약 제 학 회 지
J. Korean Pharm. Sci.
11 (2) 1~10 (1981)

人體赤血球膜 安定化에 미치는 燐脂質의 影響

金 龍 起·金 在 百

全北大學校 醫科大學附屬病院 藥劑科*·圓光大學校 藥學大學**

The Stabilizing Effects of Phospholipids on the Human Erythrocyte Membranes

Yong Ki Kim* · Jae Back Kim**

Phospholipids were examined for their capacity to protect human erythrocytes against hemolysis induced by hypotonic solution, p-hydroxymercuribenzoate or hematin. The following results were obtained.

1. Phosphatidyl choline, lysophosphatidyl choline and phophatidyl ethanoleamine as well as chlorpromazine prevented the osmotic hemolysis of human erythrocytes which occurred due to water influx into erythrocytes from medium, but showed no effect on hematin-induced hemolysis which occurred without the volume change of erythrocytes.

2. Human erythrocytes were found to be most sensitive to the antihemolytic action of phospholipids among mammalian erythrocytes from sheep, rabbit, rat and mouse.

3. Phospholipids at the concentrations showing their strong antihemolytic effect on human erythrocytes against osmotic hemolysis had no influence on methylene blue uptake and volume change of erythrocytes in hypotonic solution.

4. Phospholipids increased erythrocyte deformability 2 to 3 times over control group and there was aclose relationship between their antihemolytic action and increase of deformability as a function of their concentrations.

5. The phospholipids increased the resistance to osmotic hemolysis of human erythrocytes by increasing membrane elasticity through their incorporation into lipid bilayer without altering glucose metabolism and water influx to erythrocytes.

赤血球는 一般細胞와는 달리 核 絲粒體等의 細胞內小器官을 가지고 있지 않기 때문에 比較的 容易하게 細胞膜을 純粹하게 分離할 수 있어 生體硏究에 많이 利用되어 왔다.

* Dept. of Hospital Pharmacy, College of Medicine, Chun Buk National University
** College of Pharmacy, Won Kwang University

赤血球膜은 Lipip bilayer를 中心으로 하여 單層의 蛋白質이 內外를 둘러싸고 있으며 赤血球膜의 主成分인 燐脂質과 蛋白質은 非對稱的으로 分布되어 있다고 한다.[1]

Sheetz等[2]에 依하면 phosphatidyl choline과 sphingomyelin은 lipid bilayer의 外半部에 主로 分布되어 있어 赤血球膜燐脂質과 反應하는 兩親媒性物質로 陰電荷를 갖고 있는 것은 lipid bilayer의 外半部에 陽電荷를 띤 것은 內半部에 疎水結合에 依하여 非特異的으로 結合하여 膜構造에 變化를 가져온다고 한다.

赤血球膜에 顯著한 影響을 미치는 兩親媒性物質로는 phenothiazine, buthyrophenone系 向精神藥物[3,4,5] 局所麻醉劑[6] 및 抗 histamine劑 等이 報告되어 있는데 이들은 低濃度에서는 赤血球의 低張性溶血을 防止하나 高濃度에서는 溶血作用을 促進시키는 二重性效果를 나타낸다고 하며 低濃度에서의 膜安定化作用은 이들 藥物의 藥理作用과 密接한 關係가 있으리라 시사된 바 있다.

赤血球의 溶血은 低張液에서 뿐만 아니라 여러가지 溶血劑에 依하여 일어나는데 이러한 溶血劑中 그 溶血機轉이 比較的 잘 알려진 것이 p-hydroxymercuribenzoate이다.[8,9] p-hydroxymercuribenzoate는 SH基의 阻害劑로써 赤血球膜 SH基와 反應하여 赤血球膜의 陽 ion에 對한 透過性을 增加시켜 赤血球內外의 陽 ion 勾配를 깨뜨려 그 結果 水分이 赤血球內로 들어가게 하여 赤血球膨張과 spherocytosis를 일으켜 低張液에서와 마찬가지로 osmotic hemolysis를 일으킨다고 한다.

Hematin에 依한 溶血은 그 作用機轉이 잘 알려진 바 없지만 低張液에서와는 달리 赤血球의 膨張없이 일어난다고 한다.[10]

本硏究에 있어서는 赤血球膜成分인 phospatidyl choline, phosphatidyl ethanolamine, lysophosphatidyl choline 等의 燐脂質이 溶血防止作用을 갖고 있음을 觀察하고 이들이 低張液에서의 溶血뿐만 아니라 p-hydroxymercuribenzoate, hematin에 依한 溶血에 미치는 影響을 追求하여 知見을 얻었다.

