Korean J. Plant Res. 25(5):633-639(2012)
http://dx.doi.org/10.7732/kjpr.2012.25.5.633

Original Research Article

시로미 열매 추출물이 CCl_4로 유발된 마우스의 간 손상에 미치는 영향

양희경, 진주연, 홍현주, 한창훈, 이영재*
제주대학교 수의학과

Activity of the Ethanolic Extract from Fruit of *Empetrum nigrum* var. *japonicum* on CCl_4 Induced Liver Injury in BALB/c Mice

Heekyoung Yang, Juyoun Jin, Hyun Ju Hong, Chang Hoon Han and Young Jae Lee*
College of Veterinary Medicine and Veterinary Medical Research Institute,
Jeju National University, Jeju 690-756, Korea

Abstract - This study was performed to evaluate the effect of ethanolic extract from the fruit of *Empetrum nigrum* var. *japonicum* (EN) on CCl_4-induced hepatotoxicity. Orally provided daily for 7 days were 250-mg/kg or 500-mg/kg EN or vehicle, while CCl_4 (40 mg/kg) was intraperitoneally injected the day after the last treatment of EN. Twenty-four hours after injection of CCl_4, we measured serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels, malondialdehyde (MDA) contents, superoxide dismutase (SOD), and catalase (CAT) activity of the liver. The antioxidant activities were measured with the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging activity and inhibitory effect on lipid peroxidation. The EN showed a strong DPPH radical scavenging activity and inhibitory effect of lipid peroxidation. The ALT and AST levels in serum were greatly enhanced by the CCl_4 injection. However, in the EN treatment group, the levels of ALT and AST in serum were significantly reduced. Moreover, CCl_4 significantly increased the MDA contents and decreased the SOD and CAT activity in liver homogenates. The EN recovered MDA contents, close to that in the normal group, while the EN increased the SOD and CAT activity. These results suggest that ethanolic extract from the fruit of *Empetrum nigrum* var. *japonicum* has significant antioxidant activity and hepatic protection potential.

Key words - *Empetrum nigrum* var. *japonicum*, Hepatotoxicity, CCl_4

서 언

국내에서 빈발하는 간질환의 치유 혹은 예방의 방법으로 천연물을 이용한 간기능 보호제 또는 간질환의 치료제 개발 연구가 활발히 이루어지고 있어(Lee et al., 2003), 현재 차전자(*Plantago asiatica*)(Chang and Yun, 1978; Kim et al., 1992) 및 쑥(*Artemisia princes*), 엉겅퀴(*Circium japonicum*)(Lim et al., 1997) 등, 많은 식물 추출물들의 간기능 보호작용에 대하여 보고되고 있다. 간 질환 연구의 실험 모델에서, CCl_4는 가장 많이 사용되는 간 독성 유발 물질이다(Johnston and Kroening, 1998). CCl_4에 의해 나타나는 간 독성작용의 여러 기전 중 하나가 라디칼 생성에 의한 산화적 스트레스이기 때문에(DeLeve and Kaplowitz, 1995), 항산화 효과를 가진 식물이 간보호 효과가 있을 것으로 생각되어 진다.

높은 산 정상에서 자라는 시로미(*Empetrum nigrum* var. *japonicum*)는 시로미과(*Empetraceae*)의 상록관목으로 국내에서는 제주의 한라산에 분포하고 있다. 시로미의 열매는 식용으로 사용되며, 한방에서 방광염, 신장염 등에 약재로 쓰인다(Choi et al., 2004).

본 연구에서는, 시로미 열매 추출물의 *in vitro* 실험을 통해 항산화 효과를 검색하였고, CCl_4 투여로 유도된 간손상 실험 동물 모델에서 간보호 효능이 있는지를 확인하기 위하여 혈청 중 alanine aminotransferase(ALT), aspartate

*교신저자(E-mail) : yjlee3@jejunu.ac.kr

ⓒ 본 학회지의 저작권은 (사)한국자원식물학회지에 있으며, 이의 무단전재나 복제를 금합니다.

aminotransferase(AST)의 활성을 측정하였으며, 간 조직 내 malondialdehyde(MDA) 함량 및 superoxide dismutase (SOD), catalase의 활성을 측정하였다.

