경혈에서의 비만세포 분포특성에 대한 연구 고찰

지정연^{1,2} · 배선정^{1,2} · 오주영^{1,2} · 정혁상² · 박히준^{1,2}

¹경희대학교 침구경락융합연구센터, ²경희대학교 한의과대학

The Association between Mast Cell Distribution and Acupoint Specificity: A Comprehensive Review

JeongYeon Ji^{1,2}, Sun-Jeong Bae^{1,2}, Ju-Young Oh^{1,2}, Hyuk-Sang Jung², Hi-Joon Park^{1,2}

¹Acupuncture and Meridian Science Research Center, Kyung Hee University,

²College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Objectives : Mast cells, the multifunctional immune cells which can be activated by various stimulations, have been in the limelight recently at the fields of acupuncture research. This study aimed to investigate the association between the distribution of mast cell and acupoint specificity. We focused on the characteristics of mast cell distribution of acupoints in normal, pathologically sensitized, and acupoint-stimulated state. **Methods :** Literature searches were performed on PubMed and EMBASE for dates ranging to February 2019, by using terms “acupuncture”, “moxibustion”, “acupoint”, “mast cell”. Finally, 18 papers were collected by inclusion and exclusion criteria. To assess the quality of included studies, modified SYRCLE’s risk of bias tool for animal studies was used. **Results :** Overall, the studies showed that the number of the mast cells was higher in acupoints than non-acupoints. After pathological sensitization, increasing tendency towards the mast cell number was reported in acupoints. The increase of mast cells was also observed after acupuncture or moxibustion. However, when the acupoint stimulation was repeated for several days in pathological models, the results did not show consistent tendency. In quality assessments, most of the studies showed unclear risk of bias. **Conclusions :** The studies showed a consistent trend about the association with mast cell distribution and acupoint specificity. However, we could not certainly affirm the relationship due to insufficient qualities of included studies. Not only the distribution but also the functions should be considered in further researches to identify the relationship between mast cells and acupuncture effect.

Key words : mast cell, distribution, acupoint, acupuncture, moxibustion

서론

경락은 정상 생리 상태에서는 표리 상하로 소통하여 기혈을 운행시키고 감응을 전달하며, 병리상태에서는 병사를 전달하고 병변을 반영하는 인체 시스템이다. 그리고 경락의 순행 노선상에 분포하여 인체의 소통을 조절하는 중요 지점들을 경혈이라 한다. 이와

같은 경락과 경혈은 망진, 복진, 진맥 등의 진단뿐 아니라 침구 등의 의료기기를 이용하여 치료를 시행하는 부위가 된다¹⁾. 2017년 한방의료실태조사 결과 한방 병·의원 입원환자의 97.8%가 침, 72.9%가 뜸 치료를 이용하며, 각각 97.2%, 94.0%가 해당 치료법이 효과적이었다고 답변했다는 점은²⁾ 실제 임상에서 경락, 경혈과 연관된 치료수단이 접근성과 치료 효과 모두 매우 높음을 드러낸다.

Received August 20, 2020, Revised September 20, 2020, Accepted September 21, 2020

Corresponding author: **Hi-Joon Park**

Acupuncture and Meridian Science Research Center, Kyung Hee University, 26 Kyungheedaero-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel: +82-2-961-0976, Fax: +82-2-963-2175, E-mail: acufind@khu.ac.kr

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

따라서 경락과 경혈은 한의학 이론과 임상 전반을 관통하는 중요한 역할을 차지하고 있다.

이러한 맥락에서, 경락과 경혈의 가치를 입증하기 위한 연구가 활발하게 진행 중이다. 다수의 기초 및 임상연구를 통해 침 치료의 뛰어난 진통효과가 확인되었으며^{3,4)}, 이 외에도 근골격계 질환^{5,6)}, 신경퇴행성 질환⁷⁻⁹⁾, 내장질환¹⁰⁾에서도 우수한 치료효과를 보였다. 침의 효과에 관한 기전 연구도 진행 중에 있는데 자율신경, 면역계, 장-뇌 축 등을 통해 신호가 전달된다는 다양한 각도에서의 접근이 있었다^{11,12)}. 한편 치료효과와 별개로 경락 경혈과 관련된 인체 구조학적 접근이 시도되었다. 신경 말단이 많이 모여 있는 곳이나 전기저항성이 낮은 곳, 전기 전도도가 높은 곳, 신체의 변화에 따라 체온의 변화를 보이는 곳 등을 경혈로 특정¹³⁾ 하는 시도 이외에도 프리모판 등 새로운 구조물을 제시하고 이를 경락과 비교하여 살펴보고자 하는 시도가 있었으나 아직까지 뚜렷한 성과는 없었다¹⁴⁾.

비만세포(mast cell)는 본래 알레르기의 원인으로 잘 알려진 면역세포로, 1977년 Song에 의해 피부의 비만세포가 침의 득기감 유발과 관련 있을 수 있다는 관점이 제시되었다¹⁵⁾. 비만세포는 골수계 전구세포로부터 분화되며 과립 안에 신경전달물질을 함유하다가 자극을 받으면 탈과립을 통해 물질을 분비하여 신경면역작용을 매개하고, 외부 자극으로부터 가장 먼저 활성화되는 세포 중 하나이다¹⁶⁾. 물리적 자극 이외에도 전기, 레이저, 열 자극에 의해 활성화될 수 있고, 세포 자체가 혈액을 타고 이동할 수 있어 그 영향이 전신적이라는 점에서 비만세포는 침, 뜸 치료를 포함한 다양한 경혈 자극에 의한 치료 기전을 밝힐 열쇠로 제안되고 있다¹⁷⁾.

한편, 경혈의 치료효과와 비만세포를 연관지어 연구를 진행하기 위해서는 비만세포가 경락 경혈에서 다른 피부 부위와 구별되는 특이성을 갖고 있는지를 먼저 살펴볼 필요가 있다. 다수의 논문에서 비만세포가 경혈 부위에 집중되어 있다는 경향이 보고되고 있으나, 비만세포 분포와 경혈 특이성의 관련성을 명확히 확정 짓기에는 연구 결과가 개별적이고 아직 객관적 평가와 판단이 충분하지 않다. 따라서 본 연구에서는 현재까지 비만세포의 수와 경혈 및 경혈 자극의 관계를 연구한 논문들을 바탕으로 그 관련성을 종합적, 객관적으로 분석하고 평가하고자 하였다.

조사 방법

1. 검색 방법

NCBI PubMed, EMBASE를 이용하여 비만세포의 분포와 경혈

의 관계에 관한 연구들을 검색하였으며, 중국어로 출간된 논문은 CNKI를 통해 원문에 접근하였다. 2019년 2월까지 출간된 논문을 언어의 제한 없이 검색하였고, 이 때 사용한 의학주제용어는 “acupuncture”, “moxibustion”, “acupoint”, “mast cell”이다. 포함논문의 참고문헌 및 추가적인 검색으로 발견한 논문 가운데 포함 기준에 적합한 경우 본 연구에 추가하였다. 두 검색엔진에서 중복 검색된 논문들을 제외한 다음, 제목과 초록으로 1차 분류를 마친 후 원문을 정독하며 아래 기준에 따라 본 연구에 포함할 논문을 확정하였다.

2. 포함 기준

본 연구에서는 경혈의 기능적 특성보다는 구조적 특성을 규명하는 데에 주목하고자 경혈과 그 주변부에서 비만세포의 분포 수를 측정하여 비교 관찰한 동물 실험 논문들을 포함시켰다. 구체적인 포함 범위는 다음과 같다. 1) 정상상태에서 경혈과 비경혈 간 비만세포 수를 비교한 경우, 2) 정상상태 경혈에서 피부층 깊이에 따라 비만세포 수를 비교한 경우, 3) 동일 경혈에서 정상상태와 질병상태 간 비만세포 수를 비교한 경우, 4) 질병상태에서 경혈과 비경혈 간 비만세포 수를 비교한 경우, 5) 침, 뜸 경혈 자극 유무에 따라 비만세포 수를 비교한 경우, 6) 경혈 자극 후 경혈과 비경혈 간 비만세포 수를 비교한 경우.

3. 제외 기준

실험논문이 아닌 경우, 원문에 접근이 불가능한 경우, 그룹 간 비교 없이 비만세포의 모양 혹은 분포 위치만을 보고한 경우, 치료효과와 지표로써 비만세포의 활성을 본 경우, 자극 이후의 비만세포 탈과립 비율만을 본 경우, 탈과립 이후의 분비 물질과 그들의 기능에만 초점을 맞춘 경우 본 연구의 대상에서 제외하였다.

