

神門 침 자극이 급성 코카인 투여로 인한 보행성 활동량과 뇌내 c-Fos 발현에 미치는 효과

이봄비¹ · 심인섭¹ · 양재하² · 이학인² · 함대현¹ · 이해정¹

¹경희대학교 동서의학대학원 한의과학과 침구경락학교실 · ²경산대학교 한의과대학 생리학교실

Effect of Acupuncture(HT₇) on Acute Cocaine-induced locomotor Activity and Fos-like Immunoreactivity in the Brain of the Rats

Bom-Bi Lee¹, In-Sup Shim¹, Che-Ha Yang², Hak-In Lee², Dae-Hyun Hahm¹, Hae-Jeong Lee¹

¹Dept. of Oriental Medical Science, Graduate School of East-West Medical Science, Kyung Hee University;

²Dept. of Physiology, College of Oriental Medicine, Kyungsan University

Abstract

Substantial evidence suggests that behavioral and reinforcing effects of cocaine can be mediated by the mesolimbic dopaminergic system. Injections of cocaine can produce one of the immediate-early gene, *c-fos* expression in the brain and behavioral activation. Acupuncture as a therapeutic intervention is widely used for the treatment of many mental disorders such as drugs of abuse. In order to investigate whether acupuncture has an influence on cocaine-induced reinforcing and behavioral effects, we examined the effect of acupuncture on cocaine-induced locomotor activity and *c-Fos* expression in the nucleus accumbens and the striatum using Fos-like-immunoreactivity(FLI). Male SD rats received acupuncture for 1 min after injection of cocaine hydrochloride(1 mg/kg, i.v.). The employed acupuncture point, Shenmen(HT₇), has been clinically used to treat mental and psychosomatic disorders. Injections of cocaine produced a marked increase in locomotor activity and FLI in the nucleus accumbens and the striatum. Acupuncture at HT₇, but not at control points(PC₆, TE₄ or tail), significantly attenuated cocaine-induced increase in locomotor activity and Fos-like immunoreactivity. These results demonstrated that reduction in locomotor activity by acupuncture may be reflected by reduction of postsynaptic neuronal activity in the nucleus accumbens and the striatum. Our results suggest that acupuncture may have a therapeutic effect on cocaine addiction.

Keyword : cocaine, acupuncture, locomotor activity, *c-Fos*, dopamine

I. 서 론

과학문명의 발달과 급진하는 경제사회에 따른 현대인들의 잇따른 스트레스로 인해 약물중독

의 확산은 가장 중요한 현대 사회문제 중의 하나이다. 약물이란 질병을 예방, 치료하는데 사용되는 물질을 지칭하며, 신체기능의 변화를 일으키는 물질을 말한다. 이러한 약물의 남용은 부정적인 측면에서 신체적, 정신적, 사회적으로 자기 파괴적이며, 문제를 발생시킨다. 약물중독은 아편이나 신경안정제 또는 알코올과 같은 약물에 대한 신체적인 반응을 지칭한다. 이러한 약물중독은 내성, 금단증상 및 습관화

■ 교신저자 : 심인섭, 경기도 용인시 기흥읍 서천1리 경희대학교 동서
의학대학원 한의과학과 침구경락학교실, Tel. 031-201-2193
E-mail : ishim@khu.ac.kr

● 연구비 지원 기관 : Grants from HMP-99-0-11-0007-A and Brain
Korea 21 project, Korea.

의 현상을 가지는데, 약물의 사용으로 인한 통제력 상실을 의미하기도 한다. 최근의 약물남용은 청소년, 여성 약물남용자의 증가로 인한 세계적으로 심각한 정신질환중의 하나로서, 중독성 약물에 대한 치료제의 개발은 시급한 현실이다. 이러한 약물중독의 해결책으로 여러 가지 사회정책 및 치료, 재활을 위한 프로그램이 이루어지고 있지만, 근본적인 치료대책으로서, 한계점을 가지고 있다.

코카인과 같은 중독성 약물들은 약물투여에 따른 보행성 활동량을 증가시킨다¹⁾. 이러한 보행성 활동량은 약물중독의 지표로 사용되고 있다. 코카인은 강화효과를 통하여 탐닉현상이 생기는데, 이러한 행동적 변화에 영향을 주는 요인은 도파민(dopamine, DA) 신경전달계의 활성화인데, 특히 코카인 투여로 인한 보상 및 강화작용은 복측피개야(VTA)의 A10신경에서 기시하여 축색으로 투사되는 중뇌 변연계가 중요한 역할을 맡고 있다고 알려져 있다²⁾.

