



Lipopolysaccharide와 어성초 혼합 추출물의 지질대사 상관성

권훈희 · 강금석 · 김인덕 · 하배진

신라대학교 의생명과학대 제약공학과

The Correlativity of Lipopolysaccharide and *Houttuynia cordata* Thunb Mixture Extract to Lipid Metabolism

Ryun Hee Kwon, Kum Suk Kang, In Deok Kim and Bae Jin Ha

Department of Pharmaceutical Engineering, College of Medical Life Science, Silla University, Busan 614-735, Korea

Received September 4, 2007; Accepted September 29, 2007

This study was designed to investigate the effects of *Houttuynia cordata* Thunb mixture extract on the lipid metabolism in the lipopolysaccharide (LPS)-induced liver damage of rats. LPS-treatment increased the levels of total-lipid, LDH (lactate, dehydrogenase), triglyceride (TG) and malondialdehyde (MDA). But *Houttuynia cordata* Thunb mixture extract (HM) pretreatment decreased the levels of total lipid, LDL-cholesterol, TG and MDA. Also LPS-treatment decreased total cholesterol and HDL-cholesterol, but HM-pretreatment increased both of them. These results demonstrated that HM-pretreatment had the preventive effects against the dysfunction of lipid metabolism in the LPS-induced liver damage of rats.

Key words: Lipopolysaccharide, MDA, HDL, *Houttuynia cordata* Thunb.

서 론

Lipopolysaccharide(LPS)는 내독소(endotoxin)라고 부르며 그람 음성균의 세포벽에 존재하는 성분으로 세균에 의해 발생하는 선천면역반응을 일으키는 원인이 되어 실험동물에서 세균 전체에 의해 유발되는 염증반응의 대부분이 LPS의 투여로 발현될 수 있다(Bret-Dibat *et al.*, 1997; Avitsur *et al.*, 1997). 실험동물에 과량의 LPS를 투여하면 발열, 구토, leptin 농도 증가, 고지혈증, 저혈압, 빈맥, 설사 등을 일으킨다(Faggioni *et al.*, 2000). 이러한 증상은 심한 감염에 의해서 일어나는 전신적인 염증반응으로 패혈증(sepsis)이라고 부른다(Billiar *et al.*, 1989; Janeway, 2002; Kaur, *et al.*, 2006). 혈액에 침입한 LPS는 complement계와 혈액응고계를 활성화 시킬 뿐만 아니라 단핵세포/대식세포, 호중성 백혈구 등을 활성화시켜 발생하는 반응성산소종(reactive oxygen intermediates,

ROI)과 반응성 질소종(reactive nitrogen intermediates, RNI)은 패혈증의 조직손상의 중요한 원인으로 생각되고 있다(Schoedon *et al.*, 1995; Akaki *et al.*, 2000). ROI와 RNI는 생체에서 다양한 작용을 나타내는 프리라디칼(free radical)로서 쌍을 이루지 않는 반응성이 큰 물질이기 때문에 세포나 조직에 독성을 나타낸다(Han *et al.*, 2003; Lambert *et al.*, 2007). 비정상적인 대사과정이나 물리, 화학적인 외부적 자극에 의한 reactive oxygen species(ROS, 활성산소)의 발생은 노화 및 암화를 촉진하고 신경장애, 지질대사장애 등 각종 질병을 유발하는 것으로 알려져 있다(Halliwell *et al.*, 1992; Ruby *et al.*, 1995). 특히 지질대사과정 중 ROS의 발생은 체내 고중성 지방혈증 및 고지혈증을 유발함으로써 동맥경화, 고혈압, 비만증, 당뇨병 등의 이차적인 질병의 원인이 된다(Dean *et al.*, 1993; Kaur *et al.*, 2006). 하지만 생체 내에는 항산화에 관련된 SOD, catalase, GPx 등을 포함하는 해독 효소들 및 비효소적으로 항산화에 관련된 해독물질이 존재하므로 일반적으로 대사과정에서 발생하는 ROS를 막으므로 생체는 외부적인 요인이 개입하지 않을 경우 산화-환원의 균형을 유지한다(Nakagawa *et al.*, 1995;

Correspondence to: Bae Jin Ha, Department of Pharmaceutical Engineering, College of Medical Life Science, Silla University, Busan 614-735, Korea
E-mail: bjha@silla.ac.kr

