신경병증 통증모델의 백서에서 R-PIA의 기계적 항이질통 효과에 대한 고찰

울산대학교 의과대학교 서울아산병원 마취통증의학과, *강릉아산병원 마취통증의학과,
†울지대학교 의과대학 마취통증의학교실

최우종 · 김영기* · 신은영 · 신진우 · 심지연 · 임정길 · 이 청[†]

The Mechanism of R-PIA Induced Mechanical Antiallodynia in a Peripheral Neuropathic Rat

Woo Jong Choi, M.D., Young Ki Kim, M.D.*, Eun Young Shin, M.D., Jin Woo Shin, M.D., Ji Yeon Sim, M.D., Jeong Gil Leem, M.D., and Chung Lee, M.D.[†]

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, Seoul; *Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung; [†]Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Eulji University College of Medicine, Daejeon, Korea

Background: The injury by a nerve ligation produces a mechanical allodynia. The antiallodynic effect resulted from intrathecal administration of the adenosine analogues has been well known. ATP-sensitive potassium channel blockers have been known to reverse the effect of some antinociceptive drugs in animal and human studies. Therefore, the present study is to assess the relationship between antiallodynic effect of N6-(R)-phenylisopropyl adenosine (R-PIA) and mitochondrial ATP-sensitive potassium (mK_{ATP}) channel in a neuropathic pain model.

Methods: Allodynia was induced in male Sprague Dawley rats by the tight ligation of the left lumbar 5th and 6th spinal nerves. We tested the mechanical allodynia by pricking von Frey filaments to the left hind paw and assessed withdrawal thresholds of paw with up-down method. For the estimation of the antiallodynic effect of R-PIA, R-PIA (0.5, 1 and 2 μ g) or saline were administered intrathecally. To investigate the reversal effect on antiallodynic effect of R-PIA, variable amounts of 5-hydroxydecanoate (5-HD, 20, 30 and 40 mg), mK_{ATP} channel blocker were administered intraperitoneally at 5 min prior to the intrathecal injection of 2 μ g of R-PIA, and the degree of allodynia was assessed.

Results: The paw withdrawal threshold was gradually increased with increased dose of R-PIA and reached the maximum level with 2 μ g R-PIA ($P < 0.05$). The increase of paw withdrawal threshold with 2 μ g R-PIA was significantly reversed dose-dependently by intraperitoneal pretreatment of 20, 30 and 40 mg/kg 5-HD ($P < 0.05$).

Conclusions: In our results, intraperitoneal injection of 5-HD before intrathecal injection of R-PIA had reversed the antiallodynic effect of R-PIA. This results suggest that the mechanism of mechanical antiallodynia induced by intrathecal injection of R-PIA may relate with the mK_{ATP} channel in a rat model of nerve ligation injury. (Korean J Anesthesiol 2008; 54: 441~5)

Key Words: adenosine receptor, allodynia, ATP-sensitive potassium channel, 5-hydroxydecanoate, N6-(R)-phenylisopropyl adenosine.

서 론

신경병증 통증은 말초신경의 손상, 염증, 압박, 경색, 대

논문접수일 : 2007년 6월 19일

책임저자 : 신진우, 서울시 송파구 풍납동 388-1

서울아산병원 마취통증의학과, 우편번호: 130-840

Tel: 02-3010-3868, Fax: 02-470-1363

E-mail: jinwoos@amc.seoul.kr

이 논문은 2005년 아산생명과학연구소의 연구비 지원(2005-331)에 의한 것임.

