

Lard와 Alcohol을 섭취시킨 흰쥐 혈청중의 효소활성에 인삼추출물이 미치는 영향

변부형 · 김석환*

경산대학교 보건학부, *동아대학교 식품과학부

Effect of Ginseng Extract on Enzyme activities of Rats Fed Lard and Alcohol

Boo-Hyeong Byun and Seok-Hwan Kim*

Division. of Health Science, Kyung San University, KyungSan 712-240, Korea

*Division. of Food Science, Dong-A University, Pusan 604-714, Korea

ABSTRACT — The present study has been undertaken to investigate the effects of ginseng extract on the activities of several enzymes in serum of rats fed lard and alcohol. Thirty-five males of Sprague-Dawley strains weighed about 130 g were divided into 7 groups, each group receiving a different diet for 10 weeks; i.e. basal diet plus 15% lard, basal diet plus 5% alcohol, basal diet plus 5% ginseng extract, basal diet plus 15% lard and 5% ginseng extract. Determinations were carried out on the net weight gain, food efficiency ratio, weight of organs, and AST, ALT, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase activities in serum of rats. The results obtained were as follows: Rats given feed containing lard and alcohol showed significant decrease in net weight gain, but ginseng extract caused an increase in food efficiency ratio. Lard supplementation caused an increase in the weight of liver, kidney, spleen, but another groups did not. AST, ALT, ALP, LDH of serum were significantly increased in lard and alcohol containing group but ginseng extract feeding decreased enzyme activities compared to lard and alcohol containing group. The above results suggest that ginseng extract would prevent the metabolic disease of liver by preventing hyperlipemia caused by high fat diet.

Key words □ Ginseng, Lard, Alcohol, Serum enzyme activity

문명의 발달과 더불어 인간이 섭취하는 지질의 양은 날로 증가하는 추세에 있다.¹⁾

지방의 과다섭취는 지방대사에 이상을 초래하며 이로 인하여 혈액 및 여러 장기조직에서의 지질성분에 변화를 야기시키고, 지방침착을 일으켜 비만증과 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증 및 심장질환 등을 유발시킨다고 한다.¹⁻⁴⁾

식이지방은 그 함량과 종류에 따라서 생체에 미치는 영향이 다르다⁵⁾고 알려져 있다.

일반적으로 식품의 지방원으로서는 불포화지방산을 다량 함유하고 있는 식물유와 포화지방산을 주구성 성분으로 하고 있는 동물지방유로 구분되고 있으며 대체로 동물성지방의 다량 섭취시 간이나 지방조직에서 지방축적현상이 잘

일어난다고 보고하고 있다.⁶⁻¹⁰⁾

한편 식품첨가물이나 ethanol¹¹⁾과 같은 물질도 지질대사에 영향을 준다고 한다.

인삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer)의 물질대사에 관한 과학적인 연구는 20세기에 들어오면서 시작되어 현재에 이르기까지 인삼은 다양한 생리 작용을 지니고 있다는 많은 연구 결과가 보고되어지고 있으며 최근에 와서는 인삼의 알코올 섭취로 인한 체내에 미치는 독성을 해독시킨다는 연구와 여러가지 대사성질환의 예방과 치료에 유효할 것이라고 보고¹²⁻¹⁴⁾하고 있으나 고지방 식이 및 알코올과 관련되어 연구한 것은 미비한 실정이다.

이에 저자는 만성적으로 lard와 alcohol을 섭취시킨 흰쥐 혈청중의 효소활성에 인삼추출물이 미치는 영향을 알아보기 위하여 간담도계 질환시 혈중으로 다량 누출되어 혈중에

* Author to whom correspondence should be addressed.

그 활성이 증가되어진다고 알려져 있는 aspartate amino transferase(L-aspartate:2-oxoglutarate aminotransferase, E.C 2.6.1.1; AST),¹⁵⁾ alanine amino transferase(L-alanine:2-oxoglutarate amino transferase, E.C 2.6.1.2; ALT), lactate dehydrogenase(L-lactate:NAD⁺ oxidoreductase, E.C 1.1.1.27; LDH) 및 alkaline phosphatase(ortho-phosphoric monoester phosphohydrolase, E.C 3.1.3.1; ALP)의 활성을 상호 비교 검討하였다.^{16,17)}

실험재료 및 방법

실험동물

일정한 조건으로 사육한 130 g 내외의 Sprague-Dawley 계 응성 흰쥐를 1주간 기본식이(실험동물용 배합사료, 제일 사료주식회사 제품)로 적용시킨 후, 7군으로 분류하여 10주 동안 사육하였다. alcohol과 인삼추출물 투여는 물대신 그 수용액을 섭취케 하였으며 lard의 급여는 기본식이에 15% 첨가함으로써 섭취케 하였다.

