

Original Article / 원저

# 알레르기성 비염 동물모델에서 한약제재 경구투여에 대한 국내 연구보고 고찰

조형래 · 황보민

대구한의대학교 한의과대학 안이비인후피부과학 교실

## Oral administration of the Herbal Medicines in animal models for treatment of Allergic Rhinitis: a Review of Animal Study Reports Published in Korea

*Hyung-Rae Jo · Min Hwangbo*

Dep. of Oriental Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology, Daegu Hanny University

### Abstract

**Objective** : This study is to review the effect of herbal medicines on treatment of Allergic Rhinitis in animal models reported in Korean domestic journals.

**Methods** : The Databases(NDSL, Koreantk, OASIS, KISS) are searched with terms as Allergic Rhinitis, among them, only animal study reports were reviewed. Animal model, intervention, and observation methods of measuring indicators were extracted.

**Results** : 27 articles were reviewed. All studies used OVA to induce Allergic Rhinitis. 7 studies used simple herbal medicines, 20 studies used complex herbal medicines, To evaluate the effect of the Herbal medicines, 23 studies used immunological examination, 18 studies used histological examination, 16 studies used hematologic examination, 3 studies used macroscopy The evidences of 5 studies is insufficient to show that Herbal medicines are effective for treatment of Allergic Rhinitis.

**Key words** : Allergic Rhinitis; Herbal medicine; Experimental article; Review

## I. 서 론

알레르기 비염은 비강내 점막에서 원인물질에 노출된 후 원인물질에 대한 IgE에 의해서 유발되는 염증 반응으로 콧물, 코막힘, 비강 내 소양감, 재채기의 증상을 보이는 질환으로 이상 4가지의 증상 중 2가지 이상의 증상이 하루에 1시간 이상 일반적으로 나타날 때 의심할 수 있다<sup>1)</sup>. 최근 보고에 따르면 국내 알레르기 비염의 유병률은 17.42%이며, 계속해서 증가하는 추세로 알레르기 질환 중 가장 많은 비율을 차지한다<sup>2)</sup>.

서양 의학에서는 알레르기 비염의 치료를 위해 회피요법, 약물요법, 면역 치료 등을 이용한다. 회피요법은 가장 안전한 방법이지만 현실적으로 적용하기에 다양한 제약이 따르며 준수율이 낮은 방법이다. 비강 내 스테로이드 분무요법이나 항히스타민제, 항류코트리엔제 복용과 같은 약물요법은 단순히 알레르기비염의 증상만 호전시킬 뿐, 질환의 경과에는 영향을 미치지 않는다는 단점이 있다. 면역 치료는 항원에 의한 탈감작을 유도하여 알레르기반응을 변형시켜 질환의 자연 경과를 바꾸는 치료 방법이지만 3년 이상 정기적으로 외래를 내원하여 치료를 받아야 한다는 번거로움과 과민성 쇼크와 같은 심각한 전신적인 합병증을 유발할 수 있다는 위험성이 있다<sup>3,4)</sup>. 따라서 이러한 문제점을 보완하기 위한 한의학적 처방 및 본초자원을 이용한 알레르기 비염 치료제 개발이 요구되고 있다.

알레르기 비염에 대하여 한의학적 연구는 계속해서 활발하게 이루어지고 있었으나, 아직까지 국내 한의학 학술지에 게재되었던 알레르기 비염에 대하여 실험 논문들을 비교, 분석할 논문은 없었다. 이에 저자는 국내에서 발표된 알레르기 비염 유발 모델에 한약

제재를 경구투여한 실험연구 논문들을 고찰하여 향후 알레르기 비염의 한방치료제 개발 연구에 도움이 되도록 하였다.

## II. 재료와 방법

### 1. 검색방법

관련문헌 검색 사이트는 국가과학기술정보센터(<http://scholar.ndsl.kr>), 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), 전통의학정보포털(<http://oasis.kiom.re.kr>), KISS (<http://kiss.kstudy.com>). 이상 4개의 데이터베이스를 이용하였다. 각 데이터베이스의 자료는 기간제한 없이 국내학술지를 대상으로 하였으며, 검색어는 '알레르기 비염'으로 하되 각 사이트의 검색 전략을 이용하였다. 검색 범위는 제목 및 키워드로 하였다.

### 2. 자료 추출

국내에서 발간되었으며, 알레르기 비염에 대하여 한약 및 한약제를 이용한 동물실험연구를 대상으로 하였다. 자료 추출은 1명의 저자(조)에 의해 수행되었으며, 검색된 논문의 초록을 읽고 검토하였다. 다만 초록이 누락되어 있거나 내용이 모호한 경우 원문을 읽고 분석하였다. 자료추출의 선정기준과 배제기준은 다음과 같다.

#### 1) 선정 기준

- ① 동물을 대상으로 한 실험연구
- ② 알레르기 비염의 효과가 예상되는 한약, 한약제, 천연추출물의 소재를 이용한 경우
- ③ 치료 효능에 대한 지표를 측정된 경우

#### 2) 배제 기준

- ① 실험연구가 아닌 경우
- ② 대상이 사람이거나 in vitro인 경우

Corresponding author : Min Hwangbo, School of Oriental Medicine, Daegu Hanny University, 165, Sang-dong, Susong-gu, Daegu, Korea.

(Tel : 010-4433-1075, E-mail : dubo97@hanmail.net)

• Recieved 2016/1/14 • Revised 2016/1/27 • Accepted 2016/2/3

- ③ 대상이 알레르기 비염이 주 증상이 아닌 경우
- ④ 알레르기 비염에 대한 약물 투여방법이 경구투여가 아닌 경우
- ⑤ 투여한 약물의 구성이 불명확한 경우

### III. 결 과

#### 1. 자료추출 결과

4개의 데이터베이스에서 검색된 논문은 총 609편이었으며, 한의학과 관련되지 않은 논문과 원문확인이 되지 않는 논문을 제외한 후 220편이 남았다. 이 중 중복된 논문을 제외하여 총 98편의 논문이 남았다. 98편의 논문을 선정기준과 배제기준을 바탕으로 추출한 결과 71편의 논문이 탈락되고 최종 27편의 논문이 선정되었다(Fig. 1).

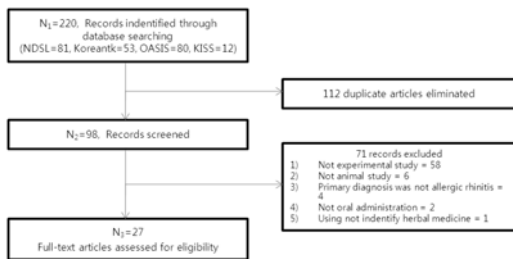


Fig. 1. Flow chart for searching strategy

#### 2. 실험 동물 및 유도약물에 대한 분석

선정된 논문에서 연구대상으로 삼은 실험동물은 mouse를 이용한 논문이 18편이었으며 그 중 Balb/c를 대상으로 한 논문이 17편, C57BL/6을 대상으로 한 논문이 1편이었다. 9편은 rat을 이용하였으며 중은 Spargue-Dawley(SD)를 이용하였다. mouse는 4-8주령이 주로 사용되었으며 수컷을 사용한 경우는 27편 중 23편으로 암컷보다 수컷을 선호하였다. 모든 연구에서 알레르기 비염의 유발을 위해 Levine & Vaz<sup>5)</sup>의 방법을 응용하여 Ovalbumin(OVA)을 항원으로 사용

하였다(Table 1).

