

麻杏甘石湯加減方이 천식모델 생쥐의 CD3, CD4, CD8 세포에 미치는 영향

이주관·구영선·이용구·박양춘*

Effect of Mahaenggamseok-tang-gagambang on CD3, CD4, CD8 Cells in OVA-induced Asthmatic Mice

Ju-Guan Lee, Young-Sun Koo, Yong-Gu Lee, Yang-Chun Park

Division of Respiratory System, Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University

Objective: The purpose of this research is to examine the effects of Mahaenggamseok-tang-gagambang (MGTG) on CD3+ T cells, CD4+ T cells and CD8+ T cells in ovalbumin (OVA)-induced asthmatic mice.

Methods: C57BL/6 mice were injected, inhaled and sprayed with OVA for 12 weeks (four a week) for asthma induction. Two experimental groups were treated with different concentrations of MGTG (400 mg/kg and 200 mg/kg) extract and cyclosporin A (10 mg/kg) for the later 8 weeks. At the end of the experiment, the mice lung was removed and analyzed CD3+ T cells, CD4+ T cells and CD8+ T cells by flow cytometer.

Results: Numbers of CD3+ T cells in lung of the MGTG groups (200, 400 mg/kg) were significantly decreased compared with that of control group. Numbers of CD4+ T cells in lung of the MGTG groups (200, 400 mg/kg) were significantly decreased compared with that of control group. Numbers of CD8+ T cells in lung of the MGTG groups (200, 400 mg/kg) were significantly decreased compared with that of control group.

Conclusion: The results of this study suggest that MGTG alleviated asthmatic hyperreactivity through CD4+ and CD8+ T cells. Further study of relative cytokines is expected.

Key words: Mahaenggamseok-tang-gagambang, asthma, CD3+ T cells, CD4+ T cells, CD8+ T cells

I. 서론

기관지천식의 기도 염증에서 T세포는 염증세포를 기도내로 끌어들여 모으고 활성화시키는 세포매개성 과정의 핵심 역할을 한다. 사이토카인의 분비양상에 따라 CD4+ 인 보조T세포(이하 Th세

포)는 Th1세포와 Th2세포로 나뉘는데 Th2세포는 IL-3, IL-4, IL-5 등의 사이토카인들을 분비하여 기관지천식 연구의 초점이 되어왔다^{1,2)}. CD8+ 세포는 세포독성T세포(이하 Tc세포)로 Th세포와 마찬가지로 사이토카인 분비 양상에 따라 IL-2, IFN- γ 를 분비하는 T cytotoxic 1(Tc1) 세포와 IL-4, IL-5 등을 분비하는 T cytotoxic 2(Tc2) 세포로 분류하게 되었고³⁾, 이후 기관지천식에서 CD8+ T세포의 역할에

* 대전대학교 한의과대학 폐계내과학교실
· 교신저자 : 박양춘 · E-mail : omdpyc@dju.kr
· 채택일 : 2008. 06. 16

대한 관심이 높아졌다. 따라서 기관지천식에 대한 한약처방의 효과를 연구할 때 CD4+ T 세포와 CD8+ T 세포에 대한 영향을 대상으로 하는 것은 중요한 목표의 하나가 될 수 있다.

천식은 韓醫學에서 哮喘證의 범주에 속하는 질환으로 外感風寒, 痰濕內盛으로 인한 實證과, 肺虛, 心腎虛損, 上實下虛로 인한 虛證으로 나누어 각각 宣肺定喘, 化痰定喘하거나 養肺定喘, 補益心腎 納氣定喘, 瀉肺化痰 補益腎元하는 처방을 사용하는데⁴⁾ 麻杏甘石湯加減方은 麻杏甘石湯⁵⁾에서 石膏를 빼고 魚腥草, 蘿菔子, 葶藶子, 瓜蒌仁, 杏仁, 地龍, 黃芩, 款冬花, 紫菀, 蘇子, 山楂肉, 山楂, 砂仁을 가한 처방으로 기관지천식의 實證에 적용 가능한 처방이다. 최근 여러 가지 한약재 및 처방을 대상으로 천식의 알레르기 염증반응이나 면역기능에 미치는 영향에 대한 연구들⁶⁻¹¹⁾ 이루어지고 있으나 麻杏甘石湯加減方에 대한 연구는 없었다.

