

葦莖湯이 LPS로 유발된 급성 폐손상에 대한 영향

김기태*

세명대학교 한의과대학 내과학교실

Effects of Wikyung-Tang on the Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice

Ki Tae Kim*

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

Wikyung-Tang(WKT) is herbal medication used in abcess-causing respiratory disease. Previous in vitro study demonstrates that WKY presents anti-proliferative effects in A549 cells. Here we show that WKY protects mice against lipopolysaccharide(LPS)-induced acute lung injury (ALI). We pretreated mice orally with WKY(2.34 and 5.85 g/kg body weight) 1, 24 and 48 hours before intratracheal administration of LPS. For same condition, control group was pretaken orally distilled water before LPS administration. 24 hours after LPS intratracheal instillation, bronchoalveolar lavege fluids(BALF) was obtained to measure protein and proinflammatory cytokines(TNF- α , IL-1 β , IL-6). Protein and proinflammatory cytokines in BALF of WKT treated groups were totally decreased. Statistically, Protein, TNF- α and IL-1 β of high concentrate WKT treated group decreased significantly compared with control group. In conclusion, WKY had some anti-inflammatory effect in a clinically relevant model of ALI. these results indicated that WKY was effective in inhibiting ALI and might act as a potential therapeutic reagent for treating ALI in the future.

Key words : Wikyung-Tang, lipopolysaccharide, BALF, TNF- α , IL-1 β , IL-6, ALI

서 론

급성폐손상(acute lung injury, ALI)은 폐포모세혈관막의 투과성의 증가, 미만성폐포손상, 단백질이 풍부한 폐부종이 특징이다. 가장 흔한 위험인자는 심한 폐혈증, 외상, 위내용물의 흡인이고, 일반적으로 이러한 인자들을 가진 환자의 30-40%에서 결국 급성호흡곤란증후군이 발생된다¹⁾.

초기에는 증상이 없을 수 있으며 산소투여에 의해 쉽게 저산소혈증이 교정된다. 진행되면서 호흡곤란, 빈호흡, 청색증이 보일수 있으며 산소투여만으로 쉽게 동맥혈 저산소혈증이 교정되지 않고, 이때 적절한 치료가 시작되지 않으면 빈호흡을 계속하다가 결국 호흡근 피로에 이르고 저환기를 보이면서 저산소혈증이 악화된다. ARDS의 사망률은 보통 50-70%이며 회복 후 폐용적과 동맥혈 가스가 정상으로 돌아오는데는 6개월 정도가 소요된다²⁾. 급성호흡곤란증후군에 특이적이고 효과적인 치료법에

* 교신저자 : 김기태, 제천시 세명로 117, 세명대학교 한의과대학

· E-mail : onehorn@semyung.ac.kr, · Tel : 043-649-1874

· 접수 : 2010/08/11 · 수정 : 2010/08/26 · 채택 : 2010/08/30

대한 개발은 쉽게 이루어지고 있지 않은 실정이며, 최근 사망률이 감소하고 있는데 이것은 감염관리, 영양요법 등 보존적 치료법이 발전했기 때문인 것으로 보고 있다³⁾.

실험적으로 급성호흡부전증후군을 유발시키기 위하여 lipopolysaccharide(LPS)를 기관지내에 투여하는 방식이 다용되는데, LPS를 실험동물에 투여하면 폐혈관 투과성의 증가로 인한 전신 뿐 아니라 폐 혈류동태상의 변화, 백혈구 감소증, 대사성산증, 급성 폐손상을 초래할 수 있다. LPS는 순환하는 LPS 결합단백질에 결합하여 대식세포를 자극하고 이어서 TNF- α , IL-1 β 를 분비하는데, 내독소와 관련된 사이토카인들은 호중구의 동원과 활성화뿐 아니라 무수한 염증반응과 관련이 있다^{4,5)}.

葦莖湯은 清熱化痰, 逐瘀排膿하는 효능으로 肺癰證의 치료에 있어서 釀成期和 潰膿期에 選用되는 처방으로, 기존 연구에 의하면 기관지천식, 기관지확장증 및 폐렴에 대하여 일정한 치료 효과를 나타내었고, 실험적으로 A549 인체폐암세포 증식을 억제하였다^{6,7)}.

