

동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vo1. 14. No. 1, 2003

鍼刺戟이 반복 몰핀투여에 敏感化된 랫트의 行動 및 腦 側核의 도파민 遊離에 미치는 效果

김준환, 김태현, 강형원, 류영수
원광대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실

Effect of acupuncture on behavior and dopamine release in the nucleus accumbens in rats sensitized to morphine

Jun Han Kim, Tae Heon Kim, Hyung Won Kang, Yeoung Su Lyu

Department of Oriental Neuropsychiatry Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

ABSTRACT

Studies have shown that both the psychomotor stimulant effects and rewarding properties of addictive drugs, including morphine, are sensitized by repeated drug administration and it is suggested that both of these effects are mediated by the same or closely overlapping dopamine systems. Specifically, the mesolimbic dopamine system has been implicated in the reinforcing and sensitizing properties of morphine. In oriental medicine, Shenmen (HT7) point on the heart channel has been used to treat mental and psychosomatic disorders. This study was designed to investigate the effect of acupuncture on acute and repeated morphine-induced changes in extracellular dopamine levels using in vivo microdialysis and morphine-induced behavioral changes. In the morphine sensitization experiment, male Sprague-Dawley rats were treated twice a day for three days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or with saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.). Acupuncture was applied at bilateral Shenmen (HT7) points for 1 min after the morphine challenge. In the acute experiment, rats also received acupuncture for 1 min after an injection of morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.). Results showed that acupuncture at the specific acupoint HT7, but not at control points (tail) significantly decreased both dopamine release and behavior induced by a systemic morphine challenge or a single sc morphine injection in the acute animals. These results suggest that reduction in sensitization may be one mechanism whereby acupuncture alleviates morphine craving in addicts.

keywords : nucleus accumbens, striatum, morphine, dopamine, Shenmen

I. 緒論

약물 남용은 전 세계적으로 가장 심각한 정신질환 중의 하나이다. 최근 급격한 사회 환경의 변화에 따른 스트레스로 현대인들은 불안이나 긴장에서 벗어나기 위해서 약물에 의존하려는 경향이 있다. 또한, 약물 남용은 심리적 신체적 의존이 있어 복용을 중단하지 못하며 신체적 정신적 건강을 해치게 되는 상태로, 치료에 있어서도 집단 치료, 인지적 행동적인 치료, 다양한 약물치료, 기타 치료 양식들이 다양한 효과를 거두고 있으나, 재발성과 상습성이 문제로 남아 있다^{1, 2)}.

물핀은 강화 효과를 통하여 탐닉 현상이 생기는데, 물핀의 급성 및 반복투여에 의한 강화 작용 및 행동적 민감화 반응은 중뇌 변연계가 중요한 역할을 맡고 있으며^{3, 4)}, 특히 물핀과 같은 중독성 약물에 의한 행동적 민감화의 신경적 근거(neural substrate)는 중추 도파민 신경세포와 그 표적 영역인 측핵(nucleus accumbens) 및 선조체(striatum)인 것으로 알려져 있다^{5, 6)}.

중뇌 변연계는 도파민을 주요 신경 전달 물질로 사용하는데 이 도파민이 물핀 및 신경흥분제 투여로 농도가 증가하면 보행성 활동량이 증가하게 되는데 이는 생화학적인 측면인 도파민과 행동학적인 측면인 보행성 활동량이 깊은 관련이 있다는 실험적 근거를 제시하는 것이며, 행동적 민감화 현상은 약물 남용의 발달과 약물로 유도된 정신병의 지표로 이용되어지고 있다^{7, 8)}.

현재 전 세계적으로 약물 중독 치료 프로그램의 하나로써 한방 치료의 일부인 鍼이 채택되어 사용되고 있는데, 특히 鍼은 약물 남용자의 금단 증상 치료에 대한 효과가 과학적으로 소개되고 있으며 임상적으로 많이 사용되고 있지만 아직도 약물 중독에 대해 사용되는 鍼 효능에 대한 연구는 부족한 실정이다^{9, 10)}.

기존의 국내의 약물 남용과 鍼에 관한 연구 논문을 살펴보면 鍼은 약물 남용과 약물 중독 치료에서 그 효능이 많이 입증되었다. Wen¹¹⁾은 電針刺戟이 아편 중독자의 금단 증상을 완화한다 하였고, Lipton¹²⁾은 코카인 남용자들을 대상으로 耳鍼

을 시술한 결과 cocaine에 대한 갈망과 섭취를 줄였다고 하였다. Han¹³⁾은 經穴의 자극이 헤로인 약물 중독 치료에 효과적이라 하였고, Wu¹⁴⁾는 흰 쥐에서 電針의 아편 금단 증상 억제 효과 및 電針 작용 기전은 enkephaline을 매개한다고 하였으며, Yosimoto¹⁵⁾는 電針刺戟이 알콜 섭취 행동의 증가를 억제하는 작용을 한다는 보고를 하였다.

神門穴(HT7)은 手少陰心經의 穴이며 心經의 原穴로써¹⁶⁾ 心悸亢進, 神經衰弱, 癡呆, 癲狂, 癲癩, 健忘症, 不眠症 치료에 주로 활용되므로, 특히 鎮靜作用에 효능이 있는 것으로 사료되며 약물남용으로 인한 행동적 민감화와 중추신경계에 영향을 미칠 것으로 기대 된다^{17, 18)}.

이에 著者는 본 실험에서 물핀의 반복 투여로 유발된 행동적 민감화 현상을 통하여 확립된 물핀 중독 동물 모델에서 神門穴 鍼刺戟이 측핵에서의 도파민 및 그 대사물질인 DOPAC, HVA의 함량 변화와 행동 활동량 변화에 미치는 효과를 측정하여 물핀 중독 치료를 위한 鍼의 효능을 연구하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 실험동물

대한 실험동물 센터로부터 구입한 웅성 Sprague-Dawley계 흰 쥐(급성 280~320g ; 만성 150~200g)를 7일 정도 밤낮의 주기가 12:12 시간으로 통제된 사육실(온도는 22±3℃, 습도는 50±10%)에서 적응 시킨 후 사용하였고 동물은 각 cage당 3~4마리씩 두었으며, 물과 사료를 자유로이 섭취하도록 하였다.

2. 물핀 투여 방법

반복 물핀 투여는 Di Chiara등¹⁹⁾의 방법을 이

용하여 morphine hydrochloride 또는 생리 식염수의 용량을 증가시켜 첫째 날 10 mg/kg, 둘째 날 20 mg/kg, 셋째 날 40 mg/kg로 3일간 1일 2회씩 (12시간 간격) 피하 투여 하였다. Morphine hydrochloride 또는 생리 식염수를 반복 투여한 후 14일 동안의 철회 기간 (withdrawal)을 두고 15일째 morphine hydrochloride를 5 mg/kg를 피하 투여하였다.

3. 수술

철회 기간 11일째 실험 동물을 sodium pentobarbital (50 mg/kg, i. p.) 로 마취한 후 stereotaxic frame에 고정시키고 두피를 절개하였다. Paxinos 등²⁰⁾의 rat brain atlas를 참고하여 bregma를 기준으로 다음 coordinate를 이용하여 microdialysis probe 삽입을 위한 guide cannula를 설치하였다: nucleus accumbens shell (AP 1.7, ML 0.8, DV-6.0), nucleus accumbens core (AP 1.2, ML 1.6, DV-6.0). 4일간의 회복기를 가진 후 microdialysis system에 연결하였다.

4. 鍼刺戟

반복 몰핀 투여에 의한 dopamine, DOPAC, HVA 함량에 미치는 鍼刺戟의 효과를 알아보기 위하여 실험 동물을 각 군 마다 6-9마리를 배정하였다.

반복 몰핀 투여는 취혈 자세만 취하는 대조군 (몰핀 투여만 하였음)과 몰핀의 민감화 발달 현상에 대한 대조군으로서 생리 식염수 투여군 (Saline), 비경혈 부위인 꼬리 刺鍼群(Tail), 경혈 부위인 神門穴 刺鍼群(Shenmen, HT7)으로 구분하여 몰핀(5 mg/kg s.c.) 투여 직후 經穴 양 측에 1분간 刺鍼하였다.

사용한 鍼의 직경은 0.18 mm, 길이 20 mm이며 수직으로 경혈 자리에 깊이 3 mm로 挿入하고 挿入 및 拔針시 捻轉하였다.

5. Microdialysis 방법

Guide cannula를 통하여 미세 투석법을 위한 microdialysis probe (CMA/11, cuprophane dialysis membrane, 6000 Dalton, 2 mm length)를 삽입한 후, 인공 뇌 척수액(artificial CSF)을

1.5 μ l/min의 유속 (CMA/100 Microinjection pump)으로 probe에 관류하였다. 인공 뇌 척수액은 NaCl (150mM), KCl (3.0 mM), CaCl₂ (1.4 mM), MgCl₂ (0.8 mM)을 10 mM phosphate buffer(pH 7.1)에 용해하여 사용하였다. Microdialysis probe의 probe recovery는 사용 전 인공 뇌 척수액에 용해한 dopamine, DOPAC, HVA 표준액에서 투석을 통하여 구하여 미세 투석액의 절대 농도치를 구하였다. Bowl cage 속에서 흰 쥐가 자유로이 움직이는 상태에서 microdialysis system을 통해 3시간 동안 20분 (유속 1.5 μ l/min) 간격으로 세포외액을 취하고 연속 3개의 microdialysate의 dopamine, DOPAC, HVA 농도가 10%이내가 되었을 때 3개의 평균값을 baseline으로 하였으며 HPLC (high performance liquid chromatography)를 이용하여 분석하였다.

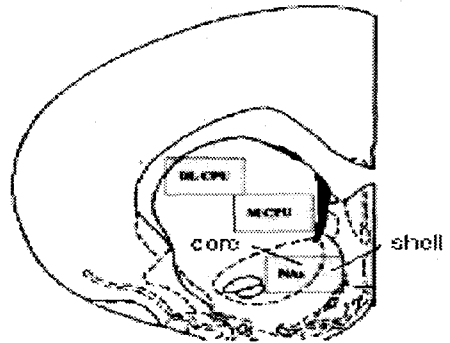


Fig. A, Schematic representation of nucleus accumbens shell and core

6. HPLC를 이용한 microdialysate 정량 (Dopamine, DOPAC, HVA)

이동상의 조성은 75 mM sodium phosphate monobasic, 1.7 mM sodium octane sulfonate 25 μ M EDTA, 0.714 mM triethylamine and 10% acetonitrile, pH 3.0으로 하였으며 mobile phase는 Sykam 7121 pump를 이용하여 1.0 ml/min의

유속으로 흘렸다. HPLC 조건은 column : (HR-80, 80×4.6 mm, 3 μm patical size ; ESA), coulometric detector (ESA, Coulochem II, Model 5200A with analytical cell, Model 5014B, Guard cell Model 5020). guard cell : 400 mV, screen electrode : -100 mV, detection electrode : 320 mV으로 하였다.