최근의 연구들을 보면 코카인의 투여로 인한 약물 중독과 관련이 있는 축색 및 선조체 등의 도파민성 신경세포의 투사부위에서 신경활성의 지표라고 알려진 immediate early gene *c-fos*의 단백질 *c-Fos*발현이 증가되었다는 보고가 있다³⁾. 실험동물에 반복적으로 도파민 D1 수용체 효능제인 SKF-38393를 투여한 경우, 보행성 활동량과 신경활성도의 지표인 *c-Fos*의 발현이 증가되었다⁴⁾. 또한 도파민의 길항물질인 SCH 23390을 투여한 결과, 코카인에 의한 보행성활동량이 줄어들었다⁵⁾. In vivo 미세투석법(microdialysis)를 이용하여 관찰한 실험에서 약물 중독과 관련있는 부위인 선조체 및 축색에서 코카인 투여로 인한 도파민의 농도는 현저하게 증가하였으며⁶⁾, 이는 또한 보행성 활동량이 증가를 보임으로써, 생화학적인 측면인 도파민과 행동학적인 측면인 보행성 활동량이 상관관계가 있음을 보여주는 실험적인 증거를 제시하였다⁷⁾.

침은 오래 전부터 여러 질환의 치료에 사용되고 있으며, 진통작용과 중추내분비계의 조절에 탁월한 효과를 보이고 있다⁸⁾. 또한 침은 중

추신경계의 생화학적인 균형을 유지시켜주며, 질병과 관련된 신경전달물질을 조절하는 것으로 밝혀지고 있다^{9,10)}. 사회적으로 큰 문제가 되고 있는 약물중독이나 금단현상을 치료하기 위해 침은 많이 사용되고 있지만, 아직도 침에 대해서는 효능 검증이 미흡한 단계이다. 최근에는 여러 가지 임상 실험이나 과학적인 실험을 통해서 침의 효과를 증명하고 있다¹¹⁾. 또한 중독성 약물 치료를 위해 침이 효과적이며 안정적이라는 연구들이 보고 되고 있다^{12,13)}.

神門穴은 手小陰心經의 穴로서 心經의 原穴이다. 心悸亢進, 신경쇠약, 치매, 전간, 건망증, 뇌빈혈, 두통, 不眠症, 구토, 자궁내막염, 황달, 便秘, 狹心症에 주로 작용하며, 특히 진정작용에 효과가 있는 穴로서, 정신불안증의 치료에도 사용되고 있다¹⁴⁾. 따라서 神門穴이 진정작용과 정신불안에 효과가 있음을 비추어 약물중독으로 인한 행동적 변동과 중추신경계에 영향을 미칠 것으로 기대된다.

그러나 아직 침이 코카인에 의한 약물 중독에 어떠한 영향을 미치는 지에 관해서는 연구된 바가 없다. 따라서 본 연구에서 코카인의 투여에 의한 행동적 변화에 미치는 神門穴의 효과를 알아보고자 하였으며, 동시에 코카인에 의한 뇌의 활성화도에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 삼육동물센터로부터 구입한 음성 Sprague Dawley계 흰 쥐(260~300g)로, 일주일 정도 실험실 환경(온도는 22±3℃, 습도는 50±10%)에 적응시킨 후 사용하였다. 실험동물은 각 cage 당 3~4 마리씩 넣어 두었으며, 물과 사료(고형사료: 실험동물 쥐용, 삼양유지(株))를 자유로이 섭취하도록 하였다.

2. 실험재료

코카인(cocaine, Sigma, St. Luis, U.S.A)은 표준품을 사용하였으며, 실험에 사용한 침은 길이 4mm, 직경 0.25mm의 stainless steel 침을 사용하였다.

3. 실험절차

실험동물을 동물실에서 행동 측정이 가능한 조건인 실험실로 옮겨 집단별로 8개의 활동량 측정상자에 개별적으로 넣었다. 측정상자에서 60 분간의 적응시간을 거친 다음, 60분 동안 동물의 안정시의 보행성 활동량을 측정하였다. 1 시간 동안 안정시의 활동량 측정을 거친 동물은 코카인(1 mg/kg, i.v.)을 투여한 후, 1분 동안 神門穴에 자침하였다. 자침후의 보행성 활동량을 1시간 동안 측정하였다.

