

## 프로스타글란딘 유도체의 합성과 그의 생물학적 활성에 관한 연구

### II. 위궤양과 위산분비에 대한 프로스타글란딘 유도체의 효과

조태순\* · 이선미 · 함원훈 · 이병무 · 김경례 · 지상철 · 고준일

박 인 · 오창영 · 박호균<sup>1</sup> · 김형자<sup>1</sup> · 이향우

성균관 대학교 약학대학, <sup>1</sup>한국과학 기술원

## Studies on the Synthesis and Biological Activity of Prostaglandin Derivatives

### II. Effects of Prostaglandin Derivatives on Acute Gastric Ulcer and Gastric Secretion in Rats

Tai-Soon CHO\*, Sun-Mee LEE, Won-Hun HAM, Byung-Mu LEE, Kyoung-Rae KIM,  
Sang-Cheol CHI, Jun-Il KO, In PARK, Chang-Young OH, <sup>1</sup>Hokoon PARK,  
<sup>1</sup>Hyoung-Ja KIM and Hyang-Woo LEE

College of Pharmacy, Sung kyun kwan University, Suwon 440-776, Korea

<sup>1</sup>Korea Institute of Science and Technology

(Received February 20, 1995; accepted March 13, 1995)

**Abstract**—The antiulcer effects of newly synthesized prostaglandin derivatives were investigated in various experimental ulcer models and on gastric secretion in rats. HK-3 and HK-4, PGE<sub>2</sub> derivatives, prevented the formation of acute gastric ulcer induced by ethanol or aspirin in pylorus-ligated rats. The ulcer formation was moderately inhibited by HK-1 and HK-2, PGF<sub>2α</sub> derivatives, and aggravated by SK-1, SK-2 and SK-3, PGF<sub>2α</sub> derivatives. HK-3 and HK-4 reduced the volume, acid output and pepsin output of gastric juice in pylorus-ligated rats. The gastric perfusion with physiologic saline(pH 6.0) showed relatively constant acid secretion and indomethacin increased the acid secretion. The acid secretion was markedly decreased by PGE<sub>2</sub> but PGF<sub>2α</sub> caused little change. Prostaglandin derivatives, especially HK-3 and HK-4, significantly inhibited the acid secretion induced by indomethacin. The results show that, PGE<sub>2</sub> derivatives, HK-3 and HK-4, inhibit acid secretion and also have protective effects on gastric ulceration induced by ethanol or aspirin.

**Keywords** □ prostaglandin derivatives, gastric ulcer, acid secretion

Prostaglandins(PGs)는 arachidonic acid에서 효소의 촉매로 합성되며 위장관 계통을 비롯한 전신 각종장기(중추신경, 부신, 신장등)에 널리 존재하여 여러 생체 기능에 관여하고 있다.

PGs는 여러 신경성, 호르몬성 혹은 국소성 자극에 의하여 음성 피먹이 기전(negative feedback mechanism)으로 위점막내로 분비되어 위산 분비에 관여하며(Dozois와 Thomson, 1974) 이 중 E 및 A계열 화합물은 주로

위점막 생성과 궤양유발 물질(ulcerogens)로 유도 되는 실험적 궤양을 방지하며 위산분비도 강하게 억제하나(Wilson등, 1971; Classen등, 1971; Bennett등, 1973) F계열의 화합물은 이에 대한 효과가 확실치 않다(Robert등, 1976; Konturek등, 1980).

PGs의 위산분비 억제 기전은 아직까지 확실치 않으나 위점막의 혈류량 변동(Koch등, 1972), histamine -dependent cyclic AMP 형성억제(Way와 Durbin, 1969) 또는 세포내 분비기전 변동에 의한다고 하며(Main와 Whittle, 1975) Vane(1971)은 indomethacin이나 aspirin과 같은

\* To whom correspondence should be addressed.

비스테로이드성 항염증제에는 PG합성과정에 중요한 효소인 cyclooxygenase를 강하게 억제한다고 하며 Main와 Whittle(1975)도 흰쥐에서 indomethacin 투여로 pentagastrin에 의한 위산분비 및 위운동이 현저히 증가됨을 입증하였다.

한편 항분비 작용이 없는 항궤양작용을 세포보호기능(cytoprotection)이라 하며 완하한 자극제(mild irritants) 투여시 absolute ethanol 혹은 sodium taurocholate등에 의해 야기되는 위궤사가 오히려 억제되는 것으로 보아 (Robert 등, 1978; Chaudhury와 Robert, 1980) 이는 아마도 완하한 자극제(mild irritants)가 위점막 보호작용을 하는 내인성 PGs (endogenous PGs)의 생성을 증가시킴에 기인한다고(Robert, 1981)하며 이로 인하여 현재 내인성 PGs의 중요성이 더욱 강조되고 있다.

PGs는 위궤양 치료뿐만 아니라 현재까지 매우 다양한 질병치료에 사용되고 있으나 다음과 같은 몇몇 단점으로 인하여 임상적 이용에 제한을 받고 있다. 즉 PGs는 대사속도가 너무 빠르므로 경구투여가 어렵고 작용시간이 매우 짧으며, 매우 다양한 생리활성을 가지고 있으므로 약물로서의 선택성이 부족하여 부작용이 자주 나타나고, 화학적으로도 매우 불안정하다는 것이다.

따라서 본 연구에서는 위와 같은 기존의 단점을 보완코저 Corey의 방법(1969)을 기본으로 새로 합성한 PGE<sub>2</sub>계열의 화합물인 HK-3 와 HK-4 및 PGF<sub>2α</sub>계열의 화합물인 HK-1, HK-2, SK-1, SK-2, SK-3, SK-4를 본 대학의 합성실로부터 제공받아 이들의 위궤양 및 위산분비 억제작용을 알아보려고 하였다.

