



## 민들레 뿌리 물 추출물의 류마티스 관절염 동물 모델에 대한 개선 효과

노종현<sup>1</sup> · 이현주<sup>1</sup> · 장지훈 · 양버들 · 김아현 · 우경완 · 황태연 · 서재완 · 조현우 · 정호경<sup>†</sup>  
한약진흥재단

### Water Extract of *Taraxaci Radix* Improves Rheumatoid Arthritis Induced by Type-II Collagen in Animal Models

Jong Hyun Nho<sup>1</sup>, Hyun Joo Lee<sup>1</sup>, Ji Hun Jang, Beo Dul Yang, A Hyeon Kim,  
Kyeong Wan Woo, Tae Yeon Hwang, Jae Wan Seo, Hyun Woo Cho and Ho Kyung Jung<sup>†</sup>  
National Development Institute of Korean Medicine, Jangheung 59338, Korea.

#### ABSTRACT

**Background:** *Taraxacum platycarpum* has been used in traditional medicine in Korea to treat intoxication and edema and as a diuretic. According to previous reports, it has anti-cancer, anti-gastritis, and anti-inflammation effects. However, the improvement effect of *T. platycarpum* on rheumatoid arthritis has not been investigated. The anti-oxidative and anti-inflammation effects of the aerial parts of *T. platycarpum* are different from those of its subterranean parts. Thus, we evaluated the effect of the water extracts of *Taraxaci radix* (WTR) on type II collagen-induced rheumatoid arthritis (CIA) in animal models.

**Methods and Results:** Rheumatoid arthritis was induced by type II collagen. WTR (100 mg/kg and 500 mg/kg) was administered to the animal models. Methotrexate was used as the positive control. The levels of interleukin-6, TNF-alpha, and type II collagen IgG in the animals were measured by using enzyme-linked immunosorbent assay. Treatment with 500 mg/kg WTR decreased the serum levels of interleukin-6, TNF-alpha, and collagen IgG in the CIA models. Moreover, treatment with WTR diminished the arthritis-induced swelling of the hind legs and monocyte infiltration in the bloodvessels of the animal models.

**Conclusions:** These results indicate that WTR has the potential to improve rheumatoid arthritis by reducing the levels of inflammatory cytokines such as interleukin-6 and TNF-alpha. However, further experiments are required to elucidate the influence of WTR on signal transduction *in vitro* and *in vivo*.

**Key Words:** *Taraxaci radix*, Autoimmune Disease, Rheumatoid Arthritis

#### 서 언

류마티스관절염은 만성적인 전신성 자가 면역 질환중 하나로, 활막의 염증반응과 관절의 부종 및 압통을 느끼게 하며, 연골 및 뼈를 손상시키는 특징을 가지고 있다 (Lee and Weinblatt, 2001). Furst 와 Emery (2014)의 보고에 의하면, 류마티스 관절염은 활막에서 일어나는 염증에 기인하고 다음과 같은 특징을 나타낸다. 1) 활막 세포의 증가, 2) 염증반응

에 따른 혈관신생, 3) 다양한 염증세포의 침윤, 4) 여러 가지 염증 매개물질과 단백질 분해 인자의 발현 증가가 쉽게 관찰되는 특징을 가진다고 하였다. Matrix metalloproteinases (MMPs)를 포함한 단백질 가수분해효소, interleukin 6 (IL-6) 와 tumor necrosis factor alpha (TNF alpha)를 포함한 염증 매개물질들이 활막염증에 관여한다고 보고되어 있고 이에 따라 IL-6의 길항제인 tocilizumab과 TNF alpha의 길항제인 infliximab을 류마티스관절염 치료에 사용된다. (Feldmann *et*

<sup>1</sup>Jong Hyun Nho and Hyun Joo Lee are contributed equally to this paper.

<sup>†</sup>Corresponding author: (Phone) +82-61-860-2841 (E-mail) thej0123@naver.com

Received 2018 November 19 / 1st Revised 2018 December 3 / 2nd Revised 2018 December 12 / 3rd Revised 2018 December 26 / Accepted 2018 December 26

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

al., 1996; Cheon *et al.*, 2015). 뿐만 아니라 면역을 매개로 하는 염증 반응을 통해 류마티스관절염이 초래되는 것으로 알려져 있음에 따라, 이를 근거로 하는 다양한 생물학적 제제가 연구되고 있다 (Kim *et al.*, 2009; Kwon and An, 2013; Kim *et al.*, 2013a; Seo and Jeong, 2014).

