

천연물로부터 알코올 탈수소효소 저해제 검색

이현주 · 이강만[#]

이화여자대학교 약학대학 · 약학연구소

(Received June 7, 1999)

Screening of Alcohol Dehydrogenase Inhibitors from Natural Products

Hyun Joo Lee and Kang Man Lee[#]

*The Research Institute of Pharmaceutical Sciences and College of Pharmacy,
Ewha Womans University Seoul 120-750, Korea*

Abstract — Excessive or long term ingestion of alcohol may cause hepatitis, cirrhosis, hepatic tumor and so on. Aldehyde and active form of free oxygen that are metabolites of alcohol in liver are the cause of liver cell damage. The main system of alcohol metabolism is composed of alcohol dehydrogenase (ADH), aldehyde dehydrogenase (ALDH) and cytochrome P450. In connection with *in vivo* alcohol metabolism, more than one hundred natural products were screened for inhibition or activation of alcohol dehydrogenase. As a results, we found significant inhibition (IC_{50}) of ADH by methanolic extracts of *Puerariae Radix* (61.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$), *Glycyrrhizae Radix* (105.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$), *Cinnamomi Ramulus* (7.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$), *Rhei Rhizoma* (36.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$), *Mori Cortex Radicis* (106.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$), *Chrysanthemi Flos* (112.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$), *Erycibes Caulis* (36.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and *Scutellariae Radix* (122.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Keywords □ Alcohol dehydrogenase (ADH), inhibitor, natural products.

간은 생체의 생합성과 생분해에 관련된 각종 화학반응의 장소로 많은 효소반응이 일어나는 인체의 주된 장기이다. 체내·외로부터 유래한 화합물이 효소에 의하여 분해와 합성되는 과정에서 생성된 다양한 물질에 의하여 간세포는 손상을 받을 수 있다. 간 질환의 원인은 간염바이러스 이외에도 알코올, 약물, 환경 독성 물질 등의 화학물질들이다. 이 화학물질들은 자체로 독성을 나타내거나 체내에 흡수된 후 간에서 대사과정 중 활성화되어 독성을 나타내어 급·만성 간염, 지방간, 간경화, 간암 등의 증상을 일으키는 원인이 되기도 한다. 이러한 화학물질 중 대표적인 물질이 알코올이다¹⁾. 고농도에서는 알코올 자체가 세포에 악영향을 나타낼 수 있기도 하지만 간에서 알코올이 대사되는 과

정에서 생성되는 알데하이드, 활성형 산소종들이 간세포 손상에 주된 원인이라 생각하고 있다^{2,3)}. 알코올 대사에 관여하는 주요 대사계에는 알코올 탈수소효소 (alcohol dehydrogenase: ADH), 알데하이드 탈수소효소 (aldehyde dehydrogenase: ALDH), microsomal cytochrome P450 2E1 system 등이 관여한다.^{3,4)}

이들 대사계 중 간에서 알코올을 대사하는 일차 효소인 알코올 탈수소효소는 그 효소 활성을 저해하므로써 알코올의 산화물질인 알데하이드 생성을 억제시키며, 따라서 간 보호 효과 또는 숙취현상 억제를 기대할 수 있다. 천연물 중 전통적으로 한방에서 알코올 중독이나, 해독제로 사용되어 온 갈근에 대해서는 그 성분 중 daidzein, genistein, formononetin biochanin A 등이 human $\gamma\gamma$ ADH에 저해 활성이 있음을 밝힌 Keung¹²⁾의 보고가 있으며, isoflavonoid인 daidzein, puerarin, daidzin에 대해서는 알코올 중독현상¹³⁾에 있

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-3277-3041 (팩스) 02-3277-3036

어서 혈중 알코올 농도를 저하^{14,17)}하고 항명정(anti-*intebriation*)¹⁶⁾, 음주억제(antidipsotropic)^{15,16)} 효과에 대한 연구결과들이 발표되었다. 그렇지만 대부분의 천연물들에 대하여 간 보호 또는 숙취해소 관련 활성과 유효성분, 작용기전이 명확히 규명되지 않고 있다. 따라서 본 연구에서는 간 보호 또는 숙취해소 효과를 가지는 천연물을 검색하기 위하여 알코올 탈수소효소를 이용하여 저해 활성을 조사하였다. 그 결과 갈근, 감초, 계지, 대황, 상백피, 야국화, 오가피, 인삼, 정공둥, 차진초, 황금 등에서 현저한 저해 활성을 확인하였다.

