대한한방소아과학회지 제37권 제3호(2023년 8월)
J Pediatr Korean Med. August, 2023;37(3):49-74
ISSN 2287-9463(Online), https://doi.org/10.7778/jpkm.2023.37.3.49

한약의 아토피피부염에 대한 국내외 동물실험 연구 동향: 최근 10년을 중심으로

정아람*

가천대학교 한의과대학 소아과학교실

Abstract

Trends in Animal Experiments for Herbal Medicine Treatment of Atopic Dermatitis: During the 10 year's results

Jeong Aram*

Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Gachon University

Objectives

The aim of this study was to analyze the research trends in herbal medicine as a treatment for atopic dermatitis (AD) in an animal model.

Methods

We conducted a search targeting papers published from 2013 onwards in Korean and English databases. The search terms were focused on "AD", "dermatitis", and "Korean medicine". Only animal experimental studies involving the oral administration of single or complex prescriptions of Korean medicine were included, whereas in vitro studies, local administration studies, and studies of specific components of Korean medicine were excluded. We searched the PubMed and Embase databases for English databases and the Science on Research Information Sharing Service (RISS) and Korean Studies Information Service System (KISS) databases for Korean studies.

Results

Among the herbal medicine intervention groups, the most commonly used single herbs were baekseonpi, danggui, and douchi, whereas a mixture of hwangryun and gamcho was used in three studies, making it the most frequently used combination. There were significant improvements in indicators related to the symptoms of AD and various pro-inflammatory markers.

Conclusions

These results indicate the efficacy of herbal medicines in the treatment of AD in animal models. However, this study had several limitations. Therefore, future systematic reviews that address these limitations and provide more comprehensive analyses are required.

Key words: Animal study, Atopic dermatitis, Review, Herbal medicine

• **Received**: July 14, 2023 • **Revised**: August 19, 2023 • **Accepted**: August 23, 2023
***Corresponding Author**: Aram Jeong, K.M.D., Ph.D.
Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Gachon University, 1342, Seongnam-daero, Sujeong-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea
TEL: +82-32-770-1292/ FAX: +82-32-764-9990
E-mail: youi22@gachon.ac.kr

ⓒ The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the tenus 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.

Ⅰ. Introduction

아토피피부염 (Atopic dermatitis, AD)은 홍반, 건조감, 태선화, 가려움 등을 주 증상으로 하는 만성 염증성 피부질환으로, 피부 손상뿐 아니라, 삶의 질에 중대한 영향을 미치는 알레르기 질환 중 하나이다[1]. AD는 주로 영아기에 첫 발병이 시작되어 전 세계적으로 15~30%의 영아가 앓았던 경험이 있는 것으로 보고되고 있으며, 주로 14세 이하에서 높은 유병률을 보인다[2]. 국내 질병관리청 <국민건강영양조사> 결과에 따르면, 성인에서도 유병률은 증가하고 있어 2020년 기준 AD로 진단된 병력이 있는 성인은 5.2%로, 2007년 대비 2배 이상 증가한 것으로 보고되어 있다[3]. 비록 AD가 생명에 영향을 주는 질환은 아니나, 증상이 심할수록 자연치유 확률이 낮아지고, 심한 소양감 및 피부병변으로 인한 불면, 우울 등의 정신적 문제로 이어질 수 있어 치료적 개입이 필수적인 질환이다[1].

AD의 병인은 명확히 알려져 있지 않으나, 면역 불균형, 유전과 환경 간 상호작용, 피부장벽 손상 등의 원인이 알려진 바 있다. 현재까지의 연구 결과들에 의하면 T-cell 매개의 면역 시스템 불균형이 주된 기전으로 알려져 있고, 이 외에도 피부장벽 손상으로 인해 염증성 매개 인자가 침착됨에 따라 표피 비대가 나타나고, immunoglobulin E (IgE), mast cell, histamine, chemokine 및 interleukin (IL)-4, IL-13, tumor necrosis factor-α (TNF-α)와 같은 각종 cytokine의 발현이 증가하는 것이 주요 특징이다[4]. 이러한 면역계의 변화는 fillagrin, involucrin 등의 발현을 감소시켜, trans epidermal water loss (TEWL) 저하, potential of hydrogen 변화 등 피부장벽의 손상을 가속화시킴으로서 증상의 재발 및 악화를 일으킨다[5].

따라서, AD의 치료는 위와 같은 염증성 인자들의 발현을 저하시키고 피부장벽을 회복시킬 목적으로, 주로 경구 및 국소 스테로이드와 항히스타민제 등이 사용되고 있다[6]. 스테로이드제의 체중증가, 소아기 성장장애, 피부 얇아짐, 혈관 확장과 같은 부작용이 비교적 잘 알려져 있음에도 불구하고, 국내 연구 기준으로 경구 및 주사제 스테로이드 사용 경험이 42.6%, 국소 스테로이드제 34.3%에 이르는 것으로 알려져 있다[7]. 보완 대체의학적 치료의 경우, 중증도가 높거나, 환자의 연령대가 낮을수록 이용률이 증가한다는 보고가 있는데[8], 이는 스테로이드제 부작용에 대한 보호자들의 우려 및 중증도가 높아짐에 따라 발생하는 불안감과 대체의학적 치료에 대한 기대감 때문으로 여겨진다.

이처럼 만성으로 재발하여 치료 기간이 길어지는 AD의 특성상 효과적이고 안전한 한의학적 치료에 대한 관심은 지속되고 있으며, 한의학을 비롯한 보완대체의학적 치료에 대한 연구가 점점 활발히 진행되고 있다. 한의학에서는 AD를 奶癬, 胎癬, 胎斂瘡, 濕疹, 濕瘡, 四彎風, 浸淫瘡 등으로 부르며, 아토피 피부염의 진행양상 및 변증에 따라 濕熱, 脾虛濕盛, 陰虛血燥, 血虛風燥 등으로 다양하게 분류되어 淸熱, 解毒, 除濕, 祛風, 養血 효능이 있는 한약제제들을 임상에서 사용하고 있다[9].

현재까지 한약제제를 사용한 많은 동물실험 연구들이 진행되었음에도 불구하고, 동물실험에 대한 고찰은 국내 기준 2013년 Min의 연구10) 이후 보고된 바가 없다. 이에 저자는 2013년 이후 발표된 논문들을 대상으로 최근 10년 이내에 발표된 AD의 한약 치료에 대한 동물실험 연구들을 분석하여 최신 동향을 파악하고, 향후 진행될 AD 동물실험 연구의 기초 자료로 활용하고자 한다.

Ⅱ. Materials and Methods

1. 자료 검색

자료 검색은 2023년 4월부터 6월까지 진행하였으며, 논문 검색에 사용된 데이터베이스는 국내의 경우 Science on, 학술연구정보서비스 (Riss), 한국학술정보 (Kiss), 국외 데이터베이스로는 Pubmed, Embase를 이용하였다. 국내 데이터베이스의 경우 상세 검색 기능을 사용하여 "아토피피부염" or "피부염 (Skin inflammation or dermatitis)"과 "한약 (Herbal or herbal medicine)"을 키워드 중심으로 검색하였으며, 해외 데이터베이스에서는 연산자 AND로 조합하여 'AD, dermatitis AND herbal, herbal medicine'의 검색어를 사용하였다.

2. 선정 및 배제기준

연구 대상은 AD 혹은 아토피 유사 피부염 (atopic-like dermatitis)을 유발하여, in vivo 실험을 진행한 동물실험 연구로 한정하였으며, 논문 내에 in vivo, in vitro 실험이 동시에 진행된 경우 in vivo 데이터만

추출하였다. 쥐의 종류, 연령 등에 제한을 두지 않았으며, 한약이 아닌 한약 추출물에서 일부 성분만 분리하여 실험한 연구, 지루성피부염 등과 같이 AD이 아닌 염증성 피부염 연구, 중복논문, 동물실험이 아닌 연구, 한약 국소투여인 경우, 한국어나 영어로 발행되지 않는 연구 및 2013년 이전에 발행된 연구들을 배제하였다. 한약제재는 대한민국약전 및 대한민국약전 외 한약 (생약)규격집 수재 한약의 경우만 포함하였으며, 대조군이 국소투여군인 경우는 포함하였다.

3. 자료 추출

1차적으로 검색된 논문의 제목과 초록을 읽고, 포함기준에 따라 논문들을 선정 또는 배제하였고, 1차로 선정된 원문들을 2차적으로 확인하여 최종 포함논문들을 선정하였다. 최종 선정된 논문의 출판 연도, 연구 대상, AD 유발 방법, 중재 방법 (중재 약물, 대조군 설정 방법), 평가지표 및 실험 결과에 대한 정보를 정리하였다 (Table 1).

Ⅲ. Results

1. 검색 결과

국외 데이터베이스인 Pubmed, Embase에서는 총 478편, 국내 데이터베이스인 Science on, Research Information Sharing Service (RISS), Korean studies Information Service System (KISS)에서는 70편이 검색되어 총 548편이 검색되었다. 이 중 중복된 논문 236편, AD 대상이 아닌 논문 (ex. 지루성피부염, 건선 등) 48편, 침, 버섯, 아로마 등 한약을 실험군으로 사용하지 않은 논문 75편, 동물실험 연구가 아닌 논문 26편, in vitro 연구 41편, 경구투여가 아닌 논문들 59편, 한약에서 특정 성분만을 추출하여 사용한 논문 25편을 제외하여 최종 38편의 논문을 선정하였다 (Fig. 1).

2. 자료 분석

1) 문헌 정보 (출판 연도 분석)

선정된 논문들의 출판 연도를 분석한 결과, 2014년 5편[11-15], 2015년 4편[16-19], 2016년 6편[20-25], 2017년 2편[26,27], 2018년 4편[28-31], 2019년 3편[32-34], 2020년 2편[35,36], 2021년 6편[37-42], 2022년 5편[43-47], 2023년 1편[48] 출간되었다 (Table 1).

2) 연구 설계 분석

최종 선정 논문들에서 가장 많이 사용된 실험동물은 BALB/c mice로 총 23편의 논문에서 실험 대상으로 사용하였다[11,13,14,17,18,21,22,24,25,27-31,33-35,38,40,41,44-46,48]. 이 중 1편은 BALB/c와 ICR mice를 함께 사용하였다[28]. 그 외에는 NC/Nga mice가 12편[12,15,16,19,20,23,24,26,36,42,43,47], Sprague-Dawley rats가 1편[39], KM mice 1편[32], C57BL/6 mice 1편이였다[37]. 동물의 성별은 암컷만 사용한 논문 12편[11,14,18,21,22,33,35,36,38,40,41,46], 수컷만 사용한 논문 25편[12,13,15-17,19,20,23-32,34,37,42-45], 암컷과 수컷을 함께 사용한 논문이 1편이였으며[39], 연령은 최소 3주령에서 최대 8주령의 mouse를 사용하였다.

AD 유발에 사용된 약물로는 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)가 28편의 연구에서 사용되어 가장 많이 사용되었다[11-13,15-17,19-22,25,27-36,38,40,41,44-46,48]. 이 중 1편은 ovalbumin (OVA)와 함께 사용되었고[22], 2편에서 compound 48/80과 함께 사용되었다[27,28]. Compound 48/80은 mast cell를 활성화시켜 histamine을 방출하여 동물모델로 하여금 소양감을 야기하기 때문에 실험군의 항소양효과를 확인하기 위해 사용하는 약물이다. 이 외 OVA만 사용된 논문은 2편[14,18], *Dermatophagoides farinae* (DfE) 만 사용된 논문은 6편[23,26,39,42,43,47], 2,4-Dinitro-1-fluorobenzene (DNFB) 사용논문은 1편으로 확인되었다[37].

3) 중재처방분석

실험군으로 단일약재를 사용한 연구는 총 15편이며 사용된 약재는 15종류였다[21-25,27-29,36,39,40,42,43,47,48]. 복합처방을 실험군으로 사용한 연구는 22편이였으며, 사용된[12-20,23,24,26,30-35,37,38,41,44-46] 처방의 수는 13개로 분석되었다. 이 중 여러 형태의 실험군이 사용된 1편의 연구에서 단일약재와 복합처방을 실험군으로 사용하였다[11]. 단일약재를 실험군으로 설정한 15편의 연구 중 1편의 연구에서 단일약재를 사용한 실험군 외에도, 유산균 (*Bacillus Polyfermenticus*)을 추가로 설정하였다[27]. 단일약재 및 복합처방 실험군을 모두 고려하여 가장 연구에 많이 포함된 약재는 감초, 고삼, 백선피 및 당귀 순으로 보기약 (補氣藥), 청열조습약 (淸熱燥濕藥), 보혈약 (補血藥) 순으로 많이 사용되었다 (Table 2). 실험군으로 사용된 단일약재 중 가장 많이 사용된 약재는 백선피[11,40], 두시[23,24], 당귀[27,28]가 각 2편씩 총 6편의 연

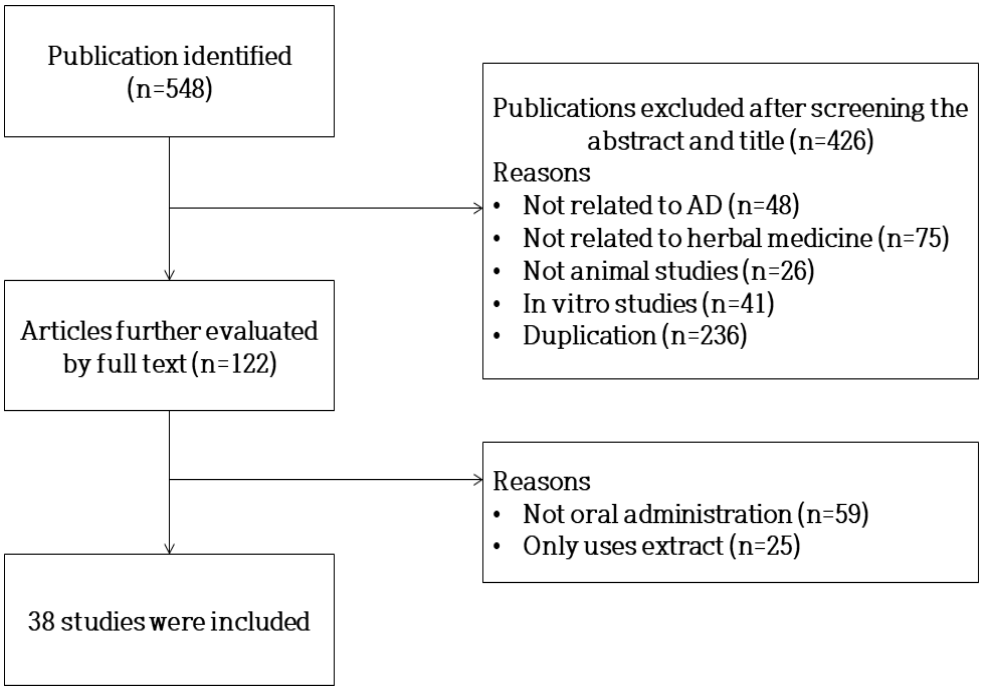

Figure 1. Flowchart of study selection process

구에서 사용되었다 (Table 3). 복합처방은 총 13가지가 사용되었으며, 황련감초 혼합물이 3편에서 사용되어 가장 많이 사용되었고[19,20,26], 소풍산류[12,44], 황련해독탕이 각 2편에서 사용되었다[32,35] (Table 3).

