

마우스 천식 모델에서 홍삼이 기도 과민성과 염증에 미치는 영향

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실, ²삼성생명과학연구소

정윤진¹ · 팽재원² · 최동철¹ · 이병재¹

Effects of Korean Red Ginseng Extracts on Airway Hyperresponsiveness and Inflammation in a Murine Asthma Model

Yun-Jin Jeong¹, Jae-Won Paeng², Dong-Chull Choi¹ and Byung-Jae Lee¹

¹Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, ²Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

Background: The morbidity associated with asthma is still high, despite improvements in understanding of the disease and the development of new drugs. Therefore, many sufferers turn to alternative or complementary therapies, although scientific evidence is usually insufficient.

Objective: This study was designed to determine the efficacy of Korean Red Ginseng (KRG) extracts on airway hyperresponsiveness (AHR), inflammation and airway remodeling in a murine asthma model.

Method: For an acute asthma model, BALB/c mice were sensitized with ovalbumin (OVA) on days 0 and 14, and were challenged with OVA on days 21, 22 and 23. KRG extracts were orally given from days 17 to 23. For a chronic

asthma model, OVA-sensitized mice were exposed to OVA twice a week for 6 weeks with or without KRG extracts.

Result: In mice that were treated with KRG extracts, AHR, total cell and eosinophil counts of bronchoalveolar lavage fluid were significantly reduced. TNF- α in bronchoalveolar lavage fluid was significantly decreased after administration of KRG extracts.

Conclusion: KRG extracts may suppress AHR and airway inflammation in a murine asthma model. Human clinical studies are required to reveal the effectiveness and side effects of KRG extracts in patients with asthma. (**Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010;30:43-49**)

Key words: Asthma, Ginseng, Airway inflammation, Airway hyperresponsiveness, TNF- α

서 론

최근 천식의 병태생리에 대한 많은 연구와 새로운 약제 개발이 이어지고 있다. 그러나 여전히 많은 천식 환자들이 호흡곤란과 기침 등으로 인해 일상 생활에 많은 지장을 받으며, 꾸준한 약물 투여에 부담감을 느끼고 있다. 그 결과 검증되지 않고 오히려 큰 부작용을 유발할 수 있는 대체요법 등에 쉽게 의존하고 있다.

천식을 포함한 알레르기 질환에 대한 대체요법은 우리나라뿐만 아니라 전 세계적으로도 수없이 많은데 오늘날 이를

과학적으로 검증해서 치료에 도입하려는 시도가 있다. 즉 실제 효과가 있는 대체요법을 과학적 검증을 통해 찾고, 이를 통해 새로운 치료제 개발을 도모하는 것이다.

연구자들은 민간요법의 사용이 증가하면서¹⁻⁴⁾ 건강보조식품 중의 하나인 홍삼을 천식 치료를 위해 복용하는 경우가 있음에 착안하여, 동물 실험을 통해 실제 효과와 기전을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물 및 홍삼 시료

실험동물로 생후 7주령의 암컷 BALB/c 마우스를 사용하였다. 실험동물은 삼성생명과학연구소 실험동물연구센터에서 국제실험동물관리공인협회의 지침에 따라 사육하고 사용하였다.

홍삼 시료는 (주)한국인삼공사(KGC)로부터 고려홍삼 농축액(Korean Red Ginseng extracts)을 제공받아 사용하였다. 급성

본 연구는 2008년 (주)한국인삼공사(KGC)의 연구출연금 지원에 의해 수행되었으며 한국인삼공사에서 제공한 고려홍삼농축액을 이용하였음.

책임저자 : 이병재, 서울시 강남구 일원동 50

삼성서울병원 내과, 우: 135-710

Tel: 02) 3410-3427, Fax: 02) 3410-3849

E-mail: leebj@skku.edu

투고일: 2009년 12월 2일, 심사일: 2010년 1월 2일

게재확정일: 2010년 2월 8일

및 만성 마우스 천식 모델에서 음성 대조군과 양성 대조군을 제외한 실험군을 각각 10마리씩 배정하였으며 홍삼 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 250 mg/kg, 500 mg/kg을 5군으로 나누어 경구투여 하였다. 홍삼 투여 용량은 이전의 홍삼과 관련된 동물 실험 연구^{5,6)}를 기초로 한 예비 연구를 통하여 용량의 적절성을 확인 후 결정하였다.

