

한약 추출물이 실험적 관절염 모델에 미치는 영향에 대한 연구 분석

박종한 · 정수현

세명대학교 한의과대학 한방재활의학과교실

Review of the Studies on the Influence of Experimental Arthritis Model of Herbal Medicine Extract

Jong-Han Park, K.M.D., Su-Hyeon Jeong, K.M.D.

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Semyung University

이 논문은 2017학년도 세명대학교 교내 학술연구비 지원에 의해 수행된 연구임

RECEIVED June 15, 2018
REVISED June 30, 2018
ACCEPTED July 5, 2018

CORRESPONDING TO
Su-Hyeon Jeong, Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Semyung University, 63 Sangbang 4-gil, Chungju 27429, Korea

TEL (043) 841-1737
FAX (043)-856-1731
E-mail js365a@hanmail.net

Copyright © 2018 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives The aim of this study was to analyze the herbal prescription and composition of the leading experimental studies of herbal medicine extract in arthritis model and to analyze the way of setting model and the way of validating effect of the leading experimental studies of herbal medicine extract in arthritis model.

Methods The Subjects were selected by select criteria and exclusion criteria from January 1, 2000 to September 30, 2017. The herbal prescription and composition of the selected subjects were analyzed. The effects and statistical significance of selected studies were verified by comparing the control and treatment groups of frequently used cytokines (tumor necrosis factor [TNF]- α , interleukin [IL]-1 β , IL-6).

Results 52 kinds of herbal prescriptions and 118 kinds of individual herbs were used in 64 studies. Among the 52 kinds of herbal prescriptions, Daeganghwal-tang (4 times) was used most frequently. Among the 118 kinds of individual herbs, Glycyrrhizae Radix (49 times), Angelicae Giantis Radix (34 times), Osterici Radix (24 times) were used most frequently in order. The prescription that has the highest TNF- α decline is Changchooldoin-tang. The prescription that has the highest IL-1 β decline is Banggibokryeong-tang. The prescription that has the highest IL-6 decline is Gwanjeol8ho-bang.

Conclusions Daeganghwal-tang (herbal prescription) and Glycyrrhizae Radix, Angelicae Giantis Radix, Osterici Radix (individual herbs) were used most frequently. The prescriptions that have the highest cytokines decline were Changchooldoin-tang, Banggibokryeong-tang and Gwanjeol8ho-bang. (**J Korean Med Rehabil 2018;28(3):39-53**)

Key words Arthritis, Herbal medicine, Tumor necrosis factor, Interleukins

서론»»»»

관절염이란 관절의 정상 조직이 손상되어 관절 통증 및 기능 소실이 나타나는 질환으로 관절면의 조화로운 운동 기능의 소실 및 관절의 불안정성이 나타난다¹⁾. 관절염은 류마티스성 관절염과 퇴행성 관절염으로 크게 구분되며

그 외 다른 여러 가지 원인에 의한 관절염들이 존재한다.

서양의학에서 류마티스성 관절염의 치료는 주로 면역 억제, 진통 및 항염 등의 사용에 집중되어 있으며, 임상에서는 스테로이드 호르몬을 활용한 치료가 증가되고 있다²⁾. 퇴행성 관절염은 보존적으로 비약물 치료를 주로 실시하 되, 필요할 경우에는 비스테로이드성 소염제, 아스피린 등

의 약물치료를 병행하기도 한다³⁾.

관절염과 관련하여 한의학에서는 風寒濕의 邪氣가 신체에 침범하여 활동장애를 일으키는 질환을 痺病이라 하고 痺病이 관절을 중심으로 나타나는 경우를 關節痺證이라 하여⁴⁾ 관절염과 유사한 병증으로 인식하고 다양한 처방들을 제시하고 있다. 그리고 이들 처방의 관절염 치료 기전 및 효능을 객관적으로 검증하기 위한 의학적 연구들이 활발하게 진행되고 있다.

특히 관절염 유발 동물 모델을 이용한 다양한 *in vivo* 실험들이 시행되어 왔으나, 이들 연구들에 대해 비교분석하여 유효성 또는 타당성에 대해 평가하는 연구는 이루어지지 않고 있다. 물론 Choi 등⁵⁾은 관절염 실험에 대해 분석하였지만 비교적 단기간 분석하여 연구의 한계가 있으며, Won 등⁶⁾도 류마티스성 관절염만을 대상으로 분석하여 연구방법론적 타당성 분석에는 한계가 있었다.

이에 저자는 2000년부터 2017년까지 발표된 논문 중 한약 추출물을 이용한 실험적 관절염 동물 모델 연구를 대상으로 사용된 처방과 함께 실험 방법 및 결과를 분석하였다. 각 연구에 사용된 처방 및 구성약물의 종류와 빈도, 관절염 유발 방법, 관절염 유발 모델에 따른 cytokine의 변화의 특성을 분석하여 각각의 연구에 사용된 한약 추출물의 효과를 객관적으로 비교 검토함으로써 효능이 우수한 한약 추출물을 확인하고 실험 방법에 따른 효율적인 동물 실험모델을 제시함으로써 향후 관절염 연구에 도움이 되고자 한다.

대상 및 방법»»»»

1. 연구 검색

연구 검색은 2000년 1월 1일부터 2017년 9월 30일까지 출간된 국내의 학술지 및 학위 논문을 대상으로 하였으며, Koreanstudies Information Service System (KISS, <http://kiss.kstudy.com/>), 한국의학논문데이터베이스(<http://kmbase.medric.or.kr>), Research Information Sharing Service (RISS, <http://www.riss.kr/index.do>), 한국학술지인용색인(<https://www.kci.go.kr/kciportal/main.kci>), National Digital Science Library (NDSL, <http://www.ndsl.kr/index.do>), 한국전통저식포탈(<https://oasis.kiom.re.kr>) 등의

데이터베이스를 사용하였다. 검색어는 ‘관절염 AND 한약’, ‘관절염 AND 한방’, ‘관절염 AND 한의학’ 등을 사용하였다.

2. 연구대상 선정 방법

1) 선정 기준

- (1) 관절염 모델에 대한 한약 추출물의 효과를 연구한 경우
 - (2) 연구한 한약 처방의 구성 내용이 명확하게 기술된 경우
 - (3) 실험적 연구인 경우
- 이상의 세 가지 기준을 모두 만족하는 경우 연구 대상으로 선정하였다.

2) 제외 기준

- (1) 한약 외 침, 약침 등의 기타 한의학적 치료 방법이 사용된 경우
 - (2) 관절염 모델이 설정됐지만, 관절염 치료 효과 분석과 관련이 없는 경우
 - (3) 종설 논문인 경우
 - (4) *In vitro*로만 연구가 진행된 경우
 - (5) Cytokine 수치가 명확히 기술되지 않은 경우
- 이상의 다섯 가지 기준 중 어느 한 가지라도 포함된 경우 연구 대상에서 제외하였다.

3. 한약의 관절염 모델에 대한 효과 분석 방법

64편의 연구의 효과 검증 지표 중 다수 논문에서 주요하게 사용되었던 cytokine을 위주로 분석하였으며 그중 빈용된 cytokine의 대조군 및 처치군의 비교를 통해 각 연구의 효과 및 유의성을 검증하였다. 주입된 약물의 양 및 cytokine의 추출 위치에 따른 편차를 없애기 위해 대조군을 100으로 두고 처치군의 수치를 비교하였다. 처치군에서 주입된 약물의 양이 다양한 경우 가장 많은 양의 약물이 주입된 처치군을 기준으로 비교하였다.

4. 통계 처리

각 연구를 통해 추출된 결과에 대한 통계는 SPSS ver.

18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하여 Paired T-Test를 통해 검증하였다. 통계적 유의성의 기준은 $p < 0.05$ 로 판단하였다.

이터베이스에서는 46건, RISS에서는 439건, 한국학술지인용색인에서는 94건, NDSL에서 368건, 한국전통지식포털에서 16건이 검색되었다. 상기 선정 및 제외 기준을 통해 선별 작업 후 중복된 논문을 제외한 결과 총 64편의 적합한 논문이 선정되었다.

결과»»»»

1. 연구대상 선정 결과

각 전자 데이터베이스 검색을 통해 검색된 논문은 세 가지 검색어를 통틀어 KISS에서는 239건, 한국의학논문데

2. 대상 연구의 특성 및 서지사항

선정된 논문 64편의 저자, 출판연도, 사용된 약재의 구성 등의 기본적인 논문의 정보는 다음과 같다(Table I)⁷⁻⁷⁰.

