

## Serum Levels of Xanthine Oxidase Activities in Cyclohexanone-Treated Rats Pretreated with Carbon Tetrachloride

Chong-Guk Yoon<sup>†</sup>

Department of Public Health, College of Natural Science, Keimyung University, Daegu 704-701, Korea

To investigate an effect of cyclohexanone (CHO) treatment on the serum levels of xanthine oxidase (XO) in liver damaged animals, the rats were intraperitoneally pretreated with 50% carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) in olive oil (0.1 mL/100 g body weight) 14 times every other day. To the CCl<sub>4</sub>-pretreated rats, CHO (1.56 g/kg body weight) was injected once and then the animals were sacrificed at 4 hours after CHO treatment. The increasing rate of serum and liver XO activities to the control was higher in CHO-treated animals pretreated with CCl<sub>4</sub> than the CCl<sub>4</sub>-pretreated those. Concomitantly CHO injection to the CCl<sub>4</sub>-pretreated animals showed somewhat higher V<sub>max</sub> and lower K<sub>m</sub> value in the kinetics of liver XO enzyme. Furthermore, increasing rate of hepatic malonaldehyde content to the control was also higher in CHO-treated animals pretreated with CCl<sub>4</sub> than CCl<sub>4</sub>-pretreated those. On the other hand, the injection of CHO to the CCl<sub>4</sub>-pretreated animals showed the more enhanced liver damage on the basis of liver function finding; liver weight per body weight (%), serum levels of alanine aminotransferase activity and hepatic glucose-6-phosphatase activity. In conclusion, injection of CHO to the CCl<sub>4</sub>-pretreated rats led to more increased activity of serum XO and it may be caused by acceleration of hepatocyte membrane permeability and induction of enzyme protein.

**Key Words:** Cyclohexanone, CCl<sub>4</sub>, Xanthine Oxidase, Rat

### 서 론

최근 산업발전에 따른 유해공해물질의 인체에 폭로로 인하여 인간의 건강에 문제가 제기되고 있다. 특히 다양한 공해물질의 복합 및 중복 노출과 질병을 앓고 있는 사람들에게 유해공해물질의 폭로는 질병을 악화시킬 가능성이 있다고 생각되며 이는 xylene, toluene, cyclohexanone과 같은 유해공해물질인 산업화학물은 간손상이 유도된 실험동물에 투여시에 간손상이 심화된다는 보고<sup>2,9,10</sup>)가 이를 뒷받침하고 있다고 생각된다.

산업화학물질로서 xenobiotics의 일종인 cyclohexanone은 nylon 합성의 부산물로서 유기용매 및 접착제로서 많이 사용되고 있으며<sup>19</sup>), 이물질이 인체 폭로시 중추신경, 폐 및 피부에 독성을 야기시키는 것으로 보고<sup>13</sup>)되고 있다. 특히 간손상 실험동물에 cyclohexanone 투여시 간손상이 심화된다는 보고<sup>10</sup>)가 있다.

한편, xanthine oxidase (EC. 1.2.3.2.; XO)는 purine체, aldehyde

류 및 heterocyclic compound의 대사에 관여하는 효소<sup>16</sup>)로서 virus<sup>25</sup>), 세균<sup>23</sup>), 기생충<sup>11</sup>)의 감염과 사염화탄소 (CCl<sub>4</sub>)<sup>5</sup>), bromobenzene<sup>4</sup>), toluene<sup>8</sup>) 및 xylene<sup>1</sup>)과 같은 xenobiotics성 간중독시에 혈청 중 본 효소활성이 증가된다고 하여, 특히 급성적으로 간손상이 심할 때 간손상 정도에 따라 혈청 중 본 효소활성이 비례적으로 증가되기 때문<sup>3</sup>)에 간손상의 정도를 monitoring하는데 의의가 있을 것으로 생각된다.

이에 본 연구는 간독성 물질인 CCl<sub>4</sub>를 실험동물에 투여하여 간손상을 유도한 다음, cyclohexanone을 1회 투여한 후 4시간 후에 처치하여 간손상 정도와 혈청 중 XO 활성을 CCl<sub>4</sub> 투여한 실험동물에 있어서 cyclohexanone 투여 전·후간 비교함과 동시에 혈청 중 XO 활성 차이의 원인을 규명코저 한다.

