

Neuropathic Pain의 조절에 있어서 Lidocaine과 Opioid 및 NMDA 수용체에 작용하는 약물의 상호작용

연세대학교 의과대학 임상의학연구센터, 신경외과학교실, 뇌연구소

이배환 · 윤진선 · 정세정 · 박용구

= Abstract =

Interaction between Lidocaine and Opioid or NMDA Receptor Agents in the Modulation of Neuropathic Pain

Bae Hwan Lee, Ph.D., Jin Sun Yoon, Se Jung Jung, and Yong Gou Park, M.D., Ph.D.

Medical Research Center, Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine

Background: Opioids have been shown to be ineffective in relieving neuropathic pain. The present study was conducted to evaluate whether there is any interaction between lidocaine and opioid or NMDA receptor agents in the modulation of neuropathic pain.

Methods: Under pentobarbital anesthesia, male Sprague-Dawley rats were subjected to nerve injury. After behavioral tests for neuropathic pain, electrophysiological study was performed to apply lidocaine, naloxone (opioid antagonist), MK-801 (NMDA antagonist) microiontophoretically.

Results: Microiontophoretically applied lidocaine and MK-801 reduced the responses of spinal neuros to mechanical or thermal stimulation. Naloxone alone did not inhibit neural responses to external stimuli but reversed the inhibitory effects of lidocaine, indicating an interaction between lidocaine and naloxone. We could not observe any interaction between lidocaine and MK-801.

Conclusions: The results suggest that there is an interaction between lidocaine and opioid receptors. Combinational treatment of two or more chemicals may be useful to treat neuropathic pain.

Key Words: Pain: Neuropathic pain, Lidocaine, Opioid, NMDA, Iontophoresis

서 론

손상된 신체기능의 기능회복 내지 재활 문제는 통증의 완화와는 불가분의 관계를 맺고 있다. 외견상으로는 정상적인 신체 형태를 갖추고는 있으나 자발적인 통증(spontaneous pain)이 존재할 수 있으며, 약한 자극에 대해서도 아주 민감하게 반응하여 통증으로 지각하는 이질통(allodynia)이 나타날 수도 있다. 그러므로 이러한 통증이 존재하는 한 정상적인 기능

회복은 어렵다. 따라서 신경 또는 조직 손상으로 야기되는 neuropathic pain을 완화시킬 수 있는 보다 효과적인 방법을 모색하는 것이 매우 중요하다.

척수의 통증 정보 전달과정 특히 neuropathic pain의 전달 과정에 있어서 NMDA receptor가 활성화되면 통증 전달 뉴런은 opioid에 대한 민감성이 감소된다. 이 때문에 neuropathic pain을 완화시키기 위해 opioid를 사용하더라도 통증이 쉽게 감소되지 않는 아편계 약물에 대한 저항(resistance)이 발생하게 된다.^{1,2)} 그렇지만 NMDA antagonist를 opioid와 함께 치치하면 opioid에 대한 민감성이 증가하여 통증이 감소되는 효과가 나타나게된다. 이를테면 morphine이 효과를 잘 나타내지 못하는 어떤 neuropathic pain 모델에서는 mor-

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(HMP-98-NM-2-0034).

phine과 NMDA antagonist를 함께 투여할 경우 morphine의 통증 억제 작용을 회복시켰다.^{3,4)} 이러한 synergism은 척수에 존재하는 통증관련 뉴런의 wind-up에 관한 전기생리학적 연구에서 lignocaine (lidocaine)과 morphine을 함께 투여할 경우에도 관찰되었는데,⁵⁾ 이때 lignocaine은 부분적으로나마 NMDA 수용기의 활동을 차단하는 것으로 생각된다.

그런데 이들 약물의 상호작용은 neuropathic pain에 관한 실험모델 중 주로 교감신경계가 관여하는 교감신경계 관련 통증(sympathetically maintained pain) 모델에서 관찰된 것이다. 그러므로 교감신경계와 관련 없는 통증(sympathetically independent pain) 모델에서 어떻게 작용하는가는 불분명하다. 만일 이러한 상호작용이 교감신경계와 무관한 통증 모델에서도 작용한다면 위의 상호작용 효과는 모든 neuropathic pain으로 일반화될 수 있다. 아울러 neuropathic pain에서 lidocaine이 NMDA antagonist와 상호작용할 가능성도 있다. 따라서 본 연구에서는 교감신경계 무관 통증 모델에 있어서, lidocaine을 NMDA 및 opioid 수용체에 작용하는 약물과 함께 사용하여 이들 약물이 어떤 기전을 통해 상호작용하는가를 전기생리학적으로 알아봄으로써, opioid로 완화가 힘든 neuropathic pain의 치료에 이들 약물을 이용할 수 있는 방안을 모색하고자 한다.

