J. Korean Soc. Food Nutr.
21 (6), 601 ~ 607 (1992)

카드뮴 투여가 흰쥐 간조직의 과산화적 손상에 미치는 영향

이순재† · 김성옥 · 최원경 · 조성희

효성여자대학교 식품영양학과

Effect of Cadmium Dose Injection on Peroxidative Damage in Rat Liver

Soon-Jae Rhee†, Seoung-Ok Kim, Won-Kyung Choe and Sung-Hee Cho

Dept. of Food Science and Nutrition, Hyosung Women's University, Hayang 713-702, Korea

Abstract

In order to investigate the liver damage and hepatic protective systems in cadmium (Cd) administered rats, five different levels of Cd were injected intraperitoneally to male rats of Sprague-Dawley strains weighing 250±15g. Levels of daily Cd administration were 0 (control), 0.625 (A), 1.25 (B), 2.5 (C) and 5mg (D)/kg of body weight and single injection per day was done for consecutive two days. With increasing Cd doses, serum glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase and alkaline phosphatase activities were increased. And at the same time, hepatic reduced glutathione contents were decreased, whereas the levels of oxidized form were increased. Liver lipid peroxide levels of A, B, C and D groups were 1.1, 1.5, 1.8 and 2.1 fold higher than the of control value. Also, hepatic glutathione peroxidase, glutathione S-transferase activities and vitamin E contents were progressively reduced in accordance with the increase in Cd dose. However, liver superoxide dismutase activities were not different between control and A group although it was higher in B and lower in C and D groups compared with control.

Key words : cadmium, peroxidative damage, hepatic protective system

서 론

산업의 발달로 중금속의 오염이 날로 심각해지고, 그 중에서도 특히 카드뮴(Cadmium, Cd)은 전기도금, 안정제, 색소, 건전지 등의 공업에 널리 이용되고 있어서 이와 관련된 전문직에 종사하는 사람들에게 중독의 위험성이 클 뿐만 아니라 오염된 환경에 존재하는 Cd 또한 식품, 식수, 공기, 흡연 등을 통해 무의식적으로 우리인체에 들어올 수있는 가능성도 크다[1-3]. Cd은 인체에 흡수된 후 주로 간장이나 신장에 축적되며, 일단 흡수되면 서서히 배설되고 생물학적 반감기가 길어 맹독성을 나타낸다[3-5]. 인간과 동물의 Cd 중독 증세로는 만성적인 중독 증상인 Itai-Itai병을 비롯하여 체중감소, 빈혈, 간장과 신장 등 장기조직의 생화학적 · 형태학적 변화, 고혈압, 단백뇨, 골연화증, 중추신경계의 이상을 나타낸다[4-9]. 이러한 Cd의 중독 현상과 그의 해독에 대한 영양 생화학적,임상의학적 측면 등 다방면으로 연구되고 있으나[3-9] Cd과 같은 중금속과 생체내 과산화에 대한 연구는 미비한 실정이다. 중금속도 다른 xenobiotics 처럼 유리기 산소를 생성할 수 있다는 보고가

†To whom all correspondence should be addressed

이 연구는 1991년도 한국과학 재단 연구비지원(과제번호 : 911-1509-059-2)에 의한 결과의 일부임

있고[10], 또한 저자 등[11]이 흰쥐에 납을 투여했을때 과산화적손상이 초래됨을 보고한 바 있다. 그러므로 본 연구에서는 흰쥐에 Cd을 투여시 과산화적 손상의 양상을 연구코져 시도하였다. 따라서 흰쥐에 Cd함량을 달리하여 투여한 후, 간 조직의 손상을 관찰하고져 혈청 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT) 및 alkaline phosphatase (AL-pase) 활성 측정 그리고 간조직중의 과산화지질량을 측정하였으며, 생체의 과산화적 손상으로부터 조직을 방어하는 효소계인 superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX) 및 glutathione S-transferase (GST)의 활성을 측정하고, 생체내 비효소적 방어작용에 관여 하는 생리적 항산화물질인 간조직중의 glutathione 함량과 vitamin E 보유 수준 등을 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 식이