#### 3. 중재내용 분석

중재내용은 약물의 구성 및 재료, 중재기간을 조사하였다(Table 2).

시약으로 인해 알레르기 비염을 유발시킨 대상모델에게 경구투여된 한약제제는 단일약물을 이용한 논문이 7편, 혼합제제(처방)를 이용한 논문이 20편으로 분석되어 그간의 연구가 단일약물 보다는 처방을 위주로 진행됨을 알 수 있었다. 처방 중에서는 通竅湯<sup>15,25,29)</sup>이 3회로 가장 많이 연구되었으며 通關散<sup>19,20)</sup>, 辛荑清肺飲<sup>21,28)</sup>, 去痰補肺湯<sup>26,30)</sup>이 2회로 그 뒤를 이었다. 알레르기 비염 치료효능의 소재로 쓰인 한약제의 종류는 총 59가지였다. 사용된 용량이나 일수를 배제하고 물질별 사용 빈도수만을 보면 甘草가 18회로 가장 많고 다음으로 防風 11회, 麻黃, 細辛 10회 등의 순서였다(Table 3).

중재기간은 짧게는 7일을 제공한 논문에서부터 길게는 63일까지였으며 평균적으로 25.4일의 약물 투여기간을 가졌다.

#### 4. 약물효과의 측정 및 결과분석

동물모델에서 알레르기 비염을 회복시키는 약물을 중재로 제공한 후 효과를 평가하는 방법으로는 크게 면역학적 관찰(immunological examination), 조직학적 관찰(histological examination), 혈액학적 검사(hematologic examination), 육안적 관찰(macroscopy)으로 나뉘었다. 면역학적 관찰만 사용한 논문은 7편, 면역학적 관찰과 혈액학적 관찰을 함께 사용한 논문은 1편, 면역학적 관찰과 조직학적 관찰을 함께 사용한 논문은 2편이었다. 또한 면역학적 관찰과 육안적 관찰을 함께 사용한 논문은 1편, 혈액학적 검사와 조직학적 관찰을 함께 사용한 논문은 4편이었으며 면역학적 관찰, 조직학적 관찰, 혈액학적 검사를 함께 본 논문은 10편이었다. 그리고 면역학적 관찰,

조직학적 관찰 육안적 관찰을 함께 사용한 논문은 1편이었고, 4가지 평가법 모두 사용한 논문은 1편이었다(Fig 2). 육안적 관찰에는 body weight loss, nasal rubbing이 사용되었고, 조직학적 관찰은 광학현미경을 이용한 Histological observation을 통해 비점막의 형태학적 변화를 보았다. 면역학적 관찰은 알레르기 에 관여하는 cytokine 및 효소 등을 분석하였는데 이중 interleukin(IL)-4, IL-5, immunoglobulin E(IgE),

interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )가 많이 사용되었으며 혈액학적 검사에는 red blood cell(RBC), white blood cell(WBC), Neutrophil, Lymphocyte 등이 주로 평가되었으며 투여한 한약제제에 의한 간손상 여부를 파악하기 위해 aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT)를 검사한 연구도 9편 있었다. 평가방법의 구체적인 항목은 Table 4와 같다.

Table 1. Summary of Animal Model in Studies

No.	First author(year)	Subject	Age(week)	Sex	method of induction
1	Song et al <sup>6</sup> (2015)	Balb/c	6	F	OVA <sup>*</sup>
2	Bae et al <sup>7</sup> (2015)	SD <sup>†</sup>	6	M	OVA
3	Kim et al <sup>8</sup> (2014)	Balb/c	5	M	OVA
4	Lee et al <sup>9</sup> (2013)	Balb/c	6	M	OVA
5	Song et al <sup>10</sup> (2013)	C57BL/6	5	M	OVA
6	Jung et al <sup>11</sup> (2012)	Balb/c	6	M	OVA
7	Park et al <sup>12</sup> (2012)	Balb/c	6	F	OVA
8	Chou et al <sup>13</sup> (2011)	Balb/c	5	M	OVA
9	Yun et al <sup>14</sup> (2008)	SD	8	M	OVA
10	Lee et al <sup>15</sup> (2008)	Balb/c	8	M	OVA
11	Jung et al <sup>16</sup> (2008)	Balb/c	6	M	OVA
12	Park et al <sup>17</sup> (2008)	Balb/c	6	F	OVA
13	An et al <sup>18</sup> (2007)	SD	-	M	OVA
14	Lee et al <sup>19</sup> (2007)	Balb/c	8	M	OVA
15	Park et al <sup>20</sup> (2006)	Balb/c	-	M	OVA
16	Kim et al <sup>21</sup> (2006)	SD	-	M	OVA
17	Kim et al <sup>22</sup> (2006)	Balb/c	8	M	OVA
18	Kim et al <sup>23</sup> (2006)	SD	-	M	OVA
19	Kim et al <sup>24</sup> (2006)	Balb/c	8	M	OVA
20	Yu et al <sup>25</sup> (2006)	Balb/c	4	F	OVA
21	Chung et al <sup>26</sup> (2005)	SD	-	M	OVA
22	Kim et al <sup>27</sup> (2005)	Balb/c	8	M	OVA
23	Kang et al <sup>28</sup> (2005)	Balb/c	8	M	OVA
24	Jung et al <sup>29</sup> (2005)	SD	-	M	OVA
25	Yang et al <sup>30</sup> (2005)	Balb/c	6	M	OVA
26	Park et al <sup>31</sup> (2005)	SD	-	M	OVA
27	Hwang et al <sup>32</sup> (2003)	SD	-	M	OVA