## 실험재료 및 방법

### 실험동물

실험동물은 체중 210 g 내외의 Srague-Dawley계 웅성 흰쥐를 대한실험 동물센터로부터 공급받아 항온, 항습이 유지되는 본 대학 동물사육실에서 일주일 이상 적응시킨 후 사용하였고 48시간 동안 물을 제외하고는 금식시켰다. Prostaglandin E<sub>2</sub>(Sigma Chemical Co.) 및 F<sub>2α</sub> (Sigma Chemical Co.)와 새로 합성된 유도체들은 생리식염수에 녹였고, aspirin은 현탁시켜 사용하였으며 관류실험에 있어서 위산분비기능을 보기 위한 관류용액은 생리식염수를 pH 6.0으로 맞추어 사용하였다.

### 위궤양 발생에 대한 작용

Prostaglandins과 그의 유도체들은 실험 30분전에 각각 피하주사하였고 Shay의 유문 결찰법(Shay 등, 1945)에 따라 ether 마취하에서 개복하여 유문부를 결찰하였다. 20분 후에 aspirin(200 mg/kg)과 0.4 N HCl(0.1 ml/100 g)의 병용 경구투여 또는 60% ethanol을 단독 경구투여하여 각각 궤양을 유도하였다. Aspirin과 0.4 N HCl을 투여한 실험군은 5시간 동안, 60% ethanol을 투여한 실험군은 7시간 동안 단수, 절식시킨 후 ether 마취하

에서 치사시키고, 위를 적출하여 위액을 빼내고 0.5% formalin으로 고정된 후 입체 확대경을 이용하여 궤양 발생 정도를 측정하였다.

### 위점막 출혈에 대한 작용

실험동물을 상법과 동일한 방법으로 처리한 후, 위를 적출하여 증류수로 위 주위의 혈액을 완전히 제거한 후 위액을 모아 15분 동안 sonication시킨 후에 25  $\mu$ l를 취하여 1% 0-toluidine(acetic acid에 녹임) 0.5 ml를 함유한 시험관에 넣었다. 1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.5 ml를 가하고 20분 후에 10% acetic acid 5 ml를 가한 다음 10분 후에 spectrophotometer로 720 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준곡선은 hemoglobin을 증류수에 농도별로 녹여 구하였다.

### 위액 분비에 대한 작용

상법과 동일한 방법으로 조작한 후, 위액을 눈금이 그려진 tube에 짜내서 위액량을 측정하였다. 위액의 pH는 pH meter(Accumet 925 pH/ion meter, Fischer Scientific)를 이용하여 측정하였고 위액 1 ml를 취하여 총산도(pH 7.0)를 측정하였다. 즉, 저류된 위액을 3000 rpm에서 10분동안 원심분리하여 그 상등액을 위액량으로 하며, 산도측정은 적정 산도법으로 측정하여 0.01 N-NaOH로 적정 산출하였다. 이때 소비된 NaOH ml수에 10배 한 것이 산도의 임상단위(clinical unit)에 해당되므로 위액의 unit당 위액 100 ml중 산을 중화하는데 소요된 0.1 N-NaOH량을 ml로 표시한 것으로 이 숫자는 그대로 mEq/L에 해당된다.

### 펩신 활성도 측정

저류된 위액을 20배로 희석한 위액 0.2 ml를 37°C 항온조에서 5분동안 preincubation한 후 기질 1.0 ml를 넣어 10분간 반응시킨 다음 4% trichloroacetic acid 5 ml를 가하여 반응을 중지시키고 2500 rpm에서 10분간 원심분리하였다. Sample과 blank를 여과한 후, 그 여액을 가지고 UV spectrophotometer로 280 nm에서 흡광도를 측정하였다. Blank는 sample에 4% trichloroacetic acid 5 ml를 먼저 가한 후 위와 동일한 방법으로 실시하였다. 기질은 2.5% hemoglobin 10 ml에 0.3 N HCl 2.5 ml를 섞은 것이며, 표준곡선은 tyrosine을 각 농도별로 4% trichloroacetic acid에 녹여 구하였다.

### 위관류시험

흰쥐는 urethane 1.5 g/kg을 피하주사로 마취시키고 기관절개술을 시행하여 호흡에 지장이 없도록 하였으며 약물주입을 위해 경정맥에 미세 polyethylene tube를 삽입하였다. 식도절개 부위를 통하여 polyethylene tube를 위분문부까지 삽입하고 관류액 채취를 위하여 십이지장을 절개하여 고무관을 위유문부에 삽입하고 각각 고정, 결찰하였다. 위장 관류는 식도측 삽입관을 통하여 4 ml의 관류용액을 위내로 주입하고 15분 후 관류용액을 유문부 도관으로 채취하여 산분비 변동을 측정하였다. 채취한 관류용액은 pH 6.0을 최종 적정점으로 하여 1/20N NaOH로 적정하고 위산함량(mEq/15 min)을

산출하였다. 수술조작후 생리식염수(pH 6.0)를 매 15분마다 관류하여 산분비가 일정해진 다음 약물반응을 관찰하였다. Indomethacin 및 prostaglandin 유도체들은 각각 10 mg/kg 및 200 µg/kg씩 경정맥으로 주입하거나 또는 피하주사하였다.

## 실험결과

### 위궤양 발생

#### Ethanol로 유도한 궤양 모델

흰쥐의 유문부를 결찰하고 7시간 방치하므로써 유발되는 궤양지수는 ethanol을 투여한 대조군이  $12.7 \pm 3.0$  mm<sup>2</sup>이었으며, PGF<sub>2α</sub> 투여시에는 대조군과 별 다른 차이를 보이지 않았으나 PGE<sub>2</sub>를 투여한 군은 용량의존적으로 현저한 감소를 보였다. 또 prostaglandin 유도체중 SK 유도체군들은 대조군의 궤양지수에 비해 별 차이를 나타내지 않았으나 SK-2군은 오히려 증가하였으며 HK 유도체군들은 대조군에 비해 모두 현저하게 감소하였다.

위점막출혈에 대한 작용에 있어 대조군은  $19.8 \pm 1.0$  mgHb/4 hr이었으며 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>를 투여한 군에 있어서는 대조군에 비해 모두 유의있는 감소를 보였으나 이는 PGE<sub>2</sub>를 투여한 군에 있어서 더욱 현저하였다. Prostagla-

ndin 유도체에 있어서는 HK군은 모두 용량의존적인 감소를 보인 반면, SK군에서는 SK-4군만이 유의있는 감소를 보였다(Table I).

