

원 저

# 침자극이 만성통증을 억제하는 아드레날린성 기전에 대한 연구

신흥기, 이경희, 박동석<sup>1)</sup>

한양대학교 의과대학 생리학교실, 경희대학교 한의과대학 침구학교실<sup>1)</sup>

## $\alpha_2$ -Adrenoceptors are Implicated in the Electroacupuncture-induced Analgesia of Experimental Chronic Pain

Hong-Kee Shin, Kyung-Hee Lee, Dong-Suk Park<sup>1)</sup>

Department of Physiology, College of Medicine, Hanyang University  
Department of Acupuncture and Moxibustion, College of Oriental Medicine, Kyunghee University<sup>1)</sup>

**Objectives** : Many studies have reported that acupuncture analgesia was mediated through the activation of peripheral and central opioid receptors. However, there has been little electrophysiological study on the adrenergic mechanism of acupuncture analgesia in chronic inflammatory and neuropathic pain. The present study was undertaken to elucidate the role of adrenoceptors in the production of acupuncture analgesia in the chronic pain model.

**Methods** : In the rat with chronic inflammation and nerve injury, dorsal horn cell (DHC) responses to afferent C fiber stimulation were used as a pain index and changes in electroacupuncture (EA) analgesia were recorded before and after intravenous administration of selective adrenoceptor antagonists. EA stimulations (2Hz, 0.5msec, 3mA) were applied to the contralateral Zusanli point for 30 min.

**Results** : EA stimulation induced long-lasting inhibition of DHC responses in the rat with chronic inflammation and nerve injury. In both models of inflammation and neuropathic pain,  $\alpha$ -adrenoceptor antagonist (phentolamine) significantly attenuated an inhibitory effect of EA on DHC responses. Selective  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist (yohimbine) also had a similar suppressive action on DHC responses to that of phentolamine. However,  $\beta$ -adrenoceptor antagonist (propranolol) did not have any inhibitory effect on DHC responses in either model of chronic pain.

**Conclusions** : These experimental findings suggest that in rats with chronic pain, EA stimulation with low frequency and high intensity produced an analgesic effect which was mediated through an activation of  $\alpha_2$ -adrenoceptors.

**Key Words**: Chronic pain, dorsal horn cell responses, electroacupuncture, adrenoceptors

## 서론

침자극법은 한국과 중국을 포함한 동양의 여러 나라에서 질병치료를 목적으로 오랫동안 사용되어온 요법중 하나이며 침자극의 효과중 통증을 억제하는 진통효과에 많은 연구자들의 관심이 집중되고 있다. 신경손상과 염증에 의한 만성통증<sup>1,3)</sup>, 당뇨병에 수반되는 신경병증성 통증<sup>4)</sup> 및 수술후에 나타나는 통증

· 접수 : 2004년 6월 28일 · 논문심사 : 2004년 7월 29일  
· 채택 : 2004년 8월 7일  
· 교신저자 : 신흥기, 서울시 성동구 행당동 17번지 한양대학교 의과대학 생리학교실  
(Tel. 02-2290-0612, Fax. 02-2281-3603, E-mail: shinhg@hanyang.ac.kr)  
· 이 논문은 2002-2003년도 보건복지부 한방치료기술 개발사업 지원 연구비에 의하여 수행되었음 (HMP-00-CO-01-0001)

등<sup>5)</sup> 다양한 원인에 의해 유발된 통증이 침자극에 의해 경감되거나 치료되는 것으로 보고되고 있으나 침의 치료효과에는 차이가 많은 것이 사실이다. 침자극의 강도와 빈도를 포함한 자극매개변수, 통증의 강도와 종류, 및 환경적요인과<sup>6,7)</sup> 동물을 실험대상으로 하는 경우에는 동물의 종과 마취상태<sup>2,7)</sup>에 따라 침자극 효과는 큰차이가 있는 것으로 알려져 있다.

침점의 자극에 의해 생성된 구심성 입력신호는 구심성신경을 통하여 중추신경내에 존재하는 통각의 하행성 억제계 (descending inhibitory control system of pain)를 활성화시킨다<sup>8,9)</sup>. 활성화된 하행성 억제계는 말초로부터 척수내로 전달된 통각신호가 중추로 전달되지 못하게 억제하여 진통효과를 유발하는 것으로 보고되었으나, 어떤 구심성신경이 입력신호를 중추로 전달하는지에 대해서는 명확하지 않다. 침자극을 시행하면 척수후각세포, 봉선핵(raphe nucleus), 연수의 망상체형성, 청색반점(locus coeruleus), 뇌수도관 주위 회백질 (periaqueductal grey, PAG) 및 시상하부등이 활성화되며<sup>8,9)</sup>, 이들부위의 활성화에 의해 진통효과가 유발되는 것으로 알려져있다. 시상하부등을 포함한 하행성 억제계의 활성화에 의해 생성된 신호는 배측방섬유속(dorsolateral funiculus; DLF)을 경유하여 척수로 전달되며 DLF를 절단하면 침자극의 억제효과가 소실된다<sup>8,10)</sup>. 침점에 procaine 및 xylocaine 과 같은 국소마취제를 주사한후 침자극을 시행하면 침의 효과가 나타나지 않는다는 보고는<sup>11,12)</sup> 침자극의 효과가 신경을 통해서 매개됨을 시사한다. Jaw-opening reflex를 통각의 지표로 이용한 실험에서 capsaicin으로 C신경섬유의 기능을 차단하면 침자극의 억제효과가 소실되지만 capsaicin을 처리하지 않은 실험군에서는 지속적인 억제효과가 유발되었다는 연구결과와 근수축을 유발하는 역치강도의 약 20배에 해당하는 고강도의 자극에 의해 보다 지속적이고 강력한 진통효과가 유발된다는<sup>6)</sup> 보고는 침자극에 의해 생성된 구심성 입력신호는 직경이 작고 전도속도가 느린 무수섬유에 의해 중추로 전달됨을 의미한다. 한편 Lu(1983)<sup>2)</sup>는 토끼와 고양이에서 0.1% procaine으로 침점과 관련된 C신경섬유를 차단한후에도 침자

극에 의해 억제효과가 유발되는 반면에 음극차단법(anodal blocking)을 이용하여 A $\beta$  및 A $\delta$ 신경섬유의 전도를 차단하면 침자극효과가 거의 완벽하게 차단되며, 침자극에 의해 보다 강력한 억제효과가 유발된 침점에는 유수신경섬유 특히 A $\beta$ 신경섬유가 많이 분포함을 확인하고, 침자극에 의해 생성된 구심성 입력신호는 주로 A $\beta$  신경섬유에 의해 전달된다고 주장하였다.

