

홍삼의 사염화탄소 및 갈락토사민 유발 간독성에 대한 치료효과

이정규 · 한용남* · 김나영** · 최종원#

경성대학교 약학대학, *서울대학교 천연물과학연구소, **동아대학교 식품영양학과
(2003년 1월 2일 접수)

The Therapeutic Effects of Korean Red Ginseng on Carbon Tetrachloride- and Galactosamine-induced Hepatotoxicity in Rats

Chung Kyu Lee, Yong Nam Han*, Na-Young Kim** and Jongwon Choi#

College of Pharmacy, Kyungshung University, Busan 608-736,

*Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, and

**Dept. of Food and Nutrition, Dong-A University, Busan 604-714, Korea

(Received January 2, 2003)

Abstract : In this study, we investigated the effect of Red Ginseng (KRG) on liver damage induced by carbon tetrachloride (CTC) and galactosamine (GalN) in rats using indicator enzymes such as serum alanine/aspartate aminotransferases, sorbital dehydrogenase, lactate dehydrogenase, and γ -glutamyltransferase. Treatment of KRG restored these enzyme activities to near normal level compared to CTC or GalN treatment alone. Treatment of KRG also enhanced hepatic microsomal enzyme system, malondialdehyde formation, and depletion of reduced glutathione content, which were reduced by CTC or GalN. We also found that the decreased activities of glutathione S-transferase and glutathione reductase but not γ -glutamylcysteine synthetase after KRG treatment restored to normal level. These results indicate that KRG has potent therapeutic activity against CTC- and GalN-induced hepatotoxicity in rat.

Key words : carbon tetrachloride, D-galactosamine, hepatotherapeutic effect, hepatotoxicity, Korean red ginseng, liver enzyme system

서 론

현대인들에게는 생활 패턴의 변화로 간 기능이 손상되거나, 심하권 간질 환으로 발전하는 경우가 빈번하게 일어나고 있다. 이와 같은 간 기능의 손상 및 간 질환은 인체에 치명적인 영향을 미치며 또한 회복하기도 어렵다. 만성간염, 간경변 및 간암 등의 간 질환은 거의 불치병으로 인식되어 현대인들에게 큰 위협이 되어 온 것도 사실이다. 따라서 이들 간 기능 손상 및 간 질환을 부작용이나 재발 없이 효과적으로 치료할 수 있는 약제의 개발이 강하게 요구되고 있다. 현재 임상적으로 사용되고 있는 대표적인 간장치료제로

silymarin¹⁾의 경우 국화과 식물인 마리아영경귀 *Silybum marianum*의 열매에서 분리되었으며 최근 개발된 dimethyl dimethoxy biphenylate(DDB)²⁾는 오미자의 성분인 schizandrin과 유사한 합성물질로 간독성 치료 효과가 보고된바 있다. 그 외 ursodesoxycholic acid 및 vitamin B complex 등이 사용되고 있으나 이들 질환의 심각성과 빈도수에 비해 개발된 치료제가 많지 않은 실정을 감안하면 천연물에서의 간독성 해독제 혹은 간 질환 치료제의 개발은 그 의의가 매우 크다고 사료된다.

이에 본 연구에서는 홍삼추출물을 전처리하여 간독성에 미치는 영향을 검토한 전보³⁾에 이어 사염화탄소 및 GalN으로 간독성 유발후 홍삼추출물을 투여함으로써 그 치료 효과를 혈중의 생화학적 변화 및 간조직의 효소적인 변동을 통해서 홍삼 추출물의 사염화탄소 및 GalN 유발 간독성에 미치는 효과를 규명하고자 하였다.

