

원적외선이 자가면역성 관절염 흰쥐모델의 산화질소정량에 미치는 영향

대구대학교 대학원 물리치료전공

김 재 윤

동아정형외과 물리치료실

박 규 현

국립청주과학대 물리치료과

박 영 한

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

김 진 상

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

박 래 준

Effects of Far Infrared on Nitric Oxide level at a rat model of Autoimmune Arthritis Induced

Kim, Jae Yoon, P.T.

Major in Physical Therapy, Graduate school of Daegu university

Park, Kyu Hyun, P.T., M.S.

Department of Physical Therapy, Donga Orthopedic Surgery

Park, Young Han P.T., M.S.

Department of Physical Therapy, Chong-ju National College of Science and Tech.

Kim, Jin-Sang, DVM., Ph.D.

Department of Physical therapy, College of Rehabilitation, Daegu university

Park, Rae Joon P.T., Ph.D.

Department of Physical therapy, College of Rehabilitation, Daegu university

<Abstract>

OBJECTIVE: This study was Far infrared(FIR) irradiating to a rat collagen-induced autoimmune arthritis and observed nitric oxide level of spine.

METHODS: Type II collagen(CII) in adjuvant was injected into rats on day 0. The results showed that rats injected with CII plus adjuvant had signs of autoimmune arthritis on day 14. Thereafter, Far infrared(FIR) irradiation was begun on day 15. The rats were irradiated FIR twice per day for 20 min each time.

RESULTS: Seven days later(Day 22), the level of NO at FIR irradiated group(FRG; Arth+FIR) was decreased more than FIR-non irradiated group(FNRG; Arth). Twenty-one days later(Day 36), the level of NO at FRG was more closed to the control group's NO level than the FNRG.

CONCLUSION: These results indicated that Far infrared irradiating appears to reduce the nitric oxide level at a rat model of autoimmune arthritis induced.

I. 서론

자가면역성 관절염(Autoimmune arthritis; Arth)은 병인이 아직 뚜렷하게 밝혀지지 않은 자가면역질환의 일종으로 일반적으로 류마티스 관절염이라 통칭하고 있다(정형외과학회, 1999). 그 증상은 점진적인 인대파괴, 기형, 무능력, 조발사 등이 특징으로 나타나고 있다. 류마티스 관절염은 윤활관절막에 비정상적인 면역 반응이 일어나는 질병으로 IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, Interferon(IFN)- γ , Tumor necrosis factor(TNF)- α 등의 전염증성 사이토카인(preinflammatory cytokine)이 관여하여, 심각한 자가면역반응을 초래하게 된다(Marc 등, 1996; Wei 등, 1989).

원적외선(Far infrared; FIR)은 열의 전달방법 중에서 가장 효율적인 복사를 이용하여 인체에 조사되게 되며, 또한 원적외선의 파장은 건강 인체의 파장과 같으므로 공진할 수 있는 진동수를 가진 인체분자들이 닿을 경우, 그 분자를 진동시켜 활성화 시키고, 심부에서 열을 내도록 하는 성질을 가지고 있다(山崎梅子, 1996; 백우현, 1998).

원적외선의 심부열 작용에 의하여 신진대사증진, 모세혈관확장, 동통완화, 근이완 작용은 물론, 류마티즘, 신경통, 신경염 등의 완화를 목적으로 사용되어진다(박래준과 박찬의, 1997).