- ① Saline(n=5) 군: 흰 쥐에게 생리식염수 (0.1cc/100g, i.v.)를 투여한 후, 1분 동안 holding 한 군.
- ② Cocaine(n=7) 군: 흰 쥐에게 코카인(1mg/kg, i.v.)을 투여 한 후, 1분 동안 위와 동일한 방법으로 holding 한 군.
- ③ HT₇ (n=8) 군: 흰 쥐에게 코카인(1mg/kg, i.v.)을 투여 한 후, 1분 동안 神門穴에 자침한 군.
- ④ Tail (n=9) 군: 흰 쥐에게 코카인(1mg/kg, i.v.)을 투여 한 후, 1분 동안 비혈자리인 꼬리에 자침한 군.
- ⑤ PC₆ (n=5) 군: 흰 쥐에게 코카인(1mg/kg, i.v.)을 투여 한 후, 1분 동안 대조혈인 內關穴에 자침한 군.
- ⑥ TE₄ (n=8) 군: 흰 쥐에게 코카인(1mg/kg, i.v.)을 투여 한 후, 1분 동안 해부학적으로 반대쪽에 위치한 陽池穴에 자침한 군.

4. 행동측정장치

실험동물의 보행성 활동량을 측정하기 위하여, 본 연구에서는 videotracking을 이용하여 S-MART program(Panlab, Spain)으로 분석하였다. 측정 상자는 가로, 세로, 높이가 각각

26×30×45 cm의 크기로 이루어진 검은 색 아크릴 상자에서 실험동물의 움직임을 상자 위에 설치된 digital camera를 사용하여 videotracking 방법으로 측정하였다. 실험동물의 움직인 거리를 정량화 하였다.

5. 면역조직화학법(Fos-like immunohisto chemistry)

행동실험이 끝난 쥐를 염산 펜토바이탈 (80mg/kg, i.p.)로 마취시킨 후, 0.9% saline 200ml에 이어 인산 완충액으로 준비한 4% formalin 용액 1000ml로 심장을 통해 관류하였다. 고정액의 처음 300ml은 2분간, 나머지 700ml은 25분간에 걸쳐 관류하였다. 고정이 끝난 쥐는 뇌를 꺼내 같은 고정액으로 2시간 동안 후고정시키고, 20% 자다가 함유된 인산 완충액(PBS)에 넣어 4℃에서 보관하였다. 다음날 뇌를 급속 냉동한 후 뇌 조직을 30um의 크기로 잘랐다. 인산 완충액로 조직을 몇 차례 씻고, Fos expression 연구에 가장 널리 사용되는 primary sheep Fos-antibody (Cambridge Research Biochemicals, Wilmington, DE)에 담구었다. Primary antibody는 0.3% Triton-X100(PBST)에서 2% normal rabbit serum과 0.001% kehole limpit hemocyanin(Sigma)으로 200배 희석하여 준비하였다. 뇌 조직은 primary antiserum에 4℃에서 72시간 동안 배양하였다. 그 후 뇌 조직을 PBST로 씻은 다음, 2시간 동안 실온에서 2% normal rabbit serum을 함유하는 PBST에서 200배로 희석한 biotinylated rabbit anti-sheep serum(Vector Laboratories, Burlingame, CA)에 반응시켰다. 다시 PBST로 씻은 다음, 뇌 조직은 실온에서 1시간 동안 Vectastain Elite ABC reagent (Vector)에 담구어 반응시켰다. PBST로 몇 번 씻은 다음 뇌 조직을 착색제인 diaminobenzidine을 사용하여 발색시켰다. 발색이 끝난 조직은 gelatine coated slide에 얹어서 2시간동안 실온에서 건조시킨 후, xylene으로 투명화 시켜 polymount로 봉입하였다. 뇌 조직의 각

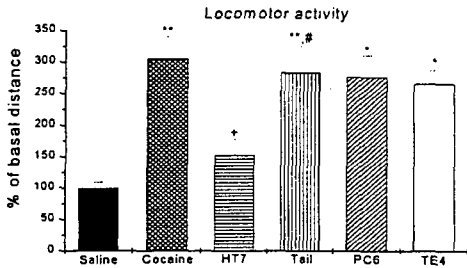


Figure 1. Effect of acupuncture on acute cocaine-induced locomotor activity. Results are mean±S.E. of the distance. Data were analyzed by one-way ANOVA and followed by Tukey test. *, P<0.05, **, P<0.01 as compared with the corresponding data of Saline group. +, P<0.05 as compared with the corresponding data of Cocaine group. #, P<0.05 as compared with the corresponding data of HT7 group.

