

Vitamin E 의 Paraquat 에 대한 저항성

조종후, 남궁석*, 신광순**

전북대학교 농과대학, *서울보건전문대학, **서울대학교 수의과 대학

Protective Effects of Vitamin E on Chronic Paraquat Toxicosis

Jong-Hoo Cho, Sok Namkung* and Kwang-Soon Shin**

College of Agriculture, Chonbuk National University, Chonju 520, Korea

* Seoul Health Junior College, Seoul 100, Korea

**College of Veteriniary Medicine, Seoul National University, Suwon 170, Korea

ABSTRACT-Vitamin E levels, percent hemolysis, antitrypsin capacity, glutathione peroxidase activities and lipid peroxides of plasma, erythrocytes or hepatic tissues of rats fed α -tocopherol at various dietary levels and 50 ppm paraquat water for 32 days were measured so as to investigate the protective effects of vitamin E on chronic paraquat toxicosis.

The results obtained were summarized as follows.

1. Vitamin E levels of rats fed 10-1000 mg vitamin E per kg diet were 100-300 μ g per 100 ml of plasma and were depressed in narrow range by the administration of paraquat water.
2. Supplementation of 10-1000 mg α -tocopherol per kg diet also contributed the storage levels of 200-7,000 μ g vitamin E per 100g liver weight and these levels were decreased slightly by the administration of paraquat water.
3. Chronic doses of paraquat water showed a remarkable elevation of percent hemolysis, in groups of the administration of α -tocopherol of less than 10 mg/kg diet, but supplement of high levels of more then 10 mg/kg diet results in a slight increase of percent hemolysis.
4. Plasma trypsin inhibitor capacity was significantly increased in almost of all groups of rats with paraquat treatment and showed a tendency of a little depression in a narrow range on α -tocopherol supplementation.
5. Plasma and erythrocyte glutathione peroxidase activities were not affected by paraquat treatment.
6. Vitamin E inhibited lipid peroxide formation induced by chronic paraquat treatment.

Keywords □ Paraquat, Chronic exposure, α -tocopherol, Lipid peroxidation, Hemolysis.

Vitamin E 는 생명체내에서 지용성 항산화제로서의 작용을 통하여 인지질의 lipid peroxidation 을 방어함으로써 인지질을 주요 구성물질로 하는 원형질막을 비롯하여 endoplasmic reticulum 과 mitochondria 등 세포 소기관의 막붕괴를 방어하

는 것으로 알려져 있다^{3, 10, 13, 14, 16}. 반면에 paraquat (1, 1'-dimethyl-4, 4'-bipyridylium dichloride)는 국내에서 "gramoxone"이라는 상품명으로 판매되는 제초제 농약의 일종으로 그 작용기전이 lipid peroxidation 에 기인한다는 학설이 인정되고 있는 물질이다^{2, 4, 7, 8, 11, 16}.

Paraquat 의 제초제로서의 사용은 필연적으로 paraquat 에 대한 인축에의 피해로 나타나고 있으며, 오염된 사료의 섭취에 의한 가축의 폐사와 오

Received for publication; 4 December 1986
accepted 21 December 1986
Reprint requests; Dr. J.H. Cho, College of Agriculture, Chonbuk National University, Chonju city, Chonbuk 520, Korea

용에 의한 인체의 피해가 외국에서 많이 보고되고 있다. 국내에서의 보고는 아직 없으나 농촌에서 paraquat의 빈번한 사용 상태에 비추어 그 피해의 가능성이 매우 높은 물질이다. 그러므로 paraquat 중독의 방제와 치료에 대한 연구의 필요성이 증대되고 있으며 본 연구는 이를 위하여 paraquat 중독에 대한 vitamin E의 효과를 조사코자 시도하였다.

Vitamin E는 생체내 항산화제로서 lipid peroxidation을 방어할 수 있기 때문에^{3, 9, 10, 14, 19)} paraquat에 의하여 일으켜지는 lipid peroxidation도 억제하거나 경감시킬 것으로 추정된다. 따라서 본 실험에서는 이러한 기전을 확인하기 위하여 실험동물을 사용하여 그 가능성을 추구하였는바 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고한다.

