영남의대학술지 제16권 제2호
Yeungnam Univ. J. of Med.
Vol. 16. No. 2. 318-325. Dec. 1999.

□ 원저 □

항콜린에스테라제 약물의 소화관 운동성에 대한 영향

영남대학교 의과대학 약리학교실
최형철 · 김종호 · 하정희 · 이광윤 · 김원준
곽동석* · 김성희* · 송필현* · 여지현*

The Effects of Anticholinesterase Drugs on Gastric Motility

Hyoung Chul Choi, Jong Ho Kim, Jeoung Hee Ha
Kwang Yoon Lee, Won Joon Kim
Dong Suk Kwak*, Sung Hee Kim*, Phil Hyun Song*, Ji Hyun Yeo*

Department of Pharmacology
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

- Abstract -

Background: Anticholinesterase drug inhibits acetylcholinesterase(AChE), induce accumulation of acetylcholine(ACh) near cholinergic receptors and cholinergic stimulation. This experiment was performed to study the effects of anticholinesterase drugs on gastric motility and the effect of ethanol on anticholinesterase drug-induced motility change.

Materials and Methods: After excision of stomach, 2×10mm circular muscle strips were made, which were then fixed to the isolated muscle chamber. An isometric tension transducer was used to measure the contraction change of the gastric smooth muscle strips after drug addition.

Results: Fenthion, an irreversible anticholinesterase drug, increased ACh induced contraction of gastric smooth muscle strips and PAM, a cholinesterase activator, antagonized this action. Physostigmine, a reversible anticholinesterase drug, also increased the ACh induced contraction. The gastric motility was decreased by PAM. Ethanol, which is known to induce smooth muscle relaxation, inhibited the increase of contraction by fenthion.

Conclusion: These results indicate that irreversible and reversible anticholinesterase drugs increase gastric motility and antagonized by cholinesterase activating drugs. And when exposed to both ethanol and anticholinesterase drug, gastric motility was decreased by the smooth muscle relaxation effect by ethanol.

Key Words: Anticholinesterase drug, Ethanol, Gastric motility

책임저자 : 최형철, 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 약리학교실 TEL.(053) 620-4354 FAX.(053) 656-7995
* 영남대학교 의과대학 의학과 4학년 학생 (*Senior students, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*)

서 론

위장관의 운동은 교감신경과 부교감신경으로 구성된 자율 신경계와 위장관에만 특수하게 존재하는 내재신경에 의해 조절된다(이석강, 1994). 위장관 신경계에 분포하는 여러 신경 전달물질 중 acetylcholine (ACh)은 콜린성 신경 전달물질로써 위장관의 기능을 항진시키는 기능을 가지며 콜린성 섬유 말단에서 choline acetyltransferase에 의해 합성되고, acetylcholinesterase(AChE)에 의해 파괴됨으로써 그 농도가 적절히 유지된다(Palmer, 1995).

위장관 운동성에 대한 항콜린에스테라제 약물의 영향은 생리적 신경자극에 의해 유리되는 ACh의 파괴를 억제하여 신경 말단에 ACh이 축적되게 하므로, 궁극적인 약리학적 작용은 ACh의 작용을 강화시켜 소화기 평활근의 운동성을 항진시킨다고 알려져 있다(홍사석, 1987). 이런 항콜린에스테라제 약물은 그 작용 기전에 따라 가역성과 비가역성으로 나눌 수 있는데 AChE를 비가역적으로 억제하는 유기인제는 parathion, malathion 등이 대표적으로 농약, 살충제로 많이 사용되어 독성학적 연구의 가치가 있고, physostigmine 등은 AChE와 일시적인 결합을 이루어 ACh이 AChE에 결합하는 것을 방해하는 가역성 항콜린에스테라제로써 축동제로 쓰이고 있다.

따라서 콜린성 신경전도에 대한 항콜린에스테라제 약물의 효과를 파악하여 위장관 운동성에 미치는 영향을 연구할 필요가 있고 이중 비가역성 항콜린에스테라제 약물의 효과는 농약 중독시 나타나는 소화기 증상을 연구하는데 도움이 될 것으로 여겨진다. 특히 콜린에스테라제 활성도에 대하여 우현재 등(1996)은 항콜린에스테라제 단독 투여보다 에탄올 동시 투여는 콜린에스테라제 활성도 감소를 심화시킨다고 발표하여, 에탄올 동시 투여에 의한 콜린에스테라제 활성도 감소가 위장관 평활근 운동성에 미치는 효과를 연구할 필요가 있다. 이를 최근 알려진 에탄올의 평활근 운동성 저하 효과와 비교하면 콜린에스테라제 활성도와 위장관 운동성의 관계와 에탄올의 영향을 파악할 수 있을 것으로 여겨진다.

