

원저

低頻度 足三里 電鍼刺戟이 흰쥐의 Adjuvant 誘發 關節炎에 미치는 影響

김종철* · 이은용** · 서일복*** · 구성태**** · 최선미**** · 김이화*

*세명대학교 한의과대학 경락·경혈학교실

**세명대학교 한의과대학 침구학교실

***세명대학교 한의과대학 해부학교실

****한국한의학연구원 의료연구부

Abstract

Effects of Low Frequency Electro-Acupuncture (ST36) on the Adjuvant-Induced Arthritis in Rats

Kim Jong-chul*, Lee Eun-yong**, Seo Il-beok***, Koo Sung-tae****,
Choi Sun-mi****, and Kim Ee-hwa*

*Department of Meridian & Acupoint, College of Oriental Medicine, Se Myung University

**Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Se Myung University

***Department of Anatomy, College of Oriental Medicine, Se Myung University

****Department of Medical Research, Korea Institute of Oriental Medicine

Objectives : This study was to investigate the effect of low frequency electro-acupuncture (EA) at ST36 acupoint on the Freund's Complete Adjuvant(FCA)-induced arthritis in rats.

Methods : Arthritis was induced by intradermal injection of FCA into base of tail. Experimental groups were divided into 4 groups: Normal, Control, ST36 and Non-Acupoint(NA). ST36 group was treated by 2 Hz EA at ST36 acupoint. Body weight, paw edema volume and ankle joint thickness were measured after treatment. And we investigated the effects of 2 Hz EA via WBC count, segment neutrophil, lymphocyte, PGE2 assay and NADPH-d histochemistry.

Results and Conclusion : The mean of body weight and ankle joint thickness of ST36 group was increased compared with control group. The mean of paw edema volume, WBC count, segment

※ 본 연구는 한국한의학연구원 지원으로 수행되었음

· 접수 : 2006년 11월 14일 · 수정 : 2006년 11월 17일 · 채택 : 2006년 11월 17일

· 교신저자 : 김이화, 충북 제천시 신월동 세명대학교 한의과대학 경락·경혈학교실

Tel. 043-649-1348 E-mail : kimeh@semyung.ac.kr

neutrophil and lymphocyte of were not decreased with control group. The mean of PGE2 concentration and NADPH-d positive neurons were changed significantly compared with control group.

Key words : Adjuvant arthritis, Electroacupuncture, NOS, NADPH-d, ST36

I. 서론

류마티오이드 관절염은 만성 활막염을 주병변으로 하는 자가면역질환으로 전체 인구의 5~10% 정도에서 유병율을 보이고 있으며, 여성이 남성보다 2~3배 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁻³⁾.

초기에 활액막의 만성적 비대와 염증반응이 나타나 관절연골이나 주위조직을 파괴하며, 점차 관절의 변형과 강직이 유발되어 관절기능의 장애를 초래하게 되는데 진행성의 관절염 이외에도 골, 피부, 심장, 혈관, 폐 등의 장기조직을 침범하여 전신적으로 쇠약해지는 경우도 있다⁴⁻⁶⁾.

자가면역질환인 류마티오이드 관절염은 항원의 자극에 의해 T림프구가 활성화되고, 이에 각종 cytokine이 분비되어 활막의 염증과 골 파괴를 유도하는 것으로¹⁾, 대표적 자가항원으로 관절내 연골의 주요 성분인 제 II형 collagen이 알려져 있으며^{7,8)}, 최근에는 Nitric oxide synthase(NOS)에 의해 합성되는 Nitric oxide(NO)가 류마티오이드 관절염에 관여한다는 사실과 함께 연골세포와 활막세포 그리고 류마티오이드 관절염을 앓고 있는 환자의 활액 내에서 염증세포가 분비하는 NO 등이 증가하고 있음이 보고된 바 있다⁹⁻¹¹⁾.

한의학에서 류마티스 관절염이란 명칭을 직접 언급한 바는 없지만 문헌에 기록된 증상으로 미루어 볼 때 痺證, 痺痛, 歷節風과 같은 病症과 매우 흡사하며, 발병원인은 風·寒·濕 外邪의 침입과 肝腎의 虛損이 주된 요인으로 간주되고 있다. 邪氣의 侵入은 대체로 생체의 正氣가 허약한 경우에 발생하는데, 正氣는 인체의 정상적인 생리기능을 영위하는 필수적인 조건이며 邪氣에 저항하는 기능을 수행하므로 면역기능을 대변하는 한의학적 개념이라고 볼 수 있다¹²⁾.

痺證은 氣血이 不足하거나 氣血運行이 不暢하여 筋脈關節의 濡養이 失調되거나, 腠理가 空疎할 때 風寒濕의 邪氣에 感受되어 肢體와 關節에 疼痛, 麻

木, 重着 등이 발생하며 이로 인한 活動障礙를 主要 症狀으로 하는 病變으로서, 류마티오이드 관절염과 유사하다고 볼 수 있다¹³⁾.

관절염 연구를 위한 동물실험 model로 대표적인 것은 collagen 유발 관절염과 adjuvant 유발 관절염으로, 그 중 adjuvant 유발 관절염은 실험동물의 피부에 결핵균의 유성 현탁액인 Freund's complete adjuvant(FCA)를 주사하여, 사람의 류마티오이드 관절염에서도 발현되는 peptidoglycan 성분으로 알려진 유발인자에 의해 다발성 관절염 및 비장과 부신의 종대, 체중감소, 백혈구 증가 등을 유발시켜 인체의 류마티오이드 관절염 연구를 위한 model로서 광범위하게 이용되고 있다¹⁴⁾.

최근 adjuvant 유발 관절염 연구로 血府逐瘀湯¹⁵⁾, 行濕流氣散¹⁶⁾, 三氣飲¹⁷⁾, 大防風湯¹⁸⁾, 防風湯¹⁹⁾, 獨活寄生湯²⁰⁾, 大羌活湯²¹⁾, 活絡湯²²⁾, 羌活除痛飲²³⁾ 등이 유효한 효과가 있는 것으로 보고하였고, 백²⁴⁾ 등은 전침을 이용하여 침진통기전에 대한 효과를 보고하였다.

이에 저자는 저빈도 족삼리 전침자극이 류마티오이드 관절염에 미치는 영향을 알아보기 위하여 흰쥐에 adjuvant로 관절염을 유발한 후 형태학적인 관찰, 병리조직학적인 소견, 체중의 변화, 족근관절 두께 검사, 족부종의 변화, 혈액학적 분석, 활액내 Prostaglandin E2(PGE2)의 함량측정 및 척수의 NADPH-d 조직화학염색법등을 수행한 결과 유의한 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 동물

체중 180 g 내외의 수컷 Wistar Rat(샘타코, 한국)을 구입하여 온도 23±1℃, 습도 55±5%로 조정된 항온항습사육장치(대중기기상사, 한국)내에서 1주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 전 실험기간동

안 사료(제일제당, 한국)와 음수는 자유 섭취케 하였다.