4) 실험군 및 대조군 설정 분석

선정된 모든 연구가 실험군-대조군 연구로 진행되었으며, 모든 연구에서 AD 유발 후 한약 처치 그룹을 실험군으로 설정하여 대조군과 비교분석하였다. 38편의 논문 중 35편의 연구에서 증류수만 투여한 Normal control group (NC), AD 유발 후 무처치 그룹 (Atopic dermatitis induced mice group with no treatment, ADC)을 공통적으로 대조군으로 설정하였으며[11-19,21-30,32-38,40-48], 이 중 24편의 연구에서 AD 유발 후 양약 사용 그룹을 추가 대조군으로 설정하였다[11,12,15,16,18,22,27,28,30,32,35-48]. 양약 사용 대조군에서 사용된 약물은 항히스타민제, 스테로이드제 또는 면역억제제였으며, 이 중 양성대조군을 양약 사용군으로 설정한 논문은 총 13편이었다[15,18,28,32,35,36,38-43,46]. 사용된 양약은 dexamethasone (DXM) 22편[11,12,15,16,18,22,27,30,32,35-38,40-48], prednisolone 2편[36,47], cyclophosphamide 1편[39], terfenadine 1편이었다[28]. 1편의 연구에서만 한약을 투여하되 식이방법을 다르게 한 대조군을 설정하여 식이가 AD에 주는 영향을 함께 분석한 논문이 있었다[20]. 해당 연구는 일반식이군, AD 유발 후 일반식이군, AD 유발 후 고지방 식이군, AD 유발 후 고지방식이와 함께 한약 투여군으로 나누어 진행되었다.

실험군의 경우 저용량, 고용량 또는 저용량, 중용량, 고용량 한약 투여 군으로 나누어 농도별 분석을 진행한 논문이 23편이었다[13,16,18,21,25,28-30,32,35-48]. 이 외 설정된 실험군의 유형으로는, 한약재의 투여용량은 모두 같으나, 실험군의 한약재 구성 비율 혹은 종류를 다르게 하여 진행한 논문이 3편[11,14,17], 복합처방을 발효한 군과 발효하지 않은 군, 발효추출물을 AD 유발 전 (2차 감작기간 중) 및 후에 투여한 군으로 실험군을 설정한 논문 1편[33] 및 단일약재를 유산균과 함께 투여하여 비교한 논문이 1편이었다[27].

투여 시기별로 AD 유발 후 한약을 투여한 군 35편[11-18,21-25,27-48], AD 유발 전 한약을 투여하여 AD의 예방 효과를 연구한 논문이 4편이었다[19,20,26,33].

5) 한약 투여 기간

한약 투여 기간의 경우, 실험 기간 동안 매일 혹은 격일로 약물을 투여한 연구가 많아 평균적인 한약 투여 횟수로 산출하였다. 대부분 2~6주 동안 실험이 진행되었으며, 포함된 모든 연구의 한약 투여 횟수를 종합하여 평균을 낸 결과, 연구 기간 동안 평균 15회의 한약이 투여되었다.

Table 1. Summary of Included Studies.

First Author (year)	Animal (n=sample size)	Sex/Age (w)	AD inducing method	Herbal treatment	Control group	Target Markers	Result
Lee MH (2014)	BALB/c (n=81)	F/5w	DNCB	GS, GC, BSP GGB-1 GGB-2 GGB-3 GGB-4	NC ADC GS GC BSP GGB-1 GGB-2 GGB-3 GGB-4 DXM	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Epidermis thickness (ear) ↓ 3. Serum IgE ↓ 4. Serum cytokine ↓ ① IL-4, ② IL-5, ③ IL-6, ④ IL-13, ⑤ IL-1β, ⑥ TNF-α, ⑦ IFN-γ 5 Safety ① Body ② Spleen weight ③ Liver weight	1. GS, GGB-1, GGB-2, GGB-3, GGB-4 > ADC 2. GS, GGB-1, GGB-2, GGB-3, GGB-4 > ADC 3. GS, BSP, GGB-1, -2, -3, -4, DXM > AD ($p < 0.05$) 4. ① All group ≒ ADC ② GS, BSP, GGB-1, -2, -3, -4 ($p < 0.05$) ③ All group > ADC ($p < 0.05$) ④ GS, BSP, GGB-1, -2, -3, -4, DXM > AD ($p < 0.05$) ⑤ GS, BSP, GGB-1, -2, -3, -4, DXM > AD ($p < 0.05$) ⑥ GS, GGB-1, -2, -3, -4, DXM > AD ($p < 0.05$) ⑦ GS, BSP, GGB-1, -2, -4, DXM > AD ($p < 0.05$) 5. ① GS, GGB-1, -2, -3, -4 ≒ NC ② GS, GGB-1, DXM > AD ($p < 0.05$) ③ All HM, DXM ≒ NC
Lee HJ (2014)	NC/Nga (n=28)	M/4w	DNCB	GSP	NC ADC GSP DXM	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Epidermis thickness (ear) ↓ 3. Serum cytokine ↓ ① IL-4 ② IL-5 ③ IL-6 ④ TNF-α 4. Serum IgE production ↓ 5. Safey ① Body weight, ② Food intake	1. AD → GSP (15 → 6.8) ($p < 0.001$) AD → DXM (15 → 5.3) 2. GS > ADC ($p < 0.001$), DXM > ADC ($p < 0.01$) 3. ① GS > ADC (5.45pg/ml ↓), DXM > ADC (7.07pg/ml ↓) ($p < 0.01$) ② GS > ADC (5.45pg/ml ↓) ($p < 0.001$), DXM >ADC (7.07pg/ml ↓) ($p < 0.01$) ③ GS > ADC (138.57pg/ml ↓), DXM > ADC (105.03pg/ml ↓) ($p < 0.05$) ④ GS > ADC (18.935pg/ml ↓), DXM > ADC (17.56pg/ml ↓) ($p < 0.001$) 4. GS > ADC (230.35pg/ml ↓), DXM >ADC (282.38pg/ml ↓) ($p < 0.05$) 5. ① GSP > ADC ($p < 0.001$) ② GSP > ADC ($p < 0.01$)
Kim SR (2014)	BALB/c (n=30)	M/6w	DNCB	CP001	NC ADC CP001	1. Epidermis thickness ↓ 2. Inflammatory cells infiltration ↓	1,2. All dose CP001 decreased above results.
Kim KG (2014)	BALB/c (n=12)	F/7w	OVA	HM-A HM-B	NC ADC HM-A HM-B	1. Inflammatory cell infiltration ↓ 2. Mast cell infiltration ↓ 3. ① Eosinophil ② Neutrophil, Lymphocytes, Monocytes, total WBC 4. Serum IgE ↓ 5. Th1&2 cytokine ↓ ① IL-4, ② IL-13, ③ IL-17	1. HM-A, HM-B > ADC (n.r.) 2. HM-A > ADC ($p < 0.01$), HM-B ≒ ADC 3. ① HM-A > ADC ($p < 0.05$), HM-B ≒ ADC ② HM-A, HM-B ≒ ADC 4. HM-A > ADC ($p < 0.05$), HM-B ≒ ADC 5. ① HM-A > ADC ($p < 0.05$), HM-B > ADC ($p < 0.001$) ② HM-A > ADC ($p < 0.01$), HM-B > ADC ($p < 0.05$) ③ HM-A > ADC ($p < 0.001$), HM-B > ADC ($p < 0.001$)

First Author (year)	Animal (n=sample size)	Sex/Age (w)	AD inducing method	Herbal treatment	Control group	Target Markers	Result
Sueng YC (2014)	NC/Nga (n.r.)	M/7w	DNCB	CGT	NC ADC CGT DXM	1. Inflammatory cell infiltration ↓ 2. Serum IgE ↓ 3. Th1&2 cytokine : serum IL-1β, IL-6, TNF-α ↓	1. CGT > ADC (CGT decreased 25% more than ADC) 2. CGT > ADC ($p < 0.01$) 3. CGT > ADC ($p < 0.05$)
Park BK (2015)	NC/Nga (n=60-72)	M/6w	DNCB	GST	NC ADC L-GST M-GST H-GST DXM	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Epidermis and dermis thickness ↓ 3. Mast cell infiltration ↓ 4. Serum IgE ↓ 5. IL-31 mRNA expression ↓ 6. Blood cell population: granulocytes level (leukocyte, eosinophil, basophil, Neutrophil) 7. Scratching behavior ↓	1. L,M-GST > ADC ($p < 0.01$), H-GST > ADC ($p < 0.001$) 2. L,M,H-GST > ADC 3. ADC (7.8 ± 1.5%) → M-GST (3.3 ± 0.9%) ADC (7.8 ± 1.5%) → H-GST (2.3 ± 1.3%) 4. M-GST > ADC ($p < 0.05$), L,H-GST, DXM > ADC ($p < 0.01$) 5. M,H-GST, DXM > ADC ($p < 0.05$), 6. Granulocyte level decreased in GST 7. L,M-GST > ADC ($p < 0.05$), H-GST > ADC ($p < 0.01$)
Jung JH (2015)	BALB/c (n=12)	M/6w	DNCB	OAHM, DAHM	NC ADC OAHM DAHM	1. Epidermis&dermis thickness ↓ 2. Serum IgE ↓ 3. Th1&2 cytokine ↓ ① IL-4, IL-6 mRNA level in spleen ② TNF-α ③ IFN-γ 4. Blood cell population ① Red blood cell ② platelets ③ White blood cell, Lymphocytes ④ monocytes ⑤ Neutrophil ⑥ Eosinophil 5. Safety: body weight	1. OAHM, DAHM > ACD 2. only DAHM > ACD ($p < 0.01$) 3. ① OAHM, DAHM ≒ ACD ② OAHM > ACD ($p < 0.01$) ③ OAHM, DAHM ≒ ACD 4. ① NS among all groups ② NC > ACD, OAHM > ACD ($p < 0.01$), DAHM > ACD ($p < 0.001$) ③ OAHM, DAHM > ACD ($p < 0.01$) ④ OAHM > ACD ($p < 0.01$), DAHM > ACD ($p < 0.001$) ⑤ OAHM, DAHM > ACD ($p < 0.01$) ⑥ OAHM, DAHM > ACD ($p < 0.001$) 5. NS change after herbal medicine treatment
Kong L (2015)	BALB/c (n=60)	F/5w	OVA	BSYQ	NC ADC L-BSYQ M-BSYQ H-BSYQ DXM	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Inflammatory cells infiltration ↓ ① Epidermis&dermis thickness ② Mast cell infiltration ③ CD4+ infiltration	1. All dose BSYQ > NC & ADC ($p < 0.05$) 2. ① L-BSYQ≒ADC ($p < 0.01$), M,H-BSYQ > ADC ($p < 0.01$) ② L-BSYQ≒ADC, M-BSYQ > ADC ($p < 0.05$), H-BSYQ, DXM > ADC ($p < 0.01$) ③ L-BSYQ≒ADC, M,H-BSYQ, DXM > ADC ($p < 0.05$)
Cha HY (2015)	NC/Nga (n=30)	M/3w	DNCB	HTD	NC ADC HT	1. Skin clinical score ↓ 2. Mast cell activation: Substance P positive reaction ↓ 3. Th2 response ↓ ① PKC positive reaction ② IL-4 positive reaction 4. Edema in derma papilla ↓ ① Collagen fiber ② MMP-9 positive reaction	1. HT > ADC 2. HT > ADC (57% ↓) 3. ① HT > ADC (82% ↓) ② HT > ADC (56% ↓) 4. ① HT > ADC ② HT > ADC (55% ↓)

First Author (year)	Animal (n=sample size)	Sex/Age (w)	AD inducing method	Herbal treatment	Control group	Target Markers	Result
Cha HY (2016)	NC/Nga (n=40)	M/3w	DNCB	HTD	Normal feeding AD-high fat diet AD-no treatment AD-high fat diet with HT	1. Skin barrier: LXR, PKC ↓ 2. Inflammation response: ① TNF-α, p-IkB, COX-2 ↓ 3. Mast cell activation: ① Substance P, MMP-9 ↓ 4. Th2 cytokines: IL-4 ↓	1-4. AD-high fat diet with HT treatment > ADC ($p < 0.01$)
Han HM (2016)	BALB/c (n=20)	F/8w	DNCB	AAFE	NC ADC L-AAFE H-AAFE	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. TNF-β1 expression ↓	1,2. all AAFE > ADC ($p < 0.05$)
Bae MJ (2016)	BALB/c (n=33)	F/5w	OVA +DNCB → HDM+ DfE	PCB	NC ADC PCB DXM	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Immune cell infiltration ↓: CD4+, CD8+, B220+ (B cells), CD11b+, CD11c+cells	1. PCB (3.2 ± 1.0) > ADC (4.9 ± 1.0) ($p < 0.01$) 2. PCB > ADC ($p < 0.01$)
Jung AR (2016)	NC/Nga	M/3w	DfE	DT	NC DT ADC	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Capillary branch number ↓ 3. Th2 response: IL-4 production 4. Skin barrier: ① lipid lamella layer ↑ ② PKC activity ↓	1. DT > ADC (p < 0.01) 2. DT > ADC (38% ↓) 3. DT > ADC (65% ↓) ($p < 0.01$) 4. ① DT > ADC ② DT > ADC (88% ↓)
Song JH (2016)	NC/Nga (n=30)	M/3w	SDS	DT	NC ADC DT	1. Skin clinical score ↓ 2. ① Mast cell activation ↓ ② Substance p ↓ 3. Th2 response: IL-4 ↓ 4. PKC ↓ 5. Edema in derma papilla ↓ ① Collagen fiber ② MMP-9 positive reaction	1. DT > ADC 2. ① DT > ADC ② DT > ADC (49% ↓) 3. DT > ADC (34% ↓) 4. DT > ADC (57% ↓) 5. ① DT > ADC ② DT > ADC (71% ↓)
Yang JH (2016)	BALB/c (n=25)	M/5w	DNCB	SR	NC ADC L-SR M-SR H-SR	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Ear thickness ↓ 3. Mast cell infiltration ↓ 4. Serum IgE ↓ 5. Eosinophil accumulation ↓ 6. Scratching behavior ↓	1. SR > ADC 2. L-SR > ADC ($p < 0.01$), M,H-SR > ADC ($p < 0.001$) 3. L,M,H-SR > ADC ($p < 0.001$) 4. M,H-SR > ADC ($p < 0.01$) 5. L,M,H-SR > ADC ($p < 0.001$) 6. All SR > ADC ($p < 0.001$), DXM > ADC ($p < 0.01$)
Cha HY (2017)	NC/Nga (n=n.r.)	M/3w	DfE	HTD	NC ADC HTD	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Mast cell activation ↓ ① FcεRI, Substance P, MMP-9, 5-HT ↓ 3. Th2 response: ① IL-4, IL-13, STAT-6, CD-40 ↓ 4. Skin barrier: ① LXR, PKC ↓	1. HTD > ADC 2-4. HTD > ADC ($p < 0.01$)

