

# 상황버섯 균사체를 이용한 전통주의 장기투여가 환취 간장에 미치는 영향

최병태\* · 최영현<sup>1</sup> · 이용태<sup>2</sup> · 정경태<sup>3</sup> · 정영기<sup>4</sup>

동의대학교 한의과대학 해부학교실, 1: 생화학교실, 2: 생리학교실, 3: 자연과학대학 임상병리학과,  
4: 동아대학교 생명자원과학대학 생명공학과

## Effects of Traditional Wine by using Mycelium of *Phellinus linteus* on the Expression of Inflammation-Related Proteins in Rat Liver

Byung Tae Choi\*, Yung Hyun Choi<sup>1</sup>, Yong Tae Lee<sup>2</sup>, Kyung Tae Chung<sup>3</sup>, Young Kee Jeong<sup>4</sup>

Department of Anatomy, 1: Department of Biochemistry, 2: Department of Physiology, College of Oriental Medicine,  
3: Department of Biomedical laboratory Science, College of Natural Science, Dong-Eui University  
4: Department of Biotechnology, College of Natural Resources and Life Science, Dong-A University

It was examined that the effect of fermented traditional wine made by using mycelium of *Phellinus linteus* (TWPL) on the expression of inflammation-related proteins in rat liver. Levels of aspartate aminotransferase (AST) was significantly increased in the serum of ethanol-treated rats compared to normal. However, the level of AST showed no significant changes in the TWPL-treated rat compared normal. Slight histopathological changes of liver such as cloudy swelling, inflammatory cells infiltration, Kupffer cell reaction were demonstrated in the rats challenged with ethanol compared with normal. Fewer scores of these changes were observed in TWPL-treated rat with recovered glycogen in hepatocytes of whole hepatic lobule. The RT-PCR and Western analysis showed that the expression of inflammatory proteins such as cyclooxygenase-2, inducible nitric oxide synthase, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  were decreased in the TWPL-treated rat compared with ethanol-treated ones. Immunohistochemical analysis showed that the expression of interleukin-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  tended to decrease in TWPL-treated rat compared with ethanol-treated ones. These results suggest that TWPL may contains some protective agent for alcohol-induced liver injury through a regulating inflammation-related proteins.

Key words : *Phellinus linteus*, alcohol, inflammation, liver

### 서 론

알코올의 체내 흡수는 주로 위와 소장에서 일어나며, 혈류를 통해 간으로 이동하여 alcohol dehydrogenase에 의해 acetaldehyde와 acetic acid로 분해된다. 음주로 인한 혈중 acetaldehyde의 증가는 자율신경계와 심혈관계에 작용하여 구토, 어지럼증 등과 같은 급성 증상을 나타내며 체내 기관에 급·만성 손상을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>1,2)</sup>. 특히 간은 과도한 음

주로 인해 손상 받는 주된 기관 중 하나로 알코올 양과 음주기간에 비례하여 간질환의 유발률이 보고되고 있다<sup>3)</sup>.

식용 또는 약용으로 널리 이용되는 버섯의 자실체나 균사체에서 추출된 다당류는 면역을 강화시켜 질병예방 효과가 높다. 목질진흠버섯으로 알려진 상황버섯 중 *Phellinus linteus*로 부터 분리한 단백질은 염증, 종양 질환 등 인체의 면역 증강에 효능이 뛰어나다<sup>4,5)</sup>. 자연상태에서 희귀하게 발견되는 *P. linteus*는 균사체 대량 배양기술 등을 통해 그 효능에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다<sup>6,7)</sup>. 본 연구진은 상황버섯 균사체 배양 중 상황버섯균사체가 alcohol dehydrogenase을 가지는 것을 발견하였고 이를 이용한 전통주를 개발하였다.

