

[報 文]

Paraquat 독성에 대한 Schizandrin의 억제효과

정 세 영

경희대학교 약학대학

Inhibitory Effect of Schizandrin on Toxicity of Paraquat

Se Young Choung

Department of Hygienic Chemistry, College of Pharmacy, Kyung Hee University

ABSTRACT

Paraquat is a useful nonselective herbicide widely used throughout the world. However, accidental or intentional ingestion of the paraquat cause fetal pulmonary injuring. But there is not suitable antidote of paraquat intoxication and therapeutic agents now be used are not effective.

So, in this study we intended to evaluate the inhibitory effects of DDB(dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylene dioxyphenyl-2,2'-dicarboxylate) on paraquat toxicity. DDB (100 mg/kg) was administered orally to SD rats 1hr after paraquat(50mg/kg) injection. After 24 hours, the biochemical parameters of blood and tissues were examined.

In paraquat treated groups sGPT, sGOT, BUN, creatinine, MDA and alkaline phosphatase levels in blood and MDA, glucose-6-phosphatase activity in tissues were elevated by 2 to 5 times of normal values.

However in schizandrin treated groups, sGPT, sGOT, MDA and alkaline phosphatase activity in blood and MDA and glucose-6-phosphatase activity were significantly decreased to normal levels but not in biochemical parameters of nephrotoxicity, BUN and creatinine levels.

Therefore, we concluded that schizandrin can be used as an antidote of pulmonary and hepatotoxicity of paraquat.

서 론

Paraquat (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridylium ion)는 전세계적으로 가장 널리 사용되어지고 있는 제초제중의 하나로 인간을 포함한 포유동물에 심각한 독성을 나타낸다고 알려져있다.¹⁾⁻⁷⁾

Paraquat (PQ)는 식물의 photosynthesis 과정중

nicotineamide adenosine dinucleotide phosphate (NADP)와 경쟁하여 세포내 전자전달 과정을 차단함으로써 제초작용을 나타내며⁶⁾ 인체에 노출시 국소자극 작용에 의한 위장관 장애, 간 장애 및 신 장애 등이 나타나고 마지막에는 폐 장애가 수일 후에 나타나 lung fibrosis라는 특이적인 폐독성 및 신부전에 의해 사망하게 된다. Rat에 있어 PQ의 dermal LD₅₀은 80 mg/kg, oral LD₅₀은

100 mg/kg이며, 사람에게 있어서 치사량은 4mg/kg 이고 LD₅₀은 120 mg/kg이다.^{6)~7)} 치사량의 PQ를 투여받은 동물은 ataxia, hyperexcitability, convulsion 등을 거치며 사망하게 되고 간, 신장에 병변을 관찰할 수 있다. 실험동물이 수일 간 생존시에는 lung에 edema와 hemorrhage가 나타나며 그 후에 fibrosis, endothelial proliferation 및 squamous metaplasia가 관찰된다.⁷⁾

PQ 독성의 임상적 증상은 국소적 부식작용으로 인한 점막 궤양, hemoptysis, 오심, 설사 등이 초기에 보여지며 점차 간, 신장, 심장의 손상과 황달, 빈백현상이 나타나고 혈청 중의 BUN, alkaline phosphatase, bilirubin, transaminase level이 상승된다. 독성이 진행될수록 폐조직에 섬유화가 일어나고 기침, 호흡곤란, 폐부종, 폐삼출로 인하여 사망하게 된다.⁶⁾

PQ는 시간 의존적으로 폐조직에 집중적으로 축적이 되어 폐독성을 강하게 유발하는데 PQ의 폐로의 유입은 type I, type II alveolar cell에 의한 active transport에 기인한다.⁷⁾ PQ에 의한 폐 손상은 2단계로 나타나는데 초기에는 destructive phase로 intra-alveolar hemorrhage와 inflammatory cell의 infiltration을 동반하는 pneumocytes의 손상이며 후기 proliferation phase에서는 alveolar fibrosis와 interstitial fibrosis가 나타난다.⁶⁾