침자극에 의해 활성화된 하행성 억제계에 의해 진통효과가 유발되는 과정에는 아편양물질, serotonin 및 노아드레날린을 포함한 3가지 기전이 관여되는 것으로 알려져 있다. 침자극후 뇌척수액내  $\beta$ -endorphine 농도가 증가되며<sup>14)</sup>, 뇌실 혹은 뇌수도관주위의 회백질내로  $\beta$ -endorphine과 met-enkephalin의 항체나<sup>15)</sup> naloxone을 포함한 아편양물질 수용기의 길항제를 투여하면<sup>7,14,16)</sup> 유발된 진통효과가 차단한다고 알려져 있다. 또한 아편양물질 수용기가 유전적으로 결여된 CXBK계 생쥐와 아편양물질 수용기가 과다하게 발현된 C67BL/6By계 생쥐를 이용하여 전침자극 전과 후에 열자극에 대한 뒷다리의 회피반응을 측정한 실험결과에 의하면 전침자극에 의해 C67BL/6By계 생쥐에서는 보다 강력한 진통효과가 유발되었으나, CXBK계 생쥐에서는 유발된 진통효과가 매우 미약할뿐만 아니라 naloxone의 영향을 거의 받지 않는다는 연구결과들은<sup>16)</sup> 침진통효과가 아편양물질에 의해 매개됨을 시사한다. 한편 뇌실내로 선택적인 아편양물질 수용기의 길항제를 투여한 흰쥐의 족삼리에 고빈도 및 저빈도의 전침자극을 30분간 시행한후 통각역치의 변동을 조사한 실험에서 저빈도의 전침자극에 의해 유발된 진통효과는 주로  $\mu$ -수용기에 의해 매개되는 반면에 고빈도의 전침자극효과는  $\kappa$ -수용기 길항제의 투여에 의해 크게 약화되는 것으로 확인되었다<sup>17)</sup>.

아편양물질은 하행성 억제계를 활성화 시킬뿐만 아니라 척수후각세포와 척수내 구심성 신경의 활성을 억제하여 진통효과를 유발한다. 뇌수도관주위 회색질과 rostral ventromedial medulla(RVM)내 하행성 억제계에 속하는 신경세포는 GABA를 함유하는 억

제성 신경세포의 영향을 받고 있다. 그러나 모르핀을 포함한 아편양물질은 억제성 신경세포의 기능을 차단하므로써 하행성 억제계의 신경세포가 억제 신경세포의 작용으로부터 벗어나게 하는 탈억제(disinhibition)효과를 유발한다<sup>18)</sup>. 한편 척수수준에서는 K<sup>+</sup>이온통로의 투과성을 증가시켜 흥분성을 감소시키며<sup>19)</sup>, Ca<sup>2+</sup>전류를 억제하여<sup>20)</sup> 구심성신경의 중추단으로부터 방출되는 신경전달물질의 양을 감소시키고 과동시에 척수후각세포내에서 일어나는 일련의 통각 반응을 억제하여 진통효과를 유발한다. 또한 아편양물질은 중추성기전 이외에 말초성기전에 의해서도 침진통효과가 유발된다는 보고도 있다<sup>21)</sup>.

하행성 억제계에 의해 유발된 진통효과는 아편양물질뿐만 아니라 serotonin과 노아드레날린에 의해서도 매개되는 것으로 보고되었다. 시상하부, 뇌수도관 주위 회백질, 청색반질, 봉선핵과 연수망상체내로 모르핀과 glutamate를 투여하거나 전기자극을 가하면 진통효과가 유발되며, 유발된 진통효과는 척수내로 투여한 serotonin 길항제(methysergide)와 노아드레날린 길항제(yohimbine 및 phentolamine)에 의하여 차단된다<sup>21,23)</sup>. 또한 뇌간에서 출발한 serotonin 및 노아드레날린성 신경섬유의 말단이 laminae I 및 II를 포함한 척수의 표면층에 다수 분포하며<sup>24,25)</sup>, 봉선핵을 자극하면 척수내로 방출되는 serotonin과 노아드레날린의 양이 증가된다는 보고는<sup>26)</sup> 침자극에 의해 활성화된 하행성 억제계에 의하여 유발된 진통효과는 serotonin과 노아드레날린에 의해서도 매개될 수 있음을 시사한다.

아편양물질에 의해 매개되는 침진통효과에 대해서는 비교적 많은 연구가 수행되었으며, 대부분의 실험에서는 행동반응을 통각의 지표로 사용한 급성통증 모델을 이용하였으나 실제 임상에서 중요한 것은 만성통증이다. 본 실험에서는 만성통증모델에서 침진통효과가 노아드레날린에 의해 매개되는지를 확인하고 아울러 침진통효과를 매개하는 아드레날린성 수용기의 아형(subtype)을 전기생리학적인 방법을 이용하여 밝히고자한다.

## 재료 및 방법

건강한 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐(200-350 gm) 85마리를 사용하였으며 만성 염증성 및 신경성 통증군으로 나누어 실험하였다. 실험동물은 물과 먹이가 충분히 공급되며 약 23℃로 실내온도가 유지되고 12시간 주기로 조명이 조절되는 동물실에서 7일 이상 적응시킨 다음 실험에 사용되었다. Enflurane(3%, 중외제약)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%)마취하에 제 5번 및 6번 척수신경을 3번 봉합사로 결찰한 후 절단하였다. 정상흰쥐에서 von Frey hair (Stoelting Co., u.s.a.)를 이용하여 측정된 기계적 자극역치는 26gm 이상이었으나 CFA를 피하주사하거나 신경손상후 2-3주에는 기계적 자극역치가 평균 2.2gm이하로 감소되어 이질통(allodynia)이 발생한 개체만 선택하여 침효과를 전기생리학적으로 규명하는 실험에 사용하였다.

