

수종의 한약처방이 폐암세포에 미치는 영향

전종철, 강필구, 박동일, 최원철*

동의대학교 한의과대학 폐계내과학교실, 부산대학교 생물학과 교수*

Effects of Several Medicine Herb Prescriptions on Lung Carcinoma Cells

Jong-Choul Jeon, Pil-Gu Kang, Dong-Il Park, Won-Choul Choi

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong Eui University
Dept. of Biology, College of Natural Sciences, Pusan National University*

Objective : In this study, the medicine herbs above were directly treated to cultured normal lung cells and lung carcinoma cells, and the effects were investigated to develop new cancer treatments with increased anti-cancer efficiency as well as decreased side-effects and to suggest more useful clinical therapies.

Materials and Methods : In the experiment, WI-26 VA lung normal cell line and A-427 lung carcinoma cell line were cultured. To observe the morphological change of the treated cells, were subjected to Giemsa staining and observed under Reflected Fluorescence microscope. To examine whether cell death occurred, cells observed under Reflected Fluorescence microscope. To investigate the degree of cell death in the nucleus, cells were screened by Laser cytometry ACAS 570.

Results : Samgibopye-tang(*Shenqibufei-tang*) stimulated not only the growth of the normal cells but also that of the carcinoma cells. Wikyeung-tang(*Weijing-tang*) induced morphological change such as cytoplasmic constriction in the normal cells and the carcinoma cells, but it did not show any strong inhibitory effect on the cell growth. Samsu-eum(*Shensu-yin*) caused severe cell damage in both cell lines. Eunkyo-san(*Yinqiao-san*) significantly damaged the nuclei and caused weak cytoplasmic constriction in both cell lines. Normal cells treated with Gilgyeung-tang(*Jingeng-tang*) did not show any significant morphological change while some Gilgyeung-tang(*Jingeng-tang*) treated carcinoma cells were observed to have a normal cell-like shape, interestingly.

conclusions : As the results above, Samgibopye-tang(*Shenqibufei-tang*), Wikyeung-tang(*Weijing-tang*), and Gilgyeung-tang(*Jingeng-tang*) helped the growth of both cell lines, and especially Samgibopye-tang(*Shenqibufei-tang*) showed the best effect. However, Samsu-eum(*Shensu-yin*) and Eunkyo-san(*Yinqiao-san*) caused lethal damage in the normal cells and also showed strong toxicity in the carcinoma cells.

Key Word : A-427 lung carcinoma cells, Cell growth, Cell damage, Cell differentiation

I. 緒 論

癌의 발생빈도는 날로 증가 추세에 있으며 다양한 각종 치료에도 불구하고 종양으로 인한 사망률은 순환기 질환 다음으로 2위를 차지하고 있어 공중보건학상 큰 문제점으로 대두되고 있다¹. 그 중 肺癌은 전세계적으로 가장 흔한 악성종양의 하나로 산업의 발달에 수반된 대기오염 및 흡연등으로 인해 발생률과 사망률도 계속 증가추세에 있으며,

우리나라 癌死亡率에 있어 胃癌, 肝癌 등과 더불어 가장 많은 빈도를 차지하고 있으며 최근에 급격하게 증가하고 있는 종양이다².

韓醫學의으로 肺癌은 咳嗽, 胸痛, 咯血, 體重減少, 發熱, 胸悶, 氣短등의 증상이 나타나며, 그 발병의 원인으로는 正氣가 傷하여 肺氣가 虛해지면 肺의 高유기능인 宣發肅降 機能失調로 熱毒, 濕, 痰등의 邪氣가 相結하여 오래되면 氣滯, 血滯의 病期를 걸치면서 결국 積

을 이루며, 이때 患者의 正氣 상태에 따라 病症의 輕重과 豫後가 相異하게 나타난다³.

서양의학에서 바라보는 肺癌의 원인은 흡연, 방사선, 대기오염 등에 의해서 발생하며, 비소, 석면, 크롬, 니켈, 석탄, 초유등을 취급하는 사람에게서도 나타나므로 이러한 요인들을 가지는 직업성 인자들로부터 발생한다. 이러한 외부적 요인 외에, 신체의 면역기능 저하, 대사장애, 내분비 기능 혼란 및 유전적인 원인 등과 같은 내부적인 요인도 肺癌발생에 크게 영향을 준다⁴.

이러한 肺癌患者에 대한 치료는 韓醫學에서는 내부적인 癌 발생 요인 개선과 함께 전신치료에 중점을 두고, 서양 의학에서는 국소치료에 중점을 두고 있다. 황⁵⁾과 김⁶⁾의 연구보고에 의하면 최근에는 이러한 동서의학의 장·단점을 보완하여 치료효과를 높이기 위해 다양한 연구가 진행중이며, 이들 대부분이 천연약물을 이용한 抗癌능력측정과 세포독성, 화학요법제의 부작용개선, 면역활성측정을 위주로 이루어지고 있다.

이에 저자는 肺癌患者에 대한 증상개선, 생존기간 연장, 수술후의 체력회복 등에 중점을 두고 치료효과와 증가 및 부작용을 줄일 수 있는 韓藥處方과 약제를 개발하고 효율적인 임상활용방안을 제시하기 위해서 肺癌의 경과에 따라 통용되는 5가지의 韓藥處方을 肺癌細胞에 직접 처리하여 細胞 생물학적인 기전을 밝힌 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 材料

1) 細胞

실험에 사용된 肺의 정상細胞(WI-26 VA lung normal cell line)와 肺癌細胞(A-427 lung carcinoma cell line)를 사용하였다. 세포의 구입은 한국세포주은행(Korea Cell Line Bank)에서 구입

했다.

2) 藥材

실험에 사용된 韓藥처방은 《동의폐계내과학》⁷⁾과 《동의보감》⁸⁾의 처방구성을 따랐고, 모두 동의대학교 한방병원(주, 광명제약)에서 매입하여 정선한 후 사용하였으며 각 處方의 내용과 분량은 아래와 같다.(Table 1 참조)

2. 方法

1) 동결건조방법

각 처방의 분량은 은교산의 1첩 분량인 204g에 맞추어 은교산을 제외한 각 처방은 5첩의 분량으로 각각 2,000ml 약탕기에 넣고 1,500ml의 정제수를 가하여 3시간을 가스불에서 가열한 후 300ml의 약물 추출액을 만들었다.

당제된 韓藥을 정확한 양으로 투여하기 위하여 동결건조시켜 사용하였다. 韓藥의 동결건조는 각각의 韓藥을 -85℃에서 플라스크에 10ml씩 넣어 저온동결건조기(삼원, 한국)로 24시간씩 건조시킨 후, 그 양을 측정하여 배지와 섞어 주사기 필터(0.45µm, Corning)로 여과하여 細胞에 처리했다.

각각의 한약추출물을 2포씩 동결 건조했는데, 삼기보폐탕 25g, 위경탕 2.8g, 삼소음 14.5g, 은교산 17.5g, 길경탕 4g의 시료를 추출하였다.

2) 한약의 유효농도결정

실험에 사용된 한약은 serum-free medium으로 50ug/ml, 100ug/ml, 250ug/ml, 1000ug/ml(1mg/ml)의 농도로 희석하여 사용했다. 24-well plate에 세포를 분주하여 serum-added medium과 serum-free medium에서 각각 24시간 배양한 후, 각 농도의 한약 첨가배지를 처리하고, 24시간 후에 현미경상에서 관찰하였다.

