

소자도담강기탕(蘇子導痰降氣湯)의 호흡기 염증 완화효과

한윤지^{1)*} · 선창우^{2)*} · 우연주^{3),4)} · 이동혁^{4),5)} · 서진우⁶⁾ · 유준상^{4),7)} · 김주희^{4),8)#} · 권보인^{4),9)#}

¹⁾ 상지대학교 한의과대학 병리학교실 학부생, ²⁾ 상지대학교 한의과대학 침구의학교실 대학원생

³⁾ 상지대학교 한의과대학 생리학교실 교수, ⁴⁾ 상지대학교 한의학연구소 운영위원

⁵⁾ 상지대학교 한의과대학 해부학교실 교수, ⁶⁾ 상지대학교 한의과대학 한방신경정신의학교실 교수

⁷⁾ 상지대학교 한의과대학 사상학교실 교수, ⁸⁾ 상지대학교 한의과대학 침구의학교실 교수

⁹⁾ 상지대학교 한의과대학 병리학교실 교수

Relieving effect for respiratory inflammation of *Sojadodamgangki-tang*

Younji Han^{1)*}, Changwoo Seon^{2)*}, Yeonju Woo^{3),4)}, Dong Hyuk Lee^{4),5)},
Jin-woo Suh⁶⁾, Jun-Sang Yu⁷⁾, Joo-Hee Kim^{2),4),#}, Bo-In Kwon^{1),4)#}

¹⁾ Department of Pathology, College of Korean Medicine, Sangji University

²⁾ Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Korean Medicine, Sangji University

³⁾ Department of Physiology, College of Korean Medicine, Sangji University

⁴⁾ Research Institute of Korean Medicine, Sangji University

⁵⁾ Department of Anatomy, College of Korean Medicine, Sangji University

⁶⁾ Department of Korean neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Sangji University

⁷⁾ Department of Sasang Constitutional Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University

Abstract

Objectives : *Sojadodamgangki-tang* and its main components are traditional Korean medicinal methods for treatment of cough, sputum and dyspnea. Using a respiratory inflammatory model, we intend to reveal the anti-inflammatory effect and its immune mechanism of *Sojadodamgangki-tang*.

Methods : We used a papain-induced respiratory inflammatory mouse model. 8-week-old female BALB/C mice were divided into 3 groups as follows: the following groups: saline control group, papain treated group (vehicle), papain and *Sojadodamgangki-tang* (200 mg/kg) treated group (n=4). To evaluate the anti-inflammatory effect of *Sojadodamgangki-tang* extracts, inflammatory cell infiltration was measured in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and nasal lavage fluid (NALF). In addition, the effects of *Sojadodamgangki-tang* extracts

• 접수 : 2023년 7월 25일 • 수정접수 : 2023년 8월 17일 • 채택 : 2023년 8월 20일

* These authors contributed equally.

• 연구비 지원기관: 본 결과물은 2023년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력 기반 지역혁신 사업의 결과입니다(2022RIS-005).

#Corresponding Address : Acupuncture & Moxibustion, College of Korean Medicine, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do, 26339, Republic of Korea

Tel : +82-33-730-8162, Fax : +82-33-730-0653, E-mail : jhkim712@sangji.ac.kr

#Corresponding Address: Department of Pathology, College of Korean Medicine, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do, 26339, Republic of Korea

Tel : +82-33-730-0662, Fax : +82-33-730-0653, E-mail : kbi34812@sangji.ac.kr

on Th2 cell population in lung were determined by using flow cytometry.

Results : *Sojadodamgangki-tang* extracts administration reduced inflammatory cell infiltration in BALF and NALF, especially of eosinophils. Furthermore, total immunoglobulin (Ig)-E levels was reduced in BALF and serum by drug administration. Interestingly, *Sojadodamgangki-tang* extracts treatment also decreased the Th2 cell (CD4⁺GATA3⁺) population in lung.

Conclusions : Our findings indicate *Sojadodamgangki-tang* extracts have anti-inflammatory effects by mediating Th2 cell and B cell activation.

Key words : *Sojadodamgangki-tang*, Respiratory inflammation, Immunoglobulin-E, Th2 cell

I. Introduction

호흡기 염증은 주로 민감한 개인이 공기 중 알레르겐 (allergen)에 노출 될 경우 발생한다¹⁾. 특히, 알레르기 비염과 천식은 집 먼지 진드기, 꽃가루, 약물 및 대기 중 오염물질의 흡입에 의해 유발되는데²⁻⁴⁾, 호산구 우세의 염증세포의 침윤, 혈관의 확장, Immunoglobulin (Ig)-E의 과다 생성 및 type2 helper T (Th2) 세포의 활성의 특징을 보인다⁵⁻⁷⁾.

비강 및 기관지 주위 병변에서 호산구의 증가는 중요한 병리학적 요소로 간주되며 특히 천식의 중증도 판단의 핵심인자로 활용된다⁸⁾. 호산구의 활성화는 사이토카인과 케모카인등 매개체의 증가 및 MHC2 및 CD11c 와 같은 표면 마커의 증가와 양의 상관관계를 보인다⁹⁾. 또한 일부 연구에서는 호산구가 직접 항원 제시세포 (antigen presenting cell)로서 작용 할 뿐 아니라 수지상 세포를 활성화하여 Th2 세포 반응을 유도한다고 보고하였다¹⁰⁾. 그러므로, 호흡기계 병변의 호산구 감소를 치료의 주요 표적으로 삼을 수 있다¹¹⁾.

Ig-E는 B세포의 활성화 형태인 plasma세포에 의해 분비되는 항체이다. 특히, 항원 특이적인 Ig-E는 호산구 및 비만세포의 표면에 발현되어 있는 IgE Fc영역에 특이적인 수용체와 결합 할 수 있다. Ig-E 항체의 수용체 결합은 호산구 및 비만세포의 활성을 유도한다^{12,13)}. 따라서, Ig-E의 증가는 호흡기 염증의 중요 유발 요인이며 호흡기 병변 및 혈액 내 중 항체 감소는 치료의 주요 목표가 된다¹⁴⁾.

