

Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)의 통증관련물질-유도 근 수축반응의 억제와 은침점 저주파 전기자극의 VIP 증가

최 영 덕¹⁾, 김 중 환²⁾

대원과학대학 물리치료과¹⁾

대원과학대학 물리치료과 외래교수²⁾

Inhibition of pain substance-induced contraction of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and Increment of VIP of silver spike point low frequency electrical Stimulation

Young Deog Choi¹⁾, Junghwan Kim²⁾

Dept of Physical Therapy, Daewon Science College¹⁾

Dept of Physical Therapy, Daewon Science College²⁾

Abstract

The aim of this study was to demonstrate the effects of silver spike point (SSP) low frequency electrical stimulation on plasma vasoactive intestinal polypeptide (VIP) activities measured by radioimmunoassay from volunteer and the effects of VIP on pain substance-induced contraction investigated by isometric tension method in animal.

The current of 3 Hz continue type, but not 100 Hz continue type, of SSP low frequency electrical stimulation significantly increased in plasma VIP from normal volunteer.

The pain substance, such as norepinephrine, serotonin, and prostaglandin F_{2a}, increased vascular smooth muscle contraction, respectively. These responses were inhibited by VIP applied cumulatively (1 nM - 1 μM), but not serotonin-induced contraction. In addition,

serotonin, and prostaglandin F_{2a} induced uterine smooth muscle contraction from rat. However, these responses were inhibited by VIP (1 μM), only serotonin-induced contraction.

These results suggest that the VIP regulates pain substance in part and that the SSP low frequency electrical stimulation, specifically current of 3 Hz continue type, significantly increases plasma VIP from volunteer.

I. 서 론

혈관활성장관펩타이드(vasoactive intestinal polypeptide, 이하 VIP)는 Said와 Mutt가 1970년에 돼지의 십이지장에서 처음으로 분리해낸 단백질로서 28개 아미노산 잔기로 구성된 분자량 3326의 polypeptide로서 구조가 pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP)와 매우 유사한 형태를 띠고 있으며, 위장관 벽에 존재하는 신경, 말초신경 그리고 중추신경의 축삭이나 세포체에 존재한다고 알려져 있다(Domschke 등, 1978; Goyal 등, 1980; Klimaschewski, 1997). VIP라는 이름은 위장관 근수축의 이완효과가 장시간 지속되는 것으로부터 유래되었다(Said 와 Mutt, 1970a, 1970b).

물리치료 영역에서 통증을 경감시키기 위한 목적으로 사용되는 치료방법으로 경피신경 전기자극(transcutaneous electrical nerve stimulation, 이하 TENS)이나 맛사지, 침(acupuncture), 도수교정, 온열자극 또는 저주파 침요법(electroacupuncture) 등이 널리 사용되고 있다. 특히, TENS는 1967년 Wall 과 Sweet에 의해 통증치료에 처음 사용한 이래 관문조절설로 통증억제 효과를 확립하게 되었다(Wall 과 Sweet, 1967; Melzack 와 Wall, 1988). 그런데 이러한 TENS가 plasma VIP를 증가시켰다는 보고(Kaada 등, 1984; Bjorna 와 Kaada, 1987)와 TENS의 하부식도괄약근의 이완과 Oddi 괄약근의 압을 감소시키는데 VIP가 관여한다(Guelrud 등, 1991)는 주장이 보고되고 있다. 또한 침(acupuncture)의 진통효과로 β-endorphin과 함께 plasma VIP의 생성이 증가한다는 결과들이 보고되고 있다(Woie 등, 1986; Dawidson 등, 1998; Petti 등, 1998).

그러나 한방 물리치료의 이론에 근간을 이루면서 침과 동일한 진통효과 등을 나타내는 치료법인 은침점 저주파 전기자극(silver spike point, SSP, low frequency electrical stimulation)에 대한 VIP의 변화에 대한 연구는 매우 미비한 상태에 있다. 더욱이 저빈도 주파수와 고빈도 주파수에 대한 VIP의 증감효과에 대한 비교연구는 거의 이루어지지 않고 있다.

