

원저

갈화 약침이 알콜 중독 흰쥐의 치상회에서 신경세포 생성에 미치는 영향

김연희*, 김이화**, 장미현***, 임백빈***, 김연정***, 정주호****, 서정철*****, 김창주***

*세명대학교 한의과대학 생화학교실, **경철학교실
경희대학교 의과대학 생리학교실, *약리학교실
*****동의대학교 한의과대학 침구경혈학교실

Abstract

Effects of Puerariae flos herb-acupuncture on cell proliferation and neurogenesis in the dentate gyrus of ethanol-induced Sprague-Dawley rats

Youn-hee, Kim* · Ee-Hwa, Kim** · Mi-Hyun, Jang*** · Back-Vin, Lim***
Youn-Jung, Kim*** · Joo-Ho, Chung**** · Jung-Chul, Seo***** · Chang-Ju, Kim***

*Departments of Chemistry and Meridianology,
**College of Oriental Medicine, Se-Myung University

***Departments of Physiology and Pharmacology,
****College of Medicine, Kyung-Hee University

*****Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine,
Dong-Eui University

The purpose of this study was to determine the effects of Puerariae flos herb-acupuncture on hippocampal neural cell proliferation.

Sprague-Dawley rats were randomly assigned into 4 groups; control group, control with herb-acupuncture group, alcohol group, alcohol with herb-acupuncture group.

Control groups were received with NaCl, while alcohol intoxication groups were injected intraperitoneally with alcohol (2 g/kg) twice per day for 3 days. Herb-acupuncture groups were injected on Zhongwan (CV12) for 5 consecutive days.

※ 본 연구는 한국과학재단 목적기초연구 (2000-2-20600-001-2) 지원으로 수행되었음.
· 접수 : 11월 3일 · 수정 : 11월 13일 · 채택 : 11월 24일
· 교신저자 : 김창주, 서울 동대문구 회기동1 경희대학교 의과대학 생리학교실(Tel. 02-961-0407)
E-mail : changju@khu.ac.kr

Bromo-deoxyuridine (BrdU) was injected into all animal per day for 5 days. For the detection of BrdU-positive cells in dentate gyrus of hippocampus, immunohistochemistry was performed.

In alcohol group, a significant decrease in BrdU-positive cells was observed compared to control group. In alcohol with herb-acupuncture group, BruU-positive cells increased significantly compared to alcohol group.

In conclusion, the present results revealed that new cell proliferation is enhanced in the dentate gyrus of young Sprague-Dawley rats through Puerariae flos herb-acupuncture in an acute alcoholic intoxication condition.

Key words : Puerariae flos, herb acupuncture, cell proliferation, neurogenesis, dentate gyrus, hippocampus, ethanol

I. 緒 論

뇌는 동물의 신경계를 통합하는 최고의 중추적인 역할을 하는 기관으로, 중추신경계는 한번 손상을 받으면 회복이 어려워지며, 감각운동기능의 손상과 더불어 지능 및 성격장애 등을 초래하게 된다.

과거의 연구에서는 뇌의 신경세포가 출생 후에는 새로 생성되지 않는다는 것이 일반적인 정설이었으나 최근에는 포유동물의 일부 특정 영역들에서 성숙기에도 신경세포들의 생성이 일생동안 계속해서 일어난다고 보고하고 있다^{1,2)}. 이러한 신경세포 생성에 관한 연구들은 설치류는 물론 사람을 포함한 포유동물의 측뇌실 전측, 뇌실하 영역(subventricular zone; SVZ), 후구(olfactory bulb), 해마(hippocampus) 치상회(dentate gyrus)의 과립세포하 영역(subgranular zone; SGZ) 등을 중심으로 활발하게 이루어지고 있다^{1,3)}.

