

# 柿葉 추출물이 카드뮴에 흡입폭로된 랫드의 독성에 미치는 영향

강성호 · 천병렬<sup>1</sup> · 김상덕 · 송용선 · 이기남 · 정재열\*

원광대학교 한의화전문대학원 제3의학과, 1: 경북대학교 의과대학 예방의학교실

## Effects of Water Extracts of Persimmon Leaves to Cadmium Toxicity in Rats by Inhalation Exposure

Sung Ho Kang, Byung Yeol Chun<sup>1</sup>, Sang Duck Kim, Young Son Song, Ki Nam Lee, Jae Yeal Jeung\*

Department of The Third Medicine, Professional Graduate School of Oriental Medicine, Wonkwang University,  
1: Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Kyungpook National University

Experimental animals were divided into 5 groups; normal, cadmium control, and 3 experimental groups. Cadmium control and experimental groups were exposed to 1mg/m<sup>3</sup> of cadmium aerosol in air by inhalation exposure for 6 hours/day, 5 days/week during 4 weeks. Dosages of 20, 40, and 80mg/kg of extracts of persimmon leaves were intraperitoneally injected to experimental groups respectively and several toxicological parameters and induction of metallothionein were measured from the rats that inhaled cadmium aerosol in air. The results of this study were as follows. Cadmium concentration that cadmium control and experimental groups were inhaled was 0.980±0.061mg/m<sup>3</sup>. Mass median diameter of cadmium aerosol for inhalation exposure was 4.93±0.483µm. Cadmium content of normal group in lung was 0.088µg/g and the highest cadmium content in lung, 55.492µg/g was from 80mg/kg dose group. Cadmium concentration of normal group in blood was 0.348µg/100ml and the highest cadmium concentration in blood, 2.642µg/100ml was from cadmium control. Cadmium concentration of normal group in liver was 0.010µg/g and the highest cadmium concentration in liver, 31.100µg/g was from 20mg/kg dose group. Cadmium concentration of normal group in kidney was 0.030µg/g and the highest cadmium concentration in kidney, 2.526µg/g was from cadmium control. Cadmium concentration of normal group in intestine was 0.064µg/g and the highest cadmium concentration in intestine, 0.300µg/g was from 80mg/kg dose group. The highest cadmium concentration in urine by week was 6.080µg/day from 20mg/kg dose group in the fourth week and the highest cadmium concentration in feces by week was 341.731µg/day from 20mg/kg dose group in the fourth week. Metallothionein concentration of normal group in lung was 5.769µg/g and the highest in lung, 30.986µg/g was from 80mg/kg dose group. Metallothionein concentration of normal group in liver was 38.856µg/g and the highest in liver, 169.378µg/g was from 40mg/kg dose group. Metallothionein concentration of normal group in kidney was 22.228µg/g and the highest in kidney, 47.898µg/g was from 80mg/kg dose group. Metallothionein concentration of normal group in intestine was 2.170µg/g and the highest in intestine, 13.642µg/g was from 80mg dose group.

Key words : Cadmium, Inhalation Exposure, Metallothionein.

### 서 론

카드뮴은 최근 납과 수은 만큼이나 독물학적 관심을 끌고 있는 금속이다. 자연중에서는 아연, 납과 관련된 형태로 존재하고 있고 이들 금속의 제련과정에서 카드뮴에 의한 환경오염이 발생한다. 카드뮴은 1817년 Strohmeyer에 의해 처음으로 분리되었고 인체에 미치는 영향은 1932년 Prodan이 처음으로 기술하였다. 카드뮴이 체내에서 긴 반감기를 보이기 때문에, 주요한 관심사중

하나의 작업자에게 건강장해를 발생시키지 않고 폭로될 수 있는 직업적 폭로수준의 선택이다<sup>1,2</sup>). 오늘날까지, 폭로수준은 카드뮴 단일물질에만 기초를 두고 설정되었고 여러 가지 다른 카드뮴 화합물이 입자크기와 용해도와 같은, 그들의 본질적인 특성의 결과로 명확하게 다른 독성을 제시할 수 있다는 가능성을 고려하지 않았다. 대다수의 연구는 용해성 카드뮴 염 또는 카드뮴 흡중 하나를 이용하여 수행되었다<sup>3</sup>). 일반적으로, 구강섭취 후에, 이러한 화합물의 약 6%는 체내에 흡수된다. 카드뮴 흡이 흡입폭로 후에 체내에 빠르게 흡수된다고 보고되고 있다고 할지라도, 흡입폭로 후에 흡수 백분율에 대해 이용할 수 있는 정보는 거의 없다<sup>4,5</sup>). 모델을 이용하는 연구는 용해도와 입자크기에 따라 여러 가

\* 교신저자 : 정재열, 전북 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 한의화전문대학원  
E-mail : jaeyeal@wonkwang.ac.kr, Tel : 063-850-6941  
접수: 2001/11/18 · 수정: 2001/12/29 · 채택 : 2002/01/28

지 보유 반감기 그리고 흡수 그리고 제거비율을 예측했다<sup>6)</sup>. 카드뮴 산화물과 염화 카드뮴을 이용하는 최근의 연구는 이러한 예측을 입증하는 것으로 나타났다. 카드뮴 폭로 후에, 카드뮴은 호흡기계와 소화기 양자를 통해 흡수되고 초기에는 간에서 발견되는 것으로 나타났다. 간에서 카드뮴은 신장으로 운반된다<sup>3)</sup>. 이 운반은 *metallothionein*을 이용하는 것으로 제시되었다<sup>7,8,9,10)</sup>. 신장에서 생물학적 반감기는 10에서 30년인 것으로 보고되고 있다<sup>1,2)</sup>. 소량이 요로 배설된다. 일반적으로 요 수준은 만성폭로를 반영하고 최근 폭로를 반영해 주지 못하는 반면에<sup>11)</sup>, 가능한 간장에서의 보유결과로, 높은 수준의 일시적인 폭로는 요 카드뮴 수준에서 순간적인 증가를 유발할 수 있는 것으로 또한 보고되고 있다<sup>12)</sup>. 신장장애가 없는 상태에서, 혈액수준은, 한편으로는, 최근 폭로의 지표로 제시하고 있으나 전체 체내부하에 대한 것은 아니다<sup>10)</sup>. 그러나 카드뮴의 체내 축적량이나 독성을 초기에 판단할 수 있는 객관적인 방법이 아직 없어 카드뮴 중독을 초기에 발견하기 어렵기 때문에 환경오염이 심화되고 있는 현대사회에서 카드뮴의 오염방지와 중독예방에 관한 문제는 매우 중요한 실정이다. 카드뮴(Cd)은 100년 이상동안 독성물질로 알려져 있다고는 하지만, 카드뮴 중독의 치료는 쉬운 것이 아님이 증명되고 있다. 다수의 킬레이트 물질이 제한된 효과범위내에서 카드뮴 중독에 시도되고 있다<sup>13,14)</sup>. *Cantilena*와 *Klaassen*<sup>15)</sup>은 조직 카드뮴 농도를 감소시키기 위해 7 가지 화학적 형태의 킬레이트제를 시도하였으나 체내에 들어온 카드뮴의 완전한 제거는 달성할 수 없었다. 제한된 효과는 금속-결합 단백질(*metal-binding protein*)인, *metallothionein*에 부분적인 원인이 있다<sup>16,17)</sup>. *Metallothionein* 대한 카드뮴의 결합은 방어기전으로 고려되기 때문에, 활성이 있는 카드뮴-킬레이트를 형성할 수 있는 킬레이트제에 의한 추가적 *metallothionein* 유도는 중요할 수 있다<sup>18)</sup>. *Metallothionein*은 카드뮴의 생물학적 해독에 아주 중요한 역할을 하기 때문에, 본 연구에서는 카드뮴의 표적장기인 간장과 신장의 *metallothionein*을 측정하였으며 폐와 장의 *metallothionein* 수준 역시 측정하여 시엽 추출물의 영향을 알아 보았다. 시엽은 우리나라 전지역에서 찾아볼 수 있고 그 임상학적 약리작용 및 효능에 대해서는 동의 보감에서 성질이 차고, 맛이 달며, 독이 없고, 심폐를 부드럽게 하고 갈증을 멎게 하며, 폐위와 심열을 낮게 하고, 위를 열며, 술의 열독을 풀고, 위 사이의 열을 억제하고 구건과 토혈을 그치게 한다. 시엽을 이용한 연구로서는 시엽 플라보노이드의 항산화 활성<sup>19,20,21)</sup>, 처리방법 및 추출조건에 따른 비타민 C와 유사활성의 변화<sup>22)</sup>, *sister chromatik exchange(SCE)* 방법에 따른 항돌연변이 효과<sup>23)</sup> 및 항암효과가 보고되고 있고 중금속 제거효과에 대해서는 *in vitro*상에서 다른 물질들과 비교해 볼 때 중금속의 제거율이 높은 편이라고 한다<sup>24)</sup>.

