

원저

## 金注射液藥鍼의 Adjuvant 관절염 유발 흰쥐의 鎮痛效果 및 그 機轉에 관한 연구

변임정 · 박동석 · 최도영

경희대학교 한의과대학 침구과교실

### Abstract

## The Experimental Study on the Analgesic Effect and Mechanism of Gold Injection Aqua-acupuncture to Adjuvant Induced Arthritis in Rats

Byun Im-jeung, Park Dong-suk and Choi Do-young

Department of Acupuncture & Moxibustion,  
College of Oriental Medical Hospital Kyung-Hee University

**Objective :** In this study, the analgesic effect of gold injection aqua-acupuncture on CFA induced arthritis in rats was investigated. Furthermore, to determine the antinociceptive mechanism of gold injection aqua-acupuncture, naloxone and yohimbine were administrated intraperitoneally 15min prior to the gold injection aqua-acupuncture.

**Methods :** The experimental groups were divided into 6 groups.

Control group, NSI , AMI, AMI+SL : AMI+Nx, AMI+Yb.

Thereafter we measured the changes of TFL between control and experimental groups.

**Results :** 1. The tail flick latency induced by CFA was significantly increased on AMI as compared with the NSI group.

· 접수 : 2003년 5월 21일 · 수정 : 2003년 6월 10일 · 채택 : 2003년 7월 12일  
· 교신저자 : 최도영, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 한의과대학 한방병원  
Tel. 02-958-9205 E-mail : choi4532@unitel.co.kr

2. Effect of sodium aurothiomalate aqua-acupuncture in TFL on CFA was decreased after application of naloxone. The anti-nociceptive effect of AMI was completely antagonized by naloxone(an opioid receptor antagonist).

3. Effect of sodium aurothiomalate aqua-acupuncture in TFL on CFA was decreased after application of yohimbine. The anti-nociceptive effect of AMI was completely antagonized by yohimbine( $\alpha$ 2-adrenoceptor antagonist).

**Conclusions:** According to the results, gold injection aqua-acupuncture has significant analgesic effects on adjuvant induced arthritis in rats and the effect of anti-nociception was mediated by opioidergic system and  $\alpha$  2-adrenergic system.

**Key words:** Analgesic Effect, Gold injection Aqua-acu puncture, Naloxone, Yohimbine

## I. 緒 論

金은 除邪毒氣, 安魂魄, 堅骨髓, 和血脈<sup>1)</sup>, 利關節, 行經絡<sup>2)</sup> 등의 효능으로 鍼具의 재료<sup>3)</sup> 및 散劑로 복용<sup>4),5)</sup>하거나 丸劑의 외용의<sup>6),7)</sup>를 입히는데 사용되며 金絲를 직접 피하나 근육내에 매몰하여 지속적인 鍼刺戟을 주는 金絲注入療法<sup>8)</sup>이 임상에서 활용되고 있다.

서양의학에서 金製劑는 4000년전부터 사용되었으며 근래에는 류마티드 관절염에 사용되는 약제의 한가지로<sup>9)</sup> 주로 금화합물이나 금주사액(colloid gold injection)이 관절의 통증질환인 류마티스 관절염, 건습성 관절염, Sjogren 증후군 등의 치료목적으로 사용되고 있다<sup>10)</sup>.

한의학에서 金製劑의 임상적 활용을 위한 실험적 연구로 金絲埋沒이 흰쥐의 신장기능에 미치는 영향<sup>11)</sup>과 항염, 진통 및 항피로 작용에 미치는 효능<sup>12)</sup> 및 성호르몬 분비에 미치는 영향<sup>13)</sup>에 대한 보고가 있었으며, 金注射液藥鍼에 관하여는 항염증 및 진통

에 대한 것<sup>14)</sup>과 제2형 몰라겐 유도 관절염에 미치는 영향<sup>15)</sup>에 대한 보고가 있었다.

金注射液藥鍼은 金絲注入療法이 금속성 물질의 체내 잔류로 인해 생길 수 있는 문제점 없이 임상에서 藥鍼療法の 일환으로 사용될 수 있는 방법으로<sup>14)</sup> 金注射液藥鍼이 급·만성염증에서 부종억제작용과 모세혈관투과성억제작용, 진통 및 해열작용에 유의한 효과가 있음이 보고<sup>14),15)</sup>되었으나, 만성 염증성통증에 대한 진통효과와 그 기전에 대한 구체적인 연구는 부족한 실정이다.

이에 저자는 만성 염증성통증에 대한 金注射液藥鍼의 진통효과와 진통기전을 규명하고자 금치오 과산나트륨(sodium aurothiomalate)를 함유한 金注射液藥鍼을 만성 염증성 통증 model로 알려진 adjuvant 유발 관절염 흰쥐(adjuvant-induced arthritis rat)<sup>16)</sup>의 足三里(ST36)에 藥鍼한 후, tail flick latency(TFL)를 지표로 한 진통효과와 opioid receptor antagonist인 naloxone과  $\alpha$ 2-adrenoreceptor antagonist인 yohimbine 선투여시 길항되는 진통효과<sup>17)-19)</sup>의 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었으므로 보고하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 動物 및 材料

#### 1) 動物

동물은 샘타코(오산, 한국)에서 분양받은 6주령, 체중  $200 \pm 10g$ 의 Sprague Dawley系 雄性으로 고형사료(삼양유지, 소동물용)와 물을 충분히 공급하면서 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. TFL測定을 용이하게 하기 위하여 원형 아크릴통( $6.0 \times 18cm$ )으로 만든 홀더(holder)를 사용하였으며 TFL 測定을 시작하기 전 2주간, 1회/日 holder 적응훈련을 하였다.

#### 2) 材料

##### (1) 藥物注入器

sterile hypodermic syringe(보안메디카, 1ml, 26 gauge)를 사용하였다.

##### (2) Holder

원형 아크릴통( $6.0 \times 18cm$ )으로 제작하여 사용하였다.

##### (3) 金注射藥鍼液

금치오사과산나트륨(sodium aurothiomalate)이 25mg/1ml를 함유하고 있는 유한양행(주)의 Aurothio 주사액 25mg을 사용하였다.

##### (4) Complete Freund's adjuvant(CFA)<sup>16)</sup>

Chondrex, Inc.(Washington, USA)에서 제작된 Complete Freund's adjuvant를 사용하였다.

##### (5) Naloxone과 yohimbine

ICN Biomedicals(Ohio, USA)에서 제작된 naloxone과 yohimbine을 사용하였다.

##### (6) 生理食鹽水

중외제약(Korea)에서 제작된 normal saline을 사용하였다.

