J. Ginseng Res.
Vol. 33, No. 2, 149-154 (2009)

고려홍삼의 콜라겐 유도 관절염의 예방과 억제효과

조미란 · 왕옥철 · 장진선 · 김채균*
인하대학교 의과대학 약리학교실
(2009년 6월 5일 접수; 2009년 6월 16일 수정; 2009년 6월 20일 수리)

Preventive and Inhibitory Effect of Korean Red Ginseng on Collagen-Induced Arthritis in Mice

Mi-Ran Cho, Yutie Wang, Jin Sun Jang and Chaekyun Kim*
Laboratory for Leukocyte Signaling Research, BK21 Program, and Department of Pharmacology and Toxicology, Inha University School of Medicine, Incheon 400-712, Korea
(Received June 5, 2009; Revised June 16, 2009; Accepted June 20, 2009)

Abstract : Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by joint inflammation and progressive cartilage and bone erosion. Korean red ginseng (KRG) has been shown to have an anti-inflammatory effect by inhibiting the secretion of inflammatory cytokines like TNF-α, IL-1, -6, and -8, and IFN-γ. In this study, whether KRG extract has an inhibitory effect on the collagen-inducible development of arthritis in DBA/1J mice was investigated. To induce arthritis, type II collagen emulsified in Complete Freund's Adjuvant was intradermally injected into the base of the tails of mice. Three weeks after the initial injection, a booster injection of type II collagen emulsified in Incomplete Freund's Adjuvant was administered. The oral administration of KRG extract for 8~10 weeks at the dose of 300 mg/kg (three days a week) inhibited the development of arthritis in the experimental group, compared to the control group which was given saline. While the administration of KRG extract three times a week demonstrated both preventive and inhibitory effects, the administration of KRG extract once a week had little inhibitory effect. In other studies, the regimen of KRG administration has been shown to decrease the plasma level of inflammatory cytokines like IL-8 and TNF-α, but the plasma levels of these cytokines were not decreased in the present study. The results of the present study suggest that KRG has preventive and inhibitory effects on collagen-induced arthritis.

Key words : Korean red ginseng, arthritis, collagen

서 론

관절염 유병율은 전세계적으로 약 0.8% 정도로 알려져 있으며,[1] 국내에서만도 50만명 이상의 환자들이 이로 인하여 고통을 받고 있다. 관절염은 모든 연령대에서 발병할 수 있으나, 40대에서 70대 사이의 연령대에 가장 흔하고 발병율도 높다.[2] 관절염은 크게 퇴행성 관절염 (osteoarthritis, OA)과 류마티스 관절염 (rhematoid arthritis, RA)으로 구분된다. 류마티스 관절염은 퇴행성 골관절염 다음으로 흔히 나타나는 만성 관절질환의 하나이지만, 아직까지 정확한 발병의 원인은 알려지지 않았다.[3] 류마티스 관절염은 발병시 관절강내 윤활액의 구성물질인 type II collagen, macrophage migration inhibitory factor (MIF), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), tumor necrosis factor (TNF)-α 및 금속단백분해효소 (matrix metalloproteinase; MMP)의 증가로 인해 유발된다.[4-9] 이러한 물질들은 골 흡수 및 관절내의 결체조직 손상과 관련되어[10] 비정상적인 과민면역반응을 일으키고, 관절을 둘러싸고 있는 활막조직 주변에 면역세포의 침윤과 만성 염증이 나타나며, 연골과 뼈의 파괴가 일어나게 되어 심각한 관절손상을 유도하게 된다.

인삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer)은 다년생 작물로 70% 내외의 수분을 함유하고 있으므로 이것을 그대로 저장하거나

*Corresponding author. E-mail: chaekyun@inha.ac.kr
Phone: +82-32-890-0976, Fax: +82-32-887-7488

