

중증간경변증 환자에서 위산분비 및 혈청 Gastrin치의 동정*

계명대학교 의과대학 내과학교실

박 재 호 · 강 영 우 · 박 승 국

= Abstract =

Changes of Gastric Acid Output and Serum Gastrin in Patients with Advanced Liver Cirrhosis

Jae Ho Park, MD; Young Woo Kang, MD; Soong Kook Park, MD

*Department of Internal Medicine,
Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea*

Increased incidences(5-40%) of peptic ulceration in the patients with liver cirrhosis have been observed but the pathogenesis has not been clarified. Furthermore, elevated levels of gut hormones have been pointed out in cirrhotic patients, and an impairment of the inactivation process at the liver was suggested as a mechanism of the elevation of some of gut hormones. And there was a tendency to correlate a pathogenesis of peptic ulcer with changes of acid output.

This study was conducted to investigate the pathogenesis of peptic ulcer in liver cirrhosis, and the changes of acid output and serum gastrin concentrations to the pentagastrin in patients with advanced liver cirrhosis and normal control subjects were checked. Fifteen patients with advanced liver cirrhosis and 10 normal control subjects were randomly selected for this study, and the basal acid output(BAO) and maximal acid output(MAO) after pentagastrin injection were measured. At the same time serum gastrin concentrations of each subject were measured before and 15, 45, 90, 120 minutes after pentagastrin injection(6 μ g/kg).

The response of acid output to the pentagastrin was adequate in the patients with advanced liver cirrhosis as well as in the normal control group. There was no significant difference in amount and pattern of acid output between two groups. After injection of pentagastrin, the serum gastrin concentration increased significantly at 15 minutes in both groups, and it may be partially due to cross reaction of pentagastrin and serum gastrin. There was no significant difference in serum gastrin concentration between two groups.

These results suggested the concentration of serum gastrin and gastric acid output did not seem to be direct relationship with pathogenesis of peptic ulcer in the patients with liver cirrhosis. Because the role of defense mechanisms in peptic ulceration was overlooked, further comprehensive study to evaluate their role is needed to make clear the pathogenesis of peptic ulcer formation in liver cirrhosis.

Key Words: Gastric acid output, Gastrin, Liver cirrhosis

* 이 논문의 요지는 1989년 제41차 대한내과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

* 이 논문은 1990년도 계명대학교 응용연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

서 론

만성 간질환의 주요 합병증으로는 소화성 궤양, 간성 혼수, 복수, 비종대, 드물게 간암을 들 수 있다. 이중에 특히 소화성 궤양의 합병빈도는 5-40%로 높게 보고되고 있으며^{1,3)} 그 병리기전으로는 histamine, gastrin 그리고 위장관호르몬들의 간대사감소⁴⁻¹⁰⁾, 위산분비증가, 문맥압항진에 따른 위점막의 순환장애¹¹⁻¹⁴⁾, 위점막저항성의 약화¹¹⁾, 담즙산분비장애에 의한 위산중화능의 저하¹²⁾ 등의 가설이 제기되고 있으나 아직 명확하지 않다.

소화성 궤양의 발생 원인 및 기전에 대해서는 많은 학설이 있으며 그중에서도 널리 알려진 것의 하나로 Shay¹⁵⁾의 공격인자와 방어인자가 있으며, 공격인자에는 위산, pepsin의 분비, 담즙, 약제 등이 있으며 이에 대한 방어인자로는 점막의 저항, 점액, 위점막의 국소적 혈류, ion의 역확산 등이 있어 이들 두가지 인자의 불균형에 의해 궤양이 발생된다고 하였다.

