



매선요법의 류마티스 관절염 동물모델을 활용한 실험연구: 체계적 문헌고찰

전푸르메^{1,2*} · 조혜연^{1,2*} · 강석윤¹ · 한창현^{1,2}

¹한국한의학연구원 한의과학연구부, ²과학기술연합대학원대학교(UST)

Thread Embedding Therapy in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Animal Studies

Purumea Jun^{1,2*}, HuiYan Zhao^{1,2*}, Suk-Yun Kang¹, Chang-Hyun Han^{1,2}

¹KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine,

²University of Science & Technology, Campus of Korea Institute of Oriental Medicine, Korean Convergence Medicine Major

Objectives : This systematic review aims to assess the effectiveness of thread embedding therapy on animal model for rheumatoid arthritis. **Methods :** Search was conducted in the Cochrane library, MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Chinese National Knowledge Infrastructure, Wan-Fang Database, Technology Journal Database, the Korean Studies Information Service System, the Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, the Research Information Sharing Service, the National Digital Science Library, the Korean Traditional Knowledge Portal and the Korea Citation Index. Data were extracted concerning animal model, intervention and rheumatoid arthritis indicator by two independent reviewers. Reporting quality was also evaluated by the ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) guidelines 2.0. **Results :** One thousand thirty six studies were primarily selected. After screening, 10 studies met the inclusion criteria. 1 study was published 2005, 1 study was published 2010, 1 study was published 2012, 1 study was published 2015, 2 studies were published 2016, 3 studies were published 2017, 1 study was published 2018. The most frequently used acupoints were ST36 and BL23, and were used with an average frequency of 11.8 days. All of these thread embedding therapy studies were effective on behavioral, morphological, immunohistological and hematological indicators to treat of rheumatoid arthritis model. **Conclusions :** These results demonstrated the effectiveness of thread embedding therapy and suggested the putative mechanism. However, considering the small number of included studies, low reporting quality and differences in study design, further studies with rigorous designs and high reporting quality need to be conducted.

Key words : rheumatoid arthritis, thread embedding, animal study, systematic review

Received August 18, 2021, Revised September 9, 2021, Accepted September 13, 2021

Corresponding author: **Chang-Hyun Han**

KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672 Yuseong-daero, Yuseong-gu, Daejeon 34054, Korea
Tel: +82-42-868-9498, Fax: +82-42-869-2775, E-mail: chhan@kiom.re.kr

Corresponding author: **Suk-Yun Kang**

KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672 Yuseong-daero, Yuseong-gu, Daejeon 34054, Korea
Tel: +82-42-868-9642, Fax: +82-42-863-9464, E-mail: sy8974@kiom.re.kr

*These authors have contributed equally to this work.

This study is supported by grants from the project of the Korea Institute of Oriental Medicine (KIOM) (KSN2021210, KSN20214113).

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

한의학적 치료 방법의 하나인 매선요법(埋線療法)은 혈위매장요법(穴位埋藏療法) 중의 하나로 혈위(穴位) 내에 이물(異物)을 매립함으로써 혈위에 지속적인 자극을 주는 치료법이다¹⁾. 체내에 매입된 인체에 무해한 이물이 근처 부위의 피부, 근육, 인대, 건 등의 조직을 자극하고 이에 따른 면역반응을 유도하여 체내의 자생력을 증대시킨다²⁾. 장기간의 유침(留鍼)을 필요로 하는 제반 질환에 유용하며 특히 신경성, 근골격계 및 내장성 등의 동통성 질환에 유용한 것으로 알려져 있다³⁾.

류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis, RA) 인체의 여러 관절 부위에서 가장 흔하게 발생하는 자가면역 질환으로 관절을 둘러싼 활막액의 염증성 면역 반응으로 인한 연골 파괴와 관절의 변형을 특징으로 한다^{4,5)}. RA의 발병은 유전적 소인이나 세균, 바이러스에 의한 감염 등과 같은 여러 가지 요소들이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있으나 그 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않은 상태이다⁶⁾.

현재 알려진 치료법으로는 비스테로이드성 소염제, 단순 소염제, 아스피린, 부신피질호르몬, 질환 변형 약제(DMARD: disease modifying anti rheumatic drug), 항TNF- α 제제, 면역억제제, 세포독성 억제제 등이 있다^{7,8)}. 그러나 이러한 치료법은 부작용을 야기할 수 있고 일부 치료제는 고비용으로 인해 사용에 제약이 따르는 경우가 있어 한의학적 치료 방법에 대한 관심이 점차 늘어나고 있다.

한의학적 방법으로 진행된 최근 국내 연구를 살펴보면 Noh⁹⁾는 관절염 세포를 이용하여 광금전초 한약 추출물의 RA 억제 효과를 확인하고 그 기전을 조사하였고, Jung¹⁰⁾은 桂芍知母加牛膝湯 약침이 관절염이 유발된 생쥐에 미치는 영향을 보고하는 등 다양한 치료법의 효과와 기전이 연구되고 있다.

매선에 대한 국내 연구나 보고는 최근 들어 활성화 되고 있고, 중국에서는 1960년대부터 매선 연구가 시작되어 많은 연구와 경험이 누적되어 독립된 하나의 치료법으로 인정받고 그 사용이 확대되고 있다¹¹⁾. 이에 본 연구는 중국을 포함한 국내외 데이터베이스를 대상으로 매선의 동물 실험에 대한 체계적 문헌 고찰을 수행하여 실험 설계, 평가지표, 치료 효과 등의 자료를 정리하였다. 향후 매선을 활용한 RA 연구의 기초 자료를 제공하고 실제 임상에서 사용하는 근거가 되고자 한다.

