

## 아세트아미노펜에 의해 유도된 간독성 모델에서 잔대를 주원료로 하는 추출물의 간 보호 효과

금상일 · 이동웅<sup>1</sup> · 조민경\*

동국대학교 한의과대학 약리학교실, 한의학연구소, <sup>1</sup>동국대학교 자연과학대학

### Protective Effects of Water Extracts Composed of *Adenophora triphylla* var. *japonica* Hara on the Acetaminophen-induced Hepatotoxicity

Sang Il Gum, Dong Ung Lee<sup>1</sup>, and Min Kyung Cho\*

College of Oriental Medicine and Research Institute of Oriental Medicine, Dongguk University

<sup>1</sup>College of Natural Science, Dongguk University

**Abstract** The hepatoprotective effects of water extracts composed of *Adenophora triphylla* var. *japonica* Hara (ATJH) on acetaminophen (APAP)-induced hepatotoxicity were investigated *in vivo* and *in vitro*. The effects of ATJH on liver toxicity induced by APAP were assessed by blood biochemical and histopathological analyses. APAP treatment (350 mg/kg) caused severe liver injury in mice as indicated by their significantly elevated plasma aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels. Pretreatment with ATJH for 3 or 7 days attenuated the increases in ALT and AST when challenged with APAP. The reductions in viability caused by high dose of APAP (450 mg/kg) *in vivo* were reversed by pretreatment with ATJH. These protective effects of ATJH against APAP-induced toxicity were consistent with the results from the histopathological examinations. We next examined the effects of ATJH on the gene expression of glutathione S-transferases (GSTs) that detoxify the metabolic intermediates of APAP in H4IIE cells. The hepatic GST protein levels [ $\alpha$  class (GSTA2, GSTA3/5)] were significantly elevated in a dose-dependent manner by ATJH treatment. In summary, ATJH is effective at protecting against APAP-induced hepatotoxicity by GST induction, implying that ATJH should be considered a potential chemopreventive agent.

**Key words:** *Adenophora triphylla* var. *Japonica* Hara, acetaminophen, glutathione S-transferase, hepatoprotection

## 서 론

현대인에게 식품섭취는 영양 공급이나 기호성 충족을 목적으로 하는 고전의 개념과 더불어 질병예방 차원에서 생체기능을 조절하는 것으로 새롭게 조명되고 있다. 최근, 화학예방제(chemopreventive agent)를 포함한 식이 섭취는 만성적인 성인질환의 발생과 진행을 억제할 수 있다는 연구결과가 다수 보고되었으며, 우리나라뿐 아니라 미국과 일본 등 전세계적으로 건강보조식품에 관한 법률이 제정, 시행되면서 이러한 건강기능성 식품에 대한 시장규모가 확대되고 있다(1). 뿐만 아니라, 건강기능식품의 기능성 및 유용성을 과학적인 방법으로 입증하고자 하는 연구가 활성화되고 있어 국민의 건강기능식품에 대한 신뢰가 향상되고 있다(2).

간질환은 간경화, 간경변, 알코올성 간질환 및 간염 등을 포함하는 질환으로 최근 국내 통계청이 발표한 ‘사망원인 통계조사’ 따르면 한국 성인 40대에서 간질환으로 인한 사망률이 가장 높게 나타났다(3). 현재까지 사용되고 있거나 개발중인 간질환치료

제는 바이러스 증식억제제를 중심으로 개발되거나 생약성 간장질환치료제 G009, 생약 간경화 치료제, VW001 등이 있다. 간기능의 특성상 독성에 대해 지속적으로 노출되고 있으므로 간독성을 예방할 수 있는 식품을 섭취하는 것은 간질환의 발생의 위험을 낮출 수 있다. 따라서 부작용이 적고 독성예방효능이 있는 간보호 기능성식품의 개발이 절실히 요구된다.

