

## 사염화탄소 유발 간독성에 대한 금은화의 작용

박선관<sup>1</sup> · 최병기<sup>1</sup> · 이은방<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>동덕여자대학교 약학과

<sup>2</sup>서울대학교 천연물과학연구소

### Effect of *Lonicera Japonica* Flower on CCl<sub>4</sub>-induced Hepatotoxicity

Sun Kwan PARK<sup>1</sup>, Byung Gi CHOI<sup>1</sup>, Eun Bang LEE<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714

<sup>2</sup>Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

(Received January 31, 2001 ; accepted March 10, 2002)

**Abstract** – Methanol extract of *Lonicera japonica* (Caprifoliaceae) flower significantly inhibited serum GPT, GOT, LDH and AIP activities at the doses of 500 and 1,000mg/kg in CCl<sub>4</sub>-intoxicated rats. As confirmed with the fractions of hexane, chloroform, ethyl acetate, butanol and water, the butanol fraction showed significant inhibition of increased activity of serum GPT, LDH and AIP in CCl<sub>4</sub>-intoxicated rats, indicating that the most active components might be contained in the butanol fraction.

**Key words** □ *Lonicera japonica* flower, butanol fraction, GPT, GOT, LDH, AIP

인동덩굴(*Lonicera japonica* Thunberg)은 인동과(Caprifoliaceae)에 속하는 식물이며, 화궤(花蕾)를 건조한 것을 금은화(金銀花, *Lonicerae Flos*) 라고 하며 잎을 건조한 것을 인동(忍冬, *Lonicera Folium*) 이라고 한다 (Tang *et al.*, 1992). 금은화는 주로 양산풍열(涼散風熱), 옹종정창(癰腫 瘡), 후비(喉痺), 단독(丹毒), 열혈독리(熱血毒痢), 풍열감모(風熱感冒), 온병발열(溫病發熱)의 약효를 가지며 한방이나 민간에서는 이뇨, 해독, 화농증 및 피부종양의 세척제로 사용되어 왔으며, 특히 정혈해독(精血解毒)에 유효하다고 기록되어 있다 (陳再民, 1982).

금은화의 약리작용에 대한 연구로는 정 등 (1988)이 금은화의 EtOAc 분획이 2-aminofluorene, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, 4-nitro-O-phenylenediamine 와 같은 mutagen 에 의한 돌연변이와 종양 생성 등을 억제한다고 보고하였으며 Chang 등 (1995)은 금은화의 tannin 성분이 human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase activity (HIV-1 RT)를 강하게 저해한다고 보고하였다. 장 등 (1994)은 금은화에서 분리한 ochraflavone이 흰쥐의 혈소판에서 phospholipase A<sub>2</sub>를 강하게 저해한다고 하였고, 한 (1990)은 금은화가 강한 항염증 작용을 가진다고 보고하였으며, 박 (1989)은 금은화의 EtOAc 분획이 과산화지질 생성을 억제하였다고 하였다. 금은화는 병원균을 강하게 억

제하고 *in vitro*에서 *Mycobacterium tuberculosis*, PR8과 같은 influenza virus의 활성을 강하게 억제하며 지질대사에 관여하여 고cholesterol식을 한 흰쥐의 혈중 cholesterol치를 낮추는 효과도 보고되었으며, 많은 감염성 질환, 외이도염, 화농증, 중이염과 같은 질환에 탁월한 효과가 있고 (Bensky and Gamble, 1986), 급만성 간염, virus성 간염에도 효과가 있다고 보고되어 있다 (上海科技出版社 編, 1985).

