

## Naloxone이 흰쥐 간조직의 Mixed-Function Oxidation과 Lipid Peroxidation에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 생화학교실

홍 영 숙 · 성 낙 응

이화여자대학교 의과대학 약리학교실

배 영 숙

= ABSTRACT =

### Effect of Naloxone on the Mixed-Function Oxidation and Lipid Peroxidation in Rat Liver Microsomes

Young-Sook Hong, Ph.D., Nak-Eung Sung, M.D.

*Department of Biochemistry, College of Medicine, Ewha Womans University*

Young-Sook Pae, M.D.

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Ewha Womans University*

The effects of Naloxone, narcotic antagonist, pretreated with normal saline, salicylate and hydrocortisone produced by with hypovolemic shock on the rates of cytochrome components, mixed function oxidation enzyme reactions and lipid peroxidation have been determined using hepatic microsomal fractions of rats

The treatments with either of the naloxone have increased the contents of cytochrome P-450 and  $b_5$  and NADPH- or NADH-cytochrome C reductase. But pretreated with salicylate and hydrocortisone were not change as compared to the control. The rates of O-demethylation for p-nitroanisole were decreased. Naloxone decreased the formation of lipid peroxide by pretreated salicylate and hydrocortisone.

These results indicate that naloxone showed effect not only increase of blood pressure and respiration, but also cytochrome components activity, mixed function oxidation enzyme reactions and lipid peroxidation in the hepatic microsomal fractions of rats.

## 서 론

약물 또는 발암물질, 스테로이드 및 지방산을 포함하는 여러 화합물들은 간조직내 microsomal monooxygenase system에 의하여 대사되어진다<sup>1-3</sup>. 이 monooxygenase system은 cytochrome P-450 및  $b_5$  그리고 NADPH-과 NADH-cytochrome C reductase로 구성되어 있는데 이런 구성분들은 많은 약물에 의하여 유도되거나 억제되어진다<sup>4-7</sup>. 약물의 aliphatic 또는 aromatic O-hydroxylation, O-demethylation 및 N-oxidation과 같은 산화반응 그리고 peroxidation은 microsomal cytochrome P-450 및  $b_5$ , NADPH-cytochrome P-450 reductase 및 flavoprotein을 필요로 한다<sup>8-10</sup>.

Naloxone은  $\mu$ ,  $k$  및  $\delta$  수용체에 대해 모두 상경적 길항작용(competitive antagonism)을 나타내므로 아편 유사작용이 없는 순수 길항제이다(그림 1). 아편계 약물로 전처치한 환자에 미량의 naloxone을 근육이나 정맥내 주사하면 아편계 약물의 효과는 즉시 없어진다. 이때 억제된 호흡과 하강된 혈압도 정상으로 회복된다<sup>11</sup>.

Vargish 등<sup>12</sup>과 Reynold 등<sup>13</sup>은 개에서 출혈을 일으켜 혈압이 하강될때와 내독성 shock을 일으킨다음 naloxone을 투여한 결과 평균 동맥압의 상승, 심박출량의 증가, 심장작업력과 생존율을 증가시켰다. Dirshen 등<sup>14</sup>은 shock이나 스트레스시 hypothalamic releasing factor가 유리되어 결과적으로  $\beta$ -endorphine과 부신피질 자극 호르몬이 유리된다고 하였다. 이때 유리된  $\beta$ -endorphine은 모세순환에 관여하는 prostaglandin  $E_1$  (PGE<sub>1</sub>)의 작용을 억압하며 동시에 카테콜라민의 작용도 억압한다고 하였다.

저자는 endorphine stress system에서 흰쥐에 실험을 일으켜 저혈량성 shock을 유발한 후  $\beta$ -endorphine 유리 naloxone으로  $\beta$ -endorphine을 차단, hydrocortisone 전처치후  $\beta$ -endorphine 유리 감소 및 salicylate 전처치로 내인성 PGE<sub>1</sub>생성을 억제한후 naloxone 투여에서 오는 liver microsome내 cytochrome component와 mixed-function oxidase system 및 lipid peroxidation 미치는 영향을 관찰하고자 하였다.