사 이상 또는 알 수 없는 원인들에 의해서 발생되며, 자발통, 이질통 및 통각 과민 등의 증상을 유발한다.¹⁾

아데노신은 조직손상이나 허혈로 인해 말초에서 유리될 경우 침해 수용체를 직접 자극하여 통증을 유발하지만 중추신경계에서는 연접후막의 칼륨통로를 활성화하고 일차감각 신경원의 척수부 말단에서 substance P나 glutamate 등의 신경전달물질들의 분비를 감소시키는 기전으로 진통효과를 나타낸다.²⁾ 현재까지 4종류(A_1 , A_{2a} , A_{2b} , A_3)의 아데노신 수용체가 발견되었으며 척수부에서의 진통효과에는 A_1 수용체가 주로 관여한다고 한다.^{3,4)}

Adenosine triphosphate (ATP)-sensitive potassium (K_{ATP}) 통

로는 주로 세포막(sK_{ATP}) 그리고 미토콘드리아(mK_{ATP})의 막 안쪽에 분포하고 있으며 세포 내 ATP 농도의 증가에 의해 통로의 활성도가 억제되며 통증의 전달을 억제하는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 그 외 심근과 뇌의 허혈에 대한 저항력 증가에도 중요한 역할을 수행한다고 한다.⁶⁾

급성 통각수용성 통증과 K_{ATP} 통로의 연관성에 대한 보고는 있으나 신경병증 통증에서 K_{ATP} 통로의 연관성에 대한 보고는 적다. 따라서 본 연구는 백서의 신경병증 통증 모델에서 척수강 내로 아데노신 A_1 수용체 작용제인 N6-(R)-phenylisopropyl adenosine (R-PIA)를 투여한 후 회피역치를 측정하여 R-PIA의 항이질통 효과를 관찰하고, mK_{ATP} 통로 억제제인 5-hydroxydecanoate (5-HD)를 R-PIA 투여 전에 복강 내 전처치한 경우의 회피역치를 측정하여 R-PIA의 항이질통 효과와 mK_{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 사용하였다. 수술 1주일 전에 사육실에 도착하도록 하여 사육실 환경에 적응시켰으며, 물과 먹이가 충분히 공급되는 상황에서 일정한 광주기성(낮: 오전 6시–오후 6시)을 유지시켰다. 모든 실험은 광주기성에 의한 오차를 줄이기 위해 오후 1시부터 오후 5시 사이에 진행하였다.

실험을 시작하기 전 3–4일간의 적응 기간을 가진 후 신경병증 통증모델을 만들었다.⁷⁾ 우선 쥐를 밀폐된 플라스틱 통에 넣어 100% 산소와 3% sevoflurane으로 마취를 유도한 다음 실험동물들을 수술대로 옮기고 마스크를 씌운 뒤 sevoflurane을 3 vol%를 투여하며 마취를 유지하였다. 복와위로 하여 요추추부의 털을 제거한 후 절개 부위를 소독하였으며 대략 제3 요추에서 제2 천추까지 피부절개를 한 후 좌측의 제6 요추와 제1 천추 관절간 돌기를 노출시키고 제6 요추 횡돌기가 충분히 보일 때까지 주위의 근육들을 제거하였다. 제6 요추 횡돌기 일부를 제거하고 척수신경을 찾아 유리봉으로 조심스럽게 분리한 후 좌측 제5, 6 요추 신경을 6–0 실크 봉합사로 결찰하였다. 수술 부위를 지혈하고 4–0 견사로 2단계 봉합한 후 수분 손실을 보충하기 위하여 복강 내로 생리식염수 5 ml를 주사하였다.

척수신경 결찰 7일 후에 척수강 내 약물 투여를 위해 카테터(PE-10 tube) 거치술을 시행하였다.⁸⁾ 신경결찰 때와 같은 방법으로 마취를 한 후, 입체 정위고정대(stereotaxic ear bar)에 두부를 고정시킨 후 후두경부 정중선에서 절개하였으며 근육을 분리하고 경막을 주사침으로 뚫어 척수액이 나오는지 확인 후 길이 8.5 cm의 PE-10 tube를 삽입하여 오부확장부인 제12 흉추와 제1 요추부위에 카테터의 끝이 위치하도록 하였다.

척수강 내 카테터 거치 후 신경학적 손상이 나타나는 쥐들은 실험에서 제외하였으며 술 후 7일 동안 회복기간을 두었다.

