

## 납 (Lead) 이 취외분비 기능에 미치는 영향\*

연세대학교 의과대학 약리학교실

申 尹 容 · 金 源 准

= Abstract =

### Effect of Lead Acetate on Pancreatico-biliary Secretion

Yhun Yhong Sheen and Won Joon Kim

*Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

No evidence has accumulated that lead compound is an essential component for biological function in animals. Lead is absorbed primarily through the epithelial mucosal cells in duodenum and the absorption can be enhanced by the substances which bind lead and increase its solubility. Iron, zinc and calcium ions, however, decrease the absorption of lead without affecting its solubility, probably by competing for shared absorptive receptors in the intestinal mucosa. Therefore, the absorption of lead is increased in iron deficient animals. Lead shows a strong affinity for ligands such as phosphate, cysteinyl and histidyl side chains of proteins, pterins and porphyrins. Hence lead can act on various active sites of enzymes, inhibiting the enzymes which has functional sulfhydryl groups. lead inhibits the activity of  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase for the biosynthesis of hemoproteins and cytochrome, which catalyzed the synthesis of monopyrrole prophobilinogen from  $\delta$ -aminolevulinic acid. Accordingly lead decrease hepatic cytochrome p-450 content, resulting an inhibition of the activity of demethylase and hydroxylase in liver. Little informations are available on the effect of lead on digestive system although the catastrophic effects of lead intoxication are well documented.

The present study was, therefore, attempted to investigate the effect of lead on pancreatico-biliary secretion in rats. Albino rats of both sexes weighing 170~230 g were used for this study. The animals were divided into one control and three treated groups, i.e., control (physiologic saline 1.5 ml/kg i.p.), lead acetate (10  $\mu$ mole/kg/day i.p.),  $Pb(Ac)_2$  and EDTA (each 10  $\mu$ mole/kg/day i.p.),  $Pb(Ac)_2$  and  $FeSO_4$  (each 10  $\mu$ mole/kg/day i.p.). The pancreatico-biliary juice was collected under urethane anesthesia, and activities of amylase and lipase were determined by employing Sumner's and Cherry and Crandall's methods.

The summarized results are follows.

1) In the experiment for acute toxicity of lead acetate, 20% of mortality was observed in rat treated with lead acetate as well as inhibition of the activity of amylase in the juice at the 3rd day of the treatment.

2) No increases in body weight were observed in rats treated with lead acetate, while in control group the significant increases were observed. However, the body weights of animals were increased in the group lead acetate plus EDTA or  $FeSO_4$ .

\* 본 연구는 1980년도 연세대학교 의과대학 유한조교연구비의 일부와 약리학교실 유한연구비의 일부보조로 이루어졌음.

3) Lead acetate decreased significantly the volume of pancreatico-biliary juice whereas additional treatment of EDTA and FeSO<sub>4</sub> prevented it.

4) Total activity of amylase was markedly reduced due to lead acetate treatment, but no change was showed following additional treatment with EDTA and FeSO<sub>4</sub>.

5) No changes in the cholate and lipase output were observed in rats treated with lead acetate as compared with that of control rats.

6) Increase in bilirubin output in rats treated with lead acetate was shown on the 2nd and 3rd weeks treatment.

7) In the case of in vitro experiment, lead acetate also markedly inhibited release of amylase from pancreatic fragment.

8) Histologic finding indicated that acini vacuolation was induced in the pancreatic tissue of rat treated with lead acetate.

From the above results, it might be concluded that lead acetate decreases the volume of pancreatico-biliary secretion and inhibits the amylase activity, by acting directly on pancreatic cells.

## 서 론

산업이 발달함에 따라 유해 중금속이 자연환경에 오염원으로 노출되고 공해문제로서 크게 대두되어<sup>1,2)</sup> 이들이 생물체에 미치는 영향을 추궁하기 시작했다. 생체에 미치는 임상 및 병리적인 영향뿐만 아니라 생화학적인 면에서도 많은 연구들이 보고되고 있다. 이들 유해 중금속 중에서도 특히 납의 오염도는 자동차의 증가, 증공업 공장들의 확장, 석유화학 공업의 발달과 비례하여 증가하는 것을 볼 수 있으며 고<sup>3)</sup>에 의하면 1980년 1월~4월 사이 서울 시내 대기중의 강하분진에 함유된 중금속중 납이 가장 많이 검출되었다고 한다.

