

## Neuropathic pain을 일으킨 쥐에 있어서 침의 진통작용

林圭庠\*

### ABSTRACT

#### Acupuncture analgesia in a rat model of neuropathic pain

Lim Kyu-sang

Background : The vasoreactivity of cerebral artery is currently the subject of increasing interest. Transcranial Doppler

The purpose of this study was to investigate the analgesic effect of acupuncture in a model of neuropathic pain produced by segmental spinal nerve injury (SSI) in rats.

The left L5 and L6 spinal nerves of Sprague-Dawley rats were tightly ligated, and one week later, manual or electro-acupuncture was applied for 30 minutes to the contralateral hindlimb (right side) while the animal was lightly anesthetized with halothane. The mechanical threshold of the paw for ipsilateral (left side) hind limb flinching was determined prior to and 0.5, 1, 2, 4, and 24 hours after termination of acupuncture.

The mechanical threshold for flinching was significantly elevated for about 4 hours after manual acupuncture applied to the BL. 60 (Kunlun) point or electro-acupuncture to the BL. 60 and BL. 40 (Weizhong) points. However, manual acupuncture applied to the ST. 36 (Zusanli) point was not effective. Furthermore, systemic naloxone pretreatment had no effect on the acupuncture induced threshold elevation.

These data suggests that acupuncture produces a point specific, naloxone independent analgesia in a rat neuropathic pain model.

※ This paper is supported by a grant from the '1996 Jusan Foundation of Wonkwang university.)

\* 圓光大學校 韓醫科大學 外官科學教室

## I. 緒 論

동양의학에서 질병의 치료에 중요한 역할을 하는 침은 특히 통증을 조절하는데 많이 응용되어져 왔다. Meridian이라고 부르는 경락상에 존재하는 침구경혈에 침을 놓은 후 수기법을 사용하거나 혹은 전기적인 자극을 가하면 진통효과가 생기는 것이다<sup>1)</sup>. 그 경혈을 선택함에 있어서 통증부위 주변이나 혹은 비교적 먼 곳에 침을 놓아도 광범위하고도 전체적인 진통이 생긴다<sup>2)</sup>. 이런 현상은 침이 척수나 연수상에 있는 구심성 신경을 자극하는 diffuse noxious inhibitory control이라는 과정을 통하여 일어나는 것으로 설명하기도 하는데<sup>3,4)</sup> 그 신경학적 진통기전에 대해서는 Pomeranz가 그의 저서에서 구체적으로 설명하였다<sup>5)</sup>.

침의 진통작용에는 endogenous opioid system이 작용한다는 것은 이미 널리 알려져 있는데<sup>6,7)</sup> 만성통증환자에게 침을 놓으면 뇌척수액에서 opioid계인 엔돌핀이 증가하는 것이 증명되었다<sup>8,9,10,11,12,13,14,15)</sup>. 침의 통증조절에 opioid system이 관련되어 있다는 근거는 엔돌핀의 대표적인 길항물질인 naloxone을 전처리하고 침을 놓으면 전혀 진통작용이 일어나지 않는다는 여러 보고들을 근거로 하고 있다<sup>16,17,18,19,20,21,22)</sup>. 또한 침을 놓은 후 고양이나<sup>23)</sup> 쥐<sup>24)</sup>의 척수에 있는 dorsal horn cell에서 전기생리학적으로 recording 실험을 해 보면 그 통각의 감수량이 감소하는 것으로 나타나며 이런 현상 역시 naloxone에 의하여 차단되었다.

신경의 말초부위가 손상을 입으면 neuropathic pain이 생길수 있는데 이 통증의 특이한 증상은 근육과 뼈에 위축이 생기고 피부온도가 비정상적으로 변화되며 화상을 입은 듯한 자발성통증과 통각과민 그리고 allodynia가 생기는데<sup>25,26,27)</sup> 대표적인 만성적인 통증이라고 할 수 있는 neuropathic pain의 실험적 모델은 크게 세가지로 나누어진

다<sup>28,29,30)</sup>. 이런 neuropathic pain이 있을 때 모르핀을 주사하면 그 통증이나 이와 관련되어 나타나는 일련의 증상들이 감소되었다는 보고가 있기는 하지만<sup>31,32)</sup> 과연 opioid계열의 물질들이 이 통증 조절에 관여하는지에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 많다.

이에 저자는 실험적으로 쥐에 neuropathic pain을 유발시키고 침을 놓아 진통효과가 나타나는지 관찰한 다음 그 기전이 opioid peptide와 관련이 있는지를 알아보기 위하여 실험에 착수하였다.

