

# 한약의 류마티스 관절염 동물 모델에 대한 치료효과: 국내 및 국외 논문에 대한 체계적 문헌 고찰

오승준\* · 하현주\* · 구지향\* · 박양춘<sup>†</sup> · 오민석\* · 정인철<sup>†</sup> · 이은정\*  
대전대학교 한의과대학 한방재활의학과교실\*, 내과학교실<sup>†</sup>, 한방신경정신과학교실<sup>†</sup>

## The Effect of Herbal Medicine on Rheumatoid Arthritis Animal Model: A systematic Review of Animal Experiment Studies Published in Korea and Overseas

Seung-Joon Oh, K.M.D.\*, Hyun Ju Ha, K.M.D.\*, Ji-Hyang Gu, K.M.D.\*, Yang-Chun Park, K.M.D.<sup>†</sup>,  
Min-Seok Oh, K.M.D.\*, In-Chul Jung, K.M.D.<sup>†</sup>, Eun-Jung Lee, K.M.D.\*

Departments of Korean Medicine Rehabilitation\*, Internal Medicine<sup>†</sup> and Oriental Neuropsychiatry<sup>†</sup>, College of Korean Medicine, Daejeon University

This study was supported by a grant of the Traditional Korean Medicine R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI15C0006).

RECEIVED June 17, 2020  
REVISED June 28, 2020  
ACCEPTED July 1, 2020

### CO-CORRESPONDING TO

Eun-Jung Lee, Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University, 62 Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon 34520, Korea

TEL (042) 470-9128  
FAX (042) 470-9005  
E-mail jungkahn@hanmail.net

In-Chul Jung, Department of Oriental Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Daejeon University, 62 Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon 34520, Korea

TEL +82-42-470-9129  
FAX +82-42-470-9005  
E-mail npjeong@dju.kr

**Objectives** This study was designed to review the effect of herbal medicine on animal model with rheumatoid arthritis.

**Methods** We reviewed studies published both in Korea and overseas, all published after 2008. We investigated 8 databases, 6 Korean databases and 2 of abroad. Searching was conducted through flowchart and 24 studies met our guideline. Datas were extracted and organized as animal model characteristics, experimental period, study design, herbal medicine used as intervention and rheumatoid arthritis indicator.

**Results** 336 articles were primarily selected. After screening, 24 articles were left in the end. All 24 studies showed that the herbal medicine used in the animal experiment was effective on treating rheumatoid arthris, proven by macroscopic, histological, hematological and osteological indicators.

**Conclusions** The result showed that herbal medicine is effective in treating rheumatoid arthritis through various pathways. However, study design and intervention were all different from each other and we could not specify the certain compound, material or substance of efficacy. Further study should be conducted to figure out the effectiveness of herbal medicine on rheumatoid arthritis. (**J Korean Med Rehabil 2020;30(3): 103-116**)

**Key words** Rheumatoid arthritis, Korean traditional medicine, Chinese herbal drugs, Systematic review, Animal experimentation

## 서론»»»»

류마티스 관절염은 전신적 자가면역 질환으로 관절의 활막염과 만성적인 진행이 특징이다<sup>1)</sup>. 일반적으로 원위지절관절과 같은 작은 관절들을 우선적으로 침범하며, 적절한 치료를 받지 못해 병이 진행될 경우 구조적인 변형을 일으켜 관절기능의 장애를 유발한다<sup>2)</sup>. 류마티스 관절염의 임상적인 특징은 관절 윤활막의 비후, 염증 세포의 침윤, 판누스 형성, 관절과 연골의 손상, 뼈의 부식 등이다<sup>3,4)</sup>.

류마티스 관절염 환자가 한방의료기관에 내원하는 수는 2015년 7,418명에서 2019년 8,549명으로 4년간 1,131명의 환자가 증가하였고, 전체 한방의료기관 내원 상병 중 11위에 해당하는 등 한방치료에 대한 수요가 높은 질환이지만<sup>5)</sup>, 류마티스 관절염의 한약치료에 대해 표준화된 치료법이나 규격화된 처방은 없는 실정이다.

오늘날 류마티스 관절염에는 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)나 질병조절항류마티스제(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)를 사용하지만<sup>6)</sup> 전체 환자의 50% 정도에서는 원활한 증상 개선을 보이지 않는 경우가 많고<sup>7)</sup> 소화기능 장애, 심혈관계 질환, 신장 손상 등의 다양한 부작용을 동반한다<sup>8)</sup>.

한의학에서 류마티스 관절염은 痺證, 歷節風 등의 증상으로 불리었으며 Jeong 등<sup>9)</sup>과 Choi 등<sup>10)</sup>이 류마티스 관절염에 대해 한방치료가 효과적임을 보고한 바 있고, 이외에도 다양한 연구들에서 한약 추출물<sup>11)</sup>, 약침<sup>12)</sup>, 단미 약제<sup>13)</sup> 등의 효과를 보고하였다.

이전에도 류마티스 관절염의 연구 동향에 대한 문헌 고찰이 시행된 바 있으나<sup>14)</sup> 해당 연구는 2008년까지의 연구만 다루었고, 특정 유형의 연구만 다룬 체계적 문헌고찰 연구가 아니라는 한계점이 있다. 또한 임상에서 효과적이라 보고되는 증례를 바탕으로 류마티스 관절염의 동물실험에 관한 체계적 문헌고찰이 시행되었으나<sup>15)</sup> 2008년까지의 연구 결과만 반영되었으며 국내 논문만을 대상으로 시행하였다는 한계가 있다.

이에 저자는 본 연구를 향후 진행되는 류마티스 관절염 동물실험 연구의 기초 자료로 활용하고 궁극적으로 실제 임상에서 활용되는 연구가 될 수 있도록 2008년부터 2019년까지 발표된 국내 및 국외에서 진행된 류마티

스 관절염 동물실험논문에 대한 체계적 문헌 고찰을 시행하여 류마티스 관절염 치료에 쓰이는 한약처방, 평가 지표, 실험 설계 방법, 치료효과 등을 정리하였다.

## 연구 방법»»»»

### 1. 자료 선정 및 배제 기준

체계적 문헌고찰을 위해 National Evidence-based healthcare Collaboration Agency (NECA)<sup>16)</sup>의 지침에 따라 participants, intervention, comparison, outcome, study design (PICO-SD) 형식에 맞추어 핵심질문을 구성하였다. 연구 대상(participants)은 collagen, 혹은 adjuvant 등으로 류마티스 관절염이 유발된 쥐(rats, mice)를 대상으로 하였으며 쥐의 연령, 성별 등에는 제한을 두지 않았다. 중재(interventions)는 한약(herbal medicine)을 사용한 논문을 검색하였고, 한약을 이용한 훈증, 약침, 외용 치료는 대상에서 제외하였다. 임상에 적용할 수 있는 치료방법을 찾는 것을 목적으로 시행하였기에 단미제 추출물, 특정 유효성분 추출물을 중재로 한 연구는 포함시키지 않았다. 투약 기간이나 횟수에는 제한을 두지 않았다. 한약과 다른 치료 방법을 병행한 연구도 포함하였으나, 대조군 역시 같은 치료를 받아 결과값이 한약치료의 효과임을 파악할 수 있는 연구만 포함시켰다. 한약 단미제나 단미제 추출물, 비한약제 등을 이용한 연구는 배제하였다. 비교 중재(comparison)는 한약 치료와 다른 치료를 비교한 연구는 모두 포함하였다. 중재 결과를 평가하기 위해 사용한 평가도구에는 제한을 두지 않았으며, 연구 설계는 동물실험 연구로만 제한하였다. 언어는 영어 혹은 국문으로 쓰인 논문만 포함시켰다.