따라서 본 연구는 인체의 경혈에 적용한 은침점 저주파 전기자극이 VIP의 증감에 미치는 변화를 살펴보았다. 특히 3 Hz의 저빈도 주파수와 일반 전기자극 치료에 많이 이용하는 100 Hz의 고

빈도 주파수에 대한 변화의 차이를 살펴봄으로서 실제 물리치료 임상에 도움이 되고자 하였다. 또한 norepinephrine(이하 NE) 과 5-hydroxytryptamine(serotonin, 이하 5-HT), prostaglandin F2a (이하 PGF2a)와 같이 교감신경 전달물질이나 통증과 연관성이 있는 도파민성 신경전달물질, cyclooxygenase 경로의 활성화로 생산되는 프로스타글란딘류와 같은 각 효현제(agonist)로 유발되는 혈관평활근과 자궁의 수축반응에 대한 VIP의 억제효과 유무를 In vitro의 방법으로 알아봄으로서 인체 연구의 결과에 대한 상관성과 신뢰정도를 살펴보고자 하였다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

1) 실험동물

NE와 PGF2a 그리고 5-HT에 대한 VIP의 억제효과를 알아보기 위해 170 - 190g의 웅성 랫드 30수, 자성 랫드 10수를 사용하였다(대한바이오링크, 충북음성소재). 7 주령의 웅성과 자성 랫드를 사육장에 분리하여 12시간의 명암주기로 사육하였다. 입하 후 첫 1 주일은 환경적응 기간으로 하였다. 물과 사료(실험동물전용사료, 대한바이오링크)는 충분히 공급하였으며, 사육장의 온도는 autotemperature system(허리케인0300, 천우이엔씨)을 이용하여 $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 를 유지하였다. 그리고 본 실험에 각각 7 - 9 마리씩 배정하여 결과를 확인하였다.

2) 피 연구자와 연구환경

본 연구는 나이 20 - 27세, 체중 54 ± 6.2 kg, 신장 162 ± 4.1 cm (Mean \pm SEM)인 건강에 이상이 없는 자원자 여성 10 명을 무작위로 선발하여 본 실험에 임하였다. 본 연구에 들어가기에 앞서 생리기간에 해당되는 피 연구자는 대상에서 제외시켰다. 연구에 대한 내용은 피 연구자에게 일절 언급하지 않은 상태에서 실시하였다. 연구실 환경은 $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하였다. 생체기전의 오차를 줄이고자 24 시간동안 합숙통제 하에 동일한 제한 식이, 제한 음료, 동일한 숙식과 연구환경을 제공하였다.

2. 연구 방법

1) 근 수축 실험

본 실험에서 각 효현제에 대한 VIP의 억제효과를 살펴보기 위해 In Vitro 실험을 실시하였다. 랫드는 후두부를 강타하여 실신시킨 뒤 경동맥을 절개하여 혈액을 충분히 방혈 시키고 흉대동맥(thoracic artery)과 자궁(uterus) 조직을 적출하였다. 적출한 조직은 생리적 식염수(physiological

salt solution, PSS)로 옮긴 후 실체현미경(Zoomstereomicroscope, SZ-ST, Olympus)하에서 결합 조직과 지방을 조심스럽게 제거하였다. 혈관조직은 폭 3mm의 링을 만들고 내피세포를 조심스럽게 제거하였다. 자궁조직은 혈관이 풍부한 부위를 기점으로 자궁각까지 절개 후 핀으로 고정시켜 종주근(longitudinal muscle)을 분리하여 본 실험에 사용하였다. 준비된 근 절편은 윤상근 방향으로 폭 2mm, 길이 10mm가 되도록 절단하여 한쪽 끝을 근육 고정기에 다른 한쪽 끝은 장력변환기(Force Displacement Transducer, FT 03, Grass, USA)에 연결하였다. 조직은 표본조(organ bath, 7ml)로 옮겨 생리현상기록기(Physiograph, 7WC, Grass, USA)로 기록하였다. 근 표본은 10 mN의 정지장력(resting tension)을 걸고 약 20분간 안정시킨 후 고농도 KCl과 생리적 식염수의 처치를 3회 이상 반복하여 고농도 KCl에 대한 반응이 일정하게 나타난 것을 확인하고 본 실험을 시작하였다.

본 연구에 사용된 PSS의 조성은 NaCl 136.9mM, KCl 5.4mM, CaCl₂ 1.5 mM, MgCl₂ 1.0mM, NaHCO₃ 23.8mM, glucose 5.5mM, EDTA 0.01mM로 구성되었다. 또한 실험에서 사용한 70mM과 40mM의 고농도 KCl 용액은 NaCl을 동일한 mol의 KCl로 치환, 작성하여 사용하였다. 본 실험에서 사용된 모든 실험용액은 95% O₂, 5% CO₂로 포화시켜 37°C에서 pH 7.4로 조정하여(325 expanded scale research pH meter, Fisher Scientific Co., USA) 이용하였다.