CFA의 피하주사 혹은 척수신경손상에 의해 통각과민증이 유발된 흰쥐를 enflurane(3%)으로 마취한 후 외경정맥에 polyethylene관(PE-60, Becton Dickinson, U.S.A)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 CO<sub>2</sub> 농도가 3.5-4.5%가 되도록 호흡횟수와 일회호흡량을 조절하였으며 (End-tidal CO<sub>2</sub> analyzer, Capstar-100, IITC Inc.), 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, u.s.a.)을 이용하여 일정하게 (37℃) 유지하였다. 제13흉추와 제3요추 사이의 척수와 슬와(poplital fossa)부위의 경골신경 및 총비골신경을 분

리 노출시킨 후 말초구심성 신경의 전기자극에 의하여 활성화되는 척수후각세포의 반응을 기록하기 위한 목적으로 사용하였다. 이상의 수술이 완료된 후 실험동물을 뇌정위장치에 고정하였으며, 노출된 신경조직의 건조를 방지하기 위해서는 액체 파라핀 폴을 만들었다.

경골신경과 총비골신경의 자극에 의하여 유발된 cord dorsum potential이 최대 기록되는 척수부위에 carbon filament 미세전극을 서서히 삽입하면서 말초구심성 신경의 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 $\delta$ 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 아래쪽 측면에 약 5mm 깊이로 침을 삽입한 후 전기자극기(WPI, A300 pulsemaster, u.s.a.)로 자극하였다. 자극매개 변수는 C신경섬유반응을 지속적으로 억제한다고 알려진 양극형(bipolar)의 저빈도자극(2Hz)을 30분간 가하였으며 자극강도는 3mA, 자극과 지속시간은 1msec로 하였다<sup>2)</sup>.

신경손상군 및 염증이 유발된 흰쥐에서 느린 A $\delta$ 신경 및 C신경섬유의 자극에 의해 유발된 WDR세포의

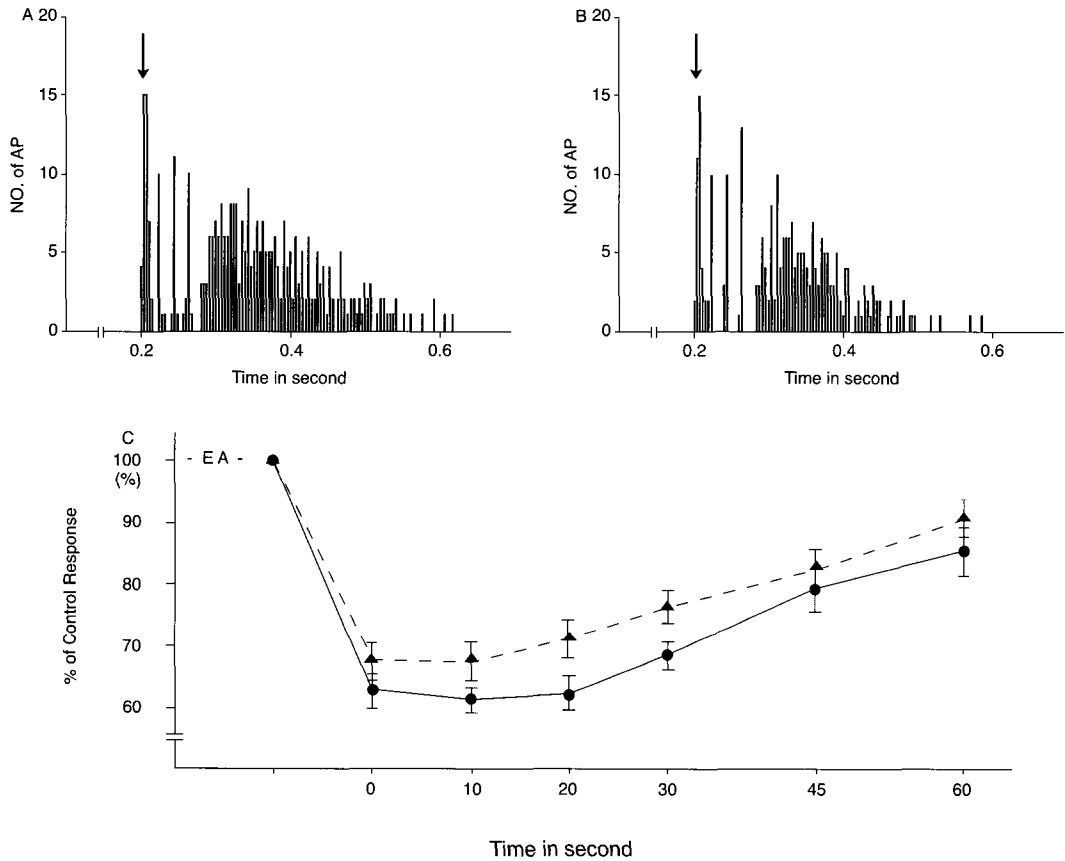
대조반응을 기록한 후 30분간 전침자극을 시행하였다. 전침자극 직후와 그후 60분까지 WDR세포반응의 변동상을 기록하여 비교하였다. 먼저 전침자극의 억제효과가 아드레날린성기전에 의해 매개되는지를 알아보기 위하여  $\alpha$ -수용체 길항제인 phentolamine (0.5mg/kg, i.p.)과  $\beta$ -수용체의 길항제인 propranolol (20mg/kg, i.p.)을 투여하기 전과 후에 기록된 전침자극의 억제효과를 비교하였다. 또한 두가지의 아드레날린성  $\alpha$ -수용체중 어느 수용체에 의하여 전침자극의 억제효과가 매개되는지를 알아보기 위해서는  $\alpha_1$ -수용체의 길항제인 prazosin(2mg/kg, i.p.)과  $\alpha_2$ -수용체의 길항제인 yohimbine (0.2mg/kg, i.p.)을 각각 전치치한 동물에서 WDR세포반응의 변동을 기록한후 약물투여전의 억제효과와 비교하였다.

