

## 만성 통증과 후성유전학에 대한 문헌 고찰

송은모\* · 조홍석\* · 김고운<sup>†</sup> · 조재흥<sup>†</sup> · 박히준<sup>‡</sup> · 송미연<sup>†</sup>

경희대학교 대학원 임상한의학교실\*, 경희대학교 한의과대학 한방재활의학과교실<sup>†</sup>, 경희대학교 한의과대학 침구경락융합연구센터<sup>‡</sup>

### Epigenetic Modification in Chronic Pain: A Literature Review

Eun-Mo Song, K.M.D.\*, Hong-Seok Cho, K.M.D.\*, Koh-Woon Kim, K.M.D.<sup>†</sup>, Jae-Heung Cho, K.M.D.<sup>†</sup>, Hi-Joon Park, K.M.D.<sup>‡</sup>, Mi-Yeon Song, K.M.D.<sup>†</sup>

Department of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University\*, Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Kyung Hee University<sup>†</sup>, Acupuncture and Meridian Science Research Center, College of Korean Medicine, Kyung Hee University<sup>‡</sup>

RECEIVED December 14, 2019

ACCEPTED December 31, 2019

#### CORRESPONDING TO

Mi-Yeon Song, Department of Rehabilitation of Korean Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892, Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 05278, Korea

TEL (02) 440-7576

FAX (02) 440-6238

E-mail mysong@khu.ac.kr

**Objectives** To review the epigenetic modifications involved in chronic pain and to improve individualized intervention for the chronic pain.

**Methods** Focused literature review.

**Results** Significant laboratory and clinical data support that epigenetic modifications have a potential role for development of chronic pain.

**Conclusions** Epigenetic approach may identify mechanisms critical to the development of chronic pain after injury, and may provide new pathways and target mechanisms for future treatment and individualized medicine. (*J Korean Med Rehabil* 2020; 30(1):63-78)

**Key words** Chronic pain, Epigenomics, Histones, MicroRNAs, DNA methylation

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

## 서론»»»»

통증은 실제적 혹은 잠재된 조직 손상이나 이와 동반되는 불쾌한 감각 혹은 정서적 체험으로 정의된다<sup>1)</sup>. 조직 손상으로 나타나는 급성 통증이 손상으로부터 개체를 보호하는 자연적인 방어 기전으로 역할하는 반면<sup>2)</sup>, 3개월 이상 지속되는 만성 통증은 초기 손상이나 상해(염증성 혹은 신경 손상)의 기간 이후에도 지속되어 질병의 부담을 증가시키고 면역계, 정서, 수면 등과 관련된 삶의 질을 악화시키므로 급성 통증과는 다른 이해와 치료적 접근을 요구한다<sup>3)</sup>. 하지만 2000년대 이전까지는 급성 통증과 만성 통증이 발생하는 기전의 차이점이

인지되지 않았고, 만성 통증의 치료에 있어서도 근육, 관절, 인대의 일반적인 조직을 치료 대상으로 보는 한계가 있었으며<sup>4)</sup>, 현재까지도 만성 통증에 행해지는 치료는 뚜렷한 진통 효과를 보이지 못하고 다양한 부작용을 보이고 있다<sup>5)</sup>.

후성유전학(epigenetics)은 DNA 염기서열의 변화 없이 유전자 발현과 형질 변화에 관여하는 기전을 연구하는 학문이다. 후성유전적 변화는 개체와 환경 사이의 역동적인 상호작용으로 나타나게 되는데 모체 내 환경, 독소, 약물, 식이, 스트레스 등의 환경요인이 원인이 되어 DNA 메틸화, 히스톤 변형, RNA 간섭과 같은 후성유전적 과정이 나타난다. 일란성 쌍둥이에서 염증반응

및 만성 통증의 표현형이 다르게 나타나는 것이 발견되고, 후성유전적 변화가 염증성사이토카인 대사, 스테로이드 민감성, 오피오이드 감수성, 신경가소성 등에 중요한 역할을 하는 것이 밝혀지면서 후성유전학적 기전이 만성 통증의 핵심 요인으로 주목되고 있으며, 만성 통증의 기전을 이해하고 치료법을 개발하는데 있어서 후성유전학적 접근이 각광받고 있다<sup>6,7)</sup>.

하지만 만성 통증에 대한 한의학적인 치료의 후성유전적 기전에 대해서는 연구가 없는 실정이다. 이에 저자는 만성 통증이 발생하고 지속되는 기전에서 후성유전이 미치는 영향에 대하여 이론적 배경 및 최신 연구 동향을 고찰하였으며, 이를 통해 향후 침이나 한약 등의 한의학적 치료를 활용한 후성유전학적 실험 연구를 위한 문헌적 근거를 마련하고자 본 연구를 시행하였다.

## 후성유전학»»»»»

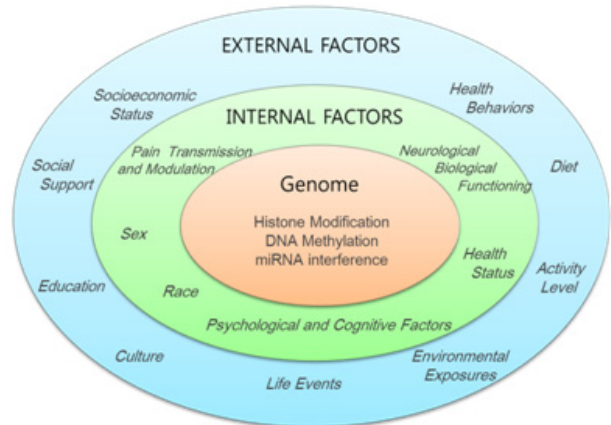
### 1. 후성유전학의 정의

2000년대 초반에 인간 유전자 지도가 완성되면서 질병의 이해와 치료에 획기적인 전기가 마련될 것이라고 기대되었지만, 유전자의 염기서열에 대한 정보만으로는 인간의 다양성과 질병 발생의 개인차를 설명하기에는 부족하다는 것이 밝혀졌다. 이에 환경적인 요인들이 유전자 발현 및 질병 발생에 중요한 역할을 한다는 주장이 주목받기 시작했고, 후성유전학이 중요한 개념으로 대두되었다(Fig. 1). 후성유전학이란 DNA 염기서열의 변화 없이 유전자 활성화와 발현이 변화되는 기전을 밝히고, 다음 세대로 유전되는 현상과 유전자 활성화의 변화를 가역적으로 조절하는 방법을 연구하는 학문이다. 유전자 전사과정에서 유전자 발현을 억제하거나 활성화하는 후성유전적 조절 기전은 DNA 메틸화, 히스톤 변형, RNA 간섭 등의 기전으로 연구되고 있다(Fig. 2)<sup>8)</sup>.

### 2. 후성유전적 조절 기전

#### 1) 히스톤 변형(histone modification)

뉴클레오솜은 4종류의 핵심 히스톤(H2A, H2B, H3, H4)이 2개씩 결합한 히스톤 8량체를 약 146쌍의 핵산 DNA

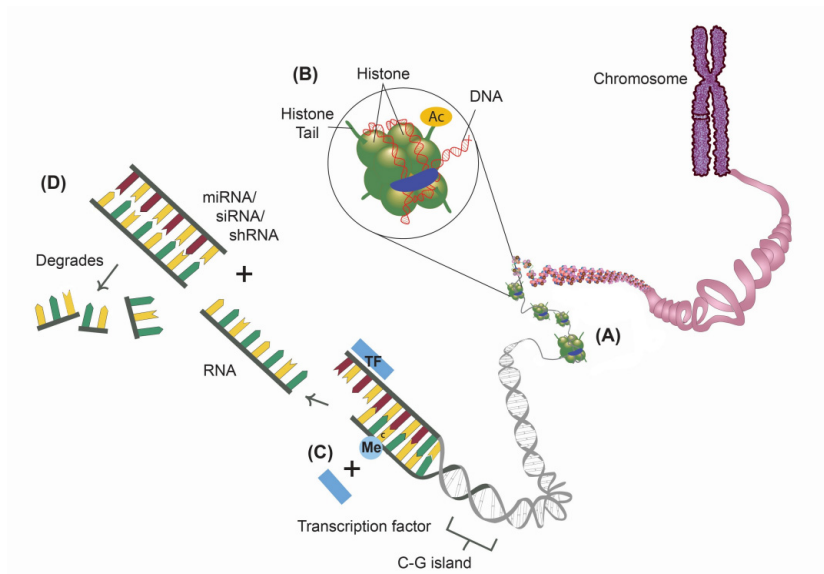


**Fig. 1.** Interactions between environment and genome functioning. Pain experiences or stress can cause molecular changes that could result in epigenetic changes influencing gene expression.

가 감싸고 있는 구조로 되어 있다. 각각의 히스톤 단백질은 구형의 본체와 돌출된 아미노산 꼬리로 구성되는데, 히스톤 변형은 이 꼬리의 아세틸화(acetylation), 메틸화(methylation), 인산화(phosphorylation) 등의 아미노산 변형을 통해 구조를 변화시키고, 그 결과 RNA 중합효소와 전사인자의 접근이 조절되어 유전자 전사과정이 조절된다<sup>9)</sup>. 그 중 잘 알려진 아세틸화는 화학작용이 일어나기 쉬운 구조로 변화시켜서 환경 자극에 반응하여 더 빠르게 유전자 발현을 조절할 수 있다<sup>10)</sup>. 히스톤아세틸화는 리신(lysine, K) 잔기에서 일어나며, 히스톤아세틸전달자(histone acetyltransferase, HAT)는 아세틸기를 결합시키고, 히스톤탈아세틸화효소(histone deacetyltransferase, HDAC)는 아세틸기를 제거하여 유전자 발현을 억제시킨다<sup>11)</sup>.

