

신경병증 통증 모델의 백서에서 R-PIA의 기계적 항이질통 효과와 ATP-감수성 칼륨 통로와의 연관성에 대한 연구

울산대학교 의과대학 마취통증의학교실

민홍기 · 성승혜 · 정성문 · 신진우 · 광미정 · 임정길 · 이 청

= Abstract =

The Effect of ATP-sensitive Potassium Channel on R-PIA Induced Mechanical Antiallodynia in a Peripheral Neuropathic Rat

Hong Gi Min, M.D., Seung Hye Seong, M.D., Sung Mun Jung, M.D., Jin Woo Shin, M.D.,
Mi Jung Gwak, M.D., Jeong Gill Leem, M.D., and Cheong Lee, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, Ulsan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Nerve ligation injury may produce mechanical allodynia, but this can be reversed after an intrathecal administration of adenosine analogues. In many animal and human studies, ATP-sensitive potassium channel blockers have been known to reverse the antinociceptive effect of various drugs. This study was performed to evaluate the mechanical antiallodynic effects of spinal R-PIA (Adenosine A1 receptor agonist) and the reversal of these effects due to pretreatment with glibenclamide (ATP-sensitive potassium channel blocker). Thus, the relationship between the antiallodynic effects of R-PIA and ATP-sensitive potassium channel were investigated in a neuropathic model.

Methods: Male Sprague Dawley rats were prepared by tightly ligating the left lumbar 5th and 6th spinal nerves and implantation of a chronic lumbar intrathecal catheter for drug administration. The mechanical allodynia was measured by applying von Frey filaments ipsilateral to the lesioned hind paw. And the thresholds for paw withdrawal assessed. In study 1, either R-PIA (0.5, 1 and 2 μ g) or saline were administered intrathecally for the examination of the antiallodynic effect of R-PIA. In study 2, glibenclamide (2, 5, 10 and 20 nM) was administered intrathecally 5 min prior to an R-PIA injection for investigation of the reversal of the antiallodynic effects of R-PIA.

Results: The antiallodynic effect of R-PIA was produced in a dose dependent manner. In study 1, the paw withdrawal threshold was significantly increased with 2 μ g R-PIA ($P < 0.05$). In study 2, the paw withdrawal threshold with 2 μ g R-PIA was significantly decreased almost dose dependently by intrathecal pretreatment of 5, 10 and 20 nM glibenclamide ($P < 0.05$).

Conclusions: These results demonstrated that an intrathecal injection of ATP-sensitive potassium channel blockers prior to an intrathecal injection of adenosine A1 receptors agonist had an antagonistic effect on R-PIA induced antiallodynia. The results suggest that the mechanism of mechanical antiallodynia, as induced by an intrathecal injection of R-PIA, may involve the ATP-sensitive potassium channel at both the spinal and supraspinal level in a rat nerve ligation injury model. (Korean J Pain 2005; 18: 107-112)

Key Words: adenosine receptor, allodynia, ATP-sensitive potassium channel, glibenclamide, neuropathic pain, R-PIA.

서 론

신경병증 통증은 말초신경의 손상, 염증, 압박, 경색, 대

사이상 또는 알 수 없는 원인들에 의해서 발생된다. 말초신경이 손상되면 자발통, 이질통 및 통각과민 등이 발생할 수 있다.¹⁾ 말초신경 손상에 의한 기계적 이질통의 경우 척수강 내로 투여한 α_2 -아드레날린성 수용체 작용제, 콜린성 수용

접수일 : 2005년 9월 22일, 승인일 : 2005년 12월 1일

책임저자 : 신진우, (138-736) 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학과

Tel: 02-3010-3864, Fax: 02-470-1363, E-mail: jinwoos@amc.seoul.kr

이 논문은 2004년도 아산생명과학연구소의 연구비 지원(2004-331)에 의한 것임.

Received September 22, 2005, Accepted December 1, 2005

Correspondence to: Jin Woo Shin, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, Ulsan University School of Medicine, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3864, Fax: +82-2-470-1363, E-mail: jinwoos@amc.seoul.kr

Received by Asan Institute for Life Sciences (2004-331).

