

몰핀에 민감화된 흰쥐의 內關부위 자침이 행동과 측핵의 도파민 유리에 미치는 효과

김상호 · 류승준 · 김태현 · 강형원* · 류영수

원광대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실

Effect of Acupuncture(PC6) on Behavior, Dopamine Release in the Nucleus Accumbens in Rats Sensitized to Morphine

Sang Ho Kim, Seung Jun Lyu, Tae Heon Kim, Hyung Won Kang*, Yeoung Su Lyu

Department of Oriental Neuropsychiatry Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

Acupuncture as a therapeutic intervention is widely used for the treatment of many functional disorders such as substance abuse and mental dysfunction. Clinical trials are currently underway to determine the effectiveness of acupuncture in the treatment of drug addiction. Yet, there are still many unanswered questions about the basic mechanism of acupuncture. Studies have shown that both the psychomotor stimulant effects and rewarding properties of addictive drugs, including morphine, are sensitized by repeated drug administration and raised the possibility that both of these effects may be linked to the same or closely overlapping the mesolimbic dopamine systems. Neiguan (PC6) point on the pericardium channel which is associated with the brain and its mental function, has been used to treat mental, psychosomatic disorders and gastroenterological disorders. The present study was designed to investigate the effect of acupuncture on repeated morphine-induced changes in extracellular dopamine levels using in vivo microdialysis and to measure the effect of acupuncture on repeated morphine-induced behavioral changes. Male Sprague-Dawley rats were treated twice a day for three days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or with saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.). Acupuncture was applied at bilateral Neiguan (PC6) points for 1 min after the morphine challenge. Results showed that acupuncture at the specific acupoint PC6, but not at control points (tail and HE8) significantly decreased both dopamine release, behavior induced by a systemic morphine challenge or a single s.c. morphine injection in the morphine-repeated animals. These results suggest that reduction in sensitization may be one mechanism whereby acupuncture alleviates morphine craving in addicts. Moreover, in a more general sense these results suggest that acupuncture can be used as a therapeutic intervention for correcting reversible malfunction of the body by direction of brain pathway and thus acupuncture can contribute to the biochemical balance in the central nervous system by regulating neurotransmitters.

Key words : nucleus accumbens, striatum, morphine, dopamine, Neiguan(PC6), Acupuncture

서 론

약물남용이란 그 구성원이 속한 문화권 내에서 인정되는 의료 목적 이외 또는 일반적, 사회적 규범에 벗어나는 형태로 약물을

스스로 투여하는 행동을 말한다¹⁾. 이런 약물남용은 빈곤, 사회해체, 그리고 절망감에서 기인해서 발생하기도 하며 젊은 사회계층에서는 사회적 편견, 평가 절하된 정체감, 낮은 자아 존중감, 낮은 사회경제적 지위, 가혹한 도시환경에서 살아가는데 따른 스트레스 등에 기인한다. 약물남용의 습관성, 중독성으로 인하여 정신적, 육체적으로 사용자가 약물에 의존하게 되므로 의학적 문제뿐만 아니라 사회적 문제를 일으켜 개인, 가정, 사회, 국가, 그리고 세계를 파멸로 이끌 수 있는 공적(public enemy)이라 할 수 있다²⁾.

* 교신저자 : 강형원, 경기도 군포시 산본동1126-1 산본한방병원 신경정신과

· E-mail : dskhw@wonkwang.ac.kr, · Tel : 031-390-2762

· 접수 : 2005/05/28 · 수정 : 2005/07/01 · 채택 : 2005/08/03

약물남용의 치료 프로그램으로는 가족치료, 약물치료, 집단 치료, 재활치료, 재발예방법, 기타 치료 프로그램이 운영되고 있으나 효과에 대한 의견은 다양하며, 적절한 치료 프로그램의 선택도 어려운 실정이다. 약물남용 중 진통효과가 뛰어나며 중독성을 가진 몰핀은 강화 효과를 통하여 탐닉 현상이 생기는데, 몰핀의 금성 및 반복투여에 의한 강화 작용 및 행동적 민감화 반응에는 중뇌 변연계의 활성화가 중요하며^{3,4)}, 이 도파민 신경전달계의 신경세포와 표적세포인 축핵(nucleus accumbens) 및 선조체(striatum)가 중요한 역할을 한다^{5,6)}.

따라서 중뇌 변연계의 주요 신경 전달 물질인 도파민은 몰핀 등의 투여로 인해 선조체 및 축핵 부위에서 농도가 증가하게 되고, 보행성 활동량의 증가를 가져오게 된다. 즉, 생화학적인 측면에서 도파민의 증가는 행동학적인 측면에서의 보행성 활동량과 깊은 관련이 있으며, 이 행동적 민감화 현상은 약물 남용으로 유도된 정신병의 지표로 이용되어지고 있다^{7,8)}.

약물 남용의 치료에 이용된 鍼의 연구 논문으로 Wen⁹⁾이 電針 刺戟이 아편 중독자의 금단 증상을 완화한다고 보고하였으며, Lipton 등¹⁰⁾은 코카인 남용자들을 대상으로 耳鍼 刺戟 후 cocaine에 대한 갈망과 섭취가 줄었다는 보고하였다. Han 등¹¹⁾은 經穴의 자극이 헤로인 약물 중독 치료에 효과적이라 하였고, Wu¹²⁾는 흰쥐에서 電針의 아편 금단 증상을 억제하는 효과 및 電針의 작용 기전은 enkephaline이 매개한다고 하였다. 그리고 Yosimoto¹³⁾는 電針 刺戟이 알콜 섭취 행동의 증가를 억제하는 작용을 한다는 보고를 함으로써, 약물남용치료에 대한 효능이 많이 입증되고 있다.

이와 같이 임상에서 鍼은 약물남용치료 프로그램으로 많이 사용되고 있으며, 과학적으로도 약물 남용자의 금단 증상 치료에 대한 효과가 알려져 있지만 아직도 약물 중독에 대한 鍼의 효능 연구는 부족한 실정이다¹⁴⁾. 內關穴은 手厥陰心包經의 穴이며^{15,16)}, 寧心安神, 和胃, 鎮靜鎮痛의 효능이 있어 心痛, 心悸, 一切 內傷, 不眠 및 心急痛 등에 사용되어 약물남용으로 인한 행동적 민감화와 중추신경계에 영향을 미칠 것으로 기대된다^{17,18)}. 또한 對照穴로 사용한 三陽絡은 三陽經이 交會하는 穴로 開竅, 通絡, 鎮痛작용의 효능이 있는 것으로 알려져 있다^{15,16)}.

이에 著者는 본 실험에서 몰핀 중독 치료를 위한 鍼의 효능을 연구하기 위하여 몰핀을 반복 투여하여 행동민감화된 몰핀 중독 동물 모델을 만들고 內關 鍼 刺戟이 축핵에서의 도파민 및 그 대사물질인 DOPAC, HVA의 함량 변화, 행동 활동량 변화를 관찰하여 유의한 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험 동물

대한실험동물센터로부터 구입한 웅성 Sprague-Dawley계 흰 쥐 150~200g을 7일 정도 밤낮의 주기가 12:12 시간으로 통제된 사육실(온도는 22±3℃, 습도는 50±10%)에서 적응시킨 후 체중 250~270g정도를 사용하였고 동물은 각 cage당 3~4마리씩 두었으며, 물과 사료를 자유로이 섭취하도록 하였다.

2. 몰핀 투여 방법

몰핀 투여는 Cadoni 등¹⁹⁾의 방법을 이용하였으며 morphine hydrochloride(구주제약, 한국) 또는 생리 식염수의 용량을 증가시켜 첫째 날 10 mg/kg, 둘째 날 20 mg/kg, 셋째 날 40 mg/kg로 3일간 1일 2회씩(12시간 간격) 피하 투여 하였다. Morphine hydrochloride 또는 생리 식염수를 반복 투여한 후 14일 동안의 철회기간(withdrawal)을 두고 15일째 morphine hydrochloride를 5 mg/kg를 피하 투여하였다.

3. 실험군의 분류

실험동물은 각 군마다 11-13 마리씩 배정하여 다음과 같이 5개의 군으로 나누었다.

1) 대조군 (몰핀투여)

흰쥐에게 몰핀(첫째 날 10 mg/kg, 둘째 날 20 mg/kg, 셋째 날 40 mg/kg로 3일간 1일 2회씩 피하투여)을 반복 투여 한 다음 14일 동안의 철회 기간(withdrawal)을 두고 15일째 몰핀을 5 mg/kg로 피하 투여한 직후 취혈 자세만 취한 군.

2) 생리 식염수(Saline) 투여군 그룹

흰쥐에게 saline을 위와 같이 동일한 방법으로 투여 한 다음 15일째 몰핀을 5 mg/kg로 피하 투여한 직후 취혈 자세만 취한 군.

3) 꼬리(Tail) 刺鍼群 그룹

흰쥐에게 몰핀을 위와 같이 동일한 방법으로 투여한 다음 15일째 몰핀을 5 mg/kg로 피하 투여한 직후 非經穴 부위인 꼬리에 1분간 자침한 군.

4) 三陽絡(HE8) 刺鍼群 그룹

흰쥐에게 몰핀을 위와 같이 동일한 방법으로 투여한 다음 15일째 몰핀을 5 mg/kg로 피하 투여한 직후 經穴 부위인 三陽絡(HE8) 양측에 1분간 刺鍼한 군.

5) 內關穴(PC6) 刺鍼群 그룹

흰쥐에게 몰핀을 위와 같이 동일한 방법으로 투여한 다음 15일째 몰핀을 5 mg/kg로 피하 투여한 직후 經穴 부위인 內關(PC6) 양측에 1분간 刺鍼한 군.

4. 수술

철회 기간 11일째 실험 동물을 sodium pentobarbital (50 mg/kg, i. p.)로 마취한 후 stereotaxic frame에 고정시키고 두피를 절개하였다. Paxinos 등²⁰⁾의 rat brain atlas를 참고하여 bregma를 기준으로 각각 정해진 coordinate (nucleus accumbens shell: AP 1.7, ML 0.8, DV-6.0, nucleus accumbens core: AP 1.2, ML 1.6, DV-6.0)를 이용하여 microdialysis probe 삽입을 위한 guide cannula를 설치하였다. 수술 후 4일간의 회복기를 가진 후 microdialysis system에 연결하였다.

