한국치위생과학회
THE KOREAN SOCIETY OF DENTAL HYGIENE SCIENCE

J Dent Hyg Sci Vol. 15, No. 6, 2015, pp.800-806
http://dx.doi.org/10.17135/jdhs.2015.15.6.800

RESEARCH ARTICLE

흰 쥐의 측두하악관절 통증모델에서 Triptolide와 N-nitro-L-arginine Methyl Ester의 통증조절효과

김윤경 · 이민경 †
동의대학교 일반대학원 보건의과학과

Analgesic Effects of Triptolide and N-nitro-L-arginine Methyl Ester in Rat's Temporomandibular Joint Pain Model

Yun-Kyung Kim and Min-Kyung Lee †
Department of Biomedical Health Science, Dong-Eui University, Busan 47340, Korea

The aim of this study was to investigate whether intracisternal administrations of triptolide and N-nitro-L-arginine Methyl Ester (L-NAME) are involved in the regulation of temporomandibular joint (TMJ) pain. The TMJ pain was induced by the injection of 5% formalin (30 μl) into TMJ capsule of rats. The pain behavioral responses was recorded the number of grooming or scratching on the left TMJ area for 9 successive 5 minutes intervals. Triptolide and L-NAME were administrated intracisternally 10 minutes before formalin injection. The intra-articular injection of formalin produced a biphasic pattern of pain response (first phase: 0～10 minutes and second phase: 11～45 minutes). The intracisternal administration of triptolide (1 μg/10 μl) and L-NAME (0.1 μg/10 μl) suppressed the TMJ pain behavior in each experiment. Co-administration of two drugs was shown the enhanced effect than the analgesic effect by single-administration of triptolide (1 μg/10 μl). The triptolide could be a useful analgesic agent for the treatment of TMJ pain, and it is expected to reduce the substantial amount of it via co-administration of synthetic chemical compound and natural products.

Key Words: Analgesic effect, L-NAME, Pain, Temporomandibular joint, Triptolide

서 론

측두하악관절(temporomandibular joint, TMJ)은 측두골과 하악골의 연결시켜 주는 관절을 지칭하고 인체의 여타 관절과는 다른 특유의 해부학적 구조를 가지고 있으며, 저작근, 인대, 신경, 치아 및 치주조직 등에 의해 측두하악관절만의 고유한 입체적 운동을 하는 저작계의 고유 구성 성분이다[1]. 측두하악관절 내에 발생한 염증이나 탈구 등의 기능장애로 측두하악관절장애(TMJ disorders)가 유발되면 측두하악관절 잡음, 개구 제한 등의 증상들이 나타나며, 이러한 증상들 중 통증은 측두하악관절장애 환자가 가장 흔히 호소하는 대표적인 증상이다[2,3]. 미국의 경우, 전 국민의 65～85%가 측두하악관절 장애의 다양한 증상을 경험하며, 이들 중 12%는 지속되는 통증이나 활동불구로 인해 고통받는다고 보고된 바 있다[4,5]. 이러한 측두하악관절 장애로 인한 통증을 치료하기 위해 염증반응의 주요 매개체를 억제하는 비스테로이드성 약물(non-steroidal anti-inflammatory drugs)이 주로 사용되고 있으나 이들 약물은 위장관 독성, 특히 장기간 복용 시 혈전증 등의 부작용을 일으킬 수 있어[6] 그 사용에 주의가 요구된다. 이에 따라, 최근에는 비교적 독성이 적고 건강식품으로서 주목받고 있는 천연물을 이용한 통증조절효과에 대한 연구가 이어지고 있다[7].

Received: November 4, 2015, **Revised:** November 25, 2015, **Accepted:** November 25, 2015
ISSN 1598-4478 (Print) / ISSN 2233-7679 (Online)

†**Correspondence to:** Min-Kyung Lee
Department of Biomedical Health Science, Dong-Eui University, 176 Eomgwang-ro, Busanjin-gu, Busan 47340, Korea
Tel: +82-51-890-4238, Fax: +82-0505-182-6878, E-mail: lmk849@deu.ac.kr

Copyright © 2015 by the Korean Society of Dental Hygiene Science
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.