민들레는 국화과에 속하는 다년생 초본으로, 보고에 따르면 민들레 전초는 우리나라에서 포공영이라는 이름으로 불리며 오랫동안 이노제로 사용된 약용식물이다 (Kim *et al.*, 2013b). 국내에 자생되고 있는 민들레는 대표적으로 흰민들레 (*Taraxacum coreanum* Nakai), 민들레 (*Taraxacum platycarpum* H. Dahlstedt), 서양민들레 (*Taraxacum officinale* Weber) 등이 알려져 있다 (Choi *et al.*, 2013). 민들레는 *lusine*과 *leucine*을 포함한 필수 아미노산이 함유되어 있다고 알려져 있으며, 비타민 C, *taraxasterol*, *chilin* 등 여러 성분이 분리되는 것으로 보고되어 있다 (Kang *et al.*, 2000; Ryu *et al.*, 2012). *Taraxasterol*은 *pentacyclitriterpene*으로 민들레의 주요성분으로 보고되어 있고 염증매개물질의 분비를 억제하여 관절염과 밀접한 여러 염증반응을 억제시키는 활성이 있다고 알려져 있다 (Piao *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016). 여러 연구 결과에 따르면 민들레는 부위별 영양분과 항산화 및 항균활성의 차이가 나타난다고 보고됨에 따라 부위별로 세분화해서 효능을 평가하는 것이 중요할 것으로 예상된다 (Kang *et al.*, 2002; Lee and Lee, 2008).

민들레는 관절염 억제 활성이 보고된 *taraxasterol*과 염증 억제 활성을 지닌 다양한 성분을 함유하였지만 민들레의 부위별 추출물이 관절염을 개선시킬 수 있는지에 대한 효능은 보고되어 있지 않으므로써 본 연구에서는 민들레 뿌리 물 추출물을 이용하여 제2형 콜라겐으로 유도된 류마티스 관절염 동물모델에서 형태학적 및 조직학적 분석과 염증에 관련된 염증매개물질을 분석하여 류마티스 관절염의 특징을 개선시킬 수 있는지 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험재료와 추출물의 제조

본 연구에 사용한 민들레 (*Taraxacum platycarpum* H. Dahlstedt) 뿌리는 전남대학교 생물학과 임형탁교수와 목포대학교 한약자원학과 김휘교수의 동정을 거쳤다. 사용된 시료의 확정표본은 한약진흥재단 한약자원본부에 보관하고 있다. 모든 실험재료는 세척한 후 열풍건조기에서 일주일간 50°C 조건으로 건조하였다.

건조된 시료 1,600 g을 분쇄하여 물을 시료 무게의 10 배를 넣은 후, 환류 냉각추출방법을 사용하여 105°C에서 5 시간, 2 회 반복하여 추출 후 대형 회전감압농축기 (Eyela, NVC-2200, ToKyo, Japan)를 이용해 55°C에서 농축하였다.

추출물들은 filter paper (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA)를 사용하여 여과한 뒤, 동결건조기를 이용해 건조하였다.

실험재료는 473 g을 수득하여 약 29%의 수율을 확인하였고, 건조된 파우더는 0.5% carboxymethyl cellulose (CMC, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)에 녹인 뒤 사용하였다.

### 2. 실험 동물 및 처치

본 실험은 동물보호법 (제정 1991년 5월 31일 법률 제 4379호, 일부개정 2015년 1월 20일 법률 제 13023호)에 근거한 한약진흥재단 한약자원본부의 동물실험윤리위원회에 의해 승인되었다 (승인번호: NIKOM-2017-002).

수컷 6 주령 DBA/1 마우스를 오리엔트 바이오 (Jeongeup, Korea)에서 구입하였으며, 다섯 그룹으로 분리하였고 마릿수는 다음과 같다 (정상대조군; n=7, 음성대조군; n=7, 양성대조군; n=7, 100 mg/kg 민들레 뿌리 물 추출물 투여군; n=7, 500 mg/kg 민들레 뿌리 물 추출물 투여군; n=7).

Immunization grade bovine type II collagen (Chondrex, Redmond, WA, USA)는 complete Freund's adjuvant (CFA, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA) 또는 incomplete Freund's adjuvant (IFA, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)에 완전히 녹여 사용하였다. 총 2 주 동안 류마티스 관절염을 유도하였다.

첫 번째 주입은 bovine type II collagen을 CFA에 1:1 비율로 녹여 마우스 꼬리 기저부에 100  $\mu$ l 를 주입하였다. 일주일 뒤, bovine type II collagen을 IFA에 1:1 비율로 녹여 마우스 꼬리 기저부에 100  $\mu$ l 를 주입하였다.

