

주정 중독 환쥐에서 총담관 결찰이 간의 Xanthine Oxidase 활성에 미치는 영향*

경북대학교 의과대학 비뇨기과학교실 및 계명대학교 의과대학 생화학교실**

정성광 · 김여희** · 곽춘식**

서 론

간은 물질대사의 중추 기관으로서 대단히 복잡하고 다양한 기능을 가진 장기이며(Sherlock, 1985a) 체외로부터 흡수되거나 체내에서 생성된 유해물질을 biotransformation하여 배설시키는 기구를 가짐으로서 생체를 보호하고 있다(Jakoby et al, 1982). 그러나 이러한 기능을 가진 간이라 하더라도 주정을 섭취하면 간은 지방간, 간염, 간경변증 등의 병변이 야기될 수 있으며(Christoflersen and Poulsen, 1979; Wooddell, 1980; Sherlock, 1985c) 간 세포는 심한 형태학적 및 생화학적 변화를 받는다(Christoflersen and Poulsen, 1979; Chang, 1985; Chang, 1987).

일반적으로 간담도 질환시 음주는 해롭다고 하며 이 사실은 음주로 인한 간 질환의 유발로 미루어 볼 때 당연하다고 생각된다. 따라서 간 질환시 음주를 하거나 주정 중독이 야기된다면 간 조직에서 xenobiotic biotransformation 효소들의 활성변동은 더욱 심할 것으로 생각된다.

Xanthine oxidase(xanthine: oxygen oxidoreductase, EC 1.2.3.2, XO)도 간에서 많은 양이 합성(Bray, 1963; Al-Khalidi and Chaglassian, 1965)되는 xenobiotic biotransformation 효소(Rajagopalan, 1980)로서 aldehyde, epinephrine, purine, pyrimidine들과 특히 hypoxanthine과 xanthine을 기질로 하며, 분자 산소와 물과 더불어 이를 기질을 산화시켜 기질 산화물과 superoxide anion을 생성하는 효소이다(Al-Khalidi and Chaglassian, 1965; Krenitsky et al, 1972; Krenitsky, 1973; Younes, 1980). 이 효소는 세포내에서 세포질에 주로 존재하고 담즙을 체를 수반하는 간염시 혈중에 그 활성도가

증가(Giler et al, 1975)되며 또한 환쥐에서 담즙을 체가 야기되었을 때 혈액과 간조직에서 그 활성도가 증가되는 것(곽춘식, 1985)으로 밝혀져 있다.

이 효소는 간담도 질환시 간조직에서 그 활성도가 변동되며 이로보아 담즙을 체시에 주정 중독을 시키면 간 손상이 항진되어 간에서 이 효소의 활성도 변동은 더욱 심해질 것이다. 그러나 이에 대한 보고는 찾아 볼 수 없었다.

이 연구는 간담도 질환시 음주의 해로움에 대한 생화학적 배경의 일단을 밝히고자 시행한 실험으로서 만성 주정 중독을 시킨 환쥐에게 담즙을 체를 야기시키거나 담즙을 체가 진행되는 환쥐에게 급성 주정 중독을 시킨 후 혈청과 간 세포질에서 XO활성도를 측정하여 그 성적을 비교 검토한 것이다.

재료 및 방법

동물 및 처치: 동물은 4주 이상 같은 조건으로 사육한 체중 280~320g 되는 Sprague-Dawley종의 숫흰쥐를 사용하였으며 1군을 5마리로 하여 다음과 같이 총 26군으로 나누었다(도 1).

즉 정상군(1군), 총담관 결찰 후 1일, 2일, 3일, 7일 및 14일에 각각 죽인 총담관 결찰군(총 5군), 단순개복술 후 1일, 2일, 3일, 7일 및 14일에 각각 죽인 가수술군(총 5군), Eagon 등(1978)의 방법에 따라 5% (v/v) ethanol을 60일간 섭취 시킨 만성 주정 중독군(1군), 5% (v/v) ethanol을 60일간 섭취시킨 후 계속 5% ethanol을 섭취시키면서 총담관 결찰 후 1일, 2일, 3일, 7일 및 14일에 각각 죽인 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군(총 5군), 5% (v/v) ethanol을 60일간 섭취 시킨 후 가수술을 한 후 1일, 2일, 3일, 7일 및 14일에 각각 죽인 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군(총 5군), Liu 등(1975)의 방법에 따라

* 이 논문은 1994년도 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.

