

Anti-inflammatory Effect of Arbitrary Waveform Generator Treatment in Rats

Myung-Gyou Kim¹, Se-Na Lee¹, Ilbok Seo¹, Kanghyun Leem¹,
Kee Sun Ham² and Hye Kyung Kim^{3,†}

¹College of Korean Medicine, Semyung University, Jechon 390-711, Korea.

²College of Liberal Arts, and ³Department of Food & Biotechnology,
Hanseon University, Seosan 356-706, Korea

Inflammation is the complex biological response of injured tissues to harmful stimuli. A cascade of biochemical events propagates and matures the inflammatory response, involving the local vascular system, the immune system, and various cells within the injured tissue. The immune system is often involved with inflammatory disorders, demonstrated in both allergic reactions and some myopathies, with many immune system disorders resulting in abnormal inflammation. An Arbitrary Waveform Generator (AWG) is a piece of electronic test equipment used to generate electrical waveforms for the treatment of patients. The patients with gastritis and arthritis have been known to have a relatively favorable prognosis with AWG treatment. Accordingly, we examined the effects of AWG treatment in gastritis and arthritis animal model. The compound 48/80 was used to induce animal gastritis model. The tissue malonaldehyde (MDA) and serum histamine levels, and the activity of superoxide dismutase (SOD) in stomach tissue were measured. The tissue MDA and serum histamine levels in AWG treated groups exhibited the decreased tendency compared with control group, whereas the tissue SOD activity was slightly increased. The Freund's complete adjuvant was used to induce animal arthritis model as well. The paw edema volume and the width of ankle joint were determined. The AWG treatment significantly decreased the paw edema volume after 5th day of treatment. Although further studies should be performed to confirm the effects of AWG treatment, present study suggest that AWG treatment might be used as a complementary treatment for the gastritis or arthritis treatment.

Key Words: Arbitrary waveform generator (AWG), Anti-inflammatory, Arthritis, Gastritis

서 론

염증이란 신체에 가해진 외부 자극에 대응해서 그 손상을 국소화 시키고 손상 부위를 정상상태로 되돌리려는 방어기전에서의 다양한 변화를 총칭한다. 이 염증은 일반적으로 방어기구로서 취급되며, 다양한 세포와 사이토카인들이 관여하고 있다. 그러나 이들 반응의 불균형으로 인해 인체에 불리한 결과를 가져오기도 하는데, 염증의 5대 증상인 발열, 발적, 동통, 부종 또는 기능 장애 등이 그 대표적인 예이다. Lipopolysaccharide와 같은 외부

자극원이나 arachidonic acid 대사체 같은 내부 자극원들을 매개로 대식세포 등의 염증성 세포나 염증 부위로의 유입, 활성화 등으로 인해 염증이 발생하게 되며, 특히 대식세포의 경우 사이토카인이나 프로스타글란딘, NO 등을 대량 생산함으로써 염증 매개에 큰 역할을 하게 된다 (Nathan, 1987; Trowbridge and Emiling, 1997; Zamora et al., 2000).

이러한 염증은 직접 외부와 접하는 피부는 물론, 외부 음식물과 소화와 관련된 위, 십이지장 등의 소화기관에서부터 생식기나 골반, 뼈, 뇌에 이르기까지 외부, 혹은 내부 자극원에 의해 신체 각 부위에서 일어나게 되며 염증성 여드름, 위염, 관절염, 뇌염 등 다양한 염증성 질환을 일으키게 된다. 그 중 위염은 외부의 자극적인 음식물이나, 위산 및 펩신의 과다분비, HCl 생성 세포인 벽세포의 증가 등으로 인한 자극원의 증가나, 점막의 저항성 저하, 점액 분비 감소, 점막 혈류 장애, 중탄산 이온

*논문 접수: 2008년 1월 3일

수정재접수: 2008년 3월 13일

†교신저자: 김혜경, (우) 356-706 충남 서산시 해미면 대곡리 360번지, 한서대학교 식품생물공학과

Tel: 041-660-1454, Fax: 041-660-1402

e-mail: hkkim111@hanseo.ac.kr

의 분비 감소 등 방어 인자의 기능 저하로 인해 조직이 자극을 받음으로서 궤양 등 염증반응을 일으켜 생기는 질환이다. 발생 시기에 따라 급성 및 만성으로 나뉘며 염증반응이 급성으로 생긴 급성 위염의 경우 보통 자연 치유되며, 자극원의 오랜 지속 및 반복적 자극으로 인해 생긴 만성 위염의 경우 심하면 암으로 발전하기도 한다 (Correa, 1980; Steer, 1985; Seiki et al., 1989).

