

염증유발 백서에서 전침자극과 Meloxicam gel 적용이 유해성골극반사 및 체성감각유발전위에 미치는 효과

김 영 필

(동신대학교 대학원 물리치료학과)

이 정 우

(효인병원 물리치료실)

서 삼 기

(서남대학교 대학원 물리치료학과)

윤 세 원

(진주국제대학교 물리치료학과)

윤 희 종

(목포과학대학 물리치료과)

김 태 열

(동신대학교 물리치료학과)

Effects on Nociceptive Neuron Excitability by application of Electroacupuncture and Meloxicam gel in Rat with Inflammation

Kim Young-Phil, P.T., M.P.T.

(Dept. of Physical Therapy, Graduate School, Dongshin University)

Lee Jeong-Woo, P.T., Ph.D.

(Dept. of Physical Therapy, Hyoin Hospital)

Seo Sam-Ki, P.T., M.P.T.

(Dept. of Physical Therapy, Graduate School of Seonam University)

Yoon Se-Won, P.T., Ph.D.

(Dept. of Physical Therapy, Jinju International University)

Yoon Hee-Jong, P.T., Ph.D.

(Dept. of Physical Therapy, Mokpo science college)

Kim Tae-You, P.T. Ph.D.

(Dept. of Physical Therapy, Dongshin University)

ABSTRACT

This study aims to examine the effects on nociceptive neuron excitability by application of electroacupuncture and Meloxicam gel in rat with inflammation. It used 24 rats for experiment, divided them into control group, electroacupuncture group(EA group), Meloxicam group(ME group), combination of electroacupuncture with Meloxicam group(EA+ME group), caused hyperalgesia by injecting λ -carrageenan into hindpaw and conducted treatment three times for experimental period. Noxious flexion withdrawal reflex(NFR) and somatosensory evoked potential(SEP) were measured immediately after induction, at 24 hours, 48 hours and 72 hours after induction.

Change of NFR(reaction time, RMS) showed no significant differences among EA group, Meloxicam group, and EA+Meloxicam group, but all treatment groups showed significant differences compared to control group from 48 hours. In NFR threshold, there were significant differences between EA+Meloxicam and other groups. In SEP amplitude, there were significant differences between EA+Meloxicam and control group from 48 hours.

This study showed that EA+Meloxicam gel had an effect on nociceptive neurone excitability. Therefore, it is considered that appropriate combination of anti-inflammatory drug with electroacupuncture for pain control will be very desirable.

Key words : Meloxicam, NFR, SEP, Electroacupuncture

1. 서론

무해자극통증(allodynia)은 비유해성 자극에 의해 시작된 통증을 의미하며, 통각과민(hyperalgesia)은 통증자극 후에 증가된 통증감각이다(Guenette et al., 2007). 이러한 통각과민은 모든 신체 부위에서 경험될 수 있으며, 연부조직의 손상에 의해서도 발생할 수 있다. 통각과민은 말초성 통각과민과 중추성 통각과민으로 나눌 수 있다. 또한 신경병증성 통증(neuropathic pain)은 중추나 말초신경계 병변 후에 만성통증의 형태이며(Guenette et al., 2007), 이러한 통증은 일차 구심신경에서의 변화 때문이며, 특히 중요한 변화로 일차 구심신경에서 자발적 신경충동이 발생하여 척수 안에서 체성감각 신경을 민감화 즉, 중추성 민감화(central sensitization)를 일으킨다(Dickenson et al., 1997; Laird & Bennett, 1993). C-섬유는 말초손상 후 통각수용기 민감화(nociceptor sensitization)가 발생되며, 이러한 통각수용기 민감화를 통증의 말초기전으로 생각할 수 있다. 말초조직의 손상으로 여러 염증성 반응이 나타나고 이러한 염증이 통각수용기 민감화를 일으켜서 민감화가 나타난다고 알려져 있으며(Seltzer et al., 2002; Bennett & Xie, 1988), 기전은 조직손상에 의해 prostaglandin(PG)이 생성되어 일차 구심성 신경원(primary afferent neurons)을 민감화시키는 것으로 알려져 있다(Kumazawa et al., 1991; Schepelmann et al., 1992; Stucky et al., 1996). 현재 이러한 염증에 의한 통