실험동물은 체중이 250±15g 내외가 되는 Sprague-Dawley 종 수컷 흰쥐를 Table 1과 같은 내용의 기본식

Table 1. Composition of basal diet

Ingredients	Composition (g/1,000g diet)
Corn starch[1]	670
Casein[2]	180
Corn oil[3]	50
Salt mix[4]	40
Vitamin mix[5]	10
Cellulose[6]	50
Kcal/g	3.85

[1] Pung Jin Chem. Co.
[2] Lactic casein, 30mesh, New Zealand Dairy Board, Wington, N.Z.
[3] Dong Bang oil Co.
[4] Salt mix : per 100g of salt mix ; $CaCO_3$, 30.0g ; $CaHPO_4$, 7.5g ; K_2PO_4, 32.2g ; NaCl, 16.7g ; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 10.2g ; ferric citrate, 2.75g ; $MnSO_4$, 0.51g ; KI, 70mg ; $CuCl_2 \cdot 5H_2O$, 35mg ; $ZnCl_2$, 25mg ; $CoCl_2 \cdot 5H_2O$, 5mg ; $(NH_4)Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$, 5mg
[5] Vitamin mix : per 1kg diet ; thiamine-HCl, 20mg ; riboflavin, 20mg ; pyridine, 20mg ; folic acid, 10mg ; nicotinic acid, 90mg ; d-calcium pantothenate, 60mg ; biotin, 1mg ; menadione, 45mg ; vitamin B_{12} (0.1% triturate in mannitol), 20mg ; retinyl acetate, 2,000IU ; cholecalciferol, 1,000IU ; choline, 1.5g ; dl-α-tocopheryl acetate, 0.1g ; inositol, 0.1g; vitamin C, 0.9g, ρ-aminobenzoic acid, 0.1g
[6] Sigma Chem. Co.

Table 2. Classification of experimental groups

Experimental group	Control	A	B	C	D
Cd injection dose* (mg Cd++/kg of body wt.)	0	0.625	1.250	2.500	5.000

*Cadmium : $CdCl_2 \cdot 2^1/_2 H_2O$
*Rats were injected intraperitoneally with Cd^{++} at the same time once a day for two days and sacrificed after 24 hrs from the last injection of cadmium

이로 사육하면서, 체중에 따라 무작위로 선정하여 흰쥐에 있어서 Cd의 LD_{50}이 5.5mg이므로 1회 Cd 투여량을 각각 체중 kg당 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0 mg이 되도록하여 5군의 실험군으로 나누었다 (Table 2). 이때 물과 식이는 자유로이 섭취시켰으며 Cd은 $CdCl_2 \cdot 2^1/_2 H_2O$를 농도에 따라 각각 24시간 간격으로 2회씩 복강내로 투여하였다.

혈액 및 장기채취

실험종료 후 실험동물을 ether 마취하에서 복부대동맥으로 혈액을 채취한 후 30분후에 3,000rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하였으며 간장은 적출하여 생리식염수로 씻어내고 무게를 측정한 후 액체질소로 급동결시켜 -80°C에 보관하였다.

혈청 glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase 및 alkaline phosphatase 활성측정

혈청 GOT, GPT 활성도는 Reitman과 Frankel의 방법[12]에 의하여 측정하였으며 AL-pase 활성측정은 Bessey-Lowry법[13]에 의하여 측정하였다.

간조직중의 superoxide dismutase, glutathione peroxidase 및 glutathione S-transferase 활성 측정

간조직중의 SOD 활성측정은 알칼리 상태에서 pyrogallol의 자동산화에 의한 발색을 이용한 Marklund 등[14]의 방법을 이용하였으며 GPX 활성측정은 산화형 glutathione (GSSG)이 glutathione reductase와 NADPH에 의해 환원될 때 340nm에서 NADPH의 흡광도가 감소하는 것을 이용한 Lawrence 및 Burk[15]의 방법에 따라 행하였다. 그

리고 GST 활성측정은 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)-과 환원형 glutathione을 기질로 하여 25°C에서 20분간 반응하는 동안에 생성된 GSH-DNCB conjugate의 분자 흡광도 계수(E^{nM}/340nm=9.6nM^{-1} cm^{-1})를 이용하여 효소 활성을 산출하는 Habig 등[16]의 방법 등에 의하여 측정하였고, 이 효소 활성의 단위는 1분간 1mg의 단백이 반응하여 생성한 conjugated DNCB의 nmol로 나타내었다.