Compound 48/80은 N-methyl-pmethoxyphenyl ethylamine 과 formaldehyde를 축합하여 합성한 아미노산 중합체로서 (Baltzly et al., 1949) 비만세포를 자극하여 탈과립시키는 강력한 분비 자극 물질 중 하나이다 (Ennis et al., 1980). Compound 48/80은 세포막의 통로를 유발하여 지질 이중층의 투과성을 증가시킴으로서 세포외의 칼슘을 유입, 세포내 자유 칼슘의 양을 증가시키게 되고, 이러한 과정은 세포내의 cAMP와 cGMP의 양을 변화시켜 비만세포의 탈과립을 유도, 히스타민 및 각종 사이토카인을 분비하게 된다 (Baltzly et al., 1949; Ennis et al., 1980; Tasaka et al., 1986).

관절염은 다양한 원인으로 인해 관절이나 연골에 염증성 변화가 생긴 것을 총괄해서 지칭하는데, 외부의 충격이나 면역 체계의 이상, 노화 등 다양한 원인으로 연골이 파괴되거나 관절이 변형되는 등의 증상으로 인해 관절염이 발생하게 된다. 흔히 알려진 관절염으로는 류마티스 관절염, 퇴행성 관절염, 결핵성 관절염 등이 있는데, 류마티스 관절염은 면역 체계의 이상으로 활막에 있는 여러 염증세포들이 연골 파괴 및 관절의 변형을 가져와서 생기는 것으로 알려져 있으며, 퇴행성 관절염은 류마티스 관절염, 관절의 무리한 사용이나 반복적 사용, 관절 주위 근육 약화, 비만 같은 과체중으로 인해 콜라겐 구조의 변화, 프로테오글리칸 생성의 변화, 관절액 및 연골 세포 기능의 연골의 퇴행성 변화가 원인으로 알려져 있다. 결핵성 관절염은 결핵균이 신체의 다른 부분에서 이차적으로 관절강 안쪽까지 침입하여 연골을 파괴, 관절염을 일으킨다 (Pincus, 1995; Gordon et al., 2001; Silman, 2001).

전기자극은 물리치료에서 많이 사용하는 방법 중 하나로써 반복적 전기자극 및 근수축 운동을 유발함으로써 골격근의 활성화, ATPase 등의 효소 활성화, 생화학적 또는 생리학적 변화 등을 유도하여 몸의 기능을 활성화시켜 말초신경 손상 등의 신경 관련 손상이나 혹은 근력증강, 관절이나 근육 관련 질환 등 각종 병변을 치료한다. 전기자극 치료 방법은 파형 (waveform), 빈도, 시간 및 자극 강도 등의 조합으로 사용 장비 및 환자의 병변에 따라

다양하게 활용되며, 현재도 각 질환에 대한 전기자극이 미치는 영향은 다양하게 연구 중이다.

이에 본 실험은 래트에서 Compound 48/80 및 결핵균의 일종인 *M. tuberculosis* strain H37Ra를 이용하여 위염 및 관절염을 실험실적으로 유발시키고, Arbitrary Waveform Generator (AWG) 처치를 통하여 AWG가 위염 및 관절염과 같은 염증반응에 어떠한 효과를 나타내는지 확인하여 AWG의 임상 활용에 대한 기초 자료로서 제공하고자 수행되었다.

재료 및 방법

1. 래트에서의 AWG 처리의 위염발생 억제효과 실험

1) 실험동물

생후 6주령 내외의 SD계 수컷 래트 (샘타코, 한국)를 구입하여 온도 $23\pm 1^\circ\text{C}$, 습도 $55\pm 5\%$ 로 조정된 항온항습 사육장치 (대종기기사, 한국) 내에서 1주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 전 실험기간 동안 사료 (샘타코, 한국)와 음수는 자유 섭취케 하였다.