7. 행동(behavior) 측정 방법

Microdialysis 실험동안 물핀 투여 후의 비 상동성 활동량 (non-stereotyped activity)과 상동성 활동량 (stereotyped activity)을 2시간 동안 측정하였다. 3일 동안 1일 2회 반복 투여하여 약물 증독에서 발달 (development)단계를 거친 동물은 14일 동안의 철회(withdrawal)기간을 두고 15일째 발현(challenge)단계에서 물핀(5 mg/kg s.c.)를 재 투여하여 행동적 민감화에 대한 활동량을 측정하였다. 실험 동물의 움직임은 설치된 비디오키메라 (video camera)를 사용하여 측정하였고 행동의 범주는 다음과 같이 구분된다.

(1) 비 상동성 활동량(non-stereotyped activity) : 전방 보행(forward locomtion), 몸단장하기(grooming), 몸세우기(rearing), 고개 들기.(삭제)

(2) 상동성 활동량(stereotyped activity) : 깨물기(gnawig), 핥기(licking), 코로 냄새 맡기(sniffing).(삭제)

실험동물은 각 군마다 11-13 마리씩 배정하여 다음과 같이 4개의 군으로 나누었다.

8. 실험동물의 분류

(1) 대조군(물핀투여) : 흰 쥐에게 물핀(첫째 날 10 mg/kg, 둘째 날 20 mg/kg, 셋째 날 40 mg/kg로 3일간 1일 2회씩 피하투여)을 반복 투여 한 다음 14일 동안의 철회 기간 (withdrawal)을 두고 15일째 물핀을 5 mg/kg로 피하 투여한 직후 취혈 자세만 취한 군.

(2) 생리 식염수 투여군(Saline) : 흰 쥐에게 saline을 위와 같이 동일한 방법으로 투여 한 다음 15일째 물핀을 5 mg/kg로 피하 투여한 직후 취혈 자세만 취한 군.

(3) 꼬리 刺鍼群(Tail) : 흰 쥐에게 물핀을 위와 같이 동일한 방법으로 투여한 다음 15일째 물핀을 5mg/kg로 피하 투여한 직후 비경혈 부위인 꼬리에 1분간 자침한 군.

(4) 神門穴 刺鍼群 (HT7) : 흰 쥐에게 물핀을 위와 같이 동일한 방법으로 투여한 다음 15일째 물핀을 5 mg/kg로 피하 투여한 직후 經穴 부위인 神門穴(HT7) 양 측에 1분간 刺鍼한 군.

9. 조직 검사

Microdialysis 실험이 끝난 후 microdialysis probe의 위치가 nucleus accumbens(shell 과 core)에 있는지 확인하기 위해 조직 검사를 하였다.

Sodium pentobarbital (80mg/kg, i.p.)를 주사하여 마취한 뒤 흉곽을 열어 descending aorta를 결찰하고 심첨부위를 천자하여 saline 및 formalin/glucose용액을 관류하였다. 두개골로부터 뇌를 분리하여 formalin/glucose 용액에 저장한 후 Vibratome을 이용하여 뇌절편을 만들어 cresyl violet 염색을 하였다.

Paxinos 와 Watson의 atlas에서 주어진 coordinate를 참고하여 probe의 위치를 확인하고 원하는 위치에서 벗어난 sample의 결과는 제외하였다.

10. 통계 처리

신경 화학적 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화의 실험 결과에 대한 통계분석은 반복 변량 분석법 (repeated ANOVA)으로 분석하였으며, 사후 검증은 Tukey test를 통해 검증하였고, 또한 행동 실험 결과는 반복 변량 분석법 (repeated ANOVA)으로 분석하였으며, 사후 검증은 Tukey test를 통해 검증하였다.

III. 結果

1. 반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell 부위의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

1) dopamine 함량 변화에 미치는 鍼의 효과
 반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell에서의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 미치는 鍼의 효과를 알아보기 위하여 실험 동물을 3일간 1일 2회씩 morphine hydrochloride (첫째날 10 mg/kg, 둘째날 20 mg/kg, 셋째날 40 mg/kg, s.c.)를 투여하였으며, 몰핀의 민감화 발달을 확인하기 위하여 생리 식염수 투여군 (Saline, 1 cc/kg, s.c.)을 두어 동일한 방법으로 생리 식염수를 투여하였다. 몰핀 또는 생리 식염수의 반복 투여 후 14일 동안의 철회기간을 두어

약물 강화 효과를 유도하였으며 15일째 되는 날에 몰핀 (5 mg/kg, s.c.) 투여하였을 때 nucleus accumbens shell에서 dopamine 함량 변화는 생리 식염수 투여군 (Saline)에서 기저 농도 (5.59±0.49 nM)에 비해 최고 242.00±3.15%까지 증가하였고, 대조(반복 몰핀 투여)군은 기저 농도 (5.76±0.41 nM)에 비해 최고 217.50±9.22%까지 증가하였다. 생리 식염수 투여군이 몰핀 투여 직후 80분경에서 235.67±9.37%로써, 대조군의 217.50±9.22%에 비해 유의하게 증가하였다. 꼬리군은 기저 농도(5.57±0.43 nM)에 비해 최고 211.14±15.36%까지 증가하여 대조군과 거의 같은 크기의 dopamine 상승을 보였고, 神門穴 刺鍼群은 최고 131.71±4.30%까지 증가하여 사후 검증 (Tutey test)결과 대조군 및 꼬리군에 비하여 神門穴 刺鍼群에서 dopamine 유리가 유의하게 억제됨을 확인하였다 (p<0.05) (Table 1.1, Fig. 1.1).

Table 1.1. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular dopamine levels in the NAc shell

| Group | Base line | Collection (min) time after challenge with morphine | | | | | | | | |
|---------|--------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| Control | 100 | 139.50 | 183.83 | 212.17 | 217.50 | 204.50 | 200.67 | 185.17 | 171.50 | 135.17 |
| | | ±5.52 | ±3.26 | ±3.42 | ±9.22# | ±6.24# | ±6.58 | ±12.00 | ±8.99 | ±4.88 |
| | (5.76 ±0.41) | (8.03 ±0.62) | (10.62 ±0.87) | (12.25 ±0.97) | (12.62 ±1.30) | (11.89 ±1.24) | (11.59 ±1.04) | (10.79 ±1.04) | (10.05 ±1.23) | (7.80 ±0.67) |
| Shenmen | 100 | 104.86 | 123.86 | 103.71 | 94.57 | 127.14 | 131.71 | 120.14 | 95.00 | 88.71 |
| | | ±4.05*+* | ±5.53*+* | ±6.41*+* | ±7.82*+* | ±6.53*+* | ±4.30*+* | ±4.54*+* | ±7.81*+* | ±3.01 |
| | (5.66 ±0.26) | (5.91 ±0.31) | (6.98 ±0.39) | (5.86 ±0.44) | (5.37 ±0.54) | (7.22 ±0.53) | (7.47 ±0.46) | (6.81 ±0.44) | (5.40 ±0.56) | (5.02 ±0.30) |
| Tail | 100 | 140.00 | 179.14 | 201.86 | 211.14 | 211.00 | 199.86 | 185.29 | 165.43 | 130.71 |
| | | ±5.18 | ±5.91 | ±6.34 | ±15.36 | ±13.31 | ±8.47 | ±12.61 | ±10.91 | ±7.03 |
| | (5.57 ±0.43) | (7.86 ±0.75) | (9.92 ±0.67) | (11.22 ±0.89) | (11.75 ±1.28) | (11.78 ±1.32) | (11.15 ±1.03) | (10.27 ±1.08) | (9.16 ±0.94) | (7.29 ±0.72) |
| Saline | 100 | 130.33 | 185.67 | 220.17 | 235.67 | 242.00 | 224.33 | 211.00 | 187.00 | 144.83 |
| | | ±2.35 | ±9.07 | ±2.76 | ±9.37 | ±3.15 | ±7.84 | ±5.37 | ±7.72 | ±7.99 (|
| | (5.59 ±0.49) | (7.18 ±0.63) | (9.92 ±1.01) | (12.11 ±1.14) | (13.36 ±1.10) | (13.39 ±1.31) | (12.16 ±1.11) | (11.63 ±0.87) | (10.21 ±0.86) | (7.57 ±0.70) |

The concentration (nM) of extracellular dopamine in the nucleus accumbens shell of rats, which was collected three times before morphine challenge (baseline) and nine times after morphine challenge at 20-mins intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means ± SEM of the amount of dopamine in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are dopamine concentrations.

* : Statistically significant as compared with Control group (* : P<0.05)
 + : Statistically significant as compared with Tail group (+ : P<0.05)
 # : Statistically significant as compared with Saline group (# : P<0.05)

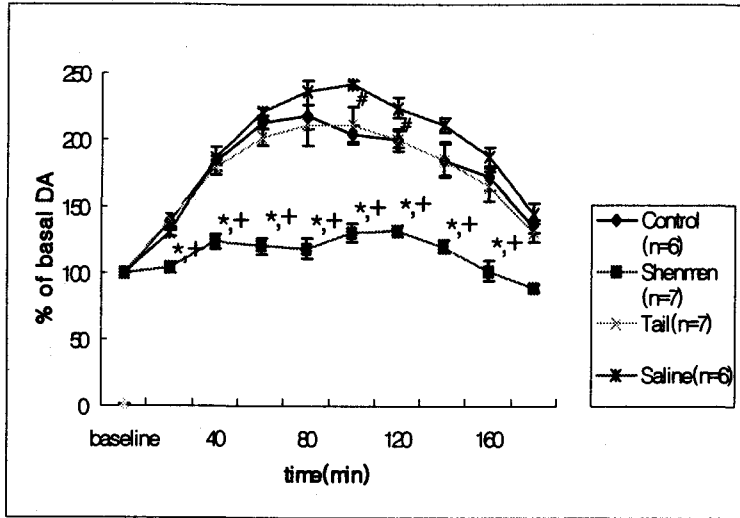


Fig. 1.1. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular dopamine level.

Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.) and were given acupuncture at bilateral HT7 (Shenmen, n=7) point for 1 min following subcutaneous injection of morphine hydrochloride (Control, n=6). Tail (Tail, n=7) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means \pm SEM of the amount of dopamine in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. *, $P < 0.05$ as compared with the corresponding data of Control group. +, $P < 0.05$ as compared with the corresponding data of Tail group. #, $P < 0.05$ as compared with the corresponding data of Saline group.

