

흰쥐에서 척수강내로 투여한 AMPA 수용체 길항제, ACEA 2085의 항통각과민 효과

한양대학교 의과대학 마취과학교실

전종현 · 염종훈 · 김용철 · 심재철
김경현 · 서정국 · 유희구

= Abstract =

The Effect of Intrathecal ACEA 2085, Highly Selective AMPA Receptor Antagonist on the Hyperalgesia Observed after Thermal Injury in the Rat

Jong Hun Jun, M.D., Jong Hoon Yeom, M.D., Yong Chul Kim, M.D.
Jae Chul Shim, M.D., Kyoung Hun Kim, M.D., Jung Kook Suh, M.D.
and Hee Koo Yoo, M.D.

Department of Anesthesiology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: To study the role of spinal alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptors in pain behaviors caused by mild burn, we examined the effect of intrathecal administered ACEA 2085, which has been recently characterized as a high potency competitive AMPA receptor antagonist, on the thermal hyperalgesia state induced by mild burn.

Methods: A thermal injury was induced by applying the left hind paw to a thermal surface (52.5°C) for 45 sec. Thermal escape latency of the hind paw was determined using an underglass thermal stimulus. Thirty min after thermal injury, the paw withdrawal latency (PWL) in injured paw of all groups fell from 10~12 sec to 5~7 sec. At that time, ACEA 2085 (0.01~0.1 mcg) and 6-cyano-7-nitroquinoxalinedione (CNQX, 1~30 mcg) were injected through intrathecal catheters in rats with mild burn injury on the right hindpaw. And then, PWL were measured in the both hindpaw every 30 minutes for about three hours.

Results: The intrathecal injection of ACEA 2085 produced a dose dependent reversal of the hyperalgesia in the right hindpaw and more potent than CNQX, but had no effect upon the response latency of the normal left hind paw even at the largest doses. All effects were observed at doses that had no significant effect upon motor function.

Conclusions: Intrathecal ACEA 2085, highly selective AMPA receptor antagonist produce a dose-dependent reversal of the thermal hyperalgesia evoked mild burn injury. These results suggested that spinal AMPA receptor play an important role in the hyperalgesia induced by mild burn injury.

Key Words: Analgesics, intrathecal: ACEA 2085, CNQX. Pain: hyperalgesia. Receptors, glutamate: AMPA.

서 론

흥분성 아미노산인 glutamate는 일차 구심성 신경

책임저자 : 전종현, 서울시 성동구 행당동
한양대학병원 마취과, 우편번호: 133-792
Tel: 2290-8680, Fax: 2299-0742
E-mail: jhjun@email.hanyang.ac.kr

설유나 중간신경원(internuron)에서 생성되어 척수에
분비되는 신경 전달물질로 신경접합부후부에 존재하
는 몇 가지 수용체에 작용하여 통증 전달과정에서
척수후각 신경세포를 흥분시키는 중요한 역할을 한
다.¹⁾ 이들 glutamate의 수용체를 크게 분류하면 N-
methyl-D-aspartate (NMDA), alpha-amino-3-hydroxy-5-
methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA), kainic acid,

대사성 glutamate 수용체 등으로 나눈다. 이중 AMPA 수용체와 kainic acid 수용체는 아직도 정확히 구분하기 어려워 이들을 non-NMDA 수용체라고 한다.²⁻⁴⁾

이러한 수용체들은 통각전달 과정(nociceptive processing)에서 중요한 역할을 하고 있는데 동물 실험에서 이를 수용체의 작용제를 척수에 투여하면 기계적 혹은 열 자극에 대한 신경세포의 반응이 민감하게 증강되고 행동 검사(behavior test)에서도 강력한 통증을 보인다.^{5,6)}

