

# 中渚(TE<sub>3</sub>) · 臨泣(GB<sub>41</sub>) 침자 및 레이저침이 백서의 Tibial Nerve와 Sural Nerve 유발 동통 억제에 미치는 영향

이주희\*, 이동근, 이옥재, 이상현, 이정훈, 정주용, 정민성, 양태준, 김선욱, 조명래

동신대학교 한의과대학 침구의학교실



## [Abstract]

Inhibitory Effects of Filiform Acupuncture and Laser Acupuncture at the Points of *Zhongzhu*(TE<sub>3</sub>) · *Zulinqi*(GB<sub>41</sub>) on Neuropathic Pain in the Tibial and Sural Nerve Injury-induced Rats

Ju Hee Lee\*, Dong Geun Lee, Ook Jae Lee, Sang Hyun Lee, Jung Hun Lee, Joo Yong Jeong, Min Seong Cheong, Tae Jun Yang, Seon Wook Kim and Myoung Rae Cho

Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Dongshin University

Objectives : The purpose of this study was to investigate the analgesic effects of filiform acupuncture and laser acupuncture at the points of TE<sub>3</sub> · GB<sub>41</sub> in neuropathic pain induced rats.

Methods : Neuropathic pain in rats was induced by partial resection of the tibial and sural nerves. Three weeks after the neuropathic surgery, each of the experimental groups(AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT) was injected at the TE<sub>3</sub> · GB<sub>41</sub> twice per week for three weeks.

Results : 1. All of the experimental groups(AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT) showed a significant decrease in the plantar withdrawal response of allodynia and the thermal allodynia as compared with the control group. During the early phase, the AT and AT + LAT groups have been marked as more significant than the LAT + AT and LAT groups.

2. The expression of c-Fos significantly decreased in the LAT and LAT + AT groups as compared with the control group.

3. The LAT + AT group showed a significant decrease in Bax as compared with the control group. In each experimental groups(AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT), Bcl-2 increased and Bax/Bcl-2 ratio decreased as compared with the control group.

4. The LAT, AT + LAT and LAT + AT groups showed a significant increase in mGluR5 as compared with the control group.

Conclusions : These results represented that the filiform acupuncture and laser acupuncture at the TE<sub>3</sub> · GB<sub>41</sub> exerted anti-apoptotic and neuroprotective effects on the model of neuropathic pain, thereby suggesting that they should be available for decreasing mechanical allodynia.

### Key words :

*Zhongzhu* (TE<sub>3</sub>);

*Zulinqi* (GB<sub>41</sub>);

Neuropathic pain;

Acupuncture;

Laser acupuncture

Received : 2014. 05.26.

Revised : 2014. 05.26.

Accepted : 2014. 05.28.

On-line : 2014. 06.20.

\* Corresponding author : Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, Dongshin Korean Medical Hospital, 351, Omok-ro, Yangcheon-gu, Seoul, 158-050, Republic of Korea  
Tel : +82-2-2640-2931 E-mail : energizer80@hanmail.net

© This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The Acupuncture is the Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society. (<http://www.TheAcupuncture.org>)

Copyright © 2014 KAMMS. Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society. All rights reserved.

# I. 서론

신경병증성 통증(neuropathic pain)<sup>1)</sup>은 말초신경이나 중추신경계의 일차적인 병변 혹은 기능장애에 의해 발생하는 것으로, 2011년 International Association for the Study of Pain(IASP)는 체성감각신경계에 영향을 주는 손상이나 질병에 의해 야기되는 통증으로 재정의하였다<sup>2-3)</sup>. 임상적 증상으로 자발통, 이질통, 과통증 등이 있으며<sup>4)</sup>, 유럽에서의 연구에 따르면 유병률이 인구의 6.9~10 %이며, 그중에서 5 %는 심각한 통증을 호소하기도 한다<sup>5-7)</sup>. 또한 전 세계적인 인구의 고령화로 유병률은 더욱 늘 것으로 예상된다<sup>8)</sup>.

한의학에서는 《黃帝內經·素問·舉痛論》<sup>9)</sup>과 《難經》<sup>10)</sup>을 통해서 통증의 원인을 경락 중의 기혈운행이 원활하지 못하여 발생하는 것으로 인식하였고, 또한 <素問·至眞要大論><sup>9)</sup>에서는 모든 통증 감각이 神의 작용에 의해 생긴다고 하였다. 이에 《黃帝內經·靈樞·九鍼十二原》<sup>11)</sup>과 <靈樞·官能><sup>11)</sup>에서 침자를 통하여 疏通氣血, 調氣治神의 작용으로 동통을 억제한다고 하였다.

中渚(TE<sub>3</sub>)와 臨泣(GB<sub>41</sub>)은 오수혈상 俞穴에 속하여 體重 節痛, 脾主病, 風濕痺痛의 주치작용이 있다<sup>12)</sup>. 또한 이 혈위들은 오행침법상 수소양삼초경격의 補法에 해당하는데, 삼초는 腎間動氣이고, 인체 생명활동의 원동력이며 심이경맥의 근본인 原氣의 別使로 상중하삼초의 氣를 通行시켜 오장육부로 가게 하는데<sup>13)</sup>, 이것을 적용하여 ‘通則不痛’의 원리로 통증 억제 효과에 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

침자법 중 하나인 레이저침은 레이저 광선을 경혈에 조사해서 그 에너지 자극으로 체내 경락계통에 영향을 주어 자침과 유사한 치료효과를 나타내는 치료법으로, 통증을 발생시키지 않고 감염의 위험이 없으며 자극 정도를 미세하게 조절하여 호침 시술이 어려운 예민한 부위 시술도 가능하다라는 장점이 있다<sup>14)</sup>.

신경병증성 통증 치료에 대한 실험 연구로는 침자<sup>15)</sup>와 약침<sup>16,17)</sup>을 이용한 치료와 전침과 침자 치료 비교<sup>18)</sup>, 침자와 레이저침 비교<sup>19)</sup>, 침자와 전침, 레이저침 비교<sup>20)</sup> 등이 있었으며, 각각의 치료법에 대한 동통 억제는 모두 유의한 결과를 얻었다. 그러나 보다 효율적인 치료법 선택을 위해 침자와 레이저침 단독 처치와 병용 처치를 비교한 연구는 아직 접하지 못하였다.

이에 저자는 中渚(TE<sub>3</sub>)와 臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침자와 레이저침 단독 및 병용 치료가 신경병증성 동통 억제에 미치는 영향을 알아보기 위하여, tibial nerve와 sural nerve 손상으로 유발된 동통 백서에 中渚(TE<sub>3</sub>), 臨泣(GB<sub>41</sub>)의 침자, 레이저

침, 침자 + 레이저침, 레이저침 + 침자를 각각 시술하여 von Frey filament를 이용한 동통지수, thermal gradient test, c-Fos 단백 발현, reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR) 기법에 의한 신경세포 활성·억제 인자 분석을 바탕으로 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

# II. 재료 및 방법

## 1. 재료

### 1) 동물

체중이 약 230~250 g의 Sprague Dawley계의 雌性의 백서를 항온항습 환경의 사육장(실내온도 24 ± 1 °C, 습도 60 ± 5 %)내에서 고행사료(동아원, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 1주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였으며, 실험기간 동안에도 물과 고행사료를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

### 2) 레이저침 시술 기기

본 연구를 위하여 prototype으로 제작된 laser acupuncture system을 사용하였으며, 이는 광주과학기술원 레이저 나노가공 연구실에서 제작하였다.

## 2. 방법

### 1) 신경병리성 동통 유발

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

### 2) 군 분리

모두 36마리의 백서는 정상군(normal, Nor, n=6), 동통을 유발시킨 후 처치를 하지 않은 대조군(control, Con,

n=6), 동통을 유발시킨 후 취혈 부위(中渚(TE<sub>3</sub>), 臨泣(GB<sub>41</sub>))에 침자를 3분간 시행한 군(AT, n=6), 동통을 유발시킨 후 취혈 부위에 830 nm 레이저침을 3분간 시행한 군(LAT, n=6), 동통을 유발시킨 후 취혈 부위에 2분간 침자 후 바로 830 nm 레이저침을 1분간 시행한 군(AT + LAT, n=6), 동통을 유발시킨 후 취혈 부위에 830 nm 레이저침을 2분간 시행한 후 바로 침자를 1분간 시행한 군(LAT + AT, n=6)으로 나누었다.

### 3) 취혈

혈위는 인체의 中渚(TE<sub>3</sub>)와 臨泣(GB<sub>41</sub>)에 해당하는 상응 부위를 선정하였는데, 中渚(TE<sub>3</sub>)는 forefoot의 4th와 5th metacarpal bone 사이에, 臨泣(GB<sub>41</sub>)은 hindfoot의 4th와 5th metatarsal bone 접합부 말단의 extensor digitorum longus muscle의 tendon 가쪽에 취혈하였다.

처치는 환측 부위를 1주일에 각 2회씩 총 6회 시행하였다.

### 4) Dynamic plantar aesthesiometer 측정

본 연구에서 시행한 행동학적 검사 중 물리적 자극에 대한 회피반응은 dynamic plantar aesthesiometer를 이용하여 점진적으로 힘을 증가시키면서 물리적 이질통을 일으키고, 이 물리적 이질통으로 인한 plantar withdrawal response로 자극이 자동적으로 멈추면서 이때의 자극량(force intensity)과 반응 시간(reaction time)을 측정하였다<sup>21)</sup>. Von Frey filament를 이용하여 이질통의 회피반응을 관찰하는 이 실험은 reaction time과 force intensity를 정량화 하여 측정하기 때문에 신경병리성 동통 동물 모델에서 다용하는 방법으로<sup>22)</sup>, 구체적인 방법은 다음과 같다.

동통유발 수술 후 3주째부터 1주일에 2회씩 dynamic plantar aesthesiometer(37450, UGO BASILE, Italy)를 이용하여, 각각 이에 대한 철회반응(withdrawal response)을 망으로 된 cage에 옮겨 5분간 안정시킨 후 총 6회 관찰하였다.