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 051-620-4883; (팩스) 051-628-6540
(E-mail) jwchoi@stark.ks.ac.kr

실험재료 및 방법

1. 홍삼시료, 실험동물 및 처치

실험동물은 한국실험 동물개발로부터 분양 받은 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐(150±10 g)를 사용하였으며 갈락토사민(GalN) 중독을 위하여 실험 제 1일에 galactosamine · HCl 400 mg/ml를 복강 주사한 다음 30분 후 홍삼시료(정관장, 50 및 100 mg/kg)를 투여하고 이후 실험동물의 상태를 관찰해 가면서 제7일 및 17일에 1회씩 총 3회 주사한 다음 30분 후 홍삼시료를 투여하고 나머지 날에는 홍삼시료만 투여하여 2주간 계속하였다. 사염화탄소 중독은 제1일에 carbon tetrachloride(0.2 ml/100g, CTC:olive oil=1:1, v/v)를 투여한 다음 30분 후 홍삼시료를 투여하고 이후 상태를 관찰하면서 3일과 14일, 총3회 투여함으로써 유발하였고 나머지 날에는 홍삼시료만 투여하였다. 마지막 시료투여 24시간 후 실험동물을 처치하되, 처치 전 8시간 동안 사료를 제거하고 물만 섭취케 하였다. 대조약물로는 silymarin 100 mg/kg을 사용하였다. 혈액 및 조직 시료의 채취는 전보³⁾와 같은 방법으로 수행하였다.

2. 혈청 중 효소활성 및 간조직 성분의 측정

결과의 표 및 그림 각주에 표기한 바와 같이 전보³⁾와 같은 방법으로 수행하였다.

3. 단백질 정량 및 통계처리

단백질의 함량은 Lowry 등⁴⁾의 방법에 준하여 bovine serum albumin(Sigma Co., Fr. V)을 표준품으로 하여 측정하였으며, 본 실험에서 얻어진 결과는 평균치±표준편차로 표시하였고, 통계적 유의성 검증은 Duncan's new multiple range test를 이용하였다.

실험결과

1. 혈중 생화학적 변동

사염화탄소를 투여하여 간독성을 유발시킨 다음, 홍삼추출물 50 mg/kg을 2주간 투여한 후 혈중 간지표에 미치는 생화학적 변동을 관찰한 결과는 Fig. 1 및 2에 나타난 바와 같다. 정상군의 aminotransferase, SDH, γ -GT, ALP 및 LDH의 활성은 사염화탄소 중독에 따라 현저히 증가되었으나 실험군에서는 홍삼의 처리에 의해 현저히 감소하였다. 이러한 경향은 홍삼 100 mg/kg의 투여에 의해 정상치에 보다 가까워 졌으나 silymarin의 효과에는 미치지 못하였다. 이상과 같은 결과는 GalN으로 간독성을 유발한 경우에도 유사하게 나

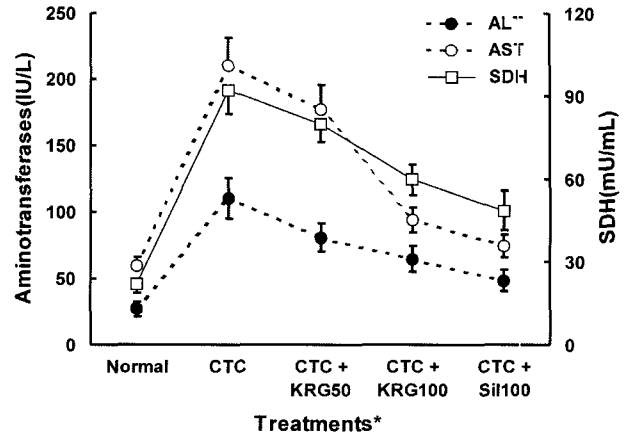


Fig. 1. Effects of Korean red ginseng(KRG) and silymarin(Sil) on the serum alanine and aspartate aminotransferases(ALT & AST) and sorbitol dehydrogenase(SDH) in carbon tetrachloride (CTC)-induced hepatic rats.*
*Rats were orally administered KRG once a day for two consecutive weeks(Days 1~14). On days 1, 3 and 14, 0.2 ml/10 g of CTC(in olive oil, 1-1 v/v) was injected 30 mins prior to intraperitoneal treatments of samples. Then rats were decapitated 24 hrs after the final treatment of KRG to collect the blood or organs. Activities(in IU/L for aminotransferases according to Reitman and Frankel, reference 5, and mM/ml for SDH according to Weisner *et al.*, reference 6) are expressed as mean±S.D. (n=8).

