

## 去痰補肺湯이 알레르기성 비염 모델 생쥐의 cytokine 변화에 미치는 영향

양희연 · 김운범

경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실

## The Effects of Gudambopae-Tang on Changes of Cytokines in Allergic Rhinitis Model

Hee-yeon Yang · Yoon-bum Kim

Dept. of Oriental Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology  
College of Oriental Medicine, Kyunghee University

In order to investigate the effects of Gudambopae-Tang on allergic rhinitis, laboratory study about cytokines and OVA-specific IgE was performed in the present study.

The results are summarized as follow;

1. IL4, IL-5 was increased in medicating group than control group.
2. IFN- $\gamma$  was increased in medicating group than control group.
3. total IgE and OVA-specific IgE was significant decreased in medicating group than control group, statistically significant.

This study shows experimentally that Gudambopae-tang could reduce allergic reaction in allergic rhinitis. Advanced studies are required to investigate the mechanisms of herbal medicine in allergic rhinitis model.

---

**Key words:** allergic rhinitis, Gudambopae-Tang, IL4, IL-5, IFN- $\gamma$ , total IgE and OVA-specific IgE

### 서론

알레르기 비염은 IgE 매개 염증반응에 의해 주로 재채기, 콧물, 코 막힘, 코 가려움 등의 증상을 보이

---

교신저자: 김운범, 경희대학교 부속한방병원 안이비인후피부과  
(Tel. 02-958-9181, E-mail : kyb6838@hanafos.com)

는 코 점막의 질환으로 정의되는 이 시대의 흔한 면역질환이자 만성질환이다.<sup>1)</sup>

1980년대 후반부터 B세포에 의해 IgE 항체가 생성되고, T세포에서 분비되는 여러 가지 cytokine에 의해 조절 된다<sup>2,3)</sup>는 것이 밝혀지면서 알레르기 반응의 기전을 밝히는 새로운 학설이 대두되고, T림프구

가 핵심적인 역할을 하는 것으로 인정되었다. 이후 Mosman<sup>3)</sup>과 Del Prete<sup>4)</sup> 등은 T helper 세포를 각각에서 분비되는 cytokine과 그 기능에 따라 Th1, Th2 세포로 분류하였다.

알레르기 반응은 항원에 대한 Th2세포의 반응과 관계된 것으로, Th2세포는 Th1세포와 상호작용을 하며 조절되고, 이 중 중요한 역할을 하는 cytokine으로 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  등이 있다.

Th1과 Th2 model은 매우 복잡한 관계를 형성하고 있지만, 알레르기성 비염의 병태생리에 있어, 각각에서 분비되는 cytokine들의 개별적인 작용과, 상호작용이 모두 중요한 역할을 하는 것에는 이견이 없다. 이 중 Th2형 세포에서 분비되는 IL-4는 IgE 합성, Th2형 세포의 발생 및 염증반응의 지속 등에 주된 역할을 하는 cytokine이다.<sup>5)</sup>

이와는 반대로 Th1형 세포에서 분비되는 IFN- $\gamma$ 는 제 1형 Interferon과 같은 항바이러스 작용을 가질 뿐 아니라 세포표면 IFN- $\gamma$  수용체에 결합하여 여러 가지 중요한 면역조절 기능을 나타낸다.<sup>6)</sup>

IgE는 알러젠이 점막에 처음으로 접촉하면 일련의 복잡한 과정을 거쳐 IgE가 생산되고 다시 동일 항원이 접촉하게 되면 알러지 증상이 일어난다. IgE 반응은 체내의 항원 침입부위 즉, 점막 표면이나 국소 림프절에서 일어나는 국소적인 반응이며, 염증반응의 심화에 아주 중요한 역할을 한다.<sup>7)</sup>

본 연구에서는 주요 cytokine들의 변화양상을 통하여 알레르기성 비염에 대하여 임상적으로 입증된 거담보폐탕의 효능을 실험적으로 규명하고자 하였다. 그 지표로 OVA-specific IgE와 더불어, Th2세포에서 분비되는 cytokine으로는 IL-4와 IL-5를, Th1세포에서 분비되는 cytokine으로는 IFN- $\gamma$ 를 선정하여, 알레르기성 비염을 유발시킨 비염모델 흰쥐에서 임상증상의 완화를 의미하는 specific IgE와 cytokine의 변화를 관찰할 수 있는지 연구하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 동물

주령 6주의 체중 30g 정도의 BALB/c 수컷 마우스 ((주)샘타코 BIO KOREA)를 정상군, 대조군, 실험군으로 나누어 사용하였다. 고행사료와 물은 제한 없이 공급하면서 12시간 낮, 12시간 밤의 생활리듬을 주었으며 항온항습상태에서 1주간 적응시킨 후 사용하였다.

