

흰쥐의 담취액 분비에 미치는 수종 중추흥분 및 억제물질의 영향

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

<지도 洪 思 夷 교수>

朴 瑞 瓊

=Abstract=

Studies on the effects of central nervous system stimulants and depressant on exocrine pancreas

Suh Kyung Park

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

(Directed by Professor Sa Suk Hong)

The clinical abuse of C.N.S. stimulants during recent years has directed particular attention. Effect of various organs other than C.N.S. was also extensively investigated with those agents. It has been shown that, although there is a wide variation in sensitivity between species, caffeine stimulates gastric secretion in man, cat, guinea pig and dog. Roth and Ivy(1944) reported that caffeine and histamine acted synergistically in stimulating gastric secretion in the cat. Vaile et al(1966) studied that production of pancreatic juice in the rat was enhanced, but bile secretion was not affected by caffeine. In clinical study the effect of chlorpromazine on the external pancreatic secretion in the 24 subjects, the volume fell more than 20% in 7 subjects. (Skajaa et al 1960)

It is widely known that C.N.S. stimulants enhanced spontaneous motor activity in the mice, while tranquilizers depressed the activity. Woo (1975) reported that the group of mice treated with chlorpromazine showed markedly inhibited motor activity and in the group of mice treated with amphetamine, there was a significant increase in the motor activity.

The purpose of the present experiment was to study the effects of C.N.S. stimulants and depressant on the exocrine pancreas, and on the spontaneous motor activity in the rats.

The results obtained are summarized as follows.

1. In animals treated with xanthine derivatives, the volume of pancreatobiliary secretion was markedly increased.
2. Total bilirubin output was elevated markedly in the xanthine derivatives and imipramine treated animals. The bilirubin concentration was increased in xanthine derivatives treated group.
3. The concentration of cholate in the bile was decreased in the chlorpromazine treated group.
4. The activity of lipase in the pancreatobiliary juice was elevated markedly in the xanthine

* 이 연구는 1975년도 연세의대 유한연구비(약리학교실 연구활동비) 보조로 이루어졌음.

derivatives treated group only.

5. In the all experimental groups, the activity of amylase in pancreatobiliary juice was significantly elevated.

6. In the caffeine treated group, spontaneous motor activity was markedly increased in 30~60 minutes, and the amphetamine treated group showed the increased motor activity in first 30 minutes.

7. The group of rats treated with chlorpromazine showed markedly inhibited motor activity after 30 minutes, and the imipramine treated group showed similar result but less inhibition.

I. 서 론

중추신경계에 작용하는 약물, 예를 들면 대뇌피질 흥분제, 항우울제, 정신신경 안정제등의 임상적 이용이 많아짐에 따라 체내 타 장기에 미치는 효과도 다각적으로 검색되고 있으며, 특히 반복투여로 인하여 일어나는 기능병동에 더 많은 관심을 가지게 되었다. 또한 많은사람이 즐겨 마시는 기호 음료의 주성분인 xanthine 유도체가 소화기계통에 적지 않은 영향을 주리라 함은 용이하게 추측되는 바이다. 실제로 위액 분비에 미치는 caffeine의 영향에 관한 논문은 허다하다. 그러나 caffeine이 담취액 분비효과에 관하여 추궁한 실험은 많지 않다. Roth 및 Ivy(1944a, 1944b, 1944c)는 histamine과 caffeine이 상협적으로 위산분비를 증가시킴을 보고하고, 또한 caffeine의 단독투여로 인한 위액분비 자극은 중추에 따라 많은 차이를 보여 사람에서는 비교적 예민한 반응을 나타내나, 개에서는 효력이 미약하다고 주장하고, 이러한 효과는 아마도 위점막의 parietal cell에 직접 작용하여 나타나는 것 같다고 보고하였다. Wood(1948)는 위궤양환자에게 정상인에서 위액분비에 영향을 미치지 못하는 소량의 caffeine을 정맥내 주사할 경우, histamine의 위장반응을 증강시키며 같은 xanthine 유도체인 theobromine과 theophylline을 주사하면 caffeine의 역할과 같지 않으나 비슷한 작용을 나타낸다고 보고한 바 있다.

