

원제

神門穴 鍼刺戟이 母性分離 스트레스로 야기된 攝食 障碍와 시상하부 neuropeptide Y 발현에 미치는 영향

박희준* · 류연희* · 홍미숙** · 김승태* · 임사비나*

경희대학교 한의과대학 경혈학교실*

경희대학교 의과대학 약리학교실**

Abstract

The effect of HT7 acupuncturing on the food intake and hypothalamic neuropeptide Y expression changed by maternal separation in rat pups

Park Hi-joon*, Ryu Yeon-hee*, Hong Mee-suk**, Kim Seung-tae* and Lim Sabina*

*Department of Meridian and Acupoint,
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

**Department of Pharmacology,
College of Medicine, Kyung-Hee University

Objective : The purpose of this study is to find out the effect of acupuncture at HT7(Shinmun) on the feeding behavior and hypothalamic neuropeptide Y(NPY) expression in the maternally separated rat pups.

Methods : To show the effect of acupuncture, we performed maternal separation(MS) for 7 days beginning on postnatal day 14, and observed body weight, food intake, and NPY immunoreactivity in the paraventricular nucleus (PVN) of hypothalamus after acupuncturing at HT7, the end of the transverse crease of the ulnar wrist of the forepaw.

Results : MS induced a significant decreases in body weight and food intake, while acupuncture treatment at

* 본 연구는 학술진흥재단 지원에 의하여 수행되었음.(KRF-2002-003-E00189)

· 접수 : 2003년 5월 17일 · 수정 : 2003년 5월 25일 · 채택 : 2003년 7월 12일

· 교신저자 : 임사비나, 서울특별시 동대문구 회기동 1 경희대학교 한의과대학 경혈학교실

Tel. 02-961-9435 E-mail : lims@khu.ac.kr

acupoint HT7 showed much more improvement in those evaluations. NPY-immunoreactivity in area PVN were decreased in the MS group, but significantly increased in the HT7 group.

Conclusions: These findings suggest that acupuncture has an effect on the feeding disorders caused by MS, possibly by modulating NPY expression in the PVN.

Key words: Acupuncture, HT7, Maternal Separation, food intake, Neuropeptide Y, Paraventricular Nucleus

I. 緒 論

어머니와 유아의 관계는 본능적인 현상에 하나이고 유아 초기에 모성적 보호의 손실은 아동의 발달, 행동 그리고 생리적 반응에 막대한 영향을 끼치게 된다^{1),2)}. 더나아가, 유아 초기의 모성 보호 손실은 불안장애, 인격장애, 우울증 등과 같은 신경정신 장애를 유발하거나 성인이 되었을 때 범죄 이환율을 높이는 등 사회적인 문제를 야기하는 것으로 알려져 있다^{3),4)}.

한의학에서는 스트레스에 대해, 《內徑·靈樞·口問編》⁵⁾에서는 氣候, 情動, 飲食, 起居 등으로, 《三因方》⁶⁾에서는 內因, 外因, 不內外因으로 보았으며, 이러한 요인들이 신체를 자극하여 병적 원인을 제공하고, 이에 대한 신체반응을 氣의 변화로 인식하였고, 이러한 자극 요인들은 신체에 대하여 병적 요인을 제공하여 제반 질환을 야기한다고 보고하였다.

침은 자율신경계를 안정시키고 하수체성 부신피질계(pituitary adrenocortical system)를 제어하여 스트레스로 유발된 각종 질병들을 치료하는 것으로 알려져 있다. Han 등은 치수 자극으로 스트레스를 유발시킨 흰쥐의 합곡혈에 3Hz 전침 자극을 가한 결과 혈압을 안정시키고 혈액내의 norepine-

phrine, epinephrine, dopamine의 농도를 감소시켜 스트레스 반응을 억제하는 것을 관찰하였다⁷⁾. Middlekauff 등은 심부전증이 진행되고 있는 환자들에게 급성 정신적 스트레스를 가하고 합곡, 태충, 내관혈을 자침한 결과 비경혈 자침군에 비해 스트레스 시험에서 나타나는 교감신경 활성화가 나타나지 않았으며 혈압과 심박수도 증가시키지 않았다고 보고하였다⁸⁾. 또한 Chang 등은 스트레스로 인한 여성 불임 등 스트레스 관련 질환 및 우울증 치료에 있어서도 부작용이 없는 침이 좋은 치료법이 될 수 있다고 제안하였다⁹⁾.