실험방법

생약 - 본 연구에 사용한 생약은 간 보호작용 또는 숙취해소 작용이 있는 것으로 알려져 있는 한방제제⁷⁾중의 한약제와 간 손상 회복 기능이 보고된 생약제^{5,6,8,9)}들을 경동 한약도매시장에서 구입하고, 기타 국내 자생하는 칩뿌리, 뽕나무 뿌리, 오리나무 열매 및 잎은 채집하여 사용하였다. 구입한 생약제와 채집식물은 이화여자대학교 도정에 명예교수님의 식물학적 감정을 받아 실험재료로 사용하였다.

효소 및 조효소 - 말 간 알코올 탈수소효소(horse liver alcohol dehydrogenase: HLADH)는 pBPP/HLADH-E 플라스미드를 지니는 *E. coli* XL1-Blue를 배양하여 분리, 정제하여 사용하였다.¹¹⁾ 효소 활성 측정연구에 사용한 조효소는 NAD⁺ free acid (Grade III, Sigma Chemical Co.)이었다.

기기 및 시약 - pH meter는 Jenco Electronics의 Microcomputer pH-VISION 6071을, 원심분리기는 Du Pont Instruments의 Sorvall[®] RC28S, RC5C Plus와 MICROSPIN 12S를, 초원심분리기는 Beckman L8-80M ultracentrifuge를 사용하였다. 효소 활성 측정을 위해서는 Shimadzu UV 160A Spectrophotometer를 사용하였다. 시약의 조제에는 Milli-Q Reagent Water System(Millipore[®])을 통과시킨 증류수를 사용하였다. 기질로는 95% 에탄올(Ducksan Pharmaceutical Co.)을 사용시에 증류하여 사용하였다. 단백질 정량에 사용한 단백질 정량용액은 Bio-Rad(Bradford reagent)제품이었다. 기타 실험에 사용한 모든 시약은 특급 또는 1급 제품을 사용하였다.

추출물의 조제 - 각각의 건조 생약제 50 g에 99.5% methanol 500 ml를 가하여 3시간 동안 환류냉각법으

로 추출하고, 감압 농축 건조하여 추출물로 사용하였다.

쥐 간세포 분획의 조제 - 실험 동물로는 체중 약 250 g 전후의 Sprague-Dawley계의 수컷을 이화여자대학교 약학대학 약물학연구실로부터 공급받아 사용하였다. Rat을 단두한 후 복부를 절개하여 간을 적출하였다. 적출된 간에 적출장기 중량(7.5 g)의 10배에 해당하는 10 mM Tris-HCl buffer (pH 7.4)를 첨가하고, 균질화 하고 700×g에서 10분간 원심분리하여 핵분획을 제거한 뒤, 10,000×g에서 20분간 원심분리한 후 다시 상등액을 105,000×g에서 60분간 초원심분리하였다. 초원심분리의 상등액인 세포질 분획을 rat liver alcohol dehydrogenase 효소액으로 사용하였다.¹⁰⁾

Alcohol dehydrogenase(ADH) 효소 활성의 측정 - 1.0 mM NAD⁺, 5 mM ethanol을 함유하는 33 mM sodium phosphate buffer(pH 8.0)¹¹⁾을 cuvette에 넣은 뒤 UV spectrophotometer속에서 add mixer를 사용하여 말 간 알코올 탈수소효소 10 μl, 또는 Rat의 간세포 세포질 분획 50 μl를 가하여(반응액 총 부피: 1 ml) 생성되는 NADH에 의한 340 nm의 흡광도 변화를 측정하여 대조시험으로 하였다. 시료의 저해 또는 활성화 활성을 보기 위하여 50 mg 생약추출물을 1 ml 증류수에 현탁하여 원심분리하고 상등액 10 μl를 효소 반응액에 가하여 효소 활성을 측정하여 대조시험에서 효소 활성에 대한 상대적인 % activity를 구하였다.

