JOURNAL OF THE EAST ASIAN SOCIETY OF DIETARY LIFE
Vol. 4, No. 1(1994)

흰쥐에 있어서 간손상(肝損傷)에 미치는 토룡분(土龍粉) 첨가식이의 영향

윤종국 · 반재태* · 신중규**
계명대학교 자연과학대학 공중보건학과
대구동신제과 대표*
경산대학교 보건경제학과**

Effect of Earthworm Flour Supplemented Diet on the Liver Damage in CCl_4-treated Rats

Chong-Guk Yoon, Jae-Tae Ban*, Joong-Kyu Shin**
Dept. of Public Health, Keimyung University, Taegu 704-701, Korea
*Delegate of Taegu Dong Sin Confectionery Industry**
*Dept. of Health Economy, Kyung San University***

Abstract

To evaluate the role of dietary earthworm flour in liver injury by CCl_4 treatment, the rats were fed 5% earthworm flour supplemented diet for 53 days and control rats were fed standard diet without earthworm supplementation. Liver damage was induced both in earthworm flour supplemented diet and control groups by two intraperitoneal injections of CCl_4 at the level of 0.1ml/100g body weight(50% in olive oil) at intervals of 16 hours. The increasing rate of liver weight/body weight(%) and serum levels of alanine aminotransferase activity to the control group were higher in CCl_4-treated rats fed earthworm flour supplemented diet than those fed standard diet. The decreasing rate of hepatic microsomal aniline hydroxylase activity was also higher in rats fed earthworm supplemented rats by the CCl_4 treatment. Hepatic glutathione S-transferase activity was significantly higher in rats fed earthworm supplemented diet than those fed standard diet.

It is concluded that a dietary earthworm flour augment the metabolic rate of CCl_4 in rats.

Key words : Earthworm flour supplemented diet, carbon tetrachloride(CCl_4), free radical generating and scavenging system.

서 론

한방에서는 토룡을 사독(蛇毒) 제거, 단독(丹毒), 신장염 및 중이염 등과같은 질환 치료에 사용한다는 것이 동의보감[1]에 기록되어 있으며, 민간에서는 간염, 간경변증 등과 같은 간장 질환 치료에도 이용하고 있다. 특히 토룡은 토양중에 존재하는 독성 물질을 포함하는 공해물질류를 해독하는 능력이 있음이 밝혀져 있다.[2] 그리고 토룡성분 중에는 lysine, methionine 등과 같은 필수 아미노산이 많이 함유되어있어, 양질의 단백질 식품으로도 그 가치를 인정 할 수 있다고 한다.[3]

또한 면역 반응에 관련된 생리활성물질도 함유하고 있는 것이 알려져[4,5] 관심의 대상이 되고 있다.

한편 사염화 탄소(CCl_4)에 의한 간손상은 CCl_4 자체가 직접적으로 관여하는 것이 아니라 세포내 활면 내형질세망(smooth endoplasmic reticulum ; SER)에 존재하는 약물대사 효소인 cytochrome P-450에 의하여 대사되어 생성된 free radical 인 trichloromethyl radical (CCl_3)이 생체막의 지질성분을 과산화 시키므로써 야기된다고 한다.[6,7] 이와 같은 CCl_4의 대사율은 식이중 casein과 같은 단백질 함량과 질에 따라 좌우된다고 하며,[8,10] 윤 등[11]은 토룡분 첨가 식이로 성장시킨 실험동물에 있어서 CCl_4 투여로 인하여 혈청중 alanine aminotransferase 활성 및 간조직의 과산화 지질 함량이 증가 된다고 하였다. 이러한 보고들을 고려해 볼 때 토룡분 성분을 섭취하므로써 생체내의 xenociotic 대사가 상당한 영향을 받을 수 있을 것으로 사료되어져 본 연구에서는 토룡분 첨가식이로 성장시킨 흰쥐에 CCl_4를 투여한 후 간손상의 정도를 CCl_4의 대사와 관련지워 검토하는 한편 형태학적인 측면에서 표준식이군과 상호 비교검토하므로서 영양보건학적인 측면에서 기초자료를 제시코자한다.

재료 및 방법

식이의 조제

식이의 조제는 표 1의 성분표에 나타난 바와 같다.