금은화의 성분연구에 대하여는 심 등 (1979)이 ginnol, sterol, glycoside를 보고하였고 Wang 등 (1981)은 chlorogenic acid, flavonoid 및 tannin을 분리하여 이들이 Gram 양성 및 음성균에 대하여 항균작용을 나타내었음을 보고하였다. 손 등 (1994)은 triterpenoid saponin류를 분리하였고, Wang 등 (1992)은 27가지의 monoterpenoids와 30가지의 sesquiterpenoids 물질을 건조한 꽃과 신선한 꽃에서 각각 분리하였고, 이때 발견된 주 구성물질은 정유성분으로 linalool, geraniol, aromadendrene, eugenol 등임을 보고하였다. 또한 박 등 (1997)은 금은화의 EtOAc 분획에서 8가지 종류의 flavonoid 성분 즉 hydrocarpin, quercetin, astragalol, isoqueritrin, rhoifolin, ruteolin, apigenin, lonicerin을 분리하였으며, 이중 비교적 대량으로 얻어진 7종의 flavonoids을 이용하여 항염증작용, 항산화작용을 검토하여 그 효능과 기전을 밝혔다. Kawai 등(1998)은 *Lonicera japonica*에서 aglycone을 가진 oleanolic acid

\*To whom correspondence should be addressed.

와 hederagenin 구조가 있는 saponin을 분리하였으며 다량의 iridoid glycoside, 즉 loganin, secoxyloganin, secologanin dimethyl acetal, vogeloside, epivogeloside을 분리하였다.

금은화의 생리활성에서 간독성에 유효하다는 보고는 없으며, MeOH 추출물이 사염화탄소 유발 간손상에 유효함이 1차 검색에서 나타났으므로, 본 연구에서는 금은화 추출물과 각 분획물에 대한 간보호 효능을 확인하여 간질환 치료 유효성분 규명을 위한 기초적 정보를 얻고자 하였다.

### 실험방법

#### 생약 및 추출

금은화는 시중의 한약 전재상에서 구입한 후 마쇄하여 사용하였다. 70% MeOH로 수욕상에서 5시간씩 3회 추출하여 여과하고, 여액을 감압 농축하여 건조엑스를 얻었다. 금은화 MeOH 건조엑스를 n-hexane, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc 및 BuOH로 계통적으로 분획을 실시하고 감압 농축한 후 건조시켰다. 마지막 남은 물층은 동결건조하였다.

#### 시약 및 기기

시약으로 CCl<sub>4</sub>는 덕산제약(주), olive oil은 Shinyo Pure Chemical사(일본), silymarin은 부광약품(주)의 제품을 사용하였으며, alkaline phosphatase (AIP) kit, glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) kit, glutamic pyruvic transaminase (GPT) kit, lactate dehydrogenase (LDH) kit 등은 아산제약(주) 제품을 사용하였으며, 기타 시약 및 추출용매는 대한 약전품이나 분석용 1급 시약을 사용하였다. 본 실험에서 기기는 Centrifuge (한신의료기 주, 한국), Dubnoff metabolic shaking incubator (Precision Scientific Co. Ltd., 미국), UV/Visible spectrophotometer (Jasco, Co., 일본) 등을 사용하였다.

#### 실험동물

체중 200~300 g의 Sprague-Dawley 숫흰쥐를 서울대학교 천연물과학연구소로부터 분양 받아서 2주일 이상 적응시킨 후 실험에 사용하였고, 사육시에는 삼양유지의 고형사료 및 정제수를 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 동물실은 22-25°C로 유지하고, 명암은 12시간씩으로 조절하였다.

#### CCl<sub>4</sub>를 이용한 급성간독성 유발

CCl<sub>4</sub>를 이용한 간독성 유발법은 Rao등의 방법 (1991)에 따라서 실시하였다. 즉, 흰쥐에 CCl<sub>4</sub> 0.6 mg/kg [CCl<sub>4</sub>: Olive oil=3:2 (v/v)로 1.0 ml/kg] 씩 복강내 투여하여 급성 간손상을 유발시켰다. 약물은 CCl<sub>4</sub>를 주사하기 18시간 전, 30분전 및 CCl<sub>4</sub> 주사 6시간 후의 3회에 걸쳐서 경구로

투여하였다. 약물 최종투여 후에는 절식을 시켰으며 생수는 마음대로 섭취할 수 있도록 공급하였다. 검액은 흰쥐의 체중 kg 당 10 ml가 투여되도록 하였으며, 각 검체는 0.5% CMC액에 현탁시켜 경구투여하였다.