Horse liver alcohol dehydrogenase(HLADH)에 대한 IC₅₀ 측정 - HLADH에서 강한 저해 활성을 나타내는 시료 중 갈근, 감초, 계지, 대황, 상백피, 야국화, 정공피, 황금 등 8가지 생약추출물의 말 간 탈수소효소에 대한 50% 저해농도(Inhibitory Concentration 50: IC₅₀)를 구하였다. 시료의 저해 활성을 보기 위하여 10 mg 생약추출물을 1 ml 증류수에 현탁하여 원심분리하고, 상등액 2, 5, 10, 15, 20 또는 30 μl를 효소반응액에 가하여 효소 활성을 측정하고 대조시험에서 효소 활성에 대한 상대적인 % activity를 구하였다. 구해진 % activity와 활성시험에 사용된 물질농도의 log값의 calibration curve를 작성하여 각 생약 추출물에 대한 IC₅₀(μg/ml)을 계산하였다.

실험결과 및 고찰

Alcohol dehydrogenase(ADH) 효소 활성의 측정 - 말 간 알코올 탈수소효소에 대하여 계지, 대황,

Table I - % Activity of methanol extracts of various natural products on horse liver alcohol dehydrogenase(HLADH) and Rat ADH

Materials	Parts used	HLADH	Rat ADH
<i>Pueraria thunbergiana</i> (취나무)	Radix (갈근)	-9.1	-31.7
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (감초)	Radix (감초)	-6.3	-31.5
<i>Zingiber officinale</i> (생강)	Rhizoma (건강)	127.6	-10.3
<i>Rehmannia glutinosa</i> (지황)	Radix (건지황)	88.4	74.0
<i>Cassia obtusifolia</i> (초결명)	Semen (결명자)	28.9	-0.5
<i>Gallus domesticus</i> (닭)	Corium (계내금)	85.9	18.0
<i>Cinnamomum cassia</i> (계피나무)	Ramulus (계지)	-15.1	-15.8
<i>Eriocaulon sieboldianum</i> (곡정초)	Herba (곡정초)	72.3	54.3
<i>Agastache rugosa</i> (곽향)	Herba (곽향)	53.9	14.8
<i>Lycium chinense</i> (구기자나무)	Fructus (구기자)	39.8	69.6
<i>Dianthus superbus</i> (패랭이)	Herba (구백)	59.6	7.0
<i>Cibotium barometz</i> (구척)	Rhizoma (구척)	37.2	16.8
<i>Lonicera japonica</i> (인동덩굴)	Flos (금은화)	48.5	-6.0
<i>Platycodon grandiflorum</i> (도라지)	Radix (길경)	80.5	116.8
<i>Capsella brusa-pastoris</i> (냉이)	Herba (냉이)	79.9	77.9
<i>Phaseolus radiatus</i> (녹두)	Semen (녹두)	76.5	23.8
<i>Bambyx mori</i> (누에분말)	Corpus (누에분말)	50.7	52.1
<i>Salvia miltiorrhiza</i> (단삼)	Radix (단삼)	71.9	34.8
<i>Angelica gigas</i> (참당귀)	Radix (당귀)	76.9	36.3
<i>Zizyphus jujuba</i> (대추나무)	Fructus (대조)	1.0	65.6
<i>Rheum undulatum</i> (종대황)	Rhizoma (대황)	-13.8	-54.1
