

# 류마티스 관절염 백서 모델에서 작약감초부자탕의 효과: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

김채연\* · 이상현<sup>†</sup> · 황만석\*<sup>‡</sup>

부산대학교 한의학전문대학원\*, 부산대학교 대학원 한의학과<sup>†</sup>, 부산대학교한방병원 한방재활의학과<sup>‡</sup>

## Effects of Jakyakkamchobuja-tang on Rheumatoid Arthritis in Rat Model: Systemic Review and Meta-Analysis

Che-Yeon Kim, B.S.\*, Sang-Hyun Lee, K.M.D.<sup>†</sup>, Man-Suk Hwang, K.M.D.\*<sup>‡</sup>

School of Korean Medicine, Pusan National University\*, Department of Korean Medicine, Graduate School, Pusan National University<sup>†</sup>, Department of Korean Medicine Rehabilitation, Pusan National University Korean Medicine Hospital<sup>‡</sup>

This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

RECEIVED July 5, 2023  
ACCEPTED July 11, 2023

### CORRESPONDING TO

Man-Suk Hwang, Third Division of Clinical Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49 Busandaehak-ro, Mulgeum-up, Yangsan 50612, Korea

TEL (055) 360-5970  
FAX (055) 360-5559  
E-mail hwangmansuk@pusan.ac.kr

Copyright © 2023 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

**Objectives** This study was designed to review the effect of Jakyakkamchobuja-tang on rat model with rheumatoid arthritis.

**Methods** We used seven databases (PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, China National Knowledge Infrastructure, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, Korean studies Information Service System, National Digital Science Library) from their inception to May 2023 without language restrictions. Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation's tool was used to evaluate the risk of bias. RevMan software (V5.4) was used for the meta-analysis.

**Results** Five studies were selected following our inclusion criteria. The arthritis index decreased significantly (standardized mean difference=-2.06; 95% confidence interval=-3.07 to -1.04; p<0.0001) in Jakyakkamchobuja-tang group. Also, serum cytokines in serum and paw swelling degree decreased in Jakyakkamchobuja-tang group.

**Conclusions** Jakyakkamchobuja-tang may be effective in treating rheumatoid arthritis. Although there is a limitation that the design of drug dosage varies between papers, it can be expected to be applied as an alternative to Western medicine, and it is believed to contribute to the standardization of herbal treatment for rheumatoid arthritis.

(J Korean Med Rehabil 2023;33(3):79-96)

**Keywords** Rheumatoid arthritis, Jakyakkamchobuja-tang, Animal models, Systematic review, Meta-analysis

## 서론»»»»

류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)은 만성 자가면역질환으로 주요 증상은 염증세포의 침윤, 활막 세포의 비정상적인 증식, 연골 및 뼈의 미란에 의한 관절의 파괴 및 변형이다<sup>1)</sup>. Global Burden of Disease 2019에 의

하면 매년 류마티스 관절염 환자는 증가하고 있고 삶의 질에 큰 영향을 미치므로 상당한 경제적, 사회적 부담을 야기하고 있다. 따라서 전 세계적으로 중요한 공중보건 문제로 대두되고 있으며, 조기 진단 및 치료에 많은 관심이 몰리고 있다<sup>2)</sup>.

현재, 임상적 치료로 비스테로이드성 소염진통제(non-

steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 질병 조절 항류마티스제(disease-modifying antirheumatic drugs)가 사용되고 있으나<sup>3)</sup> 장기간 복용 시 위장관 손상, 간 및 신장 독성과 같은 부작용을 나타낸다<sup>4)</sup>. 따라서 적은 부작용으로 류마티스 관절염에 높은 효능을 보이는 새로운 치료제의 개발이 필요한 시점이다. 이에 한약의 적용을 시도해볼 수 있지만 류마티스 관절염에 대한 한의 표준임상진료지침(clinical practice guideline)은 아직 개발 중에 있으며 표준화된 치료법은 없는 실정이다.

작약감초부자탕(shaoyao gancao fuzi decoction, SGFD)은 상한론에 처음 기재된 처방으로 국외에서는 류마티스 관절염에 SGFD의 적용에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다<sup>5-7)</sup>. 해당 연구들에서 류마티스 관절염의 치료로 SGFD는 좋은 효능과 안전성을 입증하고 있다. 하지만 아직 SGFD의 효능에 대해서 체계적으로 연구된 바가 없으며, 류마티스 관절염의 적용에 있어서 SGFD의 잠재적인 이점과 한계에 대한 추가적인 연구가 필요한 실정이다. 이에 저자들은 SGFD가 류마티스 관절염에 미치는 영향을 알아보기 위하여 국내외 류마티스 관절염 백서모델에 대한 체계적 문헌 고찰을 시행하였다.

## 연구방법»»»»

### 1. 선정기준

본 연구는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 가이드라인에서 제시한 방법에 따라 시행하였다.

#### 1) 연구종류 및 대상

류마티스 관절염이 재현된 동물을 대상으로 한 비교 대조 시험 연구를 포함하였다. 리뷰, 관찰연구, 임상시험의 경우 배제하였고 출판연도에 제한을 두지 않았다. 류마티스 관절염 외 다른 질환은 제외하였으며, 관절염의 동물모델로는 type II collagen을 직접 피내 주사하는 II형 collagen 유발법(collagen-induced arthritis)<sup>8)</sup>과 adjuvant 유발법(complete Freund's adjuvant, CFA)<sup>9)</sup>을 포함하였다.

### 2) 치료군

SGFD를 치료로 사용한 연구를 검색하였다. 치료의 방법으로는 탕약 복용만을 포함했으며 한약을 이용한 훈증, 약침, 외용치료는 대상에서 제외하였다. 약의 투약 기간과 횟수에는 제한을 두지 않았다.

### 3) 대조군

SGFD와 다른 양약치료를 비교한 연구를 포함하였다. 양약 치료로 뇌공등(triptyerygium wilfordii, TW), 메토틱렉세이트(methotrexate, MTX), Wangbi capsule이 포함되었다.

### 4) 결과 평가

결과 평가 도구에는 제한을 두지 않았다. 주요 도구로는 관절염 지수(arthritis index, AI), ELISA, histopathological examination staining, polymerase chain reaction 등이 포함되었다.

## 2. 자료 검색

류마티스 관절염 동물모델에서의 SGFD 효과에 대한 연구들을 발행연도나 언어에 제한을 두지 않고 2023년 5월 30일까지 검색하였다. 국외 데이터베이스는 PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), 국내 데이터베이스는 Korean studies Information Service System, National Digital Science Library, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System을 이용하였다. PubMed에서의 검색전략은 Appendix에 제시하였다. CNKI 데이터베이스에서 류마티스 관절염의 경우에는 검색어 'Rheumatoid' 또는 'Rheumatoid arthritis'로 검색이 안 되는 이유로 관절염의 범위를 국한하지 않고 검색어 'arthritis'를 사용하여 검색한 뒤 류마티스 관절염에 대한 연구만을 선별하였다.

## 3. 자료 수집 및 분석

### 1) 문헌 선택 및 자료 추출

독립된 두 명의 연구자(CYK, MSH)가 1차적으로 제목과 초록을 통해 관련 없는 연구를 배제한 후, 전체 원

문을 확인하여 선별했다. 연구자는 연구 설계, 연구 대상, 적용된 중재 그룹, 통제 그룹, 결과 및 기타 요인에 대한 데이터를 추출, 분석 및 정리했다. 추출 결과는 교차 검사하였으며 두 연구자 간의 의견이 불일치할 경우 충분한 검토 과정을 통해 합의점을 찾고, 합의가 이루어지지 않는 경우 제 3의 다른 연구자(SHL)의 의견을 구하여 해결하였다.

## 2) 비뿔림 위험 평가

본 연구에 포함된 연구를 SYRCLE이 제공하는 동물 연구를 위한 비뿔림 위험 평가 도구를 사용하여 비뿔림 위험을 평가하였다<sup>10</sup>. 각 연구마다 명시된 기준에 따라 ‘low’, ‘high’, 또는 ‘unclear’로 분류하였다.

## 3) 자료 분석 및 합성

Review Manager (verison 5.4) 프로그램을 이용하여 메타분석을 시행하였다. 최종 선정 문헌의 데이터에서 연속형 변수는 평균과 표준편차를 추출하였으며 표준편차가 명시되지 않은 문헌 데이터는 메타분석에서 제외하였다. 또한, 결과변수에 따라 감초부자탕(Gancao fuzi decoction)과 SGFD를 함께, 또는 각각 나눠서 분류하여 메타분석을 진행하였다. 포함된 연구에서는 이분형 변수를 나타내는 결과값이 없으므로 모두 연속형 변수로, 평균차(standardized mean difference, SMD)와 95% confidence interval (CI)로 표기하였다. 문헌 간의 이질성 (heterogeneity)은 I<sup>2</sup> test를 이용하여 검사하였다. I<sup>2</sup>값이 50% 미만인 경우 고정효과모형(fixed-effects model)을 적용하였고, 50% 이상인 경우 변량효과모형(random-effects-model)을 적용하였다.