이에 본 연구에서는 내독소로 그람 음성균의 LPS를 이용하여 급성폐손상을 유발시키기 전에 葦莖湯을 생쥐에게 투여하여

葦莖湯이 급성폐손상을 억제하는 효과를 확인하였다. 급성폐손상의 중요한 병태생리는 기관지폐포 상피세포의 단순한 파괴가 아닌, 염증성 매개체들이 염증성 폐부종을 유발시키고 단백질과 각종 반응성 물질이 함유된 부종액 때문에 급격한 진행이 이루어진다는 점이다^{2,3)}. 이러한 병태기전을 반영하기 위하여 기관지폐포세척액을 검출하여 단백질 누출정도를 관찰하고 초기 염증에 관여하는 싸이토카인 TNF- α , IL-1 β , IL-6를 측정된 결과, 급성염증변화에 대한 유의한 억제효과를 관찰하였기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 동물 및 재료

1) 동물

본 실험에 사용된 실험용 생쥐는 6주령 된 체중 28-33 g의 수컷 BALB/c 생쥐(샘타코, 한국)를 사용하였고, 실험실 환경에 적응시키기 위한 실험전 1주일과 실험기관 동안 고형사료(제일제당, 한국)와 물을 충분히 공급하였다. 실험실은 실온 22 \pm 2 $^{\circ}$ C, 상대습도 50 \pm 10%, 조명시간 12시간(07:00-19:00)으로 유지하였다.

2) 약재

葦莖湯의 구성은 《備急千金要方》⁸⁾을 근거로 하였고, 세명대학교 부속한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였으며, 1첩의 내용과 분량은 다음과 같다(Tabel 1).

Table 1. The Composition of Wikyung-Tang

Scientific name	Herbs	Dose amount(g)
<i>Phragmites communis</i> TRIN.	Phragmitis Rhizoma(葦莖)	10
<i>Coix lachryma-jobi</i> var. <i>mayuen</i> (ROMAN.)	Coicis Semen(薏苡仁)	5
<i>Benincasa hispida</i> (THUNB.) CONG.	Benincasae Semen(冬瓜子)	10
<i>Prunus persical</i> (L.) BATSCH	Persicae Semen(桃仁)	5
Total amount		30

2. 방법

1) 약물 제조

葦莖湯 2첩 60 g을 1.5 l 증류수에 넣고 3시간 열탕하여 추출한 후 원심분리 하였다. 이를 감압 농축기로 농축한 후, 성인 60 kg을 기준으로 생쥐 무게로 환산하여, 저농도는 성인 복용량의 2배 분량(2.34 g/kg)을, 고농도는 성인복용량의 5배 분량(5.85 g/kg)을 1회 복용량으로 1 ml를 실험에 사용하였다.

2) 실험군 분류 및 처치

실험군은 정상군, 대조군 그리고 葦莖湯 저농도 투여군, 고농도 투여군으로 총 4군으로 분류하였고 각군당 6마리씩 배정하였다. LPS(*Escherichia coli*, 0055:B5, Sigma chemical, USA) 처치 48시간, 24시간 전과 1시간 전에 총 3차례에 걸쳐 저농도군(2.34 g/kg)과 고농도군(5.85 g/kg)은 葦莖湯 농축액 1 ml를 경구 투여하였고, 같은 조건을 형성하기 위하여 정상군과 대조군은 1차 증류수 1 ml를 경구 투여하였다.

LPS 100 μ g를 생리식염수 100 μ l에 녹여 기관내에 주입하기

위하여, 대조군과 위경탕 투여군에 phentobarbital(20 mg/kg)을 복강주사하여 마취하였으며, 이어 경부에서 기관이 보이도록 박리한 후, 30G needle을 구부러서 기관내에 분사한 후 절개한 부위는 auto clip으로 봉합하였다. 동일한 조건으로 실험을 진행하기 위하여 정상군에 대해서도 마취, 절개 및 봉합을 시행하였다.

3) 기관지폐포세척액 내 단백질 측정

기관지와 폐를 노출시킨 후, 노출된 폐에 1 ml의 PBS를 기관내로 주입하고 흡입하기를 2회 시행하여 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluids, BALF)을 채취하였고, 채취한 BALF는 바로 원심분리를 한후 상층액으로 추가 분석을 시행하였다.

BALF의 단백질 측정은 Bradford 분석을 이용하였다. 채취한 BALF를 희석하지 않고 10 μ l씩 96 well plate에 넣은 후 단백질 측정 시약(comassie brilliant blue G-250)을 200 μ l 넣고 5분 동안 반응시킨 후 595 nm로 흡광도를 측정하여 BSA(Bovine Serum Albumin)을 기준으로 환산하였다.