#### (7) Tail flick unit

Ugo Basile(Comrio, Italy)에서 제작된 tail flick unit를 이용하여 TFL을 측정하였다.

### 2. 方法

#### 1) 實驗室 環境

실험동물의 양육환경 및 실험실 환경은 모두 specific pathogen free(SPF) 조건, 즉  $22 \pm 1^\circ C$  恒溫,  $55 \pm 5\%$  恒濕을 유지했으며, hepafiltered air를 공급하여 외부 항원의 감염에 의한 영향을 최소화시켰다.

#### 2) 實驗群 設定

① 無處置群 : adjuvant 관절염 유발 후 아무런 처치를 하지 않은 群 10마리.

② 生理食鹽水群 : adjuvant 관절염 유발 후 생리식염수를 足三里에 처치한 群 10마리.

③ 金注射液藥鍼群 : adjuvant 관절염 유발 후 금주사액을 足三里에 藥鍼한 群 10마리.

④ Naloxone 先投與 金注射液藥鍼群 : adjuvant 관절염 유발 후 naloxone을 선투여하고 금주사액을 足三里에 藥鍼한 群 6마리.

⑤ Yohimbine 先投與 金注射液藥鍼群 : adjuvant 관절염 유발 후 yohimbine을 선투여하고 금주사액을 足三里에 藥鍼한 群 6마리.

⑥ 生理食鹽水先投與 金注射液藥鍼群 : adjuvant 관절염 유발 후 생리식염수를 선투여하고 금주사액을 足三里에 藥鍼한 群 6마리.

#### 3) 取穴

高<sup>20)</sup>의 방법에 의하여 우측 足三里(ST36)를 取穴하였다.

#### 4) Adjuvant 關節炎 誘發

Rosenthal의 方法에 따라 Complete freund's a adjuvant(Chondrex Inc. USA) 0.1ml를 흰쥐의 右後肢足蹠에 皮下注射하고, 14日 경과 후에 重症度 4 以上인 흰쥐만을 선정하여 실험에 사용하였다.

### 5) TFL 測定

흰쥐의 꼬리 복측면 피부에 가해진 有害性 放射 熱 處置에 대해 반응하는데 요구되는 尾逃避暫時(Tail Flick Latency ; TFL)를 통각의 지표로 삼았으며, TFL의 增加速度를 測定함으로써 鎮痛效果를 평가하였다<sup>21)-24)</sup>. TFL은 自動化된 tail flick unit(Ugo Basile, Comrio, Italy)을 이용하여 측정하였는데, 측정대상 부위는 흰쥐의 꼬리를 6등분하여 원위로부터 세번째 등분에 해당하는 部位로 매 측정시마다 직 전 측정부위와 겹치지 않도록 약간씩 이동하여 측정하였다. TFL의 측정값은 3회(1分間隔) 측정에 의한 평균값을 이용하였는데 열처치 부위는 꼬리에 表示한 2cm 범위내에서 약간씩 이동시킴으로써 처치부위에 큰 차이를 두지 않으면서도 한 지점에 지속적으로 열처치가 가해짐을 防止하였다<sup>25)</sup>. 과도한 열에 의한 조직의 손상을 막기 위하여 열처치의 cut-off time을 10초로 정하였다<sup>24),26)</sup>.

鎮痛의 程度는 藥鍼 전과 후에 측정한 TFL의 백분율 변화로 환산하여 조사하였다<sup>27),28)</sup>.

$$\begin{aligned} & \text{Acquired TFL change} \\ & = \frac{\text{post. TFL} - \text{control. TFL}}{\text{control. TFL}} \times 100(\%) \end{aligned}$$

#### (1) 無處置群의 TFL 測定

無處置群은 adjuvant 注入하기 전 1回, 注入한 후 매 1주 간격으로 총 6回 TFL을 측정하였다.

(2) 金注射液藥鍼群 및 生理食鹽水群의 TFL 測定  
金注射液藥鍼液 및 生理食鹽水 0.05ml를 우측 足三

리에 藥鍼하기 전 1回, 藥鍼 후 10分, 20分, 30分, 45分 및 60分에 각각 TFL을 측정하였다.

(3) Naloxone先投與 金注射液藥鍼群의 TFL 測定  
Naloxone(2mg/kg)<sup>29)</sup>을 생리식염수에 희석하여 복강내로 注射하였으며, 15分後 sterile hypodermic syringe(보안메디카, 1ml, 26 gauge)를 사용하여 金注射液藥鍼液 0.05ml를 足三리에 藥鍼하였다. 金注射液藥鍼液을 藥鍼하기 전 1回, 注入한 후 10分, 20分, 30分, 45分 및 60分에 각각 TFL을 측정하였다.

(4) Yohimbine 先投與 金注射液藥鍼群의 TFL 測定  
Yohimbine(2mg/kg)<sup>30)</sup>을 生理食鹽水에 희석하여 복강내로 注射하였으며, 15分後 sterile hypodermic syringe(보안메디카, 1ml, 26 gauge)를 사용하여 金注射液藥鍼液 0.05ml를 足三리에 藥鍼하였다. 藥鍼하기 전 1回, 藥鍼後 10分, 20分, 30分, 45分 및 60分에 각각 TFL을 측정하였다.

(5) 生理食鹽水先投與 金注射液藥鍼群의 TFL 測定  
Adjuvant 關節炎이 誘發된 흰쥐에 生理食鹽水(2mg/kg)를 腹腔內로 注射하였으며, 15分後 sterile hypodermic syringe(보안메디카, 1ml, 26 gauge)를 사용하여 金注射液藥鍼液 0.05ml를 足三리에 藥鍼하였다. 藥鍼하기 前 1回, 藥鍼後 10分, 20分, 30分, 45分 및 60分에 各各 TFL을 測定하였다.

### 6) 統計分析

實驗 結果는 mean±S.D.(standard deviation)으로 표시하였으며, 통계분석은 Independent samples t-test를 사용하였고 P-value가 0.05 以下인 境遇에 有意한 差異가 있다고 判定하였으며 통계프로그램은 SPSS 8.0 for windows를 이용하였다.

## III. 成績

1. Adjuvant 誘發 關節炎에 따른 TFL의 變化

Complete freund's adjuvant(CFA)로 關節炎을 誘發시킨 후 1, 2, 3, 4 및 5週에 TFL을 측정한 결과 각각  $-16.5 \pm 3.8\%$ ,  $-32.6 \pm 3.1\%$ ,  $-33.5 \pm 3.1\%$ ,  $-34.8 \pm 3.2\%$  및  $-35.0 \pm 3.1\%$ 의 감소를 보였다. TFL은 2주 후에 最高變化량을 보였고, 이후에는 큰 변화를 보이지 않았다<Fig. 1>.

