

영계출감탕의 간독성에 미치는 영향

김태희, 양기숙, 박승아*

숙명여자대학교 약학대학

Effects of Youngkaechulgamtang on Hepatotoxicity

Tae Hee Kim, Ki Sook Yang and Seung Ah Park*

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

Abstract—The youngkaechulgamtang (Y) composed of four herb drugs, including Hoelen (H), Cinnamomi Ramulus (C), Atractylodis Rhizoma Alba (A) and Glycyrrhizae Radix (G). In oriental medicine literatures, Youngkaechulgamtang is described to be effective in headache, inflammation, uremia, gastritis, diarrhea and hypertension. To estimate the clinical effectiveness of Youngkaechulgamtang, several pharmacological experiments were carried out. The results are summarized as follows: On acetaminophen-induced hepatotoxicity, C+A, Y-G, Y-H, MIX and Y showed the significant elevation of glutathione-S-transferase. But, C+A, Y-G, Y-H, MIX and Y showed the significant suppression of serum aminotransferases. On ANIT-induced cholestasis, U (Ursodesoxycholic acid 50 mg/kg)+Y₁ (760 mg/kg) showed the significant increase of bile juice volume. Y₁, Y₂ (1520 mg/kg), U, U+Y₁ showed the remarkable increase of cholic acid. U and U+Y₁ showed the significant decrease of total bilirubin. From these results, it is suggest that Y shows liver protective effect against various hepatic injury. Especially, Youngkaechulgamtang was more effective than mixture of 4 ingredients in the elevation of glutathione-S-transferase in acetaminophen-induced hepatotoxicity.

Key words—Youngkaechulgamtang; acetaminophen-induced hepatotoxicity; ANIT-induced cholestasis.

苓桂朮甘湯은 溫陽化氣, 培中滲濕, 健脾利水の 효능이 있고, 임상에서는 심계항진, 위하수, 만성신염, 결막염, 고혈압 등에 응용되고 있다. 이 방제중 복령은 항종양, 항균, 항virus, 건비, 위염, 급성장염, 이뇨, 당뇨병 등에 이용되고 있고 계지는 해열, 진통, 건위, 항균, 항virus, 항진균작용이 알려져 있다. 또한 백출은 건위, 이뇨, 항세균, 다발성 신경염, 보간, 각기병에 이용되고 있고 감초는 항괴양, 항염, 진해거담, 교미약으로 응용되고 있다.¹⁻⁶⁾

영계출감탕의 실험적 연구로 영계출감탕의 水抽出物 엑스를 이용하여 허혈성 심질환에 미치는 영향 및 이뇨 작용이 알려져 있으나,⁷⁾ 본 연구에서는 항종양, 항염, 보간작용과 관련하여 간보호기능을 검토하기 위해, acetaminophen을 과량 투여하여 glucuronide와 sulfate conjugate 가 포화상태에 이르러 glutathione 저장에 고갈되고 hepatic macromolecules와 결합하여 세포 괴사가 발생했을 시에 영계출감탕의 GOT 및 GPT 활성과⁸⁾ oxygen radical 및 친전자성 독성 물질의 해독에 관여하는 glutathione-S-transferase의 활성에 미치는 영

*교신저자 : Fax 0333-663-1010

향을 검토하였다.⁹⁾ 또한, 담즙을체를 야기시키는 α -naphthylisothiocyanate를 투여하여 담즙량, cholic acid양, 혈청중 bilirubin양을 측정하였다.⁸⁾ 이에, 영계출감탕과 구성생약 단독 또는 2~3가지 혼합 탕제 및 구성생약 합제로 나누어 간독성에 미치는 영향을 검토한 결과, 다음과 같은 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

재료 및 방법

실험 재료 - 본 실험에 사용한 재료는 경동시장에서 구입하여 기원을 확인하여사용하였으며, 이 생약 등의 표본은 본 대학교 약학대학 표본실에 보관되어 있다(SPH 98010, 98011, 98012, 98013).

