

면양의 췌장 외분비 기능에 미치는 cholate 및 deoxycholate의 영향

현해성 · 이정길 · 磯野晶紀* · 加藤清雄*

전남대학교 수의과대학
일본낙농학원대학 수의학부*
(1997년 11월 20일 접수)

Effects of cholate and deoxycholate on pancreatic exocrine secretion in sheep

Hae-sung Hyun, Chung-gil Lee, Masanori Isono*, Seiyu Kato*

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University
*School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, Hokkaido, Japan**

(Received Nov 20, 1997)

Abstract : This study was designed to investigate the effects of cholate and deoxycholate on pancreatic exocrine secretion in conscious sheep with external bile and pancreatic fistulae. Bile and pancreatic juices were collected for a basal period of 2 hours. The pancreatic juice was returned to the intestine. Bile salts were infused into the jugular vein or duodenum for 90 minutes at the rate of 0.7mg/kg/min.

Cholate and deoxycholate significantly increased the flow rate, pH and bicarbonate concentration of bile juice, but decreased the flow rate of pancreatic juice. The effects induced by intraduodenal infusion of both bile salts were significantly greater than those by intravenous infusion. Protein concentration and amylase activity in pancreatic juice were also significantly decreased by both bile salts; the effects were greater when the bile salts were infused into the duodenum than into the vein. The inhibitory effects induced by deoxycholate infusion were significantly greater than those by cholate infusion. The plasma concentration of secretin was significantly increased by intravenous infusion of deoxycholate, but it was not effected by intraduodenal infusion of both bile salts.

The results indicated that cholate and deoxycholate markedly increased the secretion of bile juice and decreased the pancreatic exocrine secretion, although these effects were variable depending on the chemical composition or infusion routes.

Key words : cholate, deoxycholate, pancreatic exocrine secretion, sheep.

서론

췌장의 외분비 조절은 cholecystokinin (CCK), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), secretin 및 gastrin 등과 같은 소화관 호르몬에 의한 액성조절과^{1,2}, 미주신경의 콜린작용성 신경을 통한 신경성 조절에 의해 주로 이루어지고 있으며^{3,4}, 이들은 서로 밀접한 관계를 유지하면서 장관에서의 소화과정을 조절하고 있다. 소화관 호르몬을 통한 액성조절에서 CCK는 선방세포에 작용해서 세포내 Ca^{2+} 농도를 증가시켜 소화효소가 풍부한 췌액을 분비시키고, secretin은 도관세포에 작용해서 세포내 cAMP를 증가시켜 HCO_3^- 와 수분이 풍부한 췌액⁵과 담즙 분비를 촉진하는 것으로 알려져 있다⁶⁻¹⁰. 또한 최근에 면양의 시상하부에서 처음 발견되어 각종동물의 소화관에서 다양한 생리적 활성을 나타내는 pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP)는 콜린작용성 신경을 통해 췌액과 담즙의 분비를 자극하는 것으로 알려졌다¹¹⁻¹³.

담즙은 췌액과 비슷한 알칼리성 전해질 용액으로 음식물에 포함된 지방을 유화해서 췌장의 lipase에 의한 소화를 돕고, micelle을 형성함으로써 지방의 소화산물을 가용화시켜 흡수를 돕는다. 담즙산은 담즙의 주요한 성분으로서 cholic acid, deoxycholic acid, chenodeoxycholic acid 및 lithocholic acid가 있으며, 담즙중에 Na 혹은 K염으로 존재하고, 통상 glycine 혹은 taurine과 포함하고 있다. 담즙산은 또한 소장으로부터 흡수되어 장관순환을 통해 간장으로 되돌아가 간장내 담즙 형성시 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데¹⁴, 정상적인 간장에서는 담즙산염의 분비가 증가하면 담즙량과 전해질 방출량도 증가하게 된다¹⁵⁻²⁰.

한편 담즙이나 담즙산이 췌장의 외분비에 미치는 효과는 동물에 따라 다른 것으로 보인다. 담즙이나 taurocholate를 쥐의 십이지장에 주입하면 췌액의 분비가 억제되지만²¹⁻²⁴, 개에서는 췌액중의 단백질 분비가 자극되고²⁵, 사람에서도 소화관 호르몬의 방출을 통해서 췌액의 분비를 자극한다²⁶⁻²⁹. 그러나 사람에서 외인성 담즙산염과 내인성 담즙산염의 secretin 방출을 통한 췌액의 분비자극 효과에 차이가 있는 등³⁰, 작용기전이 명확히 밝혀져 있지 않으며, 더우기 반추동물에 대한 조사는 아직까지 보고가 없는 실정이다.

따라서 본 실험은 담즙분비 촉진물질인 담즙산이 면양의 췌장 외분비에 어떤 영향을 미치는지를 밝히기 위해서 cholate 및 deoxycholate를 정맥 혹은 십이지장내에 투여해 췌장의 외분비에 미치는 영향을 조사했다.

재료 및 방법

실험동물 및 사양관리 : 본 실험에는 건강한 Suffolk 계통의 수컷 면양 7두(체중 21~48kg)를 이용했다. 면양은 자체제작한 보정대에서 사육하고, 사료로서 건조 100g과 펠릿사료 1kg을 1일 1회 19시에 급여했으며, 물은 실험증을 제외하고 자유롭게 섭취하도록 했다.

수술방법 : 면양을 보정대에서 2주일 이상 사육하여 환경에 적응시킨 후, Fig 1과 같이 외과적인 수술을 실

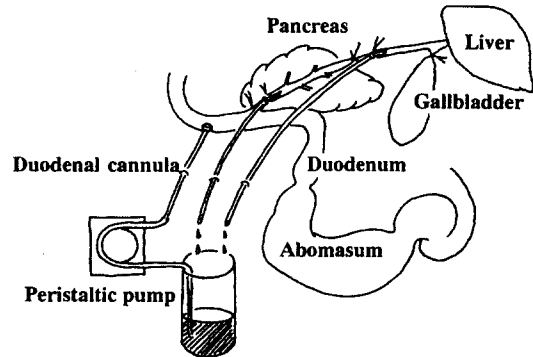


Fig 1. Schematic representation of the surgical technique to collect the bile and pancreatic juice in sheep.

