啓明醫大學術誌 第22券 1號
Keimyung Med J
Vol. 22, No. 1, June, 2003

쥐 담즙울체간에서의 Arylamine N-Methyltransferase의 활성도

계명대학교 의과대학 생화학교실

곽춘식 · 주일 · 문교철

Arylamine N-Methyltransferase Activity from Cholestatic Liver after Common Bile Duct Ligation in Rats

Chun Sik Kwak, Ph.D., Il Joo, M.D., Kyo Cheol Mun, M.D.

Department of Biochemistry,
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Abstract : Changes of arylamine N-methyltransferase (AMT) activity in cholestatic rat liver were studied. Cytosolic, mitochondrial and microsomal AMT activities were determined in cholestatic rat livers induced by common bile duct (CBD) ligation over a period of forty two days. The enzyme activity in serum, and Km and Vmax values of the hepatic enzyme were also measured. The activities of mitochondrial and microsomal AMT in cholestatic rat liver were found to be significantly increased between the first and the seventh day, and the first and the twenty eighth day, respectively after CBD ligation. However, the cytosolic AMT activity did not change. The AMT activity in serum was significantly increased between the first and the twenty eighth day after CBD ligation. The Vmax values of the mitochondrial and microsomal AMT in cholestatic rat liver were significantly increased at the seventh day after CBD ligation. On the other hand, the Km values of the above hepatic enzyme did not vary in all the experimental groups. Therefore, the above results indicate that the biosynthesis of AMT was increased in cholestatic rat liver. The elevated activity of serum AMT is most likely caused by increased hepatocytes membrane permeability due to cholestasis mediated liver cell necrosis.

Key words : Arylamine N-methyltransferase, Cholestatic liver, Common bile duct ligation

서 론

Arylamine N-methyltransferase(S-adenosyl-L-methionine: tryptamine N-methyltransferase, EC 2.1.1.49)[1]는 tryptamine, melatonin, serotonin, histamine, L-tryptophan methylester, aniline, N-methylaniline, N-αmethyltryptamine, N, N-αdimethyltryptamine, imidazole, pyrrole 및 N-methyl serotonin 등의 생체이물(xenobiotics)의 고리 질소에 S-adenosyl-L-methionine의 methyl기를 전이시켜[2] 이들의 배설을 촉진케 하는 반응을 촉매하는 제 2 상 생체이물 생체변환(phase II xenobiotic biotransformation)효소로서 포유동물의 간세포에 주로 분포되어 있다[2,3].

담즙울체가 수반되는 간담도 질환에서는 간세포가 기능장애를 받을 뿐만 아니라 심한 형태학적 변화도 초래된다[4-6]. 그러나 담즙울체간에 대한 생화학적 지견은 충분치 않으며 이를 해결하려는 노력은 현재도 계속되고 있다. 쥐의 총담관을 결찰하면 간은 담즙울체가 야기되므로 이 담즙울체간을 생화학적 연구에 주로 사용하고 있다. 쥐의 총담관을 결찰하여 시간을 경과시키면 간은 담즙울체가 심해지고 이때 간은 심한 대사속도의 변동이 초래됨과 아울러 대사에 관계하는 여러 효소들의 활성도가 변동된다. 특히 담즙울체간에서 활성도가 변동되는 효소들 중에서는 생체이물 생체변환 효소들의 활성도가 변동이 심하다[7]. Arylamine N-methyltransferase(AMT)도 생체이물 생체 변환 효소로서 간에 주로 존재하는 효소인 만큼 간손상이 야기된 담즙울체간에서는 이 효소의 활성도가 변동될 것으로 생각된다. 그러나 이에 대한 보고는 찾아볼 수 없었다. 따라서 담즙울체간에서 이 효소의 활성도 변동과 그 기전을 알아냄으로써 간담도질환 시 간에서의 생체이물 생체 변환 기능의 일단을 파악할 수 있을 것으로 생각된다.

