

사이토카인을 활용한 간호학 연구방향에 대한 고찰

신기수¹ · 이경숙² · 정재심³

¹적십자간호대학 교수, ²강릉대학교 간호학과 교수, ³울산대학교 의과대학 임상전문간호학 교수

Review of Cytokines for Nursing Research

Gi Soo Shin¹, Kung Suk Lee², Jae Sim Jeong³

¹Professor, Red Cross College of Nursing, Seoul; ²Professor, Department of Nursing, Kangnung National University, Gangneung;
³Professor, Department of Clinical Nursing, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Cytokines have widespread and potent effects across the life span. This study was carried out to understand about cytokines that influence nursing research and practice. **Method:** Journal publications reviewed include cytokine topics on CINAHL and Korean nursing research from January 2000 to December 2006. **Result:** In this study, the specific and numerical expression of for the level of Cytokines as a physiological factor related to the disease clearly provides the patient's disease mechanism and manifestation of the symptoms. Also, it can be the basis of nursing research and evidence-based nursing intervention. **Conclusion:** The practical use of Cytokines has to be considered to set up the direction of the nursing research and the study of the standard manual of Cytokines is continuously required.

Key Words : Cytokine; Evidence-based nursing; Research

국문주요어: 사이토카인, 근거중심간호, 간호연구

1. 연구의 필요성 및 목적

최근에 실험 및 연구를 통한 과학적 판단 하에 간호 서비스를 펼치는 근거중심 간호(Evidence Based Nursing)에 대한 연구가 활발해지면서 생리학적 변수를 활용한 연구논문의 중요성이 대두되고 있다. 특히, 현재까지 만성질환과 관련된 간호학 연구논문의 중심적인 개념은 간호요법 또는 간호사가 대상자를 돌보는 간호행위가 대부분이었으나 국내 실정에 맞는 근거 중심의 간호 이론 연구 및 실무 발전을 위하여 이를 검증할 과학적인 데이터가 요구되고 있다.

한편, 사이토카인은 성장과 세포증식에 영향을 미치는 인체 대부분의 세포에서 발견되는 단백질로써 물에 약간 녹는 물질로 구성되어 있으며, 화학적 신호는 신경전달물질 및 호

르몬과 유사하다. 사이토카인은 면역, 감염, 조혈기능, 조직 회복, 세포의 발전 및 성장에 중요한 기능을 하며 항원에 대해 항체의 생성을 유도하고 외부의 침입에 대해서 인체의 방어체계를 제어하고 자극한다. 또한 각 사이토카인은 세포별 세포표면의 수용기에 붙어 있으며 분자신호물질을 강화하여 호르몬과 같이 세포내의 신호를 다음단계로 전달하고 세포기능을 바꾼다. 즉 사이토카인은 면역조절효과를 가지고 있고 감염과 염증에 연관된 신체적, 정신적 증상 및 징후를 조절하는 것으로 그 역할이 밝혀졌다.

따라서 사이토카인은 병원체에 대한 숙주의 방어에 필수적인 기능을 담당하며 특이면역과 자연면역 간의 연결을 제공하고 림프구의 성장과 분화에 영향을 미침으로서 면역반응의 크기와 성질을 조절한다. 또한 사이토카인은 특정한 한 가지 항원에 특이적인 적은 수의 림프구로 하여금 그 항원을 제거하는 다양한 실행기작을 활성화시키도록 하는 중요한 증폭기작을 제공해줌으로써 사이토카인의 과도한 생성 및 작용이

Corresponding author :

Gi Soo Shin, Professor, Red Cross College of Nursing, 98 Saemoon-gil, Jongno-gu, Seoul 110-102, Korea
Tel: 82-2-3700-3670 Fax: 82-2-3700-3400
E-mail: gisoo@redcross.ac.kr

조직상해를 유발하거나 죽게 만들 수 있다. 뿐만 아니라 질병과 관련된 사이토카인의 적용은 생물학적 반응을 변화시킬 수 있는 잠재적인 능력을 갖고 있으므로 사이토카인에 대한 지식체 및 병태생리 기전에 대한 이해는 감염, 악성종양, 만성질환자의 삶의 질 및 건강증진을 위한 간호중재에 폭넓게 활용될 수 있다(Post-White, 1996; Sandra, 2003; Sheila, 2006).