시했다. 동물은 수술전에 36시간 절식시킨 후, atropine (0.08mg/kg)을 근육내에 투여하고, 15분후에 xylazine(0.5 mg/kg)을 근육내로 투여해서 전마취시킨 후, 기관에 카테터를 삽입해서 halothane으로 호흡마취를 유지하면서 수술을 실시했다. 우측견부를 통한 수술부위는 털을 깎고 소독을 한 후, 최후능골과 거의 평행하게 약 15cm를 절개했다. 췌장관의 십이지장 개구부와 총담관에 각각 실리콘 튜브(내경 2mm, 외경 4mm)를 삽입해서 결찰고정시켜, 췌액과 담즙을 만성적으로 채취할 수 있도록 했다. 또한 담낭에 저유된 담즙의 유출을 방지하기 위해서 담낭관을 결찰했다. 한편 채취한 췌액과 담즙을 십이지장으로 되돌려 주거나 실험액을 주입하기 위해서 총담관 개구부 부근의 십이지장에 카테터를 설치했으며, 췌액과 담즙은 일단 유리병에 수집한 후, 분비량에 맞춰서

pump (SJ-1221H, Atto Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 이용해 십이지장내로 유입시켰다. 실험은 수술 1주일일 경과한 후부터 실시했다.

주입액의 제조 : 담즙산염인 sodium deoxycholate와 sodium cholate(Wako Pure Chemical, Ltd., Osaka, Japan)는 증류수에 녹여 10% 농도로 만든 후, 이것을 원액으로 사용했다. 담즙중의 담즙산 농도는 15~100mg/ml로 보고되어 있으나³¹, 본 실험에서는 30mg/ml로 가정하고, 25kg의 면양에서 기초분비량이 약 0.6ml/min 이었던 것을 기준으로 담즙중의 담즙산량은 0.7mg/kg/min으로 계산했다. 십이지장내에 담즙산을 주입하는 실험에서는 생리적 식염수에 채액과 담즙산 원액을 혼합해서 채액과 담즙의 분비량에 맞추어 주입했으며, 정맥내로 담즙산을 투여할 경우에는 생리적 식염수에 담즙산 원액을 혼합해 가압멸균해서 사용했다(121℃, 20 min). 또한 sodium deoxycholate 용액은 pH를 중성으로 하면 젤라틴양 응고를 일으키기 때문에 pH 8.6 으로 조정했으며, 그외의 주입액은 pH 7.0으로 조정했다.

실험방법 : 면양을 기립상태로 보정하고, 실험개시 1시간전에 담즙산의 주입과 채혈을 위해 각각 경정맥에 카테터를 설치했다. 담즙은 실험개시후 2시간동안 십이지장내로 유입이 차단되었으며, 담즙 대신에 생리적 식염수(분비된 담즙량과 동량)와 채액을 혼합해 펌프를 이용해서 십이지장내에 유입시켰다. 담즙산은 담즙의 십이지장내 유입을 차단한 2시간후에 경정맥 혹은 십이지장내로 90분간 지속적으로 주입했으며 대조실험으로써 생리적 식염수를 주입했다. 실험중 채액 및 담즙은 십이지장내의 담즙유입을 차단한 90분후부터 10분 간격으로 채취하였고, 혈액은 30분마다 한번씩 5ml를 채취했다. 채혈한 혈액은 응고방지 및 단백질 분해효소의 활성을 억제하기 위해 EDTA(1.2 mg/ml blood, Kanto Chemical Co., Tokyo, Japan)와 aprotinin(500 KIU/ml blood, Hoechst Japan, Tokyo, Japan)이 들어있는 시험관에 넣어 15000 rpm에서 10분간 원심시켜 혈장을 분리했다. 또한 실험중에는 채액을 10분 간격으로 채취했기 때문에 생리적 식염수와 함께 십이지장에 유입시킨 채액은 실험전날 채취해 두었다가 사용했다.

분석 : 채취한 채액 및 담즙은 유량을 측정후 pH, HCO₃⁻ 농도, 단백질 농도 및 아밀라제 활성도를 측정했다. 아밀라제 활성도의 측정은 Bernfeld의 방법³²을 Kan-no³³가 개량한 것으로 채액중에 포함된 아밀라제가 전분

을 말토스로 분해하는 량을 측정해서 계산했다. 표준액 으로서는 10mg/ml의 말토스 용액을 이용하고, 1분간의 배양으로 1mg의 말토스가 생성된 경우의 아밀라제 활성을 1U/ml로 했다. 채액중의 단백질농도는 Lowry 방법³⁴에 의해 측정했으며, 표준액 으로서는 bovine serum albumin 50μg/ml를 이용했다. HCO₃⁻의 농도는 Schaffalitzky de Muckadell *et al*³⁵의 방법을 이용해 산출했다. 혈중 secretin 농도는 세크레틴 측정용 kit(Taiichi radio isotope institute, Tokyo, Japan)를 이용해 RIA법으로 측정했으며, 혈중 담즙산 농도는 효소 비색법에 의한 담즙산 측정용 kit(Wako Pure Chemical, Ltd., Osaka, Japan)를 이용해서 측정했다. 수치는 평균치±표준오차로 나타내고, 유의차 검정은 Student's *t*-test로 실시했다.

