

출혈성 Shock 에 出現되는 遊離脂肪酸 및 血糖量의 變動에 關하여

延世大學校 醫科大學 藥理學教室
(指導 李 宇 柱 教授)

金 炯 世

I. 緒 論

출혈성 shock 는 甚한 出血로 因하여 二次的으로 招來되는 shock 로서 文明이 高度로 發達된 現今에 있어서는 激甚한 交通事故로서 또는 各種 工場에서 許多히 發生하는 故로 醫學界 特히 外科領域에서 이 課題에 對하여 옛날부터 至大한 關心을 集中시켜 많은 研究報告가 續出되고 있음은 周知의 事實이다.

各種 原因으로 急性出血이 惹起되어 血壓이 急激히 下降되면 生體의 生理的 代償機能으로 交感神經系의 興奮이 誘發됨은 많은 學者들의 實驗의 研究로 明白하다. 卽 Freeman et al. (1931; 1934)은 出血로 因한 低血壓은 交感神經系의 興奮을 誘發시켜 血管收縮等의 代償性機能이 出現됨을 報告한 바 있으며 Gope (1911) 및 Pilcker et al. (1914)도 이 事實을 實驗的으로 證明하였다. 또한 Bayliss (1923), Cannon et al. (1933) 및 Heyman et al. (1950) 등은 急性出血로 血壓이 下降되면 反射性으로 血管收縮, 或은 脾臟收縮等의 現象이 出現되고 血中에 epinephrine 量이 顯著히 增加되며, 이와같은 現象은 副腎髓質로 부터 epinephrine 의 分泌가 增加되기 때문이라고 報告하였다. Watts (1956)도 急性出血性低血壓期에 末梢血液中에 epinephrine 量이 顯著히 增加됨을 直接證明하였고, Watts 및 Grever (1956)는 急性出血性低血壓期에 增加된 血中 epinephrine 量은 時間이 經過할수록 漸次 減少하여 sympathoadrenal system 의 exhaustion 이 招來됨을 報告하였고, 또한 Manger et al. (1957)도 出血性低血壓期에 血中 epinephrine 量과 norepinephrine 量이 顯著히 增加됨을 證明하였다.

以上の 諸報告로서 出血性 shock 가 惹起되면 交感神經系의 興奮이 招來되어 交感神經末端 및 副腎髓質로 부터 norepinephrine 및 epinephrine 의 遊離가 促進되어 末梢血管收縮 및 脾臟收縮等이 誘發됨은 容易

히 首肯되는 바이며 더욱이 最近에 Lee 및 Pak (1964)은 出血性 shock 를 일으킨 개의 心筋內에 貯藏되어 있는 catecholamines 가 顯著히 減少되는 事實을 報告하였고, Coleman 및 Glaviano (1963)는 出血性 低血壓을 3時間 持續시킨 白鼠에서 各臟器內 catecholamines 含量을 測定하여 心臟, 脾臟 및 肝臟等의 組織內 norepinephrine 含量이 顯著히 減少되나 epinephrine 含量은 오히려 增加되며, 이는 副腎髓質에서 epinephrine 의 遊離가 增加되기 때문이라고 報告하여 出血性 shock 時에 交感神經末端 및 副腎髓質에서 catecholamines 遊離가 促進된다는 見解를 支持하는 資料를 提供하고 있다.

一方 出血性 shock 로 因하여 體內에 含有되어 있는 蛋白質, 含水炭素, 水分, 電解質 및 호르몬等 代謝性 物質의 變化가 招來됨은 여러 學者들이 反復立證한바 이나 脂質代謝에 關한 研究報告는 比較的 稀少하다. Bloor (1921)는 出血性貧血을 誘發시킨 사람이나 動物의 血中에 脂質量이 顯著히 增加됨을 報告하였고, Levenson et al. (1961)은 甚한 出血로 因하여 血中 脂質量이 顯著히 增加됨은 體內脂肪組織으로 부터 脂質이 血中으로 移動되기 때문이라 主張한바 있다. Spitzer 및 Spitzer (1955)는 家兔에서 瀉血로 因하여 脂肪代謝의 障礙가 나타남을 觀察하고 이는 lipoprotein-lipase 의 活動이 低下됨에 基因된다고 報告하였으나 Miettinen (1957), Robinson 및 Harris (1957)는 이러한 事實을 確認치 못하였다. 또한 tourniquet shock 를 일으킨 家兔에서 血中 phospholipid 및 cholesterol 量이 顯著히 增加됨은 여러 學者들이 報告한바 이며, 이는 脂肪分解가 促進되기 때문이라고 Johnson 및 Svanborg (1956)와 Johnson 및 Wadström (1956)은 主張하고 있다. 最近 Levenson et al. (1961)은 出血性 shock 로 말미암아 脂質의 分解가 急速히 일어나 血中遊離脂肪酸量이 顯著히 增加됨을 觀察하고 交

感神經系의興奮에起因될 것이라고推測하였으며 Khan et al. (1964)도 이事實을 是認한바 있으나 아직도 그 明確한 機轉은 不明하다.

이에 著者는 出血性 shock 에 出現되는 脂質 및 含水炭素의 新陳代謝의 變化를 檢索코져 實驗的으로 개에 出血性 shock 를 惹起시키고 其經過中에 血中遊離 脂肪酸과 血糖量의 變動을 測定하는 同時에 catecholamines 와의 關聯性을 追求하여 興味있는 結果를 얻었기에 이를 報告하여 先進諸賢의 批判과 아울러 指導를 바라는 바이다.

II. 實驗方法

實驗動物은 15kg 內外의 健康한 韓國產 雜犬을 使用하였고 出血에 對한 抵抗에 性別로 因한 差異가 있을 것으로 思料되어 雄性犬만을 使用하였다.

體重 每 kg 當 pentobarbital sodium 30.0mg 를 靜脈內에 注射하여 麻醉시키고 實驗臺위에 動物을 背位로 固定시킨 다음 氣道の 閉鎖를 防止하기 爲하여 氣管內에 고무製 氣管 tube 를 挿入하고 動物의 體重 每 kg 當 3.0~5.0mg heparin 을 靜脈內에 注射하여 血液凝固를 防止하였다. 嚴格한 消毒下에 兩側 股動脈을 露出시키고 一側 股動脈에는 動脈 cannula 를 挿入 結紮한 다음에 이것을 水銀 manometer 에 直接 連結하여 繼續的으로 動脈血壓의 變動을 kymograph 煤煙紙上에 描寫하였으며 他側 股動脈으로 부터는 出血을 일으킬 수 있도록 血液貯藏瓶에 連結시켰다.

