J. Fd Hyg. Safety 18(4), 177–182 (2003)

삼백초 건초 추출물의 간세포 보호 효과 연구

하배진† · 하종명 · 이상현 · 이진영 · 박선이[1]
신라대학교 공과대학 생명공학 전공
[1]아주대학교 의과대학 생화학 전공

Protective Effects of Saururus chinensis Baill Extracts on Liver Cell

Bae Jin Ha†, Jong Myung Ha, Sang-Hyeon Lee, Jin Young Lee and Sun-Yi Park[1]
Department of Bioscience and Biotechnology, College of Engineering, Silla University, Busan 617-736, Korea
[1]Department of Biochemistry, Ajou University School of Medicine, Wonchon-Dong, Suwan 442-741, Korea

ABASTRACT – Saururus chinensis Baill (Saururaceae) is a perennial plant that has been used for therapy of edema, jaundice and gonorrhea in Korean folk medicine. This study was carried out to investigate the inhibitory effects of Saururus chinensis Baill (SCB) on hepatoprotective effects in accutely Carbone Tetrachloride (CCl_4) treated rats. Saururus chinensis Baill (100 mg/kg) was administered into rats intraperitoneally for 2 weeks, after the injection of CCl4 (3.3 ml/kg). We examined the biochemical parameters by measuring the levels of Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Total cholesterol, Triglyceride (TG), HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol in serum and Malonedialdehyde (MDA) in liver tissue of rats. cholesterol was siginificantly elevated in CCl_4-treated abnormal group (CTA). The higher level of HDL-cholesterol was found in Saururus chinensis Baill and CCl4 administered group (SCT), which showed the lower levels of Total-cholesterol and LDL-cholesterol. TG content in the SCT was decreased compared to CTA by 0.93 times. MDA content in the SCT was inhibited compared to CTA by 33.00%. These findings indicate that Saururus chinensis Baill may have a protective effect against CCl4-treated hepatotoxicity in rats.

Key words: Saururus chinensis Baill, CCl_4, hepatoprotective effects, hepatotoxicity, Cholesterol

간손상을 일으키는 물질로는 carbone tetrachloride, chloroform, phosphorus, dimethyl nitrosamine, thioacetamide 등이 있으며, 특히 사염화탄소는 전형적인 간 손상을 일으키는 물질이며 혈청 중 transaminase의 상승 등 각종 효소 활성에 변화를 초래하는데, 형태학적인 급성 변화로는 간세포의 종창, 지방성 혹은 소엽중심성괴사 등이 일어나고,[1] 만성 변화로는 간경변증을 초래하는 것으로 알려져 있다. 사염화탄소에 의한 간중독은 triglyceride의 축적에 의한 지방성간, Centrilobular necrosis 및 간세포의 organic transport system의 파괴 등을 들 수 있다. 사염화탄소에 의한 간손상의 기전은 아직 확실히 규명되지 않았으나 사염화탄소가 cytochrome P-450-dependent monooxygenase에 의해 대사되어 간의 microsoe 약물대사 효소인 mixed function oxidase(MFO) system에 의해 일차적으로 산화반응을 거치는데 이 때 trichloromethyl radical($CCl_3\cdot$)을 형성하고 그 결과 trichloromethylperoxy radical($CCl_3O_2\cdot$)을 형성한다. 이 radical이 간 세포막의 다가불포화 지방산을 공격하여 막의 투과성과 유동성을 변화시켜 파괴를 초래하며 또한 막을 구성하는 막단백질의 변성을 일으키므로 단백질의 고유한 생리기능을 차단하여 일련의 생화학적 반응을 저해하기 때문에 세포독성을 가중시키게 된다. 따라서 사염화탄소가 radical의 생성을 증가시킬수록 간독성의 우발정도도 비례적으로 증가하게 된다고 하였다.