그러나 상황버섯 균사체를 이용한 전통주도 일정 농도의

\* 교신저자 : 최병태, 부산시 진구 양정2동 산 45-1 동의대학교 한의과대학  
· E-mail : choibt@deu.ac.kr, · Tel : 051-850-8653  
· 접수 : 2007/03/22 · 채택 : 2007/04/30

알코올을 함유하여 이에 의한 간 손상 가능성이 있다. 알코올에 의한 간손상도 염증반응의 강한 전사인자로 작용하는 nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)의 활성화에 의한 하위 염증관련 유전자들의 전사를 유도하여 염증성 반응을 일으킨다<sup>1,2)</sup>. 본 연구는 상황버섯균사체를 이용한 전통주를 장기적으로 투여하였을 간에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈청의 생화학적 검사, 간의 조직병리학적 검색 나아가 NF- $\kappa$ B를 비롯한 염증에 연관된 유전자 및 단백질 발현을 RT-PCR, Western blot 및 면역조직화학적으로 살펴보았다.

## 재료 및 방법

### 1. 상황버섯 균사체를 이용한 전통주

알코올 수득율을 높이기 위해 쌀을 기초로 한 배지를 사용하였으며 *Aspergillus oryzae*와 *P. linteus*의 균사체를 함께 배양하였다. 우선 *A. oryzae*를 1.2 kg의 멸균된 쌀에 접종하여 충분한 균체를 형성시킨 후 3 kg의 멸균된 쌀과 90 g의 *P. linteus* 균사체를 혼합하였으며, 이어 멸균한 물을 총 5 L가 되도록 부가하여 25°C에서 7일 간 발효시켜 알코올 농도 8%의 주류를 얻었다.

### 2. 실험동물 및 처치

8 주된 건강한 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐를 (주) 샘타코로 부터 구입하여 2 주간 자유식이법으로 실험실 환경에 순화시킨 후 실험에 사용하였으며 기능성 규명을 위해 8% 알코올 농도의 전통주를 5 ml을 1일 2회 나누어 14일간 경구 투여하였다. 대조군으로 동일농도의 ethanol을 동일기간 투여하였다.

### 3. Aspartate aminotransferase (AST) 및 alanine aminotransferase (ALT) 활성

혈청 중 AST 및 ALT측정은 자동 분석기기 (COBAS MIRA, Roche, Germany)로 Reitman-Frankel법을 통하여 발생하는 적갈색의 흡광도 측정하고 표준혈청에 있어서도 같은 방법으로 반응시켜 작성한 검량선으로 부터 검체 중의 AST와 ALT를 측정하였다.

### 4. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 분석

흰쥐를 10% chloral hydrate (350 mg/kg i.p.)로 마취하여 적출한 간을 대상으로 RNAzol B를 이용하여 total RNA를 분리하였다. 분리된 RNA를 정량한 후, oligo dT primer와 AMV reverse transcriptase를 이용하여 2  $\mu$ g의 RNA에서 ss cDNA를 합성하였다. 이 cDNA를 template로 사용하여 조사할 유전자들을 PCR방법으로 증폭시켰으며 housekeeping 유전자인 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) 유전자를 포함하여 internal control로 사용하였다. 각 PCR 산물들을 1% agarose gel을 이용하여 전기영동 하였고 ethidium bromide (EtBr, Sigma)를 이용하여 염색한 후 UV 하에서 확인하였다.

