

## 쥐를 이용한 포르말린 실험 하에서 척수강내 5-Hydroxytryptamine과 그 유형별 작용제들의 항침해효과

전남대학교 의과대학 마취통증의학교실, \*전남대학교 뇌과학협동과정

윤 명 하 · 김 여 옥\* · 정 성 욱

= Abstract =

### Antinociceptive Effects of Intrathecal 5-Hydroxytryptamine and Its Subtype Agonists in the Formalin Test

Myung Ha Yoon, M.D., Yeo Ok Kim\*, and Seong Wook Jeong, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Medical School,  
\*Department of Brainscience, Chonnam National University, Gwangju, Korea

**Background:** Although 5-hydroxytryptamine (5-HT) is involved in the modulation of nociceptive transmission in the spinal cord, the effect of it is not clear. Previous studies have revealed the presence of many types of 5-HT receptors in the spinal cord. The aim of this study was to determine the role of spinal serotonergic receptors by examination of the effects of intrathecal 5-HT and its subtype agonists on the stimulus evoked by formalin injection.

**Methods:** Rats were implanted with lumbar intrathecal catheters. Intrathecal 5-HT and its subtype agonists were administered 10 min before the formalin injection. After the formalin injection, a formalin-induced nociceptive behavior (flinching response) was observed for 60 min.

**Results:** Intrathecal administration of 5-HT, 5-HT<sub>1A</sub> agonist (dipropyl-5CT), 5-HT<sub>1B</sub> agonist (CGS-12066A), 5-HT<sub>2</sub> agonist ( $\alpha$ -methyl-5-HT), 5-HT<sub>2B</sub> agonist (BW723C86), 5-HT<sub>2C</sub> agonist (MK 212), 5-HT<sub>3</sub> agonist (*m*-CPBG) and 5-HT<sub>4</sub> agonist (BZTZ) produced a dose-dependent suppression of flinches in both phases. However, neither 5-HT<sub>1D</sub> agonist (GR 46611) nor 5-HT<sub>1E,F</sub> agonist (BRL 54443) reduced the flinches in either phase.

**Conclusions:** Spinal 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors may be involved in the regulation of a nociceptive state evoked by a formalin stimulus, whereas spinal 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptors may not be involved. (**Korean J Anesthesiol 2002; 42: 542~549**)

**Key Words:** Antinociception; formalin test; 5-HT and its subtype agonists; serotonergic receptors; spinal cord.

## 서 론

논문접수일 : 2002년 2월 8일  
책임저자 : 윤명하, 광주광역시 동구 학동 8번지  
전남대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 501-757  
Tel: 062-220-6893, Fax: 062-232-6294  
E-mail: mhyyoon@chonnam.ac.kr

5-Hydroxytryptamine (5-HT, serotonin)은 척수에서 5-HT 수용체를 통하여 침해자극의 전달을 조절한다고 알려져 있다.<sup>1)</sup> 중추신경계에 존재하는 5-HT의 수용체 유형은 7가지이며 그 유형들은 각각의 아형들을 갖고 있다.<sup>2)</sup> 그 중 척수에는 1형부터 4형까지 최소

한 4가지 유형들의 수용체가 존재하나 그 분포는 수용체 종류에 따라 다르다고 한다.<sup>3-6)</sup> 이는 침해자극에 대한 수용체들의 조절 역할이 서로 다를 수 있음을 시사한다. Bardin 등은<sup>7)</sup> 척수강 내로 주입한 5-HT가 침해자극에 대한 반응을 억제한다고 하였으나 Eide와 Hole은<sup>8)</sup> 침해반응을 촉진한다고 보고하였다. 척수강 내로 투여한 5-HT<sub>1A</sub>와 5-HT<sub>1B</sub> 작동제의 침해자극에 대한 효과도 연구자들에 따라 상반된 결과를 나타냈다.<sup>7,9-11)</sup> 이 외의 5-HT<sub>1</sub> 수용체 아형의 작동제 효과에 대해서는 알려진 바가 없다. 또한 침해자극에 대한 2형, 3형 및 그 아형들의 작동제 효과도 다양하게 나타나고 있다.<sup>7,9-11)</sup> 5-HT<sub>4</sub> 작동제는 전신적으로 투여 시 항침해효과를 보인 반면<sup>12)</sup> 척수강 내로 투여 시에는 항침해효과가 없다고<sup>7)</sup> 보고되었다. 이처럼 다양한 실험결과들은 침해자극에 대한 척수 serotonergic 체계의 복잡성을 반영한다. 아울러 사용한 실험약물, 약 용량 및 실험적 침해자극의 종류 등에 의해서도 그러한 다양한 결과를 초래할 수 있다고 한다.<sup>7,13)</sup> 따라서 이러한 다양성을 고려할 때 침해자극에 대한 척수 5-HT 수용체 및 그 유형별 수용체의 조절 역할을 평가하는 것은 매우 중요한 것으로 사료된다.

포르말린 실험은 통증 유발 실험 모형 중 급성 침해자극 및 facilitated 상태를 보여주는 특징적인 실험 모형이다. Facilitated 상태는 국소적 조직 손상 후에 지속적인 구심성 자극에 의해 2차적으로 발생한다.

