

## 桑葉이 항알러지 염증반응에 미치는 영향

조규석, 이진용, 김덕곤

경희대학교 한의과대학 소아과학교실

### Effect of *Mori Folium*. on the anti-allergic inflammatory response

Cho Kyu Seok, Lee Jin Yong, Kim Deog Gon

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

**Objective** : This experimental study was performed to examine the anti-allergic inflammatory effects of *Mori Folium*.

**Methods** : Macrophage 264.7 cells were pretreated for 1hour with Sangyup. After pretreatment, macrophage were incubated with lipopolysaccharide(LPS) 100ng/ml for 12h and media collected and TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 concentrations in supernatants were measured each by Enzyme linked immuno-sorbent assay.

Sangyup were used 1mg/ml, 500 $\mu$ g/ml, 250 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml, 50 $\mu$ g/ml. Hydrocortisones were used 10<sup>-4</sup>M, 10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-7</sup>M, 10<sup>-8</sup>M.

**Results** : Macrophage 264.7 cells were pretreated with Hydrocortisone and Sangyup. After pretreatment, macrophage were incubated with lipopolysaccharide(LPS). To investigate the anti-inflammatory effect of Sangyup, we measured the amount of cytokines, and the results are as follows;

1. *Mori Folium*. showed statistically significant inhibitory effect on antiinflammation in TNF- $\alpha$ (p<0.01) in all five concentrations compared with the (-)controls treated with LPS. *Mori Folium*. showed inhibitory effect on antiinflammation in TNF- $\alpha$  in similar pattern in all five concentrations compared with the (+)control pretreated with hydrocortisone.
2. *Mori Folium*. showed statistically significant inhibitory effect on antiinflammation in IL-6(p<0.01) in all five concentrations compared the (-)controls treated with LPS. *Mori Folium*. showed inhibitory effect on antiinflammation in IL-6 with similar pattern in all five concentrations compared with the (+)control pretreated with hydrocortisone.

3. Experimental Group pretreated with Mori Folium. showed statistically significant difference of antiinflammation in IL-1 $\beta$  in concentrations of 50 $\mu$ g/ml(p<0.01), 250 $\mu$ g/ml (p<0.05) compared with the (-)controls treated with LPS. Experimental Group pretreated with Mori Folium. showed increased level of IL-1 $\beta$  in all concentrations compared the (+)controls treated with hydrocortisone.
4. Experimental Group pretreated with Mori Folium. did not show statistically significant effect on IL-10 compared with the (-)controls.

**Conclusions :** By the findings of this experiment, Mori Folium is observed to have antiallergic and antiinflammatory effect

**Key word :** Mori Folium, Atopic Dermatitis, cytokine, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10

접 수 : 2005년 6월 30일 수정: 2005년 8월 4일 채택: 2005년 8월 13일

교신저자 : 조규식, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 한방병원 소아과

(Tel: 02-958-9172, Fax: 02-958-9171, Email: aokop@hanmail.net)

## I. 서 론

사회가 産業化되고 생활양식이 變化하면서 環境汚染 및 공해의 증가, 과도한 스트레스 등으로 체내 면역기능의 약화, 항원의 증가가 원인이 되어 최근 알레르기 질환의 발생이 증가추세에 있다<sup>57)</sup>.

알레르기란 생체의 변화된 반응이라는 뜻에서 유래되었다. 인체가 항원과 반응하는 데에는 2가지 경우가 있는데 항원에 대한 感受性이 낮아져서 질병이 생기지 않는 즉 면역(immunity)이 되는 것과 반응 능력이 비정상적으로 증가되어 과민한 증상을 일으키는 것으로, 후자를 과민증(anaphylaxis)이라고 한다<sup>57)</sup>. 그 중에서 대표적인 I 형 알레르기는 비만세포와 호염기구의 탈과립 현상의 유발에 의한 anaphylaxis를 일으키거나, 아토피성 피부염, 두드러기, 기관지 천식, 알레르기성 비염 등의 질환을 일으킨다<sup>58)</sup>.

I 형 알레르기의 대표적인 질환으로 아토피 피부염은 심한 瘙癢感을 동반하는 慢性, 再

發性的 皮膚炎症을 특징으로 하는 유전성 질환<sup>1)</sup>으로 일반적으로 나이가 증가할수록 유병률은 감소하며 대부분 경한 경과를 갖는 질환으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 최근 수십년간 선진국에서는 아토피 질환의 이환율이 상당히 증가하는 추세에 있으며<sup>3)</sup> 우리나라에서도 최근 알레르기 질환의 급증과 함께 아토피피부염 환자가 증가하고 있다. 아토피피부염의 발병 기전은 면역학적 기전과 함께, 유전적 요인, 환경적 요인이 복잡하게 관여한다<sup>4)</sup>.

韓醫學에서 알레르기에 대해서는 《黃帝內經·四時刺逆從論》<sup>60)</sup>에서는 “少陰有餘 皮膚隱軫”이라고 하고, 巢<sup>61)</sup>의 《諸病源候論》에서는 “漆有毒 人有稟性畏毒 但見漆 便中其毒 亦有性者耐者 終日燒者 境不爲害也...面痒然後...”라 하고, 戴<sup>62)</sup>는 “有人一生 不可食鷄肉及獐魚等物 才食則丹塗發”이라하여 皮膚病變, 藥物과 飲食物에 의한 과민반응, 體質의 差異 등을 나타내고 있는데 이는 西洋醫學에서의 개념과 유사하다. 알레르기 반응 중 瘙癢과 發赤을 주로 하는 皮膚疾患은 癩疹, 尋麻疹, 胎斂瘡, 奶癩, 風瘙痒, 風痒, 身

痒 등에 해당한다.

알레르기 질환의 치료를 위해 항염증제의 사용이 기본이 되는데, 기존의 항염증제는 크게 스테로이드성과 비스테로이드성 항염증제로 구분하며, 합성 항염증제는 여러 가지 부작용을 수반하는 경우가 많아 효력이 강하면서도 비교적 부작용이 적은 항염증제의 개발이 꾸준히 요구되고 있는 실정이다. 이에 한약이나 민간요법 등에 관심이 많아지고 있다.

상엽은 뽕나무과(桑科 Moracerae)에 속한 落葉喬木 또는 喬木인 뽕나무 *Morus alba* Linne. 및 同屬 近緣植物의 잎을 乾燥한 것<sup>8)</sup>으로 《神農本草經》<sup>9)</sup>에 “葉主除寒熱出汗”이라고 최초로 기재되었다. 性味는 寒無毒 甘 苦하고 肺·肝經에 歸經하며, 發散風熱, 清肺潤燥, 清肝明目의 效能으로 感冒風熱, 肺熱潤燥, 頭痛眩暈 및 目赤昏花 등의 病證에 使用되고 있다<sup>9,10,11)</sup>.

최근 상엽에 대한 연구로는 정<sup>12)</sup>, 조<sup>13)</sup>, 김<sup>14)</sup> 등이 상엽의 혈당강하 효과에 연구를 하였으며, 허<sup>15)</sup> 등이 상엽의 혈압강하 효과에 대해 연구하였다. 또한 김<sup>16)</sup> 등은 상엽의 항균작용에 대해서 연구하였으며, 김<sup>17)</sup>, 조<sup>18)</sup> 등은 상엽의 면역학적 효과에 대해 보고하고 있다. 그리고 김<sup>16)</sup>, 김<sup>19)</sup> 등이 상엽의 항염증 작용을 보고하였고, 김<sup>20)</sup>의 연구에서 상엽의 아토피피부염에 미치는 영향 등이 연구되었다. 하지만 상엽의 항알레르기 염증작용에 대한 대식세포의 사이토카인 분비에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바가 없다.