이에 본 고찰에서는 좀더 체계적이고 확고한 근거중심의 간호연구를 발전시켜 나가기 위하여, 생리적 변수으로써 사이토카인을 알아보고 질환에서의 사이토카인 연구 및 사이토카인을 활용한 국내 간호학에서의 연구현황을 고찰하고자 한다.

2. 사이토카인의 일반적인 특성

사이토카인은 최소 80여 개의 작은 펩티드의 무리를 가리키는 것으로 인체를 구성하고 있는 다양한 세포로부터 분비되며 감염, 외상, 염증 등에 영향을 미치고 세포성장과 분화의 모든 면에서 중요한 역할을 한다(Cannon, 2000). 우선적으로 사이토카인은 인체 감염에 대항하고 상처치유에 관여하며 다양한 감염성 질환이나 퇴화과정의 시작과 유지에 큰 역할을 한다.

사이토카인은 인체 호르몬의 작용처럼 표적세포의 수용체와 결합하여 작용하지만 호르몬과는 달리 다양한 세포형태에서 분비되며 사이토카인을 분비하는 세포 자체에도 영향을 미친다. 따라서 사이토카인은 매개체으로써 주요 역할을 하는 것으로 강조되고 있다(Dinarelo, 1996).

사이토카인은 통상적으로 모든 면역 기능을 조절하는 림포카인과 모노카인 및 성장인자와 그 군체를 자극하는 인자로 분류한다(National Cancer Institute, 2005). 첫째, 림포카인과 모노카인은 림프구, 단핵구, 대식세포에서 각각 방출되는 사이토카인으로서 면역과 감염의 대부분을 조절하며 감염 및 외상에 대한 숙주의 반응을 조절한다. 인터루킨, 종양괴사인자(TNF), 인터페론이 포함된다.

인터루킨은 다양한 백혈구 세포 내에서 상호작용 할 수 있는 능력을 가지고 있어서 명명된 것으로 현재는 IL-1, IL-2, IL-3 등 약 18가지의 하부 형태를 가지고 있다(Dinarelo, 1999).

TNF는 특정한 종양을 괴사하는 능력을 가지고 있어 명명되어졌으며 TNF- α 와 TNF- β 가 있다(Watkins, Nguyen, & Maiser, 1999). TNF- α 는 주로 활성화된 대식세포에 의해 분비되어지는데 종양에 대한 세포독성에 관여하며 IL-1과 IL-2의 발현을 유발하고 IL-6의 생산을 자극한다. 그 결과 감염

과 염증 발현의 증상을 야기시킨다.

인터페론은 항바이러스 특성을 잠재적으로 갖고 있는 사이토카인으로서 IFN- α , IFN- β , IFN- γ 로 가장 잘 묘사된다. 모든 인터페론은 바이러스 복제를 억제할 수 있고 그들의 표적 세포로써 감염되지 않은 숙주 세포를 갖는다(Biron et al., 1999). 또한 근육통, 열, 피로 등을 포함한 다양한 질병 증상을 자극하기도 한다(Gabay & Kushner, 1999).

둘째, 인체의 성장과 발달에 영향을 미치는 화학적인 중개자로서의 성장 인자는 상피세포 성장인자(EGF), 변이성 성장인자(TGFS), 혈소판 성장인자(DDGF), 군체 자극인자(hGM-CSF), 인슐린 유사성장인자(IGFS) 등이 있다(Frost & Lang, 1998; Garrett & Garret, 1997). 성장인자들은 각각 다양한 세포에서 분비되고 다양한 표적세포의 세포 성장과 분화를 자극한다.

사이토카인의 효과는 중복적으로 나타나기도 하며 때로는 다른 사이토카인의 합성에 영향을 미쳐 부수적인 효과가 나타나거나 혹은 더 큰 작용을 갖게 되기도 한다. 이러한 사이토카인의 특성은 연구에서 사이토카인 측정에 제한 조건으로 작용되기도 하는데 일반적으로 사이토카인은 전혈, 혈장, 백혈구, 소변 등에서 분리하여 측정되나, 대부분 사이토카인의 농도가 매우 낮고 실험결과에서 통계적으로 명확한 수치의 도출이 어려운 문제점이 제시되고 있다. 따라서 이러한 문제점 해결을 위하여 백혈구에서 사이토카인을 측정하는 방법이 권장되고 있으며 측정방법으로는 배양된 백혈구의 반복적인 원심분리를 통해 kit을 사용하거나 Flow cytometry, ELISA 방법 등이 활용되고 있다(Cannon & Pierre, 1999; Corwin & Cannon, 1999). 특히, 사이토카인의 종류, 표적세포, 분비기관, 기능의 연계를 포함한 총체적인 측정(multiparameter)을 위하여 Flow cytometry가 비용 대비 효율적인 측정 방법으로 제시되어지고 있다(Moore & Zaki, 2001).