대상 및 방법

1. 데이터베이스 선정 및 문헌 검색 방법

RA에 대한 매선 치료 기초 동물실험 논문을 검색하기 위하여 3개의 영어 데이터베이스(EMBASE, Cochrane Library, PubMed), 3개의 중국어 데이터베이스(China National Knowledge Infrastructure [CNKI], WanFang Data, China Science and Technology Journal Database [VIP]) 그리고 6개의 한국어 데이터베이스인 한국학술정보(KISS), 전통의학정보포털(OASIS), 학술연구정보서비스(RISS), 국가과학기술정보센터(NDSL), 한국전통지식포털(KTKP), 한국학술지용인색인(KCI)의 총 12개 데이터베이스를 사용하였다. 영문 검색식은 “((catgut embedding) OR (thread embedding)) AND (animal study)”를 사용하였고 중국어 검색식은 “(埋线) AND (鼠)”, 한국어 검색식의 경우 “(매선) AND (동물)”로 각 나라 데이터베이스에 맞는 검색어를 사용하였다. 검색 민감도를 높이기 위하여 넓은 범위로 검색 후 논문에서 제목, 초록을 확인하여 최종 선정하였다. 검색 날짜는 2021년 6월 18일로 각 데이터베이스 도입 시점부터 모든 연구를 포함하였다.

2. 선정 및 제외 기준

RA에 대하여 매선을 증재로 한 설치류 동물실험 연구를 선정 대상으로 하였다. 최대한 많은 논문을 살펴보기 위하여 치료군에 매선과 다른 치료법을 병용한 경우도 포함하였고 대조군에 매선 치료법을 사용한 경우도 포함하였다. 논문의 중복을 피하기 위하여 학위 논문 및 Conference 발표 논문은 제외시켰으며, 동물 실험이 아니거나 매선 치료를 사용하지 않은 논문도 제외 대상이었다. 두 명의 연구자(PJ와 HY Z)가 독립적으로 연구를 선택하고 평가한 후 확인을 위해 논의하여 의견이 불일치할 경우 세 번째 연구자(SY K)와 상의하여 합의를 도출하였다.

3. 자료 평가 방법

최종 선택된 연구에서 두 명의 연구자(PJ와 HY Z)에 의해 독립적으로 자료를 추출하고 평가되었다. 추출된 자료의 질 평가에는 ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) guidelines 2.0가 사용되었다. ARRIVE guideline은 영국 the National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs)의 지원으로 개발된 동물을 이용한 연구의 설계, 분석, 보고 방법의 개선을 위한 지침서로 동물 연구의 설계나 수행의 기준을 제시하고 있으며^{11,12)} 현재 해외에서는 여러 연구들이 동물실험 연구 질 평가 방법으로 ARRIVE

guideline을 사용하고 있다¹³⁾. 필수 checklist와 권고 checklist로 나뉘어 연구 설계, 표본 수, 포함 및 제외 기준, 무작위화 등과 같은 항목에 대해 평가하도록 구성되어 있다. 본 연구에서는 각 항목을 F (Fully reported), P (Partially reported), N (Not reported), NA (Not applicable)으로 평가하였다.

결 과

1. 문헌 정보

1) **문헌 검색 결과:** 12개의 데이터베이스에서 총 1036편의 연구가 검색되었다. 중국은 3개의 데이터베이스에서 937편으로 가장 많았고 국내 6개의 데이터베이스에서는 4편이 검색되었다. 전체 검색 결과에서 중복 논문을 제외하였더니 674편이 나왔고 다시 학위 논문 249편과 conference 발표 논문이나 기사와 같은 기타 38편을 제외하고 논문의 제목과 초록으로 동물실험이나 매선 치료에

해당하지 않는 연구 107편을 제외하여 총 280편의 논문을 선정하였다. 이후 본문 내용을 검토하여 대상 질병이 다른 논문과 내용이 거의 유사하거나 중복 발표한 논문 270편을 2차적으로 제외하고 RA에 해당하는 논문 총 10편¹⁴⁻²³⁾의 문헌을 최종 분석 대상으로 하였다(Fig. 1).

2) **연도별 문헌:** 연도별 발표된 연구 수를 살펴보면 2005년 1편²³⁾, 2010년 1편²²⁾, 2012년 1편²¹⁾, 2015년 1편²⁰⁾, 2016년 2편^{18,19)}, 2017년 3편¹⁵⁻¹⁷⁾, 2018년 1편¹⁴⁾으로 점차 많아지는 추세이나 최근 3년간 게재된 논문은 0편이었다.

3) **국가별 문헌:** 최종 선정된 연구들은 모두 중국에서 연구되었다. 그 중 2편^{14,15)}은 영문으로 작성되어 해외 저널에 게재되었고 나머지 8편¹⁶⁻²³⁾은 중문으로 작성되어 중국 내 저널에 게재되었다.