傷寒論에 수재된 영계출감탕의 처방은 다음과 같다.^{4,6)}

苓桂朮甘湯(1貼: 15 g)

- 茯苓(Hoelen) 6 g
- 桂枝(Cinnamomi Ramulus) 4 g
- 白朮(Atractylodis Rhizoma Alba) 3 g
- 甘草(Glycyrrhizae Radix) 2 g

실험 동물 - 체중 210±30 g의 Sprague-dawley

계 흰쥐 및 ICR계 체중 20~30 g의 생쥐를 일주일 이상 동일조건하에서 사육하여 동물실 환경에 적응시켰으며, 동물실 온도는 20±2℃, 습도는 50±10%로 유지하였고, 고형 사료와 상수를 충분히 공급하였다.

시료의 조제 - 영계출감탕 20첩 분량을 세절하여 20배량의 증류수로 2회 3시간씩 가열, 추출하고 여과한 여액을 냉동건조하여 물엑스를 조제하였다.

구성 생약간의 상호 작용을 검토하기 위하여¹⁰⁾ 원전에 따른 영계출감탕과 구성생약 단독 또는 2~3가지 혼합 탕제 및 구성생약 합제로 나누어 조제하였으며, 각각의 탕제 엑스는 본 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

영계출감탕 1첩에 해당하는 생약량으로부터 복령 99 mg, 계지 102 mg, 백출 1193 mg, 감초 484 mg의 물추출 엑스를 얻었으며, 영계출감탕은 1900 mg으로 구성생약 합제 1878 mg에 비해 약간의 추출량이 증가되었다(Table I).

Acetaminophen 유발 간독성에 대한 작용 - 수컷 생쥐에 acetaminophen 350 mg/kg을 복강내 투여하고 24시간 경과후 심장에서 채혈하여 혈액내 GOT(glutamic oxaloacetic transaminase) 및 GPT(glutamic pyruvic transaminase) 활성을

Table I. Composition and content of extracts prepared for the investigation of Youngkaechulgamtang

| Group | Component in the decoction (g) | | | | Content of extracts (mg) |
|-------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Hoelen (6 g) | Cinnamomi Ramulus (4 g) | Atractylodis Rhizoma Alba (3 g) | Glycyrrhizae Radix (2 g) | |
| Y | | ○ | ○ | ○ | 1900 |
| H | ○ | - | - | - | 99 |
| C | ○ | ○ | - | - | 102 |
| A | - | - | ○ | - | 1193 |
| G | - | - | - | ○ | 484 |
| H+C | ○ | ○ | - | - | 203 |
| H+A | ○ | - | ○ | - | 1297 |
| H+G | ○ | - | - | ○ | 582 |
| C+A | - | ○ | ○ | - | 1289 |
| C+G | - | ○ | - | ○ | 589 |
| A+G | - | - | ○ | ○ | 1685 |
| Y-G | ○ | ○ | ○ | - | 1397 |
| Y-A | ○ | ○ | - | ○ | 692 |
| Y-C | ○ | - | ○ | ○ | 1785 |
| Y-H | - | ○ | ○ | ○ | 1783 |
| MIX | ○ | ○ | ○ | ○ | 1878 |

○, Present; -, Absent; Y, Youngkaechulgamtang; MIX, Mixture of 4 ingredients. H, Hoelen; A, Atractylodis Rhizoma Alba; C, Cinnamomi Ramulus; G, Glycyrrhizae Radix.

