

고양이 위(胃)의 수축 및 전기활동에 대한 에탄올과 칼슘의 관계*

가톨릭대학 의학부 생리학교실

김 명 석 · 심 상 수 · 윤 신 희
한 상 준 · 김 정 진 · 최 현

(1987년 11월 15일 접수)

— Abstract —

Relation of Ethanol and Calcium to Contractile and Electrical Activity of Cat Stomach

Myung Suk Kim, Sang Soo Sim, Shin Hee Yoon, Sang Jun Han,
Chung Chin Kim and Hyun Choi

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

This study was carried out to investigate the effect of calcium on spontaneous contraction and electrical activity induced by ethanol in gastric smooth muscle.

After peeling off the mucous membrane from the isolated whole stomach of 102 cats, two kinds of small muscle preparations (2.0×0.2 cm), one longitudinal and the other circular, were excised from the fundus, the corpus and the antrum portion of each whole stomach specimen. The isometric contraction of the small muscle preparation was measured in a cylinder-shaped chamber filled with Krebs-Ringer-dextrose solution (pH 7.4, temperature $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$) bubbling with 5% CO_2 in O_2 . A large muscle preparation (5.0×1.2 cm) was excised from the anterior wall of the corpus-antrum portion of the same specimen in 72 of 102 cats. The gastric electrical activity (slow wave and spike potential) was monopolarly recorded by four capillary electrodes (Ag-AgCl), of which two were placed on the corpus and two on the antrum, in a muscle chamber filled with the same solution as described above.

Changes in the amplitude of the contraction, frequency of the gastric slow wave and the production of the spike potential were observed after adding ethanol and/or under the treatments with verapamil, CaCl_2 and Ca-free Krebs-Ringer-dextrose solution.

The results were as follows:

1) After adding ethanol, the spontaneous phasic contraction of the corpus was reduced dose-dependently (0.125—2.0%), which was totally abolished by higher concentrations (2.0—8.0%) of ethanol.

2) The corporal phasic contraction was also completely abolished by verapamil (3×10^{-5} M) or Ca-free Krebs-Ringer-dextrose solution. The contraction was increased by CaCl_2 (1.8×10^{-3} M), but the inhibitory effect of ethanol on the contraction persisted even under the treatment with CaCl_2 .

3) At higher concentrations, ethanol caused tonic contraction of both preparations from the fundus, the corpus and the antrum in a dose-dependent manner. The tonic contraction of the fundus produced by ethanol was not influenced by CaCl_2 or verapamil, whereas the tonic contraction was not produced

* 본 연구의 일부는 가톨릭 중앙의료원 학술연구 보조비(1987년도)로 이루어진 것임.

by ethanol in the Ca-free solution.

4) Frequency of gastric slow wave was decreased dose-dependently by the addition of ethanol (0.25—1.0%), and the slow wave was not produced by higher concentration of ethanol (2.0%).

5) The frequency of slow wave was significantly reduced by verapamil only and the inhibitory influence of ethanol on the slow wave frequency was reinforced by verapamil.

6) The treatment of CaCl_2 increased significantly the slow wave frequency, and attenuated the inhibitory effect of ethanol on the frequency.

It is therefore suggested that ethanol regulates the phasic contraction and the production of slow wave by interfering with the transport of calcium in the stomach muscle of the cat.

Key Words: Stomach, Smooth muscle contraction, Slow wave, Ethanol, Calcium, Verapamil

서 론

에탄올(ethanol)의 섭취후 위액분비는 대체로 촉진되는 것으로 알려지고 있다(Woodward et al, 1957; Lenz et al, 1983; Eysselein et al, 1984; Imamura et al, 1985). 그러나 위배출(gastric emptying)과 같은 기계적운동은 에탄올의 섭취에 의하여 저하되는 것으로 보고된 바 있다(Barboriak & Meade, 1970; Iber, 1971; Cooke, 1972). Sanders와 Bauer(1982)는 개에게 에탄올을 투여하면 위유문동부(pyloric antral region)에 발생하는 자발적 위상성 수축(spontaneous phasic contraction)이 감소하거나 소멸하며, 이로 인하여 위배출이 지연된다고 설명하였다. 그렇지만 위배출에 에탄올이 중요하게 작용하지 않는다는 보고도 있다(Moore et al, 1981). 이렇듯 위배출등의 위운동성에 미치는 에탄올의 영향에 관하여는 아직 정설이 없는 듯 하다.

위배출은 위에서 발생하는 연동운동(peristalsis)과 밀접한 관계가 있으며, 이 연동운동은 위서파(胃徐波, gastric slow wave)에 의하여 그 전파방향 및 속도가 좌우된다고 풀이되고 있다(Weber, Jr & Kohatsu, 1970; Cooke, 1975). 그러므로 위근(胃筋) 특히 위체(gastric corpus) 및 위 유문동부의 기계적 활동 및 위서파에 미치는 에탄올의 영향을 구명함으로써 위배출에 대한 에탄올의 작용을 밝힐 수 있리라 생각된다. 또한 위근에 미치는 칼슘의 작용에 에탄올이 어떻게 영향을 끼치는가를 관찰하는 것은 위근에 대한 에탄올의 작용기전을 설명하는데 도움을 줄 것으로 사료되어 본 연구를 수행하였다.

실험 방법

실험재료

평균 체중이 2.5(1.9—3.2)kg 되는 성숙한 고양이 102 마리를 암수 구별없이 사용하였다. 20% urethan (5 ml/kg)을 하루 밤 동안 절식시킨 실험동물의 복강내에 주사하여 마취시킨 후 개복하고 위 전체를 적출하였다. 적출한 위에서 점막을 조심스럽게 제거한 근층으로부터 작은 근표본을 만들어 근수축성을 측정하였으며, 큰 근표본을 만들어 전기활동을 기록하였다. 상기의 모든 조작은 얼음상자속에 들어있는 Krebs-Ringer-dextrose (5.6 mM) 용액내에서 실시하였다.

근 수축성을 측정하기 위하여는 30 마리의 고양이에서 적출한 위의 세 부위 즉 위저(fundus), 체부(corpus) 및 유문동(pyloric antrum)으로부터 각각 종주근 표본(longitudinal muscle preparation)과 운상근 표본(circular muscle preparation)의 두종류의 작은 근표본(2.0×0.2 cm)을 3—4개씩 만들었다. 그 외에 72 마리의 고양이 위에서 큰 근표본을 만들고 난 나머지 부위 즉 위저와 체부로부터 종주근 및 운상근의 작은 근표본을 또한 얻었다. 이때 길이 방향이 종주근의 주행방향과 평행한 절편을 종주근 표본으로 간주하였으며, 절편의 길이 방향이 종주근의 방향과 직각인 절편을 운상근 표본으로 삼았다(Anuras et al, 1977).

전기활동을 기록하기 위하여는 72 마리의 고양이에서 적출한 위로부터 유문동과 체부의 일부가 포함되는 복측부분을 길이 방향이 종주근의 주행방향과

평행하게 분리하여 큰 근표본 (5.0×1.2 cm)을 만들었다.

위근 수축성의 측정

근 수축성을 측정하기 위하여 작은 근표본을 유리 원통(지름 : 2.5 cm, 깊이 : 10 cm, 용적 : 40 ml)에 장치하였으며, 원통내에는 pH가 7.4이고 36±0.5°C로 가온된 Krebs-Ringer-dextrose 용액을 넣었다. 원통내와 저장용 Krebs-Ringer-dextrose 용액에는 95% O₂와 5% CO₂의 혼합기체를 계속 공급하였다. 작은 근표본의 한쪽 끝부위를 원통 밑바닥의 강철고리에 고정하고, 다른 쪽 끝부분을 실로써 force transducer (Narco, F-60, USA)와 polygraph (Narco, MK-IV)에 연결하였다. 근표본을 대략 1 시간동안 원통내의 용액속에 방치하여 용액과 평형상태가 이루어진 후 1.0 g의 장력을 부하시킨 다음 자발적 등장성 수축곡선을 기록하였다.