새로운 신경세포 생성은 신경세포가 증식(proliferation)되고 생존(survival)하며 분화(differentiation)되는 과정을 거쳐게 된다. 성숙 쥐에서

신경전구세포(progenitor cells)는 치상회의 과립세포하 영역에 존재하면서 과립세포층으로 지속적으로 이동하여 신경세포로 분화되고, 축삭을 내어 다른 신경세포와 시냅스를 이루어 신경세포를 생성한다고 보고되었다⁴⁾. 또한 새로이 생성된 신경세포의 생존은 복잡한 환경 자극에 의하여 조절된다고 하여, 신경세포의 생성은 사회적, 신체적 활동에 따라 조절될 수 있다는 가능성이 제시되었다^{5,6)}.

일반적으로 새로운 뇌 신경세포가 증식되고, 생존하는 데에는 주위의 많은 자극에 영향을 받는데 그 중 한가지 요인으로 학습(learning)을 들 수 있다. 해마는 학습과 기억에 중요한 역할을 하는 곳으로 잘 알려져 있으며^{5,7)}, 많은 연구에서 신경세포의 생성이 학습을 증가시키고 뇌 손상 시 중요한 보상 기전으로 작용한다고 하였다⁸⁾. 한편Gould 등⁷⁾은 해마의 기능에 영향을 주는 학습은 새로운 신경세포의 생성을 증가시키는 반면에 해마와 관련이 없는 학습은 신경세포 생성을 증가시키지 못했음을 관찰하여, 학습이 뇌 신경세포 생성에 영향을 미치는 중요한 인자임을 알아냈다.

Eriksson 등³⁾은 성인의 뇌에서도 성숙 설치류와 원숭이에서처럼 신경세포의 생성이 일어나는지를

알아본 결과, 해마에서 명주 원숭이에 비해 신경세포로 분화되는 BrdU-labeled cells의 숫자가 적었으나 치상회의 과립세포층에서는 신경세포가 생성된다는 것을 밝혀냈다. 이러한 사실은 정상인이나 뇌 손상 환자들에게 적절한 자극이 뇌 신경세포를 생성시키고 기능을 회복시킬 수 있다는 가능성을 암시한다.

중추신경계는 알코올 독성에 민감한 곳으로⁹⁾, 해마는 알코올에 의해 손상을 받아 병적으로 변화되기 쉬운 부위로 알려져 있으며¹⁰⁾, 태아의 신경계 성장시기에 알코올 섭취는 뇌의 여러 부위에서 신경세포를 소실시킬 뿐 아니라¹¹⁾ 뇌 성장 발달과정에 투여된 에탄올(ethanol)은 뇌 신경세포의 사멸성 신경퇴행(apoptotic neurodegeneration)을 유발시킨다고 보고되었다¹²⁾. 그러므로 중추신경계는 신경가역성(neuroplasticity)을 갖는다는 선행연구들의 관점에서 볼 때 알코올 중독으로 인한 뇌 손상 시 새로운 뇌 신경세포를 생성시켜 신체기능을 회복시키고 정상화시킬 수 있는 인자들을 우선 규명한다는 것은 매우 의미 있는 일이라 하겠다. 그러나 국내외적으로 뇌 신경세포 생성에 관한 연구는 매우 한정적으로 진행되고 있는 실정이다.

한의학에서는 음주로 인해 발생한 질환을 주상(酒傷)이라 하며 酒傷證에 대해 《靈樞·論勇篇》¹³⁾에서는 酒氣가 慄悍한데 飲酒하면 氣가 上逆하여 胸中에 充滿하여 肝浮膽橫한다고 하였고, 《素問·厥論篇》¹³⁾에서는 醉飽入房하면 氣가 胸中에 쌓여 흠어지지 않고 酒氣와 穀氣가 相搏하여 中焦盛熱하게 되므로 全身에 熱이 퍼지고 內熱이 생겨 尿赤한다고 하였다¹⁴⁾. 이후 張¹⁵⁾은 過飲으로 인한 黃疸를 酒疸로 기술하였고, 巢¹⁶⁾는 酒疸, 酒癖에 대해 언급하고 臟器의 虛實에 따른 변화를 관찰하였고, 李¹⁷⁾는 酒傷病에 대하여 無形之設을 주장하였고 治法은 發散汗出하고 다음으로 利小便하여 其濕을 上下로 分消하는 것을 原則으로 하였다¹⁸⁾. 본 실험에 사용