First Author (year)	Animal (n=sample size)	Sex/Age (w)	AD inducing method	Herbal treatment	Control group	Target Markers	Result
Ryu DH (2017)	BALB/c (n=n.r.)	M/4w	DNCB + Compound 48/80	AGNE+Bacillus Polyfermenticus KJS-2 (BP2)	NC ADC AGNE AGNE+BP2 DXM	1. Skin clinical score ↓ 2. Th1&Th2 response: ① TNF-α ② IL-6 ↓ 3. Serum IgE ↓ 4. COX-2 ↓ 5. Scratching behavior ↓	1. AGNE (39.6% ↓), AGNE+BP2 (49.6% ↓) < ADC ($p < 0.05$) 2. ① AGNE > ADC (2.15 ± 0.13 → 1.51 ± 0.03ng/mL, 29.7% ↓, $p < 0.05$) AGNE+BP2 > ADC (0.396 ± 0.01 8→ 1.72 ± 0.02, 19.97% ↓, $p < 0.05$) ② AGNE > ADC (1.19 ± 0.05 → 0.57 ± 0.013ng/mL, 51.76% ↓, $p < 0.05$) AGNE+BP2 > ADC (1.19 ± 0.05 → 0.52 ± 0.00, 56.69% ↓, $p < 0.05$) 3. AGNE > ADC (0.396 ± 0.018 → 0.317 ± 0.014ng/mL, 19.95% ↓, $p < 0.05$) AGNE+BP2 > ADC (0.396 ± 0.018 → 0.269 ± 0.00ng/mL, 32.07% ↓, $p < 0.05$) 4. AGNE > ADC (1.22 ± 0.02 → 0.93 ± 0.023ng/mL, $p < 0.05$) AGNE+BP2 > ADC (1.19 ± 0.05 → 0.89 ± 0.025, $p < 0.05$) 5. AGNE > ADC (119.4 ± 7.28 → 50.6 ± 1.72, $p < 0.05$) AGNE+BP2 > ADC (119.4 ± 7.28 → 56.2 ± 3.28, $p < 0.05$), AGNE ≒AGNE+BP2
Ok S (2018)	BALB/c ICR (n=n.r.)	M/5-7w	DNCB + Compound 48/80	AGNE	NC ADC L-AGNE M-AGNE H-AGNE Terfenadine	1. Skin clinical core (SCORAD) ↓ 2. Epidermis thickness ↓ 3. Serum IgE, Histamine ↓ ① IgE inhibition rate ② Histamine suppression rate 4. Th1&Th2 response ↓ ① Serum IL-6 ② Serum TNF-α ③ IL-6 in skin tissue ④ TNF-α in skin tissue 5. Scratching behavior ↓	1. All dose AGNE, terfenadine > AD ($p < 0.05$) 2. H-AGNE, terfenadine > AD ($p < 0.05$) 3. ①,② All dose AGNE, terfenadine > AD ($p < 0.05$) 4. ① All dose AGNE, terfenadine > AD ($p < 0.05$) ADC → L-AGNE : 1.20 ± 0.050 → 0.63 ± 0.016 ADC → M-AGNE : 1.20 ± 0.050 → 0.58 ± 0.015 ADC → H-AGNE : 1.20 ± 0.050 → 0.55 ± 0.037 ADC → Terfenadine : 1.20 ± 0.050 → 0.59 ± 0.031 ② All dose AGNE, terfenadine > AD ($p < 0.05$) ADC → L-AGNE : 2.15 ± 0.133 → 1.57 ± 0.020 ADC → M-AGNE : 1.20 ± 0.050 → 1.51 ± 0.027 ADC → H-AGNE : 1.20 ± 0.050 → 1.47 ± 0.052 ADC → Terfenadine : 1.20 ± 0.050 → 1.45 ± 0.035 ③, ④, 5. All dose AGNE, terfenadine > AD ($p < 0.05$)
Yang JH (2018)	BALB/c (n=25)	M/5w	DNCB	AH	NC ADC L-AH M-AH H-AH	1. Skin clinical symptom (observation) ↓ 2. Ear thickness ↓ 3. Dorsal thickness ↓	1. AH > ADC 2. M-AH > ADC ($p < 0.01$), H-AH > ADC ($p < 0.001$) 3. All AH > ADC (n.r)
Yang JH (2018)	BALB/c (n=25)	M/5w	DNCB	JGJ	NC ADC L-JGJ H-JGJ DXM	1. Skin clinical symptom (observation) ↓ 2. Ear and dorsal thickness ↓	1. Significantly improved skin condition in JGJ compared to ADC 2. All JGJ, DXM > ADC ($p < 0.001$)

First Author (year)	Animal (n=sample size)	Sex/Age (w)	AD inducing method	Herbal treatment	Control group	Target Markers	Result
Sun Z (2018)	BALB/c (n=72)	M/5w	DNCB	YPF	NC YPF Placebo	1. Skin clinical score (EASI) ↓ 2. Epithelial thickness ↓ 3. TEWL ↓	1-3. YPF > Placebo ($p < 0.01$)
Fan HJ (2019)	KM mice (n=50)	M/8w	DNCB	HLJDT	NC ADC L-HLJDT H-HLJDT DXM	1. Skin clinical score ↓ 2. Epidermis thickness ① Epithelial hyperplasia in dorsal skin ↓ ② Ear thickness ↓ 3. ① Splenic CD4+/CD8+ T lymphocyte ② Splenic index 4. Phosphorylation of MAPKs, IκB-α, p65 p-ERK, p-JNK, p-p38, p-IκB-α, p-p65	1. ADC → DXM: 6.2 ± 0.5 → 4.3 ± 0.2 ADC → L-HLJDT: 6.2 ± 0.5 → 3.5 ± 0.4 ADC → H-HLJDT: 6.2 ± 0.5 → 2.5 ± 0.4 2. ① All dose L,H-HLJDT, DXM > AD ($p < 0.001$) ADC → DXM: 241.0 ± 11.3㎛ → 94.0 ± 6.2 ADC → L-HLJDT: 241.0 ± 11.3㎛ → 151.9 ± 6.0 ADC → H-HLJDT: 241.0 ± 11.3㎛ → 119.7 ± 8.2 ② All dose L,H-HLJDT, DXM > AD ($p < 0.01$) ADC → DXM: 0.635 ± 0.03 ㎛ → 0.431 ± 0.03 ADC → L-HLJDT: 0.635 ± 11.3 ㎛ → 0.476 ± 0.03 ADC → H-HLJDT: 0.635 ± 11.3 ㎛ → 0.450 ± 0.03 3. ① AD (2.88 ± 0.1) > NC (1.98 ± 0.1) ($p < 0.01$) ADC → DXM: 2.88 ± 0.1 → 1.35 ± 0.1 ADC → L-HLJDT: 2.88 ± 0.1 → 2.35 ± 0.1 ($p < 0.05$) ADC → H-HLJDT: 2.88 ± 0.1 → 2.17 ± 0.1 ($p < 0.05$) ② AD (43.3 ± 3.4) > NC (29.0 ± 0.1) ($p < 0.01$) ADC → DXM: 43.3 ± 3.4 → 22.0 ± 0.1 ($p < 0.01$) ADC → L-HLJDT: 43.3 ± 3.4 → 35.3 ± 0.1 ($p < 0.01$) ADC → H-HLJDT: 43.3 ± 3.4 → 31.0 ± 1.5 ($p < 0.05$) 4. All HLJDT > AD ($p < 0.01$)
Song DW (2019)	BALB/c (n=40)	F/7w	DNCB	KMS	NC ADC wKMS sfKMS sfKMS-pre	1. ① Epidermis thickness ↓ ② Dermis thickness ↓ 2. Mast cell infiltration in dorsal skin ↓ 3. Serum IgE level ↓ 4. Th1&Th2 response: ① IL-6 ② TNF-α ↓ 5. Eosinophil cells number ↓ 6. ① NF-κB ↓ ② MAPKs phosphorylation (p-ERK, p-JNK,p-p38) ↓ i) p-ERK, ii) p-JNK iii) p-p38	1. ① All KMS > ADC ($p < 0.05$) ② wKMS, sfKMS-pre > ADC (p < 0.05), sfKMS ≒ ADC 2, 5. All KMS > ADC ($p < 0.01$) 3. wKMS, sfKMS ≒ADC, sfKMS-pre ≒ ADC ($p < 0.01$) 4. ① wKMS, sfKMS-pre> ACD (p < 0.01) ② sfKMS>ACD ($p < 0.05$) 6. ① sfKMS-pre > ADC ($p < 0.01$) ② i) sfKMS-pre > ADC ($p < 0.01$) ii) sfKMS, sfKMS-pre > ADC ($p < 0.01$) iii) sfKMS > ADC ($p < 0.01$), sfKMS-pre > ADC ($p < 0.05$)
Son MJ (2019)	BALB/c (n=15)	M/7w	DNCB	GJS	NC ADC GJS	1. Skin clinical score (ADI) ↓ 2. Epidermal thickness ↓ 3. Mast cell infiltration ↓ 4. Serum IgE ↓ 5. Th1&Th2 response: ① dorsal IL-4, TNF-α ② Serum IL-4, ③ TNF-α ④ IL-6 ↓ ⑤ TSLP ↓	1. GJS > ADC ($p < 0.01$) 2-3. GJS > ADC ($p < 0.001$) 4. GJS > ADC ($p < 0.01$) 5. ① GJS > ADC ($p < 0.05$) ② GJS > ADC ($p < 0.01$) ③,④ GJS > ADC ($p < 0.05$) ⑤ GJS > AD ($p < 0.001$)

First Author (year)	Animal (n=sample size)	Sex/Age (w)	AD inducing method	Herbal treatment	Control group	Target Markers	Result
Chen Y (2020)	BALB/c (n=36)	F/6-8w	DNCB	HLJDT	NC ADC L-HLJDT M-HLJDT H-HLJDT DXM	1. Skin clinical sores (SCORAD) ↓ 2. Epidermal thickness ↓ 3. Mast cell infiltration 4. Serum IgE, histamine ↓: ① IgE ② histamine 5. Th1&Th2 response ↓: ① dorsal skin IL-4, TNF-α, TSLP ② serum IL-4, TNF-α 6. ① Filaggrin ② MAPKs ③ NF-kB ↓ 7. Safety: body weight ↑	1. H-HLJDT > DXM, 2. H-HLJDE > ADC ($p < 0.01$) 3. H-HLJDE > ADC ($p < 0.05$) 4. ①, ② NS 5. ① H-HLJDE > ADC ($p < 0.05$) ② H-HLJDE ≒ DXM > ADC 6. ① M-HLJDE ↑ > H,L-HLJDE > ADC ($p < 0.05$) ② i) p38: L,M,H-HLJDT ↓ > ADC ii) p-JNK: L (41.9 ± 7.8), M (56.6 ± 4.8), H (50.1 ± 4.1) > ADC ($p < 0.01$) iii) p-ERK1/2: L (35.6 ± 5.1%), M (40.0 ± 3.1%), H (50.1 ± 3.1%) > ADC ③ i) IkB-α ↑: H-HLJDE ↑ (94.1 ± 20.5%) > DXM, HLJDE > ADC ($p < 0.01$) ii) p-p65 ↓ :L (32.5 ± 1.0), M (56.6 ± 4.8), H (50.1 ± 4.1) > ADC ($p < 0.01$), H-HLJDT ≒ DXM 7. DXM > H-HLJDE > ADC
Hwang YH (2020)	NC/Nga (n=35)	F/5w	DNCB	LJWE	NC ADC L-LJWE H-LJWE Prednisolone	1. Skin clinical score ↓ 2. TEWL ↓ 3. Scratching behavior ↓ 4. Safety: Body weight ↓	1. All dose LJWE > ADC ($p < 0.001$) 2. All dose LJWE > NC ($p < 0.001$) 3. All dose LJWE > NC ($p < 0.001$) 4. Body weight increased in LJWE group.
Xin X (2021)	C57BL/6 (n=48)	M/6-8w	DNFB	Qingxue jiedu	NC ADC L-QF M-QF H-QF DXM	1. Skin clinical score ↓ 2. ① Serum IgE, IL-12, IFN-γ, TNF-α, IL-4 ② IL-6	1. M-QF, H-QF > ADC ($p < 0.001$) 2. ① M-QF, H-QF > ADC ($p < 0.001$) ② L-QF ≒ ADC, M-QF, H-QF > ADC ($p < 0.001$)
Zeng HR (2021)	BABL/c (n=40)	F/6-8w	DNCB	VYAC	NC ADC L-VYAC H-VYAC DXM	1. Skin clinical score ↓ (observation) 2. Epidermal & dermal thickness 3. Mast cell infiltration 4. Serum IgE & histamine level 5. Th1&Th2 response: mRNA level of IL-4, TNF-α	1. L-, H-VYAC, DXM ↓ > NC, L-VYAC 150 ↓ > ADC ($p < 0.05$) H-VYAC, DXM ↓ > ADC 2. L-VYAC > ADC ($p < 0.05$), H-VYAC, DXM > ADC ($p < 0.01$) 3. L-VYAC > ADC ($p < 0.05$), H-VYAC, DXM > ADC ($p < 0.01$) 4. L-VYAC ≒ ADC, H-VYAC > ADC (serum IgE: 37.75%, $p < 0.05$, histamin: 34.5%, $p < 0.01$) 5. L-BYAC ≒ ADC, H-VYAC > ADC (IL-4: 47.6%, $p < 0.05$. TNF-α: 38.3%, $p < 0.01$)
Jung JA (2021)	SD rats (n=40)	M&F/ 5-6w	DfE	FPGE	NC L-FPGE M-FPGE H-FPGE CPA	1. Hematology&urinalysis test 2. LD50 3. Mortality, morbidity, general appearance, behavior, body weight 4. Microscopic organ weight	1. No abnormalities in hematology, clinical biochemistry, urinalysis ① aPTT ↓: M,H-FPGE > NC ($p < 0.05$) ② PT ↑: L,M,H-FPGE > NC ($p < 0.01$) ③ PL ↓: L,H-FPGE > NC ($p < 0.05$) ④ BUN, TBIL ↑: M,H-FPGE > NC ($p < 0.05$)

First Author (year)	Animal (n=sample size)	Sex/Age (w)	AD inducing method	Herbal treatment	Control group	Target Markers	Result
							2. The LD50 was > 3000 mg/kg and no toxicological changes were detected at ≤ 3000mg/kg. 3. No death and there were no treatment related ophthalmological changes in all dose FPGE. 4. NS changes in all dose FPGE.
Chen Y (2021)	BALB/c (n=36)	F/6-8w	DNCB	BSP	NC ADC L-BSP M-BSP H-BSP DXM	1. Skin clinical score ↓ 2. Epidermal thickness ↓ 3. Mast cell infiltration ↓ 4. Serum IgE ↓ 5. Serum histamine ↓ 6. Th1&Th2 response ① serum TNF-α ↓ ② serum IL-4 ③ dorsal TNF-α ↓ ④ dorsal IL-4 ↓ ⑤ dosal TSLP ↓ 7. ① Filaggrin ↑ ② MAPKs ↓: i) p-JNK, ii)p-p38 iii) p-ERK1/2 ③ NF-κB ↓: IκB, p-p65 8. Safety: Body weight	1. M-BSP > ADC ($p < 0.05$), H-BSP > ADC ($p < 0.01$) 2. all dose BSP > ADC ($p < 0.01$) 3. M,H-BSP > ADC ($p < 0.01$) 4. M-BSP > ADC ($p < 0.01$), H-BSP > ADC ($p < 0.05$) 5. L,M-BSP > ADC ($p < 0.05$), H-BSP > ADC ($p < 0.01$) 6. ① M,H-BSP > ADC ($p < 0.05$), DXM > ADC ($p < 0.01$) ② L,M-BSP > ADC ($p < 0.05$), H-BSP,DXM > ADC ③ M,H-BSP > ADC ($p < 0.05$) ④ L-BSP > ADC ($p < 0.05$), M,H-BSP > ADC ($p < 0.05$) ⑤ all dose BSP > ADC ($p < 0.05$), DXM > ADC ($p < 0.05$) 7. ① L,H-BSP > ADC ($p < 0.05$), M-BSP > ADC ($p < 0.01$) ② i,ii) L,M-BSP > ADC ($p < 0.01$), H-BSP > ADC ($p < 0.05$) iii) all dose BSP > ADC ($p < 0.01$) ③ i) L-BSP > ADC ($p < 0.05$), M,H-BSP > ADC ($p < 0.01$) ii) L-BSP > ADC ($p < 0.01$), M,H-BSP > ADC ($p < 0.05$) 8. Significant higher variation in M-DCE.
Wang L (2021)	BALB/c (n=60)	F/6w	DNCB	SZF	NC ADC L-SZF M-SZF H-SZF DXM	1. Skin clinical score (EASI) ↓ 2. Epidermal thickness in dorsal skin ↓ 3. Epidermal thickness in ear ↓ 4. Mast cell infiltration in dorsal skin ↓ 5. Mast cell infiltration in ear ↓ 6. ① Serum IgE, ② Histamine 7. Th1&Th2 response ↓ ① Serum IL-4 ② Serum TSLP ③ dorsal IL-4 ④ dorsal IL-6 ⑤ dorsal IFN-α 8. mRNA expression in dorsal skin ↓ ① IL-4 ② IL-13 ③ IL-31 ④ TSLP ⑤ IFN-α 9. NF-κB pathway in dorsal skin ↓ ① p-IKBα/IKBα protein expression ② p-p65/p65 10 Scratching behavior ↓ 11. Safety: Body weight	1. H-SZF (77.25% ↓), DXM (85.04% ↓) > ADC ($p < 0.001$) L,M-SZF > ADC ($p < 0.01$) 2. H-SZF (39.57% ↓) > ADC ($p < 0.01$), DXM (15.15% ↓) ≒ ADC 3. L,M-SZF, DXM > ADC ($p < 0.01$) 4. H-SZF (32.86% ↓), DXM > ADC ($p < 0.001$) 5. L,M-SZF, DXM > ADC ($p < 0.01$), H-SZF (61.92% ↓), DXM (51.87% ↓) > ADC ($p < 0.001$) 6. ① H-SZF (34.90% ↓), DXM > ADC ($p < 0.001$), M-SZF > ADC ($p < 0.01$) ② only DXM > ADC ($p < 0.05$) 7. ① H-SZF (44.10% ↓), DXM > ADC ($p < 0.05$) ② H-SZF > ADC ($p < 0.05$), DXM > ADC ($p < 0.01$) ③ H-SZF > ADC ($p < 0.05$), DXM > ADC ($p < 0.01$) ④ H-SZF, DXM > ADC ($p < 0.01$) ⑤ M-SZF, DXM > ADC ($p < 0.01$), H-SZF > ADC ($p < 0.001$)

