

## 포르말린으로 유도된 안면부 통증조절에 사물탕이 미치는 영향

김윤경<sup>1\*</sup>, 현경예<sup>1\*</sup>, 주미하<sup>2</sup>, 진병문<sup>3</sup>, 이민경<sup>1‡</sup>

<sup>1</sup>동의대학교 일반대학원 보건의과학과, <sup>2</sup>동의대학교 임상병리학과, <sup>3</sup>동의대학교 물리학과

### Effects of Samultang in Formalin-induced Orofacial Pain

Yun-Kyung Kim<sup>1\*</sup>, Kyung-Yae Hyun<sup>1\*</sup>, Mi-Ha Joo<sup>2</sup>, Byung-Moon Jin<sup>3</sup>,  
Min-Kyung Lee<sup>1‡</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical health science, Dong-eui University

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory Science, Dong-eui University

<sup>3</sup>Department of Physics, Dong-eui University

**ABSTRACT** Samultang has been used in treatments for ischemia cardiovascular and nervous system. The elements(Angelicae Gigantis Radix, paeoniae radix alba, Cnidii Rhizoman, Rahmanniae Radix Preparata) are also widely known for anti-inflammation, anti-oxidation and analgesic effect etc. The aim of this study was to evaluate analgesic effects of samultang extract(SMT) in formalin(5%, 50 $\mu$ L)-induced pain. The SMT-administrated group(1mL, intraperitoneal injection, n=6) prior to formalin injection significantly attenuated behavioral response as compared with control group(n=6) in orofacial area. The activation of p38 MAPK is a key signaling step in pathway of pain transmission. SMT-administrated rats(n=6) significantly was reduced expression of p38 MAPK in adrenal tissue using Western blot analysis. Cortisol level, which is secreted adrenal gland, was reduced but not statistically significant. These results showed that systemic administration of SMT is associated with pain regulation via p38 MAPK pathway in orofacial area.

**Key words :** Cortisol, Orofacial pain, P38, Samultang,

\*Kim Yun-Kyung and \*Hyun Kyung-Yae contributed equally in this work

‡Corresponding author(lmk849@deu.ac.kr)

## I. 서론

사물탕은 당귀, 숙지황, 작약, 천궁 4가지 한약제로 구성된 천연약물로 허혈성 심장질환과 신경계의 치료에 주로 사용되며, 중국 《화제국방》에 처음 기록되었고, 한국 《동의보감》, 《의문보감》, 《제중신편》 등에 그 처방 기록을 찾아 볼 수 있다. 부작용을 나타내는 합성약물을 대체하여 천연약물에 대한 관심이 높아지면서 한방 의료기관에서 높은 빈도로 처방되고 있는 사물탕의 생리활성에 대한 연구가 이어지고 있으며, 이를 통한 사물탕의 심혈관기능 및 혈액순환 개선효과, 빈혈개선효과, 뇌 조직 및 신경보호효과, 면역조절효과, 항암효과, 스트레스 억제효과, 방사선방호효과, 운동피로 회복, 염증 및 알레르기 억제 효과, 항산화 효과 등이 보고 [1]되고 있다.

정 등[2]은 사물탕이 glutamate에 의해 손상된 HT22세포의 세포생존율의 유의한 증가와 함께 핵의 응축과 DNA분절 감소, ROS(reactive oxygen species, 활성산소종)의 감소 및 헤마세포 손상의 억제 효과를 보여주었으며, 이러한 세포사멸 기전을 조절함으로써 신경세포 보호효과를 나타내는 것으로 보고 하였다. 사물탕이 cisplatin으로 처리된 실험동물의 HEI-OC1세포에서 세포생존율을 증가시키고 세포내 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 및 O<sub>2</sub>의 생성을 감소시켜 청각세포의 산화적 손상을 보호한다는 보고[3]가 있으며, 사물탕으로 처리한 RAW264.7 cells에서 MAP kinases와 NF- $\kappa$ B p65의 경로를 통해 RANKL에 의해 유발되는 파골세포의 분화 억제에 효과가 있음을 입증한 연구[4]도 있다. 또한, 이 등[5]은 실험동물의 좌골신경에 손상을 가한 후 사물탕을 주입한 실험동물에서 재생관련 유도인자인 Cdc2(cell division cycle 2)와 phospho-Erk1/2 증가를 확인하여 손상된 중추신경세포의 회복에 관여함을 보고하였다. 이러한 결과들을 바탕으로 하여 사물탕은 통증전도 및 다양한 생리적 활성을 조절하는 것으로 생각된다.