증조절에 비스테로이드 항-염증제(non steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)가 많이 사용되고 있다. NSAIDs에 의한 통증조절의 기전은, 염증이 있는 부위의 cyclooxygenase(COX)를 억제하여 arachidonic Acid(AA)가 PG로 합성되는 것을 억제시켜 통증을 감소시킨다(Beiche et al., 1996; Cashman, 1996). NSAID계 약물은 현재 폭 넓게 사용되고 있는데, 족관절염좌(Ekman et al., 2002), 퇴행성 관절염(Makarowski et al. 2002), 류마티드 관절염(Simon et al., 1999) 등 다양한 근골격계 병변과 수술 후 통증, 두통, 생리통 등에 효과적인 것으로 알려져 있으나, 다량으로 복용하면 위장장애, 간독성 등의 부작용이 나타나는 것으로 보고되었다(Honig 1994). 최근에는 이러한 부작용을 감소시킬 수 있는 약물이 사용되고 있는데, COX 효소 중 COX-2만 선택적으로 억제시키는 NSAID계 Meloxicam과 같은 약물들이 개발되면서 위장관과 신장에 부작용이 적은 약물들이 활발히 적용되어지고 있다(Noble & Balfour, 1996).

오래전부터 침(acupuncture)은 외상 등에 의한 염증 및 통증조절에 많이 사용되어져 왔으며, 침이 중추신경계에서 내재성 아편물질(endogenous opioids)을 활성화한 것으로 보고되고 있다(Han, 1993). 경피신경전기 자극은 주로 감각신경을 자극하여 척수후각 신경원의 활동을 감소시켜 통증을 완화시키는데 사용되며 (Garrison & Foreman 1994), 전침자극(electroacupuncture)은 비 침습적 방법인 경피신경전기자극(transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS)과 함께

통증조절을 위한 가장 흔한 침습적 방법으로 알려져 있으며, 항-통각과민 및 항-염증 효과(anti-hyperalgesic effect)가 매우 큰 것으로 보고되고 있다(Zhang et al., 2005).

전침자극에 의해 중추신경계에서 내재성 아편물질이 생성되며, 주파수에 따른 다양한 반응이 유도되는데, 저빈도(2 Hz)는 뇌와 척수 수준에서 enkephalin과 β -endorphin의 분비하며, 고빈도(100 Hz)는 척수후각(dorsal horn)에서 dynorphin을 분비하여 통증을 조절하는 것으로 보고되고 있다(Huang et al., 2000; Chen & Han, 1992). 따라서 체성 감각영역(somatic receptive field)에 대한 이러한 전침의 자극이 중추신경계에도 척수 수준 및 피질수준의 유해성 신경원의 활성도를 억제시킬 수 있는데, 사람을 대상으로 한 실험에서 Meissner 등(2004)은 전침자극이 체성감각 유발전위의 진폭을 유의하게 감소시킨다고 주장하였다.

따라서 본 연구는 말초수준에서 작용하는 Meloxicam gel과 중추수준에서 작용하는

전침자극의 단독 적용과 병용이 유해성 신경원의 흥분성에 미치는 효과를 알아보고자 실시하였다.

II. 연구방법

1. 실험동물

실험동물은 8주령 Sprague-Dawley계 백서 24마리로 체중이 239 ± 2.98 g이었으며, 10일 동안 안정시킨 후 사용하였다. 사육실의 온도는 $22 \pm 1^\circ\text{C}$, 습도 $55 \pm 10\%$ 를 유지하였고, 명암은 12시간 주기로 하였으며, 고품 사료와 물은 자유롭게 먹도록 하였다.

실험동물에 통각과민을 유발시킨 후 대조군(I), 전침자극군(II), Meloxicam 경피적용군(III), Meloxicam 경피적용 및 전침자극군(IV)으로 구분하여 각 군에 무작위로 6마리씩을 배정하였다.