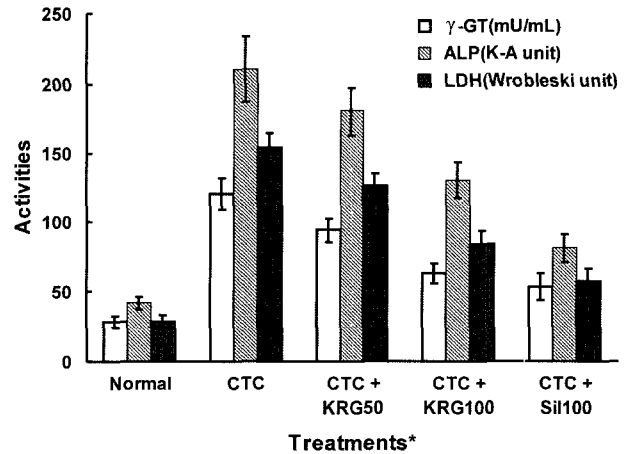


Fig. 2. Effects of Korean red ginseng(KRG) and silymarin(Sil) on the serum γ -glutamyltransferase(γ -GT), alkaline phosphatase(ALP) and lactate dehydrogenase(LDH) in carbon tetrachloride(CTC)-induced hepatic rats.
*The assay procedure and statistical explanation were described in the legend of Fig. 1. Activities were measured according to Szasa(reference 7) for γ -GT, Kind and King(reference 8) for ALP and Berga and Boida(reference 9) for LDH. Activities are expressed as mean ± S.D. for eight animals.

타나서 간중독 치료효과를 인정할 수 있었으나 간독성 유발물질의 차이는 없었다(Fig. 3 및 4).

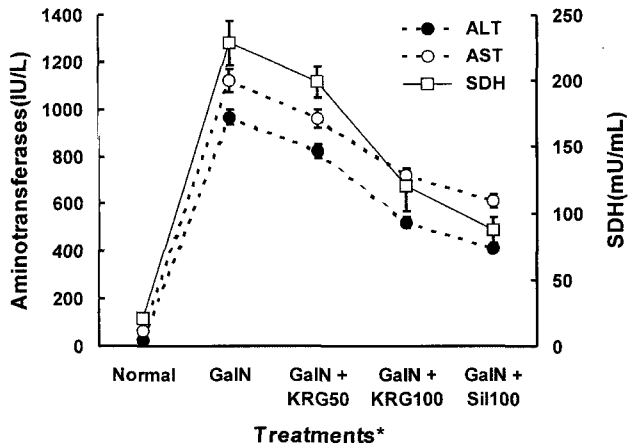


Fig. 3. Effects of Korean red ginseng(KRG) and silymarin(Sil) on the serum aminotransferase(ALT, AST) and sorbitol dehydro-genase(SDH) in D-galactosamine(GalN)-induced hepatitis rats.

*Rats were orally administered KRG once a day for two consecutive weeks(Days 1~14). On Days 1, 7 and 14, 400 mg/ml of galactosamine.HCl(in saline) was injected 30 mins prior to the intraperitoneal treatments of samples. Then rats were decapitated 24 hrs after the final treatment of KRG to collect the blood or organs. Explanations for activities are same as the legend in Fig. 1.