2) DOPAC 함량 변화에 대한 鍼의 효과

반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell에서 DOPAC 함량 변화는 생리 식염수 투여군에서 기저 농도 (1174.86 \pm 217.98 nM)에 비해 119.91 \pm 2.30% 증가하였고, 대조(반복 몰핀 투여)군에서는 기저 농도(1379.59 \pm 394.57 nM)에 비해 119.31 \pm 7.52% 증가하였다.

꼬리군은 기저 농도(1537.72 \pm 419.08 nM)에 비해 114.67 \pm 6.63% 증가하였고 대조군과 거의 같은 크기의 DOPAC 상승을 보였다.

神門穴 刺鍼群은 113.53 \pm 5.04% 증가하여 대조군에 비하여 DOPAC 함량의 유의한 차이가 없었다 (Table 1.2, Fig. 1.2).

Table 1.2.

Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular DOPAC levels in the NAc shell

| Group | Base line | Collection time (min) after challenge with morphine | | | | | | | | |
|---------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| Control | 100 | 107.10 ±9.09 | 111.31 ±6.15 | 115.40 ±10.16 | 116.17 ±11.07 | 119.31 ±7.52 | 115.26 ±10.34 | 114.19 ±2.77 | 106.93 ±7.70 | 106.52 ±3.59 |
| | (1379.59±39 4.57) | (1438.77 ±380.15) | (1523.53±4 44.24) | (1476.88 ±318.69) | (1507.01 ±359.07) | (1589.14 ±421.96) | (1472.58 ±313.99) | (1560.37 ±429.37) | (1387.21 ±284.44) | (1468.25 ±438.44) |
| Shenmen | 100 | 94.91 ±2.48 | 102.49 ±3.54 | 104.57 ±5.77 | 113.53 ±5.04 | 108.61 ±3.53 | 109.72 ±3.06 | 105.71 ±3.44 | 104.50 ±2.46 | 101.65 ±4.91 |
| | (996.64 ±91.35) | (947.21 ±92.51) | (1032.06 ±133.08) | (1050.00 ±134.37) | (1141.78 ±144.37) | (1087.43 ±120.83) | (1103.26 ±134.57) | (1064.85 ±137.68) | (1049.33 ±122.48) | (1024.32 ±136.16) |
| Tail | 100 | 100.49 ±1.91 | 105.36 ±2.69 | 107.37 ±3.10 | 112.01 ±2.17 | 114.67 ±6.63 | 113.52 ±3.74 | 108.96 ±3.94 | 102.10 ±7.79 | 100.34 ±10.32 |
| | (1537.72 ±419.08) | (1519.24 ±390.81) | (1644.92 ±469.10) | (1670.04 ±470.69) | (1752.33 ±511.49) | (1857.49 ±603.83) | (1739.84 ±475.41) | (1661.32 ±449.80) | (1429.34 ±262.10) | (1364.86 ±220.86) |
| Saline | 100 | 101.19 ±3.26 | 107.19 ±1.59 | 111.38 ±1.86 | 115.14 ±2.10 | 119.91 ±2.30 | 118.97 ±3.62 | 116.43 ±3.84 | 113.03 ±2.28 | 104.05 ±4.72 |
| | (1174.86 ±217.98) | (1204.39 ±252.66) | (1257.84 ±231.42) | (1310.01 ±244.62) | (1356.44 ±257.79) | (1423.83 ±290.90) | (1415.06 ±294.96) | (1365.08 ±247.96) | (1325.40 ±245.20) | (1188.13 ±161.95) |

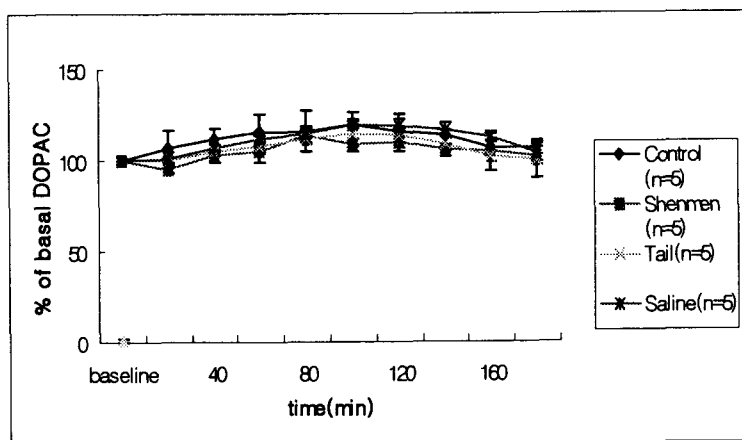


Fig 12. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular DOPAC level.

Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.) and given acupuncture at bilateral HT7 (Shenmen, n=5) point for 1 min. Tail (tail, n=5) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of DOPAC in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test.

3) HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell에서 HVA 함량 변화는 생리 식염수 투여군에서 기저 농도(1726.19±320.76 nM)에 비해 최고 127.88±6.08% 증가하였고, 대조군에서는 기저 농도(2539.29±502.42 nM)에 비해 128.74±6.16% 증가하였다.

꼬리군은 기저 농도(1678.91±522.14 nM)에 비해 128.10±3.54% 증가하였고 대조군과 거의 같은 크기의 HVA 상승을 보였다. 神門穴 刺鍼群은 123.88±2.02% 증가하여 대조군에 비하여 HVA 함량의 유의한 차이가 없었다(Table 1.3, Fig 1.3).

Table 1.3.
Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular HVA levels in the NAc shell

| Group | Base line | Collection time (min) after challenge with morphine | | | | | | | | |
|---------|-------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| Control | 100 | 99.06 ±2.74 | 106.72 | 115.30 | 123.96 | 126.70 | 128.74 | 125.35 | 118.20 | 112.32 |
| | (2539.29 ±502.42) | (2521.10 ±516.53) | (2740.00±598.17) | (2919.90 ±580.73) | (3167.20 ±676.03) | (3283.10 ±757.86) | (3330.40 ±774.15) | (3221.80 ±715.54) | (3061.80 ±717.91) | (2880.00 ±631.84) |
| Shenmen | 100 | 94.10 ±3.81 | 106.37 | 113.13 | 119.11 | 123.88 | 123.60 | 120.81 | 118.24 | 111.14 |
| | (1868.34 ±189.63) | (1715.50 ±234.49) | (1909.80 ±226.99) | (2014.20 ±239.25) | (2087.60 ±276.15) | (2182.60 ±272.68) | (2210.70 ±220.23) | (2211.90 ±231.51) | (2122.60 ±220.24) | (2090.40 ±207.66) |
| Tail | 100 | 97.52 | 111.34 | 119.94 | 125.24 | 125.94 | 128.10 | 126.90 | 118.42 | 109.39 |
| | (1678.91 ±522.14) | (1625.39 ±508.73) | (1867.19 ±592.52) | (2045.88 ±691.61) | (2103.90 ±672.70) | (2032.92 ±560.75) | (2087.28 ±582.57) | (2051.20 ±537.38) | (1866.80 ±464.09) | (1801.03 ±524.06) |
| Saline | 100 | 95.47 | 106.77 | 114.73 | 122.42 | 126.41 | 127.88 | 122.21 | 117.94 | 113.70 |
| | (1726.19 ±320.76) | (1628.87 ±341.74) | (1836.60 ±347.23) | (1960.46 ±359.34) | (2081.25 ±359.92) | (2155.17 ±372.57) | (2159.88 ±341.38) | (2061.52 ±329.90) | (1985.47 ±317.82) | (1911.68 ±299.98) |

The concentration (nM) of extracellular HVA in the nucleus accumbens shell of rats, which was collected three times before morphine challenge (baseline) and nine times after morphine challenge at 20-mins intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means ± SEM of the amount of HVA in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are HVA concentrations.

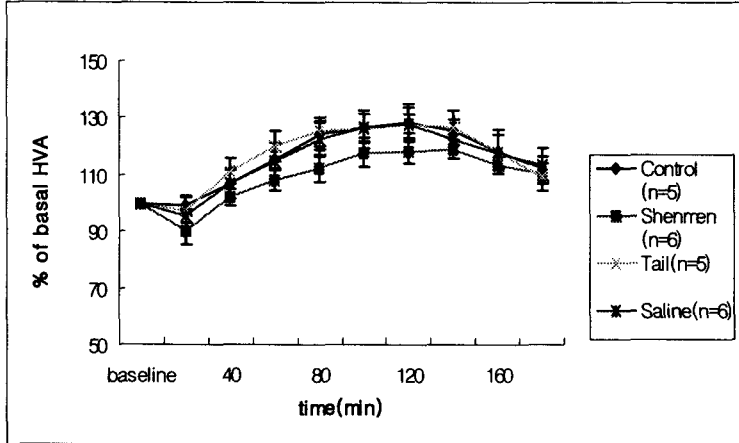


Fig 1.3. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular HVA level.

Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.) and given acupuncture at bilateral HT7 (Shenmen, n=6) point for 1 min. Tail (tail, n=5) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means \pm SEM of the amount of HVA in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test.

2. 반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens core 부위의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

1) dopamine 함량 변화에 미치는 鍼의 효과

반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens core에서의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 미치는 鍼의 효과를 알아보기 위하여 실험 동물을 3일간 1 일 2회씩 morphine hydrochloride (첫째날 10 mg/kg, 둘째날 20 mg/kg, 셋째 날 40 mg/kg, s.c.)를 투여하였으며, 몰핀의 민감화 발달을 확인하기 위하여 생리 식염수 투여군 (Saline, 1 cc/kg, s.c.)을 두어 동일한 방법으로 생리 식염수를 투여하였다.

몰핀 또는 생리 식염수의 반복 투여 후 14일 동안의 철회기간을 두어 약물 강화 효과를 유도 하였으며 15일째 되는 날에 몰핀(5 mg/kg, s.c.) 투여하였을때 nucleus accumbens core에서

dopamine 함량 변화는 생리식염수 투여군에서는 기저 농도(8.06 \pm 0.55 nM)에 비해 최고 175.18 \pm 5.18%까지 증가하였고, 대조군은 기저 농도(6.15 \pm 0.49 nM)에 비해 최고 222.67 \pm 21.09%까지 증가하였다.

대조군이 몰핀 투여 직후 80분째에서 222.67 \pm 21.09%로써, 생리 식염수 투여군 172.82 \pm 1.94%에 비해 유의하게 증가하는 민감화 현상을 보였다. 아울러 nucleus accumbens shell에서 반복 몰핀 투여 후 dopamine의 상승이 있었으나 core에 비해 적었다.

