

ANALGESIE INDUITE PAR ELECTROACUPUNCTURE

1967g

Mesure du seuil de la douleur en relation avec la concentration plasmatique de β -endorphine et de prolactine.*

par Daniel F.B. BOSSUT

RESUME

L'auteur étudie l'effet analgésique de l'électroacupuncture par dosage de β endorphine et de prolactine au niveau plasmatique chez différents moutons.

Il en résulte que l'effet obtenu est probablement la conséquence du stress produit par la stimulation électrique, même si le patient ne semble pas en souffrir.

INTRODUCTION

La littérature chinoise rapporte qu'il est possible d'élever le seuil de la douleur chez les animaux domestiques par électroacupuncture (1-4, 17, 59). Ce fait a déjà été confirmé à plusieurs reprises dans les pays occidentaux notamment en utilisant des rats (47), des souris (51), des lapins (41, 53), des moutons (44), des chevaux (8), des primates (68), des chats (50, 58), des chiens (73) et des vaches (71). Toutefois, le mécanisme endogène qui permet de produire l'analgésie reste mystérieux. De nombreuses théories ont été avancées pour tenter d'expliquer la pharmacologie du phénomène d'analgésie produite par électroacupuncture (cf revues d'articles par - 24, 70, 77 -). En fait, plusieurs systèmes utilisant différents neurotransmetteurs ont été impliqués. Parmi la panoplie des candidats neurotransmetteurs, l'une des théories les plus populaires est celle qui implique les substances opiacées endogènes. C'est vers la fin des années 70 que l'existence de récepteurs morphiniques et d'opiacés d'origine endogènes a été démontrée (57, 61). Peu après, de très nombreux laboratoires aux quatre coins du monde ont montré que l'inhibition de la douleur produite par acupuncture dépendait de l'activation de substances endogènes aux caractères s'identifiant à ceux de la morphine (réversibilité de l'effet par la naloxone, tolérance à l'analgésie produite par stimulation acupuncturale croisée avec celle produite par la morphine, annihilation de l'analgésie après injection dans le SNC d'anticorps dirigés contre les peptides opioïdes connus,...) (13, 15, 16, 12, 20, 22, 38, 41, 46-48, 50, 52, 56, 58, 62, 64, 74, 75, 78, 25, 45, 76, 77).

Dans l'expérience décrite ci-dessous, nous avons testé deux hypothèses :

1. la réversibilité de l'analgésie par la naloxone, qui impliquerait la participation d'opiacés endogènes et,

* Cet article est une synthèse révisée d'une publication (6) par D.F.B. Bossut, M.W. Stromberg et P.V. Malven, parue dans "American Journal of Veterinary Research", en mars 1986.

2. la présence éventuelle d'un stress produit par la stimulation électrique, qui impliquerait la possibilité d'une activation non spécifique, par l'acupuncture, des systèmes endogènes (opiacés ou non) inhibiteurs de la douleur.

Chez des chevaux (7, 8), les niveaux plasmatiques pourtant élevés de β -endorphine (β E) n'avaient montré qu'une faible corrélation avec le niveau d'analgésie produit par électroacupuncture. Il en avait été conclu que la β E plasmatique ne jouait probablement pas de rôle prépondérant dans le mécanisme de l'analgésie. En effet, le peptide ne passe probablement pas la barrière encéphalo-méningée (72). Toutefois, ce résultat ne permettait pas d'exclure un rôle analgésique de la β E ni surtout des opiacés endogènes : en effet, ceux-ci ont la possibilité d'agir directement sur le système nerveux central, sans devoir passer par la circulation sanguine (43, 66). Nous avons donc tenté d'antagoniser l'analgésie produite par électroacupuncture avec une injection de naloxone (1 mg/kg), drogue qui, elle, passe facilement la barrière hémato-cérébrale. Comme nous utilisons une nouvelle espèce animale (le mouton, pour réduire la quantité de naloxone à injecter), et parce que la β E peut produire de l'analgésie lorsqu'injectée par voie veineuse (11, 67), nous avons aussi remesuré les niveaux plasmatiques de β E. Nous pouvions ainsi comparer les nouvelles observations avec nos résultats obtenus chez les chevaux.

