

蜂毒藥鍼이 Writhing reflex 및 脊髓內 痛症關聯 神經細胞의 活性에 미치는 影響

鄭善喜 · 高炯均 · 朴東錫

ABSTRACT

A Study on the Effects of Bee Venom Aqua-Acupuncture on Writhing Reflex

Sun-Hee Jeong · Hyung-Kyun Koh · Dong-Suk Park

Dept. of Acupuncture & Moxibustion

Oriental Medical College, KyungHee University

Introduction :

In spite of the use of Bee Venom aqua-acupuncture in the clinics, the scientific evaluation on effects is not enough. Bee Venom aqua-acupuncture is used according to the stimulation of acupuncture point and the chemical effects of Bee Venom. The aims of this study is to investigate the analgesic effects of the Bee Venom aqua-acupuncture, through the change of writhing reflex

Materials and Methods : Pain animal model was used acetic acid method. The changes of writhing reflex of the mice which were derived pain by injecting acetic acid into the abdomen, after stimulating Bee Venom aqua-acupuncture on Chungwan(CV₁₂) and non acupuncture point on the backside were measured.

Results :

1. It showed that the writhing reflex were appeared on the groups which injected acetic acid only, and saline-acetic acid group(sample I), but not on the group bee venom-saline group(sample II).

2. The change of writhing reflex by Chungwan(CV₁₂) Bee Venom aqua-acupuncture showed significant decrease in the order of Chungwan(CV₁₂) Bee Venom aqua-acupuncture group III(2.5×10^{-3} g/kg), II(2.5×10^{-4} g/kg), and I(2.5×10^{-5} g/kg), compared with control group. There were significant decrease of number of writhing reflex in 5~10, 10~15 and 15~20 minutes intervals of Chung wan(CV₁₂) Bee Venom aqua-acupuncture group I, and in 0~5, 5~10, 10~15 and 15~20 minutes intervals of II and III, compared with control group.

3. The change of writhing reflex by non acupuncture point Bee Venom aqua-acupuncture showed significant decrease in the 0~5 and 5~10 minutes intervals and the total number of writhing reflex in 2.5×10^{-4} g/kg group, compared with control group

4. The effects of writhing reflex of Chungwan(CV₁₂) Bee Venom aqua-acupuncture group showed significant decrease, compared with non acupuncture point Bee Venom aqua-acupuncture group.

Conclusion :

This study shows that the Bee Venom aqua-acupuncture on Chungwan(CV₁₂) decreases the numbers of writhing reflex. As the analgeic effects of Bee Venom aqua-acupuncture is recognized. Bee Venom aqua-acupuncture treatment is expected for pain modulation. In order to use it in many ways, more researches are needed for the dose and stability of Bee Venom aqua-acupuncture.

Keywords : Bee Venom aqua-acupunture, Chungwan(CV₁₂), writhing reflex

I. 緒論

蜂毒藥鍼療法은 꿀벌의 毒囊에 들어있는 蜂毒을 抽出, 加工하여 經穴에 刺入함으로써 刺鍼 및 蜂毒의 化學的 效果를 通하여 人體의 機能을 調整하고 疾病狀態를 改善하여 疾病을 治療하고 豫防하는 新鍼療法의 一種^{4,5,15,26})이다.

痛症은 組織損傷을 비롯한 各種 有害性 環境에서 身體를 保護할 目的으로 느끼는 感覺^{1,3,6})으로 知覺神經의 末梢가 物理的, 溫度的 및 化學的 因子에 의하여 刺戟되면 痛症信號는 痛覺受容器를 通해 痛覺傳導路(脊髓→延髓→視床)를 따라 大腦皮質에 있는 痛覺中樞에 傳達된다.^{1,7,37} 痛症 治療는 疼痛의 原因이 되는 刺戟을 輕減시키거나 刺戟을 傳導하는 神經을 遮斷시키거나 혹은 痛覺中樞를 鎮靜, 痲痺시키는 方法으로 藥物, 神經遮斷, 電氣 刺戟 等²)이 活用된다.

韓醫學에서 痛症의 原因은 寒³¹), 痰飲³⁰), 瘀血²⁹) 등으로 把握하고 있으며, 病理機轉은 “氣傷痛” “氣不通則痛”^{13,30})이라 하여 氣血運行의 不暢을, “不營則痛”^{13,33})이라 하여 營養의 失調를 提示하였다. 痛症의 治療는 痛症의 原因을 除去하고 氣血의 調和를 이루어 痛症을 除去시키는 鍼灸療法이나 藥物療法이 活用된다.^{29,30})

痛症의 治療에 대한 研究는 鍼灸學 全分野, 즉 體鍼¹⁹), 電鍼²¹), 藥鍼¹⁴), 灸療法^{19,20}) 等に 걸쳐 多様な 實驗을 通하여 이루어졌으며, 鍼灸治療의 鎮痛機轉에 대한 研究

^{23,56})도 竝行되고 있다. 이 중 蜂毒藥鍼療法의 研究는 高等¹⁵)의 蜂鍼療法과 蜂毒藥鍼療法에 대한 鎮痛, 消炎, 解熱, 鎮痙과 安定性 檢査 等^{16,17,18,22,26})이 있으며, 蜂毒의 成分 分析과 藥理作用^{38,39,47}), 免疫과 allergy 反應^{43,44,50}), 毒性^{45,60}) 等の 多様な 報告가 있었다.

中脘(CV₁₂)은 足陽明胃經의 募穴이며 府의 會穴로서 和胃氣, 化濕滯의 穴性^{10,12})을 가지고 있으며, 臨床上 急慢性 胃炎, 胃痙攣, 胃脘痛 等과 高血壓, 心痛, 腹痛, 背與心相引而痛, 脇下堅痛, 蛔腹脹痛 等を 主治^{10,12})한다.

現在 臨床에서 使用되고 있는 蜂毒藥鍼은 刺戟部位에 따라 效果가 다르게 나타나는 것으로 알려져 있으나, 經穴의 使用과 治療 效果에 대한 體系的이고 科學的인 檢證이 不足한 狀態에서 多用되고 있는 實情이다.

이에 著者는 蜂毒藥鍼의 鎮痛效果를 檢證하기 위하여 中脘(CV₁₂)과 背部 任意穴에 蜂毒藥鍼을 刺戟한 後 腹腔內에 acetic acid를 注入하여 腹痛을 誘發시킨 생쥐의 writhing reflex의 變化를 測定하여 본 바 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗

1. 實驗動物 및 實驗條件

體重은 33-40g인 ICR (International Cancer Research)系 雄性 mouse(한림실험 동물, n=200)로 實驗 前後에 動物의 狀態를

點檢하여 外傷의 與否와 疾病狀態를 分析한 후, 正常的인 實驗動物을 選別하여 使用하였다. 神經細胞의 活性에 影響을 미칠 수 있는 不必要한 要因을 排除하기 위해 實驗은 午前 10時에서 午後 4時사이에 實施하였으며, 實驗動物의 體溫은 一定하게 維持시키고 實驗 30分 前에 外部環境을 21-23°C로 維持할 수 있는 observation chamber 로 옮겨 實驗하였다.

2. 蜂毒 및 蜂毒藥鍼 刺戟部位

蜂毒은 Apis mellifera(Honey bee)로부터 얻어진 蜂毒(V 3125, dry whole venom, Sigma, USA)을 生理食鹽水에 稀釋해서 使用하였다.

