

膽汁酸이 數種平滑筋 및 心筋標本에 미치는 影響

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

盧 在 烈 · 趙 台 淳 · 洪 思 奭

= Abstract =

The Effects of Cholates on Smooth Muscle Strips and Cardiac Muscle

J. Y. Ro, T. S. Cho and S. S. Hong

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

Chenodeoxycholic acid (CDCA) has been used as a gallstone dissolving agent since 1972. Recently, ursodeoxycholic acid (UDCA) has been reported to be effective in dissolving gallstones. Both bile acids increased bile flow. The increase in bile flow associated with an increase in cholesterol level in bile after CDCA or UDCA infusion was reported.

In this study, using the smooth muscle strips of guinea pig and fowl, responses of the cholates were observed. In addition, the influence of adrenergic blocking agents on the response of the strips to cholates was investigated. Also the effects of cholates on cardiac function were examined by using isolated atria of rabbit and heart of anesthetized frog.

The results are as follows:

1) All cholates, such as UDCA, CDCA, and CA produced a marked inhibitory effect on the motility in isolated duodenal strip of guinea pig and fowl, however, only UDCA showed the contraction in the isolated esophagus of fowl. These effects of cholates were blocked by propranolol.

2) In isolated guinea pig stomach strip and gall bladder, cholates exhibited a marked inhibitory effect on the motility and the effects due to UDCA and CA were blocked by phenoxybenzamine while CDCA was not affected.

3) The spontaneous and ouabain-induced arrhythmia was partially abolished by cholates. However, concomitant administration of cholates with ouabain or epinephrine caused a marked prolongation in occurrence of atrial arrhythmia in comparison with ouabain or epinephrine alone in isolated rabbit atria.

4) In the heart of anesthetized frog, the epinephrine-induced arrhythmia was partially abolished by cholates. The combined treatment with cholates and ouabain or epinephrine produced a marked prolongation in occurrence of the arrhythmia in comparison with ouabain or epinephrine alone.

From the above results, it can be suggested that the effects of cholates on the smooth muscle of duodenum and esophagus are produced in response to adrenergic β -receptor and the effect on gall bladder and stomach is more likely due to the direct effect on the muscle. In addition, cholates exhibit a slight antiarrhythmic effect on heart, therefore, cholates can be classified as a nonselective antiarrhythmic drug, such as propranolol.

* 본 연구의 일부는 1978년도 및 1979년도 연세대학교 의과대학 유한연구비로 이루어 졌음.

I. 서 론

정상인의 주 담즙산은 trihydroxycholanolic acid 인 cholic acid(3,7,12, 위치에 OH 기)와 dihydroxycholanolic acid 인 chenodeoxycholic acid(3,7 위치에 OH 기)이며 glycine 및 taurine 과 포함된 sodium 염으로 분비되고 이 담즙산은 장내세균 및 효소에 의해 잘 분해되지 않으며 대부분 장에서 다시 흡수되어 담관계로 배설되는 소위 장-간순환을 영위한다¹⁾.

담즙산염은 위산분비의 intestinal phase 에 관여하고 그 기전은 humoral mechanism 에 의한다^{2,3)}고 주장한다. 담즙은 흔히 위궤양환자의 위 내용물에 존재하는데 이것은 담즙이 위속으로 역류한 것이며 위염내지 위궤양을 일으키는 하나의 인자라고 본다⁴⁻⁷⁾. 유선부의 innervated pouch 에서 담즙산염이 gastrin 을 유리시키고⁸⁾, denervated canine pouch 위점막에 담즙산을 관류하면 H⁺, Na⁺, glucose 등의 투과성을 증가시키며⁹⁾, 사람의 위점막에서도 담즙산 투여로 H⁺와 Cl⁻의 이동이 촉진됨이 보고되었으나¹⁰⁾ 단당류, 아미노산, sodium 의 이동은 담즙산으로 억제되고^{11,12)} O₂ uptake 와 ATPase 활성등 여러대사 과정도 억제된다^{11,13)}고 한다.

쥐, 병아리, 염소 등의 생체실험에서 장관의 calcium 흡수에 담즙산염이 필요하고¹⁴⁻¹⁷⁾, 이 기전은 담즙산염이 장관에서 calcium 용해도를 증가시키는 것으로 추측했다¹⁷⁻²⁰⁾.

항달증에 徐脈이 발생하는 이유는 심장에 대한 담즙산의 영향으로 인한은 잘 알려져 있지만 그 기전은 명백하지 않다.

개와 고양이에서 저농도의 담즙산은 미주신경총를 자극하여 심박동을 느리게 하며²¹⁾, 쥐의 atrial transmembrane potential 에 대한 deoxycholic acid 의 작용은 digitalis 양 효과와 유사함을 관찰한 보고도 있다^{22, 23)}. 또한 sodium deoxycholate 와 sodium taurocholate 가 심운동에 미치는 영향을 검색하여 미약한 항 부정맥작용이 있다²⁴⁾고 지적했다.

한편 chenodeoxycholic acid(CDCA)는 1972년 이래 cholesterol 담석증 환자에 사용되고 있으며²⁵⁻²⁹⁾ 이 CDCA 대량을 6개월동안 내복한 경우 심한 간독성이 유발된다는 보고가 있으며³⁰⁾ Fedorowski 등³¹⁾은 원숭이에 CDCA 와 lincomycin 을 병용투여하여 간독성의 원인이 되는 lithocholic acid(LCA)의 형성억제를 관찰하였다. 최근에는 ursodeoxycholic acid(UDCA)가 담석용해제로 사용되기 시작했으며³²⁻³⁵⁾ 원숭이에서

CDCA 와 UDCA 의 간독성을 비교 검토한 결과 UDCA 가 세균성 유도체인 LCA 형성이 적음을 보아 독성이 적다고 보고했다³⁶⁻³⁹⁾. 또한 cholic acid 외에 8종의 cholanolic acid analogs 를 사용하여 토끼 담즙분비 및 cholesterol 분비 효과를 검토한 실험에서 hyodeoxycholic acid 와 lithocholic acid 를 제외한 모든 담즙산은 담즙분비를 항진시키고 그중 cholic acid 는 담즙산염의 증가를 CDCA 와 UDCA 는 cholesterol 증가를 동반하였다는 보고도 있다⁴⁰⁾.

