

Caffeine 투여시 Rat의 혈액내 혈액화학성분의 변화

도재철, 박노찬, 장성준, 조광현, 박인화, 손재권, 김수웅

경상북도가축위생시험소

Changes of the blood chemistry components in serum of the rat after oral administration of caffeine

Jae-Cheul Do, No-Chan Park, Sung-Jun Jang, Kwang-Hyun Cho,
In-Hwa Park, Jae-Kwon Son, Soo-Woong Kim

Kyungbuk Veterinary Service Laboratory

Abstract

This study was conducted to identify the effects of caffeine on the change of blood chemistry components in the serum of the rat(Sprague-Dawley, female).

The experimental groups were divided into 7 groups according to the time lapsed after a single oral administration of 100mg/kg caffeine(that is control, 2, 4, 8, 24, 48 and 72 hrs lapsed group) to the rats.

The concentrations of glucose, urea nitrogen, uric acid, creatinine, total protein, albumin, A/G ratio, triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, free fatty acid and phospholipid as well as the activities of alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST) and alkaline phosphatase(ALP) were measured in the serum of each experimental groups. The results obtained from this study were summarized as follows ;

1. The concentrations of serum glucose were significantly higher($p < 0.01$) between 4 (143.0 mg/dl) and 8 hrs(138.0mg/dl) in comparison to the control(101.1mg/dl) after a single oral administration of caffeine(100mg/kg). Whereas there were no significant differences in the concentrations of urea nitrogen, uric acid, creatinine, total protein, albumin and albumin/globulin(A/G) ratio in comparison to the control.

2. The concentrations of total cholesterol and HDL-cholesterol in serum were significantly higher($p < 0.01$) between 4(77.4mg/dl, total cholesterol) and 8 hrs(64.7mg/dl, HDL-cholesterol) in

comparison to the control(62.8, 46.7mg/dl) after a single oral administration of caffeine (100 mg/kg). On the other hand, the concentrations of triglyceride in serum were significantly lower($p < 0.01$) after 8 hrs(38.8mg/dl) in comparison to the control(66.5mg/dl).

3. The activities of AST in serum was significantly higher($p < 0.05$) from 2 hrs(149 U/L) to 8 hrs(178 U/L) in comparison to the control(112 U/L) after a single oral administration of caffeine (100mg/kg). The activities of ALT in serum were significantly higher($p < 0.01$) at 4(45.5 U/L), 24(49.3 U/L), 48(46.8 U/L) and 72 hrs(42.3 U/L) in comparison to the control (39.7 U/L) after a single oral administration of caffeine(100mg/kg). On the other hand, there were no significant differences in the activities of ALP in comparison to the control.

Key words : Caffeine, Cholesterol, Triglyceride, Enzyme activity

서 론

여러 식물조직에 존재하는 alkaloid로서 커피, 홍차, 코코아, 초코렛과 콜라와 같은 여러 식품과 음료등에 함유되어 있고 오래동안 전 세계적으로 널리 이용되고 있는 caffeine(1,3,7-trimethylxanthine)은^{1,5)} 동물조직에서 adenine과 guanine의 중간 대사산물로 생성되는 물질로서 동물체내에 투여시 다양한 약리작용과 더불어 탄수화물, 지질 및 아미노산 대사에 영향을 미치게 된다^{6,7)}.

Caffeine의 동물체내 대사과정을 살펴보면 adipose tissue에서 cAMP phosphodiesterase (cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate 3'-phosphohydrolase)의 활성을 억제시킴으로써 cAMP가 5'AMP로 분해되지 못하여 cAMP가 축적되고, caffeine이 adenosine의 adenylate cyclase 활성 억제작용을 차단하여 ATP로부터 cAMP로의 전환을 촉진하여 cAMP가 많이 생성됨으로써 hormone-sensitive triacylglycerol lipase를 activation시켜 triacylglycerol로부터 lipolysis를 촉진시키는 작용을 한다⁸⁻¹²⁾. 또한 축적된 cAMP는 cAMP dependent protein kinase를 활성화시킴으로써 phosphorylase kinase b(inactive)를 phosphorylase kinase a(active)로의 전환을 촉진시켜 glycogen의 비환원 말단으로부터 glucose를 유리시키는 phosphorolysis의 과정을 거치게 된다^{13,14)}.

또한 caffeine에 의해 triglyceride로부터

lipolysis가 촉진되어 유리된 free fatty acid는 혈액으로 흡수되며 혈액내 free fatty acid는 간장으로 운반되어 acetyl-CoA로 전환되고, 일부는 다시 esterification되어 acylglycerol로 되어 very low density lipoprotein(VLDL)과 결합하여 혈액으로 유리되며, 나머지 일부는 carnitine palmitoyl transferase I에 의해 mitochondria막을 통과한 후 β oxidation과정을 거치게 되고 그 중 일부는 acetyl-CoA로 대사되어 ketone body를 유리하는 ketogenesis의 과정을 경유하게 된다^{15,16)}.