蜂毒藥鍼刺戟은 蜂毒藥鍼 注入器(26gauge 녹십자)를 利用하여 人體의 中脘(CV₁₂)에 相應하는 部位와 背部 任意穴에 蜂毒藥鍼液을 10 μ l씩 皮下로 注入하였다.

3. Writhing Test(acetic acid에 의해 誘發된 pain behavior의 觀察)

Koster 等⁵⁵⁾에 의해 提案된 acetic acid를 腹腔內 注射하여 誘發 시킨 腹痛모델을 利用하여 痛症의 強度에 대한 尺度인 abdominal constriction을 觀察하였다(writhing test). Writhing reflex의 樣相을 把握하기 위하여 實驗群은 chamber에서 mouse를 1時間동안 適應시킨 후 0.9% glacial acetic acid 溶液 10ml/kg을 左側 下腹部 腹腔內로 注射하고 abdominal

constriction을 5分 間隔으로 1時間동안 測定하였다. 對照群은 acetic acid를 腹腔內로 注射하기 30分前에 生理食鹽水를 注入한 群(Sample I)과 蜂毒을 前處置하고 acetic acid 대신 生理食鹽水를 腹腔內로 注射한 群(Sample II)으로 設定하여 abdominal constriction을 測定하였다.

4. 蜂毒藥鍼群 및 對照群 設定

Mouse를 1群에 5마리씩 配定하여 다음과 같이 對照群, 中脘蜂毒藥鍼群, 任意穴蜂毒藥鍼群으로 區分하였다. 對照群은 生理食鹽水를 中脘(CV₁₂)에 皮下로 注入하고 30分 後에 acetic acid를 腹腔內로 注入하였으며, 中脘蜂毒藥鍼群은 蜂毒을 中脘(CV₁₂)에 皮下로 注入하고 30分 後에 acetic acid를 腹腔內로 注入한 群으로, 任意穴蜂毒藥鍼群은 背部 任意穴에 蜂毒을 皮下로 注入하고 30分 後에 acetic acid를 腹腔內로 注入한 群으로 區分하였다.

中脘蜂毒藥鍼群은 蜂毒濃度에 따라 中脘蜂毒藥鍼群 I(2.5×10^{-5} g/kg), 中脘蜂毒藥鍼群 II(2.5×10^{-4} g/kg) 및 中脘蜂毒藥鍼群 III(2.5×10^{-3} g/kg)으로 區分하였으며, 任意穴蜂毒藥鍼群은 任意穴蜂毒藥鍼群 I(2.5×10^{-4} g/kg) 및 任意穴蜂毒藥鍼群 II(2.5×10^{-3} g/kg)으로 區分하여 實驗에 使用하였다.

5. 統計處理

實驗結果는 1-way ANOVA (Statview

512+ Software, Brainpower Inc., Abacus Concept Inc., 1986)을 利用하여 統計處理 하였으며 probability values를 測定하기 위해 Scheffe F test를 實施하였고, 實驗動物 間의 variance도 考慮하였다.

III. 實驗成績

1. Acetic acid로 誘發되는 writhing reflex 의 樣相

Acetic acid만을 注入한 實驗群에서는 腹部를 강하게 비틀거나 다리를 뺨는 行爲 等の 典型的인 痛症關聯 行爲를 보였다 (writhing reflex). 2.5×10^{-4} g/kg 濃度의 蜂毒을 前處置하고 生理食鹽水를 注入한 Sample I群에서도 writhing reflex의 特徵 的인 行爲를 나타내었다. Writhing reflex 回數를 5分 間隔으로 60分 동안 測定한 結果 5分에서 10分 사이에서 가장 많은 反應 回數를 나타내었으며 (7.9 ± 0.9 회/5分), 10 分 後부터 減少하기 始作하여 30分 以後에 서는 5分당 1.2 ± 0.4 회 以下로 觀察되었다. Acetic acid만을 注入한 實驗群과 Sample I 群에서 보이는 writhing reflex의 時間에 따른 反應은 同一한 樣相으로 觀察되었으 며, 有意한 差異를 나타내지 않았다. 2.5×10^{-3} g/kg 濃度의 蜂毒을 前處置하고 生理食 鹽水를 注入한 Sample II群에서는 writhing reflex를 包含한 어떠한 痛症關聯行爲도 나 타내지 않는 것으로 觀察되었다 (Table 1, Figure 1).

Table 1. The behavioral responses induced by intraperitoneal injection of acetic acid, saline pretreatment with intraperitoneal injection of acetic acid, or Subcutaneous injection of bee venom with intraperitoneal injection of saline in mice

| Time (min) | Acetic acid | Sample I | Sample II |
|------------|---------------|---------------|-----------|
| 0 - 5 | 3.8 ± 0.8 | 2.7 ± 0.6 | 0 |
| 5 - 10 | 7.7 ± 1.0 | 7.9 ± 0.9 | 0 |
| 10 - 15 | 5.4 ± 1.2 | 5.2 ± 0.9 | 0 |
| 15 - 20 | 3.2 ± 0.6 | 4.2 ± 1.1 | 0 |
| 20 - 25 | 2.8 ± 0.5 | 2.6 ± 0.8 | 0 |
| 25 - 30 | 1.7 ± 0.5 | 1.2 ± 0.4 | 0 |
| 30 - 35 | 1.1 ± 0.4 | 1.0 ± 0.4 | 0 |
| 35 - 40 | 0.9 ± 0.3 | 1.1 ± 0.4 | 0 |
| 40 - 45 | 0.5 ± 0.3 | 0.7 ± 0.3 | 0 |
| 45 - 50 | 0.4 ± 0.1 | 0.4 ± 0.2 | 0 |
| 50 - 55 | 0.1 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 | 0 |
| 55 - 60 | 0.1 ± 0.1 | 0.5 ± 0.2 | 0 |

Sample I : saline pretreatment (s.c. injection) with intraperitoneal injection of acetic acid

Sample II : bee venom pretreatment (s.c. injection) with intraperitoneal injection of saline

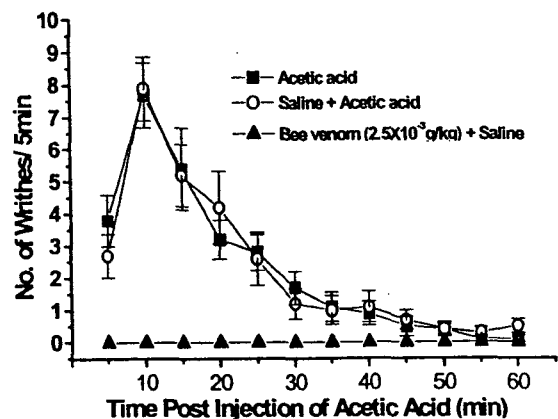


Figure 1. Graphs showing that behavioral

responses induced by saline pretreatment(s.c. injection) with intraperitoneal injection of acetic acid(Saline+Acetic acid) intraperitoneal injection of acetic acid(Acetic acid) or Subcutaneous injection of bee venom(Bee venom+Saline)

2. 中腕蜂毒藥鍼群으로 나타나는 writhing reflex의 변화

中腕蜂毒藥鍼群의 writhing reflex를 對照群과 比較했을 때, 中腕蜂毒藥鍼群 III, II, I의 順으로 acetic acid에 의해 誘發되는 writhing reflex가 時間別로 有意하게 抑制되는 것으로 觀察되었다.