꼬리군은 기저농도 (8.06 \pm 0.55 nM)에 비해 최고 209.06 \pm 4.31%까지 증가하여 대조군과 거의 같은 크기의 dopamine 상승을 보였고, 神門穴 刺鍼群은 최고 135.45 \pm 7.13%까지 증가하여 대조군에 비하여 神門穴 刺鍼群에서 dopamine 유리가 유의하게 억제되었다(Table 2.1, Fig. 2.1).

Table 2.1. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular dopamine levels in the NAc core

| Group | Base line | Collection time (min) after challenge with morphine | | | | | | | | |
|---------|-----------------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| Control | 100 | 134.17 | 165.71 | 192.65 | 222.67 | 202.43 | 197.15 | 179.97 | 172.68 | 131.23 |
| | | ±6.91 | ±12.4 | ±16.62 | ±21.09# | ±12.23# | ±10.67# | ±9.01# | ±7.12# | ±10.01 |
| | (6.15 ±0.49) | (8.28 ±0.87) | (10.04 ±0.77) | (11.85 ±1.37) | (13.42 ±1.09) | (12.31 ±0.92) | (12.27 ±1.47) | (10.98 ±0.81) | (10.50 ±0.67) | (8.00 ±0.74) |
| Shenmen | 100 | 115.28 | 121.94 | 124.06 | 132.73 | 135.45 | 127.87 | 121.08 | 120.33 | 110.80 |
| | | ±6.11 | ±4.93*,+ | ±4.41*,+ | ±3.8*,+ | ±7.13*,+ | ±8.96*,+ | ±7.99*,+ | ±8.00*,+ | ±5.68+ |
| | (5.10 ±0.45) | (5.79 ±0.68) | (6.10 ±0.62) | (6.14 ±0.46) | (6.58 ±0.52) | (6.80 ±0.77) | (6.45 ±0.86) | (6.08 ±0.76) | (6.06 ±0.79) | (5.54 ±0.61) |
| Tail | 100 | 123.49 | 154.44 | 193.23 | 209.06 | 203.87 | 185.88 | 180.86 | 158.63 | 141.12 |
| | | ±3.08 | ±3.67 | ±3.79 | ±4.31 | ±4.15 | ±5.92 | ±8.85 | ±5.71 | ±7.51 |
| | (8.66 ±0.63) | (10.67 ±0.77) | (13.41 ±1.12) | (16.79 ±1.43) | (18.10 ±1.35) | (17.72 ±1.51) | (16.13 ±1.33) | (15.60 ±1.32) | (13.76 ±1.21) | (12.21 ±1.08) |
| Saline | 100 | 116.75 | 143.13 | 175.18 | 172.82 | 161.58 | 158.13 | 146.65 | 143.30 | 128.40 |
| | | ±2.95 | ±5.95 | ±5.18 | ±1.94 | ±4.91 | ±4.35 | ±2.08 | ±1.74 | ±2.81 |
| | (8.06 ±0.55) | (9.42 ±0.66) | (11.66 ±1.16) | (14.19 ±1.15) | (13.90 ±0.84) | (12.98 ±0.86) | (12.85 ±1.22) | (11.83 ±0.84) | (11.53 ±0.72) | (10.36 ±0.76) |

The concentration (nM) of extracellular dopamine which was collected three times before morphine (baseline) and six times after 5 mg/kg morphine at 20-mins intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means ± SEM of the amount of dopamine in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are dopamine concentrations.

* : Statistically significant as compared with control group (* : P<0.05)

+ : Statistically significant as compared with tail group (+ : P<0.05)

: Statistically significant as compared with saline group (# : P<0.05)

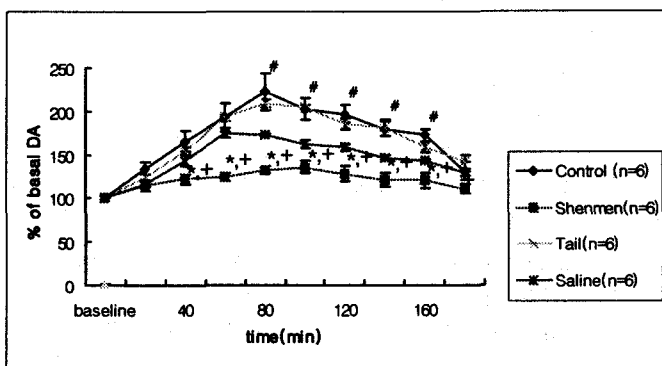


Fig. 2.1. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular dopamine level.

Male Sprague-Dawley rats were treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were given acupuncture at bilateral HT7 (Shenmen, n=6) point for 1 min after subcutaneous injection of 5 mg/kg of morphine hydrochloride (Control, n=6). Tail (tail, n=6) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of dopamine in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. *, P<0.05 as compared with the corresponding data of Control group. +, P<0.05 as compared with the corresponding data of Tail group. #, P<0.05 as compared with the corresponding data of Saline group.

2) DOPAC 함량 변화에 대한 鍼의 효과
반복 물핀 투여에 의한 nucleus accumbens core에서 DOPAC 함량 변화는 생리 식염수 투여 군에서 기저 농도(1101.12±276.61 nM)에 비해 120.64±6.24% 증가하였고, 대조군은 기저 농도(1312.65±208.88 nM)에 비해 118.16±6.41% 증가하였다.

꼬리군은 기저 농도(1515.45±460.89 nM)에 비해 119.40±12.39% 증가하여 대조군과 거의 같은 크기의 DOPAC 상승을 보였다. 神門穴 刺鍼群은 107.62±5.53% 증가하여 각 군 간의 유의한 차이는 없었으나 대조군에 비하여 DOPAC 함량이 억제되는 경향을 보였다(Table 2.2, Fig. 2.2).

Table 2.2.

Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular DOPAC levels in the NAc core

| Group | Base line | Collection time (min) after challenge with morphine | | | | | | | | |
|---------|-------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| Control | 100 | 101.62 | 105.57 | 113.95 | 118.16 | 117.68 | 118.40 | 113.79 | 111.65 | 102.16 |
| | | ±4.96 | ±3.52 | ±8.92 | ±6.41 | ±7.10 | ±9.24 | ±4.00 | ±4.32 | ±4.97 |
| | (1312.65 ±208.88) | (1356.90 ±273.27) | (1402.31 ±262.55) | (1567.93 ±406.05) | (1586.85 ±334.05) | (1564.64 ±300.73) | (1626.18 ±412.91) | (1515.36 ±287.86) | (1495.55 ±303.11) | (1380.12 ±304.58) |
| Shenmen | 100 | 94.52 | 100.56 | 101.63 | 106.21 | 107.62 | 107.02 | 107.48 | 106.66 | 98.29 |
| | | ±4.73 | ±9.73 | ±4.45 | ±3.94 | ±5.53 | ±5.58 | ±9.60 | ±6.03 | ±8.41 |
| | (1008.19 ±137.19) | (962.49 ±157.90) | (999.54 ±149.36) | (1015.36 ±134.57) | (1064.20 ±143.00) | (1077.24 ±145.16) | (1066.54 ±139.63) | (1061.95 ±138.65) | (1079.57 ±169.85) | (5.54 ±117.93) |
| Tail | 100 | 97.85 | 103.02 | 107.19 | 116.04 | 119.40 | 114.94 | 110.00 | 108.48 | 100.11 |
| | | ±2.17 | ±6.18 | ±4.84 | ±4.42 | ±12.39 | ±7.08 | ±8.04 | ±6.76 | ±6.19 |
| | (1515.45 ±460.89) | (1512.99 ±502.71) | (1568.85 ±481.64) | (1588.37 ±438.75) | (1812.19 ±628.30) | (1957.02 ±819.64) | (1743.37 ±535.50) | (1692.34 ±556.87) | (1680.52 ±567.53) | (1568.85 ±551.83) |
| Saline | 100 | 100.30 | 107.10 | 115.99 | 120.34 | 120.64 | 117.60 | 113.61 | 110.05 | 99.44 |
| | | ±3.79 | ±5.34 | ±4.60 | ±2.91 | ±6.24 | ±5.08 | ±4.19 | ±4.72 | ±7.74 |
| | (1101.12 ±276.61) | (1064.52 ±213.40) | (1210.04 ±349.55) | (1280.43 ±323.28) | (1324.41 ±335.87) | (1270.33 ±239.97) | (1245.47 ±242.95) | (1246.95 ±313.13) | (1206.73 ±300.07) | (1041.23 ±190.39) |

The concentration (nM) of extracellular DOPAC which was collected three times before morphine challenge (baseline) and nine times after morphine challenge at 20-mins intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means ± SEM of the amount of DOPAC in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are DOPAC concentrations.

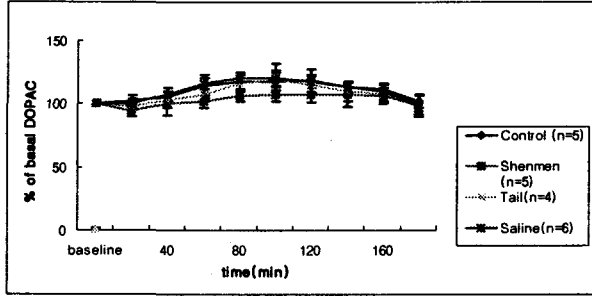


Fig. 2.2. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular DOPAC level.

Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were given acupuncture at bilateral HT7 (Shenmen, n=5) point for 1min after morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.) challenge (Control, n=5). Tail (tail, n=4) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means \pm SEM of the amount of dopamine in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test.

3) HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens core에 서 HVA 함량 변화는 생리 식염수 투여군에서 기저 농도(2183.77 \pm 319.14 nM)에 비해 최고 116.07 \pm 3.44% 증가하였고, 대조군은 기저 농도(2336.80 \pm 344.32 nM)에 비해 119.42 \pm 1.89% 증가하였다.

꼬리군은 기저 농도(1937.43 \pm 701.98 nM)에 비해 120.29 \pm 6.64% 증가하여 대조군과 거의 같은 크기의 HVA 상승을 보였다. 神門穴 刺鍼群은 111.99 \pm 1.62% 증가하여 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다 (Table 2.3, Fig. 2.3).

