

천식 쥐 모델에서 가미좌귀음이 PPAR- γ 에 미치는 영향

이해자*

원광대학교 한의과대학 소아과학교실

Effects of Gami-Choakwiyeum on the PPAR- γ in the Bronchial asthma Mouse Model

Hai-Ja Lee*

Department of Pediatrics, Collage of Oriental Medicine, Wonkwang University

We hope to evaluate the effects of Gami-Choakwiyeum (GCKY) on the PPAR- γ in the OVA induced asthma mouse model. Female BALB/c mice, 8 weeks of age and free of murine specific pathogens were used. Mice were sensitized by intraperitoneal injection of OVA emulsified in aluminum hydroxide in a total volume of 200 μ l on one day and 14 days. On 21, 22, and 23 days after the initial intraperitoneal injection of OVA, the mice were challenged using an ultrasonic nebulizer. GCKY was administered 7 times by oral gavage at 24 hour intervals from days 19 after intraperitoneal injection of OVA. Bronchoalveolar lavage was performed 72 hours after the last challenge, and total cell numbers in the BAL fluid were counted. Also, the level of PPAR- γ of normal and OVA-induced asthma mouse with/without administration of GCKY were measured by Western blot analysis. For the histologic examination, the specimens were stained with hematoxylin 2 and eosin-Y.(H & E). Numbers of total cells were increased significantly at 72 h after OVA inhalation compared with numbers of total cells in the normal and the administration of GCKY. Especially, the increased numbers of eosinophils in BAL fluids after OVA inhalation were significantly increased. However, the numbers of eosinophils reduced by the administration of GCKY. Western blot analysis revealed that PPAR- γ levels in nuclear level were increased slightly after OVA inhalation compared with the levels in the normal group. After the administration of GCKY, PPAR- γ levels in cytosolic and nuclear levels at 72 h after OVA inhalation were markedly increased. On pathologic examination, there were many acute inflammatory cells around the alveoli, bronchioles, and airway lumen of mice with OVA-induced asthma compared with inflammatory cells in the normal group. However, acute inflammatory cells around alveoli, bronchioles, and airway lumen markedly decreased after administration of GCKY. GCKY can increase a PPAR- γ level and could be an effective treatment in asthma patients through the PPAR- γ mechanism for bronchial asthma.

Key words : Lung, bronchus, bronchial asthma, Gami-Choakwiyeum, PPAR- γ

서 론

좌귀음은 명시대 장경악이 만든 소아약증직결 육미지황환의 변방으로 熟地黃을 군약으로 사용하고 있으며 牡丹皮와 澤瀉를 빼고 枸杞子와 炙甘草를 가하여 구성하고, 각종 만성 질환 및 열성 질환의 회복기에 肝腎陰虛증이 나타나는 경우 사용하는 처방이다^{1,2}. 좌귀음에 清肺熱하는 桑白皮, 地骨皮, 黃芩 및 鎮咳祛痰平喘하는 麻黃, 紫菀, 款冬花 등과 降氣定喘하는 陳皮, 青皮, 蘇

子, 前胡와 補肺陰하는 天門冬, 麥門冬, 五味子, 百合 등을 가한 처방을 가미좌귀음이라고 하며 면역력이 약한 알레르기 체질의 소아에게 감기로 인해 유발된 만성적, 반복적으로 발생하는 기관지 천식의 완해기에 사용되고 있다³.

喘息은 특이적인 알레르겐이나 비 특이적인 자극에 의해 기관지에 점막부종, 점액분비증가 및 기관지 평활근 수축이나 경련이 일어나며, 결국 가역적이면서 반복적으로 기도 협착이 발생하는 증후군이다⁴. 최근 천식에 관여하는 중요한 인자로서 peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)에 대한 연구가 활발히 진행 중이며, PPAR- γ 는 항염증 작용 때문에 면역중재자로서 결정적인 역할을 한다고 알려져 있다^{5,6}. 많은 연구들은

* 교신저자 : 이해자, 전북 군산시 지곡동 29-1 원광대학교 군산의료원

· E-mail : yibeads@hanmail.net, · Tel : 063-472-5263

· 접수 : 2006/09/26 · 수정 : 2006/10/30 · 채택 : 2006/11/27

PPAR- γ 의 활성이 여러 세포독성물질의 발현, 기도 과민성, 호산구의 활성을 줄이고⁷⁾, 천식환자에서 기도 감염과 기도개형에 관련이 있다고 하였다^{8,9)}.