### 재료 및 방법

#### 1. 동물의 사육 및 처치

실험동물은 체중 200 g 내외의 외견상 건강한 Sprague-Dawley 종의 숫 흰쥐를 시중에서 구입한 동물사료 (삼양사 제품)로 사육하여 실험에 사용하였다. 실험동물 28마리를 각각 7마리씩 대조군, CHO 투여군, CCl<sub>4</sub> 투여군 및 CCl<sub>4</sub> 전처치 후 CHO 투여군 (이하 CCl<sub>4</sub> 전처치군)으로 분리하여 수용하였다. 이때 사육조건은 온도 25±1℃, 습도 50±5%로 하여

\*는 문 접 수: 2002년 2월 19일  
수정재접수: 2002년 3월 10일

<sup>†</sup>Corresponding author: Department of Public Health, College of Natural Science, Keimyung University, Daegu 704-701, Korea  
Tel: 053-580-5230, Fax: 053-580-5164  
e-mail: jky446@kmu.ac.kr

실험기간 동안 물과 사료를 제한 없이 공급하였다.

CCl<sub>4</sub> 투여는 CCl<sub>4</sub>를 olive oil과 1:1 혼합액을 만들어 체중 100 g 당 0.1 mL씩 1일 1회 2일 간격으로 14회 복강 내로 주사하였다. CHO 투여군의 경우 체중 kg 당 CHO 1.56 g을 1회 복강으로 투여하였고, CCl<sub>4</sub> 전처치군은 CCl<sub>4</sub> 마지막 전처치한 다음 24시간 후 CHO를 위와 같이 주사하였다. CHO 투여군과 CCl<sub>4</sub> 전처치군에서 CHO 투여는 주사한 다음 4시간 후에 처치하였다.

동물의 처치는 ether 마취 하에 복부 정중선을 따라 개복한 다음 복부 대동맥으로부터 채혈하여 처치한 후, 4℃ 생리식염수로 간을 관류시켜 간조직 내에 남아 있는 혈액을 제거한 다음 적출하였다. 적출한 간은 생리식염수를 문정맥으로 주입하여 여지로 압박하고 간조직 내 남아 있는 생리식염수를 가능한 모든 제거한 다음 무게를 칭량하였다. 채취한 혈액은 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 얻어 alanine aminotransferase (ALT) 활성 측정에 사용하였다.

## 2. 효소원의 조제

적출한 간조직 일정량을 칭량한 후 4배량의 0.25 M sucrose 용액을 가하여 빙냉하에서 glass teflon homogenizer로 마쇄균질액 (20% W/V)을 만들었다. 이 균질액을 600 xg에서 10분간 원심분리하여 핵 및 미마쇄부분을 제거한 후 상층액을 10,000 xg에서 20분간 원심분리하여 얻은 상층액을 취하여 xanthine oxidase (XO) 활성 측정에 사용하였다. 한편 채취한 혈액은 방치한 다음 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 얻고 ALT 및 XO 활성 측정용 시료로 사용하였다.

## 3. 효소활성도 측정

### 3.1 간 및 혈청 alanine aminotransferase (ALT) 활성도 측정

L-alanine과  $\alpha$ -ketoglutaric acid를 기질로 하여 효소시료와 함께 37℃에서 30분간 반응시킨 후 생성된 pyruvic acid를 alkali 조건에서 2,4-dinitrophenyl hydrazine과 반응시켜 발색되는 색조를 비색 정량하는 Reitman과 Frankel의 방법<sup>20)</sup>에 따라 조제된 kit 시액을 사용하였다.

활성도 단위는 mL 당 Karmen unit<sup>15)</sup>로 표시하였다.

### 3.2 Glucose-6-phosphatase (G6Pase) 활성도 측정

간조직 중 G6Pase 활성도는 Hasushi 등의 방법<sup>14)</sup>에 따라 glucose-6-phosphate를 기질로 하여 30℃에서 20분간 반응시켜서 유리되는 inorganic phosphorus를 Fiske와 Subbarow의 방법<sup>12)</sup>으로 발색시킨 다음 680 nm에서 흡광도를 측정하였다. 활성도 단위는 단백질 1 mg이 20분간 반응하여 생성시키는 phosphorus의 양을 nmole로 표시하였다.

### 3.3 Xanthine oxidase (XO) 활성도 측정

간조직 및 혈청 중 XO 활성도 측정은 xanthine을 기질로

하여 30℃에서 10분 또는 20분간 반응시켜 생성되는 uric acid를 파장 292 nm에서 흡광도를 측정하는 Stirpe와 Della Corte 등의 방법<sup>22)</sup>과 phosphotungstic acid를 가하여 비색 정량하는 Yoon의 방법<sup>24)</sup>에 준하여 측정하였다.