### 2. 자료 검색

자료 검색은 2020년 4월 15일부터 5월 15일까지 진행하였고, 2008년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 국내외 학술지에 발표된 논문을 대상으로 하였다. 언어는 국문과 영어로 제한하였다. 논문의 검색을 위해 국내 데이터베이스로는 한국전통지식포털, 국가과학기술정보센터(NDSL), 한국학술정보(KISS), KoreaMed, 학

술연구정보서비스(RISS), 전통의학정보포털(OASIS)를 이용하였고, 국외 데이터베이스로는 PubMed, Cochrane Library를 이용하였다. 검색어는 국내 데이터베이스에서 ‘류마티스 관절염’ 혹은 ‘류마토이드 관절염’을 검색한 뒤 논문의 제목을 검토하여 한약제제를 사용한 실험연구를 선별하였다. 국외 데이터베이스인 PubMed와 Cochrane Library에서는 MeSH 용어 중 ‘Arthritis, Rheumatoid’와 한약 치료를 의미하는 ‘Drugs, Chinese Herbal’, ‘Medicine, Korean Herbal’을 불리언 연산자 AND를 각각 조합해 ‘Arthritis, Rheumatoid AND Drugs, Chises Herbal’과 ‘Arthritis, Rheumatoid AND Medicine, Korean Herbal’의 검색어를 이용하였다.

### 3. 문헌 선택

독립된 두 명의 연구자가 사전에 정한 선정, 배제 기준에 따라 1차 배제를 시행하였다. 1차적으로 제목이나 초록을 통해 선택하고, 이후 원문 확인 작업을 시행하였다. 두 연구자 간의 의견이 불일치할 경우 해당 연구를 함께 검토하며 합의점을 찾고, 합의가 이루어지지 않는 경우 제 3의 다른 연구자의 의견을 구하여 해결하였다.

### 4. 자료 추출

Prisma flowchart에 의해서 1차적으로 검색된 논문의 제목과 초록을 읽고 선정/배제하였고, 2차적으로 원문을 읽은 뒤 최종 선정/배제하였다. 국내 논문의 경우 한약을 검색어로 추가하였을 때 결과가 더 적어질 수 있어 ‘류마티스 관절염’ 혹은 ‘류마토이드 관절염’으로 검색한 뒤 제목과 초록을 확인하여 한약을 이용한 실험연구만 선정하였다. 중재 방법이 한약 복합처방이 아닌 경우, 동물실험연구가 아닌 경우, 2008년 이전 발행된 연구는 결과에서 배제하였다. 최종선정된 논문의 전문을 확인하여 정보를 정리하였다. 대상 항목은 연구정보(연구번호, 저자, 출판년도), 실험 동물의 특성과 표본수, 류마티스 관절염 유발 방법, 중재로 활용된 처방, 중재한약 투여 기간, 연구 설계, 평가지표, 안전성 평가 및 실험 결과를 포함하였다.

## 결과»»»»

### 1. 연구 선정

NDSL, KISS, OASIS 등의 국내 데이터베이스에서는 총 236편, 국외 데이터베이스인 PubMed에서는 107편, Cochrane Library에서는 2편으로 국내 236편, 국외 109편, 도합 345편의 논문이 검색되었다. 총 345편의 논문 중 중복 논문을 제외한 225편의 논문을 1차로 선정하였다. 제목과 초록을 위주로 선정 및 제외 기준에 따라 동물 실험이 아닌 논문 71편, 약침, 전침 등 한약을 치료 방법으로 이용하지 않은 논문 37편, 류마티스 관절염에 대해 실험하지 않은 논문 1편, 복합처방이 아닌 단미제, 특정성분 추출물 등을 중재로 실험한 논문 83편, 2010년 이전 출간된 논문 5편을 제외한 28편의 논문을 선별하였다. 이후 본문을 검토하여 추가로 한약제제가 아닌 약제를 사용한 논문 1편, 국문 혹은 영어가 아닌 언어로만 쓰여진 논문 3편을 추가로 제외하여 총 24편의 논문이 최종적으로 선정되었다(Fig. 1)<sup>17-40</sup>.

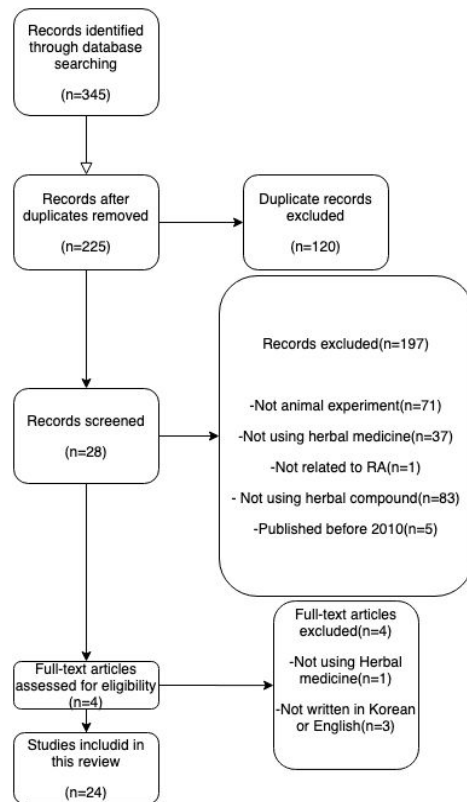


Fig. 1. Flowchart for study selection. RA: rheumatoid arthritis.

## 2. 자료 분석

### 1) 문헌 정보

대상 논문 24편의 출간 년도를 분석한 결과 2014, 2017년에 2편, 2009년과 2018년에 3편, 2013년에 4편, 2010년에 가장 많은 5편이 출간되었으며, 2008, 2011, 2015, 2016년, 그리고 2019년에는 한 편씩 출간되었다.

### 2) 연구 설계 분석

동물실험의 설계방법에서 사용된 동물의 종류 및 표본수, 실험 설계 중 관절염 유발 방법, 군 분류 방법을 분석하였다. 실험 동물은 12개의 연구에서 mouse, 12개의 연구에서 rat를 사용하였고(Table I), 관절염 유도 물질은 15개의 연구에서 collagen, 8개의 연구에서 complete Freud's adjuvant (CFA), 1개의 연구에서 monosodium iodoacetate가 사용되었다. 24개의 연구 모두 실험군-대조군 연구로 진행되었으며, 관절염 증상의 유무, 대조 약물의 투여 여부, 중재 한약의 투여 농도에 따라 정상군(Normal), 대조군(Control), 양성 대조군(Positive Control), 실험군(Herbal Medicine, HM)으로 설정되었다(Table I).

### 3) 중재 처방 분석

동물실험에 사용된 중재 한약의 처방명을 조사하였다. 24개의 연구에서 쓰인 처방은 모두 달랐으며 기존에 존재하던 처방으로는 가미대강활탕, 이습활통탕, 창출도인탕가미방, 소활락단, 강활이황탕, 오두탕, 지통환, 강활도체탕, 이묘산, 마행의감탕 등이 치료한약으로 사용되었다. 연구를 위해 새롭게 창방된 처방으로는 해동피복합방, 관절 6호방, 관절 7호방, 관절 8호방, 관절 9호방, 계혈등 복합방, *Xinfeng capsule*, *Bi-Qi capsule*, *CN formula* 등이 있었다(Table II).

### 4) 한약 투여 기간

한약 투여 기간은 4주가 14개의 연구로 가장 많았고, 2주와 5주가 각각 3개, 3주, 7주간 한약을 투여한 연구는 하나씩 있었다. 추가로 24일, 26일동안 한약을 투여한 연구가 각각 하나씩 있었다. 2013년에 발행된 연구 이후로는 모두 최소 3주 이상의 한약 투여기간을 두고 실험을 진행하였다(Table I).

