

<https://doi.org/10.22974/jkda.2023.61.13.003>

투고일 : 2023. 9. 8

심사일 : 2023. 9. 18

게재확정일 : 2023. 11. 24

3

## 관절염에 대한 Resveratrol 적용의 치료 효과 리뷰 : 연구논문을 통한 동물 실험 고찰

현승철, 권정욱, 김동혁, 이의석, 임호경

고려대학교 구로병원 구강악안면외과

간추린 제목 : Resveratrol의 관절염에 대한 치료 효과

## ORCID ID

Seung-Chul Hyun,  <http://orcid.org/0009-0001-0534-7009>Jung-Wook Kwon,  <https://orcid.org/0009-0006-7699-1113>Dong-Hyuck Kim,  <https://orcid.org/0000-0002-0085-0975>Eui-Seok Lee,  <https://orcid.org/0000-0002-1818-1140>Ho-Kyung Lim,  <https://orcid.org/0000-0003-4083-7721>

## ABSTRACT

### Reviews of the Therapeutic Effect of Resveratrol Application for Arthritis : Focused on Animal Experiments

Seung-Chul Hyun, Jung-Wook Kwon, Dong-Hyuck Kim, Eui-Seok Lee, Ho-Kyung Lim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea University Guro Hospital, Seoul, South Korea

Running Title : Therapeutic Effect of Resveratrol on Arthritis

Temporomandibular disorders (TMD) are challenging to treat despite various existing methods. Stress on the temporomandibular joint (TMJ) leads to an accumulation of reactive oxygen species, promoting inflammation and cartilage degradation. Resveratrol, a natural polyphenol, inhibits inflammatory pathways and suppresses chondrocyte apoptosis, making it a promising candidate for TMD treatment. This review analyzes six studies with 3 kinds of animals on the intra-articular application of resveratrol for treating arthritis. This paper aims to elucidate the potential of resveratrol administrations into the articular cartilage to improve severity of arthritis, providing a foundation for future research and clinical investigations.

Key words : Temporomandibular disorders; Arthritis; Resveratrol; Anti-inflammatory agents

## Corresponding Author

Ho-Kyung Lim, DDS, PhD, Clinical Associate Professor,  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea University Guro Hospital,  
148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea  
Phone: 82-2-2626-1523 / Fax : 82-2-2626-2024 / E-mail : ungassi@naver.com

**FUNDING** This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea(NRF) funded by the Ministry of Education(2021R111A1A01059584)"

## I. 서론

하악관절 (Temporomandibular joint, TMJ)은 정상적인 기계적 특성을 유지하기 위해, 관절 내의 디스크가 기계적 스트레스 완화에 중요한 역할을 하는데<sup>1)</sup>, 이때 디스크는 긴장력, 압축력, 전단력과 같은 다양한 힘에 노출된다<sup>2)</sup>. 적절한 수준의 하중이 가해질 때 디스크에는 일반적으로 손상이 없지만, 과도한 교합력, 이갈이, 비정상적인 관절운동 등으로 인해 디스크 이탈이 발생할 수 있으며<sup>3)</sup>, 이로 인해 턱관절부에 나타나는 장애를 통틀어 턱관절 장애 (Temporomandibular Disorder, TMD)라고 일컫는다. 이는 턱 통증, 개폐구 시 잡음, 턱 운동 제한 및 안면 불편감과 같은 증상을 나타내며 약물치료, 교합장치 치료, 수술 등 다양한 치료 방법에도 불구하고, TMD의 근본적인 해결을 하는 것은 쉽지 않으며<sup>4)</sup>, 보다 혁신적인 치료 개입이 필요하다.

TMJ에 스트레스가 작용하게 되면, 이로 인해 조직면에서 반응성 산소종 (Reactive oxygen species, ROS)이 축적된다<sup>5)</sup>. 이러한 ROS의 축적은 Nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B)와 같은 산화환원반응 민감성 전사인자를 유도하여, TMJ 조직에서 proinflammatory phenotypic alteration을 일으키게 된다<sup>5)</sup>. 이 변화는 inducible nitric oxide synthase (iNOS), interleukin-6, cyclooxygenase (COX)-2와 같은 염증성 인자들의 발현을 촉진한다<sup>6)</sup>. 이러한 일련의 반응으로 인해 mitogen activated protein kinase (MAPK) 신호전달 경로가 활성화되며, 이는 결국 연골의 분해 및 염증의 진행을 촉진하게 된다<sup>7)</sup>.

레스베라트롤 (Resveratrol, 3,5,40-trihydroxystilbene, RSV)은 강력한 생물학적 효과로 인해 주목받고 있는, 포도와 다른 식물에서 발견되는 천연 폴리페놀 화합물로 화학 분자구조식은 Figure 1에서 보는 것과 같다<sup>8)</sup>. 항산화, 항염증 및 항암 특성을 가지고 있으며, COX-2/NF- $\kappa$ B pathway를 저해하여 chondrocyte apoptosis를 억제

한다<sup>8)</sup>. 이러한 RSV의 강력한 항산화 및 항염증 특성은 TMD 증상의 진행을 막아 증증도를 개선시킬 수 있기 때문에 이에 대한 관심이 커지고 있다<sup>9)</sup>.