재료 및 방법

시험물질의 추출 및 조제

시로미 열매(Fig. 1)는 건조 무게 10 배량의 95% 에탄올을 가하여 침적 추출하였으며, 감압 농축기를 사용하여 농축시킨 후 동결건조 하였다.

항산화 활성(전자공여능) 측정

DPPH 유리기 소거 활성은 Blois(1958)의 방법으로 측정하였다. Microplate(96 well)에 농도별로 희석한 추출물 100 ul와 메탄올로 용해시킨 0.2 mM 100 ul를 혼합하여 37℃에서 1 시간 동안 반응시킨 후 490 nm에서 흡광도를 측정하였다. 음성 대조군에는 DPPH 대신 메탄올을 첨가시켰고 용매 대조군에는 추출물 대신 용매를 첨가시켰다. DPPH 유리기의 소거활성(% of Scavenging)을 구하여 SC_{50} 값을 산출하였다.

지질 과산화 억제활성 측정

지질 과산화는 Buege and Aust(1978)의 방법에 따라 thiobarbituric acid reactive substances(TBARS)를 측정하였다. 이때 사용한 효소원은 정상 흰쥐를 CO_2 gas로 희생시켜 뇌 조직을 적출하여 조제하였다. 뇌 조직을 생리식염수로 수회 세척한 후 무게의 10 배량의 50 mM sodium phosphate buffer를 가하여 분쇄하였고 이를 800 g에서 15 분간 원심 분리한 후, 그 상층액을 다시 10,000 g에서 20 분간 원심 분리시켰다. 다시 상층액을 분리하여 분주한 후 사용하기 전까지 −80℃에서 보관하였다. 분리한 상층액은 Bradford assay kit(500−0006, BioRad Laboratories, USA)을 사용하여 단백질 정량하였다. 0.5 mg의 단백질이 포함된 상층액에서 0.1 mM $FeSO_4 \cdot 7H_2O$/1 mM ascorbic acid로 인위적으로 지질과산화를 유도하여 1% thiobarbituric acid(TBA; T5500, Sigma, USA)로 확인하였다. 추출물이 첨가되지 않은 대조군에 대해 추출물을 첨가한 시료군의 지질과산화 억제활성을 계산하였다.

Fig. 1. Representative photo of fruit of *Empetrum nigrum* var. *japonicum*.

실험동물 및 사육환경

실험동물은 체중 25~30 g 정도의 웅성 BALB/c 마우스를 (주)오리엔트로부터 구입하여 1 주일간 사육실에서 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 온도 20~22℃, 습도 50~55%로 유지되는 환경에서 사육되었고, 12 시간 주기로 명암을 바꾸어 주었다. 전 실험기간 동안 물과 사료(LabDiet5L79, LabDiet, USA)의 양은 제한 없이 공급하였다.

간독성 유발 및 처치

실험군은 대조군, CCl_4 단독 투여군, 시로미 열매 추출물 투여 및 CCl_4 투여군으로 나누었다. 생리식염수에 녹인 시로미 열매 시료(250 및 500 mg/kg)를 1 일, 1 회, 7 일간 경구투여하고, 다음날 40 mg/kg의 CCl_4를 복강 주사하였다. 대조군에는 동일량의 생리식염수나 CCl_4를 녹인 olive oil을 투여하였고 CCl_4 단독 투여군에는 생리식염수를 경구투여 하였다.