Table 1. Experimental group

Group	Characteristic	N
I	Control group	6
II	Electroacupuncture	6
III	Meloxicam gel	6
IV	Meloxicam gel + Electroacupuncture	6

2. 실험방법

1) 통각과민 유발

ether를 이용하여 흡입마취 시킨 후, 백서의 족부에 염증을 유발하기 위하여 족부에 1%의 λ -carrageenan을 0.1 ml를 주입하고 24시간 후에 다시 동일한 방법으로 추가 주입하였다.

2) 유해성굴곡반사 측정

유해성굴곡반사의 측정은 ether로 흡입마취를 지속적으로 하면서 시행하였으며, 유해성굴곡반사 활동전위는 한 쌍의 EL450 monopolar needle(Biopac system, USA)을 사용하여 백서의 대퇴이두근에 삽입하고 EMG100C amplifier module(Biopac system, USA)을 통하여 기록하였다. 접지전극은 꼬리에 부착하였다. 활동전위를 기록하기 위한 조건은 high pass filter 500 Hz, low pass filter 10 Hz, gain 1,000 μ V, sample rate 1,000 Hz, 하였고 noise voltage는 0.2 μ V이었고 60 Hz의 notch-filter를 사용하였다. 검사자극은 단일 사각형파로 2 ms 맥동기간으로 하였다.

STIM100C stimulator module 과 STIMSOC(Biopac system, USA)를 이용하여 한 쌍의 monopolar needle을 통각과민 유발부위인 족저부에 삽입한 후 전기자극 하여 회피반사가 유발되는 전기적 통각역치를 결정한 다음, 통각역치의 1.5배로 자극하여 근전도 모니터에서 유해성 굴곡회피반사 활동전위가 나타나면 저장하였다.

유해성굴곡반사의 분석은 Acqknowledge 3.8.1. program을 이용하여 잠복기, 반응시

간, 실효치 진폭을 분석하였으며, 측정은 통각과민 유발 직후, 유발 후 24시간, 48시간, 72시간에 각각 실시하였다.

3) 체성감각유발전위 측정

체성감각유발전위는 진단용 EMG(Sierra II, Cadwell, USA)를 이용하여 측정하였다. 활동전위를 기록하기 위해 high filter는 100 Hz, low filter는 1 Hz, gain은 2 μ V, sweep은 100 ms, sample rate는 200회로 설정하였다. 먼저 백서를 마취시킨 후 한 쌍의 monopolar needle을 이용하여 통각과민이 유발된 족부에 삽입하였다. 유발전위 기록을 위해 전극배치는 international 10-20 system을 이용하였는데, 피하전극을 사용하여 활동전극은 두개부의 CZ, 참고전극은 Fpz에 삽입하였으며, 접지전극은 외이에 배치하였다. 측정은 통각과민 유발 직후, 유발 후 24시간, 48시간, 72시간에 각각 실시하였다.

4) 전침자극 및 약물적용

전침자극에 사용된 기기는 전침자극기(Miyopoint, II)로 백서의 GB 30에 침(동방침구, 한국)을 10 mm 깊이로 삽입하고 집게전극을 이용하여 연결시켰다(Zhang, 2004). 자극매개변수로 맥동빈도는 2 pps, 맥동기간은 0.1 ms로 하였으며, 근육에서 약간의 연축이 일어날 정도의 강도로 20분 간 자극하였다.

Meloxicam gel을 제조하기 위하여 용기에 증류수를 41 ml를 넣고 겔화제인 carbopol 940 1 g을 가하여 균일하게 혼합한 후, propylene glycol 20 ml, labrafil 5 ml, ethanol 30 ml에 약물을 용해시켜 함께

교반하였다. 교반과정에서 triethanolamine 을 서서히 가하여 pH를 7.0으로 조절하면서 겔을 제조하였다. 제조한 겔을 백서의 통각과민 유발부위인 족저부에 매일 1회 5 g씩 균일하게 적용한 다음 면봉을 이용하여 유발부위 전체에 골고루 도포되도록 5회 정도 부드럽게 문질러 주었다.

3. 통계방법

모든 자료는 SPSS 12.0 프로그램을 이용하여 분석하였다. 각 측정 항목의 정규분포 유무를 알기 위하여 단일표본 Kolmogorov-Smirnov 검정을 실시하였다. 그 결과 정규분포가 인정되어, 각 측정항목들의 측정시기별 군 간의 차이는 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)으로 분석하였으며, 사후검정은 Tukey 검정을 실시하였다. 통계학적 유의성을 검증하기 위해 유의

수준 α 는 0.05로 하였다.