3. 질환에서의 사이토카인 연구

매년 새로운 사이토카인의 종류, 분자구조 및 기능 등이 계속 발견되고 있지만, 본 고찰에서는 CINAHL 검색을 통하여 제시된 1,629편의 논문 중 조절인자로서의 사이토카인의 임상적 유용성을 연구한 논문을 중심으로 살펴보았다.

1) 만성 염증질환과 사이토카인

만성염증질환의 증상으로는 피로, 수면장애, 근육통, 식욕부진, 의욕상실, 우울 등의 증상(Anisman & Merali, 1999;

Bluthe et al., 1997; Dantzer et al., 1999)이 발견되는데 이는 IL-1, 종양괴사 인자(TNF- α), IL-6 등이 영향을 미쳐 증상이 발현되는 것으로 보고 되었다(Dinarello, 2000; Gabay & Kushner, 1999). 특히 이 중 IL-1, IL-6은 급성이나 만성 감염 질환의 증상 발현에 영향을 미치는 것으로 나타났으며 (Bluthe et al., 1997), 만성 염증질환 대상자의 식욕부진은 IL-1, IL-6, TNF의 분비 저하에 기인한다는 연구 결과가 제시되었다(McCarthy, 2000). 이에 면역요법으로 사이토카인 치료를 받은 암환자 대상자에게서 증상이 호전된 것은 이를 뒷받침할 수 있는 근거로 제시되고 있으며(Meyers & Valentine, 1995; Meyers, 1999; Wood et al., 2006), 만성 염증질환자를 대상으로 운동을 적용한 결과 IL-6, IL-10가 증가됨으로 회복에 영향을 미친다는 근거가 제시되었다(Winkelmann et al., 2007).

그러나 삶의 질에 절대적으로 영향을 미치는 HIV/AIDS 같은 질환에서의 사이토카인의 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않아 사이토카인 기전을 규명하는 간호중재 개발이 필요하다.

2) 생식기계와 사이토카인

남성과 비교하여 여성은 더 강한 면역반응을 가지고 있어 자가면역 질환의 위험이 높으며, 사이토카인의 더 많이 분비하게 된다(Cannon & Pierre, 1999). 또한 임신과 출산기간동안 IL-1과 IL-6이 매우 높게 나타나며 초유와 모유에서도 사이토카인은 발견되었다(Bessler et al., 1998; Vassiliadis et al., 1998; Weetman, 1999). 이는 모유 수유를 하는 신생아에게 수동적 면역 펩티드를 전달하는 기전으로 설명되는데 산후 1달 정도 IL-1이 지속되고 기여한다(Goldman et al., 1999). 실험실의 증거물들은 IL-1의 상승이 최소 산후 1달 정도 지속되고 뇌하수체 성선자극호르몬, 여포 자극호르몬(FSH), 황체형성 호르몬(LH)에 의해서 IL-1 분비가 자극된다는 것이 증명되었다(Corwin & Cannon, 1999). 이것은 폐경기 여성에서 나타나는 특징적인 체온변화와도 관련이 있는데, 폐경기 여성의 경우 여포 자극호르몬, 황체형성 호르몬이 더 증가하기 때문에 체온변화에 영향을 미치는 IL-1의 자극이 증가하는 것임이 밝혀졌다(Dekeyser et al., 1998).

3) 상처치유과정과 사이토카인

TGF- β 는 상처치유과정의 대표적인 사이토카인으로써, Cannon과 Pierre (1999)의 연구에 의하면 외상과 운동 후 형성된 상처로부터 반흔 회복에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다.

