들 사이에 흩어져 있는 탈과립된 과립성분에 의해 호산구가 존재한다는 것을 알 수 있었다. 또한 상피성 세포 역시 정상군에 비하여 대조군에서 증가되었으나, 실험군에서는 현저하게 감소되는 것으로 관찰되었다. 한편 이들 세포들 중 과립구성 백혈구의 수적 변화를 살펴보면, 정상군에서는 3, 5 및 7일에 전혀 관찰되지 않은 반면 대조군에서는 급격히 증가되어 3, 5 및 7일에 각각 1143.28 ± 198.32개/mm<sup>3</sup>, 1243.62 ± 172.28개/mm<sup>3</sup> 및 1023.75 ± 172.28개/mm<sup>3</sup>으로 관찰되었고, 3일에 비하여 5일에 증가되는 양상을 나타내었으나 그 이후에는 감소되었다. 그러나 실험군에서는 대조군에 비하여 현저히 감소되어 (p<0.01) 투여 3일에는 23.51 ± 2.38개/mm<sup>3</sup>, 5일에는 5.19 ± 3.28개/mm<sup>3</sup>로 관찰되었고, 7일에는 대조군과 유사하게 전혀 관찰되지 않았다(Table 3).

**Table 3. Changes of numbers of granulocytes in the bronchoalveolar lavage fluid after administration of Mawhangyounpye-tang**

	3 days <sup>1)</sup>	5 days	7 days
Normal group	- <sup>2)</sup>	-	-
Control group	1143.28 ± 198.32 <sup>3)</sup>	1243.62 ± 172.28	1023.75 ± 172.28
Sample group	23.51 ± 2.38*	5.19 ± 3.28*	-

Normal group: Inhaled group with saline only. Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin. Drug administrated group: Mawhangyounpye-tang administrated group. 1) days after administration of Mawhangyounpye-tang per os; 2) not detected; 3) mean ± S.D./mm<sup>3</sup> of 10 animals. # p<0.01 compared with control group

상피성 세포의 수적 변화는 Table 3에 나타내었다. 즉, 정상군의 경우 3, 5 및 7일에 각각 5.50 ± 0.98개/mm<sup>3</sup>, 6.25 ± 1.32개/mm<sup>3</sup> 및 4.43 ± 0.62개/mm<sup>3</sup>으로 관찰되었으나, 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성 있게 (p<0.01) 증가되어 3, 5 및 7일에 각각 12.35 ± 3.28개/mm<sup>3</sup>, 15.35 ± 4.48개/mm<sup>3</sup> 및 11.27 ± 6.32개/mm<sup>3</sup>으로 관찰되어 대조군에서는 과립구성 백혈구의 증감과 유사하게 나타났다.

그러나 실험군에서는 투여 3, 5 및 7일 모두 대조군에 비하여 현저히 감소되어 (p<0.05 또는 p<0.01) 각각 9.43 ± 5.25개/mm<sup>3</sup>, 7.15 ± 3.18개/mm<sup>3</sup> 및 5.45 ± 0.71개/mm<sup>3</sup>으로 관찰되었다.

**Table 4. Changes of numbers of epithelioid cells in the bronchoalveolar lavage fluid after administration of Mawhangyounpye-tang**

	3 days <sup>1)</sup>	5 days	7 days
Normal group	5.50 ± 0.98 <sup>2)</sup>	6.25 ± 1.32	4.43 ± 0.62
Control group	12.35 ± 3.28	15.35 ± 4.48	11.27 ± 6.32
Sample group	9.43 ± 5.25*	7.15 ± 3.18**	5.45 ± 0.71**

Normal group: Inhaled group with saline only. Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin. Sample group: Mawhangyounpye-tang administrated group after inhaled of saline only. 1) days after administration of Mawhangyounpye-tang per os; 2) mean ± S.D./mm<sup>3</sup> of 10 animals. \* p<0.01 compared with normal group; # p<0.05 compared with control group; \*\* p<0.01 compared with control group.

4) 기관 조직의 변화

정상군의 기관 조직에서는 내강에 점액성 분비물의 존재가 관찰되지 않았으며, 점막상피 역시 전형적인 거짓중층원주상피(pseudostratified columnar epithelium)가 관찰되었고 상피의 손상 역시 관찰되지 않았다. 상피직하의 결합조직에서는 소수의 섬유세포와 섬유아세포들만 관찰되었으나, 대조군에서는 점막상피의 손상과 심한 비후 또는 증생(hyperplasia)이 관찰되었으며, 특히 상피 직하의 결합조직부분에서는 섬유세포와 섬유아세포 이외의 다량의 염증세포의 침윤이 전 실험기관에 걸쳐 관찰되었고, 이들 염증세포는 다량의 호중구와 임파구성 세포로 구성되어 관찰되었으며, 소수의 호산구들 역시 관찰되었다.

실험군에서는 투여 3일군의 점막 비후 및 상피 직하 결합조직에서 소수의 염증세포 침윤 이외에는 정상군과 유사하게 관찰되었다. 또한 대조군에서 관강 내에 다량의 점액성 분비물이 존재하였으며, 점막 상피의 심한 변성 탈락이 관찰되었으나, 실험군에서는 투여 3일군에서 소량의 점액성 분비물이 관찰된 이외에 5일 및 7일군에서는 정상군과 유사하게 내강내에서 점액성 분비물이 거의 관찰되지 않았다.

5) 기관 내 비만세포의 형태적 및 수적 변화

비만세포들은 정상군, 대조군 및 실험군 모두에서 기관 전체에 걸쳐 산재되어 관찰되었으나, 대조군과 실험군에서는 정상군과 달리 상피 직하 결합조직에서 주로 관찰되었다. 또한 이들 세포들은 정상군에서는 치밀한 과립들이 세포질내에서 관찰되었으나, 대조군에서는 심한 탈과립현상을 나타내었다. 그러나 실험군에서는 투여 3일 및 5일 군에서만 약한 탈과립 현상이 관찰되었고, 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 탈과립을 나타내는 세포는 거의 관찰되지 않았다.

비만세포의 수적 변화는 Table 4에 나타내었다. 즉, 정상군의 경우 투여 3, 5 및 7일에 각각 7.13 ± 2.21개/mm<sup>3</sup>, 6.69 ± 2.35개/mm<sup>3</sup> 및 7.45 ± 3.17개/mm<sup>3</sup>으로 관찰되었으나, 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성 있게 (p<0.01) 감소하여 3, 5 및 7일에 각각 1.25 ± 0.78개/mm<sup>3</sup>, 2.15 ± 1.18개/mm<sup>3</sup> 및 3.67 ± 1.18개/mm<sup>3</sup>으로 관찰되어 실험기간에 따라 증가되었다. 그러나 실험군에서는 투여 3일의 경우 대조군에 비하여 유의성 있게 (p<0.05) 증가되어 4.31 ± 3.65개/mm<sup>3</sup>으로 관찰되었고, 투여 5일과 7일에는 각각 대조군에

비하여 유의성 있게 ( $p < 0.01$ ) 증가되어  $6.18 \pm 5.15$ 개/ $\text{mm}^2$  및  $7.14 \pm 3.23$ 개/ $\text{mm}^2$ 으로 관찰되어 정상군과 유사한 수치를 나타내었다 (Table 5).

