식염수 세척이 비강 점액분비에 미치는 영향 : 생체 내 및 생체 외 실험

경북대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
김정수 · 이규엽 · 정상식 · 김부일 · 장희상 · 송선희

The Effects of Saline Solution Irrigation on Nasal Mucus Secretion : *in vivo* and *in vitro* Study

Jung-Soo Kim, MD, Kyu-Yup Lee, MD, Sang-Sik Jung, MD, Bu-Il Kim, MD, Hee-Sang Jang, MD and Sun-Hee Song, MD
Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, College of Medicine, Kyungbook National University, Daegu, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Various saline solution formulae have been used frequently in patients with rhinosinusitis. However, there are not enough scientific evidences supporting the effect of irrigation of the nose with saline solution. We investigated the effects of saline solution on mucus secretion, vascular response, subjective symptoms and nasal cavity air-space volume changes using *in vitro* and *in vivo* test. **Materials and Method** : *In vitro* study, inferior turbinate mucosa were harvested from patients who had chronic hypertrophic rhinitis. These were incubated with 0.9%, 3%, 6% of saline solutions, and control solution. Concentrations of mucin and lysozyme were measured from them. *In vivo* study, the nasal cavity of normal control group and patients with septal deviation were irrigated with 0.9%, 3%, 6% of saline solutions. Lavage fluids were collected from the ipsilateral and contralateral sides to measure the concentrations of varies constituents such as mucin, lysozyme, total protein, and albumin. Patients recorded subjective symptoms and nasal cavity air-space volume was assessed by acoustic rhinometry after each irrigations. **Results** : *In vitro* study, the concentrations of mucin and lysozyme were increased in the dose-dependent manner by increasing the osmolarity. In vivo study, the sensation of rhinorrhea, pain and nasal blockage were increased as the concentration of saline increased. Furthermore, the concentrations of mucus and total protein also increased by increasing concentration of saline solution at ipsilateral side. However, contralateral reflex-mediated effect were negligible. There was no change in air-space volume. **Conclusion** : The saline solution induced secretion of mucus mignt be through axon reflex mediated neuronal effect. The increased mucus may change the rheology of mucus which, in turn, could increase mucociliary action in the nasal cavity. **(Korean J Otolaryngol 2003;46:940-5)**

KEY WORDS : Saline solution · Irrigation · Mucins · Lysozymes.

서 론

식염수 용액을 이용한 비세척은 비분비물과 가피 제거 등의 효과가 있어 비부비동염 환자에게 흔히 사용하고 있다. 비세척시 등장성 생리식염수의 이용이 주로 이루어져 왔으나 고장성 식염수를 이용한 비세척시 비점막내 상피세포막으로부터의 삼투압에 의한 수분의 이동으로 부종감소의 가능성의 제시와[1] 비점액섬모청소능을 향상시키는 효과가 보고된 후 고장성 식염수의 사용이 증가되고 있다.[2] 고장성 식염수의 사용은 비강질환 뿐 아니라 낭포성 섬유증이나 천식 환자에서 점액섬모청소능의 향상이 보고된 바 있다.[3][4] 그러나 아직 식염수를 이용한 비세척시 비 점액 섬모청소능의 변화이외의 연구는 미미한 상태다.

저자들은 식염수 농도에 따른 비세척시에 농도에 따른 주관적인 증상과 비강내 부피의 변화, 점액분비, 혈관반응, 편측 비강세척에 의한 부교감신경반응의 동측과 반대측 반응을 관찰하며 하비갑개의 explant를 통하여 식염수 사용이

논문접수일 : 2003년 7월 7일 / 심사완료일 : 2003년 9월 25일
교신저자 : 김정수, 700 - 721 대구광역시 중구 삼덕 2가 50
경북대학교 의과대학 이비인후 - 두경부외과학교실
전화 : (053) 420 - 5785 · 전송 : (053) 423 - 4524
E - mail : sookim@knu.ac.kr

증상에 미치는 영향과 점액분비 및 비혈관에 대한 작용과 기전을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