PQ의 폐독성 기전은 superoxide의 생성에 기인하며 이것은 지질과산화로 인한 폐 세포막 손상을 가져온다.^{3,8) 12)} NADPH cytochrome P-450 reductase는 PQ를 환원시키며 환원형의 PQ가 산화되는 과정에서 superoxide anion (O₂⁻)를 생성하며 이것이 polyunsaturated lipid를 공격하여 lipid hydroperoxide를 만들고 결국 지질 분해를 일으켜 이로 인해 세포막은 본래의 기능을 상실하고 cell death를 일으킨다.⁷⁾

따라서 폐 세포에 의한 PQ의 active uptake와 효소 특이적 free radical 생성이 PQ에 의한 특이적인 폐 독성을 설명해준다. 또한, PQ는 폐에 존재하는 alveolar macrophage를 자극하여 neutrophil chemotactic factor를 내게하여 염증을 유도하며 폐조직내 fibrosis를 자극하여 fibronectin, collagen 생합성을 촉진하고, growth factor를 분비하여 폐 fibrosis를 일으키게 된다.^{6) 13)}

PQ의 급성 독성 치료법으로서 PQ가 소화기에서 빨리 흡수되지 않는 양이온성 화합물이므로 체내 흡수를 최소화하기 위하여 30% fuller's earth suspension, 6%~7.5% bentonite, 활성탄을 사용한 gastric lavage가 효과적이며 PQ의 배설을 촉진시킬 목적으로는 hemodialysis도 이용되고 hypoxia가 생존율을 높인다는 보고도 있다.⁶⁾ 약물로서는 steroid제 등 항염증제가 가장 많이 사용되어지며, 지질과산화 및 NADPH 감소를 억제하기 위한 항산화제로서 Vit C, Vit E, Vit B₂, GSH 등 생체 내 상존 성분과 항산화 효소인 SOD가 연구되어지고 있다.

이외에 현재 연구가 진행중인 독성 경감제로는 PQ의 폐 유입 차단제로서 spermine, spermidine 등의 polyamine 화합물과 oxygen radical 생성 차단제인 NADPH cytochrome P-450 reductase inhibitor, xanthine oxidase inhibitor 및 장에서의 흡수억제제인 sugar sulfate 제제등이 있다.¹³⁾

그러나 아직까지는 임상적으로 PQ 독성억제 또는 치료하기 위해 효과적으로 사용할 수 있는 약물은 없는 상태이다.

따라서 본 연구에서는 PQ의 체내 대사과정중에 발생하는 oxygen radical의 생성을 억제하고 폐세포막의 lipid peroxidation을 억제하여 폐손상을 경감시켜보고자 antioxidant작용이 있는 schizadrin을 이용하여 PQ독성 경감효과를 살펴보았다.

오미자의 추출물인 schizadrin은 만성 virus성 간염환자의 sGPT level을 저하시키며, phobol myristate acetate (PMA)에 의해 자극받은 human polymorphonuclear leukocytes (PMN)에서 분비된 oxygen radical에 대한 scavenging effect가 있다고 알려져 있다.¹⁴⁾ 또한, mouse에서 ethanol에 의해 유발된 MDA형성을 감소시키고 rat liver cytosol에서 SOD와 catalase activity를 증가시키며,¹⁵⁾ CCl₄에 의해 유발된 lipid peroxidation에 대한 억제효과와 liver microsome의 lipid에 CCl₄ 대사체의 결합을 억제하여 CCl₄에 의한 hepatotoxicity에 효과가 있다고 보고되고 있다.¹⁹⁾ 본 실험에서 사용한 물질은 schizadrin-C로부터 합성한 D.D.B. (dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylene dioxyphenyl-2,2'-dicarboxylate)이며, 간독성과 신장독성에 대한 억제정도를 보기 위해 혈액에서 각각 sGOT, sGPT level과 BUN,

creatinine level 측정실험을 했고, 혈액에서의 alkaline phosphatase activity와 MDA 형성을 알아 보았으며, 간과 폐조직에서의 MDA 형성과 glucose-6-phosphate activity도 측정해 보았다.

