

용접공에서 혈중 중금속 농도와 혈장중 Malondialdehyde, α -tocopherol 및 적혈구내 Superoxide Dismutase 활성도에 관한 연구

건국대학교 의과대학 예방의학교실*, 건양대학교 의과대학 예방의학교실**, 고려대학교 의과대학 예방의학교실***

이원진* · 황천현* · 장성훈* · 천병철** · 김해준***

— Abstract —

Plasma Malondialdehyde, α -tocopherol and Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity with Blood Level of Heavy Metals in Welders

Won-Jin Lee*, Cheon-Hyun Hwang*, Soung-Hoon Chang*
Byung-Chul Chun**, Hae-Joon Kim***

*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Kon-Kuk University**
*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Konyang University***
*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Korea University****

We investigated the association between the oxidative stress and the concentration of heavy metals in blood among welders. The study subjects were male manual CO₂ welders(N=127) exposed to several heavy metals. The age distribution was from 20 to 63(GM=33.7) and the geometric mean(GM) of work duration was 4.2 years. We analyze the level of blood lead, cadmium, manganese and chromium which was related with the oxidative stress in the animal studies. Blood selenium, plasma malondialdehyde(MDA), plasma α -tocopherol and erythrocyte superoxide dismutase(SOD) were analyzed as biological markers of the oxidative stress.

The results of univariate analysis showed that the plasma MDA was significantly correlated with α -tocopherol($r=0.327$) and blood selenium($r=0.313$) concentration. But we could not find out any relationship between the erythrocyte SOD activities and those metal concentrations. Neither smoking nor alcohol consumption was related to the level of heavy metals and the oxidative stress biomarkers. As the results of multiple regression analysis

* 이 논문은 1997년 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

with stepwise selection method, 1) the change of MDA level were dependant with the level of α -tocopherol and blood selenium concentration($R^2=19.7$), 2) the plasma α -tocopherol level was dependant with MDA and blood chromium concentration($R^2=15.6$), 3) in case of erythrocyte SOD activity, only the duration of work was significantly selected.

Key Words : Heavy metals, MDA, SOD, α -tocopherol, Welders

서 론

중금속으로 인한 신체 독성기전은 충분히 밝혀지지 않았으나 많은 독작용 중 반응성 산소기의 생성에 의한 기전이 동물실험을 통해서 연구되고 있다(Stohs와 Bagchi, 1995). 반응성 산소기(Reactive Oxygen Species, ROS)란 superoxide anion($O_2^{\cdot -}$), perhydroxy radical(HO_2^{\cdot}), hydrogen peroxide(H_2O_2), hydroxyl radical(HO^{\cdot}), alkoxy radical(RO^{\cdot}), peroxy radical(ROO^{\cdot}), organic hydroperoxide($ROOH$) 등 산소의 free radical 상태를 말하는 것으로서(Sie, 1991), 중금속을 비롯하여 유기용제, 방사선, 농약, 약물, 고산소 환경 등에 의해 생성되는 것으로 알려져 있다(Kasprzak, 1991; Nelson, 1995).

최근 용접공에서 논란이 되었던(홍영섭 등, 1996) 망간은 사람에게 파킨슨유사증후군을 비롯하여 정신분열증과 비슷한 정신장애도 유발시키는 것으로 알려져 있다(LaDou, 1997). 망간의 이러한 중추신경계 독성기전은 망간이 dopamine의 자가산화(autooxidation)를 증가시켜 free radical의 발생을 유발시키고, 이것이 striatum내 지질과산화 및 세포독성을 촉진시키는 것으로 설명되고 있다(Donaldson 등, 1982; Goyer 등, 1995). 카드뮴의 독성기전도 여러 동물실험에서 oxidative stress와 관련있는 것으로 설명되고 있다(Jamall과 Smith, 1985; Hussain 등, 1987; Stohs와 Bagchi, 1995). 특히 Stohs와 Bagchi(1995)는 쥐에 카드뮴을 섭취시킨 후 증가된 소변내 malondialdehyde(이하 MDA), acetaldehyde, formaldehyde, acetone 등 지질과산화물들을 카드뮴 폭로에 대한 생체영향 지표로서 보고한 바 있다. 국내에서도 김성무와 정규철(1990)은 시험관내 실험을

