

Cholecystokinin-pancreozymin의 식도절편 수축반응에 미치는 phenoxybenzamine의 영향*

延世大學校 醫科大學 藥理學敎室

趙 台 淳·金 源 准·洪 思 爽

= Abstract =

Effect of Phenoxybenzamine on the Contraction of the Isolated Esophagus Strip Induced by CCK-PZ

T. S. Cho, W. J. Kim and S. S. Hong

Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In this study, the effects of phenoxybenzamine and related drugs on the action of CCK-PZ and caerulein were examined in isolated gall bladder of guinea pig and higher esophagus strip of fowl.

The strips were placed in a bath containing Locke-Ringer solution maintained at 38°C. Oxygen was continuously bubbled through the solution. The contractile response was measured isometrically by a force displacement transducer connected to polygraph.

In isolated gall bladder preparation caerulein produced contractile response of CCK-PZ type, but the relative potency on a weight basis was 30 times stronger than CCK-PZ. The response of caerulein or CCK-PZ was not blocked by cholinergic blocking agent and both alpha and beta adrenergic blockades, however, the response of caerulein or CCK-PZ was exceptionally blocked by phenoxybenzamine.

In isolated esophagus strip CCK-PZ with high concentration produced marked contraction which was not modified by atropine and other blocking agents, whereas the response was blocked by phenoxybenzamine.

These results lead to the conclusion that phenoxybenzamine inherently inhibits the contractile response of CCK-PZ and caerulein on esophagus and other smooth muscle.

서 론

담낭수축 hormone 인 cholecystokinin-pancreozymin(CCK-PZ)의 담낭근수축작용기전에 관한 실험적 추구는 많지 않다. 일찌기 Jung과 Greengard¹⁾에 의하여 척출 해명담낭에서 acetylcholine(ACh)에 의한

수축작용은 atropine으로 억제되나 CCK-PZ에 의한 수축작용은 억제되지 않는다고 보고한 이후 작용기전에 관한 검색은 별 진전이 없었으나 근래 Amer²⁾가 토끼 척출담낭절편을 사용하여 CCK-PZ의 수축작용은 atropine과 phentolamine에 의해서는 억제되지 않고 theophylline으로 억제된다고 하고 Yau 등³⁾도 해명의 담낭은 항 adrenaline제, 항 choline제, 탈분극제 또는 tetrodotoxin에 의해서 차단되지 않는다고 보고하였다.

본 교실에서는 趙 등^{4,5)}과 閔⁶⁾이 CCK-PZ樣 deca-

* 본 연구는 연세대의 통합교수 연구비('77-'78)로 이루어 졌음.

peptide인 caerulein의 담낭수축작용을 검색하여 이 수축작용은 교감신경계의 α 및 β -차단작용, 부교감신경 차단작용, 신경절 차단작용과는 관계없이 phenoxybenzamine에 의해 특이하게 차단됨을 관찰하고 이어 金 등도 caerulein의 취의분비항진작용이 phenoxybenzamine으로 억제됨을 관찰 보고한 바 있다.

본 실험에서는 phenoxybenzamine의 담낭수축 hormone에 대한 차단작용의 양상을 더욱 상세히 검토하기 위하여 CCK-PZ의 주 표적부위가 아니라고 생각되는 닭의 식도절편에 대하여 검색하고 특히 식도수축반응에 대한 phenoxybenzamine의 효과를 검토하였으며 아울러 해명 척출담낭에 대한 반응도 추궁하여 비교 관찰하였다.

실험재료 및 방법

A) 실험재료

실험동물은 체중 1.3 kg 내외의 닭과 체중 500 g 내외의 guinea pig를 암수 구별없이 사용하였다.