4. 비만세포 수의 정량적 비교

경혈과 비경혈 간의 비만세포 분포 혹은 병리상태 유발 및 침, 뜸 경혈 자극 유무에 따른 비만세포 수의 변화를 정량적으로 기술하기 위하여 원저 논문에서 제공한 수치를 이용해 두 비교군에서 비만세포의 순수 증감율을 계산하였다. 이때 사용한 수식은 아래와 같다.

$$\text{증감율(\%)} = \frac{|\text{비교군 B의 비만세포 수} - \text{비교군 A의 비만세포 수}|}{\text{비교군 A의 비만세포 수}} \times 100$$

데이터를 수집하는 과정에서 원저논문에 그래프만 제공된 경우에는 Web based plot digitizer Version 4.3을 사용하여 그래프의 값을 수치로 변환하였다.

5. 질적 평가

포함논문들이 객관적으로 실험을 수행하였는가를 평가하기 위해서 SYRCLE의 동물연구 비뮴림 위험평가 도구항목 10가지¹⁸⁾를 응용하여 질적 평가를 진행하였다. 포함 논문 특성상 치료 효과를 관찰하지 않았다는 점, 침술 연구에서는 눈가림이 불가능하다는 점에서 평가 도구 중 적용 불가능한 항목들이 있었다. 이에 따라 2번 '실험 시 각 군의 기본상태(baseline)가 유사하였거나 분석 시 혼란 변수(confounder)가 조정되었는가?', 5번 '관리자 그리고/혹은 연구자가 각 동물이 어떤 중재(intervention) 군에 해당하는지 눈가림되었는가?'는 평가항목에서 제외하였다. 한편, 포함 논문들이 조직의 현미경학적 연구를 기반으로 진행되었다는 점에서 SYRCLE의 10가지 도구항목이 포함하지 못하는 부분이 있었다. 이를 보완하기 위해 10번 '비뮴림 위험이 높다고 판단될 만한 다른 문제들로부터 자유로운가?'의 세부평가항목으로, '비만세포를 관찰하고자 하는 경혈/비경혈 부위의 설정 기준을 언급하였는가?', '결과 보고 시 실험에 의한 실제 측정값을 근거로 두었는가?', '결과 보고에

사용한 측정값이 통계적으로 유의한가?'를 추가하여 평가에 사용하였다.

본 론

1. 포함 논문의 특성

1) 포함 논문의 일반적 특성: 검색 결과 PubMed에서 124편, EMBASE에서 155편이 검색되었다. 두 엔진에서 중복으로 검색된 98편을 제외하고 남은 181편의 논문들을 제목과 초록을 이용하여 일차적으로 선별하였다. 이후 원문 정독을 통하여 포함기준과 제외기준에 따라 논문들을 면밀히 분류한 결과, 총 18편의 논문이 최종적으로 본 연구에 포함되었다(Fig. 1).

총 18편의 논문 중, 중국에서 진행된 연구가 16편(89%)으로 대부분을 차지했고 불가리아와 한국에서 진행된 연구가 각각 1편씩 있었다. 16편은 랫트에서, 2편은 생쥐에서 실험을 진행하였으며, 그 중 1편에서는 골아세포종 환자로부터 절단한 사지 조직에서의 관찰 결과를 함께 보고하였다. 18편 중 12편은 정상 상태의 동물에서, 5편은 병리상태를 유발한 모델에서 관찰을 진행하였다. 나머지

Fig. 1. Flow diagram of the review process.

1편은 신경 전달 차단이 비만세포의 수에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 편측 다리에서 궁둥신경절제술(unilateral sciatic nerve transection)을 시행하였다. 비만세포를 표지하는 방법으로 톨루이딘 블루 염색(Toluidine blue staining)을 이용한 논문은 11편, 비만세포의 특징적 인자인 트립타제(trypsin)를 면역조직화학염색 혹은 면역형광염색한 논문은 3편 있었으며 이 두 방법을 모두 이용한 논문은 2편 있었다. 이 외 0.5% methyl green과 0.5% methylamine blue를 사용한 논문이 각각 1편 있었다. 각 포함논

문의 대략적인 특징은 Table 1에 제시하였다(Table 1).

2) 비만세포 관찰을 위한 경혈 위치 선정 방법: 포함 논문 18편 중 위점막 손상 모델을 사용한 2편에서는 에반스 블루(Evans Blue)를 이용하였다. 에반스 블루란 알부민과 결합하여 혈중에 체류하는 색소로¹⁹⁾, 신경인성 염증에 의해 피부 표면 위에 파랗게 삼출된 반응점이 민감화된 경혈과 일치한다는 연구가 존재한다²⁰⁾. 18편 중 1편은 저저항선(low impedance line)을 사용하였는데 이는 경락이 전기저항성이 낮은 곳이라는 점에서 착안한 것으로, 경락을

Table 1. Characteristics of included studies

Author (Year, Country)	Strain (n)	Model (Disease)	Point selecting method	Observed points	Mast cell demonstrating method
Zhu (1990,China)	Rats (n=21)	Normal	Low impedance line	Stomach meridian, Spleen meridian	Toluidine blue
	Patients (n=19)	Osteoblastoma ^a	Low impedance line	Bladder meridian of amputated limbs	Toluidine blue
Deng (1996,China)	SD rats (n=22)	Normal	Traditionally defined	ST36, ST39, ST32, ST31, ST25	0.5% methyl green
Luo (2007,China)	SD rats (n=5/group)	Normal	Traditionally defined	GV14	Toluidine blue
He (2008,China)	Wistar rats (n=10/group)	Gastric ulcer	Traditionally defined	ST36, Wei (Auricular acupoint)	Toluidine blue
Shi (2010,China)	Wistar rats (n=15/group)	Acute gastric mucosal injury	Evans Blue extravasation dot	BL20 or BL21 region	Toluidine blue
Shi (2011,China)	SD rats (n=10/group)	Colitis	Traditionally defined	ST25	Toluidine blue
Song (2011,China)	Wistar rats (n=10/group)	Normal	Traditionally defined	BL21, ST36	Toluidine blue
Luo (2013,China)	Wistar rats (n=10/group)	Normal	Traditionally defined	BL21, ST36	Toluidine blue
Deng (2014,China)	SD rats (n=5/group)	Sciatic nerve transection	Traditionally defined	ST36, ST39	0.5% methylamine blue
Song (2014,China)	Wistar rats (n=10/group)	Normal	Traditionally defined	ST36	Toluidine blue
Wu (2015,China)	SD rats (n=5/group)	Normal	Traditionally defined	LI4	Immunofluorescence with anti-mast cell tryptase antibody
Dimitrov (2017,Bulgaria)	Wistar rats (n=10/group)	Normal	Traditionally defined	ST36	Toluidine blue, Immunohistochemistry with tryptase antibody
He (2017,China)	SD rats (n=6/group)	Gastric mucosal injury	Evans Blue extravasation dot	Mostly T9-11 dermatome (correspond to GV6, BL17, BL20, BL21, CV12, CV13)	Immunofluorescence with anti-mast cell tryptase antibody
Jung (2017, Republic of Korea)	ICR mice (n=10)	Normal	Traditionally defined	CV8, KI16	Toluidine blue
Chen (2018,China)	SD rats (n=15)	Normal	Traditionally defined	LI4	Toluidine blue, anti-mast cell tryptase antibody
Ding (2018,China)	SD rats (n=8/group)	Knee osteoarthritis	Traditionally defined	GB34, EX-LE2, BL40	Toluidine blue
Liu (2018,China)	C57BL/6 mice (n=5/group)	Normal	Traditionally defined	CV4	Toluidine blue
Yang (2018,China)	SD rats (n=6/group)	Normal	Traditionally defined	ST36	Immunofluorescence with anti-mast cell tryptase antibody

^aExperiments were performed on limbs which were removed from osteoblastoma patients.

찾아내는 도구로써 사용되었다²¹⁾.

나머지 15편은 체표표지와 골도분촌 등 기존의 경혈 정위 방법을 이용하여 경혈위치를 선정하고 비만세포의 분포를 관찰하였다.

