

# Collagen, LPS, CFA로 유발된 류마티스 유사 관절염 동물실험 모델에서 한약제제 경구투여의 효과: 2008년 이후 발표된 국내 논문에 대한 체계적 문헌고찰

원정윤\* · 전채현\* · 송호준<sup>†</sup> · 정지원<sup>‡</sup> · 김태광<sup>§</sup> · 김현호<sup>†,||</sup> · 임정태<sup>||,¶</sup>

동신한방병원 한방재활의학과\*, 동신한방병원 침구의학과<sup>†</sup>, 동신대학교 목포 한방병원 한방재활의학과<sup>‡</sup>, 동신대학교  
광주 한방병원 한방재활의학과<sup>§</sup>, 청연의학연구소<sup>||</sup>, 동신한방병원 한방내과<sup>¶</sup>

## The Effect of Orally Administered Herbal Medicines in Collagen, LPS, CFA Induced Rheumatoid Like Arthritis Animal Model: A Systematic Review of Animal Study Articles Published in Korea after 2008

Jeong-Yoon Won, K.M.D.\*, Chae-Heun Jeon, K.M.D.\*, Ho-Joon Song, K.M.D.<sup>†</sup>, Ji-Won Jeong, K.M.D.<sup>‡</sup>,  
Tae-Gwang Kim, K.M.D.<sup>§</sup>, Hyun-Ho Kim, K.M.D.<sup>†,||</sup>, Jungtae Leem, K.M.D.<sup>||,¶</sup>

Department of Korean Medicine Rehabilitation, Dongshin Korean Medicine Hospital\*, Department of Acupuncture & Moxibustion  
Medicine, Dongshin Korean Medicine Hospital<sup>†</sup>, Department of Korean Medicine Rehabilitation, Mokpo Oriental Medical Hospital,  
Dongshin University<sup>‡</sup>, Department of Korean Medicine Rehabilitation, Gwangju Oriental Medical Hospital, Dongshin University<sup>§</sup>,  
Chung-Yeon Medical Institute<sup>||</sup>, Department of Internal Medicine of Korean Medicine, Dongshin Korean Medicine Hospital<sup>¶</sup>

**Objectives** This study was designed to review animal studies about the efficacy of herbal medicine for Rheumatoid arthritis animal model which was published in Korea after 2008. We also systematically investigated the reporting quality of the animal studies.

**Methods** We systematically searched original articles in 8 databases since 2008. And manual searching was conducted through 10 Korean medicine journals from 2008. Studies were included if they used animal experimental model(s) with orally administered herbal medicine. Data were extracted regarding animal model, rheumatoid arthritis indicator and detail of intervention. Reporting quality of each study was also assessed by the STARA and ARRIVE guidelines.

**Results** Nine hundred two articles were screened. Finally, 35 articles were included. 35 studies all showed that the herbal medicine used in the studies has significant effect on alleviating the macroscopic indicators, hematological indicators, histological indicators, genetic indicators, osteological indicator of Rheumatoid Arthritis and others. Species of animals was reported in 100% while ventilation and noise were reported in 0% in STRASA guidelines. Ethical statement was reported in 42.9%, experimental animals and sample size were reported in 24%, 29% and there was no study reporting funding.

**Conclusions** These results suggest that herbal medicine might be effective treatment for Rheumatoid Arthritis. It should be improved by clinical studies. And there is a need for studying about efficacy and safety of each specific herbal medicine. And we should improve the Reporting quality of the animal studies published in Korea. (**J Korean Med Rehabil 2017;27(4):33-53**)

**Key words** Rheumatoid arthritis, Herbal Medicine, Animal study, Systematic review, STRASA, ARRIVE

RECEIVED September 14, 2017  
REVISED September 29, 2017  
ACCEPTED October 10, 2017

### CORRESPONDING TO

Jungtae Leem, Department of Internal  
Medicine of Korean Medicine,  
Dongshin Korean Medicine Hospital,  
351 Omok-ro, Yangcheon-gu, Seoul  
07999, Korea

TEL (02) 2640-2902  
FAX (02) 2640-2727  
E-mail julcho@naver.com

Copyright © 2017 The Society of  
Korean Medicine Rehabilitation

## 서론»»»»

류마토이드 관절염은 활막의 염증을 주된 특징<sup>1)</sup>으로 하며 아직까지 뚜렷한 완치 방법이 없어 만성적인 경과를 취하는 자가 면역 질환이다<sup>2)</sup>. 적절한 치료를 받지 못할 경우 10~20년 이내에 심각한 관절기능의 장애를 초래하고, 뼈, 인대, 연골의 구조적인 변형을 일으킨다<sup>3,4)</sup>. 때문에 류마토이드 관절염의 치료 목적은 낮은 질환의 활성도와 진행을 억제하여 관절의 변형과 손상을 예방하는데 있다<sup>5)</sup>. 양방에서는 비 스테로이드성 항염증제 등을 일차적으로 사용하고, 부작용이 적은 항 류마토이드 약제(Disease modifying anti-rheumatic drug, DMARDs)를 시작으로 강한 면역억제제를 사용하는 단계적 치료가 근간을 이루었다<sup>4)</sup>. 하지만 이러한 치료법이 관절의 손상에 효과적이지 않다는 것이 보고되었고<sup>6)</sup>, 2000년대로 접어들면서 염증성 cytokine과 같은 병인에 관여하는 물질을 표적으로 하는 생물학적 제제(biologic agents)가 개발되었다<sup>5)</sup>. 2008년 미국 류마토이드 학회가 치료 지침에 이에 대한 내용을 포함시키는 것을 시작으로<sup>4)</sup>, 2012년에는 DMARDs와의 병용 투여, 부작용에 대한 내용 등을 개선한 치료지침을 발표하였고<sup>7)</sup>, 현재까지도 다양한 생물학적 제제나 small molecule을 이용한 치료법에 대한 활발한 연구가 진행 중이나 약 50%의 환자에서 50%의 임상적 호전을 보이는 ACR50 이상의 임상적인 반응을 기대할 수 없고, 2차적으로 나타나는 내성 등의 문제로 새로운 접근이 필요한 상황이다<sup>8)</sup>.

한의학에서 류마토이드 관절염은 痺證, 歷節風의 증상과 유사하며, 증상에 따라 급성은 實證으로, 만성은 虛證으로 진단하여 치료한다. 관절의 부위가 붓고 열감이 있으며 통증이 옮겨 다닐 때에는 實證으로 진단하여 大羌活湯, 靈仙除痛飲 등의 처방이 활용되며, 통증이 나타나는 관절부위의 변형과 함께 결절이 있으면서 어지럽고 식은땀이 날 때는 虛證으로 진단하여 黃耆防風湯, 四六湯 등의 처방이 활용된다<sup>9)</sup>. 류마토이드 관절염의 한방치료에 관한 논문으로는 동물을 대상으로 한약 추출물<sup>10)</sup>, 약침<sup>11)</sup>, 단미약제<sup>12)</sup> 등 다양한 치료 제제를 통한 실험 논문이 대다수였다. Jeong 등<sup>13)</sup>, Choi 등<sup>14)</sup>이 리뷰논문을 발표하였으나 Jeong 등<sup>13)</sup>은 약침을 대상으로 하였고, Choi 등<sup>14)</sup>은 한약을 대상으로 했으나, 조사한 국내외 자료 중 한국의 연구 자료에서 단미제에 대한 분석이 상당수를 이뤘

다. 이 외에도 침과 한약의 병행 투여로 호전된 증례보고<sup>15)</sup>, 소아기 류마토이드 관절염 환아에 대한 증례 보고<sup>16)</sup> 등이 있었지만 발표된 논문의 수가 많지 않고, 임상적 효과는 일부 보고되어 있으나 한약 치료의 메커니즘은 명확하게 밝혀지지 않았다. 또한 2008년까지의 실험 논문에 대한 리뷰<sup>17)</sup>가 보고되었으나, 그 이후 류마토이드 관절염의 한약치료에 대한 실험논문이 많이 발표되었으며 이에 대한 체계적인 고찰이 이뤄지지 않은 상태이다. 이에 저자는 류마토이드 관절염을 유발한 동물모델에 한약을 이용한 국내 실험논문을 고찰하여, 류마토이드 관절염의 억제에 미치는 한약치료의 메커니즘을 확인하고, 실험논문의 질적 수준을 평가하고 이후의 실험 및 임상 연구의 기초 자료를 확보하고자 하였다.

## 대상 및 방법»»»»

### 1. 검색 방법

논문의 검색을 위해 한국전통지식포털, 디비피아(DBpia), 한국학술지용인색인(KCI), 국회도서관, 학술연구정보서비스(RISS), 국가과학기술정보센터(NDSL), 한국학술정보(KISS), 전통의학정보포털(OASIS)의 데이터베이스 8개를 이용하였다. 검색어는 류마티스, 류머티스, 류마토이드, Rheumatoid Arthritis로 2008년에서 2017년 사이에 발행된 학위 논문과 학술지 내의 논문을 대상으로 하였으며 검색 조건은 제목과 키워드로 하였다. 데이터베이스에서 검색된 학술지 논문의 발행처를 바탕으로 대한본초학회지, 대한한의학방제학회지, 동의생리병리학회지, 대한경락경혈학회지, 한방재활의학과학회지, 척추신경추나의학회지, 대한침구의학회지, 대한한학회지, 대한한방소아과학회지, 대한한방부인과학회지를 동일한 방식으로 수기 검색하였고 검색 조건을 선택할 수 없을 경우에는 제목으로만 검색하였다.

### 2. 자료 추출

Prisma Flowchart<sup>18)</sup>에 의해서 1차적으로 검색된 논문의 제목과 초록을 읽고 선정/배제하였고, 2차적으로 원문을 읽고 최종적으로 논문을 선정/배제하였다. 자료추출의

선정기준과 배제기준은 다음과 같다. 한약의 검색어를 설정하기 어렵고, 한약으로 검색했을 때 검색되는 논문의 수가 오히려 적어질 가능성이 있어, 질병만 검색어로 검색 후 중복되는 논문은 삭제하고, 각 논문의 초록과 제목을 통해 동물을 모델로 사용하지 않았거나, intervention이 한약 복합처방이 아닌 경우, in vitro 실험만 시행한 경우, 류마티스 관절염 실험 연구와 직접적인 연관이 없는 경우, 경구 투여가 아닌 경우에 배제하였다. 초록과 제목을 통해 결정을 하기 어려운 경우에는 2차적으로 원문을 읽으면서 in vitro 실험을 한 논문을 배제하였다. 의견이 엇갈리는 경우에는 연구자 2인의 합의를 통해서 최종 결정하였다.

### 1) 선정기준

- (1) 실험 대상이 동물인 경우
- (2) 실험 방법이 한약의 경구 투여인 경우
- (3) 사용한 처방의 한약 구성 약물에 대한 언급이 있는 경우

### 2) 배제기준

- (1) 저자는 다르나 제목과 내용이 중복되는 경우
- (2) 실험이 in vitro로만 진행된 경우
- (3) 한약제에서 추출한 특정 성분 혹은 단미 약재를 이용한 경우

## 3. 처방 분석 방법

실험에 사용된 처방의 중복 여부와 구성약물, 사용된 약물의 빈도수를 조사하였고, 구성 약물의 양은 1첩을 기준으로 기재하였다. 처방 명을 한자로 찾을 수 없는 경우 한글로 표기하였고, 약물의 빈도수는 5회 이상 사용된 본초를 표로 나타내었고, 본초학 교과서<sup>19)</sup>의 본초 분류를 참고하여 효능이 어디에 속하는지 살펴보았다.

## 4. 연구 디자인 분석 방법

본 연구의 대상은 in vivo 실험이지만 in vitro 실험도 함께 시행한 논문도 있어 이를 포함하여 분석하였다. In vivo 실험의 유의성을 평가하는 방법으로 크게 형태학적 분석(Macroscopic analysis), 혈액학적 분석(Hematological analysis), 병리조직학적 분석(Histological analysis),

유전학적 분석(Genetic analysis), 골학적 분석(Osteological analysis)로 분류하였고, in vitro 실험의 평가 지표는 각 세포에서의 염증관련 cytokine 및 유전자의 발현정도를 사용하였다.

## 5. 약물효과의 측정지표 분석 방법

혈액학적 분석에는 실험 모델에서 조직을 적출하거나 채혈하여 얻은 면역세포의 총 세포 수와 발현 정도, 면역관련 cytokine 및 항체의 생성량 혹은 혈중 농도의 값이 유의성을 나타내는 지표들을 제시하였다. 유전학적 분석에서는 각 부위의 cytokine 등의 유전자 발현을 분석한 결과를 Relative Quantitative (RQ)값과 평균값으로 분류하였다. RQ는 실험에 사용되는 sample들의 mRNA의 변화 혹은 차이를 상대적인 값으로 나타낸 것을 의미한다<sup>20)</sup>. 3편의 논문에서 micro-CT를 통해 모델의 관절 상태를 비교 관찰 하였고, 골밀도와 관절염증의 정도를 측정하였다. 조직학적으로는 Hematoxylin & Eosin 염색과 Masson-Trichrome 염색을 통하여 분리된 관절 조직 내의 염증을 나타내는 여러 지표들을 분석하여 염증 정도를 비교하였다. 이외로 염증 조직 내의 PGE2 함량과 관절 연골 내 collagen 및 Glycosaminoglycan 함량, signal transduction, CRP test 등이 측정지표로 사용되었다.

