

## High dose of QX-314 produces anti-nociceptive effect without capsaicin in rats with inflammatory TMJ pain

Kui-Ye Yang, Min-Su Kim, Eun-Kyung Kim, Mi-Sun Kong, Jong-Soo Ahn, Jong-Hun Lee, Jin-Sook Ju, Dong-Kuk Ahn\*

Department of Oral physiology, School of Dentistry, Kyungpook National University, Daegu (700-412), Korea.

(received September 11, 2013; revised October 13, 2013; accepted December 10, 2013)

The present study investigated the effects of QX-314 on inflammatory pain of the temporomandibular joint (TMJ). Experiments were carried out on male Sprague-Dawley rats weighing 220-280 g. Under anesthesia, the TMJ of each animal was injected with 50  $\mu$ L of formalin (5%). The number of noxious behavioral responses, including rubbing or scratching of the facial region including the TMJ area, was recorded over 9 sequential 5 min intervals for each animal. Although 2.5% QX-314 did not affect formalin-induced nociceptive behavior, administration of 5% QX-314 with formalin significantly decreased the number of scratches produced by the formalin injection. Co-administration of capsaicin, a TRPV1 agonist, with 2.5% QX-314 produced significant anti-nociceptive effects whereas 2.5% QX-314 alone did not. However, the co-administration of capsaicin did not enhance the anti-nociceptive effects in the 5% QX-314-treated rats. Moreover, the co-administration of capsazepine, a TRPV1 antagonist, did not attenuate anti-nociceptive effects in the 5% QX-314-treated rats. These findings suggest that TRPV1 is effective in the transport of low but not high

doses of QX-314. Moreover, a high dose of QX-314, which is not mediated by peripheral TRPV1 activity, may be viable therapeutic strategy for inflammatory pain in the TMJ.

**Key words:** QX-314, TMJ pain, Capsaicin, Capsazepine, formalin test

### 서 론

국소마취제는 신경세포에 존재하는 전압의존성 나트륨 채널에 작용하여 활동전위의 생성에 의한 신경전도가 가역적으로 차단되어 신경말단의 흥분을 억제한다 [1,2]. 국소마취제의 한 종류인 QX-314(N-ethyl-lidocaine)는 리도카인(lidocaine)의 4가 유도체로서 리도카인의 아미노기에 N-ethyl기가 추가되어 양성화전된(positive charged) 구조를 가지고 있다. 이러한 구조적 특성상 QX-314를 단독으로 투여하면 생체 세포막을 통과하기 어렵기 때문에 [3,4] 생체에서 약물의 효용성을 연구한 보고는 부족한 실정이다. 최근 연구에서 QX-314를 capsaicin과 함께 투여하면 일반 감각과 운동 신경에는 영향을 주지 않으면서 강력한 진통 작용이 발생한다는 것을 보고하였으며 [5], 이러한 진통 작용은 capsaicin에 의해 열린 TRPV1 통로를 통하여 QX-314가 세포 내로 이동할 수 있기 때문에 나타난다고 알려져 있다 [5].

측두하악관절 장애(temporomandibular disorder, TMD)는

\*Correspondence to: Dong-Kuk, Ahn, Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Kyungpook National University, 188-1 Sam Deok 2ga, Chung-gu, Daegu (700-412), Korea  
Tel: 82-53-660-6840, Fax: 82-53-421-4077,  
Email: dkahn@knu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

측두골과 하악골을 이어주는 관절인 측두하악관절(temporomandibular joint, TMJ)에 염증이 생기거나 탈구와 같은 기능장애가 발생하면 유발될 수 있다. 측두하악관절 장애의 주요 증상은 턱관절에서 나는 소리와 하악의 움직임이 제한되어 나타날 뿐 아니라 관절에서 통증이 발생하기도 한다 [6-8]. 그러나 측두하악관절 장애 환자에서 발생하는 악관절 통증의 전도나 조절기전에 관해서는 아직 많이 알려져 있지 않다.