본 연구는 시엽 추출물이 카드뮴에 흡입폭로된 랫드의 혈액을 포함한 폐, 간장, 신장, 장의 카드뮴 농도, 폐, 간장, 신장, 장의 *metallothionein* 농도, 배설의 지표인 요와 분의 카드뮴 농도를 위주로 그 영향을 연구하였고 흡입독성학의 평가인자인 식이섭취량, 체중증가량, 장기의 무게를 추가로 조사하여 카드뮴의 흡입독성에 대한 시엽 추출물의 해독영향에 기초 자료를 제공하고 자 시도하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

전체 50마리 웅성(200-220g) *Sprague-Dawley* CD 랫드가 이 연구에 이용되었다. 랫드는 폭로전 최소 10일 동안 순응시켰다. 랫드들은 실험을 위해 각각 10마리의 웅성을 포함하는, 5개 그룹으로 분류되었다. 모든 랫드들은 12시간 조명주기가 있는 온도 대략적으로 23℃ 그리고 습도 대략적으로 50%가 제어되는 룸에 살게 하였다. 삼양유지사료(주)의 마우스(쥐)용 배합사료 그리고 1차 증류수가 흡입폭로 동안을 제외하면 자유로이 공급되었다. 실험 디자인과 방법은 표 1에 제시되어있고 시엽 추출물의 복강내 투여는 4주의 흡입폭로와 병행하였다. 랫드들은 챔버 밖에 있는 동안에는 스테인레스 스틸 와이어 메시 케이지에 있게 하였고 흡입챔버에 있는 동안에는 10마리를 그룹으로 하여 시험물질에 흡입폭로시켰다. 랫드는 1주일에 1회 요와 분 채취 동안에 대사 케이지(*metabolism cages*)에 각각 있었다. 사용하기 이전에 대사 케이지는 카드뮴 오염을 감소시키고자 증류수로 세정한 후 10% 질산으로 세척하였다. 챔버에서 시험물질에 대한 흡입폭로 후에 즉각적으로, 모든 랫드들은 배와 등의 털에 부착되어있는 어떠한 시험재료 분진의 제거를 위해 진공청소하였다. 랫드들은 폭로 첫 1시간 동안 15분 간격으로, 챔버에서 제거에 의존하여, 폭로시작 1시간 후 그리고 폭로종료 후 1시간 후 하루에 2회 관찰되었다. 체중은 폭로 시작일 그리고 폭로 종료일 후 죽기 전까지 전자저울을 이용하여 매주 토요일에 측정하였으며 최종 체중에서 실험개시 전의 체중을 감하여 실험기간중의 체중 증가량으로 하였다.

Table 1. Experimental Design and Treatment

Group	N	Setting of Cd Exposure Concentration in Air, mg/m <sup>3</sup>	Setting of Cd Aerosol's MMMD, μm	Dosage of PLb Extracts, mg/kg
Normal Rat	10	0	-	Saline Only
Cd, Control	10	1	5	Saline Only
Cd, Experimental I	10	1	5	20
Cd, Experimental II	10	1	5	40
Cd, Experimental III	10	1	5	80

a : Mass Median Diameter, b : Persimmon Leaves.

### 2. 시료의 조제

본 실험에 사용한 시엽은 경상북도 청도군 청도 반시 품종으로 5월 초순에 채집하여 3시간 내에 85℃의 물에 15초 동안 담구었다가 찬물에 식혀서 음지에서 건조시킨 것이다<sup>3)</sup>. 건조시킨 후 분쇄기로 마쇄 하여 분말로 만들었다. 둥근 플라스크에 시엽 분말과 분말의 용량 5배에 해당하는 증류수를 첨가하여 50℃ 수욕조에서 진탕시키면서 24시간 동안 3회 추출하였다. 추출후 5000×g에서 30분간 원심분리시킨 다음 여과하여 감압하고 농축하였고 그 후 동결 건조기에서 -40℃에서 3일간 완전히 건조시켜 정제된 건조 추출물 135g(수율 7.5%)을 얻었으며 이 시료를 필요에 따라 3차 증류수로 희석하여 사용하였다.

3. 흡입 폭로

카드뮴 대조군과 실험군에 대한 카드뮴의 흡입폭로는 1일 6시간, 1주 5일, 그리고 4주간 수행하였다. 흡입폭로 실험동안 랫드가 머물러 있었던 스테인레스 스틸로된 흡입폭로 챔버는 전체 용적 0.66m<sup>3</sup>이었고 유효용적은 0.50m<sup>3</sup>이었다. 장치는 설정된 폭로농도를 발생시키고자 여러 가지 유량에서 동력학적으로 작동되었다. 유입공기의 입자제거를 위한 입자상 필터가 장착된 챔버, ultrasonic nebulizer 원리를 이용하는 에어러졸 발생기, 4개의 팬으로 구성된 배합챔버, 스테인레스 스틸로 제작된 흡입(폭로)챔버(상방 흡인, 하방 배출), 배출되는 공기를 정화하기 위한 HEPA 필터가 장착된 챔버로 구성되어있으며 공기의 이동과 용량 조절은 HEPA 필터가 장착된 챔버에서 송풍기와 덴퍼를 이용하여 이루어졌다. 개략적인 배치도는 Fig. 1과 같다. 흡입폭로 챔버내의 카드뮴의 공기중 농도와 그 변화를 관찰하고자 1주일에 5회 공기 시료가 개인시료포집기(HFS-513 Air Sampling System, Gilian)를 이용하여 흡입폭로 챔버로 시험물질이 흡인되고 있는 동안 1.5LPM(Liter Per Minute)으로 cellulose ester membrane 필터에 시료포집되었다. 시험물질의 입자크기분포(particle size distribution)를 측정하기 위하여 8 Stage Marple Personal Cascade Impactor(Model 298, Andersen Instruments Incorporated)를 이용하였고 입자크기에 대한 자료는 제조회사에서 제공한 설명서를 참고하여 질량중양입경과 기하표준편차를 계산하였다<sup>25)</sup>.

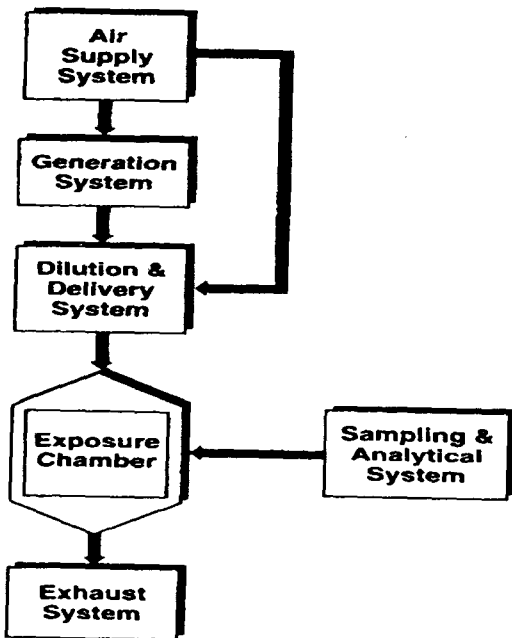


Fig. 1. Layout of Inhalation Exposure System.

실험이 진행되는 동안에 랫드가 흡입 폭로된 공기중 카드뮴 농도와 카드뮴 에어러졸의 질량중양입경은 Fig. 2 및 3과 같다. 흡입 폭로된 공기중 카드뮴의 평균 농도는 0.980±0.061mg/m<sup>3</sup>이었고 흡입폭로를 위해 발생된 카드뮴 에어러졸의 평균 질량중양입경은 4.93±0.483µm이었다.

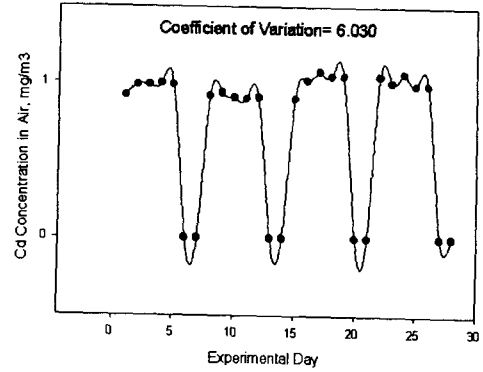


Fig. 2. Variation of Cd Concentration in Air During Experiment.

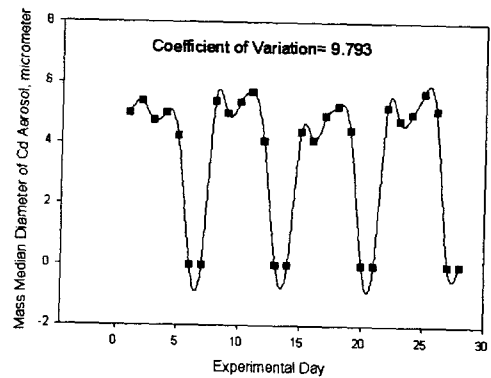


Fig. 3. Variation of Mass Median Diameter for Cd Aerosol During Experiment.

4. 카드뮴 분석

각각의 폭로에서 얻어진 공기시료는 전처리 과정을 거쳐 카드뮴 함량에 대해 분석하였다. 요와 분 시료는 폭로 후 매주 토요일에 대사 케이지 그리고 관련된 도구를 이용하여 채취하였고 카드뮴 함량에 대해 분석하였다. 요의 용적과 분의 양은 기록되어졌다. 폭로종료 마지막 날에 폭로군과 대조군은 에테르 마취하에 복부 대동맥으로 부터 채취된 처리된 시험관에 혈액 시료를 채취하였고 폐, 간장, 신장, 그리고 장의 시료를 분리하여, 폴리에틸렌 바이알에 패키징시켜 전처리를 수행하기 전까지 냉장고에 보관하였다.