효소원의 조제

CCl_4를 복강 주사한 다음날, 모든 마우스를 CO_2 gas로 희생시켰다. 혈청 중 간기능 지표효소 활성도의 측정을 위해, 복대정맥으로부터 채혈하여 혈청을 분리하였다. 간 조직을 적출하여 생리식염수로 수회 세척하고 수분을 제거한 후, 조직 1 g당 1.17% KCl이 첨가된 100 mM phosphate buffer(pH 7.4) 용액을 9 배 가하여 조직을 분쇄하였다. 분쇄된 조직은 원심분리기로 800 g에서 15 분간 원심 분리한 후, 그 상층액을 취하여 다시 10,000 g에서 20 분간 원심 분리시켰다. 다시 상층액을 분리하여 분주한 후 사용하기 전까

Table 1. Free radical scavenging effects of ENJ[a] on DPPH

Samples	Concentration (ug/ml)								SC_{50} (ug/ml)
	0.0	2.0	3.9	7.8	15.6	31.3	62.5	125.0	
Trolox[b]	0.0[c]	35.0	63.5	89.5	90.0	90.0	90.2	90.4	3.7
ENJ	0.0	9.8	20.5	38.5	61.3	81.2	87.0	87.7	12.0

a) Ethanolic extracts from fruit of *Empetrum nigrum* var. *japonicum*
b) A reference compound.
c) % of Scavenging.

지 −80℃에서 보관하였고, 이것은 superoxide dismutase (SOD) 및 catalase 활성 측정과 MDA 정량에 사용하였다. 상층액의 단백질은 Bradford assay kit(BioRad Laboratories, USA)을 사용하여 정량하였다.

혈청 중의 간기능 지표효소 활성도 측정

혈청 중 alanine aminotransferase(ALT) 및 aspartate aminotransferase(AST) 활성도는 자동분석기용 측정 시약(아산제약)을 사용하여 PRONTO EVOLUTION(BPC, Bio SED S.R.L., Italy)으로 측정하였다. 활성도 단위는 혈청 L 당 IU로 표시하였다.

간 조직 성분 및 효소활성 측정

간 조직의 과산화 지질은 thiobarbituric acid를 이용한 Halliwell and Gutteridge(1984)의 방법으로 정량하였고, superoxide dismutase(SOD) 활성과 catalase 활성은 각각 superoxide dismutase assay kit, catalase assay kit (Cayman Chemical, USA)으로 정량하였다.

통계 처리

실험결과는 mean ± S.E.으로 표시하였고, 통계처리는 SPSS 12.0K for Windows(Release 12.0.0, SPSS Inc., USA)을 사용하여 one-way ANOVA test로 유의성 검정을 실시하였다. 여러 군과의 비교를 위하여 다중검정법인 Duncan test를 실시하였으며, p값이 0.05 미만일 때를 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

DPPH 유리기 소거 활성

양성대조군인 trolox의 SC_{50}은 3.7 ug/ml로 높은 활성을 나타내었으며, 추출물의 SC_{50}은 12.0 ug/ml로 나타났다(Table 1).

Table 2. The inhibitory effect of ENJ[a] on lipid peroxidation

Sample	Concentration (mg/ml)	% of inhibtion
Trolox[b]	0.1	35.9
	1	50.5
ENJ	0.1	20.2
	1	56.1

a) Ethanolic extracts from fruit of *Empetrum nigrum* var. *japonicum*
b) A reference compound.

지질 과산화 억제 활성

양성대조군인 0.1, 1 mg/ml의 trolox는 각각 35.9, 50.5%의 지질 과산화 억제효과를 보였고, 같은 농도의 추출물은 20.2, 56.1%의 억제효과를 나타내었다(Table 2).

혈청 중 ALT, AST 활성에 미치는 영향

추출물의 투여에 의한 혈청 ALT와 AST 활성 변화는 Fig. 2와 Fig. 3과 같다. 대조군의 ALT와 AST 활성은 각각 53.5, 84.55 IU/L로 나타났고, CCl_4 단독 투여군의 ALT, AST 활성은 각각 39450.0, 18258.0 IU/L로 CCl_4 투여에 의해 간 손상 지표인 혈청 ALT와 AST 활성이 대조군에 비해 각각 약 737 배 및 215 배 증가($p<0.001$)하였다. 250, 500 mg/kg의 추출물 투여군에서 혈청 ALT 활성은 각각 22085.0, 19595.0 IU/L로 나타나 CCl_4 단독 투여군에 비해서 약 44% 및 51%의 감소율($p<0.001$)을 보였고, 혈청 AST 활성은 각각 11034, 8200 IU/L로 CCl_4 단독 투여군에 비해 약 40%($p<0.01$)및 56%($p<0.001$)정도의 감소율을 보였다.