實驗材料 및 方法

人體赤血球浮遊液의 調製——健康한 成人으로부터 血液을 採取하여 heparin으로 血液凝固를 防止하고 1500×g에서 5분간 遠心하여 分離한 赤血球를 154mM NaCl—10mM sodium phosphate buffer(pH 7.4)液으로 二回洗滌하고 同液에 浮遊하여 使用하였다.

溶血度의 測定——低張性溶血은 Aimoto等[4]의 方法에 따라 54mM NaCl—10mM sodium phosphate buffer(pH 7.4) 용액 3.9ml에 各藥物을 10^{-7}~10^{-4}M의 濃度가 되도록 하여 20% 赤血球浮遊液 0.1ml를 加하여 20°C에서 5분간 放置한 후 1000×g에서 1分間 遠心하여 上澄液中의 血色素量을 540nm에서 測定하였다. 相對溶血度(relative hemolysis)는 藥物이 들어있지 않는 對照群의 溶血度를 1.0으로 表示하였으며 이때 溶血度는 約 50~80%이었다.

P-hydroxymeruribenzoate 및 hematin에 依한 溶血은 p-hydroxymecrcuribenzoate 50μM 혹은 hematin 20μM을 含有한 154mM NaCl—10mM sodium phosphate buffer(pH 7.4) 溶液 3.9ml에 20% 赤血球浮遊液 0.1ml를 加하여 對照群에서 50~80%의 溶血이 일어나도록 37°C에서 1~2時間 放置한 후 遠心하여 上澄液中의 血色素量을 測定하였다.

Methylen Blue의 Uptake 測定——Sass等[11]의 方法에 따라 0.006% methylene blue 0.5ml와 各藥物을 包含한 glucose saline液(0.9% NaCl—0.2% gluccse) 0.3ml를 混合하여 이의 吸光度를 615nm에서 測定하였다. 이 反應液에 40%赤血珠 0.5ml를 加하여 잘 混合하고

25°C에서 30분간 放置하였다. 反應이 끝난 후 1000×g에서 2분간 遠心하여 上澄液의 吸光度를 615nm에서 測定하여 methylene blue의 赤血球內 uptake를 計算하였다.

赤血球容積測定——洗滌한 赤血球를 54mM NaCl—10mM sodium phosphate buffer(pH 7.4)液에 20% 되도록 浮遊하여 燐脂質을 加하고 20°C에서 5분간 放置後 Wintrobe tube에 옮겨 1000×g에서 3분간 遠心分離하여 hematocrit値를 求했다. 上澄液의 溶血度로 부터 溶血되지 않고 남아 있는 赤血球量을 算出하여 赤血球容積增加를 計算하였다.[10]

赤血球 Deformability의 測定——赤血球 deformability는 Ballas等[12]의 原理에 따라 다음과 같이 測定하였다. 即 Whatman chromatography paper No.1을 直徑 2.3cm되게 잘라 0.9%NaCl液으로 적신다음 microfilter 裝置에 놓고 80% 赤血球浮遊球 2ml을 부어서 10분 동안에 濾過되어 나온 濾液量을 deformability의 尺度로 삼았다.

試 藥 類——Phosphatidyl choline, phosphatidyl ethanolamine, sphingomyelin, lysophosphatidyl choline, p-hydroxymercuribenzoate는 Sigma製, 其他試藥은 1級乃至 特級을 使用하였다.

