

## 미세먼지 *in vivo* 모델에서 호흡기 질환에 대한 한약의 효과에 관한 연구 동향 분석

우성천\*, 이수원\*, 박양춘  
대전대학교 한의과대학 폐계내과학교실

### Review on the Effects of Herbal Medicine on Respiratory Diseases in *In Vivo* Particulate Matter Models

Seong-cheon Woo\*, Su-won Lee\*, Yang-chun Park

Division of Respiratory Medicine, Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dae-jeon University

#### ABSTRACT

**Objective:** This study was conducted to review the effects of herbal medicine on respiratory diseases induced by the treatment of particulate matter in *in vivo* animal models.

**Methods:** Literature searches were performed in seven databases (Pubmed, Embase, Cochrane Library, KISS, KTKP, OASIS, and ScienceON). After the searched studies were screened based on the inclusion/exclusion criteria, the publication date, origin, used animals, induction of particulate matter models, herbal medicine used for intervention, study design, outcome measure, and results of studies were analyzed.

**Results:** Among a total of 972 studies primarily searched, 34 studies were finally included in our study. Of this number, 29 studies induced animal models by using only particulate matter, and 5 studies induced animal models with respiratory diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease, by using particulate matter and other materials. In the selected studies, the treatments of herbal medicine in particulate matter models suppressed oxidative stress and inflammation in lung tissue, bronchoalveolar lavage fluid, and blood as well as lung injury in histological analysis.

**Conclusion:** The results of this study suggest that herbal medicine is effective in treating respiratory diseases induced by particulate matter. These results are also expected to be useful data for designing further studies. However, more systematically designed *in vivo* studies related to particulate matter are needed.

**Key words:** particulate matter, animal model, herbal medicine, respiratory disease

## 1. 서론

최근 산업화 및 환경 변화로 대기오염에 의한 전 세계적인 사회적, 경제적 피해가 증가하고 있다. OECD의 2016년 보고서에 의하면 대기오염으로 인한 전 세계 조기 사망자 수가 2010년 기준 300만 명에서 2060년 기준 600~900만 명으로 증가되고, 특히 우리나라의 경우 2060년 기준 대기오염으로 인한 조기 사망자가 중국 다음으로 많은 1,109명으

· 투고일: 2023.05.19, 심사일: 2023.06.23, 게재확정일: 2023.06.23  
· Corresponding author: Yang Chun Park Korean Internal Medicine,  
Daejeon Korean Medicine Hospital of  
Daejeon University, 75, Daedeok-daero  
176-beongil, Seo-gu, Daejeon, Republic  
of Korea  
TEL: 82-42-470-9126 FAX: 82-42-470-9486  
E-mail: omdpyc@dju.kr

† These authors contributed equally to this work.

로 증가할 것으로 예상되었다<sup>1</sup>. 또한 2018년 기준 국내 미세먼지 장기 노출로 인한 호흡기계 및 심혈관계 질환으로 인한 사회경제적 비용이 약 31조 8천억 원으로 추정되며, 초과 사망자 수는 약 24,000 명으로 추정된다는 연구 결과가 보고되었다<sup>2</sup>. 대기 오염 물질은 미세먼지, 황산화물, 질소산화물, 일산화탄소 등이 포함되며 이 중 미세먼지는 체내에 유입되어 사망률 및 다양한 질병 발생을 증가시킨다는 연구 결과가 보고되고 있다<sup>3</sup>.

미세먼지(particulate matter, PM)는 공기의 부유분진 중 직경이 10  $\mu\text{m}$  이하의 먼지로 정의되며, 미세먼지의 지름에 따라 10  $\mu\text{m}$  이하의 미세먼지(PM10)와 2.5  $\mu\text{m}$  이하의 초미세먼지(PM2.5)로 구분된다<sup>4</sup>. 미세먼지는 대부분 화석연료의 연소에 의해 발생하며 연소입자는 탄소성분을 유기탄화수소, 질산염, 황산염, 금속 등이 둘러싼 구조를 가진다<sup>5</sup>. 미세먼지는 호흡기로 유입되어 산화적 스트레스 및 염증 반응을 일으켜 호흡기 질환을 유발시키며, 전신적 염증 상태 및 미세먼지의 혈액내 유입으로 심혈관계 및 뇌혈관 질환 발생에 관여한다<sup>3,6</sup>. 내과적 질환 외에도 미세먼지가 신체에 직접 접촉하여 결막염을 유발하거나 피부의 염증 및 노화를 유발한다<sup>7,8</sup>.

특히 미세먼지가 호흡 과정을 통해 상기도부터 하기도까지 호흡기계 전반에 손상을 일으켜 다양한 호흡기 질환을 유발 및 악화시킨다는 다수의 연구 결과가 보고되고 있어 호흡기계가 미세먼지의 영향을 받는 대표적인 영역이라고 할 수 있다<sup>9</sup>. Liu 등의 연구<sup>10</sup>에서는 미세먼지 농도가 높아질수록 만성폐쇄성폐질환의 유병률이 증가하고 폐기능검사상 FEV1(forced expiratory volume in 1 second)과 FVC(forced vital capacity)가 감소하였다. Keet 등의 연구<sup>11</sup>에서는 5-20세 인구를 대상으로 장기간 미세먼지 노출이 천식 유병률 및 입원 치료, 응급실 방문 횟수를 유의하게 증가시켰다. 또한 미세먼지는 염증과 DNA 손상을 유도하여 폐암을 유발할 수 있으며 Hamra 등의 메타분석 연구<sup>12</sup>에서는 미세먼지 농도가 증가할수록 폐암의 위험도가 흡연

자와 비흡연자 모두 유의하게 증가하였다.

미세먼지의 임상적 중요성이 높아지면서 미세먼지가 인체에 질병을 유발하는 기전 및 치료에 관한 연구를 위해 미세먼지 동물 모델이 개발되었으며, 최근 한약의 미세먼지에 대한 효과를 평가하기 위한 *in vivo* 연구에 활용되고 있다. Hou 등의 연구<sup>13</sup>에서는 mouse에 미세먼지로 폐손상을 유발하여 한약의 염증 및 섬유화 감소 효과를 보고하였으며, Chen 등의 연구<sup>14</sup>에서는 미세먼지 투여 후 심근허혈을 유발한 rat을 사용하여 심근의 산화적 스트레스 및 손상에 대한 한약의 효과를 밝혔다. 미세먼지에 대한 한약 연구의 동향을 파악하기 위한 연구로서 Sharma 등<sup>15</sup>은 선행 연구를 대상으로 미세먼지 노출로 인한 폐손상에 효과적인 약초에 대한 분석을 시도하였으나 실험 설계나 평가 지표 등에 대한 구체적인 분석이 이루어지지 않았다. 따라서 미세먼지 동물 모델을 통해 호흡기 질환에 대한 한약의 효과를 평가한 연구들을 분석한 연구는 아직 이루어지지 않은 실정이다.

본 연구에서는 미세먼지 동물 모델을 통해 호흡기 질환에 대한 한약의 효과를 보고한 연구의 현황을 파악하고 추후 연구 설계 및 임상 활용에 도움이 될 기초자료를 마련하기 위해, 한약의 호흡기 효과를 보고한 미세먼지 동물 모델 연구를 분석하여 연구 현황, 미세먼지 모델 유도 방법, 한약 중재 및 투여 방법, 실험 설계, 평가 지표 및 연구 결과를 분석하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 자료 검색

자료 검색을 위해 국외 데이터베이스로는 Pubmed, Embase, Cochrane Library를 이용하였으며, 국내 데이터베이스로는 한국학술정보(Koreanstudies Information Service System, KISS), 한국전통지식포털(Korean Traditional Knowledge Portal, KTKP), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching

Integrated System, OASIS), ScienceON을 이용하였다. 검색어는 국외 데이터베이스에서는 Pubmed의 MeSH Term를 이용하여(Particulate matter OR Ultrafine Fibers OR Ultrafine Fiber OR Fiber, Ultrafine OR Airborne Particulate Matter OR Particulate Matter, Airborne OR Air Pollutants, Particulate OR Particulate Air Pollutants OR Ambient Particulate Matter OR Particulate Matter, Ambient OR Ultrafine Particulate Matter OR Particulate Matter, Ultrafine OR Ultrafine Particles OR Particles, Ultrafine OR Ultrafine Particle OR Particle, Ultrafine) AND (herb OR herbal OR chinese medicine OR traditional medicine OR Kampo medicine OR complementary medicine OR Korean medicine)의 검색식을 사용하였으며, 국내 데이터베이스에서는 '미세먼지', 'Particulate matter'와 '한약', '한방', '한의학', 'herb'와 각각 AND 연산자로 조합하여 검색하였다. 자료 검색은 2023년 03월 18일부터 2023년 03월 20일에 진행되었으며 국내 데이터베이스에 검색된 학위 논문은 검색에서 제외하였다.

## 2. 선정 및 제외 기준

상기 방법을 통해 검색된 논문 중 1) 미세먼지와 관련이 없는 연구, 2) *in vivo* 연구가 아닌 연구, 3) 한약 중재가 사용되지 않은 연구, 4) 호흡기의 손상 또는 호흡기 질환(천식, 만성폐쇄성폐질환 등)과 관련 없는 연구, 5) 국문 또는 영어로 쓰이지 않은 연구, 6) 원본을 열람할 수 없는 연구를 본 연구에서 제외하였다. 최종 선정된 연구 중 *in vitro* 연구 또는 미세먼지와 관련 없는 *in vivo* 실험이 포함되는 경우, 선정 기준에 부합하는 내용만 선별하여 분석하였다.

## 3. 자료 선별

두 명의 연구자가 독립적으로 선정 및 제외 기준에 따라 연구를 선별하였다. 자료 선별은 연구의 제목과 초록을 검토하여 일차 선별을 진행한 후

원문을 검토하여 최종적으로 연구를 선별하였다. 두 연구자 간의 의견이 불일치한 경우, 함께 자료를 검토하여 합의점을 찾고, 합의가 이루어지지 않는 경우에는 제3의 연구자와 합의하였다.

## 4. 자료 추출

최종적으로 선별된 연구로부터 저자, 출판연도, 연구 시행 국가, 실험 동물(종류, 연령, 체중), 실험군 및 대조군(각 군별 중재 및 용량, 각 군별 개체수), 미세먼지 모델 유발 방법(사용된 미세먼지 혹은 기타 물질, 투여 경로, 투여 기간), 한약 중재(종류, 투여 경로, 투여 기간), 평가 지표 및 연구 결과를 추출하였다.

# III. 결 과

## 1. 검색 결과

상기 검색 방법으로 검색한 결과 3개의 국외 데이터베이스에서 895편, 4개의 국내 데이터베이스에서 77편이 검색되어 총 972편의 연구가 검색되었으며, 중복된 연구 220편을 제외한 752편을 선별하였다. 선별된 752편의 연구 중 미세먼지와 관련이 없는 연구 463편, *in vivo* 연구가 아닌 연구 139편, 한약 중재가 아닌 연구 57편, 호흡기와 관련 없는 연구 40편, 국문 또는 영어로 쓰이지 않은 연구 6편, 논문 원본을 열람할 수 없는 연구 13편을 제외하여 총 34편의 연구가 최종적으로 선정되었다(Fig. 1).

