

주정 중독 환쥐에서 총담관절찰이 간 및 혈청의 Malate Dehydrogenase 활성에 미치는 영향*

계명대학교 의과대학 생화학교실

김여희·임종술·안광록·곽춘식

서 론

Malate dehydrogenase(L-malate, NAD⁺ oxidoreductase, EC 1.1.1.37, MDH)는 생체내에서 가역적으로 L-malate와 nicotinamide adenine dinucleotide(NAD⁺)로 부터 oxaloacetate와 NADH를 생성하는 반응을 촉매하는 효소(Wilkinson, 1976, Kim, 1979)로서 동물에서는 심근, 끌격근, 간 및 신등에서 많이 합성되며(Davies와 Kun, 1957, Dölk-en 등, 1974, Wilkinson, 1976, Tyagi 등, 1977; Comte와 Gautheron, 1978, Passarella 등, 1980, Crow 등, 1982) 세포내에서는 cytosol과 mitochondria에 편재되어 있는 것(Wolkinson, 1976; Passarella 등, 1980, Crow 등, 1982, McEvily 등, 1985)으로 알려져 있다. 그리고 이 효소는 혈중에 출현하는 비기능성 효소의 한가지로 심근경색증, 간경증, 폐쇄성 황달, 황달을 수반하는 간암, 췌암 등에서 혈중에 증가되며(Bing 등, 1957, Aquilina와 Farmworth, 1960; Wilkinson, 1976) 특히 담즙울체간에서는 감소된다(곽춘식과 이상일, 1985)고 한다.

간의 배설기능 장애로 간조직에 담즙울체가 야기되면 간조직은 형태학적 변화(Moritz와 Snodgrass, 1972, Desmet, 1979, 장대성 등, 1987, 김효석 등, 1989)가 나타남과 동시에 심한 물질대사의 변동도 초래된다(Kaplan과 Righetti, 1970, Toda 등, 1980, 곽춘식과 장억규, 1985, 곽춘식과 이상일, 1985, Sherlock, 1985a, 정상호와 곽춘식, 1987, 문교철과 곽춘식, 1989). 그리고 이때 간조직에서는 여러 효소의 활성이 변동되며 이들 효소 중에서도 심한 활성 변동을 나타내는 효소들은 5'-nucleotidase(곽춘식과 장억규, 1985, 곽춘식 등, 1987), alkaline phosphatase(Kaplan과 Righetti, 1970,

Righetti와 Kaplan, 1971, Toda 등, 1980; 곽춘식 등, 1987), leucine aminopeptidase(곽춘식, 1980, 정상호와 곽춘식, 1987) 및 γ -glutamyl transpeptidase(곽춘식과 장억규, 1985, 곽춘식 등, 1987)와 같은 담도계 효소들을 들 수 있으며 또한 alanine aminotransferase(김여희 등, 1989)와 aspartate aminotransferase(김여희 등, 1990)도 들 수 있다. 그리고 특히 탈수소 효소인 lactate dehydrogenase(곽춘식과 이상일, 1985), MDH(곽춘식과 이상일, 1985), alcohol dehydrogenase(곽춘식 등, 1988) 및 aldehyde dehydrogenase(곽춘식 등, 1988)는 담즙울체간에서 그 활성변동이 심하다고 한다.

주정을 장기간 섭취하면 지방간, 간염, 간경증증이 초래(Christoflersen과 Poulsen, 1979, Wooddell, 1980, Sherlock, 1985b)될 수 있고 이때 간세포는 심한 형태학적 변화를 받는다(Christoflersen과 Poulsen, 1979, Chang, 1985, Chang, 1987)고 한다. 그리고 주정 중독시에는 간에서 형태학적 변화가 관찰될 뿐만 아니라 대사성 변화도 야기되는 것(Ritchie, 1980, Ellenhorn과 Barceloux, 1988)으로 알려져 있다.

근래에 와서 주정의 소비량이 늘어남에 따라 음주로 인해 야기되는 질병들이 관심의 대상이 되고(Bruguera 등, 1979, Christoflersen과 Poulsen, 1979, Bosron과 Li, 1980, Wooddell, 1980, Lieber, 1985, Chedid 등, 1986, Dworkin 등, 1988) 있으며 특히 주정 대사의 주된 장기인 간에 미치는 주정의 영향은 더욱 주목을 받고 있다(Liu 등, 1975, Matsuzaki와 Lieber, 1977; Wands 등, 1979, Nakano 등, 1982, Uchida 등, 1983, Chang, 1985, Savolainen 등, 1986, Chang, 1987, Eagon 등, 1987, LaBaume 등, 1987, Diehl 등, 1988, Ellenhorn과 Barceloux, 1988, Hoek 등, 1988, Ven-

* 이 논문은 1991년도 계명대학교 음종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음

katesan 등, 1988. Yamada 등, 1988. Hutabarat 와 Yost, 1989. 김여희 등, 1989. 곽춘식 등, 1989. Casey 등, 1990. Diehl 등, 1990. 김여희 등, 1990. 김여희 등, 1991a. 김여희 등, 1991b). 따라서 음주로 인해 간질환이 초래된다(Christofersen 과 Poulsen, 1979. Wooddell, 1980. Sherlock, 1985b)는 보고가 있고 보면 간질환이 있을 때 음주를 하거나 주정(ethanol) 중독이 야기된다면 간조직과 혈청에서 MDH의 활성변동은 더욱 심할 것으로 생각된다. 또한 일반적으로 간담도 질환시 음주는 해롭다고 하니 그 학문적 뒷바침은 분명치 않다.

이 연구는 이러한 문제를 해결하기 위한 일환으로 시도한 실험으로서 만성 주정 중독 환쥐에게 담즙울체를 야기시키거나 담즙울체가 진행되는 환쥐에게 급성 주정 중독을 야기 시킨 후 혈청과 간조직에서 MDH의 활성도를 측정하여 그 성격을 비교검토한 것이다.

재료 및 방법

동물 및 처치 동물은 4주 이상 같은 조건으로 사육한 체중 280~320g 되는 Sprague-Dawley종의 숫환쥐를 사용하였으며 1군을 5마리로 하여 다음과 같이 총 26군으로 나누었다(도 1). 즉 정상군(1군), 총담관결찰 후 1일, 2일, 3일, 7일 및 14일에 각각 죽인 가수술군(총5군), Eagon 등(1987)의 방

법에 따라 5%(v/v) ethanol을 60일간 섭취시킨 후 계속 5% ethanol을 섭취시키면서 총담관결찰 후 1일, 2일, 3일, 7일 및 14일에 각각 죽인 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군(총5군), Liu 등(1975)의 방법에 따라 체중 kg당 4g의 ethanol을 투여하고 각각 1.5시간 및 24시간에 죽인 총담관결찰 후 급성 주정 중독을 시킨 군(총2군) 등이다.

각 실험군은 개별 분리 수용하였으며 실험 전 후에 일정한 조건으로 사육하였다. 사료는 진양사료 주식회사의 실험동물 사료를 먹게 하였다.

