

흰쥐의 胃酸분비에 대한 高張포도당용액의 영향*

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

金 惠 英 · 趙 台 淳 · 洪 思 爽

=Abstract=

Effects of hypertonic glucose solution on acid secretion of rat stomach

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

Department of Pharmacology Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea

Using modified technique of Schmidt et al, as described previously (Korean J. Pharmacol 9 : 17, 1973), the stomach of female rats were perfused with physiological saline under urethane anesthesia. The acid-secretory response of the perfused stomach to i.v. hypertonic glucose (50%), casein hydrolysate (20%) or saline (6%) solution were studied with or without histamine or methacholine stimulation.

A significant decrease of acid secretion from the rat stomach was induced by i.v. hypertonic glucose or saline solution. The histamine-stimulated acid secretion was also decreased by simultaneous administration of the hypertonic glucose or saline. However, methacholine-stimulated acid response was not affected by the hypertonic glucose. Intravenous infusion of 20% casein hydrolysate solution resulted in an increase in acid output from the stomach under histamine stimuli.

These results lead to the conclusion that the inhibitory responses of acid secretion due to i.v. hypertonic glucose solution are brought through the effect of histaminergic, not cholinergic mechanism(s) in the gastric secretion.

서 론

Day 및 Kamarov¹⁾가 과혈당상태는 위산분비의 억압을 초래한다고 발표한 이래 여러 추시보고가 있다. Dotevall과 Muren²⁾은 30% 포도당용액을 정맥접적 투여하여 개 Pavlov pouch에서 산분비의 감소를 나타내나 Heidenhain pouch에서는 별영향이 없음을 관찰하고 과혈당은 위액의 신경성분비를 억제할 것이라 추측하였다. Moore³⁾는 사람에게 5% 포도당용액을 정맥접적 투여하여 약 34%의 위산분비 억제효과를 관찰하고 이 억제기전은 잘 알 수는 없으나 혈장삼투압 혹은 혈

당량의 증가와 관련이 있다고 보고하였다. Thorsöe⁴⁾는 유문부(幽門部)를 결찰한 쥐에 50% 포도당용액을 피하주사하여 현저한 위산분비 감소를 나타냄을 관찰하고 이 감소는 혈당에 의한 것이 아니라 혈장삼투압에 기인한다고 보고하였으며 Powell⁵⁾은 개에서 histamine 위산분비효과가 50% 포도당용액의 정맥투여에 의하여 억제되나 6% 식염액에 의하여는 영향을 받지 않았다고 보고하였다. Solomon과 Spiro⁶⁾는 사람에게 glucagon 투여로 위액분비가 억제됨을 관찰하였고 Baron⁷⁾은 insulin 투여로 저혈당을 만들면 위액분비가 항진됨을 관찰하여 혈당량과 위액분비의 관계를 지적하였으며 Floyd등¹⁰⁾은 필수 amino 산과 이들 혼합물을 정맥주사하면 혈장 insulin 치가 증가함을 관찰하였다. 이에 본 실험에서는 Schmidt⁸⁾의 방법을 이용한

* 본 연구는 1974년도 연세의대 유한연구비, YH-15로 이루어졌음.

원취 위관류표본을 사용하여 포도당 및 아미노산용액의 위산분비효과와 시간적변화를 검토하였고 아울러 약간의 작용기전도 추궁하여 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

실험동물로 원취(우, 200~300 g 전후)를 택하여 사용하였으며 urethane 1.4 g/kg 단회 피하주사로 마취시키고 Schmidt⁴⁾ 등의 방법에 의하여 조작하였다. 즉 기관을 절개하여 기관카뉴테를 삽입하고 위절막 손상을 피할 목적으로 Schmidt⁴⁾의 방법을 수정하여 catheter를 경구적으로 위까지 넣고 복부를 중앙절개하여 위를 노출시켜 십이지장을 될수록 유문부 가까운 곳에서 절개하고 polyethylene 관을 삽입하여 관류액을 채취하였다. 관류액은 ministaltic pump (Manostat Co.)로 관류시키었으며 유입시 30°C로 가온한 0.9% 생리식염수를 사용하였다. 약물은 경정맥을 통하여 infusion pump model 340 (Harvand apparatus Co.)으로 점적투여하였다. 투여속도는 50% 포도당과 20% casein hydrolysate 용액 및 6% 식염액을 0.103 ml/min 속도로, histamine과 methacholine은 0.0187 ml/min의 속도로 투여하였다. 위 관류액은 3 ml/30 min의 속도로 조절하고 30분 간격으로 채취하였다. 관류액의 산도측정은 관류액을 0.01N NaOH액으로 pH 7까지 pH meter (radiometer, type TTTIC)로 적정하고 $\mu\text{Eq}/100\text{g b.wt.}/30\text{min}$ 으로 표기하였다.

