

원저

委中, 後谿, 委中配後谿 電鍼 및 鍼刺가 白鼠의 神經病理性 疼痛 抑制에 미치는 影響

오창록* · 나창수** · 유충열* · 조명래*

*동신대학교 한의과대학 침구학교실

**동신대학교 한의과대학 경혈학교실

Abstract

Inhibitory effects of Electroacupuncture & Acupuncture at Hu-gye(SI03), Wijung(BL40), Hu-gye(SI03)·Wijung(BL40) on Neuropathic Pain in Rats

Oh Chang-log*, Na Chang-su**, Lyu Chung-yeol* and Cho Myung-rae*

*Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

**Department of Meridian & Acupoint, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

Objective : Neuropathic pain sometimes arises from a partial peripheral nerve injury. This kind of pain is usually accompanied by spontaneous burning pain, allodynia and hyperalgesia. It has been well known that acupuncture is effective to the pain control from ancient time in Asia. However, it is not clear whether Electroacupuncture(EA) & Acupuncture(AC) can control neuropathic pain effectively. The aim of this study is to examine if Electroacupuncture&Acupuncture at Hu-gye(SI03), Wijung(BL40), Hu-gye(SI03)·Wijung(BL40) may be effective to the neuropathic pain (mechanical allodynia, cold allodynia) in a rat model of neuropathic pain.

Methods : A rat model of neuropathic pain was made by injuring tibial nerve and sural nerve while common peroneal nerve was maintained. After the neuropathic surgery, we examined if the rats exhibited the behavioral signs of allodynia. The allodynia was assessed by stimulating the medial malleolus with von frey filament and acetone. Three weeks after the neuropathic surgery, electroacupuncture & acupuncture stimulation was delivered to Hu-gye(SI03), Wijung(BL40), Hu-gye(SI03)·Wijung(BL40) one time a day for one week. After that we examined the withdrawal response of neuropathic rats' legs by von frey filament and acetone stimulation, c-fos and AchE(Acetylcholine esterase) in the periaque- ductal gray(PAG) of neuropathic rats' brain.

- 접수 : 2005년 1월 5일 · 수정 : 2005년 1월 12일 · 채택 : 2005년 1월 14일
· 교신저자 : 오창록, 경상남도 마산시 남성동 194-6 오창록한의원
Tel. 016-600-5438 E-mail : ocl1123@hanmail.net

Results : 1. Electroacupuncture&Acupuncture at Hu-gye(SI03), Wijung(BL40), Hu-gye(SI03) · Wijung(BL40) significantly decreased the withdrawal response of mechanically allodynia in EA-BL40+SI03 group and AC-SI03 group as compared with control group on 6th day.

2. Electroacupuncture&Acupuncture at Hu-gye(SI03), Wijung(BL40), Hu-gye (SI03) · Wijung(BL40) significantly decreased the withdrawal response of chemical allodynia(cold allodynia) in EA-SI03 group, EA-BL40+SI03 group and AC-SI03 group as compared with control group on 6th day.

3. Electroacupuncture&Acupuncture at Hu-gye(SI03), Wijung(BL40), Hu-gye (SI03) · Wijung(BL40) significantly decreased the expression of c-fos in the periaque- ductal gray(PAG) of neuropathic rats' brain in EA-BL40+SI03 group and AC-SI03 group as compared with control group.

4. Electroacupuncture&Acupuncture at Hu-gye(SI03), Wijung(BL40), Hu-gye (SI03) · Wijung(BL40) significantly decreased the expression of AchE in the periaque- ductal gray(PAG) of neuropathic rats' brain in EA-BL40+SI03 group and AC-SI03 group as compared with control group.

Conclusions : Based on the above results it is assumed that Electroacupuncture at Hu-gye(SI03) · Wijung(BL40) and Acupuncture at Hu-gye(SI03) can help the treatment of neuropathic pain.

Key words : Electroacupuncture at Hu-gye(SI03) · Wijung(BL40), acupuncture at Hu-gye(SI03), neuropathic pain.

I. 緒 論

신경병리성 동통(neuropathic pain)은 말초신경이나 중추신경계의 일차적인 병변이나 기능장애에 의해 야기된 만성통증의 하나로서, 잘 치료되지 않는 자발통(spontaneous pain), 이질통(allodynia), 과통증(hyperalgesia) 등이 있는데¹⁻³⁾, 기전이나 치료방법은 아직 확실하게 밝혀지지 않았다⁴⁾.

鍼治療法은 통증치료에 유용한 방법으로 활용되어 왔으며, 新鍼療法 중에서 經穴에 刺鍼하여 感應이 있는 후 鍼에 전류를 통하게 하는 방법으로 기계적 자극과 전기적 자극을 결합시킨 電鍼療法은 만성통증에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다⁵⁾.

신경병리성 동통에 대한 電鍼의 효과에 관한 실험적 연구로 김⁶⁾의 말초신경 손상후 신경증을 일으킨 白鼠에서 통증반응에 미치는 電鍼의 효과에 관한 연구, 황⁷⁾의 신경병증성 통증에 대한 電鍼자극 효과에 대한 연구, 이⁸⁾의 Tail model의 기계적 이질통에 대한 電鍼 자극의 효과 및 교감신경계의 관여기전에 관한 연구가 있다. 또한,

조⁹⁾의 단순 刺鍼과 電鍼의 진통효과에 관한 임상적 비교연구가 있었으나, 이에 관한 실험적 비교연구는 아직 접하지 못하였다.

이에 白鼠의 신경병리성 동통모델에서 단순 刺鍼과 電鍼의 진통효과를 실험적으로 규명하고자, 委中(BL40), 後谿(SI03), 委中配後谿(BL40+SI03)를 取穴하여 단순 鍼刺 및 電鍼 刺戟한 후 von Frey 자극과 acetone 자극으로 이질통에 대한 백서의 회피반응, 통증의 기억유전자로서 중앙유전자인 c-fos 발현, AchE(acetylcholine esterase)발현을 뇌의 periaque-ductal gray(PAG)부위에서 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 동물 및 재료

1) 동물

체중이 약 180~200 g의 Sprague Dawley계의 白鼠를 사육장 (실내온도 24~26℃, 습도 30~

50%, 명암주기(12:12hr)내에서 물과 고형사료 (pellet, 삼양유지사료, 서울)를 충분히 공급하면서 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 재료

(1) 鍼

毫鍼(No.3-0.5, 杏林, 한국)을 사용하였다.

(2) 電鍼

電鍼器는 Dual Impedance Research Stimulator (Harvard apparatus, USA)를 이용하였다.

2. 방법

1) 신경병리성 동통 유발²²⁾

백서를 isoflurane 2.5 %로 도입, 유지 마취 후 고관절 후측의 피부를 절개한 후 실체 증 현미경을 사용하여 biceps femoris muscle 사이의 sciatic nerve을 찾아 tibial nerve와 common peroneal nerve 및 sural nerve를 확인한 후 microforcep으로 주변조직 및 혈관으로부터 분리시킨 다음, common peroneal nerve는 남겨두고, tibial nerve와 sural nerve는 현미경 하에서 6.0 silk thread로 결찰한 후 미세 수술가위로 절단한다. 절개된 부위는 kanamycin을 점적하고 피부를 봉합하였다.

