

해당화 뿌리에서 분리한 Catechin의 간보호효과

허종문* · 김인호* · 박종철*†

*순천대학교 한약자원학과 및 한의약연구소

Hepatoprotective Effect of Catechin Isolated from the Root of *Rosa rugosa* Thunb.

Jong Moon Hur*, In Ho Kim*, and Jong Cheol Park*†

*Department of Oriental Medicine Resources and Research Institute of Korean Oriental Medicine, Suncheon National University, Suncheon, Jeonnam 540-742, Korea.

ABSTRACT : The root of *Rosa rugosa* has been used in folkloric medicine as a treatment agent for diabetes. In the present study, we investigated whether (+)-catechin isolated from this plant can change the activities of hepatic drug metabolizing enzymes in rats treated with bromobenzene. Pretreatment with (+)-catechin gave no effects on the activities of aminopyrine *N*-demethylase and aniline hydroxylase, enzymes forming toxic bromobenzene epoxide intermediates and glutathione *S*-transferase, an enzyme removing toxic epoxides. However, the activity of epoxide hydrolase, an enzyme detoxifying the bromobenzene toxic intermediates was mildly recovered by (+)-catechin treatment.

Key Words : *Rosa rugosa*, bromobenzene, (+)-catechin, hepatoprotection

서 언

해당화 (*Rosa rugosa* Thunb.)는 장미과 (Rosaceae)에 속하는 낙엽관목으로, 5월에 막 피어난 꽃을 매괴화라 하여 토혈, 하리, 월경불순, 이질 등의 치료에, 열매는 피로회복, 뿌리는 당뇨병 치료에 민간에서 이용한다 (Namba, 1994; 문화방송, 1987). 이 식물에 함유된 것으로 알려진 성분으로 β -sitosterol 3-O- β -D-glucoside 등의 steroid 화합물, kaji-ichigoside F₁, rosamultin 등의 saponin 화합물 (Young *et al.*, 1987; 1990), quercetin, hyperin 등의 flavonoid 화합물 (Park and Ok, 1993) 및 tannin 화합물 (Park *et al.*, 1993) 등이 보고된 바 있다. 그리고 연구된 생물활성으로 항염증 효과 (Jung *et al.*, 2005), 당뇨성 산화적 스트레스 완화효과 (Cho *et al.*, 2004) 및 혈압강하 효과 (Young *et al.*, 1990) 등이 있다.

해당화를 비롯한 장미과 식물은 전세계적으로 115속 3,200종이 분포하고 있으며, 우리나라 39속 153종, 100여 변종이 자생하고 있다. 장미과는 암술꽃이 5개인 조팝나무아과, 암술꽃이 많거나 하나인 장미아과, 열매가 배 모양인 배나무아과, 암술꽃이 한 개이고 굳은 씨열매인 뽕나무아과로 나눈다. 이 아과들은 독립적인 과로도 취급한다 (최옥자, 1999). 장미과에

속하는 약용식물의 효능을 살펴보면, 짚신나물 (*Agrimonia pilosar*)는 전초를 토혈, 각혈, 하혈, 대하, 설사 등의 치료에, 모과나무 (*Chaenomeles sinensis*)는 열매를 각기병 치료에 사용한다. 그리고 야광나무 (*Crataegus maximowiczii*) 열매는 심장과 간질병에, 산사나무 (*Crataegus pinnatifida*)는 강심약, 동맥경화의 예방 및 치료약으로, 뱀딸기 (*Duchesnea indica*)는 민간에서 열매를 배가 아프고 열이 심할 때 쓴다. 또한, 비파나무 (*Eryobotrya japonica*) 잎은 만성 기관지염과 천식에, 큰뱀무 (*Geum aleppicum*)는 위장병에, 야광나무 (*Malus baccata*)의 열매는 위장병과 결핵에, 딱지꽃 (*Potentilla chinensis*) 뿌리줄기는 아메바성 이질과 월경불순에, 물양지꽃 (*Potentilla cryptotaeniae*)은 뿌리를 지혈제로, 솜양지꽃 (*Potentilla discolor*) 전초를 아메바성 이질에, 매실나무 (*Prunus mume*)는 청량성 수렴약, 지사제, 해열제, 진해제로, 복사나무 (*Prunus persica*) 꽃은 변비에, 뽕나무 (*Prunus serrulata*) 껍질은 진해제로 각각 사용한다. 한편, 오이풀 (*Sanguisorba officinalis*)은 대장염, 염증성 월경과다, 산후출혈, 자궁출혈 등의 치료에, 쉬땅나무 (*Sorbaria sorbifolia*)의 잎과 껍질은 위장병, 부인과 질병, 류머티스성 관절염에, 당마가목 (*Sorbus amurensis*) 열매는 괴혈병에, 긴잎조팝나무 (*Spiraea media*)는 잎과 껍질을 위장병,

