

## 흰쥐에 Xylene 반복 투여가 Xylene의 대사에 미치는 영향

신성대학 물리치료과, 영남대학교 기초과학연구소<sup>1</sup>, 계명문화대학 식품과학과<sup>2</sup>,  
계명대학교 공중보건학과<sup>3</sup>

이혜자 · 조현국<sup>1</sup> · 이상일<sup>2</sup> · 전태원<sup>3</sup> · 윤종국<sup>3\*</sup>

**국문초록:** 실험동물에 xylene의 반복 투여가 이물질의 대사에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 흰쥐에 *m*-xylene과 olive oil의 동량혼합액을 체중 100 g당 0.25 ml씩 2일 간격으로 1, 4, 8, 12 및 16회 복강으로 투여한 다음 마지막 투여 24시간 후에 처치하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 요 중 *m*-methylhippuric acid 함량은 *m*-xylene 4회 투여군의 경우 1회 투여군에 비하여 약 56%의 유의한 증가를 보였으며 이후 12회 투여까지 유사한 결과를 나타내었으나 *m*-xylene 16회 투여시에는 xylene 1회 투여군 치와 유사한 치로 감소되었다. 그리고 간조직의 microsomal aniline hydroxylase와 alcohol dehydrogenase 활성은 *m*-xylene 12회 투여시까지는 대체적으로 점진적인 증가를 보였으나 이후 16회 투여시에는 12회 투여군에 비하여 유의한 감소를 보였다. 또한 aldehyde dehydrogenase 활성은 *m*-xylene 투여 회수에 비례해서 전 실험기간 동안 감소되었으며 특히 16회 투여군에서 본 효소활성의 현저한 감소를 보였다. 한편 본 실험조건에서 투여기간에 따른 전자현미경적 미세구조의 변화는 초기에 활면소포체의 증식이 보이다가 16회 투여군에서는 활면소포체가 감소되고 조면소포체가 증가되었다. 이상 실험결과는 흰쥐에 있어서 xylene 투여 회수에 따라서 요 중 *m*-methylhippuric acid의 농도 변동이 초래되며 이는 효소단백 유도에 따른 xylene 대사효소 활성 변동에 기인된 결과로 생각된다.

### 서 론

Xylene은 *o*-, *m*-, *p*-xylene의 3가지 이성체로 존재하는 단환의 방향족 화합물 (monocyclic aromatic compound)로, 산업장에서 유기용제로 이용되고 있으며 공업용은 *m*-xylene의 구성비율이 높은 것으로 알려져 있다. 이 물질이 인체에 폭로시 신경계<sup>4,8</sup>, 조혈계<sup>7,11,24</sup> 및 간조직 손상<sup>17,18</sup>을 초래한다고 보고하고 있어 이의 유해성에 대한 재평가가 요구되고 있는 산업화학물질이다.

체내에 섭취되어진 xylene은 주로 간에서 혼합 다기능 산화효소계 (mixed function oxidation system)에 의해서 *m*-methylbenzylalcohol로 전환된 후 alcohol dehydrogenase에 의해서 *m*-methylbenzalde-

hyde로, aldehyde dehydrogenase에 의하여 *m*-toluic acid로 산화된 다음 glycine과 포함되어 *m*-methylhippuric acid의 형태로 요 중으로 배설된다<sup>14,20,22</sup>.

일반적으로 xenobiotics의 독성은 폭로기간과 농도 및 생체내 대사율에 의해 좌우될 뿐만 아니라, 특정 xenobiotics에 폭로되기 전에 이미 노출되고 있었던 xenobiotics가 동일한 대사과정을 거치는 물질인지 혹은 상이한 대사과정을 통해 대사되는 물질인지에 따라서도 상당한 영향을 받는 것으로 알려지고 있다<sup>9,10</sup>.

