

원저

## 環跳(GB<sub>30</sub>) 草烏藥鍼이 L5 척수신경 결찰에 의한 흰쥐의 동통모델에 미치는 영향

방성필\* · 류미선\* · 김재홍\* · 위통순\* · 윤대환\*\* · 윤여충\* · 여경찬\*\*\* · 정호석\*\*\*\*

\*동신대학교 한의과대학 침구학교실

\*\*동신대학교 한의과대학 경혈학교실

\*\*\*국립의료원 침구과

\*\*\*\*자생한방병원 침구과

### Abstract

#### Effects of *Radix Aconiti* Herbal Acupuncture Injected at *Hwando*(GB<sub>30</sub>) on Neuropathic Pain in Rats

Bang Sung-pil\*, Ryu Mi-seon\*, Kim Jae-hong\*, Wei Tung-sheun\*, Yun Dae-hwan\*\*, Yun Yeo-choong\*, Yeo Kyeong-chan\*\*\* and Jung Ho-seok\*\*\*\*

\*Department of Acupuncture and Moxibustion, College of Oriental Medicine, Dongshin University

\*\*Department of Acupoint, College of Oriental Medicine, Dongshin University

\*\*\*Department of Acupuncture and Moxibustion, National Medical Center

\*\*\*\*Department of Acupuncture and Moxibustion, Jaseng Hospital of Oriental Medicine

**Objectives** : The purpose of this study is to examine if *Radix Aconiti* herbal acupuncture may be effective to the neuropathic pain(mechanical allodynia, cold allodynia) in a rat model of neuropathic pain.

**Methods** : To produce the model of neuropathic pain, under isoflurane 2.5% anesthesia, L5 spinal nerve was ligated by 6-0 silk thread. After neurophathic surgery, the author examined if the animals exhibited the behavioral sign of allodynia. The allodynia was assessed by stimulating the medial malleolus with von frey filament and acetone. Three days after the neuropathic surgery, *Radix Aconiti* herbal acupuncture was injected at *Hwando*(GB<sub>30</sub>) one time per two days for 2 weeks. After that, the author examined the withdrawal response of neuropathic rats' legs by von frey filament and acetone stimulation. And also the author examined c-Fos in the midbrain central gray of neuropathic rats and the change of WBC, RBC, HGB, HCT count in the blood of neuropathic rats.

· 접수 : 2009. 11. 4. · 수정 : 2009. 11. 17. · 채택 : 2009. 11. 17.

· 교신저자 : 방성필, 전남 순천시 조례동 1722-6번지 동신대학교 부속순천한방병원 침구과

Tel. 061-729-7280 E-mail : goangora@empal.com

**Results** : The *Radix Aconiti* herbal acupuncture injected *Hwando*(GB<sub>30</sub>) decreased the withdrawal response of mechanical allodynia that assessed with von frey filament in RA1-GB<sub>30</sub>, RA2-GB<sub>30</sub> group as compared with control group. The *Radix Aconiti* herbal acupuncture injected *Hwando*(GB<sub>30</sub>) decreased the withdrawal response of chemical allodynia(cold allodynia) that assessed with acetone in RA1-GB<sub>30</sub>, RA2-GB<sub>30</sub> group as compared with control group. The *Radix Aconiti* herbal acupuncture injected *Hwando*(GB<sub>30</sub>) showed the significant between control group and RA2-GB<sub>30</sub> group in the c-Fos expression. The *Radix Aconiti* herbal acupuncture injected *Hwando*(GB<sub>30</sub>) did not show the significant between control group and RA1-GB<sub>30</sub> group, RA2-GB<sub>30</sub> group and RA3-GB<sub>30</sub> group in the WBC, RBC, HGB, HCT count.

**Conclusions** : We have noticed that *Radix Aconiti* herbal acupuncture at *Hwando*(GB<sub>30</sub>) decreased mechanical allodynia and cold allodynia in the model of neuropathic pain compared with the control group. C-fos expression in the central gray of that group was also decreased compared with the control group. This study can be used as a basic resource on a study and a treatment of pain.

**Key words** : Neuropathic pain, *Radix Aconiti* Herbal Acupuncture, *Hwando*(GB<sub>30</sub>), Allodynia, c-Fos

## I. 서론

신경병증성 통증(neuropathic pain)은 말초신경이나 중추신경계의 일차적인 병변이나 기능장애에 의해 야기된 통증의 하나로써, 잘 치료되지 않는 자발통(spontaneous pain), 이질통(allodynia)과 통각과민(hyperalgesia) 등이 있는데 이는 1892년 Mitchell이 처음으로 기술한 이래 많은 환자들에게서 발견되었으며, 우리나라에서도 이와 유사한 통증을 호소하는 환자들이 많다<sup>1-3)</sup>. 그리고 신경병증성 통증은 기전이나 치료방법이 아직 확실하게 밝혀지지 않았다<sup>4)</sup>.

약침요법은 침구요법과 약물요법을 결합한 신침요법의 일종으로 침구요법은 경락론을, 약물요법은 기미론을 바탕으로 하므로 약침요법은 경락론과 기미론을 근간으로 하는 한의학의 치료 기술로 임상에서 진정, 소염, 동통질환에서 효과를 인정받고 있는 새로운 침구치료의 방법이다<sup>5)</sup>.

草烏(*Radix Aconiti*)는 미나리아재비과의 이삭바꽃 및 近緣植物의塊根이다. 性은 熱·大毒, 味는 辛·苦하며, 歸經은 心·肝·脾 三經에 작용하며, 祛風除濕, 溫經散寒, 止痛 등의 效能이 있다<sup>6)</sup>.

環跳(GB<sub>30</sub>)는 疏經活絡, 疏散經絡風濕, 宣利腰髀氣滯 등의 穴性으로 坐骨神經痛, 腰腿痛에 효과가 있다<sup>7)</sup>.