2) 실험군의 분류 및 처치

정상군 (n=8) 및 대조군 (n=8)은 보정틀에서 자극의 처치없이 매일 50분씩 4일간 구속였으며, 처치군은 (n=8)은 보정틀에 구속하여 등과 복부에 패드를 대고 종이테이프 로 감싸서 AWG 7137 (위염) 프로그램으로 매일 프로그램되어 있는 시간 (약 50분) 동안 12 mV로 4일간 처치하였다.

3) 위염 유발인자 주입

Compound 48/80 (Sigma, USA)을 식염수에 녹여 쥐를 잡기 3시간 전에 대조군과 처치군에게 복강주사 (1.5 mg/kg)하였다. 3시간 후 래트의 혈액을 채취, 상온에서 30분간 방치한 후 원심분리하여 혈청을 취하였다. 래트는 죽인 후 위 조직을 적출, 분쇄하여 조직 내 MDA 및 SOD를 측정하였다.

4) MDA 측정

MDA는 thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay를 이용하여 측정하였다. 각 샘플을 1.5 ml 튜브에 100 μl 씩 넣고 200 μl 의 10% Trichloro acetic acid (TCA)를 넣어 0°C 에서 15분간 반응시켰다. 그 후 원심분리하여 상층액만을 100 μl 취하여 같은 양의 0.67% Trichloroacetic Acid (TBA)와 100°C 에서 10분간 반응시켰다. 반응액을 100 μl 씩 취하여 흡광도 532 nm에서 측정, 표준액과 비교하여 정량하였다.

5) SOD 측정

SOD는 SOD Assay Kit (Dojindo Molecular Technologies, USA)를 이용하여 측정하였다. 96 well plate에 우선 샘플을 넣은 후 각 칸에 효자임을 20 μ l씩 넣어 활성산소를 억제시켰다. 그 후 테트라졸리움 수용액을 첨가해 준 후 450 nm의 흡광도에서 측정하여 SOD 활성을 계산하였다.

6) 히스타민 측정

혈청을 취하여 25배 희석한 후 각 100 μ l씩 취하여 96 well plate에 분주하고 각 well에 1 M의 수산화나트륨을 50 μ l씩 넣었다. 이후 o-프탈디알데하이드 (1 mg/ml, SIGMA, USA)를 에탄올에 녹여 100 μ l씩 넣고 4분간 형광 발색시켰다. Excitation 360/40, Emission 460/40에서 위 방법대로 만든 히스타민 표준 용액과 같이 측정하였으며 표준곡선을 구하여 각 시료를 정량하였다.

7) 통계처리

실험 효과를 판정하기 위해 one way ANOVA test를 이용하였고 사후검정을 위해 대조군과 비교하는 Dunnett's post hoc test를 사용하였다. 통계학적 유의성은 $P < 0.05$ 이 하인 것으로 하였다.

2. 래트에서의 AWG 처리에 의한 관절염 치료 효과

1) 실험동물

체중 190 g 내외의 SD계 수컷 래트 (샘타코, 한국)를 구입하여 온도 $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 습도 $55 \pm 5\%$ 로 조정된 항온항습 사육장치 (대중기기상사, 한국) 내에서 1주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 전 실험기간 동안 사료 (제일제당, 한국)와 음수는 자유 섭취케 하였다.

2) 관절염의 유발

Mycobacterium tuberculosis strain H37Ra (Difco, USA)를 유발에 곁게 같이 light mineral oil (Sigma, USA)로 5 mg/ml의 농도가 되도록 Freund's complete adjuvant (FCA)를 제조하여 FCA 0.1 ml을 흰쥐의 미근부 피내에 1회 주입하여 관절염을 유발시켰다.