2. 정상 상태에서 경혈의 비만세포 분포 관찰

1) 경혈과 그 주변부에서의 비만세포 분포 비교: 전체 18건 중 3건의 논문이 정상상태에서 경혈과 그 주변부의 비만세포 분포를 비교하여 보고하였다(Table 2). 여기서 정상상태란 병리적 자극 혹은 치료 자극을 가하지 않은 상태를 지칭하기 위하여 사용한 표현이다.

Deng 등²²⁾은 정상 상태에서 족삼리(ST36), 하거허(ST39), 복토(ST32), 비관(ST31), 천추(ST25) 주위의 비만세포 분포를 관찰하였다. 같은 경락에 위치한 이들 5개 경혈끼리의 비만세포 수를 비교했을 때에는 통계적 유의성이 없었으나, 각 경혈과 그 주변부 비경혈을 비교했을 때에는 족삼리에서 그 주변부 비경혈보다 39.36%, 하거허에서 그 주변부 비경혈보다 33.13%, 복토에서 그 주변부 비경혈보다 40.94%, 비관에서 그 주변부 비경혈보다 40.57%, 천추에서 그 주변부 비경혈보다 35.59% 더 많은 것이 확인되었다. Jung 등²³⁾이 생쥐의 복부 전체를 절단하여 횡단면에서 비만세포 밀집도를 살펴본 경우에도 신결(CV8)과 양측의 황수(KI16)에 이 지점을 제외한 다른 피부 부위보다 비만세포가 더 많이 분포하고

있다고 보고하였다. Zhu 등²¹⁾은 족태양방광경에서 저저항선을 표지한 후 비만세포를 관찰하였는데, 그 결과 저저항선에서의 비만세포 수가 1 mm 떨어진 그 주변부에 비하여 43.01% 더 많았다. 이들은 사지 절단 예정이었던 골아세포종 환자에게서도 동일한 방법으로 족양명위경과 족태음비경을 표지하였고 절단 후 비만세포의 현미경학적 관찰을 진행하였고, 역시 저저항선에서 그 주변부보다 더 많은 비만세포가 관찰되었다고 보고하였다.

2) 경혈 내 피부층 깊이에 따른 비만세포 분포 비교: 3편의 논문이 경혈 내 피부층의 깊이에 따라 비만세포의 수를 비교 관찰하였다(Table 3). 3편의 논문 모두 정상상태의 동물을 관찰했으며, 피하층과 진피층에서 대부분의 비만세포가 관찰되었다고 보고하였다.

Dimitrov 등¹⁷⁾은 랫트의 족삼리(ST36)를 관찰한 결과, 피하층(28 ± 1.155 , 평균±평균의 표준오차), 진피층(13.25 ± 1.065), 가로무늬근(1.333 ± 0.667) 순으로 비만세포가 많이 관찰되었다고 보고하였다. 진피층에서는 유두층(papillary layer, 8.7 ± 1.219)에서 망상층(reticular layer, 4.55 ± 0.667)보다 유의하게 더 많은 비만세포가 관찰되었다. Song 등²⁴⁾은 랫트의 위수(BL21)와 족삼리(ST36)를 관찰하였는데 피하층에 가장 많은 수의 비만세포가 분포하고 있었고 진피층과 근육층에서도 분포가 확인되었다고 보고하였다. Jung 등²³⁾은 생쥐의 신결(CV8)과 양측의 황수(KI16)를 포함한 복

Table 2. Mast cell distribution of the acupoint in non-sensitized state

Author (Year)	Strain (n)	Observed areas	Mast cell number comparison
Zhu (1990)	Rats (n=21) Patients ^a (n=19)	A: Stomach and Spleen meridian ^b B: 1 mm side from Stomach and Spleen meridian A: Bladder meridian ^b B: 1 mm side from Bladder meridian	A > B [§] A > B***
Deng (1996)	SD rats (n=22)	A: ST36, ST39, ST32, ST31, ST25 B: Beside-ST36, beside-ST39, beside-ST32, beside-ST31, beside-ST25	A > B*
Jung (2017)	ICR mice (n=10)	A: CV8, KI16 B: CV8, KI16 excluded regions	A > B [#]

^aAmputated limbs of osteoblastoma patients were observed. ^bMeridians were identified by low impedance line. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

[§]The statistical data were reported but unreliable. [#]No statistical significance was reported.

Table 3. Cross-sectional observation of mast cell distribution of the acupoint in non-sensitized state skin layer

Author (Year)	Strain (n)	Observed points	Mast cell containing layers	Mast cell number comparison
Song (2011)	Wistar rats (n=10/group)	BL21, ST36	A: Dermis B: Hypodermis C: Muscle	Highest in B [§]
Dimitrov (2017)	Wistar rats (n=10/group)	ST36	A: Dermis (1) Papillary layer (2) Reticular layer B: Hypodermis C: Striated muscle	B > A > C* A(1) > A(2)*
Jung (2017)	ICR mice (n=10)	CV8, KI16 included anterior abdominal wall	A: Dermis B: Hypodermis C: Below hypodermis (layers of adventitia, skeletal muscle, fascia, fat pad)	Mostly in A and B, Very few in C [§]

* $p < 0.05$. [§]Only trend was reported without statistical data.

부 조직을 관찰한 결과 대부분의 비만세포는 피하층과 진피층에 분포하고 있었고 장기 외막(layers of adventitia), 골격근, 근육, 지방층 등 피하층 아래에서 극히 일부가 발견되었다고 보고하였다. 그러나 Song 등²⁴⁾과 Jung 등²³⁾은 각 피부층에서의 비만세포 실제 측정값을 보고하지 않았기에 보고된 내용의 통계적 유의성을 확인할 수 없었다.

3. 병증 유발 상태에서 경혈의 비만세포 분포

총 5편의 논문이 병증을 유발하여 민감화된 상태에서 경혈의 비만세포 수 변화를 보고하였다(Table 4). 포함 논문에서 사용한 병증 모델로는 위장관질환 모델이 4편(위점막 손상 모델 2편, 위궤양 모델 1편, 대장염 모델 1편), 관절염 모델이 1편 있었다.

1) 위장관 질환 유발 후 체간 경혈(복모혈, 배수혈)에서의 비만세포 분포 비교: He 등²⁵⁾은 염산 구강투여를 통해 위점막을 손상시킨 랫트의 미정맥에 에반스 블루를 주사한 후 삼출점을 관찰한 결과, 위점막을 손상시킨 랫트에서 정상 랫트에 비하여 통계적으로

유의하게 더 많은 삼출점이 표지되었다고 보고하였다. 삼출점의 위치는 T9-11 피부 분절에 해당했는데, 이들은 소화기 질환 치료에 사용되는 체간 경혈인 비수(BL20), 위수(BL21)와 각각 88.23%, 82.35%의 유사도를 보였고 척중(GV6), 격수(BL17), 중완(CV12), 상완(CV13)과도 관련성이 확인되었다. 에반스 블루가 삼출된 민감점과 그 옆 대조점을 관찰한 결과, 비수(BL20)와 위수(BL21)를 포함한 민감점에서 그 옆 지점들에 비해 78.79% 더 많은 수의 비만세포가 확인되었다. Shi 등²⁶⁾은 위루관을 이용해 염산을 투여하여 급성 위점막 손상을 유발한 랫트에서 에반스 블루 삼출점을 통해 비수와 위수를 표지한 후, 이들 경혈로부터 2 mm 떨어진 대조점을 비교 관찰하였다. 그 결과 비수와 위수에서 그 옆 대조점에 비해 52.86% 더 많은 수의 비만세포가 관찰되었다. 이들이 위점막 손상 랫트와 정상 랫트에서 동일한 경혈 위치를 비교 관찰한 결과 병증 유발 시 비만세포 수가 37.77% 증가하였음이 확인되었다. 한편, 다른 연구에서 Shi 등²⁷⁾은 항문으로 2, 4, 6-트리니트로벤젠설폰산(TNBS)을 주입하여 대장염을 유발한 랫트에서 천추(ST25)를 관찰