신경병증성 동통에 대한 실험적 연구로는 김<sup>8)</sup>이

環跳에 蜈蚣藥鍼을, 이<sup>9)</sup>가 環跳에 蜂藥鍼을, 정<sup>10)</sup>이 健側 取穴 多種 鍼刺를, 정<sup>11)</sup>이 委中 後谿의 鍼刺를, 오<sup>12)</sup>가 委中 後谿의 電鍼 및 鍼刺를 사용하여 신경병증성 동통이 유발된 백서의 통증 감소에 유의한 효과가 있음을 보고하였으나 草烏藥鍼에 대한 연구보고는 아직 접하지 못하였다.

이에 草烏약침이 신경병증성 동통에 미치는 영향을 연구하고자, L5 척수신경 결찰에 의해 신경병증성 동통이 유발된 백서의 環跳(GB<sub>30</sub>)에 草烏약침을 시술한 후, von frey filament에 의한 물리적 이질통, acetone에 의한 냉각 이질통, c-fos 단백질 발현, WBC, RBC, HGB, HCT의 변화를 관찰한 바 다음과 같은 지견을 얻었다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험 재료

#### 1) 동물

체중이 약 230~250g의 Sprague Dawley계의 白鼠를 恒온恒습 환경의 사육장(실내온도 24~26℃, 습도 25~30%)내에서 고형사료(pellet, 삼양주식회사, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 1주일 이상 실험실 환경

에 적응시킨 후 실험에 사용하였으며, 실험기간 동안에도 물과 고형사료를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

## 2) 검액

동신대학교 부속순천한방병원에서 구입한 한국산 법제 초오(*Radix Aconiti*, processed)를 사용하였다. 법제 초오 200g을 증류수 1,000ml와 함께 4시간 동안 끓인 다음 Syring filter(Ø 0.45 µm, whatman, 영국)로 여과한 후, 원심분리기(Centricon T-42K, Italy)로 5,000rpm에서 30분간 원심분리하여 상등액을 취하였다. 상등액은 rotary evaporator(Buchi, Netherlands)로 수분을 증발시켜 100ml로 감압 농축하였으며, 농축된 검액을 동결건조기(삼원주식회사, 한국)를 이용하여 -70℃에서 동결 건조시켜 최종 20.4g을 얻었다.

## 2. 실험 방법

### 1) 실험군 분리

모두 25마리의 흰쥐는 각각 L5 척수신경 결찰로 동통을 유발시킨 후 처치를 하지 않은 대조군(control), 동통을 유발시킨 후 saline을 약침 시술한 saline군(saline), 동통을 유발시킨 후 법제 초오 1배를 약침 처치한 약침 처치 1군(6.4mg/ml, RA1-GB<sub>30</sub>), 동통을 유발시킨 후 법제 초오 1/2배를 약침 처치한 약침 처치 2군(3.2mg/ml, RA2-GB<sub>30</sub>), 동통을 유발시킨 후 법제 초오 1/5배를 약침 처치한 약침 처치 3군(1.28 mg/ml, RA3-GB<sub>30</sub>)으로 나누었다.

### 2) L5 spinal nerve ligation으로 인한 동통 유발

Isoflurane 2.5%와 O<sub>2</sub>로 혼합된 가스 마취상태하에서 쥐를 prone position으로 놓고 L4-S2 level에 있는 왼쪽 spinous process들 주위에 있는 근육들을 제거하였다. 작은 론저(rongeur)로 왼쪽 L5 transverse process를 조심스럽게 제거하여 L5 척수신경이 잘 보이도록 한다. 왼쪽 L5 척수신경을 isolation하여 6-0 silk thread로 단단하게 묶은 후, 절개한 부분을 봉합하였다.

### 3) 취혈

약침이 시술된 경혈은 環跳(GB<sub>30</sub>)를 대상으로 하였으며, 위치는 뒷다리에서 femur의 greater trochanter와 anterior superior iliac spine 사이 연결선상의 중간

되는 지점으로 인체와 상응되는 부위에 취하였다.

### 4) 약침 처치

약침 처치는 먼저 동통 유발 수술 후 3일째에 시작하였으며, 2일에 각 1회씩 환측의 穴位에 총 14일간 7회에 걸쳐 시행되었다. 약침액은 insulin syringe(29G×12.7mm, 유일, 한국)을 이용하여, 1회 투여량 20µl/kg을 주입하였다.

### 5) Von frey filament 및 Acetone 자극으로 유발된 이질통 측정

수술 후 3일째부터 2주간 2일에 각 1회씩 물리적 자극은 von frey filament를, 화학적(냉각)자극은 acetone을 이용하여, 각각 이에 대한 철회반응(withdrawal response)을 망으로 된 cage에 옮겨 5분간 안정시킨 후 관찰하였다.

Von frey filament 자극에 의한 이질통 측정 방법은 4.0g(Touch test 4.93, north coast medical Inc, 영국)의 강도에서 수초 간격으로 환측 발 내측 부위에 10회씩 자극하여, 발의 철회반응 횟수를 얻어 백분율로 표시하였다. Acetone 자극에 의한 냉각 이질통 측정 방법은 환측 발 내측 부위에 5분 간격으로 2ml씩 10회를 자극하여, 발의 철회반응의 횟수를 얻어 백분율로 표시하였다.

### 6) Immunohistochemistry

뇌 조직을 초기에 0.1M PBS에 3회 정도 세척하였고, 2% 토끼 혈청으로 30분 blocking한 후, 각각 primary mouse monoclonal c-fos anti-body(1 : 100, Novocastra, United Kingdom)을 사용하였다. 1차 항체는 0.1M PBS에 2% 토끼혈청과 0.1% sodium acid(Sigma, St Louis, MO, USA) buffer로 100배 희석하여 준비하였다. 뇌 조직은 1차 항혈청에 4℃에서 72시간 동안 지속적으로 흔들며 주면서 배양하였다. 그 후 3번 이상 조직을 0.1M PBS로 세척한 다음 biotinylated universal secondary antibody(Quick Kit : Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)를 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 0.1M PBS로 3번 세척한 다음, 뇌 조직은 실온에서 1시간 동안 streptavidin peroxidase preformed complex(Quick Kit : Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)에 담구었다. 0.1 M PBS로 3번 세척한 다음 조직을 착색제로서 diaminobenzidine(DAB)을 사용하여 발현시키고, 0.1M

PB로 발색을 정지시켰다.