활성도 단위는 효소반응액 중에 함유된 단백질 1 mg이 1분간 반응하여 기질인 xanthine으로부터 생성시킨 uric acid의 양을 혈청 1 당  $\mu$ mole로 표시하였다.

한편 대조군 및 실험군의 간조직의 세포질분획을 투석시킨 시료를 각 군별로 합하여 (pooled specimen) 이를 효소원으로 하여 기질농도변동에 따른 효소활성의 반응속도를 관찰하였다.

## 4. Malonedialdehyde (MDA) 함량 측정

간조직 중 MDA 함량은 Ohkawa 등의 방법<sup>18)</sup>에 준하였다. 즉 시료 속의 과산화지질을 산성 조건하에서 thiobarbituric acid와 가열 반응시켜 생긴 물질을 532 nm에서 흡광도를 측정하였다. MDA 함량은 간조직 1 g 당 nmole로 표시하였다.

## 5. 간조직 중 단백질 정량

단백질 정량은 Lowry 등의 방법<sup>17)</sup>에 준해 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 측정하였다.

## 6. 성적검정

실험성적의 통계처리는 Student's t-test<sup>21)</sup>로 하였으며 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

### 1. 혈청 XO 활성

CCl<sub>4</sub> 전처치한 실험동물에 CHO 1회 투여한 후 혈청 중 XO 활성을 측정한 것이 Fig. 1과 같다.

CCl<sub>4</sub> 투여군은 혈청 중 XO 활성이  $24.58 \pm 4.05$  unit로서 대조군 ( $12.54 \pm 1.14$ )에 비해서 약 96%의 유의한 ( $P < 0.05$ ) 증가를 보였으며, CCl<sub>4</sub> 전처치군 ( $37.73 \pm 3.90$ )은 CCl<sub>4</sub> 투여군에 비해서 약 53%의 유의한 ( $P < 0.05$ ) 증가를 나타내었으나 CHO 투여군과 대조군간에는 별다른 차이를 볼 수 없었다.

### 2. 간손상 검정

CCl<sub>4</sub> 전처치한 다음 CHO 투여시에 간손상에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 체중 당 간무게 (%), 혈청 ALT 및 간 G6Pase 활성과 간조직 중 단백질 함량을 나타낸 것이 Table 1과 같다.

CCl<sub>4</sub> 투여군에 있어서 체중 당 간무게 (%)는 대조군에 비해서 각각 34% 증가되었으며, CCl<sub>4</sub> 전처치군은 CCl<sub>4</sub> 투여군에 비해서 약 57% 유의하게 ( $P < 0.05$ ) 증가되었다. 그러나 CHO

**Table 1.** Effect of cyclohexanone-treatment on the liver weight/body weight (LW/BW, %), serum levels of alanine aminotransferase (ALT), hepatic protein and glucose-6-phosphatase (G6Pase) activity in CCl<sub>4</sub>-pretreated rats

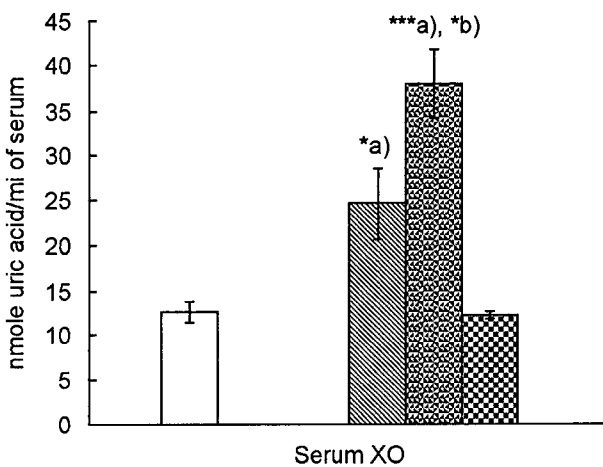
Groups Parameters	Control	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub> +CHO	CHO
LW/BW (%)	2.65±0.17	3.55±0.30	5.58±0.79 <sup>**a)b)</sup>	2.60±0.25
Serum ALT <sup>1)</sup>	27.15±2.91	550.51±75.10 <sup>***a)</sup>	815.15±88.23 <sup>***a)b)</sup>	39.15±4.98
Homogenate protein <sup>2)</sup>	155.50±13.25	128.97±12.85	108.10±9.26 <sup>*a)b)</sup>	160.36±8.52
G6Pase <sup>3)</sup>	8.25±0.81	1.45±0.16 <sup>***a)</sup>	0.73±0.09 <sup>**a)b)</sup>	6.47±0.55

Each value represents the mean±S.E. of 7 rats.