본 실험에 사용한 식이의 조성은 Table 1과 같다.

식이섭취량 측정

식이는 매일 일정한 시간에 침량하여 급여하고 급여량에 서 섭식후 잔존한 사료량을 감하여 실제 섭취량을 산출하였다.

체중증가량 측정

실험 기간동안 매주 일정한 조건하에서 측정하였으며 이 때 식이섭취에서 오는 체중의 급격한 변화를 최대한으로 줄이기 위해서 체중 측정전 16시간 동안은 식이급여를 중단하였으며, 총체중증가량은 최종체중에서 실험 시작시의 체중을 감하여 산출하였다.

Table 1. Composition of experimental diets

Group	Diets
I	Basal diets ¹⁾
II	Basal+Lard ²⁾
III	Basal+Alcohol ³⁾
IV	Basal+ginseng ⁴⁾
V	Basal+Lard ²⁾ +ginseng ⁴⁾
VI	Basal+Alcohol ³⁾ +ginseng ⁴⁾
VII	Basal+Lard ²⁾ +Alcohol ³⁾ +ginseng ⁴⁾

¹⁾Basal diets; crude protein below 22%, crude lipid below 3.0 %, crude fiber below 6.0%, crude ash below 9.0%

²⁾Lard (15%) mixed with the basal diet

³⁾Alcohol (5%) in drinking water

⁴⁾Ginseng (0.5%) in drinking water

사료효율(F.E.R) 측정

사료효율은 섭취한 사료 일정량에 대한 각 군별 이용효율을 관찰한 것으로서 일주간의 사료섭취량과 그 동안의 체중증가량으로써 산출하였다.

채혈 및 각종 장기 중량 측정

10주간 사육한 흰쥐를 실험전 16시간 동안 절식시켰으며, ether로 가볍게 마취한 다음 복부대동맥으로부터 채혈하고 즉시 간장과 심장, 신장 및 비장을 적출하였다. 적출한 장기는 생리식염수로 세척한 후 여과지로 수분과 혈액 및 기타 부저물질(附著物質)을 제거한 다음 침량하여 체중 100 g당 장기의 무게로 환산하였다.

한편 채취한 혈액은 실온에서 약 30 분 동안 방치하여 응고시킨 다음 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 취하였으며 이것을 실험에 사용하였다.

혈청의 생화학적 검사

혈청중 transaminase활성도 측정—혈청중의 AST, ALT는 Kit(ASAN PHARM CO, LTD)를 사용하여 Karmen 방법¹⁵⁾에 준하여 측정하였다.

AST, ALT의 단위는 혈청 1 ml당 Karmen unit로 표시하였다.

혈청중 ALP의 활성 측정—혈청 ALP의 활성 측정은 phosphophenol을 기질로 해서 효소반응으로 생긴 phenol을 4-aminoantipyrine과 축합시켜 생성된 quinone을 비색정량하는 Kind-King 방법¹⁸⁾에 준해서 측정하였다.

본 효소의 활성 단위는 혈청 100 ml가 15분 동안 유리한 phenol의 mg수를 나타내는 King-Amstrong 단위로 표시하였다.¹⁹⁾

혈청중 LDH의 활성 측정—혈청중 LDH의 활성 측정은 Babson 및 Philips의 방법에 준하였으며 lactate dehydrogenase 활성 단위는 Wroblewski 단위로 환산하여 나타내었다.¹⁹⁾

통계처리

통계처리는 완전 임의법에 의하여 처리에 대한 분산분석을 하였고, 각 처리군과 수준간 유의성은($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$)에서 student T test로 행하였다.

실험결과 및 고찰

체중증가량 및 사료효율

10주간 사육한 실험동물의 순체중증가량 식이섭취량 및 사료효율은 Table 2에 표시하였다.