1) 필터 시료의 전처리

필터시료의 전처리와 분석은 NIOSH 분석방법 7300<sup>26)</sup>에 기초하여 필터를 비이커에 넣고 5ml ashing acid를 넣었으며 0.5ml가 남을 때까지 hotplate를 가열(120℃)하였고 공시료도 이 과정에서 같이 시작하였다. Ashing acid 2ml를 0.5ml가 남고 용액이 맑게 될때 까지 이 과정을 반복하였다. 시계접시를 제거하고 증류수로 비이커를 헹구고 150℃까지 온도를 올리고 시료가 거의 건조될 때까지 놓아 두었고 그후 3ml의 희석산(dilution acid)으로 잔류물을 용해시켰다. 이 용액을 10ml 용량 플라스크에 정량적으로 옮겼고 희석산을 이용하여 용적까지 희석하였다. 시료분석결과에서 시료, 그리고 미디어 공시료 평균에 대한 용액의 농도, Cs(µg/ml), Cb(µg/ml)를 계산하였고 시료 용액의 용적, Vs(ml), 그리고 미디어 공시료 용적, Vb(ml)을 이용하여, 공기시료포집된 용적에서 각각의 금속에 대한 농도, C(mg/m<sup>3</sup>)를 계산하였다.

$$C = \frac{CsVs - CbVb}{V}, \text{ mg/ml}$$

2) 혈액, 조직, 그리고 분 시료의 카드뮴

혈액 및 조직 시료의 전처리와 분석은 NIOSH 분석방법 800527)에 의해 비이커에 정확하게 칭량된 양 10g의 혈액, 1.0g의 습한 조직(폐, 간, 신장, 장)을 옮기고 혈액시료에 10ml digestion acid 또는 각각의 조직 시료에 5.0ml digestion acid를 넣었다. 변 시료는 110℃ 건조기에서 항량이 될 때까지 건조시켜서 550℃ muffle furnace에서 회화시켜 1g을 시료로 이용하였다. 2시간 동안 110℃에서 가열하였고 시약 공시료(reagent blanks)와 같이 시작하였다. 250℃까지 hotplate의 온도를 올리고 1ml(혈액) 또는 0.5ml(조직)가 남을 때 까지 가열하였다. 비이커를 냉각시켰다. 그리고 난후 용량 플라스크(혈액에 대해 10ml; 조직에 대해 5ml)로 비이커에 들어있는 내용물을 옮기고 탈이온수로 눈금선까지 희석하였다. 시료에서 각 금속에 대해 측정된 용액농도, Cs(μg/ml)에 평균 공시료 수치, Cb(μg/ml)를 고려하여 시료의 농도를 계산하였고 혈액에 대해서는 μg/ml, 폐, 간, 신장, 장, 그리고 변에 대해서는 μg/g으로 환산하였다.

$$C = \frac{CsVs - CbVb}{M}, \text{ μg/g}$$

3) 요중 카드뮴

1ml의 요를 digestion tube에 옮기고 0.2ml 진한 질산을 넣고 digestion tube를 heating block에 넣어 약 3시간 동안 비점 이하의 온도에서 회화시켰다. 용량이 약 1/3으로 감소되었을 때, 30% H2O2 0.4ml를 넣고 시료가 증발되어 거의 건조될 때까지 계속 가열하였다. 다음에 digestion tube를 냉각시킨 후 잔유물(residue)을 1% 질산에 용해시켰고 분석에는 20μl씩 주입하였다 28). 원자흡광광도계(AA-680, Shimadzu)에서 분석시 건조는 150℃에서 30초간, 가열은 300℃에서 60초간, 그리고 원자화는 1950℃에서 8초간으로 설정하였다. 시료 용액의 농도, 그리고 분석자료에서 공시료 평균, Cs(μg/ml), Cb(μg/ml)를 계산하였다. 시료 용액의 용적, Vs(ml), 그리고 공시료의 용적, Vb(ml)를 이용하여, 채집된 요의 용적, V(ℓ)에서 각각의 금속 농도, C(μg/ml)를 계산하였다.

$$C = \frac{CsVs - CbVb}{V} \times 10^3, \text{ μg/ml}$$

4) 폐, 간, 신장, 그리고 장의 metallothionein

일정량의 조직을 동일한 부피의 10mM Tris-HCl buffer(pH 7.4, 4℃)로 균질화 시키고 10,000rpm에서 10분간 원심분리하여 상층액을 분리하였다(4℃ 유지). 다음에 boiling water bath에서 2분간 가열하고 냉각시킨 후 10,000rpm에서 2분간 원심분리하여 상층액(cytosol)을 얻고(4℃ 유지) cytosol에 0.26mM CdCl<sub>2</sub> 용액을 첨가한 후 수분간 방치하여 metallothionein을 포화시켰다. 여기에 냉장보관하였던 RBC hemolysate를 첨가하고 95℃ boiling

water bath에서 2분간 가열하고 냉각시켰다. 이후 10,000rpm에서 다시 2분간 원심분리하였다. 위의 열처리 원심분리를 1회 반복한다. 상층액을 취하여 카드뮴 농도를 원자흡광광도계(AA-680, Shimadzu)에서 분석한다<sup>29,30,31</sup>). 분석시 조건으로 건조는 150℃에서 30초간, 가열은 300℃에서 60초간, 그리고 원자화는 1950℃에서 8초간으로 설정하였다. Metallothionein과 카드뮴의 몰비가 1:7임을 고려하여 조직내 metallothionein의 농도를 조직 당 μg metallothionein으로 계산하였다.

5. 통계 처리

실험적정은 윈도우용 SPSS/PC+ 8.0을 이용하여 분석하였고 자료는 평균±표준편차로 요약하였다. 자료는 일원 분산분석(One-Way Analysis of Variance)을 이용하여 분석하였고 대조군과 실험군간의 평균수치간의 통계학적 유의성 검증은 α=0.05 수준에서 Duncan's multiple range test에 의해 수행되었다.

결 과

1. 랫드의 폐 시료의 카드뮴 농도

정상군, 카드뮴 대조군을 포함한 실험군의 폐 시료에서 카드뮴을 분석한 결과는 표 2와 같다. 정상군의 폐에서 카드뮴의 함량은 0.088μg/g이었고 실험군 III에서 55.492μg/g으로 가장 높았고 실험군 II에서 50.652μg/g으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간에 유의한 차이가 있었다(p<0.05).

Table 2. Average Cadmium Levels in Lung Samples

Groups	N	Cadmium in Lung, μg/g	95 Percent Confidence Interval for Mean, μg/g
Normal Rat	10	0.088±0.016	0.067 ~ 0.108
Cd, Control	10	54.694±2.432	51.673 ~ 57.714
Cd, Experimental I	10	52.268±5.445	45.506 ~ 59.029
Cd, Experimental II	10	50.652±3.632	46.141 ~ 55.162
Cd, Experimental III	10	55.492a±3.892	50.658 ~ 60.325
Total	50	42.638±22.028	33.546 ~ 51.731

a p(0.05 by One-Way ANOVA.

2. 랫드의 식이섭취량과 체중증가량

정상군, 카드뮴 대조군을 포함한 실험군의 식이 섭취량과 체중증가량은 표 3과 같다. 하루당 식이 섭취량은 정상군이 19.106g이었고 실험군에서는 카드뮴 대조군이 15.028g으로 가장 높았고 실험군 I이 11.194g으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간에 유의한 차이가 있었다(p<0.05). 4주 동안의 체중증가량은 정상군이 133.866g이었고 실험군에서는 카드뮴 대조군이 74.626g으로 가장 높았고 실험군 I이 63.246g으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간에 유의한 차이가 있었다(p<0.05). 4주 동안의 카드뮴 에어러졸 흡입 폭로는 다소의 차이는 있었지만 실험군 모두에서 식이 섭취량과 체중 증가량에 마이너스적인 영향을 주었다.

**Table 3. Food Intakes, Body Weight Gains**

Groups	N	Food Intake, g/day	Body Weight Gain, g/4 Weeks
Normal Rat	10	19.106a±3.198	133.866a±27.153
Cd, Control	10	15.028±5.895	74.626b±5.196
Cd, Experimental I	10	11.194±0.444	63.246±5.945
Cd, Experimental II	10	11.930±2.867	64.718±1.511
Cd, Experimental III	10	13.786±1.231	67.136±3.792
Total	50	14.208±4.159	80.718±29.793

a : p<0.05 by One-Way ANOVA. b : p<0.05 Compared to Experimental I, II, and III by Duncan's multiple range test.

**3. 랫드의 폐, 간, 신장, 장의 무게**

정상군, 카드뮴 대조군을 포함한 실험군의 폐, 간장, 신장, 그리고 장의 무게는 표 4와 같다. 정상군의 폐 무게는 평균 1.799g이었고 실험군에서는 카드뮴 대조군이 1.708g으로 가장 높았고 실험군 II가 1.500g으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 정상군의 평균 간장 무게는 9.612g이었고 실험군에서는 실험군 II가 7.584g으로 가장 높았고 실험군 III이 5.818g으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 신장의 평균 무게는 정상군에서 1.932g이었고 실험군에서는 실험군 III에서 1.812g으로 가장 높았고 실험군 II에서 1.492g으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하지 않았다. 정상군의 장의 평균 무게는 4.516g이었고 실험군에서는 실험군 III이 5.360g으로 가장 무거웠고 카드뮴 대조군이 4.648g으로 가장 가벼웠으며 정상군과 실험군의 이러한 차이는 유의하지 않았다. 모든 실험군의 폐, 간장, 신장, 그리고 장의 무게는 대조군에 비해 감소되는 경향이 있었다. 4주 동안의 카드뮴 에어러졸 흡입 폭로는 다소의 차이는 있었지만 실험군 모두에게 영향을 준 것으로 생각된다.

4주간의 실험동안에 정상군에서는 육체적, 생리적으로 비정상적인 것을 볼수 없었으나 실험군에서는 카드뮴 에어러졸 흡입 폭로동안에 움직임이 줄었고 눈을 감는 행태적 변화를 볼수 있었으며 폭로 종료후에는 과대한 눈물분비를 볼수 있었다. 4주 동안의 실험종료후 그리고 부검후 폐와 간장에서 볼수 있었던 것은 정상군과 비교해 약간의 변색이 있었다는 것 그리고 폐와 간장의 부피가 약간 커졌다는 것이다. 실험군의 신장에서 정상군에 비해 변색이 있었고 장 역시 변색이 있었다.