First Author (year)	Animal (n=sample size)	Sex/Age (w)	AD inducing method	Herbal treatment	Control group	Target Markers	Result
							8. ① H-SZF (63.09% ↓) > ADC ② H-SZF (70.58% ↓) > ADC ③ H-SZF (46.37% ↓) > ADC ④ H-SZF (52.93% ↓) > ADC ⑤ H-SZF (2.86-fold) < ADC 9. ① H-SZF (90.61% ↓) > ADC ($p < 0.001$)) ② L (80.83% ↓), M (78.16% ↓), H (85.06% ↓) -SZF > ADC ($p < 0.001$) 10. H-SZF (59.60% ↓) > ADC (37.50% ↓) ($p < 0.05$) 11. Body weight of ADC decreased compared to NC, but all SZF showed marked recovery. (M-SZF: 12.50%, H-SZF: 18.75% ↑)
Song HK (2021)	NC/Nga (n=36)	M/8w	DfE	AO	NC ADC L-AO M-AO H-AO DXM	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Epidermal thickness ↓ 3. Mast cell infiltration in ear & skin ↓ 4. ① Serum IgE, ② MDC ③ RANTES ↓	1-3. All AO > ADC ($p < 0.0001$) 4. ① All AO > ADC ($p < 0.0001$) ② M-AO > ADC ($p < 0.05$), H-AO > ADC ($p < 0.005$), DXM > ADC ($p < 0.0001$) ③ L-AO > ADC ($p < 0.05$), M,H-AO > ADC ($p < 0.005$), DXM > ADC ($p < 0.0001$)
Song HK (2022)	NC/Nga (n=36)	M/8w	DfE	SSWex	NC ADC L-SSWex M-SSWex H-SSWex DXM	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Epidermal thickness (ear & dorsal skin) ① Skin mast cell number ② Ear mast cell number ③ CD3+ cell number 3. Serum IgE & Histamine 4. ① TARC ② MDC ③ RANTES ↓ 5. Safety: Body weight	1. All SSWex > ADC 2. All SSWex > NC: ① All SSWex > ADC ($p < 0.0001$) ② L-SSWex > ADC ($p < 0.05$), M,H-SSWex > ADC ($p < 0.0001$) ③ L,M-SSWex > ADC ($p < 0.0005$), H-SSWex > ADC ($p < 0.0001$) 3. ① L-SSWex ≒ ADC, M-SSWex > ADC ($p < 0.0005$), H-SSWex > ADC ($p < 0.05$) ② All SSWex > ADC ($p < 0.0001$) 4. ① L,H-SSWex > ADC ($p < 0.005$), M-SSWex ≒ ADC ② L,M-SSWex≒ADC, H-SSWex > ADC ($p < 0.0005$) ③ L,M-SSWex≒ADC, H-SSWex > ADC ($p < 0.05$) 5. All SSWex ≒ ADC
Nguyen LTH (2022)	BALB/c (n=30)	M/3w	DNCB	SPS	NC SI-AD L-SPS H-SPS DXM	1. Skin clinical score (SCORAD) ↓ 3. Epidermal thickness, Eosinophil number, Mast cell number, CD3 intensit 2. Safety: ① Spleen weight, ② Body weight	1-2. L,H-SPS, DXM > ADC ($p < 0.05$) 3. ① L,H-SPS, DXM > ADC ($p < 0.05$) ② NS between all SPS, significant decrease in DXM ($p < 0.05$)
Wenbing Z (2022)	BALB/c (n=36)	M/n.r.	DNCB	Ta-Xi-San	NC ADC L-TXS H-TXS DXM	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. Epidermal thickness (ear) ↓ 3. Serum IgE ↓ 4. Th1&Th2 response ① IL-4 ② TNF-α 5. ① Thymus index ② Spleen index ↑	1. L-TXS≒ADC, H-TXS > ADC ($p < 0.01$) 2. L,H-TXS > ADC ($p < 0.01$) 3. L-TXS≒ADC, H-TXS, DXM > ADC ($p < 0.05$) 4. ① L,H-TXS, DXM > ADC ($p < 0.01$) ② H-TXS, DXM > ADC ($p < 0.05$) 5. ① L,H-TXS > ADC ($p < 0.01$) ② only H-TXS > ADC ($p < 0.05$)

First Author (year)	Animal (n=sample size)	Sex/Age (w)	AD inducing method	Herbal treatment	Control group	Target Markers	Result
Hailong Z (2022)	BABL/c (n=48)	F/6-8w	DNCB	VYAC	NC ADC L-VYAC M-VYAC H-VYAC DXM	1. Skin clinical score (observation) ↓ 2. ① Epidermal & dermal thickness ② Inflammatory cell infiltration 3. Th1&Th2 response ↓ ① IL-1β ② TNF-α ③ IL-18 ④ IL-10 4. mRNA level of inflammatory factor ↓ ① IL-1β ② TNF-α, IL-18 ③ IL-10 5. Macrophage infiltration ① CD11B+ ② CD11C+ dendric cell, Ly6G+ neutrophils	1. L,M,H-VYAC, DXM ↓ > ADC ($p < 0.05$) 2. ① L,M,H-VYAC, DXM ↓ > ADC ($p < 0.05$), ② L,M,H-VYAC, DXM ↓ > ADC 3. ① H-VYAC, DXM > ADC ($p < 0.05$) ② M,H-VYAC, DXM > ADC ($p < 0.05$) 4. ① M,H-VYAC > ADC ($p < 0.05$), DXM > ADC ($p < 0.01$) ② M-VYAC > ADC ($p < 0.05$), H-VYAC, DXM > ADC ($p < 0.01$) ③ M,H-VYAC > ADC ($p < 0.05$), DXM > ADC ($p < 0.01$) 5. ① H-VYAC > ADC ($p < 0.05$) ② VYAC≒ADC (little effects)
Park SH (2022)	NC/Nga (n=60)	M/6w	DfE	GjexCr	NC ADC L-GjexCr H-GjexCr Prednisolone	1. Skin clinical score (SCORAD) ↓ 2. Epidermal & dermal thickness 3. Inflammatory cell infiltration 4. ① Serum IgE ② histamine 5. Th1&Th2 response ↓ ① TSLP ② MDC ③ IL-4 ④ IL-10 ⑤ IL-13 6. Safety- body weight 7. Scratching behavior	1. GjexCr > ADC ($p < 0.001$), 2-3. L,H-GjexCr, DXM > ADC ($p < 0.001$) 4. ① H-GjexCr > ADC ($p < 0.01$), DXM > ADC ($p < 0.05$) ② L,H-GjexCr, DXM > ADC ($p < 0.001$) 5. ① H-GjexCr, DXM > ADC ($p < 0.01$) ② H-GjexCr > ADC ($p < 0.01$), DXM > ADC ($p < 0.05$) ③ H-GjexCr, DXM > ADC ($p < 0.001$) ④ L-GjexCr > ADC ($p < 0.05$), M-GjexCr > ADC ($p < 0.001$), H-GjexCr > ADC ($p < 0.01$) ⑤ L,H-GjexCr, DXM > ADC ($p < 0.01$) 6-7. All GjexCr, DXM > ADC ($p < 0.001$)
Jang YM (2023)	BABL/c (n=n.r.)	M/6w	DNCB	AR	NC ADC L-AR H-AR DXM	1. Skin clinical score (EASI) ↓ 2. Epidermal thickness ↓ 3. Dermis thickness ↓ 4. Mast cell infiltration ↓ 5. Serum IgE ↓ 6. ① iNOS ② COX-2 ③ PGE2 ↓ 7. Satety: Body weight	1. ADC (4.83 ± 0.70) → L-AR (3.83 ± 0.17) ($p < 0.0001$) ADC (4.83 ± 0.70) → H-AR (3.50 ± 0.45) ($p < 0.0001$) ADC (4.83 ± 0.70) → DXM (2.75 ± 0.48) ($p < 0.0001$) 2. ADC (113.33 ± 5.17) → L-AR (40.31 ± 1.78) ($p < 0.0001$) ADC (113.33 ± 5.17) → H-AR (40.31 ± 1.78) ($p < 0.0001$) ADC (113.33 ± 5.17) → DXM (37.92 ± 1.52) ($p < 0.0001$) 3. ADC (480.53 ± 7.85) → L-AR (427.30 ± 7.09) ($p < 0.0001$) ADC (480.53 ± 7.85) → H-AR (427.30 ± 7.09) ($p < 0.0001$) ADC (480.53 ± 7.85) → DXM (308.60 ± 5.59) ($p < 0.0001$) 4. ADC (98.98 ± 2.90) → L-AR (73.33 ± 2.56) ADC (98.98 ± 2.90) → H-AR (65.50 ± 2.24) ADC (98.98 ± 2.90) → DXM (58.39 ± 2.05) 5. ADC (173.85 ± 7.93ng/mL) → L-AR (114.90 ± 9.29ng/mL) ($p < 0.0001$) ADC (173.85 ± 7.93ng/mL) → H-AR (70.17 ± 49.79ng/mL) ($p < 0.001$) ADC (173.85 ± 7.93ng/mL) → DXM (89.33 ± 3.11ng/mL) ($p < 0.0001$) 6. NS decreased body weight compared to before treatment

First Author (year)	Animal (n=sample size)	Sex/Age (w)	AD inducing method	Herbal treatment	Control group	Target Markers	Result
							7. ① ADC (110.82 ± 9.96pg/mL) → L-AR (92.08 ± 5.49) (NS) ADC (110.82 ± 9.96pg/mL) → H-AR (77.01 ± 2.47) (NS) ADC (110.82 ± 9.96pg/mL) → DXM (48.02 ± 10.25) (NS) ($p < 0.001$) ② ADC (1.30 ± 0.11pg/mL) → L-AR (0.75 ± 0.11) (NS) ADC (1.30 ± 0.11pg/mL) → H-AR (0.61 ± 0.06) (NS) ADC (1.30 ± 0.11pg/mL) → DXM (0.68 ± 0.08) (NS) ③ ADC (85.62 ± 7.77pg/mL) → L-AR (72.00 ± 2.67) (NS) ADC (85.62 ± 7.77pg/mL) → H-AR (57.60 ± 6.40) ($p < 0.01$) ADC (85.62 ± 7.77pg/mL) → DXM (47.067 ± 6.69) (NS)

AAFE: *Artemisia argyi folium,* ADC: Atopic dermatitis induced and non treated group (sensitized and challenged), AGNE: *Angelica gigas Nakai,* AH: *Artemisia apiacea Hance,* AO: *Alpinia officinarum,* aPTT: Activated Partial Thromboplastin Time, AR: *Anemarrhena asphodeloides,* BSP: *Dictamnus dasycarpus Turz,* BSYQ: Herbal medicine composed of *Epimedium L* (淫羊藿), *Astragalus L* (黃耆), *Rehmanniae Radix Preparata* (熟地黃), BUN: Blood urea nitrogen, CD: cluster of differentiation, CDA: compound dexamethasone acetate, COX-2: Cyclooxygenase 2, CP001: Herbal medicine composed of *Rehmannia glutinosa Libosch* (熟地黃), *Betula platyphylla var. japonica* (樺皮), *Rubus coreanus Miq* (覆盆子), *Houttuy nia cordata Thunb* (魚腥草), CGT: Cheonggihaedok-tang, DAHM: Herbal medicine composed of *Houttuynia cordata Thunberg* (魚腥草), *Rubus coreanus* (覆盆子), *Rehmannia glutinosa* (生地黃), *Prunus yedoensis* (樺皮), DfE, Dermatophagoides farinae, DNCB: 2,4-Dinitrochlorobenzene, DNFB: 2,4-Dinitro-1-fluorobenzene, DT: *Douchi,* DXM: Dexamethasone, EASI: Eczema Area and Severity Index, F: Female, FPGE: *Fermented Platycodon grandiflorus (Jacq.) A.DC.* (桔梗), GC: *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草), GGB-1: herbal medicine composed of *Sophora flavescens* (苦蔘): *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草): *Dictamnus dasycarpus Turz* (白鮮皮) = 3:1:1, GGB-2: herbal medicine composed of *Sophora flavescens* (苦蔘): *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草): *Dictamnus dasycarpus Turz* (白鮮皮) = 2:2:1, GGB-3: herbal medicine composed of *Sophora flavescens* (苦蔘): *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草): *Dictamnus dasycarpus Turz* (白鮮皮) = 1:3:1, GGB-4: herbal medicine composed of *Sophora flavescens* (苦蔘): *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草): *Dictamnus dasycarpus Turz* (白鮮皮) = 1:1:1, GJS: Gwakhyangjeonggisan, GjexCr: *Gardenia jsminoides* (梔子), GS: *Sophora flavescens* (苦蔘), GSP: Gamisopoong-san, GST: Gamisasangja-tang, HM-A: herbal medicine composed of *Houttuynia cordata Thunberg* (魚腥草): *Rubus coreanus* (覆盆子): *Rehmannia glutinosa* (生地黃): *Prunus yedoensis* (樺皮) = 1:1:1:1, HM-B: herbal medicine composed of *Houttuynia cordata Thunberg* (魚腥草): *Rubus coreanus* (覆盆子): *Rehmannia glutinosa* (生地黃): *Angelica gigas nakai* (當歸) = 1:1:1:1, HLJDT: Huang Lian Jie Du tang (黃連解毒湯), HT: herbal medicine composed of *Coptis japonica Makino* (黃連), *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草), JGJ: Jageum-Jung, KMS: Kami-Mihudeongsikjang-tang, wKMS: KMS with water extract, sfKMS: Fermented KMS with water extract, sfKMS-pre: Fermented KMS with water extract, and it was administered during 2nd AD-induced period, LJWE: *Laminaria japonica* (昆布), M: Male, M-, Medium dose, HDM: House dust mite, MDC: Macrophage-derived chemokine, MMP-9: Matrix metalloproteinase, IFN-α: Interferon α, iNOS: inducible Nitric Oxygen Synthase, IgE: immunoglobulin E, IL: Interleukin, LXR: liver X receptor, MDC: Macrophage-derived chemokine, NC: Normal control (non induced atopic dermatitis and challenged only with acetone / olive oil (3:1)), n.r.: not reported, NS: Non significant difference, OVA: Ovalbumin, OAHM: herbal medicine composed of *Houttuynia cordata Thunberg* (魚腥草): *Rubus coreanus* (覆盆子): *Rehmannia glutinosa* (生地黃), *Prunus yedoensis* (樺皮) = 1:1:1:1, PCB: *Poria cocos Bark* (茯苓皮), QF: herbal medicine composed of *Rehmanniae Radix* (生地黃), *Chrysanthemi indici Flos* (野菊花), *Angelicae sinensis Radix* (當歸), *Forsythiae Fructus* (連翹), *Paeoniae radix Rubra* (赤芍), *Moutan Cortex* (牡丹皮), *Porlae Cutis* (茯苓皮), *Scutellariae Radix* (黃芩), *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草), PGE: Prostaglanden E, PKC: Protein kinase C, PT: prothrombin time, RANTES: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted, QF: herbal medicine composed of *Rehmanniae Radix* (生地黃), *Chrysanthemi indici Flos* (野菊花), *Angelicae sinensis Radix* (當歸), *Forsythiae Fructus* (連翹), *Paeoniae radix Rubra* (赤芍), *Moutan Cortex* (牡丹皮), *Porlae Cutis* (茯苓皮), *Scutellariae Radix* (黃芩), *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草), SPS: Sopoongsan (消風散), SR: *Sanguisorbae Radix* (地楡), SSWex: *Spatholobus suberectus Dunn* (鷄血藤), SZF: Shi Zhen formula, TXS: Ta-Xi-San, VYAC: herbal medicine composed of *Viola yedoensis Makino* (紫花地丁), *Sophora flavescens* (苦蔘), *Dictamnus dasycarpus Turez* (白鮮皮), YPF: Yupingfeng, TARC: thymus and activation-regulated chemokine, TBIL: total bilirubin, Th: T helper, TNF-α: Tumor necrosis factor-α, TSLP: Thymic stromal lymphopoietin, TEWL: Trans-Epidermal Water Loss, w: week, WBC: White Blood Cells.