Gastrin은 주로 위전정-위문부와 십이지장에 존재하는 G세포에서 합성, 저장되어 있다가 혈중으로 분비되는데¹⁶⁾, sham feeding, 음식물, 특히 단백질, phenylalanine, tryptophan 등의 아미노산¹⁷⁾, calcium¹⁸⁾, catecholamine¹⁹⁾, bombesin²⁰⁾ 등에 의해 분비가 촉진되며, 분비된 gastrin은 위운동의 항진, 위점막의 증식촉진, intrinsic factor의 분비를 증가시키는²¹⁾ 외에 소화성 궤양의 유발공격인자의 하나인 위산분비를 강력하게 자극시킨다²²⁻²⁴⁾.

이에 저자들은 중증간경변증 환자에서 위산분비 및 혈청 Gastrin치를 동정하여 이들에서의 소화성 궤양 병인의 일부를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

대 상

중증간경변증 환자로 1989년 3월부터 1989년 9월까지 계명대학교 동산병원에 입원한 간경변증 환자 중에 혈청 bilirubin치가 3ml/dl 이상이며 albumin치가 3g/dl 미만이고, 복수가 잘 소실되지 않으며 간성 혼수의 소견을 보이고 영양상태가 불량하여 중증의 간기능손상을 보이는 사람들로써 이들의 평균연령은 42세(36-54세)로 남자 15명이었으며, 위내시경 검사

상 모두 위궤양 소견을 보였다. 정상대조군 10명으로는 위내시경 검사상 정상소견을 보이고 gastrin치에 영향을 줄 만한 질병이 없는 남자 의과대학생으로 평균연령은 22세(21-25세)였다.

위액채취 및 위산분비측정방법

검사전 약물을 포함하여 12시간 이상 금식시킨 후, 방사선 투시하에 레빈관(Levine tube)을 위전정부에 위치시켰으며, 편안하게 누운 상태에서 고식적인 방법으로 위내용물을 15분간격으로 4회 흡인하였고 이후에 pentagastrin 제제인 Ayerst사의 Peptavlon을 체중 1kg당 6 μ g의 용량으로 피하주사하였으며, 곧이어 위내용물을 15분간격으로 4회 흡인하였다. 15분간격으로 매번 채취한 위액에 Toepfer시약을 섞어서 레몬색깔을 보일때까지 0.1 N 수산화나트륨을 적정하였으며, 여기에 다시 1% 페놀프탈레인과 0.1 N 수산화나트륨을 가하여 위액내의 위산량을 측정하였다. 이 수치를 합하여 기저위산분비(basal acid output: BAO)와 최대위산분비(maximal acid output: MAO)를 구하였다.

Pentagastrin

Peptavlon은 Ayerst사 제제로서 모든 gastrin에서 발견되는 활성부위인 말단카복실 테트라펩티드를 함유하는 합성 펜타펩티드제제로서, 피하주사 10분 후에 위산준비를 자극시키기 시작하고 최대반응은 주사후 20분에서 30분 사이이며, 작용기간은 주사후 60분 내지 80분 정도이다. 이 제제는 GASTRIN-RIA-KIT®II를 이용한 시험관내 실험상 Gastrin과 4.2%의 cross reactivity를 가졌다.

혈청채취방법

검사당일 아침 팔의 주전정맥에 미리 주사침을 꽂아 놓은 후 식염수를 천천히 흘려 넣어주어 반복해서 채혈할 수 있게 한 다음, pentagastrin주사 직전과 주사후 15분, 45분, 90분, 120분에 각각 말초정맥혈 4ml씩을 채혈하여 즉시 혈청분리하여 -20°C에 보관하였다.

혈청 gastrin 농도측정방법

분리된 혈청은 Dainabot사의 GASTRIN-RIAKIT® II를 사용하여 혈청 gastrin농도를 측정하였으며 대상자의 전혈청은 상기 kit를 사용하여 오차를 줄이기 위해 1명의 기사가 각각 2회씩 혈청 gastrin치를 측

정후 그 평균치를 각 대상자의 혈청 gastrin치로 하였다. 상기 kit의 sensitivity는 gastrin치 10pg/ml까지이며, interassay coefficient variation 2.9%, intraassay coefficient variation 6.6%이며 G5-17의 100%, G17-I의 100%, G17-II의 90%, G34-I의 71%와 cross reactivity를 가지는 것으로서 total gastrin치를 측정하는 것이다.