La deuxième hypothèse testée dans cette expérience était que le stress produit par la stimulation électrique serait responsable de l'analgésie. La conséquence d'une telle conclusion serait que l'électro-acupuncture produirait un effet non-spécifique comme d'autres modèles d'analgésie induite par le stress (foot-shock, bain glacé, jeûn, ...). Cette hypothèse s'appuie sur le fait que le niveau du cortisol plasmatique augmente en proportion avec l'importance du stress reçu (5, 19, 28, 54, 60, 65). Chez les chevaux (7, 14), chez les rats (29) et chez les hommes (36), un important accroissement du cortisol plasmatique a été mesuré pendant la période de stimulation par les aiguilles. Le cortisol et l'ACTH par eux-mêmes sont dépourvus de propriétés analgésiques. Les molécules de β E et ACTH proviennent d'un même peptide précurseur pituitaire, la pre-opio-mélano-cortine (POMC) et sont secrétés concomitamment (21). Il s'en suit la possibilité que l'élévation de la β E plasmatique observée chez les patients durant la stimulation acupuncturale, ne serait due qu'à une sécrétion concomitante et obligée de β E accompagnant celle de l'ACTH pituitaire et serait donc aussi un indice de stress. La β E a en effet été impliquée comme un facteur aggravant de conditions de stress extrêmes telles que le choc hémorragique (18) ou endotoxinique (10) dont le traitement par la naloxone en réduit le taux de mortalité (18).

Il s'en suit que si l'analgésie produite par électroacupuncture était la conséquence d'un stress, alors d'autres substances, telles que la prolactine (PRL), elles aussi indices de stress (30) devraient montrer une augmentation. Nous avons donc mesuré concomitement le niveau plasmatique de PRL et de β E.

I/ METHODES

A/ Traitement des animaux

Treize brebis intactes (âgées de plusieurs années), 2 brebis ovariectomisées (âgées d'environ 2 ans), et 11 mâles castrés (âgés d'environ 10 mois) ont participé à 4 séances exécutées successivement à une semaine d'intervalle. Durant chaque séance des prises de sang étaient collectées toutes les 10 minutes dans des tubes héparinés.

La première séance ne comportait que la collection de prises de sang pendant une heure (6 prises), qui servirent de contrôle des niveaux plasmatiques de β E et PRL au repos.

Lors de la deuxième séance, on détermina le niveau normal du seuil de la douleur cutanée au moyen d'un stimulus thermique (éprouvette chauffée à 80°C), et de 2 stimuli mécaniques (pincement et piqûre ; cf 8). Chaque stimulus était appliqué sur sept parties du corps choisies préalablement et rasées de près (joue, épaule, thorax, flanc, ligne médiane un peu en avant de l'ombilic et jarret). Une première série de tests était suivie d'une injection intraveineuse de naloxone, elle-même suivie d'une seconde série de tests. Le test du seuil de la douleur induite par le contact de la chaleur, ne fut plus utilisé lors des 3^e et 4^e séances parce que les animaux semblaient insensibles à la chaleur pourtant intense (80°C) que procurait l'éprouvette sur leur peau.

Les troisième et quatrième séances comportaient la stimulation par électro-acupuncture et ne différaient que par l'emplacement et le nombre de points d'acupuncture utilisés : après une prise de sang initiale, les aiguilles étaient enfoncées aux points Yao Pang (bilatéral) et Bai Hui pour la séance n° 3 et les points San Yang Lu et Qiang Feng au membre antérieur gauche pour la séance n° 4. Ces points sont semblables anatomiquement à ceux décrits chez le cheval (1-4, 8, 17, 59). Ensuite la stimulation des aiguilles commençait, utilisant un stimulateur de fabrication chinoise (SB-71-2) la fréquence et le voltage étaient initialement ajustés aux valeurs les plus basses, et ensuite progressivement augmentées pour atteindre des valeurs finales juste inférieures à celles provoquant des réactions témoignant de l'inconfort de l'animal. Après 30 minutes de stimulation, une première série de tests du seuil de douleur commençait comme lors de la deuxième séance. Une fois le seuil de douleur déterminé, de la naloxone était injectée par voie intraveineuse, et une deuxième série de tests de douleur prenait place. La stimulation électrique était finalement arrêtée et une dernière prise de sang (montant le total à 9 prises de sang par séance d'acupuncture) terminait la séance.

B/ Quantification de la β E et de la PRL plasmatique

Chaque échantillon de sang fut centrifugé et réfrigéré à -20°C immédiatement après la collection. Le niveau de β E plasmatique fut analysé par radio-immuno-assay (RIA) spécialement conçu pour l'analyse de la β E ovine (37). Quant à la PRL, elle fut aussi quantifiée par RIA selon une méthode développée par Malven et Mollett (40).