측정하였다. 시료투여군은 acetaminophen 투여 2시간 전과 투여 6시간 후에 시료(1척당 수득량의 2.5배 희석량/kg)를 경구투여 하였으며 Positive control군은 silymarin(100 mg/kg)을 경구투여 하였다. Glutathione-S-transferase 활성도의 측정은 acetaminophen을 투여하고 24시간후에 간을 적출하여 중량을 달아 3배량의 homogenizing medium(0.15 M KCl solution containing 50 mM Tris-HCl, pH 7.4)을 가하여 균질화시켰다. R.C.F. 9000×g에서 20분간 원심분리시킨 후 상청액을 취하여 0.2배량의 0.1 M CaCl₂를 가하여 30분간 빙수중에서 방치하고 R.C.F. 27000×g에서 20분간 원심분리하여 얻어진 상청액을 cytosol 분획으로 하였다.^{11,12)} 세포질내에 존재하는 GST(glutathione-S-transferase)의 활성도는 Habig와 Jakoby의 방법에 따라 측정하였다.^{9,13)} CDNB를 기질로 사용할 경우는 1 ml cuvette에 0.1 M Tris-HCl buffer (pH 6.5) 850 μ l, 1.0 mM CDNB 50 μ l, 세포질 분획 50 μ l를 넣어 1-2분간 340 nm의 파장에서 흡광도를 측정하여 기준선을 설정한 후 1 mM의 glutathione 50 μ l를 넣어 반응을 시작함과 동시에 2~3분간 흡광도가 변화되는 속도를 측정하여 효소 활성도를 산출하였다. CDNB와 glutathione 포함체의 분자 흡광 계수 9.6 mM⁻¹cm⁻¹를 사용하여 효소 활성도를 산출하였다. DCNB를 기질로 사용할 경우는 1 ml cuvette에 0.1 M Tris-HCl buffer (pH 7.5) 850 μ l, 1.0 mM DCNB 50 μ l, 세포질 분획 50 μ l를 넣어 1~2분간 345 nm의 파장에서 흡광도를 측정하여 기준선을 설정한 후 5 mM의 glutathione 50 μ l를 넣어 반응을 시작함과 동시에 2~3분간 흡광도가 변화되는 속도를 측정하여 효소 활성도를 산출하였다. DCNB와 glutathione 포함체의 분자 흡광 계수 8.5 mM⁻¹cm⁻¹를 사용하여 효소 활성도를 산출하였다.

ANIT 유발 담즙울체에 대한 작용 - 수컷 흰쥐에 ANIT(α -naphthylisothiocyanate)를 olive oil에 현탁시켜 80 mg/kg씩 경구투여하였다. 시료는 ANIT 투여 전 2시간, 투여 후 6, 22, 28시간 간격으로 CMC에 현탁시켜 4회 경구투여하였으며, Y군은 Youngkaechulgamtang(Y₁: 760 mg/kg, Y₂: 1520 mg/kg)을, S군은 silymarin(50 mg/kg)을, U군은 ursodesoxycholic acid(50 mg/kg)을 경구투

여하였다.^{8,14,15)} 담즙량 측정은 ANIT 투여 후 47시간 후에 담관을 cannulation하여 1시간 동안 eppendorf tube에 담즙을 채취하여 전후의 eppendorf tube의 중량의 차이를 이용하였다. Cholic acid량 측정은 담즙을 phosphate buffer(pH 6.9)로 희석시켜 전량을 0.5 ml로 하고, Irvin 법에 따라 sample에 16% 황산을 가한 후 1% furfural을 가해서 완전히 혼화시킨 것을 65°C에서 정확하게 13분 동안 가열한 후 빠르게 냉각시킨 sample에 빙초산을 가하여 혼화시켜 630 nm에 흡광도를 측정하였다. 이때 표준용액으로는 sodium taurocholate를 사용하였다. 서Bilirubin량 측정은 bilirubin kit를 사용하여 혈청에 diazo 시액과 diphylline 시액을 가한 후 혼화하여 10분 동안 방치하고 fehling 시액을 혼화하여 600 nm에서 표준흡광도법으로 측정하였다.

