

좌골신경손상 백서에서 족삼리와 태충 전침자극이 통증 및 신경재생에 미치는 효과

이흥균 · 김계엽*

동신대학교 물리치료학과

Effects of Electro Acupuncture on ST36 and LR3 on the Pain and Nerve Regeneration in Sciatic Nerve Injured Rats

Hong Gyun Lee, Gye Yeop Kim*

Department of Physical Therapy, Dongshin University

The present study was conducted with the object of examining how ST36 and LR3 electro acupuncture affects the injured side and the intact side in rats with sciatic nerve injury. For this study, we divided rats into a control group that were injured but not treated, experimental group I that were injured and had electro acupuncture on the intact side, experimental group II that were injured and had electro acupuncture on the injured side, and experimental group III that were injured and had electro acupuncture on both the intact side and the injured side, and performed behavioral and immunohistochemical tests. The results of this study are as follows. In the results of hot plate test, on Day 1 of experiment, experimental group I did not show a statistically significant difference but experimental group II and III showed a statistically significant difference, and on Day 2 and 3, all of experimental group I, II and III showed a statistically significant difference. In the results of SFI test, on Day 7 of experiment, experimental group I did not show a statistically significant difference but experimental group II and III showed a statistically significant difference, and on Day 14 and 21, all of experimental group I, II and III showed a statistically significant difference. In the results of immunohistochemical test, the expression of c-fos decreased gradually on Day 1, 2 and 3 in all the experimental groups, and the decrease was larger in the experimental groups that had electro acupuncture than in the control group. In the results of immunohistochemical test, the expression of BDNF increased gradually on Day 7, 14 and 21 in all the experimental groups, and the expression was higher in the experimental groups than in the control group. Summing up the results, ST36 and LR3 electro acupuncture was effective when it was applied to the injured side and to both sides after sciatic nerve injury, but it was also effective in pain relief and nerve regeneration when it was applied to the intact side.

Key words : ST36, LR3, BDNF, c-fos, Hot plate test, SFI

서 론

말초신경 손상부위는 손상된 축삭의 재생 또는 주위의 손상되지 않은 축삭으로부터 곁가지(collateral branch) 형성에 의해 재신경지배(reinnervation) 될 수 있다¹⁾. 말초신경 손상의 치료 후에도 운동신경과 감각신경세포의 감소, 느리고 불충분한 축삭

생성, 중추신경계의 지속적인 변화와 신경병변성통증(neuropathic pain)인 이질통증(allodynia)과 통각과민(hyperalgesia)같은 문제들을 초래한다^{2,3)}. 백서에서 좌골신경은 재생에 관한 동등한 능력을 보여주고 있으며, 좌골신경 손상 모델은 감각신경과 운동 신경기능 평가에 널리 사용되고 있다⁴⁾. 수술 후 통증, 요통, 관절통, 흉통, 골절통, 삼차신경통 등의 통증이 있는 부위에 직접적으로 자극할 수 없는 경우가 있는데 이러한 부위를 부주의하게 자극하면 오히려 통증이 증가된다⁵⁾. 전침은 통증질환, 소화기 질환, 마비질환 등 일반적인 자극요법의 적응

* 교신저자 : 김계엽, 전남 나주시 건계로 185, 동신대학교 물리치료학과

· E-mail : kykim@dsu.ac.kr, · Tel : 061-330-3391

· 접수 : 2012/03/28 · 수정 : 2012/05/11 · 채택 : 2012/07/05

증에 모두 응용되고 일부 신경통이나 마비 질환 등 기계적 질환과 기능적 질환에는 효과가 있는 치료법으로 자극하는 경혈에 따라 다른 치료 효과를 보이는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 인체에서 족삼리(ST36)를 활용하여 중추신경계와 관련한 연구 보고로는 중추신경계에 작용하여 신경세포를 증식시키는 효과가 있는 것으로 보고되고 있다⁷⁾. 또한 태충(LR3)은 BDNF와 같은 신경영양인자들의 분비를 촉진하는 효과를 가지고 있다⁸⁾.

