

좌골신경통 백서모델에서 침치료의 효과: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

윤예지* · 김수전* · 조재흥[†] · 김고운[†] · 송미연[†]

강동경희대학교한방병원 한방재활의학과*, 경희대학교 한의과대학 한방재활의학과교실[†]

Effect of Acupuncture on Sciatica in Rat Models: Systematic Review and Meta-analysis

Ye-Ji Yoon, K.M.D.*, Soojeon Kim, K.M.D.*, Jae-Heung Cho, K.M.D., Ph.D.[†],
Koh-Woon Kim, K.M.D., Ph.D.[†], Mi-Yeon Song, K.M.D., Ph.D.[†]

Department of Korean Rehabilitation Medicine, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital at Gangdong*,
Department of Korean Rehabilitation Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University[†]

본 연구는 한국연구재단 기초과학연구사업 과제인 '만성 좌골신경통 환자에 대한 침치료의 효능 및 fMRI를 통한 기전 연구: 무작위배정, 환자-평가자 눈가림, 가짜침 대조군 임상 연구'의 일환으로 수행되었음 (NRF-2017R1A2B4011707).

RECEIVED November 3, 2019

ACCEPTED November 19, 2019

CORRESPONDING TO

Mi-Yeon Song, Department of Korean Rehabilitation Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, 892, Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 05278, Korea

TEL (02) 440-7575

FAX (02) 440-7494

E-mail mysong71@khu.ac.kr

Copyright © 2020 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives While sciatic neuropathy is one of the common symptoms which have the lifetime incidence of 13~40%, still there is no consensus about the standardized and the most effective conservative treatment. In addition, the importance of systematic review and meta-analysis of preclinical are growing as they could suggest possible effective treatment strategy for future studies. Therefore, we conducted systematic review and meta-analysis to estimate analgesic effect of acupuncture on sciatica in rat models.

Methods Systematic search was conducted for all controlled comparative preclinical trials which assessed analgesic effect of acupuncture in sciatica rat models. Database of PubMed, EMBASE, Web of Science, CNKI and 6 Korean databases were used. The primary outcome was pain, which is evaluated by stimulus behavior tests in rat models. We assessed the methodological quality with Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation's risk of bias tool. RevMan 5.3 was used for meta-analysis and subgroup analysis was conducted according to treatment site, acupuncture point, treatment period and frequency used in electroacupuncture.

Results 14 studies were finally included following our inclusion criteria. The data from meta-analysis indicated that the acupuncture significantly improved the result values of behavior tests for pain evaluation, compared to no-treatment control group in animal models (standardized mean difference=4.43, 95% confidence interval 3.16 to 5.69, Z=6.84, p<0.00001; $\chi^2=68.02$, p<0.00001; $I^2=82\%$). The results of subgroup analysis indicate that acupuncture treatment of unilateral site, distal acupoints, longer treatment period and applying 2/100 Hz frequency in electroacupuncture could be more effective.

Conclusions Systematic review and meta-analysis of animal studies are getting important for the future clinical studies and the improvement of health care. Therefore the results of the study would provide evidence and better design for the forthcoming studies. (J Korean Med Rehabil 2020; 30(1):79-93)

Key words Sciatica, Acupuncture, Electroacupuncture, Animal model, Systematic review, Meta analysis

서론»»»»

좌골신경통은 신경병증성 통증(neuropathic pain) 중 하나로 둔부부터 좌골신경 경로를 따라 내려가는 방사통을 의미한다. 쭈시거나 찌릿한 양상의 통증을 주소로 해당 피부 분절을 따라 이상감각이 나타나기도 하며, 50% 미만에서는 근력저하를 호소하기도 한다¹⁾. 좌골신경통의 생애 발생률(lifetime incidence)은 13~40%로 흔하며 일상 업무 제한의 주요 원인이 될 뿐만 아니라 산업 및 보건 서비스 제공과 관련하여 큰 재정적 부담을 주는 질환이다²⁾.

임상에서 대부분의 좌골신경통 환자들은 다양한 보존적 치료를 받고 있으나 현재까지는 표준화된 치료 전략이 성립되어 있지 않아 의료진의 선호도나 경험에 따른 치료가 행해지고 있는 상황이다³⁾. 침치료 역시 이러한 보존적 치료 중 하나의 선택지로 사용되고 있으며^{4,5)} 이에 대한 근거를 제시하고자 최근 Qin 등⁶⁾과 Ji 등⁷⁾이 좌골신경통에 있어 침치료의 효과에 대한 기존 randomized controlled trial (RCT)들을 대상으로 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 하지만 두 연구 모두 포함된 연구의 질이 낮아 결과 해석에 한계가 있어 임상에서 적용될 수 있는 최선의 침치료 방법, 혈위 선택, 치료기간 등에 있어 충분한 임상적 근거를 제시하지 못하고 있다.

동물을 대상으로 한 연구의 경우 좌골신경통을 재현할 수 있는 신경병증성 통증 모델로서 chronic compression of dorsal root ganglion, herniated nucleus pulposus, chronic constriction injury, sciatic nerve ligation 등이 개발되어 연구가 진행되고 있다^{8,9)}. 동물모델에서 통증 강도 및 진통 효과를 확인하기 위해 동물에서 이질통(allodynia) 및 과민통(hyperalgesia)을 평가할 수 있는 행동학적 방법이 사용되고 있으며¹⁰⁾, 신경전도 속도를 측정하는 전기생리학적 방법, 통증 관련하여 발현되는 물질들을 확인하는 면역조직화학적 방법 역시 사용되고 있다.

최근 동물연구에 대한 체계적 문헌고찰이 향후 임상 시험에 필요한 중요한 근거를 제공하고, 더 나아가 의료 서비스 개선에 상당한 기여를 할 수 있다는 점에서 부각되고 있다¹¹⁾. 또한 동물을 대상으로 한 연구 결과를 사람에게 적용하는데 불가피하게 발생하는 한계를 보완하는 방법으로 동물연구의 체계적 문헌고찰 및 메타분석이 권장되고 있다¹²⁾. Systematic Review Centre

for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE)과 Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies (CAMARADES) 같은 단체들을 선두로 동물연구의 체계적 문헌고찰에 대한 가이드라인과 연구의 질 평가 도구들이 개발되었으며, 기존 동물연구에서 충분히 보고되지 않은 무작위 배정 방법, 배정 은닉, 시험자의 눈가림 등 연구의 비뮌 위험 평가에 사용하는 지표들을 기술할 것을 권고하고 있다¹¹⁾.

이렇듯 동물연구의 체계적 문헌고찰에 대한 필요성이 대두되고 그 방법론이 발전하고 있음에도 현재까지 동물모델에서 좌골신경통의 침치료 효과를 연구한 체계적 문헌고찰이 보고된 바가 없다. 또한 앞서 언급한 기존 연구들의 한계로 인해 현재에도 좌골신경통의 침치료 효과 및 효과적인 치료 방법에 대한 동물실험 및 임상시험이 지속되고 있다.

따라서 본 연구는 한국연구재단 과제인 ‘만성 좌골신경통 환자에 대한 침치료의 효능 및 fMRI를 통한 기전 연구: 무작위배정, 환자-평가자 눈가림, 가짜침 대조군 임상 연구(NRF-2017R1A2B4011707)’의 일환으로서 이에 대한 기초연구 및 근거마련을 목적으로 진행되었으며 향후 추가적인 실험 연구 및 성공적인 좌골신경통의 침치료 임상 연구를 위하여 동물모델을 대상으로 시행된 기존 실험 연구들을 대상으로 좌골신경통의 침치료 효과에 대한 체계적 문헌고찰을 시행하고자 하였다.

연구대상 및 방법»»»»

1. 선정 기준

본 연구의 체계적 문헌고찰은 Cochrane¹³⁾과 SYRCLE¹⁴⁾에서 제시한 방법에 따라 시행하였으며, 결과는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 가이드라인에 따라 보고하였다¹⁵⁾. 본 연구의 프로토콜은 CAMARADES에 등록되어 있다(<http://www.dcn.ed.ac.uk/camarades/research.html#protocols>).