**Table 4. Mean Organ Weights of Liver, Kidney, Intestine**

Groups	N	Lung, g	Liver, g	Kidney, g	Intestine, g
Normal Rat	10	1.799a±0.111	9.612a±1.569	1.932±0.508	4.516±0.799
Cd, Control	10	1.708±0.193	5.992±0.507	1.588±0.211	4.648±0.752
Cd, Experimental I	10	1.507±0.153	7.068±1.792	1.674±0.264	4.936±0.032
Cd, Experimental II	10	1.500±0.178	7.584±1.489	1.492±0.169	4.938±0.426
Cd, Experimental III	10	1.622±0.155	5.818±0.793	1.812±0.264	5.360b±0.400
Total	50	1.627±0.188	7.214±1.847	1.699±0.323	4.879±0.588

a : p<0.05 by One-Way ANOVA. b : p<0.05 Compared to Cd Control by Duncan's multiple range test.

**4. 랫드의 혈액, 간장, 신장, 장의 카드뮴 농도**

정상군, 카드뮴 대조군을 포함한 실험군의 혈액, 간장, 신장,

그리고 장 시료에서 카드뮴을 분석한 결과는 표 5와 같다. 정상군의 혈중 카드뮴 농도는 0.348µg/100ml이었고 실험군에서는 카드뮴 대조군이 2.642µg/100ml로 가장 높았고 실험군 II가 1.942µg/100ml로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 간장의 카드뮴 농도는 정상군에서 0.010µg/g이었고 실험군에서는 실험군 I에서 31.100µg/g으로 가장 높았고 실험군 III에서 20.516µg/g으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 신장의 카드뮴 농도는 정상군에서 0.030µg/g이었고 실험군에서는 카드뮴 대조군에서 2.526µg/g으로 가장 높았고 실험군 III에서 2.134µg/g로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 장의 카드뮴 농도는 정상군에서 0.064µg/g이었고 실험군에서는 실험군 III에서 0.300µg/g으로 가장 높았고 카드뮴 대조군에서 0.166µg/g으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 4주 동안의 카드뮴 에어러졸 흡입 폭로는 다소의 차이는 있었지만 실험군의 혈액, 간장, 신장, 장에 영향을 준 것으로 생각되며 시엽 추출물의 투여용량이 증가할 수록 다소의 차이는 있었지만 혈액, 간장, 신장에서 카드뮴 농도는 감소하는 경향을 보였고 장에는 이러한 경향을 볼수 없었다.

**Table 5. Cadmium Concentrations in Blood, Liver, Kidney, and Intestine**

Groups	N	Blood (µg/100ml)	Liver (µg/g)	Kidney (µg/g)	Intestine (µg/g)
Normal Rat	10	0.348±0.048	0.010±0.000	0.030±0.000	0.064±0.005
Cd, Control	10	2.642a±0.204	27.682b±7.148	2.526±0.520	0.166±0.047
Cd, Experimental I	10	2.456±1.104	31.100ab±3.261	2.462±0.130	0.276c±0.043
Cd, Experimental II	10	1.942±0.408	20.954±4.946	2.474a±0.924	0.186±0.048
Cd, Experimental III	10	2.030±0.181	20.516±3.762	2.134±0.174	0.300ac±0.037
Total	50	1.883±0.963	20.052±11.755	1.925±1.072	0.198±0.093

a : p<0.05 by One-Way ANOVA. b : p<0.05 Compared to Experimental II and III by Duncan's multiple range test. c : p<0.05 Compared to Cd Control and Experimental II by Duncan's multiple range test.

**5. 랫드의 요중 카드뮴 농도**

정상군, 카드뮴 대조군을 포함한 실험군의 요 시료에서 카드뮴을 분석한 결과는 표 6 및 Fig. 4와 같다. 주별 요중 카드뮴 농도를 비교해 보면 1주째에서는 실험군 II에서 1.745µg/day로 가장 높았고 카드뮴 대조군에서 1.316µg/day으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 2주째에서는 실험군 I에서 3.056µg/day로 가장 높았고 카드뮴 대조군에서 2.422µg/day으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 3주째에서는 실험군 II에서 4.774µg/day로 가장 높았고 카드뮴 대조군에서 3.292µg/day으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 4주째에서는 실험군 I에서 6.080µg/day로 가장 높았고 카드뮴 대조군에서 4.638µg/day으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 4주 동안의 실험에서 각주별로 다소의 차이는 있었지만 시엽 추출물의 투여용량이 증가함에 따라 요중 카드뮴의 농도가 증가하는 것으로 보아

시엽 추출물의 투여가 체내에 들어온 카드뮴을 배설시키는데 영향을 주는 것으로 생각되고 시간이 지남에 따라 카드뮴의 농도가 증가하는 것으로 보아 체내에 들어온 카드뮴의 배설이 느리다는 것을 알 수 있었다.

Table 6. Cadmium Concentrations in Urine by Week Interval

Groups	N	The 1st Week ( $\mu\text{g}/\text{Day}$ )	The 2nd Week ( $\mu\text{g}/\text{Day}$ )	The 3rd Week ( $\mu\text{g}/\text{Day}$ )	The 4th Week ( $\mu\text{g}/\text{Day}$ )
Normal Rat	10	0.009 $\pm$ 0.002	0.020 $\pm$ 0.003	0.020 $\pm$ 0.002	0.023 $\pm$ 0.003
Cd, Control	10	1.316 $\pm$ 0.346	2.422 $\pm$ 1.344	3.292 $\pm$ 0.916	4.638 $\pm$ 0.657
Cd, Experimental I	10	1.631 $\pm$ 0.657	3.056a $\pm$ 0.579	4.232 $\pm$ 2.732	6.080a $\pm$ 0.939
Cd, Experimental II	10	1.745a $\pm$ 0.600	2.497 $\pm$ 0.765	4.774a $\pm$ 1.150	5.718 $\pm$ 1.575
Cd, Experimental III	10	1.342 $\pm$ 0.554	2.498 $\pm$ 0.247	3.937 $\pm$ 2.035	4.986 $\pm$ 1.429
Total	50	1.208 $\pm$ 0.778	2.099 $\pm$ 1.282	3.251 $\pm$ 2.291	4.289 $\pm$ 2.446

a p<0.05 by One-Way ANOVA.

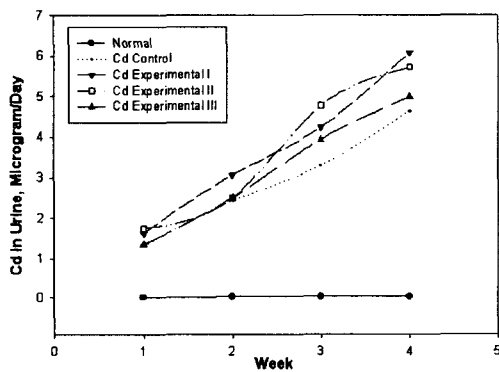


Fig. 4. Excretion Profile for Cd in Urine by Week.

6. 랫드의 분증 카드뮴 농도

정상군, 카드뮴 대조군을 포함한 실험군의 분 시료에서 카드뮴을 분석한 결과는 표 7 및 Fig. 5와 같다. 주별 분증 카드뮴 농도를 비교해 보면 1주째에서는 실험군 II에서 136.425 $\mu\text{g}/\text{day}$ 으로 가장 높았고 실험군 I에서 93.408 $\mu\text{g}/\text{day}$ 으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 2주째에서는 실험군 III에서 238.687 $\mu\text{g}/\text{g}$ 로 가장 높았고 실험군 I에서 208.437 $\mu\text{g}/\text{day}$ 으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 3주째에서는 실험군 I에서 169.352 $\mu\text{g}/\text{day}$ 로 가장 높았고 실험군 III에서 117.722 $\mu\text{g}/\text{day}$ 으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 4주째에서는 실험군 I에서 341.731 $\mu\text{g}/\text{day}$ 로 가장 높았고 실험군 II에서 281.174 $\mu\text{g}/\text{day}$ 으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 4주 동안의 실험에서 각주별로 다소의 차이는 있었지만 시엽 추출물의 투여용량이 증가함에 따라 요중 카드뮴의 농도가 증가하는 것으로 보아 시엽 추출물의 투여가 체내에 들어온 카드뮴을 배설시키는데 영향을 주는 것으로 생각되나 요중 카드뮴의 배설보다는 그 영향이 작았다.

Table 7. Cadmium Concentrations in Feces by Week Interval

Groups	N	The 1st Week ( $\mu\text{g}/\text{Day}$ )	The 2nd Week ( $\mu\text{g}/\text{Day}$ )	The 3rd Week ( $\mu\text{g}/\text{Day}$ )	The 4th Week ( $\mu\text{g}/\text{Day}$ )
Normal Rat	10	1.590 $\pm$ 0.438	2.387 $\pm$ 0.452	2.885 $\pm$ 1.070	1.587 $\pm$ 0.343
Cd, Control	10	133.658b $\pm$ 12.668	233.518 $\pm$ 26.477	143.293 $\pm$ 35.849	337.324 $\pm$ 86.167
Cd, Experimental I	10	93.408 $\pm$ 19.425	208.437 $\pm$ 32.441	169.352a $\pm$ 35.439	341.731a $\pm$ 75.526
Cd, Experimental II	10	136.425ab $\pm$ 22.477	221.926 $\pm$ 44.311	138.023 $\pm$ 24.255	281.174 $\pm$ 66.109
Cd, Experimental III	10	111.943 $\pm$ 22.489	238.687a $\pm$ 40.148	117.722c $\pm$ 23.360	320.157 $\pm$ 41.285
Total	50	95.405 $\pm$ 52.962	180.991 $\pm$ 96.479	114.255 $\pm$ 64.226	256.395 $\pm$ 143.393

a : p<0.05 by One-Way ANOVA. b : p<0.05 Compared to Experimental I by Duncan's multiple range test. c : p<0.05 Compared to Experimental III by Duncan's multiple range test.