현재까지 통증 치료는 국소마취제인 리도카인이나 마약성 진통제 또는 비스테로이드성(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)계 약물을 주로 사용하고 있지만 작용시간이 짧고 부작용이 발생하기 때문에 제한적으로 사용되고 있다 [9]. 최근 연구에서 리도카인의 유도체인 QX-314는 리도카인에 비하여 진통 작용시간이 오래 유지된다는 것을 보고하였다 [10]. 따라서 QX-314를 투여하여 측두하악관절 장애에서 발생하는 통증을 조절하는데 사용한다면 보다 효과적으로 사용될 수 있으리라 판단되지만 현재까지 QX-314가 측두하악관절 장애로 인해 발생하는 통증을 어떻게 조절할 수 있는지에 대한 연구는 거의 이루어지지 않고 있다.

본 연구에서는 측두하악관절에 염증성 통증이 발생했을 때 QX-314를 투여하여 진통작용이 발생하는지를 확인하고, QX-314의 진통작용이 어떠한 기전을 통해 나타나는지 알아보려고 하였다. 이러한 목적을 위하여 실험동물 흰 쥐의 측두하악관절 내로 포르말린을 투여하여 염증성 통증을 유발하였으며, 저농도 혹은 고농도의 QX-314를 측두하악관절 내로 처치하여 통증에 미치는 영향을 평가하였다. 또한 QX-314가 TRPV1 통로를 통해 작용하는지를 확인하기 위해 TRPV1 통로의 효현제인 capsaicin 혹은 TRPV1 통로의 억제제인 capsazepine을 QX-314와 함께 투여하여, QX-314를 투여하여 나타나는 진통작용에 TRPV1 통로가 어떠한 역할을 하는지를 평가하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

실험동물은 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐(220-280 g)를 사용하였고, 경북대학교 치의학전문대학원 동물실에서 일정한 온도와 12시간 주/야 빛의 순환주기를 갖는 환경에서 실험동물용 사료와 물을 자유롭게 공급하여 사육하였다. 본 연구는 경북대학교 치의학전문대학원 실험동물위원회 승인을 얻었으며, 의식이 있는 동물의 실험에 관한 세계통증연구학회의 윤리적 규정을 준수하였다.

### 측두하악관절 내로 포르말린 주입

실험동물은 스트레스를 최소화하기 위해 실험 전 30분 동안 관찰통에 놓아 적응시켰다. 적응기간이 지난 다음 실험동물을 3% isoflurane으로 마취하여 측두하악관절 내로 Hamilton 주사기를 이용하여 5% 포르말린 용액 50  $\mu$ L를 주입하였으며, 대조군에는 생리식염수를 주입하였다.

### 포르말린에 의해 유도되는 통증 행위반응의 평가

통증 행위반응 평가는 선행 연구방법 [11-18]을 토대로 포르말린을 주입한 직후에 나타나는 안면 부위를 자발적으로 긁는 행위반응(scratching)의 횟수를 5분 단위로 45분간 기록하여 정량화하였다. 일반적으로 포르말린에 의해 발생하는 통증 행위반응은 주입 직후 나타났다가 점차 감소하여 반응이 약해지다가 약 10분 후부터 다시 증가하는 이상성(biphasic) 형태를 보인다 [11-18]. 따라서 5% 포르말린 주입 직후부터 10분까지 나타나는 1차 반응(1st phase)과 10분에서 45분까지 나타나는 2차 반응(2nd phase)으로 구분하여 평가하였다.

### QX-314 투여 농도에 따른 효과

측두하악관절 내로 2.5% 또는 5% QX-314(25  $\mu$ L)를 5% 포르말린(50  $\mu$ L)과 같이 주입하였다. QX-314는 Sigma Aldrich사로부터 구입하여 생리식염수에 용해시켰다. 대조군은 QX-314의 용매인 생리식염수를 주입하여 평가하였다.