재료 및 방법

실험동물 군의 분류 및 처치—Paraquat의 만성투여가 적혈구 용혈율과 혈장 trypsin inhibitor capacity에 미치는 영향과 vitamin E의 급여에 의한 방어 효과를 조사하고자 흰쥐를 사용하여 동물실험을 실시하였다. 공시동물은 서울대학교 실험동물 사육장에서 분양받은 Sprague-Dawley 계 웅성랫드 총 60마리를 각 10마리씩 6군으로 나누어 I군은 vitamin E 비첨가 대조군으로 하였고, II군, III군, IV군, V군, VI군은 각각 vitamin E 10 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 1000 mg을 기본 사료 1kg에 첨가한 시험군으로 하였으며, 각 군을 다시 A, B 두 군으로 나누어 5 마리씩 배치하여 A군은 paraquat 비투여 대조군, B군은 paraquat 투여 시험군으로 하여 paraquat를 음수에 50 ppm이 되도록 희석하여 임의 섭취토록 투여하면서 모두 32일간 사육한 후 시험하였다. 그리고 paraquat가 흰쥐의 적혈구 및 혈장 glutathione peroxidase에 미치는 영향과 vitamin E에 의한 방어 효과를 조사하기 위하여 따로 10마리의 랫드에 각각 paraquat 50 ppm 농도의 음수와 사료 kg당 100 mg의 vitamin E를 함유하는 사료로 32일간 사육한 후 시험하였으며, 또한 paraquat에 의한 혈장 및 적혈구 lipid peroxide 형성과 vitamin E에 의한 억제효과를 조사하기 위하여

랫드 10마리를 5 마리씩 두 군으로 나누어 vitamin E 비급여군과 급여군(사료 kg당 100 mg)을 나누어 사육하였으며, 이때 paraquat는 두 군 공히 50 ppm이 되도록 물에 희석하여 32일간 투여한 후 시험하였다.

Vitamin E 첨가 사료의 조제—vitamin E 결핍 사료를 Rose와 György¹³⁾의 방법에 따라 조제하여 여기에 유성 α -tocopherol을 필요량에 따라 첨가한 후 잘 혼합하여 vitamin E 첨가사료를 조제하였다.

혈액의 채취와 적혈구의 분리—32일간의 사육이 완료된 랫드를 실험종료 12시간 전에 절식시킨 후 chloroform 마취하에서 심장천자법으로 채혈하여 heparin 첨가 항응고혈액을 만들었다. 이 혈액을 원심분리하여 혈장과 적혈구로 분리하고 적혈구는 즉시 적혈구 용혈을 시험과 glutathione peroxidase 활성 및 lipid peroxide를 위한 시험에 사용하였고, 혈장을 냉동보존하면서 2일내에 trypsin inhibitor capacity, glutathione peroxidase 활성, vitamin E 함량 및 lipid peroxide의 측정에 사용하였다.

간저장 m-tocopherol 함량의 측정은 채취한 간을 냉장고에 보존하면서 2일내에 측정에 사용하였다.

혈장 및 간저장 Vitamin E의 측정—혈장 vitamin E의 측정은 Bier¹⁾ 등의 방법에 준하여 실시하였다. 간 저장 vitamin E의 측정은 1g의 간조직에 2ml의 생리식염수를 가하여 glass homogenizer로 균질마쇄한 부유액 1ml를 취하여 혈장과 같은 방법으로 처리하여 측정하였다.

적혈구 용혈을 시험—적혈구를 0.9% 생리식염수로 수회 세척한 다음 다시 0.9% 생리식염수로 7% 적혈구 부유액을 만들었고, 용혈율의 측정 방법은 Friedman 등⁹⁾과 Rose와 György¹³⁾의 방법에 따라 측정하였다. 용혈율의 계산은 식 $\frac{B-C}{A-C} \times 100 = \% \text{ hemolysis}$ 에 따라 실시하였다.

