

β-Endorphin의 내피세포의존성-세로토닌 유도-근 수축 억제와
저빈도-주파수 은침점전기자극의 혈장 β-endorphin 증가

대원과학대학 물리치료과

최 영 덕

가천길대학 물리치료과

이 준 희

이천시 노인·아동 종합복지회관 물리치료실

김 중 환

Inhibition of Endothelial Cell-dependent Serotonin-induced
Contraction of β-endorphin and Increment of Plasma
β-endorphin of Silver Spike Point Low Frequency Electrical
Stimulation

Choi, Young-Duk, P.T., Ph.D.

Dept. of Physical Therapy, Daewon Science College

Lee, Joon-Hee, P.T., M.S.

Dept. of Physical Therapy, Gachongil College

Kim, Jung-Hwan, P.T., Ph.D.

Dept. of Physical Therapy, I-Chon Old · Child Welfare Center

Abstract

The purpose of this study was to demonstrate the effects of silver spike point (SSP) low frequency electrical stimulation on plasma β-endorphin activities measured by radio-immunoassay from normal volunteer and the effects of β-endorphin on 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin)-induced contraction investigated by isometric tension method in rats.

The current of 3 Hz continue type, but not 100 Hz continue type, of SSP low frequency electrical stimulation significantly increased in plasma β-endorphin from normal volunteer.

The endothelial cell-dependent 5-HT-induced contractions were inhibited by β-endorphin 1

μM.

These results suggest that the β-endorphin regulates nociceptive-like substance, such as 5-HT, in part and that the SSP low frequency electrical stimulation, specifically current of low frequency of 3 Hz continue type, significantly increases plasma β-endorphin from normal volunteer.

Key Word; β-Endorphin, Silver spike point (SSP) low frequency electrical stimulation, Endothelial cell (EC), 5-Hydroxytryptamine (5-HT), Pain.

I. 서 론

침(acupuncture) 혹은 전침(electroacupuncture, 이하 EA) 자극으로 통증억제와 마취효과를 나타낸다는 보고가 동물실험과 인체연구를 통해 알려져 있다(Dimond, 1971; Peets와 Pomeranz, 1978; Clement-Jones 등, 1980). 더욱이 이런 효과에 β-endorphin과 같은 내인성 물핀(endogenous morphin)의 생성경로가 연관된다는 결과가 보고되고 있다(Cheng과 Pomeranz, 1979; Clement-Jones 등, 1980; Masala 등, 1983). 특히, 전침자극 시 2~6 Hz의 저빈도 주파수 전침자극에서는 내인성 물핀이 관여하는 반면에 100~200 Hz의 고빈도 주파수 전침자극에서는, serotonin 합성과 같은, 비 아편계(non-opioid system)가 관여한다고 보고하고 있다(Cheng과 Pomeranz, 1979; Wang 등, 1992; Han 등, 1999; Huang 등, 2000, 2002).

한편, 물리치료 영역에서 통증억제의 목적으로 흔히 경피신경전기자극(transcutaneous electrical nerve stimulation, 이하 TENS)이나 간섭전류치료(interferential current therapy, 이하 ICT), 온열자극, 맛사지, 혹은 도수교정 등이 사용되고 있다. 그러나 한방 물리치료의 원리에 근간을 두면서, 침과 동일한 진통 혹은 마취효과 등을 나타내는 은침점전기자극(silver spike point, 이하 SSP, electrical stimulation)에 대한 혈장 β-endorphin 변화에 대한 연구는 매우 미비한 상태에 있다. 더욱이 저빈도 주파수와 고빈도 주파수 적용으로 나타나는 β-endorphin의 변동유무에 대한 비교연구는 거의 이루어지지 않고 있다.