#### 채혈, 혈청 및 간 조직 분리

약물 최종 투여후 18시간 동안 절식시킨 흰쥐를 ether로 마취시키고 복부 정중선에서 약간 오른쪽으로 절개하여 심장에서 직접 채혈하고 3000 rpm에서 20분간 원심분리를 하여 필요한 혈청을 분리하였다. 간은 전체를 절취한 후 0.9% 생리식염수로 잔여 혈액을 완전히 제거한 뒤에 여과지로 생리식염수를 모두 흡수시키고 무게를 측정하였다.

#### 혈액 생화학적 분석

혈청 중 GPT 및 GOT 활성은 Reitman과 Frankel의 방법 (1957)으로 UV 스펙트럼 505 nm에서, LDH 활성은 효소법 (Kawano, *et al.*, 1982)으로 550 nm에서, AIP 활성은 Kind-King의 방법 (King, 1972)으로 kit를 사용하여 515 nm에서 흡광치를 측정하였다.

#### 통계학적 처리

모든 실험결과는 평균치와 표준오차로 나타내었고, 각 군간의 비교는 Student's t-test를 사용하였으며, 대조군과 비교하여 p값이 5% 미만일 때를 통계학적 유의성이 있다고 판정하였다.

### 실험결과 및 고찰

#### 금은화의 추출 및 분획

금은화 2,050 g을 70% MeOH로 5시간씩 3회 추출하여 749g의 추출물을 얻었다 (수득율 36.54%). 이것을 다시 n-hexane, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc, BuOH 및 물 가용부로 분획하여 각각 51g (6.81%), 11.5 g (1.54%), 33 g (4.41%), 283 g (37.78%), 313.5 g (41.86%)의 추출물을 얻었다.

#### MeOH 추출물의 GPT, GOT, LDH, AIP 및 간증량에 미치는 작용

금은화 MeOH 추출물이 CCl<sub>4</sub>로 유발된 간손상에 미치는 효과를 관찰하기 위해 혈청 중 GPT, GOT, LDH, AIP 활성 및 간 무게의 변화를 측정하였으며, 그 결과를 Table I에 나타내었다.

간으로부터 혈액에 방출된 간의 효소활성 측정은 간손상 연구에 있어서 가장 유용한 방법 중의 하나이며, 특히 혈장 중 GPT, GOT 등의 효소 활성의 상승은 간 손상으로 인한 간세포의 괴사와 간 조직의 파괴가 진행됨에 따라 transaminase가 혈중으로 유리되어 높은 활성을 나타내는 것

**Table I.** Effect of Lonicera Flos extract on the serum enzyme activities and liver weight of CCl<sub>4</sub>-intoxicated rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	GPT	GOT	LDH	AIP	Liver weight (% of B.W.)
			Karmen/ml	Karmen/ml	Wroblewski unit	K-A unit	
Intact	-	6	26.3±3.9	83.7±7.0	675.7±39.3	28.2±1.9	2.8±0.1
Control	-	6	159.2±5.0 <sup>#</sup>	215.5±4.8 <sup>#</sup>	2546.1±106.7 <sup>#</sup>	54.6±3.8 <sup>#</sup>	4.1±0.1 <sup>#</sup>
Lonicerae cxt.	500	6	108.9±18.2* (31.6)	200.4±8.3 (7.0)	2291.5±128.3* (10.0)	29.3±2.1**** (46.3)	3.7±0.1*
	1000	6	111.4±10.9** (30.0)	202.8±3.0* (5.9)	1721.0±153.8**** (32.4)	28.0±2.2**** (48.7)	3.7±0.1*
Silymarin	150	6	127.0±16.7 (20.2)	202.0±3.9* (6.3)	2147.4±68.1** (15.7)	31.2±1.9**** (42.8)	3.7±0.1*

<sup>#</sup>: Significantly different from intact group ( $p < 0.001$ ).