試 驗 結 果

燐脂質의 溶血防止作用——Fig. 1은 phosphatidyl choline 等의 燐脂質과 phenothiazine 系 chlorpromazine이 여러形態의 溶血過程에서 赤血球膜安定化에 미치는 影響을 나타낸 것이다. 低張生溶血에 對해서는 chlorpromazine은 Fujii等[3]의 報告와 마찬가지로 低濃度에서 膜安定化作用을 나타내어 溶血을 防止하나 高濃度에서는 溶血을 促進시키는 二相性效果를 나타냈다. 燐脂質中 phosphatidyl choline과 phosphatidyl ethanolamine은 10^{-4}M濃度에서 顯著한 溶血防止作用을 나타냈으나 sphingomyelin은 10^{-7}~10^{-4}M濃度에서 溶血防止作用을 나타내지 못했다. phosphatidyl choline으로 부터 phospholipase A_2作用으로 生成되는 lysophosphatidyl choline은 强力한 溶血作用을 갖고 있는 것으로 알려져 왔으나[13] Fig. 1의 A, B에서 나타난 바와같이 10^{-6}M의 低濃度에서는 溶血防止 作用을 나타내어 chlorpromazine과 마찬가지로 二相性效果를 나타내는 흥미있는 所見을 보였다. P-hydroxymercuribenzoate와 hematin은 强力한 溶血劑로 p-hydroxymercuribenzoate는 赤血球膜의 陽 ion 透過性을 增大시켜 滲透性溶血을 일으키나 hematin은 이와는 달리 赤血球容積의 增大없이 非滲透性溶血作用을 나타내므로[8,10] 이들이 溶血作用에 미치는 燐脂質의 影響을 觀察하여 Fig. 1의 B, C에 表示하였다. P-hydroxymercuribenzoate에 依해서 일어나는 溶血에 미치는 lysophosphatidyl choline과 chlorpromazine의 影響은 보다 더 예민했으며 그 作用樣相은 低張性溶血時와 비슷하였다. Phosphatidyl choline은 溶血防止作用을 나타내지 못하였으나 溶血促進效果는 低張液에서 보다 더 顯著하였다. 이는 phosophatidyl choline을 赤血球와 37°C에서 1~2時間 放置途中 赤血球內의 phospholipase A_2에 依하여 多量의 lysophosphatidyl choline으로 轉換되었기 때문이 아닌가 推則된다.

Hematin에 依한 溶血은 Fig. 1의 C에서 보는 바와 같이 燐脂質이나 chlorpromazine이 전혀 防止되지 못하였으나 이들의 溶血促進作用은 消失되지 않았다.

또한 燐脂質과 chlorpromazine이 低濃度에서 溶血防止作用이 있으므로 血液을 保管할 때 溶血防止劑로써의 利用價値를 알아보기 爲하여 赤血球를 154mM NaCl-10mM sodium phosphate buffer(pH 7.4) 溶液에 浮遊시켜 4°C에서 20日間 保管하면서 이들 物質이 溶血過程에 미치는 影響을 觀察하여 Fig. 2에 表示하였다.

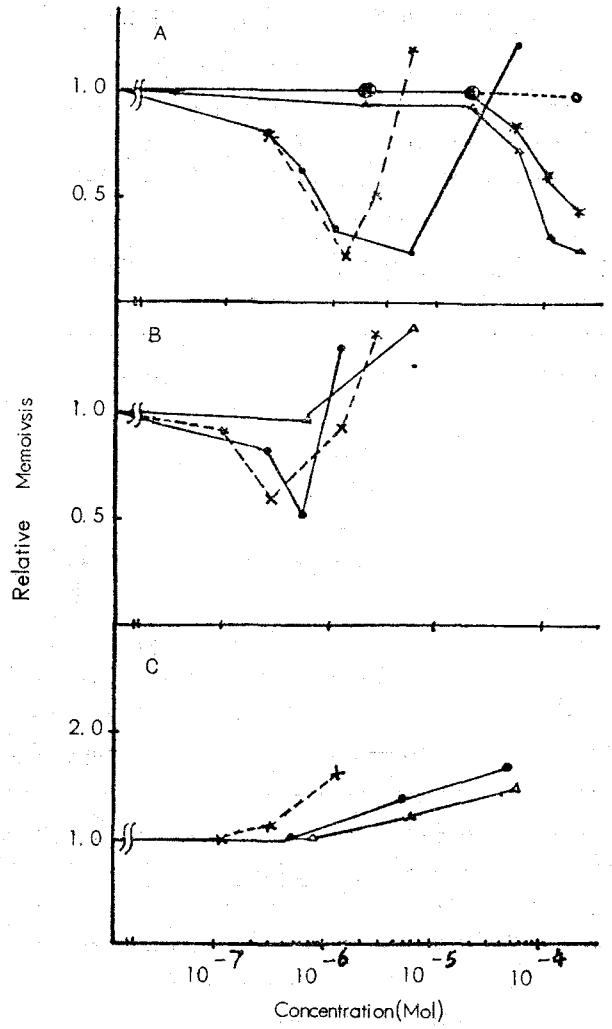

Figure 1—Effects of phospholipids and chlorpromazine on hypotonic(A), p-hydroxymercuribenzoate(B) or hematin(C) induced hemolysis of human erythrocytes. The reaction mixture for hypotonic hemolysis contained 54mM NaCl, 10mM sodium phosphate buffer (pH 7.4) and 0.1ml of 20% erythrocyte suspension in a total volume of 4ml.