생체 외 실험

단기간 하비갑개 배양

18명의 만성비후성비염환자에게 하비갑개성형술을 실시한 후 여기에서 나온 하비갑개 점막을 약 4×4 mm의 크기로 여러 조각 얻어 무게를 측정한 후 4 ml의 Krebs-Henseleit solution(KHS : 118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM KH_2PO_4, 1.2 mM $MgSO_4$, 3.4 mM $CaCl_2$, 2 g/L D-glucose, pH 7.4)에 담가 수욕조에서 가볍게 흔들며 37℃에서 배양하였다. 2시간의 회복기를 거친 후 새로운 KHS에서 30분간 배양(과정 1)한 다음 각각 0.9%, 3%, 6% 농도가 되게 염화나트륨(sodium chloride, Sigma, St. Louis, MO)을 첨가하거나 대조군으로 KHS 단독으로 30분간(과정 2) 배양하였다.

점막하점액선 중 점액선과 장액선의 분비는 점액선 분비의 표식자인 점소(mucin)와 장액선 분비의 표식자인 리소자임(lysozyme)을 배양액에서 각각 측정하여 각 분비선의 점액분비에서 상대적인 분비양을 조사하였다. 분비율(secretory index : SI)은 하비갑개에서 실험조건에 따른 점액분비의 상대적인 증가를 나타내며 이는 과정 2에서 분비된 점액의 양을 과정 1의 점액의 양으로 나누어 얻었다. 상대적 분비율(Relative secretory index : RSI)은 약제로 자극된 군의 분비율을 대조군 즉 약제로 자극을 주지 않은 군(KHS 단독군)의 분비율로 나누어 구하였으며 따라서 대조군의 상대적 분비율은 1이 되게 하였다. 각 약제의 점액분비에 미치는 영향은 동일한 하비갑개에서 얻어진 대조군의 상대적 분비율을 약제로 자극된 군의 상대적 분비율과 비교함으로써 결정되었다.

Sandwiched enzyme-linked lectin assay(ELLA) 및 리소자임측정

KHS 배양액에 분비된 점소를 점액선 분비의 표식자로 사용하였다. ELLA에 의한 점소 측정은 ferret 기도에서의 점소 분비 측정을 위해 사용된 바가 있다.[5] 96-well microtiter plate에 60 μl의 wheat germ agglutinin(WGA, Sigma, St. Louis, MO)을 하룻밤 동안 상온에서 배양하여 입힌 후 하비갑개 배양액과 상온에서 2시간 동안 반응시켰다. 그 후 50 μl의 horseradish peroxidase에 배합된 WGA를 반응시켜 tetramethylbenzidine으로 발색시켰다. 각 단계 사이에 0.05% Tween-20(Sigma, St. Louis, MO)으로 4번씩 씻었다. 4.7 N H_2SO_4로 발색을 멈춘 후 ELISA reader(Model 550®, Bio-Rad, Hercules, California)을 이용해 450 nm의 흡수파장에서 광학밀도를 측정하였다. 점소의 농도는 Type III 점소(1.6~200 ng/ml)로 standard curve를 Stat View 5.0 statistics software (SAS Institute, Cary, NC)를 사용하여 simple regression analysis를 이용하여 그린 후 검사물의 발생정도와 비교하여 그 양을 정량하였다.

리소자임은 박테리아 분해효소로서 점막하 점액선 중 장액선에서 분비된다. 리소자임의 농도는 리소자임이 *Micrococcus lysodeikticus* 박테리아의 세포벽을 파괴하는 원리를 이용한 turbidimetric assay를 이용 측정하였다. *M. lysodeikticus*(0.3 mg/ml), sodium azide(1 mg/ml) 및 bovine serum albumin(BSA : 1 mg/ml)을 포함하는 PBS에 하비갑개 배양액을 넣어 상온에서 3시간 반응시킨 후 ELISA 판에 옮겨 450 nm의 파장에서 광학밀도를 측정하였다. 리소자임의 농도는 egg white 리소자임(1.6~100 ng/ml)으로 standard curve를 얻어 측정하였다.

