

Na-alginate 投與가 白鼠의 鉛과 카드뮴
毒性에 미치는 影響

李相奉

慶尙大學校 醫科大學 豫防醫學教室

Effects of Na-alginate on the Toxicity Induced by Lead
and Cadmium in Albino Rats

Sang Bong Lee

*Department of Preventive Medicine, College of Medicine,
Gyeong Sang National University*

Abstract

Earlier studies have shown that the administration of Na-alginate, a water-soluble, non absorbable acidic polysaccharide, effectively reduces the absorption of radioactive strontium, cadmium and other bivalent metals.

In this study the effects of Na-alginate on the Toxicity induced by Lead and Cadmium were examined in rats and the following results were obtained.

1. The elevations of the activities of serum GOT, GPT by Pb and Cd administration in the experimental animals.

However, the administration of Na-alginate significantly inhibited the elevation of serum GOT, GPT.

2. Generally serum TBA values were significantly elevated in Pb and Cd group in comparison with the control group. However, the administration of Na-alginate inhibited the elevation of serum TBA values.

3. The activity of Alkaline phosphatase was also significantly elevated in Cd group in comparison with the control group. However, the administration of Na-alginate significantly inhibited the elevation of serum alkaline phspatase.

4. Furthermore, the activity of δ -aminolevulinic acid dehydratase in red blood cells was also significantly inhibited by Pb and this inhibition was stimulated by the administration of Na-alginate.

5. The concentrations of Pb in liver and Cd in kidney were markedly increased by Pb and Cd. However, the administration of Na-alginate significantly inhibited the elevation of them.

I. 緒 論

海藻多糖類중 alginic acid는 1883년 Stanford에 의해最初로 발견된褐藻類에 보편적으로 함유되어 있는成分으로서, 보통 15~35% 정도 함유되어 있고 그중 미역에는 23~28% 함유되어 있다¹⁾.

Sutton²⁾과 Haug³⁾은 alginic acid는 β -1, 4-L-guluronic acid(G)와 β -1, 4-D-mannuronic acid(M)로 구성된 불균일한重合體이고 이중에 G/M比가 큰 alginic acid가 일반적으로 중금속 흡수억제효과가 크다고 밝히고 있다.

한편 Waldron - Edward⁴⁾, Paul⁵⁾은 동물실험에 의해 alginic acid가 방사성 스트론튬의 腸內吸收를 抑制할 수 있음을 보고 하였으며 Tanaka⁶⁾는 Na-alginate가 방사성 스트론튬의 생체내 흡수를 억제하였다고 보고한 바 있다. 高橋等⁷⁾은 Na-alginate와 중금속의結合性에 관한 in vitro 실험에서 Cd, Sr, Pb順으로結合能力이 현저하게 증가됨을 밝혔다. Tanaka⁸⁾ 및 金等⁹⁾은 Na-alginate가 동물실험에서 카드뮴의 흡수를 억제하여 카드뮴에 의한 독성이 감소되었다고 보고하였다. 또한 Haug¹⁰⁾는 그가금속의 이온교환반응에 대한 연구에서 Na-alginate가 카드뮴 및 바륨등의 중금속 오염물질의捕捉能이 있음을 보고하였다.

한편 鉛과 카드뮴污染은 인간생활과 밀접한 관계를 가지고 있어 산업발전에 따라서 그被害를 默過할 수 없는 실정인데 鉛의吸收가 빈혈의 원인이 되는 것은 1952년에 최초로 Remington¹¹⁾이 밝혔고, Grinstein¹²⁾은 Heme 합성연구 및 ALAD에 관한 연구를 하였으며 Haeger¹³⁾는 δ -ALA의 노중 배설량이 연의 흡수와 관련이 있다고 보

고한 후 Djuric¹⁴⁾이 혈액중 鉛도 관련이 있음을 확인하였고 Selander 등¹⁵⁾, Gibson 등¹⁶⁾, Nakao 등¹⁷⁾이 確證을 하였다. 그리고 카드뮴에 대해서는 Hill 등¹⁸⁾, Bunn 등¹⁹⁾은 카드뮴이 Hemoglobin을 저하시킨다고 보고하였고 Webb²⁰⁾은 카드뮴의 투여에 의해 metallothionein의 합성이 일어난다고 보고하였다. 또 能川等²¹⁾은 카드뮴중독에 의해 GOT와 GPT 활성이 현저히 증가된다고 보고하였다.