위의 연구 목적을 가지고 항콜린에스테라제 약물의 위장관 운동성에 대한 영향과 이에 길항하는 콜린에스테라제 활성화약물, 평활근 이완을 유도하는 에탄올의 위장관 운동성에 대한 효과를 연구하면 콜린성 신경전도에 의한 위장관 운동성 연구에 참고 자료를 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

재료 및 방법

1. 표본 제작

체중 200-250g 사이의 흰쥐(Sprague-Dawley)를 경구 탈구법(cervical dislocation)으로 희생시켜, 즉시 복부를 절개하여 위장을 분리 적출한 다음, 4℃의 Tyrode 완충용액(이하 완충용액이라 함) 내에서 위의 기저부(fundus)를 선택하여 종절편을 만들었다. 위장 절편의 양끝을 견사로 결찰한 후 한 끝을 완충용액이 들어 있는 적출 근편 실험조(isolated muscle chamber)에 고정하고 isometric tension transducer(FT-03, Grass)를 통해 폴리그래프(polygraph, Grass, Model 79 E)에 그 수축력을 나타내었다. 항온 수조로부터 물을 순환시켜 실험조내의 완충용액의 온도를 37℃로 유지시키고, 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합기체를 공급하여 pH를 7.4로 유지한 후, 적출 근편 실험조에 각 약물을 첨가하여 나타나는 수축운동의 변화를 관찰하였다. 본 실험에 사용한 완충용액의 조성(mM)은 NaCl 154, KCl 5.63, $NaHCO_3$ 5.95, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 2.10, $CaCl_2$ 2.16, Glucose 5.55 이었다. 상기의 완충용액에서 최초 2g의 수동장력을 가한 후 1시간 이상 근절편을 안정화시킨 후 규칙적인 자발운동이 유지된 상태에서 다음과 같은 실험을 시행하였다.

2. Fenthion 및 PAM 의 존재하에서 ACh에 대한 반응

흰쥐 위장의 자발 수축운동에 대한 fenthion 및 PAM의 영향을 관찰하기 위하여 37℃로 보온된 완충용액내에 현수된 위장 절편을 1시간 동안 방치하여 비교적 규칙적인 자발수축운동으로 유지되면, 약물을 주입하여 나타나는 수축운동의 변화를 관찰하였다. Fenthion의 영향을 보기 위해서는 100배 희석한 fenthion을 3분간 전처치한 후 ACh 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4} M을 차례로 2분 간격으로 주입하였으며,

이때 대조군으로는 fenthion을 전처치하지않고 ACh만을 위와 동일한 방법으로 주입하였다. PAM의 영향을 보기 위해서는 100배 희석한 fenthion을 넣고, 1분후 PAM 10^{-4}M을 넣은 다음 2분후 ACh 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}M을 차례로 주입하였으며 대조군은 fenthon(100배 희석)만을 전처치하여 비교하였다. 이때 성적은 정상 완충용액내에서 안정된 상태의 장력을 basal tension으로 하고, ACh 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}M을 주입하였을 때 나타나는 장력의 변화를 각각 g의 단위로 표시하여 나타내었다.

3. Physostigmine 및 PAM의 존재하에서 ACh에 대한 반응

자발 수축운동에 대한 physostigmine의 영향을 알아보기 위해서, physostigmine 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}M을 각각 차례로 주입하여 장력의 변화를 관찰하였다. 그런 다음 physostigmine 10^{-4}M을 전처치한 군과 전처치하지 않는 군의 ACh에 대한 반응을 실험1과 동일한 방법으로 관찰하였다. PAM의 영향 역시 physostigmine 10^{-4}M과 PAM 10^{-4}M을 전처치한 군과 physostigmine 10^{-4}M만을 전저치한 군을 비교하여 알아보았다. 성적의 산출방법은 실험1과 동일하였다.

