

뇌실내 Thyrotropin-releasing Hormone이 위배출 기능에 미치는 영향

인하대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실*, 약리학교실†

김범수 · 김영수 · 박효진* · 김경환† · 김진경* · 박인서*

Effect of Intracerebroventricular Thyrotropin-releasing Hormone on the Gastric Emptying

Pum Soo Kim, M.D., Young Soo Kim, M.D., Hyo Jin Park, M.D.*,
Kyung Hwan Kim, M.D.†, Jin Kyung Kang, M.D.* and In Suh Park, M.D.*

*Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon;
Departments of Internal Medicine* and Pharmacology†,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: Gastric emptying is dependent on nutritive and physical characteristics of the ingested material, and external influences including extrinsic nerve supply, specific peptide hormone and neurotransmitters. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) is one of the peptide hormones in the brain and is distributed in the brain part that controls gut motility. Recent studies have suggested the possibility that TRH is involved in central nervous regulation of gastric function. In the present study, we investigated the effects of intracerebroventricular (icv) administration of TRH on the gastric emptying in rats using acetaminophen absorption technique. **Methods:** Polyethylene tube was inserted into rat lateral ventricle which is restrained by stereotaxic apparatus. TRH was injected into lateral ventricle via tube 5 minutes before acetaminophen administration. Blood samples were collected 15, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes after acetaminophen administration. **Results:** The icv injection of TRH enhanced gastric emptying, whereas intravenous injection exerted no effect. TRH-enhanced gastric emptying was blocked by atropine. Desipramine, which blocks the reuptake of norepinephrine into nerve terminal, exerted no effect on TRH-enhanced gastric emptying. Inhibition of gastric acid secretion by cimetidine exerted no effect on TRH-enhanced gastric emptying. **Conclusions:** TRH enhances gastric emptying by central nervous action which is mediated, in part, by cholinergic pathway. (Kor J Gastroenterol 1998;32:417 - 426)

Key Words: Gastric emptying, Thyrotropin-releasing hormone

접수: 1997년 12월 30일, 승인: 1998년 7월 4일

연락처: 김범수, 400-103, 인천시 중구 신흥동 3가 7-206, 인하대병원 소화기내과

Tel: (032) 890-2548, Fax: (032) 890-2549

* 본 논문의 요지는 1997년 제 36 차 대한소화기학회 추계학술대회에서 발표되었음.

* 본 연구는 1996년도 인하대학교 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

서 론

섭취된 음식물의 위배출은 위와 근위부 소장의 압력과 용적의 상호작용에 의한 시간적, 공간적 유기적 관계에 의하여 결정된다. 섭취된 음식물은 저장되고, 위액과 섞인 후 작은 입자로 부수어져서 소화와 흡수가 효과적으로 이루어지는 속도로 십이지장으로 운반된다. 위배출은 위저부의 강직성 수축(tonic contraction), 위분분부의 위상성 수축(phasic contraction) 그리고 유분부와 근위부 소장의 저항 등의 요소가 함께 작용하여 나타난다.¹ 따라서 위장 수축운동 자체보다는 이들의 상관관계가 더 중요하여 어느 한가지 요소만으로는 위배출이 결정되지 않는다.² 음식물을 섭취하면 음식물에 순응하여 위저부가 이완되며 유분부의 저항이 증가된다. 그후 점차 위수축과 연동운동이 일어나 십이지장으로의 음식물 이동이 일어난다.

이러한 상호작용에는 미주신경 경로를 포함한 반사 작용, 중추 신경계, 고위 중추(higher center)가 영향을 미치어 내인성 및 외인성 위장 신경 경로를 통해 전달된다는 보고³가 있지만 자세한 작용기전은 아직 밝혀진 바 없다.

이전부터 위장운동 조절에 중추 신경계가 중요하리라는 것이 제시되어 왔다. 중추 신경계 손상이 있으면 구도가 일어나며 미주신경이 절단되면 위 정체(stasis)가 일어나고, 시상하부를 전기 자극하면 위장관 수축운동이 변동된다.⁴ 시상하부 실방핵(hypothalamic paraventricular nucleus)을 자극하면 위내 압력이 감소하며, 외측 시상하부를 자극하면 위전정부의 수축이 일어난다.⁵ 최근 neuroanatomic tracing과 관련된 면역세포화학적 방법이 발전되면서 뇌내의 펩타이드(peptide)가 위장관 운동과 관계가 있으리라는 연구⁶가 보고되고 있다.

Thyrotropin-releasing hormone (TRH)은 돼지의 시상하부에서 최초로 분리된 물질로서 L-pyroglyutamyl-L-histidyl-L-proline amide의 구조를 가진 펩타이드이다.⁷ TRH의 주요 작용은 뇌하수체에 작용하여 thyrotropin과 prolactin의 분비를 촉진시키는 것이다. 그러나 면역 조직학적 검사에 의하면 TRH는 뇌

하수체의 기능 조절과 무관한 뇌조직에서도 발견되며 위장관과 척장에서도 발견되고 있다. 따라서 시상하부 이외의 뇌수에 존재하는 TRH는 뇌하수체 기능과 관련이 없는 신경세포 기능조절에 관여한다. Neural tracing, TRH 면역조직화학법 등을 시행한 연구^{8,9}에 의하면 raphe pallidus와 raphe obscurus가 dorsal vagal complex (DVC)로 분지하는 TRH 함유 neuron의 주요 공급원임이 밝혀져 있으며 TRH가 DVC에 작용하여 미주신경에 의한 위장기능을 조절하는 것으로 생각되고 있다.