혈장 trypsin inhibitor capacity의 측정—혈장 trypsin inhibitor capacity의 변화는 Sandholm¹⁵⁾의 방법과 Ubaldi와 Corbella¹⁷⁾의 방법을 준용하였다. 혈장 0.5ml에 clearing solution 1.5ml를 가하여 단백질을 제거한 상청액을 분석

에 사용하였다. 반응액은 상청액, trypsin 용액 (2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 및 기질용액 (100 mg N-benzoylarginine p-nitroanilide in 100 ml H_2O) 각 1 ml 씩으로 구성되었으며, 반응 시간은 3 시간으로 반응후 405 nm 에서 흡광도를 측정하여 비교하였다.

적혈구 및 혈장 glutathione peroxidase 활성의 측정—1 ml 의 혈액으로부터 분리한 적혈구에 5 ml 의 증류수를 가하여 만든 적혈구 hemolysate 와 혈장 1 ml 를 5 ml 의 증류수를 가하여 만든 혈장 희석액을 사용하여 Chow 와 Tappel⁵⁾의 방법에 따라 측정하였다.

試藥 및 分析機器—본 시험에 사용한 trypsin, N-benzoylarginine-p-nitroanilide, NADPH, reduced glutathione 및 glutathione reductase 는 Sigma 회사제였고 α -tocopherol, α , α' -dipyridyl 및 thiobarbituric acid 등을 비롯한 기타 분석 시약은 特級 이상을 사용하였다.

흡광도의 측정은 Cecil CE-343 spectrophotometer (U.K.) 또는 MPS 50 L-multipurpose spectrophotometer (Shimatzu, Japan)를 사용하였다.

Lipid Peroxide 의 측정—적혈구 및 혈장의 lipid peroxide 는 Mengel 과 Kann¹²⁾의 방법에 따라 측정하였다.

결과 및 고찰

Vitamin E 와 Paraquat 투여에 따른 혈장 및 간지장 Vitamin E 의 농도—vitamin E 의 급여량에 따른 혈장중 vitamin E 농도의 변화는 Fig.1과 같다. 즉, 사료 kg 당 100 mg 의 vitamin E 를 급여할 때까지는 계속적이고 급격한 혈중 농도의 상승을 보여 주었으며, 그 이상의 급여군은 안정된 혈중 농도로 매우 완만한 상승을 보였다. 100 mg 의 10배인 1000 mg 급여군에서도 약 300 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 에 이르렀다. 이러한 사실은 아마도 vitamin E 의 운반체의 농도와 관련될 것으로 추정된다.

Vitamin E 는 혈장 지단백질에 의하여 운반되며 체내에서 지단백질의 상대적 양에 따라 분포할 것으로 생각된다. 따라서 혈장 지단백질의 제

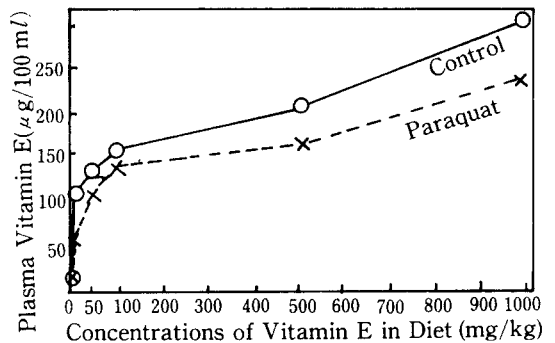


Fig.1. Effects of the administration of 50 ppm paraquat in drinking water on plasma vitamin E levels of rats following supplement of various of vitamin E in diet for 32 days.

한된 농도가 혈장 vitamin E 의 농도의 상승을 억제한 것으로 사료된다.

Vitamin E 의 급여량에 따른 간지장 농도의 변화는 Fig.2와 같으며 혈장 농도에서와는 달리 급여량의 증가에 따라 계속 증가하는 경향을 보였으며, 이는 과량으로 흡수된 vitamin E 의 제한된 순환 농도에 따라 계속 증가하는 경향을 보였다고 생각한다.

