

원저

## 電鍼의 collagen 誘發 關節炎에 대한 鎮痛 效果 및 그 機轉에 관한 研究

-opioidergic mechanism을 중심으로-

김은정 · 백용현 · 강성길

경희대학교 한의과대학 침구학교실

### Abstract

## The Analgesic Effect and Its Opioidergic Mechanism of Electroacupuncture on Inflammatory Pain in the Type II Collagen-induced Arthritis Rats

Kim Eun-jung, Baek Yong-hyeon and Kang Sung-keel

Dept. of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

**Objectives** : The aim of this study is to evaluate the analgesic effect of electroacupuncture on Jogsamni (ST36) in the collagen-induced arthritis rats and investigate the role played by opioid receptor subtypes ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) in the antinociceptive effect of electroacupuncture (EA) in the thermal hyperalgesia test.

**Methods** : Immunization of male Sprague-Dawley rats with bovine type II collagen emulsified in incomplete Freund's adjuvant, followed by booster injection 2 weeks later induced collagen-induced arthritis (CIA). The thermal hyperalgesia was evaluated weekly with tail flick latency (TFL). In the fourth week after first immunization, EA stimulation (2 Hz, 0.07 mA, 0.3 ms) was delivered into Jogsamni (ST36) for 20 minutes. Analgesic effect was evaluated by using the tail flick latency (TFL) after intraperitoneal injection of normal saline, naloxone, naltrindole and nor-binaltorphimine respectively to CIA rats.

**Results** : The results were as follows:

1. The TFL were gradually decreased in CIA as time elapsed after the immunization of arthrogenic collagen and the maximum value was reached between the third to fifth week.

- 2. EA stimulation on ST36 inhibited chronic inflammatory pain induced by CIA.
- 3. The analgesic effect of EA was inhibited by pretreatment of  $\mu$ -receptor antagonist (naloxone),  $\delta$ -receptor antagonist (naltrindole) and  $\kappa$ -receptor antagonist (nor-binaltorphimine) respectively.

**Conclusion :** Electroacupuncture has an analgesic effect on the CIA rat and has an antinociception mediated by  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  receptors.

**Key words :** electroacupuncture (EA), collagen induced arthritis (CIA), opioid, naloxone, naltrindole, nor-binaltorphimine

## I. 緒 論

류마티오이드 關節炎은 여러 기관을 침범하는 가장 흔한 慢性的인 炎症性 疾患의 하나로 대표적인 자가 면역성 疾患이다. 다양한 全身 症狀이 나타나기도 하나, 對稱的으로 末梢關節을 侵犯하는 지속적인 炎症性 滑液膜炎이라는 것이 이 疾患의 중요한 특징이다. 류마티오이드 關節炎의 발현 양상은 매우 다양하여, 여러 關節이 갑자기 浮腫, 疼痛 등 急性 關節炎의 所見을 보이는 경우에서부터 몇 개월 또는 몇 년에 걸쳐서 서서히 關節 強直 및 變形을 초래하는 것에 이르기까지 그 차이가 심하다. 손의 近位 指間關節, 中手 手指 關節, 肘關節, 肩關節, 膝關節 및 中足 足趾 關節 등이 초기에 症狀을 나타내며, 筋骨格系 症狀에 이어 攣태감, 皮로감 및 미열 등이 同伴되기도 한다. 疾患이 진행됨에 따라 關節의 浮腫 및 腫脹, 壓痛, 운동제한, 기능소실이 따르게 된다. 이 疾患은 만성적인 經過를 밟으며 症狀의 緩和와 惡化가 순환을 보이는 경우가 대부분이다<sup>1)</sup>.

특히 關節炎에서는 痛症 調節이 매우 중요한데 이는 痛症을 줄이지 못하면 환자의 운동능력이 현저하게 減少하게 되며 이로 인해 關節 周圍 筋肉이나 韌帶 등의 弱화를 招來하여 關節 機能 弱화 및 消失을 誘發하는 身體障礙를 일으키기 때문이다<sup>2)</sup>.

痛症에 대해서 韓醫學에서는 鍼, 灸, 藥을 포함하는 여러 방법으로 접근하고 있는데 근래 들어 刺戟 方法에 있어서 기존의 전통적인 手技 方法 이외 여러 가지 새로운 鍼法이 개발되어 臨床에 活用되고 있다. 그 중 電鍼 療法은 穴位에 刺戟하여 感應이 있는 후, 鍼柄에 電流를 통하여 機械的 刺戟과 電氣的 刺戟을 결합시킨 治療法<sup>3)</sup>으로 동양의학의 鍼治療와 현대과학기술의 결합에 의하여 발전된 鍼灸 治療

方法중 하나로 근년에 臨床에서 다양하게 應用되고 있다<sup>4)</sup>.

電鍼의 鎮痛 機轉에 대해 complete Freund's adjuvant 염증모델과 carrageenan 유발 염증모델에서 電鍼의 鎮痛 效果가 opioid system에 의해 매개된다는 보고가 있다<sup>5-6)</sup>. 또한 opioid receptor의 subtype과 관련하여 complete Freund's adjuvant 염증 모델과 기계적 이질통 동물 모델에서 2Hz의 電鍼 刺戟시  $\mu$ - 및  $\delta$ -receptor와는 관련을 보였으나  $\kappa$ -receptor와는 적은 연관을 나타내었다는 보고가 있다<sup>7-9)</sup>.

그러나 류마티오이드 關節炎의 실험동물모델로 근래 가장 많이 이용되는 collagen 誘發 關節炎(collagen induced arthritis : CIA) 동물 모델에 대한 電鍼의 鎮痛 效果 및 그 機轉과 subtype에 관한 연구는 아직 미흡하다.

이에 저자는 류마티오이드 關節炎과 유사한 慢性 關節炎 유형을 보이는 type II collagen 誘發 關節炎 쥐를 대상으로 消風化濕, 通調經絡, 調和氣血하는 效能이 있는 足三里(ST36)에 電鍼 刺戟을 준 후 Tail Flick Latency(TFL)를 측정함으로써 痛症 閾值의 變化와 電鍼의 鎮痛 效果를 확인하고 그 鎮痛 機轉과 관련하여 opioid receptor의 subtype( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ )와의 연관성을 알아보기 위하여  $\mu$ -receptor antagonist인 naloxone,  $\delta$ -receptor antagonist인 naltrindole,  $\kappa$ -receptor antagonist인 nor-binaltorphimine을 前 投與한 후 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 動物 및 實驗室環境

동물은 샘타고(오산, 한국)에서 분양받은 5週齡, 體重 200 ± 10g의 Sprague Dawley계 雄性 흰쥐로서 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 1주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

실험동물의 양육 환경 및 實驗室環境은 모두 specific pathogene free(SPF) 조건 (22±1℃ 恒溫, 55±5% 恒濕)을 유지했으며, 하루 24시간 중 6:00 A.M - 6:00 P.M까지 12시간동안 빛을 공급하고 나머지 12시간동안 빛을 차단하는 주기를 유지하였다. 또한 hepafiltered air를 공급하여 외부 항원의 감염에 의한 영향을 최소화시켰다.

## 2. 材料

### 1) 鍼

Stainlesssteel 毫鍼 (東方鍼灸, 직경 0.25mm, 길이 30 mm)을 사용하였다.

### 2) 電鍼刺戟器

電鍼刺戟器 (Pointer F-3, ITO CO. LTD, Tokyo, Japan)를 사용하였다.

### 3) Type II collagen

Chondrex Inc.(Washington, USA)에서 제작된 type II collagen을 사용하였다.

### 4) Incomplete Freund's adjuvant

Chondrex Inc.(Washington, USA)에서 제작된 incomplete Freund's adjuvant를 사용하였다.

