

## 감기 치료 빈용 처방 구성 약물의 효능 연구

김동현, 안현진, 강순성, 이범준, 정승기, 정희재  
경희대학교 한의과대학 폐계내과학교실

### Efficacy of 20 Select Herbs Against Common Cold

Dong-hyun Kim, Hyun-jin Ahn, Shuen-cheng Chiang, Beom-joon Lee, Sung-ki Jung, Hee-jae Jung

Division of Allergy, Immune & Respiratory System,  
Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung-Hee University

#### ABSTRACT

**Objectives:** To investigate the anti-inflammatory, analgesic, anti-pyretic and anti-histamine activities of 20 herbal medicines to test their efficacy in common cold treatment.

**Methods:** For all experiments, the herbal medicines were extracted with 80% ethanol and freeze-dried. To determine the anti-oxidative properties, we tested DPPH-free radical-scavenging activity and xanthine oxidase inhibitory activity. To determine anti-inflammatory and analgesic potential, we investigated acetic acid-induced vascular permeability and writhing test in ICR mice. For anti-pyretic activities, an LPS-induced pyrexia study was conducted in rabbits. To evaluate the anti-histamine activity, we examined compound 48/80-induced systemic anaphylaxis in ICR mice and the release of  $\beta$ -hexosaminidase on rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells.

**Results:** *Ephedrae herba*, *Forsythiae fructus*, *Cinnamomi ramulus*, and *Cimicifugae rhizome* showed potent free-radical scavenging activities. *Gentiana macrophyllae radix* inhibited acetic acid-induced vascular permeability. *Schizonepetae spica* and *Cimicifugae rhizome* inhibited acetic acid. *Cinnamomi ramulus* and *Angelicae decursivae radix* inhibited LPS-induced pyrexia. *Angelicae dahuricae radix* and *Asari radix* inhibited compound 48/80. *Scutellariae radix*, *Cinnamomi ramulus*, *Ephedrae herba*, and *Zingiberis rhizoma crudus* potently inhibited the release of  $\beta$ -hexosaminidase.

**Conclusions:** We examined the anti-inflammatory, analgesic, anti-pyretic and anti-histamine activities of 20 herbal medicines; *Codonopsis pilosulae radix*, *Zingiberis rhizoma crudus*, and *Cinnamomi ramulus* showed novel efficacy. These results suggest that some of herbal medicines may be very effective in treating common cold.

**Key words:** common cold, anti-oxidative, anti-inflammatory, analgesic activities, anti-pyretic, anti-histamine

## 1. 서론

감기는 일상생활에서 가장 흔하게 접하는 질환

- 투고일: 2015.07.09, 심사일: 2015.09.19, 게재확정일: 2015.09.24
- 교신저자: 정희재 서울시 동대문구 회기동 1  
경희의료원 부속한방병원 한방5내과 의사실  
TEL: 02-958-9147 FAX: 02-958-9148  
E-mail: hanfish@khmc.or.kr
- 이 논문은 2014년도 경희대학교 임상한의학과 대학원 한의학 석사학위 논문임.

으로 의학의 발전에도 불구하고 개인적 고통과 경제적 손실의 측면에서 사회에 큰 부담이 되고 있는데 매년 미국에서는 2천5백만 명의 환자가 단순한 감기로 의사를 찾으며<sup>1</sup>, 감기로 인해 직장에서 2천만 일의 결근과 학교에서 2천2백만 일의 결석이 발생한다고 한다<sup>2</sup>.

우리나라에서도 2013년도 건강보험심사 통계지표 다빈도 양방 외래 상병 순위별 현황을 10위까지 보면 1위가 급성 기관지염이고, 2위가 급성 편도염, 4위

가 다발성 및 상세불명 부위의 급성 상기도 감염, 9위가 급성인두염, 10위가 급성 비인두염으로 상위 10위 안에 5개의 질병이 감기의 범주에 속한다. 그러나 이와 같이 외래 진료건수 및 급여비용에서 많은 비중을 차지하는 감기 환자의 한방의료기관 이용률은 상대적으로 높다고 할 수 없는데 2013년 건강보험심사 통계지표 다빈도 한방 외래 상병에서 감기는 13위로 431,341명이 한방 감기치료를 받았다<sup>3</sup>.

이는 감기에 대한 국민건강보험 적용대상 한약이 매우 적고 한방치료에 대한 인식이 높지 않다는 점 등이 주된 이유로 생각된다. 따라서 제도의 개선뿐만 아니라 감기에 대한 한방치료의 우수성을 알릴 수 있는 객관적 근거를 제시하려는 노력도 같이 이루어져야 하겠다<sup>4</sup>.

감기의 치료에 대한 빈용된 처방에 대한 연구를 살펴보면 임상시험 관련연구로는 連翹敗毒散<sup>5</sup>과 小青龍湯<sup>4</sup>이 감기에 유효한 효과가 있었고, 실험연구로는 동물실험을 통해 荊防敗毒散<sup>6</sup>, 蔘蘇飲<sup>7-9</sup>, 九味羌活湯<sup>10</sup>, 葛根湯<sup>11</sup>, 防風葛根湯<sup>12</sup>, 加味敗毒散<sup>13</sup>, 清肺化痰湯<sup>14</sup>, 葛根解肌湯<sup>15</sup>이 항염증 및 항알레르기 효능을 확인 하였고, 실험실 연구를 통해 升麻葛根湯<sup>16</sup>이 항알레르기 효과를 확인 하였다. 또한 진통, 해열, 항염증, 항알레르기 효과를 실험한 처방 25종에서는 九味羌活湯, 人蔘敗毒散, 黃連解毒湯, 小青龍湯에서 항염증 작용이 있는 것<sup>17</sup>으로 보고 된 바 있다.

韓醫學에서는 감기의 증상과 인체의 氣血盛衰에 따라 감기를 크게 6가지로 분류할 수 있으며 風寒型, 風熱型, 寒濕型, 挾暑型, 時行感冒, 노인 혹은 久病환자 감모로 나누어 적절한 변증치료를 시행하는 것이 한방 감기 치료의 가장 중요한 요점이 된다<sup>18</sup>.

감기 중 가장 빈발하는 감기 유형인 風寒型和 風熱型 감기를 증상 중심으로 살펴보면, 風寒型 감기는 惡寒微熱, 噴嚏, 流清涕, 咽痒咳嗽, 無汗頭痛, 脈浮緊이며, 風熱型 감기는 惡熱微寒, 汗出, 口乾微渴, 咽痛咳嗽, 高熱, 四肢酸痛, 脈浮數 등의 증상이

발현된다. 감기의 치료원칙은 疏風散表하여 宣肺를 기본으로 하고 있으며 風寒型에는 辛溫之劑를 중심으로, 風熱型에는 辛涼之劑를 중심으로 治方이 구성되어 있다<sup>18</sup>. 감기에 많이 나타나는 발열, 콧물, 재채기, 통증, 인후염 등에 대하여 처방이 아닌 각각의 약물에 대한 효능을 실험을 통하여 검증 한다면 한의학의 변증치료에 보다 객관적인 자료로 활용되어 치료에 더욱 도움이 될 것으로 생각되었을 뿐만 아니라 이러한 결과를 중심으로 보다 효과적인 이고 간편한 새로운 처방을 만드는데 기본 자료로 사용될 것으로 생각 되었다. 이에 임상에서 감기에 사용되는 빈용 처방인 敗毒散류, 蔘蘇飲, 九味羌活湯, 葛根湯, 桂枝湯, 小青龍湯 등을 중심으로 처방구성 중요 약재 및 감기치료에 사용되는 빈용 되는 개별 약재 葛根, 忍冬, 生地黄, 連翹, 黃芩, 桔梗, 蔓參, 麻黃, 細辛, 桂枝, 荊芥, 秦艽, 前胡, 川芎, 生薑, 升麻, 防風, 白芷, 杏仁 半夏 총 20가지를 이용하여 항산화효능, 소염효능, 진통효능, 해열효능, 항히스타민 효능 중심으로 실험을 통해 유의한 결과를 얻어 이에 보고하는 바이다.

## II. 방 법

### 1. 재 료

#### 1) 실험기구

Deep freezer(IIShin BioBase, Korea), Microplate reader(Winooski, U.S.A.), Spectrometer(Shimadzu, Japan), BÜCHI Rotavapor R-220(BÜCHI Labortechnik, Switzerland)

#### 2) 약재 및 약물조제

본 실험에서 사용된 한약재인 葛根, 忍冬, 生地黄, 連翹, 黃芩, 桔梗, 蔓參, 麻黃, 細辛, 桂枝, 荊芥, 秦艽, 前胡, 川芎, 生薑, 升麻, 防風, 白芷, 杏仁 半夏는 경희한약(Wonju, Korea)에서 구입하였고, 각 200 g 씩 무게를 측정하여 80% ethanol 2 L를 사용하여 2시간 동안 환류 추출하였으며, 추출 후 evaporator를 사용하여 농축하고, Deep freezer(IIShin

BioBase, Korea)로 동결건조하여 실험용 샘플로 사용하였다(Table 1).