본 실험에서 저자는 최근 담석용해제로 사용되는 순수한 담즙산인 CDCA 와 UDCA 및 대조로 cholic acid(CA)를 사용하여 내장 평활근에 대한 작용과 이에 대한 차단제의 효과를 관찰하고 아울러 심장에 대한 작용 및 부정맥에 미치는 영향을 검색하여 몇 가지 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

A) 실험재료

실험 동물은 500 g 내외의 해명, 1,200 g 내외의 닭, 2 kg 내외의 토끼, 20 g 내외의 개구리를 사용하였다. 약물로는 cholic acid(Nutritional Biochemicals Corporation, U.S.A.), chenodeoxycholic acid(중의제약, 한국), ursodeoxycholic acid(대웅제약, 한국), phenoxybenzamine(Smith Kline & French labs, U.S.A.), propranolol(Ayerst labs, U.S.A.), atropine sulfate(City Chemical Corporation, U.S.A.) acetylcholine chloride(Sigma Chemical Co, U.S.A.), barium chloride(Mallinckrodt Chemical Works, U.S.A.), papaverine hydrochloride(동성제약, 한국) epinephrine bitartrate(Sigma Chemical Co. U.S.A.) ouabain(Nutritional Biochemicals Corporation, U.S.A.)등을 사용하였다. Cholanolic acid 류는 최소량의 0.05 N NaOH 용액으로 녹인 다음 증류수를 가하여 pH 를 7.0~7.3으로 조절하였다.

B) 척출장기 표본 작성 및 운동모사 방법

각 동물을 도살한 후 식도, 위, 십이지장, 담낭을 분리 척출하여 주위 혈관 및 지방 조직을 제거한 후 식도절편은 2~3 mm 넓이의 나선형으로 절제하였고 십이지장절편은 1.5 cm 정도의 길이로 절단하였으며, 닭 담낭은 담즙을 제거한 후 절편을 만들었으나 해명담낭은 그대로 현수하였다. 위는 가운데 부분을 세로로 폭 0.5 cm, 길이 3 cm 로 절단하여 절편을 만들었으며, 가

트의 심장은 척추후 심방을 심실에서 분리 절제하였다. 이 절편 및 심장은 Tyrode액 100 ml가 들어있는 이중벽 초자제 muscle chamber 저부에 한 끝을 고정하고 다른 한 끝은 Grass 회사제의 force displacement transducer(FT O3C)에 tension 500 mg으로 조정하여 연결하였다. Muscle Chamber는 이중벽 사이를 39°~40°C의 물로 계속 순환시켜 chamber의 Tyrode액을 38°C로 유지시키고 95% 산소와 5% 탄산가스의 혼합 기체를 계속 공급하였다.

각 절편 및 심방의 운동은 force displacement transducer를 통하여 polygraph(Grass Model 7)에 묘사했으며 각종 약물은 각 절편 및 심방의 운동이 일정해진 다음에 투여하여 그 운동곡선의 변화를 관찰하였다.

C) 생체내 심장에 관한 실험

개구리를 10% urethane(5 mg/10 g)을 흉입과낭에 주사하여 마취시키고 배위로 고정하여 Engelmann의 南里變법⁴¹⁾으로 심장을 현수하였다. 즉 우선 흉부를 절개하고 심낭을 잘라서 심장을 노출시킨 다음 심첨(尖)에 frog heart clip를 걸고 실의 끝을 개구리 양다리 사이의 고정판에 고정한다. 다른 frog heart clip을 심실 기저부에 걸고 비스듬히 잡아당겨 force displacement transducer에 연결하여 polygraph(Grass Model 7)에 묘사하였고 약물은 대퇴 입과낭으로 투여하였다.

III. 실험 성적

A) 십이지장 운동에 대한 실험

가) 해명 십이지장에 미치는 영향: 해명 십이지장 절편에 10 µg/ml의 CA, CDCA 및 UDCA를 적용하였던 바 장운동의 이완작용을 나타냈고 30 µg/ml, 50 µg/ml로 각각 농도를 증가시키기에 따라서 이완작용이 증가됨을 관찰할 수 있었다.

해명 십이지장 이완작용과 adrenergic receptor와의 관계를 검색하고자 α-receptor 봉쇄약물인 phenox-ybenzamine 3 µg/ml를 전처치하였던 바 cholates에 별 영향을 받지 않았으나 β-receptor 봉쇄약물인 propranolol 30 µg/ml에 의해서는 봉쇄되는 결과를 나타냈다(제 1 도).

또한 acetylcholine의 장관수축운동에 대한 cholates의 영향을 검색하고자 해명 십이지장에 acetylcholine 100 ng/ml을 적용하여 수축작용을 관찰한 후 CA, CDCA 및 UDCA 50 µg/ml를 5분동안 각각 적

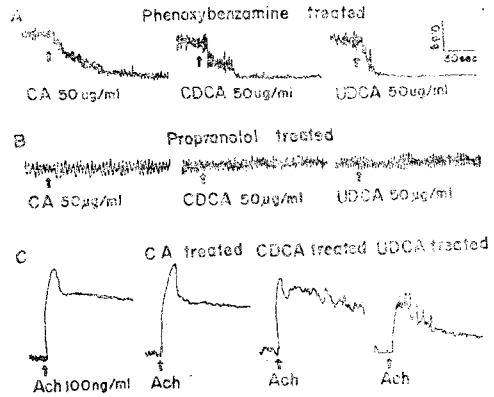


Fig. 1. Effects of adrenergic blockers and acetylcholine on the response to cholates in isolated strip of guinea pig duodenum.