Stimulator 자극에 의한 이질통 측정 방법은 0 g에서부터 50 g 강도까지 환측 발 바닥 부위를 자극하여 발의 철회반응 reaction time(stimulator가 발바닥에 contact하여 다시 떨어질 때까지의 시간 : second)과 force intensity(실험체가 stimulator를 피한 순간의 힘 : gram)를 얻었다.

### 5) Thermal gradient test 측정

열 자극에 대한 민감도를 측정하는 것은 통증 연구의 가장 일반적인 검사 중 하나로 유해한 열 자극에 의해 유발된 행동 반사는 통증에 대한 민감도의 지표가 된다. 이를 위해

tail flick test, hot plate test, hargreaves method 등의 방법이 사용되어 왔으나, 이 방법들은 정해진 열 자극에 반응하는 통각 자극을 측정함으로써 이질통과 통각과민 구별이 용이하지 못한 단점 등으로 동물 연구에 잘 반영되지 못하였다. 이러한 단점을 보완하여 고안된 thermal gradient test는 컴퓨터로 온도 조절이 가능한 hot/cold plate에서 실험동물의 자유로운 움직임을 통해 열 통각에 대한 기호를 특성화할 수 있다<sup>23)</sup>.

Heat conductor 역할을 하는 aluminium plate가 장착된 hot/cold plate(Bioseb, France) 2대 위에 plastic corridor를 설치한다. plastic corridor 안의 실험동물 activity는 web camera를 설치해 smart version 3.0.00 (Panlab, Spain) software로 촬영 후 분석하였다.

Hot/cold plate 1대는 0 °C로 setting하고 다른 1대는 50 °C로 setting해서 plastic corridor 안쪽 floor를 10개 구역으로 나눠 gradient temperature(0, 2.3, 5.3, 11.4, 16.5, 22.1, 27.9, 35.6, 41.3, 44.8 °C)를 측정하였다. 실험동물은 동통 유발 수술 후 3주째부터 1주에 2회씩 3분간 동영상 촬영을 해서 activity를 분석하였다.

### 6) Immunohistochemistry

모든 실험이 끝난 직후 백서를 urethane(Sigma, USA)으로 마취시킨 후, 0.9 % saline 200 ml에 이어 phosphate buffer로 준비한 4 % formalin 용액(fixative) 200 ml로 심장을 통해 관류하였다. 고정이 끝난 쥐는 뇌를 꺼내 같은 고정액으로 24시간 경과 후 고정시키고, 20 % sucrose가 함유된 phosphate buffered saline(PBS)에 넣어 4 °C에서 하루 동안 보관하였다. 다음날 뇌를 급속 냉동한 후 뇌 조직을 30 μm의 두께로 잘랐다.

뇌 조직을 초기에 0.1 M PBS에 3회 정도 세척하였고, 2 % 토끼 혈청으로 30분 blocking한 후, 각각 primary mouse monoclonal c-fos anti-body(1:100, Novocastra, United Kingdom)를 사용하였다. 1차 항체는 0.1 M PBS에 과 0.1 % sodium azide(Sigma, St Louis, MO, USA) buffer로 100배 희석하여 준비하였다. 뇌 조직은 1차 항혈청에 4 °C에서 48시간동안 배양하였다. 그 후 3번 이상 조직을 0.1 M PBS로 세척한 다음 biotinylated universal secondary antibody(Quick Kit : Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)를 실온에서 1시간동안 반응시켰다. 0.1 M PBS로 3번 세척한 다음, 뇌 조직은 실온에서 1시간 동안 streptavidin peroxidase preformed complex(Quick Kit : Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)에 담갔다. 0.1 M PBS로 3번 세척한 다음 조직을 착색제로써 diaminobenzidine(DAB)을 사용하여 발현시키고, 0.1 M

PB로 발색을 정지시켰다.

모든 처리를 거친 뇌 조직을 gelatine-coated slide에 고정하고 공기를 제거하면서 cover glass를 덮은 후 광학 현미경(Nikon, Japan)을 200배 확대하여 central gray에서 c-fos 에 대한 immunoreactive 신경세포를 counting 하였다.

## 7) Total RNA 분리 및 RT-PCR

### ① Total RNA 분리

Total RNA의 분리는 spinal cord 부위의 조직(30 mg)을 800 µl TRIZOL reagent(Gibco-BRL, USA)로 균질화 하고 균질액에 대해 200 µl의 chloroform(Sigma, USA)을 가하여 15초 동안 흔들어 잘 혼합한 후, 실온상태에서 5분 방치하고 난 다음 세포 유전물 제거를 위하여 4 °C, 14,000 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 원심분리로 얻은 상층액과 500 µl의 isopropanol(sigma, USA)을 첨가하여 실온상태에서 5분 동안 방치한 후 RNA pellet을 얻기 위하여 4 °C, 14,000 rpm에서 8분간 원심분리하고, 원심분리로 생긴 pellet에 냉장 보관된 70 % ethanol과 함께 DEPC를 넣고 4 °C, 7,500 rpm에서 5분간 원심분리 후 pellet만 남기고 모두 제거하였다. 남은 ethanol은 실온에서 5분간 방치하여 건조시킨 다음 DEPC-treated water에 녹여 spectrophotometer(Eppendorf, Germany)에서 OD260 값을 읽어 RNA의 순도 및 농도를 정량하였다. 이들 spinal cord 부위 조직의 total RNA는 사용 시까지 -70 °C에서 보관하였다.

### ② RT-PCR

분리된 total RNA 3 µg과 2.5 µl Oligo(dT), DEPC-treated water를 RT premix(Bioneer, Korea)에 넣어 mastercycler gradient(Eppendorf, Germany)를 이용하여 20 µl cDNA를 합성하여 PCR 증폭을 위한 template로 사용하였다. 이때 housekeeping 유전자인 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPDH) (sense primer: 5'-ACTCCATCACCATCTTCCAG-3', antisense primer :5'-CCTGCTTTTACCACCTCCTTG-3')를 internal control로 사용하였다. Reverse transcription temperature cycle은 42 °C에서 1시간 동안 cDNA synthesis, 94 °C에서 5분 동안 denature 그리고 4 °C에서 5분 동안 cooling시키는 단계를 거쳤다. Polymerase chain reaction은 cDNA, 10 pg sense primer, 10 pg antisense primer, DEPC-treated water를 PCR premix(Bioneer, Korea)에 넣었다. PCR temperature cycle은 cDNA의 증폭을 위하여 95 °C에서 300초 동안 pre-denaturation, 94 °C에서 40초 동안

melting, 55 °C에서 40초 동안 annealing, 72 °C에서 90초 동안 extension하는 과정을 30회 반복 수행하고 마지막 cycle에서 72 °C에서 600초 동안 extension 단계를 거쳐 Bax 유전자증폭을 primer(sense primer: 5'-CATCTTCTTCCAGATGGTGA-3', antisense primer: 5'-GTTCATCCAGGATCGAGCAG-3'), Bcl-2 유전자증폭을 primer(sense primer: 5'-CGGTTTCAGGTACTCAGT CAT-3', antisense primer: 5'-ACTTTGCACAG ATGTC CAGT-3'), mGluR5 유전자 증폭을 primer(sense primer: 5'-TCCAA TCT GCTCCTCC TACC-3', antisense primer: 5'-CAACGATGAAGAACTCT GCG -3')를 이용하여 mastercycler gradient(Eppendorf, Germany)에서 시행하였다.

이렇게 증폭된 Bax, Bcl-2, mGluR5의 DNA를 ethidium bromide(EtBr, 10 mg/ml)를 포함한 1.5 % agarose gel상에서 0.5 × TBE buffer(80 mM Tris-HCL, 80 mM boric acid, 2 mM EDTA, pH 8.3)로 80 V에서 전기 영동시켜 관찰한 후 image station (Kodak, USA)을 이용하여 촬영하였으며, Kodak MI software(Kodak, USA)를 이용하여 측정하였다.

## 3. 통계 분석

본 연구의 통계학적 분석은 SPSS 21.0 ver. for Windows를 사용하였다. Tibial와 sural nerve 손상으로 동통 유발 후, 각 군 간의 통계학적 분석은 One-Way ANOVA test를 시행하였고, 사후검정은 LSD test로 분석하였다. 실험의 분석에서 유의수준은  $p < 0.05$ 와  $p < 0.01$ 로 설정하여 검정하였다.

## III. 결 과

### 1. Von Frey filament에 의한 물리적 이질통에 미치는 효과

#### 1) Reaction time 변화

동통 유발 백서의 中渚(TE<sub>3</sub>) · 臨瀛(GB<sub>41</sub>)에 침과 레이저침을 단독 및 병용 처치한 후 von Frey filament 자극으로 유발된 물리적 이질통에 미치는 영향을 plantar withdrawal response의 reaction time으로 관찰한 결과, tibial와 sural nerve 손상 후 대조군은 4.0 ± 0.2 sec, 3.4 ± 0.4 sec, 3.2 ± 0.4 sec, 3.4 ± 0.6 sec, 3.5 ± 0.5 sec,

Table 1. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT Treatments on the Reaction Time of Withdrawal Response to Mechanical Allodynia in Tibial and Sural Nerve Injury Rats (sec)

Group	Injury of tibial & sural nerve		Treatment(times)					
	Before	After	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
Nor	7.2 ± 0.1	7.4 ± 0.3	7.4 ± 0.4	7.2 ± 0.5	7.4 ± 0.1	6.9 ± 0.2	6.8 ± 0.3	7.0 ± 0.3
Con	7.1 ± 0.1	4.0 ± 0.2 <sup>##</sup>	3.4 ± 0.4 <sup>##</sup>	3.2 ± 0.4 <sup>##</sup>	3.4 ± 0.6 <sup>##</sup>	3.5 ± 0.5 <sup>##</sup>	3.7 ± 0.5 <sup>##</sup>	4.0 ± 0.2 <sup>##</sup>
AT	7.1 ± 0.2	4.1 ± 0.4	4.8 ± 0.1 <sup>*</sup>	5.5 ± 0.3 <sup>**</sup>	4.5 ± 0.3	5.1 ± 0.3 <sup>**</sup>	5.2 ± 0.5 <sup>*</sup>	5.6 ± 0.3 <sup>**</sup>
LAT	7.3 ± 0.2	4.3 ± 0.4	3.9 ± 0.3	4.3 ± 0.4	4.6 ± 0.6	4.8 ± 0.5 <sup>*</sup>	5.2 ± 0.3 <sup>*</sup>	5.8 ± 0.3 <sup>**</sup>
AT + LAT	7.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.3 <sup>*</sup>	4.2 ± 0.6	4.5 ± 0.3	5.1 ± 0.6	5.7 ± 0.2 <sup>**</sup>
LAT + AT	7.2 ± 0.1	4.1 ± 0.3	4.0 ± 0.3	4.7 ± 0.8	4.9 ± 0.2 <sup>*</sup>	5.4 ± 0.4 <sup>**</sup>	5.9 ± 0.6 <sup>*</sup>	5.8 ± 0.3 <sup>**</sup>

Values are expressed mean ± SE.