이와같은 鉛과 카드뮴의 毒性機能에 대해 尹²²⁾은 연중독에 있어서는 ascorbic acid가 유효하다고 하였고 Birgitta²³⁾은 아연이 연의 毒作用에 대해 방어작용을 나타낸다고 보고하였고 Nakao^{等17)}은 glutathione을 장기간 투여함으로써 연에 의한 ALAD 활성도가 현저하게 증가되어 정상으로 회복된다고 하였고, Six and Goyer²⁴⁾는 실험동물에 대해 충분한 양의 칼슘, 철, 인의 투여가 연의 독성을 약화시킨다고 밝혔으며, 鄭²⁵⁾은 연중독에 의한 δ -ALAD 활성도 및 Hb 치가 아연과 철분의 동시투여에 의해 보상효과가 있음을 보고하였다. Parizek²⁶⁾, Gunn 등²⁷⁾은 아연이 카드뮴의 독작용에 대해 방어적으로 작용하여 교환에 미치는 손상을 감소시킨다고 보고하였다.

이상에서 밝힌 바와 같이 有害重金屬에 대해 많은 解毒的인 연구가 진행되고 있으나 Na-alginate의 효과에 대해 임상화학적인 見地에서 추구한 보고는 거의 없음에 着案하여 본 연구를 수행케 되었다.

따라서 著者는 우리 한국사람들이 대체로 많이 섭취하고 있는 海藻類중 특히 미역에 많이 함유된 alginic acid가 중금속의 解毒에 미치는 영향을 검토하여 意義 있는 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 試 藥

- 1) Na-Alginate(明新化成(株), 釜山, 韓國)
- 2) Thiobarbituric acid(Eastmann Kodak Co., U. S. A.)
- 3) Alkaline phosphatase test kit(Iatron Ind. Ltd., 東京, 日本)
- 4) GOT & GPT test kit(Iatron Ind. Ltd., 東京, 日本)
- 5) δ -Aminolevulinic acid(E. Merck, West Germany)

2. 機 器

- 1) Spectrophotometer(Varian Super Scan 3)
- 2) Sova Centrifuge cw-1
- 3) Inductively Coupled Argon Plasma Spectrophotometer

3. 實驗動物 및 實驗群

실험동물로는 체중 200g 내외의 albino rat 70마리를 각群별로 10마리씩 암수구별없이 사용하여 일주일이상 사육실 환경에 적응시킨 다음 실험에 사용하였다.

1) 正常群: 어떠한 藥物도 투여하지 않은 정상대조군

2) 鉛投與群

① 鉛單獨投與群: Pb의 1일 投與量은 Pb 400 ppm을 複雞性에 용해시켜 1일 1회씩 8日間 經口投與하였다.

② 鉛同時 Na-alginate 經口投與群: Pb 400 ppm과 Na-alginate(체중 kg 당 2,500 mg)를 각각 複雞性에 용해시켜 1일 1회씩 8일간 Pb를 經口投與한 후 Na-alginate를 經口投與하였다.

③ 鉛同時 Na-alginate 靜脈投與群: Pb 400 ppm과 Na-alginate(체중 kg 당 20 mg)를 각각 複雞性에 용해시켜 1일 1회씩 8일간 Pb를 經口投與한 후 Na-alginate를 靜脈注射하였다.

3) 카드뮴投與群

① 카드뮴單獨投與群: Cd의 1일 投與量은 Cd 50 ppm을 複雞性에 용해시켜 1일 1회씩 8일간 經口投與하였다.

② 카드뮴同時 Na-alginate 經口投與群: Cd 50 ppm과 Na-alginate(체중 kg 당 2,500 mg)를 각각 複雞性에 용해시켜 1일 1회씩 8일간 Cd를 經口投與한 후 Na-alginate를 經口投與하였다.