\*OVA : Ovalbumin †SD : Spargue-Dawley

Table 2. Summary of Intervention in Study

No.	Simple, Complex	Herb material	Period (day)
1 <sup>6)</sup>	Simple	Schizonepetae Spica	10
2 <sup>7)</sup>	Complex	Shinchlusan(Atractylodis Rhizoma, Osterici Radix, Cnidii Rhizoma, Angelicae Dahuricae Radix, Asari Herba Cum Radix, Ligustici Tenuissimae Radix, Glycyrrhizae Radix)	28
3 <sup>8)</sup>	Complex	So-Cheong-Ryong-Tang(Asari Herba Cum Radix, Cinnamomi Ramulus, Ephedrae Herba, Schizandrae Fructus, Glycyrrhizae Radix, Pinelliae Rhizoma, Paeoniae Radix Alba, Zingiberis Rhizoma Siccus)	14
4 <sup>9)</sup>	Simple	Coicis semen	28
5 <sup>10)</sup>	Simple	Magnoliae Flos	63
6 <sup>11)</sup>	Simple	Saposhnikovia Radix	7
7 <sup>12)</sup>	Complex	Hyunggaeyungyo-tang(Schizonepetae Spica, Forsythiae Fructus, Saposhnikovia Radix, Angelicae Gigantis Radix, Cnidii Rhizoma, Paeoniae Radix Alba, Bupleuri Radix, Aurantii Fructus Pericarpium, Scutellariae Radix, Gardeniae Fructus, Angelicae Dahuricae Radix, Platycodi Radix, Glycyrrhizae Radix)	7
8 <sup>13)</sup>	Simplex	Tribuli Fructus	28
9 <sup>14)</sup>	Complex	Bojungkigitang-gamibang(Astragali Radix, Ginseng Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Glycyrrhizae Radix, Angelicae Gigantis Radix, Citri Reticulatae Pericarpium, Cimicifugae Rhizoma, Bupleuri Radix, Cnidii Rhizoma, Saposhnikovia Radix, Schizonepetae Spica, Perilla Herba, Menthae Herba) & Mahwangshingungsan(Ephedrae Herba, Magnoliae Flos, Aaurantii Immaturus Fructus, Cnidii Rhizoma, Menthae Herba)	28
10 <sup>15)</sup>	Complex	Tongqiao-tang(Astragali Radix, Angelicae Dahuricae Radix, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Xanthii Fructus, Saposhnikovia Radix, Osterici Radix, Ligustici Tenuissimae Radix, Cimicifugae Rhizoma, Puerariae Radix, Cnidii Rhizoma, Ephedrae Herba, Zanthoxyli Pericarpium, Magnoliae Flos, Asari Herba Cum Radix, Menthae Herba)	26
11 <sup>16)</sup>	Simplex	Acori Graminei Rhizoma	28
12 <sup>17)</sup>	Complex	Yonggamgangmisingayin-tang(Poria, Pinelliae Rhizoma, Armeniacae Semen, Glycyrrhizae Radix, Zingiberis Rhizoma Siccus, Asari Herba Cum Radix, Schizandrae Fructus)	7
13 <sup>18)</sup>	Complex	Onpye-tang(Ephedrae Herba, Astragali Radix, Cimicifugae Rhizoma, Saposhnikovia Radix, Puerariae Radix, Osterici Radix, Glycyrrhizae Radix, Syzygii Flos, Allii Radix)	28
14 <sup>19)</sup>	Complex	Tonkwansan(Bombyx Batryticatus, Aconiti Koreani Tuber, Alpiniae Fructus, Menthae Herba, Tribuli Fructus, Sophorae Radix)	28
15 <sup>20)</sup>	Complex	Tonkwansan(Bombyx Batryticatus, Aconiti Koreani Tuber, Alpiniae Fructus, Menthae Herba, Tribuli Fructus, Sophorae Radix)	28
16 <sup>21)</sup>	Complex	Sinichengpae-um(Magnoliae Flos, Liriopes Radix, Gypsum Fibrosum, Anemarrhenae Rhizoma, Gardeniae Fructus, Eriobotryae Folium, Lilii Bulbus, Cimicifugae Rhizoma, Glycyrrhizae Radix)	28
17 <sup>22)</sup>	Complex	Okbyeongpung-san plus Socheongryong-tang(Ephedrae Herba, Paeoniae Radix Alba, Schizandrae Fructus, Pinelliae Rhizoma, Asari Herba Cum Radix, Zingiberis Rhizoma Siccus, Cinnamomi Ramulus, Glycyrrhizae Radix, Astragali Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Saposhnikovia Radix)	28

Table 2. (계속)

No.	Simple, Complex	Herb material	Period (day)
18 <sup>23)</sup>	Complex	Sochungyoutang plus Okbyeongpung-san(Ephedrae Herba, Paeoniae Radix Alba, Schizandrae Fructus, Pinelliae Rhizoma, Asari Herba Cum Radix, Zingiberis Rhizoma Siccus, Glycyrrhizae Radix, Astragali Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Saposhnikovia Radix)	28
19 <sup>24)</sup>	Simplex	Viticis Fructus & Bupleuri Radix	28
20 <sup>25)</sup>	Complex	Gamitongkyutang(Saposhnikovia Radix, Osterici Radix, Ligustici Tenuissimae Radix, Cimicifugae Rhizoma, Puerariae Radix, Cnidii Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Angelicae Dahuricae Radix, Ephedrae Herba, Zanthoxyli Pericarpium, Asari Herba Cum Radix, Glycyrrhizae Radix, Platycodi Radix, Forsythiae Fructus, Lonicerae Flos, Zingiberis Rhizoma Recens)	21
21 <sup>26)</sup>	Complex	Gudambope-tang(Paeoniae Radix Alba, Cinnamomi Ramulus, Angelicae Gigantis Radix, Platycodi Radix, Cnidii Rhizoma, Pinelliae Rhizoma, Citri Reticulatae Pericarpium, Angelicae Dahuricae Radix, Schizonepetae Spica, Ephedrae Herba, Hoelen cum Pini Radix, Asari Herba Cum Radix, Schizandrae Fructus, Glycyrrhizae Radix, Zingiberis Rhizoma Recens)	28
22 <sup>27)</sup>	Complex	Bojungikgi-tang(Astragali Radix, Ginseng Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Glycyrrhizae Radix, Angelicae Gigantis Radix, Citri Reticulatae Pericarpium, Cimicifugae Rhizoma, Bupleuri Radix)	28
23 <sup>28)</sup>	Complex	Sinichengpae-um(Magnoliae Flos, Liriopes Radix, Gypsum Fibrosum, Anemarrhenae Rhizoma, Gardeniae Fructus, Eriobotryae Folium, Lilii Bulbus, Cimicifugae Rhizoma, Glycyrrhizae Radix)	28
24 <sup>29)</sup>	Complex	Tongkyu-tang(Astragali Radix, Angelicae Dahuricae Radix, Atractylodis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Xanthii Fructus, Saposhnikovia Radix, Osterici Radix, Ligustici Tenuissimae Radix, Cimicifugae Rhizoma, Puerariae Radix, Cnidii Rhizoma, Ephedrae Herba, Zanthoxyli Pericarpium, Magnoliae Flos, Asari Herba Cum Radix, Menthae Herba)	28
25 <sup>30)</sup>	Complex	Gudambopae-Tang(Paeoniae Radix Alba, Cinnamomi Ramulus, Angelicae Gigantis Radix, Platycodi Radix, Cnidii Rhizoma, Pinelliae Rhizoma, Citri Reticulatae Pericarpium, Angelicae Dahuricae Radix, Schizonepetae Spica, Ephedrae Herba, Hoelen cum Pini Radix, Asari Herba Cum Radix, Schizandrae Fructus, Glycyrrhizae Radix, Zingiberis Rhizoma Recens)	28
26 <sup>31)</sup>	Complex	Gamigyejitang(Cinnamomi Ramulus, Paeoniae Radix Alba, Glycyrrhizae Radix, Zingiberis Rhizoma Recens, Jujubae Fructus, Mume Fructus, Lepidii Semen, Cicadae Periostracum, Magnoliae Flos, Saposhnikovia Radix)	28
27 <sup>32)</sup>	Complex	Jeulminmilmae-tang(Mume Fructus, Saposhnikovia Radix, Bupleuri Radix, Schizandrae Fructus, Glycyrrhizae Radix)	28
average of period : 25.4			

