

## 마우스에서 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin(TCDD)에 의해 유발된 간독성에 대한 응답의 방어효과

장호송 · 남상윤 · 강종구\*

충북대학교 수의과대학

### Protective Effects of Bear Bile against Hepatotoxicity Induced by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in Mice

Hu-Song Zhang, Sang-Yoon Nam and Jong-Koo Kang\*

College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

**Abstract** – The effect of bear bile on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-induced hepatotoxicity was investigated in 6-week-old C57BL/6 male mice. Bear bile (100 mg/kg or 500 mg/kg) was administered orally daily for 4 weeks, respectively. From the second week, 10 µg/kg of TCDD was administered to the bear bile-treated animals orally once a week for 3 weeks (a total of 30 µg/kg). There were no specific clinical findings and significant body weight changes in all groups. Although the livers in TCDD-treated mice appeared a severe hypertrophy and many necrotic foci, and changed to yellow-brown color in gross findings, these lesions were remarkably reduced by bear bile administration. The elevated serum activities of alanine transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, and lactate dehydrogenase due to TCDD were significantly decreased by bear bile treatment ( $P < 0.05$ ). The lipid peroxidation induced by TCDD was significantly prevented by bear bile administration ( $P < 0.05$ ). In histological examinations, there were a moderate necrosis of hepatic cells around central veins, severe cytoplasmic vacuolizations, inflammatory cell infiltrations, and remarkable fatty changes in the liver of TCDD-treated animals. However, the lesions were dose-dependently inhibited by the bear bile treatments. These findings indicate that bear bile may have a protective effect against TCDD-induced hepatotoxicity in mice.

**Key words** – 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD), bear bile, lipid peroxidation, C57BL/6 mice, hepatoprotective effect.

다이옥신(dioxin)은 제초제, 살충제 등의 화학제품, 쓰레기소각장에서 나오는 유독성 매연, 제지공장에서부터 배출되는 오염된 물 등에 포함되어 우리의 주변 환경에 거의 반영구적으로 존재하며 인간과 동물의 몸 속에 농축되어 다양한 장애를 유발함으로써 인류의 미래를 위협하고 있다. 다이옥신이라 함은 polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin(PCDD)을 가리키며, polychlorinated dibenzofuran(PCDF)을 포함하여 다이옥신 계

열로서 분류하는 경향이 있다. 다이옥신 계열의 화학 구조는 두개의 벤젠고리가 산소와 결합된 것으로서 벤젠고리에 붙은 염소의 위치 및 수에 따라 지금까지 PCDD가 약 75종, PCDF가 약 135종의 이성체가 밝혀져 있다. 현재까지 알려진 다이옥신 중 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin(TCDD)은 체내에서 가장 강한 독성을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup>

TCDD가 체내에 들어오면 먼저 지방조직에 축적되며 일부는 소변 및 담즙으로 배설되기는 하나 지용성이 강하여 일단 체내에(체내 반감기; 11년) 들어오면

\*교신저자 : Fax : 043-274-9443

거의 배설되지 않는 것이 특징이다.<sup>2,3)</sup> 또한, TCDD는 고농도(30 ng/kg이상)에서 지방조직보다 간에 더 많이 축적된다. 동물실험에서 TCDD에 의한 독성은 다양한 장기에서 나타나지만, 특히 간에서 심각한 문제를 일으킨다.<sup>4,6)</sup> 이것은 TCDD가 간의 대사과정에 중요한 cytochrome P-450 효소계에 영향을 줌으로써 간독성을 유발하는 것으로 추정되고 있다.<sup>7)</sup>

응답은 곰(熊科動物黑熊 *Selenarctos thibetanus Cuvier* 혹은 棕熊 *Ursus artos Linne*)으로부터 추출한 건조상태의 담즙으로서 해열, 진정, 이담, 항염증 등 각종 약리작용이 알려져 있다. 응답의 주요성분은 담즙산으로서 주로 응답 특유의 ursodeoxycholic acid (UDCA)와 그 외에 chenodeoxycholic acid, deoxycholic acid 및 hyodeoxycholic acid 등이 포함되어 있다.<sup>8)</sup> 많은 동물실험과 임상실험에서 응답 및 UDCA는 원발성 담즙성간경화,<sup>9)</sup> 만성간염,<sup>10)</sup> 만성활동성간염 및 간염 후 간경화,<sup>11)</sup> 만성 B형 간염<sup>12)</sup> 등 간 질환의 치료에 유효하며, 항산화작용 및 간손상에 대하여 방어작용이 있는 것으로 보고되었다.<sup>13,14)</sup>