2. 金注射液藥鍼의 鎮痛效果

金注射液藥鍼群의 平均 tail flick latency (TFL) 增加率は 藥鍼 후 10分, 20分, 30分 및 45分에 각각  $5.6 \pm 1.2\%$ ,  $25.1 \pm 3.9\%$ ,  $18.8 \pm 2.4\%$  및  $8.7 \pm 1.1\%$ 로 관찰되어 生理食鹽水群의  $4.2 \pm 1.1\%$ ,  $6.2 \pm 1.4\%$ ,  $6.2 \pm 1.4\%$  및  $5.1 \pm 1.2\%$ 에 비하여 모두 有意性 있는 증가를 보였다( $p < 0.05$ ). 그러나 金注射液藥鍼 後 60 分の 增加率は  $5.8 \pm 0.7\%$ 로 生理食鹽水群의  $4.9 \pm 1.2\%$ 에 비하여 有意性이 없었다<Table I, Fig. 2>.

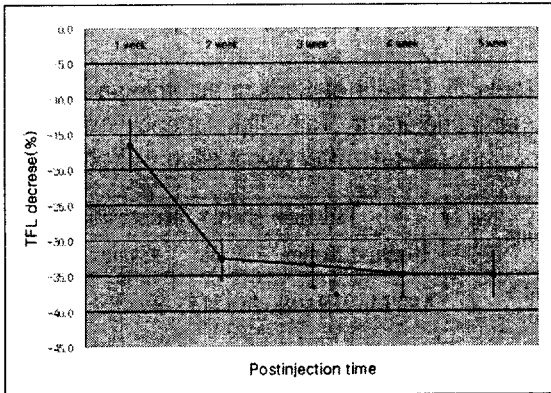


Fig. 1. Changes in tail flick latency of adjuvant-induced rat.

After rats(n=10) were induced arthritis by complete freund's adjuvant, tail flick latency(TFL) decreased as time went by and reached the minimum value between 2~5week. Each point on graph represents a mean  $\pm$  S.D. in percentage of TFL changes on each tested week.

Table I. Effect of Sodium aurothiomalate Aqua-acupuncture in Tail Flick Latency on Adjuvant-induced rats

Group	No. of animal	Tail flick latency increase (%)				
		10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Control	10	4.2 $\pm$ 1.1	6.2 $\pm$ 1.4	6.2 $\pm$ 1.4	5.1 $\pm$ 1.2	4.9 $\pm$ 1.2
AMI	10	5.6 $\pm$ 1.2*	25.1 $\pm$ 3.9**	18.8 $\pm$ 2.4**	8.7 $\pm$ 1.1**	5.8 $\pm$ 0.7

Values are means  $\pm$  S.D.

\* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ , independent samples t-test

Control : group injected with normal saline at right Chok-Samni(ST36).

AMI : group aqua-punctured with sodium aurothiomalate at right Chok-Samni(ST36).

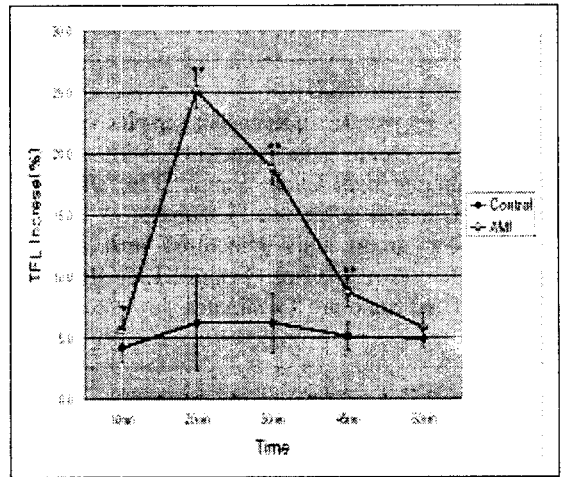


Fig. 2. Comparison of TFL increase between CONTROL group and AMI group.

Control group is injected with normal saline at right Chok-Samni

(ST36) and AMI group is aqua-punctured with sodium aurothiomalate at right Chok-Samni(ST36).

The mean( $\pm$ S.D.) of TFL increase before and after treatment are plotted against Pre, 10, 20, 30, 45 and 60. 'Pre' indicates the time before treatment. '10, 20, 30, 45 and 60' indicates the time after the onset of treatment. There was significant difference between the control and AMI group after treatment(\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ )

### 3. Naloxone 先投與에 따른 金注射液藥鍼의 鎮痛效果

Naloxone 先投與 金注射液藥鍼群(AMI+Nx)은 평균 tail flick latency(TFL) 增加率이 藥鍼 후 10分, 20分, 30分, 45分 및 60分에 각각  $3.5 \pm 0.5\%$ ,  $9.8 \pm 1.2\%$ ,  $6.8 \pm 1.0\%$ ,  $5.7 \pm 0.9\%$  및  $3.5 \pm 0.9\%$ 로 관찰되어 生理食鹽水 先投與 金注射液藥鍼群의  $4.9 \pm 1.1\%$ ,  $22.9 \pm 0.9\%$ ,  $18.9 \pm 1.3\%$ ,  $8.9 \pm 1.5\%$  및  $4.5 \pm 0.5\%$ 에 비하여 모두 有意性있는 감소를 보였다( $p < 0.05$ ) <Table II, Fig. 3>.

Table II. Effect of Sodium aurothiomalate Aqua-acupuncture in Tail Flick Latency on Adjuvant-induced rats after Application of Naloxone Combined with AMI

Group	No. of animal	Tail flick latency increase (%)				
		10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
AMI+SL	6	$4.9 \pm 1.1$	$22.9 \pm 0.9$	$18.9 \pm 1.3$	$8.9 \pm 1.5$	$4.5 \pm 0.5$
AMI+Nx	6	$3.5 \pm 0.5^*$	$9.8 \pm 1.2^{**}$	$6.8 \pm 1.0^{**}$	$5.7 \pm 0.9^{**}$	$3.5 \pm 0.9^*$

Values are means  $\pm$  S.D.

\* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ , independent samples t-test

· AMI+SL : group aqua-punctured with sodium aurothiomalate at right Chok-Samni(ST36) after application of normal saline pre 15 minutes.

· AMI+Nx : group aqua-punctured with sodium aurothiomalate at right Chok-Samni(ST36) after application of naloxone pre 15 minutes.