3) 실험군의 분류 및 처치

8마리의 흰쥐에는 light mineral oil만을 접종하였고, 40마리의 흰쥐에는 FCA를 접종하였다. FCA 접종 후 10일에 육안적으로 관절염이 양측 후지에 모두 발생한 개체를 선별하고, 선별된 개체의 족부종을 측정하여, 부종의 정도가 양측이 비슷한 개체 16마리를 재선별하였다. 정상군 (n=8)은 light mineral oil만을 접종하고 아무 처치도 안하였으며, 대조군 (n=8)은 FCA를 접종하여 관절염이 유발된 군으로 보정틀에서 자극의 처치없이 매일 45분

씩 10일간 구속하였다. 처치군 (n=8)은 FCA를 접종하여 관절염이 유발된 군으로 보정틀에 구속하여 양측 후지의 발등에 패드를 대고 종이테이프를 감싸 매일 45분간 AWG 7263 프로그램으로 13 mV, 10일간 처치하였다.

3. 체중의 측정

실험 0일 (FCA 접종 후 10일), 5일, 7일, 10일 (FCA 접종 후 20일)에 모든 개체의 체중을 측정하였다.

4. 족부종 (paw edema volume)의 측정

실험 0일, 5일, 7일, 10일에 모든 개체의 좌측 및 우측 후지의 족부종을 pletysmometer (UGO BASILE, 7141, Italy)를 이용하여 각각 3회 측정하고 평균값을 구하였다.

5. 족근관절 (ankle joint) 폭의 측정

실험 0일, 5일, 7일, 10일에 모든 개체의 좌측 및 우측 후지의 족근관절 폭을 digital calipper (Mitutoyo, CD-15CP, Japan)를 이용하여 각각 3회 측정하고 평균값을 구하였다.

6. 혈액학적 검사

실험 10일에 흰쥐 체중 kg당 pentobarbital sodium (Sigma, USA)을 100 mg의 농도로 복강주사하여 마취시킨 후 흉강을 개방하고 심장을 통해서 전혈을 채취하여 EDTA-2K tube에 분주하였으며 자동혈구계산기 (ADVIA, Bayer Co., Ireland)를 이용하여 적혈구, 총 백혈구, 호중구, 림프구의 수를 측정하였다.

7. 병리조직학적 검사

실험 10일에 전혈을 채취한 후 4% paraformaldehyde 용액으로 심장관류고정하고 우측 후지를 적출하였다. 후지를 동일한 고정액에 24시간 후고정하고 20% formic acid 용액에 침지시켜 2일간 탈회하였다. 탈회된 조직을 24시간 수세한 후, 족근관절의 정중시상단면을 만들어 일반적인 조직처리과정을 거쳐 파라핀 포매하고 5 μ m의 박절편을 만들어, Hematoxylin & Eosin 염색을 실시하여 병리조직학적 변화를 광학현미경으로 관찰하였다.

결 과

1. 래트에서의 AWG 처리의 위염발생 억제효과 실험

1) MDA Assay

SD계 래트에서의 AWG 처치로 인한 위 조직에서의

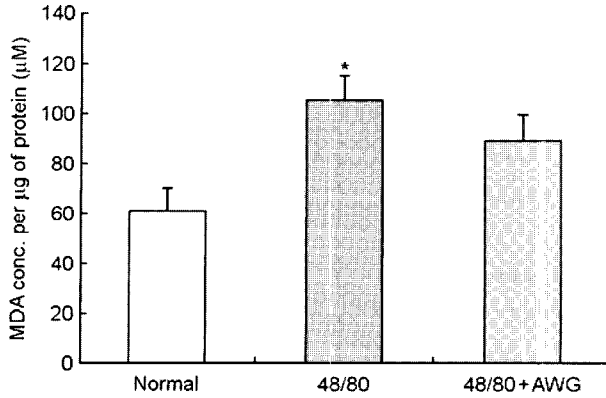


Fig. 1. Effects of AWG treatment on the compound 48/80-induced MDA elevation in male SD-rats. Normal: non-treated group, 48/80: compound 48/80 treated group, 48/80 + AWG: compound 48/80 and AWG treated group. *: statistically significant compared with normal group ($P < 0.05$).

protein 당 MDA의 억제율을 MDA assay를 통하여 측정하였다. 정상군의 경우 $61.31 \pm 8.86 \mu\text{M}$ 의 활성을 나타냈으며 대조군의 경우 $106.16 \pm 8.93 \mu\text{M}$ 로 증가하였고 처치군의 경우 $88.91 \pm 10.70 \mu\text{M}$ 로 감소하였음을 보여주었다. 정상군에 비하여 대조군은 통계적으로 유의하게 MDA 활성 증가를 나타내었으며 처치군의 경우 정상군에 비해 활성이 증가하는 경향을 나타내었지만 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 대조군과 처치군간의 MDA 억제율에서는 통계적인 유의성을 찾을 수 없었지만, AWG를 처리함으로써 MDA 활성을 억제시키는 경향을 확인할 수 있었다 (Fig. 1).

