항염증제제가 실험적 증식치료 모델의 조직 소견에 미치는 영향

을지의과대학교 재활의학교실, [1]연세대학교 의과대학 병리학교실, [2]안동병원 재활의학과

김현정 · 김세훈[1] · 윤동환 · 이강식 · 정태석[2]

The Effects of Anti-inflammatory Drugs on Histologic Findings of the Experimental Prolotherapy Model

Hyun Jung Kim, M.D., Se Hoon Kim, M.D.[1], Dong Hwan Yun, M.D., Kang Sik Lee, M.D. and Tae-Seok Jeong, M.D.[2]

Department of Rehabilitation Medicine, Eulji Hospital, Eulji University School of Medicine, [1]Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, [2]Department of Physical Medicine & Rehabilitation Medicine, Andong General Hospital

Objective: To investigate the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acetaminophen on histologic changes of the Achilles tendon in an experimental prolotherapy model.

Method: The right Achilles tendon of 60 rats was injected with 20% dextrose on experimental day 1, 7, and day 14, whereas the left was not injected and used as control. Rats were divided into 3 subgroups: NSAIDs medication group (10 mg/kg/day), acetaminophen medication group (100 mg/kg/day) and no medication group. Medications were given for 3 consecutive days after each injection. Rats were sacrificed at 3 and 6 weeks after first injection. The transverse diameter of gross specimen, the number of fibroblasts on light microscope, and the distribution of collagen fibril on electron microscope were assessed.

Results: The transverse diameter and the count of fibroblasts of all groups increased significantly in the injected tendon compared to the non-injected tendon. However, there were no differences among all groups significantly ($p < 0.05$). On electron micrograph, fibril diameters of injected tendon consisted of mainly smaller sizes with the intermediate sizes.

Conclusion: Prolotherapy enhances fibroblastic stimulation and elaboration of extracellular matrix. Short term use of NSAIDs may not have any adverse effects on tissue proliferation after prolotherapy. **(J Korean Acad Rehab Med 2006; 30: 378-384)**

Key Words: Prolotherapy, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Acetaminophen, Tendon

서 론

증식치료(prolotherapy)는 근골격계의 만성 통증의 주요 원인으로 생각되는 힘줄과 인대의 퇴행성 변화로 인한 약화를 회복시키기 위해 다양한 증식제를 힘줄이나 인대에 주사하는 치료방법이다.[7,15)]

증식치료 시술 시 주사 자체에 의한 연부 조직의 손상이나 증식제 자체에 의해 환자들은 통증을 흔히 경험하는데, 주사 후 2~7일간 주사 부위에 통증이 증가하는 것으로 알려져 있다.[24)] 그러므로 증식치료 시술 시 주사 횟수나 부위, 환자가 통증을 견디는 정도 등을 고려하여 진통제 투여를 포함한 통증 조절이 필요하다.[15)] 시술 중 통증 완화를 위한 방법으로 마취제가 함유된 겔을 이용하여 피부 감각을 저하시켜 진통 효과를 얻을 수 있다.[24)] 또, 혈관 내 주사로 메페리딘(meperidine)이나 황산 모르핀(morphine sulfate)을 투여할 수 있으며,[15,24)] 그 외에 환자에게 아산화질소(nitrous oxide)를 흡입시키는데, 마취효과가 가역적이어서 증식치료 후에 곧바로 정상적인 활동을 할 수 있는 것이 장점이다.[15)] 그러나, 이러한 방법들은 시술 시간을 지연시키고 별도의 장비 및 인력이 필요한 단점이 있으며, 임상에서는 시술 후 통증 조절을 위해 주로 경구 진통제를 투여하고 있다.

통증 조절을 위해 흔히 사용하는 진통제로는 아세트아미노펜(acetaminophen)과 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 등이 있고, 이 중 아세트아미노펜은 국소적인 소염 작용이 없는 진통제로 알려져 있으며,[10)] NSAIDs는 프로스타글란딘(prostaglandin)을 합성하는 고리화산화효소(cyclooxygenase, COX)를 억제하여 진통 및 소염 작용을 나타내는 약제이다.[28)]

NSAIDs에 의해 억제되는 COX 효소는 COX-1과 COX-2 효소로 나눌 수 있는데, COX-1 효소는 위장관, 신장, 혈소판 등 여러 조직의 구성 요소로서, 이들 기관의 프로스타글란딘 항상성 유지에 관여하며 염증 반응에는 관여하지 않

접수일: 2006년 4월 7일, 게재승인일: 2006년 7월 31일
교신저자: 이강식, 서울시 노원구 하계1동 280-1
㉾ 139-711, 을지병원 재활의학과
Tel: 02-970-8315, Fax: 02-972-0068
E-mail: cynikid@naver.com
이 논문은 2003년도 을지의과대학 교내연구비(EJRG-03-012-21E27) 지원에 의하여 수행된 것임.