†Corresponding author: (Phone) +82-61-750-3662 (E-mail) jcpark@sunchon.ac.kr
Received January 20, 2007 / Accepted January 31, 2007

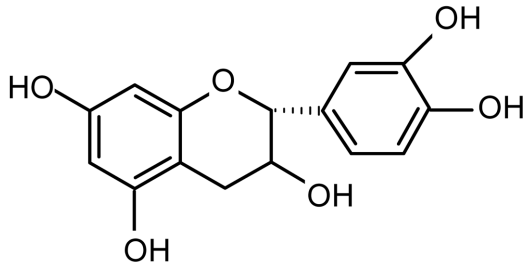


Fig. 1. Structure of (+)-catechin.

부인과 질환, 류머티스성 관절염 등의 치료에, 생열귀나무 (*Rosa davurica*)는 간염과 담낭염에, 찔레나무 (*Rosa multiflora*)는 변비와 신장염에, 산딸기나무 (*Rubus crataegifolius*)는 열매를 강장약으로, 잎을 진정, 소염제로 각각 사용되고 있다 (한국자생식물연구소, 1989; 정보섭과 신민교, 1998).

본 연구는 우리나라에서 당뇨병 치료제로 사용하고 있는 해당화 뿌리에서 분리한 (+)-catechin을 이용하여 bromobenzene 으로 간독성을 유발시킨 흰쥐 간장중에 존재하는 약물대사에 관여하는 효소들의 활성에 미치는 영향을 검토하였다.

재료 및 방법

1. (+)-Catechin의 분리

실험에 사용한 (+)-catechin (Fig. 1)은 저자가 전보에서 해당화 뿌리에서 분리한 화합물로 보고한 바 있다 (Park and Ok, 1993). 그리고 성분연구를 계속하기 위해 1999년 10월에 전남 순천시 인근지역에서 동일 부위를 다시 채취하여, methanol로 냉침하여 얻은 추출물의 ethyl acetate 가용부를 methylene chloride-methanol-water 혼합용매 (5 : 1 : 1, 25 : 8 : 5, 7 : 3 : 1, 하층)으로 용출하는 silica gel (70-230 mesh) column (5.5 × 70 cm) chromatography를 행하여 이 화합물을 대량으로 분리하였다.

2. 실험동물 및 처치

한국실험동물개발로부터 분양받은 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐 (150 ± 10 g)를 1주일 동안 적응시킨 후 일정한 조건 (온도: 20 ± 2°C, 습도: 50%, 명암: 12시간 light/dark cycle)에서 사육한 후 사용하였다.

해당화 분리한 성분인 (+)-catechin을 1, 3, 5 mg/kg씩 각각 흰쥐에 1주간 경구투여하여 전처리하였다. 간독성을 유발시킬 목적으로 bromobenzene을 1% tween 80에 460 mg/kg 되게 현탁시켜 12시간 간격으로 2일간 복강주사하였다 (Zampaglioni et al., 1973). 대조군은 동일량의 생리식염수와 1% tween 80을 투여하였으며 실험동물은 실험전 24시간 물만 주고 절식시켰다.