1986년 Gilboe¹⁷⁾는 rat에서, 1978년 Kasvinsky 등¹⁸⁾은 소와 토끼에서 caffeine에 의해 유도된 liver glycogen synthase phosphatase activity의 활성촉진 효과에 glucose와 caffeine과의 협동작용은 없었다고 보고하였으며, 1980년 Patwardhan 등¹⁹⁾은 사람에게 caffeine투여시 혈액내 free fatty acid 함량이 증가하였다고 보고하였다. 또한 1967년 Peter 등²⁰⁾은 male, female rat에 매일 caffeine 185mg/kg을 투여하였을 때 치사율에 대한 감수성은 연령이 증가할수록 높았다고 하였으며, Naismith 등²¹⁾(1969년)은 rat에 동결건조된 커피를 54일 동안 급여한 결과 혈액내 cholesterol과 phospholipid 함량이 증가하였으나 triglyceride 함량은 오히려 감소하였으며, sucrose를 추가로 급여하면 triglyceride 함량은 오히려 증가한 반면에 cholesterol과 phospholipid 함량에는 변화가 없었다고 보고하였다. 1968년 Bellet 등²²⁾은 개에 caffeine so-

dium benzoate를 정맥내로 투여한 후 blood clotting parameter와 혈액내 free fatty acid를 조사한 결과 투여 70-90분 사이에 free fatty acid가 증가하였고 투여 4시간째에 가장 증가하였으며, in vitro 실험에서 caffeine 투여 2시간 30분에서 4시간 사이에 heparin tolerance time과 plasma의 recalcification time 및 one-stage prothrombin time이 유의성있게 짧아졌다고 비교분석 하는 등^{23,24)} 지금까지 caffeine에 대한 많은 연구가 행해지고 있다^{25,30)}.

본 실험에서는 caffeine을 1회 경구투여한 후 시간경과별로 혈액내에서 혈당, 중성지방 및 기타 혈액화학성분의 농도변화를 확인하여 caffeine 투여가 동물체내 혈액화학치와 지질 구성성분에 미치는 영향을 관찰해 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

생후 10-12주된 체중 180g내외의 건강한 Sprague-Dawley계 female rat 70마리를 사용하였으며, 실험기간중 시판 실험동물용 고형사료(삼양유지사료) 및 물을 무제한 급식시켰다.

2. 투여약제 및 사용시약

실험동물에 투여된 caffeine은 Sigma제품을 사용하였으며 혈청내 total protein, albumin, glucose, triglyceride, HDL-cholesterol, total cholesterol, urea nitrogen, uric acid, creatinine과 aspartate aminotransferase(AST, GOT), alanine aminotransferase(ALT, GPT), alkaline phosphatase(ALP)의 효소활성도 측정은 (주)영동제약(서울시 중구 신당동 288-14) 측정 kit를 이용하였으며, 기타 분석에 사용된 모든 시약은 특급을 사용하였다. 아울러 분석에 이용된 증류수는 18M Ω 이상의 초순수 증류수를 이용하여 분석하였다.

3. 실험군배치 및 실험동물에 약제투여 방법

실험군배치는 caffeine(100mg/kg body wei-

ght)을 1회 쏬데(sonde)를 이용하여 경구(위내강제)투여 후 시간경과별로 대조군, 2, 4, 8, 24, 48, 72시간 경과의 7개군으로 나누었으며 각 군별로 SD rat 10마리씩 총 70마리를 배치하였으며, 본 실험에 배치된 rat는 각 실험군별로 polycarbonate cage(26 \times 42 \times 18cm, 명진기계상사)에 3내지 4마리씩 넣어 사육 cage를 완전히 임의로 배치하여 실험을 수행하였다.

모든 실험동물은 실험개시 15시간 전부터 절식(물만공급)시킨 후 실험에 들어갔으며, 실험군별 투여약제 조제방법으로 대조군은 생리 식염수를, caffeine투여군은 5% caffeine-생리 식염수액을 caffeine 100mg/kg BW되게 경구 투여하였다.

4. 분석시료 채취 및 분리

실험군별로 일정시간이 정확히 경과된 후 신속히 rat를 diethyl ether에 흡입마취 시킨 후 간장을 분리하고, 혈액은 후대정맥에서 채취하여 vacuject tube(녹십자)에 넣은 후 혈청을 분리(Hettich Universal 2S, 3,000rpm에서 10분)한 다음 -60 $^{\circ}$ C 초저온 냉동고(Forma Bio-Freezer)에 분석시까지 보관하였다³¹⁾.