잔대(*Adenophora triphylla* var. *japonica* Hara)는 한의학에서 사삼(沙蔘)이라고도 불리며, 예로부터 인삼, 현삼, 단삼, 고삼과 함께 다섯 가지 삼으로 분류된다. 한의학에서 강장효능을 갖는 약재로 널리 쓰이며(4) 민간요법으로 간보호 및 독성예방의 목적으로 섭취되고 있다. 헛개(*Hovenia dulcis*) 열매는 술로 인한 지방간, 황달, 간경화 등에 효과가 있으며(5), 오가피(*Acanthopanax sessiliflorum*)는 풍(風)을 제거하고 근골(筋骨)을 강하게 하며 강장, 이수(利水), 습기 제거 작용을 가진다(6). 감초는 해독 작용과 함께 한방약의 맛을 순하게 하고 효력을 촉진시키며(7), 다슬기의 안구충혈, 간염 또는 황달의 치료 및 숙취해소에 대한 효능이 중앙대사전(8)에 기술되어 있다. 전복은 타우린이 다량 함유되어 간장보호, 기능회복, 피로회복, 시력보호 및 심근경색 예방 효능을 갖는다. 은행은 진해(鎮咳)·지사(止瀉)·통경(通經)·이뇨작용이 있어 약용으로도 사용되며, 생강은 나쁜 기운을 억제해 주는 기능이 있다. 부추(*Allium tuberosum*)는 건위(健胃)·정장(整腸)·화상(火傷)에 사용되는 식품이다. 본 연구에서 사용한 잔대를 주원료로 사용한 복합추출물은 상기에서 서술한 바와 같이 문헌보고

\*Corresponding author: Min Kyung Cho, College of Oriental Medicine, Dongguk University, Sukjang-dong, Kyungju, 780-714, Korea  
Tel: 82-54-770-2666

Fax: 82-54-770-5969

E-mail: mkcho@dongguk.ac.kr

Received April 8, 2007; accepted November 23, 2007

Time (day)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ATJH					→				
Fasting (12 hr)							---	---	---
APAP								---	---

Fig. 1. The schedule of *in vivo* study.

에 근거하여(8) 간을 보호하는 것으로 알려진 한약재들과 민간요법에서 사용되는 생약재들로 구성된다. 잔대는 간보호 및 독성 방어 효과를 나타내는 주성분으로, 오가피, 은행, 헛개열매, 해삼, 전복, 부추, 다슬기, 생강 및 감초는 간독성 방어와 함께 자양강장, 신진대사 촉진, 통증완화 및 약성 조화를 위한 부성분의 역할로 첨가하였다. 이 추출물은 간질환 예방 및 치료용 건강기능성식품 조성물로서 특허 등록되었다(9).

상기의 추출물에 의한 간보호 효능을 관찰하기 위하여 간독성을 아세트아미노펜(APAP)(10)으로 유발하였다. APAP는 진통제 및 해열제로 사용되는 의약품으로 치료 용량에서 복용량의 85-90%는 sulfuric acid나 glucuronic acid와 포함되어 간독성 없이 배설되며, 4-10%는 cytochrome P450에 의해 N-acetyl-p-benzoquinoneimine의 독성중간산물이 생성되고, glutathione(GSH) 포함과정에 의해 배설된다. 그러나 과용량 복용시 간에서 cytochrome P450에 의해 대사된 독성 중간산물이 증가하게 되고 대사효소가 포화되어 잔여 중간대사체가 간독성을 유발한다(11). APAP 간독성 모델은 여러 연구진에 의해 간보호 효능을 검증하는 적절한 실험계로 활용되고 있다(12).

한편, 제 2상 해독화 효소로 잘 알려진 glutathione S-transferase (GST)는 GSH 포함을 촉매하여 독성 중간체 물질을 극성화시켜 체외로 배출하며, alpha, mu, pi, theta 4종류로 나뉜다. GST alpha 군 중 GSTA3/5는 대표적인 항암물질인 aflatoxin B1-epoxide와 GSH 포함을 촉매한다(13). 뿐만 아니라, APAP에 의하여 유도된 간독성에 대하여 chemopreventive agent로 알려진 oltipraz와 십자화과채소의 구성성분인 phenethylisothiocyanate는 GST 효소들의 발현을 증가시킴으로서 독성물질 및 체내 과도한 스트레스를 방어한다(14,15).

본 연구에서는 민간에서 식품 또는 약용으로 섭취되고 있는 잔대를 주원료로 하는 간기능 향상 식품들의 추출물에 의한 APAP 독성 방어효능을 관찰하고, 간보호 효능의 기전을 규명하였다.

## 재료 및 방법

### 실험재료

APAP는 Sigma사(St. Louis, MO, USA)에서 공급받았으며, 이차항체로 anti-GSTA2, anti-GSTA3/5와 anti-GSTM1/2 항체를 Detroit R&D(Detroit, MI, USA)에서 구입하였다. 이차항체인 HRP (Horseradish peroxidase) conjugated된 rabbit anti-goat IgG와 goat anti-rabbit IgG를 Zymed Laboratories(San Francisco, CA, USA)에서 구입하여 사용하였으며, 영동제약에서 aspartate aminotransferase(AST) 및 alanine aminotransferase(ALT) kit(YD Diagnostics, Seoul, Korea)를 구입하였다.