3. 효소원의 조제

실험동물을 탄산가스로 마취시킨 후 복부정중선을 따라 절개하고 간을 생리식염수로 관류시켜 조직내 혈액을 제거하고 적출하여 여지로 혈액 및 기타 부착물질을 제거하고 평량한 다음 조직 1 g당 4배량의 0.1 M potassium phosphate buffer (pH 7.5)을 가하여 glass teflon homogenizer로 마쇄하였다. 이 마쇄액을 원심분리 (600 × g, 10분)하여 핵 및 미마쇄 부분을 제거한 상층액을 원심분리 (15,000 × g, 10분)하여 침전물과 상층액을 얻었다. 이 상층액을 초원심분리 (105,000 × g, 60분)하여 얻은 상층액 (cytosol 분획)을 glutathione S-transferase의 활성의 효소원으로 사용하였으며, 침전물은 4배량의 0.1 M potassium phosphate buffer (pH 7.5)에 현탁하여 epoxide hydrolase, aniline hydroxylase 및 aminopyrine N-demethylase 활성 측정의 효소원으로 사용하였다. 이상의 모든 조건은 따로 규정이 없는 한 4°C 이하에서 행하였다.

4. Aminopyrine N-demethylase 활성측정

반응액 2 ml 중 0.1 M Na⁺/K⁺ phosphate buffer (pH 7.5)에 2 mM aminopyrine, HCl, 0.5 mM NADPH, 10 mM MgCl₂, 1 mM semicarbazide 및 효소액 (300-400 μg의 단백질)을 가하여 이 반응액을 37°C에서 30분간 반응시킨 다음, 15% ZnSO₄와 포화 Ba (OH)₂를 가하여 반응을 종료시키고 5분간 방치한 후 10분간 원심분리하여 얻은 상층액 5 ml에 발색의 목적으로 Nash reagent를 첨가하고 60°C에서 30분간 반응시킨 후 다시 원심분리하여 상층액을 취하여 파장 415 nm에서 그 흡광도를 측정하고 표준곡선에 준하여 활성도를 산정하였다. 효소활성 단위는 1분당 mg protein이 생성한 formaldehyde n moles로서 표시하였다 (Nash, 1953).

5. Aniline hydroxylase 활성측정

반응액 2 ml 중 10 mM MgCl₂와 150 mM KCl이 함유된 50 mM Tris. HCl 완충액 (pH 7.4)에 기질인 1 mM aniline HCl, 0.5 mM NADPH 및 효소액 (300-400 μg의 단백질)을 가하여 이액을 37°C에서 20분간 반응시킨 다음 반응을 종료시킬 목적으로 20% trichloroacetic acid를 가한 후 10분간 원심분리하여 상층액에 발색의 목적으로 10% Na₂CO₃와 0.2 N NaOH (2% phenol 함유)를 넣고 37°C에서 30분간 반응시킨 후 파장 640 nm에서 그 흡광도를 읽고 표준곡선에서 활성도를 산정하였다. 효소활성의 단위는 1분간 mg protein이 생성한 p-aminophenol n moles로서 표시하였다 (Bidlack and Lowry, 1982).

6. Glutathione S-transferase 활성측정

0.1 M potassium phosphate buffer (pH 6.5)중에 기질인 1 mM 1-chloro-2,4-dinitrobenzene과 1 mM glutathione을 넣고

일정량의 효소액을 함유한 반응액을 25°C에서 10분간 반응시킨 후 생성된 glutathione-2,4-dinitrobenzene conjugate를 340 nm 에서 흡광도를 측정한 다음 1-chloro-2,4-dinitrobenzene의 mole 흡광계수 9.6 mM⁻¹cm⁻¹을 이용하여 활성도를 산정하였다. 효소활성의 단위는 1분간 mg protein이 생성한 2,4-dinitrobenzene-glutathione의 n mole 수로 표시하였다 (Habig *et al.*, 1974).

7. Epoxide hydrolase 활성측정

50 mM potassium phosphate buffer (pH 7.0)에 기질로서 *trans*-stilbene oxide (TSO, 3 mM)와 효소원 (100-200 µg의 단백질을 가하여 반응액 3 ml 되도록 하였다. 이 반응액을 37 °C에서 20분간 반응시켰을 때 이때 소실되는 기질의 양을 229 nm에서 흡광도의 감소되는 것을 읽고 표준곡선에서 활성도를 산정하였다. 효소 활성도는 1분당 1 mg의 단백질이 기질인 *trans*-stilbene oxide의 양을 n mole 수로 나타내었다 (Hasegawa and Hammock, 1982).

7. 단백질 정량 및 통계처리

단백질정량은 Folin phenol시약을 사용하여 측정하였으며, bovine serum albumin을 표준품으로 사용하였다. 그리고 실험 결과의 통계 처리는 Duncan's multiple range test를 이용하였다 (Lowry *et al.*, 1951).