근표본이 장치되어 있는 원통에 무수 에탄올 (Merck, Germany)을 첨가하여 에탄올의 최종 농도가 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 및 8.0%가 되게끔 하였다. 에탄올 첨가후 작은 근표본으로부터 수축곡선을 10분간 기록하였으며, 기록기간중 수축의 진폭이 가장 큰 값을 각 에탄올 농도의 수축값으로 정하였다.

근표본의 수축성에 대한 에탄올과 칼슘 이온(Ca²⁺)

의 관계를 알아보기 위하여 CaCl₂ (1.8×10⁻³ M, 최종농도, Sigma, USA), 칼슘 길항제인 verapamil (3.0×10⁻⁵ M, 최종농도, Isoptin®, 한국 셀 주식회사) 및 칼슘을 제거한 Krebs-Ringer-dextrose 용액 (Ca-free Krebs-Ringer-dextrose solution)을 에탄올 첨가 5분전 또는 5분후에 처치하였다. 이때 칼슘제거 용액은 Krebs-Ringer-dextrose 용액에 함유되는 CaCl₂ 대신 ethylene glycol bis-(β-aminoethyl ether) N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA, 10⁻⁴ M, 최종농도, Sigma)를 첨가하여 만들었다(Bülbring & Tomita, 1970).

위근의 전기활동 기록

큰 근표본의 전기활동을 기록하기 위하여는 Bortoff(1975)의 기록방법을 이용하였으며, 기록용 근상자는 검명석들(1980)의 상자를 사용하였다. 기록상자의 바닥에 큰 근표본을 운상근층이 윗방향으로 향하도록 근상자 바닥에 부착되어 있는 paraffin 위에 핀으로 꽂아 고정한 후 Krebs-Ringer-dextrose 용액으로 30분 이상 방치하여 근표본이 용액과 평형상태가 되게한 다음 4개의 전극으로 전기활동(위서파 및 가시전압)을 기록하였다. 4개의 전극중 2개는 위체 부위에, 나머지 2개는 유문동부위에 중주근의 주행방향으로 차례로 두었는데 이들 각 전극들 사이의 거리는 1cm로 같게 하였다. 각 전극은 모

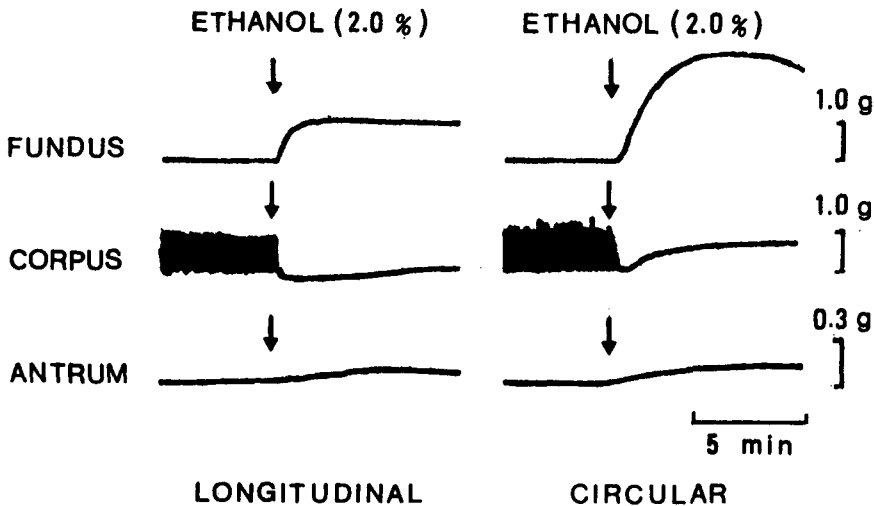


Fig. 1. Isometric phasic and tonic contractions of longitudinal and circular muscle preparations from gastric fundus, corpus and antrum in response to addition of ethanol.

세 초자관(내경 : 0.7 mm) 속에 염화은선(Ag-AgCl electrode, 직경 : 0.25 mm)을 넣어서 만들었으며, 직경 1.0 mm의 은선을 근표본에서 얼마 떨어지지 않은 곳에 두어 무관전극으로 삼았다. 위서파와 가시전압은 각 전극으로부터 preamplifier (San-ei, Type 1205C, Japan)에 연결된 다음 pen recorder (San-ei, Type 8S)를 사용하여 단극상으로 기록되었다. Krebs-Ringer-dextrose 용액내에서 안정상태의 규칙적 위서파를 기록한 다음 에탄올(0.25, 0.5, 1.0, 2.0%), CaCl₂ 용액(1.8×10⁻³ M) 및 verapamil(3×10⁻⁵ M)을 첨가한 후 20 분동안 위서파를 기록하였으며, Ca-free 용액 상태에서도 마찬가지로 20 분동안 위서파를 기록하였다. 대조실험으로는 각 제제의 용매로 사용되었던 증류수를 0.1 ml 첨가한 후 20 분동안 위서파를 기록하였다. 또한 에탄올을 첨가한 5 분 전과 후에 칼슘 제제와 칼슘 길항제를 처치한 후 20 분동안 위서파를 기록하였다. 약물 투여 전후에 그려지는 서파의 발생빈도를 분당 회수(cycles/min, cpm)로써 5 분 간격으로 산출하였으며, 가시전압(spike potential)이 서파와 함께 동반하여 나타나는 비율(% spike)도 계산하였다.

자료분석 및 통계적 검증

얻은 실험치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 에탄올 첨가후 위상성 수축의 변동은 에탄올 첨가전의 수축의 크기에 대하여 감소한 크기를 %(% inhibition)로 나타냈으며, 긴장성 수축의 크기는 그램(g)으로 환산하였다. 실험 결과는 t-검정 및 상관 또는 회귀분석으로 검정하였으며(Dixon & Massey, Jr, 1969), 유의수준은 5% 이하에 두었다.

실 험 성 적

근수축에 대한 에탄올의 영향

위의 세부위에서 얻은 중주근 및 윤상근 표본의 자발적 수축중 위상성 수축은 주로 위체의 표본에서만 발생하였으며 위저와 유문동부에서는 중주근과 윤상근 표본 모두에서 거의 일어나지 않았다(그림 1). 그림 1에서 보는 바와 같이 에탄올의 첨가후 위저와 유문동부의 표본에서는 긴장성 수축이 발생한 반면, 위체에서는 두 종류의 표본 모두에서 에탄올의 첨가

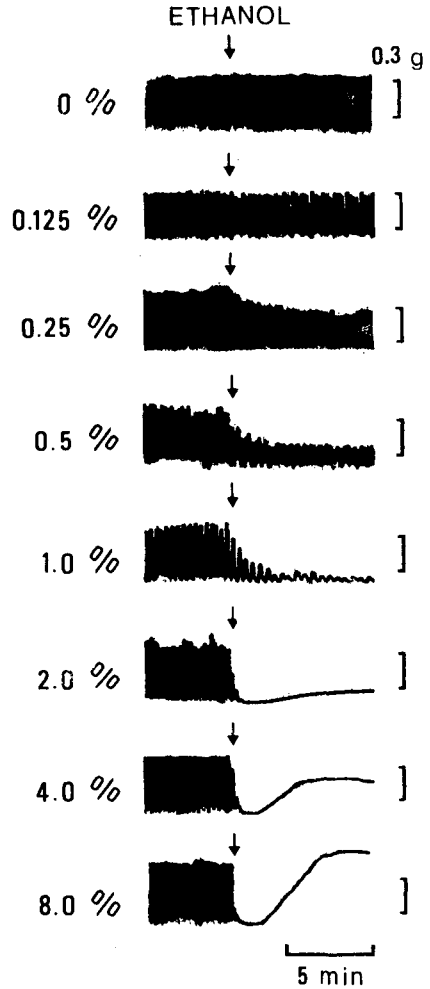


Fig. 2. Phasic and tonic contraction of longitudinal muscle preparation from corpus following addition of various concentrations of ethanol.