4) 기관지폐포세척액 내 TNF- α , IL-1 β , IL-6 측정

BALF의 TNF- α 함량은 ELISA kit(Endogen, USA)로 측정하였다. 표준액 및 검액을 각 well에 50 μ l씩 넣고, biotinylated antibody reagent를 50 μ l씩 추가하였다. 접착성 plate cover를 덮고 실온에서 2시간 동안 반응시키고 5회 세척한 후, streptavidin-HRP concentrate를 100 μ l씩 각 well에 넣고 30분간 반응시켰다. 재차 5회 세척하고 100 μ l TMB substrate solution을 30분간 반응시켜 발색시킨 후 각 well에 100 μ l의 stop solution으로 반응을 정지시키고 ELISA reader로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

BALF의 IL-1 β , IL-6 함량은 ELISA kit(Endogen, USA)로 측정하였다. biotinylated antibody reagent를 각 well에 50 μ l씩 넣고, 표준액 또는 검액을 50 μ l씩 추가하였다. 접착성의 plate cover를 덮고 실온에서 2시간 반응시켰다. 이후 3회 세척을 한 후 streptavidin-HRP solution을 100 μ l씩 넣고 다시 plate cover를 덮고 30분간 반응시켰다. 3회 세척하고 TMB substrate solution을 각 well에 100 μ l씩 넣고 30분간 반응시킨 후, stop solution을 각 well에 100 μ l씩 넣어 반응을 정지시키고 ELISA reader로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

5) 통계 처리

모든 측정값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였고, 각 군간의 정규성 검정한 결과에 따라 정규분포를 따른다는 귀무가설이 기각되어 Mann-Whitney U test를 이용하여 통계학적 분석을 시행하였다. 통계 프로그램은 SPSS version 10.1.3을 이용하였고, 정상군-대조군, 대조군-저농도/고농도군과의 차이를 비교하여 p<0.05를 통계학적 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 기관지폐포세척액 내 단백질

기관지폐포세척액을 채취하여 폐포에 축적된 단백질의 양을 측정해본 결과, 정상군(2.04 \pm 0.56 μ g/ml)에 비해 대조군

(22.86±7.41)에서 유의성 있게 상승되었다. 葦莖湯 고농도군(10.62±2.92)은 대조군에 비해 유의성 있게 단백질 누출이 감소하였다(Fig. 1).

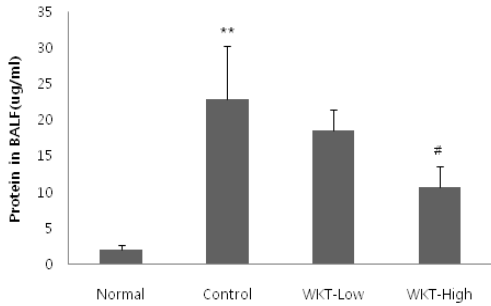


Fig. 1. Effect of Wikyung-Tang(WKT) on the protein level of bronchoalveolar lavage fluids(BALF) in LPS-induced acute lung injury mouse. Protein contents in BALF of control group increased significantly compared with normal group(**p<0.01). Protein contents in BALF of high concentrate WKT(5.85 g/kg) treated groups(WKT-High) decreased significantly compared with control group(#p<0.05).

2. 기관지폐포세척액 내 TNF-α

기관지폐포세척액 내의 TNF-α를 측정해본 결과, 대조군(456.47±285.41 pg/ml)에서 정상군(80.26±34.79)에 비해 유의성 있게 상승되었다. 위경탕 저농도군(358.36±178.21)은 유의성 있는 변화가 없었고, 위경탕 고농도군(226.46±93.01)은 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였다(Fig. 2).

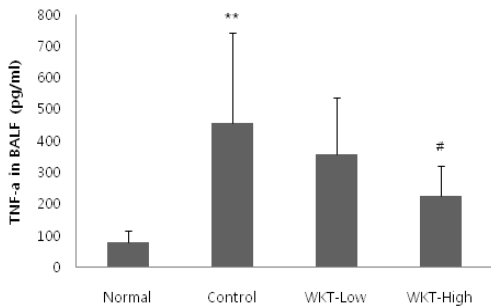


Fig. 2. Effect of Wikyung-Tang(WKT) on the TNF-α level of bronchoalveolar lavage fluids(BALF) in LPS-induced acute lung injury mouse. TNF-α contents in BALF of control group increased significantly compared with normal group(**p<0.01). TNF-α contents in BALF of high concentrate WKT(5.85 g/kg) treated group(WKT-High) decreased significantly compared with control group(#p<0.05).