### 잔대를 주원료로 하는 추출물(ATJH)의 제조

오가피 1 kg, 잔대 3 kg, 은행 400 g, 헛개열매 400 g, 해삼 500 g, 전복 3 kg, 부추 300 g, 다슬기 3 kg, 생강 600 g, 감초 150 g을

잘 씻은 후 추출용기에 넣고 물 20 L를 가하여 100°C에서 8시간 동안 열수 추출하였다. 얻어진 용액을 거름종이(Advantec NO. 2, Schwabach, Tokyo, Japan)로 여과하여 추출액을 진공회전 증발기(Heidolph WB 2000, Germany)를 이용하여 40°C 이하에서 감압 농축하고 -70°C에서 동결건조하여 분말상태의 혼합 추출물을 얻었다.

### 실험 동물

실험동물은 7주령 ICR(Institute of Cancer Research)계 음성 mice를 오리엔트(Seoul, Korea)에서 구입하여 무균사육장치 내에서 1주일 동안 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 독성 실험에서는 각 군당 5-7마리씩 사용하였고 생존을 실험에서는 각 군당 11-32 마리의 동물로 실험하였다. 실험군은 3일(단기) 투여군과 7일(장기) 투여군으로 나누고 ATJH를 100-1000 mg/kg/day의 농도로 경구투여 하였고, 대조군과 APAP처리군은 vehicle(멸균수)을 3일과 7일간 투여하였다(Fig. 1). 최종 경구투여 후 12시간 동안 절식시킨 후 APAP(350 mg/kg)를 20%의 Tween 80에 현탁하여 경구투여하고 12시간 후에 채혈하고 간조직을 얻었다. 고용량 APAP 투여모델에서 잔대 추출물은 100 mg/kg과 1000 mg/kg의 농도로 3일간 경구투여 하였고, APAP를 450 mg/kg의 용량으로 투여하였다. APAP투여 후 24시간에 mouse의 생존율을 관찰하였다.

### AST 및 ALT 활성측정

APAP를 투여하고 12시간에 각 실험군의 mice를 마취한 후 개복하여 심장으로부터 혈액을 채취하였다. 혈액은 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하고 얻어진 상등액으로, AST 및 ALT kit를 이용하여 Reitman-Frankel의 방법(16)으로 측정하였다.

### 조직의 병리학적 검사

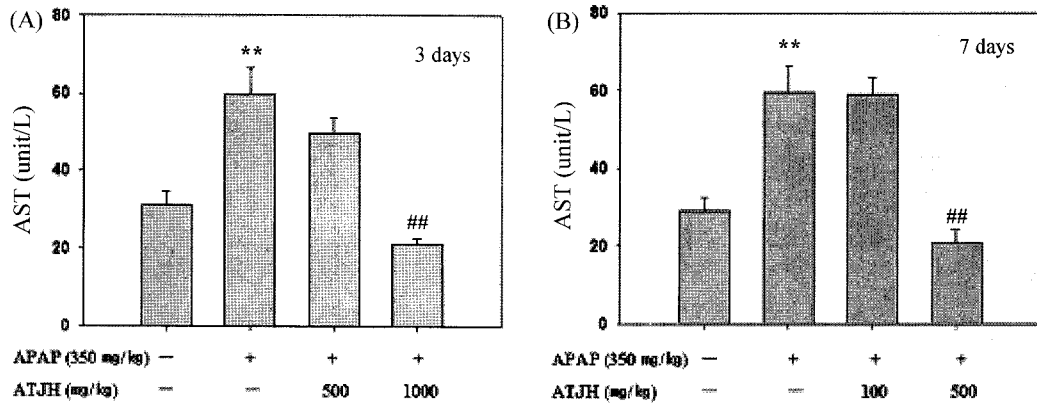
조직의 광학현미경적 변화를 관찰하기 위하여 간 소엽을 절제하여 10% 포르말린에 고정시킨 후 통상적인 방법으로 탈수와 청명과정을 거쳐 파라핀 왁스로 포매하였다. 포매된 조직은 5 µm 두께로 박절한 후 유리 슬라이드에 부착하고 hematoxylin-eosin (H&E)으로 염색한 다음, 광학 현미경으로 간 조직의 손상 정도를 관찰하였다. 조직학적 검사는 각군당 조직샘플 4개를 무작위로 선택하여 이중맹검으로 평가하였다.