1) 연구 종류 및 대상

좌골신경통이 재현된 동물을 대상으로 한 비교대조

시험 연구를 포함하였다. 리뷰, 관찰연구, 임상시험의 경우 배제하였다. 출판연도 및 출판상태에 제한을 두지 않았다. 다양한 좌골신경통 동물모델 중 척수 손상같이 중추신경계의 직접적 손상으로 인하여 나타날 수 있는 좌골신경통 양상은 배제하였으며, 좌골신경손상 모델 중 좌골신경을 완전히 절제한 모델 역시 배제하였다.

2) 치료방법

치료방법으로는 침습적인 침치료를 시행한 연구만 포함하였다. 레이저침이나 지압의 경우 침습적 침치료가 이루어지지 않아 배제하였다. 약물 효과 위주로 될 수 있는 약침과 봉침, 온열의 효과가 더해지는 온침과 화침 역시 배제되었다. 사용된 경혈, 치료 부위, 유침 시간, 전침의 조작법 등에는 제한을 두지 않았다.

3) 1차 결과변수

본 연구에서는 좌골신경통 백서모델에서 통각을 측정하기 위해 사용하는 행동학적 평가방법 중 기계적 자극을 가하는 방법인 von Frey test의 결과값(paw withdrawal threshold, PWT)을 1차 결과변수로 사용하였다. 이는 백서의 후지에 필라멘트를 연결하여 기계적 자극을 순차적으로 증가시키고, 이에 대한 도피반응이 나타날 때의 기계적 자극 크기(gram)를 측정하는 방법이다. 만약 통상적으로 발의 도피반응이 일어나지 않는 강도의 자극이 가해졌을 때 실험 대상이 도피반응을 보인다면 이질통(allodynia)을 갖는 것으로 판단하게 된다¹⁰⁾.

4) 2차 결과변수

좌골신경통 백서모델에서 통각을 측정하기 위해 백서의 후지에 열 자극을 주었을 때 도피반응이 일어나는데 걸리는 시간(초)을 측정하는 hot plate test 및 Hargreaves test의 결과값(paw withdrawal latency, PWL)과 비자극성 행동평가 방법 중 하나인 좌골신경 기능지수(sciatic function index, SFI)를 2차 결과변수로 설정하였다. SFI의 경우 백서의 보행패턴을 관찰하여 기존에 연구된 공식에 따라 계산한 후 이를 완전기능부전인 -100부터 정상 기능인 0까지의 점수로 평가한다¹⁰⁾.

또한 대부분의 동물연구에서 침치료의 효과를 확인할 때 행동학적 평가 이외에도 통증 및 진통과 관련하여 발현되는 물질들을 면역조직화학염색으로 관찰하는

형태학적 검정방법이 시행되는데, 본 연구에서는 이러한 검정방법을 통하여 제시된 침치료 효과의 기전 역시 2차 결과변수로 설정하였다.

2. 검색방법

좌골신경통 동물모델에서의 침치료 효과에 대한 연구들을 PubMed, EMBASE, Web of Science, CNKI 그리고 6개 한국 데이터베이스(KoreaMed, KMBASE, NDSL, KISS, OASIS, RISS)를 이용하여 2019년 5월까지 검색하였다. 검색에 있어 발행연도에 제한을 두지 않았으며, 언어는 영어, 한국어, 중국어로 제한을 두었다. 동물모델에 대한 민감도 높은 검색을 위하여 각 데이터베이스에 적합한 검색어 필터를 사용하였으며, PubMed에서의 구체적 검색전략은 Appendix I에 제시하였다¹⁶⁾.

3. 자료수집 및 분석

1) 문헌 선택 및 자료 추출

전자데이터베이스에서 문헌 검색을 실시한 후 먼저 논문제목, 출판연도, 저자를 참고하여 중복문헌을 제거하였다. 그 후 논문제목과 초록을 통하여 1차 선별과정을 진행하였다. 1차 선별과정에서 선정된 논문들에 대하여 전체 원문을 검토하여 본 연구의 포함 및 배제 기준에 따라 적합 여부를 판단하였다. 최종적으로 포함된 문헌들 각각에 대하여 (1) 연구 기본 정보(제1저자의 이름, 출판연도), (2) 연구대상 정보(종, 나이, 성별, 무게, 좌골신경통 모델), (3) 치료군 및 대조군(표본의 수, 치료의 종류 및 기간), (4) 결과 평가 도구, (5) 제시된 기전에 대한 자료 추출을 시행하였다. 문헌의 선별 및 자료 추출 과정은 두 연구자에 의해 독립적으로 이루어졌으며, 두 연구자간에 이견이 있을 경우 토의를 통해 합의 도출하였다.

2) 개별 연구의 비뮌림 위험 평가

포함된 연구들의 방법론적 질 평가를 위하여 SYRCLE의 동물연구 비뮌림 위험 평가 도구가 사용되었다¹⁷⁾. 각 연구마다 평가 도구의 10가지 항목에 대하여 낮은 비뮌림 위험, '높은 비뮌림 위험', 그리고 '불확실한 비뮌림 위험'의 3가지 결과로 평가하였다.

3) 자료 분석 및 합성

추출된 자료의 분석 및 합성은 Review Manager Version 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)을 사용하여 실시하였다. 치료 효과의 측정은 치료군과 대조군의 결과값 차이를 이용하여 계산하였다. 한 연구에서 치료군이 여러 개일 경우 대조군이 계산에 반복적으로 적용되어 해당 연구의 가중치가 높아지게 되므로 이를 피하기 위하여 대조군의 표본 수를 치료군의 개수로 나누어 계산하였다. 포함될 연구 대상, 치료방법 등의 이질성을 고려하여 변량효과모형(random-effect model)을 사용하였으며, standardized mean difference (SMD)와 95%의 신뢰구간(confidence interval, CI)을 계산하였다. 자료 분석 및 합성에 필요한 정보가 주어지지 않은 경우 web plot digitizer를 이용하여 필요한 자료를 직접 추출하여 사용하였다.

4) 이질성 및 출판 비틀림 평가

분석에 포함된 문헌들이 동질성을 가지고 있어 총 효과크기(summary effect size)의 계산이 가능한지 판단하기 위하여 카이제곱검정(p value<0.05)과 I²값을 이용하여 이질성을 평가하였다. 포함된 연구들의 이질성이 큰 경우 각 연구가 같은 효과를 측정하고 있다고 판단하기 어려워 이에 기여하는 요인을 분석하기 위하여 치료부위, 경혈위치, 치료기간, 전침 시 사용한 주파수에 따라 하위집단 분석을 시행하였다. 분석에 포함된 문헌들의 출판 비틀림을 평가하기 위하여 Funnel plot 그래프를 사용하였다.

결과»»»»»

1. 선정된 문헌

전자문헌 검색을 통하여 1,607개의 문헌이 검색되었다. 중복된 문헌을 제거한 후, 남은 972개 문헌의 제목과

초록을 바탕으로 포함·배제 기준에 따라 스크리닝이 이루어졌다. 스크리닝 결과 74개의 문헌이 선택되었으며 전문 읽기를 통해 최종적으로 적합한 14개 문헌이 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함되었다. Fig. 1에 문헌 선택 과정의 흐름도가 제시되어 있다.

전문 읽기를 통하여 74개 중 60개의 연구가 다음과 같은 이유로 배제되었다. 척수손상, 좌골신경절단, 당뇨병성 말초신경병증 등 포함 기준에 해당하지 않는 동물모델을 대상으로 한 경우가 33개 연구로 가장 많았으며, 그 외에 침치료와 침치료를 비교하는 등 대조군이 부적절하게 설정된 경우, 백서를 마취한 후 침치료를 시행하거나 침치료가 1회만 시행되는 등의 부적합한 치료방법이 사용된 경우, 평가 척도로서 행동 평가 이외의 방법이 사용된 경우 배제하였다. 기전 중심의 연구 및 원문을 구하지 못한 경우에도 배제하였다.