한의학에서는 류마티스 관절염은 크게 관절염으로 분류되어 비(痺)(정석희, 1995; 유원근과 이오중, 1997; 나창수와 안병철, 1993), 역절(歷節)(장중경, 1989; 최홍식 등, 1996), 역절풍(歷節風)(장홍식, 1998) 백호역절편(白虎歷節風), 통풍(通風) 등으로 명명되고 있으며 풍한습열지사(風寒濕熱之邪)의 침습(侵襲), 선천품부부족(先天稟賦不足), 간신(肝腎) 및 기혈부족(氣血不足) 등으로 전신무력(全身無力), 체중경감(體重輕減), 사지마목(四肢麻木) 등 전신증상(全身症狀)과 운동장애(運動障礙) 등 관절증상(關節症狀)을 일으킬 수 있는 유주성 동통질환 석세일, 1986; 이문교, 1986; 문형섭, 1997)이라고 정의하고 있다. 치료는 습열비(濕熱痺), 한습비(寒濕痺), 열독비(熱毒痺), 간신허비(肝腎虛痺) 등으로 변증하고, 청열서습해독(淸熱徐濕解毒), 온경산앵(溫經散寒), 보양간신(補養肝腎) 및 강근골(強筋骨) 한다(최홍식 등, 1996).

류마티스 관절염에 대한 치료적 접근으로 스테로이드 호르몬을 보조제로 하면서 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)를 사용하고 있는데, 이러한 약들은 일시적으로 염증을 억제하면서 증상들을 개선시키지만, 장기간의 질병치료에는 유의성 있는 개선을 보여주지 못하고 있다(오춘근, 2001).

류마티스 관절염이 유도된 후 척수에서 nNOS 및 iNOS 단백질 발현이 증가하여 NO의 양이 현저하게 증가하게 되는데(Garthwaite, 1988; Meller, 1994a; Meller, 1994b), NO는 중추신경계의 전령물질 중의 하나로 통증발현과 관계가 있다(Canner, 1995; Lam, 1996).

실험동물의 류마티스관절염 유발은 조직학적, 면역학적으로 인간의 류마티스 관절염과 유사하게 유도되는 제II형 collagen을 이용하였는데, 류마티스 관절염 유발을 위한 이 제II형 collagen 이용은 질환의 발병과 병태 연구에 많이 이용되어지고 있다(박동준, 1991; Caulfield, 1989; Cremer, 1984). 원적외선이 류마티스관절염에 미치는 영향을 연구하고자, 류마티스 관절염을 유발시킨 흰쥐의 NO가 원적외선 조사와 관련이 있는지에 대하여 연구한 결과를 보고하고자 한다.

II. 연구방법

1. 실험동물

실험동물은 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐로 Hongik Yacdol Inc. 社의 사육장치내에서 2주일동안 적응시킨 후 체중 150g 내외의 생쥐를 선별하여 사용하였다. 고형사료와 물을 충분히 공급하고, 실험실 환경(온도: 20±2°C, 습도: 40-60%, 명암: 12시간 light/dark cycle)하에 2주 적응 후 사용하였다.

2. 자가면역성 관절염 흰쥐 모델의 유도(Induction of arthritis)

콜라겐으로 관절염을 유발하기 위하여 bovine type II collagen(Sigma, USA)을 4°C 0.1M acetic acid에

2mg/ml로 용해시킨 후 같은 양의 Freund's incomplete adjuvant(Sigma, USA)를 혼합하여 1mg/ml농도의 현탁액을 만든 뒤, 각각의 좌우측 족척에 100 μ l씩 피하주사하였다. 14일째 육안적으로 관절의 발적과 부종을 형성한 개체를 선별하여 실험에 사용하였다.

3. 원적외선방사기의 제조 및 조사

이 실험에 적용한 원적외선은 인체의 파장과 유사한 8-14 μ m 파장을 주로 방사하도록 하는 장비를 흰쥐에 적용시키기 위하여 반지름 20cm \times 높이 30cm 의 원적외선 조사 케이지를 만들어 사용하였다.

자가면역성 관절염 유발 15일째부터 대조군 및 실험군으로 나누어 실험군 쥐들은 하루 두 번 아침, 저녁 20분씩 원적외선 조사 케이지에 넣어져 원적외선 조사를 흰쥐 몸 전체에 받을 수 있도록 하여, 22일군, 29일군, 36일군으로 나누어 각 군당 3마리씩을 배정하였다.