만성 주정 중독군, 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군 및 만성 주정 중독 후 총담관결찰을 한 군에서는 물대신 5%(v/v) ethanol용액(Eagon 등, 1987)을 자유로이 먹게 하였다. 그리고 급성 주정 중독은 환쥐 체중 kg당 4g의 ethanol이 투여되도록 25%(v/v)ethanol용액을 조제(Liu 등, 1975)하여 1회 경구 투여하였다.

총담관결찰, 가수술 및 간적출술은 효소 활성의 일중 변동을 고려하여 일정한 시간에 시행하였으며 쥐를 약 12시간 금식시킨 후 ether마취하에서 실시하였다.

총담관결찰은 간근위부와 약 1cm 아래쪽의 원위부의 총담관을 각각 이중결찰한 후 그 중간부위를 절단하였으며 간 적출시 담관의 폐쇄상태를 확인하였다. 가수술은 단순 개복술만 시행하였다.

간적출은 개복한 환쥐의 복부 대동맥으로부터 채

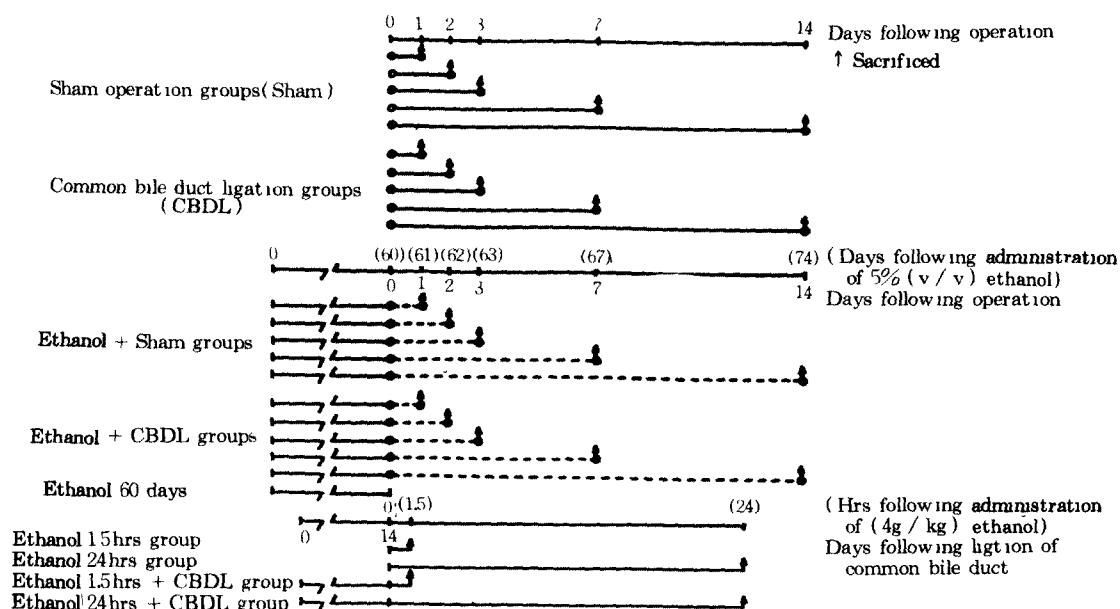


Fig.1 Experimental design.

혈하면서 실혈사 시킨 다음 간문액에 삼관하여 4°C의 0.25M sucrose액으로 관류시킨 후 실시하였으며 적출한 간은 곧 세포분획을 실시하였다. 그리고 채취한 혈액은 원심분리하여 혈청을 얻고 곧 효소활성도를 측정하였다.

시약 β -NADH(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, yeast grade III, sodium salt), oxaloacetate, sodium deoxycholic acid, 종합표준효소(enzyme control 2-N) 및 표준단백액(10g/100ml, bovine albumin)등은 Sigma사의 제품을 사용하였으며 그외 일반시약들은 특급 또는 일급품을 사용하였다.

세포분획 적출한 간은 면포로 균등히 압박하여 간에 남아 있는 sucrose액을 가능한 한 모두 제거하였다. 그리고는 간을 잘게 썰어서 절편으로 만들고 혼합한 다음 그중 5g을 섭취하여 9배량의 0.25M sucrose액을 넣어 teflon glass homogenizer(Thomas사 제품 chamber clearance 0.005-0.007 inch)로 2~4°C를 유지하면서 400rpm의 속도로 조심스럽게 5회 왕복 마쇄하여 10 w/v%의 간조직 균질액을 만들었다. 이렇게 제조한 간조직 균질액 40ml를 취하여 sucrose linear density gradient 원심분리법(곽춘식과 곽정식, 1986)으로 cytosol 및 mitochondria를 분리하였다. 즉 간조직의 마쇄균질액을 571 \times g(average relative centrifugal force, 이하 생략함)에서 10분간 원심분리하여 조직의 미마쇄부분, 핵 및 세포막 부분을 제거한 다음 그 상청액을 7,796 \times g에서 20분간 원심분리하여 pellet과 상청액을 얻었다. 이때 얻어진 상청액을 cytosol분획으로 사용하였다. 한편 위의 7,796 \times g에서 20분간 원심분리하는 과정에서 얻은 pellet은 0.25M sucrose액에 혼탁시키고 이 액을 20~45 w/v% sucrose linear density gradient 용액을 넣은 원심관 상부에 부하시켜 45,200 \times g에서 20분간 원심분리하여 얻은 침전물을 0.25M sucrose액에 재혼탁시켜 7,796 \times g에서 20분간 원심분리하여 pellet을 얻었으며 이것을 mitochondria분획으로 사용하였다.

위의 세포분획 과정에서 모든 조작은 2~4°C에서 시행하였으며 이때 사용한 원심분리기는 Du Pont Sorvall사의 RC-5B refrigerated superspeed centrifuge와 OTD-65B ultracentrifuge였다. 그리고 sucrose linear density gradient 용액의 제조는 gradient former(ISCO model 570)를 사용하여 제

조하였다

효소시료 조제 혈청 및 cytosol은 아무런 처리없이 효소시료로 사용하였으며 mitochondria는 ultrasonic dismembrator(Fisher model 300)로 20±0.4 k cycel/sec의 속도로 2~4°C에서 2분씩 5회 초음파마쇄하여 MDH효소시료로 사용하였다.

효소활성도 측정 혈청 및 간의 MDH활성도 측정은 oxaloacetate와 NADH를 기질로 하여 30°C에서 2분간 반응시키는 동안에 340nm파장에서 최대 흡수대를 갖는 NADH가 NAD⁺로 산화되면서 감소하는 흡광도로써 효소활성도를 산출하는 Siegel 및 Bing(1956)의 방법에 의하였다. 그리고 이 효소활성도의 단위는 1분간에 1ml 혈청 혹은 1mg의 단백이 반응하여 0.001의 흡광도를 변화시키는 값을 1단위로 하였다.