Keiner(1965)가 보고한 바로는 coffee가 담낭수축을 증가시킨다고 하며 Vaile 등(1966)은 caffeine 50 mg/kg 투여후 1시간에 담즙량이 현저히 증가하였으며 bilirubin 농도는 투여후 2~3시간에 현저한 증가를 볼 수 있었다고 보고하였다. 또한 bilirubin량은 caffeine 투여후 2시간에 유의있는 증가를 보였고 이 효과는 간장혈관확장에 기인한다고 보고하였다. Dallemagne 및 Schlag(1961)은 caffeine이 십장혈액 박출량을 증가시킴을 관찰하였다.

Wakim 및 Mann(1942)과 Bizard 및 Vanlerenber-

ghe(1956)는 담즙생성증가는 간장으로 가는 혈액량에 비례한다고 주장하였다. 또 Vaile 등(1966)은 caffeine은 흰쥐에 있어서 취액분비를 거의 100% 증가시킨다고 보고하였다. 취액분비기능은 신경성 지배는 미약하고, 주로 위장홀몬에 의하여 조절된다고 주장되고 있으나, 정상적 신경분포 하에서 홀몬의 작용이 역시 신경계에 대해 예민하게 반응함이 입증되고 있다. 이에 관련하여 Hong 및 Magee(1970)는 anticholinergic drug의 전 처치로 secretin이나 pancreozymin에 대한 취장 외분비반응이 감소됨을 보고한 바 있다.

중추신경흥분제와 자발운동과의 상관관계에 대한 연구는 대개가 주관적 방법으로 추구되었으며 객관적인 연구는 적었다. Caffeine이 동물의 motor activity에 미치는 영향에 대한 연구로는 photoelectric cell이 갖추어진 상자, 즉 tremble cage를 사용(Buchel 및 Levy 1962) 하거나 바닥에 기록장치가 되어있는 상자를 사용(Knoll 1961)한 보고가 있는데, 모두 caffeine에 의하여 mouse의 자발운동이 증가된다고 하였다. Activity meter를 이용하여 Svensson 및 Thieme(1969)은 mouse에 amphetamine 25 mg/kg을 투여한 후 자발운동을 측정할 바 처음에 현저하게 증가하다가 40분이후부터 서서히 감소한다고 보고하였다. Ögren(1970)은 mouse에 chlorpromazine, caffeine, D-amphetamine을 각각 투여하여 자발운동을 비교하였는데 chlorpromazine은 현저히 자발운동을 감소시키며 caffeine은 특별한 영향을 주지 않고, D-amphetamine은 현저한 증가를 보여준다고 하였다. 또 Prinzmetal 및 Bloomberg(1935)도 동물실험에서 충분한 양의 amphetamine을 투여하면 자발운동의 증가를 볼 수 있다고 보고하였다. Imipramine은 우울증에 유효함에도 불구하고 정상동물의 자발운동은 저하시킨다는 보고가 있다(Sulser 및 Brodie, 1961). 대표적 major tranquilizer인 chlorpromazine은 phenothiazine 계에 속하며 중추신경을 억제한다는 보고에 이어 정신신체 운동을 지연시키고 자발운동을 억제시킨다는 보고도 있다(Goodman

및 Gilman, 1970): 본 교실의 禹(1975)는 수종의 항정신성 약물의 mouse 자발운동에 미치는 영향을 검색하여 amphetamine은 복강내 주사후 60분에 자발운동이 증가되고 120분에는 현저히 증가되나 imipramine은 주사후 10분에 경미한 증가를 보일 뿐 20분에는 도리어 억제됨을 관찰하였으며 haloperidol과 chlorpromazine은 모두 자발운동이 현저히 저하되고 전자에서 회복이 다소 빨라짐을 지적하고 있다.