약물은 caerulein (Farmitalia, Italy), CCK-PZ (Karolinska Institute, Sweden), methacholine chloride (Sigma Chemical Co., U.S.A.), phenoxybenzamine (Smith Kline and French Labs., U.S.A.) phentolamine hydrochloride (Ciba Pharmaceutical Co., U.S.A.), propranolol hydrochloride (Ayerst Lab. Inc., U.S.A.), atropine sulfate (City Chemical

Co., U.S.A.), hexamethonium chloride (Nutritional Biochemicals Co., U.S.A.), haloperidol (Janssen Pharmaceutica, Netheland) 등을 사용하였다.

B) 실험방법

닭은 도살 즉시 喉囊 바로 위의 식도를 분리 척출하여 지방조직을 제거한 후 폭 2~3 mm의 나선상으로 절제하여 길이 1.5 cm의 절편을 만들었고, 해명은 도살 즉시 담낭을 분리, 척출하여 그대로 사용하였다.

이들 표본은 Tyrode액이 들어있는 38°C의 이중벽 muscle chamber에 현수하고 그 운동을 force displacement transducer를 통하여 polygraph (Grass model 7)에 묘사하였다.

실험성적

A) 척출담낭에 대한 실험

Methacholine, caerulein, CCK-PZ 등이 모두 담낭을 수축시키나 역가는 caerulein이 가장 강하여 예민하게 반응했다.

CCK-PZ 0.1 u/ml와 caerulein 1 ng/ml의 척출담낭수축은 phenoxybenzamine (50 μ g/ml)을 30분간 전 처치하므로써 완전히 억제되었다(그림 1).

그러나 atropine 10 μ g/ml, phentolamine 2 μ g/ml, propranolol 20 μ g/ml, hexamethonium 100 μ g/ml, haloperidol 10 μ g/ml 등의 전처치는 별 영향을 주지

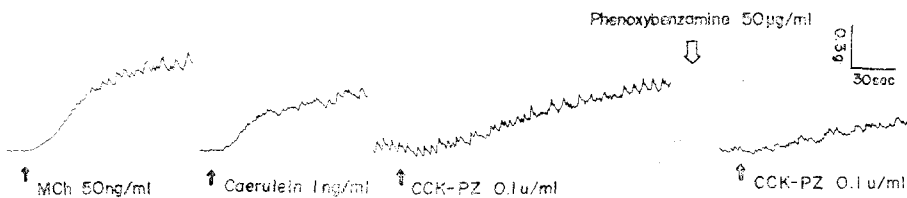


Fig. 1. Contractile responses of isolated guinea pig gall bladder induced by methacholine, caerulein and CCK-PZ. The response of CCK-PZ was blocked by pretreatment of phenoxybenzamine.

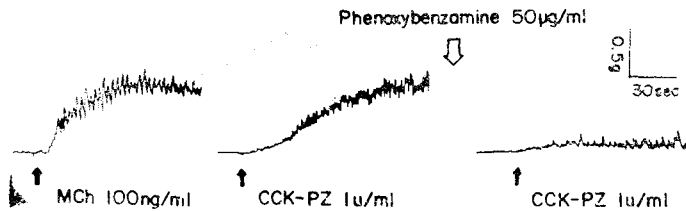


Fig. 2. Contractile responses of isolated fowl esophagus induced by methacholine and CCK-PZ. The response of CCK-PZ was blocked by pretreatment of phenoxybenzamine.

않았다.

B) 식도 절편에 대한 작용

토끼, 고양이, 흰쥐, 해명 등의 식도절편은 CCK-PZ 적용으로 별 반응을 나타내지 않았으나 닭의 식도절편에서는 고농도의 CCK-PZ (1 u/ml)에서 methacholine 100 µg/ml에 의한 수축반응과 동등한 정도의 수축곡를 나타냈다.

이 CCK-PZ 1 u/ml의 닭 식도절편 수축반응은 phenoxybenzamine (50 µg/ml) 30분간 전처치로 부분적으로 억제되고 2시간 전처치에 의해 완전히 억제되었다 (그림 2).

한편 CCK-PZ의 닭 식도절편 수축작용은 담낭에서와 마찬가지로 atropine, phentolamine, propranolol, hexamethonium, haloperidol 등의 전처치로 별 영향이 없었다.