# 결과»»»»»

## 1. 문헌 검색

2023년 5월 30일까지 7개의 국내외 데이터베이스에서 26개의 문헌이 검색되었고 중복으로 3개의 문헌을 제외하였다. 다음으로 제목과 초록을 검토하여 동물실험이 아닌 문헌 2편, 골관절염 문헌 1편, 류마티스 관절

염과 관련 없이 SGFD의 성분을 분석하는 문헌 3편을 제외하였다. 마지막으로 문헌 전문을 검토하여 류마티스 관절염과 관계없는 문헌 1편, 전문을 구할 수 없는 문헌 1편을 배제하여 최종적으로 15편의 문헌을 선정하였다. 선정된 15편의 문헌에 대한 메타분석을 진행하였다(Fig. 1).

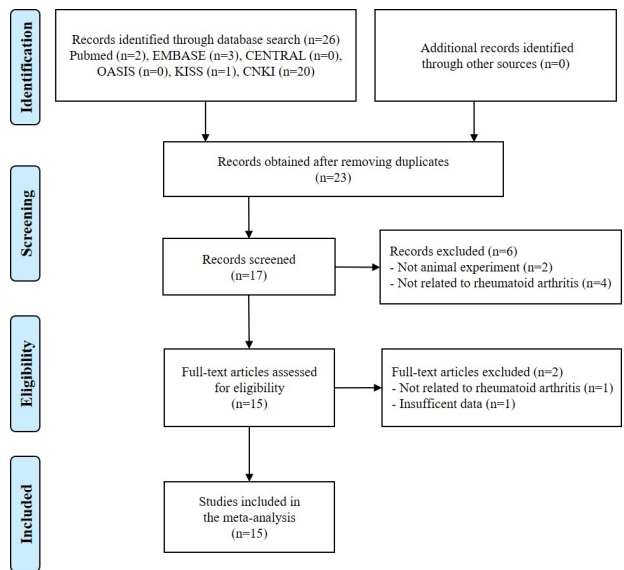
## 2. 선정문헌의 특성

### 1) 출간년도

대상 연구 15편의 출간년도를 분석한 결과 2007<sup>11</sup>), 2014<sup>12</sup>), 2016<sup>13</sup>)년에 1편, 2015<sup>14,15</sup>), 2018<sup>16,17</sup>), 2021<sup>18,19</sup>)년에 2편, 2022년에 가장 많은 6편<sup>20-25</sup>)이 출간되었다 (Table I).

### 2) 연구 설계

류마티스 관절염 유도 물질로 1개의 연구<sup>11</sup>)에서 CFA, 나머지 연구는 모두 collagen을 사용하였다. 15개의 연구 모두 rat를 사용하였고, rat의 나이는 대부분 6-8주령이었으며 나이드 쥐와 어린 쥐를 나눠서 실험한 연구도 있었다<sup>23</sup>). 15개 연구 모두 실험군-대조군 연구로 진행되



**Fig. 1.** Flowchart of the literature screening and selection process. CENTRAL: Cochrane CENTRAL, OASIS: Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, KISS: Korean studies Information Service System, NDSL: National Digital Science Library, CNKI: China National Knowledge Infrastructure.

**Table 1.** Characteristics of Included Studies

First author (year)	RA model	Sex	Age (wk)	Weight (g)	Herb	Period	Number	Group	Analysis	Result
Shi (2022) <sup>21</sup>	CIA	M	ND	170-200	SGFD	45	65	A: Normal group B: Model group C: TW group (9 mg/kg) D: SGFD low group (1.05 g/kg) E: SGFD mid group (2.1 g/kg) F: SGFD high group (4.2 g/kg)	1. AI 2. Paw swelling rate 3. HE staining 4. Spleen index 5. ELISA 6. Western blot	1. AI score (17 day → 45 day) B: 6 → 6 C: 6 → 4 D: 6 → 4.3 E: 6 → 5 F: 5.8 → 4.4 2. Paw swelling rate (17 day → 45 day right, left, %) A: 10 → 18, 17 B: 50 → 50, 50 C: 50 → 20, 22 D: 50 → 30, 38 E: 50 → 30, 38 F: 50 → 25, 38 3. Ankle joint HE staining A: Normal articular cartilage structures with smooth articular surfaces, the chondrocytes were well arranged, with a clear hierarchical structure and uniform distribution, and the nucleus was oval in the center of the cell; the synovial membrane had a regular cellular arrangement, without synoviocyte hyperplasia or inflammatory cell infiltration B: Articular cartilage surface of the rats was rough, with localized fissure defects, the chondrocytes were disorganized, and the hierarchical structure was blurred; the synovial tissue was hyperplastic and disorganized, accompanied by neovascularization and pannus formation and inflammatory cell infiltration C, D, E, F: The degree of ankle joint destruction was improved 4. Spleen index (%) A: 2.3 B: 2.8 C: 2.5 D: 2.5 E: 2.4 F: 2.3 5. IFN- $\gamma$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 (ng/L) A: 57, 57, 60, 7, 13 B: 65, 66, 80, 12, 17 C: 58, 57, 58, 8, 11 D: 58, 58, 60, 10, 13 E: 57, 57, 60, 8, 12 F: 60, 60, 59, 9, 11 6. TLR4, NF- $\kappa$ B, p-p38/p38, p-ERK/ERK, p-JNK/JNK, TNF- $\alpha$ ratio A: 1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0 B: 1.5, 1.3, 1.6, 2.0, 1.4, 2.0 F: 1.2, 1.0, 0.9, 1.5, 0.6, 0.8

Table 1. Continued

First author (year)	RA model	Sex	Age (wk)	Weight (g)	Herb	Period	Number	Group	Analysis	Result
Kang (2022) <sup>(21)</sup>	CIA	M	6-8	110±10	SGFD	28	48	A: Normal group B: Model group C: TW group (6.25 mg/kg · day) D: SGFD low group (4.43 g/kg · day) E: SGFD mid group (8.85 g/kg · day) F: SGFD high group (17.70 g/kg · day)	1. HE staining 2. Immunohistochemistry	1. Alveolar inflammation score A: 0 B: 2.2±0.31 C: 1.8±0.11 D: 1.9±0.56 E: 1.7±0.42 F: 1.6±0.86 2. PI3K, Akt, NF-κB protein's fluorescence optical density A: 0.18±0.08, 0.29±0.74, 0.39±0.10 B: 0.48±0.63, 0.46±0.19, 0.49±0.07 C: 0.23±0.04, 0.28±0.09, 0.28±0.37 D: 0.49±0.11, 0.48±0.17, 0.48±0.15 E: 0.39±0.88, 0.23±0.64, 0.30±0.01 F: 0.20±0.93, 0.28±0.27, 0.33±0.19
Zhao (2022) <sup>(25)</sup>	CIA	M	ND	190-210	SGFD	49	36	A: Normal group B: Model group C: SGFD group (2.1 g/kg · day) D: TW group (9 mg/kg · day)	1. Swelling of the foot and plantar 2. AI 3. Pathological change of the ankle joint 4. Serum metabolomics	1. Left, right (21 day → 49 day, mL) A: 0.4, 0.5 → 0.5, 0.5 B: 1.2, 1.3 → 1.3, 1.3 C: 1.2, 1.3 → 0.9, 0.9 D: 1.2, 1.3 → 0.8, 0.8 2. AI score (21 day → 49 day) A: 0 → 0 B: 6.5 → 6.5 C: 6.5 → 4 D: 6.5 → 4 3. Pathological change of the ankle joint A: The structure of ankle joint was normal B: Synovial cell proliferation, inflammatory cell infiltration, angiogenesis, and cartilage injury C, D: The synovial tissue lesions were improved, decreased inflammatory cell infiltration 4. Serum metabolomics 11 serum endogenous differential metabolites were screened out
Dong (2021) <sup>(8)</sup>	CIA	M	ND	170-190	SGFD	49	48	A: Normal group B: Model group C: SGFD group (2.1 g/kg · day)	1. Foot volume and degree of swelling 2. AI 3. TMT quantitative proteomics	1-1. Swelling of left hind foot (21 day → 49 day, mL) A: 0.24±0.13 → 0.42±0.12 B: 1.16±0.55 → 1.25±0.59 C: 1.11±0.43 → 0.82±0.42 1-2. Swelling of right hind foot (21 day → 49 day, mL) A: 0.21±0.09 → 0.41±0.14 B: 1.00±0.52 → 1.37±0.56 C: 1.01±0.37 → 0.78±0.42 2. AI score (21 day → 49 day) B: 5.53±1.78 → 5.81±2.45 C: 6.00±3.01 → 3.94±2.05 3. TMT quantitative proteomics Between the model group and the Shaogan Fuzi decoction group, there were 49 differential proteins, covering IL1RAP, Cts1, ABHD5, and other proteins