이 실험에서 채택한 효소활성도 측정법은 그 정확도를 높이기 위하여 Sigma사의 표준효소를 사용하여 검정하였으며 같은 시료에 대하여 2회 측정하여 그 평균치를 취하였다. 이 실험에서 각 효소활성도 측정에 사용한 분광광도계는 computer controlled enzyme spectrophotometer(Varian, Cary 210)였다.

단백정량. 효소액 중의 단백정량은 0.5N perchloric acid와 methanol-ether(3:1) 혼합액으로 단백을 정제(Greenberg와 Rothstein, 1957)한 다음 biuret법(Gornall, 1949)으로 정량하였다.

성적검정 얻어진 성적들의 유의성 검정은 Student's t-test(Scheffler, 1980)에 의하였다.

성 적

만성 주정 중독 환쥐에서 총담관경찰이 간의 cytosolic 및 mitochondrial MDH활성도에 미치는 영향

만성 주정 중독을 시킨 환쥐에게 계속 5%(v/v) ethanol을 먹이면서 총담관을 결찰했을 때 간의 cytosolic MDH활성도는 만성 주정 중독군과 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군들에서는 유의한 활성 증가를 나타내었다(표 1). 그러나 이 군들에서 mitochondria MDH활성도는 유의한 변동을 나타내지 않았다(표 2).

정상쥐의 총담관을 결찰한 군에서 간의 cytosolic MDH활성도는 대조군인 가수술군에 비해 총담관 결찰 후 2일에는 약 15%(p<0.05), 3일에는 약

31%($p<0.001$), 7일에는 약 34%($p<0.001$), 14일에는 약 37%($p<0.001$)의 감소를 나타내었다. 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군에서는 그 대조군인 만성 주정중독 후 가수술을 한 군에 비하여 이 효소의 활성도가 총담관 결찰 후 2일에는 약 17%($p<0.05$), 3일에는 약 26%($p<0.001$), 14일에는 약 41%($p<0.001$)의 감소를 나타내었다. 그러나 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군과 총담관만 결찰한 군을 비교했을 때는 만성 주정 중독 후 총

담관을 결찰한 군이 총담관만 결찰한 군보다 실험 전기간 농안 그 활성도가 약간 높았다(표 1)

쥐간의 mitochondrial MDH활성도는 정상쥐의 총담관을 결찰했을 때는 가수술군에 비해 총담관결찰 후 7일 및 14일에 유의한 감소를 나타내었다 즉 총담관 결찰 후 7일에는 약 49%($p<0.01$), 14일에는 약 51%($p<0.01$)의 활성도 감소를 나타내었다 그리고 만성 주정 중독 쥐의 총담관을 결찰했을 때는 그 대조군인 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군

Table 1 Effect of common bile duct ligation on liver cytosolic malate dehydrogenase(MDH) activities in chronic ethanol intoxicated rats

Day(s) following operation	MDH activities (Unit mg protein ⁻¹)			
	(Normal. 14,328±710, Ethanol 16,124±926 ^k)			
	Sham	CBDL	Ethanol+Sham	Ethanol+CBDL
1	14,513±811	13,472±1,417	16,259±1,021 ^a	14,528±1,605
2	14,612±764	12,475±1,508 ^a	16,352±1,092 ^a	13,596±1,556 ^d
3	14,874±842	10,327±1,530 ^c	16,317±956 ^a	12,035±1,656 ^f
7	14,536±793	9,558±1,794 ^c	16,218±943 ^a	10,976±1,667 ^f
14	14,736±812	9,325±1,802 ^c	16,448±980 ^a	9,762±1,672 ^f

All values are expressed as mean ± SD with 5 rats in each group

Animal groups are described in Fig 1.

One unit of MDH activity was the amount giving an increase in E_{340nm} of 0.001 / min

a. P<0.05 vs Sham, c. P<0.001 vs Sham, d. P<0.05 vs Ethanol + Sham, f. P<0.001 vs Ethanol + Sham k. P<0.01 vs Normal

Table 2 Effect of common bile duct ligation on liver mitochondrial malate dehydrogenase(MDH) activities in chronic ethanol intoxicated rats

Day(s) following operation	MDH activities (Unit mg protein ⁻¹)			
	(Normal. 9,765±1,757, Ethanol. 11,056±1,706 ^k)			
	Sham	CBDL	Ethanol+Sham	Ethanol+CBDL
1	9,854±1,762	9,822±2,014	11,042±1,658	10,932±1,946
2	9,776±1,638	8,064±1,912	11,153±1,792	9,278±1,713
3	9,732±1,761	7,753±1,841	10,987±1,691	8,127±1,822 ^d
7	9,810±1,792	5,025±1,763 ^b	11,078±1,689	6,686±1,889 ^e
14	9,770±1,696	4,762±1,789 ^b	10,992±1,712	6,069±1,758 ^e

All values are expressed as mean ± SD with 5 rats in each group.

Animal groups are described in Fig 1

Unit of MDH activity was defined as described in table 1

b. P<0.01 vs. Sham, d. P<0.05 vs Ethanol + Sham, e. P<0.01 vs Ethanol + Sham

보다 이 효소의 활성도는 총남관결찰 후 3일부터 14일까지 유의한 감소를 나타내었다. 즉 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군보다 총담관 결찰 후 3일에는 약 26%($p<0.05$), 7일에는 약 40%($p<0.01$), 14일에는 약 45%($p<0.01$) 활성감소를 나타내었다. 그러나 이 효소의 활성도는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군과 총담관만 결찰한 군을 비교했을 때는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 총담관만 결찰한 군보다 실험 전기간 동안 그 활성도가 약간 높았다(표 2).

총담관을 결찰한 흰쥐에서 급성 주정 중독이 간의 cytosolic 및 mitochondrial MDH 활성도에 미치는 영향 흰쥐에게 총담관을 결찰한 후 14일에 급성 주정 중독을 시켰을 때 간의 cytosolic 및 mitochondrial MDH 활성도의 변동을 각각 표 3 및 4 와 같다.

쥐간의 cytosolic MDH 활성도는 급성 주정 중독을 시켰을 때는 유의한 활성증가를 나타내었나(표 3). 그러나 mitochondrial MDH 활성도는 급성 주정 중독을 시켰을 때는 별 변동이 없었다(표 4).

그리고 쥐간의 cytosolic MDH 활성도는 총담관 결찰 14일 후 급성 주정 중독을 시켰을 때 그 대조군인 급성 주정 중독만 시킨 군에 비해 그 활성도가 낮았다. 즉 총담관 결찰 14일 후 급성 주정 중독을 시킨 다음 1.5시간에 회생 시켰을 때는 그 대조군인 급성 주정 중독만 시키고 1.5시간 후에 회생시킨 군에 비해 이 효소의 활성도는 약 10%의 감소를 나타내었으며 총담관 결찰 14일 후 급성 주정 중독을 시킨 다음 24시간에 회생시켰을 때는 그 대

조군인 급성 주정 중독만 시키고 24시간 후에 회생시킨 군에 비해 이 효소의 활성도는 약 21%($p<0.01$)의 감소를 나타내었다. 그러나 이효소의 활성도는 총담관 결찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시킨 군과 그 대조군인 총담관 결찰 후 14일 경과한 군과 비교했을 때는 총담관 결찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시킨 군이 총담관 결찰 후 14일 경과한 군보다 현저한 증가를 나타내었다(표 3).

