

Airway Smooth Muscle에 미치는 紫菀의 효과

나경상¹ · 권의광¹ · 소응향¹ · 서은미¹ · 한종현²

원광대학교 한의과대학 약리학교실¹, 원광대학교 한의학전문대학원²

Effects of *Radix Asteris* on Airway Smooth Muscle

Kyung-Sang Na · Eui-Kwang Kwon · Yeung-Hyung Soo · Eun-Mi Suh · Jong-Hyun Han¹

Dept. of Pharmacology, College of Oriental Medicine¹,
Professional Graduate School of Oriental Medicine²,
Wonkwang University

Abstract

Radix Asteris has been used in Korea for many centuries as a treatment for respiratory disease. The effect of *Radix Asteris* on tracheal smooth muscle is not known. The purpose of the present study is to determine the effect of *Radix Asteris* on histamine induced tracheal smooth muscle contraction in rats and guinea pigs. Guinea pig(500g, male) and Sprague Dawley rats (250g, male) were killed by CO₂ exposure and a segment (8-10mm) of the thoracic trachea from each rat and guinea pig was cut into equal segments and mounted 'in pairs' in a tissue bath. Contractile force was measured with force displacement transducers under 0.5g loading tension. The dose of histamine (His) which evoked 50% of maximal response (ED₅₀) was obtained from cumulative dose response curves for histamine (10⁻⁷~10⁻⁴M). Contractions evoked by His (ED₅₀) were inhibited significantly by *Radix Asteris*.

In guinea pig tracheal smooth muscle, the mean percent inhibition of histamine induced contraction was 120.5% ($p<0.01$) after 100 μ l/ml *Radix Asteris*.

In rat tracheal smooth muscle, the mean percent inhibition of histamine induced contraction was 135.4% ($p<0.01$) after 100 μ l/ml *Radix Asteris*. Propranolol (10⁻⁷M) slightly but significantly attenuated the inhibitory effects of *Radix Asteris*.

Following treatment with propranolol, the mean percent inhibition caused by 100 μ l/ml *Radix Asteris* fell to 44.6% in guinea pig induced by histamine contraction and by 100 μ l/ml *Radix Asteris* fell to 18.7% ($p<0.05$) in rat induced by histamine contraction.

Indomethacin and methylene blue(10⁻⁷M) did not significantly alter the inhibitory effect of *Radix Asteris*.

These results indicate that *Radix Asteris* can relax histamine induced contraction of guinea pig and rat tracheal smooth muscle, and that this inhibition involves sympathetic effects.

Key Words : *Radix Asteris*, Tracheal smooth muscle, Contraction

• 교신저자 : 한종현, 전북 익산시 신룡동 344-2 원광대학교 한의학전문대학원, Tel. 063-850-6842, Fax. 063-850-7324,
E-mail : gemie@wonkwang.ac.kr

본 연구는 2000년도 원광대학교 교내연구비에 의해 수행된 것임.»

緒論

紫菀은 국화과(Compositae)에 속한 다년 생초본인 개미취의 근 및 근경이다. 등과에 속한 다년생초본인 개쑥부장이, 어리곰취, 왕곰취, 곰취등의 근도 대용하여 가을에 채취하여 햇볕에 말려 약용으로 사용한다¹⁻³⁾.

紫菀의 性味는 苦溫無毒하며 歸經은 肺經으로 潤肺下氣, 化痰止咳의 效能이 있어 咳嗽氣逆, 咳痰不快, 肺虛久咳, 淡中帶血등의 證을 다스린다¹⁻³⁾.

본 實驗에서는 止咳平喘藥類에 해당하는 紫菀의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響을 觀察하여有意한 結果를 얻었기에 보고하는 바이다.

材料 및 方法

1. 實驗動物 및 材料

1) 動物

體重 500g 內外의 雄性 guinea pig와 200g 內外의 白鼠를 實驗室 環境에 2週日 以上 飼料와 野菜를 충분히 供給하면서 適應시킨 후 實驗에 使用하였다.

2) 藥材

本 實驗에 使用한 藥材는 圓光大學校 附屬韓方病院에서 購入 후 精選하여 使用하였다.