Index
du seuil
de la douleur

Index
du seuil
de la douleur

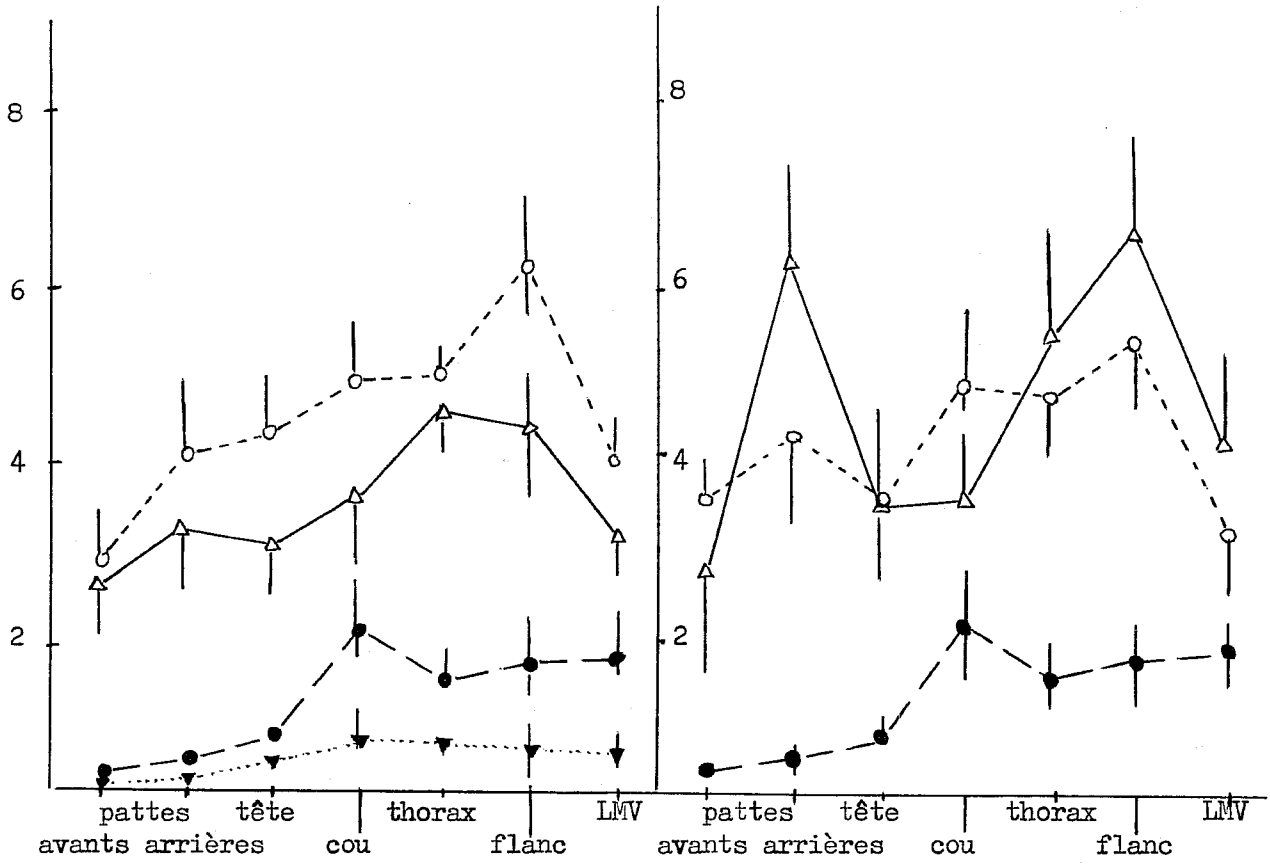


Figure n°1 : YAO PANG

Figure n°2 : SAN YANG LU

Moyennes (\pm SE) des index d'analgésie pour
les groupes de points Yao Pang et San Yang Lu

* P .05 ** P .01

- Contrôle pré-naloxone
- ▼—▼ Contrôle post-naloxone
- EA pré-naloxone
- △—△ EA post-naloxone

Concentration
plasmatique
(ng / ml)