최근 신중규<sup>1)</sup>와 차상은 등<sup>3)</sup>은 bromobenzene 및 toluene 등의 독성 연구에서 동일한 xenobiotics를 실험동물에 단기간 반복 투여시 이들 xenobiotics의 대사율이 증가한다고 하였으며, Pathiratne 등<sup>15)</sup>은 toluene 및 xylene을 3회 정도 단기간에 걸쳐 실험동물에 투여시 이들 물질의 대사효소 활성이 증가된다고 하였다. 그러나 산업장에서 많이 사용되고 있는 xylene과 같은 aromatic compound인 산업화학물질들의 장기간 반복 폭로시 이들

\* 논문 접수: 1999년 4월 13일

수정재접수: 1999년 6월 1일

† 별책 요청 저자: 윤종국, (우) 704-701 대구광역시 달서구 신당동 1000번지

E-mail: jky446@kmucc.keimyung.ac.kr

물질의 대사에 관한 연구는 아직도 미흡한 실정이다.

이에 본 연구에서는 xylene을 연속 투여가 xylene 대사에 어떠한 변동이 초래되는지를 검토할 목적으로 실험동물에 *m*-xylene을 1개월간 2일 간격으로 반복 투여하여 xylene 투여 회수에 따른 *m*-xylene의 대사산물인 *m*-methylhippuric acid의 요 중 배설량을 관찰하는 한편 xylene 대사에 관여하는 cytochrome P-450의 일종인 aniline hydroxylase<sup>16)</sup>와 alcohol 및 aldehyde dehydrogenase 활성을 간조직 중에서 측정하여 상호 비교 검토하였으며, 또한 xylene 대사효소 활성 변동의 원인을 구명하는 일환으로 간세포의 미세구조를 전자현미경 하에서 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물의 사육 및 처치

실험동물은 체중 300 g 내외의 외견상 건강한 Sprague-Dawley 종의 숫 흰쥐를 시중에서 구입한 동물 사료 (삼양사 제품)로 사육하여 실험에 사용하였다. 실험군은 대조군과 xylene 투여군으로 나누었으며 xylene 투여군은 다시 1회, 4회, 8회, 12회 및 16회 투여군으로 각각 나누었다.

*m*-Xylene 투여는 *m*-xylene과 olive oil의 동량 혼합액을 체중 100 g당 0.25 ml씩 1일 1회 2일 간격으로 16회까지 투여하였다. 이상 모든 실험군은 *m*-xylene을 마지막 주사한 다음 24시간 동안 절식시킨 후 희생시켰으며, 이때 24시간 동안 실험동물을 metabolic cage 속에서 넣어 요를 채취하였다.

동물의 처치는 효소활성의 일중 변동을 고려하여 일정시간에 실시할 수 있도록 조절하였다. 동물은 ether 마취하에서 복부 정중선을 따라 개복한 다음 복부 대동맥으로부터 채혈하여 실험사시킨 후, 4°C 생리 식염수로 간 문맥을 관류하여 간 내에 남아있던 혈액을 제거한 다음 적출하였다. 적출한 간은 생리 식염수를 가능한 모두 제거한 다음 효소활성도 측정 및 병리 조직 검사에 사용하였다.

### 2. 효소시료의 조제

적출한 간 일부를 취하여 1 g 당 4배량의 0.25 M sucrose 용액을 가하여 병냉 하에 glass teflon homogenizer로 마쇄하였다. 이 마쇄균질액을 10,000

×g에서 20분간 원심분리하여 나온 postmitochondria 분획을 105,000×g에서 1시간 동안 초원심분리하여 microsome 분획을 얻었다. Postmitochondria 분획은 alcohol 및 aldehyde dehydrogenase 활성 측정에 사용하였으며 microsome 분획은 aniline hydroxylase 활성 측정용 시료로 사용하였다.

### 3. 효소활성 측정

간조직의 microsomal aniline hydroxylase (AH) 활성은 NADPH 존재하에서 aniline이 산화되는 정도를 측정하는 Bidlack과 Lowery의 방법<sup>9)</sup>에 준하여 측정하였으며, 활성단위는 단백 1 mg이 1시간 동안 반응하여 기질로부터 생성된 *p*-aminophenol의 양을 nmole로 표시하였다.

