

북어엑스 및 말톨 함유 복합 조성물(DWP715)의 혈중 알콜농도 저하, 항피로 및 항산화 효과

조재열 · 김애라 · 연제덕 · 임승욱 · 이재휘 · 유은숙 · 유영효 · 박명환
(주) 대웅제약 중앙연구소

Effects of Combined Preparation (DWP715) Containing *Alaska pollack* Extract, Maltol, Ascorbic Acid and Nicotinamide on Decreasing of Blood Alcohol Concentration, Anti-fatigue and Anti-oxidation

Jae Youl Cho, Ae Ra Kim, Je Duk Yeon, Seung Wook Lim, Jae Hwi Lee,
Eun Sook Yoo, Young Hyo Yu and Myung Hwan Park
R & D Center, Daewoong Pharm. Co., Ltd.

Abstract

Effect of combined preparation (DWP715) containing *Alaska pollack* extract, maltol, ascorbic acid and nicotinamide on decreasing of blood alcohol was evaluated in human blood. Treatment of DWP715 prior to administration of 25% alcohol (100 mL) decreased alcohol concentration in blood and showed significant difference after 2 hours. The pharmacokinetic parameters such as area under the concentration-time curve (AUC), C_{max} , T_{max} and $T_{1/2}$ were also decreased and delayed when compared with control values. Effects of DWP715 on anti-fatigue and anti-oxidation activities were also studied in the restraint stress model using various parameters (GOT, GPT, LDH values and organ weights) on mild condition and examined through the content of lipid peroxide induced by 2% CCl_4 in mouse livers. While GPT level, thymus and adrenal weight were not influenced by DWP715 dosing, LDH, GOT level and spleen weight used as a parameter against fatigue and stress states were recovered almost to the normal level. Furthermore, lipid peroxidation due to CCl_4 was significantly inhibited by DWP715 treatment. These results suggest that DWP715 seems to metabolize the blood alcohol rapidly and to restore the damaged liver and fatigue conditions which was caused by alcohol metabolism to normal condition.

Key words: *Alaska pollack*, maltol, ascorbic acid, nicotinamide, pharmacokinetics, alcohol, lipid peroxidation, anti-fatigue, anti-oxidation, LDH, GOT, GPT, adrenal weight, restraint stress model

서 론

타 식품과 달리 조직내에서 저장되지 못하는 알콜은 간에서 알콜탈수소효소(alcohol dehydrogenase; ADH)의 촉매에 의해 아세트알데히드로 산화되며 다시 알데히드탈수소효소(aldehyde dehydrogenase; ALDH)의 작용으로 아세트산과 수소가 된다. 형성된 아세트산의 90%는 직접 CO_2 와 H_2O 가 되며 약 10%는 TCA cycle를 거쳐서 완전히 분해된다⁽¹⁾. 그러나 과량을 섭취할 경우, 알콜은 ADH 외에도 microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)에 의해 산화되어 알데히드로

바뀌게 되며 최종 CO_2 와 H_2O 로 전환된다.

알콜은 섭취량에 따라 신체에 여러가지 영향들을 미치는데 단 시간내 과량의 알콜 섭취는 알데히드의 축적과 함께 오심, 두통, 구토, 혈압저하, 빈맥 및 쇼크 등을 유발하며, 특히 간내 지질 산화나 소포체에서 약물대사 등을 방해하고, 만성적인 섭취에는 적응성을 유도하여 알콜 및 약물의 대사가 증가되고 지단백질의 생성이 가속되어, 간세포의 손상을 가져오게 한다⁽²⁾. 이와같은 유해현상은 알콜 자체보다는 아세트알데히드 생성시 발생하는 과산화 반응과 MEOS의 촉매에 의해 형성된 과량의 NADH에 의한 간세포의 파괴, 간세포의 화학적 평형저해, 대사이상 및 미토콘드리아의 기능 저해에서 기인된다^(3,4). 이들 유해반응 및 유해물질은 간세포의 손상을 초래하여 젖산과 같은 피로물질

Corresponding author: Jae Youl Cho, R & D Center, Daewoong Pharm. Co., Ltd., Sungnam, Kyonggi-do 462-120, Korea

의 축적을 유도하며 ALDH의 활성을 감소시키고 비타민의 활성화를 저해하여 혈중 비타민의 양을 감소시키고⁽⁹⁾ 심장의 근육단백질 합성도 억제한다⁽⁶⁾. 게다가 증가된 수소는 직접 또는 간접적으로 지방산의 합성에 관여하여 지방질 등을 형성함으로써 지방간이라는 병리적 현상을 초래한다^(4,9).