결과 및 고찰

Acetaminophen 유발 간독성에 대한 작용 - Acetaminophen은 간에서 간장 microsome 효소계를 경유하여 glucuronide와 sulfate ester로 포함되어 불활성화되어 대사가 이루어지나, acetaminophen을 과량 섭취하면 glucuronide와 sulfate conjugate가 포화상태에 이르러 glutathione의 저장고를 고갈시키고, 간세포 보호 능력을 초과해서 hepatic macromolecules와 결합하여 세포괴사를 일으키게 된다.^{8,13,16-18)}

Acetaminophen 처치 후 각 시료를 경구투여하여 얻은 혈청으로부터 GOT 및 GPT 활성을 검토한 결과, GOT의 경우, Normal control군은 291±17 IU/l이었으나 ACE 처치 후 3764±344 IU/l로 증가하였다. A, C+A, Y-G, Y-H 투여군에서 P<0.01의 유의성 있는 GOT 활성 억제 효과를 나타내었으며 MIX 및 Y 투여군에서 P<0.001의 유의성 있는 GOT 활성 억제 효과를 나타내었다. silymarin을 투여한 Positive control군에서도 P<0.01의 유의성 있는 활성 억제 효과를 나타내었다(Fig. 1). GPT의 경우, Normal control군은 275±58 IU/l이었으나 ACE 처치 후 2859±327 IU/l로 증가하였다. 영계출감탕의 4가지 구성생약중 C 투여군 및 A 투여군 및 계지와 백출을 함유한 C+A, Y-H, MIX 투여군에서도 P<0.01의 유의성 있는 억제 효과를 나타내었다. Y-G 및 Y 투여군에서

는 $P<0.001$ 의 유의성 있는 억제 효과와 silymarin을 투여한 Positive control군에서는 $P(0.01)$ 의 유의성 있는 활성 억제를 나타내었다(Fig. 1).

Acetaminophen 대사에 이차적으로 관여하는 GST 활성을 검토한 결과,^{9,13)} CDNB를 기질로 사용한 경우에는 Normal control은 443 ± 28.0 nmol/min/mg protein이었으나 ACE 처치 후 146.4 ± 40.8 nmol/min/mg protein로 감소하였다. 영계출감탕의 4가지 구성생약중 C, A, C+A 투여군은 $P<0.01$ 의 유의성 있는 증가를 나타내었다. Y-G, Y-H, MIX 및 Y 투여군은 $P<0.001$ 의 유의성 있는 증가를 나타내었으며, silymarin을 투여한 Positive control은 $P(0.01)$ 의 유의성 있는 GST 활성 증가를 나타내었다(Table II). DCNB를 기질로 사용한 경우에는 Normal control군은 121.0 ± 9.8 nmol/min/mg protein이었으나 ACE 처치 후 57.6 ± 16.9 nmol/min/mg protein로 감소하였다. 영계출감탕의 4가지 구성생약중 A 투여군 및 백출을 함유한 C+A, Y-G, Y-H, MIX 투여군에서 $P<0.01$ 의 유의성 있는 활성 증가를 나타내었다. Y 투여군은

106.8 ± 11.6 nmol/min/mg protein로 $P<0.001$ 의 유의성 있는 활성 증가를 나타내었으며, silymarin을 투여한 Positive control군은 $P<0.01$ 의 유의성 있는 GST 활성 증가를 나타내었다(Table II). Acetaminophen 유발 간독성에 대한 GST 활성은 백출과 감초가 함유된 탕제에서 증가되었고, 영계출감탕은 구성생약 합제 보다 강한 GST 활성 증가를 나타내었다.

ANIT 유발 담즙울체에 대한 작용 - α -Naphthylisothiocyanate로 유발되는 담즙 분비 정지 상태(cholestatic state)에 관한 연구는 형태학적, 효소학적 및 대사학적 측면에서 오래전부터 연구되어 왔지만, 그 기전이 여전히 불분명하고 최근에는 ANIT가 담관내 tight junction의 투과성을 증가시켜 담즙성분을 혈관내류시킴으로써 담즙울체를 야기시킨다고 한다.^{19,20)}