기계적 이질통의 측정을 위해 실험동물을 철망으로 만들어진 투명 플라스틱 실험 상자에 넣고 20분간 적응시킨 뒤 쥐의 움직임이 조용해지면 8개의 연속된 굵기의 Von Frey hairs (0.4–15.1 g; numbers 3.61–5.18; Stoelting Co., Wood Dale, IL, USA)를 사용하여 up-down method로 회피반응에 대한 역치를 구하는데, hair를 좌측 발바닥의 중심부에 수직으로 접촉 시키고 5–6초간 유지하는 동안 쥐가 신속한 회피반응을 보이거나, hair를 떼면서 즉시 움찔하거나 발바닥을 핥으면 양성반응을 보인 것으로 간주하였다. 약물투여 전에 측정된 수치를 기준으로 하였으며 회피역치가 4.0 g 이상일 경우에는 실험에서 제외하였다.

신경병증 통증이 유발된 쥐들을 대상으로 실험 1에서는 실험군을 0.5 μ g (n = 10), 1 μ g (n = 10), 2 μ g (n = 10)의 R-PIA (RBI, USA) 투여군과 vehicle군(생리식염수, n = 10)으로 나누었으며, R-PIA는 생리식염수에 용해시켜 10 μ l 용적으로 만들어 카테터에 연결한 Hamilton microliter[®] 주사기 (Hamilton Co., Reno, NV, USA)로 척수강 내 서서히 투여하였고 동량의 생리식염수를 주사하여 카테터의 약물이 척수강 내로 모두 주입되게 하였다. 약물투여 후 90분까지 10분 간격으로 회피역치를 측정하였다. 항이질통 효과는 각 군에서 최대 가능 효과(maximal possible effect, % MPE)를 다음의 공식을 이용하여 구하였다.

항이질통 효과 (% MPE) = (투약후 역치 – 투약전 역치) / (15 g – 투약전 역치) $\times$ 100

실험 1에서 R-PIA 투여군 각각의 회피역치를 측정하고 vehicle군과 비교하여 통계적으로 의미 있는 R-PIA의 용량을 구하였고, 이 R-PIA의 용량으로 실험 2를 진행하였다. 실험 2에서는 실험군을 20 mg/kg(n = 10), 30 mg/kg(n = 10), 40 mg/kg(n = 10) 5-HD (Natick, MA, USA) 투여군과 vehicle군(n = 10)으로 나누었으며 vehicle군은 20% dimethyl sulfoxide (DMSO, sigma Co., USA)를 복강 내로 투여하고 5-HD 투여군은 5-HD를 20% DMSO에 용해시켜 복강 내로 각각 투여하였다. 5분 후에 척수강 내로 실험 1에서 구한 R-PIA 유효용량을 투여하여, 5-HD 복강 내 전처치가 R-PIA 투여에 의한 항이질통 효과를 변화시키는지 baseline, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90분 후에 확인하였다. 또한, 5-HD 자체의 이질통에 대한 효과를 알기 위해서 40 mg/kg 5-HD를 생리식염수 투여 5분 전에 복강내로 투여한 vehicle (40 mg/kg 5-HD + saline)군과 20% DMSO를 전처치 후 R-PIA를 투여한 vehicle군과 비교하였다.

통계분석은 Sigma stat (version 3.1) 프로그램을 사용하였고, 시간 경과에 따른 효과를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis one way ANOVA on Rank를 이용하였고 유의한 경우

Dunn's test로 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였고 모든 측정치는 평균 $\pm$ 표준오차(mean $\pm$ SEM)로 표시하였다.