그러나 각 수용체의 선택적인 길항제를 투여한 실험 결과 자극에 의한 통각전달 과정에 있어서 이들의 역할이 서로 다르다는 것을 알았다. 척수에 NMDA 수용체 길항제의 투여는 급성 침해 자극(acute nociceptive input)에 대한 반응을 변화시키지 못했으나 통각파민이나 이질통과 같은 척수후각 신경세포의 촉진상태(facilitated state)에서는 이를 길항제에 의해 통증 전달과정이 차단되었다.^{7,8)} 반면에 AMPA 수용체는 급성의 일차 구심성 신경섬유의 흥분을 척수후각 신경세포에 직접 전달한다. 그러므로 AMPA 수용체 길항제는 통각파민과 같은 중추성 감각(central sensitization)을 억제하는 것보다 급성 침해 자극에 대한 반응을 더 감소시킨다.^{9,10)} 흰쥐의 formalin test에서도 NMDA 수용체 길항제는 오직 제2상에서만 억제시키고 AMPA 수용체 길항제는 급성의 제1상을 억제시킨다.¹⁰⁾ 지금까지 알려진 결과에 의하면 NMDA 수용체는 척수 후각 신경세포에서 다연접 형태로 (polysynaptic), AMPA 수용체는 단일 연접형태로(monomosynaptic) 척수후각에 wide dynamic range (WDR) 신경세포를 흥분시킨다.^{11,12)}

척수강내 NMDA 혹은 non-NMDA 수용체 길항제의 투여는 다양한 통증모델에서 항통각파민 효과가 있다고 알려져 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 그중 non-NMDA 수용체 길항제인 ACEA 2085는 최근에 개발된 매우 선택적이고 강력한 경합적 AMPA 수용체 길항제로¹⁶⁾ 저자들은 흰쥐 발바닥에 열손상을 주어 통각파민을 발현한 상태에서 ACEA 2085의 통증에 대한 척수작용을 같은 non-NMDA 수용체 길항제인 6-cyano-7-nitroquinoxalinedione (CNQX)와 비교 검토하였다.

대상 및 방법

실험에 사용된 동물은 Holtzman Sprague-Dawley 흰쥐 수컷으로 우리 속에서 12시간씩 밤낮을 교대로

유지하며 흰쥐가 항상 자유롭게 먹이와 물을 먹을 수 있도록 하였다. 이 흰쥐의 척수강내에 카테터의 삽입은 Yaksh가 소개한 방법¹⁷⁾으로 다음과 같이 하였다. 우선 흰쥐를 유도상자에 넣고 halothane으로 가볍게 마취후 흰쥐를 입체 정위(stereotaxic) 두부 고정대에 복와위로 고정시켰다. 마스크로 계속 마취를 유지하면서 후두골과 제1경추 사이의 경막이 노출되도록 박리한 후 그 경막을 절개해서 polyethylene (PE-10) 카테터를 삽입하여 요부팽대 부위까지 약 9 cm를 전진시켰다. 반대쪽 카테터는 피하 터널로 해서 머리 위쪽에 고정하고 그 끝은 28 G 철사로 봉인하였으며 절개부위는 3번 실크로 봉합하였다. 수술후 신경손상이 의심되는 쥐는 CO₂ 가스로 죽여 대상에서 제외하였다. 척수강내 카테터를 거치 후 각각의 쥐는 별개의 우리에 넣고 수술 후 5~7일에 약물 투여 실험을 하였다.

실험에 사용된 약물은 ACEA 2085 (ACEA/Cosensys Inc., USA)와 CNQX (RBI, USA)로 5°C 냉장고에 보관하였다. 약물의 척수강내 투여는 필요한 용량을 생리식염수로 녹여 10 μl의 양으로 만들어 흰쥐를 수건으로 부드럽게 감아 움직이지 못하게 하여 geared microinjector가 붙은 Hamilton glass syringe를 사용하여 약 15초 동안에 걸쳐 주입하고 이어서 생리 식염수 10 μl를 첨주(fushing)하였다.

최근에 흰쥐의 발바닥에 경도의 열손상을 주어 의미 있게 열에 대한 통각파민 상태를 만든 좀 더 임상에서의 통증과 유사한 동물실험 모델이 보고되었다.^{18,19)} 위 통각파민 모델을 만드는 방법은 우선 흰쥐를 유도상자에서 halothane으로 마취하여 자발 운동이 없어지면 마스크로 마취를 유지한 채 우측 발바닥을 52.5(±1)°C의 hot plate 표면에 45초 동안 접촉한다. 이때 접촉동안 hot plate 표면과 흰쥐의 발바닥에 일정하고 동등한 압력을 유지하기 위해 10 gm의 모래주머니를 발등에 올려 넣는다. 그후 발을 hot plate 표면에서 제거하고 30분 후에 thermal test system을 이용해 온열성 통각파민을 판찰하였다. 이러한 현상은 최소한 3시간 이상 지속되며 이 정도의 열손상으로 수포는 생기지 않는다.