본 실험에서는 수종 중추신경계에 작용하는 약물을 흰쥐에 반복투여하여 초래되는 담취액 분비를 검색하고 아울러 자발운동의 다과(多寡)를 관찰하여 흥미있는 성적을 얻어 이에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

A. 실험동물 및 실험군

체중 150~200 g의 수컷 흰쥐를 사용하였으며 실험 기간중에는 단백질 15% 이상 및 지방 3% 이상이 함유된 시판 혼합사료로 사육하였다.

1. 대조군

15마리의 흰쥐에 매일 0.9% NaCl 0.2 ml를 복강내로 1주일간 투여하였다.

2. Xanthine 유도체 투여군

15마리의 흰쥐에는 caffeine 10~100 mg/kg를 매일 복강내로 1주일간 투여하고 5마리의 흰쥐에는 aminophylline 25 mg/kg를 매일 복강내로 1주일간 투여하였다.

3. Amphetamine 투여군

9마리의 흰쥐에 amphetamine 8~40 mg/kg씩 매일 복강내로 1주일간 투여하였다.

4. Chlorpromazine 투여군

10마리의 흰쥐에 chlorpromazine 10 mg/kg를 매일 복강내로 1주일간 투여하였다.

5. Imipramine 투여군

10마리의 흰쥐에 imipramine 20 mg/kg를 1주일간 매일 복강내로 투여하였다.

B. 담취액 채취 및 취효소 측정

각 약물을 1주일간 투여한 후에 담취액을 채취하였다. 즉 동물을 secobarbital sodium(30 mg/kg)으로 마취하고 배위로 고정된 후 개복하여 담취관에 미세한 polyethylene 관을 삽입하고 2시간동안 유출되는 담취액을 채취하여 효소측정에 이용하였다. Amylase 측정은 전분기질에서 유리되는 maltose를 Sumner 법(1924)으로 측정 mg으로 표기하고 lipase는 olive oil기질에서 유리되는 지방산을 Cherry 및 Crandal 법(1932)에 의거하여 Titrator TTT₂b(Radiometer, Copenhagen)로 적정하여 그 소비되는 1/20 N NaOH 양을 ml로 표시하였다. Cholate는 Irvin 등(1944)에 의한 방법으로 측정하였다.

C. 자발운동측정

1. 실험장치

Selective activity meter (Columbus Instrument Co.) 위에 가로 47 cm, 세로 25.5 cm, 높이 13 cm의 plastic 상자에 흰쥐를 5마리씩 넣어 실험하였다. 동작



그 립 1.

의 원리는 6개의 무선주파 전장감지장치가 plastic 뚜껑 감광판 밑에 있어 이 자체가 공명회로의 한 부분을 이루고 있으며 동물이 전장 안으로 들어오면 공명회로 전압이 변화되어 이것이 숫자로 표시된다. Selective activity meter는 상자바닥에서 평행 또는 수직운동 전부를 측정하게 되어있다. (그림 참조)

2. 실험군 배치

흰쥐 5마리씩을 한 군으로 하여 다음과 같은 실험군으로 배치하였다. ① 식염수 투여군 ② xanthine derivatives 투여군(caffeine 10~100 mg/kg or aminophylline 25 mg/kg) ③ amphetamine 투여군 (8~40mg/kg) ④ chlorpromazine 투여군(10mg/kg) ⑤ imipramine 투여군(20mg/kg)으로 나누어 투약 2일째, 5일째 7일째날에 실험하였고, 실험동물은 약물 주사전 1시간 동안 적응시킨 후 각 약물을 투여하였다. Activity meter로 투여전 30분, 투여후 30분, 60분, 90분, 120분동안에 표기되는 자발운동수를 측정하였다. 실험은 오전중 동일시간에 시행하였다.

Ⅲ. 실험성적

A. 담취액 분비량

담취액 분비량은 대조군(0.3±0.02)에 비해 xanthine 유도체 투여군(0.5±0.04)에서 증가하고(0.01<p<0.001), amphetamine 투여군(0.4±0.04) chlorpromazine 투여군(0.4±0.02) imipramine 투여군에서는 경한 증가경향을 보이나 대조군과 유의의 차이는 없었다(제1 표, 제1 도).