한의학에서 여러 가지 천식과 기관지염에 대한 치료약의 기전에 대한 연구의 대부분이 세포독성 물질과 IgE에 대해 다루지고 있지만^{3,10)}, 천식과 PPAR- γ 와 관련한 메커니즘에 대한 연구는 없는 실정이다. 이에 저자는 OVA에 유도된 백서의 천식모델을 이용하여 가미좌귀음 분말이 천식치료에 이용되는 메커니즘을 알아내기 위해 가미좌귀음 투여 후 PPAR- γ 의 변화에 대해 알아보았다.

대상 및 방법

1. 동물 모델

특이한 항원에 감작되지 않은 약 8주된 암컷 BALB/c 쥐들이 연구에서 사용하였다. 이 연구는 전북대학교 동물 관리 위원회에서 인정하였다. 쥐는 알루미늄 하이드록사이드 (Pierce Chemical Co., Rockford, IL) 유상 액 1 mg 과 오브알부민 (ovalbumin, 이하 OVA) 20 μ g을 섞어서 첫 날과 14일째 감작시켰으며, 총 200 μ l을 복강 내로 주입하였다. 처음 OVA복강 내에 투여 한 후 21일, 22일, 23일에 각각 초음파 분무기 (NE-U12, Omron, Japan)를 이용하여 대조군 그룹에는 생리 식염수를 분사하였고, 천식 유발 쥐 그룹에는 3% OVA 에어로졸을 약 30분간 분사하였다. 각 그룹당 5 마리의 쥐를 대상으로 실험하였다.

Table 1. The ratio of the component in Gami-Choakwiyeum

	component	ratio(g)
생지황	<i>Rehmannia Glutonos</i>	6
산약	<i>Dioscoreae Rhizoma</i>	6
산수유	<i>Corni Fructus</i>	4
구기자	<i>Lycii Fructus</i>	4
백복령	<i>Hoelen Alba</i>	4
황기	<i>Radix Astragali</i>	8
백합	<i>Bulbus Lili</i>	6
백부근	<i>Radix Stemonae</i>	4
향부자	<i>Rhizoma Cyperi</i>	4
반하(법제)	<i>Rhizoma Pinelliae</i>	4
전호	<i>Radix Peucedani</i>	4
길경	<i>Radix Platycodi</i>	4
시호	<i>Radix Bupleuri</i>	4
패모	<i>Bulbus Fritillariae</i>	4
소엽	<i>Folium Perillae</i>	4
행인	<i>Semen Armeniacae Amarum</i>	4
진피	<i>Pericarpium Citri Reticulatae</i>	4
감초	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	4
오미자	<i>Fructus Schisandrae</i>	4
마황	<i>Herba Ephedrae</i>	4
맥문동	<i>Radix Ophiopogonis</i>	4
지실	<i>Fructus Ponciri Seu Aurantii Immaturus</i>	3
세신	<i>Herba Asari</i>	3
황금	<i>Radix Scutellariae</i>	2
상백피	<i>Cortex Mori Radicis</i>	6
지골피	<i>Cortex Lycii Radicis</i>	6
자원	<i>Radix Asteris</i>	5
관동화	<i>Flos Farfarae</i>	5
포공영	<i>Herba Raraxaci</i>	8
어성초	<i>Herba Houttuyniae</i>	8
	total	304.0

2. 가미좌귀음 제조 및 투여 방법

가미좌귀음은 원광대학교 군산한방병원(Iksan, Chonbuk, Korea)에서 구입하였다. 304g에 3차 증류수 1.8L를 환저플라스크에 넣고, 냉각기를 부착하여 2시간 전열기로 증탕한후 3,000rpm에서 20분간 분리하고 진공압축기로 감압 농축한 후 동결건조기에 24시간동안 동결 건조하여 40g의 분말시료를 얻었다.(Table. 1)

가미좌귀음 분말을 (200 mg/kg body weight/day) 증류수에 녹인 후 처음 OVA 투여한 날부터 19일째 처음 경구 투여하였다. 19일째부터 1일 간격으로 7 차례에 걸쳐 경구 투여하였으며 이 그룹도 역시 5마리의 쥐를 대상으로 하였다. (Fig. 1).