운반할 때 부패, 손상되기 쉬워 장기간 저장을 위하여 인삼을 증숙 한 뒤 말려 홍삼으로 만든다. 인삼은 항암효과, 염증성질환 회복, 노화억제, 암세포 증식억제, 두뇌기능 활성화 등의 다양한 생리작용과 약리작용을 가지고 있다.[11-13] 홍삼은 체중감소 및 식욕감퇴 억제, 면역기능 증진, 항피로, 항산화 활성 등의 효능을 가지고 있다.[14-16] 홍삼 사포닌은 total free radical과 malondialdehyde의 양을 현저히 저하시키며 superoxide dismutase (SOD), catalase 같은 항산화 효소의 활성을 증가시켰다.[17] 홍삼의 혈압 강하효과는 활성산화질소인 nitric oxide (NO) 생성과 NO를 생성하는 효소인 endotherial nitric oxide synthase (eNOS) 활성 증진작용에 기인하며,[11] 홍삼 성분은 염증성 패혈증처럼 과다한 NO 생성의 원인이 되는 iNOS의 생성도 억제하였다[18] 또한, 염증 매개성 (proinflammatory) 사이토카인인 TNF-α의 생성과 IL-1β, IL-6의 mRNA 발현 및 생성을 감소시켰다.[19-22]

이처럼 인삼류의 섭취는 인삼의 염증성 사이토카인 억제작용과 항산화 작용으로 인해 염증성 질환인 류마티스 관절염에 효과가 있을 것이라고 사료되나, 아직까지 류마티스 관절염에서 인삼의 효과에 대해서는 많이 보고되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 인삼의 류마티스 관절염에 대한 효과를 알아보고자 마우스에 제2형 콜라겐 유도 관절염 모델을 만들어 고려홍삼 농축액의 관절염에 대한 예방 및 치료효과에 대해 알아보고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험 재료

본 실험에 사용한 시료는 한국인삼공사에서 제공한 홍삼농축액을 사용하였다. 홍삼농축액은 4°C에서 보관하였고, 투여 직전 멸균 생리식염수에 용해시킨 후 사용하였다.

2. 실험 동물 및 사육 환경

본 실험에서는 사용한 DBA/1J 마우스 (SLC Inc., Haruno Production Facility, Japan) 6주령 수놈을 1주일간 순화 및 사육을 거쳐 사용하였다. 마우스의 평균 몸무게는 18~20 g 이였다. 본 실험의 사육 환경은 온도 20~24°C, 상대습도 50~60%, 환기 회수 15회/h (일방기류방식), 조명 시간 light & dark system 12시간 (07:00~19:00), 조도 150~200 Lux로 설정된 곳에서 사육하였다. 마우스용 고형사료 (Feedlab, Korea)와 물은 멸균하여 자유 섭취시켰다. 실험과 관련된 동물사육 방법은 미국 국립보건원 (NIH, National Institutes of Health)에서 제시한 기준 (No. 86-23, revised 1985)을 준수한 인하대학교 동물사육 규정에 따라 사육하였다.

3. 제2형 콜라겐에 의한 관절염 유도

제2형 콜라겐 (Bovine type II collagen, Chondrex Inc., Seattle, USA) (2 mg/mL)을 *M. tuberculosis* (5 mg/mL)가 포함된 Complete Freund's Adjuvant (CFA, Chondrex Inc.)와 혼합한 후 electric homogenizer (Heidolph homogenizer, DIAX 900, Germany)를 사용하여 유화시켜 유상액 (emulsion)을 만들었다 (CII/CFA). DBA/1J 마우스의 몸통으로부터 2~3 cm 떨어진 꼬리의 아랫부분에 100 μL의 유상액을 피하주사하였다. CII/CFA 투여 3주 후 제2형 콜라겐과 동량의 Incomplete Freund's Adjuvant (IFA, Chonrex Inc.)를 혼합, 유화시켜 만든 유상액 (CII/IFA) 100 μL를 처음 주사와 동일한 방법으로 2차 주사를 실시하였다. 관절염은 1차 주사 후 6~8주 후에 최고로 발생하였다.