따라서 본 연구는 인체의 경혈에 은침점전기자극을 적용하여, 혈장 β-endorphin의 증감유무를 관찰하였다. 특히, 3 Hz의 저빈도 주파수와 일반 전기자극치료를 많이 사용하는 100 Hz의 고빈도 주파수에 대한 결과를 살펴봄으로서 실제 물리치료 임상에 도움이 되고자 하였다. 또한 5-hydroxytryptamine(이하 5-HT, 동의어 serotonin)과 같이 통증과 연관성이 있는 세로토닌성 신경전달물질-유도 근 수축반응에 대한 β-endorphin의 억제유무를 관찰함으로써, 인체연구의 결과에 대한 중요성과 신뢰정도를 살펴보고자 하였다.

II. 연구 방법

1. 연구대상

1) 실험동물

본 실험에서는 170~190g의 웅성 랫드 15수를 사용하였다(대한바이오링크, 충북음성소재). 입하 후 첫 1주일엔 환경적응 기간으로 하였으며, 12시간의 명암주기로 사육하였다. 물과 사료는 충분히 공급하였으며, 사육장의 온도는 자동온도조절장치(허리케인 0300, 천우이엔씨)를 이용하여 20±1℃를 유지하였다.

2) 피 연구자와 연구환경

본 연구는 연령 20~27세, 체중 54±6.2kg, 신장 162±4.1cm (mean±s.e.m.)인 건강에 이상이 없는 자원자

여성 10 명을 무작위로 선발하여 실시하였다. 연구내용은 피 연구자에게 일절 언급하지 않은 상태에서 진행하였으며, 연구실 환경은 $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하였다. 생체기전의 오차를 줄이고자 24시간의 합숙통제와 동일한 제한식이, 제한음료, 숙식환경을 제공하였다.

2. 연구방법

1) 근 수축 실험

본 실험에서 5-HT에 대한 β -endorphin의 근 수축 억제효과를 살펴보기 위해 *In Vitro* 실험을 실시하였다. 실험방법은 본 저자가 이전에 발표했던 내용과 동일한 방법으로 실시하였다(Kim 등, 2003; 2004).

2) 은침점전기자극

본 연구는 은침점전기자극(Silver spike point, SSP, electrical stimulation)을 가하지 않은 대조군(Control)과 전기자극을 적용한 전기자극군의 2군으로 나누었다. 전기자극군은 다시 3 Hz의 저빈도 주파수와 100 Hz의 고빈도 주파수 전기자극의 2군으로 나누어 실시하였다.

본 연구에서 사용한 전기자극은 은침점전기자극기(Dynaroshiftor DS-3004, Asahi Denshi Co., Japan)로서 진폭에는 변화가 없으면서 쌍방향성 대칭파가 일정하게 통진되는 전류형태를 사용하였다(민경옥과 이태용, 1995). 전기자극의 조건은 위상기간을 $190\ \mu\text{s}$ 로 15분 동안 통진하였다. 연구 진행시간은 오전(09~12시)과 오후(13~18시)로 나누어 총 2회의 60분 전기자극을 적용하였다. 각 군에 해당하는 10 명의 자원자는 모두 동일인이며, 연구조작은 6일 간격으로 총 2회 실시하여 결과를 통계처리 하였다.

전기자극 부위는 경혈을 선택하였으며 다음과 같다. 임맥의 중극(CV-3)과 관원(CV-4), 족소음신경의 대혈(Ki-12), 족태음비경의 삼음교(SP-6), 그리고 족궤음간경의 태충(LR-3)에 각각 동일한 코드에서 나오는 2개의 전극 8개를 바로누운자세에서 15분간 적용하였다. 이어서, 족태양방광경의 지실(BL-52)과 대장유(BL-25), 방광유(BL-28) 그리고 차료(BL-32)를 엎드려누운자세에서 15분 적용으로 1회의 전기자극 시간은 총 30분을 실시하였다(양갑삼, 1994). 모든 조작은 피 연구자가 바로누운자세에서 실시하였으며 연구에 들어가기에 앞서 30~60분 정도 안정을 취하도록 하였다. 또한 은침점전기자극은 근육의 가시수축이 일어나지 않는 범위에서 피 연구자가 참을 수 있는 정도의 따끔거리는 역치 까지 전류강도(10~25 mA)를 높여 본 연구를 진행하였다.