Table 5. Numbers of mast cells in the trachea after administration of Mawhangyounpye-tang

	3 days <sup>1)</sup>	5 days	7 days
Normal group	$7.13 \pm 2.21^{\#}$	$6.69 \pm 2.35$	$7.45 \pm 3.17$
Control group	$1.25 \pm 0.78$	$2.15 \pm 1.18$	$3.67 \pm 1.18$
Sample group	$4.31 \pm 3.65^*$	$6.18 \pm 5.15^{**}$	$7.14 \pm 3.23^{**}$

Normal group: Inhaled group with saline only; Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin; Sample group: Mawhangyounpye-tang administrated group after inhaled of saline only. 1) days after administration of Mawhangyounpye-tang per os; 2) mean  $\pm$  S.D./ $\text{mm}^2$  of 10 animals. \*  $p < 0.01$  compared with normal group; #  $p < 0.05$  compared with control group; \*\*  $p < 0.01$  compared with control group.

2. 喘息 유발후 麻黃潤肺湯의 경구투여가 폐에 미치는 組織病理學的 영향

1) 肺의 육안적인 변화

정상군에서는 肺의 표면에 이상 반점이 관찰되지 않았으나, 대조군에서는 실험 전 군에 걸쳐 표면에 肺의 육질화에 의한 검은 반점이 무수히 관찰되었으며, 특히 ovalbumin을 투여한 동측 측, 좌측엽의 가장 자리 부분에 다수의 검은 반점이 관찰되었다. 이들 검은 반점들은 3일 경부터 관찰되기 시작하여 실험 기간이 증가될수록 증가되는 경향을 나타내었고 범위 역시 매우 넓어지는 것으로 관찰되었다. 그러나 실험군에서는 현저히 감소되었으며, 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 관찰되었다.

이들 반점들의 좌엽에서의 수적 변화는 Table 5에 나타내었다. 즉, 정상군에서는 3, 5 및 7일 모두에서 전혀 관찰되지 않은 반면, 대조군에서는 3, 5 및 7일에 각각  $5.23 \pm 5.28$ 개,  $9.35 \pm 2.46$ 개 및  $13.52 \pm 8.86$ 개로 관찰되었다. 그러나 실험군에서는 대조군에 비하여 유의성 있게 ( $p < 0.01$ ) 감소되어 3일과 5일 투여군에서는 각각  $2.35 \pm 1.28$ 개와  $0.72 \pm 0.33$ 으로 관찰되었고, 7일 투여군에서는 정상군과 유사하게 육질화된 검은 반점들이 전혀 관찰되지 않았다(Table 6).

Table 6. Changes of numbers of black spots in the lung after administration of Mawhangyounpye-tang

	3 days <sup>1)</sup>	5 days	7 days
Normal group	- <sup>2)</sup>	-	-
Control group	$5.23 \pm 5.28^{\#}$	$9.35 \pm 2.46$	$13.52 \pm 8.86$
Sample group	$2.35 \pm 1.28^*$	$0.72 \pm 0.33^*$	- <sup>3)</sup>

Normal group: Inhaled group with saline only; Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin; Sample group: Mawhangyounpye-tang administrated group after inhaled of saline only. 1) days after administration of Mawhangyounpye-tang per os; 2) not detected; 3) mean  $\pm$  S.D./left lobes of lung of 10 animals. #  $p < 0.01$  compared with control group

2) 肺의 重量의 변화

대조군의 경우 肺의 중량은 정상군에 비하여 현저히 증가되었으며, 실험군에서는 대조군에 비하여 현저히 감소되었고, 특히 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 관찰되었다.

이들 肺의 重量의 수치변화는 Table 6에 나타내었다. 정상군의 경우 肺의 重量은 3, 5 및 7일에 각각  $0.16 \pm 0.03$ g,  $0.18 \pm 0.07$ g 및  $0.17 \pm 0.11$ g으로 관찰되었으나, 대조군에서는 유의성 있게 ( $p < 0.01$ ) 증가되어 3, 5 및 7일에 각각  $0.23 \pm 0.15$ g,  $0.26 \pm 0.27$ g

및  $0.29 \pm 0.18$ g으로 관찰되었고 실험 기간에 따라 증가되는 것으로 관찰되어, 肺에서 육질화에 의한 검은 병소의 증가와 일치되었다. 그러나 실험군에서는 대조군에 비하여 유의성 있게 ( $p < 0.05$  또는  $p < 0.01$ ) 감소하여 3 일군에서는  $0.19 \pm 0.10$ g으로 관찰되었고, 5 및 7일군에서는 정상군과 유사하게 각각  $0.15 \pm 0.02$ g 및  $0.16 \pm 0.05$ g으로 관찰되었다(Table 7).

Table 7. Changes of lung weight after administration of Mawhangyounpye-tang

	3 days <sup>1)</sup>	5 days	7 days
Normal group	$0.16 \pm 0.03g^{\#}$	$0.18 \pm 0.07g$	$0.17 \pm 0.11g$
Control group	$0.23 \pm 0.15g$	$0.26 \pm 0.27g$	$0.29 \pm 0.18g$
Sample group	$0.19 \pm 0.10^*$	$0.15 \pm 0.02g^{**}$	$0.16 \pm 0.05g^{**}$

Normal group: Inhaled group with saline only; Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin; Sample group: Mawhangyounpye-tang administrated group after inhaled of saline only. 1) days after administration of Mawhangyounpye-tang per os; 2) mean  $\pm$  S.D. of 10 animals. \*  $p < 0.01$  compared with normal group; #  $p < 0.05$  compared with control group; \*\*  $p < 0.01$  compared with control group.

3) 肺의 組織學的 소견

대조군에서는 정상군에 비하여 심한 염증세포의 침윤이 기관지 및 세기관지에서 관찰되었으며, 폐포 주위에서도 심한 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 또한 이들 기관지 또는 세기관지의 내강에는 점액성 물질과 변성, 탈락된 상피세포의 혼합물로 구성되어 있는 분비물이 다량 관찰되었고, 점막의 심한 비후가 관찰되었다. 한편 침윤된 염증세포들은 주로 호중구와 호산구 및 임파구로 구성되어 있었으며, 소수의 대식세포들 역시 관찰되었다. 그러나 실험군에서는 소수의 염증세포들의 침윤이 투여 3일 및 5일군에서 관찰되었고, 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 관찰되었다. 또한 기관지 및 세기관지의 내강에는 정상군과 유사하게 분비물이 거의 관찰되지 않았으며, 점막의 비후 역시 투여 3일 및 5일군에서만 관찰되었고, 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 점막의 비후가 관찰되지 않았다.