통계처리방법

Pentagastrin 주사전후의 비교는 짝비교(paired t-test)를 이용하였고, 정상대조군과 중증간경변증 환

자군간의 비교는 t-test를 이용하였다.

성적

정상대조군과 중증간경변증 환자군에서의 위산분비변동: 중증간경변증 환자의 MAO는 6.24mEq/hr로 BAO 1.81mEq/hr보다 유의하게 증가하는 적합한 반응을 보였고(P<0.05), 정상대조군의 MAO도 10.22 mEq/hr로 BAO 1.93mEq/hr에 비해 유의하게 증가하여, pentagastrin 자극에 대해 적합한 반응을 보였다 (P<0.05). 그러나 양군 사이에 BAO, MAO는 각각

Table 1. Changes of acid output to the pentagastrin in patients with advanced liver cirrhosis and normal control group

| | BAO (mEq/hr) (mean±SD) | MAO (mEq/hr) (mean±SD) |
|------------------|---------------------------|---------------------------|
| Cirrhosis (n=15) | 1.81±1.90 | 6.24±5.90* |
| Control (n=10) | 1.93±1.53 | 10.22±7.61* |

BAO: Basal acid output

MAO: Maximal acid output

* : P value (BAO vs MAO) < 0.05

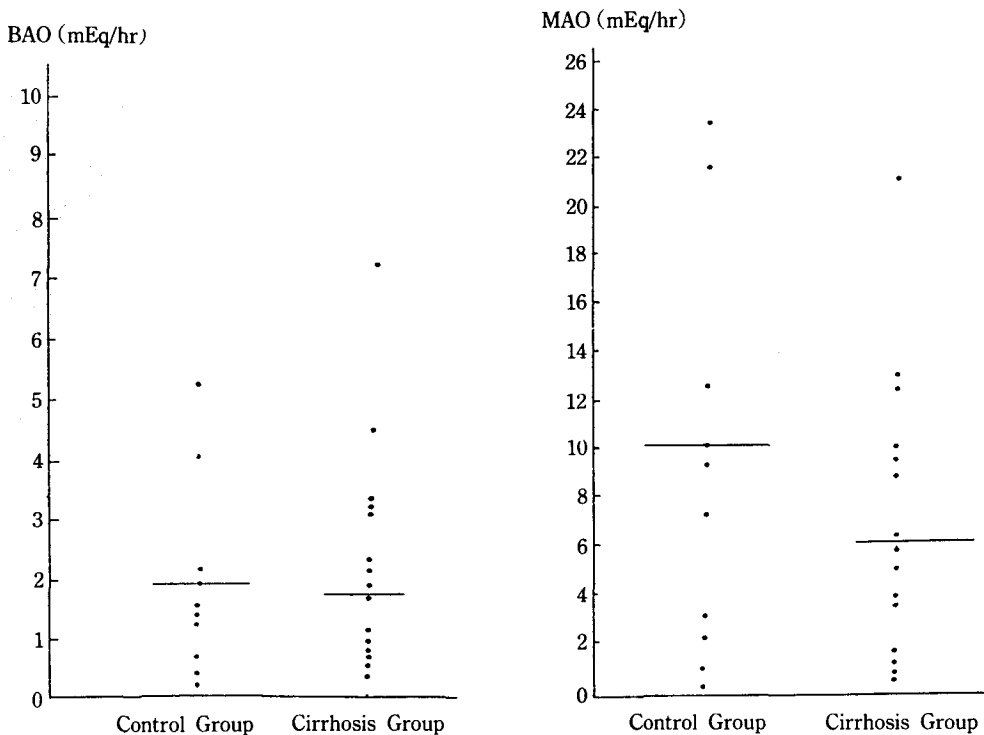


Fig 1. BAO(mEq/hr) and MAO(mEq/hr) in control group and cirrhosis group. Mean values are represented by horizontal lines.

