적출한 고양이 위(胃)의 전기활동에 미치는 prostaglandin E_2 및 indomethacin의 영향*

가톨릭대학 의학부 생리학교실

김 명 석 · 이 윤 렬

=Abstract=

Effect of Prostaglandin E_2 and Indomethacin on Electrical Activity of Isolated Cat Stomach*

Myung Suk Kim and Yoon Lyur Lee

Department of Physiology, Catholic Medical College, Seoul 135, Korea

This study was conducted to investigate the effect of prostaglandin E_2(PGE_2) and indomethacin upon the electrical activity of the isolated cat stomach muscle strips(1.5×7.0 cm).

Fifty-seven muscle strips, obtained from 57 cat stomachs(including corpus and antrum) were studied in a muscle chamber filled with Krebs solution(pH 7.4, temperature 36±0.5°C) aerated with 5% CO_2 in O_2. The electrical activity was recorded by five capillary electrodes (Ag-AgCl), of which two were placed on the corpus and three on the antrum.

After recording of the electrical activity in normal Krebs solution, PGE_2 in concentrations of 0.25(N=7), 0.5(N=7), 1(N=7) and 2×10^{-7} M(N=6) were administered to 27 muscle strips, while indomethacin was applied in concentretions of 0.25(N=9), 0.5(N=10), 1(N=6) and 2×10^{-3} M(N=5) to the remaining 30 strips. The mean frequency were minutely measured from each electrogastrogram.

1) By adding PGE_2 in all doses, gastric slow wave frequency increased significantly compared with that in resting state.

2) Following PGE_2 administration, peak slow wave frequency increased dose-dependently.

3) After indomethacin addition in all doses, the slow wave frequency decreased significantly compared with that in resting state.

4) Following indomethacin administration, incidence of complete abolition of slow wave increased dose-dependently, and its latent period decreased also in a dose-dependent manner.

It is inferred from the above results that prostaglandin E_2 has a facilitatory role in the development of gastric slow wave in cat.

머 리 말

prostaglandin이 동물은 물론 사람의 위장관에도 존재한다는 사실(Ambache et al., 1966; Coceani et al., 1967; Bennet et al., 1967)이 밝혀진 이래 위장관의 기능, 그중에서도 분비활동에 관하여는 prostaglandin의 조절기능이 상당히 구명되었다. 그러나 위장관의 운동기능에 미치는 prostaglandin의 영향에 관하여는 연구자 또는 실험대상에 따라 상이한 보고를 하고 있기 때문에 일치되는 지견에 이르지 못하는 실정이다. 위

* 이 논문은 1982년도 문교부 학술연구 조성비와 일부 가톨릭 중앙의료원 학술연구 조성비(1983년도)에 의하여 연구되었음.

장관중에서도 위(胃)의 운동기능에 밀접한 관련(Cooke, 1975)이 있는 위전기활동(서파)에 대한 prostaglandin의 영향은 거의 밝혀진 바 없는 실정이다.

Sanders와 Szuerszewski(1981)는 prostaglandin E_2 (PGE_2)에 의하여 위활동전압이 약화되며 근수축도 억압된다고 보고하였다. 본 교실에서는 최근 PGE_2의 첨가로 고양이 위의 서파 발생빈도가 증가되고, indomethacin에 의하여서 줄어든다고 발표하였다(이두선과 김정진, 1982). 그러나 이두선과 김정진(1982)의 실험에서는 한가지 농도의 PGE_2와 indomethacin을 사용하였기 때문에 이들 제제의 농도 변화에 따르는 영향은 알 수가 없다. 그리하여 본 실험에서는 위전기활동의 발생에 대한 PGE_2의 촉진기능을 확인하기 위하여 여러 농도의 PGE_2와 indomethacin을 투여한 다음 고양이에서 위전기활동의 변동을 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물로는 성숙한 고양이(몸무게 : 2.0~2.7 kg) 57마리를 암수 구별 없이 사용하였다. 고양이를 20% urethane(5 ml/kg, 복강내 주사)으로 마취시킨 후 개복하고 출혈을 가능한 한 방지하면서 십이지장 상부를 포함하여 위(胃) 전체를 적출하였다. 적출한 위를 얼음상자속에 들어있는 Krebs용액에 넣고 위의 복측부분을 유문(pylorus)에서 상부(oral)로 길이 7 cm, 폭 1.5 cm인 절편을 만든 다음, 이 절편의 점막을 박리 제거한 위벽 근층을 실험에 사용하였다.

