J. Exp. Biomed. Sci. 11 (2005) 503-508

Effects of Intravenous Administration of Taurocholate on Serum Aryl Sulfotransferase Activity in Cholestatic Rats

Kyo-Cheol Mun, You-Hee Kim and Chun-Sik Kwak†

Department of Biochemistry, Keimyung University, School of Medicine, Daegu 700-712, Korea

Possible mechanisms of increased serum aryl sulfotransferase (AST) isozyme activities in cholestatic rats were studied. Serum AST-I, II and -III, IV isozymes activities were determined from the experimental rats with common bile duct ligation (CBDL) or choledocho-caval shunt (CCS). The activities of serum AST-I, II and -III, IV isozymes were found to be increased significantly in both the CCS plus taurocholic acid (TCA) injected group, and the CBDL plus TCA group than those in each control group, such as CCS or CBDL alone groups. The above results suggest that the elevated serum AST most likely due to increased hepatocyte membrane permeability caused by TCA mediated liver cell necrosis.

Key Words: Choledocho-caval shunt, Common bile duct ligation, Serum aryl sulfotransferase, Taurocholic acid

서 론

Aryl sulfotransferase (3'-phosphoadenosylsulfate: phenol sulfotransferase, EC 2.8.2.1, AST)는 페놀 화합물들에게 황산을 포합시켜 배설시키는 제 2상 생체이물 생체 변환 (phase 2 xenobiotic biotransformation) 효소로서 (Jakoby et al., 1980; Kim, 1984) 포유동물의 간에 주로 분포되어 있으며 (Banerjee and Roy, 1966; Hidaka et al., 1969; Campbell et al., 1987) 혈중에도 출현한다 (Anderson et al., 1991). 이 효소는 사람에서 2종, 쥐에서는 4종의 아이소자임 (AST-I, -II, -III 및 -IV)이 존재하며 (Jakoby et al., 1980; Sekura et al., 1981; Campbell et al., 1987), 간세포에서는 세포질, 미토콘드리아 및 내형질세망에 국재되어 있다 (Christ and Walle, 1989; Falany et al., 1990; Ihm et al., 1995). 쥐에게 담즙울체를 야기시켰을 때 간의 미토콘드리아와 마이크로솜 그리고 혈청에서 AST-I, II 및 -III, IV 아이소자임의 활성도가 증가되는 것 (Ihm et al., 1995)이 밝혀져 있으며, 이중 간의 미토콘드리아와 마이크로솜에서 이들 효소의 활성도 증가는 담즙울체로 간세포 내에 증가된 taurocholic acid (TCA)가 이들 효소의 합성을 자극하여 나타난 현상이라 추정하고 있다 (Mun et al., 2005). 그러나 담즙울체 시에는 혈청의 AST 아이소자임들이 어떤 기전에 의해 그 활성도가 증가되었는지는 아직도 분명치 않다.

*논 문 접 수: 2005년 9월 21일
수정재접수: 2005년 11월 23일
†교신저자: 곽춘식, (우) 700-712 대구광역시 중구 동산동 194번지, 계명대학교 의과대학 생화학교실
Tel: 053-250-7461, Fax: 053-250-7461
e-mail: kwak@dsmc.or.kr

이 연구는 AST 아이소자임의 활성도가 담즙울체 시에 혈청에서 증가되는 기전의 일단을 알아내기 위하여 시행하였으며, 쥐에게 총담관 대정맥 문합 (choledocho-caval shunt) 또는 총담관 결찰 (common bile duct ligation)로 담관을 폐쇄시킨 직후에 간괴사를 유발시키고 (Palmer, 1972; Drew and Priestly 1979; Kitani et al., 1986) 간세포 내에서 AST 효소의 합성을 자극한다 (Mun et al., 2005)는 TCA를 정맥 내 주입시켜 경시적으로 혈청에서 AST의 활성도를 측정하였던 바 TCA가 간에서 이들 효소의 누출을 증가시키는 결과를 얻었기에 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 시 약

2-Mercaptoethanol, 2-naphthol, adenosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate, methylene blue, α-naphthyl sulfate potassium, TCA (from ox bile, sodium salt, T 0750), tauroursodeoxycholic acid (sodium salt, T 0266, TUDCA) 및 단백질 표준액 (10 g/100 ml bovine albumin)은 Sigma사 (St. Louis, 미국) 제품을 사용하였다. 그 외 시약은 시판되는 특급 또는 일급품을 사용하였다.