Table 3. Frequency of Herbal Materials for Inhibitory Effect on Allergic Rhinitis

Frequency	Herb material
18	Glycyrrhizae Radix
11	Saposhnikovia Radix
10	Ephedrae Herba, Asari Herba Cum Radix
9	Cnidii Rhizoma
8	Cimicifugae Rhizoma, Cimicifugae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Astragali Radix
7	Magnoliae Flos, Angelicae Dahuricae Radix, Schizandrae Fructus, Paeoniae Radix Alba
6	Bupleuri Radix, Menthae Herba, Pinelliae Rhizoma
5	Atractylodis Rhizoma Alba, Angelicae Gigantis Radix, Schizonepetae Spica, Osterici Radix
4	Citri Reticulatae Pericarpium, Puerariae Radix, Cinnamomi Ramulus, Platycodi Radix, Zingiberis Rhizoma Recens, Ligustici Tenuissimae Radix, Zingiberis Rhizoma Siccus
3	Zanthoxyli Pericarpium, Tribuli Fructus, Gardeniae Fructus
2	Ginseng Radix, Bombyx Batryticatus, Aconiti Koreani Tuber, Alpiniae Fructus, Sophorae Radix, Liriopes Radix, Gypsum Fibrosum, Anemarrhenae Rhizoma, Eriobotryae Folium, Lili Bulbus, Forsythiae Fructus, Hoelen cum Pini Radix, Mume Fructus, Xanthii Fructus
1	Perilla Herba, Aaurantii Immaturus Fructus, Acori Graminei Rhizoma, Poria, Armeniacae Semen, Syzygii Flos, Allii Radix, Viticis Fructus, Lonicerae Flos, Jujubae Fructus, Lepidii Semen, Cicadae Periostracum, Coicis semen, Aurantii Fructus Pericarpium, Scutellariae Radix

Table 4. Summary of the Measuring Indicators and Results

No.	Measuring indicators
1 <sup>6)</sup>	nasal rubbing, sneezing, IgE, OVA-specific IgE, IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ , MIP-2, Histological observation
2 <sup>7)</sup>	RBC, WBC, Neutrophil, Eosinophil, Monocyte, Lymphocyte, Total IgE, AST, ALT, IL-4
3 <sup>8)</sup>	change in body weight and food intake, IL-6, RAW265.7 cells viability, splenocyte viability, Histological observation
4 <sup>9)</sup>	IgE, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-13
5 <sup>10)</sup>	body weight loss, polyphenol production, scavenging of DPPH radical, inhibition of nitrite production, RBC, hemoglobin, HCT, eosinophil, neutrophil, lymphocyte, monocyte, platelet, OVA-specific IgE production, nasal rubbing, Histological observation
6 <sup>11)</sup>	histamine, IgE, IL-4, IFN- $\gamma$ , Histological observation
7 <sup>12)</sup>	eosinophil, Histological observation, NF- $\kappa$ B, iNOS
8 <sup>13)</sup>	Total IgE, nasal rubbing
9 <sup>14)</sup>	RBC, WBC, neutrophil, eosinophil, monocyte, lymphocyte, Total IgE, AST, ALT, Histological observation
10 <sup>15)</sup>	IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, total IgE, OVA-specific IgE
11 <sup>16)</sup>	IL-4, IFN- $\gamma$ , AST, ALT, Histological observation
12 <sup>17)</sup>	eosinophil, Histological observation, ZO-1, MIP-2, COX-2, IL-4

Table 4. 계속

No.	Measuring indicators
13 <sup>18)</sup>	RBC, WBC, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Total IgE, AST, ALT, Histological observation
14 <sup>19)</sup>	IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, Total IgE, OVA-specific IgE
15 <sup>20)</sup>	Leukocyte, Erythrocyte, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, IL-4, IFN- $\gamma$ , AST, ALT, Histological observation
16 <sup>21)</sup>	Leukocyte, Erythrocyte, Neutrophil, Lymphocyte, GOT, GPT, Histological observation
17 <sup>22)</sup>	Total IgE, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$
18 <sup>23)</sup>	Leukocyte, Erythrocyte, Neutrophil, Lymphocyte, GOT, GPT, Histological observation
19 <sup>24)</sup>	WBC, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, IFN- $\gamma$ , IL-4, Histological observation
20 <sup>25)</sup>	Histological observation, MIP-2, IL-3, STAT6, iNOS, NF- $\kappa$ B, AST, ALT
21 <sup>26)</sup>	RBC, WBC, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Total IgE, AST, ALT, Histological observation
22 <sup>27)</sup>	IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , Total IgE, OVA specific IgE
23 <sup>28)</sup>	Total IgE, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$
24 <sup>29)</sup>	WBC, RBC, Neutrophil, Lymphocyte, AST, ALT, Total IgE, Histological observation
25 <sup>30)</sup>	IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , Total IgE, OVA specific IgE
26 <sup>31)</sup>	Histological observation, Neutrophil, eosinophil
27 <sup>32)</sup>	Neutrophil, Eosinophil, Lymphocyte, Monocyte, AST, ALT, Histological observation

\*TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$ , †DPPH : 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl, ‡HCT : hematocrit.

§ NF- $\kappa$ B : nuclear factor  $\kappa$ B, ||iNOS : induce nitric oxide syntase, ¶ZO : zonula occludin,

\*\*MIP : macrophage inflammatory protein, †COX : cyclooxygenase.

‡GOT : glutamic oxaloacetic transaminase, †GPT : glutamate-pyruvate transaminase.

‡STAT6 : Signal transducer and activator of transcription 6

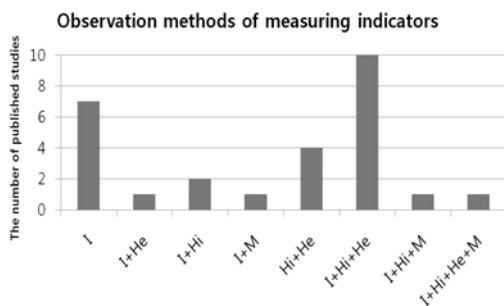


Fig. 2. The number of published studies is analyzed by the observation methods of measuring indicators

\*I : immunological examination †Hi : histological examination

‡He : hematologic examination § M : Macroscopy

#### IV. 고 찰

알레르기 비염은 인체에 흡입된 알레르겐과 type 2 helper T(Th2) cells에 의해 유발된 비점막 염증세포에 대한 IgE 매개반응으로 발생하며 대표적인 증상으로는 재채기, 비강 내 소양감, 코막힘, 맑은 비루가 있다. 알레르기 비염을 일으키는 주요한 알레르겐은 꽃가루, 집먼지 진드기, 애완동물, 해충 등이 있다<sup>3)</sup>.