최근 본 연구팀은 모성분리 현상으로 인한 정신장애에 대한 침치료 효과를 연구하기 위하여 생후 14일부터 7일 동안 모성을 박탈하는 모성분리 동물 모델을 설정하고 연구한 결과, 모성분리 흰쥐의 해마 치상핵에서는 신경세포 증식이 억제되었으며¹⁰⁾, 최근 우울증과 관련된 지표로 연구되고 있는 해마에서의 NPY 발현 또한 감소되는 현상을 관찰하였다¹¹⁾. 모성분리 흰쥐들은 행동 장애도 나타내었는데, 어두운 깔짚 밑에 숨고 움직임이 저하되는 등의 우울증 증상을 나타내었으며, 아울러 심한 섭식장애를 유발하여 체중의 증가가 정상적으로 이루어지지 않아 이러한 현상과 침치료에 관한 신경학적인 기전을 고찰할 필요성이 제기되었다.

섭식작용 조절에는 neuropeptide Y(NPY), cholecystokinin, leptin 등 다양한 신경단백질들이 관

여하고 있다. 그중 NPY는 섭식 행동, 생식샘자극호르몬분비호르몬 방출 그리고 스트레스 반응들을 포함한 중추신경계 안에서 다양한 반응의 형태로 나타나는데¹²⁾ 특히, 시상하부 PVN에서 신경세포들의 조정을 통해 음식 섭취와 에너지 소비의 조절을 담당하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

침의 치료기전에 관한 가장 잘 알려진 이론은 '내인성 오피오이드' 설로서 침 자극이 내인성 오피오이드 시스템을 활성화하여 순환 엔돌핀 수준을 높인다는 것이 알려져 있다. 이를 뒷받침하는 실험들은 오피오이드 길항제인 날록손을 주입하면 침 진통효과가 없어진다고 보고하였다. 반면 몇몇 연구에서는 날록손이 침 효과를 없애지 못했다고 보고하였다^{14)~17)}.

이에 본 연구자들은 (1) 모성분리 모델에서 나타나는 섭식과 체중변화를 섭식증추인 시상하부에서의 NPY 변화를 관찰하여 중추성 기전을 밝히고, (2) 침자극이 이를 변화시킬 수 있는지 관찰하였으며, 아울러 (3) 침치료의 효과가 오피오이드 길항제인 naloxone에 의하여 없어지는지를 관찰하여 침치료 효과의 기전을 밝히고자 본 실험을 기획하였으며, 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗方法

1. 동물

Sprague-Dawley계 백서를 암수 한쌍씩 자유롭게 먹이와 물을 섭취하게 하면서 실험하였다(실내 온도 24~26°C). 암컷이 임신한 것이 확인되면 수컷을 다른 곳으로 옮기고 출산 할 때까지 관찰하였다. 암컷이 출산하고 난 시점으로부터 새끼 쥐가 눈을 떠서 독자적인 생명유지가 가능한 시점인 14일부터 실험군을 아래와 같이 배정하여 실험에 임하였다.

였다.

- (1) Nor : 어미와 같이 두고 모성을 박탈하지 않은 정상군(n=8)
- (2) MS : 모성분리군(n=10)
- (3) MS+HT7 : 모성분리+신문혈 자침군(n=10)
- (4) MS+ST36 : 모성분리+족삼리혈 자침군(n=8)
- (5) MS+HT7+Nal : 모성분리+신문혈 자침+Naloxone 투여군(n=8)

2. 자침 혈위 및 자침 방법

자침 혈위는 한의학에서 정신적 불균형을 조절하는데 사용되어온 신문혈(HT7)을 사용하였고 비교경혈로는 소화기계 질환 등의 질환을 치료하는데 사용되어온 족삼리혈(ST 36)을 선택하여 자침하였다^{18)~20)}. 침은 7일 동안 매일 오전 같은 시간에 반복적으로 자침하였다.