본 고찰은 관절 연골에 대한 RSV 주입의 효과와 관절염의 증증도 개선 가능성에 대한 정보를 제공하고자 한다. 기존 실험 문헌들을 종합적으로 검토함으로써, RSV의 치료적 의미에 대한 이해를 증진하고, 이 분야에서의 미래 연구와 임상 조사를 위한 기반을 마련하고자 한다.

## II. 재료 및 방법

2011년 1월부터 2023년 8월까지 동물 모델에서 관절 연골에 대한 RSV 처치의 효과를 조사한 관련 연구를 식별하기 위해 포괄적인 문헌 검색이 수행되었다. 검색된 전자 데이터베이스는 PubMed와 Google Scholar가 포함되었으며, 검색어는 resveratrol, temporomandibular joint, articular disc, animal study와 관련된 키워드와 문구의 조합을 사용하여 수행되었다. 다음 검색어가 사용되었다: "resveratrol", "temporomandibular joint", "TMJ", "arthritis", "articular disc", "animal study", "injection" 및 "administration" 검색어는 "AND" 및 "OR"를 사용하였다.

다음 기준을 충족하는 경우 리뷰에 포함시켰다.

- 1) 연구가 동물에서 수행되었다.
- 2) 연구에서는 arthritis에 대한 RSV 처치의 효과를 조사했다. Articular disc에 직접 RSV를 주입하거나, RSV이 적용된 scaffold를 사용하거나, RSV를 경구로 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- 3) 연구가 동료 평가가 이루어진 저널에 게재되었다.
- 4) 영어로 작성된 문헌.

리뷰에서 제외된 연구는 다음과 같다:

- 1) 인체 대상으로 수행된 연구.

2) Articular disc에 대한 RSV의 효과를 구체적으로 조사하지 않은 연구.

3) 영어 이외의 언어로 게재되었고, 번역본이 사용 불가능한 연구.

각 연구에서 다음 데이터가 추출되었다: 첫 번째 저자의 이름, 출판 연도, 사용된 동물 모델, RSV 투여 방법 (injection, scaffold, 또는 oral feeding), 표본 크기, 대조 및 실험 그룹, 측정된 결과 및 주요 결과.

이를 통해 총 6편의 논문을 대상으로 고찰을 시행하였다.

### III. 결과

논문의 각 조사항목은 Table 1에 정리되었다.

이 연구는 총 여섯 편의 연구를 검토하였다. 그 중 쥐를 실험 대상으로 한 연구가 3편<sup>10~12</sup>, 염소의 TMJ 연골세포를 실험 대상으로 한 연구가 1편<sup>13</sup>, 토끼를 실험 대상으로 한 연구가 2편<sup>14,15</sup>이었다. 실험 부위로는 3편의 연구에서는 TMJ disc, 1편의 연구에서는 토끼의 knee joint, 1편의 연구에서는 metatarsal footpad, 그리고 1편의 연구에서는 femoral medial condyle을 대상으로 하였다.

각 연구에서는 다양한 방법으로 골관절염 (osteoarthritis, OA) 모델을 유도하였다. 1편의 연구에서는 서로 다른 인장 강도 (2%, 4%, 8%)를 세포에 작용시켜 OA를 유도하였고<sup>13</sup>, 2편의 연구에서는 Complete Freund's adjuvant (CFA)를<sup>11,12</sup>, 1편의 연구에서는 IL-1 $\beta$ 를 주입하여 OA 모델을 유도하였다<sup>10</sup>. 2편의 연구에서는 외과적 절제술을 통해 OA 모델을 유도하였다<sup>14,15</sup>. 다음으로, 각 연구에서 사용된 RSV의 투여 방법을 살펴보면, TMJ disc 세포를 다양한 농도의 RSV에 노출시키는 연구가 2편<sup>10,13</sup>, 소화기를 통해 RSV를 농도별로 지속적으로 투여한 연구가 1편<sup>12</sup>, 여러 농도의 RSV를 연골부에 주사한 논문이 2편<sup>11,15</sup>, 콜라겐과 PAA (Polyacrylic acid), RSV

scaffold를 형성 후, 연골에 이식한 논문이 1편이었다<sup>14</sup>.

실험 결과를 얻기 위한 분석 방법을 살펴보면, 각자 실험 계획에 따라 apoptosis 비율을 측정하기 위해 세포 흐름계측법<sup>10,13</sup>을 사용하는 방법, 조직의 형광염색<sup>10~15</sup>과 면역조직화학 분석을 통한 콜라겐 섬유 평가<sup>14</sup>, 콜라겐 섬유의 무질서도<sup>11</sup>, 연골 세포의 수<sup>11,14,15</sup> 등 조직의 세포구조 평가하는 방법, RT-PCR<sup>10,13,14</sup>, western blotting<sup>10,12</sup>, ELISA<sup>12</sup>, TUNEL method<sup>11,15</sup>, NO assay<sup>15</sup> 등의 화학분석 방법을 통해 염증관련인자 및 유전자 등을 측정하는 방법과 실험 부위의 염증 정도를 정성적으로 평가하는 방법<sup>12</sup> 등을 사용하였다.