간조직중의 glutathione 농도 측정

Glutathione의 농도 측정은 Bert와 Bergmeyer의 방법[17]에 따라서 실시하였다. 즉 간조직의 산추출물을 얻고 이 산추출액으로부터 산화형 glutathione (GSSG)은 glutathione reductase반응을 이용하였으며, 이 반응에서 소모된 NADPH량을 340nm에서 측정하여 정량하였으며, 환원형 glutathione (GSH)은 glyoxalase반응을 이용하여 생성된 S-lactosyl-GSH를 240nm에서 측정하여 정량하였다.

간조직중의 vitamin E 함량 측정

간조직 마쇄액 1.0ml를 Kayden 등[18] 및 Tayler[19]의 방법에 따라 조직중의 vitamin E를 hexane으로 추출하여 30°C에서 질소가스로 건조시킨 후 이것을 시료로하여 ferric-chloride dipyridyl법[20]에 의해 측정하였다.

간조직중의 과산화지질 정량

과산화지질의 정량은 thiobarbituric acid (TBA)와 반응하여 malondialdehyde량을 측정하는 Satoh 방법[21]을 이용하였다.

단백질 정량

각 시료의 단백질량은 표준품으로 bovine serum albumin을 사용하여 Biuret[22] 및 Lowry법[23]을 이용하여 정량하였다.

통계처리

모든 실험결과에 대한 통계처리는 각 실험군별로 평균차이가 있는가를 검정하기 위하여 분산분석(ANOVA검정)을 수행하였으며, 분산분석결과 유의성이 발견된 경우 Turkey's HSD test에 의해 분석하였다.

결 과

혈청 glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase 및 alkaline phosphatase 활성

혈청 GOT, GPT, AL-pase 활성 변화는 Table 3와 같다. GOT 활성은 대조군에 비해 A 군은 유의성이 없었으나, 체중 kg당 1.25mg, 2.5mg, 5mg을 투여한 B, C, D 군은 Cd투여량이 증가함에 따라 상승되었다. GPT, AL-pase 활성도 그 정도의 차이는 있었으나 경향은 비슷하였다.

Table 3. *Effects of Cd injection dose on serum glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase and alkaline phosphatase activities in rats*

Group	GOT	GPT	AL-pase
	unit/ml	*unit/ml*	*unit/mg protein*
Control	37.66 ± 4.01^{a}	27.23 ± 1.16^{a}	6.98 ± 1.12^{a}
A	45.06 ± 3.62^{a}	31.16 ± 2.54^{ab}	7.04 ± 1.06^{a}
B	55.13 ± 2.72^{b}	35.63 ± 1.10^{bc}	8.77 ± 0.09^{b}
C	63.02 ± 2.25^{c}	38.16 ± 3.12^{cd}	10.05 ± 0.84^{bc}
D	74.50 ± 3.50^{d}	42.53 ± 2.06^{d}	12.41 ± 0.66^{c}

All values are mean ± S.E. (n = 8)
Values within a column with different superscripts are significantly different at $p < 0.05$ by Turkey's test
Control group was fed basal diet w/o injection of cadmium
Dose groups of A, B, C and D were i.p. injected with 0.625, 1.25, 2.5, 5mg Cd^{++}/kg of body wt, respectively
The rats were sacrificed at 24hrs after the last injection

간조직중의 superoxide dismutase, glutathione peroxidase 및 glutathione S-transferase 활성