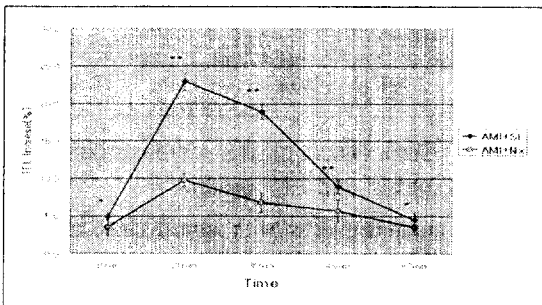


Fig. 3. Effects of naloxone pretreatment on the antinociceptive effects of AMI.

Intraperitoneal injection of naloxone(Nx, 2mg/kg) reversed the antinociceptive effect of AMI. SL, normal saline. Asterisks indicates values significantly different from the value before AMI (\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ ).

$\pm 1.2\%$ ,  $6.8 \pm 1.0\%$ ,  $5.7 \pm 0.9\%$  및  $3.5 \pm 0.9\%$ 로 관찰되어 生理食鹽水 先投與 金注射液藥鍼群의  $4.9 \pm 1.1\%$ ,  $22.9 \pm 0.9\%$ ,  $18.9 \pm 1.3\%$ ,  $8.9 \pm 1.5\%$  및  $4.5 \pm 0.5\%$ 에 비하여 모두 有意性있는 감소를 보였다( $p < 0.05$ ) <Table II, Fig. 3>.

### 4. Yohimbine 先投與에 따른 金注射液藥鍼의 鎮痛效果

Yohimbine 先投與 金注射液藥鍼群(AMI+Yb)은 평균 tail flick latency(TFL) 增加率이 藥鍼 후 10分, 20分, 30分 및 45分에 각각  $3.4 \pm 0.9\%$ ,  $9.6 \pm 1.5\%$ ,  $7.5 \pm 1.4\%$  및  $5.5 \pm 1.2\%$ 로 관찰되어 生理食鹽水 先投與 金注射液藥鍼群의  $4.9 \pm 1.1\%$ ,  $22.9 \pm 0.9\%$ ,  $18.9 \pm 1.3\%$  및  $8.9 \pm 1.5\%$ 에 비하여 모두 有意性있는 減少를 보였다( $p < 0.05$ ). 그러나 60分 후에 檢査한 TFL 增加率은 Yohimbine 先投與 金注射液藥鍼群(AMI+Yb)이  $3.7 \pm 0.8\%$ 를 나타내어 生理食鹽水 先投與 金注射液藥鍼群의  $4.5 \pm 0.5\%$ 에 비하여 有意性있는 감소를 보이지는 않았다 <Table III, Fig. 4>.

Table III. Effect of Sodium aurothiomalate Aqua-acupuncture in Tail Flick Latency on Adjuvant-induced rats after Application of Yohimbine

Group	No. of animal	Tail flick latency increase (%)				
		10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
AMI+SL	6	$4.9 \pm 1.1$	$22.9 \pm 0.9$	$18.9 \pm 1.3$	$8.9 \pm 1.5$	$4.5 \pm 0.5$
AMI+Yb	6	$3.4 \pm 0.9^*$	$9.6 \pm 1.5^{**}$	$7.5 \pm 1.4^{**}$	$5.5 \pm 1.2^{**}$	$3.7 \pm 0.8^*$

Values are means  $\pm$  S.D.

\* :  $p < 0.05$  \*\* :  $p < 0.01$ , independent samples t-test

· AMI+SL : group aqua-punctured with sodium aurothiomalate at right Chok-Samni(ST36) after application of normal saline pre 15 minutes.

· AMI+Yb : group aqua-punctured with sodium aurothiomalate at right Chok-Samni(ST36) after application of yohimbine pre 15 minutes.

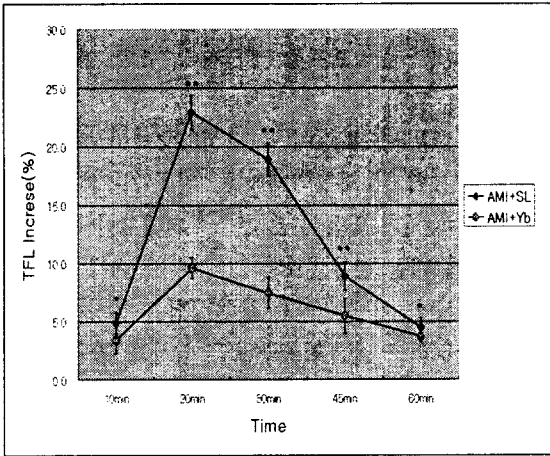


Fig. 4. Effects of yohimbine pretreatment on the antinociceptive effects of AMI.

Intraperitoneal injection of yohimbine(Yb, 2mg/kg) reversed the antinociceptive effect of AMI. SL, normal saline. Asterisks indicates values significantly different from the value before AMI (\* : p<0.05, \*\* : p<0.01).

#### IV. 考 察

金은 除邪毒氣 祛熱驅煩 安魂魄 養精神, 堅骨髓, 和血脈<sup>1)</sup>, 利關節, 行經絡<sup>2)</sup> 등의 효능이 있어 金이 鍼具의 재료<sup>3)</sup> 散劑로 하여 복용<sup>4),5)</sup>하거나 丸劑의 외용<sup>6),7)</sup>을 입히는데 사용된다. 《海藥本草》<sup>4)</sup>에서는 “主癲癩風熱, 上氣咳嗽, 傷寒肺損傷吐血, 骨蒸勞極作渴. 主利五臟邪氣, 補心, 並入薄於丸, 散服”이라 하였으며 金絲를 피하나 근육내에 매몰하여 지속적인 침치치를 주는 金絲注射療法이 임상<sup>8)</sup>에서 활용되고 있다. 金製劑에 임상적 활용을 위한 실험적 연구로 金絲埋沒이 흰쥐의 신장기능에 미치는 영향<sup>11)</sup>과 항염, 진통 및 항피로 작용에 미치는 효능<sup>12)</sup> 및 성호르몬분비에 미치는 영향<sup>13)</sup>에 대한 것이 있고, 金注射液藥鍼에 대해서는 항염증 및 진통에 대한 것<sup>14)</sup>과

제2형 콜라겐 유도 관절염에 미치는 영향<sup>15)</sup>에 대한 연구가 있다.