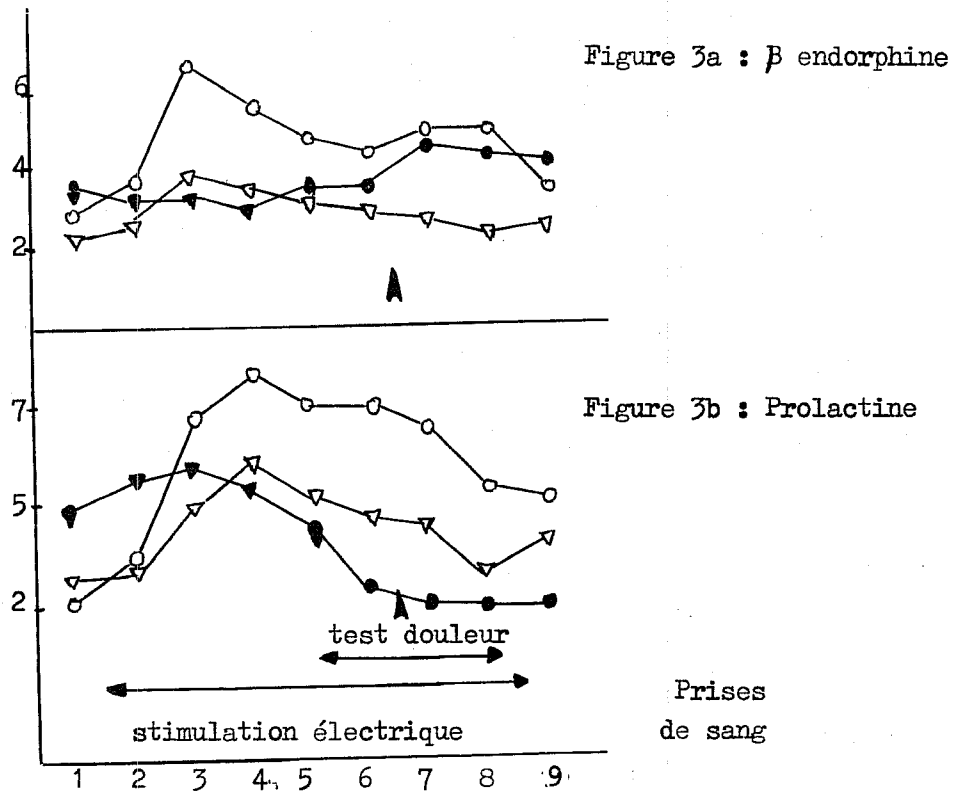


Figure n°3 : Concentration plasmatique en β BE et PRL .

- ▲ indiquent le moment de l'injection de naloxone .
- ▼ prise de sang seulement (1^e séance)
- test douleur (2^e séance)
- bonne analgésie
- ▽ mauvaise analgésie

C/ Analyse statistique des résultats

Les réponses aux différents stimuli douloureux ont été additionnées pour chaque partie du corps, pour calculer un index du seuil de douleur sur une échelle de 0 (réaction douloureuse maximale) à 9 (analgésie maximale). Les index d'analgésie du troupeau ont été soumis à l'analyse statistique non-paramétrique (Multivariate Rank Test). Ensuite, les animaux furent classifiés en 2 groupes :

- . le groupe I (bonne analgésie), comprenant les animaux ayant montré de l'analgésie des différentes parties du corps significativement supérieure à leur propre valeur de contrôle (Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Rank T-test, $P < .01$), et
- . le groupe II (mauvaise analgésie), comprenant ceux n'atteignant pas ce degré de différence. Les différences entre les niveaux plasmatiques de β E et PRL ont été soumises à une analyse de variance paramétrique utilisant le test de Tuckey.

II/ RESULTATS

Chaque groupe de points d'acupuncture produisit une analgésie intense ($P < .01$) qui s'étendait sur toutes les parties du corps testées sauf sur la ligne médiane du ventre (figures 1 et 2). L'analyse statistique des résultats individuels montra que la stimulation produite par chaque traitement d'électro-acupuncture produisit une bonne analgésie chez 70 % des animaux. Elle ne montra pas de différence de niveau analgésique entre les sexes ni entre les deux traitements par électro-acupuncture.

Les niveaux plasmatiques de β E et PRL ont tout deux augmentés de manière significative durant les séances d'électroacupuncture ($P < .05$). Les niveaux augmentaient jusqu'à un maximum obtenu après 15 à 20 minutes de stimulation, puis progressivement diminuaient, en restant toutefois plus élevés que leur niveau de départ jusqu'à la dernière minute de stimulation. Les animaux produisant une bonne analgésie montrèrent un niveau de β E et PRL significativement plus élevé ($P < .05$) que ceux produisant une mauvaise analgésie.

La naloxone abaissa uniformément le seuil de douleur lors du traitement avec le groupe de points Yao Pang. Toutefois, cette diminution s'avéra non significative ($P < .05$). Lors du traitement avec les points du groupe San Yang Lu, la naloxone n'affecta que les quartiers postérieurs des animaux (flanc, thorax, pattes arrières), mais à nouveau de manière insignifiante. Concernant les paramètres de stimulation et le temps mis pour les atteindre, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les niveaux de bonne et mauvaise analgésie.

III/ DISCUSSION

L'expérience décrite ci-dessus confirme les observations cliniques décrites par nos confrères chinois (1-4, 17, 59), et suggère que l'analgésie est présente dans toutes les parties du corps simultanément. Cette observation est quelque peu différente de ce que nous avons constaté chez les chevaux (8).

Dans cette espèce, la tête et les membres semblaient réfractaires à l'effet analgésique de l'acupuncture. Une autre différence entre ovins et équins, est que juments et ongres ont montré une sensibilité distincte pour le groupe San Yang Lu, les ongres montrant plus d'analgésie que les juments (8), alors que les brebis étaient toutes aussi analgésiques que les jeunes béliers castrés.