이상의 모든 실험에서 유발된 WDR세포의 activity 변동은 preamplifier (WPI, DAM80, u.s.a.)로 증폭한 다음 window discriminator (Frederic Haer & Co, u.s.a.)로 원하는 activity만 선별하여 computer에 입력시켜 poststimulus time histogram을 작성하였다. 유발된 반응의 크기는 세포에 따라 차이가 크기 때문에 전침자극전 대조반응의 백분율로 표시하였으며 ANOVA 및 Newman-Keuls test (SPSS 10.0 program, SPSS Inc.)를 이용하여 계산한 p값이 0.05보다 작을 때 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

본실험에서는 총비골신경과 경골신경의 전기자극에 의하여 활성화되는 척수후각세포중 약한자극과 강한자극에 모두 반응하며 강한 자극일수록 더 큰 반응이 유발되는 WDR세포만을 선별하여 사용하였다. 기록된 WDR세포는 척수표면으로부터 약 550~950 $\mu$ m의 깊이에 위치하였다. 또한 만성염증이 유발된 흰쥐에서 기록된 WDR세포의 반응은 반복되는 강한 전기자극에 의하여 보다 쉽게 감각되는 특성을 나타내었다.

만성염증 및 신경손상이 유발된 흰쥐의 척수후각세포에서 기록된 C신경섬유반응에 미치는 저빈도-

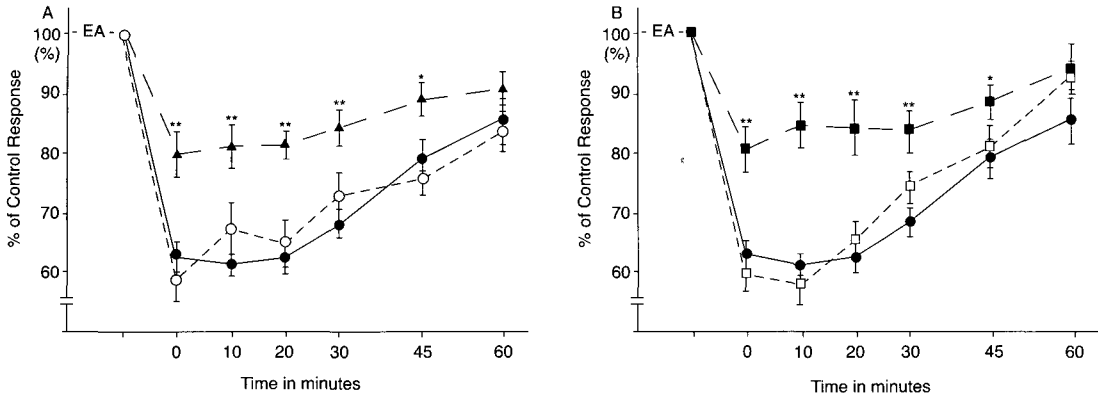


**Fig. 1.** Changes in wide dynamic range (WDR) cell responses to C fiber stimulation after EA stimulation applied to Zusanli point located on the hind leg contralateral to inflammation site. Arrows indicate the time when train stimuli were applied to the afferent fibers. NO. of AP is the number of action potentials induced by an electrical stimulation of afferent fibers. A is the control responses of WDR cell recorded in the rat with CFA-induced inflammation and in B, WDR cell responses were significantly suppressed by EA stimulation. C shows that the time courses of changes in the EA-induced inhibitory effect on WDR cell responses of the rat with inflammation (-●-) and nerve injury (-▲-) after EA-stimulation.

고강도의 전침자극효과를 기록, 관찰한 결과는 그림1과 같다. 말초구심성 신경에 train stimuli를 가한후 척수후각세포에서 C신경섬유반응(대조반응)을 기록한 후(그림1A) 30분간 전침자극을 시행하면 C신경섬유반응이 유의하게 억제됨(그림1B) 알수있다. 또한 전침자극후 억제된 C신경섬유반응의 변동상을 60분까지 관찰한 결과를 요약하면 그림1C와 같다. 만성염증 및 신경손상동물의 C신경섬유반응은 전침자극

후 10분에 각각 대조반응의  $61.1 \pm 2.8\%$  및  $67.5 \pm 3.2\%$ 로 억제되었으며, 그후 전침자극의 억제효과는 서서히 약화되어 30분과 60분후에는 각각 대조반응의  $68.2 \pm 3.2\%$  및  $76.4 \pm 3.5\%$ 와  $85.4 \pm 3.8\%$  및  $90.8 \pm 3.1\%$ 로 회복되었다. 일반적으로 전침자극의 억제효과는 신경손상 동물보다는 만성염증성 동물에서 더욱 큰 경향이였다.

만성염증이 유발된 흰쥐의 척수후각세포에서 기록



**Fig. 2.** Adrenergic mechanism of electroacupuncture (EA)-induced inhibition of WDR cell responses in the rat with chronic inflammation. EA-stimulation strongly suppressed WDR cell responses (-●-) and EA-induced inhibitory effect was significantly attenuated by the pretreatment of  $\alpha$ -adrenoceptor antagonist, phenolamine (--▲--), but not by  $\beta$ -adrenoceptor antagonist, propranolol (--○--)(A).  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist, yohimbine, strongly reduced an inhibitory effect of EA-stimulation on WDR cell responses (--■--, B), but  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonist, prazosin, did not have any significant effect on EA-induced inhibitory effect (-□-,B). \*; $p$ <0.05, \*\*; $p$ <0.01, significant difference from EA-induced inhibitory action (-●-).