### 5) 실험군 설정 분석

실험 시행 시 설정한 실험군의 개수, 종류에 대해 분석하였다. 선정된 24개의 연구 중 가장 많은 8개의 연구에서 4개의 실험군을 설정하였다. 그 뒤를 이어 7개의 연구에서 6개의 실험군을 설정하였고, 6개의 연구에서는 5개의 실험군을, 3개의 연구에서만 정상군-대조군-실험군의 세 개의 군으로만 실험을 진행하였다. 4개의 실험군을 설정한 8개의 연구 중 Lim과 Kim<sup>25)</sup>의 연구를 제외하고 모두 정상군, 대조군, 양성 대조군, 실험군의 구성을 채택했다. 6개의 실험군을 설정한 7개의 연구 중 Cao 등<sup>40)</sup>의 연구 외에는 모두 정상군, 대조군, 실험군-저농도, 실험군-중농도, 실험군-고농도의 설정을 채택하였다. 5개의 실험군을 설정한 연구 중 Chang 등<sup>33)</sup>, Xu 등<sup>27)</sup>, Wang 등<sup>38)</sup>의 연구는 정상군, 대조군, 양성 대조군, 실험군-저농도, 실험군-고농도의 구성으로 실험을 진행하였고 Liu 등<sup>29)</sup>, He 등<sup>37)</sup>의 연구는 정상군, 대조군, 실험군-저농도, 실험군-중농도, 실험군-고농도의 구성으로 진행되었다. Sim 등<sup>31-32)</sup>의 연구는 정상군, 대조군, 양성 대조군, 실험군 4개의 군으로, Kim 등<sup>22)</sup>과 Kim<sup>39)</sup>의 연구는 정상군, 대조군, 실험군 3개의 군으로 나누어 실험을 진행하였다(Table I).

### 6) 대조군 설정

대조군 설정 방법과 양성 대조군에서 쓰인 약물에 대하여 조사하였다. 24개의 연구 모두 대조군을 설정한 뒤 실험을 진행하였으며, 양성 대조군을 설정한 뒤 실험을 진행한 연구는 18개였다. 가장 많이 사용된 약물은 methotrexate로 총 10개의 연구에서 양성 대조군 투여 약물로 선정되었다. Dexamethasone으로 두 약물 모두 각기 다른 4개의 연구에서 양성 대조군 설정에 사용되었다. Indomethacin은 두 개의 연구에서 양성 대조군 약물로 사용되었으며, 그 외에 ibuprofen, votalin ointment가 양성 대조군 약물로 각 1회씩 사용되었다(Table I).

### 7) 평가 지표 분석

한약의 효과를 분석하기 위해 각 연구에서 사용한 지표들을 취합/정리하였다(Table I). 효과 분석에 사용된 지표들은 크게 형태학적 분석(macroscopic analysis), 조직학적 분석(histological analysis), 혈액학적 분석(hematological

**Table 1.** Summary of Studies

Author (yr)	Animal subject	Age (wk)	Unit	RA model	Experiment period (d)	Experiment control group	Positive control group	Experimental groups	Analysis	Result
Kung SE (2008) <sup>(17)</sup>	DBA/1J mouse	6	6	CIA	49	MTX	Normal Control Positive Control HM (300 mg/kg)	Normal Control Positive Control HM (300 mg/kg)	AI <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD11+b/Gr-1+ <b>Blood</b> IL-6, TNF- $\alpha$ , IgG, IgM <b>Spleen</b> Total cells, CD19+, CD3+/CD69+ <b>DLN</b> Total cells, CD3+, CD3+/CD69+CD4+, CD8+	Significantly decreased AI <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD11+b/Gr-1+ <b>Blood</b> IL-6, TNF- $\alpha$ , IgG, IgM Significantly increased <b>DLN</b> Total cells, CD3+, CD3+/CD69+CD4+, CD8+
Kim MK (2009) <sup>(18)</sup>	DBA/1J mouse	6	8	CIA	28	MTX	Normal Control Positive Control HM (8.1 mg/kg)	Normal Control Positive Control HM (8.1 mg/kg)	<b>PBMC</b> CD3+, CD4+, CD8+, CD3+/CD69+, CD3+/CD49b+, CD19+, B220+/CD23+ <b>Serum</b> IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$	Significantly decreased <b>PBMC</b> CD3+, CD4+, CD8+, CD3+/CD69+ CD3+/CD49b+, CD19+, B220+/CD23+ <b>Blood</b> IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$
Kim JG (2009) <sup>(19)</sup>	DBA/1J mouse	6	6	CIA	28	MTX	Normal Control Positive Control HM-Low (200 mg/kg) HM-High (400 mg/kg)	Normal Control Positive Control HM-Low (200 mg/kg) HM-High (400 mg/kg)	<b>Histological analysis</b> <b>PBMC</b> CD3+, CD3+/CD69+, CD4+, CD4+/CD25+, CD49b+, CD3+/CD49b+ <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD11+b/Gr-1+ <b>Blood</b> IgG, IgM, L-6, TNF- $\alpha$ , CA <b>Liver toxicity</b> AST, ALT	Improvement in histological analysis Significantly decreased <b>PBMC</b> CD3+, CD3+/CD69+, CD4+, CD4+/CD25+, CD49b+, CD3+/CD49b+ <b>Blood</b> IgG, IgM, IL-6, TNF- $\alpha$ , CA No liver toxicity
Kim HS (2009) <sup>(20)</sup>	DBA/1J mouse	6	8	CIA	28	MTX	Normal Control Positive Control HM (9.7 mg/kg)	Normal Control Positive Control HM (9.7 mg/kg)	AI H&E staining <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD4+, CD4+/CD25+, CD11b+/Gr-1+ <b>Serum</b> IgG, IgM, CA <b>DLN</b> Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD3+/CD69+, CD8+, CD3+/CD8+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+, B220+/CD23+, MHCII+/CD11c+ <b>Liver toxicity</b> AST, ALT	Improvement in histological analysis Significantly decreased AI <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD4+, CD4+/CD25+, CD11b+/Gr-1+ <b>DLN</b> B220+/CD23+, MHCII+/CD11c+ <b>Serum</b> IgM, CA Significantly increased <b>DLN</b> Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD3+/CD69+, CD8+, CD3+/CD8+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+ No liver toxicity