Une tendance à une différence entre les deux groupes de points d'acupuncture est suggérée par le fait que la naloxone diminuait uniformément l'analgésie produite par le groupe Yao Pang, alors qu'elle semblait ne produire qu'un effet limité aux régions postérieures du corps avec le groupe San Yang Lu. Toutefois, en l'absence de différences statistiquement significatives, il est difficile de conclure. Il a souvent été démontré que la naloxone affecte le plus radicalement les analgésies produites par des stimulations à basse fréquence (15), ou de basse intensité (9,63), ou limitées aux pattes avant (69) ou encore prolongée dans le temps (39). D'autre part, l'analgésie produite par des fréquences plus hautes (100 Hz) était résistante à la naloxone mais pas à un prétraitement aux antagonistes de la sérotonine (15). Dans la présente expérience, nous avons utilisé des fréquences de stimulation entre 27 et 30 Hz (limite juste submaximale tolérée par les moutons). Par conséquent, l'analgésie produite par ces fréquences était sans doute dépendante de plusieurs catégories de neurotransmetteurs, opiacés et non-opiacés, ces derniers masquant l'effet de la naloxone sur des premiers.

Une conclusion semblable aurait pu être tirée de l'expérience sur les chevaux (7) puisque des fréquences du même niveau avaient été utilisées. D'autres expériences, qui incluraient d'autres sondes pharmacologiques détermineront sans doute plus précisément la nature des neurotransmetteurs activés lors de l'analgésie induite par des fréquences moyennes de stimulation.

IV/ CONCLUSION

Le fait que l'analgésie par acupuncture soit la conséquence d'un stress est un point délicat à débattre. Le contexte de cette discussion est humanitaire et engendre des conséquences importantes sur le concept même de l'électroacupuncture. Il a été souvent démontré que des stress de degrés divers, comme le choc électrique des pattes de rats (69), la stimulation vaginale (32), le bain d'eau glacée (31), l'exercice forcé (55), la mise d'un tord-nez (33), l'agression par un congénère (42), le jeûn (23), etc., produisent tous de l'analgésie.

L'analgésie provoquée par ces manipulations a de nombreux points communs avec l'analgésie induite par acupuncture : comme celle-ci, elle peut dépendre de l'activation de substances endogènes opioïdes et non-opioïdes (70), et elle apparaît concomitante d'une augmentation des niveaux plasmatiques en cortisol et βE (26, 27). La question revient donc à définir le stress et ses limites, une question pour laquelle les experts se contentent du "common sens" ou se réfèrent au dosage d'hormones dans la circulation générale (Axelrod, communication personnelle). La douleur (ou le comportement qu'elle provoque) est souvent la sensation qui atteste de la présence d'un stress.

Il est indéniable que la plupart des patients traités par acupuncture font état d'une perception douloureuse (supportable et temporaire le plus souvent, mais douleur tout de même) que produit la sensation d'acupuncture (De Qi) lorsque les aiguilles sont enfoncées et manipulées. La production d'analgésie par la douleur a été particulièrement étudiée et s'appelle "contrôles inhibiteurs diffus de la douleur" (34, 35). Cependant, au vu de l'attitude des animaux durant les expériences effectuées sur des chevaux et des moutons, je suis enclin à conclure comme Pomeranz (49), que l'acupuncture n'est pas un stress majeur. Les animaux paraissent décontractés et certains semblent même dans un état de somnolence, un état souvent décrit par des humains sous traitement par acupuncture, qu'il est difficile d'accorder avec une sensation douloureuse. Toutefois, si l'on s'en tient aux résultats des expériences sur les moutons et les chevaux, les niveaux de prolactine et de cortisol plasmatiques étaient en association directe avec les niveaux d'analgésie. En connaissance de leur relation avec des états de stress (30, 54), les élévations plasmatiques de la PRL et du cortisol semblent donc indiquer que l'analgésie induite par électro-acupuncture est probablement la conséquence du stress produit par la stimulation électrique, même si l'animal ou l'homme n'apparaît pas stressé durant la procédure.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anonymous.- The use of Bai Hui acupuncture point groups. In : Domestic Animals Surgery Anatomical Charts. Xi-Bei Agricultural Institute. Eds. Agricultural Publishing House., Beijing, China, 1976.
2. Anonymous.- Elementary studies of traditional veterinary medicine. In : Jiang Su Province Agricultural Scientific Experimental Institute. Jiang Su and China Eds. People's Publishing House, Shanghai, 1977, 314-320.
3. Anonymous.- Paravertebral acupuncture points to induce analgesia for abdominal surgery. In : Traditional Veterinary Medicine. Selected Articles from Throughout the Country. Shan Dong Agricultural College. and Electroacupuncture Group. Eds. Beijing, China, 1977, 486-489.
4. Anonymous.- Discussion about electroacupuncture incomplete analgesia and the use of acupuncture point Bai Hui in groups of points. In : Traditional Veterinary Medicine. Selected Articles from Throughout the Country. Xian City-Suburbs Veterinary Institute Eds. Scientific Publishing house., Beijing, China, 1977, 501-502.
5. ARMARIO A. and BALASCH J.- Corticosterone response in group-housed rats exposed to psychogenic stresses in different social conditions. *Physiol. Behav.*, 1981, 27, 179-181.
6. BOSSUT D.F.B., STROMBERG M.W. and MALVEN P.V.- Electroacupuncture-induced analgesia in sheep : Measurement of cutaneous pain threshold and plasma concentrations of prolactin and β -endorphin immunoreactivity. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, 47 (3), 669-676.