Table 2. Effect of ginseng extract on net weight gain, food intake, F.E.R.¹⁾ during 10 week-old male rats fed lard and alcohol

Group	Net weight gain ²⁾ (g)	Total food intake (g)	F.E.R.
I	214.86±7.56	1356.32	0.16
II	152.98±21.21***	763.29	0.20
III	155.15±11.49***	1083.91	0.11
IV	220.78±10.16	1168.17	0.18
V	161.83±18.44*	589.25	0.22
VI	150.62±15.67**	828.52	0.20
VII	136.82±10.76***	715.30	0.25

¹⁾F.E.R.; Food Efficiency Ratio

²⁾Mean±S.E.

*: Significantly different from control group

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

순체중증가량은 기본식이군(I군)이 214 g 인데 비해 lard, alcohol 투여군은 각각 152 g, 155 g으로 유의(p<0.001)한 감소를 보였고 식이섭취량도 감소하는 경향을 나타내었다. 인삼추출물 단독 투여군(IV군)은 약간의 체중 증가를 보였으나 유의성은 없었다. 또한 lard와 인삼추출물(V군), alcohol과 인삼추출물(VI군), lard, alcohol, 인삼추출물(VII군)을 동시에 투여한 군도 기본식이군에 비하여 각각 유의적(p<0.001, p<0.01, p<0.05)인 감소를 보였으며 식이섭취량도 현저히 감소함을 알 수가 있다. 이러한 결과는 실험조건의 차이에서 오는 결과로 생각되어진다.

한편 식이효율은 lard와 인삼추출물을 급여한 군(II, V군)에서는 기본식이로 성장시킨 대조군에 비해 높았으나, 그 외 alcohol을 투여한 군들은 비슷하거나 낮은 경향을 보였다.

이상의 결과에서 lard와 인삼추출물을 급여하면 식이효율은 증가하나 체중감소와 식이섭취량의 저하를 나타내었다. 이는 lard나 인삼추출물 성분에 의해 대사율이 촉진되는 것으로 생각된다. 그러나, alcohol을 만성적으로 섭취한 군에서는 식이효율, 체중, 식이섭취량이 모두 저하되었다.

이것은 alcohol 섭취에 의한 식이효율 감소로 성장이 저해되었을 것으로 사료된다.

각종 장기 중량 변화

단위 체중당 각종 장기 중량은 Table 3과 같다.

간장의 중량은 기본식이군(I군)에 비해 lard를 급여한 군(II군)과 alcohol을 단독처리한 군(III군)에서 유의(p<0.05)하게 증가하였다.

이러한 결과는 Levy 등²⁰⁾의 결과와 일치하는 것으로서 lard나 alcohol의 섭취에 의해 간장중에 지질이 축적됨으로써 야기된 것으로 생각되어 진다.

한편 Kidney와 Spleen의 중량은 lard 첨가군(II군)이 기본식이군(I군)에 비해 유의한(p<0.05) 차이를 보였다.

혈청 AST, ALT의 활성 변동

각 실험 조건으로 사육시킨 흰쥐에 있어서 혈청 AST, ALT 활성을 측정한 것은 Table 4와 같다.

AST의 경우는 기본식이군(I군)에 비하여 lard를 섭취케 한 실험군(II군) 및 alcohol을 섭취케 한 실험군(III군)에서는 공히 약 1.6배 정도의 유의적인(p<0.001) 증가를 나타내었으나, 인삼추출물만을 투여한 실험군(IV군)에서는 기본식이군(I군)과 별다른 차이를 관찰할 수 없었다. lard와 인삼추출물을 동시에 처리한 실험군(V군)에서는 lard를 단독으로 처리한 실험군(II군)에 비해 약 20 %정도 유의(p<0.01)한 감소를 관찰할 수가 있었다. 그리고 alcohol과 인삼추출물을 동시에 처리한 군(VI군)에서는 alcohol만을 섭취케한 실험군에 비해 약 25% 정도 감소하는 경향을 보였다.

또한 lard와 alcohol 및 인삼추출물을 동시에 투여한 실험군(VII군)에서는 lard와 alcohol을 단독으로 처리한 군에 비하여 각각 약 42% 및 38% 정도 유의한 감소를 보였으나 인삼추출물을 단독으로 섭취케한 실험군(IV군)에서는 유의적인 차이점을 나타내지 않았으나 인삼추출물은 lard와 alcohol이 함께 존재할 때 그 효과가 더 증가함을 알 수 있

Table 3. Effect of ginseng extract on organ weight (% body weight)

Group	Liver	Kidney	Heart	Spleen
I	2.73±0.094	0.691±0.028	0.291±0.019	0.460±0.048
II	3.14±0.112*	0.605±0.024*	0.285±0.021	0.272±0.014*
III	3.09±0.116*	0.691±0.020	0.311±0.022	0.410±0.062
IV	2.69±0.134	0.686±0.035	0.288±0.020	0.408±0.057
V	2.92±0.127	0.662±0.036	0.269±0.027	0.398±0.035
VI	2.86±0.056	0.645±0.033	0.312±0.023	0.357±0.036
VII	2.99±0.09	0.667±0.020	0.242±0.017	0.316±0.022

All values are expressed as Mean±S.E. with 5 animals in each group.