After incubation for 5 min. at 20°C, the reaction mixture was centrifuged at 1,000×g for 1 min. and the hemoglobin in supernatant fluid was measured at 540 nm. The reaction mixture for p-hydroxymercuribenzoate or hematin contained 154mM NaCl, 10mM sodium phosphate buffer(pH 7.4), 50μM p-hydroxymercuribenzoate or 20μM hematin, and 0.1ml of 20% erythrocyte suspension in a total volume of 4ml. Incubation was carried out at 37°C for 1-2 hours.

Phosphatidyl choline(△——△), lysophosphatidyl choline(×·····×) phosphatidyl ethanolamine(★——★), sphingomyelin(○·····○) or chlorpromazine(●——●) was previousely added into medium. * Hemolysis in the absence of the drug being taken as 1.

Chlorpromazine은 20日間의 全過程을 通하여 顯著한 溶血防止作用을 나타냈지만 phosphatidyl choline과 lysophosphatidyl choline은 豫想과는 달리 溶血防止作用은 전혀 나타내지 못하고 오히려 溶血을 현저하게 促進시켜 保管 1~2日만에 完全溶血을 일으켰다. 이는 保管途中 phosphatidyl choline이 lysophsphatidyl choline으로 轉換되어 일어난 現象이라 推測된다.

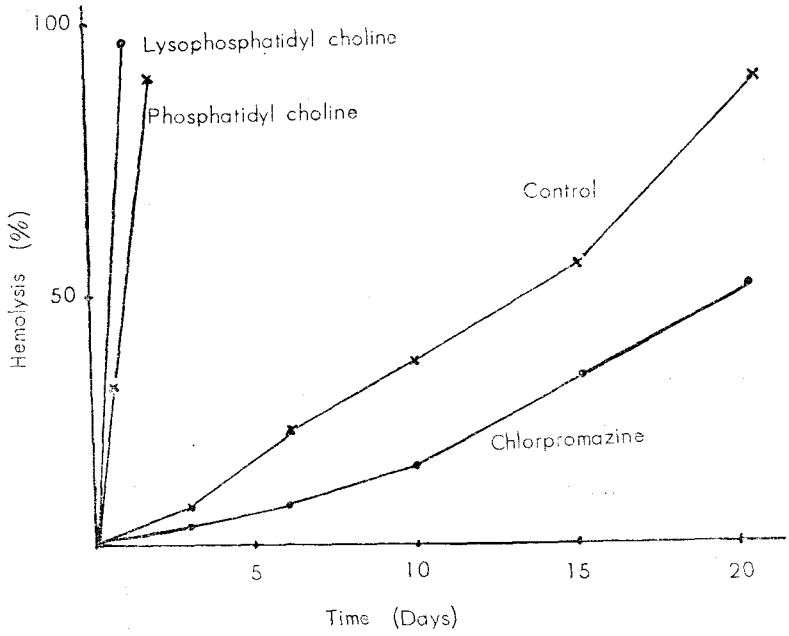

Figure 2—Effects of phospholipids and chlorpromazine on the hemolysis of human erythrocytes during the storage at 4.

One milliliter of 20% erythrocyte suspension was added to 39ml of the reaction mixture containing 154mM NaCl, 10mM sodium phosphate buffer(pH7.4) and 10^{-6}M lysophosphatidyl choline, 10^{-4}M phosphatidyl choline or 5×10^{-6}M chlorpromazine. After storage at 4°C for the given time, an aliquot of 4ml was removed and centrifuged. The hemoglobin in the supernatant fluid was measured at 540nm.

Table Ⅰ에는 사람, 양, 토끼, 마우스 및 흰쥐等 哺乳動物赤血球의 低張生溶血에 對한 燐脂質과 chlorpromazine의 溶血防止作用을 表示하였다.

燐脂質과 chlorpromazine은 低濃度에서 사람 赤血球에 對해서는 强力한 溶血防止作用을 나타냈지만 마우스와 흰쥐에서는 현저하지 못하였다. 이와같이 種에 따른 이들 物質의 溶血防止作用의 差異는 이들 赤血球의 膜成分, 特히 lipid bilayer를 이루고 있는 燐脂質의 成分의 差異에 基因된 것 같다.