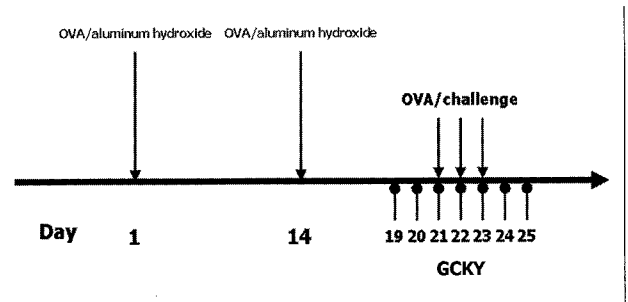


Fig. 1. Schematic diagram of the experimental protocol. On days 1 and 14, mice were sensitized by intraperitoneal injection of OVA -aluminum hydroxide. On days 21, 22 and 23, the mice were challenged with an aerosol of OVA using an ultrasonic nebulizer. In the case of treatment with Gami-Choakwiyeum (GCKY), oral gavage was given 7 times at 24 hr intervals on days 19-25, beginning 2 days before the first challenge.

3. 기관지폐 세척액내 세포 수의 측정

각 그룹에서 생리 식염수 또는 OVA 에어로졸로 세 번째 작업을 끝마친 후 72시간에 기관지 폐 세척을 시행하였다. 관을 기도 내에 삽입 한 후 0.9% 생리 식염수를 폐 내에 넣었다가 서서히 빼내는 동작을 반복하였다. 기관지 폐 세척액 내에 있는 총 세포 수는 혈구계를 이용하여 측정하였다. 두 명의 관찰자가 결과물 모른 채 현미경을 이용하여 세포 수를 세었다. 세포 수는 현미경 내에 네 곳의 다른 구역을 정한 후 약 400개정도 세었다. 두 관찰자간의 변이는 5%이하였다. 측정된 각각 서로 다른 세포 수는 두 명의 관찰자가 측정한 수의 평균으로 하였다.

4. 웨스턴 브롯 분석과 PPAR- γ 분석

떼어 낸 쥐의 폐는 폐 용량에 8배 정도의 완충액(1.3 M sucrose, 1.0 mM MgCl₂, 10 mM potassium phosphate buffer, pH 7.2)에 넣어서 균질 하게 되도록 했다. 균질화 된 폐는 네 겹의 거즈를 이용해서 여과시킨 후 1000 × g로 15분 동안 원심 분리 하였다. 원심 분리를 한 후 생긴 침전물은 2.4 M sucrose (1.0 mM MgCl₂, 10 mM potassium phosphate buffer, pH 7.2)를 이용하여 다시 뜨게 한 후 100,000 × g로 한 시간 동안 원심 분리 하여 최종적으로 2.2 M 수크로오스 농축액을 만들었다. 이렇게 생성된 핵 침전액을 0.25 M sucrose (0.5 mM MgCl₂, 20 mM Tris-HCl, pH 7.2)로 한 번 씻어낸 후 1000 × g로 10분 동안 원심 분리하였다. 원심 분리 후 생긴 침전물을 50 mM Tris-HCl (pH 7.2), 0.3 M sucrose, 150 mM NaCl, 2 mM EDTA, 20% glycerol, 2% Triton X-100, 2 mM PMSF, protein inhibitor cocktails이 포

함되어 있는 용액으로 용해시켰다. 이렇게 해서 만들어진 혼합물을 2시간 동안 얼린 후 다시 12,000 × g로 30분 동안 원심 분리 하였다. 웨스턴 블롯 분석을 위해서 생성된 현탁액 (30 μg of protein per lane)- PPAR-γ (Santa Cruz Biotechnology)를 검출하기 위해서 핵단백질을 용해하는 데 사용- 10% SDS-PAGE 젤에 놓았다.

