

원저

전침자극이 흰쥐척수후각세포의 유해자극반응에 미치는 효과의 특성

신홍기* · 박동석 · 이서은 · 김진혁

*한양대학교 의과대학 생리학교실
경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

Characterization of Electroacupuncture Effects on the Responses of Rat Dorsal Horn Neurons to Noxious Stimulation

Shin Hong-kee*, Park Dong-suk, Lee Seo-eun and Kim Jin-hyuk

*Department of Physiology, College of Medicine, Han-Yang University
Department of Acupuncture and Moxibustion,
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

This experiment was designed to investigate the effects of electroacupuncture (EA) on chronic pains and factors that affected EA effects.

The responses of wide dynamic range (WDR) cells to electrical stimulation of A δ & C afferent fibers were used as an index of pain in rats with chronic pains induced by intraplantar injection of complete Freund's adjuvant or peripheral nerve injury. In rats with chronic pains, low (2Hz) and high (100Hz) frequency EA stimulation applied to zusanli caused the inhibition of WDR cell responses in about 60% of rats and the inhibitory actions were dependent on the stimulus strength. EA stimulation also induced an excitation of WDR cell responses in 23.9% of rats and no effect in 15.8% of rats.

* 본 연구는 2000년도 보건복지부 한방치료기술개발사업 지원연구비에 의하여 수행되었음 (HMP-00-CO-01-0001)

· 접수 : 2002년 6월 21일 · 수정 : 7월 3일 · 채택 : 2002년 7월 13일

· 교신저자 : 신홍기, 서울특별시 성동구 행당동 17, 한양대학교 의과대학 생리학교실

02) 2290-0612 FAX : 02) 2281-3603 E-mail : shinhg@hanyang.ac.kr

However, it seemed that in normal rats compared to the rat with chronic pains, the incidence of which EA stimulation caused the excitation or no effect was high. Reversible spinalization almost completely blocked EA-induced inhibitory or excitatory effects. EA stimulation more frequently induced the excitation of WDR cell responses in lightly anesthetized (0.6%) rats and the enhanced responses of WDR cells were inhibited by EA stimulation in the rat anesthetized with 1.5% enflurane.

These experimental findings suggest that in rats with chronic pain, EA stimulation inhibited WDR cell responses to slow A δ and C fiber stimulation and EA-induced inhibitory action was under the control of descending inhibitory system and degree of anesthesia.

Key words : Electroacupuncture, Dorsal horn cell responses, A δ and C fiber, Inflammatory and neurogenic pain.

I. 서론

질병치료와 통증제어의 목적으로 오랫동안 사용되어온 침 자극법은 질병을 치료하는 임상가와 다양한 침효과의 기전규명에 참여하는 많은 연구자들의 관심의 대상이 되고있으나 아직도 해결되어야 할 여러 가지 문제점이 있는 것으로 생각된다. 침효과 중 가장 많은 관심을 끄는 분야는 진통효과라고 생각된다. 침자극에 의해 활성화된 하행성 억제계에서 생긴 입력신호가 척수에서 고위중추로 전달되는 통각 정보를 차단하여 진통효과를 유발하는 것으로 알려져 있다^{1),2),3),4)}. 하행성 억제계에 의하여 유발된 진통효과는 아편양물질, serotonin 및 catecholamine 등과 같은 신경전달물질에 의하여 매개된다고 하나 이들 신경전달물질 중 아편양물질의 작용이 가장 강력한 것으로 보고되었다^{5),6),7)}.

아편양물질의 수용기가 결여된 CXBK mice에서는 저빈도의 전침자극에 의해 유발된 진통효과가 매우 약한 반면에, 아편양물질 수용기가 현저하게 많은 C57BL/6By계 생쥐에서는 전침자극에 의해 강력한 진통효과가 유발되며, 유발된 진통효과는 아편양물질 수용기 길항제인 naloxone 투여에 의하여 차단된다는 보고가 있다⁸⁾. 또한 침 자극후 뇌척수액내

β -endorphine 농도와 함께 통각 역치가 증가되며, 증가된 통각 역치는 naloxone 투여에 의하여 약화된다고^{8),9),10),25)} 한다. 한편 토끼의 PAG내로 met-enkephalin과 β -endorphine의 항체를 투여하면 족삼리의 전침자극에 의해 유발된 진통효과가 약화된다는 보고들은^{2),11)} 침자극에 의한 진통효과는 아편양물질에 의하여 매개됨을 시사한다.

Chen등(1996)은¹⁰⁾ 침진통효과를 매개하는 아편양물질의 수용기를 보다 구체적으로 알아보기 위한 실험에서 2Hz 전침자극의 효과는 μ - 및 δ -수용기 길항제에 의해, 100Hz 전침효과는 κ -수용기 길항제에 의해, 30Hz 전침자극효과는 μ -, δ - 및 κ -수용기 길항제의 투여에 의하여 차단됨을 확인하였으며, 이는 100Hz 전침자극 후 척수 내로 방출되는 dynorphine의 양이 증가된다는 보고와^{12),13)} 2/15Hz 전침자극의 효과는 μ -, δ - 및 κ -수용기에 의해 매개된다는 보고와⁷⁾ 일치된다.

또한 Wu등(1999)은¹⁴⁾ 8일간 물편을 피하주사한 후 내약성이 유발된 흰쥐에 100Hz 전침자극을 가하면 척수내 dynorphine농도가 증가됨과 동시에 tail flick latency가 현저하게 연장되며, 내약성이 유발된 흰쥐에서 naloxone을 투여한 후에 나타나는 여러 가지 금단증상도 전침자극에 의해 약화된다고 주장하였다.

여러 가지 요인이 침자극효과에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나, 특히 침자극에 의해 분비되는 아편양물질의 양과 분해되는 속도, cholecystokinin (CCK)의 분비량 및 진통효과의 유발을 억제한다고 알려진 anti-analgesic system이 활성화되는 정도에¹⁶⁾ 따라 침자극의 효과가 변동될 수 있다. Peptidase 억제물질인 D-phenylalanin은 전침자극과 물핀의 억제효과를 증가시키는 것으로 보고되었다^{2),16)}. 또한 CCK-8을 투여하거나 PAG내 CCK 함량이 많은 개체에서는 전침자극효과가 감소되는 반면에^{18),19)}, CCK 길항제를 투여하거나 뇌실내로 CCK antisense RNA를 투여하여 CCK함량이 감소된 흰쥐나^{18),19)}, 뇌조직내 CCK 함량이 매우 낮은 P77MC rat에서는¹⁷⁾ 정상흰쥐에서 보다 강력한 진통효과가 유발되며, 반복되는 전침자극과 물핀투여에 의한 내약성의 발생도 억제된다. 한편 Tang등(1997)은¹⁹⁾ PAG내 CCK농도가 높은 개체에서는 침자극과 물핀의 억제효과가 감소되는 반면에 CCK농도가 낮은 개체에서는 침자극에 의해 유발된 진통효과와 물핀의 억제작용이 증가된다고 주장하였다.

척수이상의 고위중추에 위치한 하행성 억제계의 원심성 신경은 척수의 dorsolateral funiculus (DLF)를 통과한 후 척수후각세포와 연결 (synapse)을 형성하며, DLF 혹은 척수를 절단하면 침자극효과가 소실된다고^{4),20),24)} 한다. 그러나 척수를 외과적으로 절단하면 심한 혈압변화와 함께 spinal shock효과가 완전히 소실되는데 일정한 시간이 필요하다. 그러므로 동일한 개체에서 척수를 절단하기전과 후에 침자극효과를 정확하게 비교하기는 어려우므로, 척수후각세포의 반응을 기록하는 부위보다 윗쪽(제10번~11번 흉추부위)에 2% lidocaine을 적용한 후 세척하므로써 척수기능을 가역적으로 차단하는 방법을²¹⁾ 이용하여 spinal shock의 효과를 방지하는 방법을 이용하면 침자극효과에 미치는 하행성 억제계의 영향을 보다 정확하게 비교할 수 있을 것으로 생각된다.