체 작용제, 항콜린에스터라제, γ -aminobutyric acid (GABA) 수용체 작용제, N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 억제제, 아데노신 수용체 작용제 등이 항이질통 효과를 나타내었다고 한다.²⁻⁶⁾

아데노신 수용체의 항통각수용 효과와 항이질통 효과에 대한 보고가 많은데 Lee와 Yaksh는³⁾ 척수강 내로 아데노신 수용체 작용제를 투여한 후에 나타난 항이질통 효과가 척수부의 아데노신 수용체와 관련이 있다고 보고하였고, Karlsten 등은^{7,8)} 척수강내로 아데노신 수용체 작용제인 N⁶-(2-phenylisopropyl)-adenosine R(-)-isomer (R-PIA)을 주입하여 오랜 기간 신경병증 통증을 줄일 수 있었다고 보고하였으며 이는 아데노신 A1 수용체와 연관이 있다고 하였다.

Adenosin triphosphate (ATP)-sensitive potassium (K_{ATP}) 통로는 중추신경계와 말초신경계에 광범위하게 존재하며 신경 전달물질의 분비를 조절하고⁹⁾ 마약성 제제, 아데노신 수용체 작용제, 아드레날린 제제 등의 항통각수용 효과에 관여한다는 보고가 있다.¹⁰⁾ Saratopoulous 등은¹¹⁾ 신경병증 통증 모델의 쥐에서 whole cell voltage clamp recording을 이용하여 후근 신경세포의 K_{ATP} 통로의 전류를 측정하여 신경병증 통증이 K_{ATP} 통로와 관련이 있음을 보고하였고 Mixcoatl-Zecuatl 등은¹²⁾ 신경병증 통증 모델의 쥐에서 gabapentin의 항이질통 효과에 K_{ATP} 통로가 관여한다고 하였다.

통증과 K_{ATP} 통로의 연관성에 대한 보고는 많지만 대부분 급성 통각수용성 통증에 관련된 보고이고 이질통 등 신경병증 통증에서 K_{ATP} 통로의 연관성에 대해서는 보고된 바가 적다. 따라서 본 연구는 신경병증 통증 모델의 백서에서 척수강내로 아데노신 수용체 작용제인 R-PIA를 투여한 후 회피역치를 측정하여 R-PIA의 항이질통 효과를 관찰하고, 척수강내로 R-PIA를 투여하기 전에 K_{ATP} 통로 억제제인 glibenclamide를 전처치한 경우의 회피역치를 측정하여 R-PIA의 항이질통 효과에 대한 K_{ATP} 통로 억제제의 작용을 관찰함으로써 신경병증 통증에서 K_{ATP} 통로의 연관성을 알아보기 위해 시행하였다.

대상 및 방법

본 연구는 본원 실험동물 윤리위원회의 승인을 받은 후 규정에 따라 진행되었으며 몸무게 180-200 g의 수컷 흰쥐 (Sprague-Dawley)를 사용하여 물과 먹이를 충분히 제공하고 3일 이상 주위환경에 적응시키며 12시간(오전 6시-오후 6시)의 광주기성을 유지시켰다. 모든 실험은 광주기성에 의한 오차를 줄이기 위해 오후 1시부터 오후 5시 사이의 일정한 시간대에 시행하였다. 100% 산소와 3% sevoflurane으로 자발호흡을 유지시키면서 마취를 하고 배부를 소독한 후 제 4 요추부에서 제 3 천추부까지 피부를 정중절개하고 등근육을 분리시켰다. 현미경하에서 좌측 제 6 요추부 횡돌기 일부를 제거하고 척수신경을 찾아 유리봉으로 조심스럽게

분리한 후 좌측 제 5, 6 요부 척수신경을 6-0 black silk로 두 번 완전히 결찰하였다.¹³⁾ 수술부위를 지혈하고 4-0 vicryl로 2단계 봉합하였고 복강내로 5 ml의 생리식염수를 주사하였다. 3일 후 척수강내 약물 투여를 위한 카테터 거치술을 시행하였다. 실험쥐를 sevoflurane 마취 하에서 입체 정위 고정대(stereotaxic ear bar)에 고정시킨 후 후두경부 정중선에서 절개하였으며 근육을 분리하고 경막을 주사침으로 뚫어 척수액이 나오는지 확인 후 길이 8.5 cm의 polyethylene (PE-10) 튜브를 요부확장부인 제 12 흉추와 제 1 요추부위에 카테터의 끝이 위치하도록 척수강내에 거치하였다.¹⁴⁾ 카테터 거치 후 7일째에 항이질통에 대한 행동관찰 실험을 시행하였다. 쥐의 발바닥을 잘 관찰할 수 있도록 바닥이 가늘고 촘촘한 철망으로 만들어진 플라스틱 실험상자에 넣고 15분 이상 적응시킨 뒤, 쥐의 움직임 등이 조용해지면 8개의 연속된 굵기의 von Frey hairs (0.4-15.1 g; numbers 3.61-5.18; Stoelting, USA)를 사용하여 연속적인 반응을 up-down method로 평가하는데, hair를 좌측 환부 발바닥에 수직으로 접촉시키고 5-6초간 유지시켜 쥐가 신속한 회피반응을 보이거나 또는 hair를 때면서 즉시 움찔하거나 발바닥을 핥으면 양성반응을 보인 것으로 간주하였다.¹⁵⁾ 이렇게 측정된 역치 중 약물투여 전에 측정된 수치를 기준치로 하였으며 회피역치가 4.0 g 이상일 경우는 실험에서 제외하였다.