쥐간의 mitochondrial MDH 활성도는 총담관 결찰 14일 후 급성 주정 중독을 시켰을 때 그 대조군인 급성 주정 중독만 시킨 군에 비해 유의한 감소를 나타내었다 그리고 이 효소의 활성도도 간의 cytosolic MDH 활성도의 변동과 같은 경향으로 총담관결찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시킨 군이 총담관결찰 후 14일 경과한 군보다 더 현저한 증가를 나타내었다(표 4).

만성 주정 중독 흰쥐에서 총담관결찰이 혈청 MDH 활성도에 미치는 영향 만성 주정 중독을 시킨 흰쥐에게 계속 5%(v/v) ethanol을 먹이면서 총담관을 결찰했을 때 혈청 MDH 활성도의 변동은 표 5와 같다.

쥐 혈청의 MDH 활성도는 만성 주정 중독 군이나 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군들에서 실험 전기간 동안 별 변동을 나타내지 않았다. 그리고 정상쥐의 총담관을 결찰한 군에서 혈청의 MDH 활성도는 그 대조군인 가수술군에 비해 총담관결찰 후 1일에는 약 139%($p<0.001$), 2일에는 약 107%($p<0.001$), 3일에는 약 29%의 증가를 나타내었다 또한 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군에서는 그 대조군인 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군에 비

Table 3. Effect of common bile duct ligation on liver cytosolic malate dehydrogenase(MDH) activities in acute ethanol intoxicated rats

Normal	MDH activities (Unit mg protein ⁻¹)				
	CBDL 14days	Ethnol 15hrs	Ethanol 15hrs +CBDL	Ethanol 24hrs	Ethanol 24hrs +CBDL
14,328 ±710	9,325 ±1,802	16,212 ±1,539 ^w	14,520 ±1,307 ^w	20,031 ±1,587 ^j	15,865 ±1,541 ^{r,w}

All values are expressed as mean ± SD with 5 rats in each group

Animal groups are described in Fig.1.

Unit of MDH activity was defined as described in table 1

j. $P<0.05$ vs. Normal, r. $P<0.001$ vs. Normal, w. $P<0.01$ vs. Ethanol 24hrs, w. $P<0.001$ vs. CBDL 14 days

Table 4. Effect of common bile duct ligation on liver mitochondrial malate dehydrogenase(MDH) activities in acute ethanol intoxicated rats

MDH activities (Unit mg protein ⁻¹)					
Normal	CBDL 14days	Ethanol 15hrs	Ethanol 15hrs +CBDL	Ethanol 24hrs	Ethanol 24hrs +CBDL
9,765	4,762	11,464	6,723	11,523	7,362
±1,757	±1,789	±1,626	±1,837 ^a	±1,743	±1,672 ^{r,u}

All values are expressed as mean ± SD with 5 rats in each group.

Animal groups are described in Fig 1.

Unit of MDH activity was defined as described in table 1

a. P<0.01 vs Ethanol 15hrs, r. P<0.01 vs Ethanol 24hrs, u. P<0.05 vs CBDL 14 days

Table 5. Effect of common bile duct ligation on serum malate dehydrogenase(MDH) activities in chronic ethanol intoxicated rats

Day(s) following operation	MDH activities (Unit ml ⁻¹)			
	(Normal. 135±19, Ethanol 139±20)			
	Sham	CBDL	Ethanol+Sham	Ethanol+CBDL
1	136±20	325±52 ^c	140±23	413±62 ^{f,g}
2	137±22	284±59 ^c	139±21	376±51 ^{f,g}
3	138±23	178±46	141±19	262±46 ^{f,g}
7	139±19	151±34	138±22	218±42 ^{e,g}
14	136±22	146±36	137±24	194±53

All values are expressed as mean ± SD with 5 rats in each group

Animal groups are described in Fig 1.

Unit of MDH activity was defined as described in table 1

c. P<0.001 vs Sham, e. P<0.01 vs Ethanol + Sham, f. P<0.001 vs Ethanol + Sham, g. P<0.05 vs CBDL

하여 이 효소의 활성도가 총담관절찰 후 1일에는 약 195%(p<0.001), 2일에는 약 170%(p<0.001), 3일에는 약 86%(p<0.001), 7일에는 약 58%(p<0.01), 14일에는 약 42%의 증가를 나타내었다. 그러나 혈청의 MDH활성도는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군과 총담관만 결찰한 군을 비교했을 때는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 총담관절찰 후 1일부터 14일까지 더 현저한 증가를 나타내었다 즉 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 총담관만 결찰한 군보다 총담관절찰 후 1일에는 약 27%(p<0.05), 7일에는 약 44%(p<0.05), 14일에는 약 33% 활성이 높았다.

총담관을 결찰한 희쥐에서 급성 주정 중독이 혈청 MDH활성도에 미치는 영향 희쥐에게 총담관을 결찰한 후 14일에 급성 주정 중독을 시켰을 때 혈청 MDH활성도의 변동은 표 6과 같다.

희 헐청의 MDH활성도는 급성 주정 중독을 시켰을 때와 총담관절찰 후 14일 경과했을 때는 별 변동을 나타내지 않았다. 그러나 혈청에서 이 효소의 활성도는 총담관절찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시켰을 때 다같이 그 대조군인 급성 주정 중독을 시킨 군이나 총담관결찰 후 14일 경과한 군에 비해 현저한 증가를 나타내었다 즉 혈청에서 이 효소의 활성도는 총담관절찰 14일 후 급성주정 중독

Table 6 Effect of common bile duct ligation on serum malate dehydrogenase(MDH) activities in acute ethanol intoxicated rats

MDH activities (Unit ml ⁻¹)					
Normal	CBDL	Ethanol	Ethanol 15hrs	Ethanol	Ethanol 24hrs
	14days	15hrs	+CBDL	24hrs	+CBDL
135	146	142	280	156	348
±19	±36	±41	±61 ^{a,v}	±53	±57 ^{s,w}

All values are expressed as mean ± SD with 5 rats in each group.

Animal groups are described in Fig.1.

Unit of MDH activity was defined as described in table 1.

^a, P<0.01 vs. Ethanol 15hrs, ^s, P<0.001 vs Ethanol 24hrs, ^v, P<0.01 vs. CBDL 14 days ^w, P<0.001 vs CBDL 14 days

을 시킨 군이 총담관결찰 후 14일 경과한 군보다 급성 주정 중독 후 15시간에 회생시켰을 때는 약 93%(p<0.01), 급성 주정 중독 후 24시간에 회생시켰을 때는 약 138%(p<0.001)의 현저한 증가를 나타내었다.

