

정맥 주입한 Catecholamine이 흰쥐의 기초상태시 위산, Gastrin 및 Secretin 분비에 미치는 영향*

가톨릭대학 의학부 생리학교실

김명석 · 심상수 · 김미혜 · 최 현

(1988년 6월 20일 접수)

== Abstract ==

Effects of Intravenous Catecholamine on Gastric Acid, Gastrin and Secretin Secretion in Basal State of the Rat

Myung Suk Kim, Sang Soo Sim, Mie Hye Kim and Hyun Choi

Department of Physiology, Catholic University Medical College, Seoul 137-701, Korea

This study was conducted to investigate the effects of epinephrine and norepinephrine on basal gastric acid secretion and plasma gastrin and secretin concentration in the conscious rat.

One hundred and eighty-four albino rats with gastric cannula were used after 18 hours or more of fast, with water ad libitum. In a restraint cage for collection of gastric juice, physiological saline (0.9% NaCl) was continuously infused into the jugular vein through a catheter for one hour at a rate of 1 ml/hr (control period). Immediately after the control period, epinephrine (1, 2, 4, 8 and 16 $\mu\text{g/ml/hr}$), norepinephrine (1, 2, 4, 8 and 16 $\mu\text{g/ml/hr}$) or physiological saline (1 ml/hr) was infused for another one hour. Gastric juice was collected at one hour interval for two hours infusion period. Adrenergic antagonists, phentolamine and propranolol were injected into the jugular vein 5 min prior to the infusion of epinephrine or norepinephrine at a dose of 0.2 mg/0.1 ml. Blood was sampled from the jugular vein for the radioimmunoassay of plasma gastrin and secretin after the collection of gastric juice.

The results were as follows:

- 1) Both epinephrine and norepinephrine significantly increased gastric acid output in a dose-dependent manner.
- 2) The effects of epinephrine and norepinephrine on the gastric acid secretion were antagonized by the pretreatment with phentolamine and propranolol.
- 3) Plasma gastrin and secretin concentrations were not significantly affected by the intravenous infusion of epinephrine and norepinephrine.

It can be inferred from the above results that epinephrine and norepinephrine facilitate gastric acid secretion in conscious rats and the mechanism of which is attributed to α and β adrenergic receptors rather than gastrin and secretin.

Key Words: Catecholamines, Gastric acid, Gastrin, Secretin, Conscious rat

*본 논문은 987년도 문교부 학술연구 조성비와 일부 가톨릭 중앙 의료원 학술연구 보조비(1988년도)의 지원에 의하여 연구되었음.

서 론

최근에 흰쥐의 혈장 gastrin 농도가 부신 적출에 의하여 증가됨이 보고되었다(Lee & Kim, 1987). 또한 이 연구에서 부신이 적출된 흰쥐가 운동을 한 후에는 혈장 gastrin 농도 뿐만 아니라 혈장 secretin 농도의 증가도 관찰되었다. 운동을 하면 혈중 catecholamine 양이 증가하고(Kotchen et al., 1971; Christensen et al., 1979) 또한 흰쥐는 사람에서와는 달리 epinephrine 뿐만 아니라 norepinephrine도 부신 수질에서 유리되므로(Richter et al., 1980), 부신을 적출한 흰쥐의 혈장 gastrin 농도의 변화는 아마도 혈중 epinephrine과 norepinephrine 농도와 연관이 있는 것으로 생각된다. 또한 secretin은 췌액분비를 일으키는 주된 위장관 호르몬이지만 위산분비 내지는 gastrin 분비에 억제적 영향을 가지고 있으므로(Greenlee et al., 1957; Chey et al., 1970, 1979 & 1981), secretin 분비도 epinephrine 또는 norepinephrine과 같은 catecholamine의 영향을 받을 것으로 추정된다.

위산분비에 영향을 미치는 물질로서는 histamine, gastrin 그리고 부교감신경 전달물질인 acetylcholine이 잘 알려져 있지만, 교감신경 전달물질인 catecholamine 즉 epinephrine과 norepinephrine도 위산분비에 적지 않은 영향을 미친다고 한다. 흰쥐에서 norepinephrine은 위산분비를 억제한다고 보고되고 있으나(Lundell & Svensson, 1974; Lundell et al., 1976, Dimaline et al., 1986), 한편으로는 촉진한다는 보고도 있다(Canfield et al., 1980). β -adrenergic agonist인 isoprenaline은 흰쥐의 위산분비를 촉진하나(Canfield et al., 1978; Tani & Mutoh, 1979; Canfield et al., 1981; Canfield & Price, 1981; Canfield & Price, 1984; Rosenfeld, 1984), 개의 위산분비에 대한 영향은 이와 반대라고 보고되었다(Gottrup & Ornholt, 1978; Stevens et al., 1986). 이와 같이 위산분비에 대한 epinephrine 및 norepinephrine의 영향은 실험 조건과 대상 동물에 따라 상이한 실정이다.