Triptolide는 중국의 전통약초인 미역순나무(*Tripterygium wilfordii* Hook F.)에서 추출한 활성성분의 하나로 항염증 및 통증경감 등의 효과가 있다고 보고되었다. 이와 관련한 연구로, 척수신경 결찰에 의한 신경병증성 통증모델에서 증가된 기계적 이질통은 triptolide의 복강 투여[8] 또는 척수강내 투여[9]로 인해 각각 완화되었고, 유선 암종세포의 골수강내 주입으로 유도된 실험동물의 골암통증모델에서 척수강내 투여한 triptolide는 뒷발바닥에 증가된 기계적 통각과민반응을 완화시켰다[10]. 또한 실험동물의 발바닥에 주입한 complete Freund's adjuvant (CFA)에 의해 증가된 열 및 기계적 통증 반응은 triptolide의 복강 투여로 인해 완화되었다고 보고되며[11] 이러한 연구 결과들은 triptolide의 통증경감효과를 뒷받침하고 있다. 그러나 아직까지 triptolide의 통증경감효과를 측두하악관절 통증모델에서 연구한 보고는 미미한 실정이다.

측두하악관절의 통증전도 과정에는 다양한 염증성 매개인자들이 관여하며, 그 중 nitric oxide (NO)의 합성효소인 inducible nitric oxide synthase (iNOS)는 측두하악관절의 염증에서 증가되어 나타난다고 보고된다[12]. N-nitro-L-arginine Methyl Ester (L-NAME)는 NO의 합성 억제제로, L-NAME의 적용은 통증발생의 억제에 효과적인 것으로 알려져 있다[13,14]. 실험동물의 안면부에 주입한 interleukin (IL)-1β로 인해 유도된 기계적 이질통은 L-NAME의 투여로 인해 감소되었고[15], 포르말린으로 유도한 안면부 통증모델에서 소뇌연수조로의 L-NAME 투여가 통증행위반응을 감소시켰다는[16] 보고들은 L-NAME의 염증성 통증조절효과를 입증하는 연구결과이다.

진통효과를 얻기 위해 약물을 단독 투여하거나 두 가지 이상의 약물을 병용하여 투여할 수 있다. 임상에서는 약물의 병용 투여가 단독 투여 시보다 약물의 흡수촉진 및 상가적 작용으로 좋은 효과를 기대할 수 있거나 부작용의 예방 및 감소가 가능하다면, 각각의 약물 투여용량을 감소시킬 수 있다[17]. 이러한 원리를 적용한 최근 연구로, 포르말린으로 유도된 염증성 통증모델에서 L-NAME와 morphine의 병용 투여가 약물의 상승적 상호작용을 나타내었다고 보고된 바 있으나[18] 천연물과의 상호작용에 대한 연구는 매우 부족한 실정이다.

따라서 이번 연구에서는 포르말린으로 유도한 측두하악관절 통증모델에서 천연물질인 triptolide와 L-NAME를 각각 소뇌연수조로 투여하여 통증행위반응에 미치는 영향을 평가하고, 또한 두 약물의 병용 투여에 의한 약물의 상호작용을 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 240～280 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 효창사이언스(Daegu, Korea)에서 공급받아 사용하였다. 실험용 플라스틱 상자에서 사료와 물을 자유로이 공급하면서 23～25°C의 온도 및 12시간 주/야 순환 주기의 일정한 환경을 유지하면서 사육하였다. 이 연구는 의식이 있는 동물의 실험에 관한 통증연구학회의 윤리적 규정에 따라 수행하였으며, 동의대학교 동물실험 윤리위원회의 연구 승인(R2015-001)을 얻은 후 실시하였다.

2. 약물 투여

Triptolide (Sigma, St. Louis, MO, USA)와 L-NAME (Sigma)는 각각 5% dimethylsulfoxide와 0.9% 생리식염수에 희석하여 −70°C에서 보관하였다. Vehicle (10 μl), triptolide1 (1, 0.1 μg/10 μl) 및 L-NAME (0.1, 0.01 μg/10 μl)는 실험 직전 사용농도로 희석하였으며, 포르말린 주입 10분 전 Hamilton 주사기(Hamilton Co., Reno, NV, USA)를 사용하여 소뇌연수조 내로 투여하였다. 두 약물의 병용투여는 1 μg/10 μl의 triptolide와 0.01 μg/10 μl의 L-NAME를 혼합하여 동일한 과정으로 진행하였다. 통증행위반응을 유발하기 위하여 5% 포르말린은 생리식염수에 희석하여 실험동물의 안면부에 주입하였다.