3. 기관지폐포세척액 내 IL-1β

기관지폐포세척액 내의 IL-1β를 측정해본 결과, 정상군(11.03±3.19 pg/ml)에 비해 대조군(53.00±13.17)은 유의성 있게 상승하였다. 대조군에 비하여 葦莖湯 투여군은 농도에 따라 IL-1β의 상승이 억제되었으나 고농도군(32.72±4.61)에서만 유의성이 확인되었다(Fig. 3).

4. 기관지폐포세척액 내 IL-6

기관지폐포세척액 내의 IL-6를 측정해본 결과, 대조군

(67.82±11.46 pg/ml)은 정상군(10.61±4.27)에 비해 유의한 차이로 높게 나타났다. 葦莖湯 저농도군(56.37±29.13)과 고농도군(46.09±11.54)은 대조군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 4).

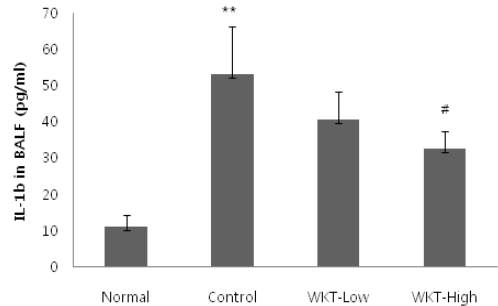


Fig. 3. Effect of Wikyung-Tang(WKT) on the IL-1β level of bronchoalveolar lavage fluids(BALF) in LPS-induced acute lung injury mouse. IL-1β contents in BALF of control group increased significantly compared with normal group(**p<0.01). IL-1β contents in BALF of high concentrate WKT(5.85 g/kg) treated group(WKT-High) decreased significantly compared with control group(#p<0.05).

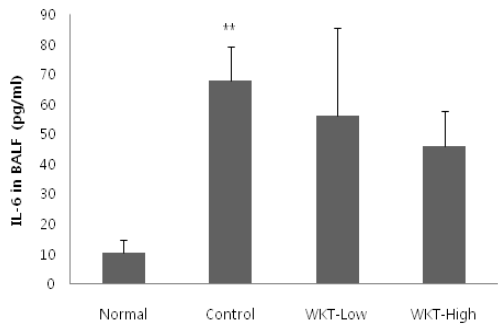


Fig. 4. Effect of Wikyung-Tang(WGT) on the IL-6 level of bronchoalveolar lavage fluids(BALF) in LPS-induced acute lung injury mouse. LPS was intratracheally injected and 24h later, BALF was harvested and the concentration of IL-6 was measured using ELISA. IL-6 contents in BALF of control group increased significantly compared with normal group(**p<0.01). IL-6 contents in BALF of each WKT treated groups(WKT-High) didn't decrease significantly compared with control group.

고찰

급성폐손상(acute lung infury, ALI)과 급성폐손상의 가장 심각한 형태인 급성호흡부전증후군(ARDS)은 외상, 화상, 패혈증 등의 손상에 노출된 후 폐포 모세혈관 및 폐포 상피의 손상으로 인하여 폐포-모세혈관 막의 투과성이 증가되어 양측성 미만성 폐부종이 나타나고 심한 저산소증이 초래되는 급성 호흡부전 상태이다^{1,2)}. 급성폐손상에 대한 많은 연구에도 불구하고 아직은 높은 사망률을 보이며 병태생리에 근거한 특이 치료가 없는 상황이며⁹⁾, 집중치료실(ICU)에서 기계적 환기장치와 산소투여로 이루어지는 지지요법과 감염 관리, 영양 요법 등 보존적 치료에 의해 사망률은 다소 낮아지고 있는 실정이다^{1,3,10)}.

급성폐손상의 초기 삼출기에는 폐세포의 광범위한 괴사와 기저막 박탈로 인한 상피세포의 손상, 세포간 접합이 넓어지고

내피세포의 부종 등이 나타나는데, 내피세포의 손상과 혈관 투과성의 증가는 폐포-모세혈관 장벽의 투과성을 증가시킨다. 이로 인해 폐포 안으로 단백질이 풍부한 삼투액이 밀려 들어오게 되고, 무너진 삼투압 경사로 인해 폐부종은 가속화 되어 폐포 상피세포의 손상 정도는 환자의 예후에 중요한 영향을 끼치게 된다^{1,2)}.