3) 세포배양

실험에 사용된 肺의 정상細胞(WI-26 VA lung normal cell line)와 肺癌細胞(A-427 lung carcinoma cell line)를 한국세포주은행(Korea Cell Line Bank)에서 구입해 사용하였다. 배지는 10%(v/v) Fetal bovine calf serum (Gibco/BRL)과 100µg/ml Penicillin-streptomycin(Gibco/BRL)이 포함된 Dulbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM)(Hyclone, USA)을 사용하였다. 細胞는 72cm² 조직배양플라스크(Orange Scientific)에서 3, 4일 간격으로 분주하여, 37℃ CO₂ incubator에서 배양되었다.

4) 세포의 형태 조사(Giemsa 염색)

細胞의 형태를 조사하기 위하여 Lab-Tek 8-well chamber slide에 細胞를 분주하여, 혈청 첨가배지와 혈청이 첨가되

Table 1. 각 처방의 구성

方名	構成藥物	分量(g)
蔘芪補肺湯	熟地黄 6.0, 牡丹皮 4.0, 人蔘 黃芪 白朮 茯苓 陳皮 山茱萸 當歸 山藥 五味子 麥門冬 各 2.8, 甘草 2.0, 生薑 4.0	44.0
千金葦莖湯	葦莖 20.0, 薏苡仁 冬瓜仁 桃仁 各12.0	56.0
桔梗湯	桔梗 貝母 4.8, 當歸 瓜蒌仁 薏苡仁 4.0, 枳殼 桑白皮 黃芪 防風 2.8, 杏仁 百合 甘草 2.0, 生薑 4.0	42.8
蔘蘇飲	人蔘 蘇葉 前胡 半夏 葛根 赤茯苓 4.0, 陳皮 桔梗 枳殼 甘草 3.0, 生薑 大棗 4.0	44.0
銀翹散	葦莖 40, 金銀花 24.0, 連翹 桔梗 16.0, 黃芩 甘草 牛蒡子 赤芍藥 竹葉 荊芥 淡豆豉 12.0, 薄荷 8.0	204.0

지 않은 배지에서 각각 24시간씩 배양한 후, 韓藥첨가배지(250 μ g/ml in serum-free DMEM)를 24시간 동안 처리하였다. 韓藥 처리된 細胞를 10% neutral formalin에 고정시키고 수세한 후에 탄올 탈수(100, 95, 80, 70, 50% 에탄올에서 1분간 1회)하여 Giemsa 염색액에 24시간 동안 염색시킨 후, 수지(Permout)로 처리하였다. 그리고, 細胞를 현미경(Reflected fluorescence microscope, OLYMPUS)하에서 관찰하였다.

5) 細胞死의 조사(형광 염색)

細胞死를 조사하기 위하여 Lab-Tek 8-well chamber slide에 細胞를 분주하여, 혈청 첨가배지에서 24시간 배양하여 細胞가 정상적으로 자라게 한 후 혈청이 첨가되지 않은 배지에서 24시간씩 배양한 후, 각각의 韓藥(250 μ g/ml in serum-free DMEM)을 24시간 동안 처리하였다. 그리고 韓藥이 첨가된 배지를 제거하고 수세한 후, Ethidium Bromide 용액(254 μ M in Phosphate Buffered Saline)과 Acridine Orange 용액(270 μ M in Phosphate Buffered Saline)의 같은 양을 혼합하여 well당 200 μ 씩 처리하여 형광 염색한 후 형광 현미경(Reflected fluorescence microscope, OLYMPUS)하에서 관찰하였다.

6) 細胞內的 細胞死 조사

細胞內的 細胞死 진행 범위를 조사하기 위하여 Mat-Tek 35mm ACAS용 조직배양접시에 細胞를 분주하여 혈청 첨가배지에서 24시간 배양한 후, 혈청이 첨가되지 않은 배지에서 24시간 배양하였다. 각각의 韓藥(250 μ g/ml in serum-free DMEM)을 24시간 동안 처리하였다. 그리고 난 후, 韓藥이 첨가된 배지를

제거하고, Ethidium Bromide 용액(254 μ M in Phosphate Buffered Saline)과 Acridine Orange 용액(270 μ M in Phosphate Buffered Saline)을 같은 양으로 혼합하여 용기당 200 μ 씩 처리하고, Laser cytometry ACAS 570 (Meridien, USA)상에서 관찰하였다.

III. 結果

1. 韓藥의 유효농도 결정

여러 농도의 시료를 각각 세포에 처리한 결과, 50 μ g/ml와 100 μ g/ml의 농도에서는 세포에 특별한 변화가 관찰되지 않았다. 따라서, 모든 실험은 韓藥의 효과가 발생하는 최저 농도인 250 μ g/ml의 韓藥을 사용했다.

2. 細胞의 형태조사

실험에 사용된 WI 26-VA 細胞는 肺의 表皮細胞(pulmonary epithelial cells)로서 두 개의 肺胞사이를 구분짓는 肺胞壁을 구성하고, 肺胞壁에 있어서 공기와 닿는 면의 95% 정도를 차지한다. 細胞 자체는 긴 유선형의 비늘 모양으로 細胞가운데 평평하고 둥근 모양의 큰 핵을 가지고 있으며, 細胞質은 원활한 가스교환을 위해 아주 얇으므로 일반적인 광학현미경에서는 肺胞壁의 다른 구성물로부터 구분되지 않는다^{9,10}.

대조군에서 serum이 포함되어 있는 배지에서 배양한 것과 serum이 포함되어 있지 않은 배지에서 배양한 細胞를 비교해 볼 때, 24시간 동안 serum이 포함되지 않은 배지에서 배양시킨 細胞들은 細胞의 모양이 약간 왜소해지기 시작한다. 처리하는 약의 효과를 보기 위해서 serum이 첨가되지 않은 배지에서 배양시킨 細胞들을 이용하였다(Fig. 1-A1, A2). 蔘耆補肺湯을 처리한 細胞는

정상細胞보다 더 잘 자라는 현상을 나타냈다. (Fig. 1-B). 葦莖湯으로 처리한 細胞들은 serum이 첨가되지 않은 배지에서 자란 細胞들에 비해 細胞질 및 핵이 수축되어 있었다. 그러나 특별한 형태변화는 나타나지 않았다(Fig. 1-C). 그런데 蔘蘇飲으로 처리하면 정상細胞나 蔘耆補肺湯을 처리했을 때와는 전혀 다른 양상을 보였다. 유선형내지는 원추형으로 자라던 細胞가 細胞質의 들기를 내지 못하고 細胞가 둥근 형태로 변화되고 주변細胞가 모여, 細胞質이 농축되었다. 이 때의 남은 細胞들은 죽어가고 있었다(Fig. 1-D). 銀翹散으로 처리한 細胞는 serum이 첨가되지 않은 배지에서 자란 細胞보다 훨씬 가늘어졌고, 몇몇 細胞에서는 細胞質이 거의 완전히 수축한 모습으로 나타났는데, 이것들은 죽거나 죽어가는 細胞로 추정된다. 銀翹散을 처리한 細胞의 핵은 정상적인 둥근 형태를 상실하여 細胞質을 따라 늘어진 타원형의 모습을 보였다(Fig. 1-E). 桔梗湯으로 처리한 細胞들은 serum이 첨가된 배지에서 자란 細胞보다 크기가 약간 줄어들었지만, 다른 韓藥을 처리한 細胞들과 비교해 볼 때, 정상적인 형태에 가장 근접해 있었다. 일부 細胞에서는 細胞質이 약간 수축한 것으로 나타났으나, 핵의 형태가 변한 것은 보이지 않았다(Fig. 1-F).