3. 포르말린으로 유도한 측두하악관절 통증

실험동물의 스트레스를 최소화하기 위해 실험 전 실험용 플라스틱 통에 10분 이상 적응시킨 뒤 관절강 내 포르말린 주입을 위해 흡입마취 하였다. 마취된 직후 관절강 내로 30 μl의 포르말린을 주입하였고, 실험동물은 포르말린 주입 후 수 초 내에 의식을 회복하는 것을 관찰하였다. 포르말린 주입을 위한 cannula는 폴리에틸렌 튜브 한쪽 끝에 30 gauge 주사바늘을 연결하였고, 반대쪽에는 인슐린 주사기(0.25×8 mm)를 연결하여 사용하였다. 관골궁의 후하방 경계면과 하악과두의 촉지에 의해 관절강의 위치를 유추하였고, 해당 부위에 주사바늘이 관절낭을 뚫고 하악와의 닿는 부위를 관절강 내로 인지하였다. 이는 실험 전 포르말린과 동일한 양의 1% Evans blue dye를 별도의 동물에 주입하여 악관절강의 위치를 확인하였다. 포르말린 주입 후 측두하악관절 부위를 문지르거나 긁는 행위반응을 통증지표로 간주하여 5분 간격으로 45분간 누적하여 기록하고, 1차 반응(0～10분, first phase)과 2차 반응(11～45분, second phase)으로 구분하여 평가하였다[19].

4. 약물 투여를 위한 중추로의 카테터 삽입

소뇌연수조로 약물을 투여하기 위한 카테터 삽입수술은 선행연구[20]를 따라 시행하였다. 실험동물은 zoletil (1 ml/kg)과 xylazine (0.25 ml/kg)의 병용액을 근육 주사하여 마취하였다. 마취된 쥐의 뒤통수 부위를 면도하여 stereotaxic frame (Model 1404; David Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA)에 고정시키고 정수리점부터 뒤통수뼈 아래까지 피부를 절개하였다. 후두근을 포함한 주변근육을 젖혀 노출된 뇌척수막에 26 gauge의 주사바늘로 작은 구멍을 내어 뇌척수액의 미세유출을 확인 후 폴리에틸렌 카테터(8 cm, PE10; Caly Adams, Parsippany, NJ, USA)를 약 1～2 mm 삽입하였다. 카테터는 마루뼈에 미리 삽입된 mini screw에 회전시켜 치과용 자가중합레진(Dentsply, York, PA, USA)으로 두개골에 고정하였고, 카테터 끝은 뇌척수액의 흐름을 방지하기 위하여 stainless steel wire (0.32 mm)로 막아두었다. 절개부위는 4-0 나일론 봉합사로 봉합하였고, gentamycin (0.05 ml/kg)을 근육 주사하였다. 술 후 실험동물은 각각 플라스틱 통에 보관하였고, 72시간 이상 회복 후 실험에 사용되었다.

5. 통계분석

반복측정 자료는 IBM SPSS Statistics ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하여 LSD (least significant difference) 사후분석법을 적용한 일원배치 분산분석을 하였고, 실험결과는 Sigmaplot 2001 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하여 그래프로 나타내었다. 통계적인 비교를 위해 통계적 유의성의 표준값은 $p < 0.05$로 설정하였으며, 결과는 평균±표준 오차(standard error of mean, SEM)로 표시하였다.

결 과

1. Triptolide의 측두하악관절 통증조절효과

실험동물의 관절강 내에 포르말린을 주입하여 유도된 측두하악관절 통증모델에서 triptolide의 소뇌연수조 투여로 인한 통증조절효과는 다음 결과와 같다. 먼저 그래프에 나타내지는 않았지만, 예비실험에서 관절강 내 포르말린 주입군은 아무것도 처치하지 않은 군에 비해 통증행위반응이 유의하게 증가됨을 확인하였다. 1차 통증행위반응의 결과, 소뇌연수조로 triptolide (0.1, 1 μg/10 μl) 투여 후 포르말린을 주입한 군은 각 농도에 따라 통증행위반응 수치가 29.50±9.78회, 22.50±19.15회로 나타났으며, 25.83±5.44회로 나타난 포르말린 주입군과 비교 시 유의한 차이를 나타내지 않았다. 하지만 2차 통증행위반응의 결과, 포르말린 주입군(308±33.04회)과 비교하여 triptolide 주입군에서 농도에 따라 217.00±30.95, 163.33±29.11로 통증행위반응이 유의하게 감소됨을 확인하였다. 반면에 vehicle 주입군의 1, 2차 통증행위반응을 관찰한 결과, 각각 45.83± 22.72회, 65.67±32.02로 통증조절에 영향을 미치지 않는다는 것을 확인하였다(Fig. 1). 통증행위반응의 변화를 시간의 경과에 따라 보면, 소뇌연수조로 triptolide (1 μg/10 μl) 투여 후 포르말린을 주입한 실험군의 통증행위반응은 포르말린 주입군과 비교 시 주입 20분 후에 가장 유의하게 감소되었음을 확인하였다(Fig. 2).