2. 方 法

1) 檢液의 製造

紫菀 300 g을 3,000 ml 環底 플라스크(round bottom flask)에 蒸溜水 1,000 ml와 함께 넣은 다음, 120分間 加熱하여 얻은 煎湯液을 濾過紙로 濾過한 뒤 10,000 rpm으로 30分間 遠心分離한 후 rotary vacuum evaporator에 넣어 減壓濃縮하여 200ml로 만든 다음 檢液으로 使用하였다.

2) Guinea pig 및 rat의 氣管支平滑筋에 對한

實驗

Guinea pig 및 rat에 이산화탄소 gas를 吸入시켜 窒息死시킨 후 氣管을 摘出하여 氣管支平滑筋에 損傷이 가지 않도록 切取한 後, 氣管支의 크기가 4~5mm가 되게 하여 Magnus法⁴⁾에 따라 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer solution(組成 : 118mM NaCl, 27.2mM NaHCO₃, 4.8mM KCl, 1.0mM KH₂PO₄, 1.8mM CaCl₂, 12.1mM MgSO₄ 및 11.1mM glucose)이 들어 있는 organ bath에 懸垂하였다.

氣管支의 收縮力은 氣管支의 一端을 isometric transducer에 連結하여 0.5g의 resting tension을 加하였고⁵⁾, 筋收縮力은 physiograph(Grass, U.S.A.)上에 描記하였다.

3) 統計處理

本 實驗의 統計處理⁶⁾는 student's paired and/or unpaired t-test에 依하였으며, p-value가 最少한 0.05의 値을 보이는 경우 有意한 差異의 限界로 삼았다.

4) 使用試藥

本 實驗에 使用한 試藥은 histamine(Sigma U.S.A.), propranolol(Sigma U.S.A.), indomethacin(Sigma U.S.A.), methylene blue(Sigma U.S.A.)를 使用 하였으며, buffer solution의 試藥은 特級 試藥을 使用하였다.

實驗成績

1. Histamine 의 中間 有效量

Guinea pig 및 rat의 氣管支平滑筋에 對한 紫菀의 效果를 살펴보기 위하여 histamine의 中間效果量(ED₅₀)을 求하기 为하여 histamine의 濃度가 organ bath內에서 10⁻⁷에서 10⁻⁴M을 각各 處理한 結果, guinea pig에서는 10⁻⁶M에서, rat에서는 3 × 10⁻⁶M 濃度에서 約 50%의 收縮力を 보여 histamine의 ED₅₀으로 上記의

Airway Smooth Muscle에 미치는 紫菀의 효과

Table I. Dose-response of histamine on the tracheal smooth muscle in guinea pigs and rats

Histamine	% Contraction	
	Guinea pig	Rat
10^{-4}	9.2 ± 0.9	3.5 ± 0.4
3×10^{-7}	35.5 ± 3.7	10.3 ± 1.6
10^{-6}	51.7 ± 5.4	29.6 ± 3.0
3×10^{-6}	69.6 ± 6.5	52.2 ± 5.0
10^{-5}	86.8 ± 3.9	69.5 ± 7.2
3×10^{-5}	95.8 ± 1.5	92.3 ± 2.7
10^{-4}	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given.

濃度를 氣管支平滑筋을 收縮한 後 實驗에 臨하였다(Table I).

2. Histamine ED₅₀에 依한 氣管支收縮에 미치는 紫菀의 效果

Guinea pig의 氣管支平滑筋에 histamine ED₅₀을 投與하여 25.4±2.3mm의 收縮作用을 觀察할 수 있었다. Histamine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 紫菀의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 μl/ml가 되게 投與한 結果 濃度의 增加에 따라 24.8±2.3, 22.2±2.2 및 -5.2±1.6mm로 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다. Rat에서도 氣管支平滑筋에 histamine ED₅₀을 投與하여 20.6±2.0mm의 收縮作用을 觀察할 수 있었다. Histamine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 紫菀의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 μl/ml가 되게 投與한 結果 濃度의 增加에 따라 20.0±2.0, 19.7±1.9 및 7.3±0.7mm로 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다(Table II).

