

## 정맥마취제가 유전자 재조합 세로토닌 제3형 수용체에 미치는 작용

\*연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실, †의과대학 마취통증의학교실, ‡연세대학교 마취통증연구소

강정완\* · 배선준<sup>†</sup> · 구본녀<sup>†</sup> · 박세용<sup>†</sup> · 민경태<sup>†</sup>

### Abstract

#### The Effects of Intravenous Anesthetics on the Recombinant Serotonin Type 3 Receptor

Jeong Wan Kang, M.D.\*, Sun Jun Bai, M.D.<sup>†</sup>, Bon Nyeo Koo, M.D.<sup>†</sup>,  
Se Yong Park, M.D.<sup>†</sup>, and Kyeong Tae Min, M.D.<sup>†</sup>

\*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, †Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, ‡Yonsei Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University, Seoul, Korea

**Background:** PONV (postoperative nausea and vomiting) can be induced by the activation of the serotonin type 3 (5-HT3) receptors, and their antagonists are effectively used for the prevention and/or reduction of PONV. Anesthetics also significantly affect the incidence of PONV. Intravenous anesthetic itself seems to have little effect on PONV. In addition, propofol might have an antiemetic effect. The authors explored the effect of intravenous anesthetics, thiopental, propofol, and ketamine, on the 5-HT3 receptors.

**Methods:** Recombinant 5-HT3 receptors obtained from murine brain tissue were in vitro transcribed in *Xenopus* oocytes. Two electrode voltage clamp technique was applied with command voltage clamped at -50 mV. A fixed dose (1.0 μM) of serotonin relevant to EC<sub>50</sub> was perfused into a recording chamber with or without intravenous anesthetics (thiopental sodium, propofol, and ketamine; 1, 10, 100 and 1,000 μM) for 5-20 second until the peak current was induced.

**Results:** Serotonin dose response curve revealed that EC<sub>50</sub> of serotonin was 1.10 ± 0.03 μM and Hill coefficient was 3.06 ± 0.21. All of anesthetics tested with dose of 1-100 μM did not affect the current induced by serotonin, but at high concentration (1,000 μM), ketamine, thiopental sodium, and ketamine inhibited serotonin induced current by 83.7%, 43.8%, and 19.0%, respectively.

**Conclusions:** Intravenous anesthetics such as thiopental sodium, propofol, and ketamine at clinical concentration did not affect the in vitro transcribed 5-HT3 receptors. Antiemetic effect of propofol, if any, does not mediate the 5-HT3 receptors.

**Key Words:** Intravenous anesthetics; serotonin type 3 receptor, voltage clamp.

책임저자 : 민경태, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 마취통증의학교실  
우편번호: 120-752  
Tel: 02-361-5847, Fax: 02-312-7485  
E-mail: ktmin501@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 2000년도 연세대학교 학술비 지원으로 이루어졌으며, 2004년도 대한마취과학술대회에서 발표되었음.

### 서 론

세로토닌 3형(serotonin type 3; 5-hydroxytryptamine type 3, 5-HT3) 수용체는 nicotinic acetylcholine (nACh), gamma-aminobutyric acid A (GABA), glycine 등의 수용체들과 같이 cysteine loop ligand-gated ion channel