### TRPV1이 QX-314 작용에 미치는 효과

TRPV1 통로가 활성화되어 열릴 때 QX-314 진통작용이 증가하는지 알아보기 위하여 TRPV1 효현제인 capsaicin을 투여하여 평가하였다. capsaicin 1  $\mu$ g을 2.5% 또는 5%의 QX-314와 포르말린과 같이 측두하악관절 내로 투여한 다음 포르말린에 의해 유도되는 통증행위에 미치는 영향을 평가하였다. 대조군으로는 capsaicin의 용매를 QX-314와 포르말린과 함께 측두하악관절 내로 투여하였다. 또한 고농도 QX-314(5%)의 진통작용에 TRPV1 통로의 역할을 구명하기 위하여 TRPV1 통로를 차단시키는 물질인 capsazepine을 투여한 다음 진통작용을 평가하였다. capsazepine 0.1  $\mu$ g을 5% QX-314와 함께 측두하악관절 내로 투여한 다음 포르말린에 의해 발생하는 통증행위에 미치는 영향을 평가하였다. capsaicin은 Sigma Aldrich제품을 사용하였고 10% ethanol, 10% Tween 80, 80%의 생리식염수에 용해시켰다. capsazepine은 Tocris사로부터 구입하였으며 10% dimethyl sulfoxide(DMSO)와 90%의 생리식염수에 용해시켰다.

## 염증확인

포르말린이 측두하악관절 내로 정확하게 주입되어 염증 반응을 야기하였는지 Evans' blue 염색시약을 이용하여 확인하였다 [12,16,20,21]. 통증행위반응을 관찰하는 실험이 끝난 후, 실험동물을 ketamine(40 mg/kg)과 xylazine(4 mg/kg) 혼합액으로 마취하고, Evans' blue 염색시약(0.1%, 5 mg/kg)을 우측대퇴정맥으로 주입하였다. 염색시약 주입 10분 뒤, 각 실험동물은 생리식염수로 관류시키고 관절조직을 적출하여 측두하악관절 내의 염색 유무를 확인하였다.

## 통계분석

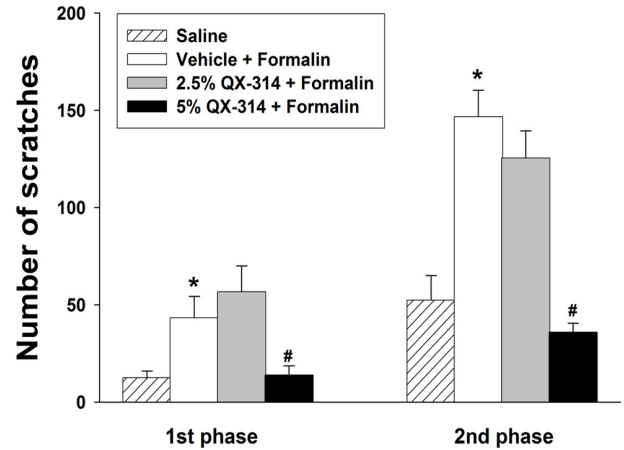
행위 반응 실험 결과의 통계분석은 반응 횟수의 유의성을 검증하기 위해 일원배치분산분석(ONE-WAY ANOVA)과 bonferroni의 사후 분석(post-hoc analysis)을 실시하였다. 통계적인 비교를 위해 통계적 유의성의 표준값은  $P < 0.05$ 로 설정하였다. 모든 결과는 평균  $\pm$  표준 오차(SEM)로 표시하였다.

