

배발효 음료가 천식이 유발된 생쥐의 기도 과민성 및 면역 글로불린 분비에 미치는 영향

정영민^{1#}, 김형우^{1#}, 정희진¹, 최유진¹, 도윤호², 최정식², 조수인^{1*}

1: 부산대학교 한의학전문대학원 2: 동신대학교 친환경농식품산업화센터

Effects of Pear Alcoholic Fermentation Beverage on Airway Hyperresponsiveness and Immunoglobulin Production in Asthmatic Mice

Young-min Joung^{1#}, Hyung Woo Kim^{1#}, Heejin Chung¹, Eugene Choi¹, Yoon Ho Do²,
Jeong Sik Choi², Su In Cho^{1*}

1: School of Oriental Medicine, Pusan National University
2: Center for Organic Agri-Food Industrialization, Dongshin University

ABSTRACT

Objectives : This study was designed to investigate the effects of alcoholic fermentation beverage using pear, *Bae Ro Mi In* (BRMI) on airway hyperresponsiveness and immunoglobulin production in asthmatic mice

Methods : We investigated the effects of BRMI on airway hyperresponsiveness by measurement of enhanced pause (Penh), and also investigated the effects on production levels of antigen specific antibody and subclasses such as IgG1, IgG2a and IgE by using ELISA methods. Prednisolone (PD, 5 mg/kg) was used as positive control.

Results : Treatment with BRMI did not lowered airway hyperresponsiveness, but PD lowered significantly. Oral administration of BRMI lowered production level of ovalbumin (OVA) specific total antibody significantly. Especially, BRMI decreased IgE levels compared to non-treated control effectively. Treatment with PD lowered production levels of total antibody, IgG1 and IgE.

Conclusions : These result suggest that BRMI can lower production levels of antigen specific total antibody and IgE in asthmatic mice. We also suggest that BRMI has the possibility to prevent or cure asthma through regulation of antigen specific antibody production.

Key words : Pear beverage, asthma, immunoglobulin,

서론

천식(asthma)은 21세기에 가장 빠른 속도로 유병률이 증가하고 있는 질환으로, 세계적으로 관심이 집중되고 있다¹⁾. 천식은 다양한 자극에 대한 기관지의 과민성을 특징으로 하는 기도 질환이며, 생리적으로 공기 통로의 광범위한 수축을 나타내고, 임상적으로 발작적인 호흡 곤란, 기침, 천명음을

발생시킨다²⁾. 면역학적 측면에서 천식의 형태는 Th2 반응에 기인하는 기도의 만성 염증질환(chronic inflammatory disorder)이다³⁾. 이러한 만성 염증 질환에서 IgE 의존성 비만세포(mast cell) 활성화 과정은 매우 중요한 역할을 차지하고 있음이 알려져 있으며, 천식의 호전과 악화를 판단하는 중요한 기준 중의 하나이다⁴⁾. 천식에서 IgE뿐만 아니라 염증 상태를 나타내는 지표인 total antibody가

* 교신저자 : 조수인, 경남 양산시 물금읍 범어리, 부산대학교 한의학전문대학원, 약물의학부

제1저자로서 논문 기여도가 같음

· Tel : 051-510-8457 · E-mail : sicho@pusan.ac.kr

· 접수 : 2009년 11월 20일 · 수정 : 2009년 12월 15일 · 채택 : 2009년 12월 21일

증가되어 있으며, IgG1 또한 증가됨이 잘 알려져 있다⁵⁾.

배(梨, Pear)는 돌배(일본배, *Pyrus pyrifolia* Nakai.)의 변종으로 가장 대표적으로 식용하는 과일 중의 하나이며, 한의학적으로 性味는 甘微酸, 寒하여, 潤肺養心, 消痰降火, 清熱解毒의 효과가 있어 예로부터 咳嗽, 喘息 등과 酒毒을 푸는 데 사용되어 왔다^{6,7)}.