약물투여 후 90분까지 10분 간격으로 회피역치를 측정하였다. N⁶-(2-phenylisopropyl)-adenosine R(-)-isomer (R-PIA; RBI, USA)는 생리식염수에 용해시켰으며 glibenclamide (RBI, USA)는 20% dimethyl sulfoxide (DMSO)에 용해시켰다. 모든 경우에서 10 μ l 용적으로 만들어 카테터에 연결한 Hamilton Micro-liter[®] 주사기(Hamilton Co., USA)로 30초에 걸쳐 서서히 척수강내로 주사하였고 동량의 생리식염수를 주사하여 카테터의 약물이 척수강내로 모두 주입되게 하였다.

항이질통 효과는 각 군에서 다음의 공식을 이용하여 maximal possible effect (% MPE)를 구하여 비교하였다.

$$\text{항이질통 효과 (\% MPE)} = \frac{(\text{투약후 역치} - \text{투약전 역치})}{(15 \text{ g} - \text{투약전 역치})} \times 100$$

실험 1에서는 0.5 μ g (n = 10), 1 μ g (n = 10), 2 μ g (n = 10)의 R-PIA 투여군의 회피역치를 측정하고 동량의 생리식염수 대조군(n = 10)과 비교하여 통계적으로 의미 있는 R-PIA의 용량을 구하였고 이 R-PIA의 용량으로 실험 2를 진행하였다. 실험 2에서는 20% DMSO에 용해시킨 2 nM (n = 10), 5 nM (n = 10), 10 nM (n = 10), 20 nM (n = 10)의 glibenclamide (1 nM의 glibenclamide는 10 μ l 용적으로 만들었을 때 4.94 $\times 10^{-6}$ μ g으로 환산될 수 있다)를 2 μ g R-PIA 투여 5분 전에 척수강내로 전처치한 군의 회피역치를 측정하고 vehicle군(n = 10)과 비교하였다.

통계분석은 Sigma Stat (version 3.1)을 이용하였고 시간에

다른 효과를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis one way analysis of variance (ANOVA) on Rank, Dunn's test를 이용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였고 모든 측정치는 평균 ± 표준오차로 표시하였다.

결 과

각 군의 모든 실험대상에서 실험에 지장을 주는 운동장애나 심한 진정작용은 보이지 않았다.

실험 1 에서 0.5, 1, 2 µg R-PIA 투여군은 생리식염수를 투여한 대조군과 비교하여 30-90분에 용량에 비례하여 회피역치의 유의한 증가를 보였다(P < 0.05). 2 µg R-PIA 투여군은 0.5 µg R-PIA 투여군과 비교하여 투여 후 40분에 회피역치의 유의한 증가를 보였고 1 µg R-PIA 투여군은 0.5 µg R-PIA 투여군과 비교하여 회피역치의 유의한 증가를 보이지 않았다(P < 0.05). 2 µg R-PIA 투여군에서 회피역치가 유의하게 증가하였으므로 이 용량을 실험 2에 적용하였다(Fig. 1). 이질통 역치로 환산한 항이질통 효과의 비교에 있어서 0.5, 1, 2 µg R-PIA 투여군은 생리식염수를 투여한 대조군과 비교하여 30-90분에 항이질통 효과의 유의한 증가를 보였다(P < 0.05)(Fig. 2).