## 실험재료 및 방법

### A. 실험재료

실험동물은 체중 230~300gm의 응성 흰쥐(sprag-

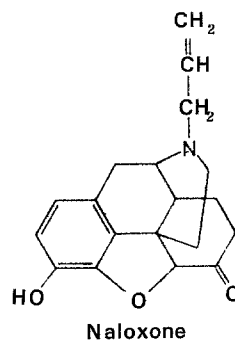


Fig. 1. Naloxone.

ue-Dawley)를 사용하였으며 사료는 사관 혼합사료를 사용하였다.

실험약물은 Naloxone hydrochloride(삼진 제약주식회사), hydrocortisone sodium succinate(한국업존주식회사) 및 sodium salicylate(순정화학주식회사)를 사용하였다. 그외 시약은 reagent grade를 사용하였다.

실험동물군은 투여약물에 따라 6개 군으로 나누었으며 제 1군 : 0.9% saline 1.0ml를 5회 경구 투여하거나 0.5~0.6ml를 6회(1일 3회) 피하주사하여 전처치한후 저혈량성 shock을 일으키고 0.9% saline으로 전처치한후 저혈량성 shock을 일으키고 0.9% saline을 내경정맥으로 0.4ml투여하였다.

제 2군 : 제 1군과 같이 0.9% saline으로 전처치한후 저혈량성 shock을 일으키고 naloxone hydrochloride 4mg/0.4ml in H<sub>2</sub>O를 내경정맥으로 투여하였다.

제 3군 : Sodium salicylate 100mg을 5회(1일 3회) 경구 투여로 전처치한후 저혈량성 shock을 일으키고 0.9% saline을 내경정맥으로 0.4ml투여하였다.

제 4군 : 제 3군과 같이 sodium salicylate 전처치한후 저혈량성 shock을 일으키고 naloxone hydrochloride를 4mg/0.4ml in H<sub>2</sub>O를 내경정맥으로 투여하였다.

제 5군 : Hydrocortisone sodium succinate(200mg/kg)를 6회(1일 3회) 피하주사로 전처치한후 저혈량성 shock을 일으키고 0.9% saline을 내경정맥으로 0.4ml투여하였다.

제 6군 : 제 5군과 같이 hydrocortisone sodium succinate를 전처치한후 저혈량성 shock을 일으키고 naloxone hydrochloride를 4mg/0.4ml in H<sub>2</sub>O를 내경정맥으로 투여하였다.

내경정맥으로 투여하는 모든 약물은 0.4ml를 초과하지 않았다.

## 실험 방법

### 1) Microsome 의 분리

흰쥐에서 절제한 간조직을 homogenizer를 사용하여 0.25M sucrose 용액으로 25% homogenate를 만들었다. 이를 냉동 원심기(Damon/Model ICE B-20A)로 9,000g에서 10분간 원심분리하여 침전되는 핵과 mitochondria층을 제거하였다. 이 상층액을 다시 105,000g에서 1시간동안 초원심 분리기(Beckman-Model L8-80)로 원심분리하여 침전된 microsome을 분리하였고 0.25M sucrose로 1g/ml 되게 균질용액을 만들었다.

### 2) 단백질 정량방법

단백질 함량은 Lowry 등<sup>15)</sup>의 방법으로 발색하여 700nm에서 Spectrophotometer (Spectronic 2,000 Bauch and Lomb)로 측정하였다. 표준용액으로는 bovine serum albumin을 사용하였다.

### 3) Cytochrome P-450 과 b<sub>5</sub>의 정량법

Microsomal cytochrome p-450 함량 측정은 Omura와 Sato<sup>16)</sup>의 방법으로 reduced carbon monoxide complex를 450nm와 490nm에서 spectrophotometer(Perkin-Elmer 554)로 측정하였다. 이때 molar extinction coefficient는 91nm<sup>-1</sup>로 하였다. cytochrome b<sub>5</sub>함량은 Smucker 등<sup>17)</sup>의 방법으로 측정하였다.

### 4) NADPH- 및 NADH- cytochrome C reductase 활성 측정방법

Cytochrome C-reductase의 함량은 Mule 등<sup>18)</sup>의

방법으로 측정하였다. C-reductase의 specific activity는 550nm에서 mg protein/min 해당되게 optical density의 증가를 계산하였다.

### 5) P-Nitroanisole-O-Demethylase 측정방법

P-nitroanisole-o-demethylase의 활성은 Netter와 Seidel<sup>19)</sup>방법으로 400nm에서 optical density를 측정하였다. Molar extinction coefficient 14.5mM<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>를 사용하여 계산하였다.

