

소청룡탕 효능에 관한 기초 실험 연구 문헌 분석

김정훈, 신현규

한국한의학연구원 한약기초연구그룹

Analysis of Biological Experiment on Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang)

Jung-Hoon Kim, Hyeun-Kyoo Shin

Basic Herbal Medicine Research Group, Korea Institute of Oriental Medicine.

Objectives: To investigate the scientific evidence of Korean Medicine (KM), papers on Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang), which is frequently used in medical clinics or hospitals of Korean medicine, were collected and analyzed.

Methods: Papers were classified by the registration of domestic or international journals, the year of publication, experimental models and the subjects of biological activities. The mechanisms of biological activity in accordance with therapeutic effects of Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang) were noted.

Results: Among 98 papers included, 21 were published in domestic journals whereas 35 were in Chinese journals and 43 in Japanese journals. Most reported biological activities were amelioration of asthma. Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang) regulated interleukin and interferon and immunoglobulin, inhibited the production of nerve growth factor, endothelin-1, nitric oxide, toll-like receptor-4, p-Akt and increased extracellular signal regulated kinase and cyclin D1, which led to decreased bronchi inflammation and bronchoconstriction, and inhibited the proliferation of airway smooth muscle cells, mucus secretion and airway hyperresponsiveness. In addition, Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang) also restored tissues injured by asthma so that respiratory function recovered.

Conclusions: Amelioration of asthma by Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang) is supported by objective and scientific evidence.

Key Words : *Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang), biological activity, amelioration of asthma, therapeutic evidence*

서론

생물학적 효능 실험은 약의 임상적 효과를 확인하거나, 새로운 약효를 발굴하는데 사용되는 방법으로 약을 인체에 투여하기 전에 세포나 동물을 통해 효능을 확인하는 연구 방법이다. 한약 처방의 효능 또한 이러한 생물학적 실험 방법을 통해 효능 연구가 많이

이루어지고 있지만, 한의학적 이론에 근거하여 만들어진 처방에 대한 생물학적 효능 실험과 실제 처방이 사용되는 효능 간에 연계성을 찾는 데 어려움이 많은 실정이다. 하지만 이러한 어려움에도 불구하고 한의학적 이론에 대한 자연과학적 해석이 필요한 것 또한 한의학의 객관화에 있어서는 필요한 작업이다.

현재까지 수많은 생물학적 효능 실험이 한약 처방

· Received : 11 May 2012

· Revised : 17 July 2012

· Accepted : 17 July 2012

· Correspondence to : 신현규(Hyeun-Kyoo Shin)

대전시 유성구 전민동 엑스포로 483 한국한의학연구원 한약기초연구그룹

Tel : +82-42-868-9464, E-mail : hkshin@kiom.re.kr

의 효능을 확인하는데 사용되고 있다. 그리고 그 분야 또한 다양하게 분포하고 있어서 처방이 가지는 본래의 효능뿐만 아니라 새로운 약효의 발견도 이루어지고 있다. 이처럼 방대하게 이루어지는 처방 효능에 관한 실험 연구들을 분류하고 정리하여 처방의 효능에 관한 한의학적 의미와 실제 효능 실험과의 연관성을 파악하고 연관성이 높은 실험 연구에 대한 재고는 한의학적인 효능을 현대 자연과학적인 방법으로 해석할 수 있는 근거를 마련할 수 있는 토대가 될 수 있다.

소청룡탕은 『傷寒論·辨太陽病脈證并治中』에 처음 등장하는 처방으로 麻黃, 芍藥, 細辛, 乾薑, 甘草, 桂枝, 半夏, 五味자로 구성되어 解表化飲하고 止咳平喘하는 효능으로 外感風寒에 水飲이 內停되어 나타나는 惡寒發熱, 無汗, 咳喘痰多, 痰飲咳喘으로 편하게 누울 수 없는 것, 身體痛重, 頭面四肢浮腫 등의 증상이 나타나는데 사용하는 처방이다¹⁾. 현재 요양급여 56종 한방처방 투약일수 기준 2위와 요양급여비용 4위²⁾, 그리고 한방의료기관 급여 56종 혼합 엑스산제 구비율 2위에 해당하는 처방³⁾으로 한방의료기관에서 높은 빈도로 이용되는 처방이라고 할 수 있다.

소청룡탕은 주로 外邪의 침입과 체내 水濕대사 이상으로 인한 증상에 폐의 宣發 肅降작용을 강화함으로써 解表와 化飲의 효능이 발휘되도록 하는 처방으로, 폐의 기능이 제 역할을 할 수 있게 하는데 주안점이 있다고 볼 수 있다. 이는 서양의학에서 호흡기로서 가지는 폐의 역할과도 관련이 있는 것으로 호흡을 주관하여 체내 가스 교환이 이루어지게 하고, 아울러 기침을 통한 객담의 배출과 같이 외부 위험인자의 진입을 막는 역할과 관련지어 생각할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 소청룡탕에 관한 기초 실험 연구 문헌을 분류·정리하여 연구 동향을 파악하였고, 소청룡탕의 효능과 연관성이 높다고 판단되는 실험 연구 문헌을 재분석하여 객관적인 활용 근거를 마련하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 자료수집 및 검색어

자료 수집은 ‘한국교육학술정보원<http://www.riss4u.net>, 한국학술정보<http://kiss.kstudy.com>, 과학기술정보통합서비스<http://www.ndsl.kr>, 전통의학정보포털<http://oasis.kiom.re.kr>, 과학기술학회마을<http://society.kisti.re.kr/main.html>, 한국전통지식포털<http://www.koreantk.com>, Pubmed<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Google scholar<http://scholar.google.co.kr>, ScienceDirect <http://www.sciencedirect.com>, 國立情報學研究所論文情報<http://ci.nii.ac.jp>, 中國知識基礎設施工程<http://www.cnki.net>’ 등 국내외 학술검색 사이트를 이용하였고, 검색어는 ‘소청룡탕, 小青龍湯, 小青龍湯, 小青龙湯, socheongryong-tang, sochungryong-tang, xiaoqinglong-tang, shoseiryu-to’ 등을 사용하였다 (Table 1).

2. 분석 대상 논문 선정

분석 대상 논문은 인터넷 검색 엔진에서 원문을 구할 수 있는 연도까지를 범위로 정하여, 국내 논문의 경우 1980년부터 2010년까지를 검색년도 범위로 설정하였고, 국외 논문의 경우 1990년부터 2010년까지를 검색년도 범위로 설정하여 이 중 검색된 논문을 대상으로 하였다.

분석에 사용할 논문은 임상 논문, 문헌 연구 논문, 처방 내 개별 성분 분석 논문, 가감 또는 합방된 소청룡탕으로 실험한 논문, 학위논문과 학술지 논문이 중복되는 논문, 소청룡탕의 효능과 무관 연구가 이루어진 논문 등편을 제외하고, 구성 약재인 麻黃, 芍藥, 細辛, 乾薑, 甘草, 桂枝, 半夏, 五味자로 조성된 소청룡탕을 통해 in vivo, in vitro, ex vivo 등 효능 실험을 진행한 연구 논문 98편을 선정하였다.

2) 소청룡탕 효능 연구 동향

한국, 중국, 일본 등의 국가별로 분류된 논문을 다시 구체적인 효능과 발행년도(1995년 이전, 1995~2000년, 2001~2005년, 2006~2010년, 2011년 이후)로 나누어 시간의 흐름에 따른 효능 연구 경향을 비교하였다. 그리고 국가별 논문을 통합하여 전체 발행년도별로 분류하여 효능 연구의 동향을 비교하였다.

Table 1. Electronic Bibliographic Databases and Search Terms for Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang)

Electronic bibliographic databases	Search term
Korea Education and Research Information Service http://www.riss4u.net	
Korean Studies Information Service System http://kiss.kstudy.com	
National Discovery for Science Leaders http://www.ndsl.kr	소청룡탕 小青龍湯
Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System http://oasis.kiom.re.kr	Socheongryong-tang Sochungryong-tang
Korea Institute of Science and Technology Information http://society.kisti.re.kr/main.html	
Korean Traditional Knowledge Portal http://www.koreantk.com	
Pubmed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Google scholar http://scholar.google.co.kr	Socheongryong-tang Sochungryong-tang Xiaoqinglong-tang
ScienceDirect http://www.sciencedirect.com/	Shoseiryu-to 小青龍湯
National Institute of Informatics http://ci.nii.ac.jp	小青龍湯
China National Knowledge Infrastructure http://www.cnki.net	

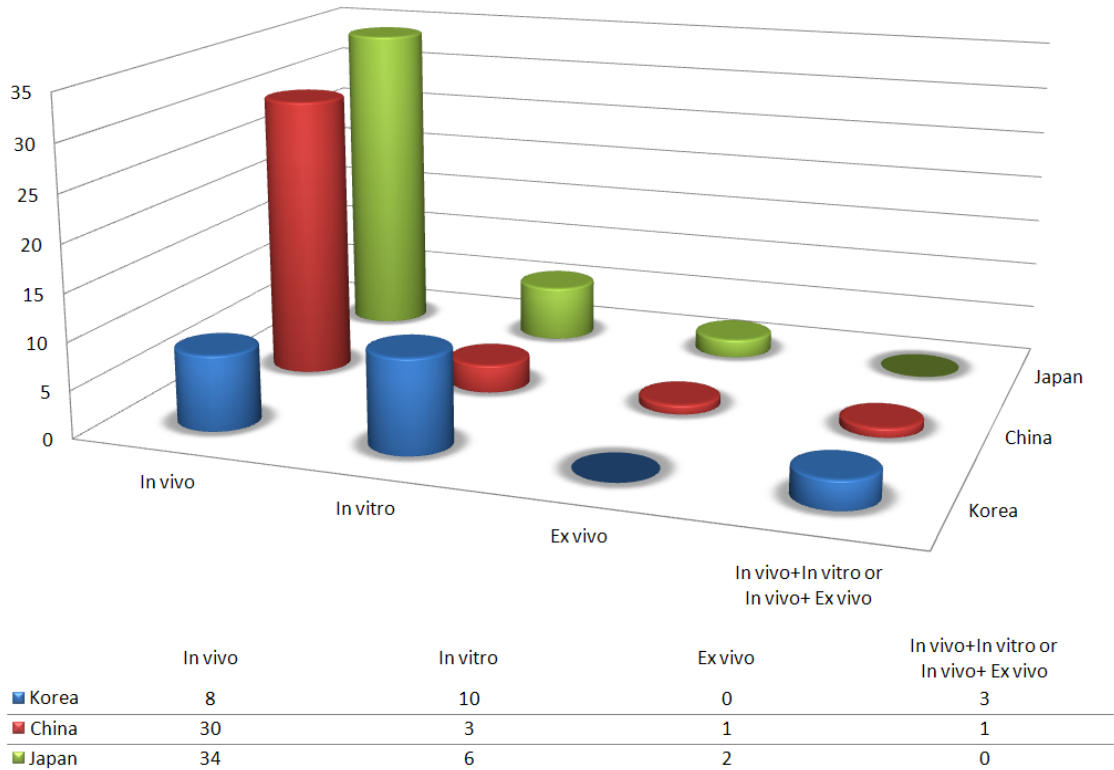


Fig. 1. Distribution of papers classified by country of publishment and experimental models.