위근층의 전기활동을 기록하기 위하여 Bortoff(1975)의 기록방법을 이용하였다(김명석들, 1980). 적출된 표본이 들어 있는 근상자에는 36°C로 가온된 Krebs용액을 공급하였으며, 이 근상자 외부에 다른 하나의 밀폐상자를 부착하여 38°C로 가온된 물을 관류시킴으로써 근상자속에 들어있는 Krebs용액의 온도가 항시 36±0.5°C로 유지하도록 하였다. 한편 저장한 Krebs용액과 근상자속의 Krebs용액에 95% O_2와 5% CO_2의 혼합 기체를 계속 공급하였다.

근표본을 윤상근층이 윗 방향으로 향하도록 근상자 바닥에 부착되어 있는 paraffin위에 고정하였다. 위서파(gastric slow wave)를 기록하기 위한 전극은 모두 5개로서 그중 2개는 체부(corpus; C_1, C_2)에, 나머지 3개는 유문부(antrum; A_1, A_2, A_3)에 종주근의 방향으로 차례로 두었는데 이들 각 전극들 사이의 거리는 1 cm로 같게 하였으며, 마지막 전극 A_3와 유문으로부터의 거리는 1 cm가 되도록 하였다. 이들 전극은 모세 초자관(내경 : 0.7 mm)속에 AgCl선(직경 : 0.25 mm)을 넣어서 만든 것으로, 근상자내에서 이들 모세관전극은 모세관 현상으로 인하여 Krebs용액으로 채워지게 된다. 직경 1 mm의 은선을 표본에서 얼마 떨어지지 않은 곳에 두어 무관전극으로 삼아서 단극성으로 위전도(위서파)를 기록하였다. 위전도를 기록하기 위하여는 Narcotrace 80(Narco Scientific, U.S.A.)을 사용하였다.

모세관 전극의 끝이 표본의 윤상근층표면에 살짝 닿을 정도로 근층 표면에 수직으로 위치해 놓고 안정상태의 위서파가 나타날 때까지 Krebs용액속에서 20~30분 동안 방치하였다. 안정상태에서 위서파를 기록한 다음 27마리에서 적출한 근표본에는 0.25, 0.5, 1 및 2×10^{-7}M의 PGE_2(Sigma Chemical Co.)를 7, 7, 7 및 6 근표본에 각각 첨가하여 PGE_2의 효과가 충분히 나타날 때까지 위서파를 기록하였다(대략 16분이상). 나머지 30마리에서 얻은 근표본에는 indomethacin용액(Sigma Chemical Co.제의 indomethacin가루를 0.5 ml의 무수알콜에 용해시킨후 4.5 ml의 5% $NaHCO_3$를 가한 다음 pH를 8.0으로 보정한 용액)을 4가지의 농도 즉 0.25(N=9), 0.5(N=10), 1(N=6) 및 2×10^{-3}M(N=5)로 구분하여 각각 첨가한 다음 1시간 이상 위서파를 기록하였다. 상기의 약물 투여 전후에 그려지는 서파의 발생빈도를 분당 간격으로 산출하였다.

얻은 실험치는 t검정, χ^2검정 및 회기분석 방법으로 분석하였으며, 유의성의 수준은 5%에 두었다.