4) 肺의 기관지 점막의 형태적 변화 및 술잔세포의 수적변화

대조군의 기관지 점막에서는 정상군과 달리 실험 전 기간에 걸쳐 심한 비후가 관찰되었으며, 상피내 염증세포의 침윤소견 역시 인정되었고, 표면 상피세포의 변성 및 탈락이 관찰되었다. 그러나 실험군에서는 투여 3일과 5일에서는 경미한 점막의 비후와 점막 상피세포의 변성 및 탈락이 관찰되었을 뿐 투여 7일에는 정상군과 유사하게 관찰되었다. 한편 대조군의 점막에서는 심한 술잔세포의 증생이 관찰되었으며, 이들 세포들은 분비되지 않은 점액성 과립을 다량 함유하고 있었으며, 일부는 세포 전체가 분비되는 전분비샘 (holocrine)의 형태를 나타내기도 하였다. 그러나 실험군에서는 투여 3일과 5일에 약간의 증생만 인정될 뿐 전분비샘의 형태를 나타내는 세포는 전혀 관찰되지 않았고 점막 상피내 염증세포의 침윤은 투여 3일군에서만 인정되었다.

이들 점막에서 점액산생세포인 술잔세포의 수적 분포는 Table 8에 나타내었다. 즉, 정상군의 경우 투여 3, 5 및 7일에 각각  $31.78 \pm 11.25$ 개/ $\text{mm}^2$ ,  $28.38 \pm 9.18$ 개/ $\text{mm}^2$  및  $30.09 \pm 10.15$ 개/ $\text{mm}^2$ 으로 관찰되었으나, 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성 있게 ( $p < 0.01$ ) 증가하여 3, 5 및 7일에 각각  $438.16 \pm 98.36$ 개/ $\text{mm}^2$ ,  $477.28 \pm 75.35$ 개/ $\text{mm}^2$  및  $486.95 \pm 79.25$ 개/ $\text{mm}^2$ 으로 관찰되어 실험

기간에 따라 증가되었다. 그러나 실험군에서는 대조군에 비하여 유의성 있게 ( $p < 0.01$ ) 감소되어 투여 3, 5 및 7일에 각각  $296.35 \pm 55.35$ 개/ $\text{mm}^2$ ,  $152.31 \pm 49.92$ 개/ $\text{mm}^2$  및  $31.52 \pm 9.72$ 개/ $\text{mm}^2$ 으로 관찰되어 투여 7일군에서는 정상군과 유사한 수치를 나타내었다 (Table 8).

Table 8. Changes of numbers of goblet cells in the bronchus of the lung after administration of Mawhangyounpye-tang

	3 days <sup>1)</sup>	5 days	7 days
Normal group	$31.78 \pm 11.25^d$	$28.38 \pm 9.18$	$30.09 \pm 10.15$
Control group	$438.16 \pm 98.36^e$	$477.28 \pm 75.35^e$	$486.95 \pm 79.25^e$
Sample group	$296.35 \pm 55.35^*$	$152.31 \pm 49.92^{**}$	$31.52 \pm 9.72^{**}$

Normal group: Inhaled group with saline only; Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin; Sample group: Mawhangyounpye-tang administrated group after inhaled of saline only. 1) days after administration of Mawhangyounpye-tang per os; 2) mean  $\pm$  S.D./ $\text{mm}^2$  of 10 animals. \*  $p < 0.01$  compared with normal group; #  $p < 0.05$  compared with control group; ##  $p < 0.01$  compared with control group.

### 3. 喘息 유발후 麻黃潤肺湯의 경구투여가 기관에 미치는 전자현미경적 영향

대조군에서는 정상군과 달리 심한 섬모세포의 위축과 점액분비세포의 증생이 관찰되었으며, 심한 표면 점막의 파괴가 관찰되었다. 또한 점액세포의 점액생산이 매우 증폭되어 관찰되었다. 그러나 실험군에서는 투여 3일군에서 표면 점막의 파괴가 관찰되었을 뿐 투여 5일 및 7일군에서는 정상군과 유사하게 관찰되었다.

#### 1) 기관표면 내 섬모세포의 수적 변화

기관 표면 내의 섬모세포의 수적 변화는 Table 9에 기록하였다. 즉, 정상군에서는 투여 3, 5 및 7일에 각각  $289.17 \pm 88.15$ 개/ $\text{mm}^2$ ,  $277.58 \pm 97.36$ 개/ $\text{mm}^2$  및  $317.35 \pm 81.19$ 개/ $\text{mm}^2$ 으로 관찰되었으나, 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성 있게 ( $p < 0.01$ ) 감소하여 3, 5 및 7일에 각각  $97.35 \pm 11.27$ 개/ $\text{mm}^2$ ,  $83.65 \pm 33.51$ 개/ $\text{mm}^2$  및  $121.36 \pm 97.15$ 개/ $\text{mm}^2$ 으로 관찰된다. 그러나 실험군에서는 대조군에 비하여 유의성 있게 ( $p < 0.01$ ) 증가되어 투여 3, 5 및 7일에 각각  $192.36 \pm 71.25$ 개/ $\text{mm}^2$ ,  $248.36 \pm 96.35$ 개/ $\text{mm}^2$  및  $308.17 \pm 96.77$ 개/ $\text{mm}^2$ 으로 관찰되어 투여 7일군에서는 정상군과 유사한 수치를 나타내었다 (Table 9).

Table 9. Changes of numbers of cilia cells in the trachea after administration of Mawhangyounpye-tang

	3 days <sup>1)</sup>	5 days	7 days
Normal group	$289.17 \pm 88.15^d$	$277.58 \pm 97.36$	$317.35 \pm 81.19$
Control group	$97.35 \pm 11.27^e$	$83.65 \pm 33.51^e$	$121.36 \pm 97.15^e$
Sample group	$192.36 \pm 71.25^*$	$248.36 \pm 96.35^{**}$	$308.17 \pm 96.77^{**}$

Normal group: Inhaled group with saline only; Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin; Sample group: Mawhangyounpye-tang administrated group after inhaled of saline only. 1) days after administration of Mawhangyounpye-tang per os; 2) mean  $\pm$  S.D./ $\text{mm}^2$  of 10 animals. \*  $p < 0.01$  compared with normal group; #  $p < 0.05$  compared with control group; ##  $p < 0.01$  compared with control group.

#### 2) 기관 표면 내 점액분비세포의 수적 변화

기관 표면 내의 점액분비세포의 수적 변화는 Table 10에 기록하였다. 즉, 정상군에서는 투여 3, 5 및 7일에 각각  $115.39 \pm 41.36$ 개/ $\text{mm}^2$ ,  $128.29 \pm 71.35$ 개/ $\text{mm}^2$  및  $124.47 \pm 63.88$ 개/ $\text{mm}^2$ 으로 관찰되었으나, 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성 있게 ( $p < 0.01$ ) 증가하여 3, 5 및 7일에 각각  $319.97 \pm 101.52$ 개/ $\text{mm}^2$ ,

$428.36 \pm 99.62$ 개/ $\text{mm}^2$  및  $297.25 \pm 89.98$ 개/ $\text{mm}^2$ 으로 관찰된다. 그러나 실험군에서는 대조군에 비하여 유의성 있게 ( $p < 0.01, 0.05$ ) 감소되어 투여 3, 5 및 7일에 각각  $215.36 \pm 99.15$ 개/ $\text{mm}^2$ ,  $193.36 \pm 91.15$ 개/ $\text{mm}^2$  및  $121.18 \pm 31.25$ 개/ $\text{mm}^2$ 으로 관찰되어 투여 7일군에서는 정상군과 유사한 수치를 나타내었다 (Table 10).