Table I. Summary of Studies Information

No.	First author (year)	Contents of herbal prescription
1	Jeon (2000) ⁷⁾	熟地黄, 白朮, 防風, 當歸, 白芍藥, 杜冲, 黃芪, 附子, 川芎, 牛膝, 羌活, 人蔘, 甘草, 生薑, 大棗
2	Cho (2000) ⁸⁾	熟地黄, 白朮, 防風, 當歸, 白芍藥, 杜冲, 黃芪, 附子, 川芎, 牛膝, 羌活, 人蔘, 甘草, 生薑, 大棗
3	Jeong (2000) ⁹⁾	續斷, 杜冲, 防風, 桂心, 細辛, 人蔘, 白茯苓, 當歸, 白芍藥, 甘草, 秦艽, 生地黃, 川芎, 獨活, 黃芪, 牛膝
4	Lee (2001) ¹⁰⁾	白芍藥, 白朮, 知母, 地骨皮, 當歸, 白茯苓, 麥門冬, 生地黃, 梔子, 黃柏, 桔梗, 甘草
5	Lee (2001) ¹¹⁾	羌活, 茵陳, 黃芩, 甘草, 知母, 澤瀉, 赤茯苓, 豬苓, 白朮, 防己, 人蔘, 苦參, 升麻, 乾葛, 當歸, 蒼朮
6	Seo (2001) ¹²⁾	獨活, 當歸, 白芍藥, 熟地黄, 川芎, 人蔘, 白茯苓, 牛膝, 杜冲, 秦艽, 細辛, 防風, 肉桂, 甘草, 生薑, 猫脛骨
7	Joung (2002) ¹³⁾	杜冲, 牛膝, 桂皮, 細辛, 人蔘, 赤茯苓, 白芍藥, 防風, 當歸, 川芎, 黃芪, 續斷, 甘草, 獨活, 秦艽, 生地黃, 石斛
8	Seo (2003) ¹⁴⁾	羌活, 升麻, 獨活, 蒼朮, 防己, 威靈仙, 白朮, 當歸, 赤茯苓, 澤瀉, 甘草
9	Han (2003) ¹⁵⁾	蒼朮, 黃柏, 紫蘇葉, 赤芍藥, 木瓜, 澤瀉, 木通, 防己, 檳榔, 枳殼, 香附子, 羌活, 甘草, 木香, 大腹皮, 黃連, 大黃
10	Seok (2004) ¹⁶⁾	五加皮, 白芍藥, 香附子, 當歸, 白朮, 白茯苓, 柴胡, 梔子, 牡丹皮, 陳皮, 烏藥, 羌活, 薄荷, 甘草
11	Kim (2004) ¹⁷⁾	羌活, 防風, 白芷, 細辛, 杜冲, 牛膝, 秦艽, 續斷, 熟地黄, 當歸, 人蔘, 白芍藥, 赤茯苓, 肉桂, 川芎, 生薑
12	Jeong (2004) ¹⁸⁾	羌活, 升麻, 獨活, 蒼朮, 防己, 威靈仙, 白朮, 當歸, 赤茯苓, 澤瀉, 甘草
13	Yoon (2004) ¹⁹⁾	生地黃, 香附子, 烏藥, 當歸, 川芎, 赤芍藥, 枳殼, 大黃, 桃仁, 蘇木, 紅花, 骨擔草, 接骨木, 牛膝
14	Lee (2005) ²⁰⁾	烏藥, 陳皮, 半夏, 麻黃, 川芎, 白芷, 白僵蠶, 枳殼, 桔梗, 羌活, 獨活, 木瓜, 赤茯苓, 乾薑, 桂枝, 甘草, 生薑, 大棗
15	Han (2005) ²¹⁾	蒼朮, 白朮, 知母, 黃柏, 黃芩, 當歸, 芍藥, 生地黃, 木瓜, 檳榔, 羌活, 獨活, 木通, 防己, 牛膝, 甘草, 生薑
16	Han (2005) ²²⁾	五加皮, 豨薟, 鷄血藤, 威靈仙, 赤芍藥, 當歸, 川芎, 熟地黄, 玄胡索, 白茯苓, 牛膝, 防己, 羌活, 防風, 龍膽草, 白芷, 陳皮, 甘草, 黃芩, 黃連, 黃柏, 梔子, 肉桂
17	Sul (2005) ²³⁾	麻黃, 羌活, 獨活, 桂枝, 當歸, 白芷, 川芎, 藁本, 威靈仙, 木瓜, 細辛, 甘草, 生薑, 大棗
18	Koo (2005) ²⁴⁾	當歸, 知母, 牛膝, 黃柏, 杜冲, 陳皮, 威靈仙, 半夏, 蒼朮, 桃仁, 生地黃, 木瓜, 黃芩, 赤茯苓, 川芎, 防己, 防風, 羌活, 白芍藥, 肉桂, 甘草, 黃連, 紅花, 草烏
19	Son (2005) ²⁵⁾	乳香, 沒藥, 桃仁, 紅花, 當歸, 羌活, 蚯蚓, 牛膝, 五靈脂, 甘草, 香附子
20	An (2006) ²⁶⁾	羌活, 升麻, 獨活, 蒼朮, 防己, 威靈仙, 白朮, 當歸, 赤茯苓, 澤瀉, 甘草
21	Kim (2007) ²⁷⁾	黃芪, 薏苡仁, 五加皮, 白朮, 白茯苓, 牛膝, 木瓜, 防風, 防己, 桂枝, 甘草
22	An (2008) ²⁸⁾	蒼朮, 香附子, 蘇葉, 陳皮, 木瓜, 檳榔, 羌活, 牛膝, 甘草, 蔥白, 生薑
23	Kim (2008) ²⁹⁾	黃芪, 薏苡仁, 五加皮, 白朮, 白茯苓, 牛膝, 木瓜, 防風, 防己, 桂枝, 甘草
24	Lee (2008) ³⁰⁾	熟地黄, 杜冲, 牛膝, 當歸, 枸杞子, 白茯苓, 白芍藥, 肉桂, 細辛, 白芷, 附子, 甘草, 生薑
25	Lee (2008) ³¹⁾	秦艽, 威靈仙, 夏枯草
26	Kung (2008) ³²⁾	海桐皮, 牛膝, 防風, 獨活, 續斷, 淫羊藿, 五加皮, 赤芍藥, 萆薢, 細辛, 豨薟, 鷄血藤, 忍冬藤, 玄胡索
27	Kim (2009) ³³⁾	金銀花, 蒲公英, 鷄血藤, 羌活, 牛膝, 虎杖根, 豨薟, 升麻, 獨活, 蒼朮, 防己, 威靈仙, 白朮, 赤茯苓, 澤瀉, 甘草

Table I. Continued

No.	First author (year)	Contents of herbal prescription
28	Kim (2009) ³⁴⁾	土茯苓, 萆薢, 牛膝, 蒼朮, 黃柏, 威靈仙, 地龍, 赤芍藥, 甘草, 忍冬藤, 虎杖根, 防己
29	Ko (2009) ³⁵⁾	白芍藥, 防風, 羌活, 升麻, 獨活, 柴胡, 當歸, 葛根, 川芎, 生地黃, 熟地黃, 甘草, 蔓荊子, 鷄血藤, 細辛, 紅花, 玄胡索, 豨薟
30	Park (2009) ³⁶⁾	山紫草, 鷄血藤, 豨薟, 玄胡索, 白芍藥, 當歸, 生地黃, 蒼朮, 桃仁, 威靈仙, 陳皮, 川芎, 羌活, 防風, 防己, 白芷, 薏苡仁, 木通, 赤茯苓, 龍膽草, 甘草
31	Min (2010) ³⁷⁾	鷄血藤, 豨薟, 蒼朮, 白朮, 羌活, 獨活, 香附子, 半夏, 陳皮, 防己, 升麻, 澤瀉, 茯苓, 當歸, 川芎, 生地黃, 熟地黃, 人蔘, 威靈仙, 烏藥, 黃芩, 梔子, 柴胡
32	Park (2010) ³⁸⁾	山紫草, 白芍藥, 當歸, 熟地黃, 蒼朮, 桃仁, 威靈仙, 陳皮, 川芎, 羌活, 防風, 防己, 白芷, 薏苡仁, 木通, 赤茯苓, 龍膽草, 甘草, 鷄血藤, 豨薟, 玄胡索
33	Cho (2010) ³⁹⁾	薏苡仁, 蒼朮, 麻黃, 當歸, 桂枝, 芍藥, 甘草
34	Lim (2010) ⁴⁰⁾	鷄血藤, 豨薟, 夏枯草, 玄胡索
35	Kim (2010) ⁴¹⁾	羌活, 獨活, 升麻, 防己, 赤茯苓, 蒼朮, 威靈仙, 白朮, 當歸, 澤瀉, 木瓜, 木通, 半夏, 陳皮, 甘草, 鷄血藤, 豨薟
36	Ahn (2010) ⁴²⁾	蒼朮, 黃柏, 生薑
37	Yun (2011) ⁴³⁾	川烏, 草烏, 蚯蚓, 天南星, 乳香, 沒藥
38	Kim (2011) ⁴⁴⁾	當歸, 桂枝, 白芍藥, 細辛, 甘草, 通草, 吳茱萸, 生薑, 大棗
39	Park (2011) ⁴⁵⁾	防風, 防己, 肉桂, 杏仁, 黃芩, 白芍藥, 人蔘, 川芎, 麻黃, 甘草, 附子, 生薑, 大棗, 狗脊
40	Kim (2011) ⁴⁶⁾	附子, 白芍藥, 桂皮, 人蔘, 白茯苓, 甘草, 白朮, 生薑
41	Kim (2011) ⁴⁷⁾	當歸, 川芎, 威靈仙, 白芷, 防己, 黃柏, 南星, 蒼朮, 羌活, 桂皮, 紅花, 生薑
42	Kim (2011) ⁴⁸⁾	川烏, 草烏, 蚯蚓, 天南星, 沒藥, 乳香
43	Sung (2012) ⁴⁹⁾	乾薑, 附子
44	Choi (2012) ⁵⁰⁾	桂枝, 附子, 白朮, 甘草
45	Choi (2012) ⁵¹⁾	桂枝, 附子, 白朮, 甘草
46	Eom (2012) ⁵²⁾	滑石, 甘草, 石膏, 黃芩, 桔梗, 防風, 川芎, 當歸, 赤芍藥, 大黃, 麻黃, 薄荷, 連翹, 芒硝, 荊芥, 白朮, 梔子, 生薑
47	Bae (2012) ⁵³⁾	蒼朮, 黃柏
48	Jeong (2013) ⁵⁴⁾	肉桂, 芍藥, 生薑, 大棗, 蒼朮, 甘草, 附子
49	An (2013) ⁵⁵⁾	桂枝, 甘草, 人蔘, 白朮, 乾薑
50	Lee (2013) ⁵⁶⁾	芍藥, 甘草, 附子
51	Choi (2013) ⁵⁷⁾	熟地黃, 杜沖, 牛膝, 當歸, 枸杞子, 白茯苓, 白芍藥, 肉桂, 細辛, 白芷, 附子, 甘草, 生薑
52	Kwon (2013) ⁵⁸⁾	大黃, 羌活, 獨活, 防己, 當歸, 枳實
53	Park (2013) ⁵⁹⁾	防己, 茯苓, 黃芪, 桂枝, 甘草
54	Hong (2013) ⁶⁰⁾	附子, 甘草, 麻黃, 生薑, 白朮, 知母, 白芍藥, 牛膝, 桂枝, 防風, 鷄血藤
55	Choi (2013) ⁶¹⁾	人蔘, 大棗, 甘草, 生薑
56	Ahn (2013) ⁶²⁾	白芷, 當歸, 生地黃, 牡丹皮, 赤芍藥, 川芎, 乳香, 沒藥, 白朮, 甘草
57	Lee (2014) ⁶³⁾	鹿角膠, 狗脊, 杜沖, 牛膝, 天麻, 草烏, 川烏, 甘草, 乳香, 沒藥, 續斷, 萆薢, 枸杞子, 補骨脂, 陳皮, 黃芪, 木瓜, 威靈仙, 香附子, 蒼朮, 麥芽, 鹿角
58	Lee (2014) ⁶⁴⁾	麻黃, 附子, 細辛
59	Kim (2014) ⁶⁵⁾	黃芪, 防己, 蒼朮, 大棗, 生薑, 甘草
60	Kook (2014) ⁶⁶⁾	人蔘, 白朮, 乾薑, 甘草
61	Won (2015) ⁶⁷⁾	桂枝, 芍藥, 附子, 生薑, 大棗, 甘草
62	Yang (2015) ⁶⁸⁾	當歸, 桂枝, 白芍藥, 細辛, 甘草, 通草, 大棗
63	Woo (2015) ⁶⁹⁾	大黃, 黃連, 黃芩, 附子
64	Lee (2016) ⁷⁰⁾	白朮, 人蔘, 乾薑, 白芍藥, 附子, 桂枝, 白茯苓, 甘草, 大棗, 生薑