TRH는 증추성으로 작용하여 미주신경을 통해 위장관 기능을 자극하는 것으로 알려져 있고,¹⁰ TRH를 뇌척수액에 투여하거나 raphe pallidus에 주사하면 위산과 pepsin 분비 증가,^{11,12} 척장 외분비 기능 항진¹³이 나타난다. 또한 TRH는 histamine, serotonin,¹⁴ nitric oxide, prostaglandin E₂¹⁵의 유리를 증가시킬 뿐만 아니라 위장관 점막혈류를 증가시킨다.¹⁶ 한편 TRH는 위장관 수축력을 증가시키며 보고된 바 있다.¹⁷⁻²⁰ 그러나 위장 운동 기능의 복잡성으로 motility index와 위배출 사이에 상관관계가 약하여² 위장관 수축력 증가 자체가 반드시 위배출능의 증가를 의미하는 것이 아니다. 이처럼 TRH가 위장관 운동 특히 위배출에 미치는 영향에 대해서는 보고가 적을 뿐만 아니라 그 작용기전도 확실치 않다.

위배출률을 측정하는 방법은 초음파 검사, scintigraphy, 자기공명조영술, 동위원소 호기 검사법, 약물 흡수 측정법 등이 있으며 이번 실험에서는 약물 흡수 동역학을 이용한 acetaminophen 측정법을 사용하였다. Acetaminophen은 위에서는 흡수가 잘 안되며, 소장에서 신속히 흡수가 되므로 이의 흡수율(absorption rate)은 위배출률(gastric emptying rate)을 잘 반영하여 acetaminophen의 평균 흡수 시간은 평균 위배출 시간을 나타내어 위배출률을 측정할 수 있다.²¹ 또한 acetaminophen을 사용하여 위배출 시간을 측정하면 실험동물을 희생시킬 필요가 없고, 장 시간 마취하지 않고 의식이 있는 상태에서 측정할 수 있는 장점이 있다.²²

본 연구에서는 뇌실내 투여된 TRH가 위장관 운동에 미치는 영향을 보고 이에 대한 콜린성 신경 및 아드레날린성 신경의 영향과 위산과의 관련성을 추

구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험 동물

실험 동물로는 1주일 이상 일정한 환경에 적응시킨 체중 200 g 내외의 수컷 흰쥐를 사용하고 실험 24시간 전부터 물을 제외하고는 금식시켰다.

2. 위배출 시간 측정

쥐를 24시간 이상 금식시킨 후 acetaminophen (4-acetamidophenol)(Sigma, St. Louis, MO, USA)을 증류수에 액체 상태로 녹여 1 ml에 acetaminophen 10 mg의 농도로 만든 후, 1 ml/100 g씩 gavage tube를 이용하여 위내에 투여하였다. Acetaminophen 투여 후 15, 30, 45, 60, 90, 120분에 혈액을 채취하여 혈중 acetaminophen 농도를 측정하였다. 혈액은 1회에 0.4 ml씩 채취한 후 혈청을 분리하여 -70℃에 보관하였다.

3. Acetaminophen 혈중 농도 측정방법

Acetaminophen 혈중 농도는 TDx Flex[®] System (Abbott lab., Park, IL, USA)을 이용하여 측정하였다. 이 방법은 fluorescence polarization immunoassay (FPIA) 방법과 competitive binding immunoassay 방법을 이용한다. FPIA법은 측정대상물인 약물에 형광발광단(fluorophore)이 부착되어 있어서, 편광에 의해 여기상태가 되면 편광된 형광은 형광발광단의 분자량 크기에 예민하게 반응하여 분자량이 작은 경우에는 탈편광되는 형광을 내게 되나 분자량이 커지는 경우에는 편광형광이 증가하게 된다.

4. 측뇌실내 삽관

흰쥐를 복강 내 secobarbital (3 mg/100 g)로 마취하여 stereotaxic apparatus (Stoelting Co, Wood Dale, IL, USA)로 머리를 수평으로 고정시키고 정중절개하여 bregma를 노출시켰다. Bregma에서 우측 1.4 mm 되는 곳에 drill을 이용하여 뇌격막을 손상시키지 않도록 주의하면서 구멍을 뚫어 bulb가 있는 미세 polyethylene tube (PE-20, Clay Adams, Parsip-

pany, NJ, USA)를 측뇌실에 삽입하였다. Polyethylene tube의 한쪽은 bulb에서 3.5-4.0 mm, 다른 한쪽은 15 mm 되게 잘랐고, 짧은 쪽 끝을 두개골 내로 bulb 직전까지 넣어 끝이 측뇌실내에 있게 하였으며 노출된 끝은 열을 가해 봉하였다. 이 tube를 고정하기 위하여 관상봉합선 2 mm에 다른 한 구멍을 뚫어 지름이 0.5 mm 되는 작은 나사못을 두개골 두께만큼 삽입하여 측뇌실내 삽입한 tube와 함께 치과용 cement (HY-bond, Kyoto, Japan)로 고정한 다음 피부절개 부위를 봉합하였다. 수술조작 후 각 동물은 개별 사육장에서 4-7일간 사육하여 회복한 후 다음 실험을 시행하였다.