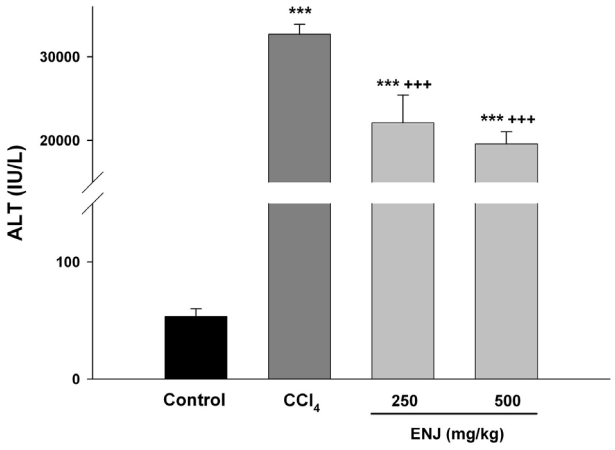

Fig. 2. Serum ALT activity of BALB/c mice treated with vehicle (control; C), carbon tetrachloride (CCl_4; 40 mg/kg), CCl_4 plus *E. nigrum* (EN 250 mg/kg) and CCl_4 plus *E. nigrum* (EN 500 mg/kg). Data are presented as the mean ± S.E.M. $^{***}p<0.001$ compare with control; $^{+++}p<0.001$ compare with CCl_4-treated control.

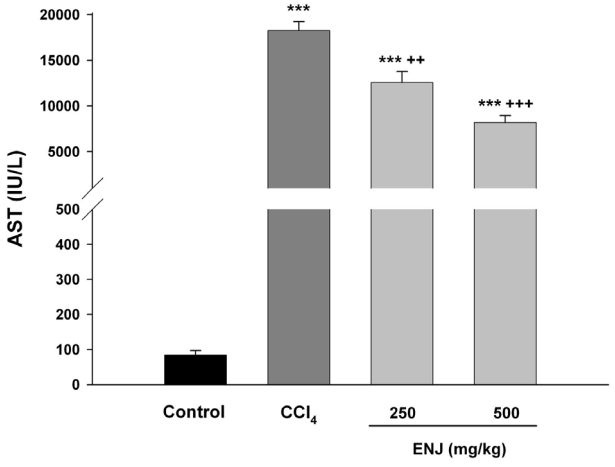

Fig. 3. Serum AST activity of BALB/c mice treated with vehicle (control; C), carbon tetrachloride (CCl_4; 40 mg/kg), CCl_4 plus *E. nigrum* (EN 250 mg/kg) and CCl_4 plus *E. nigrum* (EN 500 mg/kg). Data are presented as the mean ± S.E.M. $^{***}p<0.001$ compare with control; $^{++}p<0.01$, $^{+++}p<0.001$ compare with CCl_4-treated control.

간 조직 내 Malondialdehyde(MDA) 함량에 미치는 영향

추출물 투여에 의한 간 조직 내 MDA 함량 변화는 Fig. 4와 같다. CCl_4 단독 투여군의 간 조직 내 MDA 함량은 0.96 nmole/mg protein으로 대조군(0.20 nmole/mg protein)에 비해 약 5 배 증가($p<0.05$)하였고, 250, 500 mg/kg의 추출물 투여군에서는 각각 0.34, 0.26 nmole/mg protein

