

방풍통성산(防風通聖散)의 급성 메스암페타민에 의한 보행성 행동량과 c-Fos발현에 대한 효과

신지섭, 장은영, 김단효, 김상찬, 김광중, 양재하
대구한의대학교 한의과대학 한의학과

ABSTRACT

Effect of BangPungTongSungSan(BPTSS, 防風通聖散) on acute methamphetamine-induced locomotor activity and c-Fos expression in mice

Ji-Seob Shin, Eun-Young Jang, Dan-Hyo Kim, Sang-Chan Kim, Kwang-Joong Kim, Chae-Ha Yang
College of Oriental Medicine, Dae-Gu Haany University

Objectives : The BangPungTongSungSan(BPTSS) has been used as a therapeutic agent for cerebrovascular disease, cerebral hemorrhage, hypertension, diabetes and obesity in oriental medicine. The present study designed to investigate the effect of BPTSS on behavioral change and neuronal activation induced by acute methamphetamine(METH, 2 mg/kg, i.p.) in C57BL/6 mice.

Methods : Mice received the oral administration of BPTSS(25, 50 and 100 mg/kg) 1 h prior to saline or METH administration. Locomotor activity was measured for 90 min using videotracking method and c-Fos expression, as marker of neuronal activation, was identified in a separate groups of mice by immunohistochemistry.

-
- 교신저자 : 양재하
 - 대구시 수성구 상동 165번지 대구한의대학교 한의과대학 한의학과 생리학교실
 - Tel : 82-53-770-2254 Fax : 82-53-768-6340 E-mail : chyang@dhu.ac.kr
 - 접수 : 2011/ 11/ 18 수정 : 2011/ 12/ 02 채택 : 2011/ 12/ 09

Results and conclusions : Methamphetamine injection significantly increased locomotor activity and c-Fos expression in the nucleus accumbens and striatum. Interestingly, BPTTS(100 mg/kg) significantly suppressed locomotor activity and c-Fos expression in the nucleus accumbens and striatum by acute exposure to METH. These results suggest that BangPungTongSungSan may be effective in suppressing the reinforcing effect of methamphetamine by modulation neuronal activity.

Key word : BangPungTongSeongSan, methamphetamine, locomotor activity, c-Fos

1. 서 론

메스암페타민(methamphetamine, *N-methyl-1-phenyl-2-aminopropane*)은 코카인과 같은 강력한 중추신경계 흥분제¹⁾로, 麻黃의 주성분인 에페트린으로부터 합성된 약물이다. 국내에서는 흔히 ‘히로뽕(philopon)’으로 불리어지며²⁾, 1980년대 이후로 메스암페타민의 밀매와 사용이 급격히 증가하고 있으며, 현재에는 30~40대에서 가장 많이 남용되는 마약류³⁾이다. 최근 한국마약퇴치운동본부의 통계에 따르면 2011년도 1월에서 9월까지의 메스암페타민의 압수 현황(20, 166g)이 전년도 같은 기간(2010년 1월~9월: 10,084g)에 비해 2배 이상 증가한 것으로 보고⁴⁾된 것으로 보아 현대인들의 메스암페타민에 의한 약물 의존도가 증가하고 있으며, 그에 따른 폐해도 심각할 것으로 생각되어진다.

단·장기간의 메스암페타민 사용은 정신병적 증상, 우울, 불안, 주의력 결핍 등의 정신적인 문제와 식욕이나 수면의 감퇴, 체중감소, 호흡의 증가 등의 신체적인 변화⁵⁾를 초래한다. 예를 들어, 메스암페타민과 같은 정신흥분성 약물들은 단회 투여시 rat과 mice에서 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌과 같은 신경전달물질의 분비를 증가시키고⁶⁾, 중

가된 도파민에 의해 행동적 변화(locomotor activity)가 일어난다고 알려져 있다^{7,8)}. 이러한 행동적 변화에 영향을 주는 요인은 도파민 신경전달계의 활성화로 복측피개영역(VTA, ventral tegmental area)에서 측핵(NAc, nucleus accumbens)으로 투사되는 중뇌변연계(mesolimbic dopamine system)가 중요한 역할을 담당한다.