생체 내 실험

정상 성인 27명(남자 20명, 여자 7명, 평균 27세(22~34세))과 비중격만곡증이 있는 환자 11명(남자10명, 여자 1명, 평균 27세(15~48세))을 대상으로 실험하였다. 정상 대조군의 경우 실험 전 알레르기성 질환의 기왕력, 최근 6주 이내에 상기도 감염이나 부비동염을 앓았거나, 비중격만곡이나 비용종의 소견이 있거나 항히스타민제, 항콜린성 약제, 비점막 수축제, 스테로이드 등의 약물을 복용한 경우에는 실험에서 제외하였다. 비세척시 사용한 식염수는 멸균 증류수에 염화나트륨을 용해시켜 0.9%, 3%, 6%의 식염수를 만들어서 이용하였다. 비강통기도 검사는 Rhino-Scan®(RhinoMetrics, Lynge, Denmark)을 사용하였다.

피검자가 앉은 자세에서 먼저 비강 내를 등장성 식염수로 세척한 후에 흡입기로 조심스럽게 청소하였으며 기준치로 양측 비공의 비강통기도 검사를 실시한 후 한 쪽 비강에 5 ml의 0.9% 식염수를 10초간 유지하여 배출 후 3분 후에 동측 비강을 5 ml의 등장성 식염수로 세척하여 다음 검사를 위해 모아 두었다. 등장성 식염수로 재세척한 이유는 첫째, 뒤 늦게 발생할 수 있는 분비물을 측정하는 것과 둘째, 이미 자극을 유발한 식염수를 비강내에서 씻어 내기 위하였다. 반대측 비강을 같은 방법으로 비세척액을 따로 모았으며 3분 후에 비강통기도 검사를 실시하였다. 이때

세척 후에 피검자가 느끼는 증상(시원함, 비루, 통증, 코막힘)을 세척전 혹은 반대측에 비교하여 정도에 관계없이 발생유무만을 물어서 기록해 놓았다. 10분 후에 3%, 6% 식염수를 이용하여 위의 실험을 반복하였고 반대측 비강은 동측에서 고장액 자극시마다 0.9% 식염수로만 세척하여 반대측 코에 미치는 영향을 조사하였다. 각각의 세척액에서 점소, 리소자임, 총 단백, 알부민을 측정하였다. 이 중 총 단백과 알부민은 일부에서만 측정하였고 세척한 반대측의 비세척액은 점소와 리소자임만을 측정하였다.

점소 및 리소자임은 하비갑개 배양액에서 측정방법인 ELLA, turbdimetric assay방법을 각각 사용하였고 총 단백은 Cobas Mira®(Roche - BM, Switzerland)을 이용하여 pyrogallo red method 으로, 알부민은 Cobas Integra 800®(Roche - BM, Switzerland)을 이용하여 immunoturbidimetric method로 측정하였다.

실험결과는 Stat View 5.0 통계 분석 프로그램으로 하였다. 식염수 세척 후의 호소증상의 비교는 χ^2 - test를 이용하였고 식염수 농도에 따른 분비물은 분산분석(ANOVA)을 이용하여 검증하였으며 유의수준은 0.05미만으로 하였다.

결 과

생체 외 실험

점소는 대조군에 비해 0.9%, 3%, 6% 식염수에서 식염수 농도의 증가에 따라 농도가 증가하였다. 3%, 6% 식염수에서 통계학적으로 유의하게 점소의 농도가 증가하였다.

리소자임도 대조군에 비해 0.9%, 3%, 6% 식염수에서 증가했으며, 모든 농도의 식염수에서 통계학적으로 유의한 증가를 보였다(Fig. 1).

생체 내 실험

증상발현

비세척 후 증상은 식염수의 농도가 증가할수록 통증과 비루, 코막힘의 증상을 호소하는 경우가 많았다. 정상인 및 비중격만곡증환자 사이에서의 증상의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 두 군의 합에서 농도가 증가함에 따라 시원한 느낌은 감소하였으며 비폐색, 통증, 비루는 농도가 증가함에 따라 통계적으로 유의하게 각각 증가 하였다(Table 1).

세척액의 점소와 리소자임, 총 단백 및 알부민의 농도

점소와 리소자임의 농도는 식염수의 농도가 증가함에 따라 증가하였다(Fig. 2). 점소와 리소자임 농도는 0.9% 식염수와 6% 식염수 간에는 통계학적으로 유의한 결과를 보였다. 총 단백에서도 식염수의 농도가 증가함에 따라 증가를 보였고 0.9% 식염수와 6% 식염수 간에서 통계학적으로 유의한 결과를 나타내었다. 알부민의 농도는 식염수 농도의 차이에 따른 통계학적으로 유의한 변화는 관찰할 수 없었다(Fig. 3).