또한 침습적 요법을 적용한 만성 두통 환자에서의 TNF- α , IL-1, IL-6의 저하가 통증을 감소시키는 연구결과를 포함하여 사이토카인의 증가는 상처, 화상, 외상 환자의 통증을 유발할 수 있다(Jeong, 2003).

이는 통증 감수체에 사이토카인이 직접 작용하여 발생하는 것과 프로스타글라딘, 브라디키닌과 같은 매개물질을 자극하는 간접 작용의 사이토카인도 있지만 통증과 관련된 연구는 대상자의 사회, 심리학적 환경과 사이토카인의 병태생리가 함께 고려되어야 할 것으로 판단된다(Junger & Sorkin, 2000).

4) 심혈관계 질환과 사이토카인

관상동맥질환에서 혈관내피세포의 손상은 염증반응과 단핵구를 활성화시킨다. 단핵구는 내피세포를 통과해서 대식세포로 분화되는 동맥층의 평활근으로 들어가며 저밀도지단백을 자극하여 IL-1과 TNF- α 를 분비한다(Ross, 1999). IL-1과 TNF- α 는 결과적으로 백혈구를 끌어들여 LDL의 합성을 자극하므로 플라그를 형성하여 관상동맥의 관상동맥 지름을 좁히는 결과를 가져온다.

또한 TNF- α , IL-1, IL-6의 과다 발생은 심부전을 유발하는 것으로 보고 되었으며(Dibbs et al., 1999; Kapadia et al., 2001), 관상동맥우회로 이식술 환자를 대상으로 한 등마사지 효과 연구에서 통증과 IL-1, IL-8, TNF- α 와의 상관관계가 있음이 밝혀졌다(Smith, 2004).

그러므로 사이토카인의 상승지표를 심혈관계 질환과 관련된 간호연구논문에서 활용할 수 있을 것으로 예측되어진다.

5) 골격계 질환과 사이토카인

최근에 조골세포, 파골세포와 사이토카인과의 관계를 밝힌 연구(Roodman, 1999)가 발표되었다. 즉 IL-1은 조골세포를 활성화하여 뼈의 형성을 저지하고 조골세포로부터 IL-6이 분비되도록 자극한다. 또한 IL-6은 파골세포의 발달을 촉진하여 뼈의 파괴를 자극하는데 Poli 등(1994)의 연구에서는 IL-6이 제거된 쥐에게서 정상적인 골다공증의 과정이 일어나지 않는 것이 증명되었다. 요추 추간판 탈출증 환자의 좌골 신경통 또한 뇌와 척수의 조절인자로서 Proinflammatory 사이토카인의 분비가 중요한 의미가 있는 것으로 밝혀졌다(Starkweather et al., 2005). 이를 통해 골다공증을 포함한 골격계 질환의 기전과 사이토카인 활성화전과의 연계성을 예측할 수 있게 되었다.

6) 자가면역질환과 사이토카인

류마티스 관절염, 제1형 당뇨병, 장염, 전신 홍반성 낭창, 다발성 경화증 등의 자가면역질환과 사이토카인과의 관계는 가장 많이 연구가 이루어진 것으로(Workman, 2000) 몇몇 자가면역질환에서 사이토카인에 대항하는 항체를 임상적 연구에 활용하고 있다. IL-1, TNF- α 항체를 류마티스 관절염 환자에게 사용하는 것이 대표적인 예이다(Horai et al., 2000). 또한 사이토카인은 피로, 우울, 식욕부진 등 자가면역 질환 대상자에게 나타나는 임상적 증상에 영향을 미친다(Sternberg & Gold, 1997).

이를 통해 간호연구에서도 치료제로 사이토카인을 활용한 연구들을 검토하여야 할 필요성이 요구된다.

7) 우울증과 사이토카인

우울증에 영향을 미치는 사이토카인으로는 IL-6, IL-1, TNF와 관계(Sternberg & Gold, 1997; Maier & Watkins, 1998)가 있으며 이는 만성스트레스 발생기전과도 연관성이 있다. IL-6, IL-1은 시상하부로부터 CRH의 분비를 자극하게 되며 CRH는 시상하부 전엽을 자극하여 ACTH를 분비하게 되고 이는 부신피질에서 cortisol을 분비하게 되는데 그 결과 음성되먹이기전에 의하여 시상하부는 CRH의 분비를 저지시킨다. 그러나 사이토카인은 상승되어 시상하부 세포의 코르티솔 수용체를 불규칙하게 만듦으로써 피드백 주기를 붕괴시키고 상승된 cortisol 수치에도 불구하고 CRH를 상승시킨다고 알려져 있다(Miller et al., 2005). IL-1 또한 뇌의 신경전달물질인 세로토닌의 생산을 방해함으로써 우울증 발달에 기여하는 것으로 보고 되었다(Licinio & Wong, 1999).