실험에 사용된 A-427 肺癌細胞(A-427 lung epithelial carcinoma cell line)는 정상細胞와는 완전히 다른 별모양의 형태를 가지고 있다. 이 肺癌細胞는 주변의 細胞와 방사형 섬유로 연결되어 있는데, 이 방사형 섬유는 낮은 배율의 관찰에서 A-427 肺癌細胞를 별모양으로 보이게 한다. 細胞의 크기는 정상적인 表皮細胞의 절반이하이며 細胞가운데 둥근 모양의 큰 핵을 가지고 있다.

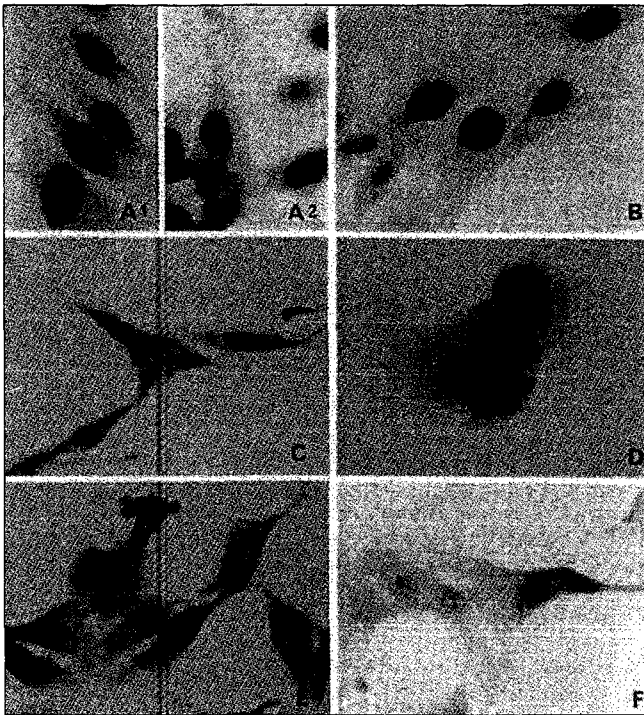


Fig. 1. Photomicrographs of WI-26 VA, normal lung epithelial cells were treated with several medicine herbs. Cells were stained with Giemsa' s method. ; A1: Control group incubated in serum medium. ; A2: Control group incubated in serum-free medium. Cells begin to decrease slightly in their volume after incubation in serum-free medium.; B: Cells were treated with Samgibopye-tang. The cells have grown better than the control group. ; C: Cells were treated with Wikyeong-tang. The nucleus condensed and the cytoplasm constricted. ; D: Cells were treated with Samso-eum. They became round and aggregated with adjacent cells. ; E: Cells were treated with Eunkyo-san. They begin to shrink and some apoptotic bodies appeared in the nucleus. ; F: Cells were treated with Gilgyeung-tang. They were constricted but slightly recovered.

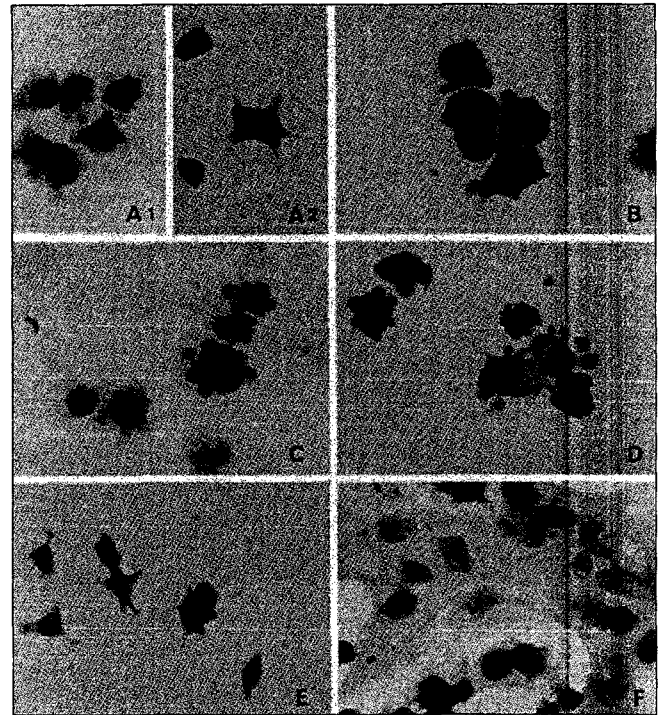


Fig. 2. Photomicrographs of A-427, lung carcinoma cells were treated with several medicine herbs. Cells were stained with Giemsa' s method. ; A1: Control group incubated in serum medium. ; A2: Control group incubated in serum-free medium. Cells begin to decrease slightly in their volume after incubation in serum-free medium.; B: Cells were treated with Samgibopye-tang. The cells have grown better than the control group. ; C: Cells were treated with Wikyeong-tang. The cytoplasm were projected like footmark of bear in shape. ; D: Cells were treated with Samso-eum. Cells begin to decrease and condense. ; E: Cells were treated with Eunkyo-san. They shrank severely and showed a star-like shape. ; F: Cells were treated with Gilgyeung-tang. They begin to be recovered to the normal cells in shape.

대조군에서 serum이 첨가된 배지에서 자란 肺癌細胞와 serum이 첨가되지 않은 배지에서 자란 肺癌細胞를 비교해 볼 때, 24시간 동안 serum이 첨가되지 않은 배지에서 배양시킨 肺癌細胞들은 細胞質이 약간 수축했다(Fig. 2-A1, A2). 蔘耆補肺湯으로 처리된 肺癌細胞는 serum이 첨가된 배지에서 자란 細胞만큼 잘 자라는 현상을 나타냈다. 일

부 細胞에서 핵의 모양이 약간 변형되고 細胞質에서 뺀어나온 돌기가 사라진 것이 관찰되었으나, 전체적인 細胞의 성장은 양호했다. 이러한 현상은 蔘耆補肺湯으로 처리된 정상細胞의 관찰결과와도 일치한다(Fig. 2-B). 葦莖湯으로 처리된 肺癌細胞는 細胞의 수가 약간 감소했으나, 남아있는 대부분의 細胞들은 정상적인 형태를 보였다. 일부細胞에서

細胞質이 수축함과 동시에 부분적인 파괴가 나타났고, 약간 변형된 핵도 관찰되었다(Fig. 2-C). 蔘蘇飲으로 처리된 肺癌細胞는 핵의 둥근 모양을 상실했고, 細胞質도 정상적인 별모양을 보이지 않았다. 핵이 정상처럼 보이는 細胞일지라도, 細胞質의 파괴 및 이탈이 발생한 것으로 나타났다(Fig. 2-D). 銀翹散으로 처리된 細胞들은 그 대부분이 대조군과