반대측 세척액 내의 점소, 리소자임의 농도

반대측 세척액에서는 점소와 리소자임은 식염수 농도의

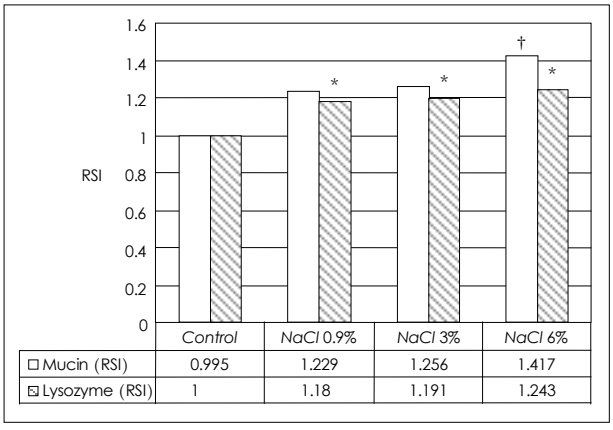
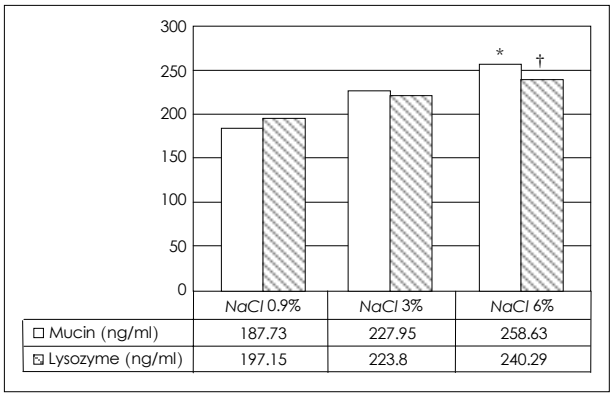


Fig 1. The effect of various concentration of saline solution on mucin and lysozyme secretion in the inferior turbinate explant. Saline solution increased mucin or lysozyme concentration in dose-dependent fashion *in vitro*. In mucin, significant increases compared with controls were observed at concentration of 3% and 6% saline solutions. In lysozyme, significant increases compared with controls were observed at concentration of 0.9%, 3% and 6% saline solutions. All data are expressed as means. The relative change of secretory index (RSI) was calculated using the secretory index of stimulated mucin or lysozyme secretion divided by that of unstimulated (KHS) secretion. *p<0.05, †p<0.01.

Table 1. Symptoms caused by saline solution irrigation. The sensation of rhinorrhea, pain and obstruction significantly increased as the concentration of saline increased. The sensation of fresh decreased by increase of the concentration of saline.

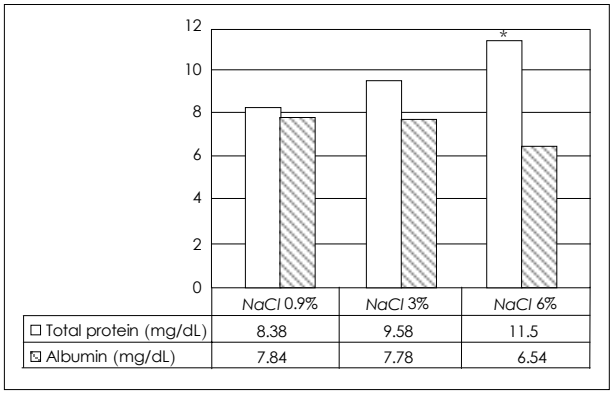
	0.9% saline solution			3% saline solution			6% saline solution		
	C	D	S	C	D	S	C	D	S
Fresh	13	3	16	4	1	5†	1	1	2*
Rhinorrhea	3	4	7	18	9	27*	18	10	28*
Pain	0	0	0	12	5	17*	26	10	36*
Obstruction	0	0	0	3	1	4	11	1	12*

C : normal control group (n=27), D : patients with septal deviation (n=11), S : sum of control and patients group (n=38) *p<0.01, †p<0.05



	NaCl 0.9%	NaCl 3%	NaCl 6%
□ Mucin (ng/ml)	187.73	227.95	258.63
▨ Lysozyme (ng/ml)	197.15	223.8	240.29

Fig. 2. The effect of various concentration of saline solution on mucin and lysozyme secretion *in vivo* test. Saline solution increased the concentration of mucin or lysozyme in dose-dependent fashion *in vivo* test. The significant increase of the concentration of mucin and lysozyme compared with 0.9% saline solution was observed at concentration of 6% saline solution. All data are expressed as means. $*p<0.01$, $\dagger p<0.05$.



