



## 내장감각과민의 침구 치료에 대한 실험연구 현황: PubMed를 중심으로

한창우<sup>1,2</sup> · 최준용<sup>1,2</sup> · 박성하<sup>1,2</sup> · 김소연<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>부산대학교 한방병원 한방내과, <sup>2</sup>부산대학교 한의학전문대학원 한의학과

## Experimental Study Trends on the Acupuncture Moxibustion Treatment for Visceral Hypersensitivity: Based on the Data of PubMed

Chang Woo Han<sup>1,2</sup>, Jun-Yong Choi<sup>1,2</sup>, Seong Ha Park<sup>1,2</sup>, So Yeon Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University,  
<sup>2</sup>Department of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

**Objectives :** The aim of this study is to review the current trends in experimental studies on the acupuncture moxibustion treatment for visceral hypersensitivity. **Methods :** PubMed was searched for experimental studies about visceral hypersensitivity and acupuncture/moxibustion. Data were extracted and tabulated from the selected articles about experimental method, intervention, result and mechanism. **Results :** Total 23 articles were reviewed. Chronic visceral hypersensitivity animal model was applied in 17 studies (74%). Visceral hypersensitivity was measured by abdominal withdrawal reflex scoring or/and abdominal electromyogram. Acupoints like ST25, ST36, ST37, BL25, LI11, BL32 and PC6 were treated by electroacupuncture or moxibustion. All articles reported that electroacupuncture or moxibustion treatment is significantly effective in reducing visceral hypersensitivity. Treatment mechanisms were studied, related to mast cell, serotonin (5-HT) and receptor (5-HT3R and 5-HT4R), substance P (SP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), c-fos positive cell, corticotropin-releasing hormone (CRH), purinergic 2X (P2X)2, P2X3, P2X4, P2X7, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor (NR1 and NR2B), prokinectin (PK) 1 and PK2. **Conclusions :** Evidences on acupuncture/moxibustion treatment for visceral hypersensitivity in animal studies warrant more research on effective acupoints, electro-acupuncture methods and treatment durations.

**Key words :** visceral hypersensitivity, irritable bowel syndrome, acupuncture, electroacupuncture, moxibustion, experimental study, animal study

### 서론

내장통은 장관의 점막, 근육, 장막 및 장간막에 분포하는 감각 신경수용체가 다양한 물리화학적 자극을 감지하여 무수 C 섬유를

통해 전달되면서 느껴지는 미만성이거나 둔하며 타는 듯 하거나 뒤틀리는 양상의 통증이다. 이러한 통증은 위해 자극에 대해 인체를 보호하기 위해 필요하며 반복되는 통증으로 인한 고통을 감소시키기 위해 자연적인 통증 억제 기전이 작동되기도 한다. 그러나 반

Received February 25, 2019, Revised March 18, 2019, Accepted March 18, 2019

Corresponding author: **So Yeon Kim**

Department of Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea

Tel: +82-55-360-5954, Fax: +82-55-360-5509, E-mail: omdksy@gmail.com

This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

대로 자극에 대한 역치가 감소하여 통증이 만성으로 지속되기도 하는데, 원인으로 염증과 같은 병태적인 자극이 지속되는 기질적인 질환과 정상인은 인지하지 못하는 자극이나 생리적인 자극에 대한 내장 감각 과민을 가지는 기능적인 질환을 들 수 있다.

내장 감각 과민은 기능성 위장관 질환의 증상 발생 기전 중 일부로, 특히 기능성 소화불량증의 아형인 상복부 통증 증후군과 과민성 대장 증후군의 주요 기전으로 보고 있다<sup>1)</sup>. 기능성 소화불량증의 다른 아형인 식후 불편감 증후군은 위운동장애와의 연관성이 높아 위장운동촉진제 투여에 대한 치료 효과가 유의한 것으로 보고되고 있으며, 상복부 통증 증후군의 경우 위장운동촉진제보다 프로토펙트 억제제나 삼환계 항우울제 등에 대한 반응률이 높기는 하나 전반적인 호전율은 더 낮다<sup>2)</sup>. 과민성 대장증후군 환자의 경우 변비 혹은 설사와 같은 배변 습관의 변화와 복부 불편감이 동반되는데, 환자의 증상에 따라 변비약, 지사제가 사용되나 대변 상태의 개선이 복부 불편감을 호전시키지는 못하며 진경제, 항우울제 등이 같이 처방되기도 한다<sup>3)</sup>. 그러나 이러한 약물들은 치료에 대한 반응률이 떨어지는 것 뿐만 아니라 부작용으로 장기 사용이 어렵다는 문제들을 가지고 있다.

한의학에서 기능성 위장관 질환에 해당되는 병명이 별도로 존재하지는 않으나 증상에 따라 기능성 소화불량증의 경우 “심하비만”, “복통”, 과민성 대장증후군은 “복통”, “설사”, “변비”의 범주에 해당하는 것으로 보고 있다<sup>4)</sup>. 기능성 위장관 질환에 대한 침구치료 효과는 임상연구를 통해 기능성 소화불량증의 경우 주로 위운동성 측면에서 연구되었으며<sup>5)</sup>, 과민성 대장증후군의 경우 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석을 통해 증상 개선 효과는 입증되어 왔으나 감각 과민 자체에 대한 평가는 이루어지지 못했다<sup>6,7)</sup>. 침구 치료는 진통 효과가 뛰어나고, 기존에 내장 통증 억제에 대한 신경학적 기전이 연구되어 왔다<sup>8)</sup>. 기질적인 원인의 내장통의 경우 기질적인 원인의 해결과 함께 일시적인 진통 효과가 도움이 될 수 있으나, 기능적인 원인의 내장 감각 과민의 경우 통증의 일시적인 감소가 아닌 감각 과민 자체를 소실시키기 위한 기전적 측면의 접근이 요구된다.

따라서 본 논문에서는 내장 감각 과민에 대한 침구 치료의 근거 및 기전을 확인하기 위해 기존 관련 연구를 검색하여 연구 동향을 살펴보고자 하였다. 임상연구를 통한 침구 치료 기전 연구는 아직 부족한 만큼 검색된 논문 중 감각 과민의 침구 치료에 대한 실험연구를 선별하여, 실험연구 및 침구 치료 방법, 효과 및 기전에 대한 결과를 정리하고 고찰하였다.

## 방 법

### 1. 논문 검색

논문 검색을 위한 데이터베이스는 Pubmed를 사용하였으며, 검색어는 ‘visceral hypersensitivity’ 와 ‘acupuncture’ or ‘moxibustion’을 사용하였다. 검색 기간은 한정하지 않았고, 2018년 7월에 검색을 시행하였다.

검색식은 다음과 같다.

(visceral [All Fields] AND (“hypersensitivity” [MeSH Terms] OR “hypersensitivity” [All Fields])) AND (“acupuncture” [MeSH Terms] OR “acupuncture” [All Fields] OR “acupuncture therapy” [MeSH Terms] OR (“acupuncture” [All Fields] AND “therapy” [All Fields]) OR “acupuncture therapy” [All Fields]) OR (“moxibustion” [MeSH Terms] OR “moxibustion” [All Fields]))

### 2. 논문 선별

검색을 통해 나온 논문은 1차로 초록을 통해 리뷰 논문, 침구 치료를 시행하지 않은 논문, 실험 연구가 아닌 논문, 감각 과민에 해당되지 않는 논문을 제외하였다. 2차로 원문 확보가 불가능하거나, 영어 한국어 중국어 일본어 외의 언어로 기술된 경우, 원문을 통해 내장 감각 과민 모델에 해당되지 않는 경우를 제외하여 포함될 논문을 최종 선별하였다.