이에 저자는 麻杏甘石湯加減方이 면역세포에 미치는 영향을 규명하고자 기관지천식 생쥐모델을 대상으로 폐조직의 CD3+ 세포, CD4+ 세포와 CD8+ 세포의 수의 변화를 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 약재 본 실험에 사용한 麻杏甘石湯加減方(Mahaenggamseok-tang-gagambang, 이하 MGTG)의 구성 약물은 대전대학교 부속한방병원에서 구입하여 정선한 후 사용하였고 처방 1첩의 내용과 분량은 다음과 같다.

Table 1. The Compositions of Mahaenggamseok-tang-gagambang (MGTG)

Herbal Name	Pharmaceutical Name	Dose (g)
魚腥草	Houttuyniae Herba	30
蘿菔子	Raphani Semen	30
葶藶子	Drabae Semen	20
瓜蒌仁	Trichosanthis Semen	15
杏仁	Armeniacaе Arrarum	10
地龍	Lumbricus	10
黃芩	Scutellariae Radix	10
款冬花	Farfarae Flos	10
紫菀	Asteris Radix	10
蘇子	Perillae Fructus	10
山楂	Crataegi Fructus	8
砂仁	Amoni Fructus	8
甘草	Glycyrrhizae Radix	6
麻黃	Ephedrae Herba	3
Total amount		180

2) 동물

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 체중 18-25 g 의 C57BL/6 코아택 (주) 쥐로, 실험 당일까지 고형 사료 (조단백질 22.1% 이상, 조 지방 8.0% 이하, 조 섬유 5.0% 이하, 조 회분 8.0% 이하, 칼슘 0.6% 이상, 인 0.4% 이상 ; 삼양사, Korea) 와 물을 충분히 공급하고,

실온 22±2℃, 상대 습도 50 ± 10%, 조명 시간 12시간 (07:00-19:00), 조도 150-300 Lux 로 설정하여 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 동물만을 선별하여 실험에 사용하였다.

3) 시약 및 기기

본 실험에 사용된 시약은 diethylpyrocarbonate (DEPC), 3-4, 5- dimethyl-thiazol-2, 5- carboxymethoxyphenyl-2, 4-sulfophenyl-2H-tetrazolium (MTS), collagenase, RPMI 1640 배양액, 적혈구 용혈액 (RBC lysis solution), Dulbecco's phosphate buffered saline (D-PBS), formaldehyde 등은 Sigma사 (USA) 제품을 사용하였으며, 우태아혈청 (fetal bovine serum, FBS)은 Hyclone사 (USA) 제품을,

anti-CD3-PE (phycoerythrin), anti-CD4-FITC (fluorescein isothiocyanate), anti-CD8-FITC는 Pharmingen사 (USA) 제품을 사용하였으며, 기타 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

기기는 열탕추출기 (대웅, Korea), rotary vaccum evaporator (Büchi, Switzerland), freeze dryer (EYELA, Japan), CO2 incubator (Forma scientific, USA), clean bench (Vision Scientific, Korea), autoclave (Sanyo, Japan), micro-pipet (Gilson, France), water bath (Vision Scientific, Korea), vortex mixer (Vision Scientific, Korea), spectrophotometer (Shimadzu, Japan), centrifuge (Sigma, USA), deep-freezer (Sanyo, Japan), thermocycler system (MWG Biotech, Germany), ice-maker (Vision Scientific, Korea), homogenizer (OMNI, USA), plate shaker (Lab-Line, USA) 등을 사용하였다.