는다.[19] COX-2 효소도 대부분의 조직에 존재하지만 염증 반응이 발생하면 대식세포, 섬유모세포, 활액세포 등을 자극하고 프로스타글란딘의 생성을 증가시키며 다른 염증 매개체 전구물질의 합성에 관여한다.[19,21] 최근 새로운 종류의 NSAIDs인 선택적 COX-2 억제제로 개발된 셀레콕시브(celecoxib)는 염증 반응 발생 시 프로스타글란딘이나 사이토카인(cytokine) 및 다른 염증 매개체의 생성은 억제하면서 정상 기관의 항상성 유지는 저해하지 않아 일반적인 NSAIDs의 부작용을 줄이면서 소염 진통작용을 나타내는 약제이다.[18,29]

손상된 조직의 회복 과정의 기전으로 미루어 보아 증식치료 후에는 염증 반응을 저해할 수 있어 NSAIDs의 투여는 피해야 하는 것이 원칙이지만,[16] 다당류를 주사하거나 성장인자의 증식을 이용하는 경우에는 NSAIDs의 투여가 가능하다는 견해도 있다.[24] 그러나, NSAIDs나 다른 소염진통제가 증식치료에 실제로 어떤 영향을 미치는지에 대해서 명백하게 연구된 적이 없다.

이에 본 연구에서는 실험적 증식치료 모델에서 증식치료 시행 후 아세트아미노펜과 셀레콕시브를 투여하였을 때 육안적인 변화와 조직학적 변화를 알아보고 향후 증식치료 후 통증 조절을 위한 약제 선택에 도움을 얻고자 하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

체중 500～550 g의 10주령 Sprague-Dawley 계의 흰쥐 수컷 60마리를 사용하였으며, 실험 기간 동안 사육장의 온도(24～26°C)와 습도(60～65%)를 일정하게 유지하였고, 먹이는 시판 사료를 사용하였으며, 먹이와 물은 흰쥐가 수시로 먹을 수 있도록 충분히 공급하였다. 실험동물 공급업체에서 배송된 흰쥐를 1주일 이상 사육장의 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 방법

흰쥐 60마리를 A군(n=10), B군(n=10), C군(n=10), D군(n=10), E군(n=10), F군(n=10)으로 나누어 20% 다당류 용액 0.5 ml를 실험 1일, 7일, 14일에 주사하였다. 주사 부위는 오른쪽 아킬레스 힘줄을 중심으로 힘줄의 좌우 힘줄막, 근육-힘줄 이행부위, 힘줄의 발꿈치뼈 부착부위로 하였다. 그리고 각 군에 속한 모든 흰쥐의 왼쪽 아킬레스 힘줄은 아무런 처치를 하지 않은 상태로 각 개체 간 비교를 위해 사용하였다.

각 주사 후 3일 동안 A, D군에는 셀레콕시브(Pharmacia, USA) 10 mg/kg를 경구 투여하였고, B, E군에는 아세트아미노펜(Janssen Korea, Korea) 100 mg/kg를 경구 투여하였으며, C, F군은 대조군으로 아무런 투약을 하지 않았다. 실험 3주에 A, B, C군을, 그리고 실험 6주에 D, E, F군을 이산화탄소 과다흡입으로 안락사시킨 상태에서 수술용 칼을 이용하여 피부를 절개한 후 주변 조직을 박리하면서 힘줄과 주변 조직의 유착 정도를 관찰하였고, 아킬레스 힘줄을 노출시킨 다음 무릎 관절을 완전히 펴고 발목 관절을 90° 굽힌 상태에서 아킬레스 힘줄 중 근육-힘줄 이행부위와 힘줄-뼈 부착부위의 중간 지점을 자로 확인한 후, 디지털 버니아 캘리퍼(Mitutuyo Corp., Japan)를 이용하여 힘줄의 가로 직경을 측정하였다. 그리고 근육-힘줄 이행부위와 발꿈치 뼈 부착부위에서 힘줄을 절단한 후 종단면으로 일정한 크기로 조직편을 절취하여 광학현미경 관찰을 위해 10% 중성 포르말린 용액에 고정하였으며, 전자현미경 관찰을 위해 각 군 중에서 무작위로 한 개체씩 선택하여 힘줄을 횡단절한 후 조직편을 2.5% 글루타르알데히드(glutaraldehyde) 용액에 고정하였다.

광학현미경 관찰을 위해 조직편을 hematoxylin-eosin (H-E) 염색한 후 아교질의 배열 상태를 관찰하였고, 400배 배율로 최소 10개 이상의 시야에서 섬유모세포 수를 세어 그 평균을 계산하였다. 그리고 전자현미경을 이용하여 55,200배 배율로 횡단면상에서 스캔해서 영상 분석 프로그램(Image-Pro Plus®, Media Cybernectics, USA)으로 아교 원섬유의 직경을 측정하였다.