3) 혈액채취와 분석

혈액채취는 전기자극을 적용한 직후 바로누운자세를 유지하여 주와정맥에서 약 10ml의 혈액을 취하였다. 채취한 혈액으로부터 혈장을 분리하고, β -endorphin 전용튜브에 넣어 측정 시까지 냉장보관 하였다. β -endorphin의 측정은 radioimmunoassay kit(Bio Rad, USA)를 이용하였으며, 검사는 이원임상검사센터(인천 소재)에 의뢰하여 결과를 얻었다.

4) 자료 처리

본 연구의 통계처리는 SAS software version 6.12를 사용하였으며, *Student's t-test*를 이용하여 $p < 0.05$ 일 때 유의한 차가 있는 것으로 보았다. 연구 성적은 $\text{mean} \pm \text{s.e.m.}$ 으로 나타내었다.

III. 결 과

1. 혈관내피세포 유무에 따른 5-HT 유도-근 수축반응에 대한

β -endorphin 억제

5-Hydroxytryptamine(이하 5-HT)-유도 근 수축 반응에 대한 β -endorphin의 억제효과에서, 혈관 내피세포(endothelial cell, 이하 EC)의 중요성을 알아보기 위해 내피세포가 있는 혈관조직(이하 EC+)과 내피세포가 없는 조직(이하 EC-)의 2군으로 나누어 실시하였다(Fig. 1). 내피세포가 없는 경우, 5-HT로 유도된 근 수축에는 β -endorphin이 아무런 억제효과를 나타내지 않은 반면에(Fig. 1A, C), 내피세포가 있는 조직에서는 β -endorphin 1 μ M이 현저한 근 수축 억제효과를 나타냄과 동시에(Fig. 1B, C), 위상성-자발적 근 수축(phasic-spontaneous muscle contraction) 양상을 보이면서 수축반응이 감소하였다(Fig. 1B). 그리고 β -endorphin으로 완전히 이완되지 않은 부분은 일산화질소(nitric oxide, 이하 NO) 공급제인 sodium nitroprusside(이하 SNP) 1 μ M로 완전히 억제되었다(Fig. 1B).

2. 은침점전기자극에 대한 혈장 β -endorphin 증가

은침점전기자극에 대한 혈장 β -endorphin의 변동을 관찰하기 위해 3 Hz의 저빈도 주파수와 100 Hz의 고빈도 주파수에 대한 비교 실험을 실시하였다. 그 결과 혈장 β -endorphin은 전기자극을 가하지 않은 대조군(4.67 ± 0.42 pg/ml)에 비하여 3 Hz의 저빈도 주파수 전기자극(7.57 ± 0.99 pg/ml)에서 유의한 증가를 보였다(Fig. 2). 그러나 100 Hz의 고빈도 주파수 전기자극(4.96 ± 0.97 pg/ml)에서는 대조군에 비해 별다른 변화를 나타내지 않았다(Fig. 2).