배에 대한 최근 연구로 배에서 추출된 Pectin과 Phenolic compound가 실험 동물의 국소뇌혈류량을 증가시켜 준다는 보고와 배에서 추출된 펙틴이 2KIC 고혈압 흰쥐에서 항고혈압작용을 하며, Cardiac Hypertrophy를 방지해 준다는 보고가 있다^{8,9)}. 이에 부가하여 배에서 추출된 Phenolic Compound가 Streptozotocin (STZ)으로 유발된 당뇨병 쥐에서 혈당을 조절하여준미 알려져 있다¹⁰⁾. 특히 배 추출 Phenolic Compound가 생쥐의 천식을 완화시킨다는 보고가 있으며^{11,12)}, 이러한 기능성을 발휘하는 배의 성분으로는 Pectin과 함께 Phenolic compound가 관계할 가능성이 높은 것으로 여겨지고 있다¹³⁾. 본 연구진은 배의 가공과정에서 발생하는 부산물인 과피에는 풍부한 폴리페놀류가 함유되어 있음에 착안하여¹³⁾, 과피와 씨방을 알코올 발효하여 만든 음료(Bae Ro Mi In, BRMI)의 여러 가지 기능성을 시험하고 있으며, 그 중 피부 보습 효과가 있음을 보고한 바 있다¹⁴⁾.

본 연구에서는 BRMI의 항천식 효과를 규명하기 위하여 난황(ovalbumin, OVA)을 이용하여 천식을 유발하고, BRMI를 투여한 다음, 천식에서 발생하는 기도 과민성 및 면역 글로불린 생성량 변화를 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

8주령된 암컷 Balb/c 생쥐를 샘타코(인천, 한국)에서 구입하여, 일주일 이상 실험실환경에 적응시킨 후 온도와 습도가 조절되는 환경(24 ± 3°C, 12-hr light-dark cycle)에서 고형사료와 물을 마음껏 섭취하게 하며 실험에 사용하였다. 실험동물은 정해진 규정에 의하여 다루었으며, 실험 프로토콜은 부산대학교 실험동물위원회의 승인을 득하였다.

2) 시료

본 연구에 사용된 배(Pear)는 시중(전남, 나주)에서 10월초경 수확된 배를 사용하였다. 시료는 구입된 배에서 육질 부분을 제거하고 과피와 씨방만을 이용하여, 알코올 발효시켜 만들어졌다.

2. 방법

1) 시료의 조제

본 연구에 사용된 시료는 배의 과피와 씨방을 알코올

발효하여 만들어졌다. 알코올 발효 과정을 단계별로 간략히 소개하면 다음과 같다. 배의 과피와 씨방을 세척한 후 이를 과쇄/압착하여 배즙을 형성하는 착즙단계와 상기 착즙단계에서 형성된 배즙에 설탕을 첨가하여 25°Brix으로 당도를 높이는 보당단계를 거쳐, 보당된 배즙에 효모를 0.5~1% (v/v) 첨가하고, 23~25°C의 혐기조건에서 4~5일간 배양하는 알코올발효단계가 실시되었다. 알코올발효가 완료된 배즙을 1.5기압 90~95°C에서 알콜을 제거하고, 알콜이 제거된 배즙을 20 μm, 5 μm, 2 μm, 0.45 μm의 filter로 순차여과한 후, 저온살균을 거쳐 시료를 완성하였다.

2) 천식 유발과 실험군 선정

100 μl의 용매(phosphate buffer saline, PBS)에 20 μg의 난황(ovalbumin, OVA)과 2 mg의 inject alum (Pierce, USA)을 녹여 3일간(day 1~3) 복강으로 주사한 후, 실험 시작 8일 째에 생쥐를 Zoletil (15 mg/kg)과 Rompun (5 mg/kg)으로 마취시킨 후, 비강 내 점적의 방법으로 10 μg의 항원(PBS 30 μl)을 생쥐에게 투여하였다. 실험 시작 16, 17, 20, 21일에 동일한 방법으로 비강 내 점적을 시행하여서 총 5번의 비강 내 점적을 시행하였다(Fig. 1). BRMI은 하루에 500 μl씩 총 6일간 구강투여 되었으며, 결과의 대조를 위하여 prednisolone (Sigma, USA)을 5 mg/kg 용량으로 구강투여 하였다. 자세한 실험군은 다음과 같다.

- ① 정상군(Normal group) : 천식을 유발하지 않고 용매(증류수)만 투여한 군
- ② 천식대조군(Experimental control group) : 천식을 유발시키고, 용매(증류수)만 투여한 군
- ③ 시료군(BRMI group) : 천식을 유발시키고 BRMI를 구강 투여한 군
- ④ 프레드니솔론군(PD group) : 천식을 유발시키고 PD를 구강 투여한 군.