결 과

담즙 분비량, pH 및 HCO₃⁻ 농도 : 담즙산 주입전후에 있어서 담즙 분비량, pH 및 HCO₃⁻ 농도를 Fig 2에 나타냈다. Cholate를 정맥내로 주입한 경우, 주입전 265±19μl/min 이었던 담즙 분비량은 주입직후부터 증가하기 시작해서 90분후에는 936±78μl/min 로 약 3.5배 증가했다. 그러나 cholate를 십이지장내로 주입하면 정맥내로 주입한 경우와는 달리, 담즙분비 자극효과는 주입 60분후부터 관찰 되었으며, 자극효과의 크기 또한 정맥내로 주입한 경우에 비해 각각 38.4%(60분후) 및 54.2%(90분후)에 불과했다(Fig 2A). Deoxycholate를 주입한 경우에서도 담즙 분비량은 현저하게 증가되었으며, 이러한 자극효과는 cholate와는 달리 주입경로에 관계없이 비슷한 결과를 보였다(Fig 2A).

담즙산 주입전후에 있어서 담즙의 pH는 cholate의 정맥내 주입시 유의한 변화가 관찰되지 않았으나 십이지장내로 주입한 경우에는 주입 60분후부터 유의하게 상승했다. 또한 deoxycholate를 정맥 및 십이지장내로 주입한 경우에서도 주입개시 60분후부터 유의하게 상승했으며 특히 십이지장내 주입에서는 주입전 7.66±0.6이었던 담즙중의 pH가 주입 90분후에는 8.14±0.1로 현저하게 상승했다(Fig 2B).

담즙중의 HCO₃⁻ 농도는 담즙의 pH 변화와 비슷한 경향을 보였으며, cholate를 주입한 경우보다는 deoxycholate를 주입한 경우에 높은 경향을 보였다. 특히 deoxycholate를 십이지장내로 주입한 경우, 주입전 10.27±1.

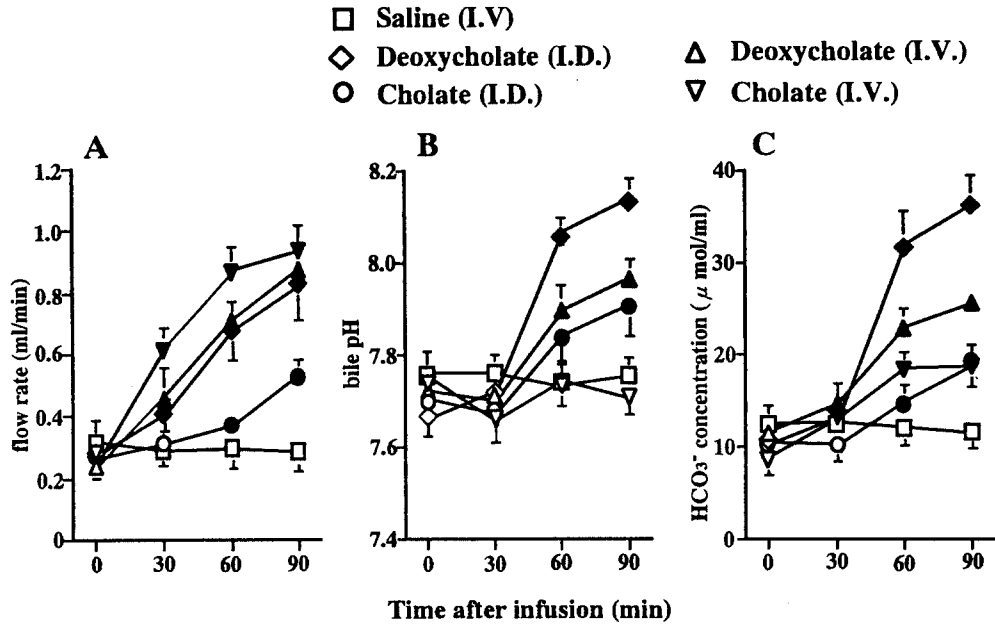


Fig 2. Changes in flow rate, pH and bicarbonate concentration of bile juice during the intraduodenal(I.D.) or intravesicular(I.V.) infusion of cholate and deoxycholate in sheep. Results expressed as mean \pm SEM(n=7). Closed symbols indicate significant difference ($p < 0.05$) from the pre-infusion value.

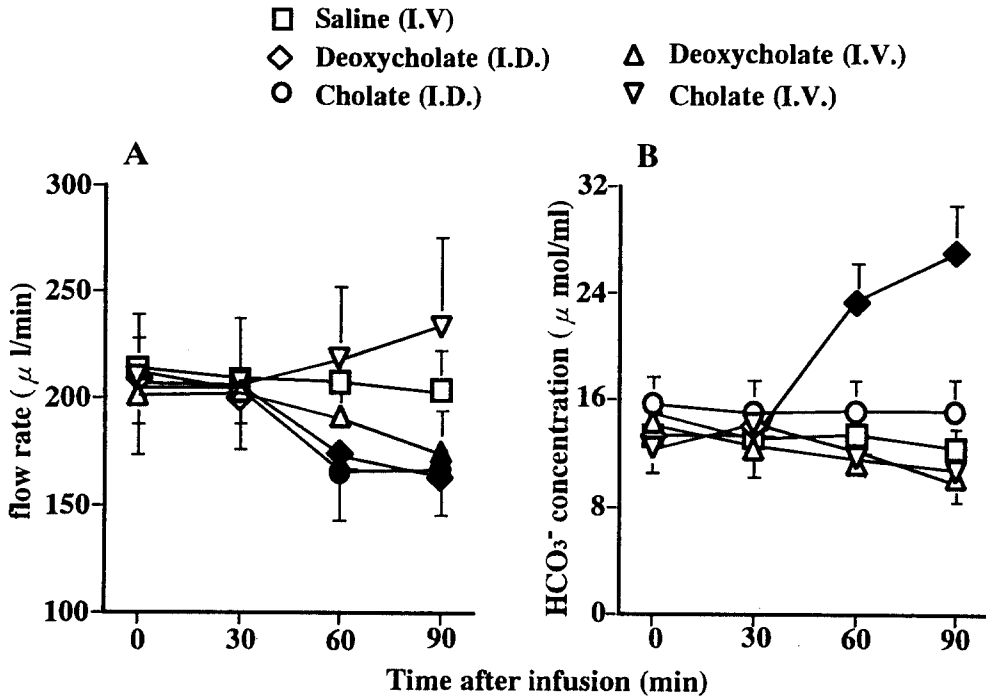


Fig 3. Change in flow rate and bicarbonate concentration of pancreatic juice during the intraduodenal(I.D.) or intravesicular(I.V.) infusion of cholate and deoxycholate in sheep. Results expressed as mean \pm SEM(n=7). Closed symbols indicate significant differences ($p < 0.05$) from the pre-infusion value.

