

복어추출물이 Alcohol성 고요산혈증에 미치는 영향

김석환 · 이경희 · 신두임 · 김동훈* · 최종원*

동아대학교 식품영양학과
*경성대학교 약학대학

Effect of Water Extract from *Fugu xanthopterus* on the Hyperuricemia in Alcohol-treated Rats

Seok-Hwan Kim, Kyung-Hee Lee, Shin-Du Lim, Dong-Hoon Kim* and Jong-Won Choi*

Dept. of Food and Nutrient, Dong-A University, Pusan 604-714, Korea

*College of Pharmacy, Kyungsung University, Pusan 608-736, Korea

Abstract

The present study was undertaken to investigate the effect of the water extract of the puffer fish *Fugu xanthopterus*(FXH) on the alcohol induced hyperuricemia. The normal group and the FXH treated group showed no significant changes in the levels of blood uric acid but, the blood uric acid significantly decreased in the FXH treated rats with 100mg/kg for two weeks compared to the ethanol treated group. There were no significant changes in the activities of uricase, adenosine deaminase, guanine deaminase, and purine nucleoside phosphorylase, among all the test group. But the activitis of liver xanthine oxidase were recovered to the normal level in ethanol + FXH treated group comparing to the ethanol treated group. Furthermore, ethanol + FXH treated rats showed the similar pattern in the levels of blood uric acid and urinary allantoin with normal group. These results indicate that the decreased blood uric acid by the FXH treatment of the alcohol induced hyperuricemia rats may result from decreased activity of hepatic xanthine oxidase.

Key words : puffer fish *Fugu xanthopterus*, subacute alcohol intoxication, purine metabolism, xanthine oxidase

서론

최근 식생활의 향상에 따른 고단백 및 육류의 섭취 증가로 대사성 질환이 증가되고 있는 실정이다. 대사성 질환의 하나인 고요산혈증(hyperuricemia)는 purine체의 대사 이상으로 요산이 체내에 과잉 축적되므로써 야기되며(1-3), 이로 인해 통풍이 유발되는 고요산혈증의 기전은 purine체 대사 및 신장으로 부터 요산 배설 장애에 기인한다고 알려져 있다(4,5).

한편 우리나라를 비롯한 중국 및 일본 등지에서는 복어를 재료로 하는 다양한 요리들이 숙취의 제거 목적으로 오래 전 부터 음주 후에 즐겨 먹어 왔으나 현재 까지 그 해독작용에 관한 연구는 저자들의 보고(6,7) 이외에는 별다른 보고가 없는 실정이다. 지금까지 알려진 복어의 약리작용은 독성분인 tetrodotoxin에 대

한 작용으로 이 성분은 신경 마비성 독작용 이외에도 활동 전위를 발생하는 흥분막에서 Na^+ -channel blocker로서 Na^+ 의 출입을 조절하므로써 생체내 대사에 관련된 정보의 전달과 근육수축 및 이완 등의 다양한 생리활성 작용(8-11)을 갖고 있으며 임상적으로 아직 응용되고 있지는 않으나 향후 국소마취제로서의 개발에 기대가 되고 있는 것으로만 알려져 있다(12).

이에 본 연구에서는 실험 동물을 대상으로 복어의 또 다른 alcohol의 해독 기전을 추구할 목적의 일환으로 alcohol의 아급성상태에서 나타나는 고요산혈증에 복어의 수용성 추출물이 요산의 혈액 및 뇨중 농도에 어떠한 영향을 주는가를 관찰함과 동시에 핵산분해에 관련된 몇가지 효소 활성을 측정하여 이들 실험 결과를 비교 관찰하였다.