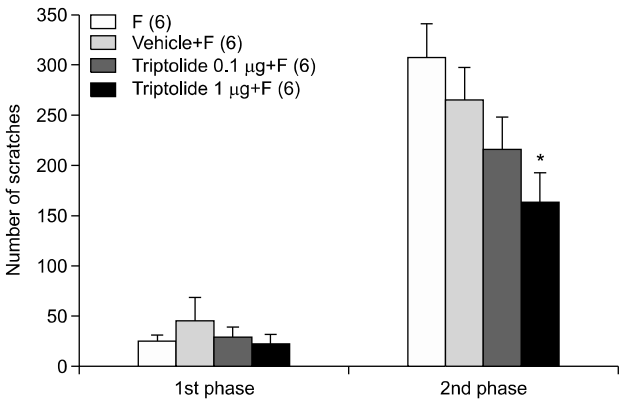

Fig. 1. Effects of triptolide on temporomandibular joint (TMJ) nociceptive behavior. The nociceptive responses were reduced in 2nd phase (11～45 min), following intracisternal administration of triptolide 10 min before formalin injection into TMJ capsule (n=6). *$p < 0.05$, formalin (F) vs. triptolide 1 μg+F.

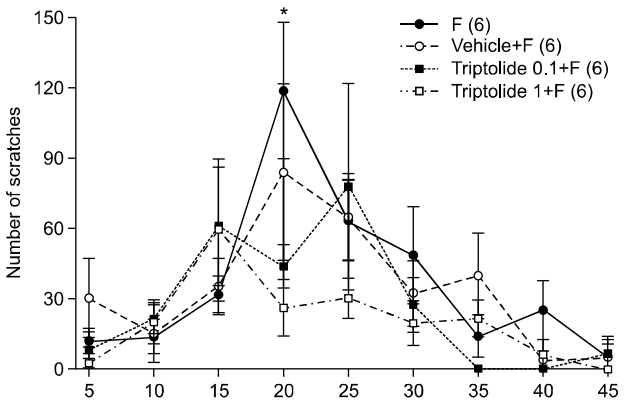

Fig. 2. Changes in nociceptive responses following intracisternal administration of triptolide. The administration of triptolide into temporomandibular joint (TMJ) capsule reduced the nociceptive responses 20 min after induction of TMJ pain. *$p < 0.05$, formalin (F) vs. triptolide 1 μg+F.

2. L-NAME의 측두하악관절 통증조절효과

포르말린으로 유도된 측두하악관절 통증모델에서 L-NAME의 소뇌연수조 투여로 인한 통증조절효과는 다음과 같다. 1차 통증행위반응의 결과, 소뇌연수조 내로 L-NAME (0.01, 0.1 μg/10 μl) 투여 후 포르말린을 주입한 군은 각 농도에 따라 13.70±11.43회, 5.80±3.75회로 통증행위반응을 관찰하였고, 25.4±6.59회로 나타난 포르말린 주입군과 비교하였을 때 유의한 차이를 나타내었다. 2차 통증행위반응에서는 소뇌연수조 내로 L-NAME 투여 후 포르말린을 주입한 군에서 각 농도에 따라 219.50±59.76회, 92.30±16.04회의 통증행위반응의 변화를 관찰하였으며, 0.1 μg/10 μl의 L-NAME 투여군에서 측두하악관절 통증조절효과가 유의하게 나타났다. 반면에 vehicle군의 1, 2차 통증행위반응의 결과, 각각 38.70±10.33회, 253.50±48.46회로 나타나 vehicle은 측두하악관절 통증조절에 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있었다(Fig. 3). 소뇌연수조 내로 L-NAME (0.1 μg/10 μl) 투여 후 포르말린을 주입한 실험군의 통증행위반응은 포르말린 주입 후 20, 40분에 유의하게 통증행위반응이 감소되었다(Fig. 4).