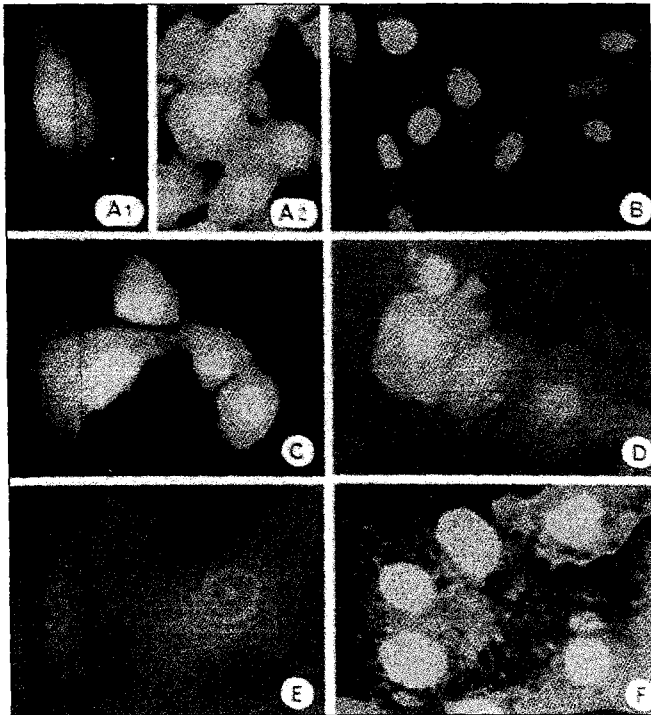


Fig. 3. Fluorescence photomicrographs of WI-26 VA, normal lung epithelial cells were treated with several medicine herbs. Cells were stained with Ethidium Bromide and Acridine Orange. ; A1: Control group incubated in serum medium. ; A2: Control group incubated in serum-free medium. Cells appeared in normal green color and begin to decrease slightly in their volume after incubation in serum-free medium.; B: Cells were treated with Samgibopye-tang. The cells have grown better than the control group and most of them appeared green. ; C: Cells were treated with Wikyeung-tang. The cells begin to change to red color in the cytoplasm, but around the nucleus was low-green color.; D: Cells were treated with Samsou-eum. The cells were all red, indicating serious damage in the whole cell, and some cells suffered total destruction. they became round and aggregated with adjacent cells. ; E: Cells were treated with Eunkyo-san. The cells were red and begin to be apoptotic. ; F: Cells were treated with Gilgyeung-tang. They shrank but showed no sign of nuclear damage.

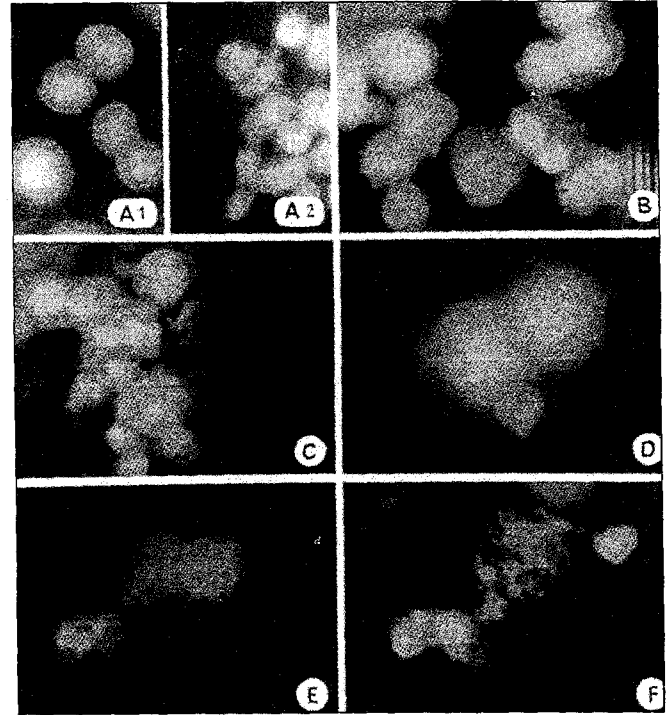


Fig. 4. Fluorescence photomicrographs of A-427, lung carcinoma cells were treated with several medicine herbs. Cells were stained with Ethidium Bromide and Acridine Orange.; A1: Control group incubated in serum medium. ; A2: Control group incubated in serum-free medium. The cells were green and decreased slightly in their volume after incubation in serum-free medium.; B: Cells were treated with Samgibopye-tang. The cytoplasm were damaged and changed to red in color.; C: Cells were treated with Wikyeung-tang. The nuclear of some cells were yellow still yet.; D: Cells were treated with Samsou-eum. The cells lost its normal morphology, expending, and looked suffering necrosis.; E: Cells were treated with Eunkyo-san. Some cells shrank severely and all appeared red. ; F: Cells were treated with Gilgyeung-tang. Some cells differentiated to morphological normal ones.

는 다른 삼각 형태를 보였으며, 그 모서리 부분이 가늘게 뻗어 있었다. 핵 또한 대부분의 細胞에서 한 방향으로 길게 늘어난 형태를 보였으며 일부 細胞에서는 심각한 細胞質 수축이 관찰되었다 (Fig. 2-E). 桔梗湯으로 처리된 肺癌細

胞는 비교적 정상적인 별모양을 보였으며, 細胞손상이라고는 보기 어려운 형태 변화가 관찰되었는데, 그 변화된 모습은 癌細胞가 아닌 정상細胞에서 나타나는 형태였다. 그러나 정상細胞로 분화되는 細胞사이에 정상細胞로 분화되지 않은

癌細胞도 관찰되었다(Fig. 2-F).

2. 細胞死의 조사

細胞死의 발생여부를 조사하기 위해 Ethidium Bromide(EtBr)Acridine Orange(AO) 염색을 이용했다. EtBr과

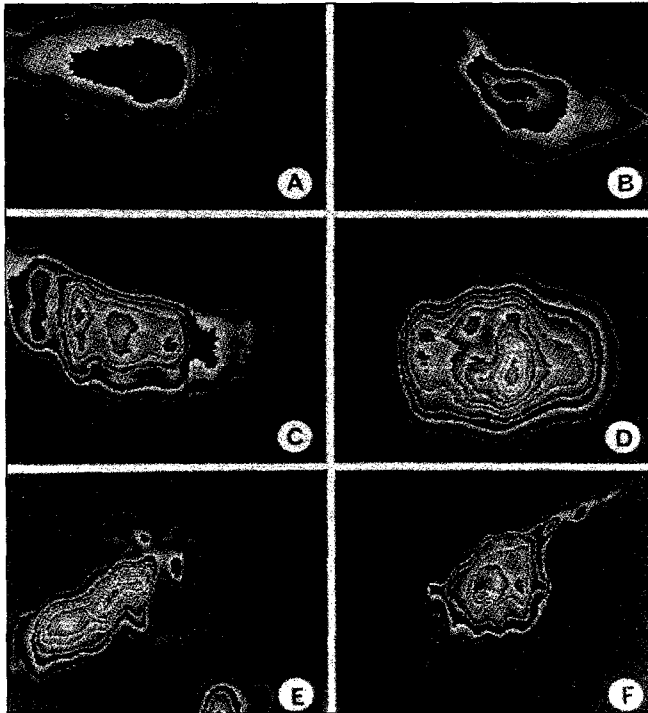


Fig. 5. ACAS 570 Laser photomicrographs of WI-26 VA, normal lung epithelial cells were treated with several medicine herbs. ; A1: Control group cell. The cytoplasm was purple and the nucleus dark blue.; B: Cells were treated with Samgibopye-tang. The cells was very similar with A in its color. ; C: Cells were treated with Wikyeung-tang. The area of green and dark blue color was extended.; D: Cells were treated with Samsu-eum. The damaged area(green and red color) was more extended then C.; E: Cells were treated with Eunkyo-san. The cells shrank, and red and green color were enlarged in the area.; F: Cells were treated with Gilgyeung-tang. The cells was constricted but red color was not observed.