후 위상성 수축이 감소하여 소멸된 다음에 미약하나마 긴장성 수축이 일어났다(그림 2 참조). 위체에서 발생한 위상성 수축의 크기는 첨가한 에탄올의 농도가 낮은 범위(0.125-2.0%)에서는 농도에 역비례(중주근 표본 : $r = -0.887$, $df = 48$, $P < 0.002$; 윤상근 표본 : $r = -0.833$, $df = 48$, $P < 0.002$)하여 감소하였으며, 에탄올의 농도가 2.0% 이상일 경우 위상성 수축은 거의 발생하지 않았다(그림 3).

위에서 기술한 바와 같이 낮은 농도의 에탄올 첨

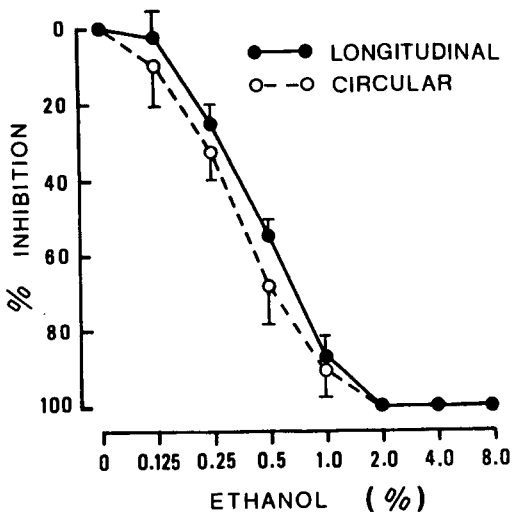


Fig. 3. Percent inhibition in amplitude of phasic contraction of longitudinal and circular muscle preparations from corpus in response to addition of various concentrations of ethanol. Vertical graduations represent 1 S.D. (n=10).

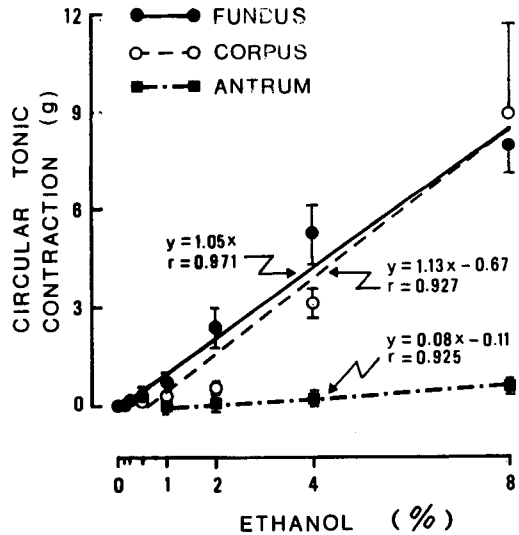


Fig. 5. Mean amplitude of tonic contraction of circular muscle preparations from fundus, corpus and antrum in response to addition of various concentrations of ethanol. Vertical graduations represent 2 S.D. (n=10).

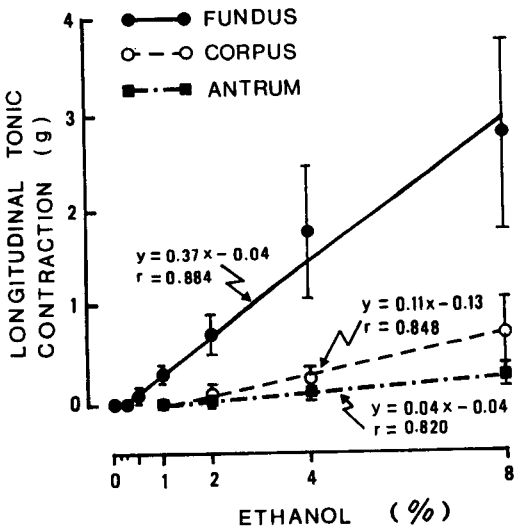


Fig. 4. Mean amplitude of tonic contraction of longitudinal muscle preparations from fundus, corpus and antrum in response to addition of various concentrations of ethanol. Vertical graduations represent 2 S. D. (n=10).

가후 위체에서 발생한 위상성 수축은 감소하였으나 높은 농도(2.0-8.0%)에 의하여는 세 부위의 두 표본 모두에서 긴장성 수축이 발생하였다. 에탄올에 의한 긴장성 수축 반응은 위저에서 가장 현저하였으며 유문동부에서 가장 미약하였다. 세 부위 모두에서 윤상근의 긴장성 수축반응이 종주근의 것보다 뚜렷하였다(그림 1 참조). 그림 4와 5에는 에탄올 첨가후 각 부위의 종주근 및 윤상근 표본에서 발생한 긴장성 수축의 크기와 각 농도에 따른 회귀직선을 도시하였다. 이들 도표에 표시된 바와 같이 종주근과 윤상근 표본에서 각 부위의 수축은 첨가한 에탄올의 농도에 비례하여 유의하게 증가하였다. 그러나 그 증가가 위의 부위에 따라 달랐다. 즉 종주근 표본의 긴장성 수축중 위저의 회귀직선은 위체 및 유문동부의 것보다 유의하게 그 경사도가 컸으며(위저 대 위체: $t=8.039$, $df=96$, $P<0.001$; 위저 대 유문동부: $t=10.483$, $df=96$, $P<0.001$), 위체에서 얻은 회귀직선의 경사도는 유문동부의 것보다 또한 유의하게 컸다($t=6.931$, $df=76$, $P<0.001$). 한편 윤상근 표본에서 얻은 긴장성 수축에서는 위저와 위체의 회귀직선

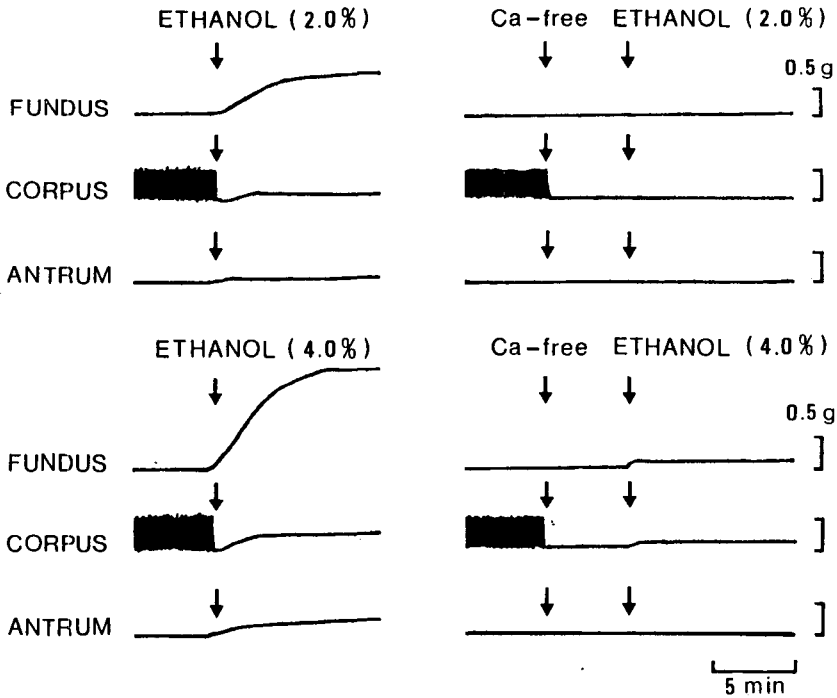


Fig. 6. Changes in tonic contractions of longitudinal muscle preparations from fundus, corpus, and antrum in response to addition of ethanol (2.0% or 4.0%) only and under the pretreatment with Ca-free Krebs-Ringer-dextrose solution.