Table 1. The Herbs Used in Experiment

Herbal name	Pharmacognostic name
葛根	<i>Puerariae Radix</i>
忍冬	<i>Lonicerae Folium</i>
生地黃	<i>Rehmanniae Radix</i>
連翹	<i>Forsythiae Fructus</i>
黃芩	<i>Scutellariae Radix</i>
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>
蔓參	<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>
麻黃	<i>Ephedrae Herba</i>
細辛	<i>Asari Radix</i>
桂枝	<i>Cinnamomi Ramulus</i>
荊芥	<i>Schizonepetae Spica</i>
秦艽	<i>Gentianae Macrophyllae Radix</i>
前胡	<i>Angelicae Decursivae Radix</i>
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>
升麻	<i>Cimicifugae Rhizome</i>
防風	<i>Saposhnikoviae Radix</i>
白芷	<i>Angeliace Dahuricae Radix</i>
杏仁	<i>Armeniaca Semen</i>
半夏	<i>Pinelliae Tuber</i>

3) 시약

본 실험에 사용된 anti-dinitrophenyl(DNP)-IgE, DNP-human serum albumin(HSA), 4-nitrophenyl-N-acetyl-β-D-glucosaminide, penicillin-streptomycin, Evans blue, phenylbutazone, Indomethacin, lipopolysaccharide (LPS) from Escherichia coli, diclofenac, compound 48/80, 그리고 ketotifen은 Sigma-Aldrich(MO, U.S.A.)에서 구입하여 사용하였다. Dulbecco's modified Eagle's medium(DMEM)과 fetal bovine serum(FBS)은 Gibco(MD, U.S.A.)에서, IL-4 and TNF-α ELISA kit는 Abcam(MA, U.S.A.)에서, Acetic acid는 Duksan Chemical에서 구입하여 사용하였다(Ansan, Korea).

4) 세포주

Rat basophilic leukemia 세포주인 RBL-2H3세

포는 한국세포주 은행(Seoul, Korea)에서 분양받아 사용하였다. RBL-2H3 세포는 10% fetal bovine serum(FBS) and 1% penicillin-streptomycin이 첨가된 Dulbecco's modified Eagle's medium(DMEM)에서 37 °C로 유지되는 5% CO<sub>2</sub> 조건하에 배양하였다.

5) 실험동물

본 실험에서는 체중 25-28 g의 수컷 ICR계 생쥐와 체중 1.8-2.0 kg의 수컷 토끼를 샘타코 바이오코리아(Osan, Korea)로부터 구매하여 사용하였다. 실험동물은 경희의료원 실험동물실에서 일주일간 적응시켰으며 적응 기간 동안 동물실의 온도는 21±1 °C 내외, 명암주기 12시간 주기로 일정하게 유지하였다. 실험동물은 적응 기간 동안 사료와 물을 제한 없이 공급 받았다. 실험동물에 대한 모든 약물 투여 및 실험 절차는 경희의료원 실험동물윤리위원회에서 지정한 Animal Care and Use Guideline에 따라 실시하였다.

2. 방법

1) DPPH 라디칼 소거능

대표적인 항산화능의 지표로 이용되는 DPPH 라디칼 소거능은 Brand-Williams<sup>19</sup> 등의 방법을 사용하여 측정하였다. 간략하게 기술하면, 각각의 약제를 메탄올에 녹여 검액으로 준비한 후 1 ml씩 취하고 DPPH 용액을 0.25 ml 넣은 후 상온에서 30분간 방치하였다. 반응이 진행된 후, 520 nm에서 흡광도를 측정하여 free radical 소거율이 50%에 해당하는 샘플 농도(IC<sub>50</sub>)을 계산하였다. 양성 대조군으로는 ascorbic acid를 사용하였다.

2) Xanthine oxidase 저해 활성

Xanthine oxidase에 의해 생성된 superoxide radicals 소거 활성은 NBT(nitro-blue tetrazolium) 환원법<sup>20</sup>을 사용하여 측정하였다. 즉, 0.05M의 sodium carbonate buffer(pH 10.5)를 1.05 ml 넣고, 3 mM xanthine, 3 mM EDTA, 0.15% bovine serum, 0.75 mM NBT를 50 μl씩 넣고 검액을 150 μl 넣은 후 10분간 실

온에서 방치하였다. 6 mM의 xanthine oxidase를 50  $\mu$ l 넣고 20분간 상온에서 반응시킨 후 6 mM의 CuCl<sub>2</sub>로 반응을 종결시켰다. 560 nm에서 흡광도를 측정하였으며, NBT 환원에 대한 저해율이 50%에 해당하는 샘플 농도(IC<sub>50</sub>)를 계산하였다. 양성 대조군으로는 ascorbic acid를 사용하였다.

3) Acetic acid로 유도한 진통 실험

실험동물을 대조군, 실험군, 양성대조군으로 구분하여 각 군마다 생쥐 5마리를 1군으로 하였고, 대조군에는 생리식염수(10 ml/kg), 실험군에는 검액(1 g/kg), 양성대조군에는 indomethacin(10 mg/kg)을 경구투여하였다. 20분 후, 0.6% acetic acid를 체중 10 g당 0.1 ml를 복강 내 주사하여 10분 후부터 10분간 writhing syndrome 횡수를 측정하였다. 대조군에 비하여 writhing 횡수가 감소하는 것을 진통 효과의 지표로 간주하였다<sup>21</sup>.

4) Acetic acid로 유도한 혈관 투과성 실험

실험동물을 대조군, 실험군, 양성대조군으로 구분하여 각 군마다 생쥐 6마리를 1군으로 하였고, 대조군에는 생리식염수(10 ml/kg), 실험군에는 검액(1 g/kg), 양성대조군에는 phenylbutazon(100 mg/kg)을 경구투여 하였다. 20분 후, 4% Evans blue 용액을 실험동물의 미정맥으로 체중 10 g당 0.1 ml의 용량으로 투여하였고, 20분 뒤, 0.6% acetic acid를 체중 10 g당 0.1 ml를 복강내 주사하였다. 그로부터 20분 뒤, 생쥐를 단두하여 최대한 방혈시킨 뒤 복강을 개방하여 10 ml의 생리식염수를 가하고 복강내로 용출된 Evans blue를 취해 여과하였다. 여과액은 spectrophotometer로 590 nm에서 흡광도를 측정해 대조군과 비교하여 평가하였다<sup>22</sup>.

5) LPS로 유도한 발열실험

실험 전 각 실험동물을 분리된 fixed table에 두어 1시간 동안 안정화시켰고, 기초 체온은 직장 체온계를 이용하여 측정하였다. 실험동물을 대조군, 실험군, 양성대조군으로 구분하여 각 군마다 토끼 4마리를 1군으로 하였고 대조군에는 생리식염수(10 ml/kg), 실험군에는 검액(1 g/kg), 양성대조군

에는 diclofenac(15 mg/kg)을 경구투여 하였다. LPS를 귀정맥으로 투여하여(0.2  $\mu$ g/kg) 발열을 유도하였고 직장 체온은 2시간까지 30분 간격, 2시간 이후로는 1시간 간격으로 5시간까지 측정하였다<sup>23</sup>.

6)  $\beta$ -Hexosaminidase 측정

$\beta$ -Hexosaminidase 분비량 측정은 Huang 등<sup>24</sup>의 방법에 준하여 측정하였다. 24 well plates에 RBL-2H3 세포를  $2.5 \times 10^5$  cells/well와 anti DNP-IgE(0.5  $\mu$ g/ml)를 분주한 뒤, 37  $^{\circ}$ C로 유지되는 5% CO<sub>2</sub> incubator에서 24시간 배양하였다. 각 세포들은 Siraganian buffer(119 mM NaCl, 5 mM KCl, 0.4 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM PIPES and 40 mM NaOH, pH7.2)로 2회 세척한 다음, 5.6 mM D-glucose, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, and 0.1% bovine serum albumin(BSA)가 함유된 Siraganian buffer로 37  $^{\circ}$ C에서 10분간 반응시켰다. 그 다음, 샘플을 농도별(0.1, 0.25, 0.5 mg/ml)로 희석하여 세포에 40  $\mu$ l을 처리하여 20분 동안 반응시킨 후, dinitrophenyl-human serum albumin(DNP-HSA, 10  $\mu$ g/ml)을 가하여 37  $^{\circ}$ C에서 20분간 반응시켰다. 상층액 50  $\mu$ l을 96 well plate에 옮긴 후, substrate buffer(1 mM 4-nitrophenyl-N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminide in 0.1 M citrate buffer, pH 4.5) 50  $\mu$ l을 넣고 37  $^{\circ}$ C에서 1시간 반응시킨 다음 각 well에 stop solution(0.1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub>, pH10.0)100  $\mu$ l을 첨가하여 반응을 종결시켰다. 405 nm에서 흡광도를 측정하였으며,  $\beta$ -Hexosaminidase 분비에 대한 저해율이 50%에 해당하는 샘플 농도(IC<sub>50</sub>)를 계산하였다.

7) Compound 48/80로 유도한 전신성 아나필락시스 실험

실험동물을 대조군, 실험군, 양성대조군으로 구분하여 각 군마다 생쥐 10마리를 1군으로 하였고, 대조군에는 생리식염수(10 ml/kg), 실험군에는 검액(1 g/kg), 양성대조군에는 ketotifen(10 mg/kg)을 경구투여 하였다. 1시간 뒤, 비만세포의 탈과립제인 compound 48/80을 복강으로 7 mg/kg 투여하였다. 쇼크를 유발한 뒤 1시간 동안 치사율을 관찰하였다<sup>25</sup>.