#### 2) DNA 메틸화(DNA methylation)

DNA 메틸화는 주로 전사 억제와 관련되어 나타나는데, 시토신(cytosine)의 피리미딘 고리 C5에 DNA 메틸기 전달효소(DNA methyltransferase, DNMT)로부터 받은 메틸기가 붙어 5-methyl-cytosine으로 변하는 과정이다<sup>8)</sup>. 염기서열에는 유전자의 전사과정을 조절하는 프로모터 부근에 시토신-구아닌(cytosine-guanine, CpG)이 밀집되어 있는 CpG islands가 존재하며 유전자 조절에 중요한 역할을 수행한다. DNA 메틸화는 주로 CpG islands에서 일어나며 전사 인자들의 접근을 저해하거나 메틸기결



**Fig. 2.** Epigenetic mechanisms. (A) Nucleotide: DNA wraps around histone octamers, (B) Histone modification: histone proteins may be modified by acetylation. The addition of an acetyl group to histone tails generally opens the chromatin structure, facilitating transcription factor binding, and enhancing gene expression, (C) DNA methylation: methylation of cytosine nucleotide in CpG rich sequences prevents the binding of transcription factors and generally silences gene expression. (D) RNA interference: post-transcriptional regulatory mechanisms include shRNA, siRNA and miRNA that bind RNA and induce their degradation. CpG: cytosine-guanine, shRNA: short hairpin RNA, siRNA: small interfering RNA, miRNA: microRNA.

합단백(methyl-binding protein)을 유도하여 전사과정을 방해한다. 특정 유전자 부위의 CpG islands가 디메틸화(demethylation)되면 억제되어 있던 유전자의 발현이 증가하여 세포가 활성화되거나, 비정상적인 기능변화가 일어나게 된다<sup>12</sup>.

### 3) RNA 간섭(RNA interference)

MicroRNA (miRNA), small interfering RNA (siRNA), short hairpin RNA와 같은 비번역 RNA (non-coding RNA)에 의해서도 유전자 발현이 조절될 수 있다. miRNA는 19~24 nucleotide의 길이를 가진 작은 RNA로서, 상보성에 따라 표적 mRNA에 결합하여 번역(translation)과정을 방해하고 직접적인 유전자 산물인 단백질의 생산을 저해하여 유전자 발현을 억제하는 전사 후 조절작용을 한다. miRNA는 또한 RNA 유도형 사일렌싱복합체(RNA-induced transcriptional silencing complex)와 결합하여 타겟 유전자 프로모터 부근의 DNA 메틸화나 히스톤 변형을 통해 유전자의 전사를 억제하기도 한다<sup>13</sup>.

## 만성 통증과 후성유전학»»»»

### 1. 통증의 기전

충분히 강한 기계적 자극이나 열 자극이 피부에 가해지거나, 유해한 화학물질에 노출되면 염증, 신경계의 병리적인 변화, 화학물질들에 의해 말초 감각신경 말단의 유해수용기가 활성화되는데 말초와 중추 신경계에서의 신호 전달에 관여하는 수많은 세포 내외의 분자 전달자(messengers)들에 의해 통증이 매개된다. 신경전달물질, substance P (Sub P), calcitonin gene related peptide (CGRP)와 같은 신경펩타이드, nerve growth factor (NGF)와 같은 신경영양인자, 사이토카인, 지질 등으로 구성된 염증성 물질들은 유해수용기를 자극하거나 수용기의 활성 역치를 낮추어 신경성 염증반응의 개시뿐만 아니라 척수 후각으로의 1차 구심성 신경전달을 유도한다<sup>14</sup>.

말초 감각신경 말단의 유해수용기는 일시적 수용체 전위차 통로(transient receptor potential channel, TrpA, TrpM, TrpV), 나트륨 채널(Nav), 칼륨 채널(KCNK), 산감지 이온채널(acid-sensing ion channels) 등의 이온채

널 무리로 이루어져 있다. 외부 유해자극의 전파는 이러한 이온 채널들의 일시적 활성화로 인한 막의 탈분극으로 시작되며, 활성화 전위가 감각신경세포(A $\delta$ , C-fiber)의 축삭을 따라 후각신경절(dorsal root ganglia)을 지나 척수후각에서 2차 통증투사 뉴런이나 개재뉴런과 시냅스를 이루면서 중추성 경로로 전달된다. 유해수용기가 기계적, 열적, 화학적 자극으로 활성화되면 말초신경의 중추성 시냅스에서는 흥분성 신경전달 물질인 글루타메이트(glutamate)의 분비를 통해서도 정보를 전달한다<sup>15)</sup>.

통증 신호는 척수 후각에서 척수시상로를 따라서 척수상부의 중추신경으로 전달된 후, 뇌간과 시상핵으로 투사되어 말초 유해자극의 정도와 기간과 같은 정보를 전환시키는 2차 구심성 신경전달이 일어나는데, 이 과정에서 시상은 감각정보가 대뇌피질로 이르는 주요 중계소가 된다<sup>16)</sup>. 통증 정보가 척수시상로로 전달되면 시상으로 투사하는 청반(locus coeruleus) 뉴런으로부터 노르에피네프린(norepinephrine)의 분비가 증가하고, 체성 감각피질, 시상하부, 해마로 전달되고, 피질 및 피질하 영역에 전달되어 통각 정보의 획득을 조절한다<sup>17)</sup>.

유해수용성 통증 정보는 뇌의 다양한 영역으로 전달되면서 체성감각피질(somatosensory cortices 1, 2) 등의 감각식별적 측면, 전대상회피질(anterior cingulate cortex, ACC), 편도체중심핵(central nucleus of amygdala, CeA), 섬피질(insular cortex) 등의 감정적 측면, 그리고 전전두엽피질(prefrontal cortex, PFC) 등의 인지적 측면으로 암호화된다. 뇌의 영역 중 수관주위회백질(periaqueductal gray, PAG), 문복측연수(rostral ventromedial medulla, RVM)와 같은 뇌간 부위는 하행성 통증 조절계로 작용한다. 이와 같이 통증감각은 뇌의 다양한 구조들이 활성화된 결과로 인식된다<sup>18)</sup>.

대뇌는 신체로부터 수동적으로 통증 정보를 받아들일 뿐만 아니라 뇌간으로부터의 하행성 투사를 통해 척수에 영향을 줌으로써 능동적으로 감각신호 전달을 조절할 수도 있다<sup>19)</sup>. 하행성 통증 조절계는 전전두엽피질(PFC), 전대상회피질(ACC), 뇌섬(insula), 편도체(amygdala), 수관주위회백질(PAG), 문복측연수(RVM) 등을 포함하며, 이 영역들의 조직화된 활성화로 작동한다<sup>20)</sup>.

하행성 통증 조절계는 통증 억제 및 촉진 효과를 모두 가지고 있다<sup>21)</sup>. 전통적으로 하행성 통증 조절계는 통증을 억제하는 기전으로 인식되었지만 수관주위회백

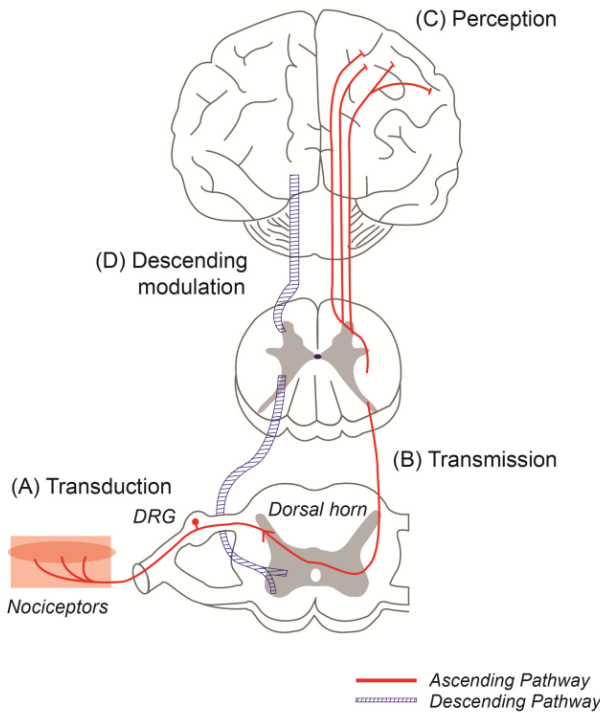
질(PAG)로부터 문복측연수(RVM)로의 투사를 통해 말초로부터의 통증 정보가 척수로 전달되는 과정을 강화하여 통증을 촉진시킬 수도 있다는 것이 밝혀졌다<sup>22)</sup>.

하행성으로 투사되는 섬유 말단에서 분비되는 다양한 신경전달물질들은 유해자극에 대해 삼차신경뇌간복합체와 척수의 유해수용성 신경이 반응하는 것을 차단함으로써 통증 전달을 억제한다. 노어아드레날린(noradrenalin)과 세로토닌(serotonin)은 하행성 투사 신경의 말단에서 분비되는 대표적인 억제성 신경전달물질이며, 유해수용성 전달의 촉진을 증진시키는 내인성 물질인 다이노핀(dynorphin)은 신경활성물질로서 감각정보를 증폭시킨다<sup>23)</sup>. 신경전달물질인 감마아미노낙산(gamma-aminobutyric acid, GABA) 또한 척수 통각 뉴런의 하행성 억제를 촉진시키는 작용을 한다<sup>24)</sup>.