통계 분석을 위해 SPSS 11.5 프로그램을 사용하였고, 육안 검체의 가로 직경과 광학현미경에서 측정한 섬유모세포의 수는 각 군 내에서 증식제를 주사한 오른쪽과 아무런 처치를 하지 않은 왼쪽을 비교하기 위해 Wilcoxon signed ranks test를 이용하였으며, 각 군 간의 변화를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. 통계적 유의성은 $p<0.05$으로 정하였다.

결 과

1) 아킬레스 힘줄 및 주변 조직의 육안적 소견 및 가로 직경

모든 군에서 주사를 시행한 오른쪽 아킬레스 힘줄 주위 연부 조직은 육안적으로 유착이 심했고, 힘줄과 힘줄막의 비후가 관찰되었다(Fig. 1). 주사한 오른쪽 힘줄과 주사하지 않은 왼쪽 힘줄의 가로 직경은 A군에서 각각 평균 2.59 mm, 2.13 mm, B군에서 2.87 mm, 2.17 mm, C군에서 2.86 mm, 2.29 mm, D군에서 2.82 mm, 2.50 mm, E군에서 2.76 mm, 2.35 mm, F군에서 2.79 mm, 2.39 mm였다. 그리고 주사한 오른쪽 힘줄과 주사하지 않은 왼쪽 힘줄의 가로 직경을 비교하였을 때 모든 군에서 통계적으로 유의하게 주사한 오른쪽 힘줄의 가로 직경이 증가되어 있었다($p<0.05$)(Table 1). 실험 3주차에 표본을 얻은 A, B, C군의 양측 직경의 차는 각 군 간에 차이가 없었다($p>0.05$). 실험 6주차에 표본을 얻은 D, E, F군의 양측 직경의 차도 각 군 간에 차이가 없었다($p>0.05$). 실험 3주차에 표본을 얻은 A, B, C군에서

Table 1. Transvese Diameter of Gross Speciemen

Group	Sacrifice at 3 weeks		Sacrifice at 6 weeks	
	DIS[1] (mm)	DNIS[2] (mm)	DIS (mm)	DNIS (mm)
Celecoxib medication group	2.59±0.22*	2.13±0.28	2.82±0.31*	2.50±0.36
Acetaminophen medication group	2.87±0.42*	2.17±0.33	2.76±0.27*	2.35±0.27
Control group	2.86±0.51*	2.29±0.32	2.79±0.38*	2.39±0.29

Values are mean±standard deviation.
1. DIS: Diameter of injected side, 2. DNIS: Diameter of non-injected side
*p＜0.05 (Wilcoxon signed rank test)

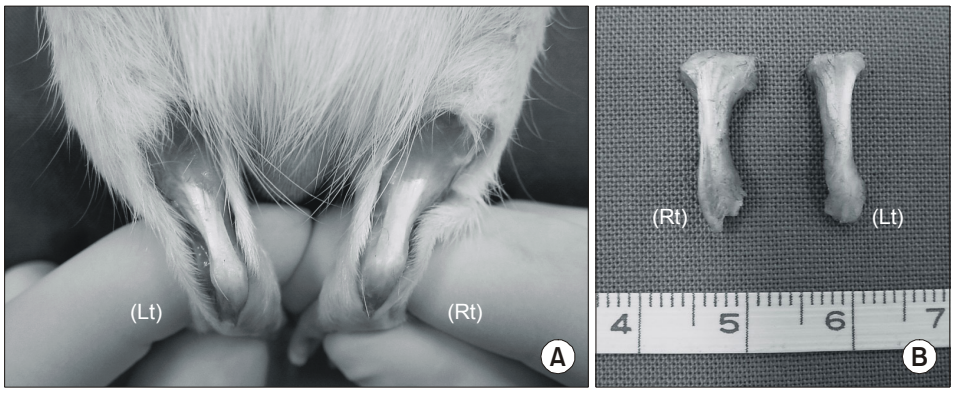

Fig. 1. Gross appearance of the injected right Achilles tendon showed adhesion with surrounding soft tissue after skin dissection (A) and increase of the transverse diameter after excision (B).