2) 실험군(n=8)

(1) 정상군(Normal)

(2) 대조군(Control) - 동통 유발 후 무처리군

(3) 처치군

① 電鍼군 - 동통유발 후 委中電鍼 치료군 (EA-BL40), 동통 유발 후 後谿電鍼 치료군(EA-SI03), 동통 유발 후 委中·後谿電鍼 치료군(EA-BL40+SI03),

② 鍼刺군 - 동통 유발 후 委中鍼刺 치료군 (AC-BL40), 동통 유발 후 後谿鍼刺 치료군(AC-SI03), 동통 유발 후 委中·後谿鍼刺 치료군(AC-BL40+SI03)

3) 取穴

실험동물의 체표상의 骨度分寸法에 의거하여

委中(BL40)은 hindlimb의 膝窩部에 취하였으며, 後谿(SI3)는 forelimb의 5 metatarsal bone과 基節骨사이로, 모두 인체에 상응하는 부위를 취하였다.

4) 鍼刺戟

鍼刺는 신경병리성 동통 유발 수술 후 3주째에 von Frey filament를 이용하여 민감성을 보이는 白鼠를 선별하여, 민감성을 보인 백서를 각 군에 균일하게 8마리씩 분배한 후 시행되었다. 치료는 1일에 각각 1회씩 7일 동안 兩側의 各穴位에 isoflurane으로 호흡마취를 유지한 상태에서 시행되었으며, 電鍼과 鍼刺 모두 백서의 양측에 0.5cm깊이로 直刺하여 2분간 留鍼 하였다. 전침은 동물의 왼쪽 穴位는 음극을, 오른쪽 穴位는 양극을 연결하여, 50 Hz frequency, 1 msec delay와 width, 1volt의 조건하에서 2분간 시행되었다.

5) Von frey filament 및 Acetone 자극으로 유발된 이질통 측정

수술 후 3주째부터 1주간 매일 물리적 자극은 von frey filament를, 화학적(냉각)자극은 acetone을 이용하여, 각각 이에 대한 철회반응(withdrawal response)을 망으로 된 cage에 옮겨 5분간 안정시킨 후 관찰하였다.

Von frey filament 자극에 의한 이질통 측정 방법은 2g정도의 강도에서 수초 간격으로 환측 발 내측 부위에 10회씩 자극하여, 발의 철회반응의 횟수를 얻어 백분율로 표시하였다.

Acetone 자극에 의한 냉각 이질통 측정 방법은 환측 발 내측 부위에 5분 간격으로 2 cc씩 10회를 자극하여, 발의 철회반응의 횟수를 얻어 백분율로 표시하였다.

6) c-Fos 단백질 염색

뇌 조직을 PBS(phosphate buffer saline)에 3회 정도 세척한 후 primary sheep polyclonal c-fos anti-body(1:1,500, Monoclonal, Cambridge Research Bio-chemicals, Wilmington, DE, USA)를 사용하였다. 1차 항체는 PBS에 0.3 %

triton X-100 첨가한 PB에서 2 % 토끼 혈청과 0.1 % sodium acid(Sigma, St. Louis, MO, USA)로 2,000배 희석하여 준비하였다. 뇌 조직은 1차 항혈청에 4 °C에서 24시간동안 지속적으로 흔들며 주면서 배양하였다. 그 후 3번 이상 조직을 PBS로 씻은 다음 2시간동안 실온상태에서 10 mM PB에 200배 희석한 biotinylated anti-sheep serum (Vector Laboratories, Burlingame, USA)에 반응시켰다. PB로 3번 씻은 다음, 뇌 조직은 실온에서 2시간 동안 Vectastain Elite ABC reagent(Vector)에 담구었다. PBS로 몇 번 행군 다음 조직을 nickel chloride로 강화시키고 착색제로서 diaminobenzidine(DAB)을 사용하여 발현시켰다.

모든 처리를 거친 뇌 조직을 gelatine-coated slide에 고정하고 공기를 제거하면서 커버글라스를 덮은 후 광학현미경(light microscope magnification ×100)으로, periaqueductal gray(PAG)에서 c-Fos-immunoreactive 신경세포의 밀도를 scion image program(Scion Corp, USA)을 이용하여 측정하였다.

7) AchE(Acetylcholinesterase)발현 측정

뇌 조직을 PBS에 3회 정도 세척한 후 0.1 M sodium hydrogen phosphate buffer(NaH₂PO₄ · H₂O, pH6.0) 325 ml에 acetyl -choline iodide 250 mg을 녹인 용액에 0.1 M sodium citrate 25 ml, 30 mM copper sulfate 50 ml, 5 mM potassium ferricyanide 50 ml, 증류수 50 ml을 넣어 혼합한 다음 수 초간 기다리면 옅은 녹색

을 나타내는데, 이때 뇌 조직을 넣고 실온에서 1~2시간 동안 배양하였다.

모든 처리를 거친 뇌 조직을 gelatine-coated slide에 고정하고 공기를 제거하면서 커버글라스를 덮은 후 광학현미경(light microscope magnification ×100)으로, PAG에서 AchE-immunoreactive 신경세포의 밀도를 scion image program(Scion Corp, USA)을 이용하여 측정하였다.

3. 통계처리

실험 성적은 Mean±SE로 나타내었고, 각 측정치의 비교는 Excel statistic program에 의하여 unpaired T-test를 시행하여 α=0.05 수준에서 유의성을 검정하였다.

III. 成 績

1. Von frey filament 자극으로 유발된 異質痛에 미치는 효과

1) 委中, 後谿, 委中配後谿 電鍼군

電鍼처치 1일째에 Normal군은 8.6±3.40%, Control군은 27.1±6.80%, EA-BL40군은 33.3±3.09%, EA-SI03군은 35.0±7.07%, EA-BL40+SI03군은 30.0±5.35%를 나타내어 Control군에 비해 각 실험군들은 유의한 변화를 보이지 않았다.

電鍼처치가 진행됨에 따라 Control군에 비해 EA-BL40+SI03군이 6일째에 유의하게 감소하였

Table 1. The Values of Percent of Withdrawal Response on the Neuropathic Pain(mechanical allodynia) in Rats after Electro -Acupuncture.

Group	1	2	3	4	5	6	7
Normal	8.6±3.40	7.1±3.60	8.6±3.40	5.7±2.02	10.0±3.78	2.9±1.84	2.9±1.84
Control	27.1±6.80	34.3±3.69	32.9±4.21	28.6±4.59	30.0±5.77	34.3±2.02	30.0±3.09
EA-BL40	33.3±3.09	35.0±5.21	40.0±4.78	30.0±5.86	35.0±5.73	35.0±4.63	35.0±3.96
EA-SI03	35.0±7.07	28.3±6.51	41.7±8.76	28.3±5.56	33.3±3.90	33.3±5.69	31.7±6.06
EA-BL+SI03	30.0±5.35	40.0±3.38	36.7±3.90	30.0±4.14	28.3±2.85	26.7±1.96*	28.3±2.85

Results are shown as means ± S.E. *, P<0.05, as compared with the corresponding data of control group.

다($P<0.05$)(Table. 1)(Fig. 1).

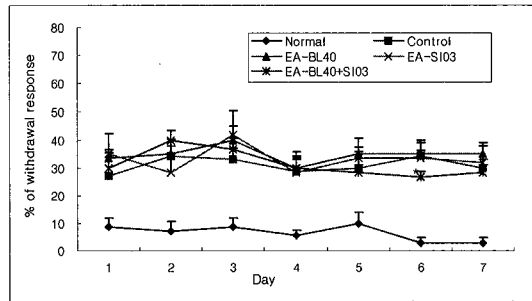


Fig. 1. Effects of electro-acupuncture at BL40, SI03 and BL40+SI03 on the neuropathic pain (mechanical allodynia) rats.