#### Aspirin으로 유도한 궤양 모델

Aspirin으로 유도한 궤양 모델에 있어 궤양지수와 위점막출혈에 대한 대조군의 수치는 각각  $5.4 \pm 0.2$  mm<sup>2</sup>,  $15.0 \pm 0.9$  mgHb/4 hr를 나타내었고 PGE<sub>2</sub>를 투여한 군은 ethanol로 유도한 궤양 모델에서와 같이 대조군에 비해 모두 현저한 감소를 보였으나 PGF<sub>2α</sub>를 투여한 군에서는 궤양지수는 대조군과 차이가 없었으나 출혈은 고농도에서 오히려 증가하였다. Prostaglandin 유도체에 있어서는 HK 유도체군의 경우 궤양지수는 HK-1과 HK-3의 고용량군, HK-4군의 저용량 및 고용량군에서 유의있는 감소를 나타내었고 모든 HK군에서 대조군에 비해 현저한 위점막 출혈 억제를 보였다. 그러나 이와는 달리 SK 유도체군은 SK-4군만이 대조군에 비해 궤양지수가 감소하였고 위점막출혈은 모든 고용량 투여군에서 유의있게 감소하였다(Table II).

### 위액량, pH, 총산도 및 펩신 활성도

#### 위액량

Ethanol 또는 aspirin으로 유도한 궤양모델에 있어서 위액분비량은 대조군이  $9.8 \pm 1.0$ ,  $6.7 \pm 0.3$  ml/5 hr이었다.

**Table I.** Effects of prostaglandin derivatives on ulcer index, healing ratio and gastric hemorrhage in EtOH-induced ulceration

	Dose (µg/kg)	Ulcer index (mm <sup>2</sup> )	Healing ratio (%)	Gastric hemorrhage (mg Hb/4 hr)
control	0	$12.7 \pm 3.0$		$19.8 \pm 1.0$
PGF <sub>2α</sub>	20	$20.0 \pm 10.2$	-57.5	$7.6 \pm 0.4^{**}$
	200	$5.4 \pm 2.1$	57.5	$5.4 \pm 0.2^{**}$
PGE <sub>2</sub>	20	$3.0 \pm 0.8^{**}$	76.4	$3.4 \pm 0.3^{**}$
	200	$0.6 \pm 0.1$	95.3	$2.3 \pm 0.2$
SK-1	20	$29.3 \pm 17.8$	-130.7	$10.4 \pm 0.6$
	200	$22.0 \pm 9.8$	-73.2	$11.0 \pm 1.1$
SK-2	20	$24.0 \pm 12.4$	89.0	$17.4 \pm 0.7$
	200	$80.8 \pm 15.6^{**}$	-536.2	$20.6 \pm 1.7$
SK-3	20	$6.3 \pm 3.6$	50.4	$8.2 \pm 0.8$
	200	$3.3 \pm 1.6$	74.0	$9.9 \pm 0.9$
SK-4	20	$4.9 \pm 2.0$	61.4	$1.4 \pm 0.1^{**}$
	200	$7.7 \pm 4.6$	39.4	$0.1 \pm 0.0^{**}$
HK-1	20	$0.2 \pm 0.1^{**}$	98.4	$5.7 \pm 0.6^{**}$
	200	$3.5 \pm 1.2$	72.4	$0.1 \pm 0.0^{**}$
HK-2	20	$1.1 \pm 0.6^{**}$	91.3	$9.7 \pm 0.6^{**}$
	200	$2.3 \pm 1.5^{**}$	81.9	$0.1 \pm 0.0^{**}$
HK-3	20	$1.2 \pm 0.4^{**}$	90.6	$0.1 \pm 0.0^{**}$
	200	$1.9 \pm 0.2^{**}$	85.0	$0.5 \pm 0.0^{**}$
HK-4	20	$0.5 \pm 0.4^{**}$	96.1	$0.8 \pm 0.0^{**}$
	200	$1.5 \pm 0.5^{**}$	88.2	$0.0 \pm 0.0^{**}$

Values are Means ± S.E.M. for 8 rats per group. \*Significantly different vs control (\*p<0.05, \*\*p<0.01) Control, saline only; SK1-4, PGF<sub>2α</sub>-derivatives; HK1-2, PGF<sub>2α</sub>-derivatives; HK3-4, PGE<sub>2</sub>-derivatives; EtOH, ethanol.

**Table II.** Effects of prostaglandin derivatives on ulcer index, healing ratio and gastric hemorrhage in aspirin-induced ulceration

	Dose (µg/kg)	Ulcer index (mm <sup>2</sup> )	Healing ratio (%)	Gastric hemorrhage (mg Hb/4 hr)
control	0	$5.4 \pm 0.2$		$15.0 \pm 0.9$
PGF <sub>2α</sub>	20	$4.3 \pm 0.5$	20.4	$14.7 \pm 0.5$
	200	$3.8 \pm 0.2$	29.6	$30.6 \pm 1.0^{**}$
PGE <sub>2</sub>	20	$2.1 \pm 0.2^{**}$	61.1	$8.1 \pm 0.3^{**}$
	200	$1.4 \pm 0.1^{**}$	74.1	$0.8 \pm 0.1^{**}$
SK-1	20	$5.3 \pm 1.1$	1.9	$0.1 \pm 0.0^{**}$
	200	$2.1 \pm 0.5$	61.1	$0.3 \pm 0.0^{**}$
SK-2	20	$11.2 \pm 1.5^{**}$	-107.4	$10.0 \pm 1.0$
	200	$4.2 \pm 1.0$	22.2	$0.5 \pm 0.0^{**}$
SK-3	20	$10.9 \pm 3.2$	-101.9	$10.0 \pm 1.0$
	200	$2.3 \pm 0.7$	57.4	$2.7 \pm 0.2^{**}$
SK-4	20	$3.8 \pm 0.9$	29.6	$0.6 \pm 0.0^{**}$
	200	$1.8 \pm 0.5^{**}$	66.7	$2.2 \pm 0.0^{**}$
HK-1	20	$5.4 \pm 0.6$	0.0	$0.1 \pm 0.0^{**}$
	200	$4.0 \pm 0.4$	25.9	$0.2 \pm 0.0^{**}$
HK-2	20	$4.8 \pm 0.5$	11.1	$2.4 \pm 0.0^{**}$
	200	$6.7 \pm 1.2$	-24.1	$0.1 \pm 0.0^{**}$
HK-3	20	$5.7 \pm 1.6$	-5.6	$0.2 \pm 0.0^{**}$
	200	$2.8 \pm 0.2^{**}$	48.1	$0.3 \pm 0.0^{**}$
HK-4	20	$1.0 \pm 0.2^{**}$	81.5	$0.1 \pm 0.0^{**}$
	200	$0.7 \pm 0.1^{**}$	87.0	$0.1 \pm 0.0^{**}$