2. 지질과산화물의 함량에 미치는 영향

사염화탄소 및 갈락토사민으로 간독성을 유발시킨 동물에 홍삼추출물을 2주간 투여한 후 간조직 중의 지질과산화물의 함량을 관찰한 결과는 Table 1에 나타난 바와 같다. 정상쥐에 사염화탄소를 투여함으로써 과산화물의 함량이 약 4배 가까이 증가되던 것이 홍삼추출물 50 mg/kg 투여로 억제되었으며 이러한 경향은 100 mg/kg 투여에서 더욱 현저하여 silymarin의 효과와 비슷하게 나타났다. 한편 D-galctosamine에 의한 간독성 동물에서는 사염화탄소 중독의 경우보다는 독성이 강하여 과산화물의 함량이 약 9배 증가되었고, 이러한 상태에서 홍삼 50 mg/kg 투여로 약간 억제되었고 100 mg/kg 투여에서도 더

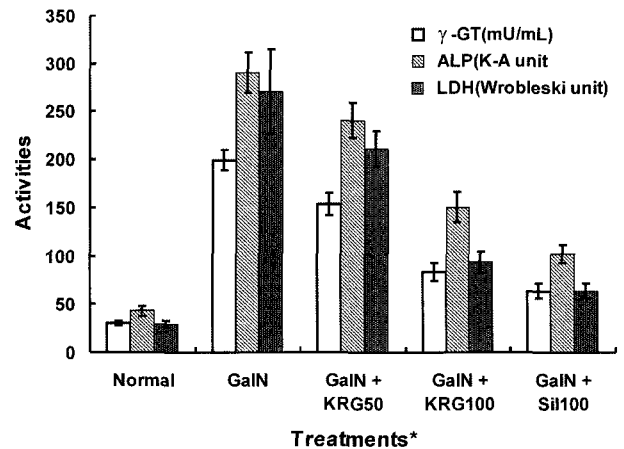


Fig. 4. Effects of Korean red ginseng(KRG) and silymarin(Sil) on the serum γ-glutamyltransferase(γ-GT), alkaline phosphatase(ALP) and lactate dehydrogenase(LDH) in D-galactosamine(GalN)-induced hepatitis rats.

*The assay procedure and statistical explanation were described in the legend of Fig. 3 and explanations for activities are same as legend in Fig. 2.

효과가 인정되었으나 silymarin의 효과에는 미치지 못하였다.

3. Microsomal 대사효소계에 미치는 영향

사염화탄소 유발 간중독 동물에 홍삼추출물을 투여한 후 간 microsomal에서의 활성산소의 생성계에 미치는 영향을 관찰한 성적이 Table 2이다. 사염화탄소를 투여함으로써 간 microsomal 효소계인 cytochrome P-450, cytochrome b5, aniline hydroxylase(AH), aminopyrine N-demethylase(AD)의 활성이 현저히 증가되는 상태에서 홍삼 추출물 50 mg/kg의 투여로 억제되었으며 이러한 경향은 100 mg/kg 투여에서 더욱 현저한 효과를 관찰할 수 있었는데, AD의 활성을 제외하고는 거의 silymarin의 효과와 비슷하였다. 한편 GalN을 투여하여 간독성을 유발시킨 동물에 있어서는 홍삼추출물 50 mg/kg의 투여로 억제효과가 나타났고 100 mg/kg 투여에서

Table 1. Effects of Korean red ginseng(KRG) and silymarin on the hepatic lipid peroxide content in carbon tetrachloride(CTC) and D-galactosamine(GalN)-induced hepatic rats*

Treatments and doses (mg/kg)	CTC-treated (% of Normal)	GalN-treated (% of Normal)
Normal	24.2 ± 5.34 ^a (100)	22.8 ± 4.27 ^a (100)
CTC	95.7 ± 9.53 ^b (395)	
GalN		210.7 ± 13.6 ^b (824)
KRG 50	78.1 ± 7.53 ^a (322)	180.2 ± 7.83 ^c (690)
KRG 100	61.8 ± 8.11 ^c (255)	110.9 ± 9.51 ^d (395)
Silymarin 100	46.2 ± 3.46 ^d (190)	63.4 ± 9.97 ^e (178)

*The assay procedure and statistical explanation were described in the legends of Figs. 1 and 3 according to the method of Ohkawa et al. (reference 10, mean ± S.D. for eight animals in nmole of malon-dialdehyde/g of tissue).