Table 1. Composition of experimental diet (g/kgdiet)

Components \ Group	Standard diet	5% Earthworm supplemented diet
Casein	170	132.25
Starch	715	713.01
Corn oil	42.4	36.94
Earthworm flour[a)]	—	50
Vitamin A & D mix.[b)]	8	8
Vitamin B & K mix.[c)]	1.6	1.6
Water souble vitamin mix.[d)]	3	3
Vitamin B_{12}[e)]	1	1
Salt mixture[f)]	40	37.38
a-Cellulose	20	20
Calorie(Kcal)	4,007	4,007

a) ; (g/50g earthworm flour) : protein 37.45, lipid 5.46, ash 2.62, water 2.48, carbohydrate 1.99
b) ; 51,000 unit of A and 5,000 unit of D dissolved in 100ml of corn oil
c) ; 5g of α-tocopherol and 0.2g of menadion dissolved in 200 ml of corn oil
d) ; (mg) : choline chloride 2,000, thiamine hydrochloride 10, riboflavin 20, nicotinic acid 120, pyridoxine 10, Ca-panthothenic acid 100, biotin 0.05, folic acid 4, inositol 500, p-aminobenzoic acid 100
e) ; 5mg of vitamin B_{12} dissolved in 500 ml of distilled water
f) ; (g) : $CaCO_3$ 300, potassium phosphate dibasic 322.5, K_2SO_4 102, Ca-phosphate monobasic 75, NaCl 167.5, ferric citrate 27.5, KI 0.8, $ZnCl_2$ 0.25, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 0.3, $MnSO_4$ 5, molybdic acid 0.2

토룡분 첨가식이군의 식이에 첨가된 토룡분 말중 단백질의 함량은 kjeldahl법, 탄수화물, 지질, 수분 및 회분의 함량은 AOAC 법에 의하여 측정, 확산한 다음, 이러한 성분분석 결과에 의해 토룡분 첨가식이군의 calorie는 표준식이군의 식이성분을 가감하므로서 두 군사이에 동일하게 조절하였다.

실험동물의 사육 및 CCl_4의 투여

실험동물은 체중이 120－130g 되는 외견상 건강한 Spague-Dawley계 웅성 흰쥐를 표준식이로 3일간 적응시킨 다음 각군을 12마리씩으로 나누어 표준식이군과 토룡분 첨가식이군으로 구분하여 표1이 사료성분표에 따라 조제된 식이로 53일간 사육한 후, 각군을 다시 6마리씩으로 나누어 (표준식이군의 대조군과 실험군 및 토룡분 첨가식이군의 대조군과 실험군) 각실험군에 50% CCl_4 (olive oil로 혼합)를 체중 100g 당 0.1ml씩 복강내로 주사한 다음 18시간째에 다시 투여하고 24시간 후 처치 하였다. 각대조군 동물에는 동량의 olive oil을 복강내로 주사하였다. 모든 실험동물은 물만 주고 18시간동안 금식시켰다.

실험 방법

1) 성장 기간중의 체중 측정

실험동물의 체중 측정은 성장기간중 3일 간격으로 일중변동을 고려하여 매번 같은 시간에 동일한 계측기로 측정하였다.

2) 실험동물의 처치

각군의 실험동물을 ether 마취하에서 복부정중선을 따라 개복한 다음, 복부대동맥으로 부터 채혈하였다. 채혈 직후 빙냉의 생리식염수로 간장을 관류하여 간장내에 남아있는 혈액을 완전히 제거한 다음 적출하였다. 적출한 간장은 생리식염수로 장기표면에 묻은 혈액을 가볍게 씻은다음 간장내에 남아있는 생리식염수를 여지로 가능한 모두 제거한 후 간장무게를 칭량하였다. 간장의 일정부위는 절취하여 병리조직검사에 제공하였다.

3) 간조직 효소액의 조제

일정량의 간조직을 절취하여 4배가량의 0.25M sucrose액을 가해 glass teflon homogenizer로 2－4℃를 유지하면서 마쇄하여 20% (w/v)균질액을 만든다음, 이 마쇄균질액 일부를 glutathione-(GSH)함량 측정에 사용하였고, 나머지 마쇄균질액은 105,000=g로 1시간동안 2－4℃에서 초원심분리하여 cytosolic fraction과 microsomal fraction을 얻어 효소의 활성 측정에 사용하였다.