동물에서 통증 정도와 진통효과를 검정하는 방법으로는 대체적으로 유사통각 행동을 회피하려는 행동과학적 방법인 꼬리 회피반사, neutral plate test, hot plate test, Von Frey test, pin prick test, acetone spray test, cold plate test 등과 전기 생리학적으로 신경전도 속도를 측정하는 방법이 많이 사용되고 있다⁹⁾. 또한, 백서의 좌골신경 손상 후 기능적인 회복을 측정하는 일반적인 방법은 좌골신경 기능평가지수(Sciatic Function Index: SFI)로 de Medinaceli¹⁰⁾에 의하여 확립되었고, Bain¹¹⁾에 의하여 수정되었다. SFI 공식은 백서의 좌골신경 손상 후에 신뢰성 있게 반복되어지고 측정되어지는 특징적인 보행 패턴이 개선되는 것을 관측하여 개발된 것이다. 보행분석을 통하여 좌골신경 손상 백서의 회복을 알 수 있는데, 완전한 회복이 이루어지면 정상으로 돌아온다. 편측좌골 신경 손상을 입은 백서는 특징적인 보행의 변화가 발생한다. 시간이 지나면서 신경재생과 기능회복은 이러한 보행의 변화를 점차적으로 감소시킨다¹²⁾. 통증 정도와 진통효과를 검정하는 방법 중에 조기발현유전자(immediate early gene)의 생산물질인 c-fos 단백질을 면역조직화염색으로 관찰하는 형태학적 검정방법이 개발되었고, 현재 널리 사용되고 있다¹³⁾. c-fos는 일차신경원인 척수 신경절 신경원에서는 나타나지 않으며 주로 척수의 통증전달신경원에서 발현되고 기타 뇌에서 통증에 관계된 부위에서도 발현된다고 보고되고 있다¹⁴⁾. 또한, 신경성장인자(nerve growth factor: NGF)는 표적장기에서 유리되어 축삭을 따라 역행성으로 전달되는 신경영양물질 중에서 가장 먼저 알려졌다^{15,16)}.

최근에 NGF와 구조적, 기능적으로 많은 유사성을 보이는 단백질인 신경영양성인자(brain-derived neurotrophic factor: BDNF)^{17,18)} 등이 보고되었으며, 이들을 신경영양성인자(neurotrophic factor)라고 부른다. 신경영양성인자들은 활동-의존성 가소성(activity-dependent plasticity) 과정에서 신경 연결의 강화에 관여하며¹⁹⁾, 세포막의 trk A, trk B, trk C 등과 같은 수용체들과 결합하여 생리적 기능을 나타내는 것으로 밝혀져 있다²⁰⁾. 신경손상 이후의 신경화학적 변화로는 BDNF, NGF, NT-3 및 NT-4/5 (neurotrophic-4/5)와 같은 신경영양성인자들이 내인성 신경보호반응으로 유발되는 것으로 알려져 있다²¹⁾.

본 연구에서는 좌골신경손상 백서모델에서 전침 자극을 손상측과 통증이나 감각의 우려가 더 적은 비손상측에 적용했을 때 통증감소를 알아보기 위해 행동반응평가(hot plate test)와 척수에서 통각신경활성의 지표로 이용되는 원중양 유전자인 c-fos를 관찰하였고 신경재생을 알아보기 위해 좌골신경 기능평가지수(SFI)를 조사하고 신경영양성인자인 BDNF를 관찰함으로써 전침자극의 통증 감소 및 신경재생 효과를 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 동물

본 연구에서는 동일한 조건하에서 사육한 생후 8-10주, 체중 250-300 g의 건강하고 성숙한 Sprague-Dawley계 백서를 성별 구분 없이 120마리를 사용하였다. 실험 기간 중 물과 먹이는 무제한 공급하였고, 실험실 온도는 25±2°C, 습도는 65±5%로 유지하며, 일정한 조도와 광주기 및 암주기를 2시간으로 조절하여 백서의 생활 주기에 맞추어 줌으로써 생활 습성을 일정하게 유지해 주었다. 실험동물은 통증관련 대조군(n=15), 실험군 I (n=15), 실험군 II(n=15), 실험군 III(n=15)으로 무작위로 구분하여 각 군당 5마리씩 1일군, 2일군, 3일군으로 배정하였고, 신경재생관련 대조군(n=15), 실험군 I (n=15), 실험군 II(n=15), 실험군 III(n=15)으로 무작위로 구분하여 각 군당 5마리씩 7일군, 14일군, 21일군으로 배정하였다. 좌골신경 압박손상 후 대조군은 비처치하였고 실험군 I은 비손상측 전침자극을 실험군 II는 손상측 전침자극을 실험군 III은 손상측과 비손상측 모두를 1일 1회 15분간 주 5회 3주간 적용하였다.