B. 담취액 bilirubin 치

Xanthine 유도체 투여군에서 bilirubin 농도(5.2±0.46)와 배출량(2.5±0.33)이 대조군의 농도(4.0±

0.37)와 배출량(1.4±0.10)에 비해 현저히 증가(p<0.01)되었고, amphetamine (4.2±0.44, 1.6±0.15) 및 chlorpromazine 투여군(4.3±0.29, 1.5±0.05)은 별 변동이 없었으며, imipramine 투여군에서는 배출량(1.8±0.14)의 증가(p<0.05)를 나타내었다(제1 표, 제1 도 참조).

C. Cholate 치

Cholate 농도는 대조군(5.3±0.26)에 비해 chlorpromazine 투여군(4.3±0.35)에서 감소를 나타냈고(p<0.05) xanthine 유도체, amphetamine, imipramine 투여군에서는 별 변화를 볼 수 없었다(제1 표, 제1 도 참조).

D. 담취액 lipase 치

Xanthine 유도체 투여군(0.7±0.09)에서는 대조군(0.4±0.03)에 비해 lipase의 배출량이 현저한 증가를,

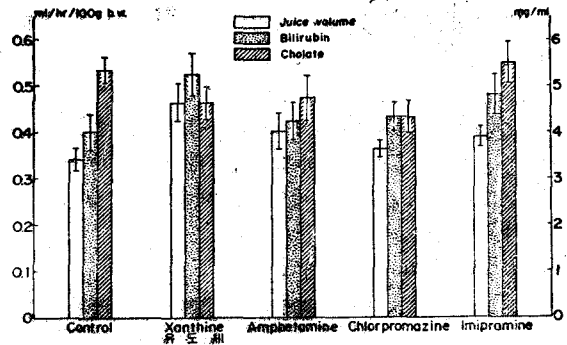


Fig. 1. Changes in the pancreaticobiliary juice volume, bilirubin and cholate concentration by CNS stimulants and depressant.

Table 1. Effects of CNS stimulants and depressant on the pancreato-biliary secretion.

Group	No. of rats	Volume (ml/hr/100 g b.w.)	Bilirubin		Cholate	
			Concentration (mg/ml)	Output (mg/hr/100 g b.w.)	Concentration (mg/ml)	Output (mg/hr/100 g b.w.)
Control	15	0.3±0.02	4.0±0.37	1.4±0.10	5.3±0.26	1.8±0.07
Xanthine 유도체	20	0.5±0.04**	5.2±0.46*	2.5±0.33**	4.6±0.38	2.1±0.16
Amphetamine	9	0.4±0.04	4.2±0.44	1.6±0.15	4.7±0.44	1.8±0.16
Chlorpromazine	10	0.4±0.02	4.3±0.29	1.5±0.05	4.3±0.35*	1.6±0.09
Imipramine	10	0.4±0.02	4.8±0.38	1.8±0.14*	5.5±0.41	2.1±0.13

Values are mean±S.E. *p<0.05 **p<0.01

Table 2. Effects of CNS stimulants and depressant on the pancreatic enzymes in pancreato-biliary juice.

Group	No. of rats	Lipase		Amylase	
		Concentration (ml N/20 Na-OH/ml)	Output (ml N/20 Na-OH/100 g b.w.)	Concentration (g maltose/ml)	Output (g maltose/hr/100 g b.w.)
Control	15	1.3±0.13	0.5±0.03	2.4±0.28	0.8±0.13
Xanthine 유도체	20	1.6±0.17	0.7±0.10*	4.7±0.58**	2.0±0.25***
Amphetamine	9	1.4±0.19	0.5±0.10	4.3±0.69*	1.7±0.37**
Chlorpromazine	10	1.6±0.16	0.6±0.07	3.7±0.43*	1.3±0.17*
Imipramine	10	0.8±0.13*	0.4±0.06	5.3±1.07**	3.1±0.48***