中腕蜂毒藥鍼群 I에서 5分~10分, 10分~15分 및 15分~20分 사이의 writhing reflex의 回數는 4.8 ± 4.8 , 2.2 ± 0.7 및 1.5 ± 0.5 回/5分으로 觀察되어 對照群의 7.9 ± 0.9 , 5.2 ± 0.9 및 4.2 ± 1.1 回/5分에 比하여 各各 有意하게 減少되었다($P < 0.05$). 20分以後에서도 writhing reflex가 對照群에 比하여 減少하는 경향을 나타내었으나, 有意한 差異를 觀察할 수 없었다.

中腕蜂毒藥鍼群 II에서 5分~10分, 10分~15分 및 15分~20分사이의 writhing reflex의 回數는 3.9 ± 0.6 , 2.0 ± 0.7 및 0.5 ± 0.2 回/5分으로 나타나 對照群에 比하여 有意한 抑制效果($p < 0.01$, $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$)를 보였다.

中腕蜂毒藥鍼群 III에서 5~10分, 10~15分 및 15~20分사이의 writhing reflex 回數는

各各 2.4 ± 0.9 , 2.2 ± 1.4 및 0.6 ± 0.4 回/5分으로 나타나 對照群에 比하여 有意한 抑制效果($p < 0.01$, $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$)를 보였다.

60分동안 測定된 writhing reflex의 總回數를 比較해 보았을 때, 中腕蜂毒藥鍼群 I, II 및 III에서는 各各 12.4 ± 1.6 , 8.1 ± 1.8 및 5.8 ± 3.1 회의 反應回數가 觀察되어 中腕蜂毒藥鍼群 I, II 및 III에서 對照群에 比하여 有意한 減少效果($p < 0.05$, $p < 0.01$ 및 $p < 0.01$)를 나타내었다.(Table 2, Figure 2B).

Table 2. The effect of bee venom pretreatment(s.c. injection) on the writhing reflex induced by an intraperitoneal injection of acetic acid in CV₁₂ injection of Bee venom.

| Time0 (min) | Control | Group I | Group II | Group III |
|-------------|----------------|------------------|--------------------|--------------------|
| 0 - 5 | 2.7 ± 0.6 | 1.5 ± 0.4 | $0.2 \pm 0.1^{**}$ | $0.4 \pm 0.2^{**}$ |
| 5 - 10 | 7.9 ± 0.9 | $4.8 \pm 4.8^*$ | $3.9 \pm 0.6^{**}$ | $2.4 \pm 0.9^{**}$ |
| 10 - 15 | 5.2 ± 0.9 | $2.2 \pm 0.7^*$ | $2.0 \pm 0.7^*$ | $2.2 \pm 1.4^*$ |
| 15 - 20 | 4.2 ± 1.1 | $1.5 \pm 0.5^*$ | $0.5 \pm 0.2^{**}$ | $0.6 \pm 0.4^{**}$ |
| 20 - 25 | 2.6 ± 0.8 | 1.0 ± 0.4 | 0.6 ± 0.4 | 0.2 ± 0.2 |
| 25 - 30 | 1.2 ± 0.4 | 0.4 ± 0.2 | 0.3 ± 0.2 | 0 |
| 30 - 35 | 1.0 ± 0.4 | 0.1 ± 0.1 | 0.3 ± 0.2 | 0 |
| 35 - 40 | 1.1 ± 0.4 | 0.4 ± 0.2 | 0.1 ± 0.1 | 0 |
| 40 - 45 | 0.7 ± 0.3 | 0.1 ± 0.1 | 0.2 ± 0.1 | 0 |
| 45 - 50 | 0.4 ± 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| 50 - 55 | 0.3 ± 0.1 | 0 | 0 | 0 |
| 55 - 60 | 0.5 ± 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| 0 - 60 | 27.8 ± 5.5 | $12.4 \pm 1.6^*$ | $8.1 \pm 1.8^{**}$ | $5.8 \pm 3.1^{**}$ |

Symbols represent mean (\pm S.E.M.) number of writhing reflex in each 5-min time bin and

total number of writhing reflex in 60min.

* $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ as compared with saline-acetic acid control group.

control : saline pretreatment(s.c. injection) with intraperitoneal injection of acetic acid(10mg/kg)

Group I : bee venom pretreatment(2.5×10^{-5} g/kg, s.c. injection in CV₁₂) with intraperitoneal injection of acetic acid (10mg/kg)

Group II : bee venom pretreatment(2.5×10^{-4} g/kg, s.c. injection in CV₁₂) with intraperitoneal injection of acetic acid (10mg/kg)

Group III : bee venom pretreatment(2.5×10^{-3} g/kg, s.c. injection in CV₁₂) with intraperitoneal injection of acetic acid (10mg/kg)

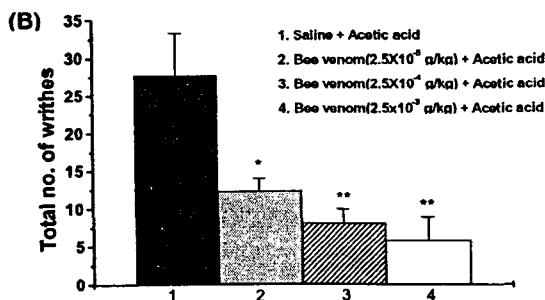
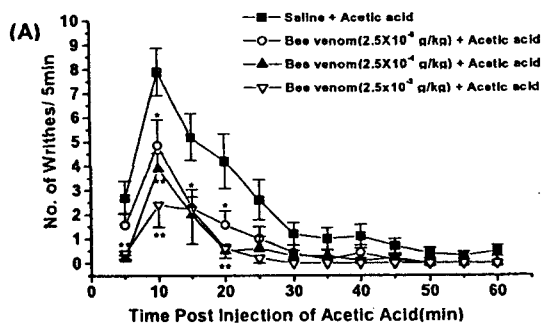


Figure 2. Graphs showing that the effect of bee venom pretreatment(s.c. injection) on the writhing reflex induced by an intraperitoneal injection of acetic acid(10mg/kg) in the Acupoint injection(CV₁₂) of Bee venom. Symbols in (A) represent mean(\pm S.E.M.) number of writhing reflex in each 5-min time bin. Bar in (B) represent mean(\pm S.E.M.) total number of writhing reflex in 60min. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ as compared with saline-acetic acid control group.

3. 任意穴蜂毒藥鍼으로 나타나는 writhing reflex에 대한 效果

任意穴蜂毒藥鍼群 I의 writhing reflex回數는 對照群에 比하여 增加하는 傾向을 보였지만 有意性있는 差異를 보이지는 않았다.

任意穴蜂毒藥鍼群 II에서는 0~5分 및 5~10分에서 各各 0.2 ± 0.1 및 4.5 ± 0.2 回/5分으로 나타나 對照群의 2.7 ± 0.6 및 7.9 ± 0.9 에 比하여 有意하게 減少($p < 0.01$ 및 $p < 0.05$)되었다. 그러나 10分以後에 觀察되는 writhing reflex回數는 對照群에 比하여 有意한 差異를 觀察할 수 없었다.(Table 3, Figure 3A)

60分동안 測定한 writhing reflex의 總回數를 比較해 볼 때, 任意穴蜂毒藥鍼群 I 및 任意穴蜂毒藥鍼群 II는 各各 35.0 ± 1.4 回/60分 및 18.8 ± 1.8 回/60分으로 나타나 任意穴蜂毒藥鍼群 II에서만 對照群에 比하여 有意한 減少效果($p < 0.05$)가 있었다.(Table 3, Figure 3B).