2. 방법

1) 좌골신경손상유발

실험동물의 전신마취를 유도하기 위하여 전신마취제인 럼퐁(Rumpun, Xylazine hydrochloride, Bayel Co., Korea)을 복강내 주사하였다. 통증유발에 대한 회피반응의 유무를 통해 마취 여부를 확인한 후 실험동물을 수술대에 고정하고, 좌골신경의 손상을 위하여 대퇴부의 외측을 삭모하였다. 말초신경손상은 De Koning²²⁾의 방법에 따라 좌골신경을 일시적으로 압박하여 유발하였다. 좌골절흔 부위에서 피부를 2-2.5 cm 정도 절개하고 둔부와 슬와부의 근육을 박리하여 좌골신경을 노출시켰다. 노출된 신경이 좌골절흔에서 출현하는 부위로부터 5-6 mm 정도의 원위부를 조심스럽게 들어 올려 지혈겸자를 사용하여 30초간 좌측에 압박손상을 가하였다. 신경 손상시 지혈겸자는 3단계의 힘으로 손상을 유발하였다.

2) 전침자극적용

전침자극은 손상된 좌골신경과 관련된 족삼리(ST36, 슬관절 아래 전경골근과 장지신근 사이)와 태충(LR3, 제1·2중족골 접합부 앞) 부위에 적용하였다. 이때 적용부위는 비활성 자극은 족삼리 부위를 삭모하여 적용하였고, 활성전극은 태충 부위에 적용하였다²³⁾. 침은 1회용 stainless steel 멸균 호침을 사용하였고 전침기는 Point F-3형(ITO Co. Ltd, Japan)을 사용하였고 주파수 60 Hz를 사용하였으며 강도는 근수축이 육안으로 확인되는 정도의 세기를 적용하였고 매일 1회씩 15분간 주 5회 3주간 시행하였다.

3. 결과측정

1) Hot Plate Test

전침자극이 통증에 미치는 영향을 행동학적측면에서 관찰하고자, 손상 후 1일, 2일, 3일 시점에서 대조군, 실험군 I, 실험군 II, 실험군 III의 실험동물을 대상으로 손상측 후지에 IITC

Model 39 hot plate(Life Science Instruments, USA)를 이용하여 발도피반응시간(paw withdrawal latency)를 측정하였다. 먼저 가열하지 않은 hot plate위에서 백서를 30분 적응시킨 후, 백서를 일정한 온도(51.2℃)로 가열된 hot plate위에 두고 손상측 발도피 반응시간을 측정하였다. 이때 백서가 이동하기 위해 발을 떼는 것은 측정에서 제외하였고, 조직 손상을 예방하기 위해 30초 이내에서 측정을 실시하였다.

2) Sciatic Function Index

백서의 발바닥에 검정색 먹물을 묻힌 다음, 바닥에 흰색 종이 깔린 가로 10 cm × 세로 20 cm × 길이 80 cm 로 제작한 통로를 견도록 함으로써 족문을 얻었다. 먼저 통로의 방향을 익히도록 2회 견도록 한 이후에 백서 한 마리당 5회씩 반복하여 족문을 기록하였다. 이때 정확하고 일정한 보행패턴을 유지하도록 주위의 소음과 같은 요소를 통제하여 불특정 영향요소를 제거하여 백서가 이동하도록 유도하였다. Bain¹¹⁾의 방법에 따라 좌골신경 기능지수의 공식에 포함되는 측정 요소로 측정하였다.

3) 면역조직화학적검사

(1) 척수 표본의 제작

실험동물은 전신 마취제인 럼퐁(Rompun, Bayel Co., Korea)로 전신마취 후, 척추 천추부분을 덮고 있는 피부를 가위로 절제하고 천추의 중간부위를 절개하여 척추관을 노출시켰다. 척추관을 통하여 21 gauge 바늘을 삽입하고 냉각 식염수가 들어있는 주사기를 부착하여 식염수를 주입하고 척추의 전 부위가 경추의 개구부를 통하여 밖으로 나오도록 하여 요부 척추 부위만을 적출하였다. 적출된 척수는 3% paraformaldehyde - 3% glutaraldehyde - 0.1% picric acid 고정액에 2~24시간 고정한 후 회전식 미세박절기(Sakura 2040, Japan)을 사용하여 두께 5 μm로 박절하였다.