소자도담강기탕(蘇子導痰降氣湯)은 한국과 중국을 비롯한 동아시아에서 사용되는 전통 처방이다. 소자도담강기탕은 만성폐쇄성폐질환(COPD)을 비롯한 호흡기계

염증에 임상적으로 오랜 기간 사용되어 온 소자도담강기탕(蘇子降氣湯)에서 유래되었다¹⁵⁾. 소자도담강기탕은 한의서인 동의보감(東醫寶鑑) 및 방약합편(方藥合編)에 수록되어 있으며^{16,17)}, 전통적으로 기침, 객담 및 호흡곤란을 치료하는데 사용되었다¹⁸⁾. 특히 거담 및 진해효과에 있어 가장 핵심적인 역할을 하는 자소자(紫蘇子)와 반하(半夏)는 가래 생성을 줄이고 염증을 완화하여 호흡기계 증후 완화하는데 임상적 효과가 있는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. Papain으로 유도된 호흡기 염증 모델은 부비동염, 천식 및 만성폐쇄성폐질환의 양태를 종합적으로 포함한다²⁰⁾. 특히, 호산구의 비강 및 기관지 침윤, Ig-E의 증가의 특징을 보이며, 최근 제2형 선천림프구의 활성을 유도하는 연구결과도 보고되었다²¹⁾. 이러한 프로테아제(protease)의 한 종류인 papain으로 유도된 호흡기 염증 모델에서 소자도담강기탕(蘇子導痰降氣湯)의 효과 및 항염증 약리 기전에 대한 연구는 불분명하다.

따라서, 본 연구에서는 papain 노출을 통해 유도된 호흡기 염증 모델에서 소자도담강기탕의 효과를 확인하고 그 약리기전을 확인하고자 한다.

II. Methods

1. 처방 재료

소자도담강기탕의 구성 본초인 자소자, 반하, 당귀(當歸), 천남성(天南星), 진피(陳皮), 전호(前胡), 후박(厚朴), 지실(枳實), 적복령(赤茯苓), 감초(甘草), 생강(生薑) 및 대조(大棗) 12종은 모두 광명당 제약(울산, 대한민국)에서 구입하였다. 이 원료들의 원산지 본초화학인 오승열 대표(CEO)가 확인하였다. 각 본초의 원산지는 별도로 Table 1에 기재하였다. 또한 증표 표본(표본

Table 1. Composition of *Sojadodamgangki-tang*

본초명	사용부위	기원	비율(%)
자소자(紫蘇子)	열매	중국	17.81
반하(半夏)	덩이줄기	중국	13.35
당귀(當歸)	뿌리	대한민국(평창)	13.35
천남성(天南星)	뿌리줄기	중국	8.90
진피(陳皮)	껍질	대한민국(제주)	8.90
전호(前胡)	뿌리	중국	6.23
후박(厚朴)	나무껍질	중국	6.23
지실(枳實)	열매	대한민국(봉화)	6.23
적복령(赤茯苓)	균핵	대한민국(봉화)	6.23
감초(甘草)	뿌리 및 뿌리줄기	중국	4.45
생강(生薑)	뿌리줄기	대한민국(서산)	3.56
대조(大棗)	열매	대한민국(보은)	4.74
총			100

번호: 2018-CA01-1~2018-CA01-12)은 한국한의학 연구원 한의약연구부에 기탁되어 있다.

2. 추출 과정

소자도담강기탕의 12개의 약제를 다음과 같이 혼합하였다. 자소자(890.21g), 반하(667.66g), 당귀(667.66g), 천남성(445.10g), 진피(445.10g), 전호(331.57g), 후박(331.57g), 지실(331.57g), 적복령(331.57g), 감초(222.55g), 생강(178.04g) 및 대조(237.39g) 혼합물을 전기추출기(COSMOS-660; Kyungseo E&P, 인천, 대한민국)을 사용하여 98kPa 압력에서 2시간 동안 100°C 증류수 50L에서 추출하였다. 추출 후 표준여과망(no.270, 53µm, Chung Gye Sang Gong Sa, 서울, 대한민국)을 이용하여 여과하고 동결 건조하여 분말을 제조하였다. 얻어진 동결건조 분말의 양은 635.3g으로 수율은 12.71%이다. 각 본초의 혼합 비율은 별도로 Table 1에 기재하였다.

3. 동물 실험

1) 호흡기 염증 유도 및 약물 투여

암컷 BALB/C mouse 8주령을 DaehanBioblink Co., Ltd.(충청북도, 대한민국)에서 구입하였다. 모든 실험 쥐에게 살균된 물과 음식을 공급하였으며, 병원균이 없는 조건에서 사육하였다. 쥐는 그룹 당 4마리씩 3개 그룹으로 다음과 같이 나누었다. 식염수 투여군(Saline control; SC), 파파인 이용 호흡기 염증 유도군(Papain), 호흡기 염증 유도 및 소자도담강기탕 투여군(소자도담강기탕)으로 구분 하였다. 호흡기 염증 유도를 위해 Papain(Sigma, P4762)을 비강(Intranasal)으로 매일 25 µg을 5일 동안 투여하였다(Fig. 1). Papain 투여 30분 후 소자도담강기탕 물 추출물을 경구로 200 mg/kg의 용량으로 5일 동안 투여하였다. 모든 동물 관리 및 실험 절차는 상지대학교 동물실험윤리위원회(승인번호: 2018-16)의 승인을 받아 수행되었으며 모든 방법은 상지대학교의 지침 및 규정을 준수하여 진행하였다.