실험 결과 모든 조사된 연구에서 RSV는 OA의 유의한 개선을 유도하였다. Hui Ren의 연구에서는<sup>13</sup>, 고인장 스트레스 조건에서 7.5 $\mu$ M가 세포 성장에 가장 효과적임이 관찰되었다. Pinar Yuse의 연구에서는<sup>11</sup>, 저용량(100 $\mu$ g/80ml) 및 고용량(1mg/80ml)의 RSV intra-articular disk injection이 염증성 관절구조의 개선, 연골 두께의 증가 및 염증 감소에 효과적이었으며, 용량에 따른 그룹간 유의한 차이는 없었다. Wei Wang의 연구에서는<sup>14</sup>, Coll/PAA-RSV scaffold를 연골 결손부에 적용하였을 때 염증반응을 억제하고 높은 회복 능력을 보여주었다. Wen Li의 연구에서는<sup>10</sup>, 염증관련 인자 및 유전자 측정을 통해 TNF- $\alpha$ , COX-2 및 PGE2, IL-1 $\beta$ , MMP13, COX-2 및 NF-kB의 유전자 발현 감소, 그리고 SOX-9, aggrecan, Coll II 및 Coll I의 과발현을 하였고 Jing Wang의 연구에서는<sup>15</sup>, synovial fluid에서 NO 생성을 감소시키고 연골세포 사멸 유도의 NO 경로에 간섭하여 세포사멸을 억제하였다. 또한, Xiaoyu Chen의 연구에서는<sup>12</sup>, 염증 부위의 붓기 해소 등 임상적 증상을 개선시켜 RSV가 OA 쥐에 대한 중요한 항염증 효과를 가지며, 이것이 COX-2 및 PGE2 염증 매개체의 감소와 관련이 있을 수 있음을 보여주었다.

Table 1. Summary of 6 animal studies

No.	Author	Journal	Animal	experiment model (Figure 2)	Control model	OA inducing methods	Joint location	Experiment and analysis methods	Dose of RSV	Delivery method of RSV	Therapeutic results
1.	Hui ren, Et al. 2023 <sup>13)</sup>	Pre-printed report	Goats	1) RSV 2) 2% tension 3) 2% tension +RSV 4) 8% tension 5) 8% tension +RSV	TMJ disc cells from 3-month-old goat head.	Tensile stress loading depending on streghth; 1) 0% tension 2) 2% tension 3) 4% tension 4) 8% tension	TMJ disc cell	1) CCK-8 2) Hoechst 33259 Staining 3) RT-PCR	1) 0(control) 2) 2.5 $\mu$ M 3) 5 $\mu$ M 4) 7.5 $\mu$ M 5) 10 $\mu$ M 6) 20 $\mu$ M of RSV	Exposure	RSV (7.5 $\mu$ M) attenuated cell apoptosis under high tensile stress (8%).  Down regulation of of Bax and Caspase-3  Up regulation of Bcl-2
2.	Pinar Yuse. Et al. 2021 <sup>11)</sup>	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2020	Rats	1) TMJOA group 2) Low-dose RSV group 3) High-dose RSV group	Wistar albino rats. 0.9% NaCl injection on both TMJ	Injection of 50 mL CFA in 1:1 saline dilution	TMJ disc	Histopathological examination  Immunohistochemical examination	1) Control 2) TMJOA 3) High RSV. 1mg / 80 ml 4) Low RSV. 100 $\mu$ g / 80 ml	Injection	Greater thickness of the condylar cartilage  Lower inflammation-induced articular disc thickening  Lower chondrocyte apoptosis  Lower MMP-13 expression No statistical significance among RSV concentration
3.	Wei Wang. Et al. 2014 <sup>14)</sup>	Acta Biomaterialia, 2014	Rabbits	1) Control 2) Coll 3) Coll/PAA-RSV	Rabbits left untreated after defect fabrication.	Surgical defect fabrication	Articular cartilage of rear knee joint of rabbit	RT-PCR was done after sacrifice on 2, 4 and 6 week.  Histopathological and immunohistochemical evaluation was done at 12 weeks.	Total 400 $\mu$ g RSV was loaded in one scaffold.	Scaffold implantation	DPPH free radical scavenging effect  Protection of chondrocytes and BMSCs against ROS  Down regulation of IL-1 MMP-13 and COX-2  Up regulation of SOX-9, aggrecan, Coll II and Coll I  High restoration capability of Coll/ PAA-RSV scaffold on osteochondral defects in rabbit joint after 12 weeks of implantation.