Alcohol dehydrogenase (ADH) 활성은 methylbenzylalcohol 또는 ethylalcohol과 NAD<sup>+</sup>, 그리고 aldehyde dehydrogenase (ALDH) 활성은 methylbenzaldehyde 또는 acetaldehyde와 NAD<sup>+</sup> 존재하에서 반응시키는 동안 생성된 NADH 양을 측정하는 Stachow 등의 방법<sup>21)</sup>에 준해 측정하였으며, 활성단위는 단백 1 mg이 1분 동안 생성시킨 NADH의 양을  $\mu$  mole로 표시하였다.

### 4. 요 중 *m*-methylhippuric acid 정량

요 중 *m*-methylhippuric acid 정량은 high pressure liquid chromatograph를 사용하였으며, Kubota 등의 방법<sup>12)</sup>에 따라 소변 200  $\mu$ l를 acetonitrile로 3배 희석한 다음 원침하여 얻은 상정액 5  $\mu$ l를 column에 주입한 후, water-methanol-acetic acid (80:20:0.20, V/V/V)를 이동상으로 하여, 1 ml/min의 유속으로 분리하면서 UV-detector로 235 nm에서 측정하였다. *m*-Methylhippuric acid 농도는 표준품 일정량으로부터 나온 chromatogram의 면적에 대한 비례식으로 산출하였으며, 동일 시료 중 creatinine 측정은 Jaffe 반응을 이용한 Butler의 방법<sup>6)</sup>에 준하였다. 요 중 *m*-methylhippuric acid의 단위는 creatinine 1 g 당 g으로 나타내었다.

### 5. 단백질 정량

단백질 정량은 Lowry 등의 방법<sup>13)</sup>에 준해 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 측정하였다.

### 6. 간세포 미세구조의 전자현미경적 관찰

전자현미경적 관찰을 위하여 흰쥐의 간 중엽 조직편을 적출 즉시 2.5% glutaraldehyde에 전고정

**Table 1.** Changes of urinary *m*-methylhippuric acid concentrations in xylene-treated rats

	Frequency of xylene treatment					
	0 (Control)	1	4	8	12	16
<i>m</i> -Methylhippuric acid <sup>1)</sup>	0.75 ± 0.04	19.65 ± 2.09 <sup>***a)</sup>	30.31 ± 2.96 <sup>*b)</sup>	30.64 ± 1.75 <sup>*b)</sup>	32.30 ± 1.47 <sup>**b)</sup>	19.65 ± 0.95 <sup>***c)</sup>

Data are expressed as mean ± S.D. for 6 rats.

<sup>1)</sup> *m*-methylhippuric acid g/g creatinine

<sup>a)</sup> Significantly different from the control,

<sup>b)</sup> Significantly different from once xylene injected group,

<sup>c)</sup> Significantly different from 12 times xylene injected group.

(\*; p<0.05, \*\*; p<0.01, \*\*\*; p<0.001)

**Table 2.** Changes of aniline hydroxylase (AH), alcohol (ADH) or aldehyde (ALDH) dehydrogenase activities in liver of xylene-treated rats

	Frequency of xylene treatment					
	0 (Control)	1	4	8	12	16
AH <sup>1)</sup>	25.04 ± 0.84	21.16 ± 0.77	30.30 ± 2.26 <sup>**b)</sup>	31.02 ± 2.04 <sup>**b)</sup>	35.00 ± 1.27 <sup>***b)</sup>	23.80 ± 2.01 <sup>***c)</sup>
ADH <sup>2)</sup>	2.13 ± 0.11	2.99 ± 0.12 <sup>***a)</sup>	3.60 ± 0.04 <sup>**b)</sup>	4.41 ± 0.19 <sup>***b)</sup>	4.77 ± 0.08 <sup>***b)</sup>	2.45 ± 0.18 <sup>***c)</sup>
ALDH <sup>3)</sup>	3.47 ± 0.05	3.39 ± 0.07	3.56 ± 0.31	1.54 ± 0.06 <sup>***b)</sup>	2.19 ± 0.06 <sup>***b)</sup>	1.05 ± 0.09 <sup>***b,c)</sup>

Data are expressed as mean ± S.D. for 6 rats.