③ 카드뮴同時 Na-alginate 靜脈投與群: Cd 50 ppm과 Na-alginate(체중 kg 당 20 mg)를 각각 複雞性에 용해시켜 1일 1회씩 8일간 Cd를 經口投與한 후 Na-alginate를 靜脈注射하였다.

4. 實驗方法

실험동물은 각군별로 10마리씩 사용하였으며 8일투여후 ether 마취하에 腹部正中線을 切開하고 腹大動脈에서 採血하여 血清을 分리하였다.

1) GOT 및 GPT活性度測定²⁸⁾

GOT는 L-Aspartate 및 α -ketoglutarate를 基質로 사용하였으며, GPT는 dl-Alanine과 α -ketoglutarate를 基質液으로 사용하여 2,4-dinitrophenylhydrazine으로 發色시킨 후 각각 505 nm에서 吸光度를 測定하였다.

2) Serum 중의 過酸化脂質의 測定

TBA法²⁹⁾에 準하여 血清 0.3 ml에 2.4 ml의 $\frac{1}{12}$ N H₂SO₄를 加하여 교반한 후 0.3 ml의 10% phosphotungstic acid를 加하여 잘 混合하여 10분간 실온에 방치한 후 3,000 rpm으로 5분간 원심분리하였으며 이

침전물에 증류수 0.5 ml를 混和한 후 다시 증류수 3.5 ml와 1% TBA 1ml를 가하고 水浴중에서 60분간 가열한 후 流水중 냉각한 다음 3,500 rpm으로 원심분리하여 上清을 가지고 吸光度를 測定하였다.

3) Alkaline phosphatase의 測定

Bessey-Lowry法³⁰⁾에 準하여 시험판에 기질완충액 1.0 ml를 가하고 37°C의 恒温槽에서 5분간 방치하고 血清 0.1 ml를 정확히 가한 후 37°C에서 30분간 반응시켰다. 다음에 0.02 N NaOH 10 ml를 가하고 5분간 실온에 靜置한 후 430 nm에서 吸光度를 測定하였다.

4) ALAD의 測定

Tomokuni法³¹⁾에 準하여 두개의 시험판에 1 m mole/l 되는 ALA 基質 0.5 mole/l의 phosphate buffer 0.5 ml를 가하여 sample과 blank로 하고 blank에 trichloroacetic acid 1ml를 가한 후 두 개의 시험판을 37°C의 水浴에서 5분간 가온한 후 두 개의 시험판에 heparin으로 처리한 血液으로 만든 enzyne solution 1.5 ml를 가한 후 37°C의 水浴에서 1시간 incubation 시켰다. sample에 trichloroacetic acid 1ml를 가한 후 각각의 시험판을 3,000 rpm에서 5분간 원심

침전시켜 상등액 0.5 ml를 취한다. 그 후 acetate buffer 1 ml와 ethylacetacetate 3 ml를 가하고 60분 정도 훈들어 10분간 방치시킨다. Ethylacetacetate 총 1ml를 각각 다른 시험판에 옮긴 후 modified Ehrlich 시약 3 ml를 가하고 10분후 553 nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다.

5) 肝臟중의 鉛과 腎臟중의 카드뮴含量測定

마쇄한 간장 4~5g과 신장 1~2g을 각각 칠달플라스크에 취하여 C-HNO₃ 10 ml를 넣고 가열분해시키고 냉각시킨 후 과염소산 4 ml를 가하여 무색투명할 때까지 분해시켜 냉각시키고 6M HNO₃을 가하여 전체량을 25 ml로 만든다. 이 용액을 ICP用試料溶液으로 하였다. 별도로 시료없이 동일조작을 하여 공시험액으로 하였다.