2. 동물 및 처치

동물은 Ogawa et al. (1990)과 Park and Kwak (1999)의 방법에 준하여 4주 이상 같은 조건으로 사육한 체중 280~320 g이 되는 Sprague-Dawley 종의 숫쥐를 사용하였으며 1군을 5마리로 하여 다음과 같이 15개 군으로 나누었다.

1) 정상군 (1군).

2) 가수술 (sham operation)군

가수술 후 1일 및 2일에 각각 희생시킨 군 (총 2군).

3) 총담관 결찰 군

총담관 결찰 후 1일 및 2일에 각각 희생시킨 군 (총 2군).

4) 총담관 결찰과 함께 TCA를 주입한 군

총담관 결찰 직후 Ogawa et al. (1990)과 Park and Kwak (1999)의 방법에 따라 TCA (체중 100 g당 45 μmoles)를 상대정맥 내에 주입한 후 1일 및 2일에 각각 희생시킨 군 (총 2군).

5) 총담관 결찰과 함께 TUDCA를 주입한 군

총담관 결찰 직후 Ogawa et al. (1990)과 Park and Kwak (1999)의 방법에 준하여 TUDCA (체중 100 g당 45 μmoles)를 상대정맥 내에 주입한 후 1일 및 2일에 각각 희생시킨 군 (총 2군).

6) 총담관 대정맥 문합 군

총담관 대정맥 문합 후 1일 및 2일에 각각 희생시킨 군 (총 2군).

7) 총담관 대정맥 문합과 함께 TCA를 주입한 군

총담관 대정맥 문합 직후 Ogawa et al. (1990)과 Park and Kwak (1999)의 방법에 따라 TCA (체중 100 g당 45 μmoles)를 상대정맥 내에 주입한 후 1일 및 2일에 각각 희생시킨 군 (총 2군).

8) 총담관 대정맥 문합과 함께 TUDCA를 주입한 군

총담관 대정맥 문합 직후 Ogawa et al. (1990)과 Park and Kwak (1999)의 방법에 따라 TUDCA (체중 100 g당 45 μmoles)를 상대정맥 내에 주입한 후 1일 및 2일에 각각 희생시킨 군 (총 2군).

각 실험군은 개별 분리 수용하였으며 실험 전후에 일정한 조건으로 사육하였다. 사료는 삼양유지사료주식회사 제품인 실험동물 사료를 벽도록 하였다. 수술은 효소 활성의 일중 변동을 고려하여 쥐를 오후 2시에서 5시 사이에 희생시킬 수 있도록 수술 시간을 조절하였으며 12시간 금식시킨 후 ether 마취하에서 실시하였다. 총담관 결찰은 간 근위부와 약 1 cm 아래쪽의 원위부의 총담관을 각각 이중결찰한 후 그 중간 부위를 절단하였으며 간 적출시 담관의 폐쇄상태를 확인하였다. 그리고 총담관 대정맥 문합은 상대정맥과 총담관을 medical grade silicon tube을 사용하여 연결하였으며 가수술은 단순 개복술만 시행하였다.

TCA 및 TUDCA액의 상대정맥 내 주입은 syringe pump (model 341A, Sage instruments, 미국)를 사용하여 15분간 주입하였다.