### 세포 배양

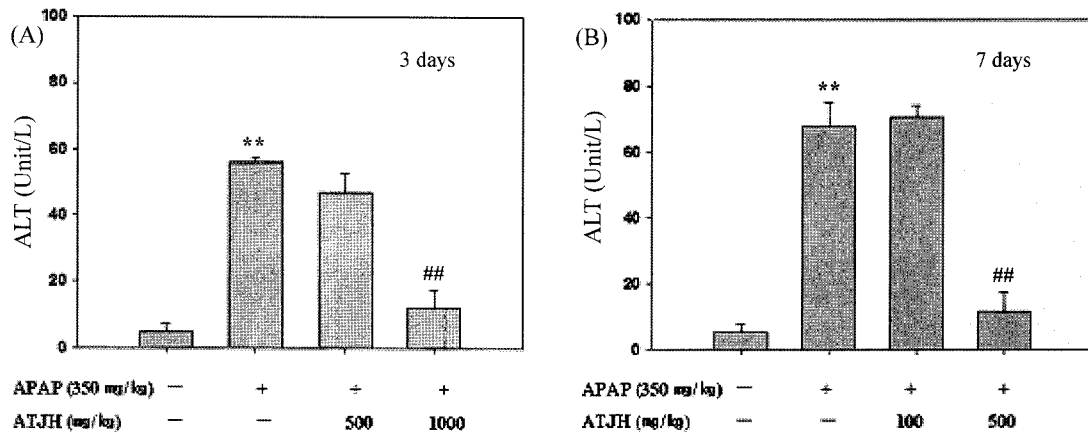
간세포에서 기인한 H4IIE(CRL-1548)는 American Type Culture Collection(Manassas, VA, USA)사로부터 구입하여, 37°C incubator에서 Dulbecco's modified Eagle's medium 배지에 10% fetal bovine serum과 50 µg/mL의 streptomycin과 50 unit/mL의 penicillin을 첨가하여 5%의 CO<sub>2</sub>를 유지하면서 배양하였다.

### 면역 분석법

H4IIE 세포주에 ATJH를 Minimum essential medium 배지에 희



**Fig. 2. Effect of ATJH on serum AST activity in APAP treated mouse liver.** (A) Mice were orally preadministered with ATJH (500 mg/kg/day, 1000 mg/kg/day) for 3 days following with or without APAP treatment (350 mg/kg in 20% Tween 80, p.o.) on day 4. Enzyme activities were determined in the plasma of mouse at 24 hr after APAP administration. (B) ATJH was administered orally at a dose of 100 mg/kg/day or 500 mg/kg/day to mouse for 7 days. After the final administration of ATJH, a single dose of APAP was treated. Each value represents mean  $\pm$  S.E.M. for 5 mice (\*\* $p$  < 0.01, significantly different from control; ## $p$  < 0.01, significantly different from APAP control).



**Fig. 3. Effect of ATJH on serum ALT activity in APAP treated mouse liver.** (A) Mice were treated as described in Fig. 2A. ALT activities were monitored in the plasma of mouse at 24 hr after APAP administration. (B) Mice were treated as described in Fig. 2B. Each value represents mean  $\pm$  S.E.M. for 5 mice (\*\* $p$  < 0.01, significantly different from control; ## $p$  < 0.01, significantly different from APAP control).

석하여 0.01, 0.1, 1 mg/mL의 농도로 24시간 처리한 후 dish에 ice-cold phosphate-buffered saline으로 세척하고 세포를 긁어내 튜브에 옮겼다. 모아진 세포를 용해 완충액(lysis buffer: 10 mM Tris · HCl(pH 7.1), 100 mM NaCl, 30 mM sodium pyrophosphate, 1 mM EGTA, 10% glycerol, 1 mM PMSF, leupeptin, 0.5% Triton X-100)으로 4°C에서 1시간 동안 반응시킨 후, 10,000 g로 10분간 원심분리하여 lysate를 얻었다. Protein sample은 -70°C에서 보관하면서 사용하였고, 면역화학적 방법을 위해 Sodium dodecylsulfate-polyacrylamide gel(17) 전기영동장치를 이용하여 12% gel에서 protein을 분리하고, nitrocellulose membrane에 단백질을 전이하였다. 측정하고자 하는 1차 항체를 반응시키고, HRP 포함 2차 항체를 반응한 후 ECL® chemiluminescence detection kit (Amersham Biosciences, Amersham, UK)로 현상하였다.