염증유발모델에서는 사용되는 물질로는 formalin,

carrageenan, Complete Freund's Adjuvant [CFA], capsaicin, mustard oil 등 있으며, 이 중 formalin을 주입한 통증 모델이 널리 사용되고 있다. Formalin을 측두하악관절(TMJ)에 주입하였을 때 유의한 통증행위반응의 증가가 나타나며[6], 박 등[7]은 말초성 NR2 길항제가 formalin으로 유도된 안면부 통증행위반응을 경감시킨다고 밝혔다. 그리고 formalin을 실험동물의 뒷발바닥[8], 입술과 혀 부위[9]등에 주입한 연구에서도 마찬가지로 유의한 통증반응의 증가를 나타내었다. 손상된 조직세포, 말초신경의 말단 등에서는 bradykinin, histamine, prostaglandin, substance P 등의 염증성 물질들이 유리되고 A- $\delta$ 섬유와 C섬유 등의 유해수용기(nociceptors)에 의해 감각된 흥분성 통각정보를 척수에 전달하여 척수 후각에서 일련의 처리 과정을 통해 대뇌 피질로 전달된다[10].

MAPKs(Mitogen-activated protein kinases)는 extracellular signal-regulated kinase (ERK), p38, c-Jun N-terminal kinase(JNK)으로 구성되며, 그 중 p38은 세포내 신호전달을 담당하는 세린/트레오닌 인산화효소의 일종[11]으로 염증성 통증 전도에 관여하는 것으로 알려져 있다. Formalin으로 유도한 통증모델에서 Simvastatin의 복강투여는 microglial RhoA 와 p38 MAPK 억제를 통해 통증행위반응을 감소시킨다[12]고 하였으며, 마찬가지로 formalin으로 유도된 실험동물의 안면부 통증에 p38 MAPK 억제제 주입은 삼차신경 꼬리핵(trigeminal caudal nucleus)에서 c-fos와 함께 P38과 발현을 억제하여 통증행위반응을 감소시켰다고 보고[13]되고 있다. 이상의 연구 결과를 통해 외부 자극에 의한 조직손상은 p38 MAPK 활성화를 초래하고 통증신호전도에 기여함을 알 수 있다.

다양한 외부자극에 의한 스트레스는 인체의 유해한 생리적 변화를 일으키며 이를 정상화시키기 위해 부신피질에서 스테로이드계 호르몬이 분비된다. Cortisol은 스테로이드계 호르몬의 일종으로 스트레스와 같은 외부 자극에 의해서 분비되어 면역계 뿐

아니라 에너지 대사를 포함한 다양한 생리학 기능을 하며 cytokine을 포함한 염증성매개물(inflammatory mediators)을 억제하는 강력한 항염증 효과가 있다[14]고 밝혀져 있다.

따라서, 본 연구는 실험동물의 안면부에 주입된 formalin에 의해 유발된 통증 발생에 p38 MAPK 활성화와 부신에서의 cortisol 분비에 있어서 복강으로 투여된 사물탕이 미치는 영향에 대해 알아보고자 시행하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 실험동물

본 연구는 의식이 있는 동물의 실험에 관한 통증 연구학회의 윤리적 규정에 따라 수행하였다. 실험동물은 수컷의 Sprague-Dawley계 흰쥐(240~280 g)를 사용하였다. 12시간 주/야 순환주기 및 23-24℃의 일정한 환경을 유지하면서 물과 사료는 자유로이 공급하였다. 행동적인 억압 등에 의한 실험 전 스트레스를 가능한 최소화하였다.