부위는 염색성들을 광학현미경으로 관찰하고 사진을 촬영하였다. 뇌의 각 부위의 위치와 명칭은 Paxinos와 Watson의 부도를 참고하였다¹⁵⁾. 현상된 사진에서 격자(2×2cm)를 이용하여 동일한 지역에서 일정한 영역에 반응되어 나타난 염색성의 정도를 계산하였다.

6. 통계처리

행동과 c-Fos 양성세포의 실험결과에 대한 통계분석은 ANOVA로 분석하였으며, 사후 검정은 Tukey test를 통해 검증하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 급성 코카인 투여로 인한 보행성 활동량의 결과

코카인 투여 후, 보행성 활동량을 측정한 결과, 집단간의 차이를 보였다(F(5,40)=5.242,

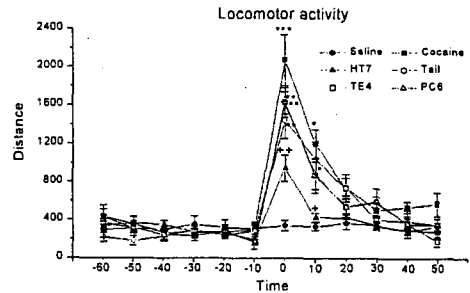


Figure 2. Effect of acupuncture on acute cocaine-induced locomotor activity. Results are mean±S.E. of the distance. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. *, P<0.05, **, P<0.01, ***, P<0.001 as compared with the corresponding data of Saline group. +, P<0.05, ++, P<0.01 as compared with the corresponding data of Cocaine group.

P<0.01). 생리식염수 처치 후, 보행성 활동량이 2044.77±235.11였으며(그림 1, 2), 코카인 처치 후, 5247.94±215.04였으며, 생리식염수 군에 비해 보행성 활동량이 증가하였다(P<0.01). 그러나 코카인 투여 후, 1분 동안 神門穴에 자침한 군의 경우 보행성 활동량이 2874.78±286.16이었으며, 코카인 처치군에 비해 감소하였다(P<0.01). 코카인 투여 후, 비혈자리인 꼬리, 內關, 陽池혈에 자침한 결과 보행성 활동량이 각각 4340.978±377.62, 4201.98±470.19, 4330.538±263.48였으며, 코카인 투여군과 통계적 차이가 없었다(P>0.999, P>0.996, P>0.907).

2. 급성 코카인 투여로 인한 c-Fos 발현의 결과

행동 실험이 끝난 후, 약물 중독과 관련이 있는 부위인 선조체와 측핵에서 c-Fos 발현을 본 결과는 다음과 같다.

먼저 선조체 부위에서는 코카인 투여 후,

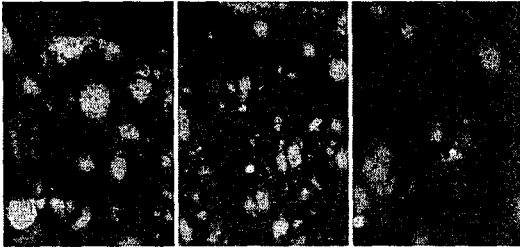


Figure 3. Representative microphotographs of coronal sections showing Fos-like immunoreactivity in the striatum of Saline(A), Cocaine(B), HT₇(C).

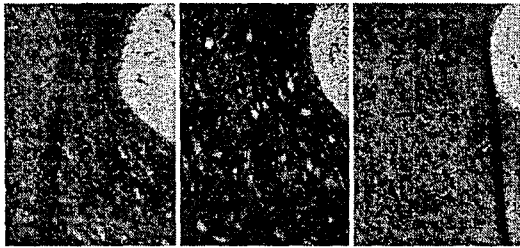


Figure 4. Representative microphotographs of coronal sections showing Fos-like immunoreactivity in the core of Saline(A), Cocaine(B), HT₇(C).

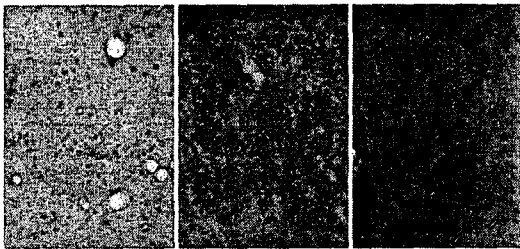


Figure 5. Representative photomicrographs of coronal sections showing Fos-like immunoreactivity in the shell of Saline(A), Cocaine(B), HT₇(C).

c-Fos 발현을 측정된 결과, 집단간의 차이를 보였다($F(5,59)=29.057, P<0.001$). 생리식염수군에서 c-Fos 양성반응을 보인 세포는 14.30 ± 0.97 개였다. 코카인 투여군은 24.80 ± 0.59 개였으며 생리식염수 처치군에 비해 발현이 증가하