3) 소청룡탕의 한의학적 효능과 생물학적 실험과의 연관성

한국, 중국, 일본 등의 국가에서 발행된 효능 연구 주제 중 가장 많은 빈도를 나타내면서 소청룡탕의 한의학적 효능인 解表化飲하고 止咳平喘과 연관성이 가장 높은 효능과 연관되는 것으로 판단되는 주제에 관해 세부적으로 정리하고 각 논문에서 다루는 주요 활성 인자별로 분류하고 정리하였다.

결 과

1. 한국, 중국, 일본에 발표된 논문의 효능 연구 모델 분포

소청룡탕에 관한 기초 효능 실험 연구 논문을 조사한 결과, 모든 연구가 한국, 중국, 일본에서 수행되었다. 이중 한국에서 보고된 연구는 21편, 중국에서 보고된 연구는 35편, 그리고 일본에서 보고된 연구는 42편으로 소청룡탕의 효능에 관한 실험 연구는 일본에서 가장 많이 진행된 것으로 확인할 수 있었다. 한국에서 보고된 논문에서는 생체 투여를 통해 약효를 확인하는 *in vivo* 연구가 8편 (38.1%)이었고, 세포를 이용한 생체 외 투여를 통해 효능을 확인하는 *in vitro* 연구가 10편 (47.6%)이었으며, 생체에서 분리된 조직이나 장기에 투여를 통해 효능을 확인하는 *ex vivo* 연구는 보고되지 않았다. 그리고 *in vivo*와 *in vitro* 연구 또는 *in vivo*와 *ex vivo* 연구가 동시에 진행된 복합 모델 논문은 3편 (14.3%)으로 보고되었다. 이에 반해 중국과 일본에서 보고된 연구는 *in vivo* 연구가 각각 30편 (85.7%), 34편 (81.0%)으로 가장 많은 수를 차지하였고, 그 뒤를 *in vitro* 연구가 3편 (8.6%), 6편 (14.3%)으로 보고되었으며, *ex vivo* 연구는 각각 1편 (2.9%), 2편 (4.8%)으로 보고되었다. 그리고 복합 모델 연구는 중국에서만 1편 (2.9%)이 보고되었다 (Fig. 1).

2. 소청룡탕 효능 실험 연구 동향

소청룡탕의 효능을 기초 실험을 통해 확인해 본

결과, 전체적으로 천식 개선에 관한 연구가 29편 (29.3%)으로 가장 많은 수를 나타냈고, 알러지 개선에 관한 연구가 22편 (22.2%), 폐 손상 개선에 관한 연구가 14편 (14.1%), 알러지성 비염 개선에 관한 연구 9편 (9.1%), 면역 조절 8편 (8.1%), 항인플루엔자 7편 (7.1%) 등으로 보고되었다. 천식 개선에 관한 연구는 1990년대 후반 이후 증가하기 시작하여 2000년대 후반까지 꾸준한 증가추세를 보였고, 최근까지 연구가 진행되고 있는 것으로 확인되었다. 알러지 개선에 관한 연구는 1990년대 초반에 많이 진행되었고, 이후 2000년대 초반에 다시 증가하는 경향을 나타내었고, 후반부터는 감소하였다. 폐 손상 및 알러지성 비염 개선에 관한 연구도 천식 개선 연구와 마찬가지로 2000년대 이후 꾸준한 증가추세를 보였고, 최근까지 연구가 진행되는 것으로 확인할 수 있었다. 그리고 면역 조절에 관한 연구는 2000년대 초반까지 꾸준한 증가 추세를 보였지만, 그 이후에는 연구가 진행되지 않았고, 인플루엔자 개선 또한 1990년대에 대부분이 진행된 이후로 보고되지 않았다. 기타 항균, 항암, 당질코르티코이드 생산, 항비만, 항산화, 미백, 알러지성 결막염, 독성 등에 관한 연구에서는 경향성을 파악할 수 없었다 (Fig. 2).

국가별 연구 진행 상황을 살펴보면, 한국과 중국에서는 천식과 폐손상 개선에 관한 연구가 꾸준히 진행되어 최근까지 보고가 이루어진 것을 확인할 수 있었다. 특히 중국에서는 천식 개선에 관한 연구가 폐손상에 관한 연구보다 3배 정도 많은 비율을 보여 이 분야에 관한 연구가 활발히 진행되는 것으로 볼 수 있었다. 그리고 한국에서는 알러지 개선과 면역 조절에 관한 연구가 뒤를 이었고, 중국에서는 알러지성 비염, 면역 조절 등에 관한 연구가 보고되었다. 일본에서는 알러지 개선에 관한 연구가 17편으로 가장 많은 비율을 차지하였고, 뒤이어 인플루엔자 개선에 관한 연구가 보고되었다. 그리고 한국과 중국과는 다르게 천식 및 폐손상에 관한 연구는 알러지성 비염 개선 연구보다 낮은 빈도수를 보여, 한국, 중국, 일본에서의 소청룡탕 효능 실험에 차이가 있는 것을 확인할 수 있었다 (Table 2)

Table 2. Distribution of Papers on Biological Activity According to Year of Publishment of Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang)

Nation	Target disease or Biological activity	Number of paper (Year of publishment)					Total	Reference
		-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-		
Korea	Asthma	0	1	1	3	0	5	6,10,19,23,24
	Pulmonary injury	0	0	2	1	1	4	37,38,41,46
	Allergy	1	0	2	1	0	4	55,63,66,67
	Immune regulation	0	0	3	0	0	3	83-85
	Microbial	1	1	0	0	0	2	97,98
	Oxidant	0	0	1	0	0	1	99
	Melanogenesis	0	0	0	1	0	1	96
	Obesity	0	0	1	0	0	1	99
	Toxicology	0	0	0	0	1	1	95
China	Asthma	0	4	6	8	3	21	5,7-9,12-18,20-22,25,27-32
	Pulmonary injury	1	1	0	5	0	7	34,35,39,40,43,44,45
	Allergic rhinitis	0	0	0	1	3	4	73,75-77
	Immune regulation	0	1	1	0	0	2	79,80
	Allergy	0	1	0	0	0	1	58
Japan	Allergy	8	3	5	1	0	17	47-54,56,57,59-62,64,65,68
	Influenza	3	4	0	0	0	8	86-93
	Allergic rhinitis	1	2	1	1	0	5	69,70,71,72,74
	Asthma	0	1	1	1	0	3	4,11,26
	Pulmonary injury	1	0	1	1	0	3	33,36,42
	Immune regulation	1	1	1	0	0	3	78,80,82
	Cancer	1	0	0	0	0	1	101
	Corticoidogenesis	0	1	0	0	0	1	100
	Allergic conjunctivitis	0	0	0	1	0	1	94

3. 소청룡탕의 한의학적 효능과 관련된 기초 효능 실험

한국, 중국, 일본에서 진행된 효능 연구 중에서 가장 높은 빈도를 보이는 활성은 천식 개선에 관한 연구였는데, 기침, 흉민, 호흡단축, 객담 등의 증상을 개선이 解表化飲, 止咳平喘하여 인체의 上部, 表部 및 肺의 邪氣를 몰아내고 水濕內停을 개선하는 소청룡탕의 효능과 연관되는 것으로 볼 수 있었다. 따라서 생체 투여를 통한 처방의 효능을 확인하는 *in vivo* 실험 중 경구 투여를 통해 소청룡탕의 천식 개선에 관한 인자들 정리한 결과는 다음과 같다.

실험 동물은 rat가 가장 많이 사용되었고, mouse와 quinea pig를 이용한 실험도 보고되었다. 모든 실험동물에 ovalbumin 투여를 통해 천식을 유발하였고, 이에 대해 기관지폐세척액 (bronchoalveolar lavage flu-

id, BALF), 혈액, 폐조직, 기타 조직 등에서 검출되는 인자들 및 조직의 변화를 통해 소청룡탕의 효능을 확인하였다. 기관지폐세척액에서는 신경성장인자 (nerve growth factor) 발현 증가와 감소가 보고되었고, immunoglobulin E (IgE), CD4+ 및 CD8+ T-cell, endothelin-1, IL-4, -5, -17 등은 감소하는 것으로 나타났다. 그리고 IFN- γ 은 증가를 보였고, IL-4/IFN- γ 비율은 감소하는 것으로 확인할 수 있었다. 또한 과립구 대식세포집락자극인자 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF), 호산구 (eosinophil), 대식세포 (macrophage), 림프구 (lymphocyte), 다형핵세포 (polymorphonuclear cell) 등은 감소를 보였다. 혈액에서 IgE와 IgG1은 감소하였고, IgG2a와 IgG2b는 증가하였다. 그리고 IL-4, 13, 15 등은 감소한 반면에 IFN- γ 은 증가하였으나,

IL-4/IFN- γ 비율은 감소하는 것으로 나타났다. Corticosterone은 증가와 nitric oxide 감소, 그리고 호산구 침윤 감소 등의 효능도 확인되었다. 폐조직에서는 glucocorticoid receptor (GR)와 β -adrenergic receptor (AR)가 증가하였다. IL-4, -5는 감소한 반면 IFN- γ 은 증가하였다. 또한 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP)와 spectrin α 2 protein 및 extracellular signal-regulated kinases 1 (ERK1), ERK2, cyclin D1 mRNA 발현 또한 증가하였고, 기도 평활근 세포에서의 toll-like receptor-4 (TLR-4), p-Akt 발현은 감소하였다. 그리고 기관지폐세척에서와 마찬가지로 endothelin-1이 감소하였고, 염증반응 또한 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 조직학적 변화를 살펴보면, 기관 (trachea)에서는 호산구 침윤이 감소하는 것으로 확인되었다. 기관지 (bronchi)에서는 상피세포

탈락과 폐색이 감소되었고, 부종, 기질 세포의 증식과 평활근 비대 등이 감소되었으며, 기관지 주변부나 세기관지 평활근 또는 점막하 부분으로 호중구와 호산구 등의 침윤 또한 감소되었다. 폐포 (alveolar)에서는 폐포 확장 감소, 폐포벽의 충혈이나 출혈 감소, 그리고 염증세포 침윤 감소 등의 효과를 확인할 수 있었다. 점막 (mucus membrane)에서는 점막주름 비대 감소, 점막 비후와 점액 분비 등의 감소 등이 보고되었다. 그리고 전체적인 폐 조직에서의 평활근과 기저막 비대가 감소하는 효능도 확인되었다. 그 밖에 흉선에서 NGF mRNA 발현이 감소되었고, 호기성 호흡곤란이 완화되었으며, 기도 저항성 (airway resistance)과 기도 과반응성 (airway hyperresponsiveness) 감소, 그리고 동적폐탄력성 (dynamic compliance)은 증가되는 것으로 보고되었다 (Table 3).