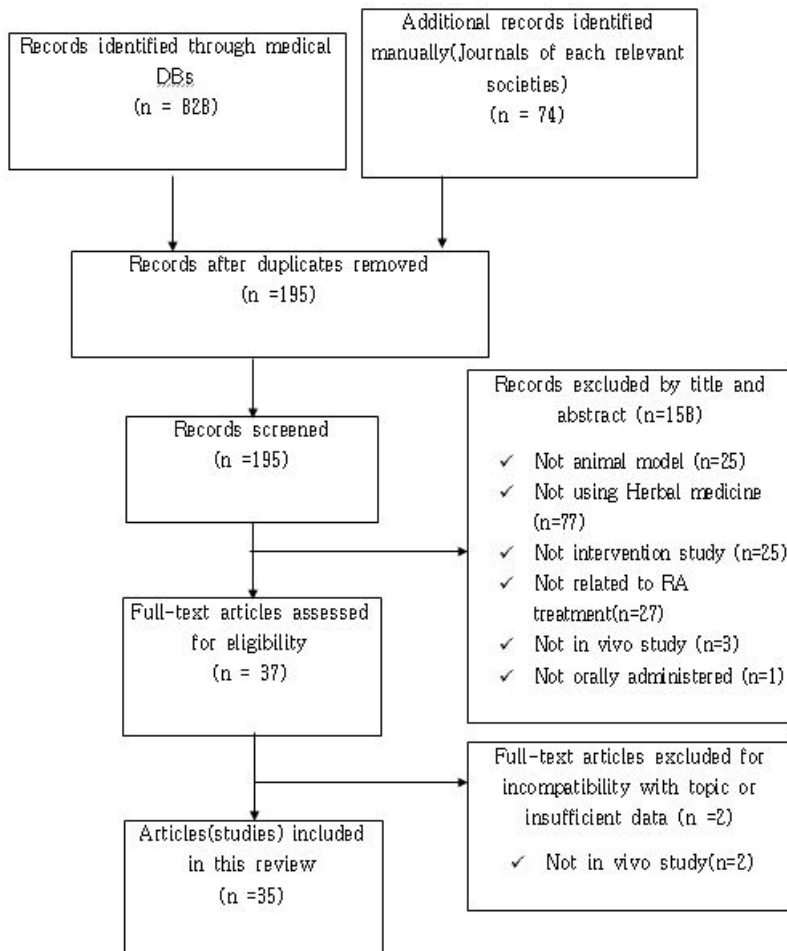
## 6. STRASA guidelines<sup>21)</sup>을 이용한 분석

Standards for Reporting in Animal Studies of Acupuncture (STRASA) guidelines은 동물 실험 침구 처치 보고에 대한 표준안이다. 1995년 침구의 합리적인 사용 촉진과 임상연구를 강화하기 위해 출판한 ‘침구 임상 연구 방법 지침(Guidelines for Clinical Research on Acupuncture)’를 시작으로 침구 임상시험을 위한 다양한 표준안이 마련되었다. STRASA guidelines은 침 동물실험연구자들에게 표준안을 제시하여, 침 동물실험연구의 신뢰도와 재현성을 높이고 정보의 축적을 위해 마련된 것으로 동물 침 실험 시에 고려되어야 할 항목들과 항목별 점검 사항을 제시한다. 현재 한약치료의 연구에 대한 guideline은 찾을 수 없었고, 본 연구 대상의 논문들은 침을 주제로 하지 않았지만, 동물을 실험모델로 한 논문들을 대상으로 하였기에 STRASA guidelines의 항목 중 하나인

experimental animal의 점검사항에 근거하여 논문을 분석하였다. 동물 모델에 대한 점검사항은 크게 animal model (pain or non-pain), details of animals, environment of experiment로 분류 된다. Details of animals에는 동물의 종, 성별, 무게, 나이가 해당하고, environment of experiment에는 구체적인 동물 사육환경에 대한 내용으로 온도, 습도, 환기, 조명, 소음, 동물 처치에 대한 기술여부와 구체적인 guideline 포함여부, 음료와 먹이에 대한 접근의 용이성 제시 여부, habituation 기술 여부가 해당된다. STRASA에서는 각 항목의 기술 여부에 대하여 0점에서 1점까지의 점수를 주지만, 본 연구에서는 준수 정도에 대해 %로 기술하였고, 값이 소수점일 경우 반올림 하였다. Animal model (pain or non-pain)에 대한 해당사항은 없으므로 제외하였다.

## 7. ARRIVE guidelines<sup>22)</sup>을 이용한 분석

동물 실험 연구의 질을 평가하기 위해 사용된 또 하나의 guideline은 Animal Research: Reporting In Vivo Experiments (ARRIVE) guidelines이다. ARRIVE guidelines은 인간 대상 무작위 비교 시험(Randomized Controlled Trial, RCT)의 질을 향상시킨 Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)<sup>23)</sup>를 기초로 하여 동물 대상 연구들의 표준을 향상시키기 위해 개발되었다. 현재 해외에서는 다수의 논문<sup>24-27)</sup>들이 ARRIVE guidelines을 이용하여 기존의 논문들을 분석하고 윤리적인 동물의 사용과 체계적이고 자세한 논문의 기술을 독려하고 있다. ARRIVE guideline은 title, abstract, introduction, methods, results, discussion 구성을 세분화하여 20가지의 권고사항을 제시한다. 본 연구에서는 각각의 권



**Fig. 1.** Prisma flow chart for searching strategy.

**Table I.** Summary of Intervention

Author (year)	Herbal medicine	Component (g)
Kang (2008) <sup>28)</sup>	海桐皮散	Erythrinae Cortex (海桐皮) 15, Siegesbeckiae Herba (豨薟) 10, Spatholobi Caulis (鷄血藤) 10, Achyranthis Bidentatae Radix (牛膝) 7.5, Ledebouriellae Radix (防風) 7.5, Angelicae Pubescentis Radix (獨活) 7.5, Dipsaci Radix (續斷) 7.5, Epimedii Herba (仙靈脾) 7.5, Acanthopanax Cortex (五加皮) 7.5, Paeonia Radix Rubra(赤芍藥) 7.5, Dioscoreae Tokoro Rhizoma (萆薢) 7.5, Asari Herba cum Radice (細辛) 7.5, Corydalis Tuber (弦胡索) 5
Kung (2008) <sup>29)</sup>	海桐皮複合方	Erythrinae Cortex (海桐皮) 15, Siegesbeckiae Herba (豨薟) 10, Spatholobi Caulis (鷄血藤)10, Lonicerae Folium (忍冬草) 10, Achyranthis Bidentatae (牛膝) 7.5, Ledebouriellae Radix (防風) 7.5, Angelicae Pubescentis Radix (獨活) 7.5, Dipsaci Radix (續斷) 7.5, Epimedium Koreanum (淫羊藿) 7.5, Acanthopanax Cortex (五加皮) 7.5, Paeonia Radix Rubra (赤芍藥) 7.5, Dioscoreae Tokoro Rhizoma (萆薢) 7.5, Asari Herba cum Radice (細辛) 7.5, Corydalis Tuber (弦胡索) 5
Kim (2008) <sup>30)</sup>	龍膽瀉肝湯	Radix Gentianae (草龍膽) 4, Radix Bupleuri (柴胡) 4, Rhizoma Alismatis (澤瀉) 4, Caulis Akebiae (木通) 2, Semen Plantaginis (車前子) 2, Poria (Hoelen Rubra) (赤茯苓) 2, Radix Rehmaninae Recens (生地黃) 2, Radix Angelicae Sinens (當歸) 2, Fructus Gardeniae (山梔子) 2, Radix Scutellariae (黃芩) 2, Radix Glycyrrhizae (甘草) 2
An (2008) <sup>31)</sup>	檳蘇散	Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 8, Cyperi Rhizoma (香附子) 4, Perilla Folium (蘇葉) 4, Fraxini Cortex (陳皮) 4, Chaenomelis Fructus (木瓜) 4, Arecae Semen (檳榔) 4, Ostericii Rhizoma (姜活) 4, Achyranthis Bidentatae Radix (牛膝) 4, Glycyrrhizae Radix (甘草) 2, Allii Radix (蔥白), Zingiberis Rhizoma Recens (生姜) 1
Ko (2009) <sup>32)</sup>	全生活血湯加味方	Herba Siegesbeckiae (豨薟) 8, Caulis Spatholobi (鷄血藤) 6, Radix Rehmanniae Recens (生地黃) 5, Radix Rehmanniae Preparata (熟地黃) 5, Radix Paeoniae Alba (白芍藥) 4, Rhizoma Cimicifugae Radix Aralia (升麻) 4, Radix Glycyrrhizae (甘草) 3, Radix Saposhnikoviae (防風) 3, Rhizoma Seu Radix Notopterygii (羌活) 3, Radix Aralia cordatae (獨活) 3, Radix Bupleuri (柴胡) 3, Radix Angelicae Sinens (當歸) 3, Radix Puerariae (葛根) 3, Rhizoma Chuanxiong (川芎) 2, Fructus Vitis (蔓荊子) 1.2, Herba Asari (細辛) 1.2, Flos Carthami (紅花) 1.2, Rhizoma Corydalis (玄胡索) 1.2
Kim (2009a) <sup>33)</sup>	活絡丹	Aconiti Radix (川烏) (炮) 37.5, Aconiti Ciliare Tuber (草烏) (炮) 37.5, Lumbricus (蚯蚓) (焙) 37.5, Arisaematis Rhizoma (天南星) (炮) 37.5, Myrrha (沒藥) 8.25, Olibanum (乳香) 8.25
Kim (2009b) <sup>34)</sup>	加味大羌活湯	Lonicerae Flos (金銀花) 10, Taraxaci Herba (蒲公英) 10, Mucunae Caulis (鷄血藤) 10, Angelicae Koreanae Radix (羌活) 6, Achuranthis Radix (川牛膝) 6, Polygoni Cuspidati Radix (虎杖根) 6, Siegesbeckiae Herba (豨薟) 6, Cimicifugae Rhizoma (升麻) 3, Araliae Cordatae Radix (獨活) 3, Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 3, Coccllus Trilobus DC. (防己) 3, Clematidis Radix (威靈仙) 3, Atractylodis Rhizoma alba (白朮) 3, Hoelen rubra (赤茯苓) 3, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 3, Glycyrrhizae Radx (甘草) 3
Kim (2009c) <sup>35)</sup>	利濕活通湯	Smilacis glabrae rhizoma (土茯苓) 30, Tokoro rhizoma (萆薢) 30, Achuranthis radix (川牛膝) 30, Atractylodis rhizoma (蒼朮) 30, Phellodendri cortex (黃柏) 30, Clematidis radix (威靈仙) 30, Lumbricus (地龍) 30, Paeoniae radix (赤芍藥) 30, Glycyrrhizae radix (生甘草) 30, Lonicerae folium (忍冬草) 30, Et rhizoma reynoutriae radix (虎杖) 15, Cocculi stephaniae radix (漢防己) 10
Kim (2009d) <sup>36)</sup>	加味大羌活湯	Lonicerae Flos (金銀花) 10, Taraxaci Herba (蒲公英) 10, Angelicae Koreanae Radix (羌活) 6, Cimicifugae Rhizoma (升麻) 3, Araliae Cordatae Radix (獨活) 3, Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 3, Stephaniae Tetrandrae Radix (防己) 3, Clematidis Radix (威靈仙) 3, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 3, Hoelen rubra (赤茯苓) 3, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 3, Glycyrrhizae Radix (甘草) 3, Achuranthis Radix (川牛膝) 6, Mucunae Caulis (鷄血藤) 10, Polygoni Cuspidati Radix (虎杖根) 6, Siegesbeckiae Herba (豨薟) 6
Kim (2009e) <sup>37)</sup>	關節6号方	Spatholobi caulis (鷄血藤) 12, Siegesbeckiae herba (豨薟草) 8, Cinnamomi ramulus (桂枝) 7.5, Saphoshnikovia radix (防風) 7.5, Anemarrhenae rhizoma (知母) 7.5, Rehmanniae radix (生地黃) 7.5, Atractylodis rhizoma white (白朮) 7.5, Paeoniae radix alba (白芍藥) 5.625, Aconiti lateralis preparata radix (附子) 3.75, Ephedrae herba (麻黃) 3.75, Aurantii immaturus fructus (枳實) 3.75, Glycyrrhizae radix (甘草) 3.75