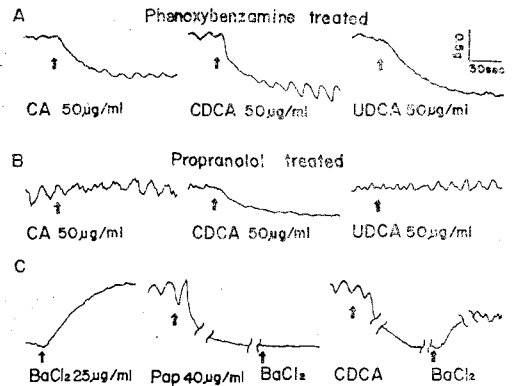


Fig. 2. Effects of adrenergic blockers on the response to cholates in isolated fowl duodenum.

용시킨 후 ACh 100 ng/ml를 재투여하였던바 UDCA는 부분적인 억제효과를 나타냈으며 CDCA는 아주 미약한 억제효과를, CA는 ACh의 장관수축운동에 아무 영향을 미치지 않았다(제 1 도).

나) 닭 십이지장에 미치는 영향: 닭 십이지장 절편에 10 µg/ml의 CA, CDCA, UDCA를 적용하였던 바 이완작용이 증가됨을 관찰하였다.

Adrenergic receptor와의 관계를 검색코져 phenox-ybenzamine 3 µg/ml를 전처치하였을때 모든 cholates는 별 영향을 받지 않았으나 propranolol 30 µg/ml에 의해서는 CA와 UDCA는 봉쇄가 되었으나 CDCA만은 부분적으로 봉쇄되었다(제 2 도).

그래서 근육에 대한 직접작용인가를 검색하고자 barium chloride 25 µg/ml를 장관에 적용하여 수축작용을 관찰 후 papaverine 40 µg/ml를 재투여하면 완전히 장

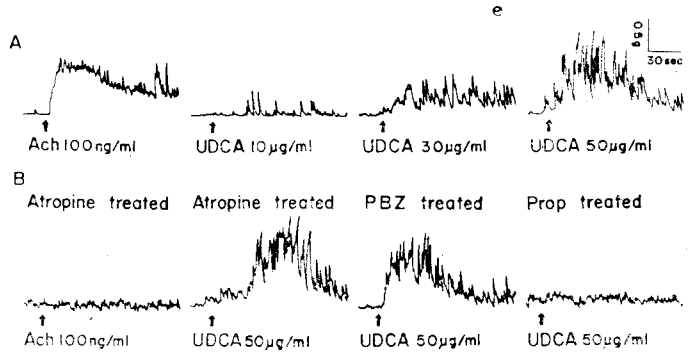


Fig. 3. Effects of UDCA on the motility in isolated fowl esophagus.

운동이 억제됨을 관찰하고 CDCA 50 µg/ml를 5분 동안 적용한 후 barium chloride를 재투여한 결과 장운동 수축작용이 부분적으로 억제되었다(제 2도).

B) 식도근에 대한 실험

가) 닭 식도근에 미치는 영향 : 닭 식도근에 UDCA 10 µg/ml를 적용시 식도근 수축작용을 나타냈고 30 µg/ml, 50 µg/ml 농도증가에 따라 수축작용이 증가됨을 관찰하였다(제 3도).

그러나 CA, CDCA는 10 µg/ml를 적용시 별 영향을 나타내지 못했으며 용량을 증가시켜도 아무 영향이 없었다.

UDCA의 식도근에 대한 수축작용기전을 규명하기 위하여 atropine 7 µg/ml를 5분동안 전처리하고 UDCA 50 µg/ml를 적용하였으나 별 영향을 받지 않았다. 한편 같은 표본에서 동농도의 atropine은 acetylcholine의 장운동 수축운동을 완전히 봉쇄하였다(제 3도).

또한 adrenergic receptor와의 관계를 검색코져 phenoxybenzamine 3 µg/ml 및 propranolol 30 µg/ml를 각각 적용하였던 바 UDCA는 phenoxybenzamine에 별 영향을 받지 않았으나 propranolol에는 완전히 봉쇄되었다(제 3도).

C) 담낭운동에 대한 실험

가) 해명 담낭에 미치는 영향 : 해명 담낭에 30 µg/ml의 CA, CDCA 및 UDCA를 적용하였을 때 이완작용이 나타났으며 50 µg/ml, 100 µg/ml로 각각 용량을 증가시키므로써 담낭 이완작용도 증가하였으며 CA가 다른 약물에 비해 미약했다.

해명 담낭의 이완작용을 규명하기 위해 propranolol 30 µg/ml를 적용한 후 cholates를 투여했을 때 담낭 이완작용에는 별 영향을 미치지 못했다.

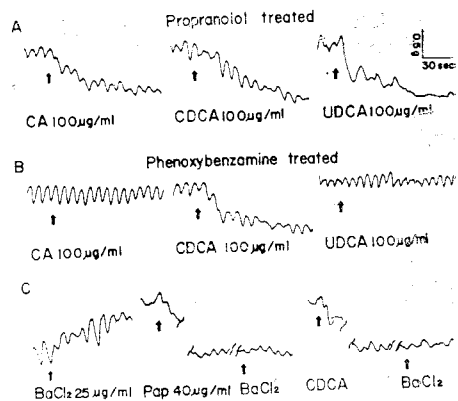


Fig. 4. Effects of adrenergic blockers on the response to cholates in guinea pig gall bladder.