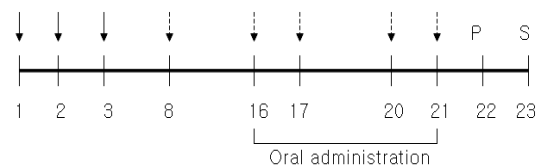


Fig. 1. Experimental schedule

All experimental groups, except normal group, were sensitized intra-peritoneally on days 1, 2, and 3 and challenged intranasally at days 8, 16, 17, 20 and 21. Animals were treated with BRMI and PD from days 16 until 21. Airway responsiveness was measured on day 22. All animals were sacrificed on day 23.

↓ : Sensitization. ↓↓ : Challenge. P: measurement of Penh value. S: sacrifice.

3) 기도 과민성 측정

Methacholine (Sigma, USA)에 대한 기도 과민성은 실험 22일 째에 enhanced pause (Penh) 값을 통하여 측정되었다. 기도 과민성 측정을 위하여 0, 12.5, 25, 50 mg/ml

농도의 methacholine에 120초간 노출된 후, whole body plethysmograph (OCP 3000, Allmedicus, Korea)의 chamber 내에서 150초간 호흡 양상을 측정하였다. Penh값의 계산 공식은 아래와 같다.

$$\text{Penh} = (\text{Te}/\text{RT}-1) \times \text{PEF}/\text{PIF}$$

Te : expiration time (sec)

RT : relaxation time (sec)

PEF : peak expiratory flow rate (ml/s)

PIF : peak inspiratory flow rate (ml/s)

4) 항원특이항체 생성량 측정

실험 마지막 날(day 23) 생쥐의 복대동맥으로부터 혈액을 채취하여 항원특이항체의 측정에 사용하였다. 혈청 내의 antigen specific total antibody, IgE, IgG1, IgG2a isotype의 함량은 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)의 방법을 이용하여 측정하였다. 실험과정을 간단히 요약하면, 채취된 혈액을 2,800 g에서 10분 동안 원심분리하여 혈청을 얻어 항체 생성량 측정에 사용하였다. ELISA를 위하여 1%의 skim milk와 0.05%의 Tween 20을 Phosphate buffer saline (PBS)에 녹인 blocking solution에 50 mg/ml 농도로 난황(OVA, grade V, Sigma-Aldrich)을 녹인 다음, 96-well plates (Nunc, USA)에 각각 100 µl씩 분주하고 4°C에서 18시간 동안 방치하여 plate 표면에 난황을 부착시켰다. 반응이 끝난 후 수세하고, 간단히 blocking 과정을 진행한 다음, 100 µl의 희석된 혈장을 각 well에 분주하고 4°C에서 18시간 동안 반응시켰다. 이때, 희석 배율은 total antibody, IgG1, IgG2a의 경우 1:20, IgE는 1:10이었다. 반응이 끝난 후, 희석된 혈장을 제거하고, 세척액(washing buffer, PBST)으로 3번 잘 씻어준 다음 alkaline phosphatase가 부착된 anti-mouse immunoglobulin을 각 well에 분주하고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 세척액(washing buffer, PBST)으로 3번 잘 씻어준 다음 p-NPP (Amresco, USA)를 넣어 발색시켰다. Optical density (OD) 값은 microplate spectrophotometer (Molecular Devices, USA)를 이용하여 405 nm에서 측정 하였다. 사용된 2차 항체는 각각 goat anti-mouse polyvalent antibody (Sigma, 1:1,000), goat anti-mouse IgG1 antibody (Southern Biotech, 1:1,000), goat anti-mouse IgG2a antibody (Southern Biotech, 1:1,000), and rat anti-mouse IgE antibody (Southern Biotech, 1:500)이었다. 기준 혈장으로는 이전 실험에서 동일계열 동일주령의 생쥐에 천식을 유발하여 얻은 혈장을 사용하였고, 모든 결과값은 이 기준 혈장의 값에 대한 상대값으로 표시하였다.

3. 통계처리

실험자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 Sigma plot (Sigma plot for Windows, ver. 9.0, USA)를 이용하였다.