3. 紫菀前處理에 依한 Histamine의 氣管支收縮效果

Table II. Effects of *Radix Asteris* extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated histamine ED₅₀

Drug	Actual Contraction(mm)	
	Guinea pig	Rat
HIS ED ₅₀	25.4 ± 2.3	20.6 ± 2.0
RA 10 μl/ml	24.8 ± 2.3	20.0 ± 2.0
30	22.2 ± 2.2	19.7 ± 1.9
100	-5.2 ± 1.6**	7.3 ± 0.7**

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RA: *Radix Asteris*, HIS: Histamine. ; Statistically significant compared with histamine ED₅₀M group(: p<0.01)

紫菀의 histamine ED₅₀에 對한 抑制作用이 histamine 受用體와의 聯關係이 있는지를 알아보기 위하여 紫菀을 organ bath에서의 濃度가 100 μl/ml가 되게 한 後 histamine 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴M을 處理하여 收縮作用을 觀察하였다. 그 結果 guinea pig에서는 紫菀 處理前 10.3±1.0, 52.0±5.4, 87.6±4.2, 100.0±0.0%의 收縮에서 處理後 11.2±1.1, 52.8±5.4, 89.3±3.8, 99.2±0.8%의 收縮으로 有의한 變化는 觀察할 수 없었다. Rat에 있어서도 紫菀 處理前 3.8±0.4, 30.5±3.2, 70.8±6.6, 100.0±0.0%의 收縮에서 處理後 4.2±0.4, 33.2±3.6, 71.6±6.2, 99.3±0.5%의 收縮으로 有의한 變化는 觀察할 수 없었다(Table III).

4. Propranolol 前處理에 依한 紫菀의 氣管支收縮效果

紫菀의 histamine 收縮力 抑制作用에 對한 機轉을 알아보기 위하여 propranolol 10⁻⁷M을 前處理하고, 紫菀의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 μl/ml가 되게 投與하였다. 그 結果 guinea pig에서는 propranolol 處理前 24.0±2.5, 22.3±2.3, -3.8±1.0mm에서

Table III. Effects of histamine on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated *Radix Asteris* extract 100 $\mu\text{l}/\text{ml}$

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	RA 100 $\mu\text{l}/\text{ml}$	Control	RA 100 $\mu\text{l}/\text{ml}$
HIS 10 ⁻⁴	10.3 ± 1.0	11.2 ± 1.1	3.8 ± 0.4	4.2 ± 0.4
HIS 10 ⁻⁶	52.0 ± 5.4	52.8 ± 5.4	30.5 ± 3.2	33.2 ± 3.6
HIS 10 ⁻⁵	87.6 ± 4.2	89.3 ± 3.8	70.8 ± 6.6	71.6 ± 6.2
HIS 10 ⁻⁴	100.0 ± 0.0	99.2 ± 0.8	100.0 ± 0.0	99.3 ± 0.5

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RA: *Radix Asteris*, HIS: Histamine.

Table IV. Effects of *Radix Asteris* extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated propranolol 10⁻⁷M

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	Propranolol	Control	Propranolol
HIS ED ₅₀	24.7 ± 2.5	24.7 ± 2.5	18.7 ± 1.8	18.7 ± 1.8
RA 10 $\mu\text{l}/\text{ml}$	24.0 ± 2.5	24.3 ± 2.5	18.2 ± 1.8	18.3 ± 1.8
30	22.3 ± 2.3	22.7 ± 2.3	18.0 ± 1.8	18.2 ± 1.8
100	-3.8 ± 1.0	7.2 ± 1.4*	8.7 ± 0.9	12.2 ± 1.1*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RA: *Radix Asteris*, HIS: Histamine. ; Statistically significant compared with propranolol 10⁻⁷M group(:p<0.05)

propranolol 處理後 24.3±2.5, 22.7±2.3, 7.2 ± 1.4mm로 紫菀 100 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 에서 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다. Rat에 있어서도 propranolol 處理前 18.2±1.8, 18.0±1.8, 8.7 ± 0.9mm에서 propranolol 處理後 18.3±1.8, 18.2±1.8, 12.2±1.1mm로 紫菀 100 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 에서 有意한 收縮力의 抑制를 观察할 수 있었다 (Table IV).