5. 침 자극

반복 몰핀 투여에 의한 dopamine, DOPAC, HVA 함량에 미치는 刺鍼의 효과를 알아보기 위하여 실험 동물을 각 군 마다 6-9마리를 배정하였다. 반복 몰핀 투여는 취혈 자세만 취하는 대조군(몰핀 투여만 하였음)과 몰핀의 민감화 발달 현상에 대한 대조군으로

로서 생리 식염수 투여군 (Saline) 그룹, 非경혈 부위인 꼬리(Tail) 刺鍼群 그룹과 다른 경혈 부위인 三陽絡(Sanyangluo, HE8) 자침 군 그룹, 소속 경혈 부위인 內關穴 (Neiguan, PC6) 刺鍼群 그룹으로 구분하여 몰핀 (5 mg/kg s.c.) 투여 직후 經穴 양측에 1분간 刺鍼하였다. 사용한 鍼의 직경은 0.18 mm, 길이 20 mm이며 수직으로 경혈 자리에 깊이 3 mm로 삽입하고 삽입 및 拔針시 捻轉하였다.

6. Microdialysis 방법

Guide cannula를 통하여 미세투석법을 위한 microdialysis probe (CMA/11, cuprophane dialysis membrane, 6000 Dalton, 2 mm length)를 삽입한 후, 인공 뇌 척수액 (artificial CSF)을 1.5 μ l/min의 유속 (CMA/100 Microinjection pump)으로 probe에 관류하였다. 인공 뇌 척수액은 NaCl (150mM), KCl (3.0 mM), CaCl₂ (1.4 mM), MgCl₂ (0.8 mM)을 10 mM phosphate buffer (pH 7.1)에 용해하여 사용하였다. Microdialysis probe의 probe recovery는 사용 전 인공 뇌척수액에 용해한 dopamine, DOPAC, HVA 표준액에서 투석을 통하여 구하여 미세투석액의 절대 농도치를 구하였다. Bowl cage 속에서 흰쥐가 자유로이 움직이는 상태에서 microdialysis system을 통해 3시간 동안 20분 (유속 1.5 μ l/min) 간격으로 세포외액을 취하고 연속 3개의 microdialysate의 dopamine, DOPAC, HVA 농도가 10%이내가 되었을 때 3개의 평균값을 baseline으로 하였으며 HPLC (high performance liquid chromatography)를 이용하여 분석하였다.

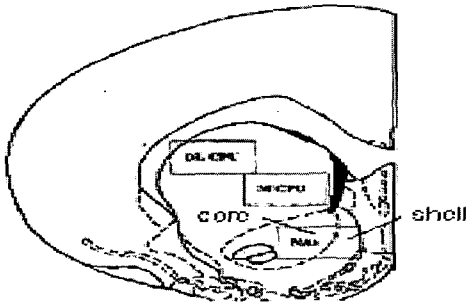


Fig. 1. Schematic representation of nucleus accumbens shell and core

7. HPLC를 이용한 microdialysate 정량 (Dopamine, DOPAC, HVA)

이동상의 조성은 75 mM sodium phosphate monobasic, 1.7 mM sodium octane sulfonate 25 μ M EDTA, 0.714 mM triethylamine and 10% acetonitrile, pH 3.0으로 하였으며 mobile phase는 Sykam 7121 pump를 이용하여 1.0 ml/min의 유속으로 흘렸다. HPLC 조건은 column : (HR-80, 80×4.6 mm, 3 μ m partical size ; ESA), coulometric detector (ESA, Coulochem II, Model 5200A with analytical cell, Model 5014B, Guard cell Model 5020). guard cell : 400 mV, screen electrode : -100 mV, detection electrode : 320 mV으로 하였다.

8. 행동(behavior) 측정 방법

Microdialysis 실험동안 몰핀 투여 후의 비 상동성 활동량 (non-stereotyped activity)과 상동성 활동량(stereotyped activity)

을 2시간 동안 측정하였다. 3일 동안 1일 2회 반복 투여하여 약물 중독에서 발달 (development) 단계를 거친 동물은 14일 동안의 철회(withdrawl)기간을 두고 15일째 발현(challenge)단계에서 몰핀 (5 mg/kg s.c.)를 재 투여하여 행동적 민감화에 대한 활동량을 측정하였다. 실험 동물의 움직임은 설치된 비디오카메라 (video camera)를 사용하여 측정하였고 행동의 범주는 다음과 같이 구분된다.

1) 비 상동성 활동량(non-stereotyped activity)

전방보행(forward locomtion), 몸단장하기(grooming), 몸세우기(rearing), 고개 들기.

2) 상동성 활동량(stereotyped activity)

깨물기(gnawing), 핥기(licking), 코로 냄새 맡기(sniffing).

9. 조직 검사

Microdialysis 실험이 끝난 후 microdialysis probe의 위치가 nucleus accumbens(shell과 core)에 있는지 확인하기 위해 조직 검사를 하였다. Sodium pentobarbital (80 mg/kg, i.p.)를 주사하여 마취한 뒤 흉곽을 열어 descending aorta를 결찰하고 심첨부위를 전자하여 saline 및 formalin/glucose용액을 관류하였다. 두 개골로부터 뇌를 분리하여 formalin/glucose 용액에 저장한 후 vibratome을 이용하여 뇌절편을 만들어 cresyl violet 염색을 하였다. Paxinos 와 Watson의 atlas에서 주어진 coordinate를 참고하여 probe의 위치를 확인하고 원하는 위치에서 벗어난 sample의 결과는 제외하였다.

10. 통계 처리

신경 화학적 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화의 실험 결과에 대한 통계분석은 반복 변량 분석법 (repeated ANOVA)으로 분석하였으며, 사후 검증은 Tukey test를 통해 검증하였고, 또한 행동 실험 결과는 반복 변량 분석법 (repeated ANOVA)으로 분석하였으며, 사후 검증은 Tukey test를 통해 검증하였다. 각 P 값이 0.05 이하인 경우에 유의한 차이가 있는 것으로 인정하였다.

결 과

1. 반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell 부위의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

1) dopamine 함량 변화에 미치는 鍼의 효과

반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell에서의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 미치는 鍼의 효과를 알아보기 위하여 실험 동물을 3일간 1일 2회씩 morphine hydrochloride (첫째날 10 mg/kg, 둘째날 20 mg/kg, 셋째날 40 mg/kg, s.c.)를 투여하였으며, 몰핀의 민감화 발달을 확인하기 위하여 생리 식염수 투여군(Saline, 1 cc/kg, s.c.)그룹을 두어 동일한 방법으로 생리 식염수를 투여하였다. 몰핀 또는 생리 식염수의 반복 투여 후 14일 동안의 철회기간을 두어 약물 강화 효과를 유도하였으며 15일째 되는 날에 몰핀 (5 mg/kg, s.c.) 투여하였을 때 nucleus accumbens shell에서 dopamine 함량 변화는 생리 식염수 투여

군 (Saline) 그룹에서 기저 농도(5.59±0.49 nM)에 비해 최고 242.00±3.15%까지 증가하였고, 대조(반복 물핀 투여)군은 기저 농도(5.76±0.41 nM)에 비해 최고 217.50±9.22%까지 증가하였다. 생리 식염수 투여군 그룹이 물핀 투여 직후 80분경에서 235.67±9.37%로써, 대조군의 217.50±9.22%에 비해 유의하게 증가하였다. 꼬리(Tail) 자침군 그룹 및 三陽絡 자침군 그룹은 각각 기저 농도(5.57±0.43 nM)에 비해 최고 211.14±15.36%와 237.96±29.53%까지 증가하여 대조군과 거의 같은 크기의 dopamine 상승을 보였고, 內關穴 자침군 그룹은 최고 158.00±15.43%까지 증가하여 사후 검증(Tukey test)결과 대조군 및 꼬리(Tail) 자침군 그룹, 三陽絡 자침군 그룹에 비하여 內關穴 자침군 그룹에서 dopamine 유리가 유의하게 억제됨을 확인하였다 (p<0.05) (Table 1, Fig. 2).

Table 1. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular dopamine levels in the NAC shell

Group	control	Neiguan	Tail	Saline	Sanyangluo
Baseline	100 (5.76±0.41)	100 (5.23±1.43)	100 (5.57±0.43)	100 (5.59±0.49)	100 (3.72±0.8)
20	139.50±5.52 (8.03±0.62)	106.40±5.05* (5.63±1.64)	140.00±5.18 (7.86±0.75)	130.33±2.35 (7.18±0.63)	159.16±33.68 (1.59±0.33)
40	183.33±3.26 (10.62±0.87)	136.00±3.45* (7.10±1.93)	179.14±5.91 (9.92±0.67)	185.67±9.07 (9.92±1.01)	237.96±29.53 (2.38±0.29)
60	212.17±3.42 (12.25±0.97)	158.00±15.51* (8.09±2.11)	201.86±6.34 (11.22±0.89)	220.17±2.76 (12.11±1.14)	228.16±40.21 (2.28±0.4)
80	217.50±9.22# (12.62±1.30)	144.40±15.43* (7.78±2.40)	211.14±15.36 (11.75±1.28)	235.67±9.37 (13.36±1.10)	203.64±14.38 (2.03±0.14)
100	204.50±6.24# (11.89±1.24)	151.60±10.56* (6.71±1.20)	211.00±13.31 (11.78±1.32)	242.00±3.15 (13.39±1.31)	191.86±32.45 (1.92±0.32)
120	200.67±6.58 (11.59±1.04)	142.20±11.59* (6.96±1.31)	199.86±8.47 (11.15±1.03)	224.33±7.84 (12.16±1.11)	157.88±30.11 (1.57±0.3)
140	185.17±12.00 (10.79±1.04)	139.40±13.14* (7.94±2.11)	185.29±12.61 (11.63±0.87)	211.00±5.37 (11.63±0.87)	153.56±25.99 (1.53±0.26)
160	171.50±8.99 (10.05±1.23)	122.20±6.59* (6.11±1.28)	165.43±10.91 (9.16±0.94)	187.00±7.72 (10.21±0.86)	123.20±28.22 (1.23±0.28)
180	135.17±4.88 (7.80±0.67)	101.60±2.80 (5.19±1.26)	130.71±7.03 (7.29±0.72)	144.83±7.99 (7.57±0.70)	109.62±26.61 (0.09±0.26)