모든 처리를 거친 뇌 조직을 gelatine-coated slide에 고정하고 공기를 제거하면서 cover glass를 덮은 후 광학현미경을 200배 확대하여 central gray에서 c-fos에 대한 immunoreactive 신경세포를 counting하였다.

### 7) 혈액검사

채혈에 의하여 얻은 혈액 중 약 100 µl를 EDTA-bottle에 넣은 후 곧바로 Multispecies Hematology Analyser(950, Hemavet, USA)에 주입하여 WBC, RBC, HGB, HCT를 측정하였다.

### 3. 통계처리

실험 성적은 평균값과 표준오차(mean±S.E.)로 표시하였으며, Windows용 SPSS(version 10.05, SPSS)를 이용하여, 비모수적 방법 중 Mann-Whitney U test를 시행하여 실험군 간의 통계적 유의성을 관찰하였다. 전체 실험의 통계적인 유의성은 신뢰구간  $p < 0.05$ 에서 의미를 부여하였다.

## III. 결 과

### 1. Von frey filament에 의한 물리적 이질통에 미치는 효과

L5 척수신경 결찰로 신경 병리성 동통을 유발한 흰쥐에게 法製 草烏 藥鍼을 처치한 후 von frey filament 자극으로 유발된 물리적 이질통에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군은 2일째 72.0±5.61%,

4일째 82.0±3.16%, 6일째 66.0±4.31%, 8일째 70.0±3.78%, 10일째 66.0±4.31%, 12일째 60.0±2.67%, 14일째 62.0±4.93%를 나타내었으며, 이에 비하여 RA1-GB<sub>30</sub>군은 10일째 38.0±5.61%, 14일째 40.0±5.98%, RA2-GB<sub>30</sub>군은 12일째 48.0±3.16%, 14일째 40.0±2.67%로 유의한 감소를 보였다( $p < 0.05$ )(Table 1, Fig. 1).

### 2. Acetone에 의한 냉각 이질통에 미치는 효과

L5 척수신경 결찰으로 신경 병리성 동통을 유발한 흰쥐에게 法製 草烏 藥鍼을 처치한 후 acetone 자극으로 유발된 냉각 이질통에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군은 2일째 48.0±3.16%, 4일째 38.0±3.16%, 6일째 40.0±4.63%, 8일째 36.0±5.07%, 10일째 32.0±6.76%, 12일째 38.0±4.93%, 14일째 32.0±3.16%를 나타내었으며, 이에 비하여 RA1-GB<sub>30</sub>군은 14일째 18.0±3.1%, RA2-GB<sub>30</sub>군은 8일째 16.0±2.07%, 14일째 16.0±4.31%로 유의한 감소를 보였다( $p < 0.05$ )(Table 2, Fig. 2).

### 3. c-fos 단백질 발현에 미치는 효과

L5 척수신경 결찰으로 신경 병리성 동통을 유발한 흰쥐에게 法製 草烏 藥鍼을 처치한 후 뇌 중심 회백질 부위에서의 c-fos 단백질 발현에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군은 15.6±2.36, saline군은 15.4±3.3, RA1-GB<sub>30</sub>군은 12.6±2.3, RA2-GB<sub>30</sub>군은 7.4±2.11, RA3-GB<sub>30</sub>군은 13.8±4.43을 나타내었다.

즉 대조군에 비하여 RA2-GB<sub>30</sub>군이 유의하게 감소하였다( $p < 0.05$ )(Fig. 3, 4).

Table 1. Withdrawal Response to Mechanical Allodynia on the Neuropathic Pain in Rats

Days Group	2	4	6	8	10	12	14
Control	72.0±5.61	82.0±3.16	66.0±4.31	70.0±3.78	66.0±4.31	60.0±2.67	62.0±4.93
Saline	70.0±8.45	72.0±7.75	60.0±5.35	56.0±6.87	64.0±7.37	54.0±4.31	56.0±9.49
RA1-GB <sub>30</sub>	68.0±8.19	56.0±12.98	54.0±9.86	44.0±11.21	38.0±5.61*	50.0±10.69	40.0±5.98*
RA2-GB <sub>30</sub>	68.0±7.27	60.0±8.86	62.0±4.93	64.0±7.37	58.0±4.93	48.0±3.16*	40.0±2.67*
RA3-GB <sub>30</sub>	66.0±8.70	70.0±5.35	52.0±6.21	54.0±5.07	54.0±3.38	46.0±6.87	46.0±3.38

Herbal acupuncture(*Radix Aconiti*) was treated on the rats for 14days. The task and treatments were started on the 3th day after inducing neuropathic pain, and performed 7trials per 2day for 14days. Results are shown as means±S.E.

\* :  $p < 0.05$  as compared with the corresponding data of control group.

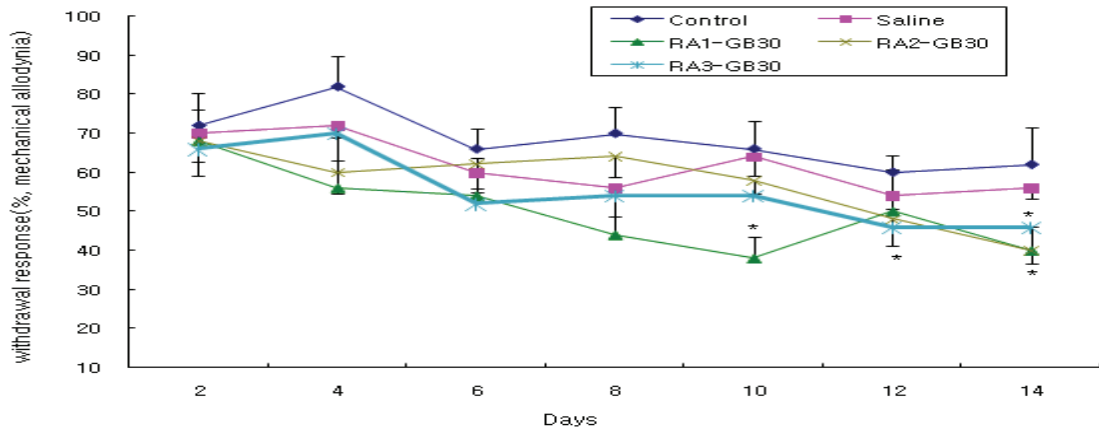


Fig. 1. Effects of herbal acupuncture of *Radix Aconiti* on the neuropathic pain(mechanical allodynia) induced by ligation of L5 spinal nerve in rats

