

心運動에 대한 담즙산의 영향

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

盧 在 烈 · 金 惠 英 · 洪 思 爽

=Abstract=

Pharmacological Effect of Cholates of Cardiac Function

J. Y. Ro, H. Y. Kim and S. S. Hong

Department of Pharmacology Yonsei University College of Medicine Seoul, Korea

The effects of sodium taurocholate(STC) and sodium deoxycholate(SDC) on cardiac function were examined by using isolated atria of rabbit and guinea pig and heart of anesthetized frog. Also the antiarrhythmic action of STC and SDC on atrial arrhythmias induced by epinephrine or ouabain was studied.

The results were following.

The cholates exhibited a slight decrease in rate and contractile amplitude of the isolated rabbit atria. The cholates abolished partially the spontaneous arrhythmic occurring in isolated rabbit and guinea pig atria but no effect on the atrial arrhythmia induced by ouabain and epinephrine was observed. Concomitant administration of cholates with ouabain produced a marked prolongation of atrial arrhythmia in comparison to that of ouabain alone in both isolated rabbit and guinea pig atria. The cholates exhibited a marked prolongation in ventricular arrhythmia and cardiac arrest time in comparison to that of ouabain treatment. However, the combined treatment with cholates and ouabain produced a slight prolongation in comparison to that of ouabain alone in the heart of anesthetized frog.

The above results suggest that cholates have a slight antiarrhythmic effect on the heart but this effectiveness is different from those of propranolol that is non-selective antiarrhythmic drug.

서 론

사람의 主胆汁酸은 cholic acid이며 glycine 및 taurine과 포함된 sodium염으로 분비되고 24시간 담즙량 700~1200ml에 담즙산 24g이 檢出된다. 담즙산은 취역 분비를 항진시키고 lipase 활성화에 관여하여 지방의 소

화흡수를 촉진시킨다¹⁾.

원위, 병아리, 염소등의 생체실험으로 장관의 calcium흡수 증가에 담즙산염이 필요하고^{2,3,4,5,6)}, 산탄중인 닭 장관절편은 calcium의 축적증가현상을 나타내는 데 이 현상은 空腸보다 回腸에서 더 현저하다고 보고되고 있다^{7,8)}. Calcium과는 달리 당류, amino acid, sodium의 이동은 담즙산염으로 억제되고^{9,10)} 또한 O₂ uptake와 ATPase활성등 여러 대사과정도 억제된다고 한다^{9,11,12)}. Davenport¹³⁾는 denervated canine pouch의 위집막에 담즙산을 관류하면 H⁺, Na⁺, glucose 등

* 본 연구는 延世醫大 柳韓研究費 (YH-77-2)로 이루어졌음.

의 투과성을 증가시키며 Kevin등¹⁴⁾은 담즙산투여로 사람의 위점막에서 H⁺와 Cl⁻의 이동속진을 유발함을 관찰하고 Bedi등¹⁵⁾은 유문부의 innervated pouch에서 담즙산염이 gastrin유리를 조성시킨다고 보고하였다. 또한 Burke등¹⁶⁾은 cholic acid와 taurocholic acid가 plasma albumin과 강하게 결합한다고 주장하였다.

담즙산의 심장에 대한 영향은 옛날부터 인식되어 황달시에 徐脈이 생긴다는 것은 알려져있지만 그 기전은 명백히 밝혀지지 않았다. 正田등¹⁷⁾은 개구리 적출심장에 deoxycholate를 관류하면 수축과 박동이 감소되나 낮은농도에서는 심기능 향진이 일어난다고하고 浦城¹⁸⁾은 두꺼비 적출심장에서도 같은 결과를 얻었다. 또한 Meier¹⁹⁾는 황달환자의 ECC 소견으로 T-wave의 편평화, S-T segment억압이 일어남을 보고하고 Erdmann과 Rohr²⁰⁾은 개와 고양에서 저농도의 담즙산은 미주 신경중추를 자극하여 심박동을 느리게하며, Gùth와 Held²¹⁾, Woodbury와 Hecht²²⁾은 쥐의 atrial transmembrane potential에 대한 deoxycholic acid의 작용은 digitalis양 효과와 유사하다고 보고하고 Huang²³⁾은 sodium deoxycholate를 적용하여 두꺼비 및 토끼 심근섬유의 transmembrane potential에 대하여 검색하고 계속 실험으로²⁴⁾ 토끼심장의 洞房結節의 cellular potential의 양상은 Gimeno등²⁵⁾이 보고한 steroid hormone 효과와는 다르다고 발표하였다.