### 2. 약물

거담보폐탕 한 첩의 구성내용과 용량은 다음과 같다.(경희의료원 공급)

약물명	생약명	중량(g)
白芍藥	Paeoniae Radix Alba	8
桂枝	Cinnamomi Ramulus	8
當歸	Angelicae gigantis Radix	8
桔梗	Platycodi Radix	8
川芎	Cnidii Rhizoma	8
半夏薑製	Latycodi Radix	8
陳皮	Schizonepetae Herba	8
白芷	Angelicae Dahuricae Radix	8
荊芥	Scizonepetae Herba	4
麻黃	Ephedrae Herba	3
白茯苓	Poria	4
細辛	Asari Herba Cum Radi	2
五味子	Schizandrae Fructus	1
炙甘草	Glycythizae Radix	2
生薑	Zingiberis Rhizoma Recens	6
總量		86

### 3. 검액의 조제 및 투여

#### 1) 검액의 조제

한약재를 유리로 된 추출병에 넣고 물 1500cc를 시료가 잠기도록 충분히 넣어 하루 동안 수침한 다음 50℃에서 초음파 세척기로 1회에 한 시간씩, 총 2

최 물리적 자극을 가하여 시료의 용해를 촉진하였다. 이 용액을 filter paper로 여과한 다음 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에서 감압농축한 뒤 1000 ml round flask에 옮겨 freezing dryer (EYELA, Japan)로 24시간 동안 동결 건조하여 건조된 분말 45.35g을 얻었다. 동결 건조된 powder를 갖고 실험에 사용하였다(yield는 10.67%).

## 2) 검액의 투여

실험군은 한약재를 생리식염수에 녹여 mouse당 1g/kg의 농도로 0.1cc부피로 28일간 매일 1회씩 경구 투여하였다. 같은 기간 정상군, 대조군은 동량의 생리식염수를 투여하였다.

## 4. 알레르기 반응 유발을 위한 복강내 감각

Levine & Vaz의 방법<sup>6)</sup>을 응용하여 Ovalbumin (OVA: chicken egg albumin, grade V, Sigma, U.S.A.)을 항원으로 사용하였다. PBS(phosphate buffered saline)와 수산화알루미늄겔(Al(OH)<sub>3</sub> gel, Sigma, U.S.A.)을 1:1로 하여 OVA 10 $\mu$ g을 PBS와 수산화알루미늄겔 용액에 혼합하여 1ml를 만들어 OVA용액이 되도록 하였다. 대조군과 실험군에게 실험 시작 1일, 7일, 14일째 OVA용액을 복강 내에 투여하여 감각하였다. 정상군은 생리식염수를 복강 내에 투여하였다. 항원 유발을 위해 마지막 복강투여 후 7일간 격일로 3회씩 대조군과 실험군 마우스의 비강에 0.1% OVA 용액을 점적하여 알레르기 비염을 유발시켰다.

## 5. 혈청의 분리

마우스를 마취시킨 후 심장 채혈하여 혈액을 채혈한 후 응고시켰다. 원심 분리하여 혈청은 분리한 후 -20 $^{\circ}$ C에 보관하였다.

## 6. 비장세포 부유액의 준비

비장을 생쥐로부터 적출하여 Fetal bovine

serum(FBS) 10%가 함유된 RPMI-1640으로 세척하였다. Micro slide glass로 비장을 잘게 으갠 뒤 0.40  $\mu$ m nylon cell strainer로 여과하였다. 1000 rpm, 10분간 원심분리한 후 RBC lysis buffer(Pharmingen, US)로 적혈구를 파괴하였다. 2회 원심 분리한 후 10% FBS RPMI-1640에 비장세포를 재부유 하였다.