이 유문동부의 것보다 유의하게 경사도가 컸으나(위저 대 유문동부 : $t=23.030$, $df=106$, $P<0.001$; 위체 대 유문부 : $t=13.895$, $df=106$, $P<0.001$), 위저와 위체의 것 사이에는 아무런 차가 없었다. 같은 부위에서도 윤상근의 긴장성 수축이 종주근의 수축보다 유의하게 컸다 (위저 : $t=16.415$, $df=126$, $P<0.001$; 위체 : $t=13.461$, $df=96$, $P<0.001$; 유문동부 : $t=7.698$, $df=76$, $P<0.001$).

에탄올에 의한 근수축에 대한 칼슘의 영향

위의 각 부위에서 에탄올 첨가에 의하여 발생한 긴장성 수축은 칼슘이 제거된 용액내에서는 거의 일어나지 않았다(그림 6). 한편 위체에서 발생한 위상성 수축은 1.0%의 에탄올의 첨가로도 거의 소실되었으나, $CaCl_2$ 용액을 전처치한 다음에는 에탄올의 억제 효과가 그대로 작용함에도 불구하고 $CaCl_2$ 용액 자체의 위상성 수축에 대한 증가 효과에 기인되는 수축은 그대로 발생하였다(그림 7). verapamil의 전처치나 칼슘이 없는 용액내에서는 위체의 위상성 수축

이 완전히 소실되었으며 에탄올의 첨가로 아무런 영향이 없었다. 그림 8에서 보는 바와 같이 에탄올에 의하여 거의 소실되었던 위체의 위상성 수축이 $CaCl_2$ 의 첨가로 수축이 다시 발생하여 에탄올 투여전의 상태로 되돌아갔으나, verapamil의 첨가로는 위상성 수축이 완전히 소실되었다. 표 1은 위체의 종주근 표본에서 여러 농도의 $CaCl_2$ 를 전처치한 다음에 에탄올의 첨가에 의한 위상성 수축의 감소를 나타내었다. 전처치한 $CaCl_2$ 의 농도에 비례하여 수축이 커졌으며 에탄올에 의하여 감소된 수축의 크기도 $CaCl_2$ 의 농도에 비례하였다. 반대로 대조시기의 수축에 대한 에탄올의 억제율(% inhibition)은 전처치한 $CaCl_2$ 의 농도에 반비례하였다. 그렇지만 $CaCl_2$ 에 의하여 수축이 증가된 상태에서 에탄올에 의하여 수축이 감소되는 율(% inhibition)은 $CaCl_2$ 의 농도가 0.9, 1.8 및 3.6 mM 일때 각각 $78.2 \pm 12.5\%$, $64.4 \pm 8.0\%$ 및 $63.2 \pm 14.8\%$ 로서, 전처치한 $CaCl_2$ 의 농도에 크게 영향을 받지 않았다.

에탄올의 첨가에 의하여 위저에서 발생한 긴장성

수축은 CaCl_2 나 verapamil의 전처치로 인하여 아무런 변동이 일어나지 않았다. 그러나 위에서 언급한

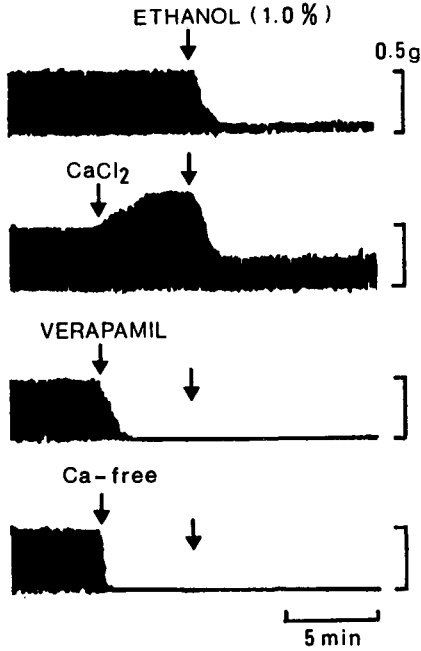


Fig. 7. Phasic contraction of longitudinal muscle preparation from corpus in response to addition of ethanol under pretreatment with CaCl_2 ($1.8 \times 10^{-3}\text{M}$), verapamil ($3 \times 10^{-5}\text{M}$) and Ca-free Krebs-Ringer-dextrose solution.

바와 같이 칼슘이 없는 상태에서는 에탄올의 첨가라도 긴장성 수축이 발생하지 않았다(그림 9). 또한 에탄올에 의한 위저의 긴장성 수축은 CaCl_2 나 verapamil의 후처치로도 이렇다할 영향을 받지 않았다(그림 10).

위서파에 대한 에탄올과 칼슘의 영향

Krebs-Ringer-dextrose 용액내에서 안정상태의 규칙적 위서파를 얻은 다음 여러농도 (0.25, 0.5, 1.0, 2.0%)의 에탄올을 첨가한 후 위체 (C_1, C_2) 및 유문동부 (A_1, A_2)에서 얻어진 위서파의 양상을 그림 11에

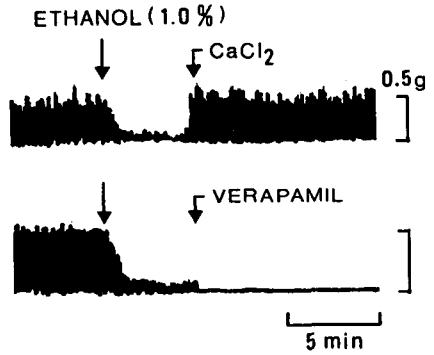


Fig. 8. Phasic contraction of longitudinal muscle preparations from corpus in response to addition of CaCl_2 ($1.8 \times 10^{-3}\text{M}$) and verapamil ($3 \times 10^{-5}\text{M}$) under pretreatment with ethanol (1.0%).

Table 1. Phasic contraction (amplitude, g and % inhibition from control) of longitudinal muscle preparation from corpus following addition of ethanol (1.0 %) under pretreatment with various concentrations of CaCl_2 (mean \pm S.D.)

Treatments	Contraction (g)				F (df)	P
	Control	CaCl_2	Ethanol	(% inhibition)		
Ethanol only (n=10)	0.47 ± 0.14	—	0.06 ± 0.03	(87.7 ± 6.0)		
CaCl_2 (0.9 mM) + Ethanol (n=10)	0.43 ± 0.11	$0.55 \pm 0.18^*$	0.12 ± 0.06	(71.0 ± 15.1)	24.529 (3,36)	< 0.05
CaCl_2 (1.8 mM) + Ethanol (n=10)	0.46 ± 0.12	$0.73 \pm 0.12^*$	0.26 ± 0.02	(45.0 ± 14.0)		
CaCl_2 (3.6 mM) + Ethanol (n=10)	0.43 ± 0.11	$0.75 \pm 0.28^*$	0.28 ± 0.11	(36.4 ± 18.8)		

Control : Phasic contraction in Krebs-Ringer-dextrose solution only.

* : Significantly different from control ($P < 0.01$, paired t-test).