된 C 신경섬유반응에 대한 전침의 억제효과가 아드레날린성 기전에 의해 매개되는지를 구명하기 위하여 아드레날린성  $\alpha$ -수용체와  $\beta$ -수용체의 길항제를 투여하기 전 혹은 후에 30분간 전침자극을 시행후 기록된 WDR세포반응의 변동상은 그림2에서 보는바와 같다. 전침자극의 억제효과는 아드레날린성  $\alpha$ -수용체의 길항제인 phenolamine 투여에 의해 유의하게 약화되었다(그림2A). 척수후각세포의 C신경섬유반응은 전침자극 직후와 10분 및 20분후에는 각각 대조반응의  $62.6 \pm 2.6\%$ ,  $61.1 \pm 2.8\%$  및  $62.3 \pm 3.6\%$ 로 억제되었으나 phenolamine을 투여한후에는 각각 대조반응의  $79.9 \pm 3.8\%$ ,  $81.2 \pm 3.7\%$  및  $81.5 \pm 2.3\%$ 로 억제된 본 실험의 결과로부터 전침자극의 억제효과가 아드레날린성  $\alpha$ -수용체의 길항제에 의하여 크게 약화됨을 알수 있다. 한편 propranolol을 투여한 흰쥐에서 전침자극을 시행한 직후 대조반응의  $58.8 \pm 3.6\%$ 로 억제된 척수후각세포의 C신경섬유반응은 propranolol을 투여하지 않은 실험대조군 동물의 척수후각세포에서 기록된 C신경섬유반응( $62.6 \pm 2.6\%$ )과 유의한 차이가 없었으며 이후 60분까지 모든시점에서 유사한 경향을 나타내었다(그림 2A). 이상과 같은

실험결과는 전침자극의 억제효과가 아드레날린성  $\alpha$ -수용체에 의해 매개됨을 시사한다. 또한 전침자극의 억제효과를 매개하는 아드레날린성  $\alpha$ -수용체의 아형(subtype)을 알아보기 위하여  $\alpha_1$ -수용체의 길항제인 prazosin과  $\alpha_2$ -수용체의 길항제인 yohimbine을 투여한후 기록된 전침자극의 억제효과는 그림2B와 같다. 전침자극후 10분에 대조반응의  $61.1 \pm 2.8\%$ 로 크게 억제된 척수 후각세포의 C신경섬유반응은  $\alpha_1$ -수용체의 길항제를 투여한후에도 전침자극에 의해 대조반응의  $57.6 \pm 3.0\%$ 로 억제되므로서 prazosin은 전침자극의 억제효과에 유의한 영향이 없었음을 알수 있으며 그후 60분까지 모든시점에서 유사한 결과를 얻을수 있었다. 그러나 아드레날린성  $\alpha_2$ -수용체의 길항제는 전침자극의 억제효과를 유의하게 약화시켰다. Yohimbine을 투여한 만성염증흰쥐에서 전침자극직후와 10분 및 20분에 기록된 척수후각세포의 C신경섬유반응은 각각 대조반응의  $80.5 \pm 3.8\%$ ,  $84.5 \pm 3.9\%$  및  $84.3 \pm 4.4\%$ 로 억제된 반면에 yohimbine을 투여하지 않은 흰쥐에서는 각각 대조반응의  $62.6 \pm 2.6\%$ ,  $61.1 \pm 2.8\%$  및  $62.3 \pm 3.6\%$ 로 억제된 실험결과는 전침자극의 억제효과는 주로 아드레날린성 수용체중

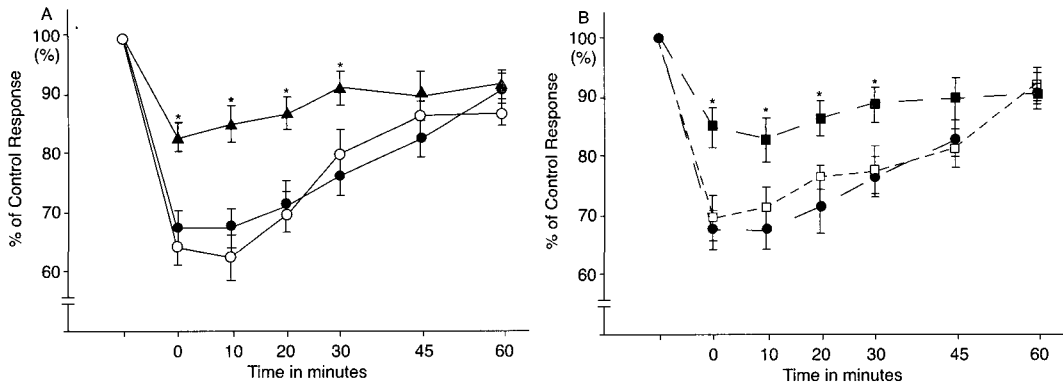


Figure legend

**Fig. 3.** In the rat with nerve injury, an ability of EA-stimulation to inhibit WDR cell responses was greatly attenuated by pretreatment of  $\alpha$ -adrenoceptor blocker, phentolamine (—▲—, A), but not by  $\beta$ -adrenoceptor antagonist, propranolol (—○—, A). EA-induced suppressive action was selectively antagonized by  $\alpha_2$ -adrenoceptor blocker, yohimbine (—■—, B), but not  $\alpha_1$ -adrenoceptor blocker, prazosin (—□—, B). \*; $p < 0.01$ , significant difference from EA-induced inhibitory action (—●—).

$\alpha_2$ -수용체에 의해 매개됨 시사한다.

