

Original Article / 원저

황련해독탕이 비염 개선에 미치는 효과: 기초실험 연구 문헌 분석

손미주^{1*} · 정의민¹ · 김윤희² · 이동효³ · 김성하¹

¹한국한의학연구원 임상연구부

²한국한의학연구원 한의약융합연구부

³우석대학교 한의과대학 안이비인후피부과학 교실

Therapeutic effect of the traditional herbal formula, *Hwanglyeonhaedok-tang*, on rhinitis: A Review of the experimental study

Mi-Ju Son^{1*} · Ui-Min Jerng¹ · Yun-Hee Kim² · Dong-Hyo Lee³ · Sung-Ha Kim¹

¹Clinical Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

²KM Convergence Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

³Dept. of Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology, College of Korean Medicine, Woo-Suk University

Abstract

Objectives : This study aimed to assess the scientific evidence for the use of *Hwanglyeonhaedok-tang*, a traditional herbal formula, in the treatment of rhinitis, and prepare the basis for the investigational new drug application by analyzing the experimental studies.

Methods : Ten electronic databases were searched up to December, 2016 without language limitation. Experimental studies on the anti-inflammatory and anti-allergic effects of *Hwanglyeonhaedok-tang* against rhinitis were included. We extracted data about study design, characteristics of intervention, outcomes, and pharmacological effects from the included studies and summarized them.

Results : Eight hundred and thirty-three potentially relevant studies were identified, of which 18 experimental studies met our inclusion criteria.

Of 18 included studies, 5 had conducted cell viability test, and all studies had reported that *Hwanglyeonhaedok-tang* was non-cytotoxic.

© 2017 the Society of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology

This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Hwanglyeonhaedok-tang exhibits anti-inflammatory effect by regulating the inflammation-related cytokines including nitric oxide(NO), prostaglandin E₂(PGE₂), interleukin-6(IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) *in vitro* and *in vivo*.

Hwanglyeonhaedok-tang exhibits anti-allergic effect by suppressing eosinophil, and histamine levels.

Hwanglyeonhaedok-tang helps in the recovery of nasal mucous membrane by suppressing goblet cells, heat shock protein 70, and substance P.

Conclusions : This study suggests that *Hwanglyeonhaedok-tang* has the potential to be developed as therapeutic agent for rhinitis. Further experimental and clinical studies needed to be performed to prove the safety and efficacy.

Key words : herbal medicine; *Hwanglyeonhaedok-tang*; rhinitis; anti-inflammatory; anti-allergy

1. 서 론

비염은 콧물, 코막힘, 재채기 및 소양감 중 한 가지 이상의 증상을 동반하는 비점막의 염증성 질환으로, 전 인구의 40% 정도에서 발견되는 흔한 질환이다¹⁾. 비염은 한방 의료기관에서 근골격계 질환을 제외하고 진료실인원이 가장 높은 질환군으로, 국민건강보험공단에서 발표한 2014년 질병소분류별 다빈도 상병급여 현황에 따르면 한방 의료기관에 내원하여 진료받은 실인원 기준 J00_급성 비인두감염은 14위, J30_혈관 운동성 알레르기성 비염은 22위, J31_만성 비염, 비인두염 및 인두염은 25위, J06_다발성 및 상세불명 부위의 급성 상기도감염은 47위로, 연평균 총 75만명 정도가 비염 치료를 목적으로 한방 의료기관을 내원하는 것으로 확인되었다²⁾.

비염은 한의학에서 鼻鼙, 鼻鼈, 鼻噴, 鼻臭의 범주에 속하며, 치료로는 內外治法을 병용하는데, 급성기의 경우에는 九味羌活湯, 通竅湯, 麗澤通氣湯, 細辛膏 등을, 만성기에는 芎藭散, 細辛散 등을 활용한다³⁾. 한의 임상현장에서는 한약과 침 뿐만 아니라, 한의 외용요법을 광범위하게 활용하고 있으며, 비염 치료에 많이 활용되는 한의 외용요법에는 분무제, 점비액 등이

있다. 방 등⁴⁾의 연구에서 국소 한약 외용제는 알레르기 비염의 주요 증상 점수를 개선시키는 것으로 나타났다. 辛夷, 黃芩, 黃連, 黃芪가 외용 치료 한약제로 다용되었음을 확인할 수 있었다.

황련해독탕(黃連解毒湯, *Hwanglyeonhaedok-tang*)은 葛洪의 肘後備急方⁵⁾에 처음 수록된 처방으로 三焦熱盛으로 인한 大熱煩憂, 口燥咽乾, 錯語不眠, 吐血, 衄血, 發斑하는 증상과, 외과의 癰腫疔毒에 舌紅苔黃하고 脈數有力한 증상을 치료하는데 사용되는 처방이다⁶⁾.

황련해독탕은 선행연구에서 항염증⁷⁾, 항알레르기⁷⁾, 해열⁸⁾ 효능이 있는 것으로 밝혀진 바 있으며, 황련해독탕의 주 구성약제인 황금, 황련은 알레르기 비염의 비강 내 외용 치료 한약제로 다용되고 있어 비염 치료에 내복 및 외용제로 활용할 수 있을 것으로 추측된다.

황련해독탕의 항염증, 해열 효능에 대한 문헌 고찰은 이미 수행된 바 있으나⁹⁾, 비염 특이적 비임상연구(non-clinical trial)에 대한 문헌 고찰은 진행되지 못하였다. 이에 본 연구에서는 황련해독탕이 비염 치료제로서의 가능성이 있는지 확인하고자 황련해독탕의 비임상 효능 연구를 분석하고자 한다.