2. 급성 마우스 천식 모델 제작과 홍삼의 투여

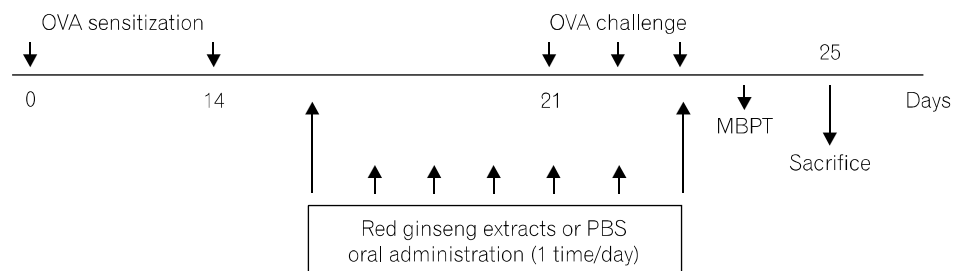
(1) 급성 마우스 천식 모델 제작 및 홍삼의 투여(Fig. 1): BALB/c 마우스 70마리를 실험 제0일과 제14일에 난알부민(Sigma, St. Louis, USA) 20 μ g과 1 mg의 Aluminum hydroxide(Sigma, St. Louis, USA)을 혼합한 후 복강 내 주입하여 감작시켰다. 실험 제21일, 제22일, 제23일에 음성 대조군 10마리에는 생리식염수를, 양성 대조군 10마리와 나머지 실험군은 생리식염수에 혼합한 1% 난알부민 용액을 초음파연무기(Devilbiss, Pennsylvania, USA)를 이용하여 3일간 30분씩 흡입노출시켰고 실험 제24일에 기도과민성을 측정하였다. 실험 제25일에 해부하면서 혈액을 채취하여 혈청을 분리하였다. 10마리씩 배정된 5개의 실험군은 상기 기술한 홍삼 농도로 7일간 매일 1회 경구투여 하였다.

(1) 기도과민성의 측정: 각 군별로 천식 발생에 의한 기도과민성의 발생 여부는 기도저항을 측정하여 판단하였다. 기

도저항의 정도는 기도 과잉수축의 지표로서 enhanced pause (Penh) 값을 측정하였으며, Penh 값이 200% 증가된 때의 메타콜린 농도(PC200, mg/mL)로 나타내었다. Penh 값의 측정은 난알부민 흡입 유발 24시간 후에 동물 폐용적 측정기(one chamber plethysmography, All Medicus, Seoul, Korea)안에 넣고 생리식염수 에어로졸을 3분간 흡입시킨 후 2분 30초간 측정한 값을 기초 성적으로 하고 계속해서 메타콜린 분말을 생리식염수에 녹여 1.56, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/mL의 농도로 점차 증가시키면서 흡입시켜 시행하였다.

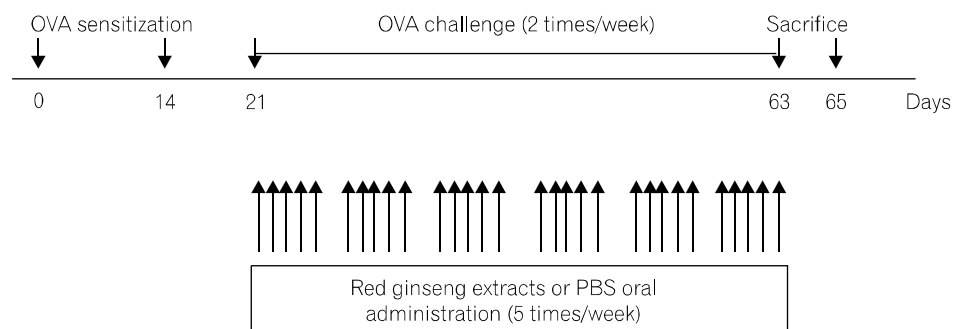
(2) 기관지 폐포세척액 검사: 난알부민을 마우스에 흡입 유발한 뒤 2일 후에 마취 시킨 후 흉곽을 절개하여 기도를 노출시켰다. 기관 상단부에 22게이지 주사바늘을 삽입하여 고정시키고, 4°C의 생리식염수를 0.8 mL씩 두 번 주입하고 흡입하여 회수한 뒤 4°C, 2,000 rpm으로 10분간 원심분리 후 세포침전물은 혈구세포추정기를 사용하여 총 세포 수를 세고 일부는 500 rpm으로 7분간 원심분리 후 슬라이드를 만든 후 Diff-Quik 염색을 시행하고 대식세포, 호산구, 호중구 및 림프구 수를 동일한 측정자에 의해 각각 분류하여 세포 수를 판정하였다.

(3) 기관지 폐포세척액 내 사이토카인 측정: 기관지 폐포세척액 내 사이토카인(cytokine)의 변화를 알아보기 위해 IL-1 β , IL-4, TNF- α , IL-5 등을 측정하였다. 사이토카인들은 냉



*red ginseng concentration: 500, 250, 100, 50, 25 mg/kg with PBS

Fig. 1. Experimental design in acute murine asthma model. OVA = ovalbumin; MBPT = methacholine bronchoprovocation test; PBS = phosphate buffered saline.