따라서 효과적인 숙취제거음료는 아세트알데히드와 같은 병리적 현상의 주원인 물질감소를 위한 첫 번째 단계인 혈중 알콜농도 저하와 피로물질의 신속한 제거, 고갈된 비타민의 공급 및 알콜대사시 생성되는 라디칼에 의한 세포 손상으로부터 보호해줄 수 있는 항산화 성분이 함께 병용되어야 하겠다. 이런 관점에서 DWP715는 숙취 등에 뛰어난 효과가 보고된^(6,9) aspartic acid, glutamic acid, glycine 및 alanine 등의 아미노산을 60% 이상 함유한 북어엑스와 높은 항산화 효과가 보고된^(9,10) 말톨과 아스코빈산(acorbic acid) 및 알콜섭취시 다량 고갈되는 니코틴아미드 등을 복합음료화하였으며, 이에따라 보다 신속한 알콜대사 및 전신피로에 대한 높은 회복효능이 기대되는 알콜보조성 대사 음료이다.

본 실험은 여러 실험 모델을 통해서 실제로 DWP715를 구성하는 여러 성분들의 병용음용이 알콜섭취시 일어날 수 있는 현상들에 대해서 충분한 회복효과를 발휘할 수 있는지 평가한 것이며, 이를 위해 일차로 몇명의 건강한 자원을 대상으로 혈중알콜농도 저하효과를 확인하였다. 또한 흰쥐와 생쥐를 이용한 동물모델을 통해 항피로와 항산화효과를 검토하였으며 이를 기초로 효과적인 숙취제거음료로서의 타당성을 조사해 보았다.

재료 및 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 알콜은 시중에서 판매되는 진로 소주(알콜 25% 함유)를, heparin과 dextrose는 중의제약 제품을, ALC (alcohol analytical test packs)는 Dupont (USA)사 정량 kit를 사용하였다. 또한 CCL₄, corn oil 및 tribarbituric acid (TBA)는 Sigma (USA)제품을, 그 외 시약은 특급제품을 이용하였다. 혈장에서의 알콜 정량에는 Dupont사의 ACA discrete clinical analyzer (USA)를, 흰쥐의 혈액분석은 Dimension (Dupont)을 이용하였으며 malonylaldehyde (MDA) 정량시 spectrophotometer는 Hitachi (Japan)제품을 사용하였다. 시험물질로서 사용한 DWP715는 혈중 알콜대사 실험시 100 ml내에 북어엑스 5%, 말톨 0.05%, 니코틴아미드

0.01% 및 아스코빈산 0.08%를 함유하는 농도로 조제하였으며, 항피로 효과 실험을 위한 흰쥐 투여시에는 이들 농도를 각각 10배하여 제조한 시험물질을 사용하였다. 항산화 효과 측정 시험에는 5배 희석된 물질을 이용하여 실험하였다. 또한 본 실험에서 사용된 북어엑스의 유리아미노산 함량은 aspartic acid (7%), glutamic acid (12%), glycine (19%), alanine (8%), proline (9%) leucine (10%) 및 lysine (6%) 등이 약 70% 이상이었다. 한편 각 실험의 대조군은 시험물질 대신 음용수를 사용하였다.

혈중알콜농도 저하 효과

피험자: 피험자는 65 kg에서 75 kg의 몸무게(평균± 표준오차=69.3±1.8 kg), 27세에서 30세의 나이(28.5±0.7세), 165 cm에서 176 cm의 신장(171±2.9 cm) 및 주 1회이하 음주 습관을 가지는 4인의 건강한 남자를 대상으로 하였다.