간조직중의 superoxide dismutase (SOD) 활성변화를 측정한 결과는 Table 4에서 나타난 바와 같이 SOD 활성은 A군은 대조군에 비해 유의성이 없었지만, B군에서는 증가하였고 C, D군에서는 오히려 감소하였다. 간조직중의 GPX활성은(Table 4) Cd투여 농도가 증가될수록 감소하는 경향으로 A, B, C 및 D군이 대조군에 비해 각각 10, 12, 24, 36% 씩 감소되었다. 간조직의 glutathione S-transferase 활성(Table 4)도 Cd 투여농도가 증가될수록 점진적으로 감소하였는데, A, B 실험군은 대조군과 유의성이 없었고 C, D 실험군에서만 유의적인 감소를 하였다.

Table 4. Effects of Cd injection dose on superoxide dismutase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferase activities in rats liver

	SOD	GPX	GST
	unit/mg protein	nmol NADPH/mg protein/min	nmol DNCB/mg protein/min
Control	11.61±0.29[a]	160.54±7.24[a]	176.23± 5.67[a]
A	11.85±0.45[a]	145.08±3.97[ab]	168.96± 7.99[a]
B	12.81±0.54[b]	142.29±5.44[b]	164.39±11.66[a]
C	10.65±0.55[c]	122.30±3.14[c]	132.68± 9.99[b]
D	9.78±0.28[c]	103.03±4.22[d]	118.90± 8.28[c]

All values are mean ±S.E.(n=8)
Values within a column with different superscripts are significantly different at $p<0.05$ by Turkey's test
Experimental conditions are described in Materials and Methods

간조직중 glutathione 및 vitamin E 함량

간조직의 항산화물질인 GSH 함량은 Table 5에서와 같이 A군은 유의성이 없었으나, B, C, D 군에서는 Cd 투여량이 증가될수록 감소되었고, 산화형 glutathione (GSSG)은 증가되었다.

따라서, GSH/GSSG 비가 감소되는 결과를 보여 Cd 투여량에 비례해서 GSH가 소모되어 GSSG 수준이 증가되는 현상이었다. Vitamin E함량도(Fig. 1) GSH와 같은 경향으로 Cd투여량이 증가될수록 감소되어 Cd 투

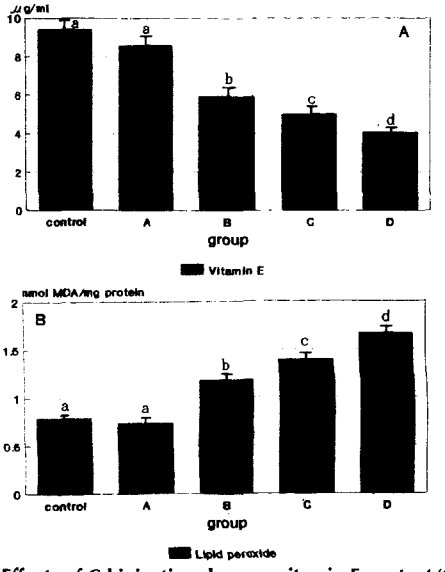

Fig. 1. Effects of Cd injection dose on vitamin E content (1-A) and lipid peroxide value (1-B) in rats liver.
Dose groups of control, A, B, C and D were i. p. injected with 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5mg Cd^{++}/kg of body wt, respectively.

Table 5. Effects of Cd injection dose on liver glutathione contents in rats

(μmol/g wet wt)

Group	GSH	GSSG	GSH/GSSG
Control	4.38±0.27[a]	0.39±0.03[a]	11.47 ±1.02[a]
A	4.05±0.33[a]	0.45±0.03[ab]	9.54 ±1.18[a]
B	3.33±0.27[b]	0.45±0.03[ab]	7.64 ±1.11[b]
C	3.36±0.36[b]	0.48±0.03[b]	7.82 ±0.91[b]
D	2.88±0.15[c]	0.57±0.03[c]	5.22 ±0.55[c]

All values are mean±S.E.(n=8)
Values within a column with different superscripts are significantly different at $p<0.05$ by Turkey's test.
Experimental conditions are described in Materials and Methods.