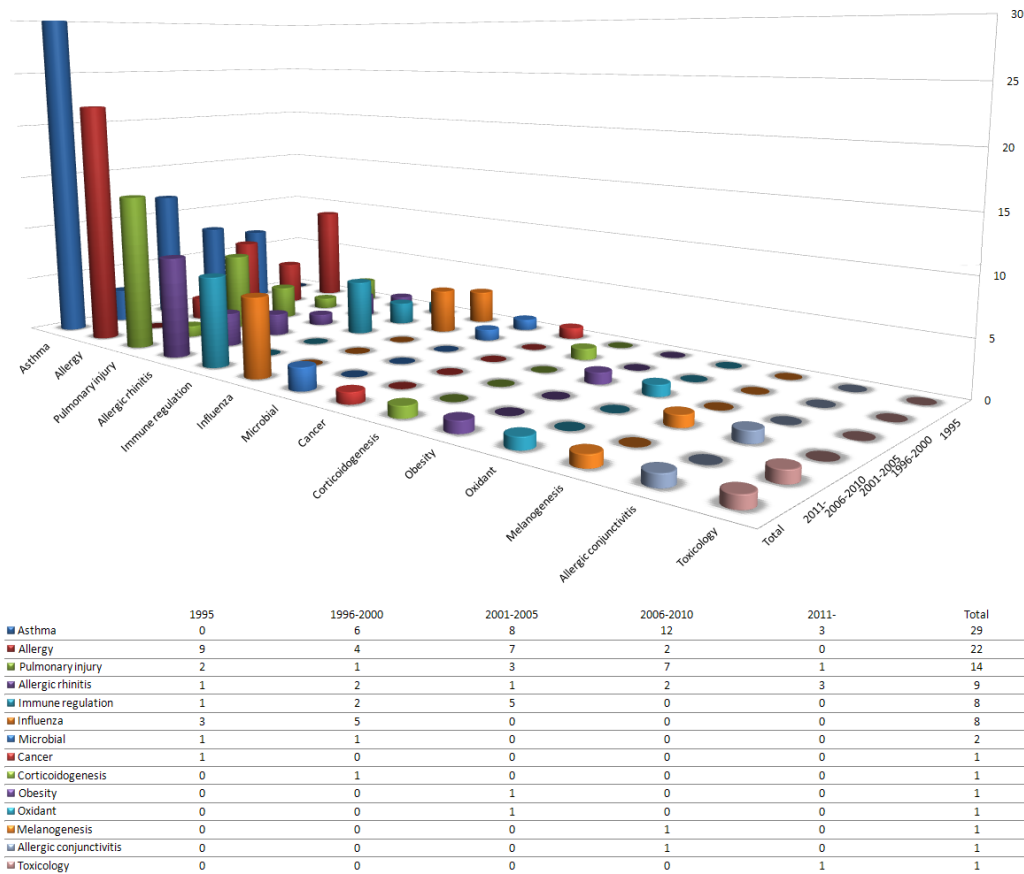


Fig 2. Distribution of papers by biological activities and year of publication in Korea, China and Japan.

Table 3. Papers of Asthma on Oral Administration of Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang)

Symptom (Induction)	Factor of Measurement		
	BALF	Blood (serum or plasma)	Pulmonary Tissue
Asthma Ovalbumin	NGF ↑ ⁹⁾ , NGF mRNA ↓ ²²⁾ IgE ↓ ⁴²⁾ CD4+ T-cell, CD8+ T-cell, CD4+/CD8+ cell ratio ↓ ⁸⁾ Endothelin-1 ↓ ¹²⁾ IL-4 ↓ ^{16,20,25,23)} IFN-γ ↑ ^{25,23)} IL-4/IFN-γ ↓ ²⁵⁾ IL-5, IL-17 ↓ ²⁰⁾ GM-SCF ↓ ²⁰⁾ Eosinophil infiltration ↓ ^{80,22,42)} Macrophage, lymphocyte, polymorphonuclear cell ↓ ^{8,16,20,25)}	IgE2,42), IgG1 ↓ ^{20,21)} IgG2a, IgG2b ↑ ²⁾ IL-4 ↓ ^{13,24)} IFN-γ ↑ ²⁴⁾ IL-4/IFN-γ ↓ ¹³⁾ IL-13, IL-15 ↓ ²⁶⁾ Corticosterone ↑ ^{6,10)} NO ↓ ¹²⁾ Eosinophil infiltration ↓ ^{7,80,42)}	GR ↑ ^{1,6,10)} β -AR ↑ ^{1,5,6,11)} , β 2-AR ↑ ¹¹⁾ IL-4, IL-5 in CD4+ cell ↓ ²⁾ INF-γ ↑ ²⁾ cAMP ↑ ^{5,6,11)} Spectrin α 2 protein expression ↑ ⁴²⁾ ERK1, ERK2, Cyclin D1 mRNA expression ↑ ²⁷⁾ TLR-4, p-Akt expression in AMC ↓ ³⁰⁾ Th1/Th2 ratio ↓ ¹⁴⁾ Endothelin-1 ↓ ^{15,19)} Inflammatory response ↓ ^{15,19)}
Design (animal)	Factor of Measurement		
	Pulmonary tissue	Other tissue	
In vivo Rat, n=17 Mouse, n=9 Guinea pig, n=2	Trachea Eosinophil infiltration ↓ ^{3,42)} Alveolar Dilatation ↓ ⁷⁾ Congestion or bleeding of wall ↓ ⁷⁾ Inflammatory cell infiltration ↓ ^{7,20,30)} Bronchi Epithelial cell detachment ↓ ⁷⁾ Edema and hyperplasia decreased ↓ ¹²⁾ Epithelial cell detachment and obstruction ↓ ¹²⁾ Matrix cell hyperplasia and smooth muscle hypertrophy ↓ ^{12,30)} Neutrophil, eosinophil infiltration into peribronchial and peribronchiolar smooth muscle and submucosal area ↓ ⁸⁰⁾ Mucus Mucosal fold hypertrophy ↓ ^{15,19,30)} Mucosal thickness ↓ ²⁰⁾ Mucus secretion ↓ ⁴²⁾ Smooth muscle hypertrophy ↓ ^{15,19)} Basement membrane hypertrophy ↓ ^{15,19)}	NGF mRNA in Thymus ↓ ²²⁾ Expiratory dyspnea ↓ ³⁾ Airway resistance decreased ↓ ^{7,80)} Dynamic compliance ↑ ⁷⁾ AHR ↓ ⁴²⁾	

AMC: airway smooth muscle cell; GR: glucocorticoid receptor; AR: adrenergic receptor; cAMP: Cyclic adenosine monophosphate; NGF: nerve growth factor; NO: nitric oxide; ERK: extracellular signal-regulated kinases; TLR: toll-like receptor; AHR: airway hyper-reactivity

고찰

寒邪와 痰飲으로 인해 肺氣의 宣發과 肅降이 저해 되면 惡寒發熱, 不渴, 無汗, 身痛, 咳嗽喘息, 痰涎清稀 등의 증상이 나타난다. 이러한 증상에 대해 소청룡탕은 폐의 宣發肅降 작용을 원활하게 하여 外寒邪를 풀어내고, 咳嗽氣逆을 내리며, 痰涎의 壅盛을 치료하여 貯痰之器으로서 폐가 가지는 기능을 정상적으로 작

동하게 한다. 즉, 肺氣의 散布 작용 증강과 痰飲을 치료하는 작용이 동시에 이루어져서 解表散寒하고 化飲平喘하는 효능이 발휘되도록 하는 것으로, 기침과 객담에 동시에 발생하는 질병에 특히 효능이 있는 것으로 볼 수 있다. 서양의학적으로 기침과 객담이 동시에 발생하는 질병의 대표적인 것으로 천식을 들 수 있는데, 본 연구의 결과에서도 소청룡탕의 천식 치료 효능이 가장 높은 빈도를 보였다. 호흡곤란과 기침,

객담 등으로 대표되는 천식의 증상은 폐의 宣發肅降을 강화하고 痰飲을 풀어주는 소청룡탕의 한의학적 효능이 가장 잘 적용될 수 있는 것으로 판단하여 천식 치료효능에 대한 각각의 기전을 조사하였다.

조사 대상 연구에서 모두 상대적으로 저비용이면서 순수하게 정제하기 쉽고 면역우성 epitope가 특징적으로 잘 드러나 폐의 염증 질환 유발에서 많이 쓰이는¹⁰²⁾, ovalbumin을 사용하여 알러지성 천식을 유발하였다. 그리고 실험 대상 동물로는 rat, mouse, guinea pig 등을 사용하였는데, 이 중 rat를 사용하여 실험한 연구가 17건으로 가장 많은 빈도를 보였다. Rat는 IgE가 일차적인 anaphylactic antibody로, 기도 반응이 오래 지속되고 즉시형과 지연형 반응이 모두 나타는 점¹⁰³⁾이 mouse와 guinea pig보다 장점으로 인식되어 연구에 많이 사용된 것으로 볼 수 있었다.