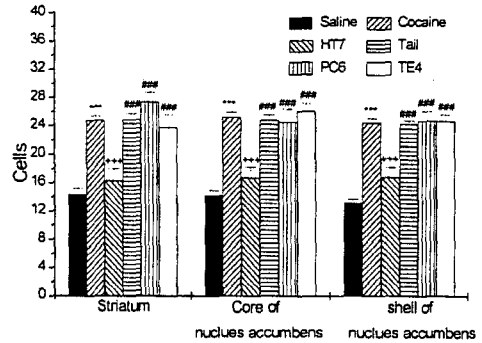


Figure 6. Expression of c-Fos in the brain area. Results are presented as mean±S.E. total number of Fos immunoreactive neurons within a $200 \times 200 \mu\text{m}$ grid over the areas at $100 \times$ magnification. Data were analyzed by two-way ANOVA and followed by Tukey test. ***, $P<0.001$ as compared with the corresponding data of saline group. +++, $P<0.001$ as compared with the corresponding data of saline group. ###, $P<0.001$ as compared with the corresponding data of saline group.

였다($P<0.001$). 코카인 투여 후, 神門穴에 자침한 군의 경우 16.30 ± 1.67 개로 코카인 처치군보다 유의하게 c-Fos 발현이 감소되었다($P<0.001$). 코카인 투여 후, 비혈자리인 꼬리, 內關, 陽池 혈에 자침한 군의 c-Fos 양성 반응을 보인 세포가 각각 $24.90 \pm 0.81, 27.40 \pm 1.33, 23.70 \pm 1.83$ 개로, 코카인 처치군과 통계적인 차이가 없었다($P>1.000, P>0.705, P>0.990$).

측핵의 core 부위에서는 c-Fos 발현을 측정된 결과, 집단간의 차이를 보였다($F(5,59)=30.558, P<0.001$). 생리식염수군의 c-Fos 양성 세포수는 14.20 ± 0.66 개였다. 코카인 투여군은 25.20 ± 0.68 개였으며, 생리식염수 처치군에 비해 발현이 c-Fos 발현이 증가하였다($P<0.001$). 코카인 투여 후, 神門穴에 자침한 군의 경우 16.70 ± 1.51 개로 코카인 처치군보다 c-Fos 발현

이 유의하게 감소되었다($P < 0.001$). 코카인 투여 후, 비혈자리인 꼬리, 內關, 陽池穴에 자침한 군은 각각 24.80 ± 0.68 , 24.50 ± 1.82 , 26.00 ± 1.14 개로 코카인 처치 군과 통계적인 차이가 없었다($P > 1.000$, $P > 0.998$, $P > 0.997$).

측핵의 shell 부위에서는 c-Fos 발현을 측정 한 결과, 집단간의 차이를 보였다($F(5,54) = 43.868$, $P < 0.001$). 생리식염수군의 c-Fos 양성 세포수는 13.20 ± 0.49 개였다. 코카인 투여군은 24.40 ± 0.56 개였으며, 생리식염수 처치군에 비해 발현이 증가하였다($P < 0.001$). 코카인 투여 후, 神門穴에 자침한 군의 경우 16.80 ± 1.36 개로 코카인 처치군보다 c-Fos 발현이 유의하게 감소하였다($P < 0.001$). 코카인 투여 후, 비혈자리인 꼬리, 內關, 陽池穴에 자침한 군은 각각 24.20 ± 0.51 , 24.70 ± 1.36 , 24.60 ± 0.97 개로 코카인 처치 군과 통계적인 차이가 없었다($P > 1.000$, $P > 1.000$, $P > 1.000$).

IV. 고 찰

본 실험에서는 코카인 중독에 대한 神門穴의 자침 효과를 급성 코카인 처치로 인한 보행성 활동량 및 c-Fos 발현을 통해서 보았다. 보행성 활동량에서 생리식염수를 처치한 군은 보행성 활동량이 동물의 자발적인 행동을 배제하고는 행동의 변화에 별 차이를 보이지 않았다. 하지만 코카인에 처음 급성으로 노출되었을 경우, 약물 처치 후, 한 시간 동안 보행성 활동량이 생리식염수를 처치 받은 군보다 급격히 증가하였다. 이에 대해 급성으로 코카인을 처치한 후, 1분 동안 神門穴에 자침한 군은 보행성 활동량이 유의하게 감소하였다. 반면, 비혈자리인 꼬리 및 대조혈로 선정한 內關, 陽池穴은 코카인 투여군에 비해 보행성 활동량이 감소하지 않았다.