Control : neuropathic pain induced and no treatment. Saline : neuropathic pain induced and injected saline on GB<sub>30</sub> acupoint. RA1-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(6.4mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. RA2-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(3.2mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. RA3-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(1.28mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. Results are shown as mean±S.E. \* :  $p < 0.05$  as compared with the corresponding data of control group.

Table 2. Withdrawal Response to Cold Allodynia on the Neuropathic Pain in Rats

Days	2	4	6	8	10	12	14
Control	48.0±3.16	38.0±3.16	40.0±4.63	36.0±5.07	32.0±6.76	38.0±4.93	32.0±3.16
Saline	44.0±4.31	46.0±3.38	30.0±5.98	36.0±7.37	30.0±8.86	30.0±5.98	38.0±4.93
RA1-GB <sub>30</sub>	42.0±7.27	32.0±3.16	28.0±3.16	22.0±4.93	18.0±4.93	24.0±4.31	18.0±3.16*
RA2-GB <sub>30</sub>	44.0±6.32	34.0±3.38	30.0±4.63	16.0±2.07*	14.0±2.07	20.0±6.55	16.0±4.31*
RA3-GB <sub>30</sub>	46.0±6.87	42.0±3.16	30.0±2.67	30.0±3.78	24.0±5.07	28.0±6.21	28.0±6.21

Herbal acupuncture(*Radix Aconiti*) was treated on the rats for 14days. The task and treatments were started on the 3th day after inducing neuropathic pain, and performed 7trials per 2day for 14days. Results are shown as means±S.E. \* :  $p < 0.05$  as compared with the corresponding data of control group.

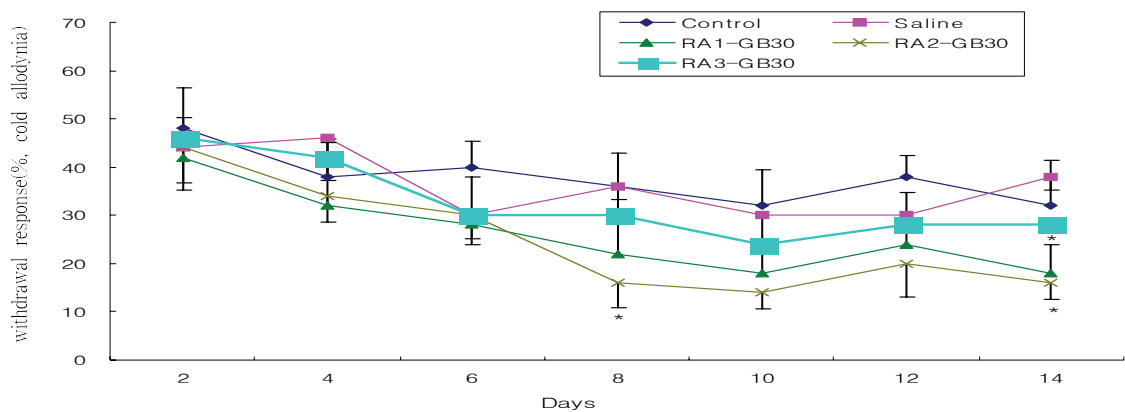


Fig. 2. Effects of herbal acupuncture of *Radix Aconiti* on the neuropathic pain(cold allodynia) induced by ligation of L5 spinal nerve in rats

Control : neuropathic pain induced and no treatment. Saline : neuropathic pain induced and injected saline on GB<sub>30</sub> acupoint. RA1-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(6.4mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. RA2-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(3.2mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. RA3-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(1.28mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. Results are shown as mean±S.E. \* :  $p < 0.05$  as compared with the corresponding data of control group.

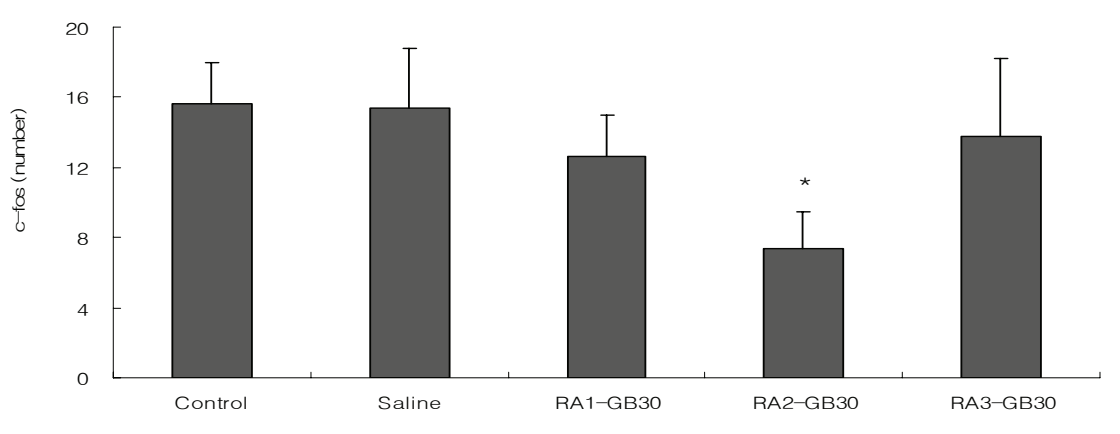


Fig. 3. Effects of herbal acupuncture of *Radix Aconiti* on the activity of c-fos protein in the central gray of brain on the neuropathic pain induced by ligation of L5 spinal nerve in rats

Control : neuropathic pain induced and no treatment. Saline : neuropathic pain induced and injected saline on GB<sub>30</sub> acupoint. RA1-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(6.4mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. RA2-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(3.2mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. RA3-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(1.28mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. Results are shown as mean±S.E. \* :  $p < 0.05$  as compared with the corresponding data of control group.