각 연구에서 nerve growth factor (NGF), interleukin (IL), immunoglobulin (Ig), glucocorticoid receptor (GR), adrenergic receptor (AR), endothelin-1 (ET-1) 등의 인자들과 호산구 (eosinophil), 대식세포 (macrophage) 등 세포 활성 조절을 통해 소청룡탕의 천식 개성 효능을 평가하였다. 천식이 유발된 동물의 폐조직에서는 IL-3, 5, granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) 등의 인자에 의해 호산구 분화가 유도되고, 여러 화학적 유인 물질 (chemoattractant factors)에 의해 기도와 혈액, 그리고 객담 등에 호산구 모집 (eosinophil recruitment)이 증가하게 된다¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾. 이렇게 모집된 호산구가 기관지 상피세포를 통과해서 세포외 기질 단백질 (extracellular matrix proteins)과 접촉하게 되어 활성을 나타내게 된다. 호산구는 세포독성 단백질 (cytotoxic protein), 지질 조절 인자 (lipid mediator), 활성산소 (oxygen free radicals), cytokine 등을 분비하기 때문에, 기관지 상피세포에 모집이 증가하게 되면 내피세포에 독성 인자로 작용하고, 기관지 수축 및 기관지 과반응성 (hyperresponsiveness) 등을 야기하게 된다. 또한 혈관 투과성과 점액 분비를 증가시키고, 기도 평활근 세포 (airway smooth muscle cell) 증식을 야기하며, 면역조절 cytokine이나 전염증 cytokine, chemokine 등의 합성 및 분비를 자극하여 염증 반응을 유발하게 된다¹⁰⁴⁾. 그리고 호산구 내 대량의 알칼로이드성 단백질 및 cationic protein이 기도 상피에 독성으로 작용하여 기도 상피와

폐조직을 직접적으로 손상시킴으로써 기도 섬모상피가 탈락되고 기저막이 노출되어 기도 반응성을 증가시킨다⁹⁾. 대식세포와 림프구 (lymphocyte) 또한 호산구와 함께 천식에 있어서 주요한 발현 인자로, interleukin 생산으로 인해 점액 분비 증가, 기도 과반응성 증가 등의 증상을 유발한다¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾. 소청룡탕은 이러한 염증성 세포의 침윤과 생산을 억제함으로써 기관지 상피세포에 대한 독성을 줄이고 점액분비를 감소시키며 기관지 과반응성과 염증성 반응 등을 억제하는 것으로 볼 수 있다.

신경성장인자 (nerve growth factor, NGF)는 신경원 세포의 성장과 분화 인자로 염증 조건하에서 기관지 점막으로 침윤된 염증세포나 폐섬유아세포 (lung fibroblast), 기도 상피세포 및 평활근 세포를 포함한 구조세포에서 생산되는데, 특히 T-helper 2 lymphocytes, 비만세포 (mast cells), 호산구 등에서 생산된다^{110,112)}. 천식으로 인한 폐의 염증 조건하에서는 이러한 세포에서의 NGF 발현이 증가하여 폐기관지세척액 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF)나 혈액에서 NGF level이 증가하게 되는데¹¹⁰⁾, 이는 면역염증성 세포의 증식, 분화, 활성을 촉진하여 염증반응 유발하고 기도신경계통에 영향을 미쳐 기도의 과반응성을 유발하거나 신경원성염증과 면역세포에 의한 기도 염증이 유발되는 것으로 볼 수 있다²⁵⁾. 소청룡탕을 투여한 결과, BALF 내에서 NGF mRNA 발현이 감소하였는데, 이는 소청룡탕이 기관지에서의 NGF로 인한 염증발현을 감소시키는 것으로 생각할 수 있었다. 다른 연구에서는 소청룡탕 투여로 인해 NGF level이 증가하는 것으로 보고하였는데, 이는 NGF 국소 투여로 인해 섬유아세포 활성이 유도되고 각막 궤양 치료가 증진되는 것을 통해 NGF가 천식에서의 조직 재건 과정에서 역할을 한다는 보고¹¹¹⁾를 바탕으로 볼 때, NGF가 천식에서 서로 상반된 작용을 할 수 있는 것으로 생각할 수 있었다.

Immunoglobulin E (IgE)는 기도 평활근에 직접 작용하거나 또는 비만세포에 결합하여 염증 매개물질은 분비하게 함으로써 기도를 수축시키는 물질로¹¹³⁾, 점액 면역에 있어서의 일차반응 물질이고, 세포 염증, 폐기능과 관련이 있다¹¹⁴⁾. IgE의 증가는 폐의 기능이 저하되었음을 의미하는 것으로, allergen에 특이적인 IgE level의 증가는 allergen에 노출이 많이 되

있음을 의미하고 또한 감각의 정도가 큰 것을 의미하는 것으로 이들은 천식의 심한 정도와 관련이 깊어^{115,116}, 혈청 IgE는 천식에서의 예측인자로 이용되고 있다¹¹⁷. IgG 역시 폐에서 NF-κB 활성화나 NF-κB 의존성 전염증분자 (proinflammatory molecule)들을 유도할 뿐만 아니라, 기도로의 염증세포를 모이게 하거나 TNF (tumor necrosis factor)로 매개된 지연형 기도과반응성을 일으키는 항체로 작용한다¹¹⁸. 높은 level의 IgG와 IgG1은 지연형 천식 반응을 유도하는 역할을 담당하는데 반해¹¹⁹, IgG2는 폐의 염증이나 아토피 관련된 면역질환에서 감소되는 경향을 보인다¹²⁰. Ovalbumin에 의해 증가된 IgE와 IgG1, 그리고 감소된 IgG2a, IgG2b등이 소청룡탕에 의해 감소 혹은 증가를 보이기 때문에 소청룡탕은 이들 면역글로불린을 조절하여 폐의 염증관련 인자를 조절하는 것으로 볼 수 있었다.

Interleukin-4 (IL-4)는 IgE isotype 교환, 혈관세포 유착분자 (vascular cell adhesion molecule-1, VACM-1)의 발현, 내피층을 통한 호산구 이동 증가, 점액 분비, 그리고 Th2 lymphocyte를 분화시켜 cytokine을 분비하게 하는 등의 역할을 매개하여 천식에 있어서 증상 발현에 중요한 역할을 한다¹²¹. 또한 분화된 Th2 cell은 IL-4 뿐만 아니라 IL-5, 6, 9, 10, 13 등의 cytokine도 분비하게 되는데¹²², 이 중 IL-5는 호산구에 대한 강력한 화학주성 (chemotaxis)으로 작용하여, 혈관내피세포로의 부착 능력을 증가시키고, 호산구의 최종 분화를 촉진시키며 활동기간을 연장하여

천식 기도 염증 반응에 관여한다^{30,123}. IL-13은 VCAM-1의 혈관내피세포 발현을 증가시켜 호산구의 기관지 점액에 대한 선택적취집을 야기하고, 기도의 mucin gene 발현을 증가하여 점액 분비를 증가시키며, 혈관내피성장인자 발생 자극하고, 기도 평활근의 수축성을 증가시켜 기관지의 과반응성과 염증 등을 일으킨다^{30,123}. IL-17은 기관지 내피세포에서 호중구 활성화인자인 IL-6을 분비하게 하여 기도에서 호중구 (neutrophil)을 모집하고 활성화시키는데 관여하는 인자로¹²⁴, Th2 세포 매개성 호산구로 인한 기도 염증 또한 유발하는 것으로 알려져 있다¹²⁵. IL-15는 Th1과 관계된 cytokine으로 T cell, NK cell, 비만세포, B cell 등의 활성화, 분화 및 이들 세포에서의 cytokine 분비를 조절하여¹²⁶, Th1 매개성 폐의 만성 염증성 질환에 관여하는 것으로 알려져 있다¹²⁷. 이와는 달리 interferon-γ (IFN-γ)는 Th1 cell에서 분비되는 cytokine으로 천식질환에서는 IL-4, 5 등과는 반대로 수치가 감소되어 점액 분비와 염증성 반응을 나타내는 인자이다^{128,129}. 연구결과에서도 알 수 있듯이 천식을 유발한 동물에서는 IL-4, 5, 13, 15, 17 등의 cytokine은 수치가 증가하고, IFN-γ감소하여 각각 천식으로 인한 증상 발현의 원인이 되었는데, 소청룡탕은 증가된 interleukin의 수치를 감소시키고, 감소된 IFN 수치를 증가시켜, 결국 Th1과 Th2 type cell의 균형을 조절함으로써 체내 IgE 합성이나 기도 염증 또는 기도 과민성 등을 감소시키는 것을 볼 수 있었다 (Fig. 3).

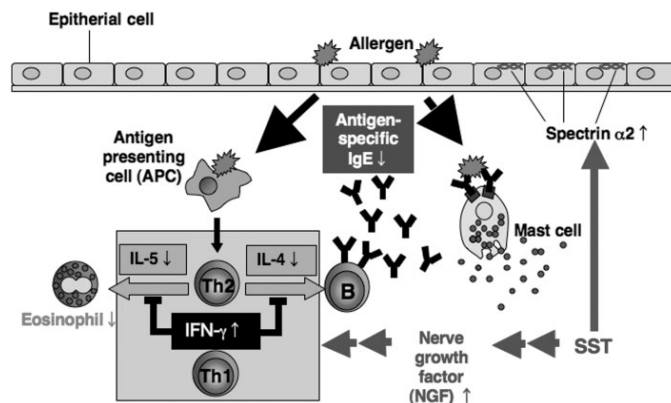


Fig 3. Hypothetical diagram of therapeutic effects of Socheongryong-tang (Xiaoqinglong-tang) on airway inflammation. (Nagai T, et al. eCAM. 2009:1-14)

당질코르티코이드 수용체 (glucocorticoid receptor, GR)은 대상 세포의 세포질에 위치하여 glucocorticoid의 결합을 통해 다양한 염증관련 유전자의 발현을 억제함으로써 염증을 조절하는데¹³⁰⁾, 특히 기도 염증에서는 기관지 상피세포를 조절하여 염증을 억제하는 것으로 알려져 있다¹³¹⁾. 천식이 발생하게 되면 대량염증성 세포가 폐로 용입되어 폐내 glucocorticoid 함량 증가하게 되고, 천식발작 시간이 연장될수록 염증성 세포의 폐내 유입 감소하여 glucocorticoid 상승대비 glucocorticoid receptor 함량이 하강하게 된다⁴⁾. 그리고 β -adrenergic receptor (β -AR)는 기도평활근이나 기관지 상피세포, 혈관내피세포, 그리고 대식세포, 호산구, 림프구 등 다양한 세포에서 발현되는데¹³²⁾, 주로 기관지 평활근의 주요 조절인자로 알려져 있다¹³³⁾. Glucocorticoid의 증가는 폐에서 AR 발현의 증가를 야기시키는데¹³⁴⁾, β -AR가 흥분하게 되면 평활근세포와 비만세포 등의 세포막 위 adenylate cyclase가 활성화되어 세포 내 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP)가 증가하게 되고, 이로 인해 세기관지 평활근이 이완으로 인한 폐포 가스교환 개선 및 염증 매개 물질 분비 억제로 인해 천식 증상이 개선된다⁷⁾. 기관지 천식이 있는 상태에서는 GR과 β -AR 수치가 모두 감소되는데¹³⁵⁾, 소청룡탕 투여로 인해 GR과 β -AR 수치가 증가하였다. 이를 통해 소청룡탕이 interleukin 억제와 마찬가지로 기관지 염증을 억제하는 효과를 나타냈고, 이에 더하여 기관지 평활근 수축을 억제하는 효능을 보이는 것으로 볼 수 있었다.

