

원 지

## 麥門冬清肺飲과 麥門冬이 인간기관지 상피세포의 IL-6, IL-16, GM-CSF mRNA level에 미치는 영향

정해준, 정희재, 정승기, 이형구  
경희대학교 한의과대학 폐계내과학교실

### The Inhibitory Effects of *Maekmundongcheongpye-eum* and *Liriopsis Tuber* on the IL-6, IL-16 and GM-CSF mRNA Levels in Human Epithelial Cells

Hae-Jun Jung, Hee-Jae Jung, Sung-Ki Jung, Hyung-Koo Rhee

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyunghee University

**Objectives:** We aimed to identify the dose-dependent inhibitory effects of *Maekmundongcheongpye-eum* and *Liriopsis Tuber* on the mRNA expression of IL-6, IL-16, GM-CSF involved in the asthma model.

**Methods:** In the study BEAS-2B cell lines, human epithelial cells were used. These cells were stimulated with tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  for artificial inflammatory expression.  $\beta$ -actin messenger RNA (mRNA) was used by internal standard. After 24 hours of *Maekmundongcheongpye-eum* (麥門冬清肺飲), *Liriopsis Tuber* (麥門冬)-treatment, total cellular RNAs were collected, treating RNAzol directly on the alive cells. Then the transcriptional activities of IL-6, 16, GM-CSF were measured by RT-PCR with electrophoresis.

**Results:** In the *Maekmundongcheongpye-eum* study, the mRNA expression of IL-6 showed 48% transcriptional inhibitory effect compared to the control group in the 100  $\mu$ l/ml category ( $P < 0.001$ ). In the IL-16, there was 53% and 57% transcriptional inhibitory effect compared to the control group in the 20  $\mu$ l/ml and 100  $\mu$ l/ml categories ( $P < 0.001$ ). In the GM-CSF, there was no inhibitory effect. In the *Liriopsis Tuber* study, the mRNA expression of IL-6 showed 43% transcriptional inhibitory effect compared to the control group in the 100  $\mu$ l/ml category ( $P < 0.005$ ). In the IL-16, 34% and 26% of transcriptional inhibitory effect was shown compared to the control group in the 20  $\mu$ l/ml and 100  $\mu$ l/ml categories, respectively ( $P < 0.05$ ). In the GM-CSF, there was no inhibitory effect.

**Conclusions:** This study shows that *Maekmundongcheongpye-eum* and *Liriopsis Tuber* have dose-dependent inhibitory effects on the mRNA expression of IL-6 and IL-16 in BEAS-2B cell lines, human epithelial cells. Advanced studies are required to investigate the mechanisms of inhibition by herbal medicine in the asthma model. (*J Korean Oriental Med* 2002;23(1):11-23)

**Key Words:** *Maekmundongcheongpye-eum*(Maimendongqingfei-yin), *Liriopsis Tuber*(*Liriopae Platyphylla* Wang), cytokine, asthma, IL-6, IL-16

## 서 론

· 접수 : 2001년 9월 14일 · 채택 : 11월 15일  
· 교신저자 : 정해준, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 부속한방병원 5내과의사실  
(Tel. 02-958-9147, Fax. 02-958-9148, E-mail: jiomc@hanmail.net)

산업사회의 발달, 환경공해 특히 대기오염의 확산, 흡연인구의 증가로 인해 호흡기 질환은 날로 증가되

고 있으며 이 가운데 기관지천식은 반복적인 호흡기 감염이나 특정 항원에 대한 노출로 인하여 발작성의 호기성 호흡곤란, 천명, 폐의 과팽기, 기침, 나음(rale)을 특징으로 하는 가역적, 발작적 기도폐색을 동반하는 병증이다<sup>1)</sup>. 한의학적으로는 呼吸急促과 喘鳴有聲을 주증상으로 하는 哮喘證에 해당된다<sup>2,4)</sup>.

哮喘證에 대해서 隋시대에는 上氣 喉中有水鷄鳴이라 하여 그 증상을 기술하고 있으며 王<sup>5)</sup>은 哮喘證은 呼吸急促한 喘證과 유사하나 입을 벌리고 出氣가 많으며 喉中에서 痰聲이 나는 것이라 하여 哮喘證에서 나타나는 호흡곤란의 형태를 구체적으로 설명하였다. 清代에 와서 吳<sup>6)</sup>는 호흡이急促한 것을 喘이라 하고 그 위에 喉中에 聲響이 있는 것을 哮喘證, 哮喘證이라 하였다.

麥門冬清肺飲은 痲科會通에 처음 기록된 처방으로 痰後咳嗽을 그치게 하고 혹 출혈하거나 或滄湯水 등의 증상을 치료한다고 하였다. 그 처방은 知母, 貝母, 天門冬, 麥門冬, 桔梗, 杏仁, 馬兜鈴, 陳皮, 石膏, 甘草, 米로 구성되어 있다<sup>6)</sup>.

麥門冬은 養陰 潤肺하여 肺燥乾咳를 治하고, 天門冬은 滋陰 潤燥 清肺 降火하여 陰虛發熱 咳嗽吐血 肺痿 肺癰를 治하고, 陳皮는 理氣 調中 燥濕 化痰하여 胸腹脹滿 咳嗽痰多를 治하고, 杏仁은 降氣 鎮咳 平喘하여 咳嗽氣喘 胸滿痰多를 治하고, 甘草는 潤肺하여 肺痿咳嗽을 治하고, 石膏는 解肌 清熱하여 肺熱 喘急을 治하고, 知母는 滋陰降火하여 肺熱咳嗽을 治하고, 貝母는 清熱 潤肺 化痰 止咳하여 肺熱咳嗽 乾咳少痰 陰虛勞嗽를 治하고, 馬兜鈴은 清肺 降氣 止咳 平喘하여 肺熱喘咳 痰中帶血를 治하고, 桔梗은 宣肺 利咽 祛痰 排膿하여 咳嗽痰多 胸悶不暢 肺癰吐膿 瘡瘍膿成不潰를 治하고<sup>7)</sup>, 糯米는 補中 益氣하고 霍亂을 그치게 한다<sup>8)</sup>.

기관지 천식에 대한 한의학적 접근은 이미 임상에서 다양한 처방을 통하여 효과가 입증되고 있다. 그러나 실험적인 규명에 있어서 염증반응에 대한 지표나 전반적인 면역기능에 대한 연구는 다소 있었으나<sup>9,10)</sup>, 천식발생기전에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 cytokine에 대한 분자생물학적 실험을

통한 연구는 미비한 상태이다.

Ferreira<sup>12,13)</sup> 등은 T-helper(이하 Th)2 림프구에서 분비되는 cytokine인 interleukin(IL)-1, 3, 4, 5, 6, 13, 및 tumor necrosis factor(TNF)- $\gamma$ , granulocyte macrophage colony stimulating factor(GM-CSF)의 작용기전을 보고하였고, Carlos 등<sup>14)</sup>은 천식에 있어서 세포활성에 대한 cytokine, chemokine의 주요기능에 대하여 보고하는 등 최근에는 분자생물학적인 방법으로 cytokine, chemokine을 대상으로 천식의 작용기전을 연구하고 있다.