Nor : normal group.

Con : tibial and sural nerve injury and no treatment group.

AT : tibial and sural nerve injury and traditional acupuncture treatment at TE<sub>3</sub>·GB<sub>41</sub>.

LAT : tibial and sural nerve injury and low level laser 830 nm treatment at TE<sub>3</sub>·GB<sub>41</sub>.

AT + LAT : tibial and sural nerve injury and traditional acupuncture treatment + low level laser 830 nm treatment at TE<sub>3</sub>·GB<sub>41</sub>.

LAT + AT : tibial and sural nerve injury and low level laser 830 nm treatment + traditional acupuncture treatment at TE<sub>3</sub>·GB<sub>41</sub>.

## : *p*<0.01 compared with normal. \* : *p*<0.05, \*\* : *p*<0.01 compared with control.

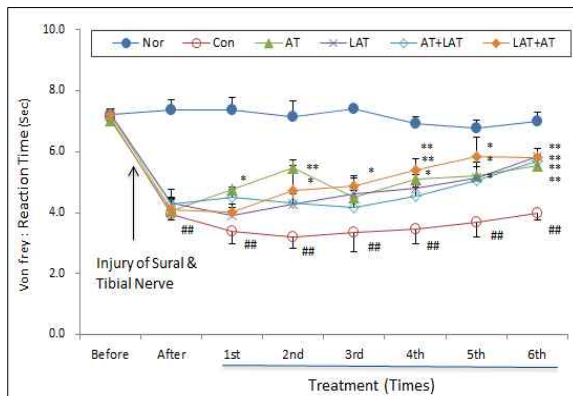


Fig. 1. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT treatments on the reaction time of Von Frey in tibial and sural nerve injury rats

A description of controls and experimental groups refer to Table 1.

## : *p*<0.01 compared with normal.

\* : *p*<0.05, \*\* : *p*<0.01 compared with control.

3.7 ± 0.5 sec, 4.0 ± 0.2 sec를 나타내어 모두 정상군에 비하여 유의하게 감소한 상태로 나타났다.

대조군에 비하여 AT군은 1회째 4.8 ± 0.1 sec, 2회째 5.5 ± 0.3 sec, 4회째 5.1 ± 0.3 sec, 5회째 5.2 ± 0.5 sec,

6회째 5.6 ± 0.3 sec로 유의하게 증가한 상태로 나타났고, LAT군은 4회째 4.8 ± 0.5 sec, 5회째 5.2 ± 0.3 sec, 6회째 5.8 ± 0.3 sec로 유의하게 증가한 상태로 나타났으며, AT + LAT군은 2회째 4.3 ± 0.3 sec, 6회째 5.7 ± 0.2 sec로 유의하게 증가한 상태로 나타났고, LAT + AT군은 3회째 4.9 ± 0.2 sec, 4회째 5.4 ± 0.4 sec, 5회째 5.9 ± 0.6 sec, 6회째 5.8 ± 0.3 sec로 유의하게 증가한 상태로 나타났다 (Table 1, Fig. 1).

## 2) Force intensity 변화

동통 유발 백서의 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침과 레이저 침을 단독 및 병용 처치한 후 von Frey filament 자극으로 유발된 물리적 이질통에 미치는 영향을 plantar withdrawal response의 force intensity로 관찰한 결과, tibial와 sural nerve 손상후 대조군은 19.5 ± 1.1 g, 17.2 ± 1.7 g, 16.3 ± 1.8 g, 17.0 ± 3.0 g, 17.5 ± 2.2 g, 18.8 ± 2.7 g, 20.3 ± 1.1 g으로 나타나 모두 정상군에 비하여 유의하게 감소한 상태로 나타났다.

대조군에 비하여 AT군은 1회째 24.0 ± 0.4 g, 2회째 27.5 ± 1.3 g, 4회째 25.7 ± 1.4 g, 5회째 26.3 ± 2.3 g,

Table 2. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT Treatments on the Force Intensity of Withdrawal Response to Mechanical Allodynia in Tibial and Sural Nerve Injury Rats (g)

Group	Injury of tibial & sural nerve		Treatment(times)					
	Before	After	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
Nor	35.6 ± 0.3	37.0 ± 1.6	37.0 ± 2.0	35.9 ± 2.6	36.1 ± 1.0	34.8 ± 1.0	34.0 ± 1.4	34.3 ± 0.8
Con	35.3 ± 0.4	19.5 ± 1.1 <sup>##</sup>	17.2 ± 1.7 <sup>##</sup>	16.3 ± 1.8 <sup>##</sup>	17.0 ± 3.0 <sup>##</sup>	17.5 ± 2.2 <sup>##</sup>	18.8 ± 2.7 <sup>##</sup>	20.3 ± 1.1 <sup>##</sup>
AT	35.4 ± 0.8	20.4 ± 2.0	24.0 ± 0.4 <sup>**</sup>	27.5 ± 1.3 <sup>**</sup>	22.8 ± 1.3	25.7 ± 1.4 <sup>**</sup>	26.3 ± 2.3 <sup>*</sup>	28.0 ± 1.6 <sup>**</sup>
LAT	35.9 ± 0.7	19.4 ± 2.2	19.7 ± 1.4	21.7 ± 2.1	23.4 ± 2.9	24.2 ± 2.3 <sup>*</sup>	25.9 ± 1.7 <sup>*</sup>	29.4 ± 1.3 <sup>**</sup>
AT + LAT	36.0 ± 0.9	18.1 ± 1.1	22.8 ± 1.2 <sup>*</sup>	21.8 ± 1.6 <sup>*</sup>	21.2 ± 2.8	23.0 ± 1.5 <sup>*</sup>	25.6 ± 2.9	28.8 ± 0.9 <sup>**</sup>
LAT + AT	35.7 ± 0.1	18.2 ± 1.6	20.3 ± 1.3	23.8 ± 4.0	24.7 ± 1.2 <sup>*</sup>	27.2 ± 1.9 <sup>**</sup>	29.4 ± 3.0 <sup>*</sup>	29.2 ± 1.4 <sup>**</sup>

Values are expressed mean ± SE.

A description of controls and experimental groups refer to Table 3.

## :  $p < 0.01$  compared with normal. \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  compared with control.

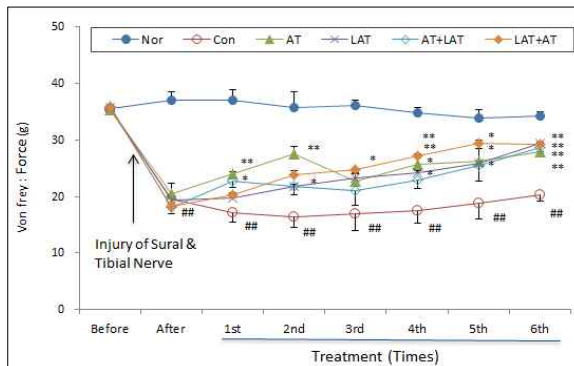


Fig. 2. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT treatments on the force of Von Frey in tibial and sural nerve injury rats

A description of controls and experimental groups refer to Table 1.

## :  $p < 0.01$  compared with normal.

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  compared with control.

6회째  $28.0 \pm 1.6$  g으로 유의하게 증가한 상태로 나타났고, LAT군은 4회째  $24.2 \pm 2.3$  g, 5회째  $25.9 \pm 1.7$  g, 6회째  $29.4 \pm 1.3$  g으로 유의하게 증가한 상태로 나타났으며, AT + LAT군은 1회째  $22.8 \pm 1.2$  g, 2회째  $21.8 \pm 1.6$  g, 4회째  $23.0 \pm 1.5$  g, 6회째  $28.8 \pm 0.9$  g으로 유의하게 증가한 상태로 나타났고, LAT + AT군은 3회째  $24.7 \pm 1.2$  g, 4회째  $27.2 \pm 1.9$  g, 5회째  $29.4 \pm 3.0$  g, 6회째  $29.2 \pm 1.4$  g으로 유의하게 증가한 상태로 나타났다(Table 2, Fig. 2).

## 2. Thermal gradient로 측정된 동통반응에 미치는 영향

### 1) Total distance 변화

동통 유발 백서의 中渚( $TE_3$ )·臨瀛( $GB_{41}$ )에 침과 레이저 침을 단독 및 병용 처치한 후 동통반응에 미치는 영향을 알아보기 위해서 thermal gradient의 total distance로 관찰한 결과, tibial와 sural nerve 손상 직후인 대조군은 baseline에 비해 증가한 경향성을 보였는데, 특히 4회째가  $124.1 \pm 5.3$  %로 유의하게 증가하였다.

대조군과 비교하여 6회째에는 AT군이  $98.2 \pm 9.0$  %, LAT군이  $102.3 \pm 5.0$  %, AT + LAT군이  $99.3 \pm 11.9$  %, LAT + AT군이  $93.4 \pm 12.8$  %로 유의하게 감소한 상태로 나타났다(Table 3).