### 2. 사물탕시약

천연물 재료들은 (천궁, 당귀, 작약, 숙지황)은 부산진 전통약재시장(Busan, Korea)을 통해 구입하였다. 4개의 천연물 약초를 각 5g 씩을 저울로 정확히 달고 2,000ml 증류수와 혼합하여 3시간동안 Bio-150을 이용하여 열수 추출하였다(DaeHanmedian, Korea). 총 추출양 200ml를 4℃ 냉장보관 하여 실험에 이용하였다.

### 3. 안면부 통증유발

Formalin 반응은 이전 연구에서 사용된 방법과 동일하게 수행하였다[7]. 5% formalin을 실험동물

(n=6)의 오른쪽 수염부 피하에 주입 직후부터 5분단위로 누적하여 총 45분간 행위반응을 관찰하였고, 약물이 주입된 안면부를 문지르거나 긁는 행위를 통증지표로 간주하였다.

### 4. 사물탕 투여로 인한 행위반응 평가

Formalin으로 유도된 실험동물의 통증행위 반응에 사물탕이 미치는 영향을 평가하고자 하였다. 대조군(n=6)과 실험군(n=6)은 실험동물의 왼쪽 아래의 복부에 각각 saline 1mL과 사물탕 1mL를 복강주사(Intraperitoneal injection)한 후 30분 경과시점에 오른쪽 안면부에 5% formalin 50 $\mu$ L를 주입하였다. 주입직후부터 5분 간격으로 45분 동안 통증행위반응을 관찰하였다.

### 5. 단백질정량분석

적출된 부신조직에서 단백질추출을 위해 4℃에서 (Intron Biotechnology, Gyeonggi-do, Korea)를 이용하여 균질화하였다. 균질화 이후 13,000 rpm에서 10분간 원심 후 세포찌꺼기는 제거하였고 상층액을 X-ma spectrophotometer (Human Cor. Korea)로 단백질 흡광도를 측정하였다.

단백질 농도는 표준으로 BSA(bovine serum albumin)로 protein assay kit (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 이용하였다. 측정된 단백질은 12% sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel에 18.5  $\mu$ l로 로딩 후 런닝은 전압을 조절하면서 총 4시간 실시하였고 블러킹은 후 1차 Ab를 4℃에 48시간 실시 후 2차 Ab 2시간 실온부착 후 발현은 ECL Prime(Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, UK)을 이용하여 분석하였다. 각 분석단계마다 0.1% Tween 20(PBST)로 세척하였다.  $\beta$ -actin monoclonal antibody, (mAb), horseradish peroxidase-conjugated anti-mouse, anti-rabbit or anti-goat IgG antibodies (Santa Cruz

Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)를 구매하여 측정하였고, Phospho-p38 MAPK rabbit mAb, p38 MAPK rabbit mAb (Cell Signaling Technology, INC. USA)를 이용하였다. Vision Works Image Software (UVP, Cambridge, UK)를 이용하여 발현 정도를 나타내었다.

## 6. 혈장 Cortisol

ELISA 방법을 이용하여 혈장 cortisol을 분석하였다. Rat Cortisol ELISA kit (Pierce Biotechnology, LA, USA)를 이용하여 Biotrak II microplate reader (Biochrom Ltd., Vienna, Austria)로 측정하였다.