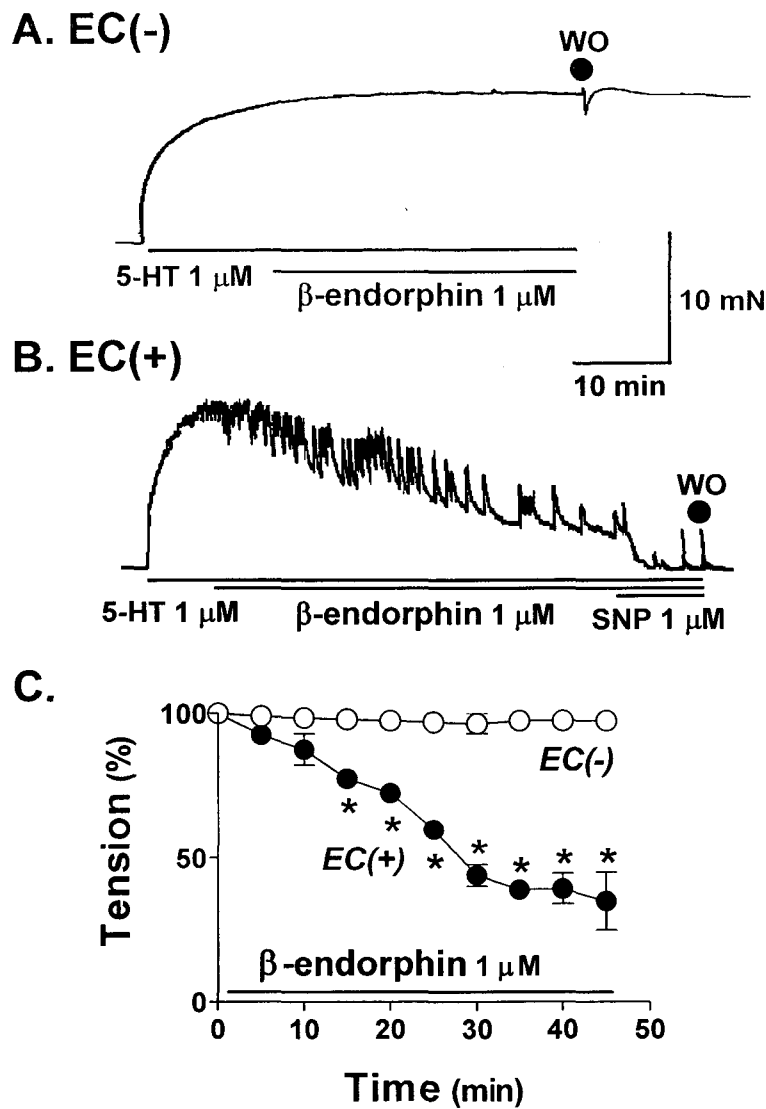


Fig. 1. Representation tracing obtained by endothelial cell dependent (B) and independent (A) β -endorphin-induced relaxation, and time response curve of β -endorphin 1 μ M (C) in rat aortic muscle strips.

5-HT, 5-hydroxytryptamine or serotonin; SNP, sodium nitroprusside; EC+, presence of endothelial cell; EC-, absence of endothelial cell; WO, wash out. * $p < 0.05$ vs control group.

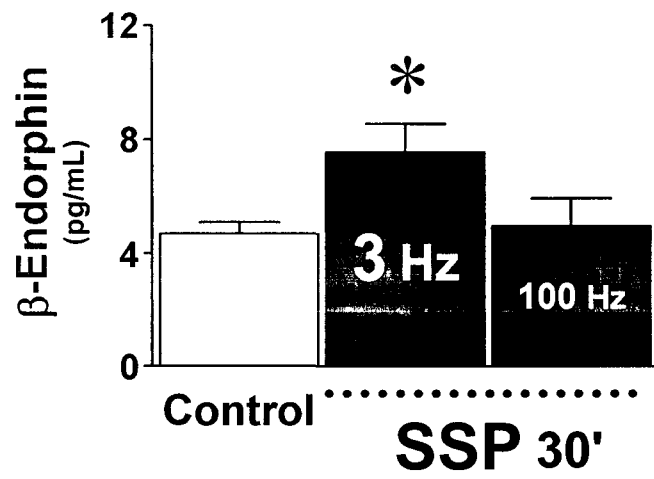


Fig. 2. Effects of silver spike point electrical stimulation on plasma β -endorphin from healthy volunteer.

SSP, silver spike point low frequency electrical stimulation. * $p < 0.05$ vs control group.

