

## 족삼리 침자극의 복통 억제기전 연구

임사비나<sup>1</sup> · 임형택<sup>1</sup> · 박히준<sup>1</sup> · 장지련<sup>1</sup> · 최일환<sup>1</sup> · 이석찬<sup>2</sup> · 김대수<sup>2</sup> · 신희섭<sup>2</sup>

<sup>1</sup>경희대학교 동서의학연구소 경희비전 2000 통증 및 신경의학연구팀;  
<sup>2</sup>한국과학기술연구원 생체과학연구부

### The analgesic mechanism of Acupuncture at ST<sub>36</sub> in the abdominal pain of the mouse

Sabina Lim<sup>1</sup>, Hyung-Taeck Lim<sup>1</sup>, Hi-Joon Park<sup>1</sup>, Ji-Ryeon Jang<sup>1</sup>, Il-Hwan Choi<sup>1</sup>,  
Seok-Chan Lee<sup>2</sup>, Dae-Soo Kim<sup>2</sup>, Hee-Sup Shin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research group of Pain and Neuroscience in Vision 2000 Project, East-West Medical Research Institute,  
Kyung Hee University, Hogidong, Dongdaemungu, Seoul 130-701 Republic of Korea;

<sup>2</sup>Environment and Process Technology Division, Korea Institute of Science and Technology, 39-1  
Hawolgok-dong, Sungbuk-ku, Seoul 136-791, South Korea.

#### Abstract

**Objective :** Acupuncture has been used for treatment of numerous disorders, especially for pain control in Oriental Medicine. However, the mechanism of pain control by acupuncture was not clear until now.

This study was performed to prove analgesic mechanism of acupuncture treatment at acupoint ST<sub>36</sub> by observing the changes of abdominal pain and c-Fos expression in the thalamus.

**Methods :** Abdominal pain was induced by acetic acid, and the changes of writhing reflex after acupuncture treatment on ST<sub>36</sub> and non-acupoints were measured. c-Fos immunohistochemistry was also performed to study the changes of the neuronal activity in the thalamus.

**Results :** The writhing reflex decrease significantly after acupuncture at ST<sub>36</sub> compared with control group( $p < 0.05$ ). The changes of the writhing reflex by non-acupoint acupuncture treatment also showed significant decrease compared with control group( $p < 0.05$ ). c-Fos expression in the thalamus, especially periventricular part was significantly decreased after acupuncture at ST<sub>36</sub> compared with control groups( $p < 0.05$ ).

**Conclusion :** This study shows that the acupuncture has the analgesic effect in the abdominal pain induced by acetic acid and the thalamus might be a important area for this mechanism.

**Key words :** Acupuncture, ST<sub>36</sub>, Thalamus, Analgesia

## I. 緒 論

침은 최초 고대 펴석 등을 이용해서 통증부위

• 교신저자: 임사비나, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교  
한의학대학 경혈학교실, Tel. 82-2-961-0324(0338),  
Fax. 82-2-961-7831, E-mail: lims@khu.ac.kr

• 이 논문은 2003년도 한국학술진흥재단과 경희대학교의 지원에 의하여  
연구되었음(KRF-2003-005-E00002).

• 접수: 2004/05/10 • 수정: 2004/06/16 • 채택: 2004/6/16

를 자극하여 통증을 완화시킨 데서 시작된 것으로 추정되며, 중국의 후한 시대(BC 220년경)에 저술된 황제내경에 이미 복통, 두통, 치통, 요통 및 관절통에 침이 효과가 있다고 기록되어 있다<sup>1)</sup>. 따라서 우리나라를 포함하는 동양에서는 수 천 년 동안 통증을 제거하기 위하여 침 치료를 중요한 임상수단으로 사용해 왔으며, 복통에 대

한 침술의 원리는 經脈상의 특정 부위인 經穴을 자극하여 經絡과 臟腑의 기를 조절하는 것으로 임상적으로 축적된 경험이 장상학설과 결합된 경락이론을 토대로 발전한 것이다<sup>2)</sup>.

침 자극이 내장에 미치는 영향에 관한 연구를 살펴보면, Kametani<sup>3)</sup>, Li<sup>4)</sup> 등은 족삼리 자침이 복통 억제에 효과가 있음을 보고하였고, Sato 등<sup>5)</sup>은 침 자극과 위장기능의 연구에서 위 운동량이 증가하고 궤양이나 통증에 효과적임을 보고하였다. 복통에 대한 기전 연구로 권 등<sup>6)</sup>은 아세트산(acetic acid)으로 흰쥐에 내장통(visceral pain)을 유발 시킨 후 중완에 봉독 자극을 통해 척수내와 NTS(nucleus tractus solitarii)의 c-Fos 발현이 감소됨과, 내장통의 억제에  $\alpha_2$  adrenoceptors가 관여함을 밝혔다.