## 7. 세포 배양

24 well plate에 비장세포를 1 $\times$ 10<sup>6</sup> cells/ml로 seeding한 후 OVA (1mg/ml)과 함께 72시간 37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> incubator에 배양하였다. Cell harvest를 한 후 상층액은 원심분리 후 -20 $^{\circ}$ C에 보관하였다.

## 8. ELISA 방법을 이용한 IgE, cytokine 측정

Total IgE, Interleukin-4(IL-4), Interleukin-5(IL-5), Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )의 측정은 Pharmingen의 OPT EIA set를 이용하였다. 96 well plate의 각 well에 capture antibody를 4 $^{\circ}$ C에서 overnight으로 coating하였다. OVA-specific IgE를 위해서는 OVA(100 $\mu$ g/ml)을 well에 coating하였다. Assay diluent(Pharmingen, US)를 200 $\mu$ l/well 씩 넣고 1시간 상온에 둔 채 blocking하였다. 3회 washing하여 blocking buffer를 완전히 제거한 후, standard IgE, standard cytokine과 샘플을 100 $\mu$ l씩 분주하여 2시간 상온에 두었다. 5회 washing 후 biotinylated detection antibody와 avidin을 100 $\mu$ l씩 분주한 후 1시간 상온에 두었다. 7회 washing 후 TMB substrate reagent 100 $\mu$ l를 가한 후 30분 후에 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 50 $\mu$ l를 첨가하였다. Microplate reader (Molecular Devices, US)로 파장 450-570nm에서 optical density를 측정하였다.

## 9. 통계처리

통계적 유의성 검정은 SPSS 11.0을 이용하여 independent T-test로 검증하였으며, P value < 0.01를 유의성이 있다고 판정하였다.

## 실험성적

### 1. IL-4, IL-5합성에 미치는 영향

OVA로 감작시킨 마우스에서 비장세포를 분리하여 72시간 OVA을 넣고 배양하여 합성된 사이토카인의 양을 ELISA에 의해 측정하였다. 대조군에 비해 한약을 경구 투여한 마우스의 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  분비량이 모두 증가하였다. IL-4의 경우 정상군은 검출되지 않았으나 OVA로 감작시킨 대조군은  $60.02 \pm 30.48\text{pg/ml}$ 에 비해 한약을 처리한 군은  $148.31 \pm 53.66\text{pg/ml}$ 로 나타났다(Fig. 1). IL-5는 정상군은 실험적으로 검출되지 않았으나, 대조군은  $286.70 \pm 115.97\text{pg/ml}$ 이었고, 한약처리군은  $643.40 \pm 119.91\text{pg/ml}$ 이었다(Fig. 2).

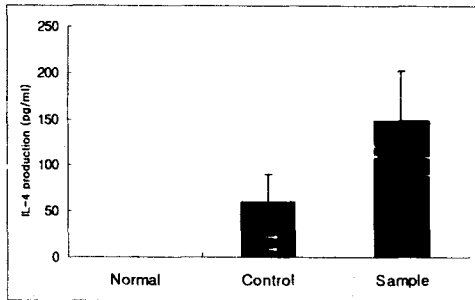


Fig. 1. Effect of Sample on OVA-induced production of IL-4 by murine splenocytes. Mice were administered with sample at 1g/kg (once/day for 28 days). Spleen cells were isolated from normal or immunized mice. The cells were cultured in 10% FBS/RPMI1640 medium in the presence of OVA(1mg/ml) for 72 h at 37°C in a CO<sub>2</sub> incubator. Each value represents the mean  $\pm$  S.D. of 5 animals.

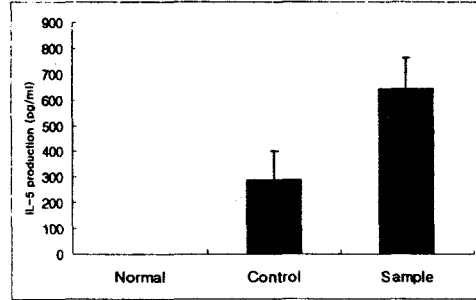


Fig. 24. Effect of Sample on OVA-induced production of IL-5 by murine splenocytes. Mice were administered with sample at 1g/kg (once/day for 28days). Spleen cells were isolated from normal or immunized mice. The cells were cultured in 10% FBS/RPMI1640 medium in the presence of OVA(1mg/ml) for 72h at 37°C in a CO<sub>2</sub> incubator. Each value represents the mean  $\pm$  S.D. of 5 animals.