성 적

PGE_2 투여에 의한 위서파의 변화 : PGE_2를 투여하기 전 및 여러 농도의 PGE_2 투여로 인한 위서파의 발생빈도 양상을 그림 1에 제시하였다. 그림 2에는 5개의 전극중 위체에 위치하는 C_2와 유문부에 위치한 A_3 전극에서 기록된 서파의 발생빈도를 첨가한 PGE_2 농도에 따라 표시하였다. 이들 그림에서 PGE_2 투여전 안정시의 서파 발생빈도는 대략 4.5(3.2~6.0)cycles/min (cpm)이었으며 PGE_2의 투여후 서파의 발생빈도가 안정시의 값보다 유의하게 증가하였고, PGE_2의 농도가 증가함에 따라 그 발생빈도의 증가도 현저함을 관찰할 수 있다. PGE_2의 투여후 1분 내지 4분 사이에서 서파의 발생빈도가 급격히 증가하여 6분 내지 8분에 이르러서는 최고값에 도달한 다음 같은 수준으로 기록기간 동안 지속하였다. 서파의 발생빈도에 미치는 PGE_2의 영향은 위체(C_2)나 유문부(A_3)에서 비슷하였다. PGE_2

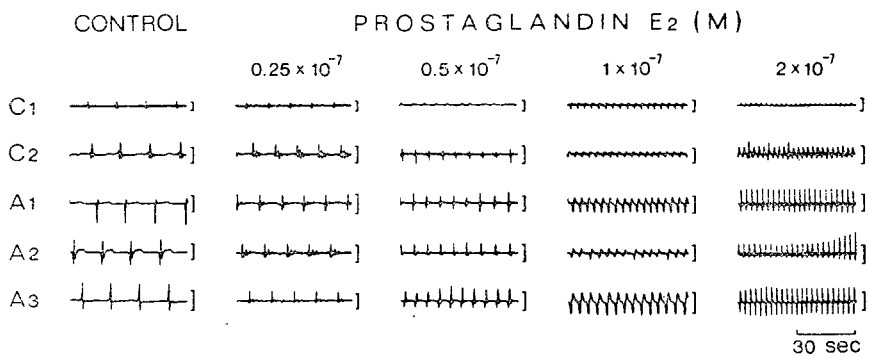

Fig. 1. Frequency patterns of gastric slow wave before(control) and after adding of various concentrations of PGE_2 recorded from cat stomach preparations. Vertical lines represent 0.1 mV. C_1 & C_2: electrodes placed on corpus; A_1, A_2 & A_3: electrodes placed on antrum.

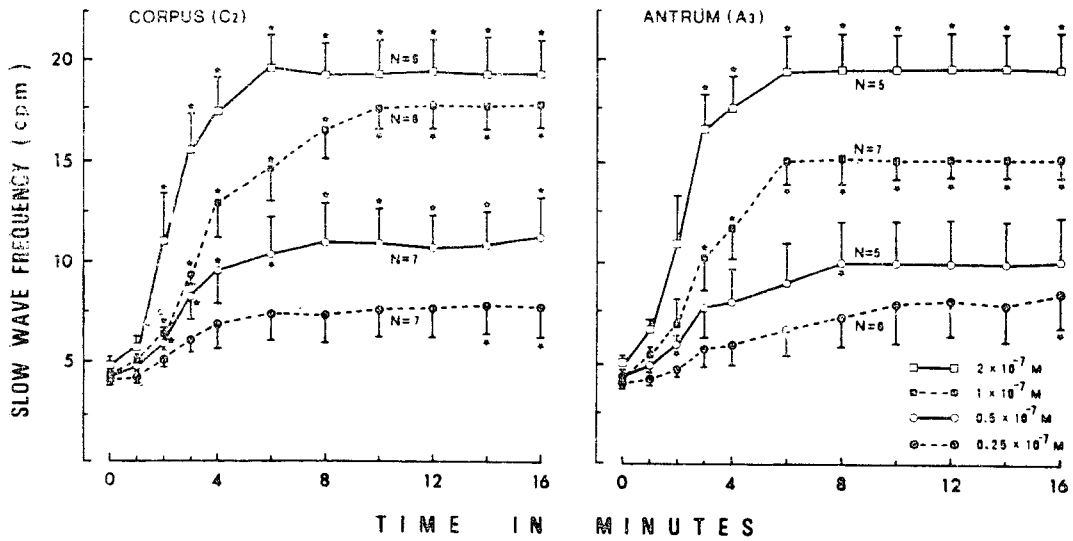

Fig. 2. Mean frequency changes in gastric slow waves following adding of various concentration of PGE_2 obtained from C_2 electrodes placed on corpus and A_3 on antrum of cat stomach preparation. Vertical bars indicate 1 S.E.
*: The value is significantly different from that before treatment in each concentration of PGE_2 (*t* test for non-paired data).