* To whom all correspondence should be addressed

재료 및 방법

복어성분의 추출

본 실험에 사용한 복어는 부산시내 자갈치 어시장에서 구입한 까치복(*Fugu xanthopterus*)으로, 내장과 머리를 제거하고 껍질을 포함한 근육을 음건한 후 마쇄하여 Hashimoto 등의 방법(13)에 준하여 70% methanol로 가열하면서 3회 추출, 여과 및 감압농축한 추출물에 ether을 첨가하여 진탕한 후 지용성 부분을 제거한 수용성 추출물을 냉동 건조하여 시료 1g당 71mg을 얻었다. 이 추출물을 생리식염수에 용해하여 아래의 실험에 사용하였다.

실험동물 및 처치

실험동물은 한국 실험동물로 부터 분양받아 본 대학 동물사에서 일정한 조건(온도: $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도: 40~60%, 명암: 12시간 light/dark cycle)으로 2주 동안 적응시킨 체중 120~150g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 사용하였다. Alcohol의 투여는 Liu 등의 방법(14)에 따라 25% alcohol용액을 물대신 임의로 6주간 섭취시켰고, 복어추출물은 체중 kg당 100mg을 1일 1회 마지막 2주간 구강으로 투여하였으며, 대조군은 동일한 열량의 sucrose용액을 알코올용액 대신 임의로 섭취시켰고 복어추출물의 투여시는 동일 용량의 생리식염수로 조절하였다. 한편, allopurinol(Sigma, 10mg/kg, p.o.) 및 probenecid(Sigma, 25mg/kg, p.o.)를 각각 3일간 투여하였으며, 처치 전 24시간 동안 절식시켰다.

실험동물의 처치는 CO_2 gas로 가볍게 마취시킨 다음 복부 정중선을 따라 개복한 후 복부 대동맥으로부터 혈액을 채취하고 병냉의 생리식염수로 관류시킨 간장을 적출하여 생리식염수에 씻은 후 여지로 가볍게 압박하여 남아있는 혈액 및 기타 부착 물질을 제거하였다.

효소원의 조제

간 조직 1g당 4배량의 0.25M sucrose buffer(pH 7.5)를 가하여 병냉하에서 glass teflon homogenizer로 마쇄하였다. 이 마쇄액을 $600 \times g$ 에서 10분간 원심분리하여 핵 및 미마쇄 부분을 제거한 다음, $10,000 \times g$ 에서 20분간 원심분리하여 mitochondria 분획을 얻어 uricase 활성측정용 효소원으로 사용하였다.

한편 mitochondria 분획을 제거한 상등액을 $105,000 \times g$ 에서 60분간 초고속원심분리하여 cytosol 분획을 분리한 다음 adenosine deaminase, guanine deaminase,

purine nucleoside phosphorylase 및 xanthine oxidase 활성 측정의 효소원으로 사용하였다.

혈액 및 뇨중 요산의 정량

혈액은 $600 \times g$ 에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하였으며, 뇨의 채취는 대사 cage에서 24시간 뇨를 채집하여 원심분리한 후 상징액을 취하여 시료로 사용하였다. 요산의 정량은 요산이 uricase의 작용에 의하여 생성되는 과산화수소가 peroxidase의 작용을 받아 4-aminoantipyrine과 N,N-sulfopropyl-m-toluene을 산화적으로 축합되어 생성되는 보라색의 퀴논성 색소를 550nm에서 흡광도를 측정하고 검량선에 준해 요산을 정량하는 urease peroxidase법(15)에 의하였다.

뇨중 creatinine 및 allantoin의 정량

뇨중 creatinine의 정량(16)은 picric acid를 creatinine과 반응시켜(Jaffe반응) 생성된 등적색 물질을 520nm에서 비색 정량하는 kit를 사용하였으며, allantoin의 정량(17)은 회석뇨(1:500)를 0.6M NaOH의 존재하에 0.1% 2,4-dinitrophenylhydrazine(in 2M HCl)을 첨가하여 15분간 boiling water bath상에서 반응시켰을 때 생성되는 황색의 정색물을 520nm에서 흡광도를 측정하고 검량선에 준하여 산정하였다.