	NaCl 0.9%	NaCl 3%	NaCl 6%
□ Total protein (mg/dL)	8.38	9.58	11.5
▨ Albumin (mg/dL)	7.84	7.78	6.54

Fig. 3. The effect of various concentration of saline solution on total protein and albumin *in vivo* test. Saline solution dose-dependently increased the concentration of total protein but did not the concentration of albumin *in vivo* test. All data are expressed as means. $*p<0.05$.

차이에 따른 통계적으로 유의한 변화가 없었다.

비강통기도 검사

비강통기도 검사상 비강면적의 차이는 각 식염수별로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

고 찰

본 연구에서 등장성 및 고장성 식염수 비세척에 따른 점막하 점액선 및 혈관에 대한 영향은 식염수 농도의 증가에 따라 점소, 리소자임의 분비의 증가는 관찰할 수 있었으나 혈관으로부터의 혈장 등의 분비의 지표가 되는 알부민의 분비의 증가는 없었다. 식염수 세척 후의 비강용적의 변화는 비강통기도검사에서 통계적으로 유의한 변화는 관찰할 수 없었다. 식염수의 농도의 증가에 따라 통증, 비루, 비폐색감은 통계적으로 의미 있게 증가하였다. 한쪽 비강의 자극에 따른 구심성 신경 및 부교감신경을 경유한 반대쪽 비강내의 점액분비는 관찰할 수 없었다.

식염수를 이용한 비세척이 비강내 생리에 미치는 영향에 대한 연구는 주로 점액섬모수송에 관한 것이 대부분이다. Min 등[6]은 생체외 실험에서 등장성 용액은 섬모운동에 영향을 미치지 않으나 3% 및 7% 고장성 식염수가 섬모운동빈도를 감소시키고 코상피세포를 방해한다고 보고하였다. 그러나 3% 고장성 생리식염수를 이용한 비세척 후에 정상 대조군과 수술 후 환자에서 점액섬모수송능이 향상되었다고 보고되었고,[7][8] Hormer 등[9]은 5% 고장성 생리식염수를 이용한 비세척만 사카린 수송시간을 감소시켰다고 보고하였다. 한편 고장성 식염수를 이용한 비세척시 비점막의 부종감소와 비점액섬모청소능이 향상된다는 보고도 있으나, 부종감소에 대한 구체적 증거는 제시하지 못하였다.[1][2]

점액섬모수송 이외의 보다 구체적 연구는 Baraniuk 등[10]이 고장성 식염수의 분무에 의한 기관수축작용을 연구하는 한 모델로서 비강내에 고장성 식염수를 분무 후에 환자의 주관적 증상과 세척물내의 점소, IgG, substance - P의 농도, 비강통기도검사 등을 분석하였으나 이는 100 μL의 소량의 식염수를 비강내에 분무하여 얻은 결과로 많은 양의 식염수를 사용하는 통상의 비세척의 방법과는 달라 그 결과를 바로 적용하기에는 무리가 있다.

본 연구에서 하비갑개 explant를 이용한 생체외 실험에서 식염수의 농도가 증가함에 따라 점소와 리소자임의 농도가 유의하게 증가하여 식염수가 직접적으로 점액분비선의 분비를 자극한다는 것을 알 수 있었다. 점소분비의 장소는 점막하 점액선 혹은 배상세포 이다. 배상세포에서의 점소의 분비는 부교감신경 등의 신경 혹은 신경호르몬에 의한 분비보다는 외부의 직접적 자극에 의해 주로 분비되며 식염수 세척에 따라 자극에 의한 점소의 분비의 한 장소가 될 수 있으나, 인체 비강내의 점소의 분비가 주가 되는 장소는 점막하점액선으로 이들 분비선의 자극에 의한 것이 대부분이다.[11] 점막하점액선의 분비조절은 자율신경계통이 주가 되며 삼차신경의 자극에 의한 구심 및 원심신경에 의한 정방향(dromic) 신경전달에 의한 점액분비 이외에 삼차신경의 말단부위의 역방향(antidromic)으로 신경전달물질이 전달되는 축색반사에 의해서도 점액의 분비가 증가한다.[12][13] 본 연구에서 생체외 실험에서 구심성신경 및 원심성 신경의 영향이 배제된 상태에서 점소의 분비가 증가되었는데 이는 감각신경인 삼차신경의 축색반사에 의한 점막하점액선의 분비의 증가에 따른 것으로 생각된다. 한편 생