**Table I.** Continued

Author (year)	Herbal medicine	Component (g)
Park (2009) <sup>38)</sup>	蒼朮桃仁湯加味方	Lithospermi Radix (山紫草) 18.75, Mucunae Caulis (鷄血藤) 12, Siegesbeckiae Herba (豨薟) 8, Corydalis Tuber (玄胡索) 6, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 5.6, Angelicae Sinensis Radix (當歸) 3.75, Rehmanniae Radix (生地黃) 3.75, Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 3.75, Persicae Semen (桃仁) 3.75, Clematidis Radix (靈仙) 3.75, Aurantii Nobilis Pericarpium (陳皮) 3.75, Ligustici Rhizoma (川芎) 3.75, Angelicae Koreanae Radix (羌活) 3.75, Ledebouriellae Radix (防風) 3.75, Stephaniae Tetrandrae Radix (防己) 3.75, Angelicae Dahuricae Radix (白芷) 3.75, Coicis Semen (薏苡仁) 3.75, Akebiae Caulis (木通) 3.75, Hoelenrubra (赤茯苓) 2.62, Gentianae Scabrae Radix (草龍膽) (炒) 2.25, Glycyrrhizae Radix (甘草) 1.87
Chung (2009) <sup>39)</sup>	利濕活通湯	Smilacis Glabrae Rhizoma (土茯苓) 15, Tokoro Rhizoma (萆薢) 15, Achuranthis Radix (川牛膝) 15, Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 15, Phellodendri Cortex (黃柏) 15, Clematidis Radix (威靈仙) 15, Lumbricus (地龍) 15, Paeoniae Radix (赤芍藥) 15, Glycyrrhizae Radix (生甘草) 15, Lonicerae Folium (忍冬草) 15, Et Rhizoma Reynoutriae Radix (虎杖) 7.5, Cocculi, Stephaniae Radix (漢防己) 5
Kim (2010a) <sup>40)</sup>	關節9号方	Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 18.75, Phellodendri Cortex (黃柏) 18.75, Mucunae Caulis (鷄血藤) 12.00, Siegesbeckiae Herba (豨薟) 8.00, Corydalis Tuber (玄胡索) 6.00, Angelicae koreanae Radix (羌活) 1.87, Cimicifugae Rhizoma (升麻) 1.87, Ligustici Sinensis Rhizoma Et Radix (藁本) 1.87, Bupleuri Radix (柴胡) 1.87, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 1.87, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 1.87, Cartami Flos (紅花) 0.75
Kim (2010b) <sup>41)</sup>	關節8号方	Angelicae Koreanae Radix (羌活) 8, Araliae Cordatae Radix (獨活) 8, Cimicifugae Rhizoma (升麻) 6, Stephaniae Tetrandrae Radix (防己) 6, Poria (赤茯苓) 6, Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 4, Clematidis Radix (靈仙) 4, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) 4, Angelicae Gigantis Radix (當歸) 4, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 4, Chaenomeles Sinensis Koehne (木瓜) 4, Akebiae Caulis (木通) 4, Pinellia Ternata Breitenbach (半夏) 4, Aurantii Nobilis Pericarpium (陳皮) 4, Glycyrrhizae Radix (甘草) 3, Mucunae Caulis (鷄血藤) 8, Siegesbeckiae Herba (豨薟) 8
Min (2010) <sup>42)</sup>	關節7号方	Spatholobi Caulis (鷄血藤) 8, Siegesbeckiae Herba (豨薟草) 8, Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 7.5, Atractylodis Rhizoma White (白朮) 7.5, Notopterygii Rhizoma (羌活) 5.6, Angelicae Pubescentis radix (獨活) 5.6, Cyperi Rhizoma (香附子) 3.75, Pinelliae Rhizoma (半夏) 3.75, Citri Pericarpium (陳皮) 3.75, Stephaniae Tetrandrae Radix (防己) 3.75, Cimicifugae Rhizoma (升麻) 3.75, Alismatis Rhizoma (澤瀉) 3.75, Poria (茯苓) 3.75, Angelicae Gigantis Radix (當歸) 3.75, Cnidii Rhizoma (川芎) 3.75, Rehmanniae Radix (生地黃) 3.75, Rehmanniae Radix Preparat (熟地黃) 3.75, Ginseng Radix (人蔘) 3.75, Clematidis Radix (威靈仙) 3.75, Linderae Radix (烏藥) 3.75, Scutellariae Radix (黃芩) 2.6, Gardeniae Fructus (梔子) 2.6, Bupleuri Radix (柴胡) 2.6
Park (2010) <sup>43)</sup>	蒼朮桃仁湯加味方	Lithospermi Radix (山紫草) 18.75, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 5.6, Angelicae Sinensis Radix (當歸) 3.75, Rehmanniae Radix (生地黃) 3.75, Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 3.75, Persicae Semen (桃仁) 3.75, Clematidis Radix (威靈仙) 3.75, Aurantii Nobilis Pericarpium (陳皮) 3.75, Ligustici Rhizoma (川芎) 3.75, Angelicae Koreanae Radix (羌活) 3.75, Ledebouriellae Radix (防風) 3.75, Stephaniae Tetrandrae Radix (防己) 3.75, Angelicae Dahuricae Radix (白芷) 3.75, Coicis Semen (薏苡仁) 3.75, Akebiae Caulis (木通) 3.75, Hoelen Rubra (赤茯苓) 2.62, Gentianae Scabrae Radix (草龍膽) (炒) 2.25, Glycyrrhizae Radix (甘草) 1.87, Mucunae Caulis (鷄血藤) 12, Siegesbeckiae Herba (豨薟) 8, Corydalis Tuber (玄胡索) 6
Lim (2010) <sup>44)</sup>	鷄血藤複合方	Spatholobi Caulis (鷄血藤) 8, Siegesbeckiae Herba (豨薟草) 8, Prunellae Spica (夏枯草) 6, Corydalis Tuber (玄胡索) 6
Cho (2010) <sup>45)</sup>	薏苡仁湯	Coicis Semen (薏苡仁) 20, Atractylodis Rhizoma (蒼朮) 8, Ephedra Herb (麻黃) 8, Angelicae Gigantis Radix (當歸) 8, Cinnamomi Ramulus (桂枝) 6, Paeoniae Radix (芍藥) 6, Glycyrrhizae Radix (甘草) 4
Kim (2011) <sup>46)</sup>	當歸四逆加吳茱萸生薑湯	Angelicae gigantis Radix (當歸) 8, Jujubae Fructus (大棗) 8, Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 8, Cinnamomi Ramulus (桂枝) (去皮) 6, Asari Herba Cum Radice (細辛) 4, Glycyrrhizae radix (甘草)(灸) 4, Tetrapanacis Medulla (通草) 4, Zingiberis Rhizoma Recens (生薑) 4, Ecodiae Fructus (吳茱萸) 3
Song (2011) <sup>47)</sup>	橘皮大黃朴硝湯	Rhei Radix Et Rhizome (大黃) 4, Natrii Sulfas (芒硝) 4, Citri Pericarpium 2 (陳皮)

Table I. Continued

Author (year)	Herbal medicine	Component (g)
Yun (2011) <sup>48)</sup>	小活絡丹	<i>Aconitum Carmichaeli</i> Debeaux (川烏) 180, <i>Aconitum Ciliare</i> Decaisne (草烏) 180, <i>Pheretima Communissima</i> (蚯蚓) 180, <i>Arisaema Amurense</i> Maximowicz (天南星) 180, <i>Boswellia Carterii</i> Birdwood (乳香) 66, <i>Gommiphora Molmol</i> Engler (沒藥) 66
Bae (2012) <sup>49)</sup>	二妙散	<i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) 9.375, <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏) 9.375
Yoon (2012) <sup>50)</sup>	羌活防風湯	<i>Notopterygii Rhizoma</i> (姜活) 12, <i>Ledebouriellae Radix</i> (防風) 12, <i>Poria</i> (赤茯苓) 12, <i>Armeniacae Amarum Semen</i> (杏仁) 12, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 12, <i>Gentiana macrophyllae Radix</i> (秦艽) 12, <i>Puerariae Radix</i> (葛根) 12, <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 12, <i>Akebiae Folium</i> (木通) 12, <i>Angelicae gigantis Radix</i> (當歸) 12, <i>Gygyrrhizae Radix</i> (甘草) 4
Lee (2012) <sup>51)</sup>	延靈散	<i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索) 3.75, <i>Trogopterorum Faeces</i> (五靈脂) 3.75, <i>Cinnamomi Cortes</i> (肉桂) 3.75, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 3.75, <i>Angelicae Dahuricae Radix</i> (白芷) 3.75, <i>Saposhnikovia Radix</i> (防風) 3.75
Jeong (2012) <sup>52)</sup>	桂枝芍藥知母湯	<i>Zinziberis Rhizoma Recens</i> (生薑) 20, <i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i> (白朮) 20, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 16, <i>Ledebouriellae Radix</i> (防風) 16, <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 16, <i>Paeoniae Radix Alba</i> (芍藥) 12, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 8, <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 8, <i>Aconiti Lateralis Preparata Radix</i> (附子炮) 4
Choi (2012) <sup>53)</sup>	甘草附子湯	<i>Cinnamomo Ramulus</i> (桂枝) 8, <i>Aconiti Lateralis Preparata Radix</i> (附子) 2, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 4, <i>Glycyrrhizae</i> (甘草) 4
Kwon (2013) <sup>54)</sup>	羌活導滯湯	<i>Rheum Officinale</i> Baillon (大黃) 9, <i>Angelica Koreanum</i> (Max.) Kitagawa (羌活) 4.5, <i>Aralia Continentalis</i> Kitagawa (獨活) 4.5, <i>Sinomenium Acutum</i> Rehder Et Wilson (防己) 2.625, <i>Angelica Gigas</i> Nakai (當歸) 2.625, <i>Citrus Aurantium</i> Linne (枳實) 1.875
Jeong (2013) <sup>55)</sup>	桂枝加朮附湯	<i>Cinnamomum Cassia</i> PRESL (肉桂) 6, <i>Paeonia lactiflora</i> PALL (芍藥) 6, <i>Zingiber officinale</i> ROSC (生薑) 6, <i>Zizyphus jujuba</i> (大棗) 6, <i>Atractylodes japonica</i> (蒼朮) 6, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草) 4, <i>Processed Aconitium carmichaeli</i> (炮附子) 4
Choi (2013) <sup>56)</sup>	三氣飲	<i>Rehmannia Glutinosa</i> (Gaertn.) Libosch. ex Steud. (熟地黃) 11.25, <i>Eucommia Ulmoides</i> Oliver (杜沖去絲) 3.75, <i>Achyranthes Japonica</i> Nakai (牛膝) 3.75, <i>Angelica Gigas</i> Nakai (當歸) 3.75, <i>Lycium Chinense</i> Miller (枸杞子) 3.75, <i>Poria Cocos</i> Wolf (白茯苓) 3.75, <i>Paeonia Lactiflora</i> Pallas (白芍藥) 3.75, <i>Cinnamomum loureirii</i> Nees (肉桂) 3.75, <i>Asarum Heterotropoides</i> Maxim (細辛) 3.75, <i>Angelica Dahurica</i> Benth (白芷) 3.75, <i>Aconitum Carmichaeli</i> Debeaux (炮附子) 3.75, <i>Glycyrrhiza Uralensis</i> Fisch (炙甘草) 3.75, <i>Zingiber Officinale</i> Roscoe (生薑) 3.75
Sim (2014a) <sup>10)</sup>	加味桂芍知母湯	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 12, <i>Clematidis Radix</i> (威靈仙) 12, <i>Aconiti Tuber</i> (川烏頭) 12, <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) 9, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 9, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 9, <i>Saposhnikoviae Radix</i> (防風) 9, <i>Ephedrae Herba</i> (麻黃) 9, <i>Achyranthis Radix</i> (牛膝) 9, <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑) 9, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 9, <i>Aconiti Lateralis Radix Preparata</i> (附子) 8
Sim (2014b) <sup>57)</sup>	加味防己黃芪湯	<i>Astragali Radix</i> (黃芪) 14, <i>Sinomenii Caulis et Rhizoma</i> (防己) 12, <i>Aconiti Tuber</i> (川烏頭) 12, <i>Achyranthis Radix</i> (牛膝) 12, <i>Clematidis Radix</i> (威靈仙) 9, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 9, <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑) 9, <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗) 9, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 4
Yoon (2014) <sup>58)</sup>	계자단	<i>Lithospermum Erythrorhizon</i> (紫根) 50, <i>Cinnamomum Loureirii</i> (肉桂) 25, <i>Salvia miltiorrhiza</i> (丹蔘) 25
Lee (2014) <sup>59)</sup>	加味大羌活湯	<i>Chelidonii Herba</i> (白屈菜) 10, <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 10, <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英) 10, <i>Angelicae Koreanae Radix</i> (羌活) 6, <i>Cimicifugae Rhizoma</i> (升麻) 6, <i>Araliae Cordatae Radix</i> (獨活) 4, <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) 3, <i>Stephaniae Tetrandrae Radix</i> (防己) 3, <i>Clematidis Radix</i> (威靈仙) 3, <i>Atractylodis Rhizoma alba</i> (白朮) 3, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 3, <i>Hoelen Rubra</i> (赤茯苓) 3, <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉) 3, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3
Kim (2015) <sup>60)</sup>	加味清熱瀉濕湯	<i>Chelidonii Herba</i> (白屈菜) 10, <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 10, <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英) 10, <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) 4, <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏) 4, <i>Perillae Folium</i> (紫蘇葉) 3, <i>Paeoniae Radix</i> (赤芍藥) 3, <i>Chaenomelis Fructus</i> (木瓜) 3, <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉) 3, <i>Akebiae Lignum</i> (木通) 3, <i>Stephaniae Tetrandrae Radix</i> (防己) 3, <i>Arecae Semen</i> (檳榔) 3, <i>Aurantii Fructus</i> (枳殼) 3, <i>Cyperii Rhizoma</i> (香附子) 3, <i>Angelicae Koreanae Radix</i> (羌活) 3, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3
Sim (2015) <sup>61)</sup>	加味防己黃芪湯	<i>Astragali Radix</i> (黃芪) 14, <i>Sinomenii Caulis et Rhizoma</i> (防己) 12, <i>Aconiti Tuber</i> (川烏頭) 12, <i>Achyranthis Radix</i> (牛膝) 12, <i>Clematidis Radix</i> (威靈仙) 9, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 9, <i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑) 9, <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗) 9, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 4

고사항에 해당하는 내용을 논문에서 언급한 경우를 준수했다고 보고, 보고 정도에 대해 %로 기술하였다.