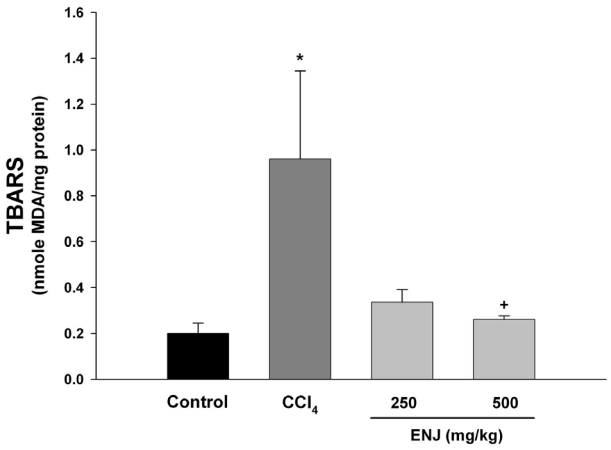

Fig. 4. Liver MDA content of BALB/c mice treated with vehicle (control; C), carbon tetrachloride (CCl_4; 40 mg/kg), CCl_4 plus *E. nigrum* (EN 250 mg/kg) and CCl_4 plus *E. nigrum* (EN 500 mg/kg). Data are presented as the mean ± S.E.M. $^{*}p<0.05$ compare with control; $^{+}p<0.05$ compare with CCl_4-treated control.

으로 각각 65%, 73%의 감소효과($p<0.05$)를 보였다.

간 조직의 항산화 효소 활성에 미치는 영향

추출물 투여에 의한 항산화 효소 활성에 미치는 영향은 Fig. 5와 Fig. 6과 같다. 대조군에서의 SOD 활성은 19.97 U/mg protein으로 나타났고, CCl_4 단독 투여군에서는 13.65 U/mg protein으로 유의적으로 SOD 활성이 감소($p<0.05$)하였다. 250 mg/kg 추출물 투여군에서는 16.93 U/mg protein으로 활성이 증가하는 경향을 보였고, 500 mg/kg의 추출물 투여군에서는 17.92 U/mg protein으로 유의적으로 증가($p<0.05$)하였다. 또한, CCl_4 단독 투여군에서의 catalase 활성은 57.77 uM/min/mg protein으로 대조군(64.31 uM/min/mg protein)에 비해 감소하는 경향을 나타내었고, 250과 500 mg/kg의 추출물 투여군에서는 각각 60.54, 62.66 uM/min/mg protein으로 증가하는 경향을 보였다.

고 찰

산소 라디칼과 같은 활성 산소(reactive oxygen species; ROS)는 여러 간질환을 포함한 퇴행성 질환의 발생 원인으로 작용한다(Poli, 1993). 전리 방사선이나 약물 또는 생체 이물질(xenobiotics)에 대한 노출 등 많은 요인에 의해 자

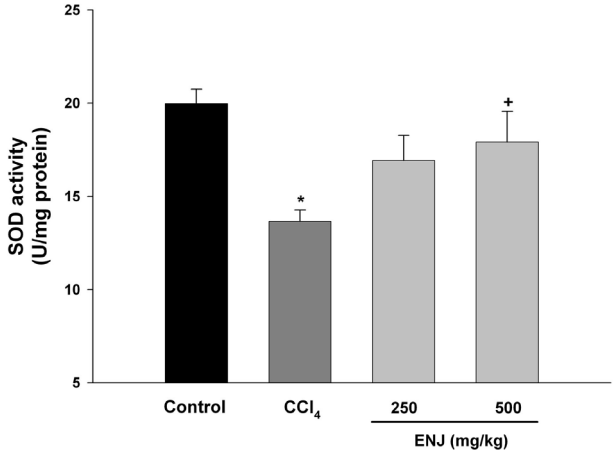

Fig. 5. Hepatic SOD activity of BALB/c mice treated with vehicle (control; C), carbon tetrachloride (CCl_4; 40 mg/kg), CCl_4 plus *E. nigrum* (EN 250 mg/kg) and CCl_4 plus *E. nigrum* (EN 500 mg/kg). Data are presented as the mean ± S.E.M. $^{*}p<0.05$ compare with control; $^{+}p<0.05$ compare with CCl_4-treated control.