메스암페타민은 대뇌 측핵, 선조체(striatum)와 복측피개영역에서 신경활성 마커인 c-Fos 단백질과 mRNA 발현을 증가시킨다고 알려져 있다^{9,10)}.

防風通聖散은 風熱과 表裏 및 三焦에서 발생하는 諸症을 治療하는 대표적인 처방으로, 지금까지 연구된 보고에 의하면 항고혈압작용¹¹⁾, 고지혈증 개선¹²⁾, 비만 쥐의 체중 및 지질대사¹³⁾와 항산화기능¹⁴⁾이 있는 것으로 알려져 있다. 하지만 防風通聖散이 메스암페타민을 비롯한 약물중독과 관련하여 보고된 연구가 많이 없었다.

따라서, 본 연구에서는 C57BL/6 마우스를 이용하여 급성메스암페타민에 의한 보행성 활동량과 뇌의 c-Fos 발현 변화에 대한 미치는 방풍통성산의 효과를 실험적으로 알아보고자 하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 대구 효창사이언스로부터 C57BL/6 mice (20 - 25 g)를 구입하여 도착 후 cage 당 3~4 마리씩 넣어 일주일 정도 실험실 환경(온도 22 ± 2°C, 습도 50 - 60%)에 적응시킨 후 사용하였다. 적응 기간 동안 물과 사료는 자유로이 섭취하도록 하였다. 모든 실험은 낮 주기 동안 시행하였다.

2. 실험재료

1) 약 재

본 실험에 사용한 防風通聖散추출물은 대구한의대학교 방제학교실 김상찬 교수로부터 받아 실험하였고, 메스암페타민 투여 1시간 전에 생리식염수에 녹여 경구투여 하였다. 1첩의 구성과 용량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. The amount and component of BangPungTongSungSan(BPTSS)

| 韓藥名 | 生藥名 | Dose(g) |
|--------------|---------------------------|---------|
| 滑石 | Talcum | 6.27 |
| 甘草 | Glycyrrhizae Radix | 4.50 |
| 石膏 | Gypsum Fibrosum | 2.62 |
| 黃芩 | Scutellariae Radix | 2.62 |
| 桔梗 | Platycodi Radix | 2.62 |
| 防風 | Sileris Radix | 1.68 |
| 川芎 | Cnidini Rhizoma | 1.68 |
| 當歸 | Angelicae gignatis Radix | 1.68 |
| 赤芍藥 | Paeonia Radix Rubra | 1.68 |
| 大黃 | Rhei Rhizoma | 1.68 |
| 麻黃 | Ephedrae Herba | 1.68 |
| 薄荷 | Menthae Herba | 1.68 |
| 連翹 | Forsythiae Fructus | 1.68 |
| 芒硝 | Natrii Sulfas | 1.68 |
| 荊芥 | Schizonepetae Herba | 1.31 |
| 白朮 | Atractylodes macrocephala | 1.31 |
| 梔子 | Gardenize Fructus | 1.31 |
| 生薑 | Zingiberis Rhizoma | 4 |
| Total amount | | 41.68 |

2) 실험시약

메스암페타민(methamphetamine; Sigma, St Luis, U.S.A.)은 표준품을 구입하여, 생리식염수에 용해하여 사용하였다.

항체의 경우 Rabbit anti-c-Fos antibody, biotinylated anti-rabbit JgG antibody는 Santa cruz(Santa cruz, CA, USA)사 제품을, paraformaldehyde, sucrose, bovine serum albumin(BSA) 등 그 외 실험에 사용한 시약들은 Sigma(Sigma, St Luis, U.S.A.)사 제품을 구입하여 사용하였다.

2. 실험방법

1) 보행성 활동량 측정

실험동물의 보행성 활동량을 측정하기 위해 실험동물은 동물사육실에서 분리된 행동측정 실험실에 두어 하루 정도 적응시켰다. 실험 당일, 실험동물은 정사각형의 검은 상자(28X28X28cm)에 넣어 30분 간 적응시킨 다음 생리식염수 또는 防風通聖散(25, 50와 100 mg/kg)을 농도 의존적으로 경구투여 하였다. 60분 후 생리식염수 또는 메스암페타민 (2 mg/kg)를 복강주사 한 후, 90분 동안의 활동량을 측정하였다.