열자극에 의한 침해 역치(nociceptive threshold)를 측정하기 위해 사용한 thermal test system은 Hargreaves 등²⁰⁾에 의해 이미 보고된 것을 개량한 기구로 흰쥐는 유리판 위에 플라스틱 상자 속에 넣게 되어

있으며 이 기구의 유리판 아래쪽에는 흰쥐의 발바닥에 집중적으로 조사할 수 있도록 조종이 가능한 열원(focused radiant heat source)이 있고 이 열원의 전류는 항상 일정하게 유지시킬 수 있도록 되어 있다. 또한 열원의 온도는 전류의 양에 비례하므로 이를 조절하여 보정(calibration)을 하고 유리판 밑에는 자동 온도 조절이 되는 히터팬을 달아 유리 표면이 항상 일정한 온도(30°C)를 유지하게 하였다. 통각파민 상태를 측정하기 위해 유리판 밑에 열원에서 나오는 빛을 흰쥐의 발바닥에 조사하여 흰쥐가 이 열로 인해 뜨거움을 느껴 발을 회피하는데 걸린 시간을 전자 타이머가 자동적으로 기록하게 되어 있다. 이 회피반응 시간을 paw withdrawal latency (PWL)라고 하였으며 반응이 전혀 없는 경우 자동적으로 열원이 꺼지는 cut-off time을 20초로 하고 이 수치를 반응 없음으로 하였다. 본 실험을 하기 전에 이 기구의 보정을 위해 치치하지 않은 정상 흰쥐로 평균 PWL이 10 ± 1 초가 되게 전류의 양을 결정해 두고 PWL을 측정하기 전에 흰쥐를 이러한 thermal test system의 환경에 적응하기 위해 약 30분간 플라스틱 상자 안에 가두었으며 PWL 측정 시에는 경도의 열손상으로 인해 홍반(erythema)을 보이는 발뒤꿈치 부분에 열원에서 나오는 빛이 조사되도록 하였다.

이 연구의 전 과정을 통해 실험에 사용된 약물과 그 용량에 따라 임의로 6마리씩 할당하였으며 대조군이 전 실험과정의 어느 한 때 한꺼번에 시행되는 것을 막기 위해서 대조군은 실험군과 섞어서 시행하였다. ACEA 2085 (0.01, 0.03, 0.1 mcg)과 CNQX (1, 10, 30 mcg)의 시간 반응 곡선은 원쪽 발에 열손상을 주고 30분 후에 PWL이 감소한 것을 확인후 척수강내에 약물을 주입하여 손상 받은 발과 정상쪽 발, 각각에서 매 30분마다 시간에 따른 PWL의 평균과 표준오차를 그린 것이며 대조군은 생리식염수로 치치하고 실험하였다. 용량 반응 곡선은 손상 받은 쪽 발에서 그 약물에 최대 효과가 나타나는 주입 후 30분에 측정치와 주입직전에 측정치의 차이를 열손상 주기전의 대조치와 약물을 주입하기 직전에 측정치와의 차이로 나눈 값을 maximum possible effect (MPE)라고 하여 그 평균과 표준오차를 약물의 용량에 대해 그린 것이다.

통계해석은 같은 개체간에 두 개의 측정치를 비교할 때는 paired t-test를 시행하였고 세 개 이상의 측

정치의 비교는 oneway ANOVA를 시행 후 의의가 있을 때 Bonferroni 수정에 의한 다중비교를 하였으며 p 값이 0.05 미만을 의미하는 것으로 하였다.

결 과

대조치료로 생리식염수로 치치한 흰쥐의 열손상 전 PWL 평균값이 10.5 ± 0.6 초가 열손상 30분 후에 6.8 ± 0.5 초로 감소됨을 알 수 있었다. 비교를 위해 손상 받지 않은 좌측 발은 열손상전 10.8 ± 0.7 초에서 열손상 30분 후에 12.0 ± 0.6 초로 의미 있게 변하지 않았다. PWL이 열손상 후 150~180분 경에 열손상 전 값으로 회복되어 지는데 이 기간을 통각파민의 지속시간으로 보았다.