실험방법: 실험 전일 20시부터 당일 아침까지 절식 후, 상완정맥으로부터 catheter를 삽입하여 각 시간별(0, 15, 30, 45분, 및 1, 1.5, 2, 및 4시간)로 2 mL씩 채혈하였다. 이때 혈액응고 방지를 위해 catheter에는 100 IU의 헤파린을 채워놓았다. 영 시간의 대조군 혈장은 알콜복용 30분 전에, 그외는 각각의 시간 별로 채혈하였다. 채혈된 혈액은 vacutainer에서 잠시 방치한 후, 원심분리기로 원심분리하여 혈장을 얻고 정량 전까지 -20°C에서 보관하였다. 시험물질 투여는 알콜 복용(100 mL) 30분전 및 복용과 동시에 각각 100 mL씩 마시게 하였으며, 대조군은 DWP715 대신 동일한 시간에 음용수 100 mL를 각각 마시게 하였다. 동일 피험자에 대한 DWP715 복용시험과 알콜 단독 시험의 간격은 2주로 하였다.

알콜정량: 혈장 150 µL를 시료 시험 kit에 넣고 ADH의 촉매에 의해 알콜로부터 생성되는NADH를 정량하여 측정하는 ACA discrete clinical analyzer (Dupont, U.S.A.)로 혈중 알콜 양을 측정하였다⁽¹¹⁾.

약동학 및 통계적 분석: 약동학적 파라메타는 RSTRIP으로 혈장농도 데이터로부터 농도곡선하면적(area under the concentration-time curve: AUC), 반감기(T_{1/2}) 및 C_{max} 등을 계산하였으며, 통계처리는 Student's paired t-test를 통하여 실시하였다.

항피로 효과

실험동물: 체중 230~250 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐(Charles River, 일본)를 1주일 정도 순화시킨 후 사용하였으며, 물과 고형사료는 자유롭게 섭취하

도록 충분히 공급하였다.

실험방법: 항피로 효과의 측정을 위한 피로 유발은 Cho 등의 구속스트레스 방법을 약간 변형하여 실시하였다⁽¹²⁾. DWP715 및 음용수는 kg당 10 mL로 하루에 2번씩 이틀간 경구투여하였다. 3일째 오전 투여 및 최종투여 2시간 후 마지막 시험물질을 투여하고 30분뒤 흰쥐를 배위고정하여 구속하였다. 구속 3시간 후 에텔 마취하에 부검하여 혈액을 채취하고 부신, 흉선 및 비장을 적출하여 무게를 측정하였다. 또한 채취된 혈액으로부터 2시간 방치 후 원심분리(12,000 rpm, 10 min) 하여 혈청을 분리하고 Dimension을 이용한 혈청생화학적 검사를 실시하였다. 혈청내 분석항목은 스트레스에 의한 전신피로와 관련이 큰 것으로 보고^(12,13)된 젖산 탈수소효소(lactate dehydrogenase; LDH), aspartate transaminase (GOT) 및 alanine transaminase (GPT) 등을 선정하여 DWP715의 항피로 효과를 측정하였다. 이때 정상군은 실험시 구속스트레스를 부과하지 않았으며, 대조군은 시험군과 동일조건에서 시험물질 대신 음용수를 투여하고 구속스트레스를 부과한 후 부검하였다.

통계처리: 실험결과는 mean ± S.E.로 표시하였으며 Student's t-test에 의해 p값이 0.05 미만일때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

항산화 효과

실험동물: 체중 20~25 g의 ICR계 수컷 생쥐(삼육실험동물)를 1주일 정도 순화시킨 후 사용하였으며 물과 고형사료는 자유롭게 섭취하도록 충분히 공급하였다.

동물실험: 시험물질은 생쥐 10 g당 0.1 mL 용량으로 경구투여하였으며 대조군은 음용수를 단독으로 투여하였다. 과산화지질은 com oil로 조제된 2% CCL를 DWP715군과 대조군에 생쥐 10 g당 동일 용량으로 경구투여하여 유발하였으며, 비유발 정상군은 com oil 단독을 경구로 투여하였다. 시험물질 투여방법은 1일 절

식후 오전 11시에 1차 경구투여하고, 오후 2시에 다시 2차 경구투여 하였다. 계속해서 3 시간후에 CCL를 경구투여하여 16시간동안 방치하였다. 과산화지질 형성 정도는 간조직내에서 MDA를 정량하여 측정하였다.