41 μ mol/ml 이었던 HCO₃⁻ 농도는 주입 90분후에 36.32 \pm 3.08 μ mol/ml로 현저하게 증가했다(Fig 2C).

췌액 분비량 및 HCO₃⁻ 농도 : 췌액 분비량은 cholate의 정맥내 주입으로 약간 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다. 그러나 cholate를 십이지장내로 주입한 경우, 주입전 212 \pm 25 μ l/min 이었던 췌액의 분비량은 주입직후부터 감소하기 시작해 90분후에는 167 \pm 19 μ l/min로 유의하게 감소하였으며, deoxycholate를 십이지장내에 주입한 경우에서도 비슷한 경향을 나타냈다(Fig 3A). 한편 췌액중의 HCO₃⁻ 농도는 deoxycholate의 십이지장내 주입에 의해 주입전 10.27 \pm 1.41 μ mol/ml 이었던 것이 주입개시 30분 후부터 증가하기 시작해 90분후에는 36.32 \pm 3.08 μ mol/ml로 현저하게 증가했지만 deoxycholate의 정맥내 주입이나 cholate의 정맥 및 십이지장내 주입에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Fig 3B).

췌액중의 단백질 농도 및 amylase 활성 : 췌액중의 단백질 농도는 cholate를 정맥내로 주입할 경우 반응이 없었으나 십이지장내 주입에 의해 유의하게 감소하는

경향을 보였다. 그러나 cholate와는 달리 deoxycholate를 정맥내로 주입하면 췌액의 단백질 농도는 현저하게 감소되었다. 또한 deoxycholate를 십이지장내로 주입하면 주입전 11.31 \pm 0.56 mg/ml 이었던 췌액의 단백질 농도가 90분후에는 2.46 \pm 0.33mg/ml로 현저하게 감소했다(Fig 4A). 한편 췌액중의 amylase 활성은 단백질 농도변화와 비슷한 경향을 보였으며, 특히 십이지장내 주입으로 인해 주입전 4725 \pm 394 U/ml 이었던 췌액중의 아밀라제 활성은 주입 90분후 963 \pm 94U/ml로 현저하게 감소했다(Fig 4B).

혈장 secretin 농도 및 담즙산 농도 : 혈장 secretin 농도는 deoxycholate를 정맥내로 주입한 경우에서만 주입 30분후에 유의한 증가가 관찰되었고, 그외에는 유의성이 인정되지 않았다(Fig 5A). 한편 cholate 및 deoxycholate의 혈장내 농도는 이들 담즙산의 정맥내 주입에 의해 현저하게 증가했다. 그러나 동량의 담즙산을 십이지장내로 주입할 경우, cholate의 혈장내 농도는 전혀 변화가 없었고, deoxycholate의 혈장내 농도도 약간 증가하는데

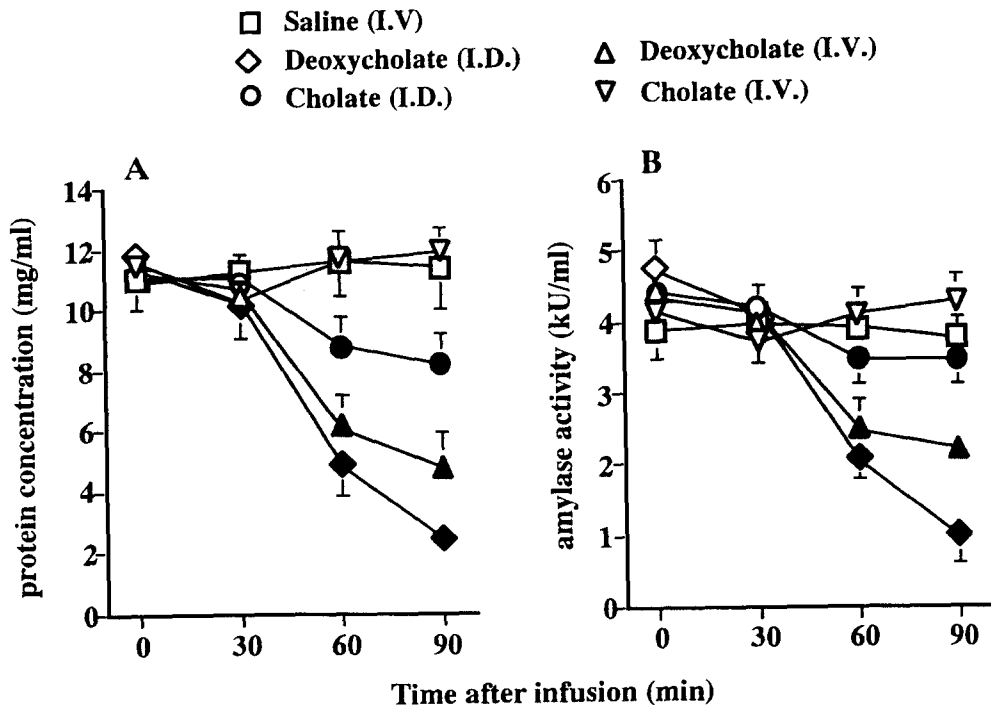


Fig 4. Changes in protein concentration and amylase activity of pancreatic juice during the intraduodenal(I.D.) or intravenous(I.V.) infusion of cholate and deoxycholate in sheep. Results expressed as mean \pm SEM(n=7). Closed symbols indicate significant differences ($p < 0.05$) from the pre-infusion value.