8) 통계방법

통계처리는 Excel 2010으로 하였으며 Students t-test 방법을 이용하여 통계처리 하였다.

III. 결 과

1. 항산화 효능

DPPH 라디칼 소거능 실험 결과, 麻黃, 連翹, 黃芩, 桂枝, 升麻, 忍冬, 荊芥, 生薑, 葛根의 IC<sub>50</sub>이 0.05 mg/ml 이하로 강한 DPPH 라디칼 소거능을 보였으며, 마찬가지로 XOD 억제능 실험에서 麻黃, 連翹, 桂枝, 升麻의 IC<sub>50</sub>이 0.05mg/ml 이하로 강한 XOD 억제능을 보였다(Table 2).

Table 2. DPPH Radical Scavenging Activities (A) and Xanthine OxidaseInhibitory Activities (B) of Herbal Samples

Sample	A. IC <sub>50</sub> * (mg/ml)	B. IC <sub>50</sub> * (mg/ml)
<i>Puerariae Radix</i>	0.05	0.27
<i>Lonicerae Folium</i>	0.04	0.08
<i>Rehmanniae Radix</i>	0.50	>0.50
<i>Forsythiae Fructus</i>	0.01	0.03
<i>Scutellariae Radix</i>	0.01	0.07
<i>Platycodi Radix</i>	>0.50	>0.50
<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>	>0.50	0.13
<i>Ephedrae Herba</i>	0.00	0.01
<i>Asari Radix</i>	0.25	0.34
<i>Cinnamomi Ramulus</i>	0.01	0.05
<i>Schizonepetae Spica</i>	0.04	0.06
<i>Gentianae Macrophyllae Radix</i>	>0.50	>0.50
<i>Angelicae Decursivae Radix</i>	>0.50	>0.50
<i>Cnidii Rhizoma</i>	>0.50	>0.50
<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	0.04	0.22
<i>Cimicifugae Rhizome</i>	0.02	0.05
<i>Saposhnikoviae Radix</i>	0.43	>0.50
<i>Angeliace Dahuricae Radix</i>	0.46	>0.50
<i>Armeniacae Semen</i>	0.19	0.29
<i>Pinelliae Tuber</i>	>0.50	>0.50

\*Concentration of the sample required to decrease the initial DPPH or superoxide anion concentrations by 50%.

2. 소염 효능

Acetic acid로 유도한 혈관투과성의 증가에 대한 억제 효능의 결과로 秦艽(1 g/kg)가 혈관투과성의 증가로 삼출된 복강 내 Evans blue의 농도를 대조군에 비하여 33.7%의 억제하는 효능을 보였으며, 그 외 升麻, 杏仁, 川芎, 細辛, 蔓參, 半夏, 忍冬 순으로 20% 이상 억제하는 효능을 보였다. 강력한 혈관투과성 억제제인 phenylbutazone(100 mg/kg)은 대조군에 비하여 45.7%의 억제하는 효능을 보였다(Table 3).

Table 3. Effect of Herbal Samples on Acetic acid Induced Vascular Permeability

Treatment	Dose (g/kg)	Leakage of dye (ng/ml)	Inhibition (%)
Control	-	40.3±1.6	-
<i>Puerariae Radix</i>	1	33.3±2.6*	17.4
<i>Lonicerae Folium</i>	1	31.8±2.5†	21.2
<i>Rehmanniae Radix</i>	1	36.3±3.4	10.1
<i>Forsythiae Fructus</i>	1	34.1±1.9*	15.4
<i>Scutellariae Radix</i>	1	36.4±3.4	9.8
<i>Platycodi Radix</i>	1	35.4±4.2	12.3
<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>	1	31.5±2.6†	21.9
<i>Ephedrae Herba</i>	1	37.2±3.4	7.8
<i>Asari Radix</i>	1	31.5±2.0†	21.9
<i>Cinnamomi Ramulus</i>	1	51.8±3.2	-28.4
<i>Schizonepetae Spica</i>	1	45.9±2.4	-13.9
<i>Gentianae Macrophyllae Radix</i>	1	26.7±3.9†	33.7
<i>Angelicae Decursivae Radix</i>	1	36.8±3.3	8.8
<i>Cnidii Rhizoma</i>	1	30.8±1.3†	23.6
<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	1	36.5±1.4	9.4
<i>Cimicifugae Rhizome</i>	1	29.0±2.1†	28.0
<i>Saposhnikoviae Radix</i>	1	44.0±5.6	-9.2
<i>Angeliace Dahuricae Radix</i>	1	42.6±2.8	-5.6
<i>Armeniacae Semen</i>	1	30.8±2.7*	23.7
<i>Pinelliae Tuber</i>	1	31.7±2.4*	21.3
<i>Phenylbutazone</i>	0.1	21.9±1.0†	45.7

Data represent means±S.E.M. (n=6).

\*P<0.05, †P<0.01 as compared with the control group.

3. 진통 효능

Acetic acid로 유도한 통증에 대한 억제 효능을 확인한 결과로 荊芥와 升麻(1 g/kg)가 writhing 횟수를 대조군에 비하여 각각 30.3%, 30.0%로 강하게 억제하였으며, 그 외 麻黃, 秦艽, 連翹, 蔓參, 防風, 生薑, 白芷, 杏仁 순으로 20% 이상 억제하는 효능을 보였다. 또한 진통소염제인 indomethacin (10 mg/kg)은 대조군에 비하여 writhing 횟수를 35.4% 억제하였다(Table 4).

4. 해열 효능

LPS로 유도한 발열에 대한 억제 효능을 확인한 결과 桂枝, 前胡(1 g/kg)가 LPS로 유도된 발열에 대해 40.2%의 억제 효능을 보였으며, 그 외, 蔓參, 生薑, 防風, 葛根, 升麻, 杏仁 순으로 좋은 효과를 보였다. 양성대조군으로 사용한 diclofenac(15 mg/kg)은 대조군에 비하여 발열을 82% 억제하였다(Table 5).

Table 4. Effect of Herbal Samples on Acetic acid Induced Writhing Test

Treatment	Dose (g/kg)	Number of writhing	Inhibition (%)
Control	-	76.2±3.4	-
<i>Puerariae Radix</i>	1	75.8±6.7	0.5
<i>Lonicerae Folium</i>	1	64.4±2.3*	15.5
<i>Rehmanniae Radix</i>	1	69.5±6.3	8.8
<i>Forsythiae Fructus</i>	1	56.8±3.8†	25.5
<i>Scutellariae Radix</i>	1	67.0±4.8	12.0
<i>Platycodi Radix</i>	1	73.0±4.1	4.2
<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>	1	57.1±3.3†	25.1
<i>Ephedrae Herba</i>	1	55.2±5.5*	27.5
<i>Asari Radix</i>	1	74.6±5.1	2.1
<i>Cinnamomi Ramulus</i>	1	74.8±4.9	1.8
<i>Schizonepetae Spica</i>	1	53.1±3.9†	30.3
<i>Gentianae Macrophyllae Radix</i>	1	56.5±2.9†	25.9
<i>Angelicae Decursivae Radix</i>	1	73.4±2.5	3.7
<i>Cnidii Rhizoma</i>	1	68.6±3.3	9.9
<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	1	59.5±2.3†	21.9
<i>Cimicifugae Rhizome</i>	1	53.3±3†	30.0
<i>Saposhnikoviae Radix</i>	1	59.1±1.9†	22.5
<i>Angeliace Dahuricae Radix</i>	1	59.7±3.2†	21.7
<i>Armeniaca Semen</i>	1	60.7±3.2*	20.4
<i>Pinelliae Tuber</i>	1	66.7±5.3	12.5
Indomethacin	0.01	49.2±2.1†	35.4

Data represent means±S.E.M. (n=5).

\*P<0.05, †P<0.01 as compared with the control group.