하행성 억제계에 작용하는 신경전달 물질들은 하행성 전달로를 구성하는 거의 모든 신경세포에서 발견되는 오피오이드 수용체를 통해 감수된다. 척수 후각의 신경세포 및 수관주위회백질(PAG) 등에 위치한 오피오이드 수용체들은 오피오이드 진통제나 내인성 진통물질(endorphin, enkephalin, dynorphin)에 의해 자극을 받으면 통증 과정을 억제하고 진통 작용을 나타낸다(Fig. 3)<sup>25)</sup>.

## 2. 만성 통증의 후성유전적 기전

유해 자극이 가해지는 동안 나타나고 빠르게 사라지는 급성 통증과 달리, 만성 통증은 초기 손상이나 상해 기간이 경과한 후에도 지속되는 통증을 일컫는다<sup>3)</sup>. 만성 통증은 말초조직 손상 후 발생한 염증(염증성 통증)이나 신경병증성 통증이 세포 및 분자 수준에서 지속적으로 적응하여 통각 과민성이 유지되어 발생하게 된다. 만성 통증은 통증 유도에 요구되는 역치의 감소로 특징지어지며, 무해한 자극으로 유발되는 이질통(allodynia), 유해자극에 대한 과민 반응인 통각과민(hyperalgesia) 등이 있다<sup>26)</sup>. 성인 5명중 1명에게서 나타날 정도로 높은 빈도로 나타나는 만성 통증은 통증뿐만 아니라 삶의 질, 정서, 수면을 저해하여 개인적, 사회적 어려움을 초래할 수 있다<sup>27)</sup>. 하지만 만성 통증에 대한 현재의 치료는 진통 효과나 부작용 면에서 뚜렷한 한계를 보이고 있는데, 이는 급성 통증과는 다른 만성 통증의 기전에 대한 이해가 부족하기 때문이다<sup>3)</sup>.



**Fig. 3.** Diagram of pain process. (A) Transduction: nociceptors detect stimulation and convert it to electrical signals, (B) Transmission: neurons transmit these electrical signals to pain-processing structures in the spinal cord and brain, (C) Perception: the signals are conveyed to the various brain regions, where conscious perception of pain occurs, (D) Modulation: the signals can be amplified or decreased in the transmission pathway by descending modulation, causing enhancing or reducing pain sensation. DRG: dorsal root ganglia.

통증 및 약물에 대한 진통반응에 나타나는 개인 간의 가변성과 급성 통증에서 만성 통증으로 발달하는 개인차는 통증에 대한 유전적 시각을 지지하지만<sup>28)</sup>, 통증 관련 표현형에 대한 유전적 기초에 대해서는 논란이 많다<sup>29)</sup>. 유전 연구와 표현형 사이의 불일치는 DNA 염기서열과는 다른 독립적인 요인이 있음을 시사하며, 이런 독립적인 경로, 단백질, 기전들이 바로 후성유전학 분야의 연구주제가 된다<sup>30)</sup>.

만성 통증에서 나타나는 말초 및 중추신경계의 장기적인 변화에 후성유전적 과정이 개입하는 근거는 만성 통증의 시작과 유지에 신경 가소성과 장기기억 형성 과정이 매우 중요하게 작용하는데, 이 과정 역시 후성유전적 기전이 중요하게 작용한다는 점이다<sup>31)</sup>. 또한 만성 통증 발생에 핵심적인 염증성 사이토카인 대사, 글루코코르티코이드 수용체와 스테로이드 반응, 오피오이드

수용체와 감수성, 글루탐산디카르복실라제65(GAD65) 뿐만 아니라, NGF, brain derived neurotrophic factor (BDNF) 등의 신경영양인자나 mitogen-activated protein kinase (MAPK)와 같은 전달경로의 변화 역시 후성유전적 변화와 관련이 있기 때문이다<sup>32,33)</sup>.

만성 통증에 대한 후성유전학적 접근은 만성 통증의 기전에 대한 폭넓은 이해를 도울 수 있으며, 결과적으로 새로운 맞춤 치료의 개발에도 중요한 역할을 할 것으로 기대된다. 만성 통증 과정에서 나타나는 후성유전적 기전은 감각신경 말단의 유해수용기 및 후각신경절의 감작(sensitization)과 같은 말초성 감작, 척수 후각의 시냅스 및 척수신경의 중추성 감작, 대뇌의 활성화 및 하행성 통증 조절계의 변화로 살펴볼 수 있다.

### 1) 구심성 신경전달 경로에서의 감작

#### (1) 말초신경계의 감작

손상으로 인한 급격한 말초 환경의 변화는 후성유전적 기전이 작동하기 좋은 환경이 된다<sup>30)</sup>. 실제로 세포 손상 후 후각신경절에서 1,000 종류 이상의 유전자가 활성화되는 것이 관찰되었다<sup>34)</sup>. 만성 통증의 발생 과정에서 통증신호 전달 체계의 감작은 매우 중요하다. 말초 조직에서 통증이 증폭되는 첫 번째 기전은 말초성 감작으로 통증 역치의 감소와 감각신경섬유 말단의 반응성 증가로 나타나며, 손상이나 질병으로 인해 말초 조직에서 분비되는 매개체들과 염증반응, 유해수용기와 후각신경절의 감작이 관여한다<sup>35)</sup>.

조직 손상이 면역 세포를 활성화시키고, 다양한 사이토카인과 염증 촉진 인자들(NGF, prostaglandin)의 생산을 자극하며, 그 결과 신경세포 종말의 유해수용기가 활성화된다<sup>36)</sup>. 활성을 띠는 유해수용기 말단에서 Sub P, CGRP과 같은 신경전달물질들이 분비되어 혈관이 확장되고, 단백질과 체액이 근처 공간으로 누출되어 신경염증이 발생한다. 유해수용기 근처에 이러한 변화가 나타나면 Aδ와 C섬유의 활성이 증가하는 말초성 감작이 발생한다<sup>37)</sup>.

말초성 손상이나 염증 반응의 과정에서 nuclear factor kappa B (NF-κB)와 같은 전사인자들이 활성화되어 후성유전적 반응을 개시하고, 시냅스 연결과 장기적 통증 형성에 관여하는 다양한 유전자들의 발현을 조절하고 지속적인 변화를 유도한다<sup>38)</sup>.

NGF 등의 신경영양인자는 전사와 번역 과정에서 통증과 관련된 유전자의 발현을 조절한다. 이들은 MAPK를 통해 유해수용기의 수용체, 이온 채널의 발현을 비정상적으로 조절하며, 후각신경절의 신경세포 집단에 작용하여 BDNF와 같은 신경영양인자의 분비를 자극하여 유해감각의 흥분성을 장기적으로 증가시킨다<sup>39)</sup>.

면역세포들은 프로스타노이드(prostanoids), 사이토카인, NGF, 케모카인 등 통증 촉진 인자들의 재료로서 통증의 말초성 감각에 중요하게 작용하는데, 면역세포의 중요성은 염증성 통증뿐만 아니라 신경병증성 통증의 감각에서도 나타난다<sup>36,39)</sup>.

말초 감각에서는 또한 STAT3, MAPKs와 같은 신호 전달체계를 통한 전사조절이 중요한데 말초 조직으로부터의 유해자극이 지속되면 시냅스로부터 신경세포의 핵 안으로 진입하는 매개체들이 증가하여 전사를 촉진한다. 후각신경절에 존재하는 감각신경의 세포체와 위성세포와의 간극연접(gap junction)이나 neutrophils, T-cell과 같은 비신경세포들의 개입으로 후각신경절에서 일탈적인 흥분이 증폭된다<sup>35)</sup>.

RE-1 silencing transcription factor (REST=neuron restrictive silence factor)는 일차 뉴런 기능에 관여하는 약 2,000여개의 유전자에 있는 특정 프로모터 시퀀스인 RE-1 element를 인지하는 억제성 전사인자로 HDAC, 탈메틸효소(demethylases), 그리고 methyl CpG binding protein 2 (MeCP2) 등의 타겟유전자를 억제한다<sup>40)</sup>. 신경병증성 통증모델의 후각신경절에서 REST 발현이 장기적으로 증가하고 이와 관련된 MOR, Nav1.8, Kv4.3 등 통증 관련 유전자들의 발현이 억제되었다<sup>41,42)</sup>.

## (2) 중추신경계의 감각

통증 관련 신호의 증폭이 일어나는 두 번째 단계는 바로 척수에서 일어나는 중추성 감각으로 감각 정보를 뇌로 전달하는 척수의 투사신경 단위에서 유해하거나 무해한 자극에 모두 감수성이 증가한다. 1차 구심성 신경 섬유 중추성 말단과 척수 신경 사이의 시냅스는 주로 글루타메이트에 의해서 매개되며 Sub P, CGRP, BDNF 등의 물질들에 의해서도 조절되는데, 이를 통해 시냅스의 장기강화(long-term potentiation, LTP) 뿐만 아니라 척수 후각의 신경세포 및 비신경세포의 흥분을 모두 조장하여 중추성 감각에 이른다. 이 두 과정의 촉매 역할을 하는 것은 척수 시냅스 후의 N-methyl-D-aspartate인데 Ca<sup>2+</sup>

이온을 세포 내로 유입시켜서 시냅스 후 흥분이 강화되며, prostaglandin E<sub>2</sub>, NO를 생산하는 cyclooxygenase-2 (COX-2), nitric oxide synthase가 활성화되어 역행성 작용으로 척수후각의 1차 구심성 신경 말단으로부터 신경전달물질의 분비를 촉진시킨다<sup>43)</sup>.

중추 신경에서 MAPKs extracellular regulated kinase, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 등은 시냅스로부터 세포핵으로 작용하여 cAMP response element-binding protein (CREB)의 활성을 유도하는데, CREB는 COX-2, TRPV1, Ca<sup>2+</sup> 채널 등 통증과 관련된 다양한 유전자들의 발현을 촉진시킨다. 중추 신경에서의 유전자 전사는 또한 MeCP2와 같은 전사 억제자의 발현에 의해서도 조절된다<sup>44,45)</sup>.