한편 신경손상에 의해 만성통증이 유발된 흰쥐에서도 만성염증성 흰쥐에서와 유사한 결과를 얻었다. 아드레날린성  $\alpha$ -수용체에의 길항제인 phentolamine은 전침자극의 억제효과를 크게 약화시켰다(그림 3A). 그러나 척수후각세포의 C신경섬유반응에 대한 전침자극의 억제효과는 아드레날린성  $\beta$ -수용체의 길항제인 propranolol을 투여한 흰쥐와 길항제를 투여하지 않은 대조실험군에서 얻은 결과에 유의한 차이가 없었다. 전침자극직후와 10분 및 20분에 각각 대조반응의  $67.4 \pm 3.1\%$ ,  $67.5 \pm 3.2\%$  및  $71.2 \pm 4.4\%$ 로 억제된 C 신경섬유반응은 phentolamine을 투여한후에는 각각 대조반응의  $84.0 \pm 2.3\%$ ,  $85.2 \pm 3.2\%$  및  $87.0 \pm 2.8\%$ 로 억제됨으로 보아 아드레날린성  $\alpha$ -수용체가 전침자극의 억제효과유발에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 한편 전침자극후 45분( $90.2 \pm 3.9\%$ )과 60분( $91.8 \pm 2.3\%$ )에 기록된 반응은 대조반응과 비교할 때 유의한 차이가 없었다. 전침자극의 억제효과가 아드레날린성  $\alpha$ -수용체중 어떤 아형의 수용체에 의해 매개되는지를 확인하기 위하여  $\alpha_1$ -수

용체 길항제인 prazosin과  $\alpha_2$ -수용체 길항제인 yohimbine을 투여한 결과에 의하면, prazosin을 투여한 후에는 전침자극의 억제효과에 유의한 변동이 없었으나 yohimbine을 투여한후에는 억제효과가 유의하게 약화되었다(그림 3B). Yohimbine을 투여한 흰쥐에서는 전침자극 직후, 10분, 20분 및 30분후에 기록된 C 신경섬유반응은 각각 대조반응의  $84.8 \pm 3.4\%$ ,  $82.7 \pm 3.8\%$ ,  $86.3 \pm 2.9\%$  및  $88.7 \pm 2.8\%$ 로써 yohimbine을 투여하지 않은 대조실험군에 비하여 전침자극의 억제효과가 유의하게 약화되었다(그림 3B).

## 고 찰

저빈도의 전침자극에 의해 척수후각세포의 유해자극 반응이 유의하게 억제되었으며 전침자극의 억제효과는  $\beta$ -아드레날린성 수용기와는 무관하게  $\alpha$ -아드레날린성 수용기에 의해 매개되는 것으로 확인되었다. 또한 만성통증모델 흰쥐에  $\alpha_1$ -아드레날린성 수용기의 길항제인 prazosin을 투여한 후에도 전침자극에 의해 억제효과가 유발되었으나  $\alpha_2$ -수용기의 길항제인 yohimbine을 투여한 후에는 전침자극의 억제효과

가 유의하게 약화된 본 실험의 결과는  $\alpha$ -아드레날린성 수용기 중  $\alpha_2$ -수용기에 의해 진침자극의 억제효과가 매개될 수 있음을 시사한다.

침자극이 진통효과를 유발하는 3가지 기전 중 아편양물질에 대한 연구는 비교적 많이 수행되었으나 monoamine성 기전에 대한 연구결과는 많지 않다. 한편 진침자극에 의해 하행성 억제계가 활성화되면 아드레날린성 기전에 의한 진통효과가 유발될 수도 있다. 하행성 억제계중 청색반점, 봉선핵 및 연수망상체 형성등에서 출발한 원심성 신경은 직접 척수에 분포하지만 시상하부와 뇌수도관주위 회색질에서 출발한 원심성 신경이 직접 척수에 분포하는 경우는 거의 없으며 봉선핵과 연수망상체 형성을 경유하여 척수에 분포하는 것으로 알려져 있다<sup>27-29</sup>. 다수의 아드레날린성 신경의 종말과  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용기는 lamina II를 포함한 척수의 표면층에 분포하며<sup>24,25</sup>, 말초로부터 통각정보를 척수로 전달하는 직경이 작은 구심성 신경도 이 부위에 분포한다. 봉선핵을 포함한 뇌간을 자극하면 척수로 방출되는 노아드레날린과 그 대사물인 normetanephrine의 양이 증가됨과 동시에 진통효과도 유발된다는 보고는<sup>26,30</sup> 하행성 아드레날린성 신경이 척수에 분포함을 확인해 주는 증거라고 생각된다.

또한 행동반응검사법과 전기생리학적 방법을 이용한 실험에서 하행성 억제효과를 유발한다고 알려진 부위에 모르핀과 glutamate를 투여하면 tail flick latency가 길어지는 효과가 유발되며, 유발된 진통효과는 척수로 투여한 yohimbine과 phentolamine에 의해 약화된다고<sup>21,22</sup>. 또한 청색반점내에 glutamate와 kainate를 투여하거나 전기자극을 가하면 열자극에 의해 유발된 척수후각세포의 반응이 억제하며, 전기자극의 강도가 강할수록, 빈도가 높을수록 더욱 강력한 억제효과가 유발되었다.<sup>23</sup> 척수로 아드레날린성 약물을 직접 투여해도 tail flick test와 hot plate test와 같은 급성통증과 척수신경손상에 의한 신경병증통증이 경감된다고 알려져 있다. 척수로 투여된 노아드레날린과  $\alpha_2$ -수용기의 효현제인 ST-91과 clonidine은 투여용량에 비례하는 진통효과를 유발하였으며, 유

발된 진통효과는  $\alpha$ -수용기의 길항제인 yohimbine과 phentolamine 투여에 의해 약화되는 반면에  $\beta$ -수용기의 효현제인 isoproterenol은 진통효과가 없었다<sup>31-33</sup>. Monoamine oxidase inhibitor와 re-uptake inhibitor를 투여하면  $\alpha$ -아드레날린성 약물에 의해 유발된 진통효과는 더욱 증가되는 반면에<sup>32</sup> 6-hydroxydopamine을 투여하여 척수내 노아드레날린을 고갈시키면 유해자극의 역치가 감소되어 통각과민 반응이 유발된다<sup>33</sup>. 이상의 연구결과들은 하행성 억제계가 활성화되면 아드레날린성 기전에 의해 진통효과가 유발될 수 있음을 확인해 주는 증거라고 생각된다.