고 찰

Caerulein은 Erspamer 등⁸⁾이 오스트랄리아산 개구리인 *Hyla caerulea*의 피부에서 분리한 polypeptide이며 Anastasi 등⁹⁾에 의하면 그 구조가 CCK-PZ의 말단 탄소 5위까지의 아미노산 서열이 같은 decapeptide이며 caerulein의 octapeptide를 CCK-PZ와 비교할 때 6위의 threonine과 methionine만이 바뀌었을 뿐이다.

Erspamer 등¹⁰⁾은 caerulein의 작용이 CCK-PZ와 같아 다른 평활근장기에 비해 담낭에 대한 작용이 훨씬 우세함을 관찰하였고 Bertaccini 등¹¹⁾은 개의 담낭조영실험에서 caerulein이 CCK-PZ와 똑 같은 작용을 나타낼 뿐 아니라 그 작용이 더욱 강력함을 입증하였고 임상응용을 시도하여 부작용이 경미하다고 주장하여 담낭수축제로 임상적으로 이용되고 있다.

CCK-PZ와 caerulein의 담낭수축 역가의 비교에 있어서 Vagne과 Grossman¹²⁾은 개에서 caerulein이 47배, 関⁶⁾은 토끼에서 10배, 趙등⁴⁾은 토끼 담낭절편에서 40배나 강함을 보고 하였는데 해명의 척출담낭을 사용한 본 실험에서는 30배 강함이 확인되었다.

Phenoxybenzamine 전처치로 인한 평활근수축반응의 차단작용은 토끼 담낭절편을 사용한 趙등⁴⁾의 前報에서 2시간을 요하였음에 비해 해명을 사용한 본 실험에서는 훨씬 빨라 30분에 완전한 차단작용을 나타냈으며 caerulein의 담낭수축작용은 동물종류에 관계없이 phenoxybenzamine에 의해 차단됨이 확인되었다.

CCK-PZ와 caerulein의 담낭수축반응에 대한 차단제의 영향을 검색한 실험보고는 비교적 적다. 일찌기 Jung과 Greengard¹³⁾는 CCK-PZ의 작용이 atropine에 의해 차단되지 않음을 관찰하였고 Amer²⁾는 항 choline제, 항 adrenaline제등에는 억제되지 않고 다만 theophylline으로 억제됨을 보고하였으며 Yau 등³⁾은 tetrodotoxin에 의해서도 억제되지 않는다고 하였다. Bertaccini 등¹⁰⁾은 caerulein의 해명담낭수축작용은 atropine에 의해서는 억제되지 않으나 dibenamine, hexamethonium, mepyramine에 의해서는 경미하게 억제되었다고 보고하고 Nakayama 등¹⁹⁾과 Yanaura 등²⁰⁾은 토끼 척출담낭에서 atropine 및 tetrodotoxin의 영향을 받지 않는다고 발표하였다. 趙등⁴⁾은 CCK-PZ 혹은 caerulein의 담낭수축반응이 phentolamine 혹은 propranolol의 영향을 받지 않고 aminophylline과 papaverine에 의해서만 억제됨을 관찰하였다. 関⁶⁾은 개의 생체내 실험에서 caerulein의 담낭수축작용은 dihydroergotamine, propranolol, hexamethonium, atropine 등의 전처치로 별 영향이 없고 phenoxybenzamine 전처치 예에서만 억제됨을 지적하고 趙등⁵⁾은 개, 고양이, 돼지등에서도 caerulein에 의한 생체의 담낭수축작용이 phenoxybenzamine에 의해서 특이하게 억제됨을 확인하였다. 또한 토끼 척출담낭절편에서도 시간이 경과함에 따라 phenoxybenzamine의 억제효과가 뚜렷하여짐을 관찰하였다.