(2) c-fos 염색

박절한 조직절편은 phosphate buffered saline(PBS)으로 여러 번 세척한 후 남아 있는 고정액 성분을 제거하기 위하여 1% sodium borohydride로 1시간 처리하였다. 면역조직화학염색을 위한 전처리과정으로 0.3%의 과산화수소(hydrogen peroxide) 용액에 20분간 처리하였다. 다시 PBS로 여러번 세척한 후 Novostain Super ABC Kit(Novocastra Lab., Benton Lane, UK)를 사용하여 Normal Blocking Serum을 20분간 배양하고 1:1000으로 희석한 anti-c-fos 항체(Sigma, F7799, USA)로 4℃에서 하룻밤 동안 처리한 후 PBS로 세척하고 희석된 Biotinylated secondary antibody로 30분간 배양하였다. 다시 PBS로 세척하고 Novostain Super ABC Reagent로 30분간 배양하고 PBS로 세척하였다. 발색을 위해 DAB(Serotec Ltd, BUF021B, UK)에 10분간 적용 후 Mayer' Hematoxyline(Sigma, MHS-32, USA)으로 대조 염색(counterstaining)을 실시하였으며, 흐르는 물에 5분간 수세하고 슬라이드 표본을 건조시킨 후 통상의 탈수과정을 거쳐 관찰할 수 있도록 봉입하였다.

(3) BDNF 염색

BDNF 발현 유무를 관찰하기 위하여 면역조직화학법을 실시하였다. 일차항체(rabbit polyclonal anti-BDNF, Santa Cruz-20,

USA)를 처리한 후 24시간 이후에 이차항체인 anti-rabbit IgG(Vector, USA)로 이차배양을 실시하고, ABC kit(Vector, USA)를 이용하여 삼차 배양을 실시하였다. BDNF 발현 양을 관찰하기 위한 면역조직화학법은 항체 처리를 제외하고는 c-fos의 면역조직화학법과 동일한 과정을 거쳤다.

(4) c-fos 와 BDNF 형태학적 관찰

형태학적 관찰에는 광학현미경(Olympus Bx 50, Japan)을 이용하여 척수 천층(Rexed I and II)과 척수 전각을 관찰하였다.

4. 통계방법

본 연구의 통계학적 분석은 SPSS 14.0 ver. for windows®을 사용하였다. 시간에 따른 실험군간의 통계적 유의성 검정을 위하여 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)을 실시하였으며, 사후검정으로 Tukey's multiple range test를 사용하였다. 각 분석 시 유의수준은 α=.05로 설정하여 검정하였다.

결 과

1. Hot Plate Test

진침자극이 통증에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 손상 후 1일, 2일, 3일 시점에서 대조군과 실험군 I, 실험군 II, 실험군 III의 실험동물을 대상으로 hot plate test를 통하여 발도피반응시간(paw withdrawal latency)을 측정하여 일원배치 분산분석을 통해서 비교 분석하였다. 각 그룹에서 측정된 발도피지연시간을 분석한 결과 실험 1일째에 실험 I 군은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 실험군 II과 실험군 III에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였으며(p<.05), 실험 2일과 실험 3일째에서는 실험군 I, II, III에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p<.05)(Table 1).

Table 1. The Change of Hot Plate Test (sec)

Group	1 day	2 days	3 days
Control	3.71±0.66	3.94±0.68	5.39±0.60
I	3.73±0.52	5.34±0.46*	7.62±0.82***
II	4.59±0.40*	5.76±0.60***	8.35±0.60***
III	4.72±0.71*	6.40±0.48***	8.87±0.66***

Control: Sciatic nerve injury(SNI). I: SNI+electro acupuncture on the intact side. II: SNI+electro acupuncture on the injured side. III: SNI+electro acupuncture on the both side. Each value represents the Mean±S.D. of each group. *: p<.05 ***: p<.001

Table 2. The Change of Sciatic Function Index (score)

Group	7 days	14 days	21 days
Control	-68.58±2.41	-63.48±3.49	-35.44±2.38
I	-66.49±3.18	-55.39±5.03*	-28.37±4.61**
II	-58.82±5.34**	-48.38±6.72***	-22.06±4.86***
III	-57.89±5.56***	-48.25±2.38***	-20.90±2.66***

Control: Sciatic nerve injury(SNI). I: SNI+electro acupuncture on the intact side. II: SNI+electro acupuncture on the injured side. III: SNI+electro acupuncture on the both side. Each value represents the Mean±S.D. of each group. *: p<.05 **: p<.01 ***: p<.001

2. Sciatic Function Index

SFI검사결과 실험 1일째에 실험군 I 은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 실험군 II과 실험군 III에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였으며(p<.05), 실험 2일과 실험 3일째에서

는 실험군 I, II, III에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p<.05$)(Table 2).