또한 股靜脈을 露出시켜 隨時로 藥物 또는 血液再注入에 便利하도록 하였다.

以上과 같은 實驗準備操作이 完了되면 實驗動物의 呼吸, 心臟搏動, 血壓等이 一定하여짐을 기다려 血液貯藏瓶에 連結된 股動脈으로 부터 急激한 出血을 일으켰다. 動脈壓이 40mmHg 로 下降되면 出血을 中止시키고 이후 出血을 調節하여 全實驗經過中 血壓 40mmHg 를 一定하게 維持시켰다.

血中遊離脂肪酸量의 測定은 Dole (1956)方法을 利用하여 血漿을 butyl alcohol 과 isopropyl alcohol 의 混液과 함께 振盪하여 抽出된 遊離脂肪酸은 thymol blue 를 指示藥으로하여 0.08 N NaOH 溶液으로 定量(ml) 하였다.

血糖量의 測定은 Folin-Wu (1920)法에 依據하였다. 即 血清 1.0ml 를 分離採取하여 0.3N Ba(OH)₂ 와 5.0% ZnSO₄ 를 各各 9.5ml 씩 加한後 濾過하여 蛋白質 沈澱을 除去한다. 그 濾過液 0.5ml 를 加한後 熱盪에서 20分間 加熱한다. 이것을 直時로 冷却시켜 arsenomolybdate

color reagent 를 各各 1.0ml 씩 加한後 Klettsummerson photoelectric colorimeter 로 波長 50m μ 에서 測定하여 標準液과 比較함으로써 計算하였다.

各組織內 catecholamines 含量은 Shore 및 Olin (1958) 法의 變法에 依據하여 一定部位의 組織 2.0gm 을 切除하여 Potter-Elvehjem 의 硝子製 圓錐形 homogenizer 에다 넣고 4.0ml 의 0.01N HCl 溶液을 混合하여 homogenize 하고 그液 2.0ml 를 35.0ml 가 드는 glass stopper reaction vessel 에 넣고 여기에다 2.0gm 의 NaCl 과 2.0ml 의 butyl alcohol 을 加한다. 이 混液을 shaking apparatus 를 利用하여 1時間동안 振盪한後 約 5分間 遠心沈澱을 行한다. 遠心沈澱으로 생긴 vessel 內의 butyl alcohol 上清液 13.0ml 를 取하여 이것에 2.0ml 의 0.01NHCl 과 15.0ml 의 heptane 을 加한다. 이것을 다시 5分間 shaking apparatus 로 振盪시킨後 約 5分間 遠心沈澱을 行하면 butanol-heptane 層과 HCl 液層이 分離된다.

Vessel 下部에 分離된 HCl 液層에서 1.5ml 를 取하여 10.0ml 가 드는 작은 箱子管에 옮기고 pH 5.0 과 acetate buffer solution 0.5ml 와 1.27% 의 iodine 0.05ml 를 加하여 過剩 iodine 을 破壞시킨 다음에 alkaline ascorbate solution 0.5ml 를 添加混合시킨 다음 室溫에 放置하여 둔다. alkaline ascorbate solution 을 添加한後 45分에 Aminco-Bowman spectro-photofluorometer 를 利用하여 activating wave length 400m μ , fluorescence wave length 520m μ 에서 被檢液의 fluorescence 를 測定하였다. 이와 同時에 各臟器組織 homogenate 2.0ml 代身에 0.01 N HCl 2.0ml 를 取하여 同一한 操作을 行한 blank 實驗과 0.01N HCl 에 溶解시킨 各種 濃度의 標準 norepinephrine 液 2.0ml 를 取하여 施行한 實驗을 併行하여 測定한 fluorescence 를 比較함으로써 各臟器組織內 catecholamines 量을 測定하였다.

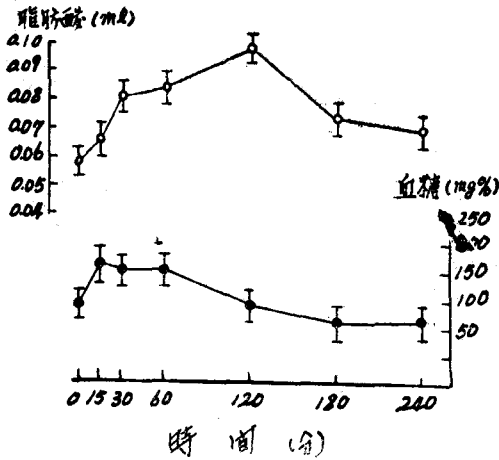
III. 實驗成績

A) 出血性低血壓이 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量에 미치는 影響

5例의 健康한 正常개에서 急激한 出血을 일으켜 動脈壓 40mmHg 를 4時間동안 持續시키며 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量의 變動을 時間的으로 觀察하여 第一圖에 表示하였다.

即 血中遊離脂肪酸量은 出血開始前에 平均 0.058 \pm 0.0042ml (0.018 N-NaOH/ml. plasma) 이었으나 出血性低血壓(40mmHg)을 일으키자 急激히 上昇되어 30分

에 出血前의 約 33%나 增加되고 그後 漸次 上昇하여 2時間에 最高值에 達하여 正常值의 約 66% 增加를 보이고 爾後 急激히 下降하여 正常值에 接近한다.



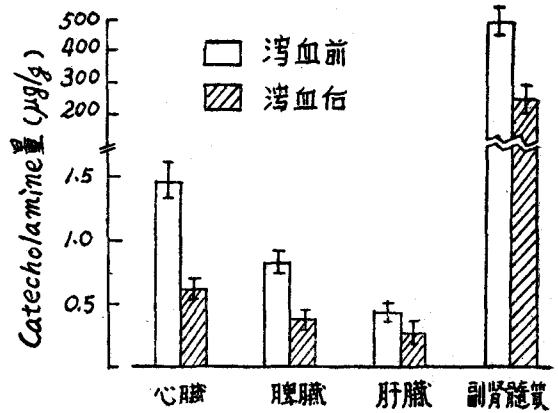
(第1圖) 出血性 低血壓(40mmHg)을 4時間 持續한 動物의 血中遊離脂肪酸 및 血糖量의 變動

血糖量은 出血前 平均 $139.6 \pm 9.41 \text{mg\%}$ 이었으나 出血을 시키자 곧 上昇되어 15분에 最高值에 達하여 出血前值의 約 35%나 增加를 보이며 그後 漸次 下降되어 2時間에 거의 正常值로 復歸되어 4時間까지 特記할만한 變動이 없다.