4. 홍삼 투여 방법 및 투여 기간

본 실험에서는 고려홍삼이 관절염에 미치는 영향을 알아보고자 고려홍삼 농축액을 다음과 같이 투여하였다. (A) 대조군; 관절염을 유발시키기 1주 전부터 멸균 생리식염수를 일주일에 3번, 격일로 투여한 군, (B) KRG 1; 관절염을 유발시키기 1주 전부터 고려홍삼 농축액을 일주일에 3번, 격일로 투여한 군, (C) KRG 2; 관절염 유발 3주 후부터 고려홍삼 농축액을 실험 마지막 날까지 일주일에 3번, 격일로 투여한 군, (D) KRG 3; 관절염을 유발시키기 1주 전부터 2차 주사 실시 전까지 4주간 고려홍삼 농축액을 일주일 3번, 격일로 투여한 군, (E) KRG 4; 관절염을 유발시키기 1주 전부터 고려홍삼 농축액을 실험 마지막 날까지 매주 1회 투여한 군으로 분류하였다. 고려홍삼 농축액 (300 mg/kg) 200 μL을 마우스용 zonde needle (20 gauge, 5 cm)를 사용하여 경구투여하였고, 대조군은 멸균 생리식염수를 실험군과 같은 방법으로 투여하였다.

5. 관절염 위중도 (severity) 평가

마우스의 체중은 실험 시작부터 실험 종료 시까지 매주 측정하였다. 마우스 발의 두께는 전자 caliper (Mitutoyo Corp. Japan)를 사용하여 0주, 3주, 실험 마지막 주에 측정하였다. 실험의 편의를 위하여 마우스에 CII/CFA 1차 주사, CII/IFA 2차 주사 그리고 치사 시에 75 mg/kg의 용량의 ketamine (유한양행, Korea)을 복강주사하여 마취시켰다. 육안적 관찰은 실험 시작부터 매주 육안으로 관찰하여 평가하였다. 육안으로 관찰한 관절염 위중도 평가는 뒷발은 발의 부은 정도를 1점에서 4점으로 평가하였다. 뒷발의 경우 1점; 부종이나 종창이 없는 경우, 2점; 발 또는 발목관절에 국한된 경한 부종과 발적이 생긴 경우, 3점; 발목관절에서 족근골 (metatarsal)에 걸

친 중증도의 부종과 발적이 생긴 경우, 4점; 발목에서 다리 전체에 걸쳐 부종과 발적이 생긴 경우이다. 앞발의 경우 부은 앞발가락의 수를 0점에서 5점까지로 평가하였다. 앞발은 0점; 부종이나 종창이 없는 경우, 1점; 앞발가락에 부종이 한개 생긴 경우, 2점; 앞발가락에 부종이 두개 생긴 경우, 3점; 앞발가락에 부종이 세개 생긴 경우, 4점; 앞발가락에 부종이 네개 생긴 경우, 5점; 앞발가락 모두에 부종이나 종창이 생긴 경우이다.

6. 혈액 채취 분리 및 TNF-α와 IL-8의 측정

홍삼의 사이토카인 생성에 미치는 영향을 보기 위하여 관절염 마우스의 심장으로부터 혈액을 0.7 mL 정도 채취하여 500 x g에서 30초간 원심분리 후 혈청을 분리하였다. 혈청으로 유리된 TNF-α와 IL-8의 생성을 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (R&D systems Inc., Minneapolis, USA)를 사용하여 제공회사의 실험방법에 따라 측정하였다.[20]

7. 통계분석

통계분석은 Excel (Redmond, WA)을 사용하여 평균±표준오차 (mean±SEM)로 나타내었으며, 통계처리는 Student's *t*-test를 이용하여 p값이 0.05 미만일 때 유의성이 있다고 나타내었다. 실험 결과는 대조군과 실험군을 비교하여 나타내었다.

결과 및 고찰

1. 고려홍삼이 관절염에 미치는 영향

류마티스 관절염은 염증으로 인해 연골과 뼈의 파괴가 일어나 심각한 관절 손상을 일으키는 만성 염증성 관절질환이다.[10] 본 연구에서는 고려홍삼이 관절염에 미치는 영향을 알아보고자 DBA/1J 마우스에 제2형 콜라겐을 사용하여 인위적으로 관절염을 유발시킨 후 고려홍삼 농축액을 각각 기간을 다르게 경구투여하여 (KRG 1, KRG 2, KRG 3, KRG 4) 그 효과를 대조군 (생리식염수 투여)과 비교하였다 (Fig. 1A). 관절염에는 피로감, 체중감소, 식욕감퇴와 같은 비특이적 증상이 동반될 수 있어,[1,23] 체중을 측정한 결과 20±2 g으로 실험군과 대조군 사이에 차이가 없었다. 관절염의 지표가 되는 발바닥 두께를 전자 caliper를 사용하여 측정한 결과 대조군은 평균 1.35 mm, 고려홍삼 농축액을 섭취한 군은 평균 0.57 mm로 발의 붓기가 대조군에 비해 감소하였다 (Fig. 1B). 매주 육안으로 뒷발의 붓기를 관찰한 결과 고려홍삼 농축액을 섭취한 실험군의 관절염 유발 정도가 대조군에 비해 감소하였다. 그 중에서도 관절염이 유발되기 전부터 고려홍삼 농축액을 경구 투여한 KRG 1 (-1~9 week 투여)이 가장