사용한 약물은 histamine diphosphate (Nutritional Biochemical Co., Ohio, U.S.A.), casein hydrolysate (Vitamine free, Salt free, Nutritional Biochemical Co., Ohio, U.S.A.), dextrose anhydrous (Nihon Shiyaku Industries, LTD Osaka, Japan), acetyl- β -methylcholine chloride (Sigma Chemical Co. St. Louis, U.S.A.), sodium chloride (Wako Pure Chemical Industries LTD Osaka, Japan) 등이다.

실험 성적

1. 위관류표본의 위산분비에 대한 포도당의 영향 : 5% 및 25% 포도당용액 주입에서는 경미한 변동율, 50% 포도당용액을 30분 점적투여하면 0.9% 생리식염액을 투여한 대조군에 비하여 매우 유의있는 분비 감소효과를 나타내었다(그림 1, 표 2).

2. Histamine—위산분비에 대한 포도당의 영향 : histamine의 점적투여로 인한 위산분비 항진작용은 50% 포도당용액의 30분 점적투여로 현저히 억압되어 위산

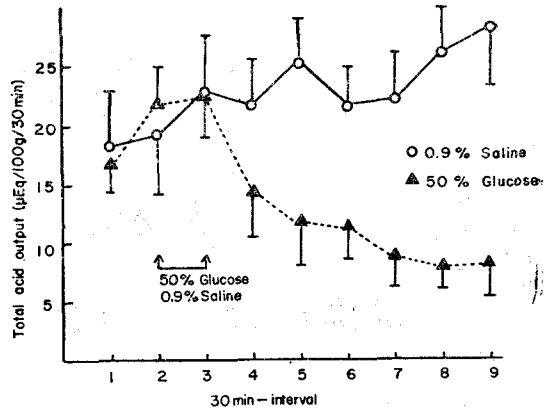


Fig. 1. Acid secretory responses of glucose compared with saline.

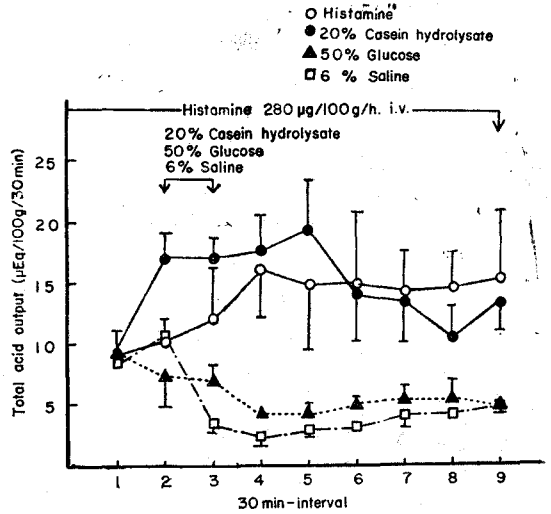


Fig. 2. Acid secretory responses of casein hydrolysate, saline and glucose during histamine infusion.

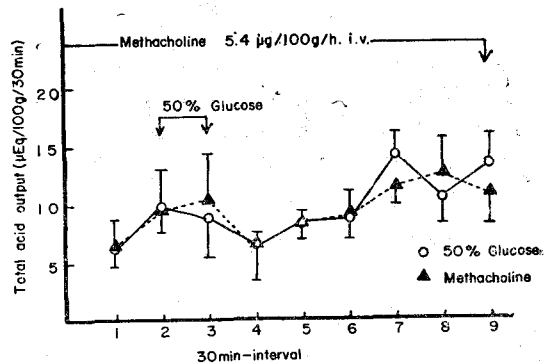


Fig. 3. Acid secretory responses of glucose during methacholine infusion.

