

## 흰쥐에 있어서 주정중독이 Bromobenzene 대사에 미치는 영향

김중우 · 신중규 · 윤종국\*

경산대학교 보건대학원 보건학과, \*계명대학교 자연과학대학 공중보건학과

### Effect of Ethanol Pretreatment on the Bromobenzene Metabolism in Rats

Joong Woo Kim, Joong Kyu Shin, and Chong Guk Yoon\*

Dept. of Kyungsan University Health Graduate School of Public Health

\*Dept. of Public Health, College of Natural Science, Keimyung University, Taegu 704-701, Korea

(Received October 27, 1995)

(Accepted November 15, 1995)

**ABSTRACT** : To investigate an effect of ethanol pretreatment on the bromobenzene metabolism, the bromobenzene (400 mg/kg body wt. i. p.) was given 3 times at intervals of one day to the male rats orally pretreated with 5% ethanol throughout 2 months. In the ethanol pretreated rats, liver injuries were not demonstrated on the basis of the liver weight per body weight, serum levels of alanine aminotransferase (ALT) activity and histopathologic findings. By the bromobenzene treatment, ethanol pretreated rats showed the more decreased levels of serum ALT and liver weight/body weight (%), and decreased degree of liver damage on histopathological observation than the control group. The ethanol pretreated rats showed the more increased activities of hepatic aniline hydroxylase, glutathione S-transferase (GST) and the more decreased contents of glutathione than the control. Concomitantly the ethanol pretreated rats showed the more decreased contents of hepatic glutathione and increased activities of GST by the bromobenzene treatment. Above results indicate that ethanol pretreatment enhance the metabolizing ability of bromobenzene in rats.

**Key Words** : Ethanol pretreatment, Bromobenzene, Hepatic aniline hydroxylase, Glutathione, Glutathione S-transferase

### I. 서 론

최근 산업의 급속한 발전에 따른 산업유해물질의 인체 폭로가 인간의 건강을 위태롭게하고 있는 실정이다. 또한 산업발전에 수반된 생활수준의 향상으로 주량의 소비량이 늘어남에 따라서 음주로 야기되는 인간의 건강이 관심의 대상이 되고 있다. 특히 산업유해물질이 인체 폭로시에 알콜 섭취의 변수가 작용할 때 인간의 건강에 심각한 문제를 제기할 가능성을 가지고 있다. 이들 유해공해 물질 중 xenobiotics의 일종인 bromobenzene은 산업체에서 유기용제로 사용되며 인체 폭로시에 간조직 세포의 다기능 복합산화 효소기구에 의하여 bromobenzene 3,4-epoxide로 전환되어지며 이 친전자성 물질이 여러가지 생체 독성을 야기시킨다고 한다(Zheng과 Hanzlik, 1991). 그리고 이 물질은 gluta-

thione(GSH)과 결합되므로 무독화 되어지며 epoxide hydrolase에 의하여 bromophenol류의 형태로 무독화 된다고 알려져 있다(Boylard와 Chasseud, 1969; Thor 등, 1979; Lee 등, 1990). 한편 외부 물질들로부터 생체를 보호하는 독성 물질의 중독 및 해독기구는 생체의 생리적 조건에 의하여 영향을 받고 있음이 보고되고 있다(Kato, 1977; Hodgson, 1987). 특히 병태생리적인 조건인 급·만성 간질환과 xenobiotics 대사와의 관련성에 대하여 많은 연구가 되고 있으며, 급·만성 간질환시에 xenobiotics 대사가 지연된다는 설과(Williams와 Benet, 1982; Schoene, 1978; Black과 Billing, 1969; Motayama, 1979) 경우에 따라서 촉진된다는 보고(신, 1994)가 있어 학자들 간에 상당한 논란이 되고 있다. 특히 Rubin과 Lieber(1968), Garulli와 Manenti(1971) 및 Hetu 등(1983)은 실험동물에 ethanol의 만성처치는 간세포 microsome의 xenobiotics 대사효소를 유도한다