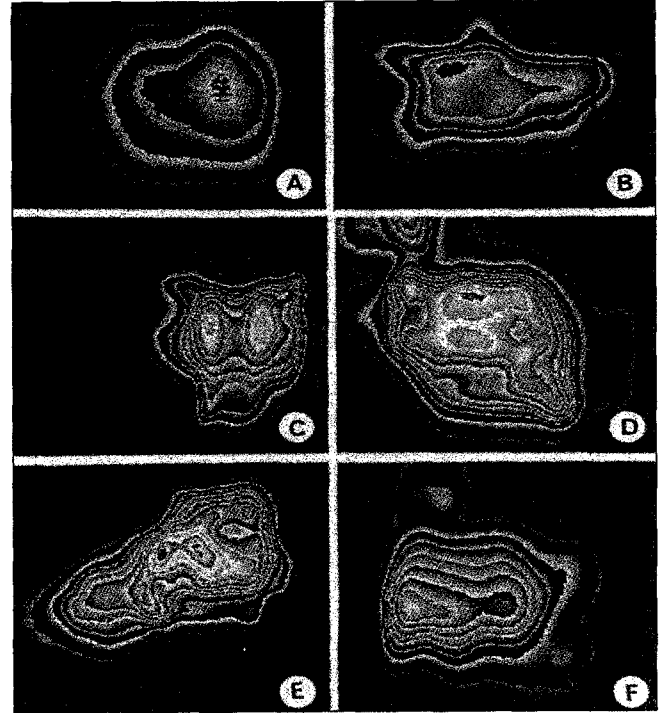


Fig. 6. ACAS 570 Laser photomicrographs of A-427, lung carcinoma cells were treated with several medicine herbs. ; A1: Control group cell. The cytoplasm was purple and the nucleus dark blue.; B: Cells were treated with Samgibopye-tang. The volume of the cell has been slightly decreased, but no red color was observed.; C: Cells were treated with Wikyeung-tang. The cytoplasm was constricted and red color occuued partially in the nucleus.; D: Cells were treated with Samsu-eum. The cells lost its morphological feature to be expended.; E: Cells were treated with Eunkyo-san. Red color occupped apparently in the nucleus.; F: Cells were treated with Gilgyeung-tang. The cells were suffering cytoplasmic protrusion, suggesting that it may be differentiated to the normal lung cell(Note Fig. 2-F).

AO는 형광성 DNA結合物質로서, 細胞膜의 손상정도를 통해서 細胞死를 겪고 있는 細胞의 수나 그 細胞들이 細胞死의 어느 단계에 있는지를 알아보는데 사용된다. EtBr은 죽은 細胞에 의해서만 흡입되고, DNA 및 RNA와 결합하여 붉은 색을 나타낸다. AO는 살아있는 細胞와 죽은 細胞 모두에 의해서 흡입되며, DNA와 결합하여 초록색을 나타내고, RNA와 결합하여 옅은 주황색

을 띤다. EtBr에 의한 발광은 AO에 의한 것보다 훨씬 강하다. 따라서, 살아있는 細胞는 밝은 초록색의 핵과 옅은 붉은 색의 細胞質을 보이거나 완전히 초록색으로 나타나고, 죽은 細胞는 밝은 주황색의 핵과 어두운 주황색의 細胞質을 가지게 된다".

염색 후, 정상細胞의 대조군에서 細胞들은 모두 정상적인 초록색의 핵과 細胞質을 보였으며, 細胞손상을 나타내는

붉은 계통의 색은 나타나지 않았다(Fig. 3-A1, A2). 蔘耆補肺湯으로 처리된 細胞들은 대부분이 초록색을 나타냈으며 붉은 계통의 색은 보이지 않았다. 핵의 둥근 모습이 뚜렷했으며, 細胞質의 흐트러진 모습 및 특이한 색 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 3-B). 葦莖湯으로 처리된 細胞에서 핵은 비교적 정상적인 모양과 초록색을 보였으나, 細胞質은 약간 손상된 모습으로 가장자리에서부터 붉

게 나타났다(Fig. 3-C). 蓼蘇飲으로 처리된 細胞들은 정상적인 細胞 형태와 색을 모두 상실했고, Giemsa염색에서 관찰되었던 형태변화가 붉은 색의 핵과 細胞質으로써 확인되었다. 대부분의 細胞에서 붉게 나타난 핵은 비교적 둥근 모습을 유지하고는 있었으나, 일부 細胞의 細胞質은 완전히 파괴된 것으로 관찰되었다(Fig. 3-D). 銀翹散으로 처리된 細胞들의 핵은 비교적 둥근 모양을 유지하고 있었으나, 細胞質은 정상적인 모양을 잃고 둥글게 뭉치는 형태변화를 보였으며, 대부분의 細胞에서 핵과 細胞質이 모두 붉게 나타났다(Fig. 3-E). 桔梗湯으로 처리된 細胞들은 대조군과 비슷한 핵 모양 및 색깔을 보였으나, 細胞質은 약간 수축되고 부분적으로 파괴되어 붉은색으로 관찰되었다(Fig. 3-F).

肺癌細胞의 대조군은 Giemsa염색에서의 별모양이 형광현미경 관찰에서는 둥근 모양으로 나타났으며, 정상적인 초록색을 보였다. serum이 첨가되지 않은 배지에서 자란 肺癌細胞는 약간 작아진 모양이었으나, 전체적인 형태와 색상은 정상이었다(Fig. 4-A1, A2). 蓼耆補肺湯으로 처리된 肺癌細胞들은 대부분이 부분적으로 붉은 細胞質을 가지고 있었으며, 일부 細胞에서는 형태는 정상적이지만 붉게 염색된 핵도 관찰되었다. 細胞의 전체적인 모양은 대조군과 유사하나, 細胞質이 부분적으로 손상된 細胞가 관찰되었다(Fig. 4-B). 葦莖湯으로 처리된 肺癌細胞들은 대조군에 비해서 약간 수축했고 붉은 색으로 나타났지만, 핵은 대부분이 정상적인 모양과 색깔을 유지하고 있었다. 細胞質이 부분적으로 파괴된 細胞도 있었으나, 심한 細胞 손상은 관찰되지 않았다(Fig. 4-C). 蓼蘇飲으로 처리된 細胞들은 핵과 細胞質이 모두 붉게 나타났다. 특히 細胞質에서의 붉은

얼룩은 細胞質에 상당한 손상이 있었음을 보여 준다(Fig. 4-D). 銀翹散으로 처리된 肺癌細胞들은 대부분에서 핵과 細胞質이 모두 붉게 나타났으며, 확실한 細胞質의 파괴가 관찰되었다. 일부 細胞에서는 부분적으로 파괴되어 정상적인 둥근 모양을 상실했 핵도 관찰되었다(Fig. 4-E). 桔梗湯으로 처리된 肺癌細胞는 Giemsa염색에서 보였던 細胞의 형태변화를 형광현미경상에서도 보였다. 대부분의 細胞가 細胞質이 약간 수축한 채로 붉게 나타났으나, 심한 細胞質 손상은 관찰되지 않았다(Fig. 4-F).

3. 細胞內的 細胞死 조사

Laser cytometry ACAS 570은 레이저 광원과 EtBr-AO 염색을 이용하여 細胞死에서 나타나는 핵의 손상 정도를 보여주는 효과적인 도구이다. 손상되지 않은 細胞들은 EtBr과 AO로 염색된 후, ACAS상에서 보라색의 細胞質과 푸른 색의 핵으로 나타난다. 그러나, 細胞가 손상되면 핵에서부터 붉은 계통의 색이 나타나고, 손상 정도가 심할 경우 핵 전체가 붉게 나타난다.

정상細胞의 대조군에서 細胞는 핵부근에서 과관색을 보이며, 붉은 색은 나타나지 않았다. serum이 첨가된 배지에서 배양된 細胞들에 비해 serum이 첨가되지 않은 배지에서 자란 細胞들은 좀더 가늘게 나타났다(Fig. 5-A). 蓼耆補肺湯으로 처리된 細胞들은 Giemsa염색과 형광현미경 관찰결과와 마찬가지로, 細胞는 특이한 형태변화나 별다른 손상을 보이지 않고, 대조군의 細胞와 비슷하게 나타났다(Fig. 5-B). 葦莖湯으로 처리된 細胞들은 핵부근의 초록색 얼룩으로 판단할 때, 약간의 핵손상이 추정되며, 대조군의 細胞에 비해서 약간 수축된 모양으로 나타났다(Fig. 5-C).