### 5) Naloxone, naltrindole과 nor-binaltorphimine

Tocris(Bristol, UK)에서 제작된 naloxone( $\mu$ -receptor antagonist), naltrindole( $\delta$ -receptor antagonist), nor-binaltorphimine( $\kappa$ -receptor antagonist)을 사용하였다.

### 6) 生理食鹽水

중외제약 (한국)에서 제작된 生理食鹽水を 사용하였다.

### 7) Tail flick unit

Ugo basile (Comrio, Italy)에서 제작된 tail flick unit를 사용하였다.

## 3. 方法

### 1) Collagen 關節炎 誘發

실험동물을 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후, 0.3% acetic acid에 용해시킨 500 $\mu$ g bovine type II collagen과 500 $\mu$ g incomplete Freund's adjuvant (iCFA)를 섞어 만든 1ml 혼합 용액을 쥐의 꼬리부분 (꼬리가 몸체로 이어지는 부위)에 근육 내 주사하였다. 2주 후 동일한 용액 0.5ml를 우측 발바닥에 皮下로 주사하여 아래의 분류에 따라 重症度 4 이상 발목에서 발가락 전체에 걸친 浮腫과 發赤이 同伴된 상태의 쥐만을 선정하여 실험에 사용하였다.

중증도 0(Gr 0) : 浮腫이나 腫脹이 없는 경우

중증도 1(Gr I) : 足根骨 (mid foot 혹은 tarsal bone)이나 발목 關節에 국한된 경한 浮腫과 發赤

중증도 2(Gr II) : 발목 關節에서 足根骨에 걸친 경한 浮腫과 發赤

중증도 3(Gr III) : 발목 關節에서 中足骨(metatarsal bone)에 걸친 중증도 浮腫과 發赤

중증도 4(Gr IV) : 발목에서 발가락 전체에 걸친 浮腫과 發赤<sup>10)</sup>

### 2) 取穴 및 電鍼刺戟

人體의 足三里(Jogsamni, ST36)에 相應하는 部位와 末梢 方向으로 5mm 떨어진 부위를 骨度分寸法에 준하여 取穴하였다<sup>11)</sup>.

電鍼 刺戟은 毫鍼을 5mm 깊이로 直刺하고, 電氣 刺戟(2Hz, 0.07mA, 0.3ms)을 근수축이 誘發되는 정도의 強度로 20분간 시행하였다.

### 3) 실험군 설정

실험군을 다음과 같이 6개의 군으로 나누었고 각 군에 흰쥐 6마리씩 배정하였다. 각 실험군 모두에 Type II collagen을 주입하여 關節炎을 유발하였으며, 주입 3주후에 4종류의 군에 naloxone, naltrindole, nor-binaltorphimine, 生理食鹽水を 각각 복강 내로 前 投與하여 실험하였다.

#### (1) 無處置群 (control)

關節炎 誘發 후에 아무런 처치를 하지 않은 군으로 type II collagen 주입 전 1회, 주입 후 매 1주간격으로 5주간 총 6회 TFL을 측정한다.

(2) 足三里(ST36) 電鍼群(EA)

Type II collagen 주입 3주 후, 關節炎이 誘發된 흰쥐에 電鍼을 가한 군.

(3) Naloxone 前 投與 足三里(ST36) 電鍼群(NX+EA)

關節炎이 誘發된 흰쥐에 naloxone(2mg/kg, i.p.)을 生理食鹽水에 희석하여 복강 내로 주사하고 15분 후 電鍼을 가한 군.

(4) Naltrindole 前 投與 足三里(ST36) 電鍼群(NL+EA)

關節炎이 誘發된 흰쥐에 naltrindole(10mg/kg, i.p.)을 生理食鹽水에 희석하여 복강 내로 주사하고 15분 후 電鍼을 가한 군.

(5) Nor-binaltorphimine 前 投與 足三里(ST36) 電鍼群(NB+EA)

關節炎이 誘發된 흰쥐에 nor-binaltorphimine(2 mg/kg, i.p.)을 生理食鹽水에 희석하여 복강 내로 주사하고 15분 후 電鍼을 가한 군.

(6) 生理食鹽水 前 投與 足三里(ST36) 電鍼群(SL+EA)

關節炎이 誘發된 흰쥐에 生理食鹽水を naloxone, naltrindole, nor-binaltorphimine 희석량과 동량으로 복강 내로 주사하고 15분 후 電鍼을 가한 군.

4) 痛症 閾值의 측정

흰쥐의 꼬리 腹側面 피부에 가해진 유해성 방사 熱刺戟에 대해 반응하는데 요구되는 尾逃避暫時 (tail flick latency; TFL)를 痛覺의 指標로 삼았으며,

자동화된 tail flick unit을 이용(Ugo basile, Comrio, Italy)하여 TFL의 변화를 測定함으로써 鎮痛 效果를 平價하였다.

측정대상 부위는 흰쥐의 꼬리를 6등분하여 遠位로부터 세 번째 등분에 해당하는 부위로 TFL의 측정값은 1분 간격으로 3회 측정된 평균값을 이용하였다. 또한 熱刺戟 部位를 꼬리에 표시한 2cm범위 내에서 약간씩 이동시킴으로써 刺戟 部位에 큰 차이를 두지 않으면서도 한 지점에 지속적으로 熱刺戟이 가해짐을 방지하였다. TFL 測定을 容易하게 하기 위하여 원통형 아크릴통 (6.0×18.0cm)으로 만든 홀더를 사용하였으며 홀더 사용으로 인한 스트레스를 줄이고자 TFL 測定을 시작하기 전 1주간, 주3회, 1시간 홀더 적응훈련을 하였다.

TFL의 測定은 電鍼 刺戟 前 1회, 電鍼 治療 後 10分, 20分, 30分, 45分 및 60分에 각각 測定하였다. 鎮痛 效果의 정도는 電鍼 刺戟 前과 後에 測定한 TFL의 百分率 變化로 換算하여 조사하였다 (Fig. 1).

즉,

$$\text{Acquired TFL change} = \frac{\text{post TFL} - \text{control TFL}}{\text{control TFL}} \times 100(\%)$$

(post TFL: 電鍼 刺戟 後 測定한 TFL, control TFL: 電鍼 刺戟 前 測定한 TFL)

5) 통계처리방법

실험 결과는 mean ± S.D.으로 표시하였으며 통계적 처리는 실험군내의 시간에 따른 비교는 Friedman's rank test (followed by Dunnett's post-hoc test)를 이용하였고, 실험군간 비교는 Independent Samples t-test를 사용하였고 p-value가 0.05 이하인 경우에 有意한 差異가 있다고 判定하였다. 통계 프로그램은 SPSS 11.5 for windows를 사용하였다.

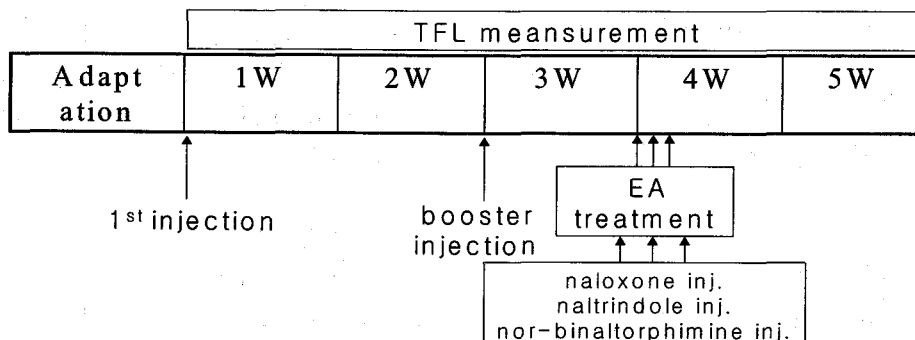


Fig. 1. Schematic diagram

### Ⅲ. 成 績

않았다(Table 1, Fig. 2).