Corresponding author : Son, Mi Ju, KMD, Clinical Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672, Yuseongdae-ro, Yuseong-gu, Daejeon, Republic of Korea (34054)
(Tel: 042-868-9446, E-mail: mj714@kiom.re.kr)

• Recieved 2017/1/6 • Revised 2017/2/7 • Accepted 2017/2/14

II. 연구대상 및 방법

1. 논문 검색

검색은 출판년도와 언어에 제한을 두지 않고 국내·외 학술검색 데이터베이스를 이용하여 수행하였다. 검색어는 ‘황련해독탕’, ‘*Hwanglyeonhaedok-tang*’,

‘*Huanglianjiedu-tang*’, ‘*Orengedoku-to*’, ‘黃連解毒湯’, ‘黃連解毒湯과 ‘비염’, ‘항염증’, ‘항알레르기’, ‘rhinitis’, ‘anti-allergic’, ‘anti-inflammatory’, ‘鼻炎’, ‘抗過敏’, ‘抗炎’을 데이터베이스의 특성에 맞게 활용하였다. 검색에 활용된 데이터베이스, 검색어 및 검색결과는 Table 1과 같다.

Table 1. Electronic Bibliographic Databases

	Database	Website URL	Search keywords	Search Result
	PubMed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	(((rhinitis) OR anti-inflammatory)) OR anti-allerg*) AND (((<i>Hwanglyeonhaedok-tang</i>) OR <i>Huanglianjiedu-tang</i>) OR <i>Orengedoku-to</i>)	97
International DB	EMBASE	https://www.embase.com/	(((rhinitis) OR anti-inflammatory)) OR anti-allerg*) AND (((<i>Hwanglyeonhaedok-tang</i>) OR <i>Huanglianjiedu-tang</i>) OR <i>Orengedoku-to</i>)	11
	Google Scholar	http://scholar.google.co.kr	<i>Hwanglyeonhaedok-tang</i> OR <i>Huanglianjiedu-tang</i> OR <i>Orengedoku-to</i>	158
China DB	China National Knowledge Infrastructure	http://www.cnki.net	(鼻炎 OR 抗過敏 OR 抗炎) AND (黃連解毒湯)	73
Japan DB	GiNii(National Institute of Informatics)	http://ci.nii.ac.jp	<i>Hwanglyeonhaedok-tang</i> OR <i>Huanglianjiedu-tang</i> OR <i>Orengedoku-to</i>	11
	Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS)	http://oasis.kiom.re.kr	황련해독탕 OR 黃連解毒湯	51
	Korean Traditional Knowledge Portal	http://www.koreantk.com	황련해독탕 OR 黃連解毒湯	18
Korean DB	The Research Information Service System(RISS)	http://www.riss4u.net	황련해독탕	152
	National Digital Science Library(NDSL)	http://www.ndsl.kr	황련해독탕 <i>Hwanglyeonhaedok-tang</i> <i>Huanglianjiedu-tang</i> <i>Orengedoku-to</i> 黃連解毒湯 黃連解毒湯	188
	Society of Korean Journal Articles of Science and Technology	http://society.kisti.re.kr/main.html	황련해독탕	74

2. 문헌 선정 및 자료 추출

황련해독탕은 가감 또는 합방여부, 제형 및 투여경로에 상관없이 모든 종류의 황련해독탕을 수집하였다. 비염은 알레르기비염, 호산구 증다성 비알레르기 비염, 혈관운동성 비염, 만성 비부비동염 등 모든 종류의 비염을 분석 대상으로 삼았으며, 비염의 주요 증상 개선지표인 항염증, 항알레르기 효과를 검색 대상에 포함하였다. 분석 대상은 비임상연구, 즉 실험연구(experimental study)로 *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*를 모두 포함하였다. 비염으로 대상 질환을 명확히 정하지 않은 연구일지라도, 염증, 면역 반응 결과가 비염과 연관될 수 있다고 판단될 경우는 포함하였으며, 분석 부위가 명확히 비염과 관계없는 연구는 배제하였다. 문헌 선정은 2인의 저자가 각각 독립적으로 수행하였다.

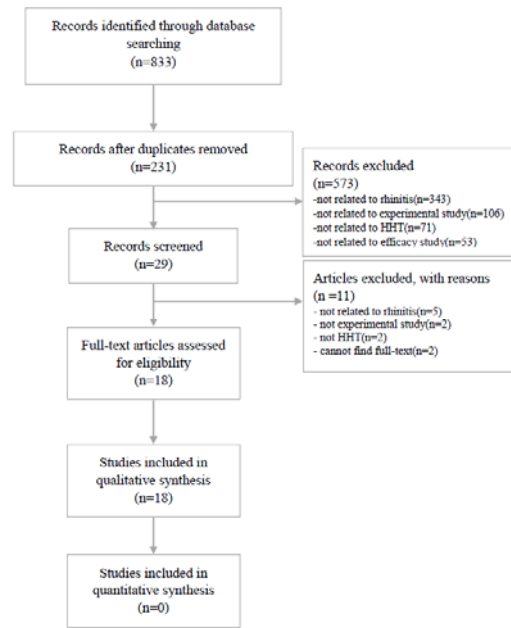


Fig. 1. PRISMA flow diagram

3. 자료 분석

자료 분석은 각 논문에서 시행한 실험 방법 및 유효성 결과를 위주로 분석하였다.