Fig.1에서와 같이 paraquat 의 투여는 전 시험군에서 혈장 vitamin E 농도를 감소시켰으며 ($p < 0.01$) 거의 일정한 감소폭으로 보아 paraquat 가 혈중 지단백질을 붕괴시키거나 또는 간으로부터 유리되는 지단백질을 붕괴시키므로써 vitamin E 의 운반능력이 감소되는 것이 아닌가 생각한다. 이러한 사실은 Fig.2에서와 같이 paraquat 의 투여시에 간지장 vitamin E 의 농도가 다소 낮은 경향을 보였을지라도 유의차를 보이지 않은 결과로서 추정되며 혈중으로의 지단백질 유리 상태가 순환 vitamin E 농도를 좌우하는 것으로 생각한다.

Paraquat 투여로 일으켜지는 적혈구 용혈율에 대한 혈장 vitamin E 의 영향—Vitamin E 급여량에 따른 혈장 vitamin E 농도와 적혈구 용혈율과의 관계와 paraquat 와 vitamin E 를 동시 급여한 랫드의 적혈구 용혈율의 변화는 Fig.3과 같다. 즉, paraquat 투여는 전 시험군에서 적혈구 용혈율을 증가시켰으며 특히 vitamin E 를 급여하지 않거나 적게 급여하여 혈장 vitamin E 농도가

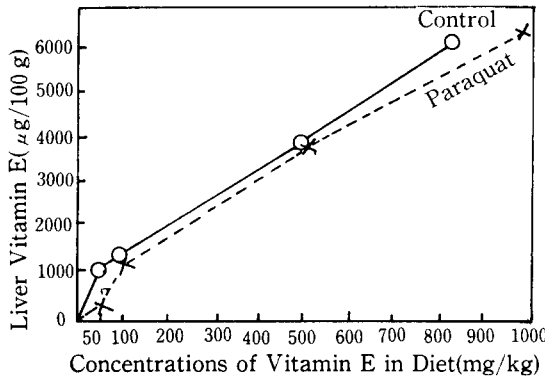


Fig.2. Effects of the administration of 50 ppm paraquat in drinking water on liver vitamin E levels rats following supplement of various levels of vitamin E in diet for 32 days.

100 µg/100 ml 이하일 때 높은 적혈구 용혈율 ($p < 0.01$)을 보였다. Vitamin E 급여량을 증가시키기에 따라 형성된 100 µg/100 ml 이상의 높은 혈장 vitamin E 농도는 paraquat에 의한 적혈구 용혈을 상승을 억제하였다. 즉, 실험군에 따라 예외가 있음에도 불구하고(혈장 vitamin E 농도 125 µg/100 ml에서 paraquat 투여에 따른 유의차 $p < 0.05$) 대부분의 100 µg/100 ml 이상의 혈장 vitamin 농도를 유지한 시험군에서 paraquat 독성을 방어하였으며 따라서 100 µg/100 ml의 vitamin E 농도가 paraquat 만성독성을 방어할 수 있는 기준 농도로 간주된다. 이와같은 vitamin

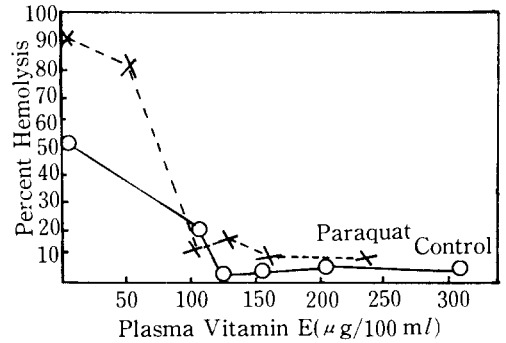


Fig.3. Relationship of plasma vitamin E and percent hemolysis of erythrocytes of rats allowed access to 50 ppm paraquat in the drinking water for 32 days.

E에 의한 paraquat 독성의 방어효과는 Block와 Wasserman²⁾, Bus 등⁴⁾이 paraquat의 작용기전이 lipid peroxidation에 기인한다는 사실을 뒷받침하는 것으로 생각되며, Friedman 등⁹⁾에 의한 α -tocopherol이 lipid peroxidation을 억제한다는 보고는 paraquat에 의하여 일으켜지는 lipid peroxidation에 대해서도 적용될 수 있는 것으로 생각된다.