대상 및 방법

1) 신경병리성 동통 모델 제작

실험동물로는 체중 150~200 gm 내외의 흰쥐 25마리를 사용하였다. 먼저 pentobarbital (50 mg/kg)로 쥐를 마취시킨 후 왼쪽 뒷다리 피부의 털을 깎고 povidone iodine 용액과 isopropyl alcohol로 소독하였다. 피부를 절개한 후 실체 줌 현미경을 사용하여 좌골신경을 찾아 좌골신경에서 tibial nerve와 common peroneal nerve 및 sural nerve를 확인한 후 microforcep으로 주변 조직 및 혈관으로부터 분리시킨 다음, Lee등^{6,7)}의 방법에 따라 common peroneal nerve는 남겨두고, tibial nerve와 sural nerve는 현미경 하에서 6.0 silk thread로 결찰한 후 미세 수술 가위로 절단한다. 절개된 부위는 kanamycin을 점적하고 피부를 봉합하여 회복한 후 다음 실험에 들어갔다.

2) 동통 측정 방법

신경병리성 동통에 관한 행동 검사는 수술 전과 수술 후 2주째에 관찰하였다. 자발적 통증은 상온(섭씨 20±2°C)에서 아크릴판 위에 사각으로 된 돔을 설치하고 그 속에 쥐를 들여놓고 5분간 적응시킨 후, 다음 5분간 뒷발을 들어올리는 시간을 측정하여 이를 자발적 동통의 지표로 삼았다. 외부 자극에 대한 철회반응(withdrawal response)을 보기 위해 실험 동물을 망으로 된 cage에 옮겨 안정시킨 후 실험을 진행하였다. 자극은 von Frey filament, acetone을 사용하였는데, von Frey filament는 기계적 자극에 대한 이질통을 검사하기 위한 것으로서 낮은 강도에서 높은 강도로 자극하여 반응의 역치를 찾았다. 이는 수초 간격으로 좌우 발바닥에 각각 10회씩 자극하여, 발의 철회반응의 횟수를 얻어 백분율로 표시하였다. Acetone은 온도자극에 대한 이질통을 검사하기 위한 것으로서 양쪽 발에 5분 간격으로 각각 5회씩 주사기를 이용, 통각유발부위에 가하여 철회반응의 횟수를 센 다음 백분율을 자료로 삼았다.

3) 약물의 이온영동적 주입

신경병리성 통증이 유발되면 쥐를 urethane (1.25 g/kg)으로 다시 마취하여 전기 생리학적인 연구에 들어갔는데 먼저 인공호흡을 위해 기관(trachea)에 튜브를 삽입하고, 경정맥에는 약물 주입용 튜브를 삽입하였다. 이어 척수 뉴런의 활동을 기록하기 위해 척수 후궁 절제술(laminectomy)을 실시하여 전기자극과 세포 활동을 기록하고자하는 부위를 노출시켰다. 쥐를 stereotaxic instrument (Narishige, Tokyo, Japan)에 고정하여 pancuronium bromide를 주사하여 근육을 마비시킨 후 인공호흡기에 연결하여 호흡시켰다. 동물의 체온은 heating pad를 이용해 직장의 온도를 37.5°C로 일정하게 유지시켰다.