4. 산화질소정량분석(NO assay)

척수조직내 산화질소(NO) 생성량을 측정하기 위하여 Griess 시약을 이용하여 안정된 마지막 산물인 NO₂⁻와 NO₃⁻에 대하여 분석하였는데, 척추와 척수를 분리한 뒤, 척수샘플 적정량을 MOPS buffer(50mM MOPS/1mM EDTA, pH 7.0) 45 μ l를 혼합하고 Reconstituted Escherichia coli nitrate reductase(500 μ l MOPS buffer에 1 unit nitrate reductase가 용해된 농도) 5 μ l를 가한 뒤 2mM NADH 10 μ l를 첨가하여 20분동안 실온에서 반응시켰다. 그 후 50 μ l Griess reagent A(1% sulfanilamide in 3N HCl)와 짧게 반응시키고, 50 μ l Griess reagent B(0.1% N-(1-naphthyl) ethylenediamine, 2HCl)와 혼합하여 실온에서 5분간 반응시킨 후, Purple dye가 생성되면 30분 이내에 Microtiter plate reader 를 이용하여 540nm에서 흡수율을 측정하였다. Nitrate 농도의 표준곡선은 NaNO₃로 부터 계산되었다.

III. 결 과

1. 산화질소정량분석결과

1) 실험기간에 따른 산화질소량의 변화

대조군(Contrast; Cont.)의 산화질소의 양은 실험기간에 따라 현격한 차이를 보이지 않았고, 자가면역성 관절염을 유도하여 치료하지 않은 그룹(Arthritis; Arth.)의 경우 점차 기간이 증가 함에 따라 산화질소의 수치가 68.4 에서 53.2로 22일군에 비하여 36일군의 산화질소의 양이 약간 줄어드는 것을 확인하였다. 그리고 원적외선을 조사한 그룹(Arthritis+Far infrared irradiation; Arth+FIR)은 시간이 경과함에 따라 55.3에서 36.2로 22일군에서 36일군으로 갈수록 산화질소량의 감소세가 초기부터, 실험군(Arth)와는 다른 것을 관찰할 수 있었다. 그런데 실험군(Arth)과 치료군(Arth+FIR) 모두 29일을 지나면서부터 산화질소량의 급격한 변화는 볼 수 없었다(Table 1.).

2) 실험그룹간 산화질소량의 상호비교

상대적으로 치료군의 산화질소량의 수치가 대조군의 수치에 근사하게 접근하는 것을 관찰할 수 있었는데, 특히 29일 치료군(Arth+FIR)에서 다소 급격하게 대조군 수치와 유사하게 낮아지는 것을 관찰할 수 있었다(Fig.1). 그러나 36일 치료군이라 하더라도 완전하게 대조군의 정상적인 산화질소량인 평균 29.2 만큼 낮아지는 않았다(Fig.2).

Table 1. Mean of Nitric Oxide level of Spinal cord(nmol/mg)

Experiments	Mean of Nitric Oxide Content of Spinal cord(nmol/mg)			Test / Control(%)	
	Control	Arthritis	Arthritis + FIR	Arthritis/Cont.(%)	Arth+FIR/Cont(%)
Day 22	30.2	68.4	55.3	226%	183%
Day 29	28.5	62.2	45.1	218%	158%
Day 36	29	53.2	36.2	184%	124%
Mean of Subtotal	29.2	61.2	45.5	210%	156%