체중 kg당 4g의 ethanol을 투여하고 각각 1.5시간 및 24시간에 죽인 급성 주정 중독 군(총 2군), 총담관 결찰 14일 후 체중 kg당 4g의 ethanol을 투여하고 각

각 1.5시간 및 24시간에 죽인 총담관 결찰 후 급성 주정 중독을 시킨 군(총 2군) 등이다.

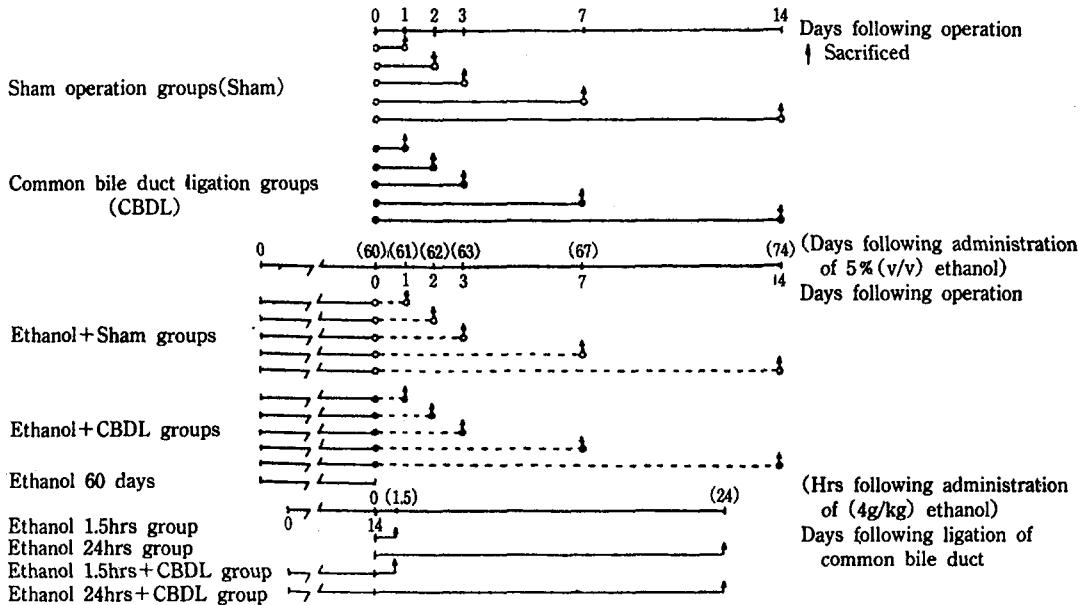


Fig. 1 Experimental design.

각 실험 군은 개별 분리 수용하였으며 실험 전후에 일정한 조건으로 사육하였다. 사료는 시판되는 실험 동물 사료를 먹게 하였다.

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

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

총담관 결찰은 간 근위부와 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 채혈하면서 실혈사 시킨 다음 간문맥에 삽관하여 4°C의 0.25M sucrose액으로 관류시킨 후 적출하였으며

적출한 간은 곧 세포분획을 실시하였다. 채취한 혈액은 원심분리하여 혈청을 얻고 곧 효소 활성도를 측정하였다.

시약: Xanthine sodium, nicotinamide adenine dinucleotide (yeast grade III, disodium salt), uric acid, xanthine oxidase(grade III, from butter milk, X 4500) 및 단백 표준액(10g/100ml bovine albumin) 등은 Sigma사의 제품을 사용하였으며 그 외 시약들은 특급 또는 일급품을 사용하였다.

간세포질의 분리: 적출한 간은 잘게 썰어서 절편으로 만들고 혼합하여 그 중 약 1g을 취하여 9배량의 0.25M sucrose액을 넣어 teflon glass homogenizer(Thomas사 제품, chamber clearance 0.005 ~ 0.007 inch)로 2~4°C에서 400 rpm의 속도로 5회 왕복 마쇄하여 10w/v%의 간 조직의 마쇄균질액을 만들었다. 이 균질액 5ml를 취하여 원심분리법(곽춘식과 곽정식, 1986)으로 cytosol을 분리하였다. 즉 간 조직의 마쇄 균질액을 571 × g(average relative centrifugal force이하 생략함)에서 10분간 원심분리하여 조직의 미마쇄 부분, 핵 및 세포막 부분을 제거한 다음 그 상청액을 7,796 × g에서 20분간 원심분리

하여 pellet와 상청액을 얻었으며 이 과정에서 얻은 상청액을 다시 $10,400 \times g$ 에서 1시간 원심분리하여 얻어진 상청액을 세포질 분획으로 사용하였다.