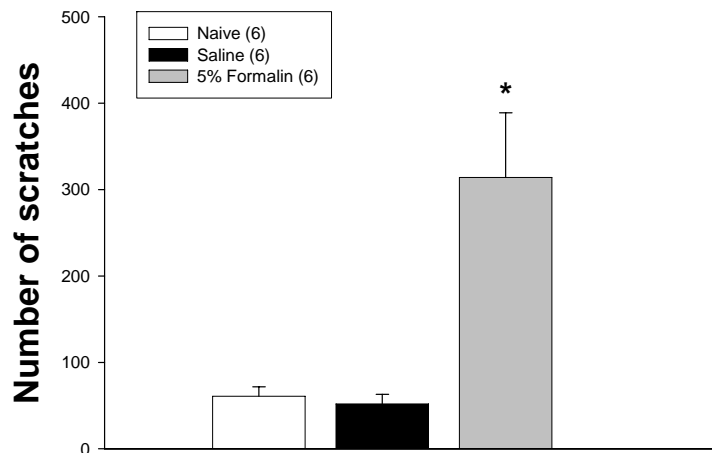
## 7. 통계분석

실험결과의 통계분석은 다중 그룹에서 반복측정 자료의 분산분석법과 LSD post-hoc test를 이용하였다. 통계적인 비교를 위해 통계적 유의성의 표준 값은  $p < 0.05$ 로 설정하였다. 모든 결과는 평균  $\pm$  표준 오차(SEM)로 표시하였다.

## III. 결과

### 1. 5% Formalin에 의한 안면부 통증행위반응

<Fig. 1>은 실험동물의 안면부에 주입한 5% formalin은 유의한 통증행위반응의 변화를 보여주고 있다. Formalin 주입군과는 달리 아무것도 처치하지 않은 대조군(Naive)과 formalin의 용매(saline)는 실험동물의 통증행위반응에 영향을 미치지 않았다.

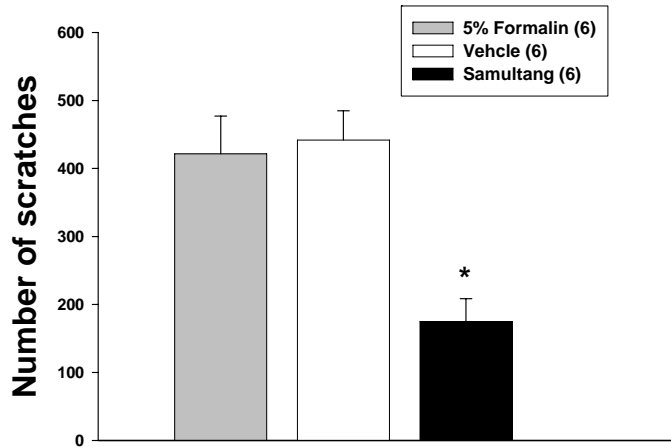


<Fig. 1> Effects of subcutaneous injection of formalin. Injection of 5% formalin significantly produced noxious behavioral responses. \* $P < 0.05$ , formalin VS vehicle ( $n=6$ ).

## 2. 사물탕의 안면부 통증조절 효과

Formalin을 안면부에 주입하여 유발된 통증에 대한 사물탕의 작용은 <Fig. 2>에 나타내었다. 사물탕의 용매인 saline을 투여한 대조군에서의 통증 행위

반응은 formalin 주입군과 유의한 차이가 없었으나, 사물탕 1mL을 복강 투여한 실험군의 통증 행위반응은 formalin에 의한 통증행위반응을 현저히 감소하였다.