Table 1. Effects of glucose, casein hydrolysate and saline solution on histamine response of acid output from perfused stomach in rats.

Time	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Histamine	Histamine (280 µg/100 g b.wt./h.i.v.)								
	8.8 ±2.13	10.1 ±2.82	11.9 ±4.27	16.0 ±4.01	14.6 ±5.19	14.9 ±5.75	14.2 ±3.37	15.3 ±4.42	13.1 ±15.56
50% glucose	9.1 ±1.79	←50% glucose→ 7.2* ±2.47	6.9* ±1.30	4.1* ±0.60	4.0** ±0.99	4.8** ±0.67	5.2** ±1.17	5.3** ±1.71	4.8** ±0.66
20% casein hydrolysate	9.2 ±1.44	←20% casein hydrolysate→ 17.0±2.40	16.9 ±1.70	17.6 ±2.81	19.3 ±4.00	13.9 ±2.83	13.3 ±3.00	10.4 ±2.71	13.3 ±2.41
6% saline	8.3 ±0.45	←6% saline→ 10.5 ±1.41	3.4** ±0.55	2.2** ±0.55	2.7** ±0.46	3.0** ±0.24	4.0** ±1.02	4.2** ±0.36	4.8** ±0.65

Time: 30min interval

Values are mean±S.E. from 5~8 rats (µEq/100 g b.wt./30min)

* p<0.05 ** p<0.01

Table 2. Effects of glucose solution on methacholine stimulated acid output and saline from perfused stomach in rats.

Time	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0.9% saline	18.3 ±4.99	←0.9% saline→ 19.2 ±5.03	23.0 ±4.66	21.7 ±4.04	25.3 ±3.71	21.6 ±3.31	22.2 ±4.01	26.2 ±4.53	28.4 ±5.14
50% glucose	16.7 ±2.38	←50% glucose→ 21.9 ±3.62	22.5 ±3.64	14.4 ±3.84	11.8** ±3.71	11.3* ±2.79	8.9 ±2.71	7.9** ±2.01	8.1** ±2.75
Methacholine	Methacholine (5.4 µg/100 g b.wt./h.)								
	6.2 ±1.52	9.9 ±2.93	8.8 ±3.33	6.5 ±1.12	8.3 ±1.05	8.6 ±1.72	14.1 ±2.02	10.5 ±2.31	13.4 ±2.42
50% glucose	6.4 ±2.21	←50% glucose→ 9.5 ±1.90	10.4 ±3.94	6.4 ±3.08	8.2 ±1.33	9.0 ±2.04	11.3 ±2.46	12.4 ±3.13	10.7 ±2.77

Time: 30 min interval

Values are mean±S.E. from 5~6 rats (µEq/100 g b.wt./30 min)

* p<0.05 ** p<0.01

분비의 억제효과를 나타내었다(그림 2, 표 1).

3. Histamine—위산분비에 대한 6% 식염액의 영향: 50% 포도당용액과 등장액(等張液)인 6% 식염액의 30분간 점적투여로 처음 30분은 같은 시간의 50% 포도당용액으로 인한 위산분비보다 증가되었으나 다음 분비값 변동부터는 50% 포도당용액과 같은 양상을 나타내 위산분비를 억제하였고 그 억제작용은 50% 포도당

액보다 더 현저하였다(그림 2, 표 1).

4. Methacholine—위산분비에 대한 포도당용액의 영향: methacholine의 위액항진작용은 50% 포도당용액의 30분간 점적투여로 아무 억제작용도 나타나지 않았다(그림 3, 표 2).

5. Histamine—위산분비에 대한 casein hydrolysate의 영향: histamine의 위액항진작용은 20% casein hy-

drolysate의 30분간 점적투여로 현저히 상승되어 histamine 단독투여로 인한 분비값보다 매우 높았다(그림 2, 표 1).