## 2. 출판연도 및 국가

선정된 34편의 연구의 출판연도 분석 결과 2017년부터 2023년까지 2021년을 제외하고 증가하는 경향을 보였으며, 2017년에 3편, 2018년과 2019년에 각각 5편씩, 2020년에 6편, 2021년에 3편, 2022년에 11편, 2023년에 1편으로 분석되었다(Fig. 2). 연구가 이루어진 국가 분석 결과 총 34편의 연구 중 국내 연구 14편, 중국에서 이루어진 연구 20편으로 확인되었다.

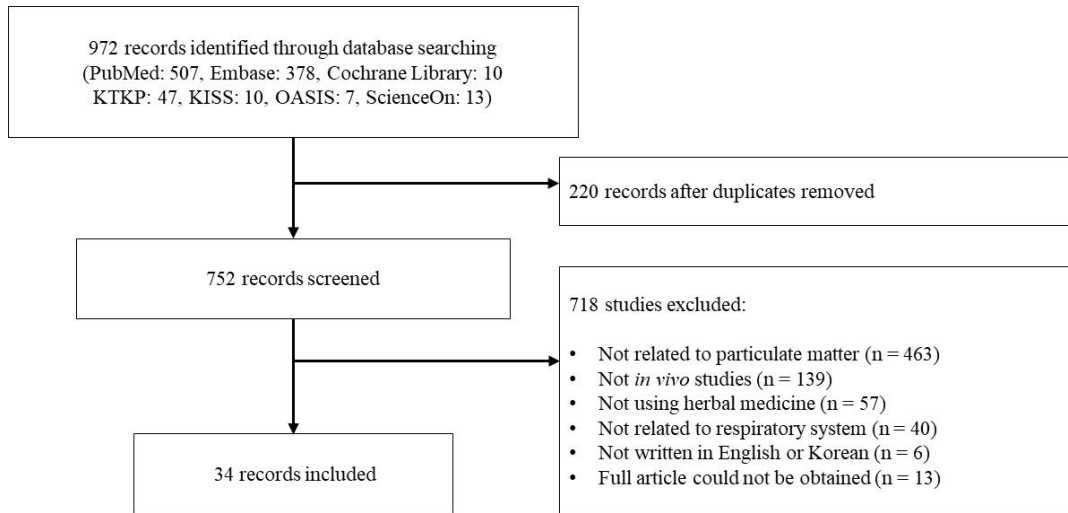


Fig. 1. Flow diagram for selection of studies.

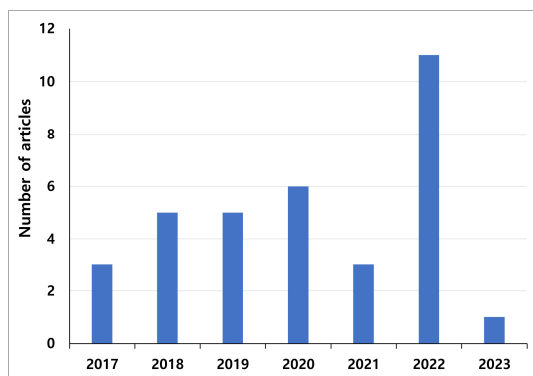


Fig. 2. Publication date of studies.

### 3. 실험 동물 및 미세먼지 모델 유발 방법

선정된 34편의 연구에서 사용된 실험 동물을 분석한 결과 25편의 연구에서 mouse, 9편의 연구에서 rat이 사용되었다. 선정된 연구를 미세먼지만 사용하여 동물 모델을 유발한 연구와, 다른 물질로 호흡기 질환을 유발한 이후 추가적으로 미세먼지를 노출시켜 모델을 유발한 연구로 구분하여 분석하였다.

동물 모델 유발에 미세먼지만 단독으로 사용한 연구는 29편으로, 사용된 미세먼지를 분석한 결과 PM<sub>2.5</sub> 20편, PM<sub>10</sub> 4편, Urban PM(SRM 1648a) 2편, Coal+Fly ash+Diesel exhaust particle 2편,

PM<sub>4</sub> 1편으로 확인되었다. 실험 동물의 미세먼지의 투여 경로는 intratracheal 15편, intranasal 10편, intranasal-tracheal 2편, oral-nasal 1편, nebulizer에 의한 inhalation 1편으로 분석되었다(Table 1).

다른 물질로 호흡기 질환을 유발한 이후 미세먼지를 노출시킨 연구는 5편으로, 그 중 4편의 연구에서 미세먼지와 ovalbumin을 투여하여 각각 2편씩 천식<sup>44,47</sup>과 알레르기 천식<sup>45,48</sup>을 유발하였으며, 나머지 1편의 연구에서는 Cigarette smoke, *Klebsiella pneumonia*를 투여하여 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)을 유발한 후 미세먼지에 노출시켰다<sup>46</sup>. 미세먼지의 투여 경로를 분석한 결과, 천식 동물 모델을 활용한 4편의 연구 중, 2편의 연구<sup>45,47</sup>에서는 ovalbumin을 복강내 주사한 이후 미세먼지와 ovalbumin을 intranasal로 함께 투여하였으며, 나머지 2편의 연구<sup>44,48</sup>에서는 상기 방법으로 천식 모델을 유도한 후 추가적으로 intranasal로 미세먼지에 노출시켰다. COPD 동물 모델을 유도한 1편의 연구<sup>46</sup>에서는 Cigarette smoke 흡입과 함께 *Klebsiella pneumonia*를 intranasal로 8주간 투여한 후, 추가적으로 PM<sub>2.5</sub>를 whole-body exposure chamber를 통해 8주간 노출시켰다(Table 2).

Table 1. Studies Using Animal Models Induced by Particulate Matter

Author (year) origin	Animal (sex, age, weight)	Group (number of animals in group)	Used PM route and duration of PM administration	Intervention route and duration of administration	Results
Jing Y <sup>16</sup> (2017) China	ICR mouse (F, NR, 22-26 g)	1) Normal (20) 2) PM (20) 3) PM+BFHX 0.82 g/kg (20)	PM2.5 i.n. Four times (Day 1, 8, 15, 22)	BFHX (Bufei Huoxue Capsule) i.g., 22 d	Lung : IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IgA, HMGB1, KGF ↓ BALF : secretory IgA ↓ Lung inflammation in histological analysis ↓ Pulmonary fibrosis in Masson's trichrome staining ↓ Lung inspiratory resistance, Lung expiratory resistance ↓ Dynamic lung compliance, Peak expiratory flow rate ↑
Lee CW <sup>17</sup> (2017) Korea	BALB/c mouse (M, 7w, NR)	1) Normal (4) 2) CFD (4) 3) CFD+Trichosanthis Fructus 200 mg/kg (4) 4) CFD+Armeniacaeamarum Semen 200 mg/kg (4) 5) CFD+Coptidis Rhizoma 200 mg/kg (4) 6) CFD+GHH 200 mg/kg (4) 7) CFD+N-acetylcysteine 2 mg/kg (4)	CFD (Coal+ Fly ash+DEP) i.t. NR	GHH (Gwaruhaengryeon-hwan) i.g., 10 d	Lung : TGF- $\beta$ , MUC5AC ↓ BALF : IL-17A, TNF- $\alpha$ , CXCL-1, MIP2 ↓ Lung inflammation in histological analysis ↓
Zhang J <sup>18</sup> (2017) China	Kunming mouse (M, 6-8 w, 20-22 g)	1) Normal (10) 2) PM (10) 3) PM+Stemonine 45, 90, 180 mg/kg (10 each)	PM2.5 i.n. 7 d	Stemonine NR, 21 d	BALF : Albumin, LDH, ACP, AKP, MDA, NO, iNOS, IL-6, TNF- $\alpha$ ↓ / SOD ↑ Lung inflammation in histological analysis ↓
Lee WH <sup>19</sup> (2018) Korea	BALB/c mouse (M, 7 w, 27 g)	1) Normal (5) 2) KOK 0.6 g/kg (5) 3) PM (5) 4) PM+KOK 0.05, 0.1, 0.15, 0.3, 0.6 g/kg (5 each)	PM2.5 i.t. 10 d	KOK (Kyong-Ok-Ko) i.g., 10 d	BALF : Total leukocyte, IL-6, TNF- $\alpha$ ↓ Vascular permeability in Evans blue dye ↓
Liu T <sup>20</sup> (2018) China	SPF SD rat (M, 6-8 w, 180-220 g)	1) Normal (8) 2) PM (8) 3) PM+Colla corii asini 1, 2, 5 g/kg (8 each)	PM2.5 i.t. Twice weekly for 11 w	Colla corii asini i.g., 11 w	Lung : IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , O-phospho-L-threonine, Hypotaurine ↓ / 4-Hydroxy pyrrolidine-2-carboxylic, L-Arginine ↑ / iNOS, Arg-1 : Not significant BALF : Leukocyte, Eosinophil, Lymphocyte, Neutrophil, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ↓ Blood : CD8 <sup>+</sup> ↓ / CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ratio ↑ Lung inflammation in histological analysis ↓ Tidal volume, Expiratory volume, Minute ventilation volume, Expiratory flow at 50% tidal volume, Peak inspiratory flow, Peak expiratory flow, Respiratory rate ↓ / Inspiratory time ↑
Liu Z <sup>21</sup> (2018) China	Wistar rat (NR, NR, NR)	1) Normal (10) 2) PM (20) 3) PM+Number 2 Feibi Recipe 10 ml/kg (20)	PM2.5 i.t. Four times (Day 5, 11, 17, 23)	Number 2 Feibi Recipe NR, once a week for 4 w	Lung : TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-13, IL-17, MCP-1 ↓ Serum : iNOS, IL-6, IL-13, IL-17, TNF- $\alpha$ , MCP-1 ↓ / GPx ↑ Lung inflammation in histological analysis ↓ Body weight ↑
Xia Y <sup>22</sup> (2018) China	C57 mouse (M, 8 w, 18-22 g)	1) Normal (6) 2) PM (6) 3) PM+YQFM 0.33, 0.67, 1.34 g/kg (6 each) 4) PM+DEX 5 mg/kg (6)	Urban PM (SRM 1648a) i.t. One time	YQFM (YiQiFuMai) Intravenous (via tail veins 30 minutes after PM injection), once	Lung : MPO, TLR4, MyD88, LC3-2, Beclin-1 ↓ / p-mTOR ↑ BALF : NO, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ↓ Lung injury score ↓ Lung wet/dry ratio ↓ Autophagic vacuoles in cytoplasm ↓
Zhang J <sup>23</sup> (2018) China	BALB/c mouse (M, 8 w, 22-25 g)	1) Control (10) 2) PM (10) 3) PM+Tubeimoside I 45, 90, 180 mg/kg (10 each)	PM2.5 i.n. Three times (Day 7, 14, 21)	Tubeimoside I i.g., 21 d	Lung : iNOS, MDA, NO ↓ / SOD ↑ BALF : Albumin, ACP, AKP, LDH, IL-6, TNF- $\alpha$ ↓ Lung inflammation in histological analysis ↓