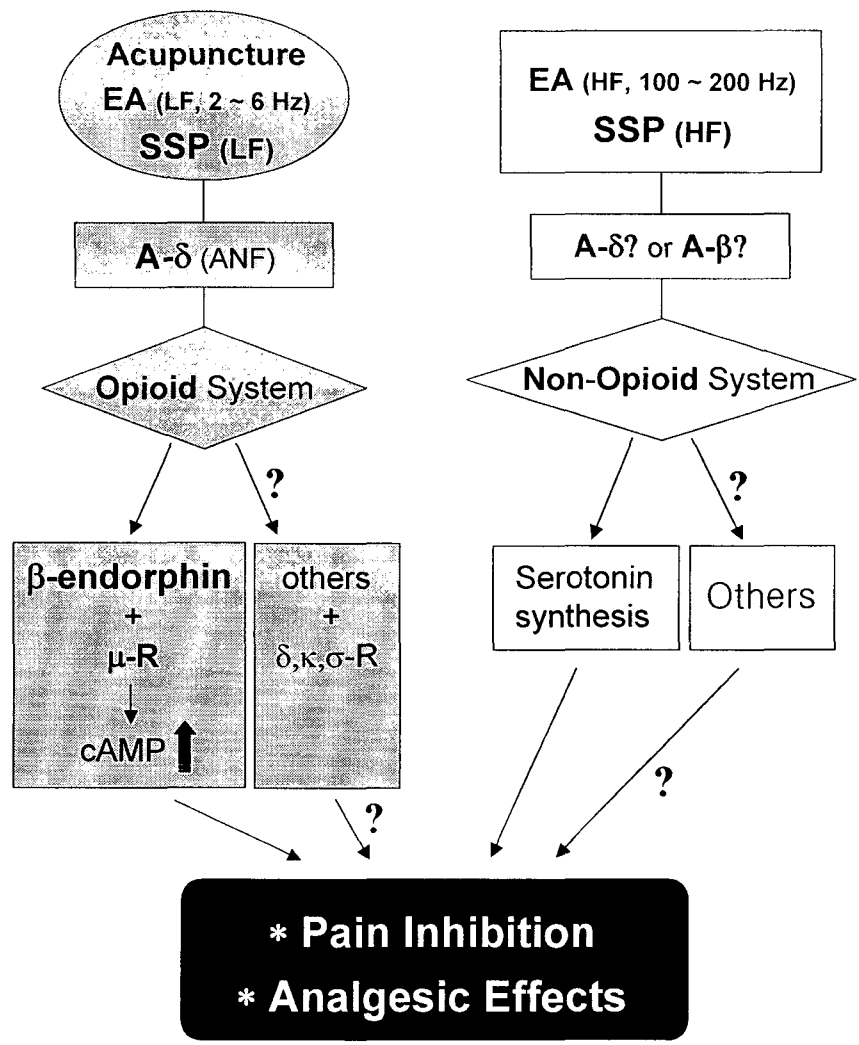


Fig. 3. Schematic representation of signal transduction of silver spike point low frequency electrical stimulation-induced pain inhibition and analgesic effect.

SSP, silver spike point low frequency electrical stimulation; EA, electroacupuncture; LF, low frequency; HF, high frequency; A- δ , - β ANF, A- δ , - β afferent nerve fiber; μ -R, μ -type opioid receptor; δ, κ, σ -R, δ -type, κ -type, σ -type opioid receptor; cAMP, cyclic adenosine monophosphate.

III. 고 찰

설익은 양귀비(*Papaver somniferum*)의 열매에 칼자국을 내어 흘러나온 흰색의 액을 실온에서 건조시켜 얻은 알칼로이드가 몰핀이다(Bernath와 Tetenyi, 1982). 이것은 유해자극으로부터 통증 역치를 상승시키는 작용 외에 마취효과, 호흡억제작용, 약물의존성 등의 음/양성적 효과를 함께 지니고 있다(Royer, 1978). 이러한 아편과 비슷한 약리작용을 나타내는 펩타이드들이 뇌와 혈액, 간을 비롯한 기타조직에서 생합성 된다는 것이

보고되었다(Benyhe, 1994; Przewlocki와 Przewlocka, 2001). 이들 내인성아편계 펩타이드에는 dynorphins, enkephalins, 그리고 β -endorphin이 포함되는데, 각각 prodynorphin, proenkephalin, 그리고 pro-opiomelanocortin(이하 POMC)으로부터 유리되는 것으로 알려져 있다(Przewlocki와 Przewlocka, 2001). 특히 이 중에서 β -endorphin은 전구체인 POMC로부터 유리된 β -lipotropin(혹은 β -LPH)의 C-말단부위 61-91 자리 아미노산으로 구성된다(Jacquet와 Marks, 1976; Nakanishi 등, 1979).