자침은 스트레스를 최소화하기 위해 가볍게 손으로 움직이지 못하게 하여 침을 놓았으며, 자침 깊이는 3mm, 2 Hz의 속도로 30초 동안 좌우 해당 혈위에 각각 자침하였다. 자침하지 않는 군도 30초 동안 가볍게 움직이지 못하게 하여 침자극 군들과 같은 구속 스트레스를 주었다.

MS+HT7+Nal 군에는 날록손(naloxone hydrochloride, Tocris, UK)을 2mg/kg, (i.p.)의 농도로 침치료 20분전에 복강으로 주사하였다.

3. 몸무게 및 음식 섭취량 측정

몸무게와 음식섭취량은 매일 오전 10시에 저울(OHAUS, USA)에 무게를 재어 기록하였다.

4. 관류 고정

실험 마지막 날, 실험동물을 깊게 마취시킨 다음 0.05M phosphate buffered saline(PBS, pH 7.4)를 심장을 통해 혈액을 빼낸 뒤, 4°C 0.1M phosphate buffer에 녹인 4% paraformaldehyde(PFA,

pH 7.4)로 관류 고정한 뒤 뇌를 적출하였다. 뇌를 적출한 뒤 PFA에 담가 2일 동안 후고정 한 뒤, freezing microtom(Shandon, England)을 사용하여 $40\mu\text{m}$ 두께로 절편하였다.

5. NPY 면역조직화학염색법

절편한 뇌조직을 50mM의 PBS에 두번 씻은 후 0.2% Triton X-100에 30분 동안 삼투시켰다. 다시 PBS로 두번 씻은 후, 조직을 1:4000으로 희석된 rabbit anti-NPY antibody(DiaSorin, Stillwater, MN)에 담가 하룻밤 동안 반응시켰다. PBS로 두번 씻은 후에 다시 biotinylated anti-rabbit antibody(1:200)에 한시간 동안 반응시키고, vector Elite ABC kit(Vector Laboratories, Burlingame, CA)를 이용하여 증폭시킨 뒤, Antibody-biotin-avidin-peroxidase 복합체를 0.05% diaminobenzidine를 이용하여 발색시켰다. 발색이 끝난 조직들은 gelatin을 입힌 slide glass에 고정한 후 공기 중에서 건조시킨 위 탈수시키고 커버글라스를 씌워 분석에 사용하였다.

각 뇌에서 Paxinos & Watson의 뇌 지도에 따라 bregma 1.40에서 2.80까지의 PVN 부위를 4장 선택하여 컴퓨터에 연결된 CCD camera(CoolSNAP-P)가 장착된 광학현미경(Olympus, Japan)으로 뇌 절편의 영상을 저장하고 이미지 분석 프로그램(Optimas, version 6.5, Media cybernetics, MD)을 이용하여 단위면적당 NPY 농도(OD : Optical Density)를 측정하였다.

6. 통계방법

모든 data는 평균 \pm 표준오차(Mean \pm standard error mean)로 나타내었으며, ANOVA로 통계검정한 뒤 Newman-Keuls 방법을 사용하여 사후 분석하였다.