#### 1. Collagen 關節炎 誘發에 따른 TFL의 변화

Type II collagen으로 關節炎을 誘發시킨 후 1, 2, 3, 4 및 5주에 TFL을 측정한 결과, 각각  $-17.4 \pm 2.0\%$ ,  $-37.2 \pm 2.0\%$ ,  $-44.4 \pm 2.0\%$ ,  $-45.7 \pm 1.5\%$  및  $-46.6 \pm 1.0\%$ 의 감소를 보였다. TFL은 3주째까지 큰 변화를 보였고 그 이후에는 큰 변화를 보이지

#### 2. 電鍼의 鎮痛 效果

足三里 電鍼群의 평균 TFL 增加率は 처치 후 10分, 20分, 30分, 45分, 60분에 각각  $27.6 \pm 4.7\%$ ,  $40.7 \pm 9.4\%$ ,  $33.6 \pm 5.7\%$ ,  $24.4 \pm 4.3\%$  및  $17.9 \pm 2.6\%$ 의 변화를 나타내어 대조군의  $-0.6 \pm 4.3\%$ ,  $-1.5 \pm 2.0\%$ ,  $2.6 \pm 2.4\%$ ,  $0.8 \pm 3.6\%$  및  $2.7 \pm 2.9\%$ 에 비하여 모두 유의성 있는 증가를 보였다(Table 2, Fig. 3).

Table 1. Changes of TFL in the Collagen-Induced Arthritis Rats

Changes of TFL (%)					
Baseline	1 week	2 week	3 week	4 week	5 week
0	$-17.4 \pm 2.0$	$-37.2 \pm 2.0$	$-44.4 \pm 2.0$	$-45.7 \pm 1.5$	$-46.6 \pm 1.0$

Results were presented as mean  $\pm$  S.D.(n=6).

TFL : tail flick latency

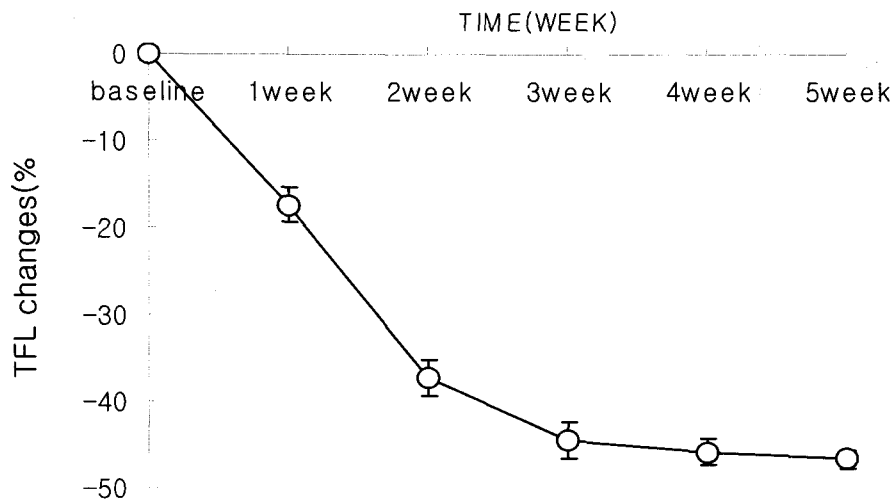


Fig. 2. Changes of tail flick latency in the collagen-induced arthritis rats

Rats were immunized with bovine type II collagen emulsified in iCFA, followed by booster injection at 2 week with collagen emulsified in iCFA. After first immunization, TFL decreased as time elapsed and reached the minimum value between the 3rd and 5th week.

Time = baseline : first immunization with bovine type II collagen emulsified in iCFA.

Results were presented as mean  $\pm$  S.D.(n=6) in percentage of TFL change on each tested week.

Table 2. Changes of TFL by Electroacupuncture in the Collagen-induced Arthritis Rats

Group	No. of animal	Change of TFL (%)					
		0 min	10min	20min	30min	45min	60min
Control	6	0	-0.6 ± 4.3	-1.5 ± 2.0	2.6 ± 2.4	0.8 ± 3.6	2.7 ± 2.9
EA	6	0	27.6 ± 4.7**	40.7 ± 9.4**	33.6 ± 5.7**	24.4 ± 4.3**	17.9 ± 2.6**

Values represented means ± S.D.

Control : group without electroacupuncture.

EA : group with electroacupuncture (2 Hz, 0.07 mA, 0.3 ms) at left ST36 in the collagen-induced arthritis rats.

\*\*p < 0.01, compared with control group.

TFL : tail flick latency

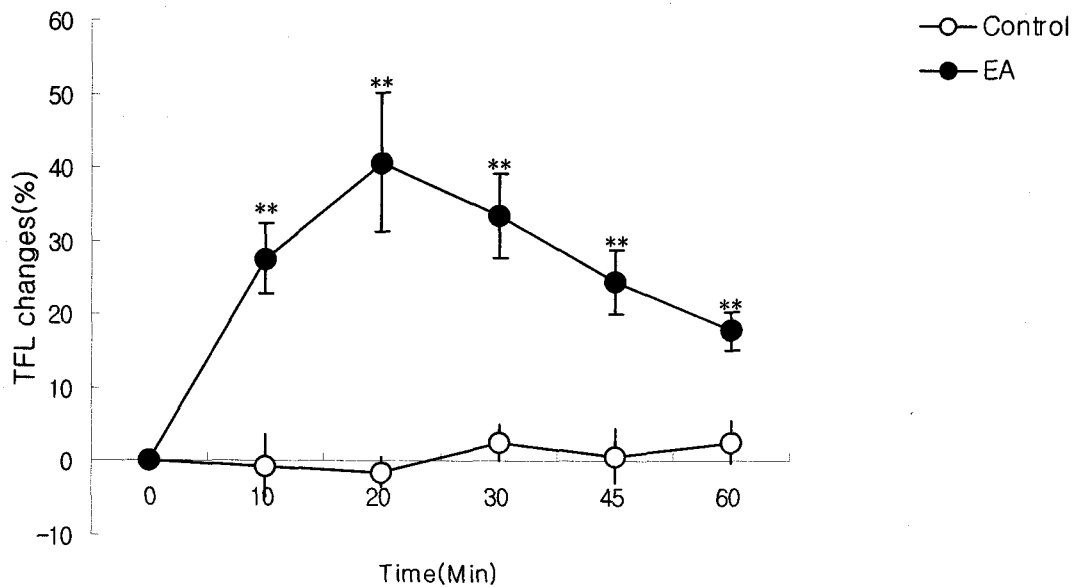


Fig. 3. Effect of electroacupuncture on the TFL changes

Control group was collagen-induced arthritic animals without any treatment. EA group was composed of arthritic animals treated by electroacupuncture at left ST36.

The Means ± S.D. of TFL changes before and after treatment are plotted against 0, 10, 20, 30, 45 and 60min. '0' indicates the time before treatment. '10, 20, 30, 45, and 60' indicate the time(min) after the onset of treatment.

The statistical difference between groups was evaluated Independent Samples t -test. \*\* p < 0.01, compared with control group.