재료 및 방법

1. 실험동물

본 실험에 사용된 female SD rat은 식품의약품 안전청 독성연구소에서 분양 받아 4주 이상 실험사육장에서 적응시킨 후 체중이 200 g 전후일 때 실험에 사용하였다. PQ (50 mg/kg)에 대해 schizandrin을 1:2, 1:5의 mole 비로 rat 200 g당 1ml의 corn oil에 녹여 경구투여하였다. 1시간 후에 PQ (50 mg/kg)를 saline에 녹여 복강투여했다.

2. 혈청, 혈장 및 조직분리

SD rat을 diethyl ether로 가볍게 마취시킨 뒤 심장채혈하여 혈액을 채취한 후 실온에서 30분간 방치하였다. 방치시킨 혈액을 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액인 혈청을 분리하였다. 혈장은 heparin처리한 syringe로 심장채혈하여 즉시 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액을 취하였다. 조직은 rat의 portal vein으로 0.9% NaCl을 perfusion하여 혈액을 제거한 후 분리하였다.

3. 간독성 지표측정 (sGOT, sGPT)

GOT 및 GPT 기질용액 1ml을 취해 37°C에서 3분간 배양한 후 serum 0.2 ml을 취해 혼합하고 37°C에서 GOT는 1시간, GPT는 30분간 배양하였다. 여기에 2,4-dinitrophenylhydrazine 1 ml을 가하고 상온에서 20분간 방치후 0.4N-NaOH 10 ml을 가하고 진탕후 505 nm에서 UV 흡광도를 측정하였다.

4. BUN 측정

Urease 0.1 ml을 완충액 20 ml에 섞어 만든 효소 완충액 2개에 각각 혈청과 기준액 (60 mg/100 ml Urea-N) 0.02 ml을 넣고 37°C에서 15분간 배양한 후 발색액을 각각 2 ml씩 넣고 37°C에서 5분간 배양하였다. 570 nm에서 흡광도를 측정한 후 BUN의 양을 구하였다.

5. Creatinine 측정

0.5 ml의 혈청에 4 ml의 tungstic acid용액을 가한 다음 격렬히 흔들고 10분간 방치후 1500 g에서 10분간 원심분리하였다. 원심분리한 상등액, creatinine표준액 그리고 증류수 (blank) 3 ml을 시험관에 가하고 picrate용액 1 ml 및 0.5 ml 1.4 N-NaOH를 가한 다음 잘 흔들고 정확히 15분후 515 nm에서 흡광도를 측정하였다.

6. 혈청 alkaline phosphatase activity 측정

페닐인산 기질액 2 ml을 37°C에서 2~3분간 가온한 후 혈청 0.05 ml을 가하고 37°C에서 15분간 incubation시켰다. 여기에 발색액 2 ml을 가하여 10분 이상 방치후 500 nm와 570 nm에서 흡광도를 측정하였다.

7. 혈액 malondialdehyde (MDA) 측정

혈청 0.5 ml에 0.8% thiobarbituric acid (TBA)를 0.8 ml을 가한 후 boiling water bath에서 30분간 방치하였다가 ice bath에서 2~3분간 냉각하여 반응을 정지시킨다. n-Butanol 2 ml을 가하여 교반 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한다. 상등액을 취하여 532 nm에서 흡광도를 측정한다. Standard 물질로는 10 µg/ml tetraethoxypropane (TEP)를 사용한다.

8. 조직 중 malondialdehyde (MDA) 측정

10% 폐조직 균질액 0.5 ml에 10% SDS (sodium dodecylsulfate) 0.4 ml을 가한 후 37°C에서 30분간 수조에 방치한다. 0.1N-HCl 2 ml, 0.67% TBA 1 ml을 가하고 vortexing한 다음 boiling water bath에서 30분간 방치하였다가 ice bath에서 2~3분간 냉각하여 반응을 정지시킨다. n-Butanol 2 ml을 가하여 교반 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한다. 상등액을 취하여 532 nm에서 흡광도를 측정한다. 표준 물질로는 10 µg/ml TEP를 사용한다.