### 3. 자료 추출 및 분석

최종 선별된 논문들의 원문 검토를 통해 실험 연구 방법과 결과에 따라 내용을 분석하였다. 연구방법에서는 실험 동물, 내장 감각 과민 모델, 내장 자극 방법, 내장 감각 과민 평가 도구, 침구 치료 방법, 대조군 설정을 살펴보고, 결과에서는 치료 효과 및 기전에 대한 연구 결과를 침과 뜸으로 나누어 정리하였다.

## 결 과

### 1. 논문 검색 결과

검색식을 통해 총 39편의 논문이 검색되었다. 1차적으로 각 논문들의 제목과 초록을 검토하여 리뷰 논문(n=7), 환자 대상 관찰 혹은 임상 연구(n=3), 침구 치료가 아닌 연구(n=1), 프로토펙트 논문(n=1)을 제외하여 27편의 논문이 포함되었다. 원문 확보 중 게재 철회된 연구(n=1), 불어로 작성된 논문(n=1)이 제외되었으며, 원문 검토를 통해 각각 장염, 정상 동물에 대한 직장 팽창 반응으로 만성

감각 과민 모델에 해당되지 않은 연구(n=2)를 제외하고 총 23편의 논문이 최종 분석되었다(Fig. 1).

2005~2010년 발표 논문이 7편, 2011년~2015년 10편, 2016 이후 논문이 6편이었고, 22편에서 주저자 및 교신 저자 소속 기관 국가가 중국이었으며 1편은 미국이었다(Table 1).

## 2. 연구 방법

**1) 실험동물:** 21편에서 Sprague-Dawley rats을 실험 동물로 사용하였으며, 실험에 사용된 총 개체 수는 대조군 설정에 따라 21~94마리로 다양하였다. 실험에 따라 한 군당 5~13마리가 배정되었다. 그 외에 Wistar rats<sup>9)</sup>과 C57BL/6 mouse<sup>10)</sup>를 사용한 실험 논문이 각 1편씩 있었다.

**2) 내장 감각 과민 모델:** 내장 감각 과민 모델은 22편에서 과민성 대장 증후군을 타겟으로 설정되었으며, 만성적인 감각 과민을 유발하기 위해 직장의 직접적인 자극 혹은 스트레스 자극을 반복 시행 후 정상 대조군과 비교하여 대장 감각이 과민한 것을 확인하였다. 나머지 1편은 기능성 소화불량 동물 모델을 적용하였다(Table 1, 2).

직장의 직접적인 자극 모델에서 Al-Chaer 등<sup>11)</sup>에 의해 발표된 감각 과민 모델을 적용한 연구가 17편(74%)으로 가장 많았으며, 이는 rat 출생 8일 후부터 14일간 매일 직장 직장 팽창과 같은 물리

적 자극 혹은 화학적 자극을 반복하고, 이후 성인 개체로 성장한 6주령에 직장 감각 과민을 평가하는 방법이다. 물리적 자극으로 직장 풍선 확장을 시행한 연구가 15편이었으며<sup>12-26)</sup>, 1편에서 화학적 자극으로 Acetic acid<sup>27)</sup>을 투여하였고 Normal saline 투여를 통해 변비형 과민성 대장 증후군 모델을 수립하기도 하였다<sup>28)</sup>. 그밖에 성체에서 3일간 Zymosan을 직장에 투여하여 감각 과민을 유발하는 방법도 있었다<sup>10)</sup>.

만성적인 스트레스 자극을 통해 내장 감각 과민을 유발하기도 하였는데 1편의 연구에서는 수분 회피 스트레스(water avoidance stress)를 10일간 1시간씩 반복하였고<sup>9)</sup>, 다른 1편에서는 수분 회피 스트레스(water avoidance stress), 저온 억제(cold restraint), 강제적 수영(forced swimming)의 3가지 스트레스를 9일간 교대로 반복하여 시행하였다<sup>29)</sup>.

스트레스와 직장 자극을 동시에 적용한 연구도 있었는데, rat 성체에서 직장 자극과 구속 스트레스를 동시에 격일로 반복하여 적용하였다<sup>30,31)</sup>. 그밖에 기능성 소화불량 모델은 출생 후 0.1% iodoacetamide를 반복 투여하여 위장 감각 과민을 유발하였다<sup>32)</sup>.

**3) 내장 자극 방법:** 22편의 과민성 대장 증후군 모델은 모두 직장에 풍선을 넣고 공기를 주입하는 직장 팽창 자극에 따른 통증을 평가하였다. 대체로 20, 40, 60, 80 mmHg로 단계별로 자극 강도를 높이고, 단계에 따른 군별 차이를 살펴보았다.

1편의 기능성 소화불량 모델에서는 억제 스트레스(restraint stress)와 풍선을 통한 위장 팽창 자극을 동시에 시행하여 이에 대한 반응을 평가하였다<sup>32)</sup>.

**4) 내장 감각 과민 평가 도구:** 팽창 자극에 따른 통증 반응은 abdominal withdrawal reflex (AWR) 혹은 복부 근육 근전도 검사(electromyography, EMG)로 평가하였다. AWR은 관찰자가 동물 반응을 0~4점으로 사정하는데 0점은 행동 반응 없음, 1점은 자극 당시에 잠시 머리를 움직이고 팽창 동안에는 움직이지 않음, 2점은 복부 근육 약한 수축 있으나 복부를 들어올리지 않음, 3점은 복부 근육 강한 수축과 바닥에서 복부가 들어올려지나, 골반은 들지 않음, 4점은 몸을 활처럼 휘고 골반과 음낭을 들어올림에 해당하며 18편의 실험연구에서 적용되었다. EMG는 복부 근육에 전선을 고정하는 수술을 시행하고 회복한 후 직장 자극에 대한 근육 수축 정도를 평가하였으며 3편의 연구에서 측정 도구로 사용되었다<sup>10,27,32)</sup>. 2편의 연구에서는 AWR과 EMG를 동시에 평가하였다<sup>26,29)</sup>.

**5) 전침 치료:** 각 혈위에 침 치료를 적용한 논문은 16편으로 모두 전침 치료를 시행하였으며, 단일 혈위로는 족삼리(ST36) 5편, 복합 혈위로는 천추(ST25)와 상거허(ST37)이 4편으로 가장 많았다(Table 3). 자침 깊이는 3~5 mm로 거의 유사하였으며, 유침시간

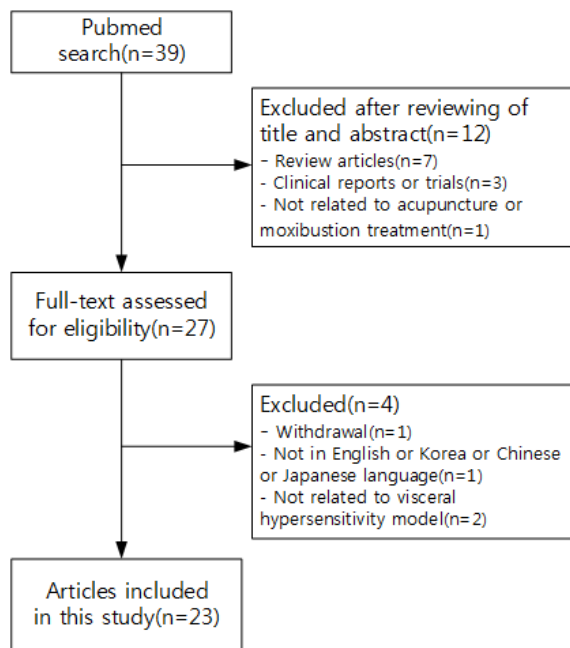


Fig. 1. Flowchart of literature selection on experimental studies of the acupuncture moxibustion treatment for visceral hypersensitivity.

