

전기 침 자극의 기억 조절 효과

이상관* · 김민수¹ · 안련섭² · 김문수³ · 성강경

원광대학교 한의과대학 한의학과, 1: 전남대학교 자연과학대학 수확통계학부, 2: 포천중문의과대학교 대체의학대학원, 3: 전남대학교 사회과학대학 심리학과

Effects of Electroacupuncture on Memory Modulation

Sang Kwan Lee*, Min Soo Kim¹, Ryun Sup Ahn², Moon Soo Kim³, Kang Keyng Sung

Department of Oriental Medicine, Wonkwang University, 1: Department of Statistics, Chonnam National University, 2: CHA Medical University, Graduate School of Complimentary and Alternative Medicine, 3: Department of Psychology, Chonnam National University

Recent experiments investigating the analgesic or anti-stress effects of electro-acupuncture provide extensive evidence that opioid or stress hormone system is involved in those effects, respectively. It has been also suggested that opioid or stress hormones modulate long-term memory consolidation or retrieval in animals and human subjects. This article reviews the possibility that electroacupuncture can modulate memory consolidation or retrieval. The release of serum cortisol is enhanced or reduced by high-frequency or low-frequency electroacupuncture, respectively. Also the release of beta endorphin and enkephalin is enhanced by low-frequency electroacupuncture and the release of dynorphin is enhanced by high-frequency electroacupuncture. The memory consolidation is enhanced by post-training injection of Glucocorticoids, Naloxone or Dynorphin. So this review suggests strongly that memory consolidation can be modulated by electroacupuncture.

Key words : Electroacupuncture, Memory modulation, Memory consolidation, Stress hormone, Opioid hormone

서 론

기억은 acquisition, consolidation, retrieval 등의 다양한 과정으로 구성되어 있고¹⁻³⁾, 이러한 단계에 따라 stress hormone과 opioid hormone은 각각 다른 효과를 보인다. 특히, stress hormone 중에서 adrenal catecholamine은 기억을 증진시킨다는 많은 연구 결과들이 있지만 glucocorticoids의 기억 증진 효과에 대해서는 상반된 주장이 있었다^{4,6)}.

이에 Roozendaal⁷⁾은 기억의 각 단계에 따라 glucocorticoids의 상반된 효과를 동물실험을 통해 입증하였다. 또한, opioid hormone의 종류에 따라 기억을 증진시키거나 억제한다는 많은 연구들이 있다. Beta endorphin, Enkephalin, Dynorphin의 주입은 기억의 응고화와 인출을 증가시키거나 감소시키는 특이적인 효과를 보인다^{8,9)}.

전기 침 자극(Electroacupuncture: EA)의 진통효과(analgesic

* 교신저자 : 이상관, 광주광역시 남구 주월동 543-8 원광대학교 광주한방병원

· E-mail : sklee@wonkwang.ac.kr, · Tel : 062-670-6407

· 접수 : 2007/10/26 · 채택 : 2007/11/27

effect)와 항 stress 효과 등이 많은 연구들을 통해 밝혀져 오고 있다. 진통효과는 전기 침 자극의 frequency에 따라 다른 효과를 보이는데, low frequency에 의해 Met-enkephalin, Beta endorphin, Endomorphin의 분비가 증가되고^{10,11)}, high frequency에 의해 Dynorphin A의 분비가 증가된다¹²⁾.

전기 침 자극의 항 stress 효과 관련 연구들에 따르면, 특히, low frequency 전기 침 자극은 immobilization stress task에 노출된 쥐의 혈압, 심박수, 혈중 Norepinephrine, 혈중 Epinephrine¹³⁾의 증가를 억제하고, high frequency의 stress task에 의해 혈중 Norepinephrine, Epinephrine, Dopamine, Corticosterone, ACTH¹⁴⁾가 증가된다. 이상의 stress hormone에 미치는 전기 침 자극의 영향은 opioid antagonist인 Naloxone의 주입에 의해 억제된다.

이상과 같이 stresshormone이나 opioids hormone들은 기억 조절에 중요한 역할을 하고 있으며, 전기 침 자극은 stress 시스템 또는 opioid 시스템을 통해 진통효과와 항 stress 효과를 보이고 있다. 그러므로 전기 침 자극 역시 기억 조절에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 사료되며 이와 관련된 고찰이 필요할 것으로 사료된다.