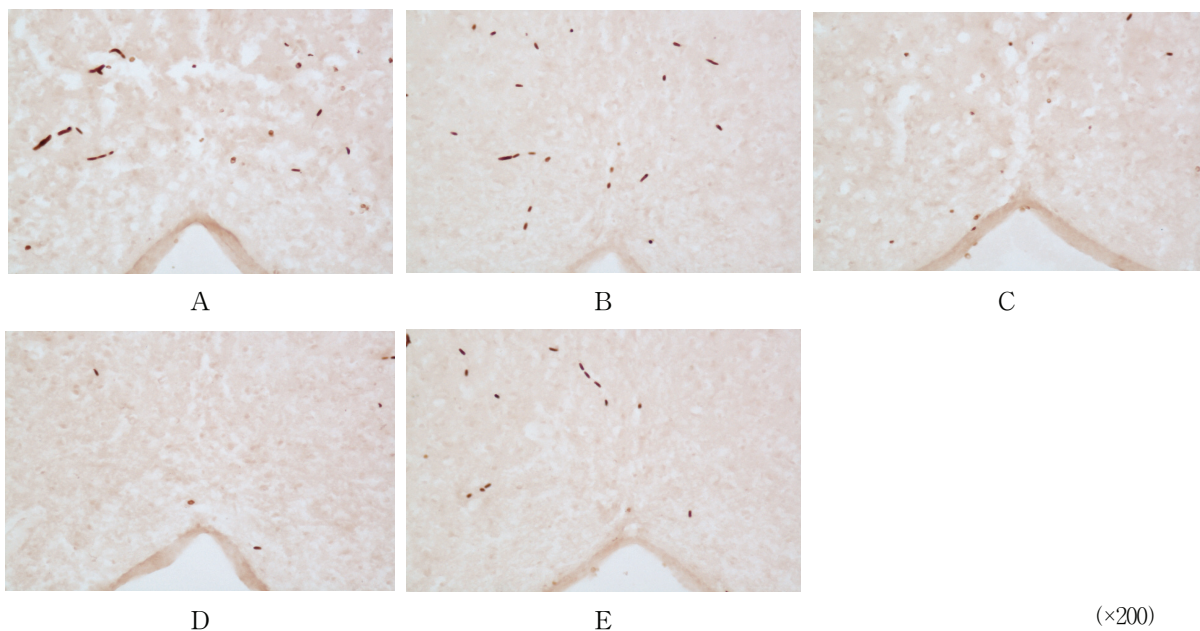


Fig. 4 Representative Microphotographs of Coronal Sections for Observation of C-fos Expression in the Central Gray

A : Control. B : Saline. C : RA1-GB<sub>30</sub>. D : RA2-GB<sub>30</sub>. E : RA3-GB<sub>30</sub>.

#### 4. WBC, RBC, HGB, HCT 관찰

L5 척수신경 결찰로 신경 병리성 동통을 유발한 흰쥐에게 法製 草烏 藥鍼을 처치한 후 WBC, RBC, HGB, HCT를 비교 관찰한 결과, WBC는 대조군에서  $9.1 \pm 1.23 \text{ k/ul}$ , saline군에서  $10.3 \pm 1.29 \text{ k/ul}$ , RA1-GB<sub>30</sub>군에

서  $13.1 \pm 4.68 \text{ k/ul}$ , RA2-GB<sub>30</sub>군에서  $9.1 \pm 2.11 \text{ k/ul}$ , RA3-GB<sub>30</sub>군에서  $8.6 \pm 2.67 \text{ k/ul}$ 를 나타내었다(Fig. 5, upper left). RBC는 대조군에서  $9.4 \pm 0.40 \text{ M/ul}$ , saline군에서  $10.2 \pm 0.37 \text{ M/ul}$ , RA1-GB<sub>30</sub>군에서  $9.9 \pm 0.48 \text{ M/ul}$ , RA2-GB<sub>30</sub>군에서  $9.6 \pm 0.39 \text{ M/ul}$ , RA3-GB<sub>30</sub>군에서  $8.0 \pm 1.44 \text{ M/ul}$ 를 나타내었다(Fig. 5, upper right). HGB는 대조