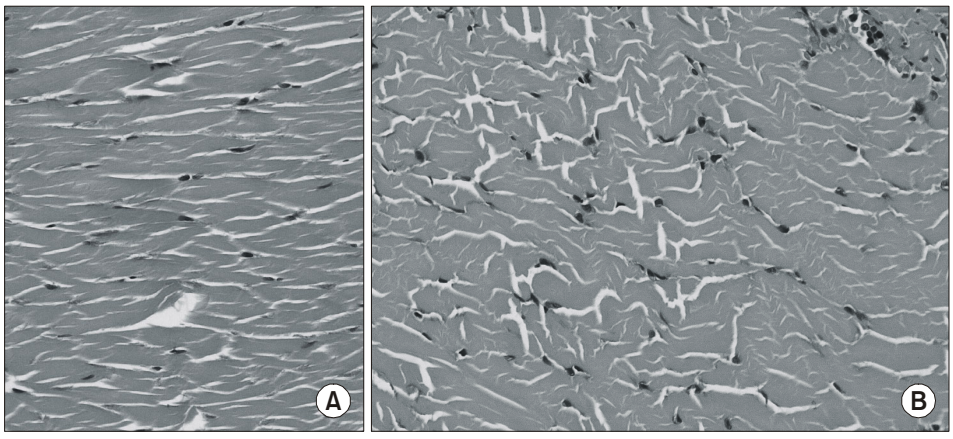

Fig. 2. Histologic findings (H-E stained, ×200) of tendons: The non-injected tendon (A) showed more relatively uniformed collagen bundles rather than the injected tendon, (B) showed haphazardly arranged collagen bundles.

각 군 간에 오른쪽 힘줄의 가로 직경은 유의한 차이가 없었다(p＞0.05). 실험 6주차에 표본을 얻은 D, E, F군에서 각 군 간에 오른쪽 힘줄의 가로 직경은 유의한 차이가 없었다(p＞0.05).

2) 아킬레스 힘줄의 광학 현미경 소견 및 섬유모세포 수

H-E 염색 후 400배 배율로 관찰했을 때 모든 군에서 주사를 시행한 오른쪽 힘줄 조직에서 주사하지 않은 왼쪽 힘줄 조직에 비해 불규칙한 배열을 가진 아교질 섬유가 증가되어 있었다(Fig. 2). 주사한 오른쪽 힘줄과 주사하지 않은 왼쪽 힘줄의 섬유모세포 수를 비교하였을 때 모든 군에서 통계적으로 유의하게 주사한 오른쪽 힘줄의 섬유모세포 수가 증가되어 있었다(p＜0.05)(Table 2). 실험 3주차에 표본을 얻은 A, B, C군에서 각 군 간에 오른쪽 힘줄의 섬유모세포 수는 유의한 차이가 없었다(p＞0.05). 실험 6주차에 표본을 얻은 D, E, F군에서 각 군 간에 오른쪽 힘줄의 섬유모세포

Table 2. Mean Counts of Fibroblast per High Power Field on Light Microscope

Group	Sacrifice at 3 weeks		Sacrifice at 6 weeks	
	Injected side	Non-injected side	Injected side	Non-injected side
Celecoxib medication group	192.90±28.52*	153.90±19.26	217.00±31.99*	151.00±30.50
Acetaminophen medication group	197.30±30.83*	152.50±25.83	216.50±28.17*	170.10±23.02
Control group	172.50±24.46*	134.40±35.53	205.40±31.65*	167.00±28.12

Values are mean±standard deviation.
*$p < 0.05$ (Wilcoxon signed rank test)