침 자극에 의한 통증억제 기전은 opioid peptide, 특히 enkephalin에 의해 척수, 중뇌, 시상하부, 뇌하수체에서 조절되는 하행성 억제계의 활성화<sup>7,8)</sup>와 시상하부와 뇌하수체에서 분비된  $\beta$ -endorphin이 순환계와 뇌척수액으로 들어가 진통효과를 일으키는 내인성 통증 조절 시스템<sup>9,10)</sup>에 의한 것으로 알려졌다. 최근 대뇌 피질로 감각신호를 전달하는 최종부위인 시상을 중심으로 한 상행신호(ascending signal)에 대한 연구들<sup>11,12)</sup>이 발표되면서 통증억제 중추로서 시상에 대한 관심이 커지게 되었으며, J. Taylor 등<sup>13)</sup>은 생쥐에서 유해한 장기 통각에 대한 척수상부(supraspinal regions)의 Fos 발현에서 아세트산으로 유발된 내장통 유발 모델의 시상(thalamus)에서도 Fos의 발현이 증가함을 보고하였고, 김 등<sup>14)</sup>은 T-type  $Ca^{2+}$  channel에 의한 장기 유해 자극(visceral nociception)의 시상적 조절(thalamic controls)을 단일 활동전위(singular action potentials)와 높은 진동수를 가진 폭주성 활동전위(burst of action potentials)의

관찰을 통하여 설명하고 있다. 이들 연구는 일련의 감각정보(sensory input)를 통합하여 대뇌로 전달하는 최종단계의 피질 하 구조(subcortical structure)<sup>15,16)</sup>인 시상이 침 자극에 의한 통증억제에 관여할 것이라는 사실을 시사 한다<sup>17,18)</sup>.

이에 본 연구에서는 척수와 대뇌피질을 연결하는 중심에서 모든 감각의 구심정보를 받아 들여 피질로 전하고 동시에 피질로부터 길항적으로 신경의 지배를 받아 감각기능의 핵심적 역할을 하는 시상에서의 변화를 관찰하여 침 자극의 복통억제 기전을 연구하고자 생쥐에 아세트산으로 내장통을 유발한 후, 足陽明胃經에 속한 合穴로서 利脾胃, 調中氣, 和腸消滯, 消化除濕, 通調經絡氣血, 強健脾胃의 機能을 발휘하여 急慢性胃腸病, 腹痛, 腹脹, 泄瀉 등의 소화기계 각종 질환의 치료에 응용되는 족삼리(ST36)<sup>19)</sup>에 침 자극을 가한 후, writhing reflex를 통해 진통효과를 확인하고, 시상에서의 c-Fos유전자 발현을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 실험동물

동물은 체중  $20 \pm 1$  g의 strain 129 생쥐로 실험동물의 보호와 통증 유발 실험은 KIST(Korea Institute of Science and Technology)의 Institutional Animal Care and Use Committee 지침을 따랐다.

### 2. 자침 혈위 및 자침 방법

자침 혈위는 위장관 치료와 복통에 사용되어 온 족삼리(ST36)와 임의혈(생쥐의 꼬리 옆 2 mm)에 자침을 하였다. 침은 일회용 stainless

steel 재질의 호침, 직경 0.3 mm, 길이 40 mm (동방침구제작소, 한국)를 사용하였다.

### 3. 복통의 유발

0.6 % 아세트산생리식염수 1.5 mg/kg을 복강내 주사하였다

### 4. 실험군의 분류

- 1) 대조군(Control) : 복통 유발군
- 2) 족삼리군(ST36) : 복통유발 + 족삼리 자침군
- 3) 임의혈군(Non-acupoint) : 복통유발 + 임의혈 자침군

### 5. 자침방법

1일 1분씩 3일간 인체와 상응하는 양쪽 혈위에 모두 자침을 하고 마지막 3일째에 아세트산 투여와 자침에 소요되는 시간을 포함하여 5분 동안 사전처리를 하였다.

### 6. Writhing reflex 관찰

마지막 3일째에 아세트산 투여 후 자침을 양쪽 혈위에 모두 시술하고, 아크릴 통 안에 내려놓은 후, 비디오에 연결된 카메라를 통해 아세트산 투여 후 5분이 경과한 시점부터 30분간 쥐의 writhing reflex를 기록하였다. 기록 후 실험군의 배정을 모르는 제3의 연구자가 각각의 writhing reflex의 횟수를 기록하고 비교 분석하였다.

### 7. Immunohistochemistry

실험동물을 saline 100 ml에 이어 phosphate buffer로 준비한 4 % formalin 용액 500 ml로 심장을 통해 관류하였다. 처음 고정액 200 ml

은 5분간, 그리고 나머지 300 ml 은 25분간에 걸쳐 관류하였다. 그 다음 뇌를 꺼내 같은 고정액으로 3시간동안 고정시키고 20 % sucrose가 함유된 phosphate buffered saline(PBS)에 넣어 4 ℃에서 하루 동안 보관하였다.