Table 10. Changes of numbers of mucus-secreting cells in the trachea after administration of Mawhangyounpye-tang

	3 days <sup>1)</sup>	5 days	7 days
Normal group	$115.39 \pm 41.36^d$	$128.29 \pm 71.35$	$124.47 \pm 63.88$
Control group	$319.97 \pm 101.52^e$	$428.36 \pm 99.62^e$	$297.25 \pm 89.98^e$
Sample group	$215.36 \pm 99.15^*$	$193.36 \pm 91.15^{**}$	$121.18 \pm 31.25^{**}$

Normal group: Inhaled group with saline only; Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin; Sample group: Mawhangyounpye-tang administrated group after inhaled of saline only. 1) days after administration of Mawhangyounpye-tang per os; 2) mean  $\pm$  S.D./ $\text{mm}^2$  of 10 animals. \*  $p < 0.01$  compared with normal group; #  $p < 0.05$  compared with control group; ##  $p < 0.01$  compared with control group.

## 고찰

呼吸器 疾患은 대기 환경의 악화에 따라 점차 증가되고 있으며, 그 중 喘息은 呼吸器 疾患의 대명사로 인식되고 있다. 氣管支 喘息은 가역적인 氣道수축에 의해 발작적 呼吸困難, 喘鳴, 기침, 肺의 過吸氣, 囉音(rale) 등을 나타내는 疾患으로, 발생기전은 氣管支 평활근의 收縮이나 痙攣, 氣管支 점막의 浮腫과 점액 분비 증가에 의해서이며 이 중에서도 氣管支 평활근수축이 주된 발생기전이다.

氣道 收縮을 일으키는 원인으로 지금껏 알려진 가장 유력한 학설은 allergy 설로, 원인 항원의 흡입, 섭취로 인해 氣道の 과민반응이 유발되어 氣道가 광범위하게 收縮된다는 것이며, 그 외 呼吸器의 감염,  $\text{SO}_2$ , 증금속, 석면, 분진 등으로 오염된 공기나 자극성 기체의 흡입, 기후의 급격한 변화, 심리적 자극, 내분비계의 이상, 자율 신경계 이상, 신체운동,  $\beta$ -수용체 차단제 등의 여러 원인 및 원인설이 제기되었다. 전통적으로 氣管支 喘息은 두 종류로 대별된다. 즉, 외인성 (알러지성, 아토피성, reagin 매개성)과 내인성 (특발성)이다. 그중 알레르기성 喘息은 喘息의 가장 흔한 형태로 환경성 항원에 의해 유발되며 사람의 경우 아토피에 대한 가족 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 喘息의 발작이 유발되기 전에 종종 알레르기성 비염 소견이 인정된다. 유발항원에 대한 피부반응 검사에서 즉각적인 수포-구진 형성이 나타나며 대부분 IgE 매개성 과민반응의 전형적인 형태이다.<sup>10)</sup> 전형적인 알레르기성 喘息은 氣道내로 흡입된 항원에 의하여 체내에서 만들어진 항원 특이 항체가 비만세포 및 호염기구에 부착한 후 동일한 항원의 공격에 의하여 이들 세포들의 활성화가 유도되고 이들 세포들로부터 활성 매개 물질들이 유리되어 즉시형 과민반응이 일어나고, 유리된 활성매개 물질들에 의한 화학주성 때문에 관련된 다수의 염증세포들의 침윤이 일어나는 기도염증 과민반응을 특징으로 하는 질환이다.

최근에는 기도염증에 관여하는 세포들 및 이들로부터 유리되는 화학매개물질들에 대한 연구를 통하여 천식의 발병기전을 밝히고, 또한 이를 예방 및 치료할 수 있는 새로운 약물의 개발 필요성이 대두되고 있다.<sup>16)</sup>

韓醫學의 喘息은 呼吸促急, 喘鳴有聲을 특징적인 症候群으로 하는 哮喘證에 該當되는데, 哮喘이란 病名은 金元時代 이전에는 찾아볼 수 없으며, <素問·陰陽別論><sup>16)</sup>에서 “陰爭於內, 陽擾於外 魄汗未藏 四逆而起 起即煎肺 使人喘鳴……”이라 하고, <素問·太陰陽明論><sup>22)</sup>에서는 “凡賊風虛邪者 陽受之… 陽受之即入六腑… 入六腑即身熱 不得臥 上爲喘呼…”라 하여 哮喘을 ‘喘鳴’, ‘喘呼’등으로 표현한 것이 보인다. 隨代의 巢<sup>3)</sup>는 哮喘을 呬嗽라고 하였는데, 呬嗽는 胸膈에 痰飲이 많은 者가 기침을 하면 氣가 痰을 動하여 咽喉之間에 上搏하니 痰과 氣가 相擊하여 기침과 거친 호흡을 따라 呬呼이라는 소리가 있는 것이라 하였다. 金元時代에 이르러 朱<sup>17)</sup>가 ‘哮喘再主於痰’이라 하였고, 明代이후로 王<sup>18)</sup>, 虞<sup>19)</sup>, 吳<sup>20)</sup>등은 哮喘의 개념을 구분하여 喉中有痰響한 것을 哮喘이라고, 呼吸促急한 것을 喘이라고 하였다.

哮喘의 원인으로는 한랭설, 심인설, 담인설, 감염설, 소인설, 과민성반응등 다양하게 들 수 있고, 哮喘에 대한 治療는 주로 虛實을 구별하여 實證에는 祛風寒, 燥濕, 清熱, 溫肺, 化痰, 降氣宣肺, 定喘의 法으로, 虛證에는 補肺, 益心腎의 法을 기본으로 하여 瀉肺, 化痰, 定喘의 治法을 加하여 사용한다. 또한 최근에는 發作期에는 定喘降逆, 緩解期에는 補腎培土하는 방법을 사용한다. 哮喘의 通治方으로 解表二陳湯, 清上補下湯, 三拗湯, 五拗湯, 定喘化痰降氣湯, 加味鎮咳湯 등을 사용한다<sup>21)</sup>.

麻黃潤肺湯<sup>9)</sup>은 경산대학교 부속 한방병원에서 喘息治療에 다용하고 있는 處方이다. 그 구성약물은 麻黃 桂枝 杏仁 貝母 桔梗 阿膠珠 靑皮 枳實 炙甘草 砂仁 山查 神麩 羅菴子 蘇葉 紫菀 五味子 厚朴 桑白皮 蘇子 白芥子 車前子 등으로 구성되어 있으며, “慢性咳嗽 胸痛 痰不出 喘息”이 主治證으로 되어있다.