여로 인한 조직의 과산화를 방어하기위해서 vitamin E가 소모됨을 관찰할 수 있었다.

간조직중의 과산화지질

간조직의 과산화지질의 변화는(Fig. 1) Cd 투여 함량에 따라 A, B, C, D 군의 LPO 값이 대조군에 비해 각각 1.1, 1.5, 1.8, 2.1배씩 점진적으로 증가되어, Cd 투여량이 증가될수록 과산화지질 함량이 증가됨으로써 Cd투여에 의해 조직의 과산화가 일어남을 알 수 있었다.

고 찰

본 연구는 흰쥐에 Cd을 투여하였을 때 Cd 투여농도에 따라 간조직내의 과산화적 손상에 대한 영향을 관찰하고져 시도하였다. Welsh 등[10]은 노화의 변이이론에서 생체는 방사선, 유기용매 및 기타 stress와 같은 xenobitics처럼 중금속도 free radical을 생성하여 조직의 과산화를 일으킨다고 하였다. 이와같이 생체는 내인적 혹은 외인적 요인에 의하여 유리산소를 생성하고, 이 유리산소의 일련의 환원과정에서 생성되는 중간생성물들은 세포성분과 세포외 기질에 손상을 주는 인자로 알려져 있다[10-24]. 그러나 생체는 이러한 oxygen radical과 손상받은 세포성분을 처리하는 효소계 혹은 비효소계 반응을 통하여 산소독으로부터 보호되고 있다. SOD는 superoxide radical을 환원 시킴으로써 산소독으로부터 생체를 보호하는데[25,26] 본 실험의 결과에서 체중당 1.25mg의 Cd를 투여한 B 군에서 간조직중의 SOD활성이 증가된 것은 Steven 및 Autor[27] Gregory 및 Fridovich 등의 보고[28]와 이 등의 보고[11]에서 이러한 SOD 활성의 증

가는 세포내 superoxide radical의 생성이 많을 때 SOD 합성이 증가된다고 지적했듯이 Cd이 세포내 superoxide와 같은 free radical이 생성됨을 알 수 있었다. 그러나 체중 kg당 2.5mg 및 5mg을 투여한 C, D군에서는 SOD 활성이 오히려 저하됨으로써 조직의 기능적 손상이 심화되었음을 알 수 있었다. GPX는 생체내에서 H_2O_2와 GSH로부터 산화형 glutathione(GSSG)과 물 그리고 기타 과산화물(ROOH) 과 GSH로부터 GSSG, alcohol(ROH) 및 물을 생성하는 반응을 촉매함으로써 조직의 과산화적 손상을 방지하고 산소독을 해독한다[29]. 본 실험에서 Cd를 체중 kg당 0.625, 1.25, 2.5, 5mg씩 투여한 A, B, C, D군에서 GPX 활성이 각각 대조군에 비해 10, 12, 24, 36%씩 감소를 하였는데 이러한 결과는 Splittgerber 및 Tappel 등[30]이 *in vitro* 실험에서 Cd을 투여했을 때 GPX활성이 감소하였다는 보고와 이 등[11]이 흰쥐에 납을 투여하였을 때 GPX활성이 납의 농도가 증가함에 따라 비례하여 감소하였다는 보고와 일치하며, 이러한 결과는 Cd투여로 생성된 free radical로 인하여 세포막 지질의 과산화적 손상이 초래됨으로써 세포의 구조적, 기계적 손상으로 인해 그 활성이 감소된 것으로 볼 수 있다. GST는 selenium 비의존성 glutathione peroxidase로서 친전자성 물질을 무독화시키는 과정을 촉매하는 효소의 하나로써 변이원성 물질, 발암성 물질, 독성물질 및 약리학적 활성물질과 이들의 대사산물 그리고 내인성 독소들 중에서 친전자성 물질 등에 환원형 glutathione(GSH)를 포함시켜 glutathione thioester (R-S-G)를 형성하는 반응을 촉매한다[31].