침의 진통효과를 연구한 대부분의 실험에서는 tail

flick test, jaw-opening reflex 및 hot plate test와 같은 급성통증 모델을 이용하거나^{1),2),16),19)} complete Freund's adjuvant(CFA)를 피하주사한후 수 시간 이내 염증이 유발되는 초기단계에서^{22),23)} 행동으로 나타나는 반응을 통각의 지표로 이용하였으며, 극히 일부 실험에서만 정상동물의 척수후각세포반응에 대한 침자극효과를 관찰하였을 뿐^{24),25),26)}, 만성 통증모델에서 척수후각세포의 유해자극반응이 전침자극에 의해 어떻게 변동하는지를 구명한 실험에는 없는 것으로 생각된다.

본 실험에서는 만성 염증성 및 신경성 통증이 유발된 흰쥐에서 말초로부터 통각정보를 받아 고위중추로 전달하는 척수후각세포의 반응에 미치는 전침효과를 전기생리화학적 방법으로 구명함과 동시에 lidocaine으로 척수의 기능을 가역적으로 차단한 흰쥐를 이용하여 전침자극에 의해 유발된 억제효과에 미치는 하행성 억제계의 영향을 관찰하였다. 또한 전침자극은 척수후각세포의 유해자극을 억제할 뿐만 아니라 약 20%의 흰쥐에서는 오히려 척수후각세포의 반응을 증가시키는 효과가 있으므로, 척수 혹은 척수이상의 고위 중추 중 어느 부위가 전침자극의 흥분성 효과에 관여하는지를 확인하였다. 전침자극에 영향을 미치는 여러 가지 요인중 마취정도가 침자극효과에 미치는 영향과 함께 전침효과와 물핀의 억제작용간에 상호 연관성이 있는지를 구명하고자 하였다.

II. 실험재료 및 방법

건강한 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐(200 - 350 gm) 85마리를 사용하였으며 정상군, 만성 염증성 및 신경성 통증군으로 나누어 실험하였다. 단, 정상군에서는 전침자극효과가 있는지를 확인만 하고 다른 체계적인 연구는 하지 않았으며, 침자극효과를

분석한 표1의 총 실험예수에는 본 실험이외에 침자극효과에 관련된 다른 실험에 사용되었던 실험예도 포함되었다. Enflurane(3%)마취하에 흰쥐의 뒷발바닥에 complete Freund's adjuvant (CFA, Sigma)와 생리적 식염수를 1:1의 비율로 희석한 혼합액 0.2ml를 피하주사하여 만성통증을 유발하였다. 또한 신경성 통증모델을 제작하기 위해서는 enflurane(3%)마취하에서 제 5번 및 6번 척수신경을 3번 봉합사로 결찰한 후 절단하였다²⁷⁾. 정상흰쥐에서 von Frey hair를 이용하여 측정된 기계적 자극역치는 46.5gm 이상이었으나 CFA를 피하주사하거나 신경손상후 2~3주에는 기계적 자극역치가 평균 2.2gm 이하로 감소되어 이질통(allodynia)이 발생한 개체만 선택하여 침효과를 전기생리학적으로 구명하는 실험에 사용하였다.

CFA의 피하주사 혹은 척수신경손상에 의해 통각과민증이 유발된 흰쥐와 정산흰쥐를 enflurane(3%)으로 마취한 후 외경정맥에 polyethylene관(PE-60)을 연결하였으며 수술이 완료된 후 척수후각세포의 반응을 기록하는 동안은 enflurane의 농도를 1.5%로 유지하였다. 실험동물의 호흡은 기도를 절개한 후 인공호흡기(Harvard Apparatus, Model 683)에 연결하여 end-tidal CO₂ 농도가 3.5~4.5%가 되도록 호흡횟수와 일회호흡량을 조절하였으며, 수술로 인하여 야기되는 체액의 손실을 방지하고 아울러 근육을 마비시키기 위해서는 생리적 식염수에 d-tubocurarine chloride(0.3mg/Kg/hr, Sigma)를 혼합한 용액을 외경정맥에 연결된 관을 통하여 계속 주입하였다. 실험동물의 체온은 homeothermic blanket system(Harvard Apparatus)을 이용하여 일정하게(37°C) 유지하였다. 제13흉추와 제3요추 사이의 척수와 슬와(poplital fossa)부위의 경골신경 및 총비골신경을 분리, 노출시킨 후 말초구심성 신경의 전기자극에 의하여 활성화되는 척수후각세포의 반응을 기록하기 위한 목적으로 사용하였다. 또한 제 10번 및 11번 흉추사이의 척수를 추가로 노출 시킨 후 2%

lidocaine에 적신 솜조각을 노출된 척수 표면에 15분간 직접 적용하여 국소적으로 척수기능을 차단한 후 세척하였다. 이상의 수술이 완료된 후 실험동물을 뇌정위장치에 고정하였으며, 노출된 신경조직의 건조를 방지하기 위해서는 액체 파라핀 풀을 만들었다.

경골신경과 총비골신경의 자극에 의하여 유발된 cord dorsum potential이 최대로 기록되는 척수부위에 carbon filament 미세전극을 서서히 삽입하면서 말초구심성신경의 자극에 의해 활성화되는 척수후각세포의 single activity를 기록한 후 수감영역에 가해진 각종 기계적 자극(brush, pressure 및 pinch)에 대한 반응을 기준으로 하여 세포형을 결정하였다. 본 실험에서는 약한 자극과 유해자극에 모두 반응하는 wide dynamic range(WDR)세포만 사용하였다. C신경섬유를 포함한 모든 신경섬유를 활성화시킬 수 있는 강도의 자극 4개를 연속적으로 가하는 4 train stimuli(0.5msec, 50Hz)를 10번 가하였으며, 이 때 유발된 WDR세포의 activity를 누적시켜 histogram을 작성하였다. 자극의 강도는 train stimuli를 말초구심성 신경에 가할 때 histogram상에 C신경의 자극에 의해 유발된 활동전위가 나타나기 시작하는 역치강도(1T)의 배수로 표시하였으며, 일정한 크기의 WDR세포반응을 유발하기 위해서는 2~5T강도의 자극이 필요하였다. 본 실험에서는 느린 A δ 신경 및 C신경섬유의 자극에 의해 유발된 WDR세포의 반응을 통각의 지표로 사용하였다.

전침자극효과를 관찰하기 위해서는 신경손상 혹은 염증에 의해 이질통이 유발된 반대쪽 뒷다리의 족삼리(足三里)와 족삼리보다 약 5~6mm 아랫쪽 측면에 약 5mm 깊이로 침을 삽입한 후 전기자극기(WPI, A300 pulsemaster)로 자극하였다. 양극형(bipolar)의 저빈도자극(2Hz)과 고빈도자극(100Hz)을 각각 30분간 가하였으며 저빈도 자극시 강도는 1mA 혹은 3mA, 자극과 지속시간은 1msec로 하였다. 한편 고빈도 자극시의 자극강도는 0.1mA 혹은 0.5mA로 변화시키면서 자극과의 지속시간은 0.5

msec로 하였다.

정상흰쥐, 신경손상군 및 염증이 유발된 흰쥐에서 느린 A δ 신경 및 C신경섬유의 자극에 의해 유발된 WDR세포의 대조반응을 기록한 후 30분간 전침자극을 가하였다. 전침자극 직후와 그후 60분까지 WDR 세포반응의 변동상을 기록하여 비교하였다. 마취농도가 침자극효과에 미치는 영향을 구명하기 위해서는 0.6%와 1.5%의 enflurane으로 마취한 상태에서 전침자극을 가하기 전과 후에 동일한 WDR세포에서 기록된 반응을 비교하였다.