Table 1. Continued

Author (yr)	Animal subject	Age (wk)	Unit	RA model	Experiment period (d)	Positive control group	Experimental groups	Analysis	Result
Min BK (2010) <sup>(21)</sup>	DBA/1J mouse	6	8	CIA	28	MTX	Normal Control Positive Control HM (16 mg/kg)	<p>AI H&amp;E staining <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD4+, CD11b+/Gr-1+ <b>Blood</b> TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, MCP-1, CA <b>DLN</b> Total cells, CD19+, CD3+, CD4+/CD25+, B220+/CD23+ <b>PBMC</b> CD3+/CD69+, CD8+, CD3+/CD49b+ <b>Liver toxicity</b> AST, ALT</p>	<p>Improvement in histological analysis Significantly decreased AI B220+/CD23+ <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD4+, CD11b+/Gr-1+ <b>PBMC</b> CD3+/CD69+, CD3+/CD49b+ <b>Serum</b> TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, MCP-1, CA Significantly increased <b>DLN</b> Total cells, CD19+, CD3+, CD4+/CD25+ <b>PBMC</b> CD8+ No liver toxicity</p>
Kim JK (2010) <sup>(22)</sup>	DBA/1J mouse	6	8	CIA	28	None	Normal Control HM (9.3 mg/kg)	<p>AI H&amp;E staining <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD4+, CD11b+/Gr-1+ <b>Blood</b> TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, IL-17, MCP-1, VEGF, CA <b>DLN</b> Total cells, CD19+, CD3+, CD4+/CD25+, B220+/CD23+ <b>Liver toxicity</b> AST, ALT</p>	<p>Improvement in histological analysis Significantly decreased AI <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD4+, CD11b+/Gr-1+ <b>DLN</b> B220+/CD23+ <b>Blood</b> TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, IL-17, MCP-1, VEGF, CA Significantly increased <b>DLN</b> Total cells, CD19+, CD3+, CD4+/CD25+ No liver toxicity</p>
Kim EH (2010) <sup>(23)</sup>	DBA/1J mouse	6	8	CIA	28	MTX	Normal Control Positive Control HM (10 mg/kg)	<p>AI H&amp;E staining <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD4+, CD4+/CD25+, CD11b+/GR-1+ <b>Blood</b> IgG, IgM, CA <b>DLN</b> Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD3+/CD69+, CD8+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+ <b>Liver toxicity</b> AST, ALT</p>	<p>Improvement in histological analysis Significantly decreased AI <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD4+, CD11b+/Gr-1+ <b>DLN</b> B220+/CD23+ <b>Blood</b> IgG, IgM, CA Significantly increased <b>DLN</b> Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD3+/CD69+, CD8+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+ No liver toxicity</p>

Table 1. Continued

Author (yr)	Animal subject	Age (wk)	Unit	RA model	Experiment period (d)	Positive control group	Experimental groups	Analysis	Result
Park JW (2010) <sup>(24)</sup>	DBA/1J mouse	6	6	CIA	28	None	Normal Control HM (0.2 mL)	AI <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD4+, CD4+/CD25+, CD11b+/Gr-1+ <b>Blood</b> IgG, IgM CA <b>DLN</b> Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD8+, CD3+/CD8+, CD3+/CD69+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+, B220+/CD23+, CD11c+/MHCII+ <b>Liver toxicity</b> AST, ALT	Improvement in histological analysis Significantly decreased <b>Paw joint</b> Total cells, CD3+, CD4+, CD4+/CD25+, CD11b+/Gr-1+ <b>DLN</b> B220+/CD23+, CD11c+/MHCII+ <b>Blood</b> IgM Significantly increased <b>DLN</b> Total cells, CD19+, CD3+, CD4+, CD8+, CD3+/CD8+, CD3+/CD69+, CD4+/CD25+, CD3+/CD49b+, CD4+/CD44+ <b>Liver toxicity</b> AST, ALT
Lim JS (2010) <sup>(25)</sup>	DBA/1J mouse	6	6	CIA	28	None	Normal Control HM-Low (200 mg/kg) HM-High (400 mg/kg)	AI <b>Paw joint</b> Total cells <b>Serum</b> IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4, IgM, IgG <b>Spleen</b> Total cells, CD3e+, CD19+, CD3e+/CD69+, CD11b+/Gr-1+	Significantly decreased AI <b>Paw joint</b> Total cells <b>Spleen</b> Total cells <b>Serum</b> IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4, IgM, IgG
Yun SM (2011) <sup>(26)</sup>	Wistar rat	6	8	AIA (CFA)	14	DMX	Normal Control Positive Control HM-High (300 mg/kg) HM-Med (150 mg/kg) HM-Low (75 mg/kg)	AI Body weight Knee thickness PGE2 level Cartilage collagen content Bone glucosaminoglycan	Significantly decreased AI Knee thickness PGE2 level Significantly increased Body weight Cartilage collagen content Bone glucosaminoglycan
Xu W (2013) <sup>(27)</sup>	Wistar rat	n.r.	10	CIA	35	Votalin ointment	Normal Control Positive Control HM-Low (0.5 mL/time) HM-High (2 mL/time)	Body weight Paw swelling H&E staining TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B expression	Improvement in histological analysis Significantly decreased Paw swelling TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B expression Significantly increased Body weight
Bae BC (2013) <sup>(28)</sup>	Wistar rat	6	8	AIA (CFA)	14	DMX	Normal Control Positive Control HM-Low (75 mg/kg) HM-Med (150 mg/kg) HM-High (300 mg/kg)	AI Body weight Knee thickness Inflammatory tissue Cartilage collagen content Bone glucosaminoglycan	Significantly decreased AI Knee thickness PGE2 level Cartilage collagen content Significantly increased Body weight

Table 1. Continued

Author (yr)	Animal subject	Age (wk)	Unit	RA model	Experiment period (d)	Positive control group	Experimental groups	Analysis	Result
Liu C (2013) <sup>(29)</sup>	DA rat	8-12	16	CIA	28	None	Normal Control HM-Low (3.45 g/kg) HM-Med (6.9 g/kg) HM-High (13.8 g/kg)	AI Paw swelling Micro CT H&E staining TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17, VEGF, VEGFR	Significantly decreased AI Paw swelling TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17, VEGF, VEGFR
Kwon OG (2013) <sup>(30)</sup>	Wistar rat	n.r.	8	AIA (CFA)	14	DMX	Normal Control Positive Control HM-Low (130 mg/kg) HM-Med (260 mg/kg) HM-High (520 mg/kg)	AI Body weight Knee thickness Inflammatory tissue PGE2 level Cartilage collagen content Bone glucosaminoglycan	Significantly decreased AI Knee thickness PGE2 level Significantly increased Body weight Cartilage collagen content Bone glucosaminoglycan
Sim BY (2014) <sup>(31)</sup>	DBA/1J mouse	5		CIA	35	Indo	Normal Control Positive Control HM (200 mg/kg)	AI Paw swelling RA factor <b>Blood</b> IL-17, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP	Significantly decreased AI Paw swelling IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$
Sim BY (2014) <sup>(32)</sup>	DBA/1J mouse	5		CIA	35	Indo	Normal Control Positive Control HM (200 mg/kg)	Micro-CT Bone density <b>Blood</b> WBC, neutrophil, lymphocyte, monocyte IgM, IgG, IL-17, TNF- $\alpha$ , hs-CRP <b>Liver toxicity</b> AST, ALT <b>Kidney toxicity</b> BUN, creatinine	Significantly decreased <b>Blood</b> WBC, neutrophil, lymphocyte, monocyte IgM, IgG, TNF- $\alpha$ , hs-CRP No Liver toxicity No Kidney toxicity
Chang XL (2015) <sup>(33)</sup>	ICR mice	n.r.	10	AIA (CFA)	26	DMX	Normal Control Positive Control HM-Low (484 mg/kg) HM-High (984 mg/kg)	AI Body weight Paw swelling H&E staining <b>Blood</b> TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NO, PGE2, IL-6 iNOS, COX-2, NF- $\kappa$ B/p65, p-NF- $\kappa$ B/p65	Significantly decreased AI Paw swelling <b>Blood</b> NF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NO, PGE2, IL-6 iNOS, COX-2, NF- $\kappa$ B/p65, p-NF- $\kappa$ B/p65 Significantly increased Body weight
Jia P (2016) <sup>(34)</sup>	Wistar rat	n.r.	10	AIA (CFA)	21	MTX	Normal Control Positive Control HM-Low (200 mg/kg) HM-Med (400 mg/kg) HM-High (800 mg/kg)	H&E staining Paw swelling Osteoclast <b>Blood</b> TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 NF- $\kappa$ Bp65, I $\times$ B $\alpha$	Improvement in histological analysis Significantly decreased Paw swelling TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 Significantly increased I $\times$ B $\alpha$ Osteoclast