대기, 토양, 대양, 지하수 및 모든 생물체에 광범위하게 분포되어 있는 납은 4족 원소로서 +2가 상태가 가장 안정하고 화학적으로 반응성이 커서 할로겐과 쉽게 반응한다. 여러가지 유기납 형태중 tetraethyl 납이나 tetramethyl 납은 가솔린에 안티녹킹제로 많이 이용되는데 이들은 모두 유독성이다. 납이 생체내로 흡수되어 분포되고 배설되는 경로는 동물의 종에 따라 다른 것으로 보고되었다. 사람에게서 납은 소화기계<sup>4,5)</sup>나 호흡기를 경유하여 체내로 들어와 처음에는 신장의 상피, 간과 같은 연조직에 분포하고 시간이 경과됨에 따라 골수, 치아, 모발등에 재분포되며 신장을 통하여 배설된다. 쥐에서 납은 소장으로 흡수되고<sup>6,7)</sup> 간에 강력한 친화력이 있어 많이 분포하며 담즙으로 분비 배설된다는 보고도 있다<sup>8-10)</sup>. 철분이 결핍된 사료를 섭취한 쥐는 경구 투여한 납에 쉽게 독성을 나타냈고<sup>11-13)</sup>

납이 함유된 사료에 철이나 철과 ascorbic acid를 섞어 먹임으로써 발육부진이나 빈혈과 같은 납의 독성이 억제되는 사실을 관찰하고<sup>14)</sup> 철과 납은 소장에서 흡수되는 과정에서 소장 점막 단백질에 있는 같은 결합부위에서 서로 경쟁함이 밝혀졌다<sup>15,16)</sup>.

Raul<sup>17)</sup> 등은 쥐에 납을 복강내로 주사하여 소장에서 glucose 흡수억제, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 수송억제, renal alkaline phosphatase 억제등을 관찰함으로써 납을 복강내로 투여하여도 소장점막이 표적 장기임을 확인하였다. 납중독시 납이 heme 합성 과정중 δ-ALA dehydratase의 SH기를 불활성화시켜 heme 합성을 억압하여<sup>18)</sup> 빈혈을 유발하고, 또한 heme 합성이 억압됨에 따라 간 microsomal cytochrome P-450량이 감소하여 mixed function oxidase를 감소시키고<sup>19,20)</sup>, N-demethylase와 hydroxylase를 저하시켜<sup>21)</sup> 약물대사에 변동을 초래함이 알려졌다. 신장을 통해 배설되는 납은 신장에 작용하여 물과 Na의 배설을 현저하게 증가시키며 동시에 natriuresis에 의한 혈청중 sodium의 감소와 renal Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 의존성 ATPase의 활성을 저해함이 알려졌다<sup>22)</sup> 세뇨관 재흡수를 억제하여 혈장중 renin 활성이 저하되는 등 독성을 나타내고<sup>23,24)</sup> 이러한 신장에 대한 독작용은 납중독에 의한 사망의 주원인이 되고 있다. 납은 소장점막이 표적 장기이고 여러 효소를 억제시킨다는 보고는 있으나 소화기능에 미치는 영향은 밝혀진 바 없다.

본 실험에서는 납이 취외분비 기능에 미치는 영향을 검색할 목적으로 쥐를 사용하여 납 단독투여, 소장에서 흡수 길항제로 보고된 FeSO<sub>4</sub>와 납의 병용투여,

chelating agent로 알려져 EDTA와 납을 함께 투여했을 때 각각의 담취 의분비 기능 변동을 관찰하였다.

### 실험재료 및 방법

#### 가) 실험동물 및 실험군

실험동물로는 몸무게 200 g 전후의 albino rat를 1주일 이상 동물실에서 환경에 적응시킨 다음 실험에 사용하였다. 실험 기간중 사료는 단백질 15%이상, 지방 3% 이상 함유된 시판 혼합사료를 공급하였으며 실험전 24시간 동안은 물을 제외하고는 굶겼다.

(1) 납 대량 단회 투여 실험: 납의 중간 치사량의 1/2에 해당하는 량(Lead acetate 100 mg/kg)을 1회 복강내로 투여한 후 3일째 되는 날 실험하였다.

(2) 소량 반복 투여 실험: 실험군은 다음과 같이 나누어 약물을 매일 복강내로 주사하면서 1주, 2주, 3주에 실험하였다.

##### ① 대조군

생리식염수 (1.5 ml/kg) 투여군

##### ② 납 투여군

Pb(Ac)<sub>2</sub> 10 μmole/kg 투여군

##### ③ 길항제 병용 투여군

Pb(Ac)<sub>2</sub> 10 μmole/kg 및 EDTA 10 μmole/kg 투여군

Pb(Ac)<sub>2</sub> 10 μmole/kg 및 Fe SO<sub>4</sub> 10 μmole/kg 투여군

#### 나) 담취액 채취 및 취효소, 기타 화학 측정

쥐를 urethane (7.5 mg/kg)으로 피하주사하여 마취시킨 후 배위로 고정된 다음 중앙선을 개복하여 담취관에 미세한 polyethylene tube를 삽입하여 2시간 동안 분비한 담취액을 채취하여 다음의 실험에 사용하였다.

(1) Amylase 측정: 전분 기질에서 유리되는 maltose를 Sumner<sup>25)</sup>(1924)의 방법으로 측정하여 몸무게 100 g 당, 단위 시간당 I.U.로 표시하였다.

(2) Lipase 측정: Olive oil 기질에서 유리되는 지방산을 Cherry 및 Crandall<sup>26)</sup>법에 의거하여 1/20 N Na

OH로 적정하여 소비량으로 부터 몸무게 100 g 당 단위 시간당 μEq\*로 표시하였다.