5. 검사항목 및 분석방법

1) 혈청내 glucose, creatinine, uric acid, urea nitrogen, total protein 및 albumin함량은 측정 kit(영동제약)를 이용하여 UV-visible spectrophotometer(Schimadzu model UV-160A)로 흡광도를 측정하여 함량을 구하였다.

2) 혈청내 triglyceride, HDL-cholesterol, total cholesterol은 측정 kit(영동제약)를 이용하여 항목별로 흡광도를 측정하여 함량을 구하였다.

3) 혈청내 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase(ALP)도 측정 kit(영동제약)를 이용하여 흡광도를 측정하여 효소의 활성치를 계산하였다.

6. 통계처리

모든 실험성적은 분산분석을 하여 F검정 결과 유의성(5% 이상)이 나타난 것은 평균치를 구하여 완전 임의배치법에 따른 최소유의차(LSD)검정을 실시하였다²²⁾.

결 과

혈청내 일반 혈액화학성분의 변화를 관찰한 결과 혈액내 glucose, urea nitrogen, uric acid 및 creatinine의 함량변화는 Table 1에서와 같다. Glucose 함량은 대조군이 101.0mg/dl인데 비하여 caffeine 경구투여 후 2시간 경과시 부터 122.9mg/dl로 증가되기 시작하여 4시간 경과 시에는 143.0mg/dl로 가장 높게 함량이 증가 되었다($p<0.01$). 그러나 urea nitrogen, uric acid 및 creatinine의 함량은 대조군과 caffeine 투여군 사이의 함량의 차이는 유의성이 인정 되지 않았다.

Rat의 혈청내 triglyceride, total cholesterol 및 HDL-cholesterol의 함량 변동을 조사한 결과 (Table 2) 혈청내 total cholesterol 및 HDL-cholesterol 함량은 대조군(62.8, 46.7mg/dl)과 비교해 보면 caffeine 투여 4시간에서 8시간

경과시 가장 높은 함량(77.4, 64.7mg/dl)의 증가를 보였다가 시간이 경과함에 따라 점차 감소되었다($p<0.01$). 반면에 중성지방인 triglyceride 함량은 대조군(66.5mg/dl)에 비하여 4시간과 8시간 경과시에 42.4, 38.8mg/dl로 가장 낮은 함량을 보였다가 시간이 경과됨에 따라 점차 회복되었다($p<0.01$).

혈청내 total protein, albumin, globulin 함량 및 A/G 비율을 조사한 결과(Table 3), 단백질 함량은 대조군과 caffeine투여군 사이에 유의성있는 함량의 변화를 보이지 않았다.

그리고 혈청내 AST(GOT), ALT(GPT) 및 ALP의 효소활성치는 Table 4에서와 같이, AST가 대조군(112U/L)에 비해 caffeine 투여 2시간 경과시 부터 활성도가 증가(149U/L)되기 시작하여 4시간째에는 167U/L 까지 증가 되었 으며, 8시간 경과시에 가장높은 효소 활성치 (178U/L)를 보였다가 점차로 감소 되었다($P<0.05$). 한편 ALT의 활성치는 대조군(39.7U/L)과 비교할 때 caffeine 투여 24시간째에 가장 높은 활성치(49.3U/L)를 보였으나($P<0.01$), ALP의 활성도는 대조군과 caffeine 투여군 사이에 유의성있는 활성도의 차이를 보이지 않았다.

Table 1. Effects of caffeine on the concentrations of glucose, urea nitrogen, uric acid and creatinine in serum according to the time lapsed after single administration of caffeine* (mg/dl)

Time lapsed (hour)	Glucose	Urea nitrogen	Uric acid	Creatinine
0	101.0 ± 9.2 ^a	24.8 ± 2.6	2.63 ± 0.38	0.88 ± 0.08
2	122.9 ± 5.0 ^b	24.7 ± 1.8	2.55 ± 0.59	0.85 ± 0.07
4	143.0 ± 8.0 ^c	24.2 ± 2.9	2.68 ± 0.68	0.89 ± 0.09
8	138.0 ± 6.6 ^c	25.0 ± 2.3	2.49 ± 0.45	0.86 ± 0.16
24	119.9 ± 6.6 ^{ab}	24.2 ± 2.3	2.57 ± 0.80	0.92 ± 0.04
48	102.4 ± 6.8 ^a	23.8 ± 1.6	2.65 ± 0.34	0.92 ± 0.09
72	104.4 ± 7.3 ^a	24.1 ± 1.9	2.67 ± 0.81	0.84 ± 0.13

^{a,b,c} Means with different superscripts within groups of the time lapsed are different($p<0.01$).