한편 서양의학에서도 4000년전부터 금을 의료용으로 사용해왔는데, 초기에는 항소양제(antipruritics)로 사용하다가 Koch가 결핵균에 대한 gold cyanide의 억제 효과를 발견하였고 1927년 Lande가 금제제를 류마티드 관절염에 처음으로 사용하였다<sup>9),10)</sup>. 1935년 Forester<sup>30)</sup>가 550명의 류마티드 관절염 환자에 金製劑를 사용하여 유용한 결과를 얻었다고 보고하였고, 이후 다양한 金複合物이 개발되어 그 임상적 효과<sup>31)~36)</sup>와 부작용 및 약물의 반응<sup>37)~39)</sup> 등에 관해 연구되고 있다. Peter<sup>31)</sup> 등은 金化合物에 의한 antigen 및 mitogen 유발 림프구증식억제에 대하여, Milenko<sup>32)</sup> 등은 金化合物의 림프구세포막 adenylyl cyclase 활성화에 미치는 영향을, John<sup>33)</sup> 등은 金療法이 류마티스성 관절염 환자에 있어서 혈청과 활액의 IgM, IgG 및 IgA의 합성과 양에 미치는 영향을 보고하였다. 류마티스관절염에 대한 金製劑의 치료적 효과에 대해 1960년 Empire Rheumatism Council Study<sup>34)</sup>에서는 장기적 관해를 일으키지 못한다고 보고하였으나 이후 Sigler<sup>35)</sup> 등은 동통 및 염증이 감소되고 활액막 증식을 억제하여 환자의 기능소실을 감소시키는 등 병의 경과 속도를 분명히 지연시킨다고 하였으며 1988년 Gottlieb<sup>36)</sup>는 금제제의 효용가치는 분명한 것이고 적절한 치료 용량을 결정하는 것이 문제라 하였다. Kvien<sup>37)</sup> 등은 초기 관절염환자에서 관절염 치료제인 cyclosporin과 gold sodium thiomalate의 3년 동안의 비교 연구에서 방사선학적인 개선이 양쪽 군에서 모두 관찰되었으며 gold sodium thiomalate가 신장기능의 보존에 더 우수한 효과를 나타냄을, Rau<sup>38)</sup> 등은 methotrexate의 근육주사에 비하여 gold sodium thiomalate이 절반의 용량으로 방사선학적 진행에서 같은 효과를 내어 장점이 있음을 보고하였다. Hamilton<sup>39)</sup>은 gold sodium thiomalate와 methotrexate의 risk-benefit ratio을

비교한 연구에서 양 군에서 모두 CRP, ESR, Ritchie 관절계수, 통증도의 개선을 보였고 gold sodium thiomalate가 부작용을 나타내더라도 methotrexate를 사용하지 못하는 환자에게는 유용한 대안제임을 밝혔다.

국내에서는 李<sup>40)</sup>가 家兔의 활막에 대한 金製의 실험적 연구에서 활막세포의 증식 및 염증세포의 침윤을 현저하게 억제한다고 하였으며, 文<sup>41)</sup> 등이 gold sodium thiomalate를 임상 투여하여 70%에서 임상적 증상 완화가 있음을, 金<sup>10)</sup> 등은 평균 2년의 치료기간을 통하여 82%의 증상호전을 보고하여 부작용에 유의하여 선택적으로 사용한다면 비교적 좋은 치료결과를 가져올 수 있다고 보고하였다.

최근에 金製劑는 활동성 류마티오이드 관절염의 진행을 억제하거나 중단시킬 수 있으며 보다 장기적인 완화상태 얻을 수 있어서 DMARDS(disease-modifying anti-rheumatic drugs)로 활용되고 있으며, sodium aurothiomalate을 류마티오이드 관절염의 초기에 1주에 50mg을 시작으로 1g까지 투여하였다가 최종적으로 1개월에 50mg까지 줄여가며 사용한다<sup>42)</sup>.

한의학에서 관절염은 痺症<sup>43)</sup>, 歷節風<sup>44)</sup>, 痛風<sup>45)</sup>의 범주에 속한다. 특히 <靈樞九鍼論><sup>45),47)</sup>에서는 “八正之虛風, 八風傷人, 內含於骨解腰脊節膜理之間, 爲深痺也.”라고 하여 關節痺症을 深痺라고 인식하였으며, 주요한 임상증상으로 關節疼痛, 運動障礙, 硬直, 發熱, 腫脹, 發赤을 언급하여<sup>44),46),47)</sup>, 관절염과 통증의 관련성을 다루었다. 관절염에서의 통증조절은 매우 중요한데, 통증을 줄이지 못하면 현저한 運動能力의 감소와 관절 주위 근육이나 인대 등의 약화를 초래하여 관절 기능약화 및 소실을 유발하는 신체장애를 일으키기 때문이다<sup>48)</sup>.

足三里(Chok-samni, ST36)는 足陽明胃經의 合土穴로 調氣血, 消風化濕, 調理脾胃, 扶正拒邪, 通經活絡의 穴性이 있어 四肢浮腫, 下肢痛, 膝關節痛, 胃

腸病症 등의 운동기 질환과 위장질환을 치료하는 효능이 있으며<sup>3)</sup> 진통효과를 평가하기 위한 실험<sup>20)</sup>에 사용된다.

근래에 金注射液藥鍼이 급·만성염증에서 부종억제작용과 모세혈관투과성억제작용, 진통 및 解熱作用에 유의한 결과가 있음이 보고<sup>14),15)</sup>되었으나 만성 염증성통증에 대한 진통효과와 그 기전에 대해 연구된 바는 부족하며, 이에 저자는 동물실험을 통하여 진통기전을 규명하고 金注射液藥鍼의 임상적 활용 방법을 모색하고자 본 연구를 계획하였다.

Sodium aurothiomalate를 함유한 金注射液藥鍼을 adjuvant 유발 관절염 흰쥐<sup>16)</sup>의 足三里에 金注射液藥鍼 후, tail flick latency(TFL)를 지표로 한 진통효과와 침진통기전의 연구<sup>17)-19)</sup>에서 통증 수용체에 관여하는 것으로 알려진 endogenous opioid mechanism과  $\alpha 2$ -adrenergic mechanism의 antagonist인 naloxone과 yohimbine 先投與時拮抗되는 진통효과의 변화를 관찰하여 다음의 결과를 얻었다.

진통의 정도는 金注射液藥鍼 전과 후에 측정된 TFL의 백분율 변화로 환산한 결과는 complete freund's adjuvant(CFA)로 관절염을 유발시킨 후 1, 2, 3, 4 및 5주에 TFL을 이용한 통증역치를 측정된 결과 각각  $16.5 \pm 3.8\%$ ,  $-32.6 \pm 3.1\%$ ,  $-33.5 \pm 3.1\%$ ,  $-34.8 \pm 3.2\%$  및  $-35.0 \pm 3.1\%$ 의 감소를 보였으며, 감소량은 2주에 최고치를 보였고, 이후에는 큰 변화를 보이지 않았다. 이는 관절염이 유발된 이후에 통증역치가 점점 떨어지는 양상을 보여, 관절염이 통각과민을 유발한다는 보고<sup>49)</sup>와 일치하였다. 이를 바탕으로 본 실험에서는 adjuvant 관절염이 유발되어 TFL의 감소량이 최고인 2주 후에 金注射液藥鍼의 진통효과를 평가하였다.