Vitamin E가 생체내에서 paraquat의 작용을 방어할 수 있다는 결과는 시험관내 실험으로서도 확인되었으며 그 내용은 Table 1과 같다. 즉, vitamin E로 처리한 적혈구는 paraquat를 동시에 반응시켰을 때 산화제인 dialuric acid와 과산

Table 1. *In vitro* hemolysis of rat erythrocytes treated for 1 hour at 37°C with paraquat and vitamin E.

Concentrations of vitamin E (µg/5ml 7%RBC)	Concentrations of paraquat (µg/5ml 7%RBC)	Period of treatment (hours)	Percent 0.1% Dialuric acid	hemolysis 2.4% Hydrogen peroxide
0	50	4	56.25	87.02
0.05	"	4	51.54	41.62
0.10	"	4	32.82	38.50
0.20	"	4	18.75	39.18
0.40	"	4	5.22	21.88
0.60	"	4	5.01	98
0.80	"	4	2.02	10.80
1.00	"	4	0	7.61

* All assays were done in duplicate.

Table 2. Change of plasma trypsin inhibitor capacity following the chronic administration of paraquat with the supplement of vitamin E to rats.

Vitamin E of diet (mg/kg)	Plasma trypsin inhibitor capacity*	
	Control**	Paraquat***
0	0.28	0.06
10	0.53	0.07
50	0.57	0.09
100	0.49	0.11
500	0.38	0.15
1000	0.39	0.13
Range	0.28-0.57	0.06-0.15

* Expressed as changes of O.D. which correspond to the decomposition of substrate, trypsin.

** Not exposed to paraquat.

*** Allowed access to 50 ppm paraquat in drinking water for 32 days.

화수소에 의한 용혈율이 감소되었으며, vitamin E 처리 농도를 증가시켰을 때 그 효과는 컸다.

이상의 결과는 Bunyan 등³⁾, Friedman 등⁹⁾, Rose와 György 등¹³⁾이 보고한 혈중 vitamin E 농도가 dialuric acid에 의한 적혈구 용혈율을 억제한다는 내용을 뒷받침하는 것이며 과산화수소에 의한 실험적 적혈구 용혈율의 상승도 α -tocopherol에 의하여 억제된다는 Mengel과 Kann 등¹²⁾의 보고와 일치하는 것이다.

Paraquat 투여에 의하여 증가하는 혈장 trypsin inhibitor capacity에 대한 vitamin E 급여효과—Paraquat 투여시의 혈장 trypsin inhibitor capacity와 vitamin E 급여의 효과는 Table 2와 같다. 즉, paraquat 투여는 혈장 trypsin inhibitor capacity를 크게 증가시켰으며 vitamin E의 급여량을 증가함에 따라 다소 억제되는 경향을 보이긴 하였으나 대조군과 큰 차이를 보여 ($p < 0.01$) vitamin E 급여로써 paraquat 독성을 거의 방어할 수 없음을 나타내었다.

Ubaldi와 Corbella¹⁷⁾에 의하면 말의 호흡기질 병인 기관지염 또는 기관지폐염에 감염되었을 때 혈청 trypsin inhibitor capacity가 낮아지며 폐 기종일 때는 증가한다고 보고하여 폐질환과 밀접

한 관계가 있음을 암시하였다. Bus 등⁴⁾, Fisher 등⁸⁾ 및 Kimbrough와 Gaines¹¹⁾에 의하면 paraquat의 주병소는 폐로서 산소가 충분히 공급되는 폐에서 독작용을 강력하게 발휘할 수 있음을 추측할 수 있으며 증가된 혈장 trypsin inhibitor capacity에 의하여 확인되었다. 그러므로 paraquat가 폐에서 진행시키는 독작용은 vitamin E에 의해서도 방어할 수 없는 것으로 생각한다.