(LGIC) superfamily에 속하며, 중추 및 말초 신경계에 널리 분포하고 있다.<sup>1)</sup> 이 수용체는 구역, 구토작용 뿐 아니라 통증의 발생과 불안, 진정 등의 생리적 반응에 관여하는 것으로 알려져 있다. 수술 후 구역, 구토 증상(postoperative nausea and vomiting, PONV)은 전신마취하에서 수술을 받은 환자들의 10-40%, 또는 많게는 75%의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있으며, PONV 뿐 아니라 항암 화학요법 및 방사선 치료 시 발생하는 구역 및 구토 증상의 치료와 예방에 5-HT<sub>3</sub>형 수용체 억제제(inhibitor)들이 매우 효과적으로 사용되고 있다.<sup>2,3)</sup> 마취제의 선택은 PONV의 발생에 밀접한 인자들 중의 하나로 알려져 있으며, 특히 흡입마취제의 사용은 정맥마취제에 비해 PONV의 빈도를 높이는 것으로 보고되어 있으며,<sup>4,5)</sup> 이러한 임상결과는 유전자 재조합 5-HT<sub>3</sub> 수용체를 이용한 실험연구에서도 halothane, isoflurane이 5-HT<sub>3</sub> 수용체의 작용을 항진시키는 것으로 보아 입증된다. 이에 반해 propofol은 임상적으로 항 구토 작용이 있다는 보고가 있으나 아직 논란의 여지는 남아있다. 왜냐하면 임상마취 농도보다 낮은 농도에서 구토 예방 작용이 있으며 항 구토작용은 수술 직후에는 효과가 있으나 지연되어 발생하는 구토증에 대한 효과는 없는 것 같다.<sup>6)</sup> 한편 GABA<sub>A</sub> 수용체에 대한 항진작용을 통하여 마취효과를 나타내는 것으로 알려진 thiopental sodium이나, NMDA수용체의 억제작용을 가진 ketamine 또한 흡입마취제 보다는 PONV의 발생률이 낮지만 과연 정맥마취제의 사용이 PONV의 발생에 어떤 기전으로 나타나는지 확실하지 않다. 5-HT<sub>3</sub>수용체에 대하여 미치는 작용에 대한 연구는 각각 다른 실험조건에서 이루어진 적이 있지만 동일 조건 하에서 이루어지지 않아 서로 비교가 되지 않았다. Propofol의 경우 임상적으로 저 용량에서 항 구토 작용 유무에 대한 논란은 본 연구를 통한 유전자 재조합 5-HT<sub>3</sub> 수용체의 실험을 통하여 보다 정확하게 규명될 필요가 있었다. 따라서 본 연구에서는 생체 외 실험에서 유전자 재조합 세로토닌 3형 수용체를 *Xenopus oocyte*에서 발현시켜 propofol, thiopental, ketamine 등 정맥마취제들이 5-HT<sub>3</sub> 수용체에 미치는 작용을 관찰하여, 수술 후 발생하는 구역, 구토를 고려할 때 정맥마취제의 선택에 도움을 줄 수 있는 기초정보를 제공할 목적으로 연구에 임하였다.

## 대상 및 방법

### 5-HT<sub>3</sub> 수용체 유전자 재조합 cDNA의 준비 및 cRNA의 합성

통상적인 oocyte 발현 vector (pBS II/KS + plasmid) 내에 subcloning 되어있는 쥐의 5-HT<sub>3</sub> 수용체의 cDNA를 수용체의 안정된 발현을 위해 *Xenopus globulin*의 5' 및 3' untranslated 유전자를 삽입시켜 변형시켜 단백질 발현의 효능을 높였다.<sup>7,8)</sup> 이 유전자를 *E-coli* (XL1-blue competent cell) 내로 transformation 시키고 LB/Ampicilline agar plate에 도포하여 37°C에서 밤새 배양하였다. 배양된 균주 몇 개를 채취하여 Ampicilline이 첨가된 약 50 cc의 LB 배양액에서 다시 배양시키고 Qiaex miniprep kit (Qiagen, USA)을 사용하여 plasmid DNA를 분리하여 얻었다. Plasmid vector와 5-HT<sub>3</sub> 수용체 유전자의 핵산 절단효소지도를 이용하여 적절한 핵산 절단효소들을 선택 처리하여 agarose gel 전기영동을 시행 후 restriction map과 핵산염기배열을 통해 올바른 DNA를 확인, 선택하였다. 선택된 plasmid DNA로부터 Qiaex maxiprep kit (Qiagen, USA)을 이용하여 제조 회사가 명기한 protocol에 따라 시행하여 많은 양의 cDNA를 얻고, cDNA로부터 cRNA의 합성은 전 과정동안 RNase의 오염을 피하도록 하여 원형의 plasmid DNA를 Sal I (BM, USA) 절단효소로 3' *Xenopus globin*의 하위부위를 잘라 선형으로 만든 후 proteinase K와 SDS를 처리하여 RNase가 없는 template를 준비하고 T3 m-Messsage mMachine kit (Ambion, USA)을 이용하여 제조 회사의 설명서에 따라 cRNA를 합성하였다. LiCl 침전법을 통해 얻은 정제된 cRNA는 optiodensity (AD-260)을 측정하여 1 µg/ml의 농도로 만든 후 -70°C에 보관하여 필요 시 사용하였다.

