

# 肝經補瀉가 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine로 유도된 파킨슨병 동물 모델에 미치는 영향

김승태<sup>1,2</sup> · 박희준<sup>1,2</sup> · 채윤병<sup>1,2</sup> · 김연정<sup>3</sup> · 강민정<sup>1</sup> · 정미영<sup>4</sup> · 정주호<sup>4</sup> · 함대현<sup>2</sup> · 이상재<sup>5</sup> · 이혜정<sup>1,2</sup>

경희대학교 <sup>1</sup>한외과대학 경혈학교실, <sup>2</sup>침구경락과학연구소, <sup>3</sup>간호과학대학, <sup>4</sup>의과대학 약리학교실, <sup>5</sup>한방유연연구소

## Acupuncture at Liver Meridian Protects the Dopaminergic Neuronal Damage in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's Disease Mouse Model

Seung-Tae Kim<sup>1,2</sup>, Hi-Joon Park<sup>1,2</sup>, Youn-Byong Chae<sup>1,2</sup>, Yun-Jung Kim<sup>1,2</sup>, Min-Jung Kang<sup>1</sup>, Mi-Young Jung<sup>4</sup>, Joo-Ho Chung<sup>4</sup>, Dae-Hyun Hahm<sup>2</sup>, Sang-Jae Lee<sup>5</sup>, Hye-Jung Lee<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Meridian and Acupuncture, College of Korean Medicine, Kyunghee University

<sup>2</sup>Acupuncture & Meridian Science Research Center (AMSRC),

<sup>3</sup>College of Nursign Sciecene, <sup>4</sup>Dept. of Pharmacology, College of Medicine, Kyunghee University,

<sup>5</sup>Institute of Korean Medicine for Healthy Living

### Abstract

**Objectives :** This study was designed to compare the effects of tonification and sedation methods of Liver Meridian in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinson's disease mice model.

**Methods :** We injected MPTP (30 mg/kg, i.p.) or saline for 5 consecutive days. Acupuncture treatments were given to the mice with MPTP at LR8 and LR4 to tonify Liver Meridian (Liver+) or LR4 and LR2 to sedate it (Liver-) for 12 day. At the 12th day after first injection, mice were perfused, and then tyrosine hydroxylase (TH)-immunohistochemistry was performed in substantia nigra (SN) of their brains. After counting the number of TH-positive neurons, we compared their numbers among experimental groups.

**Results :** The number of TH-positive neurons of Liver+ group was significantly increased compared to that of MPTP group in the SN. That of Liver- group was also increased more than MPTP group, but not significantly.

**Conclusions :** Tonifying Liver Meridian might be effective therapeutic tools for the neuroprotection in subchronic MPTP-induced mice model.

**Key words :** acupuncture, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), tonification, sedation, Liver Meridian

· 교신저자: 박희준, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 한외과대학 경혈학교실, Tel. 02-961-9435, Fax. 02-959-9435, E-mail: acufind@khu.ac.kr

· 본 연구는 과학기술부/한국과학재단 우수연구센터육성사업의 지원으로 수행되었음(R11-2005-014).

· 투고: 2006/11/07 · 심사: 2006/12/05 · 채택: 2006/12/07

## I. 序 論

파킨슨병은 진전, 관절 경화, 평형감각 상실, 서동증을 특징으로 하는 질병으로, 뇌의 흑질에 있는 뉴런에 장애가 생겨 발생한다<sup>1)</sup>. 뇌의 흑질에 있는 뉴런들은 운동의 시작 및 형태를 제어하는 신경전달물질인 도파민을 만들어내는데, 파킨슨병은 이러한 뉴런이 파괴되어 나타나는 질병으로, 뉴런의 60~80%가 파괴된 후에야 그 증상이 나타난다<sup>2,3)</sup>.

