

## Carbon tetrachloride, Phenobarbital 및 인진호를 투여한 흰쥐에서 Vitamin Antioxidants가 Lipid Peroxidation에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 생화학교실

한은경 · 홍영숙 · 성낙응

이화여자대학교 의과대학 약리학교실

배 영 숙

= ABSTRACT =

The Effects of Vitamin Antioxidants on Lipid Peroxidation in Carbon  
Tetrachloride, Phenobarbital and Artemisia Messes-Schmidiana  
Var Viridis- Pretreated Rats Liver Microsomes

Eun-Kyoung Han, Young-Sook Hong, Nak-Eung Sung

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

Young-Sook Pae

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

After rats were treated with  $\text{CCl}_4$ , phenobarbital and artemisia messes-schmidiana var viridis (artemisia), hepatic microsomal cytochrome P-450, cytochrome  $b_5$  and lipid peroxidation were investigated. When vitamin A, C and E were added incubation medium in each group respectively, lipid peroxidation was observed.

The results were as follows.

1) When administrated with  $\text{CCl}_4$  in rats, the contents of total microsomal cytochrome P-450 and cytochrome  $b_5$  were decreased by 58% and 36%, respectively. And lipid peroxidation was decreased by 6%.

2) When administrated with phenobarbital and artemisia in rats respectively, the contents of total microsomal cytochrome P-450 and cytochrome  $b_5$  were increased by 25 to 135%. And lipid peroxidation was increased by 30 to 57%.

3) When administrated with  $\text{CCl}_4$  and phenobarbital or artemisia in rats, the contents of total microsomal cytochrome P-450 and cytochrome  $b_5$  were increased by 8 to 35%. And lipid peroxidation was increased by 4 to 14%.

4) When vitamin A, C and E incubated in each group in vitro, lipid peroxidation were decreased by 3 to 87%. And the higher concentrations of vitamin

A, C and E were, the more lipid peroxidation was decreased.

These results indicate that vitamin antioxidants can prevent lipid peroxidation in  $CCl_4$ , phenobarbital,  $CCl_4$  with phenobarbital, artemisia, and  $CCl_4$  with artemisia. - pretreated rat liver microsomes.

## 서 론

Lipid peroxidation은 polyunsaturated fatty acid에서 수소원자를 제거하여 lipid radical을 형성하는 산화적 분해과정으로 많은 xenobiotics의 독성<sup>1)</sup>, aging과 같은 정상적인 생리상태<sup>2)</sup>에서도 일어난다. 그리고 microsomal membrane 구조의 변화뿐 아니라<sup>3)</sup> microsomal - 과 mitochondrial - 효소활성을 감소시키며<sup>4)5)</sup> mitochondria 호흡 과정 조절의 손상<sup>6)</sup>, mitochondria를 분해시키는 것<sup>7)8)</sup>과 같은 살아있는 세포의 구조적, 기능적 손상을 초래한다.

Ascorbate와 같은 환원제존재하에 고농도의 전이(transition) 금속은 microsome에서 항산화작용(antioxidation)을 촉진한다<sup>9)</sup>. 또한 Bus<sup>10)</sup> 등은 ascorbate가 항산화제로 작용하여 흰쥐의 간장 microsomal 또는 mitochondrial lipid peroxidation을 억제시킨다고 보고하였다.

$\alpha$ -Tocopherol은 membrane lipids의 peroxidation을 억제시키는 기질에 용해되는 항산화제이다<sup>11)</sup>. Zalkin과 Tappel<sup>12)</sup>은 vitamin E가 결핍된 토끼의 간조직 mitochondria가 정상토끼의 간조직 mitochondria가 정상토끼의 간조직 mitochondria보다 lipid peroxidation이 증가되므로 vitamin E는 불포화된 membrane lipid의 안정제로써 작용하는 증거가 된다고 보고하였다. Vitamin E는 항산화제 작용때문에 microsomal lipid peroxidation을 감소시킴으로써 microsomal membrane과 불포화된 지방산을 정상적으로 유지시켜준다. 이와같은 기능은 polyunsaturated 지방산의 보호와 관련될 것이 아니라<sup>13)</sup> selenide 단백질 보호하는 실제적인 membrane 구조와 관계된다<sup>14)</sup>.