본 연구에서는 5-HT와 5-HT의 선택적 작동제를 척수강 내로 투여하여 포르말린에 의해 유발된 침해자극에 대한 효과를 평가함으로써 침해자극 조절에 대한 척수 serotonergic 체계의 역할을 규명하고자 하였다.

## 대상 및 방법

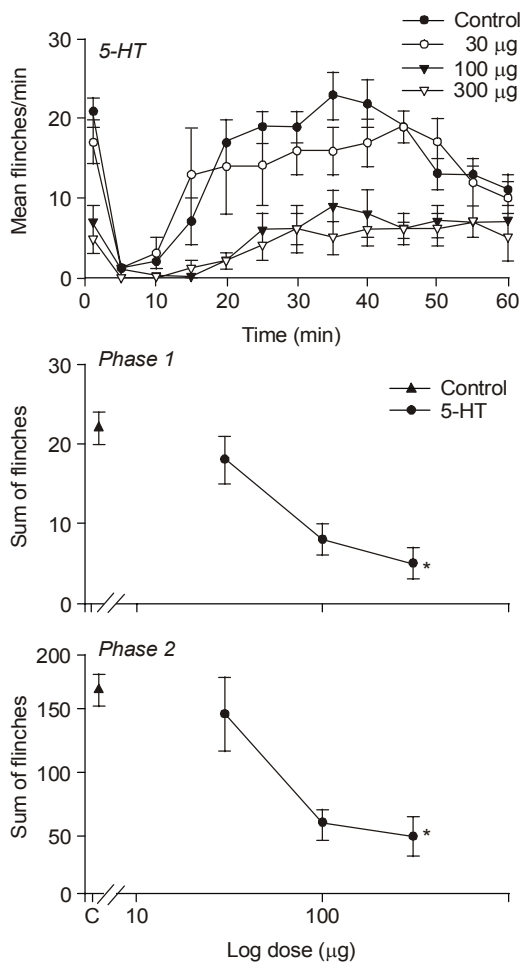
수컷 Sprague-Dawley (250-300 g) 쥐를 실험대상으로 하였으며 사육실에서 물과 먹이를 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 모든 실험은 전남대학교 의과학 연구소의 동물 위원회 허락을 받은 후 규정에 따라 시행하였다. 척수강내 카테타 거치는 Yaksh와 Rudy의<sup>14)</sup> 방법으로 하였다. 먼저 enflurane 마취 하에서 쥐를 뇌경위장치에 고정하고 두개골 위에서 정중선을 따라 양귀 2 cm 하방까지 절개하여 근육과 근막을 견인하여 환추후두막을 찾았다. 경막을 23개이

지 바늘 끝으로 절개한 후 polyethylene (PE-10) 카테타를 8 cm 하방까지 삽입하여 카테타 끝이 요부 확장 부에 위치하도록 하였다. 카테타 외부는 피하를 통하여 두개골 상부에서 고정된 다음 28게이지 철사로 막아놓았다. 절개부위를 3-0 실크로 봉합한 후 마취에서 각성시켰다. 수술 후 정상 반응을 보인 쥐는 각각의 케이지에 넣어 수술 4-5일 후에 본 실험을 시행하였고, 신경학적 손상을 보인 쥐는 실험에서 제외하였다.

본 연구를 위해 사용한 약물은 5-HT hydrochloride (Research Biochemical Internationals [RBI], USA), N,N-dipropyl-5-carboxamidotryptamine maleate (dipropyl-5CT, RBI), CGS-12066A maleate (RBI), BRL 54443 maleate (RBI), BW723C86 (RBI), 2-[1-(4-piperonyl) piperaziny] benzothiazole (BZTZ, Tocris Cookson Ltd., UK), GR 46611 (Tocris),  $\alpha$ -methyl-5-HT maleate (RBI), 1-(*m*-chlorophenyl)-biguanide hydrochloride (*m*-CPBG, RBI), MK 212 hydrochloride (Tocris)이었다. Dipropyl-5CT, BRL 54443,  $\alpha$ -methyl-5-HT 및 *m*-CPBG는 생리식염수에 용해시켰고 5-HT, CGS-12066A, GR 46611은 0.1 N HCl에, BW723C86, BZTZ은 dimethyl sulfoxide에 각각 용해시켰고, MK 212은 증류수에 용해시켜 10 $\mu$ l로 하여 기어장치 수동식 주사기에 카테타를 연결하여 척수강 내로 주입하였고 카테타 내의 사강 용적을 고려하여 실험 약물 주입 후 생리식염수 10  $\mu$ l를 추가로 주입하였다.