3. 면역조직화학적 소견

1) c-fos

면역조직화학적검사와 c-fos발현은 대조군, 실험군 I, 실험군 II, 실험군 III에서 1일, 2일, 3일에 점차적으로 감소하는 양상을 보였으며, 대조군에 비해서 전침자극을 실시한 각 실험군에서 c-fos발현이 더 많이 감소하는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1-3).

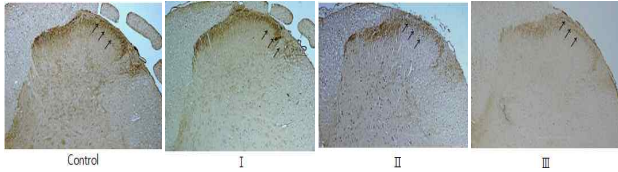


Fig. 1. c-fos in Each Group-Day 1.



Fig. 2. c-fos in Each Group-Day 2.

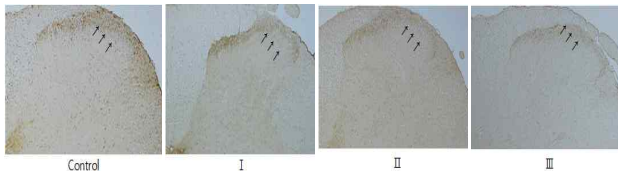


Fig. 3. c-fos in Each Group-Day 3.

2) BDNF

면역조직화학적검사와 BDNF발현은 대조군, 실험군 I, 실험군 II, 실험군 III에서 7일, 14일, 21일에 점차적으로 증가하는 양상을 보였으며, 대조군에 비해서 전침자극을 실시한 각 실험군에서 더욱 많은 발현을 관찰할 수 있었다(Fig. 4-6).



Fig. 4. BDNF in Each Group-Day 7.

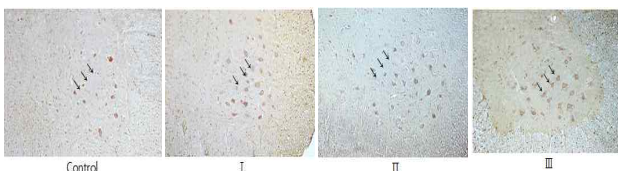


Fig. 5. BDNF in Each Group-Day 14.

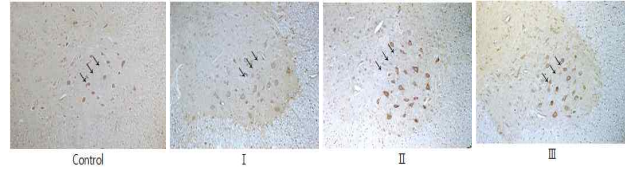


Fig. 6. BDNF in Each Group-Day 21.