실험 성적은 평균±표준편차(mean±SD)로 나타내었으며, 실험결과의 통계적 유의성 검증에는 Student's *t*-test가 이용되었으며, *p*-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 기도 과민성에 미치는 영향

재료 및 방법에서와 같이 생쥐에 천식을 유발하고, BRMI를 투여한 다음 methacholine에 대한 기도 과민성(airway hyperresponsiveness)을 측정한 결과 천식유발군(CTL)에서 정상군에 비하여 유의한 수준으로 높아진 기도 과민성을 관찰할 수 있었고, BRMI군에서는 기도 과민성이 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 효능 대조를 위하여 사용된 PD군에서는 유의한 수준의 기도 과민성 감소를 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

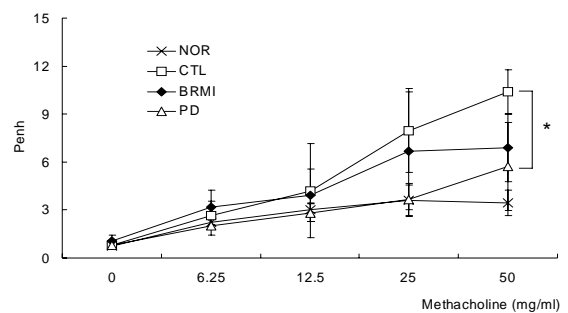


Fig. 2. Effects of BRMI on airway hyper-responsiveness

Airway responsiveness was measured as measurement of enhanced pause (Penh) at day 22.

NOR : naive group. CTL : asthma induced control group. BRMI : BRMI administered group. PD : prednisolone administered group. Results are presented as mean ± SD. * : *p* < 0.05 as compared with control group(*n*=8).

2. OVA specific total antibody 함량에 미치는 영향

분리된 혈청으로부터 OVA 특이 전체 항체 함량을 측정 한 결과 천식유발군(1.34±0.07)에서 정상군(0.17±0.05)에 비하여 유의한 수준으로 증가된 OVA 특이 전체 항체 함량이 관찰되었고, BRMI군(0.97±0.19)과 PD군(1.15±0.15)에서는 천식유발군에 비하여 유의한 수준으로 감소된 OVA 특이 전체 항체 함량이 관찰되었다(Fig. 3).

3. OVA specific IgE 함량에 미치는 영향

실험이 끝난 후, 혈청을 분리하여 혈청 내의 OVA 특이 IgE 항체의 함량을 분석한 결과 천식유발군에서 유의한 수준으로 증가된 IgE 함량이 관찰되었으며(1.42±0.25), 정상군에서는 OVA 특이 IgE 항체가 검출되지 않

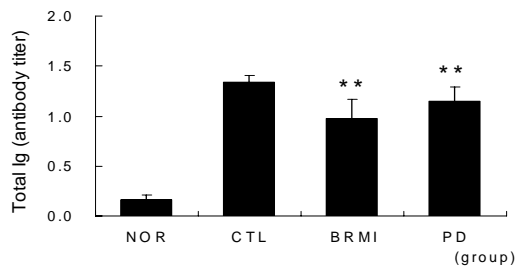


Fig. 3. Effects of BRMI on OVA-specific total antibody production in serum

Amount of OVA-specific total antibody was measured using ELISA method.

NOR : naive group. CTL : asthma induced control group, BRMI : BRMI administered group PD : prednisolone administered group. Results are presented as mean±SD. **: $p < 0.01$ as compared with control group ($n=8$).

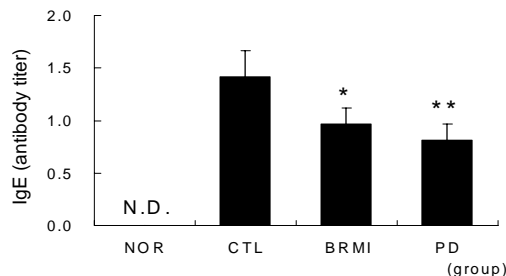


Fig. 4. Effects of BRMI on OVA-specific IgE production in serum

Amount of OVA-specific IgE was measured using ELISA method. NOR : naive group, CTL: asthma induced control group, BRMI : BRMI administered group PD : prednisolone administered group. N.D. : not detectable. Results are presented as mean±SD. * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ as compared with control group ($n=8$).