Nita et al., 2001; Nguyen et al., 2000; Lim et al., 2004). 이러한 radicals는 간 세포의 지질막을 공격하여 급성 지방 변성 및 지방축적을 야기하고(Jeong et al., 1999), 간 독성을 통한 세포의 파괴를 가져온다(Enomoto et al., 1999). 즉 생체내에서는 산화제의 공격과 항산화제의 방어가 조화를 이루면서 세포는 항상성을 유지하면서 살아가고 있다. 하지만 이런 조화가 불균형을 이루어 활성산소종이 너무 많이 생성되거나 항산화 시스템의 기능이 저하되는 상황에서 세포는 활성산소종에 의해 유해 작용을 받는데 이를 "산화적스트레스(Oxidative stress)"라고 한다(Criscuolo et al., 2005; Kang et al., 2005; Trisha et al., 2006). 최근 많은 학자들에 의하여 생체에 부작용이 없으면서도, 콜레스테롤의 주합성 기관인 간에서 효소적, 비효소적 항산화 시스템의 활성을 증가시키거나 콜레스테롤과 관련된 질환을 예방할 수 있는 생리활성 물질을 천연물로부터 찾으려는 연구가 다각도로 진행되고 있다(Mckenny, 2001; Nam et al., 2002).

본 연구에서는 LPS로 간염증을 유발한 쥐에서 어성초 함유한방원료 추출물이 지질대사 및 간의 산화적 손상에 미치는 영향을 평가하여 콜레스테롤과 관련된 고지혈증이나 동맥경화의 예방에 유용하게 사용될 수 있는 기능성 한방차의 원료를 개발하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료 구입 및 추출. 어성초, 복분자, 사상자, 구기자, 음양곽은 경상남도 거창군 세명한방주식회사 식품사업부에서 구입하였고, 맛이 좋은 미각을 기준으로 하여 어성초 90 g, 복분자 1 g, 사상자 3 g, 구기자 2 g, 음양곽 4 g을 혼합하여 증류수 2 l를 넣고 60°C에서 8시간 환류 냉각한 뒤 여과하여 추출액을 동결건조하여 실험 시료로 사용하였다.

실험동물 및 식이. Table 1과 같이 실험동물은 체중 170~180 g 내외의 생후 7주 암컷 흰쥐(Sprague-Dawley)를 대구 효창 사이언스로부터 제공받았고 7일 동안 적응시켰다. 실험 흰쥐는 난괴법에 따라 총 21마리를 7마리씩 3군으로 나누었고 군별로 cage에 분리시키고 고형사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하였으며 22 ± 1°C의 온도와 60 ± 5% 상대습도로 유지시켰다. 정상군(NOR: normal group)은 20일 동안 1.5 ml/kg of 0.9% saline을 투여하고 대조군(CON: LPS-treated group)은 20일 동안 1.5 ml/kg of 0.9% saline을 매일 투여한 후 21일째 되는 날 LPS를 5 mg/kg의 농도로 만들어 1.5 ml/kg의 용량으로 복강 내로 투여하였다. 어성초 함유 한방원료 혼

Table 1. Experimental animal groups

Experimental group	day 1-20	day 21
	dose of sample	dose of sample
NOR (7)	1.5 ml/kg of 0.9% saline, i.p	1.5 ml/kg of 0.9% saline, i.p
CON (7)	1.5 ml/kg of 0.9% saline, i.p	
HM (7)	1.5 ml/kg of Mixture <i>Houttuynia cordata</i> Thunb mixture extract (100 mg/kg), i.p.	1.5 ml/kg of LPS, i.p.

NOR: normal group, CON: LPS-treated group, HM: *Houttuynia cordata* Thunb mixture extract - treated group, LPS: lipopolysaccharide, i.p: intraperitoneally, (7): number of rats.

합 추출물군(HM: *Houttuynia cordata* Thunb mixture extract-treated group)인 HM군에는 100 mg/kg 농도로 1.5 ml/kg씩 복강 내에 20일간 매일 투여하고 21일째 되는 날에 LPS를 5 mg/kg의 용량을 복강 내로 투여하였다. LPS를 투여하고 절식 시킨 뒤 5시간 후에 ether로 마취하고 해부하여 혈액을 채취하고 간을 적출하여 실험하였다.

혈청 중 HDL-cholesterol과 LDH, TC, TG의 함량 측정

혈청을 사용하여 자동 혈액분석기인 FUJI dri-chem clinical chemistry analyzer(FUJI dri-chem 3500, FUJIFILM)로 HDL-cholesterol과 LDH, total cholesterol, TG(triglyceride)의 함량을 측정하였다.

