

원저

PubMed 검색을 이용한 관절염 관련 봉독 연구에 대한 고찰

김태우 · 고흥균 · 박동석 · 이재동

경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

The Study on Bee Venom Related to Arthritis in PubMed.

Tae-Woo, Kim · Hyung-Kyun, Koh · Dong-Seok, Park · Jae-Dong, Lee

Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine in Kyung-Hee University

Objective : To research the trends of the study related to bee venom and arthritis, and to establish the hereafter direction of the study on bee venom herval acupuncture.

Method : We searched in PubMed, with bee venom and arthritis (with abstract).

Results : 1. We searched 15 Papers, and the pattern of the was as follows: Experimental study(13 Papers), Epidemiologic study(2), Review study(1).

2. The type of the experimental studies(12 Papers) was as follows: In vivo(6 Paper), In vitro(6). And the involved components of bee venom were as follows: Bee venom itself(6 Papers), Melittin(3), PLAP(1), PLAP & Melittin(1), Adolapin(1).

3. Among the experimental studies(12 Papers), the mechanism of inflammation was 10 papers (Inhibition 7, Inducer 3), and the effect of bee venom herbal acupuncture therapy were 2 papers.

Key words : bee venom, arthritis, melittin

· 접수 : 8월 12일 · 수정 : 8월 15일 · 채택 : 8월 25일

· 교신저자 : 이재동, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희대부속한방병원 침구과(Tel. 02-958-9208)

E-mail : ljdacu@khmc.or.kr

I. 서론

관절염은 임상적으로 자주 접하게 되는, 관절을 침범하는 모든 염증을 일컫는 임상적인 용어로, 골관절염과 류마티스 관절염이 대표적이고, 이 외에 화농성 관절염, 결핵성 관절염, 통풍성 관절염 등이 있다. 골관절염은 퇴행성 관절염으로 관절병변 중 가장 빈도가 높은 질환으로 노년기에 주로 체중이 실리는 관절에 발생되어 관절 연골판의 국소적인 퇴행성 변화로 인해 증상이 발현되는 질환이다. 류마티스 관절염은 만성관절염 중 퇴행성 관절염 다음으로 흔히 볼 수 있는 질환으로서, 아직 확실한 원인이 밝혀지지 않은 자가면역성 기전으로 생각되는, 만성 전신성 염증병변이다. 이는 전 여성의 0.5~3.8%와 전 남성의 0.15~1.3%로 높은 빈도를 보이며, 여성이 남성보다 약 3배 가량 호발하나 50세 이후에는 성에 따른 빈도는 비슷하다. 연령은 약 70%가 20대에서 30대 사이로 비교적 젊은 층에서 호발하고 있다¹⁾. 이의 치료로는 NSAIDs, DMARD (disease modifying antirheumatic drug) 등의 약물치료와 수술, 재활치료가 행해지고 있으며, 그 외에 다른 여러 치료들이 시도되어지고 있지만, 일반적으로 만성 질환의 대명사로 알려진 것처럼 긴 경과를 가지면서 진행되는 질환이고, 대개의 환자에서 악화일로로 경과를 보이는 것이 일반적이다.

蜂毒藥鍼(Bee venom Herbal acupuncture)이란 꿀벌의 독낭에 들어있는 봉독을 추출, 가공하여 질병과 유관한 부위 및 穴位에 주입함으로써 刺鍼 효과와 봉독의 생화학적 특이물질이 인체에 미치는 약리 작용을 동시에 이용한 新鍼療法의 일종으로 2000년 전부터 민간요법의 하나로 각종 동통 질환에 응용되어 왔다²⁾. 국내에서는 암 관련 봉독 연구 및 통증 관련 봉독 연구를 비롯하여, 이미 20여 편

이상의 봉독 관련 논문이 나와 있으며, 외국에서도 미국, 중국, 러시아, 영국, 독일, 스페인, 그리스 등 여러 국가에서 봉독에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있고, 또한 최근 임상적으로 각종 관절염에 많이 활용되고 있는 실정이다^{3),4)}.

이에 본 논문에서는, 관절염에 있어 봉독과 관련된 논문을 미국 국립의학도서관(NLM, National Library of Medicine) Medline Database인 PubMed를 이용하여 검색, 분석한 후, 봉독의 관절염 치료 효과에 대한 작용기전을 파악하여, 앞으로의 방향성을 모색하고, 향후 봉독 약침의 연구에 보탬이 되고자 한다.

II. 본론

PubMed에서 bee venom(bee venom therapy, apitoxin, apitherapy, bee sting, bee sting therapy) AND arthritis의 검색어로 with abstract의 limit를 두어 검색한 결과 총 16종의 Journal에서 20편의 논문이 검색되었다. 이 중 봉독의 관절염 치료와 무관한 것 5편을 제외한 15편의 논문은 다음과 같다.

No. 1⁵⁾

Bee venom pretreatment has both an antinociceptive and anti-inflammatory effect on carrageenan-induced inflammation.(봉독 전처치는 carrageenan 유도의 관절염에 항동통과 항염증의 효과를 가진다.)

Abstract

봉독 주사는 동통과 통증과민을 일으킨다고 보고되어져 왔지만, 또한 염증에 항동통과 항염증 효과가 있다는 모순되는 문헌자료가 있다. 이런 점에서

보면 류마티스 관절염 같은 만성 염증 질환 치료와 통증을 감소시키기 위해 동양의학에서는 전통적으로 봉독이 사용되어져 왔다. 이 논문은 정상 상태에서는 봉독이 급성 통증을 일으키지만 국소적 염증 상태에서는 항염증성과 항동통의 항원을 제공할 수도 있다는 가설을 시험하기 위해 고안되었다. 이 실험은 carrageenan 유도, 급성적인 발의 부종과 열이 동반되는 통각과민에 대한 봉독 전처리의 효과를 평가하기 위해 디자인되었다. 게다가 말초 염증에 의해 유발된 척수의 Fos expression이 양적으로 분석되었다. 정상 동물에서는 뒷다리에 봉독을 피하 주입하는 것이, 인지할 만한 동통이 있을 때의 행동과 통각과민 없이, 척수 Fos expression의 경미한 증가가 발견되었다. 반대로 carrageenan 주입 전에 봉독 전처리를 한 것은 carrageenan 주입에 의해 유발된 발의 부종과 열이 동반된 통각과민 모두를 억제하였다. 게다가, 발의 부종의 변화 비율과 척수에서의 Fos positive neuron의 표현 사이에 명확한 상관관계가 있었다. 그러므로 봉독의 전처리는 carrageenan 유도의 염증성 동통에 항동통과 항염증의 효과를 가진다는 결론이 나온다. 만성 염증성 질환과 관련이 있는 동통과 부종의 치료에 봉독의 적용이 유용할 지도 모른다는 것을 이 통제는 제안하고 있다.