Table 1. Continued

Author (yr)	Animal subject	Age (wk)	Unit	RA model	Experiment period (d)	Positive control group	Experimental groups	Analysis	Result
Pan T (2017) <sup>35)</sup>	SD rat	n.r.	8	AIA (CFA)	24	Ibu	Normal Control Positive Control HM-Low (0.7 g/kg) HM-Mid (2.1 g/kg) HM-High (6.3 g/kg)	AI Body weight Paw swelling <b>Blood</b> TNF- $\alpha$ , IL-6, VEGF H&E staining	Improvement in histological analysis Significantly decreased AI Paw swelling <b>Blood</b> TNF- $\alpha$ , IL-6, VEGF Significantly increased Body weight Improvement in histological analysis Significantly decreased
Qian C (2017) <sup>36)</sup>	SD rat	6-8	6	AIA (CFA)	28	MTX	Normal Control Positive Control HM-Low (4.5 g/kg) HM-Mid (9 g/kg) HM-High (18 g/kg)	AI Paw swelling H&E staining Treg, Th17 IL-6, 17, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$	Improvement in histological analysis Significantly decreased AI Paw swelling Th17 IL-6, 17, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ Significantly increased Treg Improvement in histological analysis Significantly decreased AI CD31, $\alpha$ SMA, VEGF
He L (2018) <sup>37)</sup>	SD rat	8-12	16	CIA	28	None	Normal Control HM-Low (0.95 g/kg) HM-Med (1.9 g/kg) HM-High (3.8 g/kg)	AI H&E staining CD31, $\alpha$ SMA, VEGF	Improvement in histological analysis Significantly decreased AI CD31, $\alpha$ SMA, VEGF
Wang K (2018) <sup>38)</sup>	SD rat	4	10	CIA	28	MTX	Normal Control Positive Control HM-Low (0.6 g/kg) HM-Med (0.9 g/kg)	AI Body weight Paw swelling H&E staining OPN, COMP, TNF- $\alpha$ , IL-18	Improvement in histological analysis Significantly decreased AI Paw swelling OPN, COMP, TNF- $\alpha$ , IL-18
Kim BH (2018) <sup>39)</sup>	SD rat	10	10	MIA (monosodium iodoacetate)	28	None	Normal Control HM (500 mg/kg)	Body weight Paw swelling Appearance of knee cartilage H&E staining BAX level Bcl-2 expression	Improvement in histological analysis Significantly decreased BAX, Bcl-2
Cao YX (2019) <sup>40)</sup>	SD rat	6-8	6	AIA (CFA)	28	MTX	Normal Control Positive Control APS (1 mg/100 g) HM (0.12 g/100 g) Triptolide	H&E staining TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 miRNA12 MAPK/p38, TLR4, NH-kB/p65	Improvement in histological analysis Significantly decreased TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 miRNA12 MAPK/p38, TLR4, NH-kB/p65

RA: rheumatoid arthritis, CIA: collagen induced arthritis, MTX: methotrexate, HM: herbal medicine, IL: interleukin, TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ , TGF- $\beta$ : transforming growth factor- $\beta$ , AI: Arthritis Index, DLN: draining lymph nodes, PBMC: peripheral blood mononuclear cells, CA: collagen antibody, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, H&E: Hematoxylin & Eosin, MHCII: major histocompatibility complex class II, MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1, VEGF: vascular endothelial growth factor, IFN: interferon, AIA: adjuvant induced arthritis, CFA: complete Freund's adjuvant, DMX: dexamethasone, PGE2: Prostaglandin E2, n.r.: not reported, TLR4: toll-like receptor 4, NF- $\kappa$ B: Nuclear factor-kappa B, micro-CT: micro-computed tomography, Indo: indomethacin, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, WBC: white blood cell, BUN: blood urea nitrogen, iNOS: inducible nitric oxide synthase, COX-2: cyclooxygenase 2, NO: nitrogen monoxide, ICR: Institute of Cancer Research, SD: Sprague-Dawley, Ibu: ibuprofen, Treg: regulatory T cell,  $\alpha$ SMA:  $\alpha$ -smooth muscle actin, OPN: osteopontin, COMP: cartilage oligomeric protein, APS: astragaluspolysaccharides, MAPK: mitogen-activated protein kinase.

**Table II.** Herbal Compound Used as Intervention

Author (yr)	Herbal medicine used as intervention
Kung SE (2008) <sup>17)</sup>	<i>Haedongpibokhap-bang</i>
Kim MK (2009) <sup>18)</sup>	<i>Gamidaeganghwal-tang</i>
Kim JG (2009) <sup>19)</sup>	<i>Esubwhaltong-tang</i>
Kim HS (2009) <sup>20)</sup>	<i>Kwanjulbang-6</i>
Min BK (2010) <sup>21)</sup>	<i>Kwanjulbang-7</i>
Kim JK (2010) <sup>22)</sup>	<i>Kwanjulbang-8</i>
Kim EH (2010) <sup>23)</sup>	<i>Kwanjulbang-9</i>
Park JW (2010) <sup>24)</sup>	<i>Changchuldointang gamibang</i>
Lim JS (2010) <sup>25)</sup>	<i>Gyehyeoldeungbokhap-bang</i>
Yun SM (2011) <sup>26)</sup>	<i>Sowhalrack-dan</i>
Xu W (2013) <sup>27)</sup>	<i>Shuangtengbitong tincture</i>
Bae BC (2013) <sup>28)</sup>	<i>Imyo-san</i>
Liu C (2013) <sup>29)</sup>	<i>Wen Luo Yin</i>
Kwon OG (2013) <sup>30)</sup>	<i>Kangwhaldoche-tang</i>
Sim BY (2014) <sup>31)</sup>	<i>Gamikyajakjimo-tang</i>
Sim BY (2014) <sup>32)</sup>	<i>GamiBangkeehwangkee-tang</i>
Chang XL (2015) <sup>33)</sup>	<i>Guge Fengtong formula</i>
Jia P (2016) <sup>34)</sup>	<i>Xitong Wan</i>
Pan T (2017) <sup>35)</sup>	<i>CN formula</i>
Qian C (2017) <sup>36)</sup>	<i>Qianghuo Erhuang Decoction</i>
He L (2018) <sup>37)</sup>	<i>Wu-Tou Decoction</i>
Wang K (2018) <sup>38)</sup>	<i>Bi-Qi capsule</i>
Kim BH (2018) <sup>39)</sup>	<i>Mahaegeuigam-Tang</i>
Cao YX (2019) <sup>40)</sup>	<i>Xinfeng capsule</i>

analysis), 유전학적 분석(genetic analysis), 골학적 분석(osteological analysis)을 사용하였다. 형태학적 분석에서는 Arthritis Index (AI), body weight, knee thickness, paw swelling 등을 이용하였고, 혈액학적 분석에서는 paw joint 혹은 draining lymph node 부위의 면역세포인 CD3+, CD4+, CD8+ 등을 측정하거나 혈장 내에서 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6, IL-17, IL-1 $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$  등 염증반응을 매개하는 cytokine의 농도를 측정하였다. 골학적 분석에서는 슬관절 연골의 collagen 함량, osteocalcin 등을 분석하였다.

### 8) 안전성 평가

총 7개의 연구에서 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) 수치를 검사하여 실험연구에 사용된 한약제제가 간독성을 나타내는지를 판단

하였다<sup>19-24,32)</sup>. AST와 ALT를 측정된 모든 연구에서 한약치료군은 간독성을 나타내지 않았다. 추가로 Sim 등<sup>32)</sup>의 연구에서는 blood urea nitrogen, creatinine 측정을 통해 신독성을 측정하였다. 해당 연구에서 한약치료군이 신장 손상을 유발하지 않음을 보였다.