REVIEW ARTICLE

No.	Author	Journal	Animal	experiment model (Figure 2)	Control model	OA inducing methods	Joint location	Experiment and analysis methods	Dose of RSV	Delivery method of RSV	Therapeutic results
4.	Wen Li. Et al. 2021 <sup>10)</sup>	Hindawi BioMed Research International Volume 2021	Mice	1) Control 2) OA 3) RSV treatment group subdivided into: 5, 10, 20, 50, and 100 $\mu$ M RSV	Cell from condylar cartilage of 6-week-old mice.	Exposure of IL-1 $\beta$ (10 $\mu$ g/ml)	TMJ disc cell	Measurement of COX-2/P65/ MMP-13 and cartilage markers by RT-PCR. Mankin score to evaluate the structure changes of condylar articular cartilage	1) 5 $\mu$ M 2) 10 $\mu$ M 3) 20 $\mu$ M 4) 50 $\mu$ M 5) 100 $\mu$ M RSV	Exposure	The optimum dose of RSV was 10 $\mu$ M  Down regulation of COX-2, P65, and MMP-13  Up regulation of cartilage markers (COL2 and ACAN)  Smoother surface of condylar surface  Increase of cartilage thickness
5	Xiaoyu Chen. Et al. 2014 <sup>12)</sup>	Molecular medicine report, 2014	Rats	1) Normal group 2) AA model group 3,4) AA rats with continuous intragastric gavage of RSV (10,50 mg/kg, daily) 5) Rats treated with celecoxib (5 mg/kg every day) between day 12 and day 28 after immunization	Injection with 0.1 ml liquid paraffin into the right hind feet pads	Injection of 0.1 ml CFA emulsion	Right hind metatarsal footpad	Western blotting to evaluate the protein expression of COX-2  ELISA kit to evaluate the level of PGE2  Clinical assessment of arthritis	AA rats with continuous intragastric gavage of RSV (10,50 mg/kg, daily)	Intragastric gavage	Paw swelling, arthritis scores was reduced.  Articular cartilage degeneration suppression  Synovial hyperplasia and inflammatory cell infiltration suppression  Down regulation of COX-2 and PGE2
6	Jing Wang Et al. 2012 <sup>13)</sup>	Rheumatol Int, 2012	Rabbits	1) Normal control group 2) Model control group 3) High-dose RSV group 4) Middle - dose RSV group 5) Low-dose RSV group	Surgical intervention only	Surgical defect fabrication	Knee joint, the lateral articular cartilage of the right femoral medial condyle	1) Histology: Hematoxylin and eosin (H&E), and safranin O staining methods 2) TUNEL method: For DNA cleavage assessment 3) Nitric oxide assays: For measuring NO content in synovial fluid	1) High: 50 $\mu$ mol/kg 2) Middle: 20 $\mu$ mol/kg 3) Low: 10 $\mu$ mol/kg	Injections	Reduction of cartilage destruction and proteoglycan content  Reduction of NO content  Reduction of apoptosis

#### IV. 고찰

TMJ의 스트레스, 과도한 턱의 움직임, 관절 장애, 교합 이상 등은 TMJ 주변의 근육의 긴장을 증가시킨다. 이를 통해 근육통, 턱뼈의 통증, 두통 및 개구장애 등 여러 증상이 수반되는 TMJ 연골의 손상과 염증을 유발할 수 있으며<sup>3)</sup>, 이러한 상태를 TMD라고 부른다. TMD가 발생하면, 여러 생화학적 변화가 일어난다. TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha), IL-6 (interleukin-6), PGE2 (prostaglandin E<sup>2</sup>)와 같은 염증성 사이토카인과 중간물이 증가하고 이러한 염증성 중간물들은 파골세포의 활성을 증가시켜, 연골의 파괴를 유발한다<sup>16)</sup>. 또한, 염증이 발생하면, ROS와 같은 자유 라디칼이 증가하게 되는데 이는 산화적 과정을 통해 연골의 손상을 증가시킨다<sup>7)</sup>.

TMJ의 염증을 줄이기 위해 다양한 약물이 사용될 수 있다. Ibuprofen, naproxen 등의 Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)는 COX (cyclooxygenase) 효소의 활동을 억제함으로써 prostaglandin의 생성을 줄이고, 염증과 통증을 감소시킨다<sup>17)</sup>. Corticosteroids는 prednisone, dexamethasone 등이 포함되며, immune response를 억제함으로써 염증성 사이토카인과 중간물의 생성을 줄임으로서 염증반응을 조절한다<sup>17)</sup>. 히알루론산은 자연적으로 연골 활액에 존재하는 물질로, 연골의 윤활과 영양에 도움을 주어 구조 개선 및 염증 감소를 유도한다<sup>17,18)</sup>, 이 외에도 항산화 반응을 통해 염증 감소를 유도하는 폴리페놀 복합체가 사용될 수 있다<sup>19)</sup>.