## 결과»»»»

### 1. 자료추출 결과

8개의 데이터베이스에 대한 전산검색 및 10개의 한의 학 학술지에 대한 수기검색에서 류마티스, 류머티스, 류마티오이드, Rheumatoid Arthritis로 검색된 논문은 902편이었고, 중복된 논문을 제외한 후 195편이 남았다. 195편의 논문의 제목과 초록을 통해 선정/배제한 결과 158개의 논문이 탈락되었다. 남은 37편의 논문의 원문을 확인한 결

**Table II.** Frequency of Herb Materials

Frequency	Herb materials
23	甘草(補益藥)
16	蒼朮(芳香化濕藥)
15	當歸(補益藥)
14	白朮(補益藥)
13	威靈仙(祛風濕藥)
12	羌活(解表藥), 鷄血藤(活血祛瘀藥), 防己(祛風濕藥), 防風(解表藥), 豨薟(祛風濕藥)
9	獨活(祛風濕藥), 升麻(解表藥), 澤瀉(利水滲濕藥)
8	牛膝(活血祛瘀藥), 赤茯苓(利水滲濕藥), 赤芍藥(清熱藥), 陳皮(理氣藥), 玄胡索(活血祛瘀藥)
7	桂枝(解表藥), 白芍藥(補益藥), 生薑(解表藥)
6	大棗(補益藥), 麻黃(解表藥), 木通(利水滲濕藥), 生地黃(清熱藥), 虎杖根(活血祛瘀藥)
5	木瓜(祛風濕藥), 草薢(利水滲濕藥), 柴胡(解表藥), 肉桂(解表藥), 黃柏(清熱藥)

**Table III.** Summary of In Vivo Study

Author (year)	RA model	Subject	Age week	Sex	Period week	Experimental groups	Unit	Type of analysis						
								Ma	He	Ha	Ga	Oa	O	
Kang (2008) <sup>28)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (400, 200 mg/kg)	8	Y	Y	Y				
Kung (2008) <sup>29)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	7	N, C, MTX, HM (400 mg/kg)	6	Y	Y					
Kim (2008) <sup>30)</sup>	LPS	BALB/c mouse	4	F	3	N, C, MTX, HM (2.5 ml/kg)	10			Y				
An (2008) <sup>31)</sup>	CFA	Wistar rat	6	M	2	N, C, Dexa, HM (200, 100 mg/kg)	9	Y						Y
Ko (2009) <sup>32)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (10.2 mg)	8	Y	Y	Y				
Kim (2009a) <sup>33)</sup>	CFA	Lewis rat	ND	M	20*	N, C, HM (2 ml)	10	Y	Y	Y				
Kim (2009b) <sup>34)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (8.1 mg)	8		Y					
Kim (2009c) <sup>35)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (400, 200 mg/kg)	6	Y	Y	Y				
Kim (2009d) <sup>36)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (8.1 mg)	8	Y	Y	Y				
Kim (2009e) <sup>37)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (9.7 mg)	8	Y	Y	Y				
Park (2009) <sup>38)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (8.1 mg)	8		Y					
Chung (2009) <sup>39)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (400, 200 mg/kg)	6		Y					
Kim (2010a) <sup>40)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (10 mg/kg)	8	Y	Y	Y				
Kim (2010b) <sup>41)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, HM (9.3 mg)	8	Y	Y	Y				
Min (2010) <sup>42)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (16 mg)	8	Y	Y	Y				
Park (2010) <sup>43)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, HM (0.2 ml)	8	Y	Y	Y				
Lim (2010) <sup>44)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, HM (400, 200 mg/kg)	6	Y	Y	Y	Y			
Cho (2010) <sup>45)</sup>	CIA	DBA/1 mouse	6	M	18*	N, C, Dexa, HM (300,150, 75 mg/kg)	8	Y	Y	Y				
Kim (2011) <sup>46)</sup>	CIA	DAB/1 Olahsd mouse	6	F	5	N, C, MTX, HM (200, 50 mg/kg)	6	Y	Y	Y	Y			
Song (2011) <sup>47)</sup>	CIA	DAB/1 Olahsd mouse	6	F	3	N, C, MTX, HM (200, 50 mg/kg)	6	Y	Y	Y	Y			
Yun (2011) <sup>48)</sup>	CFA	Wistar rat	6	M	2	N, C, Dexa, HM (300, 150, 75 mg/kg)	8	Y						Y
Bae (2012) <sup>49)</sup>	CFA	Wistar rat	6	M	2	N, C, Dexa, HM (300, 150, 75 mg/kg)	8	Y						Y



**Table III.** Continued

Author (year)	RA model	Subject	Age week	Sex	Period week	Experimental groups	Unit	Type of analysis						
								Ma	He	Ha	Ga	Oa	O	
Yoon (2012) <sup>50)</sup>	CFA	SD rat	8	M	15	N, C, HM,	8	Y	Y	Y				
Lee (2012) <sup>51)</sup>	CFA	SD rat	8	M	15*	N, C, HM	8,8,7	Y	Y	Y				
Jeong (2012) <sup>52)</sup>	CFA	SD rat	ND	M	2	N, C, HM (1000, 500 mg/)	8	Y	Y		Y			
Choi (2012) <sup>53)</sup>	CFA	SD rat	8	M	15*	N, C, HM (1 ml)	8	Y	Y	Y				
Kwon (2013) <sup>54)</sup>	CFA	Wistar rat	6	M	2	N, C, Dexa, HM (520, 260, 130 mg/kg)	8	Y						Y
Jeong (2013) <sup>55)†</sup>	CIA	Balb/c mouse	8	M	18*	N, C, Indo, HM (20, 10 mg/kg)	3	Y			Y			
Choi (2013) <sup>56)</sup>	CFA	Wistar rat	6	M	2	N, C, Dexa, HM (300, 150, 75 mg/kg)	8	Y						Y
Sim (2014a) <sup>10)</sup>	CIA	DBA/1 mouse	5	M	ND	N, C, Indo, HM (200 /kg)	ND	Y	Y		Y			
Sim (2014b) <sup>57)</sup>	CIA	DBA/1 mouse	5	M	ND	N, C, Indo, HM (200 mg/kg)	ND		Y				Y	
Yoon (2014) <sup>58)</sup>	CFA	ICR mouse SD rat	4	M	2	C, HM (100, 200 mg/kg)	ND	Y						Y
Lee (2014) <sup>59)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	5	M	28	N, C, MTX, HM (100, 200 mg/kg)	7	Y	Y	Y			Y	
Kim (2015) <sup>60)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	6	ND	4	N, C, MTX, HM (100, 200 mg/kg)	7	Y	Y	Y				
Sim (2015) <sup>61)</sup>	CIA	DBA/1J mouse	5	M	ND	N, C, Indo, HM (200 mg/kg)	ND	Y	Y	Y	Y	Y		

\*Days, †Orally administered 5 days a week.

Ga: Genetic analysis, He: Hematological analysis, Ha: Histological analysis, Ma: Macroscopic analysis, Oa: Osteological analysis, O: Others, C: Control, CFA: Complete Freund's adjuvant, CIA: Collagen Induced Arthritis, Dexa: Dexamethasone, F: Female, HM: Herbal Medicine, Indo: Indomethacin, LPS: Lipopolysaccharide, M: Male, MTX: Methotrexate, N: Normal, ND: Not Described, SD: Sprague-Dawley, Unit: The Number of Animals.

**Table IV.** Summary of In Vitro Study

Author (year)	In vitro	RA induced by	In vitro indicator
Kim (2008) <sup>30)</sup>	RAW264.7 cell	LPS	COX-2 mRNA, iNOS mRNA
Kim (2009b) <sup>34)</sup>	THP-1 cell	LPS	Cytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1), mRNA (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , COX-2)
Park (2009) <sup>38)</sup>	THP-1 cell	LPS	Cytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), mRNA (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ )
Cho (2010) <sup>45)</sup>	THP-1 cell	RPMI	TNF- $\alpha$
	hPBMCs	LPS	Cytokine (IL-6)
	RAW264.7 cell	LPS	NO
	SW1353 cell	DMEM	MMP 13
Jeong (2013) <sup>55)</sup>	RAW264.7 cell	LPS	Cytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, INF- $\gamma$ ), PGE2, NO, iNOS, ROS, mRNA (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, INF- $\gamma$ , iNOS, COX1, COX2)
Sim (2014a) <sup>10)</sup>	RAW264.7 cell	LPS	Cytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ )
Sim (2015) <sup>61)</sup>	RAW264.7 cell	LPS	NO, Cytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-21, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, MCP-1)

hPBMCs: human peripheral blood mononuclear cell.

과 2편이 탈락되고 최종적으로 35편의 논문이 선정되었다(Fig. 1).

## 2. 처방 분석 결과

2편의 논문에서 동일한 처방(加味防己黃芪湯)<sup>57,61)</sup>을 사용하였다(Table I). 약물로는甘草가 23회, 蒼朮이 16회, 當歸가 15회, 白朮이 14회 등의 순서로 많이 사용되었고 補益藥, 解表藥, 祛風濕藥등의 순서로 다용 되었다(Table II).

### 3. 연구 디자인 분석 결과

#### 1) In vivo

실험 모델은 mouse 또는 rat이 사용되었고, 관절염 유도물질(Collagen, Collagen Freud's Adjuvant, Lipopoly-saccharide)에 의해 류마티오이드 관절염이 유발되었다. 관절염의 유발여부, 대조약물의 투여 여부, 투여된 한약의 농도에 따라 정상군(Normal, N), 대조군(Control, C), 양성 대조군(Methotrexate, MTX; Indomethacin, Indo; Dexamethasone, Dexa), 실험군(Herbal Medicine, HM)

으로 설정되었고, 실험이 이뤄지는 기간 동안 한약의 경구투여를 통해 류마티오이드 관절염에 대한 한약의 유의성을 도출하고자 하였다(Table III).

#### 2) In vitro

In vitro 실험에서는 RAW 264.7 cell, THP-1, hPBMCs, SW1353 cell을 사용하여, 염증반응과 관련 있는 물질의 조절에 대한 한약의 유의성을 평가하였고, 평가지표는 Table IV에 제시하였다.