III. 實驗結果 및 考察

1. 血清중의 GOT 및 GPT活性度의 變化

1) 鉛投與群

Table 1에서 보는 바와 같이 GOT와 GPT는 鉛單獨投與群에서는 각각 99.1KU, 42.7 KU로 上昇하여 正常群의 57.3KU, 26.0KU

Table 1. Changes of serum GOT, GPT, levels in rat administered with Pb and Cd*

(unit : Karmen unit; ku)

Compounds administered	serum GOT	serum GPT
Control	57.3± 6.1	26.0±3.0
Pb only	99.1±10.8	42.7±5.1
Pb with Na-alg. P.O.	83.4± 5.6**	30.0±5.0
Pb with Na-alg. I.V.	67.8± 9.2**	28.1±6.2**
Cd only	100.4±10.9	35.2±6.5
Cd with Na-alg. P.O.	76.6± 9.2**	20.9±2.0**
Cd with Na-alg. I.V.	61.1± 5.0**	28.6±3.0

* The detail procedures were described in materials and methods

** P<0.01 compared with Pb only or Cd only group

에 비해서 현저히 上昇하였다. 血清 GOT 는 간기능 변화와 밀접한 관계를 가지고 있고 de Bruin²²⁾은 鉛에 의해 血清중 GOT, GPT 가 상승된다고 하였는 데 본 실험에서도 이와 유사하게 상승되었다.

한편 鉛同時 Na-alginate 經口投與群은 鉛單獨投與群보다 GOT는 상당히 低下되고 GPT는 약간 저하되었으며, 靜脈投與群에서는 GOT, GPT 다같이 현저히 감소되는 경향을 보여 주었다. 이는 Na-alginate에 의해 鉛의 간장에 대한 毒性이 약간抑制된 것으로思料된다.

2) 카드뮴投與群

Table 1에서 보는 바와 같이 카드 單獨投與群에서는 GOT, GPT가 각각 100.4 KU, 35.2KU로 正常群의 57.3 UK, 26.0KU에 비하여 현저히 上昇하였는데 車³³⁾는 조직내에 카드뮴이 과량 축적되면 穌血, 간기능장애, 신기능장애, 骨病變이 온다고 하였고, 能川等²¹⁾의 Itai Itai 病患者들의 血清 GOT, GPT는 비오염지역주민들의 혈청 GOT, GPT 보다 현저히 上昇되었다는 보고와 Kimura³⁴⁾는 토끼에 카드뮴을 투여할 때 혈청 GOT, GPT活性이 증가하였다는 보고등과 本 실험결과는一致하고 있다.

한편 카드뮴單獨投與群에 비해서 Na-alginate를 經口投與할 때에는 GOT, GPT 모두 현저히 감소되었고 靜脈投與할 때에도 GOT는 상당히 저하되었다. 이는 카드뮴이 간장에 주는 손상을 Na-alginate가 약간抑制함으로써 카드뮴의 解毒에多少 영향을 미치는 것으로思料된다.

2. 血清중의 過酸化脂質의 變化

1) 鉛投與群

鉛投與群에 서의 과산화지질의 변화는 Table 2와 같다.

鉛單獨投與群은 정상군의 혈청중 과산화지

질인 1.52 mole/ml에 비해 68.4 % 증가되었으며 末松³⁵⁾은 急性肝炎이나 肝硬變의 경우 血清중 과산화지질이 약간 상승한다고 보고하였고 Sifri³⁶⁾는 鉛의 투여방법에 관계없이 鉛을 투여할 때 脂質過酸化現象은 증가되었다고 보고하였는데 본 실험에서도 이와 유사하게 증가하는 경향을 나타내었다. Machlin等³⁷⁾은 trace minerals, 노쇠, 방사선 및 진통제等이 체내에서 과산화지질生成에 촉매작용을 한다고 보고하였다. 한편 Kamataki等³⁸⁾은 藥物代謝에 중요한 역할을 하는 간장세포내의 endoplasmic reticulum에 존재하는 drug metabolizing enzyme system은 NADPH, NADPH cytochrome P₄₅₀ reductase 및 cytochrome P₄₅₀ 등 복잡한 효소계로 체내 과산화지질이 증가할 때 aminopyrine demethylase 및 ethylmorphine demethylase 등 drug metabolizing enzyme의活性度가 低下되어 과산화지질과 약물대사효소계와는 상호 관련성을 갖는다고 보고한 바 있다. 이것으로 미루어 鉛에 의해 과산화지질이 증가하는 것으로思料된다.

