

# 토끼 십이지장구의 운동성에 미치는 dopamine의 영향

한림대학 의학부 생리학교실

이 윤 렬 · 신 원 임 · 박 형 진

= Abstract =

## Role of Dopamine on Motility of Duodenal bulb in rabbits

Yun Lyul Lee, Won Im Shin and Hyoung Jin Park

*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Hallym University, Korea*

The present study was undertaken to see an interaction of dopamine and cholecystokinin on spontaneous contractility of the small intestine including the duodenal bulb. A possible neural mechanism of the interaction was also examined. The spontaneous isometric contractility of a segment of the duodenal bulb, duodenum, jejunum and ileum obtained from the rabbit anesthetized with ether was recorded in a chamber filled with Krebs-Ringer's solution. The solution was constantly kept at 37°C and aerated with O<sub>2</sub> containing 5% CO<sub>2</sub>. After 20 min from beginning of the contraction, dopamine (10<sup>-4</sup> M), CCK-8 (10<sup>-8</sup> M), domperidone (10<sup>-5</sup> M) and tetrodotoxin (10<sup>-6</sup> M) were administered into the chamber. The following results were obtained by analyzing changes in the contractility of the intestinal segments.

1) Dopamine inhibited the spontaneous contractility of the duodenal bulb, duodenum, jejunum and ileum. The inhibitory action of dopamine on all parts of the small intestine except the ileum was reduced by tetrodotoxin.

2) Domperidone known to be a specific peripheral dopamine receptor antagonist blocked the inhibitory action of dopamine on all parts of the small intestine. The antagonistic action of domperidone on all parts of the small intestine except the ileum was completely abolished by tetrodotoxin.

3) CCK-8 reduced the inhibitory action of dopamine on all parts of the small intestine. The effect of CCK-8 on the dopamine action was diminished by tetrodotoxin.

These results suggest that dopamine inhibits the spontaneous contractility of the small intestine including the duodenal bulb and CCK-8 reduces the inhibitory action of dopamine through the enteric nervous system.

## 서 론

근간에 이르러 dopamine과 cholecystokinin(CCK)은 중뇌의 ventral tegmental area에 있는 신경세포에 함께 존재함이 알려졌을 뿐만 아니라(Hokfelt et al., 1980), nucleus accumbens에서 dopamine이 CCK에 의하여 유발된 신경세포의 흥분발사를 억제함이 보고 됨으로써(White & Wang, 1984) 이들 두 물질은 신경계에서

서로의 작용을 조절할 가능성이 시사 되었다. 또한 dopamine과 CCK는 장의 점막과 위장관 신경계(enteric nervous system)에 각각 존재하면서 위장관의 운동성을 조절함이 알려졌다(Thorner, 1975 ; Dockray, 1977 ; Dockray, 1981). 그러나 이들 두 물질이 위장관의 운동성에 미치는 영향은 각기 달라서 dopamine은 자율신경계의 신경절에서 전달기전을 억제하여 choline 동작성 신경을 억압함으로써 위장관의 운동성을 감소시키는 반면에(Thorner, 1975 ; Zar et al., 1982), CCK는 위장관의 근층간 신경총(myenteric plexus)에서 choline 동작성 신경에 작용하여 acetylcholine의 유리를 촉진함으로써

\*본 연구는 1985년도 한림대학 학술연구조성비로써 이루어진 것임.

써 위장관의 운동성을 촉진하는 것으로 여겨진다 (Hender, 1970; Dinoso et al., 1973; Viziet al., 1973; Dockray & Hutchison, 1980; Dockray, 1982). 그러나 이와 같이 상반되는 작용을 나타내는 dopamine과 CCK가 위장관의 운동에서 서로의 작용에 어떠한 영향을 미치고 있는지는 지금까지 알려진 바가 없다. 한편 dopamine이 유문부의 수축성 움직임이 십이지장으로 넘어가는 소위 위-십이지장 조화(gastro-duodenal coordination)를 억제함이 알려졌다(Schuurkes & Van Nueten, 1981). 그러나 유문부와 십이지장 사이에 존재하면서 위-십이지장 조화에 중요한 기능을 행사하리라 추측되는 십이지장구(duodenal bulb)의 수축성에 미치는 dopamine의 영향은 보고된 바가 없다.