III. 결과

1. 유해성글곡반사의 변화

1) 유해성글곡반사의 역치변화

역치 변화에 대한 일원 분산분석에서 통각과민 유발 직후, 유발 후 24시간에는 유의한 차이가 없었으며, 유발 후 48시간 ($p < .001$), 72시간($p < .001$)에서 군 간에 유의한 차이가 나타났다. 사후검정에서 유발 후 48시간에는 I 군과 IV군, II군과 III군, III군과 IV군 사이에서, 72시간에는 I 군과 모든 군 사이에서, II군과 III군, III군과 IV군 사이에서 유의한 차이가 나타났다(Figure 1).

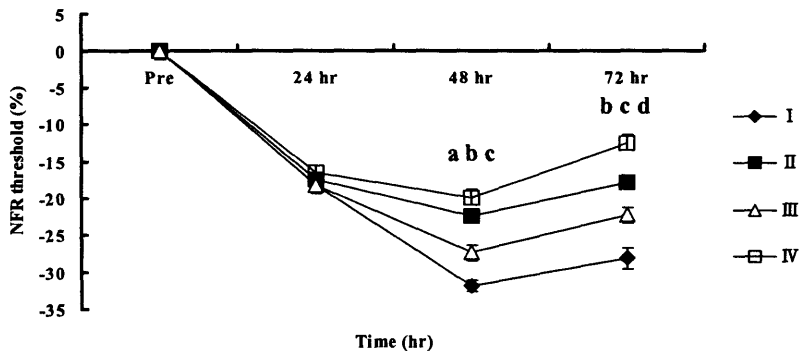


Figure 1. Comparison of NFR(%) threshold before and after treatment among groups. Values are mean±SE. There were significant differences among groups in post 48hr($p < .001$), and in post 72hr($p < .001$).

a: significant differences between group I and IV

b: significant differences between group II and III

c: significant differences between group III and IV

d: significant differences from group I

Group I: Control

Group II: Electroacupuncture

Group III: Meloxicam

Group IV: Meloxicam+Electroacupuncture

2) 유효성골극반사의 반응시간 변화

반응시간 변화에 대한 일원 분산분석에서 통각과민 유발 직후, 유발 후 24시간에는 유의한 차이가 없었으며, 유발 후 48시간 ($p<.001$), 72시간($p<.001$)에서 군 간에 유의

한 차이가 나타났다. 사후검정에서 유발 후 48시간에는 I군과 IV군, III군과 IV군 사이에서, 72시간에는 I군과 IV군 사이에서 유의한 차이가 나타났다(Figure 2).

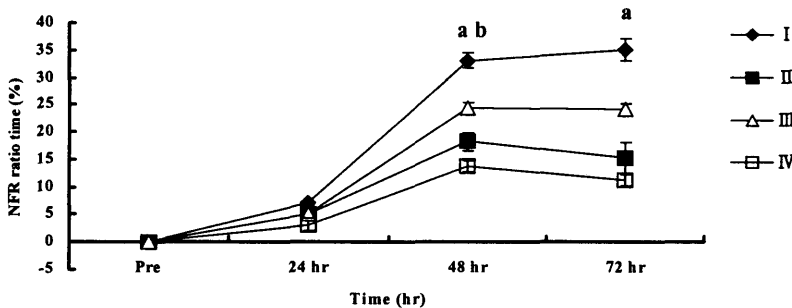


Figure 2. Comparison of NFR(%) reaction time before and after treatment among groups.

Values are mean±SE. There were significant differences among groups in post 48hr($p<.001$), and in post 72hr($p<.001$).

a: significant differences between group I and IV

b: significant differences between group II and IV

Group I: Control

Group II: Electroacupuncture

Group III: Meloxicam

Group IV: Meloxicam+Electroacupuncture

3) 유효성골극반사의 실효치 진폭 변화

실효치 진폭 변화에 대한 일원 분산분석에서 통각과민 유발 직후, 유발 후 24시간에는 유의한 차이가 없었으며, 유발 후 48

시간($p<.01$), 72시간($p<.001$)에서 군 간에 유의한 차이가 나타났다. 사후검정에서 유발 후 48시간, 72시간 모두 I군과 IV군 사이에서 유의한 차이가 나타났다(Figure 3).