No. 2⁶⁾

Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. (경혈에의 봉독주입은 부종과 동통을 수반한 관절염을 감소시킨다.)

Abstract

봉독은 전통적으로 동양의학에서 류마티스 관절염과 같은 염증성 질환을 치료하고 동통을 감소시키는 데 사용되어져 왔다. 몇몇의 조사자들이 봉독의

항염증 효과를 평가하기는 했지만 봉독의 염증성 통증에 대한 항동통 효과는 아직 조사되지 않았다. 실험 동물에 있어 이전의 논문은, 관절염에 대한 봉독의 치료 효과는 투여된 자리에 의존한다고 제안된다. 잠재적 자리의 특수성 때문에 이 논문은 만성 관절염의 동물 모델에 경혈이라는 특수한 자리인 족삼리에 봉독을 주입한 것과 비경혈 자리에 주입한 것의 항동통 효과를 비교하기 위해 디자인 되었다. 인위적 유발에 의한 발의 부종을 드라마틱하게 감추어 주기 위해 하루에 kg당 봉독 1mg의 피하 주입의 치료가 행해졌다.

봉독 치료는 유발된 관절염의 동통 행위(기계적 그리고 열이 있는 통각과민의 동통 점수)를 유의성 있게 감소시켰다. 이러한 봉독의 항동통과 항염증 효과는 봉독 치료 후 12일과 21일에 걸쳐 관찰되었다. 더군다나 봉독 치료는 인위적 주입으로 유발된 요추의 척수 Fos 수치를 주입 후 3주 후에 유의성 있게 억제하였다. 결국 비경혈 부위에는 봉독 주입과 비교하여, 족삼리라는 경혈 자리에의 봉독 주입은, 유의성 있게 관절염의 동통에 큰 진통의 효과를 나타내었다.

이 연구는 쥐에서 인위적으로 유발된 관절염에 있어 족삼리라는 경혈자리에 봉독을 주입하는 것이 항동통과 항염증의 효과를 나타낸다는 것을 보여준다. 이러한 것은 류마티스 관절염의 오랜 기간의 치료를 위해 봉독이 훌륭한 대체의학이 될 수 있다는 가능성을 높여준다.

No. 3⁷⁾

Beekeeper' arthropathy. (양봉업자의 관절증)

Abstract

서론 : 양봉업자에게 영향을 주는, 관찰된 관절증의 임상적, 분석적, 그리고 방사선학적 특징을 기술하기 위함.

방법 : 양봉과 관련된 급, 만성 관절염의 존재를 평가하기 위한 평균 연령 42세(16~66세)의 34환자(여자2, 남자 32)의 기대되는 연구. 모든 환자들은 Fuenlabrada de losMontes(1300거주민)라는 같은 마을에서 일하며 살고 있었는데, 그곳은 180명의 양봉업자들이 있다. 유전병학적인 연구는 그들의 50% 이상이 꿀 채취 시기인 8월 동안 손에 관절염을 가진 경험이 있다고 보고했다.

결과 : 급성 관절염이 10환자에게서 관찰되었다. 대부분의 경우에서 통증과 민감, 관절 부종과 따듯함이 있었다. 만성 관절증이 32환자에게서 체크되었다. 민감성은 16 경우에 있었고, 활액의 두꺼워짐이 12 경우, 관절의 운동성 제한이 8 경우, 뼈의 부종이 15 경우, 관절 기형이 13환자에게 있었다. 방사선학적 연구는 말초 관절의 연부조직 부종, 뼈의 경화, 골막염, 뼈의 융합, 연골하 낭종, geodes, 골극, 관절 협소화를 보여주었다.

결론 : 양봉업자는 명확히 벌침과 관련된 관절 질환을 가지고 있다. 원인은 미상이다. 기계적 사고, 독성분, 감염, 그리고 외부 물체의 활액염이 이 증후의 병리에 영향을 준다고 생각되어지는 요소들이다. 우리는 양봉업자의 관절증 상태를 지적하고 그것이 직업병이라고 생각한다.

No. 4⁸⁾

Venoms, copper, and zinc in the treatment of arthritis.(관절염 치료에 있어 독, 구리 그리고 아연)

Abstract

이 글은 관절염의 치료에 있어 독과 구리, 아연 사용을 토론했다. 저자는 독사, 벌, 개미의 독의 역사와 효과를, 항염증의 치료에서 이러한 재료들이 환자의 증상 경감을 도와줄 수 있는지를 결정하기 위해 조사하였다. 구리와 아연의 연구는 치료적인

이득을 제공할 지도 모르지만, 관절염 치료에서 이러한 요소들의 잠재적 역할에 대한 확고한 일치는 없다.

No. 5⁹⁾

Melittin binds to secretory phospholipase A₂ and inhibits its enzymatic activity.(Melittin은 분비성 PLA₂(secretory phospholipase A₂: sPLA₂)에 결합하여 그의 효소성 활성을 억제한다.)

Abstract

합성 melittin은 sPLA₂(secretory phospholipase A₂)의 효소성 활성을 억제하는데, PLA₂는 봉독과 뱀독, 소의 췌장, 배양기(e.g., [14C]-phosphatidylcholine or phosphatidylethanolamine vesicles and [3H]-oleic acid-labeled E.coli)에 상관없이 류마티스 관절염 환자의 활액을 포함하여 많은 원천에서 얻어진다. Lineweaver-Burk 분석에서 보면 melittin은 봉독 PLA₂의 비경쟁적 억제자였는데, 이는 200 to 50 units/min/mg의 단백질로부터 Vmax의 변화를 가져왔다. Km은 변화되지 않았다(0.75 nmole).

melittin은 30:1의 비율(melittin: enzyme)에서 정제된 봉독의 PLA₂ 활성을 대략 50%를 억제하였다. 효소 동력학이 PLA₂-melittin의 상호작용을 나타내 주는 것이기 때문에, melittin-sepharose 친화력 기둥이 인간의 혈청의 PLA₂를 정제하는데 사용되었다. 게다가 biotinylated melittin이 입혀진 ELISA plates와 avidin-peroxidase를 사용하여 생물학적인 액체에서의 PLA₂ 활성을 정량화하기 위하여 효소 배열 분석이 개발되었다. 이러한 관찰은 PLA₂의 분리와 정량을 위해 편리한 기초를 제공할 뿐 만 아니라 잠재적 치료의 중요성을 가질 수도 있다.

No. 6¹⁰⁾

Phospholipase A₂-activating protein induces the synthesis of IL-1 and TNF in human monocytes.(PLA₂ 활성화 단백질(phospholipase A₂ activating protein: PLAP)은 IL-1(interleukin-1)과 human monocytes의 TNF(tumour necrosis factor) 합성을 유발한다.)