**Table 1.** Method and results of articles of electro-acupuncture treatment for visceral hypersensitivity

Author (year)	Animal model	Animal groups	Outcome results	Mechanism results					
Li <sup>16)</sup> (2016)	CVH	NG MG EA 1 mA EA 3 mA	AWR ↑ ↓ ↓	VR 1 n.s. n.s. n.s.	HSP 70 (in ST25 area) n.s. ↑ ↑				
Liu <sup>17)</sup> (2015)	CVH	NG MG EA Sham-EA	AWR ↑ ↓ n.s.		CRH (in the colon, Spinal cord, and HT) ↑ (in above all sites) ↓ (in above all sites) n.s. (in above all sites)				
Zhao <sup>18)</sup> (2017)	CVH	NG MG EA 1 mA EA 3 mA	AWR ↑ ↓ ↓	MC ↑ n.s. n.s.	5-HT ↑ ↓ ↓	5-HT3R ↑ n.s. ↓	5-HT4R (in the colon) ↑ ↓ ↓		
Liu <sup>20)</sup> (2009)	CVH	NG MG EA	AWR ↑ ↓	5-HT ↑ ↓	5HT3R n.s. n.s.	5-HT4R (in the colon) ↓ ↑			
Guo <sup>21)</sup> (2013)	CVH	NG MG EA Pinaverium bromide	AWR ↑ ↓ ↓		P2X <sub>4</sub> (in the colon and spinal cord) ↑ (in above all sites) ↓ (in above all sites) ↓ (in above all sites)				
Weng <sup>22)</sup> (2013)	CVH	NG MG EA	AWR ↑ ↓		P2X <sub>2</sub> ↑ ↓	P2X <sub>3</sub> (in the dorsal root ganglia) ↑ ↓			
Tian <sup>25)</sup> (2006)	CVH	NG MG EA	AWR ↑ ↓		5-HT ↑ ↓	5-HT (4a) ↓ ↑	SERT (in the colon) ↓ ↑		
Cui <sup>26)</sup> (2005)	CVH	NG MG EA	AWR ↑ ↓	EMG ↑ ↓	Not studied.				
Chu <sup>27)</sup> (2011)	CVH (acetic acid)	NG MG EA Sham-EA	AWR ↑ ↓ n.s.		5-HT3R (in the colon) ↑ ↓				
Zhao <sup>28)</sup> (2016)	CVH (Normal saline)	NG MG EA 1 mA EA 3 mA	AWR ↑ ↓ ↓		MC ↑ ↓ ↓	5-HT ↑ ↓ ↓	5-HT4R (in the colon) ↓ ↑ ↑		
Wang <sup>10)</sup> (2015)	Zymosan-induced for 3 days	NG MG EA	EMG ↑ ↓		C-fos (in cortex, HT, spinal cord and colon) ↑ (in above all sites) ↓ (in above all sites)				
Liu <sup>9)</sup> (2016)	CPS	NG MG EA Sham-EA	AWR ↑ ↓ n.s.		ICC ↓ ↑	IgG ↓ ↑	IgM ↓ ↑	IL-2 ↓ ↑	IL-6 ↑ ↓
Zhou <sup>29)</sup> (2012)	CPS	NG MG EA Sham-EA	AWR ↑ ↓ n.s.	EMG ↑ ↓ n.s.	Related to peripheral opioid pathways				
Ma <sup>30)</sup> (2009)	CLDC	NG MG EA	Threshold ↓ ↑		MC ↑ ↓	CRH ↑ ↓	SP ↑ ↓	SPR (in colon) ↑ ↓	
Wu <sup>31)</sup> (2008)	CLDC	NG MG EA Tegaserod	Threshold ↓ ↑ n.s.		MC ↑ ↓	SP ↑ ↓	SPR ↑ ↓	VIP ↑ ↓	VIPR (in the colon) ↑ ↓

**Table 1.** Continued

Author (year)	Animal model	Animal groups	Outcome results	Mechanism results
Zhou <sup>32)</sup> (2017)	FD model (iodo-acetamide)	NG MG EA (curative) EA (preventive) Sham-EA	EMG ↑ ↓ ↓ n.s.	Sympathetic mechanisms (adrenoceptor antagonists)

Results means significant difference of MG vs NG and treatment group(EA) vs MG.

n.s. : not significant, 5-HT : 5-hydroxytryptamine, 5-HT3R : 5-hydroxytryptamine 3 receptor, 5-HT4R : 5-hydroxytryptamine 4 receptor, AWR : abdominal withdrawal reflex, CRH : corticotropin-releasing hormone, CLDC : Constraining the limbs and distending the colorectum, CPS : chronic psychological stress, CVH : chronic visceral hypersensitivity, EMG : electromyogram, EA : electro-acupuncture, FD : functional dyspepsia, HSP : heat shock protein, HT : hypothalamus, ICC : Interstitial cells of cajal, MG : model group, MC : mast cell, NG : Normal group, P2X : purinergic receptor X, SERT : serotonin transporter, SP : substance P, SPR : substance P receptor, VIP : vasoactive intestinal polypeptide, VIPR : vasoactive intestinal polypeptide receptor, VR 1 : Vanilloid receptor subtype 1.

**Table 2.** Method and results of articles of moxibustion treatment for visceral hypersensitivity

Year (Nation)	Animal model	Groups	Results	Mechanism
Zhou (2009) <sup>12)</sup>	CVH	NG MG Moxa	AWR ↑ ↓	5-HT (in the colon) ↑ ↓
Zhou (2009) <sup>13)</sup>	CVH	NG MG Moxa	AWR ↑ ↓	5-HT (in the colon) ↑ ↓
Zhao (2012) <sup>14)</sup>	CVH	NG MG Moxa	AWR ↑ ↓	PK1 ↑ ↓ PKR1 (in the spinal cord)
Zhou (2014) <sup>15)</sup>	CVH	NG MG Moxa	AWR ↑ ↓	PK2 ↑ ↓ PKR2 (in the colon and spinal cord.) ↑ (in above all sites) ↓ (in above all sites)
Li (2016) <sup>16)</sup>	CVH	NG MG Moxa 43°C Moxa 46°C	AWR ↑ ↓ ↓	VR1 n.s. ↑ ↑ HSP70 (in ST25 area) n.s. ↑
Zhao (2017) <sup>18)</sup>	CVH	NG MG Moxa 43°C Moxa 46°C	AWR ↑ ↓ ↓	MC ↑ n.s. ↓ 5-HT ↑ ↓ 5-HT3R ↑ ↓ 5-HT4R (in the colon) ↑ ↓ ↓
Liu (2015) <sup>19)</sup>	CVH	NG MG Moxa Sham-AC	AWR ↑ ↓ n.s.	P2X7 (in the dorsal root ganglia) ↑ ↓ n.s.
Zhou (2011) <sup>23)</sup>	CVH	NG MG Moxa	AWR ↑ ↓	CRH (in hypothalamus) ↑ ↓
Wang (2016) <sup>24)</sup>	CVH	NG MG Moxa Ro 25-6981	AWR ↑ ↓ ↓	NR1 ↑ ↓ ↓ NR2B ↑ ↓ ↓ PKCε (in the spinal cord) ↑ ↓ ↓
Zhao (2016) <sup>28)</sup>	CVH (Normal saline)	NG MG Moxa 43°C Moxa 46°C	AWR ↑ ↓ ↓	MC ↑ ↓ ↓ 5-HT ↑ ↓ ↓ 5-HT4R (in the colon) ↓ n.s. n.s.