유의한 차이가 없었다(Table 1, Fig 1).

Pentagastrin 주사 전후의 혈청 gastrin농도변동: 정상대조군 총10명에서 혈청 gastrin치는 pentagastrin 주사전에는 83pg/ml였으며 pentagastrin주사후 15분에는 115pg/ml, 45분에는 78pg/ml, 90분에는 66pg/ml, 120분에는 72pg/ml로서, pentagastrin 주사후 15분에 최고치를 보였고, 이후 천천히 감소하는 경향을 보였다. 중증간경변증군 총 15명에서 혈청 gastrin농도는 pentagastrin 주사전에는 80pg/ml였으며, pentagastrin 주사후 15분에는 138pg/ml, 45분에는 86pg/ml, 90분에는 94pg/ml, 120분에는 116pg/ml로서,

pentagastrin 주사후 15분에 최고치를 보였고, 이는 pentagastrin 주사전에 비해 유의하게 증가한 것으로서 ($P < 0.05$), 이후로는 감소하여 pentagastrin 주사후 45분, 90분, 120분에는 pentagastrin 주사전에 비하여 증가는 되어 있었으나 유의하지는 않았다(Table 2).

정상대조군과 중증간경변증군에서 pentagastrin 주사 전후의 혈청 gastrin 농도비교: 양군에서 혈청 gastrin농도는 pentagastrin 주사전, 그리고 주사후 15분, 45분, 90분, 120분 모두에서 서로 유의한 차이가 없었다(Table 2, Fig 2).

Table 2. Changes of serum gastrin concentration($\mu\text{g/ml}$) to the pentagastrin in patients with advanced liver cirrhosis and normal control group

| | Before | Minutes after pentagastrin($6 \mu\text{g/kg}$) | | | |
|---------------------|---------------|--|---------------|---------------|-----------------|
| | pentagastrin | 15 | 45 | 90 | 120 |
| Chrrhosis (n=15) | 80 ± 46.5 | $138 \pm 62.1^*$ | 86 ± 41.0 | 94 ± 64.3 | 116 ± 118.2 |
| Control (n=10) | 83 ± 52.0 | 115 ± 20.4 | 78 ± 23.7 | 66 ± 24.1 | 72 ± 26.0 |