중추성 감각에서는 신경교세포가 핵심적인 작용을 한다. 신경손상 후에 1차 구심성 섬유 말단에서 분비되는 케모카인(CCL2, CXCL1) 등은 미세교세포의 수용체를 활성화시키고, p38 MAPK 신호전달 경로를 유도하여 BDNF, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 등 다양한 매개 물질들을 합성, 분비하고, 신경세포의 기능을 변화시켜서 신경전달물질의 분비나 수용체의 활성을 촉진시킨다. 만성 통증에서는 또한 성상교세포도 글루타메이트와 같은 흥분성 아미노산을 증가시키고 억제성 신경전달물질인 GABA를 저하시켜서 시냅스를 강화시킨다<sup>35)</sup>.

### ① 히스톤 변형

히스톤 아세틸화를 통한 전사 활성화는 통증 과정에 관여하는 염증반응이나 장기 강화(LTP) 측면에서 나타났다<sup>46,47)</sup>. 신경병증 및 염증성 만성 통증 모델의 척수에서 통증 촉진 유전자들의 히스톤 아세틸화가 관찰되었다<sup>7)</sup>.

말초신경 손상으로 유발된 신경병증성 통증 모델의 손상된 신경에서 hyperacetylation of H3 at Lys 9 (H3K9)가 발견되었다<sup>48)</sup>.

신경병증성 통증모델에서는 히스톤의 메틸화가 관찰되었는데, 척수의 성상교세포에서 통증 감각에 중요한 염증 촉진성 사이토카인인 monocyte chemotactic protein-3 (MCP-3)의 발현이 증가하였고, MCP-3 유전자 프로모터에서 Lys27 H3 trimethylation의 감소가 관찰되었다<sup>49)</sup>.

염증성 통증 모델에서도 염증반응과 관련된 통증의 만성화 기전에 히스톤 아세틸화가 관여한다. HDAC 억제제(HDAC inhibitor, HDACis)의 진통작용에 사이토카



인과 같은 염증 촉진 매개체들의 발현 억제가 동반되었다. 반대로 염증 촉진 매개체들을 수용체에 결합시킨 결과 NF- $\kappa$ B의 subunit인 p50, p65가 작용하여 다양한 염증 촉진인자들에서 히스톤 H4 아세틸화가 관찰되었다<sup>50,51</sup>). 히스톤 아세틸화 뿐만 아니라, NF- $\kappa$ B subunit의 아세틸화도 척수에서의 중추성 감각과 관련된 장기적 변화에 관여하며, mGlu2 수용체 기능을 통해서 내인성 통증조절계에도 영향을 준다. 배양된 후각신경절에 아세틸화제인 L-아세틸카르니틴(L-acetylcarnitine, LAC)을 주입한 결과 p65/Rel-A의 아세틸화가 강화되었으며, 신경병증성 통증 모델에 LAC를 투여한 결과 척수 후각에서 mGlu2/3 수용체가 증가하는 기전과 함께 진통작용을 보였는데, 이는 NF- $\kappa$ B 경로를 통해 중개되었고, 특히 NF- $\kappa$ B subunit의 아세틸화에 의존적으로 나타났다<sup>52,53</sup>).

하행성 조절계에 대한 후각신경절의 적응 과정에도 히스톤 아세틸화가 관여한다. 신경병증성 통증 모델의 후각신경절에서 MOR ( $\mu$ -opioid receptor)의 발현과 Nav1.8채널의 발현이 감소하였는데, 이는 NRSE 프로모터II 부위의 H4 아세틸화 강화, MOR-NRSE와 Nav1.8-NRSE-2의 H3, 4 아세틸화 감소, Nav1.8-NRSE-1의 H3 아세틸화 증가 등과 같은 현저한 히스톤 변형과 동반되었다<sup>41,54</sup>).

## ② DNA 메틸화

후각신경절과 척수에서 DNA 메틸화를 통해 통증 관련 유전자의 전사가 조절되는데 직접적으로 DNA 결합 단백질을 표적 부위로부터 제거하거나, 간접적으로 MeCP2의 작용을 통해서 통증에 관련된 전사과정을 조절한다<sup>55</sup>).

염증성 통증 모델에서 척수 표면 후각의 층판(lamina I, II)에서 인산화된 MeCP2가 증가하여 억제되었던 유전자들의 발현이 증가하였다<sup>56</sup>). 신경병증성 통증 모델에서 HDAC의 발현이 변화하는데 이 변화는 MeCP2의 영향으로 나타났다<sup>57</sup>).

몇몇 연구에서 DNA 메틸화 과정을 통해 후성유전적으로 발현이 조절되는 통증 유전자가 밝혀졌는데, 추간판의 퇴행성 변화 및 만성 요통에서 SPARC 유전자 프로모터의 메틸화 증가<sup>58</sup>), 통증성 구강암 환자의 조직 생검에서 endothelin-1B 수용체 유전자 프로모터의 메틸화 증가가 보고되었다<sup>59</sup>).

## ③ miRNA

말초 및 중추신경계에서 miRNA는 통증과 관련된 유

전자의 발현을 조절하며 만성 통증 상태에서는 miRNA의 비정상적인 유전자 발현이 관찰된다<sup>60</sup>).

감각신경에서 miRNA의 기능을 알기 위해서 후각신경절에서 miRNA의 생성에 관여하는 효소인 dicer를 제거했을 때, Nav1.8채널, P2X3 수용체 등 통증과 관련된 mRNA 전사물이 감소하였고, 통증 모델에서 염증성 통증 행동의 감소가 관찰되었으며, 1차 구심성 통증 경로에서 miRNA가 손상으로 인한 장기적인 만성 통증을 유도하는 것을 확인할 수 있었다<sup>61</sup>).

염증성 통증 모델의 척수 후각에서 miR-124a의 발현이 저하되면서 miR-124a의 통증 관련 타겟 유전자의 MeCP2와 동반하여 염증 촉진 표지 유전자들도 하향조절되면서, 항염작용을 통해 염증성 통증을 억제하는 것으로 나타났다<sup>62</sup>).

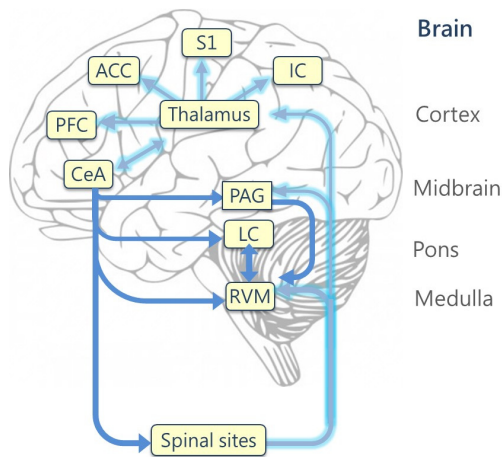
염증 반응은 염증성 통증뿐만 아니라 신경병증성 통증의 만성화에도 중요하게 작용하는데 후각신경절에서의 miR-21의 증가에 케모카인, 사이토카인과 같은 염증 촉진 인자들이 작용하였고, 동반하여 HDAC, HAT의 활성도 조절되었다<sup>63</sup>).

만성 통증 상태의 척수에서 관찰되는 미세교세포(microglia)의 저하는 지속되는 통각과민과 연관이 있는데 염증성 및 신경병증성 모델에서 miR-124의 척수강내 주입으로 통각과민이 감소하고 미세교세포/대식세포의 수준이 회복되었다<sup>64</sup>).

척수에서 통증 감각과 관련된 장기적 변화는 시냅스 전달의 변화에 의해 유도된다. 척수의 VGCC Cav1.2는 만성 통증과 관련된 장기 강화에 관여한다고 알려져 있는데<sup>65</sup>), 신경병증성 통증 모델에서 척수 후각의 VGCCs L-type Cav1.2subunit의 증가가 miR-103 감소와 동반되었다<sup>66</sup>). voltage-gated sodium channel (VGSC)의 활성 변화는 miR-7a, miR-96와 관련된 것으로 나타났다<sup>67,68</sup>).

## 2) 대뇌의 가소성 및 활성 변화

만성 통증의 시작과 유지에는 유해자극을 척수와 뇌에 암호화시키는 신경가소성이 중요하게 작용하며, 학습, 기억, 시냅스 가소성을 조절하는 후성유전적 과정이 개입한다. 만성 통증 상태에서 인식, 학습, 동기부여, 정서 조절에 관여하는 대뇌영역의 신경망과 신경 활성에 후성유전학적 변화가 나타나는 것이 관찰되었다(Fig. 4, Table I)<sup>69</sup>).



**Fig. 4.** Changes of structures in supraspinal pathway in chronic pain state. (I) Brain network: a network of cortical and subcortical area involved in processing nociceptive signals and the pain sensation. (II) Involved brain regions : Amygdala (CeA), PFC, ACC, sensory motor cortices (S1, S2), IC, thalamus, PAG, and RVM. (III) In chronic pain patients, these structures display abundant changes in fMRI BOLD signal, interconnectivity, and top-down modulating of spinal signals by descending pathway. CeA: central nucleus of amygdala, PFC: prefrontal cortex, ACC: anterior cingulate cortex, IC: insular cortex, LC: locus coeruleus, PAG: periaqueductal gray, RVM: rostral ventromedial medulla.