Values are Means ± S.E.M. for 8 rats per group. \*Significantly different vs control (\*p<0.05, \*\*p<0.01) Control, saline only; SK1-4, PGF<sub>2</sub>-derivatives; HK1-2, PGF<sub>2</sub>-derivatives; HK3-4, PGE<sub>2</sub>-derivatives.

**Table III.** Effects of prostaglandin derivatives on gastric volume, pH, total acidity and pepsin output in EtOH-induced ulceration

	Dose (μg/kg)	Gastric volume (ml/5 hr)	pH	Total acidity (mEq/L)	Pepsin output (mg tyrosine/4 hr)
control	0	9.8± 1.0	2.2± 0.1	43.7± 3.7	407.9± 42.9
PGF <sub>2α</sub>	20	8.4± 0.3	2.0± 0.1	40.1± 3.1	141.7± 15.9**
	200	10.2± 0.7	1.9± 0.1*	39.5± 2.4	281.1± 18.1*
PGE <sub>2</sub>	20	7.9± 0.6	2.2± 0.0	42.1± 1.0	294.4± 15.9*
	200	7.1± 0.3*	3.2± 0.2**	39.8± 3.1	286.1± 37.5
HK-1	20	8.8± 0.7	2.3± 0.2	33.8± 0.5*	134.5± 6.9**
	200	7.9± 0.3	2.1± 0.1	36.3± 1.4	155.9± 10.3**
HK-2	20	8.1± 0.3	2.1± 0.1	37.0± 2.6	184.4± 11.4**
	200	8.1± 0.7	2.2± 0.1	29.8± 2.1**	129.2± 12.2**
HK-3	20	7.0± 0.3*	2.4± 0.1	44.2± 3.4	292.9± 30.0*
	200	4.3± 0.5**	3.7± 0.1**	27.0± 1.3**	219.9± 6.2**
HK-4	20	8.0± 0.4	2.2± 0.0	41.4± 1.7	298.7± 15.6*
	200	5.8± 0.1**	3.3± 0.1**	31.2± 0.7**	311.4± 42.7*

Values are Means± S.E.M. for 8 rats per group.

\*Significantly different vs control (\*p<0.05, \*\*p<0.01) Control, saline only; HK1-2, PGF<sub>2</sub> -derivatives; HK3-4, PGE<sub>2</sub>-derivatives; EtOH, ethanol.

**Table IV.** Effects of prostaglandin derivatives on gastric volume, pH, total acidity and pepsin output in aspirin-induced ulceration

	Dose (μg/kg)	Gastric volume (ml/5 hr)	pH	Total acidity (mEq/L)	Pepsin output (mg tyrosine/4 hr)
control	0	6.7± 0.3	2.1± 0.1	48.2± 3.6	698.3± 97.4
PGF <sub>2α</sub>	20	7.3± 0.3	2.2± 0.3	49.8± 8.2	760.3± 55.2
	200	6.7± 0.5	2.7± 0.1**	37.8± 3.9	526.4± 114.5
PGE <sub>2</sub>	20	5.4± 0.5*	2.9± 0.3*	43.6± 3.8	363.3± 58.9*
	200	4.7± 0.2**	3.0± 0.2**	35.9± 2.7*	417.1± 24.1*
HK-1	20	11.9± 0.9**	1.4± 0.1*	66.4± 5.7*	201.4± 46.3**
	200	11.5± 1.1**	1.2± 0.1**	102.7± 5.2**	46.3± 46.3**
HK-2	20	8.1± 0.7	1.6± 0.1**	64.6± 5.6*	249.3± 25.7**
	200	10.3± 0.7**	1.2± 0.1**	90.4± 7.1**	17.3± 17.3**
HK-3	20	8.6± 1.5	1.7± 0.4	81.6± 14.2*	63.8± 42.7**
	200	5.3± 0.6	2.9± 0.3*	44.0± 7.9	47.1± 10.3**
HK-4	20	10.8± 1.4*	1.4± 1.0	79.4± 8.3**	13.4± 5.1**
	200	4.0± 0.6**	2.5± 0.4	41.7± 4.6	94.1± 21.3**

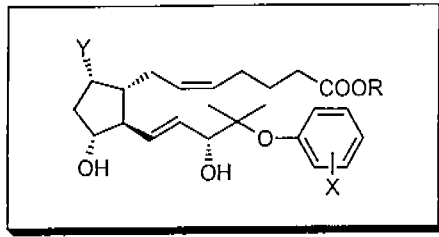
Values are Means± S.E.M. for 8 rats per group.

\*Significantly different vs control (\*p<0.05, \*\*p<0.01) Control, saline only; SK1-4, PGF<sub>2</sub> -derivatives; HK1-2, PGF<sub>2</sub> -derivatives; HK3-4, PGE<sub>2</sub> -derivatives; EtOH, ethanol.

PGF<sub>2α</sub>를 투여한 군은 대조군에 비해 차이를 나타내지 않았으나 PGE<sub>2</sub>를 투여한 군에서는 용량의존적으로 현저한 위액분비 감소를 보였다. 또 prostaglandin 유도체 중 HK-4가 고용량에서 두 모델 모두에서 현저한 위액량 감소를 보인 반면 HK-1, HK-2의 경우 ethanol로 유도한 모델에서는 대조군과 차이가 없었으나 aspirin으로 유도한 모델에서는 오히려 위액량 증가를 보였다. HK-3군은 aspirin으로 유도한 모델에 있어서는 대조군에 비해 별 변화를 보이지 않았으나 ethanol로 유도한 모델에 있어서는 유의있는 감소를 보였다(Table III, IV).