III. 결 과

1. 연구 동향

국내외 데이터베이스에서 검색된 총 833편의 문헌 중, 231편을 중복 제거하고, 제목과 초록으로 본 연구 주제와 관련 없는 문헌 573편을 배제한 후, 남은 29편의 문헌에 대해 Full-text 검색을 실시하였다. 이 중 황련해독탕이 아닌, 황련해독탕의 개별 성분에 대한 연구 2편과, 문헌고찰 2편, 그리고 비염과 관련되어 있지 않은 황련해독탕의 항염증 효능에 관한 연구 5편, 원문을 확보하지 못한 학위논문 1건과 학술대회 발표 1편을 배제하고, 최종적으로 18편의 논문을 대상으로 분석을 실시하였다(Fig. 1).

분석에 포함된 총 18편의 연구¹⁰⁻²⁷⁾는 모두 한국, 중국, 일본에서 수행된 연구로, 이 중 한국에서 발표된 논문이 11편^{11-17,21,23,26,27)}으로 가장 많았으며, 중국이 5편^{10,18,19,24,25)}, 일본이 2편^{20,22)}으로 그 뒤를 이었다. 18편의 논문¹⁰⁻²⁷⁾ 중 총 5편^{18-20,22,24)}이 SCI(E)급 저널에 실렸는데, 중국에서 발표한 5편^{10,18,19,24,25)}의 논문 중 3편^{18,19,24)}이, 일본에서 발표된 총 논문 2편^{20,22)}이 이에 해당한다. 황련해독탕은 열수추출물이 실험 재료로 많이 사용되었으나, 3편^{11,13,17)}의 연구에서는 황련해독탕 약침액을 주요 중재법으로 활용하였다.

2. 황련해독탕의 세포독성 시험 결과

세포독성 실험(cell viability test)은 총 5편^{14,15,17,24,26)}의 연구에서 진행되었는데, 그 중 3편^{14,17,24)}은 Raw 264.7 세포주를 이용하였으며, 이 외에 사람 비점막 섬유아세포(human nasal mucosal fibroblast)¹⁵⁾와 RBL-2H3 세포주²⁶⁾에서 세포독성(cytotoxicity)을 평가하였다. 황련해독탕은 5편 모두에서 세포 독성이

관찰되지 않았다.

3. 황련해독탕의 항염증 효능

황련해독탕의 항염증 효능을 밝히기 위한 실험연구는 총 16편¹⁰⁻²⁵⁾으로, 그 중 *in vitro* 연구는 10건^{11,14-20,23,24)} *in vivo* 연구는 11건^{10-13,18,19,21-25)}이었다. *in vitro* 연구는 대식세포주인 Raw 264.7 세포주를 이용한 연구가 8건^{11,14,16-19,23,24)}으로 대부분을 차지하였으며, 이외에도 사람 비점막 섬유아세포¹⁵⁾, J774.1 대식세포주²⁰⁾, rat peritoneal 세포주²⁴⁾를 이용한 연구가 각 한 건씩 있었다. 11건^{10-13,18,19,21-25)}의 *in vivo* 연구 중, 9건^{10-13,18,19,21,23,25)}은 mouse를 사용하였으며, 4건^{13,18,22,24)}은 rat을 이용하였다. *in vitro* 연구에서는 9건^{11,14,16-20,23,24)}이 lipopolysaccharide(LPS)를 염증유발물질로 사용하였으며, 그 외에 interleukin-1 β (IL-1 β)¹⁵⁾, A23187²⁴⁾이 염증유발물질로 이용되었다. mouse는 ICR mouse를 이용한 연구가 5건^{12,13,18,21,25)}으로 가장 많은 비율을 차지하였으며, BALB/c mouse 1건¹¹⁾, kunming mouse 2건^{10,19)}, 정체를 알 수 없는 mouse 1건²³⁾이 실험에 이용되었고, rat은 3건^{13,18,24)}의 연구에서 sprague-dawley rat이, 1건²²⁾의 연구에서 wister rat이 사용되었다. *in vivo* 연구에서는 총 3건^{12,21,23)}에서 LPS가 염증유발물질로 사용되었으며, carrageenan 3건^{13,19,24)}, acetic acid 3건^{13,22,25)}, 그리고 xylene¹⁰⁾, ovalbumin¹¹⁾, dextran¹³⁾, arachidonic acid¹⁸⁾이 염증유발물질로 사용되었다.

황련해독탕은 *in vitro* 연구에서 염증 관련 인자인 nitric oxide(NO), inducible nitric oxide synthesis (iNOS), IL-1 β , interleukin-6(IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), nuclear factor- κ B(NF- κ B), cyclooxygenase-2(COX-2), prostaglandin E2(PGE₂), prostaglandinD₂(PGD₂), leukotrieneB₄(LTB₄), interferon- γ (IFN- γ), malondialdehyde(MDA), interleukin-10(IL-10), 5-hydroxyicosatetraenoic acid(5-HETE), 12-hydroxy-5,8,10-heptadecatrienoic acid(12-HHT), 11-hydroxyeico-

satetraenoic acid(11-HETE)의 수치를 유의하게 낮추는 것으로 확인되었다. 또한 IL-1 β /IL-6, COX-2 messenger ribonucleic acid(mRNA) 발현도 억제하는 것으로 나타났다. *In vivo* 연구에서는 NO, PGE₂, IL-6, TNF- α 외에도 염증 산물로 발생하는 edema를 억제하는데 유의한 효과를 가지고 있는 것으로 나타났다. 특히 NO 및 PGE₂는 총 8편의 *in vitro*, *in vivo* 연구에서 연구 디자인과 상관없이 낮추는 것으로 나타나 황련해독탕이 염증을 억제하는 기전에 NO 및 PGE₂ 조절과 밀접한 연관이 있을 것으로 파악해 볼 수 있다(Table 2).