9. Glucose-6-phosphatase activity 측정

Traiger & Plaa's modification법²⁰⁾에 준하였다. Tris-maleate buffer (pH 6.2)로 세척한 간조직의 일부를 취하여 20 mg/ml의 homogenate를 만들

고 여기에 glucose-6-phosphatase를 가한 후 37 °C에서 20분간 incubation하였다. TCA를 가하여 반응을 정지시킨 후에 상등액 2.0 ml을 취하여 Fiske-Subbarow법²¹⁾에 따라 무기인을 정량하였다.

결 과

1. 간독성억제효과

Fig. 1에서 보면 PQ (50 mg/kg)투여에 의해 GOT level이 정상군보다 두배이상 상승했고 1:2의 mole 비로 schizandrin을 전 투여한 군의 GOT level은 PQ 단독투여 군에 비해 20% 정도 감소했으며, 1:5의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 GOT level은 PQ 단독투여군에 비해 30% 정도 감소했다.

또한, PQ (50 mg/kg) 단독 투여시의 GPT level은 정상군보다 2.6배 정도 상승했고 1:2의 mole비로 schizandrin을 전투여한 군의 GPT level은 PQ 단독 투여군에 비해 60% 정도 감소했다.

2. 신장독성 억제효과

PQ (50 mg/kg)투여에 의해 BUN level이 정상군보다 3.2배 정도 상승했고 1:2의 mole 비로 schizandrin을 전 투여한 군의 BUN level은 PQ 단독 투여군에 비해 27% 정도 감소했다. 1:5의

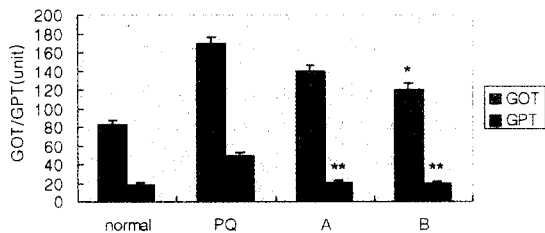


Fig. 1. Inhibitory effect of schizandrin on hepatotoxicity of paraquat

A; PQ:schizandrin=1:2

B; PQ:schizandrin=1:5

Each value represented the mean±S.E. of data from 5 rats.

Significant difference between PQ and schizandrin treated group.

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 BUN level은 PQ 단독투여군보다 1.6배 상승했다 (Fig. 2).

Fig. 3을 보면 PQ (50 mg/kg) 투여에 의해 creatinine level이 정상군보다 3배 정도 상승했다. 1:2의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 creatinine level은 PQ 단독투여군에 비해 30% 정도 감소했고 1:5의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 creatinine level은 PQ 단독 투여군과 거의 비슷했다.

3. Alkaline phosphatase (ALP) 활성변화

PQ (50 mg/kg)투여에 의해 ALP activity가 정상군보다 2배 정도 증가했고 1:2의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 ALP activity는 정

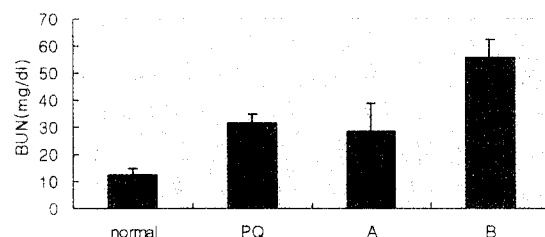


Fig. 2. Inhibitory effect of schizandrin on nephrotoxicity of paraquat

A; PQ:schizandrin=1:2

B; PQ:schizandrin=1:5

Each value represented the mean±S.E. of data from 5 rats.

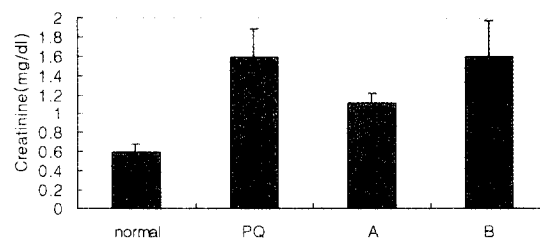


Fig. 3. Inhibitory effect of schizandrin on nephrotoxicity of paraquat

A; PQ:schizandrin=1:2

B; PQ:schizandrin=1:5

Each value represented the mean±S.E. of data from 5 rats.