폴리페놀(Polyphenol)은 10,000개 이상의 화학물질로 구성된 식물의 2차 대사산물로서, 비독성이며, 식물에서

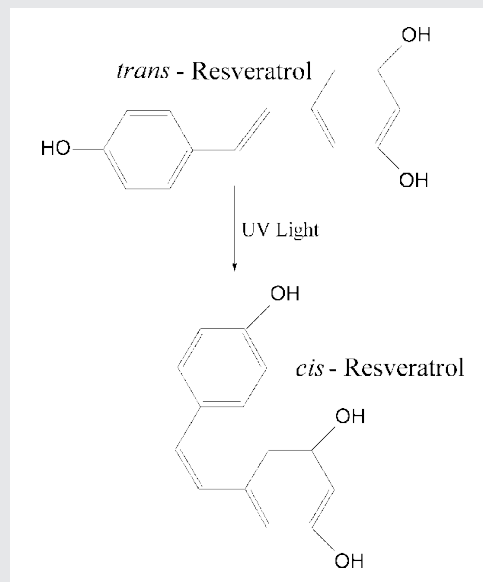


Figure 1. Resveratrol의 분자구조. Trans-RSV는 UV 조사시 cis-RSV로 유도된다<sup>8)</sup>.

ACAN : Aggrecan, BMSCs : Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells, Bcl-2 : B-cell lymphoma - 2, CFA : Freund's complete adjuvant, COL2 : Type II Collagen, Coll : Collagen, DMSO : Dimethyl Sulfoxide, DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, H&E : Hematoxylin and Eosin, MCC : Mandibular condylar cartilage, MMP-13 : matrix metalloproteinase, 13 MTT : 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, NO : Nitrate Oxide, OA : Osteo-arthritis, PAA : Polyacrylic Acid, PGE2 : Prostaglandin E2, ROS : Reactive Oxygen Species, RSV: Resveratrol, RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, TMJ : Temporomandibular joint, TUNEL : TdT-mediated dUTP-bio-tin nick end-labeling method

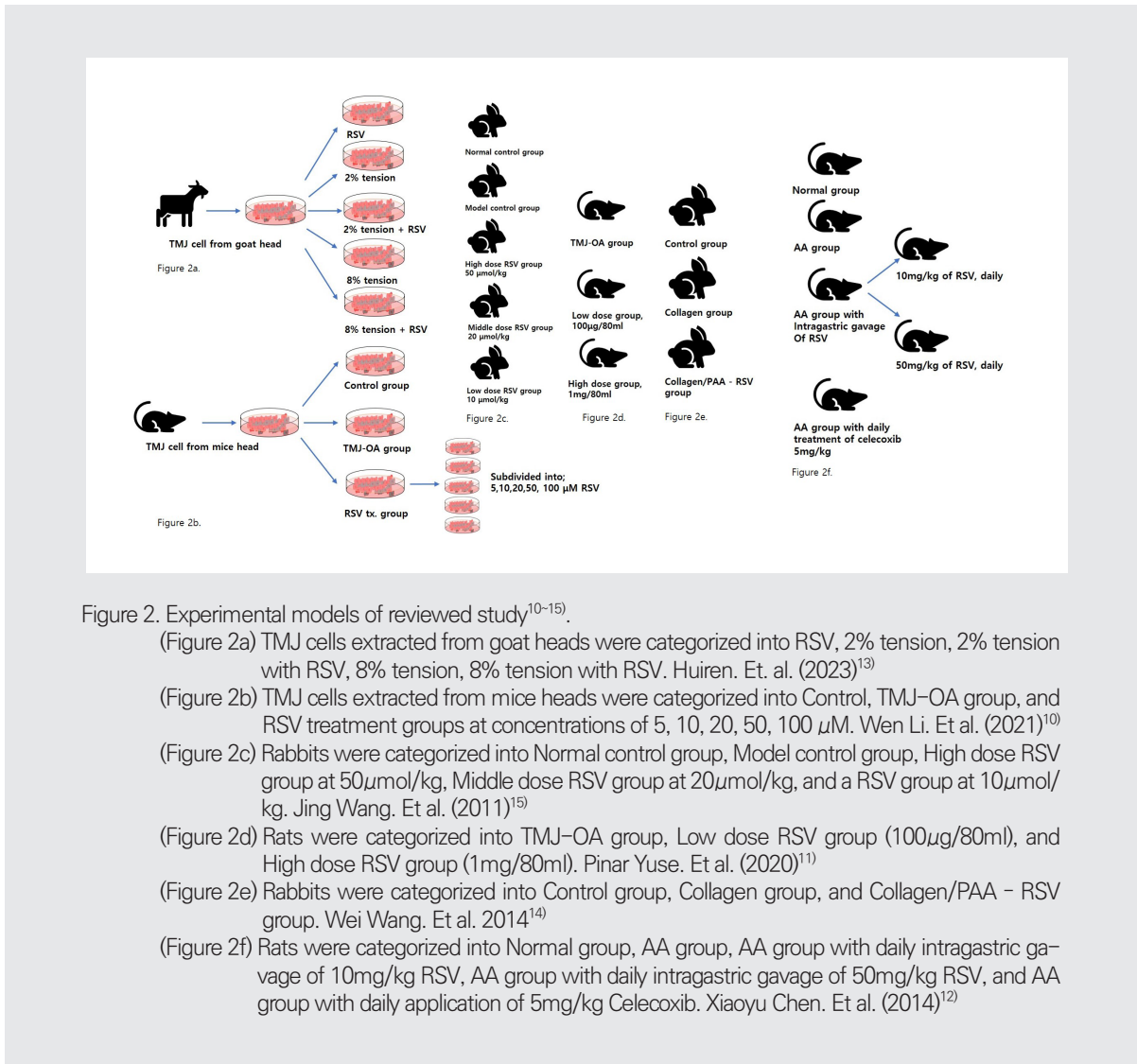


Figure 2. Experimental models of reviewed study<sup>10-15)</sup>.