서양의학에서는 파킨슨병을 치료하는 방법으로 주로 약물요법 및 수술요법을 사용하고 있으며<sup>4)</sup>, 최근에는 줄기세포를 이용한 치료방법까지 연구되고 있으나<sup>5)</sup> 아직까지는 만족할만한 성과를 거두지는 못하였다. 오히려 약물투여량의 증가, 운동장애 등의 부작용<sup>6,7)</sup>으로 인해 환자들은 다른 치료법을 원하고 있으며, 실제로 미국에서도 파킨슨병 환자의 40%가 침시술 등 대체보완 의학을 이용해 본 경험이 있는 것으로 조사되었다.<sup>8)</sup>

한의학 문헌에서도 파킨슨병에 관한 서술이 여러 곳에서 발견된다. 『素問 至眞要大論』의 病機十九條에서 “諸風掉眩 皆屬於肝”, “諸暴強直 皆屬於風”이라 하여 파킨슨병에 관하여 최초로 서술한 이래로, 파킨슨병을 震顛, 瘓, 瘓, 癱瘓, 攣, 中風 등 다양한 표현으로 서술하였다<sup>9)</sup>. 또한 그 病因은 肝腎陰虛, 氣血兩虛, 積熱痰火, 氣滯血瘀, 肝風內動 등이며 이중 가장 큰 비중을 차지하는 것은 肝風內動이다<sup>10)</sup>. 한의학에서는 이러한 관점으로 파킨슨병을 진단하였고 病因에 맞는 침시술 등 다양한 치료법으로 환자들을 치료해왔다. 그중 침치료법은 임상 연구를 통해 파킨슨병 증상을 호전시키고 항파킨슨병 약물의 투여량 및 부작용을 줄여주는 효과가 있음이 밝혀졌으며<sup>11,12)</sup>, 또한 동물실험을 통해 침자극이

흑질의 파괴를 막아주는<sup>13,14)</sup> 동시에 흑질에 있는 줄기세포의 증식과 분화를 촉진시켜 증상이 호전되는 기전을 보여주었다<sup>15)</sup>.

이러한 연구 결과를 볼 때 통하여 침치료가 파킨슨병 환자에게 도움을 준다는 것은 의심할 여지가 없는 것으로 보인다. 그러나 한 가지 안타까운 것은 많은 연구들이 침치료를 함에 있어 補瀉에 대해서는 언급하지 않고 있다는 것이다. 같은 經絡 및 經穴에 침을 놓더라도 補法을 쓰느냐 瀉法을 쓰느냐에 따라 환자의 반응이 다르게 나타나기 때문에 補瀉法은 침치료에 있어 매우 중요한 역할을 한다. 補瀉法에 관한 연구는 일부 발표되고 있으나, 하나의 經穴을 補法과 瀉法으로 자극하여 그 차이를 비교하였을 뿐 經絡 자체를 補法과 瀉法으로 비교한 연구는 거의 없다. 더욱이 파킨슨병에 대한 침치료시 補瀉法이 어떠한 영향을 주는가에 관한 연구는 더욱 찾아보기 힘들다.

이에 저자는 足厥陰肝經을 補하는 침법과 瀉하는 침법이 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)을 이용한 C57BL/6 생쥐 파킨슨병 모델에 미치는 영향을 비교 연구하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 실험동물

실험동물은 체중 25~30g의 12주령 C57BL/6 계 수컷 검정 생쥐 (중앙실험동물, 한국)를 사용하였으며, 실험 1주일 전부터 한국 실험동물 관리 수칙 (Guidelines of the Korean Academy of Medical Sciences)에 따라 실온 (22±3℃)에서 12시간씩 낮과 밤이 바뀌는 환경에서 물과 음식 (실험동물용 쥐사료, 에그리브랜드프리나코리아, 한국)을 무제한으로 공급해주어 실험기간동안

## 肝經補瀉가 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine로 유도된 파킨슨병 동물 모델에 미치는 영향

스트레스 및 환경의 변화에 따른 영향을 최소화 하였다.

### 2. 실험군 분류 및 파킨슨병 유발

실험군은 무작위로 정상군 (n=6), MPTP군 (n=8), 肝經補군 (n=8), 肝經瀉군 (n=8)의 4가지 군으로 나누었다. 정상군은 5일간 1일 1회 같은 시간에 생리식염수 0.1ml를 복강 안으로 주입하였고, 나머지 군들은 파킨슨병을 유발하기 위하여 복강 안으로 MPTP를 30mg/kg의 양으로 5일간 1일 1회 같은 시간에 주입하였다.