*, $P<0.05$ as compared with the corresponding data of control group.

2) 委中, 後谿, 委中配後谿 鍼刺군

鍼刺처치 1일째에 Normal군은 $8.6\pm3.40\%$, Control군은 $27.1\pm6.80\%$, AC-BL40군은 $28.6\pm5.95\%$, AC-SI03군은 $36.7\pm3.09\%$, AC-BL40+SI03군은 $35.0\pm2.07\%$ 를 나타내어 Control군에 비해 각 실험군들은 유의한 변화를 보이지 않았다.

鍼刺처치가 진행됨에 따라 Control군에 비해

AC-SI03군이 6일째에 유의하게 감소하였다 ($P<0.05$)(Table. 2)(Fig. 2).

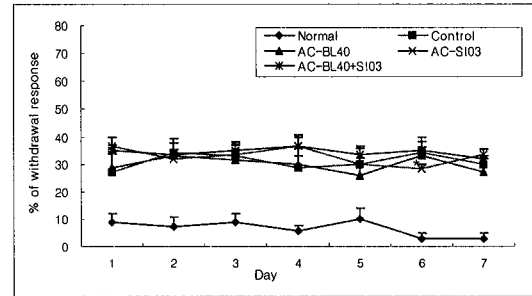


Fig. 2. Effects of acupuncture at BL40, SI03 and BL40+SI03 on the neuropathic pain (mechanical allodynia) rats.

*, $P<0.05$ as compared with the corresponding data of control group.

2. Acetone 자극으로 유발된 異質痛에 미치는 효과

1) 委中, 後谿, 委中配後谿 電鍼군

電鍼처치 1일째에 Normal군은 $21.4\pm2.61\%$, Control군은 $50.0\pm3.09\%$, EA-BL40군은 $50.0\pm$

Table 2. The Values of Percent of Withdrawal Response on the Neuropathic Pain(mechanical allodynia) in Rats after Acupuncture.

Group	1	2	3	4	5	6	7
Normal	8.6±3.40	7.1±3.60	8.6±3.40	5.7±2.02	10.0±3.78	2.9±1.84	2.9±1.84
Control	27.1±6.80	34.3±3.69	32.9±4.21	28.6±4.59	30.0±5.77	34.3±2.02	30.0±3.09
AC-BL40	28.6±5.96	32.9±6.44	31.4±5.95	30.0±5.77	25.7±4.29	32.9±7.14	27.1±4.74
AC-SI03	36.7±3.09	31.7±1.54	33.3±1.95	36.7±3.09	30.0±2.39	28.3±1.54*	33.3±1.95
AC-BL+SI03	35.0±2.07	33.3±1.95	35.0±3.16	36.7±3.90	33.3±3.09	35.0±3.16	31.7±1.54

Results are shown as means ± S.E. *, $P<0.05$, as compared with the corresponding data of control group.

Table 3. The Values of Percent of Withdrawal Response on the Neuropathic Pain(cold allodynia) in Rats after Electro-Acupuncture.

Group	1	2	3	4	5	6	7
Normal	21.4±2.61	15.7±4.29	14.3±2.97	15.7±4.29	14.3±4.81	14.3±2.97	11.4±2.61
Control	50.0±3.09	50.0±3.78	45.7±5.28	44.3±5.28	42.9±4.21	48.6±1.43	47.1±3.60
EA-BL40	50.0±4.14	45.0±2.07	45.0±2.07	40.0±2.39	48.3±4.42	43.3±1.95	43.3±1.95
EA-SI03	51.7±7.34	50.0±4.14	48.3±6.60	48.3±3.72	50.0±5.86	40.0±3.38*	50.0±7.56
EA-BL+SI03	50.0±7.56	45.0±3.16	40.0±4.14	43.3±1.95	45.0±2.07	40.0±2.39*	41.7±1.54

Results are shown as means ± S.E. *, $P<0.05$, as compared with the corresponding data of control group.

4.14%, EA-SI03군은 51.7±7.34%, EA-BL40+SI03군은 50.0±7.56%를 나타내어 Control군에 비해 각 실험군들은 유의한 변화를 보이지 않았다.

電鍼처치가 진행됨에 따라 Control군에 비해 EA-SI03군과 EA-BL40+SI03군이 6일째에 유의하게 감소하였다(P<0.05)(Table. 3)(Fig. 3).

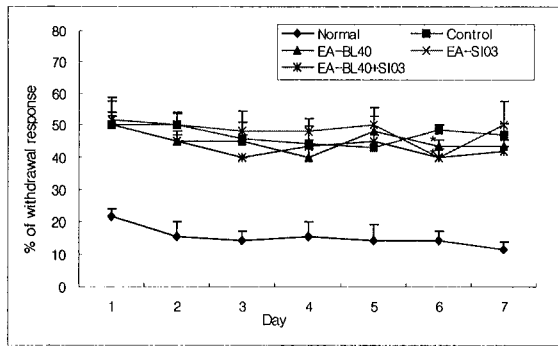


Fig. 3. Effects of electro-acupuncture at BL40, SI03 and BL40+SI03 on the neuropathic pain(cold allodynia) rats.

*, P<0.05 as compared with the corresponding data of control group.

2) 委中, 後谿, 委中配後谿 鍼刺군

鍼刺처치 1일째에 Normal군은 21.4±2.61%, Control군은 50.0±3.09%, AC-BL40군은 55.0±3.09%, AC-SI03군은 48.3±5.02%, AC-BL40+SI03군은 60.0±3.38%를 나타내어 Control군에 비해 각 실험군들은 유의한 변화를 보이지 않았다.

鍼刺처치가 진행됨에 따라 Control군에 비해 AC-SI03군이 6일째에 유의하게 감소하였다(P<0.05)(Table. 4)(Fig. 4).

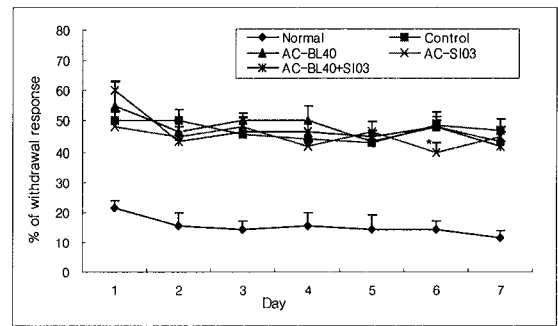


Fig. 4. Effects of acupuncture at BL40, SI03 and BL40+SI03 on the neuropathic pain(cold allodynia) rats.

*, P<0.05 as compared with the corresponding data of control group. with the corresponding data of control group.

3. c-Fos 단백질 발현에 미치는 효과

1) 委中, 後谿, 委中配後谿 電鍼군

電鍼처치가 PAG 부위의 c-Fos 단백질 발현 정도에 미치는 영향을 분석한 결과, Normal군은 16.5±2.25, Control군은 39.8±1.89, EA-BL40군은 31.2±3.90%, EA-SI03군은 31.8±4.99%, EA-BL40+SI03군은 26.0±4.78%를 나타냈다.

Table 5. The Values of Density of c-Fos protein in the PAG of Brain on the Neuropathic Pain Rats after Electro-Acupuncture.