3. 채혈 및 효소 활성도 측정

모든 실험군의 쥐에서 채혈은 12시간 금식시킨 후 ether 마취하에 시행하였으며 복부대동맥으로부터 채혈하였다. 채혈한 혈액은 원심분리하여 혈청을 얻고 곧 효소 활성도를 측정하였다. AST의 활성도 측정은 혈청과 함께 2-naphthol과 adenosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate를 기질로 사용하여 37℃에서 10분간 반응을 시키는 동안에 생성된 1-naphthyl sulfate를 methylene blue와 반응시켜 생성된 ion pair pigment를 chloroform으로 추출한 후 651 nm 파장에서 비색하여 효소의 활성도를 산출하는 Sekura et al. (1981)의 법에 의하였다 (이 법은 AST-I 아이소자임과 AST-II 아이소자임을 합한 AST-I, II 아이소자임의 활성도와 AST-III 아이소자임과 AST-IV 아이소자임을 합한 AST-III, IV 아이소자임의 활성도를 측정하는 방법이다). 그리고 이때 AST-I, II 아이소자임 활성도 측정 시에는 0.5 M sodium phosphate (pH 7.4) 완충액을 사용하였으며 AST-III, IV 아이소자임 활성도 측정 시에는 0.5 M sodium acetate (pH 5.5) 완충액을 사용하였다. 이 효소의 활성도 단위는 1분간에 1 ml의 혈청이 반응하여 생성한 1-naphthyl sulfate를 nmol로 나타내었다.

이 실험에서 채택한 효소 활성도 측정법의 정확도를 높이기 위하여 같은 시료에 대하여 2회 측정하여 그 평균치를 취하였다. 이 실험에서 효소 활성도 측정에 사용한 분광광도계는 computer controlled enzyme spectrophotometer (Cary 210, Varian, 미국)였다.

4. 성적 검정

유의성 검정은 Student's t-test로 하였으며 유의 수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 쥐에서 총담관 대정맥 문합 또는 총담관 결찰과 담즙 정체 시간이 혈청의 AST-I, II 및 -III, IV 아이소자임 활성도에 미치는 영향

쥐에게 총담관 대정맥 문합을 시켜 1일 및 2일 경과 (결과 Table에서 CCS 1 day 및 CCS 2 days)시켰을 때 혈청의 AST-I, II 아이소자임 및 AST-III, IV 아이소자임 활성도는 별 변동이 없었다. 그러나 쥐에게 총담관 결찰을 시켜 1일 및 2일 경과 (결과 Table에서 CBDL 1 day 및 CBDL 2 days)시켰을 때 혈청의 AST-III, IV 아이소자임 활성도와 총담관 결찰을 시켜 2일 경과시켰을 때 AST-I, II 아이소자임 활성도는 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다. 즉 총담관 결찰 후 1일 및 2일 경과시킨 군에서 혈청 AST-III, IV 아이소자임 활성도는 정상군보다 각각 약 18% ($P<0.05$) 및 약 37% ($P<0.01$), 가수술군 (결과 Table에서 Sham 1 day 또는 Sham 2 days) 보다 각각 약 15% ($P<0.05$) 및 약 36% ($P<0.01$)의 증가를 나타내었다. 그리고 총담관 결찰 후 2일 경과시킨 군에서 혈청 AST-I, II 아이소자임 활성도는 정상군 보다 약 28%

(P<0.01), 가수술 군보다 약 27% (P<0.01)의 증가를 나타내었다. 혈청 AST-I, II 아이소자임 활성도를 총담관 결찰 후 1일 경과시켰을 때와 2일 경과시켰을 때 즉 일차 변동을 보았을 때는 수술 후 2일 경과시킨 군이 수술 후 1일 경과시킨 군보다 약 19% (P<0.05)의 증가를 나타내었다. 그러나 혈청 AST-III, IV 아이소자임 활성도의 일차 변동은 통계학적으로 유의성이 없었다 (Table 1).