삼백초는(Saururus Chinensis bail)는 삼백초과에 속하며 천성초(天性草) 또는 즙채라 불리는 다년생 초본이다. 삼백초의 전초는 각기(脚氣), 황달(黃疸), 임탁(淋濁), 대하(貸下), 옹종(擁腫), 수종(水腫), 적취(積翠) 등을 치료하고, 또한 급만성료도염, 전립선염, 방광염, 인질, 이질을 치료하는 효과가 있으며, 과중한 노동으로 인한 피로, 타박상으로 인한 후유증과 근육통, 골격 및 골수의 염증에 의한 통증을 치료하는 효과가 있다고 알려져 있다. 최근 들어 삼백초에 관한 연구로는 지방산 및 아미노산의 성분 연구[2]가 있으며, 복강 대식세포로부터 nitric oxide 유리기전에 대한 연구,[3] 항돌연변이성 효과에 관한 보고,[4] 항암 및 세포독성 저해효과[5] 등이 있다. 이처럼 삼백초는 이뇨, 항균, 해독 등의 다양한 건강

†Author to whom correspondence should be addressed.

증진효과가 있는 것으로 보고 되고 있다.

현재까지 CCl_4의 독성 및 그 작용 메카니즘을 연구하기 위한 시도와 삼백초의 효능에 대한 연구는 많았으나 CCl_4에 의해 야기된 지질과산화에 대한 삼백초의 보호 효과에 관한 연구는 국내외를 통해 보고 된 바 없다. 따라서 본 연구에서 CCl_4로 유발되는 지질과산화에 대하여 삼백초의 효과를 알아보기 위해 rat에 삼백초를 투여한 후 CCl_4로 간독성을 유발시켜 삼백초의 간보호 효과를 연구하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 식이

실험동물은 체중 120 g(ten weeks old rats)인 암컷 30마리를 대한실험동물센터로부터 제공받았고 7일 동안 실험실에서 적응시켰다. 모든 동물은 cage에 각각 분리시키고 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 했다. 실험동안 동물들은 22±1°C의 온도와 60±5°C 상대습도로 유지시켰으며, Table 1과 같이 3군으로 나누어 다음과 같이 투여하였다.

NCT군과 CTA군은 0.9% samine을 투여 했으며, SCT군은 삼백초를 100 mg/kg이 되게 2주동안 매일 복강 내에 투여하였다. 15일째에 CCl_4를 CTA군과 SCT군에 3.3 m*l* of 50% CCl_4/kg 되게 복강 내에 투여하였다.

식물 재료 및 추출

삼백초는 경상남도 덕유산 720 m의 고랭지에서 재배한 것으로 0.2 kg을 48시간 건조하고 14 L water로 4시간 동안 끓였다. 그리고 자외선으로 살균시킨 후 동결 건조하여 추출물을 얻었다.

혈액 및 간 채취

실험 종료 후 실험동물을 ether 마취 하에서 개복 한 후 심장에서 채혈하여 30분 안에 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 분리하였으며, 간은 적출하여 0.9% 생리식염수로 세척하여 vial에 담아 -70°C Deep freezer에 보관하였다.

혈청 중의 효소 활성 측정

혈청 중의 Aspartate Aminotransferase(AST)와 Alanine Aminotransferase(ALT)는 Reitman-Frankel법에 따라 조제된 kit시액(영동제약)을 사용하여 측정하였다.

AST substrate 1.0 m*l*를 시험관에 취하여 37°C 수조에서 가온한 후 혈청을 가하고 37°C 수조에서 60분간 반응시켰다. 여기에 발색액을 가하여 mix 시킨 후 실온에서 20분간 방치하고 0.4N-NaOH를 가하여 충분히 혼합한 후 증류수를 대조로 하여 505 nm에서 흡광도를 측정하였다.

AST와 실험방법은 동일하나, ALT의 측정은 ALT substrate를 사용하고 37°C 수조에서 30분간 반응시킨 후 흡광도를 측정하였다.

혈청 중의 Total cholesterol

혈청 중 총 콜레스테롤 함량은 조제된 kit 시액(영동제약)을 사용하여 측정하였다.