고 찰

좌골신경손상 모델은 손상 후 신경 재생을 평가하기 위한 모델로서 일반적으로 널리 이용된다²⁴. Wong²⁵은 경피신경전기 자극 치료 전과 후의 온도 변화를 측정된 결과 반대측에서도 온도 변화를 볼 수 있었다고 보고하였다. 저주파 경피신경전기 자극 시에 동통감소 효과가 늦게 나타나지만 그 효과가 지속적이며 간혹 동통이 있는 부위와는 반대되는 측에도 동통 감소 효과가 있다고 보고하였는데, 그 이유는 부위별 파급효과(pain suppression spread effect)가 있기 때문이라고 하였다²⁶. Rieb²⁷는 고전적 침전극 자극 후 통증역치의 증가가 내인성 아편물질이 관여한다고 하였고, 또한, 이츠히²⁸는 자극 부위뿐만 아니라 반대 측에서도 유의하게 통증역치를 증가시켰다고 하였다. 최근 경피신경전기자극의 효과에 대해 많이 연구되고 있는데, 그 진통기전으로는 관문조절설²⁹ 등의 이론으로 설명하고 있다. 엄재연³⁰은 인체의 좌우 경혈점에 전침자극을 적용해서 비교했을 때 좌측에 적용했을 때나 우측에 적용했을 때 모두 신체 전반적으로 효과를 나타낸다고 한다. 본 연구에서 hot plate test 결과는 실험 1일째에 실험군 I은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 실험군 II와 실험군 III에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 실험 2일과 실험 3일째에서는 실험군 I, II, III에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 통증을 전달하는 신경로 중 척수 후각의 변화를 관찰하는 것이 중요하고, 척수 후각은 내인성 아편 수용체의 밀도가 높아 항유해성(antinociception)을 생성하는 부위이다³¹. Hunt³²는 처음으로 유해 자극이 척수 후각 신경원의 c-fos mRNA를 발현시키고, 2시간 후에는 c-fos단백질이 발현되며 이를 면역조직화학적 방법으로 염색할 수 있다고 보고하였다. 특히 유해 자극 후 c-fos가 Rexed I, II와 V, X 층에서 발현한다고 하였다^{33,34}. 선행연구에서와 같이 본 연구에서도 좌골신경 손상으로 통증을 유발시킨 후 c-fos면역반응을 확인할 수 있었다. 손상 후 1일 시점에서 각 군에서 가장 강한 면역조직화학적 반응을 확인할 수 있었고 시간이 지남에 따라 감소된 반응을 관찰할 수 있었으며 대조군보다 실험군 I, II, III에서 감소된 반응을 관찰할 수 있었다.

전기자극은 신경전달물질에 대한 수용체를 조절함으로써 기능적으로 신경가소성을 초래하여 신경손상을 회복시킨다고 보고하였고³⁵, 전기자극은 연결부에서 신경전달물질의 분비를 증가시키고 감각신경, 운동신경의 흥분성 후연접 전위를 증가시켜 연결가소성을 유발해 신호전달을 촉진시킨다고 하였다³⁶. 또한 전기 자극은 신경영양성인자의 발현을 증가시켜 축삭재생과 척수에서의 신경가소성을 촉진시켜 운동신경 회복에 관여한다고 하였다^{37,38}. 본 연구에서 SFI test결과 실험 7일째에 실험 I 군은 통

계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 실험 II군과 실험 III군에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 실험 14일과 실험 21일째에서는 실험군 I, II, III에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 본 연구는 손상측과 비손상측에 전침자극이 적용했는데 이러한 연구는 통증연구에서는 많이 있었으나³⁹⁾ 신경재생과 관련된 연구에서는 많이 다루어지지 않았다. 또한 선행연구에서 많이 적용했던 주파수를 사용해서 실험을 진행하였고²³⁾ 앞으로는 좀 더 다양한 주파수를 적용해서 많은 연구가 진행되어야 한다. BDNF는 신경영양성인자의 하나로 신경의 발달과 성장에 관여하여 선택적인 집단의 생성을 촉진하며, 적수의 신경전달 또는 신경조절을 담당한다고 했고⁴⁰⁾, 태충은 BDNF의 분비를 촉진하는 효과를 가지고 있다⁸⁾. 따라서 본 연구에서 전침자극이 좌골신경 손상으로 인하여 발생하는 적수의 BDNF발현 양상을 시간에 따라 어떻게 변화시키는지 관찰한 결과, 전침자극이 신경회복을 촉진시키는 효과가 있음을 관찰할 수 있었다. 특히 손상 후 7일에 비해서 14일과 21일에서 대조군에 비해 실험군 I, II, III에서 유의하게 BDNF가 발현되어 나타났으며, 시간이 경과함에 따라 실험군 I, II, III이 대조군에 비해서 유의한 차이를 관찰할 수 있었다.

본 연구를 통해 전침자극을 비손상측에 적용한 실험군 I에서 대조군에 비하여 hot plate test를 통해서 발도피반응시간과 통각신경활성의 지표로 이용되는 c-fos발현의 감소, 신경재생을 평가하는 족적 분석(footprint analysis)을 통한 SFI와 BDNF발현의 증가를 확인할 수 있었다. 이러한 결과로 미루어 보아 대조군에 비해 손상측과 양측에 모두 적용한 실험군 II과 실험군 III에서는 통증감소와 신경재생의 효과에서 모두 유의하게 나아졌고 대조군에 비해서 비손상측에 적용한 실험군 I에서도 유의한 차이가 나타나서 전침자극을 비손상측에 적용해서도 통증감소와 신경재생에 효과가 있는 것으로 사료되며 나아가 말초신경손상에서 비손상측에 자극을 적용하는 방안에 대해 많은 연구 등이 다각적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서는 좌골신경손상백서를 대상으로 손상측과 비손상측에 족삼리와 태충 전침자극을 적용 후 통증과 신경재생의 효과를 알아보기 위해서 좌골신경손상 비치치군인 대조군, 비손상측 전침자극한 실험군 I, 손상측 전침자극한 실험군 II, 양측 모두를 전침자극한 실험군 III에 행동학적검사와 면역조직화학법을 시행하였고, 그 결과는 다음과 같았다.

