

細辛藥鍼의 천식억제 및 면역조절효과에 대한 실험적 연구

김일구¹ · 김영일² · 홍권의² · 임윤경¹ · 이 현² · 이병렬²

대전대학교 한의과대학 ¹경혈학교실, ²침구학교실

The Effects of ASARI HERBA CUM RADICE (AHCR) herbal acupuncture at St36 on ovalbumin-induced asthma in C57BL mouse

Il-Gu Kim¹, Young-il Kim², Kwon-Eui Hong², Yun-Kyoung Yim¹, Byung-Ryul Lee²

Dept. of ¹Meridian & Acupoint, ²Acupuncture & Moxibustion,
College of Oriental Medicine, Daejeon University

Abstract

Objectives and methods : The aim of this study was to investigate the effect of AHCR(ASARI HERBA CUM RADICE) herbal acupuncture at St36 on ovalbumin-induced asthma in mice. C57BL/6 mice were sensitized and challenged with OVA(ovalbumin) for 12 weeks(once a week). Two experimental groups were treated with different concentrations(1%, 0.1%) of AHCR-HAS at Chok-samni (St36) for the later 8 weeks (3times/week).

Results

1. Lung weight of the mice group treated with AHCR-HA decreased significantly compared with that of control group.
2. Total Leukocytes in BALF of the mice group treated with AHCR-HA decreased significantly compared with those of control group.
3. The number of Eosinophils in BALF of the mice group treated with AHCR-HA decreased significantly compared with that of control group.
4. The number of Gr-1⁺/CD11b⁺, CCR3⁺, CD4⁺, CD3e⁺/CD69⁺, IgE⁺/B220⁺ cells in the lungs of the mice group treated with AHCR-HA decreased significantly compared with that of control group.
5. The number of CD8⁺ cells in the lungs of the mice group treated with AHCR-HA didn't show significant difference compared with that of control group.
6. The concentration of IgE, IL-13, IL-4 in serum of the mice group treated with AHCR-HA decreased significantly compared with that of control group.

Conclusion

We conclude that AHCR-HA is effective on OVA-induced asthma in C57BL/6 mouse.

Key words : OVA-induced asthma, AHCR(ASARI HERBA CUM RADICE), HA(herbal acupuncture)

· 교신저자: 임윤경, 대전 동구 용운동 96-3 대전대학교 한의과대학
경혈학교실, Tel. 042-280-2610, Fax. 042-280-2610,
E-mail: docwindy@dju.ac.kr

· 접수 : 2004/02/13 · 수정 : 2004/03/05 · 채택 : 2004/03/10

I. 緒 論

喘息은 氣道炎症을 특징으로 하는 만성염증성 질환으로 일반적으로 알레르겐, 不安, 上氣道 感染, 吸煙 또는 기타의 환경적 “毒物” 또는 운동 등에 의해 유발되는 氣道過敏性的의 결과로 나타난다. 최근에는 임상적으로 可變的 氣道閉塞, 病態生理學的으로 氣道過敏性, 病理學的으로 氣道の 炎症性反應을 보이는 질환으로 정의한다. 喘息의 주요 증상은 발작적 呼吸困難, 喘鳴, 기침, 肺의 過吸氣, 囉音, 喀痰 등이다¹⁻⁴⁾. 최근에 氣管支喘息에 관한 연구는 氣道の 炎症發顯에 관여하는 세포와 분자수준의 기전에 초점이 맞추어지고 있다²⁾.

喘息은 한의학에서 呼吸急促, 喘鳴有聲을 특징적인 증후군으로 하는 哮喘證과 유사하며⁵⁻⁶⁾, 隋代 巢의 《諸病源候論》⁷⁾에 처음 기술된 이후 寒冷說, 心因說, 痰因說, 素因說, 感染說, 過敏性反應, 肺腎의 呼吸機能障礙등의 원인으로, 潤肺, 祛痰, 定喘, 補陰시키는 약물과 침구치료를 위주로 치료하고 있다⁵⁾. 최근에는 천식에 효과가 있다고 기록된 방제 및 본초를 이용한 천식의 억제효과를 밝히는데 주력하고 있다¹⁷⁻¹⁸⁾.

細辛(*Asari Herba Cum Radice*)은 馬兜鈴科에 속한 多年生 草本¹⁵⁾으로 秦·漢代의 《神農本草經》⁸⁾에 上品으로 구분되어 처음 수록된 후 味辛性溫한 性品으로 肺腎 二經으로 歸經하여 祛風散寒, 通竅止痛, 溫肺化飲, 利水道하는 효능으로 風寒感冒, 頭痛, 牙痛, 鼻塞, 鼻淵, 痰飲咳嗽, 風寒濕痺 등에 사용되었다⁹⁾.

細辛에 관한 최근의 실험적 연구로 宋¹²⁾과 金¹³⁾이 細辛根이 알레르기 질환에 미치는 효과를, 趙¹⁴⁾ 등은 細辛의 肝機能保護에 관한 효과를 보고하였지만 아직까지 천식에 대한 연구는 국내에 보고된 바가 없다.

이에 著者は 細辛藥鍼(AHCR-HAS)이 알레르

기 喘息모델 생쥐의 喘息抑制 및 免疫調節效果를 알아보기 위하여, C57BL/6생쥐에 ovalbumin을 吸入시켜 알레르기 喘息病態를 유발시키고, 細辛藥鍼를 足三里(St36)에 刺入한 후 BALF 및 血清檢査를 통하여 喘息抑制效果에 有意性있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

動物은 雌性인 4~5週齡의 C57BL/6생쥐를 대한실험센터에서 공급받아 실험 당일까지 固型飼料(抗生劑 無添加, 삼양사료)와 물을 충분히 공급하고, 실온 22±2 °C를 유지하여 2주일 간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 약재

실험에 사용된 細辛(*Asari Herba Cum Radice*; 以下 AHCR이라 표현함)은 대전대학교 부속한방병원에서 구입한 것을 정선하여 사용하였다.

3) 약침액의 제조

細辛 55 g을 분쇄기를 이용해서 분말로 하여 원형 삼각 flask에 넣고 증류수 500 ml 을 가하여 3시간 동안 shaking water bath에서 유출하고 여과한 다음, 이 침전물을 여과지로 3회 여과한 후 rotary evaporator에 강압농축 하였다. 세신 농축액에 95 % ethyl alcohol 30 ml 을 가하여 실온에서 교반한 후 방치하여 생성된 침전물을 여과하여 여액을 다시 rotary evaporator로 감압 농축하여 생성된 침전물을 여별 하였다. 여액을 다시 85 % ethyl alcohol 30 ml를 가하여 잠시 교반 후 방치하여 생성된 침전물을 여별하고 다시 여액을 75 % ethyl alcohol 30 ml를 가한 후 같은 조작을 2회 반

복한 다음 여액 중 ethyl alcohol을 감압 제거하여 잔사전량을 20 g이 되게하고 1 N NaOH로 pH6.8으로 조절하여 저온에서 12시간 방치한 후 미량의 부유액을 여별한 후 멸균하여 약침액을 PBS로 1%와 0.1% 희석하여 사용하였다.

2. 방법

1) *in vitro* 실험

喘息이 유발된 생쥐에서 분리해 낸 폐 조직을 잘게 절단한 후 collagenase를 가하여 shaking incubation을 통해 세포를 분리하였다. 분리해 낸 세포에 rIL-3/rIL-5를 가하여 incubation 하여 활성화시켰다. 활성화된 세포에 약침액을 가하여 48시간 동안 배양 시킨 후 標式抗體를 반응시켜 FACS 분석하였다.

2) *in vivo* 실험

① asthma mouse model 작성

실험 1주째 200 μ l의 OVA/alum(500 μ g/ml)을, 2~3주째에는 100 μ l OVA/alum (500 μ g/ml)을 생쥐의 복강에 투여(i.p)하였다. 4주째에는 마취 후에 100 μ l의 OVA/alum (500 μ g/ml)을 氣道投與(i.t)하였다. 5~8주째까지는 2.5 mg/ml의 OVA/PBS 40 μ l을, 8-12주째까지는 5 mg/ml의 OVA/PBS 40 μ l을 air compressor를 利用하여 20분간 노출시켰다. 그리고, 5주째부터 8주간 주 3회 足三里穴에 1%와 0.1%의 細辛藥針液(100 μ l)을 주입하였다.