2) 은침점 저주파 전기자극

본 실험은 은침점 저주파 전기자극 (Silver spike point, SSP, low frequency electrical stimulation)을 가하지 않은 대조군(control group)과 전기자극을 적용한 전기자극군의 2군으로 나누었다. 전기자극군은 다시 3 Hz의 저빈도 주파수와 100 Hz의 고빈도 주파수 전기자극의 2군으로 나누어 실시하였다.

본 연구에서 사용한 전기자극은 은침점전기자극기(Dynaroshiftor DS-3004, Asahi Denshi Co., Japan)로서 진폭에는 변화가 없으면서 쌍방향성 대칭파가 일정하게 통전되는 전류형태를 사용하였다. 전기자극의 조건은 위상기간(phase duration)을 190 μsec, 도자의 흡착력(vacuum)을 강도 3으로 15분 동안 통전을 실시하였다. 연구 진행시간은 오전(09 - 12시)과 오후(13 - 18시)로 나누어 총 2회의 60분 전기자극을 적용하였다. 각 군에 해당하는 10 명의 자원자는 모두 동일인이며, 연구조작은 6 일 간격으로 총 2회를 실시하여 결과를 통계처리 하였다.

전기자극 부위는 인체의 경혈을 선택하였으며 다음과 같다. 임맥의 중극(CV-3)과 관원(CV-4), 족소음신경의 대혈(Ki-12), 족태음비경의 삼음교(SP-6), 그리고 족궤음간경의 태충(LR-3)의 경혈에 각각 동일한 코드에서 나오는 2개의 도자 8개를 바로누운자세에서 15분간 적용하였다. 이어서, 족태양방광경의 지실(BL-52)과 대장유(BL-25), 방광유(BL-28) 그리고 차료(BL-32)의 경혈을 엮드려 누운자세에서 15분 적용으로 1회의 전기자극 시간은 총 30분을 실시하였다(양, 1994; 민,

1995). 모든 조작은 피 연구자가 바로누운자세(supine position)에서 실시하였으며 연구에 들어가기에 앞서 30 - 60분 정도 바로누운자세에서 안정을 취하도록 하였다. 또한 이러한 은침점 저주파 전기자극은 근육의 가시수축이 일어나지 않는 범위에서 피 연구자가 참을 수 있는 정도의 따끔거리는 역치(threshold)까지 전류강도(10 - 25mA)를 높여 본 연구를 진행하였다.

3) 혈액채취와 분석

혈액채취는 전기자극을 적용한 바로누운자세를 유지하여 주와정맥(cubital vein)에서 약 5mL의 혈액을 취하였다. 특히 VIP의 반감기를 고려하여 전기자극 후 1분 이내에 혈액을 채취하였다(Domschke 등, 1978). 채취한 혈액은 VIP 전용튜브에 넣어 측정 시 까지 냉장보관 하였다. VIP의 측정은 radioimmunoassay kit(Bio Rad, USA)를 이용하였으며, 검사는 이원임상검사센터(인천 소재)에 의뢰하여 결과를 얻었다.

4) 사용 시약

본 연구에 사용된 시약은 다음과 같다. VIP와 PGF2 α , 5-HT, NE, verapamil, indomethacin, MgCl $_2$, ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA), NaHCO $_3$, D-(+)-Glucose는 Sigma Chemical Co.에서 구입하였다. NaCl은 Quantum Biotechnologies(USA)에서 구입하였으며, KCl과 CaCl $_2$ 는 Shimakyu's Pure Chemicals(Japan)에서 구입하였다.

5) 자료 처리

본 연구의 통계처리는 SAS software version 6.12를 사용하였으며, *Student's t-test*를 이용하여 $p < 0.05$ 일 때 유의한 차가 있는 것으로 보았다. 연구 성적은 mean \pm SEM으로 나타내었다.

III. 결 과

1. 동물실험

1) 혈관에서 NE와 PGF2 α , 5-HT에 대한 근 수축반응의 VIP 억제효과

혈관조직에 대한 NE, 5-HT, PGF2 α 에 대한 농도의존적 근 수축 반응을 알아보기 위해 각각 100 pM - 100 μ M을 적용하였다. 결과 5-HT와 PGF2 α 에 비해 NE에서 그래프가 왼쪽으로 이동된 것을 알 수 있었다(Fig. 1D-a). 이것은 혈관조직에 조직에 대한 NE의 감수성(sensitivity)이 5-HT나 PGF2 α 보다 강한 것을 시사해 준다. 이러한 효현제에 의한 수축반응은 VIP 1 μ M에 의해 억제 양상이 다르게 나타났다. 5-HT 10 μ M에 의한 수축 반응에는 VIP가 거의 억제를 시키지 못한 반면에 NE 10 μ M에 의한 수축은 약 12%, 그리고 PGF2 α 10 μ M에 의한 수축은 약 27% 정

도 억제효과를 나타내었다(Fig. 1A, B, C, D-b).