蓼蘇飲으로 처리된 細胞들의 둥글게 뭉치는 형태변화는 ACAS상에서도 분명히 관찰되었다. 핵부근의 붉은 색은 심각한 손상정도를 나타내며, 특히 細胞質의 형태변화는 細胞가 더 이상 살아있다고 보기 어려울 정도로 심각했다(Fig. 5-D). 銀翹散으로 처리된 細胞들에서도 細胞質과 핵의 손상이 관찰되었다. 선명한 분홍색의 띠로 나타난 핵은 그 정상적인 형태를 상실한 것으로 관찰되었으며, Giemsa염색과 형광현미경에서와는 다르게, 細胞質의 파괴가 선명하게 드러났다(Fig. 5-E). 桔梗湯으로 처리된 細胞에서 심각한 細胞손상이나 細胞質의 파괴는 나타나지 않았으나, 細胞가 심하게 수축한 것으로 관찰되었다. 핵의 형태변화는 뚜렷하지 않으나, 細胞質의 형태는 대조군의 細胞들과 상당히 달랐다(Fig. 5-F).

肺癌細胞의 대조군에서 serum이 첨가된 배지에서 자란 肺癌細胞와 serum이 첨가되지 않은 배지에서 자란 肺癌細胞 모두 둥근 형태로 나타났으며, 푸른 색의 핵도 선명하게 나타났다(Fig. 6-A). 蓼耆補肺湯으로 처리된 肺癌細胞에서 특이한 細胞손상은 관찰되지 않았으나 상당한 형태변화가 나타났다. 핵과 細胞質 모두 둥근 모양을 상실하고 길게 늘어진 모습을 보였다(Fig. 6-B). 葦莖湯으로 처리된 肺癌細胞들은 부분적으로 손상된 핵을 보였으며, 細胞의 형태도 둥근 모양을 벗어나서 여러군데 들쭉날쭉한 모습을 보였다. 細胞가 전체적으로 약간 수축한 것으로 관찰되었다(Fig. 6-C). 蓼蘇飲으로 처리된 肺癌細胞들은 대조군과 비교해서 핵의 형태가 약간 달라졌으며, 핵의 부분적인 손상이 관찰되었다(Fig. 6-D). 銀翹散으로 처리된 肺癌細胞는 細胞가 한쪽으로 일그러지는 형태변화를 보였으며, 핵의 손상도

뚜렷하게 관찰되었다. 細胞의 손상정도가 다른 韓藥으로 처리된 細胞들에 비해서 가장 심한 것으로 나타났으며, 두드러진 細胞質의 파괴는 관찰되지 않았다(Fig. 6-E). 桔梗湯으로 처리된 肺癌細胞들은 비교적 정상적인 형태를 보였으나, 細胞 손상으로는 보기 어려운 細胞質의 들출이 관찰되었는데, 이것은 Giemsa염색에서 나타난 형태변화와 유사한 결과였다. 극히 일부 細胞에서 부분적으로 손상된 핵이 관찰되었으나, 핵의 형태를 바꿀 만큼 심하지는 않았다(Fig. 6-F).

IV. 考 察

韓醫學에서 “肺는 五臟六腑의 모든 氣를 주관한다.”¹²고 하였으며 肺는 呼吸을 主司하여 기체의 교환을 진행함으로써 인체의 생명활동을 유지하는 기능을 수행하고 百脈이 모여 혈액순환에 참여함으로써 水穀의 精微를 全身에 收布하는 機能을 修行하며, 五臟六腑와 經絡의 氣의 성쇠가 모두 肺와 밀접한 관계가 있는 것으로 본다¹.

이에 肺가 外邪를 感受하면서 外感風熱 혹은 外感風寒이 化熱하여 肺에 蘊結되면 熱壅血瘀 血脈損傷 鬱結成癰 된다¹³고 하였다. 여기서 癰이란 현대에 있어서 악성종양 혹은 膿瘍을 말하는데, 韓醫學 文獻上 癰이란 용어는 宋代《衛濟寶書》에서 최초로 기록하고 있으나¹⁴, 이에 대한 皮相적인 認識은 훨씬 이전으로 內經에 腸覃, 石瘕 등의 용어에서 엿볼 수 있다¹⁵.

韓醫學적으로 肺癌은 咳嗽, 胸痛, 咯血, 體重減少, 發熱, 胸悶, 氣短 등의 증상이 나타나는 肺脹¹⁶, 肺咳¹⁷, 肺積¹⁸, 食賁¹⁸, 肺癰¹⁹ 등의 범주에 속한다고 볼 수 있는데 그 발병의 원인으로는 正氣

가 상하여 肺氣가 虛해지면 肺의 고유 기능인 宣發肅降 機能失調로 熱毒, 濕, 痰 등의 邪氣가 相結하여 오래되면 氣滯, 血滯의 病期를 걸치면서 결국 積을 이루며 이때 患者의 正氣 상태에 따라 病症의 輕重과 豫後가 相異하게 나타난다고 볼 수 있다²⁰.

治療에 있어서는 滋陰生津, 益氣養陰, 益氣健脾, 滋陰 溫陽 등 扶正培本을 爲主로 하고, 化痰軟堅, 清熱解毒, 活熱化瘀 등의 治法을 겸하는데, 肺癌의 初期에는 解毒去邪, 中期에는 攻補兼施, 末期에는 補虛扶正的 治法을 주로 사용하였다¹.

서양의학에서는 악성종양에 대하여 병리학적으로 癌이라 규정하고 있으며, 빠른 침윤성 성장과 체내 각 부위로의 확산 및 전이와 같은 특이성을 지니고 있어 생명에 위협을 초래할 뿐만 아니라 현재 인류에게 있어서 가장 큰 위협성 있는 全身性 疾患으로 인식하고 있다²¹.

서양의학에서 인식하는 肺癌의 원인으로 가장 명확하고도 흔한 것은 흡연이며, 이 외에 대기오염, 직업적 원인물질 노출, 유전적 소인, 식이 등이 있다. 그 증상으로는 기침, 객담, 혈담, 반복성 肺炎, 체중감소, 흉통, 발열, 호흡곤란, 림프선 비대, 뼈의 통증 등이 나타난다²².

肺癌에 대한 治療는 확진 후 우선시 되는 것은 수술이 가능하면 외과적 수술로서 종양을 제거하고 남아있는 癌細胞의 제거와 전이 및 재발 방지를 위해서 화학요법과 방사선치료를 실시하게 되는데, 肺癌은 대부분이 3~4기에 이르러서야 확진되므로 수술이 가능한 경우는 1/4에 불과하다²³.

즉, 서양의학적인 치료는 수술이 불가능한 경우가 많고 화학치료나 방사선치료 도중에 患者들이 견디지 못하거나 부작용으로 인해 치료를 중단하는 경우

가 빈번하다. 치료를 마치는 患者들이게 있어서도 종양細胞는 어느 정도 억제되어 수명은 연장되지만, 면역기능을 비롯한 여러 신체 기능이 저하되어 생존의 質은 나빠진다²⁴. 뿐만아니라, 외과적 수술요법은 전이된 종양의 치료가 불가능하다는 한계점을 가지고 있고, 방사선 치료는 국소적인 침투성 종양의 치료에는 유효하나 이미 전이중인 종양의 치료에는 실효성이 없으며, 화학요법은 약물의 종양에 대한 선택성과 정상細胞에 대한 독성이 문제가 되고 있다⁴.