2) 면역조직화학 염색(Immunohistochemistry)

행동측정그룹과 다른 mice를 사용하여, 생리식염수 또는 防風通聖散 100 mg/kg를 경구투여한 후, 메스암페타민을 복강 주사하였다. 90분 후 sodium pentobarbital(80 mg/kg)를 복강 주사하여 마취한 후, 0.9% 생리식염수 20 ml에 이어 4% paraformaldehyde(PFA)를 50 ml을 심장을 통해 관류하였다. 고정이 끝난 쥐는 뇌를 꺼내 10% 자당(sucrose)이 함유된 4% PFA에 넣어 2시간 동안 후고정시키고, 20% 자당이 함유된 인산 완충액(PBS, phosphate buffer saline)에 넣어 4°C에서 최소 48시간 보관하였다. 그 후 뇌를 급속 냉동한 후 뇌 조직을 30 μ m로 잘라 마리당 3~4장(bregma 1.6 mm-1.2 mm)의 뇌조직을 완충 용액에 담귀 10분씩 2분 세척하였다. 그 후 1% triton X-100에

담귀 10분 반응 후 다시 10분씩 세 번 세척하였다. 그 후 3% 과산화수소(H_2O_2)를 30분 간 처리하여 내인성 과산화효소를 억제시켰고, non-specific한 반응을 줄이기 위해 3% BSA(Bovine serum albumin)를 1시간 동안 처리하였다. 그 후 10분씩 3번 세척 후 c-Fos antibody(1:1000 in 0.01% BSA)에 4°C에서 24시간 동안 배양하였다. 다음날, 완충용액으로 10분씩 세 번 세척 후, 상온에서 이차항체(biotinylated goat anti-rabbit)에 2시간 동안 반응시켰다. 그 후, 완충용액으로 세척 후 실온에서 1시간 동안 ABC reagent(Avidin-Biotin Complex Elite kit; Vector Laboratories, CA, USA)에 담귀 1시간 반응시키고, 세척 후, 착색제인 DAB(3,3'-diaminobenzidine)을 사용하여 발색하였다. 발색이 끝난 조직은 gelatine coated slide에 얹어서 2시간 동안 상온에서 건조 시킨 후 알코올(50%→70%→90%→99%, 각 3분씩)에 담귀 탈 수 시킨 다음 xylene으로 투명화시켜 polymount로 봉입하였다. c-Fos 발현 세포 수는 디지털카메라(iCAM2000)가 연결된 LABOMED light microscope (LABO Americac Inc., Fremont, CA, USA)로 분석하였다.

3. 통계처리

보행성 활동량과 c-Fos 양성세포의 실험결과에 대한 통계분석은 SPSS 11.0 을 이용하여 one way ANOVA로 분석하였으며, 사후 검정은 Tukey test 를 통해 검정하였다. p값이 0.05 이하인 경우에 유의한 차이가 있는 것으로 인정하였다.

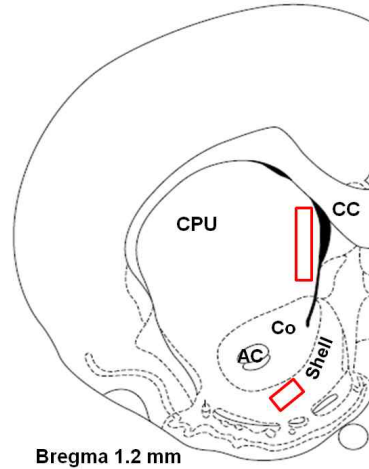


Fig. 1. Schematic representation of coronal sections for quantification of c-Fos immunoreactivity.