척수후각에는 7-barreled microiontophoretic electrode를 내리는데 이때는 7개의 barrel 중 가운데 barrel을 기록용 전극으로 사용하였다. 나머지 6개의 barrel 중 하나는 생리식염수(165 mM)로 채워 전류 평형용 관으로 사용하였다.^{8,9)} 그 외 5개의 barrel에는 약물을 채웠는데 이때 사용한 약물은 lidocaine과 opioid 수용체에 작용하는 antagonist로서 naloxone을 NMDA 수용체에 작용하는 antagonist로는 MK-801을 사용하였다. 말

초의 수용야에 von Frey filament를 사용하여 무해한 기계적인 자극을 가하고 acetone을 사용하여 무해한 온도 자극을 가하여 각각의 감각 modality에 있어 allodynia를 검사하여 척수 후각 뉴런의 반응을 관찰하였다. Naloxone과 MK-801은 전류를 가해 이온영동적으로 주입하였으며, lidocaine은 pneumatic pump를 사용하여 주입하였다.

결 과

1) 통증 행동의 발달

행동검사는 수술 전과 수술 후 2주째에 실시하였는데, peripheral nerve에 손상을 받은 왼쪽 다리에서 자발적 통증, 기계적 통증, 온도 이질통 등의 동통이 유발되었으나, 손상 받지 않은 다리에서는 동통이 유발되지 않았다. Wilcoxon Signed Rank Test를 통해서도 수술 전에 비해 수술 후 2주째에 통증이 유의

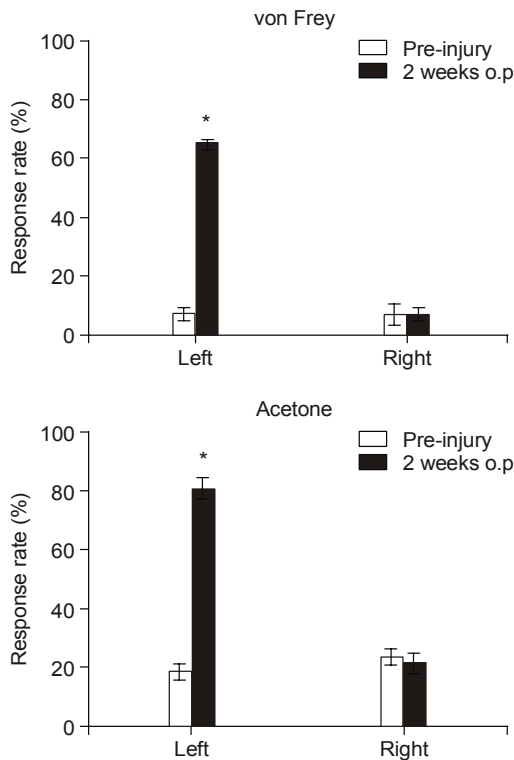


Fig. 1. Development of neuropathic pain responses to mechanical stimulation (upper) and thermal stimulation (lower) at 2 weeks postoperatively (*p<.05).

미하게 증가함을 증명할 수 있었다(Fig 1, 2).

2) Opioid와 lidocaine의 상호작용

Fig. 3에서 가로축은 시간을 세로축은 뉴런에서 기록된 spike의 초당 수를 나타내며 실선 화살표는 von Frey filament를, 점선 화살표는 acetone을 말초 수용야에 가한 것을 나타낸 것이다. 반응이 유발되는 수용야 (receptive field)인 다리의 내측 부위에 8 mN으로 vonFrey filament를 가하거나 acetone을 가할 때 naloxone을 이온영동적으로 주입하면서 같은 자극을 주었을 경우와 그렇지 않은 경우를 비교해보면, 반응의 변화가 없었다. 그러나 국소마취제로 사용되는 lidocaine을 이온영동적으로 주입하면 통증 자극에 대한 뉴런의 반응이

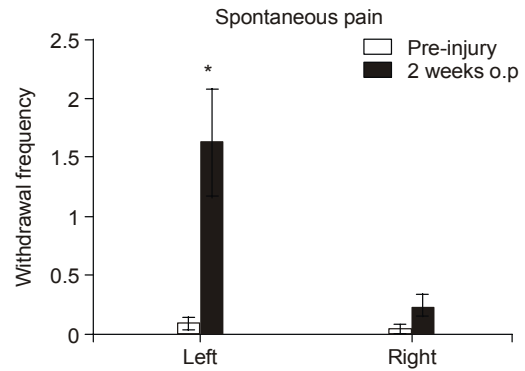


Fig. 2. Development of neuropathic pain responses to spontaneous pain at 2 weeks postoperatively (*p<.05).