**pH**

Ethanol 또는 aspirin으로 유도한 제양모델에 있어서 pH는 대조군이 각각 2.2± 0.1, 2.1± 0.1이었으며 PGF<sub>2α</sub>를 투여한 군은 aspirin 유도 모델에 있어서는 pH의 증가를 보인 반면 ethanol 투여군에서는 오히려 감소하였고 PGE<sub>2</sub>를 투여한 군은 모든 모델에 있어서 대조군에 비해 현저한 pH 증가를 보였다. Prostaglandin 유도체 중 HK-3 및 HK-4를 투여한 군에 있어서는 모두 고용량에서 pH의 증가를 나타내었으나 HK-1와 HK-2를 투여한 군에 있어서는 ethanol 모델에서는 대조군과 차이를 나타내지 않았으나 aspirin 모델에서는 오히려 pH가 감소하였다 (Table III 및 IV).



	X=	Y=	R=
SK-1	o-CH <sub>3</sub>	OH	H
SK-2	o-CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
SK-3	m-CF <sub>3</sub>	OH	H
SK-4	m-CF <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
HK-1	H	OH	H
HK-2	H	OH	CH <sub>3</sub>
HK-3	H	O	H
HK-4	H	O	CH <sub>3</sub>

Fig. 1. Chemical structures of prostaglandin derivatives.

**총산도**

Ethanol 또는 aspirin으로 유도한 궤양모델에 있어서 총산도는 대조군이 각각 43.7±3.7, 48.2±3.6 mEq/L이었다. PGF<sub>2α</sub>를 투여한 군에 있어서는 두 모델에 있어서 모두 대조군과 별다른 차이를 보이지 않았으나 PGE<sub>2</sub>는 고용량에서 유의있는 감소를 보였다. Prostaglandin 유도체인 HK를 투여한 군에 있어서 ethanol 모델에서는 대체로 고용량에 있어 대조군에 비해 유의있는 총산도의 감소를 나타내었지만, aspirin 모델에서는 오히려 증가하였다(Table III 및 IV).

**펩신 활성화도**

Ethanol 또는 aspirin으로 유도한 궤양모델에 있어서 펩신활성도는 대조군이 각각 407.9±42.9, 698.3±97.4 mg tyrosine/4 hr이었다. PGF<sub>2α</sub>를 투여한 군은 ethanol을 투여한 모델에 있어서만 현저한 감소를 보였으나 PGE<sub>2</sub>를 투여한 군은 두 모델 모두에 있어 유의있는 감소를 보였다. 모든 prostaglandin 유도체(HK-group)군에 있어서 펩신 활성화도는 ethanol 및 aspirin 유도 모델 모두에서 유의있게 감소하였다(Table III 및 IV).

**위관류시험**

생리식염수(pH 6.0)의 위내 관류로 대조군의 위산분비는 4~5시간 동안 대체로 일정하게 유지되었으며 산분비치는 3.4~5.0 mEq/15 min이었다. Indomethacin 10 mg/kg의 투여는 투여전치 3.8±0.5 mEq/15 min에서 7.8±0.9 mEq/15 min으로 현저한 위산분비 증가를 볼 수 있었으며 이 같은 증가는 4~5시간 동안 유지되었다.

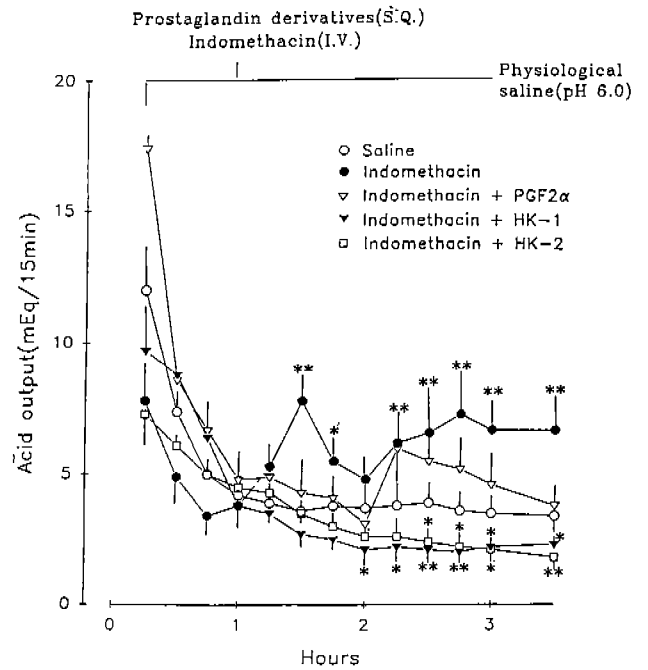


Fig. 2. Effects of indomethacin, PGF<sub>2α</sub> and its derivatives on the acid secretion of rat stomach perfused with saline(pH 6.0). Vertical bars indicate Means±S.E.M. \*p<0.05, \*\*p<0.01 compared with corresponding pretreatment value.

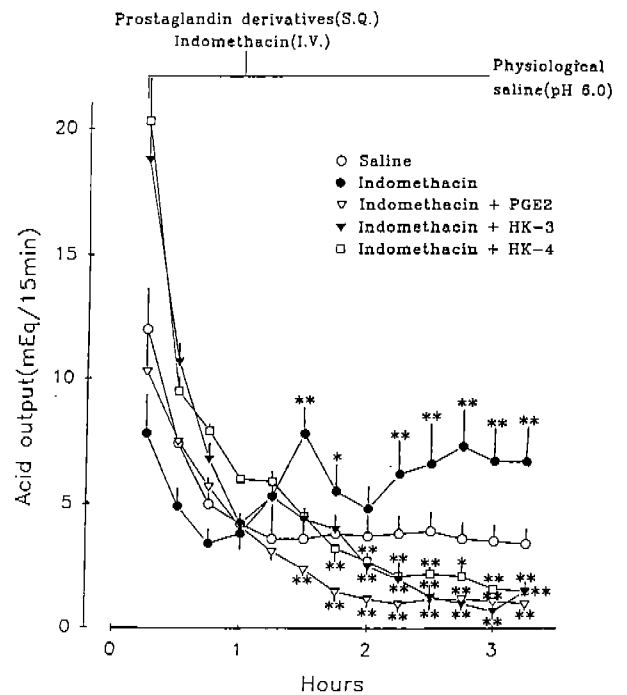


Fig. 3. Effects of indomethacin, PGE<sub>2</sub> and its derivatives on the acid secretion of rat stomach perfused with saline(pH 6.0). Vertical bars indicate Means±S.E.M. \*p<0.05, \*\*<0.01 compared with corresponding pretreatment value.