흰쥐척수표본을 이용하여 아드레날린성 효현제가 substantia gelatinosa(아교질) 신경세포의 막전위 변동에 미치는 영향을 구명한 실험결과에 의하면 노아드레날린과 clonidine은 약 80%의 아교질세포에서 K<sup>+</sup>전도도를 증가시키고 동시에 과분극을 유발하였으며, 유발된 과분극은 phentolamine과 yohimbine의 투여에 의해서는 차단되었으나 propranolol과 prozocin은 노아드레날린의 과분극 유발효과에 영향을 미치지 않았다.<sup>34</sup> 또한 역전도 자극법(antidromic stimulation)을 이용하여 척수내 구심성 신경의 흥분성변화를 측정할 실험에서 척수내로 투여한 노아드레날린은 C-신경섬유의 자극역치를 증가시켜 흥분성을 감소시키는 것으로 확인되었으며<sup>35</sup> 노아드레날린의 흥분성 감소효과는 과분극 유발효과와도 상관성이 있을 것으로 생각된다.

노에피네프린은 고속핵(nucleus tractus solitarius)과 봉선핵 신경세포의 Ca<sup>2+</sup>전류를 억제한다고 알려져 있다. 약한 자극보다는 강한 자극에 의해 활성화되는 Ca<sup>2+</sup>이온통로 (high voltage-activated Ca<sup>2+</sup> channel)의 Ca<sup>2+</sup>전류가 보다 강력하게 억제되며, pertussis toxin과  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용기의 길항제인 yohimbine과 idazoxan을 전처리하면 노에피네프린의 Ca<sup>2+</sup>전류 억제효과가 차단되지만 prazocin과 propranolol의 투여에 의해서는 영향을 받지 않는다고 한다<sup>36,37</sup>. 또한 선택적인 N-type Ca<sup>2+</sup>이온통로 차단제인  $\omega$ -conotoxin GVIA와 P/Q-type Ca<sup>2+</sup>이온통로 차단제인  $\omega$ -agatoxin IV A를 전처리하면 노에피네프린의 Ca<sup>2+</sup>전류억제효과



가 소실된다는<sup>37)</sup> 등의 연구결과로부터 아드레날린성 약물에 의해  $\alpha_2$ -수용기가 활성화되면 N-type 및 P/Q-type의  $Ca^{2+}$ 이온통로가 억제됨을 알 수 있다. 유해자극에 의해 척수내로 방출되는 substance-P의 양과 고농도의  $K^+$ 투여에 의해 증가된 glutamate의 방출량은 노아드레날린의 투여에 의해 강력하게 억제되며, 노아드레날린성의 억제효과는  $\alpha_2$ -수용기의 길항제인 yohimbine의 투여에 의해서는 차단되나  $\alpha_1$ -수용기의 길항제에 의해서는 영향을 받지 않는다는 보고는<sup>38,39)</sup> 막전위의 과분극, 구심성 신경의 흥분성 감소와 N-type  $Ca^{2+}$ 전류의 감소등이 복합적으로 작용하면 시냅스 전 신경섬유의 말단에서 방출되는 통증매개물질의 양이 감소될 수 있음을 입증해주는 결과라고 생각한다. 노아드레날린의 투여에 의해 막전압 의존성  $Ca^{2+}$ 전류가 감소되면 방출되는 통각전달물질의 양이 감소될 뿐만 아니라 시냅스 후 신경인 척수후각세포내에서 일어나는 일련의 통각반응 즉 arachidonic acid 산물의 생성과 protein kinase C의 활성이 억제되어 진통효과가 유발될 수 있다. 전침자극에 의해 척수후각세포의 C신경섬유반응이 억제되며, 유발된 전침자극의 억제효과는  $\beta$ -수용기와는 무관하게  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용기에 의해 매개된다는 본 실험의 결과는 하행성 억제계의 자극과 척수내로 투여된 아드레날린성 약물에 의해 유발된 여러 가지 억제효과는  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용기의 길항제에 의해 선택적으로 차단된다는 보고와 잘 일치된다.

## 결론

만성통증모델 흰쥐에서 wide dynamic range(WDR) 세포의 유해자극반응이 전침자극에 의해 억제되는지를 확인하였다. 또한 전침자극의 억제효과에 관여하는 아드레날린성 기전을 밝히기 위하여 선택적으로 작용하는 아드레날린성 길항제를 투여하기전과 후에 기록된 억제효과의 변동을 요약하면 다음과 같다.

1. 저빈도의 전침자극에 의해 만성염증 및 신경손상에 의한 통증이 지속적으로 억제되었다.
2. 만성 염증성 및 신경병증성 통증모델에서 척수

후각세포의 유해자극반응에 대한 전침자극의 억제효과는  $\alpha$ -아드레날린성 수용기의 길항제인 phentolamine 투여에 의해서는 유의하게 약화되었으나  $\beta$ -수용기의 길항제를 투여해도 전침자극의 억제효과에는 변동이 없었다.

3. 척수후각세포반응에 대한 전침자극의 억제효과는  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용기의 길항제인 yohimbine의 투여에 의하여 유의하게 경감되었으나  $\alpha_1$ -수용기의 길항제는 전침자극의 억제효과에 영향을 없었다.

이상의 연구결과는 만성통증에 대한 전침자극의 억제효과는  $\alpha$ -아드레날린성 수용기중  $\alpha_2$ -수용기에 의해 매개됨을 시사한다.