### 9) 치료 효과 분석

24편의 논문 모두 중재로 사용된 한약 복용이 류마티스 관절염의 치료에 유의한 효과가 있다는 결론을 보였다. Pan 등<sup>35)</sup>, Kwon과 An<sup>30)</sup>의 연구에서는 중재 한약의 농도에 관계없이 실험에서 사용한 모든 부분의 류마티스 관절염 평가 지표에서 유의한 효과를 나타냈다. 특정 농도에서만 유의한 효과를 보인 논문은 Yun 등<sup>26)</sup>, Chang 등<sup>33)</sup>, Qian 등<sup>36)</sup>, Xu 등<sup>27)</sup>, Liu 등<sup>29)</sup>, Wang 등<sup>38)</sup>, He 등<sup>37)</sup>, Jia 등<sup>34)</sup>, Bae 등<sup>28)</sup>의 연구로 Wang 등<sup>38)</sup>의 연구를 제외한 8편의 연구에서는 고농도 한약치료군에서는 유의한 치료효과를 나타낸 반면 저농도 한약치료군에서는 유의미한 효과를 보이지 않았다. Wang 등<sup>38)</sup>의 연구만은 다른 연구들과 다르게 저농도(0.6 g/kg) 한약치료군이 고농도(0.9 g/kg) 한약치료군보다 더 뛰어난 치료 효과를 보였다.

체중, 무릎 두께, AI를 이용해 형태학적 분석을 시행한 모든 연구에서 한약치료가 유의한 치료 효과를 나타냈다<sup>17,20-26,28-31,33,35-38)</sup>. 한약치료군은 류마티스 관절염 대조군이 체중감소를 보이는 것에 비해 유의하게 적은 체중 감소를 보였고, 무릎 부종의 두께는 유의하게 감소하였으며 AI점수 또한 통계적으로 유의하게 감소하였다.

Hematoxylin & Eosin (H&E) staining을 통해 염증조직을 관찰한 모든 연구<sup>20-23,27,29,33-40)</sup>에서 한약치료군에서 윤활막의 비후, 염증 세포의 침윤, 판누스 형성, 관절과 연골의 손상, 뼈의 부식과 같은 염증조직의 증상들이 감소함을 보였다.

그 외에도 Cao 등<sup>40)</sup>의 연구에서는 한약치료군이 모든 실험군 중 조직학적 손상을 가장 적게 나타냈고, 심장 조직의 apoptosis를 억제하고 염증성 cytokine을 감소시키는 효과가 가장 뛰어났다. Yun 등<sup>26)</sup>, Bae<sup>28)</sup>, Kwon과 An<sup>30)</sup>의 연구에서는 한약치료군에서 통계적으로 유의미한 Prostaglandin E2 (PGE2) 감소, 관절연골 내 collagen 증가, 관절연골 내 glucosaminoglycan의 함량 증

가를 보였다. Kung 등<sup>17)</sup>, Kim과 Oh<sup>23)</sup>, Sim 등<sup>32)</sup>의 연구에서는 IgG, IgM 수치가 한약치료군에서 통계적으로 유의미하게 감소하였으며, He 등<sup>37)</sup>의 연구에서는 한약 치료군에서 CD31,  $\alpha$ -smooth muscle actin, vascular endothelial growth factor (VEGF) 등과 같은 신생혈관 형성에 관여하는 물질들을 유의하게 억제하였다.

## 고찰»»»»

류마티스 관절염은 염증성 사이토카인에 의한 관절의 염증반응을 특징으로 하는 자가면역질환이며, 관절 활막의 염증이 가장 중심적인 증상이다<sup>41)</sup>. 자가면역반응 혹은 원인 학원에 의한 염증반응 이후에 NF- $\kappa$ B와 같은 신호전달체계를 거쳐<sup>42)</sup> 염증 매개물질인 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8과 같은 물질들이 염증반응의 증폭과 증상의 악화, 관절의 손상을 유발한다. 류마티스 관절염의 치료에는 NSAIDs, DMARDs, 스테로이드제와 같은 약물들이 증상 완화를 위해 사용되지만 이들 약물의 장기간 사용은 다양한 부작용을 동반하며, 전체 환자의 절반 정도에서는 유의한 효과를 나타내지 못한다<sup>8)</sup>.

한의학과 한약제제는 이러한 한계점에 대한 대안이 될 수 있으며 국내뿐 아니라 국외에서도 류마티스 관절염 치료법으로써 지속적인 연구가 시행되어 왔다<sup>43-45)</sup>. 류마티스 관절염은 한의학에서 痺證, 歷節風이라 하여<sup>10)</sup> 風濕을 주 원인으로 보아 治風, 補陽筋骨하는 치료법을 활용하였다<sup>46)</sup>. 이에 과거부터 牛膝<sup>47)</sup>과 같은 한약제나 利濕活通湯<sup>48)</sup>과 같은 한약복합제제의 치료효과가 국내에서 꾸준히 보고되어 왔다.

그러나 류마티스 관절염에 대한 연구는 국내뿐 아니라 국외에서도 활발히 이루어지고 있음에도 불구하고, 기존 연구들에서는 류마티스 관절염에 대한 한약제의 치료 효과에 대한 국외 연구 결과를 다루지 않았다. 이에 저자는 국내와 국외 데이터베이스 모두에서 문헌검색을 통한 체계적 문헌고찰 연구를 시행하여 최근 10년 이내의 국내와 국외에서 보고된 류마티스 관절염에 대한 한약제제의 치료효과와 연구동향에 대해 확인하고자 총 25편의 논문을 분석하여 류마티스 관절염에 대한 한약제제의 사용 경향과 연구 설계 동향을 확인할 수 있었다.

실험에 사용된 동물 모델의 경우 류마티스 관절염을 유발하기 위해 CFA와 collagen이 가장 많이 사용되는 경향을 보였으며, 오래된 논문일수록 mouse를, 최근 논문일수록 rat를 사용하는 경향을 보였다.

중재 약물의 종류를 살펴보면 각기 다른 24종류의 한약이 있었고, 크게 治風과 補陽筋骨하는 변증으로 나눌 수 있었다. 관절 6-9호방<sup>20-23)</sup>, Xinfeng capsule<sup>40)</sup>, 소활락단<sup>7)</sup>, CN formula<sup>35)</sup>, 강활이황탕<sup>36)</sup>, Shuangtengbitong tincture<sup>27)</sup>, Xitong Wan<sup>34)</sup>, 강활도체탕<sup>30)</sup>, 이묘신<sup>28)</sup> 등의 처방은 治風을 위주로 하는 약제들이 사용되었고, Guge Fengtong Formula<sup>33)</sup>, Wen Luo Yin<sup>29)</sup>, Bi-Qi Capsule<sup>38)</sup>, 오두탕<sup>37)</sup>, 마행의감탕<sup>39)</sup> 등은 補陽筋骨하는 약제들로 구성되었다. 한편 가미계작지모탕<sup>31)</sup>, 가미방기황기탕<sup>32)</sup> 등의 처방과 같이 治風하는 약제와 補陽筋骨하는 약제를 병용하는 처방들도 존재하였다. 다만, 최근 연구에 가까울수록 治風하는 약제와 補陽筋骨하는 약제를 병용하는 처방보다는 治風하는 약제만으로 구성된 처방 혹은 補陽筋骨하는 약제만으로 구성된 처방을 연구에 선정하는 경향을 보였다. 이는 처방 구성 약물의 목적이 구체적인 경우가 처방 및 구성약제의 유효성을 평가하기 용이하기 때문으로 생각된다.