Table 5. Effect of Herbal Samples on LPS Induced Pyrexia

Treatment	Dose (g/kg)	Alteration of temperature ( $\Delta$ °C)							Mean of altered temperature (°C)	Inhibition (%)
		0.5hr	1hr	1.5hr	2hr	3hr	4hr	5hr		
Control	-	0.6±0.08	0.9±0.09	1.3±0.06	1.6±0.09	1.7±0.1	1.8±0.06	1.5±0.06	1.33	-
<i>Puerariae Radix</i>	1	0.5±0.03	0.7±0.03	1.0±0.09	1.1±0.09*	1.3±0.1*	1.1±0.11*	0.9±0.12*	0.94	29.3
<i>Lonicerae Folium</i>	1	0.7±0.06	1.1±0.09	1.3±0.09	1.5±0.14	1.7±0.14	1.7±0.2	1.4±0.11	1.34	-1.1
<i>Rehmanniae Radix</i>	1	0.6±0.09	0.9±0.14	1.2±0.13	1.4±0.13	1.6±0.09	1.6±0.09	1.2±0.09	1.19	10.1
<i>Forsythiae Fructus</i>	1	0.6±0.04	1.0±0.04	1.1±0.09	1.3±0.05	1.5±0.1	1.4±0.14	1.1±0.13*	1.13	14.6
<i>Scutellariae Radix</i>	1	0.8±0.09	1.2±0.1	1.5±0.13	1.8±0.08	2.0±0.06	2.1±0.09	1.7±0.12	1.56	-17.5
<i>Platycodi Radix</i>	1	0.5±0.06	0.8±0.07	1.2±0.05	1.4±0.06	1.4±0.03*	1.4±0.11*	1.0±0.14*	1.08	18.3
<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>	1	0.4±0.04	0.7±0.07	0.8±0.04*	1.0±0.05*	1.2±0.06*	1.1±0.09*	0.7±0.17*	0.81	38.5
<i>Ephedrae Herba</i>	1	0.6±0.06	1.0±0.07	1.3±0.06	1.5±0.13	1.8±0.16	1.7±0.2	1.3±0.18	1.29	2.9
<i>Asari Radix</i>	1	0.5±0.11	0.9±0.16	1.1±0.22	1.3±0.21	1.4±0.19	1.4±0.18	1.0±0.16*	1.06	19.9
<i>Cinnamomi Ramulus</i>	1	0.3±0.04	0.7±0.1	0.7±0.06*	0.9±0.09*	1.1±0.13*	0.9±0.12*	0.4±0.22*	0.68	48.8
<i>Schizonepetae Spica</i>	1	0.8±0.05	1.2±0.03	1.4±0.08	1.7±0.03	2.0±0.09	2.1±0.11	1.6±0.06	1.55	-17.2
<i>Gentiana Macrophyllae Radix</i>	1	0.6±0.04	1.1±0.03	1.3±0.09	1.4±0.1	1.6±0.09	1.6±0.06	1.3±0.06	1.26	5.1
<i>Angelicae Decursivae Radix</i>	1	0.4±0.1	0.6±0.14	0.8±0.14*	0.9±0.12*	1.1±0.17*	1.1±0.17*	0.9±0.17*	0.79	40.2
<i>Cnidii Rhizoma</i>	1	0.7±0.05	1.1±0.07	1.4±0.05	1.7±0.06	1.9±0.05	2.0±0.1	1.5±0.15	1.46	-10.5
<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	1	0.3±0.09	0.7±0.09	0.8±0.13*	1.0±0.15*	1.3±0.13*	1.2±0.07*	1.0±0.1*	0.87	34.1
<i>Cimicifugae Rhizome</i>	1	0.5±0.03	0.7±0.06*	1.0±0.12	1.1±0.13*	1.3±0.1*	1.2±0.03*	0.9±0.05*	0.94	28.8
<i>Saposhnikoviae Radix</i>	1	0.4±0.09	0.7±0.11	0.8±0.15*	1.0±0.1*	1.2±0.11*	1.3±0.11*	1.0±0.06*	0.93	30.2
<i>Angeliace Dahuricae Radix</i>	1	0.7±0.05	1.1±0.07	1.3±0.05	1.5±0.09	1.8±0.06	1.8±0.15	1.4±0.09	1.39	-4.6
<i>Armeniaca Semen</i>	1	0.5±0.08	0.8±0.09	1.0±0.06	1.1±0.07*	1.2±0.11*	1.2±0.18*	1.0±0.1*	0.98	26.1
<i>Pinelliae Tuber</i>	1	0.7±0.06	1.1±0.06	1.3±0.08	1.5±0.13	1.7±0.14	1.8±0.19	1.4±0.11	1.34	-1.2
diclofenac	0.015	0.2±0.09*	0.2±0.06*	0.2±0.03*	0.3±0.03*	0.3±0.03*	0.3±0.03*	0.2±0.06*	0.24	82

Data represent means±S.E.M. (n=5).

\*P<0.05, †P<0.01 as compared with the control group.

5. 항히스타민 효능

항히스타민 효능을 알아보기 위해, 동물 모델에서의 compound 48/80로 유도한 anaphylactic shock과 비만세포인 RBL cell에서의  $\beta$ -hexosaminidase에 대한 저해 효과를 실험하였다. Anaphylactic shock

실험에서 白芷, 細辛(1 g/kg)이 compound 48/80 의한 치사율에 대해 30.0%의 강한 억제 효능을 보였으며, 그 외 秦艽, 生薑, 葛根, 蔓參이 10%의 억제 효능을 보였다. 또한 양성대조군으로 사용한 keotifen (10 mg/kg)은 40%의 억제 효능을 보였다(Table 6).

Table 6. Effects of Herbal Samples on the Compound 48/80 Induced Systemic Anaphylaxis

Sample	Dose (g/kg)	mortality (%)
Control	-	100
<i>Puerariae Radix</i>	1	90
<i>Lonicerae Folium</i>	1	100
<i>Rehmanniae Radix</i>	1	100
<i>Forsythiae Fructus</i>	1	100
<i>Scutellariae Radix</i>	1	100
<i>Platycodi Radix</i>	1	100
<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>	1	90
<i>Ephedrae Herba</i>	1	100
<i>Asari Radix</i>	1	70
<i>Cinnamomi Ramulus</i>	1	100
<i>Schizonepetae Spica</i>	1	100
<i>Gentianae Macrophyllae Radix</i>	1	90
<i>Angelicae Decursivae Radix</i>	1	100
<i>Cnidii Rhizoma</i>	1	100
<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	1	90
<i>Cimicifugae Rhizome</i>	1	100
<i>Saposhnikoviae Radix</i>	1	100
<i>Angeliace Dahuricae Radix</i>	1	70
<i>Armeniacae Semen</i>	1	100
<i>Pinelliae Tuber</i>	1	100
Ketotifen	0.01	60

Anti DNP-IgE로 감작된 RBL cell의 DNP-HSA로 유도한  $\beta$ -hexosaminidase 억제능 실험에서는 黃芩, 桂枝, 麻黃, 生薑이 IC<sub>50</sub> 0.2 g/ml 이하로  $\beta$ -hexosaminidase 분비에 대한 강한 억제 효과가 있었으며, 그 외 荊芥, 蔓參이 IC<sub>50</sub> 0.5 mg/ml 이하로 억제 효과를 보였다(Table 7).

항히스타민 실험 결과, 生薑과 蔓參이 *in vivo*와 *in vitro* 실험 모두에서 좋은 효과를 보였다.

Table 7. Inhibitory Effects of Herbal Samples on the Release of  $\beta$ -hexosaminidase from RBL-2H3 Cells

Sample	IC <sub>50</sub> * (mg/ml)
<i>Puerariae Radix</i>	>0.50
<i>Lonicerae Folium</i>	>0.50
<i>Rehmanniae Radix</i>	>0.50
<i>Forsythiae Fructus</i>	>0.50
<i>Scutellariae Radix</i>	0.07
<i>Platycodi Radix</i>	>0.50
<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i>	0.40
<i>Ephedrae Herba</i>	0.19
<i>Asari Radix</i>	>0.50
<i>Cinnamomi Ramulus</i>	0.17
<i>Schizonepetae Spica</i>	0.37
<i>Gentianae Macrophyllae Radix</i>	>0.50
<i>Angelicae Decursivae Radix</i>	>0.50
<i>Cnidii Rhizoma</i>	>0.50
<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	0.20
<i>Cimicifugae Rhizome</i>	>0.50
<i>Saposhnikoviae Radix</i>	>0.50
<i>Angeliace Dahuricae Radix</i>	>0.50
<i>Armeniacae Semen</i>	>0.50
<i>Pinelliae Tuber</i>	>0.50

\*Concentration of the sample required to decrease the  $\beta$ -hexosaminidase secretion by 50%.

#### IV. 고찰

감기는 바이러스가 인체에 침범하여 비공 및 인후에 국한되어 나타나는 질병이다. 일부 환자들은 세균감염이 같이 일어나기도 하며, 그 증상은 발열, 오한, 두통, 코막힘, 콧물, 재채기 위주가 되며, 그 발병에는 성별, 연령, 지역, 직업의 차이는 없는 가장 흔한 감염질환이다. 일반적으로 병세가 비교적 약하고 병정도 짧으며 예후는 양호하며 발병률은 매우 높다<sup>26</sup>.

감기에 대한 정의는 주로 바이러스에 의한 호흡기의 점막, 특히 비강, 부비동, 인두의 급성염증으로 콧물, 기침, 재채기 등의 증세를 보이는 것이라

고 정의한다<sup>27</sup>. 감기는 여러 다른 그룹에 속하는 다양한 바이러스가 원인이 되며, 대개 상기도에 한정되어 저절로 좋아지는 질환이나 간혹 인접한 장기에 퍼져 다른 임상 증후를 초래하거나 드물게는 세균 감염의 합병증을 가져올 수 있다<sup>28</sup>.

감기를 일으키는 virus는 대개 Rhinovirus이고 그 외 Coronavirus, Adeno virus, ECHO 28, Coxsackie A21 등도 원인균이 된다. 그 중 Rhinovirus는 가장 흔한 감기의 병원체이고 전체의 15-40%를 차지하며 다음이 Coronavirus이다<sup>18</sup>.