본 실험에서는 혈장 gastrin 및 secretin 농도에 미치는 운동의 영향을 구명하는 일환으로, 흰쥐에

epinephrine 및 norepinephrine을 정맥 주입한 다음 위산분비와 혈장 gastrin 및 secretin 농도를 측정하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

평균 체중이 223.2 (190-310)g되는 흰쥐 수컷 184마리를 사용하였다. 그중 117 마리에는 생리식염수(n=11), epinephrine (n=48) 또는 norepinephrine (n=58)을 주입하였으며, 나머지 67 마리는 α 및 β 아드레날린 동작성 길항제(adrenergic antagonists)를 전처치한 다음에 epinephrine 또는 norepinephrine을 정맥내 주입하였다. 길항제의 전처치 없이 epinephrine만을 주입한 양은 1 (n=9), 2 (n=10), 4 (n=9), 8 (n=11), 및 16 (n=9) $\mu\text{g/ml/hr}$ 이었으며, norepinephrine도 1 (n=11), 2 (n=12), 4 (n=14), 8 (n=10), 및 16 (n=11) $\mu\text{g/ml/hr}$ 로 주입하였다. α 길항제인 phentolamine을 전처치한 후에 생리식염수(n=9), epinephrine (8 $\mu\text{g/ml/hr}$, n=10) 및 norepinephrine (8 $\mu\text{g/ml/hr}$, n=12)을 주입하였으며, β 길항제(propranolol)의 전처치 후에도 마찬가지로 식염수(n=12), epinephrine (n=13) 및 norepinephrine (n=11)을 주입하였다.

2. 위배관 삽입

실험 동물을 ether로 가볍게 마취한 후 검상돌기(xiphoid process)로 부터 정중선을 따라 복벽을 약 2 cm되게 절개하고 위(胃)를 노출시켰다. 미주신경이 손상되지 않도록 주의하면서 전위(rumen)와 위선부(gastric glandular portion)의 경계부위에서 대만(greater curvature)을 따라 5 mm 정도 절개한 후 stainless steel로 만든 위배관(gastric cannula; 길이: 14 mm, 외경: 6 mm, 내경: 5 mm)의 한쪽 끝(내측)을 삽입하고 위벽을 봉합하였다. 배관의 다른쪽 끝(외측)은 복벽밖에 노출시켜서 복벽에 고정하고 복강을 단았다. 위액이 배관을 통하여 흘러 나오지 않도록 배관의 바깥쪽 끝을 마개로 막았다. 수술이 끝나면 곧 kanamycin sulfate(25 mg/kg, i.m.)를 매일 한번씩 3일간 투여하여 감염을 방지하였으며, 수술 후 2주일 경과후 위액을 채취하였다.

3. 실험 절차

위배관 삽입수술 2주일이 경과된 후 실험동물을 18시간 이상 물만 섭취토록 하고 절식시킨 다음 ether로 가볍게 마취하여 경정맥에 polyethylene tube(22 G)를 삽입하였다. 구금상자속에서 실험동물을 1시간동안 방치하여 마취에서 완전히 깨어난 후 주입 실험을 시작하였다. 처음 1시간 동안 infusion pump(Harvard 2681, USA)를 이용하여 생리식염수를 1 ml/hr 속도로 경정맥에 주입하면서 위액을 채취하였으며(대조값), 곧이어 생리식염수, epinephrine(1, 2, 4, 8, 16 $\mu\text{g/ml/hr}$, 대한약품공업 주식회사) 또는 norepinephrine bitartrate(1, 2, 4, 8, 16 $\mu\text{g/ml/hr}$, Sigma, USA)를 1시간동안 생리식염수의 주입에서와 같은 속도 (1 ml/hr)로 주입한 다음 위액을 채취하였다. 아드레나린 동작성 길항제인 phentolamine(0.2 mg/0.1 ml, CIBA)과 propranolol(0.2 mg/0.1 ml, Sigma)의 주사는 생리식염수, epinephrine(8 $\mu\text{g/ml/hr}$) 혹은 norepinephrine(8 $\mu\text{g/ml/hr}$)을 주입하기 바로 5분전에 경정맥을 통하여 일시적으로 주사하였다(bolus injection). 한편 이들 길항제 자신이 위액분비에 미치는 영향을 알아보기 위하여 phentolamine 또는 propranolol만을 앞에서 기술한 바와 같은 농도로 투여한 다음에 위액을 채취하였다. 위액 채취 실험이 끝난 직후 경정맥으로부터 heparin이 들어 있는 주사기로 혈액을 채취하여 시험관에 넣고 얼음상자에 보관한 다음 냉온 원심 침전기(4°C)를 사용하여 혈장을 분리하였으며, 분리한 혈장에 Trasylol®(500 KIU/ml plasma)을 첨가하여 gastrin과 secretin의 방사면역측정(radioimmunoassay)시까지 -20°C 냉동기에 보관하였다.

4. 위산 및 혈장 gastrin과 secretin농도 측정

채취된 위액을 원심 침전하여 상층액을 얻은 다음, 체중 100 g당으로 환산하여 위액 분비량(volume)으로 하였으며 0.01 N NaOH 용액으로 pH 7.4가 될때까지 자동 적정기(autotitrator; Dosimat, Metrohm Herisau Co., Switzerland)로 적정하여 산도(acidity) 및 위산 배출량(acid output)을 산출하였다.