Abstract

PLAP(phospholipase A₂ activating protein)는 eicosanoid 생성에 주요한 매개자이다. 또한 PLAP는 류마티스 관절염 환자의 활액에서 높은 농도로 발견될 수 있고, 동물 관절에 PLAP를 주사하면 류마티스와 비슷한 염증이 나타난다. PLA₂ 효소의 활성화와 eicosanoid의 생산 전에 TNF- α 와 IL-1 beta는 PLAP 형성을 자극한다는 것을 우리는 전에 보여주었다. 염증 반응에서 찾아지는 기전을 더 연구하기 위해 우리는 인간의 말초혈액의 단핵구의 TNF와 interleukin-1의 분비를 자극하는 PLAP의 능력을 조사하였다. TNF와 IL-1 단백질의 수준은 ELISA로 측정되었고, IL-1 mRNA는 Northern blotting으로 결정되었다. PLAP와 PLAP peptide, 그리고 PLAP와 상동성인 봉독의 PLA₂ 활성화자인 melittin은 모두 시간과 양에 의존하는 식으로 IL-1과 TNF 생산을 증가시켰다. 열로 변성된 PLAP와 부적절한 단백질인 actin은 이러한 효과를 나타내는데 실패하였다. PLAP의 TNF와 IL-1의 자극은, arachidonic 혹은 linoleic acid 같은 free fatty acids를 가진 상호치료의 세포와 함께 증가될 수 있다. 이러한 결과는 PLAP의 합성이 cytokines에 의해 자극될 수 있다는 것을 나타낼 뿐 만 아니라, PLAP가 cytokine의 합성을 통제하여 면역이나 염증 반응을 영존하게 할 지도 모른다는 것을 나타낸다.

No. 7¹¹⁾

Modulation of alpha 1-acid glycoprotein (AGP) gene induction following honey bee venom administration to adjuvant arthritic (AA) rats; possible role of AGP on AA development.(보조적 관절염 쥐에의 꿀벌 봉독 투여에 따르는 alpha 1-acid glycoprotein(AGP) gene 유도의 조정; 보조적 관절염 발생에서의 AGP의 가능한 역할)

Abstract

인위적 유발 관절염에 봉독의 주입은 쥐에서 유의성 있는 관절염의 억제와 질병의 초기 상태에서 간의 급성 상태의 alpha 1-acid glycoprotein (AGP) 유전자 유도의 유의성 있는 억제를 가져왔다. 인위적 유발 관절염에 AGP의 투입은 관절염 진행의 가속화와 질병의 기간 및 심각성의 증가를 가져왔다. IL-1, IL-6, tumour necrosis factor (TNF), 그리고 glucocorticoids는 홀로는 봉독 매개의 AGP 유전자의 감소에 대한 책임이 없다. 이러한 결과는, 인위적 유발 관절염과 봉독 치료된 인위적 유발 쥐에서 AGP의 표현이 여러 가지 요소의 상호작용을 포함하고, 또한 AGP는 인위적 유발 관절염의 진행에 어떤 역할을 담당하고 있다는 것을 나타낸다.

No. 8¹²⁾

Human rheumatoid synovial cell stimulation by the membrane attack complex and other pore-forming toxins in vitro: the role of calcium in cell activation.(막 공격 복합체(MAC)와 또 다른 구멍을 형성하는 독성에 의한, 생체외에서 인간의 류마티드 활액의 세포 자극: 세포 활성화에서의 칼슘의 역할)

Abstract

배양된 인간의 류마티스 활액의 세포(HRSC)에 대해서 비치명적인 양의 다양한 구멍을 형성하는 항원의 효과가 조사되었다.

비치명적 보체의 막 공격과 비치명적인 양의 melittin, perforin, ionomycin 모두는 인간의 류마티스 활액 세포로부터 二狀性의 prostaglandin E₂(PGE₂), 처음 1시간 발생하는 초기 분비와, 두 번째 4시간 후의 좀 더 큰 상태 개시와 24시간 동안 계속되는 것이다. 비치명적 공격의 모든 상태에서, 세포외의 칼슘의 제거는 PGE₂를 없앴다. 800ng/10(6)에서 약 300ng/10(6)의 세포로부터의 막공격복합체(MAC)의 비치명적인 양으로 유발된 두 번째 상태의 분비는 G-단백 활성의 조절로 감소되었다. 비치명적 수준의 MAC는 또한 24시간 이상 HRSC로부터 IL-6(interleukin-6)의 분비를 유발했는데, 200ng/10(6) 세포의 수준에서의 기본과 비교하여 550ng/10(6) 세포에 24시간에 도달하는 수준으로 되었다. 비치명적 보체 막 공격에 따라 살펴보면 IL-1 α의 인지할 만한 분비는 어느 순간에도 없었다. 이 결론은 류마티스 관절염과 관련하여 막공격 세포가 염증을 유발하는 초기의 매개체로서 역할을 한다는 것을 가정할 수 있다.

No. 9¹³⁾

Rheumatoid arthritis synovial fluid phospholipase A₂ activating protein(PLAP) stimulates human neutrophil degranulation and superoxide ion production.(류마티스 관절염 활액의 phospholipase A₂ activating protein (PLAP)은 인간의 중성구 분리와 거대 산화물 이온(O₂⁻)생산을 자극한다.)

Abstract

류마티스 관절염은 엄청난 eicosanoid의 생산으로 특징 지워지고 phospholipase 효소는 eico-

sanoid 합성에서 단제를 제한하는 비율이다. 우리는 이미 류마티스 관절염 환자의 세포가 PLA₂ 효소 활성을 강화한다는 것을 보여주었다. 최근 류마티스 활막액에서 PLAP라는 활성 단백질을 분리했다. 이 새로운 인간의 단백질은 봉독의 phospholipase 활성 단백질인 melittin과 생화학적으로 항원적으로 유사성이 있다. melittin이 중성구의 분리와 O₂⁻형성을 유발한다고 보고되어지기 때문에, 또한 lysosome 효소와 O₂⁻의 많은 유리가 류마티스 관절염의 병리에 관련되기 때문에, 우리는 중성구의 기능을 유도하는데 PLAP의 역할에 대해 조사하였다.

No. 10¹⁴⁾

Bee venom, adjuvant induced disease and interleukin production.(봉독, 보조약으로 유발된 질병과 interleukin 생산)

Abstract

봉독 치료한 쥐의 비장세포에서의 생체의 유사분열 촉진 반응과 interleukin 생산이 대조군과 비교하여 상당히 감소되었다. 생체외에서 이 배양에 IL-1(interleukin-1)혹은 IL-2의 첨가는 정상 수준보다 증가를 가져왔다. 이러한 결과는 생체 내에서 봉독의 치료는 대식세포에 의해 직접적으로 IL-1의 생산에 영향을 준다는 가정이 나온다. 봉독의 치료는 유도된 질환의 진행에 대식세포의 기능을 방해함으로써, 그리고 아마도 질병유도에 포함될 수도 있는 내생적인 바이러스의 활성을 방해함으로써 영향을 미친다.