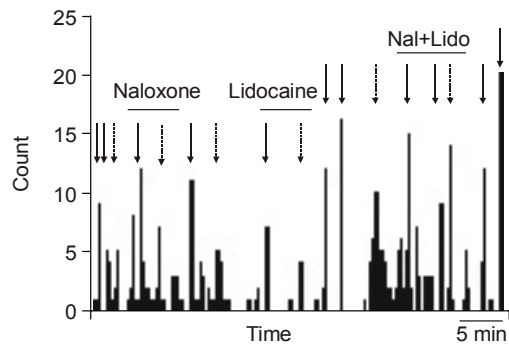


Fig. 3. Effects of iontophoretically applied naloxone, lidocaine and coadministration of naloxone and lidocaine on the response of a dorsal horn to mechanical and thermal stimulation (↓: mechanical stimulation, ↓↓: thermal stimulation).

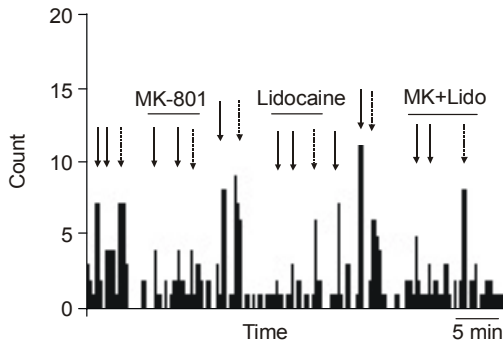


Fig. 4. Effects of iontophoretically applied MK-801, lidocaine and coadministration of MK-801 and lidocaine on the response of a dorsal horn to mechanical and thermal stimulation (↓: mechanical stimulation, ⇓: thermal stimulation).

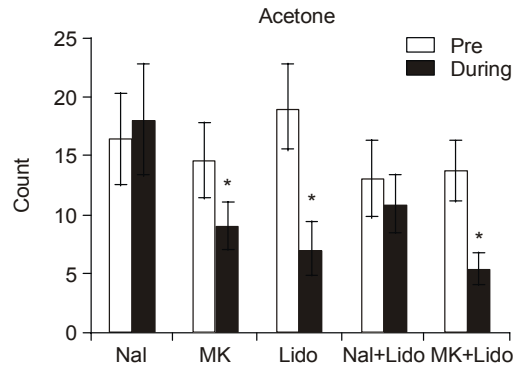


Fig. 6. Effects of iontophoretically ejected chemicals on cold allodynia. Nal: naloxone, MK: MK-801, Lido: lidocaine, Nal+Lido: coadministration of naloxone and lidocaine, MK+Lido: coadministration of MK-801 and lidocaine, Pre: pre ejection, During: during ejection (* $p < .05$).

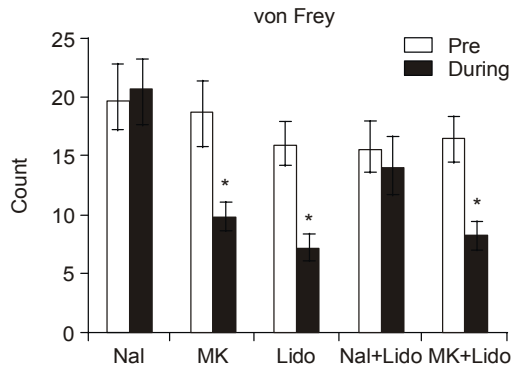


Fig. 5. Effects of iontophoretically ejected chemicals on mechanical allodynia. Nal: naloxone, MK: MK-801, Lido: lidocaine, Nal+Lido: coadministration of naloxone and lidocaine, MK+Lido: coadministration of MK-801 and lidocaine, Pre: pre ejection, During: during ejection (* $p < .05$).

억제되며, lidocaine과 동시에 naloxone을 주입하였을 경우 mechanical stimulation과 thermal stimulation에 대한 척수후각 뉴런의 반응이 억제되는 경향(lidocaine의 효과)이 역전되었다. 이것은 opioidantagonist가 최소한 부분적으로 lidocaine의 활동을 차단하는 것으로 생각되며, 이는 naloxone과 lidocaine이 상호작용한다는 것을 보여주는 것이다(Fig. 5와 6, Table 1과 2 참조).