**Table V.** Macroscopy Analysis

Author (year)	Indicator
Kang (2008) <sup>28)</sup>	AI (↓)
Kung (2008) <sup>29)</sup>	AI (↓)
An (2008) <sup>31)</sup>	Ankle joint edema (↓), Wt (↑)
Ko (2009) <sup>32)</sup>	AI (↓)
Kim (2009a) <sup>33)</sup>	AI (↓), paw edema (↓), ankle joint edema & thickness (↓), Wt (↑)
Kim (2009b) <sup>34)</sup>	AI (↓)
Kim (2009c) <sup>35)</sup>	AI (↓)
Kim (2009d) <sup>36)</sup>	AI (↓)
Kim (2009e) <sup>37)</sup>	AI (↓)
Kim (2010b) <sup>41)</sup>	AI (↓)
Min (2010) <sup>42)</sup>	AI (↓)
Park (2010) <sup>43)</sup>	AI (↓)
Lim (2010) <sup>44)</sup>	AI (↓)
Cho (2010) <sup>45)†</sup>	Macroscopic arthritic score (↓), absolute weight of spleen (↓), Wt (↑)
Kim (2011) <sup>46)</sup>	AI (↓)
Song (2011) <sup>47)</sup>	AI (↓)
Yun (2011) <sup>48)†</sup>	Knee thickness (↓), macroscopic arthritic score (↓), Wt (↑)
Bae (2012) <sup>49)†</sup>	Knee thickness (↓), macroscopic arthritic score (↓), Wt (↑)
Yoon (2012) <sup>50)</sup>	Paw edema volume (↓), ankle joint thickness (↓), Wt (↑)
Lee (2012) <sup>51)</sup>	Paw edema volume (↓), Wt (↑)
Jeong (2012) <sup>52)</sup>	Ankle joint edema (↓), Wt (↑), paw licking time (↑), escape time (↑)
Choi (2012) <sup>53)</sup>	Structure of hind paw (↓), paw edema volume(↓), thickness of ankle joint (↓), Wt (NS)
Kwon (2013) <sup>54)</sup>	Knee thickness (↓), macroscopic arthritic score (↓), Wt (↑)
Jeong (2013) <sup>55)</sup>	Macroscopic arthritic score (↓), hind paw thickness & swelling (↓)
Choi (2013) <sup>56)</sup>	Knee thickness (↓), macroscopic arthritic score (↓), Wt (↑)
Sim (2014a) <sup>10)</sup>	AI (↓)
Yoon (2014) <sup>58)</sup>	Hind paw edema (↓)
Lee (2014) <sup>59)</sup>	AI (↓), hind paw thickness (↓), Wt (↑)
Kim (2015) <sup>60)</sup>	AI <sup>§</sup> (↓), hind paw thickness <sup>§</sup> (↓), macroscopic arthritic score <sup>§</sup> (↓), Wt (NS), spleen shape <sup>§</sup> (↓), the rate of spleen adhesion (↓)
Sim (2015) <sup>61)</sup>	AI (↓), ankle joint edema (↓)

† Except for 75 mg/kg treated group. § Except for 100 mg/kg treated group.

Estimation of macroscopic arthritis scores used, 0=normal, 1=mild, apparent swelling limited to individual digits, 2=moderate, redness and swelling of the ankle, 3=redness and swelling of the paw including digits,4=maximally inflamed limb with involvement of multiple joint.

AI: Arthritis Incidence, NS: No Significance, Wt: Weight.

**Table VI.** Hematological Analysis of In Vivo Study

Author (year)		Immunocyte		Cytokines, antibody
Kang (2008) <sup>28)</sup>	Paw joint	Total cells, CD3+, CD11b+/Gr-1+, CD19+, CD3+, CD3+/CD69+, CD4+, CD4+/CD25+, CD49b+, CD3+/CD49b+	Blood	IL-6, TNF- $\alpha$ , IgG, IgM
	Spleen	Total cells, CD19+, CD4+/CD25+, CD49b+ CD3+, CD3+/CD69+,	Spleen <sup>  </sup>	INF- $\gamma$ , IL-4
	DLN	Total cells, CD3+, CD3+/CD69+, CD4+, CD4+/CD25+, CD8+, CD49b+, CD3+/CD49b+	Spleen <sup>  </sup>	INF- $\gamma$ , IL-4
Kung (2008) <sup>29)</sup>	Paw joint	Total cells, CD3+, CD11b+/Gr-1+	Blood	IL-6, TNF- $\alpha$ , IgG, IgM
	Spleen	Total cells, CD19+, CD3+/CD69+		
	DLN	Total cells, CD3+, CD3+/CD69+ CD4+, CD8+		
Ko (2009) <sup>30)</sup>	Paw joint	Total cells, CD3+, CD4+, CD11b+/Gr-1+	Blood	IgM
	DLN	Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+, B220+/CD23+, CD3+/CD8+		
Kim (2009a) <sup>33)</sup>	Blood	Total WBC, Neutrophils, Lymphocytes, Monocytes	Paw exudate	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6
Kim (2009b) <sup>34)</sup>	PBMC	CD3+, CD4+, CD8+, CD3+/CD69+, CD3+/CD49b+, CD19+, B220+/CD23+	Serum	IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$
Kim (2009c) <sup>35)</sup>	PBMC	CD3+, CD3+/CD69+, CD4+, CD4+/CD25+, CD49b+, CD3+/CD49b+	Serum	IL-6, TNF- $\alpha$ , CA
Kim (2009d) <sup>36)</sup>	Paw joint	Total cells, CD3+, CD11b+/Gr-1+	Blood	IgG, IgM
	Paw joint	Total cells, CD3+, CD4+, CD4+/CD25+, CD11b+/Gr-1+	Blood	IgG, IgM, CA
	DLN	Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD3+/CD69+, CD8+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+, CD3+/CD8+		
Kim (2009e) <sup>37)</sup>	Paw joint	Total cells, CD3+, CD4+, CD4+/CD25+, CD11b+/Gr-1+	Serum	CA
	DLN	Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD3+/CD69+, CD8+, CD3+/CD8+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+, B220+/CD23+, MHCII+/CD11c+	Blood	IgM
Park (2009) <sup>38)</sup>	PBMC	CD3+, CD4+, CD8+, CD3+/CD69+, CD3+/CD49b+, B220+/CD23+	Serum	IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$
Chung (2009) <sup>39)</sup>	Spleen	Total cells, CD19+, CD3+, CD3+/CD69+, CD4+/CD25+, CD49b+	Spleen <sup>  </sup>	INF- $\gamma$ , IL-4
			Spleen <sup>  </sup>	INF- $\gamma$ , IL-4
Kim (2010a) <sup>40)</sup>	Paw joint	Total cells, CD3+, CD4+, CD4+/CD25+, CD11b+/GR-1+	Blood	IgG, IgM, CA
	DLN	Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD3+/CD69+, CD8+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+		
Kim (2010b) <sup>41)</sup>	Paw joint	Total cells, CD3+, CD4+, CD11b+/Gr-1+	Serum	TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, MCP-1, CA
	DLN	Total cells, CD19+, CD3+, CD4+/CD25+, B220+/CD23+		
Min (2010) <sup>42)</sup>	Paw joint	Total cells, CD3+, CD4+, CD11b+/Gr-1+	Serum	TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, CA
	DLN	Total cells, CD19+, CD3+, CD4+/CD25+, B220+/CD23+		
	PBMC	CD3+/CD69+, CD8+, CD3+/CD49b+		

Table VI. Continued

Author (year)	Immunocyte	Cytokines, antibody
Park (2010) <sup>43)</sup>	Paw joint	Total cells, CD3+, CD4+, CD4+/CD25+, CD11b+/Gr-1+
	DLN	Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD8+, CD3+/CD8+, CD3+/CD69+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+, B220+/CD23+, CD11c+/MHCII+
Lim (2010) <sup>44)</sup>	Paw joint	Total cells
	Spleen	Total cells, CD3e+, CD19+, CD3e+/CD69+, CD11b+/Gr-1+
Cho (2010) <sup>45)</sup>		Spleen
Kim (2011) <sup>46)</sup>	Paw joint	Total cells, CD4+, CD11b+/Gr-1+
	DLN	Total cells, CD3+/CD8+, CD4+/CD25+, CD3+/CD69+, MHC class-II+/CD11c+
Song (2011) <sup>47)</sup>	Paw joint	CD4+
	DLN	CD4+, CD8+, CD4+/CD25+
Yoon (2012) <sup>50)</sup>	Blood	Total WBC
Lee (2012) <sup>51)</sup>	Blood	Total WBC
Jeong (2012) <sup>52)</sup>	Blood	WBC, total protein
Choi (2012) <sup>53)</sup>	Blood	Total WBC, Neutrophil, Lymphocyte
Lee (2014) <sup>59)</sup>		Serum
Kim (2015) <sup>60)</sup>		Serum

|| CD3/CD28-stimulated splenocytes. ¶ Collagen-stimulated splenocytes.

CA: Collagen II Antibody, DLN: Draining Lymph Node, PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell.

#### 4. 약물효과의 측정지표 분석 결과

형태학적 분석에는 류마티드 관절염의 발병율(Arthritis Incidence, AI), paw edema, ankle joint thickness, weight 등이 지표로 사용되었고(Table V), 혈액학적 지표 분석에서는 유의성을 나타낸 지표만을 표에 나타내었다(Table VI). 유전학적 분석에서 RQ값을 사용한 논문은 5편이었고, 2편은 평균값으로 결과를 나타냈다(Table VII). 골학적 분석을 한 논문은 3편으로 Sim 등<sup>57)</sup>, Lee<sup>59)</sup>, Sim<sup>61)</sup>이 관절 상태를 비교 하고, 골밀도와 관절염 증의 정도를 측정하였다. Sim 등<sup>57)</sup>과 Sim<sup>61)</sup>에서 중족지 관절과 근위지 관절의 변형이 상대적으로 적었고, Lee<sup>59)</sup>에서 뼈가 파괴되는 정도가 농도 의존적으로 호전되는 양상을 보였다. 3편 모두 골밀도는 대조군(Control, C)에 비하여 호전되었고, 관절의 염증 정도는 감소하였다. 조직학적으로 나타나는 유의성에 대해서 Table VIII에 제시하였다. 이 외로 An 등<sup>31)</sup>, Kwon 등<sup>54)</sup>, Choi 등<sup>56)</sup>에서 염증

조직 내의 PGE2의 함량이 감소되었고, Yun 등<sup>48)</sup>, Bae 등<sup>49)</sup>에서는 농도 의존적으로 감소했는데, HM 75 mg/kg군에서는 대조군(Control, C)과의 함량 차이에 유의성을 나타내지 않았다. 무릎 연골 내의 collagen, hydroxyproline의 함량은 An 등<sup>31)</sup>, Kwon 등<sup>54)</sup>에서 증가했고, Cho 등<sup>45)</sup>, Yun 등<sup>48)</sup>, Bae 등<sup>49)</sup>, Choi 등<sup>56)</sup>에서 HM 75 mg/kg군을 제외한 모든 군에서 증가했다. 관절연골 내 Glycosaminoglycan의 함량 역시 An 등<sup>31)</sup>과 Kwon 등<sup>54)</sup>에서 증가했고, Cho 등<sup>45)</sup>, Yun 등<sup>48)</sup>, Bae 등<sup>49)</sup>, Choi 등<sup>56)</sup>에서 HM 75 mg/kg군을 제외한 모든 군에서 유의성 있는 증가를 보였고, HM 75 mg/kg군에서는 유의성은 없었으나 대조군(Control, C)에 비해 함량의 증가를 나타냈다. Jeong<sup>55)</sup>은 mouse의 비장과 흉선에서의 NF-κB의 활성을 저하시켰고, 비장에서의 IκBα를 감소시켰다. Yoon<sup>58)</sup>은 CRP test에서 대조군 (Control, C)에 비해 유의한 억제효과를 보였다.

**Table VII.** Genetic Analysis of In Vivo Study

Author (year)	The mRNA expression level
Lim (2010) <sup>44)**</sup>	Spleen INF- $\gamma$ mRNA HM (400 mg/kg 0.682, 200 mg/kg 0.889) PLN TGF- $\beta$ 1 mRNA HM (400 mg/kg 1.887, 200 mg/kg 1.254) Paw joint TNF- $\alpha$ mRNA HM (400 mg/kg 0.697, 200 mg/kg 0.915)
Kim (2011) <sup>46)**</sup>	Paw joint IL-1 $\beta$ mRNA HM (200 mg/kg 0.759, 50 mg/kg 0.958), IL-6 mRNA HM (200 mg/kg 0.622, 50 mg/kg 0.705), TNF- $\alpha$ mRNA HM (200 mg/kg 0.684, 50 mg/kg 0.963), COX-2 mRNA HM (200 mg/kg 0.81, 50 mg/kg 0.82), NOS-II mRNA HM (200 mg/kg 0.83, 50 mg/kg 0.86)
Song (2011) <sup>47)**</sup>	Paw joint TNF- $\alpha$ mRNA HM (200 mg/kg 0.854, 50 mg/kg 0.911), IL-1 $\beta$ mRNA HM (200 mg/kg 0.699, 50 mg/kg 0.901), IL-6 mRNA HM (200 mg/kg 0.593, 50 mg/kg 0.878), COX-2 mRNA HM (200 mg/kg 0.75, 50 mg/kg 0.88), NOS-II mRNA HM (200 mg/kg 0.60, 50 mg/kg 1.13)
Jeong (2013) <sup>55)††</sup>	Spleen & thymus IL-1 $\beta$ mRNA ( $\downarrow$ ), IL-6 mRNA ( $\downarrow$ ), TNF- $\alpha$ mRNA ( $\downarrow$ ), GM-CSF mRNA ( $\downarrow$ ), INF- $\gamma$ mRNA ( $\downarrow$ ), COX-2 mRNA ( $\downarrow$ ), iNOS mRNA ( $\downarrow$ )
Sim (2014a) <sup>10)††</sup>	Spleen IL-1 $\beta$ mRNA HM (43.9 $\pm$ 4.7%), IL-6 mRNA HM (38.7 $\pm$ 5.0%), IL-17 mRNA HM (75.5 $\pm$ 5.6%), TNF- $\alpha$ mRNA HM (47.8 $\pm$ 3.3%)
Sim (2015) <sup>61)††</sup>	Spleen IL-1 $\beta$ mRNA HM (54.3 $\pm$ 10.7%), IL-6 mRNA HM (40.1 $\pm$ 6.4%), IL-17 mRNA HM (70.5 $\pm$ 5.7%), IL-21 mRNA HM (70.6 $\pm$ 4.4%), TNF- $\alpha$ mRNA HM (67.9 $\pm$ 8.1%), GM-CSF mRNA HM (59.9 $\pm$ 6.0%), MCP-1 mRNA HM (60.2 $\pm$ 7.7%)

\*\*The value by RQ (relative quantitative), ††The value was not available. ††The results were expressed as mean $\pm$ S.D. RQ was checked by the formula below, “y=x (1+e) n”.

x: starting quantity, y: yield, n: number of cycles, e: efficiency, HM: Herbal Medicine, PLN: Peripheral Lymph Node.