Table 2. Changes of serum TBA value in rat administered with Pb and Cd*

(unit : n mole/ml)

Compounds administered	TBA value
Control	1.52±0.09
Pb only	2.56±0.25
Pb with Na-alg. P.O.	1.98±0.09**
Pb with Na-alg. I.V.	1.88±0.10**
Cd only	2.38±0.09
Cd with Na-alg. P.O.	1.85±0.10**
Cd with Na-alg. I.V.	1.74±0.13**

* See legend to Table 1 for details of experiments

** P<0.01 compared with Pb only or Cd only group

한편 鉛單獨投與群에 비해 鉛同時 Na-alginate 經口 및 靜脈投與群은 각각 22.7%, 26.6% 정도 低下되는 경향을 보여 주는데 Na-alginate 를 투여하면 鉛에 의해 과산화지질이 증가된 것을 약간 抑制함을 알 수 있었다.

3. 血清중 Alkaline Phosphatase 活性度의 變化

Table 3에서 보는 바와 같이 正常群의 血清중 Alkaline phosphatase 活性值가 약 1.70 BLU 이었으나 카드뮴單獨投與群에서 2.62 BLU로 약 54.1% 정도 상승되었다. Istin. M., 等³⁹⁾은 칼슘대사에 영향을 미쳐 혈청중 Alkaline phosphatase 上昇과 혈청 무기인의 저하로 골연화현상을 일으킨다고 보고하였으며 Murata 等⁴⁰⁾은 Itai Itai 病환자에 있어서 Alkaline phosphatase 활성치가 높아졌다는 보고를 하였는 바 본 실험에서도 이와 유사한 경향을 나타내었다.

한편 카드뮴의 毒性을 解毒할 목적으로 Na-alginate 를 투여하였을 때 카드뮴단독투여군보다 血清내 Alkaline phosphatase 活性值가 현저하게 억제됨을 알 수 있었다.

Table 3. Changes of serum Alkaline phosphatase in rat administered with Cd*

(unit : BLU)

Compounds administered	Alkaline phosphatase
Control	1.70±0.135
Cd only	2.62±0.035
Cd with Na-alg. P.O.	1.82±0.057**
Cd with Na-alg. I.V	1.76±0.042**

* See legend to Table 1 for details of experiments

** P<0.01 compared Cd only group

Table 4. Changes of δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) activity in red blood cells of rat administered Pb*

(unit : μ moles of σ -ALA /min/L of whole blood)

Compounds administered	ALAD activity
Control	24.3±2.6
Pb only	11.9±2.2
Pb with Na-alg. P.O.	14.4±2.2**
Pb with Na-alg. I.V.	16.0±1.4**

* See legend to Table 1 for details of experiments

** P<0.01 compared with Pb only group

4. 血液중의 ALAD 活性度 變化

Table 4에서 보는 바와 같이 正常群의 赤血球內 ALAD가 24.3 이었으나 鉛單獨投與群에서는 11.9로 약 51% 정도 低下되었다. 金¹¹⁾은 鉛이 비록 그 농도가 낮다 하더라도 δ -ALAD에 작용하여 活性을 억제하며 鉛이온농도가 높아질수록 더욱 현저히 억제되었다고 보고하였으며 尹²²⁾은 토끼에 鉛투여로 δ -ALAD가 억제되었고 ascorbic acid 를 투여하면 회복되었다고 보고하였다.

한편 鉛同時 Na-alginate 經口, 靜脈投與群은 鉛單獨投與群에 비하여 ALAD活性度가 각각 약 21%, 34% 정도 上昇하는 경향을 보여주었는데 이는 李⁴²⁾가 토끼에 鉛을 투여한 후 Na-alginate를 투여할 때 有意性 있는 억제효과를 나타내었다는 보고와一致하고 있다. Goodman⁴³⁾ 등은 dimercaprol, Ca-EDTA와 D-Penicillamine과 같은 chelating agent는 無機鉛의 배설을 증가시켜 鉛中毒일 때 δ -ALAD 저하를 다시 회복시켰다고 보고하였는데 Na-alginate는 이온交換能에 의해 鉛의 배설이 증가되는 것으로思料된다.