류마티스 관절염을 모두 유도한 뒤, 양성대조군 그룹은 methotrexate (MTX)를 0.2 mg/kg 농도로 3 주 동안 경구투여 하였고, 민들레 뿌리 물 추출물 투여군은 각각 100 또는 500 mg/kg 농도로 3 주 동안 경구투여 하였다. 실험에 사용된 투여량은 여러 실험을 참고하여 선정하였고 (Fujita *et al.*, 2001; Watcho *et al.*, 2006; Patel *et al.*, 2012, 2015), 실험이 끝난 뒤 실험동물은 IACUC의 실험동물 관리 기준에 따라 이산화탄소를 과호흡시켜 안락사를 진행하였다.

### 3. 점수화

류마티스 관절염 스코어는 류마티스 관절염이 유도된 후부터 일주일 마다 진행하였으며, 각각 세 번씩 독립적으로 측정하였다. 스코어는 Endale 등 (2013)의 방법을 통해 진행하였으며 수치는 다음과 같다 (0; symptomless, 2; erythema, 4; mild swelling and erythema, 6; mild swelling, erythema from the tarsals to the ankle, 8; moderate swelling, erythema from the metatarsal joints to the ankle, 10;

severe swelling and erythema from the foot to the ankle).

조직 스코어는 이전에 보고된 방법 (Nishikawa *et al.*, 2003; Sun *et al.*, 2011)에 따라 조직 내 염증을 현미경으로 관찰하였고 수치는 다음과 같다 (0; normal, 1; cell infiltration in synovial membrane, 2; cartilage erosion, 3; erosion of subchondral bone, and 4; loss of joint integrity and ankylosis).

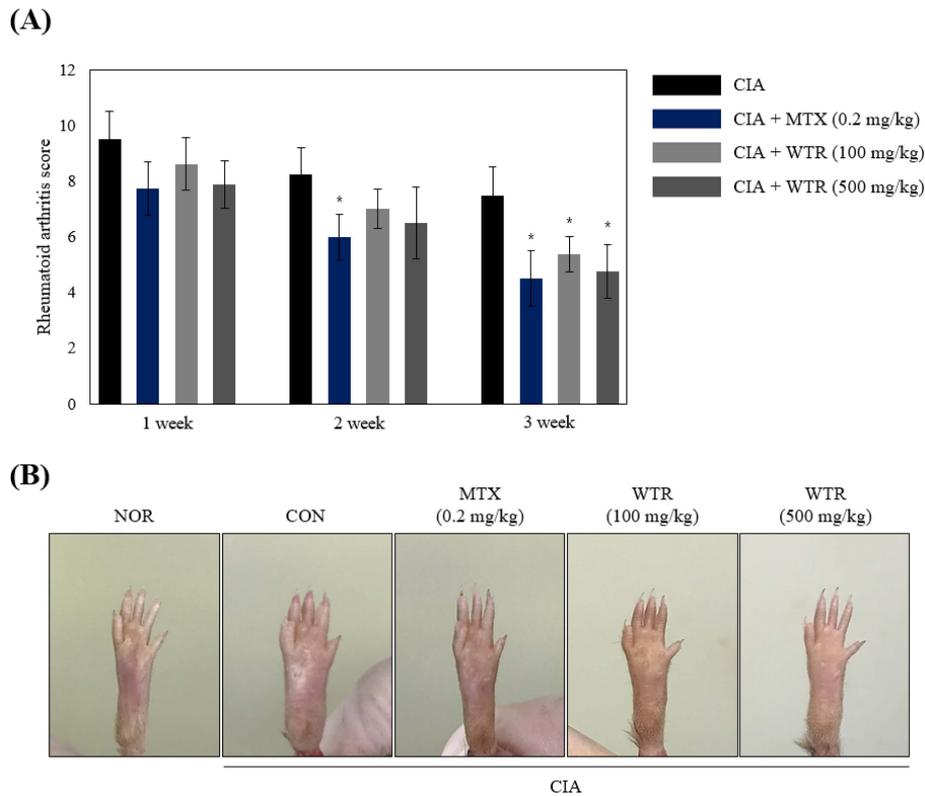
#### 4. Hematoxylin과 eosin 염색

적출된 다리는 10% NBF에 고정하여, 조직처리 과정을 통해 파라핀으로 포매하였다. 포매가 끝난 다리 조직은 활막과 관절이 보이도록 5 μm 두께로 절편을 제작하였으며, Dako Mayer's Hematoxylin (Agilent Technologies Inc., Santa clara, CA, USA)과 Eosin Y (Sigma-Aldrich Co., St.

Louis, MO, USA)를 이용해 염색한 뒤 광학현미경하에 관찰하였다.