되는 葛花는 葛根과 더불어 酒傷을 치료하는 대표적인 약물로 이해되고 있다. 發散 汗出시키는 효과와 升陽解肌, 透疹止瀉, 除煩止渴하는 효능이 있다. 單味로도 解酒毒 하는 효능이 있으며, 주독을 풀고 숙취로 깨어나지 못할 때 치료하며, 身熱赤, 小便赤澀한 증상을 치료한다.

이에 본 연구는 어린 정상 흰쥐와 급성 알코올 중독을 유발시킨 흰쥐를 대상으로 갈화 약침을 투여하여 뇌 신경세포 생성에 미치는 영향을 객관적으로 평가함으로써 뇌 신경세포를 생성시킬 수 있는 효과적인 적용방법을 제시하고자 한다.

II. 실험

1. 실험동물 및 재료

1) 실험동물

본 실험에 사용된 동물은 국가 공인 동물 취급업체(Taehan Biolink Co., Chung-buk, Korea)에서 공급받은 3주령된 체중 $80 \pm 10g$ 의 건강한 S-prague-Dawley계열 수컷 흰쥐 24마리를 사용하였다. 선정된 실험동물은 전 실험기간을 통하여 충분한 고형 사료와 물을 공급하였으며, 밤낮주기(12시간 light/12시간 dark)를 조절하였다. 온도는 $22 \sim 24^{\circ}C$, 습도는 60%의 환경조절 장치가 갖추어진 항은 사육실에서 사육케이스(30cm×20cm)를 이용하여 각 군별로 한 사육실내에 6마리씩 동일한 환경에서 사육하였다.

2) 재료

본 연구에 사용된 도구 및 시약은 <Table 1>과 같다.

Table 1. Experimental equipment

사용도구	회사명
Alcohol diagnostic kit	Sigma, St. Louis, MO, USA
Aneroid sphygmomanometer	Japan
Freezing microtome	Leica, Nuloch, Germany
Acupuncture (40mm X 0.25mm)	Korea
Zeiss microscope	Oberkochen, Germany
사용시약	회사명
5-Bromo deoxyuridine(bromo deoxyuridine)	Sigma, St. Louis, MO, USA
BrdU-specific@mouse monoclonal antibody	Roche, Mannheim, Germany
Biotinylated mouse secondary antibody	Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA
Avidin-biotin-horseradish peroxidase complex	Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA
Zoletil 50(anaesthetica)	Vibac, Carros, France

3) 약침액 제조

갈화(Puerariae flos) 100g을 粗末하여 원형 flask에 넣고 증류수 1000 ml을 가하여 3시간 동안 shaking water bath에서 추출하고 여과한 다음, 이 침전물을 3회 여별(3M paper) 한후 rotary evaporator로 감압농축하였다.

2. 실험방법

1) 실험군 설정

- 정상군(Normal) : SD계 흰쥐 6마리를 1군으로 정상적으로 물과 사료를 공급한 군.
- 대조군(Control) : SD계 흰쥐 6마리를 1군으로 에탄올을 투여한 군
- 실험군 A(Sample A) : 정상군 흰쥐의 중완혈에 상응하는 혈위에 갈화 약침을 투여한 군
- 실험군 B(Sample B) : 대조군 흰쥐의 중완혈에 상응하는 혈위에 갈화 약침을 투여한 군

2) 에탄올 투여 및 혈중 알코올 농도 측정

흰쥐에게 2 g/kg의 알코올 용량을 1일 2회, 3일

간 복강에 주사하였다. 3일째 알코올을 투여한지 한 시간이 지난 후에 일부 쥐에서 심장천자로 혈액을 채취하여 알코올을 투여하지 않은 대조군(n=6)과 알코올을 투여한 알코올군(n=6)의 혈중 알코올 농도 기초값을 alcohol diagnostic kit(Sigma, St. Louis, MO, USA)를 이용하여 측정하였다.