최종적으로 포함된 14개의 연구 모두에서 백서를 사용하였으며, 총 375마리의 백서가 분석에 포함되었다. 해당 연구들의 특성은 Table I에 기술하였다¹⁸⁻³¹⁾.

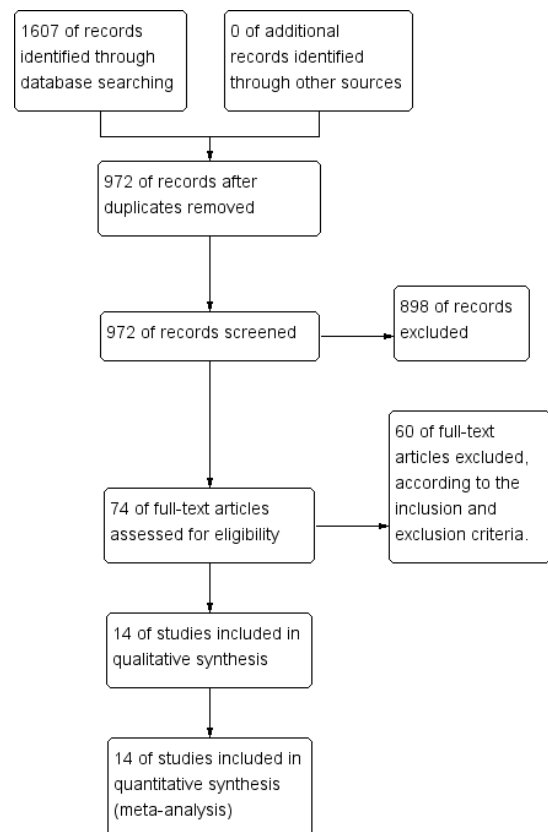


Fig. 1. Flow diagram of the study selection process.

Table 1. Summary of Included Studies

Study	Animal species	Sex	Age (wk)	Weight (g)	N of group	Animal model	Acupuncture	Duration (day)	Outcome measure	Behavior test
Chen (2003) ¹⁸⁾	SD rats	M	adult	180~250	15	CCI	EA with alternating trains of dense-sparse frequencies, 1-2-3 V, 5-10-20 min. (ipsilateral GB30, GB34)	14	PWL (ipsi-, contralateral)	Hargreaves test
Lee (2010) ¹⁹⁾	SD rats	M	7	220±10	8	SNI	MA with manipulation for 30 sec. 1) GB30 2) GB34 3) BL40	10	SFI score	SFI
Tu (2012) ²⁰⁾	SD rats	M	N/M	150~180	8	CCI	EA with square wave, 2/100 Hz, 2 mA, 30 mins. (ST36, GB34) 1) Ipsilateral 2) Contralateral	7	PWT (L-R mean) PWL (L-R mean)	Electronic von Frey Hot plate test
Lee (2012) ²¹⁾	SD rats	M/F	8~10	250~300	15	SNI	EA with intensity of visible constriction, 60 Hz for 15 min. (ST36, LR3) 1) Ipsilateral 2) Contralateral 3) Bilateral	3	PWL (ipsilateral) SFI score	Hot plate test SFI
Hsu (2014) ²²⁾	SD rats	M	N/M	200~250	9	CCI	EA with intensity of slight visual muscle twitching for 20 min. (ipsilateral ST36, ST37) 1) 2 Hz 2) 15 Hz	3	PWT (ipsilateral) PWL (L-R difference) Leg lift counts (ipsilateral)	von Frey test Hargreaves test Cold plate leg
Wang (2014) ²³⁾	SD rats	M	N/M	130~150	10	CCI	EA with square wave at 2/100 Hz, 2 mA for 30 min. (ST36, GB34) 1) Ipsilateral 2) Contralateral	7	PWT (L-R mean) PWL (L-R mean)	Electronic von Frey Hot plate test
Jiang (2015) ²⁴⁾	SD rats	M	5	300±20	9	HNP	EA of 2/100 Hz with 1-2-3mA stepwise intensity for 20 min. (BL40, BL60, EX-B2(L5), BL25) 1) Bilateral proximal and distal acupoints 2) Bilateral proximal acupoints 3) Bilateral distal acupoints	7	PWT (L-R mean change%)	von Frey test
Jiang (2016) ²⁵⁾	SD rats	M	16	300±20	9	HNP	EA of 2/100 Hz with 1-2-3 mA stepwise intensity for 20 min. (BL40, BL60, EX-B2(L5), BL25) 1) Bilateral proximal and distal acupoints 2) Bilateral proximal acupoints 3) Bilateral distal acupoints	7	Motor function scale PWL (L-R mean)	Gait observation Hargreaves test
Xu (2016) ²⁶⁾	SD rats	M	Adult	200~250	12	CCI	EA of 2 Hz, intensity of 2 mA for 30 min. (bilateral GB30)	14	PWT (ipsilateral) PWL (ipsilateral)	von Frey test Hargreaves test

Table 1. Continued

Study	Animal species	Sex	Age (wk)	Weight (g)	N of group	Animal model	Acupuncture	Duration (day)	Outcome measure	Behavior test
Li (2017) ²⁷⁾	SD rats	M	Adult	200~250	10	CCI	EA of 2/100 Hz, intensity of 1.5 mA for 30 min. (ipsilateral ST36, GB34)	7	PWT (ipsilateral) PWL (ipsilateral)	von Frey test Hargreaves test
Jiang (2018) ²⁸⁾	SD rats	M	N/M	201~250	6	CCI	EA with square pulses of 2 mA for 15 min. (bilateral EX-B2 L4, L6) 1) 2 Hz 2) 5 Hz	3	PWT (ipsilateral) Leg lift counts (ipsilateral)	von Frey test Cold plate test
Tu (2018) ²⁹⁾	SD rats	M	N/M	200~250	15	CCI	EA of 2/100 Hz, intensity of 1.5 mA for 30 min. (ipsilateral ST36, GB34)	7	PWT (L-R mean) PWL (L-R mean)	von Frey test Hot plate test
Wang (2018) ³⁰⁾	Wistar rats	M	Adult	200~250	12	CCI	EA of 2/15 Hz, intensity of 1 mA for 30 min. (bilateral ST36, GB34)	14	PWM (ipsi-, contralateral) PWL (ipsi-, contralateral)	von Frey test Hargreaves test
Zhao (2018) ³¹⁾	SD rats	M	6~7	220±20	10	CCI	EA with 0.4 ms pulse width, 2 Hz, 2 mA for 30 min. (bilateral ST36, SP6)	30	PWT (ipsilateral)	von Frey test

SD rat: Sprague Dawley rat, M: male, CCI: chronic constriction injury, EA: electroacupuncture, PWT: paw withdrawal latency, SNI: sciatic nerve injury, MA: manual acupuncture, SFI: sciatic function index, N/M: not mentioned, PWT: paw withdrawal threshold, F: female, L: left, R: right, HNP: herniated nucleus pulposus.

2. 비뚤림 위험 평가 결과

SYRCLE에서 제공하는 동물연구를 위한 비뚤림 위험 평가 도구¹⁷⁾를 사용하여 포함된 14개 연구의 비뚤림 위험을 평가하였다. 각 연구의 비뚤림 위험은 Fig. 2에 정리하였다. 다른 대다수의 동물연구들과 마찬가지로 본 연구에 포함된 문헌들도 실험 전반에 있어 무작위 배정이나 연구자의 눈가림 여부 등에 대한 구체적인 방법을 기술하지 않은 경우가 많았다³²⁾. 반면 연구 대상 동물들의 기저 특징, 불완전한 결과 자료 및 선택적 결과 보고 항목에서는 다수의 문헌들에서 비뚤림 위험이 낮았다.