### 3. 침치료

MPTP 투여하는 첫날부터, 마지막 주입 후 7 일째까지 총 12회 침치료를 실시하였다. 肝經補군은 曲泉(LR6)을 補하고 中封(LR4)을 瀉하였으며, 肝經瀉군은 中封(LR4)을 補하고 行間(LR2)을 瀉하였다. 침은 圓方補瀉法과 九六補瀉法을 응용하여 2Hz의 속도로 捻轉하였으며, 양쪽 經穴을 모두 取하였다. 經穴을 補할 때에는 鍼이 시계 방향으로 돌도록 拇指를 前方으로 내미는 方法으로 27회 捻轉하였고, 經穴을 瀉할 때에는 鍼이 반시계 방향으로 돌도록 食指를 前方으로 내미는 方法으로 36회 捻轉하였다.

### 4. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive immunohistochemistry

침치료를 시작한지 12일 후, 침시술 직후 생쥐의 뇌를 적출하였다. 생쥐들은 ethylether로 마취된 후 50mM phosphate buffer saline(PBS)로 관류하여 체내의 혈액을 제거한 후, 0.1M phosphate buffer에 4% paraformaldehyde (PFA)를 녹인 용액을 관류시켜 조직을 고정시켰다. 그 후 생쥐의 뇌를 적출하여 하루 동안

PFA에 담가 조직을 완전히 고정시키고, 30%의 sucrose 용액에 담근 후 조직을 절편할 때 까지 4℃ 냉장 보관하였다.

뇌 조직은 40 $\mu$ m의 두께로 Cryotome을 사용하여 절편하였으며, 조직 중 흑질 부분을 선정하여 면역조직염색화학법을 실시하였다. 조직을 50 mM PBS로 5분씩 3회 세척한 후, 50mM PBS에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 1% 농도로 넣고 15분간 반응시켰다. 다시 한 번 세척하고, 1%의 Bovine Serum Albumin (BSA)과 10% Horse Serum을 합친 용액을 넣고 1시간동안 실온에서 반응시켰다. TH-양성 뉴런을 염색하기 위하여 primary anti-TH antibody (Chemicon International, Temecula, USA)를 1:1000의 비율로 50 mM PBS에 희석한 용액에 하룻밤(12시간) 동안 반응시켰다. 다음날 50mM PBS로 세척하고, secondary antibody로 다시 1시간동안 반응시킨 후 Avidin Biotin Complex (ABC, Vector Lab., Burlingame, USA)를 만들어 상온에서 1시간동안 반응시켰다. 이것을 diaminobenzidine을 이용하여 발색시키고, 조직을 슬라이드에 부착하였다. 그 후 현미경 (Olympus BX51, Japan)과 카메라 (Olympus DP70, Japan)를 이용하여 양측 흑질의 TH-양성 뉴런의 개수를 관찰하였고, Image-pro plus 5.1 (Media cybernetics, MD, USA) 프로그램을 이용하여 선조체의 optical density를 측정하였다.

### 5. 자료분석

모든 자료는 평균 $\pm$ 표준오차로 나타내었다. 통계 프로그램은 SPSS 12.0을 사용하였으며, 그룹간의 TH-양성 뉴런의 개수 차이 및 optical density는 일원분산분석(one-way analysis of variance, ANOVA)를 사용해 비교하였고, 유의수준은 p 값이 0.05보다 적은 경우 통계적으로

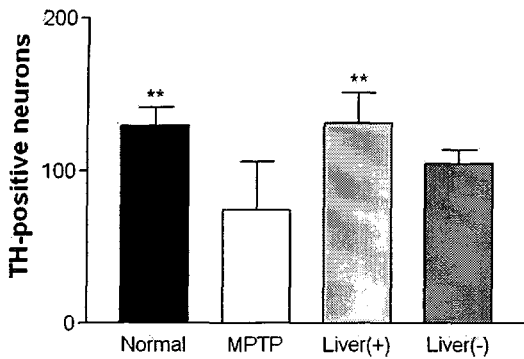


Fig. 1. The number of TH-immunoreactive neurons in the substantia nigra of the MPTP-induced parkinson's disease mice model.