Table 2. Frequency of Herbal Medicine Used in All Studies.

Herbal Medicine	Frequency
Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草)	9
Sophora avescens Aiton (苦蔘)	7
Dictamni Radicis Cortex (白鮮皮), *Angelica gigas Nakai* (當歸)	6
Rehmannia glutinosa (生地黃), *Phellodendri Cortex* (黃柏), *Coptidis Rhizoma* (黃連)	5
Houttuynia cordata Thunberg (魚腥草), *Coptidis Rhizoma* (黃連), *Rehmannia glutinosa* (生地黃)	4
Prunus yedoensis (樺皮), *Rubus coreanus Miq* (覆盆子), *Gardenia jasminoides* (梔子), *chizonepetae Spica* (荊芥), *Saposhnikoviae Radix* (防風), *Sanguisorbae Radix* (地楡)	3
Anemarrhenae Rhizoma (知母), *Atractylodes lancea (unb.) DC.* (蒼朮), *Rehmanniae Radix Preparata* (熟地黃), *Porlae Cutis* (茯苓皮), *Douchi* (豆豉), Atractylodes macrocephala Koidzumi (白朮), *Platycodon graucum Nakai* (桔梗), *Viola yedoensis Makino* (紫花地丁), *Astragalus L* (黃耆), *Paeoniae radix Rubra* (赤芍), *Cicadidae Periostracum* (蟬退), Agastache rugosa (Fisc.r et Mey.) Kuntze (藿香), *Poria cocos Wolf* (茯苓), *Magnolia officinalis Rehd. et Wils.* (厚朴), *Citrus unshiu Markovich* (陳皮)	2
Arctii emen (牛蒡子), *Akebiae Caulis* (木通), *Gypsum Fibrosum* (石膏), *Kochiae Fructus* (地膚子), *Menthae Herba* (薄荷), *Stemona sessilifolia (Miq.) Miq.* (百部根), *S. polyrrhiza (L.) Schleid.* (浮萍), *Cnidium monnieri (L.) Cusson* (蛇床子), *C. terniflora var. manshurica Rupr. Ohwi* (威靈仙), *Epimedium L* (淫羊藿), *Lonicera japonica* (金銀花), *Duchesnea chrysantha(Zoll. et Morr.) Miq.* (蛇莓), *Artemisia capillaris THUNB.* (茵蔯), *Lithospermi Radix* (紫草), *Artemisia argyi folium* (艾葉), *Artemisia apiacea Hance* (靑蒿), *Melaphis chinensis Bell* (五倍子), *Cremastra variabilis Nakai* (山慈姑), *Knoxia valerianoides Thorel* (大戟), *Euphorbia lathyris L.* (續隨子), *Actinidia arguta* (獼猴桃), *Actinidia arguta Planchon et Miquel* (獼猴藤), *Chaenomeles sinensis (Thouin) Koehne* (木瓜), *Vitis vinifera* (葡萄根), *Phragmites communis Trin* (蘆根), *Eleutherococcus sessiliflorus* (五加皮), *Portulaca grandiflora* (松花分), *Oryza sativa L.* (杵頭糠), *Polygonatum* (黃精), *Salvia miltiorrhiza* (丹蔘), *Ulmus davidiana var. japonica* (柳根皮), *Pinellia ternata* (半夏), *Angelica dahurica* (白芷), *Perilla frutescens var. crispa* (蘇葉), *Areca catechu* (大腹皮), *Zizyphus jujuba Miller* (大棗), *Zingiber officinale Roscoe* (乾薑), *Laminaria japonica* (昆布), *Chrysanthemum indicum L.* (野菊化), *Forsythiae Fructus* (連翹), *Poncirus trifoliata* (枳實), *Plantago asiatica* (車前子), *Vigna radiata* (綠豆), *Alpinia officinarum* (良薑), *Mucunae Caulis* (鷄血藤), *Portulaca oleracea* (馬齒莧)	1

Table 3. Types and Frequency of Single-Agent and Combination Therapy Prescriptions

Type	Herbal Medicine	Frequency
Single Herb	*Dictamni Radicis Cortex* (白鮮皮), *Douchi* (豆豉), *Angelica gigas Nakai* (當歸)	2
	Sanguisorbae Radix (地楡), *Artemisia argyi folium* (艾葉), *Porlae Cutis* (茯苓皮), *Platycodon graucum Nakai* (桔梗), *Artemisia apiacea Hance* (靑蒿), *Laminaria japonica* (昆布), *Alpinia officinarum* (良薑), *Spatholobus suberectus Dunn* (鷄血藤), *Gardenia jasminoides* (梔子), *Anemarrhenae Rhizoma* (知母), *Sophorae Radix* (苦蔘), *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (甘草)	1
Herbal Mixture	*Coptidis Rhizoma* (黃連) + *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (甘草)	3
	Sopoong-san (消風散), Gamisopoong-san (加味消風散)	2
	Huang Lian Jie Du tang (黃連解毒湯)	2
	Cheonggihaedok-tang (淸氣解毒湯)	1
	Gamisasangja-tang (加味蛇床子湯)	1
	Yupingfeng (玉屛風散)	1
	Kami-Mihudeongsikjang-tang (加味獼猴藤植腸湯)	1
	Jageum-Jung (紫金錠)	1
	Gwakhyangjeonggisan (藿香正氣散)	1
	Rehmannia glutinosa (生地黃) + *Chrysanthemi Indici Flos* (野菊花) + *Angelica gigas Nakai* (當歸) + *Forsythiae Fructus* (連翹) + *Paeoniae radix Rubra* (赤芍) + *Moutan Cortex* (牡丹皮) + *Porlae Cutis* (茯苓皮) + *Scutellariae Radix* (黃芩) + *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (甘草)	1
	Rehmanniae Radix (生地黃), *Paeoniae Radix Rubra* (赤芍藥), *Scutellariae Radix* (黃芩), *Phellodendri Cortex* (黃柏), *Dictamni Cortex* (白鮮皮), *Kochiae Fructus* (地膚子), *Forsythiae Fructus* (連翹), *Plantaginis Semen* (車前子), *Vignae Semen* (綠豆)	1
	Sophora avescens Aiton (苦蔘), *Phellodendron amurense Rupr.* (黃柏), *Sanguisorba officinalis L. Bunge* (地楡), *Portulaca oleracea L.* (馬齒莧), *Atractylodes lancea (unb.) DC.* (蒼朮), *Alumen* (白斑)	1
	Viola yedoensis Makino (紫花地丁), *Sophora flavescens Aiton* (苦蔘), *Dictamnus dasycarpus Turez* (白鮮皮)	1

Table 4. Abbreviations of Herbal Medicine Administration Group

Abbreviation	Herbal medicine administration group
AAFE	*Artemisia argyi folium* (艾葉)
AGNE	*Angelica gigas Nakai* (當歸)
AR	*Anemarrhena asphodeloides* (知母)
AH	*Artemisia apiacea Hance* (靑蒿)
AO	*Alpinia officinarum* (良薑)
BSP	*Dictamnus dasycarpus Turz* (白鮮皮)
BSYQ	*Epimedium L* (淫羊藿), *Astragalus L* (黃耆), *Rehmanniae Radix Preparata* (熟地黃)
CP001	*Rehmannia glutinosa Libosch* (熟地黃), *Betula platyphylla var. japonica* (樺皮), *Rubus coreanus Miq* (覆盆子), *Houttuy nia cordata Thunb* (魚腥草)
CGT	Cheonggihaedok-tang: *Lithospermi Radix* (紫草), *Lonicera japonica* (金銀花), *Sophorae Radix* (苦蔘), *Cicadidae Periostracum* (蛇莓), *Artemisia capillaris THUNB.* (茵蔯), *Houttuy nia cordata Thunb* (魚腥草), *Phellodendri Chinensis Cortex* (黃柏), *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草)
DAHM	*Houttuynia cordata Thunberg* (魚腥草): *Rubus coreanus* (覆盆子): *Rehmannia glutinosa* (生地黃): *Prunus yedoensis* (樺皮) = 1:1:1:1 * *topical application*
DT	*Douchi* (豆豉)
FPGE	*Fermented Platycodon grandiflorus (Jacq.) A.DC.* (桔梗)
GC	*Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草)
GGB-1	*Sophora flavescens* (苦蔘): *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草): *Dictamnus dasycarpus Turz* (白鮮皮) = 3:1:1
GGB-2	*Sophora flavescens* (苦蔘): *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草): *Dictamnus dasycarpus Turz* (白鮮皮) = 2:2:1
GGB-3	*Sophora flavescens* (苦蔘): *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草) : *Dictamnus dasycarpus Turz* (白鮮皮) = 1:3:1
GGB-4	*Sophora flavescens* (苦蔘): *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草): *Dictamnus dasycarpus Turz* (白鮮皮) = 1:1:1
GJS	Gwakhyangjeonggisan: *Atractylodes macrocephala Koidzumi* (白朮), *Pinellia ternata Breitenbach* (半夏), *Poria cocos Wolf* (茯苓), *Magnolia officinalis Rehd. et Wils.* (厚朴), *Citrus unshiu Markovich* (陳皮), *Platycodon graucum Nakai* (桔梗), *Angelica dahurica Bentham et Hooker* (白芷), *Perilla frutescens Britton var. acuta Kudo* (蘇葉), *Agastache rugosa (Fisc.r et Mey.) Kuntze* (藿香), *Areca catechu L.* (大腹皮), *Zizyphus jujuba Miller* (大棗), Zingiber officinale Roscoe (乾薑), *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草)
GjexCr	*Gardenia jasminoides* (梔子)
GS	*Sophora flavescens* (苦蔘)
GSP	Gamisopoong-san: *Saposhnikoviae Radix* (防風), *Sophora flavescens* (苦蔘), *Arctii emen* (牛蒡子), *Anemarrhenae Rhizoma* (知母), *Angelicae Gigantis Radix* (當歸). *Cicadidae Periostracum* (蟬退), *Atractylodis Rhizoma* (蒼朮), *Akebiae Caulis* (木通), *Rehmanniae Radix Crudus* (生地黃), *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (甘草), *Gypsum Fibrosum* (石膏), *Dictamni Radicis Cortex* (白鮮皮), *Kochiae Fructus* (地膚子), *Schizonepetae Spica* (荊芥), *Menthae Herba* (薄荷)
GST	Gamisasangja-tang: *Stemona sessilifolia (Miq.) Miq.* (百部根), *S. polyrrhiza (L.) Schleid.* (浮萍), *Cnidium monnieri (L.) Cusson* (蛇床子), *S. flavescens Aiton* (苦蔘), *A gigas Nakai* (當歸), *C. terniflora var. manshurica Rupr. Ohwi* (威靈仙)
HM-A	*Houttuynia cordata Thunberg* (魚腥草): *Rubus coreanus* (覆盆子): *Rehmannia glutinosa* (生地黃): *Prunus yedoensis* (樺皮) = 1:1:1:1
HM-B	*Houttuynia cordata Thunberg* (魚腥草): *Rubus coreanus* (覆盆子): *Rehmannia glutinosa* (生地黃): *Angelica gigas nakai* (當歸) = 1:1:1:1
HLJDT	Huang Lian Jie Du tang (**黃連解毒湯**): *Radix Astragali Mongolici* (黃耆), *Phellodendri Chinensis Cortex* (黃柏), *Scutellariae Radix (黃芩), Gardenia Fructus* (梔子)
HT	*Coptis japonica Makino* (黃連), *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草)
JGJ	Jageum-Jung: *Melaphis chinensis Bell* (五倍子), *Cremastra variabilis Nakai* (山慈姑), *Knoxia valerianoides Thorel* (大戟), *Euphorbia lathyris L.* (續隨子), *Moschus moschiferus L.* (麝香)
KMS	Kami-Mihudeongsikjang-tang: *Actinidiae Fructus* (獼猴桃), *Actinidiae Ramulus* (獼猴藤), *Chaenomelis Fructus* (木瓜), *Vitaceae Radix* (葡萄根), *Phragmitis Rhizoma* (蘆根), *Pruni Semen* (櫻桃肉), *Acanthopanacis Cortex* (五加皮), *Pini Pollen* (松花粉), *Oryzae Testa* (杵頭糠), *Ulmi Pumilae Cortex* (楡根皮), *Rhizoma Polyconat* (黃精), *Salviae Miltiorrhizae Radix* (丹參)
wKMS	KMS with water extract

Abbreviation	Herbal medicine administration group
sfKMS	Fermented KMS with water extract
sfKMS-pre	Fermented KMS with water extract, and it was administered during 2nd AD-induced period
LJWE	*Laminaria japonica* (昆布)
OAHM	*Houttuynia cordata Thunberg* (魚腥草): *Rubus coreanus* (覆盆子): *Rehmannia glutinosa* (生地黃), *Prunus yedoensis* (樺皮) = 1:1:1:1
PCB	*Poria cocos Bark* (茯苓皮)
QF	*Rehmanniae Radix* (生地黃), *Chrysanthemi indici Flos* (野菊花), *Angelicae sinensis Radix* (當歸), *Forsythiae Fructus* (連翹), *Paeoniae radix Rubra* (赤芍), *Moutan Cortex* (牡丹皮), *Porlae Cutis* (茯苓皮), *Scutellariae Radix* (黃芩), *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草)
SPS	**Sopoongsan (消風散)**: *Schizonepetae Spica* (荊芥), *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (甘草), *Ginseng Radix* (人蔘), *Poria Sclerotium* (茯苓), *Bombycis Corpus cum Batryticatus* (白殭蠶), *Ligustici Rhizoma* (藁本), *Saposhnikovia Radix* (防風), *Agastachis Herba* (藿香), *Cicadae Periostracum* (蟬退), *Osterici Radix* (羌活), *Citri Pericarpium* (陳皮), *Magnoliae Cortex* (厚朴)
SR	*Sanguisorbae Radix* (地楡)
SSWex	*Spatholobus suberectus Dunn* (鷄血藤)
SZF	**Shi Zhen formula**: *Rehmanniae Radix* (生地黃), *Paeoniae Radix Rubra* (赤芍), *Scutellariae Radix* (黃芩), *Phellodendri Cortex* (黃柏), *Dictamni Cortex* (白鮮皮), *Kochiae Fructus* (地膚子), *Forsythiae Fructus* (連翹), *Plantaginis Semen* (車前子), *Vignae Semen* (綠豆)
TXS	**Ta-Xi-San**: *Sophora avescens Aiton* (苦蔘), *Phellodendron amurense Rupr.* (黃柏), *Sanguisorba officinalis L. Bunge* (地楡), *Portulaca oleracea L.* (馬齒莧), *Atractylodis Rhizoma* (蒼朮), *Alumen* (白礬)
VYAC	*Viola yedoensis Makino* (紫花地丁), *Sophora flavescens* (苦蔘), *Dictamnus dasycarpus Turez* (白鮮皮)
YPF	**Yupingfeng (玉屛風散)**: *Radix Astragali Mongolici* (黃耆), *Rhizoma Atractylodis acrocephalae* (白朮), *Radix Saposhnikoviae* (防風)

6) 평가 지표 및 치료 효과 분석

한약의 효과를 분석하기 위해 사용된 평가 지표는 Table 1과 같다. 사용된 평가 지표들은 크게 육안적 분석, 생화학적 분석, 조직학적 분석으로 나눌 수 있었다. 육안적 분석은 AD의 피부손상 정도, 체중, 장기의 체중, 귀 두께 변화 확인에 사용되었으며, 생화학적 분석은 혈액, 비장 및 피부에서 IgE, T helper (Th)1 또는 Th2 cytokine 등을 측정하는 데에 사용되었다. 조직학적 분석은 피부의 표피 및 진피의 두께, 표피 및 진피에 축적된 염증세포와 mast cell의 수 등을 확인하는 데 사용되었다.