제시하였다. 첨가한 에탄올의 농도가 증가함에 따라 서파의 발생빈도가 소실되었다(그림 12). 그림 13에는 1.0%의 에탄올, CaCl_2 및 verapamil을 첨가한 후 또한 칼슘이 제거된 용액(Ca-free Krebs-Ringer-dextrose solution)내에서의 서파의 발생빈도를 도시하였다. 이 그림에서 보듯이 CaCl_2 의 첨가로써 서파의 발생빈도가 유의하게 증가하였으나 에탄올이나

verapamil에 의하여 발생빈도가 거의 절반으로 감소하였으며 칼슘이 제거된 용액내에서는 발생빈도가 감소하기 시작하여 5분 내지 10분이 지나서는 서파가 완전히 사라졌다. 위서파의 발생빈도에 대한 에탄올의 감소효과는 CaCl_2 에 전처치에 의하여는 변동이 없었으나 verapamil에 의하여는 그 감소효과가 증가하였다(표 2). 에탄올을 첨가한 다음 CaCl_2 를 후처치하였을 때는 서파의 빈도에 대한 에탄올의 감소효과가 없어졌으나, verapamil의 후처치에서는 에탄올의 감소효과가 유의하게 강화되었다(표 3). 가시전압이 동반되는 서파는 CaCl_2 를 첨가하였을 경우에 단 일어났다(표 4).

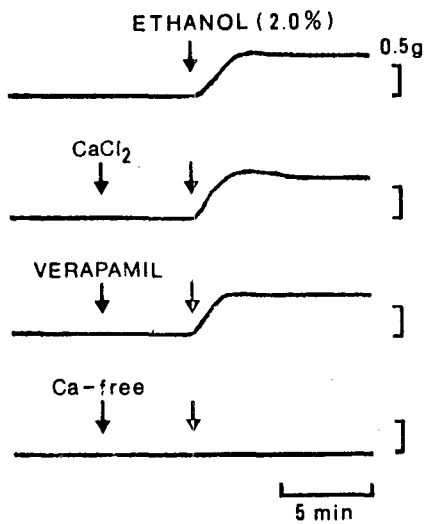


Fig. 9. Tonic contraction of longitudinal muscle preparation from fundus in response to addition of ethanol under pretreatment with CaCl_2 ($1.8 \times 10^{-3}\text{M}$), verapamil ($3 \times 10^{-5}\text{M}$) and Ca-free Krebs-Ringer-dextrose solution.

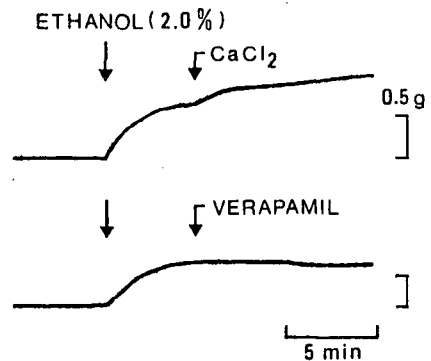


Fig. 10. Tonic contraction of longitudinal muscle preparation from fundus in response to addition of CaCl_2 ($1.8 \times 10^{-3}\text{M}$) and verapamil ($3 \times 10^{-5}\text{M}$) under pretreatment with ethanol (2.0%).

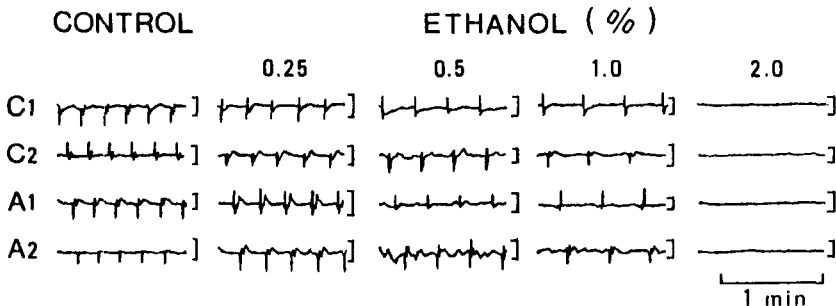


Fig. 11. Gastric slow wave (SW) in control state and after adding of various concentrations of ethanol to a muscle preparation. C₁ & C₂ : electrodes placed on corpus ; A₁ & A₂ : electrodes placed on antrum. Vertical graduation represents 0.2 mV.

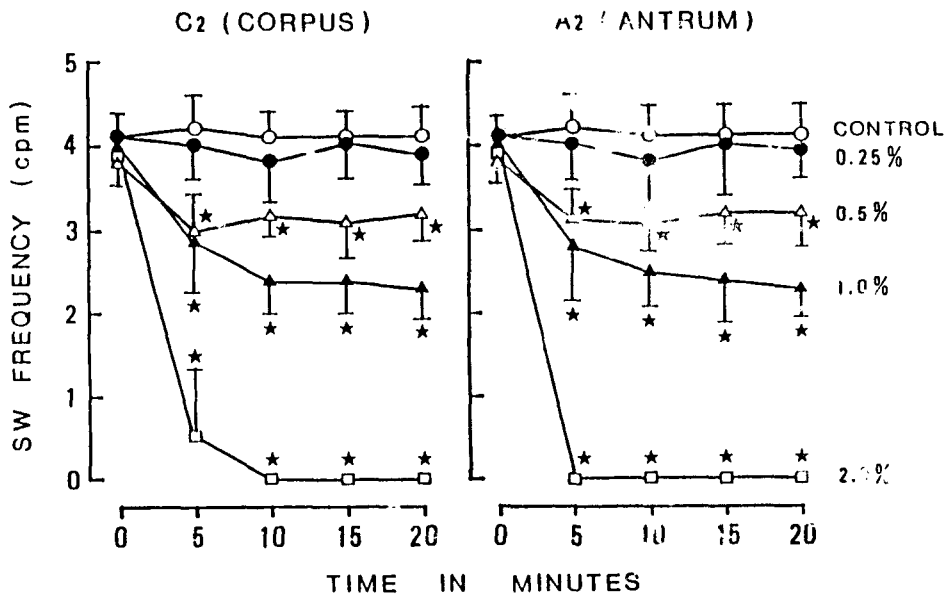


Fig. 12. Mean frequency changes in gastric SW obtained from C₂ (corpus) and A₂ (antrum) after adding Krebs-Ringer-dextrose solution (CONTROL) and various concentrations of ethanol. Vertical graduations indicate 1 S.D. (n=6).

* : Significantly different from control value (P < 0.001 - 0.005, t-test).

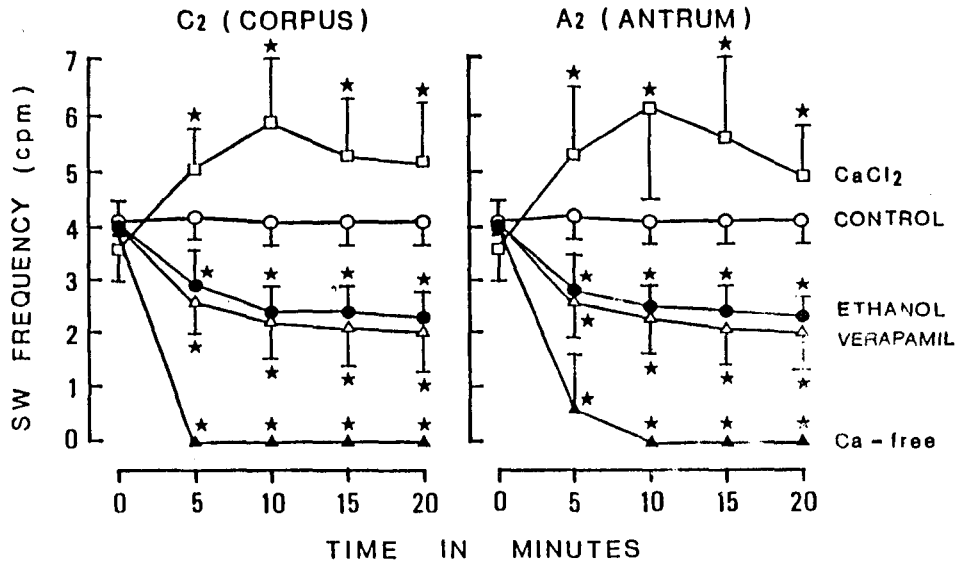


Fig. 13. Mean frequency changes in gastric SW obtained from C₂ (corpus) and A₂ (antrum) after adding Krebs-Ringer-dextrose solution (CONTROL), ethanol (1.0%), CaCl₂ (1.8 × 10⁻³ M), verapamil (3 × 10⁻⁵ M) and Ca-free Krebs-Ringer-dextrose solution. Vertical graduations indicate 1 S.D. (n=6).