Table 1. Continued

First author (year)	RA model	Sex	Age (wk)	Weight (g)	Herb	Period	Number	Group	Analysis	Result
Wang (2007) <sup>(1)</sup>	CFA	M	ND	120±20	SGFD	37	70	A: Blank group B: Model group C: Wangbi capsule group (2 mL) D: MITX group (2mL) E: SGFD low group (1.14 g) F: SGFD mid group (2.25 g) G: SGFD high group (4.56 g)	1. Whole blood viscosity 2. Plasma viscosity 3. ESR	1. Whole blood viscosity (30/sec) A: 55.66±10.29 B: 57.04±9.31 C: 51.77±16.51 D: 41.61±9.06 E: 38.37±5.25 F: 30.58±6.69 G: 28.50±3.71 2. Plasma viscosity (mPa · sec) A: 2.13±1.31 B: 2.76±1.11 C: 1.93±0.45 D: 1.59±0.37 E: 1.72±0.46 F: 1.55±0.45 G: 1.35±0.25 3. ESR (mm/hr) A: 1.75±1.03 B: 3.17±1.77 C: 1.85±0.75 D: 1.60±0.94 E: 1.81±0.84 F: 1.25±0.38 G: 2.06±0.86
Xi (2022) <sup>(24)</sup>	CIA	F	6-8	100-110	SGFD	42	60	A: Normal group B: Model group C: SGFD low group (4.43 g/kg · day) D: SGFD mid group (8.85 g/kg · day) E: SGFD high group (17.70 g/kg · day) F: TW group (6.25 g/kg · day)	1. ELISA 2. HE staining	1. Serum cytokines index (pg/mL) A: IL-6 19.40±7.68, IL-17 1.58±1.39, KL-6 1.23±0.65 B: IL-6 60.50±23.01, IL-17 3.74±1.13, KL-6 4.13±1.35 C: IL-6 46.58±24.94, IL-17 3.30±1.02, KL-6 2.43±0.92 D: IL-6 22.21±14.94 (p<0.01), IL-17 2.13±0.75, KL-6 1.68±0.67 E: IL-6 29.71±19.02, IL-17 2.33±0.76, KL-6 2.58±1.13 F: IL-6 28.68±20.90, IL-17 2.52±0.93, KL-6 1.55±0.66 2. The alveolitis score A: 0 B: 2.2±0.31 C: 1.9±0.56 D: 1.7±0.42 (p<0.05) E: 1.6±0.86 (p<0.05) F: 1.8±0.11
Qian (2022) <sup>(23)</sup>	CIA	F	12-16/48-52	256.9±12.7/391.15±58.5	SGFD	28	48/48	A: Normal group B: Model group C: TW group (6.25 mg/kg) D: SGFD group (12.5 g/kg)	1. AI 2. HE staining 3. PCR 4. ELISA	1-1. AI score (old rats) (0 wk → 4 wk) A: - B: 8.25±0.96 → 6.51±1.29 C: 9.33±1.41 → 4.02±0.71 D: 8.90±0.74 → 3.00±0.67 (p<0.05) 1-2. AI score (young rats) (0 wk → 4 wk) A: - B: 6.41±0.55 → 4.64±0.55 C: 6.25±0.46 → 3.37±0.74 D: 6.02±0.71 → 2.55±0.53 (p<0.05)

Table 1. Continued

First author (year)	RA model	Sex	Age (wk)	Weight (g)	Herb	Period	Number	Group	Analysis	Result
2.										Histopathological observation (4 wk)
										A: Normal
										B, C, D: Synovial tissue proliferation and inflammatory cell infiltration
										The inflammatory cell infiltration : old rats>young rats
										: B>D
										3-1. Egr2 mRNA (old rats)
										A: 2.02±0.38
										B: 11.49±6.32
										C: 76.51±33.60
										D: 76.86±50.34
										3-2. Egr2 mRNA (young rats)
										A: 5.78±3.32
										B: 35.38±34.24
										C: 100.35±53.57
										D: 59.33±15.77
										4-1. Levels in peripheral blood of CIA rats (old rats) (pg/mL)
										A: IL-17A 66.91±1.10, INF-γ 42.79±1.96, IL-6 22.80±6.28
										B: IL-17A 75.59±1.44, INF-γ 55.76±4.91, IL-6 29.28±8.97
										C: IL-17A 73.94±1.01, INF-γ 48.04±6.15, IL-6 18.97±6.19
										D: IL-17A 68.18±1.45, INF-γ 51.74±6.45, IL-6 20.62±6.88
										4-2. Levels in peripheral blood of CIA rats (young rats) (pg/mL)
										A: IL-17A 66.12±1.44, INF-γ 41.34±3.58, IL-6 18.03±3.42
										B: IL-17A 73.75±1.36, INF-γ 54.13±4.82, IL-6 28.56±7.02
										C: IL-17A 69.12±1.18, INF-γ 45.84±4.03, IL-6 25.08±4.83
										D: IL-17A 71.25±1.40, INF-γ 49.09±3.35, IL-6 22.31±7.81
										1. AI score (14 day → 42 day)
										A: 0.00±0.00 → 0.00±0.00
										B: 8.00±2.04 → 10.93±2.34
										C: 8.00±1.69 → 6.46±1.88
										D: 8.00±1.65 → 7.36±4.01
										E: 8.00±2.33 → 7.80±3.36
										F: 8.00±1.65 → 7.10±2.86
										2. Pathological score of ankle joint
										A: 6.83±2.04
										B: 19.50±2.26
										C: 16.83±2.93
										D: 16.00±2.61
										E: 15.50±2.51
										F: 16.00±2.53
										3. In the ankle joint synovium (IOD)
										A: PPAR-γ 387.67±41.39, NF-κB p65 483.67±65.30, p-NF-κB p65 1,171.83±126.64, COX-2 361.00±35.46, iNOS 354.00±40.45
										B: PPAR-γ 284.33±44.96, NF-κB p65 672.17±57.75, p-NF-κB p65 1,631.67±141.87, COX-2 496.00±56.72, iNOS 471.67±51.63
										C: PPAR-γ 343.17±33.55, NF-κB p65 596.00±59.84, p-NF-κB p65 1,507.67±118.06, COX-2 422.50±44.32, iNOS 408.33±43.98
Dong (2022) <sup>20)</sup>	CIA	M	ND	180-190	SGFD	42	102	A: Normal group B: Model group C: SGFD low group (1.05 g/kg · day) D: SGFD mid group (2.10 g/kg · day) E: SGFD high group (4.20 g/kg · day) F: TW group (9 mg/kg · day)	1. AI 2. HE staining 3. PCR 4. ELISA	

Table 1. Continued

First author (year)	RA model	Sex	Age (wk)	Weight (g)	Herb	Period	Number	Group	Analysis	Result
Zhang (2021) <sup>(9)</sup>	CIA	F	ND	200±20	SGFD	30	24	A: Normal group B: Model group C: TW group (6.25 mg/kg · day) D: SGFD group (12.5 g/kg · day)	1. HE staining 2. ELISA	D: PPAR-γ 343.33±33.24, NF-κB p65 595.67±50.63, p-NF-κB p65 1,499.83±123.65, COX-2 414.00±51.19, iNOS 398.33±43.82 E: PPAR-γ 352.83±37.85, NF-κB p65 571.67±55.23, p-NF-κB p65 1,447.33±136.95, COX-2 429.50±40.11, iNOS 402.83±39.23 F: PPAR-γ 342.00±33.05, NF-κB p65 581.17±62.60, p-NF-κB p65 1,470.33±117.46, COX-2 420.50±38.21, iNOS 386.33±47.55
Liu (2018) <sup>(6)</sup>	CIA	F	ND	110±10	SGFD	35	110	A: Normal group B: Model group C: MTX group (0.89 mg/kg) D: TW group (8.75 mg/kg · day) E: SGFD high group (2.83 g/kg · day) F: SGFD mid group (1.42 g/kg · day) G: SGFD low group (0.708 g/kg · day)	1. AI 2. HE staining 3. ELISA 4. PCR	1. Overall view of the ankle joint & synovial tissue A: Normal, smooth and no synovial tissue hyperplasia and inflammatory cell infiltration were seen B: The joint cavity was significantly narrowed, the synovial tissue was severely hyperplastic, local necrosis fell off, pannus formed, and the articular cartilage was significantly destroyed C: The local articular cavity was slightly narrow, most of the articular surface was smooth, the local cartilage fell off, and the synovial tissue proliferated slightly D: No obvious narrowing of the joint cavity was found, smooth, while in the local synovium group Slight hyperplasia of tissue 2. In serum (ng/mL) A: IL-2 6.922±1.744, IL-17A 0.068±0.002, TNF-α 0.989±0.007 B: IL-2 9.478±2.195, IL-17A 0.081±0.010, TNF-α 1.054±0.044 C: IL-2 4.144±0.772, IL-17A 0.063±0.008, TNF-α 1.012±0.046 D: IL-2 4.867±0.869, IL-17A 0.058±0.008, TNF-α 0.917±0.014 3-1. Optical density comparison in ankle joints A: Egr2 0.019±0.015, Egr3 0.013±0.004 B: Egr2 0.016±0.006, Egr3 0.004±0.005 C: Egr2 0.013±0.006, Egr3 0.008±0.002 D: Egr2 0.013±0.006, Egr3 0.012±0.003 E: Egr2 0.021±0.005, Egr3 0.007±0.006 F: Egr2 0.016±0.005, Egr3 0.008±0.002 G: Egr2 0.014±0.004, Egr3 0.009±0.005