The concentration (nM) of extracellular dopamine in the nucleus accumbens shell of rats, which was collected three times before morphine challenge (baseline) and nine times after morphine challenge at 20-min intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means ± SEM of the amount of dopamine in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are dopamine concentrations. * : Statistically significant as compared with Control group (*: P < 0.05) + : Statistically significant as compared with Tail group (+: P < 0.05) # : Statistically significant as compared with Saline group (#: P < 0.05)

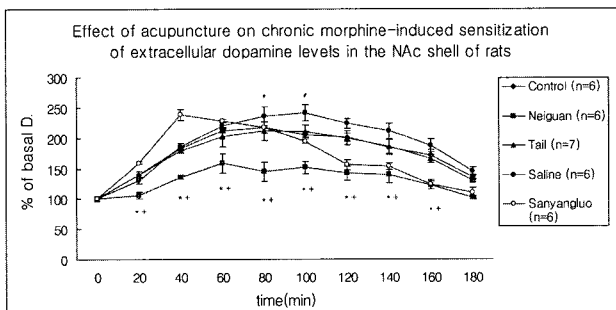


Fig. 2. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular dopamine level. Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with 5 mg/kg (s.c.) of morphine hydrochloride. Acupuncture was given at bilateral PC6 (Neiguan, n=6) point for 1 min after injection of morphine hydrochloride (Control, n=6). Tail (Tail, n=7) and TE8 (Sanyangluo, n=6) were used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of dopamine in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. *, P<0.05 as compared with the corresponding data of Control group. +, P<0.05 as compared with the corresponding data of Tail group. #, P<0.05 as compared with the corresponding data of Saline group.

2) DOPAC 함량 변화에 대한 침의 효과

반복 물핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell에서 DOPAC 함량 변화는 생리 식염수 투여군 그룹에서 기저 농도(1174.86±217.98 nM)에 비해 119.91±2.30% 증가하였고, 대조(반복 물핀 투여)군에서는 기저 농도(1379.59±394.57 nM)에 비해 119.31± 7.52% 증가하였다. 꼬리(Tail) 자침군 그룹 및 三陽絡 자침군 그룹은 기저 농도(1537.72±419.08 nM)에 비해 각각 114.67±6.63% 및 127.3±7.76%까지 증가하여 대조군과 거의 같은 크기의 DOPAC 상승을 보였다. 內關穴 자침군 그룹은 114.55±7.11% 증가하여 대조군에 비하여 DOPAC 함량의 유의한 차이가 없었다(Table 2, Fig. 3).

Table 2. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular DOPAC levels in the NAC shell

Group	control	Neiguan	Tail	Saline	Sanyangluo
Baseline	100 (1379.59 ±394.57)	100 (1371.11 ±267.73)	100 (1537.72 ±419.08)	100 (1174.86 ±217.98)	100 (1901.61 ±194.68)
20	107.10±9.09 (1438.77 ±380.15)	98.25±2.48 (1345.91 ±263.76)	100.49±1.91 (1519.24 ±390.81)	101.19±3.26 (1204.39 ±252.66)	106.46±6.08 (1459.54 ±93.28)
40	111.31±6.15 (1523.53 ±444.24)	101.40±2.40 (1412.21 ±308.99)	105.36±2.69 (1644.92 ±469.10)	107.19±1.59 (1257.84 ±231.42)	114.45±6.20 (1569.18 ±84.98)
60	115.40±10.16 (1476.88 ±318.69)	106.21±3.09 (1449.68 ±279.40)	107.37±3.10 (1670.04 ±470.69)	111.38±1.86 (1310.01 ±244.62)	127.3±7.76 (1745.20 ±106.42)
80	116.17±11.07 (1507.01 ±359.07)	114.54±7.15 (1551.55 ±290.32)	112.01±2.17 (1752.33 ±511.49)	115.14±2.10 (1356.44 ±257.79)	102.3±2.27 (1401.87 ±31.31)
100	119.31±7.52 (1589.14 ±421.96)	114.54±7.11 (1549.08 ±289.41)	114.67±6.63 (1857.49 ±603.83)	119.91±2.30 (1423.83 ±290.90)	122.6±6.93 (1680.39 ±95.08)
120	115.26±10.34 (1472.58 ±313.99)	109.12±8.11 (1477.66 ±299.58)	113.52±3.74 (1739.84 ±475.41)	118.97±3.62 (1415.06 ±294.96)	122.1±8.10 (1674.60 ±111.12)
140	114.19±2.77 (1560.37 ±429.37)	108.20±5.96 (1464.97 ±279.26)	108.96±3.94 (1661.32 ±449.80)	116.43±3.84 (1365.08 ±247.96)	121.7±8.14 (1668.19 ±111.72)
160	106.93±7.70 (1387.21 ±284.44)	108.00±5.79 (1465.94 ±287.50)	102.10±7.79 (1429.34 ±262.10)	113.03±2.28 (1325.40 ±245.20)	115.4±9.88 (1581.85 ±135.44)
180	106.52±3.59 (1468.25 ±438.44)	107.28±4.18 (1453.07 ±273.37)	100.34±10.32 (1364.86 ±220.86)	104.06±4.72 (1188.13 ±161.95)	114.56±7.52 (1570.38 ±103.14)

The concentration (nM) of extracellular DOPAC in the nucleus accumbens shell of rats, which was collected three times before morphine challenge (baseline) and nine times after morphine challenge at 20-min intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means ± SEM of the amount of DOPAC in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are DOPAC concentrations.

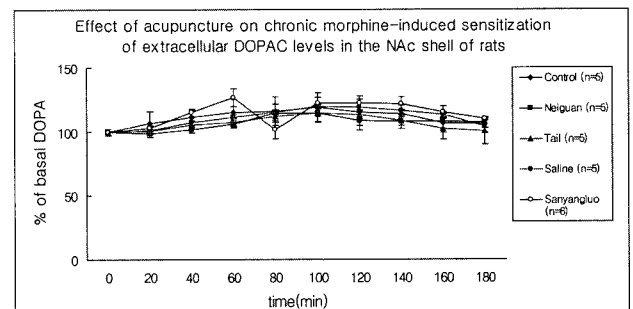


Fig. 3. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular DOPAC level. Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with 5 mg/kg (s.c.) of morphine hydrochloride. Acupuncture was given at bilateral PC6 (Neiguan, n=6) point for 1 min after injection of morphine hydrochloride (Control, n=6). Tail (Tail, n=6) and TE8 (Sanyangluo, n=6) were used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of DOPAC in each sample expressed as the percent of the basal values.

3) HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell에서 HVA 함량 변화는 생리 식염수 투여군 그룹에서 기저 농도 (1726.19±320.76 nM)에 비해 최고 127.88±6.08% 증가하였고, 대조군에서는 기저 농도(2539.29±502.42 nM)에 비해 128.74±6.16% 증가하였다. 꼬리(Tail) 자침군 그룹 및 三陽絡 자침군은 기저 농도 (1678.91±522.14 nM)에 비해 각각 128.10±3.54%와 113.0±8.70% 증가하여 대조군과 거의 같은 크기의 HVA 상승을 보였다. 內關穴 자침군은 118.47±4.33% 증가하여 대조군에 비하여 HVA 함량의 유의한 차이가 없었다 (Table 3, Fig. 4).

Table 3. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular HVA levels in the NAC shell

Group	control	Neiguan	Tail	Saline	Sanyangluo
Baseline	100 (2539.29 ±502.42)	100 (1576.00 ±267.39)	100 (1678.91 ±522.14)	100 (1726.19 ±320.76)	100 (1688.70 ±139.96)
20	99.06±2.74 (2521.10 ±516.53)	90.41±5.25 (1466.90 ±191.68)	97.52±5.42 (1625.39 ±508.73)	95.47±2.57 (1668.87 ±341.74)	92.5±3.61 (1868.11 ±73.07)
40	106.72±5.14 (2740.00 ±598.17)	102.05±3.24 (1687.20 ±319.96)	111.34±4.52 (1867.19 ±592.52)	106.77±5.25 (1836.60 ±347.23)	99.63±11.04 (2011.91 ±222.93)
60	115.30±2.79 (2919.90 ±580.73)	107.93±3.69 (1776.80 ±345.41)	119.94±5.49 (2045.88 ±691.61)	114.73±6.28 (1960.46 ±359.34)	108.03±10.4 (2256.50 ±166.79)
Collection time after challenge with 5mg/kg morphine (min)					
80	123.96±5.24 (3167.20 ±676.03)	112.15±4.79 (1888.10 ±351.02)	125.24±5.14 (2103.90 ±672.70)	122.42±5.94 (2081.25 ±359.92)	106.75±7.03 (2170.34 ±130.41)
100	126.70±5.68 (3283.10 ±757.86)	117.84±5.21 (1959.80 ±350.92)	125.94±6.45 (2032.92 ±560.75)	126.41±4.84 (2155.17 ±372.57)	107.10±9.57 (2285.93 ±122.54)
120	128.74±6.16 (3330.40 ±774.15)	119.11±3.33 (1887.20 ±358.28)	126.90±6.00 (2051.20 ±582.57)	127.88±6.08 (2159.88 ±341.38)	113.0±8.70 (2307.83 ±177.71)
140	125.35±4.55 (3221.80 ±715.54)	119.11±3.33 (1887.20 ±358.28)	126.90±6.00 (2051.20 ±537.28)	122.21±6.11 (2061.52 ±329.90)	109.93±8.06 (2271.05 ±143.42)
160	118.20±5.84 (3061.80 ±717.91)	113.56±3.13 (1878.60 ±373.69)	118.42±7.70 (1866.80 ±464.09)	117.94±6.34 (1985.47 ±317.82)	102.81±4.86 (2099.15 ±92.75)
180	112.32±4.38 (2880.00 ±631.84)	112.03±3.58 (1789.10 ±373.69)	109.39±4.95 (1801.03 ±524.06)	113.70±5.92 (1911.68 ±299.98)	100.08±7.32 (2050.45 ±139.56)

The concentration (nM) of extracellular HVA in the nucleus accumbens shell of rats, which was collected three times before morphine challenge (baseline) and nine times after morphine challenge at 20-mins intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means ± SEM of the amount of HVA in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are HVA concentrations.