최근 Levin<sup>15)</sup> 등과 Jacobson<sup>16)</sup> 등은 흰쥐의 간조직 microsome에서 lipid peroxidation이 cytochrome P-450의 활성을 감소시키면서 일어난다고 보고하였다.

Microsomal cytochrome P-450은 산소의 흡수력과 lipid peroxide의 생성을 촉진시키기 위해 exogenous lipid hydroperoxide와 상호작용한다<sup>17)</sup>. 이것은 lipid peroxidation은 cytochrome P-450과 밀접한 관계가 있음을 시사하는 것이다.

본 실험에서는 흰쥐를 사용하여 강력한 간 손상 물질인  $CCl_4$ , cytochrome P-450 유도물질인 phenobarbital 및 간장염을 치료하는 한방약인 인진호(Artemisia messes-schmidiana var. viridis: 이하 Artemisia로 생략함)를 투여한 군에서 lipid peroxidation을 측정하였고 이들로 처리된 microsome에 vitamin antioxidant인 vitamin A, vitamin C 및 vitamin E를 in vitro로 투여하였을 때 lipid peroxidation의 억제작용과 cytochrome P-450 및 cytochrome b<sub>5</sub>와 lipid peroxidation의 관계를 비교 검토하여 그 결과를 보고하고자 한다.

## 실험재료 및 방법

A. 실험에 사용한 시약

$CCl_4$ ; Olive 유로 용해시킨 50% 용액

Phenobarbital: Sod. Phenobarbital을 50mg/kg을 사용하였다.

인진호: Artemisia messes-schmidiana var. viridis를 구입하여 원료의 약 10배의 물을 넣고 4시간 정도 끓인 후 냉각시켜 60°C 이하에서 감압 농축시킨 후 원액 1.0ml가 원료 1g에 해당하도록 농축시켜 gauze에 filter하여 사용하였다.

Vitamin A, Vitamin E: Merck Co. 제

Vitamin C: Katayama chemical.

Bovine serum albumin, ADP: Sigma Co. 제

NADPH: Boehringer Mannheim Biochemicals.

그의 시약은 reagent grade를 사용하였다.

B. 실험동물 및 실험군

체중 150g 내외의 웅성 흰쥐(wistar strain)를 전 실험을 통하여 사용하였다.

제 1 실험군: 대조군으로 0.9% NaCl (0.2ml/day)을 복강내로 3일간 투여하였다.

제 2 실험군:  $CCl_4$  (2ml/kg/day)를 복강내로 1일간 투여하였다.

제 3 실험군: Phenobarbital (50mg/kg/day)을 복강내로 3일간 투여하였다.

제 4 실험군:  $CCl_4$  (2ml/kg/day)를 복강내로 1일간 투여한 후 phenobarbital (50mg/kg/day)을 3일간 투여하였다.

제 5 실험군: 인진호 (0.6mg/kg/day)를 복강내로

3일간 투여하였다.

제 6 실험군 : CCl<sub>4</sub> (2ml/kg/day)를 복강내로 1일간 투여한 후 인진호 (0.6mg/kg/day)를 3일간 투여하였다.

### C. 실험방법

이상의 실험동물들을 12시간 금식시킨 후 Secobarbital sodium (30mg/kg) 마취하에 간조직을 절제하여 0.25M ice cold isotonic sucrose 용액으로 25% homogenate를 만들어 microsomes을 분리하여 0.25M sucrose로 1g/ml가 되도록 균질용액을 만들었다.

단백질 함량은 Lowry 등의 방법<sup>18)</sup>으로 측정하였으며 표준 물질으로는 bovine serum albumin을 사용하였다.

Microsomal cytochrome P-450 함량은 Omura와 Sato 방법<sup>19)</sup>에 의해 molar extinction coefficient 91 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>을 사용하여 측정하였으며 cytochrome b<sub>5</sub> 함량은 Smuckler 등의 방법<sup>20)</sup>에 의해 molar extinction coefficient 185 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>을 사용하여 측정하였다. 또한 각 실험군마다 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin A, C 및 E를 각각 in vitro로 투여한 후 lipid peroxidation으로 생성되는 malondialdehyde 양은 Buege와 Aust의 방법<sup>21)</sup>으로 extinction coefficient 1.56 × 10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>을 사용하여 측정하였다.