2. 연구 설계 분석

1) **실험 대상 동물:** 분석 대상에 포함된 10개의 연구 중 대상 동물의 수를 언급하지 않은 Cui¹⁴⁾를 제외하고 총 445마리의 실험

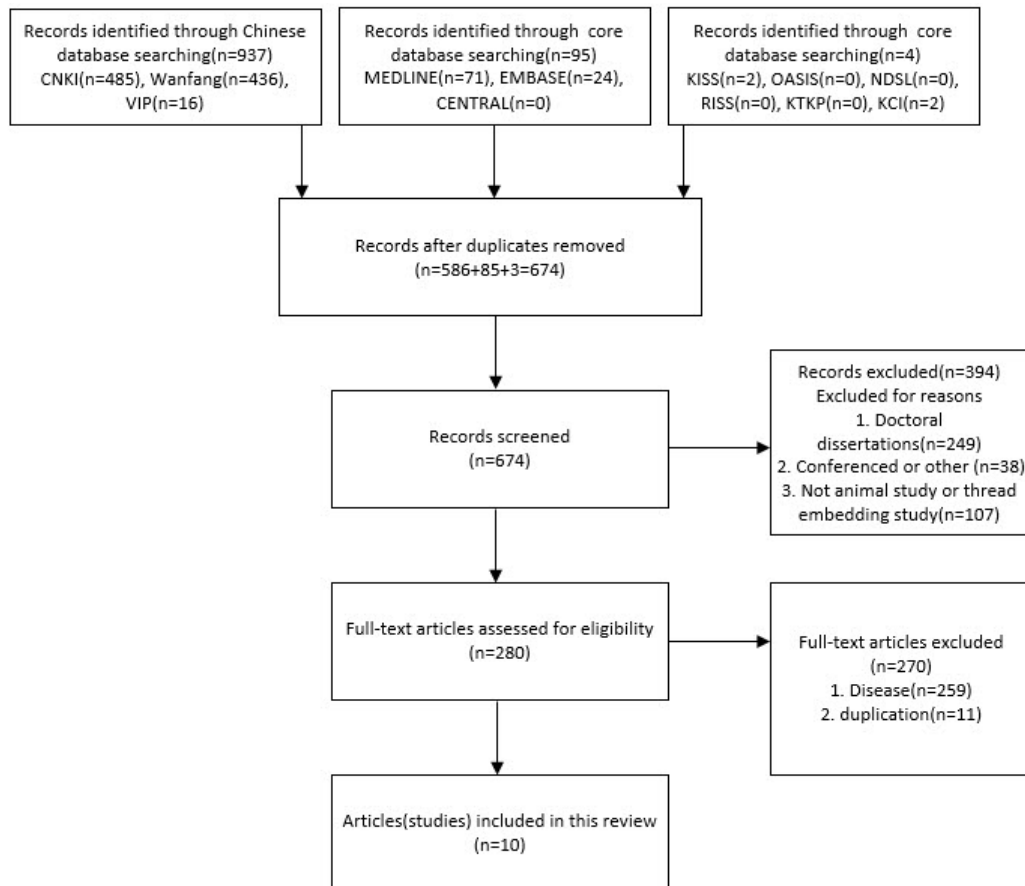


Fig. 1. Flow chart describing the trial search and selection process.

용 쥐(Sprague-Dawley rat or wistar rat, 무게: 140~300 g)가 사용되었다. RA 모델을 확립하기 위한 염증 유도물질로는 2편의 연구^{17,19}에서 collagen induced arthritis (CIA), 8편의 연구^{14-16,18,20-23}에서 complete Freund's adjuvant (CFA)가 사용되었다(Table 1).

2) 치료군과 대조군 설정: 매선을 치료군으로 한 연구는 8편이고 대조군에 매선을 사용한 연구는 2편^{16,18}이었다. 대조군에 매선을 사용한 연구 2편에서는 치료군에 화침(火針)을 사용하였다. 대조군에 normal군과 model군을 설정한 연구는 2편^{20,22}이었다. 매선과 비교하기 위해 설정된 대조군으로는 전기침¹⁴, 삼 전기침¹⁴, 삼 매선¹⁴, 삼¹⁵, 매선+PRE084¹⁵, miao (苗) medicine²¹, miao

(苗) medicine+매선²¹, 뜸²³, 뜸+매선²³이 각 1번씩, 일반침^{16,18}, 레플루노미드^{17,19}, 레플루노미드+매선^{17,19}이 각 2번씩 사용되었다.

3) 매선의 종류: 사용된 매선 바늘을 언급한 연구는 7편으로^{14,16-19,22,23} 그중에서 9호를 사용한 연구가 3편^{17,19,22}으로 가장 많았다. 자입된 매선의 길이를 언급한 연구는 9편^{14-20,22,23}으로 0.8 cm와 0.5 cm가 각각 3편^{17,19,22}^{14,16,18}으로 가장 많이 사용되었다.

4) 경혈의 위치: 매선의 자입 부위는 10편의 연구에서 총 11곳으로 족삼리(ST36)가 9회^{14,15,17-23}로 가장 많이 사용되었고, 다음

Table 1. Characteristics of the included studies in animal model

No	Study					Animal		
	Author	Year	Species	Age (months)	Weight (g)	Sample size (M, F)		Model
						Embedding group	Control group	
1	Cui ¹⁴	2018	SD rat	None	200~300	(N.A)	1. Nomal (N.A) 2. Electro-acupuncture (N.A) 3. Sham EA (N.A) 4. Sham ACE (N.A) 5. ACE: ST25+GB25	CFA
2	Du ¹⁵	2017	SD rat	None	180~200	(25, 0)	1. Sham: (19, 0) 2. Model: (25, 0) 3. ACE+PRE084: (25, 0)	CFA
3	Li ¹⁶	2017	SD rat	1.5	200±20	(10, 0)	1. Nomal: (10, 0) 2. Model: (10, 0) 3. Acupuncture: (10, 0) 4. Fire needle: (10, 0)	CFA
4	Ma ¹⁷	2017	Rat (SPF)	4~5 weeks	160±20	(0, 9)	1. Nomal: (0, 8) 2. Model: (0, 8) 3. LEF: (0, 9) 4. LEF+catgut: (0, 9)	CIA
5	Li ¹⁸	2016	SD rat	1.5	200±20	(10, 0)	1. Nomal: (10, 0) 2. Model: (10, 0) 3. Acupuncture: (10, 0) 4. Fire needle: (10, 0)	CFA
6	Ma ¹⁹	2016	Rat (SPF)	4~5 weeks	165±15	(0, 9)	1. Nomal: (0, 8) 2. Model: (0, 8) 3. LEF: (0, 9) 4. LEF+catgut: (0, 9)	CIA
7	Li ²⁰	2015	Wistar rat	None	200~250	(15, 0)	1. Nomal: (15, 0) 2. Model: (15, 0)	CFA
8	Fu ²¹	2012	SD rat	None	200±20	(5, 5)	1. Nomal: (5, 5) 2. Model: (5, 5) 3. Miao medicine: (5, 5) 4. Catgut+miao medicine: (5, 5)	CFA
9	Fu ²²	2010	SD rat	None	200±20	(5, 5)	1. Nomal: (5, 5) 2. Model: (5, 5)	CFA
10	Wang ²³	2005	SD rat	None	200±20	(4, 4)	1. Nomal: (4, 4) 2. Model: (4, 4) 3. Moxibustion: (4, 4) 4. Catgut+moxibustion: (4, 4)	CFA

ACE : Acupoint catgut embedding, CFA : Complete freund's adjuvant, CIA : Collagen induced arthritis, EA : Electroacupuncture, LEF : Leflunomide, NA : Not applicable, RA : Rheumatoid arthritis, SD : Sprague dawly, SPF : Specific pathogen free.

으로 신수(BL23) 6회^{17,19-23}, 곤륜(BL60) 3회^{15,16,18}, 삼음교(SP6) 3회^{15,19,20}, 환도(GB30) 2회^{14,20}, 간수(BL18)²⁰, 비수(BL20)²⁰, 위중(BL40)²⁰, 관원(CV4)¹⁹, 양릉천(GB34)¹⁶, 명문(GV4)²⁰이 각 1회 사용되었다(Fig. 2).