3) 약침자극

갈화약침자극은 인체의 중완혈에 상응하는 부위에 1일 1회 5일간 30mg/kg 용량으로 주사하였다.

4) BrdU 주사

각 군은 thymidine analog인 5-bromo-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate(BrdU)를 5일간 복강 내에 주입하였다(50 mg/kg).

5) 조직처리

모든 실험동물에게 pentobarbital sodium(60mg/kg)을 복강주사하여 마취시킨 후 흉강을 열고 좌심실을 통하여 0.05M 인산염완충식염수(phosphate buffered saline, PBS)를 1분간 주입하고, 0.1M 인산염완충액(phosphate buffer, PB)에 녹인 4% paraformaldehyde 용액(4℃)을 10분간 관류고정시켰다. 이때 관류속도는 50~60ml/min이 되도록 하였다. 관류고정 후 뇌를 적출하여 4~6mm 두께로 관상 절개하여 동일한 고정액에 담가서 4℃에서 16~18시간 동안 후고정한 다음, 0.1M PBS에 녹인 20% sucrose 용액에서 2~5일간 보관하였다.

Cryocut(Leica, Germany)을 이용하여 40µm 두께의 연속횡단절편을 제작하였고, 자른 조직은 매 5장마다 1장씩을 취하여 염색을 시행하였다.

6) 면역조직화학

뇌 절편을 각 군마다 각각 최소 8장씩을 선택하여 0.05M PBS 에서 3분씩 3번 세척하였으며, 0.5% TRITON X - 100으로 20분간 incubation하였

다. 다시 0.05M PBS 에서 3분씩 3번 세척하였다. 50 % pormamide-2 X SSC solution을 용기에 2ml 넣고 조직을 옮겨서 65℃의 shaking water bath에서 2시간 동안 incubation 한 뒤, 2 X SSC solution으로 5분간 2 번 세척한 후 다시 2N HCl 에 조직을 옮겨 30분간 incubation 하였다. 0.1 M sodium borate(pH 8.5)로 25℃에서 10분 이상 중 화시켰고, 이어서 0.05M PBS 에서 3분씩 3번 세 척한 후 1 시간 동안 1% BSA와 10% horse serum 그리고 3% TRITON X로 blocking 하였다. BrdU primary antibody(1:600; Roche, Man- nheim, Germany)로 하룻밤 incubation 시켰으며, 다시 0.05M PBS 에서 3분씩 3번 세척한 후 실온 에서 1시간 동안 secondary antibody(1:200; V- ector Laboratories, Burlingame, CA, USA)로 incubation시켰다. 다시 0.05M PBS 에서 3 분씩 3번 세척한 후 실온에서 1시간 동안 ABC solution 으로 처치하였다. 0.05M PBS 에서 3분씩 3번 세 척한 다음 조직을 DAB 발색용액으로 반응시킨 후 표본을 gelatin-coating 된 slide에 놓고 탈수시킨 후 mounting하였다.

7) 항체 양성반응 세포수 측정

각각의 항체들과 면역반응이 일어난 세포들은 Zeiss현미경(Obercochen, Germany)을 이용하여 관찰하였고, 해마의 과립세포층의 면적을 영상 분석 기(IBAS, Kontron)를 사용하여 분석하였다. BrdU 양성 세포수는 해마의 치상회 과립세포층의 mm² 단 위로 표시하였다.

