

Caerulein의 흰쥐 취의분비반응에 미치는 phenoxybenzamine의 영향*

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

金惠英 · 盧在烈 · 趙台淳 · 洪思爽

=Abstract=

Effects of Phenoxybenzamine on Pancreatic Amylase Secretory Response to Caerulein

H.Y. Kim, J.Y. Ro, T.S. Cho, and S.S. Hong

Department of Pharmacology Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea

A portion of duodenum laid pancreatic duct opening were perfused continuously with physiological saline under urethane anesthesia in rats.

The pancreatic amylase secretory response to caerulein was studied with autonomic blockers, such as phenoxybenzamine, dibenamine, phentolamine, hexamethonium, propranolol, atropine, and cyproheptadine.

The pancreatic amylase output to caerulein, 7.5ng/kg i.v., was markedly increased and the value was approximately three times greater than control.

The caerulein-stimulated pancreatic amylase secretion was significantly decreased by i.v. phenoxybenzamine and propranolol treatment, but not by phentolamine or dibenamine. Secretory response of pancreatic amylase to caerulein was not affected by i. v. atropine, hexamethonium or cyproheptadine.

These result lead to the conclusion that phenoxybenzamine may inherently inhibit the secretory response of pancreatic amylase to caerulein, and this effect was not related with α -adrenergic receptor blocking action.

서 론

Caerulein은 Erspamer^{1,2)}등이 호주산 개구리인 *Hyla caerulea*의 피부에서 추출한 decapeptide이며 말단으로부터 5개아미노산의 배열이 gastrin, cholecystokinin-pancreozymin(CCK-PZ)과 동일하여 gastrin 양 혹은 CCK-PZ 양 작용이 예견되어 위, 소장, 대장, 담낭 및 팔락근등의 운동과 위액, 췌액, 담즙등의 분비기능에 대한 작용이 추구되었다³⁾.

Stening 등⁵⁾은 개에 caerulein 투여로 CCK-PZ와 비슷한 취액분비 항진작용을 나타내며 그 효력은 CCK-PZ의 3배나 강하다고 하며 Bertaccini 등³⁾에 의하면 caerulein 투여로 개의 취액분비뿐 아니라 효소함량도 증가시키며 이 작용은 atropine의 영향을 받지 않으나 hexamethonium 처치로 50% 억제 됨을 관찰하였고 Angelucci 등⁴⁾은 닭에서 caerulein의 효소분비효과는 atropine에 의하여 억제된다고 하였다. 한편 趙 등⁴⁾은 쥐의 십이지장관류실험에서 caerulein의 취액분비 항진효과는 atropine이나 hexamethonium의 영향을 받지 않음을 관찰하고 Dockray¹¹⁾도 쥐에서 atropine과 propranolol에 의하여 큰 영향이 없음을 관찰하였다. Suda 등¹²⁾은 쥐루관을 설치한 개에서 phenoxybenza-

* 본 연구는 1975년도 연세의대 유한연구비 YH-75-12로 이루어 졌음.

mine 은 취효소분비를 25% 억제한다고 보고하였다. 또한 본 교실에서는 趙 등^{7,8)}과 関⁹⁾이 담낭수축에 대한 caerulein 의 작용을 검색한바 교감신경계의 α , β 차단제, 부교감신경차단제, 신경절차단제들 중에서 phenoxybenzamine 만이 특이하게 caerulein 의 담낭수축작용을 차단시킴을 관찰 보고한바 있다.

이에 저자들은 caerulein 의 위외분비 항진작용에 phenoxybenzamine 이 어떠한 영향을 주는지 관찰하고자 caerulein 자극 위외분비에 대하여 phenoxybenzamine 및 몇가지 자율신경차단제들과 항 serotonin 및 항 histamine 작용을 갖는 약물을 처치하여 효소분비, 특히 amylase 분비에 대한 영향을 관찰하였다.