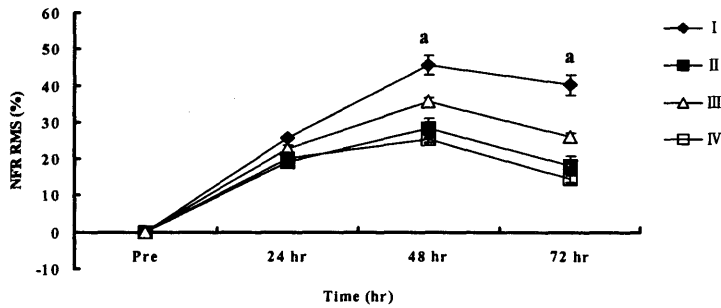


Figure 3. Comparison of NFR(%) RMS before and after treatment among groups. Values are mean±SE. There were significant differences among groups in post 48hr($p<.01$), and in post 72hr($p<.001$).

a: significant differences between group I and IV

Group I: Control

Group II: Electroacupuncture

Group III: Meloxicam

Group IV: Meloxicam+Electroacupuncture

4) 체성감각유발전위의 진폭 변화
진폭 변화에 대한 일원 분산분석에서 통
각과민 유발 직후, 유발 후 24시간에는 유
의한 차이가 없었으며, 유발 후 48시간

($p<.05$), 72시간($p<.001$)에서 군 간에 유의한
차이가 나타났다. 사후검정에서 유발 후 48
시간, 72시간에는 I군과 IV군 사이에서 유
의한 차이가 나타났다(Figure 4).

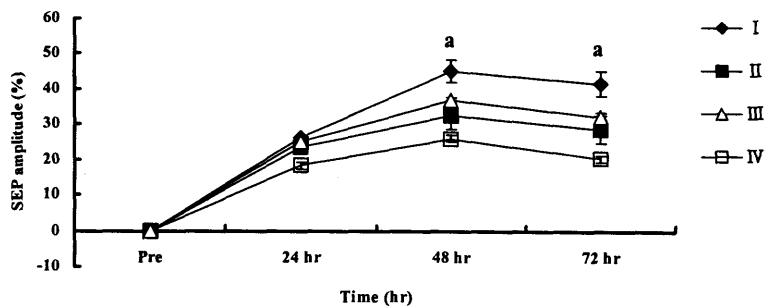


Figure 4. Comparison of SEP(%) amplitude before and after treatment among groups. Values are mean±SE. There were significant differences among groups in post 48hr($p<.05$), and in post 72hr($p<.001$).

a: significant differences between group I and IV

Group I: Control

Group II: Electroacupuncture

Group III: Meloxicam

Group IV: Meloxicam+Electroacupuncture

IV. 고찰

모든 통증의 원인은 그것이 급성통증이든 만성통증이든 통증의 형태와 관계없이 말초성(peripheral)이나 중추성(central) 통증, 유해성(nociceptive)이나 신경인성(neuropathic) 통증의 원인은 염증과 염증반응이다(Omoiqui, 2007). 이러한 염증은 유해성 수용기를 민감화시켜 전형적인 말초성 민감화(peripheral sensitization)를 일으키고, 이 후 수 시간에서 수 주 동안 유해성 감각이 지속적으로 투입되면 중추신경계 신경원의 반응을 증가시키는 중추성 민감화(central sensitization)를 진행시킨다(Sandkuhler et al., 2000). 따라서 염증은 어느 정도 치유되더라도 중추성 민감화에 의해 장기간 지속되는 통각과민 증상은 치료하기 매우 어렵기 때문에 중추신경계에서 내재성 아편물질의 분비를 유발시켜 통증감소를 일으키는 전침자극과 같은 하행성 통증조절 기전에 대한 연구가 진행되어오고 있다(Oliveira & Prado, 2000). 또한 물리치료분야에서의 약물 이용은 주로 근골격계 염증성 병변을 중심으로 직류전류나 초음파 등을 이용하여 약물의 경피투과를 촉진시키기 위해 사용되어져 왔다(Kozanoglu et al.,