Unit: <sup>1)</sup>Karmen unit/ml of serum, <sup>2)</sup>mg/g wet. liver, <sup>3)</sup>nmoles pi/mg protein/min.

a); Significantly different from the control (\*; P<0.05, \*\*; P<0.01, \*\*\*; P<0.001),

b); Significantly different from the CCl<sub>4</sub>-treated rats (\*; P<0.05, \*\*; P<0.01)

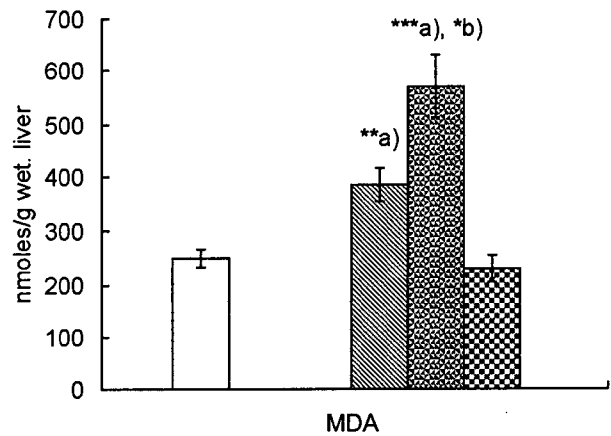


**Fig. 1.** Effect of cyclohexanone-treatment on the serum levels of xanthine oxidase (XO) activities in CCl<sub>4</sub>-pretreated rats. Each value represents the mean±S.E. of 7 rats.

a); Significantly different from the control (\*; P<0.05, \*\*\*; P<0.001)

b); Significantly different from the CCl<sub>4</sub>-pretreated rats (\*; P<0.05).

□: Control      ▨: CCl<sub>4</sub>-pretreated group  
 ▩: Cyclohexanone-treated group pretreated with CCl<sub>4</sub>  
 ▤: Cyclohexanone-treated group



**Fig. 2.** Effect of cyclohexanone-treatment on the hepatic malonaldehyde (MDA) contents in CCl<sub>4</sub>-pretreated rats. Each value represents the mean±S.E. of 7 rats.

a); Significantly different from the control (\*; P<0.05, \*\*\*; P<0.001)

b); Significantly different from the CCl<sub>4</sub>-treated rats (\*; P<0.05)

□: Control      ▨: CCl<sub>4</sub>-treated group  
 ▩: Cyclohexanone-treated group pretreated with CCl<sub>4</sub>  
 ▤: Cyclohexanone-treated group

투여군은 대조군간에 별다른 차이가 없었다.

혈청 ALT 활성은 CCl<sub>4</sub> 투여군이 대조군보다 약 20배 현저한 (P<0.001) 증가를 보였으며, CCl<sub>4</sub> 전처치군은 CCl<sub>4</sub> 투여군보다 약 48%의 유의한 (P<0.05) 증가를 나타내었다.

간조직 중 단백질 함량에 있어서는 CCl<sub>4</sub> 투여군이 대조군에 비해서 약 17% 감소되는 경향을 보였으며, CCl<sub>4</sub> 전처치군은 CCl<sub>4</sub> 투여군 보다 약 16% 감소되는 경향을 보였다.

한편 간 G6Pase 활성은 CCl<sub>4</sub> 투여군이 대조군에 비해서 약 82% 유의하게 (P<0.001) 감소되었으며, CCl<sub>4</sub> 전처치군은 CCl<sub>4</sub> 투여군에 비해서 약 50%의 유의한 (P<0.01) 감소를 보였다. 그리고 CHO 투여군은 대조군에 비해서 약 21% 감소되는 경향을 보였다.

### 3. 간조직 중 malonaldehyde (MDA) 함량

CCl<sub>4</sub> 투여군은 MDA 함량이 384.85±26.85 μmole/g wet. liver로서 대조군 (249.96±15.98)에 비해서 약 53%의 유의한 (P<0.01) 증가를 보였으며 CCl<sub>4</sub> 전처치군 (570.89±59.25)은 CCl<sub>4</sub> 투여군에 비해서 약 48%의 유의한 (P<0.05) 증가를 보였다. 그러나 CHO 투여군 (227.59±24.29)은 대조군과 별다른 차이가 없었다 (Fig. 2).

