한국임상수의학회지 14(2) : 273-278 (1997)
Korean J. Vet Clin Med. 14(2) : 273-278 (1997)

사염화탄소(CCl_4)의 투여가 쥐의 간기능에 미치는 영향
2. 혈청 효소 활성치

강정부[1] · 이은석* · 허주형**
경상대학교 수의과대학(동물의학 연구소)
*마산 창생동물병원
**부평 고려동물병원

Effects of Administration of CCl_4 on Liver Function in Rats
2. Serum Enzyme Activities

Chung-boo Kang[1], Eun-seok Lee* and Ju-hyeong Hur**
College of Veterinary Medicine (Institute of Animal Medicine), Gyeongsang National University, Chinju 660-701
**Changsaeng Animal Hospital, Masan 631-470*
***Koryo Animal Hospital, Pupeong 403-010*

ABSTRACT : Several serum enzyme activities were measured after intraperitoneal administration of 0.01 ml CCl_4 per 100 g of body weight in Sprague Dawley rats. Serum AST activity increased significantly after administration of CCl_4 ($P<0.05$). The serum AST activity at 2 hours after CCl_4 administration (475 ± 10^6 IU/L) was significantly higher than that of control group (65 ± 14 IU/L). The high level of serum AST activity maintained up to 48 hours. Serum ALT activity in CCl_4-treated groups was also signicantly higher from 4 hours after teratment companed to control group and the high level maintained up to 48 hours. Serum ALP and γ-GTP activities in CCl_4-treated groups were signicantly higher from 8 hours after treatment compared to control group and the level maintained up to 48 hours.

Key words : Carbon tetrachloride, liver function, serum enzyme activity, rat

서 론

사염화탄소 즉, CCl_4는 간 손상을 일으키는 대표적인 화학물질의 하나로 생체내의 smooth endoplasmic reticulum(SER)의 nicotinamide adenine phosphate (NADPH)-oxygenase에 의해 대사되어 CCl_3와 같은 자유기(free radical)를 생성하는 외인성 생체이물질(xenobiotic compounds)로 알려진 이후 많은 외인성 물질이 밝혀지고 있다[2,4-6,9,18-19,23-24]. 예를 들면, 생체 내에서 과산화 자유기(peroxyl radical)가 적혈구 영상 세포막(erythrocyte ghost membrane)을 공격하여 세포막면의 지질 과산화(lipid peroxidation)와 용혈의 유발 역시 여기에 해당된다. 이러한 자유기는 하나 이상의 짝을 이루지 않는 전자를 가지는 불안정한 분자로서 정상적인 세포의 대사에서 생긴 대사산물로 이러한 자유기의 주요 공급원은 분자산소이고 이외 외인성 생체이물질에서 자유기가 생성될 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 생체내에서 외인성 생체이물질에서 생긴 자유기가 조직 손상에 관여한다는 직접적인 증거는 아직까지 규명되지는 않고 있다[25]. 이것은 자유기에 의한 손상의 결과를 예측하기 어려운 점도 있지만 장기마다 다르게 나타나고 또 같은 장기내의 세포내에서도 다르게 나타날뿐 더러 자유기 생성 및 소멸에 관여하는 여러 인자, 생성 및 소멸의 장소 그리고 free radical oxidation products(FROPs)의 배출경로, 그리고 여기에 관여하는 대식세포 및 면역기관의 영향, 생체막 인지질 구성성분의 차이 등에 따라 다르기 때문이고, 자유기가 생성되는 장소 근처에서 세포 구성물(cell components)과 자유기 사이의 상호작용이 극단적으로 빠르게 반응하기 때문에 이러한 손상이 자유기

[1]Corresponding author.

에 의한 것인지 실험적으로 명백히 증명하기 어려운 점에 기인된 것으로 생각된다.

그러나 일반적으로, 자유기는 원형질막(plasma membrane), 소포체(endoplasmic reticulum), 사립체(mitochondria), 골지체(golgi apparatus), 그리고 리소솜(lysosome) 같은 다양한 생체막(biomembrane)을 공격한다. 자유기를 분자수준에서 보면, 생체막을 유사한 방법으로 공격할지라도 생체이물질에 의한 자유기(free radical mediated xenobiotic)의 독성에 의해 병리형태학적으로는 다양한 양상으로 나타날 수 밖에 없다. 이는 생체이물질에 따라 우리 몸에서 대사되는 장기(organ)가 다르고 그 장기 안에서도 서로 다른 부위 또는 서로 다른 소기관(organelle)에서 대사되기 때문이다[20-21].