#### 5. Enzyme-linked immunospecific assay (ELISA)

혈청내 존재하는 IL-6와 TNF-alpha의 비율을 측정하기 위해 ELISA를 수행하였다. 안락사 후에 전혈을 채취한 뒤 BD vacutainer™ SST tube (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA)에 담아 실온에 10 분간 방치하고 4,000 rpm, 4°C 조건에서 10 분간 원심분리 하였다. 분리된 혈청은 Mouse IL-6 DuoSet ELISA (DY406-05, R&D systems, Minneapolis, MN, USA)과 Mouse TNF-alpha DuoSet ELISA (DY410-05, R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하였고, 실험은 제조사에서 제공하는 프로토콜에 따라 수행하였다.



**Fig. 1. Improvement effect of WTR on type II collagen-induced swelling and erythema of hind legs.** Mice were separated 5 group (NOR; normal, CON; CIA, MTX; CIA + MTX, CIA + 100 mg/kg WTR, CIA + 500 mg/kg WTR,  $n = 7$ ). (A) Rheumatoid arthritis score was assessed weekly beginning from 14 days of second immunization. Examiners for three times per week. Clinical assessment as follows; 0 = symptomless, 2 = erythema, 4 = mild swelling and erythema, 6 = mild swelling, erythema from the tarsals to the ankle, 8 = moderate swelling, erythema from the metatarsal joints to the ankle, 10 = severe swelling and erythema from the foot to the ankle. Morphological analysis was carried out on hind legs. Data are presented as mean  $\pm$  SEM ( $n = 7$ ). \* $p < 0.05$ , versus CON group by One-way ANOVA with Tukey-Kramer Multiple Comparison Test. CIA, type II collagen induced rheumatoid arthritis. MTX; methotrexate, WTR; water extracts of *Taraxaci radix*.

6. 통계처리

통계처리는 SPSS (Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계처리 하였고, 평균값과 표준편차를 구하였다. 군 간의 평균값의 차이를 검증하기 위하여 일원배치 분산분석 (One-way ANOVA)을 한 후, Tukey-Kramer Multiple Comparison Test 과 Tukey Post Hoc Test를 사용하여 유의수준  $p < 0.05$  수준에서 통계적인 차이를 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 제2형 콜라겐에 의해 유도된 관절의 부종에 대한 민들레 뿌리 물 추출물의 개선효과

류마티스 관절염 동물 모델에서 민들레 (*Taraxacum*

*platycarpum* H. Dahlstedt) 뿌리 물 추출물 (WTR)이 형태학적인 특징을 개선시킬 수 있는지 알아보기 위해 실험을 진행하였다. 류마티스 관절염 유도군과 비교하였을 때 투여 3 주차부터 양성대조군 (methotrexate, MTX) 그룹의 개선효과가 유의적으로 나타났으며, 민들레 뿌리 물 추출물 100 또는 500 mg/kg 투여군은 투여 4 주차부터 부종과 홍반이 개선되는 것으로 나타났다 (Fig. 1A and 1B). 실험 기간이 길어질수록 대조군인 CIA도 arthritis score가 개선되는 효과를 나타내었는데, 이는 류마티스 관절염 유도 후 부종이 자연적으로 줄어들게 되어 상대적인 arthritis score가 감소되는 것으로 나타났다 (De et al., 2017; Sun et al., 2017). 정상적인 활막은 백혈구들이 침윤되어 있고, 활막액은 전염증성 매개인자가 존재하여 fibroblast-like synoviocyte, 단핵구 (monocyte), 대식세포