4. Ethanol, fenthion 존재하에서 ACh에 대한 반응

근절편이 안정되어 일정한 장력이 유지된 상태에서 에탄올의 농도를 달리하여 전처치한 후 ACh 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}M을 차례로 첨가하여 나타나는 장력의 변화를 관찰하였으며, 100배 희석한 fenthion과 농도를 달리한 에탄올을 전처치한 후 ACh을 동일한 방법으로 첨가하여 나타나는 장력의 변화를 관찰하였다.

5. 사용약물 및 통계처리

본 실험에 사용된 약물은 acetylcholine, fenthion, physostigmine, pralidoxime 및 ethanol 이었으며, 증류수에 용해시킨 상기의 약물을 첨가할 때는 micropipette을 사용하여 실험조에 20ml의 약물 용액을 첨가하여 50배 희석됨으로써 목적하는 약물농도에 도달하게 하였다. 본 실험에서 얻어진 성적은 Student's t-test를 사용하였으며 P value가 0.05 미만일 때 유의한 것으로 간주하였다.

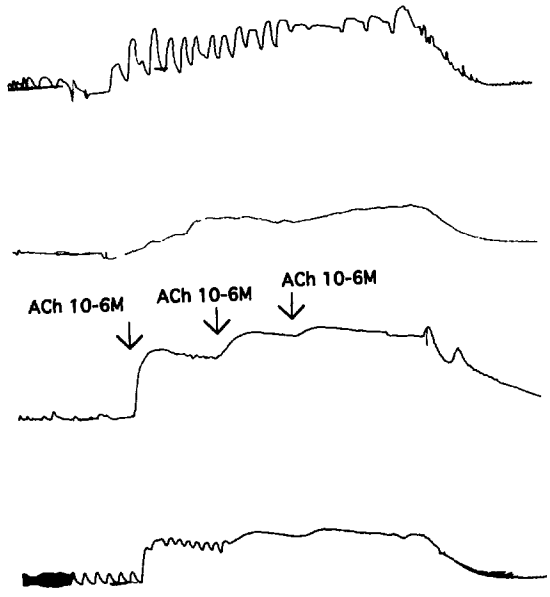

Fig. 1. Typical tracings of effect of cholinesterase inhibitor on the acetylcholine induced stomach smooth muscle contraction. The traces in each line show the consecutive responses in the same preparation.

결 과

1. Fenthion 및 PAM의 존재하에서 ACh에 대한 반응

위장 평활근의 ACh 유발 수축운동에 미치는 fenthion 및 PAM의 작용을 관찰하였다. 그림 2에서 보는 것처럼 10^{-5}M의 ACh에 대한 수축의 변화는 fenthion을 전처치하였을 때 0.64±0.068g, 그리고 대조군에서는 0.44±0.051g으로 나타남으로써 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 그리고 fenthion과 PAM을 모두 전처치한 군은 ACh 10^{-6}M에서 1.163±0.18g, 10^{-5}M에서 1.025±0.144g, 10^{-4}M에서 1.875±0.398g의 수축의 차이를 보임으로써, fenthion만을 전처치한 군에 비해 ACh의 모든 농도에 대해 차이를 나타내었다.