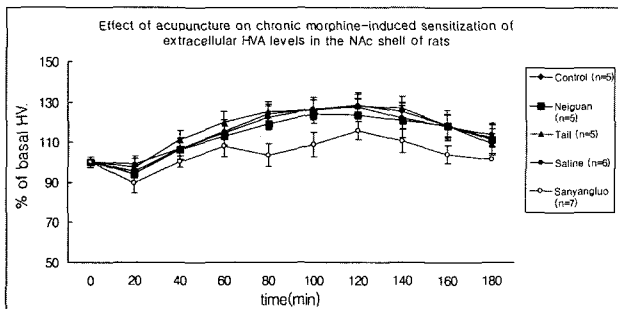


Fig. 4. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular HVA level. Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with 5 mg/kg (s.c.) of morphine hydrochloride. Acupuncture was given at bilateral PC6 (Neiguan, n=6) point for 1 min after injection of morphine hydrochloride (Control, n=5). Tail (Tail, n=5) and TE8 (Sanyangluo, n=6) were used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of HVA in each sample expressed as the percent of the basal values.

2. 반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens core 부위의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

1) dopamine 함량 변화에 미치는 鍼의 효과

반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens core에서의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 미치는 鍼의 효과를 알아보기 위하여 실험 동물을 3일간 1일 2회씩 morphine hydrochloride (첫째날 10 mg/kg, 둘째날 20 mg/kg, 셋째 날 40 mg/kg, s.c.)를 투여하였으며, 몰핀의 민감화 발달을 확인하기 위하여 생리 식염수 투여군(Saline, 1 cc/kg, s.c.) 그룹을 두어 동일한 방법으로 생리 식염수를 투여하였다. 몰핀 또는 생리 식염수의 반복 투여 후 14일 동안의 철회기간을 두어 약물 강화 효과를 유도하였으며 15일째 되는 날에 몰핀(5 mg/kg, s.c.)투여하였을때 nucleus accumbens core에서 dopamine 함량 변화는 생리 식염수 투여군 그룹에서는 기저 농도(8.06±0.55 nM)에 비해 최고 175.18±5.18% 까지 증가하였고, 대조군은 기저 농도(6.15±0.49 nM)에 비해 최고 222.67±21.09%까지 증가하였다. 대조군이 몰핀 투여 직후 80분째 에서 222.67±21.09%로써, 생리 식염수 투여군 그룹 172.82±1.94%에 비해 유의하게 증가하는 민감화 현상을 보였다. 아울러 nucleus accumbens shell에서 반복 몰핀 투여 후 dopamine의 상승이 있었으나 core에 비해 적었다. 꼬리(Tail) 자침군 그룹 및 三陽絡 자침군은 기저농도 (8.06±0.55 nM)에 비해 각각 최고 209.06±4.31% 및 226.04±37.82% 까지 증가하여 대조군과 거의 같은 크기의 dopamine 상승을 보였다. 內關穴 자침군 그룹은 최고 134.89±10.35%까지 증가하여 대조군에 비하여 內關穴 자침군 그룹에서 dopamine 유리가 유의하게 억제되었다 (Table 4, Fig. 5).

Table 4. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular dopamine levels in the NAC core

Group	control	Neiguan	Tail	Saline	Sanyangluo
Baseline	100 (6.15±0.49)	100 (7.12±0.37)	100 (8.66±0.63)	100 (8.06±0.55)	100 (7.04±1.80)
20	134.17±6.91 (10.04±0.77)	101.34±4.58* (7.32±0.59)	123.49±3.08 (10.67±0.77)	116.75±2.95 (9.42±0.66)	165.10±18.54 (1.32±0.35)
40	165.71±12.4 (10.04±0.77)	108.26±6.42* (7.86±0.73)	154.44±3.67 (13.41±1.12)	143.13±5.95 (11.66±1.16)	194.22±30.33 (1.94±0.30)
Collection time after challenge with 5mg/kg morphine (min)					
60	192.85±16.62 (11.85±1.37)	107.02±4.43* (7.70±0.52)	193.23±3.79 (16.79±1.43)	175.18±5.18 (14.19±1.15)	195.08±38.24 (1.95±0.38)
80	222.67±21.09* (13.42±1.09)	121.12±5.53* (8.62±0.36)	209.06±4.31 (18.10±1.35)	172.82±1.94 (13.90±0.84)	226.04±37.82 (2.26±0.37)
100	202.43±12.23* (12.31±0.92)	134.89±10.35* (9.46±0.25)	203.87±4.15 (17.72±1.51)	161.58±4.91 (12.98±0.86)	214.76±60.28 (2.14±0.54)
120	197.15±10.67* (12.27±1.47)	126.95±8.08* (9.10±0.79)	185.88±5.92 (18.13±1.33)	158.13±4.35 (12.85±1.22)	213.48±55.03 (2.13±0.54)
140	179.97±9.01* (10.98±0.81)	123.86±7.67* (8.76±0.35)	180.86±8.85 (15.60±1.32)	146.65±2.05 (11.83±0.84)	181.96±49.81 (1.82±0.49)
160	172.68±7.12* (10.50±0.67)	115.04±4.63* (8.27±0.58)	158.63±5.71 (13.76±1.21)	143.30±1.74 (11.53±0.72)	200.50±46.81 (2.00±0.46)
180	131.23±10.01 (8.00±0.74)	109.58±4.61* (7.79±0.27)	141.12±7.51 (12.21±1.08)	128.40±2.81 (10.36±0.76)	169.20±51.65 (1.01±0.50)

The concentration (nM) of extracellular dopamine which was collected three times before morphine challenge (baseline) and nine times after morphine challenge at 20-mins intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means ± SEM of the amount of dopamine in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are dopamine concentrations. * : Statistically significant as compared with Control group (* : P < 0.05) + : Statistically significant as compared with Tail group (+ : P < 0.05) # : Statistically significant as compared with Saline group (# : P < 0.05)

2) DOPAC 함량 변화에 대한 鍼의 효과

반복 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens core에서 DOPAC 함량 변화는 생리 식염수 투여군 그룹에서 기저 농도(1101.12±

276.61 nM)에 비해 120.64±6.24% 증가하였고, 대조군은 기저 농도 (1312.65±208.88 nM)에 비해 118.16±6.41% 증가하였다. 꼬리(Tail) 자침군 그룹 및 三陽絡 자침군은 기저 농도(1515.45±460.89 nM)에 비해 각각 119.40±12.39%, 118.16±10.40% 증가하여 대조군과 거의 같은 크기의 DOPAC 상승을 보였다. 內關穴 자침군 그룹은 134.89±10.35% 증가하여 각 군 간의 유의한 차이는 없었으나 대조군에 비하여 DOPAC 함량이 억제되는 경향을 보였다(Table 5, Fig. 6).

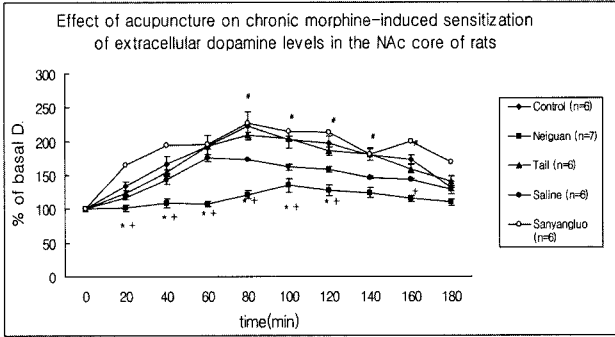


Fig. 5. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular dopamine level. Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with 5mg/kg (s.c.) of morphine hydrochloride. Acupuncture was given at bilateral PC6 (Neiguan, n=7) point for 1 min after injection of morphine hydrochloride (Control, n=6), Tail (Tail, n=6) and TE8 (Sanyangluo, n=6) were used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of dopamine expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. *, P<0.05 as compared with the corresponding data of Control group. +, P<0.05 as compared with the corresponding data of Tail group. #, P<0.05 as compared with the corresponding data of Saline group.