간효소활성 측정

Uricase의 활성 측정

간 mitochondria 분획 uricase의 활성 측정은 Mahler 등의 방법(18)에 준하였다. 즉 반응액 4ml 중 0.1M potassium phosphate buffer(pH 7.5) 3.6ml에 기질로서 uric acid $400 \mu\text{M}$, 효소액($400 \sim 500 \mu\text{g}$ 의 단백질) 0.1ml를 가하여 37°C 에서 10분, 20분, 30분간 반응시킨 후 20% trichloroacetic acid를 가하여 반응을 종료시키고 원심분리하여 얻은 상등액 중 uric acid의 분해 속도를 파장 292nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다.

Purine nucleoside phosphorylase의 측정

Glantz와 Lewis의 방법(19)을 변경하여 반응액인 0.127M potassium phosphate buffer(pH 7.5) 4ml 중 기질로서 inosine $50 \mu\text{M}$ 과 효소액($300 \sim 400 \mu\text{g}$ 의 단백질 함유) 0.2ml를 첨가하였다. 이 반응액을 37°C 에서 5분간 반응시킨 후 20% trichloroacetic acid를 가하여 반응을 종료시키고 원심분리하여 얻은 상등액 중의 uric acid를 파장 292nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다. 효소의 활성도는 1분간에 단백질 1mg이 생성하

는 uric acid nmole로 표시하였다.

Guanine deaminase 및 adenosine deaminase의 측정

Green과 Chan의 방법(20)을 약간 변경하여 0.1M potassium phosphate buffer(pH 7.5) 2ml와 효소액(300~400 μ g의 단백질 함유) 0.2ml를 가하여 5분간 preincubation 시킨 후 기질로서 adenosine 및 guanine(330 μ M) 0.5ml를 가한 반응액을 37°C에서 guanine deaminase의 경우 30분간, adenosine deaminase의 경우 5분간 반응시킨 다음 2/3N NH₂SO₄ 0.4ml와 10% sodium tungstate 2.0ml를 가하여 반응을 종결시킨 후 원심분리하여 얻은 상등액에 phenol color reagent 2.0ml와 alkaline-hypochloride용액 2.0ml를 가하여 37°C에서 15분간 반응시킨 후 생성되는 청색의 반응 생성물을 파장 630 nm에서 그 흡광도를 읽고 표준 검량선에서 산정하였다. 효소의 활성도는 1분당 1mg의 단백질이 생성하는 NH₃의 nmole로 표시하였다.

Xanthine oxidase의 측정

Stripe과 Della Corte의 방법(21)에 준하여 반응액 4ml 중 0.127M potassium phosphate buffer(pH 7.5), 기질인 xanthine sodium 60 μ M과 hypoxanthine 30 μ M에 효소액(300~400 μ g의 단백질)을 가하여 37°C에서 반응시킨 후 20% trichloroacetic acid를 가하여 제단백시키고 상등액을 취한 후 생성된 uric acid를 파장 292nm에서 흡광도를 측정하고 요산의 표준 검량선에 준하여 활성도를 산정하였다. 효소 활성의 단위는 1분당 1mg 단백질이 생성하는 uric acid의 양을 nmole로 나타내었다.

단백질 정량 및 통계처리

단백질의 정량은 Lowry 등의 방법(22)에 준하여 bovine serum albumin(Sigma Fr. V)을 표준품으로 하여 측정하였다. 본 실험에서 얻어진 결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 통계적 유의성 검증은 Duncan's multiple range test를 이용하였다.

결과 및 고찰

혈중 요산 농도에 미치는 영향

고요산혈증의 model은 주로 MSU(microcrystalline sodium urate)를 실험동물의 족부에 직접 투여하는 방법을 이용하였으나(23, 24), 최근에 와서 ethanol을 장기간 섭취케하여 유발시키고 있다(25, 26).