3. 처방 종류와 빈도

64편의 연구에서 사용된 처방은 총 52종류였다. 대강활탕을 사용한 연구가 4편(약 8%)으로 가장 높은 빈도로 나타났다. 그 외 가미소염탕, 감초부자탕, 당귀사역탕, 대방풍탕, 삼기음, 삼비탕, 이묘산, 창출도인탕, 활락단 등이 2편의 연구에서 사용되었다. 기타 42개의 처방은 모두 1회의 연구에서 사용되었다(Table II).

4. 구성 약물의 종류와 빈도

처방별로 사용된 구성 약물은 총 118종류였다. 이들 중 감초(49회), 당귀 (32회), 강활(24회), 백출(23회), 생강(22회), 방기·우슬·창출(21회), 백작약 (20회) 등이 다 빈도로 사용되었으며, 기타 109종류의 약물은 모두 20회 미만으로 사용되었다(Table III).

Table II. Frequency of Herbal Formulae

Frequency	Herbal Formulae
4	大羌活湯
2	加味消炎湯, 甘草附子湯, 當歸四逆湯, 大防風湯, 三氣飲, 三痹湯, 二妙散, 蒼朮桃仁湯, 活絡丹

Table III. Frequency of Single Medical Herb

Frequency	Single Medical Herb
49	甘草
34	當歸
24	羌活
23	白朮
22	生薑
21	防己, 牛膝, 蒼朮
20	白芍藥
19	川芎
17	防風
16	附子
15	獨活, 威靈仙
14	桂枝, 人參
12	大棗, 細辛, 赤茯苓
11	白茯苓
10	鷄血藤, 杜冲, 木瓜, 白芷, 生地黃, 熟地黃, 陳皮

5. 관절염 유발 방법 분석

64편의 연구 중 collagen 유발 모델은 23편, monosodium iodoacetate (MIA) 유발 모델은 19편, complete Freund's adjuvant (CFA) 유발 모델은 13편, papain 유발 모델은 4편, carrageenan 유발 모델은 3편, lipopolysaccharide (LPS) 유발 모델은 1편 있었다. 그리고 그 외 carrageenin 모델과 collagen 모델을 병행한 연구가 1편 있었다(Fig. 1).

6. Cytokine 분석

총 64편의 연구에서 사용된 효과 검증 지표 중 cytokine 을 위주로 분석한 결과, tumor necrosis factor (TNF)- α 는 총 37건 사용되었으며, 30건은 유의성 있는 결과가 도출되었다. Interleukin (IL)-1 β 는 29건의 실험에서 사용되었고, 22건의 결과가 유의성이 있었다. IL-6는 29건 사용되었고, 17건의 실험에서 유의성이 있었다. 기타 IL-4, monocyte chemoattractant protein-1, interferon (IFN)- γ 등이 6건, IL-10은 3건, IL-17은 2건의 연구에서 사용되었으며, 모두 유의성 있는 결과가 도출되었다.

TNF- α , IL-1 β , IL-6 등은 대조군을 100으로 두고 상대적인 처치군의 수치를 비교하였다. 약물 투여 기간, 투여량 및 cytokine 추출 위치 등은 고려하지 않았으며, 각 관절염 유발군을 구분하여 처치군의 상대적 수치만을 두고 비교하였다. 처치군에서 주입된 약물의 양이 다양한 경우 가장 많은 양의 약물이 주입된 처치군을 기준으로 비교하였다.

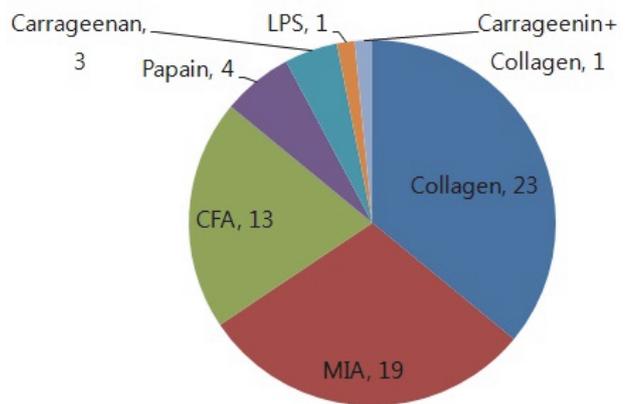


Fig. 1. Frequency of arthritis models, MIA: monosodium iodoacetate, CFA: complete Freund's adjuvant, LPS: lipopolysaccharide.

1) TNF- α

TNF- α 를 통해 효과를 분석한 MIA 골관절염 모델은 17건, collagen 류마티드 관절염 모델은 12건, CFA 류마티드 관절염 모델은 4건, papain 골관절염 모델은 4건이 있었다. 추출 위치는 serum 23건, synovial fluid 8건, paw exudate 5건, spleen 1건이 있었다.

각 유발 모델별로 대조군을 100으로 두고 처치군의 비율을 비교하였을 경우 MIA 모델은 74.41, collagen 모델은 60.87, CFA 모델은 64.42, papain 모델은 44.17의 TNF- α 감소 효과가 나타났으며 통계적으로 네 가지 유발 모델에서 모두 유의성이 있었다($p < 0.05$) (Table IV).

각 모델별로 치료 효과가 높았던 처방은 MIA 모델에서는 삼기음³⁰⁾, 이묘산⁴²⁾의 순으로 나타났고, collagen 모델에서는 창출도인탕³⁶⁾, 이습활통탕³⁴⁾, CFA 모델에서는 활락단⁴⁸⁾, 방풍통성산⁵²⁾, papain 모델에서는 방기복령탕⁵⁹⁾,

감초부자탕⁵⁰⁾ 등의 순으로 나타났다. 모든 모델을 종합했을 때 TNF- α 감소 폭이 가장 높았던 처방은 창출도인탕³⁶⁾으로 나타났다(Table V).

Table IV. Degree of Reduction of TNF- α

	Controlled	Treated (°)	p [†]	n
MIA	178.18±134.01	132.58±90.93 (74.41)	0.001	17
Collagen	179.02±258.13	99.82±153.40 (60.87)	0.025	12
CFA	326.50±140.51	210.33±130.50 (64.42)	0.000	4
Papain	142.4	62.9±14.88 (44.17)	0.002	4

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated. TNF- α : tumor necrosis factor- α , MIA: monosodium iodoacetate, CFA: complete Freund's adjuvant.

[°]The values of the treatment group, when the control group was 100 (Treated/Controlled \times 100). [†]Statistical Significance ($p < 0.05$).