- (Figure 2a) TMJ cells extracted from goat heads were categorized into RSV, 2% tension with RSV, 8% tension, 8% tension with RSV. Hui ren. Et. al. (2023)<sup>13)</sup>
- (Figure 2b) TMJ cells extracted from mice heads were categorized into Control, TMJ-OA group, and RSV treatment groups at concentrations of 5, 10, 20, 50, 100 μM. Wen Li. Et al. (2021)<sup>10)</sup>
- (Figure 2c) Rabbits were categorized into Normal control group, Model control group, High dose RSV group at 50 μmol/kg, Middle dose RSV group at 20 μmol/kg, and a RSV group at 10 μmol/kg. Jing Wang. Et al. (2011)<sup>15)</sup>
- (Figure 2d) Rats were categorized into TMJ-OA group, Low dose RSV group (100 μg/80ml), and High dose RSV group (1 mg/80ml). Pinar Yuse. Et al. (2020)<sup>11)</sup>
- (Figure 2e) Rabbits were categorized into Control group, Collagen group, and Collagen/PAA - RSV group. Wei Wang. Et al. 2014<sup>14)</sup>
- (Figure 2f) Rats were categorized into Normal group, AA group, AA group with daily intragastric gavage of 10 mg/kg RSV, AA group with daily intragastric gavage of 50 mg/kg RSV, and AA group with daily application of 5 mg/kg Celecoxib. Xiaoyu Chen. Et al. (2014)<sup>12)</sup>

인간에 이르기까지 다양한 생물학적 효과를 가진다<sup>9</sup>). 최근 연구에 따르면, 폴리페놀들은 혈관 신생, 세포증식, 다양한 전사인자의 발현 조절, 다양한 신호전달 경로 차단 등의 작용을 한다<sup>20</sup>). 여러 폴리페놀들 중, RSV는 오디, 땅콩, 포도 등 다양한 식물 종에 존재하는 폴리페놀이며 병원체의 공격, 자외선 조사, 오존에 노출되는 것에 대한 생물학적 반응으로 생성된다<sup>21</sup>). 서론에서 언급한대로, RSV는 산화적 스트레스를 완화시키고 체내 및 체외에서의 NO 생성을 줄인다. 또한, TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$  유도된 NF- $\kappa$ B 활성화와 NF- $\kappa$ B 의존성 유전자 발현의 강력한 억제제로 작용하여 COX-2와 iNOS의 발현을 억제한다<sup>19</sup>).

이러한 RSV를 OA에 적용한 연구들의 치료효과는 모두 일관성 있게 염증을 개선시키는 것으로 관찰되었다<sup>10~15</sup>). 그렇지만 모든 연구에서 공통적으로 언급하는 RSV의 생체 내 적용의 한계점은 바로 낮은 체내 수용성이다<sup>10~15</sup>). RSV는 cis(Z) 이성질체 및 trans(E) 이성질체의 두 가지 형태로 존재하는데, trans-이성질체는 cis-이성질체보다 생물학적 활성도가 높다<sup>22</sup>). 그러나, RSV는 빛에 매우 민감하기 때문에 1시간 동안 빛에 노출될 경우 용액 중 80~90%의 trans-이성질체가 cis-이성질체로 전환된다(Figure 1)<sup>23</sup>). 더욱이, RSV는 체내 수용성이 떨어지기 때문에 그 생물학적 응용에 있어 또 다른 제약으로 작용한다. 인간이 RSV를 흡수하는 비율은 상당히 높은 편으로 약 75%에 이르지만, 그 생체 이용률은 장과 간에서의 광범위한 대사작용 때문에 1% 미만으로 매우 낮다<sup>24</sup>). 따라서, RSV는 체내에서 빠르게 대사되고 배설되어, 체내 순환에서 검출되는 자유 RSV의 농도는 매우 희박하다<sup>24</sup>). 이러한 이유로, in vivo 연구에서 관찰된 RSV의 OA에 대한 효과는 실제 인체 내에서 같은 양상으로 발현된다고 단정하기는 어렵다<sup>24</sup>).