다음날 뇌를 급속 냉동한 후 뇌 조직을 40 um의 두께로 잘랐다. 각 개체마다 브레그마로부터 AP 3.30 mm에서 3.80 mm에 해당하는 부위의 조직 4장씩을 골라 PBS로 조직을 몇 차례 씻고 다음에 primary antibody에 담갔다. primary antibody는 0.3 % TritonX-100(PBST)에서 20000배 희석하여 준비하였다. 뇌 조직은 primary antiserum에 4 ℃에서 72시간동안 배양하고, 그 후 조직을 PBS로 씻은 다음, 2시간 동안 실온에서 2 % normal goat serum을 함유하는 PBS에서 200배 희석한 biotinylated anti-rabbit serum(Vector Laboratories, Burlingame, CA)에 반응시키고, PBS로 3번 씻은 다음, 뇌 조직은 실온에서 2시간 동안 Vectastain Elite ABC reagent (Vector)에 담근 후, PBS로 몇 번 행군다음 조직을 착색제로서 diaminobenzadine를 사용하여 발현시켰다. 통제군 조직에는 primary antibody를 생략하거나 nonimmune sheep serum으로 대체하였다. 이들 두 경우 다 특정 표지가 나타나지 않았다. 각 조직을 슬라이드 글라스 위에 얹어서 말린 뒤 탈수 과정을 거쳐 커버글라스를 씌운 뒤 분석에 사용하였다.

### 8. 영상의 획득 및 분석

각 조직을 디지털 카메라(Cool Snap, USA)가 연결된 광학 현미경(Olympus, Japan)을 이용하여 컴퓨터에 옮기고, Optimas 6.0 (Media cybernetics, USA) 영상 분석 프로그램을 사용하여 각 조직에 발현된 c-Fos를 시상을 중심으로 분

Table I. The effect of acupuncture on the acetic acid-induced writhing reflex in mice

Group	Number of writhing reflex					
	0-5min	5-10min	10-15min	15-20min	20-25min	25-30min
Control(n=7)	3.9±0.9	8.9±2.0	11.9±1.4	9.1±2.4	6.7±1.8	3.6±1.3
ST36 (n=10)	0.5±1.2*	3.0±2.9'	3.4±1.9"	3.0±2.6'	2.2±2.0	1.5±1.6
Non-acupoint (n=8)	3.6±1.4	8.3±1.4	5.8±1.3'	3.1±0.9	2.0±1.0	1.9±1.3

a) Mean ± standard error

Control : The group injected acetic acid on the treated mice

ST36 : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at ST36

Non-acupoint : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at 2mm besides tail

\* Statistically significant value compare with control group(p<0.05)

\*\* Statistically significant value compare with control group(p<0.01)

석하였다.

### 9. 통계방법

모든 data는 평균 ± 표준오차 (Mean± standard error mean)으로 나타내었으며, writhing reflex는 two way ANOVA (analysis of variance)로 통계 검정하였고, 시상에서의 c-Fos 발현은 ANOVA로 통계검정한 뒤 Newman-Keuls 방법을 사용하여 사후 분석하였다.

## III. 結 果

### 1. Writhing Reflex 결과

복통억제 기전을 연구하기 위하여 0.6 % 아세트산 1.5 mg/kg를 투여하여 복부에 visceral pain을 유발한 후 족삼리(ST36)과 임의혈(쥐꼬리 양옆2 mm)에 침 자극을 한 후 writhing reflex를 관찰한 결과 대조군, 족삼리군, 임의혈

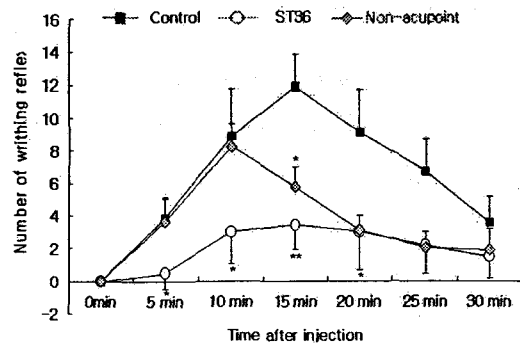


Fig. 1 The effect of acupuncture on the acetic acid-induced writhing reflex in mice

a) : Mean ± standard error

Control : The group injected acetic acid on the non-treated mice

ST36 : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at ST36

Non-acupoint : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at 2mm besides tail

\* Statistically significant value compare with control group(p<0.05)

\*\* Statistically significant value compare with control group(p<0.01)

군은 0-5분에 각각

3.9±0.9, 0.5±1.2, 3.6±1.4회를, 5-10분에 각각 8.9±2.0, 3.0±2.9, 8.3±1.4회를, 10-15분에 각각 11.9±1.4, 3.4±1.9, 5.8±1.3회, 15-20분에 각각 9.1±2.4, 3.0±2.6, 3.1±0.9회를, 20-25분에 각각 6.7±1.8, 2.2±2.0, 2.0±1.0회를, 25-30분에 각각 3.6±1.3, 1.5±1.6, 1.9±1.3회를 나타내었다.

