

Benzoyl peroxide 가 흰쥐의 지질과산화현상에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 약리학교실

李 香 雨

성균관대학교 약학대학 위생화학교실

李 圭 淳 · 洪 思 澳

= Abstract =

Effect of Benzoyl Peroxide on the Activity of Drug-metabolizing Enzyme System and Lipid Peroxidation in Rats

H.W. Lee

Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine

K.S. Rhee and S.U. Hong

Sung Kyun Kwan University, College of Pharmacy

Lipid peroxidation is the reaction of oxidative deterioration of polyunsaturated lipids and this peroxidation involves the direct reaction of oxygen and lipid to form free radical intermediates, which can lead to autocatalysis.

As results of the extensive studies on the lipid peroxidation by many authors, the relationship between lipid peroxidation and the drug metabolizing system as well as the actions of free radicals on the peroxidation was reasonably well known.

For a long time, the mechanism of hepatotoxicity of CCl_4 was not clearly understood. However, it is now quite well established that CCl_4 is activated *in vivo* to a free radical which is a highly reactive molecule. Therefore, lipid peroxidation which induces the reduction of cytochrome P-450 and aminopyrine demethylase activity is known as decisive event of CCl_4 hepatotoxicity. On the other hand, it was also reported that singlet molecular oxygen produces lipid peroxidation in liver microsomes.

In this study the effects of benzoyl peroxide on the lipid peroxidation and drug-metabolizing enzyme were examined. Benzoyl peroxide mixed with starch and phosphates etc. is usually used as a food additive for flour bleaching and maturing purpose because of its oxidative property. Albino rats were used for the experimental animals. Benzoyl peroxide was suspended in soybean oil and sesame oil and administered intraperitoneally or orally. TBA value and aminopyrine demethylase activity were determined in liver microsomal fraction and serum.

The results were summerized as following.

- 1) Body weights of animals administered benzoyl peroxide suspension were decreased while that of oil administered group were increased.
- 2) The activity of aminopyrine demethylase was generally decreased in animals administered oil suspension of benzoyl peroxide. Furthermore, the marked reduction of the enzyme

activity was observed in animals administered benzoyl peroxide intraperitoneally.

3) Generally, microsomal TBA values as well as serum TBA were significantly elevated in benzoyl peroxide group in comparison with the control group. However, the more remarkable increase of serum TBA than microsomal TBA was observed in animals administered orally for 6 days.

4) Specifically, the changing pattern of TBA value was notable in serum rather than in liver microsome by intraperitoneal administration of benzoyl peroxide.

緒 論

생체 내에서 섭취된 不飽和脂肪酸이 體內외의 영향에 의하여 일부 脂質過酸化物로 되고 이들의 증가가 생체에 障害를 줄 것이라는 사실은 오래전부터 많이 보고되고 있다.

이들 過酸化脂質의 생체에 미치는 작용은 명확히 밝혀져 있지 않으나 Goto¹⁾ 등은 세포내에 형성된 過酸化脂質이 細胞膜을 파괴하며 酵素蛋白을 變性시키고 組織의 局所에 急性障害를 주며 세포로부터 방출된 過酸化脂質이 血液에 대량방출되어 농도가 상승된 血清高酸化脂質血症이 末梢의 諸組織에 障害를 주며 血小板에서 prostaglandin 생성에 介在하여 血小板의 응집 및 혈관의 응축을 초래한다고 보고하였다. 또한 Trombly²⁾ 등은 脂質過酸化反應에서 생성된 aldehyde 류가 amino 산이나 酵素蛋白의 amino 基와 反應하여 lipofuscin 과 같은 Schiff 鹽基를 생성하여 體內障害를 준다고 보고하였다.

脂質過酸化物의 生成機轉은 정확히 밝혀지지는 않았으나篠³⁾ 등은 특정조건이나 體內異常으로 free radical 군이 체내에 생성되는데 이들은 superoxide anion, singlet oxygen, hydroxy radical, hydrogen peroxide 들이고 이들 중 singlet oxygen 이 가장 강력하다고 보고하였으며 직접 細胞膜의 不飽和脂肪酸에 작용하여 過酸化反應을 일으키는 것은 single oxygen 과 hydroxy radical 이라고 하였다.

Machlin⁴⁾ 등은 trace minerals, sodium bisulfite, peroxides 등이 체내에서 過酸化脂質生成에 촉매작용을 한다고 보고하였다. 또한 노쇠, 자외선 및 방사선照射, 酸化劑, 알콜류, 수면제, 혈압강화제, 항암제, 마취약, 진통제, PCB 등과 같은 약물들도 脂肪酸의 free radical 생성촉진의 외부인자라는 보고도 있다⁵⁻⁷⁾.

藥物代謝에 중요한 역할을 하는 肝臟細胞內的 endoplasmic reticulum 에 存在하는 drug metabolizing enzyme 은 NADPH cytochrome P-450 reductase 및

cytochrome P-450 등 複雜한 酵素系로 體內過酸化脂質이 증가할 때 aminopyrine demethylase 및 ethylmorphine demethylase 등 drug-metabolizing enzyme 의 활성도가 저하되어 過酸化脂質과 藥物代謝酵素와는 상호관련성을 갖는다는 보고^{8,9)}가 있다.