5) **사술 빈도 및 사술 횟수:** 전체 연구 중 6편¹⁷⁻²²에서 전체 사술의 빈도와 횟수를 기재하는데 Cui¹⁴의 연구에서는 일부 그룹의 빈도만 기재하였다. 14일에 1회가 4편^{17,19,21,22}, 9일에 1회가 1편²⁰, 6일에 1회가 1편¹⁸으로 평균 약 11.8일의 사술 빈도를 보였다. 매선의 사술 횟수로는 3회 시술한 연구가 3편^{17,19,20}, 2회 시술한 연구가 3편^{18,21,22}으로, 전체 평균 2.5회로 시술되었다.

6) **평가 지표 분석:** 매선의 치료효과를 분석하기 위해서 각 연구들에서 사용된 평가 측정 방법과 그 지표들을 표로 정리하였다(Table 2). 분석에 사용된 지표는 크게 행동학적 분석(behavioral analysis), 형태학적 분석(morphological analysis), 면역조직학적 분석(immunohistological analysis)과 혈액학적 분석(hematological analysis)으로 나누어졌다.

행동학적 분석에서는 Von Frey filament, 발바닥 열자극기, 보행분석 기기 등을 이용하여 물리적 자극에 대한 이질통, 열자극에 대한 통각과민증, 보행분석 등을 관찰하였고, 형태학적 분석에는 plethysmometer, Arthritis Index (AI) 등을 이용하여 관절염이 유도된 발바닥의 부피와 관절염지수 등의 실험동물의 외관을 관찰하였다. 면역조직학적 분석에서는 면역조직염색법, HE염색법, western blot법과 유세포분석법을 이용하여 5-HT, GluN, CaMK, CREB, ERK, p38, sig-1R, HA, PGE2, Fas, Bcl-2 등의 염증과 관련된 물질들을 분석하였으며, 혈액학적 분석에서는 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), radio allegro sorbent

test (RAST)를 이용하여 TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-17 등의 염증과 관련된 cytokine들을 관찰하였다.

7) **치료 효과:** 선정된 10편의 논문 모두에서 매선 치료가 RA에 통계적으로 유의한 효과를 가진다고 보고하였고 병용 치료의 경우 그 효과가 단독으로 사용한 경우보다 효과가 우수하였다. 단 화침이 치료군이었던 Li의 두 연구^{16,18}에서는 치료군과 대조군의 비교에서 Mechanical Withdrawal Threshold (MWT)와 Thermal Withdrawal Latency (TWL) 테스트 결과 개선과 5-HT, HA, PGE2 IL-1, TNF- α 지표의 감소로 매선보다 화침을 단독으로 사용하였을 때 더 치료 효과가 있으며 매선의 경우 최소 2시간 이후부터 진통효과가 나타나는 것으로 보고되었다.

Cui¹⁴의 연구에서는 매선의 사용 빈도(4일, 7일)와 위치(대측, 동측, 양측)에 따른 행동 테스트 측정 결과, 빈도에서 유의미한 차이가 없었고 양측에 사용했을 때 대측에 사용한 경우보다 효과가 있었다. ST25+GB25, ST36, GB30, ST36+GB30으로 매선의 혈위 사용 위치에 따른 행동 테스트의 경우 ST36+GB30에 7일에 한번 매선을 실시하는 것이 가장 효과적인 방법이었다. 전기침과 비교하였을 때 전기침이 초반에 빠르게 진통효과를 가졌으나 매선의 경우 진통 효과 기간이 더 오래 지속되었다. 또한 매선은 척수 5-HT1AR을 활성화하고 GluN1의 인산화와 CaMKII, ERK, CREB의 억제효과를 보였다.

Du¹⁵의 연구는 매선 치료가 Sig-1R의 프로틴 발현을 억제하여 Paw Withdrawal Thresholds (PWT) 행동 테스트에서 개선이 보이고 발의 부종이 현저하게 줄어드는 것을 볼 수 있었다.

그 밖에 염증 조직을 Hematoxylin & Eosin (HE) staining으로 관찰한 연구들^{19,22}에서 치료군의 염증세포 침윤, pannus의 형성,

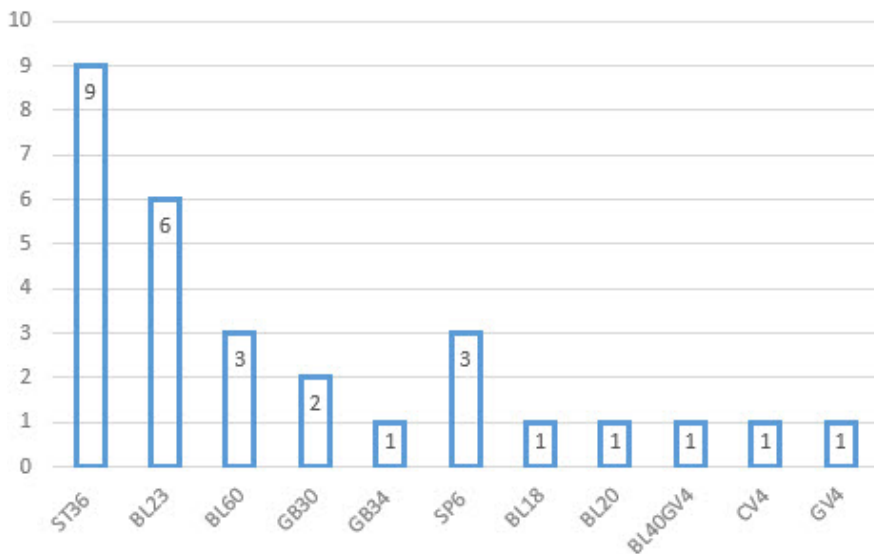


Fig. 2. Distribution of thread embedding acupoints.