그러므로 본 연구에서는 dopamine이 십이지장구를 포함한 소장의 운동성에 미치는 영향과 소장의 운동성에서 CCK가 dopamine의 작용에 미치는 영향 그리고 이들 작용의 신경성 작용기전을 구명하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물 및 실험절차

실험 동물로는 체중이 1.5-2.5 kg되는 토끼 54마리를 암수 구별없이 사용하였다. 실험동물을 24시간 굶긴 다음 ether로 마취한 후 개복하고 십이지장구, 십이지장, 공장 그리고 회장을 적출하였다. 각각 장에서 내용물을 제거한 다음 길이가 1 cm 되게 절편을 만들어 Krebs-Ringer 용액이 담겨진 실험장치(2.1×8.5 cm)에 넣고 자발적 수축을 force-transducer를 사용하여 기록하였다. 사용한 Krebs-Ringer 용액은 NaCl 118 mM, KCl 4.69 mM, MgSO<sub>4</sub> 0.6 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.17 mM, glucose 11.1 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM 그리고 CaCl<sub>2</sub> 2.5 mM을 함유하였다. 이 용액에는 5% CO<sub>2</sub>를 내포하고 있는 O<sub>2</sub>를 계속 공급함으로써 용액의 pH, pCO<sub>2</sub>와 pO<sub>2</sub>가 각각 7.42, 32.57 mmHg 그리고 451.83 mmHg가 되도록 하였다. 실험장치 속의 용액 온도는 37°C로 일정하게 유지하였다. 장절편의 자발적 수축이 시작하여 20분이 경과한 후에 약물을 투여하기 시작하였다. 사용한 약물은 dopamine(International Medication System LTD, U.S.A.), CCK-octapeptide(CCK-8, Squibbs Pharmaceutical Co., U.S.A.), domperidone(Janssen, Bel-

gium) 그리고 tetrodotoxin(Sigma Co., U.S.A.)이었으며 사용한 약물의 농도는 각각 10<sup>-4</sup> M, 10<sup>-8</sup> M, 10<sup>-5</sup> M 그리고 10<sup>-6</sup> M이었다. CCK-8와 domperidone은 dopamine 투여 1분 전에 투여하였으며, tetrodotoxin은 dopamine 투여 6분 전에 전처치 하였다.

## 2. 자료분석

각 장절편의 수축력은 매 0.5분간에 나타난 수축곡선 높이의 평균치로 나타내었다. dopamine 효과는 dopamine 투여전의 수축력에 대한 투여후 수축력의 백분율로 나타내었다. 각 측정치는 student t test 또는 Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test를 이용하여 통계적으로 검정 하였으며 유의수준은 5%로 하였다.

## 성 적

### 1. 소장의 운동성에 대한 dopamine의 영향

그림 1에 제시한 바와 같이 dopamine(10<sup>-4</sup> M)은 토끼에서 적출한 십이지장구, 십이지장, 공장 그리고 회장의 자발적 수축을 유의하게 억제하였다. 이러한 dopamine의 억제작용은 투여후 1분에서 최대에 달하였으며 소장의 부위에 따른 차이는 없었다. 이들 각 부위의 수축력은 dopamin 투여전에 비하여 투여 1분 후에 각각 70.9±13.5, 61.7±14.7, 62.6±17.8 그리고 70.8±18.9%씩 유의하게 감소하였다(각각 p<.01, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test). 이러한 dopamine의 억제작용은 tetrodotoxin(10<sup>-6</sup> M)에 의하여 회장을 제외한 모든 부위에서 유의하게 감소되었다. tetrodotoxin을 dopamine 투여 6분 전에 처치하면 십이지장구, 십이지장 그리고 공장의 수축력은 dopamine 투여 1분 후에 각각 50.7±16.1, 35.1±17.1 그리고 37.9±22.9%로 감소하였는데 이 값들은 tetrodotoxin의 처치없이 dopamine만을 투여하여 얻은 앞에 제시한 해당 값들에 비하여 유의하게 낮았다(p<.05, t test). 그러나 회장의 수축성에 대한 dopamine의 작용은 tetrodotoxin에 의하여 이렇다할 영향을 받지 않았다.