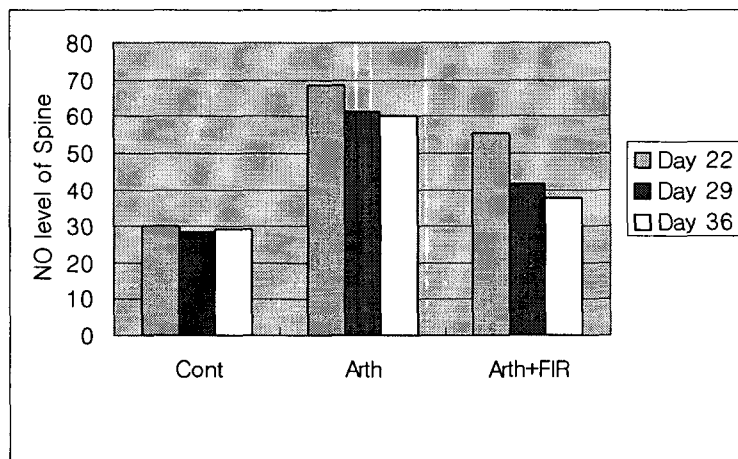


Fig.1 Effects of Far Infrared on NO level of Spinal cord in the different experiment group (Cont., Contrast group; Arth., Arthritis; Arth+FIR, Arthritis+Far infrared Irradiation)

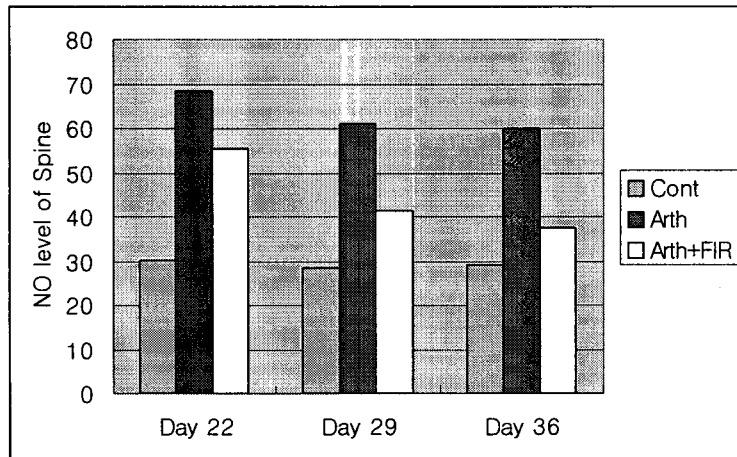


Fig.2 Effects of Far Infrared on NO level of Spinal cord in the different experiment term
(Cont., Contrast group; Arth., Arthritis; Arth+FIR, Arthritis+Far infrared Irradiation)

IV. 고찰

자가면역성 관절염은 비정상적인 과민 면역반응에 의하여 발생하게 되는 대칭성, 다발성 관절염으로 일반적으로 류마티스 관절염이라 명명하고 있다. 특히 만성질환 가운데 퇴행성 관절질환 다음으로 흔히 볼 수 있는 질환으로, 관절내 활액막에서 기본적으로 발병되어 관절안의 연골과 결체조직에 대하여 염증반응을 부병변으로 하여, 관절은 물론이거와 그 외의 다른 내부 장기를 침범하는 염증성 질환이다(김호연, 1989; 박석건, 1984; 박원 외).

류마티스 관절염은 주로 관절강에 지속적인 염증을 야기하여 판누스(Pannus)에 의한 골조직의 파괴, 그리고 싸이토킨의 과다형성으로 인한 윤활 관절막염, 다양한 단백분해효소의 과대 배출, O₂ radical과 2차 관절연골의 생성지연과 소실로 인한 관절의 퇴행성 변화 등으로 인하여 연골 소실(Arend, 1990; Peter, 1995)을 가져와서, 관절의 해부학적인 모형의 변형을 가져오는 질환이다(해리슨번역편찬위, 1997).

병인은 아직 불확실하지만, 발병시 관절강내 구성물질의 변화가 나타난다. 따라서 윤활액내의 제2형콜라겐 역가의 증가(Morgan, 1993), collagenase의 증가(박동준, 1994), prostagladin의 증가(Prue, 1989), stromyelin 및 plasmionogen activator의 증가(Joseph, 1992) 등이 보고되고 있다. 현재 일반적인 양의학적인 치료방법으로는 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 단순소염제, 부신피질호르몬제, 면역억제제 및 세포독성억제제 등이 사용되어지고 있다(ADHOC, 1996; Michael, 1994). 그러나 위의 치료법의 적용의 경우 골수생성의 억제, 고혈압, 간장과 신장의 기능장애 외의 기타 다른 심각한 부작용이 발생되므로, 보다 효과적이고 안정적인 치료제 및 치료방법의 개발이 필요한 실정이다.