5. 약물투여

뇌실 내 약물투여(intracerebroventricular administration, ICV)는 1회 투여량이 마리당 15 μ l (TRH 3.0 μ g)의 양으로 미세 주사기(Hamilton)를 사용하여 삽관된 tube를 통하여 천천히(30초 이상) 주사하며, 대조군은 마리당 생리식염수 15 μ l를 뇌실내 투여하였다. 뇌실 내 약물투여 5분 후 acetaminophen 이 함유된 약물을 gavage tube를 이용하여 위장관내 투여하였다. 정맥내와 복강 내 약물투여는 약물양이 0.2 ml/100 g 되게 하여 천천히 주사하였다. TRH (Relefact[®])(Hoechst AG, Frankfurt, Germany)의 정맥내 투여는 30 μ g의 용량으로 acetaminophen 투여 5분 전 주사하였으며, 뇌실 내 TRH 반응에 대한 콜린성 작용을 보기 위하여 무스카린성 수용체 길항제인 atropine sulfate (Sigma, St. Louis, MO, USA)를 0.01 mg/100 g의 용량으로 TRH 뇌실 내 투여 1시간 전 정맥내 주사하였다. 또한 뇌실 내 TRH 반응에 대한 아드레날린성 영향을 보기 위하여 신경 말단으로의 norepinephrine 재흡착을 방해하여 catecholamine 활성도를 증가시키는 desipramine (Sigma, St. Louis, MO, USA)을 0.2 mg/100 g의 용량으로 TRH 투여 30분 전 정맥내 주사하였고, TRH 뇌실 내 투여 후 증가되는 산 분비 증가 및 이에 따른 위배출 변화 효과를 배제하기 위하여 cimetidine (Yuhan, Seoul, Korea)을 10 mg/100 g의 용량으로 TRH 투여 30분 전 정맥내 주사하였다.

Table 1. Effect of Intracerebroventricular and Intravenous TRH on the Serum Level of Acetaminophen

No.	After acetaminophen administration (minutes)						
	15	30	45	60	90	120	
Control	5	98.1±15.4	80.5±14.0	74.5±9.2	65.9±10.4	51.5±5.8	44.4±3.0
TRH icv	5	131.6±9.2*	96.2±2.9 [†]	84.2±2.4	76.2±2.6	58.4±2.7	43.5±5.2
TRH IV	4	105.3±5.5	80.8±10.0	72.2±7.3	64.4±5.7	47.0±7.6	42.8±7.9

Values are expressed as $\mu\text{g/ml}$ and means \pm S.D.; No, number of animals; icv, intracerebroventricular administration; IV, intravenous administration; *, $p < 0.005$ vs control group; [†], $p < 0.05$ vs control group.

Table 2. Effect of Cholinergic and Adrenergic Activity on Intracerebroventricular TRH Induced Change of Serum Acetaminophen

No.	After acetaminophen administration (minutes)						
	15	30	45	60	90	120	
Control	5	98.1±15.4	80.5±14.0	74.5±9.2	65.9±10.4	51.5±5.8	44.4±3.0
TRH icv	5	131.6±9.2	96.2±2.9	84.2±2.4	76.2±2.6	58.4±2.7	43.5±5.2
Atropine+TRH icv	4	64.7±8.7*	52.4±5.5*	45.4±2.0*	48.8±2.1*	41.0±3.1*	35.3±4.0 [†]
Desipramine+TRH icv	4	129.9±8.8 [‡]	106.7±5.6 [‡]	90.9±2.6 [‡]	81.0±5.7 [‡]	64.1±4.2 [‡]	56.0±4.6 [‡]

Values are expressed as $\mu\text{g/ml}$ and means \pm S.D.; No, number of animals; icv, intracerebroventricular administration; *, $p < 0.001$ vs TRH icv group; [†], $p < 0.05$ vs TRH icv group; [‡], $p > 0.05$ vs TRH icv group.

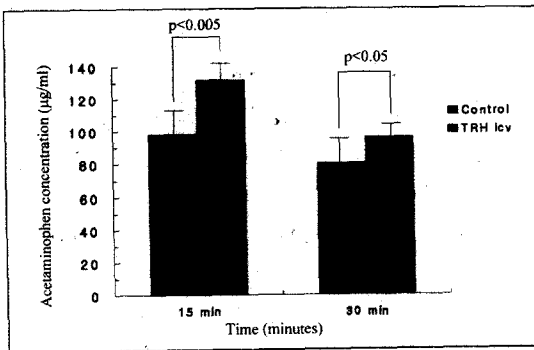


Fig. 1. Effect of intracerebroventricular administration of TRH on rat gastric emptying represented by serum concentration level of acetaminophen. TRH (3 μg) was administered into lateral ventricle.