7. BOSSUT D.F., LESHIN L.S., STROMBERG M.W. and MALVEN P.V.- Plasma cortisol and beta-endorphin in horses subjected to electro-acupuncture for cutaneous analgesia. *Peptides (Fayetteville)*, 1983, 4, 501-507.
8. BOSSUT D.F., PAGE E.H. and STROMBERG M.W.- Production of cutaneous analgesia by electroacupuncture in horses : variations dependent on sex of subject and locus of stimulation. *Am. J. Vet. Res.*, 1984, 45, 620-625.
9. CANNON T.J., TERMAN G.W., LEWIS J.W. and LIEBESKIND J.C.- Body region shocked need not critically define the neurochemical basis of stress analgesia. *Brain Res.*, 1984, 323, 316-319.
10. CARR D.B., BERGLANG R., HAMILTON A. and al.- Endotoxin -stimulated opioid peptide secretion : Two secretory pools and feedback in vivo. *Science*, 1982, 217, 845-848.
11. CATLIN D.H., HUI K.K., LOH H.H., LI C.H. and LI C.H.- Pharmacologic activity of β -endorphin in man. *Comm. psychopharmacol.*, 1977, 1, 493-500.
12. CHAN L.S., FAN X.L., TANG J.S. and LIU X.Z.- Influence of naloxone on the analgesic effects of small-sized fibres. *Am. J. Chin. Med.*, 1983, 11, 159-160.
13. CHEN G.S.- Enkephalin, drug addiction and acupuncture. *Am. J. Chin. Med.*, 1977, 5, 25-30.
14. CHENG R., McKIBBIN L., ROY B. and POMERANZ B.- Electroacupuncture elevates blood cortisol levels in naive horses ; sham treatment has no effect. *Int. J. Neurosci.*, 1980, 10, 95-97.
15. CHENG R.S. and POMERANZ B.- Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms ; endorphin and non-endorphin systems. *life Sci.*, 1979, 25, 1957-1962.
16. CHENG R.S. and POMERANZ B.H.- Electroacupuncture analgesia is mediated by stereospecific opiate receptors and is reversed by antagonists of type I receptors. *life Sci.*, 1980, 26, 631-638.
17. Di B.Q., CHANG G.X. and TIAN X.Z.- Preliminary study of the influence of electrical stimulation on domestic animals. *Sci. Tech. Material Livestock*, 1979, 5, 1-24.
18. FADEN A.I. and HOLADAY J.W.- Experimental endotoxin shock : The pathophysiology function of endorphins and treatment with opiate antagonists. *J. Infect. Dis.*, 1980, 142 (2), 229.
19. FRIEDMAN S.B., ADER R., GROTA L.J. and LARSON T.- Plasma corticosterone response to parameters of electric shock stimulation in the rat. *Psychosom. Med.*, 1980, 29 (4), 323-328.
20. FU T.C., HALENDA S.P. and DEWEY W.L.- The effect of hypophysectomy on acupuncture analgesia in the mouse. *Brain Res.*, 1980, 202, 33-39.

21. GUILLEMIN R.T., VARGO T., ROSSIER J., MINICK S., LING N., RIVIER C., VALE W. and BLOOM F.- β -endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science*, 1977, 197, 1367-1369.
22. HA H., TAN E.C., FUKUNAGA H. and AOCHI O.- Naloxone reversal of acupuncture analgesia in the monkey. *Exp. Neurol.*, 1981, 73, 298-303.
23. HAMM R.J., KNISELY J.S., WATSON A., LYETH B.G. and BOSSUT D.F.B.- Hormonal mediation of the analgesia produced by food deprivation. *Physiol. Behav.*, 1985, 298-303.
24. HAN J.S. and TERENIUS L.- Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1982, 22, 193-220.
25. HE L.F. and DONG W.Q.- Activity of opioid peptidergic system in acupuncture analgesia. *Acupunct. Electrother. Res.*, 1983, 8, 257-266.
26. HENRY J.L.- Circulating opioids : possible physiological roles in central nervous function. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1982, 6, 229-245.
27. HENRY J.L.- Role of circulating opioids in the modulation of pain. In : *Stress-induced analgesia*. Kelly D.D. Eds. The new York Acad. Sci., New York, 1986, 169-181.
28. HOSOBUCHI Y.- Periaqueductal grey stimulation in human produces analgesia accompanied by elevation of β -ENDORPHIN and ACTH in ventricular CSF. *Mod. Probl. Pharmacopsy.*, 1981, 17, 109-122.
29. IGUCHI Y., OZAKI M., KISHIOKA S., TAMURA S. and YAMAMOTO H.- The role of the pituitary in the development of electroacupuncture analgesia in rats. *Nippon Yakurigaku. Zasshi.*, 1985, 85, 453-465.
30. KANT G.J., MOUGEY E.H., PENNINGTON L.L. and al.- Graded footshock stress elevates pituitary cyclic AMP and plasma β -endorphin, β -LPH, corticosterone and prolactin. *Life Sci.*, 1983, 33, 2657-2663.
31. KNISELY J.S. and HAMM R.J.- Cold-walter-induced analgesia : Enhancement function during aging. In : *Stress -Induced Analgesia*. Kelly D.D. Eds. New York Acad. Sci., New York, 1986, 413-415.
32. KOMISARUK B.R. and WHIPPLE B.- Vaginal stimulation-produced opiate analgesia in rats and women. In : *Stress -Induced Analgesia*. Kelly D.D. Eds. The New York Acad. Sci., New York, 1986, 30-39.
33. LAGERWIJ E., NELIS P.C., WIEGANT V.M. and van REE J.M.- The twitch in horses : a variant of acupuncture. *Science*, 1984, 225, 1172-1174.
34. LEBARS D., DICKENSON A.H. and BESSON J.M.- Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 1979, 6, 305-327.
35. LE BARS D., RIVOT J.P., DICKENSON A.H., CHAOUCH A. and BESSON J.M.- Rôle de la serotonine dans les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives. *C.R. Acad. Sci.*, 1980, 290, 379-382.