Group	Normal	Control	EA-BL40	EA-SI03	EA-BL+SI03
AV±S	16.5±2.2	39.8±1.8	31.2±3.9	31.8±4.9	26.0±4.78
E	5	9	0	9	*

Results are shown as means ± S.E. *, P<0.05, as compared with the corresponding data of control group.

Table 4. The Values of Percent of Withdrawal Response on the Neuropathic Pain(cold allodynia) in Rats after Acupuncture.

Group	1	2	3	4	5	6	7
Normal	21.4±2.61	15.7±4.29	14.3±2.97	15.7±4.29	14.3±4.81	14.3±2.97	11.4±2.61
Control	50.0±3.09	50.0±3.78	45.7±5.28	44.3±5.28	42.9±4.21	48.6±1.43	47.1±3.60
AC-BL40	55.0±7.84	46.7±3.09	50.0±2.39	50.0±4.78	43.3±1.95	48.3±2.85	43.3±3.09
AC-SI03	48.3±5.02	45.0±3.16	48.3±2.85	41.7±1.54	46.7±3.09	40.0±3.09*	45.0±3.16
AC-BL+SI03	60.0±3.38	43.3±1.95	46.7±4.58	46.7±3.09	45.0±2.07	48.3±4.42	41.7±1.54

Results are shown as means ± S.E. *, P<0.05, as compared with the corresponding data of control group.

각 군별의 변화 비교에서 Control군에 비하여 EA-BL40, EA-SI03군이 감소는 하였으나, 유의성이 인정되지 않았으며, EA-BL40+SI03군에서 유의한 감소를 보였다(P<0.05)(Table. 5)(Fig. 5, 6).

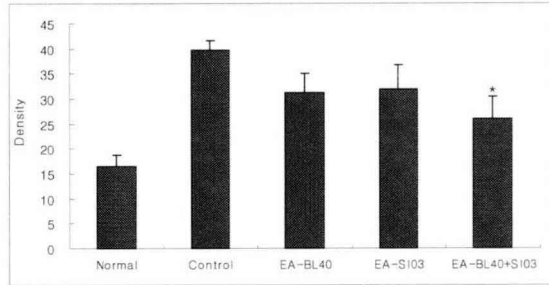


Fig. 5. Effects of electro-acupuncture at BL40, SI03 and BL40+SI03 on the neuropathic pain rats.

*, P<0.05 as compared with the corresponding data of control group.

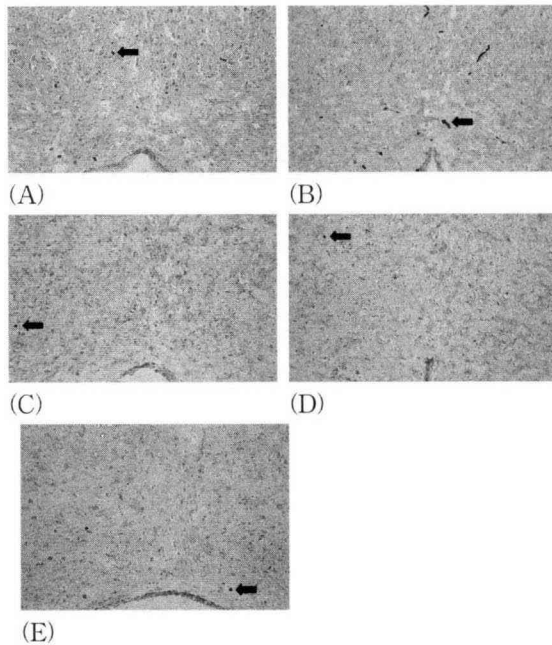


Fig. 6. Representative microphotographs of coronal sections for observation of c-fos expression in the PAG. As compared with density of B group, that of The density of E groups(P<0.01) was decreased A: Normal, B: Control, C:EA-BL40, D:EA-SI03, E: EA-BL40+SI03. (Magnification ×200). Arrows are stained c-Fos protein.

2) 委中, 後谿, 委中配後谿 鍼刺군

鍼刺처치가 PAG 부위의 c-Fos 단백질 발현 정도에 미치는 영향을 분석한 결과, Normal군은

Table 6. The Values of Density of c-Fos protein in the PAG of Brain on the Neuropathic Pain Rats after Acupuncture.

Group	Normal	Control	AC-BL40	AC-SI03	AC-BL+I03
AV ± S	15.6 ± 2.2	39.8 ± 1.8	32.4 ± 7.62	30.8 ± 2.46	35.5 ± 4.41
E	0	9		*	

Results are shown as means ± S.E. *, P<0.05, as compared with the corresponding data of control group.

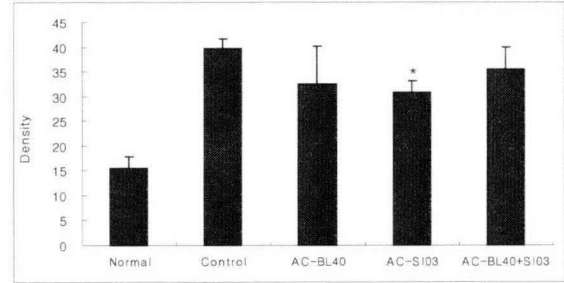


Fig. 7. Effects of acupuncture at BL40, SI03 and BL40+SI03 on the neuropathic pain rats. *, P<0.05 as compared with the corresponding data of control group.

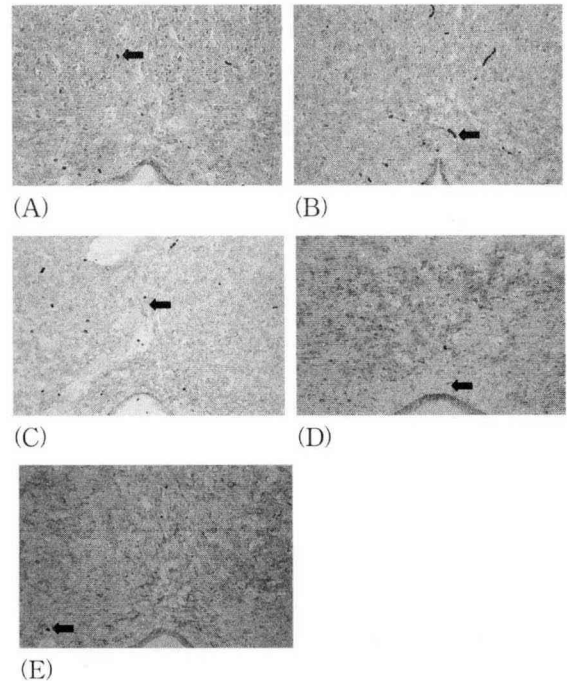


Fig. 8. Representative microphotographs of coronal sections for observation of c-fos expression in the PAG. As compared with density of B group, that of The density of D groups(P<0.01) was decreased A : Normal, B : Control, C : AC-BL40, D : AC-SI03, E : AC-BL40+SI03. (Magnification ×200). Arrows are stained c-Fos protein.

15.6±2.20, Control군은 39.8±1.89, AC-BL40군은 32.4±7.62, AC-SI03군은 30.8±2.46, AC-BL40+SI03군은 35.5±4.41를 나타냈다.

각 군별의 변화 비교에서 Control군에 비하여 AC-BL40, AC-BL 40+SI03군이 감소는 하였으나 유의성이 인정되지 않았으며, AC-SI03군에서 유의한 감소를 보였다(P<0.05)(Table. 6)(Fig. 7, 8).