\*To whom all correspondence should be addressed

고 하였다. 따라서 간손상이 야기되지 않는 생리상태로의 ethanol 처치는 bromobenzene 대사율을 오히려 촉진시킬 것으로 사료된다. 그러므로 산업장의 근로자들에 있어서 산업유해물질의 인체 폭로가 주량 음용의 정도 차이에 따라 독성물질의 해독에 어떠한 영향을 미치는가를 검토함은 직업병 관리에 의의를 찾을 수 있으리라 생각된다. 이에 본 연구는 실험동물에 저농도의 알코올을 장기간 음용 시킨 다음 bromobenzene 투여시 간손상을 확인코자 간무게, 혈청 alanine aminotransferase(ALT), 간단백질을 측정함과 동시에 병리조직검사를 하였다. 또한 bromobenzene의 대사에 관여하는 간조직의 aniline hydroxylase(AH), glutathione 및 이의 포함효소인 glutathione S-transferase(GST) 활성을 측정하는 한편 GST의 활성변동의 기전을 규명코자 효소의 기질인 1-chloro-2,4-dinitro-benzene(CDNB) 및 GSH 농도를 달리하면서 반응속도를 관찰하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험동물의 사육조건 및 처치

동물은 200 g 내외의 외견상 건강한 Sprague-Dawley종 수컷쥐를 물대신에 5% 에탄올을 음용시키면서 25°C에서 2개월간 사육시켰으며 대조군은 물만 먹도록 하였다. 이때 사료는 삼양사 동물식이를 사용했다. 이 기간에 사육시킨 300 g 내외의 흰쥐에 bromobenzene을 체중 1 kg당 400 mg을 1일 간격으로 3번 투여한 후 대조군과 함께 12시간 절식시킨 후 처치하였다. 실험동물은 대조군, ethanol 투여군, bromobenzene 투여군 및 ethanol 전처치 후 bromobenzene 투여군 모두 4개군으로 하였다. 동물 처치는 ether 마취하에서 복부정중선을 따라 개복한 후 복부대동맥으로부터 채혈하여 쥐를 실혈사 시킨 다음 4°C의 생리식염수액으로 관류하여 간에 남아있는 혈액을 제거한 다음 간을 적출하였다. 적출한 장기를 생리식염수로 장기 표면에 묻은 혈액을 가볍게 씻은 후 장기내 생리식염수를 제거한 후 간무게를 칭량하였다. 한편 간의 일부분은 10% formalin에 고정시켜 병리조직검사에 사용하였으며, 채취한 혈액은 방치후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리 후 혈청을 얻어 ALT 활성 측정에 사용하였다.

### 2. 효소원의 조제

적출한 간장 일부는 1 g당 4배량의 0.25 M sucrose 용액을 가하여 빙냉하에 glass teflon homogenizer로 마

쇄하였다. 이 마쇄균질액(20% W/V)을 10,000×g에서 20분간 원심분리한 다음 핵 및 mitochondria 분획을 제거시킨 상층액을 다시 105,000×g에서 1시간 동안 초원심분리하여 cytosolic fraction과 microsomal fraction을 분리하였다. Cytosolic fraction은 GST 활성 측정의 효소원으로 사용하였으며, microsomal fraction은 AH 활성 측정의 효소원으로 사용하였다.

### 3. 효소 활성 측정

혈청 ALT 활성은 Reitman과 Frankel(1957)방법에 따라 조제된 kit시액을 사용하였으며, 활성 단위는 혈청 m/당 Karmen(1955) Unit로 표시하였다. 간세포의 microsomal aniline hydroxylase 활성은 Bidlack과 Lowery(1982)의 방법을 이용하였으며, 효소의 활성 단위는 단백질 1 mg이 1분 동안 반응하여 생성된 p-aminophenol의 양을 n mole로 표시하였다. 간조직 중 GST의 활성 측정은 Habig 등(1974)의 방법에 준하였으며, 효소의 활성 단위는 효소반응액 중에 함유된 단백질 1 mg이 1분 동안 반응하여 생성시킨 conjugate를 n mole로 나타내었다.

한편 CDNB 및 glutathione 농도를 변동시켜 가면서 본 효소의 활성을 측정하여 double reciprocal plot를 작성하여  $V_{max}$  및  $K_m$ 치를 산출하였다.

이상 효소반응액 중 단백질 측정은 Lowry 등(1951)의 방법에 준하였다.

### 4. 간조직 중 glutathione(GSH) 함량 측정

GSH의 함량은 Ellman(1959)의 방법에 따라 측정하였으며 GSH의 함량 단위는 간조직 1 g당  $\mu$  mole로 나타내었다.