## 참고문헌

1. 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.
2. 신흥기, 박동석, 이서은, 김진혁. 전침자극이 흰쥐 척수후각세포의 유해자극 반응에 미치는 효과의 특성. *대한침구학회지.* 2002;19:167-182.
3. 신흥기, 이서은, 박동석. 만성통증을 억제하는 전침효과의 말초성 기전과 아편양물질수용기에 관한 연구. *대한한의학회지.* 2003;24:108-117.
4. Abuaisha BB, Costanzi JB, Boulton AJM. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res. Clin. Practice.* 1998;39:115-121
5. Lin J-G, Lo M-W, Wen Y-R, Hsieh C-L, Tsai S-K, Sun W-Z. The effect of high and low frequency electroacupuncture in pain after lower abdominal surgery. *Pain.* 2002;99:509-514.
6. Romita VV, Suk A, Henry JL. Parametric studies on electroacupuncture-like stimulation in a rat model: Effects of intensity, frequency and duration of stimulation on evoked antinociception. *Brain Res.*

- Bull. 1997;42:289-296.
7. Huang C, Wang Y, Han J-S, Wan Y. Characteristics of electroacupuncture-induced analgesia in mice: Variation with strain, frequency, intensity and opioid involvement. *Brain Res.* 2002;945:20-25.
  8. 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.
  9. Lee J-H, Beitz AJ. The distribution of brain-stem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia. *Pain.* 1993;52:11-28.
  10. Honchien HA, Wu RS, Tan EC. Spinal pathways for mediating analgesic effect induced by acupuncture in the monkey. *Anat. Rec.* 1980;196:69A.
  11. Pomeranz B, Paley D. Electroacupuncture hypalgesia is mediated by afferent nerve impulses: an electro physiological study in mice. *Exp. Neurol.* 1979;66:398-402.
  12. Lu G-W. Characteristics of afferent fiber innervation on acupuncture point Zusanli. *Am. J. Physiol.* 1983; 245:R606-R612.
  13. Okada K, Oshima M, Kawakita K. Examination of the afferent fiber responsible for the suppression of Jaw-opening reflex in heat, cold, and manual acupuncture stimulation in rats. *Brain Res.* 1996;740:201-207.
  14. 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.
  15. Han J-S, Xie G-X, Zhou Z-F, Acupuncture mechanisms in rabbits studied with microinjection of antibodies against beta-endorphin, enkephalin and substance P. *Neuropharmacology.* 1984;23:1-5.
  16. Peets JM, Pomeranz B. CXBK mice deficient in opiate receptors show poor electroacupuncture analgesia. *Nature.* 1978;273:675-676.
  17. 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.
  18. Reichling DB, Kwiat GC, Basbaum AI. Anatomy, physiology and pharmacology of the periaqueductal gray contribution to antinociceptive controls. In:Fields HL, Besson J-M. *Pain modulation.* Amsterdam: Elsevier. 1988:31-46.
  19. Williams JT, Egan TM, North RA. Enkephalin opens potassium channels on mammalian central neurons. *Nature.* 1982;299:74-77.
  20. Werz MA, Macdonald RL. Opioid peptides with differential affinity for mu and delta receptors decrease sensory neuron calcium-dependent action potentials. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983;227:394-402.
  21. Satoh M, Oku R, Akaike A. Analgesia produced by microinjection of L-glutamate into the rostral ventromedial bulbar nuclei of the rat and its inhibition by intrathecal alpha-adrenergic blocking agents. *Brain Res.* 1983;261:361-364.
  22. Aimone LD, Gebhart GF. Spinal monoamine mediation of stimulation-produced antinociception from the lateral hypothalamus. *Brain Res.* 1987;403: 290-300.
  23. Jones SL, Gebhart GF. Quantitative characterization of ceruleospinal inhibition of nociceptive transmission in the rat. *J. Neurophysiol.* 1986;56:1397-1410.
  24. Westlund KN, Bowker RM, Ziegler MG, Coulter JD. Origins and terminations of descending noradrenergic projections to the spinal cord of monkey. *Brain Res.* 1984 ;292:1-16.
  25. LaMotte CC, de Lanerolle NC. Ultrastructure of chemically defined neuron systems in the dorsal horn of the monkey. III. Serotonin immunoreactivity. *Brain Res.* 1983;274:65-77.
  26. Hammond DL, Tyce GM, Yaksh TL. Efflux of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline into spinal cord superfusates during stimulation of the rat medulla. *J. Physiol.* 1985 ;359:151-162.

27. Basbaum AI, Clanton CH, Fields HL. Three bulbospinal pathways from the rostral medulla of the cat: an autoradiographic study of pain modulating systems. *J. Comp. Neurol.* 1978;178:209-224.
28. Holstege G. Some anatomical observations on the projections from the hypothalamus to brainstem and spinal cord: an HRP and autoradiographic tracing study in the cat. *J. Comp Neurol.* 1987;260:98-126.
29. Westlund KN, Coulter JD. Descending projections of the locus coeruleus and subcoeruleus/medial parabrachial nuclei in monkey: axonal transport studies and dopamine-beta-hydroxylase immunocytochemistry. *Brain Res. Rev.* 1980;2:235-264.
30. Kuraishi Y, Fukui K, Shiomi H, Akaike A, Takagi H. Microinjection of opioids into the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat: analgesia and increase in the normetanephrine level in the spinal cord. *Biochem. Pharmacol.* 1978;27:2756-2758.
31. Howe JR, Wang J-Y, Yaksh TL. Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied alpha adrenergic agonists by intrathecal prazosin and intrathecal yohimbine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 224:552-558.
32. Reddy SVR, Yaksh TL. Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception. *Brain Res.* 1980;189: 391-401.
33. Reddy SVR, Maderdrut JL, Yaksh TL. Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1980;213: 525-533.
34. North RA, Yoshimura M. The actions of noradrenaline on neurons of the rat substantia gelatinosa in vitro. *J. Physiol.* 1984;349:43-55.
35. Jęftinija S, Semba K, Randić M. Norepinephrine reduces excitability of single cutaneous primary afferent C-fibers in the cat spinal cord. *Brain Res.* 1981;219:456-463.
36. Ishibashi H, Akaike N. Norepinephrine modulates high voltage-activated calcium channels in freshly dissociated rat nucleus tractus solitarius neurons. *Neuroscience.* 1995;68:1139-1146.
37. Li Y-W, Bayliss DA. Activation of  $\alpha_2$ -adrenoceptors causes inhibition of calcium channels but does not modulate inwardly-rectifying  $K^+$  channels in caudal raphe neurons. *Neuroscience.* 1998;82:753-765.
38. Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res.* 1985;359:177-182.
39. Kamisaki Y, Hamada T, Maeda K, Ishimura M, Itoh T. Presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors inhibit glutamate release from rat spinal cord synaptosomes. *J. Neurochem.* 1993;60:522-526.