4. AchE 발현에 미치는 효과

1) 委中, 後谿, 委中配後谿 電鍼군

電鍼처치가 PAG 부위의 AchE 발현정도에 미치는 영향을 분석한 결과, Normal군은 28.5±2.06, Control군은 50.8±1.55, EA-BL40군은 49.0±1.35, EA-SI03군은 44.8±3.71, EA-BL40+SI03군은 41.5±5.32를 나타냈다.

각 군별의 변화 비교에서 Control군에 비하여 EA-BL40, EA-SI03군은 감소는 하였으나 유의성이 인정되지 않았으며, EA-BL40+SI03군에서 유의한 감소를 보였다(P<0.05)(Table. 7)(Fig. 9, 10).

Table 7. The Values of Density of AchE stained nuclei in the PAG of Brain on the Neuropathic Pain Rats after Electro-Acupuncture.

Group	Normal	Control	EA-BL40	EA-SI03	EA-BL+SI03
AV±S	28.5±2.0	50.8±1.5	49.0±1.3	44.8±3.7	41.5±5.32
E	6	5	5	1	*

Results are shown as means ± S.E. *, P<0.05, as compared with the corresponding data of control group.

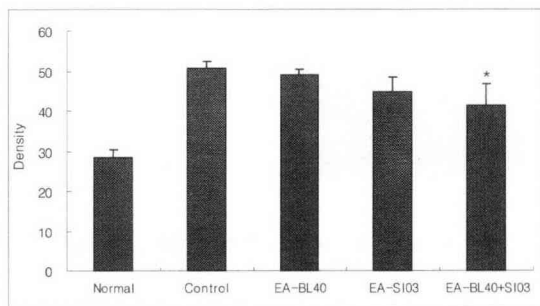


Fig. 9. Effects of electro-acupuncture at BL40, SI03 and BL40+SI03 on the neuropathic pain rats.

*, P<0.05 as compared with the corresponding data

of control group.

2) 委中, 後谿, 委中配後谿 鍼刺군

鍼刺처치가 PAG 부위의 AchE 발현정도에 미치는 영향을 분석한 결과, Normal군은 27.2±1.88, Control군은 50.8±1.26, AC-BL40군은 45.0±8.37, AC-SI03군은 37.3±4.65, AC-BL40+SI03군은 46.3±7.64를 나타냈다.

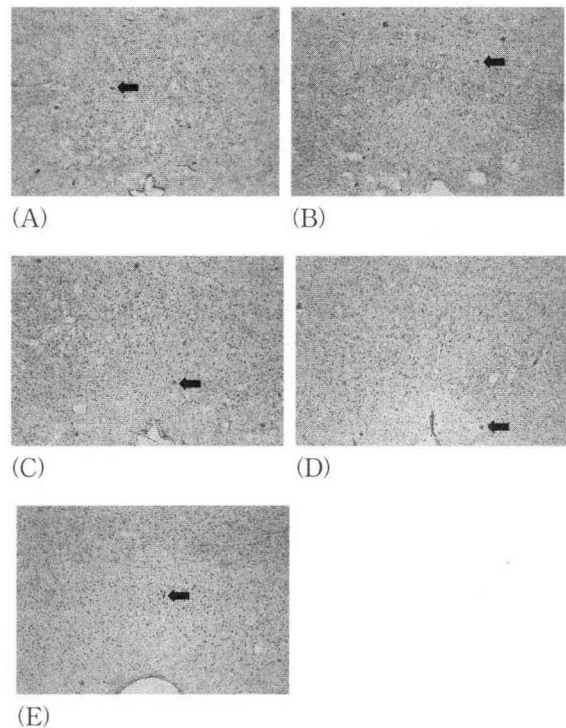


Fig. 10. Representative microphotographs of coronal sections for observation of AchE expression in the PAG. As compared with density of B group, that of The density of E groups (P<0.01) was decreased A: Normal, B: Control, C: EA-BL40, D: EA-SI03, E: EA-BL40+SI03. (Magnification ×200). Arrows are stained AchE.

각 군별의 변화 비교에서 Control군에 비하여 AC-BL40, AC-BL 40+SI03군은 감소는 하였으나 유의성이 인정되지 않았으며, AC-SI03군에서 유의한 감소를 보였다(P<0.05)(Table. 8)(Fig. 11, 12).

Table 8. The Values of Density of AchE stained nuclei in the PAG of Brain on the Neuropathic Pain Rats after Acupuncture.

Group	Normal	Control	AC-BL4 0	AC-SI03	AC-BL+SI0 3
AV±SE	27.2±1.88	50.8±1.26	45.0±8.37	37.3±4.65*	46.3±7.64

Results are shown as means ± S.E. *, P<0.05, as compared with the corresponding data of control group.

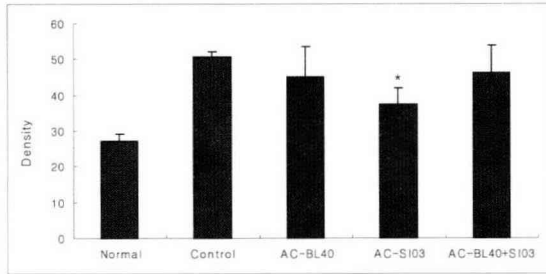


Fig. 11. Effects of acupuncture at BL40, SI03 and BL40+SI03 on the neuropathic pain rats.

*, P<0.05 as compared with the corresponding data of control group.

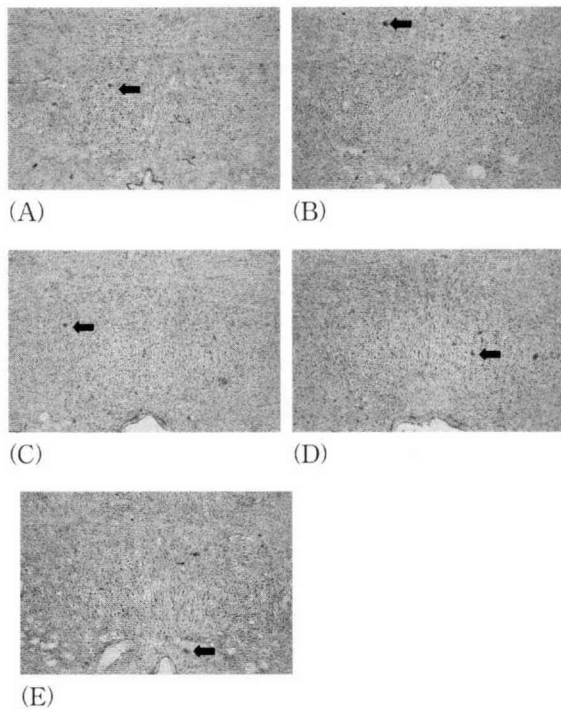


Fig. 12. Representative microphotographs of coronal sections for observation of AchE expression in the PAG. As compared with density of B group, that of The density of D groups (P<0.01) was decreased A:Normal, B: Control, C: AC-BL40, D:AC-SI03, E: AC-BL40+SI03. (Magnification×200). Arrows are stained AchE.