The results are expressed as means ± SD obtained from 10 animals.

* : Caffeine was orally administrated with the dose of 100mg per body weight(kg) singly.

Table 2. Effects of caffeine on the concentrations of triglyceride, total cholesterol and HDL-cholesterol in serum according to the time lapsed after single administration of caffeine* (mg/dl)

Time lapsed(hrs)	Triglyceride	Total cholesterol	HDL-cholesterol
0	66.5± 3.8 ^a	62.8± 3.2 ^a	46.7± 5.8 ^a
2	52.7± 6.2 ^b	72.7± 6.6 ^{b,c,d}	59.7± 5.2 ^b
4	42.4± 5.1 ^c	77.4± 6.7 ^d	64.2± 4.6 ^b
8	38.8± 4.8 ^c	73.4± 5.7 ^{c,d}	64.7± 6.8 ^b
24	61.8± 5.4 ^a	66.9± 9.4 ^{a,b,c}	51.6± 4.2 ^a
48	68.3± 6.1 ^a	64.2± 4.5 ^{a,b}	46.4± 6.2 ^a
72	63.9± 4.7 ^a	61.8± 1.9 ^a	47.5± 6.8 ^a

^{a,b,c,d} Means with different superscripts within groups are different ($p < 0.01$).

The results are expressed as means ± SD obtained of 10 animals.

* : Caffeine was orally administrated with the dose of 100mg per body weight(kg) singly.

Table 3. Effects of caffeine on the concentrations of total protein, albumin, globulin and A/G ratio in serum according to the time lapsed after single administration of caffeine* (g/dl)

Time lapsed(hrs)	Total protein	Albumin	Globulin	A/G ratio(%)
0	8.2± 0.7	3.9± 0.3	4.3± 0.8	0.93± 0.20
2	7.9± 0.5	3.7± 0.3	4.3± 0.4	0.87± 0.10
4	7.6± 0.3	3.7± 0.2	3.9± 0.1	0.95± 0.06
8	8.1± 0.6	3.9± 0.1	4.2± 0.6	0.96± 0.11
24	7.7± 0.8	3.7± 0.5	4.0± 0.4	0.93± 0.11
48	7.8± 0.7	3.7± 0.4	4.1± 0.4	0.89± 0.11
72	8.0± 0.5	3.9± 0.3	4.1± 0.2	0.96± 0.04

The results are expressed as means ± SD obtained from 10 animals.

* : Caffeine was orally administrated with the dose of 100mg per body weight(kg) singly.

고 찰

Caffeine은 강력한 중추신경계 흥분제로서 뇌의 운동신경 중추에 작용하여 조건반사와 근육활동을 항진시킴으로써 피로감을 줄여주고 호흡 및 미주신경 중추를 자극하며 과량섭취시 strychnine convulsion과 유사한 경련을 유발하며^{2,4,33,34}, 신세뇨관에서 혈행의 증가와 수분흡수의 감소로 이뇨작용을 촉진시키는 등^{6,35-38}의 다양한 약리작용을 함과 아울러 theophylline(1, 3-dime-thyl xanthine)과 caffeine은 강력한 bronchodilator로서 asthma와 neonatal apnoea의 치료제로도 사용되며⁴, 비뇨기와 신장

및 췌장의 cancer와 teratogenic agent로도 작용하여 coronary heart disease, myocardial infarction, arteriosclerosis의 원인물질로 작용한다는 많은 보고³⁹⁻⁴¹가 있으며, 임신중의 모체와 태아의 장기발생에 형태학적으로 영향을 미치는 물질로도 알려져 있다⁴²⁻⁴⁵.

또한 caffeine은 theophylline, theobromine 등과 함께 purine유도체의 methylated xanthine으로서 동물의 소화장에서 쉽게 흡수되어 oxidation, demethylation의 대사과정을 거쳐 주요 metabolite인 1-methylxanthine, 1-methyluric acid, 1,7-dimethylxanthine, 7-methylxanthine, 1,3-dime-thyluric acid와 unchanged

Table 4. Effects of caffeine on the activities of aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT) and alkaline phosphatase(ALP) in serum according to the time lapsed after single administration of caffeine*

Time lapsed(hour)	AST	ALT	ALP
0	112± 18.5 ^A	39.7± 6.5 ^a	53.0± 16.3
2	149± 24.6 ^{A,B}	35.5± 2.5 ^b	54.5± 17.9
4	167± 16.4 ^B	45.5± 14.5 ^c	30.5± 19.3
8	178± 50.6 ^B	38.0± 2.2 ^a	49.5± 21.7
24	143± 18.2 ^{A,B}	49.3± 12.7 ^d	47.0± 12.3
48	134± 34.8 ^{A,B,C}	46.8± 4.8 ^c	43.7± 20.9
72	98± 34.6 ^{A,C}	42.3± 10.9 ^c	41.0± 20.8

^{A,B,C} Means with different superscripts within groups are different($p < 0.05$).