최근의 연구에 의하면 airway inflammation은 상피 세포자체에 의해 만성화된다고 제안되어 있다. 즉 상피세포는 platelet activating factor<sup>15)</sup>와 prostaglandin 그리고 IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , macrophage chemotatic protein (MCP)-1 등 proinflammatory cytokine을 분비하고 있다<sup>15,16)</sup>. 또한 IL-16이 상피세포의 염증반응에 중요한 역할을 한다고 제시되었다. 따라서 천식의 진행에 있어 상피세포가 proinflammatory cytokine에 대응하는 지에 관한 여부가 매우 중요하다.

이에 저자는 천식치료에 임상적인 효과가 인정되는 麥門冬清肺飲과 본 처방의 구성약물중 하나인 麥門冬이 염증성 반응과 알레르기 반응에 관여하는 cytokine의 전사 변화에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 BEAS-2B 세포주를 이용하여 염증유발 cytokine의 존재하에서 상피세포에 투여하여 IL-6, IL-16, GM-CSF의 발현에 미치는 영향을 RT-PCR로 조사하여 이들 cytokine들의 발현을 용량의존적으로 억제하는 효과를 관찰하였기에 보고하는 바이다.

## 실 험

### 1. 재료

#### 1) 세포주

본 실험에서 사용된 세포는 미국 ATCC(American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA)사에서 구입한 BEAS-2B cell line으로 adenovirus 12-SV40로 전이된 human airway epithelial 세포주이다.

2) 배지 및 시약

LHC-9 계통의 medium과 세포배양에 필요한 growth factor들은 미국회사(BioWhittaker, Inc. Walkersville, MD)에서 kit로 구입하였다 (Bronchial/Tracheal Epithelial Cell Growth Medium Bullet Kit). RNA의 정제를 위하여 RNAzolTM B를 TEL-TEST, Inc(Texas, USA)로부터 구입하였으며, reverse transcriptase, Taq DNA polymerase, dNTP등 RT-PCR 관련 시약은 Promega사에서 구입하여 사용하였다. TNF- $\alpha$ 은 Beringer Mennheim, Inc.사에서 구입하였으며, PCR에 사용된 primer는 바이오니아

(주)(청원, 대한민국)에서 주문 제작하였다. 기타 시약은 Sigma, Co.에서 구입하여 사용하였다.

3) 약재

경희의료원 한방병원에서 구입하여 정선한 후 사용하였으며 실험에 이용된 麥門冬과 麥門冬淸肺飲의 1첩의 내용과 용량은 Table 1과 같다.

2. 방법

1) 검액의 조제

麥門冬淸肺飲과 麥門冬 각기 200g을 수냉식 응축기가 장착된 전탕기에서 1리터의 3차 증류수와 함께 2시간동안 전탕한 후 상온에 3시간 동안 방치하여 상온으로 식혔다. 상온의 탱액을 Whatman paper로 여과한 후 여과액을 45℃ 감압하에서 약 200ml로 농축하였다. 이를 동결건조기로 건조하여 -80℃에 보관하였다. 麥門冬淸肺飲과 麥門冬의 회수 고휘량은 90.8g과 84.8g이며 회수율은 각기 45.4%와 42.4%이다. 세포배양액에 투입시 정량을 3차 증류수에 녹인 후 고압에서 멸균하고 사용하였다.

2) 세포배양

BEAS-2B세포는 37℃에서 5%의 이산화탄소의 존재 하에서 LHC-9 medium에서 배양하였으며 2일에 한번씩 1/2로 나누어 배양하였다. 최종단계에서 세포를 fibronectin과 collagen(Type II)으로 사전처리된 6 well plate로 옮겨 36시간동안 80~90% 정도 성장시

**Table 1.** Composition of *Liriopsis Tuber* and *Maekmundongcheongpye-eum* Derivatives

Composition of <i>Liriopsis Tuber</i>		
Herbs	Scientific name	Dose(g)
麥門冬	<i>Liriope Platyphylla Wang</i>	200
Total amount		200
Composition of <i>Maekmundongcheongpye-eum</i> derivatives		
Herbs	Scientific name	Dose(g)
杏仁	<i>Prunus Armeniaca var. ansu</i>	10.0
桔梗	<i>Platycodon Grandiflorum</i>	10.0
石膏	<i>Gypsum</i>	10.0
知母	<i>Anemarrhena Asphodeloides</i>	10.0
陳皮	<i>Citrus Unshiu</i>	10.0
馬兜鈴	<i>Aristolochia Contorta</i>	10.0
甘草	<i>Glycyrrhiza Uralensis</i>	10.0
麥門冬	<i>Liriope Platyphylla Wang</i>	10.0
天門冬	<i>Asparagus Cochinchinensis Merr</i>	10.0
貝母	<i>Fritillaria cirrhosa</i>	10.0
糯米	<i>Oryza Sativa L</i>	100
Total amount		200

**Table 2.** Sequences for Polymerase Chain Reaction and Conditions

Sequences and the Expected Size		PCR Conditions
$\beta$ -actin	5' -TGACGGGGTACCCACACTGTGCCCATCTA-3'	94℃, 1min.
	5' -CTAGAAGCATTGCGGTGGACGATGGAGGG-3'	72℃, 1min.
	600bp	72℃, 2min. 25 cycles
IL-6	5' -ATGAACTCCTTCTCCACAAGCGC-3'	94℃, 1min.
	5' -GAAGACCCTCAGGCTGGACTG-3'	65℃, 1min.
	628bp	72℃, 2min. 25 cycles
IL-16	5' -ATGCCCGACCTCAACTCC-3'	94℃, 1min.
	5' -CTAGGAGTCTCCAGCAGC-3'	65℃, 1min.
	389bp	72℃, 2min. 25 cycles
GM-CSF	5' -GAGCATGTGAATGCCATCCAGGAG-3'	94℃, 1min.
	5' -CTCCTGGACTGGCTCCCAGCAGTCAA-3'	60℃, 1min.
	390bp	72℃, 2min. 25 cycles

켰다. 약재를 TNF- $\alpha$ (10ng/ml)와 함께 처리하여 24시간 후, 배양액을 제거하고 살아있는 세포에 RNA zol을 직접 처리하여 RNA정제에 사용하였다.

3) mRNA의 준비와 RT-PCR analysis

TNF- $\alpha$ (최종농도 10ng/ml)와 함께 정량의 고품분(엑기스)을 세포에 처리하고 24시간 후에 6-well plate에서 각 well로부터 RNA를 분리하고 random primer로 cDNA를 구하였다. 이를 2~5배 정도 희석하여 PCR에 이용하였으며, IL-6, IL-16, GM-CSF의 mRNA의 정량화를 위하여 발현된  $\beta$ -actin의 mRNA 발현을 internal standard로 하였다. RT-PCR 실험에 사용된 조건은 시약 제공회사에서 제시된 과정을 따랐으며 cDNA의 양은 상기의 희석액을 1/10로 사용하였다. 모든 실험은 별개의 실험을 세 번 이상 반복하여 그 결과를 평균하였다. PCR에 사용된 primer의 서열과 조건은 Table 2와 같다.

4) 전기영동과 영상분석

PCR산물은 Ethidium Bromide가 함유된(1 $\mu$ g/ml) 1.5% 아가젤(TAE 완충용액)로 100V하에서 7분간 전기영동하였다. 분리된 띠를 UV의 조사하에서의 밝기를 영상회득 장치로 디지털화 한 후(ImageMaster TotalLab, Amersham Pharmacia Biotech, Inc) 정량화하였다.