5. 肝臟中의 鉛과 腎臟中의 카드뮴含量 의 變化

간장중의 鉛含量의 变화는 Table 5 와 같고 신장중의 카드뮴含量은 Table 6 과 같다.

간장중의 鉛含量은 鉛單獨投與群보다 鉛同時 Na-alginate 經口投與群은 약 22.5 % 감소되었고 靜脈投與群은 약 31.8 % 감소되었다. 또한 신장중의 카드뮴함량은 Na-alginate를 經口투여할 때는 카드뮴단독투여군보다 약 37.03 % 감소되었고 Na-alginate를 靜脈投與할 때에는 약 37.82 % 감소되었다.

Na-alginate는 chelating effect로써 鉛 또는 카드뮴과 結合하여 배설을 촉진시키는 한편 李⁴²⁾의 토기에 카드뮴과 鉛중독을 유발시킨 뒤 Na-alginate를 투여했을 때 血液 중 鉛과 카드뮴 농도의 증가를 억제한다는

보고와 金等⁴⁴⁾의 Sodium Alginate 투여율이 높을수록 카드뮴의 배설율이 높아진다는 보고와 더불어 梁等⁴⁵⁾이 카드뮴의 腸內吸收에 미치는 in vitro 실험에서 alginate가 腸內吸收를 억제시킨다고 보고하였고 金等⁴⁴⁾의 알진산이 카드뮴의 腸內吸收에 미치는 in vivo 실험에서 카드뮴의 吸收를 억제한다는 보고 등으로 미루어 보아 Na-alginate는 二價重金屬의 체내吸收抑制 또는 체외 배설 촉진제로作用하여 카드뮴과 鉛의 毒性을 저하시키는 한편 장기내의 중금속의 축적을 낮추어 주는 것이 아닌가 생각된다. 따라서 앞으로 Na-alginate가 중금속을 解毒하는 機轉을 더 많이 연구하여 정확한 해독기전을 알아내야 하겠고 기타 해독제로 작용할 수 있는 물질을 찾아 내는 연구들이 더욱 많이進行되어야 하겠다.

Table 5. Changes of Lead concentration in rat liver administered with Pb*

(unit : ppm)

Compounds administered	Liver weight (g)	Pb concentration in liver
Control	9.83±0.53	0.264±0.066
Pb only	9.91±0.24	6.389±0.044
Pb with Na-alg. P.O.	9.90±0.24	4.952±0.839**
Pb with Na-alg. I.V.	9.89±0.35	4.356±1.020**

* See legend to Table 1 for details of experiments

** P<0.01 compared with Pb only group

Table 6. Changes of Cadmium concentration in rat kidney administered with Cd*

(unit : ppm)

Compounds administered	Kidney weight (g)	Cd concentration in kidney
Control	1.92±0.45	0.013±0.018
Cd only	1.96±0.11	0.505±0.066
Cd with Na-alg. P.D.	1.97±0.34	0.318±0.056**
Cd with Na-alg. I.V.	2.02±0.03	0.314±0.028**

* See legend to Table 1 for details of experiments

** P<0.01 compared with Cd only group

V. 結 論

Na-alginate 가 鉛과 카드뮴 투여로 인한 환자의 血清중의 GOT, GPT, TBA 值 및 鉛을 투여할 때의 혈액中 ALAD 활성도의 변화와 카드뮴을 투여할 때 血清중 Alkaline phosphatase 활성도의 변화에 미치는 영향을 調查하였고 간장중의 鉛含量과 신장중의 카드뮴含量을 調査하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 鉛과 카드뮴을 투여할 때 血清중의 GOT, GPT 가 현저히 上昇하였으며 Na-alginate 를 투여한 群에서는 다같이 上昇을 억제함을 알았다.

2. 血清중의 과산화지질은 鉛과 카드뮴을 투여할 때 현저히 증가하였는데 Na-alginate 를 투여할 때 다시 低下되는 現象을 보여 주었다.