### 5. Western blot 분석

적출한 간을 HEPES buffer (0.5% Triton X-100, 1 mM DTT,

5 mM sodium orthovanadate, 10  $\mu$ g/ml aprotinin, 10  $\mu$ g/ml leupeptin and 10 mM phenylmethylsulfonyl fluoride) 수세 후 동일 용액으로 마쇄하였다. 30분 동안 4°C 14,000 rpm에서 원심 분리하여 세포내 잔사물을 분리시킨 후 동량의 단백질을 8-12% SDS-polyacrylamide gel 전기영동으로 분리한다. 분리된 단백질을 함유한 acrylamide gel을 nitrocellulose membrane으로 electroblotting에 의해 전이시킨 후, 10% skim milk를 함유한 PBS-T (0.1% Tween 20 in PBS)에 4°C에서 1시간 이상 incubation하면서 비특이적인 단백질들에 대한 blocking을 실시하였다. 그리고 inducible nitric oxide synthase (iNOS), cyclooxygenase(COX)-1, COX-2, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), NF- $\kappa$ Bp65, Inhibitory (I)- $\kappa$ Ba (Santa Cruz Biotechnology Inc.)를 적용시켜 항원 항체 반응을 일으킨 후, PBS-T로 씻어내고 특정 항체에 대한 이차 항체 반응을 실시한 후 ECL (Enhanced ChemiLuminescence) 용액을 적용시킨 다음 X-ray film에 감광시켜 특정 단백질의 양을 분석하였다.

### 6. 조직병리학적 및 면역조직화학적 검색

간을 절취하여 4% paraformaldehyde에 4°C 12시간 고정하여 순차적인 탈수와 투명화를 거쳐 paraffin에 포매한 후 6  $\mu$ m 연속절편을 얻었다. 간의 조직병리학적 관찰을 위하여 연속절편을 탈 파라핀한 후 hematoxylin-eosin 및 periodic acid Schiff염색을 실시하였다. 면역조직화학적 관찰을 위해 탈파라핀한 후 10 mM sodium citrate buffer (pH 6.0)에서 95°C 5분간 처리하고, 이를 3% methanolic hydrogen peroxide에 30분간 실온에서 처리하였다. PBS로 세척한 후 goat normal serum (Vector Lab.)으로 실온에서 30분간 처리하였으며 NF- $\kappa$ Bp65, I- $\kappa$ Ba, COX-1, COX-2, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$  항체를 200:1로 희석하여 4°C 습실에 16시간 동안 반응시켰다. PBS로 세척하고 biotinylated anti-rabbit IgG (Vector Lab.)를 실온에서 30분 동안 반응 시켰으며 PBS로 세척 후 ABC kit (Vector Lab.)에 실온에서 60분간 반응시켰다. DAB substrate kit (Vector Lab.)로 실온에서 5분간 발색시켰으며 상기 실험 방법 중 일차항체대신 10% BSA/PBS를 처리하고 동일한 과정으로 염색한 것을 대조군으로 삼았다.

## 결 과

### 1. 혈청 중 AST 및 ALT활성

정상군의 AST는 107.8 $\pm$ 3.9 (IU/L)이었으며 이에 비해 ethanol투여군은 129.8 $\pm$ 9.1 (IU/L)로 유의하게 증가하였다 (P<0.05). 전통주투여군은 115.8 $\pm$ 5.8 (IU/L)로 다소 증가한 유의한 변화를 보여 주지 않았다. 한편 정상군의 ALT는 38.4 $\pm$ 1.1 (IU/L)이며, 정상군에 비하여 ethanol투여군은 42.5 $\pm$ 2.0(IU/L), 전통주투여군은 39.8 $\pm$ 2.7 (IU/L)로 증가하였으나 유의한 변화는 보여 주지 않았다 (Fig. 1).

### 2. 염증관련 유전자 및 단백질 발현

전통주와 동일한 농도의 ethanol을 2주간 투여한 결과 간의

염증관련 유전자 및 단백질의 발현에 대한 결과는 Fig. 2와 같다. 정상군에 비해 ethanol투여에 의한 발현의 변화는 관찰되지 않으나 전통주투여군의 COX-2, iNOS, TNF- $\alpha$ 의 유전자 및 단백질 발현이 감소하였다 (Fig. 2).