MDA 측정법: MDA의 측정은 TBA반응법을 이용하였다^(14,15). 생쥐를 단두하여 방혈치사시키고 간을 적출하였다. 4배량의 차가운 생리식염수로 적출된 간을 균질화시키고 이중 0.2 mL를 0.6 mL의 증류수, 0.2 mL의 8.1% SDS, 1.5 mL의 20% 아세테이트 완충액(pH 3.5) 및 1.5 mL의 0.8% TBA와 혼합시켰다. 95°C에서 1시간 동안 가열하고 얼음에 식힌 후 5 mL의 n-BuOH과 pyridin 혼합액(15:1)을 가하여 3,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 이중 상층액 일부를 n-BuOH과 pyridine 혼합액으로 3배 희석한 후 532 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준곡선은 간균질액 대신 여러 농도(0, 2.5, 5, 10 및 20 nmol/mL)로 조제된 1,1,3,3-tetraethoxypropane을 동일용량 첨가하여 구하였다.

통계처리: 실험결과는 mean ± S.E.로 표시하였으며 Student's t-test에 의해 p값이 0.05 미만일때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

정상 성인남자의 알콜 체내 동태

27세에서 30세의 나이 및 주 1회 이하 음주 습관을 가지는 4인의 건강한 남자를 대상으로 실시한 알콜 대사 실험 결과를 Table 1과 Fig. 1에 나타냈다. 본 실험의 목적은 건강한 성인의 알콜섭취시 혈중알콜 변화를 관찰하는 것이므로, 4명의 자원자에 대한 결과는 통계적으로 다소 유의성 여부가 불명확할 수 있으나, 각 피험자에 대한 전체 알콜의 혈중변화 경향을 판단하는데는 큰 무리가 없을 것으로 판단된다. 정상인이 소주 두 잔에 해당되는 25% 알콜을 100 mL 섭취한 경

Table 1. The pharmacokinetic parameters of blood ethanol in 4 subjects studied

Subject	C _{max} (mg/dL)		T _{1/2} (min)		AUC _(0-240 min) (mg · min/dL)		Alcohol concentration (mg/dL)			
							1 hour		2 hours	
	CTL ¹⁾	715 ²⁾	CTL ¹⁾	715 ²⁾	CTL	715	CTL	715	CTL	715
A	26.9	15.7	265.4	335.0	3671.5	2896.0	28.5	18.4	12.6	5.7
B	42.6	31.9	128.5	144.8	6406.8	5052.0	31.6	28.4	24.7	19.2
C	36.3	33.2	280.1	169.5	5620.2	5261.1	36.1	32.7	21.9	16.3
D	36.3	24.7	152.6	271.1	5613.7	3543.9	31.7	27.7	24.3	7.6
Mean ± S.E.	35.6	26.4	206.7	230.1	5328.1	4188.3	32.0	26.8	20.9	12.3*
	±3.7	±4.6	±44.6	±51.2	±583.7	±576.1	±1.6	±3.0	±2.8	±3.3

¹⁾Control.

²⁾DWP715.

*: p<0.05 compared to control group.

우, 섭취된 모든 알콜은 4시간 안에 모두 대사되는 것으로 나타났다. 또한 혈중 C_{max} 는 평균 35.6 ± 3.7 mg/dL였으며 반감기는 206.7 ± 44.6 분, AUC는 5328.1 ± 583.7 mg · min/dL였고 혈중 최고 도달시간은 18.8분이었다.

혈중 알콜농도 저하 효과

시험군과 대조군의 최고 혈중 알콜농도 도달시간은 섭취 후 평균 18.8분과 25분으로 대조군은 시험군에 비해 약 30% 정도 흡수시간을 지연시키는 것으로 보이며 이와같은 결과는 혈중 반감기에서도 동일하게 나타났다. 대조군의 알콜농도를 100으로 하였을 때 DWP715군은 알콜투여 2시간 경과 후 가장 큰 감소효과(대조군: 20.9 ± 2.8 mg/dL, 시험군: 12.3 ± 3.3 mg/dL, 43% 감소)를 나타내었으며 1시간의 경우에는 모든 대상에서 평균 15% 정도 감소하였다. AUC의 경우에도 DWP715 투여군의 혈중알콜 농도는 대조군에 비해 25%가 저하되었으며 C_{max} 에서도 25% 정도 감소되었다. 또한 피험자 A와 D는 4시간보다 더 빠른 시간에 혈중알콜 농도가 정상으로 돌아갈 가능성이 있으나, 3시간에서의 실측치가 없어서 구체적으로 확인할 수는 없었다. 이와같은 결과로 볼 때, DWP715의 복용은 다소 지연되며 감소된 알콜 흡수를 유도하며