이 연구는 담즙울체간에서의 AMT 활성도 변동과 그 기전의 일단을 알아보기 위하여 시행한 연구로서 쥐의 총담관을 결찰한 후 12시간부터 42일까지의 혈청과 간의 세포질, 미토콘드리아 및 마이크로솜에서 이 효소의 활성도를 측정하였으며 아울러 쥐의 총담관을 결찰한 후 7일 경과된 쥐간에서 이 효소의 Km치 및 Vmax치도 함께 측정하여 이들 성적을 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 시약

S-Adenosyl-L-methionine iodide, tryptamine hydrochloride, DL-dithiothreitol, sodium azide, potassium tetraborate: tetrahydrate, ethylenediaminetetraacetic acid disodium: dihydrate, Triton X-100, potassium phosphate monobasic, potassium phosphate dibasic 및 단백질 표준액(10 g/100 mL bovine albumin) 등은 Sigma사(미국)의 제품을 사용하였으며, [methyl-^{3}H] S-adenosyl-L-methionine은 England Nuclear사(미국)의 제품을, 그리고 PPO(2,5-diphenyloxazole), Bis-MSB {ρ-bis-(O-methylstyryl benzene)}, toluene(scintillation grade) 등은 Packard사(미국)의 제품을 사용하였다. 그 외 일반 시약은 시판되는 특급 또는 일급품을 사용하였다.

2. 동물 및 처치

동물은 4주 이상 같은 조건으로 사육한 체중 320 350 g이 되는 Sprague-Dawley종의 숫흰쥐를 사용하였으며 한군을 5마리로 하여 다음과 같이 16개 군으로 나누었다.

1) 가수술군 : 가수술 후 12시간, 1일, 2일, 3일, 7일, 14일, 28일 및 42일에 희생시킨 군(총 8군)
2) 총담관 결찰군 : 총담관 결찰 후 12시간, 1일, 2일, 3일, 7일, 14일, 28일 및 42

일에 희생시킨 군(총 8군)

총담관 결찰군에서는 담관 결찰 후 14일까지 사망한 예가 없었으나 그 후부터는 50%가 사망하였다. 따라서 28일 및 42일 군은 총담관 결찰 후 28일 및 42일까지 생존한 쥐 5마리씩을 사용하였다.

각 실험군은 개별 분리 수용하였으며 실험 전후에 일정한 조건으로 사육하였다. 사료는 시판되는 삼양유지사료주식회사 제품인 실험동물 사료를 먹도록 하였다.

총담관 결찰술 및 가수술은 효소 활성의 일중변동을 고려하여 쥐를 일정한 시간에 희생시킬 수 있도록 수술시간을 조절하였으며 12시간 금식시킨 후 이터마취 하에서 실시하였다.

쥐의 총담관 결찰은 간근위부와 약 1 cm 아래쪽의 원위부의 총담관을 각각 이중결찰한 후 그 중간 부위를 절단하였으며 간적출 시 담관의 폐쇄상태를 확인하였다. 가수술은 단순 개복술만 시행하였다.

3. 간적출 및 세포분획

모든 실험군에서 간의 적출은 12시간 금식시킨 후 이터 마취 하에서 시행하였으며 복부대동맥으로부터 채혈하여 쥐를 실혈시켰다. 그리고는 간문맥에 삽관한 후 4℃의 0.25 M sucrose 액으로 관류하여 간에 남아 있던 혈액을 제거한 다음 간을 적출하였다. 또한 절제한 원래 간은 4℃의 0.25 M sucrose 액으로 잘 씻어서 간에 남아 있던 혈액을 가능한 한 모두 제거하였다. 그리고 적출한 간은 면포로 균등히 압박하여 간에 남아 있던 sucrose액을 가능한 한 모두 제거하였다. 한편 채혈한 혈액은 원심분리하여 혈청을 얻고 곧 효소 활성도를 측정하였다.