### 2. Interferon- $\gamma$ 합성에 미치는 영향

IFN- $\gamma$ 는 정상군은  $343.63 \pm 0.99\text{pg/ml}$ , 대조군은  $834.29 \pm 353.91\text{pg/ml}$ 였으나, 한약처리군은  $2011.76 \pm 907.20\text{pg/ml}$ 이었다.(Fig.3)

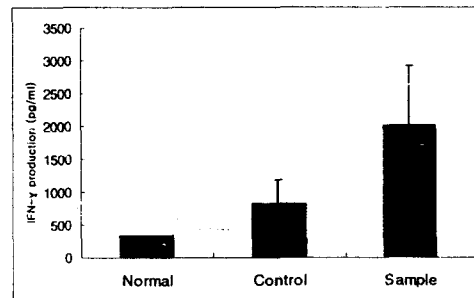


Fig. 3. Effect of Sample on OVA-induced production of IFN- $\gamma$  by murine splenocytes. Mice were administered with sample at 1g/kg(once/day for 28days). Spleen cells were isolated from normal or immunized mice. The cells were cultured in 10% FBS/RPMI1640 medium in the presence of OVA(1mg/ml) for 72h at 37°C in a CO<sub>2</sub> incubator. Each value represents the mean  $\pm$  S.D. of 5 animals.

### 3. Total IgE, OVA-specific IgE 합성에 미치는 영향

Total IgE와 OVA-specific IgE는 28일간 한약을 경구 투여 후 마우스를 심장 채혈하여 얻은 혈청을 가지고 ELISA에 의해 측정하였다. 대조군에 비해 한약을 경구 투여한 마우스의 Total IgE와 OVA-specific IgE 분비량이 모두 감소하였다. Total IgE의 경우 정상군은 실험적으로 검출되지 않았으나, OVA로 감작시킨 대조군은  $3334.66 \pm 1670.88$  ng/ml임에 반해, 한약을 처리한 군은  $2408.16 \pm 1818.58$  ng/ml로 나타났다(Fig. 4). OVA-specific IgE는 O.D.(Optical Density) 값이 정상군은  $0.387 \pm 0.035$ , 대조군은  $0.697 \pm 0.125$ 였고 한약처리군은  $0.352 \pm 0.077$ 였다(Fig. 5).

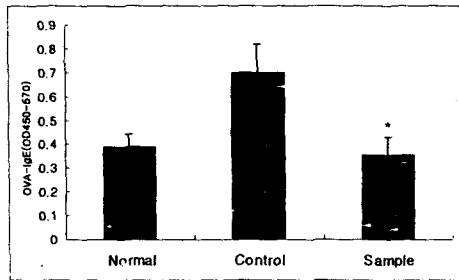


Fig. 4. Effect of Sample on OVA-induced OVA-specific IgE. Mice were administered with sample at 1g/kg(once/day for 28days) and blood sampling was performed on day 28. Each value represents the mean± S.D. of 5 animals. \*, P<0.001.

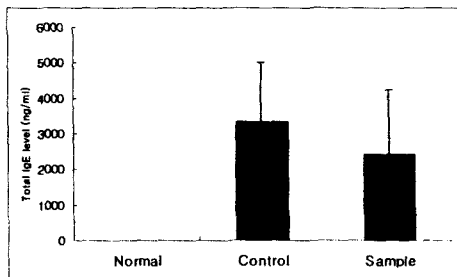


Fig. 27. Effect of Sample on OVA-induced total Ig E. Mice were administered with sample at 1g/kg(once/day for 28days) and blood sampling was performed on day 28. Each value represents the mean± S.D. of 5 animals.