### 2. dopamine의 작용에 대한 domperidone의 영향

그림 2에 제시한 바와 같이 dopamine의 말초수용체에서 dopamine 길항적으로 작용하는 domperidone

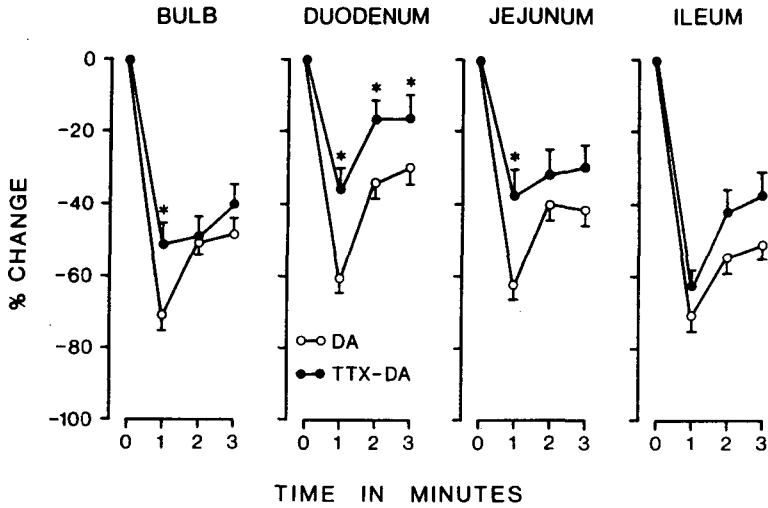


Fig. 1. Changes in spontaneous contractility of small intestine in response to dopamine alone (DA) or with pre-treatment of tetrodotoxin (TTX+DA). Each point represents mean  $\pm$  S.E. Asterisks indicate that the value is significantly different from the corresponding value of dopamine alone.

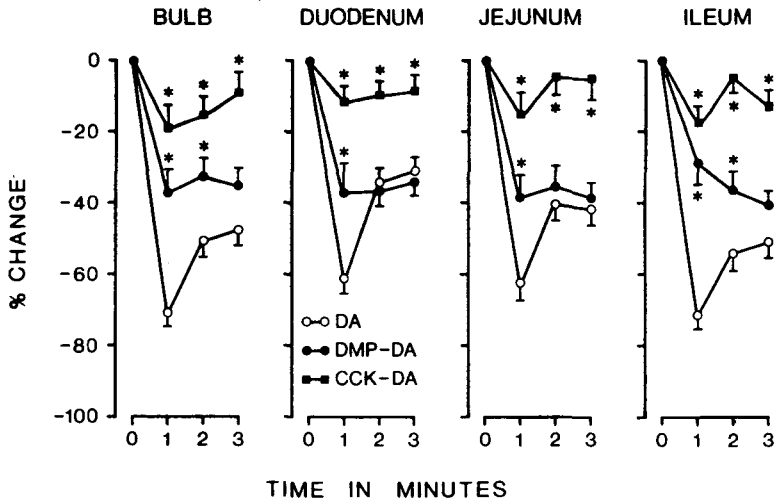


Fig. 2. Changes in spontaneous contractility of small intestine in response to dopamine alone (DA) and with pre-treatment of domperidone (DMP+DA) or CCK-8 (CCK+DA). Each point represents mean  $\pm$  S.E. Asterisks indicate the value is significantly different from the corresponding value of dopamine only (DA).

은 모든 부위에서 dopamine의 억제작용을 유의하게 감소 시켰다. dopamine 투여 1분 전에 domperidone ( $10^{-5}$  M)을 처치하면 십이지장구, 십이지장, 공장 그리고 회장의 수축력은 dopamine 투여 1분 후에 각각  $37.5 \pm 23.7$ ,  $37.4 \pm 15.7$ ,  $38.0 \pm 21.6$  그리고  $29.3 \pm 20.4\%$ 씩 유의하게 감소하였다(각각  $p < .02$ , Wilco-

xon matched-pairs signed-ranks test). 그러나 이 값들은 앞에 제시한 dopamine만을 투여하여 얻은 해당 값들에 비하여 유의하게 낮았다(각각  $p < 0.5$ , t test). 한편 dopamine에 대한 domperidone의 길항작용은 회장을 제외한 다른 부위에서 tetrodotoxin에 의하여 완전히 소실되었다(Fig. 3). tetrodotoxin을 전처치하고