만성 염증성통증에 대한 金注射液藥鍼의 진통효과를 알아보기 위하여 adjuvant 관절염이 유발된 흰쥐의 우측 足三里에 金注射藥鍼液 및 生理食鹽水 0.05



ml를 투여하여, 金注射液藥鍼群의 평균 TFL 증가율은 藥鍼 후 10分, 20分, 30分 및 45분에 각각  $5.6 \pm 1.2\%$ ,  $25.1 \pm 3.9\%$ ,  $18.8 \pm 2.4\%$  및  $8.7 \pm 1.1\%$ 로 관찰되어 生理食鹽水群의  $4.2 \pm 1.1\%$ ,  $6.2 \pm 1.4\%$ ,  $6.2 \pm 1.4\%$  및  $5.1 \pm 1.2\%$ 에 비하여 모두 유의성이 인정되었다( $p < 0.05$ ). 그러나 藥鍼 후 60분에 검사한 TFL 증가율은  $5.8 \pm 0.7\%$ 로 生理食鹽水群의  $4.9 \pm 1.2\%$ 에 비하여 유의성이 인정되지 않았다. 이는 생체내 약물 농도의 변화에 의해 金注射液藥鍼液의 농도가 낮아지면서 진통효과가 감소한 것으로 생각된다. 이 결과는 초산의 복강투여 후 足三里 및 八風穴에 金絲를 주입한 高<sup>11)</sup>의 연구에서 60분 후에도 유의성 있는 진통작용이 있었다는 보고와 시간적인 차이를 보였으며, 이는 金注射液藥鍼과 金絲의 진통작용 기전이 상이하며 金注射液藥鍼의 경우 배설 및 혈류에 따른 생체내 약물 농도가 변화했기 때문이라고 추측된다.

침진통기전에 대한 신경생리학적 연구에서 endogenous opioid mechanism과 sympathetic mechanism의 매개되었음이 보고<sup>17)-19)</sup> 되었으며, 본 실험에서 金注射液藥鍼의 진통기전에 관련하여 opioid receptor antagonist인 naloxone으로 opioid mechanism,  $\alpha 2$ -adrenoceptor antagonist인 yohimbine으로 adrenergic mechanism을 糾明하고자 하였다.

우선 endogenous opioid mechanism과 관련하여 金注射液藥鍼 15분전에 opioid receptor antagonist인 naloxone(2mg/kg)을 복강내로 투여한 群(AMI+Nx, n=6)과 生理食鹽水を 투여한 群(AMI+SL, n=6)의 통증역치 변화를 비교하였다.

Naloxone先投與 金注射液藥鍼群(AMI+Nx)은 평균 TFL 변화율이 金注射液藥鍼 후 10分, 20分, 30分, 45分 및 60분에 각각  $3.5 \pm 0.5\%$ ,  $9.8 \pm 1.2\%$ ,  $6.8 \pm 1.0\%$ ,  $5.7 \pm 0.9\%$  및  $3.5 \pm 0.9\%$ 로 관찰되어 生理食鹽水先投與 金注射液藥鍼群(AMI+SL)의 4.9

$\pm 1.1\%$ ,  $22.9 \pm 0.9\%$ ,  $18.9 \pm 1.3\%$ ,  $8.9 \pm 1.5\%$  및  $4.5 \pm 0.5\%$ 에 비하여 모두 유의성 있는 감소를 보였다( $p < 0.05$ ).

Naloxone은 마약의 진통효과의 길항제로 쓰이며 그 기전은 중추신경계에서 mu, kappa, sigma 마약 수용체를 경쟁적으로 차단하며 정주투여 후 마약 길항작용은 1~2분내에 나타나서 1~4시간 동안 지속되며 혈중 반감기는 60분이다<sup>50)</sup>. 급성 동통성 내인성 opioids가 뇌척수액과 혈류로 방출되어 통증을 경감시키는데, 이는 naloxone에 의해 부분적으로 차단된다. Kaneko<sup>51)</sup> 등은 경막외 morphine 투여에 의한 제통효과를 경막외 naloxone 투여로 가역시켰다는 동물 실험을 발표하였고, morphine의 순수 길항제인 naloxone이 morphine의 진통작용을 억제한다고 보고하였다. Sato<sup>52)</sup> 등은 침진통기전에 대한 연구에서 0.5mg/kg 모르핀과 足三里의 低頻度電鍼 자극이 동일한 진통효과를 나타내며 이는 naloxone에 의해 拮抗되므로, 침진통의 기전에 상행하는 침진통 경로의 활성화와 척수의 직접적인 통증 전달을 억제하는 두가지 종류의 모르핀 활성화가 있음을 발표하였다. 지금까지 진통기전에 대한 연구는 주로 電鍼을 대상으로 연구되었으며<sup>53),54)</sup> 본 실험에서와 같이 만성 염증성 통증에 대한 金注射液藥鍼의 진통효과에 대한 보고는 전무하다. 이에 내인성 opioids에 길항작용을 나타내는 naloxone 투여 후 金注射液藥鍼을 가한 결과, 생리식염수 군에 비하여 TFL이 감소하여 金注射液藥鍼液의 진통작용 기전에 endogenous opioid mechanism이 일부분 작용함을 추측할 수 있었다.

한편으로 침진통기전에 있어서 중요한 sympathetic mechanism 중 대표적인 adrenergic mechanism과 관련하여 金注射液藥鍼 15분전에  $\alpha 2$ -adrenoceptor antagonist인 yohimbine(2mg/kg)을 先投與한 群(AMI+Yb, n=6)과 生理食鹽水を 先投與한 群(AMI+SL, n=6)의 통증역치변화를 비교하

였다. Adrenergic mechanism과 관련한 진통기전에 대하여 Yohimbine 先投與 金注射液藥鍼群(AMI+Yb)은 평균 TFL 변화율이 藥鍼 후 10분, 20분, 30분, 45분에 각각  $3.4 \pm 0.9\%$ ,  $9.6 \pm 1.5\%$ ,  $7.5 \pm 1.4\%$ ,  $5.5 \pm 1.2\%$ 로 관찰되어 生理食鹽水先投與 金注射液藥鍼群(AMI+SL)의  $4.9 \pm 1.1\%$ ,  $22.9 \pm 0.9\%$ ,  $18.9 \pm 1.3\%$ ,  $8.9 \pm 1.5\%$ 에 비하여 모두 유의성 있는 감소를 보였다( $p < 0.05$ ). 그러나 金注射液藥鍼 시점으로부터 60분에 검사한 TFL 증가율은 Yohimbine先投與 金注射液藥鍼群이  $3.7 \pm 0.8\%$ 를 나타내어 生理食鹽水先投與 金注射液藥鍼群의  $4.5 \pm 0.5\%$ 에 비하여 유의성 있는 감소를 보이지는 않았다.