以上과 같이 出血性低血壓(40mmHg)를 4時間 持續시킨 動物에서 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量의 變動을 比較考察할때 出血로 因하여 血中遊離脂肪酸量의 變動이 血糖量의 變動보다 顯著히 銳敏하게 나타내는 것으로 思料된다.

出血性低血壓을 4時間 持續시킨 動物에서 各臟器組織內 catecholamines 含量의 變動을 檢索하여 보면 第2圖와 같다. 即 正常動物 各組織內 catecholamines 含量은 心臟組織이 平均 $1.47 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$, 脾臟은 $0.83 \pm 0.01 \mu\text{g/g}$, 肝臟은 $0.45 \pm 0.007 \mu\text{g/g}$, 副腎은 $486.20 \pm 21.4 \mu\text{g/g}$ 이었으나, 出血性低血壓을 4時間 持續시킨 動物에서는 心臟, 脾臟, 肝臟 및 副腎에서 各各 $0.16 \pm 0.024 \mu\text{g/g}$, $0.42 \pm 0.003 \mu\text{g/g}$, $0.27 \pm 0.001 \mu\text{g/g}$ 및 $247.2 \pm 16.5 \mu\text{g/g}$ 으로서 正常動物에서 觀察한 値에 比하여 모두 顯著히 減少(約 50% 減少)를 보이고 있다.

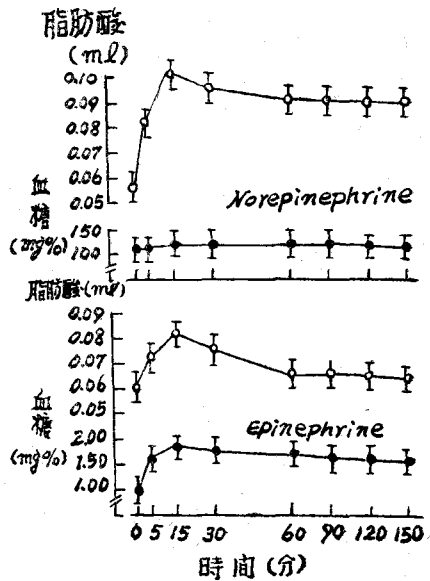
이와같이 出血性低血壓으로 因하여 各臟器組織內 catecholamines 含量이 顯著히 減少된 出血性 shock로 交感神經系의 興奮이 誘發되어 그結果 各臟器組織內에 分布된 交感神經末端 및 副腎髓質로부터 norepinephrine 및 epinephrine이 遊離消失됨에 起因된 것으



(第2圖) 出血性 低血壓(40mmHg)을 4時間 持續한 動物의 各臟器組織內 catecholamine量의 變動로 思料되며, Lund(1951), Coleman 및 Glaviano(1963), Lee 및 Pak(1964), 姜 및 李(1965) 등의 實驗報告와 一致한다.

B) Norepinephrine 또는 epinephrine 이 正常動物의 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量에 미치는 影響

出血性 shock 時에 adreno-sympathetic system의 興奮이 招來되어 catecholamines의 遊離分泌가 增加



(第3圖) Norepinephrine 및 epinephrine($1.0 \mu\text{g/kg}$) 灌流를 各各 2時間 30分 持續한 動物의 血中遊離脂肪酸 및 血糖量의 變動

됨은 明白한 事實이며, 前記 實驗에서 出血性低血壓으로서 招來되는 血中遊離脂肪酸量과 血糖量의 變化가 遊離分泌된 catecholamines 에 基因되는 것이 아닌가를 究明하기 爲하여 于先 正常動物에 norepinephrine 과 epinephrine 을 各各 持續注射하면서 이로 因하여 出現되는 血中遊離脂肪酸量과 血糖量의 變動을 比較 觀察하였다.

第 3 圖에서와 같이 norepinephrine 1.0 μg/kg/min. 의 持續注入으로 血中遊離脂肪酸量은 急激히 上昇하여 15분에 最高值에 達하며 이는 正常值의 約 80% 增加를 보이고 爾後 norepinephrine 注入이 끝날때까지 持續되나 血糖量에는 特異한 變動을 볼 수 없었다. 따라서 出血性低血壓(40mmHg)으로 因하여 norepinephrine 의 遊離가 增加되면 이로 因하여 血中遊離脂肪酸量이 增加될 수 있음을 알 수 있다.

一方 epinephrine 을 1.0 μg/kg/min 의 速度로 持續注入하면 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量은 모두 急激히 上昇하여 15분에 最高值에 達하나, 血中遊離脂肪酸量은 漸次 下降되어 1時間에 正常值에 接近하며, 이에 反

하여 血糖量은 epinephrine 持續注入이 끝날때까지 그 上昇值을 繼續 維持하였다. 따라서 出血性低血壓을 일으킨 正常動物의 血糖量의 增加는 norepinephrine 分泌增加로도 誘發될 수 있지 않은가 思料된다.

이와 같이 norepinephrine 注射에 依하여서는 주로 血中遊離脂肪酸의 增加가, 또한 epinephrine 注射에 依하여서는 주로 血糖量의 增加가 顯著히 招來됨은 Havel 및 Goldfien(1959)과 Shafir 및 Steinberg (1960) 등의 實驗報告와 一致한다.