2. 재료

침은 길이 40 mm, 직경 0.15 mm의 stainless steel (동방침구사, 한국) 호침을 사용하였고, 전침기는 PG-7형 전침기(Ito Co. Japan)를 사용하였다.

3. 관절염 모델의 작성

M. tuberculosis strain H37Ra (Difco, USA)를 유발에 곱게 갈아 light mineral oil (Sigma, USA)로 5 mg/ml의 농도가 되도록 FCA를 제조하여 FCA 0.1 ml를 흰쥐의 미근부 피내에 1회 주입하여 관절염을 유발시켰다. FCA를 접종한 후 육안적으로 양측 후지 모두에 관절염이 발생된 개체를 선별하여 실험군으로 분류하였다.

4. 실험의 설계 및 실험군의 분류

정상군($n=8$)은 생리식염수를 주사하였으며 7일간 매일 1회 특수 제작된 구속 cage에서 15분간 처치하였다.

대조군($n=8$)은 현탁액을 주사하였으며 7일간 매일 1회 구속 cage에서 15분간 처치하였다.

족삼리 전침군($n=8$)은 대조군의 처치와 더불어 양측 족삼리에 상응하는 부위에 2 Hz 전침자극을 15분간 수행하였다.

임의혈 전침군($n=8$)은 대조군의 처치와 더불어 양측 미둔부에 2 Hz 전침자극을 15분간 수행하였다.

5. 전침자극 및 혈위의 선정

전침자극은 연속파, 직각파, 0.2 ms duration, 2 Hz에 근육수축이 보이는 강도로 자극을 가하였고, 1일 1회 15분간 7일간 총 7회 전침자극을 하였다. 실험동물의 체표상에 고²⁵⁾의 방법에 따라 인체에 상응하는 부위의 족삼리(ST36)를 골도분촌법에 의거하여 취혈하였다.

6. 형태계측학적 검사

1) 체중의 측정

실험 1일, 3일, 5일 및 7일에 모든 개체의 체중을 측정하였다.

2) 족부종의 측정

실험 1일, 3일, 5일 및 7일에 모든 개체의 양측 후지의 족부종을 pletysmometer(UGO BASILE, 7141, Italy)를 이용하여 각각 3회 측정하고 좌우의 평균값을 구하였다.

3) 족근관절 두께의 측정

실험 1일, 3일, 5일 및 7일에 모든 개체의 좌우 족근관절 두께를 digital calipper(Mitutoyo, CD-15CP, Japan)를 이용하여 각각 3회 측정하고 좌우의 평균값을 구하였다.

7. 채혈 및 혈청분리

실험 개체 7일에 흰쥐를 가볍게 ether 마취시킨 후 심장천자하여 혈액을 채취하였으며, 원심분리기로 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 그 혈청을 실험에 사용하였다. 혈청검사는 RBC, WBC, WBC differential count, Hct, Hb 및 ESR을 수행하였으며, 의료법인이원의료재단(한국)에 검사의뢰 하였다.

8. 표본의 처리

실험 개시 7일에 모든 개체를 희생시켜 슬관절이 손상되지 않도록 대퇴골, 경골 및 척수를 함께 적출하였다. 좌측 슬관절강내에 생리식염수 0.5ml를 주사하여 세정하고 세정된 활액을 100 μ l 이상 채취하여 검사 전까지 -70 $^{\circ}$ C에 냉동보관하였다. 우측 슬관절은 10% 중성 포르마린액에 고정하여 병리조직학적 검사에 이용하였다. 척수도 -20 $^{\circ}$ C에 냉동보관하였다.

9. 병리조직학적 검사

실험종료일에 우측 족근관절이 포함되도록 경골의 원위부에서 중족골 원위부사이를 적출하여 10% 중성 포르마린 용액에 1일간 고정한 후, 20% formic acid에 침지시켜 3일간 탈회하였다. 탈회된 조직을 24시간 수세한 후, 족근관절의 정중시상단면을 만들어 일반적인 조직처리과정을 거쳐 파라핀 포매하고 5 μ m의 박절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin 염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다.

10. 족부 삼출물 내 Prostaglandin E2 함량 측정

삼출물내 PGE2 함량은 Enzyme Immunoassay (EIA) kit(Cayman, USA)를 이용하여 측정하였다. 96 well plate에 표준액 및 검액을 분주한 후 Prostaglandin E2 AChE Tracer와 Prostaglandin E2 Monoclonal Antibody 용액을 분주하여 4℃에서 24시간 반응시킨 후 Ellman's reagent 용액으로 발색시키고 ELISA reader로 405 nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다.

8단계의 PGE₂ 표준액(1000, 500, 250, 125, 62, 31, 16, 8pg/ml)의 흡광도를 측정하여 ELISA reader에 제공된 프로그램을 이용하여 아래의 4-parameter logistic 방정식을 구하였으며, 측정된 검액의 흡광도를 이 방정식에 적용하여 검액의 PGE₂ 함량을 계산하였다²⁶⁾.

$$Y(\text{흡광도}) = \frac{(A-D)}{1 + (\text{검액의 농도}(x)/C)^B} + D \quad (A : 0.458, B : 0.959, C : 49.092, D : -0.013 R^2 : 0.997)$$

11. NADPH-diaphorase 양성 신경세포의 측정

병리조직학적 검사를 위해 희생시킨 각 군당 8마리의 척수를 적출하여 4℃에서 4% paraformaldehyde 용액으로 24시간 후고정한 후 냉동손상을 방지하기 위해서 15% sucrose 용액에 24시간, 30% sucrose 용액에 48시간 담가둔 후 냉동절편기(Leica, CMI850, Germany)를 이용하여 40 μm 두께의 뇌조직 연속절편을 만들었다. 흰쥐의 Dorsal Horn²⁷⁾ 부위를 선택하여 NADPH-d 조직화학염색을 실시하였다.

냉동절편조직을 0.1% β-NADPH, 0.01% nitroblue tetrazolium, 0.3% Triton X-100을 0.1M PB(pH 7.5)에 녹인 반응혼합액에 넣어 37℃ 수조에서 24시간 반응시켰다. 조직을 PBS로 세척하고 gelatin-coated slide에 얹어서 2시간 실온에서 건조시킨 후 xylene으로 투명화시켜 Canada balsam으로 봉입하였다. 척수에서 NADPH-d에 양성으로 염색된 신경세포를 좌·우로 나누어 측정한 후 평균하여 표시하였다.