4. 항알레르기 효능

총 3편^{11,26,27)}의 논문이 황련해독탕의 항알레르기 효능에 대해 분석하였으며, 3편의 논문 중 *in vitro* 연구는 1편²⁶⁾, *in vivo* 연구는 2편^{11,27)}이었다. *In vitro* 연구는 호염기성 백혈구 세포주인 RBL-2H3 cell을 이용하였으며, *in vivo* 연구는 BALB/c mouse 와 wister rat을 이용하였다. 알레르기 유발물질로는 ovalbumin, phorbol 12-myristate(PMA), A23187, anti-dinitrophenyl immunoglobulin E(anti-DNP IgE)이 사용되었다. RBL-2H3 세포주에서 알레르기 관련 인자인 eosinophil, histamine을 감소시켰으며, 그 외에도 β -hexosaminidase, IL-4, TNF- α 를 억제하고, COX-1, COX-2 mRNA의 발현을 감소시켰다 (Table 3).

5. 비점막 손상 완화 효능

Cho 등¹¹⁾은 황련해독탕 약침이 비강점막 손상에 미치는 영향을 알아보기 위해, ovalbumin으로 알레르기가 유발된 BALB/c mouse의 비점막 염증 관련 인자인 goblet cell, heat shock protein 70(HSP70), peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPAR- γ), substance P가 감소한 것을 확인할 수 있었다. 황련해독탕 약침은 비점막 회복에 긍정적인 영향을 미침을 확인할 수 있었다(Table 4).

Table 2. Summary of the Anti-inflammatory Effect of *Hwanglyeonhaedok-tang*

First author(year) country ^{ref)}	Study design	Intervention		Outcome	Pharmacol ogical effect
		Route of administr ation	Pharmaceutical formulation		
Chen(2016) China ¹⁰⁾	<i>In vivo</i> Kunming mouse Inflammation induced by xylene	Intra-gast ric	HHT	Ear swelling and capillary permeability	↓
Cho(2012) South Korea ¹¹⁾	<i>In vitro</i> Macrophage cell line (Raw264.7 cell) Inflammation induced by LPS	NA	HHT Pharmacopuncture	iNOS, NO	↓
	<i>In vivo</i> BALB/c mouse Allergic rhinitis induced by ovalbumin	IM	HHT Pharmacopuncture	TNF- α , NF- κ B, iNOS	↓
Choi(2012) South Korea ¹²⁾	<i>In vivo</i> ICR mouse Inflammation induced by LPS	Oral	Freeze drying of aqueous extracted HHT	IL-6, IFN- γ	↓
Kim(1994) South Korea ¹³⁾	<i>In vivo</i> ICR mouse, Sprague-Dawley Rat Edema induced by carrageenan, acetic acid, dextran	IM	HHT Pharmacopuncture	Carrageenin edema, acetic acid edema, dextran edema	↓
		Oral	HHT	Carrageenin edema Acetic acid edema, dextran edema	↓ (-)
Kim(2009) South Korea ¹⁴⁾	<i>In vitro</i> Macrophage cell line (Raw264.7 cell) Inflammation induced by LPS	NA	Freeze drying of aqueous extracted HHT	NO, PGE ₂ , iNOS, COX-2, NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-6 I- κ B α	↓ ↑
Lee(2003) South Korea ¹⁵⁾	<i>In vitro</i> Human nasal mucosal fibroblast Induced by IL-1 β	NA	Freeze drying of aqueous extracted HHT	IL-8	↓
Lee(2010) South Korea ¹⁶⁾	<i>In vitro</i> Macrophage cell line (Raw264.7 cell) Inflammation induced by LPS	NA	Freeze drying of aqueous extracted HHT	NO, PGE ₂ , IL-6	↓
Lee(2014) South Korea ¹⁷⁾	<i>In vitro</i> Macrophage cell line (Raw264.7 cell) Inflammation induced by LPS	NA	HHT pharmacopuncture (distillation)	NO	↓
Li(2012) China ¹⁸⁾	<i>In vitro</i> Macrophage cell line (Raw264.7 cell), Rat peritoneal cell line Inflammation induced by LPS	NA	HHT	PGE ₂ , LTB ₄ , COX-2 mRNA expression	↓
				5-LOX	(-)
Lu(2011) China ¹⁹⁾	<i>In vivo</i> Kunming mouse Pedal inflammation induced by 1% carrageenan saline solution	Oral	water-ethanol(100: 0, 70:30, 0:100) eluted HHT Gradient water-ethanol(100: 0, 70:30, 0:100) eluted HHT	MDA, NO, PGE ₂ , TNF- α , IL-6, IL-10 SOD	↓ ↑
				Carrageenan-induced paw edema	↓