또한 전침자극의 효과와 물편억제효과와의 상관관계를 알아보기 위해서는 전침자극후 WDR세포의 반응이 10%이상 억제된 동물(responder)과 변동이 없는 동물로(non-responder) 구분한 후 각 동물의 정맥내로 0.5mg/Kg 혹은 1mg/Kg 용량의 물편을 10분 간격으로 연속 5회 투여하였다. 투여한 물편의 총량이 0.5mg, 1mg, 2mg, 3mg 및 4mg/Kg일 때 유발된 억제효과를 비교하였다. 한편 전침자극에 의해 유발된 억제효과와 흥분성효과가 척수상의 고위중추에서 유발되었음을 확인하기 위해서는 먼저 전침자극에 의해 WDR세포의 반응이 억제된 상태에서 기록하는 척수부위보다 윗쪽(제10-11번 흉수부위)에 2% lidocaine에 적신 솜조각을 15분간 적용하여 척수기능을 국소적으로 차단한 상태에서 기록한 WDR세포의 반응과 lidocaine을 세척한 후 기록한 WDR세포의 반응을 비교하였다. 또한 전침자극에 의해 증가된 WDR세포반응이 정상으로 회복된 다음, lidocaine으로 척수기능을 차단한 후에도 같은 침점에 가해진 전침자극에 의해 WDR세포의 반응이

증가되는지를 확인하였다.

이상의 모든 실험에서 유발된 WDR세포의 activity 변동은 preamplifier(WPI, DAM80)로 증폭한 다음 window discriminator로 원하는 activity만 선별하여 computer에 입력시켜 poststimulus time histogram을 작성하였다. 유발된 반응의 크기는 세포에 따라 차이가 크기 때문에 대조반응의 백분율로 표시하였으며 ANOVA 및 Newman-Keuls test를 이용하여 계산한 p값이 0.05보다 작을 때 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

III. 실험결과

본 실험에 사용된 WDR세포는 척수표면으로부터 약 500~950 μ m의 깊이에 위치하였으며, C신경섬유의 구심성입력을 받는 것만 선별하여 침자극효과를 규명하는 실험에 사용하였다. 먼저 만성염증성 및 신경성 통증이 유발된 흰쥐와 정상흰쥐에서 전도속도가 느린 A δ 신경섬유와 C신경섬유의 자극에 의해 유발된 WDR세포의 반응이 전침자극에 의해 어떻게 변동되는지를 확인한 결과는 표1과 같다(표 1의 총 실험예수에는 본 실험이외 전침자극효과를 연구한 다른 실험에 사용된 실험예도 포함되었음). 28마리의 정상흰쥐중 약 1/3정도(N=10)에서는 침효과가 관찰되었으나 나머지 동물에서는 효과가 없거나(N=12), 오히려 전침자극에 의해 WDR세포반응이 증가(N=6)되었다. 한편 만성 염증성(N=43) 및 신경성

Table 1. Different Kinds of Electroacupuncture Effects on the Wide Dynamic Range (WDR) Cell Responses to Afferent Nerve Stimulation.

Exp. group	Changes in WDR cell responses			Total NO.(%)
	Inhibition	Excitation	No effect	
Normal	10(35.7%)	6(21.4%)	12(42.9%)	28(100%)
Inflammation	27(62.8%)	11(25.6%)	5(11.6%)	43(100%)
Nerve injury	26(57.8%)	10(22.2%)	9(20.0%)	45(100%)

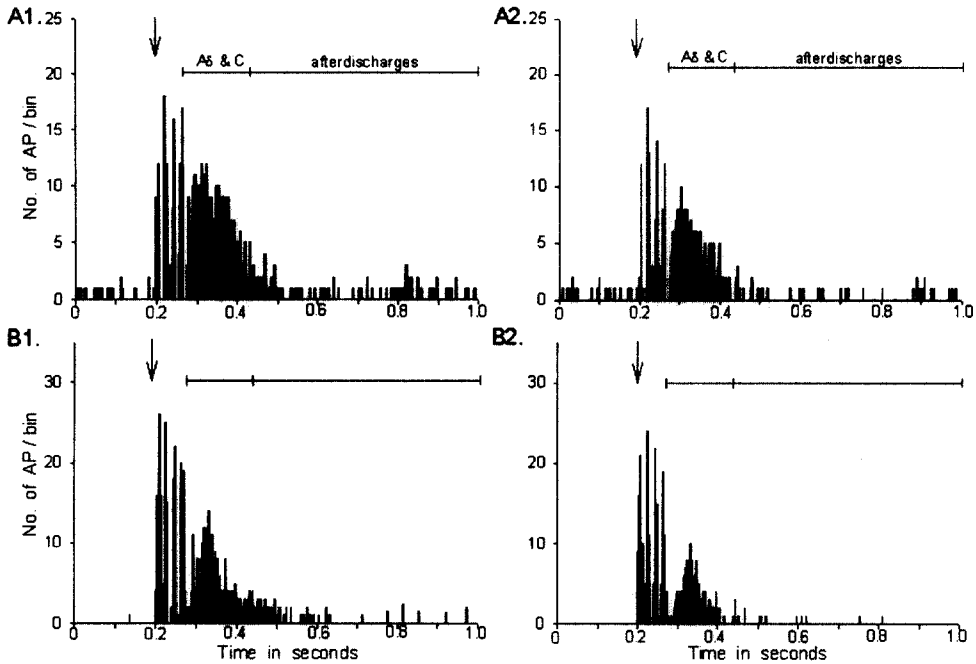


Figure 1. Typical recordings of changes in the wide dynamic range (WDR) cell responses to an electrical stimulation of afferent nerve after electroacupuncture (EA) stimulation applied to Zusanli point contralateral to the hind leg with inflammation or nerve injury for 30 minutes. In all the following figures except figures 2 and 6, bin time was 4 msec, and arrows indicate the time when train stimuli were applied to the afferent nerves. No. of AP is the number of action potentials induced by an electrical stimulation of afferent nerves. Stimulus parameters were 2 Hz, 3 mA and 1 msec. A1 and B1 are the control responses of CFA-induced inflammation and nerve injury groups, respectively. In both A2 and B2, WDR cell responses and after-discharges to slow A δ -and C-fiber stimulation were inhibited by EA stimulation.

(N=45) 통증이 유발된 흰쥐의 약 60%에서는 전침 자극에 의해 WDR세포 반응이 억제되었으나 나머지 실험동물에서는 전침자극에 의해 WDR세포 반응이 오히려 증가되거나 변동이 없었다. 이와 같은 경향은 염증군에서보다 신경손상군의 흰쥐에서 뚜렷하였으나 유의한 차이는 아니었다.