수축인자 (endothelin-1, ET-1)는 기관지 상피세포, 대식세포 등에서 분비되는 기관지수축인자로¹³⁶⁾, 기도 염증으로 기도 평활근세포에서의 수축인자인 ET-1가 분비되어 15-lipoxygenase와 arachidonic acid 등의 활성을 촉진하여 기관지를 수축시키고 염증세포를 폐로 모이게 하여 기도의 염증성 반응을 증가시킨다¹⁵⁾. 그리고 기도평활근 세포를 증식시키고 기도의 과반응성을 야기한다^{18,20)}. B-type Natriuretic Peptide (BNP)는 심실부피 팽창이나 압력 과부하에 대한 반응으로 심실의 막과립에서 분비되는 심장 신경호르몬으로¹³⁷⁾, 기관지 확장, 폐 투과성 및 계면활성제 생산 등에 관여하고 주로 기관지 평활근의 수축을 억제하는 인자이다¹³⁸⁾. 소청룡탕은 ET-1 수치를 감소시키고 BNP 수치를 증가시키는 것으로 나타났

는데, 이는 소청룡탕이 기관지 평활근 수축을 억제하는 효능이 있음을 보여주는 것으로 생각할 수 있다.

과립구큰포식 세포집락자극인자 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)는 과립구와 대식세포의 생산, 활성화, 생존 등을 촉진함으로써 염증에서 중요한 역할을 하는데¹³⁹⁾, 주로 호산구로 인한 기관지 천식에서의 기도 염증과 호중구로 인한 만성 기관지염에서의 기도 염증에서의 병리적 변화에 관여한다¹⁴⁰⁾. Nitric oxide (NO)는 천식이 유발된 기도 상피에서의 발현이 증가되는데, 이는 iNOS 증가에 의한 것으로 NO 생성이 증가하게 되면 모세혈관후정맥 삼출증가, DNA 탈아민화 (DNA deamination), 기관지 상피 세포 탈락 (detachment) 증가 및 기능 변화로 인해 염증반응 가중되고 기도과민성 증가된다^{15,141)}. 소청룡탕이 이 두 인자를 억제함으로써 기도염증반응을 감소시키는 것으로 볼 수 있다.

Extracellular signal regulated kinase (ERK)는 β -adrenoceptor 매개성 이완을 억제함으로써 기도평활근의 수축을 유도하고¹⁴²⁾, 호산구 분화와 cytokine 생산 등에 관여하는 인자로¹⁴³⁾, 천식 상태에서는 받게되면 ERK가 세포 핵내로 진입하여 transcription factor의 인산화를 일으키고, 세포주기 단백질 발현을 유도하며, 이어서 세포의 유사분열을 일으키게 된다³¹⁾. Cyclin D1은 포유동물 진핵세포주기 진행의 주요 조절 단백질로 천식에서 기도 평활근세포의 분열증식과 밀접한 관련 있는데, 외부자극에 의한 신호가 세포막을 거쳐 세포 내 cyclin D1 발현 증가하게 되면 세포주기 중 R점을 넘어 G1으로부터 S기를 향해 전화가 이루어져 평활근세포의 유사분열을 촉진하게 된다³¹⁾. 따라서 천식상태에서는 cyclin D1의 발현이 증가하게 되는데 이는 기도 반응성과 연관이 있고, ERK 신호전달체계를 통해 기도 재건에 관여하는 것으로 볼 수 있는 인자이다¹⁴⁴⁾. 위 두 인자는 기관지 평활근 세포의 유사분열에 관여하는 인자로 소청룡탕 투여로 인해 발현이 억제되어 결국 기관지 평활근 세포의 증식이 억제되는 것을 확인할 수 있다.

Toll-like receptor-4 (TLR-4)는 LPS와 같은 pathogen이 ligand로 작용하여 receptor에 결합하게 되면 전염증유전자 발현을 증가시켜 염증을 유발하는데, dendritic cell 성숙을 유도하여 Th1 cytokine을 생산하여 IFN- γ 생산을 증가시키고, IL-10 발현 또한 증

가시키는데¹⁴⁵⁾, 천식 상태에서는 TLR-4의 발현이 증가하게 된다¹⁴⁶⁾. p-Akt (protein kinase B)는 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)와 함께 호중구나 단핵과 같은 다양한 세포의 반응을 조절하는 인자로 기도에서의 호산구 생존에 관여하고¹⁴⁷⁾, 암세포나 내피세포 등의 세포 이동에도 관여하는데, TLR-4와 p-Akt의 발현이 증가할 경우 기도평활근세포가 이동하여 기도관벽 비후가 가중됨으로써 협착이 발생하고 이로 인해 가역성 기류폐색이 일어나게 된다³²⁾. TLR-4와 p-Akt도 ERK나 cyclin D1과 유사하게 기도 평활근 세포의 활성을 증가시키는데, 소청룡탕이 이들의 활성을 억제함으로써 기도 평활근 세포의 이동에 의한 기도 협착을 방지할 수 있는 것으로 볼 수 있었다.

Spectrin은 plasma membrane 아래에 놓여있는 피질 세포 골격 구성 단백질로²⁶⁾, actin 세포 골격과 Na 수송 단백질에 결합하는데, 폐포 저산소증 상태에서는 구조가 깨져서 수치가 감소하게 된다¹⁴⁸⁾. 천식으로 인한 염증상태에서는 수치가 감소되는 것으로 나타나는데, 소청룡탕을 투여한 결과 증가된 수치를 보이는 것으로 보아 spectrin이 염증반응을 억제하는 역할을 하는 것으로 추정할 수 있었다.

호흡기 구조적인 측면에서는 천식으로 인한 기도 내 호산구 침윤, 기관지 폐색이나 부종, 증식, 기관지 평활근 세포 비대, 그리고 폐포 확장, 울혈, 점액 분비 증가 등의 조직학적 이상 소견이 소청룡탕에 의해 개선되었고, 호흡곤란, 기도 저항상, 기도 과반응성, 동적 폐탄성 등 실제 호흡에 관여하는 요소들의 정상화 또한 소청룡탕 투여에 의해 나아지는 것을 볼 때, 소청룡탕 투여에 의해 조직학적 측면이나 기관의 실제 기능의 개선이 가능함을 확인할 수 있었다.

결론

소청룡탕의 효능에 관한 한국, 중국, 일본에서의 기초 실험 연구 문헌을 수집·분류·정리하여 연구 동향을 살펴본 결과, 폐기능 개선을 통해 천식을 치료하는데 많은 연구가 이루어진 것으로 확인할 수 있었고, 이는 소청룡탕의 한의학적 효능인 解表化飲하고 止咳平喘과 가장 연관성이 높은 것으로 판단되었다. 寒邪와 痰飲으로 인한 肺氣의 宣發과 肅降 저해로 발생한 惡寒發熱, 咳嗽喘息, 痰涎清稀 등을 주된

치료 대상으로 삼는 소청룡탕의 효능에 관련되어 천식 개선에 있어서도 소청룡탕이 호산구, 대식세포, 호중구 등 염증세포 침윤 억제, interleukin과 interferon 발현 및 immunoglobulin 발현 조절, NGF 생성 억제, 그리고 ET-1, NO, ERK, cyclin D1, TLR-4, p-Akt 등의 발현을 억제 또는 증가시킴으로 인해 폐의 염증반응 감소, 기관지 평활근 세포 증식 억제, 기도 수축 감소, 점액 분비 감소, 기관지 과반응성 감소 등 천식으로 인해 발생할 수 있는 증상을 억제하였다. 또한 기도, 기관지, 폐포 등 폐의 구조적인 손상을 회복시키고, 점액 분비를 감소시켜 정상적인 호흡이 유지될 수 있도록 하여 천식으로 인한 폐의 기능 손실을 정상으로 회복시켜 주었다. 이처럼 소청룡탕과 관련된 효능 연구 중 대부분을 차지하는 천식 개선에 관한 연구는 소청룡탕의 한의학적 효능에 대해 실험적인 방법을 통한 객관적인 검증으로 볼 수 있었고, 천식 개선 기전에 대해 알아봄으로써 소청룡탕이 가지는 한의학적 효능에 대한 과학적인 해석이 가능할 것으로 생각할 수 있다.

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 표준한방처방 EBМ 구축사업(K12031)의 지원으로 진행되었습니다.