First author(year) country ^{ref)}	Study design	Intervention		Outcome	Pharmacological effect
		Route of administration	Pharmaceutical formulation		
Lu(2011) China ¹⁹⁾	<i>In vitro</i> Macrophage cell line (Raw264.7 cell) Inflammation induced by LPS	NA	Gradient water-ethanol(100:0, 70:30, 0:100) eluted HHT	MDA, NO, PGE ₂ , TNF- α , IL-6, IL-10 SOD	↓ ↑
	<i>In vivo</i> Kunming mouse Pedal inflammation induced by 1% carrageenan saline solution		Oral	water-ethanol(100:0, 70:30, 0:100) eluted HHT	Carrageenan-induced paw edema
Oshima(2013) Japan ²⁰⁾	<i>In vitro</i> Murine macrophage-like cell line(J774.1) Inflammation induced by LPS	NA	Freeze drying of aqueous extracted HHT	PGE ₂	↓
Park(2007) South Korea ²¹⁾	<i>In vivo</i> ICR Mouse Inflammation induced by LPS intra-cerebroventricular injection	Oral	Freeze drying of aqueous extracted HHT	IL-6, TNF- α	↓
Wang(1997) Japan ²²⁾	<i>In vivo</i> Wistar rat Inflammation(edema) induced by acetic acid	Oral	HHT(Tsumura)	IL-8 Serum SOD	↓ (-)
Yang(2011) South Korea ²³⁾	<i>In vitro</i> Macrophage cell line (Raw264.7 cell) Inflammation induced by LPS	NA	Aqueous extracted HHT	NO, TNF- α , IL-6, IL-1 β /IL-6 mRNA expression IL-1 β , TNF- α mRNA expression	↓ (-)
	<i>In vivo</i> Mouse Inflammation induced by LPS intra-abdominal injection		Oral	Aqueous extracted HHT	Serum IL-1 β Serum TNF- α , IL-6
Zeng(2009) China ²⁴⁾	<i>In vitro</i> Macrophage cell line (Raw264.7 cell), Inflammation induced by LPS	NA	Freeze drying of aqueous extracted HHT	NO	↓
	<i>In vitro</i> Rat peritoneal cell line Inflammation induced by A23187	NA	Freeze drying of aqueous extracted HHT	LTB ₄ , 5-HETE PGE ₂ , PGD ₂ , 12-HHT, 11-HETE NO, LTB ₄ ,	↓ (-)
	<i>In vivo</i> Sprague-Dawley rats Inflammation induced by carrageenan	Oral	Freeze drying of aqueous extracted HHT	Leukocyte accumulation, exudate volume in the rat air pouches PGE ₂ , 12-HHT, Arachidonicacid	↓ (-)
Qin(1994) China ²⁵⁾	<i>In vivo</i> ICR mouse Edema induced by acetic acid	Intra-gastric	HHT	Acetic acid edema	↓

Abbreviations: COX-2: cyclooxygenase-2, FHHT: fermented *Hwanglyeonhaedok-tang*, HHT: *Hwanglyeonhaedok-tang*, I- κ B α : I-kappa B alpha, IFN- γ : interferon- γ , IL-1 β : interleukin-1 β , IL-6: interleukin-6, IL-8: interleukin-8, IL-10: interleukin-10, IM: intra-muscular, iNOS: inducible nitric oxide synthesis, NF- κ B: nuclear factor- κ B, LPS: lipopolysaccharide, LTB₄: LeukotrieneB₄, MDA: malondialdehyde, NA: not applicable, NO: nitricoxide, PGE₂: prostaglandin E₂, SOD: superoxidedismutase, TNF- α : tumor necrosis factor- α , 5-LOX: 5-lipoxygenase, 5-HETE: 5-hydroxyeicosatetraenoic acid, PGD₂:prostaglandin D₂, 12-HHT:12-hydroxy-5,8,10-heptadecatrienoicacid, 11-HETE:11-hydroxyeicosatetraenoicacid

IV. 고 찰

본 연구는 황련해독탕이 비염 치료제로서의 가능성이 있는지 확인하기 위해 비임상 효능 연구 동향을 파악하였다.

국내의 데이터베이스에서 검색된 총 833편의 논문 중 분석에 포함된 18편의 연구는 모두 한국, 중국, 일본에서 수행되었다. 한국에서 발표한 논문은 11편으로 가장 많았는데, 이는 한중일 3국 중 황련해독탕의 항염증, 항알레르기 효과에 대한 관심도가 한국이 가

장 높다고 해석할 수 있다. 그러나 본 연구에서 포함된 지역 데이터베이스가 한국이 5개, 중국 1개, 일본 1개로 한국 데이터베이스의 숫자가 많아 본 결과에 비뚤림 위험의 가능성이 있어 해석에 주의를 요한다.

연구에 사용된 황련해독탕은 대부분 동결건조한 열수추출물을 분석 대상으로 삼았으나, 한국에서 발표된 3편의 연구에서는 황련해독탕 약침액을 분석 대상으로 삼았다. 이는 황련해독탕 약침이 임상현장에서 많이 쓰이고 있는 한국의 현실이 반영된 것으로 해석된다.

Table 3. Summary of the Anti-allergic Effect of *Hwanglyeonhaedok-tang*

First author (year) country ^{ref)}	Study design	Intervention		Outcome	Pharmacological effect
		Route of administration	Pharmaceutical formulation		
Baek(2008) South Korea ²⁶⁾	<i>In vitro</i> Rat basophilic leukemia cell line(RBL-2H3 cell) Allergy induced by PMA, A23187	NA	Freeze drying of aqueous extracted HHT	β -hexosaminidase, IL-4, TNF- α , COX-1/COX-2 mRNA expression	↓
Cho(2012) South Korea ¹¹⁾	<i>In vivo</i> BALB/c mouse Allergic rhinitis Allergy induced by ovalbumin	IM	HHT Pharmacopuncture	Eosinophil	↓
Yoon(1997) South Korea ²⁷⁾	<i>In vivo</i> BALB/c mouse, Wister rat IgE mediated anaphylaxis activated by anti-DNP IgE	IC/IP/Oral	Freeze drying of aqueous extracted modified HHT	Passive cutaneous anaphylaxis, histamine	↓

Abbreviations: anti-DNP IgE: anti-dinitrophenyl immunoglobulin E, COX-1: cyclooxygenase-1, COX-2: cyclooxygenase-2, HHT: *Hwanglyeonhaedok-tang*, IC: intracutaneous, IL-4: interleukin-4, IM: intramuscular, IP: intraperitoneal, NA: not applicable, TNF- α : tumor necrosis factor- α