이에 저자는 본 연구에서 LPS로 염증 유발된 대식세포에서 상엽이 사이토카인 분비에 영향을 미침으로 인한 항알레르기 염증작용에 관해, 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## II. 실험

### 1. 재료

#### 1) 검액의 제조

약재는 경희대학교 한의과대학 부속한방병원에서 구입하였다. 상엽 250g과 증류수 2,500ml를 3L 둥근 플라스크에 넣고 냉각기가 부착된 전탕기에서 2시간 동안 가열한 다음, 전탕액을 여과하여 동결건조 시켜서 extract 47.6g을 얻었다.

#### 2) 시약

본 실험에 사용한 시약인 Lipopolysaccharide (LPS)와 Hydrocortisone은 Sigma社(St. Louis, MO, U.S.A.)를 구입하였다.

#### 3) 세포의 배양

Macrophage 264.7 cell 배양은 Dulbecco's minimum Eagle's medium(DMEM, 10% Fetal bovine serum(FBS), penicillin;100U/ml, streptomycin;100U/ml)배지를 사용하였으며, Macrophage 264.7 cell은 24well plate에  $2 \times 10^5$ /well을 주입하고 5% CO<sub>2</sub>, 37°C에서 배양하였다.

### 2. 방법

#### 1) 실험군의 분류

Macrophage 264.7 cell 만을 배양한 정상군, LPS(100 ng/ml)로 stimulation한 (-)대조군, hydrocortisone 전처리 후 LPS로 stimulation한 (+) 대조군, 그리고 상엽을 전처리한 후 LPS로 stimulation한 실험군으로 분류하였다. 상엽의 농도는 50 µg/ml, 100 µg/ml, 250

$\mu\text{g/ml}$ , 500  $\mu\text{g/ml}$ , 1000  $\mu\text{g/ml}$  로, hydrocortisone의 농도는  $10^{-4}\text{M}$ ,  $10^{-5}\text{M}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ ,  $10^{-7}\text{M}$ ,  $10^{-8}\text{M}$ 로 하였다.

## 2) cytokine의 측정

Macrophage 264.7 cell  $2 \times 10^5$ 을 24well plate에 분주하여 overnight incubation한 후, medium을 갈아주었다. 그 후 먼저 상엽을 농도별로 처리한 1시간 후에 LPS(100ng/ml)로 stimulation하였다. 12시간 후 medium을 걸어내어 2000rpm, 4°C에서 10분간 원심분리하여 상층액만을 수거하였다.

TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10과 IL-1 $\beta$ 의 정량은 Enzyme-Linked Immuno-sorbent Assay (ELISA)방법을 사용하였다. Plate(Nunc Maxi-sorp)에 capture antibody를 25°C, overnight coating을 한 후, plate를 washing buffer로 washing하였다. 1% BSA, 5% sucrose, 0.05%  $\text{NaN}_3$ 를 포함하고 있는 Phosphate buffered saline(PBS)로 실온에서 blocking한 후, sample을 두 시간 동안 실온에서 배양하였다(sample은 0.1% BSA, 0.05% Tween 20을 포함하고 있는 PBS로 희석하였다). Plate를 다시 washing한 후 detection Ab로 실온에서 두 시간 배양하고 plate를 washing, streptavidin-horseradish peroxidase로 20분간 실온 배양 후 다시 washing하였다. Tetramethylbenzidine(TMB) substrate를 첨가한 후 실온서 20분간 반응시킨 후 stop solution (2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ )으로 반응을 정지, 450nm에서 O.D값을 측정하였다.

## 3. 통계 처리

모든 지표는 mean $\pm$ S.E.로 나타내었으며 Student's t-test를 사용하여  $p < 0.05$ 일 경우

유의성이 있다고 하였다.

## III. 결 과

Cytokine분비에 대한 상엽과 hydrocortisone의 사이에는 뚜렷한 차이를 보였다. 상엽은 TNF- $\alpha$ 와 IL-6의 분비량을 통계적으로 유의하게 억제시켰고, IL-10의 분비량에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Hydrocortisone은 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10의 분비량 모두를 통계적으로 유의하게 억제시켰다.

### 1. TNF- $\alpha$ 의 분비에 미치는 영향

이 실험에서의 TNF- $\alpha$  분비량은 항염증의 효과가 있는 hydrocortisone으로 전처리한 (+) 대조군과 비교하여, 상엽으로 전처리한 실험군에서도 비슷한 TNF- $\alpha$  분비 억제 효과를 나타내었다. 상엽의 농도가 각각 50ug/ml, 100ug/ml, 250ug/ml, 500ug/ml, 1mg/ml일 때 LPS로 자극한 (-) 대조군과 통계적으로 유의한 차이( $p < 0.01$ )를 보였다(Table 1, Fig 1).

### 2. IL-6의 분비에 미치는 영향

이 실험에서의 IL-6 분비량은 항염증의 효과가 있는 hydrocortisone으로 전처리한 (+) 대조군과 비교하여, 상엽으로 전처리한 실험군에서도 비슷한 IL-6 분비 억제 효과를 나타내었다. 상엽의 농도가 각각 50ug/ml, 100ug/ml, 250ug/ml, 500ug/ml, 1mg/ml일 때 LPS로 자극한 (-) 대조군과 통계적으로 유의한 차이( $p < 0.01$ )를 보였다.(Table 2, Fig 2)

Table 1. Effects of *Sangyup* on Lipopolysaccharide(LPS)-induced TNF- $\alpha$  in Macrophages 264.7

Treatment of cells	TNF- $\alpha$ (pg/ml)
Normal	272.05 $\pm$ 5.72
LPS	2278.33 $\pm$ 52.47
LPS +hydrocortisone( $10^{-8}$ M)	2208.00 $\pm$ 114.24
LPS +hydrocortisone( $10^{-7}$ M)	1763.00 $\pm$ 106.67**
LPS +hydrocortisone( $10^{-6}$ M)	1559.33 $\pm$ 84.99**
LPS +hydrocortisone( $10^{-5}$ M)	1616.33 $\pm$ 55.03**
LPS +hydrocortisone( $10^{-4}$ M)	1269.50 $\pm$ 101.43**
LPS + <i>Sangyup</i> ( 50 $\mu$ g/ml)	1998.33 $\pm$ 48.19**
LPS + <i>Sangyup</i> (100 $\mu$ g/ml)	1900.33 $\pm$ 54.69**
LPS + <i>Sangyup</i> (250 $\mu$ g/ml)	1750.33 $\pm$ 110.46**
LPS + <i>Sangyup</i> (500 $\mu$ g/ml)	1818.67 $\pm$ 55.80**
LPS + <i>Sangyup</i> ( 1mg/ml )	1309.28 $\pm$ 113.78**

Raw 264.7 macrophages were stimulated with LPS(100ng/ml) for 12h.

Cells were pretreated for 1hour with drug. After pretreatment, macrophage were incubated with lipopolysaccharide(LPS) 100ng/ml for 12h and media collected and analyzed as described under material and methods. Drugs were used 1mg/ml, 500 $\mu$ g/ml, 250 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml, 50 $\mu$ g/ml. Hydrocortisones(+) were used  $10^{-4}$ M,  $10^{-5}$ M,  $10^{-6}$ M,  $10^{-7}$ M,  $10^{-8}$ M. Cytokines concentrations in supernatants were measured by Enzyme linked immuno-sorbent assay. Data are presented as means  $\pm$  standard error. \*p<0.05 and \*\* p<0.01 indicate statistically significant differences from the LPS-treated group.