Table 1. Continued

First author (year)	RA model	Sex	Age (wk)	Weight (g)	Herb	Period	Number	Group	Analysis	Result
Liu (2018) (2) <sup>17)</sup>	CIA	F	ND	110±10	SGFD	56	110	A: Normal group B: Model group C: MTX group (0.89 mg/kg) D: TW group (8.75 mg/kg · day) E: SGFD high group (2.83 g/kg · day) F: SGFD mid group (1.42 g/kg · day) G: SGFD low group (0.708 g/kg · day)	1. General indicators 2. ELISA 3. PCR	3-2. In peripheral blood (pg/mL)
										A: IL-6 81.46±13.17, TGF-β 98.49±20.24
										B: IL-6 111.58±17.30, TGF-β 210.71±37.69
										C: IL-6 85.09±16.94, TGF-β 111.70±25.52
										D: IL-6 78.76±14.71, TGF-β 105.07±28.49
										E: IL-6 102.19±15.18, TGF-β 139.33±30.94
										F: IL-6 99.26±15.93, TGF-β 156.96±32.63
										G: IL-6 88.63±17.10, TGF-β 169.11±32.57
										4. Synovial tissue-related index mRNA relative expression
										A: Egr2 1.15±0.58, Egr3 1.22±0.77, SOCS1 1.12±0.61, SOCS3 1.09±0.53, STAT1 1.07±0.40, STAT3 1.01±0.18
										B: Egr2 2.45±1.89, Egr3 2.77±1.86, SOCS1 1.62±0.64, SOCS3 3.45±1.99, STAT1 0.99±0.59, STAT3 1.38±0.75
										C: Egr2 2.36±1.14, Egr3 4.21±1.50, SOCS1 2.49±0.50, SOCS3 2.00±0.94, STAT1 1.19±0.29, STAT3 1.44±0.30
										D: Egr2 3.21±1.63, Egr3 3.52±0.91, SOCS1 2.84±1.47, SOCS3 4.12±1.14, STAT1 1.14±0.32, STAT3 1.84±0.51
										E: Egr2 2.50±1.72, Egr3 3.66±1.21, SOCS1 2.00±0.48, SOCS3 2.65±1.19, STAT1 1.16±0.45, STAT3 1.59±0.40
										F: Egr2 4.12±2.85, Egr3 5.81±4.27, SOCS1 2.08±1.11, SOCS3 2.70±1.10, STAT1 1.21±0.53, STAT3 1.51±0.56
										G: Egr2 2.22±0.58, Egr3 3.49±1.77, SOCS1 1.78±0.34, SOCS3 2.15±1.14, STAT1 1.91±0.60, STAT3 2.10±0.55
										1-1. Body weight (0 wk → 4 wk)
										A: 234.64±15.97 → 282.95±16.92
										B: 199.30±14.83 → 259.58±24.92
										C: 190.80±8.44 → 246.93±13.85
										D: 189.35±13.62 → 246.45±15.19
										E: 195.54±8.31 → 252.47±15.34
										F: 199.68±10.17 → 258.38±15.71
										G: 199.37±12.90 → 258.22±19.18
										1-2. Drainage volume of the left foot (mL) (0 wk → 4 wk)
A: 1.82±0.10 → 2.06±0.13										
B: 3.12±0.41 → 2.87±0.21										
C: 3.09±0.70 → 2.85±0.46										
D: 3.27±0.43 → 2.97±0.35										
E: 3.22±0.47 → 2.81±0.25										
F: 2.95±0.49 → 2.76±0.33										
G: 3.00±0.59 → 2.71±0.27										
1-3. Drainage volume of the right foot (mL) (0 wk → 4 wk)										
A: 1.82±0.06 → 2.04±0.11										
B: 2.62±0.63 → 2.50±0.37										
C: 2.71±0.63 → 2.54±0.38										
D: 3.00±0.59 → 2.76±0.35										
E: 2.68±0.55 → 2.47±0.32										
F: 2.48±0.65 → 2.37±0.30										
G: 2.80±0.43 → 2.57±0.18										
2. In peripheral blood (pg/mL)										
A: IFN-γ 604.57±212.47, IL-17A 15.44±4.94										
B: IFN-γ 1529.12±415.35, IL-17A 44.09±10.79										
C: IFN-γ 813.40±181.62, IL-17A 39.01±6.27										
D: IFN-γ 912.74±252.82, IL-17A 39.10±9.25										
E: IFN-γ 943.53±153.99, IL-17A 31.23±7.88										
F: IFN-γ 794.89±237.61, IL-17A 38.25±9.37										
G: IFN-γ 972.70±293.52, IL-17A 49.86±5.64										