5. Indomethacin 前處理에 依한 紫菀의 氣管支 收縮效果

紫菀의 機轉이 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin과의 聯關係를 알아보기 위하여 indomethacin 10⁻⁷M을 前處理하였다. 紫菀의

濃度가 organ bath內에서 각각 10, 30, 100 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 가 되게 投與한 結果, guinea pig에서는 23.3 ± 2.4, 23.0±2.4, -6.2±1.2mm에서 indomethacin 處理後 23.3±2.4, 23.2±2.4, -5.7±1.2mm로 indomethacin 處理로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 없었다. Rat에 있어서도 18.0±1.7, 17.6±1.7, 4.3±0.4mm에서 indomethacin 處理後 18.0±1.7, 17.6±1.7, 4.7±0.4mm로 indomethacin 處理로 有意한 收縮力의 抑制를 观察할 수 없었다(Table V).

6. Methylene blue 前處理에 依한 紫菀의 氣管支 收縮效果

紫菀의 histamine ED₅₀ 收縮力 抑制作用의

Airway Smooth Muscle에 미치는 紫菀의 효과

Table V. Effects of *Radix Asteris* extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated indomethacin 10^{-7} M

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	Indomethacin	Control	Indomethacin
HIS ED ₅₀	23.7 ± 2.4	23.7 ± 2.4	18.2 ± 1.7	18.2 ± 1.7
RA 10 μl/ml	23.3 ± 2.4	23.3 ± 2.4	18.0 ± 1.7	18.0 ± 1.7
30	23.0 ± 2.4	23.2 ± 2.4	17.6 ± 1.7	17.6 ± 1.7
100	-6.2 ± 1.2	-5.7 ± 1.2	4.3 ± 0.4	4.7 ± 0.4

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RA: *Radix Asteris*
HIS: Histamine.

Table VI. Effects of *Radix Asteris* extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated methylene blue 10^{-7} M

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	Methylene Blue	Control	Methylene Blue
HIS ED ₅₀	22.8 ± 2.3	22.8 ± 2.3	17.3 ± 1.7	17.3 ± 1.7
RA 10 μl/ml	22.4 ± 2.3	22.6 ± 2.3	17.0 ± 1.7	17.0 ± 1.7
30	22.0 ± 2.2	22.3 ± 2.3	16.8 ± 1.7	16.8 ± 1.7
100	-4.6 ± 1.0	-4.0 ± 1.0	8.3 ± 0.8	8.6 ± 0.9

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RA: *Radix Asteris*
HIS: Histamine.

機轉을 알아보기 위하여 cyclic AMP inhibitor인 methylene blue를 前處理하고 紫菀의 濃度가 organ bath內에서 각각 10, 30, 100 μl/ml 가 되게 投與하여 觀察한 結果 guinea pig에서 는 22.4 ± 2.3 , 22.0 ± 2.2 , -4.6 ± 1.0 mm에서 methylene blue 處理後 22.6 ± 2.3 , 22.3 ± 2.3 , -4.0 ± 1.0 mm로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다. Rat에서도 17.0 ± 1.7 , 16.8 ± 1.7 , 8.3 ± 0.8 mm에서 methylene blue 處理後 17.0 ± 1.7 , 16.8 ± 1.7 , 8.6 ± 0.9 mm로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다(Table VI).

考 察

喘證은 呼吸器疾患의 主要症候의 하나로 '有

餘則喘咳上氣', '病者喘咳逆氣', 라 하여 呼吸이 急促하여 喝喝痰聲하고 입을 벌리고 어깨를 들먹이며(張口擡肩) 身體와 肚腹을 動搖하는 것이라 定義했다⁷⁻¹⁰⁾.

喘證은 平素에 身體가 虛弱하거나, 肺에 伏痰이 있거나, 或은 風寒에 外感되어서 表散되지 못하거나, 또는 風寒에 外感된 데 七情 및 飲食 等의 失節이 겹쳐 發生하며, 發作時 痰이 氣로 因하여 上升하고, 氣는 痰으로 因하여 阻塞되어 肺氣의 淸肅下降에 影響을 주기 때문에 喘證이 發生한다⁹⁻¹⁴⁾.