2) 위 조직에서의 SOD assay

SD계 래트에서의 AWG 처리로 인한 위 조직에서의 SOD의 활성을 측정하였다. 정상군의 경우 $16.76 \pm 0.29\%$ 의 활성을 나타냈으며 대조군과 처치군의 경우 각각 $37.21 \pm 2.54\%$ 및 $42.73 \pm 2.03\%$ 의 활성을 보여주었다. 정상군에 비하여 compound 48/80을 처리한 군들은 통계적으로 유의하게 SOD 활성 증가를 나타내었으며 대조군과 처치군간의 통계적인 유의성은 보이지 않았다 (Fig. 2).

3) 히스타민 분비

SD계 래트에서의 AWG 처리로 인한 혈청에서의 히스타민의 분비량을 측정하였다. 정상군의 경우 $28.97 \pm 4.56 \mu\text{g}$ 의 분비량을 나타냈으며 대조군의 경우 $55.24 \pm 8.31 \mu\text{g}$ 으로 증가하였고 처치군의 경우 $38.63 \pm 5.29 \mu\text{g}$ 으로 약간 감소하였음을 보여주었다. 대조군의 경우 정상군에 비해 통계적으로 유의한 히스타민 분비량 증가를 나타내었으며, 대조군과 처치군간의 히스타민 분비량에도 통계적인 유의성은 없었지만, AWG 처치군의 경우 대조군에

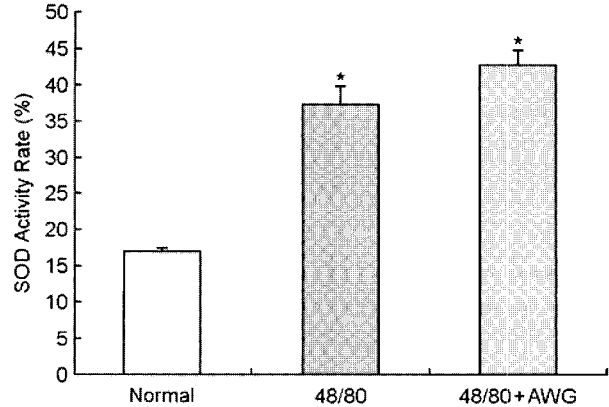


Fig. 2. Effects of AWG treatment on the compound 48/80-induced SOD elevation in male SD-rats. Normal: non-treated group, 48/80: compound 48/80 treated group, 48/80 + AWG: compound 48/80 and AWG treated group.

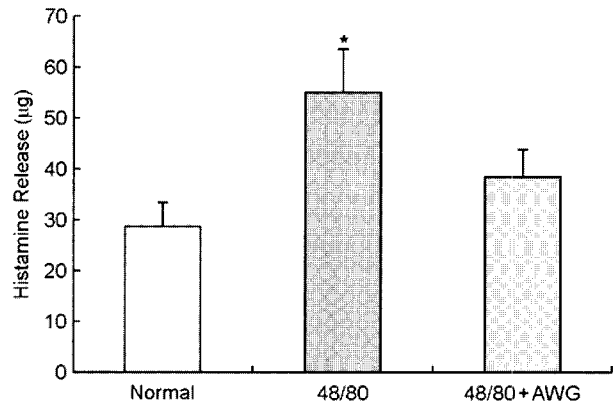


Fig. 3. Effects of AWG treatment on the compound 48/80-induced histamine releasing in male SD-rats. Normal: non-treated group, 48/80: compound 48/80 treated group, 48/80 + AWG: compound 48/80 and AWG treated group. *: statistically significant compared with normal group ($P < 0.05$).

비해 히스타민 분비량을 감소시키는 경향을 나타내었다 (Fig. 3).