\*: Significantly different from control group ( $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\*\* $p < 0.001$ ).

The values are expressed means±S.E.

The figures in parentheses indicate inhibition rate.

이므로 간세포의 변성 및 괴사의 지표가 된다 (Plaa and Hewitt, 1982).

GPT 활성은 CCl<sub>4</sub>를 투여하지 않은 정상군이 26.3 Karmen unit/ml인 것에 비해, CCl<sub>4</sub> 투여대조군은 159.2 u/ml 로써 약 6.1배가 증가하였다. 금은화 MeOH 추출물을 투여한 군은 CCl<sub>4</sub> 투여로 인하여 증가한 GPT 활성을 500 mg/kg와 1000 mg/kg 투여시 각각 31.6%와 30.0%를 저해하여 통계학적 유의성을 나타내었다. 대조약물로 사용된 silymarin 투여군은 127.0 u/ml로 CCl<sub>4</sub> 투여대조군에 비해 20.2%의 저해를 보였으나 대조군과 유의성 차이는 없었다.

GOT 활성은 정상군이 83.8 u/ml 인 것에 비해 CCl<sub>4</sub> 투여대조군은 215.5 u/ml로 약 2.6배 증가하였다. 금은화 MeOH 추출물 500 mg/kg을 투여하였을 때, 대조군과 비교하여 7.0% 저해하였지만 유의성은 없었으며, 1,000 mg/kg을 투여하였을 때 5.9% 억제되어 유의적으로 저해되었다. 대조약물로 사용한 silymarin 투여군은 6.3% 저해하였으며 통계학적으로 유의성을 나타내었다.

LDH는 거의 어느 조직이나 다 분포되어 있는 일종의 효소로서 pyruvic acid와 lactic acid 간의 가역적 전환에 관여하여 촉매작용을 한다. LDH는 transaminase 들의 경우와 마찬가지로 그것을 풍부히 내포한 조직이 파괴될 때 혈액 중으로 방출되어 혈청 LDH가 올라가게 된다. LDH는 전기영동법에 의하여 isozyme들로 다시 구분될 수 있다. 이렇게 구분한 LDH1은 주로 심근에 많고 LDH5는 간에 많다. 따라서 isozyme들을 구분하여 측정하면 어느 정도 그 유래하는 조직까지 추정할 수 있으나 보통은 total LDH를 측정하며 간 기능 검사에 많이 사용된다 (Samuel and Yonsop, 1986).

LDH 활성은 정상군이 675.7 Wroblewski unit/ml 이었으며 CCl<sub>4</sub> 투여시 2546.1 u/ml로 약 3.8배 증가하였다. 금

은화 MeOH 추출물 500 mg/kg을 투여한 군은 CCl<sub>4</sub> 투여 대조군과 비교시 10% 의 유의적인 저해를 보였으며, 1,000 mg/kg을 투여한 군은 32.4% 저해하여 유의적이었다. 대조약물로 사용한 silymarin 투여군은 대조군에 비해 15.7% 저해하여 유의적인 차이가 있었다.

AIP는 콜아세포, 간세포의 담즙세관막, 신장의 근위세뇨관 및 백혈구 등에 존재하는 효소이며, 소아와 임신부에서는 정상인보다 높은 활성을 보인다. 혈청 AIP활성의 상승은 간담도계 질환이나 신장 및 골조직의 질환이 있을 때 나타난다. 특히 내인성 담즙은 소수성(hydrophobicity)이 있기 때문에 담도 폐쇄로 인해 담즙이 장기간 정체되면 일차적으로 세담관에 손상을 주고 지속적으로 정체되는 경우 간세포까지 손상된다 (Hofman and Popper, 1987; Sherlock, 1992).

AIP 활성은 정상군이 28.2 K-A unit/ml 인 것에 비하여, CCl<sub>4</sub> 투여대조군은 54.6 u/ml로 약 1.9배가 증가하였으며, 금은화 MeOH 추출물은 500 mg/kg 투여시 46.3%의 유의적인 저해였으며 1,000 mg/kg 투여시 48.7%의 유의적인 저해를 보였다. 대조약물인 silymarin 투여시 역시 42.8%의 유의적인 저해를 나타내었다.