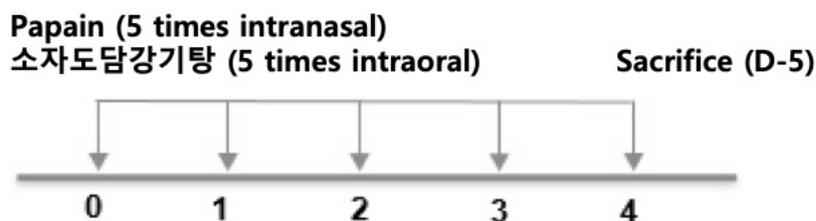


Fig. 1. Experiment protocol for respiratory inflammation induction and drug administration

2) 기관지 폐포 세척액(Bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 및 비강 세척액(Nasal lavage fluid; NALF)의 획득 및 면역세포의 분석

BALF 및 NALF 수집은 마지막 약물 투여 후 약 18 시간 뒤 수행되었다. BALF 및 NALF를 수집하기 위해 기관 및 비강 내 카테터(Jelco, St. Paul, 미네소타, 미국)를 사용하여 PBS (Welgene, 대구, 대한민국) 1.0 ml 로 각각 세척하였다. 평균 0.8 ml의 BALF 및 NALF를 획득하였다. 각 세척액내 세포는 HEMA3 용액(Fisher HealthCare, 피츠버그, 미국)으로 고정하고 cytospin (Shadon Cytospin4, Thermo Fisher Scientific, Waltham, 메사추세츠, 미국)을 통해 분리하였다. 건조 후 Wright-Giemsa 염색법을 사용하여 염색 후 면역세포의 종류 및 수를 분석하였다. 백혈구는 호중구, 호산구, 대식세포 및 림프구로 구분하였다. 각 세포의 비율을 구하고 전체 세포수를 곱하여 각 세포의 수를 확인하였다. 계산 시 연구원은 각 실험군에 대해 블라인드 처리된 상태에서 진행하였다.

3) Immunoglobulin (Ig)-E 분석

혈액 역시 BALF와 같이 마지막 약물 투여 후 18시간 뒤 획득하였다. 혈액은 13000rpm에서 10분 동안 원심 분리하고 얻어진 혈청(serum)은 -80°C에 보관하였다. BALF 및 serum에서 총 Ig-E 수준은 total mouse IgE ELISA Kit (Cat No. 88-50460-86, Thermo Fisher Scientific, Waltham, 메사추세츠, 미국)를 이용하여 확인하였다.

4) 유세포 분석(Flowcytometry analysis)

유세포 분석은 이전 연구에서 수행한 방법으로 진행하였다²²⁾. Phycoerythrin (PE) conjugated anti-GATA3, Texas Red conjugated anti-CD4 (all from Biolegend, 캘리포니아, 미국)을 이용하여 세포에 항체를 부착하였다. CantoII LSRFortessa X-20 (BD Bioscience, 캘리포니아, 미국)를 이용하여 데이터를 획득하였고 FlowJo software (Treestar, 오리건, 미국)를 이용하여 데이터를 분석하였다.

4. 통계분석

데이터는 평균 ± 표준오차(SEM)으로 표시하였고 식염수 그룹과 papain 그룹 간 차이 및 papain 그룹과 소자도담강기탕 그룹 간 차이는 일원배치 분산분석(one way analysis of variance; one way ANOVA) 검정을 이용하였다. 사후 검정 방법으로 던넛 검정(Dunnett's test)을 이용하였다. $P < 0.05$ 의 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 또한 Prism v.10 software (GraphPad Inc., 캘리포니아, 미국)을 사용하여 분석을 수행하였다.

III. Results

소자도담강기탕의 항염증 효과를 확인하기 위해, 기관지 폐포 세척액(BALF)와 비강세척액(NALF)에서 전체 면역세포의 수와 giemsa 염색 후 호산구, 호중구, 대식세포 및 백혈구를 구분하여 세포의 비율과 수를 확인하였다. 기관지 폐포 세척액에서 대조군(saline control)에 비해 papain 유도 실험군에서 총 면역세포의 수가 통계적으로 유의하게 증가한 것을 확인하였다(Fig. 2a). 또한 papain 유도 실험군 대비 소자도담강기탕 투여군에서 총 면역세포의 수가 통계적으로 유의미하게 감소한 것을 확인하였다(Fig. 2a). 이를 통해, 소자도담강기탕의 투여가 염증세포의 폐기도 침윤을 감소시키는 효과가 있는 것을 확인할 수 있었다. 추가적으로, giemsa 염색법을 통해 침윤된 면역세포의 종류를 구분하였다. 가장 핵심적인 세포로 판단되는 호산구의 비율과 수를 기관지 폐포 세척액에서 분석하였을 때, 대조군에서는 호산구가 거의 관찰되지 않은 것에 비해서 papain 유도 실험군에서는 그 비율이 통계적으로 유의하게 증가한 것을 확인할 수 있었으며 소자도담강기탕 투여군에서는 통계적으로 유의하게 감소한 것을 확인하였다(Fig. 2b). 또한, 호산구의 수 역시 소자도담강기탕의 투여에 의해 감소되는 경향을 보이는 것을 확인하였다(Fig. 2c). 따라서 소자도담강기탕의 투여가 전체 면역세포의 수뿐만 아니라 주요 세포인 호산구의 비율과 수 역시 감소시키는 것을 확인할 수 있었다. 폐 기도에 침윤된 면역세포를 구분하여 비율과 수를 분석한 결과 대조군에서는 면역관용을 유도하는 대식세포의 비율이 대부분을 차지하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3a). Papain 유