본 연구에서 GST 활성은 GPX와 같이 Cd 투여농도가 높을수록 대조군에 비해 점진적인 감소를 하였다. 곽 등[32]도 흰쥐에 총담결찰 후 급성주정중독을 시켰을 때 GPX와 더불어 GST활성도가 현저하게 감소하였다고 보고하였으며 이[11]의 실험에서도 흰쥐에 납을 투여하였을 때 GST활성이 감소하였다고 보고한 바 있는데 이러한 결과는 GPX활성이 감소한 것과 맥락을 같이한다고 볼 수 있다. 이러한 항산화효소의 감소와 더불어 생리적 항산화물질인 간조직의 vitamin E 수준이 Cd투여량의 증가에 따라 비례하여 감소하는 경향으로써 과산화에 대응하여 vitamin E가 많이 소모된 것을 볼 수 있었다. 또한 간조직내 Cd 투여량이 증가될수록 GSH 함량이 점진적으로 감소되는 반면 GSSG는 증가되었으며, 따라서 GSH/GSSG 값이 Cd 투여량의 증가에 비례하여 감소하는 경향으로 이러한 간조직중의 GSH 함량의 감소는 이[11]의 연구에서도 비슷한 결과였다.

GSH가 비효소적항산화물질로써 free radical의 직접적인 scavenger로써 또는 H_2O_2 및 lipid peroxide로부터 세포를 보호하기위한 기전의 하나인 GPX의 기질로서 그리고 단백질의 SH기를 환원상태로 유지하기 위해 thiol transferase의 기질로서 더욱 소모되었음을 반영한 것으로서 생각할 수 있다. 한편 간세포의 상해시 막투과성이 항진되어 혈중에 유출되어 나오는 GOT, GPT 및 AL-pase 는 간기능검사에 널리 이용되고 있는 효소로 알려져 있고[33-35], 본 실험에서 Cd 투여함량이 증가될수록 그 활성도가 증가된 것으로 보아 간조직의 손상을 짐작할 수 있었다. 지질과산화 반응은 여러가지 독성화합물이나 약물에 의한 간손상 발생의 가장 중요한 기전으로써 인정되어지고 있고, 이러한 기전은 세포내 산화적 스트레스의 증가, 즉 자유 래디칼 생성의 증가 및 항산화적 방어력의 감소로 인해 야기된다고 볼 수 있다[36]. 본 실험에서 Cd 투여농도가 증가될수록 LPO값이 대조군에 비해 A, B, C, D군이 각각 1.1, 1.5, 1.8, 2.1배씩 점진적으로 증가되었다. 이러한 결과는 Rotillo 등[37]과 Mavelli 등[38]이 SOD가 정상 혹은 증가된 상태에서도 GPX나 catalase 등 H_2O_2를 처리하는 효소가 저하되어있으면 막의 산화적 손상을 막지못한다는 보고와 일치된다고 볼 수 있는데 본실험에서 비록 C, D군은 SOD 활성이 감소되었지만 그외의 A, B군에서는 SOD 활성이 정상 혹은 증가되었는데도 불구하고 B군에서 LPO 값이 증가된 것을 보면 이 등[37,38]의 보고에서처럼 GPX 와 GST 활성이 감소되었기 때문으로 생각한다. 이상의 결과를 종합해 볼 때 중금속도 free radical을 생성할 수 있다는 보고[10]에서와 같이 Cd를 투여시 흰쥐 간장세포내에 산화적 stress의 증가 즉 free radical이 생성될 수 있고 이로 인하여 간조직의 항산화효소인 GPX, GST활성의 저하 및 체내 생리적 항산화 물질인 GSH, vitamin E 수준의 감소등 항산화적 방어력의 감소로 간조직의 과산화현상을 크게 초래시켜, 혈청 GOT, GPT, AL-pase 활성증가 등 간조직의 과산화적 손상을 관찰할 수 있었다. 그러므로 이러한 중금속에 의한 과산화적 손상을 경감시킬 수 있는 그 해독기전과 방어기전에 대한 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

요 약

흰쥐에 Cd를 투여했을 때 Cd 투여농도에 따라 간조직내의 과산화적 손상과 그 방어계를 관찰하기 위해서 250±15g 되는 Sprague-Dawley종 수컷에 0(control),