Table 1. Continued

First author (year)	RA model	Sex	Age (wk)	Weight (g)	Herb	Period	Number	Group	Analysis	Result										
Jing (2016) <sup>(13)</sup>	CIA	F	6-8	110±10	SGFD	56	180	A: Normal group B: Model group C: SGFD low group (0.708 g/kg · day) D: SGFD mid group (1.42 g/kg · day) E: SGFD high group (2.83 g/kg · day) F: TW group (8.75 mg/kg · day)	1. PCR	3. mRNA in synovial tissue A: IFN- $\gamma$ 1.07±0.41, IL-17A 1.01±0.16 B: IFN- $\gamma$ 4.09±3.69, IL-17A 2.04±1.26 C: IFN- $\gamma$ 2.76±3.14, IL-17A 2.66±1.53 D: IFN- $\gamma$ 2.71±1.10, IL-17A 2.15±0.55 E: IFN- $\gamma$ 2.27±1.79, IL-17A 1.40±0.96 F: IFN- $\gamma$ 4.01±3.96, IL-17A 1.88±1.13 G: IFN- $\gamma$ 1.35±0.77, IL-17A 1.41±0.50										
										1-1. STAT1 mRNA in synovial tissues A: GAPDH $\Delta$ Ct 20.07±0.63, STAT1 $\Delta$ Ct 22.35±1.08, STAT1 1.00 B: GAPDH $\Delta$ Ct 23.16±3.80, STAT1 $\Delta$ Ct 20.18±0.65, STAT1 38.32 C: GAPDH $\Delta$ Ct 21.57±1.51, STAT1 $\Delta$ Ct 20.26±0.34, STAT1 12.04 D: GAPDH $\Delta$ Ct 22.06±1.80, STAT1 $\Delta$ Ct 21.71±1.99, STAT1 6.15 E: GAPDH $\Delta$ Ct 23.36±1.20, STAT1 $\Delta$ Ct 22.48±0.48, STAT1 8.94 F: GAPDH $\Delta$ Ct 21.57±1.74, STAT1 $\Delta$ Ct 20.64±0.80, STAT1 8.06										
										1-2. SOCS1 mRNA in synovial tissues A: GAPDH $\Delta$ Ct 19.89±0.59, SOCS1 $\Delta$ Ct 27.83±2.34, SOCS1 1.00 B: GAPDH $\Delta$ Ct 21.51±0.67, SOCS1 $\Delta$ Ct 25.36±0.56, SOCS1 17.03 C: GAPDH $\Delta$ Ct 21.64±2.14, SOCS1 $\Delta$ Ct 27.00±3.56, SOCS1 5.98 D: GAPDH $\Delta$ Ct 21.92±1.84, SOCS1 $\Delta$ Ct 28.24±2.22, SOCS1 2.50 E: GAPDH $\Delta$ Ct 24.56±0.90, SOCS1 $\Delta$ Ct 30.75±3.02, SOCS1 3.36 F: GAPDH $\Delta$ Ct 21.96±1.47, SOCS1 $\Delta$ Ct 26.77±1.00, SOCS1 4.66										
										1-3. SOCS3 mRNA in synovial tissues A: GAPDH $\Delta$ Ct 23.69±5.08, SOCS3 $\Delta$ Ct 26.79±3.47, SOCS3 1.00 B: GAPDH $\Delta$ Ct 24.74±5.13, SOCS3 $\Delta$ Ct 23.85±2.11, SOCS3 15.89 C: GAPDH $\Delta$ Ct 23.45±3.06, SOCS3 $\Delta$ Ct 24.71±3.24, SOCS3 3.58 D: GAPDH $\Delta$ Ct 23.42±3.08, SOCS3 $\Delta$ Ct 25.68±3.64, SOCS3 1.75 E: GAPDH $\Delta$ Ct 22.44±3.18, SOCS3 $\Delta$ Ct 24.39±2.61, SOCS3 2.22 F: GAPDH $\Delta$ Ct 22.94±1.39, SOCS3 $\Delta$ Ct 24.40±2.52, SOCS3 3.12										
										Liu (2015) <sup>(14)</sup>	CIA	F	6-8	110±10	SGFD	56	30	A: Normal group B: Model group C: TW group (8.75 mg/kg · day) D: SGFD low group (0.708 g/kg · day) E: SGFD mid group (1.42 g/kg · day) F: SGFD high group (2.83 g/kg · day)	1. General indicators 2. AI 3. Immunohistochemical method	1. Paw swelling degree (mm) (28 day → 56 day) A: 1.547±0.046 → 1.612±0.031 B: 3.131±0.328 → 2.960±0.281 C: 3.086±0.205 → 2.352±0.320 D: 3.031±0.217 → 2.777±0.287 E: 3.101±0.194 → 2.535±0.355 F: 3.195±0.281 → 2.402±0.322 2. AI score (28 day → 56 day) A: 0 → 0 B: 8.80±1.30 → 6.60±0.89 C: 8.80±1.48 → 2.40±1.52 D: 8.40±1.82 → 4.20±1.30 E: 8.40±1.14 → 3.00±0.71 F: 8.60±1.52 → 2.60±0.89
																			3. In synovial tissue A: HIF-1 $\alpha$ 0.438±0.039, Ang-1 0.444±0.038, Ang-2 0.446±0.054 B: HIF-1 $\alpha$ 0.528±0.023, Ang-1 0.522±0.015, Ang-2 0.494±0.021 C: HIF-1 $\alpha$ 0.456±0.011, Ang-1 0.460±0.019, Ang-2 0.452±0.043 D: HIF-1 $\alpha$ 0.510±0.020, Ang-1 0.502±0.015, Ang-2 0.492±0.036 E: HIF-1 $\alpha$ 0.478±0.015, Ang-1 0.484±0.011, Ang-2 0.488±0.028 F: HIF-1 $\alpha$ 0.474±0.017, Ang-1 0.476±0.017, Ang-2 0.476±0.024	

Table 1. Continued

First author (year)	RA model	Sex	Age (wk)	Weight (g)	Herb	Period	Number	Group	Analysis	Result
Yuan (2015) <sup>(5)</sup>	CIA	F	ND	110±10	SGFD	56	60	A: Normal group B: Model group C: TW group (8.75 mg/kg · day) D: SGFD low group (0.708 g/kg · day) E: SGFD mid group (1.42 g/kg · day) F: SGFD high group (2.83 g/kg · day)	1. AI 2. HE staining 3. ELISA	1. Paw swelling degree (mm) (28 day → 56 day) A: 0.218±0.111 → 0.193±0.058 B: 0.794±0.045 → 0.539±0.067 C: 0.822±0.064 → 0.338±0.063 D: 0.800±0.032 → 0.562±0.057 E: 0.771±0.034 → 0.441±0.081 F: 0.808±0.032 → 0.386±0.08 2. Pathological observation of the knee joints A: There were 1-2 layers of synovial cells in the knee joint, no inflammatory cell infiltration, and normal distribution of blood vessels B: A large number of inflammatory cell infiltration, edema, and granulation tissue formation could be seen in the synovium, and some synovial hyperplasia protruded into the joint cavity, the layers of synovial cells increased and their arrangement was disordered, the subsynovial fibrous tissue hyperplasia, vascular hyperplasia and pannus formation, destruction of articular cartilage can be seen C: The number of synovial cell layers was 2-3, a small amount of inflammatory cell infiltration, synovial hyperplasia was alleviated, and a small amount of bone erosion D: There were 3 layers of synoviocytes in most areas and 2 layers in the focal area, a small amount of erosion was seen, a small amount of inflammatory cells were scattered and infiltrated, small blood vessels were mildly proliferated and pannus formed, and bone was slightly eroded E, F: Most of the synoviocytes were in two layers, a small amount of inflammatory cells scattered infiltration and pannus formation, and a small amount of bone erosion were seen 3. Serum OPG-RANKL expression level (ng/mL) A: OPG 1.455±0.215, RANKL 0.455±0.119, RANKL/OPG 0.302±0.079 B: OPG 1.169±0.247, RANKL 0.640±0.014, RANKL/OPG 0.533±0.137 C: OPG 1.386±0.151, RANKL 0.189±0.055, RANKL/OPG 0.141±0.043 D: OPG 1.090±0.170, RANKL 0.746±0.086, RANKL/OPG 0.674±0.097 E: OPG 1.198±0.174, RANKL 0.275±0.100, RANKL/OPG 0.236±0.103 F: OPG 1.294±0.129, RANKL 0.223±0.091, RANKL/OPG 0.168±0.065
Yuan (2014) <sup>(2)</sup>	CIA	F	ND	110±10	SGFD	56	60	A: Normal group B: Model group C: TW group (8.75 mg/kg · day) D: SGFD low group (0.708 g/kg · day) E: SGFD mid group (1.42 g/kg · day) F: SGFD high group (2.83 g/kg · day)	1. AI 2. Western blot	1. AI score (28 day → 56 day) A: 0 → 0 B: 8.50±0.85 → 5.50±0.71 C: 8.50±1.08 → 2.80±0.42 D: 8.40±0.97 → 5.40±0.84 E: 8.70±0.95 → 2.90±0.57 F: 8.70±0.82 → 2.90±0.74 2. Levels of ES and AS proteins in synovial tissues A: ES 0.447±0.046, AS 0.460±0.112 B: ES 0.143±0.032, AS 0.130±0.039 C: ES 0.271±0.094, AS 0.218±0.036 D: ES 0.297±0.036, AS 0.305±0.088 E: ES 0.311±0.080, AS 0.336±0.124

RA: rheumatoid arthritis, CIA: collagen-induced arthritis, M: male, ND: no data, SGFD: shaoyao ganceao fuzi decoction, TW: tripterygium wilfordii, AI: arthritis index, HE: histopathological examination, IFN: interferon, IL: interleukin, TNF: tumor necrosis factor, NF: nuclear factor, TMT: tandem mass tag, CFA: complete Freund's adjuvant, MTX: methotrexate, ESR: erythrocyte sedimentation rate, F: female, PCR: polymerase chain reaction, IOD: integrated optical density, ES: endostatin, AS: angiotensin.

었으며, 14개의 연구는 정상군(normal), 대조군(model), 양성대조군(positive control), 실험군(SGFD), 1개의 연구<sup>18)</sup>는 양성대조군을 제외한 구성으로 설정되었다. 정상군을 blank group으로 명기한 연구는 표기를 normal group으로 통일하였다(Table I).

### 3) SGFD 투여 기간

한약 투여 기간은 정확히 명시되지 않은 연구 1편<sup>19)</sup>, 19일 동안 투여한 연구 1편<sup>11)</sup>을 제외하고 모두 4주간 SGFD를 투여하였다. ‘period’에는 관절염 모델링 기간과 한약 투여 기간을 합친 일수를 정리하였다(Table I).

### 4) 실험군

4개의 연구<sup>19,20,23,25)</sup>를 제외하고는 SGFD 투여용량을 low, medium, high 또는 low, high로 나누어서 시행하였다. Table I에는 간단하게 SGFD low, mid, high group으로 명기하였다. Low dose group은 최소 0.708 mg에서 최대 4.43 mg까지 설정되었고, mid dose group은 최소 1.42 mg에서 최대 8.85 mg까지 설정되었고, high dose group은 최소 2.83 mg에서 최대 17.70 mg까지 설정되었다(Table I).