### *Xenopus oocyte*의 분리 및 microinjection

Oocyte를 갖고 있는 성숙한 암컷의 *Xenopus laevis* (Hamamatsu biological research service, Japan)를 0.15%의 Tricaine 용액에 약 30분간 두어 마취시킨 후 외과적 방법으로 oocyte를 꺼내고 Ca<sup>+2</sup> free ND96 용액(구성: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 5 mM, pyruvate 2.5 mM)에 두고 collagenase IA로 약 1시간 동안 조심스레 처리시켜 follicular

layer를 제거하였다. 그 후 Modified Barth saline solution (MBS용액, 구성: NaCl 88 mM, KCl 1 mM, CaCl<sub>2</sub> 0.41 mM, Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 0.33 mM, NaHCO<sub>3</sub> 2.4 mM, HEPES 5 mM, pH 7.4, aminophylline 0.5, penicillin 10 U/ml, streptomycin 10 μM/ml)으로 충분히 씻은 후 현미경 하에서 stage V-VI의 성숙한 oocyte를 골라 사용하였다. 당일 또는 다음날 Narishige puller (P-83, Japan)를 사용하여 glass microelectrode의 끝을 적당한 크기로 만들어 현미경 하에서 microinjector (Nanojector, Drummond Scientific Co. Bromall, PA, 미국)를 통하여 oocyte당 50 nl의 cRNA를 주입하고 이때 oocyte가 약간 부풀어오르는 것으로 확인하였다. 5-HT<sub>3</sub>수용체의 발현을 위해 MBS 용액 속에서 48-72시간 동안 18°C 하에서 배양시켜 수용체를 발현시킨 후 전기생리실험을 하였으며, oocyte의 배양용액은 매일 교환하였다.

**전기생리실험**

5-HT<sub>3</sub> 수용체가 발현된 oocyte를 약 100 μl의 recording chamber에 두고 1.8 mM Ba frog Ringers' solution (구성성분: NaCl 115 mM, KCl 2 mM, NaHPO<sub>4</sub>, 1.3 mM, BaCl<sub>2</sub> 1.8 mM; pH 7.4)를 분당 5 ml의 속도로 관류하였다. 세로토닌 0.1-100 μM을 최대전류가 나타날 때까지 5-20초간 관류하여 나타나는 반응을 통하여 least square fitting을 이용하여 세로토닌의 용량-반응 곡선을 구하였다. 정맥마취제가 세로토닌의 작용에 미치는 작용을 관찰하기 위하여 1 μM의 세로토닌과 propofol (Tocris, UK), thiopental sodium (중외제약, 한국) 및 ketamine (유한양행, 한국)을 각각 1, 10, 100, 1,000 μM을 함께 관류하였다. 또한 thiopental sodium 10 및 100 μM 또는 ketamine 100 μM의 존재 하에서 세로토닌의 용량-반응 곡선을 구하였다. 또한 전류-전압의 관계(I-V relationship)에 미치는 작용을 규명하기 위하여 serotonin 0.3 μM에 의한 유도전류가 최대반응을 보이는 상태(plateau)하에서 정맥마취제들을 각각 100 μM을 함께 관류하여 100 ms동안 -100 mV에서 +40 mV까지 막전압을 변화시켜 전류의 크기에 미치는 영향을 관찰하였다. 막전압의 고정(clamping)은 -50 mV로 하였으며, 5-HT<sub>3</sub> 수용체를 통한 전류의 크기에 대한 비교는 세로토닌 1 또는 100 μM에 대한 전류의 크기를 대조치로 하여 상대적인 크기(normalized

response)로 비교를 하였다. 이전에 관류된 약물의 반응에 대한 감각반응(desensitization)의 영향을 배제하기 위하여 약물의 투여는 5-20분의 간격으로 조절하였다. Serotonin에 의한 농도-반응과 각종 마취제에 의한 억제정도는 Sigmaplot v7.0 software (SPSS Co., USA)를 이용하여 다음과 같은 Hill equation 공식으로 구하였다.

$$I/I_{max} = [C]^n / ([C]^n + EC_{50}^n)$$

I: 반응전류, I<sub>max</sub>: 최대반응전류, C: serotonin 농도, EC<sub>50</sub>: 최대반응전류의 50% 전류를 나타내는 serotonin concentration, n: hill coefficient.