西洋醫學에서의 喘證은 氣道의 過敏性을 特徵으로하는 疾患으로¹⁵⁾, 喘鳴 肺의 過吸氣 咳嗽 水泡音 等과 氣管支平滑筋의 攝縮 氣管支壁

의肥厚氣管支粘膜의浮腫氣管支內腔內分泌物의貯溜等으로因한廣範圍한氣管支內氣道閉塞으로喘證이發生한다¹⁶⁻¹⁹⁾.喘證의機轉은氣管支平滑筋의과도한收縮이라할수있는데,이收縮은免疫學의으로는allergen의吸入이나攝取가큰原因이며,非免疫學의으로는氣道感染(virus細菌)刺戟gas吸入氣象變化心理的刺戟運動및aspirin등의非steroid系抗炎症劑服用等이主要原因이되기도한다²⁰⁾.

呼吸은空氣의通路가되는氣管支의障礙뿐만아니라다른여러가지要因에따라正常與否가決定되나,結局空氣는氣管支를通해出入하게되므로氣管支의收縮과弛緩이呼吸에重大한影響을미치게된다.따라서氣管支平滑筋의弛緩은喘證과咳嗽를治療하는데重要的關鍵이된다.

Golden 등²¹⁻²³⁾은사람과동물에ozone을吸入시켜airway에急性炎症性反應을일으킨후治療剤로開發되고있는藥物을投與하여生體및氣管支筋에대한變化를觀察한實驗^{26,27)}과盧등^{24,25)}이내因性氣管支收縮作用을일으키는物質즉histamine,serotonin,acetylcholine,prostaglandine등으로各種實驗動物에氣管支筋을收縮시킨後에弛緩作用을observation하였다.

이에著者는本研究에서紫菀의效能을實驗의으로究明하고자guinea pig와rat의氣管支平滑筋을利用하여다음과같은結果를얻었다.

Guinea pig와rat의氣管支平滑筋에對한紫菀의效果를살펴보고자histamine의中間有效量(ED₅₀)求한結果guinea pig에서는 10^{-6} M,rat에서는 3×10^{-6} M에서約50%의收縮力を보여이濃度로實驗에臨하였다(Table I).

Guinea pig와rat의氣管支平滑筋에histamine ED₅₀으로收縮을誘發시킨狀態에서紫菀의濃度가organ bath內에서各各10,30,100μl/ml가되게投與한結果濃度의增加에따라收縮力의有意한氣管支平滑筋의弛緩效果를나타냈다(Table II).이어紫菀의收縮

力抑制作用이histamine의受用體의遮斷에依한作用인지를알아보기위하여紫菀을미리投與하고histamine의dose-response를觀察한바,dose-response에影響을미치지못한것은紫菀이histamine受用體와는無關하게收縮力抑制作用이있음을알수있었다(Table III).

紫菀이histamine의收縮力抑制作用에對한機轉을살펴보기爲하여β-adrenergic receptor blocking agent인propranolol 10^{-7} M을前處理하고紫菀의效能을觀察한結果,propranolol處理前後에紫菀100μl/ml에서有意한收縮力의抑制를보인것은紫菀이一部交感神經系에對하여作用이있음을示唆한다(Table IV).

紫菀이histamine의收縮力抑制作用에關하여다른機轉이있는지를알아보기위하여cyclooxygenase inhibitor인indomethacin 10^{-7} M을前處理하고紫菀의效能을observation한結果有意한收縮力의抑制를觀察할수없음은內因性prostaglandin과도無關함을알수있었다(Table V).

氣管支平滑筋의收縮作用이cyclic AMP와도聯關이있으므로,cyclic AMP inhibitor인methylene blue를前處理하고紫菀의效能을觀察한結果,紫菀投與로有意한收縮力의變化를觀察할수없었다(Table VI).

以上의實驗結果로보아紫菀은氣管支收縮으로因한咳嗽와喘證에臨床적으로應用할수있는것으로思料된다.

結論

紫菀의效能을實驗의으로究明하기爲하여guinea pig와rat를利用하여histamine으로誘發한氣管支平滑筋의收縮에對한作用을觀察하여다음과같은結論을얻었다.

1. Guinea pig와rat에있어서氣管支平滑筋의histamine收縮力은紫菀投與로有意한抑制作用을나타냈다.
2. Guinea pig와rat에있어서紫菀을前處

理한 histamine의 收縮力에 有意한 變化를 觀察할 수 없었다.