감기에 걸리게 되면 잠복기는 보통 48-72시간이며 가벼운 전신권태감, 콧물, 코막힘, 재채기, 인후통, 기침, 목쉼, 후각과 미각의 이상이 오기도 한다. 이들의 증상은 2-4일째 최고에 달하고 이 때 virus 분비가 가장 높으며 열을 대개 없고 있더라도 0.5℃ 이상 올라가지 않는다. 대개 5-6일이면 좋아지지만 1주일도 경과하여도 치유되지 않고 중증화되면 기관지염, 폐염, 기타질환의 병발이거나 감기가 아닌 경우도 있다<sup>18</sup>.

감기는 한의학적으로 크게 風寒型, 風熱型, 挾濕型, 挾暑型, 時行感冒, 老人 或久病患感冒로 나누어 볼 수 있고, 서양의학적으로는 상기도감염으로 정의되며 크게 일반감기, 유행성 독감, 특수형감기(인두염형, 기관지염형)로 구분되어진다. 風寒型, 挾濕型, 挾暑型 감모는 일반감기와 유사하고, 風熱型 감모는 특수형감기에 해당된다고 할 수 있으며, 時行感冒는 유행성 독감에 해당되며 老人 或久病患感冒는 만성호흡기염증과 유사하다고 할 수 있다<sup>18</sup>.

한의학에서 감기는 다양한 증상에 맞추어 수많은 처방에 의해 치료되어 왔다. 風寒型의 증상은 惡寒微熱, 噴嚏, 流清涕, 咽痒咳嗽 등이 있고, 疎風散寒 解表宣肺하는 치료법으로 대표적인 治方은 藜蘆飲, 荊防敗毒散 등이 있다. 風熱型의 증상은 惡熱微寒, 汗出, 口乾微渴, 咽痛咳嗽, 四肢酸痛 등이 있고, 疎風清熱, 解表宣肺하는 치료법으로 대표적인 治方은 銀翹散, 連翹敗毒散 등이 있다. 挾濕型의 증상은 身熱, 頭痛, 骨節酸痛, 痰多口炎 등이 있고,

疎風解表去濕하는 치료법으로 대표적인 治方은 荊防敗毒散, 羌活勝濕湯 등이 있다. 挾暑型의 증상은 身熱汗出不解, 心煩口渴, 胸悶欲吐 등이 있고, 清解暑邪하는 치료법으로 대표적인 治方은 香薷飲 등이 있다. 時行感冒는 高熱, 頭痛甚, 身痛, 目紅目張, 流涕, 骨節疼痛 등의 증상이 있고, 疎風解表 清裏解毒하는 치료법으로 대표적인 治方은 柴葛解肌湯 등이 있다. 老人 或久病患感冒는 감기증상과 倦怠無力, 手足心熱 등이 동반되고, 補氣養血解表하는 치료법으로 대표적인 治方은 加減參蘇飲, 蔥白七味湯, 八味丸 등이 있다<sup>18</sup>.

특히 임상에 많이 사용되는 처방의 임상시험 연구를 살펴보면 連翹敗毒散이 감기 증상완화에 유효한 효과<sup>5</sup>를 거두었으며, 小青龍湯이 風寒型 감모의 콧물, 코막힘 증상에 유효한 효과<sup>4</sup>가 있다고 보고되었다. 동물실험 연구 결과로는 敗毒散류 중에서는 荊防敗毒散이 알코올 추출물이 항염증효과<sup>6</sup>가 있다고 보고되었고, 加味敗毒散이 항알레르기 및 항염증에 효과<sup>13</sup>가 있다고 보고되었다. 藜蘆飲류 처방에서도 항알레르기 및 히스타민 분비억제 효과가 있다는 결과<sup>7-9</sup>도 있었으며, 九味羌活湯의 경우 소염·진통작용에 효능<sup>10</sup>이 있는 것으로 보고되었다. 葛根湯류 처방에서는 葛根湯이 소염, 해열, 진통작용에 유효한 효과<sup>11</sup>가 있다는 결과를 얻었으며 防風葛根湯<sup>12</sup>과 升麻葛根湯<sup>16</sup>에서도 항알레르기 효과가 있다고 보고되었다. 그 외 清肺化痰湯의 항염작용에 대한 실험적 연구<sup>14</sup>, 葛根解肌湯의 항알레르기 및 항염증 효과 등의 연구<sup>15</sup>에서도 모두 유효한 효과를 얻었다는 보고가 있다. 또한 임상에서 감기에 많이 쓰이는 처방으로 감기의 대증치료에 해당하는 항염증 및 항알레르기 진통, 해열 효과를 실험한 한약 처방 25종에 대한 항염증 효능비교 연구<sup>17</sup>에서 九味羌活湯, 人參敗毒散, 四君子湯, 黃連解毒湯 등이 항염증 효능이 있다고 보고되었다.

이를 바탕으로 감기에 빈용 되고 있는 藜蘆飲, 九味羌活湯, 敗毒散, 小青龍湯, 桂枝湯 처방에서 공통적으로 다용된 개별 약재가 감기증상 완화에 유효

효한지 실험해 보았다.

또한 감기의 증상들은 인체 내 염증 반응시 생산된 cytotoxin과 cytokine의 작용<sup>27</sup> 및 세균 등에 의한 2차 감염에 의해 표현되는 것들이다. 이에 서양의학에서는 감기에 대하여 주요증상인 두통, 발열, 콧물, 기침, 인후통 등에 대한 대증요법으로서 항히스타민제, 항콜린제, 알파 교감신경 자극제, 증기흡입, 비만세포안정화제, 비스테로이드성 소염제, 비타민C, 글루코코르티코이드, 항생제, zinc, 인터페론, 항바이러스제 등이 일정한 효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>28,29</sup>.

이에 감기 증상을 일으키는 염증반응과 히스타민반응을 억제하면 감기의 증상이 완화되고 소염, 진통, 해열 작용은 감기의 대표적인 증상인 발열, 인후통, 사지산통을 완화할 것이라 가정하고 본 약제의 유효성을 검증하였다.

麻黃, 桂枝, 荊芥, 防風, 白芷, 細辛, 生薑는 辛溫解表藥으로 麻黃은 性味が 無毒, 辛微苦, 溫하고 膀胱, 肺로 들어가 開毛孔, 利九竅, 調血脈, 通腠理, 發汗散寒, 宣肺平喘, 泄邪惡氣, 利水消腫, 解表發汗하는 효능이 있어 風疹瘙癢, 骨節疼痛, 頭痛鼻塞, 咳嗽氣喘, 發熱惡寒, 風水浮腫 등을 치료한다<sup>30</sup>. 桂枝는 性味が 無毒, 辛甘, 溫하고 膀胱, 心, 肺로 들어가 發汗解肌, 溫經通脈, 助陽化氣하는 효능이 있어 肩背肢節酸痛, 風寒濕痺, 腕腹冷痛, 小便不利, 水腫, 風寒表實, 風寒表證, 心悸 등을 치료한다<sup>30</sup>. 荊芥는 性味が 無毒, 辛, 溫하고 肝, 肺로 들어가 發表, 散風, 醒酒, 消食, 理血, 透疹, 解毒, 利咽喉하는 효능으로 風疹, 感冒, 崩漏, 頭痛, 麻疹, 咽痛, 產後血暈, 瘡瘍初起를 치료한다<sup>30</sup>. 防風은 性味が 無毒, 辛甘, 溫하고 肝, 膀胱, 脾로 들어가 止癢, 止痛, 和血脈, 祛風勝濕, 發表疏散, 解表祛風하는 효능이 있어 骨節酸痛, 目眩, 四肢攣急, 外感風寒, 破傷風, 項強, 頭痛, 風寒濕痺를 치료한다<sup>30</sup>. 白芷는 性味が 無毒, 辛, 溫하고 大腸, 胃, 肺로 들어가 發表, 排膿, 補血, 散風, 燥濕, 破瘀, 解肌, 潤顏色, 利九竅, 長肌肉, 縮小便, 行氣血, 散風發汗, 消腫排膿, 除濕通竅, 通竅

止痛, 解砒石毒, 制雄黃硫黃하여 感冒頭痛, 赤白帶下, 齒痛, 疥癬, 皮膚燥痒, 鼻塞, 鼻淵, 癰疽瘡瘍, 腸風痔漏, 眉稜骨痛, 寒濕腹痛을 치료한다<sup>30</sup>. 細辛은 性味が 無毒, 辛, 溫하고 腎, 心, 肺로 들어가 發汗, 溫中, 溫肺, 祛風散寒, 溫肺化飲, 通竅止痛하여 感冒風寒, 頭痛, 風濕痺痛, 牙痛, 鼻塞鼻淵, 痰飲喘咳를 치료한다<sup>30</sup>. 生薑은 性味が 無毒, 辛, 溫하고 脾, 胃, 肺로 들어가 開胃, 祛滯, 健脾, 散寒, 宣結, 消痰, 消食, 溫中, 利肺, 燥濕, 止嘔, 止咳, 止血, 通脈, 下氣, 解表, 回陽, 通心陽, 通絕脈, 解蛇毒, 回元陽하는 효능이 있어 外感風寒, 寒痰咳嗽, 泄瀉, 胃寒嘔吐를 치료한다<sup>30</sup>.