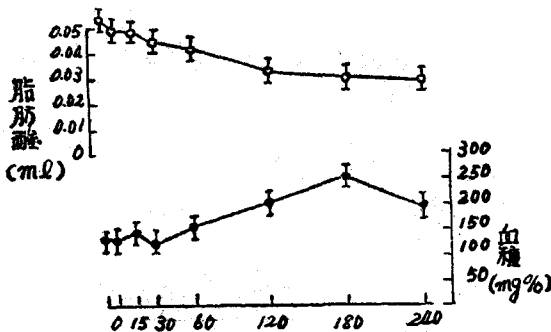
C) Reserpine 前處置가 出血性低血壓으로서 招來되는 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量의 變動에 미치는 影響

Reserpine 이 體內的 catecholamines 를 그 貯藏部位로부터 遊離消失시키는 Carlsson et al.(1957), Paasonen 및 Kraye(1958), Brodie et al.(1957)等 多數學者들에 依하여 闡明된 바이며, Lee 및 Shideman (1959)은 心筋內에 含有된 norepinephrine 의 約 90% 가 reserpine 注射로 消失됨을 報告하였다. 또한 溫血

(第 1 表) Reserpine 處置 動物의 各臟器組織內 catecholamine 含量(μg/g)의 變動

臟 器	正 常 動 物*			Reserpine 處 置 動 物*			P 值
	E	NE	Total	E	NE	Total	
心 臟	0.16±0.008	1.31±0.01	1.47±0.09	0	0.038±0.007	0.038±0.007	<0.001
脾 臟	0.09±0.003	0.74±0.02	0.83±0.01	0	0.032±0.005	0.032±0.005	< "
肝 臟	0.27±0.003	0.18±0.002	0.45±0.007	0.012±0.001	0.008±0.001	0.02 ±0.004	< "
副 腎 皮 質	291.7±18.3	194.4±20.4	486.20±21.4	136.6±14.1	34.1±5.2	170.8±12.6	< "

* 平均±標準誤差



(第 4 圖) 出血性 低血壓(40mmHg)을 4時間 持續한 reserpine(1.0mg/kg) 處置動物의 血中遊離脂肪酸 및 血糖量의 變動

動物의 交感神經組織內에 貯藏되어있는 catecholamines 는 大部分이 norepinephrine 이며 reserpine 注射에 依하여 이貯藏된 norepinephrine 이 거의 全部遊離消失됨으로써 交感神經封鎖作用이 出現됨도 周知의 事實이다. 따라서 reserpine前處置로서 內因性 catecholamines, 特히 交感神經末梢內의 norepinephrine 을 遊離消失시킨 動物에서는 出血性低血壓으로서 血中遊離脂肪酸量과 血糖量이 如何히 變動하는 가를 檢索하였다.

Reserpine 을 ethyl alcohol, propylene glycol 과 물을 1:1:2의 比例로 混合한 液에 溶解시켜 動物體重每 kg 當 1.0mg 를 腹腔內 注射하여 24時間이 經過한 後 各臟器組織內 catecholamines 含量을 檢索한 結果 第一表에서와 같다. 即 reserpine 前處置로 心臟, 脾臟, 肝臟內의 catecholamines 는 거의 完全히 消失되었으며,

副腎內 catecholamines 量도 顯著히 減少되었으나 epinephrine 은 完全消失되지 못하여 相當량이 殘留되어 있다. 이와같이 reserpine 을 注射하고 24時間이 經過한 動物에서 出血性低血壓(40mmHg)을 일으키고 時間的으로 血中 遊離脂肪酸量 및 血糖量의 變動을 觀察하면 第4圖에서 보는 바와 같이 血中遊離脂肪酸量은 漸次 徐徐히 下降되어 2時間에 正常値의 約 53%의 低下를 보이고 4時間後에는 正常値의 約 75%의 顯著的 低下를 보이고 있다. 卽 正常動物에서 出現되는 血中遊離脂肪酸量의 顯著的 增加가 完全히 封鎖되었을 뿐 아니라 오히려 減少되고 있음을 알 수 있다.

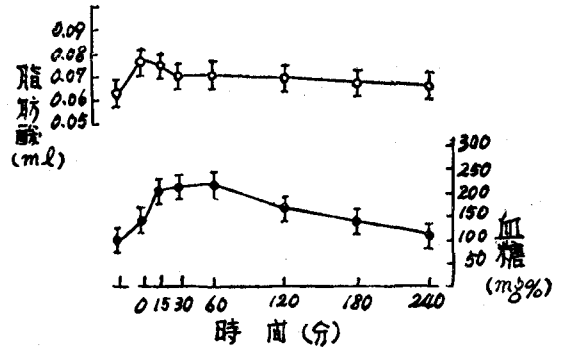
血糖量은 이와反對로 出血性低血壓이 持續됨에 따라 徐徐히 上昇되어 3時間에 最高値에 達하여 正常値의 約 2倍로 增加되고 4時間에는 下降되나 正常値에 比하여서는 顯著的 高値를 보이고 있다. 이와같은 血糖量의 增加는 正常動物에서 觀察한 血糖量 增加와 時間的으로 差異가 있을 뿐이다.

D) Bretylium 前處置가 出血性低血壓으로서 招來되는 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量의 變動에 미치는 影響

Boura 및 Green (1959)이 bretylium 은 心臟에 分布된 交感神經의 電氣의 刺戟效果를 封鎖하나, norepinephrine 注射로 因한 效果는 封鎖하지 못함을 報告한 以來, Aviado 및 Dill (1960), Szerb (1961)와 Lee 및 Yoo (1964)는 이 藥物이 交感神經末端에서 norepinephrine 의 遊離를 封鎖함을 證明하여 catecholamines 遊離에 關聯되는 問題를 探究하는데 愛用되고 있다. 出血性低血壓으로 因하여 招來되는 血中遊離脂肪酸量과 血糖量의 變動에 bretylium 이 如何한 影響을 미치는가를 究明키 爲하여 于先 bretylium 10.0mg/kg 를 개의 靜脈內에 注射하고 이 藥物自體로 因한 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量의 變動을 觀察하였다. bretylium 注射直後에 血中遊離脂肪酸量과 血糖量이 若干 增加되나 統計學的으로 意義있는 增加는 되지못하였으며 約 1時間後에는 bretylium 注射前値에 復歸하였다.