### 5. 광학현미경 관찰

간조직의 일반적인 조직학적 변화를 관찰하기 위해 정상군, ethanol 투여군, bromobenzene 투여군, ethanol 전처치 후 bromobenzene 투여군에서 적출한 흰쥐 간중엽을 즉시 10% neutral formalin액에 고정하고 통상의 방법에 따라 paraffin으로 포매한 후 4-6  $\mu$ m의 절편을 만들어 hematoxylin-eosin 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

## III. 결 과

### 1. 성장기간 중 체중 변동

흰쥐를 5% 알콜을 60일 동안 음용시키는 기간 중 체중 변동을 나타낸 것은 Fig. 1과 같다. 대조군은 처음 체중의 약 62% 증가되었고 알콜 섭취군은 약 43% 증가되어 대조군 보다 체중 증가율이 다소 감소되었다.

## 2. 체중당 간무게(%) 및 ALT 활성 변동

Ethanol 전처치한 흰쥐에 bromobenzene 투여시 체중당 간무게(%)와 혈청 ALT 활성을 나타낸 것은 Table 1과 같다.

체중당 간무게(%) 및 혈청 ALT 활성치는 ethanol 전처치한 군과 대조군 간에는 별다른 차이를 볼 수 없었다. Bromobenzene 투여군은 체중당 간무게는 대조군에 비하여 약 57%의 유리한 증가를 나타내었으나 ethanol 전처치한 군 간에는 별다른 차이를 볼 수 없었다. 또한 ALT 활성치에 있어서는 bromobenzene 투여군은 대조군에 비하여 약 4.5배의 현저한 증가를 보였으나 ethanol 전처치후 bromobenzene 투여군은 bromobenzene 투여군 보다 혈청 ALT 활성이 오히려 약 50% 감소됨이 관찰되었다.

## 3. 간 조직학적 변화

Ethanol 전처치한 실험군은 병리조직학적 소견에서

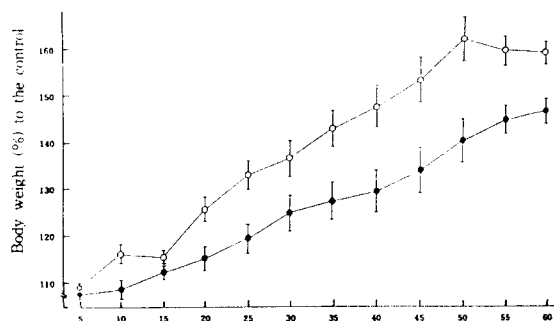


Fig. 1. Two month weight gains in rats fed 5% ethanol or water. Each value represents the mean  $\pm$  standard error (SE) of 30 rats. ○: Control, ●: Alcohol.

는 간조직에 가끔 acid philic cytoplasm을 가진 세포들이 보였으나 별다른 병리조직 변화는 없었다.

Bromobenzene 투여군은 zonal necrosis 정도가 관찰되었으나 ethanol 전처치군은 mild necrosis 정도가 관찰되었다(Fig. 2 참조).

## 4. Aniline hydroxylase 활성 변동

흰쥐에 Ethanol 전처치한 후 bromobenzene 투여한 간을 microsome 분리 후 간 microsomal aniline hydroxylase 활성 변동을 나타낸 것은 Table 2와 같다.