2. Physostigmine 및 PAM의 존재하에서 ACh에 대한 반응

ACh에 대한 반응을 관찰하기 전에 physostigmine

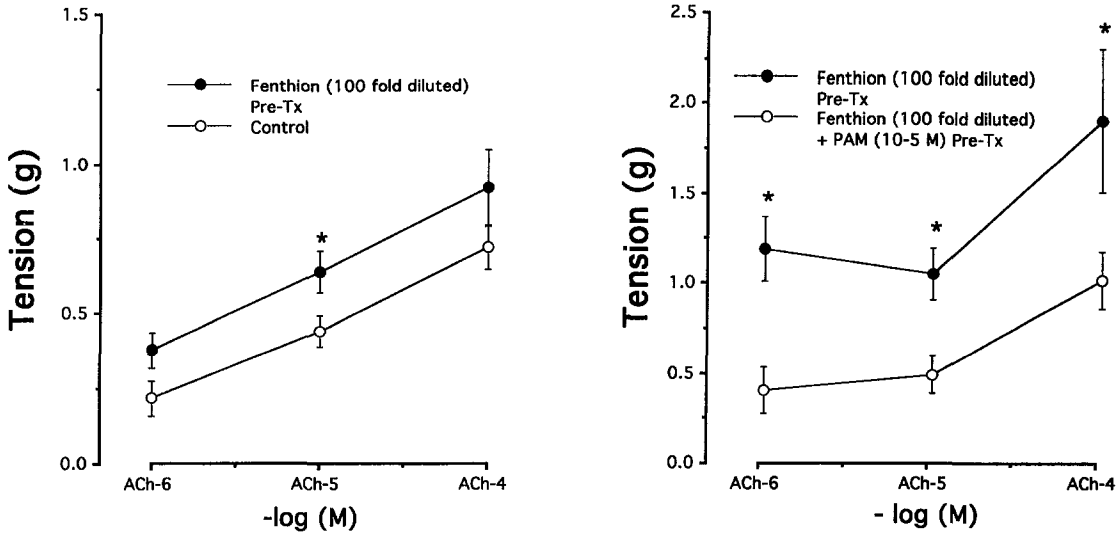

Fig. 2. Concentration responses curves of acetylcholine on the rat stomach fundus strips. Values are expressed as mean±SE (n=5). * P〈0.05: Significantly different between each other.

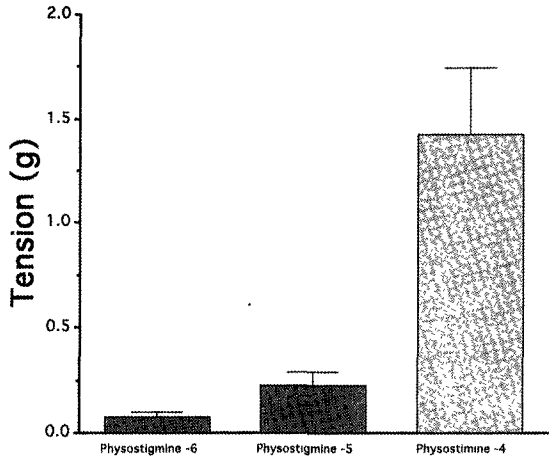

Fig. 3. Concentration responses of physostigmine on the rat stomach fundus strips. Values are expressed as mean±SE (n=5).

이 위장 평활근 절편의 장력 변화에 미치는 영향을 알아보았으며, 그 결과는 그림 3에서와 같이 10^{-6}M에서 0.075±0.025g, 10^{-5}M에서 0.225±0.063g, 10^{-4}M에서 1.425±0.315g으로 수축을 유발하는 경향을 나타내었다. 그림 4에서는 physostigmine 전처치한 군과 대조군의 장력 변화를 비교하였는데, ACh 10^{-6}M에서는 3.057±0.348g과 1.243±0.491g, ACh 10^{-5}M에서는 3.386±0.360g과 1.814±0.429g, ACh 10^{-4}M에서는 3.214±0.309g과 1.871±0.431g으로 physostigmine을 전처치한 군에서 ACh 유발 수축의 현저한 증가를 보였다. Physostigmine과 PAM을 순차적으로 전처치한 군과 physostigmine만을 전처치한 군을 비교한 결과는 PAM은 physostigmine에 의한 ACh 유발 수축 증가를 감소시켰는데, 10^{-6}M에서는 0.820±0.232g에서 0.02±0.009g으로, 10^{-5}M에서는 1.0±0.269g에서 0.24±0.037g으로, 10^{-4}M에서는 0.9±0.238g에서 0.36±0.062g으로 ACh 모든 농도에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다.

3. Ethanol, fenthion존재하에서 ACh에 대한 반응

에탄올은 위장 평활근의 ACh 유발 수축을 억제하였다. 이는 그림 5에 나타내었는데 1% 에탄올 전처치로 ACh 10^{-6}M에서는 0.475±0.111g과 0.200±0.041g, ACh 10^{-5}M에서는 1.125±0.269g과 0.700±0.147g, ACh 10^{-4}M에서는 2.300±0.451g과 1.025±0.437g으로 에탄올을 전처치한 군에서 위장 ACh 유발 수축의 감소를 보였다. 에탄올의 위장 평활근 ACh 유발 수축을 억제 작용에 대한 fenthion의 효과는 에탄올의 작용을 억제하였는데 ACh 10^{-6}M에서는 0.14±0.068g과 0.120±0.080g, ACh 10^{-5}M에서는 0.820±0.183g과 0.680±0.193g, ACh