결과 및 고찰

외인성 간독성 물질인 bromobenzene은 microsome계 효소인 cytochrome P-450 monooxygenase의 작용으로 산화되어 bromobenzene 2,3-epoxide와 bromobenzene 3,4-epoxide로 전환된다. 생성된 bromobenzene 2,3-epoxide는 2-bromophenol로 빠르게 전환되어 무독화되나, 친전자성 epoxide 화합물인 bromobenzene 3,4-epoxide는 간독성을 유발한다. 이 간독성을 일으키는 epoxide 화합물은 2상 반응이 충분하면 epoxide hydrolase의 작용으로 bromobenzene 3,4-dihydrodiol로 대사되고, glutathione S-transferase에 의해 4-bromophenol로 대사되거나 mercapturic acid을 형성하여 무독화 된다 (Monks *et al.*, 1984; Reid *et al.*, 1971).

그러나 2상 반응이 충분하지 못할 경우, glutathione S-transferase의 고갈로 세포막 구성성분인 인지질과 간독성 물질이 conjugated diene을 형성하여 과산화 지질을 생성시켜 외부 세포로부터 간세포로 Ca²⁺을 유입시킴으로 인해 세포에 Ca²⁺ 농도가 증가한다. 이로 인해 간세포에 있는 phospholipase C가 작용하여 간세포의 phospholipid를 변형시켜 mitochondria와 endoplasmic reticulum의 Ca²⁺ 유입을 차단시키는 능력과 phospholipid의 신생합성을 저해하여 손상된 세포막을 복구하

Table 1. Effect of (+)-catechin isolated from *Rosa rugosa* on the hepatic microsomal aminopyrine N-demethylase activity in bromobenzene-treated rat.

Group	Dose (mg/kg)	Activity*
Control		4.52 ± 0.38 ^b
Bromobenzene (BB)	460	5.90 ± 0.74 ^a
(+)-Catechin+BB	1	5.73 ± 0.68 ^a
	3	5.52 ± 0.30 ^a
	5	5.16 ± 0.51 ^{a,b}
Ascorbic acid	20	5.74 ± 0.29 ^a

Rats were administered orally with the (+)-catechin (1 or 3 or 5 mg/kg) daily for 1 week, and bromobenzene (460 mg/kg) was *i.p.* injected four times with a 12 h interval during the final 2 days of the oral treatment. Ascorbic acid (20 mg/kg) was used as positive control. Each bar represents the mean ± S.D. (n = 6). Values followed by the same letter are not significantly different (P < 0.05).

*unit: p-aminophenol nmole/mg protein/min.

Table 2. Effect of (+)-catechin isolated from *Rosa rugosa* on the hepatic microsomal aniline hydroxylase activity in bromobenzene-treated rat.

Group	Dose (mg/kg)	Activity*
Control		0.62 ± 0.13 ^b
Bromobenzene (BB)	460	1.01 ± 0.24 ^a
(+)-Catechin 1+BB	1	0.98 ± 0.19 ^a
	3	0.84 ± 0.20 ^{a,b}
	5	0.77 ± 0.28 ^{a,b}
Ascorbic acid	20	0.85 ± 0.17 ^{a,b}

Rats were administered orally with the (+)-catechin (1 or 3 or 5 mg/kg) daily for 1 week, and bromobenzene (460 mg/kg) was *i.p.* injected four times with a 12 h interval during the final 2 days of the oral treatment. Ascorbic acid (20 mg/kg) was used as positive control. Each bar represents the mean ± S.D. (n = 6). Values followed by the same letter are not significantly different (P < 0.05). *unit: HCHO-nmole/mg protein/min.

지 못하도록 하여 간세포 괴사가 일어난다. 또한 간독성을 유발시키는 bromobenzene 대사산물이 간세포내 단백질과 공유 결합을 하여 간세포를 괴사시킨다 (Casini *et al.*, 1982; Grewal *et al.*, 1996).