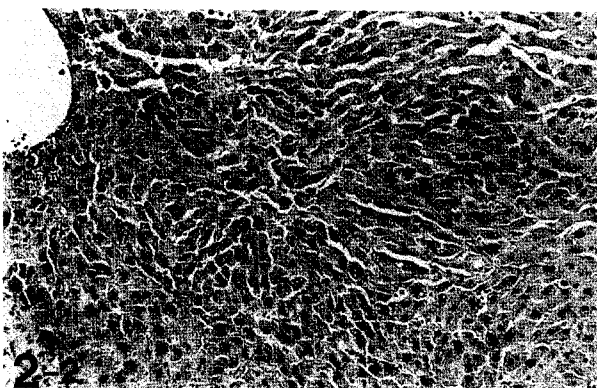
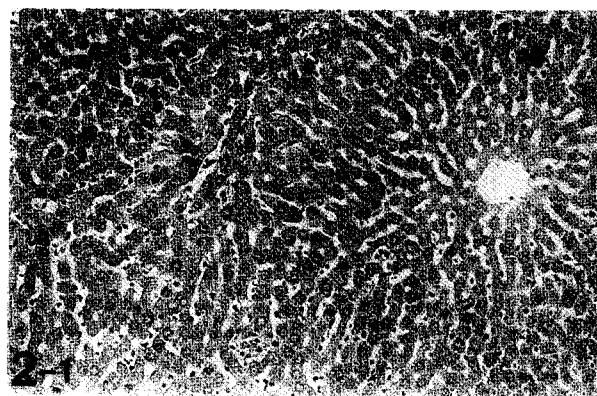
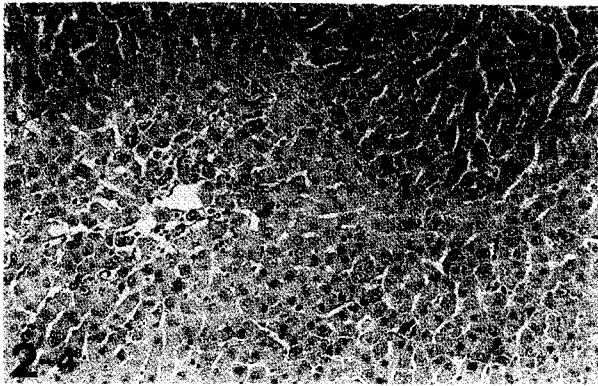
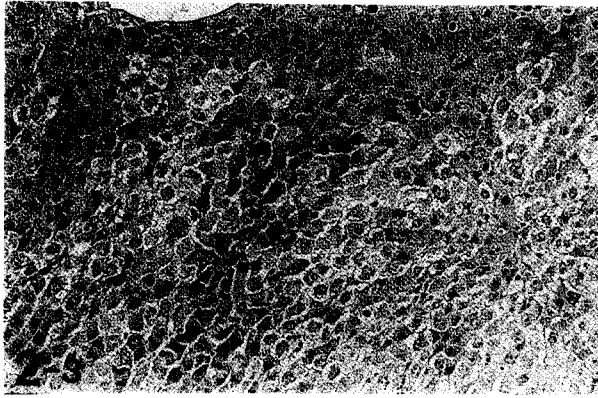


Fig. 2. 2-1, Control group. The hepatic parenchyma is well preserved (H & E,  $\times 100$ ). 2-2, Ethanol group. The hepatocytes are seen mild pyknotic changes (H & E,  $\times 100$ ).

Table 1. Effect of ethanol pretreatment on the liver weight per body weight (%) and liver protein, serum ALT activity in bromobenzene treated rats

Parameters	Groups			
	Control	Ethanol	Bromobenzene	Ethanol+Bromobenzen
Liver wt/body wt (%)	2.47 $\pm$ 0.10	2.56 $\pm$ 0.04	3.89 $\pm$ 0.12***	3.97 $\pm$ 0.50
Serum ALT <sup>1)</sup>	29.60 $\pm$ 3.08	28.00 $\pm$ 1.87	131.50 $\pm$ 32.26***	68.67 $\pm$ 20.68
Liver protein <sup>2)</sup>	120.10 $\pm$ 14.00	115.90 $\pm$ 6.20	107.40 $\pm$ 9.36	121.07 $\pm$ 6.20

The assay procedure was described in experimental methods. Each value represents the mean  $\pm$  S.E of 6 rats. Significantly different from the control group (\*\*\*)  $p < 0.001$ . unit <sup>1)</sup>Karmen unit/ml of serum, <sup>2)</sup>mg/g. liver wt.



**Fig. 2.** 2-3, Ethanol group. The hepatocytes are seen mild pyknotic changes (H & E, ×100). 2-4, Disarray of centrolobular hepatocytes, which consist of hepatocytic swelling and minute necrosis (H & E, ×100).

**Table 2.** Effect of ethanol pretreatment on the liver microsome aniline hydroxylase (AH) activity in bromobenzene-treated rats

Groups	AH activity (n moles p-aminophenol/mg protein/hr)
Control	30.80 ± 2.57
Ethanol	40.33 ± 1.83*
Bromobenzene	44.60 ± 11.38
Ethanol+Bromobenzene	39.85 ± 6.87

Each value represents the mean ± S.E of 6 rats.

Other abbreviations are the same as Table 1.

Significantly different from the control group (\*;  $p < 0.05$ ).

Ethanol 전처치군에 있어서 간조직의 aniline hydroxylase 활성은 대조군에 비하여 약 31%의 유의한 증가를 보였다. Bromobenzene 투여군 및 ethanol 전처치한 다음 bromobenzene 투여군 모두 대조군에 비하여 각각 45%, 29% 증가되었으며 대조군에 대한 본 효소의 증가율은 ethanol 전처치군이 오히려 감소되었다.