### 3. Naloxone 前 投與에 따른 電鍼의 鎮痛 效果

Naloxone 前 投與 足三里 電鍼群은 평균 TFL 增加率이 電鍼 刺戟 후 10分, 20分, 30分, 45分, 60分에 각각 -15.0 ± 7.3%, -12.5 ± 6.2%, -18.2 ± 8.9%, -6.3 ± 10.9% 및 1.4 ± 8.5%의 변화를 나타내어 生理食鹽水 前 投與 足三里 電鍼群의 28.0 ± 5.3%, 40.0 ± 9.9%, 32.6 ± 5.9%, 24.6 ± 4.6% 및 19.7 ± 3.3%에 비하여 각각 유의성 (p < 0.05) 있는 감소를 보였다(Table 3, Fig. 4).

### 4. Naltrindole 前 投與에 따른 電鍼의 鎮痛 效果

Naltrindole 前 投與 足三里 電鍼群은 평균 TFL 增加率이 電鍼 刺戟 후 10分, 20分, 30分, 45分, 60分에 각각 -12.2 ± 8.7%, -20.3 ± 8.8%, -21.2 ± 10.3%, -12.1 ± 14.1% 및 -14.4 ± 13.0%의 변화를 나타내어 生理食鹽水 前 投與 足三里 電鍼群의 28.0 ± 5.3%, 40.0 ± 9.9%, 32.6 ± 5.9%, 24.6 ± 4.6% 및 19.7 ± 3.3%에 비하여 각각 유의성 (p < 0.05) 있는 감소를 보였다(Table 4, Fig. 5).

Table 3. Changes of TFL by Electroacupuncture with Naloxone Pretreatment in the Collagen-induced Arthritis Rats

Group	Change of TFL (%)					
	0 min	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
NX+EA	0	-15.0 ± 7.3**	-12.5 ± 6.2**	-18.2 ± 8.9**	-6.3 ± 10.9**	1.4 ± 8.5**
SL+EA	0	28.0 ± 5.3	40.0 ± 9.9	32.6 ± 5.9	24.6 ± 4.6	19.7 ± 3.3

Values represented the mean ± S.D.(n=6). The statistical difference between groups was evaluated by Independent Samples t-test.

\*\* p < 0.01, compared with SL+EA group.

NX+EA: group administered with naloxone(2mg/kg, i.p.) and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.

SL+EA: group administered with normal saline and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.  
TFL : tail flick latency.

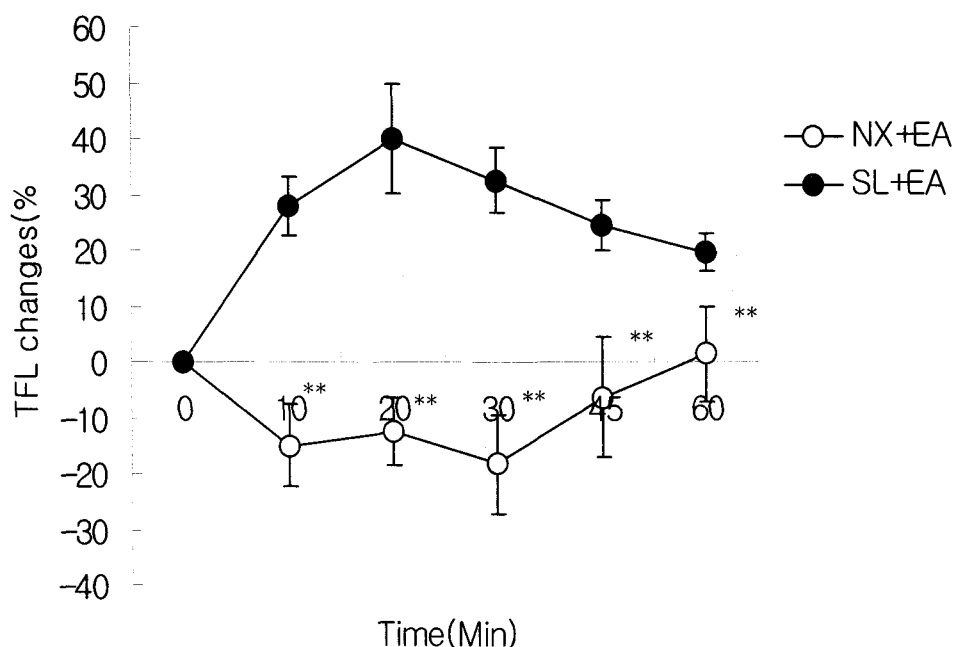


Fig. 4. The TFL changes of EA by naloxone pretreatment in collagen-induced arthritis rats  
Intraperitoneal injection of naloxone(2 mg/kg, i.p.) reversed the antinociceptive effects of EA.  
SL+EA was a group administered with normal saline and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.  
NX+EA was a group administered with naloxone(2mg/kg, i.p.) and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.  
The Means ± S.D. of TFL changes before and after treatment are plotted against 0, 10, 20, 30, 45 and 60. '0' indicates the time before treatment. '10, 20, 30, 45, and 60' indicate the time(min) after the onset of treatment. The statistical difference between groups was evaluated by Independent Samples t-test. \*\* : p < 0.01, compared with control group.

Table 4. Changes of TFL by Electroacupuncture with Naltrindole Pretreatment in the collagen-induced Arthritis Rats

Group	Change of TFL (%)					
	0 min	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
NL+EA	0	-12.2 ± 8.7**	-20.3 ± 8.8**	-21.2 ± 10.3**	-12.1 ± 14.1**	-14.4 ± 13.0**
SL+EA	0	28.0 ± 5.3	40.0 ± 9.9	32.6 ± 5.9	24.6 ± 4.6	19.7 ± 3.3

Values represented the mean ± S.D.(n=6). The statistical difference between groups was evaluated by Independent Samples t-test.

\*\* p < 0.01, compared with SL+EA group.

NL+EA: group administered with naltrindole(10mg/kg, i.p.) and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.

SL+EA: group administered with normal saline and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.  
TFL : tail flick latency

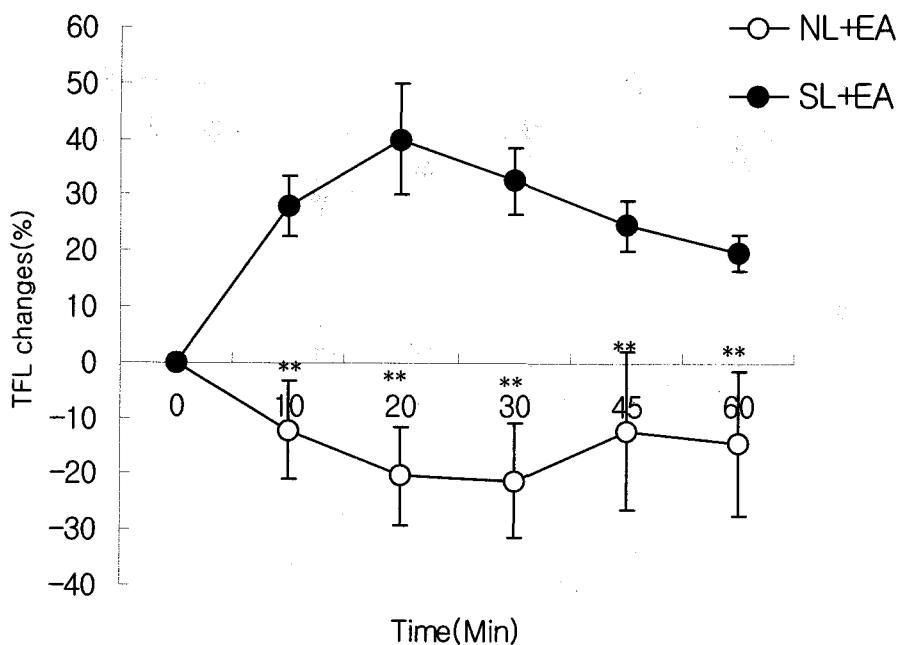


Fig. 5. The TFL changes of EA by naltrindole pretreatment in collagen-induced arthritis rats. Intraperitoneal injection of naltrindole(10mg/kg, i.p.) reversed the antinociceptive effects of EA. SL+EA was a group administered with normal saline and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.