내독소 LPS를 실험동물에 투여하면 폐혈관투과성의 증가로 인해 폐 혈류동태상의 변화, 백혈구 감소증, 대사성산증, 급성폐손상을 초래할 수 있다. 내독소를 주입한지 6시간이 지나면 호중구가 폐포강 내에서 현저히 증가되며, 호중구의 활성화로 인해 단백질분해효소와 많은 양의 자유산소기가 발생하여 폐부종을 가속화 시킨다. 호중구 뿐 아니라 대식세포 및 보체 역시 초기단계에 관여하는데, LPS는 순환하는 LPS 결합단백질에 결합하여 CD14 수용체를 통해 대식세포를 자극하고, 자극받은 대식세포는 염증성 사이토카인을 분비하는데 이러한 사이토카인은 급성폐손상에서 염증 반응을 시작, 증폭시키고 지속시킨다^{11,12)}.

본 실험에서 측정된 TNF- α , IL-1, IL-6은 활성화된 대식세포에 의해 분비되는 사이토카인으로, 이들은 특히 초기 염증반응을 유발시켜서 국소적 혹은 전신적으로 강력한 면역반응을 유도한다^{13,14)}. 기관지폐포세척액(BALF)에 대한 연구는 급성폐손상에서 폐 염증반응을 이해하기 위해서는 BALF를 평가하는 것이 중요하다¹⁵⁾. ARDS의 초기에서, 내독소 결합 단백질을 포함한 많은 염증 매개자들, 즉 TNF- α , IL-1 β , IL-6, chemokines 등이 BALF에서 증가한다. TNF- α 와 IL-1 β 는 초기 염증반응에 관여하는 사이토카인으로, ARDS가 확인된 환자와 ARDS 위험성이 있는 환자에 있어서 모두 BALF에 TNF- α 와 IL-1 β 가 증가하고, 지속되는 ARDS의 상황에서 BALF의 TNF- α 와 IL-1 β 는 가장 높은 농도를 나타낸다. 그러나, 혈장이나 BALF 그리고 폐부종액 속의 TNF- α 의 높은 수치가 ALI 위험에 있거나 이미 ALI로 진단된 환자에게 있어서 임상적 증상들과 비례하는 것은 아니다. IL-6은 폐혈증이나 폐혈쇼크에서 혈액 중에 많은 양으로 존재한다고 알려져 있고, 지속적으로 상승하는 IL-6는 다발성 장기부전과 폐혈쇼크에서 좋지 않은 예후를 나타내는 특징적 표지자이다^{16,17)}.

葦莖湯은 폐증을 치료하는 처방으로 《千金要方》⁸⁾에 처음으로 기재되었으며 清熱化痰, 逐瘀排膿하는 효능을 지닌다. 임상에서는 폐농양을 치료하는 외에 기관지염, 기관지확장증, 대엽성 폐렴 등 호흡기계통의 질병이 肺에 痰熱을 蘊積하여 된 경우에 응용할 수 있다. 급성폐손상은 한의학적으로 哮喘證, 肺脹證, 肺絶候 등 위중한 증후의 범주에 속하는데, 이는 正氣가 이미 虛한 상태에서 邪氣는 여전히 實한 것으로 病邪가 肺를 犯하여 肺氣가 虛損되어 宣發 및 肅降작용을 하지 못하게 되어 氣短, 氣喘, 呼吸不利가 나타나는 것으로 해석할 수 있다¹⁸⁾. 급성폐손상의 초기에는 標實과 本虛 중에 標實을 치료하는 것이 우선이므로, 熱毒, 痰濁, 瘀血이 肺氣를 壅滯하는 것을 清熱解毒, 祛痰活血하는 治法을 이용해야 하는데 이는 葦莖湯의 효능주치와 부합한다. 葦莖湯에 대한 실험적 연구로 인체폐암세포 증식에 대한 억제효과와 항종양효과가 보고되었는데⁷⁾, 이는 급성 폐손상의 병태생리학적 변화가 유발되는 부위인 폐포상피세포에 대한 葦莖湯의 작용을 추측할 수 있다.