<sup>a)</sup> Significantly different from the control,

<sup>b)</sup> Significantly different from once xylene injected group,

<sup>c)</sup> Significantly different from 12 times xylene injected group.

(\*\*; p<0.01, \*\*\*; p<0.001)

<sup>1)</sup> nmole *p*-aminophenol/mg protein/hr

<sup>2, 3)</sup> μmole NADH/mg protein/min

한 후, 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4)로 세정한 다음 1% OsO<sub>4</sub>에 후고정 하였다. 이어 동일 buffer로 수세한 다음 alcohol과 propylene oxide로 탈수, 청명시켜 epoxy resin에 포매, 열중합하고 60~70 nm의 절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색한 후 투과전자현미경 (Hitachi-600, Japan)으로 관찰하였다.

## 7. 성적 검정

유의성 검정은 Student's *t*-test<sup>19)</sup>로 하였으며 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

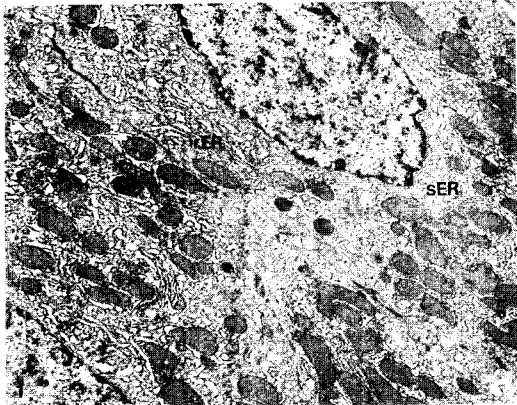
### 1. 요 중 *m*-methylhippuric acid 함량 변동

흰쥐에 xylene을 반복 투여시 요 중 *m*-methylhippuric acid 배설량 변동을 나타낸 것이 Table

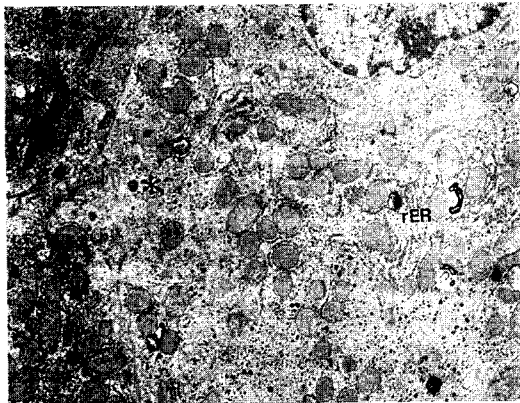
1이다. Xylene 1회 투여군은 대조군에 비하여 약 26배 증가되었다. 4회 투여군은 1회 투여군 보다 약 56%의 유의한 (p<0.05) 증가를 보였으며 이후 12회 투여하는 동안 유사한 치를 유지한 다음, 16회 투여군에 있어서는 1회 투여군과 유사한 치로 감소되었다.

### 2. 간조직 중 xylene 대사효소 활성 변동

흰쥐에 xylene을 반복 투여시 간조직 중 AH 활성 변동은 Table 2와 같다. Xylene 1회 투여군의 AH 활성은 대조군에 비하여 별다른 변동을 나타내지 않았으나 4회 투여군은 1회 투여군 보다 약 43% 유의하게 (p<0.01) 증가되었으며, 12회 투여하는 동안까지 유사한 치를 유지한 다음 16회 투여군에서 대조군과 유사한 치로 감소되었다. ADH 활성은 xylene 1회 투여군의 경우 대조군 보다 약 40% 유의한 (p<0.001) 증가를 보였으며