5) 통계처리 방법

실험결과는 3회 이상의 독립적인 실험에서 얻어진 결과를 통계처리하여 평균과 표준편차를 구하였고,

비교는 student T test에 근거하여 행하여졌다.

결 과

IL-6과 IL-16 그리고 GM-CSF는 천식의 발생에 있어 중요한 cytokine이며 실험적으로 BEAS-2B 세포에 TNF- $\alpha$ 를 처리하면 발현이 유발되었다. 본 연구는 이러한 실험조건에서 麥門冬淸肺飲과 麥門冬이 천식 관련 cytokine의 발현을 용량의존적으로 억제함을 보여주는 결과를 얻었다.

1. 麥門冬淸肺飲의 IL-6, IL-16 그리고 GM-CSF의 발현에 미치는 효과

10ng/ml TNF- $\alpha$ 에 유발된 cytokine의 mRNA 발현에 미치는 麥門冬淸肺飲의 효과를 RT-PCR로 연구

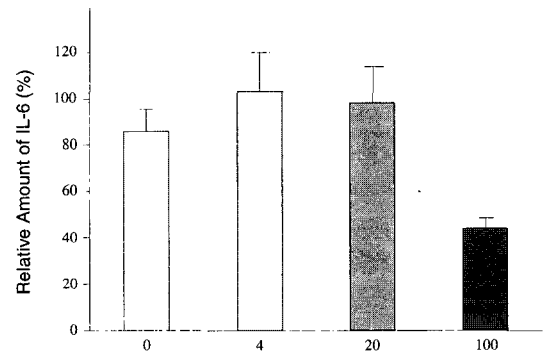


Fig. 1. Dose-dependent effects of *Maekmundongcheongpye-eum* on the mRNA expression levels of interleukin-6.

Table 3. Dose-Dependent Effects of *Maekmundongcheongpye-eum* on the mRNA Expression Levels of Interleukin-6, Interleukin-16 and Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

	Concentration of <i>Maekmundongcheongpye-eum</i> (μg/ml)			
	0	4	20	100
mRNA Level (%) of IL-6	85.8 ± 9.9	104 ± 16	99.1 ± 15.2	44.4 ± 4.4*
Inhibitory Effect (%)	0	-2.3	-2.0	36.6
mRNA Level (%) of IL-16	75.5 ± 6.3	63.6 ± 8.7	35.5 ± 5.7*	32.3 ± 3.5*
Inhibitory Effect (%)	0	12.9	63.2	66.6
mRNA Level (%) of GM-CSF	314 ± 17	255 ± 55	253 ± 45	312 ± 34
Inhibitory Effect (%)	0	8.6	64.0	67.5

\* At least, P<0.001 when compared to the value for each cytokine without *Maekmundongcheongpye-eum*.

한 전형적인 결과는 다음의 결과와 같다. 그림은 세포를 왼쪽부터 각각 4 $\mu$ g/ml, 20 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml의 麥門冬清肺飲을 처리한 후 24시간 후의 RT-PCR 결과이며 농도가 증가함에 따라  $\beta$ -actin에 비해 일부의 cytokine의 발현이 변화되고 있음을 보여주고 있다.

1) 麥門冬清肺飲이 IL-6의 mRNA 발현에 미치는 영향

실험결과 BEAS-2B 세포는 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서 internal standard에 비하여 IL-6의 발현을 약 85.8 $\pm$ 9.9 %로 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu$ g/ml, 20 $\mu$ g/ml의 麥門冬清肺飲 추출액의 존재하에서 104 $\pm$ 16 %, 99.1 $\pm$ 15.2 %로 각각 나타나 이 농도에서는 麥門冬清肺飲은 IL-6의 발현에 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 하지만 100 $\mu$ g/ml의 농도에서는 cytokine의 발현이 44.4 $\pm$ 4.4 %로 감소하여 麥門冬清肺飲이 없는 실험군에 비하여 48.3 % 감소된 것으로 나타났다(P<0.001)(Table 3, Fig. 1).

이는 이 한약물이 염증반응에 중요한 cytokine의 발현조절에 관여한다는 것을 의미한다.

2) 麥門冬清肺飲이 IL-16의 mRNA 발현에 미치는 영향

실험결과 BEAS-2B 세포가 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서

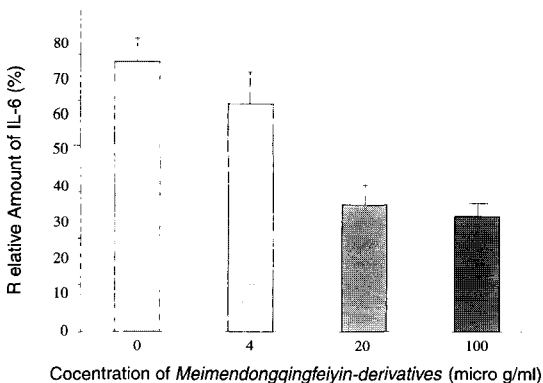


Fig. 2. Dose-dependent effects of *Maekmundongcheongpye-eum* on the mRNA expression levels of interleukin-16.

internal standard에 비하여 약 75.5 $\pm$ 6.3 %의 발현을 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu$ g/ml의 麥門冬清肺飲 抽出液의 존재하에서 63.6 $\pm$ 8.7 %로 나타나 麥門冬清肺飲은 IL-16의 발현에 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 반면에 20 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml의 농도에서는 35.5 $\pm$ 5.7 %, 32.3 $\pm$ 3.5 %로 각각 감소하였다. 이 값들은 麥門冬清肺飲이 없는 실험군에 비하여 각기 53.0 %과 57.2 % 감소된 것이다(P<0.001)(Table 3, Fig. 2).

IL-6의 발현에 미치는 효과와 같이 IL-16에 보이는 麥門冬清肺飲의 효과는 炎症反應에 중요한 cytokine의 발현조절에 관여한다는 것을 의미한다.

3) 麥門冬清肺飲이 GM-CSF의 mRNA 발현에 미치는 영향

실험결과 BEAS-2B 세포는 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서 internal standard에 비하여 GM-CSF의 발현을 약 314 $\pm$ 17 %로 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu$ g/ml, 의 麥門冬 淸肺飲 추출액의 존재하에서 255 $\pm$ 55 %로 나타나 이 농도에서는 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 그리고 20 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml의 농도에서도 cytokine의 발현이 253 $\pm$ 45 %과 312 $\pm$ 34 %로 나타나 麥門冬 淸肺飲이 없는 실험군에 비하여 유의성있게 감소되지 않은 것으로 나타났다(Table 3, Fig. 3).

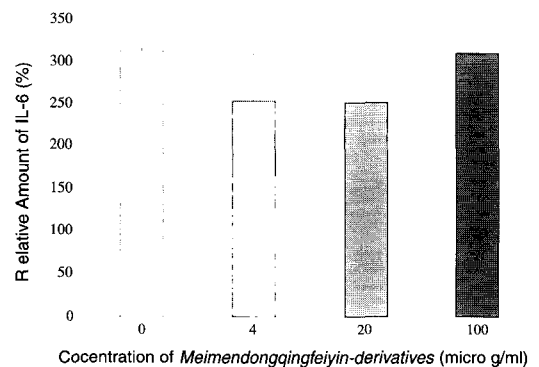


Fig. 3. Dose-dependent effects of *Maekmundongcheongpye-eum* on the mRNA expression levels of granulocyte macrophage colony stimulating factor.