실험방법

실험동물 및 조작 : 무게 180~250g 의 흰쥐에 urethane 1.5g/kg 를 투여, 마취시켜 개방하고 십이지장을 취관중심으로 상하 2cm 부위에서 절개, 삼판하고 관찰하였다. 윗쪽에 삽관한 관으로는 ministaltic pump (Manostat Co.)를 통하여 30°C로 데운 0.9% 생리식염수를 관류시키고, 관류속도는 0.1ml/min 으로 조정하였다. 모든 실험은 수술 30분후부터 시작하고 관류액은 20분간격으로 약물주사전과 주사후 세번 채취하여 amylase 치를 측정하였다. 약물은 경정맥으로 주사하고 caerulein 은 각종 차단제를 전처치한 10분후에 경정맥으로 주사하였다. 관류액의 amylase 함량은 Sumner¹⁰⁾법을 이용하여 전분기질에서 유리되는 maltose 를 dinitrosalicylic acid 로 발색시켜 비색 측정하여 mg maltose/20min/100g body wt.으로 표기하였다.

사용약물 : Caerulein (Farmitalia, Milano, Italia), phenoxybenzamine (Smith Kline & French Labs, Pennsylvania), dibenamine hydrochloride (Smith Kline & French Labs, Pennsylvania), phentolamine (Ciba Pharmaceutical Co., New Jersey), atropine (City Chemical Co., New York), propranolol (Ayerst Labs. Incorporation, New York), cyproheptadine hydrochloride (Merck Sharp and Dohme Inc., Pennsylvania) hexamethonium chloride (National Biochemical Co., Ohio)

실험성적

1. Caerulein 의 작용 : Caerulein 단독 투여로 흰쥐 십이지장관류액에 현저한 취 amylase 치 증가를 나타내

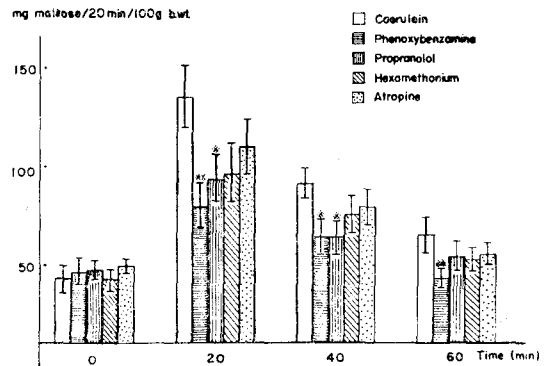


Fig. 1. Changes in the pancreatic amylase by autonomic blockers in duodenal perfused rats.

caerulein 7.5ng/kg 정맥주사로 amylase 치는 41.4mg maltose/20min 에서 135.3mg maltose/20min 로 증가하여 약 320%의 취 amylase 분비항진을 관찰하였다.

2. 교감신경계 α -차단제의 영향 : Phenoxybenzamine (10mg/kg)의 전처치로 caerulein 의 취 amylase 분비반응은 격감되어 caerulein 단독투여시보다 약 50%의 억제를 나타내었으며 이 억제효과는 계속되어 caerulein 주사후 60분에 채취한 관류액에서도 유의있는 억제를 보여주었다. 그러나 dibenamine (20mg/kg) 또는 phentolamine (10mg/kg)의 전처치로는 유의있는 억제를 볼 수 없었다.

3. 교감신경계 β -차단제의 영향 : Propranolol (2mg/kg)의 전처치는 caerulein 의 취 amylase 분비효과를 약 40% 억제하여 phenoxybenzamine 과 유사한 효과를 나타내었으나 phenoxybenzamine 보다 경하였다.

4. 신경절차단제의 영향 : Hexamethonium (5mg/kg)의 전처치로는 caerulein 의 취 amylase 분비효과를 caerulein 단독 투여군에 비해 약 25% 억제하였으나 통계학적으로 유의있는 결과는 아니었다.

5. 부교감신경차단제의 영향 : Atropine (2mg/kg)의 전처치는 caerulein 의 취 amylase 분비효과를 약 20% 억제하였으나 통계학적 유의는 없었다.