정상간의 중량은 체중 100 g당 2.8 g인데, 독성유발 간의 중량은 4.1 g로써 유의성 있게 비대하여졌다. 이 추출물 및 silymarin 투여로 인하여 3.7 g로 감소하여 독성간의 중량에 비하여 유의성을 나타내었다.

#### 각 분획물의 GPT, GOT, LDH, AIP 및 간중량에 미치는 작용

금은화 엑스의 분획물, 즉 hexane, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc, BuOH 및 물의 5종 분획물을 투여하여 CCl<sub>4</sub> 유발 간독성에 미치는 영향을 Table II에 표시하였다.

이 때 각 분획물의 투여용량은 MeOH 엑스로부터 얻는 분획물의 수율에 비례하여 투여하였다. 이것은 MeOH엑스

**Table II.** Effect of fractions of *Lonicera Flos* extract on the serum enzyme activities and liver weight of CCl<sub>4</sub>-intoxicated rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	GPT	GOT	LDH	AIP	Liver weight (% of B.W.)
			Karmen/ml	Karmen/ml	Wroblewski unit	K-A unit	
Intact	—	6	29.2±5.1	91.6±4.8	736.7±39.7	14.1±5.1	2.9±0.1
Control	—	6	133.5±21.8 <sup>#</sup>	209.9±4.9 <sup>#</sup>	1813.6±96.6 <sup>#</sup>	35.5±4.1 <sup>#</sup>	3.6±0.1 <sup>#</sup>
Hexane fr.	20	6	136.9±17.8 (-2.5)	209.3±8.5 (0.3)	1818.8±166.6 (-0.3)	33.6±3.9 (5.3)	3.5±0.1
CHCl <sub>3</sub> fr.	5	6	131.4±18.1 (1.6)	206.3±9.4 (1.7)	1736.4±168.9 (4.3)	33.7±4.6 (5.1)	3.8±0.2
EtOAc fr.	15	6	84.1±12.1* (37.0)	205.9±9.9 (1.9)	1470.6±92.1* (18.9)	25.6±2.1* (27.8)	3.5±0.2
BuOH fr.	115	6	77.7±8.0** (41.8)	208.3±7.2 (0.7)	1504.7±60.5* (17.0)	25.4±2.7* (28.4)	3.4±0.2
Water fr.	126	6	116.4±19.0 (12.8)	206.3±7.4 (1.7)	1360.0±172.3* (25)	24.4±1.9** (31.3)	3.4±0.1
Silymarin	150	6	99.4±9.0* (25.5)	206.0±3.3 (1.8)	1162.8±116.5** (27.0)	25.9±2.7* (27.0)	3.5±0.3

<sup>#</sup>: Significantly different from intact group (#p<0.001).

\*: Significantly different from control group (\*p<0.05, \*\*p<0.01).

The values are expressed means±S.E.

The figures in parentheses indicate inhibition rate.

에서 나타난 작용물질이 어느 분획으로 이행하였는지를 추적하기 위한 것이다. 각 분획물의 투여용량은 MeOH 엑스 1,000 mg/kg에 비하여 3배 용량에 해당되는 용량을 투여하여 실시한 것이다.

CCl<sub>4</sub> 투여에 의하여 GPT활성은 133.5 Karmen unit/ml로써 정상군에 비하여 현저히 상승하였다. 이 상승된 GPT 활성은 BuOH 분획물 115mg/kg을 투여시에 77.7 u/ml로써 41.8%의 저해를 보였으며, 이는 간 CCl<sub>4</sub> 투여대조군에 비하여 유의성 있는 감소로써 다른 분획물보다 제일 큰 효과를 나타내었고, 다음이 EtOAc 분획물로써, 37%의 감소를 보였다. 그 밖의 분획물은 효과를 인정할 수 없었으며, silymarin 150 mg/kg의 투여시에는 25.5% 감소로써 유의성 있는 차이였으나, BuOH 분획의 효능을 능가하지는 못하였다.