혈장 gastrin 농도의 방사면역측정은 Tai와 Chey (1976)의 방법을 다소 수정하여 측정하였으며, 혈장 secretin 농도는 Chang과 Chey(1980)의 방법에 의하여 측정하였다.

5. 자료분석 및 통계적 검증

약물을 한시간 동안 주입한 다음에 채취한 위액의 분비량, 산도 및 위산 배출량은 각각 대조값에 대한 비율 (%)로 나타내었다. 얻은 측정치는 평균±표준오차 (Mean±S.E.)로 표시하였고, t 점검(t test for non-paired data) 또는 변량분석으로 성적을 비교하였으며, 유의수준은 5%에 두었다.

실험 성적

1. catecholamines의 주입 후 위액분비

처음 1시간 동안 생리식염수를 정맥주입한 기간에 얻은 위액분비, 즉 대조값에서, 위액분비량은 $0.7 \pm 0.1 \text{ ml}/100 \text{ g/hr}$ (Mean±표준오차)이었으며 위액의 산도는 $75.7 \pm 10.5 \text{ mEq/L}$ 이었고 결과적으로 위산배출량은 $61.7 \pm 15.5 \mu\text{Eq}/100 \text{ g/hr}$ 가 되었다. 다음 1시간 동안 생리식염수를 주입하면서 얻은 위액분비량, 산도 및 위산배출량은 각각 $0.4 \pm 0.1 \text{ ml}/100 \text{ g/hr}$, $62.4 \pm 9.9 \text{ mEq/L}$ 및 $27.4 \pm 7.2 \mu\text{Eq}/100 \text{ g/hr}$ 이었으며, 이들 값들은 대조값에 비하여 62.4 ± 8.4 , 81.0 ± 5.6 및 $53.0 \pm 10.8\%$ 로 각각 감소하였다(그림 1).

epinephrine을 1시간 동안 1, 2, 4, 8 및 16 $\mu\text{g/ml}$ 을 정맥 주입하면서 채취한 위액분비량은 생리식염수를 주입한 대조값에 비하여 각각 76.6 ± 11.6 , 71.6 ± 6.7 , 75.6 ± 13.0 , 113.4 ± 11.5 및 $128.6 \pm 17.0\%$ 로 주입한 양이 증가함에 따라 분비량이 유의하게 증가하였다[F(4, 43)=4.038, P<0.01]. 그림 1에서 보는 바와 같이 epinephrine에 의한 위액의 산도도 주입한 양이 1, 2, 4, 8 및 16 $\mu\text{g/ml/hr}$ 로 증가함에 따라 71.5 ± 11.1 , 84.4 ± 5.8 , 87.9 ± 12.2 , 102.4 ± 10.6 및 $131.1 \pm 27.3\%$ 로 각각 증가하였으나 통계적으로는 증가한 경향만 있었다[F(4, 43)=2.375, P=0.067]. 위산배출량도 epinephrine의 주입량이 1, 2, 4, 8 및 16 $\mu\text{g/ml/hr}$ 로 증가함에 따라 51.6 ± 8.3 , 62.1 ± 8.2 , 65.1 ± 11.8 , 114.0 ± 14.9 및 $128.8 \pm 30.2\%$ 로