통증유발모형으로는 포르말린 시험을 사용하였다. 30게이지 바늘을 이용하여 쥐 뒷발바닥의 피하조직으로 5% 포르말린 용액 50 $\mu$ l를 주입하였다. 포르말린을 주입 받은 쥐는 주입 받은 발을 자발적으로 바닥에서 들었다 왔다 하는 특징적인 행동(flinching)을 보이는데 이를 통증 반응으로 간주하였다. 따라서 자발적인 통증 행동 횟수를 주기적으로 기록하여 정량화 하였다. 이를 위해 포르말린을 주사한 1, 5분 후 1분간 그리고 10분 후부터 60분까지는 5분 간격으로 1분간 자발적인 통증 행동 횟수를 기록하였다. 포르말린 주입 후 통증 행동은 이상성(biphasic) 형태로 나타나므로 포르말린 주입 후 9분까지는 제1상으로 10-60분까지는 제2상으로 정의하였다. 1시간 동안의 관찰기간이 끝나면 모든 실험쥐는 흡입마취제를 과다 투여하여 안락사 시켰다.

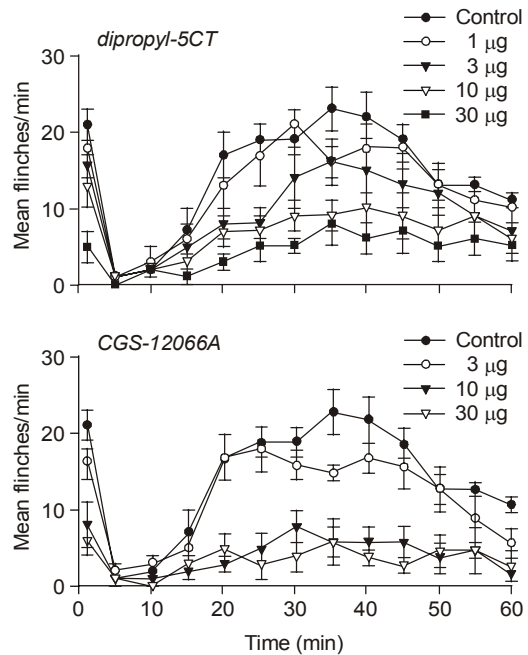
척수강내 카테타 거치 4-5일 후 실험쥐는 10 × 10 × 30 cm 크기의 실린더에 옮기고 약 20분 정도의 적응기간이 지나면 실험을 실시하였다. 대조군은 생리식염수로 하였다. 포르말린 주입 10분 전에 척수강 내로 5-HT (30, 100, 300 $\mu$ g), 5-HT<sub>1A</sub> 작용제인 dipropyl-5CT (1, 3, 10 $\mu$ g), 5-HT<sub>1B</sub> 작용제인 CGS-12066A (3, 10, 30 $\mu$ g), 5-HT<sub>1D</sub> 작용제인 GR 46611



**Fig. 1.** Time effect curve (top) and dose response curve (middle and bottom) of intrathecal 5-HT for flinching in the formalin test. Drug was administered 10 min before formalin injection. Data are presented as the number of flinches (top) and the sum of flinches (middle and bottom). 5-HT produced a dose-dependent suppression of flinches in both phases. Each line represents the mean  $\pm$  SEM of 6-9 rats. C: control. Compared with control, \*P < 0.05.

(1 $\mu$ g), 5-HT<sub>1E,F</sub> 작용제인 BRL 54443 (100 $\mu$ g), 5-HT<sub>2</sub> 작용제인  $\alpha$ -methyl-5-HT (3, 10, 30, 100 $\mu$ g), 5-HT<sub>2B</sub> 작용제인 BW723C86 (10, 30, 100 $\mu$ g), 5-HT<sub>2C</sub> 작용제인 MK 212 (10, 30, 100 $\mu$ g), 5-HT<sub>3</sub> 작용제인 m-CBPBG (10, 30, 100 $\mu$ g) 그리고 5-HT<sub>4</sub> 작용제 BZTZ (3, 10, 30 $\mu$ g)을 투여하고 포르말린 주입에 의해 유발된 통증 행동을 60분 동안 관찰한 후 제1상과 2상에서 각 약제의 ED50을 구하였다. 또한 각 약물에 의한 운동장애 유무를 확인하였고 이개(pinna) 반사와 각막(corneal) 반사를 평가하였으며 비정상적인 행동반응도 관찰하였다.

모든 측정값은 평균  $\pm$  표준오차로 표시하였다. 시간 반응 자료는 분당 통증 행동 횟수로 하였고 용량 반응 자료는 통증 행동 횟수 총합계로 하였다. 각 약물의 ED50을 구하기 위해 통증 행동 횟수를 최대가능효과(maximal possible effect, MPE) 백분율(%MPE)로 바꾸었다.



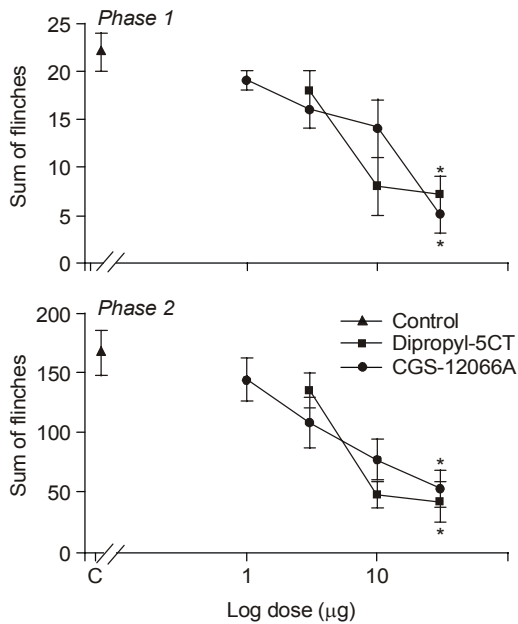
**Fig. 2.** Time effect curve of intrathecal dipropyl-5CT (N, N-dipropyl-5-carboxa-midotryptamine) and CGS-12066A for flinching in the formalin test. Each drug was administered 10 min before formalin injection. Data are presented as the number of flinches. Each line represents the mean  $\pm$  SEM of 6-8 rats.