다양한 연구에서 사용된 RSV의 농도는 2.5 $\mu$ M에서 100 $\mu$ M까지 다양했으며, RSV를 적용한 실험군은 대조군에 비해 유의미한 개선을 보였지만, RSV의 적용 농도와 개

선 정도 사이에는 비례 관계를 확인할 수 없었다<sup>10~15</sup>). 약물 전달 방법 역시 cartilage에 대한 직접 주입<sup>11,15</sup>), scaffold 형성 후 조직에 이식<sup>14</sup>), 경구 투여<sup>12</sup>), 체외 세포 실험<sup>10,13</sup>) 등 다양하게 진행되었는데, 어떤 방법이 더 효과적일지는 아직 비교가 어렵다. RSV는 체내에서 빠르게 대사되고 배설되기 때문에, RSV의 효과를 극대화하기 위해서는 인체 적용시 최적의 농도와 배달 방법을 결정하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 동물 모델을 활용하여 OA에 대한 RSV의 효능을 검토하였다. 비교적 활발하게 진행된 전임상 연구와는 달리, OA에 작용하는 RSV에 대한 임상연구는 거의 수행되어 있지 않다. 유일하게 확인된 연구에서는 RSV의 경구 투여가 인체 골밀도와 인산화효소 농도 증가와 관련이 있다는 결과가 나왔다<sup>25</sup>). 임상연구가 진행되지 않은 것은 아마도 RSV의 사용 승인과 연관이 있을 것으로 보인다. 현재 한국과 미국의 식품의약품안전처에서는 RSV를 공식적으로 건강보조식품이나 의약품으로 인정하지 않았으나, 대만 식품의약품안전처에서는 다이어트 보조식품으로 인정하였다<sup>26</sup>). 세계 각지에서 RSV의 효능과 안전성 연구가 지속되므로, 앞으로의 연구 결과에 따라 임상연구의 진행도 활발해 질 것으로 예상된다.

OA 이외 분야에서는 다양한 임상연구가 진행되어 있다. RSV는 신경학적 장애의 발병에 관여하는 대사 조절기, 예를 들면 AMPK, SIRT1, PGC-1 $\alpha$  등을 조절함으로써 인지기능의 저하를 늦추거나 예방하는 데 효과가 있다고 한다. 이러한 특징으로 인해 알츠하이머와 같은 신경학적 장애 치료에 유용한 잠재력을 보이고 있다<sup>27</sup>). 더불어, RSV의 사용이 고혈당 상태의 과체중 지원자들에서 인슐린 민감도와 혈당 수치의 개선을 유도하는 것이 관찰되었다<sup>28</sup>). 또한, RSV 섭취로 인해 IGF-I와 IGF결합단백질-3 수치가 감소한다는 연구가 있으며, 이는 암 위험 감소와 연관될 수 있다<sup>29</sup>). RSV는 또한 혈관 내 지질 침착 및 염증 증가에 기여하는 세포 간 접착 분자(ICAM), 혈관

세포 접착 분자(VCAM) 및 인터루킨 (IL)-8 분자의 발현을 감소시켜 혈관의 염증을 감소시키는 역할도 하며, 이러한 효과로 인해 혈관 확장반응 검사(FMD) 지표의 개선이 확인되었다<sup>30)</sup>.

RSV 추출은 주로 포도나 블루베리와 같은 베리류의 껍질에서 진행되기 때문에, 원재료 비용이 상대적으로 저렴하다. 기존의 추출 방법은 에탄올을 활용하였으나, 최근에는 *Aspergillus niger*와 yeast 등의 효소를 활용한 추출 방법이 개발되어 더 높은 효율성을 보이고 있다<sup>31)</sup>. RSV의 잠재적 효과와 합리적인 제조 비용을 고려하면, 그 가치는 상당히 높다고 판단된다.

본 연구에서는 여러 가지 한계점이 존재한다. 먼저, 실험 대상이 쥐, 염소, 토끼 등으로 다양했으며, 이들의 생물학적 차이가 OA의 발병과 진행, 그리고 RSV의 효과에 어

떠한 영향을 미칠지에 대해 별도로 평가하지 않았다. 또한, 각 연구에서 RSV의 농도와 투여 방법이 달랐기 때문에, 어떤 농도와 투여 방법이 가장 효과적인지에 대한 명확한 결론을 내리기 어렵고, 대부분의 연구가 RSV의 단기 효과에만 초점을 맞추어 장기적인 효과에 대한 평가가 제한적이었다. 향후, 이러한 부분을 고려한 많은 연구의 진행을 통해, RSV의 보다 효과적이고 안전한 활용 방법에 대한 근거를 마련할 수 있을 것으로 생각된다.

여러 연구들을 살펴보면 RSV의 치료적 효과에 대해 알아볼 수 있었다. 결과적으로, RSV는 TMJ 연골의 손상과 염증을 유발하는 다양한 생화학적 반응을 조절하여, NSAID, 스테로이드, 히알루론산 등 기존의 arthritis 치료제와 더불어, TMJ 치료에 효과적인 대안으로 제시될 수 있을 것으로 보인다.