TCDD는 인간의 문명화와 더불어 생긴 가장 강한 독성유발물질로서 인류의 미래를 위협하는 대표적인 물질로 알려져 왔다. 지금까지 많은 연구자들이 TCDD의 독성을 효과적으로 억제하고자 노력해왔다. 본 연구에서는 TCDD로 유발되는 간독성에 대하여 곰으로부터 추출한 생약성분인 응답의 효과를 알아보기 위하여, 마우스에 TCDD로 간독성을 유발시키고 동시에 응답을 투여하여 간독성 억제효과를 조사하고 그 기전을 규명하고자 하였다.

## 재료 및 방법

**실험동물 및 사육조건** - C57BL/6계 수컷마우스 (25±2 g)를 대한바이오링크(충북 음성)로부터 구입하였으며, 구입 후 1주일간 순화시킴으로써 새로운 환경에 적응시킨 다음 본 실험에 사용하였다. 실험동물은 표준적인 사육조건으로서 온도(23±2°C), 상대습도(50±10%), 및 명암주기(07:00점등~19:00 소등)가 조절되는 환경에서 사육하였고, 실험동물용 고형사료(삼양사료, 원주)와 식수를 제한 없이 공급하였다.

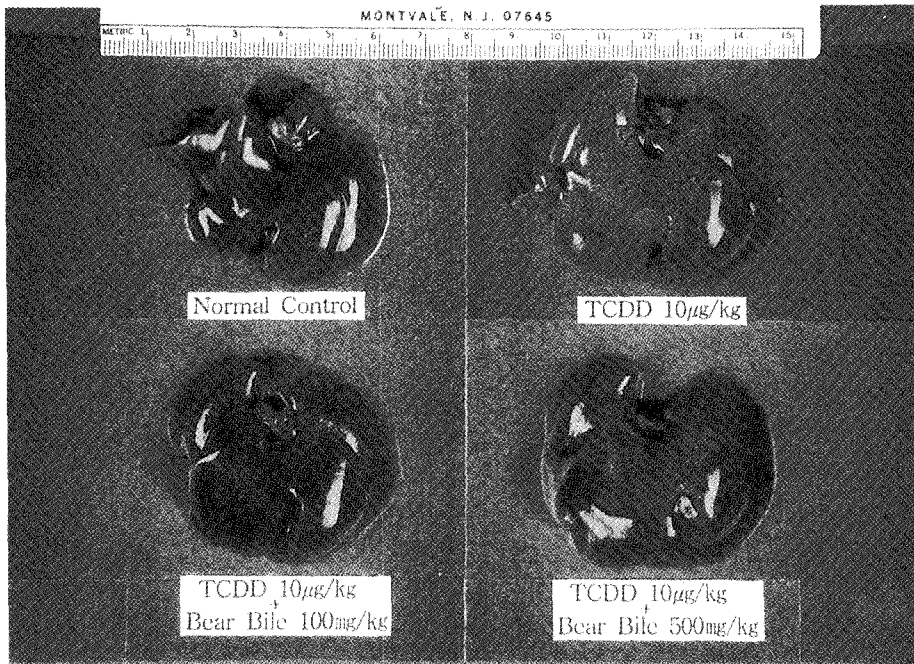
**TCDD 및 응답용액의 조제와 투여** - TCDD는 AccuStandard Inc.(New Haven, CT, USA.)로부터 구입하였고, acetone과 dimethyl sulfoxide의 혼합액에 넣어 sonication하여 용해하였다. 사용액(10 µg/10 ml)

은 corn oil에 혼합하여 보관하였고, 투여직전에 corn oil에 일정한 비율로 희석하여 실험에 사용하였다. 응담추출물(bear bile extract)은 중국 길림성 연변의 백두산귀중동물사육장으로부터 건조분말 형태로 제공받았고, 실험전 멸균증류수로 희석하여 실험에 사용하였다. 한편, 6주령의 마우스 수컷 60마리를 10마리씩 6개군으로 분류한 다음, 1군(정상대조군)과 4군(TCDD 단독투여군)에는 생리식염수를, 2군(저용량응담단독투여군)과 5군(저용량응담병용투여군)에는 체중 kg당 100 mg의 응답을, 그리고 3군(고용량응담단독투여군)과 6군(고용량응담병용투여군)에는 체중 kg당 500 mg의 응답을 매일 1회씩 4주간 경구로 투여하였다. 또한, 실험개시 2주차부터 1~3군에는 corn oil을, 4~6군에는 체중 kg당 10 µg의 TCDD를 매주 1회씩 총 3회 경구로 투여하였다.