### 5) 대조군

양성대조군으로 3가지 약물(TW, MTX, Wangbi capsule)이 제시되었다. ‘tripterygium glycosides tablet’을 양성대조군으로 제시한 연구는 약물의 재료가 TW이므로 Table I에는 TW로 통일하였다. 13개의 연구<sup>12-17,19-25)</sup>에서 TW, 3개의 연구<sup>11,16,17)</sup>에서 MTX, 1개의 연구<sup>11)</sup>에서 Wangbi capsule을 양성대조군으로 설정하였다. TW의 용량은 4편의 연구<sup>19,21,23,24)</sup>에서 6.25 mg/kg · day, 3편의 연구에서 9 mg/kg · day<sup>20,22,25)</sup>, 6편의 연구<sup>12-17)</sup>에서 8.75 mg/kg · day를 사용하였다(Table I).

### 6) 결과

- (1) 대부분의 연구에서 결과값이 SGFD low group, TW group, SGFD mid group, SGFD high group 순으로 효과가 높았다.
- (2) TW group보다 SGFD group이 유의하게 효과가 있진 않았다. 대부분의 연구에서 결과값이 비슷하거나 차이가 크지 않았다.

(3) Liu 등<sup>16)</sup>, Liu 등<sup>17)</sup>, Jing 등<sup>13)</sup>과 Liu 등<sup>14)</sup>, Yuan 등<sup>12)</sup>, Yuan 등<sup>15)</sup>은 약 용량의 설계가 동일한 반면, 결과값은 상이했다. 전자는 SGFD group이 TW group보다 효과가 있었지만, 후자는 TW group이 SGFD group보다 우세했다.

(4) SGFD 용량을 low, mid, high로 나눈 모든 연구에서 SGFD의 용량에 상관없이 모두 유의한 효과를 나타냈다.

(5) SGFD는 AI, 혈청 내 염증성 사이토카인 수치, 발의 부음 정도를 감소시키고 조직병리학적으로 발목의 손상을 수복시킨다.

## 3. 비뚤림 위험 평가

본 연구에 포함된 대부분의 연구들은 실험 전반에 있어 무작위 배정에 대한 구체적인 방법을 기술하지 않은 경우가 많았다. ‘무작위 할당(random sequence generation)’에서 2편<sup>15,17)</sup>의 연구가 체중에 따라 무작위로 그룹을 나누었으므로 ‘high risk’로 분류하였다. 2편의 연구<sup>18,25)</sup>가 무작위 계층화 분배 방법, 1편의 연구<sup>23)</sup>가 난수표법에 따라 그룹화하였으므로 ‘low risk’로 분류하였다. 기저 특징 항목에서는 9개의 연구에서 동물 모델의 나이를 명시하지 않았다. 불완전한 결과 처리와 선택적 결과 보고 항목에서는 모든 연구에서 비뚤림 위험이 낮았다(Figs. 2, 3).

## 4. 결과 분석

### 1) AI

6개의 연구<sup>12,14,16,18,20,23)</sup>에서 관절염의 정도를 평가하

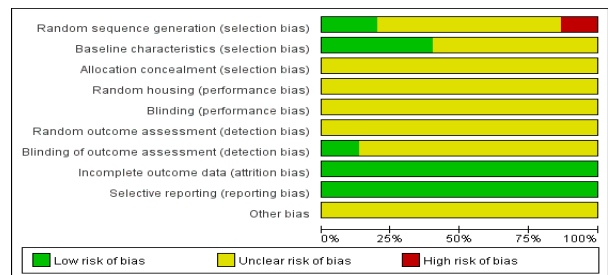


Fig. 2. Graphical representation of the risk of bias of the included studies.

는 방법인 AI가 측정되었다. AI는 SGFD를 복용한 치료군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다(SMD=-2.06, 95% CI=-3.07 to -1.04, Z=3.98, p<0.0001;

	Random sequence generation (selection bias)	Baseline characteristics (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Random housing (performance bias)	Blinding (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Random outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dong 2021	+	?	?	?	?	?	?	+	+	?
Dong 2022	?	?	?	?	?	?	+	+	+	?
Jing 2016	?	+	?	?	?	?	?	+	+	?
Kang 2022	?	+	?	?	?	?	?	+	+	?
Liu 2015	?	+	?	?	?	?	?	+	+	?
Liu 2018	?	?	?	?	?	?	?	+	+	?
Liu 2018-2	-	?	?	?	?	?	?	+	+	?
Qian 2022	+	+	?	?	?	?	+	+	+	?
Shi 2022	?	?	?	?	?	?	?	+	+	?
Wang 2007	?	?	?	?	?	?	?	+	+	?
Xi 2022	?	+	?	?	?	?	?	+	+	?
Yuan 2014	?	?	?	?	?	?	?	+	+	?
Yuan 2015	-	+	?	?	?	?	?	+	+	?
Zhang 2021	?	?	?	?	?	?	?	+	+	?
Zhao 2022	+	?	?	?	?	?	?	+	+	?

Fig. 3. Risk of bias summary of the included studies.

$\chi^2=28.30$ ,  $p<0.0001$ ;  $I^2=82\%$ ) (Fig. 4).

2) 혈청 속 염증성 사이토카인

3개의 연구<sup>16,23,24</sup>)에서 혈청 속에서 염증과 감염 반응에 관여하는 interleukin-6 (IL-6)의 수치가 측정되었다. IL-6의 수치는 SGFD를 복용한 치료군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다(SMD=-1.26, 95% CI=-1.82 to -0.71, Z=4.46, p<0.00001;  $\chi^2=2.38$ , p=0.30;  $I^2=16\%$ ) (Fig. 5).

4개의 연구<sup>17,19,23,24</sup>)에서 혈청 속에서 IL-6와 마찬가지로 염증과 감염 반응에 관여하는 IL-17의 수치가 측정되었다. 대부분 연구에서 6~8주령 쥐를 대상으로 진행하였기에 Qian 등<sup>23</sup>)의 치료군 중 어린 쥐의 값을 비교를 위해 도출하였다. IL-17의 수치는 SGFD를 복용한 치료군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다(SMD=-1.41, 95% CI=-2.18 to -0.64, Z=3.59, p=0.0003;  $\chi^2=6.86$ , p=0.08;  $I^2=56\%$ ) (Fig. 5).

3) 발의 부음 정도

발의 부음 정도를 족 부종(mL)과 족근관절 두께(mm) 2가지 방법을 통해 비교하였다.

2개의 연구<sup>17,18</sup>)에서 부종액 추출량(mL)이 측정되었다. 족 부종은 SGFD를 복용한 치료군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다(SMD=-0.73, 95% CI=-1.24 to -0.22, Z=2.81, p=0.005;  $\chi^2=0.11$ , p=0.74;  $I^2=0\%$ ) (Fig. 6).

2개의 연구<sup>14,15</sup>)에서 족근관절의 두께가 측정되었다. 족근관절의 두께는 SGFD를 복용한 치료군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다(SMD=-1.88, 95% CI -2.78 to -0.97, Z=4.07, p<0.0001;  $\chi^2=0.11$ , p=0.74;  $I^2=0\%$ ) (Fig. 6).

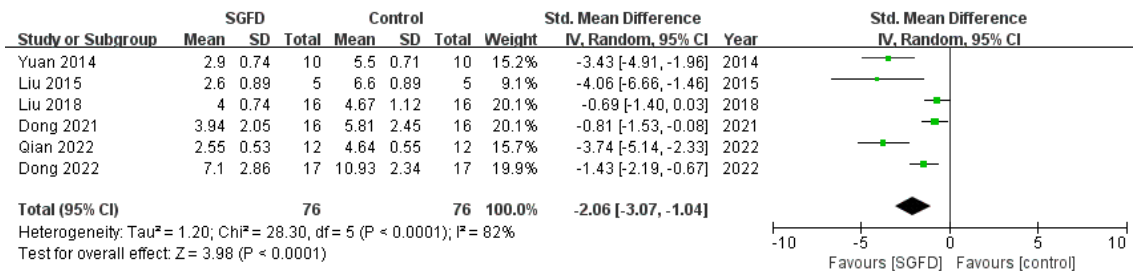
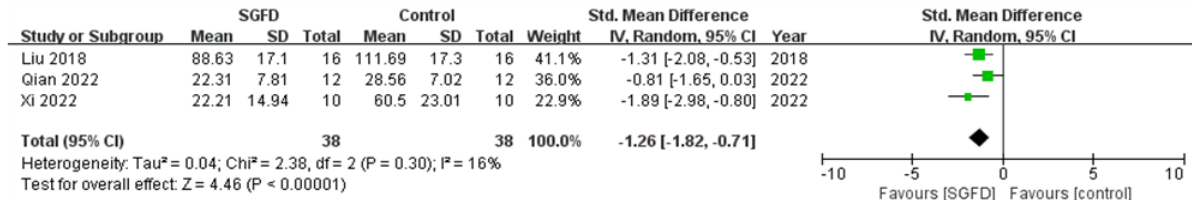


Fig. 4. Forest plot of arthritis index between SGFD group and control group. SGFD: shaoyao gancao fuzi decoction, Std.: standardized, SD: standard deviation, CI: confidence interval, df: degree of freedom.