AC: anterior commissure, CPU: caudate-putamen
Co: core of the accumbens, Shell: shell of the accumbens

III. 실험결과

1. 防風通聖散의 급성 메스암페타민에 의한 보행성 활동량에 대한 효과

메스암페타민 처치 후 90분간의 보행성 활동량을 측정된 결과 집단 간의 유의한 차이를 보였다[F(5,31)=11.846, $p<0.001$]. 생리식염수 투여군은 8274.7±2361.2cm, 메스암페타민 단독 투여군은 45550.0±3911.2cm, 防風通聖散 25 mg/kg 투여군은 42096.3±10824.2cm, 50 mg/kg 투여군은 42015.5±7136.6cm보였고, 防風通聖散 100 mg/kg 투여군은 23495.4±5315.8cm로 메스암페타민 단독 투여군에 비해 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 2, Fig. 3). 또한, 防風通聖散 100 mg/kg 단독 투여군은 6679.1±1400.3cm로 생리식염수군과 비슷한 경향을 보여 防風通聖散 그 자체로는 아무런 영향이 없음을 알 수 있었다.

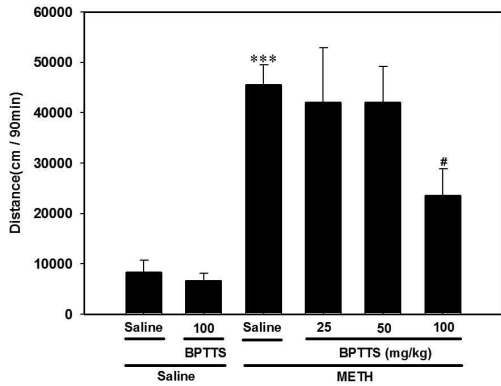


Fig. 2. Effect of BPTSS on acute methamphetamine-induced locomotor activity in C57BL/6.

Results are Mean \pm S.E.M of the total distance for 90 min. Data was analyzed by one-way ANOVA and followed Tukey test. *** $P < 0.001$ vs. saline group and # $P < 0.05$ compared to METH group.

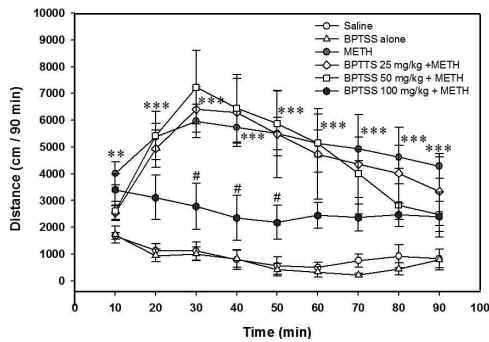


Fig. 3. Effect of BPTSS on acute methamphetamine-induced locomotor activity in C57BL/6.

Results are mean \pm S.E.M of the distance each 10 min interval. Data was analyzed by one-way ANOVA and followed Tukey test. *** $P < 0.001$ compared to saline and # $P < 0.05$ compared to METH group.

2. 防風通聖散의 급성 메스암페타민에 의한 뇌내 c-Fos 발현에 대한 효과

행동 실험결과, 防風通聖散 100 mg/kg+메스암페타민 투여군에서 유의한 차이를 보여 메스암페타민 단독 투여군과의 c-Fos 발현을 비교 분석한 결과 다음과 같다.

먼저 선조체 부위에서는 생리식염수 투여군은 4.2 ± 0.76 에 비해 메스암페타민 단독 투여군에서 21.0 ± 3.82 로 c-Fos 발현이 확연히 증가하였으며, 防風通聖散 투여군에서는 10.9 ± 0.93 으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 4). 또한, 측핵의 shell부위에서 c-Fos 발현을 측정된 결과, 생리식염수 투여군이 2.8 ± 0.95 인데 비해 메스암페타민 단독 투여군에서 c-Fos의 발현이 13.78 ± 3.26 으로 증가하였고, 防風通聖散 투여군에서는 3.21 ± 0.42 로 유의하게 감소됨을 확인하였다(Fig. 5).

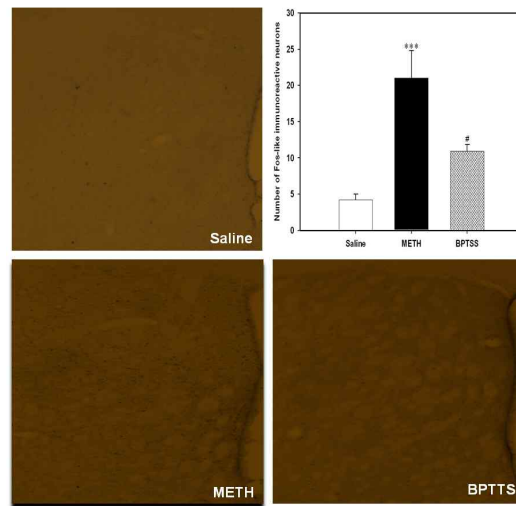


Fig. 4. Effect of BPTSS on c-Fos expression in the striatum of C57BL/6 mice challenged with acute methamphetamine following oral administration of saline or BPTSS(100 mg/kg).