급성 통증은 시상, 뇌섬, 전대상회피질(ACC), 전전두엽피질(PFC), 체성감각피질부(S1, 2)의 활성을 변화시키는 데<sup>18,70)</sup>, 만성 통증도 이와 마찬가지로 다수의 뇌영역 연결성 변화, 회백질 및 백질 영역 밀도의 극적인 변화가 나타났다<sup>71)</sup>. 또한 만성 통증에서는 정서, 인지와 관련된 뇌영역의 활성이 추가적으로 변화하였으며<sup>72)</sup>, 척수에 대한 하행성 조절계에서도 신경 활성의 장기적 변화가 나타났다<sup>73)</sup>.

대봉선핵(nucleus raphe magnus, NRM)은 문복측연수(RVM)의 일부로서 수관주위회백질(PAG)로부터 흥분성 신호를 전달받는다. 수관주위회백질(PAG)이 흥분하면 대봉선핵(NRM)의 이상조절이 나타나고 반대로 척수 후각으로 세로토닌의 전달이 일어난다<sup>23)</sup>. 하행성 조절은 대봉선핵의 활성 패턴에 따라 촉진성 혹은 억제성 조절이 가능한데, 이 경로의 활성화 변화가 통증 경험에 영향을 주며, 바로 이 변화에 후성유전적 기전이 관여한다<sup>21)</sup>.

(1) 히스톤 변형

만성 통증에서 히스톤 아세틸화를 통한 전사 활성은

**Table I.** Epigenetic Mechanisms Associated with Chronic Pain

Region	Epigenetic mechanism	Pain model	Results	Reference number
<b>Brain</b>				
PFC, AMY	Global DNA methylation	↑ SCL (mice)	Magnitude of nociceptive sensitization	77
PFC	miR-155, miR-223	↑ Inflammatory pain (mice)	miRNA changes in inflammatory pain	79
NAc	miR-200, miR-429	↓ PNL (mice)	Dysfunction of mesolimbic circuitry	78
NRM	HDAC1, 2, and 4	↑ Inflammatory & neuropathic pain (rat)	Suppression of <i>Gad2</i> transcription & disrupted GABA synaptic inhibition	74
<b>Spinal dorsal horn</b>				
	Phosphorylation of MeCP2	↑ Inflammatory pain	Magnitude of nociceptive sensitization	56
	H3K27me3	↓ SNL (mice)	Chemokine activation (MCP-3 expression)	49
	HDAC1	↑ SNL (rat)	Hyperalgesia and allodynia	80
	HDAC2	↑ Inflammatory pain (mice)	Thermal hyperalgesia	81
	miR-124a	↓ SCI (mice)	Regulation of proinflammatory marker genes	62
	miR-103	↓ SNL (rat)	Regulation the expression of Ca <sub>v</sub> 1.2-LTC	66
<b>DRG</b>				
	miR-21	↑ SCI (mice)	Allodynia and hyperalgesia	63
	miR-134	↑ Inflammatory pain (rat)	Upregulation of μ-opioid receptor	82
	miR-7a	↑ SNL (rat)	Increases in VGSCs	67
	miR-96	↓ CCI (rat)		68

PFC: prefrontal cortex, AMY, amygdala, SCL: sciatic nerve ligation, miRNA: microRNA, NAc: nucleus accumbens, PNL: partial nerve ligation, NRM: nucleus raphe magnus, HDAC: histone deacetyltransferase, GABA: gamma-aminobutyric acid, MeCP2: methyl cytosine-guanine binding protein 2, H3K27me3: Lys27 H3 trimethylation, MCP-3: monocyte chemoattractant protein-3, HDAC: histone deacetyltransferase, DRG: dorsal root ganglia, SCI: spared nerve injury, CCI: chronic constriction injury, VGSC: voltage-gated sodium channel.



통증 과정에 관여하는 염증 반응이나 시냅스 가소성과 관련된 장기 강화(LTP)의 측면에서 나타났다<sup>46,47</sup>.

대봉선핵(NRM)에서 정상적인 상태에서는 GAD65 유전자인 GAD2 프로모터 부위가 아세틸화 되어서 GAD54의 발현이 촉진되고, GABA의 억제작용이 강화되어 통증이 억제된다. 염증성 통증 모델에서는 GAD2 프로모터의 H3 아세틸화가 저하되고, GAD54 발현이 억제되어, GABA 억제가 약화되어 통증이 증가하였다. 이런 변화는 HDACis인 Tricostatin A 치료로 회복되었다<sup>74</sup>.

GAD65의 아세틸화는 염증성 통증뿐만 아니라, 신경병증성 통증 모델에서도 핵심적인 작용을 했는데, 하행성 조절 기전에서 히스톤 아세틸화와 관련된 시간 의존적인 GAD65의 감소가 문복측연수(RVM)에서 관찰되었다<sup>75</sup>.

전전두엽피질(PFC)은 뇌의 통증 매트릭스의 일부로 우울증과 불안장애와도 관련된 부위이다. 아세틸화제인 LAC는 동물모델에서 우울증 행동 양상을 감소시켰으며, 전전두엽피질(PFC)에서 mGlu2의 발현을 증가시켰다. LAC로 유도된 mGlu2의 발현 증가는 NF- $\kappa$ B의 억제에 민감성을 보였으며, GRM2 (mGlu2 gene) 프로모터 부위의 아세틸화 증가(H3K27 acetylation)와 관련되었다. 전전두엽피질(PFC)에서 GRM2 발현 조절과 관련된 아세틸 유도 기전은 만성 통증과 우울증에서 공통적으로 나타나는 후성유전적 변화로서, 만성 통증으로 유발된 뇌의 후성유전적 변화가 기분, 수면 조절과 관련된 뇌 부위 신경활성을 저해하고 우울증과 수면장애를 유발할 수 있음을 보여준다<sup>76</sup>.

## (2) DNA 메틸화

신경병증성 통증 모델에서 전전두엽피질(PFC)과 편도체(amygdala)에서 DNA 메틸화가 전반적으로 감소했는데 이 변화에 기계적, 열적 민감도도 관련이 있었다<sup>77</sup>.

측좌핵(nucleus accumbens, NAc)은 중간뇌변연보상 경로(mesolimbic reward pathway)로 대뇌의 보상중추에 해당되며, 약물 남용과 기분장애와 관련된 부위이다. 신경병증성 통증 모델의 NAc에서 DNMT3a의 증가가 관찰되었고, miR-200b, miR-429의 감소도 동반되었다<sup>78</sup>.

## (3) miRNA

염증성 통증 모델 쥐의 PFC에서 miR-155와 mi-223의 발현이 증가하는 것이 관찰되었다<sup>79</sup>. 만성 통증이 뇌의 보상중추에서 일으키는 후성유전적 변화에는 miR-200b, miR-249이 관여하는 것으로 알려졌다. 좌골신경을 손

상시킨 신경병증성 통증 쥐 모델의 NAc에서 miR-200b, miR-429가 감소하였고, 이들의 타겟인 DNMT3a의 증가가 관찰되었다. 이를 통해 만성 통증, 만성 사회성 스트레스, 약물 남용 등이 결과적으로 NAc의 후성유전적 변화를 촉진시킴을 알 수 있다<sup>78</sup>.

## 3. 후성유전적 기전에 기반한 치료적 접근

만성 통증의 후성유전학적 기전이 DNA 메틸화, 히스톤 변형, miRNA 등의 가역적인 변화로 이뤄지므로 이 변화를 되돌림으로써 증상의 완화나 질병의 개선에 도움을 줄 수 있다고 기대할 수 있다<sup>80-82</sup>. 후성유전적 변형이 중요하게 작용하는 암치료 영역에서 후성유전적 기전을 타겟으로 하는 많은 약물들이 현재 임상시험 중이며, 이 중 Food and Drug Administration의 승인을 받은 약물도 있다. 만성 통증의 발생 및 유지에 있어서도 유전자 발현의 변화가 매우 중요하게 작용하며 후성유전적 기전이 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀지고 있다. 통증 치료를 위해서 HDACis, DNMT 등의 후성유전적 기전으로 작용하는 치료제들의 진통효과가 연구되어 치료약물 및 건강보조식품으로 활용되고 있다(Table II)<sup>30,83</sup>.

하지만 HDACis와 DNMT이 작용하는 타겟이 전신에 다양하게 존재하기 때문에 비특이적인 작용으로 인한 신경독성과 같은 심각한 부작용을 낳을 수 있다는 우려가 있다. 앞으로 특정 타겟 유전자에 선택적으로 작용하는 후성유전적 치료제의 개발이 필요하다. miRNA는 비교적 작은 범위의 mRNA 타겟을 대상으로 작용하기 때문에 비교적 좁은 범위의 타겟 유전자의 변화를 통한 진통효과를 가질 것으로 기대되고 있다<sup>84</sup>.

