

## 전신 강직-근간대성 발작을 호소하는 약물 난치성 뇌전증 환자에 대한 한의 치험 1례

이영선<sup>1</sup>, 정성훈<sup>1</sup>, 배인후<sup>1</sup>, 조기호<sup>1,2</sup>, 문상관<sup>1,2</sup>, 정우상<sup>1,2</sup>, 권승원<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>경희대학교 대학원 임상한의학과, <sup>2</sup>경희대학교 한의과대학 순환신경내과학교실

### A Case Report of a Drug-resistant Epilepsy Patient Complaining Generalized Tonic-Clonic Seizures Treated with Korean Medical Treatment

Youngseon Lee<sup>1</sup>, Seong-Hoon Jeong<sup>1</sup>, In-hu Bae<sup>1</sup>, Ki-ho Cho<sup>1,2</sup>,  
Sang-Kwan Moon<sup>1,2</sup>, Woo-sang Jung<sup>1,2</sup>, Seung-won Kwon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University  
<sup>2</sup>Dept. of Cardiology and Neurology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

#### ABSTRACT

**Objective:** In this case report, we address the case of a 22-year-old man complaining of generalized tonic-clonic seizures due to drug-resistant epilepsy.

**Methods:** A patient was treated with Korean medicine, including herbal medication, *Shihogyejitang* (SGT), and acupuncture. We evaluated improvements in symptoms using the Korean version of the Epilepsy Self-Efficacy Scale and quality of life.

**Results:** After 37 days of Korean medicine treatment, there were improvements in the patient's quality of life and self-efficacy in seizure control.

**Conclusions:** This case report suggests that SGT and acupuncture might be effective in drug-resistant epilepsy via action on neurons. SGT showed excellent tolerability for drug-resistant epilepsy patients. Our experience provides evidence that SGT and acupuncture may be used as alternative treatment options when antiepileptic drugs do not work in epilepsy patients.

**Key words:** epilepsy, acupuncture, Jakyak, *Shihogyejitang*, Korean medicine, generalized tonic-clonic seizure

## 1. 서 론

뇌전증(癇疾, Epilepsy)은 다양한 원인과 복합적인 발병 과정을 통하여 만성적으로 재발하는 발작(seizure)을 특징으로 하는 신경계 질환이다<sup>1</sup>. 발작은 대뇌 피질 신경원의 비정상적인 전기 활동에 의해

발생하는 일시적이고 돌발적인 운동, 감각이나 행동의 변화를 말하는데 역학적인 분류상 뇌전증은 두 번 이상의 비유발 발작이 적어도 24시간 이상의 간격으로 재발할 때로 정의된다. 뇌전증은 매년 10만 명당 20~70명이 발생하며, 1000명 중 4~10명의 유병률을 가지는데, 일반적으로 전체 인구의 약 5%가 생애 한 번 정도라도 관련 증세를 보인다<sup>2</sup>. 뇌전증 진단 후 1차 치료로서 항경련제(antiepileptic drugs[AEDs] 혹은 antiseizure medication)을 이용한 약물치료가 원칙이며, 60~70%의 환자가 한 가

· 투고일: 2022.04.09, 심사일: 2022.07.07, 게재확정일: 2022.07.07  
· 교신저자: 권승원 서울시 동대문구 경희대로 23  
경희의료원 중풍뇌질환센터  
TEL: 02-958-9129 FAX: 02-958-9132  
E-mail: kkokkottung@hanmail.net

지 혹은 두 가지 항경련제 치료를 통해 증상이 호전되거나 완전히 조절된다. 그러나 뇌전증 환자의 약 30%는 적절한 항경련제를 두 가지 이상 충분한 용량으로 복용하였음에도 불구하고 발작 조절이 안 되는 약물 난치성 뇌전증으로 진행하며, 이들은 심리 사회적 문제, 동반 질환의 증가 등 여러 가지 어려움을 겪게 된다<sup>3,4</sup>.