### 6) Lipid peroxidation

Lipid peroxidation 함량은 malondialdehyde의 량을 thiobarbituric acid<sup>20)</sup>방법으로 측정하였다. Extinction coefficient 1.56 × 10<sup>5</sup>M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>을 사용하여 malondialdehyde 양을 계산하였다.

## 실험 결과

A Normal saline, salicylate 및 hydrocortisone을 전처치하고 실혈을 일으킨후 naloxone 투여가 cytochrome component와 mixed-function oxidase에 미치는 영향

### 1) Microsomal cytochrome p-450과 b<sub>5</sub>함량 변화

표 1에서 보는바와 같이 normal saline을 전처치한 흰쥐에 실혈을 일으킨후 saline을 투여한 군의 cytochrome p-450 함량은 6.863 ± 0.784 nmoles/mg protein(이하 nmole만 표시)이었고 naloxon 투여군은 10.584 ± 1.475 nmoles로 현저히 증가하였다(p < 0.01). Cytochrome b<sub>5</sub> 함량은 saline 투여군에서 0.070 ± 0.016 nmoles였고 naloxone 투여군은 0.102 ± 0.014로 의의

Table 1. Effect of naloxone on contents of cytochrome p-450 and b<sub>5</sub> in rat liver pretreated with saline, salicylate and hydrocortisone

Group	Cytochrome P-450 (nmoles/mg protein)	Cytochrom b <sub>5</sub> (nmoles/mg protein)
Saline	6.863 ± 0.784	0.070 ± 0.015
Saline + Naloxone	10.584 ± 1.475 <sup>a</sup>	0.102 ± 0.013 <sup>b</sup>
Salicylate	7.381 ± 2.306	0.104 ± 0.011
Salicylate + Naloxone	5.282 ± 0.637	0.051 ± 0.002 <sup>c</sup>
Hydrocortisone	6.585 ± 1.318	0.083 ± 0.008
Hydrocortisone + Naloxone	5.842 ± 1.626	0.080 ± 0.008

Each value represents the mean ± S.D. of 6 individual experiments.

a. Significantly different from control; p < 0.01.

b. Significantly different from control; p < 0.02.

c. Significantly different from salicylate value; p < 0.01.

있게 증가하였다( $p < 0.02$ ). 이는 cytochrome p-450 함량과 같은 경향이였다. Salicylate 전처치한 군에서는  $7.381 \pm 2.306$  nmoles로 saline으로 전처치한군과 비교하여 증가하였으나 통계학적 의의는 없었다. Naloxone 투여군은  $5.282 \pm 0.637$  nmoles로 감소하였다. 그러나 통계학적 의의는 없었다. Cytochrome  $b_5$  함량은 salicylate 전처치군은  $0.104 \pm 0.014$  nmoles였고 Naloxone 투여군은  $0.051 \pm 0.013$  nmoles로 현저하게 감소하였다 ( $p < 0.01$ ). Hydrocortisone로 전처치시킨 군은  $6.585 \pm 1.318$  nmoles 이고 naloxone 투여군은  $5.842 \pm 1.626$  로 감소하였으나 통계학적 의의는 없었다. Cytochrome

$b_5$  함량은 hydrocortison 전치군은  $0.083 \pm 0.009$  nmoles였고 naloxone 투여군은  $0.080 \pm 0.015$  nmoles로 증가하였으나 통계학적 의의는 없었다.

2) NADPH- 및 NADH- cytochrome C reductase 함량 변화

표 2에서 보는바와 같이 normal saline로 전처치하고 실험을 일으킨후 saline을 투여하였을 때 NADPH-cytochrome C reductase는  $37.79 \pm 3.88$  nmoles / mg protein/min(이하 nmoles로 표시)였고 naloxone 투여로  $56.22 \pm 6.69$  nmoles로 현저히 감소하였다( $p <$

**Table 2.** Effect of naloxone on activities of NADPH-and NADH-cytochrome C reductase in rat liver pretreated with normal saline, salicylate and hydrocortisone

Group	NADPH-Cytochrome C reductase (nmoles/mg protein/min)	NADH-Cytochrome C reductase (nmoles/mg protein/min)
Saline	$37.79 \pm 3.88$	$50.31 \pm 3.25$
Saline + Naloxone	$56.22 \pm 6.69^a$	$83.80 \pm 1.69^c$
Salicylate	$37.98 \pm 4.05$	$57.55 \pm 2.54$
Salicylate + Naloxone	$28.91 \pm 2.26^b$	$51.14 \pm 4.75$
Hydrocortisone	$109.53 \pm 4.47^d$	$123.50 \pm 4.99^c$
Hydrocortisone + Naloxone	$76.99 \pm 3.50$	$99.86 \pm 2.29^d$

Each value represents the mean  $\pm$  S.D. of 6 experiments.