## 실 험 결 과

### A. CCl<sub>4</sub>, phenobarbital, CCl<sub>4</sub>와 phenobarbital,

Table 1. The level of rat hepatic microsomal cytochrome P-450 and cytochrome b<sub>5</sub> treated by CCl<sub>4</sub>, phenobarbital, CCl<sub>4</sub> with phenobarbital, artemisia, and CCl<sub>4</sub> with artemisia.

Test	Cytochrome P-450 (nmoles / mg protein)	Cytochrome b <sub>5</sub> (nmoles / mg protein)
Control	2.011 ± 0.421	0.039 ± 0.003
CCl <sub>4</sub>	0.843 ± 0.182*	0.025 ± 0.006*
Phenobarbital	4.727 ± 0.132*	0.068 ± 0.004*
CCl <sub>4</sub> + Phenobarbital	1.142 ± 0.194*	0.029 ± 0.004*
인진호	2.516 ± 0.206**	0.061 ± 0.005*
CCl <sub>4</sub> + 인진호	1.059 ± 0.105*	0.027 ± 0.001*

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

\* Significantly different from control value P < 0.001.

\*\* Significantly different from control value P < 0.01.

인진호 그리고 CCl<sub>4</sub>와 인진호를 투여한 군의 cytochrome P-450 및 cytochrome b<sub>5</sub>의 함량

CCl<sub>4</sub>, phenobarbital, CCl<sub>4</sub>와 phenobarbital, 인진호 및 CCl<sub>4</sub>와 인진호를 투여한 흰쥐의 간조직 microsomal cytochrome P-450과 cytochrome b<sub>5</sub>의 함량은 다음 표 1과 같다.

표 1에서 보는 바와 같이 microsomal cytochrome P-450의 함량은 CCl<sub>4</sub> 투여군에서 0.843 ± 0.182 nmoles/mg protein (이하 nmoles로 생략함)로 대조군의 2.011 ± 0.421 nmoles에 비하여 58% 감소하였다. 이는 CCl<sub>4</sub>는 간손상과 더불어 간조직 microsome 효소도 파괴시킨다는 것을 알 수 있었다.

한편 phenobarbital 투여군과 인진호 투여군에서는 4.727 ± 0.132 nmoles와 2.516 ± 0.206 nmoles로 대조군에 비하여 135%와 25%가 증가하였다. 이와같이 phenobarbital과 인진호는 microsome 내 효소계의 활성을 증가시키는 효소유도물질임을 알 수 있었다.

또한 CCl<sub>4</sub>와 phenobarbital을 함께 투여한 군과 CCl<sub>4</sub>와 인진호를 함께 투여한 군에서는 1.142 ± 0.194 nmoles와 1.059 ± 0.105 nmoles로 CCl<sub>4</sub>만 투여한 군에 비하여 35%와 25%가 증가하였다. 그리고 microsomal cytochrome b<sub>5</sub>의 함량은 CCl<sub>4</sub> 투여군은 0.025 ± 0.006 nmoles로 대조군의 0.039 ± 0.003 nmoles에 비하여 36% 감소하였으며 phenobarbital 투여군과 인진호 투여군에서는 0.068 ± 0.004 nmoles와 0.061 ± 0.005 nmoles로 대조군에 비하여 75%와 56%가 증가하였다. 또한 CCl<sub>4</sub>와 phenobarbital을 함께 투여한 군과 CCl<sub>4</sub>와 인진호를 함께 투여한 군에서는 0.028 ± 0.004 nmoles와 0.027 ± 0.001 nmoles로 CCl<sub>4</sub>만 투여한 군에 비하여 12%와 8%가 증가하였다.