β -endorphin은 시상하부 및 뇌하수체 전엽에 많은 양이 분포하며, 신경에서 혈중으로 유리되어 긴 작용시간을 갖기 때문에 신경호르몬(neurohormone)으로 간주하고 있다(Rossier 등, 1977; Jeffcoate 등, 1978). 침자극이나 저빈도 주파수의 전침자극 등으로 group III 혹은 A- δ 구심성 신경섬유가 활성화되면(Wu 등, 1974; Liao, 1978; Han과 Terenius, 1982; Yao 등, 1982; Wang 등, 1985), 여러 단계를 거쳐 β -endorphin이 유리되는 것으로 알려져 있다. 유리된 β -endorphin은 아편류 수용체 중 μ -형 아편수용체와 결합함으로써 신호전달이 이루어지는 것으로 알려져 있다(Benyhe, 1994). 이 수용체는 7번 세포막을 관통하는 GTP-결합 단백질(혹은 G-단백질)과 연결되어 있으며, adenylate cyclase(이하 AC)의 활성을 억제한다고 알려져 있다(Kato 등, 1992; Przewlocki와 Przewlocka, 2001). 또한 전압 의존성 Ca^{2+} 통로의 활성 억제와 K^+ 통로의 활성 증가, 그리고 cAMP(cyclic adenosine monophosphate)의 생성을 억제시켜 아편계-작용을 나타내며, 선택적 아편계 억제제인 naloxone에 의해 길항된다고 한다(Kato 등, 1992; Slugg 등, 2000)(Fig. 3).

한편, Kania와 van Miert(1992)는 의식이 있는 양(sheep)의 제3뇌실에 투여한 β -endorphin이 반추위 수축(rumen contraction)을 억제시킨다고 보고하였으며, Faletti 등(1992)은 난소가 절제된 랫드의 자궁조직에서 유발되는 자발적-등척성 근 수축반응을 β -endorphin이 억제했다고 보고하였다. 그러나 통증과 직접적인 연관성이 있으면서 근 수축 유발물질인 5-HT에 대한(Kanayama 등, 2003) β -endorphin의 억제효과는 거의 보고되어 있지 않다. 그러나 본 실험에서 β -endorphin은 혈관내피세포가 존재하는 상태에서만 5-HT-유도 근 수축억제효과를 나타낸 것으로 미루어, 5-HT-관련 통증억제기전에 β -endorphin이 연관됨을 알 수 있었으며, 이 억제기전에는 내인성 일산화질소(endogenous nitric oxide, 이하 NO)와 같은 내피세포유래 이완인자(endothelial cell derived relaxing factor, EDRF)가 관여하는 것으로 사료된다.

인체와 동물에 대한 *In Vivo*연구의 경우, Petti 등(1998)은 농통성 질환을 호소하는 환자 90명을 대상으로 족삼리와 합곡 혈에 침자극을 적용한 결과 혈장 β -endorphin의 수치가 증가했다고 보고하였으며, Pintov 등(1997)은 22명의 소아성 편두통을 호소하는 환자를 대상으로 침자극을 실시한 결과 통증감소와 함께 혈장 β -endorphin이 증가했다고 보고하였다. 또한 Masala 등(1983)은 10명의 외과수술 환자에게 이개전침(auricular electroacupuncture)을 적용한 결과 마취유도와 함께 혈장 β -endorphin과 ACTH가 증가하였다고 보고하였으며, Lin 등(2002)은 랫드의 중완 혈에 적용한 전침자극(2 Hz, 30분)이 혈장 β -endorphin을 증가시켰다고 보고하였다. Bossut 등(1986)은 26수의 양을 대상으로 전침자극을 실시한 결과 통증 역치의 증가와 함께 혈장 β -endorphin의 면역활성이 증가했다고 보고하였다.