(3) Bilirubin 측정: Magee<sup>27)</sup>등 (1952)의 방법에 의거 비색정량하였다.

(4) Cholate 측정: Irvin<sup>28)</sup>등(1944)의 방법에 따라 furfural로 발색시켜 비색 정량하였다.

#### 다) 취장 절편 실험

1주, 2주, 3주간 납을 처치한 쥐로부터 절취한 취장을 지방조직과 혈관을 완전히 제거한 후 100 mg씩 얇은 절편을 만들었다. 이 절편은 10 mM glucose를 첨가한 2 ml의 Krebs-Ringer bicarbonate액에 넣어 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합 가스를 통해 주면서 취장 조직과 medium의 모든 조건이 평형이 되도록 20분간 preincubation 후 실험하였다. 취장효소 분비를 항진시키는 carbachol의 자극에 의해 분비되는 amylase를 medium 으로부터 측정하여 I.U.로 표시하였다.

#### 라) 조직표본 제작

납을 처치한 쥐로부터 취장을 적출하여 10% formalin 용액에 고정시킨 후 paraffin 절편을 만들어 hematoxylineosin 염색하여 검경하였다.

## 실험 결과

#### 가) 대량 단회 투여 실험

중간 치사량의 1/2인 lead acetate 100 mg/kg을 1회 처치한 군에서 사망율은 대조군이 0%인데 비하여 20%로 증가하였고, amylase 분비량은 대조군이 243.7 ± 60.95 I.U./100 g b.wt./hr 인데 비하여 납처리군은 112.3 ± 28.82 I.U./100 g b.wt./hr 로 현저하게 감소하였다 (p < 0.05). 그밖에 담취분비량, bilirubin 배출량, cholate 배출량, lipase 분비량 등은 큰 변동을 볼 수 없었다 (Table 1).

Table 1. Changes on pancreatico-biliary secretion in rats after single massive administration of lead acetate

	No. of Animal	Volume (ml/hr/100 g b.wt.)	Bilirubin (mg/hr/100 g b.wt.)	Cholate (mg/hr/100 g b.wt.)	Amylase (I.U./hr/100 g b.wt.)	Lipase (μEq/hr/100 b.wt.)
Control	5(0)	0.26 ± 0.021	1.4 ± 0.23	0.6 ± 0.22	243.7 ± 60.95	105.5 ± 34.80
Pb(Ac) <sub>2</sub>	10(2)	0.25 ± 0.034	2.4 ± 0.37	0.6 ± 0.27	*112.3 ± 28.82	96.0 ± 12.00

+ 100 mg/kg I.P.

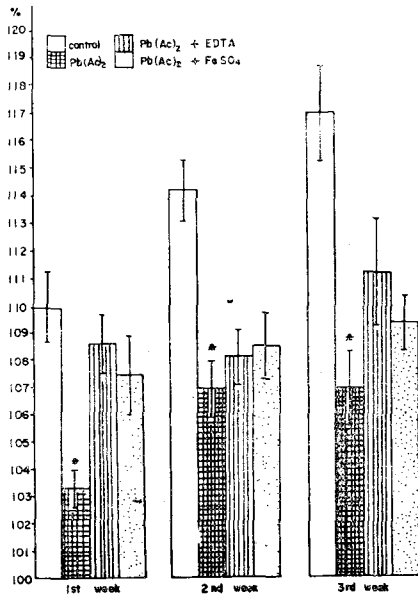
\* < 0.05

( ) : No. of death.

**Table 2.** Changes of body weight after administration of lead acetate(percent of increased body weight)

Week \ Group	Control	Pb(Ac) <sub>2</sub> 10 μmole/kg/day	Pb(Ac) <sub>2</sub> +EDTA 10 μmole/kg/day	Pb(Ac) <sub>2</sub> +FeSO <sub>4</sub> 10 μmole/kg/day
1st	9.9±1.36	* 3.3±0.67	++ 8.6±1.08	+ 7.4±1.45
2nd	14.2±1.12	* 6.9±1.05	9.1±1.01	8.5±1.20
3rd	17.0±1.77	* 6.9±1.35	11.6±1.90	9.3±1.08

\* p<0.001 compared with control group  
 + p<0.05 compared with Pb(Ac)<sub>2</sub> administration group  
 ++ p<0.001 compared with Pb(Ac)<sub>2</sub> administration group