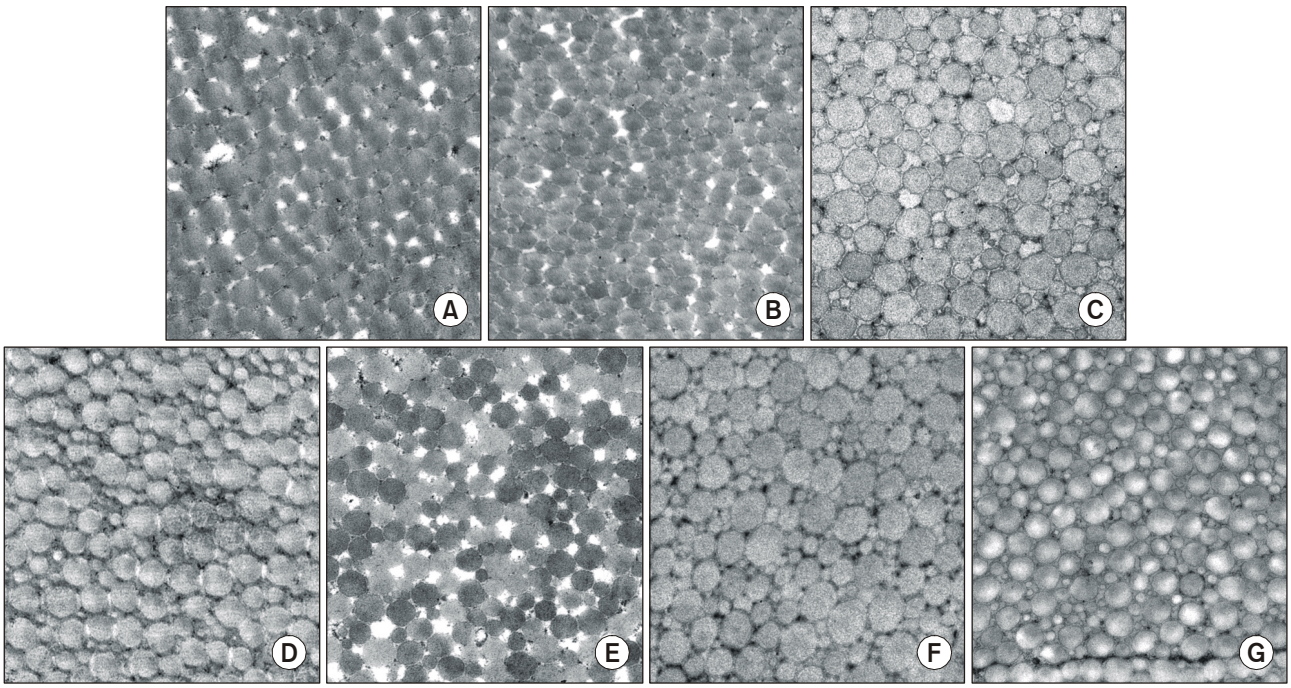

Fig. 3. Electron microscopic findings (×55,200) of tendons: The non-injected tendon (A) showed relatively uniformed fibril diameters. However, the injected tendons (B: Celecoxib medication group at 3 weeks, C: Acetaminophen medication group at 3 weeks, D: No medication group at 3 weeks, E: Celecoxib medication group at 6 weeks, F: Acetaminophen medication group at 6 weeks, G: No medication group at 6 weeks) showed more variable sized fibril diameters than the non-injected tendon.

수도 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

3) 아킬레스 힘줄의 전자 현미경 소견 및 아교 원섬유 직경

55,200배 배율의 횡단면상에서 주사하지 않은 왼쪽 힘줄은 비교적 일정한 크기의 직경인 아교 원섬유로 구성되어 있는 데 비해, 모든 군의 주사한 오른쪽 힘줄은 대부분 아주 작은 크기와 중간 크기의 직경인 아교 원섬유로 다양하게 구성되어 있었다(Fig. 3). 실험 3주차에 표본을 얻은 A, B, C군의 오른쪽 힘줄의 아교 원섬유 직경의 분포는 전반적으로 작은 크기와 중간 크기의 직경으로 구성되어 있었고, 실험 6주차에 표본을 얻은 D, E, F군 간의 오른쪽 힘줄의 아교 원섬유 직경의 분포는 A, B, C군보다 비교적 큰 크기를 가지는 것들로 구성되어 있었다(Fig. 4).

고 찰

인대의 손상 후 회복 과정을 살펴보면 손상 초기에 단절된 손상 부위에 출혈로 인한 혈전이 고이고, 손상 부위를 둘러싸는 주변 조직에 증식된 섬유모세포가 침윤한다. 손상 4일 후 새로운 아교 원섬유가 형성되기 시작하고, 2주 후에는 새로 생성된 아교 원섬유에 의해 단절된 연부 조직