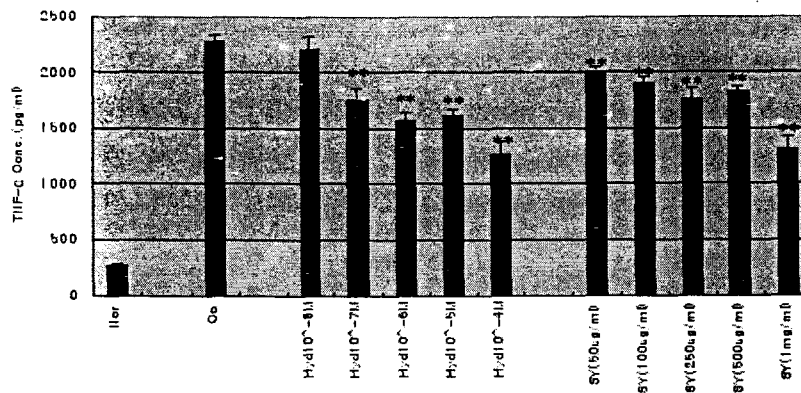


Fig. 1. Effects of *Sangyup* on lipopolysaccharide(LPS)-induced TNF- $\alpha$  in macrophages 264.7

Cells were pretreated for 1hour with drug. At the end of pretreatment, macrophage were incubated with lipopolysaccharide(LPS) 100ng/ml for 12h and media collected and analyzed as described under material and methods. Drugs were used 1mg/ml, 500 $\mu$ g/ml, 250 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml, 50 $\mu$ g/ml. Hydrocortisones(+) were used  $10^{-4}$ M,  $10^{-5}$ M,  $10^{-6}$ M,  $10^{-7}$ M,  $10^{-8}$ M. Data are presented as means  $\pm$  standard error. \*p<0.05 and \*\* p<0.01 indicate statistically significant differences from the LPS-treated group.

Table 2. Effects of *Sangyup* on Lipopolysaccharide(LPS)-induced IL-6 in Macrophages 264.7

Treatment of cells	IL-6 (pg/ml)
Normal	8.14 ± 1.45
LPS	97.16 ± 2.09
LPS +hydrocortisone( $10^{-8}$ M)	113.73 ± 2.48**
LPS +hydrocortisone( $10^{-7}$ M)	90.77 ± 3.25
LPS +hydrocortisone( $10^{-6}$ M)	74.88 ± 0.47**
LPS +hydrocortisone( $10^{-5}$ M)	81.34 ± 2.23**
LPS +hydrocortisone( $10^{-4}$ M)	40.34 ± 1.53**
LPS + <i>Sangyup</i> ( 50 $\mu$ g/ml)	67.87 ± 3.54**
LPS + <i>Sangyup</i> (100 $\mu$ g/ml)	63.73 ± 3.09**
LPS + <i>Sangyup</i> (250 $\mu$ g/ml)	61.36 ± 1.53**
LPS + <i>Sangyup</i> (500 $\mu$ g/ml)	61.43 ± 1.96**
LPS + <i>Sangyup</i> ( 1mg/ml )	47.91 ± 3.76**

Raw 264.7 macrophages were stimulated with LPS(100ng/ml) for 12h.

Cells were pretreated for 1hour with drug. After pretreatment, macrophage were incubated with lipopolysaccharide(LPS) 100ng/ml for 12h and media collected and analyzed as described under material and methods. Drugs were used 1mg/ml, 500 $\mu$ g/ml, 250 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml, 50 $\mu$ g/ml. Hydrocortisones(+) were used  $10^{-4}$ M,  $10^{-5}$ M,  $10^{-6}$ M,  $10^{-7}$ M,  $10^{-8}$ M. Cytokines concentrations in supernatants were measured by Enzyme linked immuno-sorbent assay. Data are presented as means  $\pm$  standard error. \*p<0.05 and \*\* p<0.01 indicate statistically significant differences from the LPS-treated group.

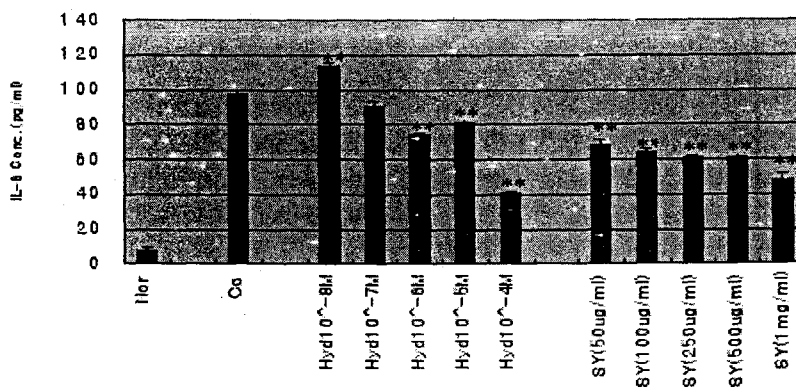


Fig. 2. Effects of *Sangyup* on lipopolysaccharide(LPS)-induced IL-6 in macrophages 264.7

Cells were pretreated for 1hour with drug. At the end of pretreatment, macrophage were incubated with lipopolysaccharide(LPS) 100ng/ml for 12h and media collected and analyzed as described under material and methods. Drugs were used 1mg/ml, 500 $\mu$ g/ml, 250 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml, 50 $\mu$ g/ml. Hydrocortisones(+) were used  $10^{-4}$ M,  $10^{-5}$ M,  $10^{-6}$ M,  $10^{-7}$ M,  $10^{-8}$ M. Data are presented as means  $\pm$  standard error. \*p<0.05 and \*\* p<0.01 indicate statistically significant differences from the LPS-treated group.

### 3. IL-1β의 분비에 미치는 영향

이 실험에서의 IL-1β 분비량은 항염증의 효과가 있는 hydrocortisone으로 전처리한 (+) 대조군과 비교하여, 상엽으로 전처리한 실험군에서 IL-1β 분비 증가 효과를 나타내었다. 상엽의 농도가 각각 50ug/ml(p<0.01), 250ug/ml(p<0.05)에서 LPS로 자극한 (-) 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3, Fig 3).

### 4. IL-10의 분비에 미치는 영향

이 실험에서의 IL-10의 분비변화는 (-) 대조군과 비교하여 상엽으로 전처리한 실험군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 4, Fig 4).

Table 3. Effects of *Sangyup* on Lipopolysaccharide(LPS)-induced IL-1β in Macrophages 264.7

Treatment of cells	IL-1β (pg/ml)
Normal	1.91 ± 0.11
LPS	4.07 ± 0.21
LPS +hydrocortisone(10 <sup>-8</sup> M)	3.31 ± 0.09**
LPS +hydrocortisone(10 <sup>-7</sup> M)	2.27 ± 0.19**
LPS +hydrocortisone(10 <sup>-6</sup> M)	1.98 ± 0.15**
LPS +hydrocortisone(10 <sup>-5</sup> M)	2.09 ± 0.04**
LPS +hydrocortisone(10 <sup>-4</sup> M)	1.63 ± 0.10**
LPS + <i>Sangyup</i> ( 50μg/ml)	5.15 ± 0.21++
LPS + <i>Sangyup</i> (100μg/ml)	4.71 ± 0.21
LPS + <i>Sangyup</i> (250μg/ml)	4.95 ± 0.19+
LPS + <i>Sangyup</i> (500μg/ml)	4.66 ± 0.39
LPS + <i>Sangyup</i> ( 1mg/ml )	4.27 ± 0.24

Raw 264.7 macrophages were stimulated with LPS(100ng/ml) for 24h.