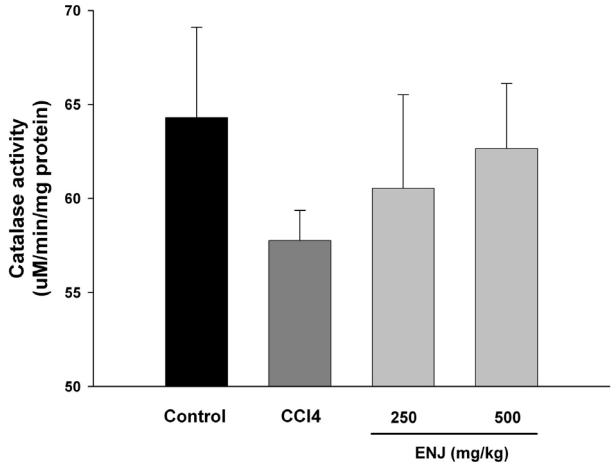

Fig. 6. Liver catalase activity of BALB/c mice treated with vehicle (control; C), carbon tetrachloride (CCl_4; 40 mg/kg), CCl_4 plus *E. nigrum* (EN 250 mg/kg) and CCl_4 plus *E. nigrum* (EN 500 mg/kg). Data are presented as the mean ± S.E.M.

유 라디칼의 생성 및 산화적 스트레스가 증가한다(Ko and Lim, 2006). 본 실험에서 사용한 CCl_4 투여 동물모델은 여러 자생식물의 간보호 및 항산화 효능을 평가하기 위하여 많이 이용되고 있다(Choi and Kim, 2000; Lim, 2010). CCl_4는 활면소포체(smooth endoplasmic reticulum)의 NADPH-oxygenase에 의해 $\cdot CCl_3$와 같은 자유 라디칼로 산화되어 간 내 마이크로좀(microsome)의 막 단백 thiol기와 강하게 결합하여 막의 지질과산화를 촉진함으로써 간에서의 단백합성억제, glycogen 및 ATP량의 감소, 지질 함량 증대와 막 투과성 변화에 의한 혈중 AST, ALT, lactate dehydregenase(LDH) 활성 증가를 일으키고 조직학적으로는 간세포의 지방변성, 간 중심부 괴사 및 섬유화 등을 일으키는 것으로 알려져 있다(Recknagel, 1983; Timbrell, 1993).

본 실험에서, CCl_4로 간 손상을 유도한 군에서 간 손상의 지표인 혈청 ALT 및 AST 활성이 대조군에 비해 현저하게 증가하였다. 또한 시로미 열매의 추출물을 투여한 후 CCl_4로 간 손상을 유도한 군에서 농도 의존적으로 감소되었다. 이로써, 시로미 열매가 간 기능 보호작용이 있는 것으로 사료된다.

시로미 열매의 항산화 효과를 확인하기 위해, CCl_4로 유도한 간 손상 모델에서 지질 과산화 및 항산화 효소인 SOD와 catalase의 활성을 측정하였다. Kim(2001)은 흰 쥐에서 CCl_4로 간손상을 유발한 군에서 지질 과산화물이 증가하였고, 지구자나무 추출물이 이를 억제하였다고 보고하였다. 본 실험에서도, CCl_4로 간손상을 유도한 BALB/c 마우스에서 MDA 함량이 증가하였다. 지질과산화는 세포의 지질성분인 불포화 지방산과 반응성이 높은 활성산소와 반응하여 과산화된 지질로서, 이것은 불포화 지방산 구성성분이 많고 인지질의 함량이 풍부한 미토콘드리아, 마이크로좀, 적혈구 및 혈소판 등의 막에서 쉽게 일어난다(Lee et al., 2003). 독성 물질 등 여러 가지 인자에 의해 생성된 산소 라디칼과 반응한 불포화 지방산은 여러 반응을 거쳐 최종적으로 MDA를 형성한다(Vengerovskii et al., 1990). 과산화된 지질의 생성이 병태 생리 현상이나 조직의 손상 정도를 나타내는 지표라는 점을 고려했을 때, 시로미 열매 추출물 투여에 의해 CCl_4의 단독 투여군에 비해 MDA 함량이 감소되었으므로, CCl_4로 유도된 산화적 스트레스에 의한 지질 과산화를 억제하는 것을 알 수 있었다.