한의학에서는 류마티스 관절염을 크게 비증(痺證)으로 공통치법(共通治法)되고(진귀연 외, 1992), 풍한습열의 사기에 대하여 각각의 거풍, 산한, 청열약물 등을 적절히 배합하여 다스리게 되는데, 비증이 오래되어 어혈과 염증이 생겨난 경우 활혈약물 등을 함께 사용한다. 그런데 평소 체질이 약한 경우, 조보기혈(調補氣血), 補身壯陽 등의 역할을 하는 약물들을 이용하게되는데(강인수, 1990), 그 중에 대표적인 처방이 대방풍탕(大防風湯)이다. 그런데 물리치료학에서는 약물 처방은 잘 다루지 않으므로 자세한 내용은 생략한다.

원적외선은 류마티스 관절염 질환을 완화시키는 물리치료법 중의 하나로 그 파장은 구체적으로 적외선 중 파장이 긴 영역의 적외선을 말하는 것으로 인체에서 주로 방사되어지는 원적외선의 파장영역은 3-50 μm인데, 특히 8-14μm에 집중되어져 있다(정구영, 1998; 지철근, 2000). FIR은 다른 광선에 비하여 지구상에 존재하는 20만여종의 유기화합물이 가장 잘 흡수하는 파장대(6-12μm)를 형성하므로 인체에 가장 잘 흡수되는 광선이다(山崎梅子, 1987). 더욱이 원적외선은 신체를 구성하고 있는 유기물질에 적절한 공명작용을 하여 내부에서부터 열을 발생시켜 인체심부를 적절하게 가열 및 치료에 응용할 수 있다(백우현, 1998; 지철근 2001). 원적

외선의 치료적 적응증은 아급성외상 또는 염증, 만성외상 또는 염증, 관절염이나 류마티즘, 신경염, 신경통, 사지 순환장애, 피부낭염, 모낭염, 절창증 등이다(山崎梅子, 1996; 박래준과 박찬의, 1997).

콜라겐(Collagen)은 척추강동물에 있어서 가장 많이 여러곳에 다양하게 흩어져 있는 단백질로 인간을 물론 척추동물의 구성 단백질의 30%정도를 차지한다. 생화학적으로 콜라겐(Collagen)의 종류로 제 I 형 콜라겐은 인체내 피부, 건, 골 등과 유사한 많은 기관에 분포되어 있다. 그리고 제 II 형 콜라겐은 연골, 귀, 추간판, 초자체, 각막, 망막에 제한되게 분포되어져 있다. 제 II 형 콜라겐을 흰쥐의 피내에 주사하여 류마티스 관절염을 유도하는 것은 임상적으로, 조직학적으로, 면역학적으로 인간의 류마티스 관절염과 유사하여 이 질환의 발병과 병태 연구에 많이 이용되어진다(박동준, 1990; 박동준, 1991; Caulfield, 1989; Cremer, 1984; Trentham, 1977).

산화질소(NO)의 활성화는 NOS라는 합성단백질에 의존하게 되어, 중추신경계의 통증 발생과정에서 중요한 역할은 물론 그 외의 많은 기능들이 보고되고 있다. 류마티스 관절염이 유도된 후, 척수에서 nNOS 및 iNOS 단백질 발현이 증가되어 NO 생산이 증가한다는 것이 보고되고 있다. 특히 이 NO는 자가면역성 관절염 모델에서 발생하는 hyperalgesia에 중요한 역할을 하고 있다(Garthwaite, 1988; Solodkin, 1992).

nNOS는 염증이 발생하면 활성화 및 발현이 모두 증가하는데, Carrageenan을 발바닥에 주입하여 요추의 척수 양측 배각에서 감소된 NADH-diaphorase가 증가된 것을 알 수 있었는데 이것은 염증의 급성기에 이 효소의 활성이 증가되는 것이라고 보고 하고 있다(Solodkin, 1992; Traub, 1994).