실험 2에서 이질통 역치로 환산한 항이질통 효과의 비교에 있어서 20% DMSO를 2 µg R-PIA 투여 5분 전에 척수강내 투여한 vehicle군은 20% DMSO를 생리식염수 투여 5분 전에 척수강내 투여한 대조군과 비교하여 20-90분에 유의한 항이질통 효과를 보였다(P < 0.05). 20% DMSO에 용해시킨 2, 5, 10, 20 nM glibenclamide를 2 µg R-PIA 투여 5분 전

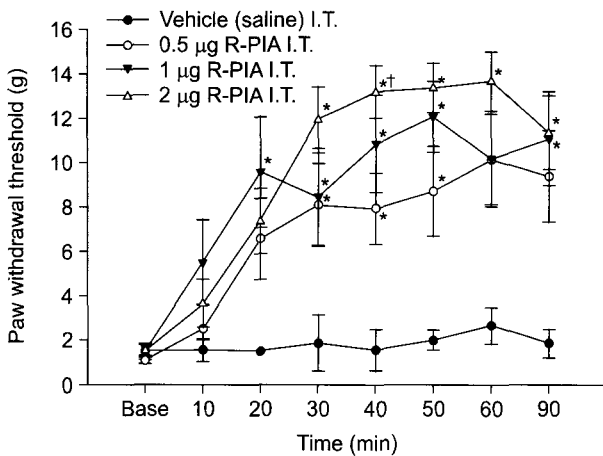


Fig. 1. Effect of R-PIA (0.5, 1, 2 µg) on the paw withdrawal threshold in rats showing neuropathic pain behavior after spinal nerve ligation. The threshold was significantly increased in a similar pattern over time. R-PIA: N⁶- (2-phenylisopr-opyl)-adenosine R(-)isomer, adenosine A1 receptor agonist. I.T.: intrathecal administration. Each point represents the mean ± S.E.M. *: P < 0.05 compared with control group, †: P < 0.05 compares with 0.5 µg R-PIA group.

에 척수강내 투여한 군을 vehicle군과 비교한 결과 20 nM glibenclamide를 투여한 군은 30-90분에서 항이질통 효과의 유의한 감소를 보였다(P < 0.05). 10 nM glibenclamide를 투

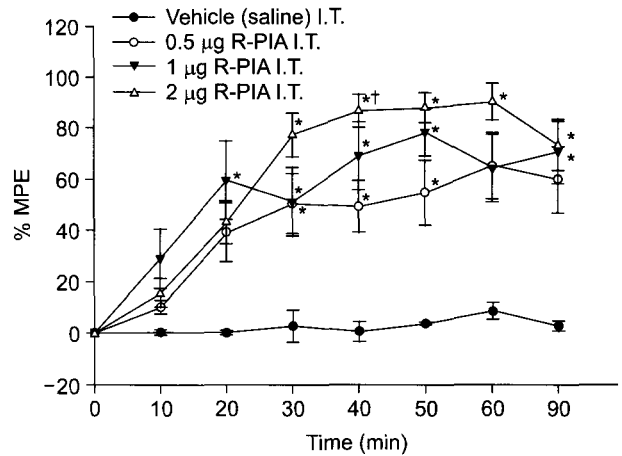


Fig. 2. The time course of mechanical antiallodynic effect (% MPE) by intrathecally administered R-PIA (0.5, 1, 2 µg). The threshold was significantly increased in a similar pattern over time. R-PIA: N⁶- (2-phenylisopropyl)-adenosine R(-)isomer, adenosine A1 receptor agonist. I.T.: intrathecal administration. Each point represents the mean ± S.E.M. *: P < 0.05 compared with control group, †: P < 0.05 compares with 0.5 µg R-PIA group.