**Fig. 1.** Changes of body weight after administration of lead acetate.

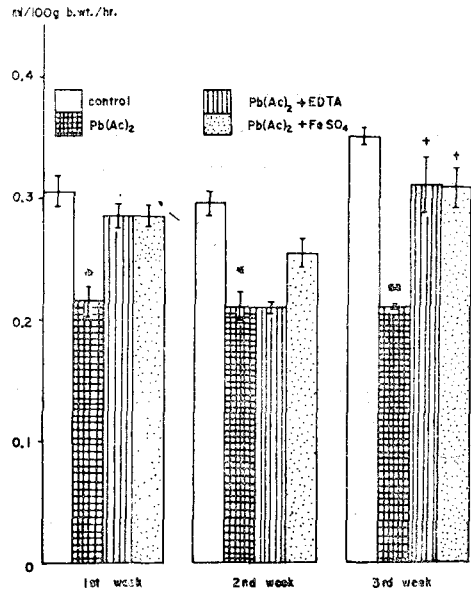
\* p<0.001

나) 소량 반복 투여 실험

(1) 체중: 납처리군은 대조군에 비하여 체중 증가율이 상당히 낮다. 1주 처리군은 보면 대조군은 체중이 9.9±1.36% 증가한데 비하여 납 투여군에서는 3.3±0.67%로 체중 증가율이 감소하였고(p<0.001) 납과 EDTA 병용 처리군에서도 8.6±1.09%로 납과 FeSO<sub>4</sub> 병용 처리군에서도 7.4±1.45%로 회복되었다(p<0.05) (Table 2, Fig. 1).

2주 처리군에서는 대조군의 체중이 14.2±1.12% 증가하였는데 납 처리군은 6.9±1.05% 증가하여 체중 증가율이 감소하였다(p<0.001) (Table 2, Fig. 1).

3주 처리군에서는 대조군의 체중 증가율은 17.0±



**Fig. 2.** Changes on volume of pancreatico-biliary secretion after administration of lead acetate in rats.

\* p<0.05 compared with control group.  
 \*\* p<0.01 compared with control group.  
 + p<0.05 compared with lead acetate treated group.

1.77%인데 납 투여군은 6.9±1.35%로 증가율이 감소되었다(p<0.001).

(2) 담취액 분비량: 각 투여 기간에서 납을 처리한 실험군은 대조군에 비하여 담취 분비량이 현저하게 감소되었다. 1주 처리군에서는 대조군은 0.31±0.0026 ml/100 g b. wt./hr.이고 납처리군은 0.23±0.025 ml/100 g b. wt./hr.이다(p<0.05) (Table 3, Fig. 2). 2주 처리군에서는 대조군이 0.29±0.019 ml/100 g b. wt./hr 인데 비하여 납 처리군은 0.22±0.021 ml/100 g b. wt./

**Table 3.** Changes on volume of pancreatico-biliary secretion after administration of lead acetate in rats (ml/100 g b.wt./hr)

Group Week	Control	Pb(Ac) <sub>2</sub>	Pb(Ac) <sub>2</sub> +EDPA	Pb(Ac) <sub>2</sub> +FeSO <sub>4</sub>
1st	0.31±0.026	* 1.23±0.025	0.27±0.019	0.27±0.018
2nd	0.29±0.019	* 0.22±0.021	0.22±0.008	0.26±0.023
3rd	0.35±0.015	** 0.22±0.004	+ 0.32±0.046	+ 0.31±0.033

\* p<0.05 compared with control group

\*\* p<0.001 compared with control group

+ p<0.05 compared with Pb(Ac)<sub>2</sub> administration group

**Table 4.** Effect on bilirubin of pancreatico-biliary secretion in rat after administration of lead acetate(mg/100 g b.wt./hr)

Group Week	Control	Pb(Ac) <sub>2</sub>	Pb(Ac) <sub>2</sub> +EDTA	Pb(Ac) <sub>2</sub> +FeSO <sub>4</sub>
1st	1.8±0.15	2.3±0.20	2.4±0.21	2.1±0.17
2nd	1.7±0.13	* 2.2±0.18	2.0±0.13	2.2±0.25
3rd	2.0±0.10	** 2.6±0.13	2.7±0.36	2.9±0.34

\* p<0.05

\*\* p<0.01

**Table 5.** Effect on cholate of pancreatico-biliary secretion in rat after administration of lead acetate (mg/100 g b.wt./hr)

Group week	Control	Pb(Ac) <sub>2</sub>	Pb(Ac) <sub>2</sub> +EDTA	Pb(Ac) <sub>2</sub> +FeSO <sub>4</sub>
1st	0.8±0.06	0.9±0.12	0.7±0.08	1.0±0.07
2nd	0.8±0.07	0.7±0.08	0.7±0.07	0.6±0.07
3rd	0.9±0.07	0.8±0.07	1.2±0.22	1.0±0.15

hr 로 현저하게 감소하였다(p<0.05) (Table 3, Fig. 2).

3주 처치군에서는 대조군은 0.35±0.015 ml/100 g b.wt./hr 이고 납 처치군은 이보다 감소하여 0.22±0.04 ml/100 g b.wt./hr 이다(p<0.001).

납과 EDTA 병용 투여로 0.32±0.046 ml/100 g b.wt./hr 를 나타내 납에 의한 감소가 회복 되었으며(p<0.05), 납과 FeSO<sub>4</sub>병용 투여로도 0.31±0.033 ml/100 g b.wt./hr 로 납에 의한 감소를 회복시켰다(p<0.05) (Table 3, Fig. 2).

(3) **Bilirubin 배출량** : 2주 처치군에서 대조군이 1.7±0.13 mg/100 g b.wt./hr 인데 비하여 납처치군에서는 2.2±0.18 mg/100 g b.wt./hr 로 증가하였다(p<0.05).