가장 많이 사용된 평가 지표는 피부 손상 정도의 평가로 총 28편의 연구에서 평가되었다[11,12,16,18,19,21-24,27-32,34,38,40-48]. 가장 많이 사용된 피부 평가방법은 임상적 육안 평가 방법으로, 육안으로 피부를 확인하여 홍반/출혈, 부종/혈종, 찰상/미란, 소양감/건조감과 태선화의 5가지 항목을 0점 (none), 1점 (mild), 2점 (moderate), 3점 (severe)으로 평가하는 방법이었다[49,50]. 그 외에도 Scoring atopic dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI) 평가방법이 각각 5편[27,28,35,44,47], 3편에서 사용되었다[31,41,48]. 그 외 피부 임상증상을 평가한 1편의 연구에서 홍반, 부종, 소양감 항목을 평가하였으며, 홍반증상은 0~4점, 부종 0~3점, 소양감 0~1점 기준으로 평가하는 방식을 사용하였다[32]. 한약 투여 결과 28편의 연구 모두에서 AD이 유발된 쥐에서 한약 투여가 유의미한 치료 효과를 타냄을 확인할 수 있었다. 다양한 한약 치료의 조합을 실험군으로 설정한 Lee의 연구에서는 감초와 백선피를 제외하고, 고삼 단일 제제 및 고삼 + 감초 + 백선피 복합한약제제에서 피부 증상의 유의한 감소 효과를 확인할 수 있었다[11]. 1편의 연구에서 한약 치료가 DXM과 거의 유사한 정도의 피부염 증상 개선 효과를 보였으며[11], Ok의 연구에서도 고농도의 한약 (당귀)치료가 DXM보다 더 효과가 있다고 보고하였다[28].

두 번째로 표피 또는 진피의 두께 변화가 총 23편의 논문에서 평가 지표로 사용되었다[11-13,16-18,25,29-35,38,40-46,48]. 모든 연구에서 DNCB, DNFB 등으로 AD를 유발한 후 표피와 진피의 두께가 두꺼워짐을 확인하였고, 이 중 21편의 연구에서 한약 치료군이 ADC에 비해 유의한 두께 감소 효과가 있음을 확인하였다. 나머지 2편의 연구 중 1편의 연구에서는 감초와 백선피 단일사용군을

제외하고, 고삼 + 감초 + 백선피 복합한약제제와 고삼 단일사용그룹에서 두께 감소 효과를 보였다[11]. 다른 1편의 연구에서는 가미미후등식장탕 발효추출물을 AD 유도 후에 투여한 군에서는 유의한 감소 효과가 없었으나, 발효추출물과 발효하지 않은 추출물을 AD유도 전에 투여한 군에서 유의한 감소 효과가 있음을 보고하였다[33]. 총 23편의 연구 중, 7편의 연구에서 고농도 한약이 DXM과 유사하거나 더 효과적인 두께 감소 효과가 있었다고 보고하였다[11,12,18,32,38,41,43].

Hematoxylin & Eosin staining을 통해 표피 및 진피의 두께와 함께 두꺼워진 피부 조직에 침착된 염증세포, mast cell, eosinophil, Cluster of differentiation (CD)3+ 또는 CD4+의 수도 평가 지표로 사용되었다. 총 18편의 연구에서 해당 지표를 사용하였고[13-15,22,25,33-36,40-43,46-48], 실험군으로 한약 치료를 여러 형태로 사용한 4편의 연구[14,18,35,40]에서 일부 한약 (HM-A), 고농도 한약 또는 저농도 및 중농도 한약 치료군에서만 효과를 보였음을 보고한 것 외 나머지 모든 연구에서 한약 치료군이 ADC에 비해 염증 세포 침착이 유의하게 감소하는 효과를 보였다. 3편의 연구에서 고농도 한약 치료군이 DXM 치료군보다 더 큰 표피 및 진피의 두께 감소 효과가 있음을 보고하였다[41,43,44]. mast cell 활성과 연관된 Substance P, high-affinity IgE receptor, Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), 5-5-Hydroxytryptamine (HT)의 변화를 보고한 Cha의 연구 등에서도 한약 치료가 해당 수치들을 유의하게 억제함을 확인할 수 있었다[19,20,24,26].

세 번째로, 총 22편의 연구에서 혈청 및 피부 IgE와 cytokine 농도를 평가 지표로 사용하였으며, IgE, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18, TNF-α, Interferon gamma (IFN-γ), signal transducer and activator of transcription 6 (STAT-6), CD40, histamine, TSLP level을 관찰하였다[11,12,17,19,20,23,24,26-28,33-35,38,40-43,45-48]. IgE level의 경우, 대부분의 연구에서 한약 치료군이 ADC에 비해 유의한 감소 효과가 있었으나, 농도별로 효과의 차이를 보이는 8편의 연구들이 있었다[15,37,40,41,43,45-47]. 농도별로 다양한 실험군을 설정한 6편의 연구에서 중, 고농도 한약 치료군에서 유의한 감소 효과가 있었으며[25,37,40,41,43,45], 나머지 2편의 연구에서는 고농도 한약 치료군에서만 치료 효과가 있음을 보고하였다[46,47]. Park의 연구에서는 고농도의 한약 치료군이 DXM보다 IgE level의 감소 효과가 컸으나[16], Chen의 연구에서는 IgE와 histamine level이 감소하였으나, 통계적으로 유의하진 않았다[35]. 여러 한약 실험군을 사용한 Lee의 연구에서는 감초 투여군에서는 IgE level의 유의한 감소 효과가 없었으나 나머지 실험군인 고삼, 백선피 및 복합한약제제에서는 ADC에 비해 뚜렷한 감소 효과가 있었다[11]. 해당 연구들을 제외한 모든 연구에서 한약의 농도와 상관없이 한약 치료가 IgE level의 유의한 감소 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

Histamine 수치를 평가 지표로 활용한 연구들 중[28,35,38,40,41,43,47] 1편의 연구에서 한약 치료가 DXM보다 유의하게 histamine농도를 감소시켰고[40], 3편의 연구에서 모든 농도의 한약 실험군에서 ADC에 비해 유의한 치료 효과가 있었다[28,43,47]. 소양감과 연관된 지표로 쥐의 긁기 행동을 평가한 연구가 5편으로 해당 모든 연구들에서 쥐의 긁기 행동이 AD 유발 전에 비해 유의하게 감소함이 확인되었다[16,25,36,41,47].

네 번째로, 혈청 내 Th1, Th2 cytokine인 IL-4, 5, 6, 10, 13, IFN-γ와 IL-17, IL-18, TNF-α를 확인한 대부분의 연구에서 한약 치료가 유의한 감소 효과가 있음을 확인할 수 있었다. 이 중 여러 가지 한약 실험군을 사용한 1편의 연구만 한약제제별로 효과의 차이를 보였으며, IL-5, 13, 1β, TNF-α, IFN-γ지표가 감초를 제외한 모든 한약 실험군에서 감소되었다[11]. TNF-α의 경우 Song의 연구에서 일반한약 실험군에서는 유의한 감소가 나타나지 않았으나[33], 발효한약 실험군에서는 유의한 감소 효과를 보였다. 1편의 연구에서 serum IL-4와 TNF-α가 고농도 한약에서 DXM와 유사한 정도의 뚜렷한 감소 효과가 있음을 보고하였다[35].

피부 내 (Ear or Dorsal skin) 조직의 IL-6, TNF-α, IL-4, TSLP, IFN-γ과 같은 Th1, Th2 cytokine 등의 수치가 4편의 연구에서 보고되었으며[28,34,35,40], 모든 연구에서 한약 치료가 유의한 감소 효과를 보였다.

그 외 평가 지표로 Song의 연구에서는 한약 치료군에서 ADC에 비해 thymus and activation-regulated chemokine (TARC), Macrophage-derived chemokine, Regulated on Activation (MDC), Normal T Cell Expressed and Secreted (RANTES) 수치가 유의미하게 감소하였다[43]. Kim 등의 연구에서는 AD 유발 후 증가한 leukocyte, eosinophil, basophil neutrophil과 같은 granulocyte, platelet, white blood cell, lymphocyte, 모세혈관 수 및 monocyte 수치가 한약 투여 후 통계적으로 유의하게 감소함을 확인할 수 있었다[14,16,17,19]. 또한, 8편의 연구에서 피부장벽 연관 인자인 filagrin, phospholylation of MAPKs (p-ERK, p-JNK, p-p38, p-p65), nuclear factor of kappa

light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha (IκB-α), NF-κB, TEWL, collagen fiber, MMP-9, Protein kinase C (PKC), Liver X receptor (LXR)을 평가하였으며 해당 수치들이 한약 치료군에서 ADC에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다[19,20,23,24,26,33,40,41]. Song의 연구에서 한약 치료가 TARC, MDC, RANTES 수치를 유의미하게 감소시켰고[42,43], Jang 등의 연구에서 한약이 inducible Nitric Oxygen Synthase (iNOS), Cyclooxygenase 2 (COX-2)와 같은 염증성 지표들의 수치를 통계적으로 유의하게 억제하였다[20,27,48].

7) 안전성 평가

11편의 연구에서 체중, 장기 (비장, 간장)의 무게, 식이섭취량을 통해 한약의 안전성을 확인하였다[11,12,17,35,36,39-41,43,47,48]. 1편의 연구에서 AD 유발 전에 비해 한약 실험군에서 체중변화의 유의한 차이가 없었던 것을 제외하면[43] 나머지 모든 연구에서 한약 치료는 AD 유발 후 감소된 생쥐의 체중을 유의하게 증가시키거나, 더 이상 유의한 감소를 보이지 않는 효과가 있었다. 농도별로 실험군을 다르게 설정한 Wang의 연구의 경우 고농도일수록 체중증가율은 더 높았다[41]. 혈액 및 소변검사, Lethal Dose 50, 생존률을 추가로 확인한 Jung의 연구에서 길경 3000 mg/kg/day 이하의 용량에서 어떠한 독성도 관찰되지 않았다[39].

Ⅳ. Discussion

AD는 호전과 악화를 반복하는 만성 재발성 피부질환으로 IgE 항체와 mast cell 및 T세포가 관여하는 대표적인 알레르기질환이다. 이 외에도 다양한 유전인자, 피부장벽 기능 이상, *Staphylococcus aureus* 등이 AD의 발병과 악화에 영향을 주는 병인으로 알려져 있다[51]. AD의 치료에는 스테로이드제, 국소 calcineurin 억제제, 인터페론 등이 사용되며, 항히스타민제, 항생제 등이 증상에 따라 보조적으로 활용된다[6]. 소아는 체중에 비해 체표면적이 넓다는 특성 때문에 해당 약제들의 흡수 범위가 넓어지므로 장기간 복용 및 도포할 경우 전신적으로 흡수되어 부신 억제, 피부위축, 모세혈관 확장, 시상하부-뇌하수체 축 억제 등의 부작용이 있을 수 있으므로 장기간의 사용에 어려움이 있다[52].

한약 치료는 이러한 한계점에 대한 대안이 될 수 있으며 현재까지 AD의 한의학적 치료에 대한 연구들이 지속적으로 보고되어 왔다. 한의학에서는 AD를 환자의 체질과 증상에 따라 변증하여 치료하며, 홍반, 소양감, 삼출물 등이 주 증상을 이루는 급성기에는 濕熱, 血熱, 風熱 등을 원인으로 보고, 체내에 쌓인 열을 제거하는 황련해독탕, 청기해독탕, 청열탕 등의 한약을 사용하며, 건조감, 태선화 등이 주 증상으로 나타나는 만성기에는 血虛風燥, 血虛生燥 등을 원인으로 보고 養血, 生津 등의 효능이 있는 생혈윤부음, 보폐정천탕 등의 한약을 사용한다[9]. 이 외에도 환자가 가지고 있는 소증 (所證)에 따라 비위 혹은 폐기능을 보완하여 알레르기질환의 근본적 원인인 면역력을 보강하는 치료를 겸하는 등 한의학적 치료는 환자의 특성에 따라 다양한 치법들을 활용할 수 있다는 장점이 있다. 최근 보고에 의하면 이러한 장점으로 인해 한의학적 치료에 대한 환자들의 관심도는 높으나, 여전히 치료 효과에 대한 부족한 근거가 한계로 제시되어 있어, 더욱 치료적 근거 마련을 위한 연구들의 필요성이 제시되어 왔다[53]. 이에 본 연구에서는 향후의 실험 및 임상연구들의 기초자료가 되고자 한약의 AD 증상 완화에 대한 동물실험 연구 총 38편을 분석하여 한약사용 경향, 효과 및 연구 동향 등을 확인하였다.

최근 10년 동안 AD의 한약 중재의 동물실험 연구들은 특정 연도에 치우침 없이 2-6편 정도 매년 출간된 것으로 나타났다. 38편의 연구 중 26편이 해외 데이터베이스에 출간되었으나, 국내에서 수행된 연구였다[11-14,16,17,19-30,33,34,36,39,42,43,47,48].

포함된 연구들에서 가장 많이 사용된 동물은 BALB/c이며, 이는 *Aspergillus fumigatus*와 같은 특정 병원체에 민감하게 반응하여 AD뿐 아니라, 천식과 같은 알레르기 질환에도 사용되는 동물모델이다[54]. 다음으로 많이 사용된 Nc/Nga 마우스는 통상적인 환경에서 자연적인 AD의 임상적 특징이 발현되어 AD의 발병기전 및 치료 약물 후보의 효능을 규명하는데 다용되는 모델이다[54]. NC/Nga와 BALB/c 마우스를 비교한 선행연구에 의하면, 두 모델에서 동일하게 AD를 유발하였을 때 Th1 cytokine의 발현은 유사하나, BALB/c에서 보다 Th2 편향된 면역반응을 보인다고 보고하고 있다[55]. 따라서, Th2 우세한 면역환경을 대상으로 실험을 하고자 할 때 BALB/c가 적절한 모델로 보인다.