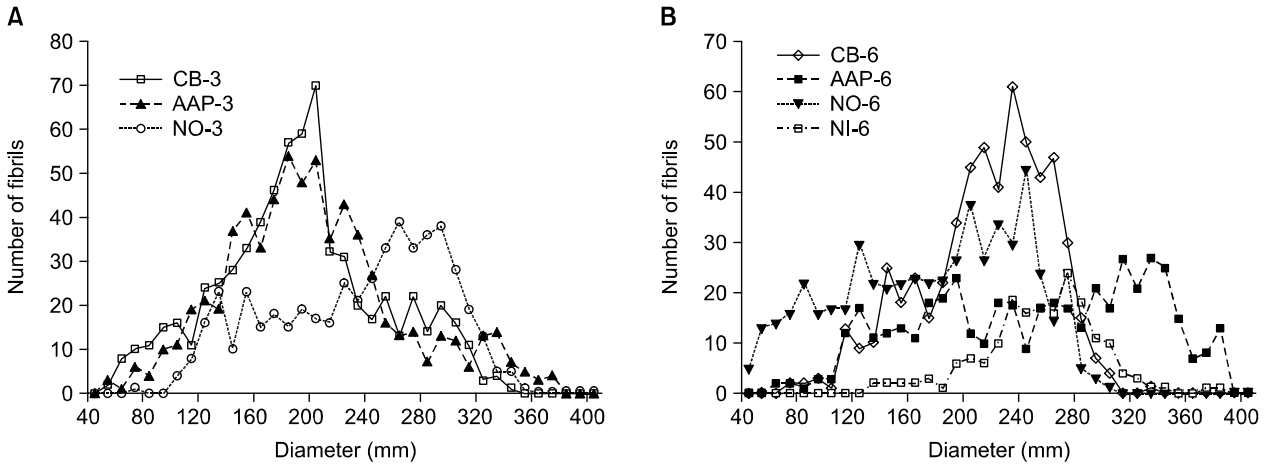

Fig. 4. Distribution of collagen fibril diameters on electron microscope showed the injected tendon at 3 weeks (A) consisted of smaller-sized collagen fibril than the injected tendon at 6 weeks (B). CB-3: Celecoxib medication group at 3 weeks, AAP-3: Acetaminophen medication group at 3 weeks, NO-3: No medication group at 3 weeks, CB-6: Celecoxib medication group at 6 weeks, AAP-6: Acetaminophen medication group at 6 weeks, NO-6: No medication group at 6 weeks, NI-6: Non-injected tendon group at 6 weeks.

이 연결되며, 아교 원섬유의 조직화로 인해 조직의 점진적인 재구성이 일어나 7주 정도에는 육안적으로 정상에 가까워진다.[17] 힘줄의 손상 후 회복도 이와 비슷하여 가골 형성 후 혈관 공급 증가 및 섬유모세포의 증식과 침윤, 아교질 침착 및 재구성이 일어난다.[2,13]

성장 인자는 호르몬과 유사한 단백질로서 말초 세포에서 형성되며,[24] 정상 세포의 증식에 중요한 역할을 하여 섬유모세포와 연골세포의 분화 및 손상 후 회복을 일으키며 아교질 침전을 유발한다.[26] 증식치료의 치료효과에 대한 이론으로는 고농도 다당류 용액 같은 증식제를 국소 주사함으로써 인위적인 염증반응을 유발하여 성장 인자의 발현을 유도하고, 섬유모세포의 증식 및 아교질 생성을 촉진하여 결체 조직의 비후가 일어나며, 힘줄이나 인대의 생역학적 변화가 일어나는 것으로 알려져 있다.[7,15]

본 연구에서 사용한 고농도 다당류 용액은 체외 세포 배양실험에서 연골세포, 골세포, 그리고 섬유모세포의 여러 성장 인자를 활성화시키고 연골과 인대의 재생을 촉진하며,[6,23] 조직 파괴에 관계하는 인터루킨(interleukin)을 억제하는 것으로 알려져 있다.[25] 본 연구에서 20% 다당류 용액을 주사하였을 때 관찰된 힘줄의 육안적 소견의 변화나 가로 직경 및 섬유모세포의 수의 증가 및 아교 원섬유 배열의 변화는 연부 조직의 손상 후 자연 회복 과정과 유사하며, 이것은 김 등[1]에 의하면 고삼투압의 효과보다는 다당류 용액 자체에 의한 효과에 의한 것으로 생각한다.

그리고 본 연구결과 모든 군에서 실험 6주차의 아교 원섬유 직경이 실험 3주차의 아교 원섬유 직경보다는 전반적으로 큰 것으로 나타났다. 인대나 힘줄의 아교질 합성은 섬유모세포에 의해 이루어지며, 섬유모세포는 손상 후 1주 이내에 증식을 시작하여 그 후 수 개월 동안 아교질 생성을 지속하지만 그와 동시에 재배열과 재구성 과정이 일어나므로 아교질 합성 비율은 점차 감소하는 것으로 알려져 있다.[13] Frank 등[11]이 토끼의 내측 측부인대 손상 후 회복 과정을 관찰한 연구에 의하면 초기 회복 과정에서 전자 현미경으로 본 재생된 아교 원섬유 직경은 정상 아교 원섬유보다 작은 크기로 구성되어 있었으며 생역학적 측정상 정상 인대의 50% 미만의 강도였다고 하였다. 또한 Gill 등[14]도 손상 후 재생된 힘줄은 정상보다 작은 크기의 아교 원섬유로 구성되었다고 보고하였다. 이러한 소견들은 본 연구에서 전자 현미경으로 관찰한 실험 3주차의 아교 원섬유의 직경의 분포와 유사하며, 본 연구에서의 아교 원섬유 직경의 변화는 실험 6주차보다는 실험 3주차에 새로운 아교질의 형성이 많아서 더 작은 크기의 직경으로 구성된 것으로 보인다. 또한 Frank 등[11]의 연구에서 손상 수십 주 후에 관찰된 비교적 큰 크기의 아교 원섬유가 본 연구에서는 보다 더 빠른 실험 6주차에 관찰된 것으로 보아 손상 후 자연적인 회복 과정보다는 진행이 더 빠른 것으로 생각되며, 이는 증식치료의 영향으로 생각한다.