Table 2. Effects of Korean red ginseng(KRG) and silymarin on the hepatic microsomal enzyme system in carbon tetrachloride(CTC)-induced hepatic rats*

Treatment and doses(mg/kg)	Cyto P-450 ¹⁾	Cyto b5 ¹⁾	AH ²⁾	AD ³⁾
Normal	0.93±0.03 ^a	0.32±0.02 ^a	1.30±0.21 ^a	3.54±0.37 ^a
CTC	2.04±0.22 ^b	0.86±0.05 ^b	2.73±0.30 ^b	7.43±0.46 ^b
CTC+KRG 50	1.76±0.12 ^c	0.74±0.04 ^c	2.34±0.25 ^{b,c}	7.17±0.32 ^b
CTC+KRG 100	1.50±0.11 ^d	0.52±0.02 ^d	2.16±0.14 ^{c,d}	6.32±0.28 ^c
CTC+Silymarin 100	1.26±0.13 ^d	0.47±0.03 ^d	1.84±0.19 ^d	4.42±0.40 ^d

*The assay procedure and statistical explanation were described in the legend of Fig. 1. Activities are expressed as mean±S.D. for eight animals.

Units: cytochromes, ¹nmole/mg protein according to Omura and Sato(reference 9); ²aniline hydroxylase, p-aminophenol nmole/mg protein/min according to Bidlack et al.(reference 12) and ³aminopyrine N-demethylase, HCHO nmole/mg protein/min according to the modified method of Nash(reference 13).

Table 3. Effects of Korean red ginseng(KRG) and silymarin on the hepatic microsomal enzyme system in D-galactosamine(Ga.N)-induced hepatic rats*

Treatment and doses (mg/kg)	Cyto P-450	Cyto b5	AH	AD
Normal	0.95±0.05 ^a	0.32±0.04 ^a	1.32±0.13 ^a	3.76±0.40 ^a
GalN	3.97±0.54 ^b	1.58±0.05 ^b	3.97±0.32 ^b	10.5±1.26 ^b
GalN+KRG 50	3.14±0.33 ^c	0.94±0.04 ^c	3.52±0.29 ^b	9.27±0.90 ^b
GalN+KRG 100	2.53±0.25 ^d	0.86±0.03 ^d	2.97±0.27 ^c	7.69±0.68 ^c
GalN+Silymarin 100	1.76±0.26 ^e	0.51±0.03 ^e	2.10±0.30 ^d	5.49±0.83 ^d

*The assay procedure and statistical explanation were described in the legend of Fig. 1 and explanations for activities are same as the legend in Table 2.

Table 4. Effects of Korean red ginseng(KRG) and silymarin on the hepatic glutathione S-transferase activity in carbon tetrachloride(CTC) and D-galactosamine(GalN)-induced hepatic rats*

Treatments and doses (mg/kg)	CTC-treated (% of Normal)	GalN-treated (% of Normal)
Normal	248.2±29.4 ^a (100)	246.4±10.9 ^a (100)
CTC	115.7±15.3 ^b (47)	
GalN		96.7±9.23 ^b (39)
KRG 50	140.2±18.9 ^b (56)	120.8±14.7 ^b (49)
KRG 100	196.8±16.8 ^c (80)	173.2±15.4 ^c (71)
Silymarin 100	210.7±19.9 ^{a,c} (85)	210.0±18.8 ^d (86)

*The assay procedure and statistical explanation were described in the legend of Figs. 1 and 3. Activities are expressed as mean±S.D. for eight animals. Unit: 1-chloro-2,4-dinitrobenzene nmole/mg protein/min according to Habig *et al.*(reference 14)

더욱 현저한 효과를 관찰할 수 있었으나 silymarin의 효과에는 미치지 못하였다(Table 3).