흰쥐의 우측 발바닥에 경도의 열손상을 준 후에 일어나는 통각파민 상태에서 홍분성 아미노산의 역할을 알아보기 위해 척수강내로 non-NMDA 수용체 길항제인 ACEA 2085 (0.01, 0.03, 0.1 mcg)를 투여하였다. 그 결과 0.1 mcg에서 투여후 30분과 60분에 각각 9.6 ± 0.4 와 10.4 ± 0.58 초로 대조군(6.8 ± 0.5 초)과 비교해서 통각파민을 의미있게 회복시켰다(Fig. 1). 반면에 동일한 흰쥐에 열손상을 가하지 않은 정상

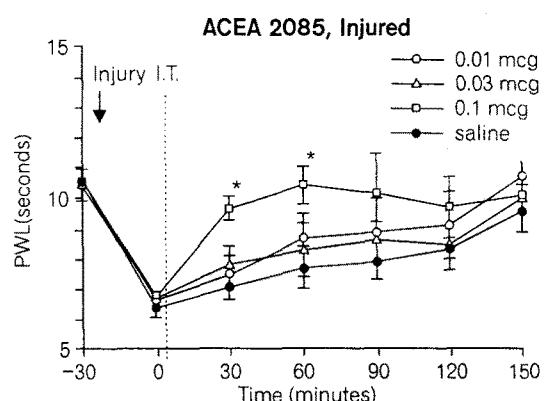


Fig. 1. The time course of the antinociceptive effects (paw withdrawal latency: PWL) intrathecally (I.T.) administered ACEA 2085 at 0 minute after mild burn injury at -30 minutes in the injured paws. Each line presents the mean \pm standard error of the mean of six rats. There are significant differences at 30 and 60 minutes after ACEA 2085 administration in the injured paw of the 0.1 mcg group compared with saline group (* $p < 0.05$).

쪽, 좌측의 PWL은 사용된 용량에서 약물의 투여전과 후의 측정치는 통계적으로 의미 있는 차이를 볼 수 없었다(Fig. 2). 척수강으로 투여된 CNQX (3, 10,

30 mcg)는 30 mcg에서 투여 후 30분에 9.6 ± 0.4 초로 통각과민을 대조군에 비해서 의미있게 회복시켰으나 (Fig. 3) 동일한 훈련에 열손상을 가하지 않은 정상

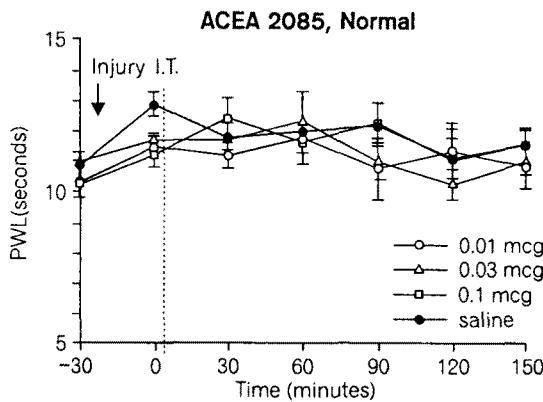


Fig. 2. The time course of the antinociceptive effects (paw withdrawal latency: PWL) intrathecally (I.T.) administered ACEA 2085 at 0 minute after mild burn injury at -30 minutes in the normal paws. Each line presents the mean \pm standard error of the mean of six rats. There is no significant difference in the normal paw during the whole experimental period compared with saline group.

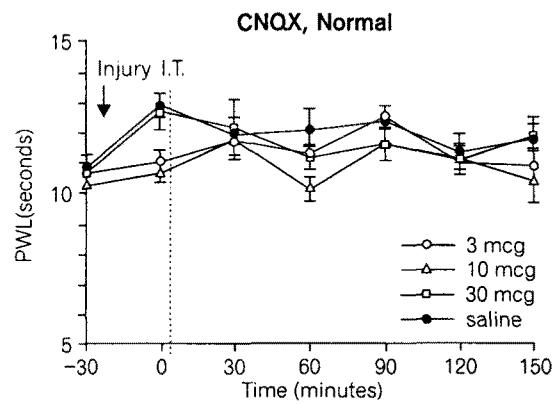


Fig. 4. The time course of the antinociceptive effects (paw withdrawal latency: PWL) intrathecally (I.T.) administered CNQX at 0 minute after mild burn injury at -30 minutes in the normal paws. Each line presents the mean \pm standard error of the mean of six rats. There is no significant difference in the normal paw during the whole experimental period compared with saline group.