본 연구에서 사용한 셀레콕시브는 선택적 COX-2 억제제로, 손상된 연부 조직의 회복에 COX 효소의 억제 작용이 미치는 영향은 아직 명백하게 밝혀지지는 않았지만,[3,8] COX-2 효소에 의해 생성된 프로스타글란딘은 혈관 내피성장 인자(vascular endothelial growth factor)의 유도를 통해 기본 섬유모세포 성장 인자(basic fibroblast growth factor)가 혈관 신생을 유도하게 한다는 보고들[5,20,30]과 COX-2 효소가 프로스타글란딘 E2 (PGE2), 프로스타글란딘 I2 (PGI2), 트롬복산 A2 (thromboxane A2, TXA2)의 생성을 유발하여, 생체 내에서 내피세포의 이동 및 혈관신생을 자극한다는 보고가 있어,[12] COX-2 효소는 조직의 재생을 증진시키며, 이

러한 COX-2 효소의 억제는 손상 조직의 회복에 방해가 될 수 있다고 생각할 수 있다.

증식치료 이후에 유발된 통증을 조절하기 위한 NSAIDs 투여는 증식 효과를 억제할 수 있어서 증식제 주사 후 3일까지는 투여하지 않도록 권하고 있으며,[24] 동물 실험에서 COX-2 억제제가 인대 손상 후 급성기의 회복을 저해하였다는 보고도 있어,[8] COX-2 억제제가 성장 인자의 생성을 저해하여 손상 조직의 치유를 방해할 수 있다고 생각할 수 있다. 그러나 본 연구에서 모든 군의 시술을 받은 오른쪽 아킬레스 힘줄의 육안적 가로 직경 및 섬유모세포의 수가 각 군 간에 차이가 없었으므로 이는 COX-2 억제제가 증식치료의 증식효과에 별다른 영향을 미치지 않았다는 것을 시사한다고 생각한다.

또한 COX-2 억제제가 손상 조직의 회복에 도움이 된다는 견해가 있다. COX-2 억제제가 연골의 II형 아교질을 분해하는 matrix metalloproteinase-13 (MMP-13)의 생성을 방해하여 골관절염의 치료에 도움을 준다는 보고[9]와 COX-2 억제제가 MMP 활성과 연골 대사에 관여하며 프로스타글란딘 합성을 억제하여 아교질 분해를 조절할 수 있다는 보고도 있어,[22] COX-2 억제제가 증식치료에 의한 증식효과에 영향을 미치지만 다른 기전에 의해 조직의 회복에 도움을 주었다는 가설도 생각할 수 있다.

본 연구의 전자 현미경 소견에서 실험 3주차에 셀레콕시브를 투여한 군과 아세트아미노펜을 투여한 군에서 아교원섬유 직경의 분포가 매우 유사하게 나왔다. 일반적으로 아세트아미노펜은 소염 작용이 없는 것으로 알려져 있지만, 아세트아미노펜도 아스피린과 유사한 소염 작용이 있다는 보고[27]와 동물 실험 모델에서 과량의 아세트아미노펜이 약한 소염 작용을 가진다는 보고가 있어,[4] 이러한 아세트아미노펜의 특성이 아교 원섬유 직경의 분포에 영향을 미친 것으로 생각할 수 있다. 그러나 이를 확인하기 위해서는 향후 보완 연구가 필요하다.

마지막으로 NSAIDs가 증식치료 및 조직 회복에 미치는 영향을 더 알아보기 위해서는, 증식치료 후 NSAIDs를 투여한 상태에서 성장 인자의 발현 및 변화를 보는 연구나 실제 임상에서 증식치료 시술 후 통증 조절을 위해 NSAIDs를 투여 받은 환자에 대한 장기 추적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