### B. CCl<sub>4</sub>, phenobarbital, 인진호, CCl<sub>4</sub>와 phenobarbital 및 CCl<sub>4</sub>와 인진호를 투여한 군에서 vitamin A, vitamin C 및 vitamin E를 in vitro로 투여하였을 때의 lipid peroxidation의 변화

CCl<sub>4</sub>, phenobarbital, CCl<sub>4</sub>와 phenobarbital, 인진호 및 CCl<sub>4</sub>와 인진호를 투여한 군에 vitamin A, vitamin C 및 vitamin E를 각각 in vitro로 투여하였을 때 lipid peroxidation 결과 생성되는 malondialdehyde의 함량은 다음 표 2와 같다.

표 2에서와 같이 lipid peroxidation의 생성은 대조군에서는 7.99 ± 0.34 nmoles이며 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin A를 투여한 군은 82%, 84% 및 87%가 감소하였고, 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin C 투여군은 5%, 81% 및 82%가 감소하였으며 0.1,

Table 2. The effects of vitamin antioxidants on lipid peroxidation treated by CCl<sub>4</sub>, phenobarbital, CCl<sub>4</sub> with phenobarbital, artemisia, and CCl<sub>4</sub> with artemisia in rat liver microsomes

Addition	Group	Lipid peroxide (nmoles of malondialdehyde / mg protein / 30 min)					
		Control	CCl <sub>4</sub>	Phenobarbital	CCl <sub>4</sub> + Phenobarbital	인 진 호	CCl <sub>4</sub> + 인 진 호
0.1 mM Vitamin A		7.99 ± 0.34	7.53 ± 0.16	10.37 ± 1.27	7.81 ± 0.79	12.58 ± 0.24	8.57 ± 0.24
1.0 mM Vitamin A		1.41 ± 0.29*	2.34 ± 0.67*	1.88 ± 0.19*	2.38 ± 0.15*	2.45 ± 0.26*	1.71 ± 0.24*
2.0 mM Vitamin A		1.29 ± 0.02*	2.03 ± 0.62*	1.56 ± 0.24*	2.26 ± 0.14*	1.84 ± 0.20*	1.33 ± 0.11*
0.1 mM Vitamin C		1.00 ± 0.12*	1.99 ± 0.55*	1.51 ± 0.24*	2.13 ± 0.13*	1.66 ± 0.19*	1.21 ± 0.09*
1.0 mM Vitamin C		7.59 ± 0.26**	5.78 ± 0.36*	11.56 ± 1.18	2.70 ± 0.26*	12.47 ± 0.45	8.75 ± 0.26
2.0 mM Vitamin C		1.55 ± 0.37*	4.58 ± 0.29*	10.76 ± 0.88	2.53 ± 0.12*	12.26 ± 0.56	7.91 ± 0.22**
0.1 mM Vitamin E		1.41 ± 0.19*	3.16 ± 0.09*	9.44 ± 0.30**	2.36 ± 0.08*	11.07 ± 0.80*	4.91 ± 1.02*
1.0 mM Vitamin E		1.50 ± 0.26*	4.36 ± 0.34*	9.34 ± 0.40**	2.65 ± 0.10*	11.62 ± 0.40*	7.57 ± 0.04*
2.0 mM Vitamin E		1.48 ± 0.12*	4.16 ± 0.31*	8.86 ± 0.18*	2.52 ± 0.08*	11.42 ± 0.36*	7.45 ± 0.08*
		1.30 ± 0.10*	3.15 ± 0.24*	8.61 ± 0.15*	2.37 ± 0.15*	11.04 ± 0.34*	5.65 ± 1.72*

Each value represents mean ± S.D. of 8 experiments.

\* Significantly different from control value P < 0.001.

\*\* Significantly different from control value P < 0.01.

1.0 및 2.0 mM vitamin E 투여군은 81%, 81% 및 84%가 감소하였다. 또한 2.0 mM vitamin 투여군에서 vitamin A는 vitamin C나 vitamin E보다 5%와 3% 더 많이 감소시켰다.