2) 자궁에서 PGF2 α 와 5-HT에 대한 VIP 억제효과

랫드의 자궁조직에서 5-HT를 통해 유발되는 근 수축반응에 VIP 관여 정도를 알아보기 위해 5-HT 10 μ M 적용하여 긴장성 수축반응을 유발시킨 후 VIP 1 μ M을 적용하였다. 그 결과 VIP에 의해 5-HT로 유도된 근 수축 반응이 완전히 억제되었다(Fig. 2B, C). 그러나 PGF2 α 10 μ M로 유발된 수축반응에서 VIP는 억제효과를 나타내지 못하였다(Fig. 2A). 이상의 결과로 VIP는 자궁조직에서 cyclooxygenase 경로를 통한 반응에는 영향을 미치지 못하는 반면, dopaminergic neurotransmitter를 통한 수축반응에는 강한 억제효과를 나타낸다는 것을 알 수 있었다.

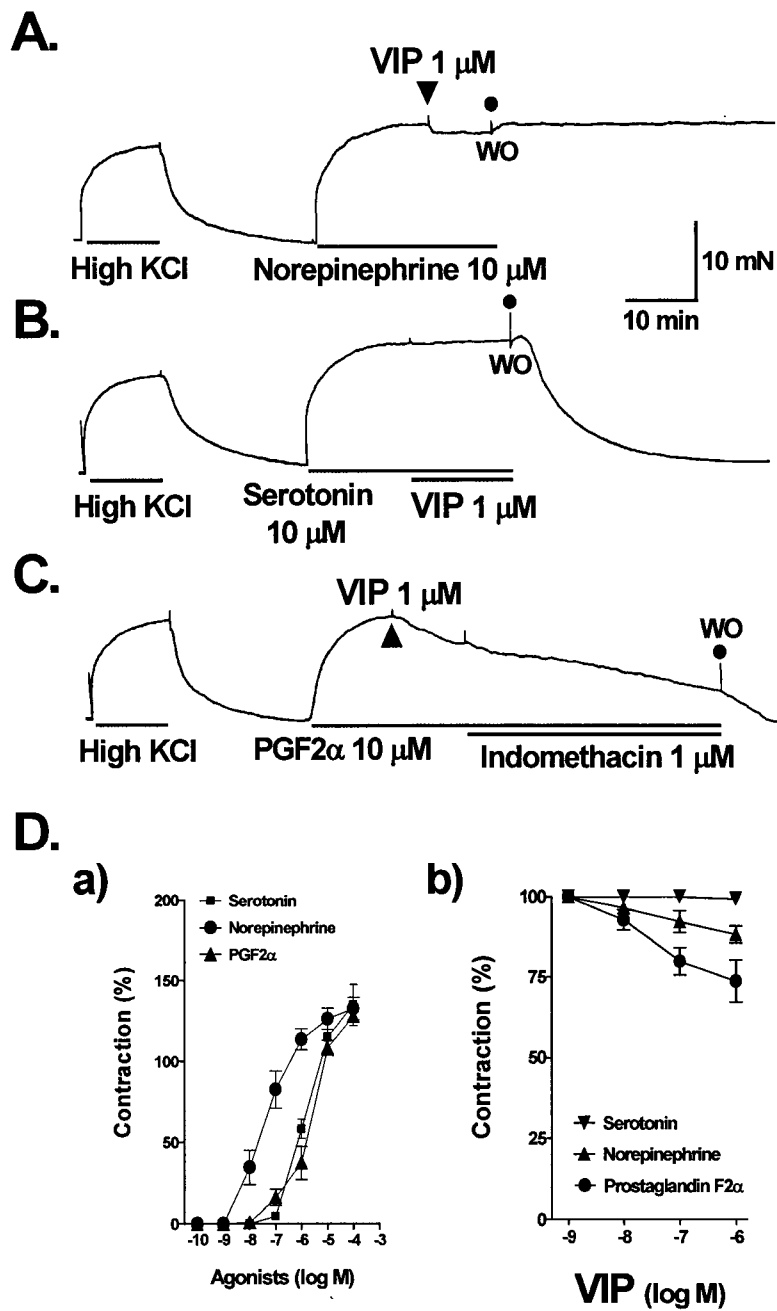


Fig. 1. Representation tracing obtained by VIP-induced relaxation (A, B, C) and dose response curve of agonists and VIP (D) in rat aorta.