통해서 카드뮴에 의해 superoxide radical 생성이 증가되고, 이에 따라 superoxide dismutase(이하 SOD)의 활성도가 억제됨을 보고하였다. 우리나라에서 가장 흔히 발생하는 중금속 중독의 원인 물질인 연의 독성기전에도 반응성 산소기가 관여하는 것으로 동물실험을 통해 확인되었다(Gerber 등, 1978; Ramstoeck 등, 1980; Ali와 Bondy, 1989; Rehman, 1984; Donaldson과 Knowles, 1993). 연 폭로 근로자들을 대상으로 한 연구들에서도(Ito 등, 1985; Sugawara 등, 1991; Jiun과 Hsien, 1994) oxidative stress 관련 생물학적 지표들이 혈중 연 농도에 영향을 받는다고 보고된 바 있다. 그외 다른 중금속들에 대한 연구로서 크롬에 의해 발생된 free radical이 발암과정에 중요한 의미를 갖는 것으로 설명되고 있으며(Shi와 Dalal, 1991), Lund 등(1991)은 실험동물에 수은을 폭로시킨 후 신장조직에서 지질과산화물의 증가를 관찰하고 oxidative stress가 수은으로 인한 신장독성을 설명하는 중요한 기전이라고 주장한 바 있다. 또한 Minotti와 Aust(1987)는 철에 의해 지질의 과산화가 촉진되고 이것은 간장에 섬유화 및 경화를 초래할 수 있다고 보고하였으며, 그 기전은 철에 의해 유도된 지질과산화 및 free radical에 의해 세포내 소기관과 세포막이 손상되어 발생하는 것으로 설명하고 있다(Bacon과 Britton, 1990). 또한 체내 철 농도의 증가는 oxidative stress를 초래하여 철에 의한 암 발생(iron-induced carcinogenesis)을 유발할 수 있다고 알려져 있다(Toyokuni, 1996). 발암성 물질로 잘 알려진 석면의 경우도 석면자체의 독성뿐 아니라 석면내에 함유되어 있는 철의 함유량이 암 발생과 밀접히 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다(Lund와 Aust, 1992; Adachi 등, 1994). 반면 selenium은 금속 특히 유기수은으로 인한 반응성 산소기의 독성을 보호하는 작용을 하는 것으로 알려져 있다(Ganther 등, 1972; Maines, 1988).

그러나 이러한 oxidative stress에 대한 연구가 근로자 집단을 대상으로 한 산업의학적 연구에 적용된 경우는 국내외적으로 많지 않았다. 관련된 일부 연구들은(Ito 등, 1985; Sugawara 등, 1991; Kamal 등, 1992; Jiun과 Hsien, 1994; 김기웅과 문영한, 1995; 한상환 등, 1995; Nadif 등, 1996; 이원진과 장성훈, 1997) 연, 크롬, 수은, 석면, 유기용제 등 단일 유해물질과의 연관성에 관한 연구들이며, 체내 여러 중금속 농도와 oxidative stress의 관련성을 종합적으로 평가한 경우는 거의 없다. 따라서 본 조사에서는 다양한 중금속에 폭로되고 있는 용접작업 근로자들을 대상으로 혈중 중금속 농도와 체내 oxidative stress 상태를 평가함으로써 중금속에 의한 반응성 산소기의 영향을 파악하고자 하였다. 이를 검증하기 위하여 oxidative stress의 생체 영향 평가를 위한 생물학적 지표로서, 지질과산화물의 산물인 혈장내 MDA와 적혈구내 SOD의 활성도 그리고 항산화작용을 하는 것으로 알려진 혈장중 α -tocopherol과 혈중 셀레늄 농도를 측정 비교하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