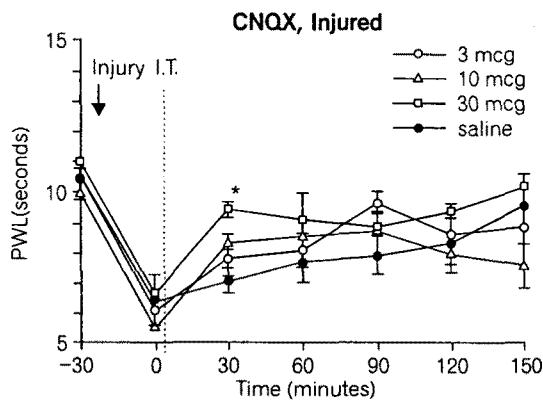


Fig. 3. The time course of the antinociceptive effects (paw withdrawal latency: PWL) intrathecally (I.T.) administered CNQX at 0 minute after mild burn injury at -30 minutes in the injured paws. Each line presents the mean \pm standard error of the mean of six rats. There is a significant difference at 30 minutes after CNQX administration in the injured paw of the 30 mcg group compared with saline group (* $p < 0.05$).

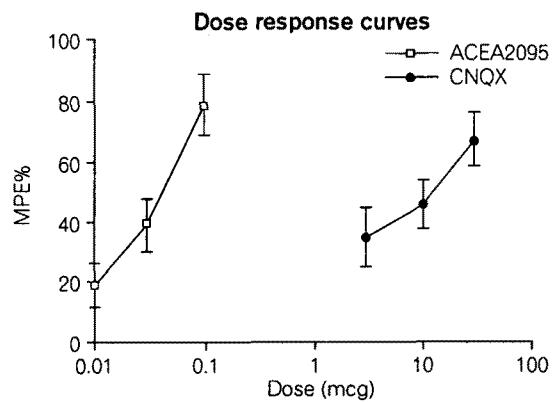


Fig. 5. Dose-response curves for I.T. administered ACEA 2085 and CNQX in the injured paws in the mild burn induced hyperalgesia. The response is presented as maximum possible effect (MPE) versus log dose in mcg. Each point on the graph represents the mean \pm standard error of the mean for six rats. The effects of ACEA 2085 produced more potent dose-dependent reversal of the thermal hyperalgesia than those of CNQX.

쪽, 좌측의 PWL은 사용된 용량에서 약물의 투여 전과 후의 측정치는 통계적으로 의미있는 차이를 볼 수 없었다(Fig. 4).

ACEA 2085를 척수강내 각각 0.01, 0.03, 0.1 mcg을 투여했을 때 환측의 통각과민에 대해 MPE가 각각 18.7, 38.8, 78.7%로 용량의존형태로 회복시켰으며 CNQX 3, 10, 30 mcg에서 환측의 MPE는 각각 34.4, 45.2, 67.1%였다. 이 결과 ACEA 2085의 용량반응 곡선은 CNQX에 비해 좌측에 위치하여 매우 강력한 약물임을 보여 주었다(Fig. 5).

고 찰

본 실험에서 척수강내 투여된 ACEA 2085는 용량의존적으로 열손상에 의한 통각과민 상태를 감소시키고 CNQX에 비해 용량 반응 곡선을 좌측으로 이동시키는 강력한 항통각과민 효과를 보였다. 이는 척수에 AMPA 수용체의 활성화를 억제하여 척수 통각전달의 증강과정을 감소하기 때문으로 본다.