The number of TH-positive neurons in SN was significantly decreased after MPTP injection ( $P < 0.05$ ). There was a significantly greater number of TH-positive neurons in the SN of the Liver(+) group (tonifying LV6 and sedating LV4,  $131.00 \pm 20.31$ ) as compared to the MPTP group ( $74.73 \pm 5.83$ ,  $P < 0.05$ ). The number in the Liver(-) group (tonifying LV4 and sedating LV2,  $104.60 \pm 8.75$ ) also increased comparing to the MPTP group, but not significantly.

\*\*  $P < 0.05$  compared to the MPTP group

유의성이 있는 것으로 간주하였다.

### Ⅲ. 結 果

#### 1. 흑질에서의 TH-양성 뉴런의 개수

흑질에서의 TH-양성 뉴런의 개수는 정상군의 경우 평균  $129.60 \pm 12.10$ 을 나타내었고, MPTP만 투여한 경우  $74.73 \pm 5.83$ 으로 세포의 숫자가 유의성 있게 줄어들었다 ( $P < 0.05$ ). 肝經補군의 경우는  $131.00 \pm 20.31$ 로 뉴런의 숫자가 정상군과 비슷하였으며, MPTP군에 비하여 유의성 있게 뉴런이 살아있었다 ( $P < 0.05$ ). 肝經瀉군의 경우  $104.60 \pm 8.75$ 로 MPTP군보다는 뉴런이 많이 살아있었으나 통계적 유의성은 없었다 (Fig.

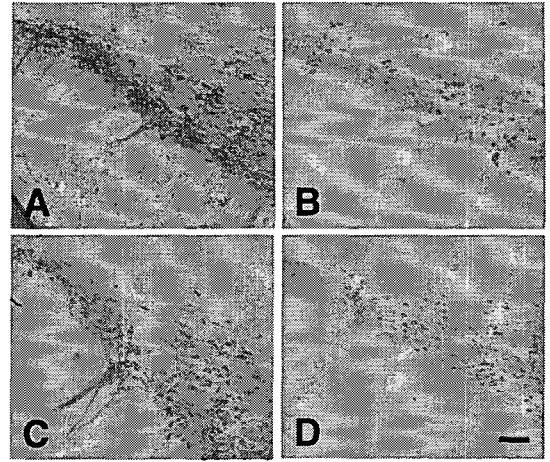


Fig. 2. Tyrosine hydroxylase-specific immunohistochemical staining of the MPTP-induced parkinson's disease mice model.

(A) Normal group; (B) MPTP group; (C) Liver(+) group; (D) Liver(-) group. The number of TH-positive cells was consistently reduced on MPTP group(B). After acupuncture treatment(C,D), the number was significantly increased, and Liver(+) treatment was more effective(C), but neuronal fibers of acupuncture treatment groups were also partially destroyed. Bar =  $200 \mu\text{m}$

1). 그러나 정도의 차이는 있어도 흑질 내 신경세포들의 신경섬유는 어느 정도 파괴된 모습을 보여주었다 (Fig. 2).

#### 2. 선조체에서의 optical density

선조체의 optical density는 MPTP군의 경우  $3.78 \pm 0.60$ 을 나타내었으며, 肝經補군의 경우  $4.49 \pm 2.24$ 로 MPTP군 보다는 높았으나 통계적 유의성은 없었고, 肝經瀉군의 경우는  $1.57 \pm 0.43$ 으로 측정되었다. 정상군의 optical density는  $18.68 \pm 1.46$ 으로 다른 세 그룹에 비하여 유의성 있게 높았다 (Fig. 3). MPTP를 투여한 그룹의 선조체 안의 TH-양성 신경세포섬유는 대부분 파괴된 모습을 보여주었다 (Fig. 4).

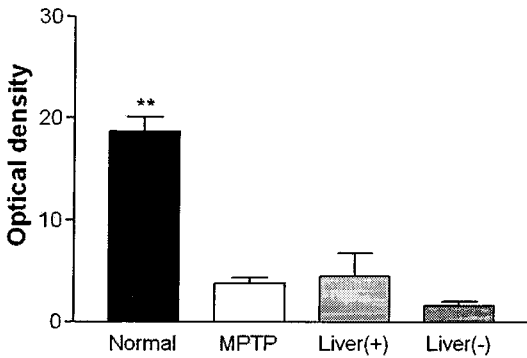


Fig. 3. The optical density in the striatum of the MPTP-induced parkinson's disease mice model.