Table 2.3. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular HVA levels in the NAc core

| Group | Base line | Collection time (min) after challenge with morphine | | | | | | | | |
|---------|----------------------------|---|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 |
| Control | 100 | 98.40 | 102.54 | 107.90 | 111.52 | 115.57 | 116.11 | 1118.32 | 119.42 | 118.13 |
| | (2336.80 \pm 344.32) | (2323.54 \pm 403.49) | (2393.86 \pm 3 59.97) | (2526.02 \pm 388.16) | (2611.88 \pm 398.82) | (2713.07 \pm 421.31) | (2729.29 \pm 425.31) | (2778.97 \pm 426.01) | (2786.69 \pm 410.08) | (2774.20 \pm 429.89) |
| Shenmen | 100 | 100.79 | 104.00 | 107.13 | 110.29 | 111.99 | 111.70 | 110.95 | 109.95 | 107.22 |
| | (2030.41 \pm 356.02) | (2038.71 \pm 3 79.38) | (1737.88 \pm 3 67.82) | (2147.44 \pm 372.38) | (2200.12 \pm 364.84) | (2242.09 \pm 381.39) | (2245.17 \pm 397.48) | (2231.01 \pm 398.35) | (2201.67 \pm 380.42) | (1495.86 \pm 354.64) |
| Tail | 100 | 98.47 | 104.68 | 105.94 | 117.96 | 120.29 | 120.23 | 120.09 | 118.11 | 112.51 |
| | (1937.43 \pm 701.98) | (1866.21 \pm 636.30) | (1993.89 \pm 660.29) | (2007.78 \pm 668.08) | (2176.82 \pm 664.80) | (2264.57 \pm 733.75) | (2282.46 \pm 749.06) | (2279.16 \pm 750.82) | (2246.32 \pm 742.88) | (2188.31 \pm 765.73) |
| Saline | 100 | 96.69 | 105.53 | 109.83 | 112.37 | 114.13 | 114.57 | 115.06 | 116.07 | 114.13 |
| | (2183.773 \pm 319.14) | (2122.68 \pm 319.77) | (2320.60 \pm 348.26) | (2411.41 \pm 363.38) | (2466.85 \pm 375.03) | (2508.42 \pm 396.63) | (2518.43 \pm 399.54) | (2528.40 \pm 396.22) | (2550.07 \pm 397.79) | (2515.19 \pm 400.71) |

The concentration (nM) of extracellular HVA which was collected three times before morphine challenge (baseline) and nine times after morphine challenge at 20-mins intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means \pm SEM of the amount of HVA in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are HVA concentrations.

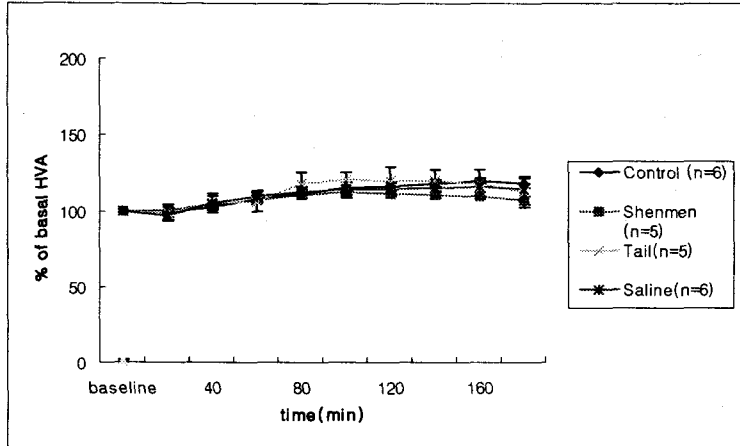


Fig. 2.3. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular HVA level.

Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. Following 15 days of withdrawal, rats were acupuncture for 1 min at bilateral HT7 (Shenmen, n=5) point for 1 min after morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.) challenge (Control, n=5). Tail (tail, n=5) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means \pm SEM of HVA expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test.

3. 반복 물핀 투여로 인한 비 상동성 활동량(non-stereotyped activity)과 상동성 활동량(stereotyped activity)의 결과

반복 물핀 (첫째날 10 mg/kg, 둘째 날 20 mg/kg, 셋째 날 40 mg/kg로 3 일간 1일 2회씩 피하 투여)을 반복 투여 한 다음 14일 동안의 철회 기간 (withdrawal)을 두어 행동적 민감화를 유도하고 15일째 물핀(5 mg/kg, s.c.) 투여 후 비 상동성 활동량(non-stereotyped activity)의 변화 및 상동성 활동량(non-stereotyped activity)의 변화를 관찰하였다.

1) 비 상동성 활동량(non-stereotyped activity)의 결과

20분 간격으로 2시간동안 관찰한 비 상동성 활동량 변화는 각 집단간의 유의한 차이가 있었다.

대조군의 물핀 투여 직후 20분째의 활동량이 $29.47 \pm 0.29\%$ 이고, 생리 식염수 투여군 $5.38 \pm 0.05\%$ 에 비해 급격히 증가되는 행동적 민감

화의 발현을 보여주었으며 비 상동성 활동량은 점진적으로 증가하였다.

물핀 투여 직후 경혈에 刺鍼한 후 40분경에서 神門穴 刺鍼群은 $25.3 \pm 0.25\%$ 로 대조군 $52.55 \pm 0.53\%$ 에 비해 유의하게 감소하였으며 ($p < 0.05$), 2시간 동안의 모든 회기에서 비 상동성 활동량은 유의하게 감소하였다 ($p < 0.05$). 비경혈 부위인 꼬리 刺鍼群은 20분째의 활동량이 $28.64 \pm 0.29\%$ 로 대조군과 거의 같은 크기의 증가를 보여 鍼刺戟으로 인한 행동의 민감화 발현의 억제가 되지 않았다(Table 5.1, Fig. 5.1).

Table 3.1

Effect of acupuncture on non-stereotyped activity in sensitized rats by challenge with morphine hydrochloride

| Group | Non-stereotyped activity (%) | | | | | |
|---------|------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|
| | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 |
| Control | 29.47±0.29# | 52.55±0.53 | 58.24±0.58# | 62.10±0.62 | 73.62±0.74# | 54.28±0.54 |
| Shenmen | 10.80±0.11* | 25.3±0.25** | 58.24±0.38* | 62.10±0.43 | 73.62±0.53 | 54.28±0.52 |
| Tail | 28.64±0.29 | 51.36±0.51 | 57.58±0.58 | 61.17±0.61 | 72.63±0.73 | 52.99±0.53 |
| Saline | 5.38±0.05 | 11.00±0.11 | 23.40±0.23 | 27.56±0.28 | 43.09±0.43 | 52.52±0.53 |

Behavioral effects induced in saline-treated rats and sensitized animals by challenge with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.).

* : Statistically significant as compared with Control group (* : P<0.05)

** : Statistically significant as compared with Tail group (** : P<0.05)

: Statistically significant as compared with Saline group (# : P<0.05)

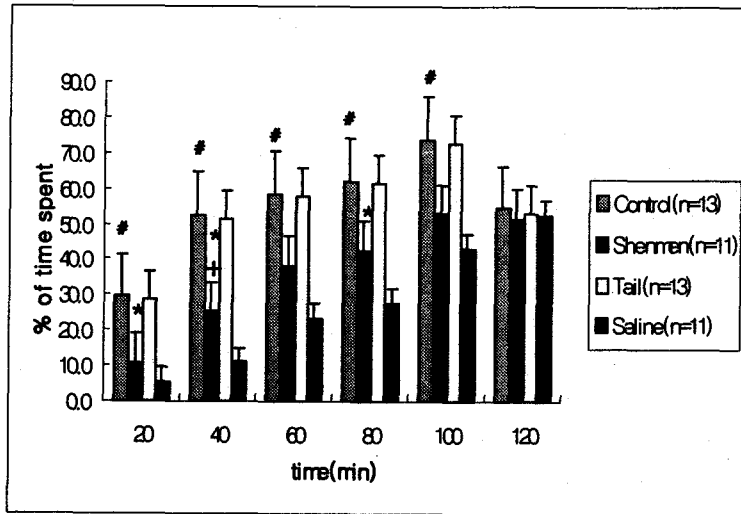


Fig. 3.1. Behavioral effects induced in saline-treated rats and sensitized animals by challenge with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.).

The Results are expressed as means ± SEM of the percent of time spent performing each behavioral item. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. For time-points at which the sum of the percentage time spent in the different behavioral items is not 100, the difference has to be sedation or no activity.

* : Statistically significant as compared with Control group (* : P<0.05)

** : Statistically significant as compared with Tail group (** : P<0.05)

: Statistically significant as compared with Saline group (# : P<0.05)

2) 상동성 활동량(stereotyped activity)의 결과 상동성 활동량(non-stereotyped activity)의 변화 결과, 대조군의 물핀 투여 직후 20분째의 상동성 활동량이 54.73±0.55였고, 생리 식염수 투여군 7.11±0.07%에 비해 유의하게 급격히 증가되는 행동적 민감화의 발현을 보여주었고, 각 회기에서 상동성 활동량은 점진적으로 감소함을 보였다.

神門穴 刺鍼群이 10.19±0.10%로 대조군 54.73±0.55%에 비해 유의하게 감소하였으나 (p<0.05), 각 회기에서 상동성 활동량은 증가함을 보였다. 비경혈 부위인 꼬리刺鍼群은 20분째의 활동량이 53.76±0.54%로 대조군과 거의 같은 크기의 증가를 보여 鍼刺戟의 행동의 민감화 발현 억제효과가 없었다(Table 3.2, Fig. 3.2).

Table 3.2.
Effect of acupuncture on stereotyped activity in sensitized rats by challenge with morphine hydrochloride

| Group | Stereotyped activity (%) | | | | | |
|---------|--------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
| | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 |
| Control | 54.73±0.55# | 31.95±0.32 | 30.47±0.30# | 26.88±0.27 | 22.77±0.23# | 18.23±0.18 |
| Shenmen | 10.19±0.10*+ | 26.44±0.26 | 33.33±0.33 | 36.50±0.37 | 29.92±0.30 | 34.55±0.35 |
| Tail | 53.76±0.54 | 31.39±0.31 | 29.96±0.30 | 26.46±0.26 | 22.23±0.22 | 17.85±0.18 |
| Saline | 7.11±0.07 | 8.05±0.08 | 6.55±0.07 | 8.44±0.08 | 13.42±0.13 | 22.58±0.23 |

Behavioral effects induced in saline-treated rats and sensitized animals by challenge with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.).

* : Statistically significant as compared with Control group (* : P<0.05)

+ : Statistically significant as compared with Tail group (+ : P<0.05)

: Statistically significant as compared with Saline group (# : P<0.05)

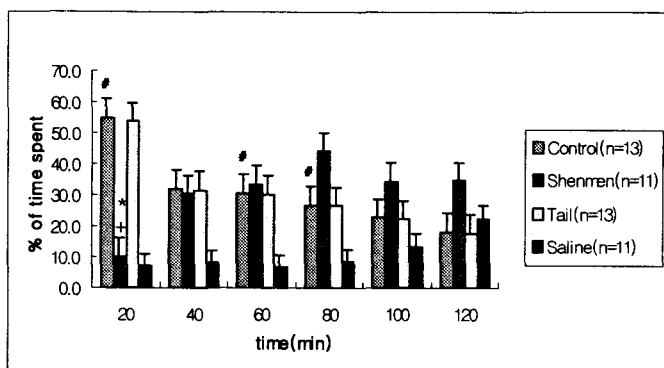


Fig. 3.2. Behavioral effects induced in saline-treated rats and sensitized animals by challenge with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.). The Results are expressed as means ± SEM of the percent of time spent performing each behavioral item. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. For time-points at which the sum of the percentage time spent in the different behavioral items is not 100, the difference has to be sedation or no activity.