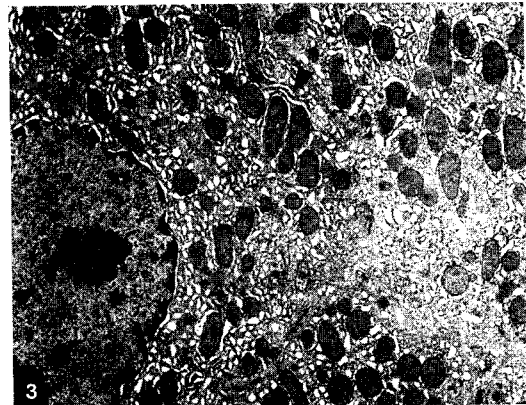


**Fig. 1.** Electron microscopic photograph of hepatocytes of once xylene-treated rat (uranyl acetate and lead citrate stain, *original mag.* × 5,000). Hepatocyte shows both rER and sER. To be formed the rER is marked compared with that of sER in the same cytoplasm. rER: rough-endoplasmic reticulum, sER: smooth-endoplasmic reticulum.

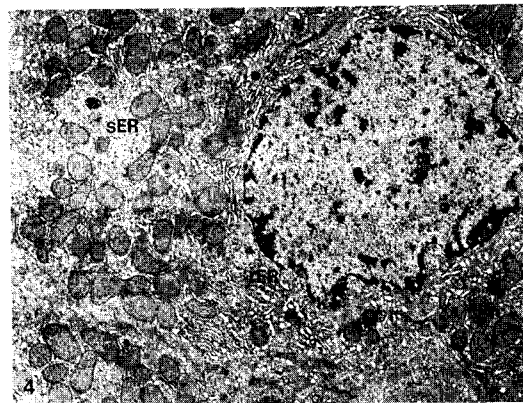


**Fig. 2.** Electron microscopic photograph of hepatocytes of xylene-treated rat for one week (4 times) (uranyl acetate and lead citrate stain, *original mag.* × 5,000). Ribosomes on membranes of the rER detach and are dispersed. Amorphous materials (\*) are found in the marginal area. rER: rough-endoplasmic reticulum.

이후 xylene 투여 회수에 따라서 점진적인 증가를 보여 12회 투여시에는 대조군에 비하여 약 124%의 현저한 증가를 보였다. 그러나 16회 투여군에서는 대조군과 유사한 치료 감소되었다. 그리고 ALDH 활성은 xylene 4회 투여시까지 별다른 변동을 나타내지 않았으나, 이후 16회 투여시까지 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다.



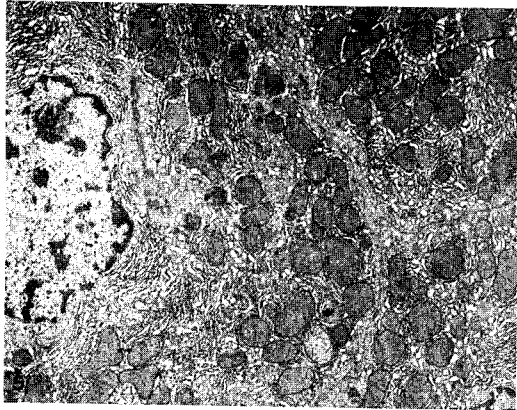
**Fig. 3.** Electron microscopic photograph of hepatocytes of xylene-treated rat for two weeks (8 times) (uranyl acetate and lead citrate stain, *original mag.* × 6,000). Hepatocyte shows proliferated sER and a little rER (arrowhead) around mitochondria.



**Fig. 4.** Electron microscopic photograph of hepatocytes of xylene-treated rat for three weeks (12 times) (uranyl acetate and lead citrate stain, *original mag.* × 6,000). Though the rER reappears around nucleus, sER exists in most of hepatic cytoplasm. sER: smooth-endoplasmic reticulum, rER: rough-endoplasmic reticulum.

### 3. 간조직 중 미세구조 변화

Xylene 1회 투여군 (Fig. 1)은 세포질 전반에 걸쳐 조면소포체의 형성이 뚜렷하였고, 핵 주변부로 활면소포체의 형성이 관찰되었다. Xylene 1주 투여군 (Fig. 2)에서는 조면소포체의 분획화와 리보솜의 탈락으로 세포질 내 전역에 걸쳐 유리 리보솜이 분포하고 있었으며, 세포질 가장자리 부



**Fig. 5.** Electron microscopic photograph of hepatocytes of xylene-treated rat for four weeks (16 times) (uranyl acetate and lead citrate stain, original mag.  $\times 6,000$ ). Rough-endoplasmic reticulums are clearly increased, whereas smooth-endoplasmic reticulums are decreased.