## 5. STRASA guidelines을 이용한 분석 결과

35개의 논문에서 STRASA guidelines 항목에 대하여 분석한 결과 details of animals에 대한 보고율은 70%, environment of experiment에 대한 보고율은 49%였다. Guideline에 대해 보고한 논문 모두 Guide for the care and use of laboratory animals<sup>62)</sup>에 준하여 실험동물을 취급하였고, Feeding에 대한 보고율은 63%였다(Table IX).

## 6. ARRIVE guidelines을 이용한 분석 결과

ARRIVE guidelines의 9개의 항목에서 50%이하의 보고

율을 보였고, 10개의 항목은 1편의 논문에서도 보고되지 않았다(Table X).

## 고찰»»»»»

Choi<sup>18)</sup>가 발표한 리뷰를 통해 류마티스 관절염 치료에 대한 다양한 연구 경향을 확인할 수 있었지만 치료법이 약침, 전침, 침, 방제, 단미제 등의 다양한 중재를 포괄하고 있었다. 또한, 한약의 작용기전에 대한 언급이 부족하며 각 연구에서 사용한 지표들에 대한 고찰이 부족하여 본 연구에서는 한약제제로 한정하여 류마티스 관절

**Table VIII.** Histological Analysis of In Vivo Study

Author (year)	Result of histological analysis of invivo study
Kang (2008) <sup>28)</sup>	Inhibited infiltration of inflammatory cells in to affected paw joint, and bone erosion and cartilage destruction were reduced.
Kim (2008) <sup>30)</sup>	Inhibition of synovial hyperplasia, angiogenesis, fibrosis
Ko (2009) <sup>32)</sup>	Decreased the destruction of articular cartilages and collagen fibers and the proliferation of synovial cells in paw joints.
Kim (2009a) <sup>33)</sup>	Decreased histopathological arthritic scores (synovitis, pannus formation, periosteal reaction, destruction of cartilage and subchondral bony tissues, activation of osteoclasts) of tibiotarsal joints.
Kim (2009c) <sup>35)</sup>	Marginal erosion, necrotic chondrocytes, cartilage and bone degradation were improved in histological section of paw joints.
Kim (2009d) <sup>36)</sup>	Marginal erosion, necrotic chondrocytes, cartilage and bone degradation were improved in histological section of paw joints.
Kim (2009e) <sup>37)</sup>	Decreased the cartilage destruction, synovial cell proliferation, the expression of collagen fibers.
Kim (2010a) <sup>40)</sup>	Decreased the cartilage destruction, synovial cell proliferation, the expression of collagen fibers.
Kim (2010b) <sup>41)</sup>	Decreased the cartilage destruction, synovial cell proliferation, the expression of collagen fibers.
Min (2010) <sup>42)</sup>	Decreased inflammation of joint, the cartilage destruction and synovial cell proliferation, the expression of collagen fibers.
Park (2010) <sup>43)</sup>	Decreased infiltration of inflammation, synovial hyperplasia, invasion of cytokine, of cartilage, deposition of collagen and synovial injury.
Lim (2010) <sup>44)</sup>	Alleviated suppurative, destructive lesion of synovial membrane, articular cartilage and subchondral bony tissue.
Cho (2010) <sup>45)§§</sup>	Inhibited articular cartilage losses, decreased microscopic score.
Kim (2011) <sup>46)</sup>	Inhibited infiltration of inflammatory cells in to affected paw joint, and bone erosion and cartilage destruction were reduced.
Yoon (2012) <sup>50)</sup>	Alleviated ankylosing osteoarthritic lesions.
Lee (2012) <sup>51)</sup>	Alleviated ankylosing arthritis.
Choi (2012) <sup>53)</sup>	Alleviated destructive lesion of synovial membrane, articular cartilage and bony tissue.
Lee (2014) <sup>59)</sup>	Inhibited infiltration of inflammatory cells in to affected paw joint, bone erosion and cartilage destruction were reduced.
Kim (2015) <sup>60)</sup>	Alleviated destruction of articular cartilage and decreased synovial cell proliferation.
Sim (2015) <sup>61)</sup>	Inhibited infiltration of inflammatory cells in to affected paw joint, bone erosion and cartilage destruction were reduced.

§§Except for ELITe 75 mg/kg treated group.

염의 여러 평가지표에 대한 작용과 함께 동물실험의 보고 수준 또한 분석하였다. 35편의 논문을 6가지의 분석 방법을 통해 분석한 결과 류마티드 관절염의 증상 및 염증 소견에 대한 한약제제의 치료 기전을 확인할 수 있었다. 형태학적인 분석을 통해 실험동물의 관절에서 발견되는 부종 및 체중의 감소에 대한 한약 투여군의 치료 기전을 확인할 수 있었고, 혈액학적으로 여러 cytokine의 농도의 변화로 류마티드 관절염의 염증반응에 대한 한약제제의 작용을 확인할 수 있었다. 또한 병리조직학적 분석을 통해 류마티드 관절염에서 나타나는 관절내의 특징적인 소견에 대하여 그리고 골화적인 분석을 통해 동물의 골 파괴 및 관절 염증의 정도에 대하여 유의미한 결과를 확인하였다. 한약제제 투여의 효과 외에도 STRASA와

**Table IX.** Evaluation of the Quality of Reporting in Experimental Rheumatology, Based on the STRASA Guidelines

STRASA checklist	STRASA 내용 및 보고 정도
Details of animals	a (Species), 100%; b (Sex), 57%; c (Weight), 29%; d (Age), 94%
Environment of experiment	a (Temperature), 97%; b (Humidity), 54%; c (Ventilation), 0%; d (Lighting), 94%; d (Noise), 0%
Guideline	23%
Feeding	a (Food), 94%; b (Drinks), 97%
Habituation	83%

**Table X.** Evaluation of the Quality of Reporting in Experimental Rheumatology, Based on the ARRIVE Guidelines

ARRIVE Item No.	ARRIVE 내용	보고 정도
TITLE	Provide as accurate and concise a description of the content of the article as possible.	100%
ABSTRACT	Provide an accurate summary of the background, research objectives, including details of the species or strain of animal used, key methods, principal findings and conclusions of the study.	100%
INTRODUCTION		
Background	a. Include sufficient scientific background (including relevant references to previous work) to understand the motivation and context for the study, and explain the experimental approach and rationale. b. Explain how and why the animal species and model being used can address the scientific objectives and, where appropriate, the study's relevance to human biology.	100% 31.4%
Objectives	Clearly describe the primary and any secondary objectives of the study, or specific hypotheses being tested.	97.1%
METHOD		
Ethical statement	Indicate the nature of the ethical review permissions, relevant, and national or institutional guidelines for the care and use of animals, that cover the research.	42.9%
Study design	For each experiment, give brief details of the study design including: a. The number of experimental and control groups. b. Any steps taken to minimize the effects of subjective bias when allocating animals to treatment and when assessing results. c. The experimental unit. A time-line diagram or flow chart can be useful to illustrate how complex study designs were carried out.	88.6% 0% 51.4%
Experimental procedures	For each experiment and each experimental group, including controls, provide precise details of all procedures carried out. For example: a. How b. When c. Where d. Why	100% 51.4% 100% 0%
Experimental animals	a. Provide details of the animals used, including species, strain, sex, developmental stage and weight b. Provide further relevant information such as the source of animals, international strain nomenclature, genetic modification status	48.6% 0%
Housing and husbandry	Provide details of: a. Housing b. Husbandry conditions c. Welfare-related assessments and interventions that were carried out prior to, during, or after the experiment.	20% 97.1% 94.3%
Sample size	a. Specify the total number of animals used in each experiment, and the number of animals in each experimental group. b. Explain how the number of animals was arrived at. Provide details of any sample size calculation used. c. Indicate the number of independent replications of each experiment, if relevant	88.6% 0% 0%
Allocating animals to experimental groups	a. Give full details of how animals were allocated to experimental groups, including randomization or matching if done. b. Describe the order in which the animals in the different experimental groups were treated and assessed.	0% 100%
Experimental outcomes	Clearly define the primary and secondary experimental outcomes assessed.	100%
Statistical methods	a. Provide details of the statistical methods used for each analysis. b. Specify the unit of analysis for each dataset. c. Describe any methods used to assess whether the data met the assumptions of the statistical approach.	0% 20% 100%

**Table X.** Continued

ARRIVE Item No.	ARRIVE 내용	보고 정도
RESULTS		
Baseline data	For each experimental group, report relevant characteristics and health status of animals prior to treatment or testing. (This information can often be tabulated).	37.1%
Numbers analysed	a. Report the number of animals in each group included in each analysis. Report absolute numbers	5.7%
	b. If any animals or data were not included in the analysis, explain why.	0%
Outcomes and estimation	Report the results for each analysis carried out, with a measure of precision.	100%
Adverse events	a. Give details of all important adverse events in each experimental group.	8.6%
	b. Describe any modifications to the experimental protocols made to reduce adverse events	0%
DISCUSSION		
Interpretation/ scientific implications	a. Interpret the results, taking into account the study objectives and hypotheses, current theory and other relevant studies in the literature.	100%
	b. Comment on the study limitations including any potential sources of bias, any limitations of the animal model, and the imprecision associated with the results.	0%
	c. Describe any implications of your experimental methods or findings for the replacement, refinement or reduction (the 3Rs) of the use of animals in research.	0%
Generalisability/ translation	Comment on whether, and how, the findings of this study are likely to translate to other species or systems, including any relevance to human biology.	100%
Funding	List all funding sources (including grant number) and the role of the funder (s) in the study.	0%

ARRIVE guidelines을 이용해 국내에서 발표된 한약제제를 이용한 류마티드 관절염 동물모델에 관한 논문을 분석하여 국내 실험 논문들을 확인한 결과 각각 63%와 51%의 보고수준을 나타냈다.

류마티드 관절염은 활막의 염증에 기인하기 때문에 활막염은 가장 중심적인 병리 소견이다<sup>1)</sup>. 원인 항원에 의해 염증이 시작되면 mitogen-activated protein kinases, IκB kinase (IKK), nuclear factor-kappa B (NF-κB)와 같은 신호전달체계가 관여하여<sup>63)</sup> 상위 염증 매개인자인 TNF-α와 IL-1이 IL-6, GM-CSF, IL-8 및 각종 하위 염증 매개인자들의 생성을 유발해 염증을 증폭시키고 관절을 손상시킨다. 여러 inflammatory cytokine과 IL-4와 IL-10과 같은 anti-inflammatory cytokine들이 류마티드 관절염의 병리기전에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되어 치료 효과의 지표로 사용되고 있고<sup>1)</sup>, 이외에도 C-reactive protein (CRP), neutrophil count, myeloperoxidase, circulating thrombopoietin 등이 류마티드 관절염의 염증 관련 지표로서 사용 된다<sup>64)</sup>. 본 연구에서도 류마티드 관절염에 사용하는 한약 제제의 다양한 cytokine의 농도 조절과 함께 CRP<sup>58)</sup>, neutrophil count<sup>57,61)</sup>가 감소하는 결과를 확인할 수 있었고, 다빈도로 사용된 蒼朮, 當歸, 白朮, 威靈仙도 NO, TNF-α의 생성과 iNOS 및 COX-2의 발현의 억

제<sup>65,66)</sup>, 대식세포에서 NO, iNOS, TNF-α, COX-2, PGE2 등 염증 매개 물질의 생성 억제<sup>67,68)</sup>, IL-4의 분비 촉진<sup>69)</sup>, 염증성 단백질의 발현 변화<sup>70)</sup>등의 작용으로 항염증 효과가 발표되었다. 염증과 관절의 파괴는 류마티드 관절염의 전통적인 병인론에 의하면 동일선상에 위치한다<sup>1)</sup>. Nitric oxide (NO), cyclooxygenase-2 (COX-2) 등의 생성을 조절하는 TNF-α는 염증 조절 인자일 뿐만 아니라 파골 세포의 분화도 유도하므로 이를 억제하기 위한 여러 형태의 치료제가 개발되고 있다<sup>5)</sup>. 파골 세포는 조골 세포에서 분비하는 receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL)이 receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK)와 결합하여 분화되고 IL-6의 영향으로 생성되고, RANKL의 발현의 억제는 BMD의 증가와 함께 뼈의 교체율을 감소시키기 때문에, 해외에서는 RANKL 발현을 조절하는 TNF-α와 IL-6 억제제의 사용이 BMD에 미치는 영향에 대한 연구로 억제제의 작용과 치료기전을 설명하였다<sup>71)</sup>. 국내에서도 류마티드 관절염 한약제제의 사용으로 대조군(Control, C)에 비해 한약 투여군 (Herbal Medicine, HM)에서 BMD가 호전되었고, micro-CT상 관절의 변형도 적게 나타났다<sup>57,59,61)</sup>. 또한 파골 세포의 형성을 억제하는 작용이 있는 白朮<sup>72)</sup>, 當歸<sup>73)</sup>, 威靈仙<sup>74)</sup>이 다빈도 본초약물로 사용된 것으로 보아, 류마티드 관절염



의 여러 지표들에 대한 다양한 연구 결과들은 류마티스 관절염 한약제제들의 치료기전에 대한 설명을 뒷받침해 주는 근거가 될 것이다.