간의 세포분획은 적출한 간들을 즉시 2 4℃로 냉각한 후 잘게 썰어서 절편으로 만들고 혼합하여 그 중 약 5 g을 취하여 9배량의 0.25 M sucrose액을 넣은 다음 Teflon pestle glass homogenizer(chamber clearance 0.005 0.007 inches, Thomas사, 미국)로 2 4℃를 유지하면서 400 rpm의 속도로 조심스럽게 5회 왕복 마쇄하여 10%(w/v)의 간조직 균질액을 만들었다. 이 간균질액 모두를 취하여 sucrose density gradient 원심분리법으로 세포질, 미토콘드리아 및 마이크로솜 분획을 분리하였다[8].

위의 세포분획법에서 모든 조작은 2 4℃에서 시행하였으며 이때 사용한 원심분리기는 Du Pont Sorvall사(미국)의 RC-5B refrigerated superspeed centrifuge와 OTD-65B ultracentrifuge였다. 이때 사용한 rotor는 Du Pont Sorvall사(미국)의 SS-34 및 T865 rotor였고 sucrose linear density gradient 용액의 제조는 gradient former(model 570, ISCO사, 미국)를 사용하였다.

4. AMT 활성도 측정용 효소 시료 조제

세포질 분획의 효소 시료의 조제는 세포질 분획 일정량을 사용하여 200배의 0.1 M potassium phosphate(pH 7.8) 완충액으로 12시간 투석한 후 단백질 양으로 5 mg/mL가 되도록 0.25 M sucrose액으로 희석하여 사용하였다. 마이크로솜과 미토콘드리아 분획의 효소 시료의 조제는 이 분획들을 단백질 양으로 5 mg/mL가 되도록 0.25 M sucrose 액으로 현탁시킨 후 1% Triton X-100으로 2배로 희석하여 잘 혼합한 다음 사용하였다.

5. 효소 활성도 측정

혈청과 간세포 분획들의 AMT 활성도 측정은 시료와 함께 tryptamine hydrochloride와 [methyl-^{3}H] S-adenosyl-L-methionine이 함유된 S-adenosyl-L-methionine iodide를 기질로 사용하여 37℃에서 20분간 반응시키는 동안에 생성된 방사성 N-methyltryptamine을 isoamyl alcohol이 포함된 toluene으로 추출한 후 그 방사능을 측정하여 효소의 활성도를 산출하

는 Lyon과 Jakoby법[2]에 의하였다. 이 효소의 활성도 단위는 1분간에 1 mL의 혈청 또는 1 mg의 단백질이 반응하여 생성한 N-methyltryptamine을 pmol로 나타내었다.

이 실험에서 채택한 효소 활성도 측정법의 정확도를 높이기 위하여 같은 시료에 대하여 2회 측정하여 그 평균치를 취하였다.

이 실험에서 사용한 방사능 계측기는 luquid scintillation spectrometer(Tricarb 4530, Packard사, 미국)였다.

6. Km치 및 Vmax치의 측정

가수술이나 총담관 결찰술 후 7일 경과한 쥐간의 세포분획 효소 시료들과 각 효소 기질의 원액과 희석액들을 사용하여 AMT 활성도를 측정한 후 이들 성적으로부터 1/vi치를 그리고 기질농도로부터 1/[S]치를 계산하여 이중역수도(double reciprocal plot)를 작도한 다음 이것으로부터 Km치와 Vmax치를 산출하였다.

7. 단백질 정량

효소 시료 중의 단백질 정량은 0.5 M perchloric acid와 methanol-ether 혼합액(3 : 1)으로 단백질을 정제하는 Greenberg와 Rothstein[9]법으로 효소 시료 중의 단백질을 정제한 다음 biuret법으로 정량하였다.

8. 성적 검정

유의성 검정은 Student's t-test로 하였으며 유의수준은 0.05이하로 하였다.