**혈청내 효소활성 측정** - 후대정맥에서 채혈해서 얻은 혈액을 실온에 30분간 방치하여 응고시킨 다음, 원심분리(3,000 rpm, 15분)하여 얻은 혈청으로부터 자동분석기(Chiron; Express plus, England)를 이용하여 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase(ALP), 및 lactate dehydrogenase(LDH) 함량을 측정하였다.

**간조직의 과산화지질 함량 측정** - 간장내 과산화지질(lipid peroxidation)의 측정을 위하여 그 분해산물인 malondialdehyde(MDA)의 양을 thiobarbituric acid (TBA)법<sup>15)</sup>으로 측정하였다. 마우스의 간을 적출하여 생리식염수로 세척하였다. 간 무게를 측정하고 세절한 다음 9배량의 냉각 1.15% KCl을 가하여 얼음속에서 냉각시키면서 homogenizer로 균질화하여 사용하였다. 균질액 0.13 ml에 0.08 ml의 1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.26 ml의 0.67% TBA 시약을 가하고 혼합한 다음, 100°C에서 45분간 발색시키고 얼음속에서 신속히 냉각시킨 후 1.03 ml의 *n*-butanol을 가하여 진탕하여 추출하였다. 3000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 상층액을 취하여 535 nm와 520 nm에서 분광광도계로 흡광도를 측정하여 그 차이를 구하였다. 마찬가지로 0.13 ml의 표준액(tetraethoxypropane) 및 0.13 ml의 생리식염수도 동일한 방법으로 측정하였다.

**병리조직학적 검사** - 장기를 적출하고 중량을 측정 한 다음, 10% 중성포르말린 용액에 고정하였다. 장기 조직은 3일 이상 충분히 고정한 후 자동조직처리기에 탈수 및 파라핀 침투과정을 거친 후 파라핀 포매기로 포매하였다. 포매한 조직을 rotary microtome으



**Fig. 1.** Gross findings of livers treated with a total of 30 µg/kg of TCDD and/or bear bile (100 mg/kg or 500 mg/kg). Liver in TCDD alone group appears a severe hypertrophy, many necrotic foci, and a yellow-brown color, while those in the bear bile combined groups are shown a mild hypertrophy. No lesions are observed in the normal control group.

로 4 µm 절편을 만들어 H&E 염색을 수행하여 광학 현미경으로 병리조직학적 검사를 하였다.

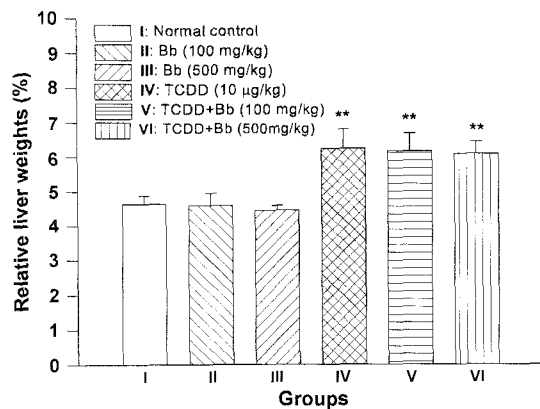
**통계학적 분석** - 대조군과 실험군의 체중변화, 상대 장기중량, 및 혈청생화학적 검사에 대한 실험결과는 평균치±표준편차로 표시하였고, Student's *t*-test 법을 이용하여 통계학적 유의성을 검증하였다.

### 결 과

**임상증상 및 체중변화** - 실험 전기간동안 모든 군에서 폐사한 동물은 없었고, TCDD단독투여군의 일부에서 외관상 털의 윤기가 없어서 거칠었으나, 전체적으로는 정상소견을 보였다. 체중변화에서도 유의차는 인정되지 않았으나, TCDD단독투여군의 경우 다른 모든 군에 비하여 체중이 다소 증가하는 경향을 보였다.