VIP, vasoactive intestinal polypeptide; PGF2 α , prostaglandin F2 α ; WO, wash out. * $p < 0.05$ vs control group.

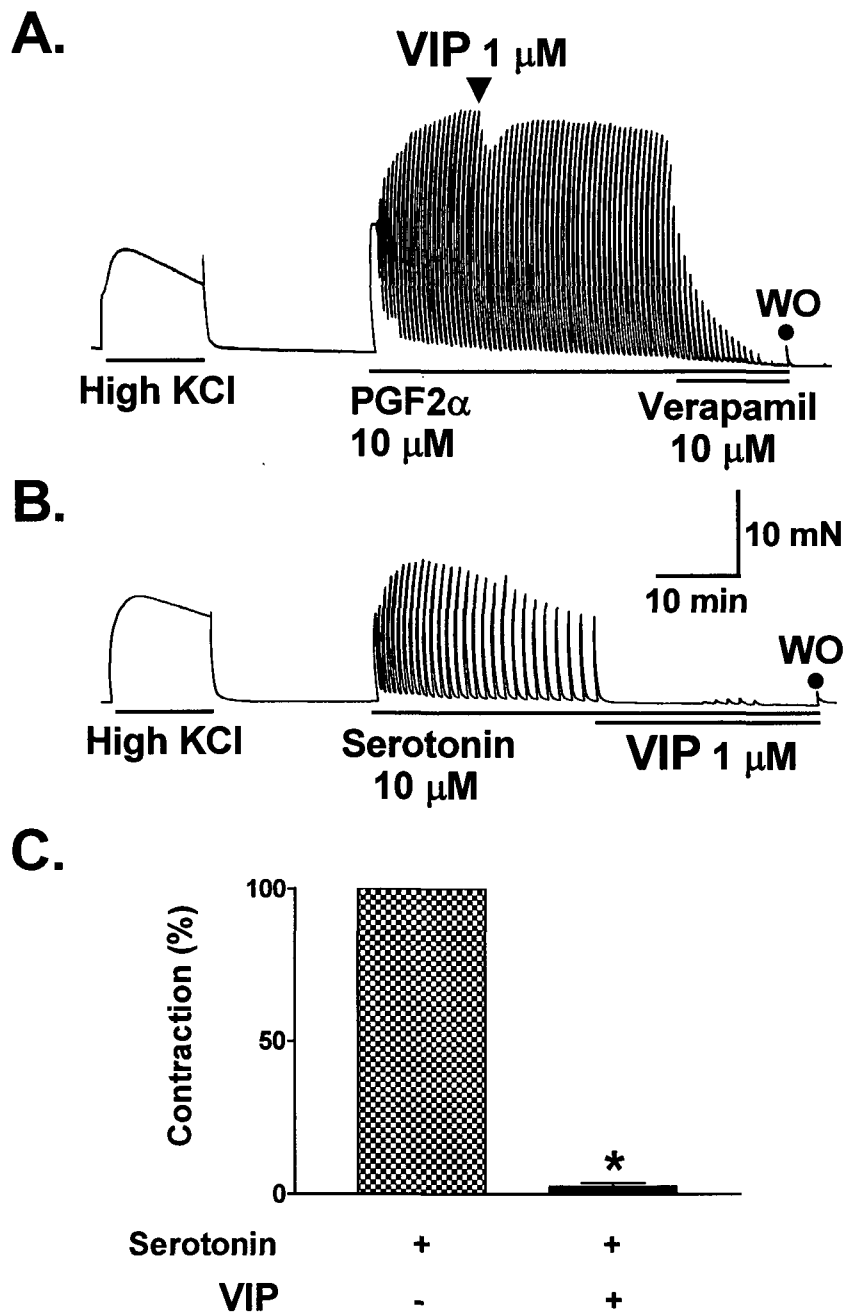


Fig. 2. Representation tracing obtained by VIP-induced relaxation (A, B) and bar graph of VIP-induced inhibition (C) in rat uterus.

VIP, vasoactive intestinal polypeptide; PGF2 α , prostaglandin F2 α ; WO, wash out. * $p < 0.05$ vs control group.