최근에는 기존의 이러한 치료법의 보완으로 서양의학에서는 온열요법을 이용하고 있는데, 온열치료는 조직학적 종류에 관계없이 악성종양細胞의 살상에 대단히 효과적이며, 특히 방사선 치료 또는 抗癌製치료와 병용시 단독치료의 효과에 비해 약 1.5 - 2배 정도의 상승효과가 있으며, 국소관해율의 현저한 증가가 있다고 보고되고 있다²⁵. 뿐만 아니라 한의학에서는 기존 서양의학의 부작용을 보완하기 위해 면역기능강화에 관한 한방약물의 실험연구가 이루어지고 있다⁶.

현재 중국등에서는 서의학적인 癌치료법과 병행하여 韓藥材를 활용함으로써 癌治療의 效율을 높이고 생존율을 증가시키며, 서의학적인 癌治療로 인한 부작용을 줄이는 治療法으로 많이 이용하고 있지만^{3,5,26,27}, 국내에서는 그러한 천연 韓藥物들이 어떤 종류의 세포 생물학적인 특성을 가지고 있는지에 대한 연구가 거의 이루어지지 않는 실정이다. 따라서 肺癰에 통용되는 5가지의 복합 處方을 이용하여 癌細胞와 정상細胞의 형태학적 변화를 현미경을 통하여 관찰하고, 細胞死를 조사하기 위해 형광 염색한 후 형광 현미경하에서 관찰하였다. 그리고 細胞내의 細胞死 진행

범위를 조사하기 위해 Laser cytometry ACAS 570(Meridien, USA)상에서 관찰하였다.

본 實驗에서 사용한 處方은 《東醫寶鑑》⁸⁾과 《東醫肺系內科學》의 肺癰門에서 그 증상과 병기의 치료원칙에 따라 通用方에 準하여 선택 實驗하였다. 그 중 蔘耆補肺湯은 회복기에 일반적으로 사용되며, 補陰益氣 潤肺하는 效能이 있어 咳嗽, 喘急, 呼吸困難, 或 腎水不足 虛火上炎 痰涎壅成, 或 吐膿血 發熱作渴 小便短澀에 사용된다. 細胞실험의 결과 정상細胞의 성장에 도움을 주는 것으로 나타났지만, 肺癌細胞에 대해서는 특별한 성장억제 및 細胞손상 유발효과 등은 보이지 않았다. 즉, 細胞가 자라는 양상이 serum을 첨가한 배지에서 성장한 細胞와 유사한 것을 볼 때, 蔘耆補肺湯의 구성성분중에 성장을 촉진시키는 物質이 작용함을 추측할 수 있다. 이것은 앞으로 物質분석을 통해 밝혀야 할 것이지만, 문헌에 회복기의 患者들에게 사용되는 韓藥으로서 나타난 蔘耆補肺湯의 효능과 일치하는 결과로, 외과적인 종양제거 수술 후, 정상적인 조직의 빠른 회복이 필요할 경우 상당한 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

葦莖湯은 肺癰을 다스리는 常用方으로 이미 증상이 발했거나 앞으로 생길 것을 막론하고 사용되는데, 《千金要方》²⁸⁾에 기재된 이래 여러 醫家에 의해 인용되어 왔으며, 淸熱瀉火 利水排膿의 效能으로 咳有微熱, 煩滿, 吳中甲錯을 治하여 當吐如膿한다 하였다. 細胞실험의 결과 정상細胞의 성장에 거의 도움을 주지 않았으며, 腫瘍細胞의 성장억제에도 그리 큰 효과를 나타내지 못했다. 형광 현미경 관찰결과는 정상細胞와 腫瘍細胞 모두 葦莖湯에 의해서 핵보다는 細胞質이 먼저 손상되는 것으로 나타났

는데, 그 손상정도는 Giemsa염색에서 정상細胞보다 癌細胞에 훨씬 컸다. 같은 농도의 蔘蘇飲이나 銀翹散에 비해서는 細胞에 대한 영향이 약소한데, 이는 정상細胞에 대한 독성이 蔘蘇飲이나 銀翹散보다는 훨씬 약하다는 것을 의미한다. 이러한 결과를 통해 볼 때 葦莖湯은 전반적인 肺癰의 증상에 다른 處方과 병합하여 사용하는 것이 효과적이라 생각되며, 역대 處方을 통해서도 葦莖湯은 단독處方보다는 복합處方으로 다용하고 있다.

桔梗湯은 《濟生方》²⁹⁾에 기재된 이후 여러 醫家에서 인용되어 오고 있고, 益氣排膿 解毒의 효능으로 肺癰, 咳嗽膿血, 咽喉多渴, 大小便不利를 다스린다고 하였다. 細胞실험의 결과 정상細胞에 있어서는 크기가 약간 줄어들었지만, 葦莖湯, 銀翹散, 蔘蘇飲을 처리한 細胞들과 비교해 볼 때 정상적인 형태에 가장 근접해 있었다. 癌細胞에 있어서는 형태를 정상細胞와 비슷한 형태로 바꾸는 효과를 보였는데, 이는 桔梗湯이 지속적으로 투여될 경우 비정상적인 細胞에 어떤 영향을 줄 수 있음을 의미한다. 桔梗湯과 葦莖湯은 보통 開膈의 합방으로 쓰이는데, 朴³⁰⁾과 韓³¹⁾ 등은 연구논문에서 桔梗湯이 葦莖湯에 비해 肺손상에 보다는 나은 효과가 있었다고 보고하고 있으며, 李³²⁾의 보고에 따르면 桔梗湯이 인체 肺細胞의 細胞 분열주기를 억제하는 기능을 가지고 있으며 이러한 기능은 특히 肺細胞가 손상을 입어 정상적이 기능을 수행할 수 없는 상황이 야기될 경우, 이들 손상 細胞의 빠른 회복을 촉진하는데 기여한다고 한다. 이를 통해 볼 때 상기의 실험결과와도 어느정도 연결하여 추정해볼 수 있고, 앞으로 보다 정밀한 연구를 통해 분석해야 할 것으로 생각된다.

銀翹散과 蔘蘇飲은 化膿症의 초기에 사용되는데, 蔘蘇飲의 경우 宣肺氣, 去風寒, 益氣解表, 和中化痰의 效能으로 外感·內傷으로 發熱頭痛 嘔逆咳嗽 痰塞中焦 등의 증상을 治療한다. 銀翹散은 疏散風熱 淸熱解毒 淸肺化痰의 效能이 있어 肺癰 肺熱症, 風溫, 肺炎 초기등 급성 炎症性質患에 사용된다. 두 處方 모두 腫瘍細胞와 정상細胞 모두에 치명적으로 나타났다. 특히 蔘蘇飲은 정상細胞에도 강한 독성을 보이지만, Giemsa염색사진으로 판단해보건데 肺癌細胞에서 細胞괴사(necrosis)로 보이는 특징적인 현상을 보이고 있다. 細胞괴사에 의해서 생성된 細胞 잔유물들이 대식細胞를 유인한다는 여러 연구가 있다³³⁻³⁶⁾. 銀翹散은 정상細胞와 肺癌細胞 모두에서 심한 細胞質 수축을 유발했는데, 형광사진으로 판단할 때 蔘蘇飲과는 달리 細胞 자살(apoptosis)로 보인다. 이것이 細胞괴사와 같은 염증반응은 아니지만, 대식細胞에 의해서 처리되는 것은 같다³⁷⁻³⁹⁾. 상기의 실험결과는 銀翹散의 경우 심한 병증에 의해 화농이 발생할 때 患者의 체력이 아직 성할 경우 초기에 급히 消炎排膿의 목적으로 사용할 수 있을 것으로 생각되며, 蔘蘇飲의 경우 일반적인 感冒에 內·外傷을 막론하고 多用하는 處方으로 崔⁴⁰⁾의 보고에 의하면 O₃중독에 의한 肺손상에 유의한 결과가 있다고 하나, 이번 細胞실험의 결과로 細胞 독성이 심하게 나타나는 것으로 볼 때 보다 세밀한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 結 論

전통 한약처방 가운데 肺癌치료에 응용할 수 있는 蔘耆補肺湯, 葦莖湯, 蔘蘇飲, 銀翹散, 桔梗湯 등 5가지 韓藥을 肺

의 정상細胞(WI-26 VA lung normal cell)과 肺癌細胞(A-427 lung carcinoma cell)에 처리한 후, 그 효과를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 麥耆補肺湯은 특이한 형태적 변화 없이 정상細胞와 癌細胞 모두에서 성장을 촉진시켰다.