麻黃潤肺湯의 方儀는 麻黃湯(麻黃 杏仁 桂枝 甘草), 人參潤肺散(麻黃 貝母 杏仁 人參 甘草 桔梗 阿膠 橘紅 蘇葉), 杏蘇飲(紫蘇葉 紫菀 甘草 陳皮 桔梗 麻黃 桑白皮 阿膠珠 五味子 大腹皮 烏梅肉 杏仁), 三子養親湯(蘇子 白芥子 羅菴子)과 다수의 消導之劑의 合方으로 보인다. 그 각각 처방의 主治證은 麻黃湯은 “無汗而喘 或 無汗身痛 脈浮有力”이며, 人參潤肺散은 “治感風寒 咳嗽喘急 痰壅鼻塞”이며, 杏蘇飲은 “治上氣, 喘嗽 浮腫”이며, 三子養親湯은 “治咳嗽氣急 養脾進食”이라고 언급되어 있다.<sup>22)</sup>

麻黃潤肺湯의 主治證은 위의 네가지 처방의 主治證을 모두 포함할 수 있다고 볼 수 있으나, 일단 喘息의 양상과 유사한 “咳嗽 喘急”이 네 처방의 共通主治證이며, 麻黃潤肺湯의 가장 확실한 主治證이라고 생각된다.

이에 著者는 호흡기 질환에 사용되어져 온 麻黃潤肺湯의 喘息에 대한 效果를 체계적으로 평가하기 위하여 ovalbumin을 이용하여 氣管支 喘息을 유발하는 실험을 하였다. 알레르기성 喘息시 기관의 육안적인 변화는 기관 내강의 분비물 증가 및 호흡 저항성 (airway resistance)의 증가를 들 수 있다. 알레르기성 喘息이 유발된 동물에서 호흡 저항성의 증가에 대해 Miyabara 등<sup>23)</sup>은 ovalbumin으로 유발된 마우스의 喘息시 기관 및 기관지 추벽에 존재하는 술잔세포의 증가 및 과립구성 백혈구의 침전에 의한 추벽의 비후가 유발되며, 그 결과 기관 내강의 직경 감소가 초래된다고 하였다. 또한 Hessel 등<sup>24)</sup>은 ovalbumin을 감작된 마

우스의 비강에 주입할 경우 즉시적인 기관 및 기관지 수축작용이 초래되며 이 결과 기관지 내강의 직경이 현저하게 감소되고 그 결과 호흡 저항성이 증가된다고 하였다. 이들 보고들과 유사하게 본 실험의 결과 ovalbumin을 비강내에 주입한 대조군에서는 실험 전 기간에 걸쳐 대조군에 비하여 심한 기관지 수축 현상이 초래되었다.

실험군에서는 대조군에 비하여 현저한 기관 내강의 확장이 현상이 관찰되었고 특히 투여 7일군에서는 정상군과 유사한 직경을 나타내었다. 따라서 麻黃潤肺湯의 경구투여가 ovalbumin으로 유발된 알레르기성 喘息에 어느 정도 유효할 것으로 생각된다. 알러지천식의 육안적 소견에서 기도내에 존재하던 다량의 점액성 분비물들이 실험군에서는 소실된 점과 기관의 내강이 현저히 증가된 점으로 보아 기도의 확장 또는 기관 점막에서의 점액 또는 분비물의 생산 및 분비를 감소시키는 것으로 추정된다. 그러나 이들 기관 내강의 직경 변화를 수적으로 직접 나타낸 이전의 보고들을 거의 찾아볼 수 없는 바 정확한 비교 및 기전은 알 수 없다. 喘息 시 기관폐포세정액 (BALF)내에 존재하는 세포의 구성 및 수적변화에 대해서는 비교적 잘 알려져 있으며, 喘息시 주로 호중구와 호산구 및 임파구의 수가 큰 폭으로 증가된다고 알려져 있다. 특히 소<sup>10)</sup>는 ovalbumin에 의해 유발된 喘息시 BALF내에 수 많은 과립구성 백혈구가 출현한다고 하였으며, 이중 특히 호산구와 호중구가 급증한다고 하였으며, 상백피 투여군에서는 이들 과립구성 백혈구의 수치가 현저히 감소함으로 상백피가 喘息에 효과적이라고 하였다. 또한 Ceyhan 등<sup>25)</sup>은 ovalbumin으로 유발된 rat의 喘息 시 BALF내의 세포성분이 급증한다고 하였으며, 이러한 현상은 cyclosporin-A의 투여에 의해 더욱 악화된다고 하였고, Maeda 등<sup>26)</sup>은 ovalbumin으로 유발된 guinea pig의 喘息 시 총 BALF내 세포 성분이 증가한다고 하였고 특히 호산구성 백혈구의 수가 급증한다고 하며, 이러한 현상은 low molecular weight heparin (LMWH)의 투여로 감소되므로, LMWH가 喘息에 유효하다고 보고하였다. 한편 Savoie 등<sup>27)</sup>도 실험적 喘息이 유발된 guinea pig의 BALF내 세포성분이 증가한다고 보고하는 등 대부분의 喘息 시 BALF내 세포성분에 대한 보고들에서 호중구와 호산구의 급증을 보고하였다.

본 연구에서도 이전연구들<sup>10,25-27)</sup>과 유사하게 대조군의 BALF내 세포성분이 급증하였으며, 특히 호중구와 호산구의 수치가 급증하였다. 실험군에서는 전 실험군에 걸쳐 이들 세포의 수가 감소되었으며, 특히 투여 5일 및 7일군에서는 과립구성백혈구가 정상군과 동일하게 전혀 관찰되지 않은 점으로 미루어보아 천식 특히 초기 단계의 喘息시 매우 효과적이라고 생각된다. 본 실험에서 정상군을 위시한 모든 실험군에서 관찰된 상피성 세포는 흥<sup>28)</sup>이 알레르기성 비염이 유발된 guinea pig에서 비점막의 상피세포 손상이 초래되고, 상피세포의 손상은 염증세포의 침윤에 비례하여 증가된다는 보고로 보아, 기도상피에서 탈락된 세포로 생각되며, 이들 세포들이 대조군에서 급증한 점은 ovalbumin에 대한 과민반응 시 유발되는 염증반응에 의해 기도를 피복하고 있던 lining cell인 상피세포의 변성 및 탈락에 기인한 것으로 생각되고, 실험군에서 이들 상피성 세포의 감소는 이 악물이 喘息에

유효하다는 것을 보여주는 하나의 지표로 사료된다. 또한 본 실험의 결과 ovalbumin으로 유발된 喘息 시 BALF내에서 fibrin 성분의 증가는 ovalbumin으로 유발된 guinea pig의 喘息 시 BALF내에서 단백질이 증가된다는 보고<sup>27)</sup>와 어느 정도 일치된다고 보여지며 실험군에서는 이들 성분이 감소되었으므로 역시 喘息에 어느 정도 효과를 나타낼 것으로 생각된다.