## 한의학과 후성유전학»»»»

### 1. 한의학 치료에 대한 후성유전학 연구

침치료의 후성유전적 기전을 살펴본 연구는 주로 동물모델에서 심혈관계질환에 대해 시행되었다. 심근허혈 동물 모델에서 침치료(내관혈)를 통해 VEGF 유전자, RAS, p38 MAPK 등의 히스톤 아세틸화(H3K9)가 관찰되어 후성유전적 기전을 통해 혈관신생 작용을 촉진하

**Table II** Epigenetic Drugs and Their Mechanisms

Epigenetic mechanism	Drugs	Action	Clinical use	Comments
HDAC inhibitor	Valproic acid	Inhibits class I, II HDAC	Seizure, pain	Effective for migraine prophylaxis
	Givinostat	Inhibits class I, II HDAC	JIA	Effective in human arthritis trial
	TSA	Inhibits class I, II HDAC Enhances MOR transcription	Laboratory only	Produces analgesia in animal models
	SAHA	Inhibits class I HDAC	Laboratory only	Produces analgesia in animal models
DNA methylation	Glucosamine	Prevents demethylation of IL-1 $\beta$ gene promoter	Arthritis pain	Common clinical use
	Valproic acid	Induces demethylation of Reelin promoter	Seizure, pain	Reelin modulates NMDA function and pain processing
	L-methionine	Induces methylation at glucocorticoid receptor promoter gene	Dietary supplement	Alters experimental stress response Dietary supplement for arthritis
RNA interference	siRNA to NMDA receptors subunits	Gene silencing of NR1, NR2 subunits of NMDA	Experimental	Produces analgesia in animal models
	siRNA to P2X3	Gene silencing of P2X3	Experimental	Produces analgesia in animal models No neurotoxicity with intrathecal use
	siRNA to TNF- $\alpha$	Gene silencing of TNF- $\alpha$	Experimental	Produces analgesia in animal models

HDAC: histone deacetyltransferase, JIA: Juvenile idiopathic arthritis, TSA, tricostatin A, MOR:  $\mu$ -opioid receptor, SAHA: Suberoylanilidehydroxamic acid, NMDA: N-methyl-D-aspartate, siRNA: small interfering RNA, TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ .

는 것으로 나타났다<sup>85</sup>). 고혈압 동물 모델에서 침치료(태충혈) 후에 miR-339, miR-145가 변화하였고, P12 세포주의 NGF에서 sirtuin2 단백질의 발현이 변화했다. 또한 침치료 후 연수(medullas)에서 항산화 효소의 발현이 증가하였는데, miR-339, miR-223가 동반 증가하여 후성유전학적인 산화스트레스 조절을 통한 항고혈압 작용의 가능성을 제시했다<sup>86</sup>).

안정형 협심증 동물 모델에서 침치료(내관혈)를 통해 sirtuin2 단백질의 발현이 변화했는데, 이는 miR-339의 직접적인 타겟으로 관찰되었고, NF- $\kappa$ B나 FOXO-1의 아세틸화로 매개되었다<sup>87</sup>). 또한 안정형 협심증 환자 60명을 대상으로 한 이중 맹검 무작위 배정 임상연구에서 침치료(내관혈)를 통해 말초 호중구에서의 유전자 발현 및 히스톤 변형(H3K4me1, H3K27ac) 등의 후성유전적 변화와 심혈관 보호 효과를 평가할 예정이다<sup>88</sup>).

한약치료의 후성유전적 기전을 살펴본 연구는 후성유전적 변형과 관련된 효소(HDAC, DNMT 등)와 상호작용하는 한약재들을 모니터링한 연구가 있었다. 중의학 한약재 3,294종 중에서 29.8%가 폴리콤유전자군(polycomb group genes)이나 MeCP2와의 작용 및 miRNA 조절 작용을 통해서, 36%가 히스톤변형을 통해서 후성유전적

조절을 하는 것으로 나타났다<sup>89,90</sup>).

암의 치료에서 한약 추출물, 단미, 복합제를 통틀어 13종(berberine, curcumin, matrine, camptothecin, resveratrol, ginsenoside, luteolin, isoflavone, ganoderma spore lipid, coptidisrhizoma, panax notoginseng saponins, mistletoe lectin-I, honokiol)이 항암 작용을 보였고, miRNA 변화와 타겟 유전자의 발현 변화가 관찰되었다<sup>91</sup>).

당뇨 동물 모델에 2주간 berberine 성분을 함유한 한약 복합추출물(황기, 황련, 금은화)을 투여한 결과 혈당 조절, 인슐린 저항성, 지방 변성, 간세포 재생의 효과가 관찰되었다. 간조직에서는 miR-1, miR-21, miR-29a, miR-29b, miR-122, miR-150의 발현이 변화하였고, 에너지 대사, 세포 주기, 특히 지질 대사와 산화와 관련된 유전자와 단백질의 발현 변화가 관찰되었는데, 이것이 부분적으로는 miRNA의 변화에 의한 것으로 관찰되었다<sup>92</sup>).

## 2. 만성 통증에 대한 침치료의 효과와 단백질 분석 연구

통증 상태에서는 신경전달물질, 뉴로펩타이드, 신경영양인자, 염증인자 등 신경세포의 사망과 재생과 관련된

수많은 유전자와 단백질의 발현이 변화한다<sup>93</sup>). 침치료의 효과는 세포 활성, 유전자 발현 변화 등을 통해 이뤄지며, 다양한 뇌부위의 기능적 반응을 통해 매개된다<sup>94,95</sup>). 현재까지 만성 통증에 대한 침치료의 효과를 후성유전적으로 분석한 연구는 없었으며, 단백질 및 유전자 분석 연구가 진행되고 있다.

다양한 통증 조건에서 해마(hippocampus)의 형태와 유전자 발현이 변화한다고 알려져 있다. 쥐의 편측 좌골신경에 만성 신경병증성 통증을 유발한 후 12주간 전기침치료(족삼리, 양릉천)를 시행한 결과 감소되었던 열적 통증 역치가 회복되었고, 해마에서 신경세포의 세포과정에 관여하는 시스틴(cysteine) 대사, 발린, 류신, 이소류신 저하, MAPK signaling과 관련된 19종의 단백질 발현이 변화하였다. 이를 통해 아미노산 대사, MAPK 활성화와 관련된 해마의 단백질 발현 변화가 침치료의 진통효과를 매개한다는 것을 알 수 있다<sup>96</sup>).

시상하부는 신경세포의 신호전달과 HPA axis의 기능 이상에 중요한 역할을 하며, 하행성 조절계의 핵심이자, 침자극에 반응하여 활성화되는 것으로 알려져 있다. 만성 신경병증성 통증 동물 모델에 12회의 전기침치료를 시행한 결과 감소되었던 열적 통증 역치가 회복되었고, 유전자 전사변화(산화환원 작용, 단백질 결합), 당분해, 당산생, 6탄당 물질대사와 관련된 17종의 시상하부 단백질의 발현이 변화하였다. 이는 시상하부의 당대사가 침치료의 기전에서 중요하게 작용함을 암시한다<sup>97</sup>).

재발성 통증은 통증 기억을 유발하며, 전대상회피질(ACC)의 CREB 인산화와 관련된다. 침치료가 통증 기억으로 인한 지속적 통증을 완화할 수 있는지 살펴보기 위한 연구에서 2주 간격으로 카라기난을 주입하여 통증 기억을 유도하고, 침치료군에서는 2차 주입 전에 전기침치료를 시행하였다. 연구 결과, 침치료군에서 통증 역치가 증가했고, 통증 기억 횟수가 감소하였으며, 전대상회피질(ACC)에서 증가했던 인산화된 CREB가 감소했다. 이는 비록 만성 통증에 대한 연구는 아니지만, 침치료가 지속적인 통증을 유발하는 통증 기억을 저하시킬 수 있으며, 전대상회피질(ACC)의 변화를 동반한다는 것을 밝힌 점에서 의미가 있다<sup>98</sup>).

위와 같이 침치료를 통해 통증과 관련된 뇌영역에서 신경세포 대사나 통증 기억과 관련된 단백질의 발현 변화가 관찰되었다. 침치료가 가지는 만성 통증에 대한

진통작용과 단백질, 유전자의 발현 변화가 일시적인 유전자 발현 조절인지, 아니면 후성유전적 변형을 동반하는지는 향후 지속적인 연구가 필요하다.

## 결론»»»»

만성 통증의 유발 및 유지에는 급성 통증과는 다른 기전이 작용하며, 면역계 이상, 우울과 같은 증상이 동반되는 특징이 있고, 치료에 있어서도 급성 통증과는 다른 접근이 필요하다. 만성 통증에 대한 후성유전적 접근은 만성 통증의 병리와 만성 통증 상태에서 흔히 경험하는 신경정신적 증상들과의 연결고리에 대해서 중요한 개념을 제공한다. 또한 말초 조직과 척수신경, 뇌신경의 감각, 가소성 및 활성 변화와 같이 광범위하게 이뤄지는 만성 통증의 후성유전적 기전을 정확히 이해한다면 부작용이 적고 진통효과가 더 높은 새로운 맞춤형 치료를 제공할 수 있을 것이다.

한의학적 치료의 후성유전적 기전에 대한 연구는 많지 않으며, 심혈관계 및 내분비 질환, 암에 한정되어 있다. 만성 통증에 대해서는 침치료 후에 해마, 시상하부 등의 뇌 영역에서 뇌신경세포의 대사와 관련된 단백질의 발현 변화가 연구되었지만, 만성 통증에 대한 침치료의 후성유전적 기전에 대한 연구는 아직까지 부족한 실정이다.

신경계의 장기 기억, 가소성 변화, 감각 등의 후성유전적 변화를 통해 유지되는 만성 통증을 근본적으로 치료하기 위해서는 후성유전적 변화를 복구시킬 수 있는 치료적 접근이 필요하다. 하지만 현재 개발 중인 후성유전적 기전의 치료제들은 전신적인 세포활동과 유전자 발현에 영향을 주므로 신경독성의 우려가 높다. 침치료는 통증에 대한 진통효과 뿐만 아니라, 현재 활용되고 있는 약물 치료에 비하여 낮은 부작용을 보이고 있다. 또한 한약과 침치료 등의 한의학적 치료는 오랜 기간의 역사를 통해 만성 통증의 기전에 대한 폭넓은 이해를 바탕으로 하고 있으며, 만성 통증 상태에서 동반되는 다양한 증상들을 포함한 포괄적인 변증을 통해서 세분화된 치료를 제공하고 있다. 만성 통증에 대한 한의학적 치료의 효과를 후성유전적 측면에서 살펴봄으로써 한의학적 치료의 기전과 안정성을 밝히고 후성

유전적 변화를 유도하는 치료 효과를 밝혀낸다면 임상적으로 큰 의미가 있을 것이다. 향후 만성 통증의 치료에 있어서 한의학적 치료의 후성유전적 기전에 대한 지속적인 연구가 반드시 필요할 것으로 생각된다.