## 결과

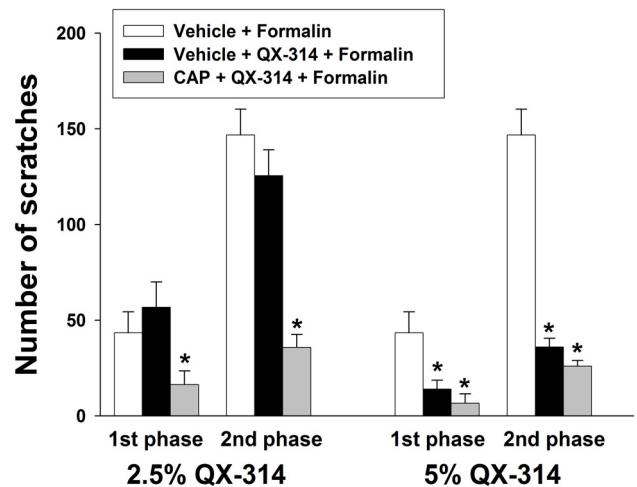
포르말린을 측두하악관절 내로 주입하면 안면을 긁는 통증 행위반응이 45분 동안 지속되었고, 이러한 반응은 주입직후부터 10분 동안 빠르고 즉각적으로 나타나는 1차 반응(1st phase)과 10-45분 동안 장기간에 걸쳐 지속적으로 나타나는 2차 반응(2nd phase)으로 구분되어 나타났다. QX-314를 측두하악관절 내로 투여하여 포르말린에 의해 나타나는 통증행위반응에 미치는 영향을 관찰하였다. 저농도인 2.5%와 고농도인 5% QX-314를 포르말린과 함께 주입하여 관찰한 결과를 그림 1에 나타내었다. 포르말린을 측두하악관절 내로 주입하면 대조군인 생리식염수를 주입했을 때에 비해 유의한 통증행위반응이 발생하였다. 저농도인 2.5% QX-314를 같이 처치하면 포르말린에 의해 유도되는 통증행위반응에 영향을 미치지 못하였지만, 고농도인 5% QX-314를 처치하였을 경우 포르말린에 의해 발생하는 안면을 긁는 통증 행위반응 횟수가 유의하게 감소하였다(Fig. 1,  $P < 0.05$ ).

TRPV1 통로를 활성화시키면 QX-314의 진통작용이 증가하는지를 확인하기 위하여 TRPV1 통로 효현제인 capsaicin을 QX-314와 함께 투여하여 통증에 미치는 영향을 관찰한 결과를 그림 2에 나타내었다. Capsaicin을 저농도인 2.5% QX-314와 함께 투여하면 QX-314를 단독 투여했을 때 나타나지 않았던 통증억제반응이 나타났다(Fig. 2,  $P < 0.05$ ). Capsaicin을 고농도인 5% QX-314와 함께 투여하면 5% QX-314를 단독투여 하였을 때 나타나

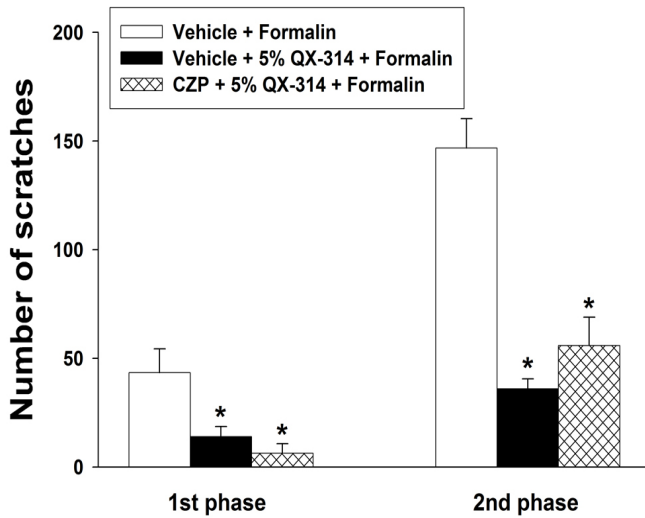
는 진통작용과 비슷하게 나타났으며 capsaicin을 함께 투여 하더라도 5% QX-314의 단독투여로 발생하는 진통작용을 더 증가시키지는 못하였다(Fig. 2).



**Fig. 1.** Effects of intra-articular injection of formalin on formalin-induced nociceptive behavior. Co-injection of low dose of QX-314 (2.5%) with formalin did not attenuate the formalin-induced scratching response. However, high dose of QX-314 (5%) significantly reduced the formalin-induced nociceptive behavior. There were 8 animals in each group. \*  $P < 0.05$ , saline-treated group vs. vehicle+formalin-treated group, #  $P < 0.05$ , vehicle+formalin-treated group vs. QX-314+formalin-treated group.