의 투여에 의한 서파 발생빈도의 최고값을 농도별로 도시하였다(Fig. 3).

위체에 위치하는 C_2 전극에서 얻어진 발생빈도의 최고값이 PGE_2의 농도가 0.25, 0.5, 1 및 2×10^{-7}M로 커짐에 따라 6.63±0.51(M±S.E.), 11.5±2.39, 18.22±1.30 및 19.67±1.9 cpm으로 각각 많아졌으며, PGE_2 농도와 최고 발생빈도 사이의 관계는 유의한 직선관계이었다($\gamma=0.975$, $P<.05$). 유문부(A_3)에서 얻은 최고 발생빈도도 위체의 것과 아주 유사하였다($\gamma=0.985$, $P<.02$).

indomethacin 투여에 의한 위서파의 변화 : 그림 4에는 한가지 농도(2×10^{-5}M)의 indomethacin을 투여하기 전후의 위전도를 나타내었다. indomethacin 투여후 서파의 발생빈도가 서서히 감소하기 시작하여 5분이 지나서는 거의 서파가 발생하지 않았다. 서파의 진폭도 indomethacin 투여후 시간이 경과함에 따라 낮아지는 경향이었다. 여러 농도의 indomethacin 투여후 위체(C_2) 및 유문부(A_3)에서 기록된 서파의 평균 발생빈

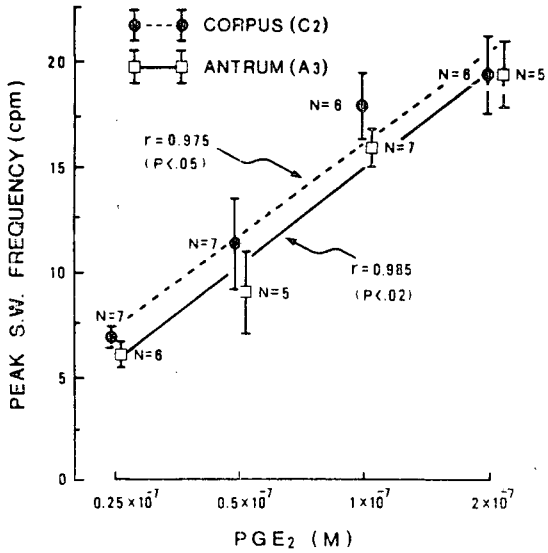

Fig. 3. Mean(±S.E.) peak gastric slow wave frequency in response to various concentration of PGE_2 administration obtained from C_2 and A_3 electrodes of cat stomach preparation.

도를 그림 5에 표시하였다. indomethacin의 첨가에 의하여 서파 발생빈도의 감소가 첨가한 농도의 증가에 따라 현저하였다. 또한 서파 발생이 완전히 없어진 예도 농도의 증가에 따라 유의하게 많았다(Table 1).

여러 농도의 indomethacin 첨가후, 위체(C_2) 및 유문부(A_3)에서 서파 발생이 완전히 없어질 때까지의 기간(잠복기)을 그림 6에 나타내었다. 첨가한 indomethacin의 농도가 많아짐에 따라 유의하게 잠복기가 짧아졌다(위체 : C_2, $\gamma=0.662$, df=17, $P<.01$; 유문부 : A_3, $\gamma=0.841$, df=16, $P<.01$).

고 찰

본 실험의 고양이 위(胃) 근절편에서 얻은 위전도의 서파 발생빈도는 정상 Krebs 용액내에서 안정시 평균 4.5(3.2~6.0)cpm으로, 과거 본 교실에서 얻은 성적과 일치하였다(김명석들, 1980; 이두선과 김정진, 1982). 일찌기 Bortoff와 Weg(1965)도 고양이에서 같은 성적을 얻은 바 있다.