분에는 전자밀도가 낮은 무정형의 물질들이 관찰되었다. Xylene 2주 투여군 (Fig. 3)의 소포체는 대부분 낭상구조의 활면소포체로 되어 있었으나, 세포질 가장자리 부분의 사립체 주변부에서 관상의 조면소포체가 관찰되었다. Xylene 3주 투여군 (Fig. 4)에서는 2주 투여군과 같이 활면소포체의 형성이 현저하였으나 핵 주변부로는 조면소포체의 형성이 뚜렷하였다. Xylene 4주 투여군 (Fig. 5)에서 보이는 조면소포체의 형성은 핵 주변부 뿐만 아니라 세포질 전반에 걸쳐 관찰되었으며, 상대적으로 활면소포체의 형성은 3주 투여군과 비교해 볼 때 현저히 감소된 모습이였다.

## 고 찰

최근 신중규<sup>1)</sup>와 차상은 등<sup>3)</sup>은 실험동물에 어떤 xenobiotics의 단기간 반복 투여시 이물질의 대사율이 증가 된다고 하였다. 그러나 이상희 등<sup>2)</sup>은 상이한 xenobiotics를 실험동물에 투여시에는 이들 xenobiotics의 대사율이 저하됨을 관찰하였다. 특히 차상은 등<sup>3)</sup>은 toluene을 2일 간격으로 4주간 처치하는 동안 toluene의 대사산물인 요 중 hippuric acid 함량이 전 실험기간에 걸쳐 증가됨과 동시에 toluene 대사에 관여하는 효소활성이 증가된다고 보고하였다. 본 실험에서는 toluene의 유도체인 xylene을 반복 투여하였을 때, 4회 투여 시까지 요 중 *m*-methylhippuric acid 농도가 점진적

으로 증가된 다음, 이후 xylene 12회 투여까지는 유사한 농도를 유지하였으나, xylene 16회 투여시는 요 중 *m*-methylhippuric acid 농도가 오히려 감소되어 xylene 1회 투여한 경우와 유사하게 나타났다. 이러한 결과는 생체내에서 xylene으로부터 *m*-methylhippuric acid의 생성에 관여하는 대사효소의 활성에 영향을 미친 결과로 사료된다. 즉 간 조직의 aniline hydroxylase의 활성<sup>16)</sup>과 ADH 활성에 있어서 xylene을 12회 투여시까지는 대체적으로 증가하였으나 xylene 16회 투여시에는 감소되어 xylene을 투여하지 않은 대조군의 활성과 유사하게 나타났다. 그리고 ALDH 활성은 xylene을 반복 투여한 전 실험기간 동안 대체적으로 감소되었다. 또한 본 실험의 간세포 미세구조적 변화 관찰에서 xylene 투여 초기에는 활면소포체의 증식이 관찰되지만, xylene 16회 투여군에서 활면소포체는 감소되고 조면소포체가 증가되었다. 따라서 본 실험결과와 xylene을 3회 투여시에 간 조직 cytochrome P-450과 aniline hydroxylase 활성이 증가된다는 보고<sup>15,18)</sup> 등을 고려해 볼 때, xylene 반복 투여시에 대사효소의 활성이 증가하는 것은, 기질성 유도작용에 의한 것으로 사료된다. 또한 xylene의 일정기간 이상 반복 투여는 xylene 대사과정 중에 생성되는 독성물질이 체내에 축적됨으로써 이로 인한 간조직 손상이 야기되어 효소 단백질의 합성이 억제되기 때문에 대사효소의 활성이 감소된 것으로 생각된다. 이러한 사실은 본 실험에서 실험동물에 xylene을 16회 투여한 경우에 aldehyde dehydrogenase 활성과 요 중 *m*-methylhippuric acid 농도가 현저히 감소된 결과와 aldehyde류가 효소활성을 억제시킴과 동시에 단백질의 구조 변화를 야기시킨다는 보고<sup>23)</sup>가 이를 뒷받침해 주고 있다. 그러나 xylene 16회 투여군에서 활면소포체의 감소와 더불어 수축성 단백질의 합성과 관련된 조면소포체도 간손상에 의해 감소할 것으로 사료되었으나, 오히려 증가하고 있어 본 논문의 결과만으로는 설명하기 힘든 부분으로, 추후 지속적인 연구 검토가 행해져야 할 것이다.