현재까지 金注射液藥鍼의 진통기전에 대한 만성 염증성 모델을 사용한 연구는 전무하여, 藥鍼의 일종으로 유사한 생체 효과를 지닌 蜂毒을 대상으로 한 연구와 비교 가능하다. 침자극에 의해 뇌간과 척수의 ad-renergic 활성을 야기하는 鍼 진통기전의 하나인 descending noradrenergic pain control system에 대해서 이미 보고<sup>55),56)</sup>된 바 있으며 中院에 蜂毒을 시술한 Kwon<sup>18)</sup> 등의 실험에서 蜂毒은 내장성 진통기전에서  $\alpha 2$ -adrenoceptor가 매개하는 descending noradrenergic pain control system을 활성화시켰으며 naloxone이 길항하는 opioid mechanism과 관련이 없음을 보고하였다. 蜂毒의 진통기전에 대해 Kang<sup>57)</sup>은  $\alpha 1$ -adrenoceptor 혹은  $\alpha 2$ -adrenoceptor의 조절기능에 의해 일어남을 발표하였고, Kim<sup>58)</sup>은  $\alpha 2$ -adrenoceptor antagonist인 idazoxan을 전처치하였을 때는 蜂毒의 진통효과가 부분적으로 감소하여  $\alpha 2$ -adrenergic system에 의해 조절됨을 보고하였다. 본 연구에서 adjuvant 관절염에 대한 金注射液藥鍼의 진통효과는 yohimbine에 의해 억제되어 金注射液藥鍼의 진통기전이 蜂毒과 유사하게  $\alpha 2$ -adrenergic mechanism과 관계함을 나타낸다.

이상의 결과를 종합하면, 金注射液藥鍼은 adju-

vant-induced arthritis로 인한 만성 염증성통증에 유의한 진통효과를 나타내며 低頻度電鍼이 endogenous opioid mechanism과 관련이 있고, 蜂毒이  $\alpha 2$ -adrenergic mechanism만이 관련하는 것과는 달리, 그 진통기전은 endogenous opioid mechanism과  $\alpha 2$ -adrenergic mechanism이 모두 관련성이 있음을 시사한다. 이상의 결과를 토대로 金注射液藥鍼의 효과 및 기전에 관한 연구가 지속적으로 이루어져 임상에서 적극적으로 사용될 수 있기를 기대한다.

## V. 結 論

金注射液藥鍼이 adjuvant 관절염 유발<sup>14)</sup> 흰쥐의 진통효과 및 그 기전을 실험적으로 관찰하기 위하여 adjuvant 관절염 유발<sup>14)</sup> 흰쥐의 足三里(ST36)에 金注射液藥鍼 후 tail flick latency(TFL)를 지표로 한 진통효과와 opioid receptor antagonist인 naloxone과  $\alpha 2$ -adrenoceptor antagonist인 yohimbine 선투여시 길항되는 진통효과의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Complete Freund's adjuvant(CFA)로 관절염을 유발시킨 후 1, 2, 3, 4 및 5주에 TFL을 측정할 결과 지속적인 감소가 관찰되었으며, 2주에 최고의 감소를 보였다.

2. Adjuvant 유발 관절염 흰쥐에서 金注射液藥鍼群은 TFL 10분, 20분, 30분 및 45분에 生理食鹽水群에 비하여 모두 유의성 있는 증가를 보였다.

3. Naloxone 先投與 金注射液藥鍼群의 TFL 변화율이 10분, 20분, 30분, 45분 및 60분에 生理食鹽

水先投與 金注射液藥鍼群(AMI+SL)에 비하여 모두 유의성 있는 감소를 보였다.

4. Yohimbine 先投與 金注射液藥鍼群의 TFL 변화율이 10분, 20분, 30분 및 45분에 生理食鹽水先投與 金注射液藥鍼群에 비하여 모두 유의성 있는 감소를 보였다.

#### IV. 참고문헌

1. 陶私景: 名醫別錄. 北京: 人民衛生出版社. 1986 : 99.
2. 신문풍출판공사: 中藥大辭典. 湖北: 신문풍출판공사. 민구 71 : 1120.
3. 전국한의과대학 침구학교실: 鍼灸學(상, 하) 서울: 집문당. 1993:384-387, 666-668, 1102.
4. 尙志鈞 輯校: 海藥本草. 北京. 人民衛生出版社, 1997 : 23.
5. 陳嘉謨: 本草蒙筌. 上海. 上海中醫葯大學出版社. 1994 : 46.
6. 曹炳章 編: 中國醫學大成續集. 5(本草). 北京: 上海科學技術出版社, 2000 : 132.
7. 繆希雍: 神農本草經謬. 大河商務印書. 1973 : 5.
8. 한관숙: 相對性 鍼灸學. 서울: 부민출판사. 1977 : 115.
9. 김병직, 서정국, 주석규, 서진수: 류마티스 관절염 치료에 있어 Gold Sodium Thiomalate (Myochrysin)의 효과. 대한정형외과학회지. 1994 ; 29(3) : 988-993.
10. 문명상, 이인주, 최남용: 류마티스양 관절염에 대한 Gold Sodium Thiomalate의 임상경험. 대한정형외과학회지. 1984 ; 19-2 : 305-310.
11. 이상원: 금사매몰이 백서의 신장기능에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 경희한의대논문집. 1980 ; 3 : 27-34.
12. 고흥균: 금사주입자극이 항염, 진통 및 항피로 작용에 미치는 효능에 관한 실험적 연구. 경희한의대논문집. 1984 : 7 : 5-10.
13. 홍영균: 금사주입이 백서의 testosterone 및 estrogen 분비에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1987 : 10 : 94-100.
14. 홍성훈, 최도영: 금주사액 약침자극의 항염증 및 진통에 관한 실험적 연구. 대한침구학회지. 2001 : 18-2 : 200-2138.
15. 김경민, 최도영, 박동석, 이운호: 금주사액약침이 제2형 콜라겐 유도 관절염에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002 ; 19(3) : 14-25.
16. 최영길: Rheumatoid 관절염의 원인 및 병태생리, 醫藥情報誌, 1994 ; 11 : 45-47.
17. Sher L: The role of the endogenous opioid system in the effects of acupuncture on mood, behavior, learning and memory, Med. Hypotheses. 1998 ; 50 : 475-478.
18. Kwon YB: Visceral antinociception produced by bee venom stimulation of the Zhongwan acupuncture point in mice: role of  $\alpha 2$  adrenoceptors, Neurosci. letters. 2001 ; 17 : 308, 133-137.
19. Dhondt W: Pain threshold in patients with rheumatoid arthritis and effect of manual oscillations, Scand J Rheumatol. 1999 ; 28 (2) : 88-93.
20. 고흥균: 흰쥐에서의 골도분촌에 의한 상응혈위, 大韓鍼灸學會誌. 1999 ; 16(3) : 115-122.
21. 李惠貞: 脊髓神經系統에서 2-deoxyglucose代謝에 관한 鍼刺戟 役割 研究, 慶熙韓醫大論文集. 1996 ; 19(2).