그림 1은 만성염증성 및 신경성 통증이 유발된 흰쥐에서 염증 혹은 신경손상이 유발된 반대쪽 뒷다리의 족삼리(足三里)에 저빈도(2Hz)-고강도(3mA)의 전침자극을 30분간 시행한 후 WDR세포반응과 afterdischarge의 변동을 기록한 실험예이다. 또한 만성 염증성(N=39) 및 신경성(N=41) 통증을 수반하는 흰쥐에서 고빈도-저강도 및 저빈도-고강도의

전침자극에 의해 유발된 WDR세포반응의 변동상을 전침자극후 60분까지 관찰한 종합적인 결과는 그림 2에서 보는바와 같다. 만성 염증성 및 신경성 통증이 유발된 흰쥐에서 전도 속도가 느린 A δ 신경섬유와 C신경섬유의 입력을 받는 WDR세포의 반응은 저빈도(2Hz) 및 고빈도(100Hz)의 전침자극에 의해 억제되었으며, 저빈도 혹은 고빈도의 전침자극에 의해 유발된 억제효과는 자극강도가 강할수록 증가되었다. 염증성 통증군에서 2Hz의 전침자극에 의해 유발된 억제효과는 전침자극후 10분에 각각 전침자극 전 대조치의 74.1 \pm 2.0%(1mA)와 59.0 \pm 3%(3mA)까지 최대로 억제되었으며, 신경성 통증군에서는 전침자극 직후에 최대의 억제효과가 관찰되었으며, WDR

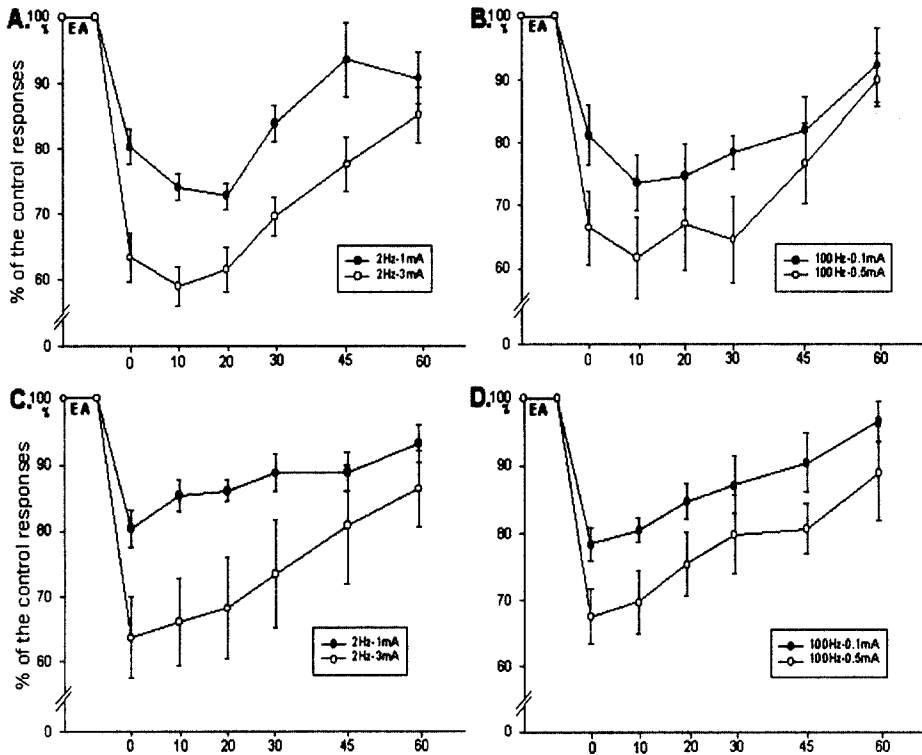


Figure 2. Effects of electroacupuncture (EA) stimulation with low frequency–high intensity or high frequency–low intensity on the wide dynamic range (WDR) cell responses. Changes in EA effects were observed in CFA–induced inflammation group (A and B) and in nerve injury group (C and D). EA stimulation was applied to Zusanli for 30 minutes and stimulus durations of 1 msec and 0.5 msec were used in low or high frequency stimulation, respectively.

보충자료 1. 만성염증군의 WDR세포반응에 미치는 전침자극효과(Fig 2).

자극매개변수	0 min	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
2Hz-1mA	83.3±2.7	74.1±2.0	72.8±2.0	83.8±2.8	93.5±5.6	90.7±3.9
2Hz-3mA	63.4±3.7	59.0±3.0	61.6±3.4	69.6±3.0	77.6±4.2	85.1±4.2
100Hz-0.1mA	81.2±4.7	73.6±4.5	74.7±5.2	78.5±2.7	82.0±5.4	92.3±5.9
100Hz-0.5mA	66.5±5.8	61.8±6.4	67.1±7.5	64.6±6.9	76.7±6.5	89.9±4.2

보충자료 2. 신경손상군의 WDR세포반응에 미치는 전침자극효과(Fig 2).

자극매개변수	0 min	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
2Hz-1mA	80.4±2.4	85.4±1.8	86.1±2.7	88.8±4.2	88.9±4.4	93.2±3.0
2Hz-3mA	63.7±4.1	66.1±4.8	68.2±4.8	73.5±5.8	80.9±3.7	86.4±7.0
100Hz-0.1mA	78.4±2.9	80.4±2.4	84.7±1.7	87.1±2.8	90.4±2.9	96.5±2.8
100Hz-0.5mA	67.5±6.2	69.7±6.7	75.4±7.8	79.8±8.2	80.6±9.0	88.9±5.7

0 min : 전침자극직후 WDR세포반응임.(보충자료 1. 및 2.)

·Fig 1.에서 표시된 각각의 histogram에서 느린 Aδ 및 C 신경섬유자극에 의해 유발된 반응의 크기를 백분율로 계산한 것임.(보충자료 1. 및 2.)

세포의 반응은 각각 대조치반응의 $80.4 \pm 2.4\%$ (1mA) 및 $63.7\% \pm 4.1\%$ (3mA)로 억제되었다.

100Hz의 전침자극에 의해 유발된 억제효과도 2Hz의 전침자극에 의해 유발된 억제효과와 유사하였으며, 유발된 억제효과는 전침자극 종료 후 서서히 회복되었으나 60분 후에도 완전히 정상으로 회복되지 않음을 알 수 있다(그림 2C 및 D). 신경성 통증군보다는 염증성 통증군에서 전침자극에 의해 유발된 억제효과가 더욱 현저한 경향이 있으나 유의한 차이는 아니었다.

또한 그림1에서 보는 바와 같이 A δ 및 C신경섬

유의 자극 후에 나타나는 afterdischarge ($67.5 \pm 12.4 / 580$ msec)는 전침자극 직후 $37.0 \pm 10.0 / 580$ msec로 유의하게 ($p < 0.05$) 억제되었으나 자발성 흥분과 발사(spontaneous activity)는 전침자극의 영향을 받지 아니하였다.

하행성 억제계에 의해 침진통효과가 매개된다는 주장을 확인하기 위하여 전침자극에 의해 척수후각세포의 반응이 억제되었음 ($61.8 \pm 4.0\%$)을 확인한 후 (그림 3B) 2% lidocaine에 적신 솜조각을 제 10번 및 11번 흉수에 약 15분간 적용하여 척수의 기능을 차단하면 전침자극을 가해도 척수후각세포의