$$\text{최대가능효과 백분율} = \frac{\text{약물투여군에서 제1상 (2상) 통증 행동 횟수 총합계}}{\text{대조군에서 제1상 (2상) 통증 행동 횟수 총합계}} \times 100$$

제1상 및 2상의 ED50은 Tallarida와 Murray의 방법으로 구하였다.<sup>15)</sup> 통계분석은 Jonckheere test를 이용하였다. P값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

### 결 과

포르말린을 주입 받은 실험쥐는 주입 받은 발을 바닥에서 들었다 놔다 하는 특징적인 통증 행동을

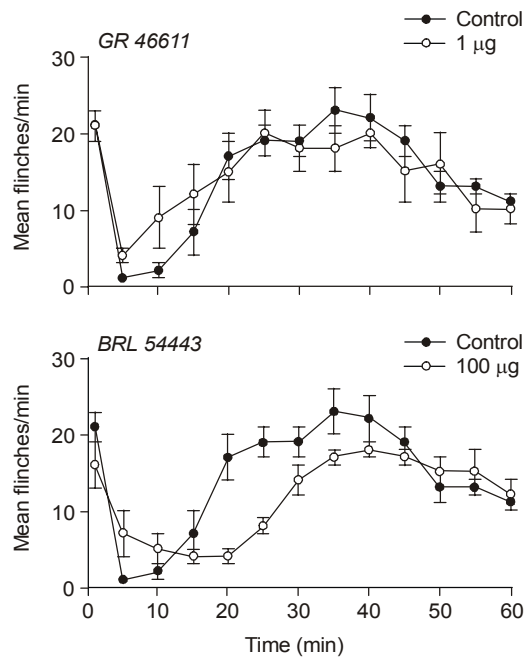


**Fig. 3.** Dose response curve of intrathecal dipropyl-5CT (N,N-dipropyl-5-carboxa-midotryptamine) and CGS-12066A for flinching in the formalin test. Data are presented as the sum of flinches. Dipropyl-5CT and CGS-12066A produced a dose-dependent suppression of flinching in both phases. Each line represents the mean  $\pm$  SEM of 6-8 rats. C: Control. Compared with control, \*P < 0.05.

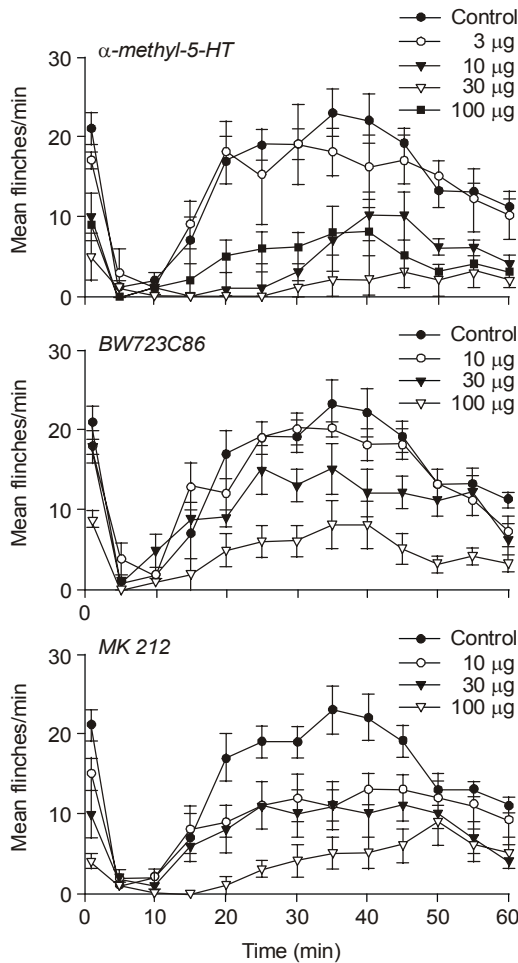
보였고 이 반응은 이상성으로 나타났다.

척수강 내로 투여한 5-HT와 5-HT 수용체 선택적 작동제(5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1EF</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>)는 본 실험에서 사용한 용량에서 운동기능 이상을 초래하지 않았으며 이개 반사와 각막 반사도 모두 정상이었다. 일부 쥐는 5-HT<sub>2</sub> 수용체 작동제 투여 후 발성(vocalization)과 타액분비(salivation) 현상을 보였다.