CCl<sub>4</sub> 투여군에서는 7.53 ± 0.16 nmoles로 대조군에 비하여 6%가 감소하였다. CCl<sub>4</sub> 투여군에 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin A를 투여한 군은 CCl<sub>4</sub> 투여군에 비하여 69%, 73%와 74%가 감소하였으며 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin C 투여군은 23%, 39% 및 58%가 감소하였고, 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin E 투여군은 42%, 45%와 58%가 감소하였다. 또 2.0 mM vitamin 투여군에서 vitamin A는 vitamin C나 vitamin E보다 16% 더 감소하였다.

Phenobarbital 투여군에서는 10.37 ± 1.27 nmoles로 대조군에 비하여 30% 증가하였다. Phenobarbital 투여군에 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin A 투여군은 82%, 85% 및 85%가 감소하였으며, 2.0 mM vitamin C 투여군에서 9% 감소하였고 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin E 투여군에서 10%, 15% 및 17%가 감소하였다. 또 2.0 mM vitamin 투여군에서 vitamin A는 vitamin C나 vitamin E 투여군에서보다 74%와 68%가 더 감소하였다.

CCl<sub>4</sub>와 phenobarbital을 함께 투여한 군에서는 7.81 ± 0.79 nmoles로 CCl<sub>4</sub>만 투여한 군에 비하여 4% 증가하였다. CCl<sub>4</sub>와 phenobarbital을 함께 투여한 군에 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin A를 투여한 군은 70%, 71% 및 73%가 감소하였으며 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin C 투여군은 65%, 68% 및 70%로 감소하였고 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin E 투여군은 66%, 68% 및 70%가 감소하였다. 또 2.0 mM vitamin 투여군에서 vitamin A는 vitamin C나 vitamin E 투여군에서보다 3% 더 감소하였다.

인진호투여군에서는 12.58 ± 0.24 nmoles로 대조군에서보다 57% 증가하였다. 인진호 투여군에 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin A를 투여한 군은 81%, 85% 및 87%가 감소하였으며 1.0과 2.0 mM vitamin C 투여군은 3%와 12% 감소하였고 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin E 투여군은 8%, 9% 및 12%가 감소하였다. 또 2.0 mM vitamin 투여에서 vitamin A 투여군은 vitamin C나 vitamin E 투여군보다 75% 더 감소하였다. 그리고 CCl<sub>4</sub>와 인진호를 함께 투여한 군에서는 8.57 ± 0.24 nmoles로 CCl<sub>4</sub>만 투여한 군에 비하여 14% 증가하였다. CCl<sub>4</sub>와 인진호를 함께 투여한 군에 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin A를 투여한 군은 80%, 84% 및 86%가 감소하였

으며 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin C 투여군은 8% 8% 및 43%가 감소하였고 0.1, 1.0 및 2.0 mM vitamin E 투여군에서는 12%, 13% 및 34%가 감소하였다. 또 2.0 mM vitamin 투여군에서 vitamin A 투여는 vitamin C나 vitamin E 투여군보다 46%와 52% 더 감소하였다.

## 고 찰

A. CCl<sub>4</sub>, phenobarbital, CCl<sub>4</sub>와 phenobarbital, 인진호 및 CCl<sub>4</sub>와 인진호가 흰쥐의 간조직 microsomal cytochrome P-450과 cytochrome b<sub>5</sub>의 함량에 미치는 영향.

Rechnagel<sup>22)</sup>의 보고에 의하면 CCl<sub>4</sub>는 간세포 피사와 지질 변성을 일으킨다고 하였다. 또한 Kul-karni와 Hodgson<sup>23)</sup>은 간세포피사는 mitochondria 손상, lysosome 손상, protein 합성 억제 및 지방 peroxidation 등의 복합된 사실로 설명하였다. 이것은 본 실험에서의 CCl<sub>4</sub> 투여시 cytochrome P-450과 b<sub>5</sub>의 함량이 감소됨과 일치한다.

Conney<sup>24)</sup>는 phenobarbital을 투여하면 약물대사 효소에 관여하는 간 microsome 내 효소가 증가되고 그 결과 약물대사를 증가시켜 약물의 작용시간이 짧아진다고 보고하였다.

Bloomer와 Boyer<sup>25)</sup>는 phenobarbital 투여시 간 장 혈류가 증가되고 cytochrome P-450과 ligandin을 증가시킨다고 보고하였다. 이것은 본 실험에서 phenobarbital을 투여하였을 때 cytochrome P-450과 cytochrome b<sub>5</sub>가 증가됨과 일치되었다.