이들 약제의 실험적 연구를 살펴보면 麻黃의 기도과민반응의 효과<sup>28</sup>, 桂枝의 항염 효과에 관한 연구<sup>31</sup>, 羌活과 防風의 항염증 상승작용에 관한 연구<sup>32</sup>. 비만세포 매개 알레르기 모델에서 荊芥의 항알레르기 효과<sup>33</sup>, 비만세포 매개 염증반응에 미치는 白芷(*Anglicae dahuricae radix*)의 억제효과<sup>34</sup>, 細辛에 의한 염증반응의 조절효과<sup>35</sup>에서 유효한 결과를 얻었다고 보고되었다.

염증발생시 생성되는 cytotoxin과 cytokine은 혈관으로 투과되어 면역반응을 일으키므로 개별약제 항염증의 효능을 확인하기 위하여 정맥투여한 Evans blue가 염증반응에 의해 복강내로 투과되는 정도를 알아보는 혈관 투과성 실험을 하였다. 그 결과 秦芫(1 g/kg)가 acetic acid로 인한 혈관투과성의 증가에 대해 33.7%의 강한 억제 효능을 보였으며, 그 외 升麻, 杏仁, 川芎, 細辛, 蔓參, 半夏, 忍冬 순으로 20% 이상 억제하는 효능을 보였다.

川芎은 活血藥으로 性味が 無毒, 辛, 溫하고 肝, 膽, 心包로 들어가 排膿, 通經, 通絡, 祛風止痛, 活血行氣하는 효능이 있어 胸脇刺痛, 頭痛, 風濕痺痛, 跌撲腫痛, 經閉痛經, 癥瘕腹痛, 月經不調를 치료한다<sup>30</sup>. 川芎에 대한 실험연구로는 LPS로 자극받은 RAW 264.7과 THP-1 세포에 대한 川芎 유래 에틸 아세테이트 분획물의 항염증 효과<sup>36</sup>에서 유효한 결과를 얻었다고 보고되었다.

蔓參은 補氣藥으로 性味が 平, 甘하고 비, 폐로 들어가 補中益氣, 健脾益肺하는 효능이 있어 脾胃虛弱, 體倦無力, 食少, 口渴, 久瀉 脫肛을 치료한다<sup>30</sup>. 生地黃은 補血藥으로 性味が 甘苦, 無毒, 寒하고 肝, 腎, 心으로 들어가 生津, 養陰, 涼血, 滋陰, 清熱, 涼血止血하는 효능이 있어 咽喉腫痛, 衄血, 發斑發疹, 熱風傷陰, 舌絳煩渴, 吐血을 치료한다<sup>30</sup>. 生地黃에 대한 실험연구를 살펴보면 靑黛와 生地黃의 항염 및 항산화 효과에 대한 실험적 연구<sup>37</sup>, 生地黃 추출물이 DNCB로 유발된 생쥐의 알레르기성 접촉피부염에 미치는 영향<sup>38</sup>에서 生地黃의 항염작용 및 항알레르기 효능이 있는 것으로 보고되었다.

半夏, 桔梗은 溫和寒痰藥으로 半夏는 性味が 辛, 溫, 有毒하고 脾, 胃, 肺로 들어가 降逆, 開鬱, 健脾, 發表, 消腫, 燥濕, 止嘔, 止汗, 止咳, 化痰, 和胃, 發聲音, 通陰陽, 悅澤顏面, 溫化寒飲하여 胸脘痞悶, 梅核氣, 痰厥頭痛, 痰多喘咳, 嘔吐反胃, 風痰眩暈, 痰飲眩悸를 치료한다<sup>30</sup>. 桔梗은 性味が 苦辛, 無毒, 平하고 肺로 들어가 祛痰排膿, 宣肺利咽하여 腸鳴, 癥瘕, 解休, 中惡, 咽痛, 瘖啞, 吐血을 치료한다<sup>39</sup>. 이들 약제에 대한 실험연구로는 半夏가 천식모델 생쥐의 면역세포 및 사이토카인에 미치는 영향<sup>40</sup>과 杏仁과 桔梗이 Asthma model 내의 Cytokine IL-4, IL-5, IL-6에 미치는 영향<sup>39</sup>에서 半夏와 桔梗이 천식을 억제한다는 연구결과가 있었다.

진통의 효능을 확인하기 위하여 acetic acid를 복강에 투여하여 통증을 유발하는 writhing 실험을 진행하였다. 그 결과 荊芥, 升麻(1 g/kg)가 acetic acid로 인한 통증을 각각 30.3%, 30.0%로 강하게 억제하였으며, 그 외 麻黃, 秦芫, 連翹, 蔓參, 防風, 生薑, 白芷, 杏仁 순으로 20% 이상 억제하는 효능을 보였다.

秦芫는 祛風濕藥으로 性味が 苦辛, 無毒, 微寒하고 肝, 膽, 胃로 들어가 祛風濕, 舒筋絡, 清虛熱, 解酒毒하는 효능이 있어 骨節煩痛, 風濕痺痛, 日晡潮熱, 小兒疳積發熱, 筋脈拘攣을 치료한다<sup>30</sup>. 秦芫에 대한 실험연구로는 秦芫가 항염효과에 미치는 영

향<sup>41</sup>이 있으며 이에 유효한 결과를 얻었다고 보고되었다.

忍冬藤, 連翹는 清熱解毒藥으로 忍冬은 性味が 甘, 寒하고, 心, 肺로 들어가 祛風, 除痢, 止渴, 清熱, 通絡, 補虛療風, 散熱解毒, 消腫祛膿하는 효능이 있어 喉痺, 丹毒, 癰腫疔瘡, 風熱感冒를 치료한다<sup>30</sup>. 連翹는 性味が 苦, 無毒, 微寒하고 膽, 小腸, 心, 肺로 들어가 排膿, 祛白蟲, 消腫散結, 清熱解毒하는 효능이 있어 神昏發斑, 高熱煩渴, 乳癰, 風熱感冒, 瘰癧, 丹毒, 熱淋尿閉, 溫病初起, 癰疽를 치료한다<sup>30</sup>. 이들 약제의 실험적 연구를 살펴보면 忍冬 추출물에 대한 항염증 및 진통작용의 비교<sup>42</sup>, 連翹의 LPS로 유도된 Raw 264.7 Cell에서의 항염증 효과<sup>43</sup>, 連翹 추출물의 Microglia에서 LPS에 의해 유도되는 염증매개물질 생성 억제 효과<sup>44</sup>에서 유효한 결과가 보고되었다.

杏仁은 止咳平喘藥으로 性味が 微溫, 苦微辛, 小毒하고 大腸, 肺로 들어가 降氣, 殺蟲, 消積, 消腫, 止咳, 平喘, 潤腸通便, 制錫毒狗毒하는 효능이 있어 血虛津枯, 胸滿痰多, 咳嗽氣喘, 腸燥便秘를 치료한다<sup>30</sup>. 杏仁에 대한 실험연구로는 杏仁의 알레르기 천식 효과에 대한 연구<sup>45</sup>가 있고 이에 유효한 결과가 있다고 보고되었다.

병원균의 대표적인 내독소인 LPS를 주입하여 다양한 염증성 사이토카인을 분비시켜 발열을 유도하는 LPS 유도 발열실험을 통하여 실험 sample 들의 효능을 검증하였다. 그 결과 桂枝, 前胡, 蔓參(1 g/kg)이 LPS로 유도된 발열에 대해 49.8, 42.5, 40.0%의 강한 억제 효능을 보였으며, 그 외, 防風, 生薑, 葛根 순으로 30% 이상 억제하는 효능을 보였다.

葛根, 升麻는 辛涼解表藥으로 葛根은 性味が 甘辛, 涼하고, 脾, 胃로 들어가 升陽解肌, 除煩止渴, 透疹止瀉하는 효능이 있어 犬傷, 口渴, 腎熱, 消渴, 嘔逆, 蠱毒, 蛇咬傷, 中風, 金瘡, 痘疹, 心熱, 熱痢, 熱瘡, 腸風, 衄血, 疥腰痛, 溫瘧, 吐血, 項強, 頭痛을 치료한다<sup>30</sup>. 升麻는 性味が 無毒, 微寒, 辛微甘하고

大腸, 脾, 胃, 肺로 들어가 發表透疹, 升舉陽氣, 引藥上行, 清熱解毒하는 효능이 있어 口瘡, 咽喉腫痛, 陽毒發斑, 齒痛, 麻疹不透, 風熱頭痛, 子宮脫垂, 脫肛을 치료한다<sup>30</sup>. 이들 약재의 실험적 연구를 보면 葛根추출액이 알레르기 염증반응에 미치는 영향<sup>46</sup>, 升麻 추출물의 항알레르기 효과<sup>47</sup>, 升麻추출물이 RBL-2H3 Cell과 Mouse에 미치는 항알레르기 효과<sup>48</sup>에서 모두 유효한 결과를 얻었다.

前胡는 清熱和痰藥으로 性味が 苦辛, 微寒, 涼하고 肺로 들어가 降氣祛痰, 宣散風熱하는 효능이 있어 風熱咳嗽痰多, 痰熱喘滿, 咯痰黃稠를 치료한다<sup>30</sup>. 前胡에 대한 실험연구로는 前胡(*Anthriscus sylvestris*) 뿌리 정유의 항균 및 항산화 작용<sup>49</sup>가 있으며, 前胡에 항생제의 효능이 있음을 검증하였다.