류마티스 관절염의 치료효과에 대한 분석지표는 크게 형태학적 분석, 혈액학적 분석, 조직학적 분석, 유전학적 분석, 골학적 분석 등을 사용하였다. 첫째로 형태학적인 분석을 통해 한약치료군에서 실험동물의 체중 감소, 관절 부종의 완화, 관절의 변형 억제 등이 관찰되었다. 형태학적 분석 중 가장 많이 쓰인 AI는 류마티스 관절염 증상의 진행 정도를 평가하는 지표로<sup>40)</sup>, 실험에 참여하지 않는 blind 연구자가 쥐의 관절을 관찰한 후 0-4점(0=부종이나 발적이 전혀 없음; 1=발가락 관절에서만 부종과 발적이 관찰됨; 2=발가락관절과 발가락에서 부종과 발적이 관찰됨; 3=발가락관절부터 발목까지 부종과 발적이 관찰됨; 4=다리 전체에서 발적과 부종이 관찰됨)까지 점수를 매기게 되며 각 다리별로 점수를 매겨 0점부터 16점 사이로 평가한다<sup>49)</sup>. 본 연구에 포함된 15개의 연구 중 8개의 연구에서 AI를 평가도구로 포함시켰으며, 8개 모두에서 유의한 감소를 보였다. 이외에도 micro-computed tomography, paw swelling, body weight 등의 지표가 류마티스 관절염의 형태학적 평가 지표로 사용되었다.

류마티스 관절염의 염증반응에서 가장 중요한 매개 물질로 생각되는 것은 TNF- $\alpha$ 와 IL-6이며 두 물질의 혈중농도가 상승하면 관절의 파괴, 활막 비대와 같은 염증반응이 촉진된다<sup>50</sup>). 두 물질은 혈액학적 분석에서 가장 많이 이용된 평가지표로, 본 연구에 포함된 15개 중 9개의 연구에서 TNF- $\alpha$ 와 IL-6에 대한 혈액학적 분석을 시행하였고, 모든 연구에서 두 물질의 혈중농도가 한약 치료군에서 유의하게 감소하였다.

관절염에 침윤된 관절은 활막 비대, 연골 파괴, 골 부식 등의 특징을 보인다<sup>8</sup>). 이러한 관절조직의 손상 정도를 확인하기 위해 가장 많이 시행하는 조직검사 방법으로는 H&E staining 방법이 있으며, 15개의 연구 중 10개에서 H&E staining을 통해 조직화학적 검사를 시행하였다. 그 결과 10개 연구 모두에서 한약치료군의 관절염으로 인한 관절손상이 대조군에 비해 완화되었음을 알 수 있었다.

그 외에도 각 연구의 실험 방법에 따라 NF- $\kappa$ B와 같은 염증반응을 촉진하는 신호전달 체계의 억제<sup>27,33,34</sup>), PGE2와 같은 염증 매개물질의 생성 억제<sup>26,28,30,33</sup>), VEGF와 같은 염증조직의 성장인자 억제<sup>22,29,35,37</sup>) 등 류마티스 관절염으로 인한 염증 반응의 다양한 경로에 작용하여 치료효과를 나타내는 것을 확인하였다.

평가지표는 각 연구들마다 다양하게 사용되었으며 2013년 이전에 발표한 논문<sup>17-30</sup>)에서는 PGE2, 육안으로 확인한 연골의 collagen 비율, 체중, 무릎 두께 등의 지표 등이 주를 이루었다면, 2014년 이후에 발표한 논문<sup>31-40</sup>)에서는 TNF- $\alpha$ , IL-6 등과 같은 혈중 염증매개체, H&E staining과 같은 조직화학적 분석, AI와 같은 지표 등이 추가되어 보다 다양한 지표들을 사용했음을 알 수 있었다.

다만, 본 연구에서 포함한 실험들의 한약 복합제제의 구성, 실험 설계, 실험기간, 평가지표 분석 등이 상이하여 특정 한약제제의 효과를 밝히거나 구체적인 치료 기전을 특정하기는 어렵다는 한계점이 있다. 향후 본 연구결과를 바탕으로 류마티스 관절염 치료에 효과적인 한약제제와 그 기전을 밝히는 과정이 필요할 것으로 생각한다.

## 결론»»»»

본 연구에서는 24개의 논문에 대한 체계적 문헌고찰을 통해 류마티스 관절염의 동물 실험에서 다양한 한약제제의 효과 검증과 치료 기전에 대한 규명이 이루어진 것을 확인할 수 있었다. 다만, 연구에 사용된 처방 및 구성약제가 상이하고, 시험 설계 또한 동일하지 않아 추가적인 결론을 내릴 수 없었다. 향후 본 연구를 바탕으로 자주 사용되는 처방에 대한 연구 효과 및 데이터 누적, 단미제 혹은 추출된 유효물질의 치료기전 검증을 통한 신약개발 등의 다양한 발전이 이루어질 것으로 기대한다.

## References»»»»

1. Song YW. Updated pathophysiology of rheumatoid arthritis. *The Korean Journal of Medicine*. 2009;76(1):1-6.
2. The Korean Orthopaedic Association. *Orthopaedics*. 7th ed. Seoul:Coishin Medical Publishing Co. 2013:296.
3. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356-60.
4. Furneri G, Mantovani LG, Belisari A, Mosca M, Cristiani M, Bellell S, Cortesi PA, Turchetti G. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;30(4):72-84.
5. Healthcare Bigdata Hub [Internet] 2020 [cited 2020 Jun 1]. Available from: URL: <http://opendata.hira.or.kr/op/olapMfrnIntrslnsInfo.do>.
6. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2012;376(9746):1094-108.
7. Yoo DH. Recent trend in the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of the Korean Orthopaedic Association*. 2010;45(6):419-25.
8. Obiri DD, Osafo N, Ayande PG, Antwi AO, Xylophia aethiopica (Annonaceae) fruit extract suppresses Freund's adjuvant-induced arthritis in Sprague-Dawley rats. *J Ethnopharmacol*. 2014;152(3):522-31.
9. Jeong JW, Bae KJ, Won JY, Jung MY, Kim SJ. Reviewing research on the study of rheumatoid arthritis model treated by pharmacopuncture in Korean journals objective. *J Korean Med Rehabil*. 2015;25(3):37-49.
10. Choi DY, Lee JD, Back YH, Lee SS, Yoo MC, Han CS, Yang HI, Park SD, Ryu MH, Park EK, Park DS. Recent trends of immunologic studies of herbal medi-