6. 통계분석

통계분석은 SPSS/PC를 이용하여 Student's t-test 및 one-way ANOVA test를 시행하였으며 검정시 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로

유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 뇌실내 TRH 투여로 인한 위배출의 변동

뇌실내 TRH (3 μg) 투여 15분 후 혈중 acetaminophen 농도(131.6±9.2 $\mu\text{g/ml}$)는 대조군(98.1±15.4 $\mu\text{g/ml}$)에 비하여 유의하게 높았고($p < 0.005$), 30분에도 유의한 차이($p < 0.05$)를 보였으며, (TRH icv 96.2±2.9 $\mu\text{g/ml}$, Control 80.5±14.0 $\mu\text{g/ml}$) 45분, 60분 및 90분에는 혈중 농도가 뇌실내 TRH 투여군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 의의는 없었다(Table 1, Fig. 1).

2. 정맥내 TRH 투여로 인한 위배출의 변동

정맥내로 대량의 TRH (30 μg)를 투여하였을 때의 혈중 acetaminophen 농도는 대조군과 차이가 없어 정맥내 TRH 투여는 위배출에 아무런 효과를 미치지

Table 3. Influence of Acid Suppression on the Intracerebroventricular TRH Induced Change of Serum Acetaminophen

	No.	After acetaminophen administration (minutes)					
		15	30	45	60	90	120
Control	5	98.1±15.4	80.5±14.0	74.5±9.2	65.9±10.4	51.5±5.8	44.4±3.0
TRH icv	5	131.6±9.2	96.2±2.9	84.2±2.4	76.2±2.6	58.4±2.7	43.5±5.2
Cimetidine+TRH icv	4	116.0±10.5*	99.6±11.7*	86.4±10.8*	83.0±12.8*	66.6±12.7*	54.3±14.5*

Values are expressed as µg/ml and means±S.D.; No, number of animals; icv, intracerebroventricular administration; *, p>0.05 vs TRH icv group.

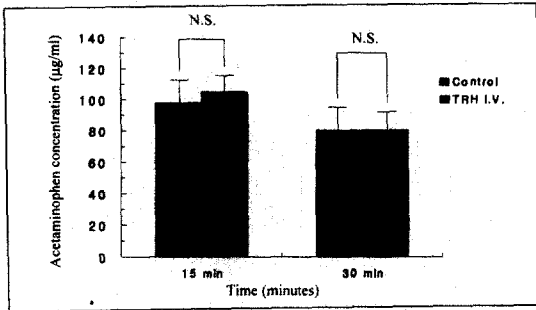


Fig. 2. Effect of intravenous administration of TRH on rat gastric emptying represented by serum concentration level of acetaminophen. TRH (30 µg) was administered intravenously. N.S., not significant.

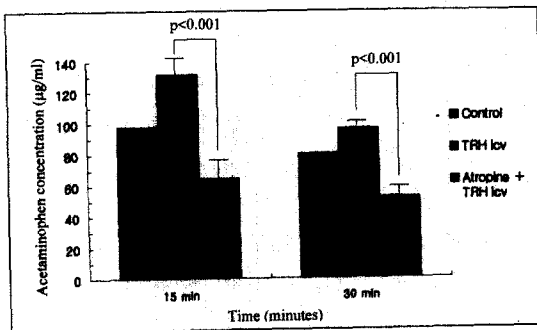


Fig. 3. Effect of atropine on the TRH-enhanced gastric emptying. Atropine was injected intravenously one hour before intracerebroventricular administration of TRH (3 µg).

못함을 나타냈다(Table 1, Fig. 2).

3. 뇌실내 TRH 반응에 대한 콜린성 작용

Atropine sulfate 0.01 mg/100 g을 정맥내 투여 1

시간 후 TRH 3 µg을 뇌실내로 투여한 바 TRH의 위배출 항진효과가 완전히 소실되었다(p<0.001)(Table 2, Fig. 3).

4. 뇌실내 TRH 반응에 대한 아드레날린성 영향

Catecholamine 재흡착을 봉쇄하여 catecholamine 활성도를 증가시키는 desipramine을 0.2 mg/100 g의 용량으로 TRH 투여 30분 전 정맥내 투여하였지만 TRH의 위배출 항진효과에는 의의 있는 변화가 없었다(Table 2).

5. 뇌실내 TRH 반응에 대한 위산 분비의 영향

뇌실내 TRH 투여시 위산 분비 증가에 따른 위배출의 변화 효과를 배제하기 위하여 위산 분비 억제제인 cimetidine을 10 mg/100 g의 용량으로 TRH 뇌실내 투여 30분 전에 정맥내 투여한 바 뇌실내 TRH의 위배출 항진효과에는 의의 있는 변화가 없었다 (Table 3).