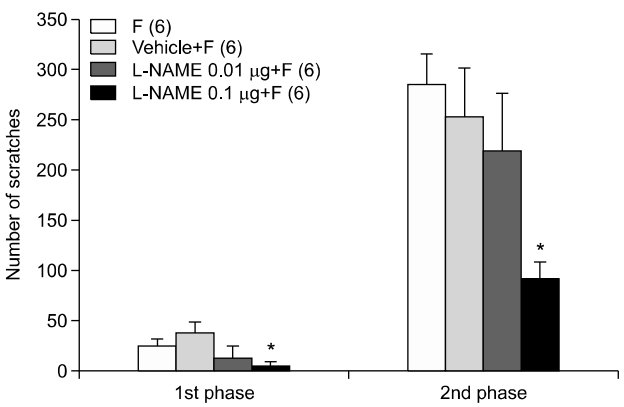

Fig. 3. Effects of L-NAME on temporomandibular joint (TMJ) nociceptive behavior. The nociceptive responses were reduced in 1st phase (0~10 min) and 2nd phase (11~45 min) following intracisternal administration of L-NAME 10 min before formalin (F) injection into TMJ capsule (n=6). *$p < 0.05$, F vs. L-NAME 0.1 μg+F.

3. Triptolide와 L-NAME의 병용 투여에 의한 측두하악관절 통증조절효과

포르말린으로 유도된 측두하악관절 통증모델에서 triptolide와 L-NAME의 병용 투여에 의한 측두하악관절통증 조절효과는 다음과 같다. 그래프에 나타내지는 않았으나, 각각의 농도에서 통증조절효과를 나타내지 않았던 0.1 μg/10 μl의 triptolide와 0.01 μg/10 μl의 L-NAME의 병용 투여군은 유의한 측두하악관절 통증조절효과를 나타내지 않았다. 하지만 1 μg/10 μl의 triptolide와 0.01 μg/10 μl의 L-NAME 병용 투여군에서 1차 통증행위반응은 0.80±0.80회로 나타나 1 μg/10 μl의 triptolide만 주입한 실험군(22.50±19.15회)과 비교 시 유의하게 감소함을 확인하였다. 2차 통증행위반응의 결과에서도 병용 투여군은 96.50±26.16회로 triptolide군(163.33±29.11회)과 비교 시 통증행위반응이 유의하게 감소되었음을 확인하였다. 결과적으로, 통증조절효과를 나타내지 않았던 저농도의 L-NAME는 triptolide와 병용 투여 시 triptolide 단독 투여와 비교하여 측두하악관절 통증경감 효과를 증가시킬 수 있음을 확인하였다(Fig. 5). 통증행위반응의 시간의 경과에 따라 triptolide와 L-NAME의 소뇌연수

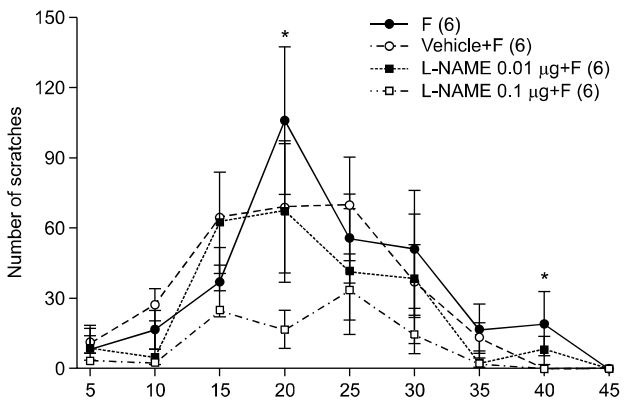

Fig. 4. Changes in nociceptive responses following intracisternal administration of L-NAME. The administration of L-NAME into temporomandibular joint (TMJ) capsule reduced the nociceptive responses 20, 40 min after induction of TMJ pain. *$p < 0.05$, formalin (F) vs. L-NAME 0.1 μg+F.

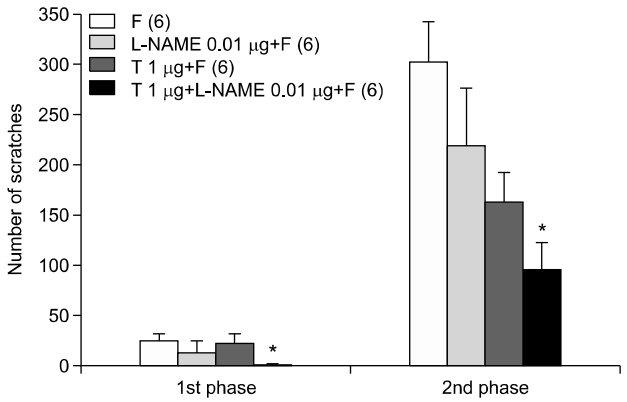

Fig. 5. Combined effect of triptolide (T) and L-NAME on temporomandibular joint (TMJ) nociceptive behavior. The nociceptive responses were reduced in 1st phase (0~10 min) and 2nd phase (11~45 min) following intracisternal administration of T and L-NAME 10 min before formalin (F) injection into TMJ capsule (n=6). *$p < 0.05$, T 1 μg+F vs. T 1 μg+L-NAME 0.01 μg+F.