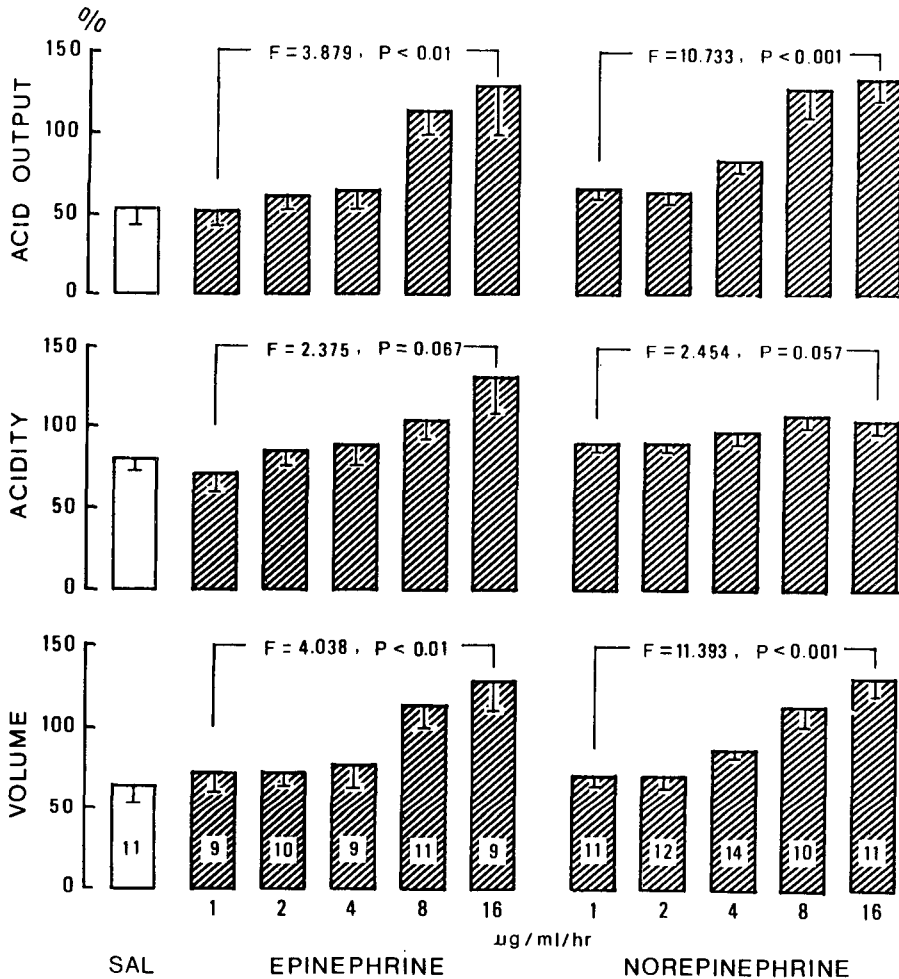


Fig. 1. Gastric acid secretion in response to intravenous infusion of physiological saline (SAL) and various doses of epinephrine and norepinephrine in basal state during one hour. Vertical bars indicate 1 S.E. and the numbers at the bottom of each column of lower figure represent the number of rats in each dose.

유의하게 증가하였다[F (4, 43)=3.878, P<0.01].

그림 1에 도시된 바와 같이 norepinephrine을 1 시간 동안 1, 2, 4, 8 및 16 µg/ml을 정맥 주입하였을 경우에도 위액분비량은 생리식염수를 주입한 대조 값에 비하여 각각 70.2±3.3, 69.2±5.7, 86.0±4.1, 115.1±12.5 및 128.8±10.2%로 증가하여, 주입한 norepinephrine량이 증가함에 따라 위액분비량이 유의하게 증가하였다[F (4, 53)=11.393, P<0.001]. 위액의 산도도 역시 norepinephrine의 양이 1, 2, 4, 8 및 16 µg/ml/hr로 증가함에 따라 91.6±2.0, 90.3±2.3, 97.2±5.2, 107.1±7.4 및 102.9±1.9%로 각

각 증가하는 경향을 보였다[F (4, 53)=2.454, P=0.057]. 위산배출량도 norepinephrine의 주입량이 1, 2, 4, 8 및 16 µg/ml/hr로 증가함에 따라 64.5±3.8, 62.0±5.0, 83.0±5.2, 126.1±18.8 및 133.3±11.7%로 유의하게 증가하였다[F (4, 53)=10.733, P<0.001].

2. 위액분비에 대한 adrenergic 길항제의 영향

그림 2에는 epinephrine 또는 norepinephrine을 주입하기 전에 adrenergic 길항제인 phentolamine 또는 propranolol을 전처치한 다음에 채취한 위액분

비량을 도시하였다. 위액의 분비량에서 propranolol (0.2 mg/0.1 ml)을 전처치한 다음 epinephrine (8 μ g/ml/hr)을 주입한 결과 대조값에 비하여 113.4%로 증가하였던 분비량이 72.8 \pm 5.7%로 유의하게 감소하였으며 ($t=3.326$, $df=22$, $P<0.01$), phentolamine (0.2 mg/0.1 ml)을 전처치한 다음에 얻은 분비량은 46.6 \pm 5.1%로 감소하여 epinephrine의 주입 값보다 유의하게 감소하였으며 ($t=5.132$, $df=19$, $P<0.01$), propranolol을 전처치한 분비량보다도 유의하게 적었다 ($t=3.328$, $df=21$, $P<0.01$). 그러나 위액의 산도에서는 propranolol이나 phentolamine의 전처치에 의하여 별다른 변화가 없었다. 한편 propranolol과 phentolamine의 전처치로 인하여 epinephrine에 의하여 증가하였던 위산배출량이 114.0%에서 65.2 \pm 8.5% ($t=2.967$, $df=22$, $P<0.01$) 및 50.7 \pm 7.3% ($t=3.727$, $df=19$, $P<0.002$) 각각 유의하게 감소하였다. 위산배출량에서도 phentolamine의 억제효과가 propranolol의 효과보다 큰 경향을 나타내었다.