* : Statistically significant as compared with Control group (* : P<0.05)

+ : Statistically significant as compared with Tail group (+ : P<0.05)

: Statistically significant as compared with Saline group (# : P<0.05)

IV. 考 察

약물 남용과 금단 치료를 위한 鍼의 효능이 서양 의학에서 크게 주목을 받고 있다. 아직까지는 회의적인 시각도 있지만 임상적으로나 과학적인 연구에 의하여 그 효능이 입증되고 있다. 실제로 鍼은 전 세계적으로 많은 약물 해독 프로그램의 표준 치료법으로 채택되고 있다. 그러나 약물 중독 치료를 위한 鍼의 역할에 대해서는 아직 많은 논란이 있다. 1991년에 개최된 미국 NIDA (National Institute of Drug Abuse) 패널 토의에서는 鍼이 약물 중독, 일차 재발, 아편 및 약물의존성 재발 치료에 현재 사용하는 치료 및 placebo보다 효과가 있다고 단정할 수 없다는 결론을 내렸다²¹⁾. 그럼에도 불구하고 미국 및 유럽에서 매일 오전 명 이상의 환자에게 耳鍼을 비롯한 鍼 시술이 시행되고 있다²²⁾. 이것은 아직도 鍼의 효능에 대한 검증이 더 필요하다는 것을 의미하며 효능 검증을 위한 다양한 임상 연구 보고가 지금도 이루어지고 있다. 이들 연구 보고에 의하면 耳鍼은 코카인 남용치료에 큰 희망을 준다고 예상하였다²³⁾. 링컨병원의 임상 보고는 鍼 치료 수 주 후 40%의 코카인 환자의 뇨에서 코카인을 발견할 수 없었으며²⁴⁾ 2주 이상의 鍼 치료를 받은 사람은 대조혈에 刺鍼한 사람에 비하여 뇨의 benzoylcegonine 농도가 현저히 떨어졌으며 알코올, 코카인, 헤로인, 마리화나 등의 중독 재발을 억제하였다²⁵⁾. 약물 남용 치료를 위한 鍼의 작용 기전에 관한 연구는 Wen과 Cheng²⁶⁾에 의하여 시작되었으며, 이들이 수술 후 진통 電針을 맞은 아편 중독자들이 금단 증상 완화를 나타냈다고 보고한 후 많은 동물 실험들의 결과가 중독과 관련된 증상 완화에 대한 鍼의 신경 생리학적 근거를 마련해 주었다^{27, 28)}. 반면에 鍼의 작용기전에 대한 연구 보고는 많지 않았으나 약물의 보상효과를 직접 측정할 수 있는 conditioned place preference(CPP)를 이용하여 電針의 불핀 보상에 효과로 저빈도(2Hz)의 자극이 opioid receptor를 활성화하여 물핀에 의한 CPP를 억제하였다고 하였다²⁹⁾.

임상적으로 단기간 동안 투여된 마약의 해독과

마약 복용 후 행동을 해소시키는 것은 쉽게 치료할 수 있다고 알려져 있다. 그러나 갈망과 약물 유발성, 행동 유발성, 스트레스 유발성 재발에 대한 취약성은 몇 달, 몇 년, 몇 십년 까지도 계속된다. 최근에 약물 남용(약물 탐닉)에 관한 신경 생물학적, 신경 유전학적인 기질들을 진보적으로 이해함에 따라 일련의 통일되고 상호 연결된 약물 탐닉, 갈망, 재발에 관한 가설들이 나오게 되었다. 그리고 이러한 가설들은 뇌 보상 회로에서 기초적인 신경 화학적 결핍을 치료하는 모델에 기본을 두고 있다. 이러한 모델에 기초하여 코카인 탐닉에 관한 새로운 잠재적인 약물 치료법이 개발되고 있다.

약물 탐닉에 의한 강화 작용은 뇌의 보상 회로에서 신경 약물학적인 증강 때문에 일어난다. 특히, 아편을 포함한 중독성 약물들은 뇌의 자극 보상을 증강시키고, 뇌 보상 부위에서 신경의 접화 또는 신경 전달 물질의 방출을 증가시킨다. 뇌 보상 기전의 증강은 약물 탐닉의 중요한 공통점이다. 약물 탐닉에서 뇌 보상의 촉진은 공통 뇌 보상 기질을 촉진함으로써 작용한다. 또한 뇌 보상의 촉진은 중독의 잠재성과 연관이 있다. 포유류의 뇌 보상 기질은 내측 전뇌 다발(medial forebrain bundle)과 dopamine 핵심지역(ventral tegmental area), dopamine 말단 부위(nucleus accumbens)이고, 뇌 보상은 그 체계에서 dopamine의 신경전달에 의존하고 있다. 이러한 시스템 안에서 dopamine 신경들은 '1차 단계'의 신경 시냅스들을 '연결된' 신경 보상 회로로 만들기 위해 해부학적으로 중요한 접합점인 '2차 단계'를 형성하고 있다. 약물을 탐닉하는 것이 뇌의 보상을 증강시킨다는 것은 바로 이 2차 단계인 dopamine 접합점에서이다^{30, 31)}.

중독성 약물의 단기 투여의 기전은 분명한 반면, 장기 투여에 대한 보상 기전은 복잡하다. 낮은 용량의 신경흥분제의 장기적 간헐적인 투여는 전뇌의 보상 부위에서 dopamine의 유출 양상인 '역전적인 내성(reverse tolerance)' 또는 '민감화(sensitization)' 반응을 일으킨다. (이러한 '민감화' 반응은 자가 투여시 관찰된다). 신경흥분제들의 장기적 지속적인 투여(높은 용량의 장기적 간헐적인 투여)에서는 dopamine 합성이 감소되고,

뇌 보상 부위(nucleus accumbens) 같은 곳의 기저부위에서 세포외의 dopamine이 고갈된다. 신경 흥분제의 지속적인 투여는 보상 효과에 대한 급성적인 내성을 일으키고, 투여 중지를 하게 되면 뇌 촉진 보상 역치를 높인다. 이러한 상황은 약물 중독 후 anhedonia(무쾌락상태)와 갈망 상태를 일으키는 신경적인 작용 기질이 될 수 있다. 약물 투여 중지로 인한 신경적 기전은 뇌 보상 부위를 포함하며 부정적인 쾌락 상태나 언어 장애를 유발한다. dopamine의 고갈 현상은 다른 약물들의 투여 중지 증상의 공통 분모를 제공해 줄 수 있다. 실험에 의하면, 약물의 자가 투여 후 뇌 보상 부위에서 dopamine의 양은 급속히 증가하고 일정한 수준에 이르면 차츰 감소하게 된다. 그런데, dopamine양의 감소 양상은 자발적인 자가 투여와 관련하여 동요를 일으킨다고 한다.^{32, 33)}

위의 사실들과 관련하여 ‘상대적인 과정(opponent process)’ 이론에서는 약물 강화 인자가 뇌에서 긍정적(쾌락적)인 탐닉, 그리고 부정적(혐오적)인 탐닉 과정 두 가지를 다 일으킨다고 주장한다. 약물의 긍정적인 강화가 감소되면 부정적인 강화가 증강된다. 그리고 이러한 두 상대적인 과정들은 같은 뇌 보상 회로에서 일어난다. 그래서 뇌 보상 기전은 초기 투여에 급성적으로 일어나는 긍정적인 강화뿐만 아니라, 장기적인 약물 사용 중의 발현과 약물 습관의 지속에 중요한 부정적인 강화를 조절한다. 전뇌의 dopamine 보상 회로 안에서 긍정적이고 부정적인 쾌락의 과정을 일깨운다는 것은 생체내 전기적 뇌 자극 보상과 생체내 뇌 전기적 전자화학의 방법으로 관찰되었다. ventral tegmental area에서 기원하고 medial forebrain bundle의 내측 부위에서 nucleus accumbens 까지를 통해 돌출되어 나온 내측 뇌 보상 dopamine 회로에서는 약물 탐닉의 뇌 보상을 증가시키고, 외측 부위에서는 뇌 자극 보상을 저해한다. 그러므로 이러한 내측, 외측 부위는 약물 투여에서 예견된 행위인 ‘긍정적인 쾌락 과정’과 ‘부정적인 쾌락 과정’을 일으킨다는 견해와 일치한다. 갈망은 이러한 상대적 과정중의 anhedonia와 밀접한 연관이 있는데, 만성적인 약물 탐닉에서 일정 기간 동안 약물을 제거했을

때 경험할 수 있고, 이전의 약물 투여와 연관해서 감각적인 자극을 유발한다. 갈망은 보상 회로에 암호화되어있고, 발생 원인은 보상 dopamine 회로에서의 기능적인 결핍이다. dopamine의 약물학적 조작 또는 손상은 약물 탐닉의 부위를 바꿀 수 있고, dopamine 체계 자체가 약물 탐닉으로 인해 주어진 쾌락치의 중심적인 암호화 기질로 작용할 수 있다는 것은 분명하다. 약물 갈망은 전뇌의 보상 dopamine 회로내 다수의 dopamine 체계속의 복잡한 상호작용에 의해 기능적으로 조절되어지고, 몇몇 약물의 갈망은 뇌 보상 체계에서 dopamine 하위 기능과 연결된다. 전뇌의 보상 회로에서 dopamine 전구체 운반자, tyrosine hydroxylase의 활성화, nucleus accumbens에서 보상과 관련된 dopamine 신경의 말단으로부터의 dopamine 방출결핍이 약물 탐닉에서 보상 효과를 취약하게 만들며 민감화와 갈망을 일으킨다는 것을 알 수 있다.^{34, 35)}

물핀을 포함한 신경 흥분제들을 반복 투여하면 보행성 활동 증가에 의한 ‘행동적 민감화’ 현상이 나타나는데, ‘행동적 민감화’란 적은 양의 중독성 약물을 반복적, 간헐적으로 처치하면 설치류의 보행성 활동(locomotor activity)과 상동적 행동(stereotypy activity)이 점진적으로 증가하는 현상으로, 신경계의 비교적 지속적이고 영구적인 변화를 수반한다는 점과 약리적으로 구분 가능한 2개의 성분 즉, 활동량의 점진적인 증가가 유도되는 상태인 발달(development)과 일단 유도된 높은 활동량이 비교적 장기간 유지되는 상태인 발현(expression)으로 구성되어 있다.³⁶⁾ 물핀 및 신경 흥분제 반복 투여에 의한 중뇌 변연계에서의 도파민 유리가 증가함에 따라 행동량이 증가함을 보임으로써, 도파민 유리에 의하여 행동 민감화 반응이 생기며 이들 민감화 현상은 약물 중독의 발달의 중요한 지표로 사용되고 있다.^{7, 8)}

神門穴은 手少陰心經의 原穴로서 五行의 속성은 土에 해당되며 곧 火의 경락에 속한 土穴이 된다.¹⁶⁾ 神門穴은 安心寧神, 清火涼營, 清心熱, 調氣逆의 穴性을 가지고 있고³⁷⁾, 그 主治로는 恐悸, 面赤喜笑, 狂悲狂笑, 心性痴呆, 健忘, 經性心悸亢進, 精神分裂症, 失神 등으로 精神神經系를 다스린다.¹⁶⁾ 아울러 手少陰心經絡의 火는 精神과 관련되

는 범주로 해석될 수 있고 또, 穴性의 土는 안정, 조화 등의 해석이 가능하다. 이와 같이 곧 心經의 原穴이면서 土穴인 神門穴은 心血關係 및 精神神經系統에 작용하여 火를 조절할 수 있으므로 과도한 정신적 흥분인, 약물에 대한 탐닉 및 금단으로 인한 불안 등을 해소할 수 있을 것으로 생각된다.