6. 항 histamine 약물의 영향 : 항 histamine, 항 serotonin 작용을 지닌 cyproheptadine (1mg/kg)을 전처치한 결과 caerulein 의 취 amylase 분비효과에 별 영향을 주지 않았다.

고찰

미주신경 자극으로 취액이 분비됨은 Pavlov²⁵⁾이래 여

Table 1. Effects of autonomic blockers on the caerulein induced pancreatic amylase secretion in duodenal perfused rats.

Time(min)	Caerulein alone	Pretreatment						
		Phenoxybenzamine	Phentolamine	Dibenamine	Propranolol	Atropine	Hexamethonium	Cyproheptadine
0 Treatment	41.4±5.10	46.3±6.39	45.1±5.60	43.5±6.25	47.1±4.29	49.5±3.45	40.5±3.86	37.3±2.21
20	135.3±16.03	79.1**±11.73	124.1±12.87	108.9±11.95	93.7*±11.95	110.5±14.54	96.3±14.29	109.6±8.02
40	91.7±7.62	63.9*±9.05	81.9±7.88	73.8±10.00	63.5*±8.33	78.5±8.76	75.1±9.38	85.3±3.79
60	65.0±9.17	43.4**±4.36	66.8±7.23	56.1±8.41	54.4±7.43	55.4±5.69	53.2±5.97	65.2±3.81

Amylase: mg maltose/20min/100g b. wt.

* p<0.05 **p<0.01

러 학자들이 입증하였으나 Popielski²⁶⁾, Thomas²³⁾는 미주신경자극이 반드시 취액분비를 항진시키지 못하고, 취장 및 십이지장에 있는 신경절세포망간에 short reflex pathway의 관여를 주장하며 이 신경경로는 교감신경성일 것이라고 시사한바도 있다. 그후 취외분비자극 홀몬인 secretin¹⁵⁾, CCK-PZ²⁷⁾등의 발견으로 신경 지배 설은 주춤하여졌고 Jorpes 등²⁹⁾에 의하여 이들 홀몬이 순수분리되어 취외분비에 대한 작용이 일층 선명하게 되었다.

근자에는 호주산 개구리인 *Hyla caerulea*의 피부에서 추출한 caerulein이 취외분비나 담낭수축효과가 원 홀몬보다 강함이 알려졌다. 본 교실의 閔⁹⁾, 趙^{7,8)}은 caerulein이 개, 고양이, 돼지, 토끼등의 담낭을 현저히 수축시킴을 관찰하였으며 아울러 caerulein의 담낭수축작용에 대한 각종 차단제의 영향을 검색하여 교감신경계 α-수용체차단제인 phenoxybenzamine이 caerulein의 담낭수축작용을 효과적으로 억제시켰다고 보고하였다.

본 실험에서는 caerulein의 취외분비에 대한 영향을 흰쥐 십이지장관류표본에서 검토하였다.

Dockray¹¹⁾는 쥐에서 caerulein이 취외분비를 크게 항진시킴을 관찰하였고 Bertaccini 등³²⁾은 개에서 역시 유효용량인 1~5ng/kg를 단회 정맥주사하여 취외분비항진 및 amylase 함량의 증가를 관찰하여 그 역가는 사람의 gastrin I의 15~30배, CCK-PZ의 3~6배 이상 강하다고 하며 이 작용은 혈압변동과는 별 상관이 없다고 보고하였다.