검체, 표준시약, blank에 각각 시료 0.02 m*l* 씩 취한 다음 효소시액 3.0 m*l* 씩을 첨가하고 잘 혼합하여 37°C에서 5분간 방치한 다음, blank를 대조로 하여 60분 이내에 파장 500 nm에서 흡광도를 측정하였다.

혈청 중의 HDL-cholesterol

혈청 중 HDL-cholesterol은 조제된 kit 시액(영동제약)을 사용하여 측정하였다.

검체, 맹검, 표준액에 각각의 피검재료 혈청, 물, 기준액을 각각 0.02 m*l* 씩 넣은 후 효소용액을 3.0 m*l*을 넣고 혼합한 후 37°C 수조에서 15분간 반응 시킨 후 1시간 이내에 맹검을 대조로 하여 검체 및 표준의 흡광도를 측정하여 계산하였다.

혈청 중의 LDL-cholesterol

LDL-cholesterol은 Friedewald[6] 식에 의하여 계산하였다.

$$[\text{Total-cholesterol} - (\text{HDL-cholesterol} + \frac{\text{TG}}{5})]$$

Table 1. Experimental design of CCl_4-treated rats.

Experimental group	n	1th~14th	15th
NCT	10	0.9% saline	3.3 m*l* of 50% CCl_4/kg
CTA	10	0.9% saline	
SCT	10	Saururus chinensis Baill	

n : number of experimental animals
NCT : Non CCl_4-treated group
CTA : CCl_4-treated abnormal group
SCT : Saururus chinensis Baill (100 mg/kg) + CCl_4

혈청 중의 Triglycerides(TG)

혈청 중 Triglycerides는 Trinder법에 의해 조제된 kittldir (영동제약)을 사용하여 측정하였다. 검체, 맹검, 표준시약에 각각의 피검재료 혈청, 물, 기준액을 각각 0.02 m*l* 씩 넣은 후 효소시약 3.0 m*l*를 넣고 혼합한 후 37°C 수조에서 10분간 작용시킨 후 1시간 이내에 맹검을 대조로 하여 검체 및 표준의 흡광도를 측정하여 계산하였다.

간 조직 중 MDA(Malone dialdehyde) 정량

간 조직 1 g을 취하여 1/20 M phosphate buffer(pH 7.4) 5 m*l*에 Homogenization 시켜 test tube에 0.5 m*l*씩 triplet으로 취했다. TBA변법[7]으로 7% SDS(Sodum Dodecyl Sulfate)를 가하여 95°C의 끓는 물에 50분간 가열한 후 급냉시켜 buthanol 5 m*l*를 넣고 centrifuge 3000 g에서 10분간 원심분리한 후 상등액을 취하여 535 nm에서 흡광도를 측정하였다.

간 조직 중 Protein Assay

단백질의 정량은 Lowry 법[8]에 의해서 실험하였으며, D.D.W.와 homegenate를 A시약(Na_2CO_3, $CuSo_4$, Na-K tartrate) 5 m*l*와 혼합한 후 15분간 반응시킨다. 반응 후 Folin 시약을 가하고 30분간 반응시킨 뒤에 흡광도를 측정하였다. 표준단백시료는 Bovine Serum Albumin(BSA)을 사용하여 같은 방법으로 단백질량을 정량하였다

결과 및 고찰

혈청중의 효소 활성도 변화

간조직의 손상은 세포 내부에 존재하는 효소가 혈액으로 유출되는 것을 측정하거나 pericentral necrosis를 관찰함으로써 확인할 수 있다. 따라서 간으로부터 혈액에 방출된 간의 효소 활성도 측정은 간 손상 연구에 있어서 가장 유용한 방법 중의 하나이며, 특히 혈청 중 AST와 ALT 등의 효소 활성도의 상승은 간 손상으로 인한 간세포의 괴사와 간조직의 파괴가 진행됨에 따라 transaminase가 혈중으로 유리되어 높은 활성을 나타내는 것이므로 간세포의 변성 및 괴사의 지표가 된다.[9]