족삼리군은 대조군에 비해 0-5, 5-10, 15-20분에서 유의수준 p<0.05에서 유의성 있는 감소를 보였고, 15-20분의 경우 유의수준 p<0.01에서 유의성 있는 감소를 보였으며, 임의혈군에서도 10-15분에 대조군에 비하여 유의수준 p<0.05에서 유의성 있는 감소를 보였다(Table I, Fig. 1).

Table II. The effect of acupuncture on the change of c-Fos expression in the central medial nucleus of thalamus in mice

group	central medial nucleus (cells/mm <sup>2</sup> )
Normal(n=4)	2.5±0.1
Control(n=7)	2.9±0.1
ST36(n=10)	2.2±0.2
Non-acupoint(n=5)	3.7±0.4#

a) : Mean ± standard error

Normal : Non - treated group

Control : The group injected acetic acid on the non-treated mice

ST36t : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at ST36

Non-acupoint : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at 2mm besides tail

# Statistically significant value compare with ST36 group

Table III. The effect of acupuncture on the change of c-Fos expression in the mediadorsal nucleus of thalamus in mice

group	mediadorsal nucleus (cells/mm <sup>2</sup> )
Normal(n=4)	5.2±0.4*
Control(n=8)	7.9±0.3
ST36 (n=9)	6.4±0.5
Non-acupoint(n=4)	6.2±1.0

a) : Mean ± standard error

Normal : Non - treated group

Control : The group injected acetic acid on the non-treated mice

ST36 : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at ST36

Non-acupoint : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at 2mm besides tail

\* Statistically significant value compare with control group

## 2. 시상의 각 부위별 c-Fos 관찰 결과

### 1) Medial Nucleus

#### (1) Central Medial Nucleus

침자극의 복통억제 기전을 연구하고자 시상의 central medial nucleus에서 c-Fos 발현을 관찰한 결과 정상군, 대조군, 족삼리군, 임의혈군에서 2.5±0.1, 2.9±0.9, 2.2±0.2, 3.7±0.4 cells/mm<sup>2</sup>를 나타내었다. ANOVA로 통계검정을 한 결과 F값은 3.68(p<0.05)로 유의성이 인정되어, Newman-Keuls 방법으로 사후 검정을 한 결과, 정상군, 대조군, 족삼리군은 유의한 차이가 나타나지 않았고, 임의혈군은 족삼리군과 유의한 차이를 나타내었다 (p<0.05, Table I, Fig. 2).

#### (2) Mediodorsal Nucleus

침자극의 복통억제 기전을 연구하고자 시상의 mediadorsal nucleus에서 c-Fos를 관찰한 결과 정상군, 대조군, 족삼리군, 임의혈군에서 각각 5.2±0.4, 7.9±0.3, 6.4±0.5, 6.2±1.0 cells/mm<sup>2</sup>을

나타내었다. ANOVA로 통계검정을 한 결과 F값은 3.91 (p<0.05)로 유의성이 인정되어, Newman-Keuls 방법으로 사후 검정을 한 결과 대조군은 정상군에 비하여 유의한 증가를 나타내었으나(p<0.05), 족삼리군과 임의혈군과는 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table III, Fig. 2).

### 2) Lateral Nucleus

침자극의 복통억제 기전을 연구하고자 시상의 lateral areas에서 c-Fos를 관찰한 결과 정상군, 대조군, 족삼리군, 임의혈군에서 2.6±0.3, 3.2±0.2, 2.8±0.2, 3.2±0.5 cells/mm<sup>2</sup>를 나타내었다. ANOVA로 통계검정을 한 결과 F값은 1.10 (p>0.05)으로 군 간의 유의한 차이는 인정되지 않았다(Table IV, Fig 2).

### 3) Periventricular Nucleus

침자극의 복통억제 기전을 연구하고자 시상의 periventricular nucleus에서 c-Fos를 관찰한 결과 정상군, 대조군, 족삼리군, 임의혈군에서 각

Table IV. The effect of acupuncture on the change of c-Fos expression in the lateral nucleus of thalamus in mice

group	lateral nucleus (cells/mm <sup>2</sup> )
Nomal(n=4)	2.6±0.3
Control(n=8)	3.2±0.2
ST36(n=10)	2.8±0.2
Non-acupoint(n=5)	3.2±0.5

a) : Mean ± standard error  
 Normal : Non - treated group  
 Control : The group injected acetic acid on the non-treated mice  
 ST36 : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at ST36  
 Non-acupoint : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at 2mm besides tail