2003). 이러한 전침자극이나 약물에 의한 효과를 측정하는 방법으로 유해성 굴곡 회피반사(Gozariu et al., 1996; 김용익 등, 2001; Seybold et al., 2003; Zhu et al., 2004)와 체성감각 유발전위(Biosseau et al., 2002; Lopez et al., 2004)가 사용되고 있는데, 이들 측정방법들은 통각과민에 대한 전기자극 또는 약물의 척수 및 상척수 신경회로에서의 유해성 자극에 대한 중추기전을 알아보기 위하여 사용되고 있다. 따라서 본 연구에서는 말초성 기전에 의해 통증을 감소시키는 약물인 Meloxicam과 중추성 기전에 의해 통증을 감소시키는 전침을 각각 적용하였을 때와 병용하였을 때의 유해성 신경원 흥분성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 유해성 굴곡 회피반사, 체성감각 유발전위를 통각과민 유발 직후, 유발 후 24시간, 유발 후 48시간, 유발 후 72시간에 각각 측정하여 비교 분석하였다.

본 연구에서 유해성굴곡반사의 역치에서 48시간 후부터 군 간 차이가 나타났는데, 72시간에는 대조군과 모든 군 사이에서 유의한 차이가 나타났으며, 48시간부터 Meloxicam과 전침자극 병용이 가장 효과적으로 작용하는 것으로 나타났다. 반응시간에서는 대조군에 비해 Meloxicam과 전침자극 병용이 48시간부터 효과적인 것으로 나

타났고, Meloxicam 단독적용보다 Meloxicam과 전침 병용이 좀 더 효과적인 것으로 나타났으나, 전침자극 단독적용과 다른 군사이의 차이는 없는 것으로 나타났다. 실효치 진폭의 변화에 있어서 48시간부터 대조군과 Meloxicam과 전침자극 병용군에서만 유의한 차이가 나타나 Meloxicam과 전침자극 병용만이 효과적인 것으로 나타났다. 이상의 결과를 종합하면 유해성 굴곡 회피반사의 역치에서만 모든 군이 효과적이며, 반응시간과 실효치 진폭은 Meloxicam과 전침자극 병용군만 효과적인 것으로 나타났다.

Zhang 등(2005)은 저빈도(10 Hz)와 고빈도(100 Hz)의 전침자극이 백서의 족부 통각과민을 억제한다고 보고하였으며, 특히 저빈도 또는 고빈도의 전침자극과 dizocilpine maleate(MK-801)를 병용한 치료에서는 항-통각과민의 효과가 큰 것으로 보고하여 본 연구와 비슷한 결과를 보였다. Resende 등(2004)도 백서의 족부에 λ -carrageenan을 주입한 후 급성기에서 저빈도(10 Hz)의 전기자극과 고빈도(130 Hz)의 전기자극을 각각 20분 적용한 결과 역시 통각과민에 유의한 효과가 있는 것으로 보고하였다. 김수현(2006)은 백서의 족부에 열 자극에 의한 통각과민을 유발 시킨 후 고전압맥동전류를 적용한 결과에서 일차통각과민대의 유해성 굴곡회피반사의 실효치 진폭이 유발 후 48시간부터는 현저히 감소한다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 Meloxicam과 전침자극 병용군에서만 48시간부터 감소하는 것으로 나타났는데, 이것은 본 연구에서는 저전압 맥동전류를 사용하였고, 김수현(2006)은

고전압 맥동전류를 사용한 차이 때문인 것으로 생각된다.

체성감각유발전위에서 48시간부터 감소하기 시작하였는데, 전침자극과 항-염증 약물 병용에서만 진폭의 감소가 유의하게 나타났다. 전침자극이나 항-염증 약물 단독 적용은 감소하는 경향은 있었으나, 통계적으로 유의하지 않았다. Meissner 등(2004)은 손가락에 전기자극으로 통증을 유발한 후 전침자극을 통하여 유해성 자극에 대한 체성감각유발전위의 진폭이 유의하게 감소된다고 보고하여 전침자극이 진폭을 감소시켰다고 하였으나 본 연구는 전침자극 단독 적용에서는 변화가 없었고, 전침자극과 Meloxicam 병용에서만 감소가 나타나 본 연구와는 약간 다른 결과를 보였다. 하지만 본 연구에서도 전침자극과 Meloxicam 병용에서 체성감각유발전위 진폭의 감소가 나타나 전침의 적용도 영향을 미치는 것으로 생각되며, 따라서 체성감각유발전위에 대한 전침자극 효과에 관한 연구가 향후 더욱 필요할 것으로 생각된다.