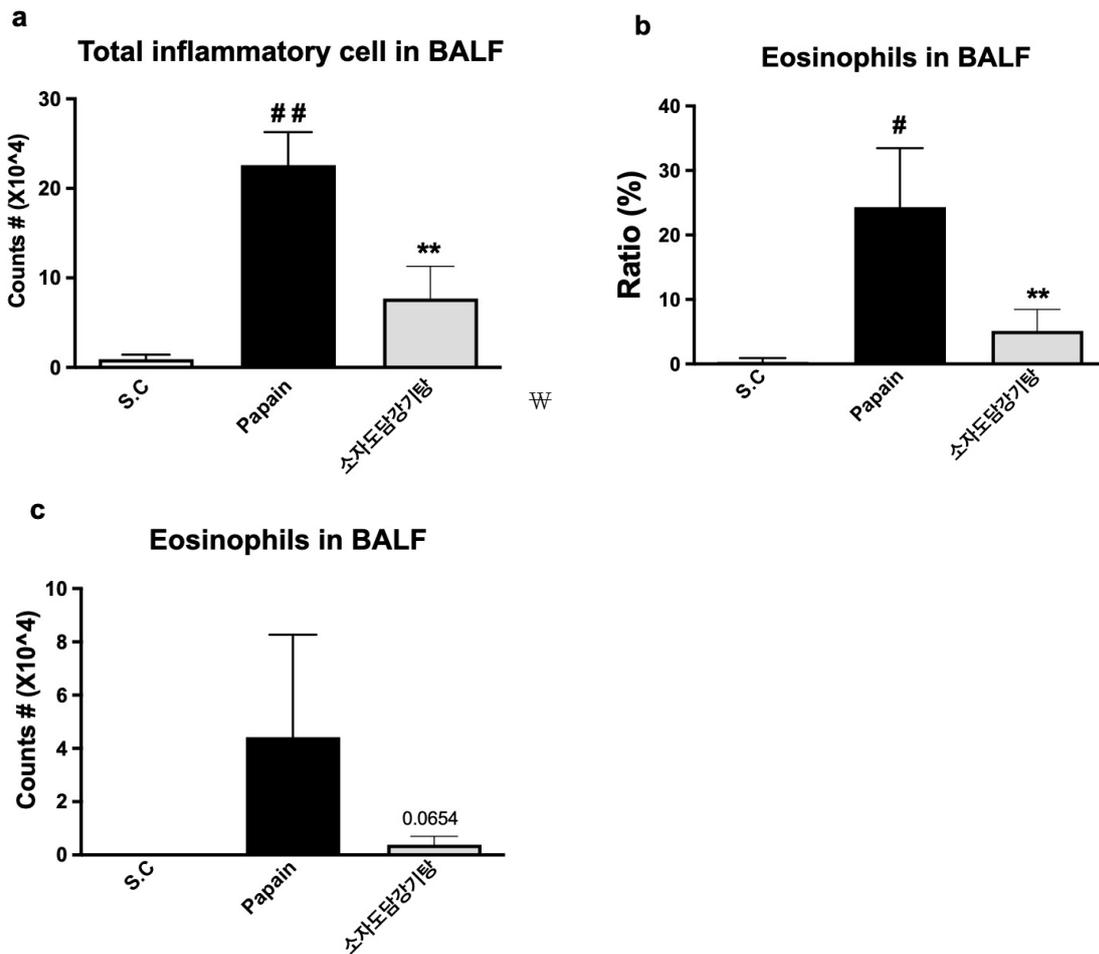


Fig. 2 Effect of *Sojadodamgangki-tang* on total inflammatory cell and eosinophil counts in BALF

(a) Effect of *Sojadodamgangki-tang* on total cell counts (number) in BALF cells

(b) Effect of *Sojadodamgangki-tang* on proportion of eosinophils in BALF cells

(c) Effect of *Sojadodamgangki-tang* on counts (number) of eosinophils in BALF cells

Data are expressed as the mean \pm SEM (n=4). [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ compared with the SC group, ^{**} $P < 0.01$ compared with the Papain group.

도에 의해 호산구의 비율과 수가 증가하였으며 소자도담강기탕 투여에 의해 그 비율과 수가 감소한 것을 확인하였다(Fig. 3a, b). 이를 통해, 안정적 상황에서 쥐가 사육되는 것과 papain유도에 의해 호산구를 비롯한 염증이 효과적으로 유도된 것을 확인할 수 있었다. 결과적으로, 소자도담강기탕의 투여에 의해 염증세포의 침윤이 감소한 것을 구체적으로 확인할 수 있다(Fig. 2, 3).

비강 세척액에서의 호산구 침윤을 확인한 결과 기관지 폐포 세척액과 같은 경향성을 보이며 소자도담강기탕의 항염증 효과를 확인할 수 있다(Fig. 4a). Ig-E는 호흡기 염증에 의해 유도되는 항체로, B세포의 활성화

에 의해 분비된다. 기존에 알려진 바와 같이, 대조군의 기관지 폐포 세척액과 혈청에서는 Ig-E가 검출되지 않았다(Fig. 4b, c). Papain 유도 실험군에서는 Ig-E가 증가하는 경향성을 보였으며, 소자도담강기탕 투여에 의해 그 양이 통계적으로 유의한 수준으로 감소한 것을 확인할 수 있었다(Fig. 4b, c). 본 결과를 고려할 때, 소자도담강기탕의 투여는 선천면역 세포인 호산구의 활성 조절 뿐 아니라 후천면역의 주요 세포인 B세포의 활성을 조절하여 호흡기 염증을 완화하는 것을 확인할 수 있다.