Table V. Models that Analyzed Effects through TNF- α

Herbal prescription	Model	Period (day)	Extraction point	Dose	Controlled	Treated (°)	Ref.
大羌活湯	Collagen	15	Serum	1 mL	97.52±49.97	46.00±25.90 (47.17)	18)
活血湯	Collagen	21	Serum	1 mL	90.4±46.39	46.4±32.43 (51.33)	19)
烏藥順氣散	Collagen	15	Serum	1 mL	56.4±26.18	52.6±14.06 (93.26)	20)
神仙氣步湯	Collagen	21	Serum	350 mg/kg	187	106 (56.68)	24)
海桐皮複合方	Collagen	49	Serum	400 mg/kg	219.0±9.8	111.5±6.6 (50.91)	32)
大羌活湯	Collagen	28	Serum	8.1 mg	86.7±9.6	52.1±4.4 (60.09)	33)
利濕活通湯	Collagen	28	Serum	400 mg/kg	165.8±9.9	64.8±15.8 (39.08)	34)
蒼朮桃仁湯	Collagen	28	Serum	8.1 mg	86.7±9.6	32.4±4.9 (37.37)	36)
關節7号方	Collagen	28	Serum	16 mg	6.9±0.97	5.59±0.71 (81.01)	37)
薏苡仁湯	Collagen	18	Spleen	300 mg/kg	969.75±156.77	573.75±102.63 (59.16)	39)
鷄血藤複合方	Collagen	28	Serum	400 mg/kg	175.2±26.7	102.5±17.4 (58.5)	40)
關節8号方	Collagen	28	Serum	9.3 mg	6.9±0.9	4.2±0.5 (60.87)	41)
加味消炎湯	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	200.6±124.7	160.9±69.5 (80.21)	29)
三氣飲	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	395.5±81.0	225.9±113.1 (57.12)	30)
秦艽威靈仙夏枯草 複合方	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	200.6±124.7	148.4±73.3 (73.98)	31)
二妙散	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	173.5±36.9	114.4±29.8 (65.94)	42)
加減小續命湯	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	392.7±104.6	286.1±70.1 (72.85)	45)
附子湯	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	392.7±104.6	279.6±63.4 (72.20)	46)
疎風活血湯	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	173.5±36.9	126.6±34.0 (72.97)	47)
桂枝人蔘湯	MIA	35	Serum	34 mg/kg	100.0±10.2	94.9±7.2 (94.9)	55)
桂芍知母湯	MIA	28	Serum	211 mg/kg	100.0±12.3	92.1±7.5 (92.1)	60)
生薑甘草湯	MIA	28	Serum	30 mg/kg	100.0±10.2	97.5±11.5 (97.5)	61)

Table V. Continued

Herbal prescription	Model	Period (day)	Extraction point	Dose	Controlled	Treated (°)	Ref.
健步丹	MIA	28	Serum	142 mg/kg	100.0±10.2	83.8±7.4 (83.8)	63)
麻黃附子細辛湯	MIA	35	Serum	200 mg/kg	100±14.8	72.5±12.4 (72.5)	64)
防己黃耆湯	MIA	28	Synovial fluid	500 mg/kg	394.65±101.60	305.07±43.15 (77.30)	65)
理中湯	MIA	28	Serum	23 mg/kg	100.0±6.4	84.8±14.0 (84.8)	66)
桂枝加附子湯	MIA	21	Serum	300 mg/kg	36.6±4.9	27.7±2.8 (75.68)	67)
附子瀉心湯	MIA	28	Serum	200 mg/kg	67.0±9.9	52.2±8.9 (77.91)	69)
勝濕湯	MIA	14	Paw exudate	200 mg/kg	1.76±0.13	1.39±0.09 (78.98)	70)
活絡丹	CFA	20	Paw exudate	2 mL	266.4±62.2	148.7±34.7 (55.82)	48)
甘草附子湯	CFA	15	Paw exudate	1 mL	251.3±73.0	146.3±40.1 (58.22)	51)
防風通聖散	CFA	15	Paw exudate	1 mL	251.3±73.0	140.3±33.5 (55.83)	52)
乳香定痛散	CFA	10	Paw exudate	2,000 mg/kg	537±101	406±88 (75.61)	62)
乾薑附子湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	142.4±19.1	78.1±12.4 (54.85)	49)
甘草附子湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	142.4±19.1	51.2±6.8 (35.96)	50)
芍藥甘草附子湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	142.4±19.1	73.2±14.9 (51.40)	56)
防己茯苓湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	142.4±19.1	49.1±6.6 (34.48)	59)

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

TNF-α: tumor necrosis factor-α, MIA: monosodium iodoacetate, CFA: complete Freund's adjuvant.

°The values of the treatment group, when the control group was 100 (Treated/Controlled×100).

2) IL-1β

IL-1β를 통해 효과를 분석한 MIA 골관절염 모델은 17건, CFA 류마티드 관절염 모델은 5건, collagen 류마티드 관절염 모델은 3건, papain 골관절염 모델은 4건이 있었다. 추출 위치는 serum 16건, synovial fluid 8건, paw exudate 5건이 있었다.

각 유발 모델별로 대조군을 100으로 두고 처치군의 비율을 비교하였을 경우 MIA 모델은 71.81, collagen 모델은 57.56, CFA 모델은 66.44, papain 모델은 39.02의 IL-1β 감소 효과가 나타났으며 통계적으로 collagen을 제외한 세 가지 유발 모델에서 모두 유의성이 있었다 (p<0.05) (Table VI).

각 모델별로 치료 효과가 높았던 처방은 MIA 모델에서는 계지가부자탕⁶⁷⁾, 진교위령선하고초복합방³¹⁾의 순으로 나타났고, collagen 모델에서는 대강활탕³³⁾, 창출도인탕³⁶⁾, CFA 모델에서는 활락단⁴⁸⁾, 진통산²⁵⁾, papain 모델에서는 방기복령탕⁵⁹⁾, 건강부자탕⁴⁹⁾ 등의 순으로 나타났다. 모든 모델을 종합했을 때 IL-1β 감소폭이 가장 높았던 처방은 방기복령탕⁵⁹⁾으로 나타났다(Table VII).

Table VI. Degree of Reduction of IL-1β

	Controlled	Treated (°)	p	n
MIA	185.05±137.57	132.88±96.49 (71.81)	0.002 [†]	17
Collagen	54.11±10.94	31.15±23.61 (57.56)	0.091	3
CFA	1,724.14±990.16	1,145.56±851.01 (66.44)	0.016 [†]	5
Papain	139.3	54.35±15.15 (39.02)	0.002 [†]	4

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. IL: interleukin, MIA: monosodium iodoacetate, CFA: complete Freund's adjuvant.

°The values of the treatment group, when the control group was 100 (Treated/Controlled×100). [†]Statistical significance (p<0.05).

3) IL-6

IL-6를 통해 효과를 분석한 MIA 골관절염 모델은 14건, collagen 류마티드 관절염 모델은 9건, CFA 류마티드 관절염 모델은 2건, papain 골관절염 모델은 4건이 있었다. 추출 위치는 serum 21건, synovial fluid 4건, paw exudate 3건, spleen 1건이 있었다.

Table VII. Models that Analyzed Effects through IL-1 β

Herbal prescription	Model	Period (day)	Extraction point	Dose	Controlled	Treated (°)	Ref.
大羌活湯	Collagen	15	Serum	1 mL	66.75±10.68	58.16±7.28 (87.13)	18)
大羌活湯	Collagen	28	Serum	8.1 mg	47.8±9.6	14.4±3.7 (30.13)	33)
蒼朮桃仁湯	Collagen	28	Serum	8.1 mg	47.8±9.6	20.9±4.5 (43.72)	36)
加味消炎湯	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	91.3±19.1	47.3±23.6 (51.81)	29)
三氣飲	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	71.35±15.7	64.3±16.3 (90.12)	30)
秦艽威靈仙夏枯草 複合方	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	91.3±19.1	41.9±9.9 (45.89)	31)
二妙散	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	474.6±240.1	326.7±128.9 (68.84)	42)
加減小續命湯	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	163.7±20.2	144.3±16.0 (88.15)	45)
附子湯	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	163.7±20.2	141.2±28.6 (86.26)	46)
疎風活血湯	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	474.6±240.1	396.6±62.8 (83.57)	47)
桂枝人蔘湯	MIA	35	Serum	34 mg/kg	100.0±1.3	87.3±2.5 (87.3)	55)
桂芍知母湯	MIA	28	Serum	211 mg/kg	100.0±1.3	84.9±6.9 (84.9)	60)
生薑甘草湯	MIA	28	Serum	30 mg/kg	100.0±1.3	82.2±5.5 (82.2)	61)
健步丹	MIA	28	Serum	142 mg/kg	100.0±1.3	87.8±5.3 (87.8)	62)
麻黃附子細辛湯	MIA	35	Serum	200 mg/kg	100±12.2	72.9±13.6 (72.9)	64)
防己黃耆湯	MIA	28	Synovial fluid	500 mg/kg	167.17±20.13	148.36±13.04 (88.75)	65)
理中湯	MIA	28	Serum	23 mg/kg	100.0±1.3	81.7±5.7 (81.7)	66)
桂枝加附子湯	MIA	21	Serum	300 mg/kg	355.0±52.6	156.6±25.9 (44.11)	67)
當歸四逆湯	MIA	28	Serum	300 mg/kg	355.0±52.6	197.1±26.1 (55.52)	68)
附子瀉心湯	MIA	28	Serum	200 mg/kg	138.1±16.9	97.8±13.8 (70.82)	69)
趁痛散	CFA	15	Paw exudate	1 mL	380±138	199±52 (52.37)	25)
活絡丹	CFA	20	Paw exudate	2 mL	1,610.9±480.1	584.3±567.3 (36.27)	48)
甘草附子湯	CFA	15	Paw exudate	1 mL	1,727.9±353.8	1,175.6±379.1 (68.04)	51)
防風通聖散	CFA	15	Paw exudate	1 mL	1,727.9±353.8	1,339.9±321.1 (77.54)	52)
乳香定痛散	CFA	10	Paw exudate	2,000 mg/kg	3,174±1070	2,429±220 (76.53)	62)
乾薑附子湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	139.3±23.0	53.3±6.7 (66.44)	49)
甘草附子湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	139.3±23.0	58.1±13.0 (38.26)	50)
芍藥甘草附子湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	139.3±23.0	71.3±17.1 (41.71)	56)
防己茯苓湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	139.3±23.0	34.7±7.8 (51.18)	59)

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

IL: interleukin, MIA: monosodium iodoacetate, CFA: complete Freund's adjuvant.