성 적

1. 쥐에서 총담관 결찰 후 담즙울체간의 AMT 활성도 변동

담즙울체간의 미토콘드리아 AMT 활성도는

Table 1. Activities of cytosolic, mitochondrial and microsomal arylamine N-methyltransferase in cholestatic rat liver after common bile duct ligation

Day (s) following ligation	Arylamine N-methyltransferase activities (pmol N-methyltryptamine min^{-1} mg $protein^{-1}$)					
	Cytosol		Mitochondria		Microsome	
	Liver of Sham	Cholestatic liver	Liver of Sham	Cholestatic liver	Liver of Sham	Cholestatic liver
0.5	1.27°æ0.27	1.36°æ0.24	2.49°æ0.47	3.09°æ0.56	2.05°æ0.36	2.29°æ0.32
1	1.29°æ0.25	1.39°æ0.33	2.46°æ0.51	3.35°æ0.67[a]	2.07°æ0.33	4.22°æ0.66[c]
2	1.32°æ0.31	1.25°æ0.26	2.48°æ0.48	3.45°æ0.59[a]	2.08°æ0.36	3.26°æ0.40[b]
3	1.28°æ0.28	1.20°æ0.23	2.42°æ0.46	3.84°æ0.55[b]	2.04°æ0.38	3.15°æ0.37[b]
7	1.26°æ0.25	1.21°æ0.30	2.37°æ0.44	3.82°æ0.43[c]	2.06°æ0.35	3.02°æ0.44[b]
14	1.27°æ0.26	1.18°æ0.28	2.39°æ0.48	2.87°æ0.46	2.04°æ0.32	2.98°æ0.30[b]
28	1.25°æ0.30	1.13°æ0.25	2.35°æ0.43	2.84°æ0.48	2.07°æ0.35	2.92°æ0.32[b]
42	1.26°æ0.23	1.05°æ0.22	2.37°æ0.40	2.58°æ0.45	2.08°æ0.34	2.53°æ0.35

The data are expressed as mean °æ SD with 5 rats in each group; Liver of Sham: sham operated rat livers. Significant difference from Liver of Sham: a,P<0.05; b,P<0.01; c,P<0.001.

Table 2. Activity of serum arylamine N-methyltransferase after common bile duct ligation in rats

Day (s) following ligation	Arylamine N-methyltransferase activities (pmol N-methyltryptamine min^{-1} mL^{-1})	
	Sham	CBDL
0.5	9.32 °æ 0.94	10.94 °æ 1.55
1	9.48 °æ 0.87	13.80 °æ 1.52[c]
2	9.40 °æ 0.83	13.62 °æ 1.44[c]
3	9.42 °æ 0.85	13.48 °æ 1.66[b]
7	9.29 °æ 0.88	12.54 °æ 1.32[b]
14	9.24 °æ 0.82	12.34 °æ 1.29[b]
28	9.15 °æ 0.84	11.44 °æ 1.13[b]
42	9.18 °æ 0.80	10.32 °æ 1.06

The data are expressed as mean °æ SD with 5 rats in each group; Sham: sham operated rats; CBDL:common bile duct ligated rats. Significant difference from Sham: b,P<0.01; c,P<0.001.

Table 3. Arylamine N-methyltransferase kinetic parameters from cholestatic rat livers determined with tryptamine hydrochloride

Cell fraction	Km (mM)		Vmax (pmol N-methyltryptamine min^{-1} mg $protein^{-1}$)	
	Sham	Cholestasis	Sham	Cholestasis
Mitochondria	32.5 °æ 3.9	28.3 °æ 3.7	5.7 °æ 1.2	9.8 °æ 1.6[b]
Microsome	35.6 °æ 3.3	34.1 °æ 4.2	5.1 °æ 1.0	8.2 °æ 1.3[b]

Michaelis-Menten constants for arylamine N-methyltransferase were determined using tryptamine hydrochloride, S-adenosyl-L-methionine iodide and°≤methyl-^{3}H°≥S-adenosyl-L-methionine at 37°... for mitochondrial and microsomal fractions of sham operated rat livers (Sham) and cholestatic rat livers (cholestasis) at 7th day after common bile duct ligation. The data are expressed as mean °æ SD with 5 rats in each group; Signicant difference from Sham: b;P<0.01.