2. 방법

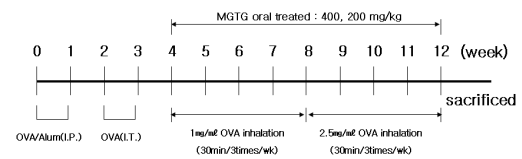
1) 麻杏甘石湯加減方 추출

MGTG 2첩 분량에 증류수 1,500 ml를 가하여 열탕 추출기에서 3시간 추출하였다. 추출액을 흡입 여과한 후 감압 증류장치 (Rotary evaporator, Büchi, Switzerland)로 농축하고, 다시 동결 건조기 (Freeze dryer, EYELA, Japan)를 이용하여 27.5 g의 분말을 얻었다. 완전 건조한 MGTG를 냉동 (-84℃) 보관하면서 적당한 농도로 희석하여 사용하였다.

2) 기관지 천식 생쥐 모델

500 µg/ml의 난알부민 (OVA, chicken egg ovalbumin; Grade IV)과 10% (w/v) aluminum potassium sulfate (Alum; Sigma, USA)를 PBS로 용해한 후 혼합하였다. 이 혼합물을 10 N NaOH로 pH를 6.5로 조정하여 상온에서 1시간 동안 방치하고 750 × g에서 5분 동안 원심분리하였다. 원심 분리한 OVA/ Alum 침전물을 증류수를 가하여 원래의 양으로 용해한 후, 100 µg

OVA를 0.2 ml로 조정하여 복강 내로 주사하여 전신 감작시켰다. 이 후 2주째에 생쥐를 마취한 후, 난알부민 (500 µg/ml) 100 µl를 기도 투여 (i.t)하였다. 3주째부터 분무기를 이용하여 1 mg/ml을 4주간, 2.5 mg/ml을 4주간 난알부민 용액을 하루에 30분씩 일주일에 3 회씩 8주 동안 비강 및 기도내로 흡입시켰다. 이 때 대조군으로써 PBS 또는 Alum 만을 주사, 흡입시켰다 (Scheme 1).



Scheme 1. Asthma OVA-Induce mouse model

3) 약물 투여

OVA/Alum로 전신 감작 시킨 후 4주째부터 MGTG (400, 200 mg/kg)을 일주일에 5회 경구 투여 하였다. 대조군에는 증류수를 동량 경구 투여하였고, 양성대조군에는 cyclosporine (20 mg/kg)을 복강주사 하였다.

4) 유 세포 분석

실험 종료 후 폐를 적출하여 100 mesh로 세포를 분리하여 D-PBS로 5분간 원심분리 (1,700 rpm)하여 2회 세척한 후 cell strainer에 통과시켜 세포 이외의 분해되지 않은 조직이나 불순물을 제거하였다. 그리고 이를 잘게 chopping한 후, collagenase 1 mg/ml (in 2% FBS + RPMI 1640)을 넣고 37℃ shaker (180 rpm, 20min.) 배양기에서 배양한 후 상층 액을 회수하는 방법으로 4회 반복하였다. 이들 세포들을 ACK 용액 (8.3 g NH4Cl, 1 g KHCO3, in 1l of demineralized water + 0.1 mM EDTA)을 실온에서 5분 동안 처리하여 적혈구를 용해시키고 다시 D-PBS로 2회 세척한 후 0.04% trypan blue로 염색한 후 총 세포수를 측정하였다. 측정한 비장과 폐의 세포를 5 × 10⁵ 세포로 조정한 후 4℃에서 먼

역 형광염색 (immunofluorescence staining)을 실시하였다. 각각에 anti-CD3-PE (phycoerythrin), anti-CD4-FITC, anti-CD8-FITC를 넣고 30 분간 얼음에서 반응시켰다. 반응 후 3회 이상 인산 완충 생리식염수로 수세한 후 flow cytometer의 Cell Quest 프로그램을 이용하여 CD3+, CD4+, CD8+ 세포수를 백분율 (%)로 분석한 후 총세포수를 적용하여 각 조직에서의 절대 세포 수 (absolute number)를 산출하였다.