상군과 거의 비슷했다 (Fig. 4).

4. 혈액중으로 유출된 MDA량 감소효과

PQ (50 mg/kg)투여에 의해 혈액중의 MDA양이 정상군의 MDA양보다 10배 정도 증가했고 schizandrin을 전투여한 군의 MDA 양은 PQ 단독투여군의 MDA의 양에 비해 각각 87%, 89% 정도 감소하여 정상치를 나타냈다 (Fig. 5).

5. 조직중에서의 MDA 형성억제효과

Table 1을 보면 PQ (50 mg/kg)투여에 의해 간조직의 MDA양은 정상군에 비해 20% 정도 감소했고 1:2의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 간조직의 MDA 양은 PQ 단독투여군의 MDA양과 거의 비슷했다. 1:5의 mole비로 schizandrin을 전투여한 군의 간조직의 MDA양은 PQ단독투여군의 MDA양에 비해 10% 정도 증가했다. PQ (50 mg/kg)투여에 의해 폐조직의 MDA양은 정상군의 2배

정도로 증가했고 1:2의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 폐조직 MDA양은 PQ 단독투여군에 비해 12% 정도 증가했다. 1:5의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 폐조직 MDA양은 PQ 단독투여군에 비해 27% 정도 증가했다.

6. 조직 중에서의 glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) activity

PQ (50 mg/kg)투여에 의해 간조직의 G-6-Pase 활성이 정상군에 비해 33% 정도 감소했고 1:2의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 간조직 G-6-Pase 활성은 PQ 단독 투여군에 비해 13% 정도 감소했다. 1:5의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 간조직 G-6-Pase 활성은 PQ단독 투여군과 거의 비슷했다. 폐조직의 G-6-Pase 활성은 PQ (50 mg/kg)투여에 의해 정상군보다 1.5배 정도 증가했고 1:2의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 폐조직 G-6-Pase 활성은 PQ단독 투

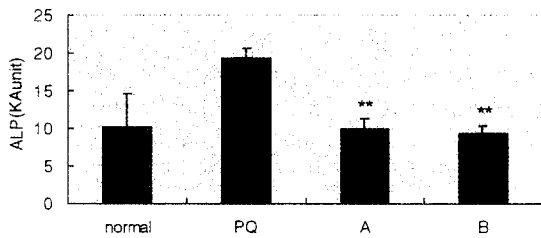


Fig. 4. Alkaline phosphatase activity in serum.
 A; PQ:schizandrin=1:2
 B; PQ:schizandrin=1:5
 Each value represented the mean±S.E. of data from 5 rats.
 Significant difference between PQ and schizandrin treated group.
 (** p<0.01)

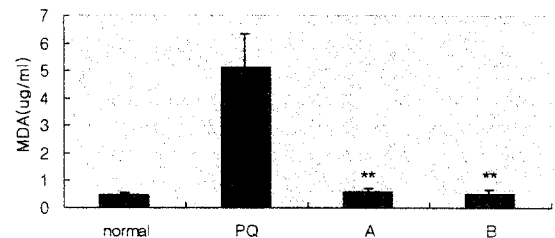


Fig. 5. Amount of MDA in blood.
 A; PQ:schizandrin=1:2
 B; PQ:schizandrin=1:5
 Each value represented the mean±S.E. of data from 5 rats.
 Significant difference between PQ and schizandrin treated group.
 (** p<0.01)

Table 1. Effect of schizandrin on hepatic & lung MDA formation and glucose-6-phosphatase activity in PQ treated SD rat.

	MDA(nM/mg)		G-6-P(nM/mg)	
	Liver	Lung	Liver	Lung
Normal	5.24±0.05	0.81±0.02	79.00±0.06	13.90±0.01
PQ	4.10±0.07	1.70±0.03	53.15±0.08	21.40±0.03
PQ:Schizandrin=1:2	3.98±0.05	1.91±0.01	46.21±0.05	22.32±0.02
PQ:Schizandrin=1:5	4.57±0.06	2.41±0.02	52.80±0.04	19.10±0.02

Each value represented the mean±S.E. of data from 5 rats.