肝臟에서 microsome 分割을 분리하여 incubation 할 때 過酸化脂質이 증가하고 ascorbic acid, Fe 등에 의하여 더욱 더 증가하며 BHT 등의 항산화제나 tyrosine 과 같은 약물에 抑制되었다는 보고¹⁰⁻¹⁵⁾가 있다.

過酸化脂質의 생성은 세포내에서 linoleic acid, arachidonic acid 등 다량의 不飽和脂肪酸이 phospholipid 形態로서 많이 분포되어 있는 microsomal membrane 이나 mitochondrial membrane 부위에서 많이 일어날 것으로 추정된 보고¹⁶⁾도 있다.

혈액중의 脂質過酸化現象은 적혈구중의 oxyhaemoglobin 이 서서히 산화되어 met-haemoglobin 과 free radical 이 생성되고¹⁷⁾ Winterbourn¹⁸⁾ 등은 혈액에서 생성된 free radical 이 superoxide dismutase, glutathione-peroxidase, tocopherol 등에 억제되어 무해한 것으로 되지만 이 억제작용에 異常이 생기는 경우나 작용하지 않는 경우에는 free radical 에 의한 異常이 일어나서 細胞膜脂質의 過酸化現象이 일어난다고 보고하였다.

Yagi¹⁹⁾ 는 용혈의 경우, 체내에 미세한 출혈 및 손상에 의하여 過酸化脂質이 증가하고 肝臟에서 過酸化脂質이 증가되면 肝臟에 손상을 야기시키는 물론 혈액중에 들어가서 체내를 돌며 정상의 조직에도 障害를 줄 것이라고 추정하였다.

著者は 위와같은 관점에서 有機酸化劑類가 생체에 다량 흡수될 때 여러 조직에 障害를 줄 것이라는 암시에 의하여 소맥분에 미량 첨가할 때 인체에 무해한 것으로 확인된²⁰⁻²²⁾ 소맥분의 개량제로 사용되는 강산화제인 benzoyl peroxide (BP) 를 직접 다량투여할 때와 식용유로 많이 사용하고 있는 대두유 및 자채항산화능력이 강한 것으로 알려진 참기름과 병용투여할 때 肝臟 및 혈청내의 過酸化脂質 및 肝臟機能등을 측정하여

意義하는 知見을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

실험동물 및 방법

1) 實驗動物群

실험동물로는 체중 200 g 내외의 albino rat 를 암수 구별없이 단백질 15%, 지방 3% 이상 함유한 시판혼합 사료로 사육하였으며 일주일 이상 사육실험환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

(1) 正常群 : 시판혼합사료를 먹이며 사육하였다.

(2) 一回經口投與群 : ① Benzoyl peroxide(BP) 投與群 : BP 는 체중 kg 당 2 g 을 각각 5 ml 의 생리식염수, soybean oil 또는 sesame oil 에 suspension 시켜 실험 24시간전에 경구투여하였다.

② 對照群 : 체중 kg 당 5 ml 의 soybean 또는 sesame oil 을 실험 24시간전에 각각 경구투여하였다.

(3) 一回腹腔內投與群 : ① Benzoyl peroxide(BP) 投與群 : BP 는 체중 kg 당 1 g 을 각각 5 ml 의 생리식염수, soybean oil 또는 sesame oil 에 suspension 시켜 실험 24시간전에 腹腔內注射하였다.

② 對照群 : 체중 kg 당 5 ml 의 soybean 또는 sesame oil 을 실험 24시간전에 각각 腹腔內注射하였다.

(4) 6日經口投與群 : ① Benzoyl peroxide(BP) 投與群 : BP 는 체중 kg 당 1 g 을 각각 5 ml 의 soybean oil 또는 sesame oil 에 suspension 시켜 6일간 매일 一回씩 경구투여하였다.

② 對照群 : 체중 kg 당 5 ml 의 soybean oil 또는 sesame oil 을 매일 一回씩 경구투여하였다.

2) 實驗方法

실험동물은 ether 마취하에 腹部正中線을 切開하고 腹大動脈에서 採血하여 혈청을 분리하였다. 또한 肝臟을 摘出하여 肝臟 무게 3倍量의 냉각된 1.15% KCl 等張溶液을 가하여 Potter-elvehjem glass homogenizer 로 0°~4°C에서 homogenize 하였으며 이를 9000 ×g에서 20분간 원심분리하고 水溶性酵素 및 microsome 을 함유한 上澄液을 효소측정에 사용하였다.

(1) Aminopyrine demethylase 의 활성도 측정 : Incubation mixture 는 glucose-6-phosphate 1.69 mg, ATP 1.22 mg, NADP 0.4 mg, 1 M KCl 0.2 ml, 0.1 M MgCl₂ 0.1 ml 및 0.1 μM semicarbazide-HCl 0.2 ml 을 함유한 것을 사용하였다.