Table 1. Relationship between Neurons Sensitive to Mechanical Stimulation

	No. of neurons tested	Decrease	Increase	No change
Naloxone	33	13 (39.4%)	18 (54.5%)	2 (6.1%)
MK-801	40	30 (75%)	6 (15%)	4 (10%)
Lidocaine	46	38 (82.6%)	7 (15.2%)	1 (2.2%)
Nal+Lido	38	20 (52.6%)	17 (44.8%)	1 (2.6%)
MK+Lido	37	28 (75.7%)	8 (21.6%)	1 (2.7%)

3) NMDA receptor와 lidocaine의 상호작용

Fig. 4에서 보면 NMDA 수용기의 대표적인 non-competitive antagonist인 MK-801을 주입하면서 자극을 주었을 때 척수 후각 뉴런의 반응이 감소하였다. Von Frey filament를 사용한 기계적 자극, acetone을 사용한 온도 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응을 모두 유의미하게 억제 시켰다. 이를 Fig. 5와 Fig. 6에서 요약하여 제시하고 있다. Wilcoxon Signed Rank Test를 통해서 보면, MK-801과 lidocaine은 약물 주

Table 2. Relationship between Neurons Sensitive to Thermal Stimulation

	No. of neurons tested	Decrease	Increase	No change
Naloxone	21	8 (38.1%)	11 (52.4%)	2 (9.5%)
MK-801	19	16 (37.7%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)
Lidocaine	25	24 (96%)	1 (4%)	0
Nal+Lido	20	14 (70%)	6 (30%)	0
MK+Lido	26	21 (80.8%)	5 (19.2%)	0

입 전(pre)에 비해 약물 주입하면서 allodynia를 일으키는 자극을 주었을 경우 척수 후각 뉴런의 반응을 유의미하게 감소시켰다($p < 0.05$). 그렇지만 MK-801과 lidocaine을 동시에 주입하면 각각 주입할 때 보다 더 이상 억제효과가 증진되지 않음으로써 상호작용을 관찰할 수 없었다.

Table 1과 Table 2에서도 같은 결과를 볼 수 있는데, 여기에서도 naloxone은 주입 전후의 차이가 없었고, lidocaine과 함께 주었을 경우 lidocaine의 반응을 역전시키는 경향을 보이고 있다. 이를테면, lidocaine을 단독으로 주입했을 경우 감소된 세포가 더 많았으나(38/46), naloxone과 lidocaine을 동시에 주입했을 경우 감소 효과가 역전되었다. 기계적 자극에서 lidocaine 단독 주입 시 82.6%가 감소했으나, naloxone과 동시 주입 시 감소된 세포가 52.6%로 떨어졌다. 반면에 MK-801과 lidocaine을 동시에 주입시켰을 때 통증억제 효과가 나타났지만, 이들을 단독으로 주입했을 때 보다 억제효과가 더 증진되지는 않았다.

고 찰

Neuropathic pain을 완화시키는데 opioid가 잘 작용하지 않지만, 동물 모델에 따라서는 opioid가 작용할 가능성이 있다. 이를테면 본 저자들의 모델에서는 복측 periaqueductal gray의 전기자극 및 화학적 자극(opioid)이 기계적 이질통과 온도 이질통을 억제하였다.^{10,11)} 이에 본 연구는 opioid가 척수 뉴런에도 작용

할 수 있을 가능성을 탐색하고, lidocaine도 작용할 수 있을 가능성을 확인하고자 했다. 특히 약물은 정맥주사를 이용하여 통증을 완화하기도 하고, 척수 경막내에 주입하여 통증을 완화하기도 한다. 이때 약물을 척수 뉴런에 직접 작용시킬 수 있는 것으로는 척수 경막 내 주입법이 더 효과적이라고 할 수 있다. 이에 본 연구에서는 척수 뉴런에 lidocaine과 opioid 및 NMDA antagonist를 이온영동적으로 주입하여 동통에 반응하는 척수 뉴런에 이들 약물이 어떻게 작용하는가를 규명하고자 했다.