여군과 거의 비슷했다. 1:5의 mole 비로 schizandrin을 전투여한 군의 폐조직 G-6-Pase 활성은 PQ 단독 투여군에 비해 11% 정도 감소했다.

고찰 및 결론

1. 간독성 억제 효과

PQ투여 (50 mg/kg)에 의해서 상승된 sGOT, sGPT level이 schizandrin 투여로 많이 감소하였는데 특히, 1:2의 mole비 투여보다 1:5의 mole 비로 schizandrin을 투여 받은 rat의 sGOT, sGPT level이 더 감소했다. 이는 schizandrin이 용량의존적으로 간 기능 개선효과를 가졌기때문인 것으로 생각된다.

2. 신장독성억제효과

1:2의 mole 비로 schizandrin을 투여받은 rat의 BUN, creatinine level은 PQ를 단독투여받은 rat 보다 감소하였으나, 1:5의 mole 비로 schizandrin을 투여받은 rat의 BUN, creatinine level은 오히려 PQ단독 투여시보다 더 상승하였다. 이는 schizandrin의 용량의존적인 간독성억제작용으로 인해 PQ가 신장쪽으로 더 많이 분포되어 신장에서 독성이 유발된 것으로 보인다.

3. Alkaline phosphatase 활성변화

조직에서 독성유발시 조직에서 혈액중으로 유리되는 ALP의 활성은 1:2, 1:5의 mole 비로 schizandrin을 투여받은 rat 모두에서 거의 정상군과 비슷한 활성을 나타내었는데 schizandrin의 PQ독성억제효과로 인한 조직손상감소로 조직에서의 ALP유리가 감소되었음을 알 수 있다.

4. MDA 생성억제효과

혈액중의 MDA양은 1:2, 1:5의 mole 비로 schizandrin을 투여받은 rat 모두에서 정상군과 거의 비슷하게 감소했고, 조직중의 MDA 생성량은 PQ를 단독으로 투여받은 rat과 1:2, 1:5의 mole 비로 schizandrin을 투여받은 rat 모두에서 거의 비슷했다. 이는 schizandrin이 조직중에서의 MDA 생성 및 생성된 MDA의 혈중이행을 지연시킨 것으로 생각되어진다.

5. 조직에서의 Glucose-6-phosphatase 활성변화

독성물질 투여시 MDA생성보다 G-6-Pase 활성이 먼저 민감하게 감소된다는 보고가 있는데,²²⁾ 본 실험에서는 PQ투여 (50 mg/kg)로 인해 G-6-Pase 활성이 감소했으며, PQ를 단독 투여받은 rat과 1:2, 1:5의 mole 비로 schizandrin을 투여받은 rat의 G-6-pase 활성이 거의 비슷했다.

Schizandrin의 투여량에서의 효과를 비교해 보면 1:5의 mole 비로 schizandrin을 투여했을 때가 간독성 억제효과는 더 컸으나 오히려 신장독성은 더 크게 유발시켰고 ALP 활성변화와 MDA 생성, G-6-Pase 활성변화에서의 억제효과는 1:2의 mole 비로 schizandrin을 투여한 rat과 1:5의 mole 비로 schizandrin을 투여한 rat에서 거의 비슷하게 나타났다으므로 1:5의 mole 비보다 1:2의 mole 비로 투여한 것이 더 큰 독성억제효과를 나타냈다고 할 수 있다.

위 결과들을 종합해 볼 때 schizandrin은 PQ로 인한 간 독성에 억제효과가 있으며 적당한 용량에서 신장 독성도 감소시킨다고 할 수 있다. 또한, MDA 생성을 억제시키는 것으로 보아 PQ의 폐독성 기전인 superoxide annion (O_2^-)에 의한 지질과산화에도 억제효과가 있으리라 생각된다.