한의학에서 뇌전증은 《太平惠民和劑局方》과 《諸病源候論》에서 몸통이 뒤로 활처럼 휘면서 강직되고 팔다리가 뒤틀리며 의식을 잃고 안구가 편위 되는 증상을 언급한 바 있으며, 이는 “癇症”, “癲癇”, “癲病”, “風眩”의 범주<sup>5</sup>로 뇌전증 증상과 유사하다. 뇌전증의 한의학적 개념인 癲癇에 대한 이론 토대가 충분히 마련되어 있음에도 뇌전증의 한의 치료 이용률은 높지 않으며 이에 관한 연구 또한 부족한 실정이다. 국내에서 뇌전증에 대하여 광항정기산, 온담탕, 양위탕과 삼출건비탕, 육군자탕 등의 한약이나 침을 이용한 호전 증례들이 보고되고 있으며, 이중 청소년기 및 성인기 뇌전증에 관련된 증례는 3건에 그친다<sup>6</sup>. 국내 연구 중 소아 약물난치성 뇌전증 환자를 대상으로 시호계지탕을 복용케 하여 호전을 보였다는 연구<sup>7</sup>가 보고된 바 있으나 성인기 약물 난치성 뇌전증 환자를 대상으로 한 증례보고는 전무하다. 또한 이전 연구들에서는 증상 빈도의 감소에만 의존하여 증상 호전을 평가하였다는 한계가 있다. 이에 본 증례에서는 청소년기부터 성인기까지 수년간의 항경련제 조정 과정을 거쳤음에도 호전이 없는 약물 난치성 뇌전증 환자를 대상으로 시호계지탕 투여 및 침치료를 통해 증상의 빈도뿐 아니라 환자의 삶의 질과 자기 효능감을 반영하는 객관적인 척도에서 호전을 나타내어 관련 증례를 보고하는 바이다.

## II. 증례

본 증례는 X년 6월 14일부터 X년 7월 20일까지 원인불명의 전신 근간대성 발작으로 경희대학교

한방병원 순환신경내과에 입원한 환자 1명을 대상으로 한 후향적 증례보고로서 경희대학교 한방병원 생명윤리위원회(IRB)의 심의를 거쳤다(IRB No. 2022-03-008).

### 1. 증례 및 진단

22세 남성 환자가 반복되는 전신 발작을 주소로 내원하였다. X-9년 수면 중 발작을 주소로 ○○병원 소아청소년과 방문하여 소두증 및 뇌전증 진단 받은 후 지속적으로 항경련제 복용하던 중 X-6년에 처음으로 의식소실, 전신 떨림, 침 흘리는 증상 동반하는 대발작 발생하여 기존 다니던 ○○병원 소아청소년과 입원하여 시행한 뇌파검사 및 뇌전산화 단층 촬영 검사상 이상 소견 없었으며 이후 해당 발작에 대하여 지속적으로 항경련제 추가 및 증량하였으나 증상 호전 없었고, X년 2월 항경련제 추가 증량 이후 X년 4월부터 발작빈도 잦아지고 환자 졸림, 무기력 증상 악화 되던 중 한의치료 위해 X년 6월 14일 본원에 입원하였다.

입원 시 시행한 계통적 문진 결과 다음과 같다.

- 1) 睡眠 : 淺眠, 頻覺
- 2) 食慾, 消化 : 不良
- 3) 大便 : 1~2회/1일
- 4) 小便 : 圓滑, 晝間尿 5~6회, 夜間尿 3~4회
- 5) 面 : 蒼白
- 6) 寒熱 : 惡熱(오후에 특히甚)
- 7) 舌 : 舌淡紅
- 8) 脈 : 弦細
- 9) 腹診 : 腹直筋 緊張, 心下痞硬

X년 2월 약물 증량 이후로 X년 6월 14일 입원 시까지 복용 중이던 약물 다음과 같다(Table 1).

환자 증상은 3-5분가량의 지속시간으로 1주 1회부터 1일 2회 불규칙한 빈도로 발생했다. 발작의 양상은 강직을 동반한 전신의 떨림으로 나타나며, 발작 도중에는 눈 깜빡임 없이 안구편위(eyeball

deviation) 나타나며 자극에 반응 보이지 않는 의식소실 상태를 동반하는 전신성 강직-근간대성 발작 형태로 나타났다. 의식 소실 단계에서는 타액 분비(salivation)와 산소포화도 저하가 동반되며 발작 이후 의식이 처지는 발작 후 상태(postictal state) 나타난 뒤 시간이 지나면 스스로 정상 상태로 복귀하였다.