*red ginseng concentration: 500, 250, 100, 50, 25 mg/kg with PBS

Fig. 2. Experimental design in chronic murine asthma model. OVA = ovalbumin; PBS = phosphate buffered saline.

동 보관되어 있는 기관지폐포세척액 상층액에서 200 μ L를 취하여 효소면역법(enzyme-immunoassay, EIA)으로 측정하였다. IL-1 β , IL-4, TNF- α , IL-5의 검출 하단 한계치는 각각 7, 5, 3, 3 pg/mL이었다.

(4) 혈청 난알부민-특이 IgE 측정: 혈액을 4°C에서 4,500 rpm으로 20분간 원심분리 후 혈청을 분리하고, 혈청 내 난알부민 특이 IgE를 효소면역법으로 측정하여 ELISA 판독기로 450 nm에서 흡광도(absorbance)를 측정하였다.

3. 마우스 만성 천식 모델 제작 및 홍삼의 투여(Fig. 2)

실험 제0일과 제14일에 난알부민으로 감작 시킨 후 음성 대조군 10마리에는 생리식염수를 양성 대조군 10마리와 나머지 실험군은 난알부민 용액을 실험 제21일부터 6주 동안 초음파연무기를 이용하여 흡입시켰다. 10마리씩 배정된 5개의 실험군은 상기 기술한 홍삼 농도로 주 5회, 총 30회 경구 투여 하였다. 난알부민 용액의 마지막 흡입 2일 후, 실험 제 65일에 해부하였다.

1) 기도 조직에서의 기도염증 및 개형의 측정: 기관지 폐포 세척을 시행하지 않은 좌측 폐를 떼어내어 즉시 10% formaldehyde에 고정 시킨 후 조직절편을 만들었다. 고정된 조직은 Hematoxyline-Eosin (H&E)염색 후 염증 세포를 확인하였으며, 기관지 상피세포에서 술잔세포 증식 정도를 보기 위해 periodic acid-Schiff (PAS) 염색을 하였다. 기관지 하부의 섬유화 및 평활근 범위 정도를 보기 위하여 Masson's Trichrome 염색을 시행하였는데 기저막 하부에 섬유화로 염색되는 부위의 면적과 평활근으로 염색되는 부위의 면적을 측정하였다. 모든 기관지는 기저막 둘레의 길이를 기준으로 크기가 유사하고 비교적 원형 모양을 띠는 2 또는 3개를 정해 평균값을 계

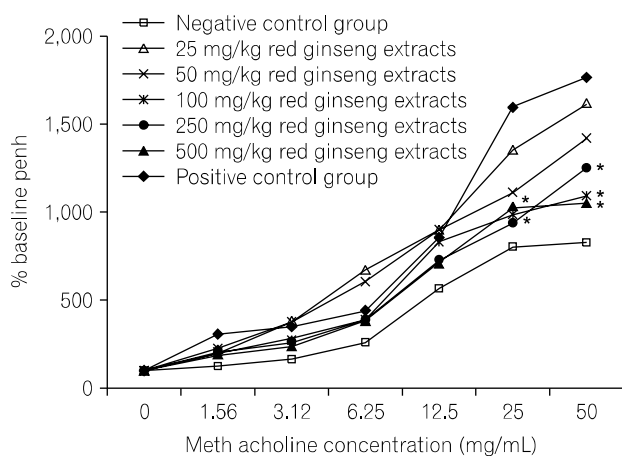


Fig. 3. Effect of red ginseng extracts on airway hyperresponsiveness. Penh = enhanced pause. * $P < 0.05$, compared with positive control group.

산하였다.⁷⁾

4. 통계처리

통계는 window-용 SPSS version 13.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 평균값과 표준오차를 계산하고, 각 집단간의 비교는 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였다. 의미 있는 차이를 보인 변수를 대상으로 두 군 간의 비교는 Mann-Whitney 검정을 이용하여 분석하였다. $P < 0.05$ 일 때 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

결 과

1. 급성 마우스 천식 모델에서 홍삼 투여 효과

1) 기도 과민성의 변화: 메타콜린의 농도를 0, 1.56, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/kg까지 증가시켰을 때 홍삼 25 mg/kg와 50 mg/kg 농도를 투여한 실험군은 양성 대조군에 비해 기도 과민성 변화의 유의한 차이가 없었다. 하지만 홍삼 100 mg/kg, 250 mg/kg, 500 mg/kg 농도를 투여한 실험군은 양성 대조군에 비하여 기도저항이 감소하였다($P < 0.05$) (Fig. 3).