Table 4. Changes of mast cell distribution of the acupoint in pathological state

Author (Year)	Strain (n)	Model	Mast cell observed points				Mast cell number comparison
<i>Acupoint vs. non-acupoint in pathological condition</i>							
Shi (2010)	Wistar rats (n=5/group)	Acute gastric mucosal injury	A: BL20/BL21 of model group ^a				B: Beside-BL20/BL21 (2 mm apart) of model group A > B***
He (2017)	SD rats (n=6/group)	Gastric mucosal injury	A: EB dots of model group (T9-11 dermatome)				B: Beside-EB points of model group (distance unreported) A > B***
<i>Acupoint in the pathological condition compared to normal condition</i>							
He (2008)	Wistar rats (n=10/group)	Gastric ulcer	A: ST36 of model group				B: ST36 of normal control group A > B**
			A: Wei of model group				B: Wei of normal control group A > B**
Shi (2010)	Wistar rats (n=15/group)	Acute gastric mucosal injury	A: BL20 or BL21 of model group*				B: BL20 or BL21 corresponding spots of normal control group A > B***
Shi (2011)	SD rats (n=10/group)	Colitis	A: ST25 of model group				B: ST25 of normal control group N/S
He (2017)	SD rats (n=6/group)	Gastric mucosal injury	A: EB dots of model group (T9-11 dermatome)				B: Corresponding spots of normal saline group A > B***
Ding (2018)	SD rats (n=8/group)	Knee osteoarthritis	A1: GB34 of heavy OA group	A2: GB34 of mild OA group	A3: GB34 of light OA group	B: GB34 of normal saline group	A1 > B** A2 > B** A3 > B** A1 > A3*
			A1: EX-LE2 of heavy OA group	A2: EX-LE2 of mild OA group	A3: EX-LE2 of light OA group	B: EX-LE2 of normal saline group	A1 > A2 > A3 > B**
			A1: BL40 of heavy OA group	A2: BL40 of mild OA group	A3: BL40 of light OA group	B: BL40 of normal saline group	N/S

EB : evans blue, OA : osteoarthritis. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. ^aAcupoints were identified by Evans blue extravasation.

하였는데, 병증 유발군과 대조군 간 유의미한 차이는 없었다.

2) 위장관 질환 유발 후 원격 부위 경혈에서의 비만세포 분포

비교: He 등²⁸⁾은 복강절개 후 위벽에 직접 빙초산(glacial acetic acid)을 주입하여 위궤양을 유발한 랫트에서 이침에서의 위(胃, Wei)혈과 족삼리(ST36)를 관찰하였다. 관찰 결과, 두 경혈 모두 병증을 유발한 경우 정상상태일 때에 비하여 유의미하게 더 많은 수의 비만세포가 관찰되었다(위혈에서의 증가율 109.76%, 족삼리에서의 증가율 160.47%).

3) 무릎 관절염 모델 유발 후 무릎 주위 경혈에서 비만세포 분포

비교: Ding 등²⁹⁾은 랫트의 무릎관절에 요오드아세트산나트륨(mono-iodoacetate) 투여량을 달리하여 위증(heavy), 중증(mild), 경증(light) 3단계로 무릎관절염을 유발 정도를 달리 한 후 비만세포의 수를 비교 관찰하였다. 무릎 전면부에 위치한 양릉천(GB34)에서의 비만세포 수는 정상 대조군과 비교 시 경증 그룹에서 78.79%, 중증 그룹에서 101.52%, 위증 그룹에서 133.33% 증가하였다. 역시 무릎 전면부에 위치한 학정(EX-LE2)에서의 비만세포 수는 정상 대조군과 비교 시 경증 그룹에서 70.59%, 중증 그룹에서 101.47%, 위증 그룹에서 138.24% 증가하였다. 위증, 중증, 경증 그룹 간 비만세포 수를 비교하였을 때에도 통계적 유의성이 확인되어, 비만세포의 수는 병리상태 유발 시 정상 상태일 때에 비해 증가하며 질환이 심해질수록 유의미하게 증가한다는 것이 확인되었다. 무릎 뒤에 위치한 위중(BL40)의 비만세포 수에서는 그룹 간 유의미한 차이가 없었다.

4. 침, 뜸 자극 후의 경혈의 비만 세포 분포 변화

총 12편의 논문이 침, 뜸 등의 경혈 자극이 가해졌을 때 비만세포의 분포에 어떠한 변화가 생기는지 관찰하였다(Table 5). 12편의 논문 중 정상상태의 동물에서 경혈 자극의 영향을 관찰한 논문은 9편, 병증 유발 후 경혈 자극의 영향을 본 논문은 2편 있었으며 나머지 1편은 편측 공동신경을 절제한 후 양측 다리에서 경혈을 관찰한 경우였다. 사용한 경혈 자극 방법으로는 전침이 7편, 수기침이 3편, 전기경피자극이 1편, 뜸이 3편이었는데 하나의 논문이 여러 방법으로 자극을 가한 후 관찰을 진행한 경우도 있었다.

1) 동일 위치 경혈에서 자극의 유무에 따른 비만세포 분포의 비교

(1) 정상 상태에서 경혈 자극을 한 경우: Song 등³⁰⁾은 족삼리(ST36)에 25분 간 전침 자극을 시행한 결과 자극이 없었을 때에 비하여 경혈에서의 비만세포 수가 유의미하게 증가하였다고 보고하였고 그 증가율은 31.09%였다. 정상상태 랫트의 합곡(LI4)에서 Chen 등³¹⁾이 20분 간 전기 경피 자극을 한 실험, 동일 조건에서

Wu 등³²⁾이 3분간 수기 침 자극을 가한 실험에서 모두 비만세포 수가 증가가 확인되었으며 각각의 증가율은 93.88%, 65.56%였다. Yang 등³³⁾은 정상 상태 랫트의 족삼리에 염전 수기법으로 침 자극을 준 그룹, 유침만 한 그룹, 그리고 아무 자극도 주지 않은 그룹에서 비만세포 수를 비교하였는데, 염전 수기법을 이용하였을 때의 비만세포 수가 유침하기만 한 경우에 비해 22.60%, 침 자극을 가하지 않은 경우에 비해 31.42% 더 많았다. Liu 등³⁴⁾은 관원(CV4)에 침과 유사한 기계적 자극 혹은 뜸과 유사한 온열 자극을 가했을 때 비만세포 수가 대조군에 비해 각각 122.50%, 200.00% 증가하였음을 확인하였다. Deng 등²²⁾은 정상 상태 랫트의 비관(ST31)과 족삼리(ST36)에 총 50분 간 전침 자극을 한 후 족양명위경의 5개 경혈(천추, 비관, 복토, 족삼리, 하거허)에서 비만세포 수를 비교 관찰하였다. 그 결과 전침 자극을 한 경우 자극을 가한 2개 경혈뿐 아니라(비관에서의 증가율 47.12%, 족삼리에서의 증가율 49.24%) 동일 경맥인 족양명위경 상의 타 경혈에서도 더 많은 비만세포가 관찰되었다고 보고하였다(천추에서의 증가율 33.75%, 복토에서의 증가율 46.33%, 하거허에서의 증가율 39.56%). 한편, Luo 등³⁵⁾은 대추(GV14)에 20분간 전침 자극을 가했을 때 비만세포 수에 유의미한 변화가 일어나지 않았으나 뜸 자극을 가했을 때는 대조군보다 오히려 비만세포 수가 14.08% 감소하였다고 보고하였다. Song 등²⁴⁾은 정상상태 랫트의 위수(BL21)과 족삼리(ST36)에 2일간 각 25분씩 전침 자극 후 비만세포의 수를 관찰하였다. 위수를 관찰한 결과 전침 자극 시 비만세포 수가 자극이 없을 때에 비해 43.43% 증가하였으나, 족삼리에서는 통계적 유의성 없이 비만세포 수가 약간 증가한다는 경향만 보고되었다. Luo 등³⁶⁾도 정상상태 랫트의 위수와 족삼리에 2일간 각 25분씩 전침 자극을 가한 결과 실험군에서 대조군보다 비만세포의 수가 증가했다고 보고하였다. 그러나 논문에 통계자료가 첨부되어있지 않아 통계적 유의성을 확인할 수 없었다.

(2) 병리 상태에서 경혈 자극을 한 경우: He 등²⁸⁾은 위궤양 유발 생쥐의 족삼리와 위혈에 7일 간 전침 자극 시 두 경혈 모두에서 자극이 없었을 때에 비하여 비만세포 수가 유의미하게 감소하였다고 보고하였다(족삼리에서의 감소율 37.95%, 위혈에서의 감소율 41.86%).

Shi 등²⁷⁾은 대장염을 유발한 랫트의 천추(ST25)에서 7일 간의 뜸 자극 후 비만세포의 수 변화를 보고하였는데 뜸 자극 유무에 따른 통계적 유의성은 없었다.