## II. 實驗材料 및 方法

### 1. 실험동물 및 수술

무게가 150-250 gm의 웅성 Sprague-Dawley 쥐(Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) 73마리가 사용되었는데 세 마리씩 하나의 cage에 넣은 다음 12/12시간 주기로 밤낮을 조절하고(야행성동물인 쥐로 낮에 실험을 하였으므로, 오전 9시부터 오후 9시까지는 불을 끄고 오후 9시부터 오전 9시까지는 불을 켜줌) 물과 사료를 충분히 공급하는 환경에서 최소한 일주일의 적응기간이 지난 다음 실험에 사용하였다.

Neuropathic pain을 만들기 위한 방법으로 SSI(Segmental Spinal nerve Injury) model을 선택하였는데<sup>29,33)</sup> 산소와 질소를 혼합한 halothane 가스마취를 시킨 후(시작은 2%로 하여 마취되면 0.8%를 유지하였음) 척추부위에서 요추 5/6번의 좌측 척추신경을 각각 6호 silk실로 꼭 묶어서 통증을 유발시켰다.

### 2. 통증 test

Neuropathic pain의 대표적인 세가지 증상은 mechanical allodynia, cold allodynia, 그리고 ongoing pain인데<sup>33)</sup> 실험에서는 수술하기 전 정상 상태에서와, 수술하여 neuropathic pain을 유발시키고 일주일이 경과한 다음 침을 놓고 mechanical allodynia를 측정하여 통증의 정도를 판단하였다. 그 과정<sup>34)</sup>을 설명하면 쥐의 발바닥 앞쪽에 von frey filament를 사용하여 아래로부터 수직으로 자극을 주었을 때 쥐가 그 발가락을 움직이는 반응으로 통증유무를 판별하였다. 쥐를 실험대로부터 위쪽으로 30cm정도 높여진 철망위에 올려 놓은 다음 8x18x8 cm크기의 투명한 플라스틱 cover로 덮었다. 통증여부를 test하는 정확한 부위는 신경이 손상당한 왼쪽 뒷다리의 세 번째와 네 번째의 가운데 마디였으며 log산수에 의하여 강도가 다르게 제작된 8개의 von frey filament(4.4-142.1 mN)로 자극을 주어 그 반응을 관찰하였다. 처음에는 중간 강도인 4번 von frey filament를 가지고 쥐발바닥의 test부위에 아래쪽으로부터 직각으로 적당한 압력으로 접촉시켜 약간 von frey filament가 구부러지게 한 다음 그 반응여부를 관찰하기 위하여 약 2-3초간 이 상태를 유지하였다. 이런 과정에서 쥐가 발을 갑자기 위로 들어 올리는 등의 행동을 나타내면 통증이 있는 것으로 판단하였다(Paw flinching).

### 3. 침시술

침은 신경손상이 되지 않은 오른쪽 뒷다리에 있는 족태양 방광경상의 위중혈과 곤륜혈(전기자극) 그리고 곤륜혈과 족양명위경상의 족삼리혈(각각 다른 group으로 처리하였고 수기법으로 자극)을 선택<sup>5)</sup>하여 30분동안 유침시켰다. 침은 3cm 정도길이의 호침(32 gauge, stainless steel)을 사용하였고 자침의 깊이는 0.1-0.3cm 정도였다.

마취상태에서 실험한 경우에는 쥐가 움직이지 못할 정도의 약한 halothane 가스마취(마취시작은

2%농도로 하였고 유지는 0.8%농도로 하였음)를 한 다음 침을 놓았는데 전기자극은 위중혈과 곤륜혈에 low frequency(2 Hz)와 high intensity의 전류를 bipolar constant train pulse (4 pulse of 1 msec at 200 Hz)로 흘려 주었는데 이때 전류의 강도는 근육이 움직이기 시작하는 정도에서 10배를 높여 준 다음 이 수준에서 30분동안 계속 자극을 가하였다. 수기법에 의한 침자극은 마취하에서 시행하였거나, 혹은 마취하지 않은 상태에서 부드러운 철망으로 쥐를 고정하고 시술하였는데 침을 일정 깊이로 놓은 다음 시계반대방향으로 매 1분마다 30초동안 60회를 강한 힘으로 돌려 주었다.

### 4. Naloxone/saline 주사

Endogenous opioid system과의 관련성을 알아보기 위하여 마취하지 않은 상태에서 침을 놓기 5분 전에 naloxone (0.5 mg, IP)이나 혹은 saline을 주사한 다음 수기법에 의하여 침자극을 주고 두 group의 mechanical allodynia를 측정하였다.

이상의 실험과정들은 모두 single blind로 처리하였다.