Caerulein에 의한 Oddi 괄약근의 이완작용은 atropine에 의해 억제되지 않음이 Bertaccini 등¹⁰⁾에 의해 관찰되었고 Nakayama 등¹⁹⁾도 이 이완작용이 tetrodotoxin에 의해 차단되지 않으므로 담낭에서의 같은 직접작용으로 추측했으나 Yanaura 등²⁰⁾은 토끼 생체실험에서 CCK-PZ 및 caerulein에 의해 일과성인 수축작용이 나타난 다음 이완작용이 나타나는데 이 이완작용은 모두 atropine으로 억제되었고 척출 괄약근에서도 tetrodotoxin, nicotine, atropine 등으로 억제됨을 관찰하고 choline성의 매개도 관여한다고 주장하고 있다.

Bertaccini 등²¹⁾은 개에서 caerulein 취액분비항진 작용이 atropine의 영향을 받지 않음을 관찰하였으며 趙등²²⁾도 쥐의 십이지장관류실험에서 caerulein의 취효소분비항진작용이 atropine이나 hexamethonium의 영향을 받지 않음을 관찰 보고하고 Ishihara²³⁾는 토끼 취절편의 시험관내 관류실험으로 CCK-PZ 및 caerulein에 의한 단백분비항진작용이 atropine에 의해 영향이 없음을 관찰하였다. 金등⁷⁾은 흰쥐의 십이지장관류실험으로 caerulein에 의한 취효소 분비항진작용

이 phentolamine, dibenamine, atropine, hexamethonium, cyproheptadine 등의 전처치로 영향이 없고 phenoxybenzamine 전처치로 의의있게 억제됨을 관찰한 바 있다.

CCK-PZ의 주 표적장기가 아닌 내장평활근에 대한 영향을 검토한 Bertaccini 등¹³⁾에 의하면 각종 동물의 장기중에서는 소장이 대량의 caerulein에 의해 반응하나 위와 대장은 그 작용이 미약함을 관찰하였고 Ondetti 등¹³⁾이 해명에서 십이지장, 회장, 결장, 위의 순서로 수축반응이 약해지며 이 수축작용은 회장에서 제일 예민하게 atropine으로 억제됨을 관찰하였고 Hender 등¹⁴⁾은 해명의 회장절편에서 CCK-PZ의 수축작용은 atropine에 의해 억제되나 담낭에서는 그 두배량의 atropine에 의해서도 억제되지 않으며 결장과 자궁근에서는 CCK-PZ의 수축작용이 나타나지 않는다고 보고하였다. 이어서 Hender와 Rorsman¹⁵⁾은 해명 소장절편에서 reserpine, tetrodotoxin, hexamethonium, methyl-lysergic acid butanolamide 등의 차단제를 사용하여 연구한 결과 CCK-PZ의 작용기전은 ACh의 유리에 의한 간접작용임을 시사하였고 Del Tacca 등¹⁶⁾도 해명 위절편에서 caerulein의 작용이 ACh의 유리에 기인한다고 하였으며 Vizi 등¹⁷⁾이 실제로 해명 회장절편에서 유리되는 ACh의 양을 측정하여 gastrin, CCK-PZ octapeptide, caerulein 등이 ACh를 유리시킨다는 사실을 증명하였다. Nakayama 등¹⁹⁾과 Yanaura 등²⁰⁾도 토끼 십이지장척출표본에서 atropine, tetrodotoxin, nicotine, procaine 등에 의해 CCK-PZ와 caerulein의 작용이 억제됨을 관찰하여 장관에서 CCK-PZ의 작용기전은 장벽에 존재하는 choline성 운동항진신경 자극으로 일어난다고 하였다.

이와같이 CCK-PZ의 반응은 장기에 따라 달라 담낭이나 취장에서는 직접적으로 작용하고 그의 평활근에서는 ACh의 매개에 의해 간접적으로 작용하는데 이 평활근에서 CCK-PZ에 대한 phenoxybenzamine의 작용을 검색한 본 실험에서는 phenoxybenzamine의 항 choline 작용과 항 serotonin 작용도 관여하므로 평활근장기중에는 ACh에 의해 매개되지 않고 담낭에서와 같이 직접 작용하는 부위도 있으리라 추측된다.