② Bronchoalveolar-lavage fluid (BALF) 분리

생쥐를 마취한 후 표피를 열고 기도에 10% FBS/DMEM medium을 넣은 주사기를 삽입하고 끈으로 묶어 고정된 후 10% FBS/DMEM medium 3회 순환시켜 분리하였다.

③ Photomicrographs

분리된 BALF를 세척해서 Cytospin centrifuge에 1000 rpm으로 5분간 원심분리하여 고정시킨 후 blood smears staining set (Merck Germany)를 사용하여 염색 하였다. 공기중에서 건조시킨 후 bright microscope (Nikon, Japan ; \times 400)로 측정하였다.

④ Fluorescence activated cell sorter (FACS) Analysis

생쥐에서 분리해 낸 폐 조직을 잘게 절단한 후 collagenase를 가하여 incubation 통해 분리해 낸 세포에 표식항체를 반응시켜 Flow cytometer로 분석하였다.

⑤ Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) Analysis

市販 ELISA Kit를 사용하여, 생쥐에서 분리한 BALF와 serum에서 각 cytokine량을 측정하였다. 抗cytokine 항체가 코팅된 96well plate에 BALF 또는 serum을 가하여 반응시킨 후 4번 세척하였다. 그 후 biotin이 표식된 항cytokine 항체를 가하여 反應 시킨 후 4번 세척하고 여기에 straptavidin-HRP를 가하여 Elisa-reader를 이용하여 측정하였다.

⑥ mRNA 유전자 분석

① Total RNA의 추출

각 실험군의 생쥐에서 떼어낸 폐 조직을 homogenizer를 이용하여 분쇄한 後 RNazol^B (Tel-Test, USA)를 이용하여 total RNA를 추출하였다. 추출한 RNA는 DEPC(Diethyl Pyrocarbonate)를 처리한 20 μ l의 증류수에 용해시켜 정량하고, RNA를 확인하기 위하여 RNA 4 μ g을 EtBr이 들어있는 formaldehyde buffer와

섞어 70 °C에서 10분간 denaturation 시킨 후, formaldehyde를 넣은 1.5 % agarose gel에 loading dye와 함께 loading 하여 그 량을 확인 하였다. 확인한 RNA는 RT-PCR(Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction)에 사용 하였다.

㉞ cDNA 합성

역전사 반응은 준비된 total RNA 3 µg에 해당하는 양을 75 °C에서 10분 동안 denaturation 시키고, 이 denaturated total RNA 3 µg에 2.5 µl의 10 mM dNTPs, 1µl의 random sequence hexanucleotides (25 pmole/25 µl), RNA inhibitor로서 1µl의 RNasin(20 U/µl), 1 µl의 100 mM DTT 및 4 µl의 5×RT buffer(250 mM Tris-Cl, pH8.3, 375 mM KCl, 15 mM MgCl₂)를 혼합한 후, 1 µl의 M-MLV RT(200 U/µl)를 첨가한 뒤 DEPC 처리된 증류수를 더하여 최종 부피가 20 µl가 되도록 하였다. 이 20 µl의 반응 혼합액을 잘 섞은 뒤 원심분리하여 37 °C 항온 수조에서 60분 동안 반응시켜 first-strand cDNA를 합성한 다음, 95 °C에서 10분 동안 방치하여 M-MLV RT를 불활성화시키고 즉시 얼음으로 옮겼다. 이렇게 합성이 완료된 first-strand cDNA는 PCR(Polymerase Chain Reaction)에 사용하였다.

㉟ cDNA의 PCR 증폭

PCR은 Primus 96 Legal PCR system (with high pressure lid, MWG in Germany)를 이용하여 수행하였다. 반응은 이미 합성된 1 µl의 first-strand cDNA를 주형으로 사용하였다. 주형에 대한 β-actin, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-1β, TNF-α, 및 INF-γ에 대한 sense primer (20 pmole/µl)와 antisense primer (20 pmole/µl)를 혼합하여 1 µl를 가하고, 다시 3 µl 2.5

mM dNTPs, 3 µl 10×PCR buffer (100 mM Tris-HCl, pH 8.3, 500 mM KCl, 15 mM MgCl₂) 및 0.18 µl Taq polymerase (5 U/µl)를 첨가한 다음 최종 부피가 30 µl 되도록 멸균증류수를 가하고 predenaturation; 95 °C, 5분, denaturation; 74 °C, 5분, annealing; 55°C, 1분, elongation; 72 °C, 1분을 25cycle한 뒤 post-elongation을 72 °C에서 3분 동안의 條件으로 PCR을 수행하였다. 각 PCR products는 20 µl 씩 1.2 % agarose gel에 loading하여 50 V 조건에서 30분간 전기영동을 통하여 분석하였다

㊱ 통계처리

통계는 student's t-test로 하였다

III. 結 果

1. *in vitro* screening

1) FACS analysis

① Granulocytes/lymphocytes population (%)

肺 細胞 중 과립구의 비율이 대조군에서는 26.8 %이었고 AHCR-HAS에서는 11.6 %로 감소하였다(Fig.1).

② CD3e⁻/CCR3⁺

肺 細胞 중 CD3e⁻/CCR3⁺ 세포의 비율이 대조군에서는 92.2 %이었고 AHCR-HAS에서는 76.4 %로 낮아졌다(Fig.2).

③ CD69⁺/CD3e⁺

肺 細胞 중 CD69⁺/CD3e⁺의 비율이 대조군에서는 46.8 %이었고 AHCR-HAS에서는 28.1 %로 억제되었고, CD69⁺/CD3e⁺의 비율은 대조군에서는 34.9 %이었고 AHCR-HAS에서는 48.2

細辛藥鍼의 천식억제 및 면역조절효과에 대한 실험적 연구

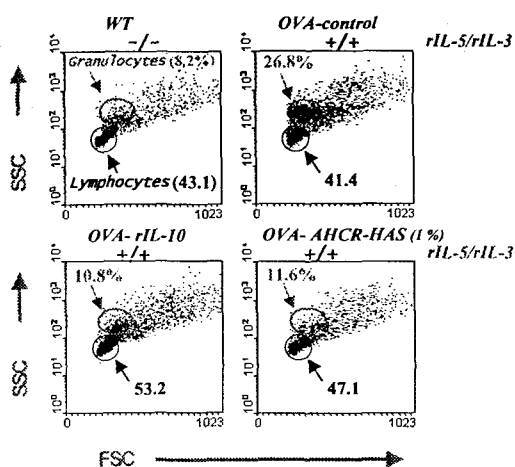


Fig. 1. Effect of AHCR-HAS on granulocytes/lymphocytes population (%) in mouse OVA-induced asthma lung cells.

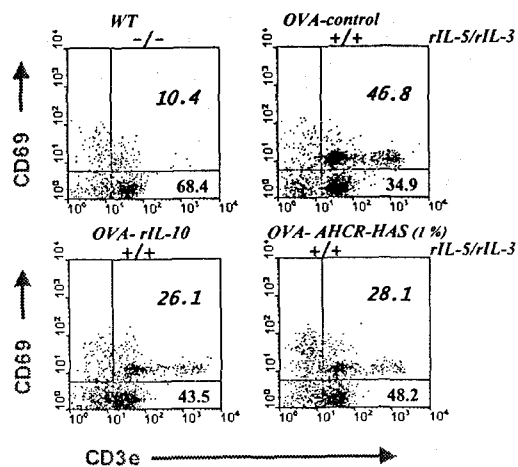


Fig. 3. Effect of AHCR-HAS on the percentage of CD69⁺/CD3e⁺ population (%) in mouse OVA-induced asthma lung cells.