Neuropathic pain model에 opioid의 antagonist인 naloxone을 이온영동적으로 주입하였을 경우 von Frey filament를 사용한 기계적 자극과 acetone을 이용한 온도 자극에 대해 주입 전과 별다른 차이를 보이지 않았다. Lidocaine을 pneumatic pump로 주입하면서 naloxone을 이온영동적으로 함께 주입할 경우는 기계적 자극과 온도자극에 대한 반응이 모두 감소하였다. 이 결과는 기계적 자극에 대해 naloxone과 lidocaine이 특정한 양상의 통증에서 상호작용함을 시사한다. NMDA antagonist인 MK-801이 neuropathic pain을 억제시킬 수 있다는 결과에 따라 MK-801과 lidocaine을 동시에 주입시키면서 상호작용할 수 있는가를 알아보았는데, 기계적 자극과 온도 자극에 대한 통증억제 효과가 나타났다. 따라서 MK-801과 lidocaine은 neuropathic pain의 조절과정에서 관여한다고 할 수 있으며, MK-801과 lidocaine은 기계적 자극, 온도에 대한 자극을 모두 감소시키고 있으므로, neuropathic pain의 조절과정에 MK-801과 lidocaine이 효과가 있다고 볼 수 있다. 그렇지만 MK-801과 lidocaine의 효과 사이에는 특별한 상호작용이 관찰되지 않았다. 왜냐하면 MK-801과 lidocaine이 neuropathic pain을 조절하는데 있어서 상호작용이 관찰되기 위해서는 MK-801의 억제효과와 lidocaine의 억제효과가 상승작용(synergistic)이 있거나 최소한 부가적으로(additive) 작용해야 하는데, 이러한 효과를 관찰할 수 없었다.

MK-801의 약리 작용은 neuropathic pain이 NMDA 수용기의 작용으로 발생한다는 것을 말하며, MK-801은 이러한 NMDA 수용기의 작용을 효과적으로 차단할 수 있는 약물이라고 할 수 있다. Shen등¹²⁾에 의하면 MK-801은 말초신경손상과 연관된 척수 후각의 변화나 glycine의 약리작용에 의한 억제기능이 없어진 상태에서 잘못된 감각 정보에 대해서 NMDA 수

용기에 작용하여 그 기능을 하고 중간뉴런에서 흥분성 자극을 줄이고 교감신경성 방출을 억제하는 기능을 가진다고 한다. 그러나 Xie 등¹³⁾은 일반적인 α 축진제와는 달리 NMDA 수용기에 비경쟁성 길항제 (non-competitive antagonist)인 MK-801은 교감신경에 의존적이지 않은 다른 과민 반응에 대한 억제 효과들을 가지는 것으로 보인다고 하였다. MK-801의 이런 특별한 neuropathic pain의 억제 작용은 전적으로 NMDA 수용기와 관련이 있다는 사실은 MK-801이 NMDA receptor/channel complex의 이온통로에서 phenylcyclidine site에 비경쟁적으로 결합한다는 사실뿐만 아니라, strychnine-insensitive glycine binding site를 통해 작용하는 또 다른 NMDA 수용기의 길항제인 HA-966에서도 이질통의 출현을 억제한다는 보고가 있어 설명이 가능하다.¹⁴⁾ 또한 MK-801의 neuropathic pain 억제 작용은 neuropathic pain 발생 중 central sensitization의 유도과정에서 calcium 유입과 통증 유지과정에서 필요한 NMDA 수용기에서 Mg^{2+} block의 제거과정에 관련이 있다는 보고가 있으며,¹⁵⁾ 이런 특별한 약리작용을 통하여 neuropathic pain의 발생과 유지 과정을 효과적으로 차단하는 것으로 보인다.

Neuropathic pain은 opioid를 사용하더라도 완화가 힘든 것으로 잘 알려져 있지만,^{1,2)} morphine과 lidocaine을 함께 척수에 투여하면 synergism이 관찰된다는 증거가 있는데,⁵⁾ 이는 본 연구 결과와 일치하는 것이다. 그러므로 lidocaine과 opioid를 동시에 투여하는 방안은 약물에 대한 부작용을 줄이고 neuropathic pain의 억제효과를 증진시킬 수 있는 치료법 중의 하나로 고려해 볼 수 있을 것이다.