(1) IL-6



(2) IL-17

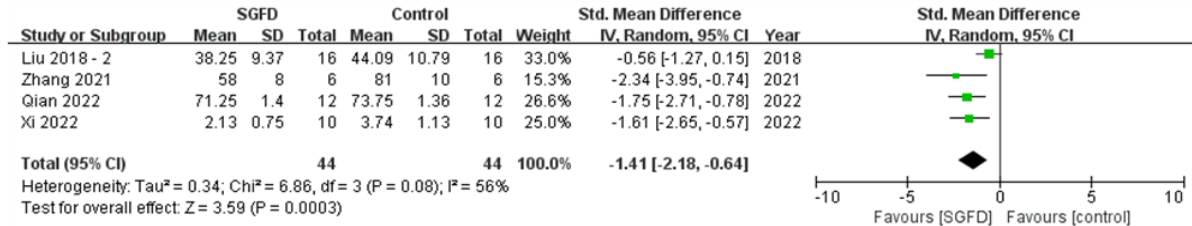
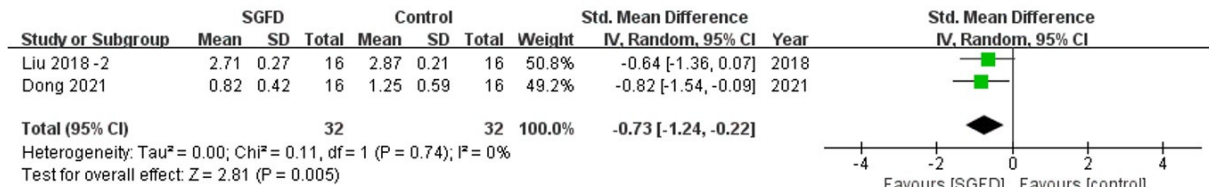


Fig. 5. Forest plot of inflammatory cytokines in serum between SGFD group and control group. IL: interleukin, SGFD: shaoyao gancuo fuzi decoction, Std.: standardized, SD: standard deviation, CI: confidence interval, df: degree of freedom.

(1) Paw volume (mL)



(2) Ankle joint width (mm)

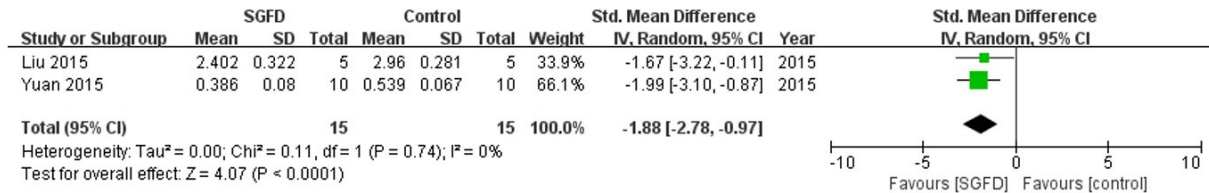


Fig. 6. Forest plot of paw swelling degree between SGFD group and control group. SGFD: shaoyao gancuo fuzi decoction, Std.: standardized, SD: standard deviation, CI: confidence interval, df: degree of freedom.

고찰»»»»»

류마티스 관절염은 전신적인 만성 염증성 질환으로 염증성 사이토카인에 의한 관절의 염증 반응을 특징으로 하는 자가면역질환이며, 관절활막의 염증이 가장 중심적인 증상이다<sup>26)</sup>. 비정상적인 과민 면역반응 등에 의한 염증반응 이후에 nuclear factor-κB와 같은 신호전달 체계를 거쳐<sup>27)</sup> 운활액 내의 type II collagen의 증가, 염증 매개물질인 tumor necrosis factor-α, IL-6, IL-10과 같

은 사이토카인의 증가<sup>28)</sup>, 염증효소 염증반응의 증폭에 의해 증상의 악화, 관절의 손상을 유발한다.

본 연구에서 양성대조군으로 3가지 약물(TW, MTX, Wangbi capsule)이 제시된다. 2편<sup>11,18)</sup>의 연구를 제외한 모든 연구에 제시된 TW는 ‘뇌공등’이라고 불리는 약재다. 이 약은 류마티스 관절염, 당뇨병성 신증후군, 루푸스병과 같은 다양한 염증 관련 질환 및 자가 면역 질환을 치료하는 데 사용된다<sup>29)</sup>. 하지만 장 독성, 신 독성, 간 독성 등 여러 기관에 다발적으로 독성작용을 유발하는 부작용이 문제가 된다<sup>30)</sup>. 여전히 대체제는 없는 실정인

며 안정성에 대한 연구가 제한적이다. 또한, 류마티스 관절염의 증상 완화를 위해 NSAIDs, 스테로이드제와 같은 약물이 사용되지만, 절반의 환자에서 유의한 효과를 나타내지 못하고 장기간 복용은 치명적인 부작용을 초래한다<sup>31)</sup>. 따라서 이러한 한계의 대안으로 한약 치료를 적용해 볼 수 있다.

본 연구에 사용된 SGFD는 작약감초탕에 부자를 추가한 처방으로, 작약감초탕에 더하여 足厥冷, 惡寒, 自汗出 등의 경우에 사용한다. 주로 팔다리가 시린 냉증의 양상이 보일 때 적합하며 신경통이나 류마티즘으로 통증이 특히 심한 사람에게 사용한다<sup>32)</sup>. 적은 부작용으로 SGFD를 복용하여 류마티스 관절염 환자의 증상이 효과적으로 완화된 임상 연구가 계속해서 보고되고 있다<sup>6,7)</sup>.

이에 류마티스 관절염에 대한 SGFD의 효과를 충분히 기대해 볼 수 있으나 이와 관련된 국내 임상연구가 부족한 실정이고 또한 국내외 연구의 문헌고찰도 시행되지 않았다. 따라서 본 연구를 시행함으로써 류마티스 관절염에 대한 SGFD의 효과를 확인할 수 있었다.

결과값으로 다수의 연구에서 측정된 AI는 기준에 따라 0-4등급으로 매겨졌다. 기준은 다음과 같다: 0=발적 및 염증 없음; 1=발가락 관절에 약간의 발적 및 부종; 2=발가락 및 발목 관절에 중등도 부종; 3=발목 아래 모든 부위의 중창 및 발적; 4=발목을 포함한 모든 관절의 부종. 4개의 발 등급의 합이 각 쥐의 AI이며, 최대 지수는 16이다<sup>33)</sup>.

염증성 사이토카인인 IL-6, IL-17은 류마티스 관절염의 염증 반응을 일으키는 중요한 매개물질이다. 이 물질들의 혈중 농도가 상승하면 관절 손상, 활막 비대와 같은 염증 반응이 촉진된다<sup>34)</sup>. 본 연구에 포함된 다수의 문헌에서 혈액 검사를 통해 SGFD 치료군에서 두 물질의 혈중 농도가 유의하게 감소한 것을 확인할 수 있었다.

한계점으로는 같은 결과값을 제시한 연구별로 통계적으로 비교할 때 약물의 용량이 동일하지 않은 한계가 있다. 투여한 SGFD를 4 g/kg·day에 가까운 치료군을 택해서 통계적으로 비교하였으나 Qian 등<sup>23)</sup>의 경우에는 투여한 SGFD가 12.5 g/kg·day로 다른 연구와 약 용량에 있어서 차이가 있다. 더 정확한 비교를 위해 약 투여 용량의 통일화가 필요하다. 또한, Liu 등<sup>16)</sup>, Liu 등<sup>17)</sup>, Jing 등<sup>13)</sup>과 Liu 등<sup>14)</sup>, Yuan 등<sup>12)</sup>, Yuan 등<sup>15)</sup>은 약 용량의 설계가 동일한 반면, 결과값은 정반대를 나타냈다. 이

는 전자 문헌들과 후자 문헌들은 쥐 개체수에서 차이를 보이는데, 후자 문헌들의 쥐 개체수가 전자 문헌들에 비해 2배 정도 많게 동원되었다. 개체수가 많아지며 확률상의 오차가 줄어들어 결과값이 다르게 나온 것으로 생각된다.