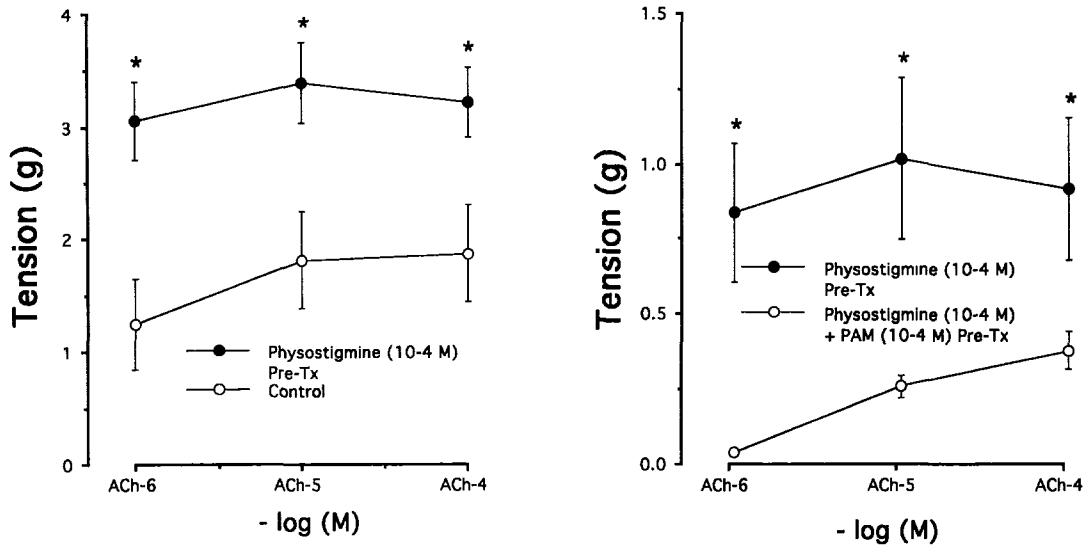

Fig. 4. Concentration responses curves of acetylcholine on the rat stomach fundus strips. Values are expressed as mean±SE (n=5). * P〈0.05: Significantly different between each other.

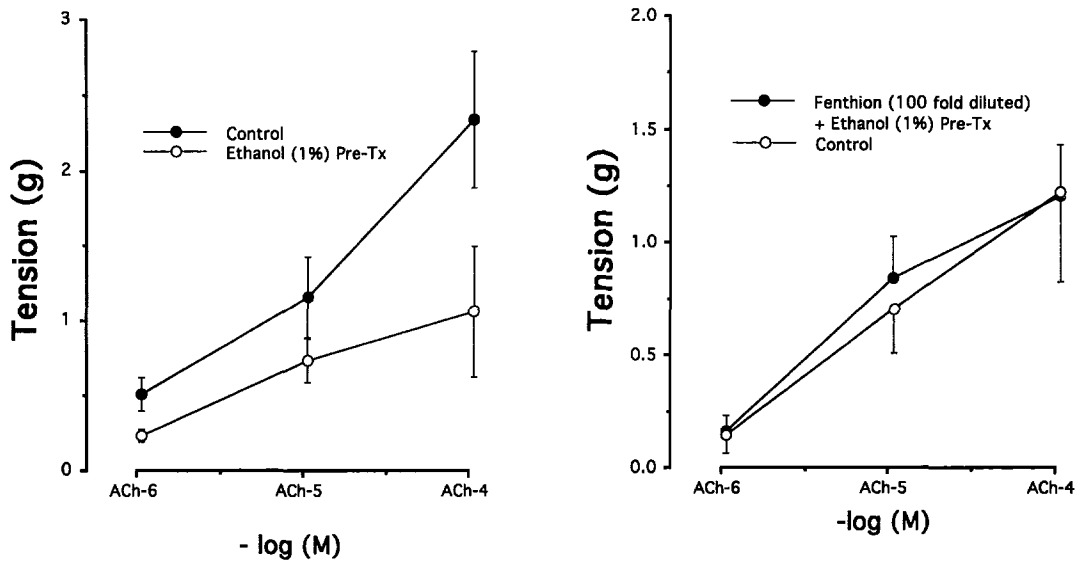

Fig. 5. Concentration responses curves of acetylcholine on the rat stomach fundus strips. Values are expressed as mean±SE (n=5).