CO₂ 아크용접공 남성 근로자 84명을 조사대상자로 선정하였으며, 이들 중 면접 설문조사에 의해 간장 질환자, 당뇨, 고혈압 등의 병력이 있거나 현재 상기 질환에 대한 치료약을 비롯하여 항생제, 비타민제 복용자들은 제외하여 71명을 최종 연구 대상으로 선정하였다. 조사기간은 1997년 3월 부터 4월중에 실시하였다.

2. 연구방법

1) 면접 설문 조사

연령 및 작업력을 비롯하여 분석 물질에 영향을 줄 수 있는 간장질환, 신장질환, 심장질환, 당뇨, 관절염, 화상 등의 질병력과 비타민제, 항생제, 한약 등 약 복용력, 그리고 음주 및 흡연에 대한 사항을 면접조사하였다.

2) 혈액채취

조사 당일 작업중인 근로자 71명에서 정맥혈 10 ml씩을 채취하였다. 채취한 혈액은 헤파린이 들어있

는 vacutainer tube에 넣고 당일 중에 전혈 2 ml를 중금속 분석을 위해 분리하였다. 그리고 3,000 g로 5분간 원심 분리한 뒤 혈장과 적혈구를 각각 분리하여 분석시까지 -70 °C에 보관하였다. 적혈구 SOD 활성도는 채취 일로부터 2일 이내 측정하였으며 그 외의 분석은 3주 이내에 실시하였다.

3) 혈액내 각 물질 분석

(1) 혈액중 중금속 분석

① Matrix modifier 용액에 addition standard, blank, sample을 가한 후 전기로(graphite furnace)가 부착된 원자흡광광도계(Varian spectrAA·800 GTA-100)에 10 μ 씩 자동주입시켰다. ② 검량선 방법은 표준물첨가법(standard addition)방법을 이용하여 농도를 산출하였으며 연, 카드뮴, 망간은 전혈중에서 크롬과 셀레늄은 혈장중에서 분석하였다. ③ 각각의 중금속별 전기로의 온도 프로그램은 주입된 혈액의 손실이 없도록 하고, 검출성분의 기화는 막고 타방해물질은 완전기화되도록 단계별 적정회화온도에서 가열하도록 맞추었다(Varian, 1988).

(2) 혈장중 MDA 분석

혈장중 MDA 농도 분석은 다음과 같이 Chirico(1994)의 방법에 의하였다. ① 혈장 0.25 ml를 0.2% BHT(butylated hydroxytoluene) 25 μ 에 섞은 후 0.44 mol H₃PO₄ 1.5 ml를 넣었다. ② 실온에서 10분간 보관한 후 0.6% TBA(thiobarbituric acid) 0.5 ml를 넣고 90 °C 수조에서 45분간 반응시켰다. ③ 시료를 얼음물로 냉각시키고 syringe filter(PTFE, 0.45 μ m)를 통과시킨 후 20 μ 를 HPLC에 주입하여 분석하였다. ④ 사용하는 고속액체 크로마토그래피(HPLC, Shimadzu LC-10AD pump, SPD-10AV UV-VIS detector, SIL-10AXL auto injector)의 분석조건은 column: C18(ID 3.9 mm×30 cm stainless steel, Waters), mobile phase: 50 mM KH₂PO₄-KOH, pH: 7.0/methanol(65:35, v/v), flow rate: 1.0 ml/min, detector: UV 532 nm로 하였다. 결과는 MDA가 지질의 양에 영향 받는 것을 보정하기 위하여 enzyme법으로 측정한 혈장중 콜레스테롤 값으로 나누어 표시하였다.