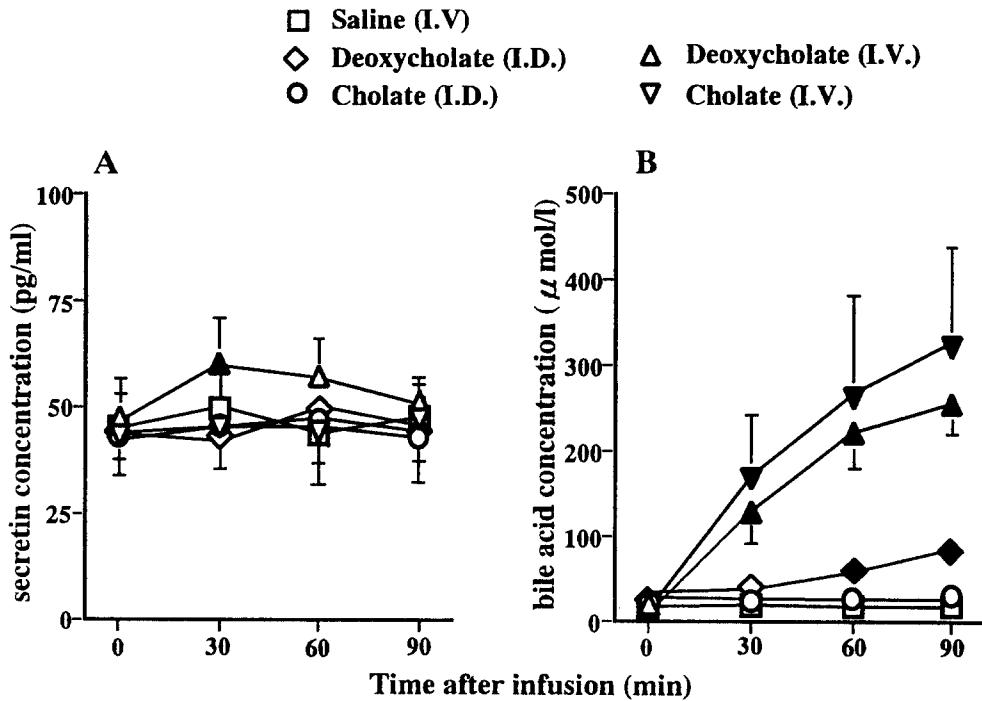


Fig 5. Plasma secretin and bile acids concentrations during the intraduodenal(I.D.) or intravenous(I.V.) infusion of cholate and deoxycholate in sheep. Results expressed as mean±SEM(n=7). Closed symbols indicate significant differences($p < 0.05$) from the pre-infusion value.

그쳤다 (Fig 5B).

고 찰

담즙산은 간장내 담즙형성에 중요한 역할을 하며¹⁴, 분비된 담즙의 50%는 장관순환을 통해 간장에 되돌아온 담즙산에 의해 조절되고 있는 담즙산 의존성 담즙으로 정상적인 간장에서 담즙산염의 분비증가는 담즙과 전해질 방출을 촉진한다¹⁵⁻²⁰. 본 실험에서도 cholate 및 deoxycholate를 면양의 정맥이나 십이지장내로 주입하면 담즙 분비량이 현저하게 증가되었다. 그러나 이러한 담즙 분비효과는 담즙산의 투여경로에 따라 다소 차이가 있었으며, 대체적으로 볼 때 십이지장내로 주입된 경우보다 정맥내로 주입된 경우에서 현저했다. 또한 담즙산 주입후 HCO_3^- 의 분비증가로 인해 담즙중의 pH도 현저하게 증가되었으며 Rutishauser와 Stone³⁶이 토끼에서 보고한 바와 같이 이들 담즙산을 십이지장내에 주입한 경우 cholate 보다 deoxycholate를 주입한 경우에 HCO_3^- 농도가

현저하게 증가 되었다.

본 실험에서 Cholate 및 deoxycholate의 혈장내 농도는 이들 담즙산의 정맥내 주입에 의해 현저하게 증가 하였으나 동량의 담즙산을 십이지장내로 주입할 경우, 이들 담즙산의 혈장내 농도는 정맥내로 주입한 것보다 현저하게 낮았다. 이러한 결과들은 십이지장내에 주입된 담즙산이 흡수되는 과정에서 시간이 걸리기 때문이기도 하겠지만 정맥내에 주입된 담즙산은 그 일부만이 간장을 통과하는 것에 비해 십이지장내에 주입된 담즙산은 문맥계를 통해서 간장에 이르고, 그 대부분이 담즙중에서 재분비 되기 때문이라고 생각된다. 또한 동량의 cholate와 deoxycholate를 십이지장내로 주입했음에도 불구하고 cholate에 비해 deoxycholate의 혈장내 농도가 높았던 것으로 보아, cholate 보다는 deoxycholate의 흡수효율이 높은 것으로 추측된다.

장관에서의 담즙산 흡수기전은 담즙산의 해리 여부에 따라 다른 것으로 알려져 있는데 해리되어 있는 담즙산 음이온은 회장점막 상피세포에서 능동수송에 의해서 흡

수되지만 유리형 담즙산은 수동수송에 의해서 약간 흡수된다³⁷. Glycine이나 taurine과 결합한 담즙산의 카복실기는 소장에서 쉽게 음이온으로 해리되기 때문에 흡수되기 쉽다³⁷. 또한 수산기의 수가 많은 담즙산 일수록 해리되기 쉬운 것으로 알려져 있고³⁷, 본 실험에서 사용된 cholate의 수산기 수는 3이지만 deoxycholate은 2로, cholate쪽이 해리되기 쉬움에도 불구하고 cholate의 혈장내 농도가 deoxycholate의 혈장내 농도보다 낮아 담즙산의 화학적 성질로부터 추측되는 흡수효율과는 일치하지 않았다.