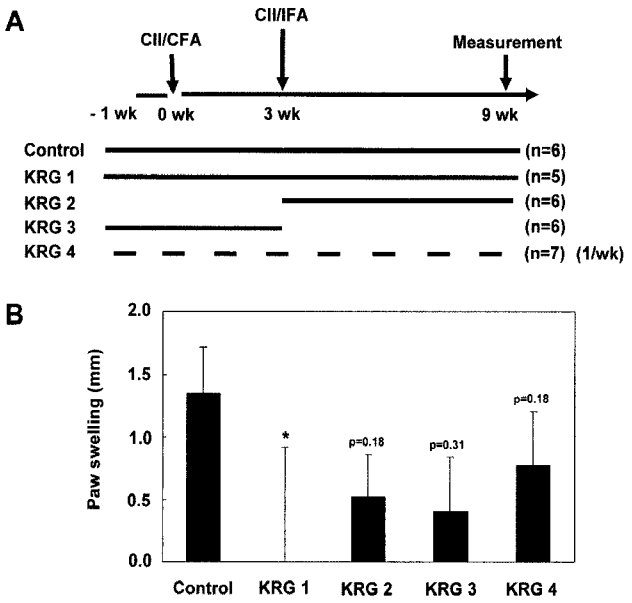

Fig. 1. KRG extract inhibited the development of collagen-induced arthritis (CIA) in DBA/1J mice. (A) Induction of collagen-induced arthritis and administration of KRG at different time period. The mice were given with 300 mg/kg KRG extract at different time period. The control mice were given with saline. (B) Treatment of KRG extract inhibited paw selling in CIA mice. Data are mean ± SEM (n= 5~7 for each groups), p value was calculated compared to control and *p<0.05 was considered significant.

뛰어난 효과를 나타내었고, KRG 2 (3~9 week 투여)와 KRG 3 (-1~3 week 투여)의 경우도 대조군에 비해 관절염 지수가 감소하였다. KRG 4 (-1~9 week, 1/wk 투여)의 경우 대조군에 비하여 전자 caliper로 측정한 발의 붓기는 감소하였으나 육안으로 관찰한 관절염 지수는 대조군에 비해 개선효과를 보이지 않았다. KRG 4를 제외한 모든 KRG 투여군이 대조군에 비해 관절염의 개선효과가 보였다. 따라서 고려홍삼 농축액이 관절염의 예방과 억제에 효과가 있고, 고려홍삼 농축액을 꾸준히 섭취하는 것이 관절염 개선효과를 증대시켰다 (Fig. 2A-D). 결과적으로 고려홍삼 농축액이 관절염 예방과 개선에 효과가 있으며, 관절염 억제효과는 고려홍삼 농축액을 관절염이 발병되기 전부터 섭취하여야 가장 효과가 있음을 확인할 수 있었다 (Fig. 1, Fig. 2).

2. 고려홍삼의 관절염 예방효과

고려홍삼 농축액을 기간을 다르게 투여한 Fig. 1과 Fig. 2의 결과에서 관절염 유발 전부터 투여한 군 (KRG 1)이 효과가 가장 좋았다. 따라서 KRG 1과 같은 투여방법으로 재실험을 하여 고려홍삼 농축액의 지속적인 섭취가 관절염 예방과 억제에 영향을 주는지를 재검증하였다 (Fig. 3A). 대조군