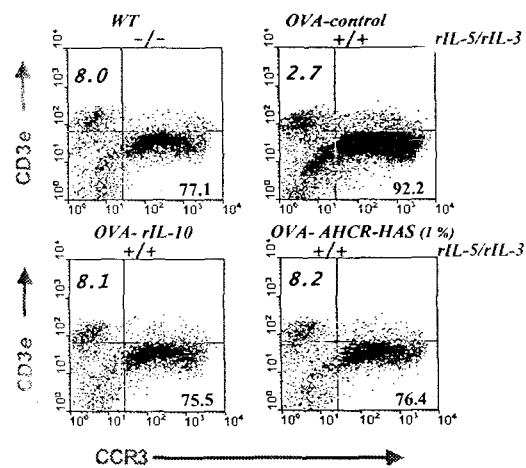


Fig. 2. Effect of AHCR-HAS on the percentage of CD3e⁺/CCR3⁺ population (%) in mouse OVA-induced asthma lung cells.

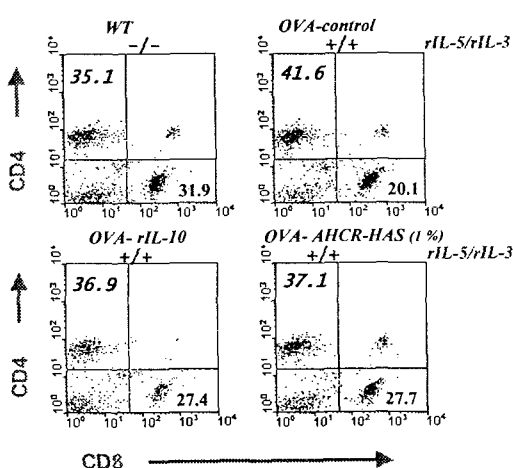


Fig. 4. Effect of AHCR-HAS on the percentage of CD4⁺ and CD8⁺ population (%) in mouse OVA-induced asthma lung cells.

%로 증가했다(Fig.3).

④ CD4⁺ 및 CD8⁺

肺細胞 중 CD4⁺ 세포의 비율이 대조군에서는 41.6%이었고 AHCR-HAS에서는 37.1%로 감소했고, CD8⁺의 비율은 대조군이 20.1%이었고

AHCR-HAS에서는 27.7로 증가했다(Fig.4).

⑤ CD23⁺/B220⁺

肺細胞 중 CD23⁺/B220⁺의 비율이 대조군에서는 1.59%이었고 AHCR-HAS에서는 1.18%로 억제되었다(Fig.5).

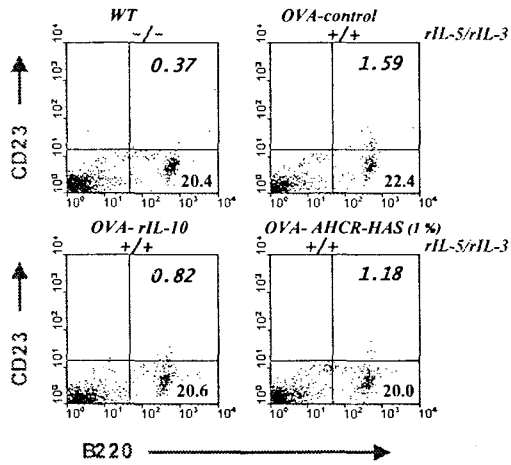


Fig. 5. Effect of AHCR-HAS on the percentage of CD23⁺/B220⁺ population (%) in mouse OVA-induced asthma lung cells.

C57BL/6 mice were injected with OVA for 6weeks (I.p:3times, I.t: 9times). The mice lungs were taken out, chopped and disposed with collagenase. Eosinophils were activated by rIL-3/rIL-5. The lung cells were treated with AHCR-HAS(1%) and incubated for 48hr at 37°C, and analyzed by flow cytometer.

- WT : Normal C57BL/6 mice.
- OVA-Control : OVA-induced asthma lung cells.
- OVA-AHCR-HAS (1%) : OVA inhalation and AHCR-HAS (1%).
- OVA-rIL-10 : Positive control.

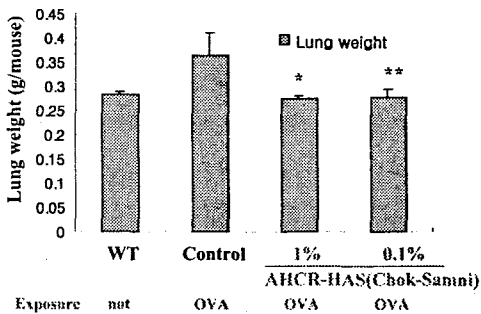


Fig. 6. Effect of AHCR-HAS on lung weight in mice with OVA-induced asthmatic mouse lung weight.

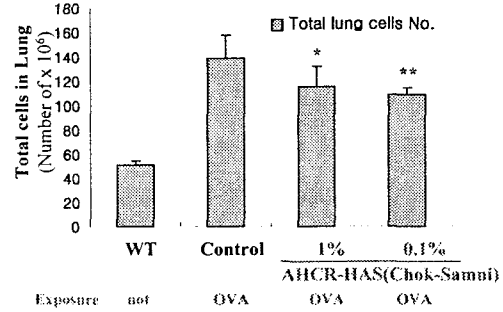


Fig. 7. The number of total cells in OVA-induced asthmatic mouse lung tissue.

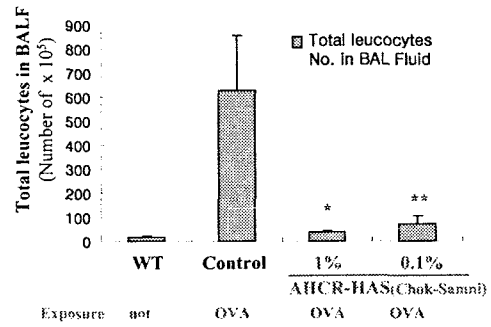


Fig. 8. The number of Total leucocytes in bronchoalveolar lavage fluid (BALF).

2. in vivo

1) Lung weight

AHCR-HAS에서는 대조군에서보다 무게가 감소하였다(Fig.6).

2) Cell count

① Total cells in Lung

AHCR-HAS에서는 총세포수가 대조군에서보다 감소했다(Fig.7).

② Total Leukocyte in BALF

대조군에 비하여 AHCR-HAS에서 leukocyte가 현저하게 감소했다(Fig.8).

細辛藥鍼의 천식억제 및 면역조절효과에 대한 실험적 연구

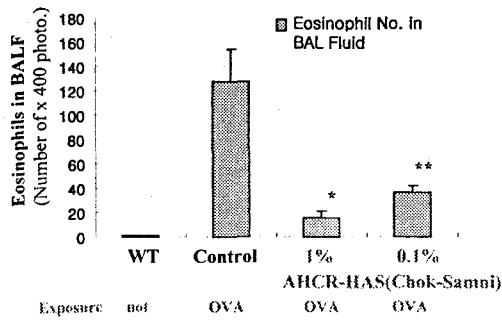


Fig. 9. The number of Eosinophil in bronchoalveolar lavage fluid (BALF).

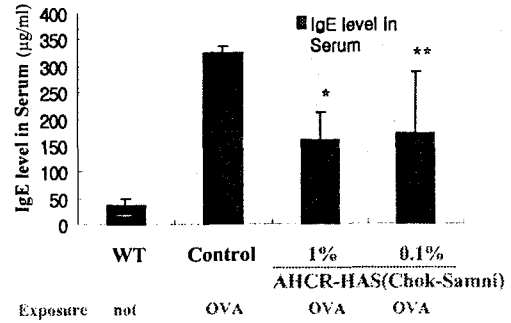


Fig. 11. The level of IgE in C57BL/6 mouse serum.

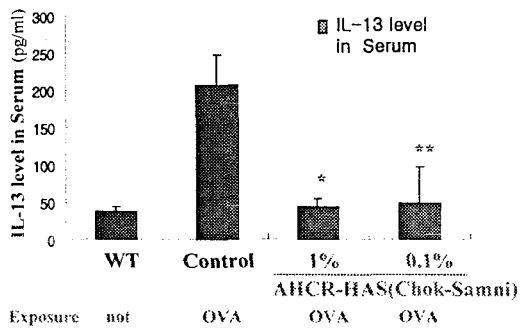


Fig. 10. The level of IL-13 in C57BL/6 mouse Serum.