4) 효소의 활성측정

Microsome의 aniline hydroxylase 활성 측정은 기질인 aniline으로 부터 생성된 p-aminophenol을 비색정량 하는 Bidlack와 Lowry의 방법[12]에 준하였으며, cytosol의 GST 활성은 기질인 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene과 glutathione이 반응하여 생성된 thioether (conjugate)의 양을 측정하는 Habig등의 방법[13]에 따라 측정하였다. 한편 혈청중 alanine aminotransferase(ALT)의 활성은 Reitman과 Frankel의 방법[11]에 따라 조제된 Kit시약 (Wako제)을 사용하여 측정하였다.

5) 간조직 단백질 및 glutathione함량 측정

효소액중 단백질 함량은 Lowry등의 방법[15], glutathione함량은 Ellman의 방법[16]에 의하여 측정하였다.

6) 간조직의 병리조직검사

10% formaline에 고정된 조직을 paraffin에 포매하여 4－5㎛의 두께로 박절하고 hematoxylin-eosin염색 후 광학현미경으로 관찰하였다.

결과 및 고찰

성장기간 동안 체중증가율

표준식이 및 토룡분 첨가식이 조건으로 53일간 성장시키는 동안에 체중증가율을 나타낸 것이 Fig.1.이다. 표준식이군은 처음 체중보다 약 86g, 토룡첨가식이군은 약 80g 정도 증가되었으며 두 군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이는 두 군 간에 식이를 동일한 calorie로 조절하였기 때문인 것으로 생각된다.

CCl_4 투여에 따른 간무게 및 혈청 ALT활성

표준 및 토룡분 첨가 식이군에 CCl_4를 투여한 다음 체중당 간무게 및 혈청 ALT활성을 측정하여 나타낸 것이 Table 2 이다.

CCl_4 투여로 인한 체중당 간무게의 증가율에 있어서 표준식이군은 대조군에 비하여 약 46%, 토룡분 첨가식이군은 약 58% 유의하게 증가되었으며, 혈청 ALT활성 증가율 역시 표준식이군은 약 8배, 토룡분 첨가식이군은 약 9배의 현저한 증가를 보였다. 따라서 CCl_4 투여로 인한 간무게 및 혈청 ALT활성 증가율은 토룡분 첨가식이군이 표준식이군보다 높게 나타났으며, 이는 윤 등[9]의 실험결과와 유사하였다. 그러므로 토룡분 첨가식이군이 표준식이군보다 CCl_4 투여로 인한 간손상정도가 더욱 심한것을 암시해 주고있다.

간조직의 병리조직학적 소견

토룡분 첨가식이군 및 표준식이군에 CCl_4를 투여한 다음 간장의 조직학적 변화를 관찰한 것이 Table 3 과 Fig.2.이다.

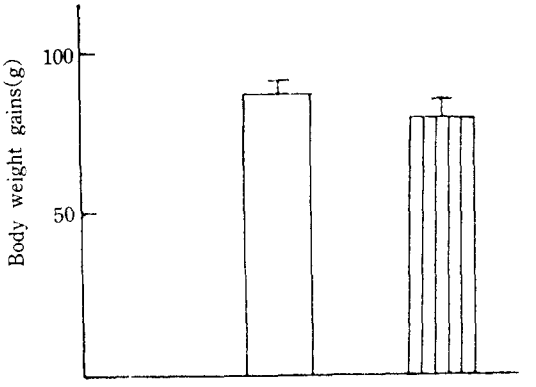

Fig.1. 54 Days weight gains in rats fed earthworm flour supplemented diet or standard diet.
□: Standard diet group
▨: Earthworm flour supplemented diet group.

Table 2. Effect of CCl_4 treatment on the liver weight/body weight(%) and serum level of ALT in the rats fed standard diet or 5% earthworm flour supplemented diet

Groups	Standard diet		5% Earthworm flour supplemented diet	
Parameters	Control	CCl_4	Control	CCl_4
Liver Wt/body Wt(%)	3.01± 0.13	4.18± 0.22***	3.20± 0.10	5.08± 0.42**
Serum ALT[#]	21.15± 0.72	166.38± 19.18***	23.97± 0.96	208.68± 18.05***

Each value represents the mean ± S.E. of 6 rats.
[#] : Karmen unit/ml of serum
** : Significantly different from the control group ($p<0.01$).
*** : Significantly different from the control group ($p<0.001$)

Table 3. Semiquantitative assessment of histological findings

Groups	Lipid accumulation		Inflammation cell	Bile duct proliferation
	macro	micro		
Standard diet	−	−	−	−
Earthworm flour diet	−	−	−	−
Standard diet+CCl_4	+	++	++	+
Earthworm flour diet+CCl_4	++	±	+	++

The abbreviation used are : −, absent ; ±, rare or very slight ; +, occasional or slight ; ++, common or moderate, Photomicrographs taken at random (primary magnification×100) of hepatic lobule.