- a. Significantly different from saline value;  $p < 0.01$ .
- a'. Significantly different from saline value;  $p < 0.001$ .
- b. Significantly different from salicylate value;  $p < 0.02$ .
- c. Significantly different from saline value;  $p < 0.001$ .
- d. Significantly different from hydrocortisone value;  $p < 0.02$ .

**Table 3.** Effect of naloxone on p-nitroanisole-o-demethylase in rat liver pretreated with normal saline, salicylate and hydrocortisone

Group	p-Nitroanisole-O-Demethylase (nmoles/mg protein/min)
Saline	$3.085 \pm 0.322$
Saline + Naloxone	$2.892 \pm 0.574$
Salicylate	$4.021 \pm 0.316^a$
Salicylate + Naloxone	$2.819 \pm 0.485^b$
Hydrocortisone	$6.150 \pm 1.052^a$
Hydrocortisone + Naloxone	$4.549 \pm 0.519^c$

Each value represents the mean  $\pm$  S.D. of 6 experiments

- a. Significantly different from saline value;  $p < 0.01$ .
- b. Significantly different from salicylate value;  $p < 0.01$ .
- c. Significantly different from Hydrocortisone value;  $p < 0.01$ .

Table 4. Effect of naloxone on lipid peroxidation in rat liver pretreated with saline, salicylate and hydrocortisone.

Group	Lipid peroxide (nmoles/mg protein/30min)
Saline	55.51 ± 1.24
Saline + Naloxone	43.72 ± 1.78 <sup>a</sup>
Salicylate	53.54 ± 3.08
Salicylate + Naloxone	49.42 ± 0.98 <sup>b</sup>
Hydrocortisone	58.54 ± 3.22
Hydrocortisone + Naloxone	53.82 ± 3.56 <sup>b</sup>

Each value represents the mean ± S.D. of 6 experiments.

a. Significantly different from saline value ; p < 0.001.

b. Significantly different from salicylate value ; p < 0.001.

0.01). NADH-cytochrome C reductase의 함량은 saline 전처치군이 50.31 ± 3.25 nmoles였고 naloxone투여군이 83.80 ± 1.69 nmoles로 유의있게 증가하였다(p < 0.001). Salicylate 전처치군의 NADPH - cytochrome C reductase 함량은 37.98 ± 4.05 nmoles, naloxone 투여군은 28.91 ± 2.26 nmoles로 감소되었으나 통계학적 의의는 없었다. NADH-cytochrome C reductase는 57.55 ± 9.54 nmoles였고 naloxone 투여로 51.14 ± 4.75 nmoles로 감소되었으나 통계학적 의의는 없었다. Hydrocortisone 전처치군은 NADPH-cytochrome C-reductase 함량은 109.53 ± 4.47 nmoles로 saline 전처치군과 비교해서 현저히 증가하였으며(p < 0.001) naloxone 투여로 76.99 ± 3.50 nmoles 현저히 감소하였다(p < 0.001). NADH-cytochrome C-reductase 함량은 hydrocortisone 전처치군은 123.50 ± 4.99 nmoles로 saline 전처치군과 비교해서 현저히 증가하였고(p < 0.001) naloxone 투여군은 99.86 ± 2.29 nmoles로 현저히 감소하였다(p < 0.02).

### 3) P-nitroanisole-O-demethylase의 활성 변화

표 3에서 보는바와 같이 normal saline 전처치군은 3.085 ± 0.322 nmoles/mg protein/min(이하 nmoles로 표시)였으며 naloxone 투여로 2.892 ± 0.574 nmoles로 감소하였으나 통계학적 의의는 없었다. Salicylate 전처치군은 4.021 ± 0.316 nmoles으로 saline 전처치군과 비교하여 증가하였으며 naloxone 투여로 2.819 ± 0.485 nmoles로 유의있게 감소하였다(p < 0.01).