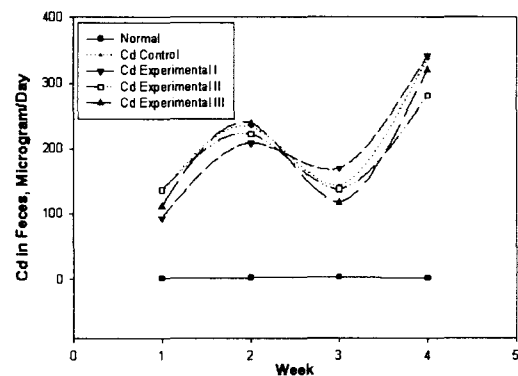


Fig. 5. Excretion Profile for Cd in Feces by Week.

7. 랫드의 폐, 간장, 신장, 장에서의 metallothionein 농도

Table 8. Metallothionein Concentrations in Lung, Liver, Kidney, and Intestine

Groups	N	Lung, $\mu\text{g}/\text{g}$	Liver, $\mu\text{g}/\text{g}$	Kidney, $\mu\text{g}/\text{g}$	Intestine, $\mu\text{g}/\text{g}$
Normal Rat	10	5.769 $\pm$ 1.399	38.856 $\pm$ 9.475	22.228 $\pm$ 4.257	2.170 $\pm$ 0.501
Cd, Control	10	8.752 $\pm$ 2.086	97.284 $\pm$ 14.266	41.304 $\pm$ 13.148	6.900 $\pm$ 0.773
Cd, Experimental I	10	21.361b $\pm$ 4.778	89.468 $\pm$ 19.067	41.556 $\pm$ 10.713	10.530b $\pm$ 1.125
Cd, Experimental II	10	25.773b $\pm$ 6.008	169.378ae $\pm$ 12.816	39.470 $\pm$ 9.496	7.862 $\pm$ 0.893
Cd, Experimental III	10	30.986ac $\pm$ 7.209	123.486d $\pm$ 40.053	47.898a $\pm$ 8.481	13.642af $\pm$ 4.252
Total	50	18.528 $\pm$ 10.876	103.694 $\pm$ 48.075	38.491 $\pm$ 12.463	8.220 $\pm$ 4.330

a : (0.05 by One-Way ANOVA. b : p<0.05 Compared to Cd Control by Duncan's multiple range test. c : p<0.05 Compared to Cd Control and Experimental I by Duncan's multiple range test. d : p<0.05 Compared to Experimental I by Duncan's multiple range test. e : p<0.05 Compared to Cd Control and Experimental I, III by Duncan's multiple range test. f : p<0.05 Compared to Cd Control and Experimental I, II by Duncan's multiple range test.

정상군, 카드뮴 대조군을 포함한 실험군의 폐, 간장, 신장, 그리고 장에서 metallothionein을 분석한 결과는 표 8과 같다. 폐에서 metallothionein의 농도는 정상군에서 5.769 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이었고 실험군에서는 실험군 III에서 30.986 $\mu\text{g}/\text{g}$ 으로 가장 높았고 카드뮴 대조군에서 8.752 $\mu\text{g}/\text{g}$ 으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군의 이러한 차이는 유의하였다(p<0.05). 간장에서 metallothionein의 농도는 정상군에서 38.856 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이었고 실험군에서는 실험군 II에서 169.378 $\mu\text{g}/\text{g}$ 으로 가장 높았고 실험군 I에서 89.468 $\mu\text{g}/\text{g}$ 으로 가

장 낮았으며 정상군과 실험군의 이러한 차이는 유의하였다 ( $p < 0.05$ ). 신장에서 *metallothionein*의 농도는 정상군에서  $22.228 \mu\text{g/g}$ 이었고 실험군에서는 실험군 III에서  $47.898 \mu\text{g/g}$ 으로 가장 높았고 실험군 II에서  $39.470 \mu\text{g/g}$ 으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군의 이러한 차이는 유의하였다 ( $p < 0.05$ ). 장에서 *metallothionein*의 농도는 정상군에서  $2.170 \mu\text{g/g}$ 이었고 실험군에서는 실험군 III에서  $13.642 \mu\text{g/g}$ 으로 가장 높았고 카드뮴 대조군에서  $6.9 \mu\text{g/g}$ 으로 가장 낮았으며 정상군과 실험군간의 이러한 차이는 유의하였다 ( $p < 0.05$ ).

## 고 찰

카드뮴의 생물학적 추정 반감기는 10~30년이고<sup>33)</sup> 인체에서 제거되는 주요한 경로는 신장이다. 배설물에서의 카드뮴은 주로 흡수되지 않는 섭취된 카드뮴이고 흡수된 카드뮴의 배설물 제거는 인체에서 제거의 중요하지 않는 경로이다<sup>34)</sup>. 하루 전체 배설량은 카드뮴의 인체내 전체 부하의 단지 약 0.01~0.02%에 해당하고<sup>32)</sup> 카드뮴 또는 다른 원인의 신기능 부전으로 인한 신장 세뇨관 손상은, 카드뮴의 증가된 신장제거로 귀결된다. 혈장과 조직에서 카드뮴은 대략적으로 분자량이 6,500인 작은 단백질인, *metallothionein*, 그리고 어느 정도 분자량이 높은 단백질에 결합하고<sup>35)</sup> 혈액에서, 카드뮴은 *metallothionein*에 결합되어, 적혈구에 주로 존재한다. 낮은 농도 폭로에서, 인체에 들어온 카드뮴의 40~80%은 간장과 신장에 그리고 근육에 20%가 저장되며<sup>36)</sup> 신장의 피질에서 카드뮴의 농도는 가장 높다. 폭로가 증가함에 따라, 신장에서 카드뮴의 저장은 감소하고 간장에서는 증가하며 *metallothionein* 생성은 카드뮴 그리고 아연, 구리, 그리고 수은과 같은 기타의 2가 금속에 의해서 유발된다. 카드뮴과 결합할 *metallothionein*의 양이 부족할 때, 독성은 아연-의존성 효소에 대한 카드뮴의 방해작용의 결과로 가능성 있게, 나타난다<sup>32)</sup>. 카드뮴 폭로의 독성은 광범위하게 연구되고 있고, 만약 투여용량이 아주 높다면 카드뮴은 거의 모든 장기에 영향을 주는 것으로 알려져 있다<sup>37)</sup>. 카드뮴의 급성영향은 폭로의 경로에 의존한다. 급성, 높은-수준의 카드뮴 흡입폭로는 폐 손상을 일으키는데 그 이유는 아주 높은 수준 폭로 동안이라도 증상이 경미하고 비특이적이기 때문이다. 독성이 있고 치명적인 투여용량인 경우에도 카드뮴의 존재 또는 흡입하는 카드뮴의 위험성을 알지 못하는 폭로된 사람에게 의해 흡입될 수 있다<sup>38,39)</sup>. 심각한 호흡기 증상은 추가의 비특이적 감기-양 증상(발한, 오한, 불쾌)을 동반하며, *tracheobronchitis*, *pneumonitis*, 그리고 폐종양을 포함한, 폭로의 몇 시간 이내에 발현되고, 이것은 몇 일 이내에 호흡기 장애에 의해 주검으로 진행되며<sup>39)</sup> 8시간 동안  $1.5 \text{mg/m}^3$ 의 카드뮴 폭로는 치명적일 수 있다<sup>40)</sup>. 높은-수준 카드뮴 흡입에서 회복된 사람들은 장시간 동안 낮은 수준의 카드뮴에 폭로된 작업자들처럼, 나중에 수 십년의 폐기능 장애를 가질 수 있다<sup>31,41,42,43)</sup>. 이에 반해, 카드뮴의 경구폭로는, 자살을 제외하면 거의 치명적이지 않을 수 있는데 그 이유는 위장관 자극이 구토를 일으키고, 이것은 카드뮴이 흡수되기 전에 대부분의 투여용량이 제거되기 때문이다<sup>44,45,46,47)</sup>. 동물에서 카드뮴의 비경구적 폭로는 간장 독성 때문에