또한 일반적으로 중독성 약물에 의한 행동적 변화는 중추 신경세포에서 중추 도파민계가 담당하고 있으며, 도파민 방출의 표적 영역은 측핵과 선조체로 알려져 있다. 본 연구에서는 코카인 투여로 인한 행동적 변화를 매개하는 신

경유전적 기전을 살펴보기 위하여 면역조직화학적 방법을 이용하여 proto-oncoprotein인 c-Fos 단백질의 발현 정도를 통해 신경의 활성도를 측정하였다. 코카인을 급성으로 주사하면 측핵 및 선조체 등에서 신경 활성 지표인 c-Fos 단백질의 발현이 증가된다^{16,17}. 본 연구에서 神門穴자침이 코카인에 의한 행동변동을 담당하는 것으로 알려진 도파민계의 말단에서 c-Fos의 발현을 유의하게 억제시켰다. 이는 침의 효과가 코카인에 의한 중뇌변연도파민계의 활성화의 억제를 통해서 나타남을 의미한다. 특히 측핵은 각각 다른 기능을 수행하는 두 개의 주요한 부위로 나뉘는데, 해부학적으로 shell 부위는 편도체 등인 변연계의 주요 기능을 담당하고 있으며, 복내측선조체과 관련되어 약물탐닉의 motive에 영향을 주고 있으며, core부위는 운동성 기능을 조절하며, 배외측선조체와 관련되어 있다.

이로써 보행성 활동량과 c-Fos 발현을 억제하는 결과를 보여줌으로써 혈자리중 神門穴이 코카인의 약물 중독 치료에 효과가 있음을 제시하였다.

코카인은 약리학적으로 심박출량을 증가시키고, 혈압을 상승시키며, 말초혈관을 수축시키는 등의 심혈관계 질환을 주로 야기하며¹⁸, 또한 중추신경계에서 신경전달 물질 중의 하나인 도파민의 방출을 증가시키므로 약물 중독의 발병 인자를 제공한다¹⁹. 이러한 코카인 중독은 암페타민, 몰핀, 니코틴등 다른 중독성 약물과 유사하게 신경화학적으로 측핵과 선조체 부위에서 도파민의 과도한 방출에 기인한다는 사실이 보고된 바 있다²⁰.

동양의학에서는 心者君主之官이며, 精神이나 思惟 意識活動 등이 모두 心에 지배를 받고 있음을 설명하였고 七情所傷에 의한 病症에 있어서는 人有五臟五氣로 火함으로써 精神的活動이 모두 內臟機官에 영향을 준다고 알려져 있다^{21,22,23}. 따라서 이러한 약물중독을 한의학적인 관점에서 볼 때, 한의학에서 말하는 “火”의 개념과 비슷하며, 이와 같은 관점으로 접근할 필요가 있다.

『內經』에서는 “火”에 대해서 마음이 불안하고 급하여 정신에 이상이 생기어 미친 듯이 뛰어 다니는 현상이라고 정의하였다. 이는 중독성 약물을 처치할 경우 나타나는 행동적인 측면과 매우 유사하다.

한편 한의학의 침 자극 요법은 인체의 氣血循環을 조절하고 經絡과 臟腑 間의 불균형되어지는 부조화의 상태를 협조상태로 회복시키는 것으로 이는 체내의 항상성을 조절을 의미한다고 볼 수 있다^{24,25,26}).

실험에 사용된 陰經중 神間穴은 手小陰心經의 穴로서 心經의 原穴이다. 이 穴은 銳衝 또는 中都라고도 하는데 손바닥 뒤 예골끝 맥이 뛰는 우묵한 곳에 위치한다. 腕關節을 背側으로 直角으로 구부리면 flexor carpi unlaris m.와 flexor digitorum superficialis m.의 中間의 陷沒點을 취혈하며, 安神寧志, 清火涼營, 清心熱, 調氣逆의 特性을 가지고 있다. 神門穴은 安神, 揜心을 주작용으로 하며, 심계항진, 심장쇠약, 치매, 전간, 전망증, 뇌빈혈, 두통, 불면증, 구토, 자궁내막염, 황달, 변비, 협심증에 작용한다¹⁴). 神門穴 자극이 혈압 및 심박동수변화에 길항적으로 작용하며, 혈압 및 심박동수의 조절을 요하는 병증치료에 神間穴의 침요법이 유효한 효과가 있다고 보고 되었다²⁷).