norepinephrine (8 μ g/ml/hr)에 의한 위액분비의 증가도 앞에서 기술한 같은 용량의 propranolol과 phentolamine의 전처치에 의하여 감소하였다(그림 2). 즉 위액분비량에서 norepinephrine에 의하여 증가한 분비량(115.1%)은 propranolol 및 phentolamine에 의하여 각각 67.0 \pm 4.1% ($t=3.326$, $df=22$, $P<0.01$) 및 38.2 \pm 6.1% ($t=5.866$, $df=20$, $P<0.001$)로 유의하게 감소하였다. 한편 phentolamine에 의하여 억제된 값은 propranolol의 값보다 유의하게 적었다 ($t=3.894$, $df=21$, $P<0.002$). 위액의 산도에 대하여서는 phentolamine의 전처치에 의하여서만 유의하게 억제 되었으며 ($t=2.164$, $df=20$, $P<0.05$) propranolol에 의하여는 별다른 영향이 없었다. 위산배출량은 norepinephrine에 의하여 126.1%로 증가하였던 양이 propranolol 및 phentolamine에 의하여 69.7 \pm 9.7% ($t=2.738$, $df=19$, $P<0.02$) 및 36.4 \pm 10.5% ($t=4.928$, $df=20$, $P<0.001$)로 각각 유의하게 감소하였으며, phentolamine에 의한 값은 propranolol에 의한 값보다도 유의하게 적었다 ($t=3.040$, $df=21$, $P<0.01$).

adrenergic 길항제 중에서도 propranolol만의 주사에 의하여는 위액분비가 이렇다할 영향을 받지 않았

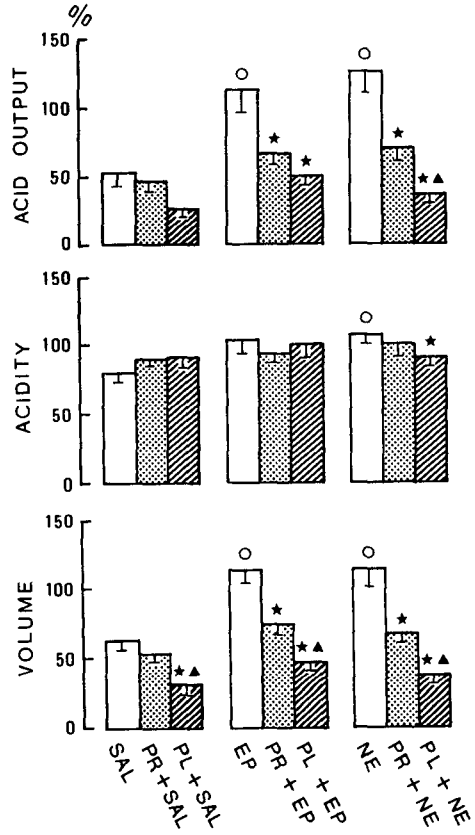


Fig. 2. Gastric acid secretion in response to intravenous infusion of physiological saline (SAL), epinephrine (EP) and norepinephrine (NE) under pretreatment with propranolol (PR) or phentolamine (PL). Vertical bars indicate 1 S.E. ○: Significantly different from saline value. ★: Significantly different from value after saline, epinephrine or norepinephrine infusion without pretreatment with antagonist. ▲: Significantly different from value after saline, epinephrine or norepinephrine infusion under pretreatment with propranolol.

으나, phentolamine의 단독 투여에 의하여는 식염수값 및 propranolol에 의한 분비량보다 위액분비량이 유의하게 적었다(식염수값 대 phentolamine값: $t=3.010$, $df=18$, $P<0.01$; propranolol 값 대 phentolamine 값: $t=2.501$, $df=19$, $P<0.05$). 그러나 위액의 산도에 대하여는 길항제의 영향이 전혀 없었으며, 위산배출량에서는 phentolamine에 의하여만 억제되는 경향을 보였다(그림 2참조).

Table 1. Plasma gastrin and secretin concentration (pg/ml) following intravenous infusion of physiological saline (Sal), epinephrine (EP) or norepinephrine (NE) at various doses during one hour (Mean±S.E.)

Infusion	n	Gastrin	Secretin
Sal (1 ml/hr)	11	98.8±20.0	12.5±2.1
EP (μg/ml/hr)			
1	9	84.5±17.5	11.6±0.6
2	10	82.5± 7.4	10.7±2.1
4	9	112.0±14.7	10.8±3.0
8	11	110.0± 9.5	10.8±0.9
16	9	122.1±10.8	10.3±2.2
NE (μg/ml/hr)			
1	11	98.7± 9.6	10.8±0.8
2	12	88.3±15.9	8.9±1.1
4	14	104.6±16.2	7.8±0.6
8	10	72.7± 8.2	10.0±0.5
16	11	102.8±16.6	7.4±0.8

Table 2. Plasma gastrin and secretin concentration (pg/ml) following intravenous infusion of physiological saline (Sal, 1 ml/hr), epinephrine (EP, 8 μg/ml/hr) and norepinephrine (NE, 8 μg/ml/hr) under pretreatment with phentolamine (PL, 0.2 mg/0.1 ml) or propranolol (PR, 0.2 mg/0.1 ml) (Mean±S.E.)