체 내 험에서 한쪽 비강의 식염수 자극에 따른 반대쪽 비강 내의 점소의 분비의 변화는 관찰 할 수 없었으며 Baraniuk 등[10]의 연구에서도 본 연구와 같은 결과를 나타내어 구심성 및 원심성 신경의 신경반사에 의한 점소분비의 영향은 없는 것으로 생각된다.

점액섬모수송은 호흡기점막의 방어작용과 항상성 유지에 매우 중요하며 효과적인 점액섬모수송은 상피섬모의 운동과 점액선에서 분비된 점액의 물리적 특성에 달려있다. 정상인에서 점액의 점액섬모수송운동에 의한 배출은 사람 간에 많은 차이를 나타내며 이는 섬모운동의 차이보다 점액의 물리적 특성에 기원하는 것으로 알려져 있다.[14] 점소는 기도점액의 주성분으로 점액의 물리적 특성을 결정하는 주요소이다.[15] Min 등[7]은 고장성 식염수의 사용 시 섬모의 운동빈도가 감소한다고 보고하였으나 다른 연구들[7-9]에서 3% 혹은 5% 고장성 식염수의 비세척시 사카린 수송시간이 감소된다고 보고하였다. 따라서 실제 섬모의 운동빈도는 고장액의 사용으로 줄어드나 증가된 점소 등으로 점액의 물리적 특성의 변화로 사카린 수송시간이 감소되었다는 것을 뒷받침한다.

혈관에 대한 식염수 세척의 영향은 혈장분비의 한 지표인 알부민의 농도의 변화를 관찰 할 수 없어 식염수 세척에의한 혈장의 분비의 증가는 없는 것으로 생각되며 총단백의 증가는 세척액내에 증가된 점소, 리소자임 등의 단백물질의 증가에 의한 것으로 보인다.

비강통기도 검사에서 비강내의 용적변화가 관찰되지 않아 Parson 등[1]이 제시한 고장액 식염수 사용에 따른 삼투압작용에 의해 점막의 부종을 감소 될 수 있다는 가설에 상반되는 결과를 나타내었다. Bachmann 등[16]은 만성부비동염 환자에게 등장성 생리식염수로 비강세척시에 비강기류는 의미있게 향상시키지 못하였지만 주관적인 증상이 의미있는 호전을 보였다고 보고하여 본 연구와 일치하였으며 비강세척 후의 비폐색의 호전은 점막부종의 감소 혹은 굴모양정맥혈관(venus sinusoid) 등의 점막내 혈관에 직접적 영향보다는 비강내 분비물 혹은 가피의 제거에 의한 증상의 호전으로 생각된다.