고 찰

주정은 극성 유기 용매로서 음주 후 주로 간에서 대사되며 일정 농도 이상에서는 단백질을 변성시킬 수 있다(Ellenhorn과 Barceloux, 1988) 상간간 음주를 했을 때는 지방간, 간염, 간경변증 등(Christofersen과 Poulsen, 1979, Wooddell, 1980, Sherlock, 1985b)의 병변이 야기될 수 있으며 이때 간 세포는 심한 형태학적 변화를 받는다(Christofersen과 Poulsen, 1979, Chang, 1985, Chang, 1987) 고 한다 이러한 변화는 주로 간세포의 mitochondria와 endoplasmic reticulum에서 관찰되며 mitochondria에서 나타나는 형태학적 변화는 종창, 변형 및 cristae의 배열문란(Christofersen과 Poulsen, 1979, Chang, 1985, Chang, 1987) 등이고 endoplasmic reticulum에서 나타나는 변화는 smooth endoplasmic reticulum의 증식(Christofersen과 Poulsen, 1979, Chang, 1985, Chang, 1987)을 들 수 있다. 이외에도 Mallory소체의 증식(Christofersen과 Poulsen, 1979, Chang, 1985, Chang, 1987)과 간세포 괴사를 수반하는 형태학적 변화(Christofersen과 Poulsen, 1979)도 관찰된다. 그리고 음주로 인한 간세포 손상시 나타나는 대사성 변화로

는 lactate의 생성 증가, pyruvate의 생성감소, 지방산의 합성촉진, 구연산회로의 활성저하 및 지방산의 산화 감소 등(Ritchie, 1980, Ellenhorn과 Barceloux, 1988)을 들 수 있다

간 조직에 담즙울체가 야기되는 경우는 원발성 담즙성 간경변증, 담관염, 담즙울체형 간염, 선천성 담도폐쇄, 종양이나 담석에 의한 남도폐쇄 등(Halsted, 1976)이며 이와 같은 간담도 질환으로 간에 담즙울체가 야기되면 간조직은 괴사, 담도증식, 섬유화 및 경화성 변화 등(Desmet, 1979)이 나타날 뿐만 아니라 심한 간기능의 장애도 나타난다(Halsted, 1976, Sherlock, 1985a)

환경의 총담관을 결찰하면 간에 담즙울체가 야기되며 시간이 경과함에 따라 담즙울체간은 괴사, 담도증식, 섬유화 및 경화성 변화가 연속적으로 나타나며(Moritz와 Snodgrass, 1972, 장대성 등, 1987, 김효석 등, 1989) 동시에 간기능도 장애가 초래되는 것(Kaplan과 Righetti, 1970, Righetti와 Kaplan, 1971, 곽춘식, 1980, Toda 등, 1980, 곽춘식과 장억규, 1985, 곽춘식과 이상일, 1985, 곽춘식 등, 1987, 정상호와 곽춘식, 1987, 문교철과 곽춘식, 1989)으로 알려져 있다

총담관결찰로 간에 담즙울체가 야기되면 특히 담도계 효소인 alkaline phosphatase(Kaplan과 Righetti, 1970, Righetti와 Kaplan, 1971, Toda 등, 1980, 곽춘식 등, 1987), 5'-nucleotidase(곽춘식과 장억규, 1985, 곽춘식 등, 1987), γ -glutamyl transpeptidase(곽춘식과 장억규, 1985, 곽춘식 등, 1987) 및 leucine aminopeptidase(곽춘식, 1980, 정

상호와 광춘식, 1987)는 간세포에서 그 활성이 증가되며 세포막의 투과성 항진시 혈중으로 누출되는 alanine aminotransferase(광춘식과 장억규, 1985, 김여희 등, 1989), aspartate aminotransferase(광춘식과 장억규, 1985, 김여희 등, 1990), lactate dehydrogenase(광춘식과 이상일, 1985), MDH(광춘식과 이상일, 1985) 등은 간 세포에서 그 활성이 감소된다고 한다.

이와 같이 담즙울체간에서 그 활성이 증가되는 효소들은 담즙울체시 주로 그 합성이 증가(Kaplan과 Righetti, 1970, Righetti와 Kaplan, 1971, Toda 등, 1980, 문교철과 광춘식, 1989)되며 담즙울체간에서 그 활성이 감소되는 효소들은 주로 세포막의 투과성 항진으로 간 외로 누출되어 나타난 결과(광춘식과 장억규, 1985, 광춘식과 이상일, 1985)라고 한다.

체내에 흡수된 주정은 간에서 대부분 대사되며 이 대사과정은 ethanol이 acetaldehyde로 산화되고 다시 acetate로 산화되어 이용(Bosron과 Li, 1980, Lieber, 1985)되는 것이다.

특히 이러한 대사과정에서 생성된 acetaldehyde는 간세포막의 손상과 간세포의 괴사를 초래하는 물질(Sherlock, 1985a)로 알려져 있고 또한 주정 중독시 심한 형태학적 변화가 초래(Chang, 1985, Chang, 1987)되는 만큼 담즙울체시 주정 중독이 야기된다면 간 손상의 정도는 더욱 심해 질 것이며 따라서 간 조직과 혈청에서 MDH의 활성도 변동은 더욱 심해질 것이다.

김여희 등(1989, 1990, 1991a, 1991b)은 환쥐에게 급성 및 만성 주정 중독을 시키고 간에 담즙울체를 야기시켰을 때 간조직의 alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase 및 leucine aminopeptidase가 혈중으로 다량 누출되었다고 하였으며 특히 이들 성적은 담즙울체로 인한 간손상이 주정 중독으로 증속되어 나타난 결과라 하였다 그러므로 이 보고 들은 위의 추론을 한층 더 뒷바침 하는 자료라 할 수 있다.

이 실험에서 환쥐에게 급성 및 만성 주정중독을 시켰을 때와 만성 주정 중독 후 가수술을 했을 때 간의 cytosolic MDH활성도는 유의한 활성도 증가를 나타내었다 그러나 이들 군에서 간의 mitochondrial MDH활성도는 별 변동을 나타내지 않았나 그리고 쥐 혈청의 MDH활성도는 만성 및 급

성 주정 중독군과 만성 주정 중독 + 수술을 한 군들에서는 별 변동을 나타내지 않았다. 이 성적을 볼 때 급성 및 만성 주정 중독시에는 간의 cytosolic MDH만 그 합성이 증가되는 것이 아닌가 생각되나 이 실험만으로는 그 이유를 분명하게 설명하기는 어렵다.

이 실험에서 정상쥐나 만성 주정 중독 쥐의 총담관을 결찰했을 때 간의 cytosolic MDH활성도는 총담관결찰 후 2일부터 14일까지 유의한 활성감소를 나타내었다 그러나 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군과 총담관만 결찰한 군을 비교했을 때는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 총담관만 결찰한 군보다 실험 전기간 동안 그 활성도가 약간 높았다 그리고 쥐간의 mitochondrial MDH활성도는 정상쥐의 총남관을 결찰했을 때는 가수술군에 비해 총담관결찰 후 7일 및 14일에 유의한 감소를 나타내었다 그리고 만성 주정 중독 쥐의 총담관을 결찰했을 때는 그 대조군인 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군보다 이 효소의 활성도는 총담관결찰 후 3일부터 14일까지 유의한 감소를 나타내었다 그러나 이 효소의 활성도는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군과 총담관만 결찰한 군을 비교했을 때는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 총담관만 결찰한 군보다 실험 전기간 동안 그 활성도가 약간 높았다 또한 쥐간의 cytosolic 및 mitochondrial MDH활성도는 총담관결찰 14일 후 급성 주정 중독을 시켰을 때 그 대조군인 급성 주정 중독만 시킨 군에 비해 그 활성도가 낮았다. 그러나 이들 효소의 활성도는 총담관결찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시킨 군과 그 대조군인 총담관결찰 후 14일 경과한 군과 비교했을 때는 총담관결찰 후 14일 경과한 군보다 현저한 증가를 나타내었다.