AMPA 혹은 kainate 수용체들은 그들의 길항제의 특이성(specificity)이 부족해서 흔히 non-NMDA 수용체로 분류되고 CNQX, DNQX (6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione), NBQX (1,2,3,4-tetrahydro-6-nitro-2,3-dioxoquinoxaline-7-sulfonaide) 등이 있다.²¹⁾ AMPA 수용체는 고강도의 자극에 의해 일어나는 급성의 일차 구심성 신경섬유의 흥분을 척수후각에 전달하는 중요한 역할을 한다. 말초의 급성 자극에 의해 척수에서 glutamate가 분비되면 AMPA 수용체가 활성화된다.⁹⁾ 흰쥐의 thermal tail withdrawal reflex test에서 척수강내 투여된 AMPA/kainate 수용체 길항제는 용량 의존적인 항침해 효과가 있었다.²²⁾ Hot plate test에서 측정할 수 있는 급성 열 침해자극은 연접후부(postsynapsis)에 직접 위치한 AMPA 수용체를 통해 단순연접 형태로 일차 구심성 신경섬유의 흥분을 척수 신경세포로 직접 전달한다.²³⁾ 반면에 NMDA 수용체는 연접후부에 바로 위치하지 않기 때문에 급성 침해자극에서 항침해 효과를 볼 수 없어 NMDA 수용체 길항제는 급성 통증에서 의미 있는 진통 효과를 보지 못했다.^{24,25)}

흥분성 아미노산에 의한 non-NMDA 수용체의 활성화는 척수후각 신경세포에서 calcium 이온통로보다 sodium과 potassium 이온통로에 더 선택적으로 작

용하여 빠른 흥분성 연접후 전위(fast excitatory postsynaptic potential)를 유발한다.²⁶⁾ Non-NMDA 수용체는 척수후각의 표재층(superficial lamina)에 위치하여²⁷⁾ 척수 후각에서 침해 자극이나 기계적 자극을 전달하는 과정에서 중요한 역할을 하고 있으므로²⁸⁾ 이들 수용체를 충분히 차단하면 말초에서 오는 자극을 완화할 수 있다.

정상 동물에서 척수강내로 투여된 non-NMDA 수용체 길항제의 효과는 이미 여러 연구자들에 의해 검토되었다. CNQX 86 nmol의 척수강내 투여가 hindpaw pressure의 역치나 hindpaw immersion의 굴곡반사에서 어떤 영향도 없었다.²⁹⁾ Ren등³⁰⁾은 흰쥐의 발에 carrageenan을 주사하여 만든 온열성 통각과민에서 반대편 정상측 발에서 CNQX는 아무런 영향을 미치지 못했다. 반면에 다른 종의 동물에서는 항침해 효과가 있다는 보고도 있다. 생쥐에서 5.6 nmol의 NBQX와 1.9 nmol의 DNQX 등의 척수강 투여가 tail flick test에서 열에 대한 반응을 억제하였다.^{8,31)} 생쥐의 hot plate test에서 2.3 nmol의 DNQX의 척수강내 투여가 열에 의한 회피 반응 시간을 증가시켰다.³²⁾

지속적 통증이나 통각과민에서 척수에 투여된 non-NMDA 수용체 길항제의 효과에 대한 보고들도 있다. CNQX, DNQX의 척수강내 투여가 발동에 formalin을 주입해서 야기된 지속적인 침해 반응을 억제시키지 못했으며^{13,29)} 흰쥐의 발에 carrageenan을 주사하여 만든 염증에서도 척수강으로 투여된 CNQX 가 통각과민을 억제하지 못했다.³⁰⁾ 대퇴신경을 느슨하게 결찰하여 만든 통각과민에서도 효과가 없었다.³²⁾ 또 Zahn등¹⁵⁾은 흰쥐의 발바닥을 절개하여 만든 모델에서 DNQX와 NBQX가 수술후 통증을 감소시켰다고 했다. 이러한 결과들은 non-NMDA 수용체가 평상시에 침해 반응을 일으키지 않을 기계적 자극이 통각과민 상태에서 심한 통증을 일으키는 과정에 관여하기 때문으로 보인다. 이러한 연구들에 의하면 non-NMDA 흥분성 아미노산 수용체 길항제는 사용된 동물의 종, 약의 종류나 용량 혹은 측정 검사에 따라 항침해 효과를 보여 주었다.