뇌전증은 다양한 원인과 증상이 복합되어 나타나는 혼합 질병군으로 진단은 International League Against Epilepsy: ILAE practical definition(2014, Table 2)<sup>6</sup>를 기준으로 하였다. 상기 증상이 다른 의학적인 상태로 설명되지 않으므로 진단 기준에 만족하였

으며 뇌파검사 상 좌측 측두엽에서 부분 발작 장애 소견이 관찰되었기에 뇌전증으로 진단할 수 있고, 2가지 이상의 항경련제(AED)를 사용했음에도 발작이 조절되지 않았기 때문에 약물 난치성 간질(Drug Resistant Epilepsy)로 진단했다.

Table 1. Antiepileptic Drugs Dose

Antiepileptic drug	Dosage
Levetiracetam 1000 mg	2T#2
Topiramate 150 mg	2T#2
Lamotrigine 100 mg	2T#2
Lacosamide 200 mg	2T#2

Table 2. International League Against Epilepsy: ILAE Practical Clinical Definition (2014)

Epilepsy is a disease of the brain defined by any of the following conditions
1. At least two unprovoked (or reflex) seizures occurring > 24 hours apart
2. One unprovoked (or reflex) seizure and a probability of further seizures similar to the general recurrence risk (at least 60%) after unprovoked seizures, occurring over the next 10 years
3. Diagnosis of an epilepsy syndrome
Epilepsy is considered to be resolved for individuals who had an age-dependent epilepsy syndrome but are now past the applicable age or those who have remained seizure-free for the last 10 years, with no seizure medicines for the last 5 years.

## 2. 치료계획 수립 및 치료 내용

환자 155 cm 55 kg의 신체조건으로 X-6년 이후 반복적인 전신 강직-근간대성 발작 발생하였으며 보호자 진술 상 주변 상황에 쉽게 스트레스 받는 경향을 보이며 정신적으로 압박 받을 때마다 발작이 악화되는 경향을 보였다. 환자 망문문질 상에서 淺眠, 頻覺, 消化不良, 腹直筋 緊張, 心下痞硬, 脈弦細로 肝氣鬱結證에 해당하는 모습을 보였다. 이에 스트레스성 질환에 해당하는 肝氣鬱結證으로 판단하여 疏肝解鬱하는 柴胡桂枝湯을 본 증례에 사용하였다.

침치료가 환자의 발작 증상에 효과를 보일 수 있다는 점과 함께, 환자의 특성 상 스트레스 및 심리상태에 영향을 쉽게 받는다는 점에서 침치료를

통한 부교감 신경 자극으로 자율신경 조절 및 심리적 안정화 효과를 기대하여 사용하였다.

### 1) 치료 및 관찰 기간

X년 6월 14일(Day 1)부터 X년 7월 20일(Day 37)까지

### 2) 치료방법

#### (1) 한약치료

柴胡桂枝湯을 X년 6월 14일부터 X년 7월 20일까지 복용하였다. 柴胡桂枝湯은 1첩 용량 시호 5 g, 반하강제 4 g, 계지 3 g, 대추, 감초, 황금, 생강, 인삼, 백작약 각 2 g으로 구성되었다. 柴胡桂枝湯은 경희의료원 탕전 방식으로 1일 3첩 3회 각 100 cc 매 식후 2시간에 복용하였다(Table 3).

Table 3. Composition of *Shihogyjeji-tang*

Constitute herbs	Botanical name	Weight (g)
柴 胡	<i>Bupleurum falcatum</i>	15.0
半 夏	<i>Pinellia ternata Breitenbach</i>	12.0
桂 枝	<i>Cinnamomi Ramulus</i>	9.0
大 棗	<i>Ziziphus Jujuba</i>	6.0
生 薑	<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>	6.0
黄 芩	<i>Scutellaria baicalensis</i>	6.0
白芍藥	<i>Paeonia albiflora</i>	6.0

## (2) 침치료

0.25×40 mm stainless steel(동방침구제작소, 일회용 호침, 한국)을 사용하여 발작 증상 완화를 목적으로 X년 6월 14일부터 X년 7월 20일까지 1일 1회 20분 유치하였다. 이 때 백회(GV20), 승장(GV24), 사신총(EX-HN1), 합곡(LI4), 곡지(LI11), 외관(TE5), 족삼리(ST36), 상거허(ST37), 태충(LR3), 현종(GB39) 등을 취혈하였다.