위의 세포분획 과정의 모든 조작은 $2\sim4^\circ C$ 에서 시행하였으며 이때 사용한 원심분리기는 Du Pont Sorvall사의 RC-5B refrigerated superspeed centrifuge와 OTD-65 B ultracentrifuge였다. 이때에 사용한 rotter는 Du Pont Sorvall사의 SS-34 및 T865 rotter였다.

효소 활성도 측정: XO효소 시료는 분리한 세포질 분획을 $-20^\circ C$ 에서 보관한 후 녹여서 사용(Stirpe and Della Corte, 1969; Battelli, 1980)하였다.

혈청 및 간 XO의 활성도 측정은 xanthine을 기질로 사용하여 $37^\circ C$ 에서 5분간 반응시키는 동안에 생성되는 요산을 $292nm$ 에서 비색하여 정량하는 Rowe 및 Wyngaarden(1966)의 법에 의하였으며 단위는 1분간에 $1ml$ 의 혈청 또는 $1mg$ 의 단백이 반응하여 생성한 요산을 nmol로 나타내었다.

이 실험에서 채택한 효소 활성도 측정법의 정확도를 높이기 위하여 Sigma사의 정제된 효소를 사용하여 검정하였으며 같은 시료에 대해 2회 측정하여 그 평균치를 취하였다. 사용한 분광광도계는 Varian Cary 210 computer controlled enzyme spectro-

photometer였다.

단백질 정량: 효소액 중의 단백질 정량은 $0.5M$ perchloric acid와 methanol-ether 혼합액(3:1)으로 단백질을 정제(Greenberg and Rothestein, 1957)한 다음 biuret 법(Gornall et al, 1949)으로 정량하였다.

성적 검정: 유의성 검정은 Student's t-test로 하였다.

결과

만성 주정 중독 흰쥐에서 총담관 결찰이 간의 XO 활성도에 미치는 영향: 만성 주정 중독을 시킨 흰쥐에게 계속 $5\% (v/v)$ ethanol을 먹이면서 총담관을 결찰했을 때의 간의 XO활성도의 변동은 표 1과 같다. 쥐간의 XO활성도는 만성 주정 중독 군이나 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군들이 모두 별 변동을 나타내지 않았다. 총담관을 결찰한 군이나 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군에서는 실험 전기간 동안 간의 XO는 현저한 활성도 증가를 나타내었다. 그러나 이 효소의 활성도는 총담관을 결찰한 군과 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군을 상호비교했을 때는 별 차이를 나타내지 않았다.

Table 1. Effect of common bile duct ligation on liver xanthine oxidase(XO) activities in chronic ethanol intoxicated rats

Day(s) following operation	XO activities (nmol uric acid mg protein ⁻¹ min ⁻¹)			
	(Normal: 8.13 ± 1.83 , Ethanol: 8.38 ± 1.62)			
	Sham	CBDL	Ethanol+Sham	Ethanol+CBDL
1	8.16 ± 1.72	13.41 ± 2.38^b	8.55 ± 1.56	12.93 ± 2.39^e
2	8.08 ± 1.46	15.53 ± 3.23^b	9.62 ± 1.70	15.71 ± 2.52^e
3	8.12 ± 1.62	16.46 ± 4.47^b	9.51 ± 2.09	16.76 ± 3.68^e
7	8.09 ± 1.55	18.38 ± 4.59^b	9.88 ± 2.27	18.49 ± 3.94^e
14	8.11 ± 1.49	18.78 ± 5.12^b	11.96 ± 3.25	18.86 ± 3.77^e

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

Animal groups are described in Fig. 1.

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

총담관을 결찰한 흰쥐에서 급성 주정 중독이 간의 XO 활성도에 미치는 영향: 흰쥐에게 총담관을 결찰한 후 14일에 급성 주정 중독을 시켰을 때 간의 XO 활성도의 변동은 표 2와 같다. 쥐간의 XO 활성도는 급성 주정 중독 또는 총담관 결찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시킨 후 1.5시간 및 24시간 경과했을 때는

현저한 증가를 나타내었다. 총담관 결찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시킨 군을 총담관만 결찰한 군과 비교했을 때는 급성 주정 중독 후 24시간 경과했을 때만 이 효소의 활성도가 더 현저한 증가를 나타내었다.