0.625 (A군), 1.25 (B군), 2.5 (C군), 5mg (D군) Cd^{++}/ kg of body wt를 24시간 간격으로 2회 투여한 후 혈청중 GOT, GPT, AL-pase 활성측정, 간조직중의 SOD, GPX, GST 활성측정과 vitamin E, glutathione 함량 및 과산화지질함량을 측정하였다. 1) 혈청 GOT, GPT 및 AL-pase는 대조군에 비해 Cd 투여농도의 증가에 따라 증가하였다. 2) 간조직중의 SOD는 대조군에 비해 A군은 차이가 없었으나 B군에서 증가되었고 C, D군에서는 오히려 감소하였다. 3) 간조직중의 GPX, GST 활성은 대조군에 비해 Cd 투여농도에 따라 점진적으로 감소하였다. 4) 간조직중의 vitamin E 함량은 Cd 투여농도가 증가될수록 감소하였다. 5) 간조직중의 GSH 함량은 Cd 투여농도 증가에 따라 감소하였고 GSSG는 증가하였다. 6) 간조직중의 LPO값은 A, B, C, D 군이 대조군에 비해 각각 1.1, 1.5, 1.8, 2.1배씩 증가되었다.

문 헌

1. Barltrop, D, and Khoo, H. E. : The influence of nutritional factors on lead absorption. *Postgrad. Med. J.*, **51** 795(1975)
2. Pagi, A. L. and Chang, A. C. : *Cadmium*. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, Germany, p.33 (1986)
3. Shaikh, Z. A. and Lucis, O. J. : Cadmium and zinc binding in mammalian liver and kidneys. *Arch. Environ. Health*, **24**, 419 (1972)
4. Kazantizis, G. : Renal tubular disfunction and abnormalities of calcium metabolism in cadmium workers. *Environ. Health Perspect.*, **28**, 155 (1979)
5. Morita, S. : Defense mechanisms against cadmium toxicity. I. A biochemical and histological study of the effects of pretreatment with cadmium on the acute oral toxicity of cadmium in mice. *Japan J. Pharmacol.*, **35**, 129 (1984)
6. 김혜진, 조수열, 박종민 : 카드뮴 투여 흰쥐의 혈청 및 간장성분에 미치는 식이성 비타민 E와 단백질의 영향. 한국영양학회지, **19** (1), 27 (1990)
7. Schroeder, H. A. and Vinton, W. H. : Hypertension induced in rats by small doses of cadmium. *Am. J. Physiol.*, **202**, 515 (1962)
8. Axelsson, B. and Piscator, M. : Renal damage after prolonged exposure to cadmium. An experimental study. *Arch. Environ. Health*, **12**, 360 (1966)
9. Larsson, S. and Piscator, M. : Effect of cadmium on skeletal tissue in normal and calcium-deficient rats. *Isr. J. Med. Sci.*, **7**, 495 (1971)
10. Welsh, S. D. : Influence of vitamin E on mercury poisoning in rats. *Fed. Proc.*, **35**, 771(1976)
11. 이순재 : 식이 selenium이 납중독된 흰쥐 간장의 항산화적 해독기구에 미치는 영향. 한국노화학회지, **1** (2), 125 (1991)
12. Reitman, S. and Frankel, S. : A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic determination and glutamic pyruvic transaminase. *Am. J. Clin. Pathol.*, **28**, 56 (1957)
13. Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. : Protein measurement with the folin phenol measurement reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265 (1951)
14. Marklund, S. and Marklund, G. : Involvement of the superoxide onion radical in the antioxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur. J. Biochem.*, **47**, 469 (1974)
15. Lawrence, R. A. and Burk, R. F. : Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biophys. Res. Commun.*, **71**, 952 (1976)
16. Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B. : Glutathione S-transferase: the first enzymatic steps in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7130 (1974)
17. Bernt, E. and Bergmeyer, H. U. : *Methods of enzymatic analysis : Glutathione*. 2nd ed. Academic Press., Vol. 4, p.1641 (1974)
18. Kayden, H. J., Chow, C. K. and Bjornson, L. K. : Spectrophotometric method for determination of α-tocopherol in red cell. *J. Lipid. Res.*, **14**, 553 (1973)
19. Tayler, S. L. : Sensitive flurometric method for tissue tocopherol analysis. *Lipid*, **11**, 530 (1976)
20. Hawk, P. B., Oser, B. L. and Summerson, W. H. : *Ferric chloride dipyridyl method* (Emmenrie-Engel reaction), Practical Physio. Chem., 13th ed., La. J. Churchill Ltd p.1272 (1956)
21. Satoh, K. : Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clinica. Chemica. Acta.*, **90**, 37 (1978)
22. Gornall, A. G., Bardawill, C. J. and David, M. M. : Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J. Biol. Chem.*, **177**, 751 (1949)
23. Misra, H. P. and Fridovich, I. : The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. *J. Biol. Chem.*, **247**, 6960 (1972)
24. Haber, F. and Weiss, J. : The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by salt. *Proc. Roy. Soc. Ser. A.*,**147**, 332 (1984)
25. Bus, J. S., Aust, S. D. and Gibson, J. E. : Superoxide and singlet oxygen catalyzed lipid peroxidation as a possible mechanism for paraquat (methyl viologen) toxicity. *Biophys. Res. Commun.*, **58**, 749 (1974)
26. Fridovich, I. : The biology of oxygen radicals, the superoxide radical is an agent of oxygen toxicity ; superoxide dismutase provide an important defense. *Science*, **201**, 875 (1978)
27. Stevens, J. B. and Autor, A. P. : Induction of superoxide dismutase by oxygen in neonatal rat lung. *J. Biol. Chem.*, **252**, 3509 (1977)
28. Gregory, E. M. and Fridovich, I. : Induction of superoxide dismutase by molecular oxygen. *J. Bacteriol.*, **114**, 543 (1972)