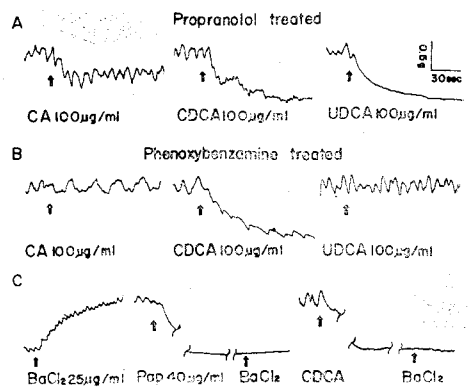


Fig. 5. Effects of adrenergic blockers on the response to cholates in isolated guinea pig stomach.

Phenoxybenzamine 3 µg/ml를 적용 후에는 CA와 UDCA는 완전히 봉쇄작용을 나타냈으나 CDCA에는 별 영향을 미치지 못했다. 그래서 근육의 직접작용인을 규명코져 barium chloride 25 µg/ml를 가하여

Table 1. Effects of cholates on ouabain-induced arrhythmia in isolated rabbit auricle

Ouabain plus Cholates	Doses	No. of Experiment	Onset of Arrhythmia (min)
Ouabain		12	4.3±0.32
Ouabain+CA	25 µg/ml	7	4.6±0.44
Ouabain+CDCA	25 µg/ml	7	4.8±0.46
Ouabain+UDCA	25 µg/ml	7	5.0±0.38
Ouabain+CA	50 µg/ml	6	7.6±0.54***
Ouabain+CDCA	50 µg/ml	6	7.7±0.58***
Ouabain+UDCA	50 µg/ml	6	8.5±0.60***
Ouabain+CA	100 µg/ml	6	8.5±0.54***
Ouabain+CDCA	100 µg/ml	6	8.9±0.56***
Ouabain+UDCA	100 µg/ml	6	9.9±0.81***

Values are means±S.E. * P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001

담낭의 수축운동을 관찰 후 CDCA 100 µg/ml를 5분 동안 전처치 후 barium chloride 25 µg/ml를 적용한 결과 barium chloride의 수축운동이 완전히 봉쇄되었다(제 4 도).

D) 위 운동에 대한 실험

가) 해명 위 운동에 미치는 영향 : 해명 위절편에 30 µg/ml의 CA, CDCA 및 UDCA를 적용하였던 바 이완작용을 나타냈으며 50 µg/ml, 100µg/ml로 용량을 증가시키면 따라 이완작용의 증가를 나타냈다.

해명 위절편의 이완작용을 규명하기 위해 propranolol 30 µg/ml를 5분간 전처치 후 cholates 100 µg/ml를 적용하였던 바 propranolol에 별영향을 받지 않았으며 phenoxybenzamine 3 µg/ml에는 CA와 UDCA가 완전히 봉쇄되었으나 CDCA는 봉쇄되지 않았다.

CDCA의 작용이 근육에 대한 직접작용인가를 검색코저 barium chloride 25 µg/ml를 적용하여 위 수축운동을 관찰하고 CDCA 100 µg/ml를 5분 전처치 후 barium chloride를 적용하였던 바 완전히 봉쇄되었다(제 5 도).

E) 실험에 대한 작용

가) 실험 부정박동에 미치는 영향

1) Ouabain 유발 심방 부정박동에 대한 작용

가토 척출 심방표본에 ouabain 10⁻⁶g/ml를 적용하면 3~5분 후에 부정박동이 일어나는데 이때 CA, CDCA, UDCA 25 µg/ml를 적용하였던 바 부정박동에 아무 영향을 주지 못했으나 50 µg/ml로 용량을 증

가시키면 CA는 6예중 1예, CDCA, UDCA는 5예중 2예에서 부정박동이 소실되었으며 100 µg/ml로 다시 용량을 증가시켰을 때 CA는 5예중 2예, CDCA는 4예중 2예, UDCA는 6예중 3예에서 부정박동이 소실되었으며 부정박동 소실시간은 대개 1~2분 정도였다.

2) Ouabain, cholates 동시투여에 의한 작용

가토 척출 심방표본에 ouabain 10⁻⁶g/ml와 CA, CDCA, UDCA 25 µg/ml를 각각 동시에 투여하면 부정박동 생성시간은 약간 변동은 있으나 미약하며 50 µg/ml, 100 µg/ml로 용량을 증가시키면 의의있는 부정박동지연(P<0.001)을 나타냈다(Table 1). 한편 ouabain과 cholates를 동시 투여한 경우 증가된 cholates 농도사이(25 µg : 50 µg, 50 µg : 100 µg)에서도 의의있는 부정박동지연을 나타냈다(P<0.01~0.001).

3) Epinephrine 유발 심방 부정박동에 대한 작용

가토 척출 심방표본에 epinephrine 30 µg/ml를 적용하여 유발된 부정박동에 CA, CDCA, UDCA를 ouabain에 사용한 농도와 같은 농도로 사용하였던 바 부정박동을 완전히 소실시키지 못했으나 약간 호전되었다.