## III. 觀察成績

Fig. 1에서 보면 수술을 하기 전의 정상쥐에서는 mechanical threshold가  $11.5 \pm 0.90$  gm이었으나 neuropathic 수술을 받은 후 1주일이 지난 다음에는 그 수치가  $1.1 \pm 0.25$  gm이하로 하강하여 통증이 아주 심한 상태를 보여 주었다. Halothane 가스마취를 한 상태에서 곤륜혈과 위중혈에 전침자극을 하였고 다른 group은 곤륜혈에만 수기로 자극을, 그리고 control group은 단지 마취상태만을 유지하였다. 30분동안 침자극을 한 후 mechanical

threshold를 측정해 본 결과 각 group에서 발침후 30분에 가장 높은 수치를 나타내었고(전침 group:  $6.92 \pm 0.96$  gm, 수기침 group:  $6.76 \pm 0.89$  gm, control group:  $3.46 \pm 0.50$  gm) 그 후 시간이 지남에 따라 점점 하강하였다.

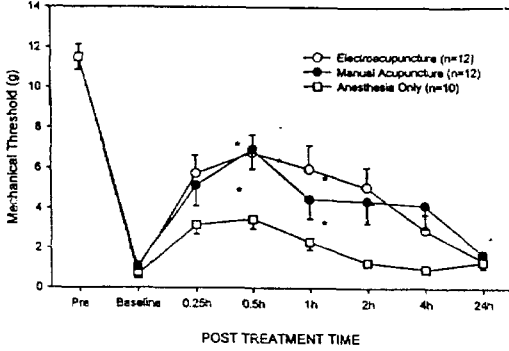


Figure 1. Mechanical sensitivity before and after application of acupuncture (manual acupuncture: BL. 60(Kunlun); electroacupuncture: BL. 60 and BL. 40(Weizhong)) on the contralateral foot while animals were under anesthesia. Open circle is electroacupuncture group, filled circle is manual acupuncture group and open rectangular is only anesthesia without acupuncture group. Data show both manual and electroacupuncture produced long-lasting (~4 hours) analgesia beyond the effect of anesthesia.

Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Asterisks indicate significantly different from the values in the control group as determined by the Kruskal-Wallis Anova followed by the Dunnett's for multiful comparisons.

Fig. 2는 마취를 하지 않고 쥐를 부드러운 철망으로 된 고정대에 넣은 다음 곤륜혈이나 족삼리혈에 수기침에 의하여 침자극을 한 결과이다. 곤륜혈은 역시 발침후 30분경에 가장 높은 mechanical threshold를 나타내고 그 이후 시간이 지남에 따

라 점점 하강하였지만 족삼리혈을 자극한 경우에는 30분에 약간 상승하기는 하였지만(곤륜혈 group:  $4.63 \pm 1.40$  gm, 족삼리혈 group:  $1.08 \pm 0.38$  gm) 전 시간대에 걸쳐 거의 변화가 없는 것으로 나타났다.

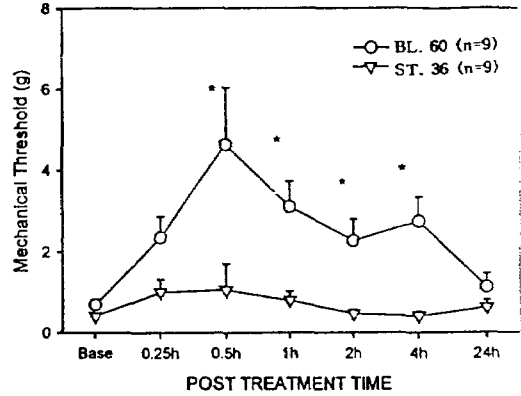


Figure 2. Effect of manual acupuncture without anesthesia. Rats were kept in restrainers and manual acupuncture was applied to either the BL. 60 or ST. 36(Zusanli) point. Circle is Kunlun group, triangle is Zusanli group.

Acupuncture applied only to the BL. 60 point was effective. Data shows that acupuncture produced a point specific effect.

Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Asterisks indicate significantly different from the values in control group as determined by the Mann-Whitney U test.

Fig. 3은 위와같은 결과들에서 보여준 진통작용과 endogenous opioid system과의 관련성을 알아보고자 마취를 하지 않은 상태에서 naloxone이나 saline을 전처리 한 다음 단지 곤륜혈에만 침을 넣고 30분동안 수기침으로 자극을 한 후 측정한 mechanical threshold인데 두 group 모두 전처리 한 약물들이 침에 의하여 상승하는 mechanical

threshold에 영향을 미치지 못하였다(발침후 30분의 mechanical threshold. naloxone group:  $2.64 \pm 0.58$  gm, saline group:  $3.38 \pm 0.67$  gm).