*The values of the treatment group, when the control group was 100 (Treated/Controlled×100).

각 유발 모델별로 대조군을 100으로 두고 처치군의 비율을 비교하였을 경우 MIA 모델은 81.51, collagen 모델은 46.38, CFA 모델은 51.87, papain 모델은 41.43의 IL-6 감소 효과가 나타났으며 통계적으로 papain 유발 모델에서 유의성이 있었다(p<0.05) (Table VIII).

각 모델별로 치료 효과가 높았던 처방은 MIA 모델에서는 계지가부자탕⁶⁷⁾, 승습탕⁷⁰⁾의 순으로 나타났고, colla-

gen 모델에서는 관절8호방⁴¹⁾, 대강활탕³³⁾, CFA 모델에서는 진통신²⁵⁾, 활락단⁴⁸⁾, papain 모델에서는 방기복령탕⁵⁹⁾, 감초부자탕⁵⁰⁾ 등의 순으로 나타났다. 모든 모델을 종합했을 때 IL-6 감소 폭이 가장 높았던 처방은 관절8호방⁴¹⁾으로 나타났다(Table IX).

Table VIII. Degree of Reduction of IL-6

	Controlled	Treated (°)	p	n
MIA	128,15±242,77	104,44±194,36 (81,51)	0,091	14
Collagen	448,97±1,051,05	208,25±508,53 (46,38)	0,220	9
CFA	2,063,65±2,047,28	1,070,40±1,233,76 (51,87)	0,334	2
Papain	1,002,4	415,33±133,37 (41,43)	0,003 [†]	4

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

IL: interleukin, MIA: monosodium iodoacetate, CFA: complete Freund's adjuvant.

[†]The values of the treatment group, when the control group was 100 (Treated/Controlled×100). [†]Statistical significance (p<0,05).

Table IX. Models that Analyzed Effects through IL-6

Herbal prescription	Model	Period (day)	Extraction point	Dose	Controlled	Treated (°)	Ref.
神仙氣步湯	Collagen	21	Serum	350 mg/kg	146	57 (39,04)	24)
海桐皮複合方	Collagen	49	Serum	400 mg/kg	82,9±9,0	28,8±4,3 (34,74)	32)
大羌活湯	Collagen	28	Serum	8,1 mg	26,2±3,5	8,2±2,1 (31,30)	33)
利濕活通湯	Collagen	28	Serum	400 mg/kg	82,9±4,5	37,2±1,7 (44,87)	34)
蒼朮桃仁湯	Collagen	28	Serum	8,1 mg	26,2±3,5	14,2±3,1 (54,20)	36)
關節7号方	Collagen	28	Serum	16 mg	158,9±34,3	99,5±8,8 (62,62)	37)
薏苡仁湯	Collagen	18	Spleen	300 mg/kg	3,248,50±1,106,42	1,562,38±510,31 (48,10)	39)
鷄血藤複合方	Collagen	28	Serum	400 mg/kg	110,2±17,6	45,1±6,8 (40,93)	40)
關節8号方	Collagen	28	Serum	9,3 mg	158,9±34,3	21,9±0,4 (13,78)	41)
加味消炎湯	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	33,6±11,9	29,4±12,4 (87,5)	29)
三氣飲	MIA	20	Synovial fluid	1 mL	26,8±14,5	24,5±6,4 (91,42)	30)
秦艽威靈仙夏枯草 複合方	MIA	20	Synovial Fluid	1 mL	33,6±11,9	29,5±7,1 (87,80)	31)
桂枝人蔘湯	MIA	35	Serum	34 mg/kg	100,0±14,0	83,1±15,5 (83,1)	55)
桂芍知母湯	MIA	28	Serum	211 mg/kg	100,0±14,0	86,5±11,7 (86,5)	60)
生薑甘草湯	MIA	28	Serum	30 mg/kg	100,0±14,0	85,0±7,6 (85,0)	61)
健步丹	MIA	28	Serum	142 mg/kg	100,0±15,0	85,8±16,5 (85,8)	63)
麻黃附子細辛湯	MIA	35	Serum	200 mg/kg	100±8,8	85,9±10,7 (85,9)	64)
防己黃耆湯	MIA	28	Synovial fluid	500 mg/kg	34,33±14,14	25,06±5,91 (73,00)	65)
理中湯	MIA	28	Serum	23 mg/kg	100,0±14,5	85,4±17,9 (85,4)	66)
桂枝加附子湯	MIA	21	Serum	300 mg/kg	50,8±5,6	33,9±4,6 (66,73)	67)
當歸四逆湯	MIA	28	Serum	300 mg/kg	50,8±5,6	36,0±4,1 (70,87)	68)
附子瀉心湯	MIA	28	Serum	200 mg/kg	962,7±84,3	771,2±165,0 (80,11)	69)
勝濕湯	MIA	14	Paw exudate	200 mg/kg	1,51±0,15	1,02±0,15 (67,55)	70)
趁痛散	CFA	15	Paw exudate	1 mL	616±188	198±141 (32,14)	25)
活絡丹	CFA	20	Paw exudate	2 mL	3,511,3±1,110,1	1,942,8±2,027,2 (55,33)	48)
乾薑附子湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	1002,4±256,2	450,3±52,7 (44,92)	49)
甘草附子湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	1002,4±256,2	357,6±94,1 (35,67)	50)
芍藥甘草附子湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	1002,4±256,2	582,5±273,0 (58,11)	56)
防己茯苓湯	Papain	28	Serum	400 mg/kg	1002,4±256,2	270,9±68,8 (27,03)	59)

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

IL: interleukin, MIA: monosodium iodoacetate, CFA: complete Freund's adjuvant.

[†]The values of the treatment group, when the control group was 100 (Treated/Controlled×100).

고찰»»»

2000년 1월 1일부터 2017년 9월 30일까지 국내의 논문을 위주로 관절염에 대한 한약 처방 및 개별 한약재의 사용 경향성을 분석한 결과, 한약 처방으로는 대강활탕(4회)이, 개별 한약재로는 감초(49회), 당귀(34회), 강황(24회), 백출(23회), 생강(22회), 방기·우슬·창출(21회), 백작약(20회) 등이 비교적 다빈도로 활용됨을 확인할 수 있었다. 상기 처방 및 개별 한약재는 향후 관절염의 치료에 있어서 실험적으로 작용기전을 파악하고 임상적으로 효능을 검토해 나갈 가치가 있을 것으로 사료된다. 그리고 cytokine의 감소 효과를 통해 분석한 결과 창출도인탕, 방기복령탕, 관절8호방 등이 관절염의 치료에 효과적임을 파악할 수 있었다. 상기 처방은 해당 실험에서 주로 cytokine의 감소 효과를 통해서 관절염의 치료에 적절히 사용될 수 있음을 파악할 수 있었고, 향후 연구에서 여러 가지 효과 검증 지표를 통해서 추가적으로 검토해 나갈 가치가 있을 것으로 판단된다.

본 연구는 64건의 연구에서 사용된 처방 및 약재 구성을 일차적으로 분석하였고, 빈용 처방 및 빈용 약재 순으로 나열하였다. 그리고 연구에 사용된 관절염 유발 방법, 사용된 cytokine 지표 등을 정리하여, 처방별로 대조군과 처치군의 cytokine 수치를 비교하였다.

64건의 연구를 분석해 보았을 때, 대강활탕이 4회로 가장 높은 빈도로 나타났으며, 그 이외의 처방은 모두 2회 이하로 사용되었다.