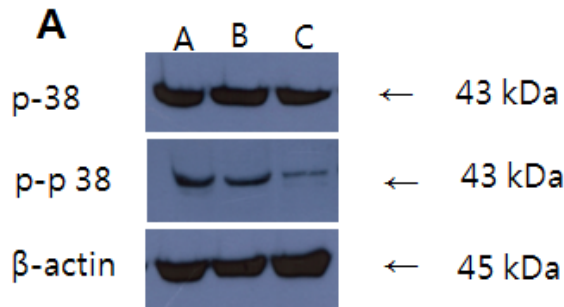


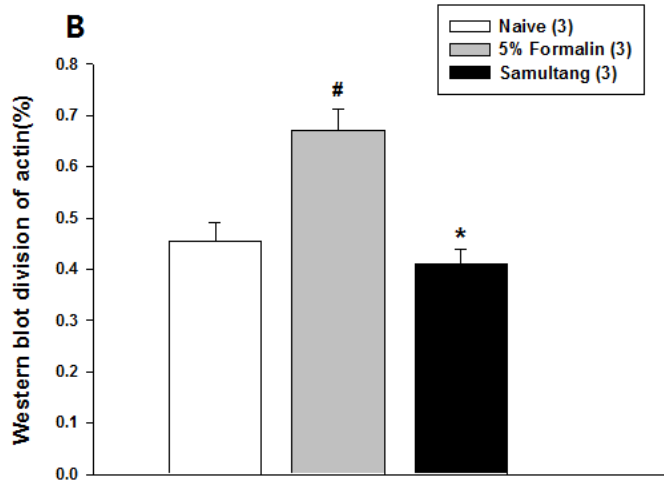
<Fig. 2> Effect of SMT(1ml) Intraperitoneal on pain behavioral response formalin-induced. SMT-administrated group was significantly reduced behavioral responses as compared with formalin-treated \*P<0.05, formalin VS samultang.

## 3. 부신에서의 p38 MAPK 활성화

5% formalin 주입 후 부신에서의 p38 MAPK의 발현의 변화를 <Fig. 3>에 나타내었다. 아무것도 처

치하지 않은 대조군에 비해 formalin 주입군에서 p38 MAPK의 발현이 증가하였고, 사물탕 1ml을 복강 주사한 후 p38 MAPK의 발현이 유의하게 감소되었다.



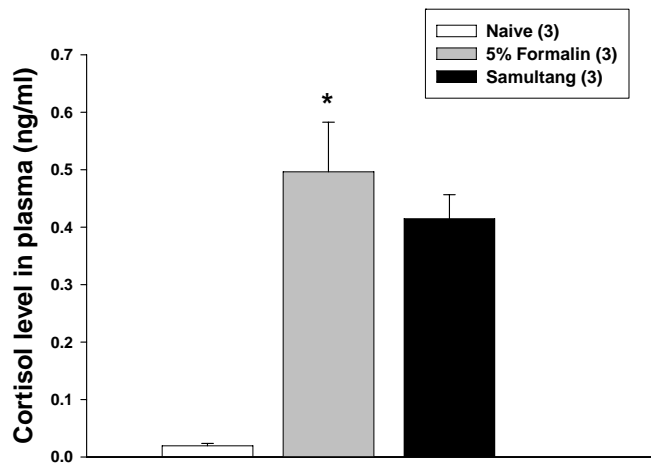


<Fig. 3> Effect of SMT(1ml) Intraperitoneal on expression of p38 MAPK in adrenal tissue, (a)A. naive B. vehicle C. SMT-administrated group, SMT-administrated group significantly was reduced expression of p38(a,b) and p-p38(a) as compared with formalin-treated. <sup>#</sup>P<0.05, Naive VS. formalin <sup>\*</sup>P<0.05, formalin VS samultang.

#### 4. 혈장 cortisol

통증 스트레스로 인해 증가된 부신 cortisol level 은 <Fig. 4>에 나타내었다. 아무것도 처치하지 않은

대조군에 비해 formalin 주입군에서 cortisol level이 현저하게 증가하였다. 사물탕 1ml을 복강 주사한 후 formalin 주입 군에 비해 cortisol level이 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다.



<Fig. 4> Effects of administration of SMT(1ml) I.P(intraperitoneal injection) on Cortisol level in adrenal grand. SMT-administrated was reduced cortisol level as compared with formalin-treated but not significant. <sup>\*</sup>P<0.05, Naive VS formalin.