IV. 考 察

통증이란 조직손상의 정상결과이며 손상부위와 그 주위는 진행중인 통증의 근원지가 된다. 이런 통증은 일반적으로 치유되면서 자연히 소실되게 된다. 그러나 신경계의 손상은 손상부위가 치유된 후에도 수개월 또는 수년이상 지속적인 통증을 유발하기도 한다. 이 경우 통증은 외상이나 질환에 의한 말초신경, 척수 후근, 척수, 뇌 부분이 손상되어 발생하며, 이러한 신경계의 손상의 결과 발생한 통증을 신경병리성 동통이라고 한다. 또한, 반사성 교감신경성 위축증과 같이 신경계에 뚜렷한 손상없이 유사한 통증을 나타내는 경우가 있는데 이런 경우도 치유된 후 오랜 기간 통증이 지속되고 증상이 비슷하며 발견되지 않은 신경계의 기능장애에 의한다고 여겨지며, 역시 신경병리성 동통으로 생각된다¹⁰⁾.

신경병리성 동통은 말초신경 손상과 중추신경 손상에 의해 올 수 있으며, 말초신경손상은 말초신경의 일시적 압박이나 신전에 의해 초래되거나 다발성 신경병증, 포착성 신경병증, 대상포진 같은 신경병변에 의해 초래된다. 중추신경손상은 뇌졸중, 다발성경화증, 뇌 및 척수의 외상에 의해 초래된다¹⁰⁾.

신경병리성 동통은 흔히 진행중인 조직손상이 없는 상태에서 발생하며 특징적인 단일 증상으로 나타나지 않으며 환자에 의해 흔히 이때까지 경험하지 못한 이상한 통증으로 설명된다. 특징적인 임상소견은 감각손실이 있는 부위에 통증이 있다는 점, 작열성이며 쏘는 듯한 저린 감각, 기어가는 듯한 또는 전기 오는 듯한 이상한 감각, 신경손상과 통증의 발현사이의 시간차, 털이 닿는 것 같은 비침해성 자극에 의한 통증(이질통, allodynia)이 있다는 점등이다. 이런 증상은 항상 있는 것은 아니고 또한 그 자체가 신경병리성 동통을 진단 할 수 있는 것은 아니다¹⁰⁾.

신경병리성 동통의 병태생리학적 원인으로는 절단된 신경말단부위에서 신경종이 생성되어 자발 방전하거나, 자극에 과도하게 반응하거나 주위 신경의 방전에 함께 반응하는 말초성 기전이 있고, 척수 부위에서 자극원의 소실과 그에 따른

변성으로 유해 자극에 대한 흥분성 향진 및 상 척수부에서의 조절이상 등의 중추 신경계 기전이 있으나 아직 명확히 밝혀져 있지는 않다¹¹⁻¹³.

말초신경의 손상으로 초래된 신경병리성 동통은 크게 두가지로 나눌 수 있는데, 교감신경계 관련 통증(sympathetically maintained pain ; SMP)과 교감신경계 무관통증(sympathetically independent pain ; SIP)이다. 만일 말초신경의 손상으로 인한 통증이 교감신경계와 관련이 있을 경우(SMP), 교감신경계의 조작으로 그 통증을 경감시킬 수 있고, 실제로 교감신경절제술(sympathetomy)을 비롯한 교감신경 차단법이 효과적인 신경병리성 동통에 대한 효과적인 치료법으로 알려져 있다. 반면에 교감신경계를 조작하더라도 통증반응에 아무런 변화를 일으키지 못하면 그 통증은 SIP로 분류된다¹⁴⁻¹⁷.

신경병리성 동통의 기전을 보다 명확하게 규명하기 위하여 신경병리성 동통에 관한 여러 가지 동물 모델이 개발되어 사용되고 있다. 그 중 가장 흔히 쓰여온 모델은 좌골신경절제모델¹⁸, 좌골신경 부분 절찰모델¹⁹ 그리고 척수신경 절찰 모델²⁰ 등이다. 이중 좌골신경절제 모델이 다른 모델에 비해 여러 가지 장점이 있어 신경병리성 동통의 기전을 밝히는 데 많이 이용되고 있지만, 좌골신경 절제 모델에는 손상받지 않고 온전히 남아있는 신경섬유가 없다는 단점이 있다. 그래서 본 연구에서는 Lee²¹ 등에 의해 개발된 좌골신경 분지 절찰 후 절단모델을 택하였는데 이 방법은 교감신경계 무관통증(sympathetically independent pain ; SIP)이며²¹, 간단하고 신경병성 통증을 비교적 고르게 만들어 낼 수 있다²².

한의학에서는 통증 조절에 대한 방법으로 고대로부터 鍼자극이 이용되어 왔다. 한의학에서 통증의 발생은 經絡氣血의 運行阻滯, 즉 不通則痛으로 보고 氣血運行이 阻滯하게 되면 經脈의 영양작용이 失調되어 麻木이 발생하게 되며 또한 인체 국소의 經脈 氣血이 壅阻하게 되므로 流行이 不暢하고 氣血이 凝滯되면서 국소조직에 腫脹, 疼痛이 발생하게 된다고 하였다. 이러한 통증에 대한 鍼刺치료의 원리는 輸穴에 적합한 자극을 가하여 傳導작용을 발현케 함으로써 經脈을 소통시켜 氣血을 조화롭게 하고 陰陽의 평

형을 조절하여 臟腑를 조화롭게 하는 작용으로 발휘된다²³.

電鍼요법은 新鍼요법 중의 하나로 穴位에 자침하여 感應이 있을 후, 鍼柄에 전류를 통하여 기계적 자극과 전기적 자극을 결합시킨 것으로 프랑스의 Sarlandiere가 1825년 신경계통 질환에 처음 사용하였다⁵. 電鍼은 지속적인 運鍼이 가능하고, 人力을 절약할 수 있으며, 비교적 자극량을 조절할 수 있다는 장점으로 疼痛질환, 消化器질환, 麻痺질환 등 일반적인 자극요법의 적응증에는 모두 응용되고 일부 神經痛이나 麻痺질환 등 機械性 질환에는 더욱 효과적인 것으로 알려져 있다²⁴.

신경병리성 동통에 대한 電鍼의 효과에 관한 실험적 연구로 김⁶은 電鍼자극이 정상흰쥐 및 신경병증성 통증 쥐에서 통각의 상행노선상에 있는 척수 후각 신경세포의 활동성을 억제한다는 사실을, 황⁷은 쥐꼬리를 이용한 모델의 기계적 이질통에 後谿의 電鍼자극이 억제 효과가 있음을, 이⁸는 Tail model의 기계적 이질통에서 저빈도 電鍼자극은 강도가 진통효과에 중요한 역할을 하며, 신경병증성 통증에서 電鍼(저빈도 고강도 자극)이 나타내는 진통효과는 교감신경의 기전을 배제한 다른 기전에 의한 것임을 보고하였다.

단순 刺鍼치료와 電鍼치료의 진통효과 비교에 관한 연구로 조⁹는 요추 추간판탈출증 환자의 치료효과를 적외선체열촬영을 통해 비교한 결과 단순 刺鍼보다 電鍼치료가 더 효과적이라고 보고하였다. 그러나 이는 임상연구이며, 단순 刺鍼과 電鍼의 진통효과에 관한 실험적 연구는 아직 접하지 못하였다.

본 실험에서는 後谿(SI03)와 委中(BL40)을 取穴하였는데, 後谿는 手太陽小腸經의 俞木穴이고 八脈交會穴의 하나로 督脈과 통하여 通督脈, 固表分하므로 項強症, 脊椎病을 치료한다. 委中은 足太陽膀胱經의 合土穴이고, 手太陽小腸經과 足太陽膀胱經의 會穴로서 舒筋通絡, 祛風濕, 利腰膝하므로 腰背痛, 腰背神經痛, 坐骨神經痛, 下肢痛을 치료한다²⁵. 後谿와 委中은 임상상 腰脚痛에 多用되는 經穴로 정²⁶이 白鼠의 신경병리성 동통억제 및 c-fos 단백질발현에 鍼刺가 미치는 영

향을 알아보기 위해 取穴했던 穴位로서 신경병리성 동통에서 단순刺鍼과 電鍼의 진통효과를 비교하는데 적절한 穴位로 思料되어 取穴하였다.