Comparing to normal group, the optical densities in striata of all MPTP induced groups were significantly reduced after MPTP injection. In case of the optical density, Liver(+) group was higher than MPTP group, but not significantly.

\*\* P<0.05 compared to other groups

#### IV. 考 察

침치료가 파킨슨병에 효과가 있다는 보고는 매우 다양하다. 임상연구로는 강<sup>16)</sup> 등, 박<sup>17)</sup> 등이 Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) 등을 이용하여 침치료가 震顫, 步行障礙 등의 파킨슨병 증상을 호전시킴을 보여주었고, 정<sup>18)</sup> 등은 침치료가 파킨슨 환자의 HRV를 증가시킴을 보여주었고, Zhuang<sup>11)</sup> 등과 하<sup>12)</sup> 등은 침치료가 항파킨슨병 약물의 투여량 및 부작용을 줄여주는 효과가 있음을 밝혔다. 이렇듯 증상이 호전되는 기전을 설명하기 위한 연구도 다양한 방향으로 진행 중인데, Zhu<sup>19)</sup> 등과 Lin<sup>20)</sup> 등은 침과 전침이 선조체의 도파민 분비를 증가시킴을 밝혔고, 박<sup>13)</sup> 등과 배<sup>10)</sup> 등은 파킨슨병 동물 모델에서 太衝과 陽陵泉 자극이 흑질의 파괴를 막아준다는 결과를 보고하였으며, Wang<sup>15)</sup> 등은 침치료가 흑질에 있는 줄기세포의 증식과 분화에 영향을 준다는 것을 발견하였다. 이러한

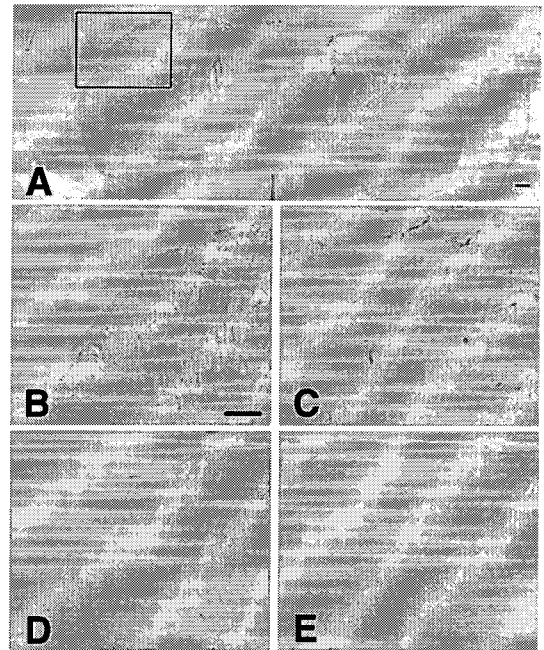


Fig. 4. Tyrosine hydroxylase-specific immunohistochemical staining of striatum in the MPTP-induced parkinson's disease mice model.

(A) Striatum section of a mouse; (B) normal group; (C) MPTP group; (D) Liver(+) group; (E) Liver(-) group. MPTP destroyed dopaminergic neuronal fibers in striata of all MPTP-induced groups. Bar = 200 $\mu$ m

내용을 종합해보면, 침자극이 흑질의 지속적 파괴를 막고, 흑질에 있는 줄기세포의 증식 및 분화를 촉진하여, 결과적으로 대조군에 비해 선조체의 도파민 분비를 증가시켜 파킨슨병 증상을 개선하는 것으로 사료된다.