III. 實驗結果

1. 체중의 변화

체중 변화를 측정한 결과 1~2일 동안은 정상군을 제외한 모든 모성분리군에서 체중이 감소하다가 점차 증가하였다. 총 7일 동안의 체중 변화는 정상군은 61.13%, MS군은 11.96%, MS+HT7군은 28.65%의 체중 증가를 나타냈으며, MS+HT7+NaI군은 21.15%, MS+ST36군은 19.76% 증가하였다. MS+HT7군은 정상군에 비해서 체중 증가율이 상대적으로 낮게 나타났지만 MS군에 비해 6일과 7일째에 통계적으로 유의성 있게 증가하였다.(각각 $P<0.01$)

2. 음식 섭취량의 변화

음식섭취량 변화를 관찰한 결과 0~3일 동안 MS군은 $5.16 \pm 1.09\text{g}$, MS+HT7군은 $7.21 \pm 0.36\text{g}$,

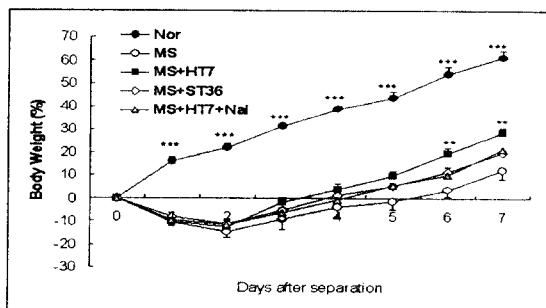


Fig. 1 The changes of body weight from day 0 to day 7 after maternal separation.

Nor : pups kept with their mothers, MS : maternal separation group, MS+HT7 : Acupuncture at acupoint HT7 with maternal separation, MS+ST36 : Acupuncture at acupoint ST36 with maternal separation, MS+HT7+Nal : HT7 acupuncture group with naloxone. The data represent as mean \pm SEM. **, $P<0.01$ and ***, $P<0.001$ vs. the MS group at the same time point.

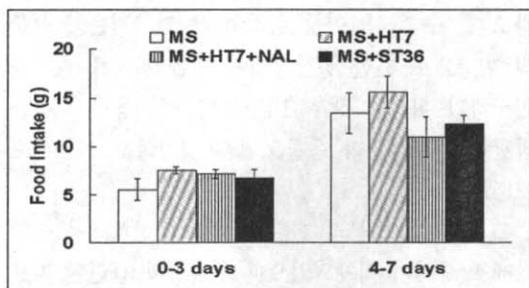


Fig. 2. The changes of food intake.

The data represent Mean \pm SEM. MS : maternal separation group, MS+HT7 : Acupuncture at acupoint HT7 with maternal separation, MS+ST36: Acupuncture at acupoint ST36 with maternal separation, MS+HT7+Nal : HT7 acupuncture group with naloxone.

MS+HT7+Nal군은 7.13 ± 0.47 g, MS+ST36군은 6.70 ± 0.87 g으로, MS+HT7군이 약간 많은 섭취를 한 것으로 관찰되었으나 각 군간의 통계적인 유의성은 나타나지 않았다. 4~7일 동안의 섭취량을 측정한 결과는 MS군은 12.05 ± 2.10 g, MS+HT7군은 15.04 ± 1.67 g, MS+HT7+Nal군은 10.99 ± 2.10 g, MS+ST36군은 12.40 ± 0.81 g으로 MS+HT7군은 MS군에 비해 2.99 g 만큼의 섭취량 증가를 나타내었고, MS+ST36군과 MS+HT7+Nal군은 MS군과 차이가 나타나지 않았으며, MS+HT7+Nal군은 오히려 1.06 g의 감소를 나타내었다. 그러나 통계적으로 유의한 차이가 나타나지는 않았다<Fig. 2>.

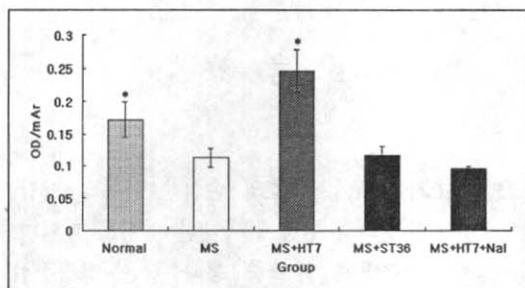


Fig. 3. The changes of NPY optical density in the each group of paraventricular nucleus.