치명적일 수 있다<sup>48)</sup>. 간장 독성은 흡입 또는 경구경로에 의해 카드뮴에 폭로된 사람에서는 나타나지 않고, 이러한 경로에 의해 아주 높은 투여용량에 폭로된 동물에서만 나타난다<sup>49,50)</sup>. 이것은 폭로의 경로에 의한 표적장기 의존성의 예이다. 시업에는 수분 3.2%, 단백질 14.4%, 지질 6.9%, 당질 54.5%, 섬유질 11.6%, 회분 9.4%, 탄닌질 4.2%, 코페인 0.3%, 콜린 480mg%, 아스코르빈산 634mg%가 함유되어 있고 이중 탄닌질에는 7-메틸유글론, 디오스피린, 이소디오스피린, 0.33-1.19%의 단백질, 소량의 펩틴, 0.31-0.85%의 오일, 0.61-0.72%의 회분, 0.07-0.33mg%의 구리, 0.07-0.67mg%의 망간, 0.7-3.8mg%의 철 등이 함유되어 있으며<sup>3)</sup> 이중 구리와 철은 *in vivo*에서 *metallothionein*을 유도하는 성질이 있다<sup>22)</sup>. 시업은 차처럼 오래 달여 먹으면 당뇨병, 고혈압, 결핵성 망막출혈, 변비, 위장병 등에 효과가 있다고 한다. 또한 수면장애, 머리아픔, 신경증, 습진, 심장병, 알레르기성 여드름에도 좋은 효과가 있다고 한다. 랫드가 흡입폭로된 챔버내의 공기중 카드뮴 농도는  $0.980 \text{mg/m}^3$ 이었고 반복폭로에 대한 변이계수는 6.030이었으며 카드뮴 에어러졸의 입자크기는  $4.93 \mu\text{m}$ 이었고 반복폭로에 대한 변이계수는 9.793이었다. 에어러졸에 대한 반복폭로의 허용 범위는 10%인데<sup>51)</sup> 공기중 카드뮴 농도와 에어러졸의 입경 범위 모두 이 기준을 만족하였다. 카드뮴에 대한 흡입폭로와 독성에 대한 연구는 Yoshikawa 등<sup>52)</sup>에 의해서 일부 수행되었기 때문에 비교할 수 있는 자료는 많지 않다. 그의 연구에서는 랫드를 1일 6시간, 12주(3개월) 동안 공기중 카드뮴 흡 농도  $0.1 \text{mg/m}^3$ 과  $1 \text{mg/m}^3$ 에 흡입폭로되게 하였다.  $1.0 \text{mg/m}^3$ 에 흡입폭로된 랫드 10마리 중 3마리는 연구시작 시점에서 46-49일째되는 날 죽었고  $0.1 \text{mg/m}^3$ 에 흡입폭로된 랫드에서는 사망이 없었고 대조군과 유사한 체중의 증가를 보였다. 그러나, 2주 동안의 흡입폭로 후  $0.1 \text{mg/m}^3$  그리고  $1.0 \text{mg/m}^3$ 에 흡입폭로된 랫드의 폐 무게에서 증가가 있었다. 폐의 병리학적 소견의 관점에서, 3개월 흡입 폭로 후  $1.0 \text{mg/m}^3$  랫드에서 폐 섬유화 그리고 1단계 기종이 관찰되었고  $0.1 \text{mg/m}^3$ 에 흡입폭로된 랫드에서는 더 완만하게 나타났으며 양자의 랫드에서 대조군과 비교해 체중의 증가 그리고 RBC, Hb, hematocrit 수치의 변화는 없었다고 한다. 본 연구에서는 카드뮴 농도  $1 \text{mg/m}^3$  그리고 입자크기  $4.93 \mu\text{m}$ 에서 하루 6시간 4주간 흡입폭로 동안에 죽은 랫드는 없었고 폐의 섬유화, 기종도 관찰되지 않았다. 이와 더불어 체중증가량이 정상군에 비해 유의하게 감소하였다. Yoshikawa 등<sup>52)</sup>의 연구와 본 연구는 결과에 있어 많은 차이가 있었다. 첫 번째는 폐의 병리학적 소견에 대한 것인데 흡은 연소, 승화, 응결과 같은 기전에서 생성되는 미세한 입자상 물질이며 입자의 크기 범위는  $0.001-1.0 \mu\text{m}$ 로 Yoshikawa 등<sup>52)</sup>의 연구에서는 입자의 크기를 규정하지 않았지만 본 연구에서는 입자의 크기는  $4.93 \mu\text{m}$ 로 Yoshikawa 등<sup>52)</sup>의 연구와 비교해 볼 때 약 5000-5배 컸다. 입자의 크기가 크다는 것은 폐에 침착될 수 있는 양이 더 작다는 것을 의미하며 이로 인해 체내로 흡수가 낮다는 것을 의미한다. Snyder<sup>53)</sup>에 의하면 랫드에서  $1 \mu\text{m}$ 와  $5 \mu\text{m}$ 의 입자크기를 비교할 때 폐에 침착되는 비율은  $1 \mu\text{m}$ 가 5배 많다고 한다. Yoshikawa 등<sup>52)</sup>의 연구에서 폐의 섬유화와 기종이 관찰된 것은 입자의 크기가 작은 흡을 이용하였고 흡입폭로시 폐에 많은 침착이 있었고 체내로의 흡수가 많았다는데 기인한다고 할 수 있다. 따라서 카

드름에 흡입폭로가 되더라도 입자의 크기에 따라서 나타날 수 있는 생리학적, 병리학적 반응은 다를 수 있다는 것을 알 수 있고 흡입폭로 실험에서 입자의 크기를 규정한다는 것은 아주 중요함을 알 수 있다. 두 번째는 혈액학적 조건에서의 차이인데 이는 Yoshikawa 등<sup>52)</sup>에서는 용해성이 낮은 금속 카드뮴 흡을 흡입폭로시켰고 본 연구에서는 용해성이 높은 염화 카드뮴을 흡입폭로시켰는데 그 원인이 있는 것으로 생각되며 염화 카드뮴의 높은 용해성으로 인해 폐에 침착되고 난후 체내에 더 많은 양이 흡수되었을 것으로 추정된다. 입자의 크기이외에도 물질의 용해성은 독성을 결정하는 중요한 요인인 것으로 생각된다<sup>54)</sup>. 카드뮴 공급 시 식이섭취량을 감소시키고 체중증가에 감소를 가져온다는 여러 보고와 같이<sup>55,56)</sup> 본 연구에서도 카드뮴 흡입폭로로 인해 식이섭취량, 체중증가량 정상군에 비해 유의하게 감소되었다. 체중증가량이 크게 감소된 것은 감소된 식이섭취량에 기인한 것으로 생각되며 시엽 추출물의 투여는 식이섭취량에 영향을 주지 못한 것으로 생각된다. 실험동물의 체내에서 카드뮴 축적량의 50-80%가 간과 신장에 분포되기 때문에 카드뮴 중독에 가장 많은 영향을 받는 장기는 간과 신장인데 이들의 무게가 카드뮴 공급에 의해 감소한다는 보고가 있다<sup>57)</sup>. 본 연구에서는 폐와 간장의 무게는 정상군에 비해 유의하게 감소하였으나 신장과 장의 무게는 정상군에 비해 유의하게 감소되지는 않았다. 폐와 간장의 무게 감소는 카드뮴의 흡입폭로로 인한 식이섭취량의 감소가 그 원인인 것으로 생각되며 시엽 추출물의 투여가 영향을 주지 못한 것으로 생각되며 신장과 장의 무게에 대해서는 시엽 추출물의 투여가 영향을 준 것으로 생각된다. 본 연구에서 카드뮴 대조군을 포함한 실험군에 흡입된 카드뮴의 투여량(inhaled dose)은 1.152 mg이었고 폐에서 카드뮴 함량은 카드뮴 대조군에서 54.694 µg/g, 실험군에서 52.804 µg/g이었다. Rusch 등<sup>54)</sup>에 의한 연구에서 랫드가 흡입한 카드뮴의 투여량은 카드뮴 옐로우, 카드뮴 레드, 탄산 카드뮴에 대해 1.92mg이었고 각각에 대해 폐의 카드뮴 함량은 115 µg/g, 156 µg/g, 144 µg/g이었으며 Yoshikawa 등<sup>52)</sup>의 연구에서는 카드뮴 흡에 대해 0.096mg이었고 폐에서 카드뮴 함량은 10.03 µg/g이었다. Rusch 등<sup>54)</sup>의 연구를 기준으로 등가 흡입 투여량으로 계산을 하면 본 연구의 카드뮴 대조군에서의 폐의 카드뮴 함량은 91.174 µg/g, 실험군에서는 88.024 µg/g이 되고 Yoshikawa 등<sup>52)</sup> 연구의 폐의 카드뮴 함량은 200 µg/g이 된다. 본 연구와 Rusch 등<sup>54)</sup>의 연구는 분진의 형태이고 Yoshikawa 등<sup>52)</sup>의 연구는 입자의 크기가 작은 흡의 형태이었는데 입자의 크기가 작을 수록 폐에 침착되는 카드뮴의 양이 많음을 알 수 있고 본 연구에서와 같이 염화 카드뮴과 같은 수용성 카드뮴일 수록 폐에서 제거되는 정도가 높음을 알 수 있다. 각종 장기에 축적된 카드뮴의 함량을 보면 카드뮴의 흡입폭로로 인하여 모두 카드뮴 함량이 증가하였고 혈액, 폐, 간, 신장, 장의 순으로 카드뮴 함량이 높았다. 혈액내의 카드뮴 농도가 높은 것은 간, 신장 등의 조직으로 이행되고 있는 형태의 카드뮴이 많은 것으로 생각되고 간은 카드뮴의 노출경로에 관계없이 인체내에서 카드뮴 축적이 가장 높은 기관으로 카드뮴에 의해 가장 독성을 일으키기 쉽다고 하는데<sup>58)</sup> 다른 조직에 비해서 카드뮴 농도가 높았다. 하지만 혈액으로부터 간으로 흡수된 카드뮴이 metallothionein과 결합되