총담관 결찰 후 1일, 2일, 3일 및 7일에 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었으며, 마이크로솜 AMT 활성도는 총담관 결찰 후 1일, 2일, 3일, 7일, 14일 및 28일에 유의한 증가를 나타내었다. 그러나 세포질 AMT 활성도는 실험 전기간 동안 별 변동을 나타내지 않았다(Table 1).

2. 쥐에서 총담관 결찰 후 혈청의 AMT 활성도 변동

혈청의 AMT 활성도는 총담관 결찰 후 1일, 2일, 3일, 7일, 14일 및 28일에 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다(Table 2).

3. 총담관 결찰 후 7일의 쥐 담즙울체간에서 AMT의 Km치 및 Vmax치의 변동

총담관 결찰 후 7일의 담즙울체간에서 미토콘드리아 및 마이크로솜 AMT의 Km치는 변동이 없었다. 그러나 이들 분획에서 이 효소의 Vmax치는 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었다(Table 3).

고 찰

간의 배설기능에 장애가 오면 간은 담즙울체가 야기되며[5] 이때 담즙울체간에서 그 활성도가 변동되는 생체이물 생체 변환 효소들은 많다. 그 중에서도 활성도가 증가되는 생체이물 생체 변환 효소들은 xanthine oxidase[10], microsomal ethanol oxidizing system aldehyde dehydrogenase[11], microsomal 및 mitochondrial aryl sulfotransferase[12]이며, 그 활성도가 감소되는 생체이물 생체 변환 효소들은 cytosolic aryl sulfotransferase[12], UDP-glucuronosyltransferase, rhodanese[13], glutathione S-transferase, glutathione peroxidase[14], monoamine oxidase[15], catalase, alcohol dehydrogenase[11], arylesterase, carboxylesterase 및 cholinesterase[16] 등이다. 이와 같이 간세포에 존재하는 생체이물 생체 변환 효소들은 간에 담즙울체가 있을 때 간조직에서 그 활성도가 변동된다. 따라서 이 실험에서 측정한 AMT도 간세포에 주로 존재하는 만큼 간에 담즙울체가 있을 때는 간에서 그 활성도가 변동될 수 있을 것이다.

이 실험에서 쥐의 총담관을 결찰한 후 담즙울체간에서 AMT 활성도는 미토콘드리아 분획에서는 총담관 결찰 후 1일부터 7일까지, 마이크로솜 분획에서는 총담관 결찰 후 1일부터 28일까지 유의한 증가를 나타내었다. 그러나 세포질 분획에서는 변동이 없었다. 그리고 혈청에서 이 효소의 활성도는 총담관 결찰 후 1일부터 28일까지 유의한 증가를 나타내었다. 이와 같이 AMT는 쥐 담즙울체간의 미토콘드리아와 마이크로솜 분획에서 그 활성도가 증가되었으며 아울러 담즙울체시 혈청에서도 이 효소의 활성도가 증가되었다. 이상 이 실험의 성적과 담즙울체간에서 활성도가 증가되는 생체이물 생체 변환 효소들이 많이 있다는 보고[10-16]가 있고 보면 이 실험에서 측정한 AMT도 담즙울체간에서 그 활성도가 증가되는 생체이물 생체 변환 효소의 일종이라 하겠다.