그러나 indomethacin 10 mg/kg과 prostaglandin F<sub>2α</sub> 200 μg/kg의 병용투여는 투여전에 비하여 별 변화가 없었으나 이의 유도체인 HK-1과 HK-2 투여군에서는 indomethacin과 병용 투여 1시간후 부터 투여전에 비해 위산분비를 의의있게 감소시켰다(Fig. 2). Indomethacin 10 mg/kg과 prostaglandin E<sub>2</sub> 200 μg/kg의 병용투여는 prostaglandin F<sub>2α</sub>와는 달리 투여전치 4.1±0.1 mEq/15 min에서 시간이 지남에 따라 1.0±0.2 mEq/15 min으로 의의있는 위산분비 감소를 보였으며 이는 4~5시간 동안 지속되었다. Indomethacin 10 mg/kg과 prostaglandin E 유도체인 HK-3 및 HK-4 투여군에서는 투여 후 45분부터 투여전에 비해 현저한 위산분비 감소를 보였다(Fig. 3).

고 찰

Prostaglandins(PGs)는 Kurzok와 Lieb(1930), Goldblatt(1993) 및 von Euler(1934) 등이 동물 전립선 및 사람 정액에서 발견한 물질로서 불포화 지방산인 arachidonic acid를 기질로 하여 비교적 불안정한 중간 산물인 endoperoxides를 거쳐 생성되며 현재 15종 이상이 확인되어 있으나 그 중 대표적인 화합물은 PGE<sub>2</sub> 및 PGF<sub>2α</sub>이다 (Bennett 등, 1977; Johansson와 Bergström, 1982). 그의 최근에는 혈소판으로 부터 분리된 thromboxane(Hamberg 등, 1976)과 혈관내막에서 prostacyclin이 발견되었고(Moncada 등, 1975), 또 이들과 다른 대사과정을 통해 생성된 leukotrienes가 보고되어 있다(Samuelsson 등, 1979).

PG의 위산분비 억제작용은 1976년 Robert 등이 개에서 처음 증명하였고 그 후 현재까지 많은 연구와 실험결과가 제시되었다. PG중 E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> 및 A계통을 정맥 주사하면 위산의 기초분비 및 여러 자극 분비를 억제하며 (Robert 등, 1967, 1968; Ramwell와 Shaw, 1968; Newman 등, 1975), 최근에는 prostacyclin도 이와 같은 효과가 있음이 판명되었으며(Konturek 등, 1980) 사람에서는 PGE<sub>2</sub>가 위산분비억제에 주로 관여하는 것으로 알려져 있다(Wilson 등, 1971; Bennett 등, 1973; Newman 등, 1975). 그러나 PGF계통은 일시적 억압(Newman 등, 1975)을 나타낼 뿐 억제작용이 없는 것으로 보고되어 있다(Whittle, 1976).

Shay의 유문 결찰은 위액의 저류에 의한 자가소화를 일으키고(Shay등, 1945) 산성화된 aspirin의 경구 투여는 aspirin이 보호점막과 중탄산염층을 통과하여 점막방어에 손상을 주는 산 역확산(acid back-diffusion)을 일으켜 세포, 모세혈관 및 세정맥에 손상을 주어 출혈을 동반한 궤양을 일으키며 이외에도 prostaglandin 합성을 억제하고 점막세포의 교체(turnover)를 막는다고 한다(Ivey, 1988). Puurunen 등(1978)은 흰쥐에서 10%의 알콜은 위산분비를 항진시키지만 20%의 알콜은 위점막 barrier를 파괴하여 H<sup>+</sup>의 역확산을 일으켜 위산을 감소시

킨다고 하였다.

본 연구결과에서 보듯이 Shay의 유문결찰과 산성화된 aspirin 및 ethanol모델에서 생리식염수를 투여한 대조군에서 현저한 궤양 유발을 확인할수 있었으며 예상하였던바와 같이 PGE<sub>2</sub> 및 그의 유도체인 HK-3와 HK-4는 이를 현저히 억제하였고 특히 HK-4의 경우 기존의 PGE<sub>2</sub> 보다 작용이 더 강하였다. PGF<sub>2α</sub> 및 그의 유도체들은 HK-1 및 HK-2는 궤양유발을 다소 억제하였으나 SK계 유도체들의 경우 일부에서는 오히려 이를 악화시켰다. 또한 위점막 출혈에서도 HK-3와 HK-4가 기존의 PGE<sub>2</sub> 보다 더욱 현저히 위점막 출혈을 억제시켰으며 HK-1 및 HK-2도 SK계 유도체와는 달리 점막 출혈을 억제하였다. 이로서 PGE<sub>2</sub>계 화합물인 HK-3와 HK-4는 위궤양 발생을 현저히 억제시키지만 PGF<sub>2α</sub>계 화합물은 HK-1 및 HK-2의 일부 화합물에서만 억제효과를 나타냄을 알 수 있었다. 또한 위액분비와 pH에 있어서는 HK-3 및 HK-4는 PGE<sub>2</sub>와 같이 ethanol 및 aspirin으로 인한 위액량 증가, pH 감소, 총산도 및 pepsin 증가를 현저히 억제하였지만 HK-1와 HK-2의 경우 위액량은 대조군에 비해 오히려 증가하였고 pH는 더욱 감소하였다.