3. 血清중 Alkaline phosphatase 活性值는 카드뮴을 투여할 때 상당히 상승하였으며 Na alginate 를 투여할 때 다같이 약간 增加를 抑制하는 現象을 나타냈다.

4. 赤血球중 ALAD가 鉛을 투여할 때 급격히 저하되었으며 Na-alginate 를 투여하면 약간 上昇함을 보았다.

5. 鉛을 투여할 때 간장중의 鉛含量과 카드뮴을 투여할 때에 신장중의 카드뮴含量은 다같이 현저히 증가되었으나 Na-alginate 를 투여하면 약간 증가를 억제하는 경향을 보여 주고 있다.

參 考 文 獻

1. 金炳默, 李聖甲 : 水產食品加工學, 進路研究社, 465, 1980.
2. A. Sutton : Reduction of Strontium absorption in man by the addition of

- Alginate to the diet, Nature, 216, 1005, 1967.
3. Haug, Smidsrod : Sr-Ca Selectivity of Alginates, Nature, 215, 717, 1967.
4. D. Waldron - Edward, S. C. Skoryna, T. M. Paul : Studies on Inhibition of intestinal absorption of radioactive Strontium, Canad. Med. Assoc. J., 91, 1001~1010, 1964.
5. T. M. Paul, D. Waldron - Edward, S.C. Skoryna: Studies on Inhibition of intestinal absorption of radioactive Strontium. II. Canad. Med. Assoc. J., 91, 553-557, 1964.
6. Y. Tanaka, S. Inoue, S. C. Skoryna : Studies on inhibition of intestinal absorption of radioactive Sr, Canad. Med. Assoc. J., 103, 484, 1970.
7. 高橋泰子, 辻 キョ : Studies on the Binding Properties of Alginic acid to Heavy Metals I., 衛生化學, 27(1), 30~37, 1969.
8. Tanaka, Y. Hurbert, A. J., Langloff, L. and Skoryna, S. C. : Proc. Intern. Seaweed Symposium 7th(1971), 602, 1972.
9. 金永培, 姜明喜, 李瑞來 : 카드뮴의 腸內吸收에 미치는 海藻多糖類의 영향, 韓國營養學雜誌, 10, 18, 1977.
10. Haug, A. : Composition and properties of alginates. Report No. 30, Trondheim, Norw. Seaweed Res. Inst., 1964.
11. C. Remington : Hemes and porphyrins in health and disease, Acta. Med. S. C., 143, 161~165, 1952.
12. Grinstein M., and kreina - Birnbaum : Porphyrin biosynthesis, Biochim. Biophys. Acta, 108, 110, 1965.