또한 인진호는 옛부터 민간요법으로 황달치료에 사용해 왔다. 菊谷<sup>26)</sup>은 급성 간염 환자에茵陳蒿湯과小柴胡湯을 10일간 투여하면 S.G.O.T가 정상화된다고 보고하였다. 본 실험에서 인진호투여시 cytochrome P-450과 cytochrome b<sub>5</sub>의 함량이 증가함은 배와 흥<sup>27)</sup>이 보고한 바와 일치하였으며 인진호가 hepatic microsomal enzyme을 유도시킨다는 것을 확인하여 주는 것이다. 그리고 CCl<sub>4</sub>투여 후 phenobarbital 또는 인진호를 투여하였을 때 cytochrome P-450과 cytochrome b<sub>5</sub>가 증가됨은 phenobarbital 또는 인진호가 CCl<sub>4</sub>에 의한 간 손상을 회복시켜 주는 것이라 생각된다. 이는 phenobarbital과 인진호는 microsome 내 효소계의 활성을 증가시키는 효소유도물질임을 알 수 있고 이때 phenobarbital이 더 우세함을 알 수 있었다.

B. CCl<sub>4</sub>, phenobarbital, CCl<sub>4</sub>와 phenobarbital

인진호 및  $\text{CCl}_4$  와 인진호를 투여한 흰쥐의 hepatic microsome 에서 vitamin antioxidant 에 의한 lipid peroxidation 의 변화

Lipid peroxidation 은 산소와 지질의 직접적인 반응으로 자유 radical 중간대사물과 불안정한 peroxide 를 생성하며 biomembrane 과 subcellular organel 의 손상을 초래한다.

Ernster 와 Nordenbrand<sup>29)</sup> 의 보고에 의하면 vitamin A 는 lipid peroxidation 의 강한 억제 물질이며 vitamin A 의 농도를 증가시키면 microsome 내에서 lipid peroxidation 이 억제된다고 하였다.

본 실험에서도 vitamin A 를 투여하였을 때 lipid peroxidation 이 감소하였고 농도가 증가함에 따라 감소하는 정도도 증가하므로 vitamin A 는 lipid peroxidation 의 강한 억제 물질임을 확인하였다. 이때 cytochrome P-450 의 감소를 동반하는 것을 볼 때 cytochrome P-450 과 lipid peroxidation 은 밀접한 관계가 있음을 시사하는 것으로 사료된다.

Brogan 등<sup>29)</sup> 은 guinea-pig adrenal microsome 에서 ascorbate 의 농도가 10mM 보다 클 때 lipid peroxidation 이 감소됨을 보고하였다.

본 실험에서도 ascorbate 의 농도가 1mM 이상 일 때 lipid peroxidation 이 감소하는 것으로 보아 vitamin C 는 농도가 높을 경우에 항산화제로 작용하는 것으로 생각된다.

Kornbrust 와 Mavis<sup>30)</sup> 는 microsomal lipid peroxidation 은 vitamin E 농도에 반비례하며  $\alpha$ -tocopherol 을 in vivo 로 투여하였을 때 lipid peroxidation 이 감소한다고 하였다. 본 실험에서도 vitamin E 를 투여하였을 때 lipid peroxidation 이 현저히 감소하는 것으로 보아 vitamin E 는 endoplasmic reticulum 에서 membrane 의 불포화 지방산을 보호하여 lipid peroxidation 을 방지하는 항산화제로 작용함을 알 수 있었다.

Vitamin A, vitamin C 및 vitamin E 를 비교하여 보면 hepatic microsomal lipid peroxidation 을 감소시키는 능력은 vitamin A, vitamin E 그리고 vitamin C 의 순이었다. 이와같이 vitamin A, vitamin C 및 vitamin E 는 liver microsomal lipid peroxidation 을 억제시키는 강한 항산화제로써 biomembrane 과 subcellular organel 의 손상을 방지한다고 사료된다.