모든 실험은 Ooclamp725C (Warner instrument, USA)와 pClamp v5.05 (Axon instrument, USA) software를 이용하여 Digidata 1,200 (Axon Instrument, USA) 아날로그-디지털 전환기를 이용하였다. 실험에 사용된 모든 시약은 특별히 명시되지 않은 한 Sigma 사(St. Louis, MO, USA)로부터 구입하였다. 각 약물들간의 전류의 크기에 대한 비교는 One-way ANOVA와 S-N-K 다중비교를 하였으며, 동일 약물의 농도에 따른 전류의 크기 변화는 repeated measured ANOVA를 이용하였다. P 값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 의미가 있는 것으로 간주하였다.

**결 과**

쥐의 뇌세포에서 얻은 유전자 재조합 5-HT<sub>3</sub> 수용체를 발현시킨 Xenopus oocyte에서 세로토닌 단독에 의한 용량-반응 곡선을 통하여 구한 EC<sub>50</sub>는 1.10 ± 0.03 μM이었고 Hill coefficient는 3.06 ± 0.21 (n = 6)로 나타났으며 20 μM 이상의 농도에서 최대 전류가 나타났다. 한편 thiopental sodium 100 μM (n = 4)을 세로토닌 1.0 μM과 함께 관류시킨 결과 EC<sub>50</sub>와 Hill coefficient는 별 변화가 없었다(1.15 ± 0.12 μM, 2.40 ± 0.14, Max 99%). Ketamine 100 μM (n = 6)은 EC50과 Hill coefficient가 각각 1.74 ± 0.36 μM과 2.48 ± 0.16, Max 98.0%)로 변화했으나 통계적인 차이는 없었다(P < 0.05). Propofol은 0.68 ± 0.06 μM과 3.32 ± 0.14로 세로토닌 단독투여와는 차이가 나지 않았지만 ketamine, thiopental sodium과는 통계적인 차이를 보였다(P=0.03)(Fig. 1).

Thiopental, ketamine 및 propofol 각각 1-1,000 μM의 농도를 세로토닌 1 μM 농도와 함께 관류시켜 나

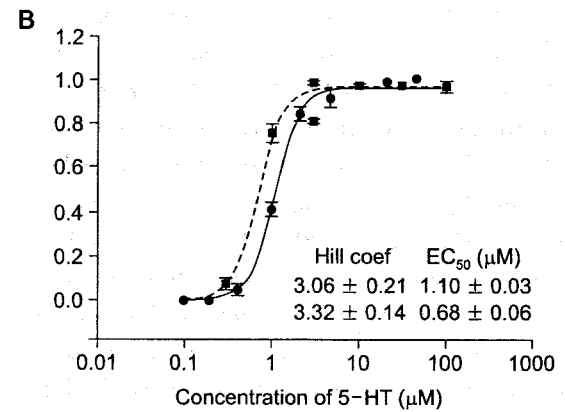
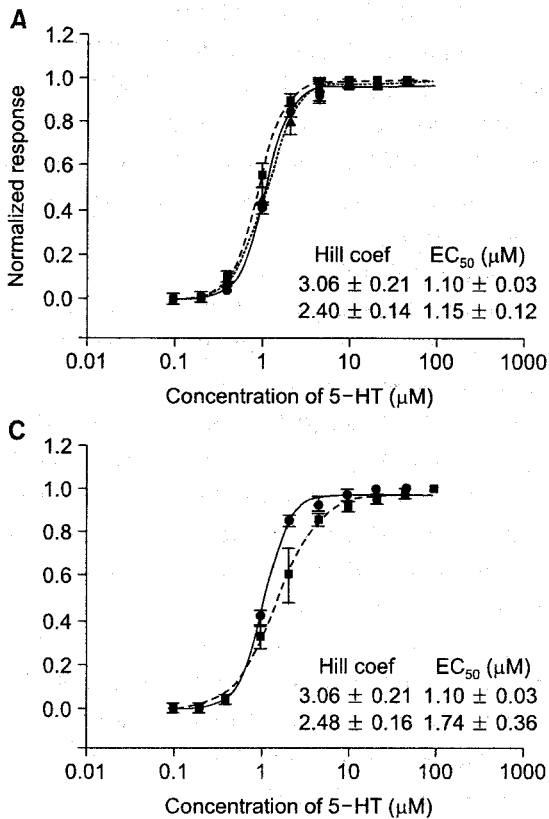