이상의 실험결과와 문헌상의 지견을 종합해 볼 때, 실험동물에 xylene의 반복 투여로 요 중 *m*-methylhippuric acid 농도 변동이 초래되며 이는 xylene 대사에 관여하는 효소활성에 기인되며 또한 이러한 효소활성 변동은 효소단백 합성유도의 영향 때문에 나타난 결과로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) 신중규 (1997): 흰쥐에 있어서 간손상 정도에 따른 bromobenzene 대사. 한국독성학회지, **13(4)**: 371-376.
- 2) 이상희, 전태원, 윤종국 (1998): 에탄올 전처치한 흰쥐에 xylene 투여가 간조직 중 xanthine oxidase 활성 변동에 미치는 영향. 한국식품영양과학회지, **27(4)**: 739-744.
- 3) 차상은, 전태원, 윤종국 (1998): 랫트에 톨루엔 및 에탄올 전처치가 톨루엔 대사에 미치는 영향. 한국산업위생학회지, **8(2)**: 296-305.
- 4) Andersson K, Fuxe K, Nilsen OG, Toftgard R, Eneroth P and Gustafsson JA (1981): Production of discrete changes in dopamine and norepinephrine levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, ortho-, meta-, and para-xylene, and ethylbenzene. *Toxicol Appl Pharmacol*, **60(3)**: 535-548.
- 5) Bidlack WR and Lowery GL (1982): Multiple drug metabolism: *p*-nitroanisole reversal of acetone enhanced aniline hydroxylation. *Biochem Pharmacol*, **31(3)**: 311-317.
- 6) Butler AR (1975): The Jaffe reaction. Identification of the coloured species. *Clin Chim Acta*, **59(2)**: 227-232.
- 7) Fabre R and Truhaut R (1954): Le problem des solvants de remplacement du benzene dans ses rapports avec l'hygiene industrielle. Congresso internazionale de Medicina del Lavoro, Napoli.
- 8) Gamberale F, Annwall G and Hultengren M (1978): Exposure to xylene and ethylbenzene. III. Effects on central nervous functions. *Scand J Work Environ Health*, **4(3)**: 204-211.
- 9) Hodgson E and Levi PE (1987): A textbook of modern toxicology, Elsevier, New York.
- 10) Kato R (1977): Drug metabolism under pathological and abnormal physiological states in animals and man. *Xenobiotica*, **7(1-2)**: 25-92.
- 11) Korsak Z, Sokal JA and Swiercz R (1991): The toxic effects of combined exposure to toluene and *m*-xylene in animals. II. Blood toluene and *m*-xylene during single and combined exposure in rats. *Pol J Occup Med*, **4(4)**: 377-381.
- 12) Kubota K, Horai Y, Kushida K and Ishizaki Y (1988): Determination of benzoic acid and hippuric acid in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*, **425(1)**: 67-75.
- 13) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL and Randall RJ (1951): Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, **193**: 265-275.
- 14) Ogata M, Tomokuni K and Takatsuka Y (1970): Urinary excretion of hippuric acid and *m*- or *p*-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapors of toluene and *m*- or *p*-xylene as a test of exposure. *Br J Ind Med*, **27(1)**: 43-50.
- 15) Pathiratne A, Puyear RL and Brammer JD (1986): A comparative study of the effects of benzene, toluene, and xylenes on their in vitro metabolism and drug-metabolizing enzymes in rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol*, **82**: 272-280.
- 16) Rahimtula AD, O'Brien PJ, Seifried HE and Jerinina DM (1978): The mechanism of action of cytochrome P-450. Occurrence of the "NIH shift" during hydroperoxide-dependent aromatic hydroxylation. *Eur J Biochem*, **89(1)**: 133-141.
- 17) Rana SV and Kumar S (1993): Effect of xylene, toluene and methyl alcohol on liver collagenesis in rats. *Indian J Exp Biol*, **31(9)**: 782-784.
- 18) Rydzynski K, Korsak Z, Jedlinska U and Sokal JA (1992): The toxic effects of combined exposure to toluene and *m*-xylene in animals. IV. Liver ultrastructure after subchronic inhalatory exposure. *Pol J Occup Med Environ Health*, **5(1)**: 35-42.
- 19) Scheffler WC (1980): Statistics for the biological sciences, pp. 84-89. Addison-Wesley Publishing Co., Cambridge, MA.
- 20) Sedivec V and Flek J (1976): The absorption, metabolism, and excretion of xylenes in man. *Int Arch Occup Environ Health*, **37(3)**: 205-217.
- 21) Stachow CS, Stevenson IL and Day D (1967): Purification and properties of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-specific benzaldehyde dehydrogenase from Pseudomonas. *J Biol Chem*, **242(22)**: 5294-5300.