3주 처치군에서는 대조군이 2.0±0.13 mg/100 g

b.wt./hr 인데 납 처치군은 2.0±0.13 mg/100 g b.wt./hr 로 증가되었다(p<0.01). 1, 2, 3주를 통하여 EDTA 나 FeSO<sub>4</sub>병용 투여는 납에 의한 bilirubin 치에 큰 변동을 나타내지 않았다(Table 4).

(4) **Cholate 배출량** : 1주, 2주 및 3주 투여 기간중 납단독, 납과 EDTA 병용, 납과 FeSO<sub>4</sub>병용 투여 군에서 cholate 배출량의 변동을 볼 수 없었다(Table 5).

(5) **Lipase 배출량** : 납 단독, EDTA 병용, FeSO<sub>4</sub>병용 투여군은 각각의 대조군과 모든 투여 기간중 lipase 배출량에 있어 차이를 인정할 수 없었다(Table 6).

(6) **Amylase 배출량** : 각 투여 기간중 납 처치군에서는 대조군에 비하여 amylase 분비량이 현저히 감소됨을 볼 수 있었다. 투여 기간중 amylase 감소되는 정도를 담취 분비량 감소율과 함께 Fig. 3에 나타내었다.

**Table 6.** Effect of lead acetate on lipase of pancteatico-biliary secretion in rats ( $\mu\text{Eq}/100\text{ g b.wt./hr}$ )

Group \ Week	Control	Pb(Ac) <sub>2</sub>	Pb(Ac) <sub>2</sub> +EDTA	Pb(Ac) <sub>2</sub> +FeSO <sub>4</sub>
1st	82.1±11.02	83.5±13.39	81.6±15.87	83.9±14.66
2nd	89.0±10.11	90.5±15.20	84.4± 4.21	85.1±11.82
3rd	91.1±14.66	101.4±15.10	110.2±15.64	100.9± 9.01

**Table 7.** Effect of lead acetate on amylase of pancreatico-biliary secretion in rats (I.U./100g b.wt./hr)

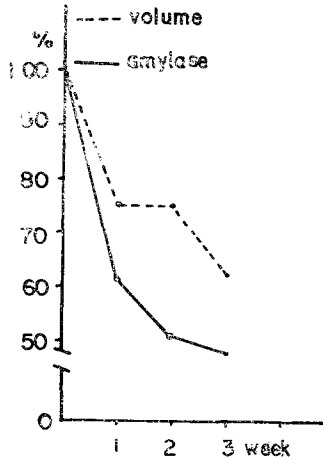
Group \ Week	Control	Pb(Ac) <sub>2</sub>	Pb(Ac) <sub>2</sub> +EDTA	Pb(Ac) <sub>2</sub> +FeSO <sub>4</sub>
1st	273.9±35.13	168.1±23.16	210.5±49.28	237.2±40.52
2nd	235.3±24.88	* 121.0±19.91	146.7±21.47	148.9±43.51
3rd	301.1±40.86	** 143.4±39.09	242.8±79.82	221.3±77.79

\* p<0.001

**Table 8.** Changes of pancreatic amylase secretion in lead acetate treated rat in vitro(I.U./2 ml of medium)

Group \ Week	1st	2nd	3rd
Control	116.6±28.22	84.9±9.19	94.6±21.04
Pb(Ac) <sub>2</sub>	* 48.0± 5.04	* 51.6±2.64	* 43.4± 6.79

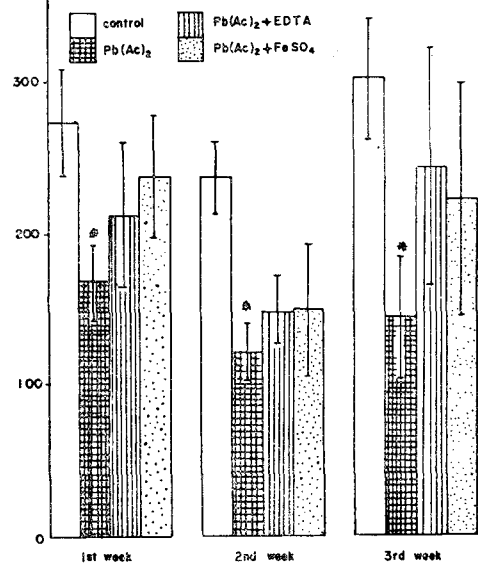
<0.05



**Fig. 3.** Changes of amylase output and pancreatico-biliary secretion volume in rat treated with lead acetate.

1주 처치군에서 대조군은 273.9±35.13 I.U./100 g b.wt./hr 인데 비하여 납 처치군은 168.1±23.16 I.U./100 g b.wt./hr 로 감소되었다(p<0.01) (Table 7,

I.U./100g b.wt./hr.



**Fig. 4.** Effect of lead acetate on amylase of pancreatico-biliary secretion in rats.

\* p<0.001

Fig. 3).