Results means significant difference of MG vs NG and treatment group(Moxa) vs MG.

n.s. : not significant, 5-HT : 5-hydroxytryptamine, 5-HT3R : 5-hydroxytryptamine 3 receptor, 5-HT4R : 5-hydroxytryptamine 4 receptor, AWR : abdominal withdrawal reflex, CRH : corticotropin-releasing hormone, CVH : chronic visceral hypersensitivity, EMG : electromyogram, HSP : heat shock protein, HT : hypothalamus, MG : model group, MC : mast cell, NG : Normal group, NR1 : N-methyl-D-aspartate receptor 1, P2X : purinergic receptor X, PK : prokinectin, PKC : protein kinase C, PKR : prokinectin receptor, VR 1 : Vanilloid receptor subtype 1.

**Table 3.** Intervention characteristics of articles of electro-acupuncture treatment for visceral hypersensitivity

Author (year)	Acupuncture points	EA intervention (Hz, width, intensity)	Needle type (diameter×length)	Insertion depth	Retention time	Treatment frequency	Duration	Anesthesia
Wang (2015) <sup>10)</sup>	ST25 ST36 ST37 LI11 BL25 BL32	2/100 Hz 0.2-0.6 ms 1 mA	0.25 mm	3 mm	15 min	Once/day	5 days	n.d.
Chu (2011) <sup>27)</sup>	ST36	5/100 Hz 1 mA	0.25 mm	5 mm	30 min	Once/day	5 days	n.d.
Liu (2016) <sup>9)</sup>	ST36	2/15 Hz 0.1-0.4 mA	n.d.	5 mm	20 min	Once/day	15 days	n.d.
Zhou (2012) <sup>29)</sup>	ST36	2/100 Hz 0.1 ms 1 mA	Hook shafed	5 mm	30 min	Once/day	1 day	n.d.
Zhou (2017) <sup>32)</sup>	ST36	100 Hz 0.3 ms 1 mA	Steel Wire	Implanting	30 min	Once/day	1 day	n.d.
Liu (2015) <sup>17)</sup>	ST37	2/100 Hz	0.25×13 mm	5 mm	20 min	Once/day	7 days	n.d.
Zhao (2017) <sup>18)</sup>	ST37	2 Hz 1 or 3 mA	0.25×13 mm	3-5 mm	10 min	Once/day	7 days	n.d.
Zhao (2016) <sup>28)</sup>	ST37	2 Hz 1 or 3 mA	0.25×13 mm	3-5 mm	10 min	Once/day	7 days	n.d.
Li (2016) <sup>16)</sup>	ST25	2 Hz 0.5-1 ms 1 or 3 mA	0.25×25 mm	5 mm	10 min	Once/day	10 days	n.d.
Wu (2008) <sup>31)</sup>	ST25	2/50 Hz	n.d.	3 mm	20 min	Once/day	7 days	n.d.
Liu (2009) <sup>20)</sup>	ST25 and ST37	2/100 Hz	0.25 mm	5 mm	20 min	Once/day	7 days	n.d.
Guo (2013) <sup>21)</sup>	ST25 and ST37	2/100 Hz 2 mA	0.25×25 mm	5 mm	20 min	Once/day	7 days	n.d.
Weng (2013) <sup>22)</sup>	ST25 and ST37	2/100 Hz 2 mA	n.d.	5 mm	20 min	Once/day	7 days	n.d.
Ma (2009) <sup>30)</sup>	ST25 and ST37	2/50 Hz	n.d.	3 mm	15 min	Once/day	7 days	n.d.
Tian (2006) <sup>25)</sup>	ST36 and SP6	2 Hz 0.3 mA	0.25 mm	5 mm	30 min	Once/day	1 day	n.d..
Cui (2005) <sup>26)</sup>	ST36 and ST37	4/100 Hz 1 mA	0.25 mm	5 mm	30 min	Once/2days	13 days	n.d.

n.d. : not described, EA : electro-acupuncture.

은 10~30분으로 다양하였다. 전침 자극 방법은 때 단일모드로는 2 Hz가 4편<sup>16,18,25,28)</sup>, 교대 모드는 2~5/100 Hz가 8편<sup>10,17,20-22,26,27,29)</sup>으로 가장 많았다. 3편에서는 치료를 1회만 적용한 후 감각 과민 평가가 이루어졌으나<sup>25,29,32)</sup>, 대부분은 5~15일간 매일 혹은 격일로 치료를 시행한 후 평가를 시행하였다.

**6) 뜸 치료:** 뜸치료는 10편의 연구에서 적용되었고 이 중 3편의 논문에서는 동일 혈위에서 전침 강도 및 뜸 온도에 대한 효과를 비교하였다<sup>16,18,28)</sup>. 단일 혈위로는 천추(ST25) 5편, 복합 혈위로는 천추(ST25)와 상거허(ST37)이 2편으로 가장 많았다(Table 4). 뜸은 모두 간접구로 혈위에서 1.5~2 cm 떨어진 공간에서 시행되었으며, 모두 7~8일간 매일 시행한 후 치료 효과를 평가하였다.

**7) 대조군 설정:** 대조군은 기본적으로 정상군, 치료를 시행하지 않은 모델군으로 설정되었다. 전침 치료 연구에서는 7편에서 sham 군을 추가로 비교하였다. 뜸치료에서는 1건의 연구에서 혈위에서 1 cm 떨어진 곳에 시술하는 sham군과 비교하였다<sup>19)</sup>. 양성대조군으로 과민성 대장 증후군에서 통증 감소 효과를 보이는 약물인 Pinaverium bromide<sup>10)</sup>, Tegaserod<sup>31)</sup>, NMDA antagonist (Ro 25-6981)<sup>24)</sup>을 투여한 후 자극에 대한 통증 감소 효과를 비교하였다.

### 3. 연구 결과 및 기전

**1) 침 치료 효과:** 모든 연구에서 전침 치료가 자극에 대한 통증 강도 혹은 통증 역치를 모델 대조군에 비해 감소시켰으며 양성대조군과는 유사하거나 더 높은 치료 효과를 보였다<sup>10,31)</sup> (Table 1).

Sham군을 설정한 모든 연구에서 sham군에서는 치료 효과가 나타나지 않거나 전침군 보다 유의하게 낮은 효과를 보였다<sup>9,10,17,26,27,29,32)</sup>.

**2) 침 치료 기전:** 대장 점막에서의 비만 세포(mast Cell), 5-hydroxytryptamine (5-HT), 세로토닌 수용체 인 5-hydroxytryptamine 3 receptor (5-HT3R) 및 5-HT4R, serotonin transporter, substance P (SP) 및 SP 수용체, vasoactive intestinal polypeptide (VIP) 및 VIP 수용체, c-fos positive cell number와 관련된 기전 연구가 이루어졌다. 대장 외에 spinal cord 및 hypothalamus에서 corticotropin-releasing hormone (CRH), c-fos, purinergic 2X (P2X)2, P2X3, P2X4 수용체가 Brain-axis와 관련된 기전으로 연구되었다. 그 외에 opioid 경로, 자율신경, Cajal cell과 혈중 면역글로블린에 대한 영향 및 시술된 경혈 부위의 vanilloid 수용체, HSP 70에 대한 실험도 이루어졌다.

**3) 뜸 치료 효과:** 뜸치료가 적용된 모든 연구에서 뜸치료가 만성 내장 감각 과민 모델 동물의 직장 팽창 후 측정된 AWR 수치를 감소시키는 효과를 보고하였다(Table 2).

**4) 뜸 치료 기전:** 기전에 대한 연구는 전침 치료와 유사하게 대장에서의 비만 세포, 5-HT, 5-HT3R 및 5-HT4R, 척수에서 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체인 NR1, NR2B와 protein kinase C (PKC)<sup>24)</sup>, prokinectin (PK) 1과 수용체 및 PK2와 수용체, 뇌하수체에서의 CRH와 관련하여 시행되었다.