Representative photographs and quantitative analysis of c-Fos immunoreactivity from the striatum. Data was analyzed by one-way ANOVA and followed Tukey test. *** $P < 0.001$ compared to saline and # $P < 0.05$ compared to METH group.

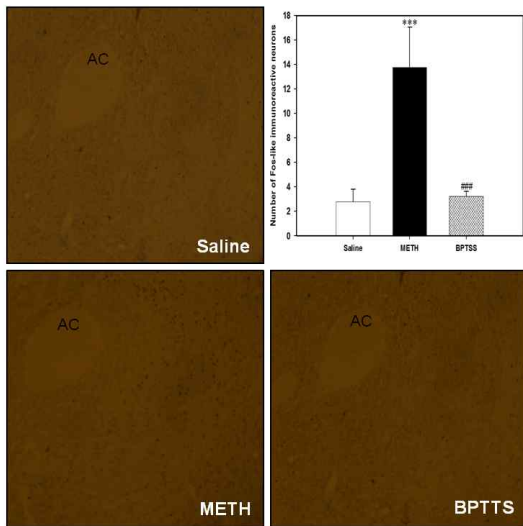


Fig. 5. Effect of BPTSS on c-Fos expression in the nucleus accumbens of C57BL/6 mice challenged with acute methamphetamine following oral administration of saline or BPTSS(100 mg/kg).

Representative photographs and quantitative analysis of c-Fos immunoreactivity from the nucleus accumbens. Data was analyzed by one-way ANOVA and followed Tukey test. *** $P < 0.001$ compared to saline and ### $P < 0.001$ compared to METH group.

IV. 고 찰

본 연구에서는 급성 메스암페타민 처치로 인한 보행성 활동량 및 신경활성지표인 c-Fos발현을 통해서 防風通聖散의 메스암페타민 중독에 대한 치료효과를 알아보았다.

우선, 급성 메스암페타민 투여 후 행동적 변화에 대한 防風通聖散의 효과를 알아보기 위해 생리식염수 또는 防風通聖散을 농도 의존적으로 경구 투여하고 1시간 후 생리식염수 또는 메스암페타민을 복강주사하고 90분 동안 보행성 활동량을 측정하였다. 그 결과 메스암페타민 투여군은 생리식염수 투여군보다 보행성 활동량이 유의하게 증가하였으며, 防風通聖散 100 mg/kg 투여군에서만 메스

암페타민에 의한 보행성 활동량이 유의하게 감소하였다. 이런 결과는 防風通聖散이 메스암페타민의 약물중독치료에 효과가 있음을 제시하였다.

급성메스암페타민 중독에서는 급성 중추신경계 증상인 불안, 초조, 의식저하, 경련, 혼수 등의 증상이 나타나며, 말초 증상으로 빈맥, 발한, 진전, 부정맥, 심근경색, 뇌출혈 등의 다양한 계통의 질환들이 나타날 수 있다^{5,15-17}. 또한 체내 유입된 메스암페타민은 혈관뇌장벽(BBB, Blood brain barrier)을 빠르게 통과하여 세포 내에 저장되어 있던 도파민을 비롯한 신경전달물질의 유리를 촉진시키고, 세포외 도파민의 방출을 증가시켜 약물 중독의 발병인자를 제공하며¹⁸, 이러한 약물중독은 하나의 정신질환으로써 신경화학적으로 측핵과 선조체부위에서의 과도한 도파민 분비에 기인한다고 보고된 바 있다¹⁹. 더욱이 메스암페타민에 의한 과도한 행동량, 고체온증(hyperthermia), 정신증(psychosis)과 같은 특징들은 정신분열증의 양성증후인 광증(狂症)과 흡사하다. 黃帝內經과 景岳全書에서는 광증의 원인을 화(火)에서 기인하고, ‘火’에 대해서 마음이 불안하고 급하여 정신에 이상이 생기어 미친 듯이 뛰어다니는 현상이라고 정의하였으며, 치료를 위해서는 화(火)를 다스림을 가장 우선적으로 하였다. 이는 중독성 약물에 의해 나타나는 행동적인 측면과 매우 유사하다.