2) 기관지 폐포세척액 내 염증세포의 변화: 홍삼을 25 mg/kg, 50 mg/kg 100 mg/kg의 농도를 투여한 실험군에서는 총 세포수나 다른 염증 세포들의 변화가 양성 대조군과 차이를 보이지 않았다. 하지만 홍삼 250 mg/kg, 500 mg/kg 농도를 투여한 실험군에서는 총 세포수가 양성 대조군에 비해 의미 있게 감소 하였으며($P < 0.05$) 호산구수도 의미있게 감소하였다($P < 0.05$) (Fig. 4).

3) 기관지 폐포세척액 내 사이토카인의 변화: 기관지 폐포

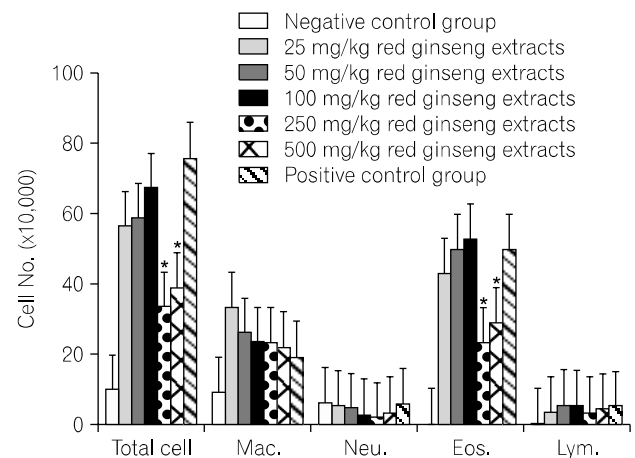


Fig. 4. Effect of red ginseng extracts on total and differential cell counts in bronchoalveolar lavage fluid. Mac. = macrophage; Eos. = eosinophil; Neu. = neutrophil; Lym. = lymphocyte. * $P < 0.05$, compared with positive control group.

세척액 내에서 측정된 사이토카인 중 IL-1 β , IL-4, IL-5의 변화는 양성 대조군과 의미있는 차이를 보이지 않았다. 하지만

Table 1. Effect of red ginseng extracts on bronchoalveolar fluid cytokine levels

Group	Concentration (pg/mL)			
	IL-1 β	IL-4	TNF- α	IL-5
Negative control	182 $\pm$ 11.9	2.8 $\pm$ 1.3	1.5 $\pm$ 0.2	17.8 $\pm$ 3.1
25 mg/kg	209.2 $\pm$ 3.4	4.1 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.3	19.4 $\pm$ 3.4
50 mg/kg	301.0 $\pm$ 9.1	4.3 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.2*	19.4 $\pm$ 3.6
100 mg/kg	207.3 $\pm$ 4.9	4.0 $\pm$ 0.7	1.6 $\pm$ 0.1*	17.3 $\pm$ 2.2
250 mg/kg	208.8 $\pm$ 6.5	4.1 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.1	19.6 $\pm$ 2.3
500 mg/kg	205.3 $\pm$ 6.4	3.5 $\pm$ 0.8	1.8 $\pm$ 0.2	17.7 $\pm$ 2.8
Positive control	268.6 $\pm$ 5.2	4.02 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 0.3	23.5 $\pm$ 1.1

* P <0.05, compared with positive control group. Data are expressed as the means $\pm$ SED of 10 mice per group.

홍삼을 100 mg/kg, 250 mg/kg 농도를 투여한 실험군에서 TNF- α 는 양성 대조군에 비하여 의미있게 감소하였다(Table 1).

4) 혈청 난알부민-특이 IgE의 변화: 난알부민 감작 후 홍삼을 투여한 경우와 양성 대조군의 혈청 난알부민-특이 IgE

Table 2. Effect of red ginseng extract on serum ovalbumin (OVA) specific IgE level

Group	OVA-specific IgE
	Concentration (ng)
Negative control	1.0 $\pm$ 1.6
25 mg/kg	2 $\pm$ 1.1
50 mg/kg	1.6 $\pm$ 1.4
100 mg/kg	2.0 $\pm$ 0.7
250 mg/kg	1.1 $\pm$ 0.8
500 mg/kg	1.6 $\pm$ 1.0
Positive control	1.3 $\pm$ 0.8

Data are expressed as the means $\pm$ SEM of ten mice per group.