본 실험에서는 sodium deoxycholate, sodium taurocholate의 심표본에 대한 효과 및 부정맥에 미치는 영향을 검색하였다.

실험재료 및 방법

A. 실험재료

실험동물은 약 20g의 개구리, 2kg의 토끼, 500g의 해명을 사용하였으며, 약물은 sodium taurocholate (Nutritional Biochemicals Corporation, U.S.A.), sodium deoxycholate(Difco Laboratories incorporated, Michigan), Ouabain(Nutritional Biochemicals Corporation, U.S.A.), L-epinephrine bitartrate (Sigma Chemicals Co. U.S.A.)등을 사용하였다.

B. 토끼 및 해명 심방척출표본실험

토끼 및 해명의 심장을 척출, 심방을 심실에서 분리 절제하여 100ml의 Tyrode액이 들어있는 muscle chamber에 현수하고 심방의 수축운동을 force displacement transducer를 통하여 Polygraph(Glass Model 7)에 묘사하였다.

C. 생체내 심장에 대한 실험

개구리를 10% urethane(5mg/g) 흡입과량 주사로 마취시키고 배위고정하여 南里의 기체에 따라 Engelm-ann法²⁶⁾으로 심장현수를 하였다. 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 심실기저부에 걸고 비스듬이 잡아다녀 force displacement transducer에 연결하여 Polygraph(Class Model 7)에 묘기하였다.

실험성적

A. 심운동에 미치는 cholates의 영향

예비실험으로 sodium deoxycholate, sodium taurocholate를 토끼 척출심방표본에 적용시킨바 25 μ g/ml 이하의 각종농도에서는 심박수와 수축진폭에 거의 영향을 미치지 않았으며 50 μ g/ml 적용으로 심박수(-6.7%), 수축진폭(-6.5%)의 경한 감소를 일으켰다(도 1).

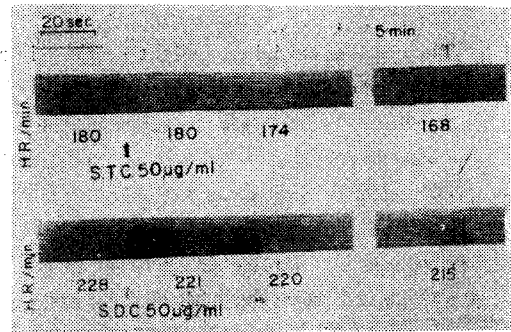


Fig. 1. Effects of cholates on the heart rate and amplitude in isolated atria of rabbit.
STC: Sodium taurocholate
SDC: Sodium deoxycholate

B. 심방부정 박동에 미치는 cholates의 영향

1) 자발성 심방부정 박동에 대한 작용

토끼 척출심방표본을 작성한 후 인공영양액에 현수하면 대략 30분이내에 심박동은 규칙성을 유지하게 되나 척출심방표본에 따라서는 1시간 이상을 방치하여도 불규칙한 박동과 수축이 계속되는 표본이 있다. 이런 표본에 sodium taurocholate 25 μ g/ml를 적용한바 8예 중 4예에서 약간의 심박수 감소와 함께 부정박동이 소실되나 4예에서는 부정박동 소실효과가 미약하였다(도 2)

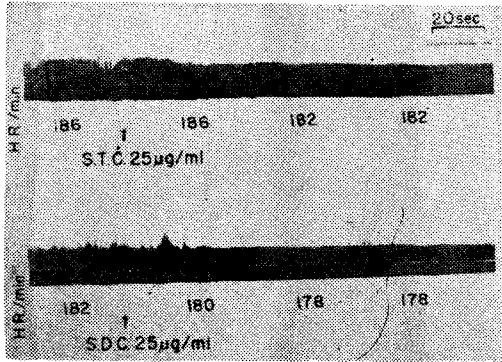


Fig. 2. Effects of cholates on the spontaneous atrial arrhythmia of rabbit.