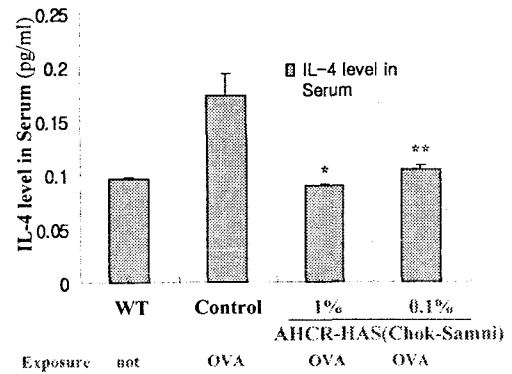


Fig. 12. The level of IL-4 in C57BL/6 mouse serum.

③ Eosinophils in BALF

AHCR-HAS에서 대조군에 비하여 호산구가 감소했다(Fig.9).

3) Photomicrographs of Eosinophil in BALF

대조군에서는 호산구가 다량으로 관찰 되었으며 세신약침군(AHCR-HAS) BALF에서는 호산구가 현저하게 감소하였다

4) ELISA

① IL-13, IgE, IL-4 in Serum

대조군에 비하여 AHCR-HAS에서 IL-13, IgE, IL-4의 분비가 각각 억제되었다(Fig.10, 11, 12).

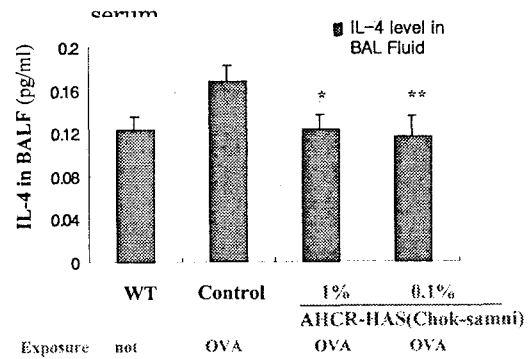


Fig. 13. The level of IL-4 in bronchoalveolar lavage fluid (BALF).

② IL-4 in BALF

대조군에 비하여 AHCR-HAS에서 IL-4의 분비가 억제되었다(Fig.13).

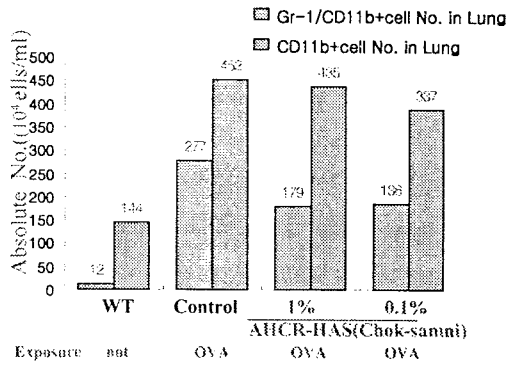


Fig. 14. Effect of MF-HAS on Gr-1⁺/CD11b⁺ cell number in OVA-induced asthmatic mouse lung.

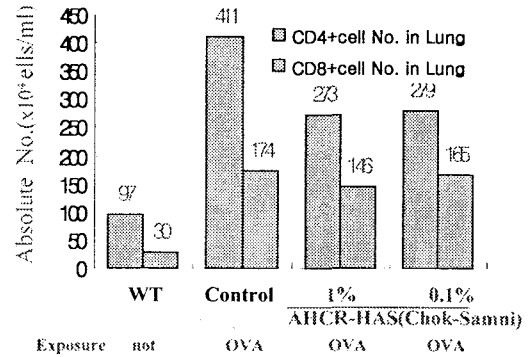


Fig. 16. Effect of AHCR-HAS on CD4 and CD8 cell number in OVA-induced asthmatic mouse lung.

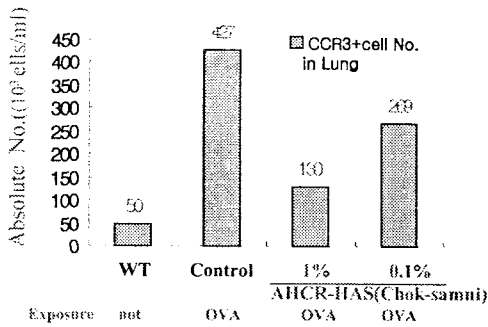


Fig. 15. Effect of AHCR-MF-HAS on CCR3⁺ cell number in OVA-induced asthmatic mouse lung.

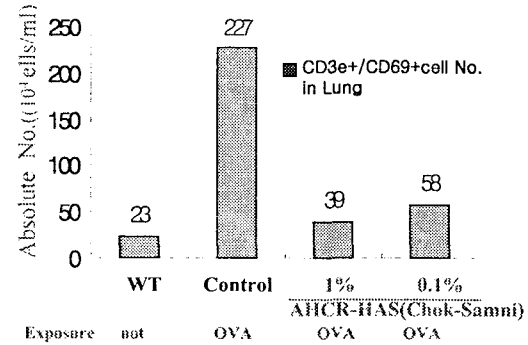


Fig. 17. Effect of AHCR-HAS on CD3e⁺/CD69⁺ cell number in OVA-induced asthmatic mouse lung.

5) FACS

FACS分析에 의해 각 細胞 수를 測定하였다.

① Gr-1⁺/CD11b⁺

Gr-1⁺/CD11b⁺세포와 CD11⁺세포는 대조군에 비하여 AHCR-HAS에서 감소하였다(Fig.14).

② CD3⁺/CCR3⁺

CCR3⁺세포는 대조군에 비하여 AHCR-HAS에서 감소하였다(Fig.15).

③ CD4⁺ 및 CD8⁺

CD4⁺세포는 대조군에 비하여 AHCR-HAS에서 감소하였으나, CD8⁺세포는 대조군에 비하여 유의성있는 감소를 보이지 않았다(Fig.16).

④ CD3e⁺/CD69⁺

CD3e⁺/CD69⁺세포는 대조군에 비하여 AHCR-HAS에서 감소하였다(Fig.17).

⑤ IgE⁺/B220⁺

IgE⁺/B220⁺세포와 B220⁺세포는 대조군에 비

細辛藥鍼의 천식억제 및 면역조절효과에 대한 실험적 연구

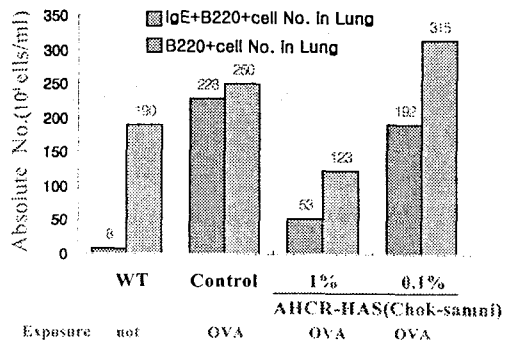


Fig. 18. Effect of AHCR-HAS on IgE+/B220+ cell number in OVA-induced asthmatic mouse lung.

하여 AHCR-HAS에서 감소하였다(Fig.18).

6) RT-PCR

RT-PCR을 이용하여 천식 유발과 관련된 여러 cytokine 들의 mRNA 발현을 관찰한 결과, TNF- α , INF- γ , IL-5, IL-4 등의 mRNA 발현이 대조군에 비하여 AHCR-HAS에서 현저히 감소하였다(Fig.19).

IV. 考 察

喘息의 발생은 서구화된 사회에서 지난 20년간 두배이상 증가했다¹⁹⁾. 최근의 연구에서는 소아와 청소년에서 세계적으로 5~6 %의 비율로 증가하고 있다고 한다²⁰⁻²¹⁾. 고도의 산업화에 따른 새로운 항원의 출현 및 환경공해 특히 대기 오염, 흡연인구의 증가 등으로 인해 천식의 유병률은 증가하고 있으며 이에 따른 최근 10년간 천식으로 인한 사망률도 증가하고 있는 추세이다⁵⁾.