Infusion	n	Gastrin	Secretin
PL+Sal	9	100.0±13.3	10.2±2.8
PL+EP	10	112.1± 7.7	9.2±2.2
PL+NE	12	106.9±15.4	8.5±1.1
PR+Sal	12	89.1±14.5	10.3±2.8
PR+EP	13	93.3±12.5	9.7±1.2
PR+NE	11	92.1±11.6	10.2±0.5

3. catecholamines 주입에 의한 혈장 gastrin 및 secretin 농도

표 1 에는 생리식염수와 여러 농도의 epinephrine 및 norepinephrine 을 정맥내 주입한 후의 혈장 gastrin 농도와 혈장 secretin 농도를 나타내었다. 주입한 epinephrine 의 농도가 증가함에 따라 혈장

gastrin 농도가 증가하는 경향을 보이니 통계적으로는 유의하지 않았다. 또한 혈장 secretin 농도도 epinephrine 의 주입에 의하여 이렇다할 영향을 받지 않았다. norepinephrine 의 주입에 의한 혈장 gastrin 과 secretin 농도도 epinephrine 의 주입시와 마찬가지로 별다른 변화가 없었다.

phentolamine 과 propranolol 을 각각 전처치한 후에도 epinephrine 과 norepinephrine 의 주입에 의한 혈장 gastrin 과 secretin 농도에 별다른 영향이 없었으며, phentolamine 또는 propranolol 의 단독 주사에 의하여도 혈장 gastrin 과 secretin 농도는 아무런 영향을 받지 않았다(표 2).

고 찰

위배관이 장치된 흰쥐에 catecholamine 즉 epinephrine 또는 norepinephrine 을 연속으로 정맥 주입했을 때 위산 배출량(acid output)이 주입한 양(1-16 μg/hr)에 비례하여 유의하게 증가하였다. 두 약물에 의한 증가 정도는 서로 비슷하였으며, 대체로 두 약물 모두 위액의 산도(acidity)보다는 위액 분비량(volume)의 증가로 인하여 위산 배출량이 증가하였다. 이와같은 본 실험결과로 미루어 흰쥐의 위산분비는 epinephrine 이나 norepinephrine 의 주입에 의하여 증가된다고 생각된다. Tani와 Mutoh (1979)는 마취한 흰쥐에서 epinephrine 또는 isoproterenol 을 정맥내 주사하면 위산분비가 증가함을 관찰하였으며, 흰쥐의 위를 적출하여 관찰한 실험(rat isolated stomach preparation)에서도 epinephrine 이나 isoprenaline 은 물론 norepinephrine 의 첨가에 의하여도 위산분비가 현저히 증가한다고 보고되었다(Canfield et al., 1980 & 1981). 벽세포만을 분리하여 실험한 Rosenfeld(1984)도 상기와 같은 결과를 얻었다. 사람에서도 epinephrine 을 정맥내 주입하면 혈청 gastrin 농도와 더불어 위산분비의 증가가 있었다고 한다(Stadil & Rehfeld, 1973). 각성상태의 흰쥐에서 얻은 본 실험의 결과는 이들 생체내외 및 시험관내에서 얻은 결과와 부합되며, 교감신경 전달물질인 epinephrine 과 norepinephrine 은 위산분비에 촉진적 영향을 갖고 있는 것으로 사료된다.

한편 Lundell들(1976)은 isoprenaline의 정맥 주입에 의하여 Pavlov 소위(小胃)로 부터의 위산분비가 줄어들음을 보고하였으며, Heidenhain 소위를 가진 흰쥐에서도 isoprenaline에 의하여 위산분비가 감소하였다고 한다(Canfield & Price, 1981 & 1984). 이들 결과들은 본 실험의 성적과 상반되며, 시험관내 및 생체외에서 얻은 흰쥐의 결과와도 일치하지 않는다. 그리하여 Canfield와 Price(1984)는 생체 실험에서의 위산분비에 대한 isoprenaline의 억제 영향은 직접 작용보다는 간접 작용에 의하여 일어날 것이라 추리하였다. 실상 isoprenaline과 같은 β -adrenergic agonist에 의하여 혈중 somatostatin이 증가하고 (Stevens et al., 1986) isoprenaline의 위산분비 촉진 효과가 serotonin (5-HT)에 의하여 억제된다는 보고가 최근에 있었다. 그런데 본 연구의 생체 실험에서는 이러한 간접 작용에 의한 위산분비의 억제 효과가 나타나지 않았으며, 본 연구 결과만으로는 그 이유를 명확히 설명할 수는 없다. 다만 본 실험에서 사용된 epinephrine과 norepinephrine이 isoprenaline보다 위산분비에 대한 효과가 적다는 점 (Canfield et al., 1981)과 본 실험에서 사용한 epinephrine과 norepinephrine의 주입량(1-16 $\mu\text{g/hr}$)이 Lundell들(1976)과 Canfield와 Price(1981 & 1984)가 사용한 isoprenaline양(40 $\mu\text{g/kg/hr}$)보다 적기 때문에 간접 작용에 의한 위산분비의 억제 효과가 없었던 것으로 추측된다. Curwain과 Holton(1972)의 개에서도 norepinephrine에 의하여 위산분비가 감소하는 것은 norepinephrine의 직접 작용보다는 점막 혈류(mucosal blood flow)의 감소에 기인한다고 보고하였다.