2) 경혈 자극 후 경혈과 비경혈에서의 비만세포 분포 비교:

Deng 등²²⁾은 정상 상태 랫트의 비관(ST31)과 족삼리(ST36)에 전침 자극 후 족양명위경 상에서 이 둘을 포함한 5개 경혈과 그 옆의

Table 5. Changes of mast cell distribution after acupoint stimulation

Author (Year)	Strain (n)	Model	Stimulation method	MC observed points				MC number comparison
<i>Acupoint after stimulation vs. non-stimulation</i>								
Deng (1996)	SD rats (n=22)	Normal	EA on ST31 and ST36 (4~16 Hz, 0.5 V to 2.5 V with 0.5 V increments in every 10 min, total 50 min)	A(1): Stimulated ST25 A(2): Stimulated ST31 A(3): Stimulated ST32 A(4): Stimulated ST36 A(5): Stimulated ST39		B(1): Non-stimulated ST25 B(2): Non-stimulated ST31 B(3): Non-stimulated ST32 B(4): Non-stimulated ST36 B(5): Non-stimulated ST39		A(1)>B(1)* A(2)>B(2)* A(3)>B(3)* A(4)>B(4)* A(5)>B(5)*
Luo (2007)	SD rats (n=5/group)	Normal	EA on GV14 (3/10 Hz, 2~4 V, 20 min) MOXA on GV14 (20 min)	A: Stimulated GV14		B: Non-stimulated GV14		N/S
He (2008)	Wistar rats (n=10/group)	Gastric ulcer	EA on ST36, Wei (2/15 Hz, 1 mA, 30 min for 7 days)	A(1): Stimulated ST36 A(2): Stimulated Wei		B(1): Non-stimulated ST36 B(2): Non-stimulated Wei		A(1)<B(1)** A(2)<B(2)**
Shi (2011)	SD rats (n=10/group)	Colitis	MOXA on ST25 (10 min for 7 days)	A: Stimulated ST25		B: Non-stimulated ST25		N/S
Song (2011)	Wistar rats (n=10/group)	Normal	EA on BL21 and ST36 (2/15 Hz, 0.1 mA, 25 min for 2 days)	A(1): Stimulated BL21 A(2): Stimulated ST36		B(1): Non-stimulated BL21 B(2): Non-stimulated ST36		A(1)>B(1)* A(2)>B(2) [#]
Luo (2013)	Wistar rats (n=10/group)	Normal	EA on BL21 and ST36 (2/15 Hz, 0.1 mA, 25 min for 2 days)	A: Stimulated BL21 and ST36		B: Non-stimulated BL21 and ST36		A>B [§]
Song (2014)	Wistar rats (n=10/group)	Normal	EA on ST36 (3 mm depth, 2/15 HZ, 0.1 mA, 25 min)	A: Stimulated ST36		B: Non-stimulated ST36		A>B**
Wu (2015)	SD rats (n=5)	Normal	MA on LI4 (2 mm depth, twisted, 3 min)	A: Stimulated LI4		B: Non-stimulated LI4		A>B*
Chen (2018)	SD rats (n=15)	Normal	TEAS on LI4 (2/100 Hz, 10 mA, 20 min)	A: Stimulated LI4		B: Non-stimulated LI4		A>B***
Liu (2018)	C57BL/6 mice (n=5/group)	Normal	MA-like stimulation on CV4 (0.25×13 mm filiform needle, 5 min)	A: Stimulated CV4		B: Non-stimulated CV4		A>B*
			MOXA-like thermal stimulation on CV4 (43.5℃ 30 min)	A: Stimulated CV4		B: Non-stimulated CV4		A>B*
Yang (2018)	SD rats (n=6/group)	Normal	MA on ST36 (5 mm depth, L&T or Retention, 30 min)	A(1): Stimulated ST36 (L&T)	A(2): Stimulated ST36 (Retention)	B: Non-stimulated ST36		A(1)>A(2)* A(1)>B*
<i>Acupoint vs. non-acupoint after acupuncture stimulation</i>								
Deng (1996)	SD rats (n=22)	Normal	EA on ST31 and ST36 (4~16 Hz, 0.5 V to 2.5 V with 0.5 V increments in every 10 min, total 50 min)	A(1): ST25 A(2): ST31 A(3): ST32 A(4): ST36 A(5): ST39		B(1): Beside ST25 B(2): Beside-ST31 B(3): Beside-ST32 B(4): Beside-ST36 B(5): Beside-ST39		A(1)>B(1)* A(2)>B(2)* A(3)>B(3)* A(4)>B(4)* A(5)>B(5)*
Deng (2014)	SD rats (n=10)	Unilateral sciatic nerve transection	EA on bilateral ST36 (4~16 Hz, 0.5 V to 2.5 V with 0.5 V increments in every 10 min, total 50 min)	A(1): ST36 of nerve cut-off side A(1): ST39 of nerve cut-off side	A(2): ST36 of contralateral side A(2): ST39 of contralateral side	B(1): Beside-ST36 of nerve cut-off side B(1): Beside-ST39 of nerve cut-off side	B(2): Beside-ST36 of contralateral side B(2): Beside-ST39 of contralateral side	A(1)<A(2)* A(1)>B(1)** A(2)>B(2)** A(1)>B(1)** A(2)>B(2)**

EA : eletroacupuncture, MA : manual acupuncture, MOXA : moxibustion, TEAS : Transcutaneous electrical acupoint stimulation, L&T : lifting and thrusting. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. [§]Only trend was reported without statistical data. [#]The trend was reported without statistical significance.

비경혈을 관찰하였다. 전침 자극이 가해진 비관과 족삼리에서의 비만세포 수는 그 옆의 비경혈보다 각각 80.54%, 83.03% 많았고, 전침 자극이 직접적으로 가해지지 않았지만 동일 경맥 상에 위치

한 천추, 복토, 하거허에서의 비만세포 수는 그 옆의 비경혈보다 각각 73.91%, 78.82%, 55.14% 더 많았다.

이들은 다른 연구를 통해 편측 공동신경절제술을 시행한 랫트의

Fig. 2. Risk of bias assessment summary.

양측 족삼리에 전극을 연결하여 전침 자극 후의 변화를 관찰하였다³⁷⁾. 신경전달을 차단한 다리에서는 족삼리(ST36)에서 그 옆 비경혈보다 비만세포의 수가 56.92% 더 많았으며, 직접적인 전침 자극이 없었던 하거허(ST39)에서도 주변부 비경혈보다 비만세포 수가 28.62% 더 많았다. 신경전달을 차단하지 않은 대측의 다리에서도 족삼리에서 그 옆 비경혈보다 84.75%, 하거허에서 그 옆 비경혈보다 57.48% 더 많은 비만세포가 관찰되었다.

3) 경혈자극 후 비만세포 수의 변화와 신경의 연관성: Deng 등³⁷⁾이 편측 공동신경절제술을 한 랫트의 양 족삼리에 전침 자극을 시행한 결과, 신경절제술을 한 측의 족삼리에서 대측의 족삼리에 비해 23.80% 적은 수의 비만세포가 관찰되었다. 다만, 직접적인 전침 자극이 가해지지 않았던 양측의 하거허를 비교했을 때는 신경절제술을 한 측과 대측의 유의미한 차이가 발견되지 않았다.

5. 포함 논문들의 질 평가

각 논문의 방법론적 결함 및 연구자 주관 반영 여부를 객관적으로 평가하기 위하여 SYRCLE의 동물 연구 비뚤림 위험평가 도구항목을 응용하여 사용하였다(Fig. 2, 3). 무작위배정을 진행했다고 밝힌 논문은 11편, 무작위 배정 여부에 대해 명시하지 않은 논문은 7편이었다. 배정 순서 은폐와 사육 시설의 무작위 배정에 대해서 명시한 논문은 없었다. 결과 평가에 있어 무작위 순서 배정과 평가자의 눈가림을 진행했다고 밝힌 논문은 각각 2편과 1편이 있었다. 통계 분석 시 몇 마리의 동물로 통계 분석을 진행했는지 명시하지 않은 논문은 7편이었다. 연구 방법에서 기술한 동물의 수와 실제 통계 분석에 사용한 수가 일치하지 않아 비뚤림 위험이 높은 논문도 2편 존재했다. 16편의 논문은 연구 방법에 명시한 실험을 모두 진행하고 보고하였으나 실험결과를 보고하지 않아 비뚤림 위험이 불분명하거나 높은 논문은 각각 1편 존재했다. 현미경적 관찰 논문의 특성을 반영하기 위해 추가로 지정한 3개의 질문을 이용해 앞의

Fig. 3. Risk of bias assessment of each included study.