염증의 급성기에 NO가 증가한다는 것은 알기닌(Arginine)의 이용이 증가되었다는 것 뿐만 아니라, NOS의 활성화와 발현, 그리고 NADH-diaphorase의 활성이 증가되었다는 것을 나타낸다(Sluka, 1993).

이 실험에서 류마티스 관절염을 유도하여 급성기를 지난 15일째부터 원적외선 조사를 시작하여 7일이 경과한 22일째에 원적외선 조사군이 급격하게 비조사군보다 산화질소량이 줄어들어 있는 상태를 관찰할 수 있었다. 이것은 22일 이전에 그 수치가 더 높아져 있다가 낮아졌을 가능성을 배제할 수 없다. 하지만 본 실험의 특성상 임의의 기간별로 수치를 측정할 결과 22일에 낮아진 것으로 나타났는데, 이것은 생리학적으로 이미 위의 이론들에 의하여 통증의 발현이 비조사군에 비하여 줄어들었다고 할 수 있다. 그런데 점차 시간이 지남에 따라 산화질소의 감소추세가 급격하지 않고 완만한 곡선을 그리는 것은 인체 대사작용에서 나오는 로그 곡선들의 대표적인 한 예라고 할 수 있다. 즉 인간의 신체는 급격한 변화를 피하고 완만한 생리활성변화를 위하여 여러가지 효소 및 호르몬의 작용이 그것이다. 산화질소량이 36일째에서 원적외선 조사군의 경우 36.2에 머무르게 된 것은 효소반응 속도론에 의하여 시간에 따른 반응속도가 반영된 결과라고 볼 수 있으며, 앞으로 실험이 계속 43일, 50일 등으로 진행된다면 산화질소와 원적외선이 인체를 매개로 한 반응속도 공식과 알고리즘을 유도하는 물론, 이에 따른 류마티스 관절염 통증 개선을 위한 원적외선 적용 기간을 과학적으로, 논리적으로 수치화하여 제시할 수 있을 것으로 사료된다.

원적외선을 자가면역성 관절염(류마티스 관절염)에 적용하여 치유여부에 대해서는 좀더 조직화학적, 해부형태학적인 관찰이 필요하지만, 본 실험에서는 우선적으로 원적외선이 통증제어 여부를 알아보기 위하여 실험을 실시하였는데, 그 대상이 위에 제시한 많은 통증과 관련이 있는 물질중의 하나인 산화질소량을 측정함으로써 그 결과 정상적인 수치로 완벽하게 낮아지지 않는 않지만, 원적외선 비조사군 보다는 많은 차이가 있음을 관찰할 수 있었다.

V. 결론

콜라겐을 어쥬반트(Adjuvant) 용액에 적정량을 흰쥐의 무게 맞게 희석하여 흰쥐의 피내에 주입한 뒤, 류마티스 관절염을 유도하여 양성 발병 흰쥐를 대상으로 원적외선을 하루 2번 아침, 저녁으로 각각 20분씩 조사하여 척수내의 산화질소량을 분석한 실험결과는 다음과 같다.

1. 류마티스 관절염을 유발시킨 흰쥐 척수내의 산화질소의 양은 원적외선 조사군(FRG)과, 비조사군(FNRG) 모두 시간이 지남에 따라 점차 낮아졌다.

2. 흰쥐 척수내의 산화질소량의 감소추세는 원적외선조사군(FRG)에서 초기에 급격하게 낮아지는 것을 관찰할 수 있었다.
3. 원적외선 비조사군(FNRG)에서 흰쥐 척수내의 산화질소량 감소추세는 시간이 지남에 따라 많은 변화를 보이지 않았고 특히 29일을 지나면서 원적외선조사군(FRG)과의 산화질소감소추세는 물론, 그 총량에서도 많은 차이를 보였다.
4. 원적외선 조사군(FRG)은 29일을 지나면서 점차적으로 원적외선 비조사군(FNRG)과 산화질소 감소량에 있어서 많은 차이를 나타내면서, 36일군에서는 원적외선 비조사군(FNRG)는 보다는 원적외선조사군(FRG)의 수치가 대조군의 산화질소량 수치에 가깝게 나타났다.