酵素液 0.5 ml(약 20 mg protein)에 incubation

mixture 1 ml 를 가하고 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) 를 가하여 全量을 6.0 ml 로 하고 효소반응은 산소추입하에 37°C 로 유지한 Dubnoff metabolic shaking incubator 에서 반응시켰다. 이 반응에서 생성되는 formaldehyde 를 Cochin²³⁾의 Nash 법에 따라 측정하였다.

(2) 肝臟過酸化脂質 측정 : 효소액 0.2 ml 에 8.1% sodium dodecyl sulfate 0.2 ml 을 가하고 용해시킨 후 20% acetic acid buffer (pH 3.5) 1.5 ml 및 0.8% TBA reagent 1.5 ml 를 가하여 4.0 ml 가 되도록 하였다. 이 액을 95°C 에서 60분간 가열한 후 증류수 1.0 ml 및 n-butanol:pyridine 혼액 (15 : 1) 5.0 ml 로 추출하여 spectrophotometer 로 532 nm 에서 Oishi²⁴⁾의 방법에 의하여 흡광도를 측정하였다.

표준액으로는 1,1,3,3-tetramethoxy propane 5 nmole 을 사용하였다.

(3) Serum 중의 過酸化脂質 측정 : Serum 중 過酸化脂質의 측정은 serum 0.1 ml 에 0.4 ml 의 생리식염수를 가한 후 4.0 ml 의 N/12 H₂SO₄ 및 0.5 ml 의 10% phosphotungstic acid 를 가하여 잘 혼합한 후 4000 rpm 으로 5분간 일차 원심분리하였으며 이 침전물에 다시 2.0 ml 의 N/12 H₂SO₄ 및 0.3 ml 10% phosphotungstic acid 를 가하여 잘 혼합한 후 이차 원심분리하였다.

여기서 얻은 침전물에 4.0 ml 의 증류수 및 1 ml 의 TBA 시약을 가하여 95°C 에서 60분간 가열한 후 냉각한 다음 n-butanol 을 가하고 혼합후 butanol 층에 생성된 형광물질을 spectrofluorophotometer 로 emission 파장 515 nm, excitation 파장 553 nm 에서 Yagi²⁵⁾의 방법에 의하여 형광을 측정하였다.

(4) Total lipid 의 측정 : 실험동물인 albino rat 에 서 얻은 혈청 0.1 ml 를 취하고 conc. H₂SO₄ 2 ml 를 가한 후 10분간 熱湯가열한 후 냉각하고 이 반응액 0.1 ml 에 conc. H₂SO₄ 0.1 ml 및 phosphovanillin 시액 5 ml 를 가하고 잘 저어준 후 37°C 에서 15분간 incubation 하고 540 nm 에서 spectrophotometer 로 Frings²⁶⁾의 방법에 의하여 흡광도를 측정하였다.

(5) GOT 및 GPT 의 활성도 측정 : ① GOT 는 L-aspartate 및 oxaloglutarate 를 基質로 사용하였으며 aspartate aminotransferase 에 의하여 생성된 oxaloacetate 가 malate dehydrogenase 존재하에 NADH 를 NAD 로 산화시키면서 감소되는 비율을 340 nm 에서 Gilford System 3500 Autoanalyser²⁷⁾로 측정하였다.

② GPT는 L-alanine과 oxaloglutarate를 基質로 사용하였으며 alanine aminotransferase에 의하여 생성되는 pyruvate가 lactate dehydrogenase 존재하에 NADH를 NAD로 산화시키면서 감소되는 비율을 GOT와 같은 방법으로 측정하였다.

(6) AOM법에 의한 oil의 過酸化物價측정: Soybean oil과 sesame oil을 AOM tester에 의하여 $97.8^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 에서 유기산등을 제거시킨 공기를 2.33 ml/sec 로 주입시키면서 변화되는 각 oil의 過酸化物價를 측정하였다.

효소액중 단백질의 측정은 Lowry법²⁸⁾에 의하여 측정하였다.

實驗 結果

1) AOM법에 의한 Oil의 過酸化物價변화

Fig. 1에서 보는 바와 같이 AOM법에 의하여 $97.8^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 및 2.33 ml/sec 의 속도로 공기를 주입시켜 실험한 결과 sesame oil은 6시간 이상 되어도 過酸化物생성의 誘導期가 오지 않고 안정하였으나 soybean oil의 경우 2시간이후부터는 過酸化物價가 급히 상승되어 상대적으로 sesame oil이 soybean oil보다 자체 안정성이 높았다.

2) 약물 및 Oil投與에 의한 체중변화

Fig. 2에서 보는바와 같이 6日經口投與群중 soybean oil投與群에서는 1.7%증가하였고 sesame oil投與群에서는 8.7%증가하였으나 BP를 병용투여한 군에서는 각각 3.0% 및 6.7%의 체중감소를 가져왔다.

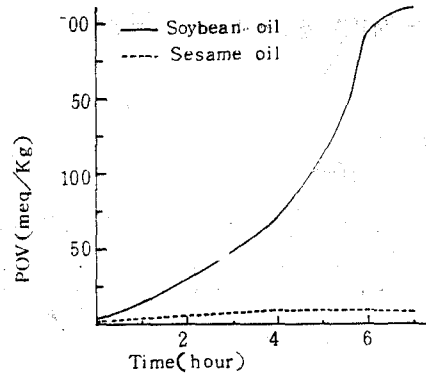


Fig. 1. Changes of the peroxide value in oils.