2. 쥐에서 총담관 대정맥 문합 시 TCA 또는 TUDCA 주입이 혈청의 AST-I, II 및 -III, IV 아이소자임 활성도에 미치는 영향

쥐에게 총담관 대정맥 문합을 시킨 직후 TCA를 주입시켜 1일 및 2일 경과 (결과 Table에서 CCS 1 day + TCA 및 CCS 2 days + TCA)시켰을 때 혈청의 AST-I, II 및 -III, IV 아이소자임 활성도는 총담관 대정맥 문합 후 2일 경과시킨 군에서만 대조군인 총담관 대정맥 문합만 시킨 군에 비해 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다. 즉 총담관 대정맥 문합 직후 TCA를 주입시키고 2일 경과시켰을 때 혈청의 AST-I, II 아이소자임 활성도는 대조군인 총담관 대정맥 문합만 시킨 군 (결과 Table에서 CCS 2 days)보다 약 19% (P<0.05)의 증가를 나타내었으며 혈청의 AST-III, IV 아이소자임 활성도는 대조군보다 약 25% (P<0.01)의 증가를 나타내었다 (Table 2). 한편 총담관 대정맥 문합을 시킨 직후 TUDCA를 주입시켜 1일 및 2일 경과 (결과 Table에서 CCS 1 day + TUDCA 및 CCS 2 days + TUDCA)시켰을 때는 혈청의 AST-I, II 및 -III, IV 아이소자임 활성도는 모두 대조군과 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

Table 1. Effects of time and model of biliary retention on serum aryl sulfotransferase (AST) I, II and III, IV activities in rats

Experimental groups	AST activities (nmol 1-naphthyl sulfate min^{-1} ml^{-1})	
	I, II Isozyme	III, IV Isozyme
Normal	2.75±0.24	2.51±0.22
Sham 1 day	2.80±0.26	2.56±0.24
Sham 2 days	2.78±0.23	2.53±0.25
CCS 1 day	2.82±0.24	2.62±0.27
CCS 2 days	2.87±0.25	2.68±0.28
CBDL 1 day	2.96±0.28	2.95±0.26[a,d]
CBDL 2 days	3.52±0.36[b,h,p]	3.44±0.41[b,h]

The data are expressed as mean ± SD with 5 rats in each group; Sham 1 day or Sham 2 days, sacrificed on the 1st or 2nd day after sham operation; CCS 1 day or CCS 2 days, sacrificed on the 1st day or 2nd day after choledocho-caval shunt; CBDL 1 day or CBDL 2 days, sacrificed on the 1st or 2nd day after common bile duct ligation. a, P<0.05 vs. Normal; b, P<0.01 vs. Normal; d, P<0.05 vs. Sham 1 day; h, P<0.01 vs. Sham 2 days: p, P<0.05 vs. CBDL 1 day

3. 쥐에서 총담관 결찰 시 TCA 또는 TUDCA 주입이 혈청의 AST-I, II 및 -III, IV 아이소자임 활성도에 미치는 영향

쥐에게 총담관 결찰을 시킨 직후 TCA를 주입시켜 1일 및 2일 경과 (결과 Table에서 CBDL 1 day + TCA 및 CBDL 2 days + TCA)시켰을 때 혈청의 AST-I, II 아이소자임 활성도와 총담관 결찰을 시킨 직후 TCA를 주입시켜 1일 경과시켰을 때 혈청의 AST-III, IV 아이소자임 활성도는 대조군인 총담관 결찰만 시킨 군에 비해 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다. 즉 총담관 결찰 직후 TCA를 주입시키고 1일 및 2일 경과시켰을 때 혈청의 AST-I, II 아이소자임 활성도는 대조군인 총담관 결찰만 시킨 군 (결과 Table에서 CBDL 1 day 및 CBDL 2 days)보다 각각 22% (P<0.05) 및 약 17% (P<0.05)의 증가를 나타내었으며, 총담관 결찰 직후 TCA를 주입시키고 1일 경과시켰을 때 혈청의 AST-III, IV 아이소자임 활성도는 대조군인 총담관 결찰만 시킨 군보다 약 20% (P<0.05)의 증가를 나타내었다 (Table 3). 한편 총담관 결찰을 시킨 직후