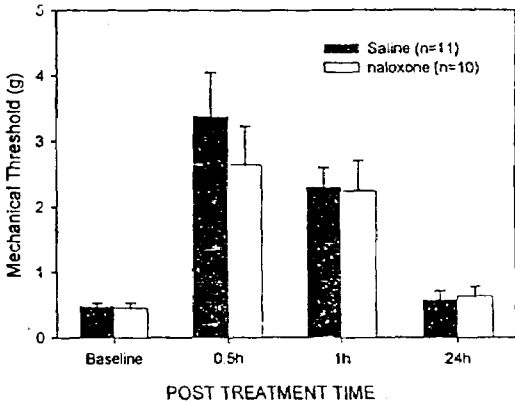


Figure 3. Time course of average mechanical pain threshold before and after stimulation of manual acupuncture(Kunlun point) in the rat strainer without anesthesia. Filled bar is saline group, open bar is naloxone group.

Naloxone pretreatment(0.5 mg, IP, given 5 min prior to acupuncture) did not affect acupuncture-induced increase in mechanical threshold.

Data suggest that the analgesic effect of acupuncture was mediated by non- $\mu$ -opioid mechanisms.

Data are expressed as mean  $\pm$  SEM and was determined by the Mann-Whitney U test.

#### IV. 考 察

통증은 인류가 생긴 이래 가장 흔한 임상증상의 하나로서 고대로부터 이것을 조절하려는 노력이

경우되어 왔는데 그 대표적인 방법의 하나로 동양 의학의 침술을 꼽을 수 있다. 침으로 진통을 일으키기 위하여 통증이 있는 부위의 아시혈을 선택하거나 아니면 통증과는 거리가 비교적 떨어진 부위의 경혈을 취하게 되는데 어떤 경우이거나 강한 자극을 주어 흔히 말하는 “得氣(de qi)”현상이 있어야만 침의 진통작용이 나타난다고 알려져 있다<sup>5)</sup>.

침의 진통작용은 endogenous opioid system을 통하여 일어난다고 되어 있는데 이는 정상상태에서는 침에 의하여 진통을 일으키더라도 opioid receptor를 차단하여 엔돌핀분비를 억제하는 물질인 naloxone을 전처리하고 침을 놓으면 전혀 진통작용이 나타나지 않았다는 여러가지 실험보고들에 근거한다<sup>35)36)37)38)39)</sup>. 물론 opioid system이 아닌 제 3의 기전, 즉 중뇌의 monoamin분비를 통하거나 혹은 TENS(Transcutaneous electrical nerve stimulation)자극 그리고 자율신경계와 관련되어 침은 진통을 일으킬 수 있다고 하는 수많은 보고들이 나와 있다<sup>40)41)42)43)44)</sup>.

오래 전에는 진통을 일으키기 위하여 경혈에 침을 놓은 후 손가락을 이용하여 자극을 가하였지만 이런 과정이 번거롭고 또한 일정한 강도를 유지하기가 힘든 관계로 침에 약한 전류를 흘려 주어 전기자극을 가하는 전침이 발명되었는데 전침자극을 할 때 그 보내주는 전기의 진동수와 강도에 따라 두가지로 구별할 수가 있다. 낮은 진동수(2-4Hz)와 강한 강도의 전침자극은 위에서 설명한 엔돌핀 system을 통하여 진통을 일으키지만 높은 진동수(50-200Hz)와 약한 강도의 전침자극은 이것과는 다른 기전을 통하여 진통을 일으키는 것으로 알려져 있다. 즉 이런 두가지 형태의 전침자극은 서로 다른 진통효과를 나타낸다고 하는 보고들이 많은데<sup>45)</sup>, 낮은 진동수에 의한 진통은 비교적 늦게 일어나지만 그 효과가 오랫동안 지속되는 것으로, 즉 20분 정도의 전침자극에 의하여 진통효과는 30