참고문헌

1. Professors of oriental medicine prescription. Oriental medicine prescription. Seoul:Youngrimsa. 2003:78-9.
2. Kim JD, Kang YG. National Health Insurance Statistical Yearbook. Seoul:National Health Insurance Corporation, Health Insurance Review & Assessment Service. 2010:300-1.
3. Park YH, Huang DS, Shin HK. The Analysis of Herbal Medicine Preparations Equipped in Traditional Korean Medical Clinics. The Kor. J. Oriental Medical Pres. 2010;18(1):43-56.
4. 永井隆之, 山田陽城. 氣管支喘息モデルマウスの氣道免疫系に對する小青龍湯の影響. The gen-

- eral meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku. 1998;15:47.
5. 童舜華, 吳敦序, 包照日格圖, 陳淑俊, 溪蓓莉. 小青龍湯對大鼠哮喘模型肺組織糖皮質激素受体的影響. 中成藥. 1998;20(6):32-4.
 6. Cho YM, Jung HJ, Jung SK, Rhee HK. The effects of Sochungryong-tang on the respiratory patterns and tracheal tissues in allergic asthma. K.H.M. 1999;15(1):78-89.
 7. Tong SH. Effects of Minor Green-Blue Dragon Decoction And Bushendingchuan Decoction on Pulmonary Tissue β AR and cAMP Levels of Rat with Asthma. Chinese Traditional Patent Medicine. 1999;21(6):304-6.
 8. 童舜華, 吳敦序, 包照日格圖, 陳淑俊, 溪蓓莉. 小青龍湯對哮喘大鼠肺組織糖皮質激素受体和 β -受体等水平的影響. 中國中醫基礎醫學雜誌. 1999;5(3):18-21.
 9. Tong SH, Wu DX, Chen SJ, Shi XL. Effect of Xiaoqinglongtang on airway resistance, pulmonary dynamic compliance and eosinophil in rat with asthma. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology. 1999;6(2):79-80.
 10. Rhee JW, Jung HJ, Jung SK, Rhee HK. The effects of Socheongryong-Tang on lymphocytes in BALF of rat. K.H.M. 2001;17(2):242-53.
 11. 荒井 裕美子, 永井 隆之, 矢部 武士, 竹田 忠紘, 山田 陽城. 小青龍湯の肺NGF産生を介した気管支喘息モデルマウスに對する効果の検討. 和漢医薬學會. 2001;18:107.
 12. 王光利. 小青龍湯治療哮喘藥理机制探討. 臨床急診雜誌. 2001;2(2):56-8.
 13. Tong SH, Cui YL, Xu JH. Study on the effect of Xiaoqinglong decoction of pulmonary tissues β 2 AR level of rat with asthma. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology. 2001;8(2):77-9.
 14. Kao ST, Lin CS, Hsieh CC, Hsieh WT, Lin JG. Effects of xiao-qing-long-tang (XQLT) on bronchoconstriction and airway eosinophil infiltration in ovalbumin-sensitized guinea pigs: in vivo and in vitro studies. Allergy. 2001;56:1164 - 71.
 15. Wang L, Liu FZ, Gao H, Shang SC, Tian JH. Effect of Xiaoqinglong decoction (小青龍湯) on ET-1 and NO from the asthmatic rat. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica. 2002;18(5):7-9.
 16. 倪力強, 張寧霞, 童瑤, 陳慧娟. 小青龍湯對哮喘大鼠Th1/Th2型細胞因子水平的影響. 遼寧中醫雜誌. 2003;30(9):703-4.
 17. Zhang ZQ, Lian R, Huang JM, Tian W, Chen DP. Experimental study of Xiaoqinglong decoction(小青龍湯) on Th1/Th2 balance in the lungs of mice models of asthma. Chin J TCM WM Crit Care. 2004;11(6):368-71.
 18. 惠萍, 薛漢榮, 范發才, 鐘春紅, 付向春. 小青龍湯與表面激素吸入對哮喘大鼠气道結構重建作用的實驗研究. 新中醫, 2006;38(12):84-6.
 19. Kim HW. Effects of Socheongryong-tang on inflammatory cells in asthmatic mice. Kor J Oriental Preventive Medical Society. 2006;10(2):121-9.
 20. Xue HR, Hong GX, Cheng GY, Fu XC, Lan ZH, Wang LH, et al. Effects of Small Qinglong Decoction medicine-containing serum on ASMC proliferation action Induced by ET-1. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2006;21(10):594-6.
 21. 薛漢榮, 洪廣祥, 付向春, 程光宇, 蘭智慧, 王麗華, et al. 小青龍湯含藥血清對ASMC ET-1分泌水平和ECE基因表達的影響. 中醫藥通報. 2006;5(4):56-9.
 22. 薛漢榮, 惠萍, 洪廣祥, 程光宇, 付向春, 蘭智慧, et al. 小青龍湯對哮喘大鼠气道結構重建的影響. 中醫藥通報. 2006;5(3):57-9.
 23. Kim HW. Combination treatment with Socheongryong-Tang, a herbal medicine, and Prednisolone reduces inflammation and hyper-

- responsiveness of the airway in asthmatic mice : via regulation of Th2 skewing cytokines and antigen specific antibody production. *Naju (Jeonnam): Dongshin Univ.*; 2007.
24. Jung S, Cho SJ, Moon KI, Kim HW, Kim BY, Cho SI. Effects of Socheongryong-tang on immunoglobulin production in asthmatic mice. *Kor J Herbology*. 2008;23(1):23-8.
25. Li JH, Li J, Wu CR, Chen IL, Jiang X. Effect of Xiaoqinglong decoction on expression of NGF in lung and thymus in asthmatic guinea pigs. *Journal of TCM Univ. of Hunan*. 2008;28(5):30-2.
26. Nagai T, Nakao M, Shimizu Y, Kodera Y, Oh-Ishi M, Maeda T, et al. Proteomic Analysis of anti-inflammatory effects of a Kampo (Japanese herbal) medicine 'Shoseiryuto (Xiao-Qing-Long-Tang)' on airway inflammation in a mouse model. *eCAM*. 2009;1-14.
27. 陳紅霞, 周兆山. 小青龍湯、射干麻黃湯及其合方對大鼠哮喘模型肺泡灌洗液IL-4/INF- γ 影響的實驗研究. *吉林中醫藥*. 2010;30(4):360-1.
28. Tian HY, Zhou ZS, Yan YX, Chen HX. Study on the Effects of Xiaoqinglong Decoction, Shegan Mahuang Decoction and Their Combined Use on Serum IL-4/INF- γ in Rat Asthma Model. *Progress in Modern Biomedicine*. 2010;10(2):248-51.
29. Luo DD, Qiu ZW. Effect of Xiaoqinglong decoction on airway inflammation and cytokine in a mouse asthmatic model. *Progress in Modern Biomedicine*. 2010;10(4):655-7.
30. 殷彬, 周兆山, 胡海波, 楊曉萍, 王平麗. 小青龍湯、射干麻黃湯及其合方對哮喘模型大鼠血清IL-5 及IL-13 的影響. *山東中醫雜誌*. 2011;30(5):337-9.
31. Yu JW, Xue HR, Fu XC. Research on Xiaoqinglong decoction to intervene the proliferative effect of airway smooth muscle cells in the rat asthma model. *Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine*. 2011;26(4):23-5.
32. Mo BW, Su HY, Wei JH, Huang JW, Wang CM, Zeng JR, et al. Effect of TLR4 and p-Akt on asthmatic airway smooth muscle migration and the impact of Xiaoqinglong decoction on the migration. *Chinese Pharmacological Bulletin*. 2011;27(5):723-8.
33. 千代谷厚, 玉置淳, 山内富美子, 武山廉, 兼村俊範, 金野公郎. 氣道上皮細胞の電氣的特性に對する小青龍湯の影響. *アレルギー*. 1992;41(8):1233.
34. 黃堅, 陳長助, 李儀奎. 用血清實驗法觀察小青龍湯對離體豚鼠氣管平滑肌的作用. *中藥藥理与臨床*. 1995;6:12-3.
35. 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.
36. 永井隆之, 荒井裕美子, 江森道子, 布目慎勇, 矢部武士, 山田 陽城. 氣道炎症モデルマウスに對する神經成長因子を介した小青龍湯の作用機序の検討. *和漢醫藥學會*. 2002;19:111.
37. Na DG, Lee CJ, Park YC. Effects of Socheongryong-tang and Kamichihyo-san on mucin secretion from airway goblet. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2004;18(3):734-9.
38. Park IG, Sim SY, Byun HS, Kim KJ. Effects of Sochungyong-tang on cytokine gene expression in mouse alveolar macrophage. *The Journal of Korean Oriental Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology*. 2005;18(3):1-17.
39. 梅彤, 張偉, 張心月, 邵雨萌. 小青龍湯對慢性阻塞性肺疾病大鼠細胞因子水平的影響. *雲南中醫中藥雜誌*. 2006;27(3):54-5.
40. 張偉, 李剛, 張心月, 邵雨萌. 小青龍湯對慢性阻塞性肺疾病大鼠核因子 κ B和 γ -谷氨 半胱氨酸合酶表達的干預作用. *浙江中醫藥大學學報*. 2006;30(5):

- 457-60.
41. Kim JM, Lee CJ, Park YC. Studies on the effect of selected oriental herbal medicinals on inhibitory activity of airway mucus secretion. *Korean J Oriental Int Med.* 2006;27(1):126-37.
 42. 清水ユリ子, 永井隆之, 清原寛章, 白畑辰弥, 砂塚敏明, 大村智, et al. 小青龍湯の氣道炎症に對する作用及びインフルエンザワクチンに對するアジュバント活性の検討. *和漢医藥學會.* 2007;24:92.
 43. Yang CQ, Sun PY, Li TZ, Ding DZ, Irie T. Preventive effect of Xiao-qing-long-tang on the hypoxemia induced by oleic acid in guinea-pigs. *Chin Hosp Pharm J.* 2008;28(3):172-5.
 44. 王焱, 于志瀛. 中藥小青龍湯對慢性阻塞性肺疾病大鼠血清IL-4,IL-8,TNF- α 水平的影響. *科技資訊.* 2009;30:183-4.
 45. Yang CQ, Sun PY, Ding DZ, Moriuchi H, Ishitsuka Y, Irikura M, et al. The ethical Kampo formulation Sho-Seiryu-To (TJ-19) prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(8):1438-42.
 46. Lee JG, Yang SY, Kim MH, Namgung U, Park YC. Protective effects of Socheongryong-tang on elastase-induced lung injury. *J Korean Oriental Med.* 2011;32(4):83-99.
 47. 栗山 一夫, 馬場 廣太郎, 古内 一郎, 竹内 良夫. 鼻アレルギーに對する和漢藥「小青龍湯」効果の基礎的検討(抗アレルギー劑). *アレルギー.* 1981;30(8):640.
 48. 竹内 良夫, 西村 葉子, 八木 和郎, 吉河 達祐, 木村 義民, 栗山 一夫. 和漢藥「小青龍湯」の抗アレルギー作用に關する基礎的検討(抗アレルギー劑). *アレルギー.* 1982;31(8):599.
 49. Johji Y, Toshio Y, Hitoshi K, Tokunosuke S, Hajime F. Biologically active principles of crude drugs. Anti-allergic principles of "Shoseiryu-to." I. Effect on delayed-type allergy reaction. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan.* 1982;102(9):881-6.
 50. 竹内 良夫, 西村 葉子, 雜賀 壽和, 栗山 純一, 木村 義民. 既製抗アレルギー劑と和漢藥小青龍湯の効果比較について. *アレルギー.* 1984;33(9):748.
 51. 竹内 良夫, 西村 葉子, 吉河 達祐, 栗山 純一, 木村 義民, 雜賀 壽和. 和漢藥「小青龍湯」の抗アレルギー作用特に既製抗アレルギー劑との比較. *アレルギー.* 1985;34(6):387-93.
 52. 竹内 良夫, 木村 義民. アレルギー反應における小青龍湯の藥理作用(<バネルディスプレイ>II 和漢藥の抗アレルギー作用機序). *アレルギー.* 1986;35(8):622.
 53. 曾根 秀子, 川村 秀樹, 丸山 博文, 武元 則人, 小松 靖弘, 油田 正樹, et al. モルットの摘出肺切片標本を用いた小青龍湯エキスの抗アレルギー作用機序の研究. *アレルギー.* 1987;36(8):720.
 54. 西澤 芳男. 小青龍湯の抗アレルギー作用の検討. *アレルギー.* 1990;39(9):1174.
 55. Kwon OG, Kwon YK, Kim KJ. An experimental study on sustaining effects and tolerance status of herb medicine - Centering around anti-allergy action experiment of Sochungryongtang and Ounchuneum-. *The Journal of Jeahan Oriental Medical Academy.* 1995;1(1):49-64.
 56. 田中 宏幸, 竹田 博史, 高岡 優子, 稻垣 直樹, 永井 博式. 小青龍湯の實驗的アレルギー性皮膚反應および鼻炎の遲發相に及ぼす影響. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku.* 1997;14:98.
 57. Sakaguchi M, Mase A, Iizuka A, Yuzurihara M, Ishige A, Amagaya S, et al. Further pharmacological study on Sho-seiryu-to as an antiallergic. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1997;19(10):707-13.
 58. 李儀奎, 吳健宇, 吳曉芬, 符勝光. 小青龍湯藥物血清對致敏大鼠腹腔肥大細胞脫顆粒以及組織胺釋放的影響. *中國中西醫結合雜誌.* 2000;20(1):40-2.
 59. Nagai H, Takeda H, Nishiyori T, Ochi T, Sawada M, Kato T, et al. Effects of Sho-seiryu-to