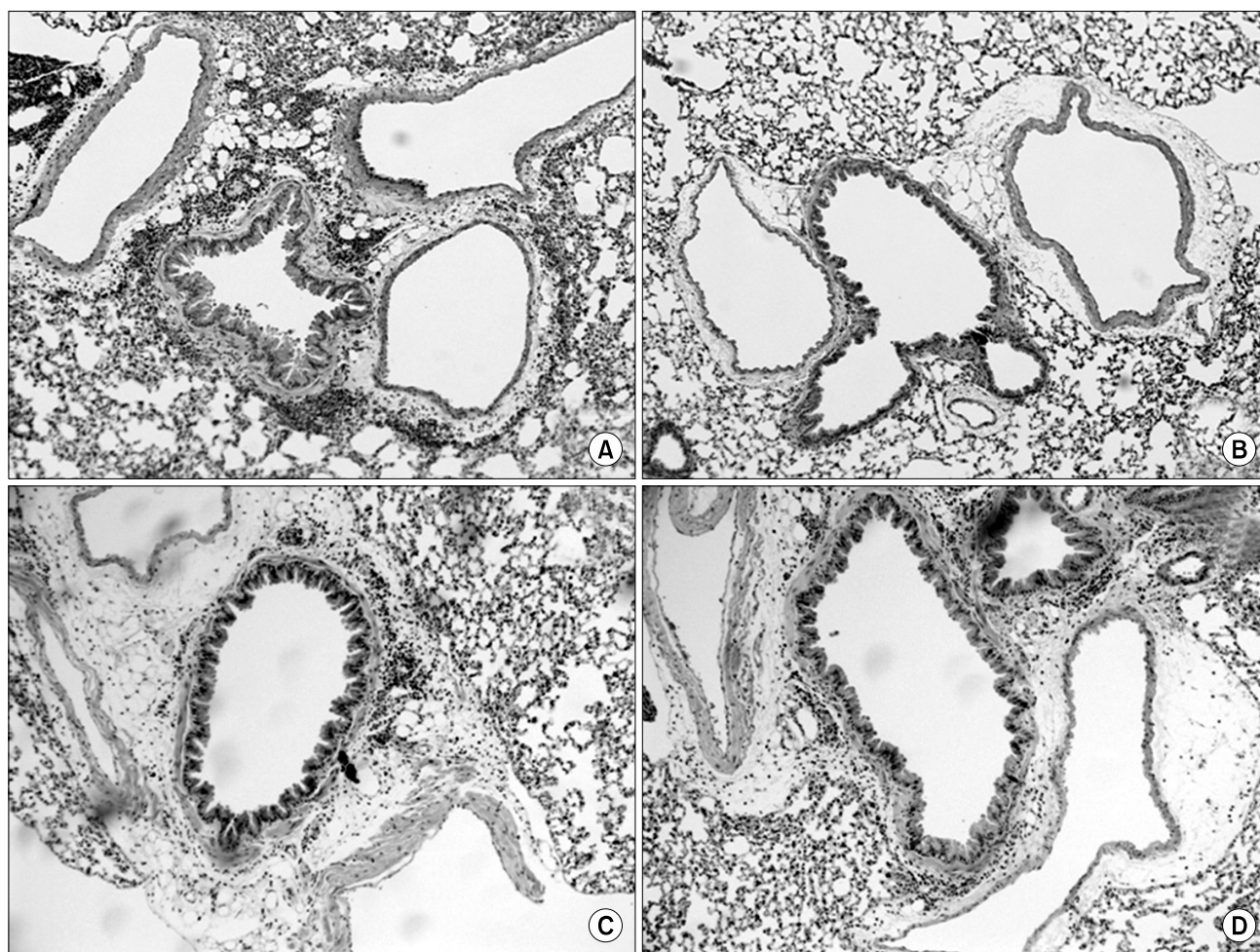


Fig. 5. Effect of red ginseng extracts treatment on pulmonary inflammation. (A) Positive control (B) negative control (C) 250 mg/kg treated group (D) 500 mg/kg treated group. Photomicrograph of axial sections of mice lung (x100, H&E stain).

Table 3. Effect of red ginseng extracts on airway remodeling

Group	Goblet cell number/mm	Basement membrane thickness (mm)	Fibrosis area ($\times 10^3$ mm ³)
Negative control	6 $\pm$ 1.31	0.54 $\pm$ 0.05	58.08 $\pm$ 6.34
25 mg/kg	75 $\pm$ 11.21	2.09 $\pm$ 0.28	93.02 $\pm$ 30.94
50 mg/kg	67 $\pm$ 9.01	1.99 $\pm$ 0.42	109.61 $\pm$ 67.04
100 mg/kg	60 $\pm$ 8.89	1.99 $\pm$ 0.11	74.13 $\pm$ 6.12
250 mg/kg	59 $\pm$ 13.39	2.25 $\pm$ 0.29	56.88 $\pm$ 28.58
500 mg/kg	64 $\pm$ 5.86	2.21 $\pm$ 0.19	70.48 $\pm$ 12.06
Positive control	61 $\pm$ 9.53	2.08 $\pm$ 0.16	103.50 $\pm$ 56.42

Data are expressed as the means $\pm$ SEM of ten mice per group.