**Table 4.** Intervention characteristics of articles of moxibustion treatment for visceral hypersensitivity

Author (year)	Moxibustion points	Moxibustion type	Method (above surface)	Temperature	Retention time	Treatment frequency	Duration	Anesthesia
Zhou (2009) <sup>12)</sup>	ST25	Moxa cylinder	Indirect	n.d.	n.d.	Once/day	7 days	n.d.
Zhou (2009) <sup>13)</sup>	ST25	Moxa stick	Indirect (2 cm)	n.d.	15 min	Once/day	7 days	No
Zhao (2012) <sup>14)</sup>	ST25	Moxa stick	Indirect (2 cm)	n.d.	10 min	Once/day	7 days	n.d.
Zhou (2014) <sup>15)</sup>	ST25	Moxa stick	Indirect (2 cm)	n.d.	10 min	Once/day	7 days	n.d.
Li (2016) <sup>16)</sup>	ST25	Moxa stick	Indirect (2~2.5 cm)	43 or 46°C	10 min	Once/day	10 days	n.d.
Liu (2017) <sup>18)</sup>	ST37	Fine moxibustion	Indirect (1.5~2.5 cm)	43 or 46°C	10 min	Once/day	7 days	n.d.
Zhao (2016) <sup>28)</sup>	ST37	Fine moxibustion	Indirect (1.5~2.5 cm)	43 or 46°C	10 min	Once/day	7 days	n.d.
Liu (2015) <sup>19)</sup>	BL25	Moxa stick	Indirect (2 cm)	n.d.	40 min	4 times/day	8 days	n.d.
Zhou (2011) <sup>23)</sup>	ST25 and ST37	Moxa stick	Indirect (2 cm)	n.d.	15 min	Once/day	7 days	No
Wang (2016) <sup>24)</sup>	ST25 and ST37	Moxa stick	Indirect (2 cm)	n.d.	10 min	Once/day	7 days	n.d.

n.d. : not described.

## 고찰

본 연구에서는 기능성 위장관 질환의 증상 발생 원인 중의 하나인 내장 감각 과민에 대한 침구 치료의 실험 연구 현황을 살펴보고자, Pubmed 검색을 통해 문헌을 선별한 후 연구 방법 및 결과에 대해 정리하였다. 그 결과 주로 중국에서 내장 감각 과민 동물 모델을 통해 관련 연구가 점차 활발히 이루어지고 있고, 내장 감각 과민에 대한 침구 치료의 효과와 기전을 확인할 수 있었다.

기능성 위장관 질환에 대한 한방치료의 문헌고찰 연구는 국내에서 기능성 소화불량증에 사용된 침구 치료에 대해 이루어졌는데, 임상 연구만을 포함하여 기전에 대한 근거가 부족하였으며<sup>5)</sup>, 과민성 대장 증후군 혹은 내장 감각 과민에 대한 침구 치료 문헌 고찰 연구는 없었다. 국외에서는 과민성 대장증후군에서 내장통의 뜸 진통 기전<sup>33)</sup>, 내장통의 침구 치료 기전<sup>8)</sup>에 대한 리뷰 논문이 발표되어 있다.

내장 감각 과민에 대한 연구를 위해서는 이에 대한 동물 모델이 필요한데, 본 연구에서는 반복적인 자극 혹은 스트레스를 통한 만성 내장 감각 과민에 대한 연구를 선별하였다. 그 결과 전체 23건의 논문 중 Al-Chaer 등<sup>11)</sup>에 의해 발표된 감각 과민 모델을 적용한 연구가 17편(74%)으로 가장 많았는데 이는 neonatal period 동안 물리적(팽창) 혹은 화학적 자극(mustard oil)을 주는 것으로 감각 과민은 3개월령까지 지속된다<sup>18,27)</sup>. 이 모델에서 이루어지는 어릴적 경험 및 국소적 자극과 성체에서 대장 손상 혹은 염증과 같은 조직학적 병변 없이 감각 과민이 나타난다는 점이 과민성 대장 증후군 환자와 유사한 것으로 여겨지고 있다<sup>27)</sup>. 모든 연구가 2005년 이후에 발표되어 이 모델이 수립된 이후 감각 과민에 대한 연구가 활발히 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 일부 연구에서는 반복적인 스트레스로 감각 과민을 유발하였으나 이 모델의 경우 스트레스

중지 후 24시간까지는 감각 과민이 유지되었으나 48시간 이후부터는 점차 정상화되어 감각 과민이 사라지는 것이 확인되었다<sup>29)</sup>. 그 밖에 기능성 소화불량증 모델로 위장에 대한 감각 과민을 평가한 논문은 1편에 불과하였으며 나머지는 모두 대장 감각 과민을 대상으로 하여 과민성 대장증후군 모델에 해당한다고 볼 수 있었다.

감각 과민 정도는 모두 직장 풍선 확장에 대한 통증 반응을 통해 평가되었는데, 평가 방법으로 AWR과 EMG가 적용되었다. EMG의 경우 객관성을 확보할 수 있으나, 침습적인 수술과 수술 시 마취 적용이 필요한 단점이 있다. AWR은 관찰자에 따라 객관성이 떨어질 수 있는 단점이 있는데, 대부분의 연구에서 이를 보완하기 위해 2명 이상의 연구자가 군에 대한 맹검 상태에서 독립적으로 각 압력 단계별로 2회씩 평가하는 방법을 도입하였다. 두 가지를 동시에 시행한 연구를 통해 모두 유용한 평가 방법 임이 확인되었다.

연구 대상으로 선정된 혈위는 빈도별로 천추 7편(ST25), 천추(ST25)+상거허(ST37) 6편, 족삼리(ST36) 5편, 상거허(ST37) 4편으로 족양명위경에 해당하는 혈자리들이었다. 특히 천추(ST25)는 대장의 복모혈로, 상거허(ST37)는 대장의 육부하합혈로 의미를 지니 선정되었다고 기술되었다. 임상연구를 통해 유의한 효과를 보였던 혈자리가 선택되기도 하였는데, 특히 과민성 대장 증후군 환자를 대상으로 천추(ST25)에 전침 치료를 적용하였을 때 치료 유효율이 84.9%로 높게 보고되었다<sup>31)</sup>. 수양명대장경의 혈자리로는 유일하게 곡지(LI11)가 선택되었는데, 혈위 간 효과를 비교한 1편의 연구를 통해 곡지(LI11)보다 천추(ST25), 상거허(ST37), 족삼리(ST36)의 치료 효과가 큰 것으로 확인되었다<sup>10)</sup>.

혈위에 대한 자극방법으로는 전침 및 뜸 단독 연구가 각각 13편, 7편이었으며, 3편에서는 두 가지 자극을 각각 시행하여 효과를 비교하였다. 전침 자극 방법은 2~5/100 교대 모드를 적용한 연구가 8편으로 가장 많았는데, 이는 자극 방법에 따라 영향을 받는

신경 및 분비되는 신경 전달 물질의 종류와 양이 달라지는 것으로 알려져 있으며<sup>34)</sup>, 특히 고빈도 저빈도 교대모드에서 신경 전달 물질이 가장 많이 분비된다는 연구 결과에 따라 선택되었다<sup>29)</sup>. 향후 전침 자극 방법에 대한 비교 연구가 시행될 필요가 있다. 전침과 뜸치료를 비교한 연구에서는 전침 강도 1 mA, 3 mA, 뜸 온도 43도, 46도의 4가지 자극 방법을 비교하였는데 거의 유사한 효과를 보였으나, 일부 연구에서 46도 뜸 자극이 가장 우수한 효과를 보이기도 하였다<sup>16,18,28)</sup>.