NL+EA was a group administered with naltrindole(10mg/kg, i.p.) and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.

The Means ± S.D. of TFL changes before and after treatment are plotted against 0, 10, 20, 30, 45 and 60. '0' indicates the time before treatment. '10, 20, 30, 45, and 60' indicate the time(min) after the onset of treatment. The statistical difference between groups was evaluated by Independent Samples t-test. \*\* : p < 0.01, compared with control group.



5. Nor-binaltorphimine 前 投與에 따른 電鍼의 鎮痛 效果

Nor-binaltorphimine 前 投與 足三里 電鍼群은 평균 TFL 增加率이 電鍼 刺戟 후 10分, 20分, 30分, 45分, 60

分에 각각  $-13.3 \pm 4.8\%$ ,  $-20.0 \pm 7.3\%$ ,  $-14.9 \pm 5.7\%$ ,  $-9.5 \pm 5.8\%$  및  $-6.5 \pm 8.2\%$ 의 變化를 나타내어 生理食鹽水 前 投與 足三里 電鍼群의  $28.0 \pm 5.3\%$ ,  $40.0 \pm 9.9\%$ ,  $32.6 \pm 5.9\%$ ,  $24.6 \pm 4.6\%$  및  $19.7 \pm 3.3\%$ 에 비하여 각각 유의성 있는 감소를 보였다(Table 5, Fig. 6).

Table 5. Changes of TFL by Electroacupuncture with Nor-binaltorphimine Pretreatment in the Collagen-induced Arthritis Rats

Group	Change of TFL (%)					
	0 min	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
NB+EA	0	$-13.3 \pm 4.8^{**}$	$-20.0 \pm 7.3^{**}$	$-14.9 \pm 5.7^{**}$	$-9.5 \pm 5.8^{**}$	$-6.5 \pm 8.2^{**}$
SL+EA	0	$28.0 \pm 5.3$	$40.0 \pm 9.9$	$32.6 \pm 5.9$	$24.6 \pm 4.6$	$19.7 \pm 3.3$

Values represented the mean  $\pm$  S.D.(n=6). The statistical difference between groups was evaluated by Independent Samples t-test.

\*\* p <0.01, compared with SL+EA group.

NB+EA: group administered with nor-binaltorphimine(2mg/kg, i.p.) and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.

SL+EA: group administered with normal saline and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.

TFL : tail flick latency

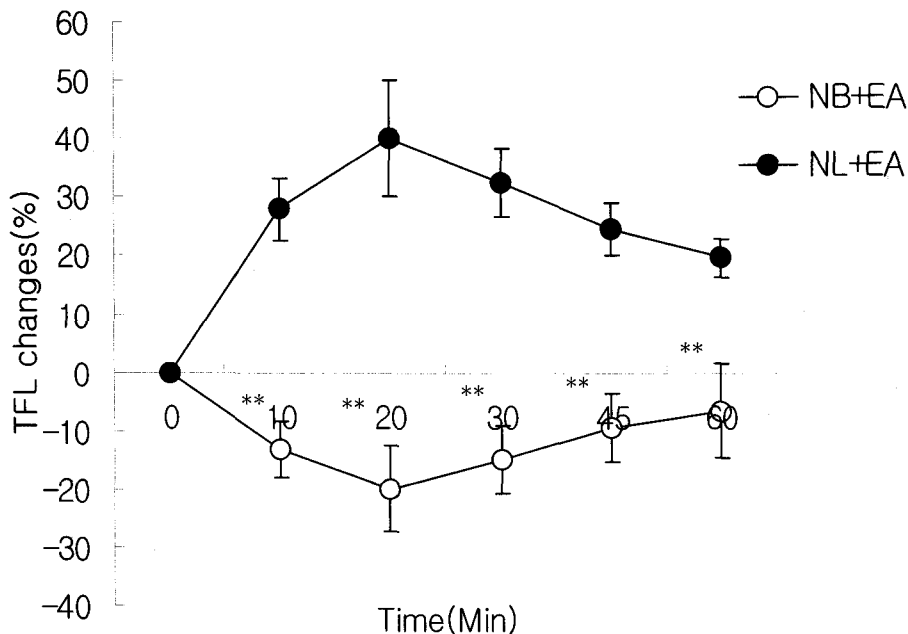


Fig. 6. The TFL changes of EA by nor-binaltorphimine pretreatment in collagen-induced arthritis rats. Intraperitoneal injection of nor-binaltorphimine(2mg/kg, i.p.) reversed the antinociceptive effects of EA.

SL+EA was a group administered with normal saline and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36. NB+EA was a group administered with nor-binaltorphimine(2mg/kg, i.p.)

and 15 minutes later treated with electroacupuncture at left ST36.

The Means  $\pm$  S.D. of TFL changes before and after treatment are plotted against 0, 10, 20, 30, 45 and 60. '0' indicates the time before treatment. '10, 20, 30, 45, and 60' indicate the time(min) after the onset of treatment. The statistical difference between groups was evaluated by Independent Samples t-test. \*\* : p <0.01, compared with control group.

TFL : tail flick latency

## IV. 考 察

韓醫學에서 關節炎이란 風, 寒, 濕, 熱 등의 外邪가 人體에 侵入하여 經絡의 疏通에 障礙를 주고, 氣血의 運行을 不暢하게 하여 筋肉, 筋骨 등의 부위가 시큰거리는 痛症, 痲痺感, 關節의 기능 활동이 부자유스러움과 무거움 등의 症狀을 나타내는 것으로, 심해지면 關節이 붓고 열이 나는 등의 주요 臨床 症狀을 보인다<sup>12)</sup>.

그 중 류마토이드 關節炎은 關節이 부어서 痛症이 오고 결국 關節이 變形되어 움직일 수 없게 되며, 특히 팔다리의 關節은 진행되는 속도도 빠르고 나타나는 방식도 강하다. 그러므로 이러한 關節炎은 韓醫學적으로 볼 때 痺症과 연관시킬 수 있다<sup>12)</sup>.

痺症이란 氣血이 邪氣의 閉塞에 의하여 발생되는 疾患이다. 風, 寒, 濕의 邪氣가 人體의 肌表經絡을 침입하여 血氣의 運行이 順暢하지 못하면 肢體, 筋肉, 關節 등의 疼痛, 痲痺, 痲木, 重着, 屈伸不利 그리고 關節腫痛 活動障礙 등의 症狀을 일으키게 되는 疾患으로 《黃帝內經·素門·痺論》에서 “風寒濕 三氣雜至 合而爲痺也 其風氣勝者爲行痺 寒氣勝者爲痛痺 濕氣勝者爲着痺”라 하여 처음으로 언급되어 있으며 歷代 文獻에서도 痺症에 관한 症候, 分型 및 豫候, 治療에 대하여 전면적으로 논술을 하였다. 《金匱要略·中風歷節篇》 그리고 《巢氏諸病源候論》에서의 風濕痺候, 風濕候, 風痺候, 歷節風候 등은 모두 痺症의 범주에 속하며 이후 각 醫家의 著書에서도 論하고 있다. 痺症의 原因은 內因으로는 氣血不足과 榮衛不固이고, 外因으로는 氣候條件, 生活環境 등과 關聯되어 風, 寒, 濕의 邪氣가 틈을 타서 침입한 所致로 보고 있다<sup>13)</sup>.