를 비교 하였을 때 차이는 없었다(Table 2).

2. 만성 마우스 천식 모델에서 홍삼 투여 효과

기도 및 혈관 주위 염증세포 침윤은 홍삼 투여량에 따른 차이는 없었으나 양성 대조군에 비하여 홍삼 투여 후 감소되는 양상을 보였다(Fig. 5). 술잔 세포의 수, 기저막 두께의 두께, 그리고 기도 상피 하 섬유화의 정도는 양성 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

최근 천식 치료에 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroid)와 지속성 베타 항진제(long-acting β -agonist) 등이 도입되면서, 많은 환자들이 증상을 효과적으로 조절할 수 있게 되었다. 그러나 꾸준한 약제 사용에도 불구하고 천식이 조절되지 않은 환자들이 있는데, 중증 혹은 난치성 천식으로 불리며, 전체 천식 환자의 5~10% 규모에 해당한다.⁸⁾ 이들은 호흡곤란 등으로 일상 생활에 많은 제약을 받고, 빈번하게 응급실을 방문하는 등 삶의 질이 현격히 낮다. 그리고 효과가 완벽하지 않고 완치를 보장하지 않는 약물의 꾸준한 투여를 부담스러워 한다. 그 결과 검증되지 않은, 수많은 대체요법에 쉽게 노출되고 종종 의존하게 된다. 대체로 의사들은 대체요법에 무관심한 태도를 보이지만, 대체요법의 사회경제적 부담과 환자가 받을 불이익 등을 고려할 때 과학적인 방법으로 이를 검증하는 것은 매우 중요한 작업이라 생각한다.

인삼(*Panax ginseng*)은 다년생 식물로 70% 내외의 수분을 함유하고 있으므로 이것을 그대로 저장하거나 운반할 때 부패, 손상되기 쉬워 장기간 저장을 위하여 인삼을 증숙 한 뒤 말려 홍삼으로 만든다. 인삼은 항암 효과, 항염증성 효과, 노화 억제 등의 효과를,^{9,10)} 홍삼은 체중감소 및 식욕감퇴 억제, 면역기능 향진, 항산화 등의 효능을¹¹⁻¹³⁾ 가진 것으로 알려져 있다.

홍삼은 천식 치료에 종종 쓰이지만 임상적 근거는 많지 않다. 실험실 연구에서 홍삼은 iNOS의 생성을 억제하고,¹⁴⁾ TNF- α 의 생성과 IL-1 β , IL-6의 mRNA 발현 및 생성을 감소시키는 효과가 있었다.^{15,16)} 그러나 사람 혹은 동물에게 실제 홍삼을 투여하고 그 효과를 검증한 연구는 거의 없었다.

본 연구에서는 급성 및 만성 마우스 천식 모델을 이용하여 고려 홍삼을 경구 투여 하였을 때 기도 과민성과 기도 염증, 그리고 기도개형에 미치는 영향과 그 기전을 알아보았다. 기도의 과민성은 양성 대조군과 비교하여 홍삼 100 mg/kg 이상의 용량을 경구 투여한 후 의미있게 호전되는 양상을 보였고, 기관지폐포세척액의 총 염증 세포 및 호산구 수는 홍삼 250 mg/kg 이상의 용량을 경구 투여한 후 뚜렷한 감소를 확인할 수 있었다. 또한 기도 및 혈관 주위 염증세포의 침윤도 양성 대조군에 비해 감소되었다. 이러한 홍삼의 항천식 효과 기전을 알아보기 위해 기관지폐포세척액에서 IL-1 β , IL-4, IL-5 등의 사이토카인을 측정하고 혈청에서 난알부민-특이 IgE를 측정하였으나, 대조군과 비교하여 차이를 발견할 수 없었다. 이것은 인삼이 Th1 사이토카인의 생성을 증가시키고, IL-4와 같은 Th2 사이토카인을 억제한다는 이전 보고¹⁷⁾와는 다른 결과인데, 실험실연구(*in vitro*)를 통해 얻은 결과와 생체실험(*in vivo*)에서 얻은 결과가 다른 이유에 대해서는 향후 더 연구가 필요할 것이다.