**육안적 소견 및 상대장기중량의 변화** - 부검시 TCDD단독투여군에서 간장은 퇴색되어 황갈색을 보였고, 현저히 비대되었으며 많은 점상괴사소가 관찰되었으나, 웅담병용투여에 의해 점상괴사소가 현저히 감소되었고, 간장의 비대가 다소 둔화하는 경향을 보였다. 한편, 웅담단독투여군에서는 정상대조군과 마찬가지로

치료 특이할 만한 병리학적 소견이 관찰되지 않았다 (Fig. 1). 간장의 상대중량은 TCDD단독투여군에서 정상대조군에 비해 유의성있게 증가( $P<0.01$ )하였으나, 웅담병용투여에 의해 다소 감소하는 경향을 보였다 (Fig. 2).

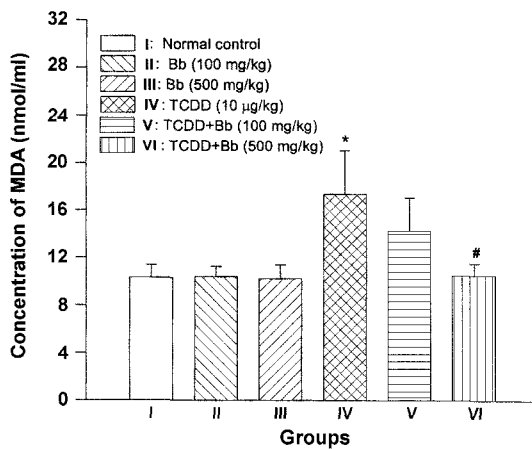


**Fig. 2.** Relative liver weights in mice treated with TCDD and/ or bear bile (Bb). The values were expressed as mean ± S.D. (n=10). \*\*:Significantly different from the normal control group at  $P<0.01$ .

**Table I.** Effects of bear bile (Bb) on serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and lactate dehydrogenase (LDH) in TCDD-treated mice

Group	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP(U/L)	LDH(U/L)
Normal control	19.13 ± 2.36	48 ± 2.88	151.25 ± 29.80	599.75 ± 171.35
Bb (100 mg/kg)	22.00 ± 2.27	50.3 ± 86.48	159.00 ± 14.20	679.25 ± 179.32
Bb (500 mg/kg)	26.13 ± 3.14	49.8 ± 83.52	171.13 ± 9.60	567.50 ± 102.75
TCDD (10 µg/kg)	103.13 ± 15.25**	74.88 ± 9.09**	191.00 ± 27.38*	875.50 ± 155.90**
TCDD+Bb (100/mg/kg)	92.25 ± 22.75	66.13 ± 10.56	172.00 ± 22.58	670.00 ± 147.77 <sup>#</sup>
TCDD+Bb (500 mg/kg)	54.63 ± 12.02 <sup>##</sup>	55.50 ± 6.07 <sup>##</sup>	158.50 ± 19.48 <sup>#</sup>	650.13 ± 84.06 <sup>##</sup>

The values were expressed as mean ± S.D.(n =10). Significantly different from the normal control group (\* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.01$ ) and from the TCDD alone group (<sup>#</sup> $P < 0.05$  and <sup>##</sup> $P < 0.01$ ).



**Fig. 3.** Effect of bear bile (Bb) on TCDD-induced lipid peroxidation in the livers of male mice. The values were expressed as mean ± S.D. (n=10). Significantly different from the normal control group (\* $P < 0.05$ ) and from the TCDD alone group (<sup>#</sup> $P < 0.05$ ). MDA : malondialdehyde.

**혈청내의 효소활성 변화** - TCDD단독투여군의 ALT, AST, ALP, LDH 활성도는 정상대조군에 비해 유의성있게 증가하였으나( $P < 0.01$ ), 응답병용투여로 인해 크게 감소하는 경향을 보였다( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$  Table I).