5) 통계처리

본 실험에서 얻은 결과를 ANOVA and Bonferroni type multiple t-test (JAVA, Bonferroni Ver 1.1)로 분석하여 p값을 구하였다. 각 대조군을 정상 군과, 실험 군을 대조군과 비교하여 $P < 0.05$ 일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 폐 세포내 CD3+ 세포에 미치는 영향

폐 세포 내 CD3+ 세포수를 count 한 결과, 대조군은 33.9 ± 2.6 ($\times 10^4$ cells)로 나타나 정상군의 6.9 ± 2.1 ($\times 10^4$ cells)에 비하여 유의성 있게 ($P < 0.001$) 증가하였다. CsA투여군은 10.1 ± 0.2 ($\times 10^4$ cells)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있게 ($P < 0.001$) 감소하였고, MGTG200군과 MGTG400군은 각각 20.1 ± 3.7 과 19.0 ± 3.8 ($\times 10^4$ cells)로 나타나 대조군에 비하여 모두 유의성 있게 ($P < 0.05$) 감소하였다 (Fig. 1).

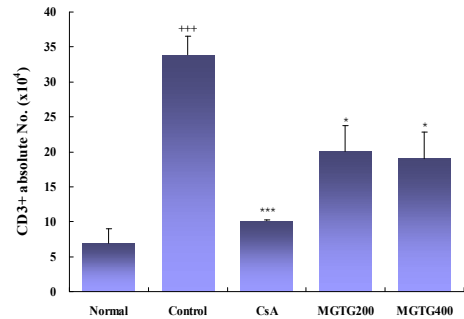


Fig. 1. Effect of MGTG on the CD3+ absolute No. in mouse OVA-induced asthma lung cells. C57BL/6 mice were injected, inhaled and sprayed (3 times a week) with OVA for 12 weeks for asthma sensitization and challenge. Two experimental groups were treated with MGTG200 and MGTG400 for the 8 weeks (6 times a week). Normal : Normal C57BL/6 mice. Control : OVA-induced asthma model mice. CsA : OVA inhalation and injection of CsA (20mg/kg). MGTG200 : OVA inhalation and oral administration of MGTG 200 mg/kg. MGTG400 : OVA inhalation and oral administration of MGTG 400 mg/kg. Values represent the means \pm SEM. +++: $P < 0.001$ compared with normal group. ***: $P < 0.001$, *: $P < 0.05$ compared with control group.

2. 폐 세포내 CD4+ 세포에 미치는 영향

폐 세포 내 CD4+ 세포수를 count 한 결과, 대조군은 25.3 ± 0.7 ($\times 10^4$ cells)로 나타나 정상군의 6.1 ± 1.4 ($\times 10^4$ cells)에 비하여 유의성 있게 ($P < 0.001$) 증가하였다. CsA투여군은 5.4 ± 1.6 ($\times 10^4$ cells)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있게 ($P < 0.001$) 감소하였고, MGTG200군과 MGTG400군은 각각 13.5 ± 2.8 과 13.3 ± 2.5 ($\times 10^4$ cells)로 나타나 대조군에 비하여 모두 유의성 있게 ($P < 0.05$) 감소하였다 (Fig. 2).