* : Significantly different from control value (P < 0.001 - 0.05, t-test)

Table 2. Mean (\pm S.D.) frequency of gastric slow wave after addition of ethanol (1.0%) under pretreatments with CaCl_2 (1.8×10^{-3} M) and verapamil (3×10^{-5} M) from C_2 (corpus) and A_2 (antrum) at 5-min intervals

Treatments	Control	CaCl_2 or verapamil	Ethanol (1.0%)				
			5 min	10 min	15 min	20 min	
Ethanol only (n=6)	C_2	4.0 ± 0.5	2.9* ± 0.7	2.4* ± 0.5	2.4* ± 0.5	2.3* ± 0.4	
	A_2	4.0 ± 0.5	2.8* ± 0.7	2.5* ± 0.4	2.4* ± 0.5	2.3* ± 0.4	
CaCl_2 + ethanol (n=6)	C_2	3.6 ± 0.6	5.2* ± 1.0	5.1* ± 0.9	5.2* ± 1.3	5.0* ± 1.4	4.5* ± 0.8
	A_2	3.6 ± 0.6	4.9* ± 0.8	5.0* ± 0.9	4.6* ± 1.0	4.4* ± 0.8	4.4* ± 0.8
Verapamil + ethanol (n=6)	C_2	4.0 ± 0.8	3.4* ± 0.9	3.0* ± 0.6	2.5*† ± 0.7	2.2*† ± 0.8	1.9*† ± 0.5
	A_2	4.0 ± 0.8	3.5* ± 0.9	2.9*† ± 0.8	2.3*† ± 0.9	2.0*† ± 0.8	1.7*† ± 0.6

* : vs. control value ($P < 0.05$).

† : vs. verapamil value ($P < 0.05$).

Table 3. Mean (\pm S.D.) frequency of gastric slow wave after addition of CaCl_2 (1.8×10^{-3} M) and verapamil (3×10^{-5} M) under pretreatment with ethanol from C_2 (corpus) and A_2 (antrum) at 5-min intervals

Treatments	Control	Ethanol (1.0%)	CaCl_2 or verapamil				
			5 min	10 min	15 min	20 min	
Ethanol + CaCl_2 (n=6)	C_2	3.9 ± 0.3	3.1* ± 0.4	3.7† ± 0.6	3.7† ± 0.6	3.6† ± 0.6	3.6† ± 0.4
	A_2	3.9 ± 0.3	3.2* ± 0.4	3.4* ± 0.7	3.5* ± 0.6	3.7† ± 0.6	3.7† ± 0.5
Ethanol + verapamil (n=6)	C_2	4.1 ± 0.4	3.2* ± 0.8	2.8*† ± 1.0	2.6*† ± 0.9	1.8*† ± 1.6	1.5*† ± 1.5
	A_2	4.1 ± 0.4	3.2* ± 0.8	2.7*† ± 1.0	2.3*† ± 1.0	1.9*† ± 1.6	1.2*† ± 1.2

* : vs. control value ($P < 0.05$).

† : vs. ethanol value ($P < 0.05$).

Table 4. Percentage of gastric slow wave accompanying spike potentials after addition of CaCl_2 (1.8×10^{-3} M) from corpus (C_2) and antrum (A_2) at 5-min intervals (Mean \pm S.D.)

	Control	0-5 min	6-10 min	11-15 min	16-20 min
Corpus (C_2) (n=6)	0	23.8 \pm 26.4	33.5 \pm 18.2	21.7 \pm 15.2	15.8 \pm 12.8
Antrum (A_2) (n=6)	0	18.0 \pm 18.1	37.8 \pm 22.5	31.2 \pm 15.3	24.4 \pm 15.0

고 찰

고양이 위(胃)의 근질편에 에탄올을 첨가하면 위의 부위에 따라서 다소 다르지만 자발적 수축의 양상에 따라 서로 반대의 수축 효과가 나타났다. 즉 자발적 수축중 위상성 수축은 주로 위체의 표본에서만 발생하였으며 첨가한 에탄올의 농도에 비례하여 감소한 반면, 긴장성 수축은 위저, 위체 및 유문동부의 세 부위 모두에서 에탄올의 농도에 비례하여 증가하였다. 고양이에서 얻은 본 실험의 결과는 Sanders와 Bauer(1982)가 보고한 개의 성격과 잘 부합한다. 그들은 본 실험의 방법과 마찬가지로 근표본이 장치된 시험관내에 에탄올을 첨가한 결과 낮은 농도(0.1 - 2.5%)에서는 자발적 수축이 감소하였고, 높은 농도(1 - 10%)에서는 자발적 수축중 위상성 수축은 소실되고 긴장성 수축은 오히려 증가함을 관찰하였다. 본 실험에서도 위상성 수축은 낮은 농도(0.125%)에서부터 감소하기 시작하여 2.0%에 이르러서는 거의 소실되었으나 긴장성 수축은 반대로 이 농도에서부터 증가하기 시작하였다. 그러므로 에탄올은 위(특히 위체)의 위상성 수축은 억제하나, 첨가한 에탄올의 농도가 높아지면(>2.0%) 위상성 수축은 거의 소실되고 대신 긴장성 수축이 발생하는 것으로 보인다. 기니픽(guinea pig)의 소장에서도 낮은 농도의 에탄올에 의하여 근수축이 감소했다고 보고된 바 있다(Yashuda et al, 1976).

에탄올의 첨가로 인한 위체의 위상성 수축의 억제 효과는 본 연구에서 사용한 가장 낮은 농도인 0.125%에서도 일어났다. 사람이나 동물에서 이 정도의 혈중 알콜농도에 도달하려면 상당히 많은 양을 섭취하여야만 할 것이다. 근래에 사람이 50도의 보드카를 180 ml 마셨을 때 혈중 알콜농도가 최고로 대략 0.1%에 이른다는 보고가 있다(Kaufman & Kaye, 1978). 그렇다면 본 연구에서 사용한 에탄올의 농도는 모두 0.1% 보다 훨씬 높다. 그러나 에탄올은 단순확산(simple diffusion)에 의하여 위 점막을 통과하여 흡수되며, 그 흡수 속도는 위내의 알콜농도와 직선관계에 있다(Cooke & Birchall, 1969)는 것으로 보아서 알콜 섭취후 실제로 위근층이 알콜에 폭로되는 농도는 혈중 농도보다 높을 가능성이 많다.