Table 2. Effect of common bile duct ligation on liver xanthine oxidase(XO) activities in acute ethanol intoxicated rats

Normal	XO activities (nmol uric acid mg protein ⁻¹ min ⁻¹)				
	CBDL 14 days	Ethanol 1.5 hrs	Ethanol 1.5 hrs +CBDL	Ethanol 24 hrs	Ethanol 24 hrs +CBDL
8.13 ± 1.38	18.78 ± 5.12	15.23 ^k ± 3.13	22.71 ^a ± 4.64	18.82 ⁱ ± 3.52	28.41 ^{r, v} ± 4.22

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

Animal groups are described in Fig. 1.

k; P<0.01 vs. Normal, i; P<0.001 vs. Normal, a; P<0.05 vs. Ethanol 1.5 hrs, r; P<0.01 vs. Ethanol 24 hrs, v; P<0.1 vs. CBDL 14 days

만성 주정 중독 환쥐에서 총담관 결찰이 혈청 XO 활성도에 미치는 영향: 만성 주정 중독을 시킨 환쥐에게 계속 5%(v/v) ethanol을 먹이면서 총담관을 결찰했을 때의 혈청 XO 활성도의 변동은 표 3과 같다. 쥐 혈청의 XO 활성도는 만성 주정 중독 군이나 만성 주정 중독 후 가수술을 한 군에서는 변동이 없었다. 그러나 총담관 결찰을 한 군에서는 2일부터 14

일까지, 만성 주정 중독 후 총담관 결찰 군에서는 실험 전기간 동안 혈청 XO의 활성도는 현저한 증가를 나타내었다. 양군 간에 이 효소 활성도를 비교했을 때는 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰한 군이 총담관만 결찰한 군에 비해 실험 전기간 동안 더 현저한 증가를 나타내었다.

Table 3. Effect of common bile duct ligation on serum xanthine oxidase(XO) activities in chronic ethanol intoxicated rats

Day(s) following operation	XO activities (nmol uric acid ml ⁻¹ min ⁻¹)			
	(Normal; 38.88±2.15, Ethanol; 42.56±4.72)			
	Sham	CBDL	Ethanol+Sham	Ethanol+CBDL
1	40.22±4.78	49.65±15.64	42.35±5.01	62.25±16.21 ^d
2	41.57±4.08	58.67±14.38 ^a	43.12±4.82	73.36±18.23 ^e
3	39.65±3.83	60.54±16.23 ^c	42.82±4.73	83.12±16.72 ^f
7	40.82±3.44	75.38±14.97 ^c	43.92±4.92	97.24±19.21 ^f
14	41.21±3.91	82.32±17.23 ^c	43.64±5.11	110.20±22.34 ^f

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

Animal groups are described in Fig. 1.

a; P<0.05 vs. Sham, c; P<0.001 vs. Sham, d; P<0.05 vs. Ethanol + Sham, e; P<0.1 vs. Ethanol + Sham, f; P<0.001 vs. Ethanol + Sham

총담관을 결찰한 환쥐에서 급성 주정 중독이 혈청 XO 활성도에 미치는 영향: 환쥐에게 총담관을 결찰한 후 14일에 급성 주정 중독을 시켰을 때 혈청 XO 활성도의 변동은 표 4와 같다. 쥐 혈청의 XO 활성도는 급성 주정 중독 후와 총담관결찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시킨 후 1.5시간 및 24시간 경과했을 때

현저한 증가를 나타내었다. 총담관 결찰 후 14일에 급성 주정 중독을 시킨 군을 총담관만 결찰한 군과 비교했을 때는 급성 주정 중독 후 24시간 경과했을 때만 이 효소의 활성도가 더 현저한 증가를 나타내었다.

Table 4. Effect of common bile duct ligation on serum xanthine oxidase(XO) activities in acute ethanol intoxicated rats

Normal	CBDL 14 days	XO activities (nmol uric acid ml ⁻¹ min ⁻¹)			
		Ethanol 1.5 hrs	Ethanol 1.5 hrs + CBDL	Ethanol 24 hrs	Ethanol 24 hrs + CBDL
38.88	82.32	50.12 ^k	89.27 ^p	55.28 ^s	101.10 ^s
± 2.15	± 17.23	± 5.23	± 14.63	± 4.96	± 19.21

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

Animal groups are described in Fig. 1.