이에 bromobenzene을 모델약물로 한 흰쥐를 대상으로 간독성을 일으키는 epoxide를 생성시키는 cytochrome P 450 monooxygenase계 효소인 aminopyrine N-demethylase와 aniline hydrolase 및 생성된 epoxide를 무독화시키는데 관여하는 효소인 glutathione S-transferase와 epoxide hydrolase의 활성변화를 해당화의 뿌리에서 분리한 (+)-catechin을 이용하여 관찰하였다.

간독성 물질인 bromobenzene 3,4-epoxide 생성에 관여하는 효소인 aminopyrine N-demethylase (Table 1)와 aniline hydrolase (Table 2)가 bromobenzene치료로 활성이 크게 증가하였으나, (+)-catechin (1 or 3 or 5 mg/kg) 경구투여가 이들

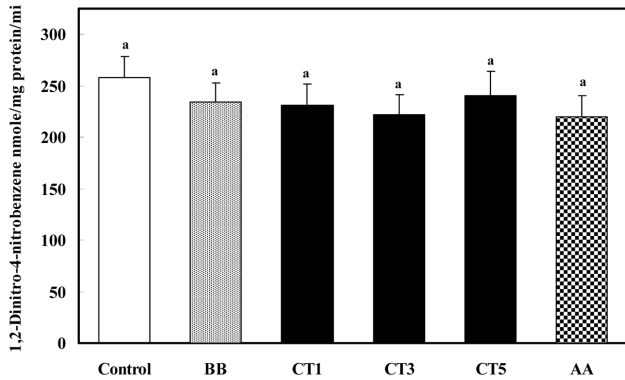


Fig. 2. Effect of (+)-catechin isolated from *Rosa rugosa* on the hepatic glutathione S-transferase activity in bromobenzene-treated rat. Each bar represents the mean \pm S.D. ($n = 6$). Values followed by the same letter are not significantly different ($P < 0.05$). (+)-Catechin (1 or 3 or 5 mg/kg, CT); bromobenzene (460 mg/kg, BB); ascorbic acid (20 mg/kg, AA).

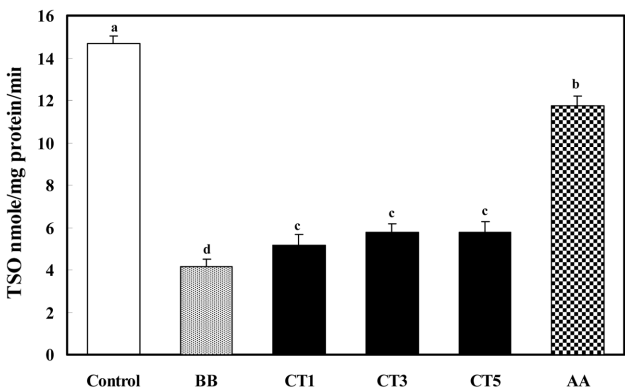


Fig. 3. Effect of (+)-catechin isolated from *Rosa rugosa* on the hepatic epoxide hydrolase activity in bromobenzene-treated rat. Each bar represents the mean \pm S.D. ($n = 6$). Values followed by the same letter are not significantly different ($P < 0.05$). (+)-Catechin (1 or 3 or 5 mg/kg, CT); bromobenzene (460 mg/kg, BB); ascorbic acid (20 mg/kg, AA).

효소들의 활성에 유의성 있는 영향을 주지 못하였으며, positive control로 사용한 ascorbic acid도 이들 두 효소의 활성에 영향을 주지 못하였다. 또한 bromobenzene의 간독성 epoxide 대사산물의 무독화에 관여하는 효소인 glutathione S-transferase는 bromobenzene의 처리로 활성감소가 일어났으나, (+)-catechin과 positive control로 사용한 ascorbic acid는 오히려 bromobenzene 보다 효소활성을 더 감소시키는 것으로 나타났다 (Fig. 2). 그러나, bromobenzene 처리로 활성이 크게 감된 epoxide hydrolase는 (+)-catechin (5 mg/kg, CT5) 처리가 정상군에 크게 미치지 못하나, bromobenzene 처리군 보다 39% 효소활성을 회복시켰으며, positive control로 사용한

ascorbic acid는 정상군의 80%까지 효소활성을 회복시켰다 (Fig. 3).