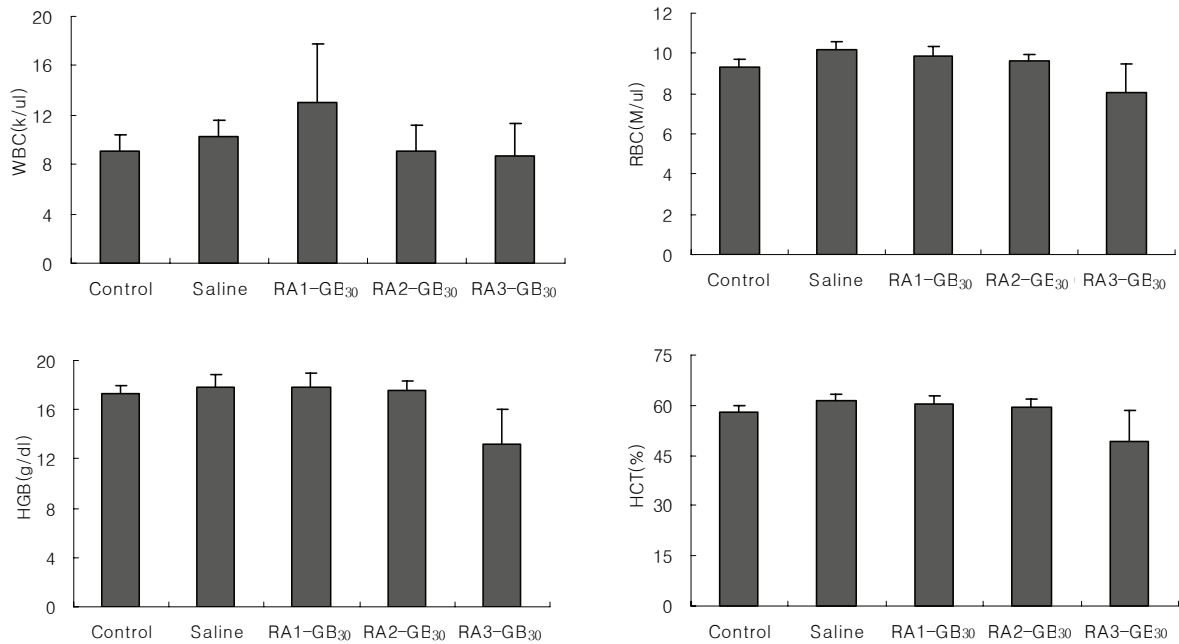


Fig. 5. Effects of herbal acupuncture of *Radix Aconiti* on the WBC, RBC, HGB, HCT on the neuropathic pain induced by ligation of L5 spinal nerve in rats

Control : neuropathic pain induced and no treatment. Saline : neuropathic pain induced and injected saline on GB<sub>30</sub> acupoint. RA1-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(6.4mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. RA2-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(3.2mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. RA3-GB<sub>30</sub> : neuropathic pain induced and herbal acupuncture *Radix Aconiti*(1.28mg/ml) on GB<sub>30</sub> acupoint. Results are shown as mean±S.E.

군에서 17.3±0.67g/dl, saline군에서 17.8±1.08g/dl, RA1-GB<sub>30</sub>군에서 17.8±1.15g/dl, RA2-GB<sub>30</sub>군에서 17.5±0.86g/dl, RA3-GB<sub>30</sub>군에서 13.2±2.84g/dl를 나타내었다 (Fig. 5, lower left). HCT는 대조군에서 58.2±1.84%, saline군에서 61.3±2.06%, RA1-GB<sub>30</sub>군에서 60.5±2.40%, RA2-GB<sub>30</sub>군에서 59.5±2.23%, RA3-GB<sub>30</sub>군에서 49.2±9.28%를 나타내었다(Fig. 5, lower right).

즉 대조군에 비하여 모든 실험군이 유의한 변화를 보이지 않았다.

#### IV. 고찰

통증이란 조직손상의 정상결과이며 손상부위와 그 주위는 통증의 근원지가 된다. 이런 통증은 일반적으로 손상부위가 치유되면서 자연스럽게 소실되게 된다. 그러나 신경계의 손상은 손상부위가 치유된 후에도 수개월 또는 수년이상 지속적인 통증을 유발하기도 하며 이러한 신경계의 손상의 결과 발생한 통증을 신경병증성 동통이라고 한다. 신경병증성 동통은 흔히 진

행 중인 조직손상이 없는 상태에서 발생하며 특징적인 단일 증상으로 나타나지 않으며 환자에 의해 흔히 이때까지 경험하지 못한 이상한 통증으로 설명된다<sup>13)</sup>.

이러한 신경병증성 동통의 발생 기전을 연구하기 위한 동통모델의 필요성 때문에 여러 가지 신경병증성 동통 모델이 개발되었다. Benett과 Xie<sup>14)</sup>의 만성적 압박 손상 모델이나, Selzer 등<sup>15)</sup>의 부분적 좌골신경 결찰 모델, Kim과 Chung<sup>16)</sup>의 척수신경 결찰 모델, DeLeo 등<sup>17)</sup>이 개발한 좌골신경 동결 모델 등이 있지만 이번 실험에서는 L5 신경을 직접 결찰하는 모델을 사용함으로써 임상 환자들에서 좌골신경통을 유발하는 상황에 보다 근접한 조건을 마련하였다.

한의학에서 통증의 원인은 經絡氣血의 運行阻滯로 보고 있다. 氣血運行이 阻滯하게 되면 經脈의 영양작용 실조로 인하여 麻木이 發生하게 되며, 또 국소의 經脈氣血이 壅阻하게 되므로 流行이 不暢하고, 氣血이 凝滯되면서 국소조직에 종창 동통이 발생한다고 하였고<sup>18)</sup>, 經絡을 통한 氣血運行이 장애를 받음으로써 痺證이 생겨난다는 “不通則痛, 痛則不通”이라는 개념이 만들어졌다<sup>19)</sup>.

坐骨神經痛은 신경병증성 동통 모델에 근접하며,

한의학적으로는 腰脚痛, 腰脚痠痺, 股幹痛, 脚筋痛 등으로 痺의 범주에 두고 있었으며, 《諸病源候論·腰背病諸候》<sup>20)</sup>에 “腎氣不足受風寒之所爲也, 勞傷卽腎虛, 虛卽受於風冷, 風冷與眞氣交爭股腰脚疼痛”이라 하여 과로와 風寒의 邪가 겹쳐서 腰脚의 疼痛 즉 坐骨神經의 發症이 된다는 것을 가리키고 있다<sup>21,22)</sup>. 《諸病源候論·四肢痛無常處候》<sup>23)</sup>에서는 “其痛處不腫, 色亦不異, 但肉裏掣痛與錘刀所刺”라 하여 신경통으로 인해 나타나는 증상을 구체적으로 표현하였다.

環跳(GB<sub>30</sub>)는 족소양담경의 경혈로 穴性은 通經活絡, 疏散經絡風濕, 宣利腰脾氣滯이고, 坐骨神經痛, 腰腿痛, 腰股疼痛, 膝痛, 脚氣, 風濕關節痛, 下肢痿痺, 半身不遂, 麻木偏癱, 小兒麻痺, 感冒, 神經衰弱, 蕁麻疹, 風疹, 偏身痠病 등에 활용된다<sup>7,24)</sup>.