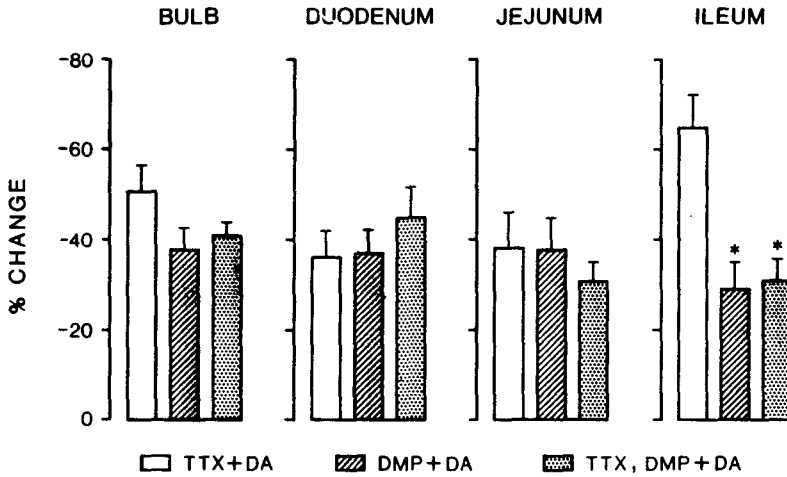


Fig. 3. Changes in spontaneous contractility of small intestine in response to dopamine (DA) with pre-treatment of tetrodotoxin (TTX+DA), domperidone (DMP+DA) or tetrodotoxin and domperidone together (TTX, DMP+DA). Each bar indicates mean  $\pm$  S.E. obtained from changes in contractility 1 minute after administration of dopamine. Asterisks mean that the value is significantly different from the corresponding value of dopamine with pre-treatment of tetrodotoxin (TTX+DA).

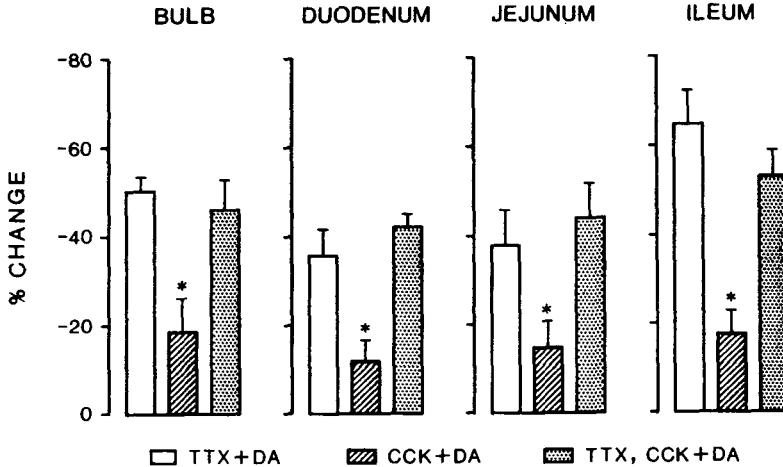


Fig. 4. Changes in spontaneous contractility of small intestine in response to dopamine (DA) with pre-treatment of tetrodotoxin (TTX+DA), CCK-8 (CCK+DA) or tetrodotoxin and CCK-8 together (TTX, CCK+DA). Each bar indicates mean  $\pm$  S.E. obtained from changes in contractility 1 minute after administration of dopamine. Asterisks mean that the value is significantly different from the corresponding value of dopamine with pre-treatment of tetrodotoxin (TTX+DA).

domperidone과 이어서 1분 후에 dopamine을 투여하면 십이지장구, 십이지장, 공장 그리고 회장의 수축력은 dopamine 투여 1분 후에 각각  $41.2 \pm 10.9$ ,  $44.8 \pm 22.1$ ,  $30.9 \pm 10.4$  그리고  $30.1 \pm 19.7\%$ 씩 유의

하게 감소하였으며 ( $p < .02$ , Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test), 회장을 제외한 다른 부위에서 얻은 값들은 domperidone과 이어서 dopamine을 투여하여 얻은 해당 값이나 tetrodotoxin과 이어서

dopamine을 투여하고 얻은 해당 값들에 비해 유의한 차이가 없었다.