#### 통계처리

생존을 실험은 Kaplan Meier 생존을 분석법으로 분석하였으며, log rank statistics로 유의성을 검정하였다. 실험 결과는 평균치  $\pm$  표준오차(mean  $\pm$  S.E.M)로 나타냈으며, 대조군과 실험군과의 유의성은 ANOVA test로 분석하였다.

## 결과 및 고찰

### ATJH에 의한 APAP 유도성 혈액학적 지표(AST, ALT)의 변화

APAP 간 독성 동물모델에서 ATJH의 보호효과를 관찰하기 위하여 간 기능의 혈액학적 지표인 AST 및 ALT활성을 측정하였다. AST 및 ALT는 간질환의 진단에 널리 사용되는 효소로서 혈청 중 간독성으로 인해 간세포의 괴사와 간조직의 파괴가 진행됨에 따라 효소가 혈중으로 유리되어 혈장 내에서 활성이 증가함으로, 이 두 효소의 활성은 간 손상의 지표로 이용된다(18).

APAP투여군은 정상동물군에 비하여 AST, ALT 활성도가 현저히 증가되었다. ATJH를 1000 mg/kg의 용량으로 3일간 전투여하였을 때 AST수치가 APAP 간독성 유발군에 비하여 약 70% 감소하였고(Fig. 2A), APAP 간독성 유발에 의한 ALT 증가도 80% 억제하여 간손상 지표로서 정상수치를 나타내었다(Fig. 3A). ATJH를 500 mg/kg의 용량으로 7일간 전투여 하였을 경우, 간독성 유발군에서 증가된 AST 활성을 66% 억제하였다(Fig. 2B). ALT 활성도 역시 대조군 수준으로 정상화시켰다(Fig. 3B). 본 결과는 ATJH를 단기간 또는 장기간 투여하였을 때 독성물질에 의한 간 손상을 현저하게 방어할 수 있음을 시사한다.

**Table 1. Effect of ATJH on the survival percentage in APAP-treated mice**

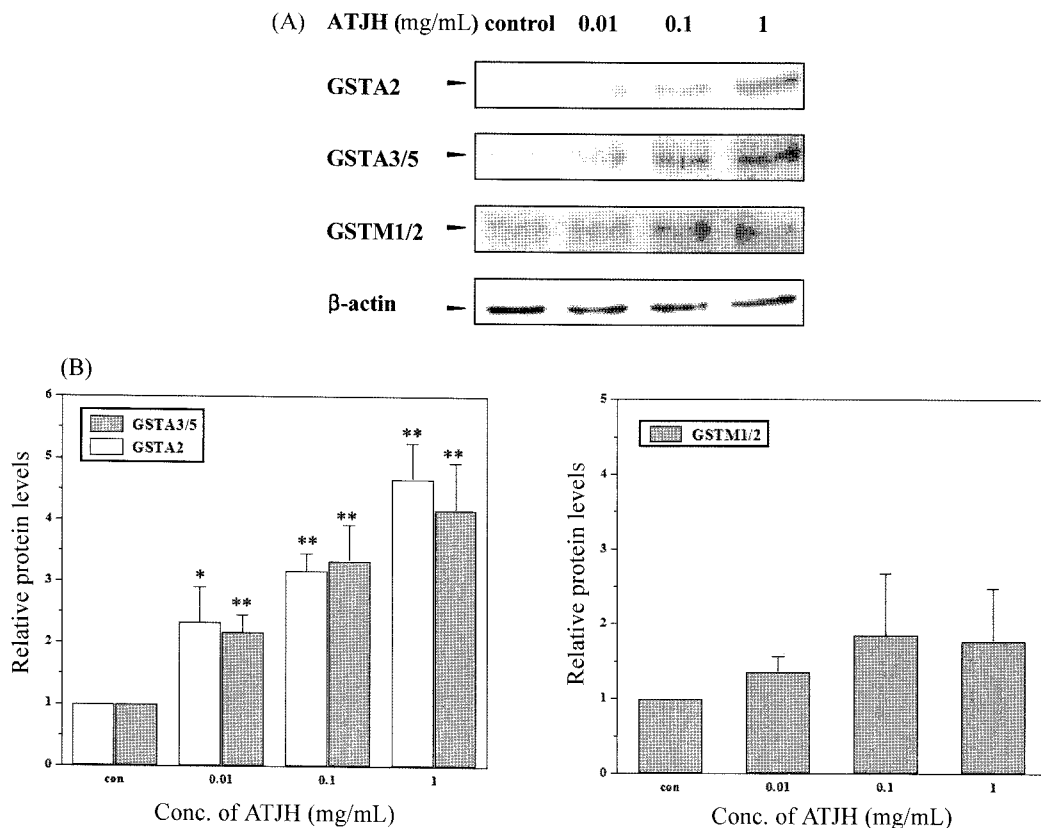
Acetaminophen (450 mg/kg)	-	+	+	+
ATJH (mg/kg)	-	-	100	1000
The number of mice alive / Total mice	11/11	20/32	17/24	17/21
Survival rate (%)	100	62*	71 <sup>#</sup>	82.5 <sup>##</sup>