CCl<sub>4</sub>투여로 인해 증가된 GOT 활성에 대하여 금은화 분획물을 투여한 실험에서 모든 분획이 GOT 활성에는 아무런 영향을 미치지 못하였고, silymarin 투여군도 저해하지 못하였다. Silymarin의 용량을 증가시키기가 필요하다고 본다. 이 실험 결과에서 금은화 MeOH 추출물은 GOT 활성을 유의적으로 저해하였으나 분획별로 분리한 경우 효과가 나타나지 아니하였다. 분획물의 용량을 증가시키기가 바람직하다고 생각된다. 이것은 MeOH 엑스에서 매우 근소한 저해작용이 나타났기 때문이다.

본 실험에서 CCl<sub>4</sub> 투여에 의하여 혈청LDH 활성이 약 2.5배 증가하였는데, 각 분획물을 투여한 경우 EtOAc, BuOH, 물 분획이 각각 18.9%, 17.0%, 25.0% 유의적으로 저해하였다. 대조약물로 사용된 silymarin 투여군은 27.0% 저해하였으며 이 결과를 비교할 때 EtOAc, BuOH, 물 분

획의 효과가 silymarin 보다 약간 저해율이 낮지만 큰 차이는 없었다.

본 실험에서는 CCl<sub>4</sub> 투여로 인하여 증가된 AIP 활성에 대하여, 각 분획물이 미치는 영향을 검색하였다. 금은화의 각 분획물을 투여한 실험에서 EtOAc, BuOH, 물 분획이 각각 27.8%, 28.4%, 31.3% 저해하였다. 대조약물로 사용된 silymarin 투여군은 27.0% 저해하였다. 그러나 CCl<sub>4</sub> 간독성으로 인한 간의 증가된 무게를 분획물이 감소시키지는 못하였다.

이상의 실험에서 CCl<sub>4</sub>로 유발한 간 독성에 대한 금은화 MeOH 추출물과 분획물의 간 보호작용을 확인하였다. 금은화 MeOH 추출물을 투여하였을 때 GPT, GOT, LDH, AIP 모두 silymarin 보다 강하게 저해함을 확인하였으며 금은화 분획물을 투여한 실험에서는 EtOAc, BuOH, 물 분획이 각각의 사용용량에서 유의성있게 효소 활성을 저해하는 것을 확인하였다. 특히 BuOH 분획의 경우 GPT활성을 가장 강하게 저해하였으며 LDH 및 AIP 활성도 유의적으로 저해하였다.

이 결과를 통해 금은화의 간 보호 활성성분은 BuOH 분획에 함유되어 있는 것으로 예상되며, BuOH 용매에 의해 추출되는 성분이 간 보호에 탁월한 효과가 있을 것으로 추정한다. 따라서 BuOH 분획을 세분화하여 유효 물질을 분리할 가치가 있다고 사료된다.