Table 3. The effect of bee venom pretreatment(s.c. injection) on the writhing reflex induced by an intraperitoneal injection of acetic acid(10mg/kg) in the non acupuncture point(Back) injection of Bee venom

| Time (min) | Control | Group I | Group II |
|------------|----------|----------|-----------|
| 0 - 5 | 2.7±0.6 | 3.0±1.0 | 0.2±0.1** |
| 5 - 10 | 7.9±0.9 | 7.2±0.9 | 4.5±0.2* |
| 10 - 15 | 5.2±0.9 | 8.0±1.0 | 4.7±0.4 |
| 15 - 20 | 4.2±1.1 | 4.7±0.4 | 3.2±0.2 |
| 20 - 25 | 2.6±0.8 | 4.7±1.1 | 2.5±0.7 |
| 25 - 30 | 1.2±0.4 | 2.5±0.2 | 1.5±0.7 |
| 30 - 35 | 1.0±0.4 | 1.7±0.4 | 0.7±0.2 |
| 35 - 40 | 1.1±0.4 | 1.7±0.4 | 0.2±0.1 |
| 40 - 45 | 0.7±0.2 | 1.5±0.2 | 0.4±0.2 |
| 45 - 50 | 0.4±0.2 | 1.2±0.4 | 0.2±0.1 |
| 50 - 55 | 0.3±0.1 | 0.5±0.2 | 0.1±0.1 |
| 55 - 60 | 0.5±0.2 | 0.7±0.2 | 0 |
| 0 - 60 | 27.8±5.5 | 35.0±1.4 | 18.8±1.8* |

Symbols represent mean(±S.E.M.) number of writhing reflex in each 5-min time bin and total number of writhing reflex in 60min.

*p<0.05 as compared with saline-acetic acid control group.

control : saline pretreatment(s.c. injection) with intraperitoneal injection of acetic acid(10mg/kg)

Group I : bee venom pretreatment(2.5×10⁻⁴g/kg, s.c. injection in non acupuncture point : back) with intraperitoneal

injection of acetic acid(10mg/kg)

Group II : bee venom pretreatment(2.5×10⁻⁴g/kg, s.c. injection in non acupuncture point : back) with intraperitoneal injection of acetic acid(10mg/kg)

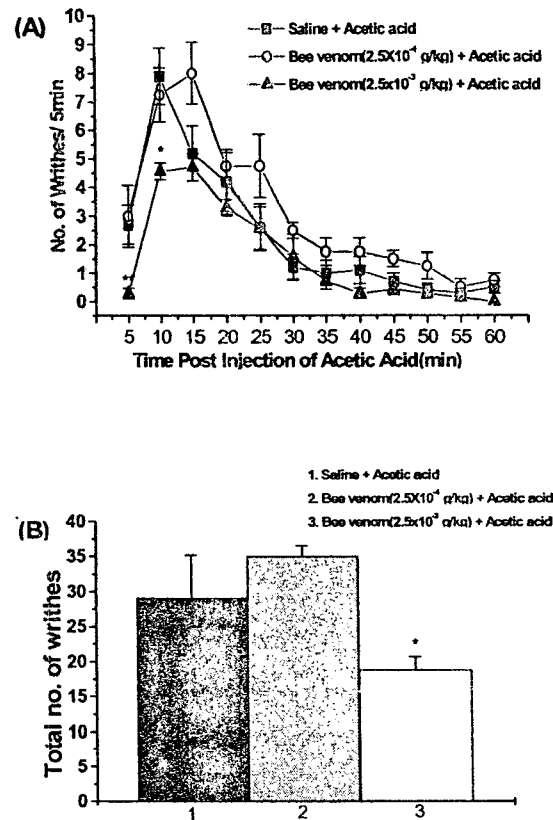


Figure 3. Graphs showing that the effect of bee venom pretreatment(s.c. injection) on the writhing reflex induced by an intraperitoneal injection of acetic acid(10mg/kg) in the blank loci (Back) injection of B.V. Symbols in (A) represent mean (±S.E.M.) number of writhing reflex in each 5-min time bin. Bar in (B) represent mean(±S.E.M.) total number of writhing reflex in 60min. *p<0.05 as compared with saline-acetic acid control group.

4. Writhing reflex에 대한 中脘蜂毒藥鍼과 任意穴蜂毒藥鍼의 效果 比較

中脘蜂毒藥鍼群과 任意穴蜂毒藥鍼群에서 60分동안 觀察된 總 writhing reflex 回數를 比較分析 하였을 때, 任意穴蜂毒藥鍼群 I 및 II에서는 各各 37.7 ± 2.2 및 18.8 ± 1.8 回/60分으로 觀察되었으며, 中脘蜂毒藥鍼群 II 및 III에서는 各各 8.1 ± 1.8 및 5.8 ± 3.1 回/60分으로 나타나 中脘蜂毒藥鍼群이 任意穴蜂毒藥鍼群에 比하여 有意한 抑制效果 ($p < 0.01$)가 나타나는 것으로 觀察되었다.(Table 4, Figure 4)

Table 4. The effect of bee venom on acetic acid induced writhing reflex with acupuncture point(CV12) and non-acupuncture point(Back) of bee venom injection.

| Compound | non-acupuncture point(Back) | | acupuncture point (CV12) | |
|-----------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|--------------------|
| | Dose ^a (g/kg s.c.) | no. of writhes | Dose ^b (g/kg s.c.) | no. of writhes |
| Bee Venom | 2.5×10^{-4} | 37.7 ± 2.2 | 2.5×10^{-4} | $8.1 \pm 1.8^{**}$ |
| m | 2.5×10^{-3} | 18.8 ± 1.8 | 2.5×10^{-3} | $5.8 \pm 3.1^{**}$ |

Dose^a : BV treatment group on the non-acupuncture point.

Dose^b : BV treatment group on the acupuncture point(CV12)

** $p < 0.01$ relative to saline treated group.

Values are the mean number of writhes for $60\text{min} \pm \text{SEM}$ for mice.

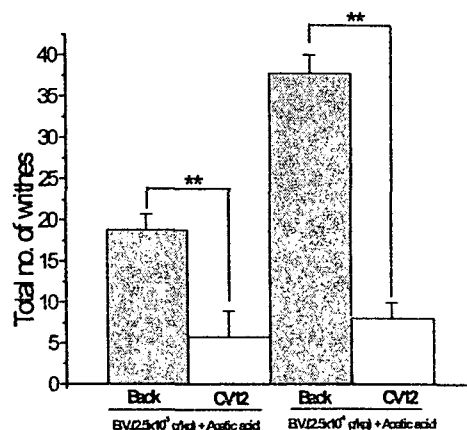


Figure 4. Comparing the effect of bee venom on acetic acid induced writhing reflex with acupuncture point(CV12) and non-acupuncture point(Back) of bee venom injection. Each values are represented as mean \pm SEM. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$.