* : P value(before vs after Pentagastrin) < 0.05

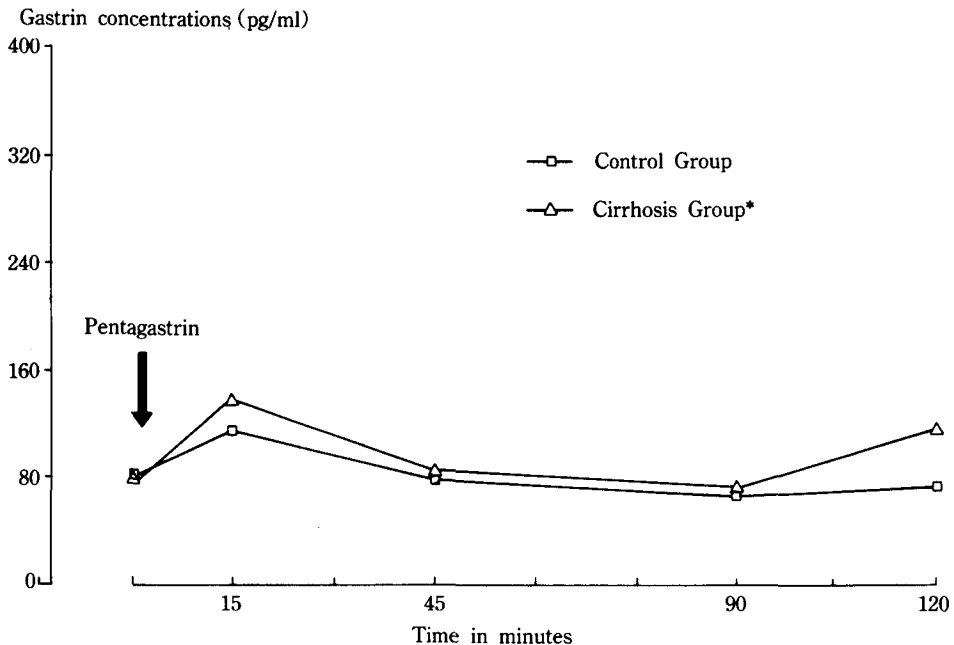


Fig 2. Serum gastrin concentrations after pentagastrin injection

*: Insignificant difference compared to the control group.

고 찰

간경변증 환자에서 소화성 궤양의 합병율이 일반 인구에서보다 높음은 이미 알려진 바이며, 또 이들 간경변증 환자에서 위장관호르몬들의 농도상승이 흔히 지적되곤 하였고^{6,7,9,10}, 간에서의 이들 물질의 불활성화과정에서의 장애가 이들 호르몬들의 농도 상승의 한 기전으로 제시되었다.

1905년 Edkins²⁵)는 고양이 위전정부 점막 추출물을 마취하에서 고양이에 정맥주사했을때 위산분비가 자극되는 사실을 발표하였으며 그 추출물에 존재하는 물질을 'Gastrin'이라고 명명하였다. 이후 1964년 Gregory와 Tracy²⁶)가 돼지의 위전정부 점막으로부터 순수 gastrin을 분리하였으며, Gregory²⁷) 등에 의해 그 구조가 결정되고 또 Anderson 등²⁸)에 의해 최초로 합성되어 졌다. 생물학적 측정법으로 그 농도를 측정해 오다가 감수성이 천배가 더 강한 면역측정법^{29~32})의 개발로 말미암아 gastrin에 대한 연구가 활성화 되었다.

Gastrin의 대사는 신장³³), 소장³⁴)을 포함한 체내 모든 모세혈관의 내피세포에서 이루어지며³⁵), 간은 아미노산의 길이가 8개 이하인 gastrin peptide의 90% 이상을 불활성화 시킨다고 알려져 있다³⁶).

간경변증 환자에서 혈청 gastrin농도나 위산분비변동에 대한 보고는 혼치 않으며, 연구자에 따라 결과와 그 해석이 매우 다양하다. Ostrow 등³⁷)은 중증 간경변증 환자에서 위산분비가 정상인보다 유의하게 감소되었다고 하였으며, Mazzacca 등⁹)은 gastrin농도의 상승을 보고하고, 이는 간부전의 정도와는 관계없다고 하였으며, 농도상승의 이유가 gastrin의 분비증가 때문인지 대사시키는 과정에서의 장애인지는 결론을 내리지 않았고, 위산분비는 정상이었다고 주장함으로써 Ostrow 등³⁷)에 의한 간경변증에서의 위산분비감소 그리고 feedback에 의한 gastrin분비증가를 반박하였다. Orloff 등³⁸)은 간질환에서 위산분비 자극물질의 대사장애로 인해 위산분비증가가 초래된다고 하였고, Lam³⁹)은 gastrin분비증가의 원인을 위산분비감소에 의한 negative feedback때문인 것으로 여겼으며 위산분비감소는 간에서 대사저하로 증가된 Secretin, GIP(gastric inhibitory polypeptide), VIP(vasoactive intestinal peptide)와 관계있다고 하였다. 또 Sato 등³⁶)은 고gastrin혈증으로 위산분비를 자극하나, 간경변증 환자에서 대사장애로 혈중 GIP

(gastric inhibitory peptide)가 증가하여 위산분비를 억제하여 이로 인해 정상적인 위산분비를 보였다고 하였다.