36. LEE S.C., YIN S.J., HSU M.S. and SIM C.B.- Preliminary observation of humoral response in man by acupuncture treatment. *Chines Med. J.*, 1977, 24, 127-131.
37. LESHIN L.S. and MALVEN P.V.- Radioimmunoassay for β -endorphin/ β -lipotropin in unextracted plasma from sheep. *Domest. Anim. Endocr.*, 1984, 1, 175-188.
38. LIAO S.J.- Recent advances in the understanding of acupuncture. *Yale J. Biol. Med.*, 1978, 51, 55-65.
39. MAIER S.F.- Stressor controllability and stress -induced analgesia. In : *Stress -Induced Analgesia*. Kelly D.D. Eds. The New York Acad. Sci., New York., 1986, 55-72.
40. MALVEN P.V. and MOLLET T.A.- Relationship between tachycardia, prolactin and growth hormone in conscious ewes. *Neuroendocr.*, 1978, 27, 160-174.
41. McLENNAN H., GILFILLAN K. and HEAP Y.- Some pharmacological observations on the analgesia induced by acupuncture in rabbits. *Pain*, 1977, 3, 229-238.
42. MICZEK K.A., THOMPSON M.L. and SHUSTER L.- Analgesia following defeat in and aggressive encounter : Development of tolerance and changes in opioid receptors. In : *Stress -Induced Analgesia*. Kelly D.D. Eds. The New York Acad. Sci., New York, 1986, 14-29.
43. MILLAN K. and HERTZ A.- The endocrinology of opioids. In : *Ann. Rev. Neurobiol.*, 1985, 1-89.
44. NIBOYET E.- Acupuncture : from traditional doctrine to scientific analysis. *Bull. Acad. Natl. Med. (Paris)*, 1985, 169, 549-555.
45. OLESON T.D.- Investigation of the effects of naloxone upon acupuncture analgesia (letter). *Pain*, 1984, 19, 201-204.
46. PENG C.H., YANG M.M., KOK S.H. and WOO Y.K.- Endorphin release : a possible mechanism of acupuncture analgesia. *Comp. Med. East West.*, 1978, 6, 57-60.
47. PERT A., DIONNE R., Ng L., BRAGIN E., MOODY T.W. and PERT C.B.- Alterations in rat central nervous system endorphins following transauricular electroacupuncture. *Brain Res.*, 1981, 224, 83-93.
48. POMERANZ B.- Do endorphins mediate acupuncture analgesia ? *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 1978, 18, 351-359.
49. POMERANZ B.- Relation of stress -induced analgesia to acupuncture analgesia. In : *Stress -Induced Analgesia*. Kelly D.D. Eds. New York Acad. Sci., New York, 1986, 444-448.
50. POMERANZ B. and CHENG R.- Suppression of noxious responses in single neurons of cat spinal cord by electroacupuncture and its reversal by the opiate antagonist naloxone. *Exp. Neurol.*, 1979, 64, 327-341.