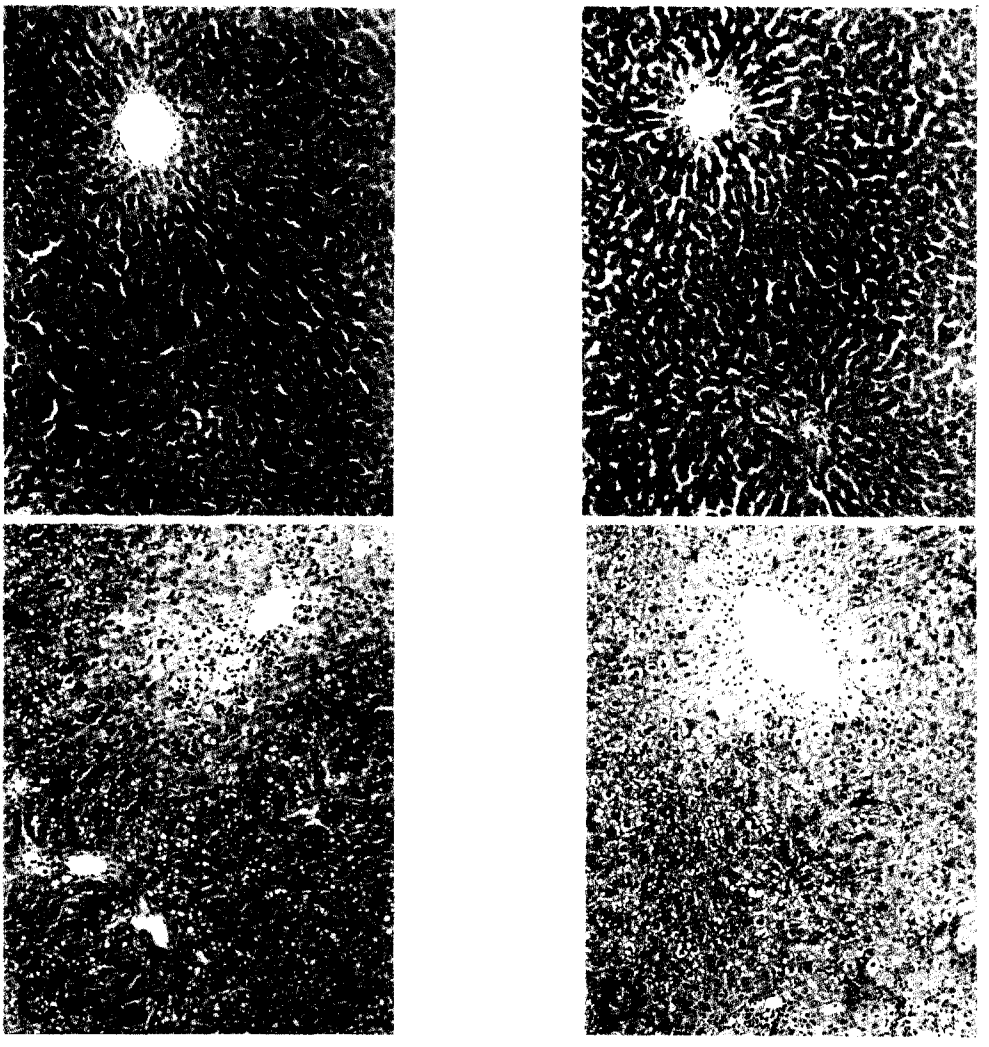

Fig.2. Light micrographs of hepatic tissue of CCl_4 intoxicated rats fed standard diet or earthworm flour supplemented diet (H & E, ×120).

A : Liver specimen of standard diet group. No significant abnormality in hepatic tissue is found. Liver parenchymal cells are arranged as cords of cell with vascular sinusoidal space between the cords.