Sodium deoxycholate 25µg/ml를 적용시는 6예중에서 4예는 부정박동이 소실되고 2예에서는 부분적으로 소실되었다(도 2). 50µg/ml로 농도를 증가하면 부정박동 소실효과를 나타내지 않았다.

2) Epinephrine유발 심방부정박동에 대한 작용

토끼 척출심방표본에 epinephrine 10⁻⁵M을 적용하

holate, sodium deoxycholate 25µg/ml를 적용하였던바 부정박동에 아무런 영향을 주지 못했으며 약물의 농도를 증가시켜도 부정박동에 영향을 미치지 못했다. 해명의 심방표본에서도 토끼심방표본과 같은 양상을 나타냈다.

4) Ouabain, cholates 동시투여로 인한 작용

토끼 척출심방표본에 ouabain 10⁻⁶g/ml를 단독 투여시 평균 3.33분에 부정박동이 생성되나 ouabain 10⁻⁶g/ml와 sodium taurocholate 25µg/ml를 동시에 투여시 부정박동이 생성되는 시간은 평균 5.61분(+63.47%)으로 지연되었다(Table 1). 한편 sodium deoxycholate 25µg/ml를 ouabain 10⁻⁶g/ml와 동시에 투여하면 평균 5.88분(+76.58%)에 부정박동이 생성되었다.(Table 1). 해명의 심방표본에서는 ouabain 10⁻⁶g/ml 단독투여로 평균 2.52분에 부정박동이 출현되나 sodium taurocholate 혹은 sodium deoxycholate 20µg/ml를 ouabain과 동시투여하면 평균 4.24분(+68.25%), 4.33분(+71.83%)으로 각각 지연되었다(Table 1).

C. 생체내 개구리 심장에 대한 실험

Table 1. Effects of cholates on ouabain-induced arrhythmia in rabbit and guinea pig

	No. of Experiment	Onset of arrhythmia (min)		
		Ouabain	Ouabain+STC	Ouabain+SDC
Rabbit	11	3.33±0.26	5.61±0.55	5.88±0.45
Guinea pig	7	2.52±0.21	4.24±0.38	4.33±0.24

Values are means±S. E.

Table 2. Effects of taurocholate (STC) and deoxycholate(SDC) on ouabain-induced arrhythmia and arrest in frog heart.

	No. of Experiment	Onset of Arrhythmia(min)	Beat stop(min)
STC	5	41.78±3.09	98.56±5.54
SDC	7	53.20±2.99	116.89±4.89
Ouabain	7	17.31±1.45	36.44±3.33
Ouabain+STC	5	19.02±1.24	47.34±2.98
Ouabain+SDC	7	24.24±1.27	63.17±3.21

Values are means±S. E.

여 생성된 부정박동에 sodium taurocholate, sodium deoxycholate를 적용하였던바 아무런 영향을 미치지 못했다.

3) Ouabain유발 심방부정박동에 대한 작용

토끼 척출심방표본에 ouabain 10⁻⁶g/ml를 적용시 3~5분에 부정박동이 생성하는데 이때 sodium tauroc-

과취한 개구리에 ouabain 15µg/10g을 단독 투여시 평균 17.31분에 부정박동이 발생하고 평균 36.44분에 심장정지를 나타냈다. 이에 반하여 sodium taurocholate 5mg/10g을 단독 투여시 평균 41.78분(+141.36%)에 심장정지를 일으켰다. sodium deoxycholate 5mg/10g 단독 투여시 평균 53.20분(+207.34%)에 부정박

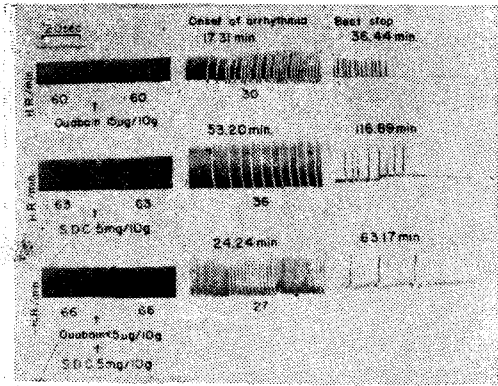


Fig. 3. Effects of deoxycholate on ouabain-induced arrhythmia and arrest in frog heart.