Table 5. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular DOPAC levels in the NAc core

Group	control	Neiguan	Tail	Saline	Sanyangluo
Baseline	100	100	100	100	100
	(1312.65 ±208.88)	(1293.85 ±460.89)	(1515.45 ±460.89)	(1101.12 ±276.61)	(2008.4 ±257.92)
20	101.62±4.96	101.34±4.58	97.85±2.17	100.30±3.79	104.54±5.244
	(1356.90 ±273.27)	(1147.32 ±502.71)	(1512.99 ±502.71)	(1064.52 ±213.40)	(1588.34 ±79.58)
40	105.57±3.52	108.26±6.42	103.02±6.18	107.10±5.34	103.42±7.82
	(1402.31 ±262.55)	(1219.15 ±481.64)	(1568.85 ±481.64)	(1210.04 ±349.55)	(1566.40 ±181.27)
60	113.95±8.92	107.02±4.43	107.19±4.84	115.99±4.60	109.22±11.96
	(1567.93 ±406.05)	(1329.09 ±438.75)	(1588.37 ±438.75)	(1280.43 ±323.28)	(1654.40 ±181.27)
Collection time after challenge with 5mg/kg morphine (min)	118.16±6.41	121.12±5.53	116.04±4.42	120.34±2.91	114.16±10.40
	(1586.85 ±334.05)	(1349.60 ±628.30)	(1812.19 ±628.30)	(1324.41 ±335.87)	(1789.97 ±157.78)
100	117.68±7.10	134.89±10.35	119.40±12.39	120.64±6.24	118.16±10.60
	(1564.64 ±300.73)	(1349.96 ±819.64)	(1957.02 ±819.64)	(1270.33 ±239.77)	(1789.97 ±157.78)
120	118.40±9.24	126.95±8.08	114.94±7.08	117.60±5.08	111.14±12.85
	(1626.18 ±412.91)	(1396.62 ±535.50)	(1743.37 ±535.50)	(1245.47 ±242.95)	(1683.34 ±194.72)
140	113.79±4.00	123.86±7.67	110.00±8.04	113.61±4.19	112.32±11.11
	(1515.36 ±287.86)	(1353.13 ±556.87)	(1692.34 ±556.87)	(1246.95 ±313.13)	(1701.51 ±168.35)
160	111.65±4.32	115.04±4.63	108.48±6.76	110.05±4.72	100.16±10.18
	(1495.55 ±303.11)	(1292.45 ±567.53)	(1680.52 ±567.53)	(1206.73 ±300.07)	(1517.04 ±154.43)
180	102.16±4.97	109.58±4.61	100.11±6.19	99.44±7.74	80.54±21.86
	(1380.12 ±304.58)	(1151.02 ±551.83)	(1568.85 ±551.83)	(1041.23 ±190.39)	(1219.79 ±331.23)

The concentration (nM) of extracellular DOPAC which was collected three times before morphine challenge (baseline) and nine times after morphine challenge at 20-mins intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means ± SEM of the amount of DOPAC in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are DOPAC concentrations.

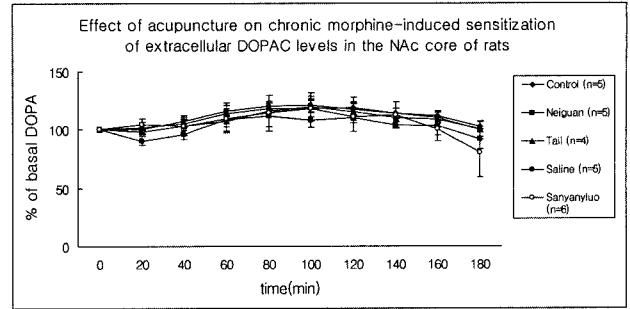


Fig. 6. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular DOPAC level. Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with 5 mg/kg (s.c.) of morphine hydrochloride. Acupuncture was given at bilateral PC6 (Neiguan, n=6) point for 1 min after injection of morphine hydrochloride (Control, n=5), Tail (Tail, n=4) and TE8 (Sanyangluo, n=6) were used as another control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of DOPAC in each sample expressed as the percent of the basal values.

3) HVA 함량 변화에 대한 침의 효과

반복 물핀 투여에 의한 nucleus accumbens core에서 HVA 함량 변화는 생리식염수 투여군 그룹에서 기저 농도(2183.77± 319.14 nM)에 비해 최고 116.07±3.44% 증가하였고, 대조군은 기저 농도 (2336.80±344.32 nM)에 비해 119.42±1.89% 까지 증가하였다.

Table 6. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular HVA levels in the NAc core

Group	control	Neiguan	Tail	Saline	Sanyangluo
Baseline	100	100	100	100	100
	(2336.80 ±344.32)	(1844.89 ±209.85)	(1937.43 ±701.98)	(2183.77 ±319.14)	(2519.86 ±116.94)
20	98.40±5.65	96.82±2.78	98.47±3.04	96.69±2.68	90.74±2.83
	(2323.54 ±403.49)	(1802.10 ±255.90)	(1866.21 ±636.30)	(2122.68 ±319.77)	(2436.07 ±75.81)
40	102.54±2.22	102.12±2.83	104.68±6.50	105.53±4.17	92.36±2.86
	(2393.86 ±359.97)	(1901.54 ±274.27)	(1993.89 ±660.29)	(2320.60 ±348.26)	(2479.09 ±76.86)
60	107.90±2.77	107.98±2.14	105.94±6.55	109.83±3.75	95.98±3.79
	(2526.02 ±388.16)	(1998.90 ±255.07)	(2007.78 ±668.08)	(241.41 ±363.38)	(2575305 ±102.00)
Collection time after challenge with 5mg/kg morphine (min)	111.52±2.88	112.97±1.63	117.96±7.49	112.7±3.89	97.96±5.08
	(2611.88 ±398.82)	(2083.98 ±242.26)	(2176.82 ±664.80)	(2466.85 ±375.03)	(2628.04 ±136.63)
100	115.57±3.11	114.68±2.57	120.29±5.13	114.13±5.04	99.48±4.79
	(2713.07 ±421.31)	(2105.01 ±209.81)	(2264.57 ±733.75)	(2176.82 ±396.63)	(2771.67 ±211.30)
120	116.11±3.17	114.57±2.93	120.23±8.35	114.57±4.73	99.56±5.45
	(2729.29 ±425.31)	(2108.53 ±228.47)	(2282.46 ±749.06)	(2518.43 ±399.54)	(2670.99 ±146.17)
140	1118.32±265	113.08±3.00	120.09±6.645	115.06±4.28	102.84±8.15
	(2778.97 ±426.01)	(2082.92 ±232.52)	(2279.16 ±750.82)	(2528.40 ±396.22)	(2759.42 ±218.51)
160	119.42±1.89	113.09±5.23	118.11±8.87	116.07±3.44	99.36±5.98
	(2786.69 ±410.08)	(2076.22 ±232.86)	(2246.32 ±742.88)	(2550.07 ±397.79)	(2665.83 ±160.57)
180	118.13±3.09	111.22±4.62	112.51±9.80	114.13±4.08	98.46±5.42
	(2774.20 ±429.89)	(2033.00 ±191.19)	(2188.31 ±765.73)	(2515.19 ±400.71)	(2641.71 ±145.65)

The concentration (nM) of extracellular HVA which was collected three times before morphine challenge (baseline) and nine times after morphine challenge at 20-mins intervals in rat and analyzed by HPLC. Results are means ± SEM of the amount of HVA in each sample expressed as the percent of the basal values. Numbers in parenthesis are HVA concentrations.

꼬리(Tail) 자침군 그룹 기저 농도(1937.43±701.98 nM)에 비해 120.29±6.64% 증가하여 꼬리(Tail) 자침군 그룹은 대조군과 거의 같은 크기의 HVA 상승을 보였으며, 三陽絡 자침군 그룹은 최고 102.84±8.15%까지 증가하였으나 기저 농도와 비슷하였고

內關穴 자침군 그룹은 $114.68 \pm 2.57\%$ 증가하여 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다(Table 6, Fig. 7).

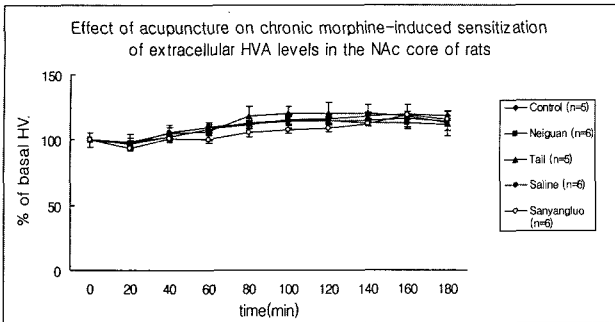


Fig. 7. Effect of acupuncture on chronic morphine-induced sensitization of extracellular HVA level. Male Sprague-Dawley rats treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with 5 mg/kg (s.c.) of morphine hydrochloride. Acupuncture was given at bilateral PC6 (Neiguan, n=6) point for 1 min after subcutaneous injection of morphine hydrochloride (Control, n=6). Tail (Tail, n=5) and TE8 (Sanyangluo, n=6) were used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means \pm SEM of the amount of HVA in each sample expressed as the percent of the basal values.

3. 반복 몰핀 투여로 인한 비 상동성 활동량(non-stereotyped activity)과 상동성 활동량(stereotyped activity)의 결과

반복 몰핀 (첫째 날 10 mg/kg, 둘째 날 20 mg/kg, 셋째 날 40 mg/kg로 3 일간 1일 2회씩 피하 투여)을 반복 투여 한 다음 14일 동안의 철회 기간 (withdrawal)을 두어 행동적 민감화를 유도하고 15일째 몰핀(5 mg/kg, s.c.) 투여 후 비 상동성 활동량(non-stereotyped activity)의 변화 및 상동성 활동량(non-stereotyped activity)의 변화를 관찰하였다.

1) 비 상동성 활동량(non-stereotyped activity)의 결과

20분 간격으로 2시간동안 관찰한 비 상동성 활동량 변화는 각 집단간의 유의한 차이가 있었다. 대조군의 몰핀 투여 직후 20분째의 활동량이 $29.47 \pm 0.29\%$ 이고, 생리 식염수 투여군 그룹 $5.38 \pm 0.05\%$ 에 비해 급격히 증가되는 행동적 민감화의 발현을 보여주었으며 비 상동성 활동량은 점진적으로 증가하였다. 몰핀 투여 직후 경혈에 자침한 후 40분경에서 內關穴 자침군 그룹은 $22.10 \pm 0.22\%$ 로 대조군 $52.55 \pm 0.53\%$ 에 비해 유의하게 감소하였으며 ($p < 0.05$), 2시간 동안의 모든 회기에서 비 상동성 활동량은 대조군에 비해 감소하였다. 꼬리(Tail) 자침군 그룹과 三陽絡 자침군 그룹은 각각 20분째의 활동량이 $28.64 \pm 0.29\%$ 및 $26.52 \pm 0.12\%$ 로 대조군과 거의 같은 크기의 증가를 보여 침 자침이 행동의 민감화 발현의 억제가 되지 않았다 (Table 7, Fig. 8).