#### IV. 고찰

당귀, 숙지황, 작약, 천궁 등은 한방치료에 빈번히 사용되는 천연물이며, 이들을 혼합한 사물탕은 한국, 일본, 중국 등에 동남아 국가에서 혈허증과 혈병 등과 관련된 질환에 두루 사용되고, 항염증, 항암효과, 진통효과, 항산화효과 등에 관해서도 알려져 있다. 또한 사물탕 재료의 단일성분만으로도 각각의 독립적인 약리적 효능이 밝혀져 있다. 그 중 당귀(*Angelicae Gigantis Radix*)의 성분에는 decursin, decursinol,  $\beta$ -sitosterol, nodakenin, umbelliferon 등이 있으며[15], interleukin (IL)-6, IL-8, TNF- $\alpha$  생성을 억제하고, Jun N-terminal kinase(JNK)와 NF- $\kappa$ B의 활성을 억제하여 염증반응 조절에 관여한다는 보고[16]가 있다. 숙지황(*Rahmanniae Radix Preparata*)의 주성분은  $\beta$ -sitosterol과 mannitol이고, 아토피 피부염에서 숙지황 약침의 영향으로 혈청 IgE, IL-2, IL-4 수치가 감소하여 항알러지와 항염증작용에 관하는 것으로 보고[17]되고 있다. 실험동물의 뇌손상 모델에서 숙지황의 복용에 의한 기억향상과 대뇌와 해마에서에서 glucose의 대사가 향상되어 숙지황의 뇌신경세포보호효과를 입증한 연구결과[18]도 있다. 작약(*paeoniae radix alba*)의 성분에는 paeoniflorin, albiflorin, oxypaeoniflorin, benzoylpaeoniflorin, oxybenzoyl-paeoniflorin, paeoniflorigenone, lactiflorin, galloylpaeoniflorin, paeonin, paeonolide, and paeonol 등이 있으며 항산화효과, 진통, 항진균 효과 등에 대한 작용이 보고되고 있다. paeoniflorigenon이 macrophage에서 생성되는 NO(Nitric oxide)를 농도의존적으로 현저히 감소시켰으며, CFA에 유발된 족부종(염증)을 감소시켜 항염증효과를 밝혔다[19]. 끝으로, 천궁(*Cnidii Rhizoma*)의 성분에는 ligustilide, butyldenephthalide, butylphthalide, cnidilide, neocnidilide, senkyunolide등이 있으며, 혈압강화, 혈관확장, 항균작용, 진통 등에 효능이 있는 것으로

알려져 있다[20]. Acetic acid로 유발된 mouse의 통증 모델에서 천궁추출물의 투여로 인해 통증행위반응이 감소하였고, carrageenan으로 의한 부종이 농도 의존적으로 감소한 결과가 보고되었다[21]. 이상의 결과와 유사하게 본 연구에서 5% formalin을 주입하였을 때 유발된 안면부 염증성 통증조절에 복잡으로 투여된 사물탕이 통증행위반응을 유의하게 감소시킴을 보여주었다. 이러한 결과는 사물탕의 구성 한약재들이 안면부 통증조절에 효과적으로 작용함을 나타낸다.

p38 MAPK는 흔히 세포의 스트레스와 친-염증 사이토킨(pro-inflammatory cytokines)에 의해 활성화되어 염증조절에 역할을 담당한다[22]고 알려져 있다. 또한 p38 MAPK는 다양한 연구를 통해 통증 조절에 매우 중요하게 작용한다는 보고가 있다. p38 MAPK 억제제를 전신 혹은 척수강 내로 주입하면 실험동물의 관절염에 의한 통증반응을 효과적으로 경감시킨다는 보고[23]가 있고, 측두하악관절 내에 주입된 CFA에 의한 안면부 연관통 조절에도 p38 MAPK의 연관성에 대한 보고[24]가 있다. 이러한 연구결과와 마찬가지로 본 연구에서도 5% formalin을 안면부에 주입하였을 때 p38 MAPK 발현의 증가를 관찰하였으며, 사물탕에 의해 유의하게 경감되었음을 나타내었다.