9가지 질문에서 포함되지 않은 비뚤림 위험을 평가한 결과, 12편의 논문은 평가를 위한 정보가 적절히 제공되지 않았고 6편의 논문은 비뚤림 위험이 높았다.

고 찰

경혈은 침구 치료의 대상으로 수천 년 전부터 한의학 임상에서 활용되어 왔으며 현대에는 WHO의 기준에 따라 해부학적 구조물과의 관계, 골도분촌법 등을 활용하여 정의되고 있다¹⁾. 그리고 이러한 경혈의 정의는 연구에도 널리 활용되고 있으며, 동물에 있어서도 해부학적 정의를 적용하여 사용되고 있다. 하지만 이러한 정의법은 위치를 특정하는 단계에 그칠 뿐 경혈이 다른 체표부위와 기능적으로 차별화되는 이유를 완전히 설명하지는 못한다. 따라서 경락 경혈을 이용한 침 치료 효과를 규명함과 동시에 경혈 자체의 구조적, 기능적 특이성에 관한 연구가 진행될 필요성이 있다. 경혈의 특이성에 대한 많은 가설 중에서 비만세포의 관련성이 제안된 이후, 경혈에서 비만세포 분포를 비교 관찰한 논문들이 발표되었다. 본 연구는 이와 관련하여 총 18편의 실험논문을 객관적으로 평가하여 분석하였다.

먼저 정상 상태의 동물에서 비만세포 분포를 관찰한 논문에서는, 경혈로 알려진 부위에서 비경혈보다 비만세포가 더 많이 존재하는 경향을 확인할 수 있었다. 병리 상태 유발 및 침뜸 자극 후에도 유사한 경향이 확인되었다. 다만 정상상태에서 경혈과 비경혈 비교 분석에 포함된 논문 3편 중 1편은 저저항선을 경락으로 간주하고 분석을 시행하였는데, 인체에서 전기저항이 낮은 곳이 경락, 경혈이라는 설에 대하여 아직 명확한 결론이 내려지지 않은 단계이기³⁸⁾ 해당 연구에 대한 해석과 관련하여 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 한편, 경혈에서 피부층 깊이에 따라 분석한 결과에서는 피하층 또는 진피층에 많이 분포하였는데, 이는 일반적으로 알려진 비만세포의 분포³⁹⁾와 일치하므로 깊이 측면에서는 경혈 특이성이 없는 것으로 확인된다. 포함 논문 중에는 경혈과 그 주변부 비경혈에서 동시에 비만세포 분포의 피부층별 특징을 관찰하고 비교한 연구가 없었기에 이러한 실험 설계로 추가적인 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

경혈은 임상에서 침, 뜸 등의 치료 대상이 되는 치료점일 뿐 아니라 반응점으로서 질병 상태에서 민감하게 반응하는 특징을 갖고 있으며¹⁾ 그 기전에 경혈 부위의 신경인성 염증이 관여한다고 보고된 바 있다⁴⁰⁾. 이와 관련한 연구에서는 병리 상태를 유발했을 때 복모혈, 배수혈, 및 해당 질환에 대한 상용혈에서 비경혈보다 비만세포의 수가 증가하였음이 보고되었다^{25,26)}. 또한 동일한 경혈 위치에서도 병리 상태를 유발하지 않았을 때에 비해 그 수가 증가하는 경향이 보고되었다^{25,26,28,29)}. 특히 병리 상태 유발 시 에반스 블루 삼출점과 경혈이 높은 일치율을 보였고, 이 지점들에서 삼출점이 없는 부위보다 비만세포 수가 증가했다는 보고를 통해²⁵⁾ 비만세포

의 변화가 경혈의 민감화와 관련되어 있음이 제시되었다. 또한 해당 연구를 통해 에반스 블루 삼출점에서 P물질(substance P), 칼시토닌유전자관련펩티드(calcitonin gene-related peptide)로 표시된 신경의 길이 증가와 활성화된 비만세포 수의 증가가 함께 확인되어, 치료자극이 가해지지 않더라도 병리 상태 그 자체가 비만세포를 자극하는 요인이 될 수 있음을 밝혔다. 그러나 포함 논문들에서는 질병 유발 후의 에반스 블루 삼출만을 민감화의 근거로 제시하였을 뿐, 실제로 경혈부위에서 민감성이 증가하였는가를 측정하는 실험을 진행하거나 관련 데이터를 제시하지는 않았다. 따라서 추후 연구에서는 반응점으로서 민감화된 경혈에서의 비만세포를 관찰하기에 앞서 경혈부위 피부의 감도를 측정하는 등 민감화 연구 지표를 포함해야 할 필요성이 있다고 판단된다. 한편, Ding 등²⁹⁾은 관절염의 심각도에 차등을 주어 실험을 진행한 결과 질환의 중증도와 비만세포의 증가가 비례하는 것을 확인하였다. 다만, 관찰한 경혈 중 염증 유발물질 주사 위치와 인접한 양릉천(GB34)과 학정(EX-LE2)에서만 비만세포의 증가가 관찰되었고, 무릎 뒤에 위치하여 상대적으로 염증 유발 부위와 떨어진 위중(BL40)에서는 비만세포 수 변화에 통계적 유의성이 없었다. 해당 실험에서 비만세포의 증가가 갖는 의미가 경혈의 반응점으로서의 특징인지, 단순 염증 반응의 일환인지 불분명하기 때문에 염증을 유발한 부위와 인접하면서도 경혈이 아닌 위치에서 비만세포의 수를 추가로 관찰, 비교하여 보고할 필요성이 있다고 판단된다.

다음으로 침, 뜸 등을 이용하여 경혈에 자극을 했을 때 비만세포의 수를 관찰한 연구들을 살펴본 결과 자극이 없을 때보다 비만세포의 수가 많은 것을 확인할 수 있었다. 한편 위의 경향이 정상상태에서 단순히 경혈 자극 전후를 비교한 결과라면, 병리 상태를 유발한 후 장기적으로 경혈 자극, 즉 치료를 진행한 논문들에서는 다른 경향성이 확인되었다. 특히, 위궤양 유발 후 족삼리(ST36)와 위(Wei)에 7일간 전침 자극을 한 결과²⁸⁾ 비만세포가 오히려 감소하였다고 보고하였는데, 이는 침치료에 의해 질환이 완화에 따라 경혈의 민감화가 줄어든 것으로 보이지만 구체적인 인과관계를 설명하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 그리고 Shi 등²⁷⁾이 대장염을 유발한 랫트에 7일 간 뜸 자극을 가했을 때 해당 경혈에서 비만세포 수에 통계적으로 유의미한 차이가 발견되지 않았다는 점은 이전 결과들과 상반된다. 따라서 현재 진행된 연구만으로는 비만세포의 수 변화가 임상적으로 어떤 의의가 있는지 정의하기 어렵다. 또한 He 등²⁸⁾은 7일간 경혈 자극 후 비만세포의 수와 비만세포의 탈과립 비율이 모두 감소하였다고 보고한 반면, Shi 등²⁷⁾은 비만세포의 수에는 유의미한 변화가 없었으나 탈과립 비율이 증가하였다고 보고하였다는 점에서 비만세포 자체의 수적

변화와 탈과립 등의 기능적 변화가 치료 효과와 어떤 관련성을 갖는지에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 두 연구 모두 치료효과를 관찰하지 않은 상태에서 조직 관찰에 그쳤으므로 추가적인 실험 설계가 필요하다. 포함논문들 중 경혈 자극 후 비만세포의 수 변화를 관찰할 때 비경혈 비교군을 설정한 논문은 2편에 불과하였고, 정상상태가 아닌 병리상태에서 침, 뜸 자극 시 비경혈에서 어떤 변화가 일어나는지에 대해 관찰한 논문은 없었다. 따라서 추후 이러한 부분에 대한 실험설계를 보완하여 연구를 진행할 필요성이 있다. 한편, 신경과 비만세포의 상호 작용을 침 치료 자극의 전달 기전으로 지목하는 연구들이 보고되었다⁴¹⁾. 편측 공동신경을 절제한 랫트의 양측 족삼리에 전침 자극을 가한 결과³⁷⁾ 신경 절단 측 족삼리의 비만세포의 수가 정상 측 족삼리보다 적었다는 보고 역시 비만세포가 신경과 관련되어 있음을 의미한다.