**참고문헌**

Bensky, D. and Gamble, A. (1986). *Chinese Herbal Medicine*,

- Materia Medica*, pp. 85-86 Eastland Press, Incorporated.
- Chang, C. W., Lin, M. T., Lee, S. S., Liu, K. C., Hsu, F. L. and Lin J. Y. (1995). Differential inhibition of reverse transcriptase and cellular DNA polymerase-activities by lignans isolated from chinese herbs, *Antiviral Res.*, **27**, 367-374.
- Chang, H. W., Baek, S. H., Chung, K. W., Son, K. H., Kim, H. P. and Kang S. S. (1994). Inactivation of phospholipase A2 by naturally occurring biflavoniod, ochnaflavone, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **205**, 843-849.
- Chung, K. C., Kwon, D. Y., Baek, S. H., Kim, S. H. and Chang, H. W. (1988). Effect of Lonicerae Flos' ethyl acetate Fraction on Mutagenicity, *Yakhak Hoeji*, **32**, 328-333.
- Han, W. Y. (1990). Study on anti-inflammatory effect of *Lonicera japonica*., Department of Pharmacy Graduate School, Sookmyung Women's University, MS Thesis.
- Hofmann, A. F. and Popper, H. (1987). Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis, *Lancet*, **2**, 398-399.
- Kawai, H., Kuroyanagi, M., Umehara, K., Ueno, A. and Satake, M. (1998). Studies on the saponins of *Lonicera japonica* Thumb. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4769-4775.
- Kawano, S., Nakagawa, H., Toga, H. (1982). Investigations on physiological values of blood in industrial workers, Report 3. Serum colloid reaction and enzyme activity values, *Sangyo. Igaku*, **24**, 275-283.
- King, J. (1972). Effect of hydrogen ion concentration on lactate dehydrogenase (LDH) assays, *Clin. Chem.*, **18**, 1443.
- Mehrotra, R., Singh, C., Popli, S. P. (1998). Isolation of secoxyloganin from *Lonicera japonica* and conversion into secologanin, *J. Nat. Prod.*, **51**, 319-321.
- Park, J. O. (1997). Studies on the flavonoid components of *Lonicera japonica* and their biological activities. Department of Pharmacy Graduate School, Yeungnam University, Ph. D. Thesis.
- Park J. O. (1989). Study on the inhibition of lipid peroxidation by Lonicerae Flos' EtOAc fraction., Department of Pharmacy Graduate School, Yeungnam University, MS Thesis.
- Plaa, G. L. and Hewitt, W. R. (1982). *Principles and Methods of Toxicology*, pp. 407-445, Raben Press
- Rao, V. C and Nehendale, H. M. (1991). Colchicine antimiosis abolishes CCl<sub>4</sub> autoprotection, *Toxicol. Pathol.*, **19**, 597-606.
- Reitman, S. and Frankel, S (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases, *Am. J. Clin. Pathol.*, **28**, 56-63.
- Samuel, Y. L. and Yonsop, C. (1986). *Laboratory Methods in Clinical Pathology*, pp. 229-230, Yonsei University Press, Seoul.
- Sherlock, D. S. (1992). *Disease of Liver and Biliary System*. 8th ed. Oxford, Blackwell Scientific publications.
- Sim, K. S., Moon, C. K., Ryu, C. K., Cheon, I. S., Chung, J. H. and Park, D. S. (1979). Ginnol, sterols and glycosides from Lonicerae Flos, *Yakhak Nonmunjip*, **4**, 79, Seoul Univ. Press, Seoul.
- Son K. H., Jung K. Y., Chang H. W., Kim H. P. and Kang. S. S. (1994). Triterpenoid saponins from the aerial parts of *Lonicera japonica*. *Phytochemistry*, **35**, 1005-1008.
- Taguchi, H., Iketani, Y., Niitsu, K. and Mori, K (1985). Pharmaceuticals for treatment of influenza virus infection, pp. 60, 243, 016, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho J.*, Tokyo.
- Tang, W., Eisenbrand, G. (1992). *Chinese Drugs of Plant Origin*, pp. 621-625 Springer-Verlag, Berlin.
- Wang, G., Zhu, X., Wang, J., Jia, W., Yuan, Y., Nan, P. and Yuan, P. (1992). Analysis of Chemical constituent of essential oil in *Lonicera japonica* Thumb. cultivated on the northern plain of Henan Province, *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, **17**, 268-270.
- Wang, L., Yee, L. (1981). Studies on the components of the flowers of *Lonicera japonica* Thumb, and their antibacterial activities, *Hsiang-kang Ch'in Huk Hsue Than Hsueh Pao*, **8**, 1115.
- 上海科技出版社 編 (1985). 中藥大辭典, pp. 523-526, 小學館, 東京.
- 陳再民 (1982). 原說韓方醫藥大辭典 (中國藥學大典), pp. 160 I, 講談社, 中國.