12. 통계처리

측정된 항목의 결과에 대한 통계는 SPSS(Statistical Program for Social Science) 9.0 for Windows를 이용하

여 student's t-test를 실시하였으며 유의수준은 p<0.01로 하였다.

III. 실험성적

1. 형태학적인 소견

대조군에서는 FCA 주입 후 8일(실험개시 1일)부터 후지의 발적 및 종창이 나타나는 개체가 발생되기 시작하여(Fig. 1-B), 14일(실험개시 7일)에는 모든 개체에 서 후지의 발적 및 종창이 관찰되었다(Fig. 1-C).

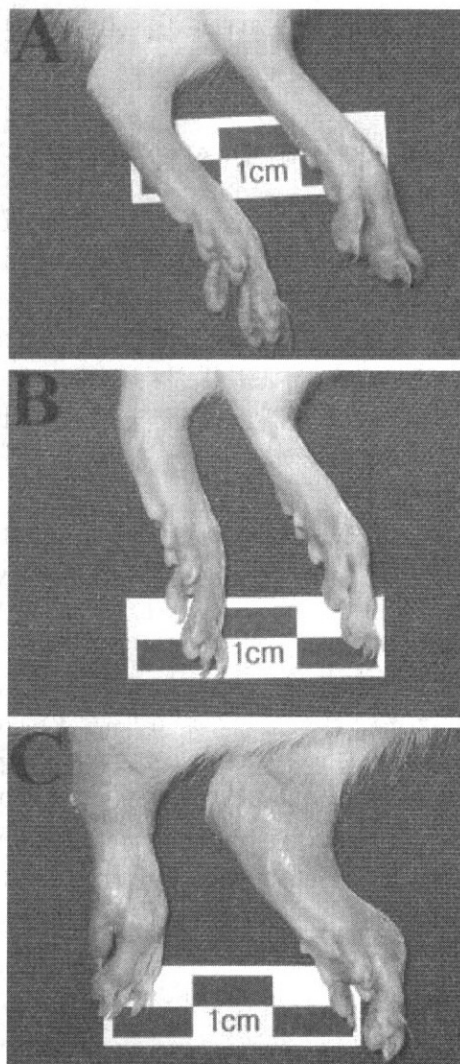


Fig. 1. Gross lesion of arthritic rat after Freund's complete adjuvant injection(FCA)
A ; 1st day, B ; 8th day, C ; 14th day after FCA injection.

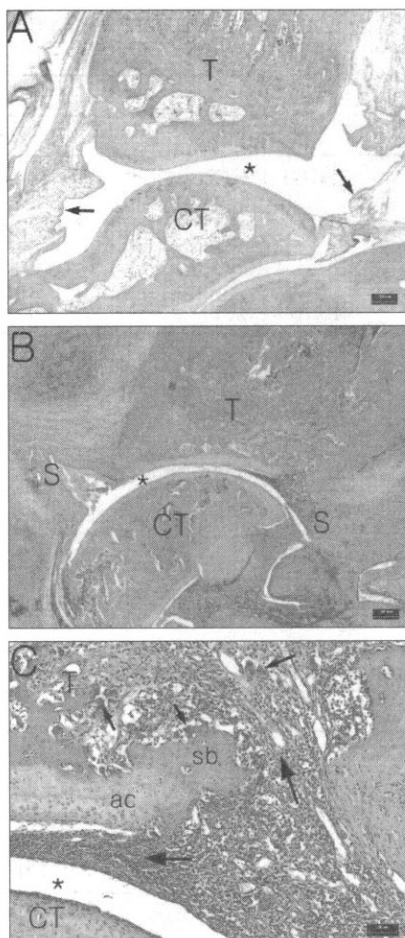


Fig. 2. Histological structures of the sagittal section of the tarsal joint of rat.

A ; Normal rat. Note intact distal tibia(T), central tarsal bone(CT), joint cavity(*) and synovial membrane(arrows). B ; Adjuvant-induced arthritic rat. Proliferation of ankylosing fibrous tissue into the joint cavity(*) and inflammatory proliferation of synovial membrane(S) were observed. Articular cartilages of the distal tibia(T) and central tarsal bone(CT) are closely contacted. C ; Higher magnification of Fig. 2. Ingrowing of fibrous pannus (large arrows) into joint cavity(*) and necrotic subchondral bony tissue were observed. Activation of osteoclasts(small arrows) was prominent. T;distal tibia, CT:centeral tarsal bone, ac;articular cartilage, sb;subchondral bony tissue. H&E stain, scale bar = 0.3mm (A-B), and 30 μ m (C).

2. 병리조직학적 소견

족근관절의 병리조직학적 검사에서 정상군에서는 경골(tibia)과 종골(central tarsal bone)의 관절연

골, 연골하 골조직, 관절낭 및 관절강 등이 모두 정상적인 구조를 취하고 있었다(Fig. 2-A).

Adjuvant를 접종한 개체에서 족근관절은 병리조직학적으로 강직성 골관절염(ankylosing osteoarthritis)의 병변을 나타내었다(Fig. 2-B). 활막은 현저한 염증세포의 침윤과 신생 육아조직의 형성으로 인하여 그 경계를 확인하기 어려울 정도로 현저히 비후되어 있었으며 증식된 활막은 관절강내로 침습하여 전형적인 섬유성 판누스(fibrous pannus)를 형성하고 있었다. 또한 관절연골(articular cartilage) 및 연골하 골조직(subchondral bony tissue)도 심하게 파괴되어 섬유성 pannus가 침윤 증식되어 있었고, 파괴된 관절연골 및 골조직의 주변에는 파골세포의 증식이 관찰되었다(Fig. 2-C). 많은 예에서 두 뼈 사이가 pannus에 의해서 연결되어 섬유성 강직증(fibrous ankylosis)을 초래하였으며, 골간단(metaphysis)부위에서는 골외막의 증식성 변화와 함께 신생골조직의 현저한 증식이 관찰되었다.

3. 체중의 변화

관절염을 유발한 대조군, 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군은 정상군에 비해서 전체적으로 유의한 감소를 나타내었다. 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 전 실험과정동안 유의한 증가를 나타내었으나, 임의혈 전침군은 유의한 증가가 나타나지 않았다(Table 1).