Vane(1971)이 indomethacin 및 aspirin계 제제같은 비스테로이드성 항염증제는 PG합성과정에 중요한 효소인 cyclooxygenase를 강하게 억제함을 보고한 이래 Main와 Whittle(1975)은 쥐에서 항염증 제제는 pentagastrin자극분비 및 cyclic AMP에 의한 위산분비를 항진시킨다고 보고하였다. 그러나 Bennett 등(1973)과 Winship 및 Bernhard(1970)는 개 및 사람에서 이러한 효과를 볼 수 없다고 하였으며 Davenport(1967, 1969)와 Bennett등(1977)은 고농도의 indomethacin이 위점막 barrier를 파괴시켜 H<sup>+</sup>의 역확산을 유발하므로 위산의 위분비는 억제된다고 설명하였다.

1971년 Robert 등은 실험적 위궤양이 PG에 의해 예방될 수 있다고 보고하고 이를 PG의 세포보호기능(cytoprotection)이라고 하였으며 이 기능은 위궤양 뿐아니라 사염화탄소 유발 간괴사, 실험적 취장염, 심근경색증에서 볼수 있다고 한다.

PG의 세포보호 기전에 대하여는 sodium pump의 활성화, histamine dependent cyclic AMP증가, 혈류량 변동, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 및 mucus생성 촉진 등 여러가지 가설이 주장되고 있다. Bowen 등(1975)은 16, 16-dimethyl PGE<sub>2</sub>가 위점막에서 Na<sup>+</sup>의 이동을 증가시키며 한편 indomethacin을 투여하여 위점막 barrier가 파괴되면 Na<sup>+</sup>의 역이동이 나타나나 16,16-dimethyl PGE<sub>2</sub>에 의해 회복되는 것으로 보아 PG는 sodium pump를 일정하게 유지시킴으로서 세포보호기능을 나타낸다고 주장하였다(Jacobson 등, 1976). 한편 PG는 여러 동물의 위점막에서 adenylate cyclase 활성을 증가시키는 것으로 알려져 있다(Thompson등, 1977; Chaudhury 와 Jacobson, 1978; Dorzois 등, 1979). Soll(1978)은 PG를 투여하면 parietal cell에서의

histamine dependent cyclic AMP가 증가 되는 것으로 보아 PG의 세포보호 효과는 nonparietal cell쪽에서 주로 일어날 것이라고 하였다. 또한 자극성 물질에 의해 형성된 궤양은 점막 혈류량의 감소에 의한 위벽 경색의 결과로 PG E 및 A는 혈류량을 회복시킴으로 위벽 보호 작용을 한다고 하나(Main와 Whittle, 1975) PGF<sub>2α</sub>는 혈관을 수축시키는 데에도 불구하고 세포보호 효과가 있는 것으로 보아 점막혈류량과 세포보호 기능과는 관련이 희박하다는 견해도 있다(Robert 등, 1979).

본 실험에서도 prostaglandin 합성에 중요한 효소인 cyclooxygenase의 inhibitor인 indomethacin 투여시 의의있는 위산분비 항진을 나타내었으며 indomethacin과 PGE<sub>2</sub>의 저농도인 20 μg/kg 투여시에는 위산분비 변동을 볼 수 없었으나 고농도인 200 μg/kg 병용투여시는 현저한 위산분비억제 현상을 관찰할 수 있었다. 그러나 PGF<sub>2α</sub>는 예상대로 indomethacin 단독 투여시와 별차이를 나타내지 않았다. 또한 PGE<sub>2</sub> 계열의 화합물인 HK-3와 HK-4는 투여후 45분부터 indomethacin으로 증가된 위산분비를 억제시켰으며 PGF<sub>2α</sub> 계열의 화합물인 HK-1과 HK-2도 HK-3와 HK-4 보다는 다소 약하지만 indomethacin으로 인한 위산분비 증가를 억제하였다.

따라서 본 실험의 결과로 미루어 보아 새로이 합성된 prostaglandin 유도체중 prostaglandin E<sub>2</sub> 계열의 두 화합물 즉 HK-3 및 HK-4가 위궤양 및 위산분비 억제에 좋은 효과가 있는 것으로 생각된다.

### 감사의 말씀

이 논문은 1992년도 교육부 지원 한국학술진흥재단의 대학부설연구소 과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