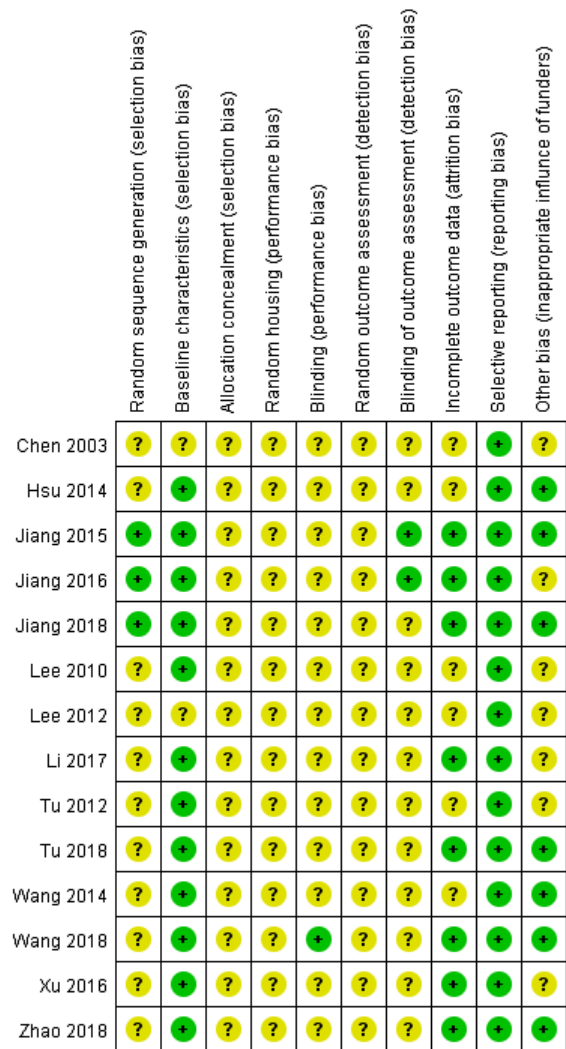


Fig. 2. Summary of risk of bias.

3. 1차 결과변수

10개의 연구에서 기계적 자극에 대한 발도피반응역치(PWT)가 측정되었다. 그 중 9개의 연구가 메타분석에 포함되었으며, 그 결과 어떤 치료도 하지 않은 대조군에 비하여 침치료를 시행한 치료군에서 PWT가 유의하게 높았다(SMD=4.43, 95% CI 3.16 to 5.69, Z=6.84, $p<0.00001$; $\chi^2=68.02$, $p<0.00001$; $I^2=82\%$; Fig. 3). 포함된 연구들에 대하여 치료부위, 경혈위치, 치료기간, 전침 시 사용한 주파수를 기준으로 하위그룹분석을 시행하였다.

1) 치료부위

포함된 연구에서 제시된 침치료 부위를 환측, 건측, 양측으로 구분하여 하위그룹분석을 시행하였다(Fig. 3A). 환측에만 침치료를 시행한 그룹에서 대조군에 비해 침치료군에서 PWT의 값이 통계적으로 유의하게 높았다(SMD=6.08, 95% CI 4.55 to 7.62, Z=7.77, $p<0.00001$; $\chi^2=10.39$, $p=0.07$; $I^2=52\%$). 침치료 부위가 건측인 그룹 역시 침치료 군에서 대조군에 비해 PWT의 값이 통계적으로 유의하게 높았다(SMD=7.21, 95% CI 4.00 to 10.42, Z=4.40, $p<0.0001$; $\chi^2=1.69$, $p=0.19$; $I^2=41\%$). 양측 모두를 침치료부위로 택한 그룹에서도 대조군에 비해 침치료군에서 PWT의 값이 통계적으로 유의하게 높았

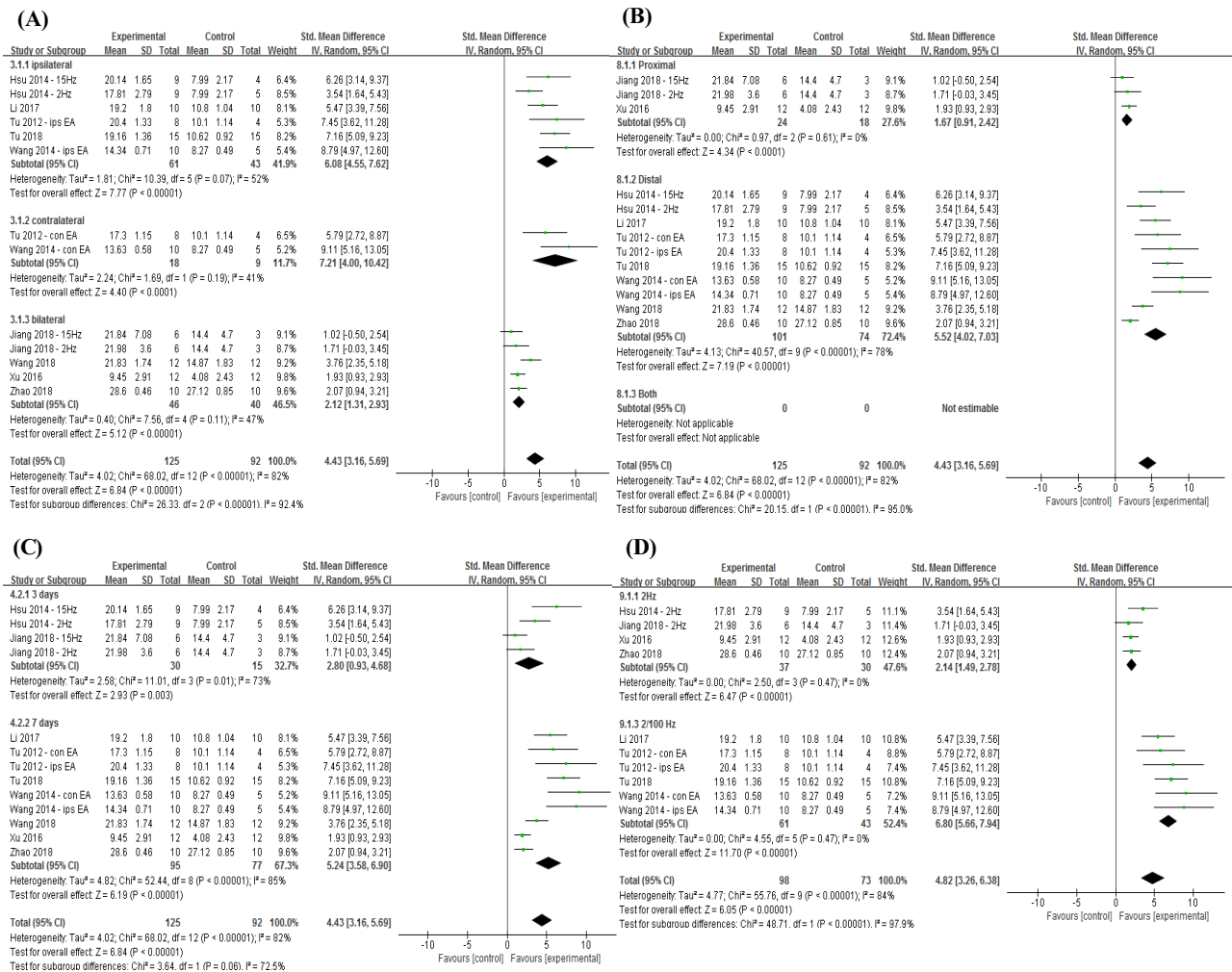


Fig. 3. Forest plot and subgroup analysis comparing paw withdrawal threshold between the acupuncture treatment and no-treatment control group according to (A) treatment site, (B) acupuncture location, (C) treatment period, (D) Hz used in electroacupuncture.

다(SMD=2.12, 95% CI 1.31 to 2.93, Z=5.12, p<0.00001; $\chi^2=7.56$, p=0.11; I²=47%).