대강활탕은 『衛生寶鑑』⁷¹⁾에 처음 수록된 처방으로, 風濕相搏으로 인한 肢節疼痛, 不可屈伸한 증을 치료한다고 알려져 있다. 각 실험의 평가 방법이 달라 각 연구를 직접 비교할 수는 없었지만 모든 연구에서 비교적 효과적인 결과가 나타났다. Seo¹⁴⁾는 CFA를 통해 류마티스 관절염을 유발하였는데, 통증 회피 반응을 통해 진통 기전을 확인하였다. 그리고 말초성 염증에 의해 척수에서 증가되는 nitric oxide (NO) 및 NO synthase (NOS)가 감소됨을 파악하였다. Jeong 등¹⁸⁾은 collagen으로 류마티스 관절염을 유발하였고, 관절염 지수, 족부종, 족근관절의 폭 등이 감소되는 것을 관찰하였다. 그리고 cytokine의 감소를 통해 해당 처방이 면역학적 반응을 유발시켜, 관절염이 완화되는 데 도움을 주는 것 또한 알 수 있었다. 또한 류마티스 관절염은 pannus 형성을 통해 관절부종, 염증 및 섬유성

강직을 초래하기도 하는데⁷²⁾, 이를 억제하는 효과 역시 확인할 수 있었다. Kim 등³³⁾은 collagen을 통해 류마티스 관절염을 유발했는데, cytokine의 발생 및 염증 관련 유전자의 발현 억제를 관찰하였고, 면역세포가 표현하는 표면분자(cluster of differentiation, CD)가 감소함을 관찰하여 면역 조절 능력이 향상됨을 확인할 수 있었다. Ahn 등²⁶⁾은 carrageenan을 이용해 류마티스 관절염을 유발하였는데, 류마티스 관절염의 주요 특징인 체중감소, 관절의 부종 및 변형, 발열⁷³⁾ 등이 억제됨을 확인하였다. 그리고 C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC) 등이 유의성 있게 감소되어 염증반응 억제에 효과적이었다. 그 밖에 대강활탕의 해외 관련 연구를 살펴보면 대강활탕이 IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- γ 등의 cytokine의 감소에 영향을 끼쳐, cytokine으로 인해 발생하는 질병 및 중후군의 치료에 영향을 미친다고 보고하여⁷⁴⁾, 본 연구 결과를 뒷받침해 주고 있다.

각 한약 처방에 포함된 개별 한약재의 빈용수로 분석하였을 때 감초(49회), 당귀(34회), 강황(24회) 순으로 가장 빈용되어 관절염의 연구 및 치료에 널리 사용되는 약재임을 알 수 있었다. 49건의 연구에서 사용된 감초는 調和諸藥의 효능을 가지고 있어, 상당수의 처방에서 補助劑, 矯味劑 및 緩和劑 등의 목적으로 사용되고 있다⁷⁵⁾.

34건의 연구에서 사용된 당귀는 관절염에서 진통 및 소염 작용을 표적으로 사용되어 온 약물이다⁷⁶⁾. Han^{77,78)}은 일당귀와 참당귀를 구분하여 실험을 진행하였는데, 두 당귀 모두 대식 세포의 cytokine, growth factor, chemokine 등의 염증매개물질의 생성 증가를 억제함을 밝혀내었다. 또한 당귀는 약침으로서 적용될 경우 行氣와 活血의 작용을 하여, 氣滯血瘀로 인해 생긴 氣血循環 저하로 발생된 통증에 사용될 수 있다⁷⁹⁾. Ryu 등⁸⁰⁾은 당귀 약침을 CFA 유발 흰쥐의 특정 혈위에 자입하여, 부종지수의 감소, IFN- γ , TNF- α 의 증가를 확인하였고 이를 통해 당귀 약침이 관절염에서 부종 및 염증의 억제에 효과가 있음을 확인하였다.

24건의 연구에서 사용된 강황은 Park 등⁸¹⁾의 연구에서 cytokine 및 NO의 생산, 그리고 인산화를 억제하여 세포의 염증을 차단하는 항염증 효과를 가지고 있음을 확인하였다. Kim 등⁸²⁾의 연구에서는 강황이 LPS에 의해 생성되는 염증 물질인 NO와 Prostaglandin E1의 생성 및 inducible NOS와 cyclo-oxygenase-2의 발현을 억제하였다.

이를 통해 강활이 관절염의 주 증상인 염증 반응을 효과적으로 억제할 수 있는 약제임을 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 TNF- α , IL-1 β , IL-6 등의 감소 효과를 통해 관절염 모델별 치료 효과를 분석하였다. 상기 cytokine은 관절염 환자의 활액보다 정상인의 활액에서 많은 양이 검출되어 관절염 치료 효과 판정에 효과적이라 판단되었기 때문이다⁸³⁾. TNF- α , IL-1 β 는 파골세포, 조직과 파괴기질인 metalloproteinase를 분비하는 활막섬유아세포, mesenchymal cell의 강한 자극제로서 관절 상처를 일으키는 데 도움을 준다고 알려져 있다⁸⁴⁾. IL-6는 hematopoietic precursor cell의 성장과 분화, 활막 섬유아세포의 증식, T cell 활성화, 급성 단계 반응 유도 등의 생물학적 과정과 연관된다고 알려져 있다⁸⁵⁾.

TNF- α 를 기준으로 대조군 및 처치군의 수치를 비교한 결과, MIA군, collagen군, CFA군, papain군 모두에서 처치군이 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다. 모든 군을 종합했을 때 TNF- α 감소 효과가 가장 높았던 처방은 창출도인탕³⁶⁾이었다. 창출도인탕은 『蒼濟證方』⁸⁶⁾에서 관절염 치료제로서 처음 소개된 처방이다. 상기 처방 중 君藥으로 쓰인 산자초는 涼血活血하며 解毒透疹의 효능이 있어⁷⁵⁾, 최근의 연구에 의하면 항염증에 탁월한 효과가 있는 것으로 보고되었다⁸⁷⁾.

IL-1 β 를 기준으로 대조군 및 처치군의 수치를 비교한 결과, MIA군, CFA군, papain군에서 처치군이 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다. 모든 군을 종합했을 때 감소 효과가 가장 높았던 처방은 방기복령탕⁵⁹⁾이었다. 방기복령탕은 『金匱要略』에 처음으로 언급된 처방으로 去風除濕 작용을 하는 방기에 健脾利水 작용을 하는 황기, 복령 등을 가하여 구성된 처방이다⁸⁸⁾. 祛散皮水, 保衛通膈하는 처방으로 골관절염 중에서도 부종을 동반한 경우에 주로 사용되고 있다⁸⁹⁾.

IL-6를 기준으로 대조군 및 처치군의 수치를 비교한 결과, MIA군에서만 처치군이 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였으며 모든 군을 종합했을 때 감소 효과가 가장 높았던 처방은 관절8호방⁴¹⁾이었다. 관절8호방은 강활, 독활, 승마, 방기, 적복령, 창출, 위령선, 백출, 당귀, 택사, 목과, 목통, 반하, 진피, 감초, 계혈등, 희렴 등으로 구성된 처방이다⁴¹⁾. 君藥으로 風濕止痛하는 강활, 독활이 포함되었고, 燥濕通絡의 작용을 하는 방기, 창출, 위령선, 清熱解毒의 작용을 하는 승마가 臣藥으로서 포함되었다.

그 외 行氣去痰止痛하는 진피, 반하, 利小便하는 택사, 복령, 목통, 去濕熱하는 모과, 益氣和中하는 백출, 감초, 당귀 등이 포함되어 각종 관절의 통증 치료에 사용되고 있다⁷⁵⁾.

이상으로 한약추출물이 실험적 관절염 모델에 미치는 영향에 대한 연구를 진행한 결과, 효능이 우수한 한약추출물 및 실험 방법에 따른 효율적인 동물 모델에 대한 경향성을 확인할 수 있었다. 다만 몇 가지 한계점이 존재한다. 첫째, 연구 제한 범위가 국내 논문으로 국한되어 폭넓은 한약 처방의 경향성을 반영하지 못하였다. 둘째, 각각의 실험에 사용된 개별 약제의 빈도를 분석하였지만, 사용된 약제의 조합이나 약제의 사용량 등을 정확히 분석하지 못하였다. 향후 후속 연구에서는 약제의 사용량에 따른 차등을 두거나 약제의 조합을 자세히 분석한다면 좀더 정확한 정보를 도출해 낼 수 있을 것이다. 셋째, 각 연구별로 대조군 및 처치군의 cytokine을 분석하였으나, 처방일수, 처방량, cytokine 추출 위치가 달라 동등한 조건에서 비교하기에 제한이 있었다. 추후 이러한 한계점이 개선된다면 관절염의 치료 및 연구에 더 큰 도움이 될 것으로 사료된다.

결론»»»»

2000년 1월부터 2017년 9월까지 관절염 실험동물 모델을 대상으로 한약을 처방한 64건의 연구를 비교분석하여 아래와 같은 결과를 얻을 수 있었다.

1. 기본방을 기준으로 52종류의 처방을 분석하였을 때 대강활탕이 4편으로 가장 높은 빈도로 연구에 사용되었다.
2. 119종류의 개별 한약 중 감초(49회), 당귀(34회), 강활(24회), 백출(23회), 생강(22회), 방기·우슬·창출(21회), 백작약(20회) 등이 높은 빈도로 연구에 사용되었다.
3. Cytokine을 효과 분석 지표로 사용한 연구에서 TNF- α 는 37회, IL-1 β 및 IL-6는 29회의 빈도로 사용되었다.
4. 대조군 및 처치군의 TNF- α 수치를 비교한 결과, MIA 유발군, collagen 유발군, CFA 유발군, papain 유발군에서 처치군이 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였으며(p<0.05), 창출도인탕³⁷⁾의 TNF- α

- 감소 효과가 가장 높았다.
5. 대조군 및 처치군의 IL-1 β 수치를 비교한 결과, MIA 유발군, CFA 유발군, papain 유발군에서 처치군이 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였으며 ($p < 0.05$), 방기복령탕⁶⁰⁾의 IL-1 β 감소 효과가 가장 높았다.
 6. 대조군 및 처치군의 IL-6 수치를 비교한 결과, MIA 유발군에서 처치군이 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였으며 ($p < 0.05$), 관절8호방⁴²⁾의 IL-6 감소 효과가 가장 높았다.