다음으로 bretylium 10.0mg/kg 를 注射하고 1時間이 經過한 後에 出血性低血壓을 일으키고 血中遊離脂肪酸及 血糖量의 變動을 檢索하였다. 第5圖에서 보는바와 같이 血中遊離脂肪酸量은 初期에 急激한 增加를 보이고 漸次 下降하여 全實驗經過中 輕度의 增加를 보이나 正常動物에서 觀察한 血中遊離脂肪酸 增加에 比하여서는 顯著히 抑制되었었다. 血糖量은 出血 開始後 急激히 增加하여 15분에 出血前의 51%增加를 보이고 1時間에 最高値에 達한後 徐徐히 下降되어 4時間에 거의 完全히

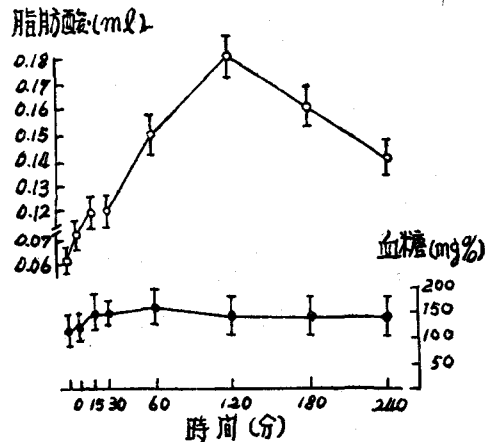
出血前値로 復歸되어 正常動物에서 觀察한 血糖量增加와 大差를 認定키 困難하다.



(第5圖) 出血性 低血壓(40mmHg)을 4時間 持續한 bretylium(10.0mg/kg) 處置動物의 血中 遊離脂肪酸 및 血糖量의 變動

E) P-286(N, N-di-isopropyl-N'isoamyl-N-diethylaminoethylurea) 前處置가 出血性低血壓으로 招來되는 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量의 變動에 미치는 影響

P-286은 副腎髓質에 對하여 特有하게 封鎖하는 藥物로서 Gardier et al.(1960)이 atropine 前處置動物에서 acetylcholine 投與로 因한 血壓上昇作用을 P-286 이 完全히 封鎖함을 觀察하고, 이것은 副腎髓質에 對한 acetylcholine 의 作用을 選擇的으로 封鎖하기 때문이라고 報告하고, 一方 交感神經封鎖作用은 없음을 證明하였다. 또한 Schaeppdryver (1959)는 개에서 P-286 이 副腎에서 分泌되는 norepinephrine 量을 顯著히 減少시



(第6圖) 出血性 低血壓(40mmHg)을 4時間 持續한 P-286(2.5gm/kg) 處置動物의 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量의 變動

키고, epinephrine의 분비는 완전히 봉쇄한다고 보고 하였으며 Coffee 및 Booker(1961), Wood et al.(1960) 등도各種 反射作用으로 招來되는 副腎髓質 分泌允進이 P-286에 依하여 有効의으로 抑制됨을 證明하였다.

출혈성低血壓으로 因하여 招來되는 血中遊離脂肪酸 量과 血糖量 增加에 對하여 副腎髓質의 分泌가 如何한 影響을 미치는가를 檢索키 爲하여 P-286 前處置動物에서 實驗하였다. P-286 2.5mg/kg를 注射하고 1時間이 經過한後 出血性低血壓을 惹起시키고 血中遊離脂肪酸 量의 變動을 觀察하면 第6圖에서 보는 바와같이 出血開始後 急激히 增加하여 15분에 出血開始前值의 71% 增加를 보이며 2時間에 最高值에 達하여 出血開始前值의 128%나 增加되며, 爾後 漸次 下降되어 正常개에 出血性低血壓을 惹起시켰을때 出現되는 血中遊離脂肪酸 增加와 大差를 認定키 困難하다.

血糖量은 이와 反對로 出血開始後 輕度の 增加를 보이나 正常動物에서 觀察한 血糖量 增加에 比하여 顯著한 低值를 보이며 P-286에 依하여 有効의으로 封鎖되었음을 示唆한다.

F) 副腎摘出이 出血性低血壓으로 招來되는 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量의 變動에 미치는 影響

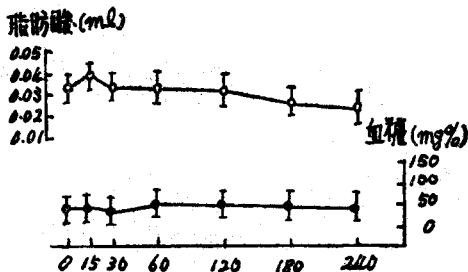
內因性 epinephrine은 大部分이 副腎髓質內에 貯藏되어 있으며 stress에 因하여 epinephrine이 遊離됨도 또한 周知의 事實이다. Levenson et al.(1960)은 adrenal demedullation 或은 副腎摘出動物에서는 出血性低血壓으로 因하여 血糖量이 減少됨을 觀察한바 있다. 따라서 內因性 epinephrine의 大部分이 含有되어 있는 副腎을 摘出한 動物에서 出血性低血壓으로서 血中遊離脂肪酸量과 血糖量이 如何히 變動하는 가를 檢索하기 爲하여 副腎摘出動物에서 實驗하였다. 副腎摘出과 同

時에 cortisone acetate 5.0mg/kg를 筋肉內(1日 1回)에 注射하여 2週日이 經過한 3例의 動物에 出血性低血壓을 惹起시키고 血中遊離脂肪酸量의 變動을 觀察하면 第7圖에서 보는바와 같다. 血中遊離脂肪酸量은 出血開始前에 이미 正常值의 57% 減少를 보이며 出血과 더불어 上昇하여 15분에 最高值에 達하나 그增加率은 輕微하고 그後 徐徐히 下降되어 出血前值에 復歸한다. 出血開始前에 이미 正常值의 約半으로 減少되어 있으며 出血開始後 全實驗 經過中 特異한 變動이 持續된다.

IV. 總括 및 考察

出血性 shock時에 血中遊離脂肪酸量과 血糖量이 顯著히 增加됨은 本實驗結果로서 明白하며 出血性低血壓(40mmHg)을 4時間 持續시킨 개에서 血中遊離脂肪酸量이 出血開始後부터 急激히 增加하여 2時間에 最高值에 達한 後 漸次 減少되며, 血糖量은 出血開始後 急激히 上昇하여 15분에 最高值에 達한後 漸次 正常值에 復歸한다.