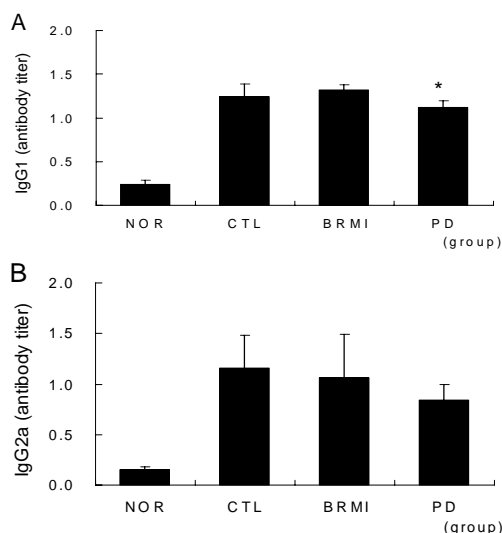


Fig. 5. Effects of BRMI on OVA-specific IgG1 and IgG2a production in serum

Amount of OVA-specific IgG1 and IgG2a was measured using ELISA method. (A) IgG1, (B) IgG2a.

NOR : naive group. CTL : asthma induced control group. BRMI : BRMI administered group. PD : prednisolone administered group. Results are presented as mean±SD. * : $p < 0.05$ as compared with control group ($n=8$).

았다. BRMI군 (0.96 ± 0.15) 및 PD군 (0.81 ± 0.15)에서는 천식유발군에 비하여 유의한 수준으로 낮아진 OVA 특이 IgE 항체 함량이 관찰되었다 (Fig. 4).

4. OVA specific IgG1, IgG2a 함량에 미치는 영향

OVA 특이 전체 항체 함량 측정과 동일한 방법으로 OVA 특이 IgG1 및 IgG2a 함량을 측정된 결과 천식유발에 의하여 유의한 수준으로 IgG1 및 IgG2a 함량이 증가하였다. BRMI 투여군에서는 천식 대조군과 특별한 차이를 발견할 수 없었으며, PD군의 경우 OVA 특이 IgG1 함량을 유의한 수준으로 감소시켰다 (Fig. 5A, B).

고찰

배의 과피는 梨皮라는 명칭으로 藥用하였는데, 性味는 甘澁涼 無毒하며, 心氣를 맑게 하고 肺를 潤滑하게 하며 火를 내리고 津液을 생성하는 효능이 있어, 暑熱煩渴, 咳嗽, 吐血 등을 치료한다고 하였다^{14,15}. 현대적으로도 배 과피에는 폴리페놀계 성분이 다량 함유되어 있고, 우수한 항산화 활성이 존재함이 알려져 있어서 약용 가능성은 더욱 높다고 할 수 있다¹³. 본 연구에 사용된 시료는 알코올 발효법을 이용하여 과피와 씨방을 발효시켜 제조되었으며, 전통 알코올 발효 과정에서 과피와 씨방만으로는 발효가 잘 일어나지 않기 때문에 可糖의 과정을 첨가하였으며, 알코올 발효가 끝난 후 알코올 성분은 완전히 제거하였다¹⁴.

천식환자에서는 가역적인 기도의 과민반응을 보이고, Th2에 치우친 반응에 의한 만성 염증 상태가 지속된다¹⁶. Allergen 흡입으로 천식이 유발되면, 10분 내에 초기 천식 반응이 나타나며, 3~4시간 이후에는 후기 천식반응이 나타나게 되는데, 전자는 IgE 매개성으로 비만 세포 (mast cell)에서 탈과립되는 물질에 의한 기관지 평활근 수축에 기인하며, 후자는 기도 내 염증 반응에 기인한다^{17,18}. 천식환자의 기도 내 과민반응은 증가되어 있으며, 항원에 노출되면 기도 내 염증반응뿐만 아니라 기도 과민반응도 나타나며, 염증반응을 억제시키면 기도 과민반응도 같이 억제된다^{19,20}. 기도 과민반응과 기도염증 반응은 천식의 치료 및 악화에 중요한 요소이면서 서로 관련이 있기 때문¹⁷에 이 두 가지 기준은 천식 치료 목적 약물의 주요한 target이 된다.