Values are mean±S.E. *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

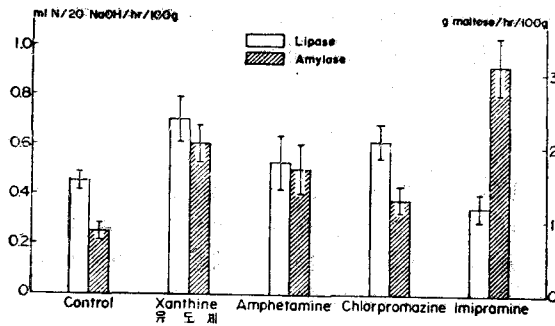


Fig. 2. Effects of CNS stimulants and depressant on the lipase and amylase activity in pancreato-biliary juice.

imipramine 투여군에서는 lipase 의 농도(0.8±0.13)가 대조군(1.3±0.06)에 비해 현저히 감소되었다(제 2 표, 제 2 도 참조).

E. 담취액 amylase 치

Amylase 의 농도 및 배출량은 모든 실험군에서 대조군에 비해 현저한 증가를 나타내었다(제 2 표, 제 2 도 참조).

F. Activity 측정

Caffeine 투여군에 있어서 activity 의 증가는 10 mg/kg 을 투여하였을 때와 100 mg/kg 을 주었을 때 별 차이 없이 투여 30~60분에 가장 많은 activity 의 변화를 나타냈다. Amphetamine 투여군에서는 투여후 첫 30분만에 대조군에 비해 현저한 증가현상을 나타냈으나 caffeine 보다 자발운동의 증가가 현저하지를 못했

다. Chlorpromazine 은 투여후 30분에 대조군에 비해 약 반 이상의 감소를 나타내었다.

Imipramine 은 투여후 30분까지는 대조군과 별 차이를 나타내지 않았으나 그 이후에는 감소현상을 나타내어 투여후 120분에는 대조군에 비해 반 정도로 activity 가 떨어졌다.

IV. 고 찰

중추신경계 흥분제중 xanthine 유도체는 음료인 coffee, tea 에 포함되어 있으며 기호음료로 옛적부터 즐겨 마셔왔다. 이러한 음료의 중추흥분성분이 중추신경계 이외의 중요장기 특히 위장계에 적지않은 영향을 미치고 있고 그중 위액분비를 증가시킨다는 보고가 발표된 이래 이에 관하여 많은 추구가 이루어져 있다. Roth 및 Ivy (1944a, 1944b)와 Musick 등(1949)에 의하면 caffeine 이 쥐, 고양이, 사람에서 위액분비를 현저히 증가시킨다고 보고하고 또한 Roth 및 Ivy(1944c)는 histamine 과 caffeine 이 위액분비를 상승적으로 촉진시킨다고 보고하였다. 그러나 위액분비에 미치는 중추신경흥분제의 영향에 대한 보고는 매우 적다. Debray 등(1962, 1963)은 caffeine 을 투여하면 위액의 분비과다 현상이 일어나며 이는 1) 위액의 분비항진 2) 위산으로 인한 secretin, pancreozymin 등 위외분비자극 hormone 의 분비촉진 또한 3) humoral mechanism 이 관여하여 일어날 것이라 보고한 바 있다. 그러나 이들의 의견은 첫째 유문을 묶어서 위산이 십이지장에 도달하지 못하게 하여도 secretin, pancreozymin 의 분비에는 하등의 변화가 없고 둘째 위산분비를 현저히 저하시키며 secretin 및 pancreozymin 의 형성을 방해하는 atropine 을 투여하여도 caffeine 이 위액분비효과에는 아무런 영향을 미치지 않는다는 이유로 Gre-