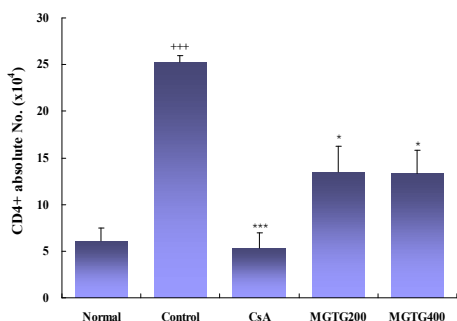


Fig. 2. Effect of MGTG on the CD4+ absolute No. in mouse OVA-induced asthma lung cells. C57BL/6 mice were injected, inhaled and sprayed (3 times a week) with OVA for 12 weeks for asthma sensitization and challenge. Two experimental groups were treated with MGTG200 and MGTG400 for the 8 weeks (6 times a week). Normal : Normal C57BL/6 mice. Control : OVA-induced asthma model mice. CsA : OVA inhalation and injection of CsA (20mg/kg). MGTG200 : OVA inhalation and oral administration of MGTG 200 mg/kg. MGTG400 : OVA inhalation and oral administration of MGTG 400 mg/kg. Values represent the means \pm SEM. +++: $P < 0.001$ compared with normal group. ***: $P < 0.001$, *: $P < 0.05$ compared with control group.

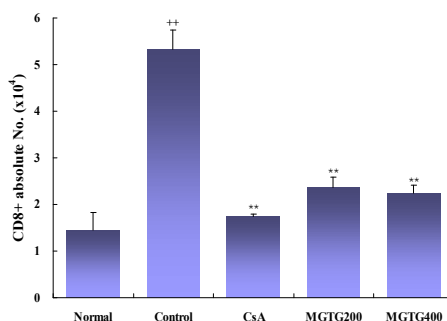


Fig. 3. Effect of MGTG on the CD8+ absolute No. in mouse OVA-induced asthma lung cells. C57BL/6 mice were injected, inhaled and sprayed (3 times a week) with OVA for 12 weeks for asthma sensitization and challenge. Two experimental groups were treated with MGTG200 and MGTG400 for the 8 weeks (6 times a week). Normal : Normal C57BL/6 mice. Control : OVA-induced asthma model mice. CsA : OVA inhalation and injection of CsA (20mg/kg). MGTG200 : OVA inhalation and oral administration of MGTG 200 mg/kg. MGTG400 : OVA inhalation and oral administration of MGTG 400 mg/kg. Values represent the means \pm SEM. ++: $P < 0.01$ compared with normal group. **: $P < 0.01$ compared with control group.

3. 폐 세포내 CD8+ 세포에 미치는 영향

폐 세포 내 CD8+ 세포수를 count 한 결과, 대조군은 5.3 ± 0.4 ($\times 10^4$ cells)로 나타나 정상군의 1.4 ± 0.4 ($\times 10^4$ cells)에 비하여 유의성 있게 ($P < 0.01$) 증가하였다. CsA투여군은 1.7 ± 0.1 ($\times 10^4$ cells)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있게 ($P < 0.01$) 감소하였고, MGTG200군과 MGTG400군은 각각 2.4 ± 0.2 와 2.2 ± 0.2 ($\times 10^4$ cells)로 나타나 대조군에 비하여 모두 유의성 있게 ($P < 0.01$) 감소하였다 (Fig. 3).

IV. 고찰

기관지천식(이하 천식)은 과거에는 가역적인 기도폐색과 기관지 과만성이 주된 병리로 인식되었으나 이제는 호산구와 림프구의 침윤이 뚜렷하고, 중증 도에 따라서 기도 염증 반응이 심해지며, 기도 상피세포의 탈락, 상피세포 기저막하 콜라겐 침착, 기도 평활근 및 점액선 증식 등의 병리조직학적 소견을 보이는 만성 염증성질환으로 정의되고 있다¹²⁾.