赤血球의 Methylene Blue Uptake와 低張液에서 容積增加에 미치는 燐脂質의 影響——正常無核赤血球는 in vitro에서 glucose 存在下에 methylene blue를 活發히 uptake함은 잘 알리어진 事實로써 이 過程은 glucose 代謝의 pentose cycle에 依在하고 있기 때문에 媒液에 glucose를 添加하지 않으면 methylene blue . uptake가 일어나지 않는다고 한다.[11]

燐脂質과 chlorpromazine의 溶血防止作用과 glucose 代謝와의 關係를 究明하기 爲하여 이들의 methylene blue uptake에 미치는 影響을 觀察하여 Table Ⅱ에 表示하였다. 이들은 溶

Table Ⅰ—Antihemolytic Effects of Phospholipids and Chlorpromazine on the Mammalian Erythrocytes

Sources	Inhibition of Hypotonic Hemolysis, %		
	Phosphatidyl choline	Lysophosphatidyl choline	Chlorpromazine
Human	77	76	82
Sheep	31	29	22
Rabbit	17	11	3
Mouse	8	7	6
Rat	6	5	4

The reaction was carried out at 20°C for 5min. in the reaction mixture containing 54mM NaCl, 10mM sodium phosphate buffer(pH 7.4), 10^{-4}M phosphatidyl choline, 10^{-6}M lysophosphatidyl-choline or 5×10^{-6}M chlorpromazine and 0.1ml of 20% erythrocyte suspension in a total volume of 4ml.

Table Ⅱ—Effects of Phospholipids and Chlorpomazine on Methylene Blue Uptake bv Human Erythrocytes

Additions	Methylene Blue Uptake(%)
None	50±6
Phosphatidyl choline, 10^{-4}M	47±5
Lysophosphatidyl choline, 10^{-6}M	48±7
Phosphatidyl ethanolamine, 10^{-4}M	49±7
Chlorpromazine, 5×10^{-6}M	53±6

The reaction mixture contained 0.5ml of 0.006% methylene blue, 3ml of glucose-saline solution(0.9% NaCl; 0.2% glucose) and 0.5ml of 40% erythrocyte suspension. After incubation at 25° for 30 min., the mixture was centrifuged at 1,000×g for 2min. Methylene blue remaining in the supernatant fluid was measured at 615nm.

Table Ⅲ—Effects of Phospholipids and Chlorpromazine on the Change of Human Erythrocytes Volume in Hypotonic Solution

Additions	Volume Increased(fold)
None	2.06±0.25
Phosphatidyl choline, 10^{-4}M	2.10±0.20
Lysophosphatidyl choline, 10^{-6}M	2.12±0.23
Phosphatidyl ethanolamine, 10^{-4}M	2.09±0.19
Chlorpromazine, 5×10^{-6}M	2.13±0.28

The washed human erythrocytes were suspended at a concentration of 20% in 54mM NaCl-10mM sodium phosphate buffer(pH7.4) and phospholipids or chlorpromazine as indicated. After incubation at 20° for 5 min, an aliquot was transferred to Wintrobe tube and centrifuged at 1,000×g for 3min. The increase of erythrocyte volume was calculated from hematocrit value of unhemolysed erythrocytes.

血防止作用을 나타내는 低濃度에서는 赤血球의 methylene blue uptake에 전혀 영향을 미치지 못한 것으로 보아 이들 物質의 溶血防止作用은 赤血球의 glucose 代謝에는 無關하고 赤血球膜自體에 對한 安定化作用인 것 같다.

赤血球가 低張液에서 溶血을 일으키는 것은 水分이 赤血球內로 들어가 赤血球容積增加에 따른 滲透性溶血이므로 燐脂質이나 chlorpromazine의 溶血防止作用과 赤血球膜을 통한 水分移動과의 關聯性을 究明하기 爲하여 低張液에서의 赤血球容積增大에 미치는 이들 物質의 影響을 觀察하였다. Table Ⅲ에 表示된 바와 같이 低張液에서 溶血되지 않고 남아있는 赤血球는 그 容積이 約 2倍 增加되었으며 燐脂質과 chlorpromazine은 赤血球容積變化에 전혀 영향을 주지 못하였다.