### 3. dopamine의 작용에 대한 CCK-8의 영향

CCK-8( $10^{-8}$  M)는 모든 부위에서 dopamine의 억제 작용을 유의하게 감소시켰다(Fig. 2). dopamine 투여 1분 전에 CCK-8를 처치하면 십이지장구, 십이지장, 공장 그리고 회장의 수축력은 dopamine 투여 1분 후에 각각  $18.8 \pm 24.2$ ,  $12.0 \pm 15.8$ ,  $15.1 \pm 17.6$  그리고  $18.0 \pm 17.8\%$ 씩 유의하게 감소하였다(각각  $p < .02$ , Wilcoxon matched-paires signed-ranks test). 그러나 이 값들은 앞에 제시한 dopamine만을 투여하여 얻은 해당 값들에 비하여 유의하게 낮았다(각각  $p < .01$ , t test). 한편 dopamine에 대한 CCK-8의 영향은 tetrodotoxin에 의하여 감소되었다(Fig. 4). tetrodotoxin을 전처치하고 CCK-8와 이어서 1분 후에 dopamine을 투여하면 십이지장구, 십이지장, 공장 그리고 회장의 수축력은 dopamine 투여 1분 후에 각각  $45.9 \pm 20.6$ ,  $42.4 \pm 8.5$ ,  $45.0 \pm 23.5$  그리고  $45.9 \pm 16.3\%$ 씩 유의하게 감소하였으며(각각  $p < .02$ , Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test), 이 값들은 앞에 제시한 CCK-8와 이어서 1분 후에 dopamine을 투여하여 얻은 해당 값들에 비하여 유의하게 낮았으나(각각  $p < .01$ , t test), tetrodotoxin과 이어서 dopamine을 투여하여 얻은 해당 값들에 비하여서는 아무런 차이가 없었다.

## 고 찰

본 실험의 결과에 의하면 dopamine은 토끼에서 십이지장구, 십이지장, 공장 그리고 회장의 자발적 수축을 모두 억제하며, 이러한 dopamine의 억제 작용은 회장을 제외한 소장의 모든 부위에서 tetrodotoxin에 의하여 감소되었다. 이러한 결과는 dopamine이 위장관 신경계(enteric nervous system)를 거쳐서 간접적으로 소장의 자발적 수축을 억제함을 의미하는 것으로 생각된다. 이미 dopamine은 자율신경계의 신경절에서 관찰되었을 뿐만 아니라(Bjorklund et al., 1970) 절후 신경 세포막의 과분극을 초래하여 신경절에서 흥분의 전달을 억제할 가능성이 시사되었다(Thorner, 1975; Bell, 1982). 또한 Zar 등(1982)은

guinea pig의 회장근 절편에서 dopamine이 전기자극에 의하여 유발된 수축을 억제하나 acetylcholine에 의하여 유발된 수축은 억제하지 못함을 관찰하고 dopamine이 장관내 신경계의 choline 동작성 신경에서 acetylcholine의 유리를 방해하여 전기자극으로 유발된 회장절편의 수축을 억제한다고 주장하였다. dopamine의 말초 수용체에 선택적으로 작용하는 길항제인 domperidone(Laduran & Leysen, 1979)은 소장의 자발적 수축에 대한 dopamine의 억제작용을 감소시켰다. 그러나 회장을 제외한 다른 부위에서 tetrodotoxin에 의하여 신경계의 기능이 소실된 상태에서는 domperidone이 dopamine의 억제작용에 이렇다할 영향을 미치지 못하였다. 이러한 결과는 dopamine의 억제작용이 tetrodotoxin에 의하여 감소된 결과와 더불어 자율신경계의 신경세포에 dopamine의 수용체가 존재한다는 Lackovic와 Neff(1983)의 주장을 뒷받침하여 주는 것으로 생각된다. 그러므로 domperidone은 또다른 dopamine 수용체의 길항제인 metoclopramide(Zar et al., 1982)와는 달리 장관내 신경계의 dopamine 수용체에 작용하여 dopamine의 영향을 감소시키는 것으로 여겨진다. metoclopramide는 회장 절편에서 전기자극에 의하여 유발된 수축을 억제하는 dopamine 작용에 아무런 영향을 미치지 못함이 보고되었다(Zar et al., 1982). 한편 회장에서는 다른 부위에서와 달리 tetrodotoxin을 투여한 후에도 dopamine의 작용이 감소하지 않았을 뿐만 아니라 domperidone이 dopamine에 길항적으로 작용한 것으로 보아 회장에서는 dopamine이 평활근에 직접 작용할 가능성도 있으리라 생각된다. 본 실험에서 CCK-8는 토끼 소장의 자발적 수축을 억제하는 dopamine의 작용을 감소시켰다. 이러한 CCK-8의 작용은 tetrodotoxin으로 신경계의 기능이 제거되면 소실되는 것으로 보아 CCK-8는 위장관 신경계를 거쳐 dopamine의 작용에 억제적인 영향을 미치는 것 같다. CCK-8가 소장의 운동성을 촉진하는 것은 이미 잘 알려진 사실이다(Hander, 1970; Vizi et al., 1973; Dockray & Hutchison 1980). CCK-8가 소장의 근층간 신경총과 점막하 신경총의 신경세포에 존재함이 밝혀졌을 뿐만 아니라(Larsson & Rehfeld, 1979) 신경전달물질로 작용할 가능성이 시사되었다(Williams et al., 1981; Williams, 1982). Vizi 등(1973)은 CCK-8가 근층간 신