신속한 대사를 통해 혈중 알콜을 저하시키는 것으로 생각된다. 이것은 북어엑기스내 주요 아미노산 구성 성분^(6,7)인 aspartic acid나 glutamic acid, glycine 및 alanine 등의 효과^(8,9)에서 기인되거나 Dalvi (1974) 등의 보고⁽¹⁰⁾에서처럼 공급된 니코틴아미드에 의한 ADH활성 발현의 촉진에서 기인된 것으로 생각된다.

항피로효과

생체에 미치는 자극이 일정한 정도 이상이 될 경우 형성되는 비특이적이면서 전신적 증후군(general adaptive syndrome)인 스트레스는 고혈압이나, 소화불량 및 전신피로 등을 유발한다⁽¹¹⁾. 특히 흰쥐에서 구속 스트레스의 시간에 따른 생체내 여러 혈액내 혈구세포, 혈청내 효소 및 장기무게 변화 등을 보면 이와 관련된 여러 지표들의 유의적 변화를 관찰할 수 있다⁽¹²⁾. 따라서 본 실험은 Cho 등의 보고⁽¹²⁾에서 처럼전반에 걸친 체내 변화의 유도보다는 온화한 정도의 구속 스트레스 부과를 통해 피로도 측정과 관련된⁽¹³⁾ LDH수치 변화를 유도하여 DWP715의 항피로 효과를 평가하고자 하였다. 3시간의 구속스트레스 부과후 대조군의 GOT, LDH 및 비장의 무게 변화 등은 4시간 유도한 Cho 등의 결과⁽¹²⁾와 거의 일치하나 그의 다른 파라메타(GPT 수치, 부신 및 흉선의 무게)들은 다소 차이를 보이는 것으로 보아 전체적인 생체 균형은 변화되지 않고 적절한 피로도가 유발된 것으로 판단된다. 이

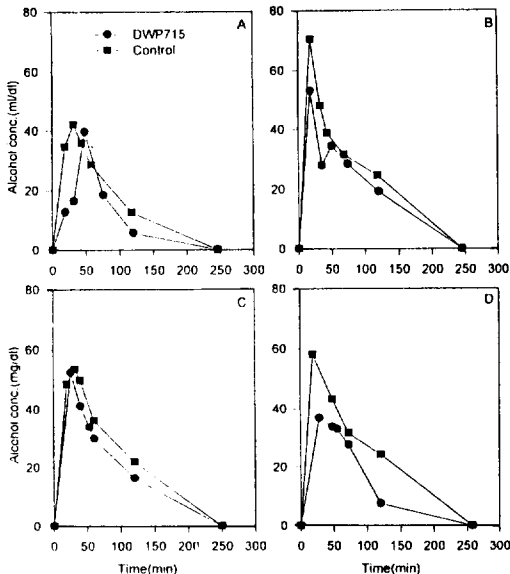


Fig. 1. Effect of DWP715 on the concentration of alcohol in human blood. Subjects were male aged 27~30 (A: 27, B: 28, C: 29 and D: 30) and weighed 65~75 kg (A: 65, B: 72, C: 69 and D: 71), and their heights ranged from 165 cm to 176 cm (A: 169, B: 174, C: 165 and D: 176).

Table 2. Effect of DWP715 on biochemical indicators in blood

Parameter	Normal	Control	DWP715
GPT	45.17 ± 1.83 ¹⁾	56.81 ± 3.97	59.33 ± 2.97
GOT	74.00 ± 3.50	209.42 ± 28.71*	182.00 ± 8.91*
LDH	319.67 ± 49.24	911.61 ± 160.23**	487.40 ± 83.92*

¹⁾Data points are the mean ± S.E. (n=5).

*: p<0.05 compared to normal group.

** : p<0.01 compared to normal group.

#: p<0.05 compared to control group.