**Fig. 2.** Effects of TRPV1 receptor agonist (capsaicin, 1 µg) on the formalin-induced noxious behavioral responses in rats with co-administration of QX-314. Co-administration of capsaicin (CAP) with 2.5% QX-314 significantly reduced the number of scratches compared to the vehicle-treated group. However, co-administration of capsaicin with 5% QX-314 did not enhance anti-nociceptive effects in the formalin-induced nociceptive behavior. There were 8 animals in each group. \*  $P < 0.05$ , vehicle+formalin-treated group vs. vehicle+QX-314+formalin or CAP+QX-314+formalin-treated group.



**Fig. 3.** Effects of TRPV1 receptor antagonist (capsazepine, 0.1  $\mu$ g) on anti-nociceptive action of high dose of QX-314. Intra-articular injection of 5% QX-314 attenuates formalin-induced noxious scratching behavior. However, co-administration of capsazepine (CZP) did not block anti-nociceptive action of 5% QX-314. There were 8 animals in each group. \* $P < 0.05$ , vehicle+formalin-treated group vs. vehicle+QX-314+formalin or CZP+QX-314+formalin-treated group.

고농도인 5% QX-314는 저농도 QX-314의 결과와 비교하여 볼 때 단독으로 투여하였을 때에도 유의한 진통작용을 보여주고 있다. 고농도의 QX-314 처치 시 나타나는 진통작용에 TRPV1의 통로가 관여하는지 알아보기 위하여 TRPV1 통로 억제제인 5% QX-314를 함께 처치한 결과를 관찰하여 그림 3에 나타내었다. 고농도인 5% QX-314를 단독처치하면 포르말린에 의해 발생하는 통증행위반응을 유의하게 감소시켰다. TRPV1 통로 억제제인 capsazepine을 5% QX-314와 함께 처치하면 5% QX-314에 의해 나타나는 진통작용을 차단하지 못하였다(Fig. 3).

## 고 찰

본 연구는 포르말린을 측두하악관절 내로 투여하여 발생하는 염증성 통증 반응을 실험모델로 이용하여 QX-314의 진통작용 기전을 연구하였다. 저농도인 2.5% QX-314는 진통작용을 나타내지는 못하였지만 고농도인 5% QX-314는 단독 투여로 유의한 진통작용을 보여 주었다. TRPV1 통로 효현제인 capsaicin은 2.5% QX-314 단독투여 시 나타나지 않았던 진통작용을 보여 주었으나 5% QX-314의 진통작용은 더욱 증가시키지는 못하였다. 또한 TRPV1 통로 억제제인 capsazepine은 5% QX-314에 의해 발생한 진통작용을 차단하지 못하였다. 이러한 실험 결과

는 TRPV1 통로가 QX-314의 진통작용 발생에 매우 중요하다는 것을 보여주고 있으나 고농도의 QX-314는 TRPV1 통로와는 상관없이 진통작용을 야기한다는 것을 알 수 있다. 이러한 실험결과는 QX-314는 농도에 따라 세포막을 통과하는 기전이 다를 수 있음을 보여준다.

### QX-314의 진통작용

QX-314는 리도카인의 친수성의 4가 유도체로서 세포 내에 직접 처치하면 나트륨 통로를 차단시킬 수 있지만, 세포 밖에서 처치하면 세포막을 통과할 수 없다 [22,23]. 따라서 capsaicin에 의해 TRPV1 통로가 열리면 QX-314가 세포내로 유입되어 나트륨 통로를 차단시키고 통각수용기의 흥분을 억제한다 [5,24]. 최근 연구에서는 QX-314와 capsaicin을 함께 실험동물의 발바닥의 피하조직으로 주입하면 기계 자극과 열 자극에 대한 민감도가 감소하였고 [5], QX-314와 capsaicin을 함께 좌골신경의 주위로 주입하면 좌골신경을 만성적으로 압박하여 발생한 신경병증성 통증에서 기계 자극과 열 자극에 대한 민감도가 감소하여 진통작용이 발생하였다 [25]. 또한 안면영역에 피하로 QX-314와 capsaicin을 함께 투여하면 capsaicin을 단독으로 투여한 그룹에 비해 열자극에 대한 민감도가 감소하였다 [24]. 이러한 실험결과들을 볼 때 QX-314가 통증을 감소시킬 수 있다고 보고되었지만 아직까지 악안면 영역에서 발생한 염증성 통증에서의 관련한 연구는 부족하며 특히 측두하악관절에서 발생한 통증에 QX-314의 진통작용과 기전연구는 거의 없는 실정이다.