51. POMERANZ B., CHENG R. and LAW P.- Acupuncture reduces electrophysiological and behavioral responses to noxious stimuli : pituitary is implicated. *Exp. Neurol.*, 1977, 54, 172-178.
52. POMERANZ B. and CHIU D.- Naloxone blockade of acupuncture analgesia : endorphin implicated. *life Sci.*, 1976, 19, 1757-1762.
53. RABISCHONG P., NIBOYET J.E., TERRAL C., SENELAR R. and CASEZ R.- Experimental basis of acupuncture analgesia. *Nouv. Presse Med.*, 1975, 4, 2021-2026.
54. SELYE H.- *Stress. Acta.*, 1950, 2021-2026.
55. SHYU B.C., ANDERSSON S.A. and THOREN P.- Endorphin mediated increase in pain threshold induced by long-lasting exercise in rats. *life Sci.*, 1982, 30, 833-840.
56. SJOLUND B., TERENIUS L. and ERIKSON M.- Increase cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta. Physiol. Scand.*, 1977, 100, 382-384.
57. SNYDER S.H.- Opiate receptors and internal opiates. *Sci. Amer.*, 1977, 236, 44-54.
58. SODIPO J.O., GILLY H. and PAUSER G.- Endorphins : mechanism of acupuncture analgesia. *Am. J. Chin. Med.*, 1981, 9, 249-258.
59. SONG D.Y. and SUN T.L.- Domestic animals acupuncture and electroacupuncture. Shanghai Science and Technology publishing House, Beijing, China, 1980, 43-66.
60. SZIKZAY M., BENEDEK G. and HIDEG J.- Non-opiate analgesia following stressful acoustic stimulation. *Physiol. Behav.*, 1985, 35, 135-138.
61. TERENIUS L.- Opioid peptides and opiates differ in receptor selectivity. *Psyconeuroendocr.*, 1977, 2, 53-58.
62. TERENIUS L. and WAHLSTROM A.- Physiological and clinical relevance of endorphins. In : *Centrally Acting Peptides*. Univ. Park. Press., Baltimore, 1978, 161-178.
63. TERMAN G.W., SHAVIT Y., LEWIS J.W., CANNON J.T. and LIEBESKIND J.C.- Intrinsic mechanisms of pain inhibition : Activation by stress. *Science*, 1984, 226, 1270-1277.
64. TODA K., SUDA H., ICHIOKA M. and IRIKI A.- Local electrical stimulation : effective needling points for suppressing jaw opening reflex in rat. *Pain*, 1980, 9, 199-207.
65. TORRELLAS A., GUAZA C. and BORRELL J.- Effects of acute and prolonged administration of chlordiazepoxide upon the pituitary-adrenal activity and brain catecholamines in sound stressed and unstressed rats. *Neurosci.*, 1980, 5, 2289-2295.

66. TSENG L.F.- Comparison of analgesic and body temperature responses to intrathecal β -endorphin and D-ALA2-D-Leu5-enkephalin. *Life Sci.*, 1981, 29, 1417-1424.
67. TSENG L.F., LOH H.H. and LI C.H.- β -endorphin as a potent analgesic by intravenous injection. *Nature*, 1976, 263, 239-240.
68. VIERCK C.J., LINEBERRY C.G., LEE P.K. and CALDERWOOD H.W.- Prolonged hypalgesia following "acupuncture" in monkeys. *Life Sci.*, 1975, 15, 1277-1289.
69. WATKINS L.R., COBELLI D.A., FARIS P., ACETO M.D. and MAYER D.J.- Opiate vs non-opiate footshock -induced analgesia (FSIA) : The body region shocked is a critical factor. *Brain Res.*, 1982, 242, 299-308.
70. WATKINS L.R. and MAYER D.J.- Organization of endogenous opiate and non-opiate pain control systems. *Science*, 1982, 216, 1185-1192.
71. WHITE S.S., BOLTON J.R. and FRASER D.M.- Use of electroacupuncture as an analgesic for laparotomies in two dairy cows. *Aust. Vet. J.*, 1985, 62, 52-54.
72. WOOD J.H.- Physiology and pharmacology of peptide, steroid, and other hormones in cerebrospinal fluid. In : *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid*. 2nd Edition. Wood J.H. Eds. Plenum Publ. Corp., 1983, 43-65.
73. WRIGHT M. and McGRATH C.J.- Physiologic and analgesic effects of acupuncture in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1981, 178, 502-507.
74. XIE G.X., HAN J.S. and HOLLT V.- Electroacupuncture analgesia blocked by microinjection of anti-beta-endorphin antiserum into periaqueductal gray of the rabbit. *Int. J. Neurosci.*, 1983, 18, 287-291.
75. YANG M.M. and KOK S.H.- Further study of the neurohumoral factor, endorphin, in the mechanism of acupuncture analgesia. *Am. J. Chin. Med.*, 1979, 7, 143-148.
76. ZHANG A.Z.- Endorphin and acupuncture analgesia research in the People's republic of China (1975-1979). *Acup. Elect. Therap. Res.*, 1980, 5, 131-146.
77. ZHANG A.Z., PAN X.P., XU S.F., CHENG J.S. and MO W.Y.- Endorphins and acupuncture analgesia. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 1980, 93, 673-680.
78. ZHOU Z.F., DU M.Y., WU W.Y., JIANG Y. and HAN J.S.- Effect of intracerebral microinjection of naloxone on acupuncture - and morphine - analgesia in the rabbit. *Sci., Sin.*, 1981, 24, 1166-1178.