The data represent as mean \pm SEM. * $P<0.05$ vs. the MS group. Nor: pups kept with their mothers, MS : maternal separation group, MS+HT7 : Acupuncture at acupoint HT7 with maternal separation, MS+ST36 : Acupuncture at acupoint ST36 with maternal separation, MS+HT7+Nal : HT7 acupuncture group with naloxone.

3. PVN에서의 NPY 발현 변화

PVN에서의 NPY의 평균 단위면적(mAr) 당 농도(OD)를 관찰한 결과, Nor군이 0.17 ± 0.03 OD/mAr인 것에 비해 MS군은 0.11 ± 0.02 OD/mAr로 유의하게 감소하였으며($P<0.05$), MS+HT7군은 0.25 ± 0.03 OD/mAr로 MS군에 비해 유의하게 증가하였다 ($P<0.05$). MS+ST36군은 0.12 ± 0.01 OD/mAr, MS+HT7+Nal군은 0.10 ± 0.00 OD/mAr로 나타나 MS군과 차이를 나타내지 않았다<Fig. 3 and 4>.



Fig. 4. Distribution of NPY immunoreactive neurons in PVN.

(A) Normal (B) maternally separated group (C) HT7 group with maternal separation. Scale bar : $250\mu\text{m}$.

IV. 考 察

영아 초기에 모성 보호의 손실은 아동의 발달, 행동 그리고 생리적 반응에 막대한 영향을 끼치며, 불안장애, 인격장애, 우울증 등과 같은 신경정신 장애를 유발하거나 성인이 되었을 때 범죄 이완율을 높이는 등 사회적인 문제를 야기하는 것으로 알려져 있다^{3),21)}.

한의학에서 스트레스에 대하여 《內徑·靈樞·口問編》⁵⁾에서 “夫百病之始生也 皆生於風雨寒濕, 陰陽喜怒, 飲食居處, 大驚卒恐, 氣血分離”라 하여 스트레스 인자로 氣候, 情動, 飲食, 起居 등을 제시하였고, 宋代의 陳은 《三因方》⁶⁾에서 질병발생의 인자로 六淫邪氣의 侵襲을 外因, 情志에 傷한 것을 内因, 飲食勞倦, 跌仆金刃 및 虫獸에 傷한 것 등을 不內外因으로 보아 크게 세가지로 분류하였다. 또한 한의학에서는 질병의 발생이 生理平衡이 파괴되어 阴陽失調가 된 것으로 인식하였다.

침은 오래전부터 우리 몸의 선천적으로 내재되어 있는 항상성이 급성 또는 만성적인 스트레스에 의해 침습 받았을 때 항상성 조화와 조절에 사용되어 졌었고 또한, 임상실험과 동물 실험 연구에서 불안감, 우울증, 물질남용 등과 같은 장애에 치료 효과를 보여 왔다¹¹⁾.

神門穴은 手少陰心經의 原穴로 安心寧神, 清火涼營, 清心熱, 調氣逆의 穴性을 지니고 있으며, 神經衰弱, 健忘, 神經性 心悸亢進, 精神分裂症, 失神 등의 증을 다스리는 경혈이다. 이러한 특성을 근거로 하여 神門穴은 七情의 부조화로 인하여 발생하는 정신질환에 다용되어 왔다¹⁹⁾.

이와 같은 경혈 및 침의 특성과 기존의 연구내용을 근거해 볼 때, 모성분리로 인한 정신장애를 신문혈 자침으로 조절하는 것은 매우 가능성 있는 일이

라고 할 수 있다. 이를 위하여 본 연구팀은 모성분리 현상으로 인한 정신장애에 대한 침치료 효과를 연구하기 위하여 생후 14일부터 7일 동안 모성을 박탈하는 모성분리 동물모델을 설정하고 연구해오고 있다.