喘息은 韓醫學에서 呼吸急促하고 喘鳴有聲을 특징적인 증후군으로 하는 哮喘證과 유사하다⁵⁻⁶⁾. 哮喘은 隋代 巢의 《諸病源候論》⁷⁾에서 上氣喉中如水鷄鳴과 呻嗽라는 증상이 처음 기재된

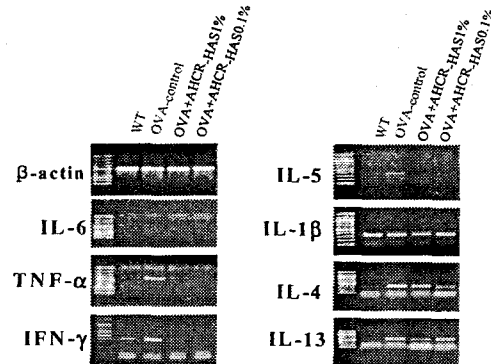


Fig 19. mRNA expression of β -actin, TNF- α , IFN-g, IL-1b, IL-4, IL-5, IL-6, and IL-13 in the lung.

이후에 많은 의서에 언급되어 왔는데, 明代 이후에 哮은 喉中有痰聲響하고, 喘은 呼吸急促한 것이므로 哮와 喘을 구분하였으나, 清代에는 哮와 喘을 구분하지 않고 단지 症狀의 輕重, 緩急이 서로 다르다고 한 이후, 哮喘證은 喘鳴有聲, 呼吸急促한 하나의 증후군으로 인식되어왔다¹⁶⁾.

근래 한의학에서 哮喘의 병인병리는 원래 體質이 脾胃不足하고 陽虛不運하여 痰濕內盛한데 外邪가 肺를 傷하면 痰濁이 動하여 肺氣를 阻滯으로 哮喘이 發生하고, 或은 疲勞過度하여 거듭 脾胃를 傷하여 痰濕이 더욱 盛함으로 哮喘이 發生한다 하였다³⁹⁾.

鄭³⁸⁾ 등은 哮喘의 원인을 첫째 冷한 飲料나 혹은 鹹, 酸, 甘味를 지나치게 嗜食하게 되면 積痰蘊熱하여 발생하게 되며, 둘째 外感病邪를 초기에 表散시키지 못하여 餘邪가 肺絡에 潛伏해 있다가 다시 外邪가 침범하면 발병하게 되며, 셋째 內在된 素因을 가지고 있는 사람이 寒冷疲勞 등 어떤 誘因을 만나서 발생하게 되며, 넷째 特정의 냄새, 음식에 대한 과민반응으로도 발생되며, 다섯째 臟器의인 원인으로 肺腎의 호흡기능 저하로 발생하게 된다고 정리하였다.

哮喘은 虛症과 實症으로 나누어 治療한다⁵⁾.

實症의 特徵은 病勢가 急迫하고 呼吸은 深長하며 여유가 있고 呼出이 빠르고 흡이 거칠고 크며 脈數하고 有力하고, 虛症은 病勢가 緩慢하고 숨이 차 呼吸이 계속되지 못하며 吸氣가 빠르고 움직이면 呼吸困難이 加重되고 語聲에 힘이 없으며 脈微弱 또는 無力하다. 哮喘은 發作性的 疾患이며 發作後에는 반드시 正氣가 虛해 있으므로 緩解期에는 扶正祛邪를 해야 한다. 實症은 風寒痰濁등의 病邪가 爲主가 되므로 外感風寒은 祛風散寒, 宣肺定喘하고, 痰濕은 燥濕化痰, 降氣定喘하고, 寒痰은 溫肺散寒, 定喘化痰의 治法으로 治療하고, 虛症은 肺虛腎虛 등이 爲主가 되므로 肺虛는 涼肺定喘하고, 心身虛損은 補益心身, 納氣定喘하고, 上實下虛에는 瀉肺化痰, 補益身元시키는 治法으로 治療한다^{5,38)}.

喘息은 氣道炎症으로 特徵지워지는 慢性 閉鎖性 肺疾患으로 일반적으로 알레르겐, 不安, 上氣道 感染, 吸煙 또는 기타의 環境的 “毒物” 또는 運動 등에 의해 誘發되는 氣道過敏性的 結果로 나타난다. 최근에는 임상적으로 可變的 氣道閉塞, 病態生理學的으로 氣道過敏性, 病理學的으로 氣道の 염증성 반응을 보이는 질환으로 定義한다¹⁻⁵⁾.

喘息의 주요 증상은 發作的 呼吸困難, 喘鳴, 기침, 肺의 過吸氣, 囉音, 喀痰등이다. 喘息의 精確한 原因은 不明確하나 氣道の 炎症細胞의 浸潤(Th2細胞, 好酸球, 肥滿細胞 등)이 共通的으로 나타나며, 氣道の 平滑筋收縮, 氣道粘膜上皮의 肥厚, 氣道內的 粘液의 存在 등이 喘息의 氣道閉塞에 關여하는 것으로 고려된다⁴⁾. 과거에는 氣管支喘息은 단순히 氣管支平滑筋의 異常收縮에 의한 질환으로 생각하였으나, 최근에는 氣管支喘息에 대한 개념이 氣道の 만성 炎症성 질환으로 새로이 定立되었다^{4,22)}.

최근에 氣管支喘息에 관한 연구는 氣道の 炎

症發顯에 關여하는 細胞와 分子水準의 機轉에 초점이 맞추어지고 있다. 氣管支喘息의 病因에 關여하는 細胞는 T細胞, B細胞, 大食細胞, 好酸球, 肥滿細胞, 氣道上皮細胞 등 여러 가지가 있지만 이중, T細胞는 cytokine들을 분비하여 氣道の 炎症反應을 조절하는 중요한 역할을 하고 있다²³⁾.

T세포는 CD3를 表面分子로 가지며, 分化된 세포에는 CD4⁺T세포, CD8⁺T세포, cytotoxic T세포, inducer T세포 등이 있는데 이 중 CD4⁺T세포와 CD8⁺T세포는 免疫機轉에서 중요한 역할을 담당한다³²⁾.

CD4⁺T세포는 활성화되었을 때 분비하는 cytokine 에 따라 Th1세포와 Th2세포로 분류된다. Th1세포는 CCR5를 가지고, 주로 IL-2, IL-12, IFN- γ 를 분비하고 지연형과민반응을 매개하며, 결핵균이나 바이러스에 대한 방어작용, 종양에 대한 숙주반응에 關여한다. Th2세포는 CCR3, CCR4, CCR8를 가지고, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 을 분비하여 즉시형과민반응, 체액성면역반응을 유도하고, 기생충 감염에 대한 방어작용 등에 關여한다²³⁾. Th1세포와 Th2세포는 상호길항작용을 통해 면역균형을 유지하며³³⁾, 알레르기성 기관지천식환자의 BALF에서는 Th2세포의 기능이 활성화됨이 관찰되고 있다³⁴⁾.

CD8⁺T세포는 class I MHC와 결합하여 suppressor T세포나 cytotoxic T세포로서의 기능을 수행하여 virus나 특정 세균에 의한 감염이나 악성종양에 대하여 신체를 보호하는 역할을 한다³⁵⁾.

Th2 cytokine인 IL-4, IL-13은 B세포를 자극하여 IgE 형성을 촉진시키고²⁴⁾, STAT6(Signal Transducers and Activators of Transcription 6) 신호활성화경로를 통하여 특정 chemokine의

생산을 야기한다. 이 그룹은 macrophage-derived chemokine(MDC) /CCL22, T-cell activation3(TCA3)/CCL1과 eotaxin/CCL11을 포함하는데 Th2세포의 특정 수용체(각각 CCR4, CCR8, CCR3)를 통한 이동을 야기한다. 이들 chemokine중 eotaxin은 중요한 호산구화학주성 인자이다²⁹⁾.