4) Epinephrine, cholates 동시투여에 대한 작용

가토 척출 심방표본에 epinephrine 30 µg/ml를 단독 투여시 평균 1.72분에 부정박동이 유발되나 epinephrine과 CA, CDCA, UDCA 25 µg/ml를 각각 동시 투여시 부정박동이 유발되는 시간은 UDCA가 가장 의의있는 증가(2.7±0.21, P<0.001)를 나타냈으며 CDCA, CA 순으로 증가했다. 50 µg/ml, 100 µg/ml로 농도를 각각 증가시키어도 더욱 더 부정박동 유발시간이 의

Table 2. Effects of cholates on epinephrine-induced arrhythmia in isolated rabbit auricle

Epinephrine plus Cholates	Doses	No. of Experiment	Onset of Arrhythmia (min)
Epinephrine		10	1.7±0.11
Epinephrine+CA	25 µg/ml	5	2.4±0.16**
Epinephrine+CDCA	25 µg/ml	5	2.4±0.17**
Epinephrine+UDCA	25 µg/ml	5	2.7±0.21***
Epinephrine+CA	50 µg/ml	7	4.7±0.31***
Epinephrine+CDCA	50 µg/ml	7	4.5±0.30***
Epinephrine+UDCA	50 µg/ml	7	5.5±0.42***
Epinephrine+CA	100 µg/ml	8	5.8±0.40***
Epinephrine+CDCA	100 µg/ml	8	5.9±0.57***
Epinephrine+UDCA	100 µg/ml	8	6.4±0.57***

Values are means±S.E. * P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001

Table 3. Effects of cholates on ouabain-induced arrhythmia and arrest in frog heart

Ouabain plus Cholates	No. of Experiment	Onset of Arrhythmia (min)	Beat stop (min)
CA	5	—	140.1±10.54
CDCA	5	—	105.4± 9.87
UDCA	5	—	107.5±10.01
Ouabain	9	15.1±0.94	27.9± 2.15
Ouabain+CA	9	17.1±1.69	34.6± 2.07*
Ouabain+CDCA	11	19.2±0.99**	36.6± 1.95**
Ouabain+UDCA	10	18.9±1.42*	35.8± 1.56*

Values are means±S.E. * P<0.05 ** P<0.01

Table 4. Effects of cholates on epinephrine-induced arrhythmia and arrest in frog heart

Epinephrine plus Cholates	No. of Experiment	Onset of Arrhythmia (min)	Beat stop (min)
Epinephrine	8	15.7±1.41	41.6±3.88
Epinephrine+CA	7	57.2±2.26***	72.1±6.62**
Epinephrine+CDCA	5	59.2±2.84***	77.9±3.53***
Epinephrine+UDCA	5	74.8±5.18***	90.0±7.95***

Values are means±S.E. * P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001

의있게 지연(P<0.001)되었다(Table 2). 한편 epinephrine 과 cholats 를 동시에 투여한 경우 증가된 cholates 농도 사이 (25 µg:50 µg, 50 µg:100 µg)에서도 부정 박동 유발시간이 유의있는 지연을 나타냈다(P<0.001).

나) 생체내 개구리 심장에 미치는 영향

1) Ouabain, cholates 동시투여로 인한 작용
마취 개구리에 ouabain 15 µg/10 g 을 단독투여하면

평균 15.1분에 부정박동이 발생하고 평균 27.9분에 심장박동이 정지하였다. 이에 반하여 CA, CDCA, UDCA 2.5 mg/10 g을 단독 투여한 경우에는 부정박동이 유발되지 않았으며 다만 심장정지 몇분전에 부정박동이 나타날 뿐이며 심장정지 시간도 현저히 지연되었다(Table 3).

또한 ouabain 15 µg/10 g에 CA, UDCA 2.5 mg/10 g을 각각 동시투여했을 때 부정박동 유발시간을 보면 UDCA, CDCA는 유의있는 지연(19.2±0.99, 18.9±1.42, P<0.01)을 나타냈으나 CA는 미약한 증가만을 나타냈으며 심장정지시간은 CDCA가 가장 유의있는 지연(36.6±1.95, P<0.01)을 나타냈다(Table 3).

2) Epinephrine, cholates 동시투여로 인한 작용

마취 개구리에 epinephrine 80 µg/ml를 단독투여시 평균 15.7분에 부정박동이 유발되고 평균 41.6분에 심장정지를 일으켰다. 이에 반하여 epinephrine 80 µg/10 g에 CA, UDCA 2.5 mg/10 g을 각각 동시에 투여하면 유발시간이 모두 유의있게 지연(P<0.001)되었으며 심장정지시간도 유의있게 지연되었다(Table 4).

Ⅳ. 고 찰

담즙의 主要成分인 담즙산은 간에서 생성되고 腸, 門脈, 肝臟 및 담낭의 비교적 생체내의 한정된 구간을 순환하므로 이를 腸肝순환(entero-hepatic circulation)이라 부르며 이에 관여하는 담즙산의 총량을 총담즙산 pool이라고 한다. 이 pool에 관여하는 주 담즙산은 cholic acid(CA), chenodeoxycholic acid(CDCA), deoxycholic acid, lithocholic acid 등이 대략 일일 6 회 정도 순환한다¹⁾. 이들 담즙산중에서 CDCA가 cholesterol 담석 용해제로 사용되고 있으며^{25~29)}, 최근 Makino 등³²⁾, Nakagawa 등³³⁾, Stiehl 등³⁴⁾ Kutz 등³⁵⁾은 ursodeoxycholic acid(UDCA)도 담석용해작용이 있다고 보고하고 그 작용기전은 담즙산염의 증가로 담즙내 cholesterol 용해도 증가에 기인한다고 한다. 한편 Dyrzka 등³⁰⁾은 CDCA의 대량 복용은 장내세균 및 효소에 의해 간독성을 가진 lithocholic acid로 전환되어 심한 간독성이 유발된다고 하였으나 CDCA의 이성체인 UDCA에서는 이 간독성이 적다고 한다^{36~39)}.