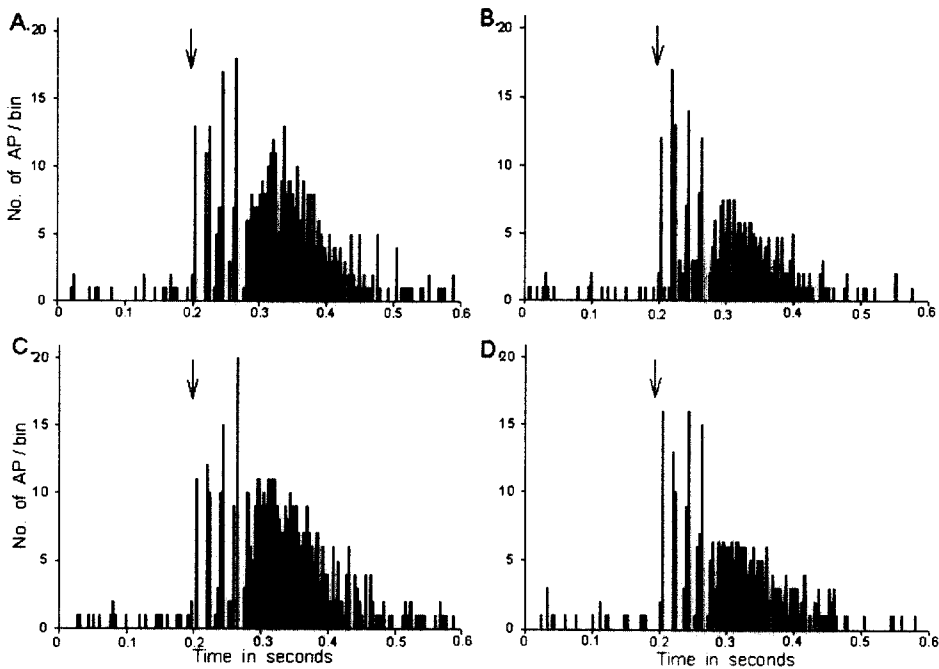


Figure 3. Spinalization almost completely blocked electroacupuncture(EA)-induced inhibition of wide dynamic range (WDR) cell responses to afferent nerve stimulation. A is the control responses of WDR cells before EA stimulation. In B, WDR cell responses were inhibited by EA stimulation and EA-induced inhibition was almost completely blocked after the spinalization with 2% lidocaine applied onto spinal cord (C). After wash-out of lidocaine, the inhibitory effect of electroacupuncture was recovered (D).

보충자료 3. 하행성 억제계가 침자극에 의해 유발된 억제효과에 미치는 영향(Fig 3).

- ① 침자극후 억제된 WDR세포반응 : $61.8 \pm 4.0 \%$
- ② Spinalization 후 침억제효과 : $98.1 \pm 10.8 \%$
- ①, ②간의 유의성. $p < 0.01$

반응은 거의 억제되지 않음 ($98.1 \pm 10.8\%$, $p < 0.01$)으로 보아 하행성 억제계에 의한 억제효과가 거의 완전히 차단되었음을 알 수 있다(그림 3C). Lidocaine숨조각을 제거한 후 생리적 식염수로 척수를 세척하면 약 20분 후에는 척수의 기능이 다시 회복됨과 동시에 척수기능 차단 후 소실되었던 전침자극의 억제효과가 다시 회복됨을 알 수 있다(그림 3D, N=9).

표 1에서 보는 것처럼 약 20%이상의 실험동물에서는 전침자극 뿐만 아니라 일부 실험에서는 족삼리에 침을 꽂기만 하여도 WDR세포의 반응이 대조치 반응의 $173.6 \pm 10.1\%$ 로 크게 증가되었다(그림 4B, N=13). 척수 혹은 척수이상의 고위중추중 어느 부위가 전침자극에 의해 유발된 흥분성 작용에 관여하는지를 확인하고자, 유발된 흥분성 효과가 정상으로 회복된 후 척수에 2% lidocaine을 적용하여 척수이상의 고위중추에서 척수로 전달되는 하행성 억제효과를 차단하면 전침자극에 의한 흥분성 효과가 거의

완전히 차단되며($p < 0.001$) 오히려 대조치 반응보다 약간 커지는 경향($109.3 \pm 4.2\%$) 이었다.

실험동물에서 전침효과에 미치는 마취농도의 영향을 관찰하기 위하여 0.6%와 1.5%의 enflurane으로 마취한 흰쥐에서 전침자극이 척수후각세포의 반응에 미치는 영향을 비교하였다(N=9). 0.6%의 enflurane으로 마취한 흰쥐의 WDR세포의 반응은 전침자극(2Hz, 1mA, 1msec)에 의해 전침자극전 대조치 반응의 $185.5 \pm 16.4\%$ 로 증가되었다(그림 5B). 증가된 WDR세포반응이 회복된 후 마취농도를 1.5%로 증가시킨 후 적어도 30분 이상 경과된 후 다시 전침자극을 시행한 결과에 의하면 WDR세포반응이 전침자극전 대조치반응의 $67.9 \pm 4.3\%$ 로 억제됨을 확인할 수 있었다(그림 5B).

한편 전침자극과 물핀의 억제효과가 일치하는지를 확인하기 위하여 전침자극을 시행한 후 침효과가 있는 개체와 없는 개체의 척수후각세포반응에 미치는 물핀의 영향을 기록하여 비교하였다(N=17). 0.5

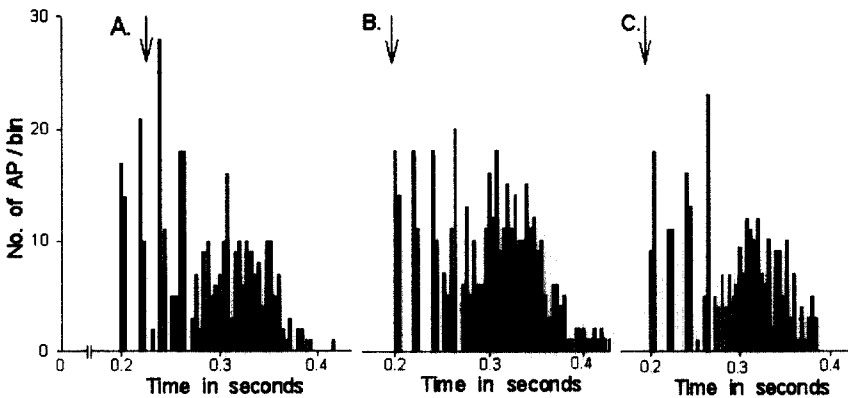


Figure 4. Excitatory effects of electroacupuncture (EA) were blocked by the spinalization. A is the control responses of WDR cells to afferent nerve stimulation before EA stimulation. In B, WDR cell responses were greatly enhanced after EA stimulation and EA-induced excitatory effects were almost completely prevented after spinalization with 2% lidocaine(C).

보충자료 4. 하행성 억제계가 침자극에 의해 증가된 WDR세포반응에 미치는 효과(Fig 4).

- ① 침자극에 의해 증가된 WDR세포반응 : $173.6 \pm 10.1\%$
- ② Spinalization 후 침자극의 흥분성효과 : $109.3 \pm 4.2\%$
- ①, ②간의 유의성. $p < 0.01$

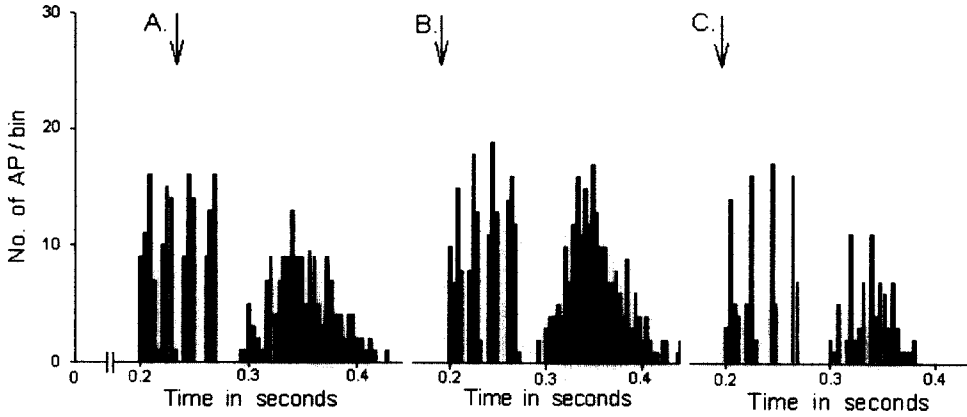


Figure 5. Electroacupuncture (EA) effects were varied with the concentration of anesthetic gas. A is the control responses of WDR cells to afferent nerve stimulation before EA stimulation. EA stimulation enhanced the WDR cell responses to noxious stimuli in the rat anesthetized with 0.6% enflurane (B) whereas WDR cell responses were inhibited after EA stimulation when the concentration of anesthetic gas were increased to 1.5%(C).