Mice were orally pretreated with ATJH at 100 or 1000 mg/kg for 3 days with or without APAP treatment (450 mg/kg, p.o.), and the survival percentage was monitored at 24 hr after APAP administration. Statistics were performed using Kaplan-Meier (Log-rank) test for survival rates (\* $p < 0.05$ , significantly different from control; <sup>#</sup> $p < 0.05$ , significantly different from APAP; <sup>##</sup> $p < 0.01$ , significantly different from APAP control).

**Table 2. Morphological index scores in the livers of APAP treated mice with or without ATJH**

APAP (350 mg/kg)	-	+	+	+
ATJH (mg/kg)	-	-	500	1000
Necrosis	0	++++	++	0
Degeneration	0	++++	+	0

The liver sections from mice treated with APAP (350 mg/kg) alone, ATJH (500 mg/kg/day, 3 days) + APAP, or ATJH (1000 mg/kg/day, 3 days) + APAP were stained with hematoxylin & eosin. Living hepatocytes were defined as the cells with well demarcated nuclear membranes and with prominent, round and central nucleoli after hematoxylin and eosin staining. Severity of liver lesions was classified as follows, based on the extent of cytoplasmic necrosis and degeneration of hepatocytes: no lesion, 0; mild (+), 25% or less; moderate (++), 25-50%; severe (+++), 50%-75%; and extensive (++++), 75% or more. Multiple analyses of four independent samples yielded reproducible and comparable data.



**Fig. 4. The effects of ATJH on the GST expression in H4IIE cells.** (A) The representative blots of GSTA2, GSTA3/5 and GSTM1/2 were assessed by western blot analysis. Cells were treated with ATJH (0.01-1 mg/mL) for 24 hr. (B) The graphs of multiple analysis show the densitometric relative levels of GSTs. Each value represents mean  $\pm$  S.E.M (\*\* $p < 0.01$ , significantly different from control; \* $p < 0.05$ , significantly different from control).

#### ATJH에 의한 mouse 생존율 측정

고농도의 APAP를 투여하여 심각한 간손상에 의한 사망을 유발한 후, ATJH에 의한 mouse의 생존율을 측정하였다. Kaplan Meier 생존율 분석법으로 분석한 결과, APAP 단독 투여군은 62% 사망률을 나타내었으나, ATJH를 100 mg/kg와 1000 mg/kg의 용량

으로 전처치한 후 과량의 APAP를 투여한 경우 mouse의 생존율은 각각 71%와 82.5%로 관찰되었다. Log rank statistics로 군간의 유의성을 검증한 결과 잔대추출물에 의한 생존율 개선효과가 관찰되었다(Table 1). 본 결과는 ATJH가 치명적인 간독성으로 인한 사망을 억제할 가능성을 제시한다.

### ATJH에 의한 조직학적 평가

적출한 간 조직으로부터 H&E 염색을 통해 조직의 손상 정도를 관찰하였다. APAP 단독 투여한 군에서 80-90% 정도 간세포 괴사가 유발되었다. ATJH를 500 mg/kg으로 3일간 전투여한 군에서 양성대조군의 심각한 괴사에 비하여 중등도 간괴사지표 수치를 나타내어 방어효능이 있는 것으로 관찰되었으며, 간세포 변성지표도 현저히 감소하였다(Table 2). ATJH를 고용량(1000 mg/kg, 3 days) 투여하였을 때, 간세포의 괴사 및 변성이 조직학적 검경에서 관찰되지 않았다(Table 2).