분해된 단백질은 90분 동안 120V로 전기영동을 한 후 wet transfer 방법에 의해 polyvinylidene difluoride membranes (Amersham Pharmacia Biotech)로 이동하였다. 비 특이적인 위치가 TBST buffer (25 mM Tris, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.1% Tween 20)내에서 5% non-fat dry milk와 같이 1시간 동안 차단되었다. 그리고 나서 점들을 PPAR-γ의 항체와 약 4°C에서 하루 동안 배양하였다. Anti-rabbit horseradish peroxidase conjugated IgG를 항체와 결합 유무를 알기 위해서 사용하였다.

특이 항체와의 결합은 화학 발광 시스템 시약(Amersham Pharmacia Biotech)으로 처리한 후 사진용 필름에 노출시켜 보았다.

5. 조직학적 검사

세 번째 감각의 마지막 시도 후 72시간째 쥐를 희생시킨 후 폐를 제거하였다. 양측 폐를 제거하기 전에 쥐의 폐와 기도 고정액 (0.8% formalin, 4% acetic acid)을 넣은 후 기도의 주변을 실로 묶었다. 폐 조직은 10% (v/v) 중성 완충 포르말린으로 고정 하였다. 조직을 탈수시킨 후 파라핀 내에 묻었다. 조직학적 검사를 위해서 고정된 조직은 Leica model 2165 rotary microtome (Leica, Nussloch, Germany)을 이용하여 4 μm 두께로 자른 후 hematoxylin 2 and eosin-Y (Richard-Allan Scientific, Kalamazoo, MI)로 염색하였다.

6. 통계

모든 면역 반응과 인산화 반응 신호는 densitometric scanning (LAS-3000; Fuji Film, Tokyo, Japan)을 이용하여 분석 하였다. 세 그룹의 통계적인 차이는 one-way ANOVA (Fisher's test)를 이용하였다(p < 0.05).

결 과

1. 기관지 폐 세척액에서 세포 변화에 대한 가미좌귀음의 효과

정상 쥐와 비교 시 천식 쥐 그룹에서는 기관지 폐 세척액에서 전체 세포수가 매우 증가되었다. 특히 호산구 수가 천식 쥐 그룹에서 뚜렷하게 증가되었다. 그러나 가미좌귀음을 투여한 경우 정상보다는 전체 세포 수가 증가되었지만, 천식 쥐 그룹에 비해서는 매우 감소되었다. 또한 천식 쥐 그룹에서 뚜렷하게 증가되었던 호산구의 수가 매우 감소되었다 (p < .05) (Fig. 2).

2. 가미좌귀음의 PPAR-γ에 대한 효과

웨스턴 블롯 분석상 정상 쥐 그룹에서는 주로 세포질에서 PPAR-γ가 검출되었다. 천식 쥐 그룹에서는 세포질 내에 있던 PPAR-γ가 감소되고, 핵내에서 약간 검출되었다. 그러나 가미좌귀음을 투여한 그룹에서는 세포질과 핵내에서 모두 PPAR-γ가 검출되었다. 정상 쥐에 비해서 세포질내의 PPAR-γ 양이 적지만,

천식 쥐 그룹에 비해서는 더 많은 양이 검출되었으며, 핵내에서는 정상보다 많은 양이 검출되었다 (Fig. 3).