이상 성적을 보아 간의 cytosolic 및 mitochondrial MDH는 담즙울체시 급성 주정 중독을 야기하거나 만성 주정 중독시 담즙울체를 야기했을 때는 그 합성이 담즙울체만 있을 때보다 증가되는 효소로 생각된다.

이 실험에서 쥐 혈청의 MDH활성도는 정상쥐의 총담관을 결찰했을 때는 가수술군에 비해 총담관결찰 후 1일 및 2일에 현저한 증가를 나타내었으며 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군에서는 그 대조군인 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군에 비하여 총담관결찰 후 1일부터 7일까지 현저한 증가

를 나타내었다. 그러나 혈청의 이 효소활성도는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군과 총담관만 결찰한 군을 비교했을 때는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 총담관결찰 후 1일부터 14일 까지 더 현저한 증가를 나타내었다.

또한 쥐 혈청의 MDH활성도는 총담관결찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시켰을 때 다같이 그 대조군인 급성 주정 중독을 시킨 군이나 총담관결찰 후 14일 경과한 군에 비해 현저한 증가를 나타내었다

이상 간조직과 혈청에서 나타낸 성적과 문현상의 지견을 볼 때 이 결과는 만성 주정 중독 및 급성 주정 중독시 담즙울체가 야기되면 담즙울체만 있을 때 보다 간손상이 증폭된다는 것을 나타낸 결과라 생각되며 특히 혈청에서 나타낸 성적은 간손상의 증폭으로 간에서 이 효소의 누출이 증가된 것이라 할 수 있다. 따라서 이를 성적은 담즙울체로 간손상이 있을 때는 음주를 해서는 안된다는 것을 뒤바침하는 자료라 하겠다.

요 약

이 연구는 간담도질환시 음주의 해로움에 대한 생화학적 배경의 일단을 밝히고자 시행한 실험으로서 급성 및 만성 주정 중독을 시킨 환자에게 담즙울체를 야기시켜 혈청과 간의 malate dehydrogenase(MDH)활성도를 측정한 것이다

쥐간의 cytosolic MDH활성도는 급성 및 만성 주정 중독 군과 만성 주정 중독 후 가수술 한군들에서는 유의한 활성증가를 나타내었다. 그러나 이들 군에서 간의 mitochondrial MDH활성도는 별 변동을 나타내지 않았다. 그리고 쥐 혈청의 MDH활성도는 만성 및 급성 주정 중독 군과 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군들에서는 별 변동을 나타내지 않았다.

정상쥐나 만성 주정 중독 쥐의 총담관을 결찰했을 때 간의 cytosolic MDH활성도는 총담관결찰 후 2일부터 14일까지 유의한 활성감소를 나타내었다. 그러나 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군과 총담관만 결찰한 군을 비교했을 때는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 총담관만 결찰한 군보다 실험 전기간 동안 그 활성도가 약간 높았다.

쥐간의 mitochondrial MDH활성도는 정상쥐의

총담관을 결찰했을 때는 가수술군에 비해 총담관결찰 후 7일 및 14일에 유의한 감소를 나타내었다. 그리고 만성 주정 중독 쥐의 총담관을 결찰했을 때는 그 대조군인 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군보다 이 효소의 활성도는 총담관 결찰후 3일부터 14일 까지 유의한 감소를 나타내었다. 그러나 이 효소의 활성도는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군과 총담관만 결찰한 군을 비교했을 때는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 총담관만 결찰한 군보다 실험 전 기간 동안 그 활성도가 약간 높았다

쥐간의 cytosolic 및 mitochondrial MDH 활성도는 총담관 결찰 14일후 급성 주정 중독을 시켰을 때 그 대조군인 급성 주정 중독만 시킨 군에 비해 그 활성도가 낮았다. 그러나 이들 효소의 활성도는 총담관 결찰후 14일에 급성 주정 중독을 시킨 군과 그 대조군인 총담관 결찰후 14일 경과한 군과 비교했을 때는 총담관 결찰 후 14일에 급성 중독을 시킨 군이 총담관 결찰 후 14일 경과 한 군보다 현저한 증가를 나타내었다

쥐 혈청의 MDH 활성도는 정상쥐의 총담관을 결찰했을 때는 가수술 군에 비해 총담관 결찰후 1일 및 2일에 현저한 증가를 나타내었으며 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군에서는 그 대조군인 만성 주정 중독 후 가수술을 한군에 비하여 총담관 결찰 후 1일부터 7일 까지 현저한 증가를 나타내었다. 그러나 혈청의 이 효소 활성도는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군과 총담관만 결찰한 군을 비교했을 때는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 총담관결찰 후 1일부터 14일 까지 더 현저한 증가를 나타내었다. 또한 쥐 혈청의 MDH활성도는 총담관결찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시킨 군이 총담관결찰 후 14일 경과한 군보다 현저한 증가를 나타내었다

이상 성적으로 보아 간의 cytosolic MDH는 급성 및 만성 주정 중독시 그 합성이 증가되는 효소로 생각되며 아울러 간의 cytosolic 및 mitochondrial MDH는 담즙울체시 급성 주정 중독을 야기하거나 만성 주정 중독시 담즙울체를 야기했을 때는 그 합성이 담즙울체만 있을 때 보다 증가되는 효소로 생각된다. 또한 만성 주정 중독시 담즙울체를 야기하거나 담즙울체시 급성 주정을 야기했을 때는 담즙울체만 있을 때 보다 간손상이 증폭되므로 간에서 이 효소의 혈중 누출이 증가되는 것으로 생각