## References>>>>

1. Crofford LJ. Chronic pain: where the body meets the brain. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2015;126:167-83.
2. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine*. 2004;140(6):441-51.
3. Bali KK, Kuner R. Noncoding RNAs: key molecules in understanding and treating pain. *Trends in Molecular Medicine*. 2014;20(8):437-48.
4. Woolf CJ, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain*. 1999;Suppl 6:S141-7.
5. Kissin I. The development of new analgesics over the past 50 years: a lack of real breakthrough drugs. *Anesthesia and Analgesia*. 2010;110(3):780-9.
6. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, Al-Shahrour F, Martin-Subero JI, Rodriguez-Ubrea J, Berdasco M, Fraga MF, O'Hanlon TP, Rider LG, Jacinto FV, Lopez-Longo FJ, Dopazo J, Forn M, Peinado MA, Carreno L, Sawalha AH, Harley JB, Siebert R, Esteller M, Miller FW, Ballestar E. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Research*. 2010;20(2):170-9.
7. Descalzi G, Ikegami D, Ushijima T, Nestler EJ, Zachariou V, Narita M. Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends Neurosci*. 2015;38(4):237-46.
8. Wu C, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*. 2001;293(5532):1103-5.
9. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 2007;128(4):693-705.
10. Guan Z, Giustetto M, Lomvardas S, Kim JH, Miniaci MC, Schwartz JH, Thanos D, Kandel ER. Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell*. 2002;111(4):483-93.
11. Gregory PD, Wagner K, Horz W. Histone acetylation and chromatin remodeling. *Experimental Cell Research*. 2001;265(2):195-202.
12. Fan S, Zhang X. CpG island methylation pattern in dif-

- ferent human tissues and its correlation with gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;383(4):421-5.
13. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-97.
14. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*. 1999;353(9164):1607-9.
15. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg*. 2003;97(4):1108-16.
16. Sherman SM, Guillery RW. Functional organization of thalamocortical relays. *J Neurophysiol*. 1996;76(3):1367-95.
17. Voisin DL, Guy N, Chalus M, Dallel R. Nociceptive stimulation activates locus coeruleus neurones projecting to the somatosensory thalamus in the rat. *J Physiol*. 2005;566(Pt 3):929-37.
18. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463-84.
19. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):214-25.
20. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007;55(3):377-91.
21. Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol*. 1997;78(2):746-58.
22. Carlson JD, Maire JJ, Martenson ME, Heinricher MM. Sensitization of pain-modulating neurons in the rostral ventromedial medulla after peripheral nerve injury. *J Neurosci*. 2007;27(48):13222-31.
23. Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*. 2002;66(6):355-474.
24. Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, Boudah A, Ohara PT. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature*. 2003;424(6946):316-20.
25. Yaksh TL. Opioid receptor systems and the endorphins: a review of their spinal organization. *J Neurosurg*. 1987;67(2):157-76.
26. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9.
27. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*. 1998;280(2):147-51.
28. Muralidharan A, Smith MT. Pain, analgesia and genetics. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;63(11):1387-400.
29. Smith MT, Muralidharan A. Pharmacogenetics of pain and analgesia. *Clinical genetics*. 2012;82(4):321-30.
30. Seo S, Grzenda A, Lomber G, Ou XM, Cruciani RA,

- Urrutia R. Epigenetics: a promising paradigm for better understanding and managing pain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*. 2013; 14(6):549-57.
31. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med*. 2010;16(11):1258-66.
  32. Su RC, Becker AB, Kozyrskyj AL, Hayglass KT. Epigenetic regulation of established human type 1 versus type 2 cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):57-63 e3.
  33. Riccio A. Dynamic epigenetic regulation in neurons: enzymes, stimuli and signaling pathways. *Nature Neuroscience*. 2010;13(11):1330-7.
  34. Hammer P, Banck MS, Amberg R, Wang C, Petznick G, Luo S, Khrebtukova I, Schroth GP, Beyerlein P, Beutler AS. mRNA-seq with agnostic splice site discovery for nervous system transcriptomics tested in chronic pain. *Genome Res*. 2010;20(6):847-60.
  35. Gangadharan V, Kuner R. Pain hypersensitivity mechanisms at a glance. *Dis Model Mech*. 2013;6(4):889-95.
  36. Denk F, McMahon SB. Chronic pain: emerging evidence for the involvement of epigenetics. *Neuron*. 2012;73(3):435-44.
  37. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet*. 1999; 353(9164):1610-5.
  38. McCall CE, El Gazzar M, Liu T, Vachharajani V, Yoza B. Epigenetics, bioenergetics, and microRNA coordinate gene-specific reprogramming during acute systemic inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*. 2011; 90(3):439-46.
  39. Fukuoka T, Kondo E, Dai Y, Hashimoto N, Noguchi K. Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(13):4891-900.
  40. Bruce AW, Donaldson IJ, Wood IC, Yerbury SA, Sadowski MI, Chapman M, Gottgens B, Buckley NJ. Genome-wide analysis of repressor element 1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencing factor (REST/NRSF) target genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(28):10458-63.
  41. Uchida H, Ma L, Ueda H. Epigenetic gene silencing underlies C-fiber dysfunctions in neuropathic pain. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(13):4806-14.
  42. Uchida H, Sasaki K, Ma L, Ueda H. Neuron-restrictive silencer factor causes epigenetic silencing of Kv4.3 gene after peripheral nerve injury. *Neuroscience*. 2010; 166(1):1-4.
  43. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl): S2-15.
  44. Kawasaki Y, Kohno T, Zhuang ZY, Brenner GJ, Wang H, Van Der Meer C, Befort K, Woolf CJ, Ji RR. Ionotropic and metabotropic receptors, protein kinase A, protein kinase C, and Src contribute to C-fiber-induced ERK activation and cAMP response element-binding protein phosphorylation in dorsal horn neurons, leading to central sensitization. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2004;24(38):8310-21.
  45. Geranton SM, Morenilla-Palao C, Hunt SP. A role for transcriptional repressor methyl-CpG-binding protein 2 and plasticity-related gene serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 in the induction of inflammatory pain states. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(23): 6163-73.
  46. Shakespear MR, Halili MA, Irvine KM, Fairlie DP, Sweet MJ. Histone deacetylases as regulators of inflammation and immunity. *Trends Immunol*. 2011;32(7): 335-43.
  47. Haettig J, Stefanko DP, Multani ML, Figueroa DX, McQuown SC, Wood MA. HDAC inhibition modulates hippocampus-dependent long-term memory for object location in a CBP-dependent manner. *Learn Mem*. 2011;18(2):71-9.
  48. Kiguchi N, Kobayashi Y, Maeda T, Fukazawa Y, Tohya K, Kimura M, Kishioka S. Epigenetic augmentation of the macrophage inflammatory protein 2/C-X-C chemokine receptor type 2 axis through histone H3 acetylation in injured peripheral nerves elicits neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(3):577-87.
  49. Imai S, Ikegami D, Yamashita A, Shimizu T, Narita M, Niikura K, Furuya M, Kobayashi Y, Miyashita K, Okutsu D, Kato A, Nakamura A, Araki A, Omi K, Nakamura M, James Okano H, Okano H, Ando T, Takeshima H, Ushijima T, Kuzumaki N, Suzuki T. Epigenetic transcriptional activation of monocyte chemoattractant protein 3 contributes to long-lasting neuropathic pain. *Brain: a Journal of Neurology*. 2013;136(Pt 3):828-43.
  50. Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1beta-induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol*. 2000;20(18):6891-903.
  51. Leoni F, Zaliani A, Bertolini G, Porro G, Pagani P, Pozzi P, Dona G, Fossati G, Sozzani S, Azam T, Bifulco P, Fantuzzi G, Goncharov I, Kim SH, Pomerantz BJ, Reznikov LL, Siegmund B, Dinarello CA, Mascagni P. The antitumor histone deacetylase inhibitor suberoylanilide