8) 통계처리

실험결과는 SPSS Window program(Ver. 7.5) 을 이용하였으며, 모든 측정값은 평균값±표준오차 (Mean±standard error)로 나타내었고, 유의성은 p<0.05로 하였다. 각 실험군간의 통계학적 분석은

ANOVA와 Duncan test 검정을 실시하였다.

III. 실험 성적

1. 실험동물의 체중 변화

실험전과 실험후의 체중 변화는 정상군은 90.86 ±1.35에서 106.43±2.36으로 대조군은 92.14 ± 1.62에서 81.02±1.31로 실험군 A는 91.50±3.12 에서 106.50±3.46로 그리고 실험군 B는 90.83 ± 2.19에서 88.00±1.22로 나타났다. 정상군과 실험 군A에서는 체중이 증가하였으나, 알코올을 투여한 실험군 A에서는 체중이 오히려 감소하였다. 이에 반해 알코올과 에탄올을 같이 투여한 실험군 B에서 는 체중이 감소는 하였으나 유의한 차가 인정되지 는 않았다.

Table II. Body weight of control and alcohol groups

Group	Number of rats	pre-approach	post-treatment
Normal	6	90.86 ± 1.35 ¹⁾	106.43 ± 2.36
Control	6	92.14 ± 1.62	81.02 ± 1.22
Sample A	6	91.50 ± 3.12	106.50 ± 3.46
Sample B	6	90.83 ± 2.19	88.00 ± 1.22

1) Data are mean ± SEM

2) Normal : Untreated Group

Control : Alcohol-treated Group

Sample A : Normal with Acupunctured Group

Sample B : Alcohol-treated-and-Acupunctured Group

2. 신경세포 생성의 변화

신경세포 생성은 정상군이 132.72±11.02 개/ mm², 대조군 95.72±4.76 개/mm², 실험군 A가 122.04±7.72 개/mm² 그리고 실험군 B가 137.12 ± 11.72 개/mm²로 나타났다. 신경세포 생성에 대한 효 과에서 에탄올을 투여한 대조군은 정상군에 비해서 현저히 감소하였으며, 정상군에 갈화약침자극을 시 행한 실험군 A 및 에탄올을 투여한 대조군에 갈화

약침자극을 시행한 실험군 B에서는 대조군에 비해서 더 많은 신경세포를 생성시켜 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table III).

Table III. The number of BrdU-positive neurons in the dentate gyrus of hippocampus of rats.

Group	Number of rats	Average	Duncan Grouping
Normal	6	132.72 ± 11.02 ¹⁾	A ²⁾
Control	6	95.72 ± 4.76	B
Sample A	6	122.04 ± 7.72	A
Sample B	6	137.12 ± 11.72	A

1) Data are mean ± SEM

2) Means with the same letter are not significantly different at $\alpha=0.05$

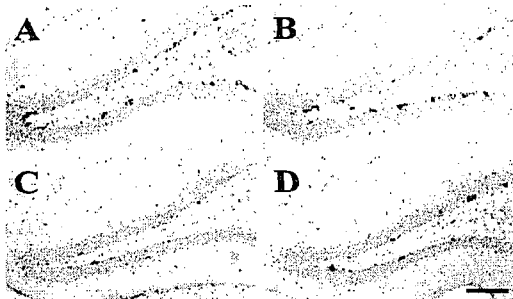
Normal : Untreated Group

Control : Alcohol-treated Group

Sample A : Normal with Acupunctured Group

Sample B : Alcohol-treated-and-Acupunctured Group

Fig. 1. BrdU-positive neurons in the dentate gyrus of hippocampus of rats.



A : Untreated Group;

B : Normal with Acupunctured Group;

C : Alcohol-treated Group;

D : Alcohol-treated-and-Acupunctured Group. Scale bar ar 100 um.