한편, 대조혈로 선정된 內關穴은 手厥陰心包經의 穴로서, 八脈交會穴이다. 손목의 손바닥쪽 가로간 금의 가운데로부터 2치 올라가서 장장근건과 수근굴근건 사이에 위치한다. flexor carpi radialis와 palmaris longus m.의 中間舒腕仰掌取穴 血管이 貫通되지 않게 注意에서 취혈 하며, 清包絡, 疏三焦, 寧神和胃, 寬胸理氣의 特性을 가지고 있다. 癲狂, 간질, 심한 가슴 두근거림, 심계항진, 불면증, 공포증, 중풍때의 의식장애, 협심증 등의 心病증후에 사용된다¹⁴).

해부학적으로 대조적인 위치에 있는 대조혈인 陽池穴은 手少陽三焦經이며, 別陽이라고도 한다. 손목 바깥쪽 우묵한 곳에 있으며, 손등의 가로간 금의 가운데 우묵한 곳에 위치한다. 伸臂俯掌取之 腕關節에 있는 陽谿穴과 陽谷穴과의 中間에서 취혈 하며, 解半表半裏之邪, 清三

焦經絡之熱, 舒筋通絡의 特性을 가지고 있다. 피부염, 감기, 오한, 발열, 두통, 지한, 복직근경련, 자궁탈수, 대하, 임신구토, 자궁후굴증, 완관절염에 사용된다¹⁴).

본 연구에서의 神門穴이 다른 혈위인 內關과 陽池穴에 비해 코카인 중독의 행동적, 신경 유전적 지표를 억제하는데 효과적이며, 이는 手厥陰心包經의 원혈인 大陵穴과 手少陽三焦經의 원혈인 陽池穴보다는 神門穴의 手少陰心經이 코카인 중독에 더 효과적임을 의미한다. 이러한 결과는 최근 니코틴 중독에 의한 행동 억제와 c-Fos 발현 억제에는 足三理 침 자극이 神門이나 太淵穴보다는 효과가 있다는 보고²⁸)와 대조를 보여주며, 이러한 결과는 니코틴 치료에는 足三理인 足陽明胃經이 효과적이며 코카인 중독 치료에는 手少陰心經이 효과적임을 시사한다.

이상의 결과에서, 神門穴은 코카인 투여로 인한 약물 중독 모델에서 보행성 활동량을 감소시키고, 신경활성 지표인 c-Fos 활성을 감소시키므로, 약물중독을 억제시키는 효과를 보여주었다. 이로써 神門穴 자극이 약물중독 치료에 효능이 있음을 시사한다.

V. 결 론

급성으로 코카인 투여로 인한 약물 중독 모델에서 神門穴의 효과를 알아보기 위하여 행동학적인 방법으로 보행성 활동량을 측정하였고, 면역조직화학분석법을 이용하여 측핵과 선조체에 신경활성지표로 사용되는 c-Fos의 발현을 관찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

- (1) 급성으로 코카인(1 mg/kg, i.v.)을 투여한 결과, 보행성 활동량과 c-Fos 발현이 증가하였다.
- (2) 神門穴은 급성 코카인 처치로 인한 보행성 활동량을 유의하게 감소시켰다.
- (3) 神門穴은 코카인등 약물 중독과 관련이 있는 부위인 측핵과 선조체에서 c-Fos의 발현을 유의하게 억제하였다.

이상의 결과에서, 神門穴은 급성 코카인 투

여로 인한 약물 중독 모델에서 보행성 활동량을 감소시키고, 신경활성을 감소시키므로, 약물 중독에서의 치료에 효과가 있음을 시사한다.