Cells were pretreated for 1hour with drug. After pretreatment, macrophage were incubated with lipopolysaccharide(LPS) 100ng/ml for 24h and media collected and analyzed as described under material and methods. Drugs were used 1mg/ml, 500μg/ml, 250μg/ml, 100μg/ml, 50μg/ml. Hydrocortisones(+) were used 10<sup>-4</sup>M, 10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-7</sup>M, 10<sup>-8</sup>M. Cytokines concentrations in supernatants were measured by Enzyme linked immuno-sorbent assay. Data are presented as means ± standard error. \*p<0.05 and \*\*, ++ p<0.01 indicate statistically significant differences from the LPS-treated group.

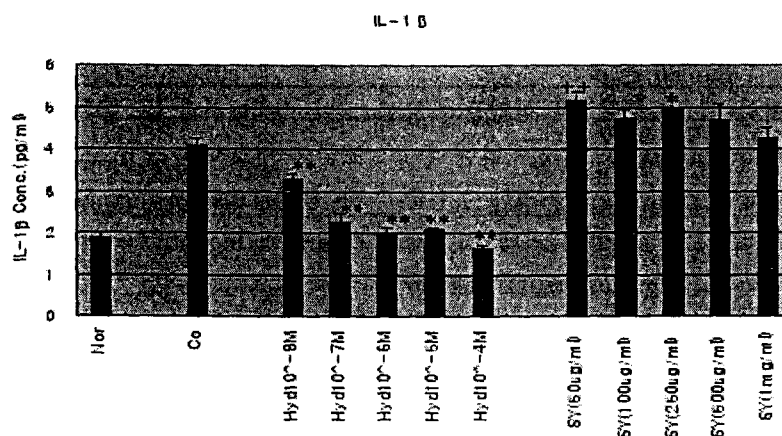


Fig. 3. Effects of *Sangyup* on IL-1β by lipopolysaccharide(LPS)-stimulated macrophages 264.7

Cells were pretreated for 1hour with drug. At the end of pretreatment, macrophage were incubated with lipopolysaccharide(LPS) 100ng/ml for 24h and media collected and analyzed as described under material and methods. Drugs were used 1mg/ml, 500μg/ml, 250μg/ml, 100μg/ml, 50μg/ml. Hydrocortisones(+) were used 10<sup>-4</sup>M, 10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-7</sup>M, 10<sup>-8</sup>M. Data are presented as means ± standard error. \*p<0.05 and \*\*, ++ p<0.01 indicate statistically significant differences from the LPS-treated group.

Table 4. Effects of *Sangyup* on Lipopolysaccharide(LPS)-induced IL-10 in Macrophages 264.7

Treatment of cells	IL-10 (pg/ml)
Normal	339.87 ± 13.43
LPS	902.27 ± 64.36
LPS +hydrocortisone(10 <sup>-8</sup> M)	797.43 ± 46.94
LPS +hydrocortisone(10 <sup>-7</sup> M)	591.37 ± 18.31**
LPS +hydrocortisone(10 <sup>-6</sup> M)	471.45 ± 8.16**
LPS +hydrocortisone(10 <sup>-5</sup> M)	546.62 ± 12.66**
LPS +hydrocortisone(10 <sup>-4</sup> M)	370.83 ± 3.85**
LPS + <i>Sangyup</i> ( 50μg/ml)	833.70 ± 27.46
LPS + <i>Sangyup</i> (100μg/ml)	802.78 ± 42.72
LPS + <i>Sangyup</i> (250μg/ml)	914.88 ± 46.40
LPS + <i>Sangyup</i> (500μg/ml)	909.98 ± 36.09
LPS + <i>Sangyup</i> ( 1mg/ml )	805.82 ± 25.19

Raw 264.7 macrophages were stimulated with LPS(100ng/ml) for 24h. Cells were pretreated for 1hour with drug. After pretreatment, macrophage were incubated with lipopolysaccharide(LPS) 100ng/ml for 24h and media collected and analyzed as described under material and methods. Drugs were used 1mg/ml, 500μg/ml, 250μg/ml, 100μg/ml, 50μg/ml. Hydrocortisones(+) were used 10<sup>-4</sup>M, 10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-7</sup>M, 10<sup>-8</sup>M. Cytokines concentrations in supernatants were measured by Enzyme linked immuno-sorbent assay. Data are presented as means ± standard error. \*p<0.05 and \*\* p<0.01 indicate statistically significant differences from the LPS-treated group.



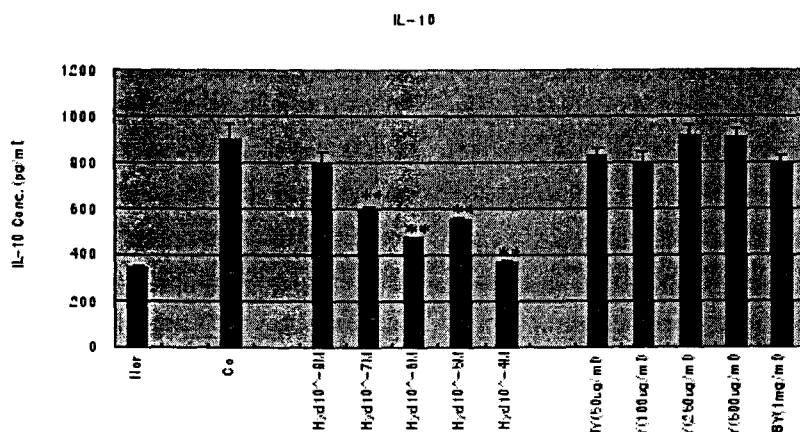


Fig. 4. Effects of *Sangyup* on IL-10 by lipopolysaccharide(LPS)- stimulated macrophages 264.7

Cells were pretreated for 1hour with drug. At the end of pretreatment, macrophage were incubated with lipopolysaccharide(LPS) 100ng/ml for 24h and media collected and analyzed as described under material and methods. Drugs were used 1mg/ml, 500μg/ml, 250μg/ml, 100μg/ml, 50μg/ml. Hydrocortisones(+) were used 10<sup>-4</sup>M, 10<sup>-5</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-7</sup>M, 10<sup>-8</sup>M. Data are presented as means ± standard error. \*p<0.05 and \*\* p<0.01 indicate statistically significant differences from the LPS-treated group.

## IV. 고찰

알레르기는 어떠한 異物質에 대한 특별하게 변형된 과민성 반응을 나타내는 생물학적 현상으로서, 이물질에 대하여 특이한 과정을 거쳐 생성된 항체가 원인물질과 사이에 일어나는 면역반응이 생체에 미치는 영향 중에 병적과정을 초래하는 것을 말한다<sup>59)</sup>. 이러한 과정을 ‘면역반응’, ‘알레르기 반응’ 또는 ‘감작반응’이라고 하며, 최근에 와서는 ‘과민반응’이라는 용어와 같은 뜻으로 사용되고 있다<sup>57)</sup>.

알레르기 반응은 항원에 노출된 후부터 면역반응이 발생할 때까지 걸리는 시간에 따라 즉시형 과민반응과 지연형 과민반응으로 구분된다. 보통은 제 I 형에서 제IV형까지 네가지 기본 유형으로 나누는데 제 I 형에서 제III형까

지는 즉시형 과민반응에 해당하고 제IV형은 지연형 과민반응에 해당된다<sup>57,58)</sup>.