Hydrocortisone 전처치군은 normal saline 전처치군보다 현저히 증가하였으며(p < 0.001) naloxone 투여로 4.549 ± 0.519 nmoles로 유의있게 감소하였다(p < 0.01).

B. Normal saline, Salicylate 및 Hydrocortisone

로 전처치하고 실험을 일으킨 후 naloxone 투여가 lipid peroxide 형성에 미치는 영향.

표 4에서 보는바와 같이 normal saline 전처치군에서 55.51 ± 1.24 nmoles/mg protein/30min(이하 nmoles로 표시)였으며 naloxone 투여로 43.72 ± 1.78 nmoles로 유의있게 감소하였다(p < 0.001). Salicylate 전처치군은 53.54 ± 3.08 nmoles로 saline 전처치군과 비교해서 차이가 없었으나 naloxone 투여로 49.42 ± 0.98 nmoles로 현저히 감소하였다(p < 0.001). Hydrocortisone 전처치군은 58.54 ± 3.22 nmoles였으며 naloxone 투여로 53.82 ± 3.56 nmoles로 감소하였으나 통계학적 의의는 없었다.

## 고 찰

포유동물의 조직에서 이물질(Xenobiotics) 대사에 관여하는 효소는 endoplasmic reticulum(ER)에 분포되어 있다. Cooper<sup>21)</sup> 등은 여러 이물질 뿐만 아니라 약물대사는 liver microsomes(mis) 즉 liver microsomal oxidases 또는 monooxygenase에 의한다고 하였다.

Cytochrome P-450 및 b<sub>5</sub>는 ER의 mis에 다량 존재하며 이들은 pyridine nucleotide(NADPH or NADH)와 산소를 요구하는 전자전달 반응에서 그 기능을 나타낸다. 세포의 생존능력을 유지하기 위하여 이런 반응들이 microsome에 존재하는 electron-transport complex 즉 mixed function oxidase(MFO) system에 의하여 추진되고 있다(그림 2). 또한 NADPH-및 NADH-Cytochrome C reductase는 cytochrome P-450에 의해 조절되는 microsome의 전자전달 반응에 관여하며<sup>22-24)</sup> 이와같은 효소는 인체가 환경 오염물질인 발

Microsomal Cytochrome P-450s의 특이성

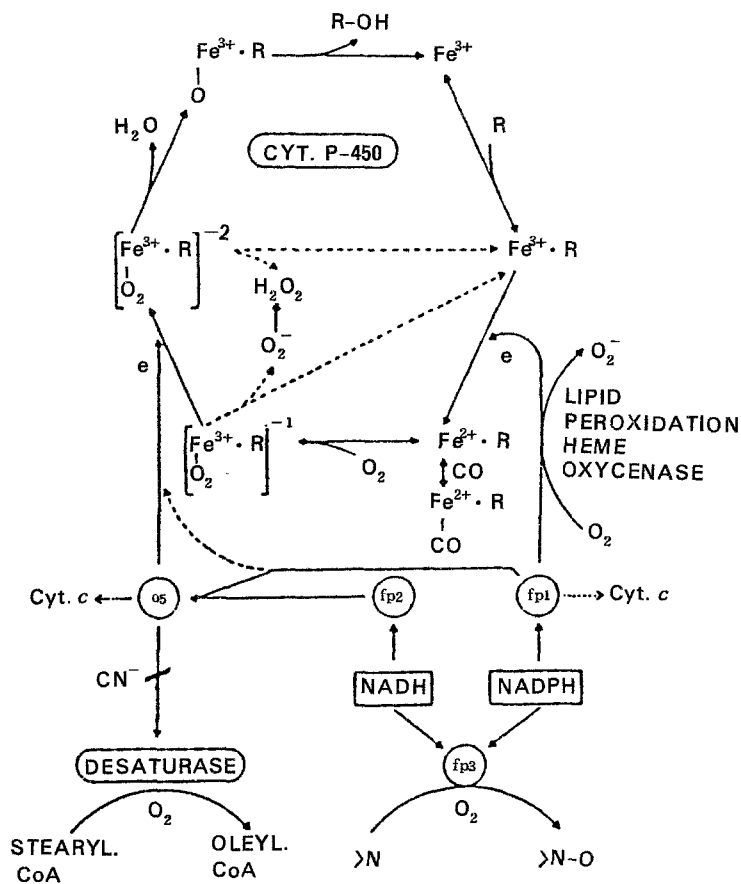


Fig. 2. A schematic representation of the pattern of electron-transport reactions occurring in microsomes.