29. Chance, B., Sies, H. and Boveris, A. : Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.*, **59**, 527 (1979)
30. Splittgerber, A. G. and Tappel, A. L. : Inhibition of glutathione peroxidase by cadmium and other metal ions. *Arch. Biochem. Biophys.*, **197**, 534 (1979)
31. Jakoby, W. B. : The glutathione S-transferases : A group of multifunctional detoxification proteins. *Adv. Enzymol.*, **46**, 383 (1978)
32. 곽춘식, 김여회, 조준승 : Ethanol 중독 흰쥐에서 총담관 결찰이 간의 glutathione S-transferase, glutathione peroxidase 및 glutathione reductase 활성에 미치는 영향. 한국생화학회지, **23**, 251 (1990)
33. 이순재, 박미향, 정병두 : 가열유와 vitamin E투여가 흰쥐의 혈청 GOT, GPT 및 alkaline phosphatase 활성에 미치는 영향. 효성여대 응용과학 연구소논집, **1**(1), 101 (1992)
34. 김영국 : 식이에 의한 간지질 및 효소활성 변화에 관한 연구. 한국영양학회지, **6** (1), 15 (1973)
35. Kaplin, M. M. and Righetti, A. : Induction of rat liver alkalin phosphatase. The mechanism of the serum elevation in bile duct abstruction. *J. Clin. Invest.*, **49**, 508 (1970)
36. Plaa, G. L. and Witschi, H. : Chemicals, drugs and lipid peroxidation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **16**, 125 (1976)
37. Rotilio, G., Rigo, G., Bracci, R., Bagonoli, F., Sargentini, I. and Brunori, M. : Determination of red blood cell superoxide dismutase and glutathione peroxidase in newborns in relations to neonatal hemolysis. *Clin. Acta.*, **81**, 131 (1977)
38. Mavelli, I., Ciriolo, M. R., Rotilio, G., De Sole, P., Castorino, M. and Stabile, A. : Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in oxidative hemolysis. A Study of Fancoi's anemia erythrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **106**, 286 (1982)

(1992년 7월 20일 접수)