심리적 요인이나 통증과 같은 자극에 의해 인체가 스트레스를 받게 되면 내분비기능에 영향을 받게 되는데, 스트레스 인자가 대뇌피질에서 인지되어 변연계(limbic system)와 시상(thalamus)으로 전달되어 시상하부 앞쪽에 코르티코트로핀 방출호르몬(corticotropin releasing hormone;CRH)을 분비한다. 이때 뇌하수체가 자극되어 부신피질자극 호르몬(adrenocorticotropic hormone;ACTH)의 방출되고 부신피질을 활성화하여 cortisol이 분비된다. 정신적, 물리적 혹은 심리적 스트레스뿐만 아니라, 구강악안면 영역에서의 통증과 질환은 이러한 내분비기능에 관여하여 cortisol분비를 증가시키는 원인이 되기도 한다[25]. 그러나 아직까지 안면부 염증성 통증조절

과 부신의 cortisol의 상관관계에 관한 연구는 미흡한 실정이다. 본 연구에서는 실험동물의 안면부에 formalin을 투여하고 부신에서 분비되는 cortisol level의 변화를 관찰하였다. 주입된 formalin은 아주 높은 수준으로 cortisol level을 변화시켰으며, 유의하지는 않지만 사물탕은 증가된 cortisol을 일부 감소시키는 것으로 나타났다. 이런 결과를 바탕으로 사물탕은 formalin으로 유발된 cortisol 분비에 부분적으로는 연관성을 가질 수도 있음을 알려주었다.

이상의 실험 결과들을 요약하면, 5% formalin을 안면부에 주입하면 대조군에 비해 현저히 증가된 통증행위반응이 관찰되었다. 이러한 통증반응이 사물탕에 의해 감소된다는 것을 알 수 있었으며, 안면부 통증조절에 p38 MAPK가 중요하게 작용된다는 사실을 알 수 있었다. 따라서, 이러한 실험 결과들을 기초로 하여 안면부 염증성 통증 환자의 치료 및 예후를 이해하는데 도움이 될 것이라고 사료된다.

### 참고문헌

1. Kim JH, Lee JK, Ha HK, et al.: Analysis of Studies on Samul-tang for Fundamental Establishment of Evidence Based Medicine. Korea J Oriental Physiology & Pathology 23(4):779-788, 2009.
2. Jeong DY, Choi CW, Moon BS: Effects of Samultang on Glutamate-Induced Apoptosis of Hippocampus Cells. J Korean Oriental Med 30(1):64-75, 2009.
3. Park CN, Lee JH, Lee SH: Protective Effect of Samul against Cisplatin in Primary Rat Organ of Corti Explant. Korean J Oriental Physiology & Pathology 21(1):214-218, 2007.
4. Shim KS, Ma CJ, Cho CW, Ma JY: Samul-tang Suppresses RANKL-induced Osteoclast Differentiation in RAW264.7 Cells. Biotechnology