痺症은 발생하는 原因과 部位에 따라 三痺, 五痺, 五臟痺 등으로 分類할 수 있다. 三痺는 風, 寒, 濕의 邪氣가 人體 外部 陽氣가 不固한 틈을 타 侵入하여 發生하는 痺症을 말하는데 그 주된 침범 원인에 따라 行痺, 痛痺, 着痺 등으로 나눌 수 있다<sup>14)</sup>.

五痺는 그 病邪가 위치해 있는 상태에 따라 分類한 것으로 骨痺, 脈痺, 筋痺, 肌痺, 皮痺 등으로 나뉜다<sup>15)</sup> 五臟痺는 五痺가 오래도록 낫지 않아 淺部에서 深部로 들어가게 되어 발생하는 것으로 經絡으로부터 臟腑에까지 침입되어 장부가 병이 들게 되는 것을 말한다. 이것이 바로 《黃帝內經》에서 “병이 오

래되어 제거되지 않으면, 그 습한 곳으로 가게 된다”라는 변화과정이다. 즉 骨痺가 오래도록 不癒할 경우에 風寒濕 三氣가 重着되면 이는 腎으로 侵入하여 腎痺가 되고 筋痺는 肝痺로, 脈痺는 心痺, 肌痺는 脾痺, 皮痺는 肺痺로 된다<sup>14)</sup>.

이외에도 周痺, 冷痺, 熱痺, 血痺, 腸痺, 胞痺, 食痺, 攣痺, 陰痺, 痺氣 등으로 구분하고 있으며 痺症 자체보다도 일반적인 병명으로 응용되는 경우가 많다<sup>14)</sup>.

서양의학에서 류마토이드 關節炎은 원인 불명의 만성 전신성 다발 장기 질환이다. 비록 여러 가지 전신적 증세가 나타나기는 하지만 류마토이드 關節炎의 특징적 양상은 말단 關節을 침범하는 지속적인 염증성 활막염이며 대칭으로 분포한다. 연골 파괴와 골 미란을 일으키고 결국 關節의 변형을 가져오는 활막의 염증은 류마토이드 關節炎의 특징이다. 그 파괴적 잠재력에도 불구하고 류마토이드 關節炎의 경과를 매우 다양하다. 어떤 환자는 단기간 동안 경한 소수 關節 侵犯 關節炎을 앓는 반면 또 다른 환자들은 현저한 關節 變形과 함께 급속히 진행되는 다발성 關節炎을 경험 한다<sup>16)</sup>.

이처럼 류마토이드 關節炎의 경과 및 예후는 환자에 따라서 매우 다르다. 자연적인 경과와 재연이 있음이 특이하며 호전이 초기에는 잘 되며 수년이 지나는 동안에 대부분의 환자에게 여러 가지 정도의 진행성인 關節의 파괴가 생긴다. 다행하게도 많은 환자는 가정이나 직장에서 일을 할 수 있지만 약 10%의 환자에서는 파괴가 몹시 심하여 불구가 되어 결국은 누워 있거나 휠체어를 타고 다니는 상황에 놓인다<sup>17)</sup>.

關節炎의 치료에서 痛症 調節은 매우 중요한데 痛症을 줄이지 못하면 환자의 운동능력이 현저하게 감소하게 되며 이로 인해 關節 주위 근육이나 靭帶 등의 弱화를 초래하여 關節 機能弱화 및 消失을 誘發하는 신체장애를 일으키기 때문이다<sup>2)</sup>.

지금까지 이러한 류마토이드 關節炎의 痛症 치료에 현대의학적인 치료가 중요한 역할을 했지만 그 부작용 또한 만만치 않은 것 또한 주지의 사실이며 이에 류마토이드 關節炎에 대한 韓醫學의 治療와 研究가 많이 진행되었다.

나<sup>18)</sup>와 박<sup>19)</sup> 등이 鍼, 灸, 附缸, 藥物 및 物理治療 등으로 류마토이드 關節炎이 호전되었다고 보고하였고, 황<sup>20)</sup>은 류마토이드 關節炎에 대한 봉독약침의, 박<sup>21)</sup>은 紅花, 熊膽牛黃藥鍼의 임상적 효과를 보고하

었다.

鍼治療는 체표상의 일정한 부위에 여러 가지 刺戟 方法을 운용하여, 물리적 刺戟을 주어 질병을 치료하는 皮膚刺戟療法 중 하나로 得氣라 칭하는 針感應을 필요로 한다. 근래에는 刺戟 方法에 있어서 전통적인 手技方法 이외 여러 가지 새로운 鍼法이 개발되어 臨床에 活用되고 있는데 본 실험에 사용한 電鍼은 穴位에 刺戟하여 感應이 있는 후, 鍼柄에 전류를 통하여 機械的 刺戟과 電氣的 刺戟을 결합시킨 治療法으로<sup>3)</sup> 동양의학의 鍼治療와 현대과학기술의 결합에 의하여 발전된 鍼灸 治療 方法 중 하나이다<sup>4)</sup>.

본 연구에서는 류마토이드 關節炎으로 대표되는 만성 염증성 痛症에 대한 電鍼의 鎮痛 效果 및 그 기전을 알아보기 위해, Trentham<sup>22)</sup> 등에 의해 1977년에 처음 발표된 이후 현재까지도 인체에서 자가면역과 관련된 류마토이드 關節炎의 治療 및 病理와 관련된 연구를 위하여 널리 사용되고 있는 collagen 誘發 關節炎 동물 모델을 이용하였다<sup>23)</sup>.

또한 穴位選擇에 있어서 足三里를 選用하였는데 이는 足三里(ST36)가 胃經의 合土穴로서 理脾胃, 調中氣, 化腸消滯, 消風化濕, 通調經絡, 調和氣血하여 胃痛, 腹痛, 心痛, 頭痛, 胸脇痛, 膝關節痛, 下肢痛 등의 痛症 調節 機能에 있기 때문이다<sup>4)</sup>.

그리고 흰쥐의 꼬리 腹側面 피부에 가해진 유해성 방사 熱刺戟에 대해 반응하는데 요구되는 尾逃避 暫時(tail flick latency; TFL)를 痛覺의 指標로 삼아 TFL의 변화를 측정함으로써 鎮痛 效果를 평가하였다.

본 실험에서 TFL을 이용하여 평가한 결과, type II collagen 關節炎 誘發後 TFL은 지속적인 감소를 보여 關節炎이 痛覺 過敏을 보고한다는 기존의 연구<sup>23-26)</sup>와 일치하였으며 TFL은 3주째까지 큰 변화를 보였고 그 이후에는 큰 변화를 보이지 않았다.

이를 바탕으로 하여 본 연구에서는 關節炎 誘發 3주 후의 흰쥐를 대상으로 電鍼 刺戟을 20분간 실시하였는데 電鍼 刺戟 10분 후부터 유의성 있는 鎮痛 效果가 나타났으며 그 효과는 電鍼 刺戟 후 점차 줄어드는 양상을 보였지만 電鍼 刺戟 후 40분까지도 지속적으로 유지되었다.

이러한 鍼刺戟에 의해 활성화된 하행성 억제계에 의해 鎮痛 效果가 誘發되는 과정에는 아편양물질, serotonin 및 노아드레날린을 포함한 3가지 기전이 관여되는 것으로 알려져 있다. 鍼刺戟 후 뇌척수액

내  $\beta$ -endorphine 농도가 증가되며<sup>27)</sup>, 뇌실 혹은 뇌수 도관주위의 회백질 내로  $\beta$ -endorphine과 met-enkephalin의 항체나 naloxone을 포함한 아편양물질 수용기의 길항제를 투여하면 誘發된 鎮痛 效果가 차단한다고 알려져 있다. 또한 아편양물질 수용기가 유전적으로 결여된 CXBK계 생쥐와 아편양물질 수용기가 과다하게 발현된 C67BL/6By계 생쥐를 이용하여 電鍼 刺戟 前과 後에 熱刺戟에 대한 뒷다리의 회피반응을 측정된 실험결과에 의하면 電鍼 刺戟에 의해 C67BL/6By계 생쥐에서는 보다 강력한 鎮痛 效果가 誘發되었으나, CXBK계 생쥐에서는 誘發된 鎮痛 效果가 매우 미약할 뿐만 아니라 naloxone의 영향을 거의 받지 않는다는 연구결과들은 鍼鎮痛 效果가 아편양 물질에 의해 매개됨을 시사한다<sup>28)</sup>.