국내 알레르기 비염의 유병률에 대하여 Korea Statistical Information Sevice(KOSIS)에 따르면 2001년 2.7%에서 2007년 12%, 2013년 15.1%로 계속해서 증가하는 추세이다. 이와 같은 알레르기 질환



의 증가는 도시지역의 자동차나 공장에 의한 공기오염, 주거환경의 변화 등과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다<sup>33)</sup>.

서양의학에서는 알레르기 비염의 치료를 위해 증상에 따라 코르티코스테로이드제, 항히스타민제, 충혈완화제, 크로몰린, 항콜린제, 류코트리엔 수용체 길항제 등의 약물요법을 사용하며 이에 반응하지 않을 경우 면역요법이 고려된다<sup>34)</sup>. 하지만 약물요법은 단순히 알레르기비염의 증상만 호전할 뿐, 질환의 경과에는 영향을 미치지 않는다는 단점이 있으며, 면역요법은 중등도의 환자에게 적용되는 치료법으로 증상개선과 삶의 질 향상에 효과적이지만 3년 이상의 장기간 치료를 해야되며 고비용이라는 단점이 있다<sup>4,34)</sup>. 따라서 이러한 문제점을 보완하기 위해 한의학적 처방 및 본초자원을 이용한 알레르기 비염 치료제 개발이 요구되고 있다. 이에 저자는 국내에서 발표된 알레르기 비염을 유발한 동물모델에 한약제제를 경구투여한 실험 연구 논문들을 고찰하여 향후 임상에 활용 가능한 한방치료제 연구에 도움이 되도록 하였다.

본 연구는 알레르기 비염에 사용하여 치료효과가 예상되는 약물들을 탐색하여 그 효능을 관찰한 논문들을 분석하였다. 동물을 대상으로 하여 한약제제를 중재로 삼고, 알레르기 비염 치료에 적절한 평가도구를 사용한 논문 27편을 선정하고 실험동물, 중재내용, 평가법, 측정지표 및 주요 결과를 분석하였다.

알레르기 비염 치료 효과를 평가하기 위한 연구대상은 Balb/c mouse가 주로 이용되었다. Balb/c mouse는 근교계로서 현재 가장 많이 사용되고 있는 mouse로 면역학적 연구와 암연구에 널리 사용된다<sup>35)</sup>.

알레르기 비염을 유발하기 위해 모든 연구에서 Ovalbumin(OVA : chicken egg albumin)을 항원으로 사용하였다. 이는 Levine & Vaz<sup>36)</sup>가 고안한 방법으로 OVA 1 mg을 phosphate buffered saline(PBS)과 수산화알루미늄 겔(Al(OH)<sub>3</sub>gel)을 1:1로 한 용액 1 ml에 혼합하여 마우스의 복강 내 주사함으로써 알레르기 면역반응을 유도하는 방법이다.

단일제제의 효능을 알아 본 연구는 총 7편으로 荊芥<sup>6)</sup>, 薏苡仁 추출물<sup>9)</sup>, 유산균 발효 辛夷<sup>10)</sup>, 防風<sup>11)</sup>, 白蒺藜<sup>13)</sup>, 石菖蒲<sup>16)</sup>, 蔓荊子와 柴胡<sup>24)</sup>의 효능을 분석하였다. 혼합제제의 효능을 알아 본 연구는 총 20편으로 神朮散<sup>7)</sup>, 小青龍湯<sup>8)</sup>, 荊芥蓮翹湯<sup>12)</sup>, 補中益氣湯加味方 合 麻黃辛夷散<sup>14)</sup>, 通竅湯<sup>15,25,29)</sup>, 荅甘薑味辛夏仁湯<sup>17)</sup>, 溫肺湯<sup>18)</sup>, 通關散<sup>19,20)</sup>, 辛夷清肺飲<sup>21,28)</sup>, 玉屏風散 合 小青龍湯<sup>22,23)</sup>, 去痰補肺湯<sup>26,30)</sup>, 補中益氣湯<sup>27)</sup>, 加味桂枝湯<sup>31)</sup>, 截敏蜜梅湯<sup>32)</sup>의 효능을 분석하였다. 모든 연구에서 사용된 중재약물로 쓰인 소재는 총 59가지였으며, 많은 연구에서 다용된 약제는 총 18회의 연구에서 사용된 甘草, 11회의 연구에서 사용된 防風, 10회의 연구에서 사용된 麻黃, 細辛 순이었다.

이 중 甘草는 이 등<sup>19)</sup>, 박 등<sup>20)</sup>의 通關散의 효능을 알아 본 연구를 제외하고 모든 처방에 포함되었다. 이는 대부분의 처방에 甘草가 調和諸藥의 의미로 사용되었기 때문에 높은 빈도를 차지한 것으로 보이며, 甘草 자체의 알레르기 비염에 대한 효능평가를 위해서는 단일약물 실험이 필요할 것이다.

防風의 경우는 荊芥蓮翹湯<sup>12)</sup>, 補中益氣湯加味方 合 麻黃辛夷散<sup>14)</sup>, 通竅湯<sup>15,25,29)</sup>, 溫肺湯<sup>18)</sup>, 玉屏風散 合 小青龍湯<sup>22,23)</sup>, 加味桂枝湯<sup>31)</sup>, 截敏蜜梅湯<sup>32)</sup>에 구성약물로 포함되어 알레르기 비염에 유효한 효과를 보였으며, 정 등<sup>11)</sup>의 연구에서 防風 단독약물 실험에서도 그 효능이 입증되었다. 따라서 향후 알레르기 비염 치료제의 개발에 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

麻黃, 細辛의 경우 小青龍湯<sup>8)</sup>, 通竅湯<sup>15,25,29)</sup>, 玉屏風散 合 小青龍湯<sup>22,23)</sup>, 去痰補肺湯<sup>26,30)</sup>에 구성약물로 함께 포함되었으며, 補中益氣湯加味方 合 麻黃辛夷散<sup>14)</sup>, 溫肺湯<sup>18)</sup>에는 麻黃, 神朮散<sup>7)</sup>, 荅甘薑味辛夏仁湯<sup>17)</sup>에는 細辛만 따로 포함되었다. 많은 처방에서 사용된 약재이지만 단일약물 실험이 아직 없기 때문에 향후 단일제제 실험을 시행 할 때 우선적으로 고려해 볼 수 있는 약물로 볼 수 있다.