4. 족근관절 두께의 변화

관절염을 유발한 대조군, 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군의 족근관절 두께는 정상군에 비해서 전체적으로 유의한 증가를 나타내었다. 반면에 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 전 실험과정동안 유의한 감소를 나타내었으나, 임의혈 전침군은 유의한 감소가 나타나지 않았다(Table 2).

5. 족부종의 변화

관절염을 유발한 대조군, 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군의 족부종은 정상군에 비해서 전체적으로 유의한 증가를 나타내었다. 그러나, 족삼리 및 임의혈 전침군은 대조군에 비해서 전 실험과정동안 통계학적으로 유의한 감소는 인정되지 않았다(Table 3).

Table 1. Effects of 2 Hz Electro-Acupuncture (ST36) on the Body Weight of Adjuvant-induced Arthritic Rats

Group	Days after Adjuvant Injection (g)			
	1st day	3rd day	5th day	7th day
Normal(n=8)	270.30 ± 3.77a	278.80 ± 5.41	286.60 ± 5.68	283.00±6.14
Control(n=8)	219.90 ± 7.99*	206.90 ± 5.28*	203.30 ± 6.47*	189.90±9.60*
ST36(n=8)	240.33 ± 6.01*,#	233.11 ± 5.56*,#	228.66 ± 5.58*,#	214.66±5.72*,#
NA(n=8)	235.64 ± 4.17*	226.20 ± 5.10*	219.70 ± 5.01*	212.90±5.52*

a : data are shown as Mean±SD.

Normal : saline injected and treated with distilled water.

Control : adjuvant injected and treated with distilled water.

ST36 : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at ST36.

NA : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at non acupoint.

* : Statistically significant compared with normal group(p<0.05).

: Statistically significant compared with control group(p<0.05).

Table 2. Effects of 2 Hz Electro-Acupuncture (ST36) on the Ankle Joint Thickness of Adjuvant-induced Arthritic Rats

Group	Days after Adjuvant Injection (%)		
	3	5	7
Normal(n=8)	8.31 ± 1.19a	17.50 ± 6.22	20.33 ± 2.44
Control(n=8)	29.65 ± 2.01*	51.64 ± 7.58*	77.19 ± 8.24*
ST36(n=8)	15.66 ± 3.91#	32.38 ± 6.79#	41.73 ± 7.23#
NA(n=8)	28.15 ± 5.96*	53.90 ± 9.62*	63.39 ± 12.12*

a : data are shown as Mean±SD.

Normal : saline injected and treated with distilled water.

Control : adjuvant injected and treated with distilled water.

ST36 : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at ST36 .

NA : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at non acupoint.

* : Statistically significant compared with normal group(p<0.05).

: Statistically significant compared with control group(p<0.05).

Table 3. Effects of 2 Hz Electro-Acupuncture (ST36) on the Paw Edema Volume of Adjuvant-induced Arthritic Rats

Group	Days after Adjuvant Injection (%)		
	3	5	7
Normal(n=8)	4.80 ± 1.78a	9.60 ± 3.57	-1.32 ± 2.08
Control(n=8)	14.18 ± 6.05*	40.14 ± 10.33*	46.76 ± 9.30*
ST36(n=8)	13.05 ± 6.04	32.59 ± 8.01	39.70 ± 8.96
NA(n=8)	13.43 ± 4.38	35.07 ± 7.30	36.17 ± 11.09

a : data are shown as Mean±SD.

Normal : saline injected and treated with distilled water.

Control : adjuvant injected and treated with distilled water

ST36 : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at ST36.

NA : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at non acupoint.

* : Statistically significant compared with normal group(p<0.05).

6. 혈액학적 분석

관절염을 유발한 대조군은 정상군에 비해서 WBC, segment neutrophil 및 lymphocyte가 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다. 그러나 족삼리 및 임의혈 전침군은 대조군과의 유의한 차이가 인정되지 않았다(Table 4).

7. 활액내 PGE2 함량의 변화

FCA 주사 후 실험최종일에 채취한 슬관절 활액내 PGE₂ 함량의 변화는 대조군의 경우 정상군에 비

해서 유의성 있게 증가되었으며, 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 유의하게 감소하였으나, 임의혈 전침군은 통계학적인 차이가 인정되지 않았다(Table 5).

8. NADPH-d 양성세포수 변화

NADPH-d 양성 반응은 대조군의 경우 정상군에 비해서 NADPH-d 양성세포수가 유의하게 감소하였다. 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 유의하게 증가하였으나, 임의혈 전침군은 통계학적인 차이가 인정되지 않았다(Table 6).

Table 4. Effects of 2 Hz Electro-Acupuncture (ST36) on the WBC count, Segment Neutrophil and Lymphocyte of Adjuvant-induced Arthritic Rats

Group	WBC (103/ μ l)	Neutrophil (%)	Lymphocyte (%)
Normal(n=8)	2.86 \pm 0.22a	0.82 \pm 0.05	1.91 \pm 0.16
Control(n=8)	7.98 \pm 0.40*	5.77 \pm 0.41*	2.13 \pm 0.14*
ST36(n=8)	8.41 \pm 0.44	5.63 \pm 0.33	2.67 \pm 0.30
NA(n=8)	9.25 \pm 0.51	5.91 \pm 0.23	3.27 \pm 0.48

a : data are shown as Mean \pm SD.

Normal : saline injected and treated with distilled water.

Control : adjuvant injected and treated with distilled water.

ST36 : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at ST36.

NA : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at non acupoint.

* : Statistically significant compared with normal group(p<0.05).

Table 5. Effects of 2 Hz Electro-Acupuncture (ST36) on the Prostaglandin E2 (PGE2) Concentration in Synovial Fluid of Knee Joint of Adjuvant-induced Arthritic Rats

Group	PGE2 Concentration (pg/ml)
Normal(n=8)	1689.00 \pm 148.27a
Control(n=8)	4503.42 \pm 274.41*
ST36(n=8)	3634.85 \pm 247.25#
NA(n=8)	4629.42 \pm 393.58

a : data are shown as Mean \pm SD.

Normal : saline injected and treated with distilled water.

Control : adjuvant injected and treated with distilled water.

ST36 : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at ST36.

NA : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at non acupoint.

* : Statistically significant compared with normal group(p<0.05).

: Statistically significant compared with control group(p<0.05).

Table 6. Effects of 2 Hz Electro-Acupuncture (ST36) on the Number of NADPH-d positive neurons in Dorsal Horn of Adjuvant-induced Arthritic Rats

Group	No. of NADPH-d positive cells
Normal(n=8)	15.37 ± 1.67a
Control(n=8)	4.93 ± 0.49*
ST36(n=8)	14.62 ± 1.92#
NA(n=8)	5.37 ± 0.70

a : data are shown as Mean±SD.