Table 1은 ethanol을 투여하여 아급성 알코올성 고요산혈증을 유발시킨 흰쥐에서 복어추출물이 혈중 요산의 함량 변동에 어떠한 영향을 주는가를 관찰한 성적으로 ethanol을 섭취하므로써 혈중 요산의 농도가 동일 열량의 sucrose용액을 섭취케한 정상군 보다 약 271% 현저히 증가되던 것이 복어추출물을 투여하므로써 3.30 \pm 0.27mg/dl로 대조군 수준에는 미치지 못하나 감소되는 경향을 보였다. 한편, 복어추출물의 단독 투여군은 대조군과 별다른 차이가 없었다. 이로 보아 복어추출물에는 알코올에 의한 고요산혈증을 치료할 수 있는 성분이 함유되어 있는 것으로 생각된다.

Table 1. Effect of puffer fish *Fugu xanthopterus*(FXH) on blood uric acid levels in ethanol-induced hyperuricemic rats

Groups	Contents
	mg/dl
Normal	2.35 \pm 0.28 ^a
Ethanol	6.38 \pm 0.19 ^b
FXH	2.27 \pm 0.29 ^a
Ethanol+FXH	3.30 \pm 0.27 ^{ac}
+ALP	1.39 \pm 0.12 ^d
+PRB	1.65 \pm 0.19 ^d

Male rats treated with 25%(v/v) ethanol solution instead of water for six weeks, puffer fish *Fugu xanthopterus*(FXH, 100mg/kg, p.o.) daily for two weeks, allopurinol(ALP, 10mg/kg, p.o. for three days), probenecid (PRB, 25mg/kg, p.o. for three days) and sacrificed 24hr after administration of last dose. The assay procedure was described in the experimental methods

Values represent means \pm S.D.(n=8)

Means followed by the same letter are not significantly different($p<0.05$) by Duncan's multiple range method

Table 2. Effect of puffer fish *Fugu xanthopterus*(FXH) on mitochondrial uricase activity in ethanol-induced hyperuricemic rats

Groups	Activities
	Uric acid nmole/mg protein/min
Normal	2.18 \pm 0.16 ^{ns,1)}
Ethanol	2.14 \pm 0.08
FXH	2.07 \pm 0.07
Ethanol+FXH	2.16 \pm 0.06
+ALP	2.24 \pm 0.15
+PRB	2.13 \pm 0.09

Animals treatment and assay procedure were described in the experimental methods

¹⁾ Values represent means \pm S.D.(n=8)

^{ns} Not significant

Uricase활성에 미치는 영향

Purine nucleotide의 대사경로에서 사람을 포함한 영장류, 조류 및 일부 파충류 등에서 purine nucleotide의 최종 대사산물은 요산이지만, 영장류 이외의 포유동물에서는 요산이 uricase에 의하여 산화되어 allantoin으로 되어 배설되는 점(27,28)을 감안하여 Table 1에서 혈중 요산의 감소가 요산의 대사과정에 어떠한 영향을 주는가를 검토할 목적으로 alcohol성 고요산혈증을 유발시킨 후 uricase 활성을 관찰한 성적이 Table 2로서 기질인 uric acid를 첨가하고 본 효소의 활성을 관찰하였다. 각 실험군에서 정상군과 별다른 차이가 없었다. 따라서 복어추출물은 요산의 분해과정에는 관여하지 않는 것으로 생각된다.

Hypoxanthine 및 xanthine의 생성계에 미치는 효소활성 변동

Ethanol을 투여하여 고요산혈증을 유발시킨 흰쥐에 복어추출물을 처리한 다음 hypoxanthine 및 xanthine의 생성계 효소의 활성을 관찰한 성적이 Table 3이다.