고 찰

Dotevall과 Muren²⁾은 30% 포도당용액의 정맥내 투여로 개의 Pavlov pouch 산분비가 33.8% 억제되고 Heidenhain pouch에서는 별 영향이 없었음을 관찰하였다. 또한 이들은 insulin에 의한 위산분비에 있어서 5% 식염액의 투여는 영향이 없으나 30% 포도당용액의 투여로 산분비가 억제됨을 관찰하였다. 이러한 일련의 결과를 종합하여 과혈당의 위산분비 억제작용은 신경성요소에 영향을 주어 일어나며 혈장 삼투압증가에 기인한다는 종래의 결과를 부정하였다. Adamkiewicz와 Sacra³⁾는 유문부를 결찰한 쥐에서 6mM의 포도당액과 이와 대등한 삼투압의 서당, 요소, 식염액 등을 피하주사하고 2시간 30분후에 histamine을 근육 주사하여 초래되는 위산분비를 비교한바 당류는 위산분비를 억제하였고 대조군인 같은 삼투압의 요소나 식염액에서는 별변화가 없었다고 보고하였다. Thorsöe⁶⁾는 유문부를 결찰한 쥐에서 50% 포도당용액은 현저한 위산분비 억제작용을 나타내었고 6% 식염액도 같은 정도의 억제작용을 나타내며 10% 식염액은 더욱 현저히 억제함을 지적하여 혈장삼투압의 변화가 위산분비 억제작용의 원인일 것이라고 보고하였다. Powell⁷⁾등은 개에서 histamine 유발 위산분비작용에 대한 50% 포도당용액과 6% 식염액의 영향을 비교 관찰한바 양자 모두 혈장삼투압을 높여주나 50% 포도당용액만이 위산분비억제작용을 나타내고 6% 식염액은 별 영향이 없음을 보고하였다. Baume 등⁸⁾은 유문부 결찰한 쥐에서 각종 농도의 전해질을 꼬리정맥내 투여시 생리식염액은 위산분비를 증가시키나 고장(高張)의 식염액에서는 위산분비가 억제됨을 관찰하였다. Day와 Kamarov¹⁾ 및 Thorsöe 등⁶⁾도 개에서 혈장의 고장상태하에서 위산분비가 억제됨을 볼 수 있었으며 또한 그의 여러 동물종속^{2,5,7)}에서도 포도당용액 투여후 위산분비가 억제됨을 관찰하고 그의 여러 연구자들도 혈당량과의 관계를 추궁하였다. 본 실험에서도 histamine으로 유발시킨 위산분비 항진효과에 50% 포도당이나 6% 식염액이 다같이 억제적으로 작용하여 혈장삼투압의 변동이 위산분비억제의 원인이 된다는 설을 뒷받침하고 있다. 한편 Solomon과 Spiro¹⁸⁾는 사람에서 glucagon을 투여하여 혈당치를 높여주어도 위산분비 억제작용이 나타남을 관찰하였고 Lin 등¹⁹⁾은 개에서 glucagon의

위산분비 억제작용은 교감신경 차단으로 영향이 없었고 glucagon 유도제중에서 혈당상승작용이 없는 화합물은 위산분비 억제작용이 없음을 관찰하고 위산분비 억제작용은 혈당량에 관계한다고 하였다. 또 Robins 등¹¹⁾, Demand 등¹²⁾, Gillespie 등¹³⁾과 Baron⁴⁾은 insulin을 투여하여 저혈당 상태를 만들면 위산분비가 항진됨을 관찰하고 현저한 저혈당상태에서는 위산분비가 혈당량과 비례하지 않는 all or none 현상임을 밝혔으며 Jögi 등¹⁵⁾은 hypoglycemia sensitive cephalic center가 저혈당에 반응한다고 하였다. Floyd 등^{16,17)}은 단백질식을 섭취한 후에는 혈장 insulin치가 증가함을 관찰하였고 또 Floyd 등¹⁷⁾은 필수아미노산과 이들 혼합물을 정맥주사하면 혈장 insulin치가 증가하였음을 관찰하였다. 본 실험에서도 casein hydrolysate를 정맥점적투여하여 혈장 insulin치를 올림으로써 histamine에 의한 위산분비 항진작용에 상승효과가 나타남을 관찰할 수 있었다.