## III. 경과관찰 및 평가방법

## 1. 평가방법

Epilepsy의 평가방법으로 간질환자의 삶의 질을 평가하는 Quality of life in epilepsy(QOLIE)와 환자 본인의 심리 상태에 영향을 받는 점을 고려하여 뇌전증에 대한 자기 효능감을 측정하는 Epilepsy Self-Efficacy Scale(ESES)의 발작 관리 8문항을 평가하였다. 각 문항은 '전혀 자신이 없음' 0점에서 '매우 자신 있음' 10까지의 점수를 부여하며, 점수가 높을수록 뇌전증에 대한 자기 효능감이 높음을 의미하며 두 평가척도는 치료시작일인 Day 1과 Day 21, Day 37 총 3회 평가하였다. 증상 평가를 위하여 보호자의 진술에 따른 X-1년 증상 악화 시점부터 본원 입원 이전 X년 6월 14일까지의 발작 발생 빈도와, 본원 입원 기간인 X년 6월 14일부터 X년 7월 20일까지 한약 및 침치료 병행한 총 37일간의 발생 빈도를 28일 기준 평균 발작 횟수로 평가하여 비교하였다.

Table 4. Changes of Epilepsy Self-Efficacy Scale (Seizure Control Part)

	Day 1	Day 21	Day 37
I can have fun with other people and still manage my epilepsy.	3	3	6
I can always use stress management techniques to stop seizures.	2	3	5
I can always manage my epilepsy in new situations	5	5	5
I can always manage my epilepsy.	3	3	5
I can always recognize situations or activities that may make my seizures worse.	5	5	5
I can always keep my epilepsy under control.	1	3	5
I can always avoid situations or activities that make my seizures worse.	5	2	5
I can always take care of day-to-day changes in my epilepsy.	3	5	5
Total	27	29	42

## 2. 경 과

1) 치료 기간(X년 6월 14일-X년 7월 20일, 총 37일간, 28일 기준 평균 0.75회)

환자 기존 복용하던 약물 유지 및 재활치료 병행하며 시호계지탕을 복용하며 침치료 병행하였다. 시호계지탕 복용 및 침치료 시작 후 1주일 간 발작

발생하지 않아 호전경과 보이기 시작했으며 해당 치료 기간 동안 발작 X년 7월 5일 한차례 발생하였다. 이는 치료 전 28일 기준 평균 4회에 이르던 발생 빈도가 치료기간 동안 28일 기준 0.75회로 감소한 것이다(Fig. 1).

X년 7월 5일 전신성 강직-근간대성 발작의 양상

으로 1분간 지속하였다. 전신의 떨림과 함께 양 팔 및 좌측 다리의 강직 관찰되었으며, 증상 발생 도중 eye ball deviation과 함께 의식 소실 단계 1분 정도로 나타났다. vital sign은 BP 140/80 심박수 (Pulse rate, PR) 92로 정상 범위로 측정되었으나 SpO2 85-88%로 저하되었다. 당일 실시한 뇌전산화단층촬영(Fig. 2) 결과 증상을 유발할 만한 새로운 병변은 관찰되지 않았으며, 신경과 진료 보았으나 6월 실시한 뇌파검사에서도 또한 특이 이상 발견되지 않았기 때문에 뇌파 추가 촬영은 진행하지 않았다. 발작 발생 직전 환자 수면 중이었으며 보

호자는 전날 발작을 유발할 만한 상황은 없었다고 진술하였다.

치료 시작 1일 평가한 결과 ESES는 27점이었으며 치료 시행 후 Day 21 29점으로 다소 악화된 경향 보였으나, Day 37에 42점으로 호전된 것 확인되었다(Fig. 4).

치료 시작 전 평가한 결과 QOLIE는 47점으로 치료 시행 후 Day 21에 32점으로 호전 보였으며 Day 37에 23점으로 삶의 질 향상 확인되었다(Fig. 5).

다음은 환자의 치료 경과이다(Fig. 6).