4. Glutathione S-transferase 활성에 미치는 영향

사염화탄소 중독 동물에 홍삼추출물을 투여한 후 간 cytosolic glutathione S-transferase의 활성에 미치는 영향을 관찰한 성적은 Table 4에 나타난 바와 같다. 정상쥐에 사염화탄소를 투여함으로써 정상군에 비하여 현저히 억제되던 효소의 활성이 홍삼을 50 mg/kg의 투여에서 증가되었으며 이러한 경향은 100 mg/kg 투여에서 현저히 증가되었다. 한편

GalN을 투여하여 간독성을 유발시킨 동물에 홍삼(50, 100 mg/kg)을 2주간 투여한 후 간 cytosolic glutathione S-transferase의 활성에 미치는 영향을 보면 정상쥐에 GalN을 투여함으로써 정상군에 비하여 현저히 억제되던 효소의 활성이 홍삼을 50 mg/kg의 투여에서 증가되었으며 이러한 경향은 100 mg/kg 투여에서 현저히 증가되었다.

5. 간조직중 glutathione의 농도 및 glutathione 생성계에 미치는 영향

사염화탄소를 투여하여 간독성을 유발시킨 동물에 홍삼을

Table 5. Effects of Korean red ginseng(KRG) and silymarin on the hepatic glutathione concentration(GT), activities of glutathione reductase(GR) and γ -glutamylcysteine synthetase(γ -GCS) in carbon tetrachloride(CTC)-induced hepatic rats*

Treatments and doses (mg/kg)	GT ¹⁾	GR ²⁾	γ -GCS ³⁾
Normal	5.33±0.54 ^a	28.8±2.49 ^a	15.20±1.98 ^a
CTC	2.14±0.38 ^b	10.3±1.13 ^b	6.43±0.47 ^b
CTC+KRG 50	2.27±0.27 ^b	14.6±1.42 ^c	6.52±0.58 ^b
CTC+KRG 100	3.99±0.40 ^c	20.0±2.17 ^d	6.55±0.42 ^b
CTC+Silymarin 100	4.45±0.56 ^c	23.6±1.10 ^e	9.26±0.97 ^c

*The assay procedure and statistical explanation were described in the legend of Fig. 1. Activities are expressed as mean±S.D. for eight animals. Units: ¹μmole/g of tissue according to the modified methods of Richardson and Murphy(reference 15) and Summer(reference 16); ²glutathione nmole/mg protein/min to Mize and Langdon(reference 17) and ³P_i nmole/mg protein/min to Meister and Richman (reference 18).

Table 6. Effects of Korean red ginseng(KRG) and silymarin on the hepatic glutathione concentration(GT), activities of glutathione reductase(GR) and γ -glutamylcysteine synthetase(γ -GCS) in D-galactosamine(GalN)-induced hepatic rats*

Treatments and doses(mg/kg)	GT ¹⁾	GR ²⁾	γ -GCS ³⁾
Normal	5.27±0.69 ^a	28.30±2.17 ^a	16.50±1.92 ^a
GalN	1.34±0.11 ^b	9.15±1.14 ^b	6.43±0.52 ^b
GalN+KRG 50	2.49±0.37 ^c	12.80±1.99 ^c	6.68±0.66 ^b
GalN+KRG 100	4.17±0.46 ^d	19.90±1.54 ^d	6.57±0.42 ^b
GalN+Silymarin 100	4.69±0.33 ^{a,d}	23.60±1.84 ^c	11.70±0.90 ^c

*The assay procedure, statistical explanation and experimental procedures are same as the legends of Fig. 3 and Table 5.