한편 뇌실내로 선택적인 아편양물질 수용기의 길항제를 투여한 흰쥐의 足三里에 고빈도 및 저빈도의 電鍼 刺戟을 30분간 시행한 후 통각역치의 변동을 조사한 실험에서 저빈도의 電鍼 刺戟에 의해 誘發된 鎮痛 效果는 주로  $\mu$ -receptor에 의해 매개되는 반면에 고빈도의 電鍼 刺戟 效果는  $\kappa$ -receptor antagonist의 투여에 의해 크게 약화되는 것으로 확인되었다<sup>28)</sup>.

또한 아편양 물질은 하행성 억제계를 활성화시킬 뿐만 아니라 척수후각세포와 척수내 구심성 신경의 활성을 억제하여 鎮痛 效果를 誘發한다. 뇌수도관주위 회색질과 rostral ventromedial medulla (RVM)내 하행성 억제계에 속하는 신경세포는 GABA를 함유하는 억제성 신경세포의 영향을 받고 있다. 그러나 morphine을 포함한 아편양 물질은 억제성 신경세포의 기능을 차단함으로써 하행성 억제계의 신경세포가 억제 신경세포의 작용으로부터 벗어나게 하는 탈억제 (disinhibition) 효과를 誘發한다. 한편 척수 수준에서는 K<sup>+</sup>이온통로의 투과성을 증가시켜 흥분성을 감소시키며, Ca<sup>2+</sup>전류를 억제하여 구심성신경의 중추단으로부터 방출되는 신경전달물질의 양을 감소 시킴과 동시에 척수후각세포내에서 일어나는 일련의 痛覺 反應을 抑制하여 鎮痛 效果를 誘發한다<sup>28)</sup>.

또한 opioid receptor의 subtype에 대해 최근 논문에서 신<sup>7)</sup>은 아편양물질은 중추성 기전 이외에 말초성 기전에 의해서도 鍼鎮痛 效果가 誘發되며 complete Freund's adjuvant로 慢性 痛症을 誘發한 쥐에게 足三里 電鍼 刺戟을 하여 WDR(wide dynamic range)세포 반응을 통각의 지표로 삼은 결과 2Hz 電鍼 刺戟의 억제효과는  $\mu$ - 및  $\delta$ -receptor antagonist의 前 投與에 의해서는 강력하게 弱화되었으나

$\kappa$ -receptor antagonist의 영향은 매우 미약하다고 보고하였으며 김<sup>8)</sup>은 1, 2 천추 신경 사이를 절단하여 기계적 이질통을誘發시킨 쥐에게 足三里 電鍼 刺戟을 하여 TFL 반응을 痛覺의 指標로 삼은 결과  $\mu$ - 및  $\delta$ -receptor antagonist의 前 投與에 의해서는 鎮痛 效果가 강력하게 약화되었으나  $\kappa$ -receptor antagonist의 영향은 매우 미약하다고 보고하였다.

또한 Zhang<sup>9)</sup>은 complete Freund's adjuvant로 痛覺 過敏을 誘發한 쥐에게 GB30을 電鍼 刺戟하여 PWL(paw withdrawal latency)로 痛覺의 指標로 삼은 결과 鎮痛 機轉이  $\mu$ - 및  $\delta$ -receptor와는 관련을 보였으나  $\kappa$ -receptor와는 연관성이 낮게 나타났다고 보고하였다.

Chen 등<sup>29)</sup>은  $-3^{\circ}\text{C}$ 의 낮은 온도자극에 대한 tail flick latency의 변화를 통각의 지표로 이용한 실험에서 뇌실내로  $\mu$ - 및  $\delta$ -receptor antagonist를 투여하면 2 Hz의 저빈도 電鍼 刺戟에 의해 誘發되는 鎮痛 效果가 차단되는 반면에 100 Hz의 고빈도 電鍼 刺戟에 의해 誘發된 효과는  $\kappa$ -receptor antagonist 투여에 의해서는 약화되지만  $\mu$ - 및  $\delta$ -receptor antagonist의 영향은 받지 않는다고 보고하였다.

이처럼 電鍼의 鎮痛 機轉과 관련하여 opioidergic mechanism 그리고 그 receptor의 subtype에 대해 연구된 논문들이 근래 등장하고 있으나 면역 병리학적으로 류마티드 關節炎과 가장 유사하다고 평가 받는 collagen 誘發 關節炎 동물 모델을 이용한 아편양 물질 수용기의 subtype을 밝힌 연구는 미흡하여 본 연구에서는 만성 염증성 痛症을 대표하는 collagen 誘發 關節炎 동물 모델에서 電鍼의 鎮痛 效果와 관련된 기전을 opioidergic mechanism 그리고 그 receptor의 subtype의 관점에서 규명하였다.

본 실험에서  $\mu$ -receptor antagonist인 naloxone을 collagen 誘發 關節炎 흰쥐에게 前 投與한 후 電鍼의 鎮痛 效果를 비교해 본 결과 電鍼의 鎮痛 效果는 유의하게 억제되었다.  $\delta$ -receptor antagonist인 naltrindole을 collagen 誘發 關節炎 흰쥐에게 前 投與한 후 電鍼의 鎮痛 效果를 비교해 본 결과 電鍼의 鎮痛 效果는 유의하게 억제되었다. 또한  $\kappa$ -receptor antagonist인 nor-binaltorphimine를 collagen 誘發 關節炎 흰쥐에게 前 投與한 후 電鍼의 鎮痛 效果를 비교해 본 경우에도 鎮痛 效果는 유의하게 억제되었다.

이 결과는 collagen 誘發 關節炎 흰쥐에 대한 電鍼의 鎮痛 效果가  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ -receptor 모두를 매개로

발현된다는 것을 의미한다. 또한  $\mu$ -receptor antagonist인 naloxone,  $\delta$ -receptor antagonist인 naltrindole,  $\kappa$ -receptor antagonist인 nor-binaltorphimine를 前 投與한 군 간에 유의한 차이가 보이지 않아 電鍼의 鎮痛 效果가 어떤 수용체에 보다 적극적으로 매개되는지 확인할 수 없었다.

본 실험의 결과는 앞서 신<sup>7)</sup>, Zhang<sup>9)</sup>등이 電鍼의 鎮痛 效果가  $\mu$ - 및  $\delta$ -receptor 와 관련이 깊고  $\kappa$ -receptor와의 관련이 미약했다고 보고한 내용과 일치하지 않는다. 이렇게 실험결과가 다르게 나온 것은 complete Freund's adjuvant과 type II collagen이라는 痛症 過敏 誘發 過程의 차이, PWL(paw withdrawal latency)과 TFL이라는 痛覺 測定 基準의 차이 그리고 사용된 antagonist의 차이 등을 포함하는 실험 과정 전반의 차이로 한 것으로 사료되며 이후 이 차이에 대한 연구가 더 필요할 것이다.