본 연구 결과 증식치료는 손상된 연부 조직의 회복에 효과적인 방법으로 생각되며, 3일 이내 단기간의 실험적 증식치료 모델에서 소염진통제가 조직 치유를 저해하였다는 소견은 찾지 못하였다. 이와 같은 연구 결과로 증식치료 시술 후의 소염진통제의 투여가 증식 효과를 방해하지 않으면서 환자의 통증 조절에 도움이 될 것으로 생각되나 이는 동물 실험의 결과이므로 인체에서 동일하게 적용될지는 향후 추가 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1) 김현정, 정태석, 김완섭, 박영석: 실험적 프로로테라피 모델에서 다당류 농도에 따른 증식제 효과의 비교. 대한재활의학회지 2003; 27: 935-940
2) Abrahamsson SO: Matrix metabolism and healing in the flexor tendon. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg Suppl 1991; 23: 1-51
3) Bogatov VB, Weinhold P, Dahners LE: The influence of a cyclooxygenase-1 inhibitor on injured and uninjured ligaments in the rat. Am J Sports Med 2003; 31: 574-576
4) Botting RM: Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? Clin Infect Dis 2000; 31(Suppl 5): S202-S210
5) Chan BP, Fu S, Qin L, Lee K, Rolf CG, Chan K: Effects of basic fibroblast growth factor (bFGF) on early stages of tendon healing. Acta Orthop Scand 2000; 71: 513-518
6) Di Paolo S, Gesualdo L, Ranieri E, Grandaliano G, Schena FP: High glucose concentration induces the overexpression of transforming growth factor-beta through the activation of a platelet-derived growth factor loop in human mesangial cells. Am J Pathol 1996; 149: 2095-2106
7) Dorman TA: Refurbishing ligaments with prolotherapy. Spine 1995; 9: 509-516
8) Elder CL, Dahner LE, Weinhold PS: A cyclooxygenase-2 inhibitor impairs ligament healing in the rat. Am J Sports Med 2001; 29: 801-805
9) Fernandez P, Guillen MI, Gomar F, Aller E, Molina P, Alcaraz MJ: A novel cyclo-oxygenase-2 inhibitor modulates catabolic and antiinflammatory mediators in osteoarthritis. Biochem Pharmacol 2004; 68: 417-421
10) Flower R, Gryglewski R, Herbaczynska-Cedro K, Vane JR: Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. Nat New Biol 1972; 238: 104-106
11) Frank C, McDonald D, Shrive N: Collagen fibril diameters in the rabbit medial collateral ligament scar: A longer term assessment. Connect Tissue Res 1997; 36: 261-269
12) Gately S: The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. Cancer Metastasis Rev 2000; 19: 19-27
13) Gelberman RH, Manske PR, Vande Berg JS, Lesker PA, Akeson WH: Flexor tendon repair in vitro: a comparative histologic study of the rabbit, chicken, dog, and monkey. J Orthop Res 1984; 2: 39-48
14) Gill SS, Turner MA, Battaglia TC, Leis HT, Balian G, Miller MD: Semitendinosus regrowth: biochemical, ultrastructural, and physiological characterization of the regenerate tendon. Am J Sports Med 2004; 32: 1173-1381
15) Hackett GS, Hemwall GA, Montgomery GA: Ligament and tendon relaxation treated by prolotherapy, 3rd ed, Illinois:

Charles C. Thomas Publisher, 1993, pp17-18
16) Hauser RA: Prolo your pain away, 1st ed, Illinois: Beulah Land Press, 1998, pp62-64
17) Jack EA: Experimental rupture of medial collateral ligament of the knee. J Bone Joint Surg Br 1950; 32: 396-402
18) Lefkowith JB: Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications. Am J Med 1999; 106: S43-S50
19) Lipsky PE: Role of cyclooxygenase-1 and 2 in health and disease. Am J Orthop 1999; 28: 8-12
20) Majima M, Hayashi I, Muramatsu M, Katada J, Yamashina S, Katori M: Cyclo-oxygenase-2 enhances basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis through induction of vascular endothelial growth factor in rat sponge implants. Br J Pharmacol 2000; 130: 641-649
21) Needleman P, Isakson PC: The discovery and function of COX-2. J Rheumatol Suppl 1997; 49: 6-8
22) Netomo O, Yamada H, Kikuchi T, Shinmei M, Obata K, Sato H, Seiki M: Suppression of matrix metalloproteinase-3 synthesis by interleukin-4 in human articular chondrocytes. J Rheumatol 1997; 24: 1774-1779
23) Ohgi S, Johnson PW: Glucose modulates growth of gingival fibroblasts and periodontal ligament cells: correlation with expression of basic fibroblast growth factor. J Periodontal Res 1996; 31: 579-588
24) Reeves KD: Prolotherapy: Basic science, clinical studies, and technique. In: Lennard TA, editor. Pain procedures in clinical practice, 2nd ed, Philadelphia: Hanley & Belfus, 2000, pp172-180
25) Reinhold D, Ansorge S, Schleicher ED: Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1), suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells. Horm Metab Res 1996; 28: 267-270
26) Rudkin GH, Miller TA: Growth factors in surgery. Plast Reconstr Surg 1996; 97: 469-476
27) Skjelbred P, Album B, Lokken P: Acetylsalicylic acid versus paracetamol: effects on post-operative course. Eur J Clin Pharmacol 1977; 12: 257-264
28) Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971; 231: 232-235
29) van Ryn J, Pairet M: Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: pharmacology, clinical effects and therapeutic potential. Expert Opin Investig Drugs 1997; 6: 609-614
30) Zhang F, Liu H, Stile F, Lei M, Pang Y, Oswald TM, Beck J, Dorsett-Martin W, Lineaweaver WC: Effect of vascular endothelial growth factor on rat Achilles tendon healing. Plast Reconstr Surg 2003; 112: 1613-1619