보충자료 5. 마취농도가 침자극효과에 미치는 영향(Fig 5).

- ① 0.6 % enflurane 마취하에서 증가된 WDR세포반응 : $185.5 \pm 16.4 \%$
- ② 2 % enflurane 마취하에서 억제된 WDR세포반응 $67.9 \pm 4.3\%$
- ①, ②간의 유의성. $p < 0.01$

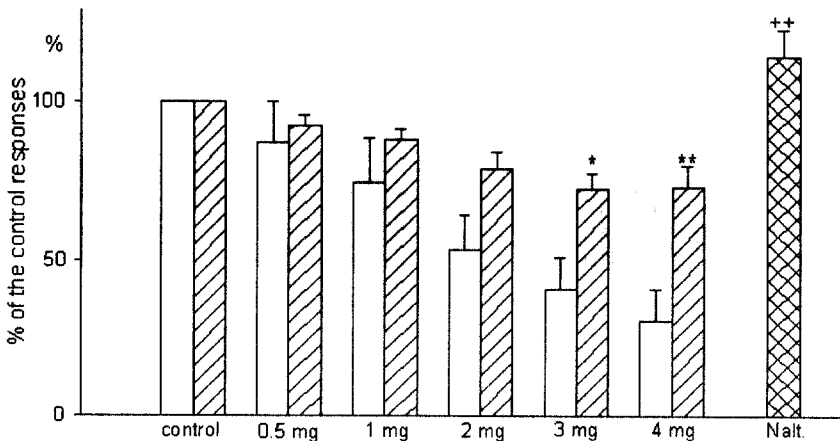


Figure 6. Inhibitory effects of intravenously administered morphine were paralleled with the effectiveness of electroacupuncture (EA) stimulation. Open and hatched bars show the effect of morphine on the responses of wide dynamic range cells in which EA stimulation was effective or not, respectively. Morphine-induced inhibitions were naltrexone-reversible (cross-hatched bar). *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, significant difference between groups in which EA stimulation was effective or not. ++: indicates $p < 0.01$ compared with morphine-induced (4mg/Kg) inhibition.

보충자료 6. Responder와 Non-responder에서 몰핀억제효과의 비교(Fig 6).

몰핀양	0.5mg	1mg	2mg	3mg	4mg/Kg
Responder	87.2±12.7	74.5±13.8	53.6±11.1	41.2±10.0	31.1±10.0
Non-responder	92.6±3.3	88.0±3.2	79.1±5.3	72.9±4.7	73.4±6.4
유의성	x	x	x	p<0.05	p<0.01

mg, 1mg, 2mg, 3mg 및 4mg/kg일 때 억제된 WDR세포의 반응을 종합한 결과는 그림 6에서 보는바와 같다. WDR세포의 반응에 미치는 몰핀의 억제효과는 침효과는 없는 개체보다 효과가 있는 개체에서 더 큰 경향이었으나 저용량(0.5mg 혹은 1mg/kg)의 몰핀 효과에는 유의한 차이가 없었으며, 투여용량이 증가될수록(3~4mg/kg) 침자극효과가 있는 개체의 WDR 세포반응이 더욱 유의하게(p<0.05 및 0.01) 억제되었다. 몰핀의 투여에 의하여 억제된 반응은 0.5mg/kg 용량의 naltrexone을 정맥내로 투여하면 대조치 반응이상으로 회복된다(p<0.01).

IV. 고찰

침효과를 연구한 대부분의 실험에서는 유해자극을 가한 후 행동으로 나타나는 반응을 통각의 지표로 이용한 급성통증모델을 사용하였으며^{(1), (2), (9), (16), (19)} 말초에서 생긴 통각신호를 고위중추로 전달하는 척수후각세포의 반응에 미치는 침효과를 만성통증모델에서 연구한 실험에는 극히 제한적이다⁽²⁶⁾. 말초수용기로부터 시상 및 대뇌피질로 통각신호를 전달하는 WDR세포는 비유해자극과 유해자극에 모두 반응하며 자극강도의 변화 즉 통증의 정도를 정확하게 탐지하는 능력이 있다⁽²⁹⁾. 김 등(1997)⁽²⁶⁾이 사용한 기계적 자극에 비하여 본 실험에서 사용한 전기적 자극은 자극의 강도, 빈도 및 기간을 매우 정확하게 조절할 수 있으므로 일정한 크기의 WDR세포반응을 얻을 수 있는 장점이 있다.

CFA의 피하주사나 척수신경의 손상에 의해 만성 통증이 유발된 흰쥐의 족삼리에 30분간 전침자극을 시행한 후에는 Aδ 및 C신경섬유의 자극에 의해 유발된 척수후각세포의 반응이 지속적으로 억제되었으며 전침자극이 끝난 후 60분까지도 완전히 정상으로 회복되지 않음을 알 수 있다. 행동반응검사를 시행한 실험에서 tail flick latency가 전침자극에 의해 80~100%이상 연장되는 반면에 억제효과는 약 30여분 동안 지속된다는 연구결과에 비하면^{(7), (17), (30)} 본 실험에서는 척수후각세포의 반응이 전침자극에 의해 약 40%정도 억제되는 약한 억제효과가 유발되었으나 매우 지속적임을 알 수 있다. 전침자극의 효과는 전기자극의 강도, 빈도 및 기간의 복합작용에 의해 결정될 것으로 생각되었다. 이미 잘 알려진 기간-강도 곡선에서 보면 자극강도와 기간사이에는 반비례관계, 즉 강도가 강할수록 기간은 짧아져도 자극으로서 유효함을 알 수 있다⁽¹⁵⁾. 또한 빈도가 증가될수록 가중현상(summation)이 쉽게 일어나므로 고빈도자극시에는 자극강도가 낮아져도 유효자극이 될 수 있다. 본 실험에서 고빈도(100Hz)자극시에는 짧은 기간(0.5msec)과 저강도(0.1mA, 0.5mA)자극을, 저빈도(2Hz) 자극시에는 긴 기간(1msec)과 고강도(1mA, 3mA)의 전침자극을 시행해 본바, 척수후각세포의 유해자극반응이 유사한 정도로 억제되었음은 자극기간과 강도 혹은 자극빈도와 강도는 서로 반비례한다는 이론과 일치된다.

많은 실험에서 사용한 자극빈도는 2~5Hz의 저빈도와 약 100Hz의 고빈도자극으로 나누어지나, 특히 사용한 자극강도에는 매우 큰 차이가 있다. 저빈도 자극시 1~2V 혹은 1mA미만의 약한 강도로 자극하

여도 유의한 억제효과가 유발된다는 보고가^{5),9),24)} 있는가 하면, 20~30mA(2msec) 혹은 40~50V의 매우 강한 강도로 자극해야 유해자극반응이 억제되어 진통효과가 유발된다는 주장도^{4),30)} 있다. 일반적으로 구심성신경 중 A δ 및 C신경섬유를 활성화 할 수 있는 정도의 강한 자극에 의해 보다 지속적이고 강한 억제효과가 유발된다고 알려져 있으며 대부분의 실험에서는 5mA이하의 강도로 전침자극을 시행하였으나 20~30mA 혹은 40~50V의 강도는 생리적 범위를 벗어난 과도한 자극강도가 아닌지 의문시된다.

또한 고빈도-저강도 혹은 저빈도-고강도의 전침 자극 중 어느 것이 보다 효과적인 자극매개변수 인지는 단정 지을 수 없으나 전침자극의 빈도에 따라 활성화되는 아편양물질 수용기의 종류가 다르다고 한다. Chen 및 Han(1992)⁷⁾과 Chen등(1996)은¹⁰⁾ 고빈도 전침자극에 의한 효과는 κ -수용기 길항제의 투여에 의하여 차단되며 저빈도 전침자극에 의한 효과는 μ - 및 δ -수용기 길항제의 투여에 의해 억제되는 반면에 15~30Hz 전침자극의 효과에는 3가지의 아편양물질 수용기가 모두 관여한다고 보고하였다.