고 찰

기능적인 관점에서 위는 근위부(분문부, 저부, 근위체부), 원위부(원위체부, 전정부) 그리고 유문부로 나눌 수 있다. 위운동 기능은 소장으로부터의 되먹임 조절작용과 위의 기능적으로 구분되는 각 부분의 근육 그리고 신경 활동의 복잡한 상호작용에 의하여 결정된다.¹ 위배출은 여러 가지 요소에 의하여 결정되는데 섭취한 음식물의 특성뿐만 아니라 외부 작용에 의해서도 조절이 된다. 위배출에 영향을 주는

음식물 자체의 특성은, 첫째, 음식물의 물리적 성질로서, 액체인지, 소화되는 고체인지 또는 소화되지 않는 고체인지가 중요하며, 둘째, 영양소의 성질이 중요하다. 즉 음식물의 열량, 부피, 산도(酸度), 삼투압농도, 점도, 포함된 지방의 양 등이 위배출에 영향을 미칠 수 있다.²³ 위배출에 영향을 주는 외부 조절인자로는, 첫째, 소장의 되먹임 억제 작용이며,²⁴ 둘째, 신경체액(neurohumoral)에 의한 조절로 미주신경,²⁵ cholecystokinin,²⁶ serotonin 등이 작용을 하며, 셋째, 중추 신경계의 조절이 중요하다. 중추 신경계로부터의 신경 전달은 위 운동과 위배출의 강력한 조절 작용을 갖고 있는데 분노는 위의 위상성 운동을 증가시키며, 공포나 우울은 위 수축을 감소시킨다. 또한 소음으로 스트레스를 유발하거나 압박 또는 추위로 스트레스를 유발하면 위배출이 지연되는 것으로 알려져 있는데,^{27,28} 여기에는 중추 신경계에서 유리되는 부신피질 자극 호르몬 방출인자(corticotropin-releasing factor, CRF)가 작용한다고 알려져 있다.²⁹ 이의 중추 신경계 펩타이드로서 위배출에 영향을 미치는 것으로 TRH가 알려지고 있다.

위배출률을 측정하는 방법은 여러 가지가 있으나 이 중 약물 흡수 동역학을 이용한 acetaminophen 측정법이 잘 알려져 있다.³⁰ Acetaminophen은 위에서는 흡수가 잘 안되며 소장에서 신속히 흡수가 되므로, 이의 흡수율은 위배출률(gastric emptying rate)을 잘 반영하여 acetaminophen의 평균 흡수 시간은 평균 위배출 시간을 나타내어 위배출률을 측정할 수 있다.²¹ 또한 acetaminophen을 사용하여 위배출 시간을 측정하면 실험동물을 희생시킬 필요가 없고, 장시간 마취하지 않고 의식이 있는 상태에서 측정할 수 있는 장점이 있다.²²

TRH를 뇌실내 투여하고 strain-gauge transducer를 이용하여 위 수축력의 변화를 측정하였을 때 수축력의 증가가 매우 신속히 나타나 TRH 투여 후 2.76 ± 0.23 분에 나타나는데¹⁸ 본 실험에서 acetaminophen 투여 15분과 30분에 TRH를 뇌실내 투여한 군에서의 있게 acetaminophen 혈중 농도가 증가하여 뇌실내 투여된 TRH가 신속하게 위배출을 증가시킨다는 것을 알 수 있었다. 또한 TRH의 중추성 작용 여부를 확인하기 위하여 이번 실험에서 뇌실내 투여량

의 10배인 30 μ g을 정맥내 주사하였으나 위배출에는 영향이 없었다. TRH의 위산분비 증가와 위 수축력 증가도 중추성으로만 작용하며 TRH를 정맥내 주사하면 이에 영향이 없는데^{11,18} TRH tartrate는 총 정맥 투여량의 0.108-0.165%만이 뇌내로 이행되므로³¹ 정맥 투여 효과는 말초효과를 반영한다고 볼 수 있어서 TRH의 위배출 항진 효과는 중추성으로 작용한다는 것을 알 수 있었다.

한편 뇌실내에 투여한 TRH가 위배출 항진효과를 신속히 나타내는 것으로 보아 중추성의 작용이 신경성으로 나타나는 것으로 추측되며 무스카린성 수용체 길항제인 atropine에 의하여 신속하고도 완전하게 봉쇄되는 것으로 보아 특히 콜린성 신경 경로를 경유하는 것으로 생각된다.

TRH의 위배출 항진반응에 대한 아드레날린성 영향을 보기 위하여 신경 말단으로의 norepinephrine 재흡작을 봉쇄하여 catecholamine 활성도를 증가시키는 desipramine을 전처치 하였으나 TRH의 위배출 반응에는 영향을 미치지 못하였다. 교감 신경계는 위운동과 위배출을 억제하는 것으로 알려져 있는데³² 그 작용기전으로는 norepinephrine이 콜린성 신경의 α_2 수용체에 작용하여 acetylcholine의 유리를 억제하며 또한 β 수용체를 경유하여 근육세포를 과분극시킴으로써 위운동을 억제한다고 알려져 있다.³³ 위장으로의 교감성 신경 분포는 주로 장간신경절을 경유하는 장간신경으로 이루어지지만 일부 미주신경을 경유하여 콜린성 신경 영향을 감쇄시킨다. 따라서 TRH의 위배출 항진 작용에 아드레날린성 영향은 없는 것으로 생각되었다.