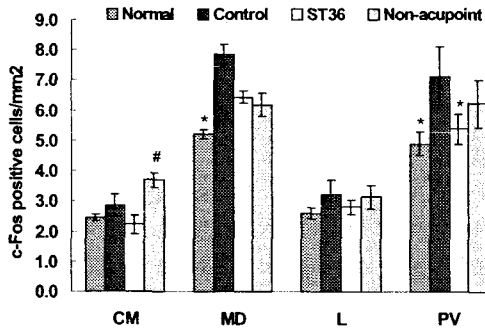


Fig. 2 The effect of acupuncture on the c-Fos in the thalamus of mice

CM : Central medial nucleus  
 MD : Mediodorsal nucleus  
 L : Lateral nucleus  
 PV : Periventricular nucleus  
 Normal : Non - treated group  
 Control : The group injected acetic acid on the non-treated mice  
 ST36 : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at ST36  
 Non-acupoint : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at 2mm besides tail

\* Statistically significant value compare with control group  
 # Statistically significant value compare with ST36 group

Table V. The effect of acupuncture on the change of c-Fos expression in the periventricular nucleus of thalamus in mice

group	periventricular nucleus (cells/mm <sup>2</sup> )
Nomal(n=4)	4.9±0.2*
Control(n=7)	7.1±0.4
ST36(n=8)	5.4±0.4*
Non-acupoint(n=4)	6.2±0.8

a) : Mean ± standard error  
 Normal : Non - treated group  
 Control : The group injected acetic acid on the non-treated mice  
 ST36 : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at ST36  
 Non-acupoint : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at 2mm besides tail

\* Statistically significant value compare with control group

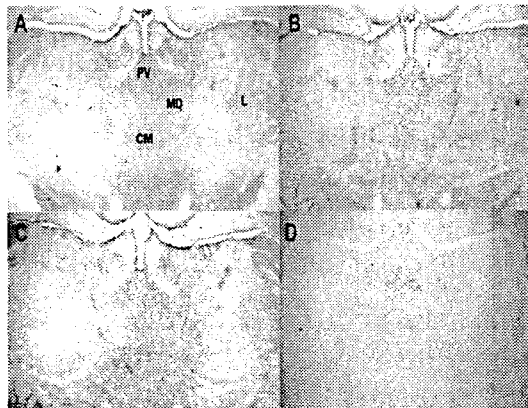


Fig. 3 c-Fos expression in the thalamus  
 (A) Normal : Non - treated group  
 (B) Control : The group injected acetic acid on the non-treated mice  
 (C) ST36 : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at ST36  
 (D) Non-acupoint : The group injected acetic acid on the acupunctured mice at 2mm besides tail

CM : centralmedial nucleus  
 MD : mediodorsal nucleus  
 L : lateral nucleus  
 PV : periventricular nucleus

각  $4.9 \pm 0.2$ ,  $7.1 \pm 0.4$ ,  $5.4 \pm 0.4$ ,  $6.2 \pm 0.8$  cells/ $\text{mm}^2$ 를 나타내었다.

ANOVA로 통계검정을 한 결과 F값이 3.92 ( $p < 0.05$ )로 유의성이 인정되어, Newman-Keul 방법으로 사후 검정을 한 결과 대조군은 정상군에 비해 유의한 증가를 나타내었으며( $p < 0.05$ ), ST36군은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다( $p < 0.05$ , Table V, Fig. 2, Fig. 3).

#### IV. 考 察

經絡은 人體內 氣血運行의 生體反應系統으로 내부로는 五臟六腑, 외부로는 體表와의 상관성을 갖는 생리적, 병리적 反應通路이며, 질병의 진단 및 치료에 활용되는 체계이다<sup>2)</sup>. 鍼灸治療의 작용은 [靈樞·官能]<sup>1)</sup> “工之用鍼也, 明于調氣”, “用鍼之要, 無忘其神”이라하여 經絡을 통한 調氣, 治神의 원리에 의하여 達成되는데, 즉 穴位의 刺戟을 통하여 經絡臟腑에 발생된 有餘 혹은 不足을 調整하고 阻滯된 氣血의 運行을 疏通시켜 발현된다.

經絡과 鍼灸에 대한 연구 동향을 살펴보면, 經絡은 神經系, 體表와 內臟, 內分泌 호르몬, 血球 및 血液化學 方面 등으로, 鍼灸治療의 효과 및 기전은 組織解剖, 神經系, 心血管系, 呼吸器系, 泌尿生殖器系, 運動器系, 消化器系 등으로 연구되고 있다. Plummer 등<sup>20)</sup>은 經絡 穴位의 작용이 周圍神經系統과 有關하며 鍼刺作用은 神經의 反射活動이라고 하였고, Jansen 등<sup>21)</sup>은 鍼刺에 의한 環狀 皮下血管內의 感覺 neuropeptide의 增加를, Mann<sup>22)</sup>은 鍼刺戟의 효과를 皮膚-筋-神經反射의 경로로 설명하고 있다.

또한 Kametani 등<sup>3)</sup>은 體幹部 刺戟時에 胃運動이 抑制되고 四肢部 刺戟時에는 興奮됨을, Li 등<sup>4)</sup>은 下肢部 電針刺戟이 胃運動을 증가 또는 감소시킴과 足三里 刺鍼에 의해 胃運動량이 증

가됨을 보고하였고, Sato 등<sup>5)</sup>은 鍼刺에 의해 유발된 胃運動의 억제 및 흥분이 내인성 아편 유사물질인 naloxone의 血管內 주입에 영향을 받지 않음을 보고하였다.