특히 제 I 형은 아나필락시스 과민반응이라고 하는데 과민반응 중 가장 빠른 시간, 즉 항원에 노출된 후 수분 내에 증상이 일어난다<sup>53)</sup>. 이 반응은 비만세포에 부착된 IgE 항체가 항원과 반응하게 되면 비만세포가 탈과립을 일으켜 histamine, serotonin, leukotrienes, heparin 등 많은 chemical mediator가 유리되어 발생한다. 제 I 형 과민반응에 의한 질환으로는 약물 알레르기, 기관지 천식 및 알레르기성 비염, 두드러기, 아토피 피부염, 곤충 알레르기 등이 해당된다<sup>57,58)</sup>.

제 I 형 과민반응의 대표적 질환인 아토피 피부염은 대부분 유아기나 소아기에 발생하여 호전과 악화를 반복하는 비교적 흔한 만성 염증성 피부질환이며 그 발생 빈도도 과거 30여

년간 지속적으로 증가해 왔다. 아토피의 개인 또는 가족력, 심한 가려움증, 습진의 3가지 특징으로 진단할 수 있으며, 감염, 정신적인 스트레스, 계절과 기후변화, 자극 및 알레르겐에 의해 악화될 수 있다<sup>21)</sup>. 아토피피부염에서는 주로 제 2형 T세포가 활성화되어 interleukin-4(IL-4), interleukin-5(IL-5), interleukin-10(IL-10)이 분비되며 이들 중 IL-4는 immunoglobulin E(IgE)의 증가에 중요한 역할을 한다고 보고되어 있다<sup>21,22)</sup>. 아울러 Eosinophil cationic protein(ECP)과 같은 호산구 과립 단백질이 아토피 피부염의 병변에 침착하여 염증의 정도를 나타내고, 세포 부착분자인 E-selectin은 cutaneous lymphocyte associated antigen(CLA)과의 상호작용을 통해 기억 T세포를 내피세포에 부착시켜 염증부위의 침윤을 증가시킨다는 사실이 밝혀지고 있다<sup>23)</sup>.

또한 만성 아토피피부염 병변에 침윤되는 염증세포들은 주로 대식세포, 호산구 같은 속발반응에 관여하는 세포들로 구성되며 이들은 아토피피부염의 급성기에 존재하던 세포들에서 생성된 IL-1과 TNF- $\alpha$ 같은 cytokine의 직접적 영향으로 피부에 침투한 것으로 생각된다. 만성 아토피피부염 병변의 주 cytokine은 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , IL-12, Chemokine 등이며, 침윤된 T세포는 Th2 cytokine의 성향이 약해지면서 Th1과 Th2형 cytokine이 함께 존재하게 된다<sup>24)</sup>.

최근에 많은 연구를 통하여 세균과 바이러스가 T세포 및 보조적인 염증 세포들에 의한 면역학적 반응을 유발하는 과정에서 초항원이 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀지고 있다<sup>25)</sup>. 예로 아토피피부염을 악화시키는 인자로 포도상구균의 감염이 많은 연구자들에 의해 보고되고 있으며, Leyden 등은 아토피피부염 환자

피부병변의 90% 이상에서 포도상구균을 검출할 수 있는 것으로 보고하였고<sup>26)</sup>, 이는 부신피질 호르몬제와 함께 항생제를 투여한 환자에서 부신피질 호르몬제만을 투여한 환자보다 현저한 증세의 호전을 보이는 것이 보고되었다<sup>27)</sup>. 포도상구균에 의해 아토피피부염이 악화되는 기전을 연구하기 위해 포도상구균에서 생산되는 독소를 조사하였는데, 초항원적인 독소 SEA, SEB 및 TSST-1을 생산하는 포도상구균이 아토피 환자에서 반수 이상에서 확인되었다<sup>28)</sup>. 초항원은 항원-항체 반응을 일으키지 않고 직접적으로 대식세포, 랑게르한스 세포, 진피 수지상 세포 및 각질형성세포 등을 자극하여 TNF- $\alpha$ 나 IL-1 등을 분비하게 하여, 표피로부터의 chemokine분비를 촉진함으로 염증반응을 일으킨다<sup>29)</sup>.

Stone 등에 의하면 아토피피부염의 조기 진단과 적극적인 치료가 질환의 경과를 바꿀 수 있으며 이 후의 천식이나 알레르기성 비염 등의 호흡기 알레르기로 진행되는 알레르기 행진을 차단할 수 있다고 하였다<sup>30)</sup>.

韓醫學에서는 正邪鬪爭의 결과로 체내에 나타나는 병리적 현상중의 하나로 炎症을 바라보고 있다<sup>38)</sup>. Ascoff는 炎症의 개념에 대해 “炎症은 生體의 세포조직에 무언가 기질적 변화를 가져오는 侵襲이 가해질 때 生體가 再生 및 回復 등의 防禦反應으로써 對應하는 과정이다”라고 정의하여 염증을 생리적인 측면에서 이해하고 있지만 최근에는 염증이 생체의 Homeostasis를 障礙한다는 점에서 염증을 질병으로 인식하고 있다<sup>39)</sup>.

염증반응에 의한 腫脹, 發赤, 疼痛 등의 양상과 비슷한 내용을 韓醫學에서는 주로 癰疽分野에서 구체적으로 다루고 있는데 《靈樞·癰疽篇》<sup>40)</sup>에 “榮衛稽於經脈之中即 血泣而不行, 不行即衛氣從而不通壅而不得行, 故

辰, 大熱不止, 熱勝則肉腐 肉腐則爲膿”이라 하고, 이를 朱<sup>41)</sup>는 營衛란 血液과 白血球로 지칭할 수 있고 熱이라 말한 것은 곧 發熱이라 할 수 있으며 그 원인이 冷과 熱, 그리고 化學的 刺戟 및 細胞에 의해서 炎症이 발생한다 하였고, 馬<sup>42)</sup>는 이에 대해 初期의 寒이 熱로 化하고 熱이 勝하면 肉이 썩으며 점차로 筋骨과 臟腑까지 상하는데 이 까닭은 血泣不通하면 衛氣가 內로 가서 다시 外로 돌아오지 못하기 때문이라 註하고 있는데 이는 免疫學에서의 炎症反應 및 食食作用과 유사하다고 볼 수 있다.

이에 상엽이 대식세포에서 분비되는 cytokine(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10)에 미치는 영향을 알아보려고 본 실험에 임하게 되었다.

상엽은 뽕나무과(桑科 *Moraceae*)에 속한 落葉喬木 또는 喬木인 뽕나무 *Morus alba* Linne 및 同屬 近緣植物의 잎을 건조한 것이다<sup>8)</sup>.

《神農本草經》<sup>9)</sup>에 “葉主除寒熱出汗”이라고 최초로 기재된 이래, 《名醫別錄》<sup>43)</sup>에서는 “葉汁解蜈蚣毒”, 《千金翼方》<sup>44)</sup> 《經史證類大觀本草》<sup>45)</sup>에서는 “葉主除寒熱出汗, 汁解蜈蚣毒” 등으로 記載되었고, 《申氏本草學》<sup>46)</sup>에서는 除寒熱, 出汗, 利大小腸, 解蜈蚣毒, 止渴, 利五臟, 通關節 效能으로 脚氣, 水腫, 金瘡, 霍亂, 腹痛, 吐下, 咳嗽, 明目, 盜汗, 瘀血 등을 治한다고 記述되어 있다. 性味는 寒無毒 甘苦하고 肺·肝經에 歸經하며, 發散風熱, 清肺潤燥, 清肝明目的 效能으로 感冒風熱, 肺熱潤燥, 頭痛眩暈 및 目赤昏花 등의 病證에 使用되고 있다<sup>9-11)</sup>.