2. 麥門冬의 IL-6, IL-16 그리고 GM-CSF의 발현에 미치는 효과

10ng/ml TNF- $\alpha$ 에 유발된 cytokine의 mRNA 발현에 미치는 麥門冬의 효과를 RT-PCR로 연구한 전형적인 결과는 다음의 결과와 같다. 그림은 세포를 왼쪽부터 각각 4 $\mu$ g/ml, 20 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml의 麥門冬을 처리한 후 24시간 후의 RT-PCR 결과이며 麥門冬의 농도가 증가함에 따라  $\beta$ -actin에 비해 상기의 cytokine들의 발현의 변화를 보여주고 있다.

1) 麥門冬이 IL-6의 mRNA 발현에 미치는 영향

실험결과 BEAS-2B 세포는 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서 internal standard에 비하여 IL-6의 발현을 약 85.8 $\pm$ 9.9 %로 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu$ g/ml, 20 $\mu$ g/ml의 麥門冬 추출액의 존재하에서 63.7 $\pm$ 14.2 %, 76.7 $\pm$ 8.2 %로 각각 나타나 이 농도에서는 麥門冬은 IL-6의 발현에 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 하지만 100  $\mu$ g/ml의 농도에서는 cytokine의 발현이 48.2 $\pm$ 9.5 %로 감소하여 麥門冬이 없는 실험군에 비하여 43.9 % 감소된 것으로 나타났다(P<0.005)(Table 4, Fig. 4).

이는 麥門冬 염증반응에 중요한 cytokine의 발현 조절에 관여한다는 것을 의미한다.

2) 麥門冬이 IL-16의 mRNA 발현에 미치는 영향

실험결과 BEAS-2B 세포가 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서

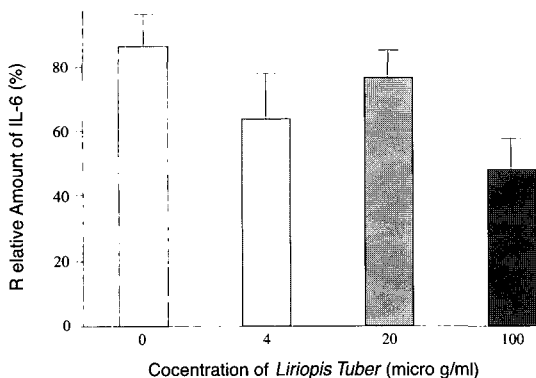


Fig. 4. Dose-dependent effects of *Liriopsis Tuber* on the mRNA expression levels of interleukin-6.

internal standard에 비하여 약 75.5 $\pm$ 6.3 %의 발현을 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu$ g/ml의 麥門冬 추출액의 존재하에서 75.8 $\pm$ 8.3 %로 나타나 IL-16의 발현에 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 반면에 20 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml의 농도에서는 49.9 $\pm$ 10.1 %, 55.2 $\pm$ 3.3 %로 각각 감소하였다. 이 값들은 麥門冬이 없는 실험상의 대조군에 비하여 각기 34.2 %과 26.9 % 감소된 것이다(P<0.05)(Table 4, Fig. 5).

이는 麥門冬이 보여준 IL-6의 발현에 미치는 효과와 같이 염증반응에 중요한 cytokine의 발현 조절에 관여한다는 것을 의미한다.

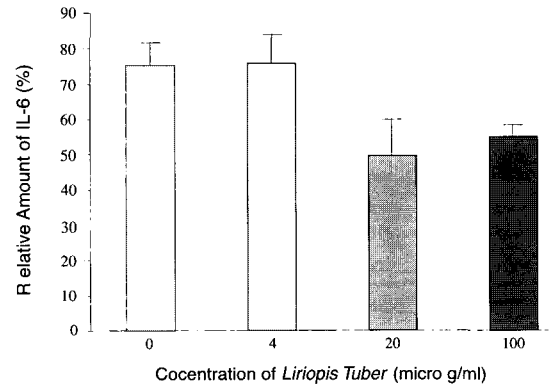


Fig. 5. Dose-dependent effects of *Liriopsis Tuber* on the mRNA expression levels of interleukin-16.

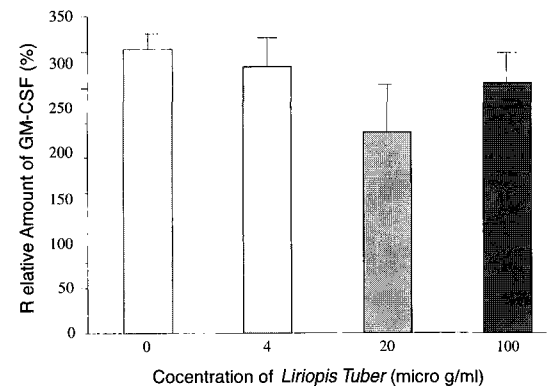


Fig. 6. Dose-dependent effects of *Liriopsis Tuber* on the mRNA expression levels of granulocyte macrophage colony stimulating factor.

**Table 4.** Dose-Dependent Effects of *Liriopsis Tuber* the mRNA Expression Levels of Interleukin-6, Interleukin-16 and Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

	Concentration of <i>Liriopsis Tuber</i> ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	0	4	20	100
mRNA Level (%) of IL-6	85.8 $\pm$ 9.9	63.7 $\pm$ 14.2	76.7 $\pm$ 8.2	48.2 $\pm$ 9.5
Inhibitory Effect(%)	0	-6.1	-12.45	29.8
mRNA Level (%) of IL-16	75.5 $\pm$ 6.3	75.8 $\pm$ 8.3	49.9 $\pm$ 10.1	55.2 $\pm$ 3.3
Inhibitory Effect(%)	0	26.1	30.5	30.6
mRNA Level (%) of GM-CSF	314 $\pm$ 17	233 $\pm$ 58	223 $\pm$ 52	278 $\pm$ 32
Inhibitory Effect(%)	0	3.8	17.2	55.4

\* At least,  $P < 0.005$  when compared to the value for each cytokine without *Liriopsis Tuber*.

3) 麥門冬이 GM-CSF의 mRNA 발현에 미치는 영향 실험결과 BEAS-2B 세포는 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서 internal standard에 비하여 GM-CSF의 발현을 약 314  $\pm$  17 %로 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu\text{g/ml}$ 의 麥門冬 추출액의 존재하에서 233 $\pm$ 58 %로 나타나 이 농도에서는 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 그리고 20 $\mu\text{g/ml}$ , 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서도 GM-CSF의 발현이 223 $\pm$ 52 %와 278 $\pm$ 32 %로 나타나 麥門冬이 없는 실험상의 대조군에 비하여 유의성있는 차이를 보이지 않았다(Table 4, Fig. 6).

## 고찰

최근의 기관지천식에 대한 정의는 첫째 임상적으로 가변적인 기도폐색의 증상을 보이고, 둘째 병태생리학적으로는 기도의 과민성이 존재하고, 셋째 병리학적으로 기도의 염증성 반응을 보이는 질환을 말한다<sup>2)</sup>. 한의학적으로는 呼吸急促하고 喘鳴有聲한 증상을 주증상으로 하는 哮喘證에 해당된다<sup>1,2,5,17)</sup>.