현재까지 파킨슨병에 효과가 있다고 보고된 經穴은 大椎, 百會, 太衝, 陽陵泉, 三陰交, 足三里, 後谿, 申脈 등이다. 이러한 穴位는 經穴의 主治를 위주로 선정되었고 經絡과 補瀉는 고려하지 않은 경우가 대부분이다. 韓醫學 치료에 있어서 經絡과 經穴을 補하는가 瀉하는가에 따라 환자가 호전될 수도, 악화될 수도 있기 때문에, 經

絡과 補瀉의 개념은 매우 중요함에도 불구하고, 補瀉法에 대한 실험적 연구는 많지 않다. 설<sup>21)</sup> 등은 양도락을 이용하여 經穴을 補瀉할 때의 차이점을 보여주었으며, 박<sup>22)</sup> 등은 focal ischemia 흰 쥐 모델을 이용하여 補瀉法이 동일한 질환에서 어떤 차이가 나는가를 보여주었으나, 두 연구 모두 經穴을 補瀉할 경우의 차이점만 보여주었을 뿐 經絡을 補瀉할 경우의 변화는 언급하지 않았다. 이에 우리는 MPTP를 이용한 파킨슨병 동물 모델을 이용하여 肝經 補瀉시 치료 효과 차이를 보여주게 되었다.

MPTP는 헤로인과 모르핀과 비슷한 효과를 지닌 MPPP를 만들면서 우연히 발견된 물질로, 진통 및 환각 효과는 없으나 투여시 파킨슨병과 비슷한 증상을 나타낸다. MPTP가 몸속에 들어가면 Monoamine oxidase B(MAO-B)에 의해 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+)로 변환 되는데, 이것은 세포 내 미토콘드리아의 대사를 방해하고, 세포를 파괴하는 독성분자인 자유기 (free radical)를 만들어낸다<sup>23,24)</sup>. 이러한 기전을 통해 MPTP는 뇌내 흑질의 도파민에 반응하는 신경세포들을 선택적으로 파괴하는 특징이 있다. MPTP는 사람 등 영장류와 C57BL/6 검정 생쥐에서는 신경세포를 파괴하나 흰쥐에서는 별 다른 영향이 없다. 그렇기에 이 실험에서는 C57BL/6 검정 생쥐를 사용하게 되었다.

『素問 至真要大論』의 病機十九條에서 “諸風掉眩 皆屬於肝”, “諸暴強直 皆屬於風”<sup>25)</sup>이라 하여 파킨슨병에 관하여 최초로 서술한 이래로,巢元方은 『諸病源候論』에서 “筋得風熱則弛縱得風冷則攣急”<sup>26)</sup>이라 하였으며, 王肯堂은 『六科准繩』에서 “顫, 搖也. 振, 動也. 筋脈約束, 不住而莫能任物, 風之象也.”<sup>27)</sup>라 하는 등 파킨슨병의 病因을 주로 筋, 風 등 肝과 관련된 질환으로 보는 견해가 많았다. 또한 많은 문헌에서 파킨슨병과

유사한 증상들을 震顫, 瘓, 瘓, 瘓, 攣, 中風의 偏枯, 中脘症 등으로 표현하였는데<sup>9)</sup>, 이들은 모두 筋病, 風病이므로 역시 肝에 속한다. 또한 신<sup>28)</sup>과 배<sup>10)</sup>는 肝風內動이 파킨슨병의 주요한 원인이라고 언급하였다. 이를 종합해보면 파킨슨병은 肝病의 범주에 속하는 것으로 사료된다. 이 연구는 파킨슨병 동물 모델을 사용하였기에 足厥陰肝經을 치료 경혈로 선택하였고, 肝經補法과 肝經瀉法을 비교하게 되었다.