### 4. 간 및 혈청 중 XO와 ALT 활성 비교

간조직 중 XO 활성에 있어서 CCl<sub>4</sub> 투여군은 1.38±0.13 unit로서 대조군 (1.14±0.09)에 비해서 약 21% 증가되었다. 그리고 CCl<sub>4</sub> 전처치군 (1.56±0.14)은 대조군에 비해서 약 37%의 유의한 (P<0.05) 증가를 보였으며, CCl<sub>4</sub> 투여군 보다는 약 13%

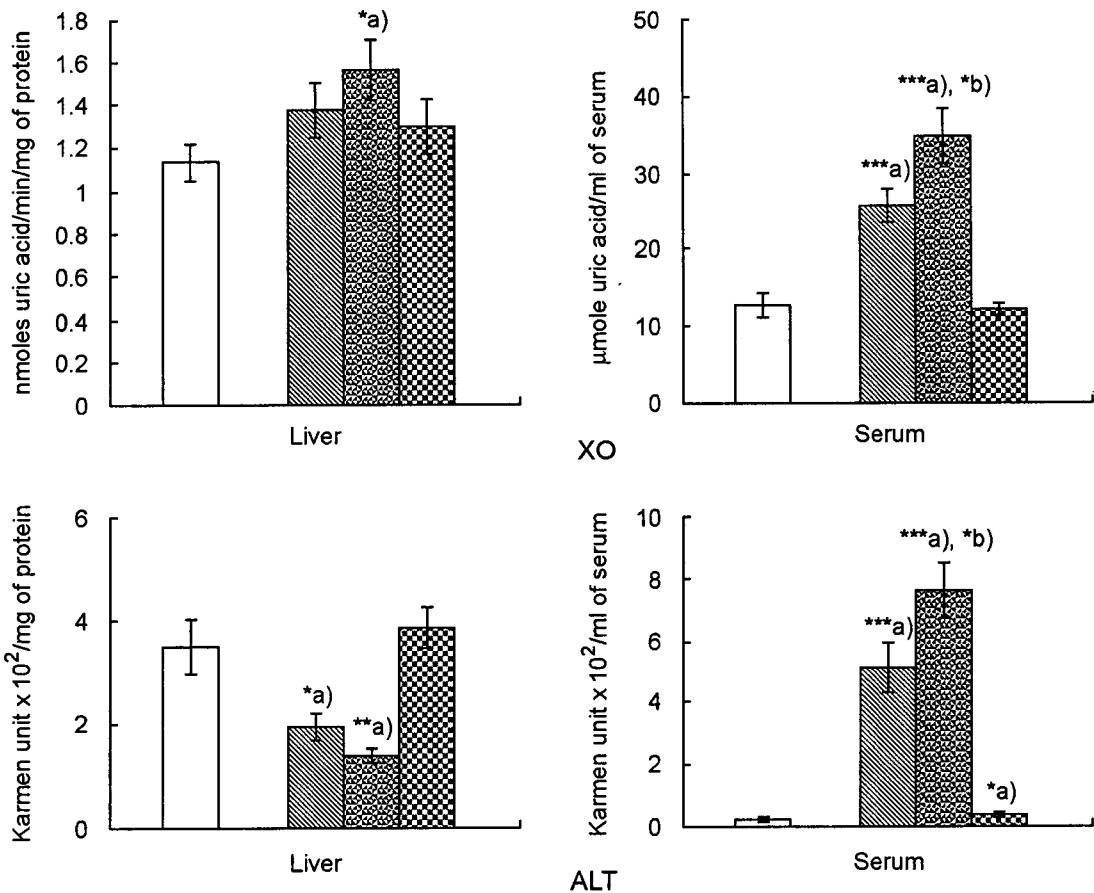


Fig. 3. Comparison of XO with ALT activity in liver and serum of cyclohexanone-treated rats pretreated with CCl<sub>4</sub>. Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of 7 rats.  
<sup>a)</sup> Significantly different from the control (\*;  $P < 0.05$ , \*\*;  $P < 0.01$ , \*\*\*;  $P < 0.001$ ), <sup>b)</sup> Significantly different from the CCl<sub>4</sub>-treated rats (\*;  $P < 0.05$ )  
 □: Control    ▨: CCl<sub>4</sub>-treated group    ▩: Cyclohexanone-treated group pretreated with CCl<sub>4</sub>    ▧: Cyclohexanone-treated group  
 Remark: Data of liver and serum ALT activities cited from reference (J. Biomed. Lab. Sci 7 (2001) 1994).