CCl_4는 활면소포체(smooth-surfaced endoplasmic reticulum)에 있는 NADPH-cytochrome P-450 electron transport chain에서 대사되어 trichloromethyl radical (CCl_3)과 이것이 이어서 산소분자와 결합하여 trichloromethyl peroxyl radical($OOCCl_3$)이 생성되어, 소포체내 막단백과 지질에 결합하여 막 인지질의 다중 불포화 지방산의 과산화 변성을 야기시키는 것으로 알려져 있어[3-5,7] 이들이 간 기능에 미치는 영향을 검증코져 일차적으로 간기능과 관련이 깊을 것으로 생각되는 임상증상 및 혈액화학치 소견에 대한 보고에 이어 각종 예비실험결과 진단적 가치가 높은 혈청효소 활성치에 대한 분석을 실시코져 Sprague Dawley(SD) strain rat를 공시동물로 하여 본 연구를 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물

6주령 전후의 Sprague-Dawley계통 수컷 랫드를 전문 생산업체에서 분양 받아 2주간 휴식을 위해 순화시켜 순화기간 후 건강한 동물만을 실험에 사용하였다. 순화된 8주령의 평균 체중은 120~150 g 전후이었고 12시간씩의 명암주기와 20°C내의 실내온도에서 사육시켰다. 사료는 실험동물 전용 고형사료로, 음수와 급이는 자유 섭식토록 하였다.

실험군 및 약물의 투여

실험군은 CCl_4(Sigma Co. USA, 99.9%, 비중 1.585)를 corn oil과 1:4의 비율로 완전 혼합시켜 복강내 투여를 실시하였다. 투여량은 체중 100 g당 0.01 ml로 하였다. 실험군은 각 시간별 그룹당 5마리씩으로 하여 사용하였다.

임상증상 및 혈청효소 활성치

임상증상에 있어서는 전반적인 외관, 행동, 식욕, 음수량 및 배뇨량에 초점을 두어 매시 관찰하였다.

혈청 효소 활성치 측정은 예비실험 결과에 근거하여 asparate aminotransferase(AST)와 alanine aminotransferase(ALT)는 Reitman-Frankel변법으로, alkaline phosphate(ALP)는 Kind-King변법으로, γ-glutamyl transpeptidase(γ-GTP)는 Orlowski변법으로 각각 측정하였다.

실험군 설정 및 시료 채취

실험군 설정은 사염화탄소 투여군에서는 투여 후 2시간, 4시간, 48시간 그룹별을 원칙으로 하여 실시하였고 대조군은 사염화탄소 투여 대신 멸균 생리식염수를 동일 용량 투여한 그룹으로 하였다. 시료채취 즉 채혈은 각 시간별 그룹당 5마리씩을 사용하였다. 채혈에 있어서는 가벼운 ether마취 하에 안와정맥을 heparinized capillary tube로 채혈한 다음 즉시 원심분리하여 분석을 실시하도록 하였다. 즉시 분석 못한 경우의 샘플은 분석 전까지 -4°C에 냉동 보관하였다.

통계 처리 방법

대조군과 각 시간별에 따라 나눈 군들 사이의 결과치는 평균치와 표준 오차로 표기(mean±SE)하고 이들의 차이에 대한 통계 처리는 Duncan의 다중 범위 검정(Duncan's multiple range test)을 이용한 분산 분석(ANOVA)을 시행하여 통계적 차이를 검증하였다(α=0.05).

결 과

임상증상

CCl_4를 투여한 군에서의 정량적인 분석은 어려웠으나 다소의 행동 둔화와 음수량 및 사료 섭취량의 감소가 투여 직후부터 뚜렷이 나타났다.

장기부검을 통한 육안적 간 소견에서는 뚜렷한 변화(괴사 등)는 알 수 없었고 간 비대(hepatomegaly)현상도 나타나지 않았다.

예비실험과정에서의 분석을 통해 본 실험과 관련이 깊었던 혈청효소활성치의 변동은 아래와 같았다.