Hot plate test결과 실험 1일째에 실험군 I은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 실험군 II과 실험군 III에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 실험 2일과 실험 3일째에서는 실험군 I, II, III에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 면역조직화학검사결과 c-fos발현은 각 실험군에서 1일, 2일, 3일에 점차적으로 감소하는 양상을 보였으며, 대조군에 비해서 전침자극을 실시한 각 실험군에서 c-fos발현이 더 많이 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. SFI test결과 실험 7일째에 실험 I군은 통

계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 실험 II군과 실험 III군에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 실험 14일과 실험 21일째에서는 실험군 I, II, III에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 면역조직화학검사결과 BDNF발현은 각 실험군에서 7일, 14일, 21일에 점차적으로 증가하는 양상을 보였으며, 대조군에 비해서 전침자극을 실시한 각 실험군에서 더욱 많은 발현을 관찰할 수 있었다.

이러한 결과를 종합하면, 좌골신경 손상 후 족삼리와 태충 전침자극을 손상측과 비손상측에 적용 시 손상측 뿐만 아니라 비손상측 적용 시에도 통증감소와 신경재생의 효과가 있는 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Mearow, K.M. The effects of NGF and sensory nerve stimulation on collateral sprouting and gene expression in adult sensory neurons. *Exp Neurol*, 151(1):14-25, 1998.
2. Rodriguez, F.J., Valero-Cabre, A., Navarro, X. Regeneration and functional recovery following peripheral nerve injury. *Drug Discov Today Dis Models*, 1(2):177-185, 2004.
3. Zimmermann, M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 429(1-3):23-37, 2001.
4. Mackinnon, S.E., Hudson, A.R., Hunter, D.A. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg*, 75(3):384-388, 1985.
5. Mannheimer, C., Lund, S., Carlsson, C.A. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on joint pain in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 7(1):13-16, 1978.
6. Culcasi, M., Lafon-Cazal, M., Pietri, S., Bockaert, J. Glutamate receptors induce a burst of superoxide via activation of nitric oxide synthase in arginine-depleted neurons. *J Biol Chem*, 269(17):12589-12593, 1994.
7. 손영주, 정형상, 구자승, 원란, 김용석, 박영배, 손낙원. 흰쥐의 족삼리 및 태충 전침자극에 따른 뇌대사활성의 변화. *대한침구학회지* 19(1):159-174, 2002.
8. Liang, X.B., Liu, X.Y., Li, F.Q., Luo, Y., Lu, J., Zhang, W.M., Wang, X.M., Han, J.S. 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*. 108(1-2):51-59, 2002.
9. Dowdall, T., Robinson, I., Meert, T.F. Comparison of five different rat models of peripheral nerve injury. *Pharmacol Biochem Behav*, 80(1):93-108, 2005.
10. de Medinaceli, L., Freed, W.J., Wyatt, R.J. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on