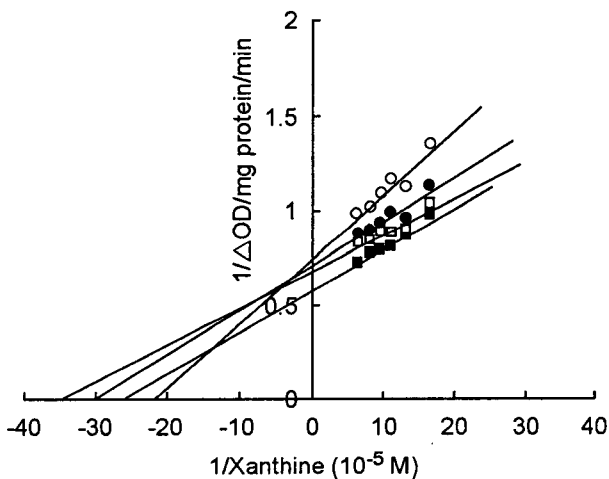


Fig. 4. Double reciprocal plots of liver xanthine oxidase with xanthine as a substrate in potassium phosphate buffer (pH 8.0).  
 ○-○: Control    ●-●: Cyclohexanone-treated group  
 □-□: CCl<sub>4</sub>-treated group    ■-■: Cyclohexanone-treated group pretreated with CCl<sub>4</sub>

증가되는 경향을 나타내었다 (Fig. 3).

한편 간조직 중에서 XO와 ALT 활성의 변동양상을 비교해 볼 때 XO 활성은 CCl<sub>4</sub> 투여군이 대조군 보다 증가됨과 동시에 CCl<sub>4</sub> 전처치군은 CCl<sub>4</sub> 투여군 보다 높게 나타나는 반면 ALT 활성은 CCl<sub>4</sub> 투여군이 대조군 보다 낮게 나타났으며, CCl<sub>4</sub> 전처치군은 CCl<sub>4</sub> 투여군 보다 더욱더 감소되었다. 그리고 혈청에 있어서는 XO와 ALT 활성변동양상이 유사하게 나타났다. 따라서 혈청 중에서는 XO와 ALT 활성변동양상이 유사하게 나타났으나, 간조직 중에서는 상반된 결과가 나타남을 알 수 있었다 (Fig. 3 참조).

#### 5. 간 XO의 반응속도

Xanthine 농도변동에 따른 XO 활성을 측정하여 기질 및 효소단위의 역수에 따른 double reciprocal plot로 작성한 것이 Fig. 4와 같다.

대조군, CCl<sub>4</sub> 투여군, CCl<sub>4</sub> 전처치군 및 CHO 투여군의 Km

치는 각각  $4.50 \times 10^{-5}$ ,  $2.79 \times 10^{-5}$ ,  $3.80 \times 10^{-5}$  및  $3.20 \times 10^{-5}$  M로서  $\text{CCl}_4$  투여군은 대조군에 비해서 Km치가 약 38% 낮게 나타났으며  $\text{CCl}_4$  전처치군은  $\text{CCl}_4$  투여군에 비해서 약 36% 크게 나타났다. 그리고 CHO 투여군은 대조군에 비해서 약 28% 낮게 나타났다.

한편  $V_{\max}$ 치는  $\text{CCl}_4$  투여군이 대조군 보다 14% 높게 나타났으며  $\text{CCl}_4$  전처치군은  $\text{CCl}_4$  투여군보다 16% 높게 나타났다.