### 5. 간조직 중 GSH 함량 변동

Ethanol 전처치한 다음 bromobenzene 투여 후 간조

**Table 3.** Effect of Ethanol pretreatment on the hepatic contents of glutathione (GSH) in bromobenzene-treated rats

Groups	GSH contents ( $\mu$ mole/g of tissue)
Control	3.29 ± 0.13
Ethanol	3.05 ± 0.18
Bromobenzene	1.31 ± 0.16*** <sup>a)</sup>
Ethanol+Bromobenzene	1.02 ± 0.13*** <sup>b)</sup>

Each value represents the mean ± S.E of 6 rats.

Other abbreviations are the same as in Table 1.

<sup>a)</sup>Significantly different from the control group.

<sup>b)</sup>Significantly different from the bromobenzene-treated group (\*\*;  $p < 0.01$ ).

**Table 4.** Effect of ethanol pretreatment on the hepatic glutathione S-transferase (GST) activity in bromobenzene-treated rats

Groups	GST activity
Control	750.50 ± 74.40
Ethanol	765.03 ± 51.90
Bromobenzene	915.54 ± 61.40
Ethanol+Bromobenzene	940.45 ± 73.70

Each value represents the mean ± S.E of 6 rats.

[Unit; 2,4-dinitrobenzene-glutathione conjugate n moles/min/mg protein.

Other abbreviation are same as in Table 1.

직중 GSH 함량 변동을 나타낸 것은 Table 3와 같다. 즉 ethanol 전처치한 시험군은 대조군에 비하여 간조직 중 GSH 함량은 약간 감소되는 경향을 보였으며 bromobenzene 투여군은 대조군에 비하여 약 60%의 유의한 감소를 보였다. 특히 ethanol 전처치한 다음 bromobenzene을 투여함으로써 간의 GSH 함량은 대조군보다 약 70% 유의하게 감소되어 Ethanol 전처치함으로써 간의 GSH 감소율이 증가됨을 알 수 있었다.

### 6. 간조직중 glutathione S-transferase(GST) 활성 변동

Ethanol 전처치한 실험군과 대조군 간에 간조직의 GST 활성은 별다른 차이를 볼 수 없었다(Table 4). Bromobenzene 투여군은 대조군에 비하여 본 효소 활성은 약 22% 증가를 나타냈으나, ethanol 전처치한 실험군은 대조군에 비하여 약 25% 증가되었다. 이때 대조군에 대한 본 효소의 증가율은 ethanol 전처치함으로써 약간 증가되는 경향을 보였다.

### 7. Ethanol 전처치한 흰쥐에 있어서 bromobenzene 투여가 간 GST의 반응속도에 미치는 영향

GST의 기질인 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene(CDNB) 및 GSH 농도 변화에 따른 kinetic parameter의 변동을

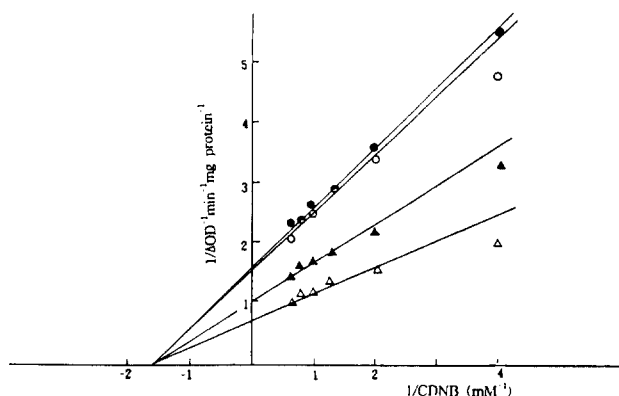


Fig. 3. Double reciprocal plots of hepatic cytosolic glutathione S-transferase with 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene (CDNB) as a substrate in bromobenzene-treated rats with ethanol. The assay procedure was described in the experimental methods. Data points represent means for 3 separate experiments. ●: Control, ○: Ethanol, ▲: Bromobenzene, △: Ethanol+Bromobenzene.