Table 2. Treatments and outcomes of the included studies in animal model

No	Study		Treatment			Outcome			
	Author	Year	Acupoints	Catgut embedding size		Treatment period	Measurement	Result	
				Needle	Catgut			Behavior test or morphological study	Mechanical checker
1	Cui ¹⁴⁾	2018	ST36, GB30	Diameter 0.5 cm 0.7 mm		Once a week or every 4 days	1. Von Frey 2. Radiant heat 3. Gait analysis 4. Western blot 5. IHC staining	1. PWT ↑ 2. PWL ↑	1. 5-HT1AR ↓ 2. GluN1 ↓ 3. CaMKII, ERK, CREB ↓
2	Du ¹⁵⁾	2017	BL60, ST36, SP6	None	1 cm	None	1. Von Frey 2. Volume meter 3. Western blot 4. IHC staining	1. PWT ↑ 2. Paw volume ↓	1. Sig-1R ↓ 2. Sig-1R expression ↓ 3. p38 mark ↓ 4. ERK1/2 ↓
3	Li ¹⁶⁾	2017	GB34, BL60	No.6	0.5 cm	None	1. Radiant heat 2. Microdialysis 3. HPLC-UV	TWL ↑	1. 5-HT ↓ 2. HA ↓ 3. PGE2 ↓
4	Ma ¹⁷⁾	2017	ST36, BL23	No.9	0.8 cm	Once 14 days, total 42 days	1. IHC staining 2. ELISA	None	1. MVD ↓ 2. IL-1, TNF- α ↓
5	Li ¹⁸⁾	2016	ST36, BL60	No.6	0.5 cm	Once 6 days, total 2 times	1. Electrical mechanical analgesia tester 2. Radiant heat 3. ELISA	1. TWL ↑ 2. MWT ↑	IL-1, TNF- α ↓
6	Ma ¹⁹⁾	2016	ST36, BL23, SP6, CV4	No.9	0.8 cm	Once 14 days, total 42 days	1. HE staining 2. ELISA	AI ↓	1. IL-17, IL-6 ↑ 2. TNF- β ↑ 3. Synovial hyperplasia, Inflammation, Angiogenesis change
7	Li ²⁰⁾	2015	Main: GV4, BL23, BL18, BL20, ST36 Assist: GB30, BL40, SP6	None	0.3~0.7 cm (No.00)	Once 9 days, total 27 days	1. ELISA 2. RAST	None	IL-1, IL-2, TNF- α ↓
8	Fu ²¹⁾	2012	ST36, BL23	None	None	Once 14 days, total 28 days	1. Flow cytometer 2. IHC staining	None	1. Fas (OD%) ↓ 2. FasL (OD%) ↓ 3. Bcl-2 (OD%) ↑ 4. Fas (positive rate) ↑ 5. FasL (positive rate) ↑ 6. Bcl-2 (positive rate) ↓ 7. T-cell ↑
9	Fu ²²⁾	2010	ST36, BL23	No.9	0.8 cm	Once 14 days, total 28 days	1. HE staining 2. IHC staining 3. Biomias99	None	1. MMP-2 ↑ 2. MMP-9 ↑
10	Wang ²³⁾	2005	ST36, BL23	No.7	3-0#	None	RAST	None	1. IL-2 ↑ 2. Peripheral blood substance-P, Posterior horn of spinal cord substance-P ↑ 3. TNF- α ↓

AI : Arthritis index, ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay, HE : Hematoxylin & eosin, IHC : Immunohistochemistry, MWT : Mechanical withdrawal threshold, PWT : Paw withdrawal threshold, PWL : Paw withdrawal latency, RAST : Radio allegro sorbent test, TWL : Thermal withdrawal latency,

관절 활막조직 증생, 관절 연골면 손상 등 병리학적 변화가 모델군에 비해 감소하였다.

3. 연구 질 평가

선정된 10편의 연구들은 필수 항목인 Essential 문항에서 연구 설계, 표본 설계, 무작위화, 결과측정, 통계학적 방법의 세부사항

제시, 실험동물 정보 제공, 실험 절차 및 결과에 대한 항목을 대부분 충족하였다 (Table 3, 4). 그러나 표본 수의 산출 근거, 무작위화의 잠재적 교란변수를 통제하는 방법, 가설검정의 1차 결과 측정에 대한 명시, 통계적 접근법의 가정이 부합하지 않은 경우 대체 방법의 제시, 실험 절차 중 적응 기간을 포함한 날짜에 관한 기술 등이 부족하였다. 게다가 10편 모두 선정 및 제외 기준에 대한 설정을 기재하지 않았으며 맹검 또한 기술되지 않았다. Recommend 문항에서는 초록과 배경, 목적 및 결과에 대해 충분한 설명이 있었으나 동물의 복지나 윤리 및 환경에 대한 보고가 이루어진 연구는 2편^{14,15)} 뿐이었다. 프로토콜 등록이나 연구의 결과가 인간이나 다른 종에 적용 가능한지에 대한 여부, 연구의 한계점은 10편 모두 기재되지 않았으며 1편¹⁴⁾의 연구만이 자료 접근성 항목을 충족시켰다. 4편^{14,16,17,19)}의 연구가 자금의 출처에 대해 기술하였고 1편¹⁵⁾은 자금의 지원이 없다고 밝혔다.

고 찰

검색 결과 선정된 10편의 연구들은 모두 중국에서 수행된 연구들로 국내 및 다른 해외에서는 RA에 대한 매선 치료의 기초연구가 수행되지 않고 있음을 확인할 수 있었다. Lee²⁴⁾의 연구에서 2016년까지 문헌 검색 결과 국내에서는 매선 요법에 대한 임상연구가 52편, 기초연구가 1편으로 임상에서의 그 사용은 점차 늘어나는 추세이나 기초연구는 거의 이루어지지 않고 있다. 앞으로 국내에서도 기초연구를 통한 기전의 확립 및 안전성, 유효성 평가가 이루어져 매선의 임상 활용 근거가 마련되기를 기대한다.