본 실험에서 사용한 담즙산은 모두 해명 담낭전열을 이완시켰으며 UDCA와 CA의 이완작용은 adrenergic α 차단제인 phenoxybenzamine에 의해 봉쇄되었는데 이것은 閼과⁴²⁾, 趙⁴³⁾ 등이 생체 및 척출 담낭에서 CCK-PZ 및 caerulein의 담낭 수축 작용이 특이하게 phenoxybenzamine에 의해서 억제되었다고 하는 보고와

관련되어 흥미있는 사실이며 β 차단제인 propranolol에는 봉쇄되지 않았다. 반면 CDCA의 효과는 이들 α 및 β 차단제로 봉쇄되지 않는 담낭근에 대한 직접 작용이라 생각된다. 닭 담낭에서는 담즙산의 이완작용이 없었는데 이것은 種의 차이 혹은 담낭내 담즙의 성분 차이로 인한다고 사료된다.

일반적으로 위의 평활근에는 cholinergic receptor와 adrenergic β-receptor가 있어 cholinergic receptor의 흥분은 위운동의 항진을, adrenergic β-receptor 흥분은 위운동의 억제를 일으킴⁴⁴⁾이 알려져 있으나, Burn⁴⁵⁾, Brunstock⁴⁶⁾는 신경 자극 및 약물에 대한 반응은 種에 따라 차이가 있음을 관찰 보고하였다.

본 실험에서 담즙산은 모두 해명의 위운동을 억제하였고 이런 이완작용이 adrenergic β-receptor 차단제인 propranolol에 봉쇄되지 않고 α-receptor 차단제인 phenoxybenzamine에 의해 UDCA와 CA 효과가 봉쇄되는 것으로 보아 이와 같은 cholates의 위운동 억제작용은 또 다른 수용체의 존재를 추측케 한다. 또한 CDCA의 위운동억제 작용은 담낭의 억제 작용에서와 마찬가지로 phenoxybenzamine으로 봉쇄되지 않는 근육에 대한 직접 작용이라 생각된다.

Lengemann 및 Dobbins¹⁴⁾, Coates 및 Holdsworth¹⁵⁾, Webling 및 Holdsworth¹⁶⁾는 담즙산이 장관에서 calcium 흡수를 증가시키며 단당류, 아미노산, sodium의 이동은 담즙산으로 억제된다고 보고되어 있으나^{11,12)} 장운동에 미치는 영향에 관해서는 아직 규명되어 있지 않다.

본 실험에서 담즙산들이 해명 및 닭 십이지장 운동을 억제하였으며 이런 장운동 이완작용은 담낭 및 위에서와는 달리 β-receptor 차단제에 의하여 봉쇄되었으며 닭 십이지장관에서만 CDCA 효과가 부분적으로 봉쇄되었으며 일부는 근육에 직접 작용인 것이 관찰되어 CA 및 UDCA는 각 장기에서 그 효과를 봉쇄시키는 차단제는 다르나 항상 동일한 반응을 나타내는 흥미있는 사실로 관찰되었다.

닭 식도근에서는 CA 및 CDCA는 아무 작용을 나타내지 않고 UDCA만이 농도 증가에 따라 수축 항진 효과를 나타내며 그 수축 작용은 atropine과 α-receptor 차단제에 봉쇄되지 않고 β-receptor 차단제에 의해 봉쇄되어 위, 담낭의 작용과는 다른 효과를 나타냈다.

심장에 대한 담즙산의 영향을 보면 Erdman 및 Rohr²¹⁾은 개와 고양이에서 담즙산의 심기능 저하 작용은 미주신경 중추 자극에 기인한다고 주장하였다. 본 실험에서 개구리 생체내 심실에서 뿐만 아니라 중추생

영향이 배제된 가토 적출 심방 표본에서 심박동과 수축력을 감소시켰음은 Erdmann 및 Rohr²¹⁾가 주장하는 미주 신경 증추와는 관련이 거의 없음을 나타내며 이런 담즙산들의 심장억제작용이 항 부정박동효과를 일으킨다고 할 수 없으며 Kaplan 및 Robson⁴²⁾도 심장 억제작용과 항 부정박동작용 사이에 직접적인 관련성이 없다고 지적한 바 있다. 그러나 자발성 및 ouabain 유발 심장부정박동에 대해 완전한 억제작용은 아니지만 경한 억제작용이 있을 뿐 아니라 ouabain 과 동시에 투여로 심방 부정박동의 출현시간이 지연되고 심방박동 정지시간도 연장됨은 심방 부정박동에 미약하나마 효과가 있음을 알 수 있고 이와 같은 효과는 propranolol 이나 quinidine 의 작용과 비슷하게 나타났다. 가토 적출심방표본에서 epinephrine 유발 부정박동은 제거하지 못하나 epinephrine 과 동시에 투여로 부정박동 출현시간이 현저히 지연되는 것으로 보아 이것은 Lucchesi⁴⁸⁾, Lucchesi 등⁴⁹⁾, Kaplan 및 Robson⁴⁷⁾, Somani⁵⁰⁾, Somani 및 Watson⁵¹⁾이 명백히 밝힌 adrenergic β -receptor 봉쇄 약물이 가지는 항 부정박동작용도 배제할 수 없으며 또한 개구리 생체내 심장에서 epinephrine 유발 심실 부정박동을 일부 소실시키며 epinephrine 과 동시에 투여로 심실 부정박동 출현시간이 현저히 지연되는 것으로 보아 반드시 adrenergic β -receptor 봉쇄작용이 있다고는 할 수 없지만 미약하나마 propranolol 과 비슷한 항부정박동작용이 있다고 사료된다.

V. 결 론

사람의 주 담즙산인 CA(cholic acid)와 CDCA(chenodeoxycholic acid) 및 UDCA(ursodeoxycholic acid)를 사용하여 몇가지 평활근장기 및 심근에 미치는 영향을 비교 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 해명 및 닭 십이지장은 cholates 에 예민한 이완작용을, 닭 식도근에서는 UDCA 만이 수축 항진효과를 나타내며 이들 작용은 모두 propranolol 에 의해 봉쇄되었다.