- (Xiao-Qing-Long-Tang) on experimental allergic reactions. *Journal of traditional medicines*. 2000;17(2):49-58.
60. 田孔己, 石毛敦, 佐々木博. 小青龍湯の抗アレルギー作用. *アレルギー* 2001;50(9・10):981.
61. 池田孔己, 金子篤, 山本雅浩, 佐々木博. オブアルブミン感作マウスによる小青龍湯の抗原提示細胞とCD4+T細胞の相互作用に及ぼす影響. *和漢医薬學會*. 2002;19:112.
62. Ikeda Y, Kaneko A, Yamamoto M, Ishige A, Sasaki H. Possible involvement of suppression of Th2 differentiation in the anti-allergic effect of Sho-seiryu-to in mice. *Jpn J Pharmacol*. 2002;90:328-36.
63. Bae HH, Lee JE, Han YJ, Park YC. The inhibitory effects of Socheongryongtang (SCRT) on cytokine production and secretion of IgE in highly purified mouse B cells. *Korean J Oriental Int Med*. 2003;24(2):249-59.
64. Nagai T, Arai Y, Emori M, Nunome S, Yabe T, Takeda T, et al. Anti-allergic activity of a Kampo (Japanese herbal) medicine “Sho-seiryu-to (Xiao-Qing-Long-Tang)” on airway inflammation in a mouse model. *Int Immunopharmacol*. 2004;4:1353 - 65.
65. Kubo M, Nishimura S, Matsuda H, Nakao K, Tahara E, Shintani T. Study on anti-allergic effects of Kampo medicines containing Ephedrae herba on dinitrofluorobenzene (DNFB)-induced triphasic skin reaction. *J Trad Med*. 2004;21(3):147-53.
66. Jeong HJ, Hong Mc, Shin MK, Bae HS. Sochungyong-tang, traditional Korean medicine, suppresses Th2 lineage development. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2005;19(2):380-8.
67. Kim KY, Lee JH, Kim YJ, Choi SY, Kim TH, Lyu YS, et al. Anti-allergic effects of Socheongryong-tang on RBL-2H3 mast cell and mice-medicated allergy model. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2007;21(5):1260-70.
68. Shimada T, Kondoh M, Motonaga C, Kitamura Y, Cheng L, Shi HB, et al. Enhancement of anti-allergic effects mediated by the Kampo medicine Shoseiryuto (Xiao-Qing-Long-Tang in Chinese) with lysed *Enterococcus faecalis* FK-23 in mice. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28:59-66.
69. 池田勝久, 吳大正, 石垣元章, 須納瀨弘, 高坂知節. 鼻腺細胞の刺激分泌応答に対する小青龍湯の影響. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku*. 1993;10:119.
70. 坂口理, 間瀬明人, 飯塚晃, 石毛敦, 小松靖弘, 岡田稔, et al. 小青龍湯のモルモット実験的アレルギー性鼻炎に対する作用: Acoustic rhinometerを用いた評価. *アレルギー*. 1996;45(8・9):886.
71. 坂口理, 池田孔己, 飯塚晃, 雨谷榮, 小松靖弘, 鵜飼幸太郎, et al. 実験的鼻閉モデルに対する小青龍湯の作用. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku*. 1998;15:106.
72. Yoshiki I, Atsushi K, Masahiro Y, Shuichi T, Masaki A. Effect of Sho-seiryu-to on the interaction between antigen presenting cells and CD4+ T cells in ovalbumin-sensitized mice. *Kampo and Immuno-Allergy*. 2004;17:10-20.
73. 王樹鵬, 郭曉東, 張麗艷, 朱輝, 關慶增. 小青龍湯及其加味方對變應性鼻炎大鼠IL-4和IL-4mRNA表達的影響. *中藥藥理与臨床*. 2006;22(1):7-9.
74. Das AK, Mizuguchi H, Kodama M, Dev S, Umehara H, Kitamura Y, et al. Sho-seiryu-to suppresses histamine signaling at the transcriptional level in TDI-sensitized nasal allergy model rats. *Allergol Int*. 2009;58:81-8.
75. Wang WF, Tan XM, Liang SY, Hu YL, Zhang MM, Li T. Efficacy of Mahuang Fuzi Xixin de-

- coction and Xiaoqinglong decoction on allergic rhinitis in guinea pigs. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*. 2011;17(7):176-8.
76. Li JL, Chen BT. Experimental study of Xiaoqinglong on allergic rhinitis model. *J Trop Med Feb*. 2011;11(2):131-3.
 77. Liu ZY. Xiaoqinglong decoction on allergic rhinitis in rats IL-4 and IFN- γ levels. *Journal of Liaoning University of TCM*. 2011;13(10):249-51.
 78. Okubo Y, Sekiguchi M. Effects of Sho-seiryu-to and Bakumondo-to on Human eosinophil viability and degranulation in vitro. *Kampo Medicine*. 1994;44(4):501-7.
 79. 李儀奎, 吳健宇, 吳曉芬, 符勝光. 小青龍湯藥物血清對致敏大鼠腹腔肥大細胞脫顆粒以及組織胺釋放的影響. *中國中西醫結合雜誌*. 2000;20(1):40-2.
 80. 清原 寛章, 宗形 佳織, 永井 隆之, 花輪 壽彦, 山田 陽城. 漢方方劑の上氣道粘膜免疫系に對する作用の解析: 小青龍湯に對する十全大補湯, 補中益氣湯の比較. *和漢醫藥學會*. 2000;17:50.
 81. 俞仲毅, 汪鴻宇, 胡月娟, 李儀奎. 小青龍湯整體給藥和含藥血清作用的比較研究. *中國中醫藥科技*. 2001;8(4):233-4.
 82. Takayuki N, Haruki Y. Sho-seiryu-to (Xiao-Qing-Long-Tang) regulating respiratory-tract immunity through the intervention of the mucosal immune system. *Kampo and Immuno-Allergy*. 2001;15:47-55.
 83. Seo YH, Bae HS, Thin MK, Hong MC. Effect of herbal extract on helper T cell activity. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2002;16(4):693-700.
 84. Ko E, Rho S, Lee EJ, Seo YH, Cho C, Lee Y, et al. Traditional Korean medicine (SCRT) modulate Th1/Th2 specific cytokine production in mice CD4+ T cell. *J Ethnopharmacol*. 2004;92:121 - 8.
 85. KO E, Rho S, Cho C, Choi H, Ko S, Lee Y, et al. So-Cheong-Ryong-Tang, traditional Korean medicine, suppresses Th2 lineage development. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(5):739-43.
 86. 永井 隆之, 山田 陽城. マウスのインフルエンザ上氣道感染に對する小青龍湯の效果. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku*. 1993;10:116.
 87. Nagai T, Yamada H. In vivo anti-influenza virus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine “Sho-seiryu-to” and its mode of action. *Int J Immunopharmacol*. 1994;16(8):605 - 13.
 88. 永井 隆之, 浦田 政世, 松本 司, 山田 陽城. 小青龍湯の抗インフルエンザウイルス活性: 加齡マウス及び亞型に對する效果. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku*. 1995;12:131.
 89. Nagai T, Urata M, Yamada H. In vivo anti-influenza virus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine “Sho-Seiryu-To”-Effects on aged mice, against subtypes of a viruses and B virus, and therapeutic effect. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1996;18(2):193-208.
 90. 永井 隆之, 松本 司, 山田 陽城. 小青龍湯の抗インフルエンザウイルス活性: 腸管パイエル板細胞に對する影響及び氣道炎症モデルにおける抗ウイルス活性. *The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku*. 1996;13:45.
 91. Nagai T, Yamada H. In vivo anti-influenza virus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine “Sho-Seiryu-To”-stimulation of mucosal immune system and effect on allergic pulmonary inflammation model mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1998;20(2):267-81.
 92. Yamada H, Nagai T. In vivo antiinfluenza virus activity of Kampo medicine Sho-Seiryu-To through mucosal immune system. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998;20(3):185.