2. 은침점 저주파 전기자극에 대한 VIP 증가

은침점 저주파 전기자극에 대한 VIP의 변동은 3 Hz의 저빈도 주파수와 100 Hz의 고빈도 주파수에 대한 비교 실험을 실시하였다. 그 결과 VIP는 전기자극을 가하지 않은 대조군(8.33 ± 1.05 pg/mL)에 비하여 3 Hz의 저빈도 전기자극(14.00 ± 2.13 pg/mL)에서 유의한 증가를 보였다(Fig 3). 그러나 100 Hz의 고빈도 전기자극(8.00 ± 1.13 pg/mL)에서는 대조군에 비해 별다른 변화를 나타내지 않았다(Fig. 3).

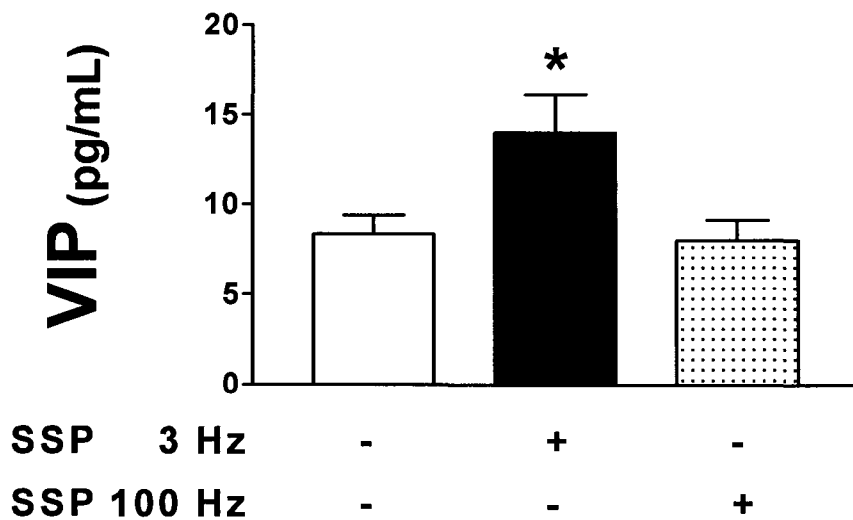


Fig. 3. Effects of silver spike point low frequency electrical stimulation on plasma VIP from volunteer.

VIP, vasoactive intestinal polypeptide; SSP, silver spike point low frequency electrical stimulation. * $p < 0.05$ vs control group.

III. 고찰

유해성 자극(noxious stimulation)에 대한 동통유발은 인체의 인지 및 보호반응이며, 조직에 따라 차이가 있지만 통증 및 스트레스에 의해 교감신경의 흥분을 야기한다. 이때 α -1-수용체 혹은

은 α -2-수용체를 통한 신경전달이 이루어진다(Dunn 등, 1999; Wu 등, 2000). 실제로 Chulak 등은 통증 유발시 분비가 증가되는 것으로 알려진 bradykinin을 이용한 In Vitro 실험에서 [³H]-noradrenaline의 유리를 증가시킨다고 하였다(Chulak 등, 1995). Gzelishvili와 Shindian은 척수신경근염의 급성기에 통증과 아울러 catecholamines의 뇨를 통한 분비가 증가하며, 이러한 뇨를 통한 증가를 신경근염의 진단에 사용할 수 있음을 보고하였다(Gzelishvili와 Shindian, 1977). 또한 PGF₂ α 나 5-HT가 동통유발, 특히 allodynia와 같은 단순한 접촉자극으로도 심한 통증을 유발하는 상태에서 중요한 물질임이 보고 되고 있다(Minami 등, 2001; kanayama 등, 2003; Muratani 등, 2003).

한편, 혈관을 비롯한 위장관 조직 등에 작용하여 강력한 이완효과를 나타내는 VIP가 허혈성 질환으로 인한 동통 감소(Bojo 등, 1993)나 허혈성 심근질환을 개선시킨다는 보고가 있다(Lucia 등, 1995; Henning 와 Sawmiller, 2001). 또한 CFLP 마우스를 사용한 실험에서 VIP를 뇌실(intracerebroventricularly)로 주입한 결과 진통효과 (analgesic effect)를 나타냈으며, 이것은 opioid 길항제인 naloxone 처치로 진통효과가 감소한 것으로 미루어 VIP는 내인성 opioids 연관성 진통 효과에 기여한다는 보고(Macsai 등, 1998)와 배근신경절에서 감각신경 전달의 조절에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Hadjipavlou 등, 1998; Dickinson 과 Fleetwood-Walker, 1999). 더욱이 본 연구의 결과에서 NE나 PGF₂ α , 5-HT에 의해서 증가된 수축양상이 VIP로 억제된 것은 이전의 결과와 일치하였으며, 교감신경 흥분억제와 동통감소와 같은 효과 등에 VIP가 관여함을 간접적으로 알 수 있었다.