각종 동물의 식도절편에 대해 검색한 본 실험에 있어서 닭의 소낭 상부의 식도절편은 고농도의 CCK-PZ (1 u/ml)로 수축작용을 일으키며 이 작용은 atropine에 의해 억제되지 않음을 발견하였다. 또한 닭 식도절편에서 CCK-PZ의 수축반응에 대한 각종 차단제의 영향을 관찰한 바 atropine, phentolamine, propranolol,

hexamethonium, haloperidol 등에 의해서는 영향이 없고 담낭에서의 마찬가지로 phenoxybenzamine에 의해서만 억제되므로 CCK-PZ의 작용에도 ACh를 거치지 않는 직접작용이 개재함을 알 수 있으며 담낭 이외의 평활근에서도 phenoxybenzamine이 CCK-PZ 반응을 길항함을 알 수 있었다.

이와같이 CCK-PZ의 여러반응에 대해서는 Grossman²⁴⁾이 주장한 gastrin, CCK-PZ, secretin 등의 위장출문들이 주 작용부위는 따로 있으나 서로 같은 수용체에도 작용할 수 있다는 가설에 의해서 이해할 수 있다.

이상 결과로 CCK-PZ의 수용체는 직접 작용하는 비 choline 성 성상과 간접적으로 작용하는 choline 성 성상으로 구분된다고 추측해하며 비 choline 성 부위에는 phenoxybenzamine이 특이하게 봉쇄한다는 것을 다시 확인하는 바이다.

결 론

해명의 척출담낭과 닭의 척출식도절편을 사용하여 CCK-PZ와 caerulein의 수축반응에 대한 phenoxybenzamine의 영향을 검색하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Caerulein (1ng/ml)은 해명 척출담낭을 강하게 수축시키고 이 작용은 phenoxybenzamine (50 µg/ml) 30분전처치에 의하여 완전히 억제되었다.

2. 토끼, 고양이, 흰쥐, 해명의 식도절편은 CCK-PZ 적용으로 별 반응이 없으나 닭의 식도절편에서는 고농도의 CCK-PZ (1 u/ml)로 강한 수축반응을 나타냈다.

3. 닭 식도절편에 대한 CCK-PZ (1 u/ml)의 수축반응은 phenoxybenzamine 30분 전처치로 부분적인 억제반응을 나타내고 2시간 전처치로는 완전히 억제되었다.

4. 닭 식도절편에 대한 CCK-PZ (1 u/ml)의 반응은 atropine (10 µg/ml), phentolamine (2 µg/ml), propranolol (20 µg/ml), hexamethonium (100 µg/ml), haloperidol (10 µg/ml) 등의 전처치에 의해서는 별 영향이 없었다.

이상의 결과로 CCK-PZ의 식도평활근 수축작용도 phenoxybenzamine에 의해 특이하게 차단됨을 알 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Jurg, F. T. and Greengard H.: *Response of the*