호산구 및 B세포의 활성의 핵심적인 조절자인 Th2 cell의 분포를 확인하기 위해 폐 조직에서 세포를 획득

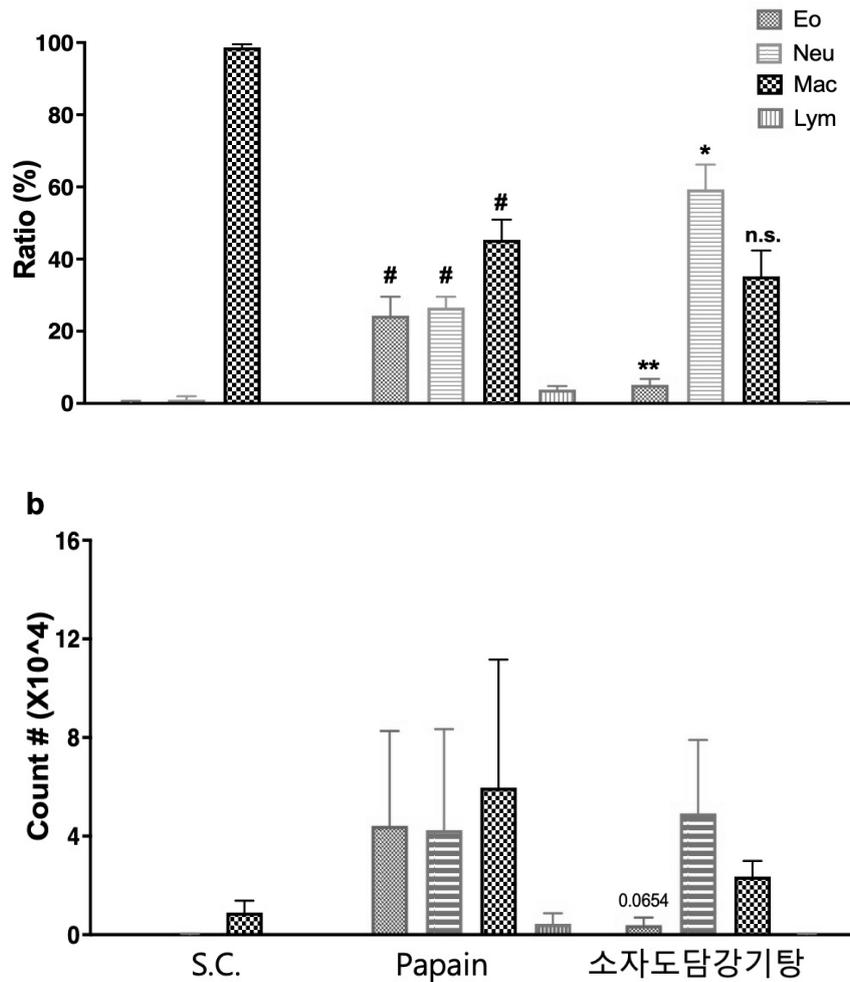


Fig. 3 Effect of *Sojadodamgangki-tang* on differential cell counts in BALF

(a) Effect of *Sojadodamgangki-tang* on proportion of differential cell in BALF cells

(b) Effect of *Sojadodamgangki-tang* on counts (number) of differential cell in BALF cells

Data are expressed as the mean \pm SEM (n=4). # $P < 0.05$ compared with the SC group,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with the Papain group.

하여 항체를 붙인 후 유세포 분석법을 활용해 각 군별 비율과 수를 비교하였다. 대조군에 비해 papain 유도군에서 Th2 세포(CD4⁺GATA3⁺)의 비율이 증가한 경향을 확인할 수 있다(Fig. 5a, b). 또한 대조군에 비해 papain 유도군에서 Th2 세포의 수가 통계적으로 유의하게 증가한 것을 확인할 수 있다(Fig. 5c). 소자도담강기탕 투여에 의해 Th2 세포의 비율과 수가 통계적으로 유의하게 감소한 것을 확인하였다. Fig. 5의 결과와 앞 연구결과를 종합적으로 고려할 때, 소자도담강기탕 투여는 Th2 세포의 조절을 통해 전체적인 염증완화를 유도하는 것으로 판단된다.

IV. Discussion

기관지 천식(Asthma)이나 만성폐쇄성폐질환(COPD)을 비롯한 호흡기 질환들의 주요 증상으로 기침, 호흡곤란, 흉통 등이 있는데 이는 한의학적으로(哮)喘證에 해당된다²³⁾. '동의보감'에서는 “凡喘未發, 以扶正氣爲主, 已發, 以散邪爲主”의 치료원칙을 두고, (哮)喘證을 8가지로 분류하여 증상 및 치치방을 제시하였는데²⁴⁾ 그 중痰喘上氣, 氣喘 등 症을 다스리는 효과가 있는 소자도담강기탕은 虛陽이 上功하여 氣가 昇降하지 못하여 膈上에 痰飲이 壅滯하여 나타난 上盛下虛형 喘咳를 치료하는 소자강기탕²⁵⁾에서 유래되었다. 동의보감에 수록된

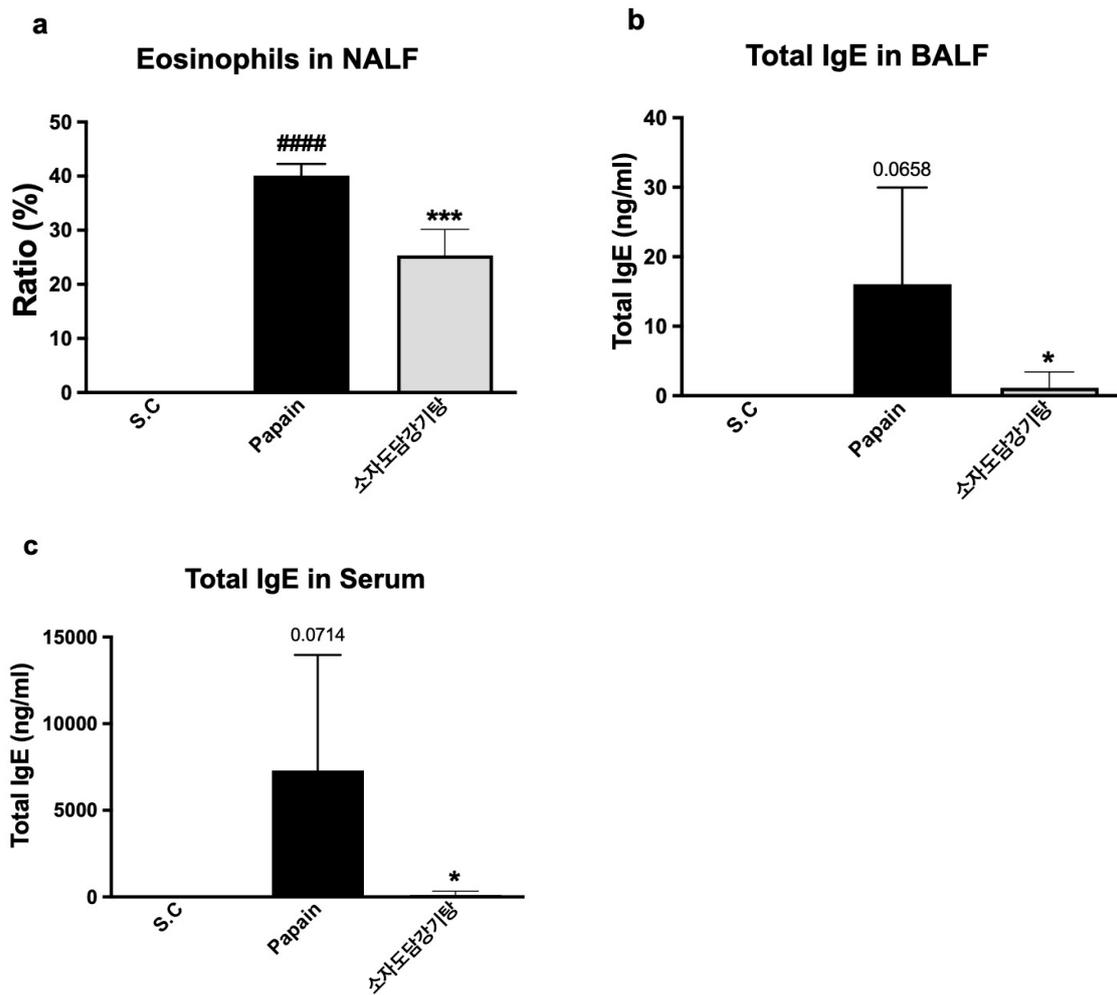


Fig. 4 Effect of *Sojadodamgangki-tang* on eosinophil counts in NALF and total IgE level in BALF and serum

(a) Effect of *Sojadodamgangki-tang* on proportion of eosinophils in NALF cells
 (b, c) Effect of *Sojadodamgangki-tang* on total IgE in BALF (b) and in serum (c)

Data are expressed as the mean \pm SEM (n=4). #### $P < 0.0001$ compared with the SC group,
 *** $P < 0.001$, * $P < 0.05$ compared with the Papain group.