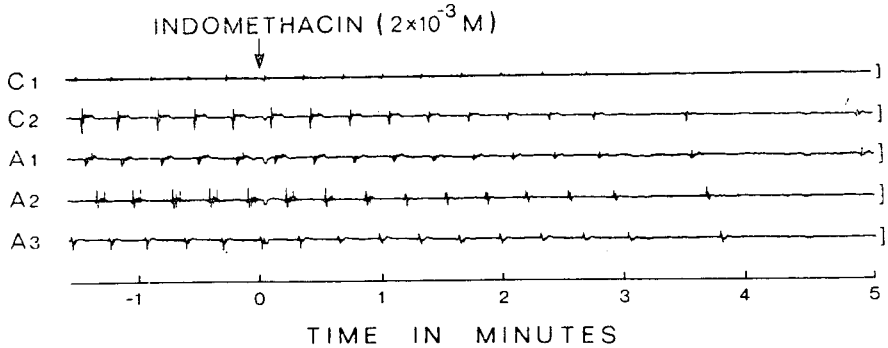

Fig. 4. Gastric slow wave after indomethacin administration at various sites of a cat stomach preparation. Vertical lines represent 0.1 mV. C_1 & C_2: electrodes placed on corpus; A_1, A_2 & A_3: electrodes placed on antrum.

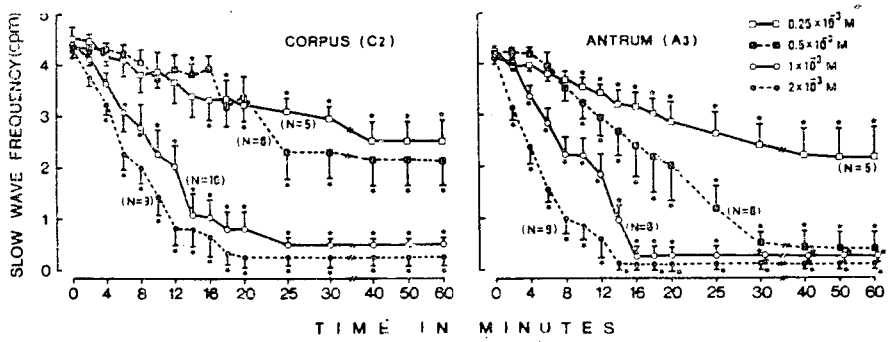

Fig. 5. Mean frequency changes in gastric slow waves following addition of various concentration of indomethacin obtained from C_2 and A_3 electrodes of cat stomach preparations. Vertical bars indicate 1 S.E.
*: The value is significantly different from that before treatment in each concentration of indomethacin(*t* test for non-paired data).

Table 1. Incidence of complete abolition of gastric slow wave obtained from C_2 and A_3 electrodes on cat stomach preparation in response to indomethacin administration during recording period(60 min)

Electrode	Indomethacin(mM)				χ^2	df	P
	0.25	0.5	1	2			
Corpus(C_2)	1/5(20%)	2/6(33%)	8/10(80%)	8/9(89%)	10.11	3	<.02
Antrum(A_3)	1/5(20%)	4/6(67%)	5/6(83%)	8/9(89%)	9.05	3	<.05