## 결 론

Carbon tetrachloride, phenobarbital 및 인진호를

흰쥐에 투여하였을 때 간조직 microsome 내 약물 대사에 관여하는 효소인 cytochrome P-450 및 cytochrome b<sub>5</sub> 의 함량 변화와, 각 군에 in vitro 로 vitamin A, vitamin C 및 vitamin E 를 농도별로 투여하였을 때 lipid peroxidation 을 측정 한 결과는 다음과 같다.

1)  $\text{CCl}_4$  를 투여한 군에서 cytochrome P-450 과 cytochrome b<sub>5</sub> 의 함량은 대조군에 비하여 58 % 와 36 % 감소하였으며 lipid peroxidation 은 38 % 감소하였다.

2) Phenobarbital 및 인진호 투여군에서는 cytochrome P-450 과 cytochrome b<sub>5</sub> 의 함량이 대조군에 비하여 25 % ~ 135 % 증가하였으며 lipid peroxidation 은 30 % ~ 57 % 증가하였다.

3)  $\text{CCl}_4$  와 phenobarbital 또는  $\text{CCl}_4$  와 인진호를 함께 투여한 군에서는 cytochrome P-450 과 cytochrome b<sub>5</sub> 의 함량이  $\text{CCl}_4$  만 투여한 군에 비하여 8 %, 35 % 증가하였으며 lipid peroxidation 은 4 % 와 14 % 증가하였다.

4)  $\text{CCl}_4$ , phenobarbital,  $\text{CCl}_4$  와 phenobarbital, 인진호 및  $\text{CCl}_4$  와 인진호를 투여한 군에 in vitro 로 vitamin A, vitamin C 및 vitamin E 를 농도별로 각각 투여하였을 때 lipid peroxidation 이 vitamin A 를 투여한 군에서는 69 % ~ 87 % 범위에서 감소하였고, vitamin C 를 투여한 군에서는 3 % ~ 82 % 범위에서 감소하였으며 vitamin E 를 투여한 군에서는 8 % ~ 84 % 범위에서 감소하였다.

## - References -

- 1) Burk, R. F., Lawrence, R. A., and Lane, J. M. : Liver necrosis and lipid peroxidation in the rat as a result of parquat and diguat administration. J. Clin. Invest. 65 : 1024 - 1031, 1980.
- 2) Racker, L., Deamer, D. W., and Health, R. L. : In Advances in Gerontological Research (Strehler, B. L., ed) Vol. 2, 77 - 120, Academic Press, New York, 1967.
- 3) Bidlack, W. R., and Tappel, A. L. : Damage to microsomal membrane by lipid peroxidation. Lipids 8 : 177, 1973.
- 4) Nakano, M., Tsutsumi, Y., and Ushijima, Y. : Degradation of thyroxine by the microsomal particles from rat liver. I. Correlation between thyroxine degradation and lipid peroxides. Biochem. Biophys. Acta. 252 : 335 - 347, 1971.