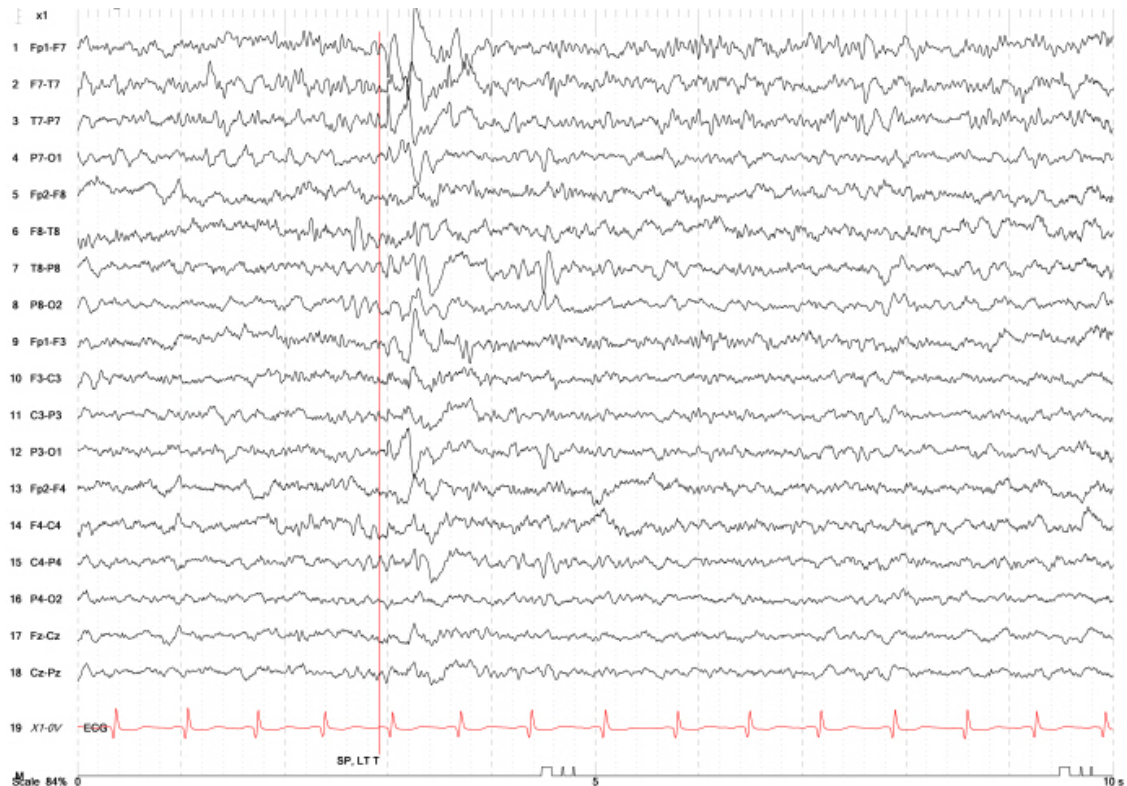


Fig. 1. Electroencephalography (EEG,X.6.16.).

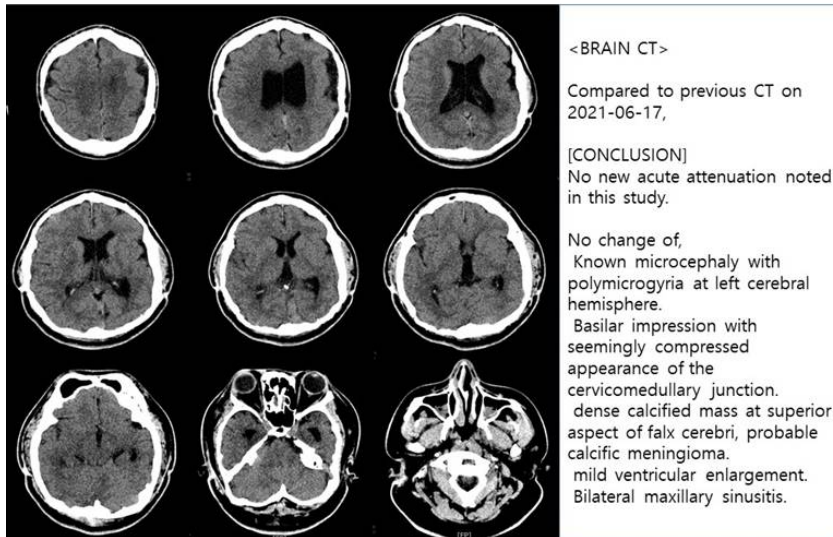


Fig. 2. Brain computed tomography (Br-CT, X. 7.5.).