이상에서 본 실험의 결과 ovalbumin으로 유발된 mouse의 喘息 시 BALF내의 세포성분 특히 호중구와 호산구를 포함한 과립구성 백혈구의 급증이 관찰되었으며, 기도 상피 유래의 상피성 세포의 증가 및 fibrin 성분의 증가가 관찰되었다.

실험군에서는 BALF내의 세포성분 특히 호중구와 호산구를 포함한 과립구성 백혈구의 급증과, 기도 상피 유래의 상피성 세포의 증가 및 fibrin 성분의 증가가 투여 3일부터 감소되었고 5일 및 7일 투여군에서는 거의 정상군과 유사해진 점으로 미루어 보아 麻黃潤肺湯이 喘息의 초기부터 매우 유효할 것으로 생각된다.

喘息 시 기관의 조직학적 변화는 일반적으로 다량의 염증세포의 침윤이 기관 점막 내 또는 상피조직의 결합조직에 유발된다는 것이며, 이외에 기관 점막의 변성, 탈락 및 내강 내 다량의 점액성 분비물의 존재 등이 있다. 이중 특히 Hessel 등<sup>30)</sup>은 ovalbumin으로 유발된 mouse의 喘息 시 기도에 점액성 삼출물이 출현하며 비만세포의 탈과립이 존재한다고 하였고, Dunn 등<sup>31)</sup>은 ovalbumin으로 유발된 guinea pig의 천식 시 기관 및 폐에서 호중구와 호산구로 구성된 염증세포의 침윤이 관찰된다고 보고하였으며, 이러한 침윤은 기관 상피내에서도 유발된다고 하였다. 본 연구의 결과 이들의 보고와 유사하게 대조군의 기관 점막은 매우 비후되었으며, 심한 염증세포의 침윤이 관찰되었고, 내강 내에 심한 점액성 삼출물의 존재가 관찰되었다. 실험군에서는 이러한 현상이 대조군에 비하여 훨씬 감소되었고 특히 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 관찰되어 麻黃潤肺湯이 喘息에 매우 유효할 것으로 생각된다. 일반적으로 비만세포는 喘息 시 주도적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 특히 비만세포 과립내의 분비물질들이 매우 중요하다고 알려져 있다<sup>32)</sup>. 喘息 시 비만세포와 喘息 치료 약물의 관계에 관하여 Eber 등<sup>32)</sup>은 ovalbumin으로 유발된 동물 喘息 모델에서 비만세포의 탈과립에 의한 수적 감소가 관찰되며, 이러한 현상은 leflunomide의 투여로 감소되므로 이 약물이 喘息 유발 억제에 매우 효과적이라고 하였다. 또한 Udem 등은 ovalbumin으로 유발된 guinea pig의 喘息 시 ganglia에서 탈과립에 의한 비만세포의 수적 감소를 보고하였고, Underwood 등<sup>33)</sup>은 喘息이 유발된 guinea pig에서 비만세포의 탈과립에 의한 수적 감소를 보고하였고 이 현상은 low-Km cAMP-specific phosphodiesterase(PDE4)의 투여에 의해 감소되므로 喘息시 PDE4가 유효하다고 하였다. 이들 보고들과 유사하게 본 연구에서도 喘息이 유발된 대조군에서는 정상군에 비하여 심한 비만세포의 탈과립 소견이 관찰되었으며, 수적 감소 역시 관찰되었다. 이러한 수적 감소는 탈과립에 의해 toluidin blue에 대한 염색성의 감소에 기인한 것으로 생각된다.

실험군에서는 비만세포의 탈과립 현상이 매우 감소되었으며, 수치 역시 증가된 점으로 보아 麻黃潤肺湯이 喘息에 유효할

것으로 생각되며, 麻黃潤肺湯의 일부 성분이 비만세포의 표면에 존재하는 Ig E receptor를 차단하는 것에서 기인된 것으로 생각되므로 정확한 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

喘息 시 폐의 육안적인 변성 소견으로는 중량의 증가와 폐 표면의 육질화에 의한 검은 반점상의 병소 형성이 알려져 있다<sup>34)</sup>. 본 실험의 결과에서도 Drazen & Austen<sup>34)</sup>의 보고와 유사하게 폐 중량의 증가와 검은 병소의 증가가 관찰되었으며, 이 중 검은 병소들은 기관지 및 세기관지 주위에 축적된 염증세포의 침윤에 의한 것으로 생각되며, 폐의 중량 증가 역시 이들 염증세포의 침윤에서 기인된 것으로 사료된다. 실험군에서는 폐의 중량과 검은 병소가 대조군에 비하여 훨씬 감소되었고 실험 기간에 따라 더욱 호전되는 점으로 미루어보아 麻黃潤肺湯의 경구투여가 喘息에 매우 유효할 것으로 생각된다. 喘息 시 폐의 조직학적 변화는 일반적으로 염증세포의 기관지 또는 세기관지 주위 침윤, 기관지 점막의 비후 및 근층의 비후 등이다<sup>35)</sup>. 특히 Sachs 등<sup>36)</sup>은 알레르기 천식 시 기관지 점막의 비후와 내강 내의 다량의 점액성 분비물의 존재 및 기관지 상피세포의 변성 및 탈락이 관찰된다고 하였고, Huston 등<sup>35)</sup>은 guinea pig의 喘息 시 진행성 염증세포의 침윤이 기관지 주위에서 관찰되며, 점액분비세포의 증생에 의한 점막의 비후가 관찰된다고 보고하였다. 또한 Hessel 등<sup>32)</sup>은 ovalbumin으로 유발된 mouse의 喘息 시 폐 조직에서 유발되는 일련의 변화는 비만세포의 탈과립과 밀접한 관련이 있다고 보고하였다.

본 실험의 결과 喘息이 유발된 mouse의 폐에서 기관지 및 세기관지 주위의 진행성 염증세포 침윤, 내강 내 점액성 분비물의 출현, 점액산생세포의 증생에 의한 점막의 비후 등 전형적인 喘息 시의 조직학적 소견을 나타내었다. 실험군에서는 대조군에 비하여 이러한 일련의 변화가 매우 감소되었고 특히 투여 7일부터는 정상군과 유사한 폐의 조직상을 나타내는 점으로 보아 喘息에 매우 유효할 것으로 생각되나, 그 정확한 작용기전은 알 수 없다. 기관지 점막 내 점액산생세포인 술잔세포의 급증은 喘息의 가장 일반적인 증상 중 하나로 알려져 있다. Nakata 등은 ovalbumin으로 유발된 guinea pig의 喘息 시 술잔세포의 급증이 초래된다고 보고 하였으며, 이러한 현상의 heparin의 투여로 감소되므로 heparin이 喘息 시 어느 정도 유효할 것으로 고찰하였다. Blyth 등<sup>39)</sup>은 ovalbumin 투여 후 기관지 또는 세기관지 주위로 염증세포들의 이주가 일어나기 전에 유발되며, 11 일까지 지속되며, 이 결과 기관지 및 세기관지의 점막이 매우 심하게 비후된다고 하였다.