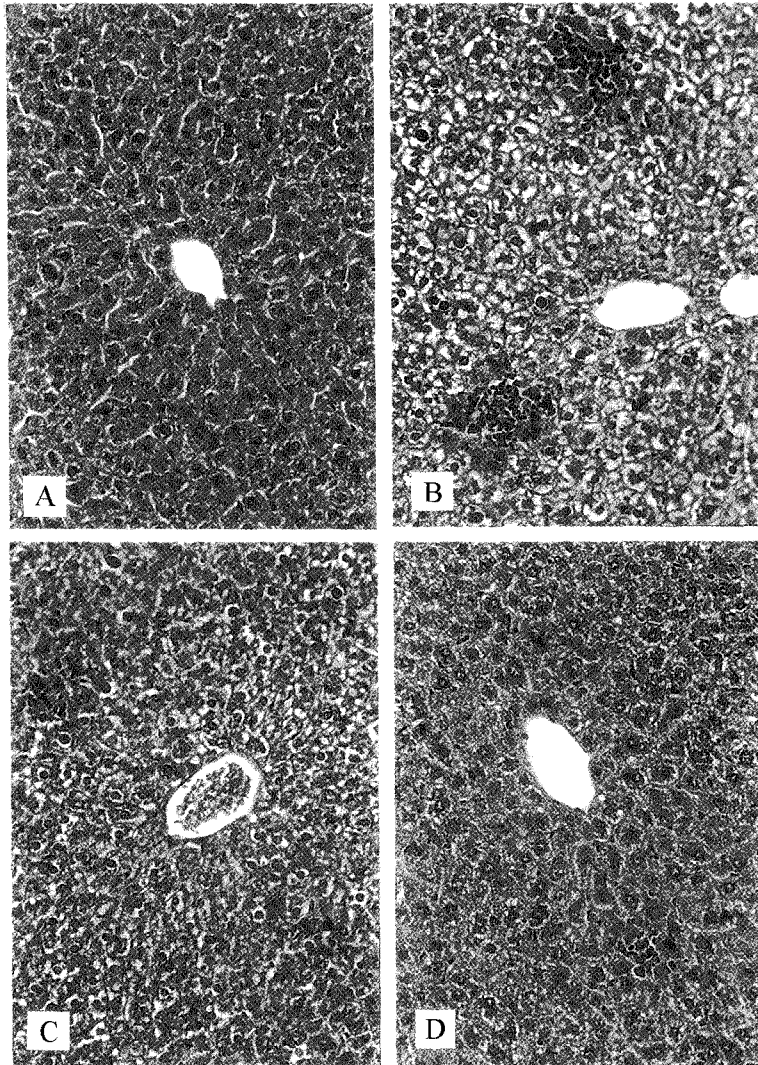
**과산화지질의 함량변화** - TCDD단독투여군의 과산화지질의 함량은 정상대조군에 비해 유의성있게 증가( $P < 0.05$ )하였으나, 용량의존적으로 응답병용투여로 인해 감소하였다(Fig. 3).

**병리조직학적 소견** - TCDD단독투여군에서 중심정맥주변을 위주로 간세포의 증등도의 괴사, 공포변성, 지방변성, 염증세포침윤 등 간세포의 손상을 보였으나, 응답병용투여에 의해 간세포의 손상이 두드러지게 억제되었고 특히, 고용량의 응답병용투여군에서 염증세포의 침윤이 현저히 감소하였다(Fig. 4).

## 고 찰

TCDD는 현재까지 연구에 사용된 모든 동물종에서 간장의 비대를 일으키는데 이는 TCDD가 cytochrome P-450효소계에 영향을 미침으로써 유발되는 무관립형 질내세망(SER)의 비대로 인한 간실질세포의 과형성과 비대에 기인하는 것으로 알려져 있다. 이러한 형태학적 변화는 microsomal monooxygenase의 활성증가에 따라 나타나게 된다.<sup>16,17</sup> 본 실험에서 응답을 전, 후 처리하면서 상대적인 간중량의 변동을 조사한 결과, 응답의 투여는 TCDD투여에 의한 간중량의 증가에 대하여 억제효과가 미약한 것으로 관찰되었다. 이러한 결과들은 C57BL/6마우스를 이용한 단기간 실험에서 TCDD투여는 체중감소를 유발시키지 않고 오히려 간장에 triglyceride, cholesterol 및 total lipid 등의 축적을 유도하여 간비대를 일으킴으로써 결과적으로 체중증가를 초래한다는 보고<sup>17-19</sup>)와 일치하며, 응답이 TCDD로 인한 간장의 증량변화에 영향을 미치지에는 본 실험의 4주간이 짧은 것으로 사료된다.