### 2) Trajectory 변화

동통 유발 백서의 中渚( $TE_3$ )·臨瀛( $GB_{41}$ )에 침과 레이저 침을 단독 및 병용 처치한 후 동통반응에 미치는 영향을 알아보기 위해서 thermal gradient의 trajectory로 관찰한 결과, 정상군은 cold plate와 warm plate 사이를 많이 이동하는 궤도가 나타났고, tibial와 sural nerve 손상 직후인 대조군은 cold plate에 많이 머물고 이동하는 궤도가 적게 나타났다.

Table 3. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT Treatments on the Total Distance of Thermal Gradient in Tibial and Sural Nerve Injury Rats (%)

Group	Before (baseline)	Treatment(times)					
		2		4		6	
Nor	100.0 ± 0.0	108.0	± 7.6	103.0	± 4.4	108.9	± 11.7
Con	100.0 ± 0.0	121.1	± 8.0	124.1	± 5.3 <sup>#</sup>	128.9	± 6.7
AT	100.0 ± 0.0	123.8	± 8.0	112.6	± 6.7	98.2	± 9.0*
LAT	100.0 ± 0.0	137.5	± 11.7	133.5	± 29.6	102.3	± 5.0*
AT + LAT	100.0 ± 0.0	111.1	± 18.2	105.2	± 17.0	99.3	± 11.9*
LAT + AT	100.0 ± 0.0	113.6	± 17.1	120.4	± 18.4	93.4	± 12.8*

Values are expressed mean ± SE.

A description of controls and experimental groups refer to Table 3.

# :  $p < 0.05$  compared with normal. \* :  $p < 0.05$  compared with control.

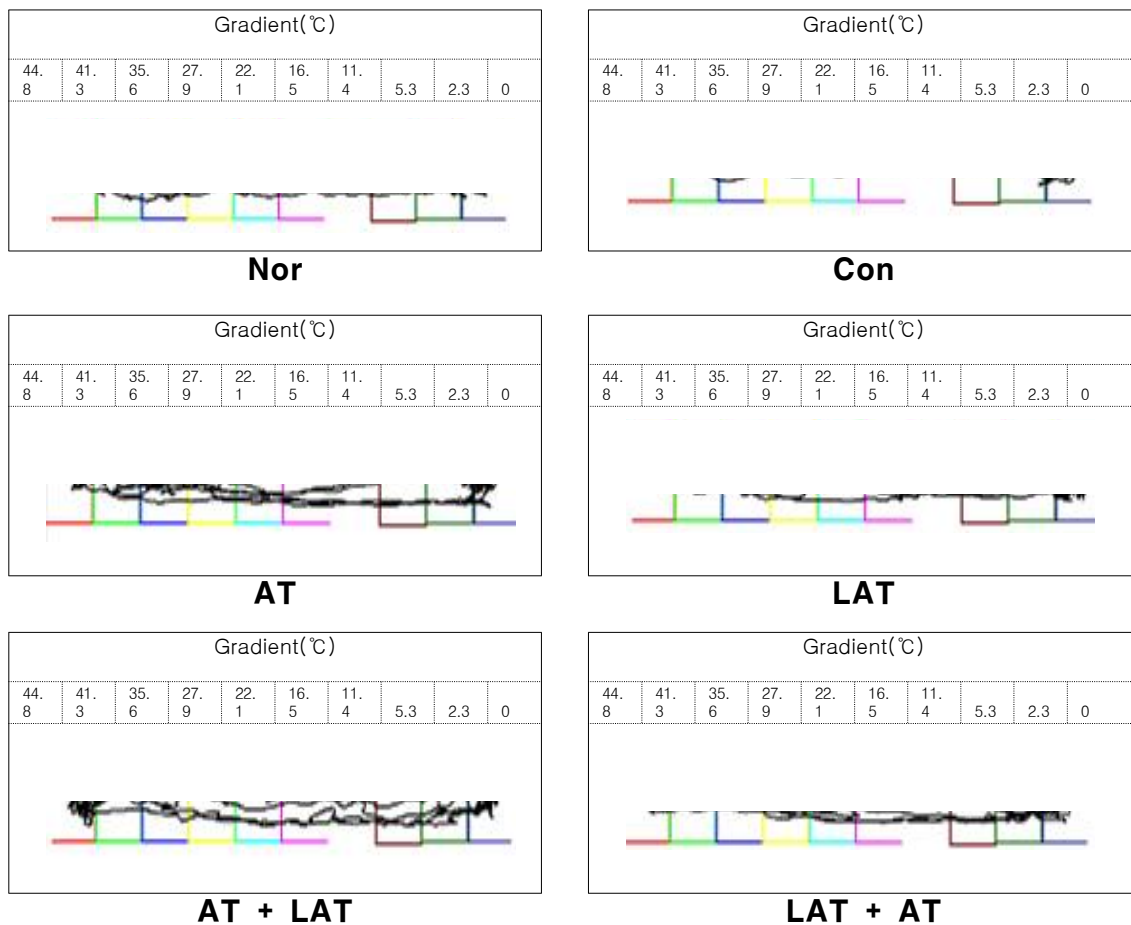


Fig. 3. Effects of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT treatments on the trajectory of thermal gradient in tibial and sural nerve injury rats

A description of controls and experimental groups refer to Table 1.

대조군에 비하여 실험군들은 cold plate와 warm plate 사이를 이동하는 궤도가 증가한 상태로 나타났는데, 그 중

AT + LAT군과 LAT + AT군은 cold plate와 warm plate 사이를 이동하는 궤도가 정상군과 거의 비슷한 양상이었다(Fig. 3).

### 3. c-Fos protein 발현에 미치는 영향

동통 유발 백서의 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침과 레이저 침을 단독 및 병용 처치한 후 뇌 중심 회백질 부위에서의 c-Fos protein 발현에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군은 29.8 ± 2.3 EA, AT군은 24.0 ± 0.8 EA, LAT군은 18.5 ± 0.5 EA, AT + LAT군은 19.8 ± 4.2 EA, LAT + AT군은 14.5 ± 1.8 EA로 각각 나타났고, 대조군에 비하여 LAT군과 LAT + AT군이 유의한 감소를 보였다(Table 4, Fig 4, 5).

Table 4. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT Treatments on the Activity of c-Fos Protein in the Central Gray of Brain of Tibial and Sural Nerve Injury Rats

Group	c-Fos protein(EA)
Nor	6.0 ± 0.4
Con	29.8 ± 2.3 <sup>##</sup>
AT	24.0 ± 0.8
LAT	18.5 ± 0.5 <sup>**</sup>
AT + LAT	19.8 ± 4.2
LAT + AT	14.5 ± 1.8 <sup>**</sup>

Values are expressed mean ± SE.  
A description of controls and experimental groups refer to Table 3.  
## :  $p < 0.01$  compared with normal.  
\*\* :  $p < 0.01$  compared with control.

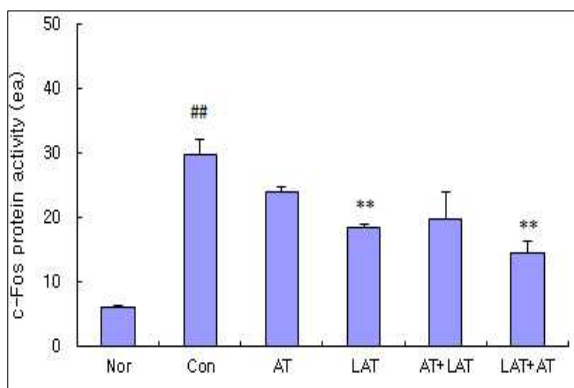


Fig. 4. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT Treatment on the c-Fos protein in tibial and sural Nerve injury rats

Values are expressed mean ± SE.  
A description of controls and experimental groups refer to Table 1.  
## :  $p < 0.01$  compared with normal.  
\*\* :  $p < 0.01$  compared with control.

### 4. Bax, Bcl-2, Bax / Bcl-2 ratio와 mGluR5 발현에 미치는 영향

#### 1) Bax 함량 변화

동통 유발 백서의 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침과 레이저 침을 단독 및 병용한 처치가 Bax 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군은 132.1 ± 1.6(× 1,000 OD), AT군은 127.8 ± 1.9(× 1,000 OD), LAT군은 130.9 ± 1.8(× 1,000 OD), AT + LAT군은 126.3 ± 2.7(× 1,000 OD), LAT + AT군은 108.9 ± 1.7(× 1,000 OD)로 각각 나타났다. 대조군에 비하여 LAT + AT군은 유의한 감소를 보였다(Table 5, Fig. 6).

Table 5. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT Treatments on the Bax Contents in Tibial and Sural Nerve Injury Rats

Group	Bax(× 1,000 OD)
Nor	90.1 ± 1.3
Con	132.1 ± 1.6 <sup>##</sup>
AT	127.8 ± 1.9
LAT	130.9 ± 1.8
AT + LAT	126.3 ± 2.7
LAT + AT	108.9 ± 1.7 <sup>**</sup>

Values are expressed mean ± SE.  
A description of controls and experimental groups refer to Table 3.  
## :  $p < 0.01$  compared with normal.  
\*\* :  $p < 0.01$  compared with control.

#### 2) Bcl-2 함량 변화

동통 유발 백서의 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침과 레이저 침을 단독 및 병용한 처치가 Bcl-2 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군은 83.7 ± 7.2(× 1,000 OD), AT군은 114.1 ± 4.8(× 1,000 OD), LAT군은 111.7 ± 2.6(× 1,000 OD), AT + LAT군은 118.9 ± 2.4(× 1,000 OD), LAT + AT군은 109.2 ± 2.2(× 1,000 OD)를 각각 나타내었다. 대조군에 비하여 실험군 모두 유의한 증가를 보였다(Table 6, Fig. 7).