<i>Prunus persica</i> (복숭아나무)	Semen (도인)	88.1	69.2
<i>Eucommia ulmoides</i> (두충나무)	Cortex (두충피)	84.4	57.2
<i>Liriope platyphylla</i> (백문동)	Tuber (백문동)	5.1	67.8
<i>Hordeum vulgare</i> (모리)	Germinat (맥아)	92.2	77.1
<i>Chaenomeles japonica</i> (모과나무)	Fructus (모과)	94.4	139.3
<i>Akebia quinata</i> (으름덩굴)	Caulis (목통)	76.9	36.8
<i>Saussurea lappa</i> (당복향)	Radix (목향)	87.9	59.5
<i>Buddleia officinalis</i> (밀봉화)	Flos (밀봉화)	35.8	8.7
<i>Mentha arvensis</i> (박하)	Herba (박하)	76.6	53.2
<i>Pinellia ternata</i> (끼무릇)	Tuber (반하)	67.9	55.0
<i>Sinomenium auctum</i> (방기)	Rhizoma (방기)	69.7	42.0
<i>Brassica juncea</i> (겨자)	Semen (백개자)	64.9	33.0
<i>Pulsatilla koreana</i> (할미꽃)	Radix (백두옹)	54.9	43.3
<i>Biota orientalis</i> (측백나무)	Semen (백자인)	73.8	61.0
<i>Paeonia albiflora</i> (백작약)	Radix (백작약)	38.3	40.0
<i>Angelica dahurica</i> (구릿대)	Radix (백지)	69.0	84.4
<i>Tribulus terrestris</i> (백질려)	Fructus (백질려)	83.8	66.0
<i>Atractylodes japonica</i> (삼주)	Rhizoma (백출)	85.3	86.8
<i>Amyda maakii</i> (자라)	Carapax (별갑)	54.1	52.4
<i>Poria cocos</i> (복령근)	Hoelen (복령)	91.0	50.8
<i>Poria cocos</i> (복신)	Hoelen (복신)	88.5	71.1
<i>Curcuma zedoaria</i> (봉출)	Rhizoma (봉출)	66.9	44.7
<i>Aconitum carmichaeli</i> (오두)	Tuber (부자)	107.7	132.
<i>Areca cathechu</i> (빈랑나무)	Semen (빈랑자)	27.2	107.7
<i>Anomum xanthioides</i> (축사)	Semen (사인)	85.3	82.7
<i>Crataegus pinnatifida</i> (산사나무)	Fructus (산사자)	98.1	127.7
<i>Cornus officinalis</i> (산수유나무)	Fructus (산수유)	89.2	30.5
<i>Dioscorea batatas</i> (마)	Radix (산약)	93.3	65.9
<i>Zizyphus vulgaris</i> (릿대추나무)	Semen (산조인)	30.5	16.7
<i>Gardenia jasminoides</i> (치자나무)	Fructus (산치자)	25.1	12.5
<i>Scirpus flaviatilis</i> (삼릉)	Rhizoma (삼릉)	71.8	49.6
<i>Morus alba</i> (뽕나무)	Cortex Radicis (상백피)	3.5	-15.9
<i>Zingiber officinale</i> (생강)	Rhizoma (생강)	37.1	64.3
<i>Gypsum Fibrosum</i> (생석고)		53.1	-
<i>Rehmania glutinosa</i> (지황)	Radix (생지황)	78.2	72.0