出血性 shock時에 sympatho-adrenal system의 興奮이 招來되어 交感神經末端 및 副腎髓質에서 norepinephrine 및 epinephrine의 分泌가 允進됨은 多數學者들에 依하여 反復 立證된 바이며, 일찍이 Bedford(1916)를 爲始하여 Lund(1951), Hartman 및 Brownell(1949), Levin et al.(1961) 등이 出血性 shock時에 副腎에서 epinephrine 分泌가 促進되어 血液中으로 移動되기 때문에 副腎內 epinephrine 量이 減少된다고 報告하였고 Greever 및 Watts(1959), Manger et al.(1957), Watts(1956) 등은 出血性低血壓을 誘發시킨 動物의 血液中에서 epinephrine 및 norepinephrine 量이 顯著히 增加됨을 實驗的으로 證明하였다. 또한 Watts 및 Greever (1956)는 出血性 shock의 初期에는 血液中 epinephrine 및 norepinephrine 濃度가 顯著히 增加되나 時間이 經過하여 末期에 이를수록 그濃度가 漸次 減少됨을 觀察하여, 末期에서 sympatho-adrenal system의 exhaustion이 招來됨을 報告하였고, Lee 및 Pak(1964)은 出血性低血壓(40mmHg)을 長時間 持續시키면서 心筋內 catecholamines 量을 測定하였든바, 2時間以內에는 特異한 變動이 없고 그後 漸次 減少하여 4時間에는 正常值의 約 1/3로 減少됨을 報告하였다. 本實驗에서도 出血性低血壓(40mmHg)을 4時間 持續시킨 後에 心臓, 脾臟, 肝臟 및 副腎 등의 catecholamines 含量이 顯著히 減少됨을 證明하여 出血性 shock의 末期에 sympatho-adrenal system의 exhaustion이 招來된다는 見解와 一脈 相通한다.



(第7圖) 出血性低血壓(40mmHg)을 4時間持續한 副腎摘出動物의 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量의 變動

一方 epinephrine 및 norepinephrine 이 脂肪 및 含水炭素의 新陳代謝에 至大한 役割을 演함은 先進諸氏의 多數 研究報告로서 周知의 事實이며 本實驗에서는 epinephrine 또는 norepinephrine 을 持續注入할 때, 血中遊離脂肪酸量과 血糖量이 顯著히 增加되어 出血性 低血壓을 誘發시킨 개에서 出現되는 血中遊離脂肪酸量 增加 및 血糖量增加가 epinephrine 또는 norepinephrine 의 分泌增加에 基因될 수 있는 可能性을 暗示하고 있다.

以上の 諸實驗結果를 綜合하여 考察하면 出血性 低血壓을 持續시킴으로써 交感神經 末端과 副腎에서 epinephrine 및 norepinephrine 分泌가 促進되어 이로 말미암아 血中遊離脂肪酸量이 增加되고, 血糖量이 增加되는 것임을 容易히 推測할 수 있다. 本實驗에서 特記할 것은 norepinephrine 持續注入動物에서는 血中遊離脂肪酸量이 顯著히 增加되나 血糖量增加는 大端히 輕微하고, epinephrine 持續注射 動物에서는 血糖量增加가 顯著한 反面에 血中遊離脂肪酸量의 增加는 norepinephrine 持續注入動物에 比하여 輕微하다는 點이다. 그러나 epinephrine 과 norepinephrine 의 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量의 上昇作用에 있어서 그強度를 달리함은 이미 알려져 있는 事實로서 血糖量上昇作用에 있어서 epinephrine 이 norepinephrine 에 比하여 5~10배나 強力함은 이미 教科書에 記載되어 있는 바이며, Havel 및 Goldfiel (1959)는 血中遊離脂肪酸量 增加作用에 있어서 norepinephrine 이 epinephrine 에 比하여 顯著히 強力함을 實驗적으로 證明했다. 따라서 出血性 低血壓으로서 誘發되는 血中遊離脂肪酸量의 增加는 主로 norepinephrine 의 分泌增加에 基因되며 血糖量의 增加는 epinephrine 分泌增加에 基因되는 것으로 思料된다. 더욱이 bretylium 前處置 動物에서 出血性 低血壓을 惹起시켰을 때 血中遊離脂肪酸量濃度는 顯著히 抑制되나 血糖量은 正常動物에서와 같이 顯著히 增加되는 實驗結果는 血糖增加가 副腎에서 分泌되는 catecholamines, 特히 epinephrine 量 增加에 基因됨을 強力히 示唆하며, p-286 前置 動物에서 出血性 低血壓을 惹起시켰을 때에 血糖量增加는 出現되지 않으나 血中遊離脂肪酸量은 正常動物에서와 같이 顯著히 增加됨은 交感神經末端에서 遊離되는 catecholamines, 特히 norepinephrine 의 量이 增加됨에 基因됨을 強力히 示唆한다.

또한 reserpine 이 交感神經末端에 貯藏된 catecholamines 를 거의 完全히 消失시키나 副腎髓質內的 epinephrine 및 norepinephrine 은 完全히 消失시키지 못하는 故로 reserpine 注射動物에서 出血性 低血壓을 惹

起시킬 때 副腎髓質內的 catecholamines 이 分泌될 可能性을 考慮할 때, reserpine 前處置 動物에 出血性 低血壓을 惹起시킴으로써 血中遊離脂肪酸量은 거의 變動이 없고, 血糖量은 增加되는 實驗結果를 容易히 首肯할 수 있을 것이며, 이것이 또한 出血性 shock 에 出現되는 血中遊離脂肪酸量 增加는 主로 交感神經末端에서 遊離되는 norepinephrine 에 基因되며, 血糖量增加는 副腎髓質에서 分泌되는 epinephrine 에 基因된다는 見解를 뒷바침하는 證據가 되는 것이라고 思料된다.

副腎을 摘出한 動物에서 血中遊離脂肪酸量이 出血開始前부터 57%의 減少를 나타내고 出血性 低血壓을 惹起시킴으로써 漸次 下降되어 같은 豫期한 바와는 相反되는 바이며, 本實驗만으로는 理解키 困難하고 將次 더욱 많은 研究가 要望되는 課題이라고 思料된다.

血糖量은 역시 出血開始前부터 約半量으로 減少되었으며 出血性 低血壓惹起로써 아무 變動이 없었으며 Levenson et al. (1961)이 出血性 shock 를 惹起시킨 副腎摘出動物에서 血糖量이 減少된다는 觀察과 符合되는 것으로서 血糖量의 增加가 副腎髓質에서 分泌되는 epinephrine 에 基因된다는 見解를 다시 뒷바침하는 것으로 思料된다.