Table 4. Summary of the Effect of the *Hwanglyeonhaedok-tang* on the Protection of Nasal Mucosal Lesions

First author(year) country ^{ref)}	Study design	Intervention		Outcome	Pharmacological effect
		Route of administration	Pharmaceutical formulation		
Cho(2012) South Korea ¹¹⁾	<i>In vivo</i> BALB/c mouse Allergic rhinitis induced by ovalbumin	IM	HHT Pharmacopuncture	Goblet cell, HSP70, PPAR- γ , Substance P	↓

Abbreviations: IM: intra-muscular, HSP70: heat shock protein 70, PPAR- γ : peroxisome proliferator-activated receptor gamma

총 5편의 연구에서 세포 독성 실험이 진행되었는데, RBL-2H3 세포주, Raw 264.7 세포주, 비점막 섬유아세포주에서 황련해독탕 농도 최소 10 μ g/ml에서 최대 4mg/ml에서 세포독성이 발견되지 않았다. 이전 연구에서 황련해독탕은 반묘²⁸⁾, 니코틴²⁹⁾, 에탄올³⁰⁾ 중독 등에 해독작용이 있는 것으로도 밝혀졌는데, 위의 사실을 미루어 보아 황련해독탕은 독성이 적고 안전한 약인 것으로 판단된다.

황련해독탕의 항염증 효과에 대해 분석한 10편의 *in vitro* 연구에서는 LPS로 염증을 유도시킨 대식세포주인 Raw264.7 cell과 J774.1 cell에서 황련해독탕을 투여한 후, 염증 관련 cytokine 및 mRNA expression을 확인하였는데, 황련해독탕은 iNOS, NO, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, NF- κ B, COX-2, LTB₄, PGE₂를 LPS 처리한 대조군에 비해 유의하게 감소시키고, I-kappa B alpha(I- κ B α) 수치를 유의미하게 증가시켰음을 확인할 수 있었다.

대식세포는 초기 염증 반응에 관여하는 대표적인 면역세포로서 염증 반응 시 탐식 작용을 통해 이물질을 억제하며, pro-inflammatory cytokine인 IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α 등을 분비하여 염증 반응을 활성화시킨다³¹⁾. 또한 대식세포는 iNOS를 포함하고 있고, 염증 반응이 있을 때 iNOS를 발현하여 NO를 생산하는데³²⁾, NO는 체내 방어, 신호전달, 혈관확장 등의 다양한 기능을 가지며, 염증 발생 시 혈관투과성, 부종 등의 염증반응을 촉진시키고, 많은 염증 및 감염성 질환을 매개하여 조직을 손상시키는 등 유해한 작용을 한다³³⁾.

또한 염증 반응에서 NF- κ B는 iNOS와 COX-2의 발현에 관여하는 것으로 알려진 대표적인 전사조절인자³⁴⁾, 평소에는 I- κ B α 결합하여 불활성화된 상태로 존재하다가 염증반응이 활성화되면 iNOS 발현 증가를 통해 염증 반응의 가속화에 의한 조직 손상을 유도한다³⁵⁾. COX-2는 염증반응 시 활성화되어 PGE₂를 증가시키는데 관여하는 효소이며, PGE₂는 발열과 통증작용에 관여한다³⁶⁾.

본 연구 결과로 미루어보아, 황련해독탕은 염증 초기 단계의 비특이적 면역 반응 체계에 관여하여 대식세포의 활성을 조절하고 pro-inflammatory cytokine의 분비를 억제하며, NF- κ B의 억제단백질 중의 하나인 I- κ B α 의 인산화를 억제하여 NF- κ B가 발현을 억제하며, 그러한 결과로 iNOS 및 COX-2의 발현 또는 활성이 억제되어 NO 및 TNF- α , IL-1 β , IL-6 등의 cytokine 분비가 감소되며, PGE₂의 생성을 억제시키는 효과가 있는 것으로 파악된다.

황련해독탕의 항염증 효과에 대해 분석한 11편의 *in vivo* 연구에서는 염증 관련 cytokine 외에 부종 감소 효과를 확인하였는데, 황련해독탕은 염증 반응 시 발생하는 조직의 부종을 LPS 처리한 대조군에 비해 효과적으로 감소시키는 것으로 나타났다. 초기 염증 반응 시 혈관삼투압 증가에 따라 발생하는 조직의 부종을 효과적으로 감소시키는데, 이는 *in vitro* 결과에 서처럼 pro-inflammatory cytokine과 LTB₄와 같은 chemokine 조절을 통해 가능한 것으로 추측된다.

비염의 항알레르기 효과를 분석한 3편의 연구는 ovalbumin, anti-DNP IgE 또는 BALB/c mouse와 mast cell line으로 간주되는 RBL-2H3 세포³⁷⁾를 이용하여 알레르기 반응에 핵심적인 인자인 eosinophil, histamine과 비만세포에서 분비되는 cytokine을 분석하였다.

호산구, 호염구 및 비만세포는 즉시형 과민반응과 알레르기 질환의 작동세포로 histamine으로 대표되는 vasoactive amine에 의해 활성화된다. 그 중 비만세포는 염증 및 알레르기 반응 시 TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 등의 cytokine을 만들어내며, 그 중 IL-4는 알레르기 반응의 핵심적인 요소인 Immunoglobulin E(IgE) 생성에 관여하여 염증 반응 및 알레르기 질환의 발생에 중요한 역할을 담당한다³⁸⁾.

알레르기 반응과 밀접하게 연관되어 있는 호산구와 비만세포의 활성을 감소시킨다면 알레르기 염증 반응을 감소시킬 수 있을 것이며, 황련해독탕은 histamine

억제를 통해 비만세포의 활성을 감소시키고, IL-4의 생성과 호산구 활성을 감소시켜 항알레르기 효과가 있는 것으로 생각된다.