포르말린 주입 10분 전에 척수강 내로 투여한 5-HT은 포르말린 시험 제1상과 제2상 모두에서 용량 의존적으로 통증 행동 반응을 억제하였으며 최대용량에서는 항침해효과가 1시간 동안 지속적으로 유지되었다(Fig. 1). 척수강 내로 투여한 5-HT<sub>1A</sub>와 5-HT<sub>1B</sub> 작동제(Fig. 2, 3), 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>2C</sub> 작동제(Fig. 5, 6), 5-HT<sub>3</sub>와 5-HT<sub>4</sub> 작동제(Fig. 7, 8)는 제1상과 제2상 모두에서 용량 의존적 항침해효과를 보였다. 각 약물의 ED50은 Table 1에 표시하였다. 척수



**Fig. 4.** Time effect curve of intrathecal GR 46611 and BRL 54443 for flinching in the formalin test. Each drug was administered 10 min before formalin injection. Data are presented as the number of flinches. Each line represents the mean  $\pm$  SEM of 6-8 rats.

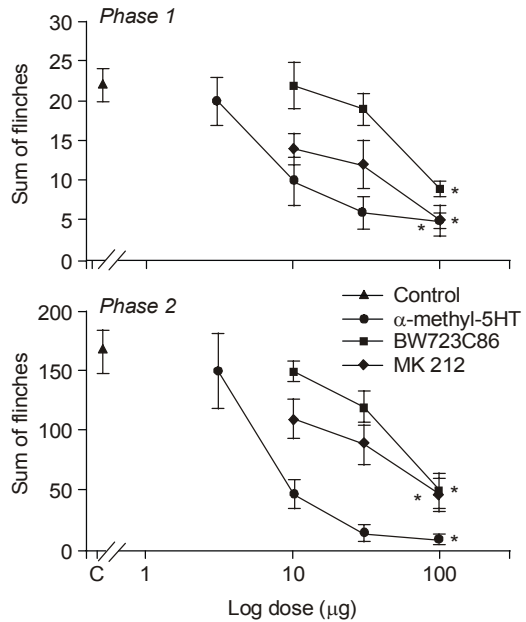


**Fig. 5.** Time effect curve of intrathecal  $\alpha$ -methyl-5-HT, BW723C86 and MK 212 for flinching in the formalin test. Each drug was administered 10 min before formalin injection. Data are presented as the number of flinches. Each line represents the mean  $\pm$  SEM of 6-8 rats.

강 5-HT<sub>1D</sub>와 5-HT<sub>1E,F</sub> 작용제는 포르말린 시험 중 항 침해효과를 나타내지 않았다(Fig. 4). 본 실험에서 사용한 최대용량에서의 5-HT와 그 아형별 작용제의 %MPE는 Table 2에서와 같다.

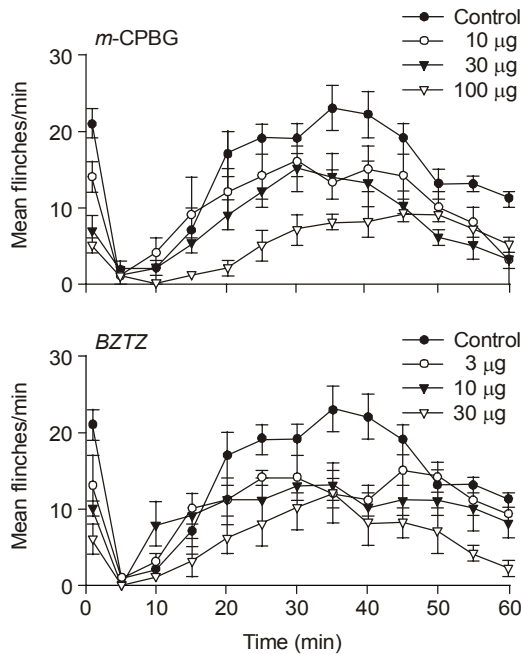
**고 찰**

포르말린을 쥐의 발바닥에 주입하면 쥐는 즉각적으로 주입 받은 발을 자발적으로 바닥에서 들었다 놔다하는 특징적인 통증 행동 반응을 보이다가 점차

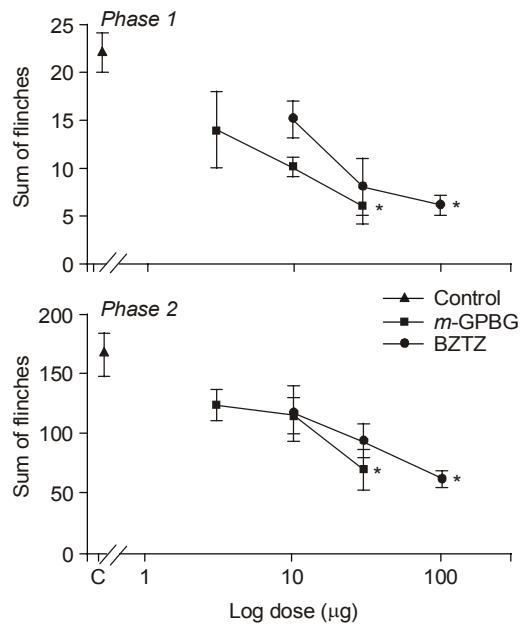


**Fig. 6.** Dose response curve of intrathecal  $\alpha$ -methyl-5-HT, BW723C86 and MK 212 for flinching in the formalin test. Data are presented as the sum of flinches.  $\alpha$ -methyl-5-HT, BW723C86 and MK 212 produced a dose-dependent suppression of flinching in both phases. Each line represents the mean  $\pm$  SEM of 6-8 rats. C: control. Compared with control, \*P < 0.05.