Fei Y <sup>24</sup> (2019) China	SPF SD rat (M, NR, 180-200 g)	1) Normal (NR) 2) MXD 16.4 g/kg (NR) 3) PM (NR) 4) PM+MXD 4.1, 8.2, 16.4 g/kg (NR)	PM2.5 i.t. Five times (Day 1, 3, 5, 7, 9)	MXD (Ma Xing Shi Gan Decoction) i.g., 5 d	Lung : MDA, MPO, HMGB1, TLR4, MyD88, p-p65 ↓ BALF : Protein, Total cell, Macrophage, Neutrophil, IL-1β, IL-6, TNF-α ↓ Serum : IL-1β, IL-6, TNF-α, ↓ Pathological score in lung, Lung water content ↓
Lee WH <sup>25</sup> (2019) Korea	BALB/c mouse (M, 7 w, 27 g)	Group 1 1) Normal (5) 2) Rg4 15 mg/kg (5) 3) PM (5) 4) PM+Rg4 1, 2, 4, 7.5, 15 mg/kg (5 each) Group 2 1) Normal (5) 2) PM (5) 3) PM+Rg4 1, 4, 7.5, 15 mg/kg (5 each)	PM2.5 (DEP NIST 1650b) i.t. 10 d	Ginsenoside Rg4 i.g., 10 d	BALF : Total leukocyte, IL-6, TNF-α ↓ Vascular permeability in Evans blue dye ↓
Li C <sup>26</sup> (2019) China	Mouse (M, 8 w, 18-22 g)	1) Normal (10) 2) PM (10) 3) PM+Ursolic acid derivative 10, 50, 100 mg/kg (10 each)	PM2.5 i.n. 7 d	Ursolic acid derivative NR, 7 d	BALF : Albumin, ACP, ALP, LDH, MDA, NO, NOS, IL-6, TNF-α ↓ / SOD ↑ Lung inflammation in histological analysis ↓
Xu Y <sup>27</sup> (2019) China	Mouse (M, NR, NR)	1) Normal (NR) 2) PM (NR) 3) PM+1-methylhydantoin (NR) 4) PM+Aspirin (NR) 5) PM+Compound 2 (NR)	PM2.5 i.n. NR	Lead compound 1-methylhydantoin i.g., 3 d	Lung inflammation in histological analysis ↓
Han SH <sup>28</sup> (2020) Korea	ICR mouse (M, 5 w, NR)	1) Normal (8) 2) PM (8) 3) PM+LAM 200, 400 mg/kg (8 each)	Coal fly ash+DEP Intranasal-tracheal Two times (Day 17, 20)	LAM (Nature herb mixture containing <i>Laminaria japonica</i> Areschoung) i.g., 14 d	Blood : Leukocyte, Lymphocyte, Monocyte, Neutrophil, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, Histamine, Prostaglandin E2, IgE ↓ Phenol red secretion in trachea ↑
Lee YS <sup>29</sup> (2020) Korea	C57BL/6 mouse (F, 7 w, NR)	1) Control (NR) 2) PM (NR) 3) PM+PM014 50, 100, 200 mg/kg (NR each) 4) PM+DEX 10 mg/kg (NR)	PM10 (ERM-CZ120) i.t. Four times (Day 0, 2, 7, 9)	PM014 i.g., Six times (Day 0, 2, 5, 7, 9, 12)	Lung : IL-1β, IL-8, IL-17 ↓ BALF : Total cell, Eosinophil, Lymphocyte, Macrophage, Neutrophil ↓ Lung inflammation in histological analysis ↓
Wang Y <sup>30</sup> (2020a) China	SD rat (M, NR, 200-250 g)	1) Normal (NR) 2) MXD 16 g/kg (NR) 3) PM (NR) 4) PM+MXD 4, 8, 16 g/kg (NR each)	PM2.5 i.t. Four times (Day 1, 3, 5, 7)	MXD (Ma Xing Shi Gan Decoction) i.g., 7 d	Lung : TUNEL-positive cell, Cytochrome c, C-caspase-3 ↓ Lung injury score ↓
Wang Y <sup>31</sup> (2020b) China	SPF SD rat (M, 5-6 w, 180-200 g)	1) Normal (NR) 2) MXD 16.4 g/kg (NR) 3) PM (NR) 4) PM+MXD 4.1, 8.2, 16.4 g/kg (NR each)	PM2.5 i.t. Four times (Day 1, 3, 5, 7)	MXD (Ma Xing Shi Gan Decoction) i.g., 7 d	Lung : TGF-β, p-Smad3 ↓ / Claudin-5, E-cadherin, Vimentin, ZO-1 ↑ BALF : Total cell, Protein content ↓ Pathological score in lung ↓ Lung water content ↓ Body weight ↑ Clinical score ↓
Yang WK <sup>32</sup> (2020) Korea	BALB/c mouse (M, 6-8 w, NR)	1) Normal (8) 2) PM+DEP (8) 3) PM+DEP+GHX02 100, 200, 400 mg/kg (8 each) 4) PM+DEP+DEX 3 mg/kg (8)	PM10+DEP i.n. Three times (Day 4, 7, 10)	GHX02 (Gwaruhaengryeon- hwan) i.g., every other day for 12 d	Lung and BALF : Total cell, CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> , GR1 <sup>+</sup> /CD11b <sup>+</sup> ↓ BALF : Neutrophil, IL-17, TNF-α, MIP2 ↓ Lung inflammation in histological analysis ↓

Pei C <sup>33</sup> (2021) China	SD rat (M, NR, 120-150 g)	1) Normal (7) 2) AS-IV 100 mg/kg (7) 3) PM (7) 4) PM+AS-IV 50, 100 mg/kg (7 each) 5) PM+3-methyladenine 15 mg/kg (7) 6) PM+AS-IV 100 mg/kg+ 3-methyladenine 15 mg/kg (7)	PM2.5 i.t. Two times (Day 1, 2)	AS-IV (Astragaloside IV) i.p., 3 d	Lung : MDA, LC3B, p62, p-PI3K, p-AKT, p-mTOR, Cytoplasmic and nuclear p65 ↓ / CAT, SOD ↑ BALF : C-reactive protein, IL-6, TNF-α ↓ Lung injury score ↓ Lung wet/dry ratio ↓ Autophagic vacuoles in alveolar macrophages ↓
Wang Y <sup>34</sup> (2021) China	ICR mouse (M, NR, 18-22 g)	Group 1 1) Normal (6) 2) PM (6) 3) PM+RUS 0.1, 0.3, 1 mg/kg (6 each) 4) PM+DEX 1 mg/kg (6) Group 2 1) Normal (6) 2) PM (6) 3) PM+RUS 1 mg/kg (6) 4) Normal+TLR4-knockout (6) 5) PM+TLR4-knockout (6) 6) PM+RUS 1 mg/kg+TLR4-knockout (6)	Urban PM (SRM 1648a) i.t. One time	RUS (Ruscogenin) i.g., 1 h prior to PM treatment+1, 3, 6, 12 h after PM treatment	Lung : p-p65, TLR4, MyD88 ↓ / VE-cadherin ↑ BALF and Serum : MPO, NO, IL-1β, IL-6 ↓ Lung injury score ↓ Lung wet/dry ratio ↓ Vascular permeability in Evans blue dye ↓ Average optical density in lung ↓
Cao L <sup>35</sup> (2022) China	Wistar rat (M, NR, 190-220 g)	1) Blank control (10) 2) Normal saline 1 ml/kg (10) 3) PM (10) 4) PM+ <i>Rhodiola wallichiana</i> 4 ml/kg (10)	PM2.5 i.t. Once a week for 4 w	<i>Rhodiola wallichiana</i> i.p., 14 d	Lung : 4-HNE ↓ BALF and Serum : IL-1β, IL-6, TNF-α, 4-HNE, 8-OHdG, Protein carbonyl content ↓ Lung inflammation in histological analysis ↓
Deng L <sup>36</sup> (2022) China	BALB/cJ mouse (M, 7-8 w, 20±2 g)	1) Normal (6) 2) PM (6) 3) PM+Baicalin 25, 50, 100 g/kg (6) 4) PM+Claricid 65 mg/kg (6)	PM2.5 Oral-nasal 6 w	Baicalin i.g., 6 w	Lung : Caspase-1, ASC, HMGB1, NLRP3 ↓ Lung, BALF, Serum : IL-1β, IL-18, TNF-α ↓ Spleen index, Lung index, Histological score ↓ Minute volume, Specific airway resistance, Functional residual capacity ↓
Huang D <sup>37</sup> (2022) China	C57BL/6 mouse (M, 6-8 w, 20-22 g)	1) Control (7) 2) AS-IV 100 mg/kg (7) 3) PM (7) 4) PM+ AS-IV 50, 100 mg/kg (7 each) 5) PM+ AS-IV 100 mg/kg +Nigericin 4 mg/kg (7)	PM2.5 i.t. Two times (Before sacrifice 12 h, 36 h)	AS-IV (Astragaloside IV) i.p., 3 d	Lung : MDA, MPO, p-IκBa, p-p65, NLRP3, ASC, cleaved caspase1/pro caspase1, cleaved GSDMD/GSDMD, cleaved IL-1β/IL-1β ↓ / SOD ↑ BALF : IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α ↓ Serum : LDH ↓ Lung injury score ↓ Lung wet/dry ratio ↓ Survival rate ↑ Pyroptosis rate in lung ↓
Hou W <sup>13</sup> (2022) China	BLAB/c mouse (F, NR, 18-25 g)	1) Control (10) 2) PM (10) 3) PM+GBZK 8, 16, 32 g/kg (10 each)	PM2.5 i.n. 4 w	GBZK (Gu-Ben-Zhi-Ke-Zh ong-Yao) i.g., 4 w	Lung : MDA, MPO, α-smooth muscle actin, Collagen I, HMGB1, p-p65 ↓ / GPx, SOD ↑ BALF : Total cell, Neutrophil ↓ BALF and Serum : IL-1β, IL-6, TNF-α ↓ Lung injury score ↓ Lung wet/dry ratio ↓ Pulmonary fibrosis in Masson's trichrome staining ↓