지금까지 알려진 침의 통증억제 기전은 하행성 억제계와 내인성 통증조절 시스템의 활성화인데, 하행성 억제계<sup>23)</sup>는 침 자극이 근육 및 피부의 감각 수용기를 자극하여 A $\delta$  혹은 C섬유가 흥분하게 되면 anterolateral tract의 세포를 흥분시키고, 척수, 중뇌, 뇌하수체-시상하부 복합체로 연결되며, 척수 내에 enkephalin이나 dynorphin을 분비하여 칼슘이온의 세포내 유입을 감소시킴으로써 시냅스 전 억제를 일으킴으로 통증신호 전달을 감소시킨다. Anterolateral tract를 거쳐 중뇌로 연결되는 경로는 periaqueductal gray(PAG)를 자극하고, PAG 내에서 enkephalin이 분비되어 PAG outer neuron을 항상 억제하고 있는 PAG inter neuron을 억제하여 결과적으로 disinhibition시킴으로써 raphe nucleus를 흥분시키고, raphe로부터 dorsolateral tract를 따라 내려와 척수 내에 이르면 serotonin이나 norepinephrine 등의 monoamine을 분비하여 pain inhibitory complex에서 시냅스후억제를 통해 통증을 제어한다. 내인성 통증조절 시스템(endogenous opioid system)<sup>9,10)</sup>은 시상하부, 뇌하수체에서 분비된  $\beta$ -endorphin의 작용<sup>24)</sup>에 의한 기전으로 순환계와 뇌척수액으로 들어가 진통효과를 일으키게 되는 것으로 보고되었으며, 그 기전이 아직 논의되고 있는 상태이다.

한편, 시상하부는 척수와 대뇌피질을 연결하는 중심으로 모든 감각의 구심정보를 받아 들여 피질로 전하고 동시에 피질로부터 길항적으로 신경의 지배를 받아 감각기능의 핵심적 역할을 한다. 감각신호를 대뇌피질로 전달하는 최종부위인 서

상을 중심으로 한 상행신호(ascending signal)에 대한 연구들이 발표되면서 통증억제 중추로서 시상에 대한 관심이 커지게 되었으며, L. Rodella 등<sup>25)</sup>은 흰쥐에서 유해한 장기 통각에 대한 척수상부(supraspinal regions)의 Fos 발현에서 아세트산으로 유발된 복통유발 모델의 시상에서 Fos의 발현이 증가함을 보고하였고, 김 등<sup>14)</sup>은 T-type Ca<sup>2+</sup>channels에 의한 장기 유해 자극(visceral nociception)의 시상적 조절(thalamic controls)을 단일 활동전위(singular action potentials)와 높은 진동수를 가진 폭주성 활동전위(burst of action potentials)의 관찰을 통하여 설명하고 있다. 이들 연구는 일련의 감각정보(sensory input)를 통합하여 대뇌로 전달하는 최종단계의 피질하구조(subcortical structure)인 시상이 침 자극에 의한 통증조절에 관여할 것이라는 사실을 시사하므로<sup>18)</sup>, 침 자극 시 시상에서의 변화를 관찰하여 침자극의 복통억제 기전에서 시상의 역할을 연구하고자 하였다.

복통에 대한 억제효과를 검증하기 위한 실험 방법으로는 실험동물에 유해 복통 자극(noxious visceral stimulus)인 아세트산을 복강 내에注入시킴으로써 유발하는 복통(visceral pain)모델에서 특이적으로 나타나는 abdominal constriction behavior를 기준으로 침자극의 진통효과를 측정하였다. 아세트산에 의한 복통모델을 이용한 침구학 분야의 연구로 Kusahara 등<sup>26)</sup>은 아세트산으로 내장통을 유발한 후 흰쥐의 뇌에서 c-Fos의 발현의 변화를 확인하였으며, Hammond 등<sup>27)</sup>은 생쥐를 이용한 모델에서 족삼리에 자침 및 전침자극이 진통과 진경에 효과가 있음을 보고하였다.

본 실험에서는 0.6 % 아세트산 1.5 mg/kg을 복강 내 투여하고 내장통을 유발한 후, 족양명위

경의 족삼리에 침 자극을 가한 다음, 30분간 behavior를 측정한 결과 족삼리군이 대조군에 비해 0-5분, 5-10분, 15-20분에서 유의수준  $p < 0.05$ 에서 유의성 있는 감소를 보였고, 15-20분의 경우 유의수준  $p < 0.01$ 에서 유의성 있는 감소를 보였다.