본 연구에서는 기도 과민반응의 측정을 위하여 methacholine에 대한 기도 과민성을 측정하였고, 염증반응의 지표로서 항원으로 사용한 OVA에 특이적인 항체 전체(total antibody), IgG1, IgG2a 그리고 IgE의 함량을 변화에 미치는 영향을 관찰하였다.

본 연구의 결과에서 4가지 농도의 methacholine에 대한 기도 과민성을 측정된 결과 천식유발군은 정상군에

비하여 25 mg/ml 농도에서 2.3배 50 mg/ml 농도에서 3배 정도 기도 과민성이 증가하였다(Fig. 2). 또한 천식 대조군에서 OVA 특이 전체 항체, IgE, IgG1, IgG2a 모두 정상군에 비하여 고농도로 존재함을 알 수 있었다(Fig. 3~5). 이러한 결과에서 본 연구진이 사용한 천식모델이 기도 과민성과 염증반응을 모두 나타내어 실제 사람에서의 천식 상태와 유사하여 실험 목적에 적합함을 확인하였다.

Methacholine에 대한 기도 과민성 측정은 일반적으로 기도 과민성을 측정하는 가장 대표적인 방법으로 여겨지며 많은 논문에서 채택하고 있다^{21,22}. 본 연구의 결과에서 BRMI의 6일간 투여는 기도 과민성을 감소시키는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다(Fig. 2). PD 투여군에서는 최종 농도 50 mg/ml에서 유의한 기도 과민성의 감소를 보였다.

체내 염증 반응의 일반적 지표로 사용되는 혈청 내에 존재하는 항원특이 전체 항체 총량을 살펴 본 결과 BRMI 투여군에서 천식 유발군에 비하여 유의한 수준으로 감소된 항체 총량이 관찰되었다(Fig. 3). 이러한 결과는 BRMI의 항염증 작용에 대한 증거로 해석된다. 천식의 발생 및 악화에 매우 중요한 역할을 하는 IgE의 경우 BRMI에 의하여 유의한 수준으로 감소하였다(Fig. 4). IgE는 천식 질환에서 중요한 치료 지표로 활용되고 있으며, 천식의 주요 기전 중 하나인 IgE매개 기전을 차단하기 위한 약물이 사용되고 있다. 이러한 약물들은 비교적 부작용이 없는 것으로 알려져 있지만 고가이기 때문에 비교적 저렴하고 더욱 안전한 항IgE 약물의 개발이 필요하다²³. 따라서 본 연구의 결과는 BRMI가 천식 예방 및 치료 가능성이 있는 것으로 해석될 수 있으며, 추후 후속 연구를 통하여 명확한 기전을 밝혀야 할 것으로 생각한다.

본 연구에서 효능 비교를 위하여 사용된 PD는 가장 대표적인 천식 치료제로 항염증 효과를 가지고 있다. 이전의 논문들에서 코르티코스테로이드는 Total antibody, IgG, IgE 등의 생성을 저하시킨다는 사실이 밝혀져 있다²⁴. 그러나 그러한 확실한 효과를 지님에도 불구하고 전신적 투여에서 오는 몇 가지 부작용 때문에 용량과 투여 기간을 철저하게 제한하고 있다^{25,26}. 이러한 이유로 corticosteroid 사용을 줄이기 위한 다양한 연구가 진행되고 있는데, 그 추세 중의 하나가 전통의학 또는 보완대체의학을 통하여 대안을 찾고 있는 것이다²⁷.

본 연구의 결과에서 PD의 투여는 OVA 특이 전체 항체 및 IgE 생성량을 모두 유의한 수준으로 낮추어, BRMI와 유사한 양상을 보였다(Fig. 3,4). 이는 BRMI가 천식에서 PD와 유사한 작용을 할 수 있는 증거 중의 하나로 이해된다. 비록 가능성은 낮다 할지라도 BRMI가 정상인에게서 면역억제작용을 가지는지에 대한 안전성 연구도 고려해야 할 것으로 생각된다.