#### 3) Bax/Bcl-2 ratio 변화

동통 유발 백서의 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침과 레이저 침을 단독 및 병용한 처치가 Bax/Bcl-2 ratio 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군은 1.60 ± 0.13, AT군은 1.12 ± 0.04, LAT군은 1.17 ± 0.04, AT + LAT군은 1.06 ±



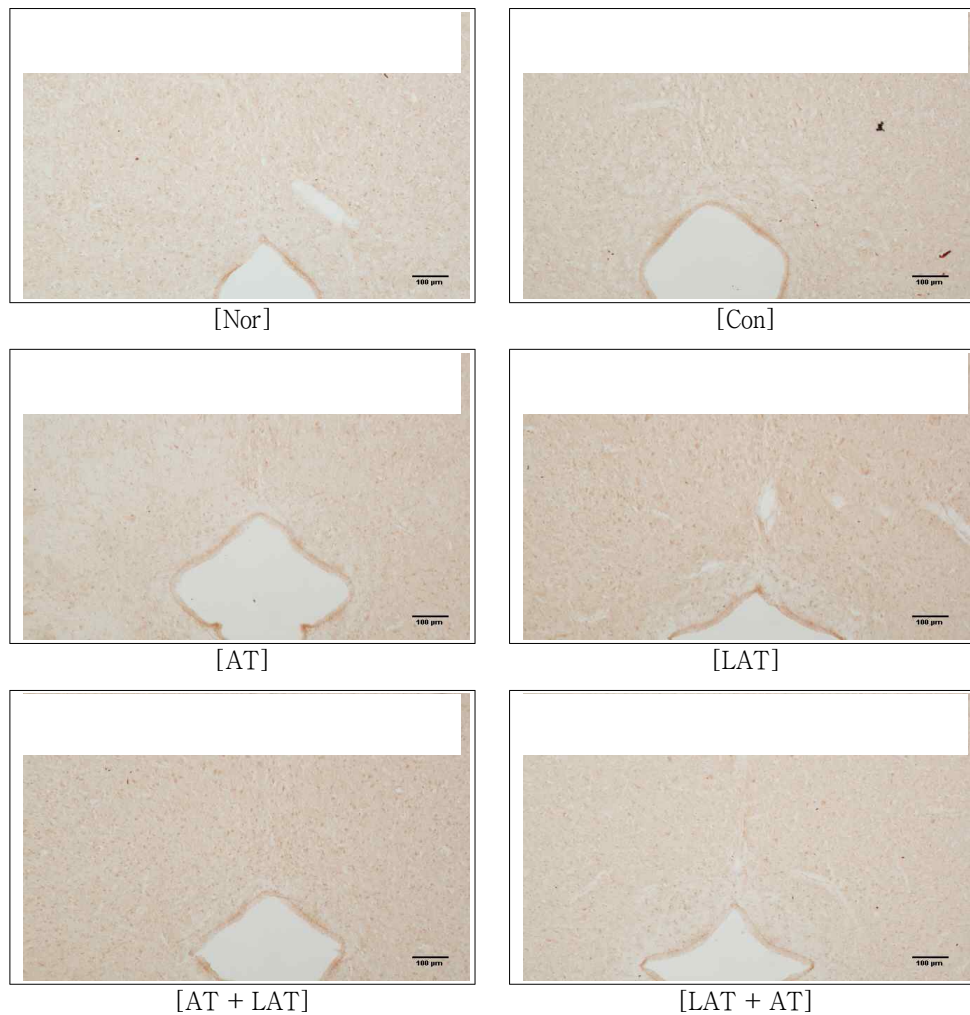


Fig. 5. Representative microphotographs of coronal sections for observation of c-Fos expression in central gray of brain of tibial and sural nerve injury rats  
A description of controls and experimental groups refer to Table 1.

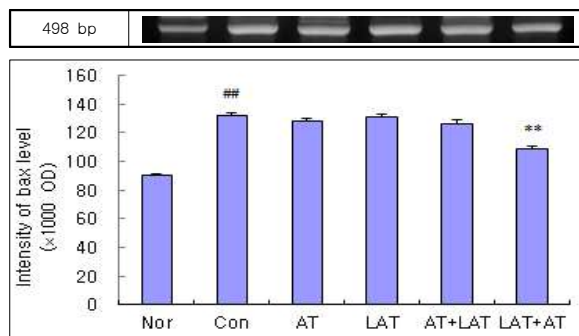


Fig. 6. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT treatments on the Bax contents in tibial and sural nerve injury rats  
Values are expressed mean  $\pm$  SE.

A description of controls and experimental groups refer to Table 1.  
## :  $p < 0.01$  compared with normal.  
\*\* :  $p < 0.01$  compared with control.

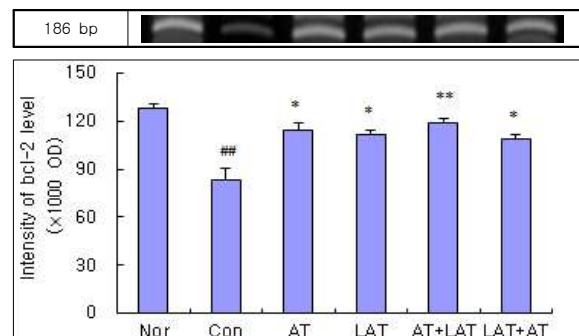


Fig. 7. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT treatments on the Bcl-2 contents in tibial and sural nerve injury rats  
Values are expressed mean  $\pm$  SE.

A description of controls and experimental groups refer to Table 1.  
## :  $p < 0.01$  compared with normal.  
\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  compared with control.

Table 6. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT Treatments on the Bcl-2 Contents in Tibial and Sural Nerve Injury Rats

Group	Bcl-2(× 1,000 OD)
Nor	128.2 ± 2.8
Con	83.7 ± 7.2 <sup>##</sup>
AT	114.1 ± 4.8 <sup>*</sup>
LAT	111.7 ± 2.6 <sup>*</sup>
AT + LAT	118.9 ± 2.4 <sup>**</sup>
LAT + AT	109.2 ± 2.2 <sup>*</sup>

Values are expressed mean ± SE.  
 A description of controls and experimental groups refer to Table 3.  
<sup>##</sup> :  $p < 0.01$  compared with normal.  
<sup>\*</sup> :  $p < 0.05$ , <sup>\*\*</sup> :  $p < 0.01$  compared with control.

Table 7. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT Treatments on the Bax/Bcl-2 Contents in Tibial and Sural Nerve Injury Rats

Group	Bax/Bcl-2 ratio
Nor	0.70 ± 0.02
Con	1.60 ± 0.13 <sup>##</sup>
AT	1.12 ± 0.04 <sup>*</sup>
LAT	1.17 ± 0.04 <sup>*</sup>
AT + LAT	1.06 ± 0.04 <sup>*</sup>
LAT + AT	1.00 ± 0.03 <sup>*</sup>

Values are expressed mean ± SE.  
 A description of controls and experimental groups refer to Table 3.  
<sup>##</sup> :  $p < 0.01$  compared with normal.  
<sup>\*</sup> :  $p < 0.05$  compared with control.

0.04, LAT + AT군은 1.00 ± 0.03으로 각각 나타났다. 대조군에 비하여 실험군 모두 유의한 감소를 보였다(Table 7, Fig. 8).

#### 4) mGluR5 함량 변화

동통 유발 백서의 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨瀛(GB<sub>41</sub>)에 침과 레이저 침을 단독 및 병용한 처치가 mGluR5 함량 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과, 대조군은 117.2 ± 1.6(× 1,000 OD), AT군은 120.6 ± 2.2(× 1,000 OD), LAT군은 129.3 ± 2.3(× 1,000 OD), AT + LAT군은 131.3 ± 2.4(× 1,000 OD), LAT + AT군은 134.0 ± 3.3(× 1,000 OD)으로 각각 나타났다. 대조군에 비하여 LAT, AT + LAT군과 LAT + AT군은 유의한 증가를 보였다(Table 8, Fig. 9).

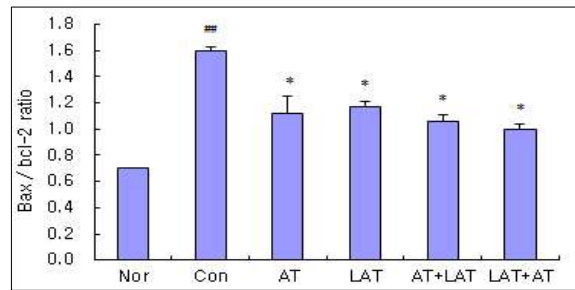


Fig. 8. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT treatments on the Bax/Bcl-2 ratio in tibial and sural nerve injury rats  
 Values are expressed mean ± SE.  
 A description of controls and experimental groups refer to Table 1.  
<sup>##</sup> :  $p < 0.01$  compared with normal.  
<sup>\*</sup> :  $p < 0.05$  compared with control.

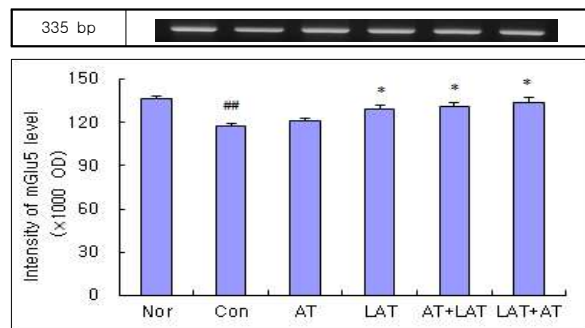


Fig. 9. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT treatments on the mGluR5 contents in tibial and sural nerve injury rats  
 Values are expressed mean ± SE.  
 A description of controls and experimental groups refer to Table 1.  
<sup>##</sup> :  $p < 0.01$  compared with normal.  
<sup>\*</sup> :  $p < 0.05$  compared with control.