재료 및 방법

1. 동물 실험 방법 및 재료

Benno Roozendaal의 연구^{3,7)}에서 제시된 재료와 수술절차에 따라 생쥐(Sprague-Dawley, Male, 300±10 g weight)의 양측 hippocampus에 vehicle과 Glucocorticoids agonist(Ru 28362, 3 ng & 10 ng, respectively)를 농도를 달리하여 주입하였는데, 주입 방법과 실험절차는 전형적인 inhibitory avoidance(IA) task¹⁵⁾를 변형시킨 Liang의 modified IA task¹⁶⁾와 동일한 절차에 따랐다.

2. 고찰 방법

침의 진통관련 연구 중에서 opioid system과 관련된 논문, 침의 항 stress 효과에 관련된 논문, opioid hormone이나 stress hormone의 기억과 관련된 논문 총 36종을 고찰하여 침의 기억 조절효과의 가능성을 제시하였다.

결 과

1. stress hormone의 기억 조절 효과

기억은 acquisition, consolidation, retrieval 등의 다양한 과정으로 구성되어 있는데¹⁻³⁾, 이러한 단계에 따라 stress hormone은 각각 다른 효과를 보일 수 있다. Epinephrine의 주입은 inhibitory avoidance(IA) task¹⁵⁾, multitrial avoidance task¹⁶⁾, one trial appetitive task¹⁷⁾, aversively motivated discrimination task¹⁸⁾ 등에서 기억의 파지(retention)를 증가시킨다.

Glucocorticoids를 training 직후(post-training) 주입하면, 정서적으로 각성된 경험에 대한 기억의 consolidation을 증가시키는데, 특정 dose까지 dose-dependent한 특징을 가지고 있다¹⁹⁾. contextual-cue fear conditioning paradigm²⁰⁾, water-maze spatial task²¹⁾ 등에서도 이와 비슷한 양상을 보인다. 또한, retention test 직전에 Glucocorticoids를 주입하거나 stress task를 부여하면 water-maze spatial task에서 수행능력이 손상되고, 이러한 효과는 Metyrapone(Corticosterone synthesis inhibitor)의 전 처치(pre-treatment)로 사라진다²²⁾.

저자는 Glucocorticoids가 뇌의 특정 부위에서 정보 종류에 따라 다른 효과를 보이는지 파악하기 위해, Liang¹⁶⁾이 제안한 modified inhibitory avoidance(modified IA) training를 사용하여 Hippocampus에 Glucocorticoids receptor agonist(RU 28362)를 주입하였다. Modified IA training에서는 첫째 날 contextual training을 시행한 직후에 해당 약물을 뇌의 특정 영역에 주입하거나, 둘째 날 footshock training을 시행한 직후에 해당 약물을 뇌의 특정 영역에 주입하여, 처리될 정보 종류에 따라 특정 영역이 어떻게 관여되는지 파악할 수 있게 구성되어 있다(Fig. 1). 약물 주입 24시간 후 modified IA box에서 retention test 중에 lit compartment에서 dark compartment (footshock compartment)로 들어가는 잠재시간(latency time)의 측정을 통해 memory consolidation 정도를 확인하였다. Retention test 결과,

Hippocampus에 RU 28362의 post-context infusion은 memory consolidation 을 증가시키지만, post-footshock infusion은 memory consolidation에 특별한 영향을 주지 않았다(Fig. 2). Glucocorticoids를 retention test 직전(pre-testing)에 뇌의 특정 영역에 주입하면, IA task나 water-maze spatial task에서 retention이 손상된다. memory consolidation에 미치는 영향과 상반되게 glucocorticoids의 memory retrieval 손상효과는 일시적이고 hormone 수준이 정상수준으로 복구되면 사라지게 된다^{7,22)}.

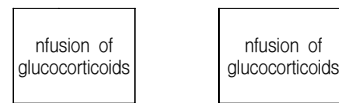
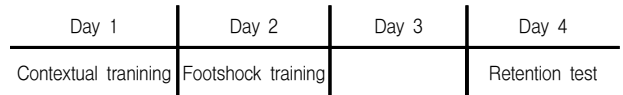


Fig. 1. Experimental Design of Modified Inhibitory Avoidance Training by Liang¹⁶⁾.