본 연구에서 epinephrine과 norepinephrine에 의한 위산분비의 증가는 α 및 β adrenergic receptor의 차단제인 phentolamine이나 propranolol의 전처치에 의하여 거의 완전히 없어졌다. 이때 phentolamine과 propranolol의 차단 효과는 epinephrine 및 norepinephrine 모두에서 비슷하게 나타났으며, phentolamine의 차단 효과가 propranolol의 것보다 더욱 현저하였다. 이 결과로 미루어 epinephrine과 norepinephrine에 의한 위산분비의 증가는 α 및 β adrenergic receptor를 거쳐서 일어났다고 시사되며, α receptor의 작용이 더욱 현저한 것으로 여겨진다.

위산을 분비하는 벽세포(parietal cell)에 β receptor가 존재하여 산 분비에 관여한다는 주장은 이미 Canfield들(1981)에 의하여 제시된 바 있으며, β receptor 중에서도 β_2 receptor가 위산분비에 중요하다고 보고되었다(Rosenfeld, 1984). 그러나 α receptor가 위산분비에 관여한다는 보고는 없는 실정이다. 그러므로 이에 관한 더 많은 연구가 요구된다.

이미 언급한 바와 같이 흰쥐에 epinephrine 또는 norepinephrine을 정맥내 주입하면 위산분비가 증가하였다. 그러나 혈장 gastrin과 secretin 농도는 이들의 주입에 의하여 이렇다할 영향을 받지 않았다. 단지 혈장 gastrin 농도는 주입한 epinephrine의 농도에 비례하여 증가한 경향만 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한 α 및 β 수용기 차단제를 전처치한 후에도 이들의 농도는 epinephrine이나 norepinephrine에 의하여 영향을 받지 않는다. 흰쥐에서 얻은 본 실험의 결과는 사람과 개에서 얻은 결과와 일치한다(Brandshorg et al., 1977; Graffner et al., 1987). 그러나 Stadil과 Rehfeld(1973)는 사람에서 낮은 농도(1.5-4.5 $\mu\text{g/kg/hr}$)의 epinephrine을 주입하면 혈청 gastrin 농도가 증가하나, 높은 농도(7.5 및 9.0 $\mu\text{g/kg/hr}$)에서는 오히려 gastrin 농도가 감소한다고 보고하였다.

한편 마취한 개에서는 epinephrine에 의하여 혈장 gastrin 농도가 증가하였다고 한다(Hayes et al., 1972). secretin 분비에 대하여 epinephrine 또는 norepinephrine이 관여한다는 보고는 찾아보기 어려운 실정이다. 다만 Lee와 Kim(1987)은 최근에 부신 적출에 의하여 혈장 gastrin 및 secretin 농도가 증가함을 보고하였다. 이것은 부신적출로 인한 혈장 norepinephrine 및 epinephrine 농도의 감소가 직접적으로 작용한 것으로 보이지는 않는다. 그러므로 epinephrine 및 norepinephrine이 흰쥐에 위산분비를 항진시키는 기전에 gastrin이나 secretin의 분비가 크게 개입되지 않는 것으로 보인다.

결 론

흰쥐의 위산분비 및 혈장 gastrin과 secretin 농도에 미치는 epinephrine과 norepinephrine의 영향을 알아보기 위하여 184 마리의 흰쥐를 사용하여 다음

의 실험을 실시하였다.

위배관이 삽입된 흰쥐를 대략 18 시간 동안 물만 섭취하게 하고 굶긴 다음 위액 채취용 구금상자 속에서 1 시간 동안 생리식염수 (0.9% NaCl)를 1 ml/hr의 속도로 미리 삽입된 catheter를 통하여 경정맥에 주입하였다(대조시기). 생리식염수의 주입 후 곧 이어서 epinephrine, norepinephrine 및 생리식염수를 1 시간 동안 연속으로 주입하였으며, 주입된 epinephrine과 norepinephrine의 양은 각각 1, 2, 4, 8 및 16 $\mu\text{g/ml/hr}$ 이었다. 위액의 채취는 대조시기와 약물 주입 기간을 합해서 2 시간 동안 한시간 간격으로 행하여졌다. 길항제인 phentolamine(0.2 mg/0.1 ml)과 propranolol(0.2 mg/0.1 ml)은 약물 주입 시작 5분전에 주사하였다. 위액채취가 끝난 직후 경정맥으로부터 혈액을 채취하여 혈장 gastrin과 secretin 농도를 방사면역방법으로 측정하여 다음의 결과를 얻었다.

1) epinephrine과 norepinephrine은 주입한 양에 비례하여 위산배출량을 증가시켰다.

2) phentolamine 및 propranolol의 길항제의 전처치로 인하여 epinephrine과 norepinephrine에 의한 위산배출량의 증가가 완전히 소실되었다.

3) 혈장 gastrin과 secretin 농도는 epinephrine과 norepinephrine에 의하여 이렇다할 영향을 받지 않았다.

이상의 결과로 미루어 흰쥐에서 epinephrine과 norepinephrine은 각성상태 하에서의 위산분비를 촉진시키며, 이 촉진기전에는 gastrin 및 secretin보다는 α 및 β 수용기가 관여되는 것으로 사료된다.