IV. 고찰

알코올성 질환의 발견이 늘어감에 따라 알코올성

질환에 대한 한약물에 의한 치료법에도 사회적 관심이 높아지고 이에 따라 실험적인 연구도 많아졌지만, 구체적인 대사에 관한 연구나 한약물의 작용 기전에 관한 연구는 미미한 실정이다. 특히 단미에 관한 연구는 빈약한 실정이지만 최근에 酒傷證에 解酒毒시키는 대표적 약물로서 葛根, 葛花 및 茵陳 등을 연구하는 보고가 있어왔다^{19,20)}. 內經 《靈樞論勇篇》에서 酒氣가 標悍한데 飲酒하면 氣가 上逆하고 胸中에 充滿하여 肝浮膽橫한다고 하고 《素問厥論》에서 醉飽入房하면 氣가 胸中에 쌓여 酒氣와 穀氣가 相搏하고 中焦에 熱이 盛하므로 전신에 熱이 퍼지고 內熱이 생겨 尿赤한다고 하여 이미 酒傷에 대한 병리론적 언급이 있었다¹³⁾. 酒傷의 치료는 李²¹⁾가 發汗 利小便하여 濕毒을 上下로 分消하는 것을 원칙으로 삼은 후, 많은 醫家들이 治법을 따랐다.

葛花는 李²¹⁾가 發汗利小便시키는 대표약물로 내세운 葛花解醒湯의 君藥이다. 葛花는 畵의 잎으로 성미는 달고 서늘하며 淸하다. 解酒醒脾하는 효능이 있어 酒傷으로 열이 나고 가슴이 답답하며 갈증이 나는 증상, 酒痢, 식욕부진, 胸膈飽脹, 딸꾹질, 신물과 가래를 토하는 증상, 酒毒傷胃, 토혈, 구혈을 치료하고 열을 내린다. 또한 葛花는 주독을 푸는 효능이 있어서 葛花解醒湯에 하나의 구성약물로서 사용되어진다.

본 연구는 정상 흰쥐와 급성 알코올 중독을 유발시킨 흰쥐에게 중완혈 약침자극이 뇌 신경세포 생성에 미치는 영향을 알아보고자 실험하였다.

이를 위해 thymidine analog인 BrdU를 5일간 매 적용 1시간 전에 복강 내에 주입하였으며 (50mg/kg), 5일간의 갈화 약침자극을 마치고 1시간이 지난 뒤 실험동물을 마취시킨 상태 하에서 희생시켰다. BrdU 면역조직화학법으로 해마의 치상회 부위에서 BrdU 양성 세포수를 관찰하여 해마의 치상회 과립세포층 면적당(mm²) 신경세포 생성의 변화

를 정량적으로 분석하였다.

주산기 중추신경계의 저산소증 및 허혈성 손상은 뇌성마비, 지능장애 그리고 학습장애 등과 같은 만성적인 중추신경계 질환을 발생시키는 것과 관련이 있으며, 알코올은 중추신경계를 손상시킬 뿐 아니라 영아기의 고농도 알코올 노출은 뇌의 중량을 감소시키고 중추신경세포를 손상시킬 수 있다고 보고되었다²²⁾. 최근 알코올은 뇌 신경세포를 사멸시키며, 뇌 성장 발달과정에 투여된 에탄올은 뇌 신경세포의 사멸성 신경퇴행을 유발시킨다고 하였다¹²⁾. 그리고 Gruol 등²³⁾은 신생아 시 알코올에 노출되면 소뇌 과립세포에서 NMDA를 감소시킨다고 보고하였다. Bonthius¹⁰⁾와 West²²⁾는 흰쥐를 선택하여 뇌가 급속히 성장하는 생후 4~9일 동안 매일 하루에 4회나 2회 걸쳐 4.5 g/kg 용량의 알코올을 투여시킨 집단과 6.6 g/kg의 알코올을 투여시킨 두 집단을 비교한 결과, 매일 저용량의 알코올(4.5 g/kg)을 투여시켰던 흰쥐가 고용량의 알코올(6.6 g/kg)을 투여시켰던 흰쥐 보다 오히려 뇌 중량을 더욱 감소시켰고 뇌 신경세포도 손상시켰다고 보고하였다. 또한 Bonthius¹⁰⁾는 생후 4~10일에 해당되는 흰쥐에게 12번 식사 중 매일 4회에 걸쳐 또는 2회에 걸쳐 저 용량의 알코올 농도(4.5 g/kg)을 투여시킨 후 평균 혈중 알코올 농도를 측정한 결과 알코올 농도가 190.7 mg/dl로 나타났으며 해마의 CA1 피라미드 신경세포를 손상시킨다고 보고하였다.