(3) 적혈구내 SOD 활성도 측정

적혈구내 SOD 활성도는 Sun 등(1988)이 실시한 방법에 의하여 측정하였다. ① 우선 적혈구 0.1 ml에 4℃ 증류수 0.9 ml를 가해 용혈시켰다. ② 그리고 chloroform 0.3 ml와 ethanol 0.5 ml를 넣은 후 1분간 vortex mixing하여 헤모글로빈을 제거하였다. ③ 위 용액을 5,000 g로 20분간 원심 분리하여 상층액을 분리한 후 25배 희석하여 0.05 ml를 효소 활성도 검사의 시료로 사용하였다. ④ pH 10.2로 맞춘 2.45 ml SOD 용액(xanthine 0.1 mmol/l, EDTA 0.1 mmol/l, bovine serum albumin 50 mg/l, nitroblue tetrazolium solution(NBT) 25 μ mol/l, xanthine oxidase 9.9 nmol/l, Na₂CO₃ 40 mmol/l)에 검사 시료 0.5 ml를 넣고 25 °C 수조에서 30분간 놓아두었다. ⑤ 30분 후에 xanthine oxidase 50 μ 를 넣고 20분간 반응시켰다. ⑥ 20분간 반응시킨 후에 CuCl₂ 0.8 mmol/l를 1 ml 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. ⑦ 생성된 반응물을 분광광도계를 이용하여 560 nm에서 흡광도를 산출하였다. 표준물질은 human erythrocyte(cat. no. S-9636; Sigma)를 사용하였으며 단위는 NBT의 환원속도를 50% 억제시키는 때의 효소의 양을 1 unit로 하였다. 결과는 cyanmethemoglobin 법으로 측정된 혈액의 헤모글로빈당 효소의 unit로 나타내었다.

(4) 혈장중 α -tocopherol 분석

혈장중 α -tocopherol 분석은 Bui(1994)가 실시한 방법에 준하여 분석하였다. ① Vacutainer tube에 100 μ tocopheryl acetate internal standard(50 μ g/ml)와 혈장 200 μ 를 넣고 10 초간 vortex mix 하였다. ② 여기에 hexane 400 μ 를 넣고 1 분간 세게 vortex mix 하였다. ③ 1500 rpm에서 5분간 원심분리를 하였다. ④ Hexane 상층을 분리한 뒤 하층을 다시 hexane으로 재추출하여 vacutainer tube에 합하였다. ⑤ Evaporation 후 건조하게된 시료에 25 μ diethyl ether 와 75 μ methanol을 넣어 잘 용해시킨 후 HPLC에 10 μ 를 주입하였다. 사용하는 고속액체크로마토그래피(HPLC ; Shimadzu LC-10AD pump, SPD-10AV UV-VIS detector, SIL-10AXL Auto Injector)의 분석조건은 column ; μ Bondapak C18 (id 3.9×300 mm stainless steel, Waters), mobile phase ; methanol : DW=95:5(v/v),

flow rate; 2.5 ml/min, column oven(CTO-10A); 40 °C, detector; 292 nm, sample cooling; 4 °C로 하였고, evaporation system(Model; RapidVap Evaporation system, Labconco)의 조건은 Temp; 60 °C, vortex; 20 rpm, Time; 25 min, Vacuum; 10 inch Hg으로 하였다. 이때 α -tocopherol의 결과값은 혈장내 총지질 농도에 영향받을 수 있으므로(Combs, 1992) 위에서 구한 콜레스테롤 값으로 보정한 후 표현하였다.

4) 연구 결과의 분석

자료의 분석은 SAS(version 6.12)를 사용하여 각 측정값들의 분포를 살펴보고, 정규분포를 하지 않는 혈중 중금속들과 혈장중 MDA 및 α -tocopherol 농도는 대수전환(log transformation)하여 분석하였다. 각 측정값들간에는 상관계수를 구하였으며, 혈장중 MDA 및 α -tocopherol 그리고 적혈구 SOD 활성도를 종속변수로 하고 이들과 유의한 관련성을 보인 변수들을 독립변수로 하여 중회귀분석을 실시하였다. 이때 설명 변수의 선택은 단계적 선택방법(stepwise selection)을 사용하였으며, 모든 통계적 검정은 5% 유의수준에서 판정하였다.