이 실험에서 肝正格과 肝勝格 중 肝經 經穴인 曲泉, 中封, 行間만을 選穴하여 시술한 이유는 足厥陰肝經의 經穴만 이용해도 충분한 효과가 나올 것이라고 판단하였기 때문이다. 실험 결과 肝經補군에서의 흑질 신경세포는 MPTP군에 비하여 통계적 유의성이 있게 살아있었는데, 그 숫자는 정상군과 비슷할 정도로 많았다. 肝經瀉군은 MPTP군에 비해서는 신경세포가 많이 살아 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 이 실험에 사용한 동물 모델은 subchronic한 모델로 알려져 있으며, 이는 實證의 단계를 지나 虛證으로 넘어가는 단계라 할 수 있다. 그렇기에 이 모델에서 肝經補가 肝經瀉에 비하여 더욱 좋은 효과를 보여준 것으로 사료된다. 물론 曲泉이 行間에 비해 파킨슨병에 좋은 치료 효과를 나타낸 결과로 볼 수도 있으나, 이를 검증하기 위해서는 추가 실험이 필요할 것으로 보인다. 한 가지 주목할 부분은 肝經補군의 신경세포 자체는 정상군과 비슷할 정도로 살아있었으나, 육안으로 보기에 흑질의 신경세포소실은 정상군에 비해 어느 정도 파괴된 양상을 보여주었고, 또한 MPTP를 투여한 모든 군은 선조체가 상당 부분 파괴되었다. 이것은 肝經補法이 세포의 파괴를 완전히 막아 주지는 못하고, 신경세포의 파괴 속도를 늦추어 생존을 연장시켜주는 것으로 보이나, 단순히 생존만을 연장해 주는 것인지 아니면 기능도 회복

시켜 주는 것인가를 밝히기 위해서는 추가 실험이 필요할 것으로 사료된다.

종합하면, 같은 경락을 자극하더라도 經絡의 補瀉에 따라 그 효과가 유의성 있게 차이가 나타나므로, 같은 經絡이라도 증상에 따라 신중히 穴位를 선정하고 補瀉法을 사용해야 할 것으로 사료된다.

## V. 結 論

MPTP로 파킨슨병을 유발한 동물모델에서 간경보사를 통한 파킨슨병의 치료 효과를 알아보고자 anti-TH immunohistochemistry를 이용하여 흑질 신경세포 정보와 선조체 정보를 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 흑질의 도파민 분비 신경세포의 변화를 보았을 때, 肝經補군이 MPTP군에 비해 유의성 있게 TH-양성 신경세포 보호 효과가 있었으며, 肝經瀉군도 어느 정도 TH-양성 신경세포의 생존을 증가시켰으나 통계적 유의성은 없었다.
2. 흑질 신경세포섬유의 변화를 보았을 때, 肝經補군과 肝經瀉군 모두 신경세포섬유가 파괴된 모습을 보였으나, 肝經補군이 더 높은 신경보호효과를 보였다.
3. 침치료에 있어서 經絡의 補瀉에 따라 다른 치료 효과를 나타낸다.

## 參 考 文 獻

1. Sian J, Gerlach M, Youdim MBH, Riederer P. Parkinson's disease: a major hypokinetic basal ganglia disorder. *J Neural Transm.* 1999 ; 106 : 443-76.
2. Goldberg MS, Fleming SM, Palacino JJ,

Cepeda C, Lam HA, Bhatnagar A et al. Parkin-deficient mice exhibit nigrostriatal deficits but not loss of dopaminergic neurons. *J Biol Chem.* 2003 ; 278 : 43628-35.

3. Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. *Ann Neurol.* 1992 ; 32 : 804-12.
4. Marjama-Lyons JM, Koller WC. Parkinson's disease. Update in diagnosis and symptom management. *Geriatrics.* 2001 ; 56 : 24-55, 29-30, 33-5.
5. Freed CR, Leehey MA, Zawada M, Bjugstad K, Thompson L, Breeze RE. Do patients with Parkinson's disease benefit from embryonic dopamine cell transplantation?. *J Neurol.* 2003 ; 250 : III/44-6.
6. Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *lancet.* 1977 ; 1 : 345-9.
7. Ogawa N. Levodopa and dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease: advantages and disadvantages. *Eur Neurol.* 1994 ; 34 : 20-8.
8. Rajendran PR, Thompson RE, Reich SG. The use of alternative therapies by patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 2001 ; 57 : 790-4.
9. 박상민, 이상훈, 인창식, 강미경, 장대일, 강성길 외. 파킨슨병의 한의학적 고찰 -병인병리와 침구요법을 중심으로-. 대한침구학회지. 2004 ; 21(1) : 202-10.
10. 배성인. MPTP에 의한 도파민 신경계 손상에 대한 침 치료의 신경보호효과. 경희대학교 석사학위논문. 2006 : 18-9.
11. Zhuang X, Wang L. Acupuncture treatment