2) 경혈위치

침치료에 사용한 경혈의 위치에 따라 근위취혈과 원위취혈 혹은 근위취혈과 원위취혈을 동시에 시행한 경우의 세 가지로 구분하여 하위그룹분석을 시행하였다(Fig. 3B). 근위와 원위의 혈자리를 같이 사용한 연구 중 PWT 값을 측정하는 연구는 없었으며, 근위취혈의 경우 PWT 값이 대조군에 비해 침치료군에서 통계적으로 유의하게 높았다(SMD=1.67, 95% CI 0.91 to 2.42, Z=4.34, p<0.0001; $\chi^2=0.97$, p=0.61; I²=0%). 원위취혈의 경우에서도 PWT 값이 대조군에 비해 침치료군에서 통계적으로 유의하게 높았다(SMD=5.52, 95% CI 4.02 to 7.03, Z=7.19, p<0.00001; $\chi^2=40.57$, p<0.00001; I²=78%).

3) 치료기간

침치료를 시행한 기간에 따라 3일 이내와 7일 이상으로 나누어 하위그룹분석을 시행하였다(Fig. 3C). 치료기간이 3일 이내인 그룹에서 대조군에 비하여 침치료군에서 PWT 값이 통계적으로 유의하게 높았으며(SMD=2.80, 95% CI 0.93 to 4.68, Z=2.93, p=0.003; $\chi^2=11.01$, p=0.01; I²=73%), 7일 이상인 그룹에서도 침치료 군의 PWT 값이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(SMD=5.24, 95% CI 3.58 to 6.90, Z=6.19, p<0.00001; $\chi^2=52.44$, p<0.00001; I²=85%).

4) 전침 주파수

전침치료 시 사용된 주파수에 따라 저빈도의 2 Hz 주

파수를 사용한 경우와 저빈도와 고빈도를 교대로 2/100 Hz를 사용한 경우로 나누어 하위그룹분석을 시행하였다(Fig. 3D). 2 Hz를 사용한 그룹에서 대조군에 비하여 침치료군에서 PWT 값이 통계적으로 유의하게 높았으며(SMD=2.14, 95% CI 1.49 to 2.78, Z=6.47, p<0.00001; $\chi^2=2.50$, p=0.47; I²=0%), 2/100 Hz를 사용한 그룹에서도 침치료군의 PWT 값이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(SMD=6.80, 95% CI 5.66 to 7.94, Z=11.70, p<0.00001; $\chi^2=4.55$, p=0.47; I²=0%).

4. 2차 결과변수

1) 발도피반응시간(PWL)

9개의 연구에서 온도 자극에 대한 발도피반응시간(PWL)이 측정되었다. 실험 시 온도 설정을 타 연구들과 다르게 한 Li 등¹⁷⁾과 Tu 등²⁹⁾의 연구는 제외하였다. 메타분석 결과 PWL 값이 대조군에 비하여 침치료를 시행한 치료군에서 통계적으로 유의하게 높았다(SMD=2.95, 95% CI 2.06 to 3.84, Z=6.51, p<0.00001; $\chi^2=52.91$, p<0.00001; I²=77%; Fig. 4). 포함된 연구들에 대하여 치료부위, 경혈위치, 치료기간, 전침 시 사용한 주파수를 기준으로 하위그룹분석을 시행하였으나 이질성이 지속적으로 높게 나타났다.

PWL의 측정은 연구들마다 동일한 평가방법이 사용되지 않고 hot plate test 혹은 Hargreaves test 중 하나에 의해 측정되었기 때문에 평가방법에 따른 하위그룹분석을 시행하였다. 그 결과 hot plate test와 Hargreaves test 모두에서 PWL 값은 대조군에 비해 침치료 군에서 통계적으로 유의하게 높았으며, 하위그룹 내 이질성 모두

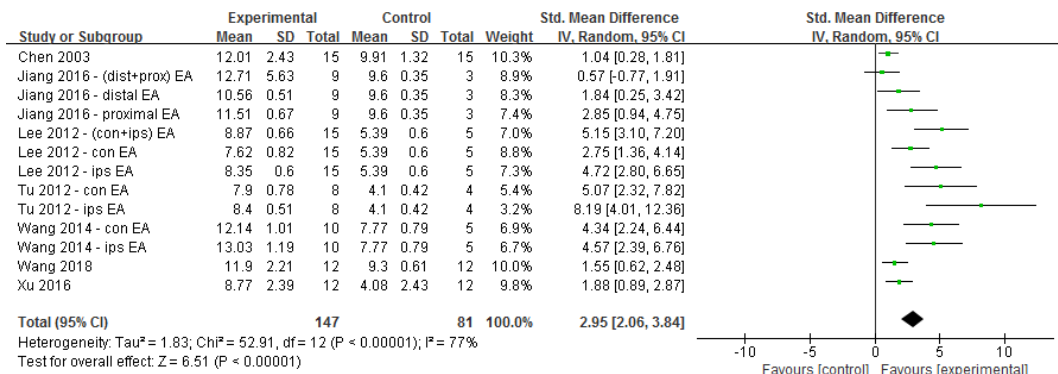


Fig. 4. Forest plot comparing paw withdrawal latency between the acupuncture treatment and no-treatment control group.

크게 감소하였다(Fig. 5).

2) 좌골신경기능지수(SFI)

2개의 연구에서 비자극성 행동평가 방법인 좌골신경기능지수(SFI)가 측정되었다(-100=완전한 기능 부전, 0=정상). 좌골신경기능지수는 침치료를 시행한 치료군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다(SMD=3.38, 95% CI 2.14 to 4.61, Z=5.35, p<0.00001; $\chi^2=12.60$, p<0.03; I²=60%; Fig. 6).

3) 통증관련 물질 및 기전

포함된 14개의 연구에서 모두 침치료군과 대조군 간 통증관련 물질의 발현 정도 차이를 관찰하였으며, 포함

된 14개의 연구에서 모두 침 치료군과 대조군 간 통증관련 물질의 발현 정도 차이를 관찰하였으며, 이를 바탕으로 침 치료가 좌골신경통증 백서모델에서 작용하는 기전을 제시하였다. 연구들에서 각기 다양한 지표 물질을 설정하였기 때문에 메타분석을 시행하기는 어려웠다. 각 연구에서 관찰한 통증관련 물질 및 침치료의 작용 기전은 Table II에 정리하였다.

5. 출판 비뚤림 검정

Funnel plot을 이용하여 PWT 결과 값에 대한 출판 비뚤림을 검정하였다(Fig. 7). 그래프에서 출판 비뚤림 가능성을 보여주는 비대칭적 분포가 관찰되었다. 포함

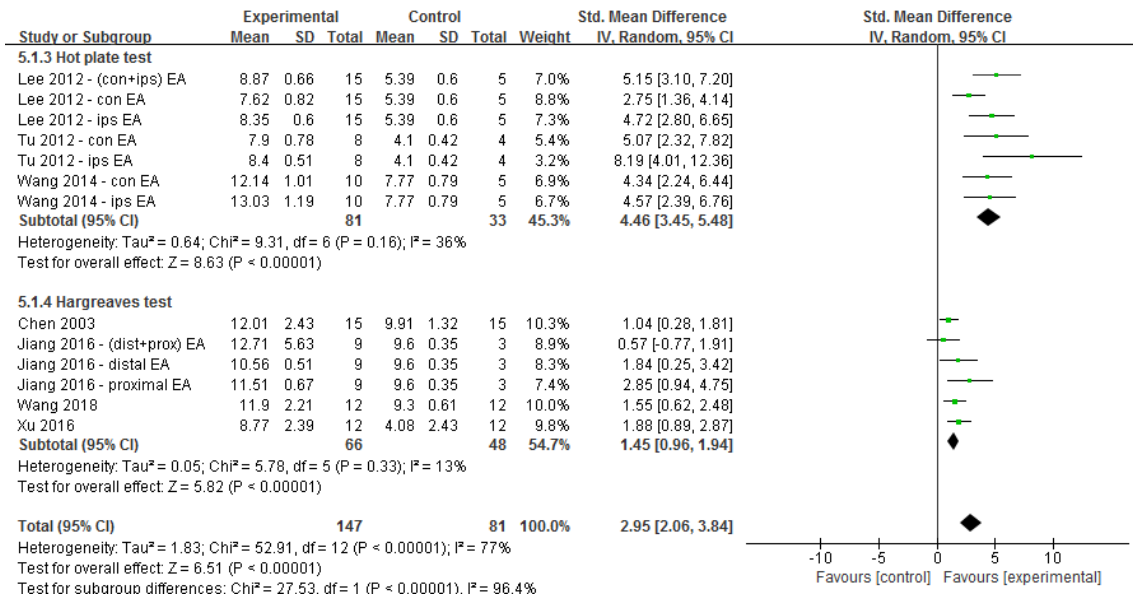


Fig. 5. Forest plot and subgroup analysis comparing paw withdrawal latency between the acupuncture treatment and no-treatment control group according to evaluation method.