사람에서 중등도의 에탄올(50% ethanol, 120 ml)을 섭취하면 계란 및 토스트 등이 포함된 고체 음식물(solid meal)의 위배출이 유의하게 지연되었다고 보고되었다(Barboriak & Meade, 1970). 본 연구에서 에탄올은 위체의 위상성 수축을 감소시켰다. 이와 같은 에탄올의 작용으로 위가 음식물을 잘게 분쇄하는 작용(grinding action)이 억제되고 위배출에 직접적 영향을 미치는 연동운동(peristalsis)이 약화된다(Cooke, 1975). 또한 위의 분쇄작용은 정상시 위배출에 적지않게 영향을 끼친다는 Cooke(1975)의 보고를 감안할 때 에탄올은 위의 중주근 및 윤상근의 위상성 수축을 억제하여 고체형 음식물의 위배출을 지연시키는 것으로 사료된다.

한편 높은 농도(>2.0%)의 에탄올에 의하여 위의 각 부위에서 긴장성 수축이 발생하였으며 그 수축의 크기는 농도에 비례하였다. 본 연구의 이같은 결과는 위배출에 또 다른 영향을 미칠 것으로 여겨진다. 즉 위의 긴장성 수축은 고체 음식물보다는 액체 음식물(liquid meal)의 배출에 더 영향을 줄 것으로 생각된다. 위의 긴장성 수축의 증가는 위내에서 발생하는 위내압(intragastric pressure)의 상승을 초래하며, 이 압력이 유문 괄약근의 수축력(pylosic sphincter pressure)을 초과할 경우 액체 음식물의 배출이 쉽게 일어날 것이다. 얼마전에 이 가설을 뒷받침할만한 연구가 보고되었다. Kaufman과 Kaye(1978)는 10% 정도의 에탄올이 포함된 액체 음식물을 섭취하면 위배출이 더 빨라진다고 발표하였다. 이렇듯 에탄올은 투여된 양에 따라서 다소 차이가 있으나, 고체 음식물의 위배출은 지연시키고 액체 음식물의 배출은 촉진시킬 것으로 추리된다.

위 근표본의 수축에 대한 에탄올의 영향은 칼슘이 제거된 Krebs-Ringer-dextrose 용액내에서는 일어나지 않았다. 즉 위체에서 자발적으로 발생한 위상성 수축이 칼슘이 제거된 용액에서는 일어나지 않았으며, 이 위상성 수축은 칼슘 길항제인 verapamil의 처치로도 소실되었다. 이들 위상성 수축의 억제 내지 소멸 효과는 에탄올의 억제 효과와 비슷하였다. 한편 $CaCl_2$ 를 전처치하면 위상성 수축의 크기가 증가하였고, 이 증가된 부분은 에탄올에 의하여 억제 영향을 받지 않았다. 그러나 $CaCl_2$ 전처치에 나타났던 에탄올의 억제 영향은 그대로 남아있었다. 그러

므로 에탄올은 위근의 수축에 미치는 칼슘 이온 (Ca^{++})의 작용을 억제 내지는 차단함으로써 위상성 수축을 억제하는 것으로 추리된다. 근래에 기니픽의 회장(ileum) 수축에 대한 에탄올의 차단 효과가 근 세포막을 통과하는 Ca^{++} 의 이동을 저해함으로써 야기됨이 관찰되었다(Yashuda et al, 1976).

위저의 근표본에서는 에탄올의 첨가로 인하여 긴장성 수축이 발생하였다. 발생한 긴장성 수축은 $CaCl_2$ 에 의하여 증가되지도 않았고 verapamil에 의하여 억제되지도 않았다. 즉 $CaCl_2$ 나 verapamil에 의하여 이렇다 할 영향을 받지 않았다. 그러나 칼슘이 제거된 용액내에서는 에탄올의 첨가로도 긴장성 수축이 발생하지 않았다. 이같은 위저에서의 에탄올의 효과는 위체에서 보여준 것과는 상당한 차이가 있다. 본 연구의 결과만으로는 위저와 위체에서 보여준 에탄올의 작용기전을 충분히 설명할 수는 없으나, Golenhofen(1976)의 이론으로 어느 정도 풀이할 수 있을 것 같다. Golenhofen(1976)은 평활근 세포에서 칼슘을 활성화함에 있어서 P 계통(phasic system)과 T 계통(tonic system)의 두 계통이 세포막에 병렬로 위치하여 있다고 주장하였다. 이 이론에 따르면 본 연구의 결과로 미루어 에탄올은 칼슘을 활성화하는데 있어서 위체에서는 주로 P 계통을 억제하고, 위저에서는 반대로 T 계통을 활성화하는 것으로 추측된다.

안정시 위서파의 발생빈도가 에탄올의 첨가에 의하여 유의하게 느려졌으며 이같은 현상은 verapamil의 단독 첨가로도 마찬가지였다. 에탄올과 verapamil이 같이 작용할 경우에는 서파의 빈도를 감소시키는 영향이 상승되었다. 그러나 $CaCl_2$ 의 처치에 의하여 서파의 빈도를 감소시키는 에탄올의 영향이 둔화되었다. $CaCl_2$ 의 단독 처치후에는 서파의 발생빈도가 유의하게 빨라졌을 뿐만 아니라 가시전압도 서파와 함께 나타났다. 한편 칼슘이 제거된 Krebs-Ringer-dextrose 용액에서는 위서파가 전혀 나타나지 않았다. 위서파가 위운동 또는 위의 연동운동과 밀접한 관계가 있음은 이미 주지의 사실(Carlson et al, 1966; Weber Jr & Kohatsu, 1970; Kelly & Code, 1971; Cooke, 1975)이며 위서파의 발생에 Ca^{++} 의 존재를 필요로 하나(El-Sharkawy et al, 1978; El-Sharkawy & Szurszewski, 1978), 위서파의 발생

빈도와 위근 수축과의 관계는 아직 정설이 없는 실정이다. 다만 본 연구의 결과에서, 에탄올과 verapamil이 마찬가지로 위체의 위상성 수축을 억제시켰을 뿐만 아니라 위서파의 빈도를 감소시킨 점과, $CaCl_2$ 투여후 위상성 수축이 커지고 또한 서파의 빈도가 빨라짐을 감안하고 에탄올이 Ca^{++} 의 이동을 억제한다고 가정할 때 에탄올은 적어도 위체에서는 위서파의 발생빈도를 저하시킴으로써 위상성 수축을 억제하는 것으로 사료된다. 또한 에탄올이 대장의 평활근 세포의 막전압을 일시적으로 과분극(hyperpolarization)상태로 만든다는 보고(Sunano & Miyazaki, 1969)는 서파의 발생빈도가 에탄올에 의하여 감소될 가능성을 시사한다. 그러나 $CaCl_2$ 를 전처치한 다음, 에탄올의 첨가에 의하여 위체의 위상성 수축은 $CaCl_2$ 처치전 즉 대조시기보다도 감소하였는데 반하여 서파의 발생빈도는 수축에서 보여준 바와 같이 현저히 감소하지 않았다. 위상성 수축과 서파의 발생빈도 사이의 이러한 불일치한 점에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다. 최근 본교실에서 적출한 고양이 위 근표본에 prostaglandin E_2 를 투여하면 서파의 발생빈도가 증가하나 근수축에는 이렇다할 영향이 없음을 관찰하였다(Kim et al, 1985). 그러므로 본 연구에서 $CaCl_2$ 투여후 위상성 수축이 증가한 것은 서파의 발생빈도가 빨라짐과 동시에 가시전압이 발생하였기 때문에 일어난 것으로 풀이된다(Boev et al, 1976; Morgan & Szurszewski, 1980).

에탄올에 의하여 위저의 근표본에서 발생한 긴장성 수축은 $CaCl_2$ 나 verapamil에 의하여 영향을 받지 않았으며 위체에서도 고농도의 에탄올에 의하여 긴장성 수축이 발생하였다. 이러한 현상은 위체의 위상성 수축에서와 같이 위서파의 빈도와 연관지워 설명이 되지 않는다. 그러므로 에탄올에 의하여 발생하는 긴장성 수축은 위서파와는 무관하게 일어나는 것으로 사료된다.