된다 따라서 이 성적은 담즙을 체로 간손상이 있을 때는 음주를 해서는 안된다는 것을 뒷바침 하는 자료라 할 수 있다

참 고 문 헌

- Aquilina JT, Farmworth WE Alteration of serum enzymes in clinical myocardial infarction. *Am Heart J* 1960, 59 166-174
- Bing RJ, Castellanos A, Siegel A, et al Diagnostic value of malic dehydrogenase and phosphohexose isomerase. Preliminary report of findings in patients with myocardial infarction and liver disease *JAMA* 1957, 164 647-650
- Bosron WF, Li TK Alcohol dehydrogenase, in Jakoby WB(ed) *Enzymatic Basis of Detoxication*, New York, Academic Press, 1980, Vol 1, pp 231-244
- Bruguera M, Bertran A, Bombi J, et al Giant mitochondria in hepatocytes. A diagnostic hint for alcoholic liver disease *Gastroenterology* 1979, 73 1383-1387
- Casey CA, Kragskow SL, Sorrell MF, et al Effect of chronic ethanol administration on total asialoglycoprotein receptor content and intracellular processing of asialoorosomucoid in isolated rat hepatocytes *Biochim Biophys Acta* 1990, 1052 1-8.
- 장대성, 과정식, 손태중 총담관절찰에 의한 담관증식성 변화의 초미형태학적 연구 경북의대잡지 1987, 28 113-122
- Chang ES Light and electron microscopic studies of liver biopsies on alcoholic patients *J Clin Electron Microscopy* 1985, 18 331-347.
- Chang ES Ultrastructural morphogenesis of mitochondria in alcoholic liver. *Acta Pathol Jpn* 1987, 37 213-224
- Chedid A, Mendenhall CL, Tosch T, et al Significance of mega mitochondria in alcoholic liver disease *Gastroenterology* 1986, 90 1858-1864.
- Christofersen P, Poulsen H Alcoholic liver disease, in MacSween RUM, Anthony PP, Scheuer PJ, eds *Pathology of the Liver*, New York, Churchill Livingstone Inc, 1979, pp 232-244

- euer PJ(eds) *Pathology of the Liver*, New York, Churchill Livingstone Inc, 1979, pp 232-244
- 정상호, 곽준식 흰쥐 담즙을 체간의 Leucine Aminopeptidase의 활성치 계명의대논문집 1987, 6 210-221
- Comte J, Gautheron DC The markers of pig heart mitochondrial subfractions II On the association of malate dehydrogenase with inner membrane *Biochimie* 1978, 60 1299-1305.
- Crow KE, Braggins TJ, Batt RD, et al Rat liver cytosolic malate dehydrogenase Purification, kinetic properties, role in control of ethanol metabolism using computer simulation *J Biol Chem* 1982, 257 14,217-14,225
- Davies DD, Kun E Isolation and properties of malic dehydrogenase from ox heart mitochondria *Biochem J* 1957, 66 307-316
- Desmet VJ Cholestasis, extrahepatic obstruction and secondary biliary cirrhosis, in MacSween RUM, Anthony PP, Scheuer PJ(eds) *Pathology of the Liver*, New York, Churchill Livingstone Inc, 1979, pp 272-305.
- Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG Alcohol-like liver disease in nonalcoholics A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury *Gastroenterology* 1988, 95 1056-1062.
- Diehl AM, Wells M, Brown ND, et al Effect of ethanol on polyamine synthesis during liver regeneration in rats *J Clin Invest* 1990, 85 385-390.
- Dölkens G, Leisner E, Pette D Turnover of malate dehydrogenase isozymes in rabbit liver and heart. *Eur J Biochem* 1974, 47 333-342
- Dworkin BM, Rosenthal WS, Stahl RE, et al Decreased hepatic selenium content in alcoholic cirrhosis *Dig Dis Sci* 1988, 33 1213-1217.
- Eagon PK, Willet JE, Seguiti SM Androgen responsive functions of male rat liver Effect of chronic alcohol ingestion, *Gastroenterology* 1987,

- 93 1162-1169.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. New York, Elsevier Science Publishing Co Inc, 1988, pp 782-796.
- Gornall AG, Bardawill CJ, David MM. Determination of serum protein by means of biuret reaction. *J Biol Chem* 1949; 177: 751-766.
- Greenberg DM, Rothstein M. Method for isolation and degradation of labelled compounds, in Colowick SP, Kaplan ND(eds) *Method in Enzymology*, New York, Academic Press, 1957, Vol 4, pp 708-731.
- Halsted JA. *The Laboratory in Clinical Medicine Interpretation and Application*. London, Sannders Co, 1976, pp 426-429.
- Hoek JB, Rubin R, Thomas AP. Ethanol-induced phospholipase C activation is inhibited by phorbol esters in isolated hepatocytes. *Biochem J* 1988; 251: 865-871.
- Hutabarat RM, Yost GS. Purification and characterization of an ethanol-induced UDP-glucuronosyltransferase. *Arch Biochem Biophys* 1989; 273: 16-25.
- Kaplan MM, Righetti A. Induction of rat liver alkaline phosphatase. The mechanism of serum elevation in bile duct obstruction. *J Clin Invest* 1970; 49: 508-516.
- Kim BK. *Enzyme Nomenclature*, IUB, New York, Academic Press, 1979, pp 34-35.
- 김효석, 박재웅, 김은영, 곽규식, 최용한, 정준모. 총남관결찰시 간세포의 초미형태학적 변화 대한내과학회잡지 1989; 36: 459-470.
- 김여희, 곽춘식, 성성광. Ethanol중독 환경에서 총남관결찰이 혈청 및 간의 Alanine Aminotransferase 활성에 미치는 영향. 계명의대논문집 1989; 8: 113-121.
- 김여희, 곽춘식, 정성광. Ethanol중독 환경에서 총남관결찰이 혈청 및 간의 Aspartate Aminotransferase 활성에 미치는 영향. 계명의대논문집 1990; 9: 87-95.
- 김여희, 이숙령, 곽춘식, 문교철. 주성중독 환경에 서 총남관결찰이 혈청 및 간의 Alkaline Phosphatase 활성에 미치는 영향. 계명의대논문집 1991a; 10: 18-27.
- 김여희, 박은미, 곽춘식. Ethanol중독 환경에게 총남관결찰이 혈청 및 간의 Leucine Aminopeptidase 활성에 미치는 영향. 계명의대논문집 1991b; 10: 196-207.
- 곽춘식. 총수담관을 결찰한 환경의 혈청 및 간장의 Leucine Aminopeptidase에 미치는 Actinomycin D의 영향. 경북의대잡지 1980; 21: 126-134.
- 곽춘식, 장억규. 환경 담즙울체 간장의 5'-Nucleotidase와 Gamma-Glutamyl Transpeptidase의 활성차. 계명의대논문집 1985; 4: 1-27.
- 곽춘식, 김여희, 문교철. 환경 담즙울체 간에서의 알콜대사 효소들의 활성차. 계명의대논문집 1988; 7: 64-75.
- 곽춘식, 김여희, 문교철. 환경 담즙울체간의 Plasma Membrane, Mitochondria 및 Microsome의 5'-Nucleotidase와 Gamma-Glutamyl Transpeptidase의 활성차. 계명의대논문집 1987; 6: 67-76.
- 곽춘식, 곽성식. 환경 간세포 분획법. I. Mitochondria 및 Microsom의 분리. 계명의대논문집 1986; 5: 45-53.
- 곽춘식, 이상일. 환경 담즙울체간의 Malate Dehydrogenase의 활성차. 계명의대논문집 1985; 4: 131-137.
- 곽춘식, 박은미, 문교철, 김여희. Ethanol중독 환경에서 총남관결찰이 간의 Glutathione S-Transferase, Glutathion Peroxidase 및 Glutathione Reductase 활성에 미치는 영향. 계명의대논문집 1989; 8: 268-281.
- LaBaume LB, Merrill DK, Glary GL, et al. Effect of acute ethanol on serine biosynthesis in liver. *Arch Biochem Biophys* 1987; 256: 5-69-577.
- Lieber CS. Alcohol metabolism, in Hall P(ed) *Alcoholic Liver Disease, Pathobiology, Epidemiology and Clinical Aspects*. Fronde and London, Edward Arnold Ltd, 1985, pp 1-24.
- Liu SJ, Ramsey RK, Fallon HJ. Effect of ethanol on hepatic microsomal drug metabolizing enzymes in the rat. *Biochem Pharmacol* 1975.