2 주 처치군에서 대조군은 235.3±24.88 I.U./100 g b.wt./hr 일 때 납 처치군은 121.0±19.91 I.U./100 g

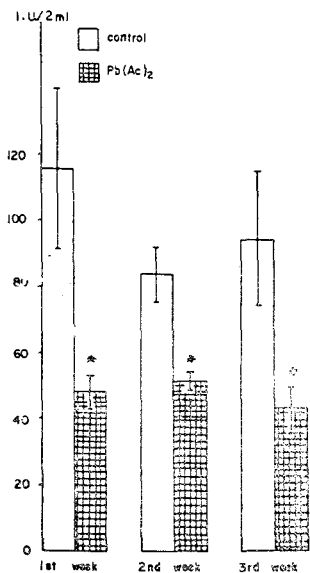


Fig. 5. Changes of pancreatic amylase output in lead acetate treated rats, in vitro.  
\*  $p < 0.05$

b. wt./hr 로써 감소됨을 보였다 ( $p < 0.001$ ) (Table 7, Fig. 4).

3주 처치군에서 대조군은  $301.1 \pm 40.86$  I.U./100 g b. wt./hr., 납 처치군은  $143.4 \pm 39.09$  I.U./100 g b. wt./hr.로 납 처치에 의해 감소되었다. ( $p < 0.01$ ).

납 처치한 군에서 보다 EDTA 나  $FeSO_4$  병용 투여군에서 amylase 분비량이 증가하였으나 통계학적으로 의의가 없었다.

#### 다) 취장 절편 실험

납을 처치한 쥐의 취장 절편에서 1, 2 및 3주 모두에서 carbachol 자극에 의한 amylase 분비가 대조군에 비하여 감소되었다 ( $p < 0.05$ ) (Table 8, Fig. 5).

### 고 찰

최근 중금속의 독성에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 중금속은 효소의 활성자리가 되기도 하고 직접 촉매 역할도 하며 단백질이나 핵산과 같은 거대분자를 안정화하여 간접적인 기능을 하기도 하고 세포막, 세포내 입자에 영향을 주어 생물학적 pathway 를 조정한다.

Voilee<sup>29)</sup>는 중금속은 biphasic-dose response curve 를 나타내기 때문에 생리작용과 독작용 모두를 고려함이 중요하다고 강조하였다. 그러나 지금까지 중금속

납에 대하여는 생체에 대한 유익한 작용은 거의 알려진 바 없고 그 유해작용만이 연구 보고되었다. 납은 phosphates, 단백질의 cysteinyl, histidyl 잔기, purines, pterins, porphines 등과 같은 물질에 강력한 친화력을 갖고 있어 이들과 mercaptide 를 형성하여 기능적인 sulfhydryl group 을 갖고 있는 많은 효소들을 불활성화 시킴으로써 여러가지 생화학적 변동을 일으킨다.  $10^{-6}M$ 의 납으로도 lipoamide dehydrogenase,  $Na^+ - K^+$  의존성 ATPase,  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase 등의 효소가 억압되는데 이러한 억제는 EDTA 를 전처치함으로써 방지할 수 있었다. 1970년 Hoogveen<sup>30)</sup>은 in vitro 실험에서  $Pb^{+2}$ 는 세포막의 phosphatidyl choline 과 강하게 결합함을 보고하였고, 납 증독시 적혈구 세포의 osmotic fragility 는 감소되고 mechanical fragility 는 증가된다는 보고가 있는데 그 생화학적 작용 기전은 아직 알려지지 않았다. in vitro 실험에서 납은 적혈구 막의  $Na^+ - K^+$ 의존성 ATPase 를 억제하여<sup>31)</sup>  $K^+$  손실을 유발하며, cystein 은 이 현상을 적혈구 막의 acetylcholine esterase 에 영향을 주지 않고 회복시킴이 보고 되었다. 납이 heme 합성 과정중  $\delta$ -ALA synthetase 를 억압함이 닭의 적혈구 세포에서 밝혀졌고<sup>32)</sup>,  $\delta$ -ALA dehydratase 억제는 쥐의 간, 사람과 닭의 적혈구에서 보고 되었으며<sup>33)</sup>, 사람의 적혈구에서 생합성 과정중 porphobilinogen 과 coproporphrinogen 사이에서도 억제적으로 작용하며<sup>34)</sup> coproporphrinogen 이 protoporphrinogen 으로 전환되는 과정에서 철과 경쟁하여 억제적으로 작용함이 알려졌다<sup>35)</sup>.