본 연구에서 대조군은 nomal군과 model군을 필수로, 삼 매선, 전기침, 삼 전기침, 매선+PRE084, miao (苗) medicine, miao (苗) medicine+매선, 뜸, 뜸+매선, 일반침, 레플루노미드, 레플루노미드+매선의 다양한 설정을 확인할 수 있었다. 국외에 게재된 논문들^{14,15)}이 삼치료를 사용하였는데 삼치료군의 경우 혈위에 매선 바늘만 주입하고 매선실의 자입을 하지 않도록 하여 매선 치료가 플라시보 이상의 효과가 있다는 근거를 마련하였다. Fu²¹⁾의 Miao medicine은 한의학에서 쓰이는 대혈등(大血藤)으로 중국의 묘족의 전통약 중 하나이다. 활혈지통(活血止痛), 거풍제습(祛風除濕), 청열해독(清熱解毒)의 효능을 가지고 약리학적으로 항균, 항염, 진통의 면역조절 효과가 있어 관절염 치료에 활용되어 왔다. 이를 대조군에 설정한 이유는 저자가 귀양중의학원 침구추나계 소속으로 귀양 지역 소수민족인 묘족과 그 특색의 전통약을 매선과 접목해 연구하기 위한 것으로 보인다. 매선 치료의 효과를 명확하게

Table 3. Reporting quality assessment of the studies based upon the ARRIVE 2.0 guidelines (Essential 10)

Author	Year	Study design	Sample size		Inclusion and exclusion		Randomisation		Blinding	Outcome measures		Statistical methods		Experimental animals		Experimental procedures		Results
			a	b	a	b	a	b		a	b	a	b	a	b	a	b	
Cui ¹⁴⁾	2018	F	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	b
Du ¹⁵⁾	2017	F	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	a
Li ¹⁶⁾	2017	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	d
Ma ¹⁷⁾	2017	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	c
Li ¹⁸⁾	2016	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	b
Ma ¹⁹⁾	2016	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	a
Li ²⁰⁾	2015	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	b
Fu ²¹⁾	2012	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	b
Fu ²²⁾	2010	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	b
Wang ²³⁾	2005	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	b

F : Fully reported, N : Not reported, P : Partially reported.

Table 4. Reporting quality assessment of the studies based upon the ARRIVE 2.0 guidelines (Recommend Sets)

Author	Year	ARRIVE 2.0 Checklist											
		ARRIVE Recommend Sets						ARRIVE 2.0 Checklist					
		Abstract	Background	Objectives	Ethical state-ment	Housing and husbandry	Animal care and monitoring	Interpretation/scientific implications	Generalisability/translation	Protocol registration	Data access	Declaration of interests	
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Cui ¹⁴⁾	2018	P	F	F	F	F	F	F	F	N	N	F	F
Du ¹⁵⁾	2017	P	F	F	F	F	F	F	F	N	N	F	F
Li ¹⁶⁾	2017	P	F	F	F	F	F	F	F	N	N	N	P
Ma ¹⁷⁾	2017	P	F	F	F	F	F	F	F	N	N	N	P
Li ¹⁸⁾	2016	F	F	F	F	F	F	F	F	N	N	N	N
Ma ¹⁹⁾	2016	P	F	F	F	F	F	F	F	N	N	N	P
Li ²⁰⁾	2015	P	P	F	F	F	F	F	F	N	N	N	N
Fu ²¹⁾	2012	P	F	F	F	F	F	F	F	N	N	N	N
Fu ²²⁾	2010	P	F	F	F	F	F	F	F	N	N	N	N
Wang ²³⁾	2005	P	F	F	F	F	F	F	F	N	N	N	N

F : Fully reported, N : Not reported, NA : Not applicable, P : Partially reported.

입증하기 위해서 이처럼 여러 형태의 대조군을 설정하는 것은 임상적 근거 마련과 더불어 매선 치료의 발전에도 도움이 될 것으로 사료된다.

매선이 삽입된 경혈의 위치는 족삼리(ST36)가 가장 많이 선택되었다. 족삼리는 경골조면의 1촌 아래에서 굽은정강이뼈의 앞기슭으로부터 1촌 바깥쪽에 위치하여 슬관절통(膝關節痛), 하지통(下肢痛), 하지마비(下肢麻痺), 부종(浮腫), 슬무력(膝無力), 각기(脚氣) 등에 많이 활용되는 대표적인 혈위 중 하나이다²⁵⁾. 다음으로 자주 쓰인 신수(BI23)는 제2요추극돌하(腰椎棘突下)에서 바깥쪽으로 1.5촌에 위치한다. 한의학에서 신은 골(骨)을 주관하고 수(髓)를 생산하며 정(精)을 저장하는 역할을 하는데, 신장의 기(氣)가 신수혈에 수주(輸注)되며 신정(腎精)을 보충하는 효능이 있어 RA 치료에 많이 선택되었다²⁵⁾. Cui¹⁴⁾의 연구에서는 족삼리(ST36), 환도(GB30), 족삼리(ST36)+환도(GB30) 및 천추(ST25)+경문(GB25)의 각기 다른 혈자리에 유침 후 경과를 관찰하였다. 그 결과 족삼리(ST36)+환도(GB30), 족삼리(ST36), 환도(GB30), 천추(ST25)+경문(GB25)의 순으로 효과가 나타나 대상 질병에 맞는 혈위 선택의 중요성을 확인할 수 있었다. 또한 평균 약 11.8일의 시술 빈도와 2.5회의 시술 횟수를 보고하였다. Li¹⁸⁾의 연구에서 격일 빈도와 7회의 횟수로 침과 화침 치료를 설계한 것에 비해 매선은 비교적 적은 횟수를 가지고 고도 RA의 개선에 유의미한 효과를 보이는 것을 알 수 있다. 이는 매선 치료가 임상에서 거동이 불편한 환자가 치료를 위해 내원하는 횟수를 줄여 환자의 편의를 개선할 수 있다는 근거로도 활용될 수 있을 것으로 보인다.

실험동물에서 RA를 유발시키는 방법은 여러 가지가 알려져 있는데 일반적으로 adjuvant 유도성 관절염 모델, 콜라겐 유도성 관절염 모델, 유전자 변형 자연발생 관절염 모델과 항체 유도성 관절염 모델 등을 실험 목적에 따라 적절하게 선택하여 사용한다²⁶⁾. 본 연구에서 확인된 가장 많이 사용된 관절염 모델은 CFA로 유도한 관절염으로, 임상적으로 유사한 염증성 통증을 모방하기 위해 확립된 모델이며 CFA를 실험동물의 발바닥에 주입한 후 약 2주 정도까지 안정적으로 염증 및 통증이 유지되는 특징을 가진다²⁷⁾. 콜라겐으로 유도한 관절염은 일반적인 자가면역 동물모델로서, 대식세포와 호중구가 관절로 침투하고, 대표적인 면역세포인 T세포와 B세포가 반응하여 관절염이 유발되는 특징을 가진다²⁸⁾. 각 동물 모델의 특징, 차이점, 제작 방법, 발병 기전, 장단점 및 효용성을 연구 주제와 목표에 따라 구별하여 적합한 모델을 사용해야만 치료 효과를 규명하고 기전 파악이 가능할 것이다.