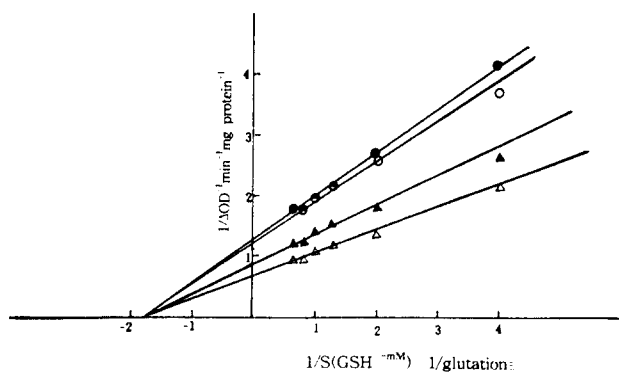


Fig. 4. Double reciprocal plots of hepatic cytosolic glutathione S-transferase with glutathione as a substrate in bromobenzene-treated rats with ethanol. The assay procedure was described in the experimental methods. Data points represent means for 3 separate experiments. ●: Control, ○: Ethanol, ▲: Bromobenzene, △: Ethanol+Bromobenzene.

나타낸 것이 Fig. 3 및 Fig. 4이다.

$K_m$ 치는 ethanol 전처치군, ethanol 전처치한 다음 bromobenzene 투여군 및 bromobenzene만 투여군 모두가 두 기질인 CDNB와 GSH에서 별다른 차이를 볼 수 없었다.  $V_{max}$ 치 역시 CDNB와 GSH에 있어서는 대조군과 ethanol 전처치군 간에는 별다른 차이를 볼 수 없었으나 bromobenzene 투여시에 ethanol 전처치함으로써 기질인 CDNB와 GSH 모두 약 1.4배 증가되었다.

#### IV. 고 찰

내·외인성 요인에 의하여 생성된 친전자성물질 (Trush 등, 1982; croci 등, 1985)을 포함하는 free radical들은 체내에서 여러가지 독작용(Freeman과 Crapo,

1982; Susan과 Barry, 1989)을 유발시키며, 생체 해독화 작용으로 무독화 된다(Thor, 1979; Marklund와 Marklund, 1974; McCord, Free와 Fridovich, 1967; Oh 등 1982)고 한다. 그리고 free radical들의 독작용 및 해독작용은 생체의 내부조건에 따라 달라진다(Kato, 1977; Hodgson, 1987)고 한다. 실험동물에 bromobenzene 투여시 간세포의 괴사가 초래되는 것으로 알려져 있다(Reid 등, 1970, 1971). 한편 ethanol은 음주 후 주로 간에서 대사되며 장기간 음주를 했을 때는 지방간, 간염, 간경변증(Christoflensen과 Paulsen, 1979; Wooddell, 1980; Sherlock, 1985)이 초래된다고 한다. 특히 병태생리적 조건인 급·만성 간질환시에 xenobiotics의 대사에 관한 연구로써 Zilly 등(1975)과 Vessey(1980)는 급성 간염시에 약물대사 효소가 감소된다고 하였으며, Williams와 Benet(1982)는 간세포 손상시 xenobiotics의 혈액 중 반감기가 연장된다고 하였다. 또한 Blank과 Billing(1969) 및 Motayama(1979)는 급·만성 간염시에 xenobiotics의 대사에 관련된 glucuronide 포함효소 활성이 정상이라고 보고하였다. 이와 같이 간손상시에 xenobiotics의 대사에 관하여 여러 학자들 간에 논란의 대상이 되고 있다.

더우기 Rabin과 Lieber(1968)는 만성 알콜 섭취시에 간 microsome의 약물대사 효소 활성을 유도한다고 하였으며, Heta 등(1982)은 ethanol의 만성적 전처치가 bromobenzene 3, 4-epoxide로서의 전환을 촉진시킨다고 하였다.

Ethanol 전처치로 인하여 야기된 간손상시에는 bromobenzene 대사가 지연되었지만 비록 ethanol을 장기 간동안 섭취할 경우에 간손상이 유도되지 않는 상태에서는 bromobenzene 대사율이 오히려 증가될 수 있다는 가능성을 시사해 주고 있다.

본 실험에서는 실험동물들을 약 60일 동안 50% ethanol 섭취시켰을 때 간 무게, 혈청 ALT 활성, 간단백질 함량은 대조군과 별다른 차이를 나타내지 않았으며 병리조직검사에서 두 군간에 별다른 차이를 볼 수 없었다. 이와 같은 ethanol 전처치한 실험동물모델에 bromobenzene을 투여시에 bromobenzene만 투여한 실험군 보다 혈청 ALT 활성은 낮게 나타났으며 병리조직검사 소견에서도 ethanol 전처치 한 다음 bromobenzene을 투여한 군이 bromobenzene만 투여한 군 보다 간손상이 경미하게 나타났다. 이같이 실험동물에 bromobenzene 투여시 ethanol 전처치 함으로써 간손상이 경미하게 나타나는 원인을 검토코자 bromobenzene으로부터 3,4-epoxide 형성에 관여하는 cytochrome P-450에 상응하는 aniline hydroxylase 활성을 간조직 중

에서 측정하였다. 본 실험에서 ethanol 전처치한 실험 동물에서 aniline hydroxylase 활성이 대조군 보다 높게 나타났다. 이는 Rubin과 Lieber(1968)의 결과와 유사하였다. 또한 bromobenzene 투여군과 ethanol 전처치한 후 bromobenzene을 투여한 실험군 모두 대조군보다 본 효소의 활성이 높게 나타났으나 두군 간의 별다른 차이를 볼 수 없었다.