LPS는 폐내로 주입하면 급성폐손상이 유발되어 실험적 병태모델에 주로 이용되는데, LPS를 기관내로 주입하면 시간의 경과에 따라 급성 폐손상 변화가 관찰되며, 24시간 이후에 정점에 이르고 72시간 이후에는 기저치 수준으로 감소된다^{19,20)}. 이에 근거하여 본 연구에서는 급성 폐손상을 유발시키기 전에 3회에 걸쳐 葦莖湯을 경구 복용시킨 후, LPS로 급성폐손상을 유발시키고 병정이 가장 위중한 발병 후 24시간 후에 각종 지표들을 측정하여, 예방적으로 투여한 葦莖湯이 억제 효과가 있는지를 확인하였다.

급성폐손상에서 기관지폐포세척액 내의 단백질은 폐포-모세혈관 투과성을 반영하는데, 본 실험에서 대조군에서 정상군에 비해 유의하게 단백질이 높게 나타나서 병태모델 작성이 성공적이었음을 확인할 수 있었고, 葦莖湯 고농도 투여군에서는 대조군에 비해 BALF 내 단백질이 적게 검출되어 葦莖湯이 폐포상피세포의 기능을 보호한 것으로 보인다.

LPS는 선천성 면역반응에 관여하는 단핵구, 대식세포 등의 면역세포를 자극하여 IL-1, IL-6, TNF- α 등 염증성 사이토카인들을 분비시켜 염증반응을 일으키고, 급성폐손상에서는 TNF- α 와 IL-1 β 는 내피세포 응집인자의 합성을 유발하고 IL-6의 합성을 일으켜 폐의 염증 반응을 시작하는 중요한 역할을 한다^{21,22)}. 본 실험에서는 초기 염증반응의 억제효과를 관찰하기 위하여, 조기반응 사이토카인인 TNF- α , IL-1 β 와 IL-6의 발현을 측정하였다. 세 가지 항목 모두에서 정상군에 비하여 대조군은 유의성 있게 상승되었고, 葦莖湯 고농도군에서 TNF- α 와 IL-1 β 가 유의성 있게 감소하였다. 이는 葦莖湯의 전처치가 LPS로 인한 급성폐손상의 초기 염증반응을 효과적으로 억제한 것으로 이해할 수 있다. 본 실험 결과에 의하면 위경탕 고농도군에서 저농도군에 비해 항염증효과가 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었는데, 이는 본 실험에서 실시한 2일보다 좀더 오랜 기간동안 위경탕을 전처치하였을 경우에 급성폐손상에 대하여 보다 효과적인 예방효과를 나타낼 수 있을 거라 추측할 수 있는데, 이에 대하여 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

급성폐손상에서 IL-6치는 중증도 및 사망률과 밀접한 관련이 있어 예후를 예측하는 지표로 사용되기도 하는데, 본 실험에서 기관지폐포세척액 내의 IL-6는 대조군에 비해 상승이 억제되었으나 통계적 유의성은 없었다. 이는 IL-6가 염증반응 중에 생물학적으로 활동성인 TNF- α 와 IL-1 β 의 활성도를 나타내는 인자로²³⁾, 시간 차이에 따라 순차적 반응이 다르게 나타날 수 있으므로 차후 24시간 전후를 구분하여 추가적인 실험이 필요할 것으로 보인다.

결론

급성폐손상을 유발시키기 전에 3회 위경탕을 경구 복용시킨 후, LPS로 급성폐손상을 유발시키고 폐손상이 가장 심하게 유발된다고 알려진 24시간 후에 각종 지표들을 측정하여, 폐손상에 대하여 예방적으로 투여한 葦莖湯이 염증성 변화에 대해 억제 효과가 있는지를 확인하였다.

기관지폐포세척액 내 단백질량은 대조군에 비해 葦莖湯 고농

도균에서 유의하게 증가가 억제되었다.

기관지폐포세척액 내 TNF- α 함량은 대조군에 비해 葦莖湯 고농도군에서 유의하게 증가가 억제되었다.

기관지폐포세척액 내 IL-1 β 함량은 대조군에 비해 葦莖湯 고농도군에서 유의하게 감소하였다.

기관지폐포세척액 내 IL-6 함량은 대조군에 비해 葦莖湯 투여군에서 증가가 억제되었으나 유의성은 없었다.