이처럼 아직 간경변증 환자에서 혈청 gastrin과 위산분비와의 관계해석에는 논란이 많으며, 국내보고로는 송 등⁴⁰)이 위산분비는 조사하지 않았지만 중증간경변증군에서는 식후 혈청 gastrin치의 최고치에 도달하는 시간이 정상대조군에 비해 늦지만 양군의 혈청 gastrin 최고치에는 유의한 차이가 없다고 하였다. 따라서 혈청 gastrin의 절대치보다는 단지 식후 gastrin 분비반응의 속도가 느리다는 점을 강조하였다.

따라서 본 연구결과 위산분비에서 양군간에 유의한 차이가 없고, 또 pentagastrin자극 전후 혈청 gastrin치간에도 유의한 차이가 없었다는 점을 종합하여 볼 때, 위산분비감소 혹은 위산분비증가에 의한 feedback mechanism으로 오는 Hypergastrinemia 혹은 Hypogastinemia설을 반박할 수 있을 것 같다. 연령이나 성별이 혈청 gastrin농도와 위산분비에 어떠한 영향을 주지 않을까 염려스러우나, 혈청 gastrin농도는 연령이나 성별의 차이는 아무런 영향을 주지 않는다고 보고가 많아^{41~43}) 이러한 가능성은 배제될 것으로 여겨지며, 위산분비는 연령과 성별에 따른 차이를 밝힌 연구보고를 잘 찾을 수 없었고, 본 연구에서 성별은 남자만으로 통일하여 문제의 소지가 없으나, 연령별 위산분비차이에 대해서는 차후에 토의의 대상이 될 수도 있으리라 여겨진다.

한편 본 연구의 시행에 있어서, gastrin과 pentagastrin의 cross reactivity에 대한 문제가 제기되었으나 시험관내 실험결과 4.2%의 cross reactivity만 있었다. 특히 본 연구에 사용된 pentagastrin인 Peptavlon®은 피하주사후 10분에 위산분비자극을 시작하여 20-30분에 최대반응을 보인다는 점을 생각할 때, 주사후 15분에 정상대조군과 중증간경변증군 모두에서 주사전보다 혈청 gastrin치가 증가했던 것은 이의 영향으로 추측할 수 있을 것이나, 보다 정확한 원인을 알기 위해서는 HPLC 등을 이용하여 정밀한 정량분석이 이루어져야 할 것이다.

간경변증 환자에서 gastrin증가를 보고한 Mazzacca 등⁹), Lam³⁹), Sato 등³⁶)은 gastrin 증가가 간기능의 손상정도와 관련이 없다고 하였으며, 간경변증 환자에서는 위산분비가 감소되었다고 보고가 많아^{38,44}), 간경변증에서 소화성 궤양의 유발요인으로 위산도의 절대치나 gastrin보다 다른 요인이 있을 것으로 추

측되며 이는 본 연구의 결과와도 같은 맥락을 가진다고 하겠다.

따라서 앞으로 gastrin외의 위장관 peptide, G세포수와 그 분비능력 등이 측정된다면 간경변증 환자에서 공격인자의 역할을 규명할 수 있을 것이며, 또 현재 더욱 중요하다고 생각되어지는 점액이나 bicarbonate, 상피세포층, prostaglandin, 점막의 국소혈류 등 위십이지장 점막층의 방어인자⁴⁵⁾에 대한 포괄적인 연구가 필히 진행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

간경변증에서 소화성 궤양의 합병빈도는 5-40% 정도로 높게 보고되어 있으나 그 병인은 확실히 규명되어 있지 않으며, 간에서의 위장관호르몬들의 불활성화과정에서의 장애가 이들 물질의 농도상승을 초래하며 이에 의한 위산분비변동을 소화성 궤양과 연관시키는 경향이 있다. 이 연구는 위궤양을 가진 중증간경변증 환자 15명과 정상인 10명에서 pentagastrin 주사전후의 위산분비를 동정하고, 동시에 혈청 gastrin농도 변동을 관찰하였다.