草烏는 祛風除濕, 溫經散寒, 止痛 등의 效能이 있어 歷節風痛, 脚氣制痛, 坐骨神經痛 등의 질환에 효과가 있으며<sup>6,25)</sup>, 鎮痛鎮痙藥으로서 風寒濕痺, 關節疼痛, 등의 病症에 활용된다고 알려져 있다<sup>6,26)</sup>.

기존의 동물실험에서 環跳(GB<sub>30</sub>)의 봉약침 자극, 옹공약침 자극이 신경병증성 통증에 대한 진통효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다<sup>8,12)</sup>. 따라서 環跳(GB<sub>30</sub>)에 대한 草烏藥鍼의 투여가 신경병증성 동통 억제에 영향을 줄 수 있는 가능성이 있다.

약침요법은 침구요법과 약물요법을 결합한 신침요법의 일종으로 특정 한약에서 정제 추출한 약물을 혈위에 일정량을 주입하여 질병을 치료하는 것으로 자침과 약물의 효과를 동시에 얻는 장점과 더불어 상승 효과가 큰 치료법이다. 약침요법은 기존에 사용하는 약재를 약침으로 조제하여 사용할 수 있으며, 임상에서 鎮靜, 消炎, 解熱, 救急 효과가 뛰어나 疼痛질환에서 速效性을 보이며, 약을 복용할 수 없는 환자에게도 사용할 수 있다는 점이 장점으로 알려져 있다<sup>5)</sup>.

최근 실험실적 방법에 의해 초오가 만성관절염 등에 대한 항염증효과, 또는 강심작용 등이 있음이 보고되어있다<sup>27,28)</sup>. 그러나 아직 신경통에 대한 진통효과에 대한 실험적 보고는 없는 상태이며, 초오의 祛風除濕, 止痛하는 效能과 坐骨神經痛에 활용할 수 있다는 점에 착안하여 본 연구를 하였으며 L5 척수신경 결찰 통증 모델 백서의 環跳(GB<sub>30</sub>)에 草烏약침을 투여하여 유의한 효과를 얻을 수 있었다.

본 실험에서 시행한 행동학적 검사 중 물리적 자극에 의한 회피반응의 측정에 사용한 von frey filament는 구부러질 때의 압력이 일정하여 동일한 자극을 가할 수 있으며 이때 물리적 이질통은 회피반응으로 나

타나 이를 정량화하여 객관적으로 증명할 수 있어 가장 많이 사용하는 방법이고<sup>29)</sup>, 또한 냉각 자극에 대한 회피반응은 100% acetone을 접촉시켜 증발에 의한 표면온도의 감소를 이용하는 방법으로 비록 비특이적이기는 하지만 신경병증성 통증에서 민감도가 큰 척도<sup>30,31)</sup>이므로 본 실험에서 이 방법들을 채택하였다.

Von frey filament를 이용하여 물리적으로 이질통을 발생시킨 후 회피반응의 결과에서 대조군에 비해 RA1-GB<sub>30</sub>군은 10, 14일째에 유의하게 감소하였고, RA2-GB<sub>30</sub>군은 12, 14일째에 유의하게 감소하였다. Acetone을 이용하여 화학적으로 냉각 이질통을 발생시킨 후 회피반응의 결과에서 대조군에 비해 처치가 진행됨에 따라 RA1-GB<sub>30</sub>군은 14일째에 유의하게 감소하였고, RA2-GB<sub>30</sub>군은 8일, 14일째에 유의하게 감소하였다. 이는 草烏약침이 신경결찰로 인해 손상된 白鼠의 신경의 낮아진 역치를 높여줌으로써 회피반응의 감소를 보여주는 것으로 말초신경손상에 의한 통증을 억제시킬 수 있는 가능성을 제시한다.

C-fos는 세포표면에 자극이 주어지면 급속히 발현되어 핵내에서 fos 단백질을 유도하고 이는 이차적으로 다른 유전자의 전사조절 단백질을 생성하여 세포가 자극에 반응할 수 있도록 하는 즉각조기유전자(immediately early genes)이다. C-fos의 발현에 따른 fos 면역 반응성 세포를 찾는 것은 자극의 종류에 따라 반응하는 부위가 다르기 때문에 중추 신경계를 해부학적으로 규명하는데 이용되며 각종 감각수용체가 자극된 후의 신경전달 경로를 보여주는 지표와 신경손상에 따른 중추신경의 활성을 보여주는 간접적인 지표로 이용된다<sup>32)</sup>. 유해한 기계적 자극과 온열 자극을 말초신경에 가하였을 경우 통증을 전달하는 신경통로에 c-fos가 의미 있게 증가한다<sup>33)</sup>.

이에 본 연구에서는 草烏약침이 central gray 부위의 c-fos 단백 발현에 미치는 정도를 관찰한 결과 대조군에 비해 RA2-GB<sub>30</sub>군에서 유의한 감소를 보였다. 이는 草烏약침이 신경병증성 동통 억제에 유의한 효과가 있음을 보여주는 것이며 더 나아가 본 연구와 같은 말초신경계가 아닌 중추신경계의 손상에 의한 신경병증성 통증에도 효과가 있으리라 보이며 이에 관한 연구도 추후 필요할 것으로 사료된다.

또한 본 연구에서 草烏약침이 실험과정중 백서의 WBC, RBC, HGB, HCT수치의 변화에 미치는 영향을 관찰한 결과 대조군에 비하여 모든 군에서 유의한 변화를 보이지 않았음이 확인되었다.

이상의 결과를 종합해 보면 草烏약침의 環跳(GB<sub>30</sub>)



자극이 L5 척수신경 결찰에 의한 흰쥐의 동통 억제에 유의성이 있었으며, RA1-GB<sub>30</sub>이 물리적 이질통, 화학적 이질통에서만 유의한 효과를 보였고, RA3-GB<sub>30</sub>의 경우 모든 실험에서 유의한 효과를 보이지 못한데 비해서 법제 초오를 1/2배 약침 처치한 RA2-GB<sub>30</sub>(3.2 mg/ml)의 경우 물리적 이질통, 화학적 이질통, c-fos 단백질 발현 세 가지 실험에서 모두 유의한 감소 효과를 보임으로써 향후 초오약침의 농도에 대한 상세한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 동통 억제기전 및 투여기간 그리고 실험적 모델에 대한 임상적 연관성에 대해서도 심도 있는 연구가 필요할 것이다.