그 결과, 모성분리 훈취의 해마 치상핵에서는 신경세포 증식이 억제되었으며 우울증과 관련된 지표로 연구되고 있는 해마에서의 NPY 발현 또한 감소되는 현상을 관찰하였고, 침자극에 의해서 위와 같은 현상이 정상 수준으로 회복된다는 것을 보고하였다^{10),11)}.

실험 중의 관찰에 의하면 모성분리 훈취들은 행동 장애를 나타내는데 어두운 깔짚 밑에 숨거나 움직임이 저하되는 등의 우울증 증상을 나타낼 뿐만 아니라 심한 섭식장애를 유발하여 체중 증가율의 저하를 나타내었다¹¹⁾. 본 연구진은 위와 같은 현상에 대해서도 침 치료가 효과를 보이는지 체중과 섭식량 측정을 통해 관찰하고 이에 대한 신경학적인 기전을 시상하부의 NPY를 관찰함으로써 고찰하였다.

NPY는 섭식 행동, 생식샘자극호르몬분비호르몬방출 그리고 스트레스 반응들을 포함한 중추신경계 안에서 다양한 반응의 형태로 나타나는데^{21),22),24),25),27)} 특히, 시상하부 PVN에서 신경세포들의 조정을 통해 음식섭취와 에너지 소비의 조절을 담당하는 역할을 하는 것으로 알려져 왔다^{12),23),26)}. NPY는 강력하게 식욕을 자극하는 물질로서, NPY를 서서히 투여하면 체중이 증가한다고 알려져 있다^{12),23)}. 그러므로 NPY의 변화를 관찰하는 것은 섭식행동과 체중의 변화를 신경학적으로 설명할 수 있는 주요 지표가 된다고 할 수 있다.

본 연구에서 체중의 변화를 살펴보면, 모성분리 스트레스 시작 후 2일 동안은 모든 군에서 거의 음식섭취를 하지 않고 체중이 줄어드는 현상을 보이다가 3일째부터 서서히 체중이 늘어나기 시작하여

실험 마지막 날인 7일째에는 MS군은 처음 무게의 약 12.0% 정도 체중이 증가되었다. MS+ST36군은 MS군과 통계적으로 차이를 보이지 않았으나 MS+HT7군은 MS군에 비해 체중이 유의하게 증가한 것을 관찰할 수 있었다. 음식섭취량의 변화도 유사한 경향을 보여주어 MS+HT7군은 MS군에 비해 섭취량이 증가하는 경향을 보여주었으나 통계적인 유의성은 나타나지 않았다.

시상 하부 PVN에서의 NPY 농도의 발현을 측정한 결과 MS군은 정상군에 비해 NPY 발현이 현저하게 감소하였으나, MS+HT7군은 정상수준으로 NPY의 발현이 증가하였다. MS+ST36군과 MS+HT7+Nal군은 MS군과 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다.

이상의 결과로 미루어 보아, 신문혈 자침은 모성 분리로 유발된 장애-섭식 저하, 체중 저하-를 정상으로 회복시키는 역할을 한 것으로 보인다.

침의 치료기전에 관한 가장 잘 알려진 이론은 '내인성 오피오이드' 설로서 침자극이 내인성 오피오이드 시스템을 활성화하여 순환 엔돌핀 수준을 높인다는 것이 알려져 있다. 이를 뒷받침하는 실험들은 오피오이드 길항제인 날록손을 주입하면 침진통 효과를 없어진다고 보고하였다.

Han¹⁵⁾과 Huang¹⁶⁾ 등은 각각 생쥐와 흰쥐에서 미도피반사를 측정하여 족삼리에 전침을 30분 동안 놓았을 때 날록손을 전처치하면 침의 진통효과는 사라진다고 보고하였다.

본 연구에서 날록손을 침치료 전에 복강 주사하였을 때의 변화를 관찰한 결과, 날록손은 신문혈 침자극에 의해서 호전되었던 체중, 음식섭취량 및 시상하부의 NPY 농도를 다시 감소시키는 등 침의 효과를 저하시켰다. 이 결과를 근거해 볼 때, 모성 분리 스트레스에서 신문혈 침자극이 나타낸 효과에는 오피오이드 시스템이 관여하고 있는 것으로 보인다.