Normal : saline injected and treated with distilled water.

Control : adjuvant injected and treated with distilled water.

ST36 : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at ST36.

NA : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at non acupoint.

* : Statistically significant compared with normal group(p<0.05).

: Statistically significant compared with control group(p<0.05).

IV. 고찰

류마티오이드 관절염은 자가면역질환의 일종으로 활액막의 만성적 비대 및 염증반응을 유발시켜 관절 연골과 그 주위 조직을 파괴하는 질환이며 주로 다발성 관절염을 일으킨다. 초기에는 관절의 부종과 통증을 초래하나 진행됨에 따라 특징적인 관절변형 및 강직이 나타난다²⁸⁾.

이 질환의 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았지만, 자가면역 과정에서 유발되는 관절강내 구성성분의 변화는 활액내의 type II collagen의 증가²⁹⁾, proteoglycan의 감소³⁰⁾, heat shock protein의 증가²⁾, PGE₂의 증가^{31,32)} 등이며, 여기에는 IL-1³⁰⁾, IL-6³³⁾, TNF-α³⁴⁾ 등의 proinflammatory cytokine이 관여하여 관절 손상을 유도하는 것으로 알려져 있다.

최근 연구에 의하면 NO가 연골 proteoglycan의 합성을 방해하고 복잡한 과정을 거쳐 염증반응에 관여하며, 류마티오이드 관절염을 앓고 있는 환자의 활액내에서 NO의 수치가 변화되는 것으로 나타나 NO가 류마티오이드 관절염의 진행에 관여하는 것으로 알려져 있다⁹⁻¹¹⁾.

치료법으로는 살리실산염, NSAIDs, 부신피질호르몬 등의 약물이 사용되고 있으나 장기간 계속되는 질환의 産物 등을 유의미하게 개선시키지는 못하며, 장기간 사용시 순환계와 위장관계 및 신장계에 심각한 부작용을 초래할 수도 있어 보다 안정적이고 효과적인 치료제의 개발이 필요한 실정이다³⁵⁻³⁶⁾.

류마티오이드 관절염은 한의학에서 痛風, 歷節風, 鶴膝風, 白虎風 등으로 표현되어 주로 痺證의 범주에 속하며, 素體虛弱, 正氣不足, 氣血虛弱, 陽氣不足, 營衛氣虛, 陰陽不足, 腎虛, 血虛 및 肝腎不足 등으로 인하여 風寒濕邪 등이 侵襲함으로써 內因과 外因이 相合하여 經絡에 壅滯되고, 筋脈, 肌肉, 筋骨에 侵襲하여 氣血凝滯 및 氣血運行을 不暢하게 하여 筋脈과 關節의 腫脹, 畸形 및 屈伸不利를 일으키는 것이라 하였다³⁷⁻⁴⁰⁾.

《金匱要略》은 최초로 “歷節風”을 완고한 痺證으로 언급하면서 관절의 심한 통증과 不能屈伸(관절변형 및 기능상실) 증상이 수반된다고 하여 서양의학의 류마티스 관절염과 매우 흡사한 질환으로 서술하였고, 치료에는 桂枝芍藥知母湯과 烏頭湯을 활용하였다⁴¹⁾. 후세의 痺證 및 歷節風에 관한 처방은 대부분 이를 토대로 병인변증에 따라 다양하게 제시되었고, 그 중 《方藥合編》은 고대 여러 문헌에 수록된 痺證方을 上統·中統·下統과 增補方으로 비교적 잘 정리하여 三氣飲, 獨活寄生湯, 大防風湯, 疎風活血湯, 靈仙除痛飲, 烏藥順氣散, 大羌活湯, 行濕流氣散, 蠲痺湯, 解濕湯, 附子八物湯, 芍藥知母湯, 保安萬靈丹, 虎骨膠丸, 健骨至神煎 등 歷節風, 痺痛, 鶴膝風을 치료하는 처방을 상세히 설명하였다⁴²⁾. 최근의 자료에 따르면 한약에 관련된 최초의 본초서지 《神農本草經》에 수록된 365종의 약물 중 風寒濕痺에 직간접적으로 효과가 있는 것은 59종에 이른다고 소개하였다⁴³⁾.

본 실험에 이용된 족삼리의 위치는 脛骨粗面外側

犢鼻 下 3寸 [犢鼻-外踝尖 16寸]이고 혈성은 理脾胃, 調中氣, 和腸消滯疏風化濕, 通調經絡氣血, 扶正培元으로써 족양명위경의 합土穴로 回陽九針穴, 六腑下合穴(胃), 四總穴, 中風七處穴, 四關穴 중의 하나에 포함되며, 류마티스 관절염을 포함한 여러 가지 근골격계 질환에 응용되어 진다⁴⁴⁾.

이와 같이 다양한 한약 및 침치료가 근골격계 질환에 효과가 있는 것으로 문헌에 기록되어 있으나 류마티스 관절염은 아직 난치성 질환의 하나로 남아 있으며, 원인 규명이 명확하게 밝혀져 있지 않다. 그동안 류마티스 관절염의 면역학적 병인은 중요한 작용기전으로 지목되어 왔지만 이에 대한 각종 견해차이가 존재하며, 여러 가지 증상의 다양성으로 인하여 정확한 target 치료가 아닌 이상 그 효용성은 한계를 드러내고 있다. 이러한 한계를 넘어서기 위하여 국내외에서 류마티스 관절염에 대한 소염진통, 면역조절치료제의 개발을 경쟁적으로 추진하고 있으며, NSAID나 DMARD 등의 치료법이 널리 활용되고 있다. 그러나 장기적인 치료를 요구하는 류마티스 환자에게 DMARD 치료과정에서 소화기 장애 등 일부 부작용이 제기되는 한편 이에 대한 비용부담도 적지 않아 새로운 대안을 찾으려는 움직임이 잇따르고 있다⁴²⁾.

류마토이드 관절염의 병태모델로서는 collagen 유발 관절염, adjuvant 유발 관절염, aviridine 유발 관절염, pristane 유발 관절염 및 oil 유발 관절염 등 많은 방법이 알려져 있는데^{45,46)}, 그 중 adjuvant 유발 관절염은 1956년 Pearson⁴⁷⁾에 의해 최초로 언급된 실험적 질환으로⁴⁸⁾ 비장과 부신의 종대, 체중감소, 다발성관절염, 백혈구 증가 등이 나타나 그 임상경과가 인체의 류마토이드 관절염과 매우 유사하여 관절염의 연구와 항염제의 연구개발에 유용하게 사용되는 실험 모델이다⁴⁹⁾.