Adenosine은 adenosine deaminase에 의하여, guanine은 guanine deaminase에 의하여 탈 amino화되어 각각 inosine과 xanthine으로 되는데(29, 30) 이과정에 복어추출물이 관여하는가를 살펴보기 위하여 adenosine deaminase와 guanine deaminase의 활성을 관찰한 결과 별다른 영향을 관찰할 수 없었다. 한편, purine nucleoside phosphorlylase(PNP)는 AMP에서 adenosine, GMP에서 guanosine, guanosine에서 guanine으로 전환하는 과정에 각각 관여하는데(31, 32) 이과정에 복어추출물이 관여하는가를 살펴보기 위하여 PNP의 활성을 관찰하였던 바 별다른 영향이 없었다. 정상군에 있어서 본 효소의 활성은 각 실험군에서 다소 변동은 있었으나

통계학적인 유의성은 없었으며, adenosine deaminase (AD) 및 guanine deaminase(GD)의 활성도 별다른 차이가 관찰되지 않았다.

Xanthine oxidase 활성에 미치는 영향

Sucrose를 섭취케한 대조군과 ethanol을 아급성으로 투여하여 고요산혈증을 유발시킨 실험동물에 복어추출물을 투여한 다음 간 cytosolic xanthine oxidase의 활성을 비교 관찰한 성적이 Table 4이다. Xanthine sodium을 기질로하여 xanthine oxidase의 활성을 측정된 결과 ethanol의 섭취로서 효소의 활성도가 sucrose를 섭취케한 정상군에 비해 약 64% 현저히 증가되었던 것이 복어추출물을 투여하므로써 정상군 수준으로 감소되었다.

Xanthine oxidase(33)는 Mo(VI)와 Fe(III)을 함유하는 flavoprotein으로 hypoxanthine과 xanthine을 요산으로 산화시키는데 관여하는 효소로 위의 결과로 보

Table 4. Effect of puffer fish *Fugu xanthopterus*(FXH) on hepatic xanthine oxidase activity in ethanol-induced hyperuricemic rats

Group	Activities	
	Uric acid nmole/mg protein / min	
Normal	2.17±0.16 ^a	
Ethanol	3.62±0.30 ^b	
FXH	2.27±0.19 ^a	
Ethanol+FXH	2.53±0.28 ^{a,c}	
+ALP	1.49±0.33 ^d	
+PRB	3.59±0.25 ^b	

Animal treatments are same as in Table 1. The assay procedure was described in the experimental methods. Values represent means±S.D.(n=8)

Means followed by the same letter are not significantly different(p<0.05) by Duncan's multiple range method

Table 3. Effect of puffer fish *Fugu xanthopterus*(FXH) on hepatic purine nucleoside phosphorlylase(PNP), adenosine deaminase(AD) and guanine deaminase(GD) activities in ethanol-induced hyperuricemic rats

Groups	PNP	AD	GD
	Uric acid nmole / mg protein / min	NH ₃ nmole / mg protein / min	
Normal	1.28±0.120 ^{ns1)}	19.5±1.54 ^{ns}	4.55±0.34 ^{ns}
Ethanol	1.29±0.099	20.1±1.47	4.64±0.42
FXH	1.34±0.056	20.6±1.89	4.55±0.51
Ethanol+FXH	1.31±0.067	19.4±1.27	4.67±0.32
+ALP	1.36±0.132	21.3±2.01	4.79±0.48
+PRB	1.27±0.097	19.9±1.67	5.01±0.39

The assay procedure was described in the experimental methods ¹⁾Values represent means±S.D.(n=8)
^{ns}Not significant

아 북어추출물의 투여는 병적으로 유도된 효소의 활성을 조절하여 생체의 유해한 작용을 조절하는 것으로 생각되며 북어추출물은 purine nucleotide 대사과정 중에서 선택적으로 xanthine oxidase의 활성에 영향을 미쳐 요산의 생성에 관여하고 있는 것으로 생각되며, 이에 대한 기전은 앞으로 추구하고야 할 문제로 생각된다.