V. 結 論

본 실험에서는 초기 모성 분리 후 Nor군, MS군, MS+HT7군, MS+ST36군, MS+HT7+Nal군으로 나누어 각 군에서 나타난 체중 및 섭식량의 변화를 관찰하고, 뇌의 시상하부 PVN에서 음식 섭취의 조절에 관계한다고 알려진 NPY 농도를 측정한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 모성분리 후 1~2일 동안은 MS군에서 체중이 감소하다가 다시 완만한 증가를 나타내어 8일 후에는 정상군 체중의 약 20% 체중을 나타내었다. MS+HT7군은 MS군과 유사한 경향을 보였지만, 모성 분리 7일 후에는 정상군 체중의 47%를 나타내어, MS군에 비해 통계적으로 유의성 있는 증가율을 나타냈다($P<0.01$). MS+ST36군 및 MS+HT7+Nal군은 통계적으로 MS군과 차이를 나타내지 않았다.

2. MS+HT7군은 MS군에 비해 섭식량의 증가를 보여주었으나 통계적인 유의성은 나타나지 않았으며, MS+ST36군 및 MS+HT7+Nal군은 MS군과 차이를 나타내지 않았다.

3. 시상하부 PVN에서의 단위면적당 NPY 농도를 관찰한 결과, MS군은 Nor군에 비해 농도가 낮게 나타났으며, MS+HT7군에서는 증가된 NPY 농도를 나타내었다. 반면에 MS+ST36군과 MS+HT7+Nal군은 MS군과 차이를 나타내지 않았다.

이상을 종합하면, 본 연구에서는 영아 초기 모성 박탈 스트레스로 인해 유발된 섭식 장애에 침치료가 효과가 있음을 증명하였으며, 본 침치료 효과에

는 NPY 및 오피오이드 시스템이 관여하고 있는 것으로 보인다. 아울러 본 연구는 모성 분리 및 유사한 스트레스 질환에 침자극이 유용하게 이용될 수 있는 가능성을 보여주는 결과라고 할 수 있다.

IV. 參考文獻

1. Francis D. D., Meaney M. J.. Maternal care and the development of stress response. *Curr Opin. Neurobiol.* 1999 ; 9 : 128–134.
2. Hofer M. A.. On the nature and consequences of early loss. *Psychosomatic Medicine*. 1996 ; 58 : 570–581.
3. Andersen S. L., Lyss P. J., Dumont N. L., and Teicher M. H., Enduring neurochemical effects of early maternal separation on limbic structures. *Ann NY Acad Sci.* 1999 ; 877 : 756–759.
4. Kagan J., Zenther M.. Early childhood predictors of adult psychopathology. *Harvard Rev Psychiat.* 1999 ; 3 : 341–350.
5. 洪元植. 精校 黃帝內經靈樞. 서울 : 東洋醫學研究院. 1985 : 158–159, 286
6. 陳言. 陳無澤三因方(2卷). 臺北. 臺聯國風出版社. 1978 : 6
7. Han SH, Yoon SH, Cho YW, Kim CJ and Min BI. Inhibitory effects of electroacupuncture on stress responses evoked by Tooth-Pulp stimulation in rats. *Physiology & Behavior*. 1999 ; 66(2) : 217–222.
8. Middlekauff Holly R., Hui Kakit, Liang Yu Jun, Hmiltonal Michele A., Fonarow Gregg C., Moriguchi Jaime, Robb Maclellan W., Hage Antonine. Acupuncture inhibits sympathetic activation during mental stress in advanced Heart failure patients. *Journal of cardiac failure*. 2002 ; 8(6) : 399–406.
9. Raymond Chang, Pak H. Chung, Zev Rosenwaks. Role of acupuncture in the treatment of female infertility. *Fertility and Sterility*. 2002 ; 78(6) : 1149–1153.
10. Park HJ, Lim S, Lee HS, Lee HJ, Yoo YM, Lee HJ, Kim SA, Yin CS, Seo JC, Chung JH. Acupuncture enhances cell proliferation in dentate gyrus of maternally-separated rats. *Neurosci Lett*. 2002 ; 319(3) : 153–64.
11. Lim S, Ryu YH, Kim ST, Hong MS, Park HJ. Acupuncture increases neuropeptide Y expression in hippocampus of maternally-separated rats. *Neurosci Lett*. 2003 ; 343 (1) : 49–52.
12. Rebecca E. Campbell, Jarlath M.H. ffrench –Mullend, Michael A. Cowley, M. Susan Smith, Kevin L. Grove. Hypothalamic Circuity of Neuropeptide Y Regulation of Neuroendocrine Function and Food intake via the Y5 Receptor Subtype. *Neuroendocrinology*. 2001 ; 74 : 106–119.
13. M. Elizabeth Bell, Seema Bhatnagar, Susan F. Akana, SuJean Choi, and Mary F. Dallman. Disruption of Arcuate/Paraventricular Nucleus connections changes body energy balance and response to acute stress. *J Neurosci*. 2000 September 1 ; 20(17) : 6707 –6713.
14. Lin Y.. Acupuncture treatment for insomnia and acupuncture analgesia. *Psychiatry Clin*