- 22) Van Doorn R, Bos RP, Brouns RM, Leijdekkers CM and Henderson PT (1980): Effect of toluene and xylene on liver glutathione and their urinary excretion as mercapturic acids in the rat. *Arch Toxicol*, **43(4)**: 293-304.
- 23) Weiner H, Tank AW, von Wartburg JP and Weber S (1979): Interactions of aldehydes and proteins. Abstr., Int. Symp. Alcohol Aldehyde Metab. Syst., 3rd, p.264.
- 24) Wronska-Nofer T, Rosin J and Bartosz G (1991): Interaction of ethanol and xylene in their effects on erythrocytes and other haematological parameters in the rat. *J Appl Toxicol*, **11(4)**: 289-292.

**=Abstract=**

**Effect of the Repeated Treatment of Xylene to the Rats  
on the Xylene Metabolism**

**Hye-Ja Lee, Hyun-Gug Cho<sup>1</sup>, Sang-Il Lee<sup>2</sup>, Tae-Won Jeon<sup>3</sup>  
and Chong-Guk Yoon<sup>3†</sup>**

*Department of Physical Therapy, Shinsung College,  
Institute of Natural Science, Yeungnam University<sup>1</sup>,  
Department of Food Science, Keimyung College<sup>2</sup>,  
Department of Public Health, Keimyung University<sup>3</sup>*

To evaluate the effect of repeated treatment of xylene on its metabolism, *m*-xylene (0.25 ml of 50% in olive oil/100 g body weight) has been intraperitoneally given to the rats 1, 4, 8, 12 and 16 times every other day. *m*-Xylene was once more administered to the animals after 24 hrs since last injection of it. And then the animals were sacrificed after 24 hrs. Four times xylene treated rats showed the significantly elevated urinary *m*-methylhippuric acid, compared to those treated with the single dose of *m*-xylene with the continued similar high levels of urinary *m*-methylhippuric acid up to the animals pretreated 12 times and then those treated 16 times defined the significantly decreased urinary *m*-methylhippuric acid compared to those treated 12 times. On the other hand, hepatic aniline hydroxylase and alcohol dehydrogenase activities demonstrated a gradual increase from the first group to the 12 times xylene-treated animals, but those treated 16 times showed the significantly decreased value compared with the 12 times treated-group. And aldehyde dehydrogenase activities in rats treated with *m*-xylene 8, 12 or 16 times were significantly decreased compared to those pretreated one or four times. In the early stage of xylene administration, proliferation of SERs were seen whereas SERs were decreased and RERs were clearly increased in xylene-treated rats 16 times. These results indicate that the frequency of xylene injection may influence upon the changes in xylene metabolite, *m*-methylhippuric acid and it may be due to induction of xylene metabolizing enzymes.

**Key Words:** Repeated treatment of *m*-xylene, *m*-Xylene metabolism

[Korean J. Biomed. Lab. Sci., 5(1): 59-66, June, 1999]

---

<sup>†</sup>Corresponding author