REFERENCES

Brandsborg O, Ornholt J, Brandsborg M & Christensen NJ (1977). The role of adrenaline and of the vagus in gastrin release and acid secretion in dogs. *Eur J Clin Invest* 7, 481-486

Canfield SP, Curwain BP & Price C (1978). β -Adrenoceptor agonist stimulation of acid secretion in rat isolated stomach. *Br J Pharmacol* 64, 425P-426P

Canfield SP, Hughes AD, Price CA & Spencer JE (1981). The action of β -adrenoceptor agonists on acid secretion

by the rat isolated stomach. *J Physiol (London)* 316, 23-31

Canfield SP & Price CA (1981). A comparison of the effects of sympathomimetic agents on gastric acid secretion by the rat stomach in vivo and in vitro. *J Physiol (London)* 316, 11-21

Canfield P & Price C (1984). The effect of sympathomimetic agents on gastric acid secretion in rats. *Scand J Gastroenterol* 19(Suppl 89), 23-26

Canfield SP, Price CA & Spencer JE (1980). Noradrenaline and gastric acid secretion by the rat isolated stomach. *Br J Pharmacol* 70, 178P-179P

Chang TM & Chey WY (1980). Radioimmunoassay of secretin, vasoactive intestinal peptide and motilin. In: Glass GB (ed) *Gastrointestinal Hormones*, Raven Press, New York, p797-817

Chey WY, Hitanant S, Hendricks J & Lorber SH (1970). Effect of secretin and cholecystokinin on gastric emptying and gastric secretion in man. *Gastroenterology* 58, 820-827

Chey WY, Kim MS, Lee KY & Chang TM (1979). Effect of rabbit antisecretin serum on postprandial pancreatic secretion in dogs. *Gastroenterology* 77, 1268-1275

Chey WY, Kim MS, Lee KY & Chang TM (1981). Secretin is an enterogastrone in the dog. *Am J Physiol* 240, G239-G244

Christensen NJ, Galbo H, Hansen JF, Hesse B, Richter EA & Trap-Jensen J (1979). Catecholamines and exercise. *Diabetes* 28(Suppl 1), 58-62

Curwain BP & Holton P (1972). The effects of isoprenaline and noradrenaline on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and mucosal blood flow in the dog. *Br J Pharmacol* 46, 225-233

Dimaline R, Carter N & Barnes S (1986). Evidence for reflex adrenergic inhibition of acid secretion in the conscious rat. *Am J Physiol* 251, G615-G618

Gottrup F & Ornholt J (1978). The effect of a new β_2 -adrenoceptor agonist, salmefamol, on pentagastrin-induced gastric acid secretion in conscious dogs. *Br J Pharmacol* 62, 444P

Graffner H, Bloom SR, Farnebo L-O & Järhult J (1987). Effects of physiological increases of plasma noradrenaline on gastric acid secretion and gastrointestinal hormones. *Dig Dis Sci* 32, 715-719

Greenlee HB, Longhi EH, Guerrero JD, Nelsen TS, El-Bedri AL & Dragstedt LR (1957). Inhibitory

- effect of pancreatic secretion on gastric secretion. *Am J Physiol* 190, 396-402
- Hayes JR, Ardill J, Kennedy TL, Shanks RG & Buchanan KD (1972). Stimulation of gastrin release by catecholamines. *Lancet* 1, 819-821
- Kotchen TA, Hartley LH, Rice TW, Mougey EH, Jones LG & Masson JW (1971). Renin, norepinephrine, and epinephrine responses to graded exercise. *J Appl Physiol* 31, 178-184
- Lee DW & Kim CC (1987). Effect of treadmill-exercise on plasma gastrin and secretin concentrations in rats. *J Cath Med Coll* 40, 421-428 (in Korean)
- Lundell L & Svensson SE (1974). Implication of gastric mucosal histamine in inhibition by isoprenaline of pentagastrin-induced gastric secretion. *Br J Pharmacol* 52, 69-75
- Lundell L, Svensson SE & Nilsson G (1976). Further studies on the mode of action of isoprenaline on gastric secretion in the conscious rat. *Br J Pharmacol* 58, 17-25
- Richter EA, Galbo H, Sonne B, Holst JJ & Christensen NJ (1980). Adrenal medullary control of muscular and hepatic glycogenolysis and of pancreatic hormonal secretion in exercising rats. *Acta Physiol Scand* 108, 235-242
- Rosenfeld GC (1984). Isolated parietal cells: Adrenergic response and pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 229, 763-767
- Stadil F & Rehfeld JF (1973). Release of gastrin by epinephrine in man. *Gastroenterology* 65, 210-215
- Stevens MH, Thirlby RC, Richardson CT, Fredrickson MA, Unger RH & Feldman M (1986). Inhibitory effects of β -adrenergic agonists on gastric acid secretion in dogs. *Am J Physiol* 251, G453-G459
- Tai HH & Chey WY (1976). Simultaneous radioimmunoassay of secretin and gastrin. *Anal Biochem* 74, 12-24
- Tani S & Mutoh N (1979). Effects of adrenergic agonists on gastric secretion in the rat. *Biochem Pharmacol* 28, 678-683