일반적으로 담세관 상피의 HCO_3^- 분비기구는 췌장도관세포의 분비기구와 동일한 것으로 알려져 있는데 담세관 상피세포에는 탄산탈수효소가 풍부하게 존재하고 이들 효소의 활성을 acetazolamide로 억제하면 HCO_3^- 분비도 현저하게 억제된다³⁸. 또한 담세관 상피세포막에는 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 교환수송체가 존재하고, 담즙중에 분비된 HCO_3^- 의 일부는 담세관 상피세포막에서 Cl^- 과의 교환수송에 의해 방출된다³⁹. 담즙산은 담세관 상피의 basolateral membrane의 H^+/Na^+ 교환수송계를 활성화시켜 세포내에서 탄산탈수효소에 의해 생성된 H^+ 를 간질액으로 방출시키고, 관강측의 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 교환수송계를 자극하여 HCO_3^- 방출을 자극한다⁴⁰. 또한 담즙산의 십이지장내 주입에 의해 분비된 secretin은 담관상피에 작용해 cAMP를 증가시켜 HCO_3^- 가 풍부한 담즙분비를 촉진한다^{6-9,30,41,42}. 본 실험에서도 deoxycholate를 정맥내로 주입하는 것보다 십이지장내로 주입한 경우에 HCO_3^- 의 농도가 높은 것으로 보아 담즙중에 분비된 HCO_3^- 의 일부는 소화관 호르몬인 secretin의 분비자극을 통해 유발된 것으로 추측되지만 담즙산 주입후에 측정된 혈장 secretin 농도는 담즙산 주입전과 차이가 없었던 것으로 보아 secretin의 방출을 통한 작용은 희박한 것으로 추측된다.

한편 담즙이나 담즙산이 췌장의 외분비에 미치는 효과는 동물에 따라서 다른 것으로 보인다. 쥐에서는 소장내 담즙을 제거하면 췌액의 분비가 증가하고, 반대로 담즙이나 taurocholate를 소장내에 주입하면 췌액의 분비가 억제되었다²¹⁻²⁴. 그러나 개에서는 담즙 혹은 taurocholate의 십이지장내 주입으로 인해 췌액의 단백질 분비가 자극되었으며²⁵, 사람에서도 소의 담즙 혹은 담즙산염 혼합물을 십이지장내에 투여하면 CCK^{26,27}나 secretin의 방출을 통해서 췌액의 분비를 자극하는 등^{28,29}, 단위동물에서의 연구는 활발하게 진행되고 있으나 반추동물에 대

한 연구는 아직까지 보고가 없는 실정이다.

본 실험에서 cholate 및 deoxycholate를 면양의 정맥이나 십이지장내에 주입하면 췌액의 분비가 억제되었는데 이러한 억제작용은 정맥내로 주입한 경우 보다는 십이지장내로 주입한 경우에서 크게 나타났다. 또한 췌액의 단백질 농도 및 아밀라제 활성은 cholate의 정맥내 주입을 제외하고는 모두 유의하게 감소하는 경향을 보였으며, 전반적으로 cholate 보다는 deoxycholate를 주입한 경우에서 췌액의 단백질 농도나 아밀라제 활성이 감소하는 경향을 보였다. 특히 deoxycholate의 십이지장내 주입으로 인해 췌액중의 HCO_3^- 농도는 현저하게 증가하고, 단백질 농도 및 아밀라제 활성이 현저하게 감소되었다. 이러한 반응은 소화관 호르몬인 secretin의 췌외분비 자극시에 볼 수 있는 전형적인 현상과 일치된 것으로써⁵ deoxycholate의 십이지장내 주입으로 인해 secretin이 방출되었음을 시사하고 있지만 본 실험에서 혈장 secretin 농도는 변화가 없었을 뿐만 아니라 더우기 췌액의 분비량도 증가되지 않았다. 따라서 담즙산의 췌외분비 조절과 소화관 호르몬과의 상관관계에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 이뤄져야 할 것이다.

일반적으로 비포함 담즙산염은 glycine 혹은 taurine 포함 담즙산염보다 높은 pKa를 갖고, glycine 포함 담즙산염은 taurine 포함 담즙산염보다 높은 pKa를 갖는다고 알려져 있으며⁴³, 형태가 다른 담즙산염의 췌외분비에 미치는 효과는 pKa에 따라 차이가 있는 것으로 알려져 있다⁴⁴. Deoxycholate의 췌외분비에 대한 효과를 살펴보면 사람에서는 자극효과가 있으나⁴⁵, 마취하의 토끼에서는 효과가 없으며^{46,47}, cholate는 사람에서 자극효과가 있다는 보고^{26,48}와 없다는 보고⁴⁹로 연구자에 따라서 상반된 결과를 나타내며, 토끼에서는 deoxycholate의 경우와 마찬가지로 효과가 없는 것으로 보고 되어 있다^{46,47}. 그러나 본 실험에서 cholate와 deoxycholate는 모두 췌외분비에 대해 억제적으로 작용했으며, 억제효과의 크기는 담즙산의 종류나 주입방법에 따라 다소 차이가 인정되었다. 이러한 차이는 담즙산의 화학적 성질에 따른 소장에서의 흡수속도 혹은 소화관 호르몬의 방출이나 신경반사를 일으키는 관강내 자극효과의 차이에 의한 것으로 생각된다.