Table 7. Effect of acupuncture on non-stereotyped activity in chronic morphine-induced sensitization

Experimental group	control	Neiguan	Tail	Saline	Sanyangluo	
Non-stereotyped activity (%)	20	$29.47 \pm 0.29^{\#}$	15.60 ± 0.16	28.64 ± 0.29	5.38 ± 0.05	26.52 ± 0.12
	40	$52.55 \pm 0.53^{\#}$	$22.10 \pm 0.22^{+}$	51.36 ± 0.51	11.00 ± 0.11	49.63 ± 0.25
	60	$58.24 \pm 0.58^{\#}$	$32.20 \pm 0.32^{+}$	57.58 ± 0.58	23.40 ± 0.23	55.45 ± 0.42
	80	$62.10 \pm 0.62^{\#}$	41.0 ± 0.41	61.17 ± 0.61	27.56 ± 0.28	60.22 ± 0.32
	100	$73.62 \pm 0.74^{\#}$	37.80 ± 0.38	72.63 ± 0.73	43.09 ± 0.43	69.81 ± 0.64
	120	54.28 ± 0.54	37.50 ± 0.38	52.99 ± 0.53	52.52 ± 0.53	53.53 ± 0.47

Behavioral effects induced in saline-treated rats and sensitized animals by challenge with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.). * : Statistically significant as compared with Control group (* : $P < 0.05$) + : Statistically significant as compared with Tail group (+ : $P < 0.05$) # : Statistically significant as compared with Saline group (# : $P < 0.05$)

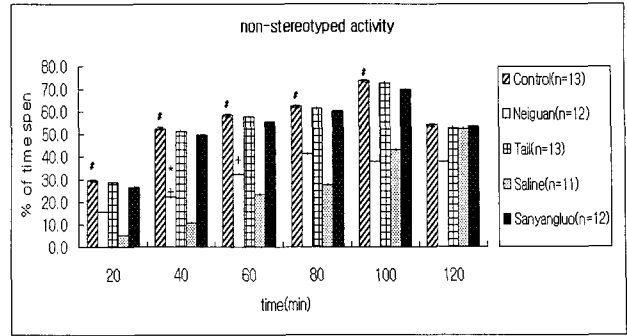


Fig. 8. Effect of acupuncture on non-stereotyped activity in sensitized rats by challenge with morphine hydrochloride. Behavioral effects treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with 5 mg/kg (s.c.) of morphine hydrochloride. Acupuncture was given at bilateral PC6 (Neiguan, n=12) point for 1 min after injection of morphine hydrochloride (Control, n=13). Tail (Tail, n=13) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation, the results are expressed as mean \pm S.E.M. of the percentage of time spent performing each behavioral item. For time-points at which the sum of the percentage time spent in the different behavioral items is not 100, the difference has to be sedation or no activity. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. * : Statistically significant as compared with Control group (* : $P < 0.05$) + : Statistically significant as compared with Tail group (+ : $P < 0.05$) # : Statistically significant as compared with Saline group (# : $P < 0.05$)

Table 8. Effect of acupuncture on stereotyped activity in chronic morphine-induced sensitization

Experimental group	control	Neiguan	Tail	Saline	Sanyangluo	
Stereotyped activity (%)	20	$54.73 \pm 0.55^{\#}$	$14.60 \pm 0.15^{+}$	53.76 ± 0.54	7.11 ± 0.07	50.55 ± 0.14
	40	31.95 ± 0.32	27.40 ± 0.27	31.39 ± 0.31	8.05 ± 0.08	32.36 ± 0.27
	60	$30.47 \pm 0.30^{\#}$	26.60 ± 0.27	29.96 ± 0.30	6.55 ± 0.07	30.22 ± 0.63
	80	$26.88 \pm 0.27^{\#}$	39.80 ± 0.40	29.46 ± 0.26	8.44 ± 0.08	25.46 ± 0.33
	100	22.77 ± 0.23	$44.00 \pm 0.44^{+}$	22.23 ± 0.22	13.42 ± 0.13	23.81 ± 0.17
	120	18.23 ± 0.18	$49.20 \pm 0.498^{+}$	17.85 ± 0.18	22.58 ± 0.23	18.56 ± 0.33

Behavioral effects induced in saline-treated rats and sensitized animals by challenge with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.). * : Statistically significant as compared with Control group (* : $P < 0.05$) + : Statistically significant as compared with Tail group (+ : $P < 0.05$) # : Statistically significant as compared with Saline group (# : $P < 0.05$)

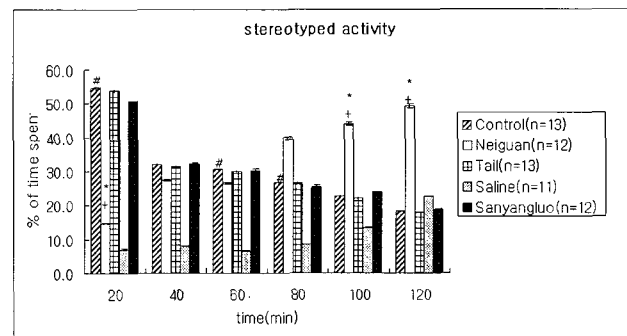


Fig. 9. Effect of acupuncture on stereotyped activity in sensitized rats by challenge with morphine hydrochloride. Behavioral effects treated twice a day for 3 days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with 5 mg/kg (s.c.) of morphine hydrochloride. Acupuncture was given at bilateral PC6 (neiguan, n=12) point for 1 min after subcutaneous injection of morphine hydrochloride (Control, n=13). Tail (Tail, n=13) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation, the results are expressed as mean \pm S.E.M. of the percentage of time spent performing each behavioral item. For time-points at which the sum of the percentage time spent in the different behavioral items is not 100, the difference has to be sedation or no activity. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. * : Statistically significant as compared with Control group (* : $P < 0.05$) + : Statistically significant as compared with Tail group (+ : $P < 0.05$) # : Statistically significant as compared with Saline group (# : $P < 0.05$)

2) 상동성 활동량(stereotyped activity)의 결과

상동성 활동량(non-stereotyped activity)의 변화 결과, 대조군의 몰핀 투여 직후 20분째의 상동성 활동량이 $54.73 \pm 0.55\%$ 였고,

생리 식염수 투여군 그룹 $7.11 \pm 0.07\%$ 에 비해 유의하게 급격히 증가되는 행동적 민감화의 발현을 보여주었고, 각 회기에서 상동성 활동량은 점진적으로 감소함을 보였다. 內關穴 자침군 그룹이 $14.60 \pm 0.15\%$ 로 대조군 $54.73 \pm 0.55\%$ 에 비해 유의하게 감소하였으나 ($p < 0.05$), 각 회기에서 상동성 활동량은 증가함을 보였다. 꼬리(Tail) 자침군 그룹과 三陽絡 자침군 그룹은 20분 짜의 활동량이 각각 $53.76 \pm 0.54\%$ 와 $50.55 \pm 0.14\%$ 로 대조군과 거의 같은 크기의 증가를 보여 鍼刺鍼이 행동의 민감화 발현 억제효과가 없었다(Table 8, Fig. 9).

고찰

세계 보건기구 WHO 정의에 의하면 약물남용이란, 의학적 사용과는 상관없이 약물을 지속적으로 또는 빈번히 대량 사용하는 것이다. 즉 비의료적 약물사용(nonmedical drug use)이 결국 약물 남용의 실제적 정의라 할 수 있다¹⁾.

약물남용의 효과적인 치료법으로 침²¹⁾, 기공²²⁾ 등이 이용되고 있으나, 鍼의 역할에 대해서는 많은 논란이 있다. 1991년 미국 NIDA (National Institute of Drug Abuse)에서는 鍼이 기존의 치료법보다 효과가 있다고 단정할 수 없다고 하였으나²³⁾, 미국 및 유럽에서 꾸준히 耳鍼을 비롯한 鍼 시술이 시행되고 있는 실정이고²⁴⁾ 鍼 수주 치료 후 코카인 중독 환자에 대한 효과²⁵⁾와 알코올, 코카인, 헤로인, 마리화나 등의 중독 재발을 억제하였다는 보고가 있다²⁶⁾. 鍼의 작용 기전에 관한 연구는 많지 않으나 Wen과 Cheung 등²⁷⁾은 아편 중독자들의 금단 증상 완화에 대한 電針의 효과를 보고하였으며, 이 후 많은 연구자들^{28,29)}이 동물 실험을 통해 중독관련 증상의 완화에 대한 鍼의 신경 생리학적 근거를 마련하였다. Wang³⁰⁾은 conditioned place preference(CPP)를 이용한 실험에서 電針의 저빈도(2Hz)의 자극이 opioid receptor를 활성화하여 물핀에 의한 CPP를 억제하였다고 하였다.

아편을 포함한 중독성 약물들은 뇌의 자극 보상을 증강시키고, 뇌 보상 부위에서 신경의 점화 또는 신경 전달 물질의 방출을 증가시킨다. 뇌 보상 기전의 증강은 약물 탐닉의 중요한 공통점이다. 포유류의 뇌 보상 기질은 내측 전뇌 다발(medial forebrain bundle)과 dopamine 핵심지역(ventral tegmental area), dopamine 말단 부위(nucleus accumbens)이며, 뇌 보상은 그 체계에서 dopamine의 신경전달에 의존하고 있다^{31,32)}.

중독성 약물의 단기 투여 기전과는 달리, 장기 투여에 대한 보상 기전은 복잡하다. 신경흥분제를 낮은 용량으로 장기적, 간헐적으로 투여하면 전뇌의 보상 부위에서 dopamine의 유출 양상이 '역전적인 내성(reverse tolerance)' 또는 '민감화(sensitization)' 반응을 일으키며 이러한 '민감화' 반응은 자가 투여시 관찰된다. 높은 용량의 신경흥분제를 장기적, 지속적으로 투여하면 dopamine 합성이 감소되고, 뇌 보상 부위(nucleus accumbens) 같은 곳의 기저부위에서 세포외의 dopamine이 고갈된다. 신경흥분제의 지속적인 투여는 보상 효과에 대한 급성적인 내성을 일으키고, 투여 중지를 하게 되면 뇌 축진 보상 역치를 높이므로 약물 중독 후의 anhedonia(무쾌락상태)와 갈망 상태를 일으키는

신경적인 작용 기질이 될 수 있다. 약물 투여 중지로 인한 신경적 기전은 뇌 보상 부위를 포함하며 부정적인 쾌락 상태나 언어 장애를 유발한다. 여러 연구^{33,34)}에 의하면 약물의 자가 투여 후 뇌 보상 부위에서 dopamine의 양은 급속히 증가하고 일정한 수준에 이르면 차츰 감소하게 되는데, dopamine의 감소 양상은 자발적인 자가 투여와 관련하여 동요를 일으킨다고 한다.