또한 본 실험에서 포도당이 histamine 위산분비효과를 억제하였으나 methacholine에 의한 위산분비를 억제하지 못한 점은 흥미있는 사실로 종래 histamine의 위산분비작용에 대하여 Code²⁰⁾와 Kahlson 등²¹⁾은 여러가지 증거에 의해 gastrin, 미주신경자극, 식이등의 모든 자극은 histamine을 유리시켜 이 histamine이 산분비세포에 최종적으로 작용한다고 하였고 Johnson²²⁾은 pentagastrin의 위산분비는 secretin에 의해 억제되나 외인성 histamine의 작용은 secretin으로 억제되지 않는다는 사실에서 외인성의 histamine은 직접 산분비세포에 작용한다고 하였다. 근래에 Black 등²³⁾에 의하여 histamine-H₂ 수용체길항제가 소개되자 histamine의 위산분비기전이 활발히 추궁되고 있는데 Beaven²⁴⁾에 의하면 gastrin의 작용이 metiamide와 atropine 두가지 물질에 의하여 억제되므로 gastrin의 작용은 histamine과 acetylcholine을 통해 나타난다고 하였다. 이 이외에 histamine과 methacholine의 산분비작용이 다른 반응을 나타냄에 대하여 Nakamura 등²⁵⁾은 histamine의 위액분비작용은 pancreozymin에 의해 억제되나 methacholine은 pancreozymin의 개체로 도리혀 위액분비 상승작용이 나타남을 관찰하였고 Lundell²⁶⁾은 쥐의 Heidenhain pouch 실험에서 pentagastrin에 의한 위산분비의 최대반응치는 metiamide 투여로 억제되었으나 methacholine의 최대반응치는 변동이 없음을 관찰하였고 Rosengrין과 Svensson²⁷⁾은 쥐에서 gastrin의 투여는 위절편에서 histamine의 형성능을 항진시키나 methacholine의 투여는

histamine 형성능에 영향을 미치지 못함을 관찰하여 미주신경 자극과 gastrin 은 체내 histamine 을 유리시켜 작용하며 methacholine 은 직접 산분비세포에 작용한다고 하였다.

이상의 여러 사실로 산분비세포에는 cholinergic receptor 와 histaminergic receptor 가 있다고 가정할 수 있는데 본 실험에서의 결과와 종합하여 보면 포도당에 의한 위산분비 억제작용은 cholinergic receptor 와의 관련은 희박하고 주로 histaminergic receptor 의 억제에 기인한다고 사료되는 바이다.

결 론

흰쥐의 위관류포본을 이용하여 포도당용액의 위액분비에 대한 영향과 histamine, methacholine, sodium chloride, casein hydrolysate 등과의 상호작용을 검토하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 대조위산분비 및 histamine 점적정맥투여에 의한 위산분비 항진작용은 50% 포도당용액의 점적투여로 현저히 억제되어 위산분비 억제작용을 나타내었다.

2. Histamine 에 의한 위산분비 항진작용은 6% 식염액의 점적투여로 현저히 억제되었다.

3. Methacholine 점적투여에 의한 위산분비 항진작용은 50% 포도당용액의 점적투여로 억제되지 않았다.

4. Histamine 점적투여에 의한 위산분비 항진작용은 20% casein hydrolysate 의 점적투여로 일층 증가되어 위산분비의 현저한 상승을 나타내었다.

REFERENCES

- 1) Day, J.J. and S.A. Kamarov: *Glucose and gastric secretion. Am. J. Dig. Dis.*, 6:169-175, 1939.
- 2) Dotevall, G. and A. Muren: *Effect of intravenous infusion of glucose on gastric secretory responses to feeding in Pavlov and Heidenhain pouch dogs. Acta Physiol. Scand.*, 52:234-241, 1961.
- 3) Moore, J.G.: *Gastric acid suppression by intravenous glucose solution. Gastroenterology*, 64:1106-1110, 1973.
- 4) Schmidt, H.A., H. Goebell and F. Johannson: *Pancreatic and gastric secretion in rats studied by means of duodenal and gastric perfusion. Scand. J. Gastroent.*, 7:47-53,