- 24 369-378
- Matsuzaki S, Lieber CS Increased susceptibility of hepatic mitochondria to the toxicity of acetaldehyde after chronic ethanol consumption. *Biochem Biophys Res Commun* 1977, 75 1059-1065
- McEvily AJ, Mulhax TR, Dulin DR, et al Regulation of mitochondrial malate dehydrogenase Kinetic modulation independent of subunit interaction *Arch Biochem Biophys* 1985, 288 229-236
- Moritz M, Snodgrass PJ Serum enzymes derived from liver cell fraction II Responses to bile duct ligation in rats *Gastroenterology* 1972, 62 93-100
- 부교철, 곽준식 흰쥐 담즙을제거의 Monoamine Oxidase의 활성지 죄명의대논문집 1989, 8 69-77
- Nakano M, Worner TM, Lieber CS Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury Ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982, 83 777-785
- Passarella S, Marra E, Doonan S, et al Selective permeability of rat liver mitochondria to purified malate dehydrogenase isoenzyme in vitro *Biochem J* 1980, 192 649-658
- Righetti ABB, Kaplan MM Effects of actinomycin D on rat liver alkaline phosphatase *Proc Soc Exp Biol Med* 1971, 136 491-495
- Ritchie JM The aliphatic alcohols, in Gilman AG, Goodman LS, Gilman A(eds) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 7 New York, Macmillan Publishing Co Inc, 1980, pp 376-388
- Savolainen MJ, Baraona E, Leo MA, et al Pathogenesis of the hypertriglyceridemia at early stages of alcoholic liver injury in the baboon *J Lipid Res* 1986, 27 1073-1083
- Scheffler WC *Statistics for the Biological Sciences*, ed 2, USA Menlo Park, Addison-Wesley Publishing Company, 1980, pp 84-89.
- Sherlock DS *Diseases of the Liver and Biliary System*, ed 7 Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1985a, pp 79-80
- Sherlock DS *Diseases of the Liver and Biliary System*, ed 7, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1985b, pp 346-360.
- Siegel A, Bing RJ Plasma enzyme activity in myocardial infarction in dog and man *Proc Soc Exp Biol Med* 1956, 91 604-607
- Toda G, Ikeda Y, Kako M, et al Mechanism of elevation of serum alkaline phosphatase activity in biliary obstruction An experimental study *Clin Chim Acta* 1980, 107 85-96
- Tyagi AK, Siddiqui FA, Venkitasubramanian TA Studies on the purification and characterization of malate dehydrogenase from *mycobacterium phlei* *Biochim Biophys Acta* 1977, 485 255-267
- Uchida T, Kao H, Quispe-Sjogren M, et al Alcoholic foamy degeneration A pattern of acute alcoholic injury of the liver *Gastroenterology* 1983, 84 683-692
- Venkatesan S, Ward RJ, Peters TJ Effect of chronic ethanol feeding on the hepatic secretion of very-low-density lipoproteins *Biochem Biophys Acta* 1988, 960 61-66
- Wands JR, Carter EA, Bucher NLR, et al Inhibition of hepatic regeneration in rats by acute and chronic ethanol intoxication *Gastroenterology* 1979, 77 528-531
- Wilkinson JH *The Principles and Practice of Diagnostic enzymology* London, Edward Arnold, 1976, pp 54-56
- Wooddell WJ Liver disease in alcohol addicted patients in Davidson SV(ed), *Alcoholism and Health*, Century Boulevard, Aspen System Co, 1980, pp 125-134
- Yamada S, Fujiwara K, Masaki N, et al Evidence for potentiation of lipid peroxidastion in the rat liver after chronic ethanol feeding *Scand J Clin Lab Invest* 1988, 48 627-632

= Abstract =

Effect of Common Bile Duct Ligation on Serum and Liver Malate Dehydrogenase Activities in Ethanol Intoxicated Rats

You Hee Kim, MD; Jong Sool Ihm, MD;
Kwang Wook Ahn, MD; Chun Sik Kwak, PhD

Department of Biochemistry, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

The activities of the liver and serum malate dehydrogenase(MDH) were studied when cholestasis was induced by common bile duct ligation and chronic ethanol intoxication developed, or cholestasis following acute ethanol intoxication for manifestation of the biochemical background of alcohol intoxication in hepatobiliary disease.

The rats liver cytosolic MDH activities showed a significant increase in both chronically ethanol intoxicated groups and acutely ethanol intoxicated groups. But The rats liver mitochondrial MDH activities showed no significant changes in both chronically ethanol intoxicated groups and acutely ethanol intoxicated groups

The groups that received common bile duct(CBD) ligation after being chronically intoxicated with ethanol showed a considerable decrease at the 2nd, 3rd, 7th and 14th days following the ligation in the liver cytosolic MDH activities. However, the activities showed a higher degree than groups of the CBD ligation. On the other hand, the liver mitochondrial MDH activities showed a significant decrease at the 3rd, 7th and 14th days following the ligation, but the activities showed a higher degree on the same time points than the groups only with the CBD ligation.

At the 1.5th and 24th hours following the acute intoxication with ethanol done after 14days of the CBD ligation, the rats showed a slight decrease in the liver cytosolic and mitochondrial MDH activities than the group only with the acute ethanol intoxication. However, the activities showed more remarkable increase than the group sacrificed on the 14th day following the CBD ligation.

The groups that received CBD ligation after being chronically intoxicated with ethanol showed a dramatic increase at the 1st, 2nd, 3rd, 7th and 14th days following the ligation in the sera MDH activities. However, the activities showed a far higher degree than groups of the CBD ligation.

For the groups of acute intoxication with ethanol done after 14 days of the CBD ligation, the sera MDH activities increased markedly, but the activities showed a higher degree than the group with the 14th day following the CBD ligation.

According to the above results, the liver cytosolic and mitochondrial MDH seems to be an enzyme which increases activities in both acute and chronic ethanol intoxication with cholestasis more than in cholestasis; the cause of the increase seems to be the development of biosynthesis. Especially, when the acute and chronic ethanol intoxication with cholestasis occurred, the sera MDH are higher than in cholestasis because of increased liver cell damage, which causes the enzyme to leak into the blood in great quantity.

Accordingly, these results will be the data supporting that alcoholic drink is enzymologically harmful in hepatobiliary disease.

Key Words Cholestasis, Ethanol intoxication, Malate dehydrogenase