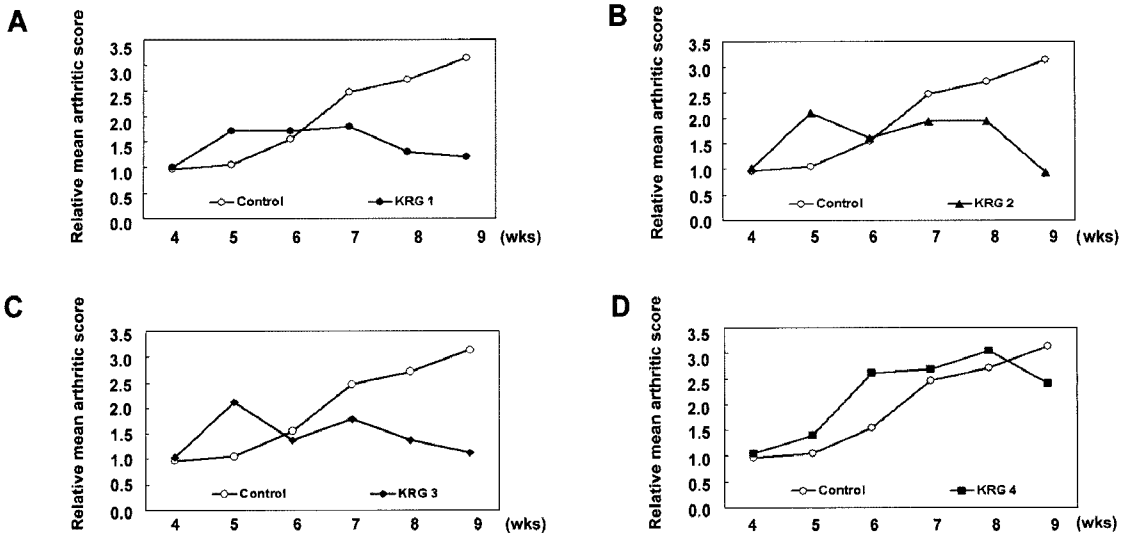

Fig. 2. Changes in the arthritis scores of KRG extract-treated mice compared with those of the control mice. The mean arthritic score was calculated based on the severity of arthritis assessed on a scale of 0~4 as indicated in Materials and Methods.

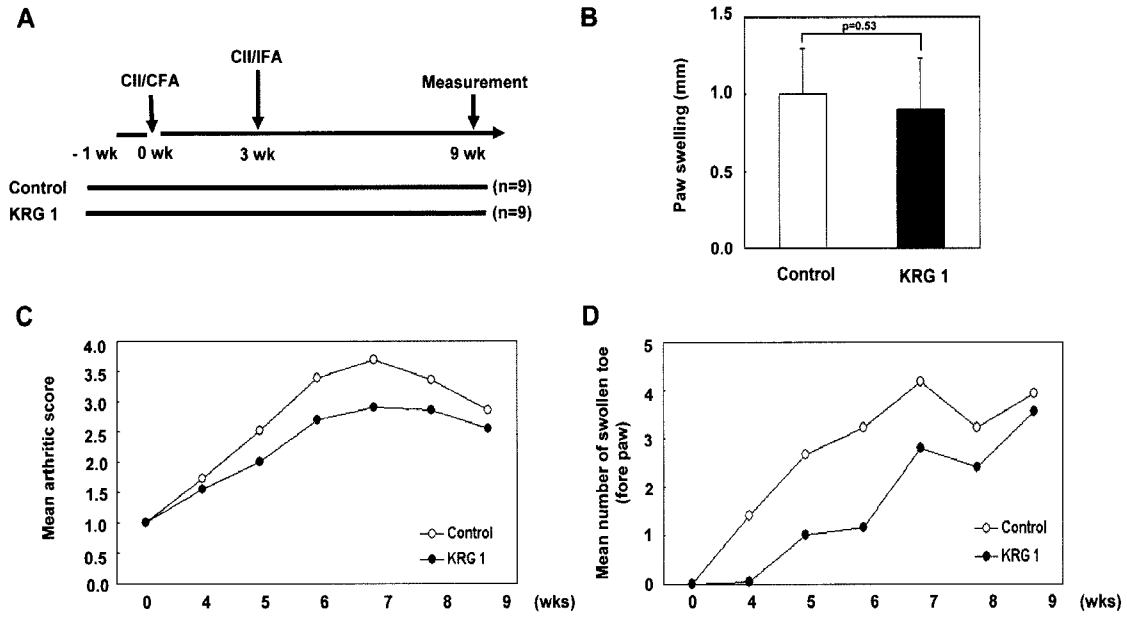

Fig. 3. KRG extract prevented the development of arthritis. (A) Induction of CIA and administration of KRG extract. (B) KRG extract slightly decreased paw swelling in CIA mice. (C,D) KRG extract inhibited the severity of arthritis. Data are expressed mean ± SEM (n=9).