Kim CY <sup>38</sup> (2022) Korea	BALB/c mouse (M, 7 w, NR)	Group 1	Diesel PM2.5 (NIST 1650b) i.n. One time	SsnB (Sparstolonin B) Intravenous, one time (30 minutes after PM treatment)	Lung : MPO, LC3, Beclin 1, ATG3, ATG5, ATG12, TLR2, TLR4, MyD88, p-mTOR, p-Akt, p-PI3K ↓ BALF : Total protein, Total cell, Total lymphocyte, NO, TNF-α, IL-1β ↓ Lung injury score ↓ Lung wet/dry ratio ↓ Vascular permeability in Evans blue dye ↓		
		1) Normal (10)					
		2) SsnB 0.4 mg/kg (10)					
		3) PM (10)					
4) PM+SsnB 0.04, 0.1, 0.2, 0.4 mg/kg (10)							
5) PM+SsnB (10) 0.4 mg/kg+ LY294002 7.5 mg/kg (10)							
6) PM+DEX 5 mg/kg (10)							
Group 2	1) Normal (NR)	2) SsnB 0.4 mg/kg (NR)	3) PM (NR)	4) PM+SsnB 0.4 mg/kg (NR)	5) PM+SsnB 0.4 mg/kg+ LY294002 7.5 mg/kg (NR)	6) DEX 5 mg/kg (NR)	7) PM+DEX 5 mg/kg (NR)
Group 3	1) Normal (NR)	2) SsnB 0.4 mg/kg (NR)	3) PM (NR)	4) PM+SsnB 0.4 mg/kg (NR)			
Group 4	1) Normal (NR)	2) SsnB 0.4 mg/kg (NR)	3) PM (NR)	4) PM+SsnB 0.2 m, 0.4 g/kg (NR)	5) DEX 5 mg/kg (NR)	6) PM+DEX 5 mg/kg (NR)	
Kim SH <sup>39</sup> (2022) Korea	BLAB/c mouse (M, NR, 7 w)	1) Normal (NR)	PM10+DEP Intranasal-tracheal Three times (Day 10, 13, 16)	RML (Rehmanniae Radix, Mori Folium, Liriope Tuber mixture) i.g., 11 d	Lung : Total cell, COX-2, NOS-II, TNF-α, MUC5AC, TRPV1, TRPA1 ↓ BALF : Total cell, IL-17A, CXCL-1 ↓ Serum : Neutrophil, Symmetric dimethylarginine ↓ / Lymphocyte, Monocyte ↑ Lung inflammation in histological analysis ↓		
		2) PM+DEP (NR)					
		3) PM+DEP+RML 100, 200 mg/kg (NR)					
		4) PM+DEP+DEX 3 mg/kg (NR)					
Lee JS <sup>40</sup> (2022) Korea	BALB/c mouse (M, 5 w, NR)	1) Normal (8)	PM10 Inhalation by compressor nebulizer One time (Day 22)	GR30 (Ethanollic Extract of <i>Lycium chinense</i> Root) i.g., 21 d	Lung : TNF-α, Bax ↓ Serum : Total IgE ↓		
		2) PM (8)					
		3) PM+GR30 200, 400 mg/kg (8 each)					
Park SM <sup>41</sup> (2022) Korea	SPF/VAF Inbred BALB/ cAnNCrOri mouse (M, 6 w, NR)	1) Normal (10)	PM2.5 i.n. Two times (Day 0, 2)	AsE ( <i>Adenophora Stricta</i> Root Extract) i.g., 10 d	Lung : Total cell, Eosinophil, Leukocyte, Lymphocyte, Monocyte, Neutrophil, Lipid peroxidation, Reactive oxygen species, TNF-α, IL-6, CXCL-1, CXCL-2, NF-κB, p38, Bax, MMP-9, MMP-12, MUC5AC, Muc5B ↓ / CAT, GSH, SOD, Acetylcholine, Bcl-2, Substance P ↑ Lung weight ↓ Congested region in lung ↓		
		2) PM (10)					
		3) PM+AsE 100, 200, 400 mg/kg (10 each)					
		4) PM+DEX 0.75 mg/kg (10)					



Wang Y <sup>42</sup> (2022) China	SD rat (M, 8 w, 110-150 g)	<p>Group 1</p> <p>1) Normal (7)</p> <p>2) Sipeimine 30 mg/kg (7)</p> <p>3) PM (7)</p> <p>4) PM+Sipeimine 15, 30 mg/kg (7 each)</p> <p>Group 2</p> <p>1) Normal (7)</p> <p>2) PM (7)</p> <p>3) PM+Sipeimine 30 mg/kg (7)</p> <p>4) PM+Sipeimine 30 mg/kg+RSL3 10 mg/kg (7)</p> <p>Group 3</p> <p>1) Sipeimine 30 mg/kg (7)</p> <p>2) PM+Sipeimine 30 mg/kg (7)</p> <p>3) PM+LY294002 5 mg/kg (7)</p> <p>4) PM+Sipeimine 30 mg/kg+LY294002 5 mg/kg (7)</p>	PM2.5 i.t. 2 d	Sipeimine i.p., 3 d	<p>Lung : MDA, 4-HNE, Tissue iron ↓ / GSH, GPx4, Nrf2, HO-1, Ferritin heavy chain 1, SLC7A11 ↑</p> <p>BALF : IL-1β, TNF-α ↓</p> <p>Lung injury score ↓</p> <p>Lung wet/dry ratio ↓</p>
Yang WK <sup>43</sup> (2023) Korea	BALB/c mouse (M, NR, NR)	<p>1) Normal (NR)</p> <p>2) PM+DEP (NR)</p> <p>3) PM+DEP+Korea Red Ginseng Extract 75, 150, 300 mg/kg (NR)</p> <p>4) PM+DEP+DEX 3 mg/kg (NR)</p>	PM4+DEP i.n. Three times (Day 4, 7, 10)	Korean Red Ginseng i.g., 12 d	<p>Lung : Total cell, NOS, IL-6, IL-17, TNF-α, COX-2, CXCL-1, MUC5AC, MCP-1, MIP2, TRPA1, TRPV1, Interleukin-1 receptor-associated kinase 1, CD11b<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD69<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD62L<sup>+</sup>/CD107a<sup>+</sup> ↓</p> <p>BALF : Total cell, Eosinophil, Neutrophil, IL-17, IL-1β, TNF-α, CXCL-1, MIP2, CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD69<sup>+</sup>, Gr-1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> ↓</p> <p>Blood : Eosinophil, Monocyte, Neutrophil in blood ↓ / Leukocyte, Lymphocyte ↑</p> <p>Index number degree of normal to damage (alveolar, blood, tracheol, inflammatory, collagen) ↓</p> <p>Mean number of PAS-positive cell in bronchiolar basement membrane ↓</p>

Table 2. Studies Using Animal Models Induced by Particulate Matter and Other Materials for Targeting Respiratory Diseases

Author (year) origin	Animal (Sex, age, weight)	Target disease group (number of animals in group)	Materials used for inducing animal models route and duration of PM administration	Intervention route and duration of administration	Results
Wang P <sup>44</sup> (2019) China	BALB/c mouse (F, 8-12 w, 20±2 g)	<p>Asthma</p> <p>1) Normal (15)</p> <p>2) PM+OVA (15)</p> <p>3) PM+OVA+SAD 0.9, 1.8 g/kg (15 each)</p> <p>4) PM+OVA+DEX 0.75 mg/kg (15)</p>	<p>1) OVA Subcutaneous (Day 1) i.p. (Day 8)</p> <p>2) OVA NR Daily for 15-28 th day+ every other day for 30-42 th day</p> <p>3) PM2.5 i.t. Four times (Day 29, 33, 37, 41)</p>	SAD (San'ao decoction) i.g., 29-42 th days	<p>Lung : TRPA1, TRPV1 ↓</p> <p>BALF : Eosinophil, Neutrophil, IL-13, Prostaglandin D2, Nerve growth factor ↓ / Substance P : Not significant</p> <p>Blood : Eosinophil ↓</p> <p>Lung injury score ↓</p> <p>Airway resistance ↓</p> <p>Lung compliance ↑</p>
Nam YK <sup>45</sup> (2020) Korea	BALB/c mouse (F, 5 w, NR)	<p>Allergic asthma</p> <p>1) Normal (7)</p> <p>2) OVA+PM (7)</p> <p>3) OVA+PM+BHT 6.29, 62.9, 629 mg/kg (7 each)</p> <p>4) OVA+PM+DEX 3 mg/kg (7)</p>	<p>1) OVA i.p. Three times (Day 0, 7, 14)</p> <p>2) OVA+PM i.n. 21-23 th day</p>	BHT (Banhabubak-Tang tablet) i.g., 24 d	<p>Lung : IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17A, TNF-α, p-JAK-1, p-STAT6 ↓ / NF-κB in nuclear and cytosol, p-IκB-a : Not significant</p> <p>BALF : Total cell, Lymphocyte, Macrophage, Neutrophil ↓</p> <p>Serum : IgE, IgG ↓</p> <p>Pulmonary fibrosis in Masson's trichrome staining ↓</p> <p>Epithelial thickness in lung and trachea ↓</p> <p>PAS-positive cells in lung and trachea ↓</p>

Li J <sup>46</sup> (2021) China	SD rat (M, 6-9 w, NR)	Chronic obstructive pulmonary disease 1) Normal (8) 2) Model (8) 3) Model+ECC-BYF 5.5 mg/kg (8) 4) Model+N-acetylcysteine 108 mg/kg (8)	1) Cigarette smoke (Inhalation, twice daily for 8 w) + <i>Klebsiella pneumonia</i> suspension (i.t., once every 5 days) 2) PM2.5 Exposure of PM2.5 atmosphere in whole-body exposure chamber 8 w	ECC-BYF (Effective-component compatibility of Bufei Yishen formula) i.g., 8 w	Lung : CAT, SOD2, Nrf2, HO-1, Forkhead box class O3a ↑ BALF and Serum : MDA ↓ / SOD ↑ Lung injury score ↓ Mean linear intercepts of alveolar ↓ Mean alveolar number in lung ↑ Tidal volume, Peak expiratory flow, Expiratory flow at 50% tidal volume, FVC, FEV0.3, FEV0.3/FVC ↑
Han JM <sup>47</sup> (2022) Korea	BALB/c mouse (F, NR, NR)	Asthma 1) Normal (6) 2) OVA+PM (6) 3) OVA+PM+AEO 0.0002, 0.02% (6) 4) OVA+PM+DEX 2 mg/kg (6)	1) OVA i.p. Three times (Day 21, 28, 35) 2) OVA+PM10 i.n. 46-48 th day	AEO ( <i>Asarum sieboldii</i> Radix Essential Oil) Nasal inhalation by nebulizer, 3 times per week for 7 w	Lung : IL-1β, IL-4, IL-6, IL-13, TNF-α, TGF-β, MMP-1, MMP-2, MMP-9, Collagen type I alpha 1, Collagen type III alpha 1, Periostin, Snail, Vimentin, N-cadherin, Fibronectin ↓ / E-cadherin ↑ BALF : Total cell, Eosinophil, Lymphocyte, Macrophage, Neutrophil ↓ Serum : IgE, IgG2a ↓ Pulmonary fibrosis in Masson's trichrome staining ↓ Epithelial thickness, goblet cell in lung and trachea ↓
Ko HM <sup>48</sup> (2022) Korea	BALB/c mouse (F, 6 w, NR)	Allergic asthma 1) Normal (5) 2) OVA (5) 3) OVA+PM (5) 4) OVA+PM+ <i>Rosa laevigata</i> (i.g.) 50, 100 mg/kg (5 each) 5) OVA+PM+ <i>Rosa laevigata</i> (intratracheal) 50, 100 mg/kg (5 each)	1) OVA i.p. Two times (Day 0, 14) 2) OVA+PM i.n. 21-26 th day 3) PM i.t. Two times (After last OVA+PM treatment at 6h intervals)	<i>Rosa laevigata</i> 1) i.g., 27d 2) i.t., Two times (Day 3, 17)	Lung : IL-1β, IL-6, IL-7A, p-ERK, p-p38, MUC5AC ↓ BALF : Total cell, Eosinophil, Lymphocyte, Macrophage, Neutrophil ↓ Serum : IL-4, IL-5, TNF-α, Total IgE, Eotaxin ↓ Inflammatory index, Epidermal thickness ↓ Spleen weight to body weight ↓ Lung weight to body weight ↓