이렇게 연구마다 다른 결과를 보이는 것은 사용된 흥분성 아미노산 수용체 길항제가 NMDA 수용체 혹은 non-NMDA 수용체 어느 한가지 수용체에 선택적으로 작용하더라도 다른 쪽 수용체에도 덜하나마 작용하고 있어 그 선택비율(selectivity ratio)에 따라 다

른 결과를 보인다. 또 사용된 통각과민 모델에 따라 흥분성 아미노산 수용체를 흥분시킬 수 있는 정도가 다르기 때문에 염증 혹은 화학적 자극, 신경손상 등에 의한 것과 같이 비교적 심한 통각과민 상태에서는 NMDA 수용체 길항제가 항통각과민에 효과가 있었으나 피부 절개와 같이 비교적 약한 상태에서는 만족할 만한 효과를 보지 못했다. 또 검사에 사용된 자극의 종류에 의해서도 그 효과가 다를 수 있다. 기계적 자극은 순간적인 것에 반해 몇 초 동안 주어지는 열자극은 더 강한 자극이 되므로 검사의 반응도 다르게 나올 수 있다.

척수에 투여된 non-NMDA 수용체 길항제가 몇 가지 모델에서 중요한 역할을 하지 않는다는 결과에도 불구하고 염증이나 말초신경의 손상 혹은 화학적 자극 등에 의해 발생하는 척수후각 신경세포의 감작과 같은 통각과민 모델에서 이들 약물의 연구는 아직도 매우 중요하다. CNQX의 척수강내 투여가 흰쥐의 kaolin-carrageenan에 의한 관절염 모델에서 척수후각 신경세포의 흥분을 억제하였으며³³⁾ 말초 신경 손상이나 capsaicin의 피하주사에 의한 통각과민에서도 효과가 있었다.^{9,34)} 이러한 연구들은 척수후각 신경세포에서 non-NMDA 수용체가 손상에 의해 감작되는 기계적 자극을 강화시키는 일련의 과정에 관여하며 이것은 수술후 통증을 억제하는 것과 일치한다.

결론적으로 AMPA 수용체 길항제인 ACEA 2085의 척수강내 투여가 열손상에 의해 발생하는 통각과민을 억제하는 효과를 관찰하였다. 이를 결과는 non-NMDA 수용체가 임상에서 볼 수 있는 수술후통증과 같은 통각과민의 기전에서 중요한 역할을 하며 이를 길항제가 발전하여 개선되면 임상에서도 앞으로 좋은 결과가 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Battaglia G, Rustioni A: Coexistence of glutamate and substance P in dorsal root ganglion cells of the rat and monkey. *J Comp Neurol* 1988; 277: 302-12.
- 2) Aanonsen LM, Lei S, Wilcox GL: Excitatory amino acid receptors and nociceptive neurotransmission in rat spinal cord. *Pain* 1990; 41: 309-21.
- 3) Dougherty PM, Willis WD: Enhanced responses of spinothalamic tract neurons to excitatory amino acids accompany capsaicin-induced sensitization in the monkey. *J Neurosci* 1992; 12: 883-94.
- 4) Cumberbatch MJ, Chizh BA, Headley PM: Modulation of excitatory amino acid responses by tachykinins and selective tachykinin receptor agonist in the rat spinal cord. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 1005-12.
- 5) Zieglgansberger W, Herz A: Changes of cutaneous receptive fields of spino-cervical-tract neurons and other dorsal horn neurons by microelectrophoretically administered amino acids. *Exp Brain Res* 1971; 13: 111-26.
- 6) Aanonsen LM, Wilcox GL: Phencyclidine selectively blocks a spinal action of N-methyl-D-aspartate in mice. *Neurosci Lett* 1986; 67: 191-7.
- 7) Haley JE, Sullivan AF, Dickenson AH: Evidence for spinal N-methyl-D-aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat. *Brain Res* 1990; 518: 218-26.
- 8) Nasstrom J, Karlsson U, Post C: Antinociceptive actions of different classes of excitatory amino acid receptor antagonists in mice. *Eur J Pharmacol* 1992; 212: 21-9.
- 9) Dougherty PM, Palecek J, Paleckova V, Sorkin LS, Willis WD: The role of NMDA excitatory amino acid receptors in the excitation of primate spinothalamic tract neurons by mechanical, chemical, thermal and electrical stimuli. *J Neurosci* 1992; 12: 3025-41.
- 10) Hunter JC, Singh L: Role of excitatory amino acid receptors in the mediation of the nociceptive response to formalin in the rat. *Neurosci Lett* 1994; 174: 217-21.
- 11) Dickenson AH: A cure for wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 307-9.
- 12) Headley PM, Grillner S: Excitatory amino-acids and synaptic transmission: the evidence for a physiological function. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 205-11.
- 13) Chaplan SR, Malmberg AB, Yaksh TL: Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 829-38.
- 14) Sang CN, Hostetter MP, Gracely RH, Chappell AS, Schoepp DD, Lee G, et al: AMPA/Kainate antagonist LY293558 reduces capsaicin-evoked hyperalgesia but not pain in normal skin in humans. *Anesthesiology* 1998; 89: 1060-7.
- 15) Zahn PK, Umali E, Brennan TJ: Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. *Pain* 1998; 74: 213-23.