이러한 천식의 병리에서 중요한 위치를 차지하

는 만성 알레르기염증에 관여하는 T세포의 표면 항원 수용체를 T세포 수용체(T cell receptor, 이하 TCR)라 하며 TCR은 다시 TCR1과 TCR2로 구별되고 그 중 TCR2를 가진 T세포는 CD4+ 인 보조T세포와 CD8+ 인 세포독성T세포로 나뉜다¹³⁾. 보조T세포(이하 Th세포)는 다시 Th1세포와 Th2세포로 나뉘는데 사이토카인의 분비양상에 따라 서로 길항작용을 나타낸다. Th1세포는 주로 IFN- γ , TNF- β , IL-2를 생산하며 바이러스 같은 세포내 병원체를 공격하고, 지연형 과민반응을 일으키고, 종양에 대한 숙주반응에 관여하는데 Th1 경로가 지나치게 활성화되면 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 1형 당뇨병과 같은 자가 면역 질환을 발생시킨다. Th2세포는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 등을 생산하며 기생충감염에 대한 방어 작용에 관여하는데 Th2 경로는 기관지천식과 같은 알레르기성 질환의 기초가 되어 천식환자의 기관지 폐포 세척액에서 Th2세포 기능의 활성화가 관찰되고 있다¹⁴⁻¹⁶⁾.

CD8+ 세포는 세포독성T세포로 주로 방어세포로써 감염 시 적세포를 죽이고 억제하는 기능이 주요기능으로만 알려져 있었으나^{17,18)}, 알레르겐으로 자극 시 CD4+ 세포와 같이 CD8+ 세포에서도 IL-4의 생성이 많고 IFN- γ 의 생산이 적다고 알려지게 되었고^{19,20)}, Th세포와 마찬가지로 사이토카인 분비 양상에 따라 IL-2, IFN- γ 를 분비하는 T cytotoxic 1(Tc1) 세포와 IL-4, IL-5 등을 분비하는 T cytotoxic 2(Tc2) 세포로 분류하게 되었다³⁾. 또한 기관지천식환자에서 기관지 폐포 세척액내 CD8+ 분율은 정상 대조군에 비해 증가되어 있고, 기관지 폐포 세척액내 호산구 분율 및 기도폐쇄 정도와 상관관계가 있는 것으로 보고되고 있다²¹⁾. 따라서 CD4+ 세포뿐만 아니라 CD8+ 세포도 기관지 천식의 병인에서 중요한 역할을 담당함을 알 수 있다.

麻杏甘石湯加減方은 麻杏甘石湯⁵⁾에서 石膏를 빼고 魚腥草, 蘿藦子, 葶藶子, 瓜蒌仁, 杏仁, 地龍, 黃芩, 款冬花, 紫菀, 蘇子, 山楂肉, 山楂, 砂仁을 가하여 기관지천식을 비롯한 호흡기질환을 대상으로 임상에서 사용하고 있는 처방으로 기관

지천식 모델을 대상으로하여 CD3+ 세포, CD4+ 세포 및 CD8+ 세포에 대한 영향을 평가해 보고자 하였다.

실험 결과 천식을 유발한 대조군의 폐에서 정상군보다 CD3+ 세포와 CD4+ 세포 및 CD8+ 세포의 수가 증가하였으며, 마행감석탕가감방을 투여하였을 때 폐에서 대조군보다 CD3+ 세포와 CD4+ 세포 및 CD8+ 세포가 유의하게 감소하였다(Fig. 1-3).

CD3는 T세포 수용 체에 항원이 결합된 신호를 세포 안으로 전달하는 기능을 맡고 있어 T세포의 표지자로 이용되는데¹³⁾ 우선 麻杏甘石湯加減方이 천식모델에서 증가된 CD3+ 세포를 감소시키는 것은 천식의 알레르기 반응을 전반적으로 감소시키는 영향을 나타낸다고 할 수 있다. 항원으로 유발한 특이 기관지유발검사 전후를 비교한 연구에서 먼저 기관지폐포세척액내 CD4+ 세포가 증가한다는 보고되고 있으며²²⁻²⁴⁾ CD8+ 세포 또한 증가하여 기관지천식의 병인에 관여한다는 결과들이 보고되고 있다²⁵⁻²⁷⁾. 특히 호흡기 바이러스 감염으로 기관지천식이 악화되는 것은 바이러스 감염이 기관지천식 환자의 CD8+ 세포를 활성화시키고 이에 따라 type2 사이토카인의 과잉 분비를 유발하며 이로 인해 알레르기 염증 반응이 증가함으로써 악화에 기여한다고 설명하고 있다^{28,29)}. 따라서 麻杏甘石湯加減方이 CD4+ 세포와 CD8+ 세포의 증가를 모두 억제하는 것은 이러한 기관지천식의 다양한 알레르기 염증의 기전에 좀 더 폭넓게 작용할 가능성을 보여주는 것으로 생각된다. 기존의 연구에서 神祕湯과 神祕湯加味, 定喘湯, 加味清金降火湯이 주로 CD4+ 세포의 증가를 억제하고 CD8+ 세포에는 유의한 효과를 나타내지 않았고⁹⁻¹¹⁾, 麥門冬湯이 CD4+ 세포와 CD8+ 세포의 증가를 모두 유의하게 억제한 것으로 나타난 결과⁸⁾와의 비교 연구도 필요하리라 생각된다.