- of Parkinson's disease: a report of 29 cases. *J Traditional Chin Med.* 2000 ; 20 : 265-7.
12. 하지영, 이상훈, 인창식, 박상민, 강중원, 장대일 외. 특발성 파킨슨병 환자의 증상에 대한 침치료 효과. *대한한의학회지.* 2003 ; 24 : 172-83.
  13. Park HJ, Lim S, Joo WS, Yin CS, Lee HS, Lee HJ et al. Acupuncture prevents 6-hydroxydopamine-induced neuronal death in the nigrostriatal dopaminergic system in therat Parkinson's disease model. *Exp Neurol.* 2003 ; 180 : 93-8.
  14. Liang XB, Liu XY, Li FQ, Luo Y, Lu J, Zhang WM et al. Long-term high-frequency electro-acupuncture stimulation prevents neuronal degeneration and up-regulates BDNF mRNA in the substantia nigra and ventral tegmental area following medial forebrain bundle axotomy. *Brain Res Mol Brain Res.* 2002 ; 108 : 51-9.
  15. Wang YC, Ma J, Wang H. Effects of Shuanggu Yitong needling method on proliferation and differentiation of nerve stem cells in the Parkinson's disease model rat. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2006 ; 26(4) : 277-82.
  16. 강미경, 이상훈, 홍장무, 박상민, 강중원, 박희준 외. 특발성 파킨슨병 환자의 전침치료 효과. *대한침구학회지.* 2004 ; 21(5) : 59-68.
  17. 박상민, 이상훈, 강미경, 정지철, 박희준, 임사비나 외. 특발성 파킨슨병 환자의 뜸치료 효과. *대한침구학회지.* 2005 ; 22(1) : 91-7.
  18. 정지철, 김건형, 박연철, 김행범, 이상훈, 장대일 외. 太衝, 陽陵泉의 침자극이 특발성 파킨슨 환자의 UPDRS 및 HRV Parameter에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2006 ; 23(3) : 143-53.
  19. Zhu W, Xi G, Ju J. Effect of acupuncture and Chinese medicine treatment on brain dopamine level of MPTP-lesioned C57BL mice. *Zhen Ci Yan Jiu* 1996 ; 21 : 46-9.
  20. Lin Y, Lin X. Comparative study of D2 receptors and dopamine content in striatum before and after electro-acupuncture treatment in rats. *Chin Med. J.* 2000 ; 113 : 408-11.
  21. 설재욱, 김세진, 박지용, 최진봉, 박용호. 商陽, 太白 補瀉가 양도락 전류 값에 미치는 영향. *한방재활의학과학회지.* 2006 ; 16(2) : 53-62.
  22. 박종승, 윤대환, 나창수, 조명래, 정연진, 정지연 외. 태충에 대한 영수 및 염전보사가 intraluminal filament 삽입술에 의하여 유발된 백서의 focal ischemia에 미치는 영향. *대한정락경혈학회지.* 2006 ; 23(3) : 81-98.
  23. Espino A, Cutillas B, Tortosa A, Ferrer I, Bartrons R, Ambrosio S. Chronic effects of single intrastriatal injections of 6-hydroxydopamine or 1-methyl-4-phenylpyridinium studied by microdialysis in freely moving rats. *Brain Res.* 1995 ; 695 : 151-7.
  24. Wang T, Zhang W, Pei Z, Block M, Wilson B, Reece JM et al. Reactive microgliosis participates in MPP+ induced dopaminergic neurodegeneration: role of 67 kDa laminin receptor. *The Faseb Journal.* 2006 ; 20 : 906-15.
  25. 홍원식. (校勘直譯)黃帝內經素問. 傳統文化研究會. 1993 : 499-500.
  26. 巢元方. 諸病源候論. 北京 : 人民衛生出版社. 1982 : 124.
  27. 王肯堂. 六科准繩. 서울 : 翰成社. 1982. 255-6.
  28. 申鉉喆, 金鍾吳, 鄭智天. 震顫麻痺에 對한 文獻的 考察. *東國韓醫學研究所 論文集.* 1995 ; 4 : 81-98.