암물질 대사경로에 관련된다. 이들 효소의 량은 스트레스, 성, 연령, 호르몬, 영양상태, 개체차이 및 조직의 차이 특히 유도물질과 이의 억제제에 노출됨에 따라 영향을 받는다. 따라서 이들 차이는 이물질과 발암성 물질의 감수성에 대한 중요한 결정 요인이 되는 것이다.

어떤 형태의 스트레스 즉 외과적 수술에 의한 심한 스트레스<sup>25)</sup>나 저혈량성<sup>26)12)</sup> shock등의 스트레스는 endorphin stress system에 작용하여  $\beta$ -endorphine이 유리된다.  $\beta$ -Endorphine은 morphine과 유사하며 morphine보다 진통효과가 5~10배 강력하다<sup>27)</sup>. 스트레스와 그의 자극에 대하여는 부신피질 자극 호르몬이 유리될뿐 아니라  $\beta$ -endorphine도 함께 유리됨이 보고되었다<sup>28-29)</sup>.  $\beta$ -endorphine을 뇌조(cisterna) 및 정맥내로 주사하여 혈압이 하강되는 것으로 미루어 혈압하강에는 내인성 및 외인성  $\beta$ -endorphine이 관여함을 알

수 있었다<sup>30-31)</sup>. 이런 혈압 하강에서 opiate 길항제인 naloxone을 투여하여 평균 동맥압의 상승과 심박출량의 증가를 보고 한바 있다<sup>12)</sup>.

Naloxone은 그의 많은 약리작용이 밝혀져 있으나 간 조직에서의 약물대사 작용은 밝혀진 바가 없다.

본 연구는 normal saline, salicylate 및 hydrocortisone 전처치후 저혈량성 shock을 일으키고 naloxone을 투여 하였을때 cytochrome component이며 electron transport complex에 작용하는 cytochrome P-450 및  $b_5$  그리고 NADPH-Cytochrome C reductase 및 NADH-cytochrome C reductase 함량을 측정하여 비교 검토 하였다.

많은 약물들은 hemoprotein 성분인 cytochrome P-450 함량이나 mixed-function oxidase 활성으로 기질의 대사를 증가시킨다는 것이 입증 되었다<sup>1)32)</sup>. Normal

saline로 전처치시키고 실험을 일으킨 후 naloxone 투여로 cytochrome P-450 및  $b_5$ 의 활성은 증가하였다. 이는 약물대사 작용을 활발히 할수있는 요인이라고 할수있다. 그러나 내인성  $PGE_1$ 을 억압하는 salicylate와 부신피질 호르몬인 hydrocortisone로 전처치하고 실험을 시킨 후 naloxone을 투여 하였을때 이들의 활성은 감소하였다. 이런 결과는 salicylate와 hydrocortisone 전처치로 naloxone의 약물대사 증진을 억압한다고 생각된다. NADPH-및 NADH-cytochrome C reductase 함량 변화는 cytochrome P-450 함량 변화와 같은 경향을 나타 내었다. 이는 naloxone이 억제된 호흡과 하강된 혈압상승 작용 뿐만아니라 hepatic microsomal monooxygenase system의 terminal oxidase로 작용하는 cytochrome P-450과 NADPH-cytochrome C reductase의 함량을 증가시키므로써 약물대사를 활성화 시킬수 있음을 시사하는 것이다.

약물이나 많은 유기 화합물의 dealkylation은 microsomal mixed function oxidase system이 관여 한다고 보고 되었다<sup>33)</sup>. P-nitroanisole에 대한 microsomal -O-demethylation은 phenobarbital이나 그의 다른 약물에 의하여 자극 된다<sup>33)</sup>. Naloxone 투여로 P-nitroanisole-O-demethylase 활성은 감소하는 경향으로 보아 전처치 약물에 의한 결과라 믿어진다. In vitro에서 약물에 의하여 유도된 cytochrome P-450의 분해가 NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation을 증가 시킬수 있다. Lipid peroxidation은 oxygen과 lipid의 직접적인 반응으로 free radical intermediate와 semistable peroxide를 생성하며 biomembrane과 subcellular organelle은 lipid peroxidation에 의한 손상 부위가 된다<sup>34)</sup>. Normal saline, salicylate 및 hydrocortisone 전처치군에다 실험을 시킨 후 naloxone 투여군의 lipid peroxide 형성이 감소하는 것으로 미루어 naloxone이 hepatic microsome 내에서 lipid peroxide 형성을 억제하는 작용이 있음을 나타내었다.