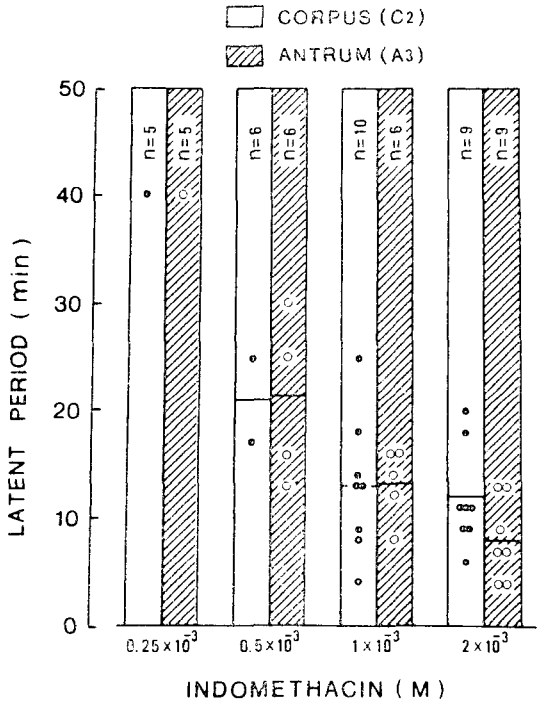

Fig. 6. Latent period of complete abolition in gastric slow wave in response to indomethacin administration obtained from C_2 and A_3 electrodes of cat stomach preparation. Transverse line represents mean of the latent period.

본 실험에서 PGE_2의 투여로 인하여 위서파의 발생빈도가 안정시의 값에 비하여 유의하게 증가하였으며 이 증가는 투여한 PGE_2의 농도에 비례하였다. 이 결과는 이두선과 김정진(1982)의 성적을 잘 뒷받침해주며 고양이에서의 위서파 발생빈도가 PGE_2의 투여 용량에 비례하여 증가한다고 사료된다. 위수축의 빈도와 진행속도등이 서파에 의하여 결정된다는 보고(Cooke, 1975)를 감안할 때 위서파 발생빈도를 증가시키는 PGE_2는 위운동 내지는 수축에도 어떠한 영향을 미칠 것으로 예상된다. 실상 PGE_2가 위운동의 조절기전에 관여한다는 보고들이 있으나 아직까지 이렇다 할 정설은 확립되지 못한 것으로 보인다.

Chawla와 Eisenberg(1969)가 2-deoxy glucose로 인한 개의 유문부 운동이 PGE_1의 주입으로 현저히 억제됨을 관찰한 이래 이와 비슷한 보고가 많이 발표되었다. Sanders와 Szurszewski(1981)는 indomethacin (10^{-5}M)에 장기간 처치한 개의 유문부 근절편에서 pentagastrin에 의한 윤상근 수축이 PGE_2(10^{-8}M)의 투여로 억제되는 반면 그 수축빈도는 증가하였음을 보고하였다. 사람과 토끼에서도 이와 유사한 결과가 발표된 바 있다(Nylander & Andersson, 1975; Whittle et al., 1979). 그리하여 이들 실험을 바탕으로 유문부 운동에 대하여 PGE_2가 생리적으로 되먹이기 억제(feedback inhibition)를 할 것이라고 추론되고 있다(Bech et al., 1983). 한편 Newman들(1975)은 PGE_2가 위운동에 아무런 영향이 없다고 보고하였으며 시험관내에서는 PGE_2가 위근표본에 오히려 촉진적이라는 보고도 있다(Bennet et al., 1968). 그러나 흰쥐에서는 PGE(E_1 또는 E_2)에 의하여 위근수축 특히 기저부(fundus)의 수축이 촉진됨은 이미 잘 알려진 지견이다(Coceani & Wolfe, 1966; Eckenfels & Vane, 1972; Splawinski et al., 1973; Shearin & Pancoe, 1976). 고양이 위운동에 관하여는 PGE_2에 의하여 자발성 근수축이 이렇다 할 영향을 받지 않았다고 본 교실에서 보고된 바 있다(이두선과 김정진, 1982). 지금까지 보고된 업적을 살펴 보건대 위운동에 대한 PGE_2의 영향은 실험 대상의 종(種)에 따라 상당한 차이가 있는 것으로 풀이된다. 그러므로 본 실험 성적과 이두선과 김정진(1982)의 보고로 미루어 PGE_2는 고양이 위의 자발성 근수축에는 이렇다 할 영향을 미치지 않으면서 서파의 발생빈도만을 증가시키는 것으로 시사된다. 또한 서파 발생빈도의 증가가 반드시 근수축과 연관이 있는 것으로는 보이지 않는다.