Sham군이 설정된 모든 연구에서 sham 군은 치료 효과가 없거나 침 치료 군에 비해 유의하게 낮은 효과를 보였는데<sup>9,10,17,19,26,27,29,32)</sup>, 이는 실험연구와 임상연구에서 차이를 보이는 부분으로 임상연구에서는 플라시보 효과로 인해 sham군과의 치료 효과 차이를 보이지 못하는 경우도 다수 존재한다<sup>29)</sup>. 특히 6건의 연구에서는 경혈 부위에 자침은 시행하고 전기자극을 가하지 않는 것을 sham 군으로 설정하였는데, 이 경우에도 무처치 모델군과 내장 감각 과민에 차이가 없어 전침 자극 자체가 중요한 의미를 지님을 확인할 수 있었다<sup>10,17,26,27,29,32)</sup>. 또한 고향과 같은 내장감각과민과 관련성이 없는 혈자리에 대한 전침 치료와 비경혈부위에 대한 뜸 치료도 내장 감각 과민 억제 효과가 없어 정확한 혈자리의 선정 또한 중요하다<sup>9,19,29)</sup>.

치료에 대한 기전 확인은 대장, 척수, 대뇌에서 감각 과민 기전과 관련된 수 있는 단백질 및 수용체 발현을 immunohistogram 혹은 ELISA를 통해 확인하거나 RT-PCR을 활용한 mRNA 분석을 통해 이루어졌다. 대장에서는 대장 기능 및 감각 조절과 관련성을 가지는 비만 세포, 5-HT 및 수용체인 5-HT<sub>3R</sub>, 5-HT<sub>4R</sub>이 주로 연구되었으며 그밖에 이와 관련된 serotonin transporter, SP, VIP, c-fos positive cell number에 대한 평가가 이루어졌다.

비만 세포는 위장관에 존재하는 면역 세포로 내장 자극에 의해 활성화되면 많은 양의 cytokine을 방출하여 신호를 전달하면서 내장 감각 과민에 중요한 역할을 할 수 있다<sup>28,31)</sup>. 비만 세포 활성을 측정하는 연구에서 모델군에서의 증가와 침구 치료군에서의 감소가 확인되어, 내장 감각 과민 발생 및 치료 기전이 될 수 있음을 시사하였다. 5-HT는 중추신경 및 위장관에 폭넓게 존재하는데, 95%는 장점막의 장크롬친화세포(enterochromaffin cell)에 저장되어 있다가 내장의 압력 상승, 알레르기 반응, 아세틸콜린과 같은 여러 자극에 의해 분비되어 신경과 내분비에 신호를 전달하고 내장 감각 과민, 통증, 분변 변화를 일으킨다<sup>28)</sup>. 과민성 대장증후군 환자의 대장 점막 및 혈청에서 5-HT가 비정상적으로 증가되어 있어 내장 감각과민과의 연관성을 시사하였으며<sup>28)</sup>, 본 연구 결과 관련 실험이 이루어진 모든 연구에서 모델 군의 비정상적인 증가가 관찰되었다.

5-HT는 위장관에서 수용체인 5-HT<sub>3R</sub>, 5-HT<sub>4R</sub>에 작용하여 Na<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 등 양이온을 이동시키고 아세틸콜린 등 신경전달물질을 방출하여 장기능을 조절한다<sup>18,28)</sup>. 본 연구 결과 5-HT<sub>3R</sub>의 경우 1편의 연구에서는 정상군과 모델군의 차이가 없었으나<sup>20)</sup>, 2편에서는 모델군에서 증가하였다<sup>18,27)</sup>. 5-HT<sub>3R</sub> antagonist인 alosteron은 내장 감각 과민 통증 감소효과가 밝혀져 있고 설사 우세형 과민성 대장증후군 환자에게 치료제로 사용되고 있다<sup>27)</sup>. 5-HT<sub>4R</sub>은 3편의 연구에서는 모델군에서 오히려 감소되어 있었고<sup>20,25,28)</sup>, 1편에서는 증가되는 반대되는 결과를 보였는데<sup>18)</sup> 감각 과민 모델, 측정 방법 및 대상(5-HT<sub>4a</sub>)에서 차이를 보여 나타난 결과일 수 있으며 향후 추가적인 연구가 시행될 필요가 있다. 5-HT<sub>4R</sub> agonist인 tegaserod는 변비 우세형 과민성 대장증후군 환자에게 치료제로 사용되고 있으며, 이를 양성 대조군으로 사용한 연구에서도 통증 감소 효과를 확인할 수 있었으나 침치료가 더 우수한 효과를 보였다<sup>31)</sup>. 5-HT 수용체에 대한 침구 치료 효과는 모두 모델군에서의 증가 혹은 감소를 정상화시키는 것으로 나타났다.

Brain-gut axis는 내장 신경과 중추 신경의 상호 작용을 의미하며, 내장 감각 과민에서 외부 스트레스에 대한 민감성과 통각 신호의 신경 전달이 이와 관련된다. 특히 내장에서 통각 신호가 척수로 전달되면서 다른 신호와 통합되고 대뇌 피질로 전달되어 인식되는 과정과 인체에 존재하는 통증 억제 기전 작용에서의 문제가 주요 발생 기전으로 주목받고 있다. 이러한 기전을 밝히기 위해 대장 외에 척수, 뇌하수체, 대뇌 등 중추신경에서 스트레스에 대한 반응과 관련된 CRH, 통증 신호 전달과 관련된 P2X<sub>2</sub>, P2X<sub>3</sub>, P2X<sub>4</sub>, P2X<sub>7</sub>, NMDA, PK1, PK2가 연구되었고 모두 내장 감각 과민 모델 동물에서의 이상과 침구 치료를 통한 호전 반응을 보여 감각 과민 발생 및 치료 기전이 될 수 있음을 시사하였다.

CRH는 스트레스 반응의 주요 전달 물질로 과민성 대장 증후군 환자에서 정상인보다 스트레스 시 CRH에 의한 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level 상승 및 하행 결장 운동 반응이 높았고, CRH receptor antagonist 투여가 환자에서 대장 운동과 직장 전기 자극에 의해 유발된 통증 반응을 호전시킬 수 있음이 보고되었다<sup>17,30)</sup>. purinergic 수용체는 세포 외 ATP와 선택적으로 결합할 수 있고 여러 생물학적 효과를 일으키는데 이 중 P2X 수용체는 ligand-gated ion channel로 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>를 통과시키고 신호를 전달시켜 내장통에 중요한 역할을 한다<sup>19,21,22)</sup>. 관련 연구들에서 P2X 수용체가 감각 과민 발생 기전과 관련된다고 고찰하고 있지만, 이는 대장염 등 염증으로 인한 통증에서도 증가하기 때문에 감각 과민 보다는 내장통 자체와 연관된 것으로 보인다. N-NMDA receptor는 척수 레벨에서 통각신호 전달과 중추 신경에서



통증의 증추 감각 형성에 관련된다. NMDA의 척수강 내 자입은 내장 자극통을 용량 의존적으로 증가시키고, NMDA receptor antagonist의 척수강 내 자입은 내장 감각 과민을 완화한다. 내장감각과민 모델 동물에서 뜬치료에 의한 내장통 완화 효과가 NMDA receptor antagonist인 Ro 25-6981보다 약간 높았는데, 이는 뜬치료가 NMDA 수용체 외에 다른 경로를 포함하는 복합적인 내장통 완화 기전을 가질 수 있기 때문으로 해석하고 있다<sup>24</sup>). PK는 위장관 운동 조절과 통증 신호 전달에 관여되는데, 동물에서 PK 투여는 통각 자극에 대한 반응을 증가시키고 PK 유전자 결핍 쥐와 PKR antagonist 투여는 통각 과민이 감소된다<sup>14</sup>). 이와 관련되어 기존에 유해성 자극과 염증성 통증 조절 관련성이 연구되어왔으며, 궤양성 대장염 환자에서 PK2 발현이 유의하게 증가되어 있는 것이 밝혀졌다<sup>15</sup>).