그러나, 임의혈군에서도 10-15분에 대조군에 비해 유의수준  $p < 0.05$ 에서 유의성 있는 감소를 보였고, 20분 후부터는 족삼리군과 비슷한 감소를 나타내어 임의혈군에서도 진통효과가 있다는 결과가 나왔다. 임의혈군에서 침 자극이 유의한 효과를 보인 것은 DNIC(diffuse noxious inhibitory controls)에 의한 것이거나, 아니면 아직 밝혀지지 않은 또 하나의 경혈일 것으로 추측된다. DNIC는 Le Bars 등<sup>28,29)</sup>이 마취된 흰쥐에서 척수 후각과 삼차 신경핵의 폭주성 신경세포(convergent neurons)의 신경 활동성이 흥분된 말초 수용역과는 거리가 먼 신체의 다른 영역에 가한 유해성 전기자극에 의해 억제된다는 것을 발견하면서 칭한 것으로, 척수시상로가 관계되어 있지 않으며 뇌간(brain stem)과 망상구조(reticular structures)에 의한 통증억제 기전이라 주장하였다.

c-Fos 단백질은 신경세포에서 발현되는 immediate early gene 중의 하나로 다양한 자극에 의하여 30분 내에 c-Fos mRNA의 발현과 1-3시간 사이에 단백질의 관찰로 신경세포의 활동성 및 흥분성을 확인할 수 있는 표식자로 이용되고 있다<sup>28)</sup>. 특히 Hunt 등<sup>28)</sup>은 처음으로 마취된 흰쥐의 말초 부위에 유해성 자극을 가하여 척수에 존재하는 신경세포에서 c-Fos 단백질의 관찰을 시작하였고, 그 뒤 다양한 유해성 자극에 대한 통증의 정도를 파악하는데 활용되었다<sup>28)</sup>. c-Fos 단백질과 통증의 상관관계를 분석한 실험에서는 fos mRNA antisense oligonucleotide를 척수강



에 주입한 후, 흰쥐의 척수 후근 신경세포들에서 포르말린에 의한 *preprodynorphin mRNA*의 전사를 억제하고 제 2차 통증반응을 억제한다는 보고를 통하여 통증의 정도와 *c-Fos*의 발현량이 비례함을 알 수 있었다. 특히 백서의 포르말린 유발 하퇴부 통증 모델에서 전침 자극 시에 *c-Fos* 발현이 유의하게 감소한다는 보고들이 있다<sup>28,29</sup>.

대뇌의 시상에서의 *c-Fos* 결과를 살펴보면, 시상의 *central medial nucleus(CM)*, *mediodorsal nucleus(MD)*, *lateral nucleus(L)*, *periventricular nucleus(PV)*에서 *c-Fos*를 측정된 결과, 시상의 *PV*부위에서 족삼리군의 *c-Fos*가 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다. *MD* 부위에서 *ANOVA*로 사후 검정을 한 결과 군 간의 유의한 차이가 없었으나, 침자극의 효과와 관련된 대조군과 족삼리군 두개의 군간 *t-test* 결과는 족삼리군이 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었다( $p < 0.05$ ).

시상의 *PV*영역은 *mediodorsal nucleus* 근처의 영역으로 *affective behavior*, 기억, 체성과 내장의 활동을 통합하는 역할을 하며 통합된 신호를 대뇌 피질 전두엽으로 전달하는 기능을 가진다. 본 연구에서 시상의 *c-Fos*가 유의한 변화를 나타난 것으로 보아, 복통 억제 기전에서 시상의 침 자극 복통억제 작용과의 관련성을 확인할 수 있었으며, 특히 시상 *PV*영역은 내장 활동을 통합하는 기능이 있는 부위로 족삼리의 침 자극이 시상의 *PV*영역에 영향을 주어 내장활동의 기능에 변화가 발생하여 복통이 억제된 것으로 사려 된다.

이상의 연구를 통하여 족삼리의 복통억제 기전을 시상을 중심으로 관찰하였고, 앞으로 본 연구를 바탕으로 침자극의 통증억제 기전에 대한 진보적인 연구가 다각적으로 이루어져야 할 것

이다.

## V. 結 論

복통억제 기전을 연구하기 위하여 0.6 % 아세트산 1.5 mg/kg을 투여하고 복부에 *visceral pain*을 유발 후 족삼리(ST36)와 임의혈(취꼬리 양옆 2 mm)에 침 자극을 한 후 *writhing reflex*와 시상에서 *c-Fos*를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. *Writhing reflex*는 족삼리군이 대조군에 비해 0-5분, 5-10분, 15-20분에서  $p < 0.05$ 에서 유의성 있는 감소를 보였고, 15-20분의 경우  $p < 0.01$ 에서 유의성 있는 감소를 보였다. 임의혈군에서도 10-15분에 대조군에 비해  $p < 0.05$ 에서 유의성 있는 감소를 보였다.
2. *c-Fos*변화는 시상의 *central medial nucleus(CM)*, *mediodorsal nucleus(MD)*, *lateral nucleus(L)*, *periventricular nucleus(PV)*에서 측정된 결과, 시상의 *PV*영역에서 족삼리군의 *c-Fos*가 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다( $p < 0.05$ )

이상을 종합하면, 본 연구에서는 아세트산으로 유발된 복통에 족삼리 자침이 유효한 효과가 있음을 증명하였으며, 복통의 억제 기전에서 시상이 관여함을 확인하였다.