Fig. 1. Effects of intravenous anesthetics, thiopental sodium, propofol and ketamine on the serotonin dose responses in 5-HT3 receptors. (A) Co-application of thiopental sodium of 10 or 100 μM with serotonin, 1 μM (n = 6, each). (B) Co-application of propofol 100 μM with serotonin, 1 μM (n = 4). (C) Co-application of ketamine 100 μM with serotonin, 1 μM (n = 6). Solid line or dot line in each panel represent the serotonin dose response in the absence or presence of intravenous anesthetic, respectively. Bars represent SEM.

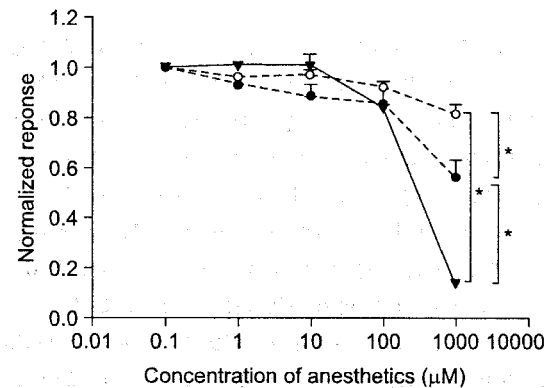


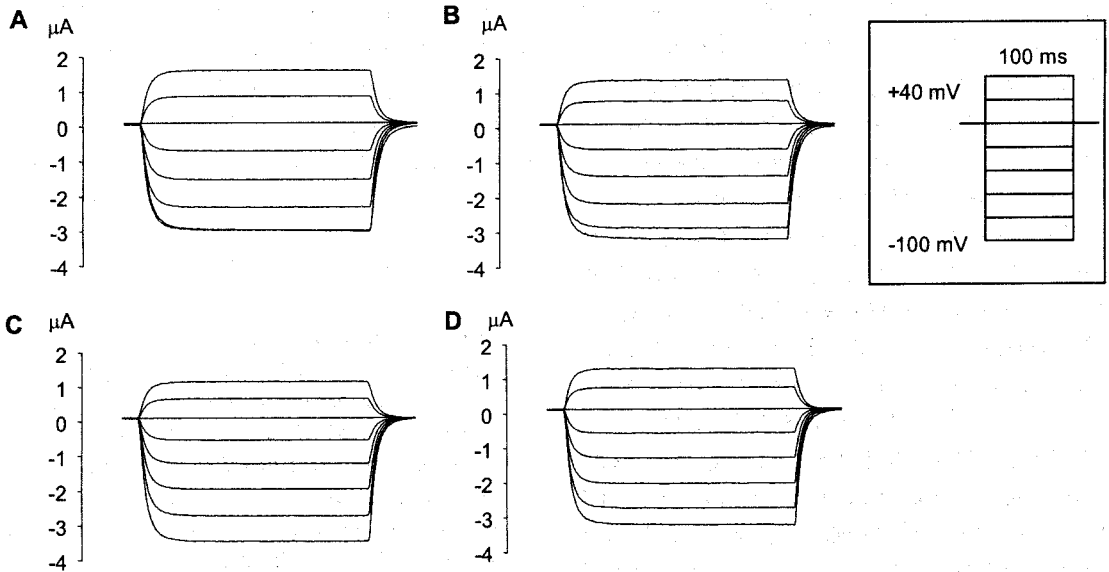
Fig. 2. The effects of various concentrations (0.1, 1, 10, 100, 1000 μM) of intravenous anesthetics, thiopental sodium (open circle), propofol (closed circle), and ketamine (closed triangle), on the 1 μM of 5-HT induced currents in in-vitro transcribed 5-HT3 receptors. Data are obtained from 4-8 oocytes and bars represent SEM. \*: statistically significant with a value of P < 0.05.