연구결과

1. 조사 대상자들의 일반적 특성

조사대상자들은 모두 남성으로서 연령분포는 19-49세이며, 평균 나이는 33.7세였다. 용접작업에 대한 근무년수는 비정규분포를 하고 있었으며, 기하평균은 4.2년이었다. 흡연 상태는 현재 흡연자가 66.2%, 비흡연자가 12.7%, 과거흡연자 21.1%이었으며, 음주상태로서 주당 1회 이상 음주자가 40.8%, 1회 미만 음주자가 59.2%로 나타났다(Table 1).

2. 조사 대상자들의 혈중 중금속 농도

용접공들의 중금속 폭로정도를 파악하고자 측정된 혈중 연, 카드뮴, 망간, 크롬, 셀레늄의 평균농도는 용접공에서 각각 6.17 μ g/dl, 0.04 μ g/l, 1.58 μ g/l, 0.54 μ g/l, 19.44 μ g/dl로서 셀레늄만 약간 증가되어 있었고 나머지 중금속들은 모두 정상범위 내에 있었다. 연, 카드뮴, 망간, 크롬 등의 혈중 중금속 농도는 대수분포를 하므로 기하평균값으로 표

Table 1. General characteristics in welders

Characteristics	Welders(N=71)
Age(years)*	33.7±6.73(19.0-49.0)
Work Duration(years)**	4.2±2.03(1.0-16.1)
SMOKING STATUS*	
Smoker	47(66.2%)
Non-smoker	9(12.7%)
Ex-smoker	15(21.1%)
ALCOHOL(times)*	
less than 1/wk	42(59.2%)
more than 1/wk	29(40.8%)

* Values are arithmetic mean±standard deviation(range)

** Values are geometric mean±geometric standard deviation(range)

* Number(%)

Table 2. Blood concentration of lead, cadmium, chromium, manganese and selenium in welders

Heavy metals	Welders(N=71)
Lead($\mu\text{g}/\text{dl}$) [†]	6.17(1.71-22.26)
Cadmium($\mu\text{g}/\text{l}$) ^{††}	0.04(0.01-0.19)
Manganese($\mu\text{g}/\text{l}$) [†]	1.58(0.47-5.37)
Chromium($\mu\text{g}/\text{l}$) ^{††}	0.54(0.09-3.21)
Selenium($\mu\text{g}/\text{dl}$) [†]	19.44(2.03-36.86)

[†] Values are arithmetic mean(95% of distribution)

^{††} Values are geometric mean(95% of distribution)

Table 3. Plasma MDA, α -tocopherol and erythrocyte SOD activity in welders

Oxidative biomarkers	Welders(N=71)
MDA($\mu\text{mol}/\text{g}$ cholesterol) [†]	1.58(0.76-3.29)
α -tocopherol($\mu\text{g}/\text{g}$ cholesterol) ^{††}	4.38(2.95-6.51)
SOD activity(U/g Hb) [†]	38.94(22.28-55.60)

[†] Values are arithmetic mean(95% of distribution)

^{††} Values are geometric mean(95% of distribution)

시하였으며, 정규분포를 하고 있는 혈중 셀레늄 농도는 산술평균 값으로 표현하였다(Table 2).

3. 조사 대상자들의 혈장중 MDA와 α -tocopherol 그리고 적혈구 SOD 활성화도

Oxidative stress에 대한 생물학적 지표로서 사

용한 혈장중 MDA, α -tocopherol, 적혈구 SOD 활성화도의 값은 Table 3과 같다. 혈장중 MDA와 α -tocopherol값은 실측치를 혈장중 총 콜레스테롤로 보정하였으며, 적혈구 SOD 활성화도는 헤모글로빈 값으로 보정하여 나타내었다. 이때 정규분포를 하는 적혈구 SOD 활성화도는 산술평균으로 나타냈으며, 그렇지 않은 혈장중 MDA 및 α -tocopherol값은 기하평균으로 표시하였다(Table 3).