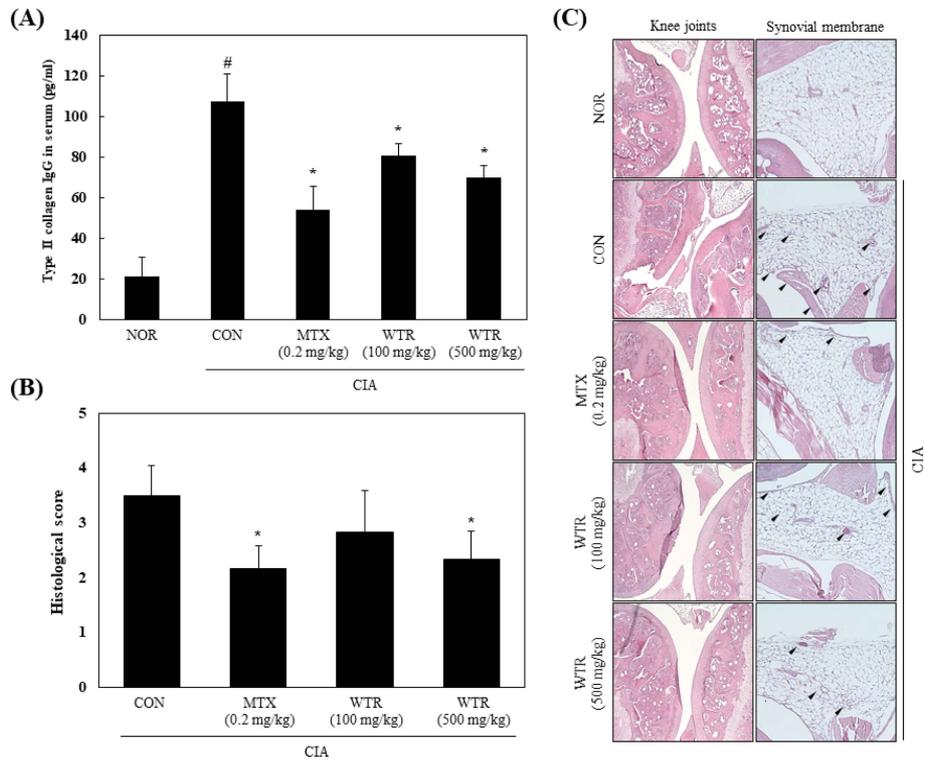


Fig. 2. Improvement effect of WTR on type II collagen IgG level and infiltration of inflammatory cell in synovial membrane. mice were separated 5 group (NOR; normal, CON; CIA, MTX; CIA + MTX, CIA + 100 mg/kg WTR, CIA + 500 mg/kg WTR,  $n = 7$ ). (A) Type II collagen IgG in serum are analyzed by ELISA. (B) Histological score determined on H&E stained sections in different groups. Histologic scoring of inflammation and bone erosion was performed by three independent observers. (C) Representative images were stained by hematoxylin and eosin (H&E) staining, infiltration of inflammatory cell was indicated with black arrowhead. Data are presented as mean  $\pm$  SEM ( $n = 7$ ). <sup>#</sup> $p < 0.05$ , versus normal group; <sup>\*</sup> $p < 0.05$ , versus CON group. Between groups comparisons were conducted using one-way ANOVA with Tukey Post Hoc Test. Statistical analysis for histological score was conducted using one-way ANOVA with Tukey-Kramer multiple comparison test. CIA, type II collagen induced rheumatoid arthritis, MTX; methotrexate, WTR; water extracts of *Taraxaci radix*.

(macrophage) 및 수지상세포 (dendritic cell)와 상호작용하여 면역반응에 쉽게 반응할 수 있어 관절부위에 부종이 두드러지게 나타나는 경향이 있는 것으로 알려져 있다 (Burmester *et al.*, 1983). 또한 type II collagen에 의해 유도된 류마티스 관절염은 synovial hyperplasia, pannus formation 및 염증활성을 유도한다고 알려져 있고 (Song *et al.*, 2015), 민들레 뿌리 물 추출물이 이러한 특징을 개선시키는 효과가 있다고 사료되어, 관절의 조직학적 분석 및 류마티스 관절염에 관여하는 특이적인 염증매개인자를 측정하는 실험을 진행하였다.

## 2. 활막 염증세포 침윤과 제2형 콜라겐 자가항체에 대한 민들레 뿌리 물 추출물의 개선효과

보고에 따르면 류마티스 관절염에 걸린 환자의 혈청과 활막액에 type II collagen에 대한 자가항체가 존재하는 것이 보고되어 있으며 (Jung *et al.*, 2003), 활막에 단핵구를 비롯한 여러 염증세포들이 침윤되는 것으로 알려져 있다. 염증세포의 침윤은 T세포 및 B세포와 함께 관절 및 활막에서 염증매개인자를 생성하는데 이는 류마티스 관절염에서 관절을 악화시키는 여러 과정중 하나에 속한다 (Gordon and Taylor, 2005). 이러한 이유에 따라 민들레 뿌리 물 추출물이 활막 염증세포 침윤과 제2형 콜라겐 자가항체에 대해 개선효과를 나타낼 수 있는지 알아보려고 실험을 진행하였다. 혈청에서 제2형 콜라겐의 자가항체를 측정된 결과, 류마티스 관절염 유도군은  $107.3 \pm 13.5$  pg/ml로 증가되었고 양성대조군은  $53.9 \pm 11.6$  pg/ml로 유의적으로 감소되었으며, 100 또는 500 mg/kg 농도의 민들레 뿌리 물 추출물 투여군은 각각  $80.6 \pm 5.8$ 과  $69.7 \pm 6.2$  pg/ml로 500 mg/kg 민들레 뿌리 물 추출물 투여군이 100 mg/kg 투여군에 비해 효과가 높았지만 양성대조군에 비해 개선효과가