소자도담강기탕은 소자강기탕 중 소자가 증량되어 君藥으로 되고 육계와 자소엽은 祛하고 남성과 지실을 가미한 방제로 반하, 소자, 당귀, 진피, 전호, 후박, 감초, 지실, 남성, 적복령, 생강, 대조로 구성되어 있다. 또한, 본방은 이진탕에 소자, 당귀, 남성, 전호, 후박, 지실을 加하여 이진탕으로 除痰하고, 소자로 消痰降氣하여 上逆한 氣를 내리는 방제로도 분석 할 수 있다.

이전 연구결과를 살펴보면, 소자강기탕 복용을 통해 면역조절작용을 기대할 수가 있는데 생쥐에게 소자강기탕을 투여한 연구에서, 비장세포와 흉선세포의 증식이 촉진되었으며, in vivo에서는 비장 T림프구중 TH

세포 및 TC 세포를 유의성있게 증가시켰다^{23>26}. 또한, 대조군 동물실험에서 생쥐에게 가미소자강기탕을 투여한 결과 기관조직 내의 부종, 호산구, 침윤의 감소 및 호흡양상의 개선을 확인할 수 있었다²⁶. SO₂(아황산가스)에 의해 호흡기 손상된 흰쥐에 소자도담강기탕을 복용케 한 또 다른 연구에서는 실험군에서 염증의 정도와 관련된 백혈구 수치 및 적혈구침강속도(ESR), 기도 내 점액양, 폐부종 모두 대조군에 비해 유의미하게 감소되어 소자도담강기탕의 염증 치료의 효과 및 SO₂ 자극에 대한 높은 저항력을 확인할 수 있었다²⁷. 이처럼 현대 의학적으로는 거담제 및 진해제로 역할 하

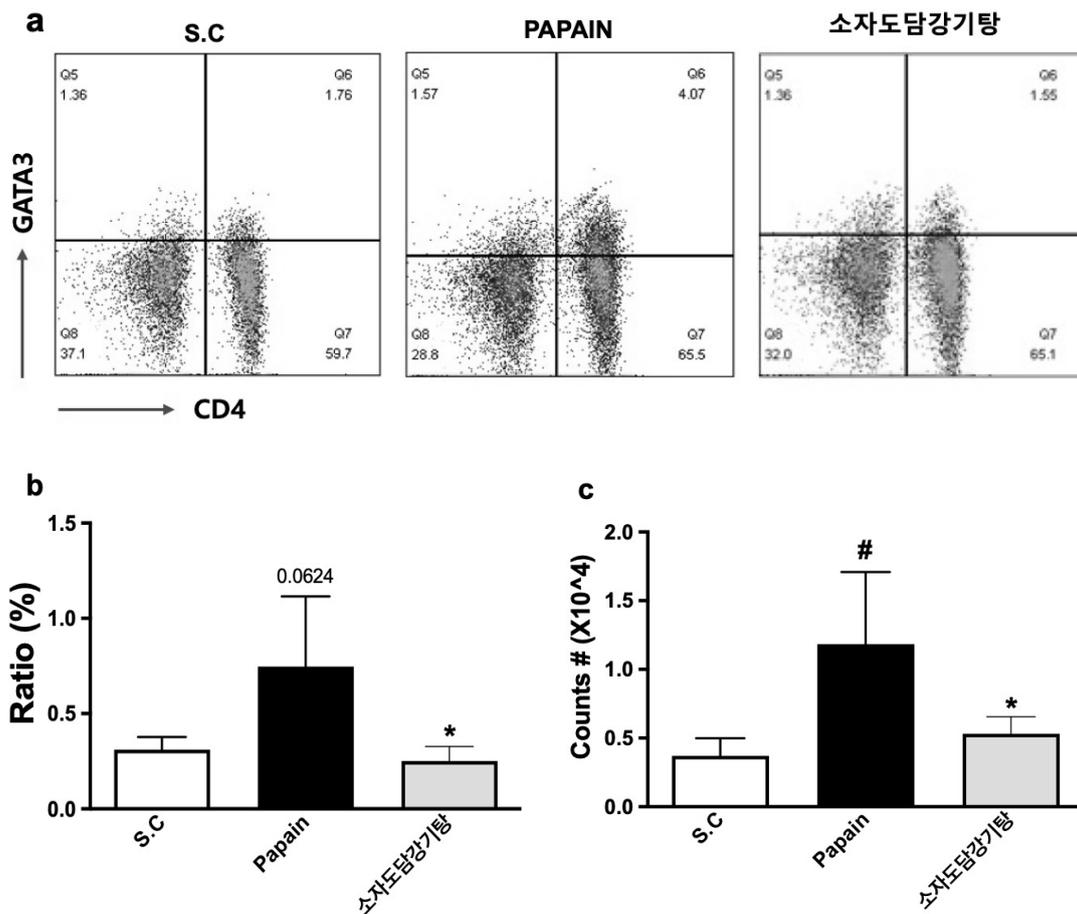


Fig. 5 Effect of Sojadodamgangki-tang on Th2 cell counts in the lung

(a) Representative plots of a single individual from each group. The number inside the plots indicate the frequency of CD4⁺GATA3⁺ cells.

(b) Effect of Sojadodamgangki-tang on proportion of Th2 cells in lung

(c) Effect of Sojadodamgangki-tang on counts(number) of Th2 cells in lung

Data are expressed as the mean ± SEM (n=4). #P<0,05 compared with the SC group,

*P<0,05 compared with the Papain group.