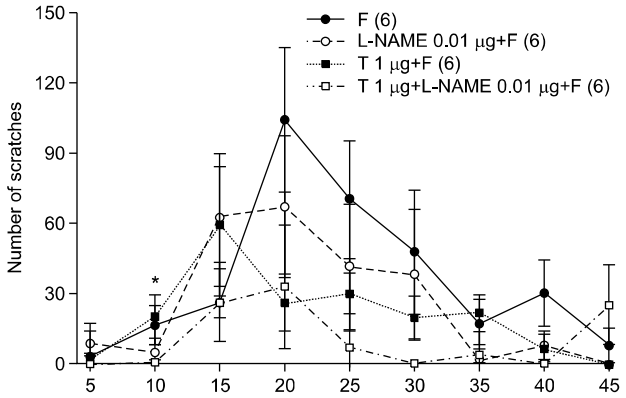

Fig. 6. Changes in nociceptive responses following intracisternal co-administration of triptolide (T) and L-NAME. Co-administration of both drugs into temporomandibular joint (TMJ) capsule reduced the nociceptive responses 10 min after induction of TMJ pain. *$p < 0.05$, T 1 μg+formalin (F) vs. T 1 μg+L-NAME 0.01 μg+F.

조 병용 투여군은 포르말린을 주입 후 10분에 통증행위반응이 가장 유의하게 감소되었음을 확인하였다(Fig. 6).

고 찰

이번 연구는 포르말린으로 유도된 실험동물의 측두하악관절 통증모델에서 triptolide와 L-NAME의 소뇌연수조 내로 각각의 단독 투여가 측두하악관절 통증조절에 관여하는지 평가하고, 약물의 치료효과를 높이면서 그 사용량을 줄이기 위한 방법으로 triptolide와 L-NAME의 병용 투여가 통증조절에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

선행연구에서, triptolide의 척수강 내 투여는 유선 암종세포를 경골 골수강에 주입하여 유도한 골암 통증모델에서 실험동물의 뒷발바닥에 증가된 기계적 통각[9]과 척수신경 결찰에 의해 증가된 기계적 이질통[10]을 완화시켰다고 보고되었다. 이와 마찬가지로, 이번 연구의 결과에서도 triptolide (1 μg/10 μl)의 소뇌연수조 투여는 측두하악관절강 내 주입한 포르말린으로 유도된 측두하악관절 통증행위반응을 유의하게 감소시켜 통증조절효과를 나타내었다.

이러한 triptolide의 통증행위의 경감효과는 염증성 통증신호의 전달과정을 조절함으로써 나타나는 것으로 생각된다. Triptolide의 염증성 통증신호의 전달물질과 관련한 연구들에서, 신경결찰에 따라 증가된 tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-2는 triptolide의 척수강 내 투여로 인해 억제되었고[9], 척수신경 결찰에 의한 신경병증성 통증모델에서 triptolide의 복강투여는 기계적 이질통과 함께 증가된 염증성 매개물인 IL-6, IL-1β, monocyte chemotactic TNF-α의 mRNA의 발현을 억제하였다고[8] 보고하였다. 이러한 triptolide의 통증신호의 조절효과는 이번 연구결과에서 나타난 triptolide의 통증경감효과를 뒷받침한다.

Jung 등[16]의 보고에 따르면, 포르말린으로 유도된 안면부 통증행위반응은 L-NAME의 소뇌연수조투여로 감소되었고, Hwang 등[21]은 CFA에 의해 유도된 염증성 통증모델에서 쥐의 뒤뿌리신경절 내 신경세포는 통증에 의해 NO를 증가시키고 L-NAME의 후처치로 통증 경감과 함께 감소되었다고 보고하였다. 이와 마찬가지로 이번 연구에서, 0.1 μg/10 μl의 L-NAME 소뇌연수조 투여군은 포르말린으로 유도된 측두하악관절 통증행위반응을 감소시켰고, 이러한 결과는 L-NAME 소뇌연수조 투여가 통증전달 및 감지에서 중요한 역할을 하는 NO의 합성을 억제함으로써 측두하악관절 통증조절효과를 나타낸 것으로 생각된다.