이상의 결과에서 중추성 통증억제 작용을 하는 전침자극과 말초수준에서 작용하는 Meloxicam gel의 적용이 유해성 신경원 흥분성에 효과가 있는 것으로 나타났으며, 특히 전침자극과 Meloxicam gel의 병용이 유해성 신경원 흥분성 및 체성감각 신경원에 대한 영향이 큰 것으로 나타났다.

V. 결론

본 연구의 목적은 통각과민을 유발한 백서를 대상으로 전침자극, Meloxicam gel의 단독적용이나 병용에 의한 유해성 신경원의 흥분성을 알아보기 위하여 대조군(I), 전침자극군(II), Meloxicam 경피적용군(III), Meloxicam 경피적용 및 전침자극군(IV)으로 나누어 족부의 유해성 굴곡회피반사, 체성감각 유발전위를 유발 직 후, 유발 후 24시간, 유발 후 48시간, 유발 후 72시간에 각각 측정하여 비교 분석하였다.

척수수준의 유해성 신경원의 흥분성 변화는 역치에서 통각과민 유발 후 48시간부터 전침자극과 Meloxicam을 병용한 실험군이 다른 실험군에 대하여 유의한 차이를 보였다. 반응시간과 실효치 진폭에서는 대조군과 전침자극과 Meloxicam을 병용한 실험군 사이에서만 유의한 차이가 나타났다. 체성감각피질신경원의 흥분성은 유발 후 48시간부터 대조군과 전침자극과 Meloxicam을 병용한 실험군 사이에서만 현저한 차이가 있었다.

연구결과에서 중추수준에서 작용하는 전침자극과 말초수준에서 작용하는 Meloxicam gel의 적용이 모두 유해성 신경원 흥분성에 영향을 미치는 것으로 나타났으며, 특히 전침자극과 Meloxicam gel의 병용이 유해성 신경원 흥분성과 체성감각피질신경원의 흥분성에 영향을 미치는 것으로 나타나 임상에서 통증조절을 위한 전침자극시 항-염증약물의 병용이 좀 더 효과적인

것으로 생각된다.

참고문헌

- 김수현 : 고전압맥동전류가 통각과민 백서의 통각 역치와 유해성 굴곡반사의 변화에 미치는 영향. 동신대학교 대학원 석사학위논문. 2006.
- 김용익, 이상원, 임정순 등 : 정상인에서 고빈도의 무통증성 경피적 신경자극이 RIII nociceptive flexion reflex와 temporal summation에 미치는 영향. 대한통증학회지. 14(1);19-25, 2001.
- Bennett GJ & Xie YK : A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain. 33(1);87-107, 1988.
- Beiche F, Scheuerer S, Brune K et al : Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. FEBS Lett. 390(2);165-169, 1996.
- Boisseau N, Madany M, Staccini P et al. : Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. British Journal of Anaesthesia. 88(6);785-789, 2002.
- Cashman JN : The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. Drugs. 52(5);13-23, 1996.
- Chen XH & Han JS : Analgesia induced