동을, 평균 116.89분(+220.77%)에 심장정지를 나타내었다(Table 2)(도 3).

또한 ouabain 15μg/10g에 sodium taurocholate 및 sodium deoxycholate 5mg/10g을 각각 동시 적용하였을 때 평균 19.02분(+9.94%), 24.24분(+40.03%)에 부정박동이 생겨 평균 47.34분(+29.91%), 63.17분(+73.35%)에 각각 심장정지를 나타내었다(Table 2)(도 3).

또한 ouabain 15μg/10g로 부정박동을 유발시킨 후 sodium taurocholate, sodium deoxycholate 5mg/10g을 각각 투여하였던바 부정박동에는 영향을 미치지 못했다.

고 찰

황달(jaundice)환자는 담즙산으로 인하여 bradycardia를 일으킨다는 것은 알려져 있지만 그 기전은 명백하지 않다. 正田¹⁷⁾은 개구리 척출심장에서 deoxycholic acid 적용으로 수축과 박동이 감소되거나 낮은 농도에서는 심기능을 향상시킨다고 보고하고 浦城¹⁸⁾은 두꺼비 척출심장에서 같은 결과를 얻었으며 Erdmann과 Rohr²⁰⁾은 개와 고양이에서 담즙산의 심기능 저하 작용은 미주신경중추 자극에 기인한다고 주장하였다. Huang²⁴⁾은 sodium deoxycholate가 S-A nodal cell membrane의 sodium flux를 억압하여 action potential의 phase 4 slope과 amplitude등을 감소한다고 보고한 반면 Guth와 Held²¹⁾은 deoxycholic acid로 인한 쥐의 atrial transmembrane potential 효과는 digitalis작용과 유사하다고 보고한 바 있다.

본 실험에서 cholates는 개구리 생체내 심실에서 뿐만 아니라 중추성 영향이 배제된 토끼 척출심방표본에서 다같이 미약하나마 심박동과 수축을 감소시켰음은

Erdmann과 Rohr이 주장하는 미주신경중추와는 관련이 희박함을 나타낸다. 本庄²⁷⁾은 척출 개구리 및 토끼 심장에서 cholates가 높은 농도에서 수축 및 박동수 감소를 일으키며 이 작용은 직접 심근에 대한 작용으로 atropine에 의해 영향을 받지않는다고 하였다. 이러한 cholates의 심장억제작용으로 항 부정박동효과를 일으킨다고 할수 없으며 Kaplan 및 Robson²⁸⁾도 심장억제 작용과 항 부정박동작용사이해 직접적인 관련성이 없다고 지적한바 있다.

본 실험에서 토끼 척출심방표본과 개구리 생체실험에서 ouabain투여로 유발된 부정박동에 cholates 적용은 아무런 영향을 미치지 못하는 것을 확인하므로써 이 cholates는 ouabain 및 epinephrine 유발 부정박동에 유효한 propranolol 및 quinidine의 항 부정박동작용과는 유사성이 없는것으로 생각되며 또한 토끼 척출심방표본에서 epinephrine으로 유발되는 부정박동을 제거하지 못하는 것으로 보아 adrenergic β-receptor 봉쇄약물이 가지는 항 부정박동작용도 없는것으로 생각 된다.

그러나 토끼 척출심방표본에서 cholates 투여로 자발성 심방부정박동이 억제되고 ouabain과 cholates 동시 투여시에 부정박동생성이 ouabain 단독 투여시 보다 지연된 것은 미약하나 항 부정박동효과가 있는 것으로 생각되며 개구리 생체실험에서 cholates 투여로 ouabain 양 부정박동이 나타났으나 본 실험에 사용된 용량으로 보아 독성이 훨씬 낮으며 동시투여로 부정박동 생성시간과 심장정지시간이 ouabain 단독 적용시보다 지연되는 것으로 보아 척출심장 표본에서와 같이 미약한 항 부정박동작용이 있다고 생각된다.