이상의 성적을 토대로 할 때 葦莖湯은 LPS로 유발된 생쥐의 급성폐손상에서 조기반응 사이토카인의 분비를 감소시켜 급성폐손상의 염증성 진행을 억제하는 효과가 있는 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 대한내과학회 해리순내과학 편집위원회. Harrison's Principles of Internal medicine 16th edition. 서울, MIP, pp 1737-1740, 2006.
2. 전남대학교 의과대학 호흡기학 편찬위원회. 호흡기학. 광주, 전남대학교출판부. pp 586-597, 2008.
3. 서울대학교의과대학 내과학교실. 임상 내과학(I). 서울, 고려의학, pp 1076-1089, 2004.
4. 대한결핵 및 호흡기학회. 호흡기학. 서울, 군자출판사, pp 919-930, 2004.
5. Ware, L.B., Matthay, M.A. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 13: 397-409, 2006.
6. 임희용, 김봉석, 오중한, 김동우, 최빈혜, 허진일, 손대용, 김대준, 변준석. 肺癰으로 진단된 기관지확장증 환자의 葦莖湯 투여 1례. 대한한방내과학회지 26(3):652-659, 2005.
7. 최해윤, 박철, 최영현, 박동일. 인체폐암세포의 성장에 미치는 葦莖湯의 영향에 관한 연구. 동의생리병리학회지 18(2):553-560, 2004.
8. 孫思邈. 備急千金要方. 북경, 인민위생출판사, pp 309-315, 1982.
9. Bernard, G.R., Artigas, A., Brigham, K.L., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L., et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. Intensive Care Med 20: 225-232, 1994.
10. 이상민, 유철규. 급성호흡곤란증후군. 대한내과학회지 68(5): 476-486, 2005.
11. Vadas, P., Browning, J., Edelson, J., Pruzanski, W. Extracellular phospholipase A2 expression and inflammation. Journal of Lipid Mediators 8: 1-8, 1993.
12. 김선영, 김창환, 김태규, 김희제, 서영훈, 성경석, 엄현석, 이기현 외. 면역학 제2판. 서울, 라이프사이언스, pp 223-273, 2006.
13. 김민희, 조승제, 송준섭, 노창수, 정현중. 내독소 투여로 유발된 폐손상에서 표면활성제 투여 방법이 IL-1 β 와 IL-6치에 미치는 효과. 대한주산의학회지 15(2):154-163, 2004.
14. Ferro, T.J., Hocking, D.C., Johnson, A. Tumor necrosis factor-alpha alters pulmonary vasoreactivity via neutrophil-derived oxidants. Am J Physiol 265: 462-472, 1993.
15. Meduri, G.U., Kohler, G., Headley, S., Tolley, E., Stentz, F., Postlethwaite, A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. Chest 108(05):1303-1314, 1995.
16. Pugin, J., Ricou, B., Steinberg, K.P., Suter, P.M., Martin, T.R. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. Am J Respir Crit Med 153: 1850-1856, 1996.
17. Torii, K., Iida, K., Miyazaki, Y., Saga, S., Kondoh, Y., Taniguchi, H., et al. Higher concentrations of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 155: 43-46, 1997.
18. 郭子光 外. 現代中醫治療學. 四川, 四川科學技術出版社, pp 92-94, 1995.
19. Hyungug Cho. Germanium increases alveolar macrophage engulfment of apoptotic neutrophils in acute lung injury induced by endotoxin. Korean J. Electron Microscopy 35(4):1-7, 2005.
20. ChiaChou Yeh, ShangJyh Kao, ChihChe Lin, ShullhnDer Wang, ChingJu Liu, ShungTe Kao. The immunomodulation of endotoxin-induced acute lung injury by hesperidin In vivo and In vitro. Life Sciences 80(20):1821-1831, 2007.
21. Xiao Su, Yuanlin Song, Jinjun Jiang, Chunxue Bai. The role of aquaporin-1(AQP1) expression in a murine model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury. Respiratory Physiology & Neurobiology 142(1):1-11, 2004.
22. 정진홍, 신경철. Interleukin-1으로 유도된 흰쥐 급성폐손상에서 Aerosolized Vitamin-E의 전처치 효과. 영남의대학술지 24(2):365-372, 2007.
23. Hierholzer, C., Kalff, J.C., Omert, L., Tsukada, K., Loeffert, J.E., Watkins, S.C., et al. Interleukin-6 production in hemorrhagic shock is accompanied by neutrophil recruitment and lung injury. Am J Physiol 275: 611-621, 1998.