No. 11¹⁵⁾

Bee venom melittin blocks neutrophil O₂⁻ production.(봉독의 melittin은 중성구의 O₂⁻생산을 막는다.)

Abstract

봉독이 관절염의 치료를 위해 돼지의 약으로 사용된다. 그것은 류마티스 질환의 동물 모델에서 항염증의 효과를 가지고 있다. 우리는 superoxide (O_2^-)와 hydrogen peroxide의 인간에 있어 중성구의 생산에 대한 봉독의 효과를 연구했고, 잠재성이 있으며 독성이 없고 용량에 비례하는 생산 억제를 한다는 것을 알아냈다. 봉독의 주성분인 melittin(50~70%)은 calmodulin에 높은 결합력을 보여준다. astrifluoperazine같은 calmodulin과 결합하는 약물은 인간의 중성구에 의해 O_2^- 생산을 방해한다. 이러한 이유로 인간의 말초혈액의 백혈구에 의한 O_2^- 생산에 대한 melittin이나 봉독의 다른 peptide의 효과를 조사했다. 우리는 봉독에서 효과가 없는 다른 성분과 비교하여 melittin이 전 혹은 후자극 모두 O_2^- 의 생산을 억제한다는 것을 알아냈다. 산소기와 염증 세포로부터의 그들의 유도체가 염증 동안 발생하는 조직 손상에 얽혀있게 된다. 억제는 세포에 직접적인 영향에 기인하고, 척도적인 매개나 비돌연변이, 독성, 청소에 기인하는 것은 아니다. 우리는 melittin이 작은, cationic의, amphipathic의, calmodulin에의 결합성의, 막의 활성의, O_2^- 생산의 억제 펩타이드의 원형으로 작용한다고 가정되고, radical production의 생체 내에서의 규칙성에 있어 역할을 담당할 수 있는 펩타이드의 모델을 생각할 수 있다.

No. 12¹⁶⁾

Effect of honeybee(*Apis mellifera*) venom on the course of adjuvant-induced arthritis and depression of drug metabolism in the rat. (쥐에서 인위적 유발의 관절염과 약물대사의 억제에 대한 꿀벌 독의 효과)

Abstract

*Mycobacterium butyricum*으로 유발된 관절염

을 억제하는 꿀벌의 능력이 Lewis 쥐에서 연구되었다. 하루에 kg당 봉독 2mg은 좌우 뒷발의 부종 감소 측정을 통해 일차, 이차 염증 반응을 억제시켰지만 없애지는 않았고, heme 대사에 관한 유발된 관절염도 또한 조사되었다.

봉독이나 보조약은 간의 δ -aminolevulinic acid의 syntase(효소), porphyrin 함유물, 혹은 ferrochelatase 활동에 영향이 없었다. 그러나 치료와 관련해서는 cytochrome P-450과 ethylmorphine N-demethylase와 benzo[a]pyrene hydroxylase의 관련 효소 활성에서는 현저하게 억제되었다. 이와는 대조적으로 둘 모두의 치료는 hepatic microsomal heme oxygenase 활성의 증가를 가져왔다. 봉독을 받은 보조 치료된 쥐는, 어느 한가지 항원이 실험동물에 주어졌을 때 관찰되는 것과 비슷한 크기의 heme 대사에서의 변화를 보여주었다.

봉독은 암컷의 쥐에서 수컷보다 더 많이 보조적으로 유발된 관절염을 억제하는 것을 보여주었지만, heme 대사에 있어서는 암컷, 수컷이 비슷했다. 봉독이나 보조약에 의해 이끌어낸 heme 대사에서 관찰된 변화는 hepatic microsomal enzymes의 변화를 유발하는 면역체계의 동요의 가능성을 강하게 시사한다.

No. 13¹⁷⁾

Adolapin--a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. (Adolapin--봉독으로부터 새로이 분리된 항동통, 항염증 polypeptide)

Abstract

Adolapin은 두 가지 과정으로 분리되었다.: Gel 여과와 CM cellulose에서의 색층분석법. SD 전기영동법에 의해 규정된 polypeptide의 분자량은 대략 11500과 11092였다. Adolapin은 몸부림 테스트

트(ED50~0,016mg/kg)와 Randall-Sellito' test (ED50~0,013mg/kg)에 의해 진통의 효과가 보여졌다. carrageenan, prostaglandin과 관련된 유발된 쥐의 뒷다리 발의 부종과 다발성 관절염에 adolapin의 항염증 작용이 현저했다. Adolapin의 효과는 아마도 용량에 반응하는 관계성에 기인하는 것 같다. 중심 기전은 adolapin의 진통 작용에 또한 포함되는 것 같다.

No. 14¹⁸⁾

Anti-arthritic effect of bee venom.(봉독의 항 관절염의 효과)

Abstract

봉독의 피하 주입은 carrageenan 유도 발의 부종과 용량과 관련된 유발된 쥐의 관절염의 진행을 억제시켰다. 완전한 인위적 유발 목적의 주사 주입 전날 혹은 그날, 피하로 봉독을 한 용량 사용했을 때 다발성 관절염의 진행을 효과적으로 억제시켰다. 이러한 억제 효과는 용량이 지연됨에 따라 점차적으로 감소하였다. 봉독은 질병 유발 항원 주입과 함께 섞어서 주입했을 때(발바닥에) 가장 효과적인 것으로 판명되었다. 비슷하게 달걀 알부민과 같은 항원이 인위적 유발 목적의 주사와 함께 뒷다리에 주사하는 것이 관절염의 진행을 막았다. 결론은 적어도 두 가지의 기전이 봉독의 항염증 과정에 포함되는 것을 가정한다. (1) 아마도 항원경쟁에 의한 면역의 대체 (2) corticosteroid나 아직 모르는 어떤 기전에 의한 항염증 반응

No. 15¹⁹⁾

A descriptive clinical study of a type of arthritis in beekeepers of the Badajoz area of La Siberia Extremena.(La Siberia Extremena의 Badajoz 지역 양봉업자의 관절염 형태에서의 서술

식의 임상적 연구)

Abstract

배경 : 두드러기가 일과 관련되는 지에 관해, Siberia Extremadura (Spain) 지역의 양봉업자에게서 관절염이 나타나는 경우가 조사되었다. 이 글은 그러한 관절염의 임상적 특징을 기술하고 있다.