참고문헌

1. Wiechman BE, Wood TE, Spratto GB. Locomotor activity in morphin-treated rats: effects of and comparisons between cocaine, procaine, and lidocaine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1981 ; 15(3) : 425-33.
2. Einhorn LC, Johansen DA, White FJ. Electrophysiological effect of cocaine in the mesoaccumbens dopamine system: studies in the ventral tegmental area. *J. Neurosci.* 1988 ; 8(1) : 100-12.
3. Robertson HA, Paul ML, Moratalla R, Graybiel AM. Expression of the immediate early gene *c-fos* in basal ganglia: Induction by dopaminergic drugs. *Can. J. Neurol. Sci.* 1991 ; 19 : 380-3.
4. Sally AF, Shawn AR, Mdgorzata K, David JK. Prenatal exposure of the dopamine agonist SKF-38393 disrupts the timing of the initial response of the suprachiasmatic nucleus to light. *Brain Res.* 2000 ; 858 : 284-9.
5. Parada A, Soares-da-silva P. The dopamine antagonist sch23390 reverses dizocilpine-induced blockade of cocaine sensitization. *Neuropharmacology.* 2000 ; 39(9) : 1645-52.
6. Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995 ; 92 : 12304-8.
7. Kuczenski R, Segal DS, Aizenstein ML. Amphetamine, cocaine, and fencamfamine: relationship between locomotor and stereotypy response profiles and caudate and accumbens dopamine dynamics. *J. Neurosci.* 1991 ; 11(9) : 2703-12.
8. Stux G, Bruce P. *Acupuncture* Springer, Berlin : Springer. 1986 : 1-18.
9. Toriizuka K, Okamura M, Iijima K, Haruyama K, Cyong JC. Acupuncture inhibits the decrease in brain catecholamine contents and the impairment of passive avoidance task in ovariectomized mice. *Int. J. Acupuncture & Electro-Therapeutic Res.* 1999 ; 24(1) : 45-57.
10. Zhao P, Cheng J. Effects of electroacupuncture on extracellular contents of amino acid neurotransmitters in rat striatum following transient focal cerebral ischemia. *Int. J. Acupuncture & Electro-Therapeutic Res.* 1997 ; 22(2) : 119-26.
11. Cho ZH, Chung SC, Jones JB, Park HJ, Wong EK, Min BI. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998 ; 95 : 2670-3.
12. Han JS, Wu LZ, Cui CL. Heroin addicts treated with transcutaneous electrical nerve stimulation of identified frequencies. *Regulatory Peptides.* 1994 ; 54 : 115-6.
13. Margolin A, Avants SK, Birch S, Falk CX, Kleber HD. Methodological investigations for a multisite trial of auricular acupuncture for cocaine addiction: a study of active and control auricular zones. *J. Subst. Abuse. Treat.* 1996 ; 13(6) : 471-81.
14. 安榮基. 經穴學叢書. 서울 : 成輔社. 1985 : 116, 266-7, 488-9, 508-9.
15. Paxinos G, Watson C. *The rat Brain: in stereotaxic coordinates.* Fourth edition. San Diego : Academic press. 1998.

16. Heilig M, Engel JA, Soderpalm B. *c-fos* antisense in the nucleus accumbens blocks the locomotor stimulant action of cocaine. *Eur. J. Pharmacol.* 1993 ; 236(2) : 339-40.
17. Asin KE, Nikkel AL, Wirtshafter D. Repeated D1 receptor agonist treatment blocks cocaine-induced locomotor activity & *c-fos* expression. *Brain Res.* 1994 ; 637(1-2) : 342-4.
18. Foltin RW, Fischman MW. Ethanol and cocaine interactions in humans: cardiovascular con-sequences. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1988 ; 31(4) : 877-83.
19. Dismukes K, Mulder AH. Effects of neuroleptics on release of 3H-dopamine from slices of rat corpus striatum. *Naunyn Schmiedeberg. Arch. Pharmacol.* 1977 ; 297(1) : 23-9.
20. Kreek MJ. Opiates, opioids and addiction. *Mol. Psychiatry.* 1996 ; 1(3) : 232-54.
21. 金完熙 · 崔達永. 臟腑證論活. 서울 : 成輔社. 1985 : 168-71, 181-92.
22. 李京變 · 金珍泰. 心系內科學. 서울 : 學林社. 1983 : 18-23, 147-86.
23. 許俊. 凍醫實論. 서울 : 南山堂. 1062 : 94, 97-8, 359-77.
24. 崔容泰 外. 精解鍼灸學. 서울 : 杏林書院. 1974 : 279-82.
25. 朴重國 · 鍼灸學. 서울 : 集文堂. 1990 : 304, 382-4, 392.
26. 全國韓醫科大學 著. 鍼灸學. 서울 : 集文堂. 1985 : 382-4, 667-8.
27. 황원만, 김갑성, 안창범, 임종국. 신문혈(神門穴) 자침이 가묘(家苗)의 혈압 및 심박동수 변화에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. *침구과학회지.* 1990 ; 7(1) : 187-202.
28. Chae YB, Shim I, Kwon YK, Yang CH, Kim MR, Kim KJ, Hahm DH, Hwang EJ, and Lee HJ. The effects of acupuncture (ST36) on repeated nicotine-induced behavioral sensitization and c-Fos expression in the nucleus accumbens of the rats. *J. Korean AM-Meridian & Pointology.* 2001 ; 18(2) : 57-72.