한의학에서 adjuvant 유발 관절염에 대하여 약침⁵⁰⁻⁵³⁾ 및 한약투여^{16-18,56-60)} 등을 통한 연구가 시행되어져 왔고 박⁶¹⁾ 등은 저빈도 전침을 통한 척수에서의 P 물질과 trk A mRNA 발현조절에 미치는 영향에 대해서 연구하였으나 저빈도 족삼리 전침자극을 이용하여 형태학적, 병리학적 조직관찰 및 PGE₂, NOS 발현등에 관하여 그 효과를 관찰한 연구는 전무한 실정이다.

이에 저자는 저빈도 족삼리 전침자극이 류마토이드 관절염에 미치는 영향을 알아보기 위하여 흰쥐에 adjuvant로 관절염을 유발한 후 형태학적인 관찰,

병리조직학적인 소견, 체중의 변화, 족근관절 두께 검사, 족부종의 변화, 혈액학적 분석, 활액내 Prostaglandin E₂(PGE₂)의 함량측정 및 척수의 NADPH-d 조직화학염색법등을 수행하였다.

류마토이드 관절염은 형태계측학적으로 관절부종, 변형, 체중감소 등의 증상이 나타날 수 있으며⁶²⁾, 본 연구에서 대조군에서는 실험 14일에 모든 개체에서 후지의 발적 및 종창이 관찰되었다.

관절염을 유발한 대조군, 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군은 정상군에 비해서 체중이 전체적으로 유의한 감소를 나타내었다. 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 전 실험과정동안 유의한 증가를 나타내었으나, 임의혈 전침군은 유의한 증가가 나타나지 않았다.

족근관절의 두께를 측정한 결과, 관절염을 유발한 대조군, 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군의 족근관절 두께는 정상군에 비해서 전체적으로 유의한 증가를 나타내었다. 반면에 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 전 실험과정동안 유의한 감소를 나타내었으나, 임의혈 전침군은 유의한 감소가 나타나지 않았다.

족부종의 증가율을 측정한 결과, 관절염을 유발한 대조군, 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군의 족부종은 정상군에 비해서 전체적으로 유의한 증가를 나타내었다. 그러나, 족삼리 및 임의혈 전침군은 대조군에 비해서 전 실험과정동안 통계학적으로 유의한 감소는 인정되지 않았다.

혈액학적 분석에서는 관절염을 유발한 대조군은 정상군에 비해서 WBC, segment neutrophil 및 lymphocyte가 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다. 그러나, 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군은 대조군과의 유의한 차이가 인정되지 않았다.

FCA 주사 후 실험최종일에 채취한 슬관절 활액내 PGE₂ 함량의 변화는 대조군의 경우 정상군에 비해서 유의성 있게 증가되었으며, 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 유의하게 감소하였으나, 임의혈 전침군은 통계학적인 차이가 인정되지 않았다.

PGE₂는 화학적, 물리적 또는 IL-1 β 등의 여러 종류의 cytokine 작용으로 인지질효소가 활성화되면 세포막 인지질이 arachidonic acid로 분해되고 arachidonic acid가 cyclooxygenase의 작용으로 분해되어 생성되는 세포막 인지질의 최종 대사산물이다⁶³⁾. PGE₂는 파골세포를 활성화시키는 생리적 골흡수 유도체로서 염증반응시 많은 염증세포들로부터 분비되

어 혈관확장, 발열 및 통증을 유발하는 중요 인자로 류마티드 관절염에서 증가되는 것으로 알려져 있다⁶⁴⁾.

NO는 L-arginine의 guanidino nitrogen이 NOS에 의해 산화되어 생성되는데 면역계에서 주로 방어물질로 작용하여 항암 및 항미생물 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 면역계에서 cytokine의 영향을 받아 면역효과세포가 많은 양의 NO를 생성할 수 있게 유도되면 NO가 면역염증부위에 유리되어 Fe-S를 함유하는 효소의 작용을 억제시키거나 DNA에 손상을 미쳐 세포의 성장을 저해시키거나 치사시키는 작용이 있다. 따라서 많은 양의 NO는 면역염증 반응시 조직의 손상을 야기시킬 뿐만 아니라 주위의 정상 조직까지 손상을 초래할 수 있다⁶⁵⁾.

NOS는 항상 존재하는가 혹은 어떤 물질에 의해 유도되는가에 따라 구성효소 형태인 cNOS와 유도효소 형태인 iNOS로 나뉘며, 최근 연구결과에 따르면 IL-1 β , TNF- α 에 의해 관절 연골세포 및 활막세포에서 iNOS가 유도되고 이로 인해 NO가 생성된다고 하였다⁶⁶⁾.

NO에 관한 연구는 NO의 작용시간이 매우 짧기 때문에 주로 NOS나 그 안정화된 부산물인 nitrite 혹은 nitrate를 대상으로 이루어지고 있다. 즉 조직이나 세포에서 NOS의 발현 유무를 보아 간접적으로 NO의 생성을 알아낼 수 있는 것이다⁶⁷⁾.

NOS를 관찰하는 방법으로 NADPH-d 조직화학을 사용하는데 이 방법은 NOS가 nitroblue tetrazolium(NBT)을 물에 녹지 않는 NBT formazan으로 환원시키는 NADPH-d 활성화작용이 있다는 원리를 이용한 방법이다. 이 작용에는 NADPH가 필요하며 NOS는 NADPH를 전자 공여자로 필요로 하며 NOS의 효소활성은 NADPH-d 활성도와 비례한다고 알려져 있다⁶⁷⁾.

본 연구를 통하여 관찰한 척수에서의 NOS 발현은 대조군의 경우 정상군에 비해서 유의성 있게 감소되었으며, 족삼리 처치군은 대조군에 비해서 유의하게 증가하였으나, 임의혈 처치군은 통계학적인 차이가 인정되지 않았다.

이상의 내용으로 종합하면 저빈도 족삼리 전침자극이 adjuvant 유발 관절염의 증상을 완화시키며 병변의 진행 및 PGE₂의 발현을 억제하는데 효과가 있음을 알 수 있다.

따라서 앞으로 전침자극에 대한 다각적인 연구가 이루어져 향후 임상에서 류마티드 관절염의 치료

방법으로서 침치료가 널리 활용되길 기대한다.