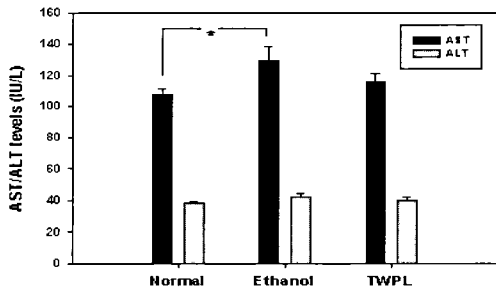


Fig. 1. Effects of traditional wine made by using mycelium of *P. linteus* (TWPL) on the serum AST and ALT levels in rat. Rats were administrated with 8% ethanol and TWPL (8% alcohol content) twice a day for 12 days and examined by serum analysis. Values are means±SEM of eight animals. \*, P<0.05 compared with normal rat.

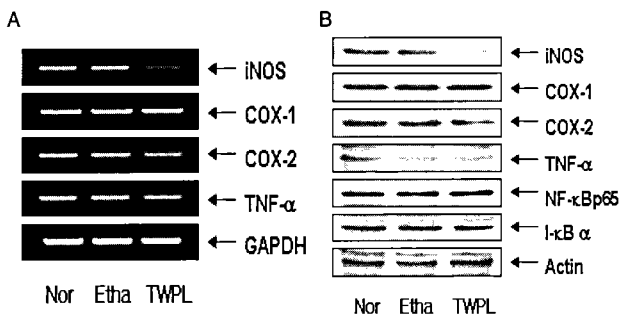


Fig. 2. Effects of TWPL on the expression of inflammation-related mRNA (A) and proteins (B) in rat liver. Rats were administrated with 8% ethanol and TWPL (8% alcohol content) twice a day for 12 days and examined by RT-PCR and Western blot analysis in rat liver.

### 3. 조직병리학적 및 glycogen 분포에 대한 검색

정상군의 간은 정연한 간소엽 형태와 함께 일부 약한 혼탁 종창, Kupffer세포반응이 관찰되었다. 이에 비해 ethanol 및 전통주를 장기 투여한 군은 중등도 혼탁종창과 Kupffer세포반응을 보이며 일부 간소엽내 염증세포침윤이 관찰되었다 (Table 1). 간세포의 glycogen 분포를 검색하기 위한 PAS반응을 보면 정상군은 중등도 이상 강한 반응을 보이는 반면 ethanol투여군은 약한 또는 중등도 반응을 보여 glycogen분포의 저하를 보여 준다. 이에 비해 전통주투여군은 반응이 저하나 ethanol투여군에 비해 강한 반응을 보였다 (Table 2, Fig. 3).

Table 1. Histopathological findings of the liver in ethanol- or TWPL-treated rat

Group	CS	ICI	KC	FN
Normal	+	0	+	0
Ethanol	++	+	++	0
TWPL	++	+	++	0

CS, cloudy swelling; ICI, inflammatory cells infiltration; KC, Kupffer cell reaction; FN, focal necrosis; TWPL, traditional wine made by using mycelium of *P. linteus*. 0-+++ indicate the relative changes of the histological finding; 0, faint and negligible; +, weak; ++, moderate; ++++, severe.

Table 2. Histochemical findings of glycogen distribution in the liver of ethanol- or TWPL-treated rat

Group	Zone I	Zone II	Zone III
Normal	++++	+++	+++
Ethanol	+++	+++	++
TWPL	++	++	++++

Zone I, peripheral region; Zone II, midlobular region; Zone III, centrolobular region. Other abbreviation listed in Table 1. 0-+++ indicate the relative intensity of PAS reaction; 0, faint and negligible; +, weak; ++, moderate; ++++, intense.

### 4. 면역조직화학적 검색

염증관련 단백질을 면역조직화학적으로 살펴보면 NF- $\kappa$ Bp65, COX-2는 정상군, ethanol투여군, 전통주투여군간의 차이를 보여 주지 않았다. 그러나 I- $\kappa$ B $\alpha$ 의 반응은 정상군에 비해 ethanol 및 전통주투여군의 간세포의 세포질에서 다소 감소하였으며 IL-1 $\beta$ 는 문맥주변구역과 소엽중간구역에서, TNF- $\alpha$ 는 전체 간세포에서 다소 증가하였다. 그러나 IL-1 $\beta$  및 TNF- $\alpha$ 는 ethanol투여군에 비해 전통주투여군의 소엽중간구역에서 반응이 다소 약한 반응을 보였다 (Table 3, Fig. 4).