ACP : acidic phosphatase, AKP : alkaline phosphatase, ATG : autophagy related 3, BALF : bronchoalveolar lavage fluid, CAT : catalase, CD : cluster of differentiation, COX-2 : cyclooxygenase-2, CXCL : chemokine (C-X-C motif) ligand, d : day, DEP : diesel exhaust particle, DEX : dexamethasone, F : female, FEV0.3 : forced expiratory volume in 0.3 second, FVC : forced vital capacity, GSH : glutathione, GPx : glutathione peroxidase, h : hour, HMGB1 : high mobility group box 1, Ig : immunoglobulin, i.g. : intragastric, IL : interleukin, i.n. : intranasal, iNOS : inducible nitric oxide synthase, i.p. : intraperitoneal, i.t. : intratracheal, JAK : Janus kinase, KGF : keratinocyte growth factor, LDH : lactate dehydrogenase, M : male, MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1, MDA : malondialdehyde, MIP2 : macrophage inflammatory protein 2, MMP : matrix metalloproteinase, MPO : myeloperoxidase, mTOR : mammalian target of rapamycin, MyD88 : Myeloid differentiation primary response 88, NF-κB : nuclear factor kappa B, NO : nitric oxide, NOS : nitric oxide synthase, NR : not reported, Nrf2 : nuclear factor erythroid 2-related factor, OVA : ovalbumin, PI3K : phosphoinositide 3-kinase, PM : particulate matter, p- : phosphorylated, SD : Sprague Dawley, SOD : superoxide dismutase, SPF : specific pathogen free, STAT6 : signal transducer and activator of transcription 6, TGF-β : transforming growth factor-beta, TLR : Toll-like receptor, TNF-α : tumor necrosis factor-alpha, TRPA1 : transient receptor potential ankyrin 1, TRPV1 : transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, VAF : virus antibody free, w : week, 4-HEN : 4-hydroxynon

#### 4. 한약 중재 분석

선정된 연구에서 사용된 한약 중재를 1) 두 가지 이상의 한약재로 구성된 처방, 2) 단일 한약재, 3) 한약재로부터 추출된 성분으로 분류하였다. 34편의 연구에서 사용된 한약 중재 중 처방은 15편, 단일 한약재는 7편, 한약재의 성분은 12편으로 확인되었다. 사용된 처방 중 마행감석탕이 3편의 연구<sup>24,30,31</sup>에서 사용되어 가장 높은 빈도를 보였으며, 기존에 알려진 처방인 반하후박탕, 경옥고, 과루행련환, 삼요당 및 Bufe Huoxue Capsule, YiQiFuMai, Gu-Ben-Zhi-Ke-Zhong-Yao 등이 포함되었다. 사용된 단일 한약재로는 금앵자, 사삼, 세신, 아교, 지골피, 홍경천, 홍삼이 확인되었다. 한약재로부터 추출된 성분 분석 결과 가장 많이 사용된 성분은 황기 추출 성분인 Astragaloside IV로 2편의 연구<sup>33,37</sup>에서 사용되었으며, Ruscogenin(맥문동), Stemonine(백부근), Tubeimosid I(패모), Ginsenoside Rg4(인삼), Baicalin(황금), Sparstolonin B(삼릉) 등의 성분도 확인되었다.

중재 약물의 투여 경로를 조사한 결과 intragastric 23편, intraperitoneal 4편, intravenous 2편, nebulizer를 통한 nasal inhalation 1편, 두 가지 군에 각각 intragastric, intraperitoneal 투여한 연구 1편, 투여 경로가 기재되지 않은 연구 3편으로 확인되었다.

#### 5. 실험군 및 대조군 분석

선정된 모든 연구에서 대조군이 설정되어 있으며, 중재 약물의 투여 용량에 따라 실험군을 여러 군으로 설정한 연구는 28편, 하나의 투여 용량만 설정한 연구는 5편이었으며, 처방을 구성하는 한약재를 각각 투여하여 실험군으로 설정한 연구가 1편이었다.

선정된 34편의 연구 중 한약 중재가 투여된 실험군만 존재하는 연구는 16편이었으며, 한약 중재 이외의 다른 약물이 투여된 대조군이 있는 연구는 18편으로 양성 대조군을 설정한 연구 15편, 한약 중재의 효과를 억제하는 약물을 투여한 군을 설정

한 연구 2편, 양성 대조군과 한약 중재의 효과 역제를 위한 약물을 투여한 군을 모두 설정한 연구는 1편으로 확인되었다. 양성 대조군이 설정된 16편의 연구에서 양성 대조군 유도를 위해 사용된 약물 중 dexamethasone이 11편의 연구에서 가장 많이 사용되었고 그 외 2편의 연구에서 N-acetylcysteine<sup>17,46</sup>이, 각각 한 편의 연구에서 Aspirin<sup>27</sup>, 3-methyladenine<sup>33</sup>, Claricid<sup>36</sup>가 사용되었으며, 모두 미세먼지로 인해 유발된 폐조직의 손상 및 염증 등을 유의하게 억제하였다. 한약의 효과를 억제하는 약물이 투여된 3편의 연구에서는 Nigericin<sup>37</sup>, RSL3<sup>42</sup>, LY294002<sup>38,42</sup>가 각각 nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor protein 3 activator, potent ferroptosis-triggering agent, phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor로 활용되었으며, 모든 약물이 미세먼지에 대한 한약 치료 효과를 유의하게 억제하였다.

#### 6. 평가 지표 및 치료 효과 분석

선정된 연구에서 사용된 중재의 효과를 보기 위한 평가 지표 및 치료 효과를 분석한 결과, 주로 동물 모델의 폐조직, 혈청, 기관지세포세척액을 대상으로 평가가 이루어졌다. 평가 지표로 혈구를 사용한 연구는 총 16편으로, 중성구 13편, 림프구 10편, 호산구 7편, 백혈구 6편, 대식세포 5편, 단핵구 4편으로 확인되었으며 한약 치료가 혈구의 수치를 유의하게 감소시켰다. 면역글로불린은 총 6편의 연구에서 확인되었으며 IgE 5편, IgA, secretory IgA, IgG, IgG2a가 각각 1편씩으로 한약 치료로 유의하게 수치가 감소하였다. 산화적 스트레스를 평가하기 위한 지표를 분석한 결과, 한약 치료가 superoxide dismutase(8편), catalase(3편), glutathione peroxidase(3편), glutathione(2편) 수치를 모두 유의하게 증가시켰으며, malondialdehyde(9편), myeloperoxidase(6편), nitric oxide(6편), inducible nitric oxide synthase(3편), nitric oxide synthase(3편), reactive oxygen species(1편), lipid peroxidation(1편) 중 1편의 연구

구<sup>20</sup>를 제외하고 수치를 유의하게 감소시켜 산화적 스트레스에 대한 한약의 항산화 효과를 보였다. 한약의 항염증 효과를 평가하기 위해 tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )(27편), interleukin(IL)-1 $\beta$ (18편), IL-6(17편), IL-13(4편), transforming growth factor- $\beta$ (3편) 등의 사이토카인이 유의하게 감소되었으며, 3편의 연구에서 면역세포인 CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD69<sup>+</sup>, Gr-1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> 등이 유의하게 감소하였다. 그 외에도 한약 치료가 nuclear factor- $\kappa$ B, phosphorylated p65, caspase-1, Toll-like receptor 4, cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase 등의 지표를 유의하게 감소시키는 효과가 확인되었다. 또한 한약 치료는 PI3K, Akt, mammalian target of rapamycin(mTOR) 및 Janus kinase 1(JAK1), signal transducer and activator of transcription 6(STAT6) 유전자 발현을 감소시켜 PI3K/Akt/mTOR pathway<sup>33</sup> 및 JAK1/STAT6 pathway<sup>45</sup>에 대한 억제 효과를 보였다. 또한 high mobility group box 1(HMGB1)<sup>43</sup>, Mitogen-activated protein kinase(MAPK) pathway<sup>48</sup>, miR-155/FOXO3a pathway<sup>46</sup>, transient receptor potential ankyrin 1(TRPA1), transient receptor potential cation channel subfamily V member 1(TRPV1)<sup>39,43,44</sup> 등을 억제하여 다양한 평가 지표를 통해 미세먼지에 대한 한약의 치료 기전을 보고하였다.

선정된 연구 중 22편의 연구에서 hematoxylin and eosin(H&E) staining을 폐조직에 시행한 후 광학현미경으로 평가한 결과, 한약 치료가 폐포의 변형, 기도벽의 비후, 세포 수 증가 등의 조직 손상 및 염증 반응을 억제하였으며, 12편의 연구에서는 염색된 조직의 Figure만 제시하였고 10편의 연구에서는 조직의 Figure와 함께 lung injury score를 제시하여 폐조직의 손상 정도를 수치화하였다. 4편의 연구에서는 폐조직을 Masson's trichrome staining 이후 광학현미경을 통해 한약 치료가 아교질 형성을 유의하게 감소시켜 폐조직의 섬유화 억제 효과를 확인하였다. 또한 4편의 연구에서는 한약 치료

가 Evans blue dye 시행 후 폐의 염색 정도를 유의하게 감소시켜 미세먼지로 인해 유발된 혈관 투과성을 유의하게 억제하였으며, 2편의 연구에서 한약 치료가 투과전자현미경으로 세포질 및 폐포의 대식세포에서의 autophagic vacuole을 유의하게 감소시켜 폐조직의 autophagy 억제 효과를 보였다.

기타 평가 지표를 통해 확인된 한약의 치료 효과로 7편의 연구에서 lung wet/dry ratio가 유의하게 감소되어 폐부종 발생을 억제하였고, 2편의 연구에서 실험 동물의 body weight의 유의한 증가가 확인되었으며, 3편의 연구에서는 폐기능검사를 통해 호흡수(respiratory rate), 호기량(expiratory volume), 흡기저항(lung inspiratory resistance), 호기저항(lung expiratory resistance) 감소 및 동적 폐탄성도(dynamic lung compliance) 증가를 보였으나, 최대 호기유속(peak expiratory flow) 및 일회호흡량(tidal volume)에는 3편의 연구 중 두 편<sup>16,46</sup>의 연구에서 유의한 증가를 보인 반면 나머지 한 편<sup>20</sup>의 연구에서는 유의하게 감소되어 서로 상반된 결과가 보고되었다.