桑葉에 관한 최근까지의 연구는 정<sup>12)</sup> 등이 streptozotocin으로 유도된 고혈당 마우스에서 桑葉 추출물로 갈증 해소 효과와 혈중 포도당 농도와 당화 헤모글로빈의 감소를 관찰하였고

상엽의 항당뇨 효과 및 당을 근육내로 저장하게 해주는 기전에 대해 연구하였으며, 조<sup>13)</sup> 등도 고탄수화물식을 한 흰 쥐에게 있어서 桑葉 및 누에 추출물이 혈당을 강하시킨다고 설명하였고, 김<sup>14)</sup> 등은 streptozotocin으로 인해 췌장베타세포가 파괴되어 당뇨병을 유발시키는 기전에 桑葉추출물이 췌장베타세포의 파괴를 억제함을 관찰하여 주로 당뇨와 관련되어 연구들이 진행되어 왔으며, 한의학 논문으로는 서<sup>47)</sup>가 《神農本草經》 이후 최근까지 문헌 48종을 조사하여 원문을 실고 이에 의하여 性味, 歸經, 桑樹의 종류와 桑葉의 起原, 效能, 修治별로 나누었으며, 허<sup>15)</sup>는 桑葉이 고혈압 백서에 미치는 영향을 실험적으로 증명하였다. 김<sup>17)</sup> 등은 桑葉이 비장 면역세포인 helper T cell, T cell 모두에서 positive cell이 3배 이상 증가하였으며 IL-12, IFN- $\gamma$ 에 있어서 모두 증가를 나타낸 것으로 관찰되어 대식세포의 활성화에 큰 효능을 미쳐 면역 증가뿐 아니라 면역조절작용까지 영향을 주는 것으로 연구하였다.

또한 조<sup>18)</sup> 등의 연구에서는 상엽이 면역 조절 작용을 평가하기 위하여 임파구 증식능, 비장 면역세포의 변화, IL-12, IFN- $\gamma$  발현, NO 생성량 등을 측정하여 상엽이 면역 조절 작용이 있는 것으로 보고하였으며, 대식세포의 활성화에 유의한 효과가 있다고 하였다. 김<sup>16)</sup> 등은 꾸지뽕나무 잎의 생리활성 및 HPLC에 의한 성분의 정량에 관한 연구에서 메탄을 추출물 중 에틸아세테이트 및 부탄을 분획은 trysin 효소활성 저해능을 나타내었으며 항염증활성 성분은 이 분획에 있다고 하였고 또한 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* 및 *Bacillus subtilis*에 대하여 항균작용을 보였으며, 김<sup>19)</sup> 등의 연구에서 항염증제의 표준물질로 사용되고 있는 nabumetone 10ppm에서 활성

억제도를 1이라 했을 때, 신광뿔 오디의 경우에서 0.55의 활성도를 나타냄으로 항염증제로 이용할 수 있는 가능성을 제시하는 등 상엽의 항염증작용에 대한 연구들이 이루어지고 있다. 또한 김<sup>20)</sup>의 연구에서 상엽이 비만세포의 탈과립 정도와 histamine 유리에 유의성있는 효과가 보고되어 아토피피부염 치료에도 유의할 것이라고 보고하였다.

본 실험은 항알레르기 염증반응과 관련된 상엽의 효과를 알아보기 위한 것으로, 정상군으로 Macrophage 264.7 cell을 이용하고 LPS로 자극하여 염증을 일으킨 (-)대조군, Hydrocortisone 전처리 후 LPS로 자극한 (+) 대조군, 상엽을 전처리한 후 LPS로 자극한 것을 실험군으로 두었다. 각각의 군에서 Hydrocortisone과 상엽의 농도에 변화를 주어 분비되는 사이토카인 즉, TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-10의 농도를 비교하였다.

단핵식균세포들은 면역계를 구성하는 세포들 중에서 두 번째로 주요한 집단으로, 식균작용(phagocytosis)을 나타내는 세포들이다. 이러한 식균세포 중에 혈액에 있는 세포를 단구(monocytes)라고 하며, 조직에 존재하는 세포를 대식세포(macrophage)라고 부른다. monocyte는 조직으로 이동하여 tissue macrophage가 되며, 감염부위나 염증부위로 유인되기도 한다. 대식세포는 국소적인 자극에 따라 그들의 표현형이 바뀌거나 새로운 기능을 얻을 수 있는데, 이러한 자극을 대식세포의 활성화라고 부른다. 특별한 자극이 없으면 대식세포는 조용히 조직 내에 존재하며, 이러한 상태의 대식세포를 휴지기 대식세포(resident macrophage)라고 한다. 대식세포는 여러 가지 염증반응에 의하여 활성화되면 염증반응 대식세포(inflammatory macrophage)가 되며, 이들은 여러 가지의 지질매개물질(lipid derived

mediators)이나 보체단백질, cytokine 등을 만들어 염증 반응에 관여하기도 하며, 그 결과 조직의 손상을 초래하기도 한다. 또한 대식세포는 T cell이 만들어낸 IFN- $\gamma$ 나 IL-4, GM-CSF 등에 의하여 활성화되어 활성화된 대식세포(activated macrophage)가 되는데, 이들은 미생물이나 암세포들을 효과적으로 파괴하기도 한다. 또한, 대식세포는 섬유아세포(fibroblast)와 혈관내피세포의 성장인자를 생산하여 손상된 조직의 치유에 관여하기도 한다<sup>48)</sup>. 대식세포에서 분비되는 cytokine 중 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6은 in vivo 및 in vitro에서 모두 염증반응을 조절하는 물질로 알려져 있으며, 이러한 사이토카인들은 서로 상호작용이 있는 것으로 알려져 있고, IL-10은 항염증성 사이토카인이다<sup>49)</sup>.

본 실험의 사용된 (-) 대조군에 사용된 LPS는 동물에 각종의 실험적 자가면역병을 유발하는 물질로, macrophage의 종양세포 피사 인자의 생성에 관여하며, 활성화된 monocyte나 macrophage에서 분비되는 염증반응 매개물질인 TNF- $\alpha$ 와 prostaglandin E2의 생성과 분비를 증가시켜 급성 염증을 유발<sup>50)</sup>하는 것으로 알려져 있다.

본 실험에서 (+)대조군에 사용된 Hydrocortisone은 아토피 피부염을 비롯한 피부질환에 가장 뛰어난 대중요법제로서 작용기전은 다양하나 완전히 알려져 있지 않으며 일반적으로 소염작용과 면역억제 작용이 중요시되고 있다. 소염작용은 백혈구의 축적과 기능, 단핵세포와 호산구의 수, 보체성분 등을 감소시키며 히스타민 매개 반응을 억제한다. 면역억제 작용은 혈장내의 면역글로불린과 보체의 양을 감소시키고 림프구와 단핵세포의 기능을 감소시킨다<sup>51)</sup>.

관찰하고자한 사이토카인은 면역 반응의 조

질이 주기능인 peptide로써, 각각 고유의 수용체를 통하여 면역 세포의 성장과 분화의 complex network에서 다양한 기능을 나타낸다. 즉 세포의 활성화, 증식 및 분화를 조절함으로써 정상인의 성장 및 발육에 관여할 뿐만 아니라, 여러 질병의 pathogenic mediator로서 작용하여 질병의 발생 및 치유에 관여함이 알려져 있다<sup>18)</sup>.