IV. 考察

蜂鍼療法은 2000年 前부터 民間療法으로 使用되었으며, 韓醫學에서 使用된 最初의 記錄은 紀元前 168년 埋葬된 馬王堆醫書中 <養生方>과 <雜療方>²⁵⁾이다. 蜂毒의 利用方法으로 벌을 直接 穴位 等に 놓아 刺入하는 方法과 벌의 針을 뽑아서 刺戟하는 方法이 使用되었으나, 最近에는 電氣抽出法이나 電磁波 刺戟法으로 蜂毒을 抽出 加工하여 使用한다.

蜂毒^{4,8,9,11)}은 독특한 藥理學的 作用을 하는 酵素(Enzyme)와 peptide로 構成된 蛋白質 複合體이다. 蜂毒의 主된 酵素는 hyaluronidase와 phospholipase A₂이다.

Hyaluronidase은 細胞膜의 가장 表層에 位置한 mucopolysaccharide의 構成成分인 hyaluronic acid를 加水分解하여 蜂毒의 擴散을 도와주는 觸媒로 作用한다.

Phospholipase A₂는 細胞膜의 主된 構成成分인 phospholipid를 分解시켜 窮極의 細胞를 死滅시키는 作用을 한다. 이러한 酵素들은 一部 사람들에게서 經驗되는 甚한 allergy反應을 誘導시킨다.

蜂毒에 存在하는 主된 peptide는 melittin과 apathia 및 peptide 401(BCD)이다. Mediation 과 Apathia은 身體의 副腎과 腦下垂體系를 刺戟하여 cortisol과 天然steroid를 生成하는데 天然steroid는 合成steroid에서 發生되는 合併症이 發生되지 않는다.

Peptide 401(MCD)은 強力한 消炎作用이 있어 同一量의 cortisone보다 100倍 以上 效果가 있는 것으로 알려져 있다.

蜂毒의 性味³¹⁾는 苦, 辛, 平하며 主要作用은 强壯, 鎮靜, 平喘, 祛風濕, 鎮痛, 抗炎, 抗癌, 아드레날린分泌 促進과 淋巴細胞, 赤血球 再生·增加作用 등이 있다.

適應症은 化膿性疾患, 류마티스 關節炎, 急慢性關節炎, 椎間板脫出症과 그 後遺症, 痛風, 神經痛, 筋肉痛, 偏頭痛, 氣管支喘息 등이다.⁴⁾ 또한 有毒하므로 allergy反應, 瘙癢症, 嘔吐, 惡寒, 呼吸困難, 低血壓, 失神

등의 過敏反應과 毒性에 의한 副作用이 있다.⁴⁾

蜂毒에 관한 研究는 Billingham 等³⁸⁾에 의해 처음으로 蜂毒의 構成要素中 抗炎症作用이 報告된 以後, 美國에서는 美國蜂毒療法學會(1978年)가 設立되어 活潑히 臨床에 利用되고 있다.

이러한 蜂毒은 關節炎 外에 現代醫學에서 難治病으로 알려진 多發性硬化症 및 原因을 알 수 없는 慢性痛症에 卓越한 效果가 있는 것으로 알려져 있다. 現在까지 蜂毒의 構成成分分析과 藥理作用^{36,37,38,52,57)}, 免疫과 allergy 反應^{42,43,49)}, 毒性^{33,44,46,51,58)} 角膜損傷과 肝損傷 等⁵⁹⁾의 多樣한 報告가 있으며, 高¹⁵⁾의 蜂毒藥鍼療法이 鎮痛, 解熱 및 消炎作用이 優秀한 것으로 報告한 것을 始作으로 權 等¹⁸⁾의 蜂毒藥鍼療法이 흰쥐의 急慢性 炎症實驗에서 消炎效果와 活血作用의 研究 外에 毒性, 安定性 檢査, 免疫研究 等^{16,22)}의 蜂毒藥鍼療法에 대한 多樣한 研究가 이루어지고 있다.

中脘(CV12)은 足陽明胃經의 募穴이며 府의 會穴로서 手太陽, 手少陽, 足陽明 및 足厥陰 등의 經絡과 交會하며 和胃氣, 化濕滯의 穴性^{10,12)}을 가지고 있으며, 急慢性 胃炎, 胃痙攣, 胃脘痛 등과 高血壓, 心痛, 腹痛, 背與心相引而痛, 脇下堅痛, 蛔腹脹痛 等を 主治한다. 募穴은 五臟六腑의 氣가 胸腹部에 모이는 곳으로 藥鍼療法에서 治療點^{4,26)}으로 頻用되고 있다.

身體組織이 損傷될 때마다 發生되는 痛症

은 身體의 異常을 알리는 警告信號로서 身體를 保護하기 위한 防禦機轉이다.^{1,2,3,7,35)}

痛覺은 多様な 種類의 刺戟에 의하여 誘發되는데 이러한 刺戟들은 機械的(mechanical), 溫度的(thermal), 化學的(chemical) 刺戟으로 分類된다.

一般的으로 急性痛症은 機械的, 溫度的 刺戟에 의하여 誘發되고 慢性痛症은 세가지 刺戟에 의하여 誘發된다. 痛症을 일으키는 化學物質에는 bradykinin, serotonin, histamine, prostaglandins, substance P, K^+ , acid, acetylcholine 및 proteolytic enzyme 등이 있다.^{1,2,34,35)}

모든 痛覺受容體가 自由神經終末이지만 中樞로 痛症을 傳達하는 徑路는 두가지가 있다. 急性痛症信號는 $A\delta$ 神經纖維에 의해 脊髓에 傳導되고 慢性痛症信號는 C 神經纖維에 의하여 傳導된다.

脊髓로 痛覺信號가 들어오면 두 徑路로 나뉘어서 腦로 傳導되는데 $A\delta$ 神經纖維는 주로 後角의 lamina I에 멈추고, 新脊髓視床路의 2次命令뉴런을 興奮시킨다. 이들이 낸 긴 纖維는 前交聯을 통하여 脊髓의 反對側으로 交叉하고 前側柱를 통하여 腦로 올라간다.

一部分의 新脊髓視床路의 纖維는 腦幹의 網狀領域에서 멈추지만 대부분은 視床으로 올라가서 腹側基底核群에 멈추게 된다.

舊脊髓視床路는 주로 C 神經纖維에 의하여 전해지는 痛覺을 傳導하는데 거의 모든 末梢纖維가 後角의 膠樣質이라고 불리는

lamina II와 III에 終末한다. 대부분의 信號는 後角內에서 하나 또는 그 이상의 짧은 纖維의 뉴런을 거쳐 lamina V-VIII에 到達하여 마지막 뉴런의 긴 축삭이 前交聯을 통하여 交叉해서 反對側 前側路를 통해 腦로 올라간다. 舊脊髓視床路는 腦幹에 廣範圍하게 終止하는데 1/10 ~ 1/4의 神經纖維만 視床으로 직접 가고 나머지는 腦幹의 網狀核, 상구와 하구의 深部に 있는 中腦蓋領域, 水道周圍의 灰白質領域中 한 곳으로 간다. 腦幹痛覺領域으로부터 多様な 짧은 纖維 뉴런이 痛覺信號를 視床의 板內核과 中央 外側核과 視床下部 등 上位部位로 中繼한다.