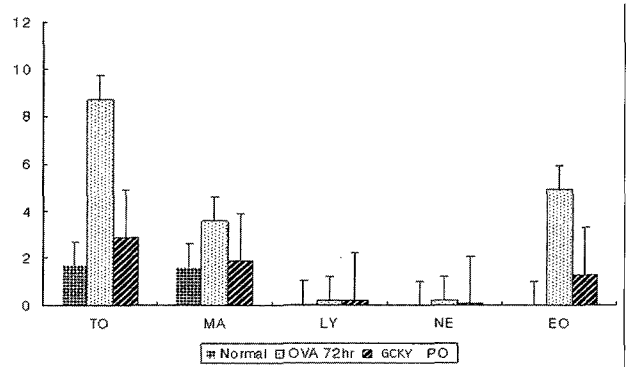


Fig. 2. Effect of Gami-Choakwiyeum (GCKY) on cellular changes in BAL fluids. Effect of GCKY on total cells (TO), macrophage (MA), lymphocyte (LY), neutrophil (NE) and eosinophils (EO) in bronchioloalveolar lavage fluids (BAL) was shown. The numbers of each cellular component were counted. Bars represent the mean ± SD.

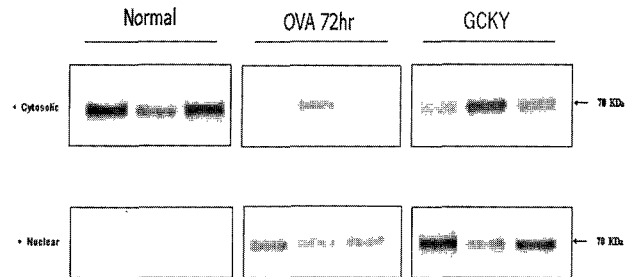


Fig. 3. Western blot analysis. Effect of Gami-Choakwiyeum(GCKY) on PPARγ protein expression in cytosolic and nuclear protein extracts of lung tissues of OVA sensitized and challenged mice.

3. 조직학적 소견

정상 쥐 그룹과 비교 시 천식 쥐 그룹의 경우 기관지의 세기관지 주변에 많은 염증 세포가 있으며, 폐포 내에도 많은 수의 염증 세포가 생겼다. 천식 그룹과 비교 시 가미좌귀음을 투여한 쥐의 경우 기관지, 세기관지, 폐포 내에 보였던 염증 세포의 수가 매우 감소되었다 (Fig 4).



Fig. 4. Histologic examination. There were many inflammatory cells (arrow) around the alveoli, bronchioles, and airway lumen of mice with OVA-induced asthma (B) compared with inflammatory cells after saline instillation (A). However, inflammatory cell around alveoli, bronchioles, and airway lumen (arrow) markedly decreased after administration of Gami-Choakwiyeum (GCKY) (C)

고 찰

이번 연구에서 우리는 가미좌귀음이 천식환자에게 PPAR-γ 작용약으로서 작용될 수 있음을 알아내었다. 이전의 여러 연구에서 이미 PPAR-γ가 T세포와 대식구, 수상세포, 비만세포들에 작용하여 염증 반응을 조절하는 중요한 역할을 한다고 알려져 왔

다¹¹⁻¹³). 또한 PPAR- γ 가 질병에서 항원 유도된 기도 과민성, 폐염증, 호산구 증다증, 세포독성 물질 생성과 혈장내의 항원특이적인 IgE를 감소시키는 등 여러 면에서 관련되어 있다는 것을 알 수 있다⁵⁻⁷).

한의학에서 呼吸急促하고 喘鳴有聲한 哮喘에 해당하는 喘息은 선천적으로 稟賦가 부족하거나, 腎氣가 충분하지 못하거나 후천적으로 수곡의 영양부족으로 脾氣가 불건하거나 병후에 肺가 튼튼하지 못하여 營衛가 허손되어서 발생한다고 보고, 치료법으로는 발작기에는 氣壅宜降法으로 攻邪氣하고, 천명을 동반하는 급성 발작이 끝난 후에는 장부기능을 조리하여 生痰之源을 제거하는 법을 사용한다³). 특히 가미 좌귀음은 천식의 완해기에 많이 사용되는 처방이다.