분에서 몇 시간동안 계속되며 또한 축적효과가 있기 때문에 몇차례 치료를 해야 그 효과가 극대화된다. 반면에 높은 진동수에 의한 진통은 그 효과가 바로 나타나기는 하지만 지속시간이 짧고 축적되는 효과가 없다. 원래 TENS란 높은 진동수의 전기자극을 주는 것을 말하는 것으로 이것은 관문 조절(gate control)이론<sup>46)</sup>에 근거하는데 이 이론의 내용은 피부에 touch되는 정도의 감각을 감지하는, 가장 직경이 큰 말초신경섬유(A beta나 type I)를 자극하여 직경이 작은 신경섬유(C나 type IV)의 동통전달을 척수상에서 억제한다는 것으로, 높은 진동수를 주면 엔돌핀종류가 아닌 다른 물질인 GABA등에 의해서 presynaptic inhibition이 증가하면서 "문닫음"효과가 극대화된다는 것이다. 약한 강도의 전기자극은 gate이론에서 아주 중요한, 직경이 큰 감각신경섬유를 활성화시키는데 대부분 척수상에서만 국한되어 이 효과는 나타나므로 TENS는 통증부위에 가깝게 접촉시켜야 되는데, 진통효과는 빨리 나타나지만 지속시간이 짧은 TENS의 반응형태와 presynaptic inhibition의 시간별 곡선모양이 또한 거의 일치하는 것을 알 수 있다. 반면에 낮은 진동수와 강한 강도의 전기자극에 의한 진통효과를 일반적인 전침이라고 하는 이유는, 진통적인 방법인 손가락으로 침에 돌리는 것은 낮은 진동수(2-4Hz)라고 생각할 수 있고, 得氣현상을 얻기 위하여 강한 자극을 주는 것(이때는 중간크기 정도의 A delta혹은 type II, III 감각신경섬유가 활성화됨)을 강도가 강한 전기자극에 비유할 수 있기 때문이다.

따라서 본 실험에서는 전기자극의 parameter로 낮은 진동수와 강한 강도를 선택하였고 점차 그 전류의 강도를 높이면서 처음으로 근육의 떨림이 감지되는 수준의 10배로 그 전류강도를 높여 준 이유는 이 점에서 A delta섬유를 자극하여 得氣현상이 일어나기 때문이다. 전침자극은 이와 같은 과정으로 전기자극을 가하였으며 아울러 수기법에

의한 결과를 동시에 비교하여 보았다. 경혈을 선택함에 있어 Fig. 1에 있어서 족태양방광경상의 위중혈과 곤륜혈을 자극한 이유는 Chung model<sup>23)</sup>에 의한 neuropathic rat을 수술할 때 허리부위의 척추신경을 손상시키기 때문에 허리의 통증은 물론 그 이하로 연결되는 좌골신경을 따라 여러 가지 형태의 통증이 일어나기 때문에 그 경락유주와 아울러 요통이나 좌골신경통을 치료하는 대표적인 경락인 방광경상의 경혈은 선택하였다<sup>5)</sup>.

또한 자침부위로 신경이 손상된 왼쪽 편의 경혈이 아닌 오른쪽을 선택한 이유는 통증의 진통적인 치료방법인 左患右取 右患左取의 巨刺法이나 繆刺法에 따랐으며, 수기법은 實即瀉의 捻轉補瀉원칙에 따라 瀉法을 사용하기 위하여 시계반대방향으로 침을 돌려주었다.

그 결과 Fig. 1에서 보는 바와 같이 전침자극이나 수기법에 의한 침자극 모두 유의성있는 결과를 나타냈는데 발침후 30분에서 가장 높은 진통작용을 보여 주었다. 단지 마취만 하고 전혀 다른 처치를 하지 않은 group에서도 약한 정도의 진통작용을 나타냈는데 이는 halothane 가스마취가 남아 있기 때문인 것으로 추정된다.

그 다음의 실험으로는 위와 같은 마취의 진통효과를 제거하기 위하여 마취를 하지 않은 상태에서 단지 수기법에 의한 침자극을 주어 실험을 계속하였다.

경혈은 족태양방광경상의 곤륜혈을 선택하였고 control group으로는 침실험에서 가장 많이 사용되는 족양명위경상의 족삼리혈이 사용되었다. 족삼리혈은 서양의학에서의 많은 실험보고들과<sup>47)48)49)50)</sup> 특히 진통실험에서도 상용되어 유의성있는 결과를 보여 주고 있지만 진통적으로 동양의학에서, 족삼리혈은 허리나 좌골신경손상에 의한 통증에 사용되기 보다는 오히려 위장관의 질환에 많이 사용된다는 이론에 근거하였고<sup>5)</sup> 또한 저자가 미리 행한 예비실험에서도 전혀 진통효과가 나타