천식(asthma)의 임상병리학적 3가지 증상은 간헐적(가역적) 호흡기도 폐색, 호산구(eosinophil)에 의한 만성 기관지 염증 및 기관지 수축물질에 의한 기관지 평활근의 과반응(수축)이다<sup>18)</sup>.

哮喘證은 우선 발작이 일어나기 전에는 正氣扶養을 위주로 하고 이미 발작하였을 때는 攻邪를 위주로 하여야 하며, 虛實과 寒熱을 감별하여 實證에는 祛邪에 중점을, 虛證에는 扶養正氣에 중점을 두어야

하며, 冷哮에는 溫肺散寒, 化痰平喘의 治法을, 熱哮에는 宣肺降逆, 清熱化痰의 治法을 사용하여야 한다. 哮喘證의 治療에 吐法을 사용할 때 涼劑와 熱劑의 사용을 금하고 風寒을 피하고 厚味를 절제하여야 한다<sup>20)</sup>. 麥門冬淸肺飲은 癩科會通에 처음 기록된 처방이다. 疹後咳嗽을 그치게 하고 혹 출혈하거나 或滄湯水等症을 치료한다고 하였다. 그 처방구성을 보면 知母, 貝母, 天門冬, 麥門冬, 桔梗, 杏仁, 馬兜鈴, 陳皮, 石膏, 甘草, 糯米로 이루어져 있다<sup>6)</sup>.

麥門冬은 養陰 潤肺하여 肺燥 乾咳를 治하고, 天門冬은 滋陰 潤燥 淸肺 降火하여 陰虛發熱 咳嗽吐血 肺痿 肺癰를 治하고, 陳皮는 理氣 調中 燥濕 化痰하여 胸腹脹滿 咳嗽痰多를 治하고, 杏仁은 降氣 鎮咳 平喘하여 咳嗽氣喘 胸滿痰多를 治하고, 甘草는 潤肺하여 肺痿咳嗽를 治하고, 石膏는 解肌 淸熱하여 肺熱喘急을 治하고, 知母는 滋陰 降火하여 肺熱咳嗽를 治하고, 貝母는 淸熱 潤肺 化痰 止咳하여 肺熱咳嗽 乾咳少痰 陰虛勞嗽를 治하고, 馬兜鈴은 淸肺 降氣 止咳 平喘하여 肺熱喘咳 痰中帶血를 治하고, 桔梗은 宣肺 利咽 祛痰排膿하여 咳嗽痰多 胸悶不暢 肺癰吐膿 瘡瘍膿成不潰를 治하고<sup>7)</sup>, 糯米는 補中益氣하고 霍亂을 그치게 한다<sup>8)</sup>.

기관지천식에 대한 기존의 한의학 연구는 문헌적, 실험적, 임상적 연구방법을 통해 보고되어 왔다. 문헌적인 연구로 정 등<sup>4)</sup>은 효천의 원인과 치법, 길촌 등<sup>24)</sup>은 알레르기성 천식을 동서의학적 비교·고찰하여 정리하였고, 정<sup>3)</sup>은 알레르기 질환의 한방료법에 관하

여 정리하였으며, 김<sup>25)</sup> 등은 水喘, 火喘 및 심장성 천식의 治法, 處方에 관하여 정리하였다. 실험적 연구로 이<sup>26)</sup>는 五拗湯, 정<sup>27)</sup>은 定喘湯의 천식 및 항알레르기 효과에 대하여 보고하였으며, 권<sup>9,11)</sup> 등은 한약물이 알레르기 천식의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향에 관하여 보고하였다. 임상 연구로는 조<sup>28)</sup> 등은 효천증의 임상 연구, 허<sup>29)</sup> 등은 효천증에 대한 淸上補下湯의 임상적 효과에 대하여 보고한 바 있다.

최근 천식의 발생 기전과 그 치료 과정에 대한 연구로 분자생물학적 실험 기법을 도입하였고, 이러한 연구방법은 염증 반응이나 면역 반응에 공통으로 관여하는 여러 cytokine, chemokine의 증감을 관찰함으로써 세포 단계에서의 조직 손상 및 치유 복원 과정을 이해하고 설명하고 있다.

천식은 활성화된 CD4+ T cell과 호산구의 조직내 축적에 의해 특징지워지는 기도의 만성 염증성 질환이다. 그런데 CD4+ T cell은 천식에 있어서 항원의 감작기에 B cell이 IgE 합성을 하도록 도와주는 것을 제공하면서 동시에 Th2 cytokine의 분비를 통한 염증 유발의 정보전달(cascade)자로서 필수적인 역할을 한다. 반면에 여기서 분비된 cytokine은 IgE 합성과 염증이 유발된 기도에서 호산구의 축적에 증추적 역할을 하는 것으로 밝혀졌다<sup>29)</sup>. cytokine에 의한 면역반응은 천식의 병리를 설명하는데 필수적이다. 이러한 cytokine은 천식의 몇가지 특징을 표현하는데 이용되었는데, IL-4와 IL-13 등은 천식에서 IgE 유도 cytokine으로 설명되고, IL-3, IL-5, GM-CSF 등은 호산구 활성화 cytokine으로, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  등은 증가된 히스타민의 분비와 염증성 세포의 반응에 관여하는 chemokines을 포함하여 기도내의 염증을 유발하는 cytokine으로 관련되어 설명되어진다. GM-CSF는 IL-3, IL-5와 더불어 호산구의 생존을 연장하여 기도의 염증에 중요한 기전에 관여하는데, IL-3과 IL-5보다는 GM-CSF가 염증이 유발된 천식의 기도안에서 호산구 생존을 증강시키는 작용을 하는 것과 더욱 관련이 깊다. 거기에는 CD4+ 림프구의 활성화가 그러한 작용을 끌어올리는 것으로 알려져 있다. 또한 IL-6은 천식의 일반적인 특징인 기도 점막의 과증식

과 이상분비물 증가에 기여한다. 그리고 최근의 연구로 IL-16은 또한 상피세포의 염증반응에 중요한 역할을 한다고 제시되었는데, IL-16은 강력한 CD4+, 호산구, 단핵구의 화학주성(chemoattractant) 유인 cytokine임이 밝혀졌다<sup>25)</sup>.

이러한 IL-6과 IL-16 그리고 GM-CSF는 천식의 발생에 있어 중요한 cytokine이며 실험적으로 BEAS-2B 세포에 TNF- $\alpha$ 를 처리하면 발현이 유발시킬 수 있다.

천식은 일반적으로 유전성을 보이면서 외부항원에 대한 알레르기성 염증반응을 보이는데, Th2에서 유래된 알레르기 cytokine으로 알려진 IL-3, -4, -5, -6, -9, -13, 그리고 GM-CSF 등이 IgE 반응의 유전성에 관여하고 기도의 과민반응을 촉진시킨다. 그런데 Th2와 Th1 사이의 관계는 서로 상호적이어서 Th2에서 기원한 IL-10은 Th1 반응을 억제하고, 반면에 Th1에서 기원한 INF- $\gamma$ 는 Th2 반응을 억제한다. 그리고 INF- $\gamma$ 의 생산은 활성화된 수지상 세포(dendritic cell), 대식세포(macrophage), 단핵구(monocyte) 등으로부터 분비된 IL-12에 의해서 유도되는데, 이러한 것을 볼 때 천식과 같은 알레르기 질환에 있어, Th2 cytokine을 조절하는 유전자 발현의 억제와 동시에 Th1에서 기원한 INF- $\gamma$ 나 IL-12 생산을 조절하는 유전자 발현을 활성화시킬 수 있다<sup>13)</sup>.