요산의 배설 및 allantoin의 함량에 미치는 영향

Table 5, 6는 ethanol성 고요산혈증 유발시 뇨중 요산의 농도 및 allantoin의 함량에 북어추출물이 어떠한 영향을 주는가를 관찰한 성적으로서 뇨중 요산의 경우 ethanol 섭취군은 $6.12 \pm 0.52 \mu\text{mole/mg creatinine}$ 으로 대조군 $4.27 \pm 0.64 \mu\text{mole/mg creatinine}$ 보다 약 43% 배설되었으며 ethanol성 고요산혈증을 유발시키고 북어 추출물을 투여한 군에서는 $4.49 \pm 0.65 \mu\text{mole/mg creatinine}$ 으로 대조군 수준으로 감소되었으며, allantoin의 배설량은 ethanol을 섭취한 실험동물에서의 함량은 $64.6 \pm 3.58 \mu\text{mole/mg creatinine}$ 으로 대조군 $46.0 \pm 3.41 \mu\text{mole/mg creatinine}$ 보다 약 41% 뇨중 함량이 증가되었으며 이러한 증가 현상은 북어추출물을 섭취케 하므로써 대조군 수준으로 감소되었다.

이는 북어추출물이 xanthine oxidase의 활성에는 관여하나 uricase의 활성에는 영향을 미치지 않는 결과를 고려해 볼 때 요산의 배설작용에 관여하는 것이 아니라 요산을 생성시키는 효소의 작용을 억제하여 나타나는 결과로 생각되며 비교 약물로서 임상에서 xanthine oxidase inhibitor로 사용되는 allopurinol(34)과 요산의 배설 촉진제로 널리 사용되는 probenecid(35)의 작용과 비교하였을 때 allopurinol에 의하여 나타나

Table 5. Effect of puffer fish *Fugu xanthopterus*(FXH) on urinary uric acid levels in ethanol-induced hyperuricemic rats

Groups	Contents
	$\mu\text{mole/mg creatinine}$
Normal	4.27 ± 0.64^a
Ethanol	6.12 ± 0.52^b
FXH	4.32 ± 0.79^a
Ethanol + FXH	4.49 ± 0.65^a
+ ALP	3.00 ± 0.14^c
+ PRB	7.16 ± 0.22^d

Animal treatments are same as in Table 1. The assay procedure was described in the experimental methods Values represent means \pm S.D.(n=8) Means followed by the same letter are not significantly different(p<0.05) by Duncan's multiple range method

Table 6. Effect of puffer fish *Fugu xanthopterus* (FXH) on urinary allantoin evels in ethanol-induced hyperuricemic rats

Groups	Contents
	$\mu\text{mole/mg creatinine}$
Normal	46.0 ± 3.41^{a11}
Ethanol	64.6 ± 3.58^b
FXH	44.8 ± 2.55^a
Ethanol + FXH	49.7 ± 1.79^a
+ ALP	30.2 ± 0.71^c
+ PRB	78.6 ± 6.56^d

The assay procedure was described in the experimental methods

¹¹Values represent means \pm S.D.(n=8)

Means followed by the same letter are not significantly different(p<0.05) by Duncan's multiple range method

는 작용과 유사함을 관찰할 수 있었다. 이러한 상기의 실험결과와 다른 지견을 종합하여 볼 때, alcohol성 고요산혈증을 유발하고 북어추출물을 투여하였을 때 혈중 요산의 농도가 북어추출물의 투여로 현저히 감소하는 것은 요산의 생성에 관여하는 xanthine oxidase의 활성을 저해 및 alcohol의 해독에 관여하는 효소를 조절하므로써 나타나는 결과로 생각되며 북어를 alcohol 중독의 치료에 사용할 수 있다고 생각된다. 그러나 이러한 활성물질이 북어의 어떤 성분인가는 앞으로 많은 연구가 이루어져야될 것으로 사료된다.