Cho 등¹²⁾의 연구결과에서 황련해독탕 약침은 비강 내 점액분비세포인 goblet cell을 감소시켰으며, 점막 상피 손상 시 합성되는 HSP70 및 비강 점막의 소양감 및 재채기 반응에 관여하는 substance P를 감소시켰다. 이는 황련해독탕 약침이 비강 점막 재생에 유효한 작용을 하는 것으로 판단된다.

비염은 비염을 일으키는 원인에 따라 알레르기 비염과 비알레르기 비염으로 나뉘며, 임상적인 양상에 따라 급성비염, 만성비염, 위축성 비염 등으로 나뉜다³⁹⁾. 비염은 이처럼 다양하게 분류되고 있으나 비점막의 염증성 반응이라는 점에서는 공통적이며, 비염 치료를 위해서는 비점막의 염증 반응을 억제시키는 것이 중요하다.

이상의 연구결과를 종합하면 황련해독탕은 항염증, 항알레르기 효과가 있어 비염으로 인한 비강 내의 염증 반응 개선에 유효한 역할을 할 수 있을 것으로 보이며, 비강내 점액 분비를 감소시키고, 비강 점막의 소양감과 재채기를 완화시키는데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 또한 황련해독탕은 알레르기 비염에서 histamine을 조절하여 알레르기 반응으로 나타나는 비강내 염증 발생을 억제시킬 수 있을 것으로 판단된다.

V. 결 론

황련해독탕이 비염의 효능에 관한 비임상 실험 연구를 분석한 결과 다음과 같다.

1. 황련해독탕은 세포독성 실험을 수행한 5편의 연구에서 세포독성은 발견되지 않았다.
2. 황련해독탕은 NO, PGE₂, IL-6, TNF- α 와 같은 전염증인자를 조절하여 항염증작용이 있는 것으로 나타났다.

3. 황련해독탕은 호산구, IL-4, histamine 발현을 억제시켜 항알레르기 작용이 있는 것으로 나타났다.
4. 황련해독탕은 비점막 염증 관련 인자인 goblet cell, HSP70을 억제하여 비강 내 점액 분비를 감소시키고, 비점막 회복에 도움을 주는 것으로 나타났다.

연구비 지원 기관

한국한의학연구원(K17790)

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 주요사업 ‘한의 비염 외용 치료제의 효능 및 안전성 근거 확보(K17790)’의 지원을 받아 수행되었습니다.

References

1. Small P, Frenkiel S, Becker A, Boisvert P, Bouchard J, Carr S, et al. Rhinitis: A Practical and Comprehensive Approach to Assessment and Therapy. J Otolaryngol. 2007;36(S1):S5-S27.
2. Benefits by Frequency of Disease (2014_Korean Medicine Total) [Internet]. National health insurance service. 2014. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=350&tblId=DT_35001_A81211&conn_path=I2.
3. Chae B. Eye, ear, nose, throat diseases in east Asian medicine. Seoul:Jipmoondang. 2004: 256-66.
4. Bang MR, Kim JH, Min SY. A literature

- study of topical application of Chinese herbal medicine for allergic rhinitis. *J Pediatr Korean Med*, 2016;30(3):52-60.
5. Hong G, Zhouhoubeijifang(Handbook of Prescriptions for Emergencies). Shanghai: Renmin weisheng chubanshe, 1996:34-7.
 6. Lee S, Bangjehak(Formula study). Seoul: Younglimsa, 1996:112-3.
 7. Chen Y, Xian Y, Lai Z, Loo S, Chan WY, Lin ZX. Anti-inflammatory and anti-allergic effects and underlying mechanisms of *Huang-Lian-Jie-Du* extract: Implication for atopic dermatitis treatment. *J Ethnopharmacol*, 2016;185:41-52.
 8. Liu S, Wang N, Chen P, Li X, Liu C. Effect of *Huanglianjiadu Tang* on fever in rats induced by 2, 4-dinitrophenol. *J Tradit Chin Med*, 2013;33(4):492-9.
 9. Kim JH, Shin HK. Analysis of Biological Experiments on the Anti-inflammatory and Antipyretic Effects of *Hwangryeonhaedok-tang*. *J Korean Med*, 2012;33(4):26-36.
 10. Chen G, Li M, Xie S, Dou D. Anti-inflammatory material basis of *Huanglian Jiedu Tang* and Its fractions. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medicine Formulae*, 2016;22(1):98-102.
 11. Cho J, Kim YJ, Kim E, Lee S, Kim K. The effects of *Hwanryunhaedok-tang* pharmacopuncture by the anti-inflammatory action of suppression of iNOS production on mice with allergic rhinitis. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society*, 2012;29(1):89-101.
 12. Choi YY, Kim MH, Lee TH, Yang WM. Evaluation of efficacy evaluation of *Hwangryunhaedok-tang* and *Gungangbujatang* on lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation mouse model. *Herbal Formula Science*, 2012;20(2):83-92.
 13. Kim KH, Kim SS. Study on analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of aqua-acupuncture and administration per orally of *Whangryounhaedogtang* and *Onsungouhyoulbang*. *J Korean Med*, 1994;15(1):9-15.
 14. Kim DH, Jahr PS, Jung JY, Kim SC, Byun SH. Anti-inflammatory Effects of the Aqueous Extract of *Hwangryeonhaedok-tang* in LPS-activated Macrophage Cells. *Kor J Herbology*, 2009;24(4):39-47.
 15. Lee I, Kim H, Lee E, Kim E, Ryu J. Effect of *Hwang-Ryeon-Hae-Dok-Tang* on the Release of IL-8 in Human Nasal Mucosal Fibroblast. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*, 2003;16(3):68-81.
 16. Lee JA, Ha HK, Jung DY, Lee HY, Lee JK, Huang DS, et al. Comparative study of 25 herbal formulas on anti-inflammatory effect. *The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology*, 2010;23(3):101-11.
 17. Lee JH, Kim MJ, Lee JW, Kim MR, Lee IH, Kim EJ. Comparison of the Ingredient Quantities, and Antioxidant and Anti-inflammatory Activities of *Hwangryunhaedok* Decoction Pharmacopuncture by Preparation Type. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society*, 2014;31(4):45-55.
 18. Li L, Zeng H, Shan L, Yuan X, Li Y, Liu R, et al. The different inhibitory effects of *Huang-Lian-Jie-Du-Tang* on cyclooxygenase 2 and 5-lipoxygenase. *J Ethnopharmacol*, 2012;