결 과

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

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

실험 2에서 이질통 억제로 환산한 항이질통 효과의 비교에 있어서 vehicle (20% DMSO + 2 μ g R-PIA)군은 vehicle (40 mg/kg 5-HD + saline)군과 비교하여 30-90분에 유의한 항이질통 효과를 보였다($P < 0.05$). 20% DMSO에 용해시킨 20, 30, 40 mg/kg의 5-HD를 2 μ g R-PIA 투여 5분 전에 복강 내 투여한 군을 vehicle (20% DMSO + 2 μ g R-PIA)군과 비교한 결과 용량에 비례하여 R-PIA의 항이질통 효과를

Fig. 1. Effects of R-PIA (0.5, 1, 2 μ g) 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-(R)-phenylisopropyl adenosine, each point represents the mean $\pm$ SEM. *: $P < 0.05$ compared with control group.

역전시켰고 40 mg/kg의 5-HD를 투여한 군은 30-90분에서 항이질통 효과의 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$)(Fig. 3).

Fig. 2. The time course of mechanical antiallodynic effect (% MPE) by intrathecally administered R-PIA (0.5, 1, 2 μ g). The threshold was significantly increased in a similar pattern over time. R-PIA: N6-(R)-phenylisopropyl adenosine. Each point represents the mean $\pm$ SEM. *: $P < 0.05$ compared with control group.

Fig. 3. The time course of mechanical antiallodynic effect (% MPE) by intrathecally administered 2 μ g R-PIA with pretreatment of 5-HD (20, 30, 40 mg/kg). The antiallodynic effect of R-PIA was decreased by 5-HD. R-PIA: N6-(R)-phenylisopropyl adenosine, 5-HD: 5-Hydroxydecanate, DMSO: dimethylsulfoxide. Each point represents the mean $\pm$ SEM. *: $P < 0.05$ compared with 40 mg/kg 5-HD + saline group. †: $P < 0.05$ compared with 20% DMSO + 2 μ g R-PIA group.

고 찰

본 연구는 신경병증 통증모델 중 척수신경 결찰에 의한 기계적 이질통 유발 모델에서 R-PIA 투여에 의한 항이질통 효과를 확인하고, mK_{ATP} 통로 차단제인 5-HD를 복강 내 전 처치한 경우에 용량에 비례하여 R-PIA의 항이질통 효과가 억제됨을 관찰하였다. 따라서 R-PIA의 항이질통 효과는 mK_{ATP} 통로와 연관이 있을 것으로 생각되며 이질통 등의 신경병증 통증에 mK_{ATP} 통로가 관여하고 있음을 추측할 수 있다.

신경병증 통증은 다양한 신경해부학적인 변화 및 기전에 의해 유발될 수 있는데,⁹⁻¹³⁾ 이런 신경병증 통증에 아데노신 수용체가 관여하고 있다.^{14,15)} 아데노신은 조직손상이나 허혈로 인해 말초에서 유리될 경우 침해수용체를 직접 자극하여 통증을 유발하지만, 중추 신경계에서는 연접후막의 K^+ 통로를 활성화하고 일차 감각 신경원의 척수부 말단에서 substance P나 glutamate 등의 신경전달 물질의 분비를 감소시켜 진통효과를 나타낸다.^{16,17)}

아데노신 수용체 중 A_1 , A_{2A} 수용체는 척수후각의 교양질에서 주로 발견되며,^{18,19)} 이번 실험에 사용한 R-PIA는 대표적인 아데노신 수용체 작용제로 A_1 수용체에 결합하는 것으로 알려져 있다. 척수손상으로 만성통증을 유발시킨 동물 모델에서 R-PIA와 opioid 작용제인 morphine을 투여한 결과 각각 용량 의존적으로 항이질통 효과가 있었고,¹⁴⁾ 또한 외상성 만성 신경병증 통증 환자를 대상으로 아데노신을 척수강 내로 투여 후 24시간 동안 항이질통 효과가 있었다고 한다.²⁰⁾