V. 참고문헌

- 강인수: 비증치료의 용약에 관한 小考, 대한한의학회지, 11(1), 245-252, 1990
- 김호연: 류마티스 관절염의 면역병인의 최신 동향, 대한내과학회, 36(6), 743, 1989
- 나창수, 안병철: 류마티스성 관절염에 관한 임상적 고찰. 대한한의학회지. 14(2), 205-215.1993
- 박동준 외 : 흰쥐의 제II형 Collagen유발 관절염; IgG항 Collagen항체의 변화, 대한내과학회지, 41(13), 423-428, 1991
- 박동준, 김동집: 류마티스 관절염의 병인, 대한류마티스학회지, 1, 1-2, 1994
- 박동준 외: 흰쥐에서 Type II collagen으로 유발된 관절염의 임상양상 및 면역반응, 카톨릭대학 의학부 논문집, 43(2), 451-468, 1990
- 박래준, 박찬의: 대학서림, 광선치료, 1997
- 박석건 외: 류마티스양 관절염에서 혈청 C-반응성에 관한 연구, 대한내과학회지, 27(3), 271-275, 1984
- 박원 외: 류마티스 관절염과 골관절염, 의약정보, 3(1), 29, 1993
- 백우현: 천연소재를 이용한 원적외선 응용기술, 한국건축자재시험 연구원 편, 103-146 서울 : 국립경상대 소재연구소, 1998
- 정석희: 痺病의 문헌적 연구, 대한한의학회지, 16(1), 10-15, 1995.
- 석세일 외: 최신의학사, 정형외과학, 121-153, 1986
- 유원근, 이오중: 온도별 홍화수침이 흰쥐의 Adjuvant 유발 관절염에 미치는 영향. 한방재활의학과학회지, 7(2), 175-187, 1997
- 이문교 외: 학림사, 내과학, 1663-1698, 1986
- 문형섭: 류마티스관절염의 감별진단, 대한의학협회지, 20, 6, 1997
- 오춘근: CFA에 의하여 유발된 관절염에 침의 진통효과, 원광대 대학원 박사학위논문, 2001
- 장중경. 仲景全書. 서울 : 문성문화사, 1989
- 정구영: 원적외선이 인체에 미치는 효과와 향후과제. 원적외선 응용기술 세미나 편. 서울 : 국립경상대 소재연구소, 57-98, 1998
- 정형외과학회: 최신의학사, 정형외과학, 1999
- 지철근: 원적외선의 특성과 응용. 서울 : 한국원적외선협회, 2000
- 지철근: 원적외선의 특성. 한국조명전기설비학회, 15(1), 4-13, 2001
- 진귀연 외: 일중사, 실용중서의결합진단치료학, 637, 1992
- 최홍식, 권오성, 이준희, 강운호: 관절염에 관한 연구. 동국대학교 한의학 연구소 편. 97-129, 경주 : 동국대학교 출판부, 1996
- 해리슨번역 편찬위원회 : 정담, Harrison 내과학, 1777, 1997