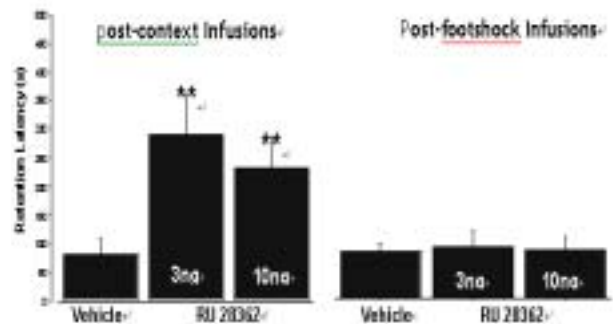


Fig. 2. Enhanced retention of rats that received infusions of RU 28362 into hippocampus immediately after contextual training (left) but not footshock training (right). **: Significant difference ($p < 0.01$) between RU 28362 and Vehicle group(In Press, Benno Roozendaal, Areg Barsegyan, Sangkwan Lee, Adrenal stress hormones, Amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences, Progress in Brain Research, 167: 79-97,2007).

종합해보면, stress hormone이나 stress task의 처치는 기억의 consolidation은 증가시키고, retrieval은 손상시키는 상반된 조절 효과를 보이며, 특정부위에 따른 정보의존적인 특성이 있다(Fig. 3).

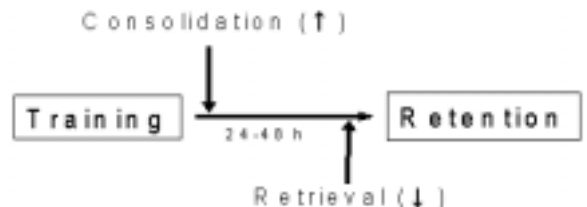


Fig. 3. Schematic diagram showing the effects of glucocorticoids(or stress hormone) on different processes of memory.

2. opioid system의 기억조절 효과와 stress hormone과의 관련성 다양한 opioid hormone의 처치는 기억의 각 단계에서 각각

특징적인 효과를 보이고 있다. Beta endorphin의 training 직후 (post-training) 주입은 기억의 consolidation을 손상시키고, Naloxone(μ opioid receptor antagonist)의 training 직후 (post-training) 주입은 기억의 consolidation을 증가시킨다⁸⁾. 이러한 효과는 stress hormone과 밀접한 관계가 있다. 기억의 consolidation을 손상시키는 Beta endorphine의 주입은 Basolateral Amygdala(BLA)에서 training으로 유발된 Norepinephrine 수준을 감소시키고, 기억의 consolidation을 증가시키는 Naloxone의 말초 주입은 BLA에서 training으로 유발된 Norepinephrine 분비를 증가시킨다. 또한, Naloxone 혹은 ICI 174 864(delta opiate receptor antagonist)의 검사 전 주입 (pre-testing administration)은 기억의 retrieval을 증가시킨다^{23,24)}.

Enkephalin을 inhibitory avoidance task 혹은 Y-maze discrimination task의 training 직후(post-training)에 주입하면 기억의 consolidation이 손상되는데, Naloxone의 주입은 이러한 효과를 약화시킨다. 이상의 효과들은 부신(adrenal gland)을 제거하면 사라지게 된다⁹⁾.

Dynorphin의 주입은 낮은 footshock(0.2 mA) task에서는 기억의 consolidation과 retrieval을 모두 증가시키지만, 높은 footshock(0.4 mA) task에서는 별다른 영향을 주지 않는다^{25,26)}.

OFQ/N을 혐오적으로 동기화되는 inhibitory avoidance training 직후(post-training) 주입하면, 기억의 consolidation이 손상되고, OFQ/N receptor antagonist를 주입하여 이러한 효과가 억제된다. 또한, OFQ/N의 기억에 미치는 효과는 기억 조절과 밀접하게 관련되어 있는 BLA의 noradrenergic system의 활성이 요구된다²⁷⁾.

Morphine의 기억에 미치는 효과에 대해, Saha 등은 Morphine의 검사 전 주입(pre-testing administration)은 기억의 retrieval을 손상시킨다고 하였고, Shiigi 등은 반대로 증가시킨다고 하였다^{28,29)}.

3. 전기 침 자극의 진통효과 및 항 stress 효과

침 자극은 자율신경계와 hormone시스템 (hypothalamus pituitary adrenocorticalsystem: HPA system)의 활성을 조절하는 것으로 제안되어 왔고^{30,31)}, 최근에는 전기 침 자극 (Electroacupuncture: EA)의 진통효과(analgesic effect)와 항 stress 효과 등에 많은 연구들이 시행되어 오고 있다.