위에 기술한 내용은 본 저자들의 연구결과와 일치하는 양상을 나타냈으며, 특히 3 Hz의 저빈도 주파수 은침점전기자극에서만 혈장 β -endorphin이 증가하는 본 연구결과로 미루어, 여러 연구자들이 보고한 저빈도 주파수 유도 β -endorphin 생성의 내용을 뒷받침해주는 것으로 사료된다. 더욱이 침과 뜸처럼 표피에 손상을 주지 않으면서 동일한 효과가 있는 은침점전기자극은 물리치료 임상적 효용가치가 매우 클 것으로 사료된다.

II. 결 론

이상의 결과로부터 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 내피세포가 존재하는 랫드의 혈관조직에서, β -endorphin은 세로토닌성 전달물질로 유발되는 근 수축반응을 억제시킨다는 것을 알 수 있었다.
2. 인체에 적용한 3 Hz의 저빈도 주파수 은침점전기자극이 혈장 β -endorphin을 증가시킴을 알 수 있

었다.

참 고 문 헌

- 민경옥과 이태용. SSP요법. 현문사. 1995.
- 양갑삼. 침구학. 의성당. 1994.
- Benyhe S. Morphine: new aspects in the study of an ancient compound. *Life Sci.* 1994;55(13):969-79.
- Bernath J and Tetenyi P. Production characteristics of *Papaver somniferum* L. cultivars of different origin and vegetation cycles. *Bull. Narc.* 1982;34(3-4):113-27.
- Bossut DF, Stromberg MW and Malven PV. Electroacupuncture-induced analgesia in sheep: measurement of cutaneous pain thresholds and plasma concentrations of prolactin and beta-endorphin immunoreactivity. *Am. J. Vet. Res.* 1986;47(3):669-76.
- Cheng RS and Pomeranz B. Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms; endorphin and non-endorphin systems. *Life Sci.* 1979;25(23):1957-62.
- Clement-Jones V, McLoughlin L, Tomlin S, Besser GM, Rees LH and Wen HL. Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet.* 1980;2(8201):946-9.
- Dimond EG. Acupuncture anesthesia. Western medicine and Chinese traditional medicine. *JAMA.* 1971; 218(10):1558-63.
- Faletti A, Bassi D, Gimeno AL and Gimeno MA. Effects of beta-endorphin on spontaneous uterine contractions. Prostaglandins production and $^{45}\text{Ca}^{2+}$ uptake in uterine strips from ovariectomized rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 1992; 47(1): 29-33.
- Han Z, Jiang YH, Wan Y, Wang Y, Chang JK, and Han JS. Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat. *Neurosci. Lett.* 1999;274(2):75-8.
- Han JS and Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1982;22:193-220.
- Huang C, Wang Y, Chang JK, and Han JS. Endomorphin and mu-opioid receptors in mouse brain mediate the analgesic effect induced by 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture stimulation. *Neurosci. Lett.* 2000;294(3):159-62.
- Huang C, Wang Y, Han JS and Wan Y. Characteristics of electroacupuncture-induced analgesia in mice: variation with strain, frequency, intensity and opioid involvement. *Brain Res.* 2002;945(1):20-5.
- Jacquet YF and Marks N. The C-fragment of beta-lipotropin: an endogenous neuroleptic or psychotogen? *Science.* 1976;194(4265):632-5.
- Jeffcoate WJ, Rees LH, McLoughlin L, Ratter SJ, Hope J, Lowry PJ and Besser GM. Beta-Endorphin in human cerebrospinal fluid. *Lancet.* 1978;2(8081):119-21.
- Kanayama M, Hashimoto T, Shigenobu K and Yamane S. Efficacy of serotonin receptor blocker for symptomatic lumbar disc herniation. *Clin. Orthop.* 2003;(411):159-65.
- Kania BF and van Miert AS. Beta-endorphin-induced inhibition of rumen contractions in sheep. The effect of hypothalamic de-efferentiation. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1992;15(4): 379-85.
- Kato T, Kumai A, and Okamoto R. Effect of beta-endorphin on cAMP accumulation in rat luteal cells. *Toxicol. Lett.* 1992;62(1):19-24.
- Kim B, Kim J, Bae YM, Cho SI, Kwon SC, Jung JY, Park JC, and Ahn HY. p38 Mitogen-activated