V. 결 론

저빈도 족삼리 전침자극이 adjuvant 유발 관절염에 미치는 영향을 알아보기 위하여 흰쥐에 관절염을 유발하고 전침치료를 한 후 형태학적인 관찰, 병리조직학적인 소견, 체중의 변화, 족근관절 두께 검사, 족부종의 변화, 혈액학적 분석, 활액내 Prostaglandin E₂(PGE₂)의 함량측정 및 척수의 NADPH-d 조직화학염색법등을 수행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대조군에서는 FCA 주입 후 8일(실험개시일)부터 후지의 발적 및 종창이 나타나는 개체가 발생되기 시작하여, 14일에는 모든 개체에서 후지의 발적 및 종창이 관찰되었다.
2. 관절염을 유발한 대조군, 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군은 정상군에 비해서 체중이 전체적으로 유의한 감소를 나타내었다. 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 전 실험과정동안 유의한 증가를 나타내었으나, 임의혈 전침군은 유의한 증가가 나타나지 않았다.
3. 족근관절의 두께를 측정한 결과, 관절염을 유발한 대조군, 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군의 족근관절 두께는 정상군에 비해서 전체적으로 유의한 증가를 나타내었다. 반면에 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 전 실험과정동안 유의한 감소를 나타내었으나, 임의혈 전침군은 유의한 감소가 나타나지 않았다.
4. 족부종의 증가율을 측정한 결과, 관절염을 유발한 대조군, 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군의 족부종은 정상군에 비해서 전체적으로 유의한 증가를 나타내었다. 그러나, 족삼리 및 임의혈 전침군은 대조군에 비해서 전 실험과정동안 통계학적으로 유의한 감소는 인정되지 않았다.
5. 혈액학적 분석에서는 관절염을 유발한 대조군은 정상군에 비해서 WBC, segment neutrophil 및 lymphocyte가 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다. 그러나 족삼리 전침군 및 임의혈 전침군은 대조군과의 유의한 차이가 인정되지 않았다.

6. FCA 주사 후 실험최종일에 채취한 슬관절 활액내 PGE₂ 함량의 변화는 대조군의 경우 정상군에 비해서 유의성 있게 증가되었으며, 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 유의하게 감소하였으나, 임의혈 전침군은 통계학적인 차이가 인정되지 않았다.
7. 척수에서의 NOS 발현은 대조군의 경우 정상군에 비해서 유의성 있게 감소되었으며, 족삼리 전침군은 대조군에 비해서 유의하게 증가하였으나, 임의혈 전침군은 통계학적인 차이가 인정되지 않았다.

VI. 참고문헌

1. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis ; Pathophysiology and implication for therapy. N Engl J Med. 1990 ; 1277-1289.
2. 해리슨 번역 편찬위원회. 해리슨 내과학. 서울 : 도서출판 정담. 1997 ; 1779-1785.
3. 전국의과대학교수 역. 오늘의 진단 및 치료. 서울 : 한우리. 1999 ; 892-899.
4. 서울대학교 의과대학 내과학교실. 내과학. 서울 : 군자출판사. 1996 ; 1243-1287.
5. 김동집, 박동준. 류마티스 關節炎의 병인. 대한류마티스학회지. 1994 ; 1(1) : 1-12.
6. 大韓病理學會. 病理學. 서울 : 高文社. 1990 ; 1166-1170.
7. 박경아, 이원택, 박미경, 이종은. 조직학. 서울 : 고려의학. 1992 ; 127.
8. 김노경. 내과학. 서울 : 고려의학. 1998 ; 877-878, 884.
9. Stefanovic-Racic M. Nitric Oxide and Arthritis. Arthritis and Rheumatism. 1993 ; 36(8) : 1036-1045.
10. Evans CH, Stefanovic-Racic M, Lancaster JR. Nitric Oxide and Its Role in Orthopaedic Disease. Clin Orthop. 1995 ; 312 : 275-296.
11. Evans CH. Nitric Oxide in Arthritis. Methods. 1996 ; 10(1) : 38-42.
12. 최도영, 이재동, 백용현, 이송실, 유명철, 한정수, 양형인, 박상도, 유미현, 박은경, 박동석. 류마티스 관절염에 대한 한약의 면역학적 연구동향. 대한침구학회지. 2003 ; 21(4) : 177-196.
13. 權宰植. 痺證. 서울 : 鼎談. 1993 ; 207-208.
14. 구민숙. 柴胡藥鍼이 생쥐의 Adjuvant 誘發 關節炎에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002 ; 19(3) : 51-63.
15. 諸正鎭. 血府逐瘀湯이 Adjuvant 誘發 關節炎에 미치는 影響. 경희대학교대학원. 1993.
16. 李世鉉. 行濕流氣散이 Adjuvant 關節炎에 미치는 影響. 대전대학교대학원. 1992.
17. 申剛雨. 三氣飲과 三氣飲去附子가 Adjuvant 關節炎에 미치는 實驗的 比較 研究. 대전대학교대학원. 1995.
18. 金在柱. CFA(Complete Freund's Adjuvant)에 의해 유발된 關節炎 白鼠모델에 있어서 大防風湯의 鎮痛效果. 圓光大學校 韓醫學專門大學院. 2001.
19. 李敏湜. 防風湯이 Adjuvant 誘發 關節炎에 미치는 影響. 東醫物理療法科學會誌. 1994 ; 4(1) : 135-146.
20. 서해경. 獨活寄生湯加猫脛骨이 Adjuvant 관절염에 미치는 영향. 한방재활의학과학회지. 2001 ; 11(2) : 111-124.
21. 서운정. FCA(Freund's Complete Adjuvant)에 의해 유발된 關節炎 白鼠모델에 있어서 大羌活湯의 鎮痛效果. 圓光大學校 韓醫學專門大學院. 2003.
22. 권순정. 活絡湯이 Adjuvant 誘發 關節炎의 浮腫 및 血液에 미치는 影響. 경원대학교대학원. 2002.
23. 김기영. 羌活除痛飲 및 羌活除痛飲加紅花子가 Adjuvant 關節炎에 미치는 影響. 동신대학교대학원. 2000.
24. 백용현, 최도영, 박동석. Adjuvant 유발 관절염에 대한 전침자극의 진통효과 및 그 기전에 관한 연구. 대한침구학회지. 2003 ; 20(3) : 117-130.
25. 고흥균. 흰쥐에서의 골도분층에 의한 상응혈위. 대한침구학회지. 1999 ; 16(3) : 115-122.
26. Wittenberg RH, Willburger RE, Kleemeyer KS, Peskar BA. In vitro release of prostaglandins and leukotrienes from synovial tissue, cartilage and bone in degenerative