RA에서 매선 치료효과에 대한 평가지표는 행동학적 분석, 형태학적 분석, 면역조직학적 분석과 혈액학적 분석 등의 방법을 이용

하여 평가하였다. 행동학적 분석은 PWT, PWL과 같은 방법으로 이질통과 통각과민증을 측정한다. 이질통과 통각과민증은 관절염에 의해 생기는 통증반응의 대표적인 특징으로, 염증이 지속되어 신경이 손상되면 정상 상태에서 통증으로 느끼지 않는 자극도 통증으로 느끼게 되고, 자극의 강도에 비해 더욱 심한 통증이 유발되어 생기는 행동이다^{29,30}.

형태학적 분석 방법인 AI는 실험동물의 관절을 관찰하여 부종이나 발적이 전혀 없는 0점부터 다리 전체에 부종과 발적이 관찰되는 4점까지 각 다리 별로 점수를 매겨 0점에서 16점 사이로 평가하는 방법이다³¹. 이를 통해 관절염에 의해 증가된 관절부위에서 나타나는 부종과 관절염의 진행 정도를 확인하였다.

실험동물에서 RA은 염증을 유발하는 물질을 관절 내에 주입함으로써 국소부위에서 Substance P, histamine, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), neurokinin A (NKA), endothelin-3 (ET-3)와 같은 염증 매개물질이 분비되어 염증반응이 일어난다³². 염증이 시작되면, p38, ERK, JNK와 같은 mitogen-activated protein kinase (MAPK), nuclear factor-kappa B (NF-Kb) 등의 신호전달체계가 활성화되고, 관절염의 병리기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 TNF- α , IL-1과 같은 여러 염증성 cytokine들이 생성되어 염증을 증폭시키고, 관절을 손상시킨다³³. 본 연구에서 조사한 여러 논문들에 따르면, 매선 치료의 항염증기전은 염증 매개 물질들과 염증성 cytokine들의 억제에 의해서 나타남을 추측할 수 있다. 이러한 효과는 기존에 알려진 양방 치료에 비해 부작용이 적고 RA의 임상에 적합할 것임을 시사한다.

각 연구들은 여러가지 분석 방법을 통하여 매선 치료의 효과와 기전을 확인하고 있으나, 통일되지 않은 평가도구들을 사용하여 실험결과를 정량적으로 비교하기 어려워 메타분석을 수행할 수 없었다. 특히 혈액학적 분석 방법은 가장 많이 사용되었는데 Table 2를 살펴보면 동일한 지표를 사용한 연구는 없음을 알 수 있다. 후속 연구에서는 매선 연구의 유효성을 명확하게 분석할 수 있도록 평가도구 설정의 통일이 필요할 것이다.

본 연구에서는 ARRIVE guideline 2.0을 사용하여 동물실험의 연구 질 평가를 실시하였다. 중국 내 저널에 게재된 연구보다는 국외 저널에 게재된 연구가 질이 높았고, 최근 연구일수록 비교적 연구의 질이 높아지는 것을 확인할 수 있었다. 2020년 7월에 ARRIVE guideline이 2.0으로 개정되면서 기존의 guideline보다 더 엄격한 기준이 제시되면서 연구성과 뿐 아니라 윤리 부족 문제가 더욱 대두되고 있다. 향후 연구에서는 표준 guideline 필수 항목과 함께 권고 항목의 내용도 준수한다면 신뢰성과 재현성이 높은 양질의 연구가 될 수 있을 것이다.

결론

RA 동물실험 모델에서 매선 치료를 수행한 10개의 논문을 검색하여 확인한 결과, CFA 혹은 CIA로 RA를 유도한 SD랫트를 가장 많이 사용하여 기초실험을 진행하였다. 대조군은 Sham 치료, 한방 치료, 양방 치료로 설계되어 다양하게 비교하였으며, 매선 치료가 부종, 통증의 증세를 완화하고 사이토키닌 물질의 활성을 유의하게 억제하는 것을 확인하였다. 그러나 논문의 개수가 적고, 실험의 설계, 측정 방법 및 기전 확인 물질 등 포함된 연구들의 특성이 서로 다르기 때문에 메타분석은 수행하지 못하였다. 향후 연구에서는 연구의 질을 향상시키고 임상 연구에도 활용 할 수 있도록 이질성을 줄이고 과학적 설계와 윤리적 준수가 엄격히 이루어져야 할 것이다. 국내에서는 아직 RA 매선 치료의 기초연구가 이루어지지 않고 있는데 본 연구를 토대로 국내에서도 양질의 연구가 이루어지고 기전과 치료효과의 데이터를 확보하여 임상 연구의 근거로 활용되기를 기대한다.

Acknowledgement

None.

Funding

This study is supported by grants from the project of the Korea Institute of Oriental Medicine (KIOM) (KSN2021210, KSN20214113).

Data availability

The authors can provide upon reasonable request.

Conflicts of interest

저자들은 아무런 이해 상충이 없음을 밝힌다.