과 KRG 1의 체중은 20±2 g으로 차이가 없었다. 전자 caliper로 측정한 발바닥 두께에서는 KRG 1이 대조군에 비해 감소하였다 (Fig. 3B). 매주 실시한 육안평가의 경우 대조군 관절염 지수는 2±1점인 반면 KRG 1 (-1~9 week 투여)의 관절염 지수 1±1점으로 대조군에 비해 감소하였다 (Fig. 3C). 쥐의 앞발의 경우 관절염을 유발시킨 4주 후 대조군의 육안평가 결과는 2±1점이었으며, KRG 1은 1±1점으로 4주 후부터 대조군과 실험군 간의 확연한 차이를 볼 수 있었다. 관절염이 가장 심한 7주에는 대조군은 3±1점, KRG 1은 2±1점으로 대조군에 비해 관절염이 개선되었다 (Fig. 3D). 본 실험 결과로 고려홍삼 농축액이 관절염이 발병되는 것을 막아주는 예방효과가 있음을 재확인할 수 있었다 (Fig. 3).

3. 고려홍삼의 관절염 치료효과

위의 결과를 바탕으로 고려홍삼 농축액이 관절염이 유발되는 것을 예방하는 효과가 있음을 알 수 있었다. 고려홍삼 농

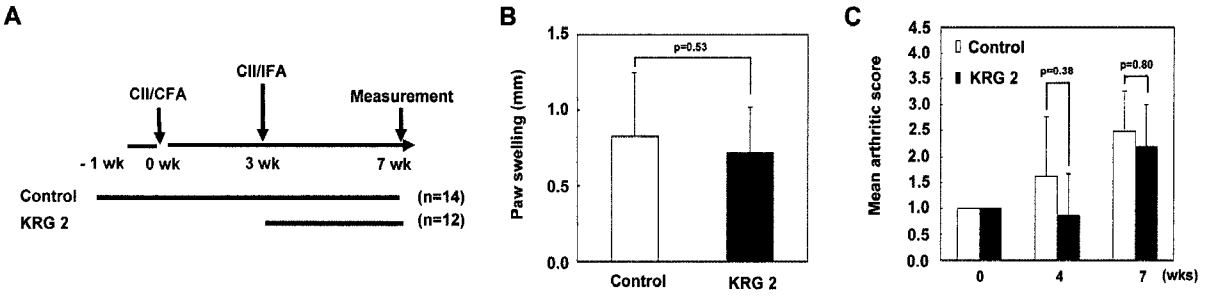

Fig. 4. KRG extract inhibited the further progress of arthritis. (A) Induction of CIA and administration of KRG extract. (B,C) KRG extract inhibited the aggravation of arthritis in CIA mice. Paw swelling and arthritic score was decreased in KRG-treated group. Data are expressed mean ± SEM (n=12~14 for each group).

축액이 이미 유발된 관절염 치료에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 같은 방법으로 제2형 콜라겐을 사용하여 인위적으로 관절염을 유도시켰다. CII/IFA로 2차 주사 (3주)한 후부터 7주까지 고려홍삼 농축액을 매주 3번, 격일로 경구투여하였다 (KRG 2; 3~7 week 투여, Fig. 4A). 고려홍삼 농축액을 투여한 KRG 2의 발두께는 대조군에 비해 감소하였으며 (Fig. 4B), 육안평가 결과 4주와 7주 모두 KRG 2의 관절염 지수가 대조군에 비해 감소하였다 (Fig. 4C). 이상의 결과를 살펴보면 고려홍삼 농축액의 섭취는 관절염이 발병한 이후에 복용하여도 관절염을 억제하는 효과가 있어, 관절염 치료에 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