## 고 찰

실험동물에 있어서  $\text{CCl}_4$ 에 의한 간손상에 혈청 중 XO 활성이 증가됨은 잘 알려져 있다<sup>1,3-5,8,11,16,23,25</sup>. 또한 급성 간손상시 간손상 정도에 따라 혈청 XO 활성이 비례적으로 증가된다고 한다<sup>3</sup>. 따라서 혈청 중 XO 활성 측정은 급성 간손상의 정도 차이를 검정할 수 있는 지표로 이용될 수 있다고 하였다. 본 실험에서도  $\text{CCl}_4$  투여군이 대조군에 비해서 혈청 XO 활성이 현저히 증가되었으며, 더욱이  $\text{CCl}_4$  전처치한 다음 CHO 1회 투여군 (이하  $\text{CCl}_4$  전처치군이라 칭함)에 있어서 혈청 XO 활성이  $\text{CCl}_4$  투여군에 비해서 유의한 증가를 보였다. 그러나 CHO만 투여한 군에서는 대조군과 별다른 차이를 볼 수 없었다. 따라서 본 실험조건에서  $\text{CCl}_4$  전처치한 다음 CHO를 투여함으로써 간손상이 심화되었음을 암시해 주고 있다. 이를 확인코저 급성 간손상시 증가된다는 체중 당 간 무게, 혈청 ALT의 증가율<sup>9</sup>과 급성 간손상시 감소된다는 간조직 중 단백질 함량 및 G6Pase 활성의 감소율<sup>9</sup>에 있어서  $\text{CCl}_4$  전처치군이  $\text{CCl}_4$  투여군에서 보다 높게 나타났다. 따라서  $\text{CCl}_4$ 에 의하여 간손상이 유도된 실험동물에 있어서 CHO 1회만 투여할 경우에도 간손상이 심화됨을 알 수 있으며 이 결과는 채와 윤<sup>10</sup>의 결과와 일치하였다. 그러나 CHO 단독투여군에서는 간조직에 별다른 병리현상이 보이지 않는데도 불구하고  $\text{CCl}_4$  전처치한 실험동물에 CHO 1회 투여시에 간손상이 심화된 것은  $\text{CCl}_4$ 와 CHO와의 상호작용 때문일 것으로 생각된다.

윤 등은  $\text{CCl}_4$ 에 의한 급성 간손상시 혈청 중 XO 활성 증가는 본 효소 단백질함성유도 및 간세포막 투과성 증가에 기인되기 때문이라고 하였다<sup>3</sup>. 더욱이 본 실험에서  $\text{CCl}_4$  투여군에 있어서 대조군에 비해서 간 XO 활성이 증가됨과 동시에 혈청 XO 활성이 현저히 증가되었다. 이러한 결과는 간손상시 세포막 투과성 증가로 혈청 중 활성이 증가된다는 간 ALT 활성변동<sup>7</sup>과는 다소 차이가 있었다. 즉 본 실험조건에서  $\text{CCl}_4$  투여군은 ALT 활성이 간조직 중에서는 감소되는 반면 혈청 중에서는 현저히 증가되었다. 더욱이  $\text{CCl}_4$ 에 의하여 간손상이 유도된 실험동물에 CHO를 투여함으로써, 간조직 중 XO 활성은  $\text{CCl}_4$  단독투여군 보다 높게 나타났으며, 또한 혈청 중 본 효소활성 역시  $\text{CCl}_4$  단독투여군 보다 높게 나타났다. 특히

CHO 단독투여군에서 간 XO 활성 역시 증가되었다. 이때, 세포막 손상의 marker인 간 MDA 함량<sup>18</sup>은  $\text{CCl}_4$  전처치군이 높게 나타났다. 따라서  $\text{CCl}_4$  투여군에 비해서  $\text{CCl}_4$  전처치군이 혈청 XO 활성이 증가되는 것은 간세포막 투과성 항진과 더불어 본 효소함성 유도율이 증가될 것이라는 점을 배제할 수 없다.

그러므로 본 실험조건에서 XO 효소의 반응속도론적 측면에서 관찰한 결과  $V_{\max}$ 치가  $\text{CCl}_4$  전처치군이  $\text{CCl}_4$  투여군 보다 높게 나타남과 동시에 Km치도 낮게 나타났다. 따라서  $\text{CCl}_4$  전처치군에 있어서 혈청 중 XO 활성 증가는 간손상 심화에 따른 간세포막 투과성 증가와 효소단백 함성유도에 기인된 결과로 생각된다.