Table 2. Effects of taurocholic acid (TCA), and tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) infusions after choledocho-caval shunt (CCS) on serum aryl sulfotransferase (AST) I, II and III, IV activities in rats

Experimental groups	AST activities (nmol 1-naphthyl sulfate min^{-1} ml^{-1})	
	I, II Isozyme	III, IV Isozyme
CCS 1 day	2.82±0.24	2.62±0.27
CCS 1 day + TCA	3.15±0.32	2.93±0.29
CCS 1 day + TUDCA	2.85±0.26	2.66±0.26
CCS 2 days	2.87±0.25	2.68±0.28
CCS 2 days + TCA	3.42±0.33[m]	3.34±0.33[n]
CCS 2 days + TUDCA	2.92±0.29	2.73±0.31

The data are expressed as mean ± SD with 5 rats in each group; CCS 1 day or CCS 2 days, sacrificed 1st or 2nd day after CCS; One of the following bile acids, TCA or TUDCA (45 μmol/100 g body weight) was intravenously administered through the superior vena cava. m, P<0.05 vs. CCS 2 days; n, P<0.01 vs. CCS 2 days

Table 3. Effects of taurocholic acid (TCA), and tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) infusions after common bile duct ligation (CBDL) on serum aryl sulfotransferase (AST) I, II and III, IV activities in rats

Experimental groups	AST activities (nmol 1-naphthyl sulfate min^{-1} ml^{-1})	
	I, II Isozyme	III, IV Isozyme
CBDL 1 day	2.96±0.28	2.95±0.26
CBDL 1 day + TCA	3.62±0.38[p]	3.54±0.35[p]
CBDL 1 day + TUDCA	2.94±0.26	2.97±0.28
CBDL 2 days	3.52±0.36	3.44±0.41
CBDL 2 days + TCA	4.11±0.42[s]	3.95±0.45
CBDL 2 days + TUDCA	3.47±0.32	3.48±0.37

The data are expressed as mean ± SD with 5 rats in each group; CBDL 1 day or CBDL 2 days, sacrificed 1st or 2nd day after CBDL One of the following bile acids, TCA or TUDCA (45 μmol/100 g body weight) was intravenously administered through the superior vena cava. p, $P<0.05$ vs. CBDL 1 day; s, $P<0.05$ vs. CBDL 2 days

TUDCA를 주입시켜 1일 및 2일 경과 (결과 Table에서 CBDL 1 day + TUDCA 및 CBDL 2 days + TUDCA)시켰을 때는 혈청의 AST-I, II 및 -III, IV 아이소자임 활성도는 모두 대조군과 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 3).

고 찰

간의 배설기능이 저하되어 간에 담즙울체가 야기되면 간세포에서 합성되고 혈중으로 누출되는 효소들은 혈중에서 그 활성도의 변동이 심하게 나타나며 이 사실은 이미 잘 알려져 있다. 실험적으로 쥐의 총담관을 결찰하여 간에 담즙울체를 야기시키면 혈중에서 그 활성도가 변동되는 효소들은 많으며 그 중에서도 특히 생체이물 생체 변환 효소들이 많다. 이들 중 혈중에서 활성도가 증가되는 생체이물 생체 변환 효소들은 xanthine oxidase (Chung and Mun, 2001), glyoxalase I (Chung et al., 2001), alcohol dehydrogenase (Kim and Shin, 2002), monoamine oxidase (Do and Kwak, 2004), arylamine N-methyltransferase (Rhee and Kwak, 2000), thiol methyltransferase (Rhee and Kwak, 2002) 및 AST (Ihm et al., 1995) 등이며 이들 중 AST를 제외한 효소 모두는 그 활성도의 증가 기전이 어느 정도 밝혀져 있다 (Rhee and Kwak, 2000; Chung et al., 2001; Chung and Mun, 2001; Kim and Shin, 2002; Rhee and Kwak, 2002; Do and Kwak, 2004). 즉 이들 효소의 혈중 활성도 증가 기전은 담즙울체로 간세포 내에 증가된 TCA가 간세포막의 투과성을 항진시켜 이들 효소의 혈중 누출을 증가시킨다는 것이다.