침 자극의 진통효과의 기전은 opioid system과 관련되어 다양하게 연구되고 있다. 요약하면, low frequency(2 Hz)의 전기 침 자극에 의해 Met-enkephalin의 분비가 증가되고, high frequency(100 Hz)의 전기 침 자극에 의해 Dynorphin A의 분비가 증가된다. Beta endorphin과 Endomorphin도 low frequency(2 Hz)의 전기 침 자극에 의해 용이하게 분비된다^{10,11)}. 또한, low frequency(4 Hz) 전기 침 자극의 진통효과는 Naloxone에 의해 억제될 수 있다³²⁾. Han 등은 동물실험과 임상 시험을 통해 low frequency와 high frequency의 조합은 4종류의 opioid peptide를 동시에 분비시키므로 진통 목적의 치료에 최적이라고 제안하였다³³⁾(Fig. 4).

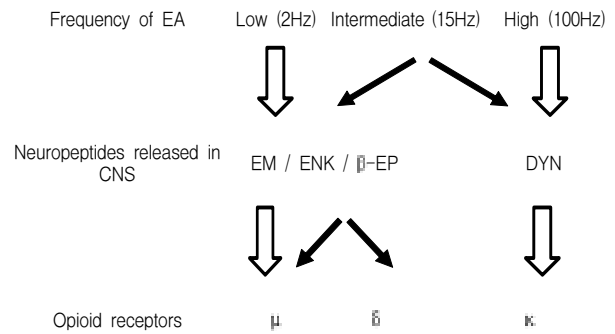


Fig. 4. Schematic diagram showing the opioid mechanisms of EA-induced analgesia (Modified from Han's model). EA: electroacupuncture, EM: Endomorphin, ENK: Enkephalin, beta-EP: beta endorphin, DYN: Dynorphin.

침 자극의 항 stress 효과에 관련된 연구는 진통(analgesic effect) 관련 연구에 비해 상대적으로 많지 않았으나, 최근에는 이와 관련된 연구 등이 국내외로 증가되고 있다. stress 관련 동물연구들에 따르면, 침 자극은 혈액이나 뇌의 특정 영역에서 Norepinephrine이나 Adrenal hormone의 분비를 감소시키고^{34,35)}, 다양한 stress task에 노출된 이후 발생하는 일련의 stress 관련 행동도 감소시킨다³⁶⁾. 특히, 3 Hz의 전기 침 자극은 immobilization stress task에 노출된 쥐의 혈압, 심박 수, 혈중 Norepinephrine, 혈중 Epinephrine의 증가를 감소시킨다¹³⁾. Han 등은 stress task로 100 Hz의 tooth-pulp stimulation(stress Task)을 사용하여 혈중 Norepinephrine, Epinephrine, Dopamine, Corticosterone, ACTH가 증가됨을 확인하였고, 3 Hz의 전기 침 자극을 통해 이러한 증가를 억제시킬 수 있다고 하였다. 이러한 전기 침의 효과는 opioid antagonist인 Naloxone의 주입을 통해 감소된다고 하였다.

고 찰

Catecholamine과 Glucocorticoids 등의 부신 hormone이 스트레스 상황에서 분비되어, 인체가 stress에 대처하는데 중요한 역할을 하고 있다. 이러한 hormone들은 뇌의 변연계(limbic system)를 통해 기억에도 영향을 주고 있는데, Epinephrine혹은 Norepinephrine 등은 기억의 응고화(memory consolidation)를 증가시킨다고 하였지만, Glucocorticoids에 대한 역할에는 상반된 주장이 많았다^{4,6)}. 이는 Glucocorticoids 역시 기억에 많은 영향을 주고 있지만, 기억의 각 단계에 따라 상반된 효과를 보이기 때문에 여러 상이한 주장들이 제기되어 오고 있다⁷⁾.