결 론

심장에 대한 cholates의 영향을 실험적으로 검색하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 토끼 심방표본에 cholates투여로 경한 박동 및 수축력 감소를 나타냈다.
2. 토끼 및 해명의 자발성 심방부정박동은 cholates 투여로 일부 제거되나 ouabain 및 epinephrine 유발 부정박동은 소실되지 않았다.
3. 토끼 및 해명심방에서 ouabain 투여로 인한 부정박동 발생시간은 cholates 동시 투여로 지연되었다.
4. 개구리 심장에서 cholates 투여로 ouabain 양 부정박동 및 심장정지를 나타내나 力價가 훨씬 낮고 ouabain과 동시 투여하면 ouabain 독작용유발이 지연되었다.

이상의 결과로 cholates는 propranolol 과는 다른 미

약한 항 부정박동작용을 나타낸다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Goodman L S and Gilman A: *The pharmacol basis of ther*(New York; The Macmillan Co) p971, 1975.
- 2) Lengemann F W and Dobbins J W: *The role of bile in calcium absorption. J Nutr* 66:45-54, 1958.
- 3) Coates M.E. and Holdsworth E.S.: *Vitamin D₃ and absorption of calcium in the chick. Br J Nutr* 15:131-147, 1961.
- 4) Webling D. D'A and Holdsworth E.S.: *The effect of bile, bile acids and detergents on calcium absorption in chick. Biochem J* 97: 408-421, 1965.
- 5) Webling D. D'A and Holdsworth E.S.: *Bile salts and calcium absorption. Biochem J* 100 :652-660, 1966.
- 6) Mudd A.J. and Gibbons R.A.: *The effects of bile salts on calcium absorption. Res Vet Sci* 10:576-579, 1969.
- 7) 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.
- 8) Bar A. and Hurwitz S.: *In vitro calcium transport in laying fowl intestine; effect of bile preparations. Comp Biochem Physiol* 41A: 383-389, 1972.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Dietschy J.M.: *Effects of bile salts on intermediate metabolism of the intestinal mucosa. Fedn Proc Fedn Am Socs exp Biol* 26:1589-1598, 1967.
- 13) Devenport H.W.: *Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea. Gastroenterology* 54:175-181, 1978.
- 14) Kevin J.I, Denbesten L. and James A.C.: *Effect of bile salts on ionic movement across the human gastric mucosa. Gastroenterology* 59:683-690, 1970.
- 15) Bedi B.S, Debas H.T. and Gillespie I.E.: *Effect of bile salts on antral gastrin release. Gastroenterology* 60:256-262, 1971.
- 16) Burke C.W, Lewis B, Panveliwalla D. and Tabaqchali S.: *The binding of cholic acid and its taurineconjugate to serum proteins. Clin Chlm Acta* 32:207-214, 1971.
- 17) 正田, 富永: 岡山醫誌 39:1591, 1927.
- 18) 浦城: 廣島醫大論文集 1集, 217, 1949.
- 19) Meier M.S.: *Elektro Kardiogrammveränderungen beim Ikterus. Z Klin Med* 138:130-154, 1940.
- 20) Erdmann W.D. and Rohr H.: *Analyse der Gallensaurewirkungen auf die Herzfrequenz (Ikterusbradykarcia). Arch int Pharmacodyn* 98:81-96, 1954.
- 21) Güth V. and Held K.: *Wirkung der desoxycholsaure auf das Aktionspotential und Mechanogramm des Warmbluterherzens. Pfluger's Arch ges Physiol* 276:579-592, 1963.
- 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) Huang T.F.: *The effect of the bile salts on the cellular potentials of the cardiac fibers. Memoirs of the College of Medicine, National Taiwan Uni* 11:45-53, 1965.
- 24) Huang T.F.: *Effect of sodium desoxycholate on the cellular potential of the sinoatrial node of the rabbit heart. Japanese J Physiol* 19: 663-669, 1969.
- 25) Gimeno A.L, Gimeno M.F. and Webb J.I.:

—盧在烈 外 2人：心運動에 대한 담즙산의 영향—

- Action of sex steroids on the electrical and mechanical properties of rat atrium. Am J Physiol* 205:198-200, 1963.
- 26) Englamann —南里: Cited from 藥物學實驗. 高木敬次郎. 小澤光編 p.112, 南山堂, 東京, 1966.
- 27) 本庄: 醫事新聞, 1215號, 1927.
- 28) 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.
-