결 론

위(胃)의 자발적 근수축 및 전기활동에 미치는 에탄올과 칼슘의 영향을 알아보기 위하여 다음의 실험을 실시하였다.

102 마리의 고양이 위를 적출한 다음 위저부, 위체부 및 유문동부에서 각각 중주근 표본과 윤상근 표본(2.0×0.2 cm)들을 만들어 수축활동을 기록하는데 사용하였으며, 또한 복측에서 대만에 평행하게 위체부와 유문동부가 포함되는 큰 근표본(5.0×1.2 cm)을 잘라내어 전기활동을 기록하는데 사용하였다. 수축활동은 force transducer를 사용하여 등장성으로 기록하였다. 전기활동 즉 위서파는 4개의 미세 초자관내에 들어있는 Ag-AgCl 전극을 이용하여 단극성으로 기록하였으며, 각 전극은 1 cm 간격으로 위체부 및 유문동부의 근표본에 각각 2개씩 설치하였다. 모든 조작은 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스를 계속 주입한 Krebs-Ringer-dextrose 용액(pH 7.4, 온도 36±0.5°C)내에서 행하였다.

에탄올을 단독, 또는 CaCl₂, verapamil 및 칼슘이 제거된 Krebs-Ringer-dextrose 용액을 처치한 다음에 에탄올을 첨가하여 위근 표본의 수축 크기의 변동 및 위서파의 발생빈도 및 가시전압의 발생유무를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 위체에서 발생한 자발적 위상성 수축은 첨가한 에탄올의 농도에 비례하여 감소하였으며, 높은 농도(2.0—8.0%)의 에탄올에 의하여는 위상성 수축이 완전히 소실되었다.

2) 위체의 위상성 수축은 verapamil 또는 칼슘 제거 용액의 처치에 의하여 완전히 소실되었으나, CaCl₂의 처치로는 농도에 비례하여 위상성 수축이 증가하였다. 그러나 CaCl₂의 전처치에 의하여도 위상성 수축에 대한 에탄올의 억제 효과는 남아 있었다.

3) 높은 농도(2.0—8.0%)의 에탄올 첨가후에 긴장성 수축이 위의 모든 부위에서 발생하였으며 그 수축은 첨가한 농도에 비례하여 증가하였다. 이러한 에탄올의 효과는 CaCl₂나 verapamil에 의하여 아무런 영향을 받지 않았으나 칼슘이 제거된 용액에 의하여는 완전히 차단되었다.

4) 위서파의 발생빈도는 에탄올의 농도에 비례하여 감소하였으며, 높은 농도(2.0%)에서는 위서파가 발생하지 않았다.

5) verapamil은 위서파에 대한 에탄올의 감소효과를 상승시켰으며, verapamil의 단독투여에 의하여도 위서파의 발생빈도가 유의하게 감소하였다.

6) CaCl₂는 위서파의 발생빈도를 유의하게 증가

시켰으며 서파에 대한 에탄올의 감소효과를 약화시켰다.

이상의 결과로 미루어 고양이 위근에서 에탄올은 칼슘의 이동을 저해하여 위상성 수축 및 위서파의 발생에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Anuras S, Christensen J & Cooke AR (1977). A comparison of intrinsic nerve supplies of two muscular layers of duodenum. *Am J Physiol* 233, E28-E31
- Barboriak JJ & Meade RC (1970). Effect of alcohol on gastric emptying in man. *Am J Clin Nutr* 23, 1151-1153
- Boev K, Golenhofen K & Lukanow J (1976). Selective suppression of phasic and tonic activation mechanisms in stomach smooth muscle. In: Bulbring E & Shuba MF (ed) *Physiology of smooth muscle*, Raven press, New York, p 203-208
- Bortoff A (1975). Recording of extracellular electrical activity. In: Daniel EE & Paton M (ed) *Methods in pharmacology*, Vol. 3, Plenum Press, New York-London, p 185-199
- Bulbring E & Tomita T (1970). Effect of Ca removal on the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli. *J Physiol (London)* 210, 217-232
- Carlson HC, Code CF & Nelson RA (1966). Motor action of canine gastroduodenal junction: a cineradiographic, pressure and electric study. *Am J Dig Dis* 11, 155-172
- Cooke AR (1972). Ethanol and gastric function. *Gastroenterology* 62, 501-502
- Cooke AR (1975). Control of gastric emptying and motility. *Gastroenterology* 68, 804-816
- Cooke AR & Birchall A (1969). Absorption of ethanol from the stomach. *Gastroenterology* 57, 269-272
- Dixon WJ & Massey Jr, FJ (1969). *Introduction to statistical analysis* (3rd ed), McGraw-Hill Book Co, New York
- El-Sharkawy TY, Morgan KG & Szurszewski JH (1978). Intracellular electrical activity of canine and human gastric smooth muscle. *J Physiol (London)* 279, 291-307
- El-Sharkawy TY & Szurszewski JH (1978). Modulation of canine antral circular smooth muscle by acetylcholine, noradrenaline and pentagastrin. *J Physiol*

- (London) 279, 309-320
- Eysselein VE, Singer MV, Wentz H & Goebell H (1984). Action of ethanol on gastrin release in the dog. *Dig Dis Sci* 29, 12-18
- Golenhofen K (1976). Theory of P and T systems for calcium activation in smooth muscle. In: Bulbring E & Shuba MF (ed) *Physiology of smooth muscle*, Raven Press, New York, p 197-202
- Iber FL (1971). Alcohol and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 61, 120-123
- Imamura M, Sasaki I, Tsuchiya T & Sato T (1985). Effects of intragastric ethanol administration on gastric acid secretion and gastrointestinal hormone release in dogs. *Tohoku J Exp Med* 147, 147-259
- Kaufman SE & Kaye MD (1978). Induction of gastro-oesophageal reflux by alcohol. *Gut* 19, 336-338
- Kelley KA & Code CF (1971). Canine gastric pacemaker. *Am J Physiol* 220, 112-117
- Kim MS, Park HJ, Bai SH, Choi H & Kim C (1980). Effect of acetylcholine on electrical activity of cat stomach. *Kor J Physiol* 14, 21-28 (in Korean)
- Kim MS, Lee YL, Jo YH, Sim SS & Choi H (1985). Effect of prostaglandin E₂ on the electrical activity of cat isolated stomach muscle. *Prostaglandins* 30, 99-107
- Lenz HJ, Ferrari-Taylor J & Isenberg JI (1983). Wine and five percent ethanol are potent stimulants of gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology* 85, 1082-1087
- Moore JG, Christian PE, Datz FL & Coleman RE (1981). Effect of wine on gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 81, 1072-1075
- Morgan KG & Szurszewski JH (1980). Mechanisms of phasic and tonic actions of pentagastrin on canine gastric smooth muscle. *J Physiol (London)* 301, 229-242
- Sanders KM & Bauer AJ (1982). Ethyl alcohol interferes with excitation-contraction mechanisms of canine antral muscle. *Am J Physiol* 242, G222-G230
- Sunano S & Miyazaki E (1969). Effects of ethanol and acetone on action potential and inhibitory potential of guinea-pig taenia coli. *Nature* 221, 380-381
- Weber Jr, J & Kohatsu S (1970). Pacemaker localization and electrical conduction patterns in canine stomach. *Gastroenterology* 59, 717-726
- Woodward ER, Robertson C & Ruttenberg HD (1957). Alcohol as a gastric secretory stimulant. *Gastroenterology* 32, 727-737
- Yashuda Y, Cabral AM & Antonio A (1976). Inhibitory action of aliphatic alcohols on smooth muscle contraction. *Pharmacology* 14, 473-478