Table 3. Immunoreactions of inflammation-related proteins in the liver of ethanol- or TWPL-treated rat

Treatment and dose (mg/Kg)	Region	NF- $\kappa$ Bp65	I- $\kappa$ B $\alpha$ *	COX-1	COX-2	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$
Normal	Zone I, II	+	++	+	+	+	+
	Zone III	+++	++	++	+	+	+
Ethanol	Zone I, II	+	+	+++	+	+,+++	++
	Zone III	+++	+	++	+	+	++
TWPL	Zone I, II	+	+	+	+	+	+++
	Zone III	+++	+	++	+	+	++

\* Intensive reactions were mainly detected in nucleus. Abbreviations given in Table 2.

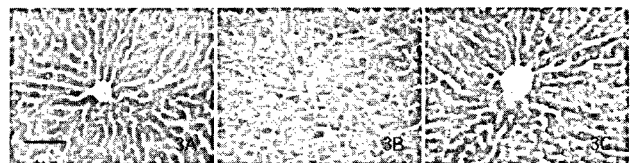


Fig. 3. Photomicrographs showing the liver of the rat in the normal (A), ethanol-treated (B) and TWPL-treated rat (C). Weaker PAS reactions were detected in the ethanol-treated rat compared with TWPL-treated one. Scale bar = 200  $\mu$ m.

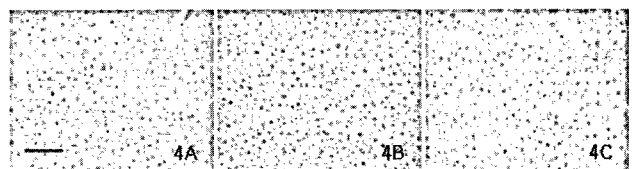


Fig. 4. Immunoreaction of IL-1 $\beta$  in the liver of the rat in the normal (A), ethanol-treated (B) and TWPL-treated rat (C). Note decline of IL-1 $\beta$  immunoreaction in the TWPL-treated rat compared with ethanol-treated rat. Scale bar = 200  $\mu$ m.

## 고찰

버섯의 다당류들은 숙주의 면역계에 작용하여 생체방어력증가를 높이는 것으로 알려져 있으며 특히 상황버섯은 항암효과는 물론 소화기계등도 튼튼하게 해주며 면역 증강에도 효과가 탁월하다<sup>8)</sup>. 본 연구는 상황버섯의 균사체를 이용하여 만든 전통주를 흰쥐에게 장기간 투여하였을 때 간에 미치는 영향을 간 손상의

지표로 삼는 혈청 AST, ALT의 변화, 조직병리학적 변화 및 염증에 연관된 단백질에 대한 RT-PCR, Western blot 및 면역조직화학적 방법으로 살펴보았다.

AST는 세포의 상해정도와 상관성이 높으며, ALT는 간에서 높은 활성도를 가져 이 두 지표는 간염, 간경변, 간괴사 등 간질환과 밀접한 연관성을 가진다<sup>9,10</sup>. 알코올성 간질환에서도 유용한 지표로 쓰이는 AST 및 ALT수치를 보면 ethanol과 전통주를 장기 투여하였을 때 모두 증가하였으며 AST가 더 현저하였다. 그러나 AST수치가 정상군에 비해 ethanol투여군에서 유의성 있게 증가한데 비해 전통주투여군은 유의성을 나타내지 않아 ethanol에 비해 전통주가 간 손상의 덜함을 간접적으로 알 수 있다.