2. 래트에서의 AWG 처리에 의한 관절염 치료 효과

1) 체중의 변화

실험 개시일 (FCA 접종 후 10일)부터 실험 종료일까지 대조군 및 처치군의 체중은 정상군에 비해서 모두 유의성 있게 감소되었다. 전 실험기간 동안 처치군의 체중이 대조군에 비해서 약 10 g 정도 감소되어 있었으나 실험군을 분류할 시, 족부중의 정도를 기준으로 분류하였기에 실험 개시일부터 대조군과 처치군간에 약 10 g 정도의 체중 차이가 인정되었으며, 실험기간 중 체중의 감소율은 대조군과 처치군간에 유의성 있는 변화는 없었다 (Table 1).

2) 족부종 (paw edema volume)의 변화

실험 개시일 (FCA 접종 후 10일)부터 실험 종료일까지 대조군 및 처치군의 족부종은 정상군에 비해서 모두 유의성 있게 증가되었다. 실험 7일 및 10일에는 처치군과 대조군간의 통계적인 유의성은 확인할 수 없었으나, 실험 5일에서의 처치군의 족부종은 대조군에 비해서 유의성 있게 감소되었다 (Table 2).

3) 족근관절 (ankle joint) 폭의 변화

실험 개시일 (FCA 접종 후 10일)부터 실험 종료일까지 대조군 및 처치군의 족근관절 폭은 정상군에 비해서

모두 유의성 있게 증가되었다. 전 실험기간 동안 처치군과 대조군간에는 유의성 있는 차이가 없었다 (Table 3).

4) 혈구 수의 변화

적혈구 수는 정상군, 대조군 및 처치군간에 유의성 있는 차이는 없었다. 총 백혈구 수 및 호중구 수는 대조군 및 처치군이 정상군에 비해서 모두 유의성 있게 증가되었으나 처치군과 대조군간에는 유의성 있는 차이는 없었다. 림프구 수는 대조군이 정상군에 비해서 다소 증가되었으나 유의성 있는 차이는 없었으며, 처치군은 정상군에 비해서 유의성 있게 증가되었다. 처치군의 림프구 수는 대조군에 비해서도 다소 증가되었으나 두 군간에 유의성 있는 차이는 없었다 (Table 4).

5) 병리조직학적 소견

족근관절의 병리조직학적 검사에서 정상군에서는 경골 (tibia) 및 종골 (central tarsal bone)의 관절연골 및 연골하골조직, 관절낭, 관절강 등이 모두 정상적인 구조를 취하고 있었다. 대조군 및 처치군의 모든 예는 병리조직학적으로 화농성 증식성 활막염 (purulent proliferative synovitis) 및 강직성 골관절염 (ankylosing osteoarthritis)의 소견이 관찰되었다. 활막의 화농성 염증세포의 침윤과 관절연골

Table 1. Changes of body weight (g) of AWG treated group and Freund's complete adjuvant (FCA)-induced arthritic control group

Group	No. of Animals	Days after AWG Treatment			
		0	5	7	10
Normal	8	294±18 ^a	325±28	325±28	338±29
FCA	8	245±14	226±12	228±13	227±17
FCA + AWG	8	235±16	216±17	215±18	217±19

^a: mean ± SD. FCA: FCA-induced arthritic animals and no treated group. FCA + AWG: FCA-induced arthritic animals and AWG treated group.

Table 2. Changes of paw edema volume (ml) of AWG treated group and Freund's complete adjuvant (FCA)-induced arthritic control group

Group	No. of Animals	Days after AWG Treatment			
		0	5	7	10
Normal	8	1.95±0.10 ^a	1.97±0.09	2.12±0.15	2.16±0.20
FCA	8	3.47±0.33	3.62±0.40	3.46±0.33	3.79±0.39
FCA + AWG	8	3.36±0.34	3.14±0.39*	3.37±0.34	3.82±0.37

^a: mean ± SD. FCA: FCA-induced arthritic animals and no treated group. FCA + AWG: FCA-induced arthritic animals and AWG treated group. *: statistically significant compared with control group ($P<0.05$).