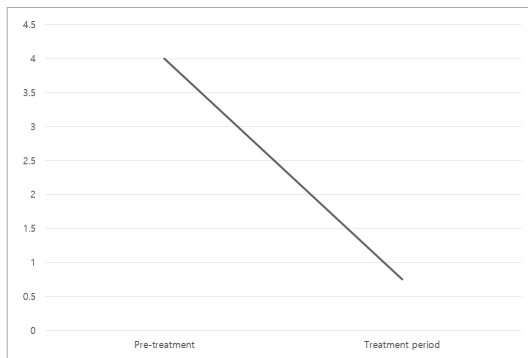


Fig. 3. Average number of seizures by 28 days period.

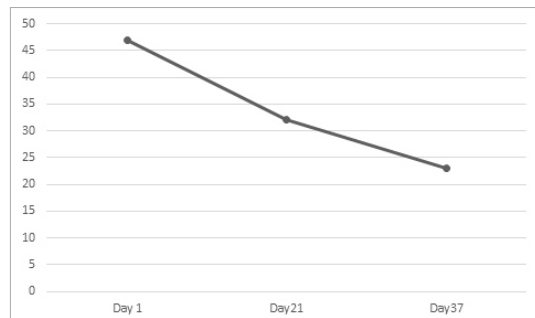


Fig. 5. Changes of epilepsy quality of life in epilepsy.

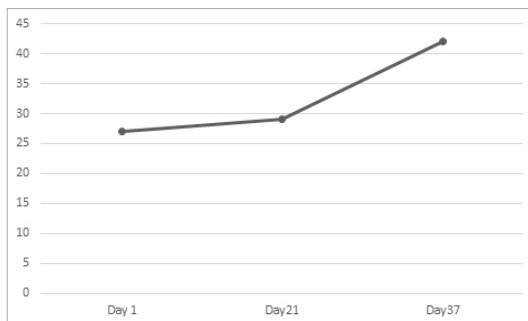


Fig. 4. Changes of epilepsy self-efficacy scale (seizure control part).

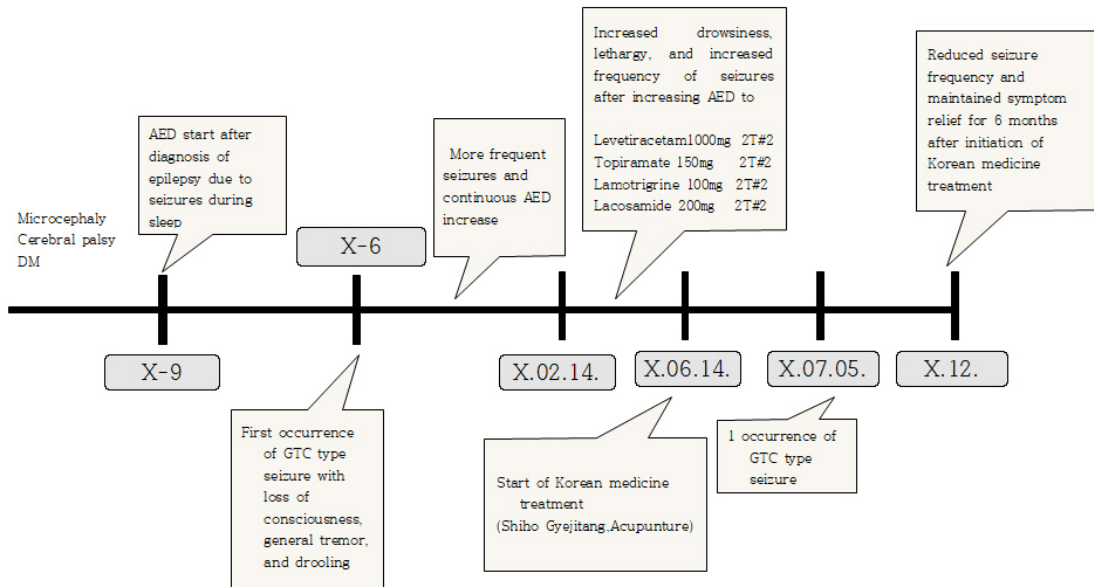


Fig. 6. Medical history timeline.