- protein kinase contributes to the diminished aortic contraction by endothelin-1 in DOCA-salt hypertensive rats. *Hypertension*. 2004;43:1-6.
- Kim B, Kim YS, Ahn J, Kim J, Cho S, Won KJ, Ozaki H, Karaki H and Lee SM. Conventional-type protein kinase C contributes to phorbol ester-induced inhibition of rat myometrial tension. *Br. J. Pharmacol.* 2003;139(2):408-14.
- Liao SJ. Recent advances in the understanding of acupuncture. *Yale J. Biol. Med.* 1978;51(1):55-65.
- Lin JG, Chang SL and Cheng JT. Release of beta-endorphin from adrenal gland to lower plasma glucose by the electroacupuncture at Zhongwan acupoint in rats. *Neurosci. Lett.* 2002; 326(1): 17-20.
- Masala A, Satta G, Alagna S, Zolo TA, Rovasio PP and Rassa S. Suppression of electroacupuncture (EA)-induced beta-endorphin and ACTH release by hydrocortisone in man. Absence of effects on EA-induced anaesthesia. *Acta. Endocrinol.* 1983;103(4):469-72.
- Nakanishi S, Inoue A, Kita T, Nakamura M, Chang AC, Cohen SN, and Numa S. Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin-beta-lipotropin precursor. *Nature*. 1979;278(5703):423-7.
- Peets JM and Pomeranz B. CXBK mice deficient in opiate receptors show poor electro-acupuncture analgesia. *Nature*. 1978;273(5664):675-6.
- Petti F, Bangrazi A, Liguori A, Reale G, and Ippoliti F. Effects of acupuncture on immune response related to opioid-like peptides. *J. Tradit. Chin. Med. in abstract*. 1998;18(1):55-63.
- Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z and Barg J. Acupuncture and the opioid system: implications in management of migraine. *Pediatr. Neurol.* 1997;17(2):129-33.
- Przewlocki R and Przewlocka B. Opioids in chronic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 2001;429(1-3): 79-91.
- Rossier J, French ED, Rivier C, Ling N, Guillemin R and Bloom FE. Foot-shock induced stress increases beta-endorphin levels in blood but not brain. *Nature*. 1977;270(5638):618-20.
- Royer RJ. Pharmacology of morphine and its derivatives. *Ann. Anesthesiol. Fr.* 1978;19(5):326-32.
- Slugg RM, Hayward MD, Ronnekleiv OK, Low MJ, and Kelly MJ. Effect of the mu-opioid agonist DAMGO on medial basal hypothalamic neurons in beta-endorphin knockout mice. *Neuro-endocrinology*. 2000;72(4):208-17.
- Wang JQ, Mao L, and Han JS. Comparison of the antinociceptive effects induced by electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat. *Int. J. Neurosci.* 1992;65(1-4):117-29.
- Wang KM, Yao SM, Xian YL, and Hou ZL. A study on the receptive field of acupoints and the relationship between characteristics of needling sensation and groups of afferent fibres. *Sci. Sin.* 1985;28(9):963-71.
- Wu CP, Chao CC, and Wei RY. Inhibitory effect produced by stimulation of afferent nerves on responses of cat dorsolateral fasciculus fibres to nocuous stimulus. *Sci. Sin.* 1974;27(5):688-97.
- Yao T, Andersson S, and Thorén P. Long-lasting cardiovascular depression induced by acupuncture-like stimulation of the sciatic nerve in unanaesthetized spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 1982;240(1):77-85.