방법 : 병력, 임상적 증상, 혈액학적, 생화학적, 그리고 면역학적 분석과 함께 손, 손목, 발, 골반의 방사선학적 조사를 포함하는 원인으로 수행했던 이전의 유행병적인 연구로부터 60명이 무작위로 선택되었다.

결과 : 이 글은 연골 관절염이 감염된 관절이나 그 근처에 벌침을 쏘인 것과 관련되는 경우에 의해 특징지어 진다. 가장 흔한 방사선학적인 것은 움푹 들어간 관절 라인, 경화, 그리고 geode가 있는 것이다. 분석상으로는, eosinophilia, 혈액 분석상의 이상, 그리고 혈청 ALP의 증가이다.

결론 : 원인을 모르는 급성 염증성 연골 관절염이 기술되었는데, 이는 비대칭적으로 손에 영향을 주고, 두드러기가 일과 관련이 있는 양봉업자에게서 발견된다. 결국 그것은 관절 강직과 영구의 관절 비가동을 유발할 수 있는 만성 국소적 관절병증에 포함된다.

III. 고찰

PubMed를 통해 검색된 15편의上記 논문 중, 서로 관련성이 있는 것을 연관시켜 고찰해 본다.

논문 1과 2는 in vivo의 실험논문으로, 모두 인위적으로 유발된 쥐의 관절염에 대해 봉독을 주입함으로써 그 효과를 측정하는 논문이다. 둘의 차이는, 1은 carrageenan을, 2는 Mycobacterium butyricum을 쥐에 주입하여 인위적으로 염증을 유발한

것이 다르고, 또한 1은 단순히 봉독의 주입위치에 상관없이 관절염의 효과 측정을 한 것에 비해, 2는 봉독의 주입 위치를 족삼리라는 경혈에 하고 비교하여, 단순 봉독의 효과 입증 뿐 만이 아니라 경혈에의 봉독 주입이 더 효능이 우수하다는 결론이 도출되었다. 논문에서 항염증의 효과를 판별하는 것으로 paw volume을 측정하였고, 항동통의 효과를 판별하는 것으로는 ankle flexion test, thermal hyperalgesia test, mechanical hyperalgesia test(Randall-Sellito' test)를 사용하였다. 또한 척수의 FLI neuron(Fos-like immunoreactive neuron)을 측정하였는데, FLI neuron은 NSAIDs 치료로 척수의 FLI neuron이 감소한다는 보고가 있고, 또한 adjuvant injection 후 3주에 FLI neuron이 증가한다는 보고가 있으므로 항염증, 항동통 작용에 관련한다고 볼 수 있기 때문이다⁶⁾.

3과 15번의 논문은 역학조사로서, 논문은 양봉업자에게 있어 관절염의 여부를 임상적, 통계적으로 살펴본 것으로, 3번 논문에는 Fuenlabrada de losMontes라는 마을의 180명의 양봉업자들 중, 평균 연령 42세(16~66세)의 34환자(여자2, 남자32)를 대상으로 한 것이고, 15번의 논문은 Siberia Extremadura (Spain) 지역의 양봉업자 중 무작위로 60명을 추출하여 살펴보았다. 결론적으로 양쪽

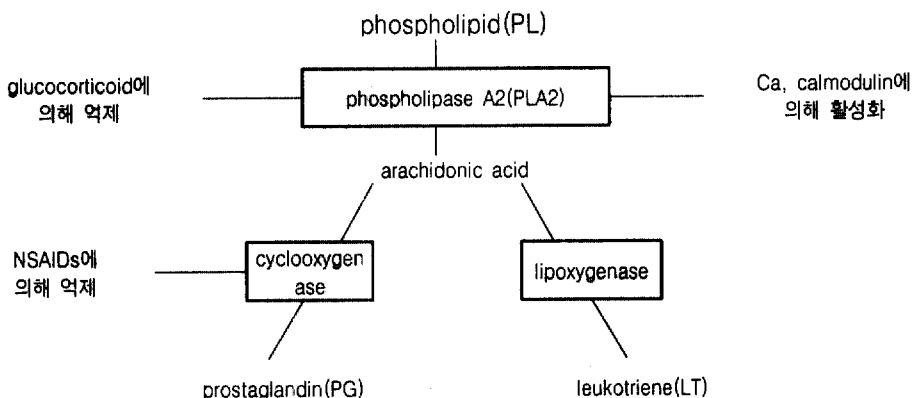
모두 관절염이 양봉업자들의 직업병 적인 면이 있다는 것을 보여준다.

4번 논문은 지금까지 발표된 봉독의 관절염에 대한 치료에 대한 논문을 review한 것으로 아직까지 일치되는 실험결과가 도출되지 않는다고 결론짓고 있다. 그러나 각 논문의 번역체계에의 영향과 항염증에 대한 가능성에 대해 언급하고 있다.

5번 논문은 in vitro로, 합성 melittin이 sPLA₂ (secretory phospholipase A₂)와 결합하여 sPLA₂의 활성을 막아 염증을 억제한다는 것인데, melittin은 봉독의 성분 중 가장 많은 부분을 차지하는 peptide component이고, sPLA₂ 또한 봉독에 함유되어 있는 enzymes이다²⁰⁾.

염증반응은 eicosanoid와 관련이 많은데, eicosanoid는 다불포화지방산의 산화물로, arachidonic acid에서 주로 생산되고, prostaglandins, leukotrienes, thromboxanes 등이 있으며, 이들은 염증을 일으키는 주요인자이다. Eicosanoid가 합성되기 위해서는 먼저 arachidonic acid가 phospholipase A₂(PLA₂)와 같은 1개(또는 그 이상)의 지방분해효소에 의해 막 인지질(phospholipid: PL)로부터 유리 또는 이동되어야 한다. PLA₂에는 심장형 PLA₂(cardiac PLA₂: cPLA₂), 세포질형 PLA₂(cytosolic PLA₂), 분비형 PLA₂(secretory PLA₂:

Eicosanoid의 생합성²²⁾



sPLA₂) 등 적어도 세 가지의 종류가 존재한다²¹⁾.

이 논문에서는, arachidonic acid에서 염증의 주요인자들이 생성되는데, 이러한 arachidonic acid가 PL로부터 생성되는 것을 활성화시키는 sPLA₂를, melittin이 결합함으로써 그 작용을 막아 염증을 억제한다는 것이다. 이전의 논문 중에는 반대의 논문이 있는데, 이는 in vivo에서 다른 종류의 PLA₂를 자극하고 있는 것으로 생각된다고 추론된다⁹⁾.

6번은 in vitro 논문으로, PLA₂ 활성화 단백질(PLAP)과 melittin이, 염증의 매개체인 IL-1과 TNF의 합성을 유발하여 염증을 일으킨다는 것이다.