#### IV. 고찰

전 세계적으로 1980년대 중반 이후부터 미세먼지의 노출이 사망률 및 호흡기 및 심혈관계 등의 질환 발생률을 증가시킨다는 연구 결과가 꾸준히 보고되고 있으며<sup>3,49</sup> 2013년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 대기오염물질 중 미세먼지를 1급 발암물질로 지정하였다<sup>50</sup>. 미세먼지는 체내로 흡입되어 호흡기의 산화적 스트레스 및 염증 반응을 유발하여 호흡기 손상과 기도개형을 일으키고 기도 과민성을 증가시킨다<sup>3,6</sup>. 또한, 미세먼지 노출은 폐기능을 저하시키고 급성 호흡기 감염<sup>51</sup>, 천식<sup>11</sup>, 만성폐쇄성폐질환<sup>10</sup>, 폐암<sup>52</sup>의 발생률을 상승시킨다는 임상 연구들이 보고되어 미세먼지가 환경 문제뿐만 아니라 건강 문제로 인식되면서 미세먼지에 대한 관심이 높아지고 있다<sup>53</sup>.

미세먼지에 대한 임상적 중요성이 높아지고 있으나, 호흡기 질환에 대한 미세먼지 권고지침<sup>9</sup>에 따르면 미세먼지 노출로 인한 호흡기 질환 악화 시 적절한 약물 치료에 대한 연구가 진행되지 않아 약물 치료에 대한 가이드라인이 설정되지 않은 상황이다. 이에 한약 치료가 미세먼지로 인한 호흡기 질환의 대안으로 고려될 수 있으며, 선행 연구에서 미세먼지에 대한 한약 치료의 효과를 보고하는 임상연구 및 *in vivo*, *in vitro* 연구들이 보고되었다<sup>45,54</sup>. 미세먼지 관련 호흡기 질환의 임상연구 동향을 분석한 연구<sup>55</sup> 및 미세먼지로 심혈관계 질환을 유발한 *in vivo* 연구를 고찰한 연구<sup>56</sup>가 시행되었으나, 미세먼지로 인한 호흡기 질환에 대한 한약의 치료 효과를 보고한 *in vivo* 연구를 고찰한 연구는 시행되지 않은 실정으로, 본 연구에서 이에 관한 연구의 동향을 분석하고자 하였다.

본 연구에 최종 선별된 34편의 연구 현황을 분석한 결과, 2017년부터 2023년까지 연도에 따라 연구 수가 점차 증가하는 경향을 보였으며, 중국과 한국에서만 연구가 이루어졌다. 선정된 연구를 미세먼지만으로 동물 모델을 유발한 연구와, 다른 물질로 호흡기 질환을 유발한 후 추가적으로 미세먼지를 투여하여 미세먼지가 호흡기 질환 모델에 미치는 영향을 파악하기 위한 동물 모델을 사용한 연구로 구분하여 분석을 시행하였다. 동물 모델 유발에 미세먼지만 단독으로 사용한 연구 29편 중에서 모델 유도에 사용된 미세먼지는 PM2.5과 PM10이 각각 20편, 4편으로 가장 많이 사용되었으며 미세먼지의 투여 경로는 주로 intratracheal 또는 intranasal instillation으로 각각 15편, 10편으로 분석되었다. 다른 물질로 호흡기 질환을 유발한 후 미세먼지를 노출시킨 연구는 5편으로, 2편에서 천식, 2편에서 알레르기 천식, 나머지 1편에서 COPD 모델을 유도하였다.

4편의 천식 연구 중 2편<sup>45,47</sup>에서는 ovalbumin을 복강내 주사한 후 미세먼지와 ovalbumin을 intranasal로 함께 투여하였으며, 나머지 2편<sup>44,48</sup>에서는 상기

유발법을 시행한 후 추가적으로 intranasal로 미세먼지에 노출시켰다. Ovalbumin은 단백질을 구성하는 단백질로 알레르기 반응을 유발하여 면역세포의 활성화 및 염증성 사이토카인과 chemokine의 생산을 증가시켜 천식 모델을 유도하는 데 널리 사용된다<sup>57</sup>. 선정된 연구 중 4편의 천식 연구에서는 ovalbumin으로 천식을 유도한 이후 미세먼지를 노출시켜 유도된 모델을 활용하여 미세먼지로 인한 천식 악화에 미치는 효과를 보고하였다. 이러한 모델을 활용한 연구에서 한약 치료의 염증성 사이토카인, 호산구, IgE 수치 감소, 조직학적 검사를 통한 폐조직 손상과 섬유화 억제 효과를 확인하였다.

나머지 1편의 COPD 연구<sup>46</sup>에서는 cigarette smoke 흡입과 *Klebsiella pneumoniae*의 intranasal 투여를 8주간 시행하여 COPD 모델을 유도한 후, 추가적으로 미세먼지를 whole-body exposure chamber로 8주간 노출시켜 COPD 모델에 미세먼지가 미치는 영향을 분석하였다. 담배 연기만으로 유발된 COPD 모델은 중증도가 낮아 *in vivo* 연구에서 원하는 수준의 COPD 상태를 재현하지 못한다는 한계를 보완하기 위해, 지역획득폐렴의 주요 원인균으로 알려진 *Klebsiella pneumoniae*를 추가적으로 투여하여 COPD를 유발하는 방법을 사용하였다<sup>58</sup>. 상기 방법으로 유발된 COPD 모델에 미세먼지를 추가적으로 노출시켜 한약의 산화적 스트레스 감소 및 조직학적 검사상 폐조직 손상 억제 및 폐기능 호전 효과를 보고하였다.

이와 같이 미세먼지로 유발된 동물 모델이 많은 연구에서 널리 활용되고 있으나, 미세먼지 동물 모델의 유발 방법의 타당성에 대한 논의가 이루어지고 있다. 미세먼지는 지역, 기후 및 연도별, 월별, 일종의 시간에 따른 대기 중 농도 차이로 인해 *in vivo* 실험에서 적절한 미세먼지 노출 용량 설정에 어려움이 존재한다<sup>59,60</sup>. 또한 실제 미세먼지 노출 상황을 고려할 때, 고농도의 미세먼지를 일시적으로 주입하기보다는, 대기 중 저농도의 미세먼지를 지속적으로 노출시키는 방법이 더욱 적합하다<sup>59</sup>. 그

러나 선정된 연구 중 2편에서만 미세먼지를 흡입 (inhalation)하는 투여 경로를 사용하였으며, 1-2회에 걸친 단기간 미세먼지에 노출시킨 연구들이 존재하였다. 현실과 유사한 미세먼지 노출 환경을 재현하기 위해서는 미세먼지의 농도, 투여 기간, 경로 등을 고려한 실험 설계에 대한 추가적인 연구 및 논의가 필요할 것으로 생각된다.

양성 대조군이 설정된 연구 중 16편의 연구에서 양성 대조군 유발에 가장 많이 사용된 물질은 dexamethasone으로 11편의 연구에서 사용되었다. Dexamethasone은 부신피질호르몬제로서 항염증 효과를 가져 다양한 염증성 질환에 널리 활용되는 약물로 천식, COPD, 급성호흡관단증후군 등의 호흡기 질환에서 경구제 또는 흡입제로 투여된다<sup>61-64</sup>. 선정된 연구에서는 dexamethasone 투여가 미세먼지로 인해 유발된 염증을 유의하게 억제하였으며, 이를 실험군과 비교하여 한약 치료의 효과를 보고하였다. 2편의 연구<sup>17,46</sup>에서 사용된 N-acetylcysteine은 항산화 효과 및 점액 용해 작용으로 천식, COPD 등의 질환에 사용되는 물질로<sup>65,66</sup>, 미세먼지로 인해 유발된 산화적 스트레스 및 염증 반응을 억제하였다. 이외에도 비스테로이드성 항염증제인 Aspirin<sup>27</sup>, autophagosome의 형성을 막는 PI3K inhibitor인 3-methyladenine<sup>33</sup>, microlide계 항생제 clarithromycin인 Claricid<sup>36</sup> 또한 양성 대조군 유도에 사용되어 미세먼지로 인한 손상을 유의하게 감소시켰다.

선정된 34편의 연구에서 사용된 중재를 분석한 결과 두 가지 이상의 한약으로 구성된 처방은 15편, 단일 한약제는 7편, 성분은 12편으로 확인되었다. 사용된 처방 중 가장 많이 사용된 처방은 마행감석탕으로 3편의 연구에서 사용되었다. 마행감석탕(麻杏甘石湯)은 마황, 행인, 감초, 석고의 네 가지 약재로 구성된 처방으로 항염증 및 항바이러스 효과를 가지며 상기도 감염 및 천식 등의 호흡기 질환 치료에 사용되는 처방이다<sup>67,68</sup>. 기존에 알려진 반하후박탕, 경옥고, 과루행련환, 삼요탕과 같은 처방 외에도 황기, 적작약, 보골지로 구성된 Bufei

Huoxue Capsule<sup>16</sup>, 황기, 백출, 시호, 황금, 음양곽 등으로 구성된 Gu-Ben-Zhi-Ke-Zhong-Yao<sup>13</sup>, 황기, 금은화, 단삼, 홍경천 등으로 구성된 Number 2 Feibi Recipe<sup>21</sup> 등의 처방도 확인되었다. 중재로 사용된 단일 한약재로는 보음약(補陰藥)에 속하는 사삼과 아교, 발산풍한약(發散風寒藥)인 세신, 청열양혈약(淸熱涼血藥)인 지골피, 수습약(收澀藥)인 금앵자, 그리고 홍삼, 홍경천으로 7편의 연구에서 모두 서로 다른 한약재가 사용되었다. 선정된 연구 중 가장 많이 사용된 한약 성분인 Astragaloside IV는 황기(黃芪, Astragali Radix)의 주요 활성성분으로 염증 억제 및 면역 반응을 조절하며<sup>69</sup>, 천식<sup>70</sup> 및 폐섬유증<sup>71</sup>과 같은 호흡기 질환에 대한 효과가 보고되었다. 그 외에도 Ruscogenin(맥문동), Stemonine(백부근), Tubeimosid I(패모), Ginsenoside Rg4(인삼), Baicalin(황금), Sparstolonin B(삼릉) 등의 다양한 약재의 성분으로 미세먼지에 대한 효과를 평가한 연구가 있었다.

미세먼지 노출이 폐조직의 손상 및 천식, COPD 등의 호흡기 질환 악화에 관여하는 주요한 기전은 호흡기의 산화적 스트레스와 염증 반응으로 알려져 있다<sup>3,72</sup>. 이러한 기전을 토대로 미세먼지 동물 모델을 활용한 선행 연구에서는 H&E staining 등의 조직학적인 분석을 통해 폐조직의 형태 변화와 손상 정도를 평가하거나<sup>16,33</sup>, 폐조직, 기관지폐포세척액, 혈액을 분석하여 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  등의 염증성 사이토카인 및 nitric oxide, superoxide dismutase 등의 산화적 스트레스와 연관된 지표를 측정하여 국소적 및 전신적인 염증 반응을 평가하였다<sup>13,23,28</sup>.

선정된 연구에 사용된 평가 지표를 분석한 결과, 주로 산화적 스트레스 및 염증 관련 지표가 사용된 것을 확인할 수 있었다. 선정된 연구에서 한약 치료는 superoxide dismutase의 증가 및 malondialdehyde, myeloperoxidase, nitric oxide 등의 감소 효과로 산화적 스트레스를 억제하였으며 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  등의 염증성 사이토카인 및 nuclear factor- $\kappa$ B, phosphorylated p65, Toll-like receptor 4 등의 염증과 관련된 pathway

에 관여하는 물질을 감소시켰다.