신경병리성 동통은 유발자극의 유무에 따라 자극없이 발생하는 자발통증과 자극에 의존적인 유발통증으로 나누어 생각할 수 있다. 유발통증은 역치 이하의 非유해 자극에 의한 통증과 유해자극에 의한 통증으로 분류되는데 非유해 자극의 종류에 따라 물리적 이질통과 온도 이질통으로 구분된다. 물리적 이질통은 자극 성격에 따라 역동적 이질통과 정적 이질통으로 구분되며 온도 이질통은 냉각 이질통과 열각 이질통으로 구분된다²⁷⁻²⁸⁾.

본 실험에서 시행한 행동학적 검사중 물리적 자극에 대한 회피반응의 측정에 사용한 von frey filament는 구부러질 때의 압력이 일정하여 동일한 자극을 가할 수 있으며 이때 이질통이 발현된다. 이러한 이질통은 회피반응으로 나타나 이를 정량화하여 객관적으로 증명할 수 있어 가장 많이 사용하는 방법이다²⁹⁾. 또한 냉각 자극에 대한 회피 반응은 비록 비특이적이기는 하지만 신경병증성 통증에서 민감도가 큰 척도이므로³⁰⁻³¹⁾ 본 실험에서 채택하였으며 100%아세톤을 접촉시켜 증발에 의한 표면온도의 감소를 이용하는 방법이다.

Von frey filament를 이용하여 물리적으로 이질통을 발생시킨 후 회피반응을 비교 관찰한 결과 대조군에 비해 6일째에 EA-BL40+SI03군과 AC-SI03군이 유의하게 감소되었다. Acetone을 이용하여 화학적으로 냉각 이질통을 발생시킨 후 회피반응의 결과 대조군에 비해 6일째에 EA-BL40+SI03군, EA-SI03군과 AC-SI03군이 유의하게 감소되었다. 이는 後谿와 委中 電鍼과 後谿 刺鍼이 신경절제로 인해 손상된 신경의 낮은 역치를 높여줌으로써 회피반응의 감소를 보여주는 것으로 말초신경손상에 의한 통증을 억제시키는 것으로 여겨진다.

여러 가지 동통 자극을 주면 동통과 관련된 척수 및 그 상위 신경계의 신경세포들은 활성화된다. 무수히 많은 신경전달물질에 의해 이 통각 정보들은 중추신경계로 전달되게 되는데 각각의 신경전달물질로 추적하는 방법보다는 신경세포의 공통적인 인자를 사용하면 편리할 것이다. 이

편리한 추적자가 바로 조기발현 유전자이다. 따라서 조기발현 유전자인 c-fos, c-Jun 등은疼痛 등의 스트레스 인자들과 관련된 신경로와 뇌활동의 양상을 추적하는 신경해부학적 표지자로 多用되고 있다³²⁾.

c-fos는 세포표면에 자극이 주어지면 급속히 발현되어 핵내에서 Fos 단백질을 유도하고 이는 이차적으로 다른 유전자의 전사조절 단백질을 생성하여 세포가 자극에 반응할 수 있도록 하는 즉각조기유전자(immediately early genes)이다. c-fos발현에 따른 Fos 면역 반응성 세포를 찾는 것은 자극의 종류에 따라 반응하는 부위가 다르기 때문에 중추 신경계를 해부학적으로 규명하는데 이용되며 각종 감각수용체가 자극된 후의 신경전달 경로를 보여주는 지표와 신경손상에 따른 중추신경의 활성을 보여주는 간접적인 지표로 이용되며³³⁾, 유해성 자극에 대한 통증 정도를 확인하는데 활용되고 통증정도와 Fos 단백질 발현량이 비례하는 것으로 알려져 있다³⁴⁻³⁵⁾. 또한 Fos 단백질 발현이 신경병증성 통증모델의 대뇌피질, 편도핵, 시상과 시상하부에서 증가하므로 신경병증성 통증의 지표로 이용할 수 있다는 보고가 있었다³⁶⁾. 본 연구에서 c-fos 단백질 발현은 대조군에 비해 電鍼군, 鍼刺군 모두 감소경향을 보였는데 특히 EA-BL40+SI03군과 AC-SI03군에서 유의한 감소를 보였다. 이는 後谿와 委中 電鍼과 後谿 刺鍼이 신경병리성疼痛 억제에 유의한 효과가 있음을 보여주는 것이며, 본 연구와 같은 말초신경계가 아닌 중추신경계의 손상에 의한 신경병리성疼痛에도 효과가 있으리라 보이며 이에 관한 연구도 필요하리라 思料된다.

Acetylcholine esterase(AchE)는 아세틸콜린 분해효소로서 acetylcholine이 침진통에서 중요한 역할을 하고 있다는 보고가 있어³⁷⁾ 본 연구에서 뇌의 PAG 부위의 AchE 발현을 측정된 결과 대조군에 비해 電鍼군, 鍼刺군 모두 감소경향을 보였는데 특히 EA-BL40 + SI03군과 AC-SI03군에서 유의한 감소를 보였다.

이상의 결과를 종합해 보면 電鍼군은 委中과 後谿를 함께 取穴한 군이, 鍼刺군은 정²⁶⁾의 연구결과와 같이 後谿를 取穴한 군이 신경병리성疼

痛的 억제에 유의한 효과가 있었다. 後谿는 督脈과 통하는 八脈交會穴로 小腸經의 輸木穴이며, 委中은 膀胱經의 合土穴인데, 輸穴은 주로 體重節痛, 脾主病, 風濕痺痛을 合穴은 逆氣而泄, 腎水病, 腸胃等六腑病症을 다스린다²⁵⁾. 따라서 鍼刺에 있어서 後谿를 取穴한 군이 유의한 효과를 나타낸 것은 督脈과 통하고 體重節痛을 치료하는 輸木穴의 穴性에 기인하는 것으로 보인다. 電鍼군은 委中과 後谿를 함께 取穴한 군이 유의한 효과가 있는 것은 電鍼이 신경에 미치는 효과는 陰極에서는 자극효과가 있고 陽極에서는 진통효과를 가져오므로 통증이 심한 阿是穴에는 陽極을 그 외의 중요 경혈에는 陰極을 통하게 하는 것이 바람직하다는 보고³⁸⁻³⁹⁾와 같이 電鍼은 單穴의 자극보다는 阿是穴과 遠位穴을 함께 자극하는 것이 효과적인 것으로 생각된다. 또한 물리적 이질통 및 냉각 이질통 반응에서 鍼刺군 및 電鍼군의 유의한 효과가 모두 6일째에 나타난 것은 통증의 鍼刺 및 電鍼치료에 있어서 최대의 치료효과를 나타낼 수 있는 치료횟수를 보여주는 것이다. 향후 足太陽膀胱經의 輸木穴인 束骨과 後谿穴과의 비교연구와 電鍼 및 鍼刺의 동통 감소영향에 대한 지속시간과 그 억제기전 및 자극강도에 대한 상세한 연구와 함께 實驗的 모델에 대한 臨床的 연관성에 대해서도 深度있는 考察이 필요할 것으로 思料된다.