Table I - Continued

Materials	Parts used	HLADH	Rat ADH
<i>Acorus gramineus</i> (석창포)	Rhizoma (석창포)	71.3	72.7
<i>Curculigo orchioides</i> (선모근)	Rhizoma (선모근)	37.7	46.2
<i>Asiasarum sieboldi</i> (족도리풀)	Radix (세신)	81.0	73.0
<i>Rehmannia glutinosa</i> (지황)	Radix (숙지황)	81.1	81.7
<i>Raphanus sativus</i> (무)	Radix (순무)	61.1	97.1
<i>Bupleurum falcatum</i> (시호)	Radix (시호)	28.4	59.8
<i>Chrysanthemum indicum</i> (야국화)	Flos (야국화)	-2.2	-30.8
<i>Cirsium japonicum</i> (영경귀)	Radix (영경귀)	21.4	51.9
<i>Ligustrum lucidum</i> (광나무)	Fructus (여정실)	72.1	38.2
<i>Nelumbo nucifera</i> (연근)	Radix (연근)	86.4	107.2
<i>Ganoderma lucidum</i> (영지버섯)	Fungus (영지)	63.8	82.2
<i>Acanthopanax sessiliflorum</i> (오갈피나무)	Cortex (오가피)	-2.7	-12.0
<i>Trogopteris xanthipes</i> (오령지)	Faeces (오령지)	70.5	32.6
<i>Alnus japonica</i> (오리나무)	Fructus (오리나무 열매)	20.3	9.3
<i>Alnus japonica</i> (오리나무)	Folium (오리나무 잎)	16.8	9.8
<i>Schizandra chinensis</i> (오미자)	Fructus (오미자)	52.6	60.7
<i>Evodia officinalis</i> (오수유나무)	Fructus (오수유)	19.4	33.2
<i>Lindera strychnifolia</i> (오약)	Radix (오약)	86.1	50.3
<i>Dryobalanops aromatica</i> (용뇌)	Resin (용뇌)	79.9	90.3
<i>Achyranthes japonica</i> (쇠무릅)	Radix (우슬)	88.8	78.5
<i>Polygala tenuifolia</i> (원지)	Radix (원지)	12.4	-5.9
<i>Epimedium koreanum</i> (삼지구엽초)	Herba (음양곽)	10.2	15.1
<i>Panax ginseng</i> (인삼)	Radix (인삼)	-2.9	91.1
<i>Artemisia iwayomogy</i> (더위지기쑥)	Herba (인진호)	12.2	-11.1
<i>Lithospermum erythrorhizon</i> (지치)	Radix (자근)	71.7	64.4
<i>Polyporus umbellatus</i> (저령)	Fungus (저령)	82.5	51.3
<i>Phaseolus angularis</i> (팥)	Semen (적소두)	90.3	45.2
<i>Sorbus commixta</i> (마가목나무)	Cortex (청공둥)	-12.3	-33.2
<i>Poncirus trifoliata</i> (탱자나무)	Fructus (지각)	16.9	12.1
<i>Citrus unshiu</i> (귤나무)	Pericarpium (진피)	48.1	24.8
<i>Plantago asiatica</i> (질경이)	Semen (차전차)	48.6	88.7
<i>Plantago asiatica</i> (질경이)	Herba (차전초)	-12.4	53.6
<i>Atractylodes japonica</i> (삼주)	Rhizoma (창출)	61.3	60.7
<i>Cnidium officinale</i> (천궁)	Rhizoma (천궁)	64.9	77.9
<i>Celosia argentea</i> (개맨드라미)	Semen (청상자)	80.5	76.7
<i>Citrus unshiu</i> (귤나무)	Pericarpium (청피)	12.9	0.0
<i>Alisma orientale</i> (택사)	Rhizoma (택사)	32.4	63.4
<i>Taraxacum platycarpum</i> (민들레)	Radix (포공영)	27.2	40.4
<i>Prunella vulgaris</i> (꿀풀)	Herba (하고초)	29.6	31.3
<i>Polygonum multiflorum</i> (하수오)	Radix (하수오)	69.5	52.4
<i>Corydalis ternata</i> (들현호색)	Tuber (현호색)	20.5	9.7
<i>Piper nigrum</i> (호초)	Fructus (호초)	83.1	62.9
<i>Talcum</i> (활석)		65.3	20.9
<i>Scutellaria baicalensis</i> (황금)	Radix (황금)	11.0	-7.9
<i>Astragalus membranaceus</i> (황기)	Radix (황기)	64.1	54.6
<i>Machilus thunbergii</i> (후박나무)	Cortex (후박)	72.9	49.4
<i>Pharbitis nil</i> (나팔꽃)	Semen (흑축)	19.9	15.9