AST(GOT)활성치의 변화

대조군에서는 평균 65±14 IU/L이었다. 사염화탄소의 0.01 ml/100 g B.W.의 복강내 투여 2시간 이후에서는 475±106.0 IU/L로 급격히 증가하기 시작하여 투

Table 1. Serum AST activity after injection of CCl_4 into rats

Group	Hours	Number	AST (IU/L)
Control	0	5	65±13.8a
CCl_4	2	5	475±106[b]
	4	5	1916±31[c]
	8	5	1979±15[d]
	12	5	1977±27[d]
	24	5	1994±6[d]
	48	5	1997±5[d]

여 후 4시간째에서는 1916±31 IU/L로 상승함을 알 수 있었다. 4시간 이후부터 8시간, 12시간, 24시간 및 48시간째에는 분석기기의 검출한계인 2000 IU/L에 거의 근접하여 투여 8시간 이후에서의 분석치의 결과는 크게는 의미가 없음을 시사하였다. 투여2시간 이후에서부터는 대조군과의 유의성 인정은 물론이고 이것은 투여후 4시간 째에는 더욱더 뚜렷하였으나 이 이후부터 48시간까지에서의 유의성은 결과치가 측정한계에 이르러 인정할 수 없었다(Table 1).

ALT(GPT)활성치의 변화

대조군에서는 평균 32±13 IU/L이었다. 사염화탄소 투여 후 2시간째의 ALT활성치는 101±31 IU/L로 급격히 상승함을 알 수 있었다. 투여후 4시간째에는 484±128 IU/L로 더욱더 상승하여 투여후 8시간째에는 1625±123 IU/L이었으며 투여후 12시간, 24시간, 48시간째에는 각각 1962±33, 1962±9, 1994±7 U/L로 나타나 앞서의 AST활성치의 변화와 같은 경향을 나타내었다(Table 2).

ALT활성치 역시 투여후 2시간째에는 대조군과의 뚜렷한 차이를 인정할 수 있었으며($P<0.05$) 이는 투여후 8시간까지는 더욱더 명료하였다. 투여후 12시간이후부터 48시간까지에서의 ALT효소활성치의 소견에서의 변화는 역시 검출한계에 도달하여 명확한 자료를 얻을 수 없었다(Table 2).

Table 2. Serum ALT activity after injection of CCl_4 into rats

Group	Hours	Number	ALT (IU/L)
Control	0	5	32±12.6[a]
CCl_4	2	5	101±31[a]
	4	5	484±128[b]
	8	5	1625±123[c]
	12	5	1962±33[d]
	24	5	1992±9[d]
	48	5	1994±7[d]

ALP활성치의 변화

대조군에서의 ALP활성치는 평균 221±76 IU/L이었다. 투여후 2시간째에는 240±28 IU/L, 4시간째에는 268±33 IU/L로 나타났으나 다소 증가하는 경향은 있었으나 8시간째에는 355±36IU/L로 나타나 대조군과의 뚜렷한 유의성을 인정할 수 있었다($P<0.05$). 12시간째에는 399±36 IU/L로 다소 증가하는 경향은 있었으나 투여후 8시간째와 12시간째에 있어서의 유의성은 인정되지 않았다. 투여후 24시간째에는 668±85 IU/L로 나타나나 대조군과의 차이는 물론 투여후 12시간과도 차이를 볼수 있었으며 이와 같은 유의성은 48시간째까지도 지속됨을 알 수 있었다(Table 3).

γ-GTP활성치의 변화

대조군에서의 γ-GTP의 효소활성치는 평균 2.2±0.4 IU/L이었다. 투여후 2시간, 4시간까지는 각각 2.2±1.1 IU/L, 2.0±0.7 IU/L로 나타나 변화를 볼 수 있었다(Fig 4. 참조). 투여후 8시간째에는 3.4±0.5 IU/L로 대조군 및 투여후 2시간, 4시간째와의 차이 즉 유의성을 인정할 수 있었다($P<0.05$). 투여후 12시간, 24시간, 48시간째에는 4.2±0.8, 7.2±1.1, 9.0±1.6 IU/L로 나