Table 3. Effects of DWP715 on spleen, adrenal and thymus weight

Parameter	Normal	Control	DWP715
Spleen (mg)	680.74 ± 71.70 ¹⁾	511.45 ± 15.43*	593.66 ± 31.29*
Adrenal (mg)	24.30 ± 4.65	30.52 ± 1.77	30.39 ± 1.77
Thymus (mg)	773.27 ± 47.23	784.55 ± 56.00	775.52 ± 39.30

¹⁾Data points are the mean ± S.E. (n=5).

*: p<0.05 compared to normal group.

#: p<0.05 compared to control group.

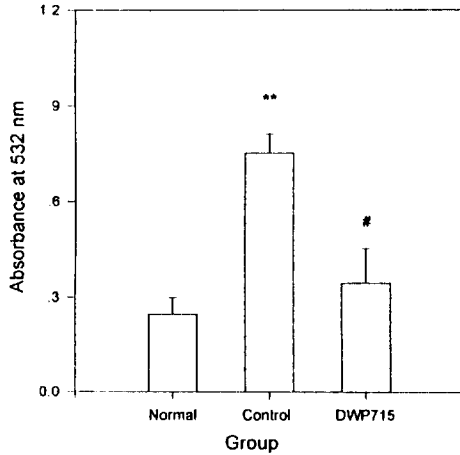


Fig. 2. Effect of DWP715 on the formation of lipid peroxides in CCl₄ treated mouse livers. *: p<0.05 compared to normal group, #: p<0.05 compared to control group, Data points are the mean ± S.E. (n=4).

와같은 상태에서 Table 2 및 3 등에서 보여지듯 DWP 715는 유의적인 LDH 상승을 정상상태 정도로 억제하였으며 비장의 무게도 정상군 정도로 유지시켰다. 이와같은 결과는 피로상태에서 항산화 물질과 비타민들의 고갈을 증명한 Mcay와 Poyer (1976)의 보고⁽¹⁸⁾로 볼 때 우수한 항산화 효과를 보이는 말톨이나 아스코빈 산 및 니코틴산아미드 등의 적절한 공급이 항피로 작용을 나타낸 것으로 생각된다^(3,5,10). 이와같은 DWP 715의 효능은 알콜흡수 후 형성되는 간기능 저하에 따른 피로유발에 대해서도 신속한 피로회복 개선 효과를 가져올 것으로 생각된다.

항산화효과

알콜대사시 형성되는 아세트알데히드는 MEOS를 통해 대사되는 과정에서 라디칼을 형성시키는데 이것은 간세포에 치명적인 손상을 유도하는 것으로 보고되었다^(2,19). 따라서 DWP715에 대한 항산화 효과를 측정하여 라디칼의 효과적인 중화작용에 따른 간세포 보호작용의 가능성을 조사해 보았다. Fig. 2에서 처럼 532 nm에서의 흡광도를 통해 CCl₄로 유도된 대조군의 간 조직은 정상군에 비해 유의적인 MDA상승을 보였으며 각각에 대해 MDA농도로 환산(대조군: 271.4 ± 7.1 nmol/mL, 시험군: 129.6 ± 7.7 nmol/mL)하였을 때, 거의 50%정도 억제한 것으로 나타났다. 이와 같은 결과는 DWP715의 주성분인 말톨이나 이스코빈산 등이 가지는 항산화작용에서 기인된 것^(3,10)으로 생각된다.

요 약

1. 정상 성인 남자를 대상으로 한 25%의 알콜 100 ml 섭취시 DWP715는 전 대상인에서 C_{max} 및 AUC 등의 감소와 다소 지연된 반감기(T_{1/2})를 나타내었으며 2시간에서 최대의 알콜농도 감소효과를 보여 주었다.

2. 3시간 구속스트레스를 통한 피로모델에서 DWP 715는 피로부여시 증가된 LDH 수치, GOT수치 및 비장의 무게 등을 정상상태로 유지시켰다.

3. 과산화지질 생성을 위해 CCl₄로 유도된 항산화 효과 측정 모델에서 DWP715는 대조군에 비해 유의적인 MDA감소를 보여주었다.