- joint diseases. *Arthritis and Rheumatism*. 1993 ; 36 : 1444-1450.
27. Abbadie C, Besson JM, Calvino B. C-fos expression in the spinal cord and pain-related symptoms induced by chronic arthritis in the rat are prevented by pretreatment with Freund Adjuvant. *Journal of Neuroscience*. 1994 ; 14(10) : 5865-5871.
 28. Wyngaarden JB. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia : WA Saunders company. 1992 : 1508-1515.
 29. Klareskog L, Johnell O, Hulth A, et al. Reactivity of monoclonal anti-type II collagen antibodies with cartilage and synovial tissue in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1986 ; 29(6) : 730-738.
 30. Mc. Donnell J, Hoerrner LA, Lark MW, et al. Recombinant human interleukin-1 β induced increase in levels of proteoglycans, stromelysin, and leukocytes in rabbit synovial fluid. *Arthritis and Rheumatism*. 1992 ; 35 : 799-805.
 31. Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, et al. Potential antiinflammatory effects of interleukin 4 : Suppression of human monocyte tumor necrosis factor α , interleukin 1, and prostaglandin E2. *Medical Science*. 1989 ; 86 : 3803-3807.
 32. Angel J, Colard O, Chevy F, Fournier C. Interleukin-1 mediated phospholipid breakdown and arachidonic acid release in human synovial cells. *Arthritis and Rheumatism*. 1993 ; 36(2) : 158-167.
 33. Houssiau FA, Devogelaer JP, Damme JV, et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1988 ; 31(6) : 784-788.
 34. Manicout DH, Triki, Fukuda K, Devogelaer JP, et al. Levels of circulating tumor necrosis factor α and interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1993 ; 36(4) : 490-499.
 35. 김성운. 류머티스 관절염의 진단과 치료. 가정 의학회지. 1993 ; 15(1) : 51-57.
 36. 金種云. 藥物療法. 서울 : 서울대학교출판부. 1992 : 305-311.
 37. 周命新. 醫門寶鑑. 서울 : 一中社. 1990 : 224-538 ; 喻昌. 醫門法律. 上海 : 上海科學技術出版社. 1992 : 117.
 39. 婁多峰. 痺證治驗. 河南 : 河南科學技術出版社. 1983 : 1.
 40. 葉橘泉. 現代實用中藥. 香港 : 醫林書局. 1957 : 276-277.
 41. 余眞 《金櫃要略》 歷節病探析. 중국중의기초 의학잡지. 2000 ; 6(7) : 13-15.
 42. 이중휘, 송태원, 오민석. 《방약합편》에 수록된 비증처방에 대한 연구. 대전대 한의학연구소 논문집. 2001 ; 10(1) : 375-383.
 43. 張鐵軍. 抗風濕中草藥彩色圖譜. 북경 : 중국중 의약출판사. 1997 : 1.
 44. 전국한의과대학 침구경혈학교수 편저. 침구학 (상). 집문당 : 서울. 2004 : 382-384.
 45. Socoloff L. Animal models of rheumatoid arthritis. *Int Rev Exp Pathol*. 1984 ; 26 : 107-145.
 46. Bendele A, McComb J, Gould T, Sennello G, Chlipala E, Guy M. Animal models of arthritis : Revelance to human disease. 1999 ; 27 : 134-42.
 47. Pearson CM. Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvant. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956 ; 91 : 95-100.
 48. 孫東佑. 趁痛散이 흰쥐의 adjuvant 유발 관절염 및 척수내 c-fos 발현에 미치는 영향. 세 명대학교대학원. 2004.
 49. 長紹元. 生藥에 의한 Adjuvant 關節炎의 抑制. 生藥學會誌. 1982 ; 36 : 78-81.
 50. 金正坤. 鍼灸 및 秦芫 水鍼이 흰쥐의 Adjuvant 關節炎에 미치는 影響. 慶熙大學校大學院. 1989.
 51. 羅昌洙. 艾灸와 麝香牛黃熊膽 藥鍼이 Adjuvant 關節炎에 미치는 影響. 慶熙大學校大學院. 1994.
 52. 朴吉炳. 濃度別 蜂毒 藥鍼이 白鼠의 Adjuvant 關節炎 및 血清學的 變化에 미치는 影響. 大

- 田大學校大學院. 1996.
53. 俞元根. 濃度別 紅花 水鍼이 흰쥐의 Adjuvant 誘發 關節炎에 미치는 影響. 東國大學校大學院. 1997.
 54. 金泳兌. 天授根 藥鍼이 Adjuvant 誘發 關節炎에 미치는 影響. 慶熙大學校大學院. 2001.
 55. 金容湜. 玄胡索·赤芍藥·紅花 混合藥鍼이 Adjuvant 關節炎에 미치는 影響. 暎園大學校大學院. 2001.
 56. 權垺. 木瓜의 Adjuvant 關節炎에 대한 實驗的 研究. 尙志大學校大學院. 2002.
 57. 申智元. 鹿角의 Adjuvant 關節炎에 대한 實驗的 研究. 尙志大學校大學院. 2002.
 58. 金荀中. Adjuvant 關節炎에 疏經活血湯合黃連解毒湯이 미치는 實驗的 研究. 大田大學校大學院. 1992.
 59. 金在柱. CFA(Complete Freund's Adjuvant)에 의해 유발된 關節炎 白鼠 모델에 있어서 大防風湯의 鎮痛效果. 圓光大學校 韓醫學專門大學院. 2001.
 60. 金哈勳. 류마티스樣 關節炎에 應用되는 防己의 效能에 관한 實驗的 研究. 慶熙大學校大學院. 1987.
 61. 박희준, 임사비나, 이향숙, 하영추, 왕운, 한제생, 이해정. 저빈도 전침이 만성 단발성 관절염 치료효과 및 척수에서의 P물질과 trk A mRNA 발현조절에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002 ; 19(6) : 97-110.
 62. Lee DM. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2001 ; 358(15) : 903-911.
 63. 대한병리학회. 병리학. 서울 : 고문사. 2003 : 79, 80.
 64. 김형룡, 강장숙. Cyclic AMP analog와 PGE2가 마우스 조골세포의 활성화에 미치는 영향. The Journal of Wonkwang Biomaterial · Implant Research Institute. 1996 ; 5(2) : 63-76.
 65. 金貞娟, 宋勇善. 虎杖根에 의한 NO 生成抑制가 Adjuvant로 誘發된 關節炎에 미치는 影響. 韓方再活醫學會誌. 1997 ; 7(1) : 46-63.
 66. 권용화. 염증성 관절염에서 Nitric Oxide(NO)의 역할에 관한 연구. 한양대학교대학원. 1995.
 67. 李政縣. 耳鍼刺戟이 絶食Stress로 인한 흰쥐의 大腦皮質 NADPH-diaphorase 神經細胞에 미치는 影響. 世明大學校大學院. 2001.