종합해보면 내장 감각 과민 발생 및 침구 치료 효과에 대한 기전은 본 논문에 포함된 연구들에서 모두 유의한 효과를 발표하였지만, 통증과 관련된 신경 전달물질 및 수용체의 경우 염증에 의한 통각 과민 현상과 차이를 보이지 못하여 감각 과민의 원인이라기 보다는 통증 자체를 설명해주는 것으로 보인다. 기능성 위장관 질환에서 내장 감각 과민에 의한 통증은 염증 혹은 조직 손상으로 인한 일시적인 통증이 아닌 만큼 향후 진통 효과 뿐만 아니라 감각 과민 자체를 정상화 시키는 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다. 침치료 효과 작용 기간에 대한 연구에서 내장 감각 과민 감소 효과는 침치료 직후 나타나기 시작하여 격일로 치료 시 8~12일간 누적 효과가 나타났고, 이후 치료를 중단했을 때 5일간 효과가 지속되었다가 원래 상태로 복귀되었다<sup>26</sup>). 따라서 향후 침구치료가 감각 과민 자체를 소실시킬 수 있을지와 가장 효과적인 치료 혈자리 및 자극 방법, 치료 기간 등에 대한 연구가 시행될 필요가 있다.

다만 여러 기전에서 침구 치료가 모두 효과를 보이는 것은 기존에 알려진 대로 복합적인 진통 기전을 가지고 있음을 시사하며, 이러한 면에서 우수한 치료 효과와 적은 부작용의 장점을 가질 수 있다. 실제로 5-HT<sub>3</sub>R antagonist인 alosteron, 5-HT<sub>4</sub>R agonist인 tegaserod 등 상기 기전과 관련된 치료제들이 이미 임상에 적용되고 있고 일부 치료효과를 보이나, 단독 기전으로 작용하는 만큼 많은 부작용을 나타내기도 하여 사용이 제한적이다<sup>25</sup>).

본 연구는 내장 감각 과민의 침구 치료에 대한 실험 논문만을 대상으로 하였으며, 논문 검색 Pubmed에서만 시행하고, 내장 감각 과민에 대한 검색어를 'visceral hypersensitivity'로 한정하여 한계점을 지니고 있다. 본 연구는 임상에서 침구 치료를 통해 기능성 위장관 질환 환자들을 치료하면서 위장관 운동성은 호전되나 증상이 지속되거나 위장관 운동에 문제가 없는 감각 과민으로 생각되는

환자들의 치료 반응률이 낮은 것에 대한 해결책을 찾고자 시작되었으며, 기능성 위장관 질환의 증상 및 기전이 복합적으로 작용하는 만큼 '기능성 위장관 질환' 자체가 아닌 '내장 감각 과민'으로 내용을 한정하고자 하였다. 또한 검색 결과 관련 임상 연구가 거의 없어 실험 연구를 대상으로 하고 국내에서 관련된 문헌 고찰이 없어 연구 동향성을 살펴보고자 하였다.

결과적으로 내장 감각 과민에 대한 연구가 주로 과민성 대장 증후군 모델을 통해 이루어지고 있고, 기전적인 측면에서 내장통과의 구별이 뚜렷하지 않은 만큼 향후 침구치료의 근거 수집을 위해서는 기능성 위장관 질환, 내장통 등으로 검색어를 확장하고 연구가 주로 중국에서 수행되고 있으므로 CNKI database를 포함하여 연구될 필요가 있다.

기존 연구에 대한 확인 및 고찰을 위해 국내 검색 엔진을 살펴본 결과 아직 관련 연구 및 보고가 이루어지지 못하고 있는 만큼 본 연구 동향 보고를 통해 향후 국내에서도 내장 감각 과민에 대한 한의학적 치료 연구가 활성화되고, 기능성 위장관 환자에 대한 치료 적용 근거가 마련되기를 기대한다.

## 결론

내장감각과민에 대한 침구 치료 실험 연구 동향을 살펴보기 위해 Pubmed 검색으로 23편의 논문을 선정하였으며, 2005년 이후부터 관련 연구가 활발하게 이루어지고 주로 중국에서 발표된 것을 확인하였다.

반복적인 직장 자극 혹은 스트레스로 내장감각과민 동물모델을 수립한 후 직장 풍선 팽창에 대한 반사 회피 반응(AWR) 혹은 복부 근전도(EMG) 검사로 감각 과민을 평가하였다. 단일 혈위로 천추(ST25), 족삼리(ST36), 상거허(ST37), 대장수(BL27), 곡지(LI11), 차료(BL32)와 복합 혈위로 천추(ST25)와 상거허(ST37), 족삼리(ST36)와 상거허(ST37), 족삼리(ST36)와 내관(SP6)의 동시 자극 효과가 평가되었으며, 전침 혹은 뜬치료가 시행되었다.

모든 연구에서 유의한 감각 과민 감소 효과가 관찰되었으며, 작용 기전으로 대장 점막의 비만세포, 세로토닌 및 수용체(5HT<sub>3</sub>R, 5HT<sub>4</sub>R), 세로토닌 transporter, SP 및 수용체, VIP 및 수용체, C-fos positive cell과 중추신경의 CRH, c-fos 발현, P2X<sub>2</sub>, P2X<sub>3</sub>, P2X<sub>4</sub>, P2X<sub>7</sub>, NMDA 수용체, PK1, PK2 활성화와 그밖에 opioid 경로, 자율신경, cajal cell, 혈위의 vanilloid 수용체 및 HSP70 발현과의 관련성이 연구되었다.