이상과 같이 cholate 및 deoxycholate는 면양의 담즙분비를 촉진시키는 한편 췌장의 외분비를 억제시키는 것으로 밝혀졌다. 그러나 췌외분비 자극효과는 이들 담즙

산의 화학조성이나 주입부위에 따라 차이가 있는 등 아직도 불분명한 점이 많고, 동물종에 따라서도 작용이 다양하므로, 담즙산의 체외분비에 대한 생리적인 역할을 규명하기 위해서는 금후 소장에서의 소화관 호르몬 방출효과나 적출체장을 이용한 직접효과 등에 대한 상세한 검토가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결 론

Cholate 및 deoxycholate는 면양의 담즙 분비량, 담즙중의 pH 및 HCO_3^- 농도를 현저하게 증가시켰으며 이러한 분비효과는 cholate를 주입한 경우보다 deoxycholate를 주입한 경우에서 그리고 십이지장내로 주입한 경우보다 정맥내로 주입한 경우에서 현저하게 나타났다. 또한 cholate 및 deoxycholate는 혈액 분비량, 혈액중의 단백질 농도 및 아밀라제 활성을 현저하게 억제 시켰으며, 이러한 억제작용은 정맥내로 주입한 경우보다 십이지장내로 주입한 경우에서 그리고 cholate를 주입한 경우보다 deoxycholate를 주입한 경우에서 현저한 경향을 보였다.

Cholate 및 deoxycholate의 혈장내 농도는 이들 담즙산의 정맥내 주입에 의해 현저하게 증가하였으나 동량의 담즙산을 십이지장내로 주입할 경우, 이들 담즙산의 혈장내 농도는 정맥내로 주입한 것보다 현저하게 낮았다. 또한 혈장 secretin 농도는 전체적으로 편차가 크고, deoxycholate를 정맥내로 주입한 경우에서만 유의하게 상승했다.

이상과 같이 cholate 및 deoxycholate는 면양의 담즙분비를 촉진시키는 한편 췌장의 외분비를 억제시키는 것으로 밝혀졌으며, 이러한 자극효과는 이들 담즙산의 화학조성이나 주입부위에 따라 차이가 있었다.

참 고 문 헌

1. Le Meuth V, Philouze-Rome V, Le Huerou-Luron I, et al. Differential expression of A- and B-subtypes of cholecystokinin/gastrin receptors in the developing calf pancreas. *Endocrinology*, 133:1182-1191, 1993.
2. Zabielski R, Onaga T, Mineo H, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) stimulates exocrine pancreas in conscious preruminating calves. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 109:93-99, 1994.
3. Zabielski R, Kato S, Pierzynowski SG, et al. Effect of intraduodenal HCl and soybean extract on pancreatic juice secretion during atropinization and vagal blockade in calves. *Exp Physiol*, 77:807-817, 1992.
4. Croom WJ, Bull LS, Taylor IL. Regulation of pancreatic exocrine secretion in ruminants: a review. *J Nutr*, 122:191-202, 1992.
5. Laburthe M, Kitabgi P, Couvineau A, et al. Peptide receptors and signal transduction in the digestive tract. In Brown DR, ed *Gastrointestinal Regulatory peptides*, Springer-Verlag, Berlin: 133-176, 1993.
6. Koto A, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Secretin stimulates exocytosis in isolated bile duct epithelial cells by a cyclic AMP-mediated mechanism. *J Biol Chem*, 267: 15523-15529, 1992.
7. Levine RA, Hall, R. Cyclic AMP in secretin choleresis; Evidence for regulatory role in man and baboons but not in dogs. *Gastroenterology*, 70:537-544, 1976.
8. Alpini G, Lenzi R, Sarkozi L, et al. Biliary physiology in rat with ductular cell hyperplasia. *J Clin Invest*, 81:569-578, 1988.
9. Heath T. Effect of secretin on bile formation in sheep. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*, 55:301-312, 1970.
10. Jones R, Geist R, Hall A. The choleric effect of glucagon and secretin in the dog. *Gastroenterology*, 60: 64-68, 1971.
11. Mungan Z, Ertan A, Hammer RA, et al. Effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on rat pancreatic exocrine secretion. *Peptides*, 12:559-562, 1991.
12. Naruse S, Suzuki T, Ozaki T. The effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on exocrine pancreatic secretion in dogs. *Pancreas*, 5: 543-547, 1992.
13. Onaga T, Uchida M, Kimura M, et al. Effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on exocrine and endocrine secretion in the ovine pancreas. *Comp Biochem Physiol*, 115C:185-193, 1996.
14. Hofmann AF. Bile acids. In Arias IM ed *The Liver: biology and pathobiology*. Raven Press, New York:

- 677-718, 1994.
15. Dumont M, Erlinger S, Uchman S. Hypercholerisis induced by ursodeoxycholic acid and 7-ketolithocholic acid in the rat; Possible role of bicarbonate transport. *Gastroenterology*, 79:82-89, 1980.
 16. Palmer R, Gurantz D, Hofmann AF, *et al.* Hypercholerisis induced by norchenodeoxycholate in biliary fistula rodent. *Am J Physiol*, 252:G219-G228, 1987.
 17. Preisig R, Cooper HL, Wheeler HO. The relationship between taurocholate secretion rate and bile production in the unanesthetized dog during cholinergic blockade and during secretin administration. *J Clin Invest*, 41:1152-1162, 1962.
 18. Renner ER, Lake JR, Cragoe EJ, *et al.* Ursodeoxycholic acid choleresis: relationship to biliary HCO₃ and effect of Na⁺/H⁺ change inhibitors. *Am J Physiol*, 254:G232-G241, 1988.
 19. Wheeler HO, Ramos OL. Determinants of the flow and composition of bile in the unanesthetized dog during constant infusions of sodium taurocholate. *J Clin Invest*, 39:161-170, 1960.
 20. Yoon YB, Hagey LR, Hoffman AF, *et al.* Effect of side chain shortening on the physiologic properties of bile acid: hepatic transport and effect on biliary secretion of 23-Nor-ursodeoxycholate in rodents. *Gastroenterology*, 90:837-85, 1986.
 21. Green GM, Nasset ES. Importance of bile in regulation of intraluminal proteolytic enzyme activities in the rat. *Gastroenterology*, 79:695-702, 1980.
 22. Nakamura R, Miyasaka K, Funakosi A, *et al.* Interactions between bile and pancreatic juice diversions on cholecystokinin release and pancreas in concious rat. *Proc Soc Exp Biol Med*, 192:182-186, 1989.
 23. Nakamura R, Miyasaka K, Funakosi A, *et al.* Luminal bile regulates cholecystokinin release in concious rat. *Dig Dis Sci*, 35:55-60, 1990.
 24. Ohta H, Guan D, Tawil T, *et al.* Regulation of plasma cholecystokinin levels by bile and bile acids in the rat. *Gastroenterology*, 99:819-825, 1990.
 25. Konturek SJ, Thor P. Effect of diversion and replacement of bile on pancreatic secretion. *Dig Dis Sci*, 18:971-977, 1973.
 26. Forell MM, Otte M, Kohl H, *et al.* The influence of bile and pure bile salts on pancreatic secretion in man. *Scand J Gastroenterol*, 6:261-266, 1971.
 27. Wormsley KG. Stimulation of pancreatic secretion by intraduodenum infusion of bile salts. *Lancet*, 2:261-266, 1970.
 28. Osnes M, Hanssen LE, Flaten O, *et al.* Exocrine pancreatic secretion and immunoreactive secretin (IRS) release after intraduodenal instillation of bile in man. *Gut*, 19:180-184, 1978.
 29. Osnes M, Hanssen LE, Flaten O, *et al.* Exocrine pancreatic secretion and immunoreactive secretin release after repeated intraduodenal infusions of bile in man. *Scand J Gastroenterol*, 15:1033-1039, 1980.
 30. Bondesen S, Christensen H, Lindorff-Larsen K, *et al.* Plasma secretin in response to pure bile salts and endogenous bile in man. *Dig Dis Sci*, 30:440-444, 1985.
 31. 山川民夫. 日本生化学会編 生化学デ-タブック, 東京, 化学同人, 東京:981-984, 1980.
 32. Bernfeld P. Amylase α and β . In Colowick SP, Kaplan NO ed *Methods in enzymology*, Academic Press, New York:149-158, 1955.
 33. Kanno T. The electrogenic sodium pump in the hyperpolarizing and secretory effects of pancrezymin in the pancreatic acinar cell. *J Physiol*, 245:599-616, 1975.
 34. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, *et al.* Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193:265-275, 1951.
 35. Schaffalitzky de Muckadell OB, Fahrenkrug J, Holst JJ. Plasma secretin concentration and pancreatic exocrine after intravenios secretin or in traduodenal HCl in anesthetized pigs. *Scand J Gastroent*, 12:267-272, 1977.
 36. Rutishauser SCB, Stone SL. Aspects of bile secretion in the rabbit. *J Physiol*, 245:567-582, 1975.
 37. 本郷利憲, 豊田順一, 熊田衛. 標準生理学. 醫學書院, 東京: 481-484, 1985.
 38. Buanes T, Grotmol T, Veel T, *et al.* Importance of car-

- bonic anhydrase for canalicular and ductular cholelithiasis in the pig. *Acta Physiol Scand*, 133:535-544, 1988.
39. Meier PJ, Knickelbein R, Moseley RH, *et al.* Evidence for carrier-mediated Chloride/Bicarbonate exchange in canalicular rat liver plasma membrane vesicles. *J Clin Invest*, 75:1256-1263, 1984.
40. Lake JR, Renner EL, Scharschmidt B, *et al.* Inhibition of Na^+/H^+ exchange in the rat is associated with decreased ursodeoxycholate hypercholelithiasis, decreased secretion of unconjugated ursodeoxycholate, and increased ursodeoxycholate glucuronidation. *Gastroenterology*, 95:454-463, 1988.
41. Harada E, Niyama M, Syuto B. Hepatic bile and pancreatic exocrine secretions evoked by gastrointestinal peptides in sheep. *Comp Biochem Physiol*, 85A:729-734, 1986.
42. Villanger O, Veel T, Holthe MR, *et al.* Secretin stimulates bile ductules to secrete both H^+ and HCO_3^- ions. *Acta Physiol Scand*, 146:396-376, 1992.
43. Igimi H, Carey MC. pH-solubility relations of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids: physicalchemical basis for dissimilar solution and membrane phenomena. *J Lip Res*, 21:72-90, 1980.
44. Tavoloni N, Sarkozi L, Jones MJT. Choreletic effects of differently structured bile acids in the guinea pig. *Proc Soc Exp Biol Med*, 24:602-608, 1985.
45. Riepl RL, Lehnert P, Scharl A, *et al.* Effect of intraduodenal bile and Na-taurodeoxycholate on exocrine pancreatic secretion and on plasma levels of secretin, pancreatic polypeptide, and gastrin in man. *Scand J Gastroenterol*, 25:45-53, 1990.
46. Miyasaka K, Kitani K. The stimulatory effects of ursodeoxycholate on pancreatic secretion in the rabbits. *Dig Dis Sci*, 28:942-948, 1983.
47. Miyasaka K, Kitani K. Effects of bile salts on pancreatic secretion in rabbits: ursodeoxycholate infused into the duodenum stimulates pancreas. *Pancreas*, 1: 264-269, 1986.
48. Lehnert P, Hempen I, Fiedler F, *et al.* Na-taurodeoxycholate acts as a specific intestinal stimulus of exocrine pancreatic secretion in man. *Scand J Gastroenterol*, 22(Suppl 139):14-19, 1987.
49. Malagelade JR, Go VLW, Dimagno EP, *et al.* Interactions between intraluminal bile acids and digestive products on pancreatic and gallbladder function. *J Clin Invest*, 52:2160-2165, 1973.