담즙울체가 수반되는 간담도 질환에서 간세포는 기능장애를 받을 뿐만 아니라 담즙울체의 시간이 경과함에 따라 간조직은 괴사, 지방변성, 담도증식, 섬유화, 경화성 변화 등 형태학적 변화가 연속적으로 나타난다[6]. 쥐의 담즙울체간에서 조직 소견을 관찰한 Moritz와 Snodgrass[17], 장대성 등[18] 및 김효석 등[19]의 보고를 보면 흰쥐의 총담관을 결찰한 후 12시간이 경과했을 때는 많은 간세포들이 괴사 현상을 나타내었으며 동시에 담도세포도 증식되기 시작하였다고 하였다. 그리고 1일 후에서는 간의 전부위에 괴사 현상이 확산되고 괴사 부위는 염증세포의 침윤이 보인다고 하였으며, 이후 2주경에는 괴사 현상이 약간 감소되는 반면에 담도세포의 증식이 증가되고 섬유화가 시작된다고 하였다. 그리고 이후 6주부터는 초기의 경화성 변화가 나타났다고 하였다. 따라서 이 실험에서 담즙울체간의 AMT 활성도가 증가된 것은 분명하게 설명하기는 어려우나 담즙울체간에서 담도세포가 증식된다는 사실과 유관한 것으로 생각된다.

이 실험에서 쥐에게 총담관 결찰로 담즙울체를 시켰을 때 혈청의 AMT 활성도가 증가되었으며 이때 담즙울체간의 세포질에서는 AMT 활성도가 변동이 없었다. 이런 점을 미루어 볼 때 담즙울체시 혈중에서 AMT 활성도가 증가된 것은 담즙울체간의 세포질에 있던 AMT가 간세포 외로 다량 누출되어 나타난 결과라 생각된다. 따라서 이 결과는 담즙울체로 인한 간의 괴사와 간세포막의 투과성 항진이 혈중에 출현하는 효소들의 누출을 촉진시킨다는 설[11,20,21]을 더욱 뒷받침하는 자료라 생각된다.

이 실험에서 총담관 결찰 후 7일의 쥐 담즙울체간에서 미토콘드리아 및 마이크로솜 분획의 AMT의 Km치는 변동이 없었으며 AMT Vmax치는 유의한 증가를 나타내었다. 담즙울체간에서 효소 촉매 효율의 척도가 되는 Km치가 변동이 없는 것을 볼 때 담즙울체간에서 AMT의 활성도 증가는 합성속도의 증가에 의한 것이라 생각된다.

이상 문헌상의 지견과 이 실험 결과를 볼 때

쥐의 AMT는 담즙울체시 간에서 그 합성이 증가되는 효소로 생각된다. 그리고 담즙울체시 혈청에서 이 효소의 활성도가 증가된 것은 간의 괴사로 간 세포막의 투과성이 항진되어 이 효소가 혈중으로 다량 누출되어 나타난 결과라 생각된다.

요 약

담즙울체간에서 AMT의 활성도 변동을 알아보기 위하여 쥐의 총담관을 결찰한 후 각 시기의 담즙울체간의 세포분획에서 이 효소의 활성도를 측정하는 한편 혈청에서 이 효소의 활성도를 측정하였다. 또한 담즙울체간의 세포 분획에서 이 효소의 Km치와 Vmax치도 함께 측정하였다.

쥐 담즙울체간의 AMT 활성도는 미토콘드리아 분획에서는 총담관 결찰 후 1일부터 7일까지, 마이크로솜 분획에서는 총담관 결찰 후 1일부터 28일까지 유의한 증가를 나타내었으나 세포질 분획에서는 변동이 없었다. 혈청에서 이 효소의 활성도는 총담관 결찰 후 1일부터 28일까지 유의한 증가를 나타내었다.

총담관 결찰 후 7일의 쥐 담즙울체간에서 미토콘드리아 및 마이크로솜 AMT의 Km치는 변동이 없었다. 그러나 이 분획에서 이 효소의 Vmax치는 유의한 증가를 나타내었다.

이상의 결과로 보아 쥐간의 AMT는 담즙울체시 그 합성이 증가되는 효소로 생각된다. 그리고 담즙울체 시 혈청에서 이 효소의 활성도가 증가된 것은 간의 괴사로 간 세포막의 투과성이 항진되어 이 효소가 혈중으로 다량 누출되어 나타난 결과라 생각된다.