기억은 acquisition, consolidation, retrieval 등의 다양한 과정으로 구성되어 있고¹⁻³⁾, 이러한 기억의 다양한 단계에 따라 stress hormone은 각각 다른 효과를 보일 수 있다. Glucocorticoids를 training 직후(post-training) 주입하면, 정서적으로 각성된 경험에 대한 기억의 consolidation을 증가시키지만¹⁹⁾, Glucocorticoids를 retention test 직전(pre-test) 주입하면 inhibitory avoidance task 혹은 water-maze spatial task에서 수행 능력이 손상되고, 이러한 효과는 Metyrapone(Corticosterone

synthesis inhibitor)의 전 처치(pre-treatment)로 사라진다^{7,22}). 흥미로운 것은 Glucocorticoid receptor agonist를 주입하거나, stress task(restraint task 혹은 footshock task)를 사용하여 Glucocorticoids와 유사한 기억 조절 효과를 보여주는 연구^{21,22})들은 많았지만, Glucocorticoids의 증가를 완화시키거나 관해 시키는 Task나 처치(Treatment)를 이용한 실험은 거의 없었다. 그러므로 stress hormone을 조절할 수 있는 한방 임상적 처치 중 하나인 전기 침 자극(electroacupuncture)을 이용한 기억 조절 효과를 연구할 필요가 있다.

기억의 각 단계에 따른 다양한 opioid hormone의 처치 역시 각각 특징적인 효과를 보이고 있다. Beta endorphin이나 Enkephalin의 training 직후(post-training) 주입은 기억의 consolidation을 손상시키고, Naloxone (opioid receptor antagonist)의 training 직후(post-training) 주입은 기억의 consolidation을 증가시킨다^{8,9}). Dynorphin의 주입은 낮은 footshock(0.2 mA) task에서는 기억의 consolidation과 retrieval을 모두 증가시키지만, 높은 footshock(0.4 mA) task에서는 별다른 영향을 주지 않는다. 이러한 효과는 stress hormone과 밀접한 관계가 있는데, 각각의 opioid hormone은 기억의 조절에 중요한 해부학적 구조인 Basolateral Amygdala (BLA)에서의 Norepinephrine 수준과 높은 연관성을 보이고, 이러한 기억 조절효과는 부신(adrenal gland)을 제거하면 사라지게 된다^{8,9}).

침 자극은 자율신경계와 hormone시스템(HPA system)의 활성을 조절하는 것으로 제안되어 왔고^{30,31}), 최근에는 전기 침 자극의 진통효과와 항 stress 효과 등에 많은 연구들이 시행되어 오고 있다. 전기 침 자극의 진통효과와 관련되어 다양하게 연구되고 있는데, low frequency에 의해 Met-enkephalin, Beta endorphin, Endomorphin의 분비가 증가되고, high frequency에 의해 Dynorphin A의 분비가 증가된다¹⁰⁻¹²). 또한 low frequency에 의한 진통효과는 Naloxone에 의해 억제될 수 있다¹³).

전기 침 자극의 항 stress 효과 관련 연구들에 따르면, 침 자극은 혈액이나 뇌의 특정 영역에서 Norepinephrine이나 Glucocorticoids의 분비를 감소시키고^{34,35}), 다양한 Stress task에 노출된 이후 발생하는 일련의 stress 관련 행동도 감소시킨다³⁵). 특히, low frequency인 3 Hz의 전기 침 자극은 immobilization stress task에 노출된 쥐의 혈압, 심박 수, 혈중 Norepinephrine, 혈중 Epinephrine의 분비 증가를 감소시킨다¹³). Han 등의 연구 결과에 의하면, high frequency인 100 Hz의 tooth-pulp stimulation에 의해 혈중 Norepinephrine, Epinephrine, Dopamine, Corticosterone, ACTH의 분비가 증가되고, 3 Hz의 전기 침 자극을 통해 이러한 효과는 억제되며, opioid antagonist인 Naloxone의 주입을 통해 이러한 모든 효과는 감소된다¹⁴). 이는 high frequency에 의해 stress hormone이 증가되고, low frequency에 의해 증가된 stress hormone이 감소됨을 의미하고 있다.

이상의 실험 결과들로 보아 전기 침 자극의 진통효과와 항 stress 효과는 서로 독립적으로 보여지기 보다는 상호 의존적이거나 매우 밀접한 관계하에 보여지고 있음을 시사하고 더 나아가 부분적으로 동일 시스템이 관여되고 있음을 시사하고 있다.

그러므로 기억조절에 중요한 역할을 하고 있는 stress hormone이나 opioids 등을 통해 진통효과와 항 stress 효과를 보이고 있는 전기 침 자극 역시 기억 조절에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 사료된다(Fig. 5).