13. Haeger-Aronsen, B. : Studies on Urinary excretion of δ -aminolevulinic acid and other heme precursors in lead workers and lead intoxicated rabbits, Scand. J. Clin. Lab. Invest., 12(supple 47), 1~128, 1960.
14. Djuric, D. : Delta-aminolevulinic acid as early sign of lead exposure, Med. Lavoro, 57, 161~166, 1966.
15. Selander, S., and Cramer, K. : Studies in lead poisoning, Brit. J. Industr. Med., 22, 311~314, 1965.
16. Gibson, S. L. M., Mackenzie, J. C., and Goldberg, A. : The diagnosis of industrial lead poisoning, Brit. J. industr. Med., 25, 40~51, 1968.
17. Nakao, K., Wada, O., and Yano, Y. : δ -ALAD activity in erythrocytes for the evaluation of lead poisoning, Clin. Chim. Acta, 19, 319~325, 1968.
18. Hill, C. H., Matrone, G., Payne, W. L., and Barber, C. W. : In vitro interaction of cadmium, Copper, Zinc and iron., J. Nutr., 80, 227, 1963.
19. Bunn, C. R., and Matrone, G. : In vitro interaction of cadmium, copper, Zinc, and iron in the mouse and rat., J. Nutr., 90, 359, 1966.
20. Webb, M., : Protection by zinc against cadmium toxicity, Biochem. pharmacol., 27, 2767~2771, 1972.
21. 能川 浩仁, 石崎有信他 : Itai Itai 病患者要觀察者に 關する 臨床化學的研究, Jap. J. Hyg., 31(1), 100, 1976.
22. 尹惠禎 : 鉛中毒에 있어 δ -Aminolevulinic acid dehydratase 活性에 미치는 Ascorbic acid 및 Methionine 의 효과에 관한 연구, 한국약학회지, 19, 21~29, 1975.
23. Birgitta, H., and Mohammed, A. : antagonistic effect in vivo of zinc on inhibition of δ -ALAD by lead., Arch. Environ. Health, 31, 215, 1976.
24. Six, K. M., and Goyer, R. A. : Experimental enhancement of lead toxicity by low dietary calcium., J. Lab. Clin. Med., 76, 933, 1970.
25. 鄭榮照 : 아연과 철분 동시투여가 백서의 鉛中毒에서 δ -ALAD 활성도 및 Hb 値에 미치는 영향, 高大醫大論文集, 19(1), 1~7, 1982.
26. Parizek, J. : J. Endocr., 15, 56, 1957.
27. Gunn, S. A., and Gould, T. C. : Protective effect of thiol compounds against cadmium induced vascular damage to testis., P. S. E. B. M., 122, 1036, 1966.
28. 金井泉, 金井正光 : Transaminase 測定, 임상검사법 提要, 日本, 金原出版社, p. VII. - 52, 1975.
29. 平野 豪, 前田扶美子, 藤井美智代 : 九州 樂學會報, 24, 1970.
30. Bessey-Lowry : J. Biol. Chem., 164, 321, 1964.
31. Katsmoro Tomokuni : New method for Determination of ALAD activity of human erythrocyte as an index of lead exposure, Clin. Chem., 20(10), 1287~1291, 1974.
32. A. de Bruin : Certain biological effects of Lead upon the animal organism, Arch. Environ. Health, 23, 256, 1971.
33. 차철환 : 공해와 질병, 최신의학, 302, 1974.
34. Kimura, H. : Experimental investigation on glycosuria induced by cadmium, Acta Sch. Med. Univ. Gifu, 19, 342, 1971.

35. 末松俊彦 : 過酸化脂質 研究會 發表文, p. 32, 田邊製藥, 1976.
36. Sifri, M., and W. G. Hoekstra : Effect of lead on lipid peroxidation in rats deficient or adequate in selenium and Vitamin E, Fed. Proc., 37, 757, 1978.
37. Machlin, H. H., Eichelbaum, F. M., Soul, W., Sipes, I. G., Brown, E. A. B., and Gillett, Jr. : Biochem. Pharmacol., 23, 1479, 1974.
38. Kamataki, T., and Kitakawa, H. : Bioc-hem. Pharmacol., 22, 3199, 1973.
39. Istin, M., Girarad, J. P. : Carbonic anhydrase and mobilization of cadmium reserves in the mantle of labdibranches, Tiss. Res., 5, 247, 1970.
40. Murata et al : Cadmium enteropathy, renal osteomalacia (Itai-Itai disease in Japan), Bull. Soc. Int. Chir., 1, 34, 1970.
41. 김동휘 : 시험관내에서의 각종 금속투여에 의한 생쥐의 간조직내 δ -aminolevulinic acid 활성치의 변동, 중앙대의대 잡지, 6(1), 63~69, 1981.
42. 李相奉 : 鉛과 카드뮴 毒性에 미치는 Al-ginate의 影響, 성균관대 약학박사학위 논문, 23~24, 1984.
43. Louis S. Goodman & Alfred Gilman : The Pharmacological Basis of therapeutics (4th ed.), 977, 1970.
44. 김종오, 박귀례 : Sodium alginate 가 Mo-use 의 중금속中毒에 미치는 영향에 관한 연구, 한국환경위생학회지, 12(1), 47~52, 1986.
45. 梁在昇, 韓聖喜, 李瑞來 : 카드뮴의 腸內吸收에 미치는 알진산의 抑制效果, 한국영양학잡지, 11(3), 9~12, 1978.