본 연구에 포함된 논문들을 질적으로 평가한 결과 명확한 한계가 발견되었다. 첫번째로, 대부분의 포함 논문들은 비돌립 위험이 높거나 불분명했다. 비만세포 수의 많고 적음을 비교 분석하기 위해서는 객관적인 실험 설계와 명확한 평가 기준이 중요하다. 그러나 포함 논문의 대부분에서 경혈의 면적 혹은 크기를 어떻게 추정하였는지, 그리고 또 경혈로부터 얼마만큼의 간격을 기준으로 대조군으로서 비경혈을 설정하였는지에 대한 근거가 부족했기에 결과 해석에 있어서 주의가 필요할 것으로 보인다. 또한 평가의 객관성을 확보하기 위하여 평가자의 눈가림과 교차 검사가 필수적인데, 이에 대해 기술한 연구가 거의 없었다. 더불어 대부분의 연구가 동물로부터 채취한 피부 조직 샘플의 크기에 대해서만 언급했을 뿐, 현미경적 관찰을 진행한 단위면적의 크기에 대해 명확히 기술하지 않았기에 비만세포의 개수가 모두 동일한 조건에서 측정되었는지 불분명했다. 두 번째로, 객관적인 수치가 제공되지 않은 채로 경향만 보고된 논문들이 있었다. 따라서 논문 전체에서 연구자의 의도가 전혀 반영되지 않고 객관적으로 진행되었는지 알 수 없다. 세 번째로, 병리자극 혹은 침, 뜸 경혈자극 후 관찰을 진행한 실험의 대부분은 국소부위만을 살펴본 것이므로 자극 후 전신적인 비만세포의 분포 변화를 관찰하지 않은 상태에서 비만세포와 경혈의 관계를 단정짓기에는 근거가 부족하다. 침, 뜸 자극을 한 경우 직접적인 자극이 주어진 지점이 아닌 경혈에서도 비만세포의 수가 증가했다는 실험 결과^{22,37)}는 경혈 특이성과 비만세포의 수가 관련이 있다는 논의로 나아갈 여지를 제공하지만, 현재로서는 보고된 논문의 수가 적어 단순히 염증 반응에 의하여 유도된 것인지 알 수 없다. 추후 해당 주제로 연구를 진행할 때에는 비만세포의 측정 영역을 객관화하고 경혈 및 비경혈의 위치 선정 근거를 명확히 하는 등 기존 연구들에서 나타난 한계를 극복하는 실험설계가 필요

하다.

포함 연구들을 종합한 결과, 많은 수의 논문이 방법론적 한계를 갖고 있어 확실적인 결론을 내리기에는 부족함이 있었지만 전반적으로 경혈에서 비만세포의 수가 더 많고 자극 시 경혈의 비만세포의 수가 변화하는 경향을 보고하고 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 병증 유발 랫트에 반복적으로 침 자극을 가한 연구들에서 상반된 경향이 보고됨에 따라, 기능적인 활성을 배제한 채 수적 증감만으로 비만세포와 경혈의 관련성을 판단하기에는 부족함이 있다고 보여졌다. 한편, 분포와 별개로 비만세포가 신경, 혈관과 복합체를 구성하여 침의 효과를 매개한다는 연구^{36,42,43)}가 보고되고 있고, 또 자침 깊이를 결정할 때 비만세포가 많이 분포하는 위치를 참고할 수 있다는 주장²³⁾이 제시되는 등 비만세포와 경혈의 관련성이 다양한 각도에서 시도되고 있다는 점에서 해당 분야에 대하여 더욱 체계적이고 수준 높은 연구가 진행될 필요성이 있어 보인다. 따라서 비만세포를 침 치료효과와 연관지어 관찰할 때 분포 뿐 아니라 기능적인 측면에도 주목하여 연구를 진행한다면 더욱 전체적인 시각에서 이들의 관계를 규명할 수 있을 것이다.

결론

비만세포의 분포가 경혈에서 어떤 특성을 보이는가에 대한 문헌적 고찰을 진행한 결과, 경혈에서 비경혈보다 더 많은 수의 비만세포가 관찰되었다. 또한 병리상태를 유발한 것, 그리고 정상상태에서 침, 뜸 자극을 가한 것이 경혈에서 비만세포 수를 증가시킬 수 있음이 확인되었다. 그러나 병리 모델에서 반복적으로 경혈 자극을 가한 경우 관찰한 경혈의 위치 또는 실험 조건이 달라짐에 따라 비만세포의 수가 감소하거나 증가하는 등 일정하지 않은 경향이 나타났다. 전반적으로 포함된 논문의 수 자체가 적고 실험 설계와 결과 분석 과정에서 비돌립 위험이 높다는 점에서 명확한 결론을 내리기에는 한계가 있으므로, 추후 높은 수준의 객관성과 연구 방법론을 통한 연구가 진행될 필요성이 있다. 또한 비만세포와 경혈, 침 치료에 대한 전체적인 접근을 위해서는 비만세포의 수적 분포뿐 아니라 기능적인 측면에 관한 연구가 반드시 동반되어 할 것으로 보인다.

Acknowledgement

None.

Funding

The present research was supported by grants from the National Research Foundation of Korea funded by the Korean government (NRF-2017R1A2B4009963 and 2020R1A4A1018598), from the Korea Institute of Oriental Medicine (grant K18182), and from the Undergraduate Research Program (20192176), Kyung Hee University.

Data availability

The authors can provide data upon reasonable request.; Data cannot be made publicly available because of IRB restrictions. However, researchers can apply for data access at <https://kdc.kiom.re.kr/html/?pmode=login>.

Conflicts of interest

저자들은 아무런 이해 상충이 없음을 밝힌다.

References

- Meridian & Acupuncture Textbook Compilation Committee. The Meridians of Acupuncture. Korea : Jungdam. 2019 : 300-17.
- National Institute of Korean Medicine Development. Basic Report on the Survey on the Use of Korean Medicine, 2017. Available from: URL: https://www.koms.or.kr/page/research-result/reality-user.do?menu_no=15
- Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, et al. Acupuncture for chronic pain: Update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain*. 2018 ; 19(5) : 455-74. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.11.005>
- Cha MH, Choi JS, Bai SJ, Shim I, Lee HJ, Choi SM, et al. Antiallodynic effects of acupuncture in neuropathic rats. *Yonsei Med J*. 2006 ; 47(3) : 359-66. <https://doi.org/10.3349/ymj.2006.47.3.359>
- Maeda Y, Kim H, Kettner N, Kim J, Cina S, Malatesta C, et al. Rewiring the primary somatosensory cortex in carpal tunnel syndrome with acupuncture. *Brain*. 2017 ; 140(4) : 914-27. <https://doi.org/10.1093/brain/awx015>
- Koh W, Kang K, Lee YJ, Kim M, Shin JS, Lee J, et al. Impact of acupuncture treatment on the lumbar surgery rate for low back pain in Korea: A nationwide matched retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018 ; 13(6) : e0199042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199042>
- Zhao L, Shen P, Han Y, Zhang X, Nie K, Cheng H, et al. Effects of Acupuncture on Glycometabolic Enzymes in Multi-infarct Dementia Rats. *Neurochem Res*. 2011 ; 36(5) : 693-700. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0378-x>
- Kim SN, Doo AR, Park JY, Choo HJ, Shim I, Park JJ, et al. Combined treatment with acupuncture reduces effective dose and alleviates adverse effect of L-dopa by normalizing Parkinson's disease-induced neurochemical imbalance. *Brain Res*. 2014 ; 1544 : 33-44. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.11.028>
- Chae Y, Lee H, Kim H, Kim CH, Chang DI, Kim KM, et al. Parsing brain activity associated with acupuncture treatment in Parkinson's diseases. *Mov Disord*. 2009 ; 24(12) : 1794-802. <https://doi.org/10.1002/mds.22673>
- Fang J, Wang D, Zhao Q, Hong Y, Jin Y, Liu Z, et al. Brain-Gut Axis Modulation of Acupuncture in Functional Dyspepsia: A Preliminary Resting-State fMRI Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015 ; 2015 : 860463. <https://doi.org/10.1155/2015/860463>
- Jeon SW, Nam HJ, Kim JM, Lee WG, Kim YB. Review on Mechanism and Efficacy of Acupuncture Stimulation - Relationship between Acupuncture Stimulation and Autonomic Nervous System. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2010 ; 24(5) : 748-52.
- Lim HD, Kim MH, Lee CY, Namgung U. Anti-Inflammatory Effects of Acupuncture Stimulation via the Vagus Nerve. *PLoS One*. 2016 ; 11(3) : e0151882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151882>
- Zhao L, Chen J, Liu CZ, Li Y, Cai DJ, Tang Y, et al. A review of acupuncture specificity research in china: status quo and prospects. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012 ; 2012 : 543943. <https://doi.org/10.1155/2012/543943>
- Stefanov M, Potroz M, Kim J, Lim J, Cha R, Nam M. The primo