천식 환자의 기관지폐포 세척액, 가래 등에서 Th2 driven cytokine인 IL-4의 레벨은 정상인에 비해 올라가 있고, Th 1 driven cytokine 인 IFN-g 레벨은 정상인보

다 낮아져있는 등 천식 질환은 고전적으로 Th2 편향적 질환으로 여겨지고 있다^{28,29}. 생쥐에서 IgG1은 Th2반응과 관련이 있으며, IgG2a는 Th1 반응과 관련이 있다. 따라서 상기한 두 가지 isotype의 항체를 관찰하면 Th1/Th2의 균형 변화를 확인할 수 있다³⁰. 본 연구의 결과에서 BRMI는 IgG1이나 IgG2a의 함량에 특별한 영향을 미치지 않았고, PD는 IgG1의 함량을 유의한 수준으로 감소시켰다(Fig. 5). 이러한 결과는 PD가 IgG를 감소시킨다는 이전 연구와 일치하는 결과이며, BRMI는 PD보다 미약한 효과를 지니는 것으로 해석할 수 있다.

결론

배의 씨방과 과피를 알코올 발효하여 제조된 음료의 항천식 효과를 관찰하기 위하여 생쥐에 난황을 이용하여 천식을 유발하고 6일간 음료를 투여한 후, methacholine에 대한 기도 과민성 측정과 항원특이 전체 항체, IgE, IgG1, IgG2a 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과 배음료는 항원특이항체 총량의 수준을 유의하게 낮추었으며, 항원특이 IgE의 수준 또한 유의하게 낮추었다. 이러한 결과는 배의 씨방과 과피를 알코올 발효하여 제조된 음료가 천식의 예방 및 치료에 사용될 가능성으로 해석되며, 명확한 기전을 탐구하는 등, 후속 연구가 필요하다고 생각한다. 또한 본 연구 결과는 궁극적으로 완제품 개발에 활용 될 수 있을 것으로 생각한다.

감사의 글

본 연구는 지식경제부 지정 동신대학교 친환경농식품 산업화센터(RIC)의 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Kao ST, Wang SD, Wang JY, Yu CK, Lei HY. The effect of Chinese herbal medicine, xiao-qing-long tang (XQLT), on allergen-induced bronchial inflammation in mite-sensitized mice. *Allergy*. 2000; 55: 1127-33.
2. Kurt J Lsselbacher et al. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. Seoul: Jung Dam. 1997: 1258.
3. Sugita M, Kuribayashi K, Nakagomi T, Miyata S, Matsuyama T, Kitada O. Allergic bronchial asthma: airway inflammation and hyperresponsiveness. *Intern Med*. 2003; 42(8): 636-43.
4. Maezawa Y, Nakajima H, Kumano K, Kubo S,