차전초, 청공둥, 갈근, 감초, 인삼, 오가피, 야국화, 대추, 상백피 등 11종류의 생약에서 90%이상의 강한 저해 활성을 나타내었고 음양곽, 황금, 인진호, 원지, 청피, 오리나무 잎, 지각, 오수유, 흑축 등 9종류 생약에서 80%이상의 저해 활성을 나타내었다. 그리고 쥐 간 알코올 탈수소효소에 대하여서는 대황, 청공둥, 갈근,

감초, 야국화, 상백피, 오가피, 인진호, 황금, 결명자, 밀몽화, 오리나무 열매, 오리나무 잎 등 13종류의 생약에서 90%이상의 저해 활성을 나타내었고, 산치자, 음양곽, 구척 등 3종류 생약에서 80%이상의 저해 활성을 나타내었다(Table I). 이 실험 결과에서 *in vitro* 실험인 말 간 알코올 탈수소효소에 대해 저해 활성을

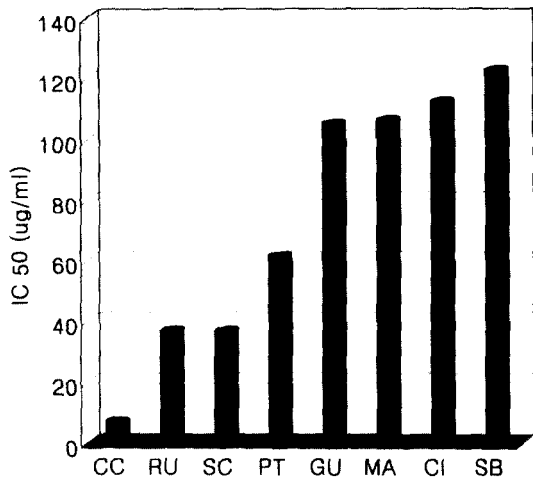


Fig. 1 - 50% inhibitory concentration (IC₅₀), of methanol extracts of *Pueraria thunbergiana* (PT), *Glycyrrhiza uralensis* (GU), *Cinnamomum cassia* (CC), *Rheum undulatum* (RU), *Morus alba*(MA), *Chrysanthemum indicum* (CI), *Sorbus commixta* (SC), and *Scutellaria baicalensis* (SB), on horse liver alcohol dehydrogenase.

보인 시료는 좀 더 *in vivo* 상황에 가까운 쥐 간 세포질분획에 대해서도 공통적으로 저해 활성을 보였다. 따라서 순수분리된 효소에 대한 활성 검사 결과를 생체에 대한 활성을 추정하는데 이용할 수 있을 것으로 판단되었다.

Horse liver alcohol dehydrogenase(HLADH)에 대한 IC₅₀ 측정 - HLADH에 대하여 가장 큰 저해 활성을 나타내는 시료는 계지로써 50%의 저해 활성을 나타내는 농도는 7.0 µg/ml이었고, 반면에 가장 낮은 저해 활성을 나타내는 시료는 황금으로써 그 농도는 122.5 µg/ml이었다. 대황, 정공둥, 갈근은 각각 36.7 µg/ml, 36.7 µg/ml, 61.2 µg/ml의 농도로 IC₅₀을 나타내었고, 감초, 상백피, 야국화는 각각 105.0 µg/ml, 106.2 µg/ml, 112.2 µg/ml에서 IC₅₀을 보였다(Fig. 1).

결 론

본 연구에서는 천연물 추출물로부터 알코올 탈수소효소의 저해제를 검색하여 IC₅₀이 7.0 µg/ml인 계지, 122.5 µg/ml인 황금, 36.7 µg/ml인 대황, 36.7 µg/ml인 정공둥, 61.2 µg/ml인 갈근, 105.0 µg/ml인 감초, 106.2 µg/ml인 상백피, 112.2 µg/ml인 야국화에서 현저한 저해 활성을 관찰하였다. 또한 오가피, 인삼, 차전초 등에서도 저해 활성을 확인하였다. 이들 대부분의 천

연물들은 유효성분이나 작용기전이 명확히 규명되지 않은 상태로 한방과 민간에서 간 질환의 치료와 간 보호에 사용되어 왔던 것으로 이들이 알코올 탈수소효소에 저해 활성을 나타낸다는 것은 간 질환 치료 또는 보호 약물이 알코올 탈수소효소의 저해 활성이 있다는 것을 추정 할 수 있게 한다. 따라서 다양한 간 질환에서 세포독성을 일으키는 주요 효소반응과 해당 질환에서 증상을 경감시키는데 기여하는 효소반응의 효소들을 실험 대상으로 효소저해제 또는 활성화제를 선별하면 특정 활성을 가지는 간 질환 치료약물의 탐색이 가능할 것으로 생각한다.