Table 8. Effect of AT, LAT, AT + LAT and LAT + AT Treatments on the mGluR5 Contents in Tibial and Sural Nerve Injury Rats

Group	mGluR5(× 1,000 OD)
Nor	136.2 ± 2.4
Con	117.2 ± 1.6 <sup>##</sup>
AT	120.6 ± 2.2
LAT	129.3 ± 2.3 <sup>*</sup>
AT + LAT	131.3 ± 2.4 <sup>*</sup>
LAT + AT	134.0 ± 3.3 <sup>*</sup>

Values are expressed mean ± SE.  
 A description of controls and experimental groups refer to Table 3.  
<sup>##</sup> :  $p < 0.01$  compared with normal.  
<sup>\*</sup> :  $p < 0.05$  compared with control.

## IV. 고 찰

통증(pain)은 실제적이거나 잠재적인 조직 손상 혹은 이러한 손상과 관련하여 표현되는 감각적이고 감정적인 불쾌한 경험<sup>1,3)</sup>으로, 유해자극이 말초신경섬유를 자극하여 야기되는 침해성 통증(nociceptive pain)과 조직 손상 및 면역 세포 침윤과 연관된 염증성 통증(inflammatory pain), 그리고 신경계의 손상이나 그것의 비정상적인 기능에 의해 발생하는 신경병증성 통증(neuropathic pain)으로 분류한다<sup>24)</sup>.

일반적으로 통증은 손상된 조직 부위가 치유되면 자연히 소실되지만, 외상이나 질환으로 말초나 중추신경 손상에 의한 신경병증성 통증은 손상 부위가 치유된 후에도 오랜 기간 지속적인 통증을 유발한다<sup>25)</sup>. 당뇨병성 다발성 신경병증, 대상포진 후 신경통, 삼차신경통, 뇌졸중 후 중추성 통증, 척수 손상에 의한 통증을 비롯하여 외상이나 수술 후 신경통과 방사선 손상 등에도 신경병증성 통증이 나타난다<sup>2)</sup>.

최근 IASP는 이것을 신경병증성 기능 장애와 생리적인 신경 가소성을 구별하여 보다 정확한 치료 가이드라인을 만들기 위해 정의를 개정하고<sup>2-3)</sup>, IASP 산하 Special Interest Group on Neuropathic Pain(NeuPSIG)에 의해 임상효과, 부작용, 삶의 질, 편의성, 비용을 고려한 약물치료에 대한 가이드라인을 만들었다<sup>2)</sup>. 이외에도 보다 합리적인 치료 접근 개발을 위한 연구가 계속되고 있음에도 치료 효과가 상당히 제한적이기 때문에 만성 신경병증성 통증 환자 관리에 표준화된 분류 기준과 유효 약물 등에 대해서 계속 이의가 제기되고 있다<sup>26,27)</sup>.

한의학에서는 통증의 원인을 경락기혈의 運行阻滯, 즉 不通則痛으로 보는데, 기혈운행이 정체하면 경맥의 영양작용이 실조되어 麻木가 발생하고, 또한 인체 국소의 경맥 기혈이 壅阻하므로 流行이 不暢하고, 기혈이 凝滯되면서 국소 조직에 腫脹, 疼痛이 발생한다<sup>28)</sup>. 특히 신경병증성 통증은 <素問·痺論>에서 “痺者閉也氣血凝滯不行也有風寒濕三氣之痺有皮氣脈筋骨五臟外合之痺<sup>9)</sup>”라 하여 그의 범주를 볼 수 있고, <諸病源候論·四肢痺痛無常處候>에서 “其痛處不腫色亦不異但肉裏掣痛與錘刀所刺<sup>29)</sup>”라 하여 특징적인 증상에 대해 표현하였다.

이에 침자는 <靈樞·九鍼十二原>에서 언급하였듯이 ‘通其經脈하고 ‘調其血氣하여 경락 중 기혈의 운행 장애로 인한 병리변화를 조정하여 ‘通則不痛의 치료목적을 달성하며, 또한 <類經圖翼>의 ‘以恢其氣를 통하여 그 조직 기관의 수축 긴장상태를 완화하여 통증을 제거한다<sup>4)</sup>.

레이저침은 1970년 전후 구 소련의 Mester 등이 He-Ne 레이저를 이용하여 혈관확장, 진통, 소염작용을 보고한 이

후 1973년 독일의 Plog이 침구학의 경락이론과 레이저를 접목하여 경혈자극 시 침 대신 He-Ne레이저를 사용하여 임상에 활용하기 시작하였다<sup>14)</sup>.

레이저침에 주로 사용하는 저출력 레이저는 세포의 성장과 재생을 촉진하고, 신경기능을 활성화 하며, 항염증 및 항부종 효과와 진통 효과 등이 있다. 이러한 효과에 대한 임상적 연구로 이중맹검, 무작위 대조군, 위약 대조군 등의 방법을 통해 근막동통후군, 주관절 외상과병증, 슬부 골관절염 등의 매우 다양한 질환에 대한 보고들이 있다<sup>14,30)</sup>.

레이저침에 대한 국내의 실험적 연구로는 고희압<sup>31)</sup>, 고지혈증<sup>32)</sup>, 간손상<sup>33)</sup>, 뇌허혈<sup>34)</sup> 등에 대한 보고가 있다. 신경병증성 동통에 대한 레이저침 효과 연구로는 Lim et al<sup>35)</sup>은 침자와 전력을 달리한 레이저침을 비교하여 808 nm 저출력 레이저침에 10 mW 강도가 효과적임을 보고하였고, Kim et al<sup>36)</sup>은 電鍼과 과장대별 레이저침을 배합하여 동통 억제에 유의한 결과를 얻었으나, 각 치료법의 단독 치료와 배합 치료의 차이는 알 수가 없었다. 이에 저자는 침자와 레이저침의 단독 및 병용 치료가 신경병리성 동통 억제에 미치는 영향을 비교 관찰하여 효율적인 치료법을 알아보고자 하였다.

中渚(TE<sub>3</sub>)는 수소양삼초경의 兪穴이고 木穴이며, 疎少陽熱, 解三焦邪熱, 開竅益聽의 효능으로 頭痛, 耳鳴, 項強, 肩胛神經痛及痺痺, 上肢痺痺, 肘臂痛, 手指不能屈伸, 肋神經痛, 久患腰背疼痛, 久患傷寒肩背痛 등을 치료한다<sup>37)</sup>. 臨泣(GB<sub>41</sub>)은 족소양담경의 兪穴이고 木穴이며 팔맥교회혈의 하나로 帶脈과 통한다. 清火熄風, 明目聰明, 疏肝膽氣滯, 化痰熱, 阻逆의 효능으로 結膜炎, 目眩, 後頭痛, 耳炎, 咽喉炎, 頸液中馬刀齒痛, 胸中滿痛, 下肢痛, 足跟關節痛, 月經不調, 乳痛 등을 치료한다<sup>37)</sup>.

中渚(TE<sub>3</sub>)와 臨泣(GB<sub>41</sub>)은 경항통<sup>38)</sup>, 요통<sup>39)</sup>, 이명<sup>40)</sup>, 뇌졸중<sup>41)</sup> 등 다수의 임상 보고에서 선택된 치료 혈위 중 하나로 쓰이고 있으나, 실험적 연구에서는 Kim et al<sup>42)</sup>과 Lim et al<sup>43)</sup>의 뇌혈류량 및 혈압에 미치는 영향을 보고한 것 외에는 아직 접하지 못하였다.

中渚(TE<sub>3</sub>)와 臨泣(GB<sub>41</sub>)은 오수혈상소양경의 木穴이자 兪穴로 오행침법상 수소양삼초경의 自經補穴과 他經補穴에 해당한다. 삼초는 모든 氣를 主宰하여 氣의 통로가 될 뿐만 아니라 수액이 운행하는 통로가 되어, 이것이 병들면 氣化失常, 水液代謝 이상의 병증이 발생하는데<sup>44)</sup>, 이러한 기전은 氣血凝滯不行으로 인한 痺증과 유사한 신경병증성 동통 치료에 응용해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침자와 레이저침 단독 및 병용치료가 신경병증성 동통에 미치는 영향을 비교 관찰하기 위하여 기타의 조건은 동일하게 유지한 가운데,

정상군(Nor)과 tibial와 sural nerve 손상으로 동통 유발한 백서를 대조군(Con), 동통 유발한 백서에 3분간 침자만 시행한 침자군(AT), 동통을 유발한 백서에 3분간 레이저침만 시행한 레이저침군(LAT), 동통을 유발한 백서에 2분간 침자를 시행하고 이어서 레이저침을 1분간 시행한 침자 + 레이저침군(AT + LAT), 동통을 유발한 백서에 레이저침을 2분간 시행한 후 침자를 1분간 시행한 레이저침 + 침자군(LAT + AT)의 총 6개 군으로 구성하였다. 신경병증성 동통 억제 효과에 대한 비교 관찰을 위하여 von Frey filament를 이용한 동통지수, thermal gradient test, c-Fos 단백질 발현, RT-PCR 기법에 의한 신경세포의 합성 및 억제 인자 등을 관찰하였다.

Von Frey filament를 이용하여 물리적으로 이질통을 발생시킨 후 회피반응의 reaction time 변화를 관찰한 결과, 대조군에 비해 AT군은 1, 2회째, 4~6회째에, LAT군은 4~6회째에, AT + LAT군은 2회째, 6회째에, LAT + AT군은 3~6회째에 각각 유의한 증가를 보였다(Table 1, Fig. 1). Force intensity의 변화에서도 대조군에 비하여 AT군은 1회째, 2회째, 4~6회째에, LAT군은 4~6회째에, AT + LAT군은 1회째, 2회째, 4회째, 6회째에, LAT + AT군은 3~6회째에 각각 유의한 증가를 나타내었다(Table 2, Fig. 2).