### 제 2상 해독화 효소(Glutathione S-transferase)의 발현 변화

ATJH의 간보호 효능의 기전을 연구하기 위하여 간세포주인 H4IIE에서 대표적인 해독화효소인 GST의 발현을 면역화학적으로 관찰하였다(Fig. 4A). ATJH는 1 mg/mL의 용량에서 GST alpha형인 GSTA2과 GSTA3/5의 발현을 약4배 증가시켰다(Fig. 4B). ATJH에 의한 GSTM1/2의 발현은 미약하게 변화되었다. 고용도의 APAP는 cytochrome P450에 의하여 독성 반응중간체로 변환되어 조직독성을 나타내는데(12) 이러한 과정에서 GST의 발현유도는 GSH포함을 증가시킨다(14,15). 따라서 ATJH에 의한 GST의 발현유도는 APAP에 의한 간독성을 방어하는 주요한 기전이 될 수 있다. GSTA3/5의 발현 증가는 aflatoxin B1-8,9-epoxides의 GSH포함을 촉매한다고 보고된 바 있다. 감소는 APAP의 대사과정에 관여하는 cytochrome P450을 감소시켜(19) APAP 반응 중간의 생성을 억제함으로써 간독성을 낮출 수 있으며, 헛개나무는 알코올분해효소의 활성을 증대시켜 숙취를 해소시키고, 해독관련 효소의 활성을 유도하여 간기능을 개선시킨다(20). ATJH의 주원료로 사용한 잔대 단독추출물은 ATJH추출물보다 해독화 효소 발현을 현저하게 증가시키고, APAP동물모델에서 간독성을 현저하게 억제하였다. 이러한 결과로부터 ATJH추출물의 간독성 방어효능에서 잔대는 중요한 역할을 하는 원료로서 사려된다. 고용량의 APAP에 의한 독성은 GSH로 전환될 수 있는 N-acetylcysteine(21)과 항산화제(22)인  $\beta$ -carotene에 의하여 해소될 수 있다. ATJH 추출물은 xanthine/xanthine oxidase에 의한 산화적 스트레스에 의한 세포 사멸모델에서 항산화 작용을 나타내었다. 본 연구에서는 잔대를 주원료로 하고 간 보호작용과 신진대사 촉진, 약성의 조화작용이 보고된 약재들의 추출물에 의한 간 독성방어 효능을 관찰함으로써 ATJH추출물의 기능적인 효능을 객관적으로 도출하였다. 이러한 결과는 ATJH에 의한 해독화효소의 유도가 APAP에 의해 생성된 반응중간체에 의한 간독성을 기능적으로 방어할 수 있음을 지지한다.

## 요 약

아세트아미노펜(APAP)으로 유도된 간독성 모델에 미치는 잔대를 주재료로 하는 추출물(ATJH)의 간보호 효능을 관찰하기 위하여 동물모델에서 혈청 간기능 지표효소의 활성도를 측정하고 조직학적인 변화를 관찰하였다. APAP를 투여한 동물군은 ALT와 AST활성을 현저하게 증가시켰다. ATJH를 1000 mg/kg의 용량으로 3일간 전투여한 후 APAP로 간 독성을 유도한 동물은 증가된 AST, ALT활성을 약 60-80% 감소시켰으며, 500 mg/kg의 용량으로 장기간(7일간) 전투여한 동물에서도 APAP독성방어효과가 현저하였다. APAP를 고용도(450 mg/kg)로 투여하여 간손상에 의한 사망을 유도한 동물군에서 ATJH는 생존율을 대조군에 비하여 130% 증가시켰다. APAP 단독 투여한 군에서 80-90% 정도 간세포 괴사가 관찰되었으나 ATJH(500, 1000 mg/kg)를 3일간 전투여

한 군에서는 간조직 손상이 억제되었다. 동물모델에서 ATJH에 의한 간독성 방어효능의 기전을 연구하기 위하여 간세포에서 제 2상 해독화 효소인 GST의 단백질 발현 변화를 면역화학적으로 관찰하였다. ATJH는 농도의존적으로 GSTA2, GSTA3/5의 단백질 발현을 유의성있게 유도하였다. 본 연구에서는 잔대를 주원료로 한 추출물이 간세포의 해독화효소의 발현을 증가시킴으로서 APAP에 의해 유발된 간손상을 억제함을 처음으로 증명하였고, 간조직 보호를 위한 화학적 예방 효능을 갖는 활성물질로서 ATJH의 가능성을 제시한다.