B : Liver specimen of earthworm flour supplemented diet group. No significant change is found in comparison with standard diet group.

C : Liver specimen of CCl_4-treated standard diet group. The parenchyme about central vein display a spotty fatty change, including profuse a fine microvascular lipid accumulation. At the low left is a portal tract exhibits bile duct proliferlation and a slight increase inflammatory cells.

D : Liver specimen of CCl_4-treated earthworm flour supplemented diet group. Severe fatty changes are found in the centrilobular zone and contiguous parenchyma shows macrovascualr lipid accumulation. The portal triad at the low center of the field exhibits bile duct proliferation.

Table 4. Effect of CCl_4 treatment on the hepatic microsomal aniline hydroxylase activities in rats fed standard diet or 5% earthworm flour supplemented diet

Groups	Standard diet		5% Earthworm flour supplemented diet	
	Control	CCl_4	Control	CCl_4
Aniline hydroxylase activity (n mole/mg protein/hr)	3.46± 0.21	1.15± 0.52***	4.80± 0.70	1.10± 0.22***

Other abbreviations are the same as those in Table 2.
*** ; Significantly different from the control group ($p<0.001$)

Table 5. The hepatic glutathione(GSH) content and cytosolic glutathione-S-transferase (GST) activities in rats fed standard diet or 5% earthworm flour supplemented diet

Groups	Standard diet		5% Earthworm flour supplemented diet	
	Control	CCl_4	Control	CCl_4
GSH[1]	3.45 ± 0.19	4.68 ± 0.54	3.05 ± 0.10	4.11 ± 0.69
GST[2]	720.05 ± 36.45	876.98 ± 82.16	874.99 ± 54.69**	976.75 ± 47.36

Other abbreviations are the same as those in Table 2.
[1] μ mole/g of tissue
[2] 2,4-dinitrobenzene-glutathione conjugate n moles/min/mg protein
[3] Significantly different from the standard diet group (** ; $p<0.01$)

CCl_4를 투여치 않은 표준식이군 및 토용분 첨가식이군에 있어서는 간소엽내의 간세포들이 비교적 잘 보존되어 있으며, 특이한 변화는 관찰되지 않았다. 그러나 CCl_4를 주사하였을 때는 양군 공히(Fig 2-C,D) 중심정맥 주위에 지방변성이 관찰되었으며, 표준식이군(Fig 2-C)에서는 미세한 지방소적이 주로 나타나는 반면, 토용분 첨가식이군(Fig.2-D)에서는 약간 큰 지방소적이 관찰되었다. 그리고 토용분 첨가식이군이 좀더 심한 지방변성이 나타났으며, 문맥주위의 담관은 양군 모두 다소 증식되었으나 차이는 인정되지 않았다.

이상 간기능 검사와 병리조직학적 실험결과를 종합하여 볼 때 토용분 첨가식이로 성장한 실험동물에 있어서 CCl_4투여로 인한 간조직손상이 표준식이군보다 더 크게 나타남이 확인되었다.

간조직중 aniline hydroxylase 활성변동

일반적으로 CCl_4에 의한 간손상은 세포내 SER막에 존재하는 phase I 대사효소인 microsomal mixed function oxidase에 의하여 CCl_4가 free radical(· CCl_3)인 trichloromethyl로 변화되어 이것이 간세포에 과산화를 일으키므로써 야기된다[6,7]고한다. 토용분 첨가식이로 성장시킨 실험동물에서 CCl_4에 의한 간손상 정도가 표준식이군보다 심하게 나타나는 것이 어떤 원인에 의한 것인지를 검토코저 CCl_4로 부터 trichloromethyl radical (· CCl_3) 생성에 관여하는 것으로 알려져 있는 microsomal cytochrome P-450의 일종인 aniline hydroxylase의 활성[8,9]을 측정하여 Table 4 에 나타내었다.