防風通聖散은 清熱解毒, 辛溫解表, 瀉下와 利水 등의 효능이 있으며, 高熱과 정신병, 피부병 등에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 방풍통성산의 마황, 형개, 방풍, 박하가 땀구멍을 열어 表에 있는 風邪를 제거하고 석고, 활석, 치자, 망초가 대소변을 잘 통하게 하여 腸府가 존재하는 裏의 열을 제거한다. 또한, 천궁, 당귀, 작약으로 간에 혈액을 늘리고 석고, 황금, 연교를 이용하여 폐와 위의 열을 제거하고 감초, 백출로 위기능을 조화시키는 약물들로 구성되어 있어 소산을 통한 외풍과 자음, 양혈, 청열을 통한 내풍에 대한 치료법이 혼합된 제제로 메스암페타민에 의해 나타나는 증

상들을 해독하는 효능이 있는 것으로 사료되어 진다.

일반적으로, 메스암페타민을 비롯한 중독성 약물에 의한 행동적 변화들은 주로 신경세포에서 도파민이 담당하고 있으며, 그 표적 영역으로 측핵과 선조체가 이를 담당하고 있다. 따라서 본 연구에서는 급성 메스암페타민투여에 의한 행동변화를 매개하는 신경화학적 기전을 살펴보기 위해 c-Fos 발현을 통하여 신경활성도를 측정하였다. 생화학적 지표인 c-Fos는 초기유전자(immediately early gene)로서 Fos family는 c-Fos, FosB, ΔFosB, Fra1, Fra2 등이 있으며 이들 Fos family는 Jun family와 이형이량체(heterodimer)인 AP-1 복합체를 형성하여 여러가지 유전자의 전사인자로 작용하게 된다²⁰. 코카인이나 메스암페타민 등 약물중독을 일으키는 여러 가지 약물들을 급성으로 투여하게 되면 특히나 약물중독에 따른 강화효과나 활동량 변화와 같은 행동변화에 중요한 역할을 담당하는 측핵과 선조체에서 현저한 변화가 나타난다고 보고되고 있다²¹⁻²³. 본 연구결과에서도 생리식염수 투여군에 비해 메스암페타민 단독 투여군의 측핵과 선조체에서 c-Fos의 발현의 현저한 증가가 확인되었고, 防風通聖散 투여군에서는 메스암페타민 단독 투여군에 비해 감소된 발현을 확인하였다. 이는 도파민성 신경세포의 활성화가 중뇌변연도파민성계의 활성화를 통해서 일어남을 의미한다.

이상의 결과에서, 防風通聖散은 급성 메스암페타민 중독모델에서 보행성 활동량을 감소시키고, 신경활성 지표인 c-Fos 활성을 감소시키므로, 약물중독을 억제시키는 효과를 보여주어 약물중독 치료제로써의 가능성을 시사한다.

V. 결 론

본 연구에서는 防風通聖散이 급성 메스암페타

민에 의한 행동적 변화와 그에 따른 신경활성도에 변화에 미치는 영향을 알아보기 위해 C57BL/6계 mouse로 실험하였다. 메스암페타민 단회 투여군에서는 생리식염수 투여군에 비해 보행성 활동량과 신경활성의 지표인 c-Fos 단백질발현이 측핵과 선조체 모두에서 유의하게 증가하였다. 防風通聖散 100 mg/kg 투여군에서는 메스암페타민 단독 투여군에 비해 보행성 행동량이 유의하게 감소하였고, c-Fos 발현 역시 측핵과 선조체에서 감소하였다. 그러므로 防風通聖散은 급성 메스암페타민에 의한 행동량의 증가와 신경활성의 지표인 c-Fos의 발현을 감소시킴으로써 치료약물의 보조식품 뿐만 아니라 치료제로써 메스암페타민 중독의 치료 및 예방에 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 지식경제부 지역혁신센터사업(대구 한의대학교 한방생명자원연구센터)의 지원에 의하여 이루어짐.