정충에서 acetylcholine의 유리를 촉진하며 이러한 CCK-8의 작용은 tetrodotoxin에 의하여 소실되나 hexamethonium에 의하여서는 아무런 영향을 받지 않음을 관찰하고 CCK-8는 소장의 근층간 신경총에서 choline 동작성 절후신경에 작용하여 acetylcholine의 분비를 촉진함으로써 소장의 수축성을 촉진한다고 보고하였다. 그러므로 dopamine과 CCK는 근층간 신경총의 절후성에서 acetylcholine의 유리를 조절하여 서로의 기능을 감소시키는 것으로 추측된다. 이미 중추신경계에서 dopamine과 CCK-8가 서로의 작용을 조절한다는 보고가 있다. 즉 nucleus accumbens에서 CCK는 dopamine이 유리되는 것을 억제하며 (Fuxe et al., 1980), CCK에 의하여 유발된 신경세포의 흥분발사를 dopamine이 억제한다는 (White & Wang, 1984) 보고 등이 있다. 그러므로 이상의 결과를 종합하여 보면 dopamine과 CCK-8는 위장관 신경계의 기능을 조절하여 간접적으로 소장의 운동성에 영향을 미칠 뿐만 아니라 서로의 작용에 길항적인 영향을 미치는 것으로 생각된다.

### 요 약

dopamine이 십이지장구를 포함한 소장의 운동성에 미치는 영향, cholecystokinin이 dopamine의 작용에 미치는 영향 그리고 이들 작용의 신경성 기전을 알아 보고자 다음과 같은 실험을 실시하였다. ether로 마취한 토끼 54마리에서 십이지장구, 십이지장, 공장 그리고 회장을 적출하고 절편(길이 1 cm)을 만들어 Krebs-Ringer 용액이 채워진 기록 용기에 넣고 자발적인 등장성 수축을 기록하였다. Krebs-Ringer 용액에는 5% CO<sub>2</sub>를 함유하는 O<sub>2</sub>를 계속 공급하였으며, 용액의 온도가 37°C를 유지하도록 하였다. 자발적 수축이 시작하고 20분이 경과한 다음 dopamine (10<sup>-4</sup> M), CCK-8 (10<sup>-8</sup> M), domperidone (10<sup>-5</sup> M) 그리고 tetrodotoxin (10<sup>-6</sup> M) 등을 투여하면서 수축성을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) dopamine은 소장의 모든 부위에서 자발적 수축성을 억제하였으며, 이러한 dopamine의 작용은 회장을 제외한 다른 부위에서 tetrodotoxin에 의하여 유하게 감소되었다.

2) domperidone은 소장의 모든 부위에서 dopamine

의 억제작용에 길항적으로 작용하였으며, tetrodotoxin을 전처치하면 회장을 제외한 다른 부위에서 domperidone의 길항작용은 완전히 소실되었다.

3) CCK-8는 소장의 모든 부위에서 dopamine의 작용을 감소시켰으며, tetrodotoxin을 전처치하면 CCK-8의 작용은 유의하게 감소되었다.