이것은 통증에 대한 백서의 역치가 신경절제로 인해 낮아졌으나, 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침자와 레이저침의 단독 및 병용치료를 통해 그 역치가 높아져 회피반응의 reaction time과 force intensity의 유의한 증가를 보여주는 것으로, 6회째에서는 실험군 모두 reaction time과 force intensity에서 유의한 증가를 보여줌으로써 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침자와 레이저침 단독 및 병용치료가 신경손상에 의한 통증을 억제시킬 수 있는 가능성을 제시한다. 특히 각 실험군을 비교해보면 침자 시간이 비교적 긴 AT와 AT + LAT군이 LAT + AT와 LAT군에 비해서 처치를 시작한 초기에 더 유의한 결과를 보이는 경향을 볼 수 있다.

본 실험에서 thermal gradient test를 통해 확인한 것은 total distance와 trajectory인데, total distance는 신경절제를 하지 않은 정상군에 비해서 대조군은 증가되는 상태를 보였으나, 실험군은 6회째에 모두 유의하게 감소된 상태를 나타내었다(Table 3). Trajectory에서는 tibial와 sural nerve 손상 무처치군인 대조군이 정상군에 비해 cold plate에 많이 머물고 이동하는 궤도가 적게 나타났으며, 대조군에 비하여 cold plate와 warm plate 사이를 이동하는 궤도가 실험군 모두 증가한 상태를 보였고, AT + LAT군과 LAT + AT군은 정상군과 거의 비슷한 상태로 나타났다(Fig. 3).

Thermal gradient의 total distance의 결과에서 실험군 모두 6회째 유의하게 감소한 것으로 보아, 신경손상으로 통각 과민에 의한 과활동성이 통증 경감으로 인해 유의하게 감소한 것으로 추측할 수 있다. 따라서 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침자와 레이저침의 단독 및 병용치료가 통증 억제에 유효하다고 할 수 있겠다. 또한 trajectory의 결과에서 대조군이 cold plate를 선호하는 것은 급성 상해나 수술 후 통증 및 염증 시 통증 임계치를 높이고 신경 전도를 감소시키는 메커니즘으로 통증 경감 효과를 보인다고 알려진 cold therapy<sup>45)</sup>와 같은 맥락으로 이해할 수 있겠다.

c-Fos는 쥐골육종 바이러스의 레트로 바이러스 발암 유전자인 v-fos의 세포 동족체로 원발암유전자(proto-oncogene)이며<sup>46)</sup>, 성장인자, 신경전달물질, UV 방사선을 포함한 다양한 자극에 의해 수분 내에 활성화 한다<sup>47)</sup>. 동통 자극 후 척수 후각의 신경원에서 c-Fos가 발현한다는 Hunt<sup>48)</sup>의 연구보고 이후 통증 연구 모델의 중요한 척도가 되고 있다<sup>49)</sup>. 본 실험의 경우 c-Fos protein 발현이 대조군에 비하여 LAT군과 LAT + AT군에서 유의한 감소를 보여(Table 4, Fig. 4, 5) 동통 억제의 가능성을 나타낸다고 할 수 있다.

Bax(Bcl-2 Antagonist X) 단백질은 발생과정 중 신경세포의 사멸, 림프계 및 생식기관의 항상성 유지, 종양 억제, DNA 손상에 이은 세포사, 허혈-재관류 손상 등에 관여하는 것으로 알려져 있다. Bcl-2는 Bax의 작용을 억제하는 대표적인 인자로 사립체 막에서 Bax의 소중합체형성을 억제하여 Bax의 작용을 방해하고 궁극적으로 apoptosis를 억제하여 세포생존을 촉진하게 한다<sup>50)</sup>. 신경손상에 의해 발생하는 신경병증성 통증상태에서 Bcl-2는 증가하는데, 이는 신경손상에 따른 세포자멸사로 신경퇴행과정이 지속되는 것을 막기 위한 생체의 적응변화로 추론된다<sup>51)</sup>.

본 연구에서 Bax, Bcl-2 발현 정도와 Bax/Bcl-2 ratio에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, Bax 발현은 대조군에 비하여 LAT + AT군이 유의한 감소를 보였고(Table 5, Fig. 6), Bcl-2 발현은 대조군에 비하여 실험군 모두 유의한 증가를 보였으며(Table 6, Fig. 7), Bax/Bcl-2 ratio는 대조군에 비하여 실험군 모두 유의한 감소를 보였고(Table 7, Fig. 8). 이는 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침자와 레이저침을 단독 혹은 병용 치료한 것이 신경병리성 동통에서 신경손상의 apoptosis를 막아 neuron의 손실을 줄일 수 있음을 보여준다.

Glutamate는 중추신경계에서 가장 많이 분포하는 주요한 흥분성 신경전달 물질로 비가역적인 세포손상을 일으키는 것으로 알려져 있다. mGluR5는 산소 결핍이나 NO 독성에 대한 신경보호 및 신경조직형성에 유효한 작용을 받

회하는 glutamate receptor 중의 하나이다<sup>52)</sup>. 본 연구의 mGluR5의 변화를 살펴보면 대조군에 비하여 LAT, AT + LAT군과 LAT + AT군은 유의한 증가를 보이는데(Table 8, Fig. 9), 이는 신경손상에 대하여 신경보호 및 신경조직 형성에 일정한 작용을 발휘한 것으로 사료된다.

이상의 실험 결과를 통해서, von Frey filament를 이용한 동통지수, thermal gradient test, Bcl-2 발현 정도, Bax/Bcl-2 ratio에서 대조군에 비해 실험군이 모두 유의한 효과를 보였고, c-Fos protein은 LAT와 LAT + AT군이, Bax에서는 LAT + AT군이, mGluR5에서는 LAT, AT + LAT, LAT + AT군에서 유의한 결과들이 나온 것으로 보아, 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침자와 레이저침의 단독 및 병용 치료가 신경병리성 동통 억제 효과가 있음을 알 수 있었다. 향후 동통 억제 기전에 대한 연구와 함께, 타 혈위, 타 치료법과의 단독 및 병용 치료, 자극량 혹은 시간 조절 등에 대한 상세한 연구가 지속되어야 할 것으로 사료된다.

또한 von Frey filament를 이용한 동통지수에서 침자군(AT), 레이저침군(LAT), 침자 + 레이저침군(AT + LAT), 레이저침 + 침자군(LAT + AT)의 각 군 간의 비교를 살펴보면, 최종 처치가 시행된 6회째에는 비슷한 수치로 유의한 효과를 보이나, 침자 시간이 비교적 길었던 AT와 AT + LAT군이 LAT + AT와 LAT군에 비해서 처치를 시작한 초반에 더 유의한 결과를 보이는 경향을 볼 수 있었다. 이를 통해서 레이저침보다 침자 치료가 초기 진통 효과에 더 유의한 것으로 볼 수 있으나, 침의 규격, 자극 세기, 유침 시간 등의 다양한 변수가 있는 만큼 다양한 비교 연구를 통하여 효율적이고 안전한 자침 규격화 연구가 지속되어야 할 것으로 사료된다.

Thermal gradient test의 대조군에서 cold plate 선호 경향은 수술 후 손상으로 생긴 통증 경감 목적에 의한 것이나, 관찰 시간이 길어지면 신경 손상에 의한 통각 과민으로 trajectory의 변화가 생길 것으로 예상된다. 이에 대해서도 향후 상세한 연구와 실험적 모델의 임상적 연관성에 대한 고찰이 필요할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침자와 레이저침의 단독 및 병용 치료가 tibial와 sural nerve 손상으로 유발된 동통 백서에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 침자군, 레이저침군, 침자 + 레이저침군, 레이저침 + 침자군으로 나눠 각각 수술한 후 von Frey filament를 이용한 동통지수, thermal

gradient test, c-Fos단백 발현, RT-PCR 기법에 의한 신경세포 활성화 및 억제 인자 분석을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Von Frey filament에 의한 물리적 이질통의 reaction time에서, 대조군에 비하여 AT군은 1, 2, 4, 5, 6회째에, LAT군은 4, 5, 6회째에, AT + LAT군은 2, 6회째에, LAT + AT군은 3, 4, 5, 6회째에 각각 유의하게 증가하였다.
2. Von Frey filament에 의한 물리적 이질통의 force intensity에서 대조군에 비하여 AT군은 1, 2, 4, 5, 6회째에, LAT군은 4, 5, 6회째에, AT + LAT군은 1, 2, 4, 6회째에, LAT + AT군은 3, 4, 5, 6회째에 각각 유의하게 증가하였다.
3. Thermal gradient의 total distance에서는 대조군에 비하여 6회째에 실험군 모두 유의하게 감소하였다.
4. Thermal gradient의 trajectory에서는 대조군에 비하여 cold plate와 warm plate 사이를 이동하는 궤도가 실험군 모두 증가하였으며, AT + LAT군과 LAT + AT군은 정상군과 유사하게 나타났다.
5. c-Fos protein에서는 대조군에 비하여 LAT군과 LAT + AT군이 유의한 감소를 보였다.
6. Bax 발현에서는 대조군에 비하여 LAT + AT군이 유의한 감소를 보였고, Bcl-2 발현에서는 대조군에 비하여 실험군 모두 유의한 증가를 보였으며, Bax/Bcl-2 ratio에서는 대조군에 비하여 실험군 모두 유의한 감소를 보였다.
7. mGluR5 발현에서는 대조군에 비하여 LAT, AT + LAT군과 LAT + AT군이 유의한 증가를 보였다.

이상의 실험 결과를 통하여, 中渚(TE<sub>3</sub>)·臨泣(GB<sub>41</sub>)에 침자와 레이저침의 단독 및 병용 치료 모두 tibial와 sural nerve 손상으로 유발된 신경병리성 동통 감소에 유의한 효과가 있으며, 침자가 레이저침 보다 초기에는 더 동통 감소에 유의한 효과를 보였다.