더불어 감기와 같이 바이러스성 질환은 대증치료를 시행하며 면역력 강화는 치료법이자 예방 방법이 된다. 항산화는 염증을 억제할 뿐 아니라 면역력 강화로 이어지므로 본 연구에서는 항산화 효과에 대하여 실험을 진행하게 되었다. 여러 가지 질병과 노화를 일으키는 원인이 되는<sup>50</sup> 자유라디칼을 소거하는 항산화능을 알아보는 실험에는 DPPH 라디칼 소거능 실험과 XOD 억제능 실험이 높은 빈도로 사용된다. 이 실험들을 통해 약재들의 항산화능을 평가하여, 감기로 인한 세포의 손상과 염증반응의 억제 정도와 치료 및 예방 효과를 예측할 수 있다<sup>51</sup>. 그 결과 麻黃, 連翹, 黃芩, 桂枝, 升麻, 忍冬, 荊芥, 生薑, 葛根의 IC<sub>50</sub>이 0.05 mg/ml 이하로 강한 DPPH 라디칼 소거능을 보였으며, 마찬가지로 麻黃, 連翹, 桂枝, 升麻, 荊芥, 黃芩, 忍冬의 IC<sub>50</sub> 1 mg/ml이하로 강한 XOD 억제능을 보였다.

黃芩은 清熱燥濕藥으로 性味が 苦, 無毒, 寒하고 膽, 大腸, 脾, 小腸, 心, 胃, 肺로 들어가 安胎, 止血, 瀉火解毒, 清熱燥濕하여 崩漏, 壯熱煩渴, 濕熱瀉痢, 癰腫疔瘡, 目赤腫痛, 黃疸, 熱淋, 肺熱咳嗽, 胎動不安, 吐衄을 치료한다<sup>30</sup>. 黃芩에 대한 실험연구로는 黃芩의 진통효과와 항염효과<sup>52</sup>가 있고 이에 유효한 결과를 얻었다.

한편, 감기로 인한 대표적인 증상 중 콧물, 기침 등은 즉시형 과민성 반응을 유발하는 히스타민의 분비와 관련이 있다<sup>53</sup>. 알레르기 반응을 일으키는 비만세포는 즉시형 과민성 반응을 유발하는 히스타민 분비에 중요한 역할을 하고<sup>54</sup>, 활성화 되면 탈과립 후 IL-6, TNF- $\alpha$ 와 같은 cytokines을 분비한다<sup>55</sup>. 비만 세포의 탈과립 반응은 칼슘, compound 48/80과 같은 약리학적 복합물에 의한 자극 등으로 유도할 수 있는데<sup>56</sup>, 이번 실험에서는 후보 물질의 항히스타민 효과를 알아보기 위해서 compound 48/80을 이용한 anaphylaxis 실험을 진행하였고, 탈과립시 히스타민과 함께 유리되는 hexosaminidase의 분비 정도를 측정하는 실험을 in vitro 상에서 진행하였다. 이에 anaphylactic shock 실험에서 白芷, 細辛(1 g/kg)이 compound 48/80 의한 치사율에 대해 37.5, 30.0%의 강한 억제 효능을 보였으며, 그 외 秦艽, 生薑, 葛根, 蔓參 순으로 10% 이상의 억제 효능을 보였다. anti DNP-IgE로 감작된 RBL cell의 DNP-HSA로 유도한  $\beta$ -hexosaminidase 억제능 실험에서는 麻黃, 桂枝, 生薑(0.5 mg/ml)이  $\beta$ -hexosaminidase 분비에 대한 121.6, 96.2, 88.6%의 강한 억제 효과가 있었으며, 그 외 黃芩, 荊芥 순으로 60% 이상의 강한 억제 효과가 있었다. 항히스타민 실험 결과, 生薑과 蔓參이 in vivo와 in vitro 실험 모두에서 좋은 효과를 보였다. 종합적인 동물 실험 결과, 蔓參이 소염, 진통, 해열 실험 모두에서 좋은 효과를 보였으며, 秦艽, 升麻, 杏仁은 소염, 진통 실험에서, 生薑, 防風은 진통, 해열 실험에서 좋은 효과를 보였다.

향후 항산화능에 대한 평가로 CE-OOH 분석이나 Superoxide dismutase(SOD) 유사활성 측정과 같은 방법을 추가하고, 염증 관련 사이토카인이나 호중구·림프구·대식세포 등의 변화를 관찰한다면 상기 약재의 항산화능에 대한 타당성과 감기 치료 효과에 대한 타당성이 높아질 것으로 사료된다.

證을 寒과 熱로 나누어 風寒型은 주로 콧물, 기침이 주 증상이므로 항히스타민, 항산화, 소염작용이 뛰어난 약재인 麻黃, 桂枝, 忍冬, 生薑 등의 약재

위주로 구성된 처방이 유효한 효과를 낼 수 있을 것으로 사료된다. 風熱型은 고열, 인후통, 사지통증이 주 증상이므로 해열, 진통, 소염작용이 뛰어난 약재인 蔓參, 秦芫, 升麻, 杏仁, 防風 등의 약제 위주로 구성된 처방이 유효한 효과를 낼 수 있을 것으로 사료된다. 또한 향후 이를 바탕으로 증에 맞는 감기의 새로운 처방을 구성해 볼 수 있을 것으로 기대된다.

## V. 결론

감기 치료에 빈용되는 처방들을 구성하는 개별 약제 중 葛根, 忍冬, 生地黄, 連翹, 黃芩, 桔梗, 蔓參, 麻黃, 細辛, 桂枝, 荊芥, 秦芫, 前胡, 川芎, 生薑, 升麻, 防風, 白芷, 杏仁 半夏의 감기 치료 효과를 알아보기 위해 항산화효능, 소염효능, 진통효능, 해열효능, 항히스타민효능에 대해 실험하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

### 1. 항산화 효능

麻黃, 連翹, 黃芩, 桂枝, 升麻, 忍冬, 荊芥, 生薑, 葛根의 IC<sub>50</sub>이 0.05 mg/ml 이하로 강한 DPPH 라디칼 소거능을 보였으며, XOD 억제능 실험에서 麻黃, 連翹, 桂枝, 升麻의 IC<sub>50</sub> 0.05 mg/ml이하로 강한 XOD 억제능을 보였다.

### 2. 소염효능

秦芫(1 g/kg)가 혈관투과성의 증가로 삼출된 복강 내 Evans blue의 농도를 대조군에 비하여 33.7% 억제하는 효능을 보였으며, 升麻, 杏仁, 川芎, 細辛, 蔓參, 半夏, 忍冬 순으로 20% 이상 억제하는 효능을 보였다.

### 3. 진통효능

荊芥, 升麻(1 g/kg)가 writhing 횟수를 대조군에 비하여 각각 30.3%, 30.0%로 강하게 억제하였으며, 麻黃, 秦芫, 連翹, 蔓參, 防風, 生薑, 白芷, 杏仁 순

으로 20% 이상 억제하는 효능을 보였다.

### 4. 해열효능

桂枝, 前胡(1 g/kg)가 LPS로 유도된 발열에 대해 각각 49.8%, 42.5%의 강한 억제 효능을 보였으며, 蔓參, 生薑, 防風, 葛根, 升麻, 杏仁 순으로 좋은 효과를 보였다.

### 5. 항히스타민 효능

白芷, 細辛(1 g/kg)이 compound 48/80 의한 치사율에 대해 30.0%의 강한 억제 효능을 보였으며, 秦芫, 生薑, 葛根, 蔓參이 10%의 억제 효능을 보였다.

黃芩, 桂枝, 麻黃, 生薑이 IC<sub>50</sub> 0.2 mg/ml이하로 β-hexosaminidase 분비에 대한 강한 억제 효과가 있었으며, 荊芥, 蔓參이 IC<sub>50</sub> 0.5 mg/ml이하로 억제 효과를 보였다.

## 참고문헌

- Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):757-62.
- Benson V, Maramba MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1995. *Vital Health Stat* 10 1998;199:1-428.
- 건강보험심사평가원. 통계지표. 2013.
- 박양춘. 풍한형 및 풍열형 감모에 대한 小青龍湯의 효과. *동의생리병리학회지* 2005;19(2):524-9.
- 배한호, 강위창, 박양춘. 감기에 대한 連翹敗毒散의 유효성 평가를 위한 community-based 이중맹검 위약 대조군 연구. *동의생리병리학회지* 2008; 22(1):234-5.
- 허정원, 강희, 안광성, 김성훈, 최승훈, 안규석, 심범상. 소양인 荊防敗毒散의 항염증효과에 대한 실험적 연구. *동의생리병리학회지* 2009;23(2): 443-51.