위내용물의 산도는 위배출에 영향을 미치는데 pH가 낮을수록 또한 산이 많을수록 위배출을 저하시킨다. 이는 위 자체가 직접 작용하는 것이 아니라 근위부 소장 특히 십이지장에 위치한 수용체를 자극하여 되먹임 억제 작용을 유발하며 이는 비아드레날린성 비콜린성(nonadrenergic noncholinergic) 신경경로를 경유하여 위배출을 억제한다.³⁴ 또한 위산은 secretin 분비를 증가시키는데 secretin은 미주신경 반사 경로를 경유하여 유문부의 저항을 증가시키며 그 결과로 위배출이 억제된다.³⁵ 그 외에 CGRP (calcitonin gene related peptide) 경로를 경유하여 위배출을 억제한다

는 가설도 있다.³⁶ TRH를 뇌실내로 투여하면 산 분비가 신속히 증가하는데^{11,37} 증가된 산 분비에 의한 위배출 변화의 효과를 배제하기 위하여 H₂-수용체 길항제인 cimetidine을 사용하였다. H₂-수용체 길항제 자체도 위운동과 위배출에 영향을 미칠 수 있는데 ranitidine이나 nizatidine은 약물 자체로 콜린성 작용을 나타내어 위운동과 위배출을 증가시키나 본 실험에서 사용한 cimetidine이나 roxatidine, famotidine은 위운동과 위배출에 영향을 미치지 않는다.^{38,39} 본 실험에서 cimetidine을 사용하여 위산분비를 억제시켰으나 TRH의 위배출 항진 작용에는 영향이 없어 TRH에 의하여 증가된 위산분비와 위배출간에는 연관이 없다는 것을 알 수 있었다.

따라서 TRH는 중추성으로 작용하여 위배출을 증가시키며 그 효과가 콜린성 신경 경로를 경유하여 작용하는 것을 알 수 있었다. 중추 신경계가 위장관 운동에 미치는 영향은 다양한데 특히 스트레스는 주로 위배출을 감소시킨다.⁴⁰ 쥐에 강한 소음으로 스트레스를 유발하였을 때 위운동과 위배출이 저하됨을 관찰할 수가 있는데 이는 중추 신경계 내에서 CRF가 증가되며, 미주신경이 자극되어 gastrin, pancreatic polypeptide, cholecystokinin, somatostatin 분비가 증가되기 때문이라는 주장이 있다.²⁸ 또한 교감 신경계가 활성화되기 때문이라는 가설도 있는데⁴¹ 스트레스를 주었을 때 혈중 norepinephrine 및 β -endorphin이 증가하며 naloxone 및 아드레날린 길항제를 투여하여 위운동 저하 효과가 봉쇄됨을 관찰하였다. 또한 mouse에서 cold stress를 주었을 때 위운동과 위배출이 항진되며 TRH 항체를 중추성으로 투여하였을 때 그 효과가 없어짐을 관찰하여 TRH가 중추성으로 작용하여 위배출을 증가시켰으리라는 보고도 있다.⁴² 따라서 중추 신경계가 위장관 운동에 영향을 미치며 이는 뇌내 TRH나 CRF와 같은 펩타이드를 경유하리라고 생각된다. 과민성 대장증후군이나 non-ulcer dyspepsia와 같이 아직까지 그 기전이 확실히 밝혀지지 않은 위장관 질환들이 있는데 이러한 질환의 기전으로서 중추 신경계와 중추 신경계의 전달물질이 관여할 가능성이 있다. 따라서 앞으로 이러한 가능성에 대한 TRH의 연관관계에 대한 연구가 필요하리라고 생각한다.

요 약

목적: 위배출은 위저부의 강직성 수축, 위분문부의 위상성 수축 그리고 유문부 및 근위부 소장의 저항 등의 협동작용에 의하여 결정된다. 위배출에는 주로 신경계가 작용하는데 미주신경 경로를 포함한 반사 작용, 중추 신경계, 고위 중추가 영향을 미치어 내인성 및 외인성 위장 신경 경로를 통해 전달된다. 특히 중추 신경계에 존재하는 갑상선자극호르몬방출호르몬, 부신피질 자극 호르몬 방출인자 등의 펩타이드가 위장운동 조절작용에 관여한다고 밝혀지고 있다. 이중 갑상선자극호르몬방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone)은 뇌하수체에 작용하여 thyrotropin과 prolactin의 분비를 촉진시키는 작용 외에도 중추성으로 작용하여 미주신경을 통해 위장관 기능을 자극하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 흰쥐의 뇌실내 TRH 투여가 위배출에 미치는 영향을 알아보고 이에 대한 콜린성 및 아드레날린성 영향과 위산과의 관련성을 추구하고자 하였다. **대상 및 방법:** 실험 동물로 체중 200 g 내외의 수컷 흰쥐를 사용하여 측뇌실내 삽관 후 TRH를 투여하였다. 위배출 시간 측정은 약물 흡수 동역학을 이용한 acetaminophen 측정법을 이용하였는데 acetaminophen 위내 투여 후 15, 30, 45, 60, 90, 120분 후에 혈액을 채취하였고 acetaminophen 혈중 농도 측정은 TDx Flex[®] System을 사용하였다. 뇌실내 TRH 투여에 의한 위배출의 변화를 알기 위하여 TRH 3.0 μ g을 뇌실내 투여하고 대조군으로는 생리 식염수를 투여하였다. 또한 TRH가 중추성으로 작용하는지 또는 말초 순환으로도 작용하는지 알기 위하여 정맥내로 TRH 30 μ g을 투여하였다. TRH의 위배출에 대한 콜린성 영향을 보기 위하여 atropine sulfate를 정맥내 전처치 하였으며, 뇌실내 TRH 반응에 대한 아드레날린성 영향을 보기 위하여 catecholamine 재흡착 봉쇄제인 desipramine을 정맥내 전처치 하였다. 또한 TRH 투여 후 위산분비 항진에 의한 위장관 운동의 변화를 배제하기 위하여 위산 분비 억제제인 cimetidine을 정맥내 전처치 하였다. **결과:** 뇌실내 TRH 투여로 위배출의 지표인 혈중 acetaminophen 농도가