4. 고려홍삼의 염증성 사이토카인 생성에 미치는 영향

류마티스 관절염에서 사이토카인은 활막의 염증을 지속시키는데 중요한 역할을 한다.[24,25] 최근 다수의 연구에서 염증매개성 (proinflammatory) 사이토카인인 TNF-α와 IL-1β, -6, -8 등이 관절에서 중요한 역할을 하며 진행성 관절염에서 증가한다는 보고가 있었다.[26,27] 인삼의 사포닌이나 추출물을 투여한 염증성 동물모델에서는 IL-1β와 IL-6의 mRNA 발현이 감소된다는 보고[21]를 바탕으로 관절염에서 중요한 역할을 하는 사이토카인 중에서 TNF-α와 IL-8의 생성을 측정하였다. 본 실험에서 대조군과 고려홍삼 농축액 투여군에서 채취한 혈청의 사이토카인 양을 측정한 결과 마우스의 혈액 중으로 유리된 TNF-α와 IL-8의 양은 대조군과 고려홍삼 농축액 투여군 사이에 유의적인 차이를 보이지 않았다 (data not shown). 본 연구 결과는 흰쥐에 홍삼의 추출물을 투여하여 사이토카인의 생성능을 측정한 이범준 등의 연구결과와 유사하였다.[28] 관절염에서의 사이토카인의 역할은 복잡한 단계에서 조절이 되고 많은 부분에서 교차반응이 있어 그 중요성에 비하여 알려진 사실이 아직 많지 않은 상태이다. 본 실험에서 비록 대조군과 고려홍삼 농축액 투여군에서 TNF-α와 IL-8 생성의 유의적인 차이를 확인 할 수는 없었지만 관절염 지수와 육안으로 관찰된 뒷발과 앞발의 붓기를 살펴보면 고려홍삼 농축액 투여군이 대조군에 비하여 관절염을 억제하는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구의 결과 고려홍삼 농축액을 관절염이 유발되기 전부터 투여한 경우 관절염의 예방효과가 가장 크게 나타났으며, 관절염이 유발된 후 고려홍삼 농축액을 투여한 경우에도 관절염의 치료효과를 확인할 수 있었다. 따라서 우리는 고려홍삼이 관절염 예방과 치료에 효과가 있음을 증명하였다. 오늘날까지 인삼이 최고의 천연약재로 널리 알려져 있는 만큼 홍삼의 이러한 효능은 앞으로도 많은 연구가 이루어져 의약용 소재로서 개발을 추진한다면 바람직하다고 사료된다.

감사의 말씀

본 연구에 사용된 고려홍삼 농축액은 한국인삼공사 (Korea Ginseng Corporation, KGC)에서 제공되었으며, 이 논문은 한국인삼공사 연구출연금 (2008-2010) 지원을 받아 수행된 연구결과로 연구비 지원에 감사를 드립니다.

인용문헌

1. Lee JS. Update on rheumatoid arthritis. Korea J Medicine. 76: 296-299 (2009)
2. Song YW. Updated pathophysiology of rheumatoid arthritis. Korea J Medicine. 76: 1-6 (2009)
3. Nam SW. Analysis and support for joint and combined operations in the information era. Seoul: Korea Institute for Defense Analyses. (1998)
4. Joosten LA, Helsen MM, van de Loo FA, van den Berg WB. Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. A comparative study using anti-TNF alpha, anti-IL-1 alpha/beta, and IL-1Ra. Arthritis Rheum. 39: 797-809 (1996)
5. Morand EF. New therapeutic target in inflammatory dis-