### 고찰

알레르기성 비염은 IgE 의존형 염증반응에 의해 재채기, 콧물, 코 막힘, 코 가려움 등의 임상증상을 나타내는 면역질환이다.<sup>9)</sup>

Ishizaka<sup>10)</sup>등에 의해 알레르기 환자의 혈청에서 즉시형 과민반응을 일으키는 물질인 reagin이 IgE로 밝혀진 이래<sup>11)</sup> IgE에 대한 많은 연구가 이루어졌는데, 즉시형 과민반응에서 IgE는 비만세포나 호염기구 세포에 부착한 뒤 다시 특이항원과 결합하면 탈과립 현상을 일으켜 여러 가지 화학매개물을 유리시켜 다양한 임상증상을 일으킨다. IgE는 T세포와 B세포의 협동작용에 의해 생성·조절되는 것으로 항원과 helper T세포로부터 나온 용해성 인자에 의한 이중 자극에 의하여 항원 특이성을 갖는 B세포가 성숙하고, 분화되어 생성되고, 억제 T세포는 항체생산을 조절한다.<sup>12)</sup> IgE 분비를 자극하는 cytokine은 Th2 세포에서 분비되며, IL-4와 IL-5, IL-6 등이 대표적이다. Th2세포에서 분비된 cytokine들은 B세포의 IgE 분비를 자극할 뿐만 아니라, 호산구의 분화 및 활성화, 비만세포와 염기세포의 성장에 관여함으로써 알레르기 반응을 촉진시킨다. 이에 대한 억제 조절 작용은 Th1세포에 의해 이루어지는데, Th1세포에서 분비되는 cytokine은 대식세포를 활성화시키고, B세포에 의한 보체, 항체의 생성을 촉진시켜 감염에 대한 높은 방어능력을 나타내고, Th2세포 발달을 억제하는 작용을 함으로써 감염과 알레르기 반응에서 상호보완과 조절작용을 하게 된다.<sup>2,3)</sup>

알레르기성 비염은 초기 감작과 임상 증상 발현 단계로 크게 구분하고, 임상증상 발현단계는 다시 초기단계(early phase)와 후기 단계(late phase) 뚜렷이 구분되며, 후기 반응은 초기반응에서 발현된 여러 cytokine들과 chemokine 들에 의해 유도되고, 심화된다.<sup>13,14,15)</sup>

IL-4는 알레르기성 비염의 초기염증반응을 매개하

는 주된 매개물질로서<sup>16)</sup>, IgE 합성<sup>17)</sup>과 IL-5 등의 생성에 주요한 Th2세포의 발생, 알레르기성 비염에서 염증반응을 지속시키는 주된 역할을 한다.<sup>18,19)</sup> 통년성 알레르기성 비염환자의 비점막 조직소견에서 IL-4 함유세포의 99-100%가 비만세포이며 비만세포의 40-100%가 IL-4 면역염색에 양성반응을 보이며, IL-4 양성 림프구는 관찰되지 않고, 알레르기 반응의 초기에는 이미 형성되어 비만세포내에 저장되어 있던 IL-4가 바로 분비되고,<sup>20)</sup> 알러젠 자극 후에는 림프구에서 mRNA가 표현되어 생산된다.<sup>21)</sup>

IL-5는 IL-4 의존성 IgE 합성에 관여하고, IL-8과 함께 염증세포들이 후기 반응을 시작할 수 있도록 유도하는 작용을 한다.<sup>22)</sup>

이와 반대로 Th1세포에서 분비되는 IFN- $\gamma$ 는 항바이러스 작용을 가지며, B세포의 항체분비를 항진시키고, 특히, IgG 우위의 면역반응을 자극하여 알레르기 반응을 줄인다. 또한, IL-4의 작용과 길항작용을 나타내어 IL-4에 의한 IgE 생성을 억제한다.<sup>6)</sup> 각종 면역 요법의 결과에 대한 연구들에서, IFN- $\gamma$ 가 증가하면 초기 및 후기 알레르기 반응이 감소되고<sup>23)</sup>, 환자의 증상과 약물요구도 감소하는 반비례 관계가 관찰되었다.<sup>5)</sup> 이는 유도된 Th1반응이 보다 적극적인 방어기전으로 작용할 수 있음을 나타낸다.