10^{-4}M에서는 1.180±0.337g과 1.200±0.207g으로 대조군과 수축의 차이가 없었다. 5% 에탄올과 fenthion을 전처치하여 ACh 유발 수축의 차이를 알아본 결과는 그림 6에 나타내었다. ACh 10^{-6}M에서는 0.075±0.048g과 0.225±0.193g, ACh 10^{-5} M에서는 0.475±0.193g과 0.625±0.397g, ACh 10^{-4}M에서는 0.875±0.403g과 1.025±0.609g으로 fenthion과 에탄올(5%) 전치치군은 대조군에 비해 수축이 감소되는 경향을 나타내었다.

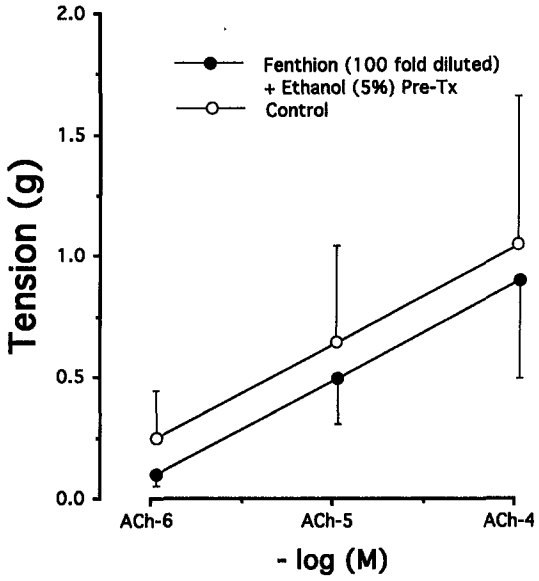

Fig. 6. Concentration responses curves of acetylcholine on the rat stomach fundus strips. Values are expressed as mean±SE (n=5).

고 찰

위장관의 운동은 교감신경과 부교감신경으로 이루어진 자율신경과 위장관에만 특수하게 존재하는 내재신경(intramural plexus or intrinsic plexus)에 의해서 조절된다(이석강, 1994). 위장의 운동성 기능을 조절하는 내재뉴론(intrinsic neuron)은 주로 종주근층(longitudinal smooth muscle layer)과 환상근층(circular smooth muscle layer) 사이에 있는 myenteric plexus에 존재한다. 또 다른 내재신경으로 meissner's plexus가 있는데, myenteric plexus가 운동성기능을 담당하는데 반해 주로 수감성기능을 담당한다(William, 1995).

자율신경계의 부교감신경은 연수에서 기시한 미주신경과 척추의 요추부위에서 기시한 pelvic nerve를 통하여 위장관의 벽에 이른 후 내재 신경과 접합하여 상호작용에 의해 위장관운동이 일어나게 한다. 이러한 부교감신경은 흥분작용을 일으키며 T8-L3 사이의 척추에서 기시하는 교감신경은 주된 작용이 억제작용이 된다(Guyton, 1986). 위의 근육층 중 종주근층은 긴장성수축(tonic contraction)에 의해 위장의 용적을 조절하며 환상근층은 동심원적으로 수축해서 위장을 폐색한다. 이러한 수축파가 연동파로 작용할 때 위장관 하부 방향으로 이동하게 되어 자율수축운동의 변화를 알아보기 위해서는 환상근층을 이용하게 된다(김구자, 1986).

Myenteric neuron은 ACh, norepinephrine, serotonine, substance P, VIP 등의 neurotransmitter를 포함하고 흥분성 뉴론은 acetylcholine 또는 substance P를 환상근층에 직접 분비한다(Wood, 1987). 내재신경에 있는 신경전달체중 ACh는 콜린성 신경전달 물질로써 위장관운동을 항진시키는 기능을 가지며 콜린성 섬유말단에서 choline acethyltransferase에 의하여 합성되고 acetylcholinesterase(AChE)에 의해 파괴됨으로써 그 농도가 적절히 유지된다.