·약물 강화 인자가 뇌에서 긍정적(쾌락적)인 탐닉과 부정적(혐오적)인 탐닉 과정을 일으킨다는 것이 '상대적인 과정(opponent process)' 이론이다. 뇌 보상회로에서 약물의 긍정적인 강화가 감소되면 부정적인 강화가 증강되어 뇌 보상 기전은 투여초기에 급성적으로 일어나는 긍정적인 강화뿐만 아니라, 장기적인 약물 사용 중의 발현과 약물 습관의 지속에 중요한 부정적인 강화를 조절한다. Ventral tegmental area에서 기원하고 medial forebrain bundle의 내측 부위에서 nucleus accumbens 까지 돌출되어 나온 내측 뇌 보상 dopamine 회로에서는 약물 탐닉의 뇌 보상을 증가시키고, 외측 부위에서는 뇌 자극 보상을 저해한다.

그러므로 이러한 내측, 외측 부위는 약물 투여에서 예견된 행위인 '긍정적인 쾌락 과정'과 '부정적인 쾌락 과정'을 일으킨다는 견해와 일치한다. 약물 갈망은 전뇌의 보상 dopamine 회로 내 다수의 dopamine 체계 속의 복잡한 상호작용에 의해 기능적으로 조절되어지고, 몇몇 약물의 갈망은 뇌 보상 체계에서 dopamine 하위 기능과 연결된다. 전뇌의 보상 회로에서 dopamine 전구체 운반자, tyrosine hydroxylase의 활성, nucleus accumbens에서 보상과 관련된 dopamine 신경의 말단으로부터의 dopamine 방출결핍이 약물 탐닉에서 보상 효과를 취약하게 만들며 민감화와 갈망을 일으킨다는 것을 알 수 있다^{35,36)}.

물핀과 같은 신경 흥분제를 반복 투여하면 보행성 활동 증가에 의한 '행동적 민감화' 현상이 나타나는데, 중뇌 변연계에서의 도파민 유리에 의하여 행동 민감화 반응이 생기며 이 민감화 현상은 약물 중독의 발달의 중요한 지표로 사용되고 있다^{7,8)}. 內關은 手厥陰心包經의 穴이며 陳三焦, 寧心安神, 寬胸理氣, 和胃, 鎮靜鎮痛的 효능이 있어 心痛, 心悸, 一切內傷, 腹脹, 胸滿腹通, 不眠, 高血壓, 遺精 및 中風熱, 目赤黃, 腋腫, 關心急痛 등에 사용된다¹¹⁻¹⁴⁾. 또한 內關은 手厥陰의 絡穴이며 手少陽脈으로 통하는 곳으로 表裏하는 경맥의 질환을 소통, 조정하는 기능이 있는 혈이다. 그리고 三陽絡은 手少陽 三焦經의 穴로 三陽의 邪氣를 치료하는 穴로 알려져 있으며 耳聾, 暴瘡, 齒痛 및 手臂痛에 효과적인 穴로 알려져 있다^{15,16)}. 內關이 신경계에 미치는 효능에 관해서³⁷⁾는 陰經인 內關의 전침자극이 스트레스반응의 지표인 측핵내 c-fos발현을 억제한다고 하였으며, 김³⁸⁾은 영구성 국소 뇌 허혈상태를 유발한 흰쥐에서 陰經인 內關의 전침자극이 뇌신경 전달물질을 적절하게 유지함으로써 뇌신경을 보호한다고 하였다. 內關에 대한 많은 실험보고가 있지만 內關이 약물 중독에 대해 어떤 효능이 있는지에 대한 구체적인 연구는 아직 보고 되지 않았다. 저자는 내관 자극이 약물남용으로 인한 행동적 민감화와 중추신경계에 영향을 미쳐 물핀과 같은 약물 중독에 효과가 있을 것으로 생각되어 對照穴로 꼬리 및 삼양락을 사용하여 본 연구를 진행하게 되었다.

관련 욕구 회로(motive circuit)와 관련된 신경핵은 변연계핵(limbic nuclei), 복측피개야, 측핵의 shell부위와 VP(ventral pallidum)의 복내측(ventromedial)부위에 연접한 편도체, 복측피개야에서 측핵 core부위와 VP의 배외측(dorsolateral)부위에 연결되어 있는 운동성 기능을 조절하는 신경세포로 구성되어 있다^{39,40}. 해부학적으로 측핵 core 부위는 운동성 기능을 조절하는 뇌의 영역에 주로 투사되어, 배외측 선조체와 밀접한 관련을 가진다. 측핵 shell부위는 편도체 등의 변연계의 주요 기능을 담당하고, 복내측 선조체와 관련되어 정서와 관련된 약물 탐닉에 대한 motive에 더욱 밀접한 연관성을 가지고 있다⁴¹.

저자는 본 연구에서 반복 몰핀 투여에 의한 신경 화학적 변화 즉 몰핀 강화 작용과 민감화에 미치는 침 자극의 효과를 알아보기 위해 microdialysis 및 HPLC를 이용하여 측핵(nucleus accumbens)에서의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화를 측정하였고, 반복 몰핀 투여로 행동적 민감화를 유도한 후 비상동성 활동량(non-stereotyped activity)과 상동성 활동량(stereotyped activity)을 측정하였다. 반복 몰핀을 투여 한 다음 14일 동안의 철회 기간을 두어 몰핀에 의한 민감화 발달단계를 유도하고 15일째 몰핀을 투여한 후 양쪽 內關을 1 분간 刺鍼하였다.

반복 몰핀 투여에 의한 도파민, DOPAC, HVA 함량에 대한 민감화 반응을 본 결과 nucleus accumbens shell과 core에서 반복 몰핀 투여 후 도파민의 유리는 거의 비슷하였다. 내관 자침은 Tail group 및 삼양락혈 자침군과 다르게 반복 몰핀 투여 후 shell 및 core의 도파민 유리를 유의하게 억제하였다. DOPAC 함량 변화는 shell 및 core에서 실험군 간에 큰 차이가 없었으나, 內關穴 자침군 그룹은 대조군과 생리식염수 투여군 그룹에 비해 감소하는 경향을 보였다. HVA 함량 변화는 shell과 core에서 실험군 간에 큰 차이가 없었으며 생리식염수 투여군 그룹, 內關穴 자침군 그룹도 큰 차이가 없었다. 이는 대사산물보다 각 부위에서의 도파민의 직접적인 유리 억제에 더 연관이 있으리라 생각된다. 반복 몰핀 투여로 인한 비상동성 활동량은 생리 식염수 투여군 그룹에 비해 급격히 증가되는 행동적 민감화의 발현을 보여주었으며 비 상동성 활동량은 점진적으로 증가함을 보였다. 內關穴 자침군 그룹은 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며 모든 회기에서 비 상동성 활동량은 유의하게 감소하였다. 상동성 활동량은 생리 식염수 투여군 그룹에 비해 첫 회기에서 유의하게 급격히 증가되는 행동적 민감화의 발현을 보여주었고, 다음 각 회기에서 상동성 활동량은 점진적으로 감소함을 보였다. 內關穴 자침군 그룹이 대조군에 비해 유의하게 감소하였으나, 다음 각 회기에서 상동성 활동량은 증가함을 보였다.

몰핀에 행동학적으로 민감화된 백서에서 몰핀 투여로 인한 도파민 반응은 core에 비하여 shell에서는 반대로 나타났다. 즉 몰핀에 행동학적으로 민감화 된 흰쥐에서 core가 shell보다 큰 도파민 반응을 보였다는 것이다. shell과 core에서의 도파민 반응 차이의 의미는 core는 동기자극에 특이적으로 반응하는 운동신경의 기능을 뜻하며 striatopallidal system의 한 부분으로 생각된다^{20,29}. 그러므로 core에서의 도파민 상승은 행동 민감화와 밀접한 관계가 있다고 생각된다. 반면에 행동 민감화와 shell에서의

도파민 반응의 역관계는 shell이 동기 학습이라고 하는 동기의 비운동성 역할을 뜻하는 것 같다^{42,43}. 몰핀에 대한 mesolimbic 도파민계의 반응은 shell에서 감소된 이 결과와 약물 남용이 선택적으로 shell에서 도파민 유리를 증가시킨다는 사실은 약물 중독 기전에 있어 행동학적 민감화의 중요성을 제기한다. 즉 몰핀에 대한 측핵에서의 도파민 민감화는 중독보다는 상동성 운동의 표현으로 보아야 하며 행동적 민감화는 shell 및 core에서의 상반되는 도파민 반응과 같이 운동과 동기의 분리에서 발생하는 것 같다. 반복 투여 실험 결과에서 內關 침 자극은 측핵의 shell 및 core에서 도파민 유리 감소와 비상동성 활동량 및 상동성 활동량의 감소를 가져왔다. 이것은 중독성 약물에 의한 운동성 기능 및 약물의 정신적인 탐닉의 감소에 모두 관련 있는 것으로 생각된다. 이로써 신경 화학적으로 측핵(nucleus accumbens)에서 dopamine 상승을 유의하게 억제함과 행동적 민감화 현상을 유의하게 억제하는 현상을 보여줌으로써 內關이 몰핀에 의한 중독에 효과가 있음을 제시한다.