알코올에 의한 간 손상은 주요 비가역적 간질환으로 염증성 반응과 밀접한 연관을 가진다<sup>11</sup>. 염증성 반응에서 중요한 전사인자로 작용하는 NF-κB는 정상적 조건에서 억제 조절 단백질인 I-κB와 결합되어 세포질에 존재하나, 세포외부의 특이적인 신호물질에 의해 I-κB의 인산화와 분해로 핵내로 이동하여 여러 염증관련 유전자의 전사를 유도한다<sup>11</sup>. NF-κB에 의해 활성화되는 대표적인 염증 유전자는 iNOS, COX-2, TNF-α 등이며, 이들은 이차적인 염증반응을 세포내에서 일으키는 것으로 알려져 있다<sup>12</sup>.

iNOS는 NOS family의 한 종류로 염증성 자극이 주어질 때 유도되며 L-arginine, O<sub>2</sub>, NADPH-derived electron으로부터 L-citrulline, NADP, 그리고 nitric oxide를 생성시킨다<sup>13</sup>. COXs는 세포내에서 항상 발현되는 형태로 존재하는 COX-1과 세포의 특이 자극에 의해 발현되는 COX-2 두 가지 형태가 존재하며, 특히 COX-2는 아라키돈산 대사 작용에서 중요한 역할을 수행하는 효소로서 염증성 자극 등에 의해 유도된다<sup>14</sup>.

여러 자극에 의해 활성화되는 TNF-α도 염증성 자극에 의해 생성되거나 대표적으로 NF-κB경로를 통한다<sup>15</sup>. 본 실험에서 염증관련 유전자 및 단백질의 발현을 보면 대조군에 비해 ethanol투여에 의한 발현의 증가는 관찰되지 않으나 전통주의 투여가 COX-2, iNOS, TNF-α의 유전자 및 단백질 발현이 ethanol투여군에 비해 낮게 나타나는 것을 알 수 있다.

혈청의 생화학적 분석 및 염증성 유전자 및 단백질 발현을 바탕으로 간에 대한 조직병리학적 관찰을 실시하였다. 정상군에서 약한 혼탁종창 및 Kupffer세포반응이 일부 관찰되나 ethanol과 전통주를 장기 투여한 군에서는 중등도 혼탁종창과 Kupffer세포반응과 일부 염증세포침윤을 보였다. 간 세포의 기능성과 연관을 가진 glycogen분포도 ethanol투여군과 전통주투여군 모두 감소하나 ethanol 투여군이 더 현저하였다.

간세포의 염증관련 단백질 발현을 면역조직화화적으로 살펴본 결과 NF-κBp65, COX-2는 차이를 보여 주지 않았으나 I-κBa의 반응은 정상군에 비해 ethanol 및 전통주투여에서 감소하였으며 IL-1β와 TNF-α는 다소 증가하였다. 그러나 ethanol투여군에 비해 전통주투여군의 발현 변화가 적었다. 이상의 결과는 알코올에 의해 가해지는 간세포에 대한 염증성 반응에 대해 상황버섯 균사체를 이용한 발효주가 다른 주장에 비해 낮게 나타날 가능성을 시사한다. 또한 상황버섯 균사체를 이용한 전통주내에 상황버섯과 유사한 효능을 나타내는 악리적 인자를 함유하고 있을

가능성을 시사하며 이를 위한 추가적 연구가 요구된다.

## 결 론

상황버섯균사체를 이용한 알코올 농도 8% 전통주 5 ml을 14일 간 장기 투여하였을 때 간에 미치는 영향을 조사하였다. 혈장의 AST변화는 정상군에 비해 ethanol투여군이 유의성 있게 증가하나 전통주투여군은 유의성을 보여 주지 않았다. 염증관련 단백질의 유전자와 단백질의 발현을 보면 ethanol투여에 의한 현저한 발현의 증가는 관찰되지 않으나, ethanol투여에 비해 전통주투여가 COX-2, iNOS, TNF-α의 mRNA 및 단백질 발현이 감소하였다. 간의 병리조직학적 관찰로 보아 ethanol과 전통주의 장기 투여에 의해 혼탁종창, Kupffer세포반응, 염증세포침윤이 다소 심화되나 현저하지 않았다. 조직병리학적 변화정도에 따라 간세포 내 glycogen분포가 감소하는데 전통주투여군에 비해 ethanol투여군이 더 현저하였다. 면역조직화화적으로 I-κBa반응이 정상군에 비해 ethanol과 전통주투여군에서 감소하였으나 IL-1β와 TNF-α는 다소 증가하였으나 ethanol투여군에 비해 전통주군의 변화가 적었다. 이상의 결과로 보아 상황균사체를 이용한 전통주는 기존 주장에 비해 장기 투여에 의한 간손상이 적음을 알 수 있다.