Ihm et al. (1995)의 보고에 의하면 쥐의 총담관을 결찰한 후 혈청의 AST-I, II 아이소자임 활성도는 총담관 결찰 후 2일, 3일, 7일, 14일, 28일 및 42일에 혈청의 AST-III, IV 아이소자임 활성도는 총담관 결찰 후 1일, 2일, 3일, 7일, 14일, 28일 및 42일에 유의한 증가를 나타내었다고 하였다. 그리고는 이와 같은 AST-I, II와 -III, IV 아이소자임은 쥐 혈청에서 그 활성도가 증가되는 생체이물 생체 변환 효소라고 하였으며 그 증가 기전에 대해서는 AST-I, II와 -III, IV 아이소자임이 담즙울체간에서 누출되어 그 활성도가 증가된 것 같다고만 추론하고 있다. 그러나 어떤 물질이 담즙울체간에서 이들 효소의 누출을 증가시키는데 기여하였는지는 분명하게 설명하고 있지 않다.

이 연구는 담즙울체 시 혈청에서 AST 활성도가 증가되는 현상이 어떤 기전에 의해 나타난 것인지를 알고자 하여 시행한 것이다. 이 연구에서는 이를 알아내기 위하여 Ogawa et al. (1990)과 Park and Kwak, (1999)의 방법에 준하여 4가지 동물 모델을 만들었다. 즉 첫째 모델은 쥐의 총담관을 결찰하여 담관을 폐쇄시킨 모델이고, 둘째 모델은 쥐에게 총담관 대정맥 문합을 시킨 모델이다. 이 두 모델은 시간이 경과될수록 간 내 담즙산의 농도가 점차 증가되는 점은 같으나 다른 점은 시간이 경과될수록 총담관 결찰로 담관을 폐쇄시킨 모델이 총담관 대정맥 문합을 시킨 모델보다 그 증가의 속도가 빠르다는 것이다 (Toyota et al., 1984; Ogawa et al., 1990). 셋째 모델을 쥐에게 총담관 대정맥 문합을 시킨 직후 TCA를 상대정맥 내에 다량 주입하여 간 내에 담즙울체를 심화시킨 모델이며, 넷째 모델은 쥐에게 총담관 결찰로 담관을 폐쇄시킨 직후 TCA를 상대정맥 내에 다량 주입하여 간 내에 담즙울체를 더욱 심화시킨 모델이다. 따라서 이 4가지 모델을 사용함으로써 시간 경과에 따른 간 내의 담즙산 농도 증가의 효과를 상호 비교할 수 있으며 아울러 총담관을 결찰하여 총담관을 폐쇄시킨 직후 TCA를 상대정맥 내에 주입한 모델과 총담관 대정맥 문합 직후 TCA를 상대정맥 내에 주입한 모델로는 간 내 TCA의 고부하에 따른 TCA의 효과를 알아낼 수가 있는 것이다 (Ogawa et al., 1990; Park and Kwak 1999). 또한 이 연구에서는 주입하는 담즙산의 종류가 다르면 이들 효소 활성도에 미치는 효과도 달라지는가를 알아내

기 위하여 생체이물 생체 변환 효소로서 담즙울체간에서 활성도가 증가되는 arylamine N-methyltransferase와 thiol methyltransferase의 혈중 누출에 영향을 주지 않고 (Rhee and Kwak 2000; Rhee and Kwak 2002) 담즙산의 간독성에 대해 보호효과를 가진다는 TUDCA (Poupon et al., 1987; Kitani, 1988; Leuschner et al., 1989; Heuman et al., 1991)를 총담관 대정맥 문합 또는 총담관 결찰로 담관폐쇄를 시킨 직후 상대정맥 내에 다량 주입시켜 TUDCA의 효과도 관찰하여 보았다.