MTX (Methotrexate)는 작용시기가 빠르고 강력한 효과가 있어 가장 널리 사용되는 항 류마티스 약물 중 하나이고, 최근에는 생물학적 제제가 많이 연구되면서 TNF 억제제의 사용이 증가했다. 각 약물마다 여러 부작용이 있어 사용에 주의를 기울여야 하는데, MTX는 심각한 간독성, 폐 섬유화, 골수 억제 등의 부작용으로 엽산을 병용 투여 해야하고<sup>5)</sup>, TNF 억제제는 주사부위의 발적과 가려움증이 나타나는 등의 보고가 발표된 바 있어<sup>75)</sup> 지속적인 혈액검사의 추적<sup>76)</sup>과 사용 시에 주의를 기울여야 하는 상황이다. 한국 류마티스 관절염 환자의 보완대체의학 이용 관련 연구<sup>76)</sup>에서 대상자 5371명 중 3677명이 한약 복용 및 치료를 받았다는 결과를 얻었고, 이는 한의학이 제도권 아래에 있어 환자들의 접근이 용이하기 때문이라고 생각된다. 한약치료에 대한 관심과 이용이 많아지고, 1990년 일본에서 소시호탕에 의한 간질성 폐렴이 발표되면서 한약의 부작용에 대한 관심이 높아졌지만<sup>77)</sup>, 한약의 안전성에 대한 보고가 해외에서 발표되었고<sup>78)</sup>, 현재까지 국내에서 류마티스 관절염에 대한 한약치료의 부작용은 보고되지 않았다. 많은 논문에서 류마티스 관절염에 대한 한약의 치료 작용을 발표하고 있으므로, 한약의 안전성에 대한 꾸준한 연구가 바탕이 된다면, 질병의 이환기간이 길어 체력적인 소모가 크고, 치료의 부작용 혹은 치료방법의 효과에 대한 환자의 불만족을<sup>79)</sup> 충족시켜 줄 수 있을 것으로 생각된다.

해외에서 ARRIVE guidelines을 이용해 류마티스 관절염 동물 모델 연구들에 대해 분석한 결과<sup>80)</sup>를 살펴보면 윤리의 승인에 대한 언급은 22%가 보고되지 않았거나 불분명했고, 무작위 배정이나 bias에 대한 언급도 82.9%의 논문에서 보고되지 않았거나 불분명했다. 그리고 동물모델을 실험군(experimental groups)으로 배정하는 할당방법은 어떤 논문에서도 보고하지 않았다. 국내의 논문들도 이와 비슷한 결과를 보였다. 동물 윤리 승인에 관한 기술은 42.9%의 논문에서 나타났지만, 동물 사용법에 대한 국가의 guideline에 따른 논문은 22%에 불과했고, 각 실험군(experimental groups)에 배정된 개체 수에 대한 언급은 4편을 제외한 모든 논문에서 언급하였지만, 무작위 배정의 방법 및 그에 따라 발생할 수 있는 bias의 위험성을

줄이기 위해 시행한 방법에 대한 언급은 없었다. 실험에 적용했던 여러 절차의 이유나, 부작용에 대한 자세한 언급이 부족했던 것으로 보아 과학적 방법에 대한 본질적인 중요성에도 불구하고 동물 대상 실험 연구에서의 정확한 기술과 동물 윤리의 중요성에 대한 인식이 아직 많이 부족한 것으로 보인다. 동물을 이용하는 실험 연구의 의의는 인간에게 확대 적용 시킬 수 있다는 데 있고 그 결과에 대한 정확한 해석 및 분석을 위해 보다 명확한 기준이 필요하다. 현재 발표된 여러 표준안의 활용으로 침 임상 연구 보고의 질적 향상에 유의한 기여를 한 것으로 평가<sup>81)</sup>되고 있으므로 동물실험연구에도 표준안을 활용한다면, 향후 보다 높은 신뢰도와 재현성으로 정보가 축적되어 임상 발전에 기여할 것으로 사료된다.

본 연구는 국내 류마티스 관절염 관련 실험연구에 대해 STRASA와 ARRIVE guidelines을 이용하여 실험논문의 보고 상황에 대해 평가한 최초의 논문으로 실험연구 논문들의 보고수준을 향상하는 것의 필요성을 제시하고, 부족했던 부분에 대해 언급함으로써 추후 양질의 연구들을 진행하는 데에 도움이 될 것으로 사료된다. 또한 여러 분석을 통해 류마티스 관절염의 병리기전에 중요한 역할을 하는 inflammatory cytokine의 발현의 억제와 anti-inflammatory cytokine의 발현 증가로 한약의 염증에 관여하는 매커니즘에 대해 제시할 수 있었고, 류마티스 실험 논문에서 주로 사용되는 평가지표들과 그 결과에 대해 알 수 있었다. 또한 다빈도 처방의 부재로 공통점과 각 처방의 안전성에 대한 지표를 찾기 어려웠다. 본 연구의 또 다른 한계점은 국내의 실험논문만을 대상으로 했다는 점이다. 국가별로 한약의 처방 경향에는 차이가 존재한다. 따라서, 향후 보다 광범위한 한방처방의 관절염 개선 효과의 입증에 위해 중국과 일본 등의 임상에서 사용되는 처방을 대상으로, 국가별 연구 현황에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

일반적으로 안전성 연구는 한약제제 개발과 관련이 되어 있으며 GLP 인증을 받은 안전성 평가 기관에서 수행되고, 1억원 상당의 비용이 들어 수행이 쉽지 않기 때문에 안전성에 대한 평가가 많지 않은 것으로 보인다. 이는 임상에서의 안전성에 대한 정보 수집과 같이 진행되어야 할 부분이라고 생각된다. 또한, 한약제제에 대한 실험연구는 매커니즘을 밝히기 위한 목적도 있지만, 산업적인 측면에서는 한약제제 개발 전 단계로서의 역할이 크다고

보인다. 한약제제의 개발을 위해서는 효력에 대한 연구와 함께 약물의 상호 작용 및 약동학적인 연구들이 필요한데 이 부분에 대한 연구들이 많이 이루어지지 않았다. 이는 한약제의 지표물질을 설정하기 어려운 부분과도 관련이 있을 것으로 보인다. 또한, 추후 한약제제의 개발에 있어 허가 단계에서 자료로 인정받을 수 있으려면 제약회사 내에서 생산된 제제를 이용해야 하는데 그에 대한 정보를 모든 논문에서 확인할 수 없었다. 추후 한약제제 개발이 목표라면, 실험 연구 단계에서부터 GMP 인증을 받은 기관에서 기준 및 시험 방법이 확립된 한약제제를 이용하여 전임상 연구를 실시하는 것을 고려하는 것이 제제개발 과정을 단축시킬 수 있다. 따라서 향후 동물 실험 연구에서는 어떤 시설, 회사에서 생산된 한약제제를 이용했는지 혹은 자체적으로 전탕 및 감압농축한 제제를 사용했는지 보고해야 할 필요성이 있다. 또한 동물 모델에 콜라겐 등으로 유발되는 관절염이 사람의 류마티드 관절염과 유사한 임상 소견, 발병 기전, 병리소견을 보이지만, 질병의 진행양상이 지속적으로 악화되는 소견을 보이는 등 사람의 류마티드 관절염과의 일부 양상의 차이가 있다<sup>82)</sup>. 따라서 임상 결과와는 차이가 존재할 가능성이 있으며, 사람의 류마티드 관절염의 특성을 보다 비슷하게 반영하는 동물모델의 개발이 필요하다고 생각된다.

## 결론»»»»

본 연구에서는 35개의 논문을 통해 관절염의 동물모델에서 다양한 한약제제의 실험적 기전과 효과 규명이 이루어진 것을 확인할 수 있었다. 동물모델 실험 연구에서 방법에 대한 정확하고 상세한 설명을 제시하는 것은 윤리적인 필수 요건이다. 또한, 연구의 질을 향상시키고 임상 연구에 활용할 수 있도록 보고의 질을 향상시키는 것이 필요할 것으로 사료된다. 본 연구는 관절염의 한약제제 개발을 위한 기초단계로서 수행되었으며, 향후 보다 광범위한 한방처방의 관절염 개선 효과의 입증에 대해 중국과 일본 등의 임상에서 사용되는 처방을 추가적으로 연구하고, 빈용 처방들을 기반으로 하여 동일한 처방의 다양한 효과에 대한 리뷰가 이뤄져야 할 것으로 생각된다.

## References»»»»

1. Wong YW. Updated Pathosiology of Rheumatoid Arthritis. *The Korean Journal of Medicine*. 2009;76(1): 1-6.
2. Kwon JM. Productivity Costs in Patients with Rheumatoid Arthritis. Graduate School of Clinical Pharmacy Sookmyung Women's University. 2010.
3. The Korean Orthopaedic Association. *Orthopaedics 7th Edition(1)*. Seoul:Coishin Medical Publishing INC. 2013: 296.
4. Park YB. Recent Trends and Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2009;76(1):18-24.
5. Lee YA, Hong SJ. Current Strategies in Treating Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Kyung Hee University Medical Center*. 2007;23(1):7-14.
6. Wilske K, Healey L. Remodeling the Pyramid: a Concept Whose Time Has Come. *J Rheumatol*. 1989;16:565-7.
7. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-almazorM, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkmann ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for The Use of Disease-modifying Anti Rheumatic Drugs and Biologic Agents in The Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):625-39.
8. Yoo DH. Recent Trend in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Journal of the Korean Orthopaedic Association*. 2010;45(6):419-25.
9. The Academy of Korean Acupuncture & Moxibustion Society. *Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine*. Paju:Jipmoon-dang. 2013: 137.
10. Sim BY, Bak JW, Kim DH. Effect of Gamikyekjakjimo-tang Ethanol Extract on Rheumatoid Arthritis factors. *The Korea Journal of Herbology*. 2014;29(5):65-73.
11. Lee OJ, Lee DG, Lee JH, Lee JH, Lee SH, Park GH, Shin JC. Effects of Curcuma longa LINNE Pharmacopuncture at ST36 on Adjuvant Induced Arthritis in Rats. *The Acupuncture*. 2013;30(4):95-105.
12. Kim KY, Sim KC, Kim GY, Choi CH, Jung JG, Chung JS, Jeong HW. Effects of Acanthopanax Senticosus and Onion Mixture Extract on the Collagen-induced Arthritis in Rat Model. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2011;25(6):1000-7.
13. Jeong JW, Bae KJ, Won JY, Jung MY, Kim SJ. Reviewing Research on the Study of Rheumatoid Arthritis Model Treated by Pharmacopuncture in Korean Journals Objective. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*.