## 감사의 글

본 연구는 농림부 농림기술개발사업 (현장적용기술개발)의 연구비 지원에 의해 이루어 졌음을 밝히며 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- Gukovskaya, A.S., Mouria, M., Gukovsky, I., Reyes, C.N., Kasho, V.N., Faller, L.D., Pandol, S.J. Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats. *Gastroenterology*, 122: 106-118, 2002.
- Machida, I., Matsuse, H., Kondo, Y., Kawano, T., Saeki, S., Tomari, S., Fukushima, C., Shimoda, T., Kohno, S. Acetaldehyde induces granulocyte macrophage colony-stimulating factor production in human bronchi through activation of nuclear factor-kappa B. *Allergy Asthma. Proc.* 24: 367-371, 2003.
- Mann, R.E., Smart, R.G., Govoni, R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res. Health.* 27: 209-219, 2003.
- Ji, J.H., Kim, M.N., Chung, C.K., Ham, S.S. Antimutagenic and cytotoxicity effects of *Phellinus linteus* extracts. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* 29: 322-328, 2000.
- Lee, H.J., Lee, H.J., Park, J.M., Song, G.Y., Kang, K.S., Kim, S.H. Study on antitumor and immunomodulatory effects of Cambodian *Phellinus linteus*. *Kor. J. Oriental Physiol. Pathol.* 16: 332-337, 2002.
- Rastogi, D., Ratner, A.J., Prince, A. Host-bacterial interactions

- in the initiation of inflammation. *Paediatr. Respir. Rev.* 2: 245-252, 2001.
7. Choi, Y.H., Huh, M.K., Ryu, C.H., Choi, B.T., Jeong, Y.K. Induction of apoptotic cell death by mycelium extracts of *Phellinus linteus* in human neuroblastoma cells. *Int. J. Mol. Med.* 14: 227-232, 2004.
  8. Oh, G.T., Han, S.B., Kim, H.M., Han, M.W., Yoo, I.D. Immunostimulating activity of *Phellinus linteus* extracts to B-lymphocyte. *Arch. Pharm. Res.* 15: 379-381, 1992.
  9. Takeda, Y., Ichihara, A., Tanioka, H., Inoue, H. The biochemistry of enzyme from dispersed rat liver cell. *J. Biol. Chem.* 239: 3590-3596, 1964.
  10. Kim, S., Hwang, C.Y., Kim, N.K., Park, M.C., Kim, J. Effects of cordyceps militaris on CCl4-induced liver damage and cancer cell (HepG2 cell) growth. *Kor. J. Oriental. Physiol. Pathol.* 16: 684-692, 2002.
  11. Nagy, L.E. Molecular aspects of alcohol metabolism: transcription factors involved in early ethanol-induced liver injury. *Annu. Rev. Nutr.* 24: 55-78, 2004.
  12. Senftleben, U., Karin, M. The IKK/NF-kappaB pathway. *Crit. Care Med.* 30: S18-S26, 2002.
  13. Nathan, C.F., Xie, F. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 269: 13725-13728, 1994.
  14. Zha, S., Yegnasubramanian, V., Nelson, W.G., Isaacs, W.B., De Marzo, A.M. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer Lett.* 215: 1-20, 2004.
  15. Gupta, S. A decision between life and death during TNF- $\alpha$ -induced signaling. *J. Clin. Immunol.* 22: 185-194, 2002.