본 실험의 결과 喘息이 유발된 대조군에서는 심한 술잔세포의 증생에 의한 기관지 점막의 비후가 관찰되어 이전의 연구들<sup>38-39)</sup>과 유사한 소견을 나타내었나, 실험군에서는 술잔세포의 증생이 3일 및 5일 투여군에서 경미하게 인정한 반면, 투여 7일군에서는 증상군과 유사하게 관찰되어 麻黃潤肺湯의 경구 투여가 喘息에 유효할 것으로 생각된다.

喘息 시 기관 표면의 주사전자현미경 상에서 Lundgren 등<sup>40)</sup>은 표면 섬모상피의 수적 감소와 점액분비세포의 수적 증가 및 분비량의 증가가 관찰된다고 보고하였다. 또한 喘息이 유발된 guinea pig의 기관표면에서 Barbet 등은 섬모 세포의 현저한 수



적 감소와 표면의 탈락 및 점액산생세포의 수적 증가 및 분비량의 증가가 관찰된다고 하여 현재까지 이러한 증상들이 喘息 시 가장 일반적인 기관 표면의 주사전자현미경 소견으로 알려져 있다. 한편 소<sup>10)</sup>는 喘息이 유발된 guinea pig의 기관 점막 표면에서 섬모상피의 탈락을 보고하였으며, 이러한 증상은 상백피의 투여로 호전되므로 상백피가 喘息에 효과적이라고 하였다.

본 연구의 결과에서도 이들 보고들<sup>40)</sup>과 유사하게 표면 상피세포의 감소와 점액산생세포의 증가 및 분비량의 증가와 더불어 표면의 탈락이 관찰되었다. 그러나 실험군에서는 투여 3일경에 점막 표면의 경미한 탈락과 점액산생세포의 분비량 증가 이외에 5일 및 7일 투여군에서는 정상군과 유사하게 관찰되어 麻黃潤肺湯의 경구투여가 喘息에 매우 유효할 것으로 생각된다.

이상에서 호흡기 질환에 사용되어져 온 麻黃潤肺湯의 喘息에 대한 효과를 체계적으로 평가하기 위하여 비교적 알리지성 喘息에 민감한 Balb/c mouse를 이용하여 Hatfield 등<sup>39)</sup>의 방법으로 알리지성 喘息을 유발하고 상부호흡기인 기관 관강(lumen)의 직경 변화, 肺의 무게 및 육안적 변화, 기관 및 肺의 조직학적 변화, 喘息 시 기관폐포 세정액(bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 내에 존재하는 염증세포의 수적 변화, 기관에 존재하는 비만세포의 수적, 형태적 변화, 기관지 점막에 존재하는 점액산생세포의 수적 변화 및 주사전자현미경에 의한 기관의 표면 미세구조의 변화를 관찰하고자하였던 바, 실험군에서는 喘息 유발군인 대조군에 비해 점막비후에 의한 기관 내강의 축소, 肺의 중량의 증가 및 육질화된 검은 반점의 출현 및 증가가 회복되었으며, 기관과 기관지 및 세기관지 점막의 비후, 염증세포의 침윤 및 내강 내 점액성 분비물의 출현 등이 회복되었다. 또 BALF 내에서의 호산구와 호중구를 포함한 염증세포의 급증이 회복되었으며, 기관내 비만세포의 탈과립과 이로 인한 수적감소가 회복되었다.

이에 더해 기관 점막의 미세구조상 표면의 탈락, 섬모 세포의 수적 감소 및 점액세포의 증수가 회복되었고, 특히 점액세포의 분비량의 증가가 회복되었다. 특히, 7일군에서는 정상군과 유사한 소견을 나타내었다는 점으로 미루어 보아 麻黃潤肺湯의 투여가 알리지성 喘息이 유발된 mouse의 호흡기 손상을 회복시키는 효능이 인정되므로 임상에서 麻黃潤肺湯이 알리지성 喘息에 매우 유효할 것으로 보이나, 麻黃潤肺湯이 喘息에 미치는 정확한 기전과 더불어 유효 용량 설정 및 독성분야에 대한 더 많은 연구가 수행되어져야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

본 연구에서는 麻黃潤肺湯의 喘息에 대한 효과를 체계적으로 평가하기 위하여 비교적 알리지성 喘息에 민감한 Balb/c mouse를 이용하여 Hatfield 등<sup>39)</sup>의 방법으로 알리지성 喘息을 유발하고 상부호흡기인 기관 관강(lumen)의 직경 변화, 肺의 무게 및 육안적 변화, 기관 및 肺의 조직학적 변화, 喘息 시 기관 폐포세정액(bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 내에 존재하는 염증세포의 수적 변화, 기관에 존재하는 비만세포의 수적, 형태

적 변화, 기관지 점막에 존재하는 점액산생세포의 수적 변화 및 주사전자현미경에 의한 기관의 표면 미세구조의 변화를 관찰하고자하였던 바, 다음과 같은 결과를 얻었다.

기관의 내강은 喘息 유발군인 대조군에서 점막비후에 의한 기관 내강의 축소가 관찰되었으나, 실험군에서 내강의 축소가 대조군에 비하여 현저히 증가되었고, 喘息 유발군인 대조군에서는 肺의 重量의 증가 및 육질화된 검은 반점의 출현 및 증수가 관찰되었으나, 실험군에서는 이러한 현상이 현저히 감소되었고 특히 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 관찰되었으며, 기관과 肺의 기관지 및 세기관지 점막의 비후, 염증세포의 침윤 및 내강 내 점액성 분비물의 출현 등이 관찰되었는 반면 실험군에서는 이러한 현상이 현저히 감소되었고 특히 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 관찰되었다. 또한 기관폐포세정액(BALF)내에서는 호산구와 호중구를 포함한 염증세포의 급증이 관찰되었으나, 실험군에서는 이러한 현상이 현저히 감소되었고 특히 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 관찰되었다. 기관 내 비만세포의 탈과립과 이로 인한 수적감소가 인정되었는 반면 실험군에서는 이러한 현상이 현저히 감소되었고 특히 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 관찰되었고, 기관 점막의 미세구조 상 표면의 탈락, 섬모 세포의 수적 감소 및 점액세포의 증수가 관찰되었고, 특히 점액세포의 분비량의 증가가 관찰되었으나, 실험군에서는 이러한 현상이 현저히 감소되었고 특히 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 관찰되었다.