본 연구에서는 급성 알코올 중독을 유발시키기 위하여 어린 흰쥐에게 2 g/kg의 알코올 용량을 하루 2회 3일간 복강에 주사하였으며, 3일째 알코올을 투여시킨 후 1시간이 지난 뒤 일부 흰쥐에게서 심장천자로 혈액을 채취하였다. 알코올을 투여하지 않은 대조군과 알코올을 투여한 알코올군의 혈중 알코올 농도를 alcohol diagnostic kit(Sigma, St. Louis, MO, USA)를 이용하여 측정된 결과, 대조군이 0.48 mg/dl, 알코올군이 156.0 mg/dl로 나타

났다. 혈중 알코올 농도에 따라 차이는 있겠지만 급성이나 만성적인 알코올 중독은 특히 발생시기의 뇌 형성과 뇌 신경세포의 발생 및 신경가역성 등에 부정적인 영향을 미쳐 중추신경계를 손상시킬 수 있으리라고 생각된다.

설치류에서 출생 후 일생동안 해마 형성체에 있는 주된 신경세포 집단 중 치상회 과립세포에서 신경생성은 계속해서 이루어지고 있으며¹⁾, 성숙 쥐에서 신경전구세포는 치상회의 과립세포하 영역에 존재하며, 지속적으로 과립세포층으로 이동하여 신경세포로 분화되며, 축삭을 내어 다른 신경세포와 시냅스를 이루어 신경세포를 생성시킨다고 보고되었다. 또한 새로이 생성된 신경세포 생존은 복잡한 환경에 의해 조절되며, 신경세포 생성은 사회적, 신체적 활동에 의하여 조절될 수 있다는 가능성이 제시되었다^{5,8,24)}.

급성 알코올 중독을 유발시킨 알코올군을 단순 알코올군과 중완혈 약침사침을 시행한 군으로 분류하여 신경세포 생성을 알아본 결과, 단순 알코올군에 비해서 약침을 시행한 군이 해마에서 신경세포 생성을 의미 있게 증가시켰다. 한편 급성 알코올 중독을 일으킨 알코올군의 신경세포 생성은 정상 흰쥐의 대조군 보다 억제 된 것으로 나타나 급성 알코올 중독이 뇌 손상을 유발시켰을 것으로 추측된다. 따라서 급성 알코올 중독을 유발시킨 흰쥐에서 약침자극을 시행한 군이 해마의 치상회에서 새로운 신경세포를 의미 있게 증식시키는 것으로 나타났는데, 이러한 결과는 알코올에 의해서 유발된 중추신경계 질환으로 치료를 받는 환자에게 한의학적인 약침요법이 뇌 신경세포를 생성시키는 적용양식으로 사용할 수 있을 것으로 생각한다. 이러한 근거는 새로운 신경세포가 증식되면 일부는 생존하고 일부는 죽게되지만 대부분은 이동 후 세포로 분화된다는 보고들과 침자극에 의해서 뇌의 구조적 변화가 생겼다는 보고들이 뒷받침해주고 있다²⁴⁾.