참고문헌

1. Murray JB. Psychophysiological aspects of amphetamine-methamphetamine abuse. *J Psychol.* 1998;132:227-37.
2. 조은석, 김광준. 마약류 확산실태와 21세기 마약류통제정책의 방향. 한국형사정책연구원 연구보고서. 2001
3. Chung H, Park M, Hahn E, Choi H, Lim H. Recent trends of drug abuse and drug-associated deaths in Korea. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1025: 458-64.
4. <http://www.drugfree.or.kr>
5. Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, Lecomte T. The need

- for speed: an update on methamphetamine addiction. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31(5):301-13
6. Nora D. Volkow METHAMPHETAMINE Abuse and Addiction, NIH Publication Number 06-4210, 1988.
 7. Nakajima A, Yamada K, He J, Zeng N, Nitta A, Nabeshima T. Anatomical substrates for the discriminative stimulus effects of methamphetamine in rats. *J Neurochem*. 2004;91(2):308-17.
 8. Zombeck JA, Lewicki AD, Patel K, Gupta T, Rhodes JS. Patterns of neural activity associated with differential acute locomotor stimulation to cocaine and methamphetamine in adolescent versus adult male C57BL/6J mice. *Neuroscience*. 2010;165(4):1087-99.
 9. Merchant KM, Hanson GR, Dorsa DM. Induction of neurotensin and c-fos mRNA in distinct subregions of rat neostriatum after acute methamphetamine: comparison with acute haloperidol effects. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;269(2):806-12.
 10. Kim KW, Kim HW, Li J, Kwon YB. Effect of bee venom acupuncture on methamphetamine-induced hyperactivity, hyperthermia and Fos expression in mice. *Brain Research Bulletin*. 2011;84:61-8.
 11. 하여태, 김동희. 가미방풍통성산의 항고혈압 작용. 대전대학교 한의학 연구소 한의학 논문집. 2005;14(2):55-7.
 12. 防風通聖散이 高血壓·高脂血症에 미치는 影響. *경희의학*. 1991;7(1):101-9.
 13. 防風通聖散이 肥滿수준白鼠의 體重 및 脂質代謝에 미치는 影響. *경희의학*. 1993;9(1):69-82.
 14. 이장천. 加味防風通聖散이 고지방식이 급여 흰 쥐의 체지방구성과 항산화능에 미치는 영향. *대한본초학회지*. 2005;20(2):69-75.
 15. Hendrickson RG, Horowitz BZ, Norton RL, Nottenboom H. "Pranchuting"meth: a novel delivery method for methamphetamine and delayed-onset toxicity from "body stuffing". *Clin Toxicol(Phila)*. 2006;44:379-82.
 16. Richards JR, Johnson EB, Stark RW, Derlet RW: Methamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED: a 5-year study. *AM J Emerg Med*. 1999;17:681-5.
 17. Richards JR, Derlet RW, Duncan DDR: Chemical restraint for the agitated patient in the emergency department: lorazepam versus droperidol. *J Emerg Med*. 1998;16:567-73.
 18. Dismukes K, Mulder AH. Effects of neuroleptics on release of 3H-dopamine from slices of rat corpus striatum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1997;297(1):23-9.
 19. Kreek MJ. Opiates, opioid and addiction. *Mol Psychiatry*. 1996;1(3):76-82.
 20. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(2):119-28.
 21. Koob GF, SannaPP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. *Neuron*. 1998;21:467-76.
 22. Jang EY, Hwang M, Yoon SS, Lee JR, Kim KJ, Kim HC, Yang CH. Liquiritigenin decreases selective molecular and behavioral effects of cocaine in rodents. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9(1):30-4.
 23. Kim KW, Kim HW, Li J, Kwon YB. Effect of bee venom acupuncture on methamphetamine-induced hyperactivity, hyperthermia and Fos expression in mice. *Brain Res Bull*. 2011;84(1):61-8.