TCDD투여에 의해 간장이 손상을 받으면 ALT, AST 및 ALP가 상승하며 총 bilirubin, direct bilirubin 및  $\gamma$ -GTP 활성이 상승한다.<sup>20</sup> TCDD투여에 의해 간세포의 파괴 내지 염증에 기인한 세포막의 투과성이 항진되어 이러한 효소를 포함한 세포내 물질이 혈중으로 유출되며 효소들의 혈중농도와 활성이 증가한다. 그러나, 응답은 사염화탄소( $CCl_4$ ), ethyl alcohol,  $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate 등 많은 독성물질로 인하여 증가된 각종 간효소에 대하여 억제효과가 있는 것으로 보고되었다.<sup>21,22</sup> 본 실험 결과, 응답은 세포막을 안정시켜 막의 투과성을 감소시키고, 세포가 괴사에 빠지는 것을 방지하며, 간세포 및 모세담관의 연결된 부분의 안정성 확보를 통하여 효소가 모세담관으로 유입되게 함



**Fig. 4.** Mice liver tissues treated with TCDD and/ or bear bile (100 mg/kg or 500 mg/kg). A moderate necrosis of hepatic cells around central veins, severe vacuolations (arrows), and inflammatory cell infiltrations (arrowheads) are shown in TCDD-treated mice (B), but these findings are greatly reduced by bear bile treatment (C, D). There are no lesions in the normal control (A). H&E.  $\times 120$ .

으로써 disse강내로부터 혈중 유출을 차단하여,<sup>23)</sup> TCDD로 인한 각종 혈중 효소치의 상승을 효과적으로 억제한다는 것을 가정할 수 있었다.

TCDD투여로 인해 간세포 내형질세포의 cytochrome P-450 효소계에서 유발되는 활성산소로부터 시작되는 reactive free radicals에 의해 mitochondria, microsomes, 그리고 plasma membranes와 같은 생체막의 손상이 지질과산화의 주된 원인으로 알려져 왔다.<sup>24-26)</sup> 본 실험에서 간조직의 지질과산화반응의 최종산물인 MDA 함량을 조사한 결과, TCDD투여로 인하여 증가한

MDA함량을 용량의존적으로 응답이 감소시키는 것을 관찰할 수 있었다. 이것은 응답이 세포막을 안정시키고 특히, glutathione 감소에 대항하여 free radical을 감소시켜 항산화제<sup>27,28)</sup>로 작용되어 간조직의 MDA 함량을 감소시킴으로써 생체막계의 기능장해를 개선하여 간독성을 효과적으로 완화시킨 것으로 설명할 수 있다.

Vos 등<sup>19)</sup>은 C57BL/6마우스를 이용한 동물실험에서 TCDD투여로 인하여 중심정맥주변을 위주로 간세포의 변성, 괴사, 염증세포 침윤과 현저한 지방축적이

관찰되었다고 보고하였다. 한편, 웅담의 주요성분인 UDCA는 원발성 담즙성간경화의 치료에서 담관의 염증, 담관상피세포의 증식, 간장의 섬유화를 개선시켰으며,<sup>22,29)</sup> 만성활동성간염의 치료에서도 염증세포의 활성을 감소시키고 일부에서는 간세포의 괴사소견이 관찰되지 않았다.<sup>30)</sup> 사업화탄소투여로 인하여 간독성이 유발된 마우스에서 웅담은 T 림프세포아군의 비율 및 간세포의 괴사를 개선시켰고<sup>13)</sup> 또한, UDCA는 폐쇄성 황달을 유발시킨 랫드에서 담관증식을 억제시켰다.<sup>31)</sup> 본 실험 결과, 웅담은 TCDD투여로 인한 간세포의 괴사, 염증세포침윤, 공포변성 및 지방변성을 억제하였다. 이것은 웅담이 간세포의 완전한 괴사를 방어할 뿐 만 아니라 이담작용을 통하여 독성담즙산의 배설을 촉진시키며, 면역계에 작용하여 항염증기능의 항진<sup>23,32)</sup> 등 종합적 기능을 통하여 TCDD로 인한 간세포의 형태학적 손상을 개선시키는 것으로 사료된다.