痛症을 制馭하는 機轉은 痛覺受容體 레벨에서의 痛症制馭, 末梢痛覺纖維에서의 痛症信號의 遮斷, 脊髓에서의 痛症制馭 및 腦와 脊髓에서의 痛症制馭(下行性 抑制系)機轉으로 區分할 수 있다. 痛覺受容體 레벨에서의 痛症制馭는 痛覺誘發物質의 生成함으로 痛覺受容體 電位가 形成되지 못하게 하는 것이다.

末梢痛覺纖維에서의 痛症信號의 遮斷은 神經細胞膜을 통한 K^+ , Ca^+ , Na^+ 의 移動을 變化시키는 것으로 칼슘調定說, 細胞膜膨脹說, 表面蓄積說 및 特殊受容體의 假說이 提起되고 있다. 脊髓에서의 痛症制馭는 gate control theory에 의해 說明되고 있다.

直徑이 가는 纖維가 活性化되면 痛覺이 固有中樞로 傳導되고, 直徑이 큰 纖維가 活性化되면 固有中樞로 傳導되는 痛覺이 遮

斷되는 등의末梢에서 들어오는神經의 活性을 脊髓에서 通過내지 遮斷시키는 關門이 있다는 것이다.

腦와 脊髓에서의 痛症制馭機轉은 麻藥性 鎮痛劑와 鍼刺戟에 의하여 活性化된다고 알려졌다. 下行性 抑制系는 水道周圍灰白質, 中腦의 腦室周圍領域, 下部橋와 上部延髓에 位置하는 얇은 中間核인 大縫線核과 延髓의 側部에 存在하는 方巨大性 網狀核과 脊髓의 後角에 있는 痛覺抑制群으로 構成되며 脊髓의 後角에서 痛症抑制 信號가 痛症信號로 되기전에 遮斷할 수 있다. 痛症抑制系와 關聯된 物質들은 endogenous opiate-like substance, serotonin 및 acetylcholine 등이 있다.

腦室周圍核과 水道周圍灰白質 모두에서 由來된 많은 神經纖維는 終末에서 enkephaline을 分泌하므로 縫線核에 있는 多數의 神經纖維終末은 enkephaline을 遊離한다. 縫線核에서 由來하나 後角에 終末하는 纖維는 終末에서 serotonin을 分泌하고 局所脊髓뉴런이 enkephaline을 分泌하게 되므로 enkephaline은 脊髓後角에서 시냅스하는 C와 A δ 痛覺纖維를 시냅스前 抑制와 시냅스後 抑制를 시키는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 韓醫學에서 痛症의 原因은 寒³⁰⁾, 熱²⁹⁾, 飲食所傷²⁸⁾, 蟲, 痰飲²⁹⁾, 血虛²⁷⁾, 瘀血^{27,28)} 등으로 多樣하게 나타나고 있으며, 그 중 內經에서는 “痛者寒氣多也有寒故痛”, “寒氣客於經脈之中 與炁氣相搏則脈滿 滿則痛而不可按也” “寒氣客於脈外則脈寒 脈寒則縮蹇

縮蹇則脈細急 細急則外引小絡 故卒然而痛”¹³⁾이라 하여 寒이 疼痛을 일으키는 가장 많은 原因으로 보고 있다.

病理機轉은 “不通則痛”과 “不營則痛”으로 區分되는데 “不通則痛”은 內經에서 “氣傷痛”, “經脈流行不止 環周不休 寒氣入經而稽遲 泣而不行 客于脈外則血少 客于脈中則氣不通 故卒然而痛”¹³⁾, 李²⁸⁾와 張³⁰⁾은 “痛則不通 不通則痛”이라 하여 經脈中の 氣血運行이 失調되어 痛症이 發生한다고 하였다. “不營則痛”은 內經에서 “寒氣客於背俞之脈 則血脈澁 脈澁則血虛 血虛則痛”¹³⁾, 陳³²⁾은 不營, 不充, 失養 등이 虛痛을 發生시킨다고 하였다. 痛症의 治療는 痛症의 原因을 除去하고 氣血의 調和를 이루어 痛症을 除去시키는 鍼灸療法이나 藥物療法이 活用된다.^{29,30)}

痛症에 대한 抑制 效果를 檢證하기 위한 實驗方法으로는 實驗動物에 noxious visceral stimulus인 acetic acid를 腹腔內에 注入시킴으로써 誘發하는 腹痛(visceral pain)모델^{40,41,48,50)}이 利用되고 있는데 腹痛 誘發 모델에서 特異적으로 나타나는 abdominal constriction behavior는 痛症의 程度를 나타내는 基準이 되므로 報告된 鍼灸學 分野의 鎮痛關聯 研究^{15,22,23)} 뿐 아니라 人蔘으로부터 抽出된 藥物인 ginsenoide Rf 및 enkephalin-metabolizing enzyme inhibitor 등과 같은 多樣한 藥物들의 鎮痛 效果를 檢證^{53,54)}하기 위한 實驗모델에서 多樣하게 使用되고 있다.

蜂毒과 免疫에 대한 研究는 이미 報告되었고, 蜂毒의 抗炎症作用에 대한 機轉研究는 進行中이지만, 蜂毒의 前處置가 나타내는 鎮痛作用에 대한 研究가 微弱한 實定이다. 이에 著者는 中脛(CV₁₂)과 背部任意穴에 蜂毒을 注入하여 鎮痛作用에 미치는 影響을 알아보려고 writhing reflex의 變化를 觀察하였다.

Writhing reflex의 樣相을 살펴보기 위하여 acetic acid만을 注入한 實驗群과 다른 對照群들과 比較하였다. Acetic acid만을 注入한 實驗群에서는 腹部를 강하게 비틀거나 다리를 뺨는 行爲 등의 特徵적인 痛症關聯 行動을 보였으며, 生理食鹽水を 前處置한 Sample I群에서도 acetic acid만을 投與한 群과 같이 時間에 따른 writhing reflex의 反應과 同一한 樣相을 觀察할 수 있었다. 蜂毒을 前處置하고 腹腔內에 生理食鹽水を 注入한 Sample II群에서는 實驗의 全期間에 걸쳐서 writhing reflex를 包含한 어떠한 痛症關聯行動도 나타내지 않는 것으로 觀察되었다. 그러나 蜂毒을 皮下注射함으로 tonic pain 모델을 誘發시키는 報告도 있으나 이는 濃도에 따른 相異한 反應으로 思慮된다.

中脛(CV₁₂)에 蜂毒을 前處置 하였을 때 나타나는 writhing reflex의 變化를 濃度別로 對照群과 比較하면 中脛蜂毒藥鍼群 III, II, I의 濃度順으로 有意하게 痛症抑制效果가 나타나는 것으로 觀察되었다.

中脛蜂毒藥鍼群 I에서 5~20分 사이의

writhing reflex 回數는 對照群에 比하여 有意하게 減少(p<0.05)되었으나, 20分 以後에는 對照群에 比하여 減少하는 傾向은 보였으나 有意한 差異는 없었다. 中脛蜂毒藥鍼群 II와 III에서는 0~20分 사이의 writhing reflex 回數가 對照群에 比하여 有意한 減少(p<0.01)를 나타내어 中脛蜂毒藥鍼群 I에 比하여 抑制效果가 큰 것으로 나타났다.