감소하여 반응을 거의 보이지 않는 제1상 반응과 약 10분 후부터 통증 반응이 다시 증가하는 제2상 반응을 나타낸다. 이러한 이상성 현상은 포르말린 실험에서 제1상과 2상 반응의 기전이 근본적으로 서로 다르다는 것을 의미한다. 즉 제1상 반응은 포르말린 주입에 의해 구심성 C섬유의 자발적 활성화가 즉각적으로 그리고 강력하게 증가한 상태를 반영한다. 따라서 제1상 반응은 급성 통증 상태를 의미한다. 반면 제2상 동안에는 매우 낮은 정도의 구심성 C섬유 활성화에도 불구하고 제1상과 같은 정도의 반응을 보이게 되는데 이러한 현상은 척수의 wide dynamic range (WDR) 신경 세포의 활성화를 반영한다. 따라서 매우 낮은 구심성 자극에도 WDR 세포가 활성화되어서 심한 통증 반응을 나타내게 되는 것이다. 이러한 제2상 반응은 포르말린 자극에 의해 척수에서 분비된 glutamate 및 neurokinins들이 NMDA 수용체와 neurokinin-1 수용체에 각각 결합함으로써 개시



**Fig. 7.** Time effect curve of intrathecal *m*-CPBG (1-(*m*-chlorophenyl)-biguanide) and BZTZ (2-[1-(4-piperonyl) piperazinyl] benzothiazole) for flinching in the formalin test. Each drug was administered 10 min before formalin injection. Data are presented as the number of flinches. Each line represents the mean  $\pm$  SEM of 6-8 rats.



**Fig. 8.** Dose response curve of intrathecal *m*-CPBG (1-(*m*-chlorophenyl)-biguanide) and BZTZ (2-[1-(4-piperonyl) piperazinyl] benzothiazole) for flinching in the formalin test. Data are presented as the sum of flinches. *m*-CPBG and BZTZ produced a dose-dependent suppression of flinching in both phase. Each line represents the mean  $\pm$  SEM of 6-8 rats. C: control. Compared with control, \* $P < 0.05$ .

**Table 1.** ED<sub>50</sub> ( $\mu$ g) and 95% Confidence Intervals (CI) of Intrathecal Drugs

Drugs	Phase 1	Phase 2
	ED <sub>50</sub> (95%CI)	ED <sub>50</sub> (95%CI)
5-HT	85.7 (51.7-142.1)	98.6 (52.6-184.7)
5-HT <sub>1A</sub>	12.1 (5.4-27.2)	8.6 (4.1-17.8)
5-HT <sub>1B</sub>	9.9 (4.6-21.2)	7.4 (3.8-14.4)
5-HT <sub>1D</sub>	-	-
5-HT <sub>1E,F</sub>	-	-
5-HT <sub>2</sub>	15.3 (8.3-28.1)	8.9 (4.6-17.2)
5-HT <sub>2B</sub>	89.5 (39.6-202.4)	54.1 (34.1-85.9)
5-HT <sub>2C</sub>	33.3 (17.3-64.4)	29.9 (14.8-60.4)
5-HT <sub>3</sub>	22 (8.4-57.3)	43.1 (12-154.2)
5-HT <sub>4</sub>	7.9 (2.3-27.6)	21.7 (2.4-197.8)

ED<sub>50</sub>: effective dose producing a 50% reduction of control response.

**Table 2.** %MPE of Intrathecal Drugs at the Maximal Dose

Drugs	Dose ( $\mu$ g)	Phase 1	Phase 2
		%MPE	%MPE
5-HT	300	22	29
5-HT <sub>1A</sub>	30	24	32
5-HT <sub>1B</sub>	30	31	25
5-HT <sub>1D</sub>	1	114	97
5-HT <sub>1E,F</sub>	100	108	77
5-HT <sub>2</sub>	100	21	5
5-HT <sub>2B</sub>	100	42	30
5-HT <sub>2C</sub>	100	23	28
5-HT <sub>3</sub>	100	27	37
5-HT <sub>4</sub>	30	27	42

%MPE: percentage of maximal possible effect.

되고 세포내  $Ca^{2+}$  증가, kinase의 활성화<sup>16)</sup> 및 prostaglandin 생성 증가<sup>17)</sup> 등을 통하여 facilitated 상태에 이르게 된다. 따라서 제2상 반응은 facilitated 상태를 반영한다. 그러므로 포르말린 실험은 한 실험에서 급성 통증과 facilitated 상태를 모두 볼 수 있는 가장 좋은 실험 모형이며 본 연구에서도 포르말린 주입 후 특징적인 이상성 통증 행동 반응을 보였다.