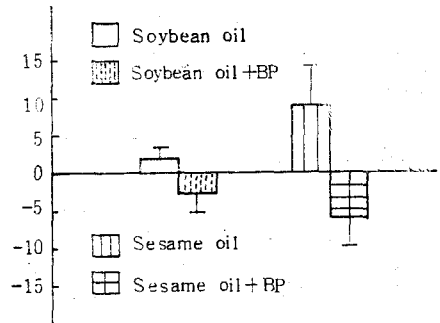


Fig. 2. Changes of the body weight of rats administered oils with or without BP.

3) 肝臟內 藥物代謝酵素 변화

Soybean oil과 sesame oil을 각각 단독으로 또는 BP와 병용투여할 때 Table 1에서 보는 바와 같이 腹腔內에 soybean oil이나 sesame oil에 BP를 병용투여한 군에서는 aminopyrine demethylase의 활성도가 감소하였으며 특히 BP를 생리식염수에 현탁시켜

Table 1. Changes of the aminopyrine demethylase activities in rat liver microsome*

Compounds administered	Aminopyrine demethylase (HCHO $\mu\text{mole/mg}$ protein)		
	PO(1day)**	IP(1day)***	PO(6 days)
Control		0.14 ± 0.006	
BP in saline	$0.09 \pm 0.010^{++}$	$0.04 \pm 0.006^{+++}$	
Soybean oil	$0.10 \pm 0.006^{+}$	$0.10 \pm 0.007^{+}$	$0.05 \pm 0.004^{+++}$
BP in soybean oil	$0.09 \pm 0.009^{++}$	$0.07 \pm 0.009^{+++}$	$0.05 \pm 0.005^{+++}$
Sesame oil	0.11 ± 0.006	$0.08 \pm 0.006^{+++}$	$0.07 \pm 0.011^{+++}$
BP in sesame oil	0.13 ± 0.016	$0.05 \pm 0.004^{+++}$	$0.06 \pm 0.006^{+++}$

* The detail procedures were described in materials and methods

** BP was suspended in oils or saline and animals were given BP suspension (2 g/kg) by PO(1 day) before sacrifice

*** Rats were given BP suspension (1 g/kg) by IP(1 day) before sacrifice

+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.001$

Table 2. Changes of liver microsomal TBA value in rat administered EP suspension*

Compounds administered	TBA Value(n mole/mg protein)		
	PO(1 day)	IP(2 day)	PO(6 days)
Control		1.57±0.059	
BP in saline	2.16±0.104 ⁺⁺⁺	2.76±0.408 ⁺⁺⁺	
Soybean oil	2.11±0.172 ⁺⁺	2.15±0.116 ⁺⁺⁺	2.93±0.321 ⁺⁺⁺
BP in soybean oil	2.19±0.089 ⁺⁺⁺	2.22±0.328 ⁺⁺⁺	3.71±0.341 ⁺⁺⁺
Sesame oil	1.96±0.094 ⁺⁺	1.96±0.138 ⁺	2.97±0.382 ⁺⁺⁺
BP in sesame oil	1.94±0.128 ⁺	1.90±0.110 ⁺	3.82±0.298 ⁺⁺⁺

* See legend to Table 1 for details of experiments
 +p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001.

Table 3. Changes of serum TBA value in rat administered BP suspension*

Compounds administered	TBA value(n mole/ml)		
	PO(1 day)	IP(1 day)	PO(6 days)
Control		1.55±0.066	
BP in saline	1.65±0.009	3.26±0.273 ⁺⁺⁺	
Soybean oil	2.63±0.072 ⁺⁺⁺	2.96±0.394 ⁺⁺⁺	3.72±0.139 ⁺⁺⁺
BP in soybean oil	3.83±0.153 ⁺⁺⁺	3.73±0.441 ⁺⁺⁺	3.37±0.276 ⁺⁺⁺
Sesame oil	2.04±0.049 ⁺⁺	2.09±0.300 ⁺	3.16±0.162 ⁺⁺⁺
BP in sesame oil	1.91±0.125	3.86±0.334 ⁺⁺⁺	3.33±0.130 ⁺⁺⁺

* See legend to Table 1 for details of experiments
 +p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001.

腹腔內投與한 群에서는 더욱 현저히 감소하였다. 6日 經口投與群에 있어서도 어느군이나 효소활성도가 현저히 감소하였다.

Soybean oil 과 sesame oil 을 각각 단독으로 1回 經口投與한 군에 있어서는 soybean oil 군이 sesame oil 군보다 효소활성도가 감소한 경향을 보였으나 有意性은 낮았다.

4) 肝臟 및 Serum 內 過酸化脂質量의 변화

(1) 肝臟 microsome 分割에서의 過酸化脂質 변화 : Table 2에서 보는 바와 같이 過酸化脂質의 변화는 oil 단독 또는 BP 와 병용하여 一回 經口投與한 군이나 腹腔內投與群에서는 어느 군이나 正常群보다 약간 증가하는 경향이 있었으나 腹腔內投與群이 經口投與群에 비하여 더욱 過酸化脂質量이 증가하였으며 BP 를 단독 투여할 때 현저히 증가하였다.