Table 3. Serum ALP activity after injection of CCl_4 into rats

Group	Hours	Number	ALP (IU/L)
Control	0	5	221±76[a]
CCl_4	2	5	240±28[a]
	4	5	268±33[a]
	8	5	355±36[b]
	12	5	399±36[b]
	24	5	668±85[c]
	48	5	770±36[d]

Table 4. Serum γ-GTP activity after injection of CCl4 into rats

Group	Hours	Number	γ-GTP (IU/L)
Control	0	5	2.2±0.35[a]
CCl_4	2	5	2.2±1.1[a]
	4	5	2.0±0.7[a]
	8	5	3.4±0.6[bc]
	12	5	4.2±0.8[c]
	24	5	7.2±1.1[d]
	48	5	9.0±1.6[e]

타나 지속적인 상승(증가)을 나타내었고 대조군과의 차이는 물론 각 그룹간에서의 차이도 충분히 인정할 수 있었다(Table 4).

고 찰

간은 생체내 최대의 장기일뿐만이 아니고 다양한 생리기능을 갖고 있음은 다 아는 사실이나 아직까지도 규명되지 못한 부분이 많은 것으로 알려져 있다.

간을 기본적으로 구성하고 있는 실질세포인 간세포(hepatocyte)외에도 간소엽의 膽管의 관벽을 구성하고 있는 소형의 上皮세포 즉 膽管세포, 肝細胞索間의 공간(洞樣血管)을 메우고 있는 內皮세포, 洞樣血管內腔에 존재하면서 식작용을 갖고 있는 Kupffer세포, 洞樣혈관과 肝細胞索사이의 좁은 틈새에 존재하는 섬유아세포 및 지방섭취세포 일명 Itoh세포가 있어 이들의 상호작용에 의해 생리기능을 유지하고 있음은 당연하나[18,23] 이들의 주된 기능은 역시 간의 총 세포수의 약 65%, 용적의 약 85%를 점유하고 있는 간세포에서 행해지고 있음이 알려져 있어 이들에 대한 기능평가를 위한 기초자료의 일환으로 투여한 결과 최저용량으로 하여 투여한 2시간 이후부터 육안적인 관찰에서도 변화가 있음을 알 수 있어 간 기능장애가 진행되고 있음을 예측할 수 있었고 이와 같은 사실은 이미 입증한 바 있다.

CCl_4는 앞서 언급한 바와 같이 그 자체로는 생물학적 활성이 없으나 실험동물에 투여될 경우 간의 endoplasmic reticulum(ER)에 있는 NADPH 및 cytochrome P-450이 관련된 전자전달계에 의해서 환원되어 carbon-chlorid간의 결합이 끊어져 반응성이 아주 강한 CCl_3(trichloromethyl radical)과 염소화(chlorination)가 일어나고 산소분자의 존재하에서 CCl_3는 더욱더 반응성이 강한 $OOCCl_3$(trichloromethyl peroxyl radical)로 전환되어 생체막이 갖고 있는 불포화지방산(polyunsaturated fatty acid)과 반응하여 생체막의 지질과산화(lipid peroxidation) 과정을 일으킴으로서 효소활성과 단백질 합성을 저해시키고 간세포내에 triglyceride를 축적시켜 지방간을 형성함과 동시에 세포내 소기관 및 세포막을 파괴하여 최종적으로는 세포(간세포)의 괴사를 유발하는 등의 광범위한 간 독성을 나타내는 것으로 알려져 있어[13-16] 본 실험에서는 지금까지 보고된 용량과는 달리 예비실험결과 임상소견 및 효소활성치의 변화를 유발하는 최저용량을 결정하여 투여한 결과에서도 다른 보고내용과 일치하지는 않았으나8,10,12 간 특이성이 있는 효소에서의 뚜렷한 변화는 알 수 있었다.

용량과는 별도로 투여방법에서는 경구투여를 실시하고 있는 경우도 많으나 본 연구결과에서는 복강내 투여가 안전하면서도 투여가 용이하였는데 이와같은 사실은 복강내 macrophage 등의 활성등과도 관련이 깊은 것으로 생각된다[17,18].