ease: macrophage migration inhibitory factor. Intern Med J. 35: 419-426 (2005)
6. Leech M, Metz C, Hall P, Hutchinson P, Gianis K, Smith M, Weedon H, Holdsworth SR, Bucala R, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: evidence of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids. Arthritis Rheum. 42: 1601-1608 (1999)
7. Feldmann M, Pusey CD. Is there a role for TNF-alpha in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis? Lessons from other chronic inflammatory diseases. J Am Soc Nephrol. 17: 1243-1252 (2006)
8. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. Front Biosci. 11: 529-543 (2006)
9. Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, Koyama Y, Fujinaga M, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis. J Biol Chem. 275: 444-450 (2000)
10. Sakurai T, Iso T, Udagawa E, Negisi R, Takeuti K, Inoue H, Sano K. Renal function after TKR in patients with rheumatoid arthritis who have chronic renal insufficiency. Ryumachi. 35: 77-80 (1995)
11. Kim ND. Pharmacological effects of Red Ginseng. J Ginseng Res. 25: 2-10 (2001)
12. Han BH. Bioactive principles of Panax Ginseng. J Ginseng Res. 25: 26-30 (2001)
13. Cho YD. Clinical effects of ginseng components and biochemical mechanisms. J Ginseng Res. 25: 19-25 (2001)
14. Hartz AJ, Bentler S, Noyes R, Hoehns J, Logemann C, Sinift S, Butani Y, Wang W, Brake K, Ernst M, Kautzman H. Randomized controlled trial of Siberian ginseng for chronic fatigue. Psychol Med. 34: 51-61 (2004)
15. Shin HJ, Kim Y S, Kwak YS, Song YB, Park JD. Enhancement of antitumor effects of paclitaxel (taxol) in combination with red ginseng acidic polysaccharide (RGAP). Planta Med. 70: 1033-1038 (2004)
16. Shin JY, Song JY, Yun YS, Yang HO, Rhee DK, Pyo S. Immunostimulating effects of acidic polysaccharides extract of Panax ginseng on macrophage function. Immunopharmacol Immunotoxicol. 24: 469-482 (2002)
17. Kang HS, Cheo JS, Jung HY, Jung JH, Kang SS. Antioxidant effects of Salviae Miltiorrhize Radix. J Food Sci. 98-99 (1996)
18. Ryu JH, Lee HJ, Jeong YS, Ryu SY, Han YN. Yomogin, an inhibitor of nitric oxide production in LPS-activated macrophage. Arch Pharm Res. 21: 481-484 (1998)
19. Hyun MS, Hur JM, Shin YS, Son BJ, Moon YJ, Woo WH. Comparison study of white ginseng, red ginseng, and fermented red ginseng on the protective effect of LPS-induced inflammation in RAW 264.7 cells. J Appl Biol Chem. 52: 21-27 (2009)
20. Jung HJ, Park KK, Park JH, Kim KH, Cho CH, Cheo JY, Kim SK, Lee KG, Woo SO. Effects of whole bee venom on expression of TNF-α, nitric oxide, TGF-β1 in collagen-induced arthritis model. Korea J Apiculture. 22: 181-188 (2007)
21. Yu SC, Li XY. Effect of ginsenoside on IL-1 beta and IL-6 mRNA expression in hippocampal neurons in chronic inflammation model of aged rats. Acta Pharmacol Sin. 21: 915-918 (2000)
22. Jeong CS, Hyeon JI, Kang MH, Sim JS, Son MJ, Jeong SH, Kim JH, Lee GS, Kim YS. Anti-arthritic effect of a new diet-supplement containing red ginseng extract and glucosamine complex. Kor. J Parmacogn. 34: 327-334 (2003)
23. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. Cell. 85: 307-310 (1996)
24. Miossec P. Cytokines in rheumatoid arthritis: is it all TNF-alpha? Cell Mol Biol. 47: 675-678 (2001)
25. Houssiau FA. Cytokines in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 14 (Suppl 2): 10-13 (1995)
26. Ribbens C, Andre B, Kaye O, Kaiser MJ, Bonnet V, de Groote D, Franchimont N, Malaise MG. Increased synovial fluid levels of interleukin-12, sCD25 and sTNF-RII/sTNF-RI ratio delineate a cytokine pattern characteristic of immune arthropathies. Eur Cytokine Netw. 11: 669-676 (2000)
27. Schlaak JF, Pfers I, Meyer Zum Büschenfelde KH, Märker-Hermann E. Different cytokine profiles in the synovial fluid of patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthropathies. Clin Exp Rheumatol. 14: 155-162 (1996)
28. Lee BJ, Heo H, Oh SC, Lew JH. Comparison study of Korean and Chinese ginsengs on the regulation of lymphocyte proliferation and cytokine production. J Ginseng Res. 32: 250-256 (2008)