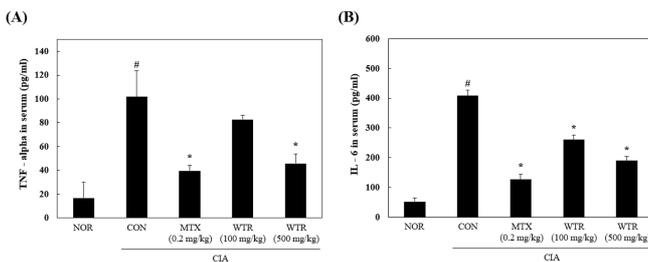
낮았다 (Fig. 2A). H&E 염색을 통해 관절 및 활막 조직 내 변화를 사진과 그래프로 나타낸 결과, 류마티스 관절염 유도군에 비해 양성대조군과 500 mg/kg 민들레 뿌리 물 추출물 투여군이 활막의 염증세포 침윤이 현저히 줄어들어 유의적으로 개선효과를 나타내었다 (Fig. 2B and 2C).

Methotrexate는 항암제로 이용되기 시작하다가 류마티스 관절염 및 전신 류마티스 질환에 효과를 나타내어 흔히 사용되는 약물로 알려져 있으며, aminomidazole carboximide ribonucleotide (AICAR), dihydrofolate reductase (DHFR)와 transformylase (ATIC)를 포함한 세포내부 면역 및 염증반응에 관여하는 단백질 인자를 억제하는 기능을 가져 세포 외부에서 작용하는 adenosine (아데노신)을 증가시키고 pyrimidine (피리미딘)의 합성을 저해한다고 알려져 있다. 이러한 반응은 단핵구 및 대식세포를 포함하는 여러 면역세포에서 염증매개인자로 작용하는 TNF-alpha, interleukin-12, interleukin-6 및 interleukin-8의 생성을 억제해 염증반응을 억제한다 (Whittle and Hughes, 2004). 이에 따라, 민들레 뿌리 물 추출물이 methotrexate와 마찬가지로 염증을 억제하는 반응을 통해 제2형 콜라겐 자가항체와 조직 내부에 침윤된 염증세포의 수를 개선시키는 효과를 나타내었다고 사료되지만 이를 보완하기 위해 혈청에 존재하는 TNF-alpha와 interleukin-6를 측정하는 실험을 진행하였다.

## 3. 염증매개인자에 대한 민들레 뿌리 물 추출물의 개선 효과

류마티스 관절염에서 염증매개인자로 흔히 알려져 있는 TNF-alpha와 interleukin-6는 염증반응을 증폭 또는 억제하고, 류마티스 환자의 관절 및 활막에 풍부하게 존재할 뿐만 아니라 단핵구와 염증성 호중구의 유입 증가와 collagenase 및 stromelysin등의 단백질 분해효소 생산을 촉진시킨다고 보고되어 있다 (Saxne *et al.*, 1988; Shingu *et al.*, 1993). 이러한 이유에 따라, 민들레 뿌리 물 추출물이 혈청 내 TNF-alpha 및 interleukin-6의 수준을 개선시킬 수 있는지 알아보려고 실험을 진행하였다. 혈청을 통해 TNF-alpha의 수준을 측정해본 결과 류마티스 관절염 유도군은  $101.7 \pm 21.8$  pg/ml로 정상대조군과 비교하였을 때 유의적으로 증가하였으며 양성대조군은  $39.6 \pm 4.4$  pg/ml, 100 또는 500 mg/kg 민들레 뿌리 물 추출물은 각각  $82.7 \pm 3.4$  pg/ml와  $45.8 \pm 7.9$  pg/ml로 나타났다 (Fig. 3A). 다음으로 interleukin-6의 혈청 농도는 류마티스 관절염이  $408.7 \pm 18.4$  pg/ml, 양성대조군은  $126.6 \pm 17.5$  pg/ml, 100 또는 500 mg/kg 민들레 뿌리 물 추출물은 각각  $260.4 \pm 15.5$  pg/ml와  $190.0 \pm 13.2$  pg/ml로 나타났다 (Fig. 3B). 결과를 종합했을 때, 류마티스 관절염 유도군을 제외한 실험군은 모두 유의적으로 염증매개인자를 개선시킨 것으로 나타났다.