한편 20分 以後부터는 中脛蜂毒藥鍼群 I과 마찬가지로 writhing reflex의 反應回數가 對照群에 比하여 減少는 하였으나, 有意性은 認定되지 않았다. 그러나 李²⁴⁾가 20分 經過時와 30分 經過時 足三里와 中脛 蜂毒 注入群에서 有意性을 나타낸다는 報告와는 差異가 있는데 이는 蜂毒을 後處置하였으며, 本實驗에 比하여 高濃度刺戟을 주었기 때문으로 思慮된다.

實驗 全 期間동안 觀察된 writhing reflex의 總回數로 比較해 보면, 中脛蜂毒藥鍼群 II와 III에서 對照群에 比하여 有意한 減少를 나타내어 中脛과 足三里에 蜂毒을 後處置하여 對照群에 比하여 有意한 效果를 얻었다는 李²⁴⁾의 報告와 一致된다.

背部任意穴에 前處置한 蜂毒이 나타내는 writhing reflex에 대한 效果를 살펴보면, II에서는 0~5分에서 writhing reflex가 對照群에 比하여 뚜렷한 減少效果(p<0.01)를 나타내었으며, 5~10分에서도 有意하게 減少(p<0.05)되었다.

한편 10分 以後의 writhing reflex回數는

對照群에 比하여 有意性이 認定되지 않았다. 任意穴蜂毒藥鍼群에서는 10分 以前에서 減少되었으나 對照群과 有意한 差異를 나타내지 않았으며, 10分後부터는 對照群보다 약간 더 增加하는 傾向을 보였으나 有意性이 認定되지 않았다. 60分동안 測定한 writhing reflex의 總回數를 比較해 보면, 任意穴蜂毒藥鍼群 II는 對照群에 比하여 뚜렷한 減少를 나타낸 반면, 任意穴蜂毒藥鍼群 I은 有意한 差異를 나타내지 않았다. 中脘蜂毒藥鍼과 背部任意穴蜂毒藥鍼에 대한 效果를 比較하면, 中脘蜂毒藥鍼群이 任意穴蜂毒藥鍼群에 比하여 有意한 抑制效果가 나타났다.

金²²⁾은 腎俞에 蜂毒藥鍼液을 使用한 결과 0.5mg/kg과 1.0mg/kg實驗群에서 有意性있는 抑制效果를 報告하였는데, 本實驗에 比하여 抑制效果가 크게 나타난 것은 蜂毒의 注入量에 따른 效果差異로 解釋할 수 있다.

以上の 結果로 보아 中脘(CV₁₂)의 蜂毒藥鍼에 대한 鎮痛效果가 認定되었으므로 痛症의 治療와 豫防的 側面에서 蜂毒藥鍼療法을 活用할 수 있을 것으로 期待되나, 臨床적으로 多樣하게 活用하기 위해서는 蜂毒藥鍼療法에 대한 安定性 및 用量 등에 대한 多角的인 研究가 行해져야 할 것으로 思慮된다.

V. 結 論

蜂毒藥鍼의 鎮痛效果를 檢證하기 위하여

中脘(CV₁₂)과 背部 任意穴에 蜂毒藥鍼을 刺戟한 後 腹腔內에 acetic acid를 注入하여 腹痛을 誘發시킨 생쥐의 writhing reflex의 變化를 測定하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. writhing reflex의 樣相은 acetic acid만을 注入한 群과 生理食鹽水와 acetic acid를 注入한 群(Sample I)에서 뚜렷하게 나타났으나, 蜂毒과 生理食鹽水を 注入한 群(Sample II)에서는 writhing reflex는 나타나지 않았다.

2. 中脘蜂毒藥鍼으로 나타나는 writhing reflex의 變化는 對照群에 比하여 中脘蜂毒藥鍼群 III, II, I의 順으로 有意하게 減少하였다. 中脘蜂毒藥鍼群 I에서는 5~20分 區間, 中脘蜂毒藥鍼群 II 및 III에서는 20分 以前 區間の writhing reflex 回數가 對照群에 比하여 有意한 減少를 나타내었다.

3. 任意穴蜂毒藥鍼으로 나타나는 writhing reflex의 變化는 任意穴蜂毒藥鍼群 II에서 0~5, 5~10分の writhing reflex回數가 對照群에 比하여 有意한 減少를 나타내었으며, writhing reflex 總回數도 任意穴蜂毒藥鍼群 II에서 有意한 差異를 나타내었다.

4. 中脘蜂毒藥鍼群의 writhing reflex 效果는 任意穴蜂毒藥鍼群에 比하여 有意한 減少를 나타내었다.

參 考 文 獻

1. 姜斗熙 : 生理學, 서울, 신광출판사, pp.15-5,15-7, 15-18, 15-21, 1984
2. 고려의학출판부 역 : 痛症의 治療, 서울, 고려의학, pp.1-13, 1991
3. 김광진 : 人體生理學, 서울, 정문각, pp.357-370, 1998
4. 金文昊 : 蜂毒療法과 蜂鍼療法, 서울, 한국교육기획, pp.20-37,41-42, 67-74, 104-112, 139-149, 1992
5. 金廷彦 : 기적의 藥鍼療法, 서울, 금강출판사, pp.18, 1990
6. 金正鎭 : 生理學, 서울, 高文社, pp. 315-320, 1993
7. 박찬웅, 김승업 : 신경과학 대우학술 총서 자연과학. 서울. 민음사. pp.97- 101, 1990
8. 성은찬 : 난치병의 蜂鍼療法, 전국농업기술자회 출판부, 서울, pp.48, 59, 166, 228, 1985
9. 성은찬 : 알기쉬운 蜂鍼療法, 전국농업기술자회 출판부, 서울, pp.35, 1990
10. 全國韓醫科大學校鍼灸經穴學敎室 : 鍼灸學, 서울, 集文堂, pp.730-732, 1988
11. 최승윤 : 양봉 새기술, 농축산물 기술자원연구원, 서울, pp.117,118, 1987
12. 崔容泰 外 : 精解鍼灸學, 서울, 杏林書院, pp.279-282. 1974
13. 洪元植 : 精校黃帝內經, 서울, 東洋醫學研究院 出版部, pp.11, 102-104, 145, 183, 276, 1991
14. 姜成吉 : 大戟水鍼이 鎮痛 및 水銀 中毒에 미치는 影響에 관한 研究, 서울, 慶熙韓醫大論文集, 5:1-18, 1982
15. 高炯均 : 蜂鍼毒療法이 抗炎, 鎮痛 및 解熱에 미치는 效果에 관한 實驗的 研究, 大韓韓醫學會誌, 13(1):293-292, 1992
16. 孔賢淑 : 蜂毒療法이 생쥐의 免疫反應에 미치는 實驗的 研究, 大韓鍼灸學會誌, 12(1):331-339, 1995
17. 權奇祿 外 : 蜂鍼에 대한 考察, 大韓鍼灸學會誌, 11(1):159-171, 1994
18. 權奇祿 外 : 蜂毒藥鍼療法이 消炎, 鎮痛作用에 미치는 效能에 관한 實驗的 研究, 大韓鍼灸學會誌, 15(2):97-103, 1998
19. 金敬東, 金甲成 外 : 鍼灸 및 Laser光線鍼刺戟이 白鼠의 鎮痛에 미치는 影響, 서울, 大韓鍼灸學會誌, 4(1):39-48, 1987
20. 金文坤 : 艾灸가 膝關節炎의 消炎 및 鎮痛에 미치는 影響, 이리, 圓光大學校 大學院 學位論文集, 10:159-169, 1983
21. 金文芳 : 繆刺 및 巨刺法에 의한 電鍼刺戟이 消炎, 鎮痛 및 血清 cholinesterase活性에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文, 1989
22. 金祉榮, 高炯均, 金容奭 外 : 蜂毒藥鍼療法の 抗炎症作用에 관한 實驗的 研究, 서울, 大韓鍼灸學會誌, 15(1) : 317-331, 1998