SOD는 생체이물질로 인하여 생성된 superoxide anion을 H_2O_2로 전환시키는 효소로 생체내 해독 과정에 관여하는 중요한 효소이다. 또한 catalase는 H_2O_2를 H_2O와 O_2로 분해하여 H_2O_2를 무독화 시키는 라디칼 제거 효소이다(Lee *et al.*, 2005). 이에 본 실험에서, SOD와 catalase의 활성을 간 손상 동물모델에서 측정해 본 결과, CCl_4 단독 투여군에서 대조군에 비해 이들의 활성이 감소하였고, 시로미 열매

추출물 투여군에서 CCl_4 단독 투여군에 비해 증가하였다. Cho *et al.*(1993)은 생강, 마늘, 양파를 식이함으로써, 흰 쥐에서 CCl_4에 의해 감소된 SOD 활성이 증가함을 보고하였고, Popovic *et al.*(2006)은 셀러리(*Apium graveolens*)가 CCl_4에 의해 감소된 catalase 활성을 증가시켰다고 보고하였으며, Ilavarasan *et al.*(2003)은 마일로(*Thespesia populnea*)가 흰 쥐에서 CCl_4에 의해 감소된 SOD 및 catalase 활성을 증가시켰다고 보고하였다.

또한, *in vitro* 실험에서 시로미 열매 추출물의 DPPH 라디칼 소거 능력 및 지질 과산화 억제 활성을 조사한 결과, 시로미 열매의 우수한 항산화 활성 확인할 수 있었다.

본 연구 결과, 시로미 열매의 *in vitro* 실험을 통해 항산화 효과를 확인할 수 있었고, 또한 CCl_4로 유도된 간 손상 모델에서 지질 과산화 및 항산화 효소인 SOD, catalase 활성, 간 세포 손상의 혈청생화학적 지표 등에 탁월한 방어 효과를 보였다. 따라서, 시로미 열매의 항산화 효과로 인해 CCl_4로 유발한 간 손상 모델에서 보호효과가 있는 것으로 사료된다.

적 요

시로미 열매 추출물의 라디칼 소거 활성과 간 손상 동물 모델에서의 항산화 효소 활성 측정을 통해 추출물의 항산화 효과를 평가하였다. *In vitro* 실험에서, 시로미 열매 추출물은 12.0 ug/ml의 농도에서 DPPH 라디칼을 50% 소거하는 활성을 보였고, 1 mg/ml의 농도에서 56.1%의 지질 과산화 억제 활성을 나타내었다. 그리고 CCl4로 유도한 간 손상 동물모델에서 serum ALT 및 AST의 수치를 감소시켜 간보호 효능을 나타내었고, 간 조직의 지질 과산화를 최대 73% 억제하였으며, 항산화 효소인 SOD 및 catalase의 활성을 유의적으로 증가시켰다.

사 사

본 연구는 농촌진흥청 공동연구사업(과제번호: PJ006686)의 지원에 의해 이루어진 것임.

인용문헌

Blois, M.S. 1958. Antioxidant determination by the use of a stable free radical. Nature 181:1199-1200.

Buege, J.A. and S.D. Aust. 1978. Microsomal lipid peroxidation. Method Enzymol. 52:302-310.

Chang, I.M. and H.S. Yun. 1978. Plants with liver protective activities (II)-potential hepatotonic activities of *Plantago asiatica* seed. Kor. J. Pharmacog. 9:139-144.

Cho, Y.S., J.C. Song and C.B. Yang. 1999. Protective effects of ginger, garlic, and onion against radical reaction induced by carbon tetrachloride in rats. Korean J. Food Sci. Technol. 31:1084-1089.