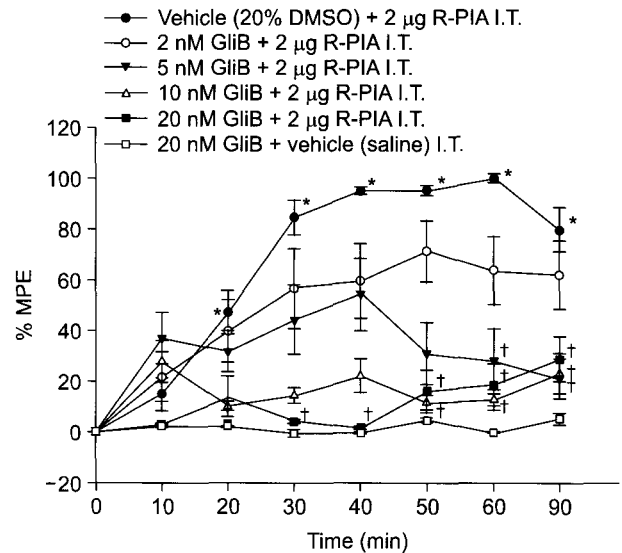


Fig. 3. The time course of mechanical antiallodynic effect (% MPE) by intrathecally administered 2 µg R-PIA with pretreatment of glibenclamide (2, 5, 10, 20 nM). The antiallodynic effect of R-PIA was decreased by glibenclamide. R-PIA: N⁶- (2-phenylisopropyl)-adenosine R(-)isomer, adenosine A1 receptor agonist. GliB: glibenclamide, ATP-sensitive potassium channel blocker. I.T.: intrathecal administration. Each point represents the mean ± S.E.M. *: P < 0.05 as compared with 20 nM GliB + saline group, †: P < 0.05 as compared with 20% DMSO + 2 µg R-PIA group.

여한 군은 50-90분에서 항이질통 효과의 유의한 감소를 보였고($P < 0.05$) 5 nM glibenclamide를 투여한 군은 60-90분에서 항이질통 효과의 유의한 감소를 보였으며($P < 0.05$) 2 nM glibenclamide를 투여한 군은 항이질통 효과의 유의한 감소를 보이지 않았다(Fig. 3).

고 찰

본 실험은 신경병증 통증모델 중 척수신경 결찰에 의한 이질통 유발 모델에서 아데노신 수용체 작용제인 R-PIA를 척수강내로 투여한 후 회피역치를 측정하여 R-PIA의 항이질통 효과를 관찰하고, 척수강내로 R-PIA를 투여하기 전에 K_{ATP} 통로 차단제인 glibenclamide를 전처치한 경우의 회피역치를 측정하여 R-PIA의 항이질통 효과가 역전되는가를 관찰함으로써 R-PIA의 항이질통 효과와 K_{ATP} 통로의 연관성을 알아보려 시행하였다. 결과적으로 R-PIA의 투여 후 회피역치가 유의하게 증가되었고 R-PIA를 투여하기 전에 glibenclamide를 전처치한 경우에는 용량에 비례하여 회피역치의 유의한 감소를 관찰할 수 있었다. 따라서 R-PIA의 항이질통 효과는 K_{ATP} 통로와 연관성이 있을 것으로 생각되며 이질통 등의 신경병증 통증에서 K_{ATP} 통로의 연관성이 있을 것으로 추측된다.

아데노신은 조직손상이나 허혈로 인해 말초에서 유리될 경우 침해수용체를 직접 자극하여 통증을 유발하지만, 중추신경계에서는 연접후막의 K^+ 통로를 활성화하고 일차 감각신경원의 척수부 말단에서 substance P나 glutamate 등의 신경전달 물질의 분비를 감소시키는 기전으로 진통효과를 나타낸다.¹⁶⁾ 아데노신 수용체는 현재까지 4 종류(A1, A2a, A2b, A3)가 보고되었고¹⁷⁾ A1, A2 수용체는 주로 척수후각의 substantia gelatinosa에 위치한다.¹⁸⁾ Lee와 Yaksh는⁵⁾ A1수용체는 항이질통 효과와 관련이 있으며 A2수용체 작용제는 운동장애와 관련이 있다고 보고하였고 A1수용체가 결핍된 쥐를 이용한 실험에서 통각수용반응이 증가되었다는 보고가 있다.¹⁹⁾ 아데노신의 척수강내 투여로 만성적인 신경병증 통증이 효과적으로 조절되었다고 하며²⁰⁾ 신경 결찰에 의한 신경병증 통증모델에서 아데노신 수용체 작용제인 R-PIA의 척수강내 투여에 의해 기계적 이질통이 현저히 감소되었다는 보고도 있다.^{5,21)}

K_{ATP} 통로는 K^+ 통로의 한 종류로서 심장에서 처음 발견된 이후 췌장베타세포, 골격근세포, 혈관과 기타 평활근세포, 신경세포, 내피세포, 신장상피세포 등에서도 발견되었고 허혈성 조건화(ischemic preconditioning)를 통한 심장의 보호에 중요한 역할을 하며 뇌와²²⁾ 척수후각 등²³⁾ 많은 신경조직에 존재하면서, 신경의 흥분성과 호르몬, 신경 전달물질의 분비와 조절에 관여한다고 한다. μ -, δ -마약수용체, α_2 -아드레날린성 수용체, GABA_B 수용체, 아데노신 A1 수용체, 세로토닌 5-Hydroxytryptamine 1A (5-HT1A) 수용체, 무스카린성