항원이 기도를 통해 들어오면 항원제시세포(MHC)에 의해 항원이 제시되어지고 제시된 항원이 T세포에 인식되어지면 T세포가 신호를 받아서 IL-4, IL-13이 분비되어 B세포를 자극하여 B세포에서 IgE를 대량생산하여 분비하게 된다. 이 IgE는 비만세포와 결합하여 여러 가지 chemical mediator(이하 CM)들이 세포밖으로 유리되는 현상이 일어난다. 이들 중 이미 형성되어 저장되었던 물질들이나 새로 형성된 물질들로서 기관지 수축제인 histamine, PGD2 (prostaglandin D2) 및 Leukotrien C4, leukotrien D4등은 수분내에 기도수축을 일으키고 30~60분 후에 소실되는 조기천식반응을 일으키며, IL-4, IL-5, IL-13, TNF α 와 같은 cytokine을 분비하고, 또한 Th2에서도 IL-5, IL-10을 분비하여 염증성세포들(주로 호산구)을 자극하여 이들을 증식 및 활성화시켜 CM들을 유리하게 되므로, 3~4시간 후에 기관지 수축반응을 나타내기 시작하여 4~8시간에 최고치에 달하며 12~24시간 이후에 소실되는 후기천식반응을 일으킨다²⁴⁻²⁵⁾. 천식이 기도내 염증반응에 의한 기도과민성 질환으로 알려지면서 이러한 염증반응을 일으키는 세포에 관한 연구를 통해서 기도내 염증반응은 주로 호산구에 의해 일어난다는 것이 밝혀짐으로써 호산구는 세포독성염증세포로 인식이 전환되었다²⁹⁾.

알레르기 염증반응에서 호산구의 역할을 살펴보면 흡입된 항원은 기도내 비만세포와 Th2세

포를 활성화시켜서, 염증을 일으키는 CM과, IL-4, IL-5같은 cytokine의 생산을 야기한다. IL-5는 골수로 이동하여 호산구의 말단분화를 야기한다. 순환하던 호산구는 알레르기 염증지역으로 들어가서 selectin과의 상호작용을 통하여 rolling에 의하여 폐로 이동을 시작하고, 마침내 integrin의 VCAM-1(vascular-cell adhesion molecule 1), ICAM-1(intercellular adhesion molecule 1)같은 부착단백 immunoglobulin superfamily와 결합을 통하여 내피와 결합한다. 호산구가 여러 가지 cytokine과 chemokine의 영향을 통해 기도조직으로 들어가면, 그들의 생존은 IL-3, IL-5, GM-CSF 등에 의해 연장된다. 활성화상태에서 호산구는 leukotrien이나 과립단백같은 염증매개물을 방출하여 기도조직에 병변을 일으킨다. 또한 호산구는 GM-CSF를 생산하여 그들의 생명을 연장시키고 지속적인 기도염증반응에 영향을 준다³⁶⁾.

細辛(*Asari Herba Cum Radice*)은 馬兜鈴科에 속한 多年生 草本¹⁵⁾으로 秦·漢代의 《神農本草經》⁸⁾에 上品으로 區分되어 처음 收錄된 후 味辛性溫한 性品으로 肺腎 二經으로 歸經하여 祛風散寒, 通竅止痛, 溫肺化飲, 利水道하는 效能으로 風寒感冒, 頭痛, 牙痛, 鼻塞, 鼻淵, 痰飲咳嗽, 風寒濕痺 등에 사용되었다.

細辛의 名稱은 세신의 형태가 뿌리가 매우 가늘고, 그 맛이 매우므로 생겨났고, 이후 지금에 이르기 까지 小辛·少辛 小細 細草 毒葉草와 같이 맛과 형태에 따른 異名이 사용되었다. 세신의 性味에 관해서는 《神農本草經》⁸⁾에 辛溫, 無毒으로 기록한 이후 대부분 따르고 있지만 《醫學入門》⁴⁰⁾에서와 같이 “味辛, 小毒”이라고 기록된 문헌들이 있다. 이는 細辛을 單用으로 사용할 경우 過量을 使用하면 氣悶塞不通하여 死亡할 수도 있음을 경고한 것이라 볼 수 있다. 현

대의 동물실험에서도 과량을 사용하면 처음에는 흥분시키는 작용이 있지만 이어서 麻痺狀態가 되며 수의운동과 호흡운동이 감퇴되고, 반사가 소실되어 결국 呼吸麻痺로 인한 사망에 이르기드 한다고 하였다⁹⁾.

主治症으로는 解表散寒의 효능으로 外感風寒, 發熱惡寒, 頭痛身痛, 鼻塞, 鼻流涕에 應用되고, 祛風止痛의 효능으로 頭痛, 牙痛, 風濕痺痛에 使用되고, 溫肺化飲의 效能으로 外感風寒 혹은 寒飲이 肺로 들어감으로 생기는 咳嗽氣喘, 痰飲清稀에 使用한다. 또한 利水道의 效能도 기록되고 있다^{9,15)}.

細辛의 成分은 精油가 3%이고, 그 主成分인 methyleugenol은 이는 실험동물에서 분리한 氣管支에 현저한 弛緩作用을 나타내고, higenamine-HCl은 鎮咳作用의 主成分인 것으로 알려져 있다. 細辛의 성분들로 인해 實驗動物에 대해 현저한 抗炎作用이 있으며 皮膚의 腫脹도 抑制하고 副腎을 제거한 큰 쥐에 대해서도 抗炎作用을 나타낸다⁹⁾. 이러한 항염작용들은 風濕痺痛에 대해 細辛이 응용될 수 있다는 것을 증명하는 것으로 볼 수 있다.

細辛에 관한 최근의 실험적 연구로 宋¹²⁾이 細辛뿌리가 아낙필락시스에 미치는 영향에서 실험적으로 알레르기에 효과가 있음을, 金¹³⁾이 細辛根의 항알레르기 효과에 관한 實驗的 연구에서 細辛이 B세포에서 IgE의 유리를 억제함을 밝혔고, 조¹⁴⁾ 등은 細辛의 肝機能保護에 관한 효과를 보고하였지만 아직까지 細辛藥鍼의 喘息에 대한 연구는 국내에 보고된 바가 없다.

喘息의 鍼灸治療에 대한 文獻考察 結果 手太陰肺經과 任脈, 足陽明胃經, 足太陽膀胱經, 足少陰腎經의 臍中, 天突, 肺俞, 中脘, 期門, 太淵, 足三里, 氣海, 璇璣, 膏肓 등이 다용되었다. 喘息의 鍼灸治療에 대한 臨床 및 實驗研究를 考察해 보

면 肯定的인 面^{41,42)}과 否定的인 面^{43,44)}이 보고되고 있어 아직까지 喘息의 鍼灸治療에 대한 효과는 不明確하여 이에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사려된다.

약침요법은 경락학설의 원리에 의거하여 일정한 약물을 원료로 하여 다양한 추출과정을 거쳐 만들어진 제제를 주입기를 이용해 병증에 유관한 혈위, 압통점, 또는 체표의 촉진으로 얻어진 양성반응점에 주입하여, 자극과 약물작용을 통하여 생체의 기능을 조정하고 병리상태를 개선시켜, 질병을 치료하는 新鍼療法으로 국내에서도 動物實驗的인 연구보고가 活潑하게 진행되고 있는 추세이며 喘息에 관한 藥鍼의 연구로는 李¹⁷⁾ 등의 五拗湯藥鍼 研究, 金¹⁸⁾ 등의 冬蟲夏草藥鍼 研究가 보고되었다.

足三里(St36)는 足陽明胃經의 合土穴로 臨床에서 가장 많이 活用되는 穴로서 主治範圍가 廣範圍하다. 疏風·化濕·通調經絡·調和氣血 등의 效能이 있어 消化系統 疾患이나 循環 呼吸 泌尿生殖系統 病症 등에 良好한 效果를 나타낸다.