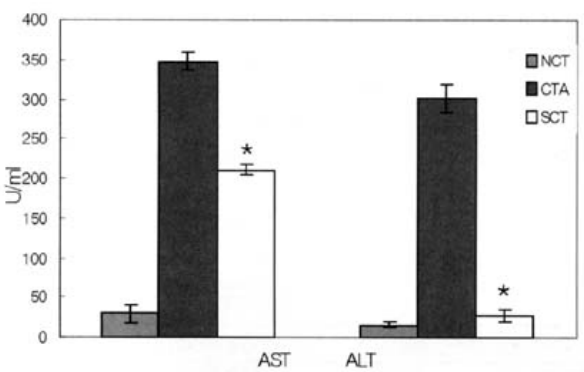

Fig. 1. Effect of SCT on AST and ALT activities in sera of CCl_4-treated rats All values are mean±SD.
Siginificantly different from the value of CTA group at *p<0.05.
NCT : Non CCl_4-treated group.
CTA : CCl_4-treated abnormal group.
SCT : Saururus chinensis Baill (100 mg/kg) + CCl_4.

CCl_4로 간독성을 유도한 쥐로부터 삼백초의 AST와 ALT의 효과를 Fig. 1에 나타내었다. AST의 활성도는 NCT군(29.20 unit/m*l*)에 비해서 CTA군(348.00 unit/m*l*)이 현저히 높게 나타났다. SCT군(210.33 unit/m*l*)은 CTA군 보다 0.60배 감소하였다. 혈청에서 AST 활성도는 SCT군이 CTA군과 비교해서 43.18%로 억제되었다.

반면에, ALT 활성도 변화는 CTA(300 unit/m*l*)군이 NCT(16.00 unit/m*l*)군에 비해 18.75배 증가하였다. 반면에 SCT군의 활성도는 27.20 unit/m*l*으로 CTA군과 비교해서 96.05% 억제되었다.

이 결과는 간 손상으로 인한 간세포의 괴사와 간 조직의 파괴가 진행됨에 따라 transaminase가 혈중으로 유리되어 AST와 ALT의 높은 활성치를 나타낸다는 Hayes[9]의 보고와 같이 삼백초가 CCl_4로 유발된 흰쥐의 AST와 ALT 활성치의 감소를 나타내어 간 손상의 억제효과가 있는 것으로 사료된다.

혈청 중 Cholesterol 측정

Cholesterol의 측정은 체내 지질 대사 이상의 지표로서 주요하며 관상동맥질환, 지방대사이상, 췌장 및 간장질환 등의 경우 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다.

CCl_4로 지질과산화를 유도한 rat로부터 Total-cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol의 효과를 Table 2에 나타내었다.

Total-cholesterol의 함량은 CTA군에 비해서 NCT군이 1.02배 증가하였다. SCT군은 NCT군 비교해서 0.95배 증가하였다. 이는 사염화 탄소가 microsomal mixed function oxidase system 등에 의해 trichloromethyl radical($CCl_3\cdot$)로 전환되어 세포막의 불포화 지방산을 과산화시켜 간 손상을 야기시키며,[10,11] 그 결과 지질을 축적시키고 심한 경우 지방변성을 일으켜 혈중 콜레스테롤 유출을 증가[12]시키기 때문인 것으로 사료된다.

HDL-Cholesterol의 함량은 CTA군에 비해서 NCT군이 2.82배 증가하였다. SCT군은 CTA군 보다 2.63배 증가하였고 90.00%로 억제되었다. HDL-cholesterol은 조직 중의 콜레스테롤을 간으로 운반하여 콜레스테롤의 분해 및 배설을 촉진하여 조직중의 콜레스테롤량을 감소시키며[13], HDL-cholesterol

Table 2. Effects of SCT on Total-cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol activities in CCl_4-treated rats sera.