AChE의 작용을 억제하는 약물을 항콜린에스테라제라고 하는데, ACh를 콜린성수용체에 축적시켜 수용체에 지속적인 자극을 주는 역할을 한다(홍사석, 1987). 콜린성 뉴론의 광범위한 분포로 인하여 이 약물을 살충제와 신경독가스로 활용한 반면(William, 1989), 이 계통의 많은 약물이 치료목적으로 사용되어 왔고 physostigmine 경우 기능적 콜린성 뉴론의 결핍으로 인한 Alzheimer's disease의 치료를 위해 투여하고 있다는 보고가 있다(Emanuel, 1994; James, 1994; Palmer, 1995). Physostigmine은 일시적으로 AChE를 차단하는 가역적인 항콜린에스테라제로써 atropine 중독과 phenothiazine(Birchwood, 1987) 그리고 삼환계 항우울제(신완균, 1996) 중독의 치료에 사용된다고 알려져 있다. 특히 비극성의 3급아민으로써 혈액 뇌 장벽을 잘 통과하므로 항콜린성 약물의 중독 치료에 많이 사용된다고 한다. 작용이 더 오랜 시간 지속되는 비가역적 항콜린에스테라제는 유기인 화합물(organophosphorus)로 농약, 살충제로 사용되며 많은 종류가 있다(홍사석, 1987). 이 중 parathion은 간에서 paraoxon으로 대사되어야 기능을 가질 수 있으므로(Leon, 1977) 실제 실험에서는 투여약물 자체가 AChE를 차단 할 수 있는 fenthion을 사용하게 된다.

콜린에스테라제의 활성화 물질인 pradlioxime은

인산화된 esterase의 가수분해를 도와 cholinesterase를 활성화 시킨다. 따라서 유기인제의 중독시 나타나는 신경 근 접합부의 마비를 치료 할수 있으나, 대량의 화합물에서는 그 자체로 인한 신경 근접합부 마비와 근무력, 복시, 현기증, 구토, 빈박 등을 유발할 수도 있다(김학성, 1993).

본 실험에서는 상기 약물이 위장관의 수축운동에 미치는 영향을 직접 확인하기 위해 흰쥐의 위장절편을 사용하여 직접 적용해 보았다. Fenthion을 전처치한군의 ACh에 대한 반응성을 보면 장력의 현저한 증가가 관찰되는데, 이는 항콜린에스테라제인 이 약물의 성질과 일치한다고 할 수 있다. 즉 AChE를 차단하여 외부로부터 투여된 ACh와 내재 신경내의 ACh의 작용을 증가시킨 결과라고 생각되며, fenthion 중독에 의해 나타나는 구토나 설사(김학성, 1993)는 이러한 수축운동의 증가로 인한 것으로 사료된다. Fenthion과 PAM을 모두 전처치한 군에 대한 결과는 fenthion만을 전처치한 군에 비해 장력의 변화가 낮은 것으로 보아 이는 콜린에스테라제 활성화 약물로서의 특성과 일치한다고 할 수 있다.

한편 physostigmine에 대한 실험에서도 비슷한 양상이 관찰되었다. 이 약물은 그 자체만으로도 위장의 자율수축운동의 변화를 상당히 증가시켰는데 비극성의 물질로써 흰쥐 위장으로의 흡수가 잘 되기 때문이라고 생각된다. 이러한 성질은 ACh에 대한 반응성 실험에서도 잘 드러나는데 AChE의 차단효과는 ACh의 모든 농도에서 대조군과의 현저한 차이를 보임으로써 항콜린에스테라제 위장평활근의 수축을 항진시킨다는 사실과 일치함을 확인하였다. PAM에 대한 효과 역시 유도된 수축운동의 증가를 오히려 감소시키는 결과를 보였다.

최근 우현재 등(1996)은 에탄올과 항콜린에스테라제에 동시에 노출된 경우 콜린에스테라제 활성도 감소가 심화된다는 보고를 하였고 이는 신경절내의 ACh 농도를 더욱 증가시킬수 있음을 시사하여 위장관 운동성 증가가 더욱 증가할 수 있음을 생각할 수 있다. 그러나 에탄올 자체는 여러 평활근에서 이완을 유도한다고 알려져 에탄올과 항콜린에스테라제에 동시에 노출된 경우의 위장관 운동성 변화를 관찰할 필요가 있었고 이의 결과는 콜린에스테라제 활성도 감소에 의한 ACh 증가보다는 에탄올의 평활근 이완 유도 효과가 큰 것으로 나타나 이는 추가연구가 필요할 것으로 생각되었다.

결론적으로 가역성 및 비가역성 항콜린에스테라제에 의해서 위장관 운동성 항진이 나타나고 이는 콜린에스테라제의 활성화 약물로서 길항되었다. 그리고 에탄올과 항콜린에스테라제에 동시에 노출된 경우는 에탄올의 평활근 이완 효과에 의해 위장관 운동성 감소가 나타남을 알 수 있었다.