이에 著者は 細辛藥鍼(AHCR-HAS)이 알레르기 喘息모델 생쥐의 喘息抑制 및 免疫調節效果를 알아보기 위하여 C57BL/6생쥐에 ovalbumin을 복강주입 및 吸入시켜 알레르기 喘息病態를 誘發시키고, 細辛藥鍼液을 足三里(St36)에 注入한 후, 생쥐의 肺質量, 肺內 總세포數, BALF內 총림프구수 및 총호산구수, 肺內 Gr-1⁺/CD11b⁺ 세포수, CD3⁺/CCR3⁺ 세포수, CD4⁺ 세포수, CD8⁺ 세포수, CD3e⁺/CD69⁺ 세포수, IgE⁺/B220⁺ 세포수의 변화를 측정하고, 혈청내 IgE, IL-13, IL-4, BALF內 IL-4등을 定量하였다. 또한, RT-PCR을 이용하여 肺內 β -actin, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-1 β , TNF- α , 및 INF- γ 의 mRNA 발현을 관찰하였다.

喘息에서 肺의 질량증가는 肺의 炎症性變化로

인한 氣道 및 氣管支의 浮腫 및 細胞浸潤을 意味하고, BALF內 總細胞數가 높다는 것은 호산구, 림프구, 대식세포 등 喘息의 만성염증성병리를 일으키는 세포들이 氣道에 많이 침착되어있다는 것을 의미한다. 본 실험에서 肺質量을 測定한 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며 실험군은 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다. BALF內的 총세포수를 측정 한 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소했다. BALF內的 총 림프구수와 호산구수를 측정 한 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다. 따라서 細辛藥鍼이 염증성세포의 응집 및 침윤에 억제효과가 있는 것으로 사료된다.

IL-4, IL-13은 B세포를 자극하여 IgE 형성을 촉진시키고, 好酸球의 凝集을 야기하고, Th2세포의 생성을 돕는다²⁷⁾. IL-4는 B 세포 활성화와 isotype switching, 특히, IgE 항체의 발생에 있어서 중요한 역할을 한다. 기능성 IL-4 유전자가 결핍된 생쥐는 IgE를 생산할 수 없다. 면역반응 초기단계에서 IL-4의 출현은 반응의 성질에 중요한 영향을 준다. IL-4는 T세포에 의한 IL-4의 보다 많은 생산을 도와주며, 항체 형성을 촉진시키고, 지연형 과민성 반응을 억제하는 IFN- γ 의 생산을 억제한다²⁸⁾. IL-13은 Th2세포에서 주로 생산하며, IL-4와 기능적으로 유사하고, Th2세포의 생성 및 IgE의 생산을 촉진한다. 이에 대한 수용체는 대식세포, 호산구 호염기구, 비만세포, 내피세포 등에 발현되며, T세포에는 발현되지 않는다²⁸⁾. 혈청 IgE는 주로 IL-4, IL-13, IFN- γ 에 의해 조절되고, 비만세포나 호염기구의 세포표면에 강력히 結合하여 있으며, 비만세포와 호염기구에서 히스타민과 세로토닌 등 독성을 가

진 아민화합물이 분비되게 되어 심한 과민증상을 일으키게 되므로³⁰⁾ 알레르기반응에서 혈청IgE의 양은 중요한 요건이 된다³¹⁾. 본 실험에서 혈청내 IL-13을 측정한 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 혈청내 IgE양을 측정한 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 혈청내 IL-4양을 측정한 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 따라서 IL-13, IL-4, IgE의 감소를 볼 때 세신약침이 IL-4, IL-13의 생산을 억제함으로써 B세포의 활성화억제와 IgE의 생산을 억제하는 효능을 하여 기관지천식에 효과가 있을 것으로 사료된다.

Gr-1은 과립구에 많고, CD11b는 세포유착분자(Mac-1)로서⁴⁵⁾, 림프구, 대식세포의 표면에서 발현되며, 호산구가 표적장기로 유입할 때 Rolling 후 두 번째 단계에서 내피에 발현되어 있는 ICAM-1, 2(intercellular adhesion molecule 1,2) 등과 유착하여 내피세포와 강하게 유착하여 이후 PAF LTB₄, eotaxin(CCL11), RANTES 등의 화학주성인자 등에 의해 경피내 이동이 일어나 결체조직으로 유입되게 된다⁴⁵⁾. 본 실험에서 BALF내의 Gr-1⁺/CD11b⁺세포수를 측정한 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다. 따라서 細辛藥鍼이 호산구의 내피세포유착에 의한 경피내 이동을 감소시키는 것으로 사료된다.

CCR3는 호산구에서 가장 높게 나타나고, 호염기구, Th2세포, 천식환자의 기도상피세포에서 보이며, 호산구의 활성화와 탈과립화에 관여하는 것으로 보인다²⁹⁾. CD3는 T세포에서 발현되는 표면 분자이다⁴⁵⁾. 본 실험에서 BALF내의 CD3/

CCR3⁺세포수를 측정된 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 따라서 세신약침이 호산구수를 감소시키는 것으로 사료된다.

CD4⁺T세포는 여러 종류의 cytokine을 생산하여 B세포가 효율적으로 항체를 생산하도록 도와주고 면역반응의 행동세포를 활성화시키는 역할을 하므로 CD4⁺T세포의 비율은 일반적으로 면역력의 지표로도 광범위하게 응용되고 있다³⁵⁾. 본 실험에서 BALF내의 CD4⁺세포수를 측정된 결과 CD4⁺T세포에서 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. CD8⁺T세포수를 측정된 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 세신약침의 자입에 의한 CD4⁺T세포수의 감소를 통해 과민한 면역반응을 조절하는 효과가 있음을 알 수 있었다.

CD3는 T 세포 결정표지인자로, T세포 항원 수용체에 항원이 결합된 신호를 세포 안으로 전달하고⁴⁶⁾, CD69는 활성화된 B세포와 T세포, 대식세포, NK세포에 분포한다³⁷⁾ 본 실험에서 BALF내의 CD3e⁺/CD69⁺세포수를 측정된 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다. 따라서 세신약침이 T세포의 활성화를 감소시키는 것으로 사료된다.

B220은 사람에게겐 없지만 mouse의 B세포 표면에 있는 표식자이다³⁴⁾. 항원에 자극을 받으면 Th2세포는 IL-4를 분비하여 B세포에 IgE의 생산을 촉진시킨다⁴⁵⁾. 본 실험에서 BALF내의 IgE⁺/B220⁺세포수를 측정된 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은

대조군에 비하여 유의하게 감소하였고. BALF내 IL-4를 측정된 결과 대조군은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 따라서 細辛藥鍼에서 IL-4의 분비가 억제되었고 IgE⁺/B220⁺세포가 감소하였음을 볼 때, 細辛藥鍼이 Th2세포에서 IL-4의 분비를 억제하여 B세포에서 IgE의 생산 및 방출을 억제한다고 볼 수 있다.

이상의 실험결과를 종합하여 보면 세신약침시술이 천식의 병태생리에서 중요한 역할을 하는 T세포의 활성화를 억제하고, 염증유발 Cytochine인 IL-4, IL-13의 발현을 억제함으로써 B세포의 활성화를 억제하여 IgE의 생산을 억제하고, 호산구의 세포유착에 의한 조직 및 기관지내로의 이동 및 침윤을 억제하는데 효과가 있으므로, 천식의 전반적인 면역기전에 작용하는 것으로 사료되며, 임상적으로도 일정한 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

V. 結 論

細辛藥鍼(AHCR-HAS)이 알레르기 천식모델 생쥐의 喘息抑制 및 免疫調節에 미치는 영향을 알아보기 위하여 C57BL/6생쥐에 알레르기 喘息病態를 유발시키고, 足三里(St36)에 細辛藥鍼을 시술한 후 생쥐의 肺質量, 肺內 총세포수, BALF내 총림프구수 및 총호산구수, 肺內 Gr-1⁺/CD11b⁺ 세포수, CD3/CCR3⁺ 세포수, CD4⁺ 세포수, CD8⁺ 세포수, CD3e⁺/CD69⁺세포수, IgE⁺/B220⁺세포수의 변화를 측정하고, 혈청내 IgE, IL-13, IL-4, BALF內 IL-4 등을 定量하였으며, RT-PCR을 이용하여 肺內 β -actin, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-1 β , TNF- α , 및 INF- γ 의 mRNA 발현을 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 肺의 質量을 測定한 결과 실험군은 대조군

- 에 비하여 유의하게 감소하였다.
2. 肺의 총세포수를 측정한 결과 실험군은 대조군에 비하여 유의하게 감소했다.
 3. BALF內的 총림프구수와 호산구수를 測定한 결과 실험군은 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다.
 4. 血清內 IL-13, IgE, IL-4 量을 測定한 결과 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.
 5. BALF內 IL-4를 측정한 결과 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.
 6. 肺內的 Gr-1⁺/CD11b⁺, CD3/CCR3⁺, CD3e⁺/CD69⁺, IgE⁺/B220⁺세포수를 측정한 결과 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.
 7. 肺內的 CD4⁺세포수를 측정한 결과 실험군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였고, CD8⁺세포수를 측정한 결과 실험군은 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다.
 8. 喘息 관련 cytokine 들의 mRNA 발현을 관찰한 결과, TNF- α , INF- γ , IL-5, IL-4 등의 mRNA 발현이 실험군에서 대조군에 비하여 현저히 감소하였다.