V. 結 論

신경병리성 동통이 유발된 백서에 대하여 委中, 後谿, 委中配後谿 電鍼 및 鍼刺가 물리적 이질통, 냉각 이질통, c-Fos 단백질발현과 AchE 발현 등에 미치는 영향을 측정된 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 물리적 이질통 반응에 있어서는 Control군에 비해 電鍼군에서는 EA-BL40 +SI03군이, 鍼刺군에서는 AC-SI03군이 모두 6일째에 유의하게 감소하였다.

2. 냉각 이질통 반응에 있어서는 Control군에 비해 電鍼군에서는 EA-SI03군과 EA-BL40+SI03군이, 鍼刺군에서는 AC-SI03군이 모두 6일째에 유의하게 감소하였다.

3. Periaqueductal gray(PAG) 부위의 c-Fos 단백질 발현에 있어서는 Control군에 비해 電鍼군에서는 EA-BL40+SI03군이, 鍼刺군에서는 AC-SI03군이 유의한 감소를 보였다.

4. Periaqueductal gray(PAG) 부위의 AchE 발현에 있어서는 Control군에 비해 電鍼군에서는 EA-BL40+SI03군이, 鍼刺군에서는 AC-SI03군이 유의한 감소를 보였다.

VI. 參 考 文 獻

- Devor M. Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia. J Auton Nerv syst. 1983 ; 7 : 371-84.
- Bonica JJ. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. The management of pain. Edited by Bonica JJ. Pennsylvania: Lea and Febiger Publishers. 1990 : 220-43.
- 이배환. 신경병리성 동통의 조절에 있어서 아드레날린계와 아편계의 상호작용. 한국심리학회지 : 생물 및 생리. 2001 ; 13(1) : 31-43.
- Baron R. Peripheral Neuropathic pain. From Mechanism to Symptoms. Clinical Journal of Pain. 2000 ; 16(2) : S12-S20.
- 전국한의학대학 침구경혈학교실. 침구학(하). 서울: 집문당. 1998 : 1447-51.
- 김재호, 손인철, 김경식, 김민선, 박병림. 실험적 말초신경 손상후 신경증을 일으킨 백서에서 통증반응에 미치는 전침의 효과. 대한침구학회지. 1997 ; 14(2) : 311-31.
- 황병길, 유기용, 민병일, 김지훈, 박동석. 신경병증성 통증에 대한 전침자극 효과의 연구. 대한침구학회지. 2001 ; 18(6) : 215-24.
- 이형석, 민병일, 황병길, 박동석, 이순걸. Tail model의 기계적 이질통에 대한 전침 자극의

- 효과 및 교감신경계의 관여기전. 대한침구학회지. 2003 : 20(1) : 177-90.
9. 조남근, 김경식. 요추 추간판탈출증의 전침치료와 단순 자침치료시 적외선체열촬영상의 임상비교연구. 대한침구학회지. 1997 : 14(1) : 21-30.
 10. 윤덕미. 신경병적 통증. 대한통증학회지. 1995 : 8(2):219-24.
 11. Roberts WJ. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. Pain. 1986 : 24 : 297-311.
 12. Woolf CJ, Shortland P, Reynolds M, Ridings J, Doubell T, Coggeshall RE. Reorganization of central terminals of myelinated primary afferents in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. J Comp Neurol. 1995 : 360 : 121-34.
 13. Moon DE, Lee DH, Han HC, Xie J, Coggeshall RE, Chung JM. Adrenergic sensitivity of the sensory receptors modulating mechanical allodynia in a rat neuropathic pain model. Pain. 1999 : 80 : 589-95.
 14. Richards RL. Causalgia. Archives of Neurology. 1967 : 16 : 339-50.
 15. Loh L, Nathan PW. Painful peripheral states and sympathetic blocks. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1987 : 41 : 664-71.
 16. Tahmoush AJ, Mallery J, Jennings JR. Skin conductance, temperature, and blood flow in causalgia. Neurology. 1983 : 33 : 1483-6.
 17. Janig W. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy. Trends in Neuro science. 1985 : 8 : 471-7.
 18. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produced disorders of pain sensation like those seen in man Pain 1988 : 33 : 87-107.
 19. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rat by partial sciatic nerve injury. Pain 1990 : 43 : 205-18.
 20. Kim SH, Chung JM. An experimental model of peripheral mononeuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain. 1992 : 50 : 355-63.
 21. 이배환, 원란, 백은주, 문창현. 좌골신경분지 손상에 의한 교감신경계 무관 신경병리성 동통의 전기생리학적 연구. 한국심리학회지: 생물 및 생리. 1998 : 10(1) : 19-29.
 22. Lee BH, Won R, Baik EJ, Lee SH, Moon CH. An animal model of neuropathic pain employing injury to the sciatic nerve branches. NeuroReport. 2000 : 11 : 657-61.
 23. 최관준, 윤여충, 채우석, 나창수, 송형근. 침법에 따른 합곡혈 자극이 동통억제에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1998 : 15(2) : 319-30.
 24. 이선화, 김지훈, 민병일, 이혜정. 彈法이 병행된 전침자극이 진통효과에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1999 : 16(3) : 1-13.
 25. 전국한의과대학 침구경혈학교실. 침구학(상). 서울 : 집문당. 1998 : 184-192, 199-200, 440-2, 503-5.
 26. 정정희, 윤대환, 나창수, 유충열, 윤여충, 조명래. 後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 백서의 신경병리성 동통억제 및 c-fos 단백질 발현에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2004 : 21(1) : 240-51.
 27. Woolf CJ, Mamoun RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. Lancet 1999 : 353 : 1956-64.
 28. Serra J. overview of neuropathic pain syndromes. Acta Neurol Scand 1999 : 100(suppl) : 7-11.
 29. Shir Y, Seltzer Z. Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. Pain 1991 : 45 : 309-20.
 30. Heavner JE, Calvillo O, Racz GB. thermal grill illusion and complex regional pain syndrome type I (reflex sympathetic dystrophy). Reg Anesth 1997 : 22 : 257-9.

31. Wahren LK, Torebjörk E, Nystrom B. Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain* 1991 ; 46:23-30.
32. Sheng M, Greenberg ME. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron* 1990 ; 4 : 477-85.
33. Robertson GS, Fibiger HC. Neuroleptics increase c-fos expression in the forebrain: contrasting effects of haloperidol and clozapine. *Neuroscience*. 1992 ; 46:315-28.
34. Abbadie C, Besson JM. C-fos expression in rat lumbar spinal cord during the development of adjuvant induced arthritis. *Neuroscience*. 1992 ; 48 : 985-93.
35. Bullitt E. Expression of c-fos like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. *J Comp Neurol*. 1990 ; 296 : 517-30.
36. 민진혜, 박종민, 문동언, 김성년, 정창우, 김경현. 신경병증성 통증모델 흰쥐의 뇌에서 Fos의 발현. *대한마취과학회지*. 2001 ; 41(2) : 229-37.
37. Xu G, Duanmu Z, Yin Q. The role of Ach in the central nerve system on pain modulation and analgesia. *Chen Tzu Yen Chiu*. 1993 ; 18(1) : 1-5.
38. 이재학 외. *전기치료학*. 서울 : 대학서림. 1978 : 32-47.
39. 임준규. *동의물리요법과학*. 서울 : 고문사. 1986 : 121-6.