- isolated gall bladder to cholecystokinin. *Am. J. Physiol.*, 103:275, 1933.
- 2) Amer, M. S.: *Studies with cholecystokinin in vitro. III. Mechanism of the effect on the isolated rabbit gall bladder strips. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 183:527-534, 1972.
 - 3) Yau, W. M., Makhlouf, G. M., Edwards, L. E. and Farrar, J. T.: *Mode of action of cholecystokinin and related peptide on gall bladder muscle. Gastroenterol.*, 65:451-458, 1973.
 - 4) 趙台淳, 李宇柱, 洪思奭: 토끼 담낭절편에 대한 caerulein의 작용. 대한약리학회잡지, 10:47-54 1974.
 - 5) 趙台淳, 金源准, 洪思奭: Caerulein의 담낭수축 작용에 관한 연구. 대한약리학회잡지, 12:83-88 1976.
 - 6) 関丙駿: 담즙분비와 담낭수축에 미치는 caerulein 및 자율신경계 약물의 영향. 연세의대논문집, 8: 76-92, 1975.
 - 7) 金惠英, 盧在烈, 趙台淳, 洪思奭: Caerulein의 원위 취위분비반응에 미치는 phenoxybenzamine의 영향. 대한약리학회잡지, 12:89-93, 1976.
 - 8) Erspamer, V., Roseghini, M., Endean, R. and Anastassi, A.: *Biogenic amines and active polypeptides in the skin of australian amphibians. Nature.* 212:204, 1966.
 - 9) Anastasi, A., Erspamer, V. and Endean, R.: *Isolation and amino acid sequence of caerulein, the active decapeptide of skin of Hyla caerulea. Arch. Biochem. Biophys.*, 125:57-68, 1968.
 - 10) Erspamer, V., Bertaccini, G., DeCaro, G., Endean, R. and Impicciatore R.: *Pharmacological actions of caerulein. Experientia*, 23:702-703, 1967.
 - 11) Bertaccini, G., Braibanti, T. and Ura, F.: *Cholecystokinetic activity of the new peptide caerulein in man. Gastroenterol.*, 56:862-867, 1969.
 - 12) Vagne, M. and Grossman, M. I.: *Cholecystokinetic potency of G-I hormones and related peptides. Am. J. Physiol.*, 215:881-884, 1968.
 - 13) Ondetti, M. A., Rubin, B., Engel, L., Pluscec, J. and Sheenhan J. T.: *Cholecystokinin-pancreozymin: Recent developments. Digestive disease*, 15:149-156, 1970.
 - 14) Hender, P., Persson, S. and Rorsman, G.: *Effect of CCK on small intestine. Acta physiol. scand.*, 70:250-254, 1967.
 - 15) Hender, P. and Rorsman, G.: *Structure essential for the effect of cholecystokinin on the guinea pig small intestine in vitro. Acta physiol. scand.*, 74:58-68, 1968.
 - 16) Del Tacca, M., Rancini, S., Amato, G. and Falaschi, C.: *Action of caerulein on the isolated guineapig stomach. Europ. J. Pharmacol.*, 17 171-174 1972.
 - 17) Vizi, E. S., Bertaccini, G., Impicciatore, M. and Knoll, J.: *Acetylcholine-releasing effect of gastrin and related polypeptides. Europ. J. Pharmacol.*, 17:175-178, 1972.
 - 18) Bertaccini, G., DeCaro, G., Endean, R., Erspamer, V. and Impicciatore M.: *The action of caerulein on the smooth muscle of the gastrointestinal tract and gall bladder. Br. J. Pharmacol.*, 34: 291-310, 1968.
 - 19) Nakayama, S., Neya, T., Tsuchiya, K., Takeda, M., Yamasato, T. and Watanabe, K.: *Effect of caerulein on the movements of the gastrointestinal tract and the biliary system. Pharmacometrics*, 6:1163-1173, 1972.
 - 20) Yanaura, S., Hayasaka, E., Ishikawa, S., and Koyama Y.: *Effect of caerulein and gastrointestinal hormones on the biliary system. Pharmacometrics*, 8:7-15, 1974.
 - 21) 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.
 - 22) 趙台淳, 申昌珍, 李炳學, 洪思奭: 원위의 위-십이지장 동시 관류표본에 대한 caerulein의 작용. 대한약리학회잡지, 9:17-27, 1973.
 - 23) Ishihara, Y.: *Effect of tetragastrin, caerulein and pancreozymin on the enzyme secretion of the rabbit pancreas in vitro and in vivo. Jap. J. Pharmacol.*, 22:728-730, 1972.
 - 24) Grossman, M. I.: *Gastrin, cholecystokinin and secretin act on one receptor. Lancet.* 1:1088-1089, 1970.