중금속의 필수적인 생물학적 작용과 유해한 작용은 아연이 카드미움 독성을 억제하는 것처럼 금속의 길항 작용에 의해 조절된다고 하는데 지금까지 Mn, Mo, Zn, As, Cu, Fe, I 등이 납의 길항제로 알려졌다<sup>36)</sup> 길항작용의 생화학적 기전이나 인체에 독성을 나타내는 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았다. 본 실험에서는 lead acetate 를 복강내로 투여하여 1주, 2주, 3주 동안 체중 증가가 대조군에 비하여 현저히 감소되었음을 보았고 1주 투여군에서 EDTA 나  $FeSO_4$ 의 길항 효과를 관찰할 수 있었다. 이에 대하여 Tadashi<sup>14)</sup> 등은 500 ppm 의 lead acetate 와 400 ppm  $FeSO_4$  를 함께 투여했을 때 500 ppm lead acetate 투여에 의한 독성이 억제 되었음을 보고하였고, Robertson<sup>6)</sup> 등은 lead acetate 를 경구 투여하여 현저한 발육 억제와 납과  $FeSO_4$  를 같이 경구 투여하면 납에 의한 발육 억제가 호전되었음을 보고하였으며, Tadashi<sup>14)</sup> 등은 납의 흡수 길항제로  $FeSO_4$  투여시 Vit. C 와 병용은 매우 효과적

임을 보고하였다. 본 실험에서 납을 복강내 투여하여 담취 분비량과 amylase 분비량이 1, 2, 3주에서 현저히 감소됨을 보았고 EDTA, FeSO<sub>4</sub> 길항효과는 분비량에서는 3주에서 관찰되었으며 amylase 배출량에서는 회복 기조를 이루나 통계학적으로 의의 있는 길항 효과는 볼 수 없었다. 또한 납을 처치한 쥐의 적출 취장으로 부터 carbachol 자극에 의한 amylase 분비량은 대조군과 비교시 현저히 억제됨을 관찰하였다.

납을 처치한 쥐의 취장을 조직검사하여 본 결과 취장주위 omentum 에 이 물질에 의한 granulomation 과 acini 이 공포 변성을 관찰하였다. 이로부터 납은 취장에 직접 작용하여 amylase 분비를 억제하는 것으로 생각되나 쥐에서 납이 담즙으로 배설 될때 납의 형태가 bound형, pb, pb<sup>2+</sup>중 어느 상태인지 보고된 바 없어 확실한 작용기전은 더욱 연구할 과제라 하겠다.

### 결 론

납이 취 외분비 기능에 미치는 영향을 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대량 단회 투여군에서 amylase 배출량 감소를 볼 수 있었다.
  2. 납을 1, 2, 3주간 투여한 군에서 체중 증가율이 감소하였고 1주에서 EDTA, FeSO<sub>4</sub>는 이를 회복시켰다.
  3. 담취액 분비량은 납을 1, 2, 3주 투여했을 때 감소하였고, EDTA, FeSO<sub>4</sub>를 3주간 병용 투여했을 때 회복하였다.
  4. Bilirubin 배출량은 납을 2주, 3주간 투여시 증가하였으며 EDTA, FeSO<sub>4</sub> 병용 투여가 별 변동을 나타내지 않았다.
  5. Cholate 나 lipase 배출량은 모든 실험군에서 변동을 볼 수 없었다.
  6. Amylase 배출량은 1, 2, 3주간 납을 투여했을 때 현저히 감소하였고 EDTA, FeSO<sub>4</sub> 병용 투여로 변동을 볼 수 없었다.
  7. 납을 처치한 쥐로부터 적출 취장에서 amyase 분비량은 1주, 2주, 3주에 걸쳐 현저히 감소되었다.
  8. 납 처치에 의한 취장 acina cell의 공포 변성을 관찰하였다.
- 이상의 결과로 납은 소화기계에 억제작용이 있는 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) 박재주, 김중석, 신재영, 김문영, 한상운, 이광국 허필완: 서울 도심지의 대기중 중금속 농도조사. 보건연구소보, 12:265, 1976.
- 2) Clayton, B.E., T. Delves, P.T. Grabam and R.Lansdown: *into pollution. Lancet* 1(8111): 324, 1979.
- 3) 고명숙: 서울 시내 강화 분진층의 중금속 함량에 관한 조사. 이화여자 대학교 대학원, 1979.
- 4) Blair, J.A., I.P.L. Coleman and M.E. Hilburn: *The transport of the lead cation across the Intestinal membrane. J. Physiol.* 286:343-350, 1979.
- 5) Goodman and Gilman: *The pharmacological basis of therapeutics 6th, Macmillan, New York, 1616, 1980.*
- 6) Robertson, I.K. and M. Worwood: *Lead and from absorpion from rat small intestine; the effect of dietary Fe deficiency. Br. J. Nutr.* 40(2):253-250, 1978.
- 7) Connie M. Smith, Hector F. Delues, Yoko Tanaka and Kathyn R. Mahaffy: *Stimulation of lead absorpion by vit. D administration. J. Nutr.* 108:843-847, 1978.
- 8) Castellino and Aloj: *Kinetics of the distribution and excretion of lead in the rat. Br. J. Industr. Med.,* 21:308-314, 1964.
- 9) Cikrt: *Biliary excretion of Hg, Cu, Mn, and Pb in the rat. Br. J. Industr. Med.,* 29:74-80, 1972.
- 10) Klassen, C.D. and D.W. Shoeman: *Biliary excretion of lead in rats, rabbits and dogs. Toxicol. Appl. Pharm.,* 29:434-446, 1974.
- 11) Six, K.M. and R.A. Goyer: *The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of digested lead in the rat. J. Lab. Clin. Med.,* 79:128-136, 1972.
- 12) Donald L. hamilton: *Interrelationship of lead iron retention in iron deficient mice. Toxicol. Appl. Pharm.,* 46:561-661, 1978.
- 13) Richard, H.A. Ragan: *Effects of calcium on the absorpion and retention of lead. J. Lab.*