이상 실험결과를 종합해 볼 때  $\text{CCl}_4$ 에 의한 간손상이 유도된 실험동물에 CHO를 1회 투여하더라도 간손상이 심화됨을 알 수 있으며, 이때 혈청 중 XO 활성이 증가된 점을 고려해 볼 때 혈청 중 XO 활성 측정은 산업화학물질에 의한 간손상 정도를 monitoring하는데 이용될 수 있다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) 이상희, 전태원, 윤종국 (1998): 에탄올 전처치한 흰쥐에 Xylene 투여가 간조직 중 Xanthine Oxidase 활성변동에 미치는 영향. 한국식품영양과학회지, **27(4)**: 739-744.
- 2) 이혜자, 조현국, 윤종국 (1999): 흰쥐에 있어서 사염화탄소에 의한 간손상이 Xylene 대사에 미치는 영향. 한국환경위생학회지, **25(1)**: 102-108.
- 3) 윤종국 (1988): 흰쥐에 사염화탄소에 의한 간손상시 Actinomycin 및 Prednisolone이 혈청 Xanthine Oxidase 활성에 미치는 영향. 연구논문집 (계명대학교 기초과학연구소), **7(1)**: 113-123.
- 4) 윤종국 (1996): 저 및 표준단백식으로 성장시킨 흰쥐에 bromobenzene 투여가 간 및 혈청 xanthine oxidase 활성에 미치는 영향. 연구논문집 (계명대학교 기초과학연구소), **15(2)**: 305-312.
- 5) 윤종국, 김병렬, 이상일 (1993): Ethanol을 전처리한 흰쥐의 간 및 혈청 xanthine oxidase 활성에 미치는 사염화탄소의 영향. 한국환경위생학회지, **19(2)**: 69-77.
- 6) 윤종국, 이미경, 이상일 (1998): 성장기간이 다른 흰쥐에 사염화탄소 투여가 oxygen free radical 생성계 및 해독계 효소활성이 미치는 영향. 한국노화학회지, **8(1)**: 35-42.
- 7) 윤종국, 신중규, 정광식 (1991): 흰쥐에 사염화탄소 투여가 소장 및 간 Alanine Aminotransferase 활성에 미치는 영향. 연구논문집 (계명대학교 기초과학연구소), **10(2)**: 209-214.
- 8) 전태원, 강희양, 윤종국 (1995): 흰쥐에게 toluene 투여가

- 혈청 xanthine oxidase 활성변동에 미치는 영향. 한국 독성학회지, **11(2)**: 279-288.
- 9) 차상은, 윤종국, 이상일 (1998): 흰쥐에 있어서 톨루엔 대사에 미치는 간손상의 영향. *J Toxicol Pub Health*, **14(3)**: 321-328.
- 10) Choi HJ and Yoon CG (2001): Effect of Cyclohexanone Treatment on the Serum Levels of Glutathione S-Transferase Activities in Acute Liver Damaged Rats. *J Biomed Lab Sci*, **7**: 191-196.
- 11) Crosby PF, Matos ML and Rivera-Collazo E (1969): Liver xanthine oxidase activity of mice infected with *Schistosoma mansoni*. *J Parasitol*, **55(3)**: 673.
- 12) Fiske CH and Subbarow (1925): The colorimetric determination of phosphorous. *J Biol Chem*, **66**: 375-400.
- 13) Gupta PK, Lawrence WH, Turner JE and Autian J (1979): Toxicological aspects of cyclohexanone. *Toxicol Appl Pharmacol*, **49(3)**: 525-533.
- 14) Hasushi Y, Tescke R and Lieber CS (1974): Increased CCl<sub>4</sub> hepatotoxicity and its metabolism after chronic ethanol consumption. *Gastroenterology*, **66**: 415-422.
- 15) Karmen A (1955): A note on the spectrophotometer assay of glutamic oxaloacetic transaminase in human blood serum. *J Clin Invest*, **34**: 131-133.
- 16) Krenitsky TA (1973): Xanthine oxidase and aldehyde oxidase in purine and purine analogue metabolism. *Adv Exp Med Biol*, **41**: 57-64.
- 17) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL and Randall RJ (1951): Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, **193**: 265-275.
- 18) Ohkawa H, Ohish N and Yaki K (1979): Assay for lipid peroxide in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, **95**: 351-355.
- 19) Ong CN, Chia SE, Phoon WH, Tan KT and Kok PW (1991): Monitoring of exposure to cyclohexanone through the analysis of breath and urine. *Scand J Work Environ Health*, **17(6)**: 430-435.
- 20) Reitman S and Frankel S (1957): A Colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *Am J Clin Pathol*, **28**: 56-63.
- 21) Scheffler WC (1980): Statistics for the biological sciences. pp. 84-89. *Addison-Wesley, London*.
- 22) Stirpe F and Della Corte E (1969): The regulation of rat liver xanthine oxidase. *J Biol Chem*, **244(14)**: 855-863.
- 23) Tubaro E, Lotti B, Cavallo G, Croce C and Borelli G (1980): Liver xanthine oxidase increase in mice in three pathological models. A possible defence mechanism. *Biochem Pharmacol*, **29(3)**: 1939-1943.
- 24) Yoon CG (1984): A modified colorimetric assay for xanthine oxidase in rat liver extracts. *Keimyung Research Journal (Keimyung Junior College)*, **2**: 295-308.
- 25) Ziegler DW, Hutchinson HD and Kissling RE (1971): Induction of xanthine oxidase by virus infections in new born mice. *Infection and Immunity*, **3(2)**: 237-242.