대조군에 비하여 유의 있게 증가되었으나 정맥내 TRH 투여로는 위배출의 지표인 혈중 acetaminophen 농도가 대조군과 유의한 차이가 없었다. Atropine 전 처치로 뇌실내 TRH 투여로 인한 위배출 항진 효과는 소실되었다. 하지만 뇌실내 TRH 투여로 인한 위배출 항진 효과는 desipramine 및 cimetidine 전처치로 별 변동이 없었다. 결론: TRH는 중추성으로 작용하여 위배출을 증가시키며 이는 콜린성 신경 경로를 통하여 나타남을 알 수 있었다.

색인단어: 위배출, 갑상선자극호르몬방출호르몬

감사의 글

본 연구를 진행하는데 많은 도움을 주신 연세대학교 약리학교실, 인하대학교 생리학교실, 임상병리학교실 그리고 동물실의 여러분께 깊은 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. Horowitz M, Dent J, Fraser R, Sun W, Hebbard G. Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1994;39:7S-13S.
2. Camilleri M, Malagelada JR, Brown ML, Becker G, Zinsmeister AR. Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans. *Am J Physiol* 1985;249:G580-G585.
3. Dent J, Sun WM, Anvari M. Modulation of pumping function of gastric body and antropyloric contractions. *Dig Dis Sci* 1994;39:28S-31S.
4. Magoun HW, Ranson SW. Stimulation of the hypothalamus with special reference to its effect on gastrointestinal motility. *Am J Physiol* 1935;112: 214-221.
5. Wang SC, Clark G, Dey FL, Ranson SW. Further study on the gastrointestinal motility following stimulation on the hypothalamus. *Am J Physiol* 1940;130:81-90.
6. Hornby PJ, Rossiter CD, Pineo SV, et al. TRH: immunocytochemical distribution in vagal nuclei of

the cat and physiologic effects of microinjection. *Am J Physiol* 1989;257:G454-G462.

7. Schally AV, Arimura A, Bowers CY, et al. Purification of hypothalamic releasing hormone of human origin. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31:291-300.
8. Palkovits M, Mezey E, Eskay RL, Brownstein MJ. Innervation of the nucleus of the solitary tract and the dorsal vagal nucleus by thyrotropin-releasing hormone-containing raphe neurons. *Brain Res* 1986; 373:246-251.
9. Lynn RB, Kreider MS, Miselis RR. Thyrotropin-releasing hormone-immunoreactive projections to the dorsal motor nucleus and the nucleus of the solitary tract of the rat. *J Comp Neurol* 1991;311: 271-288.
10. Taché Y, Yang H, Yoneda M. Vagal regulation of gastric function involves thyrotropin-releasing hormone in the medullary raphe nuclei and dorsal vagal complex. *Digestion* 1993;54:65-72.
11. 김동구, 홍사석. 뇌실내 Thyrotropin-releasing hormone 투여로 인한 위산 분비 변동. 연세의대 논문집 1987;20:244-254.
12. Yang H, Ohning G, Taché Y. TRH in dorsal vagal complex mediates acid response to excitation of raphe pallidus neurons in rats. *Am J Physiol* 1993; 265:G880-G886.
13. 이경은, 류병춘, 최재원, 안영수, 김경환. 뇌실내 TRH 에 의한 이자 외분비 항진 기전에 의한 연구. 대한소 화기병학회지 1992;24:1411-1422.
14. Yang H, Stephens RL, Taché Y. TRH analogue microinjected into specific medullary nuclei stimulates gastric serotonin secretion in rats. *Am J Physiol* 1992;212:G216-G222.
15. Yoneda M, Taché Y. Vagal stimulation of gastric prostaglandin E2 release by central TRH in rats. *Am J Physiol* 1993;264:G231-G236.
16. Okuma Y, Osumi Y, Ishikawa T, Mitsuma T. Enhancement of gastric acid output and mucosal blood flow by tripeptide thyrotropin releasing hormone microinjected into the dorsal motor nucleus of the vagus in rats. *Jpn J Pharmacol* 1987;43:173-178.
17. Smith JR, LaHann TR, Chesnut RM, Carino MA, Horita A. Thyrotropin-releasing hormone: stimula-