감사의 말씀

본 연구에 사용한 생약의 식물학적 감정에 도움을 주신 도정에 교수님과 쥐 간 재료를 제공해 주신 김화정 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 본 연구는 1997년도 한국학술진흥재단 대학부설연구소과제 연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Lieber C. S.: Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism, *Clin. Chim. Acta.* **257**, 59 (1997).
- 2) Lieber C. S.: Biochemical factors in alcoholic liver disease, *Semin. Liver. Dis.* **13**(2), 136 (1993).
- 3) Lieber C. S.: Alcohol and the Liver: Update, *Gastroenterology*, **106**, 1085 (1994).
- 4) Ronis, M.J., Huang, J., Crouch, J., Mercado, C., Irby, D., Valentine, C.R., Lumpkin, C.K., Ingelman-Sundberg, M. and Badger, T. M.: Cytochrome P450 CYP 2E1 induction during chronic alcohol exposure occurs by a two-step mechanism associated with blood alcohol concentration in rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **264**(2), 944 (1993).
- 5) 생약학연구회저: 현대생약학, 학창사 (1995).
- 6) 한약연구 소위원회 편찬: 한약학, 대한약사회 (1986).
- 7) 권중록, 박영애(공역): 고급명방, 한국메디칼인덱스사 (1992).
- 8) 김제길: 동양전통약물원색도감, 영림사 (1995).
- 9) 김태정: 한국의 식물자원, 서울대학교 출판부 (1996).
- 10) Kim, M. H. and Park, C. K.: Inhibition of ethanol absorption by *Rhodiola sachalinensis* in rats, *Arch. Pharm. Res.* **20**, 432 (1997).
- 11) Ryu, J. W. and Lee, K. M.: The characteristics of

- I269S and I224S double mutant horse liver alcohol dehydrogenase, *Yakhak Hoeji* **41**, 673 (1997).
- 12) Keung, W. M. : Biochemical studies of a new class of alcohol dehydrogenase inhibitors from *Radix puerariae*, *Alcohol Clin. Exp. Res.* **17**(6), 1254 (1993).
- 13) Keung, W. M. and Vallee, B. L. : Therapeutic lessons from traditional oriental medicine to contemporary occidental pharmacology, *Experientia Supplementum* **71**, 371 (1994).
- 14) Keung, W. M., Lazo, O., Kunze, L. and Vallee, B. L. : Potentiation of the bioavailability of daidzin by an extract of *Radix puerariae*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **30**; **93**(9), 4284 (1996).
- 15) Lin, R. C., Guthrie, S., Xie, C. Y., Mai, K., Lee, D. Y., Lumeng, L. and Li, T. K. : Isoflavonoid compounds extracted from *Pueraria lobata* suppress alcohol preference in a pharmacogenetic rat model of alcoholism, *Alcohol Clin. Exp. Res.* **20**(4), 659 (1996).
- 16) Lin, R. C. and Li, T. K. : Effects of isoflavones on alcohol pharmacokinetics and alcohol-drinking behavior in rats, *Am. J. Clin. Nutr.* **68**(6), 1512S (1998).
- 17) Xie, C. I., Lin, R. C., Antony, V., Lumeng, L., Li, T. K., Mai, K., Liu, C., Wang, Q. D., Zhao, Z. H. and Wang, G. F. : Daidzin, an antioxidant isoflavonoid, decreases blood alcohol levels and shortens sleep time induced by ethanol intoxication, *Alcohol Clin. Exp. Res.* **18**(6), 1443 (1994).