염증은 흔히 세 단계, 즉 급성 염증, 면역 반응, 만성 염증으로 구분된다. 급성 염증은 조직손상의 초기 반응이다. 급성 염증은 autacoid의 분비에 의해 매개되고 대개 면역 반응으로의 진행에 앞서 발생한다. 면역반응은 면역적으로 적합한 세포가 외부 미생물이나 급성 혹은 만성 염증반응에서 발생한 항원 성분에 의해 활성화되었을 때 일어난다. 숙주에서 이런 면역반응은 침입 미생물을 포식 혹은 중화를 통해 유익할 수 있으나 한편으로는 이런 면역

반응이 기존의 해로운 과정의 해결 없이 만성 염증을 초래하여 해로운 결과를 초래할 수 있다. 만성 염증은 급성 반응에서 뚜렷치 않은 많은 매개물을 통해 일어난다. 이들의 일부는 아래의 표에서 보여 주고 있다. 이런 매개체와 관련되는 질환들에서 가장 중요한 질환의 하나가 류마티스 관절염으로 만성 염증이 뼈와 연골의 동통과 파괴를 통하여 심한 장애를 초래하고 전신성 변화로 수명의 단축을 초래할 수 있다²¹⁾.

7번 논문은 in vivo로 봉독이 AGP(α -acid glycoprotein)를 억제하여 면역체계에 관여하여 염증을 억제한다는 것이다.

AGP(α -acid glycoprotein)는 박테리아성 LPS (lipopolysaccharide), FCA(Freund's complete adjuvant), cytokine(IL-1, IL-6, TNF등)에 의해 유발되는 주요한 APP(acute phase protein)로 면역체계와 관련이 있다. 이는 림프구의 granulocyte, monocyte의 막 표면에 존재하고, macrophage의 박테리아 식균작용을 방해하며, 몇몇 T 림프구 기능을 강하게 억제하고, T 림프구의 활성을 증가시킨다¹¹⁾.

만성염증(예, 류마티스 관절염) 매개체(mediator)²¹⁾

매개체	분비 세포	일차 효과
Interleukins 1, 2, 3	대식세포(Macrophage), T 림프구(T lymphocyte)	림프구 활성화, Prostaglandin 합성
GM-CSF*	T 림프구, 혈관내피세포(endothelial cell), 섬유 화세포(fibroblast)	대식세포와 백혈구 활성화
TNF- α **	대식세포	Prostaglandin 합성
Interferons	대식세포, 혈관내피세포, T 림프구	다양한 기능
PDGF***	대식세포, 혈관내피세포, 섬유화세포, 혈소판	섬유세포 화학주성 증식

* GM-CSF(Granulocyte-macrophage-stimulating factor)

** TNF- α (Tumor necrosis factor alpha)

*** PDGF(Platelet-derived growth factor)

그렇지만 IL-1, IL-6, TNF 각각은 홀로 AGP 감소에 대한 책임은 없다¹¹⁾. 즉, 여기에 열거한 cytokine들이 염증과 관련이 있다고는 하지만²²⁾, 또한 봉독이 IL-6를 증가시킨다고는 하지만, 각각 홀로는 AGP에 대하여 영향이 없기 때문에 결과적으로는 염증의 억제를 나타내주고 있다.

8번 논문(in vitro)에서는 melittin이 二狀性으로 PGE₂의 증가를 가져온다는 것으로 처음에는 아주 높게 PGE₂의 분비를 가져오고, 나중에 다시 약간의 증가를 가져온다는 것이다. 즉, 이는 초기의 염증을 유발하는 인자로 풀이될 수 있다.

PGE₂란 PG의 일환으로 PG의 작용을 살펴보면 다음과 같다.

◆Prostaglandin(PG)작용²¹⁾²²⁾

1. 중추 신경계와 말초신경계

열-PGE₁과 PGE₂는 특히 뇌실 안으로 투여될 경우 체온을 상승시킨다. 발열인자(pyrogens)는 interleukin-1을 분비시키며, interleukin-1은 PGE₂의 생성과 분비를 촉진시킨다.

신경전달-PGE 계열의 물질들은 교감신경절후 신경종말로부터의 norepinephrine 유리를 억제하며, NSAID는 생체내 실험에서 norepinephrine 유리를 증가시킨다. 이는 prostaglandin이 신경전달물질의 분비과정에서 생리적 역할을 담당할 수 있음을 시사한다.

2. 뼈 대사- 골격근에는 prostaglandin이 풍부하게 존재하는데, 이들은 뼈모세포와 인접 조혈세포에서 생성된다. Prostaglandin의 뼈에 대한 주요 생체내 작용은 뼈의 교체를 증가시키는 것이다. 즉 뼈의 형성과 용식을 증가시킨다. 또한 염증으로 인한 뼈의 변화에도 관련이 있는 것으로 생각된다.

3. 심혈관계- PGE, PGF에 의해 말초저항이 감

소되고, 심박출량이 증가되어 모세혈관의 투과성이 증가하므로 국소부종과 발적이 나타난다.

4. 혈액- 림프구의 기능을 억제하고 면역 활동을 억압한다. PGE₂를 투여하면 B-림프구나 T-림프구를 억제하여 체액의 항체 반응을 방해할 뿐만 아니라 lymphokine의 유리를 억제한다.

5. 구심성 신경자극 및 통증- PGE와 PGI₂는 화학적 혹은 기계적 자극 효과에 대하여 구심성 신경말단을 감작시키므로 통각에 대한 역치를 낮춘다.

6. 면역계- PGE₂와 PGI₂는 corticosteroid처럼 시험관 내에서 T 세포의 증식에 영향을 미친다. 이 prostaglandin류는 interleukin-1과 2를 억제하고 대식세포 또는 다른 항원-표식세포에서 발현되는 class-II 항원의 양을 감소시킴으로서 T 세포의 클론확장을 억제한다. 염증에의 작용은 항원과 세포분열 촉진인자는 B 림프구의 증식과 형질세포로의 분화를 유도하는데 이러한 작용을 억제하여 IgM의 생성저하를 초래한다. 류마티스 관절염에서는 면역복합체가 해당 관절에 침착되어 염증반응이 야기되는데, eicosanoid는 이 염증반응을 증폭시킨다. 림프구와 대식세포는 활막에 축적되며, 다형핵구는 주로 활액에 국한되어 나타난다. 인체의 대식세포에서는 cyclooxygenase 생성물인 PGE₂가 만들어진다.