인체연구의 경우, Kaada와 Torsteinb \emptyset 는 12명의 환자를 대상으로 실시한 결합조직 마사지(connective tissue massage)와 핫팩(heat pack) 적용의 결과 plasma VIP는 아무런 변화가 없었다고 하였으나, 11명의 지원자를 대상으로 실시한 경피신경자극(transcutaneous nerve stimulation, TNS, 2Hz, 45분)을 적용한 결과 plasma VIP가 대조군에 비해 30-35% 유의하게 증가하였다고 보고하였다(Kaada와 Torsteinb \emptyset , 1987). Furgala 등은 TENS가 통증경감의 치료목적으로 사용되는데 있어서 VIP의 유리를 전제하였으며, 정상인을 대상으로 6 Hz의 저빈도로 자극했을 때 위장관 근전류 활성(gastric myoelectric activity)도가 변화했다고 하였다(Furgala 등, 2001). 또한 Kaada 등은 Raynaud's disease에서 plasma VIP가 감소해 있는데 TNS 전기자극으로 사지의 가온효과(rewarming)와 함께 plasma VIP가 35% 증가했다고 보고하고 있다(Kaada 등, 1984). Bjorna 와 Kaada는 2 Hz의 TNS가 아토피성 습진(atopic eczema)과 소양증(pruritus)을 경감시키며, 이 효과에는 plasma ACTH, cortisol, plasma VIP의 증가가 관여한다고 주장하였다(Bjorna 와 Kaada, 1987). 한편 Petti 등은 여러 가지 동통성 질환을 호소하는 환자 90명을 대상으로 경혈인 족삼리와 합곡에 침(acupuncture) 자극을 적용한 결과 VIP와 β -endorphin, CD3, CD4, CD8의 수준이 증가했다고 하였다(Petti 등, 1998). Dawidson 등은 구강건조증(xerostomia) 환자에 적용한 침자극이 타액분비율(salivary flow rates)을 증가시켰으며, 타액 속에 존재하는 VIP를 증가시켰다고 하였다(Dawidson 등, 1998).

본 연구에서 인체에 적용한 continue type의 파형과 저빈도 주파수(3 Hz)의 은침점 저주파 전기자극은 plasma VIP를 유의하게 증가시키는 것을 관찰할 수 있었으며, 이전의 결과와 일치하는 양상을 나타냈다.

III. 결 론

이상의 결과로부터 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 랫드의 혈관조직에서, VIP는 교감신경성 전달물질과 cyclooxygenase 경로를 통해 유발되는 긴장성 수축반응을 억제시킨다는 것을 알 수 있었다.
2. 그러나 5-HT로 유발되는 긴장성 수축반응에는 VIP가 수축억제 작용을 나타내지 못한다.
3. 랫드의 자궁조직에서 VIP는 도파민성 신경전달물질에 의해 유발되는 수축반응은 완전히 억제시키는 반면에 cyclooxygenase 경로를 통해 유발되는 반응에는 효과가 없었다.
4. 인체에 continue type의 파형과 3 Hz의 저빈도의 주파수를 적용하였을 때 plasma VIP가 가장 많이 증가 되었다.

참 고 문 헌

민경옥. SSP요법. 현문사. 1995.

양갑삼. 침구학. 의성당. 1994.

Bjorna H and Kaada B. Successful treatment of itching and atopic eczema by transcutaneous nerve stimulation. *Acupunct. Electrother. Res.* 1987;12(2):101-112.

Bojo L, Lefebvre RA, Nellgardm P, and Cassuto J. Involvement of vasoactive intestinal polypeptide in gastric reflex relaxation. *Eur. J. Pharmacol.* 1993;236(3):443-448.

Chulak C, Couture R, and Foucart S. Modulatory effect of bradykinin on the release of noradrenaline from rat isolated atria. *Br. J. Pharmacol.* 1995;115(2):330-334.

Dawidson I, Angmar-Mansson B, Blom M, Theodorsson E, and Lundeberg T. Sensory stimulation (acupuncture) increases the release of vasoactive intestinal polypeptide in the saliva of xerostomia sufferers. *Neuropeptides.* 1998;32(6):543-548.