Normal control군의 담즙량은 178.50 ± 36.59 mg/hr/100 g이었으나, ANIT 처치 후 27.67 ± 20.95

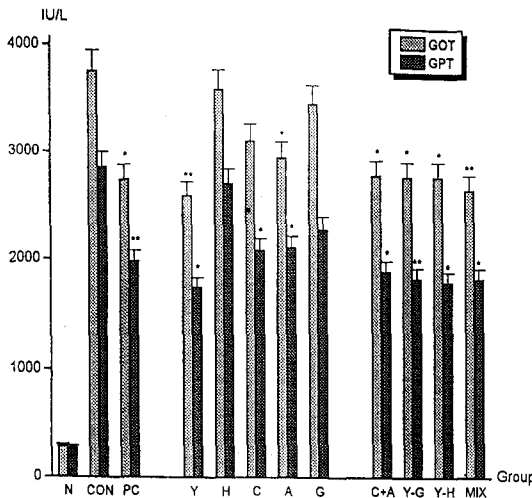


Fig. 1. Effect of Youngkaechulgamtang on serum aminotransferases in acetaminophen-induced hepatotoxicity. N, Normal control; CON, ACE (Acetaminophen) control; PC, Silymarin (100 mg/kg); Y, Youngkaechulgamtang (760 mg/kg); MIX, Mixture of 4 ingredients; H, Hoelen; C, Cinnamomi Ramulus; A, Atractylodis Rhizoma Alba; G, Glycyrrhizae Radix. Each Group was treated with Acetaminophen (350 mg/kg, i.p.). Each value represents the mean \pm S.E. Significantly different from ACE control: * $P<0.01$, ** $P<0.001$.

Table II. Effect of Youngkaechulgamtang on glutathione-S-transferase in acetaminophen-induced hepatotoxicity

| Group | Glutathione-S-transferase (nmol/min/mg protein) | |
|------------------|---|----------------------|
| | CDNB | DCNB |
| Normal control | 443.0 ± 28.0 | 121.0 ± 9.8 |
| ACE control | 146.4 ± 40.8 | 57.6 ± 16.9 |
| Positive control | $234.9\pm 34.3^*$ | $105.9\pm 19.1^*$ |
| Y | $387.3\pm 24.9^{**}$ | $106.8\pm 11.6^{**}$ |
| H | 194.9 ± 17.0 | 68.8 ± 14.5 |
| C | $298.2\pm 78.6^*$ | 81.2 ± 16.3 |
| A | $249.0\pm 23.1^*$ | $94.1\pm 12.6^*$ |
| G | 213.5 ± 55.1 | 86.4 ± 27.2 |
| C+A | $316.6\pm 62.0^*$ | $101.7\pm 16.1^*$ |
| Y-G | $338.4\pm 41.2^{**}$ | $103.6\pm 10.9^*$ |
| Y-H | $362.4\pm 45.8^{**}$ | $104.4\pm 10.0^*$ |
| MIX | $324.4\pm 32.9^{**}$ | $100.6\pm 10.9^*$ |

Positive control: Silymarin (100 mg/kg). Y, Youngkaechulgamtang (760 mg/kg); MIX, Mixture of 4 ingredients; H, Hoelen; C, Cinnamomi Ramulus; A, Atractylodis Rhizoma Alba; G, Glycyrrhizae Radix. CDNB: glutathione-S-transferase using substrate like 1-chloro-2,4-nitrobenzene. DCNB: glutathione-S-transferase using substrate like 1,2-dichloro-4-nitrobenzene. Each Group was treated with Acetaminophen (350 mg/kg, i.p.). Each value represents the mean \pm S.D.. Significantly different from ACE control: * $P<0.01$, ** $P<0.001$.