이처럼 천식에 있어 기도의 염증을 일으키는 주요한 cytokine은 천식의 병태생리, 악화인자, 지속적인 염증유발과 관련되어 있어 치료적 관점으로 천식의 염증과정을 완화시키는데 중요하게 연구되어지고 있는 추세이다.

따라서 천식치료에 麥門冬과 麥門冬淸肺飲을 이용하여 천식에서 기도 내 염증반응에 관여하는 cytokine의 전사의 변화를 관찰하기 위하여 BEAS-2B 세포주를 이용하여 염증유발 cytokine의 존재하에서 상피세포에 투여하여 IL-6, IL-16, GM-CSF의 발현에 미치는 영향을 RT-PCR로 조사하여 이들 cytokine들의 발현을 용량의존적으로 억제하는 효과를 관찰하였다.

실험에 사용한 세포주는 BEAS-2B cell line인데 이는 adenovirus 12-SV40로 전이된 human airway



epithelial 세포주로 인체 기도내의 세포의 모델로 이용하였다. IL-6, IL-16, GM-CSF는 천식의 발생에 있어 기도내 염증을 유발시키는데 주된 작용을 하는 cytokines으로 BEAS-2B cell에 TNF- $\alpha$ 를 처리하면 염증발현이 유발된다. IL-6, IL-16, GM-CSF의 mRNA의 정량화를 위하여 세포 내에서 항시 비슷한 정도로 발현되어 있다고 알려진 유전자 중에 하나인 발현된  $\beta$ -actin의 mRNA 발현을 internal standard로 하였다. 모든 실험은 독립된 3회 이상의 실험을 반복하여 얻어진 결과를 통계처리하여 평균과 표준편차를 구하였고 비교는 student T test에 근거하여 행하여졌다.

IL-6과 IL-16 그리고 GM-CSF는 천식의 발생에 있어 중요한 cytokine이며 실험적으로 BEAS-2B 세포에 TNF- $\alpha$ 를 처리하면 발현이 유발되었다. 본 연구는 이러한 실험조건에서 麥門冬淸肺飲과 麥門冬이 천식 관련 cytokine의 발현을 용량의존적으로 억제함을 보여주는 결과를 얻었다.

麥門冬淸肺飲이 IL-6의 mRNA 발현에 미치는 영향에 있어서는 실험결과 BEAS-2B 세포는 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서 internal standard에 비하여 IL-6의 발현을 약 85.8 $\pm$ 9.9 %로 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu$ g/ml, 20 $\mu$ g/ml의 麥門冬淸肺飲 추출액의 존재하에서 104 $\pm$ 16 %, 99.1 $\pm$ 15.2 %로 각각 나타나 이 농도에서는 麥門冬淸肺飲은 IL-6의 발현에 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 하지만 100 $\mu$ g/ml의 농도에서는 cytokine의 발현이 44.4 $\pm$ 4.4 %로 감소하여 麥門冬淸肺飲이 없는 실험군에 비하여 48.3 % 감소된 것으로 나타났다(P<0.001)(Table 3, Fig. 1). 이는 이 한약물이 염증반응에 중요한 cytokine의 발현조절에 관여한다는 것을 의미한다.

麥門冬淸肺飲이 IL-16의 mRNA 발현에 미치는 영향에 있어서는 실험결과 BEAS-2B 세포가 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서 internal standard에 비하여 약 75.5 $\pm$ 6.3 %의 발현을 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu$ g/ml의 麥門冬淸肺飲 추출액의 존재하에서 63.6 $\pm$ 8.7 %로 나타나 麥門冬淸肺飲은 IL-16의 발현에 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 반면에 20 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml의 농도에서는 35.5 $\pm$ 5.7 %, 32.3 $\pm$ 3.5 %로 각각 감소하였다.

이 값들은 麥門冬淸肺飲이 없는 실험군에 비하여 각기 53.0 %과 57.2 % 감소된 것이다(P<0.001)(Table 3, Fig. 2). IL-6의 발현에 미치는 효과와 같이 IL-16에 보이는 麥門冬淸肺飲의 효과는 염증반응에 중요한 cytokine의 발현조절에 관여한다는 것을 의미한다.

麥門冬淸肺飲이 GM-CSF의 mRNA 발현에 미치는 영향에 있어서는 실험결과 BEAS-2B 세포는 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서 internal standard에 비하여 GM-CSF의 발현을 약 314 $\pm$ 17 %로 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu$ g/ml, 20 $\mu$ g/ml의 麥門冬淸肺飲 추출액의 존재하에서 255 $\pm$ 55 %로 나타나 이 농도에서는 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 그리고 20 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml의 농도에서도 cytokine의 발현이 253 $\pm$ 45 %과 312 $\pm$ 34 %로 나타나 麥門冬淸肺飲이 없는 실험군에 비하여 유의성있게 감소되지 않은 것으로 나타났다(Table 3, Fig.3).

麥門冬이 IL-6의 mRNA 발현에 미치는 영향에 있어서는 실험결과 BEAS-2B 세포는 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서 internal standard에 비하여 IL-6의 발현을 약 85.8 $\pm$ 9.9 %로 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu$ g/ml, 20 $\mu$ g/ml의 麥門冬 추출액의 존재하에서 63.7 $\pm$ 14.2 %, 76.7 $\pm$ 8.2 %로 각각 나타나 이 농도에서는 麥門冬은 IL-6의 발현에 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 하지만 100 $\mu$ g/ml의 농도에서는 cytokine의 발현이 48.2 $\pm$ 9.5 %로 감소하여 麥門冬이 없는 실험군에 비하여 43.9 % 감소된 것으로 나타났다(P<0.005)(Table 4, Fig. 4). 이는 麥門冬이 염증반응에 중요한 cytokine의 발현조절에 관여한다는 것을 의미한다.

麥門冬이 IL-16의 mRNA 발현에 미치는 영향에 있어서는 실험결과 BEAS-2B 세포가 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서 internal standard에 비하여 약 75.5 $\pm$ 6.3 %의 발현을 보여주었다. 이 수치는 4 $\mu$ g/ml의 麥門冬 추출액의 존재하에서 75.8 $\pm$ 8.3 %로 나타나 IL-16의 발현에 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 반면에 20 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml의 농도에서는 49.9 $\pm$ 10.1 %, 55.2 $\pm$ 3.3 %로 각각 감소하였다. 이 값들은 麥門冬이 없는 실험상의 대조군에 비하여 각기 34.2 %과 26.9 % 감소된 것이다(P<0.05)(Table 4, Fig. 5). 이는 麥門冬이

보여준 IL-6의 발현에 미치는 효과와 같이 염증반응에 중요한 cytokine의 발현조절에 관여한다는 것을 의미한다.