- and Bioprocess Engineering 16(3):603-610, 2011.
5. Lee KT, Kim YS, Ryu HR, et al.: Regulatory Effects of Samul-tang on Axonal Recovery after Spinal Cord Injury in Rats. Korean J Oriental Physiology & Pathology 20(5):1303-1310, 2006.
6. Won KA, Kang YM, Lee MK, et al.: Participation of microglial p38 MAPK in formalin-induced temporomandibular joint nociception in rats. Journal of orofacial pain 26(2):132-141, 2012.
7. Park MK, Lee JH, Yang GY, et al.: Peripheral administration of NR2 antagonists attenuates orofacial formalin-induced nociceptive behavior in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35(4):982-986, 2011.
8. Park CH, Kim PN, Lee SH, Yoon MH: Additive interaction of intrathecal ginsenosides and neostigmine in the rat formalin test. Korean J Anesthesiol 64(2):152-160, 2013.
9. Sugiyo S, Uehashi D, Satoh F, et al.: Effects of systemic bicuculline or morphine on formalin-evoked pain-related behaviour and c-Fos expression in trigeminal nuclei after formalin injection into the lip or tongue in rats. Exp Brain Res 196(2):229-237, 2009.
10. Kim SO: Study on the mechanism of pain. Biowave 8(3), 2006.
11. Ma F, Zhang L, Lyons D, Westlund KN: Orofacial neuropathic pain mouse model induced by Trigeminal Inflammatory Compression (TIC) of the infraorbital nerve. Molecular Brain 5:44, 2012.
12. Chen XY, Li K, Light AR, Fu KY: Simvastatin Attenuates Formalin-Induced Nociceptive Behaviors by Inhibiting Microglial RhoA and p38 MAPK Activation. The Journal of Pain pp.1-10, 2013(Epub 2013 Jul 27).
13. Zhu DW, Li CY, Zhang J, Liu HC: Effect of orofacial inflammatory pain on p38 mitogen-activated protein kinase activation in



- trigeminal caudal nucleus of rats. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 47(1):14-18, 2012.
14. Cortés R, Teles M, Trídico R, Acerete L, Tort L.: Effects of Cortisol Administered through Slow-Release Implants on Innate Immune Responses in Rainbow Trout. *Int J Genomics*, 2013(Epub 2013 Aug 29).
  15. Kim HS, Chi HJ, Park JS, Park HJ: A Study of the Effects of the root components of *Angelica gigas* Nakai on Voluntary Activity in Mice. *Kor J Pharmacogn* 11(1):11-14, 1980.
  16. Sohn YJ, Lee HS, Park HJ, et al.: *Angelicae Gigantis Radix* regulates mast cell-mediated allergic inflammation in vivo and in vitro. *Food and Chemical Toxicology* 50(9):2987 - 2995, 2012.
  17. Kim MC, Lee CH, Yook TH: Effects of Anti-inflammatory and *Rehmanniae radix* Pharmacopuncture on Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice. *J Acupunct Meridian Stud* 6(2):98-109, 2013.
  18. Jung EY, Lee MS, Ahn CJ, Cho SH, Bae HS, Shim IS: The Neuroprotective Effect of *Gugjihwang-Tang* on Trimethyltin-Induced Memory Dysfunction in the Rat. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013(Epub 2013 Jun 4).
  19. Kim HY, Han YM: Anti-inflammatory Effect of Paeoniflorigenone Isolated from *Paeoniae Radix*. *Yakhak Hoeji* 56(1):20-25, 2012.
  20. Nam KS, Son OL, Lee KH, Cho HJ, Shon YH: Effect of *Cnidii Rhizoma* on Proliferation of Breast cancer Cell, Nitric Oxide Production and Ornithine Decarboxylase Activity. *Kor J Pharmacogn* 35(4):283-287, 2004.
  21. Cho SK, Kwon OI, Kim CJ: Anti-inflammatory and Analgesic Activities of the Extracts and Fractions of *Cnidii Rhizoma*. *Kor J Pharmacogn* 27(3):282-287, 1996.
  22. Ji RR, Gereau RW 4th, Malcangio M, Strichartz GR: MAP kinase and pain. *Brain Res Rev* 60(1):135-148, 2009.
  23. Boyle DL, Jones TL, Hammaker D, et al.: Regulation of peripheral inflammation by spinal p38 MAP kinase in rats. *PLoS Med* 3(9):e338, 2006.
  24. 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. *International Journal of Oral Biology* 35(3):83-89, 2010.
  25. Ryu JW, Yoon CL, Ahn JM: Application of stress Hormones in Saliva in Research of Orofacial Pain Related with Stress. *The Journal of Korean academy of oral medicine* 32(2):201-210, 2007.

접수일자	2013년 10월 4일
심사일자	2013년 10월 4일
게재확정일자	2013년 10월 8일