- tion of colonic activity following intracerebroventricular administration. *Science* 1977;196:660-662.
18. LaHann TR, Horita A. Thyrotropin-releasing hormone: centrally mediated effects on gastrointestinal motor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;222:66-70.
 19. Garrick T, Buack S, Veisoh A, Taché Y. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) acts centrally to stimulate gastric contractility in rats. *Life Sci* 1987;40:649-657.
 20. Garrick T, Prince M, Yang H, Ohning G, Taché Y. Raphe pallidus stimulation increases gastric contractility via TRH projections to the dorsal vagal complex on rats. *Brain Res* 1994;636:343-347.
 21. Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, Tothill P. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol* 1973;47:415-421.
 22. Hatanaka S, Kondoh M, Kawarabayashi K, Furuhashi K. The measurement of gastric emptying in conscious rats by monitoring serial changes in serum acetaminophen level. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1994;31:161-165.
 23. Hasler WL. The physiology of gastric motility and gastric emptying. In: Yamada T, ed. *Textbook of gastroenterology*. Volume 1. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1995:181-206.
 24. Landers BR, Devitt PG, Jamieson CC. Effect of duodenal amino acid infusion on gastric emptying in pigs. *Am J Physiol* 1990;259:G676-G680.
 25. Wilbur BG, Kelly KA. Effect of proximal gastric complete gastric, and truncal vagotomy in canine gastric electric activity, motility, and emptying. *Ann Surg* 1973;178:295-303.
 26. Morgan KG, Schmalz PF, Szurszewski JH. Electric and mechanical effect of the molecular variants of CCK on antral smooth muscle. *Am J Physiol* 1978;235:E324-E329.
 27. Thompson DG, Richelson E, Malagelada JR. Perturbation of upper gastrointestinal function by cold stress. *Gut* 1983;24:277-283.
 28. Gué M, Peeters T, Depoortere I, Vantrappen G, Bueno L. Stress induced changes in gastric emptying, postprandial motility, and plasma gut hormone levels in dogs. *Gastroenterology* 1989;97:1101-1107.
 29. Sheldon RJ, Qi JA, Porreca F, Fisher LA. Gastrointestinal motor effects of corticotropin-releasing factor on mice. *Regul Pept* 1990;28:137-151.
 30. Clements JA, Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:420-431.
 31. Nagai Y, Yokohama S, Nagawa Y, Hirooka Y, Nihei N. Blood level and brain distribution of thyrotropin-releasing hormone (TRH) determined by radioimmunoassay after intravenous administration in rats. *J Pharm Dyn* 1980;3:500-506.
 32. Jansson G, Lisander B. On adrenergic influence on gastric motility in chronically vagotomized cats. *Acta Physiol Scand* 1969;76:463-471.
 33. Hirst GD, McKirdy HC. Presynaptic inhibition at mammalian peripheral synapse? *Nature* 1974;250:430-431.
 34. Allescher HD, Daniel EE, Dent J, et al. Neural reflex of the canine pylorus to intraduodenal acid infusion. *Gastroenterology* 1989;96:18-28.
 35. Kleibeuker JH, Beekhuis H, Piers DA, Schaffalitzky de Muckadell OB. Retardation of gastric emptying of solid food by secretin. *Gastroenterology* 1988;94:122-126.
 36. Taché Y, Raybould H, Wei JY. Central and peripheral actions of calcitonin gene-related peptide on gastric secretion and motor function. *Adv Exp Med Biol* 1991;298:183-198.
 37. Taché Y, Goto Y, Hamel D, Pekary A, Novin D. Mechanisms underlying intracisternal TRH-induced stimulation of gastric acid secretion in rats. *Regul Pept* 1985;13:21-30.
 38. Ohira Y, Hanyu N, Aoki T, Hashimoto Y, Iikura M, Fukuda S. Effects of histamine H₂-receptor antagonists on gastrointestinal motility and gastric emptying. *J Smooth Muscle Res* 1993;29:131-142.
 39. Kaneko H, Mitsuma T, Uchida K, Nagai H, Harada M, Kotera H. Nizatidine accelerates gastric emptying of a solid meal in rats. *Dig Dis Sci* 1995;40:

2043-2051.

40. Roland J, Dobbeleir A, Vandevivere J, Ham HR. Effect of mild mental stress on solid phase gastric emptying in healthy subjects. *Nucl Med Commun* 1990;11:319-326.
41. Stanghellini V, Malagelada JR, Zinsmeister AR, Go VL, Kao PC. Effect of opiate and adrenergic blockers on the gut motor response to centrally acting stimuli. *Gastroenterology* 1984;87:1104-1113.
42. Diop L, Pascaud X, Junien JL, Bueno L. CRF triggers the CNS release of TRH in stress-induced changes in gastric emptying. *Am J Physiol* 1991; 260:G39-G44.