또한 6日 經口投與群에서는 현저한 증가를 보여 주었으며 더우기 BP 를 soybean oil 및 sesame oil 과 병

용투여한 군에서는 oil 단독투여보다 한층 더 현저한 증가를 보여 앞에서 서술한 효소활성도감소치와 비교할 때 肝臟 microsome 分割에서의 過酸化物增加와 효소활성도의 감소는 깊은 逆相關關係가 있음을 보여주고 있다.

(2) Serum 에서의 過酸化脂質 변화 : Table 3에서 보는 바와 같이 EP 단독으로 一回 經口投與한 군은 正常群과 큰 변화가 없었으나 腹腔內投與群은 급격히 증가하였다.

Soybean oil 단독 또는 BP 병용투여군에서는 正常群보다 증가폭이 컸으며 腹腔內 및 6日 經口投與群에서는 soybean oil 단독투여군보다 BP 병용투여군이 더욱 증가하는 경향을 보여 주었다.

Sesame oil 6日 經口投與群 및 sesame oil 과 EP 를 병용하여 腹腔內 및 6日 經口投與群에서 다같이 正常群보다 높았으며 soybean oil 投與實驗群에서도 다같이 정상군에 비하여 높았다.

Sesame oil 단독 또는 BP 병용 一回 經口 및 腹腔內

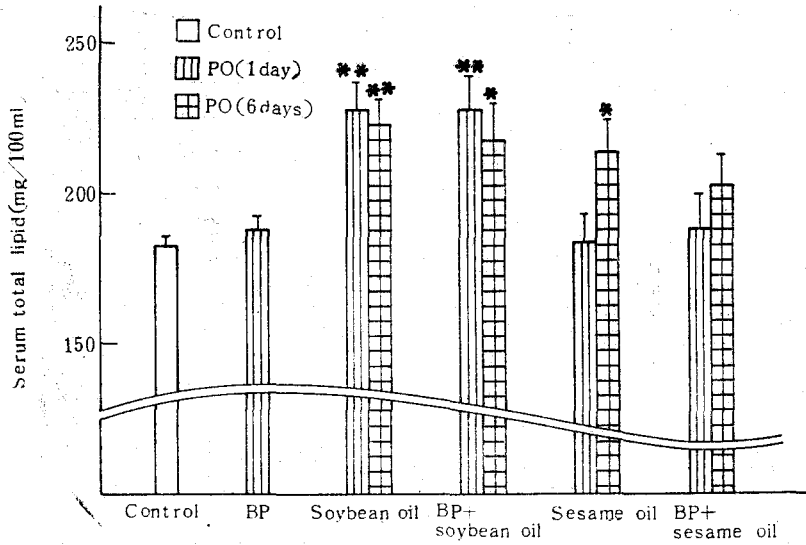


Fig. 3. Changes of serum total lipids in rat administered BP suspension.

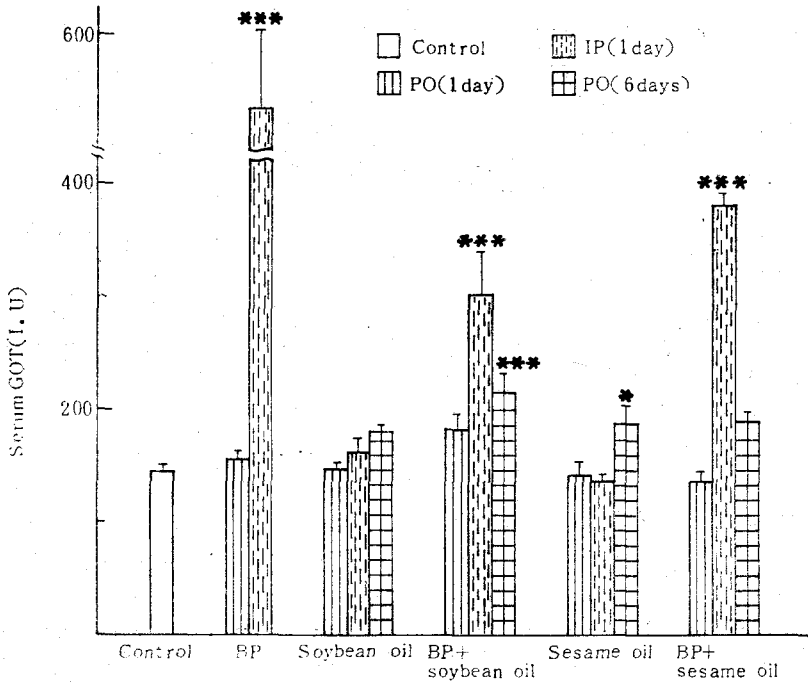


Fig. 4. Changes of serum GOT levels in rat administered BP suspension.

投與群에서 다같이 正常群보다 높았으며 soybean oil 投與實驗群에서도 다같이 정상군에 비하여 높았다.

投與群에서는 soybean oil 실험군에 비하여 현저히 낮았다.