V. 結 論

1. 出血性 低血壓(40mmHg)을 4時間 持續시킨 正常개에서 血中遊離脂肪酸量은 急激히 增加하여 2時間에 正常值의 約 66%나 增加하여 最高值에 達하고 爾後 漸次 減少되어서 4時間에 正常值로 接近되며, 一方 血糖量은 15분에 最高值에 達하여 正常值의 約 35% 增加를 보이며 그後 漸次 減少하여 2時間에 거의 完全히 正常值로 復歸된다. 出血性 低血壓(40mmHg)을 4時間 持續시킨 개의 心臟, 脾臟, 肝臟 및 副腎內 catecholamines 含量은 顯著히 減少된다.

2. Norepinephrine (1.0 μ g/kg/min.)을 持續注入한 正常動物에서 血中遊離脂肪酸量은 急激히 增加하여 15분에 最高值에 達하여 正常值의 約 83% 增加를 나타내며 注入이 끝날 때 까지 그대로 維持되나, 血糖量에는 別變動이 없었다. 一方 epinephrine (1.0 μ g/kg/min.) 持續 注入은 血中遊離脂肪酸量을 輕度로 增加시키나 血糖量은 急激히 또한 顯著히 增加시켜 15분에 最高值를 보이고 注入이 끝날 때 까지 維持시킨다.

3. Reserpine (1.0mg/kg)을 注射하고 24時間이 經過한 動物에서 出血性 低血壓(40mmHg)을 惹起시키면 血中遊離脂肪酸量의 增加는 거의 完全히 封鎖되나, 血糖量은 오히려 徐徐히 增加되어 3時間에 最高值에 達하

여 正常値의 約 2倍나 增加되며 그後 漸次 減少된다.

4. 交感神經末端에서 norepinephrine의 遊離를 特有하게 防止하는 bretylium(10.0mg/kg)을 前處置한 動物에서 出血性低血壓(40mm/Hg)을 惹起시키면 血中遊離脂肪酸量의 增加는 거의 完全히 封鎖되나, 血糖量은 即時 上昇되어 1時間에 最高値에 達하여 正常値의 約 60% 增加를 나타내며 爾後 徐徐히 減少되어 4時間에 거의 正常値로 復歸된다.

5. 副腎髓質에서 catecholamines의 分泌를 特有하게 封鎖하는 P-286(2.5mg/kg)을 前處置한 動物에 出血性低血壓(40mm Hg)을 誘發하면 血中遊離脂肪酸量의 增加는 2時間에 最高値에 達하여 正常値의 128%나 增加되나, 血糖量의 變動은 거의 없다.

以上の 實驗成績으로 結論하면, 出血性 低血壓으로 因하여 出現되는 血中遊離脂肪酸量 增加와 血糖量의 增加는 交感神經系의 興奮으로 因하여 그神經末端 或은 副腎髓質에서 遊離된 catecholamines에 依하여 二次的으로 出現되는 現象이라고 思料된다.

특히 血中遊離脂肪酸의 變動은 主로 交感神經末端으로부터 遊離되는 norepinephrine의 作用에 依한것이 고, 血糖量의 變化는 主로 副腎髓質에서 遊離되는 epinephrine의 作用에 依한것이 아닌가 思料된다.

6. 副腎摘出動物에서 血中遊離脂肪酸量 및 血糖量은 正常動物에 比하여 顯著히 減少되어 있고 出血性低血壓을 惹起를시키면, 血中遊離脂肪酸量은 初期에 輕度로 增加되는 傾向을 보일뿐 特異한 變動이 없었다.

以上の 實驗成績으로 結論하면 出血性 低血壓으로 因하여 出現되는 血中遊離脂肪酸量 增加와 血糖量增加는 交感神經系의 興奮으로 因하여 그神經末端 또는 副腎髓質에서 遊離된 catecholamines에 依하여 二次的으로 出現되는 現象이라고 思料된다.

특히 血中遊離脂肪酸의 變動은 主로 交感神經末端으로부터 遊離되는 norepinephrine의 作用에 依한 것이 고, 血糖量의 變化는 主로 副腎髓質에서 遊離되는 epinephrine의 作用에 依한 것이 아닌가 思料된다.

參 考 文 獻

Aviado, D. and Dill, A. H.: J. Pharmacol. Exp. Therap. **129**: 328, 1960
 Bayliss, W. M.: Vasomotor system. London Longman. London p.163, 1963.
 Bedford, E. A. and Jackson, H. C.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. **13**: 85, 1916.
 Bloor, W. R.: J. Biol. Chem. **49**: 201, 1921.

Boura, A. L. A., Green, A. F., Mecoubrey. A., Laurence, D. R., Moulton, R. and Rosenheim, M. L.: Lancet. **2**: 17, 1959
 Brodie, B. B., Olin, J. S., Kuntzman, R. G. and Shore, P. A.: Science **125**: 1293, 1957.
 Cannon, W. B. and Rosenblueth, A.; J. Physiol. **104**: 557, 1933.
 Carlsson, A. Rosengren. E., Bertler, A. and Nilsson, J.: Psychotropic drugs ed, by S. Garattini and V. Ghetti, p. 363, Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1957.
 Coleman, B. and Glaviano, V. V.: Science **139**: 54, 1963.
 Coffee, W. J. F., and W. M. Booker,: The Pharmacologist **3**: 51, 1961.
 Dole, V. P.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., **93**: 532, 1956.
 Freeman, N. E. and Rosenblueth, A.: Am. J. Physiol. **98**: 454, 1931.
 Folin, O. and Wu, H.: J. Biol. Chem. **41**: 367, 1920.
 Gardier, R. W., Abrea, B. E., Richards, A. B. and Herrich, H. C. H.: J. Pharmacol. Exp. Therap. **130**: 34, 1960.
 Gope, O. M.: Am. J. Physiol. **29**: 2137, 1911.
 Greever, C. J. and Watts, D. T.: Circ. Research. **7**: 192, 1959.
 Hartman, F. A. and Brownell, K. T.: The adrenal gland, pp. 125, Lea & Febiger, Philadelphia 1949.
 Havel, R. J. and Goldfien, A.: J. Lipid Research **1**: 102, 1959.
 Haymans, C., Haymans, H. and Van. Den, G.: Arch. Int. Pharmacodyn. **83**: 520, 1950.
 Johnson, S. R. and Svanborg, A.: Ann. Surg. **144**: 145, 1956.
 Jahnson, S. R. and Wadström, L. B.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. **8**: 323, 1956.
 Khan, A. U., Forney, R. B. and Hughes, F. W.: Arch. Int. Pharmacodyn. **151**: 466, 1965.
 Lee, W. C. and Kang, S. J.: Korean Modern J. Med. **2**: 137, 1965.
 Lee, W. C. and Pak, J. H.: Yonsei Med. J.