아데노신이 전달과정 중 K_{ATP} 통로를 활성화 시키는데 이 K_{ATP} 통로는 K^+ 통로의 한 종류로서 심장, 뇌, 췌장, 골격근, 혈관과 기타 평활근, 신경세포 등에서 발견되었으며 뇌와 척수후각 등 많은 신경조직에 존재하면서, 신경의 흥분성과 호르몬, 신경 전달물질의 분비와 조절에 관여한다고 한다.^{21,22)} 또한 K_{ATP} 통로는 많은 신경 수용체 작용제의 항통각 수용 효과와 관련이 있으며 새로운 항통각 수용성 약제 연구에 중요한 대상으로 인식되고 있다고 한다.²³⁾ 급성 통증뿐만 아니라 이질통 등의 신경병증 통증에서도 K_{ATP} 통로가 관여하고 있을 것으로 생각되는데 Sarantopoulos 등은²⁴⁾ 우측 대퇴신경에 대한 만성 협착손상 모델의 쥐에서 L4, L5 후근 신경절에서 신경세포를 추출하여 K_{ATP} 통로의 전류를 기록하는 실험을 하여 쥐의 일차성 구심신경 세포에 K_{ATP} 통로가 존재함을 확인하였고 신경병증 통증에서 이질통이 K_{ATP} 통로와 연관이 있음을 보고하였다. 또한 Mixcoatl-Zecuatl 등은²⁵⁾ 신경병증 통증모델의 쥐에서 gabapentin의 척수강 내 주입이 항이질통 효과를 나타냈으며, 이러한 항이질통 효과

가 glibenclamide (K_{ATP} 통로 억제제), charybdotoxin 또는 apamin (Ca^{2+} activated K^+ 통로 억제제)의 척수강 내 투여로 억제되었으나 margatoxin (voltage-gated K^+ 통로 억제제)의 투여로는 유의한 억제효과가 없었다고 하였고 결론적으로 gabapentin의 항이질통 효과에 K_{ATP} 통로와 Ca^{2+} activated K^+ 통로가 관여한다고 하였다.

본 실험에서 R-PIA는 신경병증 통증 모델에서 회피역치를 증가시키지만 5-HD의 전처치시 R-PIA의 효과가 역전되는 것이 관찰되었다. 이는 R-PIA가 아데노신 A_1 수용체와 결합 후 protein kinase C (PKC)를 활성화하고 K_{ATP} 통로의 개방에 관여하여²⁶⁻²⁸⁾ 신경전달물질의 분비를 억제하고 신경의 흥분을 억제함으로써 회피역치가 증가한 것으로 생각되며 5-HD는 mK_{ATP} 통로를 차단함으로써 R-PIA의 효과를 억제한 것으로 생각된다.

mK_{ATP} 통로의 경우 몇몇 보고에²⁹⁻³¹⁾ 따르면 약리적 조건화(preconditioning)에 의한 신경보호 효과와 연관이 있는 것으로 알려져 있다. Caparrelli 등은³¹⁾ 신장 하부 대동맥 결찰에 의한 허혈성 척수신경손상 동물모델에 mK_{ATP} 통로 작용제인 diazoxide를 전처치한 결과 신경손상이 줄었지만, diazoxide 처치전에 mK_{ATP} 통로 차단제인 5-HD나 K_{ATP} 통로 차단제인 glibenclamide를 전처치한 경우 diazoxide의 척수신경 보호효과가 없는 것을 보고하였다. 이와 같은 K_{ATP} 통로와 신경보호 효과와의 연관성에 관한 여러 보고들은, 신경손상에 의한 신경병증 통증의 이질통을 억제시키는 약제들과 K_{ATP} 통로가 관련이 있을 것으로 추론해 볼 수 있게 하였다.

이전 실험에서³²⁾ K_{ATP} 통로 차단제인 glibenclamide를 전처치한 경우 R-PIA의 항이질통 효과가 억제되는 것을 보았으며 K_{ATP} 통로가 항이질통과 연관이 있음을 알 수 있었다. 이번 실험은 K_{ATP} 통로 중에서 mK_{ATP} 통로가 R-PIA의 항이질통과 연관성이 있는지 알아보기 위해 시행되었다.