위와 같은 결과로 보아 bromobenzene 투여시 ethanol 전처치함으로 bromobenzene 3, 4-epoxide 생성율은 별다른 차이가 없음을 시사해 주고 있다. 이 같이 두군 간에 3,4-epoxide 생성율이 유사한데도 불구하고 ethanol 전처치군의 간손상이 경미하게 나타나는 현상을 3,4-epoxide 해독이 달리 할 수 있으리라 생각된다. 그래서 간조직 중 GSH 감소율과 GST 증가율이 ethanol 전처치한 다음 bromobenzene 투여군이 bromobenzene만 투여한 실험군 보다 높게 나타났다. 따라서 ethanol 전처치함으로써 bromobenzene 3,4-epoxide 해독 능력이 증가됨을 시사해 주고 있다.

본 실험에서 bromobenzene과 ethanol을 전처치 함으로 간조직 중 GST의 기질인 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene(CDNB) 및 GSH 농도 변화에 따른 반응속도를 검토해 본 결과 두 군간에는  $K_m$ 치는 차이가 없으나  $V_{max}$ 치는 ethanol 전처치군이 높게 나타났다. 따라서 bromobenzene 투여시 ethanol 전처치군에 있어서 간 GST 활성이 증가되는 원인은 ethanol 전처치함으로 본 효소의 합성유도에 기인된 결과로 생각된다.

## V. 요 약

흰쥐에 bromobenzene 투여시 ethanol 전처치가 bromobenzene 대사에 어떠한 영향을 미치는지를 검토할 목적으로 흰쥐를 5% ethanol을 2개월간 음용시킨 후 bromobenzene 투여시 다음과 같은 결과를 얻었다. 알콜 전처치한 군은 별다른 간손상이 초래되지 않았으나 간조직 중 aniline hydroxylase의 활성치는 대조군 보다 높았다. 그리고 bromobenzene 투여한 군과 ethanol 전처치 후 bromobenzene 투여군 모두 간 aniline hydroxylase 활성치는 대조군 보다 높았으나 두 군간에는 별다른 차이를 볼 수 없었다.

Bromobenzene 투여시 ethanol 전처치함으로써 간조직 중 glutathione S-transferase(GST) 증가율이 높았다. 간조직의 GST 효소를 반응속도적인 측면에서 관찰해 본 결과 ethanol 전처치한 bromobenzene 투여군이 bromobenzene 투여군 보다  $V_{max}$ 치가 증가되었으나  $K_m$ 치의 변화는 차이가 관찰되지 않았다.