## 결 론

원취의 내경정맥으로 normal saline, salicylate 및 hydrocortisone을 전처치하고 실험을 시킨 후 어떤계 약물의 순수 길항제인 naloxone을 투여 하였을때 hepatic microsomal mixed-function oxidase system인 cytochrome P-450 및  $b_5$ , NADPH-및 NADH-cytochrome C reductase, P-nitroanisole-O-demethylase 그리고 lipid peroxide의 형성을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 원취의 내경정맥으로 normal saline을 전처치하고

실험시킨 후 naloxone을 투여 하였을때 hepatic microsomal cytochrome P-450 및  $b_5$  함량은 대조군 보다 증가 하였다. Salicylate와 hydrocortisone 전처치하고 naloxone 투여군은 대조군보다 감소 하였다.

2) NADPH-및 NADH-cytochrome C reductase의 활성은 naloxone 투여군이 대조군 보다 증가 하였다. 그러나 salicylate 전처치군은 naloxone 투여로 감소 하였다. Hydrocortisone 전처치군은 normal saline 전처치군 보다 현저히 증가하였고 naloxone 동시 투여군은 감소 했으나 대조군 보다는 높은 값이 었다.

3) P-Nitroanisole-O-demethylase의 활성은 normal saline 전처치군 보다 salicylate과 hydrocortisone 전처치군이 증가 하였으나 naloxone 투여군은 대조군보다 감소 하였다.

4) Lipid peroxide 형성은 normal saline, salicylate 및 hydrocortisone로 전처치하고 naloxone을 투여한군 모두 감소 하였다.

이상과 같이 원취의 내경정맥으로 naloxone을 투여하면 어떤계 약물에 의하여 억제된 호흡과 하강된 혈압의 상승될 뿐만 아니라 hepatic microsomal mixed function oxidase system의 활성을 증가시키므로써 약물대사 작용을 증진시키고 lipid peroxidation을 억제하므로 membrane의 손상을 보호할수 있음을 알수있었다.

## REFERENCES

- 1) Conney AH: *Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmacol Rev* 1967;19: 317-366
- 2) Miller JA: *Carcinogenesis by chemicals an overview-GHA clowes Memorial Lecture. Cancer Res* 1970;30: 559-576
- 3) Wislocki PG, Miwa GT and AU AYH: *Reactions of the cytochrome p-450 system. In Jacoby, WB(ed), Enzymatic basis of Detoxification. New York, Academic Press 1980 Vol. 1 pp 135-182*
- 4) Brenick E, Vaught, JB, Chuang AHL, Stoming TA, Bockman O and Mukhtar H: *Nuclear arylhydrocarbon hydroxylase and interaction of polycyclic hydrocarbons with nuclear components. Arch Biochem Biophys* 1977;181: 257-269
- 5) Rogau EG, Mailander P and Covalieri E: *Metabolic activation of aromatic hydrocarbons in purified rat liver nuclei: Induction of enzyme*