- Clin. Med.*, 90(4):700-706, 1977.
- 14) Tadashi Suzuki and Akira Yoshida: *Effects of dietary supplementation of iron and ascorbic acid on lead toxicity in rats. J. Nutr.*, 109: 983-988, 1979.
  - 15) James, C. Barton, Marcel E. Conrad, Sue Nuby and Lynn Harrison: *Effects of iron on the absorption and retention of lead. J. Lab. Med.*, 92(4):536-547, 1978.
  - 16) Marcel E. Conrad, M.D. and James C. Barton, M.D.: *Factors affecting the absorption and excretion of lead in the rats. Gastroen.*, 74(4): 731-740.
  - 17) Raul A. Waprir, Susan A. Moak, Firma Lifshitz and Saul Teichberg: *Alternation of intestinal and Renal functions in rats after intraperitoneal injection of lead acetate. J. Lab. Clin. Med.*, 94:144-151, 1979.
  - 18) Baxter C. Stuart, Howard E. Wey and Alan D. Cardin: *Evidence for specific lead  $\delta$ -aminolevulinic complex for by C nuclear magnetic resonance spectroscopy. Toxicol. Appl. Pharm.*, 27(3):477-482, 1979.
  - 19) Alvito P. Alvaress, Susan Leigh, Jonathan Cohn and Attallah Kappas: *Effects of acute exposure on cytochrome p-450 and the mixed function oxidase system in the liver. J. of E. Med.*, 135:1406-1409, 1972.
  - 20) Scoppa, Roumengous and Penning: *Hepatic drug metabolising activity in lead poisoning rat. Experientia* 29:970-972, 1973.
  - 21) Goldberg, A., P.A. Meredith, S. Miller, M.R. Moore and G.G. Thompson: *Hepatic drug metabolism and heme biosynthesis in lead poisoned rats. Br. J. Pharm.*, 61:134-135, 1977.
  - 22) Goldberg, A., P.A. Meredith, S. Miller, M.R. Moore and G.G. Thompson: *Hepatic drug metabolism and heme biosynthesis in lead poisoned rats. Br. J. Pharm.*, 62:529-536, 1978.
  - 23) Yasunobu suketa, Shinobu Hasegawa and Tkedo Yamamoto: *Changes in sodium and potassium in urine and serum of lead intoxicated rats. Toxicol. Appl. Pharm.*, 47:203-207, 1979.
  - 24) Mouw, D.R., A.T. Vaver, Joanne Cox and Niles Fleischer: *Acute effects of lead on renal electrolytes secretion and plasma renin activity. Toxicol. Appl. Pharm.*, 46(2):435-447, 1978.
  - 25) Sumner, J.B.: *The estimation of sugar in diabetic urine using dinitrosalicylate. J. Biol. Chem.*, 62:287, 1924.
  - 26) Cherry, L.S. and L.A. Crandall: *The specificity of pancreatic injury. Am. J. Physiol.*, 100:266-273, 1932.
  - 27) Magee, D.F., K.S. Kim and A.C. Ivy: *Action of some synthetic choleric compound in chronic biliary fistula dogs. Am. J. Physiol.*, 169: 377-342, 1952.
  - 28) Irvin, J.L., C.G. Johnston and Kapala: *A photometric method for the determination of cholate in blood and bile. J. Biochem.*, 153:439-457, 1944.
  - 29) Bert, L. Valle and David D. Ulmer: *Biochemical effects of mercury, calcium and lead. Ann. Rev. Biochem.*, 41:93, 1972.
  - 30) Hoogeveen, J.T.: *Effects of metals on cells, subcellular elements, macromolecules, ed. J. Maniloff, J.R. Coleman, M.W. Miller, 207. Springfield, Ill. Thomas, 1970.*
  - 31) Tice, L.W.: *Lead-adenosine triphosphate complexes in triphosphate histochemistry. J. Histochem.* 17:85, 1969.
  - 32) Dresel, E.I.B. and J.D. Falk: *Studies on biosynthesis blood pigment. Biochem. J.*, 63:72-80, 1956.
  - 33) Stein, J.A., D.P. Tschudy, P.L. Corcoran and A. Collins:  *$\delta$ -amino levulinic acid synthetase. J. Biol. Chem.* 245:2213, 1970.
  - 34) Goodman and Gilman: *The pharmacological basis of therapeutics 6th., Macmillan, New York, 1618, 1980.*
  - 35) Morgan, J.M.: *Tissue calcium concentration in man. Arch. Int. Med.*, 123:405, 1969.
  - 36) BERT, L. Vallee and David D. Ulmer: *Biological effects of mercury, calcium and lead. Ann. Rev. Biochem.* 41:113, 1972.