^{a,b,c,d,e} Means with different superscripts within groups are different($p < 0.01$).

The results are expressed as means ± S.D. obtained from 10 animals.

* : Caffeine was orally administrated with the dose of 100mg per body weight(kg) singly.

caffeine으로 오줌을 거쳐 배설되게 된다^{39,46}).

동물체내에서 탄수화물과 지질대사에 영향을 미치는 caffeine을 실험동물인 Sprague-Dawley rat(female)에 단독투여시 혈액내 일반화학성분을 분석하여 caffeine이 혈액화학 구성성분에 미치는 영향을 확인하기 위하여 본 실험을 수행하게 되었다.

혈액성분중 glucose함량을 분석한 결과(Table 1), caffeine을 1회 경구투여 후 시간경과 별로 glucose의 함량변화는 2시간 경과시 부터 증가하기 시작하여 4시간 경과시에 가장 높게 나타났다고($p < 0.01$). 그러나 urea nitrogen, uric acid, creatinine의 함량에는 유의성있는 함량의 변화가 없었다. 이렇게 caffeine이 투여된 군에서 혈당이 증가하는 것은 1967년과 1968년 Cherskin 등^{47,48,49}이 사람에게 caffeine을 투여하니 혈당이 2시간 경과시 부터 상승하였으며, 1975년 Oberman 등⁴⁹이 mouse에 caffeine을 1회 투여하니 혈당상승이 180분 이상 계속 지속하였다는 보고와 유사한 경향을 보였는데, 이는 체내에 투여된 caffeine이 phosphorylase b를 phosphorylase a로 활성화시켜 glycogen으로부터 glucose 유리를 촉진시킨다는 보고^{30,54})에서와 같이 caffeine투여로 인해 cAMP phosphodiesterase 활성이 억제되어 cAMP가 5'AMP

로 분해되지 못하여 cAMP가 축적된 결과 때문으로 생각된다.

혈청내 total cholesterol과 HDL-cholesterol 함량(Table 2)은 caffeine투여 2시간 후 부터 8시간 사이에 가장 높았으며($p < 0.01$). 중성지방인 triglyceride 함량은 반대로 caffeine에 의해 함량이 유의성있게 감소되었다($p < 0.01$). 이는 1967년 Akinyanju 등²⁵이 rat에 50일 동안 coffee가 함유된 사료를 급여했을 때 cholesterol이 대조군에 비하여 높은 함량의 증가를 나타내었다는 보고와, 1969년 Naismith 등²¹이 rat에 coffee를 첨가한 사료를 급여했을 때 caffeine투여용량이 높을수록 혈청내 cholesterol 농도가 월등히 증가했다는 보고와 본 실험에서 caffeine이 투여된 군의 cholesterol 함량 증가의 결과가 일치 하였다. 이렇게 caffeine이 투여된 군에서 혈청내 cholesterol함량이 증가 하는 것은 caffeine에 의해 혈중에 유리된 free fatty acid가 acetyl-CoA로 대사되어 cholesterol의 주 근원 물질인 mevalonate로 합성¹⁶되었기 때문에 cholesterol의 함량이 증가한 것으로 생각되며, 실제로 핵을 가진 모든 동물조직, 특히 liver, adrenal cortex, skin, intestine, testis 및 aorta에서 cholesterol을 합성할 수가 있으며 세포내 microsome과 cytosol 분획에서 choleste-

rol합성이 주로 일어나게 된다. 이렇게 형성된 과잉의 cholesterol은 혈액내 lipoprotein과 결합하여 퇴행성 질환인 동맥경화증(arteriosclerosis)과 관상동맥성 심장병(coronary heart disease) 등을 유발한다는 보고가 있다.^{16,55)}

한편 중성지방인 triglyceride함량은 caffeine이 투여된 군에서 유의성있는 함량의 감소를 보였는데($p < 0.01$), 이는 Akinyanju 등²⁵⁾ (1967년)이 rat에게 50일 동안 coffee함유 사료를 급여하니 triglyceride 함량이 감소하였다는 보고와, Naismith 등²¹⁾ (1969년)이 rat에 coffee 함유사료를 54일 동안 급여시 혈중 triglyceride함량이 유의성있게 감소했다는 보고와 일치 하였는데, 이는 체내에 투여된 caffeine에 의해서 adipose tissue내에 cAMP가 축적됨으로써 저장지방 조직내의 triglyceride로부터 lipolysis가 촉진된 결과로 사료된다.