3. Guinea pig와 rat에 있어서 propranolol 前處理에 依한 紫菀투여에 있어 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 있었다.
4. Guinea pig와 rat에 있어서 indomethacin 前處理에 依한 紫菀투여에 있어 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 없었다.
5. Guinea pig와 rat에 있어서 methylene blue 前處理에 依한 紫菀投與에 있어 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 없었다.

以上의 實驗結果로 보아 紫菀은 histamine에 依한 氣管支收縮에 活用할 수 있으리라 想料되며 紫菀의 成分 및 다른 機轉에 對한 研究가 必要할 것으로 여겨진다.

參考文獻

1. 신민교: 원색임상본초학, 서울, 영림사, pp. 644-646, 1994.
2. 고목경차량: 화한약물학, 일본, 남산당, p. 219, 1984.
3. 왕육생: 중약 약리와 응용, 인민위생출판사, p. 1155, 1984.
4. Pflugers Arch, ges. : Physiol. p. 102,123, 1904.
5. N. Chand, W. Diamantis and R. D. Sofia : The obligatory role of calcium in the developement of antigen-induced airway hyperreactivity to cold provocation in the rat isolated trachea, Br. J. Pharmac. 91: 17~22, 1987.
6. Snedecor, G. H. and W. G. Cochran : Statistical Methods, 6th ed. Amos. Iowa State Univ. 1967.
7. 楊維傑: 黃帝內經素問譯解, 臺北, 大一書局, p. 202,457, 1984.
8. 楊維傑: 黃帝內經靈樞譯解, 臺北, 大一書局, p. 302, 1984.
9. 李挺: 醫學入門, 서울, 翰成社, pp. 494~609, 1983.
10. 李珩九: 東醫肺系內科學, 서울, 民瑞出版社, pp. 90~106, 1986.
11. 許浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp. 474~484, 1980.
12. 上海科學技術出版社: 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 163~171, 1986.
13. 張伯臾: 中醫內科學, 서울, 醫聖堂, pp. 108~120, 1993.
14. 崔鍾百: 臟腑內科學, 慶北, 慶山大學校出版部, pp. 84~97. 1995.
15. 서울대학교 의과대학 : 호흡기학, 서울, 서울대학교출판부, p. 132,167, 1991.
16. 동의학사전: 과학백과사전종합출판사, 서울, 까치, p. 1001, 1990.
17. 민순실: 동의내과증상의 감별과 치료, 서울, 여강출판사, pp. 290~293, 1992.
18. Babara Bates: 健康診斷法, 서울, 高麗醫學, pp. 66~70, 1992.
19. 李文鎬 外: 內科學, 서울, 學林社, II卷, p. 2043, 1986.
20. 金東輝 外: 最新診斷과 治療, 서울, 藥業新聞, pp. 38~39, 1990.
21. Golden J. A., Nadel J. A., Boushey H. A. : Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. Am. Rev. Respir. Dis. 118: 287-294, 1978.
22. Holtzman M. J., Fabbri L. M., O Byrne P. M., Gold B. D., Aizawa H., Walters E. H., Alpert S. E., and Nadel J. A. : Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone. Am. Rev. Respir. Dis. 127: 686-690, 1983.
23. Flavahan N. A., L. L. Aarhuus, T. J. Rimele, and P. M. Vanhoutte : Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. J. Appl.

- physiol. 58: 834-838, 1985.
24. 盧丞錫: 半瓜丸이 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1988.
25. 金應植: 清金湯의 效能에 關한 實驗的 研究, 益山, 圓光大學校 大學院, 1997.
26. O'Byrne P. M., Watlters E. H., Gold B. D., Aizawa H. A., Fabbri L. M. Alpert S. E., Nadel J. A., and Holtzman M. J. : Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure. Am. Rev. Respir. Dis. 130: 214-219, 1986.
27. O'Byrne P. M., Walter E. H., Aizawa H., Fabbri L. M., Holtzman M. J., and Nadel J. A. : Indomethacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil influx induce by ozone in dogs. Am. Rev. Respir. Dis. 130: 220-224, 1984.