적혈구 및 혈장 glutathione peroxidase 활성에 대한 paraquat와 vitamin E의 영향—Lipid peroxidation을 억제하는 일차적인 방어 기전은 vitamin E의 항산화제로서의 기능이며 2차적인 방어기전은 glutathione peroxidase에 의해 형성된 과산화물질의 제거로서 paraquat 독에 의하여 형성된 lipid peroxide를 제거하기 위한 glutathione peroxidase의 활성화가 예측된다^{5,6)}. 그러나 Table 3에서 보여주는 바와 같이 vitamin E와 함께 급여한 paraquat는 대조군의 적혈구 및 혈장 glutathione peroxidase 활성에 영향을 주지 않았으며, 이는 Bus 등⁴⁾의 보고와 일치하는 결과로서 vitamin E의 1차적 방어 작용으로 혈중에 형성된 lipid peroxide 농도가 낮아 효소 활성을 자극할 수 없는 것으로 생각한다.

Paraquat에 의해 형성된 lipid peroxide에 대한 vitamin E 급여효과—Paraquat에 의하여 형성된 lipid peroxide (thiobarbituric acid와의 반응으로 형성된 색소의 흡광도로 나타냄)에 대한

Table 4. Influence of the administration of 50 ppm paraquat in drinking water with the supply of 100mg vitamin E/kg diet for 32 days on the activity of glutathione peroxidase.

Number of rats	Glutathione peroxidase activity*			
	Control**		Paraquat	
	RBC	Plasma	RBC	Plasma
1	0.040	0.037	0.047	0.022
2	0.046	0.031	0.048	0.049
3	0.050	0.029	0.044	0.025
Mean	0.045	0.033	0.046	0.032

* Expressed as change of optical density at 340 nm.

** Rats not receiving paraquat.

Table 4. Effect of vitamin E on lipid peroxidation of plasma and erythrocytes of rats exposed to paraquat*.

Sample		Lipid peroxidation (O. D. at 535nm)					mean
		1	2	3	4	5	
Plasma	Control	0.029	0.019	0.073	0.022	0.032	0.035
	Vitamin E**	0.017	0.017	0.049	0.027	0.018	0.026
Erythro- cytes	Control	0.045	0.028	0.035	0.029	0.030	0.033
	Vitamin E	0.032	0.026	0.026	0.020	0.022	0.025

* 5 Rats of each group were allowed access to 50 ppm paraquat in drinking water for 32 days.

** Supplemented diets included 100 mg vitamin E per kg diet.

vitamin E 급여 효과는 Table 4와 같다. 즉, 혈장과 적혈구 다같이 paraquat 투여에 의한 lipid peroxide 형성이 매우 낮았으며 vitamin E의 급여는 lipid peroxide 수준을 더욱 저하시킬 수 있

었다. 그러나 그 폭은 매우 작았으며 간으로부터 lipid peroxide의 순환계 진입 수준이 vitamin E의 작용으로 낮아지는 것으로 생각한다.

국문 요약

Paraquat의 만성독성에 대한 vitamin E 급여의 효과를 조사하기 위하여 랫드에 paraquat를 50 ppm의 농도로 희석한 물을 음수 대신 투여하면서 vitamin E 함유 사료를 급여하여 paraquat에 대한 vitamin E의 방어 효과를 측정하였는 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 혈장 vitamin E 농도는 사료 kg 당 100mg까지의 vitamin E 함유 사료의 급여로 약 150 µg/100ml 까지 급격히 상승하였으며 그 후 급여량의 증가에도 비교적 안정된 혈중 농도를 유지하였고, 또한 paraquat 투여는 vitamin E 급여량에 관계없이 혈중 vitamin E 농도의 감소를 가져왔다.
2. 간저장 vitamin E 농도는 혈장 vitamin E 농도와 달리 급여량의 증가에 따라 비례하여 증가하는 경향을 보였으며 paraquat 투여에 의한 영향이 적었다.
3. Paraquat 투여는 적혈구 용혈율을 크게 증가시켰으며 (95%), 100 µg/100ml 이상의 vitamin E 혈장 농도에서는 안정된 적혈구 용혈율(10% 이하)을 나타내었다.
4. Paraquat 투여는 혈장 trypsin inhibitor capacity를 크게 증가시켰으며, vitamin E 급여에 의하여 다소 회복되는 경향을 보였으나 정상에 이르지 못하였다.
5. 혈장 및 적혈구 glutathione peroxidase 활성은 paraquat 투여에 의하여 영향을 받지 않았다.
6. paraquat 투여 후의 lipid peroxide는 vitamin E의 급여로 감소되었다.