7. 남봉수, 김윤범. 蔘蘇飲과 蔘蘇飲加味方의 항알레르기효과에 관한 실험적 연구. 대한안이비인후피부과학회지 2002;15(1):343-55.
8. 이승연, 신조영, 이시형. 蔘蘇飲의 항알레르기 효과. 대한한방내과학회지 2005;26(1):119-28.
9. 경희한의학연구소. 蔘蘇飲의 전신 과민증 억제 및 in vivo와 in vitro에서 히스타민과 시토키인의 분비 억제 효과. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine* 2009;9(2):115-27.
10. 문영희, 고재중, 박조영. 九味羌活湯의 소염·진통작용. 생약학회지 1999;30(1):18-24.
11. 양태규, 김윤범, 채병윤. 葛根湯과 加味葛根湯의 항알레르기 및 소염, 해열, 진통작용에 대한 실험적 연구. 대한안이비인후피부과학회지 2002;15(1):76-95.
12. 이주은, 박성하, 강경화, 이용태. 防風葛根湯의 항알레르기효과에 관한 연구. 동의생리병리학회지 2007;21(5):1118-26.
13. 김대남, 김지영, 한은희, 오교녀, 김성훈, 진미림, 정혜광, 김동희. 加味敗毒散의 항알레르기 및 항염증 활성. 동의생리병리학회지 2005;19(6):1659-65.
14. 곽상호, 신선미, 김수민, 김의일, 이정은, 유동열. 淸肺化痰湯의 항염작용에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지 2007;20(1):144-60.
15. 김형갑, 신상우, 박중현. 葛根解肌湯의 항 Allergy 및 항염증 효과. 동의생리병리학회지 2009;23(2):381-8.
16. 류지효, 류선애, 윤화정, 고우신. RBL-2H3 세포에서 升麻葛根湯이 NF- $\kappa$ B와 p38 Mitogen-Activated Protein Kinase(MAPK) 활성 억제에 미치는 항알레르기 효과. 동의생리병리학회지 2008;22(6):1572-8.
17. 이진아, 하혜경, 정다영, 이호영, 이준경, 황대선, 신현규. 한약 처방 25종에 대한 항염증 효능비교 연구. 대한한방부인과학회지 2010;23(3):101-11.
18. 전국 한의과대학 폐계내과학교실. 동의폐계내과학. 서울: 나도; 2013, p. 136-42. 277-9.
19. Brand-Williams W, Cuvelier ME, and Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Sci and Tech* 1995;28:25-30.
20. Parejo IF, Viladomat J, Bastida A, Rosas-Romero N, Flerlage J, and Burillo CC. Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and nondistilled Mediterranean herbs and aromatic plants. *J Agric Food Chem* 2002;50:6882-90.
21. Rauf A, Uddin G, Siddiqui BS, Muhammad N, Khan H. Antipyretic and antinociceptive activity of *Diospyros lotus* L. in animals. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014;4:382-6.
22. Ojha D, Mukherjee H, Mondal S, Jena A, Dwivedi VP, Mondal KC, Malhotra B, Samanta A, Chattopadhyay D. Anti-Inflammatory Activity of *Ocimum sanctum* Linn., an Indian Folk Remedy, through Inhibition of Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathway. *Plos One* 2014;25(9):e104939.
23. Patel MK, Mandavia DR, Patel TK, Barvaliya MJ, Tripathi CB. Evaluation of anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects of ethanolic extract of *Pedaliumpurpleum* Linn. fruits. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2013;16(10):94-100.
24. Huang F, Yamaki K, Tong X, Fu L, Zhang R, Cai Y, Yanagisawa R, Inoue KI, Takano H, Yoshino S. Inhibition of the antigen-induced activation of RBL-2H3 cells by sinomenine. *International Immunopharmacology* 2008;8(3):502-7.
25. El-Agamy DS. Anti-allergic effects of nilotinib on mast cell-mediated anaphylaxis like reactions. *Eur J Pharmacol* 2012;680:115-21.
26. 장지문, 양우 저. 대한한의감염병학회 옮김. 현

- 대 임상 온병학. 서울: 청홍; 2014, p. 218.
27. 조형준, 이진용, 김덕곤. 桑白皮가 항알레르기 및 항염증반응에 미치는 영향. 대한한방소화과 학회지 2005;19(2):175-95.
  28. 이성철, 박성주, 서상완, 황상욱, 김영우, 송달수, 채영석, 신민교, 송호준. 麻黃의 기도과민반응의 효과. 대한본초학회지 2005;20(4):69-76.
  29. Mossad SB. Current and future therapeutic approaches to the common cold. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003;3(4):619-26.
  30. 전국 한의과대학 공동교재편찬위원회. 본초학. 서울: 영림사; 2006, p. 105, 154, 156, 159, 163, 170, 172, 185, 190, 218, 233, 242, 244, 310, 450, 487, 498, 499, 515, 578.
  31. 박희준, 이지숙, 이재동, 김남재, 표지희, 강전모, 최일환, 김수영, 심범상, 이재현, 임사비나. 桂枝의 항염 효과에 관한 연구. 대한한의학회지 2005; 26(2):140-51.
  32. 이도연, 최고야, 윤태숙, 전명숙, 김승주, 야스카와켄, 유소연, 김호경. 羌活과 防風의 항염증 상승작용에 관한 연구. 대한본초학회지 2008;23(4) :39-44.
  33. 유진수, 김대근, 김상현, 신태영. 비만세포 매개 알레르기 모델에서 荊芥의 항알레르기 효과. *Natural Product Sciences* 2001;17(3):239-44.
  34. 박중화, 최인영, 나호정, 정현자, 고성급, 이병희, 송용선, 김형민, 홍성훈, 엄재영. 비만세포 매개 염증반응에 미치는 白芷(*Anglicae dahuricae radix*)의 억제효과. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine* 2005;5(3):188-94.
  35. 김경수, 김남수, 김상동, 길윤영, 염성룡, 이수경, 신병철, 송영선. 細辛에 의한 염증반응의 조절 효과. 동의생리병리학회지 2005;19(3):779-84.
  36. 정진봉, 홍세철, 정현진, 구진숙. LPS로 자극받은 RAW 264.7과 THP-1 세포에 대한 川芎 유래 에틸아세테이트 분획물의 항염증 효과. 자원식물학회지 2012;25(3):299-307.
  37. 서형식. 靑黛와 生地黃의 항염 및 항산화 효과에 대한 실험적 연구. 한방안이비인후피부과학회지 2008;21(3):104-10.
  38. 신광식, 손정숙, 김동은, 전원준, 정승현, 신길조, 이원철. 生地黃 추출물이 DNCB로 유발된 생쥐의 Allergy성 접촉피부염에 미치는 영향. 대한한의학회지 2000;8(1):257-79.
  39. 정희재, 정승기, 이형구, 정욱. 杏仁과 桔梗이 Asthma model 내의 Cytokine IL-4, IL-5, IL-6에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2000;21(1) :31-8.
  40. 송재진, 박양춘. 半夏가 천식모델 생쥐의 면역세포 및 사이토카인에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2005;26(1):156-68.
  41. 조희창, 정호준, 이재근, 조미정, 지선영. 秦芫가 항염 효과에 미치는 영향. 한방안이비인후피부과학회지 2009;22(3):63-70.
  42. 이송진, 손건호, 장현욱, 강삼식, 박병욱, 광의중, 한창균, 김현표. 忍冬추출물에 대한 항염증 및 진통작용의 비교. 생약학회지 1994;25(4):363-7.
  43. 곡정강, 정승기, 정희재, 김진주. 連翹의 LPS로 유도된 Raw 264.7 Cell에서의 항염증 효과. 대한한방내과학회지 2010;31(2):242-53.
  44. 김성윤, 박용기. 連翹 추출물의 Microglia에서 LPS에 의해 유도되는 염증매개물질 생성 억제 효과. 대한본초학회지 2008;23(3):93-102.
  45. 황대룡, 강영성, 김성수, 김대환, 신민교, 송호준. 杏仁의 알레르기 천식 효과에 대한 연구. 대한본초학회지 2003;18(2):201-8.
  46. 김홍배, 강경화, 황원덕, 유선애, 이승연. 葛根추출액이 알레르기 염증반응에 미치는 영향. 대한한방소아과학회지 2009;23(3):217-31.
  47. 신태용, 서형만, 채병숙. 升麻 추출물의 항알레르기 효과. 약학회지 1998;42(4):403-7.
  48. 정홍식, 강경화, 최영현, 최병태, 이용태. 升麻추출물이 RBL-2H3 Cell과 Mouse에 미치는 항알레르기 효과. 동의생리학회지 2006;20(2):404-9.

49. 임혜림, 신승원. 前胡(*Anthriscus sylvestris*) 뿌리 정유의 항균 및 항산화 작용. *약학회지* 2012;56(5):320-5.
50. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MN. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release* 2006;113(3):189-207.
51. Rajendran P, Nandakumar N, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanachas EN, Lakshminarasiah U, Gopas J, Nishigaki I. Antioxidants and human diseases. *Clin Chim Acta* 2014;436:332-47.
52. 이중근, 송윤경, 임형호. 黃芩의 진통효과와 항염효과. *대한한의학회지* 2007;28(4):124-35.
53. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:73-80.
54. Ma HT, Beaven MA. Regulation of Ca<sup>2+</sup> signaling with particular focus on mast cells. *Crit Rev Immunol* 2009;29:155-86.
55. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005;23:749-86.
56. Karmouty-Quintana H, Blé FX, Cannet C, Zurbruegg S, Fozard JR, Page CP, Beckmann N. In vivo pharmacological evaluation of compound 48/80-induced airways oedema by MRI. *Br J Pharmacol* 2008;154:1063-72.