이상에서 麻黃潤肺湯의 투여로 인해 이러한 일련의 과정들이 경감되었고 특히, 7일군에서는 정상군과 유사한 소견을 나타내었던 점으로 미루어 보아 喘息에 매우 유효할 것으로 생각되나, 아직까지 그 정확한 기전은 알 수 없으며, 麻黃潤肺湯의 정확한 유효 용량 설정과 더불어 독성분야에 대한 지식이 아직까지는 정확히 밝혀져 있지 않으므로 금후 이 방면으로 더 많은 연구가 수행되어져야 할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. 해리슨내번역판찬위원회, 해리슨 내과학 한글1, pp1258-1264, 정담, 서울, 1997.
2. 백동진, 정희재, 이형구, 정승기. 解表二陣湯加減方이 喘息 모델 내의 Cytokine에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 2000
3. 巢元方, 巢氏諸病源候論(卷13, 14), pp106-117, 大成文化社, 서울, 1992. .
4. 周命新, 醫門寶鑑, p.142, 행림서원, 서울, 1971.
5. 葉天士, 臨證指南醫案, pp 299-300, 上海科學技術出版社, 上海, 1978.
6. 李 梴, 編註醫學入門, pp 397-398, 大成文化社, 서울, 1992.
7. 張介賓, 景岳全書, pp.428-429, 아울로스出版社, 서울, 1994.
8. 北京中醫學院編, 韓方臨床病理, pp.180-181,291, 成補社, 서울, 1983.
9. 경산대부속한방병원, 한방기분처방집, p.53.
10. 소병준, Ovalbumin에 의한 기니픽 천식 유발시 폐의 조직 병

- 리학적 변화에 미치는 상백피의 영향, 전북대학교대학원, 1994.
11. 이무삼, 강경진, 채옥희, 김봉천, 정순용, 이양근, 기니픽의 후기 천식반응에 미치는 상백피의 억제 효과, 대한면역학회지, 16권, pp.375-386, 1994.
  12. 李俊雨, 小青龍湯이 알레르기喘息 모델 흰쥐의 BALF내 免疫細胞에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 2001.
  13. 金珍珠, 麥門冬湯과 定喘化痰降氣湯이 알레르기喘息 모델 흰쥐의 BALF내 免疫細胞 및 血清 IgE에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 2001.
  14. 趙一賢, 瀉白散이喘息에 미치는 效能에 關한 分子生物學的 研究, 경희대학교 대학원, 2001.
  15. 李珩九, 鄭昇杞, 鄭熙才, 權赫星, 清上補下湯이 Allergy喘息의 呼吸樣狀과 氣管粘膜의 好酸球變化에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 慶熙大學校韓醫科大學韓醫學研究所, 22(1), pp.74-88, 1999.
  16. 楊維傑, 黃帝內經素問譯解, p.75, 245, 國風出版社, 臺聯.
  17. 朱震亨, 丹溪心法, p.339, 五州出版社, 臺北, 1969.
  18. 王肯堂, 證治準繩, pp.229-231, 人民衛生出版社, 北京, 1991.
  19. 虞博, 醫學正傳, p.221, 醫文社, 서울, 1972.
  20. 吳謙, 醫宗金鑑, pp.390-391, 대성문화사, 서울, 1991.
  21. 上海中醫學院, 中醫內科學, pp.17-23, 商務印書館, 香港, 1983.
  22. 許浚, 東醫寶鑑, p.97, 267, 273, 276, 大成文化社, 서울, 1992.
  23. Miyabara Y, Ichinose T, Takano H, Lim HB, Sagai M Effects of diesel exhaust on allergic airway inflammation in mice. *J Allergy Clin Immunol*, 102 : pp.805-812, 1998.
  24. Hessel EM, Van Oosterhout AJ, Hofsta CL, De Bie JJ, Garssen J, Van Loveren H, Verheyen AK, Savelkoul HF, Nijkamp FP Bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness after ovalbumin inhalation in sensitized mice. *Eur J Pharmacol*, 293:pp.401-412, 1995.
  25. Ceyhan Y, Sungur M, Celikel CA, Celikel T Effects of inhaled cyclosporin on the rat air way: histologic and bronchoalveolar lavage assessment. *Respiration*, 65: pp.71-78, 1998.
  26. Maeda H, Yahata T, Satouchi M, Takenaka K, Yokoyama M Inhibitory effect of low molecular weight heparin on the bronchoconstriction in ovalbumin-sensitized guinea pigs after antigen exposure. *Alerugi*, 44:pp.1282-1289, 1995.
  27. Savoie C, Plant M, Zwikker M, Van Staden CJ, Boulet L, Chan CC, Rodger IW, Pon DJ Effect of dexamethasone on antigen-induced high molecular weight glycoconjugate secretion in allergic guinea pigs. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 13:pp.133-143, 1995.
  28. 흥순관, 알레르기가 유발된 기니픽 비점막에서 호산구 침윤과 상피 손상과의 관계, 한이인지, 39:pp.223-230, 1996.
  29. Liu M, Wang L, Enhorning G Surfactant dysfunction develops when the immunized guinea-pig is challenged with ovalbumin aerosol. *Clin Exp Allergy*, 25:pp.1053-1050, 1995.
  30. Hessel EM, Van Oosterhout AJ, Hofsta CL, De Bie JJ, Garssen J, Van Loveren H, Verheyen AK, Savelkoul HF, Nijkamp FP Bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness after ovalbumin inhalation in sensitized mice. *Eur J Pharmacol*, 293:pp. 401-412, 1995.
  31. Dunn CJ, Elliot GA, Oosteven JA, Richard IM Development of a prolonged eosinophil-rich inflammatory leukocyte infiltration in the guinea pig asthmatic response to ovalbumine inhalation. *Am Rev Respir Dis*, 137:pp.541-547, 1988.
  32. Eber E, Uhlig T, McMenamin C, Sly PD Leflunomide, a novel immunomodulating agent, prevents the development of allergic sensitization in an animal model of allergic asthma. *Clin Exp Allergy*, 28:pp.376-384, 1998.
  33. Underwood DC, Matthews JK, Osborn RR, Bochnowicz S, Torphy TJ The influence of endogenous catecholamines on the inhibitory effects of rolipram against early- and late-phase response to antigen in the guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther*, 280:pp.210-219, 1997.
  34. Drazen JM, Austen KF Pulmonary response to antigen infusion in the sensitized guinea pig: modification by atropine. *J Appl Physiol*, 39:pp.916-919, 1975.
  35. Bani D, Ballati L, Masini E, Bigazzi M, Sacchi TB Relaxin counteracts asthma-like reaction induced antigen in sensitized guinea pigs. *Endocrinology*, 138:pp.1909-1915, 1997.
  36. Sachs K, Pindel B, Jastrzab J, Gawlik R, Rogala E Histology of the respiratory system after exposure to bacterial infection and formalin vapors used to induce experimental bronchospasm. *Pneumonol Alergol Pol*, 63:pp.259-263, 1995.
  37. Huston PA, Church MK, Clay TP, Miller P, Holgate ST Early and late-phase bronchoconstriction after allergen challenge of nonanesthetized guinea pigs. I. The association of disordered airway physiology to leukocyte infiltration. *Am Rev Respir Dis*, 137:pp.548-557, 1988.
  38. Nakata J, Tamaoki J, Takeyama K, Takeda Y, Yamakawa I, Kondo M, Nagai A Effect of heparin on airway goblet cell secretion in sensitized guinea pigs. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 36:pp.845-850, 1998.
  39. Blyth DI, Pedrick MS, Savage TJ, Hessel EM, Fattah D Lung inflammation and epithelial changes in a murine model of atopic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 14:pp.425-438, 1996.
  40. Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P, Stenling R Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J*, 1:pp.883-889, 1988.