^k: P<0.01 vs. Normal, ^p: P<0.001 vs. Normal, ^s: P<0.001 vs. Ethanol 1.5 hrs, ^s: P<0.001 vs. Ethanol 24 hrs

고찰

Ethanol은 극성 유기용매로서 음주 후 주로 간에 서 대사되며 일정농도 이상에서는 단백질을 변성시킬 수 있다(Ellenhorn and Barceloux, 1988). 장기간 음주를 했을 때는 지방간, 간염, 간경변증 등(Christofersen and Poulsen, 1979; Wooddell, 1980; Sherlock, 1985c)의 병변이 야기될 수 있으며 이때 간 세포는 심한 형태학적 변화를 받는다(Christofersen and Poulsen, 1979; Chang, 1985; Chang, 1987). 이러한 변화는 주로 간세포의 mitochondria와 endoplasmic reticulum에서 관찰되며 mitochondria에서 나타나는 형태학적 변화는 종창, 변형 및 cristase의 배열문란(Christofersen and Poulsen, 1979; Chang, 1985; Chang, 1987)등이고 endoplasmic reticulum에서 나타나는 변화는 smooth endoplasmic reticulum의 증식(Christofersen and Poulsen, 1979; Chang, 1985; Chang, 1987)을 들 수 있다. 이외에도 Mallory소체의 증식(Christofersen and Poulsen, 1979; Chang, 1985; Chang, 1987)과 간 세포괴사를 수반하는 형태학적 변화(Christofersen and Poulsen, 1979)도 관찰된다. 음주로 인한 간세포 손상시 나타나는 대사성 변화로는 lactate의 생산증가, pyruvate의 생성감소, 지방산의 합성촉진, 구연산회로의 활성저하 및 지방산의 산화감소 등(Ritchie, 1980; Ellenhorn and Barceloux, 1988)을 들 수 있다.

간 조직에 담즙을체가 야기되는 경우들은 원발성 담즙성 간경변증, 담관염, 담즙을체형 간염, 선천성 담도폐쇄, 종양이나 담석에 의한 담도폐쇄 등(Halsted, 1976)이며 이와같은 간담도 질환으로 간

에 담즙을체가 야기되면 간조직은 괴사, 담도증식, 섬유화 및 경화성 변화 등(Desmet, 1979)이 나타날 뿐만 아니라 심한 간기능의 장애도 나타난다(Halsted, 1976; Sherlock, 1985b).

흰쥐의 총담관을 결찰하면 간에 담즙을체가 야기되며 시간이 경과함에 따라 담즙을체간은 괴사, 담도증식, 섬유화 및 경화성 변화가 연속적으로 나타나며(Moritz and Snodgrass, 1972; 장대성 외, 1987; 김효석 외, 1989) 동시에 간기능도 장애가 초래된다.

총담관결찰로 간의 배설기능이 저하되면 담도계 효소인 alkaline phosphatase(Kaplan and Righetti, 1970; Righetti and Kaplan, 1971), 5'-nucleotidase(과춘식과 장억규, 1985; 과춘식 외, 1987), γ -glutamyl transpeptidase(과춘식과 장억규, 1985; 과춘식 외, 1987) 및 leucine aminopeptidase(과춘식, 1980; 정상호와 과춘식, 1987)는 간세포에서 그 활성이 증가되며 세포막의 투과성 항진시 혈중으로 누출되는 alanine aminotransferase(과춘식과 장억규, 1985; 김여희 외, 1989), aspartate aminotransferase(과춘식과 장억규, 1985; 김여희 외, 1990) 및 lactate dehydrogenase(과춘식과 이상일, 1985)등은 간세포에서 그 활성이 감소된다고 한다. 그리고 xenobiotic biotransformation 효소인 XO는 담즙을체간에서 그 활성이 증가하는 것(과춘식, 1985)으로 알려져 있다.

체내에 흡수된 주정은 간에서 대부분 대사되며 이 대사과정은 ethanol이 acetaldehyde로 산화되고 다시 acetate로 산화되어 이용되는 것(Bosron and Li, 1980; Lieber, 1985)이다. 특히 이러한 대사과정에서 생성된 acetaldehyde는 간세포막의 손상과 간세포의 괴사를 초래하는 물질(Sherlock, 1985c)로 알려져

있고 또한 주정 중독시 심한 형태학적 변화가 초래 (Chang, 1985; Chang, 1987)되는 만큼 담즙울체시 주정 중독이 야기된다면 간 손상의 정도는 더욱 심해질 것이며 아울러 간조직에서 XO의 활성도 변동도 심해질 것이다.

김여희 등(1989, 1990)은 환쥐에게 급성 및 만성 주정 중독을 시키고 간에 담즙울체가 야기되었을 때 간 조직의 alanine aminotransferase가 혈중으로 다량 누출되었다고 하였으며 또한 급성 및 만성 주정 중독을 시킨 쥐에게 담즙울체를 야기시키면 간조직의 aspartate aminotransferase가 혈중으로 다량 누출되었다고 하였다. 이들은 이 성적을 담즙울체로 인한 간세포막의 손상이 주정 중독으로 증폭되어 나타난 결과라 하였다. 따라서 이들의 보고는 위의 추론을 한층 더 뒷받침하는 자료라 생각된다.