麥門冬이 GM-CSF의 mRNA 발현에 미치는 영향에 있어서는 실험결과 BEAS-2B 세포는 TNF- $\alpha$ 의 존재하에서 internal standard에 비하여 GM-CSF의 발현을 약  $314 \pm 17\%$ 로 보여주었다. 이 수치는  $4\mu\text{g/ml}$ 의 麥門冬 추출액의 존재하에서  $233 \pm 58\%$ 로 나타나 이 농도에서는 영향을 주지 않은 것으로 나타났다. 그리고  $20\mu\text{g/ml}$ ,  $100\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서도 GM-CSF의 발현이  $223 \pm 52\%$ 와  $278 \pm 32\%$ 로 나타나 麥門冬이 없는 실험상의 대조군에 비하여 유의성있는 차이를 보이지 않았다 (Table 4, Fig. 6).

CD4+ T cell은 천식에 있어서 항원의 감작기에 B cell이 IgE 합성을 하도록 도와주는 것을 제공하면서 동시에 Th2 cytokine의 분비를 통한 염증유발의 정보 전달(cascade)자로서 필수적인 역할을 한다. 그래서 그들은 IgE 합성과 염증이 유발된 기도에서 호산구의 축적에 중추적 역할을 한다. 따라서 기관지 천식은 활성화된 CD4+ T cell과 호산구의 조직내 축적에 의해 특징지워지는 기도의 만성 염증성 질환으로 결론 지을 수 있다.

IL-16은 강력한 CD4+에 대한 화학주성(chemo-attractant) cytokine이다. IL-16은 CD4+ T cell과 연관되어 특징지워진 천식, 류마티스 관절염, 다발성 경화증 그리고 후천성 면역결핍증과 같은 질환에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다. 그리하여 염증이 유발된 부위에서 CD4+ T cell의 집결과 활성화에 중요한 역할을 하는 염증성(proinflammatory) 분자 혹은 면역조절(immunoregulatory) 분자로 여겨진다. 그리고 항원에 대한 반응에 있어 기도의 염증상태의 면역조절에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

IL-16은 천식환자의 호산구와 비만세포 그리고 기도의 상피세포에 의해 생산되어 CD4+ T cell을 모이게 하고 활성화시키는데, 기도내 염증유발 세포의 축적에 중요한 역할을 하는 것으로 추측된다.

IL-16의 발현은 정상군에 비하여 천식을 가지고 있는 환자들의 검체 생검을 통하여 본 결과 더욱 높

게 나타났다. 천식 환자에 있어 IL-16 면역활성 세포들은 항원 유발 시험 후 기관지-폐포 세척액에서 더욱 의미있는 증가를 보였는데, 이것은 기관지의 상피세포가 히스타민, IL- $1\beta$ , TNF- $\alpha$  등으로부터 자극을 받은 후에 IL-16을 생산하는 능력을 갖게 된다는 사실을 시사한다. 그리고 상피세포로부터 유래된 IL-16은 기도의 호산구나 CD4+ T cell의 축적에 역할을 담당한다는 가능성을 높인다.

GM-CSF는 호산구 활성화 cytokine의 일종으로 T cell은 cytokine의 분비를 통하여 천식의 염증과정을 총괄하는데, IL-3, IL-5과 더불어 Th2에 의해서 생산되어, 기도의 염증부위에 호산구를 모이게 하고 활성화된 호산구로부터 독성 과립단백질(toxic granule protein)을 분비하여 조직과 상피세포의 손상을 일으킨다. 호산구는 경미한 천식에서조차 중추적 역할을 담당하는데, 후기 단계반응(late-phase responses)과 기관지의 과민반응과 서로 연관이 있는 것으로 강하게 생각된다. 이처럼 기도내의 호산구의 침착과 기도의 상피세포에서의 작용은 천식의 병리에 있어 매우 중요하기 때문에 GM-CSF의 중요성도 또한 대두된다.

GM-CSF는 IL-3, IL-5, RANTES, IL-8과 함께 여러 가지 경로를 통하여 호산구에 영향을 미친다. 그러나 이것은 어느 것이 천식의 기도에서 호산구의 생존을 증강시키는데 주된 역할을 담당하는지 여전히 논쟁의 여지가 있으나 GM-CSF가 CD4+ 림프구의 활성화의 영향으로 염증이 유발된 천식의 기도에서 호산구 생존을 증강시키는 주된 작용을 한다. 반대로 호산구는 IL-5와 GM-CSF를 생산하는데, GM-CSF는 과립형성을 유도하고 호흡기의 섬유화를 작용을 유도하면서 심각한 천식에 있어 비가역적인 기도상태의 원인이 된다.

지금까지는 천식에 있어 IL-5의 역할에 많은 연구를 해 왔는데, IL-5는 폐에 있어 제한적인 생물학적 기능만을 나타내는 반면 GM-CSF는 다방면에 기능하는 cytokine이기 때문에 GM-CSF의 집중적인 연구 또한 절실하다.

IL-6과 TNF- $\alpha$ 는 IL-1과 더불어 천식에 있어서 기도벽의 염증유발 cytokine으로 알려져 있다. 특히 IL-

6은 천식의 일반적인 특징인 기도 점막의 과증식과 이상분비물 증가에 기여한다. 염증성 cytokine은 T cell의 활성화를 포함하여 여러 가지 면역적 특징을 발현하고 표현수용체 면역부착 분자인 ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), E-selection, VCAM-1 등의 조절작용을 한다. ICAM-1은 바이러스 감염에 있어 상피세포의 민감성을 증가시키고 바이러스 감염은 상피세포로부터 GM-CSF, IL-6, IL-8 등의 cytokine의 생산을 증가시킨다. 이러한 연구는 상기도의 바이러스 감염과 천식의 악화와와의 사이에 연결고리를 설명하는데 일조한다. 그리고 혈청 중의 TNF- $\alpha$ 는 IL-1, VCAM-1 더불어 천식의 안정기보다 급성 발작기 동안에 높게 측정되고 구강점막내 비만 세포에 특이적으로 존재한다. TNF- $\alpha$ 는 비만세포에 의해서 분비되는데 비강내 왕원 침입후 2분만에 비강세척액에서 관찰이 가능할 정도로 외부 하원에 민감하게 작용을 하고, 기관지 근섬유아세포(myofibroblast)로부터의 GM-CSF 분비를 자극하는 것으로 밝혀졌다<sup>12,14)</sup>.

IL-6 유전자 발현은 TNF- $\alpha$ 를 이용한 자극 후에 다양한 세포군에서 유도되고, 반면에 corticosteroids의 처리로 감소된다. 이 유전자는 혈청반응인자(serum responsive element)의 연속된 결과(sequence)와 consensus activator protein(AP)-1과 nuclear factor kappa-B(NF-kB)와 같은 전사인자의 동일한 sequence를 포함하는데, 이러한 조절된 sequence는 IL-6의 전사활성(transcriptional activation)에 있어 중요한 역할을 담당한다. 반면에 TNF- $\alpha$ 는 폐에서 NF-kB와 AP-1을 유도하고 이어서 AP-1 등은 IL-6의 발현과 분비를 조절한다. 천식이나 다른 호흡기 질환에서의 기관지 평활근으로부터 분비되는 IL-6의 정확한 역할은 밝혀지지 않았지만, IL-6을 분비하는 기관지 평활근의 다양한 세포들은 기도의 염증을 증가시키거나 억제하는데 깊숙이 관여되어 있다.