타나는 전류의 크기를 세로토닌 1 μM만 관류시킨 전류의 크기와 비교한 결과 세가지 정맥마취제는 모두 1-100 μM 범위에서는 통계적인 의의가 없는 정도의 전류의 감소가 나타났으며, 다만 1,000 μM 농도에서는 propofol (81.0 ± 4.0%), thiopental (56.2 ± 6.7%), ketamine (14.3 ± 1.6%)의 순으로 나타나 ketamine의 억제작용이 가장 강력하였다(n = 4-8)(Fig. 2).

전류-막전압의 상관관계를 통한 실험에서 thiopental, ketamine 및 propofol 각각 100 μM은 5-HT3 수용체의 역전압을 변화시키지 않았으며(Fig. 3), -80 mV 부터 +60 mV에 걸쳐 막전압에 비의존적으로 경미한 정도의 억제를 보였으며 억제 정도는 막전압에 따라 변화가 나타나지 않았다(Fig. 3).

### 고찰

본 연구에서는 쥐의 뇌조직으로부터 얻은 5-HT3 수용체 유전자를 발현한 후 propofol, thiopental sodi-



**Fig. 3.** Effects of intravenous anesthetics on current-voltage relationship of the 5-HT<sub>3</sub> receptors. Current traces at voltage from -100 to +40 mV by 20 mV voltage step during 100 ms while the plateau current (indicated in an inset) was reached by the application of 0.3  $\mu$ M 5-HT alone (A), co-application of 5-HT and thiopental sodium, 100  $\mu$ M (B), ketamine, 100  $\mu$ M (C), and propofol, 100  $\mu$ M (D). Current traces are obtained from a single oocyte.

um 및 ketamine의 작용을 관찰하였으나 세가지 마취제들은 1  $\mu$ M의 고농도에서 뚜렷한 억제 효과를 보였으나, 마취의 임상농도의 범위에서 의미 있는 억제 작용을 관찰하지 못하였다. 연구결과에는 나타나지 않았지만, 본 실험에 사용된 쥐의 뇌세포로부터 얻은 유전자 재조합 5-HT<sub>3</sub> 수용체는 5-HT<sub>1</sub> 및 5-HT<sub>2</sub> 수용체의 선택적인 길항제에는 억제되지 않고, 5-HT<sub>3</sub> 수용체의 선택적 길항제인 ondansetron과 MDL72222에는 억제되어 이 수용체가 5-HT<sub>3</sub> 수용체임을 확인된 바 있다.<sup>7)</sup> 한편 본 실험에 이용된 *Xenopus laevis* oocyte는 내재적 수용체(native endogenous receptor)가 거의 없고 외부 단백질의 발현이 용이하므로<sup>9)</sup> 신경접합부에서의 신경전달에 대한 전기생리학적 연구에 좋은 모델로 추천되고 있다.<sup>10)</sup>

PONV는 약 10-40% 정도의 빈도로 발생하는데 젊은 여자, 복부수술, 흡입마취제의 사용, 근육이완제, 수술 및 마취시간 등에 따라 차이가 나는 것으로 알려져 있으며,<sup>5)</sup> 근래에 이르러 흡입마취제를 사용한 경우, 흡입마취제와 정맥마취제를 모두 사용하는 균형마취, 정맥마취제만을 사용하는 전정맥마취

(TIVA)를 비교할 때 전정맥 마취 후에 PONV의 빈도가 가장 낮은 것으로 알려져 정맥마취제, 특히 propofol의 5-HT<sub>3</sub> 수용체에 미치는 작용에 대한 연구가 많이 이루어졌다. Propofol은 진정작용을 일으키지 않는 낮은 혈중농도 (343 ng/ml 정도)에서 항구토작용을 보이며<sup>11)</sup> 술 후 6시간 이내에 특히 효과적이지만 그 이후의 효과에 대하여는 확실하지 않다.<sup>6)</sup> 특히 아산화질소 자체는 구토를 유발하는 것으로 알려져 있지만 근래의 메타분석에 의하면 propofol을 사용할 때 아산화질소의 사용여부는 PONV의 발생에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.<sup>12)</sup> 그러나 사람의 유전자 재조합 5-HT<sub>3</sub> 수용체에 대한 실험에서 77%의 아산화질소 뿐 아니라 sevoflurane 1%는 임상결과와는 달리 이 수용체를 약 23% 정도 억제시킨다고 하였다.<sup>13)</sup> 이에 반해 N1E-115 neuroblastoma cells로부터 얻은 5-HT<sub>3</sub> 수용체에서 tropisetron의 수용체 결합에 대하여 etomidate (83  $\pm$  4  $\mu$ M), ketamine (97  $\pm$  4  $\mu$ M), thiopentone (177  $\pm$  9  $\mu$ M), propofol (819  $\pm$  171  $\mu$ M)의 순으로 강한 억제작용을 보였으나, thiopental 이외의 약물들은 임상농도를 벗