Sesame oil 단독 또는 BP 병용 一回經口 및 腹腔內

Serum 過酸化脂質量은 BP 단독 또는 oil 과 병용하

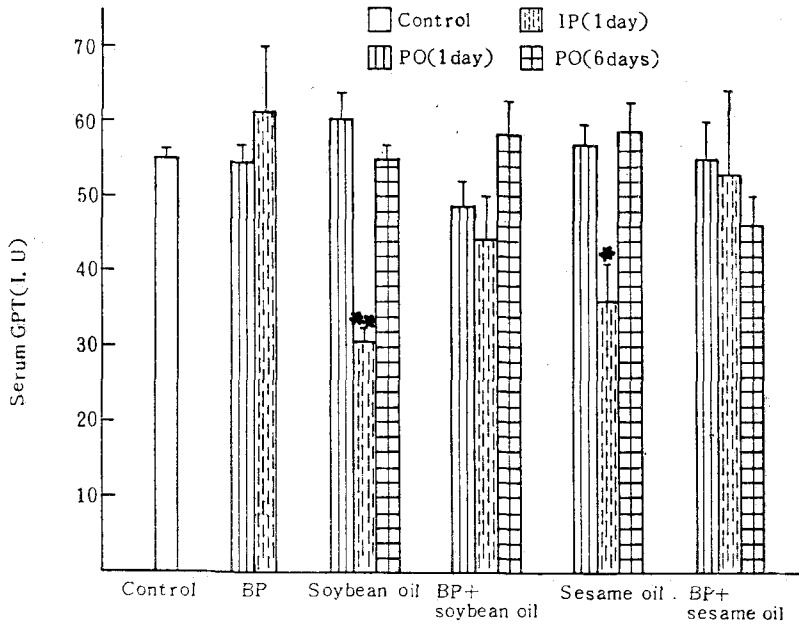


Fig. 5. Changes of serum GPT levels in rat administered BP suspension.

여 腹腔內投與할 때 肝臟內의 過酸化脂質의 增加에 比하여 serum 中の 過酸化脂質의 增加率이 더욱 현저히 높았다.

5) Serum 中の Total lipid 의 변화

Fig. 3에서 보는바와 같이 soybean oil 투여군의 lipid 량과 sesame oil 투여군의 lipid 의 양은 6日經口投與群에서 정상군에 비하여 약간 상승하는 경향이 있었다.

6) Serum GOT 및 GPT 의 변화

Fig. 4에서 보는 바와 같이 GOT 는 oil 단독 또는 BP 와 병용 6日經口投與群에서 대체로 15%~47%까지上昇하였다.

그러나 BP 를 단독 또는 oil 과 병용한 腹腔內投與群에서는 GOT 가 급격히 상승하였으며, 특히 BP 단독으로 투여한 군이 현저히 높았다.

GPT 의 경우는 Fig. 5에서와 같이 큰 변화를 하지 않았으나 soybean oil 및 sesame oil 단독으로 腹腔內投與한 群에서 낮은 경향을 보였으나 有意性은 없었다.

考 察

본 실험에서는 강력한 산화력을 갖는 과산화물로서

환원성물질을 산화시키고 자체는 benzoic acid²⁰⁾로 변하는 benzoyl peroxide(BP)를 단독 또는 soybean oil 이나 sesame oil 과 함께 흰쥐에 경구 혹은 복강내 투여하여 肝臟 및 혈청내의 過酸化脂質量과 藥物代謝酵素의 변화를 檢索하였다.

실험결과에서 서술한 바와 같이 正常群에 비하여 oil 이나 BP 단독투여 및 병용투여한 모든 군에서 투여방법, 투여기간에 관계없이 일반적으로 肝臟過酸化物이 증가하는 현상을 보였다.

Mkhitarian²⁹⁻³¹⁾등은 흰쥐에 BP 를 carboxy methyl cellulose(CMC)에 혼합하여 腹腔內投與한 결과 투여 1~2일후 肝臟過酸化脂質量은 급격히 상승하고 7~10일후에는 低下되어 정상치를 유지하다가 그 이상 경과하면 오히려 감소한 후 정상치를 유지한다고 보고하였고 흰쥐의 肝臟中에 함유되어 있는 ascorbic acid 와 α -tocopherol 의 양은 過酸化脂質量과는 반대로 처음에는 감소하고 過酸化脂質의 저하에 따라 점차 회복된다고 보고하였다. 이와같은 결과는 본 실험에서 흰쥐에 BP 를 생리식염수에 현탁시켜 腹腔內投與한 결과와 비교할 때 유사한 결과라고 생각된다.

6日 經口投與群에서는 soybean oil 이나 sesame oil 을 투여한 모든 군에서 肝臟過酸化脂質의 현저한 상승을 가져왔다. 이는 Machlin²²⁾등의 불포화지방산을 계속 다량섭취할 때 組織內脂質의 안정성이 저하되어 過

酸化脂質의 생성이 촉진된다는 보고와 Aoyama³⁹⁾ 등의 토끼대동맥에 lanolin 을 투여한 결과 過酸化脂質量이 시일경과에 따라 상승되었다는 실험결과와 일치한다.