먼저 TNF- $\alpha$ 는 면역반응의 초기에 분비되는 전염증기 사이토카인으로 주로 활성화된 단구와 대식세포에서 합성되며, 이 외에 Th2 세포와 Th0세포에서도 생산되는 것이 증명되었다<sup>52)</sup>. 과량의 TNF- $\alpha$ 는 endocrine hormone의 작용을 나타내어, 체온 상승 (endogenous pyrogen)을 유발할 수 있으며, 간세포 (hepatocyte)에 작용하여 급성기반응단백질 (acute phase reactant protein)들을 혈액 내로 만들게 하며 또한 골수전구세포의 분열을 억제하여 림프구감소증 (lymphopenia)이나 면역결핍 (immunodeficiency)을 유도할 수도 있으며, 근육세포의 대사작용을 촉진하여 저혈당 상태를 유도할 수도 있다. 반면에 낮은 양의 TNF- $\alpha$ 는 염증반응에서 백혈구들이 혈관내피세포에 부착하는 것을 촉진하며, 염증세포들의 미생물 살해능력을 증가시키며, mononuclear phagocytes에 작용하여 여러 가지 염증반응에 관여하는 사이토카인을 생산하게 만들어 염증반응을 촉진한다<sup>53)</sup>. 또한 T 와 B cell의 활성화에 co-stimulator로 작용하기도 하며, 중앙세포에 작용하여 세포자살 (apoptosis)를 유도하기도 한다. LPS의 양이 적은 경우는 TNF- $\alpha$ 가 적은 양 생성되어, 백혈구나 혈관세포에 작용하여 국소적인 염증반응이 나타나 항원이 제거된다. 그러나 패혈증 (septicemia)과 같이 LPS가 다량 존재하게 되면 TNF- $\alpha$ 가 너무 많이 만들어져 조직의 손상이나 전신혈관응고

와 같은 심각한 결과를 초래할 수 있다<sup>53)</sup>. 이 실험에서는 TNF- $\alpha$ 는 항염증의 효과가 있는 hydrocortisone으로 전처리한 (+) 대조군과 비교하여, 상업으로 전처리한 실험군에서도 비슷한 TNF- $\alpha$  억제 효과를 나타내었으며, 모든 농도에서 유의한 억제효과를 나타내었다. 이는 상업이 대식세포에서 TNF- $\alpha$ 의 분비를 억제하여 항알러지 염증의 효과가 있음을 나타내어 준다.

IL-6은 T세포, 대식세포, B세포, 섬유아세포, 내피세포에서 만들어진다. 모든 세포에 작용하나 특히 B세포가 항체형성세포로의 분화를 유발하며, 다발성 골수종세포와 혈장세포의 악성증양에 중요한 성장인자로 생각되어 진다<sup>54)</sup>. 이 실험에서 IL-6는 항염증의 효과가 있는 hydrocortisone으로 전처리한 (+) 대조군과 비교하여, 상업으로 전처리한 실험군에서도 비슷한 IL-6 억제 효과를 나타내었으며, 모든 농도에서 유의한 억제효과를 나타내었다. 이는 상업이 대식세포에서 IL-6의 분비를 억제하여 항염증의 효과와 B세포의 억제로 항체생성의 감소를 유발하여 항알러지의 효과를 나타낸다.

IL-1은 활성화된 단핵식균세포, 상피세포 (epithelial cells), 혈관내피세포 (endothelial cell)등에 의해 만들어져 염증반응을 매개하는 사이토카인이다. IL-1에는 IL-1 $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 의 두 가지형이 있는데, 적은 양에서는 CD4 T cell과 B cell의 활성화하며, 염증세포를 자극할 수 있다. 그러나 IL-1이 과량 만들어지면 호르몬으로 작용하여 발열, 급성기반응 (acute phases response)등이 나타난다<sup>50,53)</sup>. 이 실험에서는 IL-1 $\beta$ 는 항염증의 효과가 있는 hydrocortisone으로 전처리한 (+) 대조군과 비교하여, 상업으로 전처리한 실험군에서는 반대로 IL-1 $\beta$ 의 증가 효과를 나타내었다. 상업의 농도가 각각 50 $\mu$ g/ml(p<0.01), 250 $\mu$ g/ml(p<

0.05)일 때 통계적 유의한 차이를 보였으며, 이는 항염증 효과가 아닌 염증반응을 유도하는 것으로 생각되어진다.

IL-10은 B세포의 증식을 유도하고 immunoglobulin(Ig) M, IgG, IgA의 합성에 중요한 역할을 하지만 IgE의 생산에 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 또한 알레르기 반응에 필수적인 비만세포의 성장을 유도하고, T세포 매개성 면역반응과 병원성 세균에 대한 세포 매개성 면역을 억제하며, TNF- $\alpha$ 를 포함한 수종의 염증성 사이토카인의 생성에 억제 효과를 나타내기도 한다<sup>52)</sup>. 이 실험에서는 IL-10는 상업으로 전처리한 실험군에서는 (-) 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음으로 항염증의 효과가 있다고 보기는 어렵다.

이 실험에 이어 상업의 항염증 작용에 대해 추가적으로 대식세포의 nitric oxide(NO) 또는 cyclooxygenase (COX)-2 등의 염증인자나 염증유도물질 등의 농도에 미치는 영향을 보완적으로 연구해 볼 필요가 있을 것으로 사료된다. 또한 김<sup>16)</sup> 등의 연구에서도 Staphylococcus aureus의 항균작용을 보임과 본 연구에서의 항알레르기 염증성 작용 등을 바탕으로 아토피피부염의 외용제로서의 연구 및 개발 또한 기대해 볼 수 있을 것이다.

이상의 실험결과를 종합해보면, 상업이 대식세포의 사이토카인 중 TNF- $\alpha$ , IL-6의 억제 효과가 인정됨으로서, 항알레르기 염증작용이 보여진다. 다만 IL-1 $\beta$ 의 증가효과 및 IL-10의 분비에는 영향을 미치지 못함에 대해서는 보다 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 보이며, 아토피피부염 및 다양한 알레르기성 질환에 대한 임상 응용이 가능할 것으로 생각된다.

## V. 결 론

桑葉의 항알레르기 염증의 작용을 알아보기 위해, Macrophage 264.7 cell을 이용하여, 분비되는 사이토카인의 양을 관찰하여 비교한 결과 다음의 결과를 얻었다.

1. 桑葉은 TNF- $\alpha$ 의 분비량을 농도 의존적으로 억제시켰다.
2. 桑葉은 IL-6의 분비량을 농도 의존적으로 억제시켰다.
3. 桑葉은 IL-1 $\beta$ 의 분비량을 유의하게 증가시켰다.
4. 桑葉은 IL-10의 분비량에 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상의 결과로 보아 桑葉은 항알레르기 염증에 효과가 있을 것으로 생각된다.