투여용량은 대개의 경우가 본 실험군에서의 rat에서의 투여량보다 5~10배 정도 높게 투여한 성적이라 정확히 비교하기에는 어려움이 많으나 혈중 AST와 ALT의 활성치는 간 손상을 나타내는 지표로서 가장 널리 활용되고 있는데 설치류에서도 이와 같은 경향은 뚜렷하였다. ALT활성치는 간 특이성이 높지만 AST는 간에는 물론 심장, 골격근, 신장 및 뇌에도 분포하고 있어 특이성에서는 고려해 볼 필요가 있겠으나 이들의 동시 분석은 의미가 큰 것으로 생각된다[1]. ALT활성치는 CCl_4투여에서만이 아니고 chloroform, acetaminophen을 포함한 다른 화학제에 의한 간세포의 괴사에서도 상승하는 것으로 알려져 있어 진단지표로 권장될 것으로 믿어지나 AST활성치는 투여후 4시간 이후부터, ALT활성치는 투여후 8시간 이후부터 48시간까지는 검출한계에 이르러 여기에 대한 보다 더 정확한 검증을 위해서는 병리조직학적인 검색이 수행되어져야 할 것으로 판단된다[1,2,20-22].

ALP활성치는 골질환, 간 및 담도질환 중 특히 폐쇄성 황달 즉 담즙정체를 알려주는 민감한 검사법으로 알려져 있고[10,11] 본 실험에서도 투여후 4시간까지에서는 큰 변화를 나타내지 않아 담즙정체와는 무관한 것으로 생각된다. 투여후 8시간 이후부터는 지속적인 증가를 나타내어 간세포의 이물 처리능력이 크게 저해되고 있음을 알 수 있었다.

ALP역시 isozyme에 따라 임상적 의의가 달라 肝外性 폐쇄성 황달 등의 중요한 지표로 되어있는 ALP_1 isozyme을 포함한 분석이 있어야 될 것으로 생각된다.

γ-GTP활성치는 보고자에 따라 차이가 있으나[10,12,13] 포유류에서는 신장에만이 아니고 췌장에 많이 분포하고 간에서의 활성은 낮은 것으로 알려져 있으나 개체형성과정과도 밀접한 관련이 있음이 밝혀져 있어 성숙rat의 경우는 신장에서 활성이 매우 높으나 태생기에는 반대로 1/10정도의 활성밖에 갖지 못하며 성숙기의 간에서의 활성 역시 낮은 것으로 알려져 있으나 ALP활성치와 마찬가지로 급성간염에서는 물론 만성간염에서의 진단가치도 높은 것으로 생각되며 본 연구결과에서도 지속적인 상승을 나타내어 진단적 가치가 매우 높은 것으로 판단되어 앞으로는 free radical의 정량과 동시에 이들에 대한 분석은 보다 더 체계적으

로 CCl_4가 생체에 미치는 영향을 제시해 줄 것으로 판단된다.

결 론

8주령의 Sprague Dawley rat(♂)에 사염화탄소를 체중 100 g당 0.01 ml씩 복강내 투여한 후 48시간까지의 혈청효소 활성치의 변화를 조사하였다. 혈청 AST (GOT)활성치는 대조군에서는 평균 65±13.8 IU/L로 정상범위이었으나 투여후 2시간 이후부터 증가하기 시작하여 8시간 이후부터는 상승이 최대치에 도달함을 알 수 있었다.

혈청 ALT(GPT)활성치 역시 혈청 AST활성치와 비슷하였으나 혈청 ALT활성치는 투여후 8시간까지의 변동이 AST활성치 변동보다 뚜렷하였다.