AD를 유발하기 위해 가장 많이 사용된 약물은 DNCB로 확인되었다. DNCB는 여러 연구들에서 NC/Nga와 BALB/c 등의 동물모델에서 Th1 우세한 또는 Th2 우세

한 염증반응을 유도해 내는 약물이다. DNCB로 유도된 모델은 간단하고, 재현성이 높을 뿐 아니라, 귀 두께 및 피부의 임상 점수를 쉽게 정량화 할 수 있다는 점에서 염증성 피부질환의 동물 실험 연구에서 많이 활용되고 있다[56]. DNCB를 사용한 연구 중 2편의 연구에서 소양감 유발을 위해 compound 48/80이 함께 사용되었다[27,28]. Compound 48/80은 mast cell 내에 칼슘 유입을 증가시켜 mast cell의 탈과립을 유도해 histamine을 방출하는 비면역학적 자극제로서, 실험군의 항소양효과를 확인하기 위해 사용되는 약물이다[57]. 해당 약물을 사용한 2편의 연구 모두 당귀가 사용되었으며, compound 48/80에 의해 피부염이 유도된 동물들의 긁기행동이 당귀 투여 후 유의하게 감소한 것이 확인되었다[27,28]. 그 다음으로 많이 사용된 DfE는 대표적인 집먼지진드기 항원으로서, 2세 이하 영유아 AD의 흡입성 유발 요인 중 가장 큰 원인이 되는 항원이며[58], AD이 있는 동물에서 검출되는 주요 항원으로 알려져있다[59]. DfE의 반복적 도포는 급성기에 Th1, 2, 17 mRNA 발현을 증가시키고, 만성기에 비장 T cell에서의 IL-5 mRNA 발현을 증가시켜서 조직학적, 면역학적으로 사람의 AD 자연경과와 유사한 상태가 되는 것으로 보고되어 있다[60]. 이 외 사용된 OVA, DNFB 등도 피부염증을 야기하는 대표적인 화학물질로 염증반응 유도를 위해 사용되고 있으며, Th2 우세 반응보다는 TNF-α, IFN-γ와 같은 Th1 우세반응을 주로 일으키는 특징이 있어[61], 연구 목적에 알맞은 면역환경을 조성하고자 할 때 해당 약물들을 선택적으로 사용할 수 있는 것으로 보여진다.

본 연구에 포함된 논문들에서 가장 많이 사용된 단일약재는 당귀, 백선피로 각각 보혈약 (補血藥) 및 청열조습약 (淸熱燥濕藥)에 해당하는 약재들이다. 당귀와 백선피를 생쥐에게 투여한 논문 모두에서 피부염 증상, 긁기 행동, IgE, histamine 및 IL-6, TNF-α와 같은 염증성 cytokine이 유의하게 감소함이 확인되었다. 당귀는 당귀음자, 당귀보혈탕, 소풍탕, 사물소풍음 등에 포함되어 AD에 임상적으로 많이 활용되는 약재로, pyranocoumarin계열의 decursin, decursinol과 decursinol angelate가 주성분이다[62]. 이 중 decursin은 MMP-9, IL-8, TNF-α, IL-1β의 발현을 억제하는 효능이 있고[63], nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells (NF-κB)의 활성을 억제시키는 체내 물질인 IκB의 분화를 증가시켜 NF-κB의 분화를 억제 시키는 기전이 확인된 바 있어[64], 해당 메커니즘을 통해 당귀의 항염증효과가 본 논문에 포함된 연구들에서도 두드러진 것으로 보인다. 백선피는 한의학에서 가감통성산, 당귀음, 사물소풍음, 소풍도적탕 등의 처방에 들어가는 약재로 淸熱燥濕, 去風解毒 등의 효능이 있어 濕熱瘡瘍을 치료하는 요약이다[65]. 백선피는 선행 in vitro 연구에서 RBL-2H3 세포에 histamine과 같이 존재하는 β-hexosaminidase의 세포 외로의 유출 억제 효과, TNF-α 및 IL-4의 mRNA 발현 감소 효과가 확인된 바 있어[66], 해당 기전들이 백선피가 포함된 연구 결과들에 영향을 준 것으로도 볼 수 있다.

본 연구에서 가장 많이 사용된 복합처방은 황련과 감초 복합처방이였으며, 그 다음으로 소풍산, 황련해독탕이였다. 황련과 감초를 사용한 3편의 연구에서 모두 피부의 임상증상, Th2 response, mast cell 침착, 진피부종, TNF-α, COX-2 및 MMP-9등의 지표들이 유의하게 감소하였다[19,20,26]. 특히, 주목할 만한 점은 해당 연구들이 AD 유발 후 투여가 아니라, 유도 전에 투여하였음에도 효과를 보였다는 점에 있다. 황련과 감초는 동의보감에서 신생아의 태독을 제거하는 하태독법에 사용되는 약재들로서, 하태독법은 소아 질병의 주요 원인이 되는 열독 (熱毒)을 출생 후 미리 제거함으로서, 향후에 발생될 각종 질환들을 예방하는 치법이다[67]. 다른 선행 하태독법 실험 연구에서 황련감초 추출물이 각질층 내 표피 각질세포 분화 촉진인자 중 하나인 involucrin, loricrin을 증가시키고, spingomyelin을 ceramide로 전환하는 acid sphingomyelinase를 증가시켜 피부 지방장벽형성을 증진시키는 것으로 보고되어 있어[68], 이러한 메커니즘이 AD 예방효과에 기여한 것으로 보인다. 분석 된 논문 중 유도 전에 한약을 투여한 Song의 연구에서도 발효한 가미미후등식장탕을 AD 유도 후 투여보다 유도 전에 투여하였을 때 표피 두께 감소가 더 유의하게 있음이 확인되어[33], 이 또한 한약의 예방의학적 효과를 기대할 수 있는 근거자료로 볼 수 있다.

소풍산, 황련해독탕이 각각 2편의 연구에서 활용되었다[13,32,35,44]. 소풍산은 散風祛濕, 황련해독탕은 淸熱瀉火解毒 효능이 있어 AD 외에도 접촉성 피부염, 지루성 피부염 등 급성기의 혈열 (血熱) 및 풍열형 (風熱型) 피부질환 환자에게 널리 활용되고 있는 처방으로[69], 이에 대한 실험적 근거마련을 위해 본 연구에서도 다빈도 사용처방으로 제시된 것으로 보인다.

총 13편의 연구에서 스테로이드와 같은 양약사용군이 양성대조군으로 설정되었다[15,18,28,32,35,36,38-43,46]. 평가지표마다 다르지만, 표피 및 진피의 두께변화를 확인

한 3편의 연구와[41,43,44] 피부염 증상을 확인한 연구 중 1편의 연구에서 고농도 한약이 양약보다 더 나은 효과를 보였고[28], 1편의 연구에서 IgE 레벨 감소 효과[16], 다른 1편의 연구에서[35] serum IL-4, TNF-α 감소 효과가 고농도 한약에서 양약과 유사할 정도로 감소함이 확인되었다. 본 연구에서 체중, 장기무게, 식이섭취량 변화, 혈액 및 소변검사 결과로 확인된 한약의 안전성을 고려하여 볼 때 이와 같은 효과는 스테로이드제를 대신할 수 있는 치료제로서의 한약의 가능성을 시사하나, 보고된 편수가 적어 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

포함된 연구들에서 결과를 평가하기 위해 다양한 지표들이 사용되었으며 많이 사용된 평가 지표 중 하나는 표피 및 진피 두께의 변화이다. 표피 두께의 변화는 병리적 측면에서, 케라티노사이트 분화의 활성화로 인해 표피의 증식이 이루어지고 급성 피부병소에 단핵구, 대식세포 및 mast cell 등이 침착되면서 나타난다[70]. 해당 지표를 사용한 모든 연구에서 한약이 표피에 침착된 mast cell의 수를 감소시키고, 표피 두께를 유의미하게 줄이는 것으로 확인되어 한약이 부종, 태선화와 같은 조직의 변화를 완화시켜 증상을 개선시킬 것으로 보인다.

혈청 및 피부 내 Th1 & Th2 cytokine의 분석이 총 28의 연구에서 시행되었으며, Th2 반응인자인 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13과 Th1 연관인자인 IL-17, IL-18, TNF-α가 주로 분석이 되었다. AD의 주요 병리기전은 IgE와 Eosinophil 증가를 동반하는 전신 Th1/Th2 세포 매개 불균형으로, Th2 매개 반응은 급성 AD 단계에서, Th1 매개 반응은 만성 AD 단계에서 더 두드러지게 나타나 해당 지표들은 AD 평가에서 매우 중요한 지표라고 볼 수 있다[71]. 이에 대부분의 연구에서 해당지표를 사용한 것으로 보인다. 일부 농도별로 효과 차이는 있었으나 대부분의 연구에서 염증성 cytokine의 유의한 감소를 보고하였다.

AD에서 환자의 삶의 질을 저하시키는 가장 큰 요인은 소양감이며, 소양감에 관여하는 주요 병리기전은 IgE-mast cell-histamine 축으로 알려져 있다. IgE는 알레르기 질환의 중요한 구성 요소이며 mast cell에 결합하여 histamine과 cytokine을 비롯한 다양한 알레르기 매개체의 분비를 유도하여, 소양감을 유발한다[72]. 본 연구에서 IgE를 평가한 모든 연구 중 감초를 실험군으로 사용한 1편의 연구를 제외하고[11] 모든 한약제제가 농도와 상관없이 IgE 수치를 감소시켰으며, histamine 수치를 평가한 4편의 연구에서도 한약이 유의한 치료효과를 보였다. 동물들의 긁기 행동 횟수도 대부분의 연구에서 감소하였음을 볼 때 한약이 IgE-mast cell-histamine 축 활성 억제 효과의 가능성이 있는 것으로 보인다.

피부 임상증상의 변화도 포함된 연구에서 많이 사용한 평가 지표였다. 평가방법은 육안적 피부 증상 평가였으며, 이는 검사자가 육안적으로 홍반/출혈, 부종/혈종, 찰상/미란, 소양감/건조감, 태선화 각 5가지 영역에 증상의 중등도별로 0점부터 3점까지 점수화하여 피부손상 정도를 측정하는 방법이다. 다음으로 많이 사용된 피부 증상 평가법은 SCORAD였으며 이는 1993년 European Task Force on AD에 의해 개발된 평가 지표로 이 방법 역시 피부 병변의 강도와 범위를 검사자가 관찰하여 각 영역마다 점수를 매겨 합산하는 방식이다[73]. 피부평가를 시행한 28편 연구 모두에서 AD 유발 후 한약을 투여하였을 때 유의미한 피부병변의 감소가 확인되었으며 앞서 언급된 한약의 Th1&2 반응에서의 염증 매개 인자의 감소, IgE, mast cell 수 감소, histamine 수치 감소 등의 기전이 AD 증상 개선에 영향을 준 것으로 보인다.

이 외에도 피부장벽 연관 인자인 filagrin, MAPKs, TEWL, collagen fiber, MMP-9, PKC 등이 총 8편의 연구에서 평가 지표로 측정되었으며[19,20,23,24,26,33,40,41]. 모든 한약 치료군에서 유의성 있는 감소가 확인되었다. 피부장벽의 구성요소인 collagen fiber, filaggrin 등은 AD 유발 시 변이되어 각질층 세포 외막의 변형을 초래하고, 각질층의 수분도 감소를 야기하여 피부에 외부 자극물질의 침투를 용이하게 한다[74]. 약화된 피부장벽은 항원에 더 쉽게 감작되어 Th2 우세 면역학적 상태가 야기되며 결과적으로 염증성 피부상태로 진행되게 된다. 장기간 스테로이드를 사용할 시 피부가 얇아지는 문제가 있는 것을 감안할 때 한약제제의 피부장벽을 강화하는 기전의 연구들이 더 보고된다면 항염증 효과와 더불어 좋은 치료적 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다.

AD에 대해 전 세계적으로 다양한 형태의 연구가 진행되고 있음을 고려하여 볼 때, 본 연구는 한국어 및 영어권 데이터베이스만 포함하였기에, 다양한 국가에서 수행된 연구를 대상으로 하지 않았다는 점에서 한계가 있다. 또한 각 연구에서 사용된 평가 지표가 다양하고, 통일하기가 어려워 취합하여 일정한 결론을 도출해 낼 수가 없었으며 향후 이러한 부분을 보완한 체

계적 문헌고찰이 필요할 것으로 생각된다. 그러나, AD의 한약 경구투여에 대한 효과를 최근 실험 연구들을 분석하며 확인할 수 있었고, 본 연구에 포함된 연구들의 실험 설계 내용, 평가 지표 등에 대한 분석은 향후 수행되는 실험 및 임상연구 설계 시 도움이 될 수 있을 것으로 판단된다. 앞으로 본 연구가 다양한 단일약재 및 복합처방 들을 활용한 AD 연구의 기반이 될 수 있기를 기대해본다.

Ⅴ. Conclusion

한국어 및 영어권 데이터베이스 검색을 통해 선별된 AD의 한약 경구치료에 대한 동물실험 연구 38편을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 최근 10년 간 AD을 유도한 생쥐에 단일약재 및 한약 복합처방을 사용한 실험연구는 총 38편이였다.
2. 연구대상으로 BALB/c mouse를 가장 많이 사용하였으며, 최소 3주령에서 최대 8주령의 생쥐가 사용되었다.
3. AD 유도를 위해 사용된 약물로는 DNCB가 가장 많았으며, 일부 연구에서 compound 48/80 또는 OVA가 함께 사용되었다.
4. 중재방법으로 단일약재는 15편, 복합처방은 23편에서 사용되었고, 단일 약재 중 백선피, 황련, 당귀가, 복합처방 중에서는 황련감초 혼합물이 가장 많이 사용되었다.
5. 실험 결과 대부분의 연구에서 AD의 피부 증상 개선, 항염증관련 cytokine 감소, 피부장벽관련 지표의 유의미한 개선이 있었다.

Ⅵ. Acknowledgement

이 성과는 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2020 R1F1A1061970).

Ⅶ. References

1. Archer CB. Atopic dermatitis. Medicine. 2021;49(6): 370-3.
2. Kim HJ, Shin JU, Lee KH. Atopic dermatitis and skin barrier dysfunction. Allergy Asthma Respir Dis. 2013; 1(1):20-8.
3. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Adolescent Health Behavior Survey [internet]. 2022. [cited 2023 Jul 19]. Atopic dermatitis doctor diagnosis rate. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=177&tblId=DT_117_12_Y094&conn_path=I2
4. Schuler CF, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(5):1145-54.
5. Silverberg NB, Silverberg JI. Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis? Cutis. 2015;96(6):359-61.
6. Abraham A, Roga G. Topical steroid-damaged skin. Indian J Dermatol. 2014;59(5):456-9.
7. Lee DH, Doh EJ, Lee JY, Park Y, Oh JW, Lee MH, Hong SJ, Lee SY, Park JS, Nahm DH, Yum H. KAACI Work Group on Severe/Recalcitrant Atopic Dermatitis. Multicenter questionnaires on the current management of atopic dermatitis in Korea. Allergy Asthma Respir Dis. 2016;4(4):271-5.
8. Kang KH, Kim KW, Kim DH. Utilization pattern and cost of medical treatment and complementary alternative therapy in children with atopic dermatitis. Allergy Asthma Respir Dis. 2012;22(1):27-36.
9. Korea Institute of Oriental Medicine: 2015 Korean Treatment Guideline of Atopic Dermatitis [Internet] [cited 2023 Jul 19]. Available from: https://kiom.re.kr/galleryDownload.es?bid=0003&list_no=8&seq=2.
10. Min DL, Park EJ, Kang KH. Review of clinical and experimental studies on external application treatment for atopic dermatitis in the Korean literature. J Pediatr Korean Med. 2013;27(1):36-49.
11. Lee MH, Han MH, Yoon JJ, Song MK, Kim MJ, Hong SH, Choi BT, Kim BW, Hwang HJ, Choi YH. Medicinal

herb extracts attenuate 1-Chloro-2,4dinitrobenzene-induced development of atopic dermatitis-like skin lesions. J Life Sci. 2014;24(8):851-9.