Experimental group	n	Total cholesterol (mg/dl)	HDL-cholesterol (mg/dl)	LDL-cholesterol (mg/dl)	AI
NCT	10	129.97±5.48	44.39±2.97	78.87±2.98	1.93
CTA	10	127.77±1.91	15.72±2.23	104.18±2.26	19.59
SCT	10	124.10±6.32	41.38±10.46*	76.14±2.16*	2.97

Siginificantly different from the value of CTA group at *p<0.05
n : number of experimental animals
NCT : Non CCl_4-treated group
CTA : CCl_4-treated abnormal group
SCT : Saururus chinensis Baill (100 mg/kg) + CCl_4

$$AI : \frac{(Total - cholesterol - HDL - cholesterol)}{HDL - cholesterol}$$

농도가 동맥경화증 등 순환기계 질환의 발병과 역상관관계가 있다는 보고[14,15,16]와 관련하여 SCT 투여에 의한 혈청 HDL-cholesterol 증가는 이들이 동백경화증 등 심장순환기계 질환의 발생을 억제할 수 있다는 것을 제시할 수 있다.

LDL-cholesterol의 함량은 NCT군에 비해서 CTA군이 1.32배 증가하였다. SCT군은 CTA군 보다 0.73배 감소하였다. LDL-cholesterol은 혈중 콜레스테롤의 주된 운반형이며, 동맥혈관벽에 콜레스테롤을 축적시켜 동맥경화를 촉진시키므로 LDL-Cholesterol 농도가 동맥경화증 등 심장 순환기계 질환이 발생하는 밀접한 상관관계가 있다.[17,18] 따라서 삼백초의 현저한 LDL-cholesterol의 감소효과는 이들의 동맥경화증 등 심장순환기계 질환을 효과적으로 예방할 수 있다는 것을 나타낸다.

혈관내 동맥경화를 초래할 가능성을 나타내는 동맥경화지수(A.I.)는 대조군에 비해 6.6배 감소하였으며, 이는 삼백초추출물이 rat의 CCl_4투여에 의해 증가된 혈청 내 콜레스테롤의 함량을 감소시키는데 영향을 미칠 것으로 생각된다.

혈청 중의 Triglyceride(TG)함량

CCl_4는 세포기관 중 endoplasmic reticulum에 손상을 초래하여 지질과 단백합성 및 효소활성도에 지대한 영향을 미치게 된다. 따라서 내인성 triglyceride와 phospholipid의 합성 정도가 변화되고 특히, triglyceride의 수송형인 apoprotein과 lipoprotein의 합성이 저하되어 triglyceride 및 cholesterol이 간세포 내에 축적된다.[19]

혈청중의 TG의 함량은 CTA군이 NCT군에 비해 1.53배 증가하였다. CTA군에 비해 SCT군은 0.93배 감소하였으며, 19.00% 억제시킨다. 이는 삼백초 투여에 의해 유의적으로 증가된 중성지질의 함량을 감소시켰으며, Kim과 Han[20] 이 보고한 버섯추출물이 증가된 중성지질의 함량을 감소시켰다는 보고와 유사하게 나타났다.

간조직 중의 MDA 측정

지질과산화 반응은 여러가지 독성화합물이나 약물에 의한 간세포 손상 발생의 가장 중요한 기전으로서 인정되어 지고 있다. 이러한 기전을 세포내 산화적 스트레스의 증가 즉, free radical 생성의 증가 및 항산화적 방어력의 감소로 인해 야기되어진다.

간조직 중의 MDA량은 NCT에 비해 CTA군이 1.81배 증가하였다. SCT군은 CTA군에 비해 0.85배 감소하였고, 33.00%의 억제율을 보였다. 이 결과는 체내의 과산화지질은

Table 3. Effect of SCT on TG activities in CCl_4-treated rats sera.