Table III. Effect of Youngkaechulgamtang on bile juice secretion and cholic acid in ANIT-induced cholestasis

| Group | Bile Juice Volume (mg/hr/100 g) | Cholic acid (mg/hr/100 g) |
|------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Normal control | 178.50±36.59 | 2.77±0.42 |
| ANIT control | 27.67±20.95 | 0.53±0.22 |
| Y ₁ | 48.85±11.80 | 0.89±0.11* |
| Y ₂ | 55.18±19.91 | 0.91±0.12* |
| S | 38.52±6.69 | 0.62±0.19 |
| S+Y ₁ | 50.33±15.78 | 0.91±0.22 |
| U | 56.87±7.36 | 1.02±0.21* |
| U+Y ₁ | 82.51±18.47** | 1.06±0.28* |

Y₁, Youngkaechulgamtang 760 mg/kg; Y₂, Youngkaechulgamtang 1520 mg/kg; S, Silymarin; U, Ursodesoxycholic acid. Each Group was treated with α-naphthylisothiocyanate (80 mg/kg, p.o.). Each value represents the mean±S.D.. Significantly different from ANIT control: *P<0.01, **P<0.001.

mg/hr/100 g로 감소하였다. Y₂와 U 투여군에서 담즙량 증가를 나타내었으나 유의성은 없었으며, Y₁+U 투여군에서는 담즙량 82.51±18.47 mg/hr/100 g으로 P<0.01의 유의성 있는 증가를 나타내었다 (Table III).

담즙내 cholic acid량은 Normal control에서 2.77±0.42 mg/hr/100 g이었으나, ANIT 처치 후 0.53±0.22 mg/hr/100 g로 감소하였다. ANIT control군에 비해 Y₁, Y₂, U, Y₁+U 투여군에서 P<0.01의 유의성 있는 증가를 나타내었다. 그러나 silymarin 투여군에서는 유의성 있는 증가를 나타내지 않았다 (Table III).

Normal control군의 bilirubin량은 0.37±0.16 mg/dl이었으나, ANIT 처치 후 7.80±1.46 mg/dl로 현저히 증가하였다. ANIT control군에 비해 U 투여군 5.33±0.91 mg/dl 및 Y₁+U 투여군 4.71±0.16 mg/dl에서 P<0.01의 유의성 있는 감소를 나타내었다(Fig. 2).

결 론

민간에서 종양, 염증, 간기능질환 치료에 사용되는 영계출감탕 구성생약을 단독 또는 2~3가지 혼합 탕

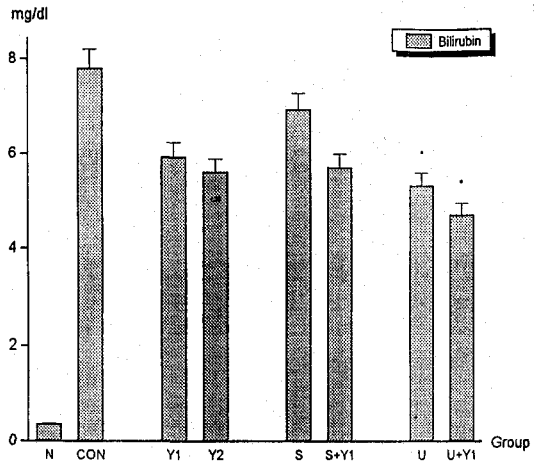


Fig. 2. Effect of Youngkaechulgamtang on total bilirubin in ANIT-induced cholestasis. Each Group: α-Naphthylisothiocyanate was treated with p.o. (80 mg/kg). N, normal control; CON, ANIT control; Y₁, Youngkaechulgamtang 760 mg/kg; Y₂, Youngkaechulgamtang 1520 mg/kg; S, Silymarin; U, Ursodesoxycholic acid. Each value represents the mean±S.E.. Significantly different from ANIT control: *P<0.01, **P<0.001.

제와 구성생약의 합제 및 영계출감탕으로 나누어 간독성에 미치는 영향을 검토한 결과는 다음과 같다.

1. Acetaminophen 유발 간독성에 대한 glutathione-S-transferase(GST) 활성이 백출과 감초가 함유된 탕제에서 증가되었고, 영계출감탕은 구성생약 합제보다 강한 GST 활성 증가를 나타내었다.