최근 Kim 등<sup>33)</sup>은 홍삼추출물이 TCDD 투여로 인하여 나타나는 고환독성을 크게 완화시켰고, 간독성에 있어서도 다소 억제효과가 있다고 보고하였으나, 지금까지 TCDD로 인해 유발되는 간독성에 대하여 효과적으로 방어할 수 있는 물질들은 보고된 바 없다. 본 연구결과, 웅담이 혈중 효소치의 개선, 지질과산화의 억제, 염증억제, 간세포보호 등 다양한 작용을 통하여 대표적 환경독성물질인 TCDD의 간독성을 효과적으로 방어한다는 새로운 사실을 알 수 있었다. 앞으로 TCDD와 같이 간독성을 일으키는 다양한 화학물질에 대해서도 웅담이 유효하게 응용될 수 있을 것으로 기대되며, UDCA를 포함한 그 활성성분에 대해서도 좀 더 깊은 연구가 이루어져야 하겠다.

## 결 론

1. 실험 전 기간 중에 모든 군에서 특별한 임상증상은 관찰되지 않았고, 체중변화에서도 유의한 차이는 보이지 않았다. 한편, 간장은 TCDD단독투여군에서 현저히 비대되고 황갈색을 보였으며 많은 점상괴사소가 관찰되었다.

2. TCDD투여에 의하여 증가된 ALT, AST, ALP, LDH의 활성도는 웅담병용투여에 의해 모두 감소되었고, 특히 고용량의 웅담병용투여에 의해 유의성 있게 억제되었다.

3. TCDD투여에 의해 간장에서 증가된 과산화지질은 웅담병용투여에 의해 모두 감소되었고, 특히 고용

량의 웅담병용투여에 의해 유의성 있게 감소되었다.

4. TCDD의 투여에 의해 발생된 간세포괴사, 공포변성, 및 염증세포침윤소견이 용량의존적으로 웅담의 병용투여에 의해 현저히 억제되었다.

이상의 결과로부터 TCDD에 의해 유발되는 간독성에 대하여 웅담이 효과적으로 방어할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

## 인용문헌

- Pohjanvirta, R. and Tuomisto, J. (1994) Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms, and animal models. *Pharmacol. Rev.* 46: 483-549.
- Byard, J. L. (1987) The toxicological significance of 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-*p*-dioxin and related compounds in human adipose tissue. *J. Toxicol. Environ. Health.* 22: 381-403.
- Pitot, H. C., Goldsworthy, T., Campbell, H. A. and Poland, A. (1980) Quantitative evaluation of the promotion by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin of hepatocarcinogenesis from diethylnitrosamine. *Cancer Res.* 40: 3616-3620.
- Hook, G. E., Haseman, J. K. and Lucier, G. W. (1975) Induction and suppression of hepatic and extrahepatic microsomal foreign-compound metabolizing enzyme systems by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Chem. Biol. Interact.* 10: 199-214.
- Brewster, D. W., Madhukar, B. V. and Matsumura, F. (1982) Influence of 2,3,7,8-TCDD on the protein composition of the plasma membrane of hepatic cells from the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 107: 68-74.
- Matsumura, F., Brewster, D. W., Madhukar, B. V. and Bombick, D. W. (1984) Alteration of rat hepatic plasma membrane functions by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 13: 509-515.
- Abraham, K., Krowke, R. and Neubert, D. (1988) Pharmacokinetics and biological activity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Arch. Toxicol.* 62: 359-368.
- 李秀明 (1991) 引流熊膽과 自然熊膽成分 및 藥理作用的比較. *延邊醫學院學報* 3: 235-236.
- Bateson, M. C., Ross, P. E. and Diffey, B. L. (1989) Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1: 898-899.
- 朱小康 (1990) Ursodeoxycholic acid 治療慢性肝炎. *新醫學* 12: 26.
- 杜寧, 牛小霞 (1996) 熊膽膠囊治療慢性肝病殘留黃疸