Aniline hydroxylase의 활성은 대조군에서 토용분 첨가식이군이 표준식이군보다 약 39% 증가되었으며, CCl_4투여로 인한 본 효소의 활성감소율 역시 토용분 첨가식이군이 표준식이군보다 높았다. 따라서 실험동물에 CCl_4투여시 그 활성이 감소된다는 간 aniline hydroxylase활성[10]

이 표준식이군보다 토룡분 첨가식이군에서 높게 나타남과 동시에 CCl_4투여로 인한 본효소의 활성감소율 역시 토룡분 첨가식이군이 표준식이군에 비해서 높게나타남은 CCl_4로부터 trichloromethyl($\cdot CCl_3$)free radical생성율이 표준식이군보다 토룡분 첨가식이군이 높게 나타남을 암시해 주고있다. 식이중 단백질의 아미노산 구성성분의 질에 따라서 microsomal mixed function oxidase 활성이 증가된다는 보고[10]를 감안해 볼 때 본 실험에서 토룡분 첨가식이군에서 CCl_4에 의한 간손상이 표준식이군보다 심하게 나타남은 토룡분중에 함유되어 있는 양질의 amino acid들에 의해 cytochrome P-450의 합성이 증가되어 CCl_4로부터 trichloromethyl free radical 생성율이 높게 나타났기 때문일 것으로 생각된다.

간조직중 glutathine함량 및 GST활성변동

CCl_4에 의한 간독성은 free radical 생성계와 더불어 해독계에 의해서도 상당한 영향을 받는 것으로 알려져 있다.[18,19] 그러므로 본 실험조건에서는 $\cdot CCl_3$에 의해 생성된 lipid peroxide 뿐만 아니라 free radical 자체를 무독화 시키는데 관여하는 간조직 glutathione과 포합효소인 glutathione S-transferase 활성[20]을 측정한 결과는 Table 5와 같다.

간조직중 glutathione 함량은 토룡분 첨가식이군과 표준식이군간에 별다른 차이를 볼 수 없으나, CCl_4를 투여하므로써 두군 공히 약 35%정도 증가하였으나 유의한 증가는 아니었다. 한편 glutathione S-transferase (GST) 활성은 토룡분 첨가식이군에서 표준식이군보다 약 1.2배의 유의한 증가를 보였으며, CCl_4를 주사하였을 때 두군 모두 대조군에 비해 증가하는 경향을 보였으며 그 증가율은 표준식이군에서 높게 나타났으나 유의한 증가는 아니었다. 이러한 결과로 보아 표준식이군과 토룡분 첨가식이군사이에서 CCl_4 투여에 의한 간손상이 유사하게 나타날 것으로 사료되어지나, 토룡분 첨가식이군이 표준식이군 보다 간손상이 더 심하게 나타난 것은 토룡분 첨가식이로 성장한 실험동물에서 CCl_4의 독성화 반응과 해독반응이 모두 표준식이군에서보다 증가될것으로 생각되어지나 microsome막에서 생성된 $\cdot CCl_3$가 지용성 물질이라는 점을 고려해 볼 때 토룡분 첨가식이로 증가된 cytosolic GST로서는 막속에 함유되어 있을 것으로 생각되는 $\cdot CCl_3$를빠른 속도로 해독할 수가 없기 때문에 이러한 현상이 나타난 것으로 생각된다 그리고 CCl_4투여 후 양군 공히 간 GSH 함량 및 GST의 활성이 증가된 것은 $\cdot CCl_3$에 의한 조직의 손상을 치료하기위한 것으로 사료되어진다.

이상 실험결과와 문헌상의 지견을 종합하여 볼 때 식이성 토룡분은 CCl_4에 의한 간독성을 증가시키며, 이는 토룡분이 약물대사 효소의 활성을 증가시켜 CCl_4대사를 촉진시킴을 암시해 주고 있다. 또한 식이성 토룡분은 약물대사효소의 활성을 증가시키므로써 생체내에서 xenobiotics와 같은 독성물질의 대사를 촉진시킬 수 있다는 것을 시사해주고 있다.

요약 및 결론

식이성 토룡이 CCl_4에 의한 간손상에 어떠한 영향을 미치는지를 검토할 목적으로 흰쥐를 표준식이 및 5% 토룡분 첨가식이로 53일간 사육하여 CCl_4(0.1ml : 50% in olive oil,i.p)를 2번 투여한 후 간 무게 및 혈청 alanine aminotransferase(ALT)활성을 측정하는 한편 병리조직학적 검사를 병행하여 실시 하였다. 또한 토룡분 첨가식이군과 표준식이군간에 CCl_4에 의한 간손상 정도 차이의 기전을 구명하는 일환으로 간조직중 aniline hydroxylase활성과 glutathione(GSH) 및 이의 포합효소인 glutathione S-transferase활성을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

CCl_4투여로 인한 간무게 및 혈청 ALT활성 증가율과 병리조직 검사소견상 간손상 정도가 토룡 첨가식이군이 표준식이군 보다 더 심하게 나타났다. CCl_4투여로 인한 대조군에 대한 간조직중 aniline hydroxylase활성 감소율은 토룡첨가식이군이 표준식이군 보다 유의하게 높았다.