Triptolide의 NO 조절에 관한 연구에서, triptolide는 NO의 합성효소인 iNOS를 억제하고 adjuvant arthritis에 의한 실험동물의 열성 이질통을 감소시켰다고 하였고[22], in vivo 실험에서[23] triptolide는 NO의 생성과 iNOS의 발현을 억제하여 염증을 조절하였다고 보고하였다. 이러한 연구결과는 triptolide의 투여가 NO의 생성과 관련된 통증기전에 연관이 있으며 L-NAME와 triptolide의 병용 투여 시 긍정적인 상호작용의 가능성을 제시한다. 이를 확인하기 위한 이번 연구의 실험에서 1 μg/10 μl의 triptolide와 0.01 μg/10 μl의 L-NAME 병용 투여군은 1 μg/10 μl의 triptolide 단독 투여군과 비교 시 통증행위반응이 유의하게 감소되어 나타났다. 이는 두 약물의 상호작용에 의해 통증조절효과를 나타내지 않았던 저용량의 L-NAME가 triptolide의 통증조절효과를 강화시킨 것으로 생각된다. 하지만 L-NAME와 triptolide의 병용 투여가 통증신호의 전달과정에서 어떠한 생리약리학적 경로를 통해 상호작용을 나타내는지에 대한 연구가 이루어지지 않아 추후 추가적으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상의 결과를 종합하며, triptolide와 L-NAME의 소뇌연수조 투여는 포르말린에 의해 유도된 측두하악관절 통증행위반응을 각각 감소시켰으며, 두 약물의 병용 투여 시 진통효과를 나타내지 않은 저용량의 L-NAME는 triptolide의 통증조절효과를 강화시켰다. 이러한 연구결과는 측두하악관절 통증경감을 위한 천연물의 개발에 triptolide가 새로운 치료제로 제시될 수 있으며, 천연물과 화합물들의 병용 투여를 통한 상호작용으로 그 효과를 증가시킬 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

이 연구는 triptolide와 L-NAME의 측두하악관절 통증조절효과를 확인하기 위하여 포르말린으로 유도된 측두하악관절 통증모델에서 triptolide와 L-NAME의 소뇌연수조 내 각각의 약물의 단독 투여에 따른 통증행위반응과 두 약물의 병용 투여에 따른 상호작용이 통증행위반응에 미치는 영향을 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 먼저, 관절강 내로 주입한 5% 포르말린(30 μl)은 유의한 통증행위반응을 유발하였고, 2차 통증행위반응 관찰 시 포르말린 주입 전 1 μg/10 μl triptolide 투여군(163.33±29.11회)은 포르말린군(308±33.04회)과 비교 시 통증행위반응이 유의하게 감소하였다. 0.1 μg/10 μl의 L-NAME 투여군의 1, 2차 통증행위반응의 결과, 각각 5.80±3.75회, 92.30±16.04회로 포르말린 주입군 25.4±6.59회, 285.60±29.93회와 비교 시 유의하게 감소되었다. 다음으로, 1 μg/10 μl의 triptolide와 0.01 μg/10 μl의 L-NAME 병용 투여군에서 1, 2차 통증행위반응이 0.80±0.80회, 96.50±26.16회로 나타나 22.50±19.15회, 163.33±29.11회로 나타난 1 μg/10 μl trtiptolide군과 비교 시 유의하게 통증행위반응이 경감되었다. 이러한 연구결과는 측두하악관절 통증조절의 예방 및 치료에 있어 활용가능한 천연물로 triptolide가 제시될 수 있으며, 천연물과 화합물들의 병용 투여를 통해 그 효과를 증가시킬 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

이 논문은 2014년도 동의대학교 연구비 지원(2015AA002)에 의하여 수행된 결과로 이에 감사드립니다.