## V. 결 론

法製 草烏의 농도별 약침처치가 L5 척수신경 결찰으로 인해 신경 병리성 동통이 유발된 흰쥐의 물리적 이질통, 냉각 이질통, c-fos 단백질 발현 및 혈액학적 변화에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Von frey filament 자극으로 유발된 물리적 이질통의 변화를 대조군과 비교 관찰한 결과, RA1-GB<sub>30</sub>군은 10일째, 14일째에, RA2-GB<sub>30</sub>군은 12일째, 14일째에 유의한 감소를 보였다.
2. Acetone 자극으로 유발된 냉각 이질통의 변화를 대조군과 비교 관찰한 결과, RA1-GB<sub>30</sub>군은 14일째에, RA2-GB<sub>30</sub>군은 8일째, 14일째에 유의한 감소를 보였다.
3. c-fos 단백질 발현을 대조군과 비교 관찰한 결과, RA2-GB<sub>30</sub>군이 유의하게 감소하였다.
4. WBC, RBC, HGB, HCT를 대조군과 비교 관찰한 결과, 모든 실험군이 유의한 변화를 보이지 않았다.

## VI. 참고문헌

1. Devor M. Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia. *J Auton Nerv syst.* 1983 ; 7 : 371-84.
2. Bonica JJ. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. The management of pain. Edited by Bonica JJ. Pennsylvania : Lea and Febiger Publishers. 1990 : 220-43.
3. 이배환. 신경병리성 동통의 조절에 있어서 아드레날린계와 아편계의 상호작용. *한국심리학회지 : 생물 및 생리.* 2001 ; 13(1) : 31-43.
4. Baron R. Peripheral neuropathic pain from mechanisms to symptoms. *Clinical Journal of Pain.* 2000 ; 16(2) : S12-S20.
5. 대한약침학회 학술위원회. 약침학. 서울. 엘스비어 코리아. 2008 : 3, 6-8.
6. 신민교. 臨床本草學. 서울. 永林社. 1997 : 302-4.
7. 全國韓醫科大學 鍼灸經穴學教室. 鍼灸學(上). 과주 : 集文堂. 1998 : 243, 643-5.
8. 김성철. 환도혈 오공약침 자극이 백서의 신경병리성 통증 억제에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2004 ; 21(3) : 145-67.
9. 이동현. 환도혈 봉독 약침 자극이 백서의 신경병리성 동통 억제에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2005 ; 22(5) : 67-77.
10. 정정희. 건축 취혈 다중 침자법이 백서의 신경병리성 동통에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2007 ; 24(5) : 137-50.
11. 정정희. 후계, 위중, 후계배위중 침자가 백서의 신경병리성 동통억제 및 c-Fos 단백질 발현에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2004 ; 21(1) : 240-51.
12. 오창록. 위중, 후계, 위중배후계 전침 및 침자가 백서의 신경병리성 동통 억제에 미치는 영향. *대한침구학회지.* 2005 ; 22(1) : 77-90.
13. 윤덕미. 신경병적 통증. *대한통증학회지.* 1995 ; 8(2) : 219-24.
14. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain.* 1988 ; 33(1) : 87-107.
15. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain.* 1990 ; 43(2) : 205-18.
16. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain.* 1992 ; 50(3) : 355-63.
17. DeLeo JA, Coombs DW, Willenbring S, Colburn

- RW, Fromm C, Wagner R, Twitchell BB. Characterization of a neuropathic pain model: Sciatic cryoneurolysis in the rat. *Pain*. 1994 ; 56(1) : 9-16.
18. 河北醫學院 編著. 靈樞經校釋(下冊) 刺節眞邪篇. 北京 : 人民衛生出版社. 1982 : 352.
19. 楊維傑 篇. 黃帝內經 素問 靈樞 解釋. 서울 : 정보사. 1980 : 23-50.
20. 丁光迪 主編. 諸病源候論校注(上). 北京 : 人民衛生出版社. 1992 : 152.
21. 木下晴都. 통증과 침구치료. 대구 : 동양종합통신교육출판부. 1982 : 231-2.
22. 木下晴都. 좌골신경통과 침구치료. 대구 : 동양종합통신교육출판부. 1985 : 19-22, 33-54.
23. 丁光迪 主編. 諸病源候論校注(下). 北京 : 人民衛生出版社. 1992 : 854.
24. 安榮基. 경혈학총서. 서울 : 정보사. 2002 : 578-9.
25. 張隱庵 外. 本草三家合註. 서울 : 정보출판사. 1981 : 164.
26. 盧富來, 成樂箕. 생초오와 법제초오수침이 흰쥐의 Adjuvant 관절염에 미치는 영향. *대한침구학회지*. 1994 ; 11(1) : 435-50.
27. Sauviat MP. Effects of neurotoxins on the electrical activity and contraction of the heart muscle. *C R Seance Soc Boil Fil*. 1997 ; 191(3) : 451-71.
28. Shir Y, Seltzer Z. Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. *Pain*. 1991 ; 45(3) : 309-20.
29. Heavner JE, Calvillo O, Racz GB. Thermal grill illusion and complex regional pain syndrome type I (reflex sympathetic dystrophy). *Reg Anesth*. 1997 ; 22(3) : 257-9.
30. Wahren LK, Torebjörk E, Nystrom B. Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain*. 1991 ; 46(1) : 23-30.
31. Robertson GS, Fibiger HC. Neuroleptics increase c-Fos expression in the forebrain : contrasting effects of haloperidol and clozapine. *Neuroscience*. 1992 ; 46(2) : 315-28.
32. Schilling K, Curran T, Morgan JI. The excitement of immediate-early genes. *Ann NY Acad Sci*. 1991 ; 627 : 115-23.
33. Bullitt E. Expression of c-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. *J Comp Neurol*. 1990 ; 296(4) : 517-30.