Suda 등¹²⁾은 만성 취관루 개에서 phenoxybenzamine 주사로 취효소분비가 약 25% 억제됨을 관찰하고 이 억제효과는 취선에 대한 직접적인 영향이거나 혹은 간접

적인 취장 혈류량저하로 기인할 것이라 설명하였다. 그러나 Delaney 등¹³⁾ 및 Halton 등¹⁶⁾은 phenoxybenzamine 투여로 취선의 혈액순환량 변동이 일정하지 않다고 하며 Goodhead 등¹⁷⁾은 phenoxybenzamine이 심박출량의 증가없이 취혈류를 증가시킨다고 보고하였다. 한편 Hubel²⁰⁾은 직취장표본에서 norepinephrine이나 isoproterenol은 모두 취외분비를 억제시키나 norepinephrine의 억제작용이 더 강하고 phenoxybenzamine 처치로 그 억제효과가 완전히 방지되었다고 보고하였다. 본 실험에서는 α-교감신경차단제중 phenoxybenzamine만이 caerulein의 취액분비 항진효과를 의의있게 억제시키고 타 α-차단제인 phentolamine과 dibenamine은 억제작용이 없는것은 단순한 α-교감신경차단작용에 의한 혈류작용이 아니라 취선에 대한 직접작용이라 생각된다.

취외분비에 대한 β-수용체의 역할에 관한 실험으로 Rudick 등¹⁹⁾은 만성취관루를 조성한 개에서 secretin 및 CCK-PZ의 취외분비반응이 isoproterenol로 억제되고 propranolol 0.5mg/kg의 처치로 isoproterenol의 억제작용이 차단되었는데 그 기전은 vasoconstriction과는 무관하다고 보고하였다. Suda 등¹²⁾은 만성 취관루 개에서 propranolol 0.25mg/kg 투여는 큰 영향이 없고 0.5mg/kg 투여예에서는 취 amylase 및 분비량의 항진을 관찰하여 β-수용체가 취분비억제에 관여하나 취혈류로 연유된것 같지는 않다고 하였다. 본 실험에서는 propranolol 2mg/kg 투여로 caerulein의 취액분비항진작용이 억제되었는데 이것은 동물의 종류에 따른 차이는 있겠지만 caerulein 작용과 일부 길항하여 초래되는 것으로 생각된다.

Hong 및 Magee²¹⁾는 돼지에서 개와 유사하게 십

이지장 점막자극으로 인한 취외분비와 secretin, CCK-PZ 으로 인한 취외분비항진이 atropine 으로 억제됨을 보고하고 Angelucci 등⁴⁾은 닭에서 caerulein 의 효소분비항진작용이 atropine 에 의해 억제됨을 관찰했으나 尹²⁴⁾은 개에서 secretin 유발 취외분비항진이 막대한 용량의 atropine 투여에도 불구하고 별 영향이 없고 도리적 부분적으로 효소분비항진을 초래하였다고 보고하였으며 Bertaccini 등³⁾은 개의 caerulein 으로 인한 취외분비효과가 atropine 의 영향을 받지 않음을 지적하였고 Hong 등²³⁾과 許⁶⁾에 의하면 인체에서 atropine 전처치는 식이성 취외분비양상에는 영향이 없다고 보고하였다. Thomas 및 Crider²²⁾는 취관루를 절치한 비마취 개에서 atropine 0.2~0.3mg/kg 투여로 장내 HCl, Soap 관류로 인한 취외분비는 항진된다고 보고하여 동물에 따라 차이가 클을 알 수 있다. 쥐의 십이지장관류실험에 있어서 趙¹⁴⁾은 caerulein 계속 투여로 인한 취 amylase 분비 항진작용에 atropine 이 별 영향을 주지 않음을 관찰하였고 본 실험에서도 atropine(2mg/kg i.v) 전처치는 caerulein 의 취효소분비반응을 경미하게 저하시킬뿐 통계학적 의의는 없었다. Hexamethonium 도 caerulein 의 취효소분비반응을 경하게 억제하나 의있는 변동이 초래되지 않았다. Hong²³⁾, 許⁶⁾는 소량의 hexamethonium 전처치로 인체의 식이성취액분비의 억제를 관찰하고 Magee 등¹³⁾도 취관루개에서 1 일 취액 유출량이 신경절차단제에 의하여 억압되었다고 보고하여 Popielski²⁶⁾, Thomas²⁸⁾의 주장과 같이 취효소분비에는 국소신경 반사가 개재함을 시사해 주고 있다. Bertaccini 등³⁾이 caerulein 으로 항진된 개 취외분비를 hexamethonium 이 50% 억제시킨다고 보고하였으나 趙¹⁴⁾은 흰쥐에서 hexamethonium 이 의의있는 억제 나타내지 못하였음을 지적하고 본 실험에서도 흰쥐에서 caerulein 의 취효소분비반응을 25%정도 억제하였으나 통계학적 의의는 없었다.