참고문헌

1. Kim BK. *Enzyme Nomenclature*. New York: Academic Press; 1984,p.148-9.
2. Lyon ES, Jakoby WB. Arylamine N-methyltransferase. In: Jakoby WB, editor. *Method in Enzymology*. New York: Academic Press; 1981,Vol**77**,p.263-6.
3. deBethizy JD, Hayes JR. Metabolism: A determinant of toxicity. In: Hayes AW, editor. *Principles and Methods of Toxicolosy*. 3rd ed. New York: Raven Press; 1994,p.59-100.
4. Halsted JA. *The Laboratory in Clinical Medicine. Interpretation and Application*. London: Saunders; 1976,p.426-9.
5. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 2002,p.219-54.
6. Desmet VJ. Cholestasis: extrahepatic obstruction and secondary biliary cirrhosis. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portman BC, editors. *Pathology of the Liver*. 3rd ed. New York: Chruchill Livingstone; 1994,p.425-74.
7. 이병욱, 곽춘식. 담즙울체 쥐에서 간의 Thiol Methyltransferase활성도에 미치는 Taurocholate의 정맥 내 투여의 영향. *대한외과학회지* 2002;**63**(1):1-10.
8. 곽춘식, 곽정식. 흰쥐 간세포 분획법Ⅰ. Mitochondria 및 Microsome의 분리. *계명의대논문집* 1986;**5**(1):45-53.
9. Greenberg DM, Rothstein M. Method for isolation and degradation of labelled compounds. In: Colowick SP, Kaplan NO, editor. *Method in Enzymology*. New York: Academic Press; 1957,Vol**4**,p.708-31.
10. 곽춘식. 흰쥐 담즙울체간의 Xanthine Oxidase의 활성치. *계명의대논문집* 1985;**4**(2):125-130.
11. 곽춘식, 김여희, 문교철. 흰쥐 담즙울체간에서의 알콜대사 효소들의 활성치. *계명의대논문집* 1988;**7**(1):64-75.
12. Ihm JS, Kim YH, Kwak CS. Aryl sulfotransferase activity in cholestatic rat liver induced by common bile duct ligation. *Korean J Biochem* 1995;**27**(3):141-7.
13. Ihm JS, Kim YH. Thiosulfate sulfurtransferase and

UDP-glucuronosyltransferase activities in cholestatic rat liver induced by common bile duct ligation. *Exp Mol Med* 1997;**29**(4):197-201.
14. 권용철, 문교철, 곽춘식. 흰쥐 담즙울체간의 Glutathione S-Transferase, Glutathione Reductase 및 Gluathione Peroxidase의 활성도. *계명의대논문집* 1990;**9**(2):159-70.
15. 문교철, 곽춘식. 흰쥐 담즙울체간의 Monoamine Oxidase의 활성치, *계명의대논문집* 1989;**8**(1):69-77.
16. 곽춘식, 이숙형. 흰쥐 담즙울체간의 Carboxylesterase, Arylesterase 및 Cholinesterase의 활성도. *한국생화학회지* 1992;**25**(3):251-61.
17. Moritz M, Snodgrass PJ. Serum enzymes derived from liver cell fraction. Ⅱ. Respones to bile duct ligation in rats. *Gastroenterology* 1972;**62**(1):93-100.
18. 장대성, 곽정식, 손태중. 총담관 결찰에 의한 담관증식성 변화의 초미형태학적 연구. *경북의대잡지* 1987;**28**(2):113-22.
19. 김효석, 박재웅, 김은영, 곽규식, 최용한, 정준모. 총담관 결찰시 간세포의 초미형태학적변화. *대한내과학회잡지* 1989;**36**(4):459-70.
20. Lind S. A comparison between the patterns (GOT, GPT, LDH) in serum and tissue extracts in cardiac hepatic disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1958:**10**:303-7.
21. 김여희, 곽춘식, 정성광. Ethanol 중독 흰쥐에서 총담관 결찰이 혈청 및 간의 Aspartate Aminotransferase 활성에 미치는 영향. *계명의대논문집* 1990;**9**(1):87-95.