이 실험에서 쥐에게 총담관 결찰을 시킨 후 1일 및 2일 경과시켰을 때 혈청의 AST-III, IV 아이소자임 활성도와 총담관 결찰을 시켜 2일 경과시켰을 때 AST-I, II 아이소자임 활성도는 유의한 증가를 나타내었다. 이 결과는 Ihm et al. (1995)의 결과와 일치하였다. 이 실험에서 쥐에게 총담관 결찰을 시킨 직후 TCA를 주입시켜 1일 및 2일 경과시켰을 때는 혈청의 AST-I, II 아이소자임이, 2일 경과시켰을 때는 혈청 AST-III, IV 아이소자임이 대조군인 총담관 결찰만 시킨 군보다 유의한 증가를 나타내었다. 그러나 쥐에게 총담관 대정맥 문합을 시킨 직후 TCA를 주입시킨 군에서는 2일 경과시켰을 때만 혈청의 AST-I, II 및 -III, IV 아이소자임 활성도가 대조군인 총담관 대정맥 문합만 시킨 군보다 유의한 증가를 나타내었다. 이상의 결과로 보아 간세포 내에서 증가된 TCA가 간에서 혈중으로의 AST의 누출을 촉진시킨다고 추정할 수 있으며 특히 총담관 대정맥 문합만 시킨 군에서는 혈청에서 이들 효소의 활성도가 변동이 없었던 것이 총담관 대정맥 문합 직후 TCA를 주입했을 때는 혈청에서 이들 효소의 활성도가 증가되었다. 이런 점을 볼 때 TCA가 이들 효소의 혈중 누출을 촉진시킨다는 위의 추론을 더욱 더 뒷받침 해주는 결과라고 생각한다.

이 실험에서 쥐에게 총담관 대정맥 문합 또는 총담관 결찰을 시킨 직후 TUDCA를 주입시켜 1일 및 2일 경과시켰을 때 혈청에서 이들 효소의 활성도는 모두 대조군과 별 차이가 없었다. 이 결과를 볼 때 TUDCA는 간에서 AST 누출을 촉진시키지 않는다고 추정할 수 있다.

이상 이 실험 결과와 문헌상의 지견을 종합해 볼 때 혈청에서 AST-I, II 및 -III, IV 아이소자임의 활성도 증가는 TCA에 의한 간의 괴사로 간세포막의 투과성이 항진되어 이 효소가 간에서 혈중으로 많은 량이 누출되어 나타난 결과로 생각된다.

REFERENCES

Anderson RJ, Garcia MJ, Liebentritt DK, Kay HD. Localization of human blood phenol sulfotransferase activities: novel detection of the thermostable enzyme in granulocytes. J Lab Clin Med. 1991. 118: 500-509.

Banerjee RK, Roy AB. The sulfotransferase of guinea pig liver. Mol Pharmacol. 1966. 2: 56-66.

Campbell NR, Van Loon JA, Sundaram RS, Ames MM, Hansch C, Weinshilboum R. Human and rat liver phenol sulfotransferase: Structure-activity relationships for phenolic substrates. Mol Pharmacol. 1987. 32: 813-819.

Christ DD, Walle T. Stereoselective sulfation of R, S-4'-hydroxy propranolol by canine hepatic cytosol and partially purified phenolsulfotransferase. J Pharmacol Exp Ther. 1989. 251: 949-955.

Chung SH, Kim YH, Kwak CS. Induction of hepatic glyoxalase-I by taurocholate in rats. Keimyung Med J. 2001. 20: 1-11.