### QX-314의 측두하악관절에서 발생하는 통증 조절 작용

측두하악관절 장애는 측두하악관절과 저작근의 염증 등으로 기능장애가 발생하는 근골격성 질환으로서 [26] 일반적으로 만성적인 통증을 동반한다 [27]. 측두하악관절 장애로 발생하는 통증을 연구하기 위한 동물 실험 모델로는 측두하악관절 내로 포르말린 [12,16,19]이나 mustard oil [28] 그리고 complete Freund's adjuvant(CFA) [21,29] 등과 같은 화학 물질을 주입하여 통증을 유발시키는 방법이 있다. 측두하악관절 장애를 치료하기 위해 사용되는 약물로는 NSAID, opioid와 같은 마약성 진통제, corticosteroid, 항우울제, 리도카인 등이 있다 [30]. QX-314는 리도카인에 비하여 진통작용시간이 오래 유지될 뿐 아니라 [10], 감각 신경과 운동 신경에는 영향을 주지 않으면서 진통작용을 발생하였다 [5]. 본 연구에서는 측두하악관절 장애로 인해 발생한 염증성 통증을 QX-314가 억제할 수 있다는 결과를 보여주었다. 이러한 실험 결과는 측두하악관절 장애 환자에게 발생하는 통증 치료에 QX-314가 효과적으로 사용될 수 있는 근거를 제공해준다.

### 고농도에서 QX-314의 진통작용 기전

저농도 QX-314를 단독으로 투여하면 포르말린 주입으로 발생하는 염증성 통증행위반응을 감소시킬 수 없었지만, capsaicin으로 TRPV1 통로를 열게 되면 통증이 유의하게 감소되는 것을 본 실험에서 확인할 수 있었고, 이와 같은 결과는 다른 연구자들에 의해 이미 보고되었다 [5,24,31]. 그러나 capsaicin을 처치하지 않은 상황에서 고농도의 QX-314를 단독으로 투여하였을 경우에도 포르말린으로 인해 발생하는 통증행위반응이 유의하게 감소하여 진통작용이 나타나는 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 진통작용은 capsaicin을 같이 투여하여 TRPV1 통로를 열어도 진통작용이 더 증가하지는 못하였다. 또한 TRPV1 통로를 차단하는 capsazepine을 QX-314와 함께 처치했을 때에도 고농도의 QX-314에 의해 나타나는 진통작용을 억제하지 못하였다. 이러한 실험 결과는 저농도의 QX-314는 TRPV1의 통로를 통하여 진통작용을 나타내지만 고농도의 QX-314는 TRPV1 통로를 거치지 않고 다른 기전으로 막을 통과하여 진통작용을 나타낸다는 것을 의미한다. 또한 선행연구에서 고농도의 QX-314를 피하로 단독 처치 하였을 때 본 연구결과와 같이 진통작용이 발생하였는데 [10], 이러한 작용은 친수성 기전을 통해 QX-314가 천천히 세포 내로 이동할 수 있다는 것을 말하지만 정확한 진통작용 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요해 보인다.

QX-314의 진통작용을 나타내기 위하여 사용하는 capsaicin은 TRP 통로를 활성화하기 때문에 capsaicin의 처치가 이미 통증을 유발시키거나 [24,32] 수용기를 탈감작시킬 수 있다 [33]. 따라서 진통작용을 나타내기 위하여 capsaicin을 QX-314와 같이 투여하는 것에 대해서는 임상적인 검증이 필요할 것으로 보인다. 또한 리도카인을 QX-314와 함께 처치하면 지속적으로 국소 마취 상태를 유지할 수 있다고 보고하였지만 [34,35], 리도카인은 감각신경 뿐 아니라 운동 신경까지 차단하기 때문에 진통제로서의 사용은 제한적일 수 있다. 따라서 고농도의 QX-314가 세포막을 통과할 수 있는 기전을 찾는 연구가 더 진행된다면 진통제로서 보다 효과적으로 사용할 수 있을 것으로 판단된다.