## 감사의 글

This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

## References

1. Lee OY. Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility Spring Conference*. 2002 ; 14 : 225-35.
2. Oh JH, Kwon JG. Functional Dyspepsia. *Korean J Gastroenterol*. 2019 ; 73(2) : 77-83. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.73.2.77>
3. Kim JH, Sung IK. Strategy to Manage Irritable Bowel Syndrome in Korea. *Korean J Internal Medicine*. 2014 ; 86(6) : 695-7. <https://doi.org/10.3904/kjm.2014.86.6.695>
4. Department of Gastroenterology of Korean Medicine, Korean Medicine Gastroenterology. Seoul: Koonja. 2008: 415.
5. Kim BY, Seo BN, Park JE, Yang CS, Kim YT, Im JW, et al. A Systematic Review of Acupuncture-Moxibustion Treatment for Functional Dyspepsia. *Korean Journal of Acupuncture*. 2017 ; 34(1) : 8-36. <https://doi.org/10.14406/acu.2016.030>
6. Wu IXY, Wong CHL, Ho RST, Cheung WKW, Ford AC, Wu JCY, et al. Acupuncture and related therapies for treating irritable bowel syndrome: overview of systematic reviews and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 ; 12 : 1756284818820438. <https://doi.org/10.1177/1756284818820438>
7. Pei L, Chen H, Guo J, Chen L, Wu X, Xu W, et al. Effect of acupuncture and its influence on visceral hypersensitivity in IBS-D patients: Study protocol for a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018 ; 97(21) : e10877. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010877>
8. Zhang F, Wu L, Zhao J, Lv T, Hu Z, Weng Z, et al. Neurobiological Mechanism of Acupuncture for Relieving Visceral Pain of Gastrointestinal Origin. *Gastroenterology research and practice*. 2017 ; 2017 : 5687496. <https://doi.org/10.1155/2017/5687496>
9. Liu M, Zhang S, Gai Y, Xie M, Qi Q. Changes in the Interstitial Cells of Cajal and Immunity in Chronic Psychological Stress Rats and Therapeutic Effects of Acupuncture at the Zusanli Point (ST36). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016 ; 2016 : 1935372. <https://doi.org/10.1155/2016/1935372>
10. Wang SJ, Yang HY, Wang F, Li ST. Acupoint Specificity on Colorectal Hypersensitivity Alleviated by Acupuncture and the Correlation with the Brain-Gut Axis. *Neurochem Res*. 2015 ; 40(6) : 1274-82. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1587-0>
11. Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology*. 2000 ; 119(5) : 1276-85. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.19576>
12. Zhou EH, Liu HR, Wu HG, Shi Y, Wang XM, Yao LQ, et al. Herb-partition moxibustion relieves chronic visceral hyperalgesia and 5-HT concentration in colon mucosa of rats. *Neurol Res*. 2009 ; 31(7) : 734-7. <https://doi.org/10.1179/174313209X382313>
13. Zhou EH, Liu HR, Wu HG, Shi Y, Wang XM, Tan LY, et al. Suspended moxibustion relieves chronic visceral hyperalgesia via serotonin pathway in the colon. *Neurosci Lett*. 2009 ; 451(2) : 144-7. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.12.026>
14. Zhao C, Qi L, Wu L, Yi T, Wu H, Guo X, et al. Suspended moxibustion at Tianshu (ST25) inhibits prokineticin 1 and prokineticin receptor 1 expression in the spinal cord of rats with chronic visceral hypersensitivity. *Neural Regen Res*. 2012 ; 7(15) : 1145-50. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2012.15.004>
15. Zhou C, Zhao J, Wu L, Huang R, Shi Y, Wang X, et al. Mild moxibustion decreases the expression of prokineticin 2 and prokineticin receptor 2 in the colon and spinal cord of rats with irritable bowel syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014 ; 2014 : 807308. <https://doi.org/10.1155/2014/807308>
16. Li YW, Zhao JM, Chen L, Shang HX, Wu LY, Bao CH, et al. [Effect of Electroacupuncture and Moxibustion on Visceral Pain and Expression of VR 1 and HSP 70 of "Tianshu" (ST 25) Region in Colorectal Distension-induced Visceral Hypersensitivity Rats]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2016 ; 41(4) : 291-7.
17. Liu HR, Fang XY, Wu HG, Wu LY, Li J, Weng ZJ, et al. Effects of electroacupuncture on corticotropin-releasing hormone in rats with chronic visceral hypersensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015 ; 21(23) : 7181-90. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7181>
18. Zhao JM, Li L, Chen L, Shi Y, Li YW, Shang HX, et al. Comparison of the analgesic effects between electro-acupuncture and moxibustion with visceral hypersensitivity rats in irritable bow-

- el syndrome. *World J Gastroenterol.* 2017 ; 23(16) : 2928-39. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i16.2928>
19. Liu S, Shi Q, Zhu Q, Zou T, Li G, Huang A, et al. P2X<sub>7</sub> receptor of rat dorsal root ganglia is involved in the effect of moxibustion on visceral hyperalgesia. *Purinergic Signal.* 2015 ; 11(2) : 161-9. <https://doi.org/10.1007/s11302-014-9439-y>
  20. Liu HR, Wang XM, Zhou EH, Shi Y, Li N, Yuan LS, et al. Acupuncture at both ST25 and ST37 improves the pain threshold of chronic visceral hypersensitivity rats. *Neurochem Res.* 2009 ; 34(11) : 1914-8. <https://doi.org/10.1007/s11064-009-9972-1>
  21. Guo X, Chen J, Lu Y, Wu L, Weng Z, Yang L, et al. Electroacupuncture at He-Mu points reduces P2X<sub>4</sub> receptor expression in visceral hypersensitivity. *Neural Regen Res.* 2013 ; 8(22) : 2069-77. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.22.006>
  22. Weng Z, Wu L, Lu Y, Wang L, Tan L, Dong M, et al. Electroacupuncture diminishes P2X<sub>2</sub> and P2X<sub>3</sub> purinergic receptor expression in dorsal root ganglia of rats with visceral hypersensitivity. *Neural Regen Res.* 2013 ; 8(9) : 802-8. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.09.004>
  23. Zhou EH, Wang XM, Ding GH, Wu HG, Qi L, Liu HR, et al. Suspended moxibustion relieves chronic visceral hyperalgesia and decreases hypothalamic corticotropin-releasing hormone levels. *World J Gastroenterol.* 2011 ; 17(5) : 662-5. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i5.662>
  24. Wang LD, Zhao JM, Huang RJ, Tan IY, Hu ZH, Weng ZJ, et al. Study on the Mechanism Underlying the Regulation of the NMDA Receptor Pathway in Spinal Dorsal Horns of Visceral Hypersensitivity Rats by Moxibustion. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016 ; 2016 : 3174608. <https://doi.org/10.1155/2016/3174608>
  25. Tian XY, Bian ZX, Hu XG, Zhang XJ, Liu L, Zhang H. Electro-acupuncture attenuates stress-induced defecation in rats with chronic visceral hypersensitivity via serotonergic pathway. *Brain Res.* 2006 ; 1088(1) : 101-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.03.014>
  26. Cui KM, Li WM, Gao X, Chung K, Chung JM, Wu GC. Electro-acupuncture relieves chronic visceral hyperalgesia in rats. *Neurosci Lett.* 2005 ; 376(1) : 20-3. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.018>
  27. Chu D, Cheng P, Xiong H, Zhang J, Liu S, Hou X. Electroacupuncture at ST-36 relieves visceral hypersensitivity and decreases 5-HT(3) receptor level in the colon in chronic visceral hypersensitivity rats. *Int J Colorectal Dis.* 2011 ; 26(5) : 569-74. <https://doi.org/10.1007/s00384-010-1087-2>
  28. Zhao JM, Chen L, Zhou CL, Shi Y, Li YW, Shang HX, et al. Comparison of Electroacupuncture and Moxibustion for Relieving Visceral Hypersensitivity in Rats with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016 ; 2016 : 9410505. <https://doi.org/10.1155/2016/9410505>
  29. Zhou YY, Wanner NJ, Xiao Y, Shi XZ, Jiang XH, Gu JG, et al. Electroacupuncture alleviates stress-induced visceral hypersensitivity through an opioid system in rats. *World J Gastroenterol.* 2012 ; 18(48) : 7201-11. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7201>
  30. Ma XP, Tan IY, Yang Y, Wu HG, Jiang B, Liu HR, et al. Effect of electro-acupuncture on substance P, its receptor and corticotropin-releasing hormone in rats with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009 ; 15(41) : 5211-7. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.5211>
  31. Wu HG, Jiang B, Zhou EH, Shi Z, Shi DR, Cui YH, et al. Regulatory mechanism of electroacupuncture in irritable bowel syndrome: preventing MC activation and decreasing SP VIP secretion. *Dig Dis Sci.* 2008 ; 53(6) : 1644-51. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0062-4>
  32. Zhou J, Li S, Wang Y, Foreman RD, Yin J, Zhang S, et al. Inhibitory Effects and Mechanisms of Electroacupuncture via Chronically Implanted Electrodes on Stress-Induced Gastric Hypersensitivity in Rats With Neonatal Treatment of Iodoacetamide. *Neuromodulation.* 2017 ; 20(8) : 767-73. <https://doi.org/10.1111/ner.12602>
  33. Huang R, Zhao J, Wu L, Dou C, Liu H, Weng Z, et al. Mechanisms underlying the analgesic effect of moxibustion on visceral pain in irritable bowel syndrome: a review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014 ; 2014 : 895914. <https://doi.org/10.1155/2014/895914>
  34. Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci.* 2003 ; 26(1) : 17-22. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)00006-1](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)00006-1)