Choi, H.S., K.N. Hong, J.M. Chung, B.Y. Kang and W.W. Kim. 2004. Genetic diversity and spatial genetic structure of *Empetrum nigrum* var. *japonicum* in Mt. Halla, South Korea. J. Korean For. Soc. 93:175-180.

Choi, Y.S. and S.W. Kim. 2000. Protective effects of some plant extracts on lipids contents of rats treated with carbon tetrachloride. J. Korean Plant Res. 13:171-178 (in Korean).

DeLeve, L.D. and N. Kaplowitz. 1995. Mechanisms of drug-induced liver disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 24: 787-810.

Halliwell, B. and J.M. Gutteridge. 1984. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. The Lancet. 23:1396-1397.

Ilavarasan, R., M. Vasudevan, S. Anbazhagan and S. Venkataraman. 2003. Antioxidant activity of *Thespesia populnea* bark extracts against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. J. Ethnopharmacol. 87:227-230.

Johnston, D.E and C. Kroening. 1998. Mechanism of early carbon tetrachloride toxicity in cultured rat hepatocytes. Pharmacol. Toxicol. 83:231-239.

Ko, J.H. and K.T. Lim. 2006. Glycoprotein isolated from *Ulmus davidiana* NAKAI protects against carbon tetrachloride-induced liver injury in the mouse. J. Pharmacol. Sci. 101:205-213.

Kim, M.J., S.Y. Cho, S.H Yoon and J.S. Lee. 1992. Studies on the hepatotropic effect of natural resources-The effect of *Plantaginis semen* on benzo(a)pyrene induced hepatotoxicity. J. Kor. Env. Hygi. Sci. 2:139-144.

Kim, O.K. 2001. Protective effects of extracts of Hovenia dulcis Thumb on hepatotoxicity in carbon tetrachloride intoxicated rats. J. Korean Soc. Food Sci. Nurt. 30:1260-1265.

Lee, C.K., N.Y. Kim, Y.N. Han and J.W. Choi. Effects of pretreated Korean Red Ginseng on carbon tetrachloride and galactosamine-induced hepatotoxicity in rats. J. Ginseng Res. 27:1-10.

Lee, J.H., S.C. Chi, S.H. Kim, Y.H. Shin, H.J. Park and J.W.

Choi. 2005. Preventive effect of a schizandrin C derivative DDB-mixed preparation (DWP-04) against hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride. Kor. J. Pharmacogn. 36:44-49.

Lim, S.S., M.H. Kim and J.H. Lee. 1997. Effect of artemisia princeps var orientalis and *Circium japonicum* var *Ussuriense* on liver function, body lipid, and bile acid of hyperlipidemic rat. Korean J. Nutr. 30:797-802 (in Korean).

Lim, S.C. 2010. Effects of Baikal Skullcap (S*cutellaria baicalensis* Georgi) extracts on the recovery of liver function in CCl_4-exposed rats. J. Korean Plant Res. 23:54-59 (in Korean).

Poli, G. 1993. Liver damage due to free radicals. Brit. Med. Bull. 49:604-620.

Popovic, M., B. Kaurinovic, S. Trivic, N. Mimica-Dukie and M. Bursac. 2006. Effect of celery (*Apium graveolens*) extracts on some biochemical parameters of oxidative stress in mice treated with carbon tetrachloride. Phytother. Res. 20:531-537.

Recknagel, R.O. 1983. A new direction in the study of carbon tetrachloride hepatotoxicity. Life Sci. 33:401-408.

Timbrell, J.A. 1993. *In* Ballantyne, B., T. Marrs and P. Turner (eds.), Biotransformation of xenobiotics. M Stockton Press, UK. p. 112.

Vengerovskii, A.I., I.M. Sedykh, T.P. Novozheeva and A.S. Saratikov. 1990. The antitoxic function of the liver in D-galactosamine poisoning. Patol Fiziol Eksp Ter. 2:37-39.

(Received 10 November 2011 ; Revised 20 August 2012 ; Accepted 23 October 2012)