- 1972.
- 5) Adamkiewicz, V.W. and P.J. Sacra: *Inhibition by sugars of histamine-induced gastric secretion. Archives internationales de Physiologie et de Biochemie.*, 74:21-24, 1966.
- 6) Thorsøe, H.: *Reduction of gastric acid output in rats by glucose. Scand. J. Gastroent.*, 6:319-321, 1971.
- 7) Powell Don W. and Basil I. Hirschowitz: *Effects of osmolar loading on stimulated gastric secretion in the dog. Am. J. Physiol.*, 207:868-872, 1964.
- 8) Baume Peter E., H.C. Meng and David H. Law: *Effects of large intravenous electrolyte infusions on rat gastric secretion. Am. J. Physiol.*, 209:961-965, 1965.
- 9) Boron, J.H.: *Dose responses relationships of insulin hypoglycemia and gastric acid in man. Gut*, 11:826-836, 1970.
- 10) Floyd, J.C., S.S. Fajans, J.W. Conn, F. Knopf and J. Rull: *Stimulation of insulin secretion by amino acids. Journal of clinical investigation*, 45:1487-1502, 1966.
- 11) Robbins, R.C., D.K. Oleay and B.I. Hirschowitz: *Inhibition of gastric secretion by insulin apparently not related to hypoglycemia. Clin. Res.* 11:58, 1963.
- 12) Demand, H.A., Gross, H.U. and Berg, G.: *Effects of continuous insulin infusion on unstimulated human gastric secretion. Gastroenterology*, 54:1038-1049, 1968.
- 13) Gillespie, G., Gillespie, I.E. and Kay, A.W.: *Response to insulin of the intact stomach in patients with duodenal ulcer. Gut*, 10:744-748, 1969.
- 14) Baron, J.H.: *Dose response relationship of insulin hypoglycemia and gastric acid in man. Gut*, 11:820-836, 1970.
- 15) Jögi, P., Ström, G. and Uvnäs, B.: *The origin in the CNS of gastric secretory impulses induced by hypoglycemia. Acta. Physiol. Scand.*, 17:212-221, 1949.
- 16) Floyd, J.C. Jr., S.S. Fajans, R.F. Knopf, J. Rull and J.W. Conn: *Postprandial aminoacidemia and insulin secretion. a physiologic*

- relationship. J. Lab. Clin. Med., 64:858, 1964.*
- 17) Floyd, J.C. Jr., S.S. Fajans, J.W. Conn, R.F. Knopf and J. Rull: *Insulin secretion in response to protein injection. J. Clin. Invest., 45:1479, 1966.*
- 18) Solomon, S.P. and Spiro, H.M.: *The effect of glucagon and glucose on the human stomach. Am. J. Dig., Dis. 4:775-786, 1959.*
- 19) Lin, T.M., Benslay, D.N., Dinwiddle, W.G. and Spray, G.F.: *Action of glucagon on gastric HCl secretion. Fed. Proc., 21:265, 1962.*
- 20) Code, C.F.: *Histamine and gastric secretion; a later look, 1955-1965. Fed. Proc., 24:1311-1321, 1965.*
- 21) Kahlson, G., Rosengren, E., Svahn, D. and Thunberg, R.: *Mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion. J. Physiol., 174:400-416, 1964.*
- 22) Johnson, L.R.: *Control of gastric secretion; No room for histamine. Gastroenterology, 61:106-118, 1971.*
- 23) Black, J.W., Duncan W.A.M., Durant C.J., Gannellin, C.R. and Parsons, E.M.: *Definition and antagonism of histamin H₂-receptors. Nature., 236:385-390, 1972.*
- 24) Beavan, M.A.: *Histamine (second of two part) New Eng. J. Med., 294:320-325, 1976.*
- 25) Nakamura, M., Nakajima, S. and Magee, D.F.: *Action of pancreozymin preparations on gastric acid secretion. Gut., 9:405-410, 1968.*
- 26) Lundell, L.: *Displacement by metiamide of the dose-response curves to pentagastrin and methacholine in the conscious rat. Br. J. Pharmac., 54:507-509, 1975.*
- 27) Rosengrin, E. and Svensson, S.E.: *The role of the antrum and the vagus nerve in the formation of gastric mucosal histamine. J. Physiol., 205:275-288, 1969.*