### 요약

이상의 실험 결과들을 요약하면, 포르말린을 측두하악관절 내로 주입하여 발생한 염증성 통증 행위반응은 QX-314의 투여로 감소할 수 있었다. 저농도의 QX-314의 진통작용은 TRPV1 통로를 이용하여 세포막 내로 이

동하여 작용이 나타났으며 고농도의 QX-314는 TRPV1 통로와 무관하게 진통작용을 나타내었다. 이와 같은 결과는 측두하악관절 장애로 인해 발생하는 염증성 통증에 QX-314가 효과적인 치료제로 사용할 수 있다는 것을 말해주며, 특히 고농도의 QX-314가 세포막을 이동하는 경로에 대한 연구가 더 진행된다면 임상에서 QX-314가 진통제로서 사용할 수 있는 계기가 될 것으로 판단된다.

### 감사의 글

이 논문은 2013년도 정부(미래창조과학부)의 재원(2012M3A9B6055414)과 2013년도 경북대학교 학술연구비와 특성화사업비 지원에 의하여 연구되었음.

### References

1. Butterworth J, Oxford GS. Local anesthetics: a new hydrophilic pathway for the drug-receptor reaction. *Anesthesiology*. 2009;111:12-14.
2. Butterworth JF 4th, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*. 1990;72:711-734.
3. Frazier DT, Narahashi T, Yamada M. The site of action and active form of local anesthetics. II. Experiments with quaternary compounds. *J Pharmacol Exp Ther*. 1970;171:45-51.
4. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P. The active structure of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther*. 1965;150:152-159.
5. Binshtok AM, Bean BP, Woolf CJ. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature*. 2007;449:607-610.
6. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain--basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil*. 2010;37:391-410.
7. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med*. 2008;359:2693-2705.
8. Wadhwa S, Kapila S. TMJ disorders: future innovations in diagnostics and therapeutics. *J Dent Educ*. 2008;72:930-947.
9. Hersh EV, Balasubramaniam R, Pinto A. Pharmacologic management of temporomandibular disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2008;20:197-210.
10. Lim TK, Macleod BA, Ries CR, Schwarz SK. The quaternary lidocaine derivative, QX-314, produces long-lasting local anesthesia in animal models in vivo. *Anesthesiology*. 2007;107:305-311.
11. Abbott FV, Franklin KB, Westbrook RF. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. *Pain*. 1995;60:91-102.