실험평가를 위한 방법은 크게 면역학적 관찰, 조직학적 관찰, 혈액학적 검사, 육안적 관찰로 나눌 수 있

었다. 면역학적 관찰은 알레르기 비염을 일으키는 데 관여하는 cytokine 및 효소 등을 분석하였는데 IL-4, IL-5, IgE, IFN- $\gamma$  등을 주로 분석하였다. 알레르기 비염의 증상 완화를 판단하기 위해 면역학적 관찰을 사용한 연구는 27편 중 23편이었다.

송 등<sup>6)</sup>, 이 등<sup>9)</sup>은 TNF- $\alpha$ 를 분석하였다. 알레르기 비염 환자의 코점막 섬유아세포와 상피세포에서 Thymus and Activation-Regulated Chemokine (TARC)가 생산되고 발현되는데 Th2 cytokine과 TNF- $\alpha$ 에 의해 TARC 생산이 증가된다<sup>37)</sup>. 따라서 cytokine의 조절능력을 파악하기 위하여 TNF- $\alpha$ 를 분석한 것으로 보인다.

박 등<sup>12)</sup>, 유 등<sup>25)</sup>은 중재약물들이 NF- $\kappa$ B 활성화 조절을 통해 iNOS 생성억제로 항염증작용을 일으켜 결론적으로 점막 손상이 완화되는 것을 확인하기 위해<sup>12)</sup> NF- $\kappa$ B와 iNOS를 분석하였는데 두 연구 모두 실험군에서 NF- $\kappa$ B와 iNOS가 감소하는 유의한 결과를 얻어냈다.

박 등<sup>17)</sup>은 ZO-1, COX-2를 연구 중 유일하게 분석하였다. 폐쇄이음 단백질의 하나인 ZO-1은 세포 최외부의 세포간 결합인 치밀이음부 관련 단백질로, 상피세포의 극성을 유지하며 세포의 환경을 세포내 신호경로로 연결하고 세포골격을 유지하는데 중요한 단백질이다<sup>38,39)</sup>. COX-2는 염증인자로서 다양한 염증성 질환에 관여한다. 연구 결과 苓甘薑味辛夏仁湯이 ZO-1 억제, COX-2의 생성 감소를 통해 알레르기성 비염의 염증 상황을 개선하는 것이 확인되었다.

조직학적 관찰은 광학현미경을 이용하여 비점막의 형태학적 변화를 관찰하였으며, 총 27개연구 중 18개의 연구에서 시행하였다.

혈액학적 관찰은 RBC, WBC, Neutrophil, Lymphocyte 등이 주로 평가되었으며, 총 27개의 논문 중 16개의 연구에서 시행하였다. 이 중 神朮散<sup>7)</sup>, 補中益氣湯加味方 合 麻黃辛夷散<sup>14)</sup>, 石菖蒲<sup>16)</sup>, 溫肺湯<sup>18)</sup>, 通關散<sup>20)</sup>, 通竅湯<sup>25,29)</sup>, 去痰補肺湯<sup>26)</sup>, 補中益氣湯<sup>27)</sup>, 截敏蜜梅湯<sup>32)</sup>의 9편의 연구에서는 ALT와 AST를

분석하여 중재약물의 간독성 여부도 함께 평가하였는데, 이들 연구에 사용된 중재약물 모두 간손상을 일으키지 않는 것으로 확인되었다.

송 등<sup>10)</sup>은 연구 중 유일하게 혈소판을 측정하였다. 혈소판은 면역반응에서 내재면역에 관여하는 세포로 항원 등에 의해 활성화되어서 염증반응을 유도하는 역할을 한다<sup>40)</sup>. 송 등<sup>10)</sup>은 연구를 통해 유산균 발효 辛夷가 혈소판 관련 유해 반응에 대해 효과적이라는 점을 밝혔다.

육안적 관찰은 송 등<sup>6)</sup>, 송 등<sup>10)</sup>, 주 등<sup>13)</sup>의 세 편의 연구에서 시행하였다. 송 등<sup>6)</sup>은 코를 비비는 횃수와 재채기 횃수를 파악하여 荊芥가 임상증상을 감소시키는 것을 확인했다. 송 등<sup>10)</sup>은 체중 변화와 코를 비비는 횃수를 측정하였는데 체중 변화는 실험군과 대조군 사이에 유의한 변화가 없었으나 코를 비비는 횃수는 辛夷 투여군이 대조군에 비해 현저하게 감소하는 것을 확인하였다. 주 등<sup>13)</sup> 역시 코를 비비는 횃수를 측정하였으며, 연구결과 白茯苓을 투여한 실험군이 대조군에 비해 코를 껌는 행동 횃수가 유의하게 감소되는 것을 확인하였다.

전체 연구 중 이 등<sup>9)</sup>, 정 등<sup>16)</sup>, 이 등<sup>19)</sup>, 박 등<sup>20)</sup>, 김 등<sup>24)</sup>은 각각의 중재약물인 薏苡仁, 石菖蒲, 通關散, 蔓荊子 및 柴胡가 알레르기 비염에 효과적이라는 점을 입증하지 못하였다.

이 등<sup>9)</sup>은 薏苡仁이 알레르기 비염 동물의 cytokine에 미치는 영향을 알아보기 위하여 혈중 IgE, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  및 IL-3의 농도 변화를 관찰한 바 의미있는 결과를 얻지 못하였다.

정 등<sup>16)</sup>은 石菖蒲 추출물이 알레르기성 비염 및 혈관운동성 비염에 미치는 효과를 관찰하기 위해 혈중 IL-4, IFN- $\gamma$ 의 농도와 비점막의 형태학적 변화를 살펴본 바 IL-4, IFN- $\gamma$ 의 농도 변화는 유의한 차이가 없었지만 비점막의 염증 소견은 완화된 것을 관찰할 수 있었다. 이를 바탕으로 石菖蒲는 일반적인 면역학적 기전을 조절하여 알레르기 비염에 효과를 나타낸다고 보기 어렵다고 결론을 내렸다.

이 등<sup>19)</sup>과 박 등<sup>20)</sup>은 通關散이 알레르기성 비염에 미치는 효과를 관찰하였는데, 이 등<sup>19)</sup>의 연구에서는 通關散 경구투여군이 대조군에 비하여 IL-4, IL-5은 증가하였으나 IFN- $\gamma$ , Total IgE, OVA-specific IgE의 변화는 유의성이 없었고, 박 등<sup>20)</sup>의 연구에서는 通關散 투여군이 대조군에 비하여 백혈구, 적혈구, 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, IL-4, IFN- $\gamma$ 의 변화가 유의성이 없었지만 비점막의 형태학적 변화상 대조군에 비해 상피층이 거의 손상되지 않고 부종소견이 보이지 않았다. 이러한 결과를 토대로 두 연구 모두 通關散이 면역학적인 기전을 조절하여 알레르기성 비염에 효과를 나타내긴 어려우며, 혈관운동성 비염에는 어느 정도 효과가 있을 것이라는 결론을 내렸다.