신경가역성은 주기적으로 변화는 것이 아니라 신경계에 몇 초 이상의 시간동안 변화되는 능력이다. 그러므로 신경가역성이란 신경세포가 일평생동안 주어지는 자극에 변화할 수 있는 능력을 말하는 것이다. 이들 변화는 습관화, 감각, 조건반사, 학습과 기억 그리고 손상으로부터의 회복기전이다. 따라서 정상적인 뇌나 알코올이나 허혈 등으로 생긴 뇌 손상 시 지속적이고 효과적인 한방치료를 수행할 수 있다면 신경가역성으로 인하여 뇌 신경세포는 생성되고 궁극적으로는 신체기능은 회복될 것으로 생각된다. 이상의 결과를 종합하면, 알코올 중독 시 갈화 약침자극은 알코올에 의해서 손상된 뇌 신경세포의 생성을 증가시키는 것으로 보아 적정자극에 변화할 수 있는 신경계는 신경가역성을 갖는다고 하겠다. 앞으로 뇌 신경세포 생성을 활성화시키며, 뇌 기능 회복에 긍정적인 영향을 미치는 적용방법들을 개발해야 할 것으로 생각된다.

V. 참고문헌

1. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol.* 1965;124:319-35.
2. Gage FH, Kempermann G, Palmer TD, Peterson DA, Ray J. Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J Neurobiol.* 1998;36:249-66.
3. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson D, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine.* 1998;4: 1313-7.
4. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat, age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci.* 1996;16:2027-33.
5. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J Neuroscience.* 1998;18:3206-13.
6. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience.* 1999;2: 266-70.
7. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:3168-71.
8. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature.* 1997;386:493-5.
9. Pierce DR, Goodlett CR, West JR. Differential neuronal loss following early postnatal alcohol exposure. *Tetatology.* 1989;40:113-26.
10. Bonthius DJ, Woodhouse J, Bonthius NE, Taggard DA, Lothman EW. Reduced seizure threshold and hippocampal cell loss in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25:70-82.
11. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet.* 1973;2:999-1001.

12. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, Price MT, Strfovska V, Horster F, Tenkova T, Dikranian K, Olney JW. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science*. 2000; 287: 1056-60.
13. 王氷 註. 黃帝內經. 서울:高文社. 1971:31, 141,329.
14. 戴思恭. 證治要訣. 臺北:新文豐出版公社. 1979:18
15. 張仲景. 金櫃要略. 서울:成輔社. 1985:74-120.
16. 巢元方. 巢氏諸病源候論. 臺中:國際書局. 1976:12:7, 20:13.
17. 李東垣. 東垣十種醫書. 서울:大星文化社. 1983:56-491.
18. 徽宗. 和劑局方. 서울:大星文化社. 1974:72-3.
19. 김명정, 김성곤, 박제민, 김지훈. 정상 성인에서 葛根이 혈중 알코올 농도에 미치는 영향. *부산정신의학*. 1994;3:30-35.
20. 김명정, 정영인, 박제민, 김성곤, 최영길. 알코올 의존 환자에서 葛根이 혈중 알코올 농도와 음주 효과에 미치는 영향. *신경정신의학*. 1996;35:1236-45.
21. 李時珍. 圖解 本草綱目. 서울:高文社. 1983:1055-6.
22. West JR, Goodlett CR, Bonthius DJ, Pierce DR. Manipulating peak blood alcohol concentrations in neonatal rats: review of an animal model for alcohol-related developmental effects. *Neurotoxicology*. 1989;10(3):347-65.
23. Gruol DL, Ryabinin, AE, Parsons KL, Cole M, Wilson MC, Qiu Z. Neonatal alcohol exposure reduces NMDA induced Ca^{+2} signal in developing cerebellar granule neurons. *Brain Res*. 1998;793:12-20.
24. Kim EH, Kim YJ, Lee HJ, Huh Y, Chung JH, Seo JC, Kang JE, Yim SV, Kim CJ. Acupuncture increases cell proliferation in dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. 2001;297:21-4.