4. 흡연 상태와 음주섭취에 따른 각 변수간 비교

Table 4와 5는 흡연 및 음주상태가 oxidative stress로 작용하였는지를 알아보기 위하여 흡연상태와 음주상태에 따른 각 측정값들을 비교한 결과이다. 혈중 연, 망간 및 MDA농도는 흡연자일수록 증가하고 있었으며, 혈중 크롬 농도는 비흡연자군에서 오히려 높았으나, 모두 유의한 차이는 아니었다(Table 4). 혈중 α -tocopherol 농도가 주당 1회 이상 음주를 하는 군에서 유의하게 증가되어 있었다($P=0.0116$). 그의 혈중 연, 망간 및 MDA 농도도 음주를 주당 1회 이상하는 군에서 증가되어 있었으나 군간 유의한 차이는 아니었다(Table 5).

5. 혈장중 MDA, α -tocopherol, 적혈구 SOD 활성화도, 연령 및 혈중 중금속 농도간의 상관관계

표 6은 조사대상자들에 있어서 각 변수간 상관관계를 살펴본 결과이다. 혈장중 MDA는 혈중 셀레늄 농도와 0.313($P=0.0078$), 혈장중 α -tocopherol 농도와 0.327($P=0.0011$)의 유의한 순 상관관계를 나타내었으며, 다른 중금속들과는 유의한 상관성을 보이지 않았다. 근무년수는 연령($r=0.636$, $P=0.0001$), 혈중 연 농도($r=0.322$, $P=0.0061$), 적혈구 SOD 활성화도($r=0.238$, $P=0.046$)와 유의한 순 상관성을 나타내었다. 그의 혈장중 MDA와 적혈구 SOD 활성화도간에는 유의한 상관성을 보이지 않았으며, 적혈구 SOD 활성화도와 다른 중금속들간에도 유의한 상관성이 나타나지 않았다(Table 6).

6. 혈장중 MDA, α -tocopherol 그리고 적혈구 SOD 활성화도에 영향을 미치는 요인

혈장중 MDA 농도, α -tocopherol 그리고 적혈구 SOD 활성화도에 영향을 미치는 변수들의 영향을 살펴 보기 위하여 Table 6에서 유의한 상관성을 보인 변

Table 4. Comparisons of some variables by smoking status in welders

Variables	Smoking Status		
	Smoker (N=47)	Ex-smoker (N=9)	Non smoker (N=15)
Age(years) [*]	33.45(21.08-43.82)	37.22(28.29-46.15)	32.53(14.66-50.40)
Duration(years) ^{**}	4.40(1.05-18.42)	5.35(1.44-19.90)	3.23(0.82-12.70)
Lead($\mu\text{g}/\text{dl}$) ^{**}	6.18(1.81-21.08)	6.26(1.23-31.90)	6.11(1.62-23.00)
Cadmium($\mu\text{g}/\text{l}$) ^{**}	0.04(0.01- 0.21)	0.05(0.02- 0.13)	0.04(0.01- 0.19)
Manganese($\mu\text{g}/\text{l}$) ^{**}	1.65(0.56- 4.83)	1.63(0.42- 6.34)	1.37(0.28- 6.65)
Chromium($\mu\text{g}/\text{l}$) ^{**}	0.49(0.08- 2.89)	0.57(0.13- 2.53)	0.70(0.10- 5.07)
Selenium($\mu\text{g}/\text{dl}$) [*]	19.63(1.99-37.27)	18.47(0.68-36.27)	19.44(1.84-37.05)
MDA($\mu\text{mol}/\text{g}$ chol) ^{**}	1.63(0.84- 3.16)	1.61(0.86- 3.02)	1.44(0.54- 3.82)
SOD(U/g Hb) [*]	39.37(23.59-55.15)	43.30(28.13-58.47)	34.98(17.11-52.84)
α -tocopherol($\mu\text{g}/\text{g}$ chol) ^{**}	4.37(2.95- 6.49)	4.41(2.78- 6.99)	4.40(2.99- 6.46)