Table 3. Changes of width (mm) of ankle joint of AWG treated group and Freund's complete adjuvant (FCA)-induced arthritic control group

Group	No. of Animals	Days after AWG Treatment			
		0	5	7	10
Normal	8	6.87±0.18 ^a	6.77±0.92	6.87±0.19	6.97±0.26
FCA	8	8.36±0.92	10.69±0.61	10.94±0.69	10.94±0.57
FCA + AWG	8	8.09±0.44	10.31±0.41	10.70±0.38	10.66±0.68

^a: mean ± SD. FCA: FCA-induced arthritic animals and no treated group. FCA + AWG: FCA-induced arthritic animals and AWG treated group.

Table 4. Changes of blood cell counts of AWG treated group and Freund's complete adjuvant (FCA)-induced arthritic control group

Group	No. of Animals	RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Neutrophils ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
Normal	8	7.90±0.57 ^a	4.69±1.76	1.41±0.60	3.09±1.15
FCA	8	7.65±0.56	10.66±3.49	6.31±1.97	4.12±1.98
FCA + AWG	8	7.51±0.24	10.81±1.91	6.83±1.98	5.23±0.86

^a: mean ± SD. FCA: FCA-induced arthritic animals and no treated group. FCA + AWG: FCA-induced arthritic animals and AWG treated group.

Table 5. Histopathological changes of the tibiotarsal joints of AWG treated group and Freund's complete adjuvant (FCA)-induced arthritic control group

Group	Identification Number	Purulent Synovitis	Fibrous Ankylosis
FCA	C1	+++	++
	C2	+++	++
	C3	++	++
	C4	+++	+
	C5	+++	+++
	C6	++	++
	C7	+++	++
	C8	Not Examined	Not Examined
FCA + AWG	T1	+++	++
	T2	+++	+++
	T3	+	+
	T4	++	+++
	T5	+++	++
	T6	+++	++
	T7	+++	++
	T8	++	+

+: mild, ++: moderate, +++: severe. FCA: FCA-induced arthritic animals and no treated group. FCA + AWG: FCA-induced arthritic animals and AWG treated group.

및 관절하 골조직은 파괴되어 있었으며 두 뼈사이가 증식성 섬유성 육아 조직으로 인해서 완전히 연결되어 관절의 경계가 모호하게 관찰되기도 하였다. 골단 부위의 대부분의 골외막은 증식되어 다양한 크기의 골돌기체 (osteophyte)를 형성하였으며 곳곳에서 파골세포 (osteoclast)가 증식되어 있었다. 대조군과 처치군의 각 개체별 화농성 활막염 (purulent synovitis) 및 섬유성 강직증 (fibrous ankylosis)의 정도를 Table 5에 요약하였다.

고 찰

본 연구에서는 염증 질환의 모델로서 위염 및 관절염을 선택하였다. 급성 위염 모델로는 compound 48/80 실험 모델을 이용하였으며, 이는 복강 내에 compound 48/80을 투여함으로써 히스타민을 혈액 중으로 유리시켜 위염을 발생시키는 모델이다. 혈액 중으로 유리된 히스타민은 아민의 일종으로서 우리가 먹은 단백질 등으로부터 만들어진 후 몇몇 세포에 보관되다가 외부환경에 따라 주변 조직 및 혈액 중으로 방출된다. 필수아미노산 중의 하나인 히스티딘에서 산이 떨어져 나가고 아민만 남은 것이 히스타민이며 중추신경계의 억제성 신경자극을 전달하는

정상적인 신경자극 전달물질이지만, 조직중의 비만세포 속에 간직되어 외부 자극 시 알레르기 반응을 유도하는 주범이기도 하다. 히스타민은 알레르기 반응, 소양 등 모세혈관 투과성 증가에 의한 국소부종, 혈관확장, 기관지 평활근 수축, 리소좀 효소분비억제, 림포카인분비 억제를 일으키며 위에서는 위산의 분비를 촉진하고 궤양을 분비하며 위염발생 조건을 만들어 낸다. 위염의 치료 방법으로는 히스타민 수용체 차단제를 사용하여 위산분비를 억제시키거나 헬리코박터균을 제거하여 치료하고자 하나 이는 임시방편일 뿐 근본적인 치료는 되지 않으며 위염을 일으키는 원인을 제거하고 생활환경 및 식습관 등을 개선을 통한 예방만이 해결책으로 제시되고 있다 (Whelan, 1978; Bennett et al., 1979).