gory 및 Watson(1962)과 Pfeiffer 및 Gass(1965)는 반박을 하고 있다. Vaile 등(1966)은 쥐에 caffeine 50 mg/kg를 투여할 경우 취액분비가 1시간 후에는 90%의 증가를, 2시간 후에도 90%의 증가를, 3시간 후에는 95% 증가를 볼 수 있지만 취액 amylase의 농도에는 별 영향을 미치지 못한다고 하였다. 또 담즙의 bilirubin 농도에는 2시간 이후에 의의있는 증가를 보이며 담즙분비도 증가시키는데 이는 간의 혈관 확장에 의한다고 하였다. Wakim 및 Mann(1942)과 Bizard 및 Vanlerenberghe(1956)는 담즙생성은 간장으로 가는 혈액양에 비례한다고 보고한바 있다. 본 실험에서도 caffeine은 담취액 분비를 현저히 증가시키고 취효소치도 의의있는 증가를 보이고 있다. Debray 등(1962)은 caffeine이 신(腎)장에 대한 효과만큼 취장에는 작용하지 않는다고 하였으며 이것은 theophylline에 결합된 수은이노제를 주면 노분비량이 취액분비보다 3~4배 더 촉진된다는 것으로 증명하고 있다. Chlorpromazine이 사람의 취의분비선에 미치는 영향에 대하여 Skajaa 등(1960)은 0.6 mg/kg의 chlorpromazine을 정맥내 투여했을때 취의분비는 실험군의 약 60%에 있어서 20% 이상의 감소현상을 보였다고 한다. 본 실험에서는 chlorpromazine이 담취액 분비량에 별 영향을 미치지 않았으며 취액의 amylase 치는 증가시키고 있으나 그 밖의 취효소 검색에 있어서는 의의있는 변동치를 나타내지 못하였다.

Caffeine이 쥐의 자발운동에 미치는 영향에 대한 Boissier 및 Simon(1965)의 보고에 의하면 16 mg/kg를 복강내 투여하였을때 최고의 자발운동 증가현상을 나타냈고 첫 1시간에 가장 현저한 증가현상을 보이고 3시간 후에는 감소현상을 나타내어 흥분기 다음에 오는 감퇴현상을 관찰 보고하였다. 본 실험에서도 투여 1시간 후에 최고의 자발운동 증가현상을 보이고 있다. 강력한 교감신경 흥분촉진제인 amphetamine은 뇌간 망상체에 직접 작용하여 동물의 행동을 항진시킨다고 Bradley(1963)는 보고하고 Svensson 및 Thieme(1969)는 amphetamine 투여후 10~40분에서 운동이 최대로 증가되고 그후 서서히 저하한다고 보고하며 Ogren(1970)도 약물투여후 처음 30분에 현저히 증가한다고 하였다. 또 Brain(1970)의 보고에 의하면 mice에 있어서 1~10 mg/kg의 복강내 투여는 자발운동의 감소현상을, 10~30 mg/kg에서는 증가현상을 초래하였다고 한다. 또 amphetamine은 임상적으로 hyperactive child에서는 오히려 진정효과를 보이는 모순된 작용도 지적되고 있다(Kornetsky, 1970). Chlorpromazine은 뇌피질 운동영역에 직접 영향을 주는 것이 아니고

중추신경 impulse 전달물질의 하나인 norepinephrine의 분비를 억압하여 교감신경을 차단하고 뇌피질의 산화대사를 저하시켜 ATP 합성을 방해한다고 하였다(Krantz 및 Carr, 1967). 또 Leonard 등(1955)과 Ögren(1970)에 의해서 activity meter를 이용한 객관적 측정방법 결과에서도 현저하게 저하되었다는 보고가 있다. 본 실험에서도 위 보고와 부합된 결과를 나타냈다. Imipramine은 뇌의 norepinephrine 함량 증가 효과로 norepinephrine 작용이 항진되어 흥분된 행동이나 항우울 효과를 나타낸다고 한다(Kolb, 1973). 그러나 정상동물의 자발운동은 imipramine 투여로 억제한다고 하고(Sulser 및 Brodie, 1961) 대량투여시에는 정위반사운동이나 탐색운동 등 전반적인 저하를 나타냈다고 보고하였다(Minck 등, 1974). 본 실험에서는 처음에 자발운동의 경한 증가현상을 보였으나 30분 이후의 자발운동은 대조군에 비하여 감소되었다. 이와같은 결과도 전기 보고를 수긍하게 하는 바이다.