2. 葦莖湯은 정상細胞에서 細胞質 수축과 같은 약간의 형태변화를 유발했으나 細胞의 성장을 크게 억제시키지는 않았으며, 癌細胞에서도 비슷한 효과를 보였다.

3. 麥蘇飲을 처리한 경우 정상細胞가 성장하지 못하고 그 형태가 둥글게 되었고 핵과 細胞質이 손상되었다. 肺癌細胞는 細胞質이 수축되었고 핵이 농축되는 것처럼 보였다.

4. 銀翹散은 정상細胞에서 약간의 細胞質 수축과 함께 핵의 손상을 유발하였으며, 종양細胞에서도 같은 양상을 보였다.

5. 桔梗湯은 정상細胞에 대해서는 약간의 細胞質 수축 외에 별다른 손상을 보이지 않았으나, 癌細胞에서는 특이하게도 정상細胞로 분화되어가는 형태적 변화가 발견되었다.

이상의 결과로부터, 麥耆補肺湯이 細胞 성장에 가장 좋고, 그 다음 葦莖湯, 그리고 桔梗湯의 순서로 이어진다. 그러나 麥蘇飲과 銀翹散은 정상細胞에 치명적인 손상을 유발함과 동시에 肺癌細胞에서도 강한 독성을 보였다.

VI. 參考文獻

- 대한병리학회. 병리학(제3판). 서울: 고문사; 1998, 201.
- 보사부. 한국보건연감. 서울: 1995, 304-16.
- 裴基采, 金聖勳. 肺癌의 辨證과 治方에 대한 文獻的 考察. 대전대논문집 1997; 5(2):117-28.
- 서울대학교 의과대학. 腫瘍學. 서울: 서울대학교출판부; 1992, 1-3, 23-43, 91-5, 126.
- 황충연. 폐암의 동서의 결합치료에 관한 문헌적 고찰. 대한한의학회지 1995; 16(2):177-94.
- 김성훈. 한의학계의 암연구동향과 연구 전략에 대한 연구. 대한한의학회지 1998;19(1):470-98
- 정승기, 이형구. 東醫肺系內科學. 서울: 민서출판사; 1993, 11, 31-7.
- 허준. 東醫寶鑑5권. 서울: 대성문화사; 1992, 392-4.
- Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology. 9th ed. New York: W. B. Saunders Company; 1969, 642-3.
- Micheal HR, Edward JR, Lynn JR. Histology: A textbook and atlas. 2nd ed. The U.S.: William & Wilkins; 1989, 512-3.
- Lawrence MS, Barbara AO. Methods in Cell Biology vol.49: Cell Death, London: Academic Press; 1995, 172-3.
- 김완희, 최달영. 臟腑辨證論治. 서울: 성보사; 1990, 265.
- 구본홍. 東醫內科學. 서울: 서원당; 1985, 265.
- 余桂清. 歷代中醫腫瘤安論選粹. 北京: 北京出版社; 1988, 1-2.
- 홍원식. 精交黃帝內經靈樞. 서울: 동양의학연구원출판부; 1985, 38, 249, 294, 317.
- 홍원식. 精交黃帝內經素問. 서울: 동양의학연구원출판부; 1985, 38, 128, 178.
- 梁向輝. 金匱要略註釋. 中國: 國立編譯館出版; 1995, 89-101.
- 陳三良. 難經譯釋. 中國: 昭仁出版社; 188.
- 李梴. 編註醫學入門, 雜病篇. 서울: 대성문화사; 1984, 144.
- 최승훈. 東醫腫瘍學. 서울: 행림출판사; 1995, 207-18.
- 대한병리학회. 병리학. 서울: 고문사; 1990, 225.
- 대한임상의학연구소. 알기쉬운건강진단해설. 서울: 의학문화사; 1994, 241.
- 김노경. 암의 진단과 치료. 서울: 여문각; 1992, pp.74-94.
- 이문호. 내과학(하). 서울: 학림사; 1986, 1614.
- 문창우, 염하용. 국소 진행된 직장암의 방사선-온열병용치료의 결과. 대한온열종양학회지 1999;4(1): 55-66.
- 李佩文. 6년來 腫瘍과 관련이 있는 논문 의 변화로 본 증서의 결합으로 腫瘍을 치료하는 추세. 한글판 증서의 결합 1993;72.
- 박정희, 김병탁, 김성훈. 폐암의 한의치 료에 관한 문헌적 고찰. 대한한의학회지 1995; 16(1):71-96.
- 손사막. 備急千金要方. 서울: 대성문화사; 1989, 315.
- 엄용화. 欽定四庫全書 子部 醫家類(11) 濟生方 卷八. 서울: 대성문화사; 1995, 520.
- 박정희. 葦莖湯, 加味葦莖湯의 A549에 대한 세포독성과 S-180D에 대한 항암 효과. 대한동의병리학회지 1995;10: 217-45.
- 한재수. 桔梗湯 및 千金葦莖湯加味方의 효능에 관한 실험적 연구. 경희한의대는 문집 1992;15:361-72.
- 이형구. 桔梗湯이 인체 폐세포에 미치는 영향에 관한 분자생물학적 연구. 대한한 의학회지 1999;20(2):88-97.
- Corradin SB, Buchmuller-Rouiller Y, Mauel J. Phagocytosis enhances murine macrophage activation by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. Eur. J. Immunol. 1991: 10:2553-8.
- Barbe E, Dopp EA, Damoiseaux JG, van den Berg TK, Dijkstra CD. The role of macrophages in regeneration of splenic tissue after autologous transplantation in rat. Adv. Exp. Med. Biol. 1994;355:57-61.
- Rungby J. An experimental study on silver in the nervous system and on aspects of its general cellular toxicity. Dan. Med. Bul. 1990;37(5):442-9.
- Claudio E, Segade F, Wrobel K, Ramos S, Lazo PS. Activation of murine macrophages by silica particles in vitro is a process independent of silica-induced cell death. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1995;13(5): 547-54.
- Stern M, Meagher L, Savill J, Haslett C. Apoptosis in human eosinophils. Programmed cell death in the eosinophil leads to phagocytosis by macrophages and is modulated by IL-5. J. Immunol. 1992;148(11):3543-9.
- Fadok VA, Voelker DR, Campbell

PA, Cohen JJ, Bratton DL, Henson PM. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J. Immunol.* 1992;148(7):2207-16.

39. Savill JS, Wyllie AH, Henson JE, Walport MJ, Henson PM, Haslett C. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macro-

phages. *J. Clin. Invest.* 1989;83(3):865-75.

40. 최석봉, 이형구. 蔘蘇飲의 鎮痛 解熱 및 O_3 중독으로 인한 흰쥐 폐손상에 미치는 영향. *경희한의대논문집* 1985;8:139-48.