관절염 역시 다양한 증상과 그에 따른 다양한 치료법이 존재하나 근본적인 치료법은 없으며 관절염의 진행을 늦추거나 예방을 통해 관절염에 걸리지 않는 것이 최선의 방법으로 제시되고 있을 뿐이다.

이에 본 실험은 히스타민을 유리시키는 compound 48/80을 복강투여 함으로서 위염 유발인자를 생성하고 AWG를 처치함으로써 혈중 히스타민과 MDA 및 SOD를 측정하였다. 실험결과 통계상에서의 유의성은 나타나지 않았지만 MDA 및 혈중 히스타민을 약간 억제하는 경향성을 나타내었다.

관절염 모델로서는 결핵균을 미근부 피내에 주입하여 결핵성 관절염을 유발하였다. 결핵성 관절염은 결핵균이 폐 또는 임파절 등 다른 장기에서부터 혈류를 통해 이동하여서 발생하는 골관절의 만성 염증성 질환이다. 본 실험에서는 결핵균을 주입하여 관절염을 유발시킨 후 족근관절의 폭 및 족부종을 측정하여 비슷하게 발생한 동물을 모아 관절염 모델로서 사용하였다. 그 결과 AWG 처치군은 족부종이 실험 5일째에 대조군에 비해서 유의성 있게 감소되었으나, 실험 7일 및 10일에는 처치군과 대조군간의 유의성 있는 차이는 없었으며, 림프구의 수가 정상군에 비해 유의성 있게 증가하였고, 대조군에 비해서 유의성은 없었지만 증가하는 경향을 나타내었다.

이상의 결과로 볼 때, AWG 처치는 흰쥐의 염증 유발인자들의 억제하는 효과가 유의하게 나타나지는 않았지만, 위염 모델에서 MDA 및 혈중 히스타민을 감소 및, 관절염 모델에서 5일 정도의 단기간 처치에서의 부종 억제에 유의하지는 않지만 도움을 줄 수 있는 것으로 생각된다.

감사의 글

이 논문은 2006년도 한서대학교 교비학술연구지원사업에 의하여 연구되었음.

REFERENCES

- Baltzly R, Buck JS, De Beer EJ, Webb FS. A family of long acting depressors. *J Am Chem Soc.* 1949. 71: 1301-1305.
- Bennett JP, Cockcroft S, Gomperts BD. Ionomycin stimulates mast cell histamine secretion by forming a lipid soluble calcium complex. *Nature.* 1979. 282: 851-853.
- Correa P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiologic entities. *Front Gastrointest Res.* 1980. 6: 98-108.
- Ennis M, Pearce FL, Weston PM. Some studies on the release of histamine from mast cells stimulated with polylysine. *Brit J Pharmacol.* 1980. 70: 329-334.
- Gordon P, West J, Jones H, Gibson T. A 10 year prospective follow up of patients with rheumatoid arthritis 1986-96. *J Rheumatol.* 2001. 28: 2409-2415.
- Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest.* 1987. 79: 319-326.
- Pincus T. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995. 34: 59-73.
- Seiki M, Murakami M, et al. Effect of ammonia on the gastric mucosal barrier in rats and dogs. *J pharmacol.* 1989. 51: 143-145.
- Silman AH. *Epidemiology of the rheumatic diseases.* 2001. Oxford University Press. UK.
- Steer HW. The gastro-duodenal epithelium in peptic ulceration. *J Pathol.* 1985. 146: 355-362.
- Tasaka K, Mio M, Okamoto M. Intracellular calcium release induced by histamine releasers and its inhibition by some antiallergic drugs. *Ann Allergy.* 1986. 56: 464-469.
- Trowbridge HO, Emiling RC. *Inflammation: a review of the process.* 1997. Quintessence Pub. Co. press. Chicago, USA.
- Whelan CJ. Histamine releasing mechanism from rat peritoneal mast cell by phospholipase A. The activation of phospholipase A by phospholipids. *Biochem Pharmacol.* 1978. 27: 2115-2118.
- Zamora R, Vadovotz Y, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. *Mol Med.* 2000. 6: 347-373.