이 실험에서 환쥐에게 급성 주정 중독을 시켰을 때 간의 XO 활성도는 현저히 증가하였다. 이 성적은 급성 주정 중독시에는 간의 XO 합성이 촉진된다 는 것만 추정할 수 있을 뿐이며 왜 급성 주정 중독시에만 그 활성도가 증가하는지는 알 수가 없다. 이 실험에서 환쥐에게 총담관 결찰 후 급성 주정 중독을 시켰을 때 간과 혈청의 XO는 담즙울체만 시켰을 때 보다 그 활성도가 높았으며 또한 주정 중독만 시켰을 때 보다도 그 활성도가 높았다. 또한 이 실험에서 환쥐에게 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰하여 담즙울체를 야기했을 때 혈청의 XO는 담즙울체만 시켰을 때 보다 그 활성도가 높았다.

이 성적은 간의 XO가 간손상이 있을 때는 그 합성이 증가하는 효소라는 것을 암시해 주는 것으로서 담즙울체로 간 손상이 야기되면 간 XO의 생합성이 왕성해진다는 곽춘식(1985)의 보고와도 일치되는 결과이다. 이 실험에서 담즙울체시 급성 주정 중독이 야기되었을 때 간의 XO가 담즙울체만 시켰거나 주정 중독만 시켰을 때 보다 그 활성도가 높은 것은 심한 간 손상으로 인해 증가된 내인성 유리핵산의 분해와 아울러 주정 대사로 생성된 acetaldehyde의 분해를 위해 그 합성이 유도된 것이 아닌가 생각된다. 그러나 그 유도 인자는 무엇인지 분명치 않다. 이 실험에서 급성 주정 중독시 혈청 XO활성도가 증가 된 것과 또한 급성 및 만성 주정 중독시 담즙울체가 야기되었을 때 혈청 XO 활성도의 증가 정도가 담즙울체만 시켰거나 주정 중독만 시켰을 때 보다 증가 된 것은 간 세포막의 투과성 항진으로 이 효소의 혈중 누출이 항진되어 나타난 결과라 생각된다.

이상 문헌상의 지견과 이 실험 성적으로 보아 간의 XO는 급성 주정 중독시에 그 합성이 증가되는 효소라 생각된다. 그리고 간 XO는 담즙울체시 급성 주정 중독이 야기되면 담즙울체만 있을 때 보다 간에서 그 활성이 증가되는 효소이며 그 증가의 원인은 생합성의 증가라 생각된다. 또한 담즙울체시 급성 및 만성 주정 중독이 야기되었을 때 혈청 XO활성도의 증가 정도가 담즙울체만 시켰을 때보다 심한 것은 간 손상의 증폭으로 간 세포막의 투과성이 항진되어 나타난 결과라 생각된다. 이상 실험 성적과 추론은 담즙울체시에는 음주가 해롭다는 것을 뒷받침하는 자료라 생각된다.

요약

이 연구는 간담도 질환시 음주의 해로움에 대한 생화학적 배경의 일단을 밝히고자 시행한 실험으로서 급성 및 만성 주정 중독을 시킨 환쥐에게 담즙울체를 야기시켜 혈청과 간의 XO 활성도를 측정한 것이다.

급성 주정 중독을 시켰을 때 혈청과 간의 XO 활성도는 현저히 증가하였다. 만성 주정 중독 후 총담관을 결찰하여 담즙울체를 야기시켰을 때는 혈청에서, 총담관 결찰 후 급성 주정 중독을 시켰을 때는 간과 혈청에서 XO의 활성도가 총담관만 결찰했거나 주정 중독만 시켰을 때 보다 증가되었다.

간의 XO는 급성 주정 중독시에 그 합성이 증가되는 효소로 생각되며, 담즙울체시 급성 주정 중독이 야기되면 그 활성도가 증가되는 효소로서 그 증가의 원인은 생합성의 증가라 생각된다. 담즙울체시 급성 및 만성 주정 중독이 야기되면 담즙울체만 있을 때 보다 간손상이 증폭되므로서 간에서 이 효소의 혈중 누출이 증가되는 것으로 생각된다.