Bertaccini 등³⁾은 개에서 caerulein 으로 항진된 취외분비에 항히스타민제인 mepyramine 10mg/kg 투여로 약 10~20% 억제되었다고 보고하며 본 실험에서도 항 serotonin 효과를 가지는 항히스타민제인 cyproheptadine 을 전처치하여도 caerulein 의 취 amylase 분비반응에 별 영향이 없음을 관찰하였다.

이상의 고찰로 흰쥐에서 phenoxybenzamine 은 caerulein 의 취외분비항진반응을 특이하게 억제함을 알 수 있으며 이 작용은 α -아드레날린성수용체차단효과와는 관련이 희박하고 caerulein 의 담낭수축작용에 대한 억제효과와⁸⁾ 일맥상통하여 흥미있는 결과라 하겠다.

결 론

흰쥐십이지장 관류실험으로 caerulein 의 취 amylase 분비효과에 미치는 phenoxybenzamine 및 타 α -아드레날린성차단제, β -차단제, 신경절차단제, 부교감신경차단제와 항히스타민제의 영향을 추궁하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Caerulein(7.5mg/kg, i.v.)투여로 현저한 취 amylase 분비항진을 나타내어 투여전 대조치의 3배이상 증가하였다.

2. Phenoxybenzamine (10mg/kg, i.v.)은 caerulein 의 취 amylase 분비효과를 현저히 억제하였으나 같은 α -차단제인 phentolamine(10mg/kg, i.v.)과 dibenamine (20mg/kg, i.v.)은 caerulein 효과에 별 영향이 없었다.

3. Propranolol (2mg/kg, i.v.)은 caerulein 의 취 amylase 분비반응을 유의하게 억제하였으나 phenoxybenzamine 보다는 약하였다.

4. Hexamethonium(5mg/kg, i.v.), atropine(2mg/kg, i.v.)또는 cyproheptadine(10mg/kg, i.v.)은 caerulein 의 취 amylase 분비반응에 별 영향을 주지 않았다.

이상의 결과로 보아 phenoxybenzamine 은 caerulein 의 취외분비항진효과에 특이한 억제작용을 나타내는 것으로 사료되며 이 효과는 α -아드레날린성 수용체차단효과와는 관련이 희박하다고 생각하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Erspamer, V., Roseghini, M., Endean, R. and Anastasi, A.: *Biogenic amines and a active polypeptide in the skin of Australian amphibians. Nature*, 212:204, 1966.
- 2) Erspamer, V.: *Progress report: Caerulein, Gut*, 11:79-87, 1970.
- 3) Bertaccini, G., De Caro, G., Endean, R., Erspamer, V. and Impicciatore, M.: *The action of caerulein on pancreatic secretion of the dog and biliary secretion of the dog and rat. Br. J. Pharmacol.*, 37:185-197, 1969.
- 4) Angelucci, L., Baldieri, M. and Linari, G.: *The action of caerulein on pancreatic and biliary secretion of the chicken. Europ. J. Pharmacol.*, 11:217-232, 1970.
- 5) Stening, G. F. and Grossman, M. I.: *Gastrin-*