6. 許 浚. 東醫寶鑑. 서울 : 南山堂 1989 : 145.
7. 巢元方. 諸病源候論(卷13.14). 서울 : 大星文化社. 1992 : 106-17.
8. 黃爾 輯. 神農本草經. 北京 : 中醫古籍出版社. 1982 : 54. .
9. 江蘇新醫學院 編. 中藥大辭典(上冊). 上海 : 上海科學出版社. 1977 : 465~6. 477~9.
10. 康秉秀, 高雲彩, 金先熙 外 編著. 本草學. 서울 : 永林社. 1991 : 135.
11. 小官卓夫, 畠田浩, 황전정실, 當用동용. 細辛으로부터의 higenamine의 단리 및 타생약에서의 higenamine의 분포. 제 2회 천연약물의 개발과 응용심포지움 요지집. 1978.
12. 송호준. 세신뿌리가 아나필락시에 미치는 影響. 대한본초학회지. 1997 ; 12(2) : 143-55.
13. 김영균, 공복철 . 細辛根의 抗 알레르기 效果에 대한 實驗的 研究. 한방성인병학회지. 1998 ; 4(1) : 86-97.
14. 윤수홍, 조은진. 세신의 간기능 보호效果에 관한 研究. 한국위생과학회지. 1999 ; 5(2) : 85-91.
15. 신민교. 원색임상본초학. 서울 : 남산당. 1986 : 512-3.
16. 吉村永星, 黃義玉, 鄭昇杞, 李珩九. 알레르기性 喘息에 關한 文獻的考察(東西醫學的比較考察). 大韓韓醫學會誌. 1990 ; 11(1) : 39-70.
17. 李成桓, 李潤浩, 申舜植. 五拗湯 藥針이 알레르기 喘息 흰쥐의 肺氣管支 洗滌液內 免疫細胞 및 血清 IgE에 미치는 影響. 대한침구학회지. 2001 ; 18(1) : 30-9.
18. 김재홍, 조명래, 유충열, 채우석. 冬蟲夏草藥鍼 과 口腔投與가 ovalbumin으로 誘發된 asthma에 미치는 影響. 대한침구학회지. 2002 ; 19(2) : 39-50.
19. Hartert TV, Peebles RS Jr. Epidemiology of asthma : the year in review. Curr Opin

參考文獻

1. 전국의과대학 임상교수편. 임상진단학. 서울 : 한미의학. 2002 : 392~3.
- 2.李文鎬. 內科學. 서울 : 金剛出版社. 1979 : 2043~5.
3. 대한 천식 및 알레르기학회 . 천식과 알레르기 질환. 서울 : 군자출판사. 2002 : 31~44.
4. 한용철. 임상호흡기학. 서울 : 일조각. 1995 : 208~25.
5. 李珩九, 鄭昇杞 . 東醫肺系內科學. 서울 : 아트동방. 1999 : 162~202.

- Pulm Med. 2000 ; 6(1) : 4~9.
20. Marwick C. Helping city children control asthma. *J Am Med Assoc.* 1997 ; 277 : 503~1504.
 21. Schuh S, Johnson D, Stephens D, Callahan S, Canny G. Hospitalization patterns in severe acute asthma in children. *Pediatr Pulmonol.* 1997 ; 23 : 184~92.
 22. 김유영. 氣管支喘息의 최신 치료전략. 결핵 및 호흡기질환. 1996 ; 43(1) : 1
 23. Corrigan CJ, Hamid Q, North J, Barkans J, Moqbel R, Durhams S, Gemou-Engesaeth V, Kay AB. Peripheral Blood CD4 but not CD8 T-lymphocytes in patients with exacerbation of asthma transcribe and translate messenger RNA encoding cytokines which prolong eosinophil survival in the context of a Th2-type pattern. Effect of glucocorticoid therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995 ; 12 : 567.
 24. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology* 2nd edition. Gower medical Publishing. 1989 ; 19 : 11~19. 20.
 25. Roberst on DG, Kerigan AT, Hargreave FE. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1974 ; 54 : 244~57.
 26. Bacharier LB, Jabara H, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998 ; 115 : 257~69.
 27. Ferreira MB, Palma Carlos AG. Cytokines and asthma. *J of investigational allergology and clinical immunology.* 1998 ; 8(3) :141~8.
 28. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax.* 1999 ; 54 : 825~57.
 29. Nicholas W, Lukacs. Role of chemokines in the pathogenesis of asthma. *Nature review-immunology.* 2001 ; 1 : 108~16.
 30. 하대유 외 25인 편역. 그림으로 본 면역학. 서울 : 고문사. 1994 : 279~300.
 31. Mehlhop PD, Van De Pijn M, Goldberg AB, Brewer JP, Kurup VP, Martin TR, Oettgen HC. Allergen-induced bronchial hyperreactivity and eosinophilic inflammation occur in the absence of IgE in a mouse model of asthma. *Immunology.* 1997 ; 94 : 1344~9.
 32. 황상익 역. 면역의 의미론. 서울 : 한울. 1998 : 143~55.
 33. Kasakura S. A role for T-helper type 1 and 2 cytokines in the pathogenesis of various human diseases. *Rinsho Byori.* 1998 ; 46(9) : 915~21.
 34. 김대검. 桑白皮가 제 I 형 알레르기喘息 모델 흰쥐의 BALF내 免疫細胞 및 血清 IgE에 미치는 影響. 경희대학교 대학원 석사학위논문. 2002.
 35. Roitt IM. *Roitt's Essential Immunology.* Blackwell Science. 1997 ; 95 : 201~21. 363~7.
 36. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med.* 2001 ; 344(5) : 350~62.
 37. 김세종 . 면역학. 서울 : 고려의학. 1994 : 3, 8, 25, 26, 28, 31, 32, 134.
 38. 鄭昇杞, 李珩九. 哮喘의原因 및 治法에 關한 研究. *大韓韓醫學會誌.* 1986 ; 7(1) : 60~7.
 39. 上海中醫學院編. 中醫內科學. 上海 : 商務印書館. 1983 : 223~30.
 40. 李挺. 編註醫學入門. 서울 : 대성문화사. 1989 : 164.

41. Choudhury KJ, Ffoulkes Crabbe DJO. Acupuncture for bronchial asthma. *Alternative Medicine*. 1989 ; 3 : 127~32.
42. Takishima T, Mue S, Tamura G, Ishihara T, Watanabe K. The bronchodilating effect of acupuncture in patients with acute asthma. *Annals of Allergy*. 1982 ; 48 : 44~9.
43. Tandon MK, Soh PFT. Comparision of real and placebo acupuncture in histamine- induce asthma. A double- blind crossover study. *Chest*. 1989 ; 96 : 102~5.
44. Jobst K, Chen JH, McPherson K, Arrowsmith J, Brown V, Efthimiou J, Fletcher HJ, Maciocia G, Mole P, Shifrin K, et al. Controlled trial of acupuncture for disabling breathlessness. *Lancet*. 1986 ; 2(8521-22) : 1416-9.
45. 대한 천식 및 알레르기학회. 천식과 알레르기 질환. 서울 : 군자출판사. 2002 : 31~44. 59~67. 237~326.