이 성적은 담즙울체로 간 손상이 있을 때는 음주를 해서는 안된다는 것을 뒷받침하는 자료라 할 수 있다.

참고문헌

- Al-khalidi UAS, Chaglassian TH: The species distribution of xanthine oxidase. *Biochem J* 1965; 94(1): 222-233.
- Battelli MG: Enzymic conversion of rat liver xanthine oxidase from dehydrogenase(D form) to oxidase(O form). *FEBS Lett* 1980; 113(1):

- 47-51.
- Bosron WF, Li TK: Alcohol dehydrogenase, in Jakoby WB(ed): *Enzymatic Basis of Detoxication*. New York, Academic Press, 1980, Vol 1, pp 231-244.
- Bray RC: Xanthine oxidase, in Boyer PP, Lardy H, Myrbäck K(eds): *The Enzymes*, ed 2. New York, Academic Press, 1963, Vol 7, pp 533-555.
- Chang ES: Light and electron microscopic studies of liver biopsies on alcoholic patients. *J Clin Electron Microscopy* 1985; 18(4): 331-347.
- Chang ES: Ultrastructural morphogenesis of mitochondria in alcoholic liver. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37(2): 213-224.
- 장대성, 곽정식, 손태중: 총담관 결찰에 의한 담관증식성 변화의 초미형태학적 연구. 경북의대잡지 1987; 28(2): 113-122.
- Christofersen P, Poulsen H: Alcoholic liver disease, in Macsween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ(eds): *Pathology of the Liver*. New York, Churchill Livingstone, 1979, pp 232-244.
- 정상호 곽춘식: 흰쥐 담즙울체간의 Leucine Aminopeptidase의 활성화. 계명의대논문집 1987; 6(2): 210-221.
- Desmet VJ: Cholestasis: extrahepatic obstruction and secondary biliary cirrhosis, in MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ(eds): *Pathology of the Liver*. New York, Churchill Livingstone, 1979, pp 272-305.
- Eagon PK, Willet JE, Seguiti SM, Appler ML, Gavaler JS, Van Thiel DH: Androgen responsive functions of male rat liver. Effect of chronic alcohol ingestion. *Gastroenterology* 1987; 93(6): 1162-1169.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG: *Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. New York, Elsevier Science, 1988, pp 782-796.
- Giler SH, Sperling O, Brosh S, Urca I, De Vries A: Serum xanthine oxidase in jaundice. *Clin Chim Acta* 1975; 63: 37-40.
- Gornall AG, Bardawill CJ, David MM: Determination of serum protein by means of biuret reaction. *J Biol Chem* 1949; 177(3): 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, Saunders, 1976, pp. 426-429.
- Jakoby WB, Bend JR, Caldwell J: *Metabolic Basis of Detoxication. Metabolism of Functional Groups*. New York, Academic Press, 1982, pp 5-317.
- Kaplan MM, Righetti A: Induction of rat liver alkaline phosphatase: The mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction. *J Clin Invest* 1970; 49: 508-516.
- 김효석, 박재웅, 김은영, 곽규식, 최용한, 정준모: 총 담관 결찰시 간세포의 초미형태학적 변화. 대한내과학회잡지 1989; 36(4): 459-470.
- 김여희, 곽춘식, 정성광: Ethanol중독 흰쥐에서 총 담관 결찰이 혈청 및 간의 Alanine Aminotransferase활성에 미치는 영향. 계명의대논문집 1989; 8(1): 113-121.
- 김여희, 곽춘식, 정성광: Ethanol중독 흰쥐에서 총 담관 결찰이 혈청 및 간의 Aspartate Aminotransferase활성에 미치는 영향. 계명의대논문집 1990; 9(1): 87-95.
- Krenitsky TA: Xanthine oxidase and aldehyde oxidase in purine and purine analongue metabolism. *Adv Exp Med Biol* 1973; 41: 57-64.
- Krenitsky TA, Neil SM, Elion GB, Hitehings GH: A comparison of the specificities of xanthine oxidase and aldehyde oxidase. *Arch Biochem Biophys* 1972; 150: 585-599.
- 곽춘식: 총수담관을 결찰한 흰쥐의 혈청 및 간장의 Leucine Aminopeptidase에 미치는 Actinomycin D의 영향. 경북의대잡지 1980; 21(1): 126-134.
- 곽춘식: 흰쥐 담즙울체간의 Xanthine Oxidase의 활성화. 계명의대논문집. 1985; 4(2): 125-130.
- 곽춘식, 장여규: 흰쥐 담즙울체 간장의 5'-Nucleotidase와 Gamma-Glutamyl Transpeptidase의 활성화. 계명의대논문집 1985; 4(1): 1-27.
- 곽춘식, 김여희, 문교철: 흰쥐 담즙울체간의 Plasma Membrane, Mitochondria 및 Microsome의 5'-Nucleotidase와 Gamma-Glutamyl Transpeptidase의 활성화. 계명의대논문집 1985; 4(1): 1-27.