(+)-Catechin은 녹차를 비롯한 많은 식물에 함유되어 있는 대표적인 천연 항산화 물질로 항암, 항균, 소염 및 혈소판 응집저해 활성 등의 다양한 생리활성에 관한 연구결과가 보고되어 있다. 저자는 이미 해당화 뿌리의 주성분 중, 사포닌 성분인 rosamultin의 간보호 효과를 보고한 바 있으나 (Park *et al.*, 2004), 분리된 (+)-catechin을 대상으로 활성을 검색한 바 없어 동일한 실험방법을 사용하여 보호효과를 관찰하였다.

실험 결과, (+)-catechin은 간독성 물질인 bromobenzene 3,4-epoxide 생성 관여하는 aminopyrine N-demethylase와 aniline hydroxylase 및 독성물질의 해독에 관여하는 glutathione S-transferase 활성에 유의성 있는 영향을 주지 못하였으나, bromobenzene 처리로 크게 감소한 epoxide hydrolase는 다소 회복되었으나 positive control로 사용한 ascorbic acid의 효과에는 미치지 못하였다. 그러나, 종양치료제로 널리 사용되고 있는 anthracycline 항생제인 doxorubicin (Kalender Y *et al.*, 2005)을 비롯하여 halotane (Siegers *et al.*, 1983) 및 CCl₄와 galactosamine으로 간독성을 유도하였을 때, catechin이 독성을 크게 감소시키는 것으로 나타났으며 (Yuk *et al.*, 2004), CCl₄와 galactosamine의 간손상에 대한 녹차 catechin의 보호효과는, rat를 이용한 실험에서 간손상 지표로 널리 사용되고 있는 ALT와 AST 효소활성을 유의성 있게 억제하여 간질환치료제로 널리 쓰이고 있는 silymarin 보다 보호효과가 우수한 것으로 나타났다. 본연구는 간조직에 존재하는 약물대사에 관여하는 효소들의 활성에 미치는 영향을 간독성 물질인 bromobenzene을 이용하여 검토한 것으로, 유의성 있는 높은 활성이 나타나지 않았다. 그러므로, (+)-catechin의 간보호 효과는 간독성 물질의 종류에 따라 보호효과 기전이 상이하며, 활성에도 차이가 있음을 알 수 있었다.

(+)-Catechin의 간보호 활성 기전이 rosamultin과 동일하나 사포닌 성분인 rosamultin이 bromobenzene에 의해 감소된 epoxide hydrolase 활성을 (+)-catechin 보다 크게 회복시킨 것으로 나타나, (+)-catechin은 해당화 뿌리의 간보호활성 보조 물질임을 알 수 있었다.

적 요

해당화 뿌리는 우리나라 민간에서 당뇨병 치료제로 사용되는 약용식물이다. Bromobenzene으로 간독성을 유발한 흰쥐에 뿌리에서 분리한 화합물인 (+)-catechin을 경구투여하여 bromobenzene대사계에 미치는 효소활성을 간독성 물질인 bromobenzene 3,4-oxide 생성에 관여하는 효소인 aminopyrine N-demethylase와 aniline hydroxylase와 독성 epoxide 대사중간체를 무독화 시키는 epoxide hydrolase와 glutathione S-

transferase에 활성을 관찰하였다. (+)-Catechin의 투여가 aminopyrine *N*-demethylase, aniline hydroxylase 및 glutathione *S*-transferase에 활성에는 영향을 주지 못하였으나, epoxide hydrolase는 positive control로 사용한 ascorbic acid에 미치지 못하지만, bromobenzene 처리군 보다 39% 효소활성을 회복시켰다. 따라서, (+)-catechin은 간독성 물질을 무독화시키는 epoxide hydrolase의 활성을 회복시켜 간보호 활성을 나타냄을 알 수 있었으며, 해당화에서 분리한 사포닌 성분인 rosamultin도 이효소의 활성을 증가시킴으로 인해 보호활성을 나타내는 것으로 보고된바 있다.