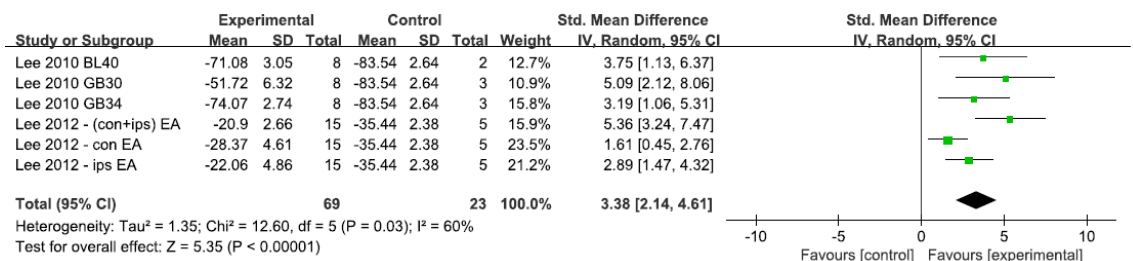


Fig. 6. Forest plot comparing sciatic function index between the treatment and control groups.

Table II. Proposed Mechanisms

Study	Findings or proposed mechanisms
Chen, 2003 ¹⁸⁾	Recover the reduced expression of NMDA R1 mRNA
Lee, 2010 ¹⁹⁾	Suppress c-Fos, NOS, BDNF and TrkB protein expression
Tu, 2012 ²⁰⁾	Suppress P2X3 receptor and its mRNA expression in L4-6 DRG
Lee, 2012 ²¹⁾	Decrease c-Fos, increase BDNF
Hsu, 2014 ²²⁾	Decrease cerebral TRPV4 expression
Wang, 2014 ²³⁾	Reduce increased P2X3 and P2X3 receptor expression in the L4-5 segments of the spinal dorsal horn
Jiang, 2015 ²⁴⁾	Reverse the elevation of IL-1 β
Jiang, 2016 ²⁵⁾	Suppress local PGE2
Xu, 2016 ²⁶⁾	Inhibition of spinal P2X7R+ microglial-mediated IL-1 β overexpression
Li, 2017 ²⁷⁾	Inhibit microglia and BDNF expression
Jiang, 2018 ²⁸⁾	Increase GABAA receptor in spinal cord
Tu, 2018 ²⁹⁾	Inhibit excessive spinal microglial activation and the activation of BDNF-TrkB signaling pathway
Wang, 2018 ³⁰⁾	Inhibit the activation of microglialcytes and astrocytes
Zhao, 2018 ³¹⁾	Inhibition of NR2B (NMDAR subunit)

NMDA: N-methyl-D-aspartate, NOS: nitric oxide synthase, BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, TrkB: Tropomyosin receptor kinase B, DRG: dorsal root ganglion, TRPV4: Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 4, IL: interleukin, PGE₂: Prostaglandin E₂, P2X7R+: purinergic receptor P2X 7, GABA_A: Gamma-Aminobutyric acid_A, NR2B: N-methyl D-aspartate receptor subtype 2B, NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor.

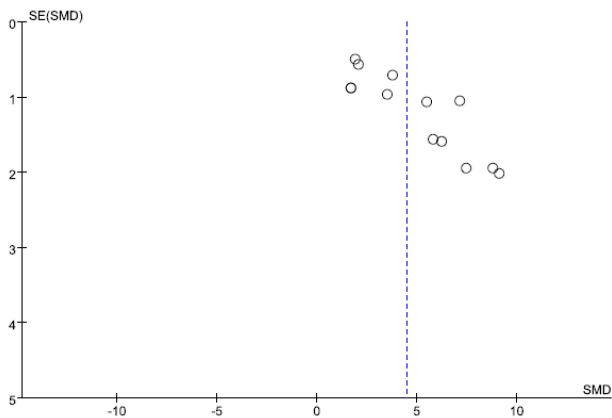


Fig. 7. Funnel plot for the outcome of paw withdrawal threshold.

된 연구들이 낮은 수준의 연구 질을 갖거나, 이질성이 클 경우 비대칭의 원인이 될 수 있다³³⁾.

고찰»»»»

본 연구는 좌골신경통 백서모델에서 통증에 대한 행동학적 평가를 바탕으로 침치료의 효과를 확인한 첫 번째 체계적 문헌고찰 및 메타분석이다. 이번 연구를 통하

여 좌골신경통 백서모델에서 침치료군이 무처치 대조군에 비해 통각을 측정하는 지표인 발도피반응역치(PWT) 및 발도피반응시간(PWL), 그리고 통증으로 인한 기능을 평가하는 좌골신경 기능지수(SFI)에 있어 모두 통계적으로 유의하게 개선됨을 확인하였다. 그러나 동시에 상당한 이질성이 존재하여 1차 결과변수인 PWT에 대하여 치료부위, 경혈위치, 치료기간, 전침 시 사용한 주파수에 따라 하위그룹분석을 시행하였다.

우선, 치료부위에 따른 하위그룹분석을 시행한 결과 양측 모두 자침한 경우보다 건측 혹은 환측에 자침한 경우가 더 좋은 효과를 보였다. 좌골신경통과 치료부위에 대해 기존 연구들에서는 상이한 의견을 보여 왔으며 그렇기 때문에 포함된 연구들 중 3개 연구에서 건측과 환측을 다른 군으로 설정하거나^{20,23)} 건측과 환측 그리고 양측의 세 개 군으로 나누어서 치료부위에 따른 침의 진통 효과를 살펴보고자 하였다²¹⁾. 해당 연구들 각각에서는 모두 치료부위에 따라 구분한 군 간에 비슷한 효과를 보였다. 반면에 본 연구에서는 양측보다는 편측을 치료부위로 설정한 경우에 효과가 더 좋다고 보여져 향후 추가적인 연구에서 이를 반영하여 치료방법을 설정

하면 효과적일 것으로 생각된다.

다음으로 경혈의 위치와 관련해서는 근위취혈보다 원위취혈을 선택한 경우에서 침치료의 효과가 좋게 나타났다. 한의학 문헌들에서는 좌골신경통을 풍한습(風寒濕)으로 인한 비증(痺症)의 범주에 포함시키면서 경락의 유주와 관련하여 족태양방광경(足太陽膀胱經)과 족소양담경(足少陽膽經)의 혈자리를 선택하는 빈도가 높았으며, 통계적으로 환도(GB30), 양릉천(GB34), 위중(BL40) 순으로 자주 사용되었다³⁴⁾. 기존에 좌골신경통에 대한 침치료의 효과를 알아본 무작위대조임상시험들에서도 이와 같은 경혈 선택을 보였다. 하지만 본 연구에서는 족삼리(ST36)가 가장 많이 사용되었는데 이는 기존 동물대상 실험연구들에서 족삼리 전침 자극이 신경병증성 통증을 포함한 여러 종류의 통증에 진통 효과를 야기한다고 알려져 있기 때문으로 보여진다³⁵⁾.