참고 문헌

1. Nobuyoshi Sato, Kohyu Fujii, Osafumi Yuge and Michio Morio : Changes in lipid peroxidation levels and lipid composition in the lungs, livers, kidneys and brains of mice treated with paraquat. *J. Appl. Toxicol.* **12**(5), 365-368 (1992)
2. C.M. Bullivant : Accidental poisoning by paraquat : Report of two cases in man. *Br. Med. J.* **21**, 1272-1273(1966)
3. R.D. Fairshter and A.F.Wilson : Paraquat poisoning. *Am. J. Med.* **59**, 751-753(1975)
4. T.J. Haley : Review of the toxicology of paraquat. *Clin. Toxicol.* **14**, 1-46(1979)
5. R.D.Kimbrough and T.B.Gaines : Toxicity of paraquat to rats and its effect on rat lungs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **17**, 679-690(1970)
6. Gossel and Bricker : Principles of Clinical Toxicology. *Raven Press.* 143-146(1989)
7. A. Wallace Hayes : Principles and Methods of

- Toxicology, Second Edition, Raven Press, 152-153(1989)
8. T.K. Aldrich, A.B. Fisher, E. Cadenas and B. Chance : Evidence for lipid peroxidation by paraquat in the perfused rat lung. *J. Lab. Clin. Med.* **101**, 66-73(1983)
 9. H.P. Misra and L.D. Gorsky : Paraquat and NADPH-dependent lipid peroxidation in lung microsomes. *J. Biol. Chem.* **256**, 9994-9998 (1981)
 10. H.K. Fisher, M. Humphries and R. Bails : Paraquat poisoning recovery from renal and pulmonary damage. *Ann. Intern. Med.* **75**, 731-736(1971)
 11. H.M. Hassan : Exacerbation of superoxide radical formation by paraquat. *Methods Enzymol.* **105**, 523-532(1984)
 12. S. Bus, S.T. Aust and J.E. Gibson : Superoxide- and singlet oxygen-catalyzed lipid peroxidation as a possible mechanism for paraquat (methyl viologen) toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **58**, 749-755(1974)
 13. 정세영 : 제초제 paraquat의 독성기전과 경감제 개발 현황, *New drug news*, **3**(5), 20-23(1995)
 14. Zhao B.L., Li X.J., Liu G.T. Jia W.Y. and Xin W.J. : Scavenging effect of schizandrins on active oxygen radicals, *Cell Biol. Int Rep.* **14**(2), 99-109(1990)
 15. Liu Gengtao : Hepato-pharmacology of Fructus Schizandrae, *Advances in Chinese Medical Materials Research*, 257-267.
 16. Li X.J., Zhao B.L., Liu G.T. and Xin W.J. : Scavenging effects on active oxygen radicals by schizandrins with different structures and configurations, *Free Radic. Biol. Med.* **9**(2), 99-104(1990)
 17. Zhang T.M., Wang B.E. and Liu G.T. : Action of schizandrin B, an antioxidant, on lipid peroxidation in primary cultured hepatocytes, *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*, **10**(4), 353-356(1989)
 18. Lu H. and Liu G.T. : Effect of dibenzo [a,c]cyclooctane lignans isolated from Fructus Schizandrae on lipid peroxidation and antioxidative enzyme activity. *Chem. Biol. Interact.* **78**(1), 77-84(1991)
 19. Liu K.T. and Lesca P. : Pharmacological properties of dibenzo[a,c]cyclooctene derivatives isolated from Fructus Schizandrae Chinensis III inhibitory effects on carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation, metabolism and covalent binding of carbon tetrachloride to lipids, *Chem. Biol. Interact.* **41**(1), 39-47(1982)
 20. Traiger G.J., Plaa G.L. : Differences in the potentiation of carbon tetrachloride in rats by ethanol and isopropanol pretreatment, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **20**, 105-112(1971)
 21. Fiske G.H. and Subbarow Y. : The colorimetric determination of phosphorous, *J. Biol. Chem.*, **66**, 375-400(1925)
 22. Puntarolo S. and Cederbaum A.I. : Ferritin-dependent inactivation of microsomal glucose-6-phosphatase, *Biochem. Biophys. Acta.*, **1200**(1), 41-47(1994)