나지 않았던 것에도 착안하였다. 그 결과는 Fig. 2에서도 볼 수 있듯이 곤륜혈 group에서는 발침후 30분부터 4시간까지 유의성있는 진통작용을 나타내고 있지만 족삼리혈 group에서는 전혀 통증에 영향을 미치지 않는 것을 알 수 있었다. 또한 마취를 행한 상태에서 실험한 Fig. 1과 비교해 보면 마취를 하면 일정한 정도의 진통작용이 일어난다는 것을 인정할 수 있었다. 동양의학에서 말하는 경락의 개념에 따른 경혈의 특수성은 아직까지는 서양과학분야에 인정을 받지 못하고 있는 실정이다. 즉 합곡혈은 실험실에서나 혹은 임상적으로 치통이나 얼굴에 관한 질환에 많이 선용되는 경혈이지만 그 외 요통이나 좌골신경통에는 거의 사용되지 않고 족삼리는 주로 소화기질환에 응용되며, 본 실험에서 사용된 곤륜이나 위중혈등은 경락의 특성상 요통을 주로 치료한다고 하는 동양의학의 이론들이 아직까지는 실험적으로 구명된 것이 많지 않기 때문에 각각의 경혈에 따라 특수한 질병 치료효과가 있다는 것이 인정을 받지 못하고 있는 실정이다. 특히 족삼리혈은 다른 어느 혈보다도 실험적으로 많이 사용되는 경혈로서 진신에서 일어나는 모든 통증이나 혈압조절, 그리고 면역증진 등에 광범위하게 효과가 있는 것으로 보고되어 있다<sup>51)52)53)54)</sup>. 그러나 본 실험결과에서는 단지 곤륜혈에서만 진통효과가 인정되었고 족삼리혈에서는 전혀 변화가 없었던 것으로 보아 경혈의 특수성이 있다고 하는 동양의학이론에는 일치하는 것이기는 하지만 앞으로 더욱 많은 증거들이 요구된다고 할 것이다.

침의 진통작용은 endogenous opioid system을 통하여 일어난다고 알려져 있는데 이는 정상상태에서는 침에 의하여 진통을 일으키더라도 opioid receptor를 차단하여 엔돌핀분비를 억제하는 물질인 naloxone을 천처리하고 침을 놓으면 전혀 진통작용이 나타나지 않았다는 여러 가지 실험보고들에 근거한다<sup>55)56)57)58)59)</sup>.

그러나 대표적인 진통제인 morphine이 neuropathic pain을 조절할수 있는가에 관한 논쟁은 아직도 많은 실정이다. 세가지 neuropathic rat model중에서 가장 처음 만들어진 Bennett model만이 이 morphine에 의하여 진통이 잘 된다고 알려져 있으며 다른 model은 크게 영향을 받지 않는다고 보고되고 있는데 실제로 사람에서도 신경손상에 의하여 생긴 삼차신경통이나 헤르페스, 대상포진같은 neuropathic pain의 경우 morphine에 의하여 통증조절이 어려운 실정이다<sup>31)32)</sup>.

Fig. 3에서 알 수 있듯이 침에 의하여 일어난 진통작용이 naloxone이나 saline의 천처리에 의하여 전혀 영향을 받지 않은 것으로 보아 본 실험에서 사용한 neuropathic pain model에서의 침시술에 의한 진통작용은 endogenous opioid system이 아닌 제 3의 기전을 통하여 일어났다는 것을 암시하는 것이다.

Chung model<sup>29)</sup>은 많은 실험들에서 morphine에 영향을 받지 않는다고 알려져 있기 때문에 이것들과 동일한 결과로 볼 수 있지만 침의 진통작용에 관한 대표적인 기전인 endogenous opioid system이 아닌 어떤 경로를 통하여 이런 결과가 나왔는지는 앞으로 더 연구해야 할 과제이다.

(이 논문은 '96년도 원광대학교 주산연구비 지원에 의하여 연구되었음)

## 參考文獻

1. He LF (1987) Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. [Review]; Pain 31(1): 99-121.
2. Bing Z, Villanueva L & Le Bars D: Neuroscience 37: 809 (1990).