침치료 기간은 3일보다 7일 이상 시행한 경우에서 효과가 더 좋았다. 하지만 본 연구에서 치료기간이 30일로 가장 긴 연구가 1편, 14일 3편, 10일 1편, 7일 6편, 그리고 3일이 3편으로 대체로 치료기간이 짧고 포함된 연구 수가 적어 장기와 단기치료의 효과를 나누고 비교하기에는 근거가 부족하였다. RCT를 대상으로 하는 체계적 문헌고찰의 경우 신경병증성 통증에 대한 침치료 효과를 제대로 판단하기 위하여 문헌 선정기준을 8주 이상의 치료기간으로 설정하였으며, 해당 연구에서도 대다수의 침치료 연구들이 단기로 진행된 경우가 많아 향후 치료기간이 긴 임상시험의 필요성을 언급하였다³⁶⁾.

전침 시 사용한 주파수의 크기에 따른 하위그룹분석 결과 저주파인 2 Hz를 사용한 경우보다 저주파인 2 Hz와 고주파인 100 Hz를 교대로 시행한 경우(2/100 Hz)에서 침치료의 효과가 더 좋게 나타났다. 기존 연구에 따르면 신경병증성 통증에는 2 Hz가 100 Hz보다 통증 억제 강도 및 지속 시간에 있어 효과적이라고 알려져 있다³⁷⁾. 일각에서는 주파수에 따라 유도되는 신경전달물질과 신경단백질이 상이하³⁸⁾, 척수에서 각기 다른 하행성 기전(descending mechanism)과 관련되기 때문에³⁹⁾ 저주파와 고주파를 교대로 사용할 경우 두 가지 효과를 모두 얻을 수 있다고 보았다. 반면 Silva 등³⁹⁾의 연구에서는 2/100 Hz는 두 주파수 효과의 단순 합과는 또 다른 기전으로 작용한다고 하며, 현재까지 통증 억제에 있어 2/100 Hz의 효과에 대해 일치된 의견이 부재한 상

태로 추가적인 연구가 필요하다.

앞서 PWT 값에 대하여 시행한 하위그룹분석 결과들을 살펴보면 전침 시 사용한 주파수에 따른 분석의 경우 이질성이 80%에서 0%로 감소한 반면 치료기간에 따른 분석의 경우 지속적으로 70~80%의 높은 이질성을 보였다. 이는 포함된 연구들의 치료기간이 대체적으로 짧아 하위그룹을 단기치료와 장기치료로 명확히 구분하여 분석하기가 어려웠기 때문으로 보인다. 치료 부위나 경혈 위치에 따른 분석에서도 전반적으로 높은 이질성이 지속적으로 보이는데, 이는 실험군의 표본 크기가 작고 본 연구에 포함된 문헌의 수가 크지 않아 분석에 한계가 있었던 것으로 생각된다.

다음으로 2차 결과변수인 PWL에 대하여 1차 변수인 PWT 값에서 시행한 방법과 동일하게 하위그룹분석을 시행하였으나 상당한 이질성이 지속되어 그 원인을 평가방법의 차이로 보고 그에 따른 하위그룹분석을 시행하였다. PWL 값의 경우 포함된 연구들이 hot plate test와 Hargreaves test 중 하나의 방법을 선택적으로 사용하였는데, 열 자극에 대한 후지의 도피반응을 시간으로 측정한다는 점은 동일하였지만 구체적인 평가방법에 차이가 있었다. 이를 고려하여 두 평가방법에 따라 하위그룹분석을 시행한 결과, 그룹 내 이질성이 크게 줄어 구체적인 평가방법의 차이가 이질성에 기여했음을 알 수 있었다. 그 중에서도 Tu 등²⁹⁾과 Li 등²⁷⁾의 연구는 PWL 값을 측정할 때 사용하는 열 자극 온도를 통상적인 방법과 다르게 설정하여 분석에서 제외되었다. 향후 연구자들이 동물실험에서 이러한 평가 방법들의 이질성을 고려하여 연구를 설계한다면 실험의 결과값의 근거를 쌓는데 더 폭넓게 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

또 다른 2차 결과변수로서 포함된 14개 연구들에서 제시한 통증관련 물질과 그 작용 기전을 살펴보았다. 실제로 침치료의 진통작용에는 여러 물질들과 기전이 복합적으로 작용하지만, 포함된 문헌들에서는 그 중 몇 개의 물질들만을 선택적으로 연구하였다. 그렇기 때문에 그 내용의 분포가 산발적이어서 메타분석을 시행하는데 어려움이 있었다. Table II에 요약한 내용을 크게 세 가지 분류로 나누어 살펴볼 수 있는데, 먼저 c-Fos와 nitric oxide synthase 같은 물질들은 외부자극에 대한 뉴런의 활성화를 보여주는 지표로서 연구되었으며, 침치료는 이러한 물질들을 억제시켰다. 또한 백서모델에서

야기된 통증은 미세아교세포를 활성화시키고 이에 따라 IL-1 β 같은 전염증성 물질이 발현되고 brain-derived neurotrophic factor-tropomyosin receptor kinase B 기전을 활성화시키게 되는데 침치료가 이러한 기전을 억제하는 방향으로 작용하였다. 마지막으로 침치료는 만성 통증의 기전인 중추 감각과 관련된 다양한 침해자극수용기의 발현에 관여하여 통증을 조절하는 것으로 나타났다⁴⁰).

본 연구의 한계는 다음과 같다. 먼저, 포함된 문헌과 표본 수가 적어 결과의 타당성이 부족할 수 있으며 동물연구의 특성상 이질성이 상당하였다. 또한 포함된 연구들이 비뿔립 위험 평가 도구에 속하는 항목에 대하여 충분히 보고하지 않아 연구의 질이 높지 않았다. 마지막으로 침치료의 효과에 대하여 부정적 결과를 나타내는 연구는 출판되지 않았을 경향이 높아 본 연구에서의 침치료 효과가 과장되었을 가능성이 있다. 이는 메타분석 결과에 유의미한 영향을 미칠 수 있어 향후 추가적인 동물연구를 시행할 때는 연구설계 및 방법론적 측면에서 충분한 검토가 선행되어야 할 것으로 생각된다.

좌골신경통에 대한 침치료의 효과 연구는 RCT를 대상으로 이루어진 두 개의 체계적 문헌고찰이 존재하지만 포함된 연구들의 질이 낮아 결과 해석에 한계가 있고 높은 수준의 근거를 확보하지 못하였다. 그 뿐만 아니라 단순히 대조군인 nonsteroidal anti-inflammatory drugs나 기존 서양의학적 치료에 비해 효과적이라는 결론을 내렸을 뿐 구체적으로 임상에서 어떤 방식으로 치료를 해야 효과적일지에 대한 정보는 제한적이었다^{6,7}). 동물연구는 임상연구에 비하여 다양한 치료방법을 시도할 수 있으며, 치료군과 대조군을 필요에 따라 설정하기가 용이한 장점이 있다. 따라서 기존에 시행된 동물연구들을 대상으로 좌골신경통의 침치료에 대한 효과를 체계적으로 분석하여 효과적인 침치료 방향을 제시하고자 했다. 동물실험의 연구결과가 실제 임상연구에서 치료 효과를 제대로 반영할 수 있는지에 대해서는 아직 논란이 있지만 그러한 한계를 보완할 수 있는 방법으로 동물연구의 체계적 문헌고찰 및 메타분석이 권장되고 있어 본 연구 역시 향후 추가적인 동물연구 및 임상연구에 기여할 것으로 기대된다¹²).