- idase의 활성치. 계명의대논문집 1987; 6(1): 67-76.
- 과춘식, 이상일: 환자 담즙물체 간의 Malate Dehydrogenase의 활성치. 계명의대논문집 1985; 4(2): 131-137.
- 과춘식, 곽정식: 환자 간세포 분화법. I. Mitochondria 및 Microsome의 분리. 계명의대논문집 1986; 5(1): 45-53.
- Lieber CS: Alcohol metabolism, in Hall P(ed): *Alcoholic Liver Disease, Pathobiology, Epidemiology and Clinical Aspects*. Frome and London, Edward Arnold, 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.
- Moritz M, Snodgrass PJ: Serum enzymes derived from liver cell fraction. II. Responses to bile duct ligation in rats. *Gastroenterology* 1972; 62(1): 93-100.
- Rajagopan KV: Xanthine oxidase and aldehyde oxidase, in Jakoby WB(ed): *Enzymatic Basis of Detoxication*. Orlando, Florida, Academic Press, 1980, Vol 1, pp 295-309.
- 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, 1980, pp 376-388.
- Rowe PB, Wyngaarden JB: The mechanism of dietary alterations in rat hepatic xanthine oxidase levels. *J Biol Chem* 1966; 241(23): 5571-5576.
- Sherlock DS: *Diseases of the Liver and Biliary System*, ed 7. Oxford, Blackwell Scientific, 1985a, pp 1-14.
- Sherlock DS: *Diseases of the Liver and Biliary System*, ed 7. Oxford, Blackwell Scientific, 1985b, pp 79-80.
- Sherlock DS: *Diseases of the Liver and Biliary System*, ed 7. Oxford, Blackwell Scientific, 1985c, pp 346-360.
- Stirpe F, Della Corte E: The regulation of rat liver xanthine oxidase. Conversion in vitro of the enzyme activity from dehydrogenase (Type D) to oxidase (Type O). *J Biol Chem* 1969; 244(14): 3855-3863.
- Wooddell WJ: Liver disease in alcohol addicted patients. in Davidson SV(ed): *Alcoholism and Health*. Century Boulevard, Aspen System, 1980, pp 125-134.
- Younes M: Concerning the determination of xanthine oxidase in biological material via its ability to produce superoxide. *Biochem Pharmacol* 1980; 30: 673.
- Sherlock DS: *Diseases of the Liver and Biliary System*, ed 7. Oxford, Blackwell Scientific, 1985a, pp 346-360.

=Abstract=

Effect of Common Bile Duct Ligation on Liver Xanthine Oxidase activity in Ethanol Intoxicated Rats

Sung Kwag Chung, MD; You Hee Kim, MD*: Chun Sik Kwak PhD*

Department of Urology, Kyungpook National University

School of Medicine and Department of Biochemistry,

Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

The activities of the hepatic and serum xanthine oxidase(XO) were studied in cholestasis induced by common bile duct(CBD) ligation and chronic ethanol intoxication and in cholestasis after acute ethanol intoxication to establish the biochemical background of alcoholic hazard in hepatobiliary disease.

There were a marked increases in the serum and hepatic XO activities of rats treated with only acute ethanol intoxication. In the group with CBD ligation before acute ethanol intoxication, the activities of hepatic and serum XO increased more significantly than in the groups with acute etnanol intoxication or in the group with only CBD ligation.

On the other hand, in the group with CBD ligation after chronic ethanol intoxication, the activity of serum XO increased more significantly than in the groups with chronic ethanol intoxication or in the group with only CBD ligation.

Viewed from above results, the hepatic XO seems to be an enzyme which increases its activity in acute ethanol intoxication. And the hepatic XO seems to be an enzyme which increases its activity in acute ethanol intoxication with cholestasis more than in cholestasis: the cause of the increase seems to be the increment of biosynthesis. Especially when the acute and chronic ethanol intoxication with cholestasis occurred, the activity of serum XO was higher than that of the cholestasis because of increased liver cell damage, which causes the enzyme to leak into the blood in great quantity.

Key Words: Cholestasis, Ethanol intoxication, Xanthine Oxidase