## 參 考 文 獻

1. 홍원식. 黃帝內經靈樞. 서울 : 전통문화연구회. 2001 : 19-31, 463-9.
2. 강쇄빈. 경전침구학. 서울 : 일중사. 2000 : 223-33, 255-61.
3. Kametani H, Sato A, Sato Y, Simson A. Neural mechanisms of the reflex facilitation

- and inhibition of gastric motility to stimulation of various skin areas in rats. *J Physiol.* 1979 ; 294 : 407-18.
4. Li Y, Tougas G, Chiverton SG, Hunt RH. The effect of acupuncture on gastrointestinal function and disorders. *Am J Gastroenterol.* 1992 ; 87 : 1372-81.
  5. Sato A, Sato Y, Suzuki A, Uchida S. Neural mechanisms of the reflex inhibition and excitation of gastric motility elicited by acupuncture like stimulation in anesthetized rats. *Neurosci Res* 1993 ; 18(1) : 53-62.
  6. Kwon YB, Kang MS, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Visceral antinociception produced by bee venom stimulation of the Zhongwan acupuncture point in mice: role of alpha(2) adrenoceptors. *Neuroscience Lett.* 2001 ; 308 : 133-7.
  7. Mansour A, Watson SJ, Akil H. Opioid receptors: Past, present and future. *Trend Neurosci.* 1995 ; 18(2) : 69-70.
  8. Takeshige C, Mera H, Hisamistu T, Tanaka M, Hishida F. Inhibition of the analgesia inhibitory system by D-phenylalanine and proglumide. *Brain Res Bull.* 1991 ; 26(3) : 385-91.
  9. He LF. Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. *Pain.* 1987 ; 31 : 99-121.
  10. Han JS, Tang J, Ren MF, Zhou ZF, Fan SG, Qiu XC. Central neurotransmitters and acupuncture analgesia. *Am J Chin Med.* 1980 ; 8 : 331-48.
  11. Steriade M, Llinas RR. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev.* 1988 ; 68 : 649-742.
  12. Steriade M, Deschenes M. The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res.* 1984 ; 320 : 1-63.
  13. Taylor J, Mellstrom B, Fernaud I, Naranjo JR. Metamizol potentiates morphine effects on visceral pain and evoked c-Fos immunoreactivity in spinal cord. *Eur J pharmacol.* 1998 ; 351 : 39-47.
  14. Kim D, Park D, Choi S, Lee S, Sun M, Kim C, Shin HS. Thalamic control of Visceral Nociception Mediated by T-Type Ca<sup>2+</sup> channels. *Science.* 2003 ; 302(3) : 117-9.
  15. Singer W, Zihl J, Poppel E. Subcortical control of visual thresholds in humans : Evidence for modality specific and retinotopically organized mechanisms of selective attention. *Exp Brain Res.* 1977 ; 29 : 173-90.
  16. Sherman SM, Koch C. The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res.* 1986 ; 63 : 1-20.
  17. Vidal C, Jacob J. The effect of medial hypothalamus lesions on pain control. *Brain Res.* 1980 ; 199(1) : 89-100.
  18. Gollub RL, Hui KK, Stefano GB. Acupuncture: pain management coupled to immune stimulation. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1999 ; 20(9) : 769-77.
  19. 王德深 편저. 중국침구혈위통감. 교남 : 청도출판사. 1994 : 467-75.
  20. Plummer JP. Anatomical findings at acupuncture loci. *Am J Chinese Med.* 1980 ; 8(2) : 170-80.
  21. Jansen G, Lundeberg T, Kjartanson J,

- Samuelson UE. Acupuncture and sensory neuropeptide increase cutaneous blood flow in rats. *Neurosci Lett.* 1989 ; 97 : 305-9.
22. Mann F. Scientific aspects of acupuncture. *J Belge Med Phys Rehabil.* 1980 ; 3(3) : 202-8.
23. 민병일. 통증과 통증제어 기전. *대한내과학회지.* 1999 ; 57(4) : 622-26.
24. Mayer DJ, Price DD, Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res.* 1977 ; 121 : 368-72.
25. Rodella L, REzzani R, Gioia M, Tredic G, Bianchi R. Expression of Fos immunoreactivity in the rat supraspinal regions following noxious visceral stimulation. *Brain Res Bull.* 1998 ; 47(4) : 357-66.
26. Kusuhara H, Fukunari A, Matsuyuki H, Okumoto T. Principal involvement of cyclooxygenase-1-derived prostaglandins in the c-fos expression of the rat hind brain following visceral stimulation with acetic acid. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997 ; 52 : 151-6.
27. Champman CR, Loser JD. Advances in pain research and therapy. *Issues in Pain Management.* New York : Raven Press. 1989 : 69-91.