혈청단백질의 함량(Table 3)은 대조군과 비교할 때 유의성있는 차이점을 발견할 수 없었으며, 혈청내 AST, ALT, ALP의 효소활성도를 분석한 결과(Table 4) AST가 caffeine 투여후 2, 4, 8, 24, 48시간 경과시에 효소의 활성도가 증가되었으며($p < 0.05$), ALP는 실험군에서 유의성있는 활성도의 차이를 보이지 않았다. 그러나 ALT는 caffeine 1회 투여 후 4, 24, 48, 72시간 경과시에는 활성도가 증가되었다($p < 0.01$). 이와같이 AST와 ALT가 caffeine 투여 후 활성도가 증가한 것은 간에 영향을 미치는 일종의 약물과 마찬가지로 간에서 caffeine이 일시적으로 효소활성도에 영향을 미치지만 저수준의 caffeine 투여시에는 영향을 미치지 않는 것으로 볼 수 있는데, 이는 아직까지 AST와 ALT 활성도에 영향을 미치는 약제의 정확한 기전이 밝혀져 있지 않고 운동량이 증가함에 따라 AST와 ALT의 활성치가 증가한다는 보고⁵⁶⁾, 체내 투여된 caffeine이 간에서 methylation과 demethylation 등의 분해 대사되는 과정^{46,57)}과 투여된 caffeine으로 인하여 중추신경계가 자극을 받아 운동량이 증가함^{2,4,33,34)} 따른 것 때문으로 사료된다.

이상에서 살펴본 바와같이 caffeine은 동물의 혈액내에서 탄수화물과 지질 구성성분에 많은

영향을 미치고 있었으며, 특히 caffeine 투여로 인하여 혈액내 glucose, cholesterol의 함량을 상승시키고 중성지방인 triglyceride 함량을 감소시킴을 확인할 수 있었다.

결 론

Caffeine(100mg/kg body weight)을 Sprague-Dawley rat(female)에 1회 경구투여한 후 2, 4, 8, 24, 48, 72시간 경과시의 혈액과 간조직내에서의 지질과 단백질 구성성분에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 혈액내 glucose, urea nitrogen, uric acid, creatinine, triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, total protein 및 albumin 함량과 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase(ALT)와 alkaline phosphatase(ALP)효소의 활성치를 분석한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 혈액내 glucose함량은 대조군(101.1mg/dl)에 비하여 caffeine투여 4시간에서 8시간 경과시에 143.0mg/dl, 138.0mg/dl로 높게 나타났으며($p < 0.01$), urea nitrogen, uric acid, creatinine함량에는 변화가 없었다.

2. 혈액내 total cholesterol과 HDL-cholesterol함량은 caffeine투여 후 4시간과 8시간째 대조군(62.8mg/dl, 46.7mg/dl)에 비하여 77.4mg/dl, 64.7mg/dl로 증가했으며($p < 0.01$), triglyceride 함량은 대조군(66.5mg/dl)에 비하여 caffeine 투여 8시간째 38.8mg/dl로 가장 낮게 나타났다($p < 0.01$). 그러나 혈청내 total protein과 albumin함량 및 A/G ratio에는 변화를 관찰할 수 없었다.

3. 혈청내 AST 활성도는 대조군(112U/L)에 비하여 caffeine 투여 2시간 후부터 149U/L로 활성도가 증가하여 8시간 경과시 178U/L로 가장 높게 나타났으며($p < 0.05$), ALT의 활성도는 대조군(39.7U/L)에 비하여 4(45.5U/L), 24(49.3U/L), 48(46.8U/L), 72(42.3U/L)시간 경과시에 활성도가 증가하였으며($p < 0.01$), ALP의 활성도에는 변화가 없었다.