혈청 ALP활성치는 투여후 4시간까지는 뚜렷한 증가를 인정할 수 없었으나 투여후 8시간 이후부터는 지속적인 증가를 나타내었으며 혈청 γ-GTP활성치 역시 사염화탄소 투여후 4시간까지는 뚜렷한 차이를 볼 수 없었으나 투여 8시간 이후부터는 지속적인 증가를 보여 급성 및 만성 간기능장애에서의 혈청효소활성치의 분석은 간기능장애의 진행정도, 예후판정 등에도 크게 활용가능할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Betiman S, Frankels G. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyrubic transaminase activity. Am J clin pathol 1957; 28: 56-63.
2. Brattin WJ, Glende EAJR, Recknagel RO. Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity. J Free Radic Biol Med 1985; 1(1): 27-33.
3. Butler TC. Reduction of carbon tetrachloride in vivo and reduction of carbon tetrachloride and chloroform in vitro by tissues and tissue consituents. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1961; 134: 311-319.
4. Comporti M. Biology of disease. Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. Lab Invest 1985; 53(6): 599-623.
5. Connor HD, Thurman RG, Galizi MD and Mason RP. The formation of novel free radical metabolite from CCl_4 in the perfused rat liver and *in vivo.* J Biol chem 1986; 261: 4542-4548.
6. Cornelius CE. A review of new approaches to assessing hepatic function in animals. Vet Res Commun 1987; 11(5): 423-441.
7. Dawkius MJR. Carbon tetrachloride poisoning in liver of the newborn rat. J Path Bacteriol 1963; 85: 189-196.
8. Feingold KR, Siperstein MD. Abnormalities of glucose metabloism in liver disease. In Hepatology: a textbook of liver disease. (Zakim, D., Boyer, T. W. D.) Philadelphia, WB Saunders, 1982; 499.
9. Formi LG, Packer JE, Slater TF and Wilson RL. Reaction of trichloromethyl and halothane-derived peroxy radicals with unsaturated fatty acids: a pulse radiolysis study. Chem biol Interac 1983; 45: 171-177.
10. 김길수. 박준영 사염화 탄소에 의한 랫드의 간손상에 대한 인진호메타놀 추출물의 억제 효과. Korean J Vet Res 1994; 34(3): 619-626.
11. Kind PRN, King EJ. Estimation of plasma alkaline phosphate by oleteramination of hydrolysed phenol with amino-antipyrine. J clin pathol 1954; 7: 322-326.
12. 이창우. 사염화탄소를 투여한 한국 흑염소에 있어서 임상병리학적 검사결과의 변동. 한국임상수의학회지 1986; 3(2): 99-107.
13. Naftalin L, Sexton M, Tracey D. A routine procedure for estimating serum gamma-glutamyl transpeptidase activity. Clin Chem Acta 1963; 26: 293-304.
14. Poli G, Albano E and Dianzani MU. The role of lipid reroxidation in liver damage. Chem Phys Lipids 1987; 45: 117-142.
15. Poli G, Cheseman KH, Slater TF and Dianzani MU. The role of lipid peroxidation in CCl_4-induced damage to liver microsomal enzymes : Comparative studies *in vitro* usiry microsomes and isolated liver cells. Chem Biol Interac 1981; 37: 13-24.
16. Rao KS, Recknagel RO. Early onset of lipoperoxidation in rat liver after carbon tetrachloride administration. Exp Mol Pathol 1968; 9: 271-278.
17. Rechnagel RO. A new direction in the study of carbon tetrachloride hepatotoxicity. Life sciences 1983; 33(5): 401-408.
18. Recknagel RD, Glende EAJr, Waller RL and Lowrey K. Lipid peroxidation : biochemistry, measurement and significance in liver cell injury, In Toxicology of the liver. (Plaa, G. L. and Hewitt, W. R.) New York. Raven Press. 1982
19. Reynolds ES, Moslen MT. Free-radical damage in liver. In Free Radical in Biology. (W. A. Pryor ed) Academic Press, New York 1980; 4: 49-94.
20. Reynolds ES, Ree HJ. Liver parenchymal cell injury VII: membrane denaturation following carbon tetrachloride. Lab Invest 1971; 25: 269-278.
21. Sherer E. Neoplasmic progression in experimental hepatocarcinogenesis. Biochem Biophisica 1984; 738: 219-236.
22. Solt DB, Farber E. New principle for the analysis of

chemical carcinogenesis. Nature 1976; 263: 702-703.
23. Tatsuya K, Shuji K, Motoaki Y, Takeshi I, Yoshio K and KaZuhiko K. Effect of 5,6,7,8,-tetrahydroneopterin on the Bovine Endothelial cell injury induced by Cumene Hydroperoxide. Jpn J Pharmacol 1995; 68: 263-269.
24. Terao K. Liver injuries induced by free radical. J Toxicol pathol 1989; 2: 11-18.
25. Tomasi A, Albano E, Banni S, Botti B, Corowgin F, Dessi MA, Iannone A, Vanmm V, and Dianzani MU. Free radical metabolism of carbon tetrachloride in rat liver mitochondria. A study of mechanism of activation. Biochem J 1987; 246: 313-317.