Experimental group	n	TG (mg/dl)
NCT	10	33.55±1.52
CTA	10	50.37±2.47
SCT	10	32.87±0.60*

siginificantly different from the value of CTA group at *p<0.05
n : number of experimental animals
NCT : Non CCl_4-treated group
CTA : CCl_4-treated abnormal group
SCT : Saururus chinensis Baill (100 mg/kg) + CCl_4

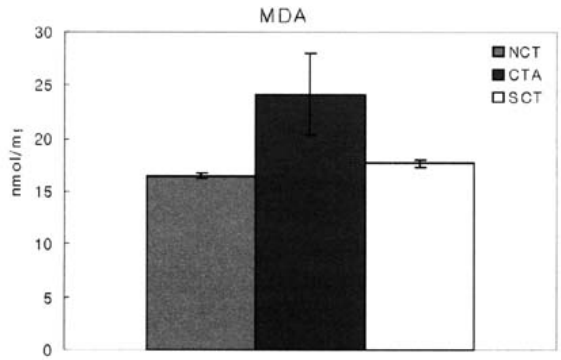

Fig. 2. Effect of SCT on MDA activities in CCl_4-treated rats liver tissue All values are mean±SD.
Siginificantly different from the value of CTA group at *p<0.05.
NCT : Non CCl_4-treated group.
CTA : CCl_4-treated abnormal group.
SCT : Saururus chinensis Baill (100 mg/kg) + CCl_4.

세포막 구성물질인 다가불포화지방산의 과산화에 의해서 또는 생체내 내적요인에 의해 생성된 oxygen free radical에 의해서 생성되며, 특히 CCl_4에 간세포에서 free radical을 만들고 생체막의 구조적 변화를 일으켜 내부 효소계가 파괴됨으로써 혈액과 조직내의 과산화 지질 함량이 증가한다는 Curtis 등[21,22,23]의 보고와 유사하다.

따라서 본 실험결과는 과산화지질 함량의 감소는 삼백초 추출물이 CCl_4에 의해 생성된 CCl_3, lipid peroxy radicals 등과 같은 free radical의 생성 억제 또는 소거 작용에 의해 감소된 것으로 사료된다.

감사의 글

이 연구는 2002년도 신라대학교 연구비 지원으로 수행되어졌으며, 이에 감사드립니다.

국문요약

삼백초가 CCl_4 투여로 유발된 rat의 지질대사에 미치는 효과를 알아보기 위해 NCT, CTA, SCT군으로 각각 10마리씩 나누어 NCT군과 CTA군은 0.9% saline을 SCT군은 삼백초를 100 mg/kg이 되게 2주 동안 매일 복강내에 투여하였다. 15일째에 CCl_4를 CTA군과 SCT군에 투여하였다. 희생시켜서 혈청과 간의 지질대사를 관찰한 결과는 다음과 같다. 1. 혈청 중의 AST와 ALT의 활성도에서 SCT군은 CTA군에 비교해서 각각 43.18%, 96.05% 억제되었다. 2. Total cholesterol에서 삼백초를 투여한 SCT군은 NCT군 비교해서 0.95배 증가하였으며, 혈청중의 HDL-cholesterol은 SST군이 CTA군과 비교해서 2.63배 증가하였고 90.00%로 억제되었다. LDL-cholesterol에서는 SCT군이 CTA군보다 0.73배 감소하였다. 3. 혈청중의 TG의 함량은 CTA군이 NCT군에 비해 1.53배 증가하였다. CTA군에 비해 SCT군은 0.93배 감소하였으며, 19.00%로 억제되었다. 4. 간조직 중의 MDA량은 SCT군이 CTA군에 비해 0.85배 감소하였고, 33.00%의 억제율을 보였다.