혈청 중 total lipid의 측정

혈청 0.1 ml에 H₂SO₄ 2 ml을 가한 후 혼합한다. 100°C 10분간 가열하고 냉각한 후 이것에서 다시 100 μl를 취하여 phospho-vanillin reagent 5 ml를 혼합하여 37°C에서 15분간 가열 후 O.D. 540 nm에서 측정하였다.

MDA(malondialdehyde) 측정

간균질화 방법: 간무게의 5배 양의 PBS(phosphate buffer solution 0.05 M pH 7.4)를 넣고 간을 균질화하여 실험재료로 사용하였다.

MDA level 측정: 간균질액을 시험관에 각각 0.5 ml씩 triplicate로 취한 뒤 Thiobarbituric acid(TBA)변법으로 7% SDS(sodium dodesyl sulfate)로 용해시켜 여기에 0.67%(동량의 acetic acid 혼합시약) 2 ml를 가하여 95°C water bath에서 50분간 가온 후 즉시 급냉 시킨 뒤 butanol 5 ml 투여 한 후 800×g에서 10분간 원심분리한 뒤 상층액을 취해 535 nm에서 흡광도를 측정하였다. 간균질액의 MDA 함량은 1,1,4,4-tetra-ethoxypropane를 사용하여 정량하였다.

Table 2. Effects of *Houttuynia cordata* Thunb mixture extract on total-lipid, total-cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and TG levels in serum

Experimental group	total lipid (U/l)	total-cholesterol (U/l)	HDL-cholesterol (U/l)	LDH (U/l)	TG (U/l)
NOR	246.93 ± 18.24**	145.00 ± 9.00**	72.50 ± 2.50***	143.00 ± 6.00***	75.50 ± 0.50***
CON	431.48 ± 11.60	66.00 ± 4.00	30.50 ± 0.50	841.00 ± 6.00	294.00 ± 5.00
HM	308.96 ± 10.75**	98.50 ± 10.50	61.00 ± 2.00***	360.00 ± 12.00***	73.00 ± 0.00***

NOR: normal group, CON: LPS-treated group, HM: *Houttuynia cordata* Thunb mixture extract-treated group, ***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 values are mean ± SE, LPS: lipopolysaccharide, HDL: high density lipoprotein, LDH: lactate dehydrogenase, TG: triglyceride.

Table 3. Effects of *Houttuynia cordata* Thunb mixture extract on MDA levels in liver homogenate

Experimental group	MDA (nmol/mg protein)
	Liver homogenate
NOR	1.50±0.23***
CON	5.42±0.19
HM	3.35±0.72**

NOR: normal group, CON: LPS-treated group, HM: *Houttuynia cordata* Thunb mixture extract-treated group, ***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05 values are mean ± SE, LPS: lipopolysaccharide, MDA: malondialdehyde.

통계적 분석. 실험결과의 통계적 분석은 one-way ANOVA로 검정하였고 유의성은 p<0.05 로 하였다. 통계적 계산은 SPSS(version 13.0, Microsoft) 통계프로그램을 이용하였다.

결과 및 고찰

혈청 중 total-lipid와 total-cholesterol, HDL-cholesterol, LDH, TG의 함량 측정. 콜레스테롤은 일반적으로 동물 세포막의 필수적인 구성성분이며, 또한 스테로이드 호르몬 합성 및 담즙산의 전구체로써도 이용될 뿐만 아니라 식이성 지방산을 유화시키는데 중요한 역할을 담당한다고 알려져 있다. 특히 'good 콜레스테롤'이라고 알려진 high density lipoprotein(HDL)은 외부세포로부터 발생된 과잉의 콜레스테롤을 간으로 이동시켜 불필요한 세포의 형성을 방해하는 역할을 하기 때문에 HDL의 수치는 동맥경화를 나타내는 중요한 지표로써 이용되고 있다. 그러나 잘못된 식이로 야기되는 혈장내의 콜레스테롤 합성과 분해의 불균형은 콜레스테롤 수치의 상승을 야기하여 고지혈증을 초래하게 된다. LDH는 심장, 간 뿐만 아니라 거의 모든 조직에 분포되어 있으며 pyruvate를 lactate로 만들어 주는 효소이다. LDH 수치는 심장이나 간 신장 등에 관련된 질환으로 백혈병, 악성빈혈과 같은 질환에 의해 증가한다. TG(triglyceride)는 중성지방으로 저장형태이면서 안정한 물질로 몸에 축적된다. 이것이 많을수록 몸에

많은 지질이 쌓이게 되어 성인병으로 이어지는 질병을 초래할 수도 있다. 하지만 TG는 없어서는 안 될 에너지원으로 장기간 에너지 공급이 없을 시 사용되는 것으로 일정 수준 이상일 경우 문제가 된다.