- related peptides as stimulants of pancreatic and gastric secretion. Am. J. Physiol.*, 217: 262-266, 1969.
- 6) 許景渤: 인체 취장의 외분비에 관한 연구. 대한의 학협회지, 5:1599, 1962.
- 7) 趙台淳, 李宇柱, 洪思爽: 토끼담낭 질편에 대한 caerulein의 작용. 대한약리학잡지, 10:47-54, 1974.
- 8) 趙台淳, 金源准, 洪思爽: Caerulein의 담낭수축작용에 관한 연구. 대한약리학잡지, 12: 83-88, 1976.
- 9) 閔丙駿: 담즙분비와 담낭수축에 미치는 caerulein 및 자율신경계 약물의 영향. 연세의대논문집, 8: 76-92, 1975.
- 10) Sumner, J. B.: *The estimation of sugar in diabetic urine, using dinitrosalicylate. J. Biol. Chem.*, 62:287, 1924.
- 11) Dockray, G.J.: *The action of secretin, Cholecystokinin-pancreozymin and caerulein on pancreatic secretion in the rat. J. Physiol.*, 225:679-692, 1972.
- 12) Suda, Y., A. Robinson and T. T. White.: *The effects of adrenergic blocking agents on pancreatic secretion in dogs. Ann. Surg.*, 169:625-630, 1969.
- 13) Delaney, J.P. and Eugene, Grim.: *Influence of hormones and drugs on canine pancreatic blood flow. Ann. J. Physiol.*, 211:1398-1402, 1966.
- 14) 趙台淳, 申昌珍, 李炳學, 洪思爽: 흰쥐의 위십이지장 동시 관류표본에 대한 caerulein의 작용. 대한약리학잡지, 9:17-27, 1973.
- 15) Bayliss, W.M. and Starling, E. H.: *The mechanism of pancreatic secretion. J. Physiol.*, 28:325, 1902.
- 16) Holton, P. and Jones, M.: *Some observation on changes in the blood content of the cat's pancreas during activity. J. Physiol.*, 150: 479-488, 1960.
- 17) Goodhead, B., HIMAL H. S. and ZANBILOWICZ, J.: *Relationship between pancreatic secretion and pancreatic blood flow. Gut*, 11:62-68, 1970.
- 18) Magee, D.F., Fragola, L. A. and White, T. T.: *The influence of parasympathetic innervation on the volume of pancreatic juice. Ann. Surg.*, 158:290, 1963.
- 19) Rudick, J., Gonda, M., Rosenberg, I., Chapmani, M. L., Dreiling, D. A. and Janowitz, H.D.: *Effects of a beta-adrenergic receptor stimulant (isoproterenol) on pancreatic exocrine secretion. Surg.*, 74:338-343, 1973.
- 20) Hubel, K. A.: *Response of rabbit pancreas in vitro to adrenergic agonists and antagonists. Am. J. Physiol.*, 219:1590-1594, 1970.
- 21) Hong, S. S. and D. F. Magee.: *Pharmacological studies on the regulation of pancreatic secretion in pigs. Ann. Surg.*, 172:41-48, 1970.
- 22) Thomas, J. E. and Crider, J. O.: *The secretion of pancreatic juice in the presence of atropine or hyscyamine in chronic fistula dogs. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 87:81, 1946.
- 23) Hong, S. S., D. S. Chin and K. B. Hur.: *Influences of hexamethonium and some dietary factors on human pancreatic and bile secretion. J. Appl. Physiol.*, 16:810-814, 1961.
- 24) 尹用燮: 취액분비의 신경성영향에 관한 검토. 연세의대논문집, 2:261-272, 1969.
- 25) Pavlov, I.P.: *The work of the digestive glands translated by W. H. Thompson. London: Griffin, 1902.*
- 26) Popielski, L.: *Ueber das peripherische reflektorische nervencentrum des pankreas. Pflug. Arch. Ges. Physiol.*, 86:215, 1901.
- 27) Harper, A. A. and Raper, H.S.: *Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. J. Physiol.*, 102:115-125, 1943.
- 28) Thomas, J. E.: *The external secretion of the pancreas, 1950, Charles C. Thomas, Springfield.*
- 29) Jorpes, J. E. and Mutt, V.: *The gastrointestinal hormones, secretin and Cholecystokinin-pancreozymin. Ann. Int. Med.*, 55:395, 1961.