최대위산분비는 정상대조군과 중증간경변증군 모두에서 pentagastrin 자극에 대해 적절하게 반응하였으며, 양군 사이에 기저위산분비, 최대위산분비는 각각 유의한 차이가 없었다.

Pentagastrin주사 전후, 양군 사이의 gastrin치는 유의한 차이가 없었다.

이상에서 위궤양을 가진 중증간경변증 환자에서 혈청 gastrin치와 위산분비의 변동은 유의성이 없었으며, 향후 소화성궤양의 병인을 규명하기 위해서는 그 외의 공격인자 및 방어인자에 대한 보다 광범위한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Kirk AP, Dooley JS, Hunt RH: Peptic ulceration in patients with chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 756-766.
- Bokus HL: *Gastroenterology*, ed 4. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985, pp 1013-1027.
- Conn HD, Brodoff M: Emergency esophagoscopy in the diagnosis of upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1964; 47: 505-512.
- Clarke JS, Hunt JN: Peptic ulcer following portocaval shunt. *Ann Surg* 1958; 148: 551-566.
- Walsh JH, Grossman MI: Medical progress, Gastrin. *N Engl J Med* 1975; 292: 1377-1384.
- Sherwin RS, Fisher M, Bessoff J: Hyperglucagonemia in cirrhosis: altered secretion and sensitivity to glucagon. *Gastroenterology* 1978; 74: 1244-1251.
- Johnston DG, Fisher OK, Albertic KGMM: Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation or hypersecretion. *Lancet* 1977; 11: 10-12.
- Korman MG, Soveny C, Hansky J: Serum gastrin in duodenal ulcer. *Gut* 1971; 12: 899-905.
- Mazzacca G, Budillon G, De Marc F: Serum gastrin in patients with cirrhosis of the liver. *Digestion* 1974; 11: 232-239.
- Said SI, Floona GR, Deon H: Vasoactive intestinal polypeptide: Patients with cirrhosis. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 106: 153-158.
- Schiff L: *Disease of the Liver*, ed 2. Philadelphia, Lippincott, 1963, pp 513-519.
- Enguist IF, Gliedman ML: The sources of upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Surg Gynecol Obstet* 1958; 106: 153-162.
- Gregory RA: The effect of portal venous occlusion on gastrin secretion. *J Physiol* 1957; 137: 75-83.
- Gregory RA: Gastric secretory responses after portal venous ligation. *J Physiol* 1985; 144: 123-137.
- Shay H: Etiology of peptic ulcer. *Am J Dig Dis* 1961; 6: 29-39.
- Nilsson G, Yalow RS, Berson SA: Distribution of gastrin in the gastrointestinal tract of human, dog, cat and hog: Frontiers in gastrointestinal hormone research. Stockholm, Alurquist and Wiksell, 1973, pp 95-101.
- Taylor L, Byrne W, Christie D: Effect of individual L-amino acids on gastric acid secretion and serum gastrin and pancreatic polypeptide release in humans. *Gastroenterology* 1982; 83: 273-286.
- Reeder DD, Becker HD, Thompson JC: Effect of intravenously administered calcium on serum gastrin and gastric secretion in man. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 158: 847-858.
- Stadil F, Rehfeld JF: Release of gastrin by epinephrine in man. *Gastroenterology* 1973; 65: 210-219.
- Bertaccini G, Melchiorri P, Erspamer V: Gastrin release by bombesin in the dog. *Br J Pharmacol*