고장액 식염수의 사용 시 환자의 증상의 변화는 식염수 농도의 증가에 따라 통증, 비루, 비폐색감 등이 증가하여 높은 농도의 식염수는 비강내 통각신경을 자극하여 통증을 유발하는 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점은 식염수로 10초 간의 짧은 기간의 자극이 이루어진 것과 10분 간의 짧은 휴식기간과 연이은 다른 농도의 식염수를 사용한 점, 실제 식염수 세척이 가장 많이 사용되는 부비동염 환자가 아닌 비중격만곡증 환자에서의 실험 등이다. 자극시간을 짧게 하였던 이유는 보다 일률적인 세척액의 회수와 대상군의 고통을 줄이자는 의도였으며 또한 점막하점액샘으로부터의 자극에 의한 점액의 분비는 즉각적으로 일어나는 것에 근거하였다.[17] 본 실험에서도 실제 자극을 유발하기 위해 사용된 용액과 뒤이어 사용된 생리식염수 모두에서 점소 및 리소자임을 측정한 바 자극으로 사용된 식염수에서 보다 일관성 있게 점소 및 리소자임의 증가가 관찰되어 짧은 자극으로도 충분한 결과를 얻을 수 있음을 알 수 있었다. Baraniuk 등[10]은 연속되는 식염수 자극에서 휴식기간이 없이 실험을 진행하였으며 본 실험에서는 한쪽은 고장액으로 자극하는 경우에 다른 쪽은 대조군으로 등장액을 사용하여 증상을 양쪽 비교하여 측정하였으므로 10분 간의 휴식기간은 문제는 없을 것으로 생각된다. 비중격만곡증 환자의 대상은 만성부비동염 환자에서 발생할 수 있는 이미 생성된 점액으로부터 오염을 배제할 수 있다는 점에서 선택되었으며 향후 만성부비동염환자에서의 실험이 필요하리라 생각된다.

결 론

고장성 식염수를 이용한 비세척은 비강 내 점액의 분비를 증가시키고 이에 따른 점액의 물리적 특성의 변화를 가져올 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구는 정상인 및 비중격만곡증 환자를 대상으로 얻어진 결과로 실제 식염수 세척이 가장 많이 행하여지고 있는 만성부비동염 환자에서 등장성 및 고장성 식염수에 의한 점액분비 및 주관적 증상의 변화 등에 대한 추후 연구가 필요하리라 생각된다.

중심 단어 : 식염수 · 비세척 · 점소 · 리소자임.

REFERENCES

1) Parsons DS. *Chronic sinusitis: A medical or surgical disease? Otolaryngol Clin North Am 1996;29:1-9.*
2) Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. *Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. Laryngoscope 1997;107:500-3.*
3) Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ, *et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. Thorax 1997;52:900-3.*
4) Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale JP, *et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. Eur Respir J 1996;9:725-32.*
5) Kim JS. *Mucin secretion by vasoactive intestinal peptide and nitric oxide in the ferret airway. J Rhinol 2001;8:40-5.*
6) Min YG, Lee KS, Yun JB, Rhee CS, Rhyoo C, Koh YY, *et al. Hypertonic saline decreases ciliary movement in human nasal epithelium in vitro. Otolaryngol Head Neck Surg 2001;124:313-6.*
7) Kim SW, Suh BD. *The comparison study of mucociliary clearance after nasal irrigation with buffered hypotonic, isotonic and hypertonic saline solutions. Korean J Otolaryngol 1999;42:449-54.*

8) Roh HJ, Youn SH, Kwak DH, Lee GS, Moon HS, Kim SW, *et al. The comparative study of mucociliary clearance with long-term hypertonic saline versus normal saline nasal wash of normal person and patients after endoscopic sinus surgery. Korean J Otolaryngol 2000; 43:1067-72.*
9) Homer JJ, Dowley AC, Condon L, El-Jassar P, Sood S. *The effect of hypertonicity on nasal mucociliary clearance. Clin Otolaryngol 2000; 25:558-60.*
10) Baraniuk JN, Ali M, Yuta A, Fang SY, Naranch K. *Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:655-62.*
11) Wagner U, von Wichert P. *Control of mucus secretion in airways. Respiration 1991;58:1-8.*
12) Bernstein JM. *The role of autonomic nervous system and inflammatory mediators in nasal hyperreactivity: A review. Otolaryngol Head Neck Surg 1991;105:596-607.*
13) Wagner U, Wichert P. *Control of mucus secretion in airways. Respiration 1991;58:1-8.*
14) Liote H, Zahm JM, Pierrot D, Puchelle E. *Role of mucus and cilia in nasal mucociliary clearance in healthy subjects. Am Rev Respir Dis 1999;140:132-6.*
15) Rose MC. *Mucins: Structure, function, and role in pulmonary diseases. Am J Physiol 1992;263:L413-29.*
16) Bachmann G, Hommel G, Michel O. *Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257:537-41.*
17) Dwyer TM, Szebeni A, Diveki K, Farley JM. *Transient cholinergic glycoconjugate secretion from swine tracheal submucosal gland cells. Am J Physiol 1992;262:L418-26.*