12. Ahn DK, Chae JM, Choi HS, Kyung HM, Kwon OW, Park HS, Youn DH, Bae YC. Central cyclooxygenase inhibitors reduced IL-1beta-induced hyperalgesia in temporomandibular joint of freely moving rats. *Pain*. 2005;117:204-213.
13. Choi HS, Ju JS, Lee HJ, Jung CY, Kim BC, Park JS, Ahn DK. Effects of TNF-alpha injected intracisternally on the nociceptive jaw-opening reflex and orofacial formalin test in freely moving rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:613-618.
14. Choi HS, Ju JS, Lee HJ, Kim BC, Park JS, Ahn DK. Effects of intracisternal injection of interleukin-6 on nociceptive jaw opening reflex and orofacial formalin test in freely moving rats. *Brain Res Bull*. 2003;59:365-370.
15. Park MK, Song HC, Yang KY, Ju JS, Ahn DK. Participation of peripheral P2X receptors in orofacial inflammatory nociception in rats. *Int J Oral Biol*. 2011;36:143-148.
16. Raboisson P, Dallel R. The orofacial formalin test. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28:219-226.
17. Won KA, Kang YM, Lee MK, Park MK, Ju JS, Bae YC, Ahn DK. Participation of microglial p38 MAPK in formalin-induced temporomandibular joint nociception in rats. *J Orofac Pain*. 2012;26:132-141.
18. Won KA, Park SH, Kim BK, Baek KS, Yoon DH, Ahn DK. Intracisternal administration of voltage dependent calcium channel blockers attenuates orofacial inflammatory nociceptive behavior in rats. *Int J Oral Biol*. 2011;36:43-50.
19. Raboisson P, Dallel R, Clavelou P, Sessle BJ, Woda A. Effects of subcutaneous formalin on the activity of trigeminal brain stem nociceptive neurones in the rat. *J Neurophysiol*. 1995;73:496-505.
20. Ahn DK, Choi HS, Yeo SP, Woo YW, Lee MK, Yang GY, Jeon HJ, Park JS, Mokha SS. Blockade of central cyclooxygenase (COX) pathways enhances the cannabinoid-induced antinociceptive effects on inflammatory temporomandibular joint (TMJ) nociception. *Pain*. 2007;132:23-32.
21. Won KA, Lim NH, Lee MK, Park MK, Yang GY, Park YY, Ahn DK, Bae YC. A blockade of the central MAPK pathway attenuates referred pain in rats with complete Freund's adjuvant-induced inflammation of the temporomandibular joint. *Int J Oral Biol*. 2010;35:83-89.
22. Omana-Zapata I, Khabbaz MA, Hunter JC, Bley KR. QX-314 inhibits ectopic nerve activity associated neuropathic pain. *Brain Res*. 1997;771:228-237.
23. Ries CR, Pillai R, Chung CC, Wang JT, MacLeod BA, Schwarz SK. QX-314 produces long-lasting local anesthesia modulated by transient receptor potential vanilloid receptors in mice. *Anesthesiology* 2009;111:122-126.
24. Kim HY, Kim K, Li HY, Chung G, Park CK, Kim JS, Jung SJ, Lee MK, Ahn DK, Hwang SJ, Kang Y, Binshtok AM, Bean BP, Woolf CJ, Oh SB. Selectively targeting pain in the trigeminal system. *Pain*. 2010;150:29-40.
25. Shen J, Fox LE, Cheng J. Differential effects of peripheral versus central coadministration of QX-314 and capsaicin on neuropathic pain in rats. *Anesthesiology*. 2012;117:465-480.
26. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain*. 2003;106:253-261.
27. Gameiro GH, da Silva Andrade A, Nouer DF, Ferraz de Arruda Veiga MC. How may stressful experiences contribute to the development of temporomandibular disorders? *Clin Oral Investig*. 2006;10:261-268.
28. Hartwig AC, Mathias SI, Law AS, Gebhart GF. Characterization and opioid modulation of inflammatory temporomandibular joint pain in the rat. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1302-1309.
29. Garrett FG, Hawkins JL, Overmyer AE, Hayden JB, Durham PL. Validation of novel rat-holding device for studying heat-and mechanical-evoked trigeminal nociceptive behavioral responses. *J Orofac Pain*. 2012;26:337-344.
30. Dionne RA. Pharmacologic treatments for temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83:134-142.
31. Gerner P, Binshtok AM, Wang CF, Hevelone ND, Bean BP, Woolf CJ, Wang GK. Capsaicin combined with local anesthetics preferentially prolongs sensory/nociceptive block in rat sciatic nerve. *Anesthesiology*. 2008;109:872-878.
32. Pelissier T, Pajot J, Dallel R. The orofacial capsaicin test in rats: effects of different capsaicin concentrations and morphine. *Pain*. 2002;96:81-87.
33. Novakova-Tousova K, Qyklicky L, Susankova K, Benedikt J, Samad A, Teisinger J, Vlachova V. Functional changes in the vanilloid receptor subtype 1 channel during and after acute desensitization. *Neuroscience*. 2007;149:144-154.
34. Binshtok AM, Gerner P, Oh SB, Puopolo M, Suzuki S, Roberson DP, Herbert T, Wang CF, Kim D, Chung G, Mitani AA, Wang GK, Bean BP, Woolf CJ. Coapplication of lidocaine and the permanently charged sodium channel blocker QX-314 produces a long-lasting nociceptive blockade in rodents. *Anesthesiology*. 2009;111:127-137.
35. Roberson DP, Binshtok AM, Blasl F, Bean BP, Woolf CJ. Targeting of sodium channel blockers into nociceptors to produce long-duration analgesia: a systematic study and review. *Br J Pharmacol*. 2011;164:48-58.