V. 결 론

흰쥐에 xanthine 유도체, amphetamine, chlorpromazine 및 imipramine을 복강내로 투여하여 취의분비 및 담즙분비와 자발운동에 미치는 영향을 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Xanthine 유도체를 투여한 흰쥐에서 담취액분비량의 현저한 증가를 나타내었다.
2. 담취액 bilirubin 배출량은 xanthine 유도체 투여군과 imipramine 투여군에서 현저한 증가를 나타냈고 담취액 bilirubin 농도는 xanthine 유도체 투여군에서만 증가를 보였다.
3. Cholate 농도는 chlorpromazine 투여군에서 감소되었다.
4. 담취액 lipase 배출량은 xanthine 유도체 투여군에서만 현저한 증가를 나타냈다.
5. 담취액 amylase 치는 모든 실험군에서 현저한 증가를 보였다.
6. Caffeine 투여(10 mg/kg~100 mg/kg)로 흰쥐 자발운동은 30~60분에 현저히 증가하고 amphetamine 투여군에서는 첫 30분에 현저한 자발운동증가를 나타내었다.
7. Chlorpromazine 및 imipramine 투여군에서는 30분 이후에 자발운동의 감소를 보이고 특히 전자에서 현저한 감소를 나타냈다.

이상 결과로 보아 중추신경계에 작용하는 약물의 반복투여는 자발운동에 영향을 줄 뿐 아니라 소화기계기

능 특히 선분비기능에도 적지 않은 변동을 초래함을 인지하는 바이다.

참 고 문 헌

- Bizard, G. and Vanlerenberghe, J.: *Cholèrese et cholèrétiques. J. Physiol.*, 48:207-364, 1956.
- Boissier, J.R. and Simon, P.: *Action of caffeine on the spontaneous motility of mice. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 158:213-220, 1965.
- Bradley, P.B.: *Tranquilizer. I. Phenothiazine derivatives: Physiological Pharmacology Vol. I, Academic Press, Co., New York, p. 441, 1963.*
- Brain, J.C.: *The inhibitory effect of amphetamine on exploration in mice. Psychopharmacologia*, 18:314-319, 1970.
- Buchel, L. and Levy, J.: *Phenomena of antagonism and synergy applied to the pharmacological study of various neuroleptic agents. J. Physiol., (Paris) 54:304-305, 1962.*
- Cherry, I.S. and Crandall, L.A. Jr.: *The specificity of pancreatic injury. Am. J. Physiol.* 100:266-273, 1932.
- Dallemagne, M.J. and Schlag, J.: *Stimulants du système nerveur central in: Phamacodynamie biochimique, Masson et C^{ie}. edit., Paris, pp. 715-756, 1961.*
- Debray, Ch., Vaille, Ch., De la Tour, J., Rozè, Cl. et Souchard, M.: *Action des sècrètines du commerce sur la secretion pancreatique externe du Rat. J. Physiol., (Paris) 54:549-577, 1962.*
- Debray, Ch., Vaille, Ch., De la Tour, J., Rozé, Cl. et Souchard, M.: *La pancrèozymine. Etat actuel de la question. Son action sur la sécrétion biliaire et pancréatique externe du Rat. Revue internat. Hépatologie*, 13: 473-490, 1963.
- Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics, 4th ed. The Macmillian Co., New York, pp. 155-157, 1970.*
- Gregory, CH. and Watson, CJ.: *Studies of conjugated bilirubin. J. Lab. Clin. Med.*, 60: 17-30, 1962.
- Hong, S.S. and Magee, D.F.: *Pharmacological studies on the regulation of pancreatic secretion in pigs. Ann. of surgery.* 172: 41-48, 1970.
- Keiner, F.: *Effect of coffee on gallbladder contraction. Med. Welt*, 34:1907-1912, 1965.
- Knoll, J.: *Motimeter, a new sensitive apparatus for the quantitative measurement of hypermotility caused by psychostimulants. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 130:141-54, 1961.
- Kolb, L.C.: *Modern clinical psychiatry. 8th ed. W.C. Saunders Co. Philadelphia, p. 621, 1973.*
- Kornetsky, C.: *Psychoactive drugs in the immature organism. Psychopharmacologia*, 17: 105-136, 1970.
- Krantz, J.C. and Carr, C.J.: *Pharmacologic principles of medical practices. 7th ed. Williams and Wilkins Co. Baltimore., p. 282, 1967.*
- Leonard, C., Edwin, F.W., Robert, W.M. and Paul, A.M.: *Neuropharmacological and behavioral effects of chlorpromazine. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 113:11-12, 1955.
- Minck, K., Danneberg, P. und Knappen, F.: *Wir-kungeon Von Psychopharmaka auf das explorationen verhalten von Mauseu. Psychopharmacologia(Berl.)*, 39:245, 1974.
- Musick, V.H., Hopps, H.C., Avey, A.T. and Hellbaum, A.A.: *A simplified caffeine gastric test meal for the diagnosis of peptic ulcer. J. Amer. Med. Assoc.*, 144:836-841, 1949.
- Ögren, S.O.: *Motor activity measured with a new activity meter. Science tools*, 17:65, 1970.
- Pfeiffer, C.J. and Gass, G.H.: *Ulcérogénése provoquée par la caféine. Etude du mecanisme in vivo. Toxicol. appl. Pharmacol.*, 7:732-736, 1965.
- Prinzmetal, M. and Bloomberg, W.: *The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. J. Amer. Med. Assoc.*, 105:2051-2054,