## 감사의 글

본 연구는 한국학술진흥재단(KRF2005-003-E00320)과 중소기업청 산하연 컨소시엄사업(2005)의 지원에 의하여 이루어진 것이며, 잔대 추출물을 제공하여 주신 (주)다미에 감사드립니다.

## 문 헌

1. Lee JW, Do H. Market trend of health functional food and the prospect of ginseng market. *J. Ginseng Res.* 29: 206-214 (2005)
2. Heo SH, Kim YJ. Main contents and handbook of health functional food act. *J. Food Sci. Ind.* 36: 26-30 (2003)
3. Jung YH, Ko SJ. Social-economical expenditure estimation of 5 major cause of death. *J. Korean Assoc. Public Financ.* 18: 23-51 (2004)
4. Park YK, Yoo HH, Beak SH, Lee SH, Kim CM, Lee KS, Park MK, Park JH. Quality control of *Adenophorae Radix* Korean J. Pharmacogn. 34: 10-13 (2003)
5. Na CS, Jeung NC, Cha GJ, Ji YS. Lower alcohol insoluble extract and polysaccharidetherein isolated from xylem of *Hovenia dulcis* thumb having liver protecting activity and composition containing. Korea Patent 10-2002-0025533 (2002)
6. Kim DH, Kim HM, Ryu JH. Pharmacological effect of *Acanthopanax sessiliflorum* Seeman. *Oriental Med. Pharmacol.* 727-732 (2005)
7. Kim DH, Kim HM, Ryu JH. Pharmacological effect of *Glycyrrhiza uralensis*. *Oriental Med. Pharmacol.* 115-121 (2005)
8. Kim CM, Shin MK, Lee KS, An DG. *Joongyakkdaesajeon* (Chinese Oriental Medicine Dictionary). JuengDam. Seoul, Korea. pp. 4860-4863 (2001)
9. Cho MK, Lee JS, Gum SI, Lee JW, Lee DW, Kim JT. A herbal mixture extract comprising *adenophora tripylla* and food supplement comprising the same for prevention and treatment of liver disease. Korea Patent 10-0762448 (2006)
10. Thomas S. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 60: 91-120 (1993)
11. Bray BJ, Rosengren RJ. Retinol potentiates acetaminophen-induced hepatotoxicity in the mouse: Mechanistic studies. *Toxicol. Appl. Pharm.* 173: 129-136 (2001)
12. Jollow DJ, Mitchell JR, Potter WZ. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 187: 195-202 (1973)
13. Stewart RK, Serabjit-Singh CJ, Massey TE. Glutathione S-transferase-catalyzed conjugation of bioactivated aflatoxin B1 in rabbit lung and liver. *Toxicol. Appl. Pharm.* 140: 499-507 (1996)
14. Clapper ML. Chemopreventive activity of oltipraz. *J. Pharmacol. Ther.* 78: 17-27 (1998)
15. Seo KW, Kim JG, Park M, Kim TW, Kim HJ. Effects of phenethylisothiocyanate on the expression of glutathione S-transferase and hepatotoxicity induced by acetaminophen. *Xenobiotica* 30: 535-545 (2000)
16. Reitman S, Frankel SA. Colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *Am. J. Clin. Pathol.* 28: 56-63 (1957)
17. Kim SG, Cho MK. Expression of glutathione S-transferases Ya, Yb1, Yb2, Yc1, and Yc2 and microsomal epoxide hydrolase genes by thiazole, benzothiazole, and benzothiadiazole. *Biochem.*

- Pharmacol. 52: 1831-1841 (1996)
18. Kim YK. Changes in the lipid composition and some enzyme activities in the rat liver as affected by diets. Korean J. Nutr. 6: 15-19 (1973)
  19. Park JH, Park JY, Ju YS. Inhibitory effect of licorice ethanol extracts on cytochrome P450 drug-metabolizing enzymes in human liver microsomes. Korea J. Herbol. 19: 47-54 (2004)
  20. Park EM, Ye EJ, Kim SJ, Choi HI, Bae MJ. Eliminary effect of health drink containing *Hovenia dulcis* Thumb extract on ethanol-induced hangover in rats. Korean J. Food Culture 21: 71-75 (2006)
  21. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. Clin. Liver Dis. 11: 525-548 (2007)
  22. Kumar G, Banu GS, Kannan V, Pandian MR. An antihepatotoxic effect of beta-carotene on paracetamol induced hepatic damage in rats. Indian J. Exp. Biol. 43: 351-355 (2005)