- Neurosci. 1995 May ; 49(2) : 119-20. Review.
15. Han JS.. Acupuncture : neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. Trends Neurosci. 2003 Jan ; 26(1) : 17-22.
16. Huang C, Wang Y, Han JS, Wan Y.. Characteristics of electroacupuncture-induced analgesia in mice : variation with strain, frequency, intensity and opioid involvement. Brain Res. 2002 Jul 26;945(1) : 20-5.
17. Paul J. Currie, Donald V. Coscina, John Moretti and Maria D. Avellino. Paraventricular nucleus injections of naloxone methiodide inhibit NPY's effects on energy substrate utilization. Neuroreport. 2000 ; 11(4) : 733-735.
18. 안영기 편저. 경혈학총서. 서울 : 성보사. p.274-5.
19. 이해정, 임사비나, 최용태 공역. 경전침구학. 서울 : 일중사. p.49.
20. Chan J, Briscomb D, Waterhouse E, Cannaby AM.. An uncontrolled pilot study of HT7 for 'stress'. Acupunct Med. 2002 Aug ; 20(2-3) : 74-7.
21. A. Thorsell, M. Heilig. Diverse function of neuropeptide Y revealed using genetically modified animals. Neuropeptide. 2002 ; 36(2-3) : 182-193.
22. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. Endocrine Rev. 1999 ; 20 : 68-100.
23. J. T. Clark, P.S. Kalra, W.R. Crowley, S.P. Kalra. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. Endocrinology. 1984 ; 115 : 427-429.
24. B.G. Stanley, S.F. Leibowitz. Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus : a powerful stimulant of feeding behavior. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1985 ; 82 : 3940-3943.
25. Hokfelt T, Broberger C, Zhang X, Diez M, Kopp J, Xu Z, Landry M, Bao L, Schalling M, Koistinaho J, DeArmond SJ, Prusiner S, Gong J, Walsh JH. Neuropeptide Y : some viewpoints on a multifaceted peptide in the normal and diseased nervous system. Brain Res. Reivew. 1988 ; 26 : 154-166.
26. J.J.G. Hillebrand, D. de Wied, R.A.H. Adan. Neuropeptides, food intake and body weight regulation : a hypothalamic focus. Peptides. 2002 ; 23 : 2283-2306.
27. Christian Broberger, Theo J. Visser, Michael J. Kuhar, Tomas Hökfelt. Neuropeptide Y Innervation and Neuropeptide-Y-Y1-Receptor-Expressing Neurons in the Paraventricular Hypothalamic Nucleus of the Mouse. Neuroendocrinology. 1999 ; 70 : 295-305.