- 16) Nishiyama T, Yaksh TL, Weber E: Effects of intrathecal NMDA and non-NMDA antagonists on acute thermal nociception and their interaction with morphine. *Anesthesiology* 1998; 89: 715-22.
- 17) Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
- 18) Jun JH, Yaksh TL: Effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl GABA on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg* 1998; 86: 348-54.
- 19) 전종현: 흰쥐에서 척수강내 NMDA와 non-NMDA 수용체 길항제 투여가 열손상에 의해 발생한 통각파민에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1998; 34: 708-15.
- 20) Hagreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J: A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988; 32: 77-88.
- 21) Sheardown MJ: The pharmacology of AMPA receptors and their antagonists. *Stroke* 1993; 24 (12 Suppl): I 153-4.
- 22) Advokat C, Rutherford D: Selective antinociceptive effect of excitatory amino acid antagonists in intact and acute spinal rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 51: 855-60.
- 23) Davies J, Watkins JC: Role of excitatory amino acid receptors in mono- and polysynaptic excitation in the cat spinal cord. *Exp Brain Res* 1983; 49: 280-90.
- 24) Aanonsen LM, Wilcox GL: Nociceptive action of excitatory amino acids in the mouse: Effects of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 9-19.
- 25) Yaksh TL: Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: Effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain* 1989; 37: 111-23.
- 26) Bettler B, Mulle C: Review: neurotransmitter receptors II-AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* 1995; 34: 123-39.
- 27) Popratiloff A, Weinberg RJ, Rustioni A: AMPA receptor subunits underlying terminals of fine-caliber primary afferent fibers. *J Neurosci* 1996; 16: 3363-72.
- 28) Schneider SP, Perl ER: Synaptic mediation from cutaneous mechanical nociceptors. *J Neurophysiol* 1994; 72: 612-21.
- 29)Coderre TJ, Van Empel I: The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents. I. Comparison of the antinociceptive activity of various classes of EAA antagonists in mechanical, thermal and chemical nociceptive tests. *Pain* 1994; 59: 345-52.
- 30) Ren K, Williams GM, Hylden JLK, Ruda MA, Dubner R: The intrathecal administration of excitatory amino acid receptor antagonists selectively attenuated carrageenan-induced behavioral hyperalgesia in rats. *Eur J Pharmacol* 1992; 219: 235-43.
- 31) Lutfy K, Cai SX, Woodward RM, Weber E: Antinociceptive effects of NMDA and non-NMDA receptor antagonists in the tail flick test in mice. *Pain* 1997; 70: 31-40.
- 32) Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ: Differential roles of NMDA and non-NMDA receptor activation in induction and maintenance of thermal hyperalgesia in rats with painful peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1992; 598: 271-8.
- 33) Neugebauer V, Lucke T, Schaible HG: N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists block the hyperexcitability of dorsal horn neurons during development of acute arthritis in rat's knee joint. *J Neurophysiol* 1993; 70: 1365-77.
- 34) Leem JW, Choi EJ, Park ES, Paik KS: N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA glutamate receptor antagonist differentially suppress dorsal horn neuron responses to mechanical stimuli in rats with peripheral nerve injury. *Neurosci Lett* 1996; 211: 37-40.