3. Bing Z, Villanueva L & Le Bars D: 177-188  
Neuroscience 44: 693 (1991).180
4. Bing Z, Cesselin F, Bourgoin S, Clot, Hamon M & Le Bars D: Pain 47: 71 (1991)
5. Gabriel Stux, Bruce Pomeranz (1986) Acupuncture textbook and Atlas, Springer-verlag pp 2-8, 100, 142-145.
6. Mayer DJ, Price DD, Raffii A (1977) Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. Brain Rds 121 : 368-372
7. Pomeranz B, Chiu D (1976) Naloxone blocks acupuncture analgesia and causes hyperalgesia : endorphin is implicated. Life Sci 19 : 1757-1762
8. Ho WKK & Wen HL: Neuropharmacology 28: 961 (1989).
9. Sjolund B, Terenius L, Erikson M (1977) Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electroacupuncture. Acta physiol Scand 100 : 382-384
10. Zou K, Yi QC, Wu SX, Lu YX et al (1980) Enkephalin involvement in acupuncture analgesia. Sci Sin 23 : 1197-1207
11. Pert A, Dionne R, Ng L, Pert C et al (1981) Alterations in rat central nervous system endorphins following transauricular electroacupuncture. Brain Res 224 : 83-93
12. He L, Lu R, Zhuang S et al (1985) Possible involvement of opioid peptides of caudate nucleus in acupuncture analgesia. Pain 23 : 83-93
13. Vacca-Galloway LL et al (1985) Alterations of immunoreactive substance P and enkephalins in rat spinal cord after electroacupuncture. Peptides 6 [Suppl 1] : 177-188
14. Chou J, Tang J, Yang HY, Costa E (1984) Action of peptidase inhibitors on methionine 5-enkephalin-arginine 6-phenylalanine 7 (YGGFMRF) and methionine 5-enkephalin (YGGFM) metabolism and on electroacupuncture antinociception. J Pharmacol Exp Ther 230: 349-352
15. Kiser RS, Khatam MJ et al (1983) Acupuncture relief of chronic pain syndrome correlates with increased plasma met-enkephalin concentrations. Lancet II : 1394-1396
16. Boureau F, Willer JC, Yamaguchi Y (1979) Abolition par la naloxone de l'effect inhibiteur d'une stimulation electrique peripherique sur la composante tardive du reflex clignement. EEG Clin Neurophysiol 47 : 322-328
17. Chapman CR, Benedetti C (1977) Analgesia following TENS and its partial reversal by a narcotic antagonist. Life Sci 21 : 1645-1648
18. Chalton G (1982) Naloxone reverses electroacupuncture analgesia in experimental dental pain. South Afr J Sci 78 :80-81
19. Cheng R, Pomeranz B (1979) Electroacupuncture analgesia is mediated by stereospecific opiate receptors and is reversed by antagonists of type I receptors. Life Sci 25 : 631-639
20. Cheng R, Pomeranz B (1980) Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms : endorphin and non-endorphin systems. Life Sci 25 : 1957-1962
21. Mayer DJ, Price DD & Rafii A: Brain Res



121: 368 (1977).

22. Ha H, Tan EC, Funkunaga H & Osamu A: *Exp Neurol* 73: 298 (1981).

23. Pomeranz B & Cheng R: *Exp. Neurol* 64: 327 (1979).

24. He LF : *Acupunct Electro- Ther Res* 6: 151 (1981).

25. Attal N, Jazat F, Kayser V & Guilbaud G: *Pain* 41: 235 (1990).

26. Bennett GJ & Xie Y -K: *PAIN* 33: 87 (1988).

27. Campbell, J.N.; Raja, S.N.; Meyer, R.A. Painful sequelae of nerve injury. In: Dubner, R.; Gebhart, G.F.; Bond, M.R., eds. *Pain Reserch and Clinical Management*. Amsterdam: Elsevier;1988:135-143.

28. Bennet, G. J. 1994. Animal models of neuropathic pain. *Prog. Pain res. Mnngm.* 2: 495-510.

29. Kim, S.H. and Chung, J. M. 1992. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 50: 355-363.

30. Seltzer, Z.; Dubner, R.; and Shir, Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43: 205-218, 1990.

31. Jazat F & Guilbaud G: *Pain* 44: 97 (1991).

32. I. Omana, V. Olvera, P. Santos, J.L. Calderon Naloxone prevents reduction of pain response evoked by acupuncture in neuropathic rats. *Proc. west. Pharmacol. Soc.* 37: 135-136 (1994).

33. Choi, Y.; Yoon, Y.W.; Na, H.S., Kim, S.H.; and Chung, J.M. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in as rat model

of neuropathic pain. *Pain* 59: 369-376; 1994

34. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of tactile allodynia evoked by unilateral ligation of the fifth and sixth lumbar nerve in the rat. *J Neurosci Methods* 1994; 53:55-63.