기도개형이란 배세포의 증식과 화생, 콜라겐 침착 그물층의 비후, 근섬유세포 증식, 평활근의증식, 기도내 혈관증식등의 구조적인 변화가 동반되는 것으로, 항염증 치료에 반응하지 않는 천식의 한 요인으로 설명된다. 기도 개형은 외부 손상에 대한 정상적인 치유과정으로 생각되지만, 천식의 발생 초기에 이미 나타나서 기도 내 염증과 비례하여 진행되는 것으로 보인다¹⁴). 이런 기도 개형은 상피하 막 비후와 콜라겐 침착을 특징으로 하며, PPAR- γ 발현과 상피하 막 비후와 콜라겐 침착간에 연관성이 있다는 것이 보고되었다^{15,16}). 따라서 PPAR- γ 는 천식에서 기도 감염과 기도개형의 지표가 될 수 있으며 가미좌귀음은 PPAR- γ 메커니즘을 통해 천식환자에 있어 기도개형에 효과가 있을 것이다.

이번 실험에서 OVA 유도된 천식 백서에서 가미좌귀음의 투여로 염증 세포들이 두드러지게 감소하였다. 그리고 OVA 유도된 천식 백서에서 가미좌귀음을 투여한 후에 세포질과 핵내에서의 PPAR- γ 레벨이 크게 증가하였다. OVA에 감작시켜 천식을 유발하고 나서 항염증 작용으로 조절하기 위해 PPAR- γ 자체가 증가하는데 작용약을 투여하면 PPAR- γ 발현 수용체가 증가하여 PPAR- γ 가 매우 증가됨을 알 수 있었다. 임상 실험에서도 이미 천식 기도에서 PPAR- γ 발현이 상향 조절되는 것은 관찰되었다¹⁷).

PPAR- γ 작용약의 투여로 PPAR γ 발현의 증가하면 모든 천식의 특징들이 감소되었다. 이런 결과들은 PPAR- γ 가 천식에서 항염증 반응과 관련되어 있고 가미좌귀음이 PPAR- γ 작용약으로서 역할을 할 수 있음을 알 수 있다. PPAR- γ 작용약으로서 thiazolidinediones, rosiglitazone, ciglitazone, triglitazone, GW1929같은 많은 합성물들이 개발되어왔다¹⁸). 많은 실험에서 PPAR- γ 작용약은 염증 사이토카인인 tumor necrosis factor- α 의 대식세포 생성과 일산화질소 합성을 유발할 수 있는 시도를 막는다¹⁹). 이와 더불어 PPAR- γ 작용약은 TH1 사이토카인인 IFN- γ , IL-2의 생성을 낮추고 T세포 전사와 TH2 사이토카인인 IFN- γ , IL-4를 막으며, 기도 과민성을 크게 낮추었다^{18,20,21}). PPAR- γ 를 통한 신호 변화는 직접적이고 즉시적으로 염증 폐에서 세포 기능의 작동체에 효과를 발휘하는 것으로 알려져 있다. 여러 연구에서 이미 PPAR- γ 가 기도 감염과 기도 과민성에서 조절자로서의 역할이 잘 알려져 있다. 따라서 PPAR- γ 작용체의 합성물들은 향후 천식 치료제로써 중요한 역할을 할 것이다⁹).

가미좌귀음은 생지황, 산약, 산수유, 구기자, 백복령, 황기,

백합, 백부근, 향부자, 반하(법제), 전호, 길경, 시호, 패모, 소엽, 행인, 진피, 감초, 오미자, 미황, 맥문동, 지실, 세신, 황금, 삼백피, 지골피, 자완, 관동화, 포공영, 어성초로 구성된 처방으로, 실험적 연구에서 알레르기 반응 중 후기 염증 반응에 있어 염증 반응을 유도하는 TNF- α , IL-6, IL-12를 감소시켜 알레르기성 천식의 후기 염증반응을 조절하여 기관지 천식을 치료함을 밝혀졌다⁹).