- measurements made from walking tracks. *Exp Neurol*, 77(3):634-643, 1982.
11. Bain, J.R., Mackinnon, S.E., Hunter, D.A. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg*, 83(1):129-138, 1989.
 12. Bervar, M. Video analysis of standing--an alternative footprint analysis to assess functional loss following injury to the rat sciatic nerve. *J Neurosci Methods*, 102(2):109-116, 2000.
 13. Abbadie, C., Besson, J.M. c-fos expression in rat lumbar spinal cord during the development of adjuvant-induced arthritis. *Neuroscience*, 48(4):985-993, 1992.
 14. Hathaway, C.B., Hu, J.W., Bereiter, D.A. Distribution of Fos-like immunoreactivity in the caudal brainstem of the rat following noxious chemical stimulation of the temporomandibular joint. *J Comp Neurol*, 356(3):444-456, 1995.
 15. Greene, L.A., Shooter, E.M. The nerve growth factor: biochemistry, synthesis, and mechanism of action. *Annu Rev Neurosci*, 3: 353-402, 1980.
 16. Thoenen, H., Barde, Y.A. Physiology of nerve growth factor. *Physiol Rev*, 60(4):1284-1335, 1980.
 17. Barde, Y.A., Edgar, D., Thoenen, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*, 1(5):549-553, 1982.
 18. Leibrock, J., Lottspeich, F., Hohn, A., Hofer, M., Hengerer, B., Masiakowski, P., Thoenen, H., Barde, Y.A. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, 341(6238):149-152, 1989.
 19. Black, I.B. Trophic regulation of synaptic plasticity. *J Neurobiol*, 41(1):108-118, 1999.
 20. Bothwell, M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci*, 18: 223-253, 1995.
 21. McAllister, A.K., Katz, L.C., Lo, D.C. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 22: 295-318, 1999.
 22. De Koning, P., Brakkee, J.H., Gispen, W.H. Methods for producing a reproducible crush in the sciatic and tibial nerve of the rat and rapid and precise testing of return of sensory function. Beneficial effects of melanocortins. *J Neurol*, 74(2-3):237-246, 1986.
 23. 이현민. 전침자극과 경피신경전기자극이 흰쥐 좌골신경 압좌손상 후 척수내 c-fos발현과 기능회복에 미치는 영향. 대구대학교, 2005.
 24. Varejao, A.S., Meek, M.F., Ferreira, A.J., Patricio, J.A., Cabrita, A.M. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods*, 108(1):1-9, 2001.
 25. Wong, R.A., Jette, D.U. Changes in sympathetic tone associated with different forms of transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. *Phys Ther*, 64(4):478-482, 1984.
 26. Picaza, J.A., Cannon, B.W., Hunter, S.E., Boyd, A.S., Guma, J., Maurer, D. Pain suppression by peripheral nerve stimulation. Part I. Observations with transcutaneous stimuli. *Surg Neurol*, 4(1):105-114, 1975.
 27. Rieb, L., Pomeranz, B. Alterations in electrical pain thresholds by use of acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation in pain-free subjects. *Phys Ther*, 72(9):658-667, 1992.
 28. 이충휘. 경피적 전기신경자극이 동통 역치에 미치는 영향. 연세대학교 대학원, 1982.
 29. Melzack R., Wall, P.D. Pain mechanism: a new theory. *Science*, 150(699):971-979, 1965.
 30. 엄재연. 鍼과 電鍼을 이용한 經穴의 左右에 대한 效果 比較研究. 원광대학교 대학원, 2003.
 31. Coderre, T.J., Katz, J., Vaccarino, A.L., Melzack, R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52(3):259-285, 1993.
 32. Hunt, S.P., Pini, A., Evan, G. Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature*, 328(6131):632-634, 1987.
 33. Bullitt, E. Expression of c-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. *J Comp Neurol*, 296(4):517-530, 1990.
 34. Harris, J.A. Using c-fos as a neural marker of pain. *Brain Res Bull*, 45(1):1-8, 1998.
 35. Bao, J., Reier, P.J., Munson, J.B. Enhancement of c-fos expression in neurons of the rat spinal cord after partial denervation: evidence for functional plasticity. *Exp Neurol*, 122(2):189-195, 1993.
 36. Jęftinija, S., Urban, L. Repetitive stimulation induced potentiation of excitatory transmission in the rat dorsal horn: an in vitro study. *J Neurophysiol*, 71(1):216-228, 1994.
 37. Follasa, P., Gale, K., Mocchetti, I. Regional and temporal pattern of expression of nerve growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA in rat brain following electroconvulsive shock. *Exp Neurol*, 127(1):37-44, 1994.
 38. Koshinaga, M., Sanon, H.R., Whittemore, S.R. Altered acidic and basic fibroblast growth factor expression following spinal cord injury. *Exp Neurol*, 120(1):32-48, 1993.
 39. 김계엽, 김태열, 김경윤. 관절염 모델에서 침형 경피신경자극의 효과. *동신대학교*, 13: 251-264, 2003.
 40. Kim, D.S., Lee, S.J., Cho, H.J. Differential usage of multiple

brain-derived neurotrophic factor promoter in rat dorsal root ganglia following peripheral nerve injuries and

inflammation. *Brain Res Mol Brain Res*, 92(1-2):167-171, 2001.