- 5) Tappel, A. L. : Lipid peroxidation damage to cell components Fed Proc. 32 : 1870 - 1874, 1973.
- 6) Neubert, D., Wojtczak, A. B., and Lehninger, A. L. : Purification and enzymatic identity of mitochondrial contraction-factors I and II. Prod. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 48 : 1651 - 1658, 1962.
- 7) Hunter, F. E. Jr., Scott, A., Hoffsten, P. E., Guerra, F., Weinstein, J., Schneider, A., Schutz, B., Fink, J., Ford, L., and Smith, E. : Studies on the mechanism of ascorbate-induced swelling and lysis of isolated liver mitochondria. J. Biol. Chem. 239 : 604 - 613, 1964.
- 8) Hunter, F. E. Jr., Scott, A., Hoffsten, P. E., Gebicki, J. M., Weinstein, J. and Schneider, A. : Studies on the mechanism of swelling, lysis and disintegration of isolated liver mitochondria exposed to mixtures of oxidized and reduced glutathione. J. Biol. Chem. 239 : 614 - 621, 1964.
- 9) Wills, E. D. : Lipid peroxide formation in microsomes. The role of nonhaem iron. Biochem. J. 113 : 325 - 332, 1969.
- 10) Bus, J. S. and Gibson, J. R. : The Review in Biochemical Toxicology. (Hodgson, E., Bend, J. R., and Philpot, R. M., eds) 125 - 149, Elsevier-North Holland, New York, 1979.
- 11) Witting, L. A. : In Free Radicals in Biology (Pryor, W. A., ed), Vol 4, 295 - 319, 1980.
- 12) Zalkin, H., and Tappel, A. L. : Studies of the mechanism of vitamin E action. IV. Lipid peroxidation in the vitamin E deficient rabbits. Archs. Biochem. Biophys. 83 : 113 - 117, 1960.
- 13) J. Green, A. T., Diplock, J. Bunyan, D. McHale and I. Muthy : Vitamin E and stress I. Dietary unsaturated fatty acid stress and the metabolism of alpha-tocopherol in the rat. Brit J. Nutr. 21 : 69 - 101, 1967.
- 14) Diplock, A. T., and J. A. Lucy : Lipid and membranes. FEBS Lett, 29 : 205, 1973.
- 15) Levin, W., Lu, A. Y. H., Jacobson, M., and Kuntzman, R. : Lipid peroxidation and the degradation of cytochrome P - 450. Arch. Biochem. Biophys. 158 : 842 - 852, 1973.
- 16) Jacobson, M., Levin, W., Lu, A. Y. H., Conney, A. H., and Kuntzman, R. : Drug. Metab. Disposition. 1 : 776 - 784, 1973.
- 17) O'Brien, P. J., Rahimtula, A. : Involvement of cytochrome P - 450 in the intracellular formation of lipid peroxides. J. Agric Food Chem. 23 (2) : 154 - 8, 1975.
- 18) Lowry, O. H., N. J. Rosebrough, A. L. Farr, and R. T. Randall : Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193 : 265 - 275, 1951.
- 19) Omura, T. and R. Sato : Carbon monoxide binding pigment of liver microsomes - II. Solubilization, purification and properties. J. Biol. Chem. 239 : 2370 - 2378, 1964.
- 20) Smuckler, E. A., E. Arrhenius, and T. Hulton : Alterations in microsomal electron transport, oxidative N-demethylation and azo-dye cleavage in carbon tetrachloride and dimethylnitrosamine-induced liver injury. Biochem. J., 103 : 55 - 64, 1967.
- 21) Buege, J. A. and Aust, S. D. : Microsomal lipid peroxidation. Method. Enzymology. 52 : 302 - 310, 1978.
- 22) Rechnagel, R. O. : Carbontetrachloride hepatotoxicity. Pharmacol. Rev., 19 : 145 - 208, 1967.
- 23) Kulkarni, A. P., and Hodgson, E. : Hepatotoxicity. In Hodgson, E. and Guthrie, F. E. : Introduction to Biochemical toxicology, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, 1982, Chapter 18, pp. 341 - 356.
- 24) Conney, A. H. : Pharmacological implications of microsomal induction. Pharmacol. Rev., 19 : 317 - 366, 1967.
- 25) Bloomer, J. R., and Boyer, J. L. : Phenobarbital effects in cholestatic liver disease. Ann. Intern. Med., 82 : 310 - 317, 1975.
- 26) 菊谷豊彦 : 近代醫學における生薬治療の地位, 月刊薬事, 10 : 1663 - 1667, 1968.
- 27) 배영숙 · 홍영숙 : 인진호의 膽汁分泌機轉에 관하여. 한국 생활과학연구원 논집 제 25 권 151 - 160, 1980.
- 28) Ernster, L., and Nordenbrand, K. : Microsom-

- al lipid peroxidation. *Methods Enzymology*. 10 : 574 - 580, 1967.
- 29) Brogan, W. C., Miles, P. R., and Colby, H. D. : Factors affecting lipid peroxidation in guineapig adrenal microsomes. *Biochem. Biophys. Acta*. 663 : 230 - 238, 1981.
- 30) Kornbrust, D. J., and Mavis, R. D. : Relative susceptibility of microsomes from lung, heart liver, kidney, brain and testes of lipid peroxidation : Correlation with vitamin E content *Lipids*. 15 : 315 - 322, 1980.
-