Total-lipid 수준에서는 LPS를 투여한 대조군은 정상군에 비교하여 1.7배 증가하였으며 대조군과 비교해 HM군은 66.30% 감소하였다. Total-cholesterol 수준에서는 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비교하여 약 2.1배 감소하여 LPS로 간에 염증이 유발하여 total cholesterol의 수치가 감소하는 것을 확인하였으며 HM군이 대조군에 비교하여 41.13%의 수치로 회복하였다. HDL-cholesterol 수준에서는 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비교하여 약 2.3배 감소하였으며 HM군이 대조군에 비교하여 72.61%의 수치로 회복하였다. LDH 수준에서는 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비교하여 약 5.8배 증가하였으며 HM군이 대조군에 비교하여 68.91%의 수치로 감소하였다. TG의 수준에서도 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비교하여 약 3.8배 증가하였으며 HM군이 대조군에 비교하여 101.14%의 수치로 감소하였다.

이는 LPS가 간에 염증을 유발하여 혈청 속의 total-cholesterol과 HDL-cholesterol level이 감소하고 total-lipid와 LDH, TG의 수준이 증가한 것으로 사료되며 대조군에 비교하여 HM군이 혈청 속의 total-cholesterol과 HDL-cholesterol 수준을 증가시키고 total-lipid와 LDH, TG의 수준을 감소시킨 것으로 보아 HM이 동맥경화 등 지질대사 이상에 의한 성인병에 효과가 있을 것으로 사료된다.

MDA(malondialdehyde) 측정. 생체내 지질과산화물은 분자 내에 peroxide결합을 갖는 지질의 총칭이다. Hydroperoxide가 일반적이며, 그 외에 epoxide, polperoxide, cyclic peroxide등 지질과산화에 의한 최종 산물을 malondialdehyde라고 한다. Thiobarbituric acid (TBA)법은 MDA와 TBA 사이의 발색반응을 이용한 간접적인 정량법으로 많이 이용되고 있다. 혈장의 lipid peroxide는 조직으로부터 방출되어 조직의 지질과산화 상태를 반

영하고 인접조직이나 혈류에 의해 다른 조직에 운반되었을 때 2차적인 퇴행성 변화를 유도한다고 알려져 있다 (Tappel, 1973). 이러한 기전은 세포내의 산화적 스트레스의 증가, 활성산소 생성의 증가와 항산화적 방어력의 감소로 인해 야기되어진다.

MDA는 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비해서 약 3.5배 정도로 높게 나타났고 HM군은 대조군에 비해 58.65%의 감소효과를 보였다.

대조군에서 LPS가 간에서 염증을 유발하는 중간 반응으로 반응성산소종 생성을 증가시켜 과산화지질함량이 증가한 것으로 사료되며 대조군에 비해 HM군이 과산화지질함량이 감소된 것으로 보아 HM이 활성산소의 생성을 억제하여 높아진 간 조직 과산화지질함량을 감소시킴으로써 간기능 개선효과가 있을 것으로 사료된다.

요 약

본 연구는 어성초 함유 한방원료의 지질대사 기능을 가진 한방차를 개발하는데 도움을 줄 목적으로 LPS로 간독성이 유도된 흰쥐에서 어성초에 오미자, 구기자, 사상자, 음양곽을 혼합해서 추출하고 이 혼합 추출물이 지질대사에 미치는 영향을 관찰하였다.