- 山崎梅子: 人間歴史社, 遠赤外線療法の科學. 東京, 日本, 1996
- American College of Rheumatology ADHOC Committee, Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, *Am College, Rheumato*, 35(5), 713-722, 1996
- Arend WP, Jean Dayer: Cytokine and Cytokine inhibitors of Antagonists In Rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheuma*, 33(3), 305-315, 1990
- Caulfield JP, et al : Morphology demonstration of two stages in the development of type II collagen-induced arthritis in mice, *Nature*, 283, 666-670, 1989
- Cremer M.A. et al : Collagen-induced arthritis in rodent; a review of clinical, histological and immunological feature, *Rymachi*, 24, 45-56, 1984
- Caulfield JP et al: Morphologic demonstration of two stages in the development of type II collagen-induced arthritis in mice, *Nature*, 282, 666-670, 1989
- Canner JR, Manning PT, Settle SL, Moore WM, Jerome GM, Webber RK, Tjoeng FS, Currie MG : Suppression of adjuvant-induced arthritis by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase, *Eur J Pharmacol*, 273, 15-24, 1995.
- Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R.: Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intracellular messenger in the brain, *Nature*, 326, 385-387, 1988.
- Lam HH, Hanley DF, Trapp BD, Saito S, Raja S, Dawson TM, Yamaguchi H : Induction of spinal cord neural nitric oxide synthase after formalin injection in the rat hind paw: *Neurosci. Lett*, 210, 201-204, 1996
- Marc Feldmann, Fionula M. B., Ravinder N. M. : Role of cytokines in rheumatoid arthritis, *Annu. Rev. Immunol*, 14, 397-440, 1996.
- Morgan K., Clague, I, Reynolds, Davis, M : Antibodies to type II collagen in early rheumatoid arthritis , *Brit. J Rheum.* 32, 333-335, 1993
- Meller ST, Dykstra C, Grzynbycki D, Murphy S, Gebhart GF : The possible role of glia in nociceptive processing and hyperalgesia in the spinal cord of the rat, *Neuropharmacology*, 33, 1471-1478, 1994a.
- Meller ST, Cumming CP, Tranb RJ, Gebhart GF : The role of nitric oxide in the development and maintenance of the hyperalgesia produced by intraplantar injection of carrageenan in the rat: *Neuroscience*, 60, 367-374, 1994b.
- Michael J, Elliot : New direction for biological therapy in rheumatoid arthritis, *Int. Arch, Allergy Immunol.*, 104, 112-125, 1994
- Peter Schenk, Stefan Schneider, Rolf Miehke, Peter Prehm: Synthesis and Degradation of Hyaluronate by Synovia from patients with rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol*, 22, 400-405, 1995
- Prue H. Hart, Gerard F., Vitti Diana R., Burgess et al : Potential antiinflammatory effects of interleukin 4, Suppression of human monocyte tumor necrosis factor α , interleukin 1, and prostaglandin E2, *Proc. Natl, Acad. Sci. USA*, 86, 3808-3807, 1989
- Joseph McDonnell, Lori A. Hoerner, Michael W. Lark, Coral Harper, Tanvi Dey, Julie Lobner, Gerge Eiermann, Dianna Kazazis, Irwin I. Singer, Veron L. Moore : Recombinant human IL-1 β -induced increase in levels of proteoglycans, stromelydin and leukocytes in rabbit synovial fluid, *Arthritis Rheuma*, 35(7), 799-805, 1992
- Solodkin A, Trauband RJ, Gebhart GF : Unilateral hindpaw inflammation produces a bilateral increase in NADH-diaphorase histochemical staining in the rat lumbar spinal cord, *Neuroscience*, 51,

495-499, 1992

Sluka KA, Westlund KN : Centrally administered non-NMDA but not NMDA receptor antagonists block peripheral knee joint swelling, *Pain*, 55, 1993

Traub RJ, Solobkin A, Meller ST, Gebhart GF : Spinal cord NADPH-diaphorase histochemical but not nitric oxide synthase immunoreactivity increase following carrageenan-produced hindpaw inflammation in the rat, *Brain Res*, 668, 204-210, 1994

Trentham DE et al : Autoimmunity to type II collagen; an experimental model of arthritis, *J. exp. Med.* 146, 857-868, 1977

Wu J, Lin Q, Lu Y, Willis WD, Westlund KN : Changes in nitric oxide synthase isoforms in the spinal cord of rat following induction of chronic arthritis, *Exp. Brain Res.*, 118, 457-465, 1998

Wei dong Xu, Gary S. Firestein, Raymond Taetle, Kenneth Kaushansky, Nathan J. Z.: Cytokines in chronic inflammatory arthritis; II. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid synovial effusions, *J. Clin. Invest*, 83, 876-882, 1989.