그리고 간조직중 GST활성 역시 토룡분 첨가식이군이 표준식이군보다 유의하게 증가 하였다.

이상 실험 성적을 종합하여 볼때 식이성 토룡은 체내에 CCl_4와 같은 xenobiotics의 대사율을 증가 시킴을 시사해 주고 있다.

참 고 문 헌

1. 허준. 原本 東醫 寶鑑, 708, 1976.
2. Sternersen, J., Detoxication of xenobiotics by earthworms, Comp. Biochem. Physiol., 78c, 2, 249, 1984.
3. 高野一男. 乾燥方法,日本特許公報, 昭, 56, 4703, 1981.
4. Roch, P., Cooper, E. L. and Eskinazi, D. P., Serological evidence for a membrane structure related to human 2-microglobin expressed by certain earthworm leukocytes, Eur. J. Immunol.,13, 1037, 1983.
5. Wojdani, A., Stein, E. A., Alfred, L. J. and Cooper, E. L., Mitogenic effect of earthworm coelomic fluid on mouse and human lymphocyte, Immunobiol., 166, 157, 1984.
6. Rao, K. S. and Recknagel, R. O. Early onset of lipoperoxidation in rat liver after carbon tetrachloride administration, Exp. Mol., Pathol., 9, 271, 1946.
7. Freeman, B. A. and Crapo, J. D. Biology of disease : Free radicals and tissue injury, Lab. Invest., 47, 412, 1982.
8. Haugen, D. A. and Coon, M. J., Properties of electrophoretically homogenous phenobarbital-inducible and naphthoflavon-inducible forms of liver microsomal cytochrome P450, J. Biol, Chem., 251, 7929, 1976.
9. 윤종국, 이상일, 신중규. 식이성단백질 함량에 따른 흰쥐에 사염화탄소 투여가 xanthine oxidase 활성에 미치는 영향, 한국영양식량학회지, 20(6) : 527, 1991.
10. Kato, N. and Yoshida, A. Effect of dietary quality of protein on liver microsomal mixed function oxidase system, plasma cholesterol and urinary ascorbic adid in rats fed PCB, J. Nutri, 111, 123, 1981.
11. 윤종국, 이영순. 토룡분 첨가식이로 성장한 흰쥐에 사염화탄소 투여가 간손상에 미치는 영향, 연구논집(계명대학교 기초과학 연구소), 6(2) : 87, 1987.
12. Bidlack, W. R. and Lowry, G. L. Multiple drug metabolism : p-nitroanisole reversal of acetone enhanced aniline hydroxylation, Biochem. Phamacol., 31, 311, 1982.
13. Habig, W. H., Pabist, M. J. and Jacoby, W. B. Glutathione S-transeferase : The first enzymatic step in mercapturic acid formation, J. Biol. Chem., 249, 7130, 1974.
14. Reitman, S. and Fankel, S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic acid and glutamic pyruvic transaminase, Am. J. Clin Pathol., 28, 58, 1957.
15. Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. Protein measurment with the folin phenol reagent, J. Biol. Chem., 193, 265, 1951.
16. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl group, Arch. Biochem. Biophys., 82, 70, 1959.
17. 윤종국, 강희양, 이상일. 저단백식이로 성장한 흰 쥐에 사염화탄소 투여가 aniline hydroxylase 활성에 미치는 영향, 연구논집(계명대학교 기초과학 연구소), 7(1) : 125, 1988.
18. Chow, C. K. and Tappel, A. L., Response of glutathione peroxidase to dietary selenium in rats, J. Nutri., 104, 444, 1974.
19. Leibovitz, B. E., and Siegel, B. V., Aspects of free radical reaction in biological system, Aging J. Gerontol., 35, 45, 1980.
20. Jakoby, W. B., The glutathione S-transferase. : A group of multifunctional detoxication proteins, Adv. Enzymol. 46, 383, 1978.