본 실험에서는 어성초 90 g, 복분자 1 g, 사상자 3 g, 구기자 2 g, 음양곽 4 g을 혼합하고 추출하여 감압 농축하여 실험 샘플로 사용하였으며 생후 7주 암컷 흰쥐를 총 21마리를 7마리씩 3군으로 나누었고 군별로 cage에 분리시키고 고형사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다. 정상군은 20일 동안 1.5 ml/kg of 0.9% saline을 투여하고 대조군은 20일 동안 1.5 ml/kg of 0.9% saline을 매일 투여한 후 21일째 되는 날 LPS를 5 mg/kg의 농도로 만들어 1.5 ml/kg의 용량으로 복강 내로 투여하였다. 시료군(HM)에는 100 mg/kg 농도의 각각의 분획을 1.5 ml/kg 씩 복강 내에 20일간 매일 투여하고 21일째 되는 날에 LPS를 1.5 ml/kg의 용량을 복강 내로 투여하였다. LPS를 투여하고 절식 시킨 뒤 4시간 후에 ether로 마취하고 해부하여 혈액을 채취하고 간을 적출하여 실험하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

Total-lipid 수준에서는 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비교하여 1.7배 증가하였으며 대조군과 비교해 HM군은 66.30% 감소하였다. Total-cholesterol 수준에서는 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비교하여 약 2.1배 감소하여 LPS로 간에 염증이 유발하여 total cholesterol의 수치가 감소하는 것을 확인하였으며 HM군이 대조군에 비교하여 41.13%의 수치로 회복하였다. HDL-cholesterol 수준에서는 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비교하여

약 2.3배 감소하였으며 HM군이 대조군에 비교하여 72.61%의 수치로 회복하였다. LDH 수준에서는 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비교하여 약 5.8배 증가하였으며 HM군이 대조군에 비교하여 68.91%의 수치로 감소하였다. TG의 수준에서도 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비교하여 약 3.8배 증가하였으며 HM군이 대조군에 비교하여 101.14%의 수치로 감소하였다. MDA는 LPS를 투여한 대조군이 정상군에 비해서 약 3.5배 정도로 높게 나타났고 HM군은 대조군에 비해 58.65%의 감소효과를 보였다.

LPS가 간에 염증을 유발하여 혈청 속의 total-cholesterol과 HDL-cholesterol level이 감소하고 total-lipid와 LDH, TG의 수준이 증가한 것으로 사료되며 대조군에 비교하여 HM군이 혈청 속의 total-cholesterol과 HDL-cholesterol level을 증가시키고 total-lipid와 LDH, TG의 수준을 감소시킨 것으로 보아 HM이 동맥경화 등 지질대사 이상에 의한 성인병에 효과가 있을 것으로 사료된다. MDA에서는 대조군에서 LPS가 간 염증을 유발하여 과산화지질함량이 증가한 것으로 사료되며 대조군에 비해 HM군이 과산화지질함량이 감소된 것으로 보아 HM이 활성산소의 생성을 억제하여 높아진 간 조직 과산화지질함량을 감소시킴으로써 간기능 개선효과가 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- Akaki, T., Tomioka, H., Shimizu, T., Dekio, S. and Sato, K. (2000). Comparative roles of free fatty acids with reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates in expression of the anti-microbial activity of macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Exp. Immunol.*, **121**, 302-310.
- Avitsur, R., Pollak, Y. and Yirmya, R. (1997). Different receptor mechanisms mediate the effects of endotoxin and interleukin-1 on female sexual behavior. *Brain Res.*, **773**, 149-161.
- Billiar, T.R., Curran, R.D., West, M.A., Hofmann, K. and Simmons, R.L. (1989). Kupffer cell cytotoxicity to hepatocytes in coculture requires 1-arginine. *Arch. Surg.*, **124**, 1416-1420.
- Bret-Dibat, J.L., Creminon, C., Couraud, J.Y., Kelley, K.W., Dantzer, R. and Kent, S. (1997). Systemic capsaicin pre-treatment fails to block the decrease in food-motivated behavior induced by lipopolysaccharide and interleukin-1 β . *Brain Research Bu.*, **42**, 443-449.
- Janeway, C.A. (2002). *Immunobiology*, Life Science Publication Co., Seoul, pp. 65-70.
- Jeong, C.S., Jung, K.W. and Jeong, J.S. (1999). Hepatoprotective effect of subfractions of *Carthamus tinctorius* L. semen on the reversal of biotransformation enzyme activities in CCl₄-induced hepatotoxic rats. *J. Fd. Hyg. Safet.*, **14**, 172-178.