요 약

항콜린에스테라제 약물은 AChE를 억제하여 ACh을 콜린성 수용체에 축적시켜 지속적인 ACh 자극을 유도하는 약물이다. 이러한 특성이 적출한 위장의 운동성에 미치는 영향과 콜린에스테라제 활성화 약물의 영향을 조사하고, 에탄올이 AChE의 활성도를 감소시키는 보고를 바탕으로 항콜린에스테라제와 에탄올의 동시 투여시 나타나는 위장관의 수축운동의 변화를 규명하고자 다음과 같은 실험을 수행하였다.

흰쥐의 위장을 적출하여 2×10mm 환상근 절편을 만들어 적출근편 실험조에 고정하고 등척성 장력측정기를 이용하여 약물 처치에 따른 위장 절편의 수축 변화를 측정하였다.

비가역성 항콜린에스테라제인 fenthion은 ACh 유발 위장 절편의 수축을 증가시켰으며 콜린에스테라제 활성화 약물인 PAM은 이 작용을 길항하였다. 가역성 항콜린에스테라제인 physostigmine은 그 자체로 인해 위장 절편의 수축이 증가하였는데, 이는 비극성을 나타내어 위장 절편 조직으로의 흡수가 빠르기 때문이라고 생각되고, ACh에 의한 반응성 또한 현저히 증가하였다. PAM에 의한 반응성 감소 효과도 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

최근 평활근 이완을 유도한다고 알려진 에탄올은 fenthion 처치에 의한 수축운동 증가를 억제하였고 이러한 결과로 볼 때 항콜린에스테라제와 에탄올의 동시 투여시에는 콜린에스테라제 활성도 감소보다 에탄올에 의한 위장관 운동성 감소가 많이 작용함을 의미하였다.

이상의 결론은 가역성 및 비가역성 항콜린에스테

라제에 의해서 위장관 운동성 항진이 나타나고 이는 콜린에스테라제의 활성화 약물로서 길항되었다. 그리고 에탄올과 항콜린에스테라제에 동시에 노출된 경우는 에탄올의 평활근 이완 효과에 의해 위장관 운동성 감소가 나타남을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

김구자: Color atlas of Physiology. 고려의학, 서울, 1986, pp 192-195.

김학성: 독물학. 정문사, 서울, 1993, pp 210-211.

신완균: 약물 치료학. 신일상사, 서울, 1996, pp 232-233.

우현재, 허창욱, 손수민, 천은진: 에탄올이 유기인제 농약에 의한 cholinesterase 불활성화에 미치는 영향, 제 21회 전국 대학생 논문 경연 대회 참가 논문, 1996.

이석강: 생리학. 계축 문화사, 대구, 1994, pp 287-291.

홍사석. 이우주의 약리학 강의, 2판, 선일 문화사, 서울, 1987, pp 144-159.

Birchwood MJ: Schizophrenia. Longmam London, New York, 1987, pp 233-236.

Emanuel R: Pathology. 2nd ed, J. B. Lippincott Company, New York, 1994, pp 1432-1434.

Guyton, AC: Textbook of medical Physiology. 7th ed, W.S.D. Saunders, Philadelphia, 1986, pp 753-806.

James MT Alzheimer disease. A handbook for caregivers. 2nd ed, Mosby, New York, 1994, pp 182-190.

Leon R: Neurotoxicology Vol. 1. Raun Press, New York, 1977, pp 462-467.

Palmer Taylor: Anticholinesterase agents. *In* Alfred Goodman Gilman: The Pharmacological basis of therapeutics. 9th ed, Pergamon Pres, New York, 1995, pp 174.

Spencer RT Clinical pharmacology and nursing management. Lippincott company, New York, 1989, pp 378.

Stephen EA. Pain clinic manual. Lippincott Company, New York, 1994, pp 254-255.

Wood J: Physiology of enteric nervous system. *In* Johnson LR Physiology of gastrointestinal tract. 2nd ed, Raven Press, New York, 1987, pp 67-110.

William FG Review of medical physiology. 14th ed, Appleton & Lange, East Norwalk, 1989, pp 188-189.

William LH: Gastric motility and gastric emptying. *In* Tadataka Y. Gastroenterology Vol. 2. 2nd ed, J.B. Lippincott Company, New York, 1995, pp 181-183.