References»»»»

1. The Korean Orthopaedic Association, Orthopaedics, 7th ed. Seoul:ChoiSin medical Publishing Co. 2013:290-5.
2. 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 and Moxibustion Society. 2004;21(4):177-96.
3. Bae KJ, Jeong JW, Song MY, Kim TG, Kim SJ. The domestic trends of osteoarthritis-related research on each constituent herb of ChondroT - focused on the Journal of Korean Medicine. J Korean Med Rehabil. 2015; 25(4):55-63.
4. The Society of Korean Medicine Rehabilitation, Korean Rehabilitation Medicine. 4th ed. Paju:Koonja Publishing. 2015:115.
5. Choi YH, Yoon IJ. An analysis of the study tendency on rheumatoid arthritis-focusing on domestic theses for a degree and journal since 2004-. J Korean Med Rehabil. 2009;19(2):125-56.
6. Won JY, Jeon CH, Song HJ, Jeong JW, Kim TG, Kim HH, Leem JT. 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. J Korean Med Rehabil. 2017;27(4):33-53.
7. Jeon WJ, Shin GJ, Lee WC. An experimental studies on the alleviation effects of Daebangpoongtang in LPS-induced arthritis. Institute of Oriental Medicine Dongguk University. 2000;9:35-49.
8. Cho SM, Lee IS, Choi BT. Suppression of Collagen-induced Arthritis by Continuous Administration of Daebangpoong-tang. J Korean Med Rehabil. 2000;10(2): 111-20.
9. Jeong SH, Kim SJ. Effects of Sambitang on arthritis induced by collagen in rats. J Korean Med Rehabil. 2000;10(1):173-83.
10. Lee SL, Lee IS, Soh KS. Effects of Gamisoyosan on Type II Collagen-induced Arthritis. J Korean Med Rehabil. 2001;11(4):167-76.
11. Lee CH, Lee IS. Effect of Dangguijumtong-tang on type II collagen-induced arthritis. J Korean Med Rehabil. 2001;11(3):147-56.
12. Seo HG, Oh MS, Song TW. Effect of Dokwhalkisaeng-tang and tibia of Felis bengalensis Kerr on the adjuvant arthritis. J Korean Med Rehabil. 2001;11(2):111-24.
13. Joung SG, Lee IS, Cha SC, An JR, Kim CG. Effect of Herba dendrobii added Sambitang on type II collagen-induced arthritis. J Korean Med Rehabil. 2002; 12(4):1-10.
14. Seo YJ. Analgesic effect of Daeganghwal-tang on a rat model of CFA(complete freund's adjuvant)-induced arthritis [dissertation]. Iksan (KR):Wonkwang University; 2003.
15. Han EJ, Lee MJ. The effects of Chungyeulsaseip-tang (Qingrexieshi-tang) on anti-inflammatory, analgesic and anti-febrile activities on the arthritis. J Korean Med Rehabil. 2003;13(3):101-12.
16. Seok DR. A study on the effects of Gai-wul-khi-sin-tang on the inhibition of arthritis induced by collagen on the mouse [dissertation]. Daejeon (KR):Daejeon University; 2004.
17. Kim GC, Lee MJ. The effects of KanghwalSokdan-tang (Qianghuoxuduan-tang) in adjuvant-induced arthritic animals. J Korean Med Rehabil. 2004;14(1):1-18.
18. Jeong SH, Kim SJ, Seo IB. Anti-pathogenetic and curative effects of Taeganghwal-tang (Daqianghuo-tang) on the collagen-induced arthritis in Wistar rats. J Korean Med Rehabil. 2004;14(3):79-101.
19. Yoon IJ, Choi SH, Oh MS. Anti-inflammation, development and curative effects of HwalHyeolTangkami (Huoxuetangjiawei) on the collagen-induced arthritis in rats. J Korean Med Rehabil. 2004;14(3):53-70.
20. Lee CB, Oh MS. Anti-inflammation, Anti-development and curative effects of Oyaksunkisangamibang on the collagen-induced arthritis in rats. J Korean Med. 2005; 26(3):176-87.
21. Han YG, Park YH, Keum DH, Lee MJ. Effects of Gamichangbaek-san(Jiaweichangbai-san) on anti-inflammatory, analgesic, anti-febrile activities and immune responses in Carrageenan-induced arthritic animals. J Korean Med Rehabil. 2005;15(1):127-41.
22. Han KJ, Jin KS, Shin HR, Yoon IJ, Choi SH, Oh MS. Study of immunomodulatory effect of Gwanjullbang-1 (Quanjiiefang-1) on rheumatoid arthritis. J Korean Med Rehabil. 2005;15(4):117-29.
23. Sul JU, Shin MS, Choi JB. Experimental effects of

- Mahwangkanghwal-tang(Mahuangqianghuo-tang) on the adjuvant arthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2005; 15(2):55-65.
24. Koo BK, Shin HL, Jin KS, Yoon IJ, Oh MS. Anti-pathogenic and curative effects of Sinseonkibo-tang (Shenxianqibu-tang: SSKBT) on the collagen-induced arthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2005;15(4):1-17.
 25. Son DW, Kim SJ, Seo IB. Effects of Jintong-san (Chentong-san) on the adjuvant-induced arthritis and expression of C-fos in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2005;15(3):25-43.
 26. An JH, Lee MJ. Effects of Daeganghwal-tang (Daqianghuoshang) on the Carrageenan-induced arthritis in animal model. *J Korean Med Rehabil.* 2006;16(2):79-96.
 27. Kim DH, Jeong SH, Kim SJ, Seo IB. Effects of Gamisoyeoum-tang(Jiaweixiaoyan-tang) on the expression of NOS, C-fos, serotonin and substance P in central nerve system of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain model. *J Korean Med Rehabil.* 2007; 17(3):35-51.
 28. An KS, Woo CH, Kwon OG, An HD. Therapeutic effects of Binsosan on adjuvant-induced rheumatoid rats. *The Korean Journal of Oriental Medical Prescription.* 2008;16(2):115-31.
 29. Kim YM, Jeong SH, Kim SJ, Seo IB. Effects of Gamisoyeoum-tang(Jiaweixiaoyan-tang) on the monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2008;18(1):15-32.
 30. Lee KM, Jeong SH, Kim SJ, Seo IB. Effects of Samgi-eum(Sanqi-yin) treatment on the monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2008;18(2):17-31.
 31. Lee SH, Jeong SH, Kim SJ, Seo IB. Effects of GCP treatment on the monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2008;18(1):75-94.
 32. Kung SE, Oh MS. The experimental effect of Haedongpibokhap-bang (Haitongpifuhe-fang) on collagen-induced arthritis. *J Korean Med Rehabil.* 2008;18(2): 1-15.
 33. Kim MK, Oh MS. Inhibitory effects of Gamidaeganghwal-tang(Jiaweidaqianghuo-tang) on rheumatoid arthritis induced by type II collagen. *J Korean Med Rehabil.* 2009;19(2):89-102.
 34. Kim JG, Oh MS. Inhibitory effect of Esubwhaltong-tang (Lishihuotong-tang) on rheumatoid arthritis induced by type II Collagen. *J Korean Med Rehabil.* 2009;19(1): 57-71.
 35. Ko JM, Choe CM, Cho HB, Kim SB. Anti-arthritis effects of Jeonsaenghwalhyeoltanggamibang through immune modulation. *The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology.* 2009;22(2):1-25.
 36. Park ES, Yoon IJ. A study on the effect of Changchuldointanggami-bang(Cangzhutaorentangjiawei-ang) in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Rehabil.* 2009;19(4):1-18.
 37. Min BK, Oh MS. Suppressive effect of GJB-7 on collagen-induced arthritis in mice. *J Korean Med.* 2010;31(4): 63-78.
 38. Park JW, Oh MS. Inhibitory effects of Changchuldointanggamibang on collagen induced arthritis in DBA/1J mouse. *J Korean Med.* 2010;31(2):19-35.
 39. Cho JH, Kwon OG, Woo CH, An HD. Suppress effects of Eujiin-tang(yiyiren-tang) aqueous extracts on collagen induced arthritic(CIA) DBA/1 mice. *J Korean Med Rehabil.* 2010;20(1):37-60.
 40. Lim JS, Kim SJ. Anti-pathogenetic and curative effects of Gyebyeoldeungbokhap-bang(Jixietengfuge-fang) on the collagen-induced arthritis. *J Korean Med Rehabil.* 2010; 20(4):33-49.
 41. Kim JK, Oh MS. Effects of Gwanjul8-bang on collagen induced arthritis in DBA/1J mice. *J Korean Med Rehabil.* 2010;20(2):17-34.
 42. Ahn HB, Kim SJ, Seo IB, Jeong SH. Effects of Imyo-san treatment on the monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2010;20(3): 13-26.
 43. Yun SM, Jeong MJ, Kwon OG, Woo CH, An HD. Suppressing effects of Sowhalrack-dan(Xiaohuoluo-dan) on Freund's complete adjuvant induced arthritic rats. *J Korean Med Rehabil.* 2011;21(1):97-114.
 44. Kim MK, Oh MS. Effects of Danggwisayeokgaohsuyu saenggang-tang on collagen-induced arthritis in mice. *J Korean Med Rehabil.* 2011; 21(2):63-85.
 45. Park DS, Jeong SH, Kim SJ, Seo IB. Effects of Gagamsosokmyeong-tang(Jiajianxiaoxuming-tang) treatment on the monosodium iodoacetate-induced early stage osteoarthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2011; 21(4):49-65.
 46. Kim JY, Kim SJ, Seo IB, Jeong SH. Effects of Buja-tang treatment on the early change of the monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2011;21(2):87-100.
 47. Kim DH, Jeong SH, Seo IB, Kim SJ. Suppression effects of Sopunghwalhyeol-tang(Shufenghuoxie-tang) on the monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2011;21(1):57-77.
 48. Kim DH, Jeong SH, Seo IB, Kim SJ. Inhibiting effects of Hwallak-dan(Huoluo-dan) on the adjuvant-induced arthritis in Lewis rats. *J Korean Med Rehabil.* 2011;21(1): 79-95.
 49. Sung YS, Choi HJ, Oh JM, Ji JG, Bak JW, Kim DH. The effect of KKBT in papain-induced osteoarthritis mice models. *Daejeon University Research Institute of Korean Medicine.* 2012;21(1):33-52.