Chung SH, Mun KC. Induction of hepatic xanthine oxidase by taurocholate in cholestatic rats. Keimyung Med. J. 2001. 20: 172-180.

Do JY, Kwak CS. Effects of intravenous administration of taurocholate on hepatic monoamine oxidase A and B activities in cholestatic rats. J Exp Biomed Sci. 2004. 10: 421-427.

Drew R, Priestly BG. Choleretic and cholestatic effects of infused bile salts in the rat. Experientia 1979. 35: 809-811.

Falany CN, Vazguez ME, Heroux JA, Roth JA. Purification and characterization of human liver phenol-sulfating phenol sulfotransferase. Arch Biochem Biophys. 1990. 278: 312-318.

Heuman DM, Mills AS, McCall J, Hylemon PB, Pandak WM, Vlahcevic ZR. Conjugates of ursodeoxycholate protect against cholestasis and hepatocellular necrosis caused by more hydrophobic bile salts: In vivo studies in the rat. Gastroenterology 1991. 100: 203-211.

Hidaka H, Nagatsu T, Yagi K. Formation of serotonin O-sulfate by sulphotransferase of rabbit liver. Biochim Biophys Acta. 1969. 177: 354-357.

Ihm JS, Kim YH, Kwak CS. Aryl sulfotransferase activity in cholestatic rat liver induced by common bile duct ligation. Korean J Biochem. 1995. 27: 141-147.

Jakoby WB, Sekura RD, Lyon ES, Marcus CJ, Wang JL. Sulfotransferase in Enzymatic basis of detoxication (Jakoby WB. Ed). 1980. Vol II, pp 199-228. Academic Press. NY, USA.

Kim BK. Enzyme nomenclature, IUB, 1984. pp 266-267. Academic Press. NY, USA.

Kim YH, Shin MJ. Effects of high taurocholate load on activities of hepatic alcohol metabolizing enzymes. Exp Mol Med. 2002. 34: 123-130.

Kitani K. Ursodeoxycholic acid for cholestatic disease. Lancet 1988. 2: 49.

Kitani K, Kanai S, Ohta M, Sato Y. Differing transport maxima

values for taurine-conjugated bile salts in rats and hamsters. Am J Physiol. 1986. 251: G852-G858.

Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, Güldütuna S, Hübner K, Hellstern A, Gatzen M, Leuschner M. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. Gastroenterology 1989. 97: 1268-1274.

Mun KC, Kim YH, Kwak CS. Effect of intravenous administration of taurocholate on hepatic aryl sulfotransferase activity in cholestatic rats. J Exp Biomed Sci. 2005. 11: 37-43.

Ogawa H, Mink J, Hardison WGM, Miyai K. Alkaline phosphatase activity in hepatic tissue and serum correlates with amount and type of bile acid load. Lab Invest. 1990. 62: 87 -95.

Palmer RH. Bile acids, liver injury, and liver disease. Arch Intern Med. 1972. 130: 606-617.

Park SK, Kwak CS. Repression of rat hepatic cholinesterase by bile acid load. Keimyung Med J. 1999. 18: 204-217.

Poupon R, Poupon RE, Calmus Y, Chritien Y, Ballet F, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? Lancet 1987. 1: 834-836.

Rhee BW, Kwak CS. Effects of intravenous administration of taurocholate on hepatic thiol methyltransferase activity in cholestatic rat. J Korean Surg Soc. 2002. 63: 1-10.

Rhee BW, Kwak CS. Induction of hepatic arylamine N-methyltransferase by a tautocholate load in rats. J Korean Surg Soc. 2000. 59: 141-153.

Sekura RD, Duffel MW, Jakoby WB. Aryl sulfotransferase in Method in enzymology (Jakoby WB. Ed). 1981. Vol 77, pp 197-206. Academic Press. NY, USA.

Toyota N, Miyai K, Hardison WGM. Effect of biliary pressure versus high bile acid flux on the permeability of hepatocellular tight junction. Lab Invest. 1984. 50: 536-542.