이상의 결과로 미루어 보아 dopamine은 십이지장구를 포함한 모든 소장의 수축성을 억제하며, CCK-8는 dopamine의 억제 작용을 감소시키는데, 이러한 작용들은 장관내 신경계를 거쳐서 간접적으로 일어나는 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

- Bell, C.: *Dopamine as a postganglionic autonomic neurotransmitter. Neuroscience*, 7, 1-8, 1982.
- Bjorklund, A., Cegrell, L., Falck, B., Ritzén, M. and Rosengren, E.: *Dopamine-containing cells in sympathetic ganglia. Acta Physiol. Scand.*, 78, 334-338, 1970.
- Dinoso, V.P., Meshkinpour, H., Lorber, S. H., Gutierrez, G. and Chey, W.Y.: *Motor responses of the sigmoid colon and rectum to exogenous cholecystokinin and secretin. Gastroenterology* 65, 438-444, 1973.
- Dockray, G.J. and Hutchison, J.B.: *Cholecystokinin octapeptide in guinea pig ileum myenteric plexus: localization and biological action. J. Physiol.*, 300, 28-29, 1980.
- Dockray, G.J.: *Immunoreactive component resembling cholecystokinin octapeptide in intestine. Nature*, 270, 359-361, 1977.
- Dockray, G.J.: *Cholecystokinin. In Gut Hormone ed. by Bloom S.R. and Polak, J. M., 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, 1981, p. 228-239.*
- Dockray, G.J.: *The physiology of cholecystokinin in brain and gut. Br. Med. Bull.*, 38, 253-258, 1982.
- Fuxe, K., Andersson, K., Locatelli, V., Agnati, L.F., Hokfelt, T., Skirboll, L. and Mutt, V.: *Cholecystokinin peptides produce marked reduction of dopamine turnover in discrete areas of rat brain following intraventricular injection. Eurp. J. Pharmac.*, 67, 329-331, 1980.
- Hender, P.: *Effect of the C-terminal octapeptide of cholecystokinin on guinea-pig ileum and gall-bladder in vitro. Acta Physiol. Scand.*, 78, 232-235, 1970.

- Hokfelt, T., Rehfeld, J.F., Skirboll, L., Ivemark, B., Goldstein, M. and Marley, K.: *Evidence for coexistence of dopamine and CCK in mesolimbic neurons. Nature*, 285, 476-478, 1980.
- Lackovic, Z. and Neff, N.H.: *Evidence that dopamine is a neurotransmitter in peripheral tissues. Life Sci.*, 32, 1665-1674, 1983.
- Laduron, P.M. and Leysen, J.E.: *Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. Biochem. Pharmac.*, 28, 2161-2165, 1979.
- Larsson, L.I. and Rehfeld, J.F.: *Localization and molecular heterogeneity of cholecystokinin in the central and peripheral nervous system. Brain Res.*, 165, 201-218, 1979.
- Schuurkes, J.A.J. and van Nueten, J.M.: *Is dopamine an inhibitory modulator of gastrointestinal motility? Scand. J. Gastroent.*, 16, 33-36, 1981.
- Thorner, M.O.: *Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system. Lancet* 1, 662-665, 1975.
- Vizi, S.E., Bertaccini, G., Impicciatore, M. and Knoli, J.: *Evidence that acetylcholine released by gastrin and related polypeptides contributes to their effect on gastrointestinal motility. Gastroenterology*, 64, 268-277, 1973.
- White, F.J. and Wang, R.Y.: *Interactions of cholecystokinin octapeptide and dopamine on nucleus accumbens neurons. Brain Res.*, 300, 161-166, 1984.
- Williams, R.G., Gayton, R.J., Zhu, W.Y. and Dockray, G. J.: *Changes in brain cholecystokinin octapeptide following lesions of the medial forebrain bundle. Brain Res.*, 213, 227-230, 1981.
- Williams, J.A.: *Cholecystokinin: a hormone and a neurotransmitter. Biomed. Res.* 3, 107-121, 1982.
- Zar, M.A., Ebong, O.O. and Bateman, D.N.: *Effect of metoclopramide in guineapig ileum longitudinal muscle: evidence against dopaminemediation. Gut*, 23, 66-70, 1982.