2. 해명의 담낭 및 위에서 cholates 는 예민한 이완작용을 나타냈으며 phenoxybenzamine 으로 UDCA 및 CA 의 효과는 봉쇄되나 CDCA 의 효과는 봉쇄되지 않았다.

3. 가토 심방표본의 자발성 및 ouabain 유발 부정박동은 cholates 투여로 일부 소실되고 ouabain 및 epinephrine 유발 부정박동 발현시간은 cholates 동시

투여로 지연되었다.

4. 개구리 심장에서 ouabain 유발 부정박동은 cholates 에 의해 소실되지 않았으나 epinephrine 유발 부정박동은 일부 소실되고 ouabain 및 epinephrine 유발 부정박동의 발현시간은 cholates 동시 투여로 지연되었다.

이상의 결과로 cholates 의 십이지장에 대한 이완효과와 식도근 수축항진 효과는 adrenergic β -receptor 에 대한 작용으로 사료되나 담낭 및 위의 이완작용은 adrenergic receptor 와는 무관한 근육의 직접작용으로 사료된다. 또한 심장에 대해서는 미약하나마 propranolol 과 비슷한 항 부정맥작용이 있음을 관찰하였다.

참 고 문 헌

- 1) Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. 5th Ed. The Macmillan Co. p.971-973, 1975.
- 2) Nahrwold, D.L. and Grossman, M.I.: *Effect of exclusion of bile from the intestine on gastric acid secretion*. *Gastroenterol.*, 52:667-679, 1967.
- 3) Circus, W.: *The intestinal phase of gastric secretion*. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 38:91, 1953.
- 4) Pickering, G.W. and James, A.H.: *The role of gastric acidity in pathogenesis of peptic ulcer*. *Clin. Sci.*, 8:181, 1949.
- 5) Watkinson, G.: *A study of changes in pH of gastric contents in peptic ulcer using a 24 hour test meal*. *Gastroenterol.*, 18:377-390, 1951.
- 6) du Plessis, D.J.: *Pathogenesis of gastric ulceration*. *Lancet*, 1:974-978, 1965.
- 7) Warren, L.: *The thiobarbituric acid assay of sialic acid*. *J. Biol. Chem.*, 234:1971-1975, 1959.
- 8) Bedi, B.S., Debas, H.T. and Gillespie, I.E.: *Effect of bile salts on antral gastrin release*. *Gastroenterol.*, 60:256-262, 1971.
- 9) Davenport, H.W.: *Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea*. *Gastroenterol.*, 54:175-181, 1968.
- 10) Kevin, J.I., Denbesten, L. and James, A.C.: *Effect of bile salts on ionic movement across the human gastric mucosa*. *Gastroenterol.*, 59:683-690, 1970.

- 11) Pope, J.L., Parkinson, T.M. and Olson, J.A.: *Action of bile salts on the metabolism and transport of water-soluble nutrients by perfused rat jejunum in vitro.* *Biochim. biophys. Acta.*, 130: 218-232, 1966.
- 12) Frizzel, R.A. and Schultz, S.G.: *Effect of bile salts on transport across brush border of rabbit ileum.* *Biochim. biophys. Acta.*, 211:589-592, 1970.
- 13) Faust, R.G. and Wu, S.M.L.: *The effect of bile salts on oxygen consumption, oxidative phosphorylation and ATPase activity of mucosal homogenates from rat jejunum and ileum.* *J. Cell. Physiol.*, 67:149-158, 1966.
- 14) Lengemann, F.W. and Dobbins, J.W.: *The role of bile in calcium absorption.* *J. Nutr.*, 66:45-54, 1958.
- 15) Coates, M.E. and Holdsworth, E.S.: *Vitamin D₃ and absorption of calcium in the chick.* *Br. J. Nutr.*, 15:131-147, 1961.
- 16) Webling, D.D.A. and Holdsworth, E.S.: *The effect of bile acids and detergents on calcium absorption in chick.* *Biochem. J.*, 97:408-421, 1965.
- 17) Webling, D.D.A. and Holdsworth, E.S.: *Bile salts and calcium absorption.* *Biochem. J.*, 100: 652-660, 1966.
- 18) Hurwitz, S. and Bar, A.: *Relation between the lumen-blood electrochemical potential difference of calcium, calcium absorption and calcium-binding-protein in the intestine of the fowl.* *J. Nutr.*, 99 :217-223, 1969.
- 19) Bar, A. and Hurwitz, S.: *In vitro calcium transport in laying fowl intestine; effect of bile preparations.* *Comp. Biochem. Physiol.*, 41A:383-389, 1972.
- 20) Bar, A. and Hurwitz, S.: *The accumulation of calcium in laying fowl intestine in vitro.* *Biochim. biophys. Acta.*, 183:591-600, 1969b.
- 21) Erdmann, W.D. and Rohr, H.: *Analyse der Gallensaurewirkungen auf die Herzfrequenz(Ikterus-bradycardia).* *Arch. int. Pharmacodyn.*, 98:81-96, 1954.
- 22) Woodbury, L.A. and Hecht, H.: *Effect of cardiac glucosides upon the electrical activity of single ventricular fibers of the frog heart and their relation to the digitalis effect of the electrocardiogram.* *Circulation*, 6:172-182, 1952.
- 23) Güth, V. and Held, K.: *Wirkung der desoxycholsäure auf das Aktionspotential und Mechanogramm des Warmbluterherzens.* *Pflügers Arch ges. Physiol.*, 276:579-592, 1963.
- 24) 盧在烈, 金惠英, 洪思爽: *심운동에 대한 담즙산의 영향.* *대한약리학잡지*, 14:41-46, 1978.
- 25) Danzinger, R.G., Hofmann, A.F., Schoenfield, L.S., et al: *Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid.* *N. Engl. J. Med.*, 286:1-8, 1972.
- 26) Bell, G. D., Whitney, B. and Dowling, R. H.: *Gallstone dissolution in man using chenodeoxycholic acid.* *Lancet*, 2:1213-1216, 1972.
- 27) Thistle, J. L. and Hofmann, A.F.: *Efficacy and specificity of chenodeoxycholic acid therapy for dissolving gallstones.* *N. Engl. J. Med.*, 289: 655-659, 1973.
- 28) Iser, J. H., Dowling, R.H., Mok, H.Y.I. and Bell, G.D.: *Chenodeoxycholic acid treatment of gallstones: a follow up report and analysis of factors influencing response to therapy.* *N. Engl. J. Med.*, 293:378-383, 1975.
- 29) Barbara, L., Roda, E., Roda, A., Sama, C., Festi, D., Mazzella G. and Aldini R.: *The medical treatment of cholesterol gallstones; experience with chenodeoxycholic acid.* *Digestion*, 14:209-219, 1979.
- 30) Dyrszka, H., Salen, G., Zaki, G., Chen, T. and Mosback, E. H.: *Hepatic toxicity in the rhesus monkey treated with chenodeoxycholic acid for 6 months: biochemical and ultrastructural studies.* *Gastroenterol.*, 70:93-104, 1976.
- 31) Fedorowski, T., Salen, G., Dyrszka, H., Zaki, G. and Mosbach, E. H.: *The effect of lincomycin on chenodeoxycholic acid(CDCA) induced liver disease in rhesus monkeys.* *Gastroenterol.*, 72 :1057, 1977.
- 32) Makino, J., Shinazaki, K., Yoshino, K., et al: *Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid.* *Jap. J. Gastroenterol.*, 72:690-691, 1975.