4. 사이토카인을 활용한 국내 간호학 연구현황

학술정보연구서비스(KERIS) 검색을 통하여 2000년 1월부터 2006년 12월까지 사이토카인을 활용한 연구논문 중 국내 학위논문 300편과 국내 학술지에 등재된 논문 173편을 고찰한 결과, 의학, 한의학, 체육학, 보건학, 식품영양학, 미생물학, 생물학 등 다양한 학문분야에서 사이토카인을 활용하여 연구결과를 검증하고 있었다. 또한 연구 결과에서 활용된 사이토카인은 대부분 염증반응과 특이면역에 관여하는 것으로 다양하게 측정되어지고 있었다(권용철, 2006; 김경옥, 2004; 박민찬, 2002; 안희정, 2006; 양희숙, 2003; 오정국, 2000; 이운용, 2004; 정원진, 2005; 황유진, 2005).

반면 이들 논문 중 사이토카인과 관련된 국내 간호학 연구

는 7편으로 주로 스트레스와 면역반응과의 상관관계를 규명하는 것이었으며, 측정된 사이토카인으로는 NK cell, Interferon, IL-1, IL-2, IL-6이었다. 또한 스트레스와 사이토카인과의 상관관계가 있는 것으로 제시되었다(채영란, 2002).

이를 토대로 생리적 변수를 활용한 연구논문으로 확대 검색한 결과, 국내 주요 간호 학술지에 발표된 논문 2,392편 중 생물학적 측정을 이용한 연구는 318편(13.3%)이라는 선행연구(김주현 등, 2006)가 제시되었다. 이 중 생물학적 지표로 측정된 것은 epinephrine, norepinephrine, blood cortisol, IgA, growth hormone, endorphin, ACTH, T3, T4, TSH 등으로 사이토카인에 대한 측정은 미비하였다.

이와 같이 국내간호학 연구에서 사이토카인 측정을 활용한 연구논문이 적은 경향을 보이는 것은 고비용 대비 연구결과 의 효율성이 낮은 점을 포함하여 간호중재와 사이토카인과의 연계된 지식체를 활용하지 못하고 있는 실정에 기인한 것으로 판단되어 진다.

그러나 연구에서 질환 및 간호중재와 관련하여 사이토카인의 수치를 구체화시키고 사이토카인의 기전을 규명하는 것은 근거중심의 간호중재를 개발하고 활용하는데 있어 적극 적용할 수 있는 기반이 될 수 있다. 그러므로 국내 간호학 연구 방향을 설정하는데 있어 사이토카인 측정이 고려되어야 하며 다양한 사이토카인 기전에 대한 논의가 절실히 필요하다.

참고문헌

- 권용철. (2006). 8주간 규칙적인 신체활동이 비만 초등학생들의 염증성 사이토카인과 성장매개체에 미치는 영향. 한국체육대학교 박사학위논문.
- 김경옥. (2004). 수수추출물이 마우스면역세포 활성능과 항체 생성능에 미치는 영향. 숙명여자대학교 식품영양학 석사학위논문.
- 김주현, 최명애, 김윤경, 김진학, 김희승, 박미정, 신기수, 안경주, 이운미, 이경숙, 정재심, 채영란, & 홍해숙. (2006). 국내 주요학회지에 게재된 생물학적 측정법을 이용한 연구에 대한 분석. *대한간호학회지*, 8(2), 61-72.
- 박민찬. (2002). 전신성 홍반성루푸스 환자에서 질병의 활성도와 혈청 인터루킨-18과의 연관성. 연세대학교 의학원 석사학위 논문.
- 안희정. (2006). 대사증후군을 동반한 제 2형 당뇨병 환자에서 저칼로리 식사의 효과. 덕성여자대학교 식품영양학 박사학위 논문.
- 이소우, 김금순, & 박상희. (1999). 바이오워드백을 통한 자기조절 훈련이 스트레스반응과 면역기능에 미치는 효과에 관한 연구. *대한간호학회지*, 29(4), 855-869.
- 양희숙. (2003). *The effect of acupuncture on proinflammatory cytokine production in patients with chronic headache*. 원광대학교 한의학 석