- Bennett, A., Stanford, I. F. and Unger, W. G. (1973). Prostaglandin E<sub>2</sub> and gastric acid secretion in man. *J. Physiol.* **299**, 349-360.
- Bennett, A., Stanfore, I. F. and Stockley, H. L. (1977). Estimation and characterization of prostaglandins in the human gastrointestinal tract. *Br. J. Pharmacol.* **61**, 579-586.
- Bowen, J. C., Kuo, Y. Y., Pawlik, W., Williams, D., Shanbour, L. L. and Jacobson, E. D. (1975). Electrophysiological effects of burimamide and 16,16-dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> on the canine gastric mucosa. *Gastroenterology* **68**, 1480-1484.
- Chaudhury, T. K. and Jacobson, E. D. (1978). Prostaglandin cytoprotection of gastric mucosa. *Gastroenterology* **74**, 569.
- Chaudhury, T. K. and Robert, A. (1980). Prevention by mild irritants of gastric necrosis produced in rats by sodium taurocholate. *Dig. Dis. Sci.* **25**, 830-835.
- Classen, M., Koch, M., Bickharot, J. and Denling, L. (1971). The effects of prostaglandin E<sub>1</sub> on the pentagastrin-stimulated gastric secretion in man. *Digestion* **4**, 333-344.
- Corey, E. J., Weinschenker, N. M., Schaaf, T. K. and Huber, W. (1969). Total synthesis of prostaglandins F<sub>2α</sub> and E<sub>2</sub> as the naturally occurring forms. *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5675-5680.
- Davenport, H. W. (1967). Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *New Engl. J. Med.* **276**, 1307-1312.
- Davenport, H. W. (1969). Gastric mucosal hemorrhage in dogs: Effects of acid, aspirin, and alcohol. *Gastroenterology* **56**, 439-449.
- Dozois, R. R. and Thompson, C. J. (1974). Release of prostaglandins in canine gastric secretion in response to graded pentagastrin stimulation(abstract). *Br. J. Pharmacol.* **52**, 1519.
- Dozois, R. R., Kim, J. K. and Dousa, T. P. (1978). Interaction of prostaglandins with canine gastric mucosal adenylate cyclase-cyclic AMP system. *Am. J. Physiol.* **235**, E546-E551.
- Goldblatt, M. W. (1933). A depressor substance in seminal fluid. *J. Soc. Chem. Ind(Lond)*. **52**, 1056-1057.
- Hamberg, M., Svensson, J. and Samuelsson, B. (1975). Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **72**, 2994-2998.
- Ivey, K. J. (1988). Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am. J. Med.* **84**, 41-48.
- Jacobson, E. D., Chaudhury, T. K. and Thompson, W. L. (1976). Mechanism of gastric mucosal cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* **70**, 897-899.
- Johansson, C. and Bergstorm, S. (1982). Prostaglandins and protection of the gastroduodenal mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.* **72**, 21-47.
- Kitahora, T. and Guth, P. H. (1987). Effect of aspirin plus hydrochloric acid on the gastric mucosal microcirculation. **93**, 810-817.
- Koch, H., Demling, L. and Classen, M. (1972). The influence of prostaglandin E on the blood flow and secretion of the stomach stimulated with pentagastrin in anesthetised cat. (Abst.) *Arch. Mal. Appar. Dig.* **61**, 268C.
- Konturek, S. J., Robert, A., Hanchar, A. J. and Nezamis, J. E. (1980). Comparison of prostacyclin and prostaglandin E<sub>2</sub> on the gastric secretion, gastrin release and mucosal blood flow in dogs. *Dig. Dis. Sci.* **25**, 673-679.
- Kurzok, R. R. and Lieb, C. C. (1980). Biochemical studies of human semen II. The action of semen on the human uterus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **28**, 269-272.
- Main, I. M. H. and Whittle, B. J. R. (1975). Investigation of the vasodilator and antisecretory role of prostaglandins in the rat gastric mucosa by use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Br. J. Pharmacol.* **53**, 217.
- Miller, T. A. and Jacobson, E. D. (1979). Gastrointestinal cytoprotection by prostaglandins. *Gut* **20**, 75-87.
- Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, S. and Vane, J. R. (1976). An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature(Lond)*. **263**, 6653-6665.
- Newman, A., Prado, P., DE Morques-Filho, J., Philippakos, D. and Misiewicz, J. J. (1975). The effects of intravenous infusion of prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> on human gastric function.

- Gut*. **16**, 272-276.
- Puurunen, J. (1978). Studies on the mechanism of the inhibitory effect of ethanol on the gastric acid output in the rat. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* **303**, 87-93.
- Ramwell, P. W. and Shaw, J. E. (1968). Prostaglandin inhibition of gastric secretion. *J. Physiol.* **195**, 34-36.
- Robert, A. (1981). Cytoprotection by prostaglandins. *Scand. J. Gastroenterol.* **67**, 223-229.
- Robert, A., Lanchaster, C., Hanchar, A. J. and Nezamis, J. E. (1978). Mild irritants prevents gastric necrosis through prostaglandin formation; histological study. *Gastroenterology*. **74**, 1086-1090.
- Robert, A., Nezamis, J. E. and Phillips, J. P. (1967). Inhibition of gastric secretion of prostaglandins. *Am. J. Dig. Dis.* **12**, 1073-1076.
- Robert, A., Nezamis, J. E. and Phillips, J. P. (1968). Effects of prostaglandins  $E_1$  on gastric secretion and ulcer formation in the rat. *Gastroenterology*. **55**, 481-487.
- Robert, A., Stowe, D. F. and Nezamis, J. E. (1971). Prevention of duodenal ulcers by administrations of prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ). *Scand. J. Gastroenterol.* **6**, 303-305.
- Robert, A., Schultz, J. R., Nezamis, J. E. and Lancaster, C. (1976). Gastric antisecretory and antiulcer properties of  $PGE_2$ , 15-methyl  $PGE_2$  and 16,16-dimethyl  $PGE_2$ . *Gastroenterology*. **70**, 359-370.
- Robert, A., Nezamis, J. E., Lancaster, C. and Hanchar, A. J. (1979). Cytoprotection by prostaglandins in rats. *Gastroenterology*. **77**, 433-443.
- Samuelsson, B., Borgeat, P., Hammarstrom, S. and Murphy, R. C. (1979). Introduction of nomenclature. *Leukotrienes Prostaglandins*. **17**, 785-787.
- Shay, H., Komaron, S. S., Meranze, D., Gruestin, M. and Siplet, H. (1945). A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology*. **5**, 43-61.
- Soll, A. H. (1978). Prostaglandin inhibition of histamine-stimulated aminopyrine uptake and cyclic AMP generation by isolated canine parietal cells. *Gastroenterology*. **74**, 1146-1149.
- Thompson, W. J., Chang, L. K. and Jacobson, E. D. (1977). Rat gastric mucosal adenylyl cyclase. *Gastroenterology*. **72**, 244-247.
- Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.* **231**, 232-235.
- von Euler, U. S. (1934). Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten m nlicher accessorischer Geschlechtsdr sen. *Arch. Pharmacol.* **175**, 78-84.
- Way, L. and Durbin, R. P. (1969). Inhibition of gastric acid secretion *in vitro* by prostaglandin  $E_1$ . *Nature(Lond)*. **221**, 874-875.
- Whittle, B. J. R. (1976). Relationship between the prevention of rat gastric erosions and the inhibition of acid secretion by prostaglandins. *Eur. J. Pharmacol.* **40**, 233-239.
- Wilson, D. E., Phillips, C. and Levine, R. A. (1971). Inhibition of gastric secretion in man by prostaglandin A. *Gastroenterology*. **61**, 201-206.
- Winship, D. H. and Bernhard, G. C. (1970). Basal and histamine-stimulated human gastric acid secretion: Lack of effect of indomethacin in the therapeutic doses. *Gastroenterology*. **68**, 762-765.