수용체, 도파민 수용체 등의 작용제와 NSAID 등의 항통각수용 효과와 K_{ATP} 통로와의 관련 가능성에 대한 많은 보고가 있으며 최근 K^+ 통로는 새로운 항통각수용성 약제를 개발하는데 중요한 대상으로 인식되고 있다고 한다.¹⁰⁾ 그러나 통증과 K_{ATP} 통로의 연관성에 대한 보고의 대부분은 급성 항통각수용 효과에 대한 것이고, 이질통 등의 신경병증 통증에서 K_{ATP} 통로의 연관성에 대한 보고는 적다.

Saratopoulous 등은¹¹⁾ 신경병증 통증모델의 쥐에서 L4, L5 후근 신경절에서 신경세포를 추출하여 patch-clamp technique의 whole cell mode를 이용하여 K_{ATP} 통로의 전류를 기록하는 실험을 하여 쥐의 일차성 구심신경 세포에 K_{ATP} 통로가 존재함을 확인하였고 신경병증 통증에서 항이질통도 K_{ATP} 통로와 연관이 있음을 보고하였다. Mixcoatl-Zecuatl 등은¹²⁾ 신경병증 통증 모델의 백서에서 gabapentin의 척수강내 주입이 항이질통 효과를 나타냈으며, 이러한 항이질통 효과가 glibenclamide (K_{ATP} 통로 억제제), charybdotoxin 또는 apamin (Ca^{2+} -activated K^+ 통로 억제제)의 척수강내 투여로 억제되었으나 margatoxin (voltage-gated K^+ 통로 억제제)의 투여로는 유의한 효과가 없었다고 하였고 결론적으로 gabapentin의 항이질통 효과에 K_{ATP} 통로와 Ca^{2+} -activated K^+ 통로가 관여한다고 하였다. Ocana 등은²⁴⁾ 급성통각수용성 통증모델의 쥐에서 R-PIA에 의한 항통각수용 효과가 K_{ATP} 통로 억제제인 glibenclamide에 의해서 억제된다고 하였으며, R-PIA의 항통각수용 효과가 K_{ATP} 통로의 개방과 연관이 있을 것으로 추측된다고 하였다.

본 실험에서 R-PIA의 항이질통 효과에서 K_{ATP} 통로가 관여하는 작용기전을 명확히 설명할 수는 없으나 Ocana 등의²⁴⁾ 보고와 심근에서 아데노신이 K_{ATP} 통로에 작용하는 기전에 대한 보고들을 통해 추측하였다. 심근은 짧은 기간 동안 허혈에 노출되는 조건화 이후에는 장기간의 허혈에 대한 저항력이 증가하는데 이 과정에서 K_{ATP} 통로가 매우 중요한 역할을 수행한다고 한다.²⁵⁾ 조건화에는 앞서 언급한 허혈성 조건화와 약제를 투여하여 유사한 효과를 얻을 수 있는 약리적 조건화가 있다. 아데노신은 약리적 조건화에 관여하는 여러 약제 중 하나이며²⁶⁾ 아데노신 및 아데노신 수용체 작용제가 아데노신 수용체에 작용하여 G 단백질의 활성화를 통해 조건화 과정의 핵심 매개물질인 protein kinase C (PKC)를 활성화시켜 심근의 K_{ATP} 통로의 개방에 관여함으로써 심근을 보호하는 것으로 알려져 있고^{27,28)} Miura 등은²⁹⁾ R-PIA의 심근보호 효과가 PKC 억제제인 calphostin C의 투여로 길항되었다고 보고하였다.

R-PIA의 항이질통 효과는 아데노신 A1 수용체의 작용에 의한 것으로 알려져 있는데 Lee와 Yaksh는⁵⁾ 척수신경 결찰에 의한 신경병증 통증모델의 쥐에서 R-PIA를 경막외 주입하여 이질통이 감소되었으며 이러한 항이질통효과가 선택적 아데노신 A1 수용체 억제제인 8-cyclopentyl-1,3-dimethylxanthine (CPT)의 경막외 투여로 역전되었다고 보고하였고

Cui 등은³⁰⁾ 좌골신경 결찰에 의한 단일신경병증 모델의 쥐에서 경막외로 R-PIA를 주입하여 이질통이 감소되었으며 이러한 항이질통 효과가 선택적 아데노신 A1 수용체 억제제인 cyclopentylxanthine (CPX)의 경막외 투여로 역전되었다고 보고하였으며 Sjolund 등은³¹⁾ 광화학적 방법에 의한 신경병증 통증모델의 쥐에서 R-PIA의 경막외 투여로 이질통이 감소되었으며 이러한 항이질통효과가 아데노신 수용체 억제제인 theophylline의 경막외 투여로 역전되었다고 보고하였다.