참고문헌

1. Ashburn, L.L., Endicott, K.M. Daft, F.S. and Little, R.D.: The nonportal distribution of the trabecule in dietary cirvhosis of mouse and huinea pigs. *Am. J. Path.* **23**, 159, (1947)
2. 정덕상: Saururus Chinesis 의 지방산 및 아미노산의 성분 연구. *Cheju univ. Jour. (Natural Sci.)*, **35**, 111, (1992)
3. 전길환, 신민교, 송호준: 三白草 腹腔 大食細胞로부터 Nitric Oxide(NO) 형태변환에 대한 연구. *대한한의학회지*, 19-23, (1998)
4. 이상호, 박철우, 박경아, 이영춘, 김무남, 하영래: 삼백초 Hexane 분획물의 Heterocyclic Amine 돌연변이성 조정효과. *한국환경성돌연변이발암원학회지*, **18**, 26, (1998)
5. 이인선: 삼백초 열수출물의 항암 및 세포독성 저해 효과. *농산물저장유통학회지* **8**, 213-216, (2001)
6. Friedwld, W.T., Levy, R.I., Fedreicson, D.S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without was of the preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem*, **18**, 499-506, (1972)
7. Stacey, N. H., Ottenwaelder, H. and Kappus, H.: CCl4-induced lipid peroxidation in Isolated Rat Hepatocytes with Different oxygen concentrations., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **62**, 421-427, (1982)
8. Lowry. O.H., Rosenbrough. N.J., Farr, A.S. and Randall, R.J.: Protein Measurenment with folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.* **193**, 256, (1951).
9. Hayes, Gabriel L. Plaa and William R. Hewitt.: Principle and methods of Toxicology, *Raben Press*, 407-445, (1982).
10. Freeman, B.A. and Crapo, J.D.: Biology of diseasde: Free radicals and tissue injury, *Lab. Invest.*, **47**, 412-426 (1981).

11. Simon, R.H., Scoggin, C.M. and Patterson, D.: Hydrogen peroxide cause the fetal injury to human fibroblasts exposed to oxygen radicals, *J. Biol. Chem.*, **226**, 7181-7187
12. 여지영, 이영주, 한준표: 송화분 단백질이 사염화탄소를 투여한 흰쥐의 혈청에 미치는 효과, *J. korean Soc. Food Nutr.* **25(1)** 34-38 (1996).
13. 성인수, 김명주, 조수열: 도토리추출물이 흰쥐의 체내 지질대사에 미치는 영향, *J. korean Soc. Food Sci. nutr.*, **25**(1), 327-333 (1997).
14. Gordon, T., Castelli, W.P., Hjortland, M.C., Kannel, W.B. and Dawber, T.R.: Higher denstiy lipoprotein as a protective factor against coronary heart diseases : the framingham study, *Am. J. Med.*, **62**, 707-714, (1997)
15. Rhoades, G.G., Gulbrandsen, C.L. and Kagan, A.: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japaness men, N. Eng. *J. Med.*, **294**, 293-297 (1976).
16. 南質根: 地質代謝에 관여하는 因子, *J. Korean Food Nutr.*, **15**(2), 191-200 (1986).
17. Steinbeerg, D.: Lipoproteins and atherosclerosis : a look back and a look ahead, *Atherosclerosis*, **3**, 283-301 (1983).
18. Gordon, T., kannel, W. B., Castelli, W. P. and Dawber, T. R.: Lipoproteins, cardiovascular disease, and death : the Framingham study, *Arch. Inter. Med*, **141**, 1128~1132, (1981)
19. 北川清雄: 독성학, 남강당, (1982).
20. Curtis, M. T., Gilfor, D. and Farber, J. L.: Lipid peroxidation increased the molecular order of microsomal membranes, *Arch. Biochem. Biophy.*, **235**, 644-651 (1984).
21. Takeda, S., Funo, S., Ilzuka, A., Kase, Y., Arai, I, Ohkura, Y., Sudo, K., Kiuchi, N., Yoshida, C., Maeda, S., Abrade, M. and Hosoya, E.: Pharmacological studies on schizandra fruits III. Effects of wuweizisu C, a ligan component of schixanda fruits, on experimental liver injuries in rats. *Folia Pharmacol. Japon*, **85**, 194-208 (1985).
22. Noll, T. and Groot, H.: The critical steady state hypoxic conditions in carbon tetrachloride induced lipid peroxidation in rat liver microsomes, *Biochem. Biophys, Acta*, **795**, 356-362 (1984).