결론»»»»

본 연구에서는 좌골신경통 백서모델에서 침치료의 효과를 알아보기 위하여 선정된 14개의 문헌을 대상으로 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다. 그 결과 침치료는 백서의 통증을 반영하는 발도피반응역치(PWT), 발도피반응시간(PWL), 그리고 좌골기능지수(SFI) 값을 통계적으로 유의하게 개선시킴을 확인할 수 있었다. 더 나아가 하위그룹분석을 통하여 치료부위, 경혈위치, 치료기간, 전침 주파수의 영역에서 좌골신경통 백서모델에서 더 효과적일 수 있는 침치료 방법을 제시하였다. 비록 동물연구의 특성상 이질성이 크고 임상에 바로 연결시키기 어려운 측면이 있지만, 근래 동물연구의 체계적 문헌고찰이 향후 임상시험이나 실제 의료서비스 개선에 기여할 수 있다는 점에서 필요성이 대두되고 그 방법론이 발전하고 있는 바, 본 연구 역시 기존 연구들의 한계로 인해 현재에도 좌골신경통의 침치료 효과 및 효과적인 치료 방법에 대한 동물실험 및 임상시험이 지속되고 있는 상황에서 향후 연구들에 기여할 것으로 생각된다.

References»»»»

1. Ropper AH, Zafonte RD. Sciatica. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1240-8.
2. Stafford MA, Peng P, Hill DA. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. *BJA Br J Anaesth*. 2007;99(4):461-73.
3. Luijsterburg PAJ, Verhagen AP, Ostelo RWJG, van Os TAG, Peul WC, Koes BW. Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome: a systematic review. *Eur Spine J*. 2007;16(7):881-99.
4. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol*. 2008;85(4):355-75.
5. Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJPM, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm*. 2003;12(2):59-69.
6. Qin Z, Liu X, Wu J, Zhai Y, Liu Z. Effectiveness of acupuncture for treating sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Evid-Based Complement Altern Med*. 2015;2015:425108.
7. Ji M, Wang X, Chen M, Shen Y, Zhang X, Yang J.

- The efficacy of acupuncture for the treatment of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Evid-Based Complement Altern Med.* 2015;2015:192808.
8. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain.* 1988;33(1):87-107.
 9. Jaggi AS, Jain V, Singh N. Animal models of neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25(1):1-28.
 10. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front Mol Neurosci.* 2017.
 11. Ritskes-Hoitinga M, Leenaars M, Avey M, Rovers M, Scholten R. Systematic reviews of preclinical animal studies can make significant contributions to health care and more transparent translational medicine. *Syst Rev.* 2014;(3):ED000078.
 12. Worp HB van der, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLOS Med.* 2010;7(3):e1000245.
 13. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of intervention.* Chichester:John Wiley&Sons. 2011.
 14. Leenaars M, Hooijmans CR, van Veggel N, ter Riet G, Leeflang M, Hooft L. A step-by-step guide to systematically identify all relevant animal studies. *Lab Anim.* 2012;46(1):24-31.
 15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med.* 2009;6(7):e1000097.
 16. Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. *Lab Anim.* 2010;44(3):170-5.
 17. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14(1):43.
 18. Chen W, Yang J, Shi J, Liu X, Guan X. Effects of electroacupuncture on the pain threshold and the NMDA R1 mRNA in DRG on neuropathic pain rats. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2003;23(2):108-11.
 19. Lee MK, Song YK, Lim HH. Effects of acupuncture at GB30, GB34, and BL40 on functional recovery after sciatic crushed nerve injury in rats. *Kor J of Oreantol Med.* 2010;31(3):66-78.
 20. Tu W, Cheng R, Cheng B, Lu J, Cao F, Lin H. Analgesic effect of electroacupuncture on chronic neuropathic pain mediated by P2X3 receptors in rat dorsal root ganglion neurons. *Neurochem Int.* 2012;60(4):379-86.
 21. Lee HG, Kim GY. Effects of electro acupuncture on ST36 and LR3 on the pain and nerve regeneration in sciatic nerve injured rats. *Korean J Orient Physiol Pathol.* 2012;26(4):462-8.
 22. Hsu HC, Tang NY, Lin YW, Li TC, Liu HJ, Hsieh CL. Effect of electroacupuncture on rats with chronic constriction injury-induced neuropathic pain. *The Scientific World Jo.* 2014;1:129875.
 23. Wang WS, Tu WZ, Cheng RD, He R, Ruan LH, Zhang L. Electroacupuncture and A-317491 depress the transmission of pain on primary afferent mediated by the P2X3 receptor in rats with chronic neuropathic pain states. *J Neurosci Res.* 2014;92(12):1703-13.
 24. Jiang H, Yu X, Ren X, Fang T, Tu Y. Effect of electroacupuncture at distal-proximal acupoint combinations on spinal interleukin-1 beta in a rat model of neuropathic pain. *J Tradit Chin Med Sci.* 2015;2(1):45-51.
 25. Jiang H, Xue Y, Xiujun R, Ya T. Electroacupuncture alters pain-related behaviors and expression of spinal prostaglandin E2 in a rat model of neuropathic pain. *J Tradit Chin Med.* 2016;36(1):85-91.
 26. Xu J, Chen XM, Zheng BJ, Wang XR. Electroacupuncture relieves nerve injury-induced pain hypersensitivity via the inhibition of spinal P2X7 receptor-positive microglia. *Anesth Analg.* 2016;122(3):882-92.
 27. Li S, Gu P, Tu W, Jiang X, Chen W, Hu Q. Effects of electroacupuncture on activation of microglia cells in spinal cord in rats with neuropathic pain. *Zhongguo Zhen Jiu Chin Acupunct Moxibustion.* 2017;37(4):411-6.
 28. Jiang SW, Lin YW, Hsieh CL. Electroacupuncture at hua tuo jia ji acupoints reduced neuropathic pain and increased GABAA receptors in rat spinal cord. *Evid-Based Complement Altern Med.* 2018;2018:8041820.
 29. Tu WZ, Li SS, Jiang X, Qian XR, Yang GH, Gu PP. Effect of electro-acupuncture on the BDNF-TrkB pathway in the spinal cord of CCI rats. *J Mol Med.* 2018; 41(6):3307-15.
 30. Wang JY, Gao YH, Qiao LN, Zhang JL, DuanMu CL, Yan YX. Repeated electroacupuncture treatment attenuated hyperalgesia through suppression of spinal glial activation in chronic neuropathic pain rats. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):74.
 31. Zhao WS, Jiang ZN, Shi H, Xu LL, Yang Y, Wang YC. Low-frequency electroacupuncture alleviates chronic constrictive injury-induced mechanical allodynia by inhibiting NR2B upregulation in ipsilateral spinal dorsal horn in rats. *Chin J Integr Med.* 2018.
 32. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MFW, Cuthill IC, Fry D. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS ONE.* 2009;4(11).

33. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.
34. Moon JY, Lee J, Park C. A philological study on the acupuncture treatment of sciatica. *J of Meridian & Acup*. 2009;26(2):177-95.
35. Gim GT, Lee J, Park E, Sung YH, Kim CJ, Hwang W. Electroacupuncture attenuates mechanical and warm allodynia through suppression of spinal glial activation in a rat model of neuropathic pain. *Brain Res Bull*. 2011;86(5):403-11.
36. Ju ZY, Wang K, Cui HS, Yao Y, Liu SM, Zhou J. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD012057.
37. Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology*. 2014;120(2):482-503.
38. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett*. 2004;361(1-3):258-61.
39. Silva JRT, Silva ML, Prado WA. Analgesia induced by 2- or 100-Hz electroacupuncture in the rat tail-flick test depends on the activation of different descending pain inhibitory mechanisms. *J Pain*. 2011;12(1):51-60.
40. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010;16(11):1248-57.

Appendix I. Search Strategy in PubMed

History	Search string
#1	Neuralg*[tiab]
#2	Peripheral Nervous System Diseases [MeSH terms]
#3	Somatosensory Disorders [MeSH terms]
#4	neuropathic pain [MeSH terms]
#5	neuropathy
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	acupuncture [MeSH terms]
#8	acupuncture therapy
#9	electroacupuncture OR electro-acupuncture
#10	acupoint*[tiab] OR meridian*[tiab] OR needling[tiab] OR acup* point*[tiab]
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	"animal experimentation" [MeSH Terms]
#13	animals filter (used in Hooijmans et al. ¹⁶)
#14	#12 OR #13
#15	#6 AND #11 AND #14