특히, 본 연구에서 홍삼은 기도 내 TNF- α 분비를 억제하는 효과가 있었다. TNF- α 는 IL-1 β 와 더불어 대표적인 염증 촉진 사이토카인으로 고유면역반응에서 중요한 역할을 한다. 주로 대식세포에서 생성되지만 림프구, 호중구, 호산구, 비만세포 등에서도 분비가 된다. TNF- α 는 기도과민성을 유도하고,¹⁸⁾ 기도 염증 반응에서 호산구 및 호중구의 주성 효과(chemotactic effect)가 있다.¹⁹⁾ TNF- α 는 천식, 특히 중증 천식의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 추정되고 있다.²⁰⁾ 최근 류마치스 관절염의 치료에서 TNF- α 억제제의 탁월한 효과가 보고되면서²¹⁾ 이를 천식 치료에 응용하려는 움직임이 활발해졌다. 실제로 항 TNF- α 제제인 etanercept는 중증 천식 환자의 폐기능 및 기도과민성을 호전시키는 효과가 있었고,²⁰⁾ infliximab는 중등증 천식 환자의 증상을 호전시켰다.²²⁾

그러나 본 실험에서 홍삼이 TNF- α 를 용량 의존적으로 억제하지는 않았다. 따라서 홍삼의 기도염증 및 기도과민성 억제 효과가 실제 TNF- α 억제를 통한 것인지 대해서는 더 연구가 필요하다. 또한 천식 모델에서는 홍삼이 어떤 기전으로, 어떤 세포의 TNF- α 분비를 억제하는지도 더 연구해야 한다. 한 연구에서 인삼은 비만세포의 TNF- α 분비를 효율적으로 억제하였다.²³⁾

최근 Babayigit 등²⁴⁾은 인삼이 천식의 기도개형을 억제한다고 보고하였다. 본 연구에서는 마우스 만성 천식 모델에 홍

삼을 7주 간에 걸쳐 경구 투여하고 기도개형에 미치는 영향을 알아보았으나 홍삼이 술잔 세포, 기저막 둘레의 증식, 또는 기도의 섬유화의 증식 등을 억제하거나 개선하는 효과는 찾을 수 없었다. 즉 홍삼은 기도의 염증을 억제하는 효과는 뚜렷하였으나 기도의 구조적 변화를 막지는 못하였다. 기도개형은 일반적으로 만성적인 기도염증의 부산물로 간주되지만 이에 대한 반론도 많다. 천식의 기도개형은 어린이 천식에서도 관찰되고,²⁵⁾ 증상이 심한 환자뿐만 아니라 천식의 진단 초기나 경한 증상만 보이는 환자에서도 나타난다.²⁶⁻²⁸⁾ 그리고 스테로이드와 같은 강력한 항염증 약제도 기도개형을 억제하지 못한다는 보고 또한 많다.^{29,30)} 본 연구에서 홍삼이 기도개형에 영향을 미치지 않은 것이 항염증 효과가 부족해서인지, 항염증 효과와 무관하게 기도개형이 진행하였는지 확실하지는 않다.

본 연구의 한계점으로는 각 군별로 실험 동물의 수가 적었고 홍삼에 의한 기도 과민성과 기도염증 호전의 기전을 확인을 할 수 없었다는 것이다. 또한 홍삼의 구성 성분에 대한 분석이 이뤄지지 않은 채 홍삼 추출물 자체를 이용하였기 때문에 여러 성분들 중 어느 성분이 영향을 주는지 알 수 없었다.

본 연구는 동물을 대상으로 시행한 연구로서 홍삼의 투여가 기도의 기도과민성과 기도염증 반응을 억제하는 것을 확인하였지만 실제 환자들에서도 동일한 효과가 있을지에 대한 검증이 반드시 필요할 것이다.

결 론

홍삼은 마우스 천식 모델에서 기도의 기도과민성과 기도염증 반응을 억제하는 효과가 있었다. 그러나 이런 효과의 기전을 밝히지는 못했으며 기도개형에 대한 효과는 확인 할 수 없었다. 홍삼의 기도과민성 및 염증 억제효과의 기전에 대한 연구 및 실제 천식 환자에서의 홍삼의 효과에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

저자들은 비록 본 연구가 (주)한국인삼공사(KGC)의 연구출연금 지원에 의해 수행되었지만 본 실험의 결과의 과학적 입증에 이러한 연구비 지원이 영향을 미치지 않았음을 공지한다.