한편 神門穴 刺鍼에 의한 임상적 효과를 살펴 보면 都³⁸⁾는 혈장 norepinephrine함량의 감소와 혈장 β -endorphin함량의 증가효과를 보고하였고 黃³⁹⁾은 혈압 및 심박동수변화에 길항적으로 작용하고 있음을 입증하였으며 金⁴⁰⁾은 심장기능에 미치는 영향과 1차 신경핵의 연관성을 보고하였고 鄭⁴¹⁾과 彭⁴²⁾은 cortisol, norepinephrine치를 감소시켜 긴장완화에 영향을 미친다고 보고하였는데, 주로 심장기능과 스트레스에 대한 연구가 주류를 이루었다. 그러나 神門穴이 약물 중독에 대해 어떤 효능이 있는지에 대한 구체적인 연구는 아직 접해보지 못했다. 따라서 著者는 心經 및 神門穴의 정신 신경 계통에 대한 치료 효과로 미루어 볼 때 神門穴에 대한 鍼刺戟이 물핀과 같은 약물 중독에 효과가 있을 것으로 사료되어 본 연구를 진행하여 되었으며 유의한 결과를 얻게 되었다.

반복 물핀 투여로 인한 비 상동성 활동량은 생리 식염수 투여군에 비해 급격히 증가되는 행동적 민감화의 발현을 보여주었으며 비 상동성 활동량은 점진적으로 증가함을 보였다. 神門(HT7)穴 刺鍼群은 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며 모든 회기에서 비 상동성 활동량은 유의하게 감소하였다. 상동성 활동량은 생리 식염수 투여군에 비해 첫 회기에서 유의하게 급격히 증가되는 행동적 민감화의 발현을 보여주었고, 다음 각 회기에서 상동성 활동량은 점진적으로 감소함을 보였다. 神門(HT7)穴 刺鍼群이 대조군에 비해 유의하게 감소하였으나, 다음 각 회기에서 상동성 활동량은 증가함을 보였다.

이들 측핵의 shell이나 core에서의 결과는 Cadon¹⁹⁾ 등의 결과와 유사하였다. 물핀에 행동학적으로 민감화된 백서에서 물핀 투여로 인한 도파민 반응은 core에 비하여 shell에서는 반대로

나타났다. 즉 물핀에 행동학적으로 민감화 된 쥐에서 core가 shell보다 큰 도파민 반응을 보였다는 것이다. 상반된 결과들은 다른 신경 흥분제에 의한 민감화에서도 잘 나타났다⁴³⁾.

shell과 core에서의 도파민 반응 차이의 의미는 core는 동기 자극에 특이적으로 반응하는 운동신경의 기능을 뜻하며 striatopallidal system의 한 부분으로 생각된다^{20, 28)}. 그러므로 core에서의 도파민 상승은 행동 민감화와 밀접한 관계가 있다고 생각된다. 반면에 행동민감화와 shell에서의 도파민 반응의 역관계는 shell이 동기 학습이라고 하는 동기의 비운동성 역할을 뜻하는 것 같다^{44, 45)}. 물핀에 대한 mesolimbic 도파민계의 반응은 shell에서 감소된 이 결과와 약물 남용이 선택적으로 shell에서 도파민 유리를 증가 시킨다는 사실은 약물 중독 기전에 있어 행동학적 민감화의 중요성을 제기한다. 즉 물핀에 대한 측핵에서의 도파민 민감화는 중독 보다는 상동적 운동의 표현으로 보아야 하며 행동적 민감화는 shell 및 core에서의 상반되는 도파민 반응과 같이 운동과 동기의 분리에서 발생되는 것 같다. 급성 실험 결과에서와 같이 반복 투여 실험 결과에서도 神門穴 鍼刺戟은 측핵의 shell 및 core에서 도파민 유리 감소와 비상동성 활동량 및 상동성 활동량이 감소하였다. 이것은 중독성 약물에 의한 운동성 기능 및 약물의 정신적인 탐닉의 감소에 모두 관련 있는 것으로 생각된다. 이로써 신경 화학적으로 측핵(nucleus accumbens)에서 dopamine 상승을 유의하게 억제함과 행동적 민감화 현상을 유의하게 억제하는 현상을 보여줌으로써 神門(HT7)穴이 물핀에 의한 중독에 효과가 있음을 제시한다. 도파민 대사 물질로서 도파민 신경 활성도의 간접적인 지표인 DOPAC과 HVA는 반복 물핀 투여후 증가하여 다른 연구 결과와 일치하였다⁴⁶⁾. 이들의 증가는 도파민 유리에 따른 대사의 증가로 보인다. 神門穴 刺鍼은 shell 및 core에서 DOPAC과 HVA 함량을 억제하는 경향은 있었다.

물핀 중독 실험 모델의 행동학적, 신경 화학적인 변화는 정신분열증 실험모델의 그것과 유사하다. 신경 화학적 측면에서 정신분열증이 측핵과 선조체 부위의 도파민의 과도한 방출에 기인한다

는 사실이 실험적으로 증명되었으며, 실제로 정신분열증의 동물 모델도 역시 물핀, 코카인, 암페타민 등의 약물을 반복적으로 투여하여 행동적 민감화 현상과 도파민 방출의 증가를 유도하여 만들어진다. 곧 신경 화학적, 행동학적 관점에서 물핀 중독의 병리 기전은 정신분열증과 유사한 범주라고 할 수 있으며, 증상 위주의 한의학적 병리관으로 볼 때 이러한 행동 민감화 현상은 癲狂病에서도 나타난다고 볼 수 있다⁴⁷⁾.

癲狂病의 症狀은 <素問·陽明脈解篇>⁴⁸⁾에서 “足陽明之脈病, ... (中略) ... 病甚則棄衣而走, 登高而歌, ... (中略) ... 四肢者, 諸陽之本也陽盛則四肢實, 實則能登高也, ... (中略) ... 熱盛於身, 故棄衣欲走也.” 라고 하여 癲狂病의 정신적 행동적 민감화 상태를 서술하고 있다. 역대 의가들은 癲狂病의 원인을 一切의 火⁴⁹⁾, 痰^{18, 50)}, 陽明實熱^{49, 51)}, 心脾虛^{52, 53)}, 七情鬱結^{49, 54)}, 胎病⁵⁵⁾ 등으로 보았는데, 궁극적으로 火의 병리기전으로 歸屬되므로 그 치료에 있어서 心火를 다스리는 것이 가장 중요하다고 할 수 있다. 한편 癲狂病에 대한 치료법 중에서 특히 針治療는 神門穴을 多用하고 있는데^{49, 56)} 이는 神門穴의 安心寧神, 清火涼營, 清心熱, 調氣逆의 穴性이 癲狂病의 증상을 치료되는 효과에 기인하는 것으로 사료된다.

따라서 본 실험연구에서 나타난 바와 같이 神門穴이 물핀에 민감화된 실험동물 뇌의 도파민 유리 및 행동 민감화를 억제하는 것으로 보아 神門穴 刺鍼이 약물 중독은 물론이고 癲狂病의 정신불안 및 행동과다에도 효과가 있는 것으로 생각되어진다.

본 실험으로 鍼 刺戟이 어떤 기전에 의해서 신경화학적인 dopamine 방출과 행동적인 민감화를 감소시키는 지에 대해 알 수 없지만 여러 실험적 보고에 의해 다음과 같이 추측된다. 다이놀핀(dynorphin)은 중추 신경계에서 억제적인 역할을 하는 kappa opioid receptor의 내인성 ligand로 알려져 있으며, 다이놀핀은 도파민과 다른 신경 전달 물질에 의한 선조체에서의 신경 세포의 과도한 활성화를 약화시키는 작용을 한다⁵⁷⁾. 100Hz의 고빈도 電針 刺戟 혹은 TENS로 유도된 진통 효과는 실험동물 혹은 인간에게서 모두 척수에서 다이놀핀 방출의 증가를 통해서 이루어진다. 이

러한 鍼 刺戟이 다이놀핀 방출을 증가시키는 작용을 이용하여 100Hz 電針 刺戟이 물핀의 급단 증상을 감소시켰으며, 100Hz TENS가 헤로인 중독자들의 급단 증상을 감소시키는 데 효과적으로 사용되었다⁵⁸⁾. 이렇게 鍼 刺戟이 중추 신경계 내에서 다이놀핀(dynorphin) 방출의 증가를 촉진시키는 작용에 대한 보고들이 많이 있으며, 이러한 鍼 刺戟이 kappa opioid system의 활성화를 통해서 과도한 도파민 방출을 negative feedback으로 조절하는 작용을 하여 행동학적으로 행동적 민감화 현상을 억제하였을 것으로 생각된다. 하지만 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다. 다른 예상되는 鍼의 작용기전은 복측포개야에서 억제성 GABA신경을 자극하여 물핀의 μ -opioid 수용체와 결합을 억제함으로써 측핵에서 도파민 유리를 억제할 수 있다는 것이다. 鍼은 중추 신경계의 생화학적인 균형을 유지시켜주며, 질병과 관련된 신경 전달 물질을 조절하는 것으로 밝혀지고 있다⁵⁹⁾. 電針 刺戟이 뇌의 GABA신경을 자극하여 혈압을 감소시킨다는 실험 결과에서 보면 鍼 刺戟이 뇌에서 GABA를 유리하여 물핀 투여 후 측핵에서의 도파민 유리를 억제할 수 있는 가능성이 예상되나 이에 대한 실험적 검증이 필요하다고 생각된다.