정상 Krebs용액에 indomethacin을 첨가한 후 고양이 위절편의 서파 발생이 유의하게 줄어 들었으며, 첨가한 indomethacin의 농도가 클수록 서파 발생빈도의

감소가 심하여 2×10^{-3}M의 농도에서는 첨가후 10분이내에 90% 가량의 예에서 서파의 발생이 완전히 소실되었다. 본 교실에서 이미 3.73×10^{-4}M의 indomethacin 투여로 고양이의 서파 발생빈도가 유의하게 감소함을 관찰한 바 있다(이두선과 김정진, 1982). 이 경우에서도 근수축에는 별다른 영향이 없었다. Sanders와 Szurszewski(1981)는 indomethacin의 투여로 인하여 개의 위 유문부에서 활동전압의 고평부(plateau)기간이 커지고 이에 따라 위상성 근수축도 증가한다고 보고하였다. Bech 들(1983)도 개의 유문부 운동성이 indomethacin에 의하여 증가함을 관찰하였다. 그런데 쥐 또는 guinea-pig의 위운동에는 안정시나 자극시의 수축이 indomethacin에 의하여 저하되는 것(Northover, 1971; Eckenfels & Vane, 1972)으로 미루어 실험동물의 종(種)에 따라 상이한 점은 PGE_2의 경우에서와 마찬가지이다. 고양이 위운동에 대한 indomethacin의 영향에 관하여는 이렇다 할 문헌을 찾아 볼 수 없는 형편이다. Sanders와 Szurszewski(1981)의 개에서 indomethacin에 의하여 활동전압의 plateau 기간이 길어지는 현상은 세포외 기록(extracellular recording)에서 활동전압의 발생빈도가 줄어듬을 내포할 수도 있기 때문에 본 실험의 성적을 다소는 뒷받침해 준다. 더우기 상기 실험에서의 indomethacin 농도(10^{-5}M)는 본 실험의 10^{-3}M 또는 2×10^{-3}M 보다 상당히 적은 양이기 때문에 서로 성적이 일치하지 않는 것으로 추측된다. 그러므로 본 실험의 성적과 이들 업적으로 미루어 prostaglandin은 외부에서 첨가할 경우(exogenous)는 물론 내원성(endogenous)으로도 위서파 발생에 촉진적 역할을 하는 것으로 사료된다.

맺 음 말

위(胃)의 전기활동에 미치는 prostaglandin E_2 (PGE_2) 및 indomethacin의 영향을 구명하기 위하여 다음의 실험을 실시하였다.

57마리의 고양이 위복부를 적출하여 95% O_2와 5% CO_2가 계속 공급되는 Krebs용액(36±0.5°C)내에 두고 가느다란 은선($AgCl_2$ wire)이 들어있는 모세관 전극을 사용하여 단극성으로 위의 체부 및 유문부에서 위전도(서파)를 기록하였다. 안정상태에서의 위전도를 그린 다음 27마리의 표본에는 0.25(N=7), 0.5(N=7), 1(N=7) 및 2×10^{-7}M(N=6)의 PGE_2를 각각 첨가하였으며, 나머지 30마리의 표본에는 0.25(N=9), 0.5(N=10), 1(N=6) 및 2×10^{-3}M(N=5)의 indomethacin을 각각 첨가한 후 위전도의 발생빈도를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 고양이에서 위 서파의 발생빈도가 PGE_2의 첨가로 인하여 안정시의 것보다 모든 농도에서 유의하게 증가하였다.

2) PGE_2에 의한 서파 발생빈도의 최고 값은 첨가한 PGE_2의 용량에 비례하였다.

3) indomethacin의 첨가에 의하여 서파의 발생빈도는 모든 농도에서 유의하게 감소하였다.

4) indomethacin 투여에 의하여 서파가 완전히 소실되는 빈도는 indomethacin의 용량에 비례하였으며 잠복기는 indomethacin의 용량에 반비례하였다.

이상의 결과로 미루어 prostaglandin E_2는 고양이 위서파의 발생기전에 촉진적임이 시사된다.