- hydroxamic acid exhibits antiinflammatory properties via suppression of cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(5):2995-3000.
52. Chiechio S, Caricasole A, Barletta E, Storto M, Catania MV, Copani A, Vertechy M, Nicolai R, Calvani M, Melchiorri D, Nicoletti F. L-Acetylcarnitine induces analgesia by selectively up-regulating mGlu2 metabotropic glutamate receptors. *Molecular Pharmacology*. 2002;61(5):989-96.
  53. Chiechio S, Copani A, Zammataro M, Battaglia G, Gereau RWt, Nicoletti F. Transcriptional regulation of type-2 metabotropic glutamate receptors: an epigenetic path to novel treatments for chronic pain. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31(4):153-60.
  54. Kim CS, Hwang CK, Choi HS, Song KY, Law PY, Wei LN, Loh HH. Neuron-restrictive silencer factor (NRSF) functions as a repressor in neuronal cells to regulate the mu opioid receptor gene. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(45):46464-73.
  55. Crow M, Denk F, McMahon SB. Genes and epigenetic processes as prospective pain targets. *Genome Med*. 2013;5(2):12.
  56. Geranton SM, Fratto V, Tochiki KK, Hunt SP. Descending serotonergic controls regulate inflammation-induced mechanical sensitivity and methyl-CpG-binding protein 2 phosphorylation in the rat superficial dorsal horn. *Molecular Pain*. 2008;4:35.
  57. Tochiki KK, Cunningham J, Hunt SP, Geranton SM. The expression of spinal methyl-CpG-binding protein 2, DNA methyltransferases and histone deacetylases is modulated in persistent pain states. *Mol Pain*. 2012;8:14.
  58. Tajerian M, Alvarado S, Millicamps M, Dashwood T, Anderson KM, Haglund L, Ouellet J, Szyf M, Stone LS. DNA methylation of SPARC and chronic low back pain. *Mol Pain*. 2011;7:65.
  59. Viet CT, Ye Y, Dang D, Lam DK, Achdjian S, Zhang J, Schmidt BL. Re-expression of the methylated EDNRB gene in oral squamous cell carcinoma attenuates cancer-induced pain. *Pain*. 2011;152(10):2323-32.
  60. LaCroix-Fralish ML, Austin JS, Zheng FY, Levitin DJ, Mogil JS. Patterns of pain: meta-analysis of microarray studies of pain. *Pain*. 2011;152(8):1888-98.
  61. Zhao J, Lee MC, Momin A, Cendan CM, Shepherd ST, Baker MD, Asante C, Bee L, Bethry A, Perkins JR, Nassar MA, Abrahamsen B, Dickenson A, Cobb BS, Merckenschlager M, Wood JN. Small RNAs control sodium channel expression, nociceptor excitability, and pain thresholds. *J Neurosci*. 2010;30(32):10860-71.
  62. Kynast KL, Russe OQ, Moser CV, Geisslinger G, Niederberger E. Modulation of central nervous system-specific microRNA-124a alters the inflammatory response in the formalin test in mice. *Pain*. 2013;154(3):368-76.
  63. Sakai A, Suzuki H. Nerve injury-induced upregulation of miR-21 in the primary sensory neurons contributes to neuropathic pain in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;435(2):176-81.
  64. Willemen HL, Huo XJ, Mao-Ying QL, Zijlstra J, Heijnen CJ, Kavelaars A. MicroRNA-124 as a novel treatment for persistent hyperalgesia. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9:143.
  65. Fossat P, Dobremez E, Bouali-Benazzouz R, Favereaux A, Bertrand SS, Kilk K, Leger C, Cazalets JR, Langel U, Landry M, Nagy F. Knockdown of L calcium channel subtypes: differential effects in neuropathic pain. *J Neurosci*. 2010;30(3):1073-85.
  66. Favereaux A, Thoumine O, Bouali-Benazzouz R, Roques V, Papon MA, Salam SA, Drutel G, Leger C, Calas A, Nagy F, Landry M. Bidirectional integrative regulation of Cav1.2 calcium channel by microRNA miR-103: role in pain. *The EMBO Journal*. 2011;30(18):3830-41.
  67. Sakai A, Saitow F, Miyake N, Miyake K, Shimada T, Suzuki H. miR-7a alleviates the maintenance of neuropathic pain through regulation of neuronal excitability. *Brain: A Journal of Neurology*. 2013;136(Pt 9):2738-50.
  68. Chen HP, Zhou W, Kang LM, Yan H, Zhang L, Xu BH, Cai WH. Intrathecal miR-96 inhibits Nav1.3 expression and alleviates neuropathic pain in rat following chronic construction injury. *Neurochemical Research*. 2014;39(1):76-83.
  69. Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, Fields HL, Apkarian AV. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature Neuroscience*. 2012;15(8):1117-9.
  70. Rainville P, Bushnell MC, Duncan GH. Representation of acute and persistent pain in the human CNS: potential implications for chemical intolerance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;933:130-41.
  71. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004;24(46):10410-5.
  72. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews Neuroscience*. 2013;14(7):502-11.
  73. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends in Neurosciences*. 2002;25(6):319-25.
  74. Zhang Z, Cai YQ, Zou F, Bie B, Pan ZZ. Epigenetic suppression of GAD65 expression mediates persistent pain. *Nat Med*. 2011;17(11):1448-55.



75. Burgess SE, Gardell LR, Ossipov MH, Malan TP Jr, Vanderah TW, Lai J, Porreca F. Time-dependent descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains, but does not initiate, neuropathic pain. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(12):5129-36.
76. Nasca C, Xenos D, Barone Y, Caruso A, Scaccianoce S, Matrisciano F, Battaglia G, Mathe AA, Pittaluga A, Lionetto L, Simmaco M, Nicoletti F. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(12):4804-9.
77. Tajerian M, Alvarado S, Millecamps M, Vachon P, Crosby C, Bushnell MC, Szyf M, Stone LS. Peripheral nerve injury is associated with chronic, reversible changes in global DNA methylation in the mouse prefrontal cortex. *PloS One*. 2013;8(1):e55259.
78. Imai S, Saeki M, Yanase M, Horiuchi H, Abe M, Narita M, Kuzumaki N, Suzuki T. Change in microRNAs associated with neuronal adaptive responses in the nucleus accumbens under neuropathic pain. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(43):15294-9.
79. Poh KW, Yeo JF, Ong WY. MicroRNA changes in the mouse prefrontal cortex after inflammatory pain. *Eur J Pain*. 2011;15(8):801 e1-12.
80. Cherng CH, Lee KC, Chien CC, Chou KY, Cheng YC, Hsin ST, Lee SO, Shen CH, Tsai RY, Wong CS. Baicalin ameliorates neuropathic pain by suppressing HDAC1 expression in the spinal cord of spinal nerve ligation rats. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(8):513-20.
81. Bai G, Wei D, Zou S, Ren K, Dubner R. Inhibition of class II histone deacetylases in the spinal cord attenuates inflammatory hyperalgesia. *Molecular Pain*. 2010;6:51.
82. Ni J, Gao Y, Gong S, Guo S, Hisamitsu T, Jiang X. Regulation of mu-opioid type 1 receptors by microRNA134 in dorsal root ganglion neurons following peripheral inflammation. *Eur J Pain*. 2013;17(3):313-23.
83. Buchheit T, Van de Ven T, Shaw A. Epigenetics and the transition from acute to chronic pain. *Pain Med*. 2012;13(11):1474-90.
84. Geranton SM. Targeting epigenetic mechanisms for pain relief. *Current Opinion in Pharmacology*. 2012;12(1):35-41.
85. Fu SP, He SY, Xu B, Hu CJ, Lu SF, Shen WX, Huang Y, Hong H, Li Q, Wang N, Liu XL, Liang F, Zhu BM. Acupuncture promotes angiogenesis after myocardial ischemia through H3K9 acetylation regulation at VEGF gene. *PloS One*. 2014;9(4):e94604.
86. Wang JY, Li H, Ma CM, Wang JL, Lai XS, Zhou SF. MicroRNA profiling response to acupuncture therapy in spontaneously hypertensive rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:204367.
87. Wang JY, Li H, Ma CM, Wang JL, Lai XS, Zhou SF. Acupuncture may exert its therapeutic effect through microRNA-339/Sirt2/NFkappaB/FOXO1 axis. *BioMed Research International*. 2015;2015:249013.
88. Wang N, Lu SF, Chen H, Wang JF, Fu SP, Hu CJ, Yang Y, Liang FR, Zhu BM. A protocol of histone modification-based mechanistic study of acupuncture in patients with stable angina pectoris. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:139.
89. Hsieh HY, Chiu PH, Wang SC. Epigenetics in traditional chinese pharmacy: a bioinformatic study at pharmacopoeia scale. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:816714.
90. Hsieh HY, Chiu PH, Wang SC. Histone modifications and traditional Chinese medicinals. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:115.
91. Hong M, Wang N, Tan HY, Tsao SW, Feng Y. MicroRNAs and Chinese medicinal herbs: new possibilities in cancer therapy. *Cancers (Basel)*. 2015;7(3):1643-57.
92. Zhao HL, Sui Y, Qiao CF, Yip KY, Leung RK, Tsui SK, Lee HM, Wong HK, Zhu X, Siu JJ, He L, Guan J, Liu LZ, Xu HX, Tong PC, Chan JC. Sustained anti-diabetic effects of a berberine-containing Chinese herbal medicine through regulation of hepatic gene expression. *Diabetes*. 2012;61(4):933-43.
93. Zhang Y, Wang YH, Zhang XH, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Shao JM, Yue SW. Proteomic analysis of differential proteins related to the neuropathic pain and neuroprotection in the dorsal root ganglion following its chronic compression in rats. *Exp Brain Res*. 2008;189(2):199-209.
94. Bai L, Tian J, Zhong C, Xue T, You Y, Liu Z, Chen P, Gong Q, Ai L, Qin W, Dai J, Liu Y. Acupuncture modulates temporal neural responses in wide brain networks: evidence from fMRI study. *Molecular Pain*. 2010;6:73.
95. Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J, Maeda Y, Nierhaus T, Liang F, Witt CM. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI—a systematic review and meta-analysis of the literature. *PloS One*. 2012;7(4):e32960.
96. Gao YH, Chen SP, Wang JY, Qiao LN, Meng FY, Xu QL, Liu JL. Differential proteomics analysis of the analgesic effect of electroacupuncture intervention in the hippocampus following neuropathic pain in rats. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:241.
97. Gao Y, Chen S, Xu Q, Yu K, Wang J, Qiao L, Meng F, Liu J. Proteomic analysis of differential proteins related to anti-nociceptive effect of electroacupuncture in the hypothalamus following neuropathic pain in rats.

Neurochemical Research. 2013;38(7):1467-78.

98. Sun J, Shao XM, Fang F, Shen Z, Wu YY, Fang JQ.  
Electroacupuncture alleviates retrieval of pain memory

and its effect on phosphorylation of cAMP response element-binding protein in anterior cingulate cortex in rats. Behav Brain Funct. 2015;11:9.