는 소자도담강기탕의 항 천식 효과에 있어, 중추적인 역할을 하는 약재에는 대표적으로 반하와 소자가 있는데 두 본초는 가래 생성을 줄이고 기도 염증을 완화하여 호흡기 질환을 억제하는 임상적 효과가 있는 것으로 알려져 있다²⁸⁾.

소자는 한의학에서 기침 및 흉통 증상의 완화를 목적으로 사용되는데 현대 의학적으로 소자 추출물이 알레르기 마우스 모델의 IL-4, IL-5 수치를 낮춤으로써 알러지성 천식 반응을 상당부분을 억제하는 것으로 밝혀졌다²⁹⁾. 반하는 한의학에서 '濕'을 제거하고 '痰'을 없애는 약재로 알려져 있는데 이전 연구들에 따르면 알레

르기성 기도 염증에 대한 보호 효과가 있는 것으로 나타났다^{30,31)}.

기관지 천식을 유도한 마우스 모델에서 반하 추출물을 투여한 결과 기도과민성과 점액 생성의 중요한 매개체인 IL-13 및 IL-4을 감소시키는 것으로 보고되었다³²⁾. 또한, 알레르기성 천식에서 염증의 정도를 나타내는 IL-5 및 IL-8을 감소시키며 BALF의 호중구, 림프구, 단핵구 및 호산구의 축적을 유의하게 억제하는 것으로 밝혀진 바가 있다³²⁾.

면역학적으로 과민성 호흡기 염증의 경우 Th2세포와 호산구와 같은 선천세포 사이의 복합적인 면역 상호

작용으로 인해 발생한다. Th2세포는 cytokine 매개체 분비와 표면 분자 간 연결을 통해 호산구를 제어하는 조절자로 간주되어 왔다. 특히 Th2세포가 분비하는 Interleukin (IL)-5의 경우 잘 알려진 주요 호산구 활성 cytokine이다³³⁾. 본 연구에서 소자도담강기탕의 투여 후 Th2 세포 및 호산구의 분포가 감소한 것을 확인하였다.

이번 연구결과는 소자도담강기탕의 물 추출물이 pro-tease 계열의 papain으로 유도된 과민성 호흡기 염증을 완화하는 것을 규명하였다. 이는 호산구성 염증 및 B세포 활성 매개 IgE 분비의 감소를 기반으로 하며, 궁극적으로 Th2 세포의 폐 조직 내 감소에 의해 매개되는 것으로 생각된다. 추후 소자도담강기탕의 세부적인 매개체 조절 역할 및 핵심적인 본초 또는 화합물을 규명하는 연구가 추가적으로 이뤄진다면 전통적인 사용처방의 효능 규명을 넘어 호흡기 염증 치료제의 개발도 가능할 것으로 기대된다.

V. Conclusions

- 1) 소자도담강기탕 투여는 papain으로 유도된 호흡기 염증모델에서 기관지 폐포 세척액 및 비강세척액의 호산구의 침윤을 완화한다.
- 2) 소자도담강기탕 투여는 papain으로 유도된 호흡기 염증모델에서 기관지 폐포 세척액 및 혈청에서 Ig-E 수준을 감소시킨다.
- 3) 소자도담강기탕의 투여는 papain으로 유도된 호흡기 염증모델에서 폐 조직 내 Th2 세포의 분포를 감소시킨다.

Acknowledgement

본 결과물은 2023년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력 기반 지역혁신 사업의 결과입니다(2022RIS-005).

Conflicts of Interest

본 논문의 출판과 관련하여 연구비 지원기관은 연구의 설계, 자료 수집과 분석, 출판결정, 원고 작성에 어떠한 영향도 없었음을 밝힙니다.

References

1. Wang, I.J., Tung, T.H., Tang, C.S., Zhao, Z.H. Allergens, air pollutants, and childhood allergic disease. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2016; 219:66-71.
2. Kang, D., Kim, J.E. Fine, ultrafine, and yellow dust: emerging health problems in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2014;29(5): 621-622.
3. Gilies, G., Morrison, S., Thompson, B., Thomas, P.S., Hui, J., Perret, J.L., Abramson, M.J., Walters, H., Matheson, M.C., Dharmage, S.C. Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 139:122-129.
4. Lee, M.-Y., Seo, C.-S., Lee, J.-A., Lee, N.-H., Kim, J.-H., Ha, H.K., Zheng, M.-S., Son, J.-K., Shin, H.-K. Anti-asthmatic effects of *Angelica dahurica* against ovalbumin-induced airway inflammation via upregulation of heme oxygenase-1. *Food and chemical toxicology*. 2011;49:829-837.
5. Seo, Y.-S., Kim, H.S., Lee, A.Y., Chun, J.M., Kim S.B., Moon, B.C., Kwon, B.-I. *Codonopsis lanceolata* attenuates allergic lung inflammation by inhibiting Th2 cell activation and augmenting mitochondrial ROS dismutase (SOD2) expression. *Scientific Reports*. 2019;9:2312.
6. Walford, H.H., Doherty, T.A. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *Journal of Asthma Allergy*. 2014; 7:53-65.
7. Richard, L., Russ, E., Jennifer, N.W., Jeremy A.H., Klaus, I.M., Paul, S.F., Paul, M.O'B., Mark D.I. Type 2 cytokines in the patho-