- by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors another cross-tolerance study. *Behav Brain Res.* 47(2);143-149, 1992.
- Dickenson AH, Chapman V & Green GM. : The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol.* 28(5);633-638, 1997.
- Ekman EF., Fiechtner JJ. & Levy S. : Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Am J Orthop.* 31;445-451, 2002.
- Garrison DW., & Foreman RD. : Decreased activity of spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cells during transcutaneous electrical nerve stimulation(TENS). *Pain.* 58;309-315, 1994.
- Gozariu M., Bustamante D., Bars DL. et al : Effects of clonidine on a C-fiber reflex in the rat. *European Journal of Pharmacology.* 313;51-62. 1996.
- Guenette SA., Ross A., Marier JF. et al : Pharmacokinetics of eugenol and its effects on thermal hypersensitivity in rats. *European Journal of Pharmacology,* Epub ahead of print. 2007.
- Han JS. : Acupuncture and stimulation produced analgesia. In: *Handbook of Experimental Pharmacology.* New York: Springer-Verlag, pp. 105-125. 1993.
- Honig SM. : Nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Handbook of Pain Management.* 14(2);165-172, 1994.
- Huang XQ., Jiang HL., Luo XM. et al. : Study on mechanism of interaction of nociceptin and opioids binding with opioid receptor-like 1 receptor. *Acta Pharmacol Sin.* 21(6);536-546, 2000.
- Kozanoglu E., Basaran S., Guzel R. et al. : Short term efficacy of ibuprofen phonophoresis versus continuous ultrasound therapy in knee osteoarthritis. *SWISS MED WKLY.* 133;333-338, 2003.
- Kumazawa T., Mizumura K. & Minagawa M. : Sensitizing effects of bradykinin on the heat responses of the visceral nociceptor. *The Journal of Neurophysiol.* 66(6);1819-1824, 1991.
- Laird JMA. & Bennett GJ. : An electrophysiological study of dorsal horn neuron in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy. *J. Neurophysiol.* 69;2072-2085, 1993.
- Lopez S., Privat A., Bernard N. et al. : Intrathecal bupivacaine protects against extension of lesions in an acute photochemical spinal cord injury model. *Regional Anesthesia and Pain.* 51(4);364-372, 2004.
- Makarowski W., Zhao W. & Bevril T. :

- Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis Cartilage*. 10;290-296, 2002.
- Meissner W., Weiss T., Trippe RH. et al : Miltner WH :Acupuncture decreases somatosensory evoked potential amplitudes to noxious stimuli in anesthetized volunteers. *Anesth Analg*. 98;141-147, 2004.
- Noble S. & Balfour JA. : Meloxicam. *Drugs*. 51(3);424-430, 1996.
- Oliveira R. & Prado WA. : Anti-hyperalgesic effect of electroacupuncture in a model of post-incisional pain in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 33(8);957-960, 2000.
- Omoiqui S. : The biochemical origin of pain-Proposing a new law of pain: Ther origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3-A unifying law of pain. *Medical Hypotheses*, Epub ahead of print. 2007.
- Resende MA., Sabino GG., Candido CR. et al : Local transcutaneous electrical stimulation(TENS) effects in experimental inflammatory edema and pain. *European Journal of Pharmacology*. 504(3);217-22, 2004.
- Sandku'hler J., Benrath J., Brechtel C. et al. : Synaptic mechanisms of hyperalgesia. *Progress in Brain Research*. 129;81-100, 2000.
- Schepelmann K., Messlinger K. & Schaible HG. : Inflammatory mediators and nociception in the joint : excitation and sensitization of slowly conducting afferent fibers of cat's knee by prostaglandin. *Neuroscience*. 50(1);237-247, 1992.
- Seltzer Z., Dubner R. & Shir Y. : A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*. 43(2);205~218., 2002.
- Seybold VS., Jia YP. & Abrahams LG. : Cyclo-oxygenase-2 contributes to central sensitization in rats with peripheral inflammation. *PAIN*. 105;47-55, 2003.
- Simon L., Weaver A. & Graham D. : Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 282;1921-1928, 1999.
- Stucky CL., Thayer SA. & Seybold VS. : Prostaglandin E2 increases the proportion of neonatal rat dorsal root ganglion neurons that respond to bradykinin. *Neuroscience*. 74(4);1111-1123, 1996.
- Zhang RX., Lao L., Wang X., et al : Electroacupuncture combined with MK-801 prolongs anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation.

Pharmbiochembeh. 81;146-151, 2005.
Zhu B., Xu WD., Rong PJ. et al : A
C-fiber reflex inhibition induced by
electroacupuncture with different
intensities applied at homotopic and

heterotopic acupoints in rat selectively
destructive effects on myelinated and
unmyelinated afferents fibers. Science
Direct. 1011;228-237, 2004.