BP 단독 및 oil 과 병용하여 一回 經口 및 腹腔內投與한 群에서는 정상군에 비하여 肝臟過酸化脂質의 상승이 다같이 약간 증가하여 BP 에 대한 영향은 뚜렷하지 못하였다. 그러나 6日 經口投與群에서는 oil 단독에 비하여 BP 를 투여할 때 肝臟過酸化脂質의 현저한 상승을 보여 BP 에 의한 작용이 뚜렷하게 나타났다.

末松³⁴⁾는 急性肝炎의 경우 혈청 중 過酸化脂質이 약간 상승하며 肝硬變의 경우는 肝臟중 過酸化脂質이 일정치를 유지하나 혈청중에서는 상승한다고 보고하였다. 또한 Yagi³⁵⁾는 병아리를 酸素氣流箱에서 사육시킬 때 過酸化脂質이 증가하고 蛋白變性이 일어나 혈액에서의 過酸化脂質量은 두배 이상 증가하나 肝臟에서는 큰 변화를 주지 않았는데 이는 肝臟 microsome 에 過酸化脂質을 분해시키는 機構가 혈액보다 많기 때문이라고 추정하였다.

본 실험결과에서는 일반적으로 一回 經口 및 腹腔內投與群에서 肝臟過酸化脂質보다 血清過酸化脂質의 상승이 뚜렷하였으며 특히 一回 經口投與群에서 sesame oil 군보다 soybean oil 군의 증가가 현저하였고 BP 병용투여로 더욱 현저한 증가를 보여 一回 投與時에는 sesame oil 의 항산화효과가 관찰되었다. 그러나 一回 腹腔內投與群에서는 BP 병용투여시 급격한 血清過酸化脂質의 증가로 soybean 과 sesame oil 의 차이가 나타나지 않았는데 이는 BP 의 강한 산화작용 혹은 吸收差 등으로 sesame oil 의 항산화작용이 관찰되지 않은 것으로 추측한다.

6日 經口投與群에서는 전반적으로 血清過酸化脂質이 현저히 상승하여 특별히 BP 에 의한 영향을 인정할 수는 없었다. 즉 혈청내에서는 肝臟內에서보다 過酸化脂質이 더욱 예민하게 상승하였으며 이와같은 결과는 혈청보다는 肝臟에서 過酸化脂質을 파괴하는 기구가 더 활발히 작용하고 있다는 Yagi³⁵⁾의 추측과 일치하는 것으로 생각된다.

세포내의 smooth endoplasmic reticulum 에 존재하는 藥物代謝系인 NADPH, NADPH-cytochrome c reductase, cytochrome P-450 등이 過酸化脂質생성과 상호관련성이 있으며 실제로 체내 過酸化脂質量이 상승될 때 aminopyrine demethylase, ethylmorphine demethylase 및 NADPH-cytochrome c reductase 의 활성도가 저하된다는 많은 보고들^{8,9,36,37,38)}이 있다.

본 실험결과에 의하면 soybean oil 一回 經口投與群

에서는 aminopyrine demethylase 활성도가 sesame oil 一回 經口投與群보다 저하되어 sesame oil 의 항산화효과와 관련성을 보여주며 특히 血清過酸化脂質의 상승억제작용과 잘 일치하고 있다.

그러나 一回 腹腔內投與群과 6日 經口投與群에서는 aminopyrine demethylase 활성도의 현저한 저하를 초래하여 EP 의 작용이 인정되었으나 기타 실험에서는 대체로 일률적인 효소활성도의 저하로 인하여 BP 자체의 영향이 뚜렷하게 나타나지 않았다. 이는 Mkhitar-yan^{33,31)} 등이 보고한 바와 같이 肝臟過酸化脂質이 급격히 상승하며 α -tocopherol 은 저하하여 肝臟에 영향을 준다는 보고와 유사한 결과를 얻었다.

이와같은 전반적인 aminopyrine demethylase 활성도 저하는 현저한 혈청 및 肝臟過酸化脂質의 상승과 잘 일치하였다.

肝臟機能변화와 密接한 관계를 가지고 있는 혈청 GOT 는 BP 단독투여 혹은 병용투여시에 증가하였으며 특히 腹腔內投與群에서는 현저히 증가하여 BP 의 肝臟에 미치는 영향이 있음을 보여주고 있다. 한편 혈청 GFT 는 큰 변화를 가져오지 않았다.

血清總脂質의 변화는 BP 의 투여로 큰 변화를 나타내지 않아 지질대사에는 큰 영향이 없는 것으로 생각된다.

結 論

Soybean oil 또는 sesame oil 과 benzoyl peroxide 병용투여로 인한 흰쥐의 肝臟 및 혈청에서의 脂質過酸化現象과 藥物代謝酵素에 미치는 영향을 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 6日 經口投與群중 oil 단독투여군은 체중이 증가하였고 BP 병용투여군은 감소하였다.

2) BP 및 oil 을 병용투여한 一回 腹腔內投與群과 6日 經口投與群 모두에서 藥物代謝酵素의 활성이 전반적으로 저하하였으며 BP 단독투여군에서는 더욱 현저히 효소활성도가 감소하였다.