이상의 결과를 종합해 보면 電鍼은 collagen 誘發 關節炎으로 인한 만성 炎症性 痛症에 유의한 鎮痛 效果를 나타내며 그 鎮痛 效果는 아편양 물질 수용기의 subtype ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ -receptor) 모두와 관련이 있음을 알 수 있었다. 이 결과를 토대로 電鍼을 류마티드 關節炎의 임상치료에 유의하게 사용할 수 있을 것으로 생각되며 향후 만성 炎症性 痛症에 대한 電鍼의 鎮痛 效果 및 機轉에 관한 연구가 더 이루어져야 할 것으로 사려 된다.

## V. 結 論

만성 炎症性 痛症 모델인 collagen 誘發 關節炎 동물 모델을 이용하여 足三里 電鍼의 鎮痛 效果와 그 機轉을 관찰하기 위하여 TFL을 指標로 하여 痛症 閾值의 변화를 측정하였다. 아편양 수용기의 subtype( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ -receptor)의 antagonist인 naloxone, naltrindole, nor-binaltorphimine을 前 投與한 후 電鍼(2 Hz, 0.07 mA, 0.3 ms)의 鎮痛 效果의 변화를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Collagen 誘發 關節炎 흰쥐에서 1, 2, 3, 4 및 5 주로 갈수록 痛症 閾值가 떨어지면서 痛覺 過敏이 誘發되었다.
2. Collagen 誘發 關節炎 흰쥐의 偏側 足三里에

시행한 電鍼 刺戟은 痛症 閾値를 增加시키면서 鎮痛 效果를 나타내었고, 刺戟 후 40분간 鎮痛 效果가 유지되었다.

3. Collagen 誘發 關節炎 흰쥐에 opioid  $\mu$ -receptor antagonist (naloxone),  $\delta$ -receptor antagonist (naltrindole),  $\kappa$ -receptor antagonist (norbinaltorphimine)을 각각 前 投與한 후 電鍼 刺戟을 시행한 결과 각각에서 鎮痛 效果가 길항되는 것으로 나타나 電鍼의 鎮痛 效果는 opioid  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ -receptor에 의해 매개되는 것으로 사료 된다.

## VI. 參考文獻

1. 대한정형외과학회 편저. 정형외과학. 서울 : 최신의학사. 2003 : 175, 178.
2. 백용현, 최도영, 박동석. Adjuvant 유발 관절염에 대한 전침자극의 진통효과 및 그 기전에 관한 연구. 대한침구학회지. 2003 : 20(3) : 117-130.
3. 박영배, 이윤호. 전침자극이 진통효과에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1985 : 6(2) : 33-50.
4. 전국한외과대학 침구경혈학교실. 침구학. 서울 : 집문당. 1998 : 382-384, 1447.
5. C.Huang, Z.P.Hu, H.Long, Y.S.Shi, J.S.Han, Y.Wan. Attenuation of mechanical but not thermal hyperalgesia by electroacupuncture with the involvement of opioids in the rat model of chronic inflammatory pain. Brain Res. Bull. 2004 : 63(2) : 99-103.
6. R.Sekido, K.Ishimaru, M.Sakita. Differences of electroacupuncture induced analgesic effect in normal and inflammatory conditions in rats. Am.J.Chin. Med. 2003 : 31(6) : 955-965.
7. 신흥기, 이서은, 박동석. 만성통증을 억제하는 전침효과와 말초성 기전과 아편양물질수용기에 관한 연구. 대한한외과학회지. 2003 : 24(3) : 108-117.
8. Kim JH, Min BI, Na HS, Park DS. Relieving effects of electroacupuncture on mechanical allodynia in neuropathic pain model of inferior caudal trunk injury in rat : mediation by spinal opioid receptors. Brain research. 2004 : 998(2) : 230-236.
9. Zhang RX, Lao L, Wang L, Liu B, Wang X, Ren K, Berman BM. Involvement of opioid receptors in electroacupuncture-produced anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation. Brain research. 2004 : 1020(1-2) : 12-17.
10. 최도영, 이재동, 김태우. 봉독약침이 제2형 콜라겐유도 관절염에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002 : 19(2) : 93-104.
11. 고흥균. 흰쥐에서의 골도분층에 의한 상응혈위. 대한침구학회지. 1999 : 16(3) : 115-122.
12. 김무진. 류마티스성 슬관절염의 침구치료에 관한 문헌고찰. 대한침구학회지. 2005 : 22(1) : 191-201.
13. 황우준. 류마티스성 관절염에 대한 임상적 고찰. 대한침구학회지. 1995 : 12(1) : 281-290.
14. 한상균, 하치홍, 조명래, 유충열, 이병열. 비증 환자 58례에 대한 EAV측정치의 진단적 고찰. 대한침구학회지. 2001 : 18(4) : 91-100.
15. 전국한외과대학심계내과학교실. 동의심계내과학. 서울 : 서원당. 1992 : 248-253.
16. 해리슨내과학 편찬위원회 편. HARRISON'S 내과학. 서울 : 정담. 1997 : 1777.
17. 이문호, 전종휘, 허인목. 내과학. 서울 : 학림사. 1986 : 1697-1704.
18. 나창수, 안병철. 류마티스성 관절염에 관한 임상적 고찰. 대한한외과학회지. 1993 : 14(2) : 206-215.
19. 박윤희, 정석희, 이종수, 김성수, 신현대. 류마티스성 관절염에 대한 치료 2예. 대한한외과학회지. 1988 : 9(2) : 71-75.
20. 황유진, 이건목, 황우준, 서은미, 장종덕, 양귀비, 이승훈, 이병철. 봉독약침을 이용한 류마티드 관절염의 임상적 연구. 대한침구학회지. 2001 : 18(5) : 33-42.
21. 박소영, 고강훈, 윤민영, 진경선, 장병선, 김일두, 조남근, 이병철, 이삼로, 문형철, 황우준, 이건목. 약침을 이용한 류마티드 관절염에 대한 임상적 연구. 대한침구학회지. 2002 : 19(1) : 135-146.

22. Trentham DE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collagen : An experimental model of arthritis. *J Exp Med.* 1977 : 146 : 857-868.
23. 백용현, 양형인, 박동석, 최도영. Collagen 유발 관절염 동물모델에 대한 전침자극의 진통효과 및 그 기전에 관한 연구-serotonergic receptor(5-HT1, 5-HT2)와 관계된 기전연구. *대한침구학회지.* 2004 : 21(6) : 51-62.
24. 백용현, 홍승훈, 양형인, 박동석, 최도영. Collagen 유발 관절염 동물모델에 대한 전침자극의 진통효과 및 그 기전에 관한 연구 - muscarinic cholinergic receptor와 관련된 기전연구, *대한침구학회지.* 2004 : 21(2) : 115-129.
25. 정인태, 백용현, 박동석, 최도영. 봉독약침이 Collagen 유발 관절염에 미치는 진통효과 및 그 기전 연구. *대한침구학회지.* 2005 : 22(1) : 99-108.
26. Byung Kwan Seo, Yong Hyun Baek, Do Young Choi, Dong Suk Park. The Analgesic Effect of Bee Venom Acupuncture and Its Mechanism on the Type 2 Collagen-Induced Arthritis Rats. *대한침구학회지.* 2005 : 22(2) : 19-32.
27. Pert A, Dionne R, Ng L, Bragin E, Moody TW, Pert CB. Alterations in rat central nervous system endorphins following transauricular electroacupuncture. *Brain Res.* 1981 : 224 : 83-93.
28. 신흥기, 이서은, 박동석. 전침자극이 만성통증을 억제하는 아드레날린성 기전에 대한 연구. *대한한의학회지.* 2004 : 25(3) : 67-77.
29. Chen X-H, Geller EB, Adler MW. Electrical stimulation at traditional acupuncture sites in periphery produces brain opioid-receptor-mediated antinociception in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996 : 277(2) : 654-660.