23. 盧植, 崔容泰 : 흰쥐의 鎮痛機轉에 있어서 視床下部 弓狀核의 役割에 對한 研究, 서울, 慶熙韓醫大論文集, 21 (1) : 319-33, 1998
24. 李宗錫, 高炯均 : 中脘 및 足三里의 蜂毒療法이 鎮痛作用에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文, 15:485-495,
25. 인창식, 고흥균 : 蜂毒療法에 대한 韓醫學 最初의 文獻 : 馬王堆醫書의 蜂毒療法2例, 大韓鍼灸學會誌, 15(1):143-147, 1998
26. 郭同經, 穴位注射療法, 香港, 商務印書館, pp.1, 1979
27. 葉天士 : 臨證指南醫案, 臺北, 旋風出版社, 卷5, pp.41-43, 中華67年
28. 李東垣 : 東垣十種醫書, 서울, 大成文化社, pp.303-304, 1983
29. 張景岳 : 景岳全書, 臺北, 臺聯國風出版社, pp. 436-442, 中華69年
30. 張子和 : 儒門事親, 臺北, 旋風出版社, 卷 2, pp. 18, 19, 中華67年
31. 朱文鋒 : 實用中醫辭典, 陝西, 陝西科學技術出版社, pp.402, 1992
32. 陳言 : 陳無擇三因方, 臺北, 臺聯國風出版社, 13:1-2, 1978
33. 陳維辛 外 : 蜂毒, 蜂peptide抗炎, 鎮痛, 變應原性 및 急性毒性的 比較, 中西醫結合雜誌 4:45-48, 1993
34. Barbara, Rudolf ; Chemistry and Pharmacology of Honey Bee Venom, Academic Press, pp.337-338, 1986
35. Guyton : Text book of medical physiology(7th), W.B.Saunders, Philadelphia, pp.592-598, 1981
36. Tom piek : Venom of the Hymenoptera, Academic Press, London, pp. 107-120, 1986
37. Annand RR : A high efficiency method for purification and assay of bee venom phospholipase A2, Pathology, 27(2):157-160, 1995
38. Billingham ME : An anti-inflammatory peptide from bee venom: Nature, 245:163-4, 1973
39. Bullitt E : Expression of c-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. J. Comp. Neurol., 296: 517-530, 1990
40. D.L. Hammond : Inference of pain and its modulation from simple behaviors, in : C.R. Champman J.D.Loesser(Eds), Advances in Pain Reserch and Theraphy : Issues in Pain Management, Raven Press, New York, 69-91, 1989
41. D.L. Hammond, Presley, R., Gogas, K. R. and Basbaum, A. I. : Morphine or U-50,488 suppresses Fos protein-like immunoreactivity in the spinal cord and nucleus tractus solitarii evoked by a noxious visceral

- stimulus in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 315:244-53, 1992.
42. Donohoe PJ, et al : IgE+ cells in the peripheral blood of atopic, nonatopic, and bee venom-hypersensitive individuals exhibit the phenotype of highly differentiated B cells, *J. Allergy clin Immunol.*, 95(2):587-596, 1995
43. Dudler T, et al : A link between catalytic activity, IgE-independent mast cell activation, and allergenicity of bee venom phospholipase A2, *J. Immunol.*, 155(5):2605-2613, 1995
44. Ferrira DB, et al : An infarct-like myocardial lesion experimentally induced in Wister rats with Africanized bee venom, *J. Pathol.*, 177 (1) : 950-1002, 1995
45. Han JS, Chou PH, Lu ZC, Yang TH, Lu LH and Ren MF : The role of central 5-hydroxytryptamine in acupuncture analgesia, *Sci. Sin.*, 22 : 91-104, 1979
46. Hanson JM : Anti-inflammatory property of 401(MCD-peptide), a peptide from the venom of the bee *Apis mellifera*: *Br. J. pharmacol.*, 50 : 383-92, 1974
47. Kaufman GD, Anderson JH, and Beitz AJ: Activation of a specific vestibulo-olivary pathway following centripetal acceleration in the rat. *Brain Res.*, 562:311-317, 1991
48. Kehl LJ, Gogas KR, Lichtblau L, Pollock CH, Mayer M, Basbaum AI, and Wilcox GL: The NMDA antagonist MK 801 reduces noxious stimulus-evoked FOS expression in the spinal cord dorsal horn In: Bond MR., Chariton JE and Woolf CJ, eds. *Proc. 6th World Congress on Pain.* Elsevier. Amsterdam, 307-311, 1991
49. K.M. Von, S.Dworckin, R.L.Le : Graded chronic pain status, an epidemiologic evaluation, *Pain*, 40 : 279-291, 1990
50. Kusuhara, H., Fukunari, A., Matsuyuki, H. and Okumoto, T. : Principal involvement of cyclooxygenase-1-derived prostaglandins in the c-fos expression of the rat hind brain following visceral stimulation with acetic acid. *Brain Res Mol Brain Res.*, 52:151-6, 1997.
51. Lariviere WR : The bee venom test: a new tonic - pain test, *Pain*, 66(2):271-272, 1996
52. Lee J.H. and Beitz, A.J. : Distribution fo brain stem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia, *Pain*,

- 52:11-28, 1993
53. Mogi JS, Shin Y-H, McCleskey EW, Kim SC, Nah SY : Ginsenoside Rf, a trace component of ginseng root, produces antinociception in mice, *Brain Res.*, 732:218-228, 1998
54. Noble, F., Smadja, C., Valverde, O., Maldonado, R., Coric, P., Turcaud, S., Fournie-Zaluski, M. C. and Roques, B. P. : Pain-suppressive effects on various nociceptive stimuli (thermal, chemical, electrical and inflammatory) of the first orally active enkephalin-metabolizing enzyme inhibitor RB 120, *Pain*, 73:383-91, 1997.
55. R. Koster, M. Anderson, E.J de Beer : Acetic acid for analgesic screening, *Fed. Proc.*, 18:412, 1995
56. S.A. Anderson, E. Holmgeren ; On acupuncture analgesia and the Mechanism of pain, *Am. j. chin. Med.*, 3:311-334, 1975.
57. Shamsheer SS, Peterson JW, and Chopra AK: Melittin binds to secretory phospholipase A2 and inhibits its enzymatic activity. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 238:436-442, 1997
58. Sheng M, Greenberg ME : The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system, *Neuron*, 4:477-485, 1990
59. Tsvetkov VI : Eyeball injury caused by bee sting, *Oftal. zh*, 20:389-391, 1965
60. Wong-Reley M.T.T., G.H.Kageyama : Localization of cytochrome oxidase in the mammalian spinal cord and dorsal root ganglia with quantitative analysis of ventral horn cells in monkeys, *J. Comp. Neurol.*, 245:41-61, 1986