- 사학위논문.
- 오정국. (2000). *Cytokine production regulatory effects in asthma patients by Koryo Hand Therapy*. 원광대학교 보건환경대학원 석사학위논문.
- 이운용. (2004). 사이토카인과 운동. *코칭능력개발지*, 6(1), 65-75
- 정원진. (2005). 식이성 항산화물질이 염증반응과 류마티스 관절염에 미치는 효능평가. 숙명여자대학교 식품영양학 석사학위논문.
- 채영란, 김금순, 최명애, 안경애, 김명애, 서순림, 홍해숙, 정재심, 박금화, & 이성희. (2002). 스트레스와 면역반응에 대한 국내 논문분석. *대한기초간호자연과학회지*, 4(2), 79-92
- 황유진. (2005). 보충제를 복용하는 노인의 영양상태 및 복용실태. 이화여자대학교 식품영양학 석사학위논문.
- Anisman, H., Masera, R. G., Sartori, M. L., Fortunati, N., Racca S., & Dovic, A. (1999). Modulation by cytokines of glucocorticoid action. *Ann NY Acad Sci*, 876, 210-220.
- Bessler, H., Komlos, L., Punskey, I., Ntambi, J. A., Bergman, M., Straussberg, R., & Sirota, L. (2001). CD 14 receptor expression and lipopolysaccharide-induced cytokine production in preterm and term neonates. *Biol Neonate*, 80(3), 186-192.
- Biron, C. A., Nguyen, K. B., Pien, G. C., Cousens, L. P., & Salazer-Mather, T. P. (1999). Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol*, 17, 189-220.
- Cannon, J. G. (2000). Inflammatory cytokines in nonpathological states. *News Physiol Sci*, 15, 298-303.
- Cannon, J. G., & Pierre, B. A. (1999). Cytokines in exertion-induced skeletal muscle injury. *Mol Cell Biochem*, 179, 159-167.
- Corwin, E. J., & Cannon, J. G. (1999). Gonadotropin modulation of interleukin-1 secretion. *J Gender Specific Med*, 2, 30-34.
- Dantzer, R., Venters, H. D., Tang, Q., Liu, Q., & Vanhoy, R. W. (1999). A new mechanism of neurodegeneration: a proinflammatory cytokine inhibits receptor signaling by a survival peptide. *Neurobiology*, 96(17), 9879-9884.
- Dekeyser, F. G., Wainstock, J. M., Rose, L., Converse, P. J., & Dooley, W. (1998). Distress, symptom distress, and immune function in women with suspected breast cancer. *Oncol Nurs Forum*, 25, 1451-1522.
- Dibbs, Z., Kurrelmeyer, K., Kalra, D., Seta, Y., Wang, F., & Bozkurt, B. (1999). Cytokines in heart failure: pathogenetic mechanisms and potential treatment. *Proc Assoc Am Physicians*, 111, 423-428.
- Dinarello, C. A. (1999). Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis*, 179, S294-304.
- Dinarello, C. A. (2000). The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med*, 343, 732-734.
- Frost, R. A., & Lang, C. H. (1998). Growth factors in critical illness: regulation and therapeutic aspects. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1, 195-204.
- Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 340, 448-454.
- Garrett, B., & Garret, S. (1997). Healing messengers. *Nurs Times*, 93, 78-82.
- Goldman, A. S., Chheda, S., Garofalo, R., & Schmalstieg, F. C. (1996). Cytokines in human milk: properties and potential effects upon the mammary gland and the neonata. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 1(3), 251-258.
- Horai, R., Saijo, S., Tanioka, H., Nakae, S., & Sudo, A. (2000). Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in IL-1 receptor. *J Exp Med*, 193(6), 755-761.
- Jeong, H. J., Hong, S. H., Nam, Y. C., Yang, H. S., Lyu, Y. S., Baek, S. H., Lee, H. J., & Kim, H. M. (2003). The effect of acupuncture on proinflammatory cytokine production in patients with chronic headache. *Am J Chin Med*, 31(6), 945-954.
- Junger, H., & Sorkin, L. S. (2000). Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNF alpha. *Pain*, 85(1-2), 145-151.
- Kapadia, S. R. (2001). Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*, 38(1), 206-213.
- Licinio, J., & Wong, M. L. (1999). The role of inflammatory mediators I the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry*, 4, 317-327.
- Maier, S. F., & Watkins, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev*, 105, 83-107.
- McCarthy, D. O. (2000). Cytokines and the anorexia of infection: potential mechanisms and treatment. *Biol Res Nurs*, 1(4), 287-298.
- Meyers, C. A. (1999). Mood and cognitive disorders in cancer patients receiving cytokine therapy. *Adv Exp Med Biol*, 461, 75-81.
- Meyers, C., & Valentine, A. (1995). Neurological and psychiatric adverse effects of immunological therapy. *CNS Drugs*, 3, 56-68.
- Miller, D. T., Zee, R. Y., Danik, S., Kozlowski, P., Chasman, D. I., Lazarus, R., Cook, N. R., Ridker, P. M., & Kwiatkowski, D. J. (2005). Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet*, 69(6), 623-638.
- Moore, J. S., & Zaki, M. H. (2001). Clinical cytokine network cytometry. *Clin Lab Med*, 21(4), 795-809.
- National cancer institute. (2005). *A description cytokines, from understanding cancer series: the immune system*. <http://www.cancer.gov/>
- Poli, V., Balena, R., Fattori, E., Markatos, A., Yamamoto, M., & Tanaka, H. (1994). Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBOJ*, 13, 1189-1196.
- Post-White, J. (1996). The immune system. *Semin Oncol Nurs*, 12(2), 89-96.
- Roodman, G. D. (1999). Cell biology of the osteoclast. *Exp Hematol*, 27, 1229-1241.
- Bluthe, R. M., Dantzer, R., & Kelley, K. W. (1997). Cholecystokinin receptors do not mediate the behavioral effects of lipopolysaccharide in mice. *Physiol Behav*, 62(2), 385-389.