22. 朴香順, 崔容泰 : 鍼刺가 各 脊髓레벨에서 疼痛 誘發 흰쥐의 glucose 代謝量에 미치는 影響, 慶熙韓醫大 論文集 1996 ; 19(1).
23. Takeshige C : differentiation between acupuncture point and non-acupuncture point by association with analgesia inhibit system, *Acupuncture & Electro-therapeutics Res. Int.* 1985 ; 10 : 195-203.
24. Takeshige C, i : Analgesia inhibitory system in nonacupuncture point-stimulation-produced analgesia, *Brain Res.* 1992 ; 28 : 379-391.
25. Romita VV : Parametric study on electroacupuncture like stimulation in a rat model-effects of intensity, frequency and duration of stimulation on evoked antinociception, *Brain Res.* 1997 ; 42(4) : 289-296.
26. Sato T, Morphine analgesia mediated by activation of the acupuncture-analgesia-producing system, *Acupuncture & Electro-therapeutics Res. Int.* 1991 ; 16 : 13-26.
27. Pitcher GM, Yashpal K, Coderre TJ : Mechanism underlying antinociception provoked by heterosegmental noxious stimulation in the rat tail-flick test, *Neuroscience*, 1995 ; 65 : 273-281.
28. Han JS, Xie GX, Ding XZ, Fan SG : High and low frequency electroacupuncture analgesia are mediated by different opioid peptides, *Pain suppl.* 1984 ; 2 : 544.
29. Kwon YB : Visceral antinociception produced by bee venom stimulation of the Zhongwan acupuncture point in mice : role of  $\alpha 2$  adrenoceptors, *Neurosci letters.* 2001 ; 308 : 133-137.
30. Forestier J. : Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *J. Lac Clin. Med.* 1935 ; 20 : 827-840.
31. Peter E. Lipsky : Inhibition of Antigen-and Mitogen-Induced Human Lymphocyte Proliferation by Gold Compound. *The Journal of Clinical Investigation.* 1977 ; 59 : 455-466.
32. Milko B : Effect of Gold Compounds on the Activity of Adenylyl Cyclase in Human Lymphocyte Membranes. *Arthritis and Rheumatism.* 1992 ; 35 : 857-863.
33. John G : Effect of Gold therapy on the Synthesis and Quantity of Serum and Synival fluid IgM, IgG and Rheumatoid factors in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis and Rheumatism.* 1986 ; 29 : 480-487.
34. The Reasearch Sub-committee of the Empire Rheumatism Council : Gold therapy in rheumatoid artheitis.
35. Sigler, J.W : Gold salts in the treatment of rhumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 1974 ; 80 : 21-6.
36. Gottlieb, N.L : Gold Compounds in the Rheumatoid disease : Text book of Rheumatology. W.B. Saunders Co. 1981.
37. Kvien TK : Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis : a three year study of radiographic progression, renal function, and arterial hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2002 ; Jun ; 61(6) : 511-6.
38. Rau R : 12 month results from a RCT comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Bri J of Rheumatology.* 1998 ; 37

- (11) : 1120-1126.
40. 이광진 : 금제 및 estradiol이 가토의 활막 및 골수에 미치는 영향에 관한 연구. 대한정형외과학회지. 1977 ; 12(4) : 643-665.
  41. 문명상, 이인주, 최남용 : 류마티스양 관절염에 대한 Gold Sodium Thiomalate의 임상 경험. 대한정형외과학회지. 1984 ; 19-2 : 305-310.
  42. 김종운 : 약물요법. 서울 : 서울대학교 출판사. 1992 : 305-11.
  43. 全國韓醫科大學 再活醫學科敎室 編 : 東醫再活醫學科學, 서울, 書苑堂, 1995 : 95-96, 108, 111-114.
  44. 張機 : 金匱要略, 서울, 成輔社, 1985 : 117-119.
  45. 朱震亨 : 丹溪心法附餘. 서울. 大星文化社. 1982 : 14-21, 206, 207.
  46. 洪元植 校合編纂 : 精校黃帝內經靈樞, 서울, 東洋醫學研究院出版部, 1981 : 331-332.
  47. 洪元植 校勘直譯 : 黃帝內經素門. 서울. 傳統文化研究會. 1993 : 234-240.
  48. 해리슨 내과학 편찬위원회 편 : 내과학. 서울. 정담. 1997 : 590-596, 1777-1781, 1816-1841.
  52. Sato T : Morphine analgesia mediated by activation of the acupuncture-analgesia producing system, Acupuncture & Electro-therapeutics Res. Int. 1991 ; 16 : 13-26.
  53. 辛源雄, 朴東錫 : 電鍼의 周波數 및 電壓의 變化가 鎮痛效果에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大 碩士學位論文, 1985.
  54. 張慶勳, 李潤浩 : 電鍼處置이 鎮痛效果에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大 碩士學位論文, 1985.
  55. He, L F : Effect of iontophoretic etorphine and naloxone, and electroacupuncture on nociceptive responses from thalamic neurons in rabbits. Pain. 1991 ; 44 : 89-95.
  56. Yaksh T L : The effect of intrathecally administered opioid and adrenergic agents on spinal function, Spinal afferent processing. Plenum Press. 1986 : 505-539.
  57. Kang M S : Mechanisms of bee venom induced antinociceptive effect on writhing reflex and Fos expression evoked by a noxious visceral stimulus in Mice. Seoul national university. 2000.
  58. Kim H W : Suppressive effect of bee venom on formalin-induced pain behavior and spinal Fos expression in rats. Seoul national university. 2001.