조직학적 검사로는 22편의 연구에서 H&E staining을 시행하여 한약 치료의 폐조직 손상에 대한 억제 효과를 시각적으로 조직검사 결과를 제시하거나 손상 정도를 lung injury score로 수치화하였다. 한약 치료는 H&E staining에서 미세먼지로 인해 변형된 폐포의 크기와 형태를 균일하게 하였고 기도벽의 비후 및 염증세포의 침윤을 억제하였다<sup>17,39</sup>. 다른 조직학적 검사를 사용한 4편의 연구에서는 Masson's trichrome staining으로 한약 치료가 미세먼지로 인한 폐조직의 아교질 형성을 억제 효과를 제시하였으며 섬유화와 관련된  $\alpha$ -smooth muscle action, collagen type I alpha 1, collagen type III alpha 1 등의 지표를 감소시켰다<sup>13,47</sup>. 또한 4편의 연구에서 한약 치료가 폐조직에서 Evans blue dye의 extravasation을 감소시켜 폐의 내피 장벽의 손상을 억제시키는 효과를 보였다<sup>34</sup>.

선정된 연구 결과의 분석을 통해 한약 치료가 폐조직뿐만 아니라 혈액에서의 산화적 스트레스와 염증 관련 사이토카인을 억제하는 효과를 조직학적 및 혈액학적 분석을 통해 확인하였다. 이러한 결과는 미세먼지가 호흡기의 국소적 손상을 유발하며 혈액에 유입되어 전신적인 염증을 일으킨다는 점에서, 한약 치료가 미세먼지로 인해 유발된 국소적 및 전신적 산화적 손상 및 염증 반응을 완화시킴으로써 호흡기 질환에 대해 유의한 효과를 보인 것으로 생각된다<sup>3</sup>.

본 연구에서 선정된 연구들을 분석한 결과, 선행된 미세먼지 연구에 대한 몇 가지 제한점이 확인되었다. 첫째, 일부 연구에서 실험 동물의 연령 및 체중과 같은 정보가 제시되지 않은 점이다. 34편의 연구 중 12편의 연구에서만 실험 동물의 연령과 체중을 모두 기재하였다. 나머지 22편 중 8편에서는 연령만, 10편에서는 체중만 기재되었고, 연령과 체중 정보가 모두 없는 연구가 4편으로 확인되었다. 둘째, 연구에서 사용된 중재에 대한 정보가 구체적으로 제시되지 않아 한약 중재의 구성 약재 종류

및 용량<sup>21,22</sup>이 누락되어 연구에서 사용된 중재를 정확히 파악할 수 없는 경우가 확인되었다. 셋째, 미세먼지 모델 유발을 위한 약물의 투여 경로 및 기간이 확인되지 않는 경우이다. 선정된 연구 중 1편에서 ovalbumin의 투여 경로를 원문에서 확인할 수 없었으며, 2편의 연구에서 미세먼지를 투여한 기간이나 횟수에 대한 정보가 없었다. 선정된 연구와 같은 선행 연구들이 추후 미세먼지 연구 설계 및 현황 파악에 활용될 수 있다는 점에서 연구에서 사용되는 동물, 약물, 연구 설계 등에 대한 보다 구체적인 기술이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 자료 검색 시 데이터베이스를 제한적으로 활용한 점이다. 본 연구의 선정 기준에 따라 영문 또는 국문으로 쓰여진 연구만을 선정하였으나, 한약 중재를 사용한 연구를 분석하는 연구임을 고려할 때, 선정 제외 기준에 적합하지만 본 연구에 포함되지 않은 중국어 및 일본어로 출판된 연구가 중국 및 일본 데이터베이스에 등록되어 있을 것으로 생각된다. 둘째, 선정된 연구 중 *in vivo*와 *in vitro* 연구가 함께 시행된 연구가 총 34편 중 14편으로 확인되었으나, 본 연구에서 *in vitro* 연구와 관련된 내용을 제외하였기 때문에 연구에서 확인하고자 한 평가 지표 및 치료 기전과 관련된 내용이 누락된 점이다. 따라서 더욱 정확한 미세먼지 연구 동향의 분석을 위해서는 중국어 및 일본어로 출판된 연구 및 *in vivo* 및 *in vitro* 연구를 모두 포함하여 분석한 추후 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 한약의 호흡기 질환에 대한 효과를 보고한 미세먼지 동물 모델 연구 동향을 분석하여 미세먼지에 대한 한약의 치료 효과의 근거자료 및 추후 미세먼지 동물 연구 설계에 활용될 기초자료를 제공한다는 점에서 의의가 있다. 그러나 상기 서술한 제한적인 데이터베이스 활용 및 *in vitro* 연구가 제외된 제한점을 보완하여, 미세먼지 동물 연구의 경향 및 효과를 더욱 정확하게 분석한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

본 연구는 미세먼지 동물 모델을 통해 호흡기 질환에 대한 한약 치료의 효과를 평가한 34편의 연구의 동향을 분석하였다. 출판된 연구 수는 점차 증가하는 추세를 보였으며 중국과 한국에서만 연구가 시행되었다. 34편의 연구 중 29편의 연구에서 미세먼지만으로 모델을 유발하였으며, 5편의 연구에서 ovalbumin 등의 물질로 호흡기 질환을 유발한 후 미세먼지를 투여하여 모델을 유발하였다. 미세먼지 투여 방법으로는 대부분 intranasal 또는 intratracheal instillation 방법이 사용되었다. 34편의 연구에서 사용된 중재 중 처방은 15편, 단일 한약제는 7편, 성분은 12편으로 확인되었다. 평가 지표로는 혈구, 염증 및 산화적 스트레스 관련 물질을 폐조직, 기관지폐포세척액, 혈액에서 분석하였으며, 조직학적 분석을 통해 폐포의 손상, 섬유화 등을 확인하였다. 본 연구를 통해 미세먼지로 인한 호흡기 질환의 한약 치료 효과에 대한 *in vivo* 연구의 현황을 파악할 수 있었으며, 추후 미세먼지 동물 연구 설계에 활용될 기초자료로써 사용될 것으로 기대된다. 그러나 더욱 표준화되고 체계적으로 설계된 연구를 통해 미세먼지에 대한 한약의 효과를 뒷받침해줄 근거자료를 축적하고 이를 임상 활용으로 연결시키는 연구가 필요하다고 생각된다.

## 감사의 글

이 논문은 2022학년도 대전대학교 교내학술연구비 지원에 의해 연구되었음.

## 참고문헌

1. OECD. The economic consequences of outdoor air pollution. 2016.
2. Byun GR, Choi YS, Gil JS, Cha JI, Lee MH,

- Lee JT. Health and Economic Burden Attributable to Particulate Matter in South Korea: Considering Spatial Variation in Relative Risk. *Journal of Environmental Health Sciences* 2021;47(5):486-95.
3. Pope CA 3rd, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *Journal of the air & waste management association* 2006;56(6):709-42.
4. World Health Organization. Air pollution including WHO's 1999 guidelines for air pollution control. Geneva: World Health Organization; 2000.
5. Shin DC. Health effects of ambient particulate matter. *Journal of the Korean Medical Association* 2007;50(2):175-82.
6. Myong JP. Health effects of particulate matter. *The Korean Journal of Medicine* 2016;91(2):106-13.
7. Chang CJ, Yang HH, Chang CA, Tsai HY. Relationship between air pollution and outpatient visits for nonspecific conjunctivitis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53(1):429-33.
8. Hu R, Xie XY, Xu SK, Wang YN, Jiang M, Wen LR, et al. PM2.5 exposure elicits oxidative stress responses and mitochondrial apoptosis pathway activation in HaCaT keratinocytes. *Chinese medical journal* 2017;130(18):2205-14.
9. Kyung SY, Kim YS, Kim WJ, Park MS, Song JW, Yum H, et al. Guideline for the prevention and management of particulate matter/Asian dust particle-induced adverse health effect on the patients with pulmonary diseases. *Journal of the Korean Medical Association* 2015;58(11):1060-9.
10. Liu S, Zhou Y, Liu S, Chen X, Zou W, Zhao D, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017;72(9):788-95.



11. Keet CA, Keller JP, Peng RD. Long-term coarse particulate matter exposure is associated with asthma among children in Medicaid. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2018;197(6):737-46.
12. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environmental health perspectives* 2014;122(9):906-11.
13. Hou W, Zhang H, Jiang M, Wu Y, Li T, Cong L, et al. Gu-Ben-Zhi-Ke-Zhong-Yao Alleviated PM2.5-Induced Lung Injury via HMGB1/NF- $\kappa$ B Axis. *Journal of Healthcare Engineering* 2022; 2022:8450673.
14. Chen L, Guo Y, Qu S, Li K, Yang T, Yang Y, et al. The protective effects of Shengmai formula against myocardial injury induced by ultrafine particulate matter exposure and myocardial ischemia are mediated by the PI3K/AKT/p38 MAPK/Nrf2 pathway. *Frontiers in Pharmacology* 2021;12:619311.
15. Sharma P, Upadhyay E, Kotecha M. A Systematic Review on Particulate Matter Induced Disease and Herbs Useful in Lung Tissue Damage. *Journal of Survey in Fisheries Sciences* 2023; 10(2S):933-47.
16. Jing Y, Zhang H, Cai Z, Zhao Y, Wu Y, Zheng X, et al. Bufeihuoxue capsule attenuates PM2.5-induced pulmonary inflammation in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2017;2017:1575793.
17. Lee CW, Yang WK, Lyu YR, Kim SH, Park YC. Effects of Gwaruhaengryeon-hwan on COPD and Particulate Matter Induced Lung Injury on a Mouse Model. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2017;38(3):353-66.
18. Zhang J, Li S, Sun L, Chen Y, Zhang L, Zhang Z. Therapeutic effects of stemonine on particulate matter 2.5-induced chronic obstructive pulmonary disease in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017;14(5):4453-59.
19. Lee WH, Bae JS. Inhibitory effects of Kyung-Ok-Ko, traditional herbal prescription, on particulate matter-induced vascular barrier disruptive responses. *International journal of environmental health research* 2019;29(3):301-11.
20. Liu T, Zhang P, Ling Y, Hu G, Gu J, Yang H, et al. Protective effect of *Colla corii asini* against lung injuries induced by intratracheal instillation of artificial fine particles in rats. *International journal of molecular sciences* 2018;20(1):55.
21. Liu Z, Wang W, Cao F, Liu S, Zou X, Li G, et al. Number 2 Feibi recipe reduces PM2.5-induced lung injury in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018; 2018:3674145.
22. Xia Y, Dolgor S, Jiang S, Fan R, Wang Y, Wang Y, et al. YiQiFuMai lyophilized injection attenuates particulate matter-induced acute lung injury in mice via TLR4-mTOR-autophagy pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018; 108:906-13.
23. Zhang JB, Zhang L, Li SQ, Hou AH, Liu WC, Dai LL. Tubeimoside I attenuates inflammation and oxidative damage in a mice model of PM2.5-induced pulmonary injury. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2018;15(2):1602-7.
24. Fei Y, Zhao B, Yin Q, Qiu Y, Ren G, Wang B, et al. Ma Xing Shi Gan decoction attenuates PM2.5 induced lung injury via inhibiting HMGB1/TLR4/NF $\kappa$ B signal pathway in rat. *Frontiers in Pharmacology* 2019;10:1361.