2. ANIT 유발 담즙 울체에 대한 간보호 효과는 ursodesoxycholic acid와 영계출감탕 병용 투여군에서 유의성 있는 담즙량 증가, 담즙중 cholic acid 증가 및 혈청 중 bilirubin량의 감소를 나타내었다.

이상의 결과로, acetaminophen 유발 간독성과 ANIT 유발 담즙 울체에 대하여 간기능의 개선 효과를 나타내었고, 앞으로 다양한 간질환에 대하여 유효하게 응용될 수 있을 것으로 기대되며 그 작용을 나타내는 활성성분에 대해 좀 더 깊은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

인용문헌

1. 調劑指針研究所委員會, 韓藥委員會 (1995) 韓藥調劑

- 指針書解説, 325. 大韓藥師會, 서울.
2. 張 機 (1972) 仲景全書, 345, 383. 集文書局, 臺北.
 3. 朴憲在 (1983) 正統金櫃要略, 250. 醫學研究社, 光州.
 4. 藥大 韓藥學 教材 研究會 (1993) 韓藥 方劑學, 393. 圖書出版 鼎談, 서울.
 5. 東醫科學院 (1993) 東醫處方大全 2, 1010. 驪江出版社, 서울.
 6. 張 機 (1985) 金櫃要略方論, 1, 10, 58. 成輔社, 서울.
 7. 박정미, 신길조, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. (1991) 영계출감탕이 허혈성심질환에 미치는 영향. *경희의학* 7(4): 414.
 8. 이순복 (1996) 급성간질환모델에 있어 인진호 다당체 분획의 용량반응성에 관한 연구. 성균관대학교 박사학위 논문.
 9. William, H. H., Michael, J. P. and William, B. J. (1974) Glutathione-S-transferases. *J. Biological Chemistry* 240(22): 7130.
 10. Eikichi, H. and Yuichi, Y. (1974) Recent advances in the pharmacology of Kampo Medicines, 17. Excerpta Medica, Tokyo.
 11. Ann, M. B., Markus, J. H. and Paul, T. (1980) Increase of NADPH: Quinone reductase by dietary antioxidants: Possible role in protection against carcinogenesis and toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77(9): 5216.
 12. 강춘원 (1993) 합성 retinoid의 항돌연변이원성과 작용기전에 관한 연구. 중앙대학교 박사학위 논문.
 13. 동미숙 (1993) Quinone성 약물에 의한 간독성 유발기전에 관한 연구: Butylated hydroxyanisole에 의한 보호기전. 이화여자대학교 박사학위 논문.
 14. Kim, B. S., Kim, H. K., Choi, J. W. and Lee, C. K. (1996) The effects of Meliae Toosendan Fructus on liver function. III. Effects of melianone and 28-deacetyl sendanin on drug metabolism and bile juice secretion. *Kor. J. Pharmacogn.* 27(1): 47.
 15. Stanley, G., Edward, J. S. and Hans, P. (1962) Experimental cholangitis due to alpha-naphthylisothiocyanate. *Am. J. Pathol.* 40(6): 685.
 16. Campos, R., Garrido, A., Guerra, R. and Valenzuela, A. (1988) Acetaminophen hepatotoxicity in rats is attenuated by silybin. *In Plant flavonoids in biology and medicine.* p. 375. Alan R. Liss, Inc. 2: 375.
 17. Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Gillette, J. R. and Brodie, B. B. (1973) Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 187: 211.
 18. Wang, E. J., Li, Y., Lin, M., Chen, L., Stein, A. P., Reuhl, K. R. and Yang, C. S. (1996) Protective effects of garlic and related organosulfur compounds on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136: 146.
 19. Krell, H., Hoeke, H. and Pfaff, E. (1982) Development of intrahepatic cholestasis by α -naphthylisothiocyanate in rat. *Gastroenterology* 82: 507.
 20. Roslyn, J. J., Abedin, M. Z., Strichartz, S. D. and Abdou, M. S. (1989) Regulation of gallbladder ion transport role of bile lipids. *Surgery* 105: 207.

(1998년 11월 16일 접수)