투여한 후 간조직 중의 glutathione의 농도(GT) 및 glutathione의 생성계에 미치는 영향을 관찰한 성적이 Table 5이다. 정상군에 사염화탄소를 투여함으로써 정상군에 비하여 현저히 억제되던 간조직 중의 GT와 glutathione reductase(GR)의 활성이 홍삼 50 mg/kg의 투여로 증가되었으며 100 mg/kg 투여에서는 더욱 유의적으로 증가되었다. 또 γ -glutamylcysteine synthetase(γ -GCS)의 활성은 사염화탄소 중독으로 억제되었으나 홍삼의 투여는 별다른 영향을 미치지 못하였다. 한편 GalN 중독 동물에 홍삼을 투여한 후 GT 및 glutathione의 생성계에 미치는 영향을 관찰한 성적이 Table 6이다. 정상군에 GalN을 투여함으로써 정상군에 비하여 현저히 억제되던 glutathione의 농도와 GR의 활성이 홍삼 50 mg/kg의 투여로 증가되었으며 100 mg/kg 투여에서는 더욱 유의적으로 증가되었다. 한편 γ -GCS의 활성은 GalN의 투여로 억제되었으나 홍삼의 처리가 별다른 개선효과를 나타내지 못하였다.

고 찰

내외인성 요인에 의하여 생성된 친전자성 물질을 포함하는 free radical들은 체내에서 여러 가지 독작용을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 해독 기구의 작용으로 무독화 된다. 본 연구에서는 홍삼을 간질환의 예방 및 치료제로 개발하고자 하

는 연구의 일환으로 사염화탄소 및 GalN으로 간독성을 유발하고 홍삼분말을 실험동물에 투여하여 간기능의 개선효과를 검증하였다. 간독성을 유발한 실험동물에 홍삼추출물을 투여하고 혈청중 생화학적 변동을 관찰한 결과 현저한 변화를 인정할 수 있었다. 지질과산화물의 양은 사염화탄소와 GalN에 의하여 현저히 증가되었으나 홍삼의 처리로 억제되었다. 이러한 지질과산화의 함량 변화의 기전을 추구할 목적으로 활성산소의 생성계 및 해독계를 중심으로 관찰한 결과, cytochrome P-450, aminopyrine N-demethylase 및 aniline hydroxylase 등 효소계 활성의 증가가 홍삼의 투여로서 크게 둔화되었다. 이로 미루어 볼 때 홍삼은 활성산소의 생성계인 microsomal 효소계를 조절함으로써 지질과산화물의 생성을 억제시키는 것으로 생각된다.

활성산소의 해독계인 glutathione의 포합효소인 glutathione S-transferase (GST)¹⁷⁾의 활성 변동을 관찰한 실험에서 사염화탄소와 GalN의 투여로 GST의 활성이 현저히 감소되던 것이 홍삼을 전후 투여함으로써 대조군 수준에는 미치지지는 않으나 유의성 있게 증가되었다.

한편 간중독에 의한 glutathione의 함량 감소를 경감시키는 기전을 구명할 목적으로 glutathione 합성계의 율속(rate-limiting) 효소^{19,20)}인 γ -glutamylcysteine synthetase(γ -GT)의 활성과 glutathione reductase의 활성 변동을 홍삼을 투

여하여 관찰하였을 때, γ -GT의 활성은 별다른 영향을 보이지 않았으나, glutathione reductase의 활성은 사염화탄소와 GalN의 단독 투여군 보다 홍삼을 투여함으로써 현저히 증가되었다. 이와 같은 결과로 보아 GST의 활성이 사염화탄소와 GalN의 투여로 현저히 억제되던 것이 홍삼을 처리로 증가되는 현상은 간 조직중의 glutathione의 함량 변동에 의하여 나타나는 것으로 생각되며, glutathione의 함량의 조절은 glutathione reductase의 활성 변동에 의하여 조절되고 있는 것으로 사료된다.