50. Choi JY, Oh MS. Effects of Kamchobuja-tang (Gancaofuzi-tang) on papain-induced osteoarthritis in mice. *J Korean Med Rehabil.* 2012;22(4):37-57.
51. Choi JS, Jeong SH, Seo IB, Kim SJ. Effects of Gamchobuja-tang on the adjuvant-induced arthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2012;22(2):105-18.
52. Eom KJ, Kim JY, Kim SJ, Seo IB, Jeong SH. Effects of Bangpungtongseong-san(Fangfengtongsheng-san) on the adjuvant-induced arthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2012;22(2):91-103.
53. Bae BC, Choi ES, Kwon OG, Woo CH, An HD. Suppressive effects of Imyo-san(Ermiao-san) on Freund's complete adjuvant(FCA)-induced arthritic rats. *J Korean Med Rehabil.* 2012;22(1):23-42.
54. Jeong MJ. Anti-inflammatory effect of GyejigaChulBuTang on collagen induced arthritis [dissertation]. Busan (KR): Dong-Eui University; 2013.
55. An SS, Heo DS. Effects of Kyejiinsam-tang in MIA-induced osteoarthritis rats. *J Korean Med.* 2013;34(3):69-85.
56. Lee JM, Hong SY, Oh MS. Effects of Jakyakkamchobuja-tang on papain-induced osteoarthritis in mice. *J Korean Med.* 2013;34(1):116-35.
57. Choi ES, Jang HG, Kwon OG, Woo CH, An HD. Effects of Samki-eum(sānqì-yīn) on Freund's complete adjuvant-induced arthritic rats. *J Korean Med Rehabil.* 2013;23(3):1-14.
58. Kwon OG, An HD. Articular cartilage protective effects of Kangwhaldoche-tang(Qianghuodaozhi-tang) aqueous extracts on the adjuvant-induced rat rheumatoid arthritis. *J Korean Med Rehabil.* 2013;23(2):49-61.
59. Park IS, Yoon IJ, Oh MS. The effects of Bangkibokryeong-tang on papain-induced osteoArthritis C57BL/10 mouse. *J Korean Med Rehabil.* 2013;23(1):25-49.
60. Hong SM, Oh MS. Effect of Kyejakjimo-tangkami (Guisháozhīmǔ-tāngjiāwèi) on osteoarthritis. *J Korean Med Rehabil.* 2013;23(4):39-57.
61. Choi BM, Oh MS. Effects of Saengkanggamchotang (SKT) on MIA-induced osteoarthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2013;23(4):23-37.
62. Ahn HB, Jeong SH, Kim SJ, Park DS, Seo IB. Effects of Yuhyangjeongtong-san on the Carrageenin-induced acute inflammation and adjuvant-induced arthritis. *J Korean Med Rehabil.* 2013;23(3):55-68.
63. Lee EJ, Oh MS. Effects of Keonbodan on MIA-induced osteoarthritis in rat. *J Korean Med Rehabil.* 2014;24(2):51-64.
64. Lee HE, Oh MS. Effects of Mahwangbujaseshin-tang (Mahuangfuzixixintang) on MIA-induced osteoarthritis rats. *J Korean Med Rehabil.* 2014;24(2):65-81.
65. Kim DH, Kang SI, Song MY, Choi JB, Bae KJ, Han JS, Yang MS, Sin YJ. Effects of Bangkeehwangkee-tang (fángjǐhuángqí-tāng) treatment on the monosodium io-
doacetate-induced osteoarthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2014;24(2):15-29.
66. Kook KH, Oh MS. Effects of Leejung-tang on MIA-induced osteoarthritis rat. *J Korean Med Rehabil.* 2014; 24(1):31-46.
67. Won JH, Woo CH. Effects of Gyejigabuja-tang on MIA-induced osteoarthritis in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2015;25(2):51-64.
68. Yang DH, Woo CH, Kim JM, An HD. Effects of Danggwisayeok-tang (Dangguisinitang) on MIA-induced osteoarthritis rats. *J Korean Med Rehabil.* 2015;25(2): 37-50.
69. Woo CH, Oh MS. Effects of Bujasasim-tang ethanol extract on oxidative stress, inflammation and osteoarthritic rat model. *J Korean Med Rehabil.* 2015;25(2):15-35.
70. Lee JH, Woo CH, Kim YJ, Ahn HD. Effects of Seungseup-tang on MIA-induced osteoarthritis rats. *J Korean Med Rehabil.* 2016;26(3):1-15.
71. Na CI. Wisaengbogam. Beijing:Inminwisaeng Publisher. 1983:370-1.
72. National Medical University Faculty. Current medical diagnosis and treatment. 1st ed. Seoul:Hanuri. 2000:892-9.
73. Medical Education Training Institute. Family medicine. Seoul:Seoul University Publisher. 1997:706-7.
74. Burns JJ, Zhao L, Taylor EW, Spelman K. The influence of traditional herbal formulas on cytokine activity. *Toxicology.* 2010;278(1):140-59.
75. National Korean Medicine University Herbal Medicine Faculty. Herbal medicine. Seoul:Yeonglim Publisher. 2011:159, 188, 239, 303, 305-6, 315, 331, 345, 348, 356, 389, 485, 579, 584-5, 630.
76. Kim MJ, Seo BI, Byun BH. Comparative study of efficacy of Angelicae Gigantis Radix and Angelicae Acutilobae Radix extract on analgesic effects, anti-inflammatory effects and arthritis. *The Journal of Applied Oriental Medicine.* 2004;4(1):1-13.
77. Han HS. Anti-inflammatory effect of Angelicae acutilobae radix water extract on LPS-stimulated mouse macrophages. *Kor J Herbology.* 2013;28(6):129-33.
78. Han HS. Anti-inflammatory effect of Angelicae Gigantis Radix water extract on LPS-stimulated mouse macrophages. *Kor J Herbology.* 2013;28(5):113-9.
79. Shin MS, Choi SW. Pharmacopuncturology in musculoskeletal disease. Goyang:Gaonhae Media. 2015:14.
80. Ryu MS, Yun YC, Kim JH. The effect of Angelica gigas NAKAI pharmacopuncture at ST36 and BL23 on Freund's adjuvant arthritis in rats. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society.* 2010;27(5):25-34.
81. Park HJ, Bae GS, Kim DY, Seo SW, Park KB, Kim BJ, Song JM, Lee KY, Na C, Shin BC, Park SJ, Song HJ, Hwang SY. Inhibitory effect of extract from Ostericum koreanum on LPS-induced proinflammatory cytokines

- production in RAW264.7 cells. *Kor J Herbology*. 2008; 23(3):127-34.
82. Kim CM, Park YK. The effects of different extracts of *Ostericum koreanum* on the production of inflammatory mediators in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Kor J Herbology*. 2009;24(1):169-78.
 83. Houssiau FA. Cytokines in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1995;14 Suppl 2:10-3.
 84. Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol*. 1993;94(1): 145-9.
 85. Kim SJ. Study of the Sogyonghwallyeol-tanghaphwan-gryun haedok-tang on adjuvant-induced arthritis [dissertation]. Daejeon (KR): Daejeon University; 1992.
 86. Shin KH. *Changjejeungbang*. 1st ed. Seoul:Samjangwon. 1990:142.
 87. Chung HS, Kang M, Cho C, Park S, Kim H, Yoon YS, Kang J, Shin MK, Hong MC, Bae H. Inhibition of lipopolysaccharide and interferon-gamma-induced expression of inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor-alpha by *Lithospermi radix* in mouse peritoneal macrophage. *J Ethnopharmacol*. 2005;102(3): 412-7.
 88. Lee JH. *Doseolhanbangjinlyoyobang*. 1st ed. Kangwon: Uibang Publisher. 2004:306-7, 309-11.
 89. Gu JK, Kim SH, Kim HS. Literature Review of *Geum-gwe-yo-lyag-su-gi-byeong-maeg-jeung-byeong-chi-pyeoni Chi-bang*. Daejeon University Research Institute of Korean Medicine. 1999;7(2):337-60.