이처럼 천식에서 기도의 염증은 중요한 특성 중 하나이며, 염증의 발현은 다양한 cytokine을 포함하여 다양한 유발인자와 촉발인에 의해 영향을 받는다. 따라서 cytokine의 발현을 억제할 수 있는 치료방

법은 천식에 있어 기도의 염증의 양상 및 전염증성 매개인자의 발생과 발현을 변화시킬 수 있을 것이다.

실험 결과는 麥門冬과 麥門冬淸肺飲이 천식의 진행에 중요한 cytokine의 발현을 농도의존적으로 억제하는 효과가 있음을 보이고 있으며, 이는 麥門冬淸肺飲이 천식에 효과가 있음을 분자생물학적으로 입증하고 있고 또한 麥門冬이 천식의 치료에 유의함을 제시하고 있다.

麥門冬淸肺飲과 麥門冬 투여군에서 IL-6와 IL-16에서는 대조군에 비하여 억제효과가 관찰되었고, GM-CSF에서는 차이점이 없음을 알 수 있었다. 이는 麥門冬淸肺飲이 특이적으로 IL-6, IL-16와 직접적으로 연관하여 이에 관계되는 천식 발현과정을 억제시킴으로써 천식을 치료하는 효능이 있다고 볼 수 있다. 본 연구에 사용되어진 BEAS-2B 세포주 외에 호흡기 상피세포주 및 기관지 평활근세포주, 혈관내피세포주 등을 이용한 실험을 통하여 보다 특이적인 asthma model 분석이 계속되어야 할 것이며, 또한 본 연구에서 유효성이 screening 되어진 cytokine을 중심으로 보다 구체적이고 심도 있는 후속 연구가 지속되어야 할 것으로 생각된다.

## 결론

본 실험은 麥門冬淸肺飲과 麥門冬이 천식의 세포배양모델에 미치는 효과를 조사하기 위해 인간의 상피세포에서 기원한 BEAS-2B세포를 TNF- $\alpha$ 로 처리하고, 천식의 염증반응에 중요하다고 알려진 대표적인 cytokine인 IL-6, IL-16 그리고 GM-CSF의 mRNA 발현에 미치는 한약물의 효과연구를 수행하였다. 본 연구의 결과에 근거하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. BEAS-2B세포의 TNF- $\alpha$ 에 의해 유도된 interleukin-6 mRNA의 발현은 100 $\mu$ g/ml의 麥門冬淸肺飲 투여군이 대조군에 비해 48%의 유의한 감소 효과가 나타났다(P<0.001).

2. BEAS-2B세포의 TNF- $\alpha$ 에 의해 유도된 interleukin-16 mRNA의 발현은 100 $\mu$ g/ml의 麥門冬淸

肺飲 투여군이 대조군에 비해 57 %의 유의한 감소 효과가 나타났다( $P < 0.001$ ).

3. BEAS-2B세포의 TNF- $\alpha$ 에 의해 유도된 granulocyte macrophage colony stimulating factor의 mRNA 발현은 100 $\mu$ g/ml의 麥門冬淸肺飲 투여군이 대조군에 비하여 유의성 있는 차이를 보여주지 않았다.

4. BEAS-2B세포의 TNF- $\alpha$ 에 의해 유도된 interleukin-6 mRNA의 발현은 100 $\mu$ g/ml의 麥門冬 투여군이 대조군에 비해 44 %의 유의한 감소효과가 나타났다( $P < 0.001$ ).

5. BEAS-2B세포의 TNF- $\alpha$ 에 의해 유도된 interleukin-16 mRNA의 발현은 100 $\mu$ g/ml의 麥門冬 투여군이 대조군에 비해 27 %의 유의한 감소효과가 나타났다( $P < 0.001$ ).

6. BEAS-2B세포의 TNF- $\alpha$ 에 의해 유도된 granulocyte macrophage colony stimulating factor의 mRNA 발현은 100 $\mu$ g/ml의 麥門冬 투여군이 대조군에 비하여 유의성 있는 차이를 보여주지 않았다.

### 참고문헌

1. 이형구, 정승기. 동의폐계내과학. 서울:아트동방. 1999:162-202.
2. 한용철. 임상호흡기학. 서울:일조각. 1998:208.
3. 정승기. 알레르기질환의 한방요법(천식을 중심으로). 대한한의학회지. 1990;11(2):11-15.
4. 정승기, 이형구. 효천의 원인 및 치법에 관한 연구. 대한한의학회지. 1986;7(1):60-67.
5. 王肯堂. 六科准繩. 서울:柳林社. 1975:143.
7. 이상인. 본초학. 서울:수서원. 1981:237-238,484-485,540-541.
8. 허준. 동의보감. 서울:대성문화사. 1990:154.
9. 권혁성, 정희재, 정승기, 이형구. 청상보하탕이 알레르기 천식의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1999;22(1):203-215.
10. 김승수, 정희재, 정승기, 이형구. 해표이진탕이 알레르기 천식의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 1999;19(2):59-73.

11. 조영민, 정희재, 정승기, 이형구. 소청룡탕이 알레르기 천식의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향. 경희의학. 1999;15(1):78-89.
12. Ferreira MB, Carlos AG. Cytokines and asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 1998;8(3):141-148.
13. Holgate ST. Asthma and allergy-disorders of civilization?. QJM. 1998;91(3):171-184.
14. Carlos AG, Carlos ML, Conceisao SM, Alcinda M. Cytokines and asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 1997;7(5):270-273.
15. Holtzman MJ, Ferdman B, Bohrer A, Turk J. Synthesis of the 1-O-hexadecyl molecular species of platelet-activating factor by airway epithelial and vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 1991;177(1):357-364.
16. Churchill L, Friedman B, Schleimer RP, Proud D. Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by cultured human tracheal epithelial cells. Immunology. 1992;75(1):189-195.
17. 吳謙. 醫宗金鑑(中). 서울:대성문화사. 1991:390-391.
18. 이양근. 호산구와 천식. 결핵 및 호흡기질환. 1999; 46(1):5-16.
19. 길춘영성, 황의옥, 정승기, 이형구. 알레르기성 천식에 관한 문헌적고찰(동서의학적 비교고찰). 대한한의학회지. 1990;11(1):39-70.
20. 김영태, 권혁성, 정승기, 이형구. 水喘, 火喘 및 심장성 천식의 치법, 처방에 관한 동서의학적 문헌고찰. 대한한의학회지. 1995;16(1):172-183.
21. 이형구, 장인규. 오요탕이 해수천식에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1982;5:175-190.
22. 정승기, 이형구. 정천탕이 천식에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 경희의학. 1987;3(1):91-102.
23. 조영민, 조일현, 이경기, 차은수, 정희재, 정승기 외. 哮喘證에 대한 임상적 관찰. 제19회 전국 한의학 학술대회 발표논문집. 1997;141-151.
24. 허승철, 박광은, 정승기, 이형구. 哮喘證에 대한 淸上補下湯의 임상적 관찰. The 8th INT'L Congress of oriental medicine. 1995.

25. Laberge S, Pinsonneault S, Varga EM, Till SJ, Nouri-Aria K, Jacobson M, Cruikshank WW, Center DM, Hamid Q, Durham SR. Increased expression of IL-16 immunoreactivity in bronchial mucosa after segmental allergen challenge in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Aug;106(2):293-301.