어져서 존재한다면 간 조직내의 카드뮴 농도가 높아도 이는 독성이 없기 때문에 조직내의 카드뮴 절대량보다는 조직내에 존재하는 카드뮴의 형태가 더 중요하다고 할 수 있다. 신장의 경우 카드뮴 농도가 흡입폭로로 인해 정상군에 비해 높았으나 간에 비해서는 높지 않았으며(시엽 추출물 투여군에서 간장의 카드뮴 농도 보다 약 10배 낮음) 카드뮴의 흡입폭로로 인해 체내로 흡수된 카드뮴의 양이 신장에서 수용할 수 있는 양을 초과했기 때문에 간장은 카드뮴을 저장하는 역할을 한 것으로 생각된다. 폐의 카드뮴 농도는 정상군에 비해 수치적인 차이는 높지 않았지만 유의한 감소가 있었고 장에서의 카드뮴의 농도는 정상군에 비해 유의한 증가가 있었다. 시엽 추출물의 투여가 폐에서는 폐내에 침착된 카드뮴의 제거기전에 영향을 줄 수 있는 것으로 생각되며 장에서는 소화기로 들어간 카드뮴의 흡수를 다소 촉진시키는데 영향을 주는 것으로 생각된다. Sendelbach와 Klaassen<sup>59)</sup>은 카드뮴의 형태에 따라 metallothionein의 생성량에 차이가 있음을 보고하였고 이러한 차이는 간장에 존재하고 있는 CdCl<sub>2</sub>에 의해 생성되는 metallothionein의 양에 비하여 신장에 존재하는 metallothionein의 양이 현저하게 작고 신장의 용해소체에서 해리된 카드뮴 이온이 매우 작은 양의 metallothionein을 생성하기 때문에 만성 카드뮴 중독의 경우는 신장이 표적장기이고 급성 카드뮴 중독의 경우는 간장이 표적장기라고 한다. Metallothionein의 생리학적 기전에 관해서는 아직까지 확실히 정립되어 있지 않았고 그 주장이 분분하다. Metallothionein이 인체에 유해한 중금속을 포함하여 조직의 재분배에 관여한다고 주장하는 견해도 있고<sup>60)</sup> 중금속을 수용성으로 전환시켜 배설함으로써 해독작용에 관여한다는 견해도 있다<sup>61)</sup>. 본 연구에서는 카드뮴 중독에 대한 독성저하의 직접적인 지표인 metallothionein은 폐, 간장, 신장, 그리고 장에서 시엽 추출물의 투여에 따라 증가하였으며 특히 폐에서는 간장과 신장에서의 metallothionein 증가보다 더 뚜렷한 용량-의존성 경향을 나타내었다. 이러한 것을 고려해 볼 때 시엽 추출물의 투여는 카드뮴에 대한 metallothionein 중재에 의한 cytosol에서 카드뮴을 격리하는 능력에 영향을 주는 것으로 생각되고<sup>62)</sup> 그것에 의해서 카드뮴에 대한 중독으로 부터 독성을 저하시키고 중요 장기인 간장과 신장에서 카드뮴의 농도를 감소시키는 역할을 하는 것으로 생각된다. 카드뮴 유발 독성에 대한 방어기전에서 metallothionein의 이러한 기능 때문에 조직에서 높은 metallothionein 농도는 동물에게 명백하게 생리학적 이점이 있을 수 있다. 실험동물의 폐에서 metallothionein의 유도에 대한 연구는 많지 않아 객관적인 비교는 할 수 없으나 Itoh 등<sup>63)</sup>은 colchicine 투여에 의해 폐에서 정상군에 비해 3배 높은 농도의 metallothionein을 보고하였으나 본 연구에서는 폐에서 유도된 metallothionein의 농도가 시엽 추출물의 투여에 의해 정상군에 비해 4-5배, 카드뮴 대조군에 비해 2-3배 높았는데 이는 시엽 추출물의 투여가 폐에서 metallothionein의 유도에 영향을 주는 것으로 생각된다. 본 연구에서는 시엽 추출물이 흡입폭로로 카드뮴에 중독된 랫드에서 카드뮴의 독성을 저하시키는데 있어 카드뮴의 관점에서 보면 폐, 혈액, 간장, 신장에서 카드뮴 농도 감소, 그리고 요중 카드뮴 배설 증가에 유의한 영향이 있었고 metallothionein의 관점에서 보면 폐, 간장, 신장,



장에서 *metallothionein*의 생성 증가에 유의한 영향이 있었다. 시업 추출물은 카드뮴의 흡입독성을 감소시키고 *metallothionein*에 의한 생물학적 해독 영향에 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있었으나 시업 추출물의 어느 성분에 의해서 이러한 영향이 나타났는지에 대한 정성적 연구 그리고 추가적으로 *methanol*, *n-hexane*, *chloroform*, *ethyl acetate* 등과 같은 유기용제 분획에 의한 추가의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

시업 추출물이 카드뮴에 흡입폭로된 랫드의 독성에 미치는 영향을 연구하기 위하여 실험동물은 5개 그룹으로 정상군, 카드뮴 대조군, 그리고 3 그룹의 실험군으로 구성되었다. 카드뮴 대조군과 실험군은 1일 6시간, 1주일에 5회, 그리고 4주간 1mg/m<sup>3</sup>의 공기중 카드뮴에 흡입폭로되었고 실험군 3그룹에게는 각각 시업 추출물 20, 40, 그리고 80mg/kg을 복강으로 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 실험동물이 폭로된 공기중 카드뮴의 평균 농도는 0.980±0.061mg/m<sup>3</sup>이었고 흡입폭로를 위해 발생된 카드뮴 에어러졸의 질량중양입경은 4.93±0.483μm이었다. 폐에서 카드뮴의 함량은 정상군이 0.088μg/g이었고 80mg/kg 투여군에서 55.492μg/g으로 가장 높았다. 혈중 카드뮴 농도는 정상군이 0.348μg/100ml이었고 카드뮴 대조군이 2.642μg/100ml로 가장 높았다. 간장의 카드뮴 농도는 정상군에서 0.010μg/g이었고 20mg/kg 투여군에서 31.100μg/g으로 가장 높았다. 신장의 카드뮴 농도는 정상군에서 0.030μg/g이었고 카드뮴 대조군에서 2.526μg/g으로 가장 높았다. 장의 카드뮴 농도는 정상군에서 0.064μg/g이었고 80mg/kg 투여군에서 0.300μg/g으로 가장 높았다. 주별 요중 카드뮴 농도는 4주째 실험군 20mg/kg 투여군에서 6.080μg/day로 가장 높았고 주별 분중 카드뮴 농도 역시 4주째 20mg/kg 투여군에서 341.731μg/day으로 가장 높았다. 폐에서 *metallothionein*의 농도는 정상군에서 5.769μg/g이었고 80mg/kg 투여군에서 30.986μg/g으로 가장 높았다. 간장에서 *metallothionein*의 농도는 정상군에서 38.856μg/g이었고 40mg/kg 투여군에서 169.378μg/g으로 가장 높았다. 신장에서 *metallothionein*의 농도는 정상군에서 22.228μg/g이었고 80mg/kg 투여군에서 47.898μg/g으로 가장 높았다. 장에서 *metallothionein*의 농도는 정상군에서 2.170μg/g이었고 80mg/kg 투여군에서 13.642μg/g으로 가장 높았다.

## 감사의 글

이 논문은 두뇌한국(Brain Korea: BK) 21 사업의 지원에 의해 이루어졌으며 이에 감사한다.

## 참고문헌

1. Friberg, L., G.F. Nordberg and V. B. Vouk: Handbook on Toxicology of Metals. Chapter 21. New York: Elsevier/NorthHolland Biomedical Press pp.355-381, 1979.
2. Friberg, L., M. Piscator, G.F. Nordberg and T. Kjellstrom:

- Cadmium in the environment. 2nd ed. Cleveland: CRC Press; 1974.
3. Samarawickrama, G.P.: Biological Effects of Cadmium in Mammals. Chapter 9. In Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium, edited by M. Webb. New York: Elsevier/NorthHolland Biomedical Press, pp. 341-421, 1979.
4. Hadley, J.G., A.W. Conklin and C.L. Sanders: Systemic Toxicity of Inhaled Cadmium Oxide. *Toxicology Letters* 4:107-111, 1979.
5. Hadley, J.G., C.L. Sanders and A.W. Conklin: Rapid Solubilization and Translocation of Cadmium-109 Oxide Following Pulmonary Deposition. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54:156-160, 1980.
6. Task Group on Lung Dynamics: Deposition and Retention Models for Internal Dosimetry of the Human Respiratory Tract. *Health Physics* 12: 173-207, 1966.
7. Bell, J.U.: Induction of Hepatic Metallothionein in the Immature Rat Following Administration of Cadmium. *Toxicol. Appl. Pharm.* 54: 148-155, 1980.
8. Cherian, M.G., R.A. Goyer and L. Denaquerriere-Richardson: Relationship Between Plasma Cadmium-Thioein and Cadmium-Induced Nephropathy. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41:145-146, 1977.
9. Vander-Mallie, R.J. and J.S. Garvey: Radioimmunoassay of Metallothioneins. *J. Bio. Chem.* 254(17):8416-8421, 1979.
10. Shaikh, Z.A. and K. Hirayama: Metallothionein in the Extracellular Fluids as an Index of Cadmium Toxicity. *Environ. Health Perspect*;28: 267-271, 1979.
12. Lauwery, R.R., H.A. Roels, J.P. Buchet, A. Bernard and D. Stancu: Investigations on the Lung and Kidney Function in Workers Exposed to Cadmium. *Environ. Health Perspect.* 28:137-145, 1979.
13. Jones, M.M. and Cherian, M.G. The search for chelate antagonist for chronic cadmium intoxication. *Toxicology* 1990;62:1-5.
14. Jones, M.M. New developments in therapeutic chelating agents as antidotes for metal poisoning. *Crit. Rev. Toxicol.* ;21:209-230, 1991.
15. Cantilena, L.R. and C.D. Klassen. The effects of repeated administration of several chelators on the distribution and excretion of cadmium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*;66:362-367, 1982.
16. Cantilena, L.R., Jr., N.H. Stacey and C.D. Klaassen, Isolated rat hepatocytes as a model system for screening chelators for use in cadmium intoxication. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67:257-264, 1983.
17. Cherian, M.G. Biliary excretion in rat. IV: Mobilization of cadmium from metallothionein by 2,3-dimercaptopropanol. *J. Toxicol. Environ. Health* ;6:393-401, 1980.