- 143(2):732-9.
19. Lu J, Wang JS, Kong LY. Anti-inflammatory effects of *Huang-Lian-Jie-Du* decoction, its two fractions and four typical compounds. *J Ethnopharmacol*. 2011;134(3):911-8.
 20. Oshima N, Narukawa Y, Hada N, Kiuchi F. Quantitative analysis of anti-inflammatory activity of *orengedokuto*: importance of combination of flavonoids in inhibition of PGE₂ production in mouse macrophage-like cell line J774.1. *J Nat Med*. 2013;67(2):281-8.
 21. Park SH, Kwon YU, Lee TH. Effects of *Hwangryunhaedok-Tang* and *Geongangbuja-Tang* on the change of interleukin-6 and TNF-alpha level induced by LPS I.C.V. injection in mice. *The Korean Journal of oriental medical prescription*. 2007;15(1): 185-97.
 22. Wang LM, Yamamoto T, Wang XX, Yang L, Koike Y, Shiba K, et al. Effects of *oren-gedoku-to* and *unsei-in*, Chinese traditional medicines, on interleukin-8 and superoxide dismutase in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1997;49(1):102-4.
 23. Yang HJ, Joo HA, Baek SC, Park JS, Hong SH. Anti-inflammatory effects of *Hwangnyeonhaedok-tang* and fermented *Hwangnyeonhaedok-tang*. *J Korean Med Ophtahlmol Otolaryngol Dermatol*. 2011;24 (2):1-15.
 24. Zeng H, Liu X, Dou S, Xu W, Li N, Liu X, et al. *Huang-Lian-Jie-Du-Tang* exerts anti-inflammatory effects in rats through inhibition of nitric oxide production and eicosanoid biosynthesis via the lipoxigenase pathway. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(12): 1699-707.
 25. Qin X, Wu J. Huanglian jiedu tang zhen tong kang yan zuoyong de shiyan yanjiu. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*. 1994;6:9-10.
 26. Baek SI, Bae JH, Kim JY, Sim SH, Kang KH, Lee SY, et al. Anti-allergic Inflammatory Effects of *Hwangyounhaedog-tang* on PMA Plus A23187-stimulated RBL-2H3 Cells. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2008;22(3):600-6.
 27. Yoon SC, Song BK, Kim HK, Lee EJ. Inhibition of immunoglobulin E-mediated anaphylaxis by modified *Hwanglyunhaedok-tang*. *J of Oriental Chr Dis*. 1997;3(1):66-77.
 28. Kim SM, Seo BI, Choi HS. The Effect of *Hwangryunhaedoktang* on the Toxicity of Dried *Mylabris phalerata* Extract. *Kor J Herbology*. 2010;25(2):41-54.
 29. Hong EJ, Min SY, Kim JH. The Effect of *Hwangryunhaedok-tang* and its Major Component *Coptidis Rhizoma*, Berberine on Nicotine Addiction in Rats. *J Korean Oriental Med*. 2008;29(4):55-67.
 30. Yoon JH, Kim SM, Leem MH, Park JH. A histological study of the effects of CCL4 and ethanol on the liver and kidneys of rats after preadministration of *Hwanryunhaedoktang*. *Korean J Orient Int*. 2001;22(1):5-11.
 31. Murphy K. *Janeway's Immunobiology*. New York:Garland Science. 2012:37-74.
 32. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase. *J Leukoc biol*. 1993;54(2):171-8.
 33. Kobayashi Y. The regulatory role of nitric oxide in proinflammatory cytokine expression

- during the induction and resolution of inflammation, *J Leukoc Biol.* 2010;88(6): 1157-62.
34. Lee AK, Sung SH, Kim YC, Kim SG, Inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase, TNF-alpha and COX-2 expression by sauchinone effects on I-kappaB alpha phosphorylation, C/EBP and AP-1 activation, *Br J pharmacol.* 2003;139(1):11-20.
35. Baeuerle PA, IkappaB-NF-kappaB structures: at the interface of inflammation control, *Cell.* 1998;95(6):729-31.
36. Doan T, Melvold R, Viselli S, Saltenbaugh C. Lippincott's illustrated reviews: Immunology, 2nd ed, Seoul:Bioscience publisher, 2014: 283-91.
37. Passante E, Frankish N, The RBL-2H3 cell line: its provenance and suitability as a model for the mast cell, *Inflamm Res.* 2009;58 (11):737-45.
38. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Cellular and Molecular Immunology, 6th ed, Seoul:ePublic, 2008:451-71.
39. Noh KT. Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 3rd ed, Seoul:Ilchokak, 2006:204.