## 참고 문헌

1. Oranje AP, de Waard-van der Spek, Flora B. Atopic dermatitis review 2000 to January 2001, Curr Opin Pediatr, 2002;14: 410-413.
2. Marks R, Kilkenny M, Plunkett A, Merlin K. The prevalence of common skin conditions in Australian school students. Br J Dermatol. 1999;140: 468-473.
3. Tay YK, Kong KH, Khoo L, Goh CL, Giam YC. The prevalence and de-

- scriptive epidemiology of atopic dermatitis in singapore school children. *Br J Dermatol.* 2002;146:101-106.
4. Turvey SE. Atopic diseases of childhood. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13: 487-495.
  5. Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, Mallinckrodt C, Wagner TOF, Brade V. Colonization with superantigen-producing *Staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:994-1000.
  6. Punikowski R, Mielke MEA, Skarabis H, Worm M, Anagnostopoulos L, Kolde G, et al. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;05: 814-819.
  7. Bachert C, Gevaert P, Van Cauwenberge P. *Staphylococcus aureus* enterotoxins: aker in airway disease?. *Allergy.* 2002;57:480-487.
  8. 李尙仁. 本草學. 서울:修書院. 1981:219.
  9. 孫星衍輯. 神農本草經. 臺北:文光圖書有限公司. 1982:1180-1183.
  10. 全國韓醫科大學教授共編著. 本草學. 서울:永林社. 1991:145-146.
  11. 李時珍. 圖解本草綱目(下卷). 臺北:文光圖書有限公司. 1982:1180-1183.
  12. 정성현, 이광해. Streptozotocin 유도 당뇨 마우스에서 상엽의 항당뇨효과 및 기전. *경희약대논문집.* 2000;28:87-99.
  13. 조여원, 정성현, 김미선, 구성자. 고탄수화물식이섭취 마우스에서 상엽 및 누에 추출물의 혈당강화 효과. *한국영양학회지.* 1998;31:117-125.
  14. 김운영, 정성현. Streptozotocin에 의한 췌장 베타세포 독성에 상엽냉침액이 미치는 영향. *경희약대논문집.* 1999;27:83-88.
  15. 허균. 상엽 장기 섭취시 자연 발생성 고혈압 백서의 고혈압 발생과정에 관한 연구. *한양대학교 대학원 석사학위논문.* 1983.
  16. 김성환, 김남재, 최재수, 박종철. 꾸지뽕나무 잎의 생리활성 및 HPLC에 의한 성분의 정량. *한국영양식량학회지.* 1993;22: 68-72.
  17. 김동희, 조주형. 상엽의 면역 조절 작용에 대한 실험적 연구. *대전대학교 한의학연구소 논문집.* 2001;9:123-134.
  18. 趙周衡, 金東熙. 상엽의 면역조절작용에 대한 실험적 연구. *대전대학교 한의학연구소 논문집.* 2001;9:123-123.
  19. 金善礪, 朴光駿, 李椀周. 뽕나무 오디추출물의 항염증, 항산화 작용에 대한 생리활성 檢索. *藥作誌.* 1998;6:204-209.
  20. 김기훈. 상엽이 아토피 피부염에 미치는 영향. *경희대학교 대학원 석사학위논문.* 2003.
  21. Cooper, K. D. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol.* 1994;102:128-137.
  22. 이성훈, 이주홍, 이승철, 김영근. 아토피 피부염 환자의 중증도 지표로서의 혈청 Interleukin-4에 관한 연구. *대한피부과학회지.* 1998;36:95-102.
  23. Czech, W. Schopf, E. and Kapp, A. Soluble Eselectin in sera of patients with atopic dermatitis and psoriasis-correlation with disease activity. *Br. J. Dermatol.* 1996;134:17-21.
  24. 김정원. 알레르기 및 면역학적 관점에서의

- 아토피피부염. 대한피부과학회지. 2003;41: 687-689.
25. Leung DYM, Huber B, Schliever P (eds). Superantigens : Structure. Biology and Relevance to Human Disease. 1997:1-593.
  26. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM . Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1974;90:525-530.
  27. Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. Br J Dermatol. 1988;119:189-198.
  28. 조상현, Donald YM. Leung. 아토피피부염의 병인기전, 초항원과 알레르기 질환. 천식 및 알레르기. 2001;21:1125-1138.
  29. Schroder JM. Cytokine networks in the skin. J Invest Dermatol. 1995;105: 205-245.
  30. Stone KD. Atopic diseases of childhood. Curr Opin Pediatr. 2002;14:634-646.
  31. 李槌. 醫學入門. 서울:成輔社 1984:699-721
  32. 顧伯華. 實用中醫外科學. 上海:上海科學技術出版社 1985:461-464.
  33. 顧伯康. 中醫外科學. 北京:人民衛生出版社. 1987:280-283.
  34. 蔡炳允. 皮膚科의 한방치료. 서울:一中社 1991:68-71.
  35. 康秉秀. 韓方臨床 알레르기. 서울:成輔社 1988:196-201.
  36. 巢元方. 諸病源候論. 臺北:文光圖書有限公司. 1966:202.
  37. 吳謙. 醫宗金鑑(下冊). 北京:人民衛生出版社. 1982:443-444.
  38. 文濬典外. 동의병리학. 서울:한외과대학 병리학교실. 1985:94-106.
  39. Bellanti. Immunology 3, W.B. Saunders Co. 1985:346,447,471.
  40. 洪元植. 精校黃帝內經素問. 서울:東洋醫學研究院出版部. 1981:347.
  41. 朱仁康. 實用外科中藥治療學. 中國:文光圖書公司. 1957:1-3,15-28.
  42. 馬元臺註. 黃帝內經素問靈樞合編. 서울:成輔社. 1975:478-479.
  43. 陶弘景集. 名醫別錄. 北京:人民衛生出版社. 1986:68.
  44. 孫思邈. 千金翼方. 臺北:自由出版社. 1982:38.
  45. 唐慎微. 經史證類大觀本草. 서울:崇文社. 1976:358-359.
  46. 申佶求. 申氏本草學(各論). 서울:壽文社. 1982:259-261.
  47. 서영배. 상업에 대한 문헌적 고찰. 대전대 논문집. 1994:47-81.
  48. Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne. Janis Immunology Kuby : Kuby Immunology(4th edition). Freeman W H & Co. 2000: 38-41.
  49. 신경민, 박영미, 김인태, 홍선표, 홍정표, 이경태. Amygdalin의 Murine Macrophage Raw 264.7 세포에서 in vitro 항염효과. 생약학회지. 2003;34:223-227.
  50. 정경연, 김갑성, 윤종화. 牛黃, 熊膽, 麝香 복합製劑 藥針刺戟이 LPS 誘發 關節炎의 免疫反應에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2001;18:113-128.
  51. 조영주, 홍수중, 문희범. IL-4와 hydro-



- cortisone에 의한 아토피 환자 말초혈액 단핵구의 IgE 생산 조절. 알레르기학회지, 1997;17:566-573.
52. 박종갑, 이현정, 이호표, 김진우. 아토피 피부염 말초혈액 단핵구에서의 IL-10, GM-CSF 및 TNF- $\alpha$  mRNA의 자발적 발현. 천식 및 알레르기. 1999;19:912-919.
  53. 김종운. 면역학. 서울:서울대학교 출판부. 1986.
  54. 하대유 외 25인. 그림으로 본 면역학. 서울:고문사. 1992:103.
  55. 공남미, 지선영. 아토피 피부염의 양한방적 고찰. 대한외관과학회지. 1999;12: 241-252.
  56. 김조자 외. 알레르기 질환 환자에서의 알레르기 반응도와 인성특성의 관계. 알레르기학회지. 1989;9:139-153.
  57. 김형민. 면역과 알레르기. 서울:신일상사. 1998:234-241.
  58. 김세종. 면역학. 서울:고려의학. 1994:260-265.
  59. 趙南祉 外. 각종질병의 치료와 예방. 서울:배재서관. 1994:257,262.
  60. 專方. 中醫免疫思想急成就. 臺中:中醫雜誌社. 1984:56.
  61. 정규만. 알레르기와 한방. 서울:제일로. 1990:15-38,80-90.
  62. 정규만. 동의소아과학. 서울:행림출판사. 1991:574-577.