본 실험결과 5-HT와 선택적인 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> 및 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제들은 포르말린 실험의 제1상과 제2상에서 통증 행동 반응을 모두 용량 의존적으로 억제하였으나 5-HT<sub>1D</sub>와 5-HT<sub>1E,F</sub> 작용제는 통증 행동 반응을 억제하지 못하였다. 이러한 결과는 척수강 내로 투여한 5-HT와 몇몇 아형들의 작용제는 급성 침해자극 및 facilitated 상태에 효과가 있으나 다른 아형들의 작용제는 효과가 없음을 의미한다. 즉 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 및 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 포르말린 주입에 의해 유발된 침해자극의 조절에 관여하지만 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> 및 5-HT<sub>1F</sub> 수용체는 이러한 조절에 관계가 없음을 시사한다.

척수강 내로 투여한 5-HT의 항침해작용은 척수에 존재하는 5-HT 수용체를 통하여 중재되어진다. 척수에는 5-HT<sub>1</sub>, 2, 3 및 4형의 수용체가 존재하며<sup>3)</sup> 수용체의 척수내 분포는 수용체 종류에 따라 달리 나타난다. Marlier 등은<sup>4)</sup> 5-HT<sub>1</sub>과 5-HT<sub>1A</sub> 수용체가 주로 척수후각에 존재하고 5-HT<sub>1B</sub> 수용체는 척수후각의 하방부위에서 고밀도로 존재하나 5-HT<sub>2</sub> 수용체는 척수후각에 매우 낮게 존재한다고 하였다. Kidd 등은<sup>5)</sup> 5-HT<sub>3</sub> 수용체가 척수 후각의 표면 층에 고밀도로 존재한다고 보고했다. Fonseca 등은<sup>6)</sup> 척수에서 5-HT<sub>2C</sub> 수용체 mRNA가 II층을 제외한 대부분의 회백질에서 발현되고 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 mRNA는 IX층에서만 발현되며 5-HT<sub>3</sub> 수용체 mRNA는 매우 낮은 정도이기는 하나 전반적으로 발현된다고 하였다.

한편 침해자극에 대한 5-HT와 5-HT 유형별 작용제의 효과 역시 다양하게 보고되었다.<sup>7,8)</sup> Bardin 등은<sup>7)</sup> 기계적 자극 시험에서 척수강 내로 투여한 5-HT<sub>3</sub> 작용제는 항침해효과를 보인 반면 5-HT<sub>2</sub> 작용제는 효과가 없었으며 5-HT<sub>1A</sub> 및 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 척수강 5-HT 항침해작용 기전에 관여하지 않는다고 하였다. Xu 등은<sup>9)</sup> tail-flick 시험에서 척수강 5-HT, 5-HT<sub>1A</sub> 및 5-HT<sub>1B</sub> 작용제는 항침해효과를 보였으나 5-HT<sub>2</sub>와 5-

HT<sub>3</sub> 작용제는 효과가 없었다고 하였다. Obata 등은<sup>10)</sup> 신경손상 모형에서 5-HT<sub>2</sub> 작용제를 척수강 내로 주입했을 때만 항이질통 효과를 보였고 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> 및 5-HT<sub>3</sub> 작용제는 효과가 없었다고 하였다. Sasaki 등은<sup>11)</sup> 포르말린 실험에서 척수강 내로 투여한 5-HT<sub>2</sub>와 5-HT<sub>3</sub> 작용제는 제1상과 2상에서 항침해효과를 나타냈으나 5-HT<sub>1A</sub>와 5-HT<sub>1B</sub> 작용제는 통증 반응을 억제하지 못하였다고 하였다. 이처럼 실험에 따라 결과가 다른 이유는 침해자극 전달을 조절하는 serotonergic 체계의 복잡성, 실험약물과 약량의 차이 그리고 침해자극의 종류 등이 서로 다르기 때문일 것으로 사료된다. Alhaider 등은<sup>18)</sup> 척수강 내로 투여한 5-HT<sub>3</sub> 작용제의 항침해효과가  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 길항제에 의해 역전되었다고 하였고 Abi-Saab 등은<sup>19)</sup> 5-HT<sub>2A/C</sub> 작용제 투여 시 뇌에서 GABA가 증가된다고 하였다. Ghelardini 등은<sup>12)</sup> 전신적으로 투여한 5-HT<sub>4</sub> 작용제가 콜린성 체계를 중재하여 항침해효과를 보인다고 하였다. Sawynok과 Reid는<sup>20)</sup> 5-HT의 항침해효과가 alpha 2 아드레날린성 차단제와 adenosine 수용체 차단제에 의해 길항 되었다고 하였다. 이상의 소견들은 침해자극 조절에 있어서 serotonergic 체계와 다른 신경전달 조절체계와의 연결성을 제시한 것이다.