따라서 이들 物質의 溶血防止作用은 赤血球膜을 通한 水分移動과는 無關하고 단지 赤血球膜의 彈力性을 增加시켜 滲透性溶血을 防止한 것이라 볼 수 있다.

赤血球 Deformability에 미치는 燐脂質의 影響——赤血球의 defomability는 赤血球의 filterability를 測定함으로써 알 수 있다 하므로[12] Table Ⅳ는 燐脂質과 chlorpromazine이 filterability에 미치는 影響을 觀察하여 表示하였다.

Table Ⅳ—Effects of Phospholipids and Some Drugs on the Deformability of Human Erythrocytes

Additions	Filtration	
	ml/10 min	%
None	0.18	100
Phosphatidyl choline, 10^{-4}M	0.49	272
Lysophosphatidyl choline, 10^{-6}M	0.55	305
Phosphatidyl ethanolamine, 10^{-4}M	0.40	222
Chlorpromazine, 5×10^{-6}M	0.45	250
Pentoxifyllin, 10^{-5}M	0.45	250

Two mililiters of 80% erythrocyte suspension in saline soiution were filtered through Whatman chromatography paper No.1(diameter, 23mm) for 10 min, and filtered volume was measured. The paper layered on microfiltering apparatus was prewetted with saline 2 min before erythrocyte was poured on paper.

Phosphatidyl choline, lysophosphatidyl choline 및 phosphatidyl ethanolemine 等의 燐脂質과 chlorpromazine은 다같이 溶血防止作用을 나타내는 濃度에서 赤血球의 filterability를 2~3倍 增加시켰다. 赤血球의 deformability를 增加시켜 주는 藥劑로 臨床에서 널리 使用되고 있는 pentoxyfylline[14]도 비슷한 效果를 나타냈다. 燐脂質의 溶血防止作用과 deformability의 增加作用間의 相關關係를 알아보기 爲해서 이들 燐脂質의 濃度變化에 따른 效果를 觀察하여 Fig. 3에 表示하였다.

Phosphtidyl choline과 lysophosphatidyl choline은 다같이 溶血防止作用을 나타내는 濃度에서 deformability의 增加를 나타내는 것으로 보아 兩者間에는 密接한 相關關係가 있는 것으로 생각되며 燐脂質이나 chlorpromazine은 赤血球膜에 直接作用하여 deformaility를 增加시킴으로써 溶血防止作用을 나타내는 것으로 思料된다.

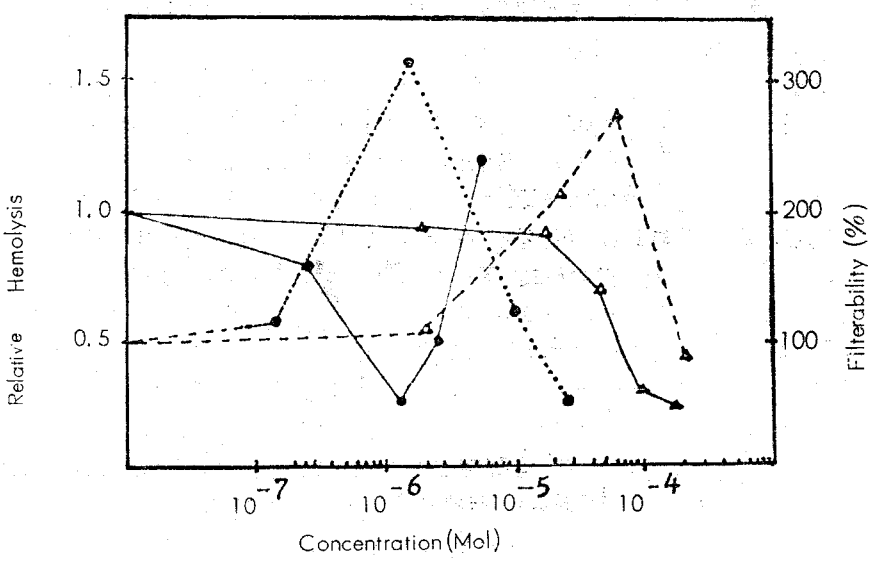

Figure 3—Relationship between antihemolytic effect and increase of deformability as a function of phospholipid concentration. Hoemlysis: phosphatidyl choline(△——△) lysophosphatidyl choline(●——●)
Filterability: phosphatidyl choline(△——△) lysophosphatidyl choline(●——●)

考 察

赤血球는 低張液에서와 SH基의 沮害劑인 p-hydroxymercuribenzoate의 存在下에서는 물이 赤血球內로 移動하여 赤血球膨脹이 일어나 滲透性溶血를 일으키지만 hematin에 依해서는 赤血球容積의 增加없이 非滲透性溶血이 일어난다고 한다.[8,10]

本硏究에 있어서는 赤血球脂質層을 構成하고 있는 燐脂質을 反應液에 添加해 주면 滲透性溶血을 抑制함을 觀察하고 이의 溶血防止作用의 機轉을 究明코자 하였다.