References

1. Lee KH, Lee DH, Kwon KR, Park HS, Park YY. A Literary Study on Embedding Therapy. *J Pharmacopuncture*. 2003 ; 6(3) : 15-21.
2. Park YE. *Medicine Wire Injection Therapy*, Seoul:Haenglimseowon, 2003 ; 19-66.
3. Lee EM, Park DS, Kim DH, Kin HW, Jo EH, Ahn MS, et al. A Literature Study and Recent Tendency on Oriental Correction of Deformities and 'Needle embedding Therapy'. *J Acupunc Res*. 2008 ; 25(3) : 229-36.
4. Pap T, Muller LU, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology: Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000 ; 2(5) : 1-7. <https://doi.org/10.1186/ar113>
5. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001 ; 344(12) : 907-16. <https://doi.org/10.1056/nejm200103223441207>
6. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 ; 365(23) : 2205-19. <https://doi.org/10.1056/nejmra1004965>
7. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med*. 2007 ; 120(11) : 936-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.04.005>
8. Song JS. Toward the cure of rheumatoid arthritis. *Korean J Med*. 2005 ; 69(6) : 581-9.
9. Noh EM, Song HK, Kim JM, Lee GS, Kwon KB, Lee YR. Extracts of Desmodii Herba Suppresses of Rheumatoid Arthritis. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2017 ; 31(6) : 328-33.
10. Jung SH, Cho CK, Kim SY, Kim YI. A Study on the Effect and Mechanism of Gamikyajakjimogawusul-tang Herbal Acupuncture on Induced Rheumatoid Arthritis model of DBA/1 mice. *J of Daejeon University KM Research Institute*. 2016 ; 24(2) : 35-57.
11. Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol*. 2010 ; 160(7) : 1577-9. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x>
12. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, T.Avey M, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 ; 40(9) : 1769-77. <https://doi.org/10.1177/0271678X20943823>
13. Choe S, Cai MD, Jerng UM, Lee JH. The Efficacy and Underlying Mechanism of Moxibustion in Preventing Cognitive Impairment: A Systematic Review of Animal Studies. *Exp Neurobiol*. 2018 ; 27(1) : 1-15. <https://doi.org/10.5607/en.2018.27.1.1>
14. Cui WQ, Sun WS, Xu F, Hu XM, Yang W, Zhou Y, et al. Spinal 5-HT1AR contributes to the analgesia of acupoint catgut embedding by inhibiting phosphorylation of the NMDA receptor GluN1 subunit in CFA-induced inflammatory pain in rats. *J Pain*. 2019 ; 20(1) : 16.e1-16.e16. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.07.011>
15. Du K, Wang X, Chi L, Li W. Role of Sigma-1 Receptor/p38 MAPK Inhibition in Acupoint Catgut Embedding-Mediated Analgesic Effects in Complete Freund's Adjuvant-Induced Inflammatory Pain. *Anesth Analg*. 2017 ; 125(2) : 662-9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001857>
16. Li JJ, Sui MH, Lin SU, Pei WY, Lin GH. Evaluation of the effects of fireneedle on the levels of 5-HT, HA and PGE2 in rheumatoid arthritis rats by microdialysis. *Journal of Jinan University*. 2017 ; 38(04) : 314-21.
17. Ma ZY, Chen LC, Li Y, Chen YX, Tu JJ. Effects of Catgut-acupuncture on Expression of IL-1 β , TGF- α MVD in Rats with Collagen-induced Arthritis. *Journal of Hubei University of Chinese Medicine*. 2017 ; 19(01) : 7-10.
18. Li JJ, Zhang Y, Sui MH, Huang SZ, Pei WY, Lin GH. Experimental Study of the Effect of Fire Needling on Pain Threshold, and IL-1 and TNF- α in Rheumatoid Arthritis Rats. *Shanghai J Acu-mox*. 2016 ; 35(05) : 583-7.
19. Ma ZY, Chen LC, Li Y, Chen YX, Tu JJ. Effects of Catgut -acupuncture on Treg /Th17 Related Cytokines and the Pathological Morphology on Synovial Tissues of CIA Rat Models. *Journal of Hubei University of Chinese Medicine*. 2016 ; 18(06) : 21-5.
20. Li SJ, Liu N. Effect of acupoint embedding therapy on serum IL-1 β , IL-2 and TNF- α levels in rats with adjuvant arthritis. *Journal od Hebei North University*. 2015 ; 31(04) : 77-8.
21. Fu Y, Wang GY. Effects of acupoint catgut embedding and Miao medicine on apoptosis and related gene expression in AA rats. *Jilin Medical Journal*. 2012 ; 33(22) : 4711-5.
22. Fu Y, Wang GY. Effect of Thread Embedding at acupoints on the expression of MMP-2 and MMP-9 in synovial cells of adjuvant arthritis rats. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*. 2010 ; 21(8) : 2116-8.
23. Wang GY, Zhong XB, He ZG. Effect of acupoint thread embed-

- ding and moxibustion on substance P content and immune regulation of cytokines in adjuvant arthritis rats. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*. 2005 ; 4(7) : 51-2.
24. Lee YS, Han CH, Lee YJ. A Literature Review on the Study of Thread Embedding Acupuncture in Domestic and Foreign Journals: Focus on Clinical Trials. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2016 ; 20(3) : 93-113.
 25. Chen BL, Wu P, Peng Q, Zhou YM, Li S, Sun JL, et al. Role of Acupoints (Zusanli, Shenshu and Yanglingquan) in Therapeutics of Rheumatoid Arthritis. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2015 ; 42(6) : 1314-6.
 26. Kim HO, Lee SI. Experimental Animal Models for Rheumatoid Arthritis: Methods and Applications. *J Rheum Dis*. 2012 ; 19(4) : 189-95. <https://doi.org/10.4078/jrd.2012.19.4.189>
 27. Cui WQ, Sun WS, Xu F, Hu XM, Yang W, Zhou Y, et al. Spinal Serotonin 1A Receptor Contributes to the Analgesia of Acupoint Catgut Embedding by Inhibiting Phosphorylation of the N-Methyl-d-Aspartate Receptor GluN1 Subunit in Complete Freund's Adjuvant-Induced Inflammatory Pain in Rats. *J Pain*. 2019 ; 20(1) : 16.e1-16.e16. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.07.011>
 28. Pietrosimone KM, Jin M, Poston B, Liu P. Collagen-Induced Arthritis: A model for Murine Autoimmune Arthritis. *Bio Protoc*. 2015 ; 5(20) : e1626. <https://doi.org/10.21769/bioprotoc.1626>
 29. Coutaux A, Adam F, Willer JC, Le Bars D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine*. 2005 ; 72(5) : 359-71. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.01.010>
 30. Kang SY, Roh DH, Park JH, Lee HJ, Lee JH. Activation of Spinal $\alpha 2$ -Adrenoceptors Using Diluted Bee Venom Stimulation Reduces Cold Allodynia in Neuropathic Pain Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012 ; 2012 : 784713. <https://doi.org/10.1155/2012/784713>
 31. Fan HY, Yang MY, Che X, Zhang ZL, Xu H, Liu K, et al. Activity study of a hydroxynaphthoquinone fraction from *Arnebia euchroma* in experimental arthritis. *Fitoterapia*. 2012 ; 83(7) : 1226-37. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.06.011>
 32. Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int*. 2008 ; 101 Suppl 3 : 2-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07493.x
 33. Song YW. Updated Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis. *Korean J Med*. 2009 ; 76(1) : 1-6.