결 론

본 연구는 말초신경의 손상으로 유발되는 신경병리성 통증을 완화하기 위한 약물의 효과를 규명하기 위해 수행되었다. 이를 위해 opioid receptor와 NMDA receptor에 작용하는 약물 및 국소마취제인 lidocaine을 주입하고 그 효과를 관찰하였다. 그 결과 lidocaine을 이온영동적으로 주입하면 통증 자극에 대한 뉴런의 반응이 억제되며 lidocaine과 동시에 naloxone을 주입하였을 경우, lidocaine이 외부자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응을 억제하는 경향을 naloxone이 역전시킴으로써 lidocaine과 naloxone 사이의 상호작용을 관찰

할 수 있었다. NMDA 수용체의 antagonist인 MK-801을 이온영동적으로 주입하면 외부자극에 대한 뉴런의 반응이 억제되었지만, lidocaine과의 동시주입에 의한 상호작용은 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 lidocaine이 opioid receptor에 작용하는 약물과 상호작용할 수 있다는 것을 의미한다. 이는 전통적으로 opioid로 치료가 어려운 것으로 알려진 neuropathic pain 환자들에게 약물의 부작용(side-effect)은 줄이고 통증 억제 효과를 최대한 증진시킬 수 있는 한 가지 방안으로서 두 가지 이상의 약물을 동시에 처치함으로써 보다 효과적인 치료법을 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Arner S, Meyerson BA. Lack of nalgesic effect on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988; 33: 11-23.
- 2) Iadarola MJ, Caudle RM. Neuroscience: good pain, bad pain. *Science* 1997; 278: 239-40.
- 3) Célèrier E, Laulin JP, Larcher A, Moal ML, Simonnet G. Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Res* 1999; 847: 18-25.
- 4) Michael L, Nichols, Yvan Lopez, Michael H, Ossipov, Di Bian, Frank Porreca. Enhancement of the antialloodynic and antinociceptive efficacy of spinal morphine by antisera to dynorphin A(1-13) or MK-801 in a nerve-ligation model of peripheral neuropathy. *Pain* 1997; 69: 317-22.
- 5) Harriet M, Fraser, Victoria Chapman, Anthony H, Dickenson. Spinal local anaesthetic actions on afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurones in the rat spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. *Pain* 1992; 49: 33-41.
- 6) Lee BH, Baik EJ, Lee SH, Moon CH. Injuries of different distal sciatic nerve branches differentially produce neuropathic pain in rats. *Abstracts-8th World Congress on Pain 1996b*; p.27.
- 7) Lee BH, Won R, Baik EJ, Lee SH, Moon CH. An animal model of neuropathic pain employing injury to the sciatic nerve branches. *NeuroReport* 2000; 11(4): 657-61.
- 8) Bassant MH, Lee BH, Jazat F, Lamour Y. Comparative study of the effects of tianeptine and other antidepressants on the activity of medial septal neurons in rats anesthetized with urethane. *Naunyn-*

- Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 1991; 344: 568-73.
- 9) Lee BH, Lamour Y, Bassant MH. *Iontophoretic study of medial septal neurons in the unanesthetized rat. Neurosci Lett* 1991; 128: 29-32.
- 10) Lee BH, Park S-H, Won R, Park YG, Sohn J-H. *Antiallodynic effects produced by stimulation of the periaqueductal gray matter in a rat model of neuropathic pain. Neurosci Lett* 2000; 291: 29-32.
- 11) Sohn JH, Lee BH, Park SH, Ryu J-W, Kim B-O, Park YG. *Microinjection of opiates into the periaqueductal gray matter attenuates neuropathic pain symptoms in rats. NeuroReport* 2000; 11: 1413-16.
- 12) Shen E, Mo N, Dun NJ. *APV-sensitive dorsal root afferent transmission to neonate rat sympathetic preganglionic neurons in vitro. J Neurophysiol* 1990; 64:991-9.
- 13) Xie J, Yoon YW, Yom SS, Chung JM. *Norepinephrine rekindles mechanical allodynia in sympathectomized neuropathic rats. Analg* 1995; 1: 107-13.
- 14) Foster AV, Kemp JA. *HA-966 antagonizes N-methyl-D-aspartate receptors through a selective interaction glycine modulatory site. J Neurosci* 1989; 9: 2191-6.
- 15) Woolf CJ, Thomspon SWN. *The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain* 1991; 44: 293-9.
-