한편 본 실험에서 사용한 용량에서 척수강 5-HT<sub>1D</sub>와 5-HT<sub>1E,F</sub> 작용제는 항침해효과를 나타내지 못하였고 그 이상의 용량에서는 하지마비와 사망을 일으켜서 더 이상 실험을 진행하지 못했다. 앞으로 부작용이 없는 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> 및 5-HT<sub>1F</sub> 수용체의 선택적 작용제가 개발된다면 침해자극에 대한 이들 수용체의 역할을 평가할 수 있을 것으로 사료된다. 또한 본 실험에서는 5-HT 유형별 길항제는 사용하지 않았다. 이는 침해자극에 대한 5-HT 유형별 작용제의 효과만을 관찰하기 위함이었다. 따라서 본 실험에서 사용한 유형별 작용제가 비록 수용체 선택적이라고는 하나 다른 수용체와 관련성은 알 수 없었다. 최근 Wu 등은<sup>21)</sup> 쥐의 발바닥에 염증을 유도한 후 쥐의 요부 후근신경절(dorsal root ganglion)에서 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>와 5-HT<sub>7</sub> 수용체 아형들의 존재를 보고했다. 반면 중추신경계에는 7유형의 5-HT 수용체가 존재한다고 한다.<sup>2)</sup> 따라서 5-HT의 5, 6 및 7형의 수용체가 척수에 존재여부와 아울러 침해자극에 대한 이들

수용체의 역할도 규명되어야 할 것으로 사료된다.

이상의 결과를 요약하면 척수의 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> 및 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 포르말린 주입에 의해 유발된 침해자극 조절을 중재하나 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> 및 5-HT<sub>1F</sub> 수용체는 그러한 역할이 없음을 시사한다.

## 참 고 문 헌

1. Furst S: Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res Bull* 1999; 48: 129-41.
2. Barnes NM, Sharp T: A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1083-152.
3. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, et al: International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46: 157-203.
4. Marlier L, Teihac J-R, Cerruti C, Privat A: Autoradiographic mapping of 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, and 5-HT<sub>2</sub> receptor in the rat spinal cord. *Brain Res* 1991; 550: 15-23.
5. Kidd EJ, Laporte AM, Langlois X, Fattaccini CM, Doyen C, Lombard MC, et al: 5-HT<sub>3</sub> receptor in the rat central nervous system are mainly located on nerve fibers and terminals. *Brain Res* 1993; 612: 289-98.
6. Fonseca MI, Ni YG, Dunning DD, Miledi R: Distribution of serotonin 2A, 2C and 3 receptor mRNA in spinal cord and medulla oblongata. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 89: 11-9.
7. Bardin L, Lavarenne J, Eschaliere A: Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats. *Pain* 2000; 86: 11-8.
8. Eide PK, Hole K: Different role of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor in spinal cord in the control of nociceptive responsiveness. *Neuropharmacology* 1991; 30: 727-31.
9. Xu W, Qiu XC, Han JS: Serotonin receptor subtypes in spinal antinociception in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 1182-9.
10. Obata H, Saito S, Sasaki M, Ishizaki K, Goto F: Anti-allodynic effect of intrathecally administered 5-HT<sub>2</sub> agonists in rats with nerve ligation. *Pain* 2001; 90: 173-9.
11. Sasaki M, Ishizaki K, Obata H, Goto F: Effects of 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors on the modulation of nociceptive transmission in rat spinal cord according to the formalin test. *Eur J Pharmacol* 2001; 424: 45-52.
12. Ghelardini C, Galeotti N, Casamenti F, Malmberg-Aiello P, Pepeu G, Gualtieri F, et al: Central cholinergic antinociception induced by 5-HT<sub>4</sub> agonists: BIMU 1 and BIMU 8. *Life Sci* 1996; 58: 2297-309.
13. Bardin L, Bardin M, Lavarenne J, Eschaliere A: Effect of intrathecal serotonin on nociception in rats: influence of the pain test used. *Exp Brain Res* 1997; 113: 81-7.
14. Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
15. Tallarida RJ, Murray RB: Manual of pharmacologic calculations with computer programs. 2nd ed. New York, Springer-Verlag. 1987, pp 1-95.
16. Wilcox GL, Seybold V: Pharmacology of spinal afferent processing. In: *Anesthesia: Biologic Foundations*. Edited by Yaksh TL, Lynch III C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ: Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers. 1997, pp 557-76.
17. Malmberg AB, Yaksh TL: Cyclooxygenase inhibition and the spinal release of prostaglandin E<sub>2</sub> and amino acids evoked by paw formalin injection: a microdialysis study in unanesthetized rats. *J Neurosci* 1995; 15: 2768-76.
18. Alhaider AA, Lei SZ, Wilcox GL: Spinal 5-HT<sub>3</sub> receptor-mediated antinociception: possible release of GABA. *J Neurosci* 1991; 11: 1881-8.
19. Abi-Saab WM, Bubser M, Roth RH, Deutch AY: 5-HT<sub>2</sub> receptor regulation of extracellular GABA levels in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 92-6.
20. Sawynok J, Reid A: Interactions of descending serotonergic systems with other neurotransmitters in the modulation of nociception. *Behav Brain Res* 1996; 73: 63-8.
21. Wu S, Zhu M, Wang W, Wang Y, Li Y, Yew DT: Changes of the expression of 5-HT receptor subtype mRNAs in rat dorsal root ganglion by complete Freund's adjuvant-induced inflammation. *Neurosci Lett* 2001; 307: 183-6.