TNF-alpha는 대부분 활성화된 대식세포와 T lymphocyte에 의해 생성되며, 혈관 내피에서 endothelial leukocyte와 상호작



**Fig. 3. WTR administration decreased the serum level of IL-6 and TNF-alpha on type II collagen-induced rheumatoid arthritis models.** Mice were separated 5 group (NOR; Normal, CON; CIA, MTX; CIA + MTX, CIA + 100 mg/kg WTR, CIA + 500 mg/kg WTR,  $n = 7$ ). (A-B) TNF-alpha and IL-6 in serum are analyzed by ELISA. Data are presented as mean  $\pm$  SEM ( $n = 7$ ). # $p < 0.05$ , versus normal control group; \* $p < 0.05$ , versus CON group. Between groups comparisons were conducted using one-way ANOVA with Tukey Post Hoc Test. CIA, type II collagen induced rheumatoid arthritis; MTX; methotrexate, WTR; water extracts of *Taraxaci radix*.

용하여 염증반응과 ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) 및 E-selectin을 포함한 adhesion molecule의 발현을 촉진시킨다 (Bradley, 2008). Interleukin-6는 염증 초기단계에서 합성되며, 파골세포 활성화를 통한 관절의 파괴와 호중구 (neutrophil)의 이동에 관여할 뿐만 아니라 자가면역반응에서 항체를 생성하는 B세포의 성숙에 작용한다 (Tanaka *et al.*, 2014). 민들레 뿌리 물 추출물은 이러한 TNF-alpha 및 interleukin-6를 감소시키는 것으로 결과에 나타났는데, 이러한 개선 효과는 파골세포 활성화를 억제하고 endothelial cell의 pannus 형성 및 항체의 과형성에 관여할 것으로 예상되며, 이를 확인하기 위해 동물 모델에서 여러 염증세포의 상태 및 단백질 발현 측정과 조직 내부에 염증매개물질을 측정하는 추가 실험이 필요하다고 생각된다.

### 감사의 글

본 연구는 보건복지부 한국 토종자원의 한약재기반구조사업 지원에 의해 이루어진 결과로 이에 감사드립니다.

### REFERENCE

**Bradley JR.** (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *Journal of Pathology*. 214:149-160.

**Burmester GR, Dimitriu-Bona A, Waters SJ and Winchester RJ.** (1983). Identification of three major synovial lining cell populations by monoclonal antibodies directed to Ia antigens and antigens associated with monocytes/macrophages and fibroblasts. *Scandinavian Journal of Immunology*. 17:69-82.

**Cheon YH, Kim HO, Suh YS, Hur JH, Jo WY, Lim HS, Hah YS, Sung MJ, Kwon DY and Lee SI.** (2015). Inhibitory effects for rheumatoid arthritis of dietary supplementation with resveratrol in collagen-induced arthritis. *Journal of Rheumatic Diseases*. 22:93-101.

**Choi KH, Nam HH and Choo BK.** (2013). Effect of five Korean native *Taraxacum* on antioxidant activity and nitric oxide production inhibitory activity. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*. 21:191-196.

**De S, Manna A, Kundu S, de Sarkar S, Chatterjee U, Sen T, Chattopadhyay S and Chatterjee M.** (2017). Allylpyrocatechol attenuates collagen-induced arthritis via attenuation of oxidative stress secondary to modulation of the MAPK, JAK/STAT, and Nrf2/HO-1 pathways. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 360:249-259.

**Endale M, Lee WM, Kwak YS, Kim NM, Kim BK, Kim SH, Cho JY, Kim S, Park SC, Yun BS, Ko DH and Rhee MH.** (2013). Torilin ameliorates type II collagen-induced arthritis in mouse model of rheumatoid arthritis. *International Immunopharmacology*. 16:232-242.

**Feldmann M, Brennan FM and Mainil RN.** (1996). Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual Review of Immunology*.

14:397-440.

**Fujita H, Yamagami T and Ohshima K.** (2001). Fermented soybean-derived water-soluble Touchi extract inhibits  $\alpha$ -glucosidase and is antiglycemic in rats and humans after single oral treatments. *Journal of Nutrition*. 131:1211-1213.

**Furst DE and Emery P.** (2014). Rheumatoid arthritis pathophysiology: Update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology*. 53:1560-1569.

**Gordon S and Taylor PR.** (2005). Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*. 5:953-964.

**Jung YO, Hong SJ and Kim HY.** (2003). Role of immune response to type II collagen in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immune Network*. 3:1-7.

**Kang MJ, Seo YH, Kim JB, Shin SR and Kim KS.** (2000). The chemical composition of *Taraxacum officinale* consumed in Korea. *Korean Journal of Food and Cookery Science*. 16:182-187.

**Kang MJ, Shin SR and Kim KS.** (2002). Antioxidative and free radical scavenging activity of water extract from dandelion (*Taraxacum officinale*). *Korean Journal of Food Preservation*. 9:253-259.