*: Significantly different from control group

*: p<0.05

Table 4. Effect of ginseng extract on AST, ALT activities in serum (unit/ml)

Group	AST	ALT
I	90.61±2.43	27.00±1.21
II	149.21±11.12	35.00±3.59** ^a
III	141.82±5.74*** ^a	38.79±4.88* ^a
IV	88.22±3.19	26.64±2.45
V	122.60±10.72*** ^a	34.79±1.12* ^a
VI	127.46±10.59*** ^a	32.81±2.41* ^a
VII	87.00±4.11*** ^b *** ^c	32.09±0.82* ^a

All values are expressed as Mean±S.E. with 5 animals in each group.

^aSignificantly different from control group

^bSignificantly different from II group

^cSignificantly different from III group

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

었다.

ALT의 경우는 lard를 사료에 첨가한 실험군과 alcohol을 음료수 대신에 섭취케한 실험군에서는 기본식이군에 비해 공히 약 1.3배 정도의 유의적(p<0.05, p<0.01)인 증가를 보였으나, 인삼추출물을 단독 섭취케한 실험군에서는 유의적인 변화를 관찰할 수 없었다. 그리고 lard와 인삼추출물을 처리한 군, alcohol과 인삼추출물을 동시에 처리한 군에 있어서는 lard만 처리한 군과 alcohol만을 처리한 군에 비해 공히 효소의 활성이 20% 정도 감소하였다.

한편 lard와 alcohol 및 인삼추출물을 동시에 섭취케한 실험군에서는 lard 및 alcohol을 단독으로 처리한 실험군에 비해 별다른 차이가 없었다. 이와 같이 AST, ALT의 활성 증가는 lard와 alcohol 투여에 의한 지방간 등 간실질세포 장애가 발생하여 혈중으로 투과성이 향진되어 나타난 것으로 생각되어 지며, 한편 인삼추출물을 첨가한 군들에서는 lard와 alcohol을 단독 처리한 군에 비해 활성치가 감소하는 것은 Hahn 등²¹⁾이 이미 보고한 바와 같이 인삼추출물에 의해 간실질세포 장애가 완화됨으로써 나타난 결과로 사료되어 진다.

혈청 LDH의 활성 변동

각 실험 조건에 따라 성장시킨 흰쥐에 있어서 혈청 LDH의 활성 변화는 Fig. 1과 같다.

기본식이를 섭취케한 대조군이 494.8 unit인데 비해 lard만을 섭취케한 실험군에서는 2166.5 unit로서 약 4.4배(p<0.01), alcohol을 섭취케한 군에서는 1073.02 unit로서 약 2.2배 정도이다. 그러나 인삼추출물을 단독으로 섭취케한 군에서는 대조군과 별다른 차이를 관찰할 수 없었다.

한편 lard와 인삼추출물을 섭취케한 군에서는 lard를 투

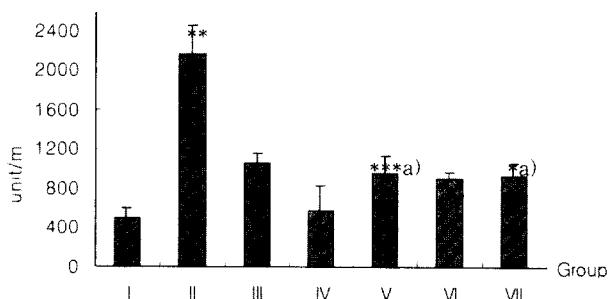


Fig. 1. Effect of ginseng on the serum lactate dehydrogenase activity in rat. Ginseng was fed instead of water for 10 weeks. The assay procedure was described in the text. Values are mean±S.E. of 5 animals in each group.