18. Goering, P. L., S. K. Tandon and C. D. Klaassen, Induction of hepatic metallothionein in mouse liver following administration of chelating agents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 80:467-472, 1985.
19. Choi, S. W., Kang, W. W., Chung, S. K. and Choon, S. H. Antioxidative activity of flavonoids in persimmon leaves. *Foods Biotechnol.*5: 119-123, 1996.
20. Hisayuki, T., Shizuo, T., Yasuyuki, S., Toshio, T., Teruaki, H., Shigeru, A. and Yushio, T. Natural antioxidants. I. Antioxidative components of tea leaf (*Thea sinensis* L.). *Chem. Pharm. Bull.* 32:2011-2014, 1984.
21. Kim, J. N., Kim K. Y., Roh, Y. K. and Choi, S. W. Antioxidative substances and their changes in the leaves of persimmon (*Diospyros kaki*) during growth. *Kor. J. Post Harvest Sci. Technol. Agri. Products.*4:323-330, 1997.
22. Park, Y.J., Kang, M.H., Kim, J.L., Park, O.J., Lee, M.S. and Jang, H. D. Changes of vitamin C and superoxide dismutase(SOD)-like activity of persimmon leaf tea by processing method and extraction condition. *Kor. J. Food Sci. Technol.* 27:281-285, 1995.
23. Song, H.S., Lee, H. K., Jang, H. D., Ki? 1.1., Par? 0.1., Lee, M. S. and Kang, M. H. Antimutagenic effects of persimmon leaf tea extracts in sister chromatid exchange(SCE) assay system. *J. Kor. Soc. Food Nutr.* 25: 232-239, 1996.
24. Moon, S. H. Antimutagenic and anticarcinogenic effect of persimmon leaves. M. D. Thesis, Pusan National Univ. Pusan, Korea; 1993.
25. Marple, V.A. Series 290: Instruction Manual, Marple Personal Cascade Impactors. Bull. No. 290I.M.-3-82. Andersen Sampler, Atlanta, GA; 2001.
28. Baselt RC. Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals: Blood and Urine Cadmium by Graphite-Frunace Atomic Absorption Spectrometry pp. 56-57, 1980.
29. Onosaka S, Charian MG. Comparison of metallothionein determination by polarographic and cadmium-saturation methods. *Toxicol Appl Pharmacol* ;63:270-274, 1982.
30. Eaton DL, Toal BF. Evaluation of the Cd/Hb affinity assay for the rapid determination of methallothionein in biological tissue. *Toxicol Appl Pharmacol* ;66:134-42, 1982.
31. Eaton DL, Cherian MG. Determination of metallothionein in tissue by cadmium-hemoglobin assay. *Methods Emzymol* ;205:83-8, 1991.
32. Friberg, L.; Kjellstrom, T.; Nordberg, G.: Cadmium. Handbook on the Toxicology of Metals, pp. 130-184. L. Friberg, G.F. Nordberg, and V. Vouk, Eds. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York; 1986.
33. Kjellstrom, T.; Nordberg, G.F.: Kinetic Model of Cadmium Metabolism. In: Cadmium and Health. L. Friberg, et al., Eds. CRC Press, Boca Raton, FL; 1985.
34. Nordberg, G.F., Kjellstrom T., Nordberg, M. Kinetics and Metabolism. In: Cadmium and Health. L. Friberg, et al., Eds. CRC Press, Boca Raton, FL; 1985.
35. Nordberg, G.F.; Nordberg, M.: Biological Monitoring of Cadmium. In: Biological Monitoring of Toxic Metals. T.W. Clarkson, et al., Eds. Plenum Press, New York;pp. 151-168, 1988.
36. Tsalev, D.L.; Zaprianov, Z.K.: Cadmium. In: Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice, Vol. I, Analytical Aspects and Health Significance, CRC Press, Boca Raton, FL;pp. 105-112, 1983.
37. Agency for Toxic Substances and Disease Registry(ATSDR). Toxicological Profile for Cadmium, Atlanta, GA; 1991.
38. Beton, D. C., Andrews, G. S., Davies, H. J., et al. Acute cadmium fume poisoning; five cases with one death from renal necrosis. *Br. J. Ind. Med.* ;23:292, 1996.
39. Lucas, P.A., Jariwalla, A. G., Jones, J. H., et al. Fatal cadmium fume inhalation. *Lancet* ;205, 1980.
40. Elinder, C. G. Respiratory effects. In: Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal, Vol. 2, Effects and Response, edited by L. Friberg, C.G. Elinder, T. Kjellstrom, and G.F. Nordberg: CRC Press, Boca Raton, FL; pp. 1-20, 1986.
41. Barnhart, S., and Rosenstock, L. Cadmium chemical pneumonitis. *Chest* ;86:789-791, 1990.
42. Chan, O. Y., Poh, S. C., Lee, H.S., et al. Respiratory function in cadmium battery workers-a follow-up study . *Ann. Acad. Med. Singapore* ; 17:283-287, 1988.
43. Townshend, R. H. Acute cadmium pneumonitis: A 17-year follow-up. *Br. J. Ind. Med.* ;39:411-412, 1982.
44. Baker, T. D., and Hafner, W. G. Cadmium poisoning from a refrigerator shelf use as an improvised barbecue grill. *Public Health Rep.* ;76:543-544, 1961.
45. Buckler, H. M., Smith, W. D., and Rees, W. D. Self-poisoning with oral cadmium chloride. *Br. Med. J.* 292: 1559-1560, 1996.
47. Shipman, D. L. Cadmium food poisoning in a Missouri school. *J. Environ. Health* ;49:89, 1986.
48. Goering, P. L., and Klaassen, C. D. Zinc-induced tolerance to cadmium hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*;74: 299-307, 1984.
49. Groten, J. P., Sinkeldam, E. J., Luten, J. B., et al. Comparison of the toxicity of inorganic and liver-incorporated cadmium: A 4-week feeding study in rats. *Food Chem. Toxicol.*;28:435-441, 1990.
50. Nishino, H., Shiroishi, K., Kagamimori, S., et al. Studies on the increase in serum concentrations of urea cycle amino acids among subjects exposed to cadmium. *Bull. Environ.*

- Contam. Toxicol. ;40:553-560, 1988.
51. Roels, H.A., R.R. Lauwerys, J.P. Bucket, A. Bernard, D.C. Chettle, T.C. Harvey and I.K. Al-Hadded: In vivo Measurement of Liver and Kidney Cadmium in Worker Exposed to This Metal: Its Significance with Respect to Cadmium in Blood and Urine. Environ. Res.26:217-240, 1981.
  51. Sipes, G., McQueen, C.A., Gandolfi A.J. Comprehensive Toxicology Volume 2 Toxicological Testing and Evaluation. Pergamon, NY;pp.278-279, 1997.
  52. Yoshikawa, H., Kawai, K., Suzuki, Y., Nozaki, K., and Ohsawa, M. Studies on cadmium effects in living organisms-impairment due to inhalation. Toxicol. Appl. Pharmacol.;34: 517, 1975.
  53. Snyder, W.S. International Commission on Radiological Protection, No. 23: Report of the Task Group on Reference Man, Pergammon Press, Oxford; 1975.
  54. Rusch, G.M. O'Grodnick, J.S., Rinehart W.E. Acute inhalation study in the rat of comparative uptake, distribution and excretion for different cadmium containing materials. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 47(12):754-763, 1968.
  55. 권오란. 식이 단백질과 calcium 수준이 흰쥐의 cadmium 중독 및 해독에 미치는 영향. 한국영양학회지, 25(5):360-378, 1992.
  56. 류정미, 김미경. 식이내 Cysteine 수준이 흰쥐의 카드뮴과 납 중독에 미치는 영향. 한국영양학회지;29(6): 597-607, 1996.
  57. Faeder E.J, Chaney S.W., King L.C., Hinners T.A., Bruce R., Fowler B.A.: Biochemical and ultrastructural change in livers of cadmium-treated rats. Toxicol Appl Pharmacol; 39:473-487, 1977.
  58. Frazier JM, Puglese J. Dose dependence of cadmium kinetics in the rat liver following intravenous injection. Toxicol Appl Pharmacol;43: 461-474, 1978.
  59. Sendelbach, L.E. and Klaassen, C.D. Kidney synthesizes less metallothionein than liver in response to cadmium chloride and cadmium metallothionein. Toxicol Appl Pharmacol. 92-95, 1988.
  60. Cherian, M.G., and Nordberg, M.: Cellular adaptation in metal toxicology and metallothionein. Toxicology 28:1, 1983.
  61. Oh, S.H. and Whanger, P.D.: Biological function of metallothionein VII. Effect of age on its metabolism in rats. Am. J. Physiol. ;237:E18, 1978.
  62. Choudhuri, J., Liu, S. Y. P. Liu, H. Krepple, G. K. Andrews and C. D. Klaassen, Induction of metallothionein by a Hederin. Toxicol. Appl. Pharmacol. 121:144-51, 1993.
  63. Itoh, N., Kasmatsu, M., Onosaka, S, Muto, N., Tanaka, K. Colchicine-induced elevation of tissue metallothionein contents is mediated by inflammation-independent serum factor. Toxicology, 116:201-209, 1997.