한편 김 등(1997)은²⁶⁾ 좌골신경의 분지를 절단하여 만든 신경성 통증모델 흰쥐를 이용한 실험에서 어떤 종류의 척수후각세포반응을 기록하였는지를 밝히지 않았으나 WDR세포인 것으로 추측되며, 척수후각세포의 반응을 유발하는 자극방법과 전침자극 자극매개 변수가 다르기 때문에 정량적으로 정확하게 비교하기는 어려우나 유해자극반응으로 생각되는 squeeze반응이 전침자극에 의해 억제되는 양은 적으나 지속적으로 억제된다는 점은 본 실험의 결과와 유사한 것으로 생각된다. 또한 이질통과 통각과민증의 유발기전이 다르기는 하지만 최근의 연구에 의하면 꼬리에 분포하는 상미간(superior caudal trunk)의 손상에 의해 유발된 이질통이 저빈도(2Hz)-저강도(0.07mA)의 전침자극에 의해 유의하게 경감된다고²⁸⁾ 한다.

침자극에 의해 통각의 하행성 억제계가 활성화되면 말초로부터 척수이상의 고위중추로 통각정보가 전달되지 못하기 때문에 진통효과가 유발되는 것으로 알려져 있다^{1),2),3),4)}. 그러므로 척수를 외과적으로 절단하여 척수동물(spinal animal)을 만들면 침자극 효과가 소실된다고 하나^{4),20),24)} 모든 개체에서 침자극 효과가 유발되는 것도 아니며, 여러 가지 실험조건에 따라 침효과가 달라질 수 있기 때문에 척수를 외과적으로 절단하는 방법을 이용하면 동일 개체에서 하행성 억제계의 영향을 비교하기가 힘들 뿐만 아니라 척수절단 후 침효과가 나타나지 않는다고 해서 침효과가 하행성 억제계에 의해 전적으로 매개된다는 결론은 내리기는 어렵다고 생각된다. 그러나 본 실험에서는 WDR세포의 반응을 기록하는 척수부위보다 윗쪽에 2% lidocaine을 15분간 적용한 후 세척하므로써 가역적으로 척수기능을 차단하는 방법을²¹⁾ 이용하여 WDR세포의 유해자극반응이 전침자극에 의해 억제된 상태에서 척수기능을 차단하면 전침효과가 소실되며, lidocaine을 세척한 후 척수기능이 회복되면 전침의 억제효과가 다시 나타남을 확인하므로써 전침자극효과가 하행성 억제계에 의해 매개된다는 것을 확실하게 구명할 수 있었다.

일반적으로 많은 실험에서는 침자극효과가 있는 실험예에 관해서만 언급하였을 뿐 총 실험예 중 몇 예에서 침효과가 있었으며, 몇 예에서 효과가 없었는지를 밝힌 실험은 많지 않다. 많게는 50%정도의 실험예에서 침효과가 없다는 보고도 있으며³⁾, 본 실험에서도 염증 및 신경손상에 의하여 만성통증이 유발된 개체중 약 40%에서는 전침자극효과가 없거나 오히려 전침자극에 의해 척수후각세포의 반응이 증가되었다. 전침자극효과에 관한 본 실험의 초기 실험에서는 가능한 한 마취제의 영향을 감소시키기 위해서 0.6%의 enflurane으로 경마취한 상태에서 실험을 진행하였으나 전침자극에 의해 척수후각세포의 반응이 증가되는 실험예가 많았기에 enflurane 마취 농도를 1.5%로 증가시켰다. 0.6%의 enflurane마취

하에서는 증가되었던 척수후각세포의 반응이 마취농도를 1.5%로 높이면 전침자극에 의해 억제될 뿐만 아니라 전침자극에 의해 척수후각세포의 반응이 증가되는 빈도도 감소되었다(표1 참고).

전침자극의 흥분성 효과가 척수 혹은 척수이상의 고위중추중 어느 부위에서 유래되는지를 확인하기 위하여 전침자극에 의해 증가된 척수후각세포의 반응이 회복된 다음 lidocaine으로 척수의 기능을 가역적으로 차단하면 전침자극의 흥분성 효과가 거의 완전하게 차단됨을 알 수 있었다. 이와 같은 실험결과는 척수이상의 고위중추에서 전침자극의 흥분성 효과가 유래됨을 시사하나 본 실험의 결과로부터 그 정확한 부위는 알 수 없다. 하행성 흥분작용을 유발한다고 알려진 유력한 부위로는 말초수감영역에 가해진 유해자극에 반응하는 nucleus reticularis gigantocellularis (NGC)와 NGC pars alpha (NGC α) 등이 지목되고 있다. NGC와 NGC α 내에 흥분성 작용을 유발하는 특정부위는 없으며, 억제작용을 유발하는 자극강도보다는 항상 낮은 강도의 자극에 의해 흥분성 작용이 유발된다. NGC와 NGC α 에서 유래된 흥분성 효과는 척수의 dorsolateral funiculus (DLF)를 절단하여도 영향을 받지 않음으로 DLF보다 복측부위(ventral side)를 통하여 척수로 전달될 것으로 생각된다^{31),32),33),34)}.

Tang 등(1997)은¹⁹⁾ tail flick latency의 변화를 통각의 지표로 이용한 실험에서 침자극의 효과가 좋지 못한 개체에서는 몰핀의 억제효과도 약할 뿐만 아니라 PAG 내 CCK-8 함량도 유의하게 높았으며, 반대로 침자극의 효과가 좋은 개체에서는 몰핀의 억제효과도 매우 좋다고 주장하였다. 척수후각세포의 유해자극반응을 통각의 지표로 이용한 본 실험에서는 3~4mg/kg의 용량에서만 유의한 차이가 인정되었으며, Tang 등(1997)의¹⁹⁾ 실험에서는 3mg/kg 용량의 몰핀을 피하주사한 것에 비하면 정맥내로 투여한 본 실험의 투여용량이 월등히 높기 때문에 두 연구 결과가 일치한다고 보기는 어렵다.

본 연구결과로부터 염증 및 신경손상에 의해 만성 통증이 유발된 흰쥐에서 전침자극에 의해 하행성 억제계가 활성화되면 척수후각세포의 반응이 억제되어 진통효과가 유발되지만 오히려 척수후각세포의 반응이 증가될 수도 있음을 알 수 있다. 하행성 억제계와 흥분계 이외에, 마취상태의 차이, 자극매개변수, CCK 함량, anti-analgesic system 및 기타 실험조건의 복합적인 작용에 의해 전침자극의 효과가 크게 변화될 수 있을 것으로 생각된다.

V. 결론

만성염증 및 신경손상에 의해 이질통이 유발된 흰쥐에서 A δ 및 C신경섬유의 자극에 의해 유발된 wide dynamic range (WDR)세포의 유해자극 반응(통각반응)에 미치는 전침자극의 효과를 구명하고, 전침자극의 효과에 영향을 미치는 요인, 즉 마취상태 및 하행성 억제계의 영향을 밝히며, 전침자극의 효과가 있는 개체(responder)와 없는 개체(non-responder)에서 몰핀의 억제효과를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 만성염증 및 신경손상에 의해 이질통이 유발된 흰쥐의 약 60%에서는 WDR세포의 유해자극반응이 전침자극에 의해 억제되었으나 15.8%에서는 효과가 없었으며, 나머지 23.9%에서는 WDR세포의 반응이 오히려 증가되었다. 한편 정상동물의 63.4%에서는 전침자극에 의해 WDR세포반응이 변동되지 않거나 증가되었다.