- Karasuyama H, Iwamoto I. Role of IgE in Th2 cell-mediated allergic airway inflammation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 ; 131 : 2-6.
5. Leynadier F, Lambin P, Murrieta M, Dry J. Blocking antibodies to inhalant allergens and asthma. *Allerg Immunol.* 1991 ; 23(8) : 341-7.
 6. 陣貴廷. 本草綱目通釋. 北京 : 學苑出版社 1992 : 1449-50.
 7. 나창수, 정종길, 윤대환. 배(梨) 추출 Phenolic Compound 및 길경(桔梗) 행인(杏仁) 배합 투여가 Ovalbumin으로 유발된 천식 동물 모델에서 기관지 평활근 장력, 호산구 및 IL-4에 미치는 영향. *대한본초학회지.* 2007 ; 22(2) : 25-33.
 8. 나창수, 윤대환, 최동희, 정종길, 은종방, 김정상. 배에서 추출된 Pectin과 Phenolic compound가 흰쥐의 국소뇌혈류 및 심혈관계에 미치는 영향. *대한본초학회지.* 2003 ; 18(2) : 101-8.
 9. 나창수, 윤대환, 최동희, 김정상, 조춘화, 은종방. 배 추출 펙틴이 2K1C 고혈압 흰쥐의 혈압, 혈장 Renin, ANP 및 Cardiac Hypertrophy에 미치는 영향. *한국식품영양과학회지.* 2003 ; 32(5) : 700-5.
 10. 김정상, 나창수. 생지황과 배의 Phenolic Compound가 Streptozotocin으로 유발된 고혈당 생쥐에 미치는 영향. *한국식품영양과학회지.* 2004 ; 33(1) : 66-71.
 11. Lee JC, Pak SC, Lee SH, Na CS, Lim SC, Song CH, Bai YH, Jang CH. Asian pear pectin administration during pre-sensitization inhibits allergic response to ovalbumin in BALB/C mice. *J Altern Complement Med.* 2004 ; 10(3) : 527-34.
 12. 나창수, 윤대환, 정종길. 배(梨) 추출 Phenolic Compound 및 길경(桔梗) 행인(杏仁) 배합 투여가 Ovalbumin으로 유발된 천식 동물 모델에서 기관지 평활근 장력, 호산구 및 IL-4에 미치는 영향. *대한본초학회지.* 2007 ; 22(2) : 25-33.
 13. 안봉전, 이진태, 광재훈, 박정미, 이진영, 손준호, 배종호, 최청. 한국산 배과피 폴리페놀 분획군의 생리활성효과. *한국응용생명화학회지.* 2004 ; 47(1) : 92-5.
 14. 김형우, 김경윤, 김병주, 강수우, 도윤호, 남내이, 정현우, 최정식, 조수인. 배의 씨방 및 과피의 알콜 발효 추출물이 피부에 미치는 영향. *대한본초학회지.* 2009 ; 24(1) : 133-9.
 15. 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순 외. *중약대사전.* 서울 : 정담. 1997 : 3452.
 16. Corry DB, Folkesson HG, Warnock ML, Erle DJ, Matthay MA, Wiener-Kronish JP, Locksley RM. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J Exp Med.* 1996 ; 183(1) : 109-17.
 17. 이숙영, 송정섭, 김영균, 김관형, 문화식, 박성학. 기관지 천식의 기도과민 반응과 기관지폐포세척액 소견. *대한내과학회지.* 1995 ; 48(2) : 171-80.
 18. Barnes PL. A new approach to the treatment of asthman. *Engl J Med.* 1989 ; 321 : 1517.
 19. O'Byrne PM, Walters EH, Gold BD, Aizawa HA, Fabbri LM, Alpert SE, Nadel JA, Holtzman MJ. Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure. *Am Rev Respir Dis.* 1984 ; 130(2) : 214-9.
 20. Murphy KR, Wilson MC, Irvin CG, Glezen LS, Marsh WR, Haslett C, Henson PM, Larsen GL. The requirement for polymorphonuclear leukocytes in the late asthmatic response and heightened airways reactivity in an animal model. *Am Rev Respir Dis.* 1986 ; 134(1) : 62-8.
 21. Cho SJ, Kim HW, Kim BY, Cho SI. Sam So Eum, a herb extract, as the remedy for allergen-induced asthma in mice. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008 ; 21(3) : 578-83.
 22. Sziksz E, Kozma GT, Pállinger E, Komlósi ZI, Adori C, Kovács L, Szebeni B, Rusai K, Losonczy G, Szabó A, Vannay A. Galectin-9 in Allergic Airway Inflammation and Hyper-Responsiveness in Mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009 ; 151(4) : 308-17.
 23. 윤호주. 기관지천식의 치료원칙. *Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 2006 ; 60(6) : 601-7.
 24. Visser MJ, van der Veer E, Postma DS, Arends LR, de Vries TW, Brand PL et al. Side-effects of fluticasone in asthmatic children: no effects after dose reduction. *Eur Respir J.* 2004 ; 24 : 420-5.
 25. Gea-Banacloche JC, Opal SM, Jorgensen J, Carcillo JA, Sepkowitz KA, Cordonnier C. Sepsis associated with immunosuppressive medications: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004 ; 32 : 578-90.
 26. Eid N, Morton R, Olds B, Clark P, Sheikh S, Looney S. Decreased morning serum cortisol levels in children with asthma treated with inhaled fluticasone propionate. *Pediatrics.* 2002 ; 109 : 217-21.
 27. Wen MC, Wei CH, Hu ZQ, Srivastava K, Ko J, Xi ST et al. Efficacy and tolerability of anti-asthma herbal medicine intervention in adult patients with moderate-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 ; 116 : 517-24.
 28. Lynch EL, Little FF, Wilson KC, Center DM, Cruikshank WW. Immuno-modulatory cytokines in asthmatic inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003 ; 14(6) : 489-502.

29. Nagao K, Akabane H, Masuda T, Komai M, Tanaka H, Nagai H. Effect of MX-68 on airway inflammation and hyperresponsive -ness in mice and guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol.* 2004 ; 56 : 187-96.
30. Barnes PJ. Immunomodulation as asthma therapy: where do we stand? *Eur Respir J Suppl.* 1996 ; 22 : 154-9.