3) BP 및 oil 의 단독 및 병용투여한 全群에서 肝臟 및 血清의 過酸化脂質量이 증가하나 특히 血清過酸化脂質量이 더욱 증가하였다.

4) 6日 經口投與群에서는 혈청 및 肝臟의 過酸化脂質量이 상승하였으며 특히 BP 병용투여시 肝臟過酸化脂質量의 상승이 더욱 현저하였다.

5) 一回 腹腔內投與群에서는 일반적으로 肝臟過酸化脂質量보다는 血清過酸化脂質量이 증가하였으며 BP 병

용투여군에서는 더욱 현저하였다.

6. 血清內總脂質量은 큰 변화가 없었다.

7. GPT는 병영향이 없었으나 GOT는 BP 및 oil의 병용투여군에서 상승하였고 BP 단독투여군에서 더욱 현저히 상승하였다.

參 考 文 獻

- 1) Goto, Y.: *Noto Shinkei* 35-1, 25, 1981.
- 2) Trombly, R. and Tappel A.L.: *Lipids* 10, 441, 1975.
- 3) 篠園彦: *New food industry* 24-1, 71, 1982.
- 4) Machlin, L.J. and Gordon, R.S.: *Symposium on Foods. ed by Schults, H.W. and Day, E.A. p.265 AVI pub. 1967.*
- 5) 福澤建治: *Vitamin* (502), 47, 1976.
- 6) 眞三文紀, 中村哲也: *Vitamin* 51(1), 21, 1977.
- 7) 美濃眞, 村田良輔, 畑千恵子: *Vitamic* 50(1), 39, 1976.
- 8) Kamataki, T. and Kitakawa, H.: *Biochem. pharmacol.* 22, 3199, 1973.
- 9) Kwack, C.Y. Hong, S.U. & Lee, H.W.: *Korean J. Pharmacology* 15(2), 45, 1980.
- 10) Tappel, A.L.: *J. Biol. Chem.* 217, 721, 1955.
- 11) Schneider, A.K. Smith, E.E. and Hunter, F.E.: *Biochem.* 3, 10, 1770, 1964.
- 12) Knight, M.E. and Hunter, F.E.: *J. Biol. Chem.* 240, 3439, 1965.
- 13) Wills, E.D. And Wilkinson, A.E.: *Radiat. Res.* 31, 732, 1967.
- 14) Segovia, J.L., Moratilla N.L. and Sandiagno E.: *Revista Espanola DE. Fisiologia* 30, 127, 1974.
- 15) 藤田直: *藥學雜誌* 94(2), 215, 1974.
- 16) Okura, R., Toyama H. and Katsuki T.: *Vitamine* 53(12), 569, 1979.
- 17) Misra, H. P. and Fridorich: *J. Biol. Chem.* 247, 6960, 1972.
- 18) Winterbourn, C.C., McGrath, B.M. and Cenell R.W.: *Biochem. J.* 115, 493, 1976.
- 19) Yagi F.: 過酸化脂質研究會發表文 p.11. 田邊製藥, 1976.
- 20) 石館守二: 第4版 食品添加物 解説書 B-218~222, 廣州書店 1979.
- 21) Newell, G.W. et al: *J. Am. Med. Ass.* 135, 760, 1947.
- 22) Radomski, J.L et al: *J. Nutri.* 36, 15, 1948.
- 23) Cochin, J. and Axelord, J.: *J. Pharmacol. Exp.* 125, 105, 1959.
- 24) 大石誠子: 最新醫藥 33, 660, 1978.
- 25) Yagi, F.: *Vitamine* 49, 10, 403, 1975.
- 26) Frings, C.S. and Dun, R.T.: *Colorimetric determination of lipids 21st National Meeting of the Am. Ass. of Clin. Chemist*, 1969.
- 27) The quantitative determination of GOT activity and GFT activity in serum by Gilford System 3500: *Gilford instrument Lab. Inc.*
- 28) Lowry, O.H. et al: *J. Biol. Chem* 193:265, 1951.
- 29) Mkhitaryan, V.G. et al: *Biol. Zh. Arm.* 25 (9), 32-8, (1972).
- 30) Mkhitaryan, V.G. et al: *Eiol. Zh. Arm.* 26 (4), 28, 1973.
- 31) Mkhitaryan, V.G, et al: *Eksp. Klin. Med.* 14 (V)9, 1974.
- 32) Machlin, L.J. and Gordon, R.S.: *Hand Book of Food Additives (2nd e:d.) ed. by Furia, T.E. p213., CRC Pub Co. 1972*
- 33) Aoyama, S. and Iwakami, H.: *Jap. Heart. J.* 6, 128, 1965.
- 34) 末松俊彦: 過酸化脂質研究會發表文, p.32 田邊製藥: 1976.
- 35) Yagi, K.: 過酸化脂質研究會發表文, p.55 田邊製藥, 1976.
- 36) Faird, B. et al.: *Chem. Biol. Interaction* 16, 145, 1977.
- 37) Wills, E.D.: *Biochem. J.* 123, 983, 1971.
- 38) Orrenius, S. Dallener, G. and Ermster, E.: *Bioche. Biophys. Res. Comm.* 14, 329, 1964.