*Singnificantly different from control group, *^aSingnificantly different from basal+lard fed group, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

여한 실험군에 비해 약 60% 정도의 활성치를 나타내었으나 유의적인 감소는 아니었다. alcohol과 인삼추출물을 동시에 섭취케한 실험군에 있어서는 alcohol만을 섭취케한 실험군과 별다른 차이는 없었다. lard, alcohol 및 인삼추출물을 동시에 투여한 군에 있어서는 lard를 단독으로 처리한 군에 비해서 약 75%(p<0.01) 정도 현저하게 감소하였으나 alcohol을 단독으로 처리한 군에 비해서는 약 45% 정도 감소하는 경향을 나타내었다. 이는 lard와 alcohol의 장기간 급여에 의한 lipemia²²⁾의 발생과 장기중에 지질 축적으로 인한 담즙율체에 기인되어 혈청 LDH가 증가¹⁵⁾한 것으로 생각되어진다. 그러나 인삼추출물의 투여에 의해서 LDH의 활성이 감소되어짐이 관찰되었다. 이러한 결과는 인삼추출물성분에 의해 손상된 병변이 다소 완화됨을 시사하고 있다.

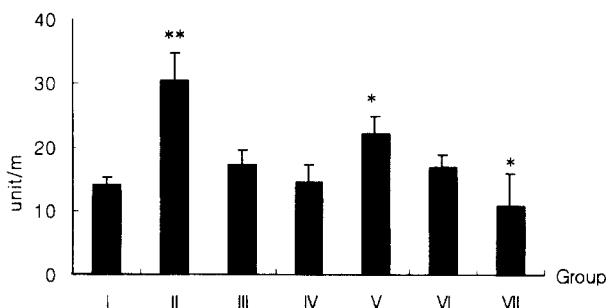


Fig. 2. Effect of ginseng on the serum alkalinephosphatase activity in rat. Ginseng was fed instead of water for 10 weeks. The assay procedure was described in the text. Values are mean±S.E. of 5 animals in each group.

*Singnificantly different from control group, *p<0.05.

혈청 ALP의 활성 변동

각 실험조건에 따라 사육한 흰쥐에 있어서 혈청 ALP의 활성 변동은 Fig. 2와 같다.

기본식이만을 섭취케한 대조군에 비해 lard를 섭취케한 군에서는 약 2.2배로 활성이 증가($p<0.001$)하였으나 alcohol을 섭취한 군과 인삼추출물을 섭취케한 군에서는 대조군에 비해 유의적인 변동은 관찰할 수 없었다. 또한 lard와 인삼추출물을 동시에 섭취한 군에서는 lard만 전처리한 군에 비해 약 20% 이상의 감소를 나타내었으나 유의성은 없었다. alcohol

과 인삼추출물을 섭취케한 군에서는 alcohol만을 섭취케한 군에 비해 약간 증가하는 경향을 보였으나 유의한 차이를 나타내지 않았다. lard와 alcohol 그리고 인삼추출물을 동시에 투여한 군에서는 대조군과 유사한 활성치를 나타내었다. 이는 담도 폐쇄시 본효소가 증가한다는 Kaplan 등²³⁾의 보고를 고려하여 볼 때 lard의 섭취에 의한 과지방혈증의 발생과 그로 인한 간조직 특히 담관의 폐쇄에 의해 본효소의 활성이 증가되어진 것으로 생각된다.

국문요약

Lard와 alcohol을 섭취시킨 흰쥐 혈청중의 효소 활성에 인삼추출물이 미치는 영향을 검토하기 위해서 흰쥐에 lard와 alcohol 및 인삼추출물을 첨가한 식이를 10주간 급여하여 성장시킨 후 체중, 각종 장기 중량, 혈청중 AST, ALT, ALP, LDH의 활성을 측정하였을 때 다음과 같은 결과를 얻었다. lard와 alcohol 첨가식이군에서는 체중과 식이섭취량은 감소하였으나, 인삼추출물의 투여에 의한 식이효율은 증가하였다. lard의 첨가 식이로 성장시킨 실험군에서는 간장, 신장, 비장의 무게는 증가하였으나 다른 식이군에서의 중량변화는 없었다. 혈청중 AST, ALT, LDH, ALP 활성은 lard, alcohol을 첨가한 식이군(II, III군)에 비해 유의한 감소를 나타내었다. 이상의 실험결과로 보아 lard 및 alcohol의 만성적인 섭취는 실험동물의 간기능에 손상을 유발하여 혈청중 AST, ALT, LDH, ALP 활성이 증가하였으나 인삼추출물을 첨가한 실험군에서는 위와 같은 효소의 활성이 유의적으로 감소하였다. 따라서 인삼추출물은 고지방식이로 인한 고지방증을 개선함으로써 간조직의 손상을 예방하여 줄 것으로 생각되어 진다.