- genesis of sustained airway dysfunction and airway remodeling in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(7):860–867.
8. Rose JR, C.E., Lannigan, J.A., Kim, P., Lee, J.J., Fu, S.M., Sung, S.-S.J. Murine lung eosinophil activation and chemokine production in allergic airway inflammation. *Cellular & Molecular Immunology*. 2010;7:361–374.
 9. Kay, A.B. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *New England of Journal of Medicine*. 2001;344(1):30–37
 10. Kay, A.B. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *New England of Journal of Medicine*. 2001;344(2):109–113
 11. Chu, D.K., Jimenez-Saiz, R., Verschoor, C.P., Walker, T.D., Goncharova, S., Llop-Guevara, A., Shen, P., Gordon, M.E., Barra, N.G., Bassett, J.D., Kong, J., Fattouhm R., McCoy, K.M., Bowdish, D.M., Erjefalt, J.S., Pabst, O., Humbles, A.A., Kolbeck, R., Waserman, S., Jordana, M. Indigenous enteric eosinophils control DCs to initiate a primary Th2 immune response in vivo. *Journal of Experimental Medicine*. 2014;211(8):1657–1672.
 12. George, L., Brightling, C.E. Eosinophilic airway inflammation: role of in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2016; 7(1):34–51.
 13. Busse, W., Chupp, G., Nagase, H., Albers, F.C., Doyle, S., Shen, Q., Bratton, D.J., Gunsoy, N.B. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 143(1):190–200.
 14. Zheng, W., Wu, J. Effect of Suzi Jiangqi decoction combined with Western medicine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China* 9. 2011;15:48–49.
 15. Liu, c., Tseng, A., Yang, S. *Chinese Herbal Medicine: Mordern Applications of Traditional Formulas*, first ed. CRC press, Florida.
 16. Liu, Z. *Essentials of Chinese Medicine*. Springer, New York.
 17. Coyle, M., Shergis, J.L., Liu, S., Wu, L., Zhang, A.L., Guo, X., Lu, C., Xue, C.C. Safety of chinese herbal medicine for chronic obstructive pulmonary disease. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*. 2015; Article ID 380678.
 18. Ok, I.-S., Kim, S.-H., Kim, B.-K., Lee, J.-C., Lee, Y.-C. *Pinellia ternata*, *Citrus reticulata*, and their Combinational Prescription Inhibit Eosinophil Infiltration and Airway Hyperresponsiveness by Suppressing CCR3+ and Th2 Cytokines Production in the Ovalbumin-Induced Asthma Model. 2009; Article ID 413270.
 19. Yim, Y.-K., Lee, H., Hong, K.-E., Kim, Y.-I., Ko, S.-K., Kim, J.-E., Lee, S.-Y., Park, K.-S. Anti-Inflammatory and Immune-Regulatory Effects of Subcutaneous *Perillae fructus* Extract Injections on OVA-Induced Asthma in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2010;7(1): 79–86.
 20. Fukuda, K., Matsuzaki, H., Mikami, Y., Makita, K., Miyakawa, K., Miyashita, N., Hosoki, K., Ishii, T., Noguchi, S., Uru-shiyama, H., Horie, M., Mitani, A., Yamachi, Y., Shimura, E., Nakae, S., Saito, A., Nagase, T., Hiraishi, Y. A mouse model of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap induced by intratracheal papain. *Allergy*. 2021;76(1):390–394.
 21. Cai, T., Qiu, J., Ji, Y., Li, W., Ding, Z., Suo, C., Chang, J., Wang, J.J., He, R., Qian, Y., Guo, X., Zhou, L., Sheng, H., Shen, L., Qiu, J. IL-17 producing ST2⁺ group 2 innate lymphoid cells play a pathogenic role in lung inflammation. *Journal of Allergy and*

- Clinical Immunology. 2019;143(1):229-244.
22. Kwon, B.-I., Hong, S.C., Shin, K., Choi, E.-H., Hwang, J.-J., Lee, S.-H. Innate type2 Immunity is Associated with Eosinophilic Pleural Effusion in Primary Spontaneous Pneumothorax. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013; 188:577-585.
 23. Han SR, Park G, Kwon OY. National University of Dept. of Internal Medicine Pulmonary system. *Internal Medicine Pulmonary system*. Seoul: Na Do publisher; 2007;332-45.
 24. Heo, J. Donguibogam. Seoul: Nansandang Publishing; 1989;474-5.
 25. Shin, HJ, Jeong SH, Jeong, HS, Lee, KG. Effect of Sojagangqi-tang on the Immunomodulatory Action. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2003;17(5):1182-7.
 26. Kang, RW, Park, DI. The Effects of Gami-Sojagangki-tang on the Respiratory Pattern-sand Tracheal Tissues in Allergic Asthma. *Journal of Dong-Eui Oriental Medicine* 2000; 4(0):5-17.
 27. Kim, B.-I., Park, D.-I. The effect of Sojadodamgangkitang on the pulmonary injury caused by SO₂ in rats. *K.O.M.S. Vol. 18*. No. 1 • 1997.
 28. Jung, S.Y., Park, J.K., Park, J.W., Jo, H., Seo, C.-S., Jeon, W.-Y., Lee, M.-Y., Kwon, B.-I. Sojadodamgangki-tang attenuates allergic lung inflammation by inhibiting T helper 2 cells and Augmenting alveolar macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020;263(5): 113152
 29. Kim, M.-K., Yoon, T.Y., Choi, B.K. Asthma diagnosis and treatment-1006. Perillae semen abolished allergic asthmatic response in murine model. *World Allergy Organization Journal*. 2013;6(Supple 1):p6
 30. Hu, M., Liu, Y., Wang, L., Wang, J., Li, J.L., Li, L., Wu, C.J. Purification, Characterization of Two Polysaccharides from *Pinelliae Rhizoma Praeparatum Cum Alumine* and Their Anti-Inflammatory Effects on Mucus Secretion of Airway Epithelium. *International Journal of Molecular Science*. 2019;20(14):3553.
 31. Lee, M.-Y., Shin, I.-S., Jeon, W.-Y., Lim, H.-S., Kim, J.-H., Ha, H.K. *Pinellia ternata* Breitenbach attenuates ovalbumin-induced allergic airway inflammation and mucus secretion in a murine model of asthma. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35(3): 410-8
 32. Tao, X., Liu, H., Xia, J., Zeng, P., Wang, H., Xie, Y., Wang, C., Cheng, Y., Li, J., Zhang, X., Zhang, P., Chen, S., Yu, H., Wu, H. Processed product (*Pinelliae Rhizoma Praeparatum*) of *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. Alleviates the allergic airway inflammation of clod phlegm via regulation of PKC/EGFR/MAPK/PI3K-AKT signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022;295:115449.
 33. Walsh, E.R., Sahu, N., Kearley, J., Benjamin, E., Kang, B.H., Humbles, A. Strain-specific requirement for eosinophils in the recruitment of T cells to the lung during the development of allergic asthma. *Journal of Experimental Medicine*. 2008;205(6):1285-1292.