본 실험에서는 신경병증 통증 모델에서 R-PIA가 회피역치를 증가시키며 glibenclamide는 R-PIA의 효과를 역전시키는 것이 관찰되었는데 이는 R-PIA가 척수 후각의 A1수용체에 작용하여 protein kinase C (PKC)를 활성화하고^{27,28)} K_{ATP} 통로의 개방에 관여하여 신경전달물질의 분비를 억제하고 신경의 흥분을 억제함으로써^{32,33)} 회피역치가 증가된 것으로 생각되며 glibenclamide는 K_{ATP} 통로를 차단함으로써 R-PIA의 효과를 억제한 것으로 추측된다.

그러나 PKC 억제제의 투여시 기계적 이질통이 감소되었다는 보고들이 있는데, Hua 등은³⁴⁾ 척수신경 결찰에 의한 기계적 이질통 유발 모델에서 PKC 억제제인 GF109203X, PKC19-31과 chelerythrine을 경막외 투여하여 기계적 이질통이 의미있게 감소하였으며 이는 PKC에 의한 NMDA 수용체의 활성화가 억제된 것으로 추측된다고 하였고 Souza 등은³⁵⁾ 쥐의 발바닥에 PKC 활성화제인 phorbol-12, 13-didecanoate을 주입하여 자발적 통각반응, 열 과민성통증, 기계적 이질통이 유발되었으며 쥐의 발바닥에 bradykinin을 주입하여 유발된 기계적 이질통이 PKC 억제제인 bisindolylmaleimide에 의해 억제되었다고 보고하였다. 그러므로 R-PIA의 항이질통 효과에서 K_{ATP} 통로의 작용기전과 PKC의 역할에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 신경병증 통증모델의 백서에서 척수강내로 아데노신 수용체 작용제인 R-PIA를 투여하였을 경우에 용량에 비례하여 기계적 이질통이 경감되었고, 척수강내로 R-PIA를 투여하기 전에 K_{ATP} 통로 억제제인 glibenclamide를 전처치한 경우에 R-PIA의 항이질통 효과는 glibenclamide에 의해 용량에 비례하여 의미 있게 역전되었다. 이러한 항이질통 효과는 K_{ATP} 통로와 연관이 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- MacFarlane BV, Wright A, O'Callaghan J, Benson HA: Chronic neuropathic pain and its control by drugs. *Pharmacol Ther* 1997; 75: 1-19.
- Yaksh TL, Pogrel JW, Lee YW, Chaplan SR: Reserval of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 207-14.
- 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.
- Hwang JH, Yaksh TL: The effect of spinal GABA receptor agonist on tactile allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model. *Pain* 1997; 70: 15-22.
- Lee YW, Yaksh TL: Pharmacology of the spinal adenosine receptor which mediates the antiallodynic action of intrathecal adenosine agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277: 1642-8.
- Hwang JH, Hwang KS, Leem GK, Park PH, Han SM, Lee DM: The antiallodynic effect of intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 1999; 90: 492-9.
- Karlsten R, Post C, Hide I, Daly JW: The antinociceptive effect of intrathecally administered adenosine analogs in mice correlates with the affinity for the A1-adenosine receptor. *Neurosci Lett* 1991; 121: 267-70.
- Karlsten R, Gordh T Jr: An A1-selective adenosine agonist abolishes allodynia elicited by vibration and touch after intrathecal injection. *Anesth Analg* 1995; 80: 844-7.
- Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T, Sperelakis N: ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells. *American J Physiol* 1998; 274: 25-37.
- Ocana M, Cendan CM, Cobos EJ, Entrena JM, Baeyens JM: Potassium channels and pain: present realities and future opportunities. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 203-19.
- Sarantopoulos C, McCallum B, Sapunar D, Kwok WM, Hogan Q: ATP-sensitive potassium channels in rat primary afferent neurons: the effect of neuropathic injury and gabapentin. *Neurosci Lett* 2003; 343: 185-9.
- Mixcoatl-Zecuatl T, Medina-Santillan R, Reyes-Garcia G, Vidal-Cantu GC, Granados-Soto V: Effect of K⁺ channel modulators on the antiallodynic effect of gabapentin. *Eur J Pharmacol* 2004; 484: 201-8.
- Kim SH, and Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
- Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
- Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 1994; 53: 55-63.
- Brundege JM, Dunwiddie TV: Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv Pharmacol* 1997; 39: 353-91.
- Bantel C, Childers SR, Eisenach JC: Role of adenosine receptors in spinal G-protein activation after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 2002; 96: 1443-9.
- Choca JL, Green RD, Proudfit HK: Adenosine A₁ and A₂ receptors of the substantia gelatinosa are located predominantly on intrinsic neurons: an autoradiographic study. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 757-64.
- Wu WP, Hao JX, Halldner L, Lovdahl C, DeLander GE, Wiesenfeld-Hallin Z, Fredholm BB, Xu XJ: Increased nociceptive response in mice lacking the adenosine A₁ receptor. *Pain* 2005; 113: 395-404.
- Belfrage M, Segerdahl M, Arner S, Sollevi A: Safety and efficacy of intrathecal adenosine in patients with chronic neuropathic pain. *Anesth Analg* 1999; 89: 136-42.
- Heijne M, Hao JX, Sollevi A, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z: Marked enhancement of anti-allodynic effect by combined intrathecal administration of the adenosine A1-receptor agonist R-phenylisopropyl-adenosine and morphine in a rat model of central pain. *Acta*