- Ross, R. (1999). Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*, 138, 419-420.
- Sandra, A. M., Vicky, H., Monica, J., & Magaret, H. (2003). Sense of coherence and quality of life in women with and without irritable bowel syndrome. *Nursing Research*, 52(5), 329-337.
- Sheila, B. (2006). Cytokine-release syndrome. *Clin J Oncol Nurs*, 11(1), 37-42.
- Smith, K. D. (2004). *The effects of nursing bacj rub on pain and wound cytokines, and the relationship between pre-CABG mood and post-CABG wound cytokines*. Unpublished doctoral dissertation, University of Tennessee, Memphis, Tennessee.
- Starkweather, A., Witek-Janusek, L., & Mathews, H. L. (2005). Neural-immune interactions: implications for pain management in patients with low-back pain and sciatica. *Biol Res Nurs*, 6(3), 196-206.
- Sternberg, E. M., & Gold, P. W. (1997). The mind-body interaction in disease. *Sci Am Special Issue*, 8-15.
- Vassiliadis, S., Ranella, A., Papadimitriou, L., Makrygiannakis, A., & Athanassakis, I. (1998). Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. *Mediators Inflamm*, 7(2), 69-72.
- Watkins, L. R., Nguyen, K. T., Lee, J. E., & Maiser, S. F. (1999). Dynamic regulation of proinflammatory cytokines. *Adv Exp Med Biol*, 461, 153-178.
- Weetman, A. P. (1999). The immunology of pregnancy. *Thyroid*, 9(7), 643-646.
- Winkelman, C., Higgins, P. A., Chen, Y. J. K., & Levine, A. D. (2007). Cytokines in chronically ill patients after activity and rest. *Biol Res Nurs*, 8(4), 261-271.
- Wood, L. J., Nail, L. M., Perrin, N. A., Elsea, C. R., Fischer, A., & Druker, B. J. (2006). The cancer chemotherapy drug etoposide induces proinflammatory cytokine production and sickness behavior-like symptoms in amouse model of cancer chemotherapy-related symptoms. *Biol Res Nurs*, 8(2), 157-169.
- Workman, M. L. (2000). Immune mechanisms in rheumatic disease. *Nurs Clin North Am*, 35, 175-188.