References

1. Won KA, Lim NH, Lee MK, et al.: A blockade of the central MAPK pathway attenuates referred pain in rats with complete freund's adjuvant-induced inflammation of the temporomandibular joint. Int J Oral Biol 35: 83-89, 2010.
2. Choe JR, Song CW: The study for treatment of temporomandibular joint pain. J Korean Pain Soc 8: 86-92, 1995.
3. Im YG, Baek HS, Kim BG: Correspondence between temporomandibular disorder symptoms and clinical examination findings. J Oral Med Pain 35: 83-91, 2010.
4. Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, et al.: Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. J Am Dent Assoc 120: 273-281, 1990.
5. Kim JY, Han KS, Jung DY, Lee SC: Predicting factors for the treatment outcome of intracapsular pain of the temporomandibular disorders. J Oral Med Pain Assoc 27: 77-87, 2002
6. Barretto SR, de Melo GC, dos Santos JC, et al.: Evaluation of anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of low-level laser therapy on temporomandibular joint inflammation in rodents. J Photochem Photobiol B 129: 135-142. 2013.
7. Kim YK, Hyun KA, Lee MK: Anti-inflammatory and antioxidative antioxidative effects of acaiberry in formalin-induced orofacial pain in rats. J Dent Hyg Sci 14: 240-247, 2014.
8. Wang W, Mei XP, Chen L, et al.: Triptolide prevents and attenuates neuropathic pain via inhibiting central immune response. Pain Physician 15: E995-1006, 2012.
9. Hu JY, Li CL, Wang YW: Intrathecal administration of triptolide, a T lymphocyte inhibitor, attenuates chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. Brain Res 1436: 122-129, 2012.
10. Hang LH, Li SN, Shao DH, Chen Z, Chen YF, Shu WW: Evidence for involvement of spinal RANTES in the antinociceptive effects of triptolide, a diterpene triepoxide, in a rat model of bone cancer pain. Basic Clin Pharmacol Toxicol 115: 477-480, 2014.
11. Xu F, Li Y, Li S, et al.: Complete Freund's adjuvant-induced acute inflammatory pain could be attenuated by triptolide via inhibiting spinal glia activation in rats. J Surg Res 188: 174-182, 2014.
12. Gao ZW, Wang DZ, Liu BL, Ma HH: Expression of inducible nitric oxide synthase in cartilage in progression of temporomandibular joint osteoarthritis. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 25: 216-218, 2007.
13. Jeon YT, Seo KS, Ro YJ, et al.: The role of nitric oxide synthase isoforms in neuropathic pain induced by nerve injury in rats. Korean J Anesthesiol 48: 76-84, 2004.
14. Kim MK, Choi Y, Kong HS, et al.: Effects of L-NAME on the mechanical hyperalgesia after the development of inflammation by freund's complete adjuvant in rat paw. J Korean Pain Soc 12: 171-176, 1999.
15. Kang YM, Lee MK, Yang GY, Bae YC, Ahn DK: Participation of nitric oxide pathways in interleukin 1-induced mechanical allodynia in the orofacial area of rats. Int J Oral Bio 34: 1-6, 2009.

16. Jung HS, Jeon, HB, Jeon IS, et al.: Preventing extracellular diffusion of trigeminal nitric oxide enhances formalin- induced orofacial pain. Korean J Physiol Pharmacol 13: 379-383, 2009.
17. Han DW, Kweon TD, Lee JS, Yoo YC, Lee YW, Kim SC: The interaction between intrathecal NMDA receptor antagonist and 5-HT3 receptor agonist in the rat formalin test. Korean J Anesthesiol 52: 694-701, 2007.
18. Shim JH, Jun JH, Kim KH, Yeom JH, Suh JK: The analgesic interactions among intrathecal morphine, ketorolac and L-NAME on formalin-induced pain in rats. Korean J Anesthesiol 43: 780-790, 2002.
19. Yang GY, Lee JH, Ahn DK: Participation of NMDA and non-NMDA glutamate receptors in the formalin-induced inflammatory temporomandibular joint nociception. Int J Oral Bio 32: 59-65, 2007.
20. Kim YK, Choi JH, Lee HJ, et al.: Analgesic effects of triptolide via peripheral and central administration in rat model of inflammatory orofacial pain. J Dent Hyg Sci 15: 424-429, 2015.
21. Hwang SJ, Lee JH, Chung TJ, et al.: A change of nitric oxide in rat drg following freund's complete adjuvant induced inflammtory pain. Korean J Anat 33: 135-142, 2000.
22. Chen W, Zhang XD, Lu ZH, Wei DM: Effect of triptolide on iNOS and SP expressions in spinal dorsal horn and dorsal root ganglion of rats with adjuvant arthritis. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 39: 1675-1679, 2014.
23. Kim YH, Lee SH, Lee JY, Choi SW, Park JW, Kwon TK: Triptolide inhibits murine-inducible nitric oxide synthase expression by down-regulating lipopolysaccharide-induced activity of nuclear factor-kappa B and c-Jun NH2-terminal kinase. Eur J Pharmacol 494: 1-9, 2004.