참 고 문 헌

- 1) Kim YR, Park HK, Kim TH, Jun JB, Jung SS, Yoo DH, et al. Complementary and alternative medicine use and its usefulness in patients with RA. Korean Rheum Assoc 2002;9:173-83
- 2) Ji JD, Song GG. Use of alternative drug therapies by patients with rheumatoid arthritis in Korea. J Rheumatol 2000;27:1573-4
- 3) Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. Jama 1998;280:1569-75
- 4) Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. BMJ 1994;309:107-11
- 5) Kh KYJ. The effect of Korea Red ginseng on liver regeneration after 70% hepatectomy in Rats. J Vet Med Sci 2004;66:193-5
- 6) Kim JH, Hahm DH, Yang DC, Kim JH, Lee HJ, Shim I. Effect of crude saponin of Korean red ginseng on high-fat diet-induced obesity in the rat. J Pharmacol Sci 2005;97:124-31
- 7) Tsuchiya T, Nishimura Y, Nishiuma T, Kotani Y, Funada Y, Yoshimura S, et al. Airway remodeling of murine chronic antigen exposure model. J Asthma 2003;40:935-44
- 8) Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, Triantafyllidou C, Tsangaris I. Acute severe asthma: new approaches to assessment and treatment. Drugs 2009;69:2363-91
- 9) Han BH. Bioactive principles of Panax Ginseng. J Ginseng Res 2001;25:26-30
- 10) Kim ND. Pharmacological effects of Red Ginseng. J Ginseng Res 2001;25:2-10
- 11) Hartz AJ, Bentler S, Noyes R, Hoehns J, Logemann C, Sinift S, et al. Randomized controlled trial of Siberian ginseng for chronic fatigue. Psychol Med 2004;34:51-61
- 12) Shin HJ, Kim YS, Kwak YS, Song YB, Kim YS, Park JD. Enhancement of antitumor effects of paclitaxel (taxol) in combination with red ginseng acidic polysaccharide (RGAP). Planta Med 2004;70:1033-8
- 13) Shin JY, Song JY, Yun YS, Yang HO, Rhee DK, Pyo S. Immunostimulating effects of acidic polysaccharides extract of Panax ginseng on macrophage function. Immunopharmacol Immunotoxicol 2002;24:469-82
- 14) Ryu JH, Lee HJ, Jeong YS, Ryu SY, Han YN. Yomogin, an inhibitor of nitric oxide production in LPS-activated macrophages. Arch Pharm Res 1998;21:481-4
- 15) Hyun MS HJ, Shin YS, Son BJ, Moon YJ, Woo WH. Comparison study of white ginseng, red ginseng, and fermented red ginseng on the protective effect of LPS-induced inflammation in RAW 264.7 cells. J Appl Biol Chem 2009;52:21-7
- 16) Yu SC, Li XY. Effect of ginsenoside on IL-1 beta and IL-6 mRNA expression in hippocampal neurons in chronic inflammation model of aged rats. Acta Pharmacol Sin 2000;21:915-8
- 17) Yu JL, Dou DQ, Chen XH, Yang HZ, Guo N, Cheng GF. Immunoenhancing activity of protopanaxatriol-type ginsenoside-F3 in murine spleen cells. Acta Pharmacol Sin 2004;25:1671-6
- 18) Thomas PS HG. Effects of inhaled tumour necrosis factor alpha in subjects with mild asthma. Thorax 2002;57:774-8
- 19) Lukacs NW SR, Chensue SW, Widmer M, Kunkel SL. TNF-

- alpha mediates recruitment of neutrophils and eosinophils during airway inflammation. *J Immunol* 1995;154:5411-7
- 20) Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708
 - 21) Scott DL KG. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355:704-12
 - 22) Erin EM LB, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, Zacharasiewicz AS, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:753-62
 - 23) Kim SJ, Yi BJ, Kang TH, An NH, Lee EH, Yang DC, et al. Transgenic Panax ginseng inhibits the production of TNF-alpha, IL-6, and IL-8 as well as COX-2 expression in human mast cells. *Am J Chin Med* 2007;35:329-39
 - 24) Babayigit A, Olmez D, Karaman O, Bagriyanik HA, Yilmaz O, Kivcak B, et al. Ginseng ameliorates chronic histopathologic changes in a murine model of asthma. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:493-8
 - 25) Gagliardo R, La Grutta S, Chanez P, Profita M, Paterno A, Cibella F, et al. Non-invasive markers of airway inflammation and remodeling in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2009
 - 26) Bai TR. Evidence for airway remodeling in chronic asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;10:82-6
 - 27) Lederlin M, Ozier A, Montaudon M, Begueret H, Ousova O, Marthan R, et al. Airway remodeling in a mouse asthma model assessed by in-vivo respiratory-gated micro-computed tomography. *Eur Radiol* 2009;20:128-37
 - 28) Tanaka H, Masuda T, Tokuoka S, Takahashi Y, Komai M, Nagao K, et al. Time course study on the development of allergen-induced airway remodeling in mice: the effect of allergen avoidance on established airway remodeling. *Inflamm Res* 2002; 51:307-16
 - 29) Goleva E, Hauk PJ, Boguniewicz J, Martin RJ, Leung DY. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1065-72
 - 30) Trifilieff A, El-Hashim A, Bertrand C. Time course of inflammatory and remodeling events in a murine model of asthma: effect of steroid treatment. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L1120-8