이를 바탕으로 하여, 본 실험에서는 알레르기 비염 관여하는 주요 cytokine으로서 Th2세포에서 분비되고, 초기 염증반응에서 중요한 역할을 하는 IL-4와 IL-5를 지표로 선정하고, Th1세포에서 분비되며, Th2세포에서 분비되는 cytokine들을 억제하고, 후기 알레르기 반응을 억제 조절하는 IFN- $\gamma$ 를 지표로 선정하여, 거담보폐탕 투여 전후의 변화를 specific IgE와 함께 측정함으로써 거담보폐탕의 효능을 분석 평가하였다.

그 결과, 거담보폐탕 투여 이후 IL-4와 IL-5 모두 증가하는 양상을 보였다. 앞서 밝힌 바와 같이 IL-4와 IL-5는 알러지성 비염의 초기 염증에 관여하는 지표로서, 거담보폐탕의 투여 후 대조군에 비해 40% 가량 상승한 것은 거담보폐탕의 효능이 초기 염증의

억제에 있지 않다는 것을 보여준다.

이와는 대조적으로 거담보폐탕 투여 이후 IFN- $\gamma$ 의 분비량은 대조군에 비해 41% 이상 증가하였다. 이는 거담보폐탕이 알러젠으로 유발된 Th2 반응에 대한 Th1 반응을 증가시켜 specific IgE와 total IgE를 감소시키고, 후기 반응을 억제할 수 있는 가능성을 제시하는 것이다. 다만, 거담보폐탕 투여 이후에 IL-4와 IL-5의 유의한 감소를 확인하지 못하였으므로, 이와 같은 반응을 최근 대두되고 있는 면역요법 기전에서의 Th1 switching 이론과 부합된다고 할 수는 없다.

거담보폐탕 투여 후, OVA-specific IgE는 대조군에 비해 50% 이상 유의성있게 감소하여 알레르기성 비염에 대한 거담보폐탕의 효능이 후기 알레르기반응의 억제에 있음을 뒷받침해 준다.

최근에는 알레르기성 비염의 유병율이 지난 30년간 폭발적으로 증가한 원인에 대한 연구가 다각도로 이루어지고 있지만, 아직 명확하게 입증된 바가 없는데, 유력하게 대두되고 있는 이론은 과도한 IgE 생성을 유발하여 알레르기성 비염의 발현을 증가시키는 유전자 풀의 변화에 대한 것이다.<sup>24)</sup> 또한, 그 치료에 있어서도 알레르기 반응에 관계하는 여러 가지 조절물질(mediator)들을 만들어내는 mRNA 전사단계 조절에 대한 연구가 시작되고 있다.

본 연구에서는 알레르기성 비염의 효능을 밝히는 데에 여러 가지 cytokine들과 알러젠 특이 IgE를 지표로 하여 알레르기 비염에 대한 치료 효과를 나타내는 유의성 있는 결과를 얻었다. 이와 같은 결과를 바탕으로 하여 in vitro 실험과 각 cytokine을 조절하는 유전자 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결론

알레르기성 비염 모델 흰쥐가 분비한 각종 cytokine들에 대해 거담보폐탕 추출물이 미치는 효과

를 관찰하기 위하여 BABL/c mouse에 거담보폐탕을 전처리 한 후 IL-4, IL-5, INF- $\gamma$ , total IgE와 OVA-specific IgE의 변화를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 거담보폐탕을 투여한 실험군은 대조군에 비해 IL-4 분비량이 40% 가량 증가하였다. 따라서, 거담보폐탕이 알레르기성 비염의 초기 염증단계에서 효과를 나타내는 것은 아닐 것으로 생각된다.
2. 거담보폐탕을 투여한 실험군은 대조군과 비교하여 IL-5의 분비량이 44% 가량 증가하였다. 이를 통해, 거담보폐탕이 알레르기성 비염의 초기 염증단계에 효과를 나타내는 것이 아닐 것으로 생각된다.
3. 거담보폐탕을 투여한 실험군은 대조군에 비해 IL-4와 길항작용을 하는 INF- $\gamma$ 의 분비량은 41% 가량 증가하였다. 따라서, 거담보폐탕은 알러젠 특이 IgE를 감소시키고, 후기 알레르기 반응을 감소시킬 수 있는 가능성이 있다.
4. 거담보폐탕을 투여한 실험군은 대조군에 비해 total IgE는 28%가량, OVA specific IgE는 50% 가량 감소하였다. 이를 통해 거담보폐탕이 알러젠에 의해 증가된 IgE를 직접적으로 감소시켜 효과를 나타냄을 알 수 있다.