#### IV. 고찰

뇌전증(epilepsy)은 다양한 원인에 의해 뇌가 비정상적이며 동시다발적인 과도한 신경 활동에 의해 반복적으로 발작(seizure)이 나타나는 증상 및 징후를 뜻한다. 그 중에서도 여러 가지 약물로도 조절이 되지 않는 난치성 뇌전증(intractable epilepsy)은 전체의 약 37% 정도로 추정하고 있다. 또한 난치성 뇌전증이 지속되는 경우 비난치성 뇌전증에 비해 사망률도 현저히 높다고 보고<sup>8</sup>된 바 있다. 난치성 뇌전증은 충분한 기간 동안 두 가지 이상의 항뇌전증 약물에 의해서도 발작이 조절되지 않는 경우이며 이런 환자는 수술적인 방법을 통해 병의 뇌 병변 부분을 제거하는 수술적 치료를 고려할 수 있으나 적응증이 까다롭고 부작용을 유발할 수 있어 한계가 있다.

본 증례의 환자는 태어났을 때 소두증을 진단받고 청소년기에 뇌전증을 진단받은 환자로 성인기까지 지속적으로 항경련제를 증량했음에도 증상이 악화된 상황이었으나 수술 적응증에는 해당되지 않

는다는 소견 들었으며, 이에 상기 증상과 환자가 스트레스에 취약하게 반응한다는 점 및 망문문질을 고려하여 肝氣鬱結證으로 진단하고 시호계지탕을 투여하였다. 시호계지탕은 소시호탕과 계지탕의 합방이며 소시호탕증에 신체화증상이 더해질 때 사용하는 처방으로 임상에서 약물 난치성 간질, 틱, 몽유, 야제 등 신경정신과 질환에 빈용<sup>9</sup>한다. 柴胡桂枝, 甘草, 大棗, 半夏, 人蔘 조합이라는 향정신약이 배합된 처방인 시호계지탕은 pentylenetetrazol로 유발된 뉴런의 발작 활성화에 대하여 억제 효과를 보인다는 연구가 있으며 소시호탕은 모노아민 신경전달물질의 수준을 증가시켜 항우울 효과 및 스트레스 수준을 개선을 보인다는 연구<sup>10</sup>가 있으며 또 다른 구성 약재인 작약은 주성분인 파에오니플로린(paeoniflorin)이 시냅스분비를 낮춰 뇌의 대사를 늦춰 안정시키는 역할을 하는 아데노신 A1 수용체(Adenosine A1 Receptor, A1R)<sup>11</sup>의 활성화제 역할을 한다고 밝혀진 바 있다<sup>12</sup>. 따라서 시호와 작약은 뇌신경의 흥분과 정신의 긴장을 완화하는 것으로 추정된다.

모든 전신강직간대발작(generalized tonic-clonic seizures, GTC) 환자에서 자율신경 증상이 동반되며 이는 교감신경계 활성이 증가하고, 부교감신경계 활성이 감소하는 자율신경계 불균형과 함께 뇌전증이 발생하기 때문이라고 알려져 있다. 침치료를 통하여 교감-부교감 균형을 자율신경 조절 및 심박수를 효과적으로 안정화 시킨다는 내용은 이미 알려진 사실이며<sup>13</sup>, 심인성 경련을 대상으로 이 침치료를 통해 인지행동치료와 비슷한 정도로 발작을 감소시켰다는 연구가 있다<sup>14</sup>. 본 증례에서는 침치료가 환자의 발작 증상에 효과를 보일 수 있다는 점과 함께, 환자의 특성 상 심리상태에 영향을 쉽게 받는다는 점에서 침치료를 통한 부교감신경 자극으로 자율신경 조절 및 안정화 효과를 기대하여 병용하였다.

본 증례는 약물 난치성 뇌전증으로 전신 발작을 호소하는 환자로 상기증상과 망문문절을 함께 고려하여 시호계지탕 투여 및 침치료를 병용하였다. 이에 5주간의 치료기간 동안 Epilepsy Self-Efficacy Scale과 Quality of life in epilepsy 척도에서 호전을 보였다. 이를 통해 시호계지탕이 뇌신경의 흥분과 정신의 긴장을 완화시켜 발작을 억제하였으며 침치료를 자율신경 조절 및 안정화시켜 발작의 빈도가 감소한 것으로 추정할 수 있다.