## VI. References

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle : IASP Press. 1994 : 209-14.
2. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuro-pathic pain: redefinition and a grading system for

- clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 ; 70 : 1630–5.
3. Available at : <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>. Accessed May 22, 2012.
  4. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*. 1999 ; 353 : 1959–64.
  5. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006 ; 7(4) : 281–9.
  6. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 ; 136(3) : 380–7.
  7. Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 ; 155(4) : 654–62.
  8. Colombo B, Annovazzi POL, Comi G. Medications for neuropathic pain: current trends. *Neurological Sci*. 2006 ; 27 : S183–9.
  9. Nanjing University of Chinese Medicine. The annotation of The *Huang Di Nei Jing–So Moon*. Shanghai : Shanghai Scientific and Technical Publishers. 1997 : 278, 305–12, 361, 652.
  10. Zhang Jing Yue. *Lei Jing*(Vol. 1). Seoul : Daesung Publisher. 1982 : 372–5.
  11. Nanjing University of Chinese Medicine. The annotation of The *Huang Di Nei Jing–Young Chu*. Shanghai : Shanghai Scientific and Technical Publishers. 1997 : 1, 96–113.
  12. Korean Acupuncture & Moxibustion Society. Acupuncture and moxibustion. 2nd ed. Gyeonggi : Jipmoondang. 2008 : 130–1.
  13. Kim YU. A study on the *Su Hyeol Lon* of the *Nangyeong*. *The Journal of the Korea Institute of Oriental Medical Informatics*. 2009 ; 15(1) : 11–55.
  14. Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society. Acupuncture and moxibustion medicine. Gyeonggi : Jipmoondang. 2012 : 16, 225–30.
  15. Jung JH, Yun DW, Na CS, Ryu CR, Yun YC, Cho MR. Effects of acupuncture at SI<sub>3</sub>, BL<sub>40</sub>, SI<sub>3</sub>, BL<sub>40</sub> on neuropathic pain control and c-Fos protein expression in rats. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2004 ; 21(1) : 240–51.
  16. Lee DH, Youn DH, Na CS, Yoon YC. Effects of bee venom acupuncture injected at *Hwando*(GB<sub>30</sub>) on neuropathic pain in rats. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2005 ; 22(5) : 67–77.
  17. Chiang SY, Bang SP, Kim JH, Wei TS, Yun YC. Effects of bee venom acupuncture at *Sinsu*(BL<sub>23</sub>) and *Daejangsu*(BL<sub>25</sub>) in different concentration on neuropathic pain induced by tibial and sural nerve injury in rats. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2010 ; 27(5) : 13–24.
  18. Oh CL, Na CS, Ryu CR, Cho MR. Inhibitory effects of electroacupuncture & acupuncture at *Hu-gye*(SI<sub>3</sub>), *Wijung*(BL<sub>40</sub>), *Hu-gye*(SI<sub>3</sub>) and *Wijung*(BL<sub>40</sub>) on neuropathic pain in rats. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2005 ; 22(1) : 77–90.
  19. Wei TS, Youn DH, Youn YC, Na CS. Comparative study of acupuncture and invasive laser acupuncture therapy at SI<sub>3</sub> · BL<sub>40</sub> on the tibial, sural nerve injury and L5 spinal nerve ligation model in rats. *Korean Journal of Acupuncture*. 2005 ; 22(2) : 9–24.
  20. Jung JH, Cho MR, Wei TS, Ryu CR. Effects of acupuncture, electro-acupuncture, low level He-Ne laser therapy at *Oe-gwan*(TE<sub>5</sub>) · *Chogimup*(GB<sub>41</sub>) on L5 spinal nerve ligation model in rats. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2007 ; 24(5) : 137–50.
  21. Lambert GA, Mallos G, Zagami AS. Von Frey's hairs - a review of their technology and use - a novel automated von Frey device for improved testing for hyperalgesia. *Journal of Neuroscience Methods*. 2009 ; 177(2) : 420–26.
  22. Shir Y, Seltzer Z. Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. *Pain*. 1991 ; 45(3) : 309–20.
  23. Yalcin I, Charlet A, Freund-Mercier M, Barrot M,

- Poisbeau P. Differentiating thermal allodynia and hyperalgesia using dynamic hot and cold plate in rodents. *Journal of Pain*. 2009 ; 10(7) : 767-73.
24. Woolf CJ. What is this thing called pain? *Journal of Clinical Investigation*. 2010 ; 120(11) : 3742-4.
  25. Yoon DM. Neuropathic pain. *The Korean Journal of Pain*. 1995 ; 8(2) : 219-24.
  26. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010 ; 150 : 573-81.
  27. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 ; 17 : 1113-23.
  28. Yun YC, Choi KJ, Chae WS, Na CS, Song HK. Effect of acupuncture(*Hapkok*, LL<sub>4</sub>) based on retaining time on pain in rats. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 1998 ; 15(2) : 319-29.
  29. Ding Guāng Di. The annotation of Treatise on the Pathogenesis and Manifestations of All Diseases. 1st ed. Beijing: People's Medical Publishing House. 1992 : 152.
  30. Kim HH, Nam DW, Lee SH. Fundamentals and research trend of laser acupuncture. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2009 ; 26(6) : 21-30.
  31. Na CS, Youn DH, Choi CH, Lee SH, Oh KH, Jeong SH. The effects of traditional acupuncture techniques and green laser acupuncture on the blood pressure in hypertensive rat induced by two kidney one clip. *Korean Journal of Acupuncture*. 2008 ; 25(2) : 199-210.
  32. Ihm SJ, Youn DH, Na CS. Effects of invasive low level laser acupuncture therapy(LLAT) at LU<sub>7</sub>, LR<sub>5</sub>, LU<sub>7</sub> + LR<sub>5</sub> on the hyperlipemia rats induced by high fat diet. *Korean Journal of Acupuncture*. 2005 ; 22(3) : 1-15.
  33. Kim WI, Youn DH, Choi CH, Na CS. Effects of low level laser treatment at LR<sub>2</sub> and LR<sub>8</sub> acupoint on the liver damage induced in D-GalN in rats. *Korean Journal of Acupuncture*. 2012 ; 29(1) : 131-41.
  34. Youn JY, Kim YS, Youn DH et al. Comparative studies of effects of manual acupuncture, invasive laser acupuncture and laser skin irradiation at the Heart *Jeonggyeok* acupoint on the focal ischemia induced by intraluminal filament insertion in rats. *Korean Journal of Acupuncture*. 2010 ; 27(1) : 125-42.
  35. Lim JA, Chae WS, Lee SH, Jeong SH, Youn DH, Na CS. Effects of GaAlAs laser and acupuncture therapy at BL<sub>40</sub> on neuropathic pain in rats. *Korean Journal of Acupuncture*. 2011 ; 28(2) : 37-47.
  36. Kim YS, Lee JH, Lee SH, Na CS, Cho MR. Effects of electro and laser acupuncture treatment with GB<sub>39</sub> and GB<sub>34</sub> on neuropathic pain in rats induced by tibial and sural nerve ligation. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Medicine Society*. 2013 ; 30(3) : 125-34.
  37. Korean Acupuncture & Moxibustion Society. Acupuncture and moxibustion. 1st ed. Gyeonggi : Jipmoondang. 2008 : 201, 249-50.
  38. Lee OJ, Yun MY, Kim HH, Jo NG. Clinical study on a case of cervical myelopathy. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2003 ; 20(4) : 220-9.
  39. Seo BM, Yun JS, Kim SU et al. Comparison of treatment effect between oriental medicine therapy and oriental and western medicine combination therapy on low back pain patients. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2003 ; 20(6) : 140-7.
  40. Choi IH. A clinical study of tinnitus. *The Journal of Oriental Medical Surgery, Ophthalmology & Otolaryngology*. 2001 ; 14(2) : 134-45.
  41. Ha CH, Han SG, Cho MR, Lee BR, Ryu CR. A clinical study on 29 cases with stroke treated by common acupuncture therapy and scalp acupuncture. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2001 ; 18(4) : 82-90.
  42. Kim HJ, Ryu CR, Cho MR. Effects of *Joongjeo* (TE<sub>3</sub>) supplementation *Aekmoon*(TE<sub>2</sub>) draining on changes in cerebral blood flow and blood pressure in normal rats. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2008 ; 25(6) : 1-12.

43. Lim MJ, Ryu CR, Cho MR. Effects of *Imeup*(GB<sub>41</sub>) supplementation and *Tonggok*(BL<sub>66</sub>) draining on changes in cerebral hemodynamics in normal rats. The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society. 2008 ; 25(5) : 1-10.
44. Yoon CY. Function disease symptom and organ coordination of tri-energizer based on the materiality of tri-energizer. J Oriental Medical Classics. 2013 ; 26(2) : 1-7.
45. Ernst E, Fialka V. Ice freezes pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. Journal of Pain and Symptom Management. 1994 ; 9(1) : 56-9.
46. Milde-Langosch K. The Fos family of transcription factors and their role in tumorigenesis. European Journal of Cancer. 2005 ; 41(16) : 2449-61.
47. Hu E, Mueller E, Oliviero S, Papaioannou VE, Johnson R, Spiegelman BM. Targeted disruption of the c-fos gene demonstrates c-fos-dependent and -independent pathways for gene expression stimulated by growth factors or oncogenes. The EMBO Journal. 1994 ; 13(13) : 3094-103.
48. Hunt SP, Pini A, Evan G. Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. Nature. 1987 ; 328 : 632-4.
49. Harris JA. Using c-fos as a neural marker of pain. Brain Research Bulletin. 1998 ; 45(1) : 1-8.
50. Choi JH. Bax protein in cancer treatment. Journal of the Korean Medical Association. 2007 ; 50(11) : 1016-22.
51. Novellis V, Siniscalco D, Galderisi U et al. Blockade of glutamate mGlu5 receptors in a rat model of neuropathic pain prevents early over-expression of pro-apoptotic genes and morphological changes in dorsal horn lamina II. Neuropharmacology. 2004 ; 46(4) : 468-79.
52. Kim HK, Kim PJ, Baik SW, Kim IS, Chung KS. Molecular biologic study on the changes of glutamate receptor(mGluR5) in rat hippocampus after brain ischemia. The Korean Journal of Critical Care Medicine. 2000 ; 15(2) : 75-81.