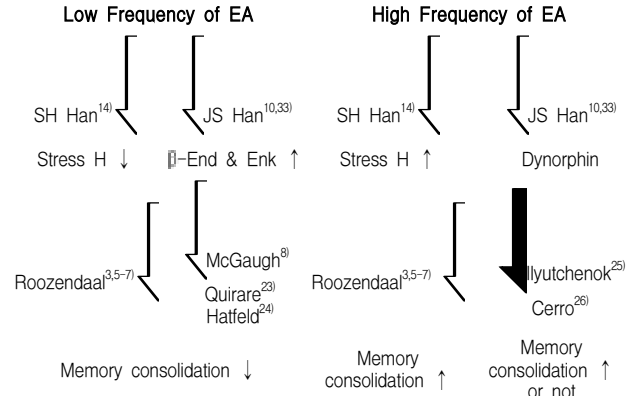


Fig. 5. Schematic diagram showing the hypothesis that Electroacupuncture can be involved in modulating of memory. EA: Electroacupuncture, Stress H Stress hormone, Corticosterone, β-End: Beta-endorphin, Enk Enkephalin

결론

기존의 전기 침 자극의 효과로 알려진 진통효과와 항 stress 효과와 관련된 실험결과들을 종합한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다. stress hormone은 특정 뇌 부위 및 기억의 단계에 따라 특이적인 기억조절효과가 있다. 다양한 opioid hormone은 각각 특이적인 기억 조절효과가 있다 high frequency의 전기 침 자극은 stress hormone의 수준을 증가시킨다. low frequency의 전기 침 자극은 stress hormone의 수준을 감소시킨다. high frequency의 전기 침 자극은 β-Endorphin과 Enkephalin의 수준을 감소시킨다. low frequency의 전기 침 자극은 β-Endorphin과 Enkephalin의 수준을 증가시킨다. 그러므로 기억 조절 효과가 있는 stress hormone과 opioid hormone의 조절을 통해 전기 침 자극 역시 기억 조절 효과가 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2006학년도 원광대학교 숭산학술연구재단의 지원에 의해서 연구됨.

참고문헌

1. Belanoff, J.K., Gross, K., Yagar, A., Schatzberg, A.F. Corticosteroids and cognition. *J. Psychiat. Res*, 35: 127-145, 2001.
2. Lupien, S.J., McEwen, B.S. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res. Rev.* 24: 1-27, 1997.