어나므로 propofol의 항구토 작용은 5-HT<sub>3</sub> 수용체의 결합과는 관계가 없다고 하였다.<sup>14)</sup> 토끼의 결절성 신경절 세포(nodose ganglion neuron)에서 임상농도의 ketamine은 5-HT<sub>3</sub> 수용체를 항진시키지만, 기니픽의 결절성 신경절 세포(nodose ganglion neuron)나 유전자 재조합 5-HT<sub>3</sub> 수용체에 대하여 아무런 작용이 나타나지 않아 종(species)간에 차이가 나타나는 것으로 나타났다.<sup>15,16)</sup> 그러나 이들의 연구에서 임상농도를 초과한 고농도에서는 5-HT<sub>3</sub> 수용체를 억제시키는 작용이 나타났다. 본 연구에서 thiopental, propofol, ketamine 모두 1-100  $\mu$ M의 농도에서 5-HT<sub>3</sub> 수용체에 대한 억제작용을 관찰할 수 없었는데, 이들의 혈장내 단백질 결합이 각각 82%, 26%, 및 98%이고,<sup>17)</sup> 혈장내 자유농도(free concentration)가 14, 15 및 1.7  $\mu$ M<sup>18-20)</sup>임을 감안하면 PONV의 유발인자로서 정맥마취제가 특별히 5-HT<sub>3</sub> 수용체를 통하여 작용하지는 않은 것 같으며, propofol의 항 구토 작용은 이 수용체를 통하지 않을 수 있음을 실험적 연구를 통하여 시사하여 준다. 직접적인 5-HT<sub>3</sub> 수용체의 활성을 통한 구토작용 이외에도, 5-HT<sub>3</sub> 수용체는 뇌간의 연수에 존재하는 신경세포 뿐 아니라 위장관의 구심성 미주신경 말단에 존재하는 5-HT<sub>3</sub> 수용체가 자극되면 위장관-뇌간의 상호 작용을 통하여 area postrema의 세로토닌의 유리가 증가되어 구토가 발생하게 되므로 propofol은 위장관-뇌간의 상호 연결 작용을 통하여 항 구토 작용이 나타날 수도 있을 것이다.<sup>21,22)</sup> 또한 propofol은 area postrema와 CSF에서 GABA 수용체의 항진에 의하여 serotonin의 농도를 감소시킨다는 연구보고는 propofol의 또 다른 항 구토 작용을 제시한다.<sup>23)</sup> 수술 후 뿐 아니라 항암제 투여 후 발생하는 구토와 구역증세는 세로토닌 수용체 이외에도 도파민수용체(D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>),<sup>24,25)</sup> cannabinoid 수용체<sup>26)</sup> 또는 NK-1 수용체가<sup>27,28)</sup> 연관되어 작용하는 것이 최근에 알려져 있으며, 이러한 수용체의 억제제가 임상에서 항 구토 목적으로 시도되고 있다.

한편 본 연구자들은 halothane, enflurane, desflurane 등의 흡입마취제들이 1-2 MAC의 농도에서 용량에 비례하여 5-HT<sub>3</sub> 수용체를 항진시키는 작용을 관찰하였으며(unpublished data), 이들 흡입마취제와는 달리 본 연구에 사용되었던 정맥마취제들은 임상 마취 농도에서 5-HT<sub>3</sub> 수용체에 대한 항진 작용이나 억제 작용이 나타나지 않았다. 이런 결과는 비록 in vivo