좌귀음은 淸血滋陰하는 생지황과, 補脾胃 益肺腎하는 산약, 補益肝腎, 斂汗止瀉하는 산수유, 利水滲濕, 健脾補中하는 백복령, 滋補肝腎, 益精明目하는 구기자 및 구감초로 이루어진 처방으로 腎中元陰을 보충하는 처방이다²). 하지만 陰虛가 진행되어 火旺 상태가 되었거나 호흡곤란, 천명식, 후종담탕, 痰燥量少, 甚則不能平臥하고 대량의 점액을 배출하는 해수의 증상이 있는 천식환자에 사용하기에는 부족하여 수종의 한약을 가미하여 임상에서 사용하고 있다²²). 가미된 약중 황기는 益氣 精血하여 천식 완해기의 虛症을 도와주며, 백합 백부근, 오미자, 맥문동은 肺補陰하여 좌귀음만으로 부족한 폐보음을 도와준다. 사폐산을 구성하는 삼백피, 지골피, 감초는 淸瀉肺熱, 平喘鎮咳하며, 기관지의 재구성에 관여하는 MMP-9의 작용을 억제시킴으로 천식치료에 효과가 있음이 연구되었다²³).

길경, 시호, 패모, 행인, 소엽, 전호, 자완, 관동화는 지해평천하는 약물로 潤肺下氣, 化痰止咳하여 천식의 기침증상을 치료한다. 특히 청피는 기관지의 과민반응과 염증 반응에 관여하는 혈관내피성장요인의 작용을 억제시킴으로 천식치료에 효과가 있음이 밝혀졌다²⁴). 消腫排膿, 健脾燥濕 하는 반하, 진피, 지실, 포공영, 어성초는 객담배출을 도와주어 천식의 증상완화에 도움을 준다^{25,26}).

이번 실험에서 이전 실험적 연구에서 알레르기 반응 중 후기 염증 반응에 있어 염증 반응을 유도하는 TNF- α , IL-6, IL-12를 감소시켜 알레르기성 천식의 후기 염증반응을 조절하여 기관지 천식을 치료함이 밝혀진 가미좌귀음이 또한 PPAR- γ 작용약으로서 작용할 것이며 천식환자에게 효과적인 치료제가 될 것을 알 수 있었다. 앞으로 가미좌귀음이 이미 알려진 많은 PPAR- γ 작용약으로써의 다양한 역할을 하고 있는지는 더 많은 실험이 필요할 것으로 생각되며, 이와 더불어 이 처방을 구성하는 단미 약제들에 대한 연구가 이뤄져서 어떤 약제나 성분이 주로 PPAR- γ 작용약의 역할을 하고 있는지에 대한 추가적인 실험이 필요할 것으로 생각된다.

결론

OVA에 감작된 천식 백서에서 가미좌귀음의 투여로 총 세포 수 중 특히 호산구의 수가 크게 감소하여 가미좌귀음이 천식의 염증 반응을 억제 시켰다. PPAR γ 의 레벨은 OVA에 감작된 천식 백서에서 가미좌귀음의 투여에 의해 핵과 세포질 모두에서 크게 증가하였다. 조직학적 검사에서 OVA에 감작된 천식 백서의 폐포, 세기관지, 기도내강 주변에 많은 감염세포들이 가미좌귀음 투여로 현저하게 감소하였다. 가미좌귀음은 PPAR γ 작용약으로 작용하여 천식의 염증반응을 억제한 것으로 생각된다.

감사의 글

이 연구는 2004년도 원광대학교 교비지원에 의하여 연구되었다. 또한 이 연구의 동물 실험과 편집에 도움을 주신 Dr. JGY, LYC and Ph. LKS께 감사드립니다.