- cine on rheumatoid arthritis. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society*. 2004;21(4):177-96.
11. Yoo CK, Lee YJ. A case report of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis with oriental medication and DMARDs & NSAIDs tapering. *J Pediatr Korean Med*. 2013;27(4):31-8.
  12. Lee OJ, Lee DG, Lee JH, Lee JH, Lee SH, Park GH, Shin JC. Effects of curcuma longa LINNE pharmacopuncture at ST36 on adjuvant induced arthritis in rats. *The Acupuncture*. 2013;30(4):95-105.
  13. Kim KY, Sim KC, Kim GY, Choi CH, Jung JG, Chung JS, Jeong HW. Effects of acanthopanax senticosus and onion mixture extract on the collagen-induced arthritis in rat model. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2011;25(6):1000-7.
  14. Choi SH, Yoon IJ. An analysis of the study tendency on rheumatoid arthritis -focusing on domestic theses for a degree and journal since 2004-. *J Korean Med Rehabil*. 2009;19(2):125-56.
  15. Won JY, Jeon CH, Song HJ, Jeong JW, Kim TG, Kim HH, Leem JT. The effect of orally administered herbal medicines in collagen, LPS, CFA induced rheumatoid like arthritis animal model: a systematic review of animal study articles published in Korea after 2008. *J Korean Med Rehabil*. 2017;27(4):33-53.
  16. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Son HJ, Suh HS, Shin CM. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analysis for intervention. 1st ed. Seoul:National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. 2011:24-5, 64-75.
  17. Kung SE, Oh MS. The experimental effect of Haedongpibokhap-bang (Haitongpifuhe-fang) on collagen-induced arthritis group. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2008;18(2):1-15.
  18. Kim MK, Oh MS. Inhibitory effects of Gamidaeganghwal-tang on rheumatoid arthritis induced by type II collagen. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2009;19(2):89-102.
  19. Kim JG, Oh MS. Inhibitory effect of Esubwhaltong-tang on rheumatoid arthritis induced by type II collagen. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2009;19(1):57-71.
  20. Kim HS, Heo DS, Oh MS, Hong SY. Suppressive effect of Kwanjulbang-6 on collagen-induced arthritis in mice. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2009;23(5):1003-11.
  21. Min BK, Oh MS. Suppressive effect of GJB-7 on collagen-induced arthritis in mice. *Journal of Korean Medicine*. 2010;31(4):63-78.
  22. Kim JK, Oh MS. Effects of Gwanjul8-bang on collagen induced arthritis in DBA/1J mice. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2010;20(2):17-34.
  23. Kim EH, Oh MS. Inhibitory effects of Gwanjul9-bang on collagen induced arthritis in DBA/1J Mouse. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2010;24(3):490-503.
  24. Park JW, Oh MS. Inhibitory effects of Changchuldointang gamibang on collagen induced arthritis in DBA/1J mouse. *Journal of Korean Medicine*. 2010;31(2):19-35.
  25. Lim JS, Kim SJ. Anti-pathogenetic and curative effects of Gyehyeoldeungbokhap -bang on the collagen-induced arthritis. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2010;20(4):33-49.
  26. Yun SM, An HD, Woo CH, Kwon OG, Jeong MJ. Suppressing effects of Sowhalrack-dan(Xiaohuoluo-dan) on Freund's complete adjuvant induced arthritic rats. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2011;21(1):97-114.
  27. Xu W, Li H, Chu K, Zhang Y, Zheng H, Huang M, Zhang X, Chen L. Effects of Shuangtengbitong tincture on collagen-induced arthritis in rats. *Mol Med Rep*. 2013;8(5):1479-85.
  28. Bae BC, Choi ES, Kwon OG, Woo CH, An HD. Suppressing effects of Imyo-san on Freund's complete adjuvant (FCA)-induced arthritic rats. *J Korean Med Rehabil*. 2013;22(1):23-42.
  29. Liu C, Kong X, Li X, Guo W, Zhang C, Sun Y, Su X, Liu X, Lu A, Lin N. Wen Luo Yin inhibits angiogenesis in collagen-induced arthritis rat model and in vitro. *J Ethnopharmacol*. 2013;149(2):478-89.
  30. Kwon OG, An HD. Articular cartilage protective effects of Kangwhaldoche-tang aqueous extracts on the adjuvant-induced rat rheumatoid arthritis. *J Korean Med Rehabil*. 2013;23(2):49-61.
  31. Sim BY, Bak JW, Kim DH. Effect of Gamikyekjakjimo-tang ethanol extract on rheumatoid arthritis factors. *The Korea Journal of Herbology*. 2014;29(5):65-73.
  32. Sim BY, Choi HJ, Bak JW, Kim DH. Effects of GamiBangkeehwangkee-tang ethanol extract on collagen-induced rheumatoid arthritis model of DBA/1 mice. *The Korea Journal of Herbology*. 2014;29:95-102.
  33. Chang XL, Liu XG, Wang Q, Zhou L, Qi LW, Ping L, Liu EH. Anti-inflammatory and anti-arthritis effects of Guge Fengtong Formula: in vitro and in vivo studies. *Chin J Nat Med*. 2015;13(11):842-53.
  34. Jia P, Chen G, Qin WY, Zhong Y, Yang J, Rong XF. Xitong Wan attenuates inflammation development through inhibiting the activation of nuclear factor- $\kappa$ B in rats with adjuvant-induced arthritis. *J Ethnopharmacol*. 2016;193:266-71.
  35. Pan T, Chen TF, Jia YR, Li P, Li F. Anti-rheumatoid arthritis effects of traditional Chinese herb couple in ad-

- juvant-induced arthritis in rats. *J Ethnopharmacol.* 2017;205:1-7.
36. Qian C, Kuang M, Wang Y. Effect of Qianghuo Erhuang decoction on T regulatory and T helper 17 cells in treatment of adjuvant-induced arthritis in rats. *Sci Rep.* 2017;7(1):17198.
  37. He L, Liu C, Sun C, Wang J, Zhi K, Sun D, Wang H, Wang Q, Lin N. Wu-Tou decoction inhibits angiogenesis in experimental arthritis by targeting VEGFR2 signaling pathway. *Rejuvenation Res.* 2018;21(5):442-55.
  38. Wang K, Zhang D, Liu Y, Wang X, Zhao J, Sun T, Jin T, Li B, Pathak JL. Traditional Chinese medicine formula Bi-Qi capsule alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation, synovial hyperplasia, and cartilage destruction in rats. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):43-54.
  39. Kim BH. The protective effects of Mahaeguigam-Tang against monosodium iodoacetate induced osteoarthritis in rats. *Herbal Formula Science.* 2018;26(4):283-94.
  40. Cao YX, Huang D, Liu J, Zong RK, Wan L, Huang CB, Zhang WD, Wang Y. A novel Chinese medicine, Xinfeng capsule, modulates proinflammatory cytokines via regulating the toll-like receptor 4 (TLR4)/mitogen-activated protein kinase (MAPK)/nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway in an adjuvant arthritis rat model. *Med Sci Monit.* 2019;25:6767-74.
  41. Harris ED. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990;322(18):1277-89.
  42. 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. *J Korean Rheum Assoc.* 2010;17(2):153-61.
  43. Hunt KJ, Coelho HF, Wider B, Perry R, Hung SK, Terry R, Ernst E. Complementary and alternative medicine use in England: results from a national survey. *Int J Clin Pract.* 2010;64(11):1496-502.
  44. Manheimer E, Wieland S, Kimbrough E, Cheng K, Berman BM. Evidence from the cochrane collaboration for traditional Chinese medicine therapies. *J Altern Complement Med.* 2009;15(9):1001-14.
  45. Goldrosen MH, Straus SE. Complementary and alternative medicine: assessing the evidence for immunological benefits. *J Nat Rev Immunol.* 2004;4(11):912-21.
  46. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. *Korean Rehabilitation Medicine.* 3rd ed. Paju:Koonja Publishing. 2011:210-1, 237-8.
  47. Kim MG, Seo IB, Leem KH, Jeong T, Kim J. Effects of *Achyranthis Japonicae Radix*-containing mixture on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *The Korean Journal of Herbology.* 2017;32:83-9.
  48. Kim JK, Oh MS. Inhibitory effect of Esubwhaltong-tang (Lishihuotong-tang) on rheumatoid arthritis induced by type collagen. *J Korean Med Rehabil.* 2009;19(1):57-71.
  49. Fan HY, Yang MY, Che X, Zhang ZL, Xu H, Liu K, Meng QG. Activity study of a hydroxynaphthoquinone fraction from *Arnebia euchroma* in experimental arthritis. *Fitoterapia.* 2012;83(7):1226-37.
  50. Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2016;455:161-71.