Dickinson T and Fleetwood-Walker SM. VIP and PACAP: very important in pain?. *Trends.*

- Pharmacol. Sci. 1999;20(8):324-329.
- Domschke S, Domschke W, Bloom SR, Mitznegg P, Mitchell SJ, Lux G, and Strunz U. Vasoactive intestinal peptide in man: pharmacokinetics, metabolic and circulatory effects. *Gut*. 1978;19(11):1049-1053.
- Dunn WR, Brock JA, and Hardy TA. Electrochemical and electrophysiological characterization of neurotransmitter release from sympathetic nerves supplying rat mesenteric arteries. *Br. J. Physiol*. 1999;128:174-180.
- Furgala A, Thor PJ, Kolasinska-Kloch W, Krygowska-Wajs A, Kopp B, and Laskiewicz J. The effect of transcutaneous nerve stimulation (TENS) on gastric electrical activity. *J. Physiol. Pharmacol*. 2001;52(4 Pt 1):603-610.
- Goyal RK, Rattan S, and Said SI. VIP as a possible neurotransmitter of non-cholinergic non-adrenergic inhibitory neurones. *Nature*. 1980;288(5789):378-380.
- Guelrud M, Rossiter A, Souney PF, Mendoza S, and Mujica V. The effect of transcutaneous nerve stimulation on sphincter of Oddi pressure in patients with biliary dyskinesia. *Am. J. Gastroenterol*. 1991;86(5):581-585.
- Gzelishvili MS and Shindian MA. Catecholamine excretion as an index of the effectiveness of treatment in radiculitis patients with a pain syndrome, in Abstract. *Zh Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 1977;77(4):499-503.
- Hadjipavlou AG, Simmons JW, Yang JP, Bi LX, Simmons DJ, and Necessary JT. Torsional injury resulting in disc degeneration in the rabbit: II. Associative changes in dorsal root ganglion and spinal cord neurotransmitter production. *J. Spinal Disord*. 1998;11(4):318-321.
- Henning RJ and Sawmiller DR. Vasoactive intestinal peptide: cardiovascular effects. *Cardiovasc. Res*. 2001;49(1):27-37.
- Kaada B, Olsen E, and Eielsen O. In search of mediators of skin vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation: III. Increase in plasma VIP in normal subjects and in Raynaud's disease. *Gen. Pharmacol*. 1984;15:107-113.
- Kaada B and TorsteinbØ O. Vasoactive intestinal polypeptides in connective tissue massage with a note on VIP in heat pack treatment. *Gen. Pharmacol*. 1987;18(4):379-84.
- Kanayama M, Hashimoto T, Shigenobu K, and Yamane S. Efficacy of serotonin receptor blocker for symptomatic lumbar disc herniation. *Clin. orthop*. 2003;411:159-165.

- Klimaschewski L. VIP - a 'very important peptide' in the sympathetic nervous system?. *Anat. Embryol.* 1997;196:269-277.
- Lucia P, Caiola S, Coppola A, Maroccia E, Belli M, Colliardo A, Borelli LG, de Martinis C, and Buongiorno A. The physio-pathological role and prognostic value of the vasoactive intestinal peptide in acute myocardial infarct. *Cardiologia.* 1995;40(8):579-584.
- Macasai M, Szabo G, and Telegdy G. Vasoactive intestinal polypeptide induces analgesia and impairs the antinociceptive effect of morphine in mice. *Neuropeptides.* 1998;32(6):557-562.
- Minami T, Bakoshi S, Nakano H, Mine O, Muratani T, Mori H, and Ito S. The effects of capsaicin cream on prostaglandin-induced allodynia. *Anesth. Analg.* 2001;93:419-423.
- Muratani T, Nishizawa M, Mabuchi T, Abe K, Shimamoto K, Minami T, and Ito S. Functional characterization of prostaglandin F₂alpha receptor in the spinal cord for tactile pain (allodynia). *J. Neurochem.* 2003;86(2):374-382.
- Petti F, Bangrazi A, Liguori A, Reale G, and Ippoliti F. Effects of acupuncture on immune response related to opioid-like peptides. *J. Tradit. Chin. Med.* in abstract. 1998;18(1):55-63.
- Said SI and Mutt V. Popyptide with broad biological activity: isolation from small intestine. *Science.* 1970;169:1217-1218.
- Said SI and Mutt V. Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from normal gut. *Nature.* 1970;225:863-864.
- Wu CL, Marsh A, and Dworkin RH. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain.* 2000;87(2):121-129.