요 약

까지복으로 부터 수용성 분획을 추출하여 alcohol성 고요산혈증에 미치는 영향을 연구 할 목적으로 25% alcohol을 6주간 투여하여 아급성 중독 상태를 유발시킨 실험동물을 model로 하여 요산의 생합성과 분해과정에 관여하는 효소와 혈액 및 뇨중 요산 농도를 측정하여 아래와 같은 결론을 얻었다. 혈중 요산 농도의 변화에서 alcohol에 의하여 현저히 증가되던 요산의 농도가 북어추출물을 투여하므로써 대조군 수준으로 억제되었다. Uricase, adenosine deaminase, guanine deaminase 및 purine nucleoside phosphorylase의 활성은 실험군 모두에서 뚜렷한 변화가 없었다. 뇨중 uric acid, allantoin의 함량은 alcohol을 투여하여 아급성 상태로 만든 실험군에서 현저히 증가되었으나 북어추출물의 투여로 정상군 수준으로 감소되었다. Xanthine oxidase의 활성은 alcohol 투여로 현저히 증가되던 것이 북어추출물의 투여로 감소되었으며 북어추출물 단독 투여에서는 xanthine oxidase의 활성 변동은 없었다. 이상의 실험 성적과 문헌상의 지견을 종합해 볼

때 알코올성 고요산혈증 실험동물에 복어 추출물이 고요산혈증을 경감 시키는 현상은 간 xanthine oxidase 활성 저하에 기인된 결과로 생각된다.

감사의 글

1996년도 동아대학교 학술연구 조성비로 연구한 논문의 일부이며 이에 감사드립니다.

문헌

1. Murray, A. W. : The biological significance of purine salvage. *Annu. Rev. Biochem.*, **40**, 811(1971)
2. Hinenberg, T. R. : Proceeding of the second conference on gout and purine metabolism. *Arthritis Rheum.*, **18**, 659(1975)
3. 광재옥 : 통풍과 고요산혈증. 서울, 의약정보, **140**, 95 (1987)
4. 유대현 : 통풍의 유전. 서울, 임상약학, **115**, 37(1990)
5. 김호연 : 통풍의 정의와 병태생리. 서울, 의약정보, **201**, 23(1992)
6. 김동훈, 김동수, 최종원 : Alcohol 섭취 쥐에서 alcohol 대사효소계에 미치는 복어추출물의 효과. *한국영양식량학회지*, **23**, 181(1994)
7. 김동훈, 김동수, 최종원 : 흰쥐에서 acetaldehyde대사에 미치는 복어추출물의 영향. *한국영양식량학회지*, **23**, 187(1994)
8. Cohen, C. J., Bean, B. P., Colatsky, T. J. and Tsien, R. W. : Tetrodotoxin block of sodium channels in rabbit Purkinje fibers. *J. Gen. Physiol.*, **78**, 384(1981)
9. Inoue, D. and Pappano, A. J. : Block of avian cardiac fast sodium channels by tetrodotoxin is enhanced by repetitive depolarization but not by steady depolarization. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **16**, 943(1984)
10. Hondeghem, L. M., Clarkson, C. W. and matsubara, I. : Is tetrodotoxin block cardiac sodium channels voltage dependent. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **28**, 9(1985)
11. Varro, A., Nakaya, Y., Elharrar, V. and Surawicz, B. : Frequency-dependent and independent effects of tetrodotoxin on Vmax in cardiac fibers. *Acta Physiologica Hungarica*, **73**, 47(1989)
12. Oshita, S., Sada, H., Kojima, M. and Ban, T. : Effects of tocainide and lidocaine on the transmembrane action potentials as related to external potassium and calcium concentrations in guinea pig capillary muscles. *Arch. Pharmacol.*, **314**, 67(1980)
13. Hashimoto, Y., Yasumoto, T., Kamiya, H. and Yoshida, T. : Occurrence of ciguotoxin and ciguaretin in ciguatoxic fishes in the Ryukyu and Amami island. *Bull. Japan. Soc. Sci. Fisher.*, **35**, 327(1969)
14. Liu, S. J., Ramsey, R. K. and Fallon, H. J. : Effects of ethanol on hepatic drug-metabolizing enzymes in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 369(1975)
15. Bittner, D. H. and Gambino, S. R. : Uric acid assay, committee on continuing education. American Society