이상의 결과로 볼 때 DWP715는 알콜섭취 후 유도 되는 간기능 저하에 따른 피로 상태와 아세트알데히 드에 의해 형성되는 라디칼에 의한 간조직 손상을 보호해 주며 알콜섭취시 혈중으로의 알콜 흡수를 저하시키는 효능을 갖고 있는 것으로 판단된다. 따라서 DWP715는 혈중 알콜농도 감소와 함께 알콜섭취 후 발생하는 비특이적인 생체반응들에 의한 체내 불균형 상태를 효과적으로 회복시켜 줄 수 있을 것으로 생각 된다.

감사의 글

본 실험을 위해 지원해 주신 자원자 여러분과 자원으로 부터 혈액을 채취해주신 대응메디칼의 이덕형 간 호사님께 감사드립니다.

문 헌

- Lieber, C.S. and Leo, M.A.: In *Progress in Liver Diseases*. Popper, H. and Schaffner, F. (Ed.), Grune and Stratton, New York, p.253 (1986)
- Rosser, B.G. and Gork, G.J.: Liver cell necrosis: Cellular mechanism and clinical implications. *Gastroenterology*, **108**, 252 (1995)
- Bunsel, R.G. and Lehmann, A.G.: Antagonistic effect of sodium ascorbate on ethanol-induced changes in swimming of mice. *Behav. Brain Res.*, **1**, 351 (1980)
- 주충노: 인삼사포닌의 에탄올 해독작용. *화학세계*, **34**, 767 (1994)
- Takabe, M. and Itokawa, Y.: Thiamine depletion after ethanol and acetaldehyde administration to rabbits. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **29**, 509 (1983)
- 유병화: 복어의 단백질에 관한 연구. 숙명여자대학교 석사학위논문. (1975)
- 문미라: 복어국의 가열시간에 따른 정미성분의 변화. 성심여자대학교 석사학위논문 (1986)
- Park, S.C.: Ethanol oxidation is accelerated by agumentation of malate-aspartate shuttle with aspartate.

- Korean J. Biochem.*, **25**, 137 (1993)
9. Park, S.C., Kim, J.S., Han, J.A., Han, J.G., Choi, M.Y., Kang, H.S. and Choi, D.H.: Protective effects of aspartate and other amino compounds on ethanol toxicity *in vitro*. *Korean J. Biochem.*, **26**, 7 (1994)
 10. Han, B.H., Park, M.B. and Han, Y.N.: Studies on the antioxidant components of Korean ginseng (V): The mechanism of antioxidant activity of maltol and phenolic acid. *Kor. Biochem. J.*, **18**, 337 (1985)
 11. Bergmeyer, H.U.: *Methods of Enzymatic Analysis*. Academic press, New York. p.285 (1965)
 12. Cho, T.S., Lee, S.M., Yeom, J.H., Yu, E.J., Lim, S.W., Jang, B.S., Kim, Y.M., Yu, Y.H. and Park, M.H.: Anti-stress effects of ursodeoxycholic acid on restraint stress in rats. *Yakhak Hoeji*, **39**, 548 (1995)
 13. Gay, R.J., McComb, R.B. and Bowers, G.N.: Optimum reaction conditions for human lactate dehydrogenase isoenzymes as they affect total lactate dehydrogenase activity. *Clin. Chem.*, **14**, 740 (1968)
 14. Kikugawa, K., Kojima, T., Yamaki, S. and Kosugi, H.: Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid. *Anal. Biochem.*, **202**, 242 (1992)
 15. Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K.: Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.*, **95**, 351 (1978)
 16. Dalvi, R.R., Sauberlich, H.E. and Neal, R.A.: An examination of the metabolism of thiamine by rat liver alcohol dehydrogenase. *J. Nutr.*, **104**, 1476 (1974)
 17. Selye, H.: *The Stress of Life*. Longmans Green and Co., Toronto, p.1 (1980)
 18. McCay, P.B. and Poyer, J.L.: Enzyme-generated free radicals as initiators of lipid peroxidation in biological membranes. In *The enzymes of Biological Membranes*, Martonosi, K. (Ed.), Vol. 4, Plenum press, New York, p.239 (1976)
 19. Nordmann, R., Ribiere, C. and Rouach, H.: Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free Radic. Biol. Med.*, **12**, 219 (1992)

(1996년 9월 3일 접수)