김 등<sup>24)</sup>은 蔓荊子和 柴胡를 경구 투여한 후 WBC, neutrophil, monocyte, lymphocyte, IL-4, IFN- $\gamma$ 의 변화를 측정된 결과 모두 큰 차이가 없었으며, 따라서 蔓荊子和 柴胡는 알레르기 비염에 큰 영향을 끼치지 못한다고 결론을 내렸다.

총 27편의 논문 중 이상 5편의 논문을 제외한 22편의 논문은 각각 연구에 사용된 중재약물이 알레르기 비염에 효과가 있다고 결론을 내렸으나 김 등<sup>21)</sup>의 辛夷清肺飲, 김 등<sup>23)</sup>의 小青龍湯 合 玉屏風散, 박 등<sup>31)</sup>의 加味桂枝湯, 황 등<sup>32)</sup>의 截敏蜜梅湯의 효능을 분석한 연구는 알레르기 비염 유발에 관여하는 cytokine을 분석하는 면역학적 관찰을 하지 않았다. 이 중 辛夷清肺飲은 김 등<sup>21)</sup>의 연구 이전에 강 등<sup>28)</sup>의 연구에서 Total IgE, IL-4, IL-5의 유의한 억제 효과를 확인하였고, 小青龍湯 合 玉屏風散은 김 등<sup>22)</sup>의 추가 연구에 의해 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 를 유의성 있게 감소시킨다는 것을 확인하여 두 처방이 면역학적 기전에 관여한다는 것이 밝혀졌지만, 加味桂枝湯, 截敏蜜梅湯은 해당 처방들이 알레르기 비염의 면역학적 기전을 조절하여 알레르기성 비염에 효과가 있는지 알아보기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상의 결과를 종합하였을 때, 단일약물 중 荊芥<sup>6)</sup>, 辛夷<sup>10)</sup>, 防風<sup>11)</sup>, 白蒺藜<sup>13)</sup>의 알레르기 비염에 대한 효

능이 확인되었고, 처방 중 神朮散<sup>7)</sup>, 小青龍湯<sup>8)</sup>, 荊芥蓮翹湯<sup>12)</sup>, 補中益氣湯加味方 合 麻黃辛夷散<sup>14)</sup>, 通竅湯<sup>15,25,29)</sup>, 荅甘薑味辛夏仁湯<sup>17)</sup>, 溫肺湯<sup>18)</sup>, 辛夷清肺飲<sup>21,28)</sup>, 玉屏風散 合 小青龍湯<sup>22,23)</sup>, 去痰補肺湯<sup>26,30)</sup>, 補中益氣湯<sup>27)</sup>의 효과가 확인되었다.

이와 같이 기존의 국내 한의학 학술지에 발표되었던 알레르기성 비염에 관련된 실험 논문들을 분석하였다. 알레르기성 비염은 T세포의 분화과정에서 우위를 점한 Th2 cell이 IgE 및 cytokine을 생산하면서 발생한다. 따라서 향후 알레르기성 비염의 실험연구에서는 중재약물이 이러한 기전에 영향을 미치는지 알아보기 위해 IL-4, IL-5, IgE 등을 측정하는 면역학적 관찰을 필수적으로 시행해야 될 것으로 생각된다. 또한 총 27편의 연구 중 3편의 연구에서 쥐가 육안적 관찰을 하였는데, 이는 면역학적 관찰, 혈액학적 관찰, 조직학적 관찰에서는 할 수 없는 알레르기성 비염의 증상에 대한 완화 여부를 살펴보려 했다는 점에서 큰 의의가 있다고 볼 수 있다. 따라서 이러한 육안적 관찰을 다각화하여 앞으로 적극적으로 활용할 필요가 있다고 생각된다.

이번 알레르기성 비염 실험 논문 분석을 통하여 향후 시행될 알레르기성 비염 실험연구에 참고가 되고, 나아가 향후 임상에 활용 가능한 한방치료제 개발에 도움이 되었으면 한다.

## V. 결 론

국내의 한의학 학술지에 게재된 알레르기 비염 유발 모델에 한약제제를 경구투여한 실험연구 논문 25편을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 실험동물은 Balb/C mouse를 사용한 연구가 17편으로 가장 많았으며, 모든 논문에서 알레르기 비염을 유발하기 위해 OVA를 사용하였다.
2. 중재약물은 단일약물을 이용한 논문이 7편, 혼합

제재를 이용한 논문이 20편이었다. 높은 빈도로 사용된 한약제제는 通竅湯 3회, 通關散, 辛夷清肺飲, 去痰補肺湯 2회였다.

- 연구에서 다용된 약제는 甘草 18회, 防風 11회, 麻黃, 細辛 10회 순이었다. 이 중 防風만 단일약물 실험을 통해 단일약물로서의 효과가 입증되었다.
- 효능 평가방법으로 면역학적 관찰을 한 논문은 23편, 조직학적 관찰을 한 논문은 18편, 혈액학적 관찰을 한 논문은 16편, 육안적 관찰을 한 논문은 3편이었다.
- 神朮散, 補中益氣湯加味方 合 麻黃辛夷散, 石菖蒲, 溫肺湯, 通關散, 通竅湯, 去痰補肺湯, 補中益氣湯, 截敏蜜梅湯를 사용한 연구는 해당 약물이 간에 미치는 영향을 함께 분석한 결과 해당 약물 모두 간 독성은 없는 것으로 나타났다.
- 논문 중 薏苡仁, 石菖蒲, 通關散, 蔓荊子 및 柴胡를 사용한 연구 5편은 이들 약물이 알레르기 비염에 효과적이라는 점을 입증하지 못하였다.
- 논문 중 加味桂枝湯, 截敏蜜梅湯의 효능을 알아본 연구는 면역학적 관찰을 하지 않았으므로 해당 처방들이 면역학적 기전에 관여하여 알레르기 비염을 완화시키는지 알아보기 위하여 추가적인 연구가 필요하다.
- 단일약물 중 荊芥, 辛夷, 防風, 白蒺藜와 처방 중 神朮散, 小青龍湯, 荊芥蓮翹湯, 補中益氣湯加味方 合 麻黃辛夷散, 通竅湯, 荅甘薑味辛夏仁湯, 溫肺湯, 辛夷清肺飲, 玉屏風散 合 小青龍湯, 去痰補肺湯, 補中益氣湯의 알레르기 비염에 대한 효과가 확인되었다.
- 알레르기 비염의 발병기전 상 면역학적 관찰은 필수적인 것으로 생각되며, 증상 평가를 위해 육안적 관찰을 적극적으로 활용하는 등의 보완이 필요할 것으로 생각된다.