- Criscuolo, F., Gonzalez-Barroso Mdel, M., Le Maho, Y., Ricquier, D. and Bouillaud, F. (2005). Avian uncoupling protein expressed in yeast mitochondria prevents endogenous free radical damage. *Proc. Biol. Sci.*, **272**, 803-810.
- Dasgupta, T., Hebbel, R.P. and Kaul, D.K. (2006). Protective effect of arginine on oxidative stress in transgenic sickle mouse models. *Free Radic. Biol. Med.*, **41**, 1771-1780.
- Dean, R.T. and Gieseg Davies, M.J. (1993). Reactive species and their accumulation on the radical damaged proteins. *Trends Biochem. Sci.*, **18**, 437-441.
- Enomoto, N., Yamashina, S., Kono, H., Schemmer, P., Rivera, C.A., Enomoto, A., Nishiura, T., Nishimura, T., Brenner, D.A. and Thurman, R.G. (1999). Development of a new, simple rat model of early alcohol-induced liver injury based on sensitization of kupffer cells. *Hepatology*, **29**, 1680-1689.
- Faggioni, R., Jones-Carson, J., Reed, D.A., Dinarello, C.A., Feingold, K.R., Grunfeld, C. and Fantuzzi, G. (2000). Leptin-deficient (*ob/ob*) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: Role of tumor necrosis factor α and IL-18. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **97**, 2367-2372.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. and Cross, C.E. (1992). Free radicals, antioxidants, and human disease; where are we you? *J. Lab. Clin. Med.*, **119**, 598.
- Han, K.J., Kim, S.B., Kim, Y.G., Yun, H.Y., Baek, K.J., Lee, H.S. and Kwon, N.S. (2003). Effects of lipopolysaccharide, dexamethasone, and N-nitro-L-arginine methyl ester on the generation and removal of free radicals in rat liver. *Chung-Ang Journal of Medicine*, **8**, 77-88.
- Kaur, G., Tirkey, N., Bharrhan, S., Chanana, V., Rishi, P. and Chopra, K. (2006). Inhibition of oxidative stress and cytokine activity by curcumin in amelioration of endotoxin-induced experimental hepatotoxicity in rodents. *Clin. Exp. Immunol.*, **145**, 313-321.
- Kang, K.A., Chae, S.W., Kang, D.G., Kim, J.S. and Hyun, J.W. (2005). Screening of antioxidative effect of herbal extracts on oxidative stress. *Kor. J. Pharmacogn.*, **36**, 59-163.
- Lambert, C., Soudant, P., Jegaden, M., Delaporte, M., Labreuche, Y., Moal, J. and Samain, J.F. (2007). *In vitro* modulation of reactive oxygen and nitrogen intermediate (ROI/RNI) production in *Crassostrea gigas* hemocytes. *Aquaculture*, **270**, 413-421.
- Lim, K.T., Lee, S.J., Ko, T.H. and Oh, P.S. (2004). Hypolipidemic effects of glycoprotein isolated from *Ficus carica* linnoeus in mice. *Korean J. Food Sci. Technol.*, **37**, 624-630.
- Mckenny, J.A. (2001). Lipid management; tools for getting to the goal. *Am. J. Manag. Care.*, **7**, 299-306.
- Nakagawa, C.W., Mutoh, N. and Hayashi, Y. (1995). Transcriptional regulation of catalase gene in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*: molecular cloning of the catalase gene and Northern blot analyses of the transcript. *J. Biochem.*, **118**, 109-116.
- Nam, S.M., Han, S.S., Oh, D.H., Jung, M.E., Kang, O.J. and Chung, C.K. (2002). Effects of *Eucommia ulmoides* olive ethanol extract on lipid metabolism and antioxidant enzyme activities of rat fed high fat diet. *J. Korea Soc. Food Sci. Nutr.*, **31**, 796-801.
- Nguyen, A.N., Lee, A., Place, W. and Shiozaki, K. (2000). Phosphorelay proteins transmit oxidative stress signals to the fission yeast stress-activated protein kinase. *Mol. Biol. Cell.*, **11**, 1169-1181.
- Nita, D.A., Nita, V., Spulber, S., Moldovan, M., Popa, D.P., Zagrean, A.M. and Zagrean, L. (2001). Oxidative damage following cerebral ischemia depends on reperfusion - a biochemical study in rat. *J. Cell. Mol. Med.*, **5**, 163-170.
- Ruby, A.J., Kuttan, G., Babu, K.D., Rajasekharan, K.N. and Kuttan, R. (1995). Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer. Lett.*, **94**, 79-83.
- Schoedon, G., Schneemann, M., Walter, R., Blau, N., Hofer, S. and Schaffner, A. (1995). Nitric oxide and infection: another view. *Clin. Infect. Dis.*, **21**, 152-157.
- Tappel, A.C. (1973). Lipid peroxidation damages to cell components. *Fed. Proc.*, **32**, 1870-1874.