3. Roozendaal, B. Glucocorticoids and regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 25: 213-238, 2000.
4. Bohus, B. Humoral modulation of learning and memory processes. Physiological significance of brain and peripheral mechanisms. In: J. Delacour, Editor, *The memory system of the brain*, World Scientific pp 337-364, 1994.
5. McGaugh, J.L., Cahill, L. and Roozendaal, B. Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 13508-13514, 1996.
6. McGaugh, J.L. and Roozendaal, B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology* 12: 205-210, 2002.
7. Roozendaal, B. Stress and Memory: Opposing Effects of Glucocorticoids on Memory Consolidation and Memory Consolidation. *Neurobiology of Learning and Memory* 78: 578-593, 2002.
8. McGaugh, J.L., Cahill, L. Interaction of neuromodulatory systems in modulating memory storage. *Behav. Brain Res.* 83(1-2):31-38, 1997.
9. Zhang, S.Y., McGaugh, J.L., Juler, R.G., Introini-Collison, I.B. Naloxone and (Met5)enkephalin effects on retention: attenuation by adrenal denervation. *Eur. J. Pharmacol.* 12:138(1):37-44, 1987.
10. He, C.M., Han, J.S. Attenuation of low rather than high frequency electroacupuncture β -endorphin antiserum into the periaqueductal gray in rats. *Acupunct. Sci. Int. J.* 1: 19-27, 1990.
11. Hokfel, T. Neuropeptides in perspective : the last ten years. *Nuron* 7: 867-879, 1991.
12. Fei, H., Xie, G.X., Han, J.S. Low and high frequency electroacupuncture stimulation releases met-enkephalin and dynorphin A in rat spinal cord. *Sci. Bull. China*, 32: 1496-1501, 1987.
13. Chae, H., Yang, Lee, B.B., Jung, H.S., Shim, I., Roh, P.U., Gregory, T. Golden. Effect of electroacupuncture on response to immobilization stress. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 72: 847-855, 2002.
14. Han, S.H., Yoon, S.H., Cho, Y.W., Kim, C.J., Min, B.I. Inhibitory effects of electroacupuncture on stress responses evoked by tooth-pulp stimulation in rats. *Physiology and behavior* 66: 217-222, 1999.
15. Gold, P.E., van Buskirk, R.B., McGaugh, J.L. Effects of hormones on time-dependent memory storage processes. *Prog. Brain Res.* 42: 210-211, 1975.
16. Liang, K.C., Bennett, C., McGaugh, J.L. Peripheral epinephrine modulates the effects of posttraining amygdala stimulation on memory. *Behav. Brain Res.* 15: 93-100, 1985.
17. Sternberg, D.B., Issacs, K., Gold, P.E., McGaugh, J.L. Epinephrine facilitation of appetitive learning: Attenuation with adrenergic receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 129: 189-193, 1985.
18. Introni-collison, I.B., McGaugh, J.L. Epinephrine modulates long-term retention of an aversively-motivated discrimination task. *Behav. Neural. Biol.* 45: 398-365, 1986.
19. Roozendaal, B., McGaugh, J.L. Amygdala nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol. Learn. Mem.* 65: 1-8, 1996.
20. Cordero, M.I., Sandi, C. A role for brain glucocorticoid receptors in contextual fear conditioning: dependence upon training intensity. *Brain Res.* 786: 11-17, 1998.
21. Sandi, C., Loscertales, M., Guaza, C. Experience dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in water maze. *Eur. J. Neurosci.* 9: 637-642, 1997.
22. Dominique, J.F., Quervain, D.E., Roozendaal, B., McGaugh, J.L. Stress and glucocorticoids impair of long term spatial memory. *Nature*, 394: 787-790, 1998.
23. Quirarte, G.L., Galvez, R., Roozendaal, B. and McGaugh, J.L. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock and opioid peptidergic drugs. *Brain Res.* 808: 134-140, 1998.
24. Hatfield, T., Spanis, C., McGaugh, J. Response of amygdala norepinephrine to footshock GABAergic drugs in vivo using microdialysis and HPLC. *Brain Res.* 835: 340-345, 1999.
25. Ilyutchenok, R.Y., Dubrovina, N.I. Memory retrieval enhancement by kappa opioid agonist and mu, delta antagonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 52: 673-677, 1995.
26. Cerro, S., Borrell, J. Dynorphin-17 can enhance or impair retention of an inhibitory avoidance response in rats. *Life Sci.* 47(16):1453-1462, 1990.
27. Roozendaal, B., Lengvilas, R., McGaugh, J.L., Civelli, O., Reinscheid, R.K. Orphanin FQ/nociceptin interacts with the basolateral amygdala noradrenergic system in memory consolidation. *Learn Mem.* 14(1-2):29-35, 2007.
28. Saha, N., Datta, H., Sharma, P.L. Effects of morphine on memory: interactions with naloxone, propranolol and haloperidol. *Pharmacology* 42: 10-14, 1991.
29. Shiigi, Y., Takahashi, M., Kaneto, H. Facilitation of memory retrieval by pretest morphine mediated by mu but not delta and kappa opioid receptors. *Psychopharmacology (Berlin)* 102: 329-332, 1990.
30. Bannerman, R. The world health organization view point on acupuncture. *Am. J. Acupunct.* 8: 231-233, 1980.
31. Ward, M.M., Mefford, I.N., Parker, S.D., Chesney, M.A., Taylor, C.B., Keegan, D.L., Barchas, J.D. Epinephrine and

- norepinephrine responses in continuously collected human plasma to a series of stressors. *Psychosom. Med.* 45: 471-486, 1983.
32. Chang, R., Pomeranz, B. Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms: endorphin and non-endorphin systems. *Life Sci.* 25: 1957-1962, 1979.
 33. Han, J.S. Acupuncture and endorphins. *Neuroscience Letters*, 361: 258-261, 2004.
 34. Cao, X.D., Xu, S.F., Lu, W.X. Inhibition of sympathetic nervous system by acupuncture. *Acupunct. Electro-Ther. Res.* 8: 25-35, 1983.
 35. Yao, T., Anderson, S., Thoren, P. Long lasting cardiovascular depression induced by acupuncture-like stimulation of the sciatic nerve in unanesthetized spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 240: 77-85, 1982.
 36. Guimaraes, C., Yamamura, Y., Pinge, M., Mello, L. Effects of acupuncture on behavioral, cardiovascular and hormonal responses in restraint-stressed Wistar rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30: 1445-1450, 1997.