- of Clinical Phatologists, Chicago, p.79(1970)
16. Heinegard, D. and Tiderstrom, G. : Determination of serum creatinine by a direct colorimetric method. *Clin. Chem. Acta*, **43**, 305(1973)
17. Borchers, R. : Allantoin determination. *Anal. Biochem.*, **79**, 612(1977)
18. Mahler, H. R., Boyer, P. D., Lardy, H. A. and Myrback, K. : The enzymes. Academic Press, N.Y., **8**, 285(1963)
19. Glantz, M. D. and Lewis, A. S. : Purine nucleoside phosphorylase from rabbit liver. *Methods Enzymol.*, **51**, 524(1978)
20. Green, H. and Chan, T. : Pyrimidine starvation induced by adenosine in fibroblasts and lymphoid cells : role of adenosine deaminase. *Science*, **182**, 836 (1973)
21. Stripe, F. and Della Corte, E. : The regulation of rat liver xanthine oxidase. Conversion *in vitro* of the enzyme activity from dehydrogenase(Type D) to oxidase(Type O). *J. Biol. Chem.*, **244**, 3855(1969)
22. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Rendall, R. J. : Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265(1951)
23. 김태희 : 인삼패독산이 microcrystalline sodium ureate로 유발된 흰쥐의 통풍에 미치는 영향. *경희대학교대학원*(1989)
24. 장현석 : 위영선수침이 통풍유발 흰쥐의 병리적 소견에 미치는 영향. *대한침구학회지*, **11**, 485(1994)
25. Younes, M. and Strubel, O. : Enhancement of hypoxic liver damage by ethanol. Involvement of xanthine oxidase and the role of glycolysis. *Biochem. Pharmacol.*, **36**, 2973(1987)
26. Kato, S., Anderman, J., Kawase, T. and Lieber, C. S. : Ethanol induced lipid peroxidation is inhibited by allopurinol and may result from increased NADH and purine degradation. *Gastroenterology*, **94**, A533(1988)
27. Elion, G. B., Callahan, S., Rundles, R. W. and Hitchigs, G. H. : Relationship between metabolic fates and antitumor activities of thiopurines. *Cancer. Res.*, **23**, 1207(1963)
28. Watts, R. W. E., Watts, J. E. M. and Seegmiller, J. E. : Xanthine oxidase activity in human tissues and its inhibition by allopurinol. *J. Lab. Clin. Med.*, **66**, 688(1965)
29. Lieber, C. S., Jones, D. P., Losowsky, M. S. and Davidson, C. S. : Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man. *J. Clin. Invest.*, **41**, 1863(1962)
30. Puig, J. G. and Fox, I. H. : Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. Evidence for the role of acetate. *J. Clin. Invest.*, **74**, 936(1984)
31. Lewis, A. S. and Glantz, M. D. : Bovine brain purine-nucleoside phosphorylase purification, characterization and catalytic mechanism. *Biochemistry*, **15**, 4451 (1976)
32. Stocchi, V., Gucchiarini, L., Magnani, M., Chiarantini, L. and Palma, P. : Simultaneous extraction and reverse-phase high-performance liquid chromatographic determination of adenine and pyridine nucleotide in human red blood cells. *Anal. Biochem.*, **146**, 1189(1985)

33. Grum, C. M., Ragsdale, R. A., Ketai, L. H. and Schlafer, M. : Absorbance of xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase in the rabbit myocardium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **141**, 1104(1986)
34. Elion, G. B. : Allopurinol and other inhibitors of urate synthesis. In : Uric acid. *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, **51**, 485(1978)
35. Rodnan, G. P. : Treatment of the gout and other forms of crystal-induced arthritis. *Bull. Rheum. Dis.*, **32**, 43(1982)

(1995년 12월 5일 접수)