본 실험결과에서 침 자극이 dopamine 방출과 행동적인 민감화를 감소시키는 효과에 대한 기전은 2가지로 추측할 수 있다. 첫째, Chavkin 등⁴⁴의 보고와 같이 다이닐핀(dynorphin)이 매개하는 것으로 사료된다. 즉, 중추 신경계에서 억제적인 역할을 하는 kappa opioid receptor의 내인성 ligand로 알려진 다이닐핀의 방출 촉진에 도파민과 다른 신경 전달 물질에 의한 선조체 신경세포의 과도한 활성화를 negative feedback으로 조절, 행동학적인 민감화 현상을 억제하였을 것으로 추측된다. Han 등⁴⁵과 Wu 등⁴⁶은 전침 자극 후 다이닐핀 방출의 증가를 통해 각각 볼핀과 헤로인 중독자들의 금단 증상을 감소시켰다고 보고하였다. 둘째, 복측피개야에서 억제성 GABA신경을 자극하여 몰핀의 μ -opioid 수용체와 결합을 억제함으로써 결과적으로 측핵에서 도파민유리를 억제한다는 것이다. 전침 자극이 뇌의 GABA신경을 자극하여 혈압을 감소시킨다는 보고에서 침 자극이 뇌에서 GABA 유리를 촉진하여 몰핀 투여 후 측핵에서의 유리되는 도파민을 억제할 수 있는 가능성이 예상된다. 하지만 이에 대한 실험적 검증이 필요하며, 침의 기전에 관한 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

결론

반복 몰핀 투여로 인한 몰핀 민감화 동물 모델에서 신경 화학적 및 행동적 민감화 현상에 대한 흰쥐의 內關(PC6)부위 자침 효과를 알아보기 위하여 microdialysis를 이용하여 측핵(nucleus accumbens)에서의 dopamine 및 그 대사물질인 DOPAC, HVA 함량 변화를 측정하였고, 아울러 비 상동성 활동량(non-stereotyped activity)과 상동성 활동량(stereotyped activity)을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 內關 刺鍼群은 반복 몰핀 투여후에 도파민의 유리가 측핵 shell 및 core에서 유의하게 증가(신경화학적 민감화)하는 것을 억제하였다. 內關 刺鍼群은 반복 몰핀 투여로 인한 비상동성 활동량과 상동성 활동량 증가의 행동적 민감화의 발현을 유의하게 억제하였다. 이상의 실험

결과에서, 內關 자침이 물핀 중독의 치료에 일정한 효과가 있으리라 생각된다.

참고문헌

1. 민성길 저: 약물남용. 서울, 중앙문화사. p 30. 1998.
2. Nixon RM. Time. June 28. p 20. 1971.
3. Di Chiara, G., Imperato, A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci 85:5274-5278, 1988.
4. Di Chiara, G., North, R.A. Neurobiology of opiate abuse. Trends Pharmacol Sci 13:185-193, 1992.
5. Clarke, P.B., Fu, D.S., Jakubovic, A., Fibiger, H.C. Evidence that mesolimbic dopaminergic activation underlies the locomotor stimulant action of nicotine in rats. J Pharmacol Exp Ther 246(2):701-708, 1988.
6. Reveall, C., Stolerman, I.P. Locomotor activity in rats after administration of nicotine agonists intracerebrally. Br J Pharmacol 99:273-278, 1990.
7. Mikkola, J.A.V., Honkanen, A., Piepponen, T.P., Kiianmaa, K., Ahtee, L. Effects of repeated morphine on cerebral dopamine release and metabolism in AA and ANA rat. Pharmacol Biochem Behav 67:783-791, 2000.
8. Robinson, T.E., Berridge, K.C. The neural basis of drug craving : an incentive- sensitization theory of addiction. Brain Res Rev 18:274-291, 1993.
9. Wen, H.L., Ho, W.K., Ling, N., Ma, L., Chao, G.H. Influence of electro - acupuncture on naloxone - induced morphine withdrawal. Am J Chin Med 7:237-240, 1979.
10. Lipton, D.S., Brewington, V. Smith, M. Acupuncture for crack-cocaine detoxification. J Subst Abuse Treat 11(3):205-215, 1994.
11. Han, J.S., Wu, L.Z., Cui, C.L. Heroin addicts treated with transcutaneous electrical nerve stimulation of identified frequencies. Regulatory Peptides 54:115-116, 1994.
12. Wu, L.Z., Cui, C.L., Tian, J.B., Ji, D., Han, J.S. Suppression of morphine withdrawal by electroacupuncture in rats : dynorphin and kappa-opioid receptor implicated. Brain Res 18;851(1-2):290-296, 1999.
13. Yoshimoto, K., Kato, B., Sakai, K., Shibata, M., Yano, T., Yasuhara, M. Electroacupuncture stimulation suppresses the increase in alcohol-drinking behavior in restricted rats. Alcohol Clin Exp Res 25(6Suppl):63S-68S, 2001.
14. Bullock, M., Umen, A., Culliton, P., Olander, R. Acupuncture treatment of alcoholic recidivism: A pilot study. Alcoholism; Clin Exper Res 11(3):229-295, 1987.
15. 崔容泰外. 鍼灸學, 서울, 集文堂, pp (上) 430-431, (下) 1186. 1991.
16. 許俊. 동의보감, 서울, 법인문화사, p 2051, 2053.
17. 楊繼洲. 針灸大成校釋, 啓業書局有限公司, p 807, pp 561-564, 1084-1085. 1987.
18. 張樹生外. 中醫臨床大全, 서울, 大星文化社 pp (上) 212-220 (下) 1192-1193. 1991.
19. Cadoni, C., Di Chiara, G. Reciprocal changes in dopamine responsiveness in the nucleus accumbens shell and core and in the dorsal caudate-putamen in rats sensitized to morphine. Neuroscience 90(2):447-455, 1999.
20. Paxinos, G., Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates, 2nd ed. Orlando, FL, Academic Press, 1986.
21. Moner, S.E. Acupuncture and addiction treatment, J addict Dis 15(3):79-100, 1996.
22. Li, M., Chen K., Mo, Z. Use gigng therapy in the detoxication of heroin addicts. Altern Ther Health Med. 8(1):50-4, 56-9, 2002.
23. McLellan, A.T., Grossman, D.S., Blaine, J.D., Haverkos, H.W. Acupuncture treatment for drug abuse: A technical review. J Subst Abuse Treat 1993;10:569-576.
24. Smith, M. Letter to the editor. J Subst Abuse Treat 11, 587, 1994.
25. Smith, M.O. Acupuncture treatment for crack: Clinical surgery of 1500 patients treated. Am J Acupunct 16:241-247, 1988.
26. Lipton, D.S., Brewington, V., Smith, M. Acupuncture and crack addicts: A single blind placebo test of efficacy. J Subst Abuse Treat 11:205-215, 1994.
27. Wen, H.L., Cheung, S.Y.C. Treatment of drug addiction by acupuncture and electrical stimulation. Asian Journal of Medicine 9:138-141, 1973.
28. Ng, L. Auricular acupuncture in animals: effects of opiate withdrawal and involment of endorphines. Journal of Alternative and Complementary Medicine 2:61-63, 1996.
29. Stux G, Hammerschlag R. Clinical acupuncture: scientific basis. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2000.
30. Wang, B., Luo, F., Xia, Y.Q., Han, J.S. Peripheral electric stimulation inhibits morphine-induced place preference in rats. Neuroreport 11(5):1017-1020, 2000.
31. Wise, R.A., Bozarth, M.A. Brain reward circuit elements wired in apparent series. Brain Res Bull 12:203-208, 1984.
32. Wise, R.A., Munn, E. Withdrawal from chronic amphetamine elevates baseline intracranial self-stimulation thresholds. Psychopharmacol 117:130-136, 1984.
33. Dakis, C.A., Gold, M.S. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. Neurosci Biobehav Rev 9:469-477, 1985.
34. Akimoto, K., Hamamura, T., Otsuki, S. Subchronic cocaine

- treatment enhances cocaine-induced dopamine efflux, studied by in vivo intracerebral dialysis. *Brain Res* 490:339-344, 1989.
35. Gardner, E.L. Cannabinoid interaction with brain system-the neurobiological basis of cannabinoid abuse, In Murphy LI, Barker A (Eds) *Marijuana/Cannabinoids; Neurobiology and Neurophysiology*. Boca Raton, FL: CRC Press 275-335, 1992.
 36. Benjamine, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, E. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genet* 12:81-84, 1999.
 37. 서영, 김효정, 권영규, 양재하, 김광중. 고정스트레스를 가한 배서의 측핵 중 Fos-like-immunoreactivity in the nucleus accumbens of rats challenged with immobilization stress. *동의생리병리학회지*, 15(1):105-110, 2001.
 38. 김현영, 권영규, 양재하. 뇌신경보호작용에 미치는 음경과 양경의 비교연구. *동의생리병리학회지*, 15(2):277-285, 2001.
 39. Pontieri, F.E., Tanda, G., Di Chiara, G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens, *Proc Natl Acad Sci* 92:12304-12308, 1995.
 40. Pierce, R.C., Kalivas, P.W. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants, *Brain Res Rev* 25(2):192-216, 1997.
 41. Heimer, L., Zahm, D.S., Churchill, L., Kalivas, P.W., Wohltman, C. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 41:89-125, 1991.
 42. Di Chiara, G. The role of dopamine in drug abuse from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 38:95-137, 1995.
 43. Di Chiara, G. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *J Psychopharmacol* 12:54-67, 1998.
 44. Chavkin, C., James, I.F., Goldstein, A. Dynorphin is a specific endogenous ligand of the kappa opioid receptor. *Science* 215:413-415, 1982.
 45. Han, J.S., Wu, L.Z., Cui, C.L. Heroin addicts treated with transcutaneous electrical nerve stimulation of identified frequencies. *Regulatory Peptides* 54:115-116, 1994.
 46. Wu, L.Z., Cui, C.L., Tian, J.B., Ji, D., Han, J.S. Suppression of morphine withdrawal by electroacupuncture in rats : dynorphin and kappa-opioid receptor implicated. *Brain Res* 851(1-2): 290-296, 1999.