12. Lee HJ, Sim BY, Bak JW, Kim DH. Effect of Gami-sopungsan on inflammation and DNCB-induced dermatitis in NC/Nga in mice. J Physiol & Pathol Korean Med. 2014;28(2):146-53.
13. Kim SR, Choi HS, Seo HS, Ku JM, Hong SH, Yoo HH, Shin YC, Ko SG. Oral administration of herbal mixture extract inhibits 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in BALB/c mice. Mediators Inflamm. 2014;2014:319438.
14. Kim KG, Kim KJ. Oral Administration Effects of herbal extracts on atopic dermatitis in BALB/c mice sensitized by ovalbumin. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2014;27(3):72-83.
15. Sueng YC. Anti-inflammatory effect of CGT in atopic dermatitis model mice. J Digit Converg. 2014;12(8): 361-8.
16. Park BK, Park YC, Jung IC, Kim SH, Choi JJ, Do M, Kim SY, Jin M. Gamisasangja-tang suppresses pruritus and atopic skin inflammation in the NC/Nga murine model of atopic dermatitis. J Ethnopharmacol. 2015;13 (165):54-60.
17. Jung JH, Kim KJ. Anti-inflammatory effects of herbal medicines (*Rubus coreanus, Rehmanniae Radix, Houttuynia cordata, Betulae cortex*) EtOH extract on acute atopic dermatitis mice. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2015;28(1):68-84.
18. Kong L, Wu J, Lin Y, Wang G, Wang J, Liu J, Chen M, Du X, Sun J, Lin J, Dong J. BuShenYiQi granule inhibits atopic dermatitis via improving central and skin hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. PLoS One. 2015;10(2):e0116427.
19. Cha HY, Ahn SH, Jeong AR, Cheon JH, Park SH, Choi JY, Kim KB. Anti-inflammatory effects of hataedock extracted from *Coptidis rhizoma and Glycyrrhiza uralensis* on atopic dermatitis-like skin lesions of NC/Nga mouse. Korean J Orient Int Med. 2015:36(4):486-97.
20. Cha HY 2016 : Cha HY, Ahn SH, Cheon JH, Park IS, Kim JT, Kim K. Hataedock treatment has preventive therapeutic effects in atopic dermatitis-induced NC/Nga mice under high-fat diet conditions. Evid Based Complement Alternat Med. 2016;2016:1739760.
21. Han HM, Kim SJ, Kim JS, Kim BH, Lee HW, Lee YT, Kang KH. Ameliorative effects of *Artemisia argyi Folium* extract on 2,4 dinitrochlorobenzene induced atopic dermatitis like lesions in BALB/c mice. Mol Med Rep. 2016;14(4):3206-14.
22. Bae MJ, See HJ, Choi G, Kang CY, Shon DH, Shin HS. Regulatory T Cell induced by *Poria cocos Bark* exert therapeutic effects in murine models of atopic dermatitis and food allergy. Mediators Inflamm. 2016; 2016:3472608.
23. Jung AR, Ahn SH, Park IS, Park SY, Jeong SI, Cheon JH, Kim K. Douchi (*fermented Glycine max Merr.*) alleviates atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice by regulation of PKC and IL-4. BMC Complement Med Ther. 2016;16(1):416.
24. Song JH, Ahn SH, Cheon JH, Park SY, Kim HH, Kim KB. Effects of hataedock with Douchi on 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesion in NC/Nga mice. J Physiol & Pathol Korean Med. 2016;30(2):109-15.
25. Yang JH, Yoo JM, Cho WK, Ma JY. Ethanol extract of *Sanguisorbae Radix* inhibits mast cell degranulation and suppresses 2,4-Dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions. Mediators Inflamm. 2016; 2016:2947390.
26. Cha HY, Ahn SH, Cheon JH, Park SY, Kim K. Hataedock treatment has preventive therapeutic effects for atopic dermatitis through skin barrier protection in *Dermatophagoides farinae*-induced NC/Nga mice. J Ethnopharmacol. 2017;206:327-36.
27. Ryu DH, Oh SR, Jung TS, Ryu DS. The effect of *Angelica gigas nakai* Extract and *Bacillus polyfermenticus* KJS-2 on atopic dermatitis induced by DNCB in mice. J Korean Med. 2017;38(3):30-42.
28. Ok S, Oh SR, Jung TS, Jeon SO, Jung JW, Ryu DS. Effects of *Angelica gigas Nakai* as an anti-Inflammatory agent in in vitro and in vivo atopic dermatitis models. Evid Based Complement Alternat Med. 2018;2018: 2450712.
29. Yang JH, Lee E, Lee B, Cho WK, Ma JY, Park KI. Ethanolic extracts of *Artemisia apiacea* hance improved atopic dermatitis-like skin lesions in vivo and suppressed

TNF-alpha/IFN-gamma¯induced proinflammatory chemokine production in vitro. Nutrients. 2018;10(7):806.
30. Yang JH, Do HJ, Lee E, Yim NH, Cho WK, Park KI, Ma JY. Jageum-Jung improves 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice and suppresses pro-inflammatory chemokine production by inhibiting TNF-α/IFN-γ-induced STAT-1 and NFκB signaling in HaCaT cells. J Ethnopharmacol. 2018;221:48-55.
31. Sun Z, Kong Y, Li N, Jiang X, Cao T, Jia Y, Zhang Y, Zhang Y, Cheng J, Wang J. Effect of Yupingfeng granules on the skin barrier in atopic dermatitis mice models. J Tradit Chin Med. 2018;38(6):872-78.
32. Fan HJ, Zhao XS, Tan ZB, Liu B, Xu HL, Wu YT, Xie LP, Bi YM, Lai YG, Liang HF, Zhou YC. Effects and mechanism of action of Huang-lian-jie-du-tang in atopic dermatitis-like skin dysfunction in vivo and in vitro. J Ethnopharmacol. 2019;240:111937.
33. Song DW, Min GY, Hong SY, Lim SE, Jung H, Sohn Y, Jung HS, Effects of KMS on the DNCB induced animal Model of Atopic Dermartitis. J Korean Med. 2019;40(1):63-77.
34. Son MJ, Lee SM, Park SH, Kim YE, Jung JY. The effects of orally administrated Gwakhyangjeonggi-san on DNCB-induced atopic dermatitis like mice model. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2019;32(2):94-106.
35. Chen Y, Xian YF, Loo S, Lai Z, Chan WY, Liu L, Lin ZX. Huang-lian-jie-du extract ameliorates atopic dermatitis-like skin lesions induced by 2,4-dinitrobenzene in mice via suppression of MAPKs and NF-κB pathways. J Ethnopharmacol. 2020;249:112367.
36. Hwang YH, Song HK, Lee A, Ha H, Kim T. Laminaria japonica Suppresses the Atopic Dermatitis-Like Responses in NC/Nga Mice and Inflamed HaCaT Keratinocytes via the Downregulation of STAT1. Nutrients. 2020;12(11):3238.
37. Xiong X, Huang C, Wang F, Dong J, Zhang D, Jiang J, Feng Y, Wu B, Xie T, Cheng L. Qingxue jiedu formulation ameliorated DNFB-induced atopic dermatitis by inhibiting STAT3/MAPK/NF-κB signaling pathways. J Ethnopharmacol. 2021;270:113773.
38. Zeng HR, Zhao B, Rui X, Jia GH, Wu Y, Zhang D, Yu HN, Zhang BR, Yuan Y. A TCM formula VYAC ameliorates DNCB-induced atopic dermatitis via blocking mast cell degranulation and suppressing NF-κB pathway. J Ethnopharmacol. 2021 15;280:114454.
39. Jung JA, Noh JH, Jang MS, Gu EY, Cho MK, Lim KH, Park H, Back SM, Kim SP, Han KH. Safety evaluation of fermented *Platycodon grandiflorus (Jacq.) A.DC.* extract: genotoxicity, acute toxicity, and 13-week subchronic toxicity study in rats. J Ethnopharmacol. 2021;275:114138.
40. Chen Y, Xian YF, Loo S, Chan WY, Liu L, Lin ZX. Anti-atopic dermatitis effects of *dictamni cortex*: Studies on in vitro and in vivo experimental models. Phytomedicine. 2021;82:153453.
41. Wang L, Xian YF, Hu Z, Loo SKF, Ip SP, Chan WY, Lin ZX, Wu JCY. Efficacy and action mechanisms of a Chinese herbal formula on experimental models of atopic dermatitis. J Ethnopharmacol. 2021;274:114021.
42. Song HK, Park SH, Kim HJ, Jang S, Kim T. Alpinia officinarum water extract inhibits the atopic dermatitis-like responses in NC/Nga mice by regulation of inflammatory chemokine production. Biomed Pharmacother. 2021;144:112322.
43. Song HK, Park SH, Kim HJ, Jang S, Kim T. *Spatholobus suberectus Dunn* water extract ameliorates atopic dermatitis-like symptoms by suppressing proinflammatory chemokine production in vivo and in vitro. Front Pharmacol. 2022;13:919230.
44. Huong Nguyen LT, Choi MJ, Shin HM, Yang IJ. Effect of Sopoongsan on skin inflammation and hyperlocomotion in socially isolated mice with atopic dermatitis. Evid Based Complement Alternat Med. 2022;2022:3323201.
45. Zhi W, Li C, Zhang H, Zhao Y, Zong S, Liu Q, Zhou J, Wang C, Sun T, Liu Y, Li Y. Ta-Xi-San suppresses atopic dermatitis involved in multitarget mechanism using experimental and network pharmacology analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2022;2022:8441938.
46. Zeng H, Zhao B, Zhang D, Rui X, Hou X, Chen X, Zhang B, Yuan Y, Deng H, Ge G. *Viola yedoensis Makino* formula alleviates DNCB-induced atopic dermatitis by activating JAK2/STAT3 signaling pathway and promoting M2 macrophages polarization. Phytomedicine.

2022;103:154228.

47. Park SH, Jang S, Kim HK. *Gardenia jasminoides* extract ameliorates *DfE*-induced atopic dermatitis in mice through restoration of barrier function and T-helper 2-mediated immune response. Biomed Pharmacother. 2022;145:112344.
48. Jang YM, Kim YU, Kim MR, Lim HS, Park GH, Effects of *Anemarrhena asphodeloides* extract on atopic-dermatitis like skin lesions in DNCB-induced BALB/c mice. J Environ Sci. 2023;32(1);67-76.
49. Matsuoka H, Maki N, Yoshida S, Arai M, Wang J, Oikawa Y, Ikeda T, Hirota N, Nakagawa H, Ishii A. A mouse model of the atopic eczema/dermatitis syndrome by repeated application of a crude extract of house-dust mite *Dermatophagoides farinae*. Allergy. 2003;58(2): 139-45.
50. Dunnick CA, Lehrer M, Flaten H, Laughter MR, Mirhossani R, Schultz A, Bennett P, Ashack K, Dellavalle RP, Pearson DR. Dermatology tactile learning tool: development and student evaluation of an interactive 3-dimensional skin lesion model for medical student education. J Am Acad Dermatol. 2023;88(5):1113-15.
51. Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. ISRN Allergy. 2014;2014:354250.
52. Ständer S. Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2021;384 (12):1136-43.
53. Shi ZF, Song TB, Xie J, Yan YQ, Du YP. The traditional Chinese medicine and relevant treatment for the efficacy and safety of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Evid Based Complement Alternat Med. 2017;2017:6026434.
54. Martel BC, Lovato P, Bäumer W, Olivry T. Translational animal models of atopic dermatitis for preclinical studies. Yale J Biol Med. 2017;90(3):389-402.
55. Lee KS, Jeong ES, Heo SH, Seo JH, Jeong DG, Choi YK. A novel model for human atopic dermatitis: Application of repeated DNCB patch in BALB/c mice, in comparison with NC/Nga Mice. Lab Anim Res. 2010;26(1):95-102.
56. Man MQ, Hatano Y, Lee SH, Man M, Chang S, Feingold KR, Leung DY, Holleran W, Uchida Y, Elias PM. Characterization of a hapten-induced, murine model with multiple features of atopic dermatitis: structural, immunologic, and biochemical changes following single versus multiple oxazolone challenges. J Invest Dermatol. 2008;128(1):79-86.
57. Platts-Mills T. Hypersensitivity-type I. In: Roitt I, Brostoff J, Male D, editors. Immunology, 6th ed. Gower medical publishing. 2001:323-43.
58. Na HY, Song YH, Kim BJ, Yu JH, Hong SJ, Lee SY. Allergen sensitization of severe atopic dermatitis in children under 2 Years. Allergy Asthma Respir Dis. 2009;19(2):146-54.
59. Cho NY, Park SJ. Identification of allergens of *Dermatophagoides farinae* on canine atopic dermatitis in Korea. J Vet Clin. 2014;31(6):490-4.
60. Kim JY, Jeong MS, Park MK, Lee MK, Seo SJ. Time-dependent progression from the acute to chronic phases in atopic dermatitis induced by epicutaneous allergen stimulation in NC/Nga mice. Exp Dermatol. 2014;23(1): 53-7.
61. Hopkins JE, Naisbitt DJ, Kitteringham NR, Dearman RJ, Kimber I, Park BK. Selective haptenation of cellular or extracellular protein by chemical allergens: association with cytokine polarization. Chem Res Toxicol. 2005;18 (2):375-81.
62. Hwang BM, Noh EM, Kim JS, Kim JM, Hwang JK, Kim HK, Kang JS, Kim DS, Chae HJ, You YO, Kwon KB, Lee YR. Decursin inhibits UVB-induced MMP expression in human dermal fibroblasts via regulation of nuclear factor-κB. Int J Mol Med. 2013;31(2):477-83.
63. Kang JS. Pharmacological effect of decursin, decursinol angelate, and decursinol derived from *Angelica gigas Nakai*. J Life Sci. 2021;31(12):1128-41.
64. Kim JH, Jeong JH, Jeon ST, Kim H, Ock J, Suk K, Kim SI, Song KS, Lee WH. Decursin inhibits induction of inflammatory mediators by blocking nuclear factor-kappaB activation in macrophages. Mol Pharmacol. 2006;69(6):1783-90.
65. National Korean Medicine University Joint Textbook Compilation Committee. Herbology 4th ed. Seoul: Younglim Co. 2016:225-6.
66. Park JS, Lee JH, Shin TY, Kim TK. The effects of *Dictamni radicis cortex* on the iNOS expression and proinflammatory cytokines production. 2011;42(4):348-53.
67. Jo JJ. Gup Yu Bang. Seoul: Yeo kang publishing Co.

1998:44.

68. Ahn SH, Kim KB. Effect of skin fat lipid barrier formation on hataedock with *Coptis japonica* & *Glycyrrhiza uralensis*. J Pediatr Korean Med. 2017;31(3):14-23.
69. Nam BS, Cho JH, Kim YB, Chae BY. A clinical study on atopic dermatitis. J Korean Oriental Med 2000; 21(4):204-15.
70. Limandjaja GC, van den Broek LJ, Waaijman T, van Veen HA, Everts V, Monstrey S, Scheper RJ, Niessen FB, Gibbs S. Increased epidermal thickness and abnormal epidermal differentiation in keloid scars. Br J Dermatol. 2017;176(1):116-26.
71. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-51.
72. Yang TB, Kim BS. Pruritus in allergy and immunology. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(2):353-60.
73. Gelmetti C, Colonna C. The value of SCORAD and beyond. Towards a standardized evaluation of severity? Allergy. 2004;59(78):61-5.
74. Charman C, Chambers C, Williams H. Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: what exactly are we measuring? J Invest Dermatol. 2003;120(6):932-41.