참 고 문 헌

1. Acheson KJ, Markiewicz BZ, Anantharaman K, et al. 1980. Caffeine and coffee : their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am J Clin Nutr.* 33 : 989-997.
2. Clark WG, Craig brater D, Johnson AR. 1988. Goth's medical pharmacology. The CV Mosby Company. St. Louis : 302-307.
3. Hooser SB, Beasley VR. 1986. *Current veterinary therapy-methylxanthine poisoning (chocolate and caffeine toxicosis)*. WB Saunders Co. Philadelphia : 191-192.
4. James EF. 1989. *The extra pharmacopoeia*. 29 ed. The pharmaceutical press. London : 1521-1524.
5. Schlosberg AJ. 1984. Acute and chronic effects of caffeine on brain monoamine levels and endocrine function in the rat. *Arch Int Pharmacodyn* 267 : 149-160.
6. Boyd EM. 1960. The acute oral toxicity in guinea pigs of acetylsalicylic acid, phenacetin, and caffeine, alone and combined. *Toxicol Appl Pharmacol* 2 : 23-32.
7. Mayers PA. 1983. *Harper's review of biochemistry*. 20 ed. Lange Medical publication. California : 232-236.
8. Blecher MB, Merlino NS, Ro'Ane JT. 1968. Control of the metabolism and lipolytic effects of cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate in adipose tissue by insulin, methyl xanthines, and nicotinic acid. *JBC* 243 : 3973-3977.
9. Carlson LA, Butcher RW, Micheli H. 1970. Fat mobilizing lipolysis and levels of cyclic AMP in human and dog adipose tissue. *Acta Med Scand* 187 : 525-528.
10. Colton T, Gosselin RE, Smith RP. 1968. The tolerance of coffee drinkers to caffeine. *Clin Pharmacol Ther* 9 : 31-39.
11. Danellis JV, Harris CG. 1968. The effect of in vitro and in vivo caffeine, theophylline, and hydrocortisone on the phosphodiesterase activity of the pituitary, median eminence, heart, and cerebral cortex of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 128 : 1016-1021.
12. Schlosberg AJ, Fernstrom JD, Kopczynski MC, et al. 1981. Acute effect of caffeine injection on neutral amino acids and brain monoamine levels in rats. *Life Science.* 29 : 173-183.
13. Gidez LI, Roheim PS, Eder HA. 1962. Effect of plasma free fatty acid concentrations on triglyceride synthesis by the perfused liver. *Fed Proc* 21 : 289.
14. Mayers PA. 1983. *Harper's review of biochemistry*. 20 ed. Lange Medical publication. California : 174-180.
15. Jorda A, Portoles M, Guasch R, et al. 1986. Effect of caffeine on urea biosynthesis and some related processes, ketone bodies, ATP and liver amino acids. *Biochem Pharmacol* 38(16) : 2727-2732.
16. Mayers PA. 1983. *Harper's review of biochemistry*. 20 ed. Lange Medical publication. California : 249-256.
17. Gilboe DP. 1986. The mechanism of caffeine-enhanced glucose stimulation of liver glycogen synthase phosphatase activity. *Biochem Pharmacol* 35(13) : 2097-2105.
18. Kasvinsky PJ, Schechosky S, Fletterick RJ. 1978. Synergistic regulation of phosphorylase a by glucose and caffeine. *JBC* 253 (24) : 9102-9106.
19. Patwardhan RV, Desmond PV, Johason RF, et al. 1980. Effect of caffeine on plasma free fatty acids, urinary catecholamines, and drug binding. *Clin Pharmacol Ther* 28 (3) : 398-403.
20. Peter JM, Boyd EM. 1967. The influence

- of sex and age in albino rats given a daily oral dose of caffeine at a high dose level. *Canad J Physiol pharmacol* 45 : 305-311.
21. Naismith DJ, Akinyanju PA, Yudkin J. 1969. Influence of caffeine-containing beverages on the growth, food utilization and plasma lipids of the rat. *J Nutr* 97 : 375-381.
 22. Bellet S, Feinberg LJ, Sandberg H, et al. 1968. The effect of caffeine on free fatty acids and blood coagulation parameters of dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 159 : 250-254.
 23. Gilbert NC, Dey F, Trump R. 1947. The effect of the methylated xanthines on the clotting time of the blood. *J Lab Clin Med* 32 : 28-33.
 24. Scherf D, Schlachman M. 1946. The effect of methyl xanthines on the prothrombin time and the coagulation of the blood. *Amer J Med Sci* 212 : 83-89.
 25. Akinyanju P, Yudkin J. 1967. Effect of coffee and tea on serum lipids in the rat. *Nature*. 214 : 426-427.
 26. Clozel M, Branchaud CL, Tannenbaum GS, et al. 1983. Effect of caffeine on thyroid and pituitary function in newborn rats. *Pediatr Res* 17 : 592-595.
 27. DeCastro O, Sandberg H, Feinberg LJ, et al. 1969. Effects of various routes of caffeine administration on oral and intravenous glucose tolerance tests in dogs. *Metabolism* 18 : 163-171.
 28. Lillemoe KD, Magnuson TH, High RC, et al. 1989. Caffeine prevents cholesterol gallstone formation. *Surgery* 106(2) : 400-407.
 29. Mitchell MC, Hoyumpa AM, Schenker S, et al. 1983. Inhibition of caffeine elimination by short-term ethanol administration. *J Lab Clin Med* 101 : 826-834.
 30. Renner E, Wietholtz H, Huguenin P, et al. 1984. Caffeine : A model compound for measuring liver function. *Hepatology* 4(1) : 38-46.
 31. 허린수, 김영홍, 도재철, 최연식. 1991. 탈지사료 및 철분투여가 Rat에 있어서 지질 과산화에 미치는 영향. *한국노화학회지* 1(1) : 92-97.
 32. 조재영, 장권열. 1986. 실험통계분석법. 10판. 향문사. 서울 : 104-106.
 33. Alexander F. 1976. *An introduction to veterinary pharmacology*. 3 ed. Churchill livingstone. London : 144-147.
 34. Lopes JM, Aubier M, Jardim J, et al. 1983. Effect of caffeine on skeletal muscle function before and after fatigue. *J Appl Physiol* 54(5) : 1303-1305.
 35. Heaney RP, Recker RR. 1988. Dietary caffeine and calcium excretion. *Nutritional Review* 46(6) : 232-234.
 36. Ruby DR, Lee S. 1988. Coffee and hypokalemia. *J Famil Prac* 26(6) : 679-680.
 37. Whiting SJ, Whitney HL. 1987. Effect of dietary caffeine and theophylline on urinary calcium in the rat. *J Nutr* 117(7) : 1224-1228.
 38. Yeh JK, Aloia JF, Semla HM, et al. 1986. Influence of injected caffeine on the metabolism of calcium and the retention and excretion of sodium, potassium, phosphorus, magnesium, zinc and copper in rats. *J Nutr* 116(2) : 273-280.
 39. Heyden S, DeMaria W, Johnston WW, et al. 1969. Caffeine effects on cholesterol and development of aortic and coronary atherosclerosis in rabbits. *J Chron Dis* 21 : 677-685.
 40. Johansson S. 1981. Cardiovascular lesions in sprague-dawley rats induced by long-term treatment with caffeine. *Acta Path Microbiol Scand Sect A* 89(3) : 185-191.
 41. Takayama S, Kuwabara N. 1982. Long-term study on the effect of caffeine in wis-