93. 永井 隆之, 清原 寛章, 山田 陽城, 小青龍湯中の氣道粘膜免疫増強成分の解明: 経鼻接種インフルエンザワクチンに対する経口免疫増強成分. The general meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku. 1999;16:62.
94. Takeuchi Y, Nishimura Y, Yokomuro K, Kimura Y. Induction of experimental allergic conjunctivitis in guinea pigs passively sensitized with IgE antibody and clarification by light microscopic studies. *Japanese Journal of Allergology*. 1985;34(11):1021-7.
95. Lee CW, An WG. Single dose toxicity study of Socheongryong-tang in Sprague-Dawley rats. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2011;25(2):242-5.
96. Choi JH. Effects of Sochungryoung-tang on melanogenesis in B16 melanocytes. Jecheon (Chungbuk): Semyung Univ.; 2006.
97. Jung HJ, Kim IH. The microbiological studies on "Sochungyoung-tang". *Kor J Pharmacog*. 1983;14(3):119-24.
98. Ma J, Kim J, Jung K, Park K. Antimicrobial activity of Korean traditional prescription (Kumkue-Yoryak) and herb simplex extracts to *Vibrio parahemolyticus*. *Korean Journal of Oriental Medicine*. 2000;6(1):107-16.
99. Kim BC. The effects of Sochungryongtang on obesity and antioxidant activities in Zucker rat. Gyeongju (Gyeongbuk): Dongguk Univ.; 2002.
100. Nakamichi N, Kosuge N. Effects of Sho-seiryu-to (Xiao-Qing-Long-Tang) on the corticoidogenesis in bovine adrenocortical cells. *J Trad Med*. 1999;16(4):163-7.
101. Konoshima T, Takasaki M, Kozuka M, Tokuda H. Anti-tumor promoting activities of Kampo prescriptions. II. Inhibitory effects of Shouseiryu-to on two-stage carcinogenesis of mouse skin tumors and mouse pulmonary tumors. *Yakugaku Zasshi*. 1994;114(4):248-56.
102. Akkoç T. Animal models of asthma. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2010;14:104-11.
103. Shin YS, Takeda K, Gelfand EW. Understanding asthma using animal models. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2009;1(1):10-8.
104. Filipović M, Cekić S. The role of eosinophils in asthma. *Medicine and Biology*. 2001;8(1):6 - 10.
105. Sedgwick JB, Vrtis RF, Jansen KJ, Kita H, Bartemes K, Busse WW. Peripheral blood eosinophils from patients with allergic asthma contain increased intracellular eosinophil-derived neurotoxin. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):568-74.
106. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1715 - 21.
107. Bentley AM, Menz G, Storz C, Robinson DS, Bradley B, Jeffery PK, et al. Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma: Relationship to symptoms and bronchial responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1992;146(2):500-6.
108. Byers DE, Holtzman MJ. Alternatively activated macrophages and airway disease. *Chest*. 2011;140(3):768-74.
109. Durham SR, Till SJ, Corrigan CJ. T lymphocytes in asthma: Bronchial versus peripheral responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):221-6.
110. Freund V, Frossard N. Expression of nerve-growthfactor in the airways and its possible role in asthma. *Progress in Brain Research*. 2004;146:335 - 46.
111. Bonini S, Lambiase A, Properzi F, Bresciani M, Laudiero MLB, Mancini MJ, et al. Nerve growth factor and asthma. *Allergy*. 2002;57(Suppl. 72):13 - 5.

112. Höglund CO, Blay FD, Oster JP, Duvernelle C, Kassel O, Pauli G, et al. Nerve growth factor levels and localisation in human asthmatic bronchi. *Eur Respir J.* 2002;20:1110 - 6.
113. Chung HL. Clinical significance of serum IgE. *Korean Journal of Pediatrics.* 2007;50(5):416-21.
114. Balzar S, Strand M, Rhodes D, Wenzel SE. IgE expression pattern in lung: Relation to systemic IgE and asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:855-62.
115. Matsui EC, Sampson HA, Bahnson HT, Gruchalla RS, Pongracic JA, Teach SJ, et al. Allergen-specific IgE as a biomarker of exposure plus sensitization in inner-city adolescents with asthma. *Allergy.* 2010;65:1414 - 22.
116. Naqvi M, Choudhry S, Tsai HJ, Thyne S, Navarro D, Nazario S, et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican, and Puerto Rican patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(1):137-43.
117. Ahmad Al Obaidi AH, Mohamed Al Samarai AG, Yahya Al Samarai AK, Al Janabi JM. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J Asthma.* 2008;45(8):654-63.
118. Lee CH, Kim YS, Kang NI, Lee YM, Kim KJ, Chai OH, et al. IgG immune complex induces the recruitment of inflammatory cells into the airway and TNF-mediated late airway hyper-responsiveness via NF- κ B activation in mice. *J Asthma.* 2011;48(8):757-66.
119. Ogurusu K, Takahashi K, Tada S, Soda R, Nanba K, Takata M, et al. Studies on IgG subclass antibodies in adult asthma. 1. Serum antigen specific IgG subclass antibodies in asthmatics with late asthmatic response. *Allergy.* 1991;40(5):506-15.
120. De José Gomez MI, De Dio JG, De Larramendi CH, García AJ, López MLV, Hortelano JG. IgG2 deficiency associated with recurrent pneumonia and asthma (review of an IgG subclass). *Anales Espanoles De Pediatria.* 1990;33,(3): 258-64.
121. Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res.* 2001;2:66 - 70.
122. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev.* 2004 ;202:175-90.
123. Tomasiak-Łozowska MM, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasiak M, Skiepmo R, Ziętkowski Z. The role of interleukin 13 and interleukin 5 in asthma. *Postepy Hig Med Dosw.* 2010;64:146-55.
124. Lindén A. Role of interleukin-17 and the neutrophil in asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126(3):179-84.
125. Park SJ, Lee YC. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma. *Respir Res.* 2010;11:78.
126. Bierbaum S, Nickel R, Zitnik S, Ahlert I, Lau S, Deichmann KA, et al. Confirmation of association of IL-15 with pediatric asthma and comparison of different controls. *Allergy.* 2006;61:576 - 80.
127. Muro S, Taha R, Tsicopoulos A, Olivenstein R, Tonnel AB, Christodoulopoulos P, et al. Expression of IL-15 in inflammatory pulmonary diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6): 970-5.
128. Lama M, Chatterjee M, Nayak CR, Chaudhuri TK. Increased interleukin-4 and decreased interferon- γ levels in serum of children with asthma. *Cytokine.* 2011;55(3):335-8.
129. Cohn L, Homer RJ, Niu N, Bottomly K. T helper 1 cells and interferon γ regulate allergic airway inflammation and mucus production. *J Exp Med.* 1999;190(9):1309 - 17.
130. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of gluco-

- corticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science*. 1998;94:557-72.
131. Verheggen MM, Adriaansen-Soeting PW, Berrevoets CA, van Hal PT, Brinkmann AO, Hoogsteden HC, et al. Glucocorticoid receptor expression in human bronchial epithelial cells: effects of smoking and COPD. *Mediators Inflamm*. 1998;7:275 - 81.
132. Hall IP. Beta-2 adrenergic receptor dysfunction and polymorphism in asthma [Internet]. 2012;[Iscreen]. Available at:URL:<http://www.uptodate.com/contents/beta-2-adrenergic-receptor-dysfunction-and-polymorphism-in-asthma>. Accessed May 2, 2012.
133. Thomsen M, Nordestgaard BG, Sethi AA, Tybjaerg-Hansen A, Dahl M. β 2-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large populationbased studies. *Eur Respir J*. 2012;39:558 - 66.
134. Scarpace PJ, Abrass IB. Glucocorticoid regulation of lung beta-adrenergic receptors. *Drug Development Research*. 1982;2(1):91 - 4.
135. Miller GE, Chen E. Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and 2-adrenergic receptor in children with asthma. *PNAS*. 2006;103(14):5496-501.
136. Chalmers GW, Little SA, Patel KR, Thomson NC. Endothelin-1-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Med*. 1997;156:382 - 8.
137. Bonow RO. New insights into the cardiac natriuretic peptides. *Circulation* 1996;93:1946-50.
138. Cazzola M, Matera MG. B-type natriuretic peptide - Not only a biomarker. *European Respiratory Disease*. 2011;7(2):80-2.
139. Su YC, Rolph MS, Hansbro NG, Mackay CR, Sewell WA. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 1s required for bronchial eosinophilia in a murine model of allergic airway inflammation. *J Immunol*. 2008;180:2600 - 7.
140. Hoshi H, Ohno I, Honma M, Tanno Y, Yamauchi K, Tamura G, et al. IL-5, IL-8 and GM-CSF immunostaining of sputum cells in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(8):720-8.
141. Guo FH, Comhair SAA, Zheng S, Dweik RA, Eissa NT, Thomassen MJ, et al. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: Evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis. *J Immunol*. 2000;164:5970-80.
142. Lelliott A, Nikkar-Esfahani A, Offer J, Orchard P, Roberts RE. The role of extracellular-signal regulate kinase (ERK) in the regulation of airway tone in porcine isolated peripheral bronchioles. *Eur J Pharmacol*. 2012;674(2 - 3):407 - 14.
143. Adachi T, Choudhury BK, Stafford S, Sur S, Alam R. The differential role of extracellular signal-regulated kinases and p38 mitogen-activated protein kinase in eosinophil functions. *J Immunol* 2000;165:2198-204.
144. Ge HY, Huang M, Yao X, Yin KS, Yang Y. Cyclin D1 and its association with airway remodeling in a murine model of asthma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2006;29(9):607-11.
145. Inflammation and Innate Immunity in Asthma and Allergies. 2012;[Iscreen]. Available at:URL:<http://www.medscape.org/viewarticle/503555>. Accessed May 3, 2012.
146. Pacheco-Martínez MM, Saucedo-Ramírez O, Navarro BDR, Rio-Chivardi JD, Cruz M, Pérez-Figueroa GE, et al. Toll-like receptor 4 expression in obese asthmatic children with allergic inflammation. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011; 68(4):257-61.
147. Machida K, Inoue H, Matsumoto K, Tsuda M, Fukuyama S, Koto H, et al. Activation of PI3K-Akt pathway mediates antiapoptotic effects

of β -adrenergic agonist in airway eosinophils.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.
2005;288:860-7.

Escabasse V, Clerici C. Hypoxia-induced cytoskeleton disruption in alveolar epithelial cells.
Am J Respir Cell Mol Biol. 2006;35:519-27.

148. Bouvry D, Plane's C, Malbert-Colas L,