- 45例. 中西醫結合肝病雜誌 6: 6.
12. 郭文, 陳德勇 (1996) 中藥熊膽製劑가 慢性乙型肝炎血清 Hyaluronic acid에 대한 影響. 實用中醫藥雜誌 3: 31.
  13. 駱傳羅, 崔玉芳, 王東樞, 朱?珍 (1996) 熊膽이 CC1<sub>4</sub> 肝中毒 마우스에 대한 保護作用. 中國中醫藥科技 3: 36.
  14. 張紅英, 陳亞東, 庄桂蘭, 秦孝智, 張鐵源, 呂金鍾 (1996) 引流熊膽藥理作用의 研究. 中草藥 27: 609-611.
  15. 金田尙志, 植田仲夫 (1990) 過酸化脂質實驗法, 80-89. 醫齒藥出版社, 東京.
  16. Kimbrough, R. D., Carter, C. D., Liddle, J. A. and Cline, R. E. (1977) Epidemiology and pathology of a tetrachlorodibenzodioxin poisoning episode. *Arch. Environ. Health.* 32: 77-86.
  17. Chapman, D. E. and Schiller, C. M. (1985) Dose-related effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in C57BL/6J and DBA/2J mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 78: 147-157.
  18. Vos, J. G., Moore, J. A. and Zinkl, J. G. (1974) Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in C57BL/6 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29: 229-241.
  19. Shen, E. S., Gutman, S. I. and Olson, J. R. (1991) Comparison of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated hepatotoxicity in C57BL/6J and DBA/2J mice. *J. Toxicol. Environ. Health* 32: 367-381.
  20. Buu-Hoi, N. P., Chanh, P. H., Sesque, G., Azum-Gelade, M. C. and Saint-Ruf, G. (1972) Organism as targets of "dioxin" (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) intoxication. *Naturwiss.* 59: 174-175.
  21. Kinbara, S., Ishizaki K., Takeuchi, Y., Miyazawa, N. and Araki, T. (1993) Protection against alpha-naphthylisothiocyanate-induced acute cholestasis in mice by a novel taurine conjugate of ursodeoxycholate (UR-906). *Jpn. J. Pharmacol.* 63: 125-127.
  22. Simko, V. and Michael, S. (1994): Effect of ursodeoxycholic acid on in vivo and in vitro toxic liver injury in rats. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 8: 315-322.
  23. Leuschner, U., Fischer, H., Kurtz, W., Guldutuna, S., Hubner, K., Hellstern, A., Gatzten, M. and Leuschner, M. (1989) Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology* 97: 1268-1274.
  24. Stohs, S. J., Hassan, M. Q. and Murray, W. J. (1983) Lipid peroxidation as a possible cause of TCDD toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 111: 854-859.
  25. Stohs, S. J., Al-Bayati, Z. F., Hassan, M. Q., Murray, W. J. and Mohammadpour, H. A. (1986) Glutathione peroxidase and reactive oxygen species in TCDD-induced lipid peroxidation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 197: 357-365.
  26. Sakai, H., Park S. S. and Kikkawa, Y. (1992) Differential oxidase activity of hepatic and pulmonary microsomal cytochrome P-450 isozymes after treatment with cytochrome P-450 inducers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 187: 1262-1269.
  27. Ljubuncic, P., Fuhrman, B., Oiknine, J., Averam, M. and Bomzon, A. (1996) Effect of deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on lipid peroxidation in cultured macrophages. *Gut.* 39: 475-478.
  28. Mitsuyoshi, H., Nakashima, T., Sumida, Y., Yoh, T., Nakajima, Y., Ishikawa, H., Inaba, K., Sakamoto, Y., Okanoue, T. and Kashima, K. (1999) Ursodeoxycholic acid protects hepatocytes against oxidative injury via induction of antioxidants. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 263: 537-542.
  29. Osuga, T., Tanaka, N., Matsuzaki, Y. and Aikawa, T. (1989) Effect of ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 34: 49S-51S.
  30. Leuschner U., Leuschner, M., Sieratzki, J., Kurtz, W. and Hubner, K. (1985) Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 30: 642-649.
  31. 노임환, 김정택, 박효순, 명나혜 (1996) 백서에서의 폐쇄성 황달에 대한 Ursodeoxycholic Acid의 치료효과. *대한소화기학회지* 28: 402-408.
  32. 金正男, 朴世浩, 金景姬, 黃明姬, 許哲虎 (1994) 引流熊膽의 抗炎抑制作用. 中國藥理學通報 10: 143-146.
  33. Kim, W., Hwang, S., Lee, H., Song, H. and Kim, S. (1999) Panax ginseng protects the testis against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced testicular damage in guinea pigs. *BJU. Int.* 83: 842-849.

(2001년 4월 23일 접수)