## 참고문헌

- Black, M., and Billing, B.H. (1969): Hepatic bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity in liver disease; Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.* **280**, 1266.
- Boyland, E., and Billing, B.H. (1969): The role of glucuronyl transferase activity in liver disease; Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.* **280**, 1266.
- Carull, N, Manenti F (1971): Microsomal oxidation of ethanol and the drug metabolizing system studies in animals and man. *Metabolic changes Induced by Alcohol*. Edited by GA Martini, Ch Bode, Berlin and New York, Springer-Verlag, p.93-99.
- Christoflensen, P. and Poulsen, H. (1979): Alcoholic liver disease, in Macs-Ween RNM, Anthony PP. Scheuer PJ(eds): *Pathology of The Liver*, New York, Churchill Living stion Inc, pp.232-244.
- Croci, T. and Williams, G.M. (1985): Activities of several phase I and Phase I xenobiotics biotransformation enzymes in cultured hepatocytes from male and female rats. *Biochem. Pharmacol.* **34**, 3029-3035.
- Freeman, B.A. and Crapo, J.D. (1982): Biology of disease.: Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* **47**, 412-426.
- Hetu-c, Dumont, A. and Joly. J.G. (1983): Effect of chronic ethanol administration in bromobenzene liver toxicity in the rat. *Toxicol Appl. pharmacol.* **67**(2), pp.66-77.
- Hodgson, E. (1987): Modification on metabolism. In "Modern Toxicology." (E. Hodgson, and P.E. Levi eds.), pp.85-121, Elsevier, New York.
- Kato, R. (1977): Drug metabolism under pathological and abnormal physiological states in animals and man. *Xenobiotica*, **7**(1-2), 25-92.
- Lee, S.I., Yoon, C.G. and Huk, K. (1990): Protective effect of diallyl disulfide on the bromobenzene-induced hepatotoxicity in mice. *Korean J. Pharmacol.* **26**, 185-192.
- Lowry, O.H., Rosebrought, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J. (1951): Protein measurement with the folin pnenol reagent, *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275.
- McCord, J.M. and Fridovich, I. (1967): Superoxide dismutase.: An enzymatic function for erythrocyte (hemocuprein). *J. Biol. Chem.* **244**, 6049-6055.
- Motayama, Y. (1979): Studies of human liver bilirubin-glycosyl transferase. Bilirubin UDP-xylosyl and UDP-glucuronyl transferase activities in diseased human liver. *Enzyme.* **24**(3), 158-162.
- Oh, S.M., Son, Y.S., Choi, K.S., Lim, J.K. and chung, M.H. (1982): Effect of oxygen-derived free radicals

- on brain microsomal Na-K ATP ase activity. *Korean J. Pharmacol.* **18**, 1-14.
- Reid, W.D., Cho, A.K., krishan, G. and Brodie B.B (1970): On the mechanism by which organic compounds product tissue lesions. I Hepatotoxicity of aromatic hydrocarbons and enhancement by phenobarbital, *Pharmacologist.* **12**, 208.
- Reid, W.D., Lhristie, B., Krishan, G., Mitchell, J.R., Moskowitz, J. and Brodie, B.B. (1971): Bromobenzene metabolism and hepatic necrosis. *Pharmacol.* **6**, 41-55.
- Rubin, E. Lieber, C.S. (1968): Hepatic microsomal enzymes in man and rats: induction and inhibition by ethanol, *Science* **162**, 690-691.
- Sherlock, P.S. (1985): Diseases of the Liver and Biliary System, ed 7. Oxford, Blackwell Scientific Publications, pp.346-350.
- Schoene, B., Fleischman, R.A. and Remmer, H. (1978): Determination of drug metabolizing enzymes in needle biopsies of human liver. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **4**, 65.
- 신중규 (1994): Bromobenzene이 흰쥐의 간손상시 효소활성에 미치는 영향. 효성카톨릭 대학원 박사학위 논문.
- Susan, M.D. and Barry, L.F. (1980): Normobaric toxicity of lung. *New Engl. J. Med.* **303**, 76-86.
- Thor, H., Moldeus, P. and Orrenius, S. (1979): Metabolic activation and hepatotoxicity. Effect of cysteine, N-acetylcysteine and methionine on glutathione biosynthesis and bromobenzene toxicity in isolated rat hepatocytes. *Arch Biochem. Biophys.* **192**(2), 405-413.
- Trush, A.M., Mimnaush, E.G. and Gram, T.E. (1982): Activation of pharmacological agents to radical intermediated.: Implications for the role of free radicals in drug action and toxicity. *Biochem. Pharmacol.* **31**, 3335-3346.
- Vessey, D.A. (1980): Hepatic metabolism of drugs and toxin. In "Hepatology." (D. Zakim and T.D. Boyer, eds.), pp.197-230, W.B. Saunders Co. Philadelphia.
- Williams, R.L. and Benet, L.Z. (1982): Hepatic function and pharmacokinetics. In "Hepatology." (D. Zakin and T.D. Boyer, eds) 230-246, W.B. Saunders, Co. Philadelphia.
- Wooddell, W.J. (1980): Liver disease in alcohol addicted patients. In Davidson SV(ed); Alcoholism and Health, Century Boulevard, Aspen system Co. pp.125-134.
- Zilly, W., Richter, E., and Rietbrock, N. (1975), Pharmacokinetics and metabolism of digoxin-and  $\beta$ -methyl-digoxin-12  $\alpha$ -3H in patients with acute hepatitis. *Clin. Pharmacol. Ther.* **17**, 302-309.
- Zheng, J. and Hanzlik, R.P. (1991): Premercapturic acid metabolism of bromobenzene derived via its 2,3-and 3,4-oxide metabolites. *Xenobiotica.* **21**(4), 535-546.