LITERATURE CITED

- Bidlack WR, Lowery GL** (1982) Multiple drug metabolism: *p*-nitroanisole reversal of acetone enhanced aniline hydroxylation. *Biochem. Pharmacol.* 31:311-317.
- Casini A, Giorli M, Hyland RJ, Serroni A, Gilfor D, Farberg JL** (1982) Mechanisms of cell injury in the killing of cultured hepatocytes by bromobenzene. *J. Biol. Chem.* 257:6721-6728.
- Cho EJ, Yokozawa T, Kim HY, Shibahara N, Park JC** (2004) *Rosa rugosa* attenuates diabetic oxidative stress in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Am. J. Chin. Med.* 32:487-496.
- Grewal KK, Rafeiro E, Racz WJ** (1996) Bromobenzene and furosemide hepatotoxicity: Alterations in glutathione, protein thiols, and calcium. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74:257-264.
- Habig WH, Pabist, MJ, Jakoby WB** (1974) The first step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.* 249:7130-7139.
- Hammock BD, Hasegawa LS** (1982) Spectrophotometric assay for mammalian cytosolic epoxide hydrolase using *trans*-stilbene oxide as the substrate. *Biochem. Pharmacol.* 31:1979-1984.
- Jung HJ, Nam JH, Choi J, Lee KT, Park HJ** (2005) 19 α -Hydroxyursane-Type Triterpenoids: Antinociceptive Anti-inflammatory Principles of the Roots of *Rosa rugosa*. *Biol. Pharm. Bull.* 28:101-104.
- Kalender Y, Yei M, Kalender S** (2005) Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effects of vitamin E and catechin. *Toxicology.* 209:39-45.
- Lowry OH, Rosebrough, NJ, Farr AL, Randall RJ** (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193:265-275.
- Monks TJ, Lau SS, Pohl LR, Gillette JR** (1984) The mechanism of formation of *o*-bromophenol from bromobenzene. *Drug Metab. Dispos.* 12:193-198.
- Namba, T** (1994) The encyclopedia of Wakan-Yaku (traditional Sino-Japanese medicines) with color pictures Vol (II). Hoikusha, Tokyo. p. 118.
- Nash T** (1953) The colorimetric estimation of formaldehyde by means of the Hentisch reaction. *J. Biol. Chem.* 55:412-416.
- Park JC, Kim SC, Hur JM, Choi SH, Lee KY, Choi JW** (2004) Anti-hepatotoxic effects of *Rosa rugosa* root and its compound, rosamultin, in rats intoxicated with bromobenzene. *J. Med. Food.* 7:436-441.
- Park JC, Ok KD** (1993) Phenolic compounds isolated from *Rosa rugosa* Thnb. in Korea. *Yakhak Hoeji.* 37:365-369.
- Park JC, Young HS, Lee SH** (1993) A tannin compound isolated from the underground part of *Rosa rugosa* Thunb. *Kor. J. Pharmacogn.* 24:319-324.
- Reid WD, Christie B, Krishna G, Mitchell JR, Moskowitz J, Brodie BB** (1971) Bromobenzene metabolism and hepatic necrosis. *Pharmacol.* 6:41-55.
- Siegers CP, Fruhling A, Younges M** (1983) Influence of dithiocarb, (+)-catechin and silybine on halotane hepatotoxicity in the hypotic rat model. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 53:125-129.
- Young HS, Park JC, Choi JS, Suh SS** (1990) Anthhypertensive activity and triterpene from the underground parts of *Rosa rugosa*. *J. Oriental Bot. Res.* 3:83-89.
- Young HS, Park JC, Choi JS** (1987) Triterpenoid glycosides from *Rosa rugosa*. *Arch. Pharm. Res.* 10:219-222.
- Yuk DY, Lee MY, Yun YP** (2004) Effect of green tea catechin on acute hepatotoxicity in rats. *J. FD Hyg. Safety.* 19:105-111.
- Zampaglione N, Jollow DJ, Mitchell JR, Stripp B, Hamrick M, **Gillette JR** (1973) Role of detoxifying enzymes in bromobenzene-induced liver necrosis. *J. Pharm. Exp. Therp.* 187:218-227.
- 문화방송 (1987) 한국민간요법대전. 금박출판사. 서울. p. 179.
- 정보섭, 신민교 (1998) 도해 향약(생약)대사전. 영림사. 서울. p. 636-658.
- 최옥자 (1999) 약초의 성분과 이용. 일월서각. 서울. p. 345-371.
- 한국자원식물연구소 (1989) 한국식물대보감-자원편 (상권). 제일출판사. 서울. p. 384-498.