## References

- Current principles and clinical practice of Otolaryngology Head & Neck Surgery. Department of Otorhinolaryngology Collage of Medicine The Catholic University of Korea, 2011:211-8.
- Hwang SH, Jung SY, Lim DH, Son BK, Kim JH, Oh IB, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in Korean Children. Allergy Asthma Respir Dis. 2013;1(4):321-32.
- Lisa MW, Alkis T. Allergic Rhinitis. N Engl J Med. 2015;372(5):456-63.
- Jung SY, Kim SW. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Allergy Asthma Repir Dis. 2014;2(2):91-6.
- Levin BB, Vaz NM. A potential mouse model for immune aspects of human atopic allergy. Int Arch Allergy. 1970;39(2-3):156-71.
- Song DU, Heo J, Lee SY, Kim JH, Lee B, Min JH, et al. Effects of Schizonepeta Spica water extract on the OVA-induced BALB/c mice model of allergic rhinitis. Kor J Herbol. 2015;30(6):39-46.
- Bae HJ, Jo GW, Heo ES, Hwang CY. The Effect of Shinchulsan on the Rat Model with Allergic Rhinitis. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2015;28(3):76-87.
- Kim I, Ku J, Hur H, Na C, Jang BH, Shin YC, et al. Anti-allergic effects of So-Cheong-Ryong-Tang in ovalbumin-induced allergic rhinitis model. J of Society of Preventive Korean Med. 2014;18(3):69-80.
- Lee SJ, Kim YB. The Effects of Coisis semen extract on blood serum cytokine of Allergic Rhinitis Mice model. J Korean Med

- Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2013;26(2):58-67.
10. Song MK, Hong SU. The Effects of Probiotics-Fermented Magnolia Denudata in Ovalbumin Induced Allergic Rhinitis Animal Model. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2013;26(1):35-49.
  11. Jung JK, Park YK. Effects of Saposhnikovia Radix on allergic responses in OVA-induced Allergic Rhinitis mice. Kor J Herbology, 2012;27(5):85-91.
  12. Park JH, Hong SU. The Effects of Hyunggaetungyo-tang of Suppression of iNOS Production on Mice with Allergic Rhinitis. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2012;25(1):12-21.
  13. Chou CY, Kim YB. The Effects of Tribulus terrestris on Medel of Allergic Rhinitis. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2011;24(2):28-34.
  14. Yun CS, Hong SH, Park MC, Hwang CY. The Effects of Bojungikgitang-gamibang Administration along with Mahwang-shigungsan on the Rat Model with Allergic Rhinitis. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2008;21(3):111-23.
  15. Lee KJ, Nam HJ, Kim TB. Effects of Tongqiao-tang on OVA Induced Allergic Rhinitis Mouse Model. J Korean Med, 2008;29(5):96-103.
  16. Jung ER, Kim YB. The Effects of Acorus gramineus on Changes of Nasal Tissue in Allergic Rhinitis Model. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2008;21(1):16-25.
  17. Park SE, Hong SU. The Treatment Effect of Younggamgangmishin hayin-tang through Control of Th 2 cell Differentiation in Allergic Rhinitis. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2008;21(1):83-95.
  18. An CG, Zo ZK, Hong SH, Hwang CY. The Effect of Onpye-tang on the Rat Model with Allergic Rhinitis. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2007;20(3):29-42.
  19. Lee SJ, Kim WB. The Effects of Tongkwansan on the Changes of Total IgE and Specific IgE in Allergic Thinitis Mouse Model. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2007;20(1):16-26.
  20. Park JW, Kim YB, Nam HJ. The Effects on Tongkwansan on the Changes of Granulocytes and Nasal Tissue in Allergic Rhinitis Mouse Model. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2006;19(3):75-89.
  21. Kim UH, Kim KJ. The Effects of Sinichengpae-um in Allergic Rhinitis Model Rats. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2006;19(3):60-7.
  22. Kim SS, Kim KJ. The Effects of the Okbyeongpung-san Plus Socheongyong-tang on the Rat Model with Ovalbumin-induced Allergic Rhinitis. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2006;19(2):88-98.
  23. Kim BR, Kim KJ. The Effects of Sochungyong-tang plus Okbyeong-san Extract on Allergic Rhinitis of Rats. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2006;19(2):50-8.
  24. Kim YB, Nam HJ, Park OS, Kim HJ, Kim KS, Cha JH. The Effects of Victicis Fructus & Bupleuri Radix on the Allergic Rhinitis. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol

- Dermatol. 2006;19(2):40-9.
25. Yu HJ, Choi IH. The Effects of Gamitongkyungtang Distillate in Mice with Allergic Rhinitis. *J Korean Med*. 2006;27(2):196-210.
  26. Chung SY, Kim YB. The Effects of Gudambope-tang on the Rat Model with Allergic Rhinitis. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2005;18(3):55-65.
  27. Kim SM, Sim SY, Byung HS, Kim KJ. The Effects of the Bojungikgi-tang in a Mouse Model of Allergic Rhinitis. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2005;18(3):26-36.
  28. Kang SH, Sim SY, Byun HS, Kim KJ. The Experimental Study on the Anti-Allergic Rhinitis Effects of the Sinichenpae-um. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2005;18(3):18-25.
  29. Jung JY, Kim YB. The Effects of Tongkyu-tang on the Ovalbumin-inhalation Rat Model with Allergic Rhinitis. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2005;18(2):36-50.
  30. Yang HY, Kim YB. The Effects of Gudambopae-Tang on Changes of Cytokines in Allergic Rhinitis Model. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2005;18(2):28-35.
  31. Park JM, Sim SY, Byun HS, Kim KJ. The Study on the Anti-Allergic Rhinitis Effects of Gamigyejitang(focus on histological changes). *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2005;18(1):234-40.
  32. Hwang HS, Choi IH. Therapeutic Effects of Jeulminmilmae-tang on an Animal Model with Allergic Rhinitis. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2003;16(3):116-28.
  33. Kim YK. Epidemiological Investigation of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma & Immunology RE*. 1999;19(3):440-1.
  34. Denis K, Stephanie S. Treatment of Allergic Rhinitis. *American Family Physician*. 2010;12(81):1440-6.
  35. Cho KH, Yang SD, Song CW, Han SS. Basic Data for physiology and biochemistry of BALB/c Mice. *Korean Association for Laboratory Animal Science*. 1998.
  36. Levin BB, Vaz NM. Effect of combinations of inbred stain, antigen and antigen dose on immune responsiveness and reagin production in the mouse. *Int Arch Allergy*. 1970;39:156-71.
  37. Pyo SY. Expression of TARC in nasal epithelial cells and nasal fibroblasts by IL-4/IL-13 and TNF- $\alpha$  in allergic rhinitis. *Kyung Hee University*. 2007:1-26.
  38. Valda MS, Mater K. The tight junction protein ZO-1 and an interaction transcription factor regulate erb-2 expression. *EUr Mol Biol Org*. 2000;19:2024-33.
  39. Jeong YK, Lee MJ, Lim SC, Kee KH, Jeon HJ, Suh CH. Expression of osteoponin, ZO-1 and E-cadherin in adenoma and adenocarcinoma of the colon. *Kor J Pathol*. 2005;39:242-50.
  40. Pitchford SC. Defining a role for platelets in allergic inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(5):1104-8.