- 33) Nakagawa, S., Makino, I. and Ishizaki, T.: *Dissolution of cholesterol by ursodeoxycholic acid. Lancet*, 2:367-369, 1977.
- 34) Stiehl, A., Czygan, P., Kommerell, B., Weis, H. J. and Holtermüller, K.H.: *Ursodeoxycholic acid versus chenodeoxycholic acid: a comparison of their effect on bile acids and cholesterol saturation in bile of patients with cholesterol gallstones. Digestion*, 16:323-324, 1977.
- 35) Kutz, C. and Schulte, A.: *Effectiveness of ursodeoxycholic acid in gallstone therapy Gastroenterol.*, 73:632-633, 1970.
- 36) Dyrszka, H., Salen, G., Chen, T., et al.: *Toxicity of Chenodeoxycholic acid in the rhesus monkey. Gastroenterol.*, 69:333-337, 1975.
- 37) Gadacz, T. R., Allan, R. N., Mack, E. and Hofmann, A. F.: *Impaired lithocholate sulfation in the rhesus monkey: a possible mechanism for chenodeoxycholate toxicity. Gastroenterol.*, 70:1125-1129, 1976.
- 38) Fedorowski, T., Salen, G. and Zaki, F. G.: *Comparative effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid in the rhesus monkey. Gastroenterol.*, 74:75-81, 1978.
- 39) Stiehl, A., Czygan, P., Kommerell, B., Weis H. J. and Holtermüller K.H.: *Ursodeoxycholic acid versus chenodeoxycholic acid. Gastroenterol.*, 75:1016-1020, 1978.
- 40) Hong, S.S., Kim, K.H. and Kim, W. J.: *Effect of bile acids on biliary excretion of cholesterol in rabbits. Yonsei Med. J.*, 14:109-115, 1973.
- 41) Engalman-南里: *Cited from 藥物學實驗, 高木敬次郎, 小澤光編, 南山堂, p. 112, 1966.*
- 42) 関丙駿: 담즙분비와 담낭 수축에 미치는 *Caerulein* 및 자율 신경계 약물의 영향. 연세의대 논문집 8: 76-92, 1975.
- 43) 趙台淳, 金源准, 洪思寅: *Caerulein*의 담낭수축 작용에 관한 연구. 대한약리학잡지, 12:83-88, 1975.
- 44) Lurr, B. B., Kermani, M. H. and Heilman, R.D.: *Intestinal relaxation produced by sympathomimetic amines isolated rabbit jejunum; selective inhibition by adrenergic blocking agent and cold storage. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154:463-471, 1966.
- 45) Burn, J.H.: *The development of the adrenergic fiber. Br. J. Pharmacol.*, 32:575-582, 1968.
- 46) Brunstock, G.: *Evolution of the autonomic innervation of visceral and cardiovascular systems in vertebrates. Pharmacol. Rev.*, 21:247-324, 1969.
- 47) Kaplan, H.R. and Robson, R.D.: *Antiarrhythmic activity of bunolol; a new beta adrenergic blocking agents. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 175:168-177, 1970.
- 48) Lucchesi, B. R.: *The action of nethalide upon experimentally induced cardiac arrhythmias. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 145:286-291, 1964.
- 49) Lucchesi, B. R., Whitsitt, L. S. and Stickney, J. L.: *Antiarrhythmic effects of beta adrenergic agents. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 139:940-951, 1967.
- 50) Somani, P., Fleming, J. G., Chan, G.K. and Lum, B.K.B.: *Antagonism of epinephrine-induced cardiac arrhythmias by 4-(2-isopropyl amino-1-hydroxyethyl) methansulfonamide (MJ 1999). J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 151:32-37, 1966.
- 51) Somani, P. and Waston, D.L.: *Antiarrhythmic activity of the dextro- and levo-rotatory isomers of 4-(2-isopropyl amino-1-hydroxyethyl) methansulfonamide (MJ 1999). J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 164:317-325, 1968.