- activities and binding to DNA with and without monooxygenase catalyzed formation on active oxygen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1976; 73: 457-461
- 6) Sagara Y, Harano T and Omura T: *Characterization of electron transport enzymes in the envelope of rat liver nuclei*. *J Biochem*. 1978; 83: 807-812
  - 7) Irving CC: *Interaction of chemical carcinogens with DNA*. *Methods Cancer Res*. 1973; 7: 189-244
  - 8) Kriek E: *Carcinogenesis by aromatic amines*. *Biochim Biophys. Acta*. 1974; 355: 177-203
  - 9) Miller EC and Miller JA, Brush H(ed): *The Molecular biology of cancer*. pp. 377-402; Academic Press. New York.
  - 10) Weisburger, JH and Weisburger EK: *Biochemical Formation and Pharmacological, Toxicological, and Pathological Properties of Hydroxylamines and Hydroxamic acids*. *Pharmacol Rev* 1973; 25: 1-63
  - 11) 이우주 : 약리학 강의 서울. 선일문화사 1984; pp 223
  - 12) Vargish T, Reynolds DC, Gurll NJ, Lechner RB, Holiday JW and Faden AI: *Naloxone reversal of hypovolemic shock in dogs*. *Circ Shock*. 1980; 7: 31-38
  - 13) Reynolds DC, Gurll N, Vargish T, Lechner RB, Faden AI and Holaday JN: *Blockade of opiate receptors with naloxone improves survival and cardiac performance in canine endotoxemic shock*. *Circ Shock*. 1980; 7: 39-48
  - 14) Dirksen R, Wood GJ and Nijhuis GMM: *Mechanism of naloxone therapy in the treatment of shock: A hypothesis*. *Lancet* II. 1981; 607-608
  - 15) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL and Randall RJ: *Protein measurement with the folin phenol reagent*. *J Biol Chem*. 1951; 193: 265
  - 16) Sato R and Omura T (Eds): *Cytochrome P-450 Dondensha*, TOKYO, 1978
  - 17) Smucklers EA, Arrhenius E and Hulton T: *Alteration in microsomal electron transport oxidative N-demethylation and azo-dye cleavage in carbon tetrachloride and dimethylnitrosamine induced liver injury*. *Biochem J* 1967; 103: 55
  - 18) Netter KJ and Seidel G: *An adaptively stimulated O-methylating system in rat liver microsomes and its kinetic properties*. *J Pharmacol Exptl Therp*. 196; 146: 61
  - 19) Mule ST, Redman CM and Flesher JW: *Intracellular disposition of H<sup>3</sup> morphine in the brain and liver of nontolerant and tolerant guinea pigs*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1967; 157: 459
  - 20) Buege JA and Aust SD: *Microsomal lipid peroxidation* (Eds. Colowick SP and Kaplan ND), *Methods in Enzymology*, New York, Academic Press. 1978; 52: 302
  - 21) Cooper DY, Levine S, Narasimhulu S, Rosenthal O and Estabrook RW: *Photochemical spectrum of the terminal oxidase of mixed function oxidase systems*. *Science*. 1965; 147: 400
  - 22) Willcams CH and Kamin H: *Microsomal triphosphopyridine nucleotide cytochrome C reductase of liver*. *J Biol Chem*. 1962; 237: 587
  - 23) Philips AH and Langdon RC: *Hepatic triphosphopyridine nucleotide cytochrome C reductase*. *J Biol Chem*. 1962; 237: 2652
  - 24) Klingenberg M: *Pigment of rat liver microsomes* *Arch Biochem Biophys*. 1958; 75: 376
  - 25) Finck AD, Salzman M and Balis E: *Alleviation of prolonged postoperative central nervous system depression after treatment of naloxone*. *Anesthesiology*. 1977; 47: 392-394
  - 26) Faden AI and Holaday JW: *Opiate antagonists: A role in the treatment of hypovolemic shock*. *Science* 1979; 205: 317-318
  - 27) Goldstein AL: *Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain*. *Science* 1976; 193: 1081
  - 28) Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minick S, Ling N, River C, Vale W and Bloom F:  *$\beta$ -endorphine and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by pituitary gland*. *Science* 1977; 197: 1367-1369
  - 29) Lim A and Funder J: *Stress-induced changes in plasma, pituitary and hypothalamic immunoreactive  $\beta$ -endorphine: effects of diurnal variations, adrenalectomy, corticosteroids and opiate agonists and antagonists*. *Neuroendocrinology*. 1983, 36: 225-234
  - 30) Bolme PK, Fuxe LF, Agnati LF, Bradley R



- and Smythe J: *Cardiovascular effects of morphine and opioid peptides following intracisternal administration in chloralose anesthetized rats. Eur J Pharmacol* 1978; 48: 319-324
- 31) Lemaire I, Tseng R and Lemaire S: *Systemic administration of  $\beta$ -endorphin: potent hypotensive effect involving serotonergic pathway. Proc Natl Acad Sci* 1978; 75: 6240-6242
- 32) Gelboin, HV: *Mechanisms of induction of drug metabolism and drug disposition*(La BN, Mandel HG and Way EL eds) 1971; 279-307
- 33) Ortizde Montellano PR and Mico BA: *Destruction of cytochrome p-450 by ethylene and other olefins. Molec Pharmac* 1980; 18: 128
- 34) Aust SD and Svingen BA: *The role of iron in enzymatic lipid peroxidation*(pryor WA ed.) 1982; 5: 1-25
-