이상의 결과는 麻杏甘石湯加減方이 기관지천식의 병리에서 T 세포와 관련된 과민반응에 일정하게 작용한다고 볼 수 있는 근거를 제시하는 것으로 생각되며, 향후 麻杏甘石湯加減方을 대

상으로 기관지천식에 관련되는 다양한 세포들과 사이토카인 및 케모카인에 미치는 영향에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

천식을 유발시킨 생쥐에 麻杏甘石湯加減方 (200, 400 mg/kg)을 투여하여 폐의 CD3+ 세포의 수를 측정된 결과 두 농도 모두에서 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였고, 폐의 CD4+ 세포의 수를 측정된 결과 두 농도 모두에서 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였고, 폐의 CD8+ 세포의 수를 측정된 결과 두 농도 모두에서 대조군에 비하여 유의성 있게 감소함을 알 수 있었다. 따라서 麻杏甘石湯加減方이 기관지천식으로 인한 과민반응에 영향을 나타내는 것으로 생각된다.

참고문헌

- Busse WW, Lemanske RF. Asthma, *N Engl J Med* 2001;344(5):350-62.
- Constant SL, Bottomly K. Induction Th1 and Th2 CD4+ T cell responses : The alternative approaches. *Annu Rev Immunol* 1997;15:297-322.
- Sad S, Marcotte R, Mosmann TR. Cytokine-induced differentiation of precursor mouse CD8+ T cells into cytotoxic CD8+ T cells secreting Th1 or Th2 cytokines. *Immunity* 1995;2(3):271-9.
- 전국한의과대학폐계내과학교실. 동의폐계내과학, 서울: 한문화사; 2002. p. 329-31.
- 張機. 傷寒雜病論. 석가장: 하북과학기술출판사; 1994. p. 35-6.
- 한영주, 박양춘. 감초(Glycyrrhiza uralensis Fisch, GLU)가 천식모델 생쥐의 BALF내 면역세포 및 Cytokine에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2004;25(3):408-17.
- 송상진, 박양춘. 조각자가 천식모델 생쥐의 면역세포 및 사이토카인에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2005;26(1):143-55.
- 김진주, 정희재, 정승기, 이형구 : 맥문동탕 및 정천화담강기탕이 Allergy 천식 모델 흰쥐의 BALF내 면역세포 및 혈청 IgE에 미치는 영향에 관한 연구. 대한의학회지 2002;23(1):37-49.
- 김승수, 정희재, 정승기, 이형구 : 신비탕 및 신비탕가미방이 Allergy 천식 모델 흰쥐의 BALF내 면역세포 및 혈청 IgE에 미치는 영향에 관한 연구. 대한의학회지 2002;23(2):198-210.
- 조영민, 정희재, 정승기, 이형구. 加味清金降火湯 및 加味六味地黃湯이 Allergy 천식 모델 흰쥐의 BALF내 면역세포 및 혈청 IgE에 미치는 영향. 대한한의학회지 2003;24(3):1-10.
- 염종훈, 정희재, 정승기, 이형구. 定喘湯과 定喘湯加減方이 알레르기 천식모델 흰쥐의 BALF내 면역세포 및 혈청 IgE에 미치는 영향. 대한한의학회지 2003;24(1):169-80.
- 최인선. 천식의 병리, 대한 천식 및 알레르기학회, 천식과 알레르기 질환, 서울: 군자출판사, 2002. p. 257-64.
- 김세종. 면역학, 서울: 고려의학; 1994. p. 150-3.
- Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev* 2003;8(3):223-46.
- Mazzarella G, Bianco A, Catena E, De Palma R, Abbate GF. Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy* 2000;55(Suppl 61):6-9.
- Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ. TH2 cytokine expression in

- bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(6):899-905.
17. Mehrotra PT, Wu D, Crim JA, Mostowski HS, Siegel JP. Effects of IL-12 on the generation of cytotoxic activity in human CD8+ T lymphocytes. *J Immunol* 1993;151(5):2444-52.
18. Horvat B, Loukides JA, Anandan L, Brewer E, Flood PM. Production of interleukin 2 and interleukin 4 by immune CD4-CD8+ and their role in the generation of antigen-specific cytotoxic T cells. *Eur J Immunol* 1991;21(8):1863-71.
19. Seder RA, Boulay JL, Finkelman F, Barbier S, Ben-Sasson SZ, Le Gros G, Paul WE. CD8+ T cells can be primed in vitro to produce IL-4. *J Immunol* 1992;148(6):1652-56.
20. Croft M, Carter L, Swain SL, Dutton RW. Generation of polarized antigen-specific CD8 effector populations: reciprocal action of interleukin (IL)-4 and IL-12 in promoting type 2 versus type 1 cytokine profiles. *J Exp Med* 1994;180(5):1715-28.
21. 이숙영, 윤형규, 신윤, 이상학, 김석찬, 김관형, 문화식, 송정섭, 박성학. 기관지천식 환자의 기관지폐포세척액내 T 세포 아형과 임상양상과의 관계, 천식 및 알레르기 1999;19(6):904-11.
22. Yurovsky VV, Weersink EJ, Meltzer SS, Moore WC, Postma DS, Bleecker ER, White B : T-Cell repertoire in the blood and lungs of atopic asthmatics before and after ragweed challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 18(3):370-383, 1998.
23. Gerblich AA, Salik H, Schuyler MR : Dynamic T-cell changes in peripheral blood and bronchoalveolar lavage after antigen bronchoprovocation in asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 143(3):533-537, 1991.
24. Corrigan CJ, Haczku A, Gemou-Engesaeth V, Doi S, Kikuchi Y, Takatsu K, Durham SR, Kay AB : CD4 T-lymphocyte activation in asthma is accompanied by increased serum concentrations of interleukin-5. Effect of glucocorticoid therapy. *Am Rev Respir Dis.* 147(3):540-547, 1993.
25. 이상엽, 이승과 호산구성 기관지염에서 CD4, CD8 림프구 침윤. 결핵 및 호흡기질환. 55(5):459-466, 2003.
26. 박수영, 조영주 : 내인성 천식 및 외인성 천식 환자의 CD8 양성 세포에서 interleukin 4 및 interferon gamma 생산. 천식 및 알레르기. 21(1):65-72, 2001.
27. Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL : Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 171(3):224-230, 2005.
28. O'Sullivan S, Cormican L, Faul JL, Ichinohe S, Johnston SL, Burke CM, Poulter LW : Activated, cytotoxic CD8(+) T lymphocytes contribute to the pathology of asthma death. *Am J Respir Crit Care Med.* 164(4):560-564, 2001.
29. Stanciu LA, Roberts K, Papadopoulos NG, Cho SH, Holgate ST, Coyle AJ, Johnston SL : IL-4 increases type 2, but not type 1, cytokine production in CD8+ T cells from mild atopic asthmatics. *Respir Res.* 6:67, 2005.