Fujii[3] Aimoto[4] Despopoulos,[5] 및 Seeman,[6] 等은 phenothiazine과 buthyrophenone 系 向精神藥, 抗 histamine劑 및 局所 麻醉劑 等 低張性溶血을 低濃度에서는 防止하나 高濃度에서는 오히려 溶血을 促進하는 二相性効果가 있음을 밝히고 이때 이들 物質들은 赤血球膜에 作用하여 膜表面積을 增加시킨다고 報告하였다. phasphatidyl choline, lysophos phatidycholine 및 phosphatidyl ethanolamine 等을 反應液에 添加해 주면 phenothiazine系인 chl orpromazine과 마찬가지로 滲透性滲血은 防止하였으나 hematin에 依한 非滲透性溶血은 防止하지 못하였다. 이와같이 滲透性溶血을 防止하는 燐脂質이나 chlorpromazine이 赤血球의 methylene blue uptake나 低張液에서의 赤血球容積增加에 아무런 影響을 미치지 못하였다. Chlorpromazine은 10^{-4}M 程度에서 赤血球의 pentose cycle을 抑制하여 methylene blue uptake를 減少시킨다고 하나[15] 本實驗에서 使用한 5×10^{-6}M에서는 전혀 영향을 미치지 못하였다. 따라서 이들의 溶血防止作用은 赤血球內 glucose 代謝나 赤血球膜을 通한 水分의 移動과는 無關하게 膜에 直接作用하여 나타낸 것이라 思料된다.

Chlorpromazine은 低張性溶血 뿐만 아니라 赤血球를 等張液에서 長期間保管中에 일어나는 溶血도 防止하였으며 이러한 chlopromazine의 溶血防止作用이 이의 靜隱作用에 必要한 濃

度보다 훨씬 낮은 濃度에서 나타내므로 靜隱作用等의 副作用 없이 輸血用血液에 添加하여 保管期間을 延長시킬 수 있는 可能性을 시사하고 있다.

Phosphatidyl choline이나 lysophosphatidyl choline 等의 燐脂質도 chlorpromazine과 마찬가지로 赤血球를 等張液에서 長期間 保管時 溶血防止作用을 나타내리라 期待했지만 오히려 현저한 溶血促進效果만 나타냈다. 이는 保管途中 赤血球 phospholipase A_2에 依하여 phosphatidyl choline이 lysophosphatidyl choline으로 轉換되어 일어난 것 같다. 또한 赤血球를 等張液에서 長期間 保管時 時日이 經過함에 따라 溶血이 일어나는 것은 赤血球內의 2,3diphosphoglycerate 및 ATP 等의 減少에도 原因이 있겠지만 그 一部는 內因性 phosphatidycholine의 lysophosphatidyl choline으로의 轉換때문에 일어날 수 있으므로 phospholipase A_2의 沮害劑를 適切히 使用함으로써 血液의 保管期間을 延長시킬 수 있으리라 期待된다.

强力한 溶血劑로 알려진 lysophosphatidyl choline이 低濃度에서 溶血防止作用을 나타낸것은 興味있는 事實로써 膜安定化에 어떤 生理的 機能을 할 수 있음을 말해주고 있다. 即 lysoposphstidyl choline이 非生理的으로 過量 存在할 때는 赤血球膜에 破壞的으로 作用하지만 生理的으로 小量씩 生成된다면 赤血球膜에 破壞的이 아닌 安定化作用을 나타내어 膜의 生理的 機能遂行에 없어서는 안될 膜成分의 하나일 可能性을 시사해 주고 있다.

Need等[16]은 赤血球의 ATP含量이 減少하면 deformability가 減少함을 觀察하고 赤血球 deformability 維持에 ATP가 重要한 役割을 하고 있음을 報告한 바 있다.