9번 논문(in vitro)은 PLAP가 중성구의 분리와 O₂⁻의 생산을 자극한다는 것으로, 중성구(neutrophil)의 세포막 자극은 산소에서 유래된 유리기(oxygen-derived free radical)들을 생산한다. Superoxide anion(O₂⁻)은 molecular oxygen의 환원에 의해 형성되는데 이것이 hydrogen peroxide와 hydroxyl radical 과 같은 다른 반응성 물질(reactive molecule)의 생산을 자극할 수 있다. arachidonic acid와 이런 물질의 상호작용은 화

학 주성 물질의 발생을 초래하여 염증과정을 지속 시키게 된다²¹⁾. 즉, 이 논문에서는 PLAP가 중성구의 분리와 O₂⁻의 생산을 자극하여, 이것이 염증을 지속시키는 요소가 될 수 있다는 것이다.

이를 11번(in vitro)의 논문과 비교해보면, 서로 상반된 결과라고 볼 수 있다. PLAP는 melittin과 유사한 물질로 11번 논문에서는 중성구와 O₂⁻생산을 억제한다고 보고하고 있다. 이러한 차이는 PLAP와 melittin의 차이로도 볼 수 있겠고, 또 하나는 calmodulin과 결합하는 약물이 O₂⁻의 생산을 방해하는데¹⁵⁾, melittin은 이러한 물질이고 앞의 그림에서 보다시피 calmodulin과 결합하여 calmodulin이 PLA₂를 활성화²²⁾ 하는 것을 억제하는 효능이 있다고 생각할 수 있다.

10번 논문(in vitro)에서는 봉독 치료가 면역 체계에서 T 세포에 직접 작용하지는 않지만, 대식세포에 영향을 주어 IL-1(interleukin-1)의 감소를 초래하고, 간접적으로 T 세포에 작용하여 IL-2의 감소를 초래한다. 즉, 면역체계를 통한 봉독의 항염증 효과를 입증하는 것이라 하겠다.

12번 논문(in vivo)은 봉독이 cytochrome P-450를 비활성화하여 결국 염증을 억제한다는 것으로, cytochrome P-450는 heme protein으로 산화 반응의 최종 단계에서 산화제로 작용하는데, 외인성 화합물의 반복된 투여에 증가되는 물질로¹¹⁾, 최근에는 arachidonic acid가 cytochrome P-450을 가지고 있는 효소들에 의하여 대사되어 염증관련 대사산물을 생성한다는 사실이 알려져 있다²²⁾. 또한 봉독이 hepatic monooxygenase에 효과가 있고, phospholipase가 monooxygenase를 억제하고, cytochrome P-450를 비활성화하여 효소활성을 감소시킨다는 보고가 있으므로¹¹⁾, 봉독이 이에 영향이 있는지를 살펴보니, 결과는 봉독이 cytochrome P-450를 비활성화하여 결국 염증을 억제한다는 것으로 귀결되었다.

13번 논문(in vivo)은 봉독의 성분인 adolapin의 효능을 살펴본 것으로, 항염증의 척도로 paw edema를 측정하였고, 항동통의 척도로 몸부림 test, Randall-Sellito' test를 사용하여 그 효과를 입증하였다. 동통의 기전으로는 prostaglandin synthase system의 억제를 통해 설명될 수 있음을 제시하고 있다⁷⁾.

14번 논문(in vivo)은 봉독을 피하주입하여 paw edema를 측정한 결과 항염증의 효과를 입증할 수 있었고, 또한 염증 항원과 같이 주입했을 때 효과가 가장 큰 것을 들어, 항원 경쟁에 의한 면역의 기전으로 설명하고 있다.

이를 종합 정리해보면 총 15편 중, 실험논문이 12편이었고, 역학조사가 2편, 종설이 1편이었다. 이중 역학조사 2편은 양봉업자의 관절염 질환에 관한 것이었고, 종설 1편은 지금까지의 봉독의 관절염 치료효과에 관한 review 논문이었다.

실험논문 12편 중, in vivo가 6편, in vitro가 6편이었으며, 임상논문은 없었다. 아마도 이는 엄격한 실험군과 대조군의 설정이 힘든 것이 한 이유가 되지 않았나 생각된다. 실험에 이용된 봉독의 성분으로는 봉독 자체가 6편으로 가장 많았고, melittin이 3편, PLAP가 1편, PLAP & melittin이 1편, adolapin이 1편이었다.

내용상으로 보면, 10편은 기전을 추론하는 것이고, 2편은 봉독의 항염증과 항동통의 효과를 입증하는 논문이었다. 10편의 기전 추론 논문 중에는 염증을 억제하는 기전이 7편으로 대다수였고, 염증을 유발한다는 것도 3편 있었다.

염증을 억제한다는 논문에는,

1. 봉독이 AGP(α -acid glycoprotein)를 억제함으로써, 면역체계에 관여하여 염증을 억제하는 것 (AGP는 granulocyte, monocyte, lymphocyte의

막표면에 존재하는 것으로 염증 발현과 관련있음)¹¹⁾,

2. 봉독이 대식세포(macrophage)에 작용하여 IL-1을 감소시키고, 간접적으로 T 세포에 작용하여 IL-2를 감소시켜 염증을 억제하는 것¹⁴⁾(IL-1, IL-2는 만성 염증의 매개체임²¹⁾),

3. 봉독이 cytochrome P-450을 억제하여 arachidonic acid가 염증 대사산물을 생성하는 것을 막는 것¹⁶⁾(Cytochrome P-450을 가진 효소에 의해 arachidonic acid는 염증을 대사산물을 생성함²²⁾),

4. 봉독이 항원 경쟁의 면역체계에 관여하여 염증을 억제시킨다는 가능성(달걀 알부민 같은 항원과 경쟁의 형태로 면역체계의 염증반응을 억제)¹⁸⁾,

5. Melittin이 PLA₂(phospholipase A₂)와 결합하여 PLA₂의 활성화를 막음⁹⁾으로서 염증 매개체의 전구물질인 arachidonic acid의 생성을 막는다는 것(염증 매개체의 전구물질인 arachidonic acid는 PLA₂에 의해 phospholipid에서 만들어짐²²⁾),

6. Melittin이 중성구의 O₂⁻의 생산을 차단하여 염증을 억제시키는 것¹⁵⁾(중성구에서 유래된 O₂⁻는 반응성 물질의 생산을 자극하고 이는 염증을 전구물질인 arachidonic acid와 상호작용하여 염증을 지속시킴²¹⁾),

7. Adolapin이 prostaglandin 합성 기전을 억제⁷⁾하여 항염증과 항동통의 효능이 있다는 것이다(prostaglandin은 arachidonic acid에서 유래된 염증을 대사산물임²²⁾).

염증을 일으킨다는 논문에는,

1. Melittin과 PLAP(phospholipase activating protein)가 염증매개체인 TNF- α (tumor necrosis factor- α)와 IL-1(interleukin-1)에 상호작용을 한다¹⁰⁾는 것이고(이는 melittin과 PLAP 각각을 실험한 것이고, 이보다 최근의 논문에서는 봉독의 성분인 melittin이 PLA₂와 결합하여 PLA₂의 염증과정을 막는다는 것이 있음⁹⁾),