참고문헌

1. Bieri, T.G., Teets, L., Belavady, B. and Andrews, E.L.: Serum vitamin E levels in a normal adult population in the Washington, D.C. area, *Proc. Soc. Exp. Med.* **117**, 131-133(1964).
2. Block, E.R. and Wasserman, B.: Potentiation of acute paraquat toxicity by vitamin E deficiency. *Am. Rev. Res. Dis.* **117**(pt.2), 313(1978).
3. Bunyan, J., Green, J., Edween, E.E. and Diplock, A.T.: Studies on vitamin E. 5. Lipid peroxidation in dialuric acid-induced hemolysis of vitamin E deficient erythrocytes. *Biochem. J.* **77**, 47-51(1960).

4. Bus, J.S., Cagen, S.Z., Olgaard, M., and Gibson, J.E.: A mechanism of paraquat toxicity in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **35**, 501-513(1976).
5. Chow, C.K. and Tappel, A.L.: An enzymatic protective mechanism against lipid peroxidation damage to lungs of ozone-exposed rats. *Lipids* **7**, 518-524(1972).
6. Chow, C.K. and Tappel, A.L.: Response of glutathione peroxidase to dietary selenium in rats. *J. Nutr.* **104**, 444-451(1974).
7. Conning, D.M. and Fletcher, K.: Paraquat and related bipyridyls. *Br. Med. Bull.*, **25**(3), 245-249(1969).
8. Fisher, H.K., Clements, J.A., Tierney, D.F. and Wright, R.R.: Pulmonary effect of paraquat in the first day after injection. *Am. J. Physiol.* **228**, 1217-1223(1975).
9. Friedman, L., Weiss, W., Wherry, F. and Kline, O.L.: Bioassay of vitamin E by the dialuric acid hemolysis method. *J. Nutr.* **65**, 143-160(1958).
10. Horwitt, M.K.: Vitamin E and lipid metabolism in man. *Amer. J. Clin. Nutr.* **8**, 451-461(1960).
11. Kimbrough, R.D. and Gaines, T.B.: Toxicity of paraquat to rats and its effect of rat lungs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **17**, 679-690 (1970).
12. Mengel, C.E. and Kann, H.E.: Effects of *in vivo* hyperoxia on erythrocytes. III. *In vivo* peroxidation of erythrocyte lipid. *J. Clin. Invest.*, **45**(7), 1150-1158(1966).
13. Rose, C.S. and György, P.: Specificity of hemolytic reaction in vitamin E deficient erythrocytes. *Amer. J. Physiol.* **168**, 414-420 (1952).
14. Rowe, L. and Wills, D.: The effect of dietary lipids and vitamin E on lipid peroxide formation, cytochrome P-450 and oxidative demethylation in the endoplasmic reticulum. *Biochemical Pharmacology* **25**, 175-179(1976).
15. Sandholm, M.: Milk antitrypsin assay; A novel method of screening for mastitis. World Association of Veterinary Laboratory Diagnostic Proceedings of the Third International Symposium **2**, 571-576(1983).
16. Staiff, D.C., Comer, S.M., Armstrong, J.F. and Wolfe, H.R.: Exposure to the herbicide, paraquat. *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology*, **14**(3), 334-340(1975).
17. Ubaldi, A. and Corbella, E.: Serum levels of STIC(serum trypsin inhibitor capacity) in horses affected by respiratory diseases. World Association of Veterinary Diagnostic Proceedings of the Third International Symposium **2**, 473-479(1983).
18. Witting, L.A.: Biological availability of tocopherol and other antioxidants at the cellular level. *Federation Proceedings* **24**, 912-916 (1965).
19. 조종후: 쥐 적혈구의 paraquat에 의하여 일으켜지는 용혈에 대한 d- α -tocopherol의 시험관내 방어효과. 한국수의공중보건학회지 **8**(2), 9-13(1984).