참고문헌

- Mitchell, H.S., Rynbergen, H.J., Anderson, L., and Dibble, M.V.: Nutrition in health and disease, 16th rd. New York, Lippinott Co., pp. 29-32 (1976).
- Brown, M.S. and Foldstein, J.L.: Disorders of lipid metabolism, Harrisons principle of internal medicine, 9th ed. Thorn, G.A., New York, McGraw-Hill Co., pp. 507-530 (1977).
- Widdowson, E.M. and Dauncey, M.J.: Obesity, Nutrition review, 4th ed. Hegsted, D.M., Nutrition Foundation Publication Inc., New York, pp. 17-23 (1976).
- Karma, J.H.: Diabetes mellitus, hypoglycemia and lipoprotein disorders, Current medical diagnosis and treatment, Krupp, M.A. and Chatton, M.J., Lange Medical Pblcation, pp. 738-789 (1979).
- Tepperman, H.M. and Tepperman, J.: Effect of saturated fat diets on rat liver NADP-linked enzymes. *Am. J. Physiol.*, **209**, 773-780 (1965).
- Chen, S.C.: Feeding free fatty acids to study lipid metabolism in rats. *J-Nutr.*, **109**, 39-47 (1979).
- Leveille, G.A.: Adipose tissue metabolism: influence of periodicity of eating and diet composition. *Fed. Proc.*, **29**, 1294-1301 (1970).
- Bahl, S. and Venkatasubramanian, T.A.: Mechanism of lipid accumulation in rats fed wheat diets. *J. Nutr.*, **107**, 1385-1393 (1977).
- Wood, J.D. and Reid, J.T.: The influence of dietary fat on fat metabolism and body fat deposition in meal-feeding and nibbling rats. *Br. J. Nutr.*, **34**, 15-24 (1975).
- Sinclair, A.J. and Collins, F.D.: Fatty livers in rats deficient in essential fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta*, **152**, 498-510 (1968).
- Lieber, C.S. and DeCarli, L.M.: Quantitative relationship between amount of dietary fat and severity of alcoholic fatty liver. *Am. J. Clin. Nutr.*, **23**, 474-478 (1970).
- Joo, C.N.: Effect of Ginseng sapon on Alcohol Metabolism in the Animal Body. *Korean J. Ginseng Sci.*, **33**, 222-227 (1992).
- Ahn, M.R., Kim, T.U., Cho, Y.D. and Kang, D.H.: Effect of Ginseng Saponin on Alcohol Dehydrogenase. *Korean Ginseng Sci.*, 112 (1985).

14. Joo, C. N.: Effect of Ginseng Sapon on Ethanol Metabolism. *Korean Ginseng Sci.*, **21**, 76-86 (1988).
15. Ginsberg, A.L.: Very high levels of SGOT and LDH in patients with extrahepatic biliary tract obstruction. *Am. J. Dig. Dis.*, **15**, 803-807 (1970).
16. Connell, M.D. and Dinwoodie, A.J.: Diagnostic use of serum alkaline phosphatase isoenzymes and 5'-nucleotidase. *Clin. Chim. Acta.*, **30**, 235-241 (1970).
17. Belfield, A.: Serum alkaline phosphatase and 5'-nucleotidase activities in patients with hepatobiliary disease. *Clin. Chim. Acta.*, **37**, 525-529 (1972).
18. Bergmeyer, H.U.: Methods of enzymatic analysis, 2nd ed. Academic Press, New York, pp. 860-84 (1974).
19. Babson, A.L. and Phillips, G.E.: A rapid colorimetric assay for serum lactic dehydrogenase. *Clin. Chim. Acta.*, **12**, 210-215 (1965).
20. Levy, R.I., Bonnell, M., and Ernst, N.D.: Dietary management of hyperlipoproteinemia. *J. Am. Diet. Assoc.* **58**, 406-416 (1971).
21. Hahn, D.R.: Symposium of gerontology held at Lugano **29**, 93-129 (1978).
22. Baraona, E. and Lieber, C.S.: Effects of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat. *J. Clin. Invest.*, **49**, 769-778 (1970).
23. Kaplan, M.M. and Righetti, A.: Induction of rat liver alkaline phosphatase: the mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction. *J. Clin. Invest.*, **49**, 508-516 (1970).