2. Melittin이 부수적으로 PGE₂ 분비를 가져온다¹²⁾는 것(PGE₂는 염증 대사산물로, 봉독 주입 후 48시간 동안 부종이 지속된다는 보고도 있고⁶⁾, 이 또한 한 성분만의 실험임),

3. PLAP가 neutrophil degranulation과 O₂⁻생산을 자극한다¹³⁾는 것이다(Melittin이 PLAP와 유사한 구조물¹⁰⁾이라는 것을 생각하면, 이는 위의 6번 내용과 상반되는 것인데, 이 또한 각각 성분의 실험이라는 점과, melittin과 같은 물질은 calmodulin과 결합을 잘 하는 물질로¹⁵⁾, PLA₂의 활성화 물질인 calmodulin²²⁾과 결합하여 그 기능을 저해한다 것으로 봉독의 염증 억제 기전은 이해 가능함).

지금까지 살펴본 결과 봉독 치료에 대해 사람에게 직접 적용시킨 것은 없었고, 치료 기전은 주로 염증 기전에 대한 것이었으며, 각각의 논문이 다른 방향에서 작용하고 있었다. 앞으로 사람에게 직접 치료한 임상논문이 필요할 것으로 생각되며, 그 작용 기전에 대해서도 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

IV. 결론

PubMed에서 bee venom(bee venom therapy, apitoxin, apitherapy, bee sting, bee sting

therapy) AND arthritis로 검색한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 15편이 검색되었으며, 이 중 실험 논문이 12편으로 대부분이었고, 역학조사가 2편, 중설이 1편이었다.

2. 실험 논문 중, in vivo가 6편, in vitro가 6편이었고, 실험에 이용된 봉독의 성분으로는 봉독 자체가 6편으로 가장 많았고, melittin이 3편, PLAP가 1편, PLAP & melittin이 1편, adolapin이 1편이었다.

3. 실험논문 12편 중, 염증 기전에 관한 것이 10편으로, 이 중 염증억제 기전이 7편으로 대부분이었으며 염증유발 기전 또한 3편 있었는데, 접근하는 염증작용의 기전에는 약간의 차이들이 있었다. 나머지 2편은 기전과는 상관없는 봉독 자체의 효과 입증에 관한 것이었다.

V. 참고문헌

- 대한병리학회. 병리학. 서울:고문사. 1997:116-1170.
- 김지영, 고희균, 김용석, 박영배, 김창환, 강성길. 봉독약침요법의 항염증 작용에 관한 실험적 연구. 대한침구학회지. 1998;15(1):317-331
- 윤형석, 이재동, 이운호. 암 관련 봉독 연구에 대한 고찰. 대한침구학회지. 2000;17(4):69-78
- 윤형석, 김용석, 이재동. 통증 관련 봉독 연구에 대한 고찰. 대한약침학회지. 2000;3(1):157-175
- Lee JH, Kwon YB, Han HJ, Mar WC, Lee HJ, Yang IS, Beitz AJ, Kang SK. Bee venom pretreatment has both an antinociceptive and anti-inflammatory effect on carrageenan-induced inflammation. J Vet Med Sci. 2001 Mar;63(3):251-9.
- Kwon Y, Lee J, Lee H, Han H, Mar W, Kang S, Beitz AJ, Lee J. Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. Pain. 2001 Feb 15;90(3):271-80.
- Cuende E, Fraguas J, Pena JE, Pena F, Garcia JC, Gonzalez M. Beekeeper' arthropathy. J Rheumatol. 1999 Dec;26(12):2684-90.
- Caldwell JR. Venoms, copper, and zinc in the treatment of arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 1999 Nov;25(4):919-28.
- Saini SS, Peterson JW, Chopra AK. Melittin binds to secretory phospholipase A2 and inhibits its enzymatic activity. Biochem Biophys Res Commun. 1997 Sep 18;238(2):436-42.
- Bomalaski JS, Ford T, Hudson AP, Clark MA. Phospholipase A2-activating protein induces the synthesis of IL-1 and TNF in human monocytes. J Immunol. 1995 Apr 15;154(8):4027-31.
- Yiangou M, Konidaris C, Victoratos P, Hadjipetrou-Kourounakis L. Modulation of alpha 1-acid glycoprotein (AGP) gene induction following honey bee venom administration to adjuvant arthritic (AA) rats: possible role of AGP on AA

- development. Clin Exp Immunol. 1993 Oct;94(1):156-62.
12. Daniels RH, Williams BD, Morgan BP. Human rheumatoid synovial cell stimulation by the membrane attack complex and other pore-forming toxins in vitro: the role of calcium in cell activation. Immunology. 1990 Nov;71(3):312-6.
 13. Bomalaski JS, Baker D, Resurreccion NV, Clark MA. Rheumatoid arthritis synovial fluid phospholipase A2 activating protein (PLAP) stimulates human neutrophil degranulation and superoxide ion production. Agents Actions. 1989 Jun;27(3-4):425-7.
 14. Hadjipetrou-Kourounakis L, Yiangou M. Bee venom, adjuvant induced disease and interleukin production. J Rheumatol. 1988 Jul;15(7):1126-8.
 15. Somerfield SD, Stach JL, Mraz C, Gervais F, Skamene E. Bee venom melittin blocks neutrophil O₂- production. Inflammation. 1986 Jun;10(2):175-82.
 16. Eiseman JL, von Bredow J, Alvares AP. Effect of honeybee (*Apis mellifera*) venom on the course of adjuvant-induced arthritis and depression of drug metabolism in the rat. Biochem Pharmacol. 1982 Mar 15;31(6):1139-46.
 17. Shkenderov S, Koburova K. Adolapin-- a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. Toxicon. 1982;20(1):317-21.
 18. Chang YH, Bliven ML. Anti-arthritic effect of bee venom. Agents. Actions. 1979 Jun;9(2):205-11.
 19. Pena J, Salazar JM, Ortega R, Alvarez JL, Campillo JE, Torres MD. A descriptive clinical study of a type of arthritis in beekeepers of the Badajoz area of La Siberia Extremena. Med Clin (Barc). 1995 Jul;110(5):164-7.
 20. 권기록, 고희균, 김창환. 봉침에 대한 고찰. 대한침구학회지. 1994;11(1):159-71
 21. 의과대학 교수편. Katzung's 임상약리학. 서울:도서출판 한우리. 1998:345-362, 655-656.
 22. 홍사석. 이우주의 약리학강의. 서울:의학문화사. 1993:313-320.