참고문헌

1. 陳大舜, 曾勇, 黃政德. 각각학설. 서울, 대성의학사, p 329, 2004.
2. 최진경, 유동열. 좌귀음의 효능에 대한 문헌적 고찰방안. 대전대학교한의학연구소 논문집. 14(1):101, 2005.
3. 박영주, 박은정, 이해자, 박종익. 가미좌귀음의 알레르기성 기관지 천식 반응조절효과. 18(2):31-48, 2004.
4. 대한 천식 및 알레르기 학회. 천식과 알레르기 질환. 서울, 군자출판사, pp 244-254, 2002.
5. Birrell, B.A., Patel, H.J., McCluskie, K. et al. PPAR-gamma agonists as therapy for diseases involving airway neutrophilia, *Eur Respir J*, 24:18-23, 2004.
6. Asada, K., Sasaki, S., Suda, T., Chida, K., Nakamura, H. Antiinflammatory roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human alveolar macrophages, *Am J Respir Crit Care Med*, 169:195-200, 2004.
7. Woerly, G., Honda, K., Loyens, M., Papin, J. P., Auwerx, J., Staels, B., Capron, M., Dombrowicz, D. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma down-regulate allergic inflammation and eosinophil activation, *J. Exp. Med*, 198:411-421, 2003.
8. Honda, K., Marquillies, P., Capron, M., Dombrowicz, D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model, *J. Allergy Clin Immunol*, 113:882-888, 2004.
9. Avery August, Cynthia Mueller, Veronika Weaver, Tiffany A. Polanco, Elizabeth R. Walsh, Margherita T. Cantorna Nutrients, Nuclear Receptors, Inflammation, Immunity Lipids, PPAR, and Allergic Asthma, *American Society for Nutrition*, 136:695-699, 2006.
10. 조영민, 정희재, 정승기, 이형구. 가미 청금강화탕 및 가미육미지황탕이 알러지 천식모델 흰쥐의 BALF내 면역세포 및 혈청 IgE에 미치는 영향. *대한한의학회지* 24(3):1-10, 2003.
11. Clark, R.B. The role of PPARs in inflammation and immunity. *J Leukoc Biol*, 71:388-400, 2002.
12. Harris, S.G., Phipps, R.P. The nuclear receptor PPAR gamma is expressed by mouse T lymphocytes and PPAR gamma agonists induce apoptosis. *Eur J Immunol*, 31: 1098-1105, 2001.
13. Faveeuw, C., Fougeray, S., Angeli, V., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit interleukin-12 production in murine dendritic cells. *FEBS Lett*, 486:261-266, 2000.
14. 대한 소아알레르기 및 호흡기학회편. 소아 알레르기호흡기학. 서울, 군자출판사 pp 107-108, 2005.
14. Woerly, G., Honda, K., Loyens, M., et al. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma down-regulate allergic inflammation and eosinophil activation. *J Exp Med*, 198:411-421, 2003.
15. Tom Hsun-Wei Huang, Valentina Razmovski-Naumovski, Bhavani Prasad Kota, Diana Shu-Hsuan Lin and Basil D Roufogalis, The pathophysiological function of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in lung-related diseases, *Respiratory Research*, 6:102-110, 2005.
16. Benayoun, L., Letuve, S. et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human asthmatic airways, relationship with proliferation, apoptosis, and airway remodeling, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 164:1487-1494, 2001.
17. Etgen, G., Mantlo, N. PPAR ligands for metabolic disorders, *Curr Top Med Chem*, 3:1649-1651, 2003.
18. Ricote, M., Li, A., Willson, T., Kelly, C., Glass, C. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation, *Nature*, 391: 79-82, 1998.
19. Cunard, R., Ricote, M., DiCampi, D., et al. Regulation of cytokine expression by ligands of peroxisome proliferator activated receptors, *J Immunol*, 168:2795-2802, 2002.
20. Kwak, Y.G., Song, C.H., Yi, H.K., et al. Involvement of PTEN in airway hyperresponsiveness and inflammation in bronchial asthma, *J. Clin. Invest*, 111:1083-1092, 2003.
21. 이형구, 정승기. 동의폐계내과학. 서울, 민서출판사, pp 187-215, 1991.
22. 이해자. 사백산이 천식유발 백서에서 matrix metalloproteinase-9에 미치는 영향. *동의생리병리학회지* 18(6):1694-1698, 2004.
23. 이해자. 천식동물 모델에서 청피의 치료효과-혈관내피성장요인의 측정을 통하여. *동의생리병리학회지* 17(6):1475-1478, 2003.
24. 신민교. 임상본초학. 서울, 영림출판사, pp 175-177, 302-305, 599-600, 1983.
25. 이은미. 가미형개연교탕의 면역증강효과. 원광대학교 대학원. p 21, 2003.