이상 실험 결과를 정리하면, 거담보폐탕은 알레르기성 비염의 염증반응 후기에 주로 작용하여 알레르기 비염의 감작을 낮추는 우수한 효과를 나타내는 것으로 평가된다.

### 참고 문헌

1. Stiphen T Holgate, Martin K Church, Lawrence M Lichtenstein. Allergy. Mosby 2001: 55-6
2. Coffman RL, Carty J, T cell activity that

enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon- $\gamma$ . J Immunol 1986; 136:949-54

3. Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, Chretien I, Tiri A, Macchhia D. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human Tcell clones and their supernatants. J Immunol 1988;140:4193-8
4. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedli MA, Coffman RL. Two types of murine Tcell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 1986;111136:2348-57
5. 여승근, 면역요법이 비점막 및 말초혈액 단핵구의 Interleukin-4와 Interferone- $\gamma$  생산에 미치는 영향, Kor J Otolaryngol 1999;42:714-9
6. Rousset F, Robert J, Andary M, Bonnin JP, Souillet G, Chretien I, Shifts in interleukin-4 and interferone-gamma production by T cell of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. J Allergy Clin Immunol 1991;87:58-69
7. Roitt I.M., Delves J, Immunology 10th edition, NewYork Blackwell publisher ; 2001:148-50
8. Levin BB & Vaz NM : Effect of combinations of inbred strain, antigen, and antigen dose on immune responsiveness and reagin production in the mouse. A potential mouse model for immune aspects of human atopic allergy.
9. Bousquet J, Vignola AM, Campbell AM, Michael F. Pathophysiology of allergic rhinitis. Int Arch Allergy Immunol 1996;110:207-218
10. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody. J Immunol 97:75-79, 1966

11. Roitt I.M., Brostoff J., Male K., Immunology, London New York, Gower medical publishing, 1998, p256
12. Taniguchi M, Tada T : Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat : Effects of various immunosuppressive drugs. J Immunol 107: 579-594, 1971
13. Christodouloupoulos P., Cameron L., Durham S., Hamid Q., Molecular pathology of allergy disease II : Upper airway disease, J Allergy Clin Immunol 2000;105:211-23
14. Robert M. Naclerio, The pathophysiology of allergic rhinitis: Impact of therapeutic intervention, J Allergy Clin Immunol 1988;82:927-34
15. Pene J, Rousset F, Brier F, Chretien I, Paliard X, Banchereau J., IgE production by normal human Bcells induced by alloreactive Tcell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN- $\gamma$ . J Immunol 1988;141:1218-24
16. Arai K, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. cytokines : Coordinators of immune and inflammatory responses. Ann Rev Biochem 1990;59:783-836
17. Classen JL, Levin AD, Buckley RH., Recombinant human IL-4 induces IgE and IgG synthesis. by normal and atopic donor mononuclear cells. J Immunol 1990;144:84:28-33
18. Bochner BS, Schleimer RP., The role of adhesion molecules in human eosinophils and basophils recruitment. J Allergy Clin Immunol 1994; 94:47-38
19. Ohasho Y, Nakai Y, Okamoto H, Ohno H, Sakamoto H, Sugiura Y, Serum level of interleukin-4 in patients with perennial allergic rhinitis during allergen specific immunotherapy. Scand J Immunol 1996;43:680-6
20. Bradding P., Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitis subjects: The mast cell as source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. J Immunol 1993;151:3853-65
21. Kay AB. Lymphocytes-T and their products in atopic allergy and asthma. Int Arch Allergy Appl Immunol 1991;94:189-93
22. White M.V., Michael A., Kaliner, Mediators of allergic rhinitis, J Allergy Clin Immunol 1992;90:699-704
23. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay LS, Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:1356-65
24. Salib R.J., Drake-lee A., Howarth P.H. Allergy rhinitis: past, present and the future. Clin Otoalngol. 2003;28:291-303