이상의 연구 결과를 종합하면 SGFD은 AI와 관절 조직 손상의 수복을 개선하는 데 효과가 있으며, 이러한 효과는 염증성 사이토카인의 용량과 발현이 감소된 결과와 관련이 있을 것으로 생각된다. 또한, 약 투여 용량의 표준화를 위해서 추가 연구와 임상 적용에 대한 충분한 연구가 진행된다면 류마티스 관절염의 양약 대체재로서 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 결론»»»»

본 연구에서는 류마티스 관절염 백서모델에서 SGFD의 효과를 알아보려고 선정된 15개의 문헌을 대상으로 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다. 그 결과 AI, 혈청 내 염증성 사이토카인의 수치, 발의 부음 정도를 통계적으로 유의하게 개선시킴을 확인할 수 있었다. 비록 동물 실험의 특성상 바로 임상에 적용하기에는 무리가 있고 약의 용량이 표준화되어 있지 않지만, 보편적으로 처방되고 있는 양약과 효과에 있어서 차이가 나지 않으므로 대체제 적용의 가능성을 기대할 수 있고, 류마티스 관절염의 한약 치료에 있어서 표준화에 기여할 것으로 생각된다.

## References»»»»

1. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356-61.
2. Cai Y, Zhang J, Liang J, Xiao M, Zhang G, Jing Z, Lv L, Nan K, Dang X. The burden of rheumatoid arthritis: findings from the 2019 Global Burden of Diseases study and forecasts for 2030 by Bayesian age-period-cohort analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(4):1291.
3. Aletaha D, Josef S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-72.

4. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;9(11):CD008872.
5. Zhang JY. Effects of Shaoyao Gancao Fuzi Decoction on rheumatoid arthritis and influence of serum VEGF expression. *Forum On Traditional Chinese Medicine*. 2017;32(2):32-4.
6. Zhang W. Effect of Shaofan FuZi Decoction on inflammatory response and joint activity of rheumatoid arthritis patients with cold-dampness obstruction. *Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*. 2021;21(12):24-6.
7. Zheng W, Zhu Y, Ma J, Zhuge Y, Liu X, Zhang J, Hou X. Clinical observation on jiawei shaogan Fuzi decoction combined with western medicine in the treatment of 30 rheumatoid arthritis patients with cold-damp obstruction syndrome at active phase. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2018;59(9):760-4.
8. Trentham DE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collage an experimental model of arthritis. *Journal of Experimental Medicine*. 1997;146(3):857-68.
9. Pearson CM. Development of arthritis, periartthritis and periostatis in rat given adjuvants. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1956; 91(1):95-101.
10. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14:43
11. Wang ZE, Yang JF, Yang Y, Zhang TC. Effect of Jiawei Shaogan Fuzi Decoction on blood rheology of rats with adjuvant arthritis. *Journal of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine*. 2007;8(6):14-5.
12. Yuan F, Zhu YL. Mechanism study of modified Shaogan Fuzi Decoction on the angiogenesis inhibitor factors in the synovial of rats with collagen-induced arthritis. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2014; 33(7):551-4.
13. Jing WX, Hou XJ, Sun WY, Yao ZQ, Zhu YL. Adding Shaogan Fuzi Tang to influence of relative gene expression of the JAK/STAT signaling pathway of the joint synovial tissue in CIA rat. *Acta Chinese Medicine*. 2016;31(4):545-9.
14. Liu Y, Zhu YL, Hou XJ, Zhu YL. Effects of modified Shaogan Fuzi Decoction on angiogenesis relating factors in the synovial tissue of CIA rats. *Global Traditional Chinese Medicine*. 2015;8(6):692-6.
15. Yuan F, Hou XJ, Liu XP, Liu Y, Zhu YL. Influence of modified Shaogan Fuzi Decoction on expressions of OPG-RANKL of rats with typeII collagen-induced arthritis. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 2015;30(5):1661-5.
16. Liu XP, Ma JF, Zheng W, Hou XJ, Zhu YL. Effects of Shaogan Fuzi Decoction on expression of Egr2/Egr3 and the signal pathway in collagen-induced arthritis rats with syndrome of cold. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 2018;33(7):2811-6.
17. Liu XP, Ma JF, Zheng W, Hou XJ. IFN- $\gamma$  and IL-17A in rats with CIA cold syndrome treated by modified Shaogan Fuzi decoction Effect of expression. *Global Traditional Chinese Medicine*. 2018;11(2):167-71.
18. Dong LL, Shi L, Miao F, Feng CR, Jing WX, Jia ZH, Zhao YY, Sun WY. Mechanism of Shaogan Fuzi decoction for rheumatoid arthritis based on TMT quantitative proteomics technology. *Central South Pharmacy*. 2021; 19(3):402-12.
19. Zhang YT, Hou XJ, Liu XP, Zhy YL. Effect of modified Shaogan Fuzi Decoction on the pathology of joint synovium and expression level of serum IL-2, IL-17A and TNF- $\alpha$  in rats with collagen induced arthritis). *Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*. 2021;40(1):93-7.
20. Dong LL, Feng CR, Zhao YY, Shi L, Wu SY, Jiang WX, Jia ZH, Sun WY. Effect and mechanism of Shaogan Fuzi decoction on rats with collagen induced arthritis based on PPAR- $\gamma$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Central South Pharmacy*. 2022;20(1):45-51.
21. Kang TL, Xi YJ, Qian TL, Zhu YL, Hou XJ. Jiawei Shaogan Fuzi Decoction regulates PI3K /Akt signaling pathway to reduce rheumatoid arthritis related research on the progress of interstitial lung disease. *Global Traditional Chinese Medicine*. 2022;15(11):2071-7.
22. Shi L, Zhao YY, Feng CR, Miao F, Dong LL, Wang TQ, Stalin A, Zhang JY, Tu JR, Liu KX, Sun WY, Wu JR. Therapeutic effects of shaogan fuzi decoction in rheumatoid arthritis: network pharmacology and experimental validation. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:967164.
23. Qian TL, Zhang YT, Hou XJ, Liu XP, Zheng W, Kang TL, Wang HY. Effect of modified Shaogan Fuzi decoction on the inflammation in old rats with collagen-induced by early growth reactive protein 2 regulation. *Global Traditional Chinese Medicine*. 2022;15(3):370-7.
24. Xi YJ, Kang TL, Qian TL, Hou XJ, Zhu YL. Effect of modified Shaogan Fuzi Decoction on the pathology of lung interstitium and expression levels of serum KL-6, IL-6 and IL-17 in CIA rats. *Jilin Journal of Chinese Medicine*. 2022;42(6):703-7.
25. Zhao YY, Dong LL, Feng CR, Shi L, Maio F, Wu SY,



- Jing WX, Jia ZH, Sun WY, Lyu P. Mechanism of Shaogan Fuzi decoction for rheumatoid arthritis based on serum metabonomics. *Central South Pharmacy*. 2022; 20(9):2059-67.
26. Peter S, Stefan S, Rolf M, Peter P. Synthesis and Degradation of Hyaluronate by Synovia from patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1995;22(3):400-5.
  27. Kwon YJ, Shung SJ, Kim TY, Park MC. 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. *The Journal of the Korean Rheumatism Association*. 2010; 17(2):153-61.
  28. Joosten LA, Helsen MM, van de Loo FA van de Berg WB. Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/a mice: a comparative study using anti-TNF alpha, anti-IL-1 alpha/beta, and IL-1Ra. *Arthritis & Rheumatology*. 1996;39(5):797-809.
  29. Song CY, Xu YG, Lu YQ. Use of *Tripterygium wilfordii* Hook F for immune-mediated inflammatory diseases: progress and future prospects. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*. 2020;21(4):280-90.
  30. Ru Y, Luo Y, Zhou Y, Kuai L, Sun X, Xing M, Liu L, Lu Y, Hong S, Chen X, Song J, Luo Y, Fei X, Li B, Li X. Adverse events associated with treatment of *Tripterygium wilfordii* Hook F: a quantitative evidence synthesis. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:1250.
  31. Obiri DD, Osafo N, Ayande PG, Antwi AO. *Xylopiya aethiopica* (Annonaceae) fruit extract suppresses Freund's adjuvant-induced arthritis in Sprague-Dawley rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;152(3):522-31.
  32. Park BH. Commentary on clinical application of Sang-Han-Ron. 1st ed. Euibang. 2004:220-2.
  33. Brand DD, Latham KA, Rosloniec E. Collagen-induced arthritis. *Nature Protocols*. 2007;2(5):1269-75.
  34. Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*. 2016; 455:161-71.

**Appendix.** Search strategy

1. rat
2. mice
3. 1 OR 2
4. Shaoyao Gancuo Fuzi
5. arthritis
6. pain
7. 5 OR 6
8. 3 & 4 & 7