REFERENCES

1) Ambache, H., H.C. Brummer, J. Whiting & M. Wood: *Atropine-resistant substances in extracts of plexus-containing longitudinal muscle(PC-LM) from guinea-pig ileum. J. Physicl.(Lond.) 186:22-32, 1966.*

2) Bech, K., C.P. Hovendal, K. Bukhave & J. Rask-Madsen: *Indomethacin enhances gastric antral motility by inhibition of prostaglandin E_2 in beagle dogs. Gut 24:A356(Abstract), 1983.*

3) Bennet, A., C.A. Friedmann & J.R. Vane: *Relese of prostaglandin E_1 from the rat stomach. Nature 216:873-876, 1967.*

4) Bennet, A., J.G. Murray & J.H. Wyllie: *Occurrence of prostaglandin E_2 in the human stomach, and a study of its effects on human isolated gastric muscle. Br. J. Pharmacol. Chemother. 32:339-349, 1968.*

5) Bortoff, A.: *Recording of extracellular electrical activity. In Method in Pharmacology, Vol. 3: Smooth Muscle, ed. Daniel, E.E. & Paton, M. p.185-199, New York & London, Plenum Press, 1975.*

6) Bortoff, A. & N. Weg: *Transmission of electrical activity through the gastroduodenal junction. Am. J. Physiol., 208:531-536, 1965.*

7) Chawla, R.C. & M. Eisenberg: *Prostaglandin inhibition of innervated antral motility in dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 132:1081-1086, 1969.*

8) Coceani, F. & L.S. Wolfe: *On the action of prostaglandin E_1 and prostaglandins from brain on the isolated rat stomach. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 44:933-950, 1966.*

9) Coceani, F., C. Pace-Asciak, F. Volta & L.S. Wolfe: *Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach. Am. J. Physiol. 213:1056-1064, 1967.*

10) Cooke, A.R.: *Control of gastric emptying and motility. Gastroenterology 68:804-816, 1975.*

11) Eckenfels, A. & J.R. Vane: *Prostaglandins, oxygen and smooth muscle tone. Br. J. Pharmacol. 45:451-462, 1972.*

12) 김명석, 박형진, 배선호, 최현, 김철 : 자율신경계에 작용하는 약물이 위장 전기도에 미치는 영향. 대한생리학회지, *14(2):21-28, 1980.*

13) 이두선, 김정진 : 적출한 고양이 위(胃)의 전기활동에 미치는 *prostaglandin E_2*의 영향. 가톨릭대학 의학부 논문집 *35:15-22, 1982.*

14) Newman, A., J. Prado, P. de Moraes-Filho, D. Philippakos & J.J. Misiewicz: *The effect of intravenous infusions of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ on human gastric function. Gut 16:272-276, 1975.*

15) Northover, B.J.: *Mechanism of the inhibitory action of indomethacin on smooth muscle. Br. J. Pharmacol. 41:540-551, 1971.*

16) Nylander, B. & S. Andersson: *Effect of two methylated prostaglandin E_2 analogs on gastroduodenal pressure in man. Scand. J. Gastroenterol. 10:91-95, 1975.*

17) Sanders, K.M. & J.H. Szurszewski: *Does endogenous prostaglandin affect gastric antral motility? Am. J. Physiol. 241:G191-G195, 1981.*

18) Shearin, N.L. & W.L. Pancoe: *Effect of prostaglandin E_1 on rat gastric motility and cyclic nucleotide content. Experientia 32:1553-1554, 1976.*

19) Splawinski, J.A., A.S. Nies, B. Swectman & J.A. Oates: *The effects of arachidonic acid, prostaglandin E_2 and prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the longitudinal stomach strip of the rat. J. Pharmacol. Exp. Therap. 187:501-510, 1973.*

20) Whittle, B.J.R., K.G. Murgridge & S. Moncada: *Use of the rabbit transverse stomach-strip to identify and assay prostacyclin, PGA_2, PGD_2 and other prostaglandins. Europ. J. Pharmacol. 53:167-172, 1979.*