- Anaesthesiol Scand 2000; 44: 665-71.
22. Dunn-Meynell AA, Rawson NE, Levin BE: Distribution and phenotype of neurons containing the ATP-sensitive K⁺ channel in rat brain. *Brain Res* 1998; 814: 41-54.
 23. Yamashita S, Park JB, Ryu PD, Inukai H, Tanifuji M, Murase K: Possible presence of the ATP-sensitive K⁺ channel in isolated spinal dorsal horn neurons of the rat. *Neurosci Lett* 1994; 170: 208-12.
 24. Ocana M, Baeyens JM: Role of ATP-sensitive K⁺ channels in antinociception induced by R-PIA, an adenosine A₁ receptor agonist. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994; 350: 57-62.
 25. Sommerschild HT, Kirkeboen KA: Preconditioning endogenous defence mechanisms of the heart. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 123-37.
 26. Sommerschild HT, Kirkeboen KA: Adenosine and cardioprotection during ischaemia and reperfusion: an overview. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1038-55.
 27. Armstrong SC: Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 427-36.
 28. Hanley PJ, Daut J: K (ATP) channels and preconditioning: a re-examination of the role of mitochondrial K (ATP) channels and an overview of alternative mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39: 17-50.
 29. Miura T, Liu Y, Kita H, Ogawa T, Shimamoto K: Roles of mitochondrial ATP-sensitive K channels and PKC in anti-infarct tolerance afforded by adenosine A₁ receptor activation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 238-45.
 30. Cui JG, Sollevi A, Linderoth B, Meyerson BA: Adenosine receptor activation suppresses tactile hypersensitivity and potentiates spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosci Lett* 1997; 223: 173-6.
 31. Sjolund KF, von Heijne M, Hao JX, Xu XJ, Sollevi A, Wiesenfeld-Hallin Z: Intrathecal administration of the adenosine A₁ receptor agonist R-phenylisopropyl adenosine reduces presumed pain behaviour in a rat model of central pain. *Neurosci Lett* 1998; 243: 89-92.
 32. Freiman TM, Kukolja J, Heinemeyer J, Eckhardt K, Aranda H, Rominger A, et al: Modulation of K⁺-evoked [³H]-noradrenaline release from rat and human brain slices by gabapentin: involvement of K_{ATP} channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; 363: 537-42.
 33. Schmid-Antomarchi H, Amoroso S, Fosset M, Lazdunski M: K⁺ channel openers activate brain sulfonylurea-sensitive K⁺ channels and block neurosecretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3489-92.
 34. Hua XY, Chen P, Yaksh TL: Inhibition of spinal protein kinase C reduces nerve injury-induced tactile allodynia in neuropathic rats. *Neurosci Lett* 1999; 276: 99-102.
 35. Souza AL, Moreira FA, Almeida KR, Bertollo CM, Costa KA, Coelho MM: *In vivo* evidence for a role of protein kinase C in peripheral nociceptive processing. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 239-47.
-