결 론

홍삼추출물을 대상으로 실험적 간중독의 일반적인 형태인 사염화탄소 및 GalN 유도 간중독을 치료할 수 있는 방법을 개발하기 위하여 간중독 동물에 홍삼추출물을 투여한 후 혈중 생화학적 변동, 간조직중 지질과산화의 함량, 활성산소의 생성계 효소 및 해독계 효소를 검색하여 본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 사염화탄소와 D-galactosamine(GalN)의 투여로서 현저히 증가되던 ALT, AST, SDH, γ -GT, ALP 및 LDH의 활성이 홍삼(50, 100 mg/kg, 경구)을 2주간 투여함으로써 현저히 억제되었다. 사염화탄소와 GalN의 투여로서 현저히 증가되던 간조직 중의 지질과산화의 함량은 억제되었으며 간 microsomal 효소계 (cytochrome P-450, cytochrome b5, aniline hydroxylase, aminopyrine N-demethylase)의 활성도 억제되었다. 또한 현저히 억제되던 glutathione S-transferase 활성, glutathione의 농도, glutathione reductase의 활성이 홍삼의 투여로 증가되었으며, γ -glutamylcysteine synthetase의 활성에는 별다른 영향이 없었다. 이상의 실험 성적을 종합하여 볼 때 홍삼의 투여는 활성산소의 생성계인 microsomal 효소계의 조절과 glutathione을 개입하여 해독작용에 관여하는 효소인 glutathione S-transferase와 glutathione reductase의 활성이 증가되어 사염화탄소 및 GalN의 대사를 촉진시킴으로서 이로 인해 유도되는 간중독을 경감시키는 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 2001년도 한국인삼공사 출연금으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

인용문헌

1. Campos, R., Garrido, A., Guerra, R. and Valenzuela, A.: *Planta Medica*, **55**, 417-419 (1989).
2. Martindale, ?.: *The Extra Pharmacopoeia*, The Pharmaceutical Press, p.1631 (1989)
3. 이정규, 김나영, 한용남, 최종원 : 고려인삼학회지, **26**, 투고 중 (2002).
4. Lowry, O. H., Rodebrough, N. J. Farr, A. L. and Randall, R. J.: *J. Biol. Chem.*, **193**, 265 (1951).
5. Reitman, S. and Frankel, S. K.: *Amer. J. Clin. Pathol.*, **28**, 56 (1957).
6. Weisner, I. S., Rawnsley, H. M., Brooks, F. P. and Senior, J. R.: *Am. J. Dig. Dis.*, **10**, 147 (1965).
7. Szasa, E.: *Clin. Chem.*, **15**, 124 (1969).
8. Kind, P. R. N. and King, E. J.: *J. Clin. Pathol.*, **7**, 322 (1954).
9. Berga, L. and Btoida, D.: *Sigma Tech. Bull.*, 500-E-60 (1960).
10. Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yaki, K.: *Anal. Biochem.*, **95**, 351 (1979).
11. Omura, T. and Sato, R.: *J. Biol. Chem.*, **239**, 2370 (1964).
12. Bidlack, W. R. and Lowry, G. L.: *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 311 (1982).
13. Nash, T.: *J. Biol. Chem.*, **55**, 416 (1953).
14. Habig, W. H., Pabist, M. J. and Jakoby, W. B.: *J. Biol. Chem.*, **249**, 7130 (1974).
15. Richardson, R. J. and Murphy, S. D.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **31**, 505 (1975).
16. Summer, K. H. and Greim, H.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **96**, 566(1980).
17. Mize, C. E. and Langdon, R. G.: *J. Biol. Chem.*, **237**, 1589 (1962).
18. Meister, A. and Richman, P. G.: *J. Biol. Chem.*, **250**, 1422 (1975).
19. Klassen, C. D. and Fitzgerraid, T. J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **191**, 548(1974).
20. Ahokas, J. T., Nichollas, F. A., Ravenscroft, P. J. and Emmer-son, B. T.: *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 2157 (1935).