**Kim GS, Kim HJ, Lee DY, Choi SM, Lee SE, Noh HJ, Choi JG and Choi SI.** (2013a). Effects of supercritical fluid extract, shikonin and acetylshikonin from *Lithospermum erythrorhizon* on chondrocytes and MIA-induced osteoarthritis in rats. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*. 21:466-473.

**Kim WJ, Moon BC, Ji Y, Lee YM and Kim HK.** (2013b). Genetic diversity of the original plant for Taraxaci Herba, *Taraxacum* spp. by the analysis of AFLP. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*. 21:247-254.

**Kim YO, Lee SW and Lee SE.** (2009). Effects of *Achyranthes japonica* on carrageenan-induced arthritis rat model. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*. 17:470-474.

**Kwon OG and An HD.** (2013). Articular cartilage protective effects of *Kangwhaldoche-tang*(Qiānghuódǎozhī-tāng) aqueous extracts on the adjuvant-induced rat rheumatoid arthritis. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 23:49-61.

**Lee DM and Weinblatt ME.** (2001). Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 358:903-911.

**Lee HH and Lee SY.** (2008). Cytotoxic and antioxidant effects of *Taraxacum coreanum* Nakai. and *T. officinale* WEB. extracts. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*. 16:79-85.

**Nishikawa M, Myoui A, Tomita T, Takahi K, Nampei A and Yoshikawa H.** (2003). Prevention of the onset and progression of collagen-induced arthritis in rats by the potent p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor FR167653. *Arthritis and Rheumatology*. 48:2670-2681.

**Patel SB, Santani D, Patel V and Shah M.** (2015). Anti-diabetic effects of ethanol extract of *Bryonia laciniosa* seeds and its saponins rich fraction in neonatally streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Research*. 7:92-99.

**Patel SB, Santani D, Shah MB and Patel VS.** (2012). Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of *Bryonia laciniosa* seed extract and its saponin fraction in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Journal of Young Pharmacists*. 43:171-176.

**Piao T, Ma Z, Li X and Liu J.** (2015). Taraxasterol inhibits IL-1 $\beta$ -induced inflammatory response in human osteoarthritic

- chondrocytes. *European Journal of Pharmacology*. 756:38-42.
- Ryu JH, Seo KS, Kuk YI, Moon JH, Ma KH, Choi SK, Rha ES, Lee SC and Bae CH.** (2012). Effects of LED(light-emitting diode) treatment on antioxidant activities and functional components in *Taraxacum officinale*. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*. 20:165-170.
- Saxne T, Palladino Ma, Heinegard D, Talal N and Wollheim FA.** (1988). Detection of tumor necrosis factor  $\alpha$  but not tumor necrosis factor  $\beta$  in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis and Rheumatology*. 31:1041-1045.
- Seo HH and Jeong JM.** (2014). Inhibitory effects of complex of Mulberry extract on degenerative arthritis. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*. 22:262-269.
- Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M and Nagai Y.** (1993). The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors(TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clinical and Experimental Immunology*. 94:145-149.
- Song HP, Li X, Yu R, Zeng G, Yuan ZY, Wang W, Huang HY and Cai X.** (2015). Phenotypic characterization of type II collagen-induced arthritis in wistar rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 10:1483-1488.
- Sun J, Jia Y, Li R, Guo J, Sun X, Liu Y, Li Y, Yao H, Liu X, Zhao J and Li Z.** (2011). Altered influenza virus haemagglutinin (HA)-derived peptide is potent therapy for CIA by inducing Th1 to Th2 shift. *Cellular and Molecular Immunology*. 8:348-358.
- Sun Y, Zhao DL, Liu ZX, Sun XH and Li Y.** (2017). Beneficial effect of 20-hydroxyecdysone exerted by modulating antioxidants and inflammatory cytokine levels in collagen-induced arthritis: A model for rheumatoid arthritis. *Molecular Medicine Reports*. 16:6162-6169.
- Tanaka T, Narazaki M and Kishimoto T.** (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. <https://cshperspectives.cshlp.org/content/early/2014/09/04/cshperspect.a016295.short>. 6:a016295 (cited by 2019 Jan 8).
- Wang S, Wang Y, Liu X, Guan L, Yu L and Zhang H.** (2016). Anti-inflammatory and anti-arthritis effects of taraxasterol on adjuvant-induced arthritis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 187:42-48.
- Watcheso P, Zelefake F, Nguetefack TB, Ngouela S, Telefo PB, Kamtchouing P, Tsamo E and Kamanyi A.** (2006). Effects of the aqueous and hexane extracts of *Mondia whitei* on the sexual behaviour and some fertility parameters of sexually inexperienced male rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 4:37-46.
- Whittle SL and Hughes RA.** (2004). Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: A review. *Rheumatology*. 43:267-271.