- 1974; 52: 219-228.
21. Eysselein V, Maxwell V, Reedy T: Similar acid stimulatory potencies of synthetic human big and little gastrins in man. *J Clin Invest* 1984; 73: 1284-1293.
 22. Grossman MI: Spectrum of biological actions of gastrin on the gastrointestinal tract. *Novel symposium 16: Frontiers in gastrointestinal hormone research*, July 20-21, 1970. S. Anderson, Stockholm, Alurquist and Wiksell, 1973, pp 17-28.
 23. Mc Guigan J, Isaza J, Landor J: Relationships of gastrin dose, serum gastrin, and acid secretion. *Gastroenterology* 1971; 60: 659-669.
 24. Walsh J, Grossman M: Medical progress: Gastrin. *N Eng J Med* 1975; 292: 1324-1334.
 25. Edkins JS: On the chemical mechanism of gastrin secretion *Proc R Soc(Lond) Biol* 1905; 76: 376-382.
 26. Gregory RA, Tracy HJ: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut* 1964; 5: 103-109.
 27. Gregory H, Hardy PM, Jones DS: Structure of gastrin. *Nature* 1964; 204: 931-933.
 28. Anderson JC, Barton MA, Gregory RA: Synthesis of gastrin. *Nature* 1964; 204: 934-937.
 29. Mc Guigan JE, Trudeau WL: Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety. *N Eng J Med* 1968; 278: 1308-1313.
 30. Mc Guigan JE, Trudeau WL: Studies with antibodies to gastrin: radioimmunoassay in human serum and physiological studies. *Gastroenterology* 1970; 58: 139-146.
 31. Yalow RS, Berson SA: Radioimmunoassay of gastrin. *Gastroenterology* 1970; 58: 1-6.
 32. Hansky J, Cain MD: Radioimmunoassay of gastrin in human serum. *Lancet* 1969; 2: 1388-1394.
 33. Korman MG, Laver MC, Hansky J: Hypergastrinaemia in chronic renal failure. *Br Med J* 1972; 1: 209-214.
 34. Clendinnen BG, Reeder DD, Brandt ENJ: Effect of nephrectomy on the rate and pattern of the disappearance of exogenous gastrin in dog. *Gut* 1973; 14: 46-50.
 35. Strunz UT, Walsh JH, Grossman MI: Removal of gastrin by various organ in dogs. *Gastroenterology* 1978; 74: 32-36.
 36. Sato T, Imamura M, Sasaki I: Gastric acid secretion and gastrin and gastric inhibitory polypeptide release in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 163-169.
 37. Ostrow JD, Timmerman RJ, Gray ST: Gastric secretion in human hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 1960; 38: 303-313.
 38. Orloff MJ, Chandler JG, Alderman SJ: Gastric secretion and peptic ulcer following portacaval shunt in man. *Ann Surg* 1969; 170: 515-519.
 39. Lam SK: Hypergastrinemia in cirrhosis of liver. *Gut* 1976; 17: 700-708.
 40. 송영성, 이인규, 강영우, 박승국: 중증간경변증 환자에서 공복 및 식후 혈청 Gastrin치의 변동. *대한소화기병학회잡지* 1989; 21: 497-502.
 41. Ganguli PC, Hunter WM: Radioimmunoassay of gastrin in human plasma. *J Physiol(Lond)* 1972; 220: 499-506.
 42. Archimandritis A, Alegakis G, Theodoropoulos G: Serum Gastrin concentrations in healthy males and females of various ages. *Acta Hepato-Gastroenterol* 1979; 26: 58-63.
 43. 김경복, 박성배, 강영우, 박승국: 만성신부전환자에서 공복 및 식후 혈청 Gastrin치의 변동. *대한내과학회잡지* 1989; 37: 545-551.
 44. Schidt HA, Martini GA: Gastric secretion in cirrhotic liver disease. *German Med Monthly* 1969; 14: 246-251.
 45. Lam SK: Acid cytoprotection, and peptic ulcer. Introduction. *Am J Med* 1987; 83(3B): 1-3.