巨大赤芽性貧血에서는 赤血球 deformability가 減少되어 赤血球壽命의 短縮으로 貧血을 超來하고 때로는 血栓形成의 原因이 된다고 한다.[12] Müller[14]等은 赤血球直徑이 毛細血管의 直徑보다 크기 때문에 赤血球의 deformability는 末梢血液循環에 큰 役割을 하며 赤血球의 ATP 減少나 血液 osmolarity의 變化로 deformability가 減少하면 血液循環의 障碍를 超來하는데 이때 赤血球 deformability를 增加시켜 주는 pentoxyfylline을 投與하므로서 좋은 治療效果를 얻었다고 報告한 바 있다. phosphatidyl choline과 lysophosphatidyl choline等의 燐脂質과 chlorpromazine은 pentoxyfylline과 마찬가지로 溶血防止作用을 나타내는 低濃度에서 deformability를 현저하게 增加시켜 兩者間에는 密接한 關係가 있음을 나타냈다.

結 論

低張液, p-hydroxymercuribenzoate 및 hematin에 依한 溶血에 미치는 燐脂質의 影響 및 그 作用機轉을 究明하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Phosphatidyl choline, lysophosphatidyl choline, phosphatidyl ethanolamine 및 chlorpromazine 等은 水分의 赤血球內로의 移動 때문에 일어나는 滲透性溶血時 膜의 抵抗性을 增加시키나 赤血球容積의 增加없이 일어나는 hematin에 依한 非滲透性溶血은 防止하지 못하였다.

2. 燐脂質의 溶血防止作用은 사람, 양, 가토, 흰쥐 및 마우스等의 哺乳動物血球中 人體赤血球에서 가장 强했다.

3. 燐脂質은 溶血防止作用을 나타내는 低濃度에서는 赤血球의 methylene blue uptake나 低張液에서의 容積增加에 影響을 주지 못하였다.

4. 燐脂質은 溶血防止作用을 나타내는 濃度에서 赤血球 deformability를 2~3倍 增加시켰으며 兩者間에는 密接한 相關關係가 있다.

5. 燐脂質의 溶血防止作用은 燐脂質이 赤血球膜 lipid bilayer層에 作用하여 赤血球의 糖代

謝나 膜을 通한 水分移動에는 아무런 影響을 미치지 않고 膜彈力性을 增加시켜 滲透性溶血을 防止하였다.

文 獻

1) L.S. Schrier, Organization of enzymes in human erythrocytes membranes. *Am. J. Physiol.*, 210 : 139, (1966).
2) M.P. Sheetz, and S.J. Singer, *Proc. Nat. Acad. Sci.* USA **71**, 4457 (1974).
3) T. Fujii, T. Sato, and Y. Kanaho, *Yakugaku Zasschi*, **99**, 109 (1979).
4) T. Aimoto, T. Masunari, and T., Murata, *Yakugaku Zasshi*, **99**, 106, (1979).
5) A. Despopoulos, *Biochem. Pharmac.*, **19**, 2907, (1970).
6) P. Seeman, *Pharmacol. Rev.* **24**, 583 (1972).
7) A.D. Inglot, and E. Wolna, *Biochem. Pharmac.*, **17**, 269(1968).
8) H.S. Jacob, and J.H. Jandl, *J. Cin. Invest.*, **41**, 779(1962).
9) G.P. Clnellos, M.C. Brain, and J.V. Dacae, *Brit. J. Hemat.*, **18**, 269(1970).
10) 梁普承, 全南醫大 잡지 **8**, 55(1971).
11) M.D. Sass, C.J. Cruso, and D.R. Axelrod, *J. La. & Clin. Med.*, **73**, 744(1969).
12) S.K. Ballas, P. Saidi, and M. Constantino, *A.J.C.P.*, **66**, 953(1976).
13) A. White, P. Handler, E.L. Smith, R.L. Hill, and I.R. Lehman, *Lipid Metabolism* 2 *in Principles of Biochemistry* (*6th edition*) *pp.*605, MecGraw-Hill LTD. 1979.
14) R. Müller, F. Lehrach, and H.G. Grigoleit, *Zeitschrift fur Allgemeine Medizen und Therapie* **29**, 3(1975).
15) 朱雲起, 전남의대 잡지 **9**, 121(1972).
16) R.I. Weed, P.L. LaCelle and E.W. Merrill, *J. Clin. Invest.*, **48**, 795(1969).