- vascular system as a new anatomical system. *J Acupunc Meridian Stud.* 2013 ; 6(6) : 331-8. <https://doi.org/10.1016/j.jams.2013.10.001>
15. Li Y. SONG 's theory on mast cells and meridian-acupoint and its research prospect. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2016 ; 36(10) : 1063-8. <https://doi.org/10.13703/j.0255-2930.2016.10.016>
16. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: A multi-functional master cell. *Front Immunol.* 2016 ; 6 : 620. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00620>
17. Dimitrov N, Atanasova D, Tomov N, Sivrev D, Lazarov N. Acupuncture causes serotonin release by mast cells. *Rom J Morphol Embryol.* 2017 ; 58(3) : 961-8.
18. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries Rob B. M., Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol.* 2014 ; 14 : 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>
19. Yao L, Xue X, Yu P, Ni Y, Chen F. Evans Blue Dye: A Revisit of Its Applications in Biomedicine. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018 ; 2018 : 7628037. <https://doi.org/10.1155/2018/7628037>
20. Kim DH, Ryu Y, Hahm DH, Sohn BY, Shim I, Kwon OS, et al. Acupuncture points can be identified as cutaneous neurogenic inflammatory spots. *Sci Rep.* 2017 ; 7(1) : 15214. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14359-z>
21. Zhu Z, Xu R. Morphometric observation on the mast cells under the acupuncture meridian lines. *Zhen Ci Yan Jiu.* 1990 ; 15(2) : 157-8.
22. Deng Y, Zeng T, Zhou Y, Guan X. The influence of electroacupuncture on the mast cells in the acupoints of the stomach meridian. *Zhen Ci Yan Jiu.* 1996 ; 21(3) : 68-70.
23. Jung SJ, Song H, Kim YY, Kim J, Kim S, Song YK, et al. Distribution of mast cells and locations, depths, and sizes of the putative acupoints CV 8 and KI 16. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017 ; 2017 : 2953278. <https://doi.org/10.1155/2017/2953278>
24. Song XJ, Luo MF, Jiang J, Zhang JL. Effect of acupoint-injection of stem cell factor antibody on electroacupuncture induced changes of count and degranulation of subcutaneous mast cells in the local region in rats. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2011 ; 36(4) : 247-51.
25. He W, Wang XY, Shi H, Bai WZ, Cheng B, Su YS, et al. Cutaneous neurogenic inflammation in the sensitized acupoints induced by gastric mucosal injury in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2017 ; 17(1) : 141. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1580-z>
26. Shi H, Cheng B, Li JH, Chen SL, Tan QW, Jin ZG, et al. Mast cell and substance P are involved in the process of acupoint sensitization induced by acute gastric mucosal injury. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2010 ; 35(5) : 323-9.
27. Shi Y, Qi L, Wang J, Xu MS, Zhang D, Wu LY, et al. Moxibustion activates mast cell degranulation at the ST25 in rats with colitis. *World J Gastroenterol.* 2011 ; 17(32) : 3733-8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i32.3733>
28. He JN, Luo MF, Guo Y, Li CH, Zhang JL. Correlation between the therapeutic efficacy of electroacupuncture of ear-body acupoints and mast cells in experimental gastric ulcer rats. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2008 ; 33(3) : 159-63.
29. Ding N, Jiang J, Qin P, Wang Q, Hu J, Li Z. Mast cells are important regulator of acupoint sensitization via the secretion of tryptase, 5-hydroxytryptamine, and histamine. *PLoS One.* 2018 ; 13(3) : e0194022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194022>
30. Song XJ, Luo MF, Jiang J, Zhang JL. Effects of electroacupuncture stimulation of "Zusanli" (ST 36) on the regional vascular intercellular Adhesion Molecule-1 mRNA expression and mast cell activity in normal rats. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2014 ; 39(6) : 461-5.
31. Chen LZ, Kan Y, Zhang ZY, Wang YL, Zhang XN, Wang XY, et al. Neuropeptide Initiated Mast Cell Activation by Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation of Acupoint LI4 in Rats. *Sci Rep.* 2018 ; 8(1) : 13921. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32048-3>
32. Wu ML, Xu DS, Bai WZ, Cui JJ, Shu HM, He W, et al. Local cutaneous nerve terminal and mast cell responses to manual acupuncture in acupoint LI4 area of the rats. *J Chem Neuroanat.* 2015 ; 68 : 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2015.06.002>
33. Yang HW, Liu XY, Shen ZF, Yao W, Gong XB, Huang HX, et al. An investigation of the distribution and location of mast cells affected by the stiffness of substrates as a mechanical niche. *Int J Biol Sci.* 2018 ; 14(9) : 1142-52. <https://doi.org/10.7150/ijbs.26738>
34. Liu Q, Zhu W, Liu M, Liu X, Cao J, Hu S, et al. A study on the differences of effect on mast cells and serum 5-HT in the acupoint area of "CV 4" of rats by acupuncture stimulus and thermal stimulus. *World J Acup Mox.* 2018 ; 28(4) : 257-62. <https://doi.org/10.1016/j.wjam.2018.12.008>
35. Luo MF, He JN, Cuo Y, Cui HL, Shang JL. Effect of electroacupuncture and moxibustion of "Dazhui" (GV14) on the number and distribution of degranulated mast cells in GV14 region.

- Zhen Ci Yan Jiu. 2007 ; 32(5) : 327-9.
36. Luo M, Dong X, Song X, Jiang J, Zhann J, Han Y. Study on the dynamic compound structure composed of mast cells, blood vessels, and nerves in rat acupoint. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013 ; 2013 : 160651. <https://doi.org/10.1155/2013/160651>
 37. Deng Y, Fu Z, Dong H, Wu Q, Guan X. Effects of electroacupuncture on the subcutaneous mast cells of zusanli acupoint in rat with unilateral sciatic nerve transection. *Zhen Ci Yan Jiu.* 1996 ; 21(3) : 46-9.
 38. Ahn AC, Colbert AP, Anderson BJ, Martinsen OG, Hammerschlag R, Cina S, et al. Electrical properties of acupuncture points and meridians: a systematic review. *Bioelectromagnetics.* 2008 ; 29(4) : 245-56. <https://doi.org/10.1002/bem.20403>
 39. Eady RA, Cowen T, Marshall TF, Plummer V, Greaves MW. Mast cell population density, blood vessel density and histamine content in normal human skin. *Br J Dermatol.* 1979 ; 100(6) : 623-33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1979.tb08065.x>
 40. Tan H, Tumilty S, Chapple C, Liu L, McDonough S, Yin H, et al. Understanding Acupoint Sensitization: A Narrative Review on Phenomena, Potential Mechanism, and Clinical Application. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019 ; 2019 : 6064358. <https://doi.org/10.1155/2019/6064358>
 41. Yao W, Yang H, Yin N, Ding G. Mast Cell-Nerve Cell Interaction at Acupoint: Modeling Mechanotransduction Pathway Induced by Acupuncture. *Int J Biol Sci.* 2014; 10(5): 511-9. <https://doi.org/10.7150/ijbs.8631>
 42. Huang M, Wang X, Xing B, Yang H, Sa Z, Zhang D, et al. Critical roles of TRPV2 channels, histamine H1 and adenosine A1 receptors in the initiation of acupoint signals for acupuncture analgesia. *Sci Rep.* 2018 ; 8(1) : 6523. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24654-y>
 43. Cui X, Liu K, Xu D, Zhang Y, He X, Liu H, et al. Mast cell deficiency attenuates acupuncture analgesia for mechanical pain using c-kit gene mutant rats. *J Pain Res.* 2018; 11: 483-95. <https://doi.org/10.2147/JPR.S152015>