결론적으로, 신경병증 통증 모델의 쥐에서 척수강 내로 R-PIA를 투여하였을 경우에 용량의존적으로 항이질통 효과가 나타났으며, R-PIA를 투여하기 전에 특이적 mK_{ATP} 통로 작용제인 5-HD를 전처치한 경우에 R-PIA의 항이질통 효과는 5-HD의 용량에 비례하여 의미있게 역전되어 R-PIA의 항이질통 효과는 mK_{ATP} 통로와 연관이 있다고 말할 수 있다. 하지만 K_{ATP} 와의 정확한 연관성과 기전을 확인하기 위해서 sK_{ATP} 통로와의 연관성도 확인해 볼 필요가 있을 것으로 사료된다.

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.

2. Brundage JM, Dunwiddie TV: Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv Pharmacol* 1997; 39: 353-91.
3. Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J: International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 527-52.
4. Bantel C, Childers SR, Eisenach JC: Role of adenosine receptors in spinal G-protein activation after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 2002; 96: 1443-9.
5. Sweeney MI, White TD, Sawynok J: Involvement of adenosine in the spinal antinociceptive effects of morphine and noradrenaline. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 657-65.
6. Sommerschild HT, Kirkeboen KA: Adenosine and cardioprotection during ischaemia and reperfusion—an overview. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1038-55.
7. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
8. Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
9. Woolf CJ: Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8.
10. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-8.
11. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC: Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. *Pain* 1990; 42: 205-13.
12. Noguchi K, Kawai Y, Fukuoka T, Senba E, Miki K: Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal column nucleus neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 7633-43.
13. Woolf CJ, Doubell TP: The pathophysiology of chronic pain—increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 525-34.
14. von 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-phenylisopropyladenosine and morphine in a rat model of central pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 665-71.
15. Karlsten R, Gordh T Jr, Hartvig P, Post C: Effects of intrathecal injection of the adenosine receptor agonists R-phenylisopropyladenosine and N-ethylcarboxamide-adenosine on nociception and motor function in the rat. *Anesth Analg* 1990; 71: 60-4.
16. Ribeiro JA, Sebastiao AM, de Mendonca A: Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. *Prog Neurobiol* 2002; 68: 377-92.
17. Dunwiddie TV, Masino SA: The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 31-55.
18. Choca JJ, Proudfit HK, Green RD: Identification of A1 and A2 adenosine receptors in the rat spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242: 905-10.
19. Choca JJ, Green RD, Proudfit HK: Adenosine A1 and A2 receptors of the substantia gelatinosa are located predominantly on intrinsic neurons: an autoradiography study. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 757-64.
20. Belfrage M, Segerdahl M, Arner S, Sollevi A: The safety and efficacy of intrathecal adenosine in patients with chronic neuropathic pain. *Anesth Analg* 1999; 89: 136-42.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Armstrong SC: Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 427-36.
27. 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.
28. 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 U S A* 1990; 87: 3489-92.
29. Nakagawa I, Alessandri B, Heimann A, Kempers O: MitoK_{ATP}-channel opener protects against neuronal death in rat venous ischemia. *Neurosurgery* 2005; 57: 334-40.
30. Mayanagi K, Gaspar T, Katakam PV, Kis B, Busija DW: The mitochondrial K(ATP) channel opener BMS-191095 reduces neuronal damage after transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 348-55.
31. Caparrelli DJ, Cattaneo SM 2nd, Bethea BT, Shake JG, Eberhart C, Blue ME, et al: Pharmacological preconditioning ameliorates neurological injury in a model of spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 838-44.
32. Min HG, Seung SH, Jung SM, Shin JW, Gwak MJ, Leem JG, et al: The effect of ATP-sensitive potassium channel on R-PIA induced mechanical antiallodynia in a peripheral neuropathic rat. *Korean J Pain* 2005; 18: 107-12.