25. Lee WH, Ku SK, Kim JE, Choi GE, Song GY, Bae JS. Pulmonary protective functions of rare ginsenoside Rg4 on particulate matter-induced inflammatory responses. *Biotechnology and Bioprocess Engineering* 2019;24(3):445-53.
26. Li C, Chen J, Yuan W, Zhang W, Chen H, Tan H. Preventive effect of ursolic acid derivative on particulate matter 2.5-induced chronic obstructive pulmonary disease involves suppression of lung inflammation. *IUBMB life* 2020;72(4):632-40.
27. Xu Y, Wang F, Guo H, Wang S, Ni S, Zhou Y, et al. Antitussive and anti-inflammatory dual-active agents developed from natural product lead compound 1-methylhydantoin. *Molecules* 2019; 24(13):2355.
28. Han SH, Joo IH, Lee SB, Kim DH, Hyun JM, Park JM. Effects of Nature Herb Mixture Containing *Laminaria japonica* Areschoung on Fine Dust-induced Bronchitis in Mice. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine* 2020;34(5):245-54.
29. Lee YS, Min DE, Park SY, Lee JY, Bae HS. Standardized herbal extract PM014 alleviates fine dust-induced lung inflammation in mice. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 2020;20(1):270.
30. Wang Y, Zhao B, Fei Y, Yin Q, Zhu J, Ren G, et al. Ma xing shi gan decoction eliminates PM2.5-induced lung injury by reducing pulmonary cell apoptosis through Akt/mTOR/p70S6K pathway in rats. *Bioscience Reports* 2020;40(7):BSR20193738.
31. Wang Y, Fei Y, Zhao B, Yin Q, Zhu J, Ren G, et al. Ma Xing Shi Gan decoction protects against PM2.5-induced lung injury through suppression of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and epithelial barrier disruption. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020;2020:7176589.
32. Yang WK, Lyu YR, Kim SH, Chae SW, Kim KM, Jung IC, et al. Protective Effect of GHX02 Extract on Particulate Matter-Induced Lung Injury. *Journal of medicinal food* 2020;23(6): 611-32.
33. Pei C, Wang F, Huang D, Shi S, Wang X, Wang Y, et al. Astragaloside IV protects from PM2.5-induced lung injury by regulating autophagy via inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling in vivo and in vitro. *Journal of inflammation research* 2021;14:4707-21.
34. Wang Y, Wu Y, Zhang J, Tang J, Fan R, Li F, et al. Ruscogenin attenuates particulate matter-induced acute lung injury in mice via protecting pulmonary endothelial barrier and inhibiting TLR4 signaling pathway. *Acta Pharmacologica Sinica* 2021;42(5):726-34.
35. Cao L, Lin H, Li Q, Han S, Yin H, Zhang N, et al. Study on lung injury caused by fine particulate matter and intervention effect of rhodiola wallichiana. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2022;2022:3693231.
36. Deng L, Ma M, Li S, Zhou L, Ye S, Wang J, et al. Protective effect and mechanism of baicalin on lung inflammatory injury in BALB/cJ mice induced by PM2.5. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2022;248:114329.
37. Huang D, Shi S, Wang Y, Wang X, Shen Z, Wang M, et al. Astragaloside IV alleviates PM2.5-caused lung toxicity by inhibiting inflammasome-mediated pyroptosis via NLRP3/caspase-1 axis inhibition in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022;150:112978.
38. Kim CY, Ryu SH, Choi HJ, Park DH, Bae JS. The Inhibitory Functions of Sparstolonin B

- against Ambient Fine Particulate Matter Induced Lung Injury. *Biotechnology and Bioprocess Engineering* 2022;27(6):949-60.
39. Kim SH, Kim MJ, Shin MR, Roh SS, Kim SH, Park HJ. Respiratory Protective Effect of a RML on PM10D-induced Lung Injury Mouse Model. *The Korea Journal of Herbology* 2022; 37(3):29-39.
40. Lee JS, Ree J, Kim HJ, Kim HJ, Kim WJ, Choi TG, et al. Anti-Apoptotic and Anti-Inflammatory Effects of an Ethanolic Extract of *Lycium chinense* Root against Particulate Matter 10-Induced Cell Death and Inflammation in RBL-2H3 Basophil Cells and BALB/c Mice. *Plants* 2022;11(19):2485.
41. Park SM, Jung CJ, Lee DG, Choi BR, Ku TH, La IJ, et al. *Adenophora Stricta* Root Extract Protects Lung Injury from Exposure to Particulate Matter 2.5 in Mice. *Antioxidants* 2022;11(7): 1376.
42. Wang Y, Shen Z, Zhao S, Huang D, Wang X, Wu Y, et al. Sipeimine ameliorates PM2.5-induced lung injury by inhibiting ferroptosis via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway: A network pharmacology approach. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2022;239:113615.
43. Yang WK, Kim SW, Youn SH, Hyun SH, Han CK, Park YC, et al. Respiratory protective effects of Korean red ginseng in a mouse model of particulate matter 4-induced airway inflammation. *Journal of Ginseng Research* 2023; 47(1):81-8.
44. Wang P, Liu H, Fan X, Zhu Z, Zhu Y. Effect of San'ao decoction on aggravated asthma mice model induced by PM2.5 and TRPA1/TRPV1 expressions. *Journal of ethnopharmacology* 2019; 236:82-90.
45. Nam YK, Jin SC, Kim MH, Choi LY, Lee YB, Yang WM. Banhahubak-Tang tablet, a standardized medicine attenuates allergic asthma via inhibition of janus kinase 1 (JAK1)/signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) signal pathway. *Molecules* 2020;25(9):2206.
46. Li J, Wang J, Li Y, Zhao P, Tian Y, Liu X, et al. Effective-component compatibility of Bufei Yishen formula protects COPD rats against PM2.5-induced oxidative stress via miR-155/FOXO3a pathway. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2021;228:112918.
47. Han JM, Kim MH, Choi LY, Kim GS, Yang WM. Exploring the Potential Effects and Mechanisms of *Asarum sieboldii* Radix Essential Oil for Treatment of Asthma. *Pharmaceutics* 2022;14(3):558.
48. Ko HM, Choi SH, Jee W, Lee SH, Park DI, Jung JH, et al. *Rosa laevigata* Attenuates Allergic Asthma Exacerbated by Water-Soluble PM by Downregulating the MAPK Pathway. *Frontiers in Pharmacology* 2022;13:925502.
49. Pope CA 3rd. Mortality effects of longer term exposures to fine particulate air pollution: review of recent epidemiological evidence. *Inhalation toxicology* 2007;19(sup1):33-8.
50. Loomis D, Huang W, Chen G. The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China. *Chinese journal of cancer* 2014;33(4):189-96.
51. Kim KN, Kim ST, Lim YH, Song IG, Hong YC. Effects of short-term fine particulate matter exposure on acute respiratory infection in children. *International journal of hygiene and environmental health* 2020;229:113571.
52. Turner MC, Krewski D, Pope CA 3rd, Chen Y,

- Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;184(12):1374-81.
53. Yeo MJ, Kim YP. Trends of the PM10 concentrations and high PM10 concentration cases in Korea. *Journal of Korean Society for Atmospheric Environment* 2019;35(2):249-64.
54. Chen R, Zhang J, Pang Y, Liu Q, Peng J, Lin X, et al. Qianjinweijing Decoction Protects Against Fine Particulate Matter Exposure-mediated Lung Function Disorder. *Frontiers in Pharmacology* 2022;13:873055.
55. Lyu YR, Kim JH, Yang WK, Kim SH, Park YC. Clinical Research Trends in Respiratory Diseases Related to Particulate Matter. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2019;40(3):443-57.
56. Hadei M, Naddafi K. Cardiovascular effects of airborne particulate matter: a review of rodent model studies. *Chemosphere* 2020;242:125204.
57. Reiss Y, Proudfoot AE, Power CA, Campbell JJ, Butcher EC. CC chemokine receptor (CCR) 4 and the CCR10 ligand cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) in lymphocyte trafficking to inflamed skin. *The Journal of experimental medicine* 2001;194(10):1541-7.
58. Li Y, Li SY, Li JS, Deng L, Tian YG, Jiang SL, et al. A rat model for stable chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke inhalation and repetitive bacterial infection. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2012;35(10):1752-60.
59. Curbani F, de Oliveira Busato F, do Nascimento MM, Olivieri DN, Tadokoro CE. Inhale, exhale: Why particulate matter exposure in animal models are so acute? *Environmental Pollution* 2019;251:230-7.
60. Lee HJ, Jeong YM, Kim ST, Lee WS. Atmospheric circulation patterns associated with particulate matter over South Korea and their future projection. *Journal of Climate Change Research* 2018;9(4):423-33.
61. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease (COVID-19): a review. *SN comprehensive clinical medicine* 2020;2(12):2637-46.
62. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8(3):267-76.
63. Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, Levas MN, Kessler EA, Hill GD, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(3):493-9.
64. Ardestani ME, Kalantary E, Samaiy V, Taherian K. Methyl prednisolone vs dexamethasone in management of COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *Emergency* 2017;5(1):e35.
65. Vaughan A, Stevanovic S, Jafari M, Rahman M, Bowman RV, Fong KM, et al. The effect of diesel emission exposure on primary human bronchial epithelial cells from a COPD cohort: N-acetylcysteine as a potential protective intervention. *Environmental research* 2019;170:194-202.
66. Millman M, Millman F, Goldstein I, Mercandetti A. Use of acetylcysteine in bronchial asthma—another look. *Annals of allergy* 1985;54(4):294-6.
67. Hsieh CF, Lo C, Liu CH, Lin S, Yen HR, Lin TY, et al. Mechanism by which ma-xing-shi-

- gan-tang inhibits the entry of influenza virus. *Journal of ethnopharmacology* 2012;143(1):57-67.
68. Liao YN, Hu WL, Chen HJ, Hung YC. The use of Chinese herbal medicine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The American journal of Chinese medicine* 2017; 45(02):225-38.
69. Zhang J, Wu C, Gao L, Du G, Qin X. Astragaloside IV derived from *Astragalus membranaceus*: a research review on the pharmacological effects. *Advances in Pharmacology* 2020;87:89-112.
70. Yang X, Wang F. The effect of astragaloside IV on JAK2-STAT6 signalling pathway in mouse model of ovalbumin-induced asthma. *Journal of animal physiology and animal nutrition* 2019;103(5):1578-84.
71. Li LC, Xu L, Hu Y, Cui WJ, Cui WH, Zhou WC, et al. Astragaloside IV improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats by attenuating extracellular matrix deposition. *Frontiers in Pharmacology* 2017;8:513.
72. Ristovski ZD, Miljevic B, Surawski NC, Morawska L, Fong KM, Goh F, et al. Respiratory health effects of diesel particulate matter. *Respirology* 2012;17(2):201-12.