V. 結 論

반복 물핀 투여로 인한 물핀 민감화 동물 모델에서 신경 화학적 및 행동적 민감화 현상에 대한 神門(HT7)穴 鍼 刺戟의 효과를 알아보기 위하여 microdialysis를 이용하여 측핵(nucleus accumbens)에서의 dopamine 및 그 대사물질인 DOPAC, HVA 함량 변화를 측정하였고, 아울러 비 상동성 활동량(non-stereotyped activity)과 상동성 활동량(stereotyped activity)을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

(1) 刺鍼群에서는 반복 물핀 투여후에 측핵 shell 에서 도파민 유리 증가(신경화학적 민감화)

가 유의하게 억제되었다.

(2) 刺鍼群에서는 반복 물핀 투여후에 측핵 core 에서 도파민 유리 증가(신경화학적 민감화)가 유의하게 억제되었다.

(3) 刺鍼群에서는 반복 물핀 투여로 인한 비상동성 활동량과 상동성 활동량 증가의 행동적 민감화의 발현이 유의하게 억제되었다.

이상의 결과에서, 神門穴 刺鍼에 의한 행동 민감화 억제는 측핵에서의 dopamine 유리 억제에 의하여 이루어진다고 생각하며, 반복 물핀 투여에 의한 신경 화학적 변화 및 행동적 민감화의 효과를 억제함으로써 鍼 刺戟이 물핀 중독의 치료에 효과가 있으리라 생각된다.

參 考 文 獻

1. Gawin FH, Ellinwood EH : Cocaine and other stimulants; Actions, Abuse and treatment. *N Engl J Med*, 1988;318:1173-1182.
2. 민성길 : 最新精神醫學, 서울, 一潮閣, 1997:1124.
3. Di Chiara G, Imperato A : Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:5274-5278.
4. Di Chiara G : North RA. Neurobiology of opiate abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:185-193.
5. Clarke PB, Fu DS, Jakubovic A, Fibiger HC : Evidence that mesolimbic dopaminergic activation underlies the locomotor stimulant action of nicotine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246(2):701-708.
6. Reveall C, Stolerman IP : Locomotor activity in rats after administration of nicotine agonists interacerebrally. *Br J Pharmacol*, 1990;99:273-278.
7. Mikkola JAV, Honkanen A, Piepponen TP, Kiianmaa K, Ahtee L : Effects of repeated morphine on cerebral dopamine release and metabolism in AA and ANA rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000;67:783-791.
8. Robinson TE, Berridge KC : The neural basis of drug craving : an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev*, 1993;18:274-291.
9. Bullock M, Umen A, Culliton P, Olander R : Acupuncture treatment of alcoholic recidivism: A pilot study. *Alcoholism: Clin Exper Res*, 1987;11(3):229-295.
10. Scott S, Scott WN : A biochemical hypothesis for the effectiveness of acupuncture in the treatment of substance abuse: Acupuncture and the reward cascade. *Am J Acupunct*, 1997;25(1):33-38.
11. Wen HL, Ho WK, Ling N, Ma L, Chao GH : Influence of electro-acupuncture on naloxone -induced morphine withdrawal. *Am J Chin Med*, 1979;7:237-240.
12. Lipton DS, Brewington V, Smith M : Acupuncture for crack-cocaine detoxification. *J Subst Abuse Treat*, 1994;11(3):205-215.
13. Han JS, Wu LZ, Cui CL : Heroin addicts treated with transcutaneous electrical nerve stimulation of identified frequencies. *Regulatory Peptides*, 1994;54:115-116.
14. Wu LZ, Cui CL, Tian JB, Ji D, Han JS : Suppression of morphine withdrawal by electroacupuncture in rats : dynorphin and kappa-opioid receptor implicated. *Brain Res*, 1999;18:851(1-2):290-6.
15. Yoshimoto K, Kato B, Sakai K, Shibata M, Yano T, Yasuhara M : Electroacupuncture stimulation suppresses the increase in alcohol-drinking behavior in restricted rats.

- Alcohol Clin Exp Res, 2001;25(6Suppl):63S-68S.
16. 崔容泰 外 : 鍼灸學, 서울, 集文堂, 1991;(上) 430-431, (下) 1186.
 17. 楊繼洲 : 針灸大成校釋, 啓業書局有限公社, 1987;807, 561-564, 1084-1085.
 18. 張樹生 外 : 中醫臨床大全, 서울, 大星文化社 1991;(上) 212-220, (下) 1192-1193.
 19. Cadoni C, Di Chiara G : Reciprocal changes in dopamine responsiveness in the nucleus accumbens shell and core and in the dorsal caudate-putamen in rats sensitized to morphine. *Neuroscience*, 1999;90(2):447-455.
 20. Paxinos G, Watson C : The rat brain in stereotatic coordinates, 2nd ed. Orlando, FL, Academic Press, 1986.
 21. McLellan AT, Grossman DS, Blaine JD, Haverkos HW : Acupuncture treatment for drug abuse: A technical review. *J Subst Abuse Treat*, 1993;10:569-576.
 22. Smith M : Letter to the editor. *J Subst Abuse Treat*, 1994;11:587.
 23. Schwartz M, Saitz R, Mulvey K, Branning P : *J Subst Abuse Treat*, 1999;17:305-312.
 24. Smith MO : Acupuncture treatment for crack: Clinical surgery of 1500 patients treated. *Am J Acupunct*, 1988;16:241-247.
 25. Lipton DS, Brewington V, Smith M : Acupuncture and crack addicts: A single blind placebo test of efficacy. *J Subst Abuse Treat*, 1994;11:205-215.
 26. Wen HL, Cheung SYC : Treatment of drug addiction by acupuncture and electrical stimulation. *Asian Journal of Medicine*, 1973;9:138-141.
 27. Ng L : Auricular acupuncture in animals: effects of opiate withdrawal and involment of endorphines. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 1996;2:61-63.
 28. Stux G, Hammerschlag R : Clinical acupuncture: scientific basis. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2000.
 29. Wang B, Luo F, Xia YQ, Han JS : Peripheral electric stimulation inhibits morphine-induced place preference in rats. *Neuroreport*, 2000;11(5):1017-20.
 30. Wise RA, Bozarth MA : Brain reward circuit elements wired in apparent series. *Brain Res Bull*, 1984;12:203-208.
 31. Wise RA, Munn E : Withdrawal from chronic amphetamine elevates baseline intracranial self-stimulation thresholds. *Psychopharmacol*, 1984;117:130-136.
 32. Dakis CA, Gold MS : New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 1985;9:469-477.
 33. Akimoto K, Hamamura T, Otsuki S : Subchronic cocaine treatment enhances cocaine-induced dopamine efflux, studied by in vivo intracerebral dialysis. *Brain Res*, 1989;490:339-344.
 34. Gardner EL : Cannabinoid interaction with brain system-the neurobiological basis of cannabinoid abuse, In Murphy LI, Barker A (Eds) *Marijuana/Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992:275-335.
 35. Benjamine J, Li L, Patterson C, Greenberg E : Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genet* 1969;12:81-84.
 36. Karler R, Chaudhury IA, Calder LD, Turkanis SA : Amphetamine behaviorl sensitization and the excitatory amino acids. *Brain Res*, 1990;537:76-82.
 37. 安榮基 : 經穴學叢書, 서울, 成輔社, 1991;23, 41, 274-275.
 38. 都英玉 : 神門刺鍼이 인체의 혈장 Norepinephrine, Epinephrine β -Endorphin 및 Cortisol 에 미치는 영향, *동서의학*, 1990;15(1):85-99.
 39. 黃源滿 : 神門穴刺鍼이 家猫의 혈압 및 심박

- 동수변화에 미치는 영향에 관한 실험적 연구, 大韓針灸學會誌, 1990;7(1):187-202.
40. 金洛燧 : 心悸와 연관된 經穴을 지배하는 神經元의 표식부위에 대한 연구, 東醫病理學會誌, 1998;12(1):102-115.
41. 鄭盛允 : 神門 및 內關 刺戟이 緊張緩和에 미치는 실험적 연구, 大邱韓醫科大學碩士論文, 1989.
42. 彭載元 : 固定方法으로 긴장을 유발시킨 白鼠에 刺戟이 미치는 영향, 大邱韓醫科大學碩士論文, 1988.
43. Cadoni C, Solinas M, Di Chiara G : Psychostimulant sensitization: differential changes in accumbal shell and core dopamine. Eur J Pharmacol, 2002;388:69-76.
44. Di Chiara G : The role of dopamine in drug abuse from the perspective of its role in motivation. Drug Alcohol Depend 1995;38:95-137.
45. Di Chiara G : A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. J Psychopharmacol 1998;12:54-67.
46. Huang N-K, Tseng C-J, Wong C-S, Tung C-S : Effect of acute and chronic morphine on DOPAC and glutamate at subcortical DA terminal in awake rats. Pharmacol Biochem Behav, 1997;56(3):363-371.
47. 黃義完 外 : 東醫精神醫學, 現代醫學書籍社, 1987:505.
48. 楊維傑 : 黃帝內經素問靈樞譯解, 서울, 成輔社, 1980:248-249.
49. 李挺 : 國譯編註醫學入門 卷四, 서울, 南山堂, 1991:481-483.
50. 羅윤혁 外 : 알기쉬운 針灸學, 열린책들, 1991:221, 497, 514, 166-167, 384-385.
51. 任應秋 外 : 黃帝內經章句索引, 北京, 人民衛生出版社, 1986:87, 336-337.
52. 楊醫並 外 : 中醫學問答, 北京, 人民衛生出版社, 1985:61, 171-172.
53. 上海中醫學院 : 中醫內科學, 上海, 商務印書館, 1983:531-532, 534-535.
54. 原安徽中醫學院 : 中醫臨床手冊, 서울, 成輔社, 1983:95-96.
55. 金永勳 : 晴崗宜鑑, 서울, 成輔社, 1990:250-251.
56. 金庚植 外 : 針灸配穴事典, 一中社, 1991:119, 376-379.
57. Chavkin C, James IF, Goldstein A : Dynorphin is a specific endogenous ligand of the kappa opioid receptor. Science, 1982;215:413-5.
58. Han JS, Wu LZ, Cui CL : Heroin addicts treated with transcutaneous electrical nerve stimulation of identified frequencies. Regulatory Peptides, 1994;54:115-6.
59. Ku Y-H, Chang Y-Z. Beta-endorphin- and GABA-mediated depressor effect of specific electroacupuncture surpasses pressor response of emotional circuit. Peptides 2001;22:1465-1470.