2. 저빈도-고강도 혹은 고빈도-저강도의 전침자극에 의해 WDR세포의 유해자극반응이 유사한 정도로 억제되었으며 각각의 빈도에서는 자극강도가 강할수록 억제효과 증가되었다.

3. Lidocaine(2%)으로 척수의 기능을 가역적으

로 차단한 후에는 전침자극의 억제효과와 흥분성 효과가 거의 완전히 차단되었다.

4. 마취가스의 농도가 낮을수록 전침자극에 의해 WDR세포의 유해자극 반응이 증가되는 경향이 큰 반면에 마취농도가 증가되면 전침자극에 의해 WDR 세포반응이 억제되었다.

5. WDR세포의 유해자극반응에 미치는 물편의 억제효과는 전침자극효과가 없는 개체보다 큰 개체에서 더욱 현저한 경향이었으나 고용량(3~4mg/kg)의 물편을 투여할 때만 유의한 차이가 관찰되었다.

본 실험의 결과로부터 염증 및 신경손상에 의해 만성통증이 유발된 흰쥐에서 WDR세포의 유해자극반응은 전침자극에 의해 억제되며, 억제효과는 마취농도와 하행성 억제계의 영향하에 있음을 알 수 있다.

VI. 참고문헌

1. Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res. Bull.* 1992;29:617-634.
2. Takeshige C, Oka K, Mizuno T, Hisamitsu T, Luo C-P, Kobori M, Mera H, Fang T-Q. The acupuncture point and its connecting central pathway for producing acupuncture analgesia. *Brain Res. Bull.* 1993;30:53-67.
3. Takeshige C, Luo C-P, Kamada Y, Oka K, Murai M, Hisamitsu T. Relationship between midbrains (periaqueductal central gray and midbrain reticular formation), acupuncture analgesia and animal hypnosis. *Advances Pain Res. Ther.* 1979;3:615-621.
4. Liu X, Zhu B, Zhang S-X. Relationship between electroacupuncture analgesia and descending pain inhibitory mechanism of nucleus raphe magnus. *Pain.* 1986;24:383-396.
5. Cheng RSS, Pomeranz B. Monoaminergic mechanism of electroacupuncture analgesia. *Brain Res.* 1981;215:77-92.
6. Takagi J, Yonehaya N. Serotonin receptor subtypes involved in modulation of electrical acupuncture. *Jap. J. Pharmacol.* 1998;78:511-514.
7. Chen X-H, Han J-S. All three types of opioid receptors in the spinal cord are important for 2/15Hz electroacupuncture analgesia. *Erop. J. Pharmacol.* 1992;211:203-210.
8. Peets JM, Pomeranz B. CXBK mice deficient in opiate receptors show poor electroacupuncture analgesia. *Nature.* 1978;273:675-676.
9. Pert A, Dionne R, Ng L, Bragin E, Moody TW, Pert CB. Alterations in rat central nervous system endorphins following transauricular electroacupuncture. *Brain Res.* 1981;224:83-93.
10. Chen X-H, Geller EB, Adler MW. Electrical stimulation at traditional acupuncture sites in periphery produces brain opioid-receptor-mediated antinociception in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996;277:654-660.
11. Han J-S, Xie G-X, Zhou Z-F. Acupuncture mechanism in rabbits studied with microinjection of antibodies against β -endorphin, enkephalin and substance P. *Neuropharmacology.* 1984;23:1-5.

12. Fei H, Xie GX, Han J-S. Differential release of met-enkephalin and dynorphin in spinal cord by electroacupuncture of different frequencies. *Chin. Sci. Bull.* 1987; 32:1496-1501.
13. Xie G-X, Han J-S. Antinociception produced by electroacupuncture of different frequencies are mediated by different varieties of opioids in the spinal cord. *Chin. Sci. Bull.* 1985;30:385-391.
14. Wu L-Z, Cui C-L, Tian J-B, Ji D, Han J-S. Suppression of morphine withdrawal by electroacupuncture in rats: dynorphin and κ -opioid receptor implicated. *Brain Res.* 1999;851:290-296.
15. Ganong WF. Review of medical physiology. 20th ed. New York : McGraw-Hill Companies. 2001:52-53.
16. Takeshige C, Tanaka M, Sato T, Hishida F. Mechanism of individual variation in effectiveness of acupuncture analgesia based on animal experiments. *Europ. J. Pain.* 1990;11:109-113.
17. Zhang L-X, Li X-L, Wang L, Han J-S. Rats with decreased brain cholecystokinin levels show increased responsiveness to peripheral electrical stimulation-induced analgesia. *Brain Res.* 1997;745:158-164.
18. Chen X-H, Geller EB, Adler MW. CCKB receptors in the periaqueductal grey are involved in electroacupuncture antinociception in the rat cold water tail-flick test. *Neuropharmacology.* 1998; 37:751-757.
19. Tang N-M, Dong H-W, Wang X-M, Tsui Z-C, Han J-S. Cholecystokinin antisense RNA increases the analgesic effect induced by electroacupuncture or low dose morphine: Conversion of low responder rats into high responders. *Pain.* 1997;71: 71-80.
20. Honchien HA, Wu RS, Tan EC. Spinal pathways for mediating analgesic effect induced by acupuncture in the minkey. *Anat. Rec.* 1980:196:69A.
21. Ren K, Dubner R. Enhanced descending modulation of nociception in rats with persistent hindpaw inflammation. *J. Neurophysiol.* 1996;76:3025-3037.
22. Zhang G, Graczyk Z, Ken R, Stein C, Berman B, Lao L. Local naloxone blockade of acupuncture analgesia: peripheral opioids implicated. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1999;25:688.
23. Yu Yc, Lyu YS, Chung JM. Acupuncture analgesia in a rodent arthritis model. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1999;25:684.
24. Pomeranz B, Cheng R, Law P. Acupuncture reduces electrophysiological and behavioral responses to noxious stimuli: Pituitary is implicated. *Exp. Neural.* 1977; 54:172-178.
25. Bing Z, Villanueva L, Le Bars D. Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls: naloxone-reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons. *Neuroscience.* 1990;37:809-818.
26. 김재효, 손인철, 김경식, 김민선, 박병림. 실험적 말초신경 손상후 신경증을 일으킨 백서에서 통증반응에 미치는 전침의 효과. *대한침구학회지.* 1997;14:311-331.
27. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced

- by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992;50:355-363.
28. Hwang BG, Min BI, Kim JH, Na HS, Park DS. Effect of electroacupuncture on the mechanical allodynia in the rat model of neuropathic pain. *Neurosci. Lett*. 2002;320:49-52.
29. Maixner W, Dubner R, Bushnell MC, Kenshalo DR, Oliveras JL. Wide-dynamic-range dorsal horn neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious heat stimuli. *Brain Res*. 1986;374:385-388.
30. Romita VV, Suk A, Henry JL. Parametric studies on electroacupuncture-like stimulation in the rat model : Effects of intensity, frequency, and duration of stimulation on evoked antinociception. *Brain Res. Bull*. 1997;42:289-296.
31. Tattersall JEH, Cervero F, Lumb BM. Effects of reversible spinalization on the visceral input to viscerosomatic neurons in the lower thoracic spinal cord of the cat. *J Neurophysiol*. 1986;56:785-796.
32. Zhuo M, Gebhart GF. Characterization of descending inhibition and facilitation from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Pain*. 1990;42:337-350.
33. Zhuo M, Gebhart GF. Characterization of descending facilitation and inhibition of spinal nociceptive transmission from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *J Neurophysiol*. 1992;67:1599-1614.
34. LeBlanc HJ, Gatipon GB. Medial bulboteticular response to peripherally applied noxious stimuli. *Exp Neurol*. 1974;42:264-274.