35. Lee Peng CH, Yang MMP et al (1978) Endorphin release : a possible mechanism of AA. *Comp Med East West* 6 : 57-60

36. Peets J, Pomeranz B (1985) Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation analgesia is influenced by spinal cord endorphins but not serotonin : an intrathecal pharmacological study. In : Fields H et al (eds) *Advances in pain research and therapy*, Raven Press, New York, pp519-525

37. Peets J, Pomeranz B (1978) CXBX mice deficient in opiate receptors show poor electroacupuncture analgesia. *Nature* 273 : 675-676

38. Pomeranz B, Cheng R (1979) Suppression of noxious responses in single neurons of cat spinal cord by electroacupuncture and its reversal by the opiate antagonist naloxone. *Exp Nerol* 64 :327-341

39. Sato T, Takeshige C (1986) Morphine analgesia caused by activation of spinal acupuncture afferent pathway in the anterolateral tract. [In Japanese (English summary)] In Takeshige C (ed) *Studies on the mechanism of acupuncture anaiglesia based on animal experiments*. Showa University Press, Tokyo p 673

40. Basbaum AI, Fields HL (1984) Endogenous pain control systems : brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu*

Rev Neurosci 7: 309-338

41. Shen E, Ma WH, Lan C (1978) Involvement of descending inhibition in the effect of acupuncture on the splanchnically evoked potentials in the orbital cortex of cat. *Sci Sin* 21 : 677-685

42. McLennan H, Gilfillan K, Heap Y (1977) Some pharmacological observations on the analgesia induced by acupuncture. *Pain* 3 : 229-238

43. Cheng R, Pomeranz B (1981) Monoamineergic mechanisms of electroacupuncture analgesia. *Brain Res* 215 : 77-92

44. Ernst, M., & Lee, M. H. M. Sympathetic vasomotor changes induced by manual and electrical acupuncture of the Huku point visualized by thermography. *Pain*, 21, 25-33, 1985.

45. Andersson SA (1979) Pain control by sensory stimulation. In : Bonica JJ (ed) *Advances in pain research and therapy*, vol 3. Raven Press, New York, pp 561-585

46. Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanism : a new theory. *Science* 150 : 971-979

47. Clifford DH, Lee MO, Lee DC (1977) Cardiovascular effects of atropine on acupuncture, needling with electrostimulation at Tsu Sam Li (St36) in dogs. *Am J Vet Res* 38 : 845-849

48. Luo F. [A study on the cumulative effect of repeated electroacupuncture on chronic pain]. [Chinese] [Journal Article] Sheng Li Ko Hsueh Chin Chan [Progress in Physiological Sciences]. 27(3):241-4, 1996 Jul.1

49. Ulett GA. Han S. Han JS. Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. [Review] [39 refs] [Journal Article. Review. Review, Tutorial] *Biological Psychiatry*. 44(2):129-38, 1998 Jul 15.

50. Abuaisha BB. Costanzi JB. Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. [Clinical Trial. Journal Article] *Diabetes Research & Clinical Practice*. 39(2):115-21, 1998 Feb.

51. Yang J. Tang J. Yuan B. Jia H. [Responses of neurons in thalamic nucleus submedius to electrical stimulation of peroneal nerve and "zusanli" point in rats]. [Chinese] [Journal Article] Chen Tzu Yen Chiu *Acupuncture Research*. 21(4):28-33, 1996.

52. Gao M. He LF. [Increase of mu opioid receptor density in rat central nervous system following formalin nociception and its enhancement by electroacupuncture]. [Chinese] [Journal Article] Sheng Li Hsueh Pao - *Acta Physiologica Sinica*. 48(2):125-31, 1996 Apr.

53. Tang NM. Dong HW. Wang XM. Tsui ZC. Han JS. Cholecystokinin antisense RNA increases the analgesic effect induced by electroacupuncture or low dose morphine: conversion of low responder rats into high responders. [Journal Article] *Pain*. 71(1):71-80, 1997 May.

54. Kumar A. Tandon OP. Bhattacharya A. Gupta RK. Dhar D. Somatosensory evoked potential changes following electro-acupuncture therapy in chronic pain patients. [Journal Article] *Anaesthesia*. 50(5):411-4, 1995 May.]

55. Shimizu S, Takeshige C et al (1986)

Relationship between endogenous morphine like factor and serotonergic system in analgesia of acupuncture anesthesia. [In Japanese (English summary)] In : Takeshige C (ed) Studies on the mechanism of acupuncture analgesia based on animal experiments. Showa University Press, Tokyo, p 700

56. Shimizu T, Koja T et al (1981) Effects of methysergide and naloxone on analgesia produced by peripheral electrical stimulation in mice. Brain Res 208 : 463-467

57. Sjolund BH, Erikson BE (1979) The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. Brain Res 173 : 295-301

58. Sodipo JO, Gilly H, Pauser G (1981) Endorphins : mechanism of acupuncture analgesia. Am J Chin Med 9 : 249-258

59. Takahashi G, Mera H, Kobori M (1986) Inhibitory action on analgesic inhibitory system and augmenting action on naloxone reversal analgesia of D-phenylalanine. [In Japanese (English summary)] In : Takeshige C (ed) Studies on the mechanism of acupuncture analgesia based on animal experiments. Showa University Press, Tokyo, p 608