실험결과와는 아니지만 PONV의 발생의 기전의 하나로 생각되는 5-HT<sub>3</sub> 수용체에 대하여 thiopental sodium, ketamine, propofol 등의 정맥마취제는 영향이 적었으며, 특히 propofol의 항 구토작용은 논란이 있으며 적어도 5-HT<sub>3</sub> 수용체를 통하지 않음을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

- Miyake A, Mochizuki S, Takemoto Y, Akuzawa S: Molecular cloning of human 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor: heterogeneity in distribution and function among species. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 407-16.
- Polati E, Verlati G, Finco G, Mosaner W, Grosso S, Gottin L, et al: Ondansetron versus metoclopramide in the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1997; 85: 395-9.
- Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, Wetchler B, Melson T, Khalil S, et al: A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesth Analg* 1998; 86: 731-8.
- Kenny GN: Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49 Suppl: 6-10.
- Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
- Honkavaara P, Saarnivaara L: Comparison of subhypnotic doses of thiopentone vs propofol on the incidence of postoperative nausea and vomiting following middle ear surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 211-5.
- Min KT, Wu CL, Yang J: Nondepolarizing neuromuscular blockers inhibit the serotonin-type 3A receptor expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesth Analg* 2000; 90: 476-81.
- Koo BN, Kang JW, Bai SJ, Kim MK, Ko SR, Min KT: The effect of Korean ginseng saponins on the recombinant serotonin type 3 receptor expressed in *xenopus* oocytes. *Journal of Ginseng Research* 2001; 25: 74-81.
- Snutch TP: The use of *Xenopus* oocytes to probe synaptic communication. *Trends Neurosci* 1988; 11: 250-6.
- Dascal N: The use of *Xenopus* oocytes for the study of ion channels. *CRC Crit Rev Biochem* 1987; 22: 317-87.
- Gan TJ, Glass PS, Howell ST, Canada AT, Grant AP,

- Ginsberg B: Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology* 1997; 87: 779-84.
12. Tramer M, Moore A, McQuay H: Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total i.v. anaesthesia with propofol. *British Journal Of Anaesthesia* 1997; 78: 256-9.
  13. Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T: The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptors expressed in xenopus oocytes. *Anesthesiology* 2002; 96: 699-704.
  14. Appadu BL, Lambert DG: Interaction of i.v. anaesthetic agents with 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Br J Anaesth* 1996; 76: 271-3.
  15. Peters JA, Malone HM, Lambert JJ: Ketamine potentiates 5-HT<sub>3</sub> receptor-mediated currents in rabbit nodose ganglion neurones. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1623-5.
  16. Malone HM, Peters JA, Lambert JJ: Physiological and pharmacological properties of 5-HT<sub>3</sub> receptors--a patch clamp-study. *Neuropeptides* 1991; 19 Suppl: 25-30.
  17. Urban BW, Duch DS, Frenkel C, Rehberg B, Wartenberg HC: Do general anesthetics act on specific receptors? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30: 375-82.
  18. Hung OR, Varvel JR, Shafer SL, Stanski DR: Thiopental pharmacodynamics. II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77: 237-44.
  19. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, et al: The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81: 820-8; discussion 26A.
  20. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ: Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52: 231-9.
  21. Jost U, Dorsing C, Jahr C, Hirschauer M: Propofol and postoperative nausea and/or vomiting. *Anaesthesist* 1997; 46: 776-82.
  22. Hammas B, Hvarfner A, Thorn SE, Wattwil M: Effects of propofol on ipecacuanha-induced nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 447-51.
  23. Cechetti DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW: The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg* 2001; 92: 934-42.
  24. Darmani NA, Zhao W, Ahmad B: The role of D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> dopamine receptors in the mediation of emesis in *Cryptotis parva* (the least shrew). *J Neural Transm* 1999; 106: 1045-61.
  25. Yoshikawa T, Yoshida N, Oka M: The broad-spectrum anti-emetic activity of AS-8112, a novel dopamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors antagonist. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 253-60.
  26. Darmani NA, Janoyan JJ, Kumar N, Crim JL: Behaviorally active doses of the CB<sub>1</sub> receptor antagonist SR 141716A increase brain serotonin and dopamine levels and turnover. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75: 777-87.
  27. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al: Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97: 3090-8.
  28. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Guoguang-Ma J, Elmer M, et al: The oral NK (1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur J Cancer* 2004; 40: 403-10.