상기 치료기간동안 환자의 증상의 발생이 정신적 원인에 큰 영향을 받는다는 점에서 본 증례의 플라시보 효과를 완전히 배제할 수 없다. 그러나 환자가 지속적인 항경련제 증량에도 증상 악화가 있었던 것을 보았을 때 플라시보를 통한 증상 호전 가능성은 낮을 것으로 보이며, 이는 경련의 소실이 본 증례에서 사용된 시호계지탕 및 침 치료의 효과일 가능성을 높여준다. 또한 퇴원 이후 6개월간 외래를 방문하여 문진한 결과 시호계지탕 투여 이후 증상 호전 양상이 유지되어 장기적인 효과도 확인하였다. 다만 성인 난치성 뇌전증에 대한 한약 투여 증례가 본 1례에 그쳐 추가적인 연구가 더 필요하다.

본 증례는 수술적응증이 아닌 약물 난치성 뇌전증 개선에 한방치료가 효과적임을 시사하며, 양약 치료의 한계를 한방치료가 보완할 수 있을 것으로 보이며, 추후 한약 및 침 치료와 양약 치료의 효과 비교나 병용 투여 시의 효과에 대한 추가적인 연구가 더해진다면 약물난치성 뇌전증에 대한 한의학의 치료 가능성이 더욱 높아질 것으로 생각된다.

## V. 결론

전신 강직-근간대성 발작을 호소하는 약물 난치성 뇌전증 환자를 대상으로 X년 6월 14일부터 X년 7월 20일까지 시호계지탕 복용 및 침치료를 시행하여 Epilepsy Self-Efficacy Scale 발작관리 8문항 27점에서 42점으로, Quality of life in epilepsy 46점에서 27점으로, 발작 발생 빈도에 있어서 유의미한 호전이 있었다.

## 참고문헌

1. Jung KY. Epidemiology of epilepsy in Korea. *Epilia: Epilepsy and Community* 2020;2(1):17-20.
2. The Korea Academy of Oriental NeuroPsychiatry Medicine. *Oriental Neuropsychiatry*. 3rd Edition. Seoul: Jipmundang; 2016, p. 648.
3. Bertran F. Epilepsy today. *Rev Infirm* 2018;67(243):14-6.
4. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev* 2020;72(3):606-38.
5. Kim YH, Han JK, Kim YH. A Case Report of Epileptic Children Quitted Taking Anticonvulsant. *The journal of pediatrics of Korean medicine* 2004;18(2):263-71.
6. Song GJ, Lee YG, Gwon GH, Lee HW, Cho



- JY, Park SJ. Analysis of Domestic Research Trends in Oriental Medical Clinical Treatment for Epilepsy. *Journal of Oriental Neuropsychiatry* 2021;32(3):247-60.
7. Lee JS, Son KH, Hwang GS, Kim MJ. Effect and safety of Shihogvejitang for drug resistant childhood epilepsy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016;2016:3410213.
  8. Moon HJ, Kim KT, Kang KW, Kim SY, Koo YS, Lee SY. Epilepsy and mortality. *Journal of the Korean Neurological Association* 2020;38(1):1-8.
  9. Fukutomi T. Oriental Medicine prescription. Seoul: Chung-hong Infirm; 2021, p. 80-7.
  10. Ma J, Wu CF, Wang F, Yang JY, Dong YX, Su GY, et al. Neurological mechanism of Xiaochaihutang's antidepressant-like effects to socially isolated adult rats. *J Pharm Pharmacol* 2016;68(10):1340-9.
  11. Ferre S, Quiroz C, Guitart X, Rea W, Seyedian A, Moreno E, et al. Pivotal Role of Adenosine Neurotransmission in Restless Legs Syndrome. *Front Neurosci* 2018;11:722.
  12. Liu DZ, Xie KQ, Ji XQ, Ye Y, Jiang CL, Zhu XZ. Neuroprotective effect of paeoniflorin on cerebral ischemic rat by activating adenosine A1 receptor in a manner different from its classical agonists. *Br J Pharmacol* 2005;146(4):604-11.
  13. Uchida C, Waki H, Minakawa Y, Tamai H, Hisajima T, Imai K. Evaluation of Autonomic Nervous System Function Using Heart Rate Variability Analysis During Transient Heart Rate Reduction Caused by Acupuncture. *Med Acupunct* 2018;30(2):89-95.
  14. Maa E, Applegate M, Keniston A. Auricular acupuncture for the treatment of nonepileptic seizures: A pilot study. *Epilepsy & Behavior* 2020;111:107329.