- 1935.
- Roth, J.A. and Ivy, A.C.: *Effect of caffeine upon gastric secretion in dog, cat and man. Am. J. Physiol.*, 141:454-461, 1944a.
- Roth, J.A. and Ivy, A.C.: *Experimental production of acute and subacute gastric ulcers in cats by intramuscular injection of caffeine in beeswax. Gastroenterol.* 2:274-285, 1944b.
- Roth, J.A. and Ivy, A.C.: *Synergistic effect of caffeine upon histamine in relation to gastric secretion. Am. J. Physiol.*, 142:107-113, 1944c.
- Sulser, F. and Brodie, B.B.: *On mechanism of the antidepressant action of imipramine. Biochem. Pharmacol.*, 8:16-18, 1961.
- Sumner, J.B.: *The estimation of sugar in diabetic urine, using dinitrosalicylate. J. Biol. Chem.* 62:287, 1924.
- Svensson, T.H. and Thieme, B.: *On the significance of central noradrenaline for motor activity: Experiments with a new dopamine β -hydroxylase inhibitor. Eur. J. Pharmacol.*, 7:278-282, 1969.
- Skajaa, T. and Niels, K., Aarhus.: *Effect of chlorpromazine and chlorprothixen on the external pancreatic secretion. Acta Anaesth. Scand. Suppl.*, VI, 45-50, 1960.
- Vaile, Ch. Debray, Ch. Dela Tour, Rozé Cl. and Souchard M.: *Action de la cafeine sur la secretion de la bile et du suc pancreatique. Annales Pharmaceutiques Francaises*, 24:515-522, 1966.
- 禹幸源: 향정신경 약물이 Mouse의 자발운동에 미치는 영향. 대한약리학잡지. 11:55-60, 1975.
- Wakim, K.G. and Mann, F.C.: *The intrahepatic circulation of Blood. Anat. Rec.*, 82:233-253, 1942.
- Wood, D.R.: *Caffeine and gastric secretion. Brit. Med. J.* 283-285, 1948.
- Irvin, J.L., Johnston, C.G. and Kopalz, J.: *A photometric method for the determinations of cholates in blood and bile. J. Biol. Chem.* 153:439-457, 1944.