- ter rats. *Gann* 73 : 365-371.
42. Banner W, Czajka PA. 1980. Acute caffeine overdose in the neonate. *Am J Dis Child* 134 : 495-498.
 43. Hoff W. 1982. Caffeine in pregnancy. *The Lancet* 1 : 1(8279) : 1020.
 44. Nishimura H, Nakai K. 1960. Congenital malformations in offspring of mice treated with caffeine. *Proc Soc Exp Biol Med* 104 : 140-142.
 45. Smith SE, McElhatton PR, Sullivan FM. 1987. Effects of administering caffeine to pregnant rats either as a single daily dose or as divided doses four times a day. *Food Chem Toxicol* 25(2) : 125-133.
 46. Hartley R, Smith LJ, Cookman JR. 1985. Improved HPLC method for the simultaneous determination of caffeine and its N-demethylated metabolites in plasma using solid-phase extraction. *J Chromatogram* 342 : 105-117.
 47. Cheraskin E, Ringsdorf WM, Barrett RA. 1967. Effect of caffeine versus placebo supplementation on blood-glucose concentration. *Lancet* 1 : 1299-1300.
 48. Cheraskin E, Ringsdorf WM. 1968. Blood-glucose levels after caffeine. *Lancet* 2 : 689.
 49. Oberman Z, Harell A, Herzberg M, et al. 1975. Changes in plasma cortisol, glucose and free fatty acids after caffeine ingestion in obese women. *Isr J Med Sci* 11(1) : 33-36.
 50. Anderson J, Hollifield GH, Owen JA. 1966. The effect of caffeine, deoxyribose nucleic acid and insulin on the metabolism of glucose by adipose tissue in vitro. *Metabolism* 15 : 30-38.
 51. Gilboe DP, Nuttall FQ. 1982. Stimulation of liver glycogen particle synthase D phosphatase activity by caffeine, AMP, and glucose 6-phosphate. *Arch Biol Biophys* 219(1) : 179-185.
 52. Kasvinsky PJ, Fletterick RJ, Madsen NB. 1981. Regulation of the dephosphorylation of glycogen phosphorylase a and synthase b by glucose and caffeine in isolated hepatocytes. *Can J Biochem* 59 : 387-395.
 53. Nehlig A, Daval JL, Boyet S, et al. 1986. Comparative effects of acute and chronic administration of caffeine on local cerebral glucose utilization in the conscious rat. *Europe J Pharmacol* 129 : 93-103.
 54. Steinfelder HJ, Petho-Schramm S. 1990. Methylxanthines inhibit glucose transport in rat adipocytes by two independent mechanism. *Biochem Pharmacol* 40(5) : 1154-1157.
 55. 김세권. 생화학. 1993. 청문각. 서울 : 149-172.
 56. 이귀령, 김진규. 1988. 임상화학. 의학문화사. 서울 : 301-309.
 57. Scott NR, Chakraborty J, Marks V. 1986. Determination of the urinary metabolites of caffeine and theophylline by HPLC. *J Chromatogram* 375 : 321-329.