- 5: 23, 1964.
- Lee, W. C. and Lee, K. S. : Korean Modern J. Med. 2: 459, 1965.
- Lee, W. C. and Shideman, F. E. : Science 129: 967, 1959.
- Lee, W. C. and Yoo, C. S. : Arch. Int. Pharmacodyn. 151: 53, 1964.
- Levin, S. S., Perkins, W.M., Varo, H. M. and Blakmore, W. S. : Fed. Proc. 20: 117, 1961.
- Levenson, S. M., Albert, E. and Malm, O. J. : Fed. Proc. Suppl. 9: 20: 99, 1961.
- Lund, S. : Acta Pharmacol. Toxicol. 7: 309, 1951.
- Manger, W. M., Bollman, J.L., Macher, F. T. and Berkson, J. : Am. J. Physiol. 190: 310, 1957.
- Miettinen, M. ; Ann. Med. Exp. Fenn. 35: 265, 1957
- Paasonen, M. K. and Krayner, O. ; J. Pharmacol. Exp. Therap. 23 : 153, 1958.
- Pilcher, J.D. and Gollm. T. : Am. J. Physiol. 35. 59, 1914.
- Robinson, D.S. and Harris, P. M. : Biochem. J. 66.18, 1957.
- De Schaepdryver, A. F. : Arch: Int. Pharmacodyn. 121 : 222, 1959.
- Shafriir, E. and Steinberg, D. : J. Clin. Invest. 39 : 310, 1960.
- Shore, P.A. and Olin, J.S. : J. Pharmacol. Exp. Therap. 122 : 295, 1958.
- Spitzer, J.J. and Spitzer, J.A. : J. Lab. Clin. Med. 461. 1955.
- Szerb, J. C. : Brit. J. Pharmacol. 16, 23, 1961.
- Watts, D.T. : Am. J. Physiol. 184 : 271, 1956.
- Watts, D.T. and Greever, C. J. : J. Pharmacol. Exp. Therap. 116 : 60, 1956.
- Woods, E.F., Richardson, J.A., Owens, D.C. and Brown, A.C. : Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 100: 81: 1950.

—Abstract—

Experimental study on the changes of serum free fatty acid and blood sugar during hemorrhagic shock.

Hyong Se, Kim

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

(Directed by Prof. Woo Choo, Lee)

It has been known that the pronounced hypotension resulting from hemorrhage gives rise to compensatory stimulation of the adrenosympathetic system, which leads to an increase of liberation of catecholamines from sympathetic nervous system and adrenal medulla. It is obvious, therefore, that numerous physiological and biochemical changes during the hemorrhagic hypotension might be mediated through the increased liberation of catecholamines. Although an extensive studies have been reported on changes of protein and carbohydrate metabolism in hemorrhagic shock a few studies on the changes of lipid metabolism have been reported. Levenson(1961) observed a marked increase of serum lipids content during hemorrhagic shock and also noticed a marked elevation of serum free fatty acids. He suggested that these effects were due to mobilization and accelerated metabolic breakdown of lipids which might be resulted by sympathetic stimulation as a cause.

To elucidate the mechanism of this, author studied the change of serum free fatty acids and blood sugar with relation to catecholamines during experimentally induced hemorrhagic shock in dog.

Healthy male mongrel dogs weighing approximately 15 kg were used. Under the general anesthesia with pentobarbital, rapid hemorrhage was produced from the femoral artery maintaining blood pressure level of 40 mmHg measured by the manometer connected with the opposite femoral artery throughout the experiment.

Serum free fatty acids (FFA) and blood sugar were measured by the methods of Dole(1956) and Folin-wu, (1920) respectively. Tissue catecholamine was measured by Shore and Olin method(1958) using Aminco-Bowman spectrophotofluorometer.

Results and Discussion

1. Dogs were bled rapidly to an arterial blood pressure of 40 mmHg and maintained at this level for four hours. The serum FFA rapidly increased up to 66% above normal at two hours after the initiation of bleeding, and returned to normal level within four hours. Blood sugar increased to 35% above normal at 15min. and returned to normal in two hours. The tissue catecholamines in heart, spleen, liver and adrenals markedly diminished at four hours after the initiation of hemorrhage.

2. Reserpine is known to deplete catecholamines from their stores. Twenty-four hours after the intraperitoneal injection of reserpine 1mg/kg, dogs were bled to an arterial blood pressure of 40 mmHg and maintained at this level of hypotension. The serum FFA showed

essentially no changes during the course of this experiment but the blood sugar gradually increased reaching up to the double of the normal level at 3 hours after the beginning of hemorrhage and thereafter gradually returned to the normal level.

3. Dogs were premedicated with bretylium tosylate which blocks the release of catecholamines from sympathetic nerve endings. At the end of 4 hours after the injection of bretylium 10 mg/kg, the animals were subjected to hemorrhagic hypotension of 40 mmHg. There was no significant changes in the serum FFA but the blood sugar rapidly increased up to 60% above normal level within one hour after the beginning of hemorrhage.

4. Dogs were injected with P-286(2.5mg/kg), which was reported to block the release of catecholamines from adrenal medulla, and subjected to hemorrhagic hypotension by the procedure described above. The serum FFA was markedly increased, reaching the maximum at 2 hours.

On the other hand, the blood sugar showed no significant changes throughout the course of hypotension.

5. In an attempt to examine the effects of norepinephrine and epinephrine on the serum FFA as well as the blood sugar, these drugs were continuously injected intravenously at the rate of 1.0 μ g/kg/min. into the normal dogs. The continuous injection of norepinephrine caused an increase of serum FFA approximately 85% above the normal level but produced no significant changes in the blood sugar. On the other hand, the continuous injection of epinephrine markedly increased the blood sugar with a slight elevation of serum FFA.

6. At the end of 2 weeks after the adrenalectomy was performed in the dogs, the animals were subjected to hemorrhagic hypotension of 40 mmHg. The serum FFA and blood sugar were simultaneously decreased almost to the half of the normal level at the beginning of hemorrhage and thereafter maintained at this level during the course of this experiment.

In summary, the elevation of serum FFA during the acute hemorrhage is largely due to norepinephrine liberated from sympathetic nerve endings and the change of blood sugar largely epinephrine liberated from adrenal medulla.