### 참고문헌

1. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment, *J Dent Res* 2008;87:296-307.
2. Scapino RP, Canham PB, Finlay HM, Mills DK. The behaviour of collagen fibres in stress relaxation and stress distribution in the jaw-joint disc of rabbits, *Arch Oral Biol* 1996;41:1039-1052.
3. Rastogi NK, Vakharia N, Hung OR. Perioperative anterior dislocation of the temporomandibular joint, *Anesth Analg* 1997;84:924-926.
4. Gil-Martinez A, Paris-Alemany A, Lopez-de-Uralde-Villanueva I, La Touche R. Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): challenges and solutions, *J Pain Res* 2018;11:571-587.
5. Wang X, Fan D, Cao X et al. The Role of Reactive Oxygen Species in the Rheumatoid Arthritis-Associated Synovial Microenvironment, *Antioxidants (Basel)* 2022;11.
6. Ahmad N, Ansari MY, Haqqi TM. Role of iNOS in osteoarthritis: Pathological and therapeutic aspects, *J Cell Physiol* 2020;235:6366-6376.
7. Lopes EBP, Filiberti A, Husain SA, Humphrey MB. Immune Contributions to Osteoarthritis, *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:593-600.
8. Shaito A, Posadino AM, Younes N et al. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review, *Int J Mol Sci* 2020;21.
9. Shakibaei M, John T, Seifarth C, Mobasheri A. Resveratrol inhibits IL-1 beta-induced stimulation of caspase-3 and cleavage of PARP in human articular chondrocytes in vitro, *Ann N Y Acad Sci* 2007;1095:554-563.
10. Li W, Hu S, Chen X, Shi J. The Antioxidant Resveratrol Protects against Chondrocyte Apoptosis by Regulating the COX-2/NF-kappaB Pathway in Created Temporomandibular Osteoarthritis, *Biomed Res Int* 2021;2021:9978651.

## 참고문헌

11. Yuce P, Hosgor H, Rençber SF, Yazir Y. Effects of Intra-Articular Resveratrol Injections on Cartilage Destruction and Synovial Inflammation in Experimental Temporomandibular Joint Osteoarthritis, *J Oral Maxillofac Surg* 2021;79:344 e341-344 e312.
12. Chen X, Lu J, An M et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol on adjuvant arthritis rats with abnormal immunological function via the reduction of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2, *Mol Med Rep* 2014;9:2592-2598.
13. Ren H, Bao G, Muhammad F et al. 2023.
14. Wang W, Sun L, Zhang P et al. An anti-inflammatory cell-free collagen/resveratrol scaffold for repairing osteochondral defects in rabbits, *Acta Biomater* 2014;10:4983-4995.
15. Wang J, Gao JS, Chen JW et al. Effect of resveratrol on cartilage protection and apoptosis inhibition in experimental osteoarthritis of rabbit, *Rheumatol Int* 2012;32:1541-1548.
16. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis, *J Dent Res* 2015;94:666-673.
17. Ouanounou A, Goldberg M, Haas DA. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review, *J Can Dent Assoc* 2017;83:h7.
18. Wu M, Cai J, Yu Y et al. Therapeutic Agents for the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: Progress and Perspective, *Front Pharmacol* 2020;11:596099.
19. Moccia S, Nucci L, Spagnuolo C et al. Polyphenols as Potential Agents in the Management of Temporomandibular Disorders, *Applied Sciences* 2020;10.
20. Rana A, Samtiya M, Dhewa T et al. Health benefits of polyphenols: A concise review, *J Food Biochem* 2022;46:e14264.
21. de Sa Coutinho D, Pacheco MT, Frozza RL, Bernardi A. Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol: Mechanistic Insights, *Int J Mol Sci* 2018;19.
22. Jhanji M, Rao CN, Sajish M. Towards resolving the enigma of the dichotomy of resveratrol: cis- and trans-resveratrol have opposite effects on TyrRS-regulated PARP1 activation, *Geroscience* 2021;43:1171-1200.
23. Orallo F. Comparative studies of the antioxidant effects of cis- and trans-resveratrol, *Curr Med Chem* 2006;13:87-98.
24. Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol, *Mol Nutr Food Res* 2005;49:472-481.
25. Orstrup MJ, Harslof T, Kjaer TN et al. Resveratrol increases bone mineral density and bone alkaline phosphatase in obese men: a randomized placebo-controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4720-4729.
26. Taiwan Food and Drug Administration, 食品原料整合查詢平臺 <https://consumer.fda.gov.tw/Food/MaterialDetail.aspx?nodeID=160&id=17734>, 2023.
27. Pasinetti GM, Wang J, Ho L et al. Roles of resveratrol and other grape-derived polyphenols in Alzheimer's disease prevention and treatment, *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:1202-1208.
28. Hausenblas HA, Schoulda JA, Smoliga JM. Resveratrol treatment as an adjunct to pharmacological management in type 2 diabetes mellitus—systematic review and meta-analysis, *Mol Nutr Food Res* 2015;59:147-159.
29. Adhami VM, Afaq F, Mukhtar H. Insulin-like growth factor-I axis as a pathway for cancer chemoprevention, *Clin Cancer Res* 2006;12:5611-5614.
30. Agarwal B, Campen MJ, Channell MM et al. Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium, *Int J Cardiol* 2013;166:246-248.
31. Averilla JN, Oh J, Wu Z et al. Improved extraction of resveratrol and antioxidants from grape peel using heat and enzymatic treatments, *J Sci Food Agric* 2019;99:4043-4053.