- 2015;25(3):37-49.
14. Choi DY, Lee JD, Back YH, Lee SS, Yoo MC, Han CS, Yang HI, Park SD, Ryu MH, Park EK, Park DS. Recent Trends of Immunologic Studies of Herbal Medicine on Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society*. 2004;21(4):177-96.
  15. Park JC, Song YK, Lim HH. Case Report of Seronegative Rheumatoid Arthritis by Herb Medication and Acupuncture. *The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves*. 2010;5(1):91-9.
  16. Yoo CK, Lee YJ. A Case Report of Systemic Type Juvenile Idiopathic Arthritis with Night Fever. *Journal of Korean Oriental Pediatrics*. 2010;24(3):68-75.
  17. Choi SH, Yoon IJ. An Analysis of the Study Tendency on Rheumatoid Arthritis -Focusing on Domestic Theses for a Degree and Journal Since 2004-. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*. 2009;19(2):125-56.
  18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9.
  19. Korean Medicine University Herbology Editing Commission. *Herbology*. Seoul: YoungLimSa. 2011.
  20. Čikoš Š, Bukovska A, Koppel J. Relative Quantification of mRNA: Comparison of Methods Currently Used for Real-time PCR Data Analysis. *BMC Molecular Biology*. 2007;8:113.
  21. Hong YH. STRASA : Standards for Reporting in Animal Studies of Acupuncture. Department of Applied Korean Medicine Graduate School Kyunghee University, Seoul, Korea. 2008.
  22. Kilkeny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG, National Centre for The Replacement, Refinement And Reduction of Animals in Research. *Animal Research: Reporting In Vivo Experiments--The ARRIVE Guidelines*. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(4):991-3.
  23. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. *Int J Surg*. 2011;9(8):672-7.
  24. Gulin JEN, Rocco DM, García-Bourmissen F. Quality of Reporting and Adherence to ARRIVE Guidelines in Animal Studies for Chagas Disease Preclinical Drug Research: A Systematic Review. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(11).
  25. Schwarz F, Iglhaut G, Becker J. Quality Assessment of Reporting of Animal Studies on Pathogenesis and Treatment of Peri-implant Mucositis and Peri-Implantitis. A Systematic Review Using The ARRIVE Guidelines. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012;39:63.
  26. Ramamoorthi, Murali, Bakkar, Mohammed, Jordan, Jack. Osteogenic Potential of Dental Mesenchymal Stem Cells in Preclinical Studies: A Systematic Review Using Modified ARRIVE and CONSORT Guidelines. *Stem Cells International*. 2015;2015:1-28.
  27. Rafael Arcesio Delgado-Ruiz, JoséLuis Calvo-Guirado, Georgios E. Romanos. Critical Size Defects for Bone Regeneration Experiments in Rabbit Calvariae: Systematic Review and Quality Evaluation Using ARRIVE Guidelines. *Clinical Oral Implants Research*. 2015;26(8):915-30.
  28. Kang SY. Suppressive Effects of Haedongpi-san, A Traditional Herbal Medicine, on Collagen-Induced Arthritis in Mice. Graduate school, Daejeon University. 2008.
  29. Kung SE, Oh MS. The Experimental Effect of Haedong-pibokhap-bang (Haitongpifuhe-fang) on Collagen-Induced Arthritis Group. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2008;18(2):1-15.
  30. Kim DM. Effectiveness of Yongdamsagan-tang on Synovial Membrane of Rheumatoid Arthritis Model. Department of Oriental Medicine Graduate School of Dongguk University. 2008.
  31. An KS, Woo CH, Kwon OG, An HD. Therapeutic Effects of Binso-san on Adjuvant-induced Rheumatoid Rats. *The Journal of Herbal Formula Science*. 2008;16(2):115-31.
  32. Ko JM, Choe CM, Cho HB, Kim SB. Anti-arthritis Effects of Jeonsaenghwalhyeol-tang gamibang through Immune Modulation. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2009;22(2):1-25.
  33. Kim DH. Inhibiting Effects of Hwallak-dan on the Adjuvant-induced Arthritis in Lewis Rats. Semyung University Graduate School. 2009.
  34. Kim MK, Oh MS. Inhibitory Effects of Gamidaegang-hwal-tang on Rheumatoid Arthritis Induced by Type II Collagen. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2009;19(2):89-102.
  35. Kim JG, Oh MS. Inhibitory Effect of Esubwhaltong-tang on Rheumatoid Arthritis Induced by Type II Collagen. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2009;19(1):57-71.
  36. Kim TY. An Immunologic Study on the Effect of Gamidaegang-tang on Collagen II Induced Arthritis in Mice. Graduate school, Daejeon University. 2009.
  37. Kim HS, Heo DS, Oh MS, Hong SY. Suppressive Effect of Kwanjullbang-6 on Collagen-induced Arthritis in Mice. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2009;23(5):1003-11.
  38. Park ES, Yoon IJ. A Study on The Effect of Changchuldointangami-bang in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2009;19(4):1-18.
  39. Chung WH. A Study on the Effect of Esubwhaltong-tang (ESWTT) on Changes of Immune Cells And Cytokines within Spleen Using Arthritis Induced Animal Models. Dept of Oriental Medicine Graduate school

- Daejeon University. 2009.
40. Kim EH, Oh MS. Inhibitory Effects of Gwanjul9-bang on Collagen Induced Arthritis in DBA/1J Mouse. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2010;24(3):490-503.
  41. Kim JK, Oh MS. Effects of Gwanjul8-bang on Collagen Induced Arthritis in DBA/1J Mice. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2010;20(2):17-34.
  42. Min BK, Oh MS. Suppressive Effect of GJB-7 on Collagen-Induced Arthritis in Mice. *Journal of Korean Medicine*. 2010;31(4):63-78.
  43. Park JW, Oh MS. Inhibitory Effects of Changchuldoin-tang gamibang on Collagen Induced Arthritis in DBA/1J Mouse. *Journal of Korean Medicine*. 2010;31(2):19-35.
  44. Lim JS, Kim SJ. Anti-pathogenetic and Curative Effects of Gyeheoldeungbokhap -bang on the Collagen-Induced Arthritis. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2010;20(4):33-49.
  45. Cho JH, Kwon OG, Woo CH, An HD. Suppress Effects of Euiiin-tang(yiyǐrén-tāng) Aqueous Extracts on Collagen Induced Arthritic(CIA) DBA/1 Mice. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2010;20(1):37-60.
  46. Kim MK, Oh MS. Effects of Danggwisayeokgaohsuyusaenggang-tang on Collagen-induced Arthritis in Mice. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2011;21(2):63-85.
  47. Song YI, Oh MS. Anti-inflammatory Effect of Gyulpidae-hwangbakcho-tang in The Collagen-induced Arthritis Mouse Model. Department of Oriental Rehabilitation medicine College of Oriental Medicine, Daejeon University. 2011;32(6):18-29.
  48. Yun SM, Jeong MJ, Kwon OG, Woo CH, An HD. Suppressing Effects of Sowhalrack-dan on Freund's Complete Adjuvant Induced Arthritic Rats. *Journal of oriental rehabilitation medicine*. 2011;21(1):97-114.
  49. Bae BC, Choi ES, Kwon OG, Woo CH, An HD. Suppressive Effects of Imyo-san on Freund' s Complete Adjuvant(FCA)-induced Arthritic Rats. *Journal of oriental rehabilitation medicine*. 2012;22(1):23-42.
  50. Yoon DY. Effects of Ganghwabangpung-tang on The Adjuvant-induced Arthritis in Rats. Semyung University Graduate School. 2012.
  51. Lee JO. Effects of Yeonyoung-san on The Adjuvant-induced Arthritis in Rats. Semyung University Graduate School. 2012.
  52. Jeong HW. Experimental Study of GuizhiShaoyaoZhimutang on The Rheumatic Pathologic Model Induced by Adjuvant in Rats. *The Journal of Herbal Formula Science*. 2012;20(1):25-40.
  53. Choi JS, Jeong SH, Seo IB, Kim SJ. Effects of Gamchobuja-tang on The Adjuvant-induced Arthritis in Rats. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2012;22(2):105-18.
  54. Kwon OG, An HD. Articular Cartilage Protective Effects of Kangwhaldoche-tang Aqueous Extracts on The Adjuvant-induced Rat Rheumatoid Arthritis. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2013;23(2):49-61.
  55. Jeong MJ. Anti-inflammatory Effect of GyejigaChulBu-tang on Collagen Induced Arthritis. Dept of Oriental Medicine, graduate School, Dong Eui University. 2013.
  56. Choi ES, Jang HG, Kwon OG, Woo CH, An HD. Effects of Samki-eum on Freund's Complete Adjuvant-induced Arthritic Rats. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2013;23(3):1-14.
  57. Sim BY, Choi HJ, Bak JW, Kim DH. Effects of GamiBangkeehwangkee-tang Ethanol Extract on Collagen-induced Rheumatoid Arthritis Model of DBA/1 Mice. *The Korea Journal of Herbology*. 2014;29(6):95-102.
  58. Yoon JJ. Analgesic And Anti-inflammatory Effect of Kaejadan. Department of East-West Medicine Graduate School of East-West Medical Science Kyung Hee University Seoul, Korea. 2014.
  59. Lee SW. Effects of Gamidaeganghwat-tang on Animal Model of Collagen-induced Rheumatoid Arthritis. Dept of Korean Medicine Graduate School of Korean Medicine Wonkwang University. 2014.
  60. Kim IH, Lee HI, Lee SW, Kwon YM, Song YS. Anti-nociceptive And Anti-inflammatory Effects of Gamicheongyulsaeub-tang in Arthritic Model. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2015;25(1):27-44.
  61. Sim BY. Study on The Effect of GamiBangkeehwang-kee-tang on Collagen Induced Rheumatoid Arthritis Models. Dept of Oriental Medicine Graduate School Daejeon University. 2015.
  62. Department of Health, Education, And Welfare Publication (National Institute of Health). Guide for The Care And Use of Laboratory Animal. Washington, DC:National Academy Press. 1985:85-123.
  63. Kwon YJ. Peroxisome Proliferator-activated Receptor- $\gamma$  Agonist Inhibits Pro-inflammatory Gene Expressions And Cellular Proliferation of Fibroblast Like Synoviocytes from Patients with Rheumatoid Arthritis by Down-regulation of NF-kappaB. Department of Medicine The Graduate School, Yonsei University. 2010.
  64. Milovanovic M, Nilsson E, Jeremo P. Relationships Between Platelets And Inflammatory Markers in Rheumatoid Arthritis. *Clin Chim Acta*. 2004;343(1-2):237-40.
  65. Jang MH, Shin MC, Kim YJ, Kim CJ, Kim YH, Kim EH. Atractylodes Japonica Suppresses Lipopolysaccharide-stimulated Expressions of Inducible Nitric Oxide Synthase and Cyclooxygenase-2 in RAW 264.7 Macrophages. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2004;27(3):324-27.
  66. Hur IH, Sim SY, Kim KJ. Anti-inflammatory Effect of

- Various Solvent Extract from *Atractylodes Japonica* on Lipopolysaccharide-induced Inflammation in BV2 Cells. *The Journal of Korean Oriental Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology*. 2007;20(2):36-46.
67. Choi YJ, Roh JD. Effects of *Angelicae Gigantis Radix* Pharmacopuncture on Nitric Oxide and Prostaglandin E2 Production in Macrophage. *Journal of Pharmacopuncture*. 2011;14(3):81-90.
  68. Jang SI, Kim HJ, Hwang KM, Pae HO, Yun YG, Chung HT, Kim YC. Anti-Inflammatory Effect of Ethanol Extract of *Angelica Uchiyamana* in Activated Murine RAW 264.7 Macrophages. *The Korean Journal of Oriental Medical Prescription*. 2002;10(2):189-97.
  69. Kwak TK. Immunomodulatory Effect of *Atractylodes Macrocephala* Water Extract on Macrophage and T Cell Responses. Department of East-West Medicine Graduate School of East-West Medical Science Kyung Hee University. 2017.
  70. Lee YE, Lee YK, Kim JS, Lee HJ. Effects of *Clematidis Radix* Pharmacopuncture on MIA Induced Osteoarthritis Rat. *The Acupuncture*. 2016;33(2):35-49.
  71. Fardellone P, Sejourne A, Paccou J, Goëb V. Bone Remodelling Markers in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014.
  72. Park ST, Lee MS, Jeon BH, Park KI, Oh JM. Effect of *Atractylodis Rhizoma Alba* on Osteoclast Formation. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2011;25(1):109-14.
  73. Kil JS. Inhibitory Effects of *Angelicae Gigantis Radix* on The Osteoclast Formation. College of Oriental Medicine Graduate School Semyung University. 2006.
  74. Song YH, Yoo JE, Lim HJ, Yoo DY. Effects of *Clematidis Radix* Extract on Osteoclastogenesis and Gene Expression in RANKL-induced RAW 264.7 Cell. *The Journal of Korean obstetrics & gynecology*. 2010;23(3):78-90.
  75. Moon SH, Ko JY. Dermatological Side Effects of Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2014;21(1):9-19.
  76. Han MK. Factors Associated with the Use of Complementary and Alternative Medicine for Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. Graduate School of Public Health Yonsei University, Seoul, Korea. 2013.
  77. Kang HJ, Kim HD, Park HJ, Lee BK, Park SH, Lee JC. Analysis Study of Articles About 'Side Effect' Published in The Japanese.' *The Journal of Oriental Medicine*. 2011;17(2):47-56.
  78. Cho JH, OH DS, Hong SH, Ko H, Lee NH, Park SE, Han CW, Kim SM, Kim YC, Kim KS, Choi CW, Shin SM, Kim KT, Choi HS, Lee JH, Kim JY, Kang JY, Lee DS, Ahn YC, Son CG. A Nationwide Study of The Incidence Rate of Herb-induced Liver Injury in Korea. *Arch Toxicol*. 2017.
  79. Lee EN, Son HM. Predictive Factors for Use of Complementary · Alternative Therapies in Rheumatoid Arthritis Patients. *Korean Journal of Adult Nursing*. 2002;14(2):184-93.
  80. Ting KHJ, Hill CL, Whittle SL. Quality of Reporting of Interventional Animal Studies in Rheumatology: A Systematic Review Using The ARRIVE Guidelines. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(5):488-94.
  81. Kim WY. The Assessment of Appropriateness of Acupuncture Methodology Based on STRICTA Recommendations. Department of Oriental Medicine The Graduated School of Dongguk University. 2005.
  82. Kim HO, Lee SI. Experimental Animal Models for Rheumatoid Arthritis: Methods and Applications. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2012;19(4):189-95.