^{*} Values are arithmetic mean(95% of distribution)

^{**} Values are geometric mean(95% of distribution)

Table 5. Comparisons of some variables by alcohol intake in welders

Variables	Alcohol intake	
	less than 1/wk (N=42)	more than 1/wk (N=29)
Age(years) [*]	33.98(19.98-47.97)	33.38(20.51-46.25)
Duration(years) ^{**}	4.09(1.06-15.74)	4.44(0.96-20.57)
Lead($\mu\text{g}/\text{dl}$) ^{**}	5.73(1.56-21.07)	6.87(1.98-23.88)
Cadmium($\mu\text{g}/\text{l}$) ^{**}	0.04(0.01- 0.19)	0.05(0.01- 0.20)
Manganese($\mu\text{g}/\text{l}$) ^{**}	1.47(0.41- 5.23)	1.77(0.58- 5.46)
Chromium($\mu\text{g}/\text{l}$) ^{**}	0.59(0.10- 3.48)	0.48(0.08- 2.85)
Selenium($\mu\text{g}/\text{dl}$) [*]	20.28(1.58-38.97)	18.24(2.86-33.62)
MDA($\mu\text{mol}/\text{g}$ chol) ^{**}	1.57(0.77- 3.20)	1.61(0.75- 3.46)
SOD(U/g Hb) [*]	39.16(24.38-53.95)	38.62(19.30-57.93)
α -tocopherol($\mu\text{g}/\text{g}$ chol) ^{**}	4.18(2.79- 6.24)	4.70(3.33- 6.65) [*]

^{*} Values are arithmetic mean(95% of distribution)

^{**} Values are geometric mean(95% of distribution)

*P < 0.05 by Student t-test

수들로 단계별 변수선택법을 사용하여 중회귀분석을 실시하였다. 혈장중 MDA($\mu\text{mol}/\text{g}$ cholesterol) 값을 종속변수로 하였을때 α -tocopherol 농도와 혈중 셀레늄 농도 등이 유의한 변수로 선택되었고 이때 R^2 은 0.197이었다. 그리고 혈장중 α -tocopherol를 종속변수로 하였을때는 혈장중 MDA 농도와 혈중 크롬 농도가 유의하였다($R^2=0.156$). 반면 적혈구 SOD 활성도(U/g Hb)는 근무년수만이 유의한 변수로 선정되었으나 설명력이 매우 적었다(Table 7).

고 찰

본 조사는 혈중 중금속 농도가 oxidative stress 와 어떻게 관계되어 있는지 알아보기 위하여 71명의 남성 용접공을 대상으로 혈중 중금속 농도, 혈장중 MDA, 적혈구내 SOD 활성도 및 α -tocopherol을 측정하였다. 혈중 중금속 검사항목들은 용접공에게 많이 폭로되고 있다고 알려져 있으며(Sjögren,

Table 6. Correlation matrix of plasma MDA, α -tocopherol, erythrocyte SOD activity, age, work duration and blood heavy metals concentration.

Variables	'Cd	'Mn	'Cr	Se	'MDA	SOD	' α -tocopherol	Age	'Dur
'Lead ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	0.091	-0.037	-0.066	-0.137	0.104	0.143	0.164	0.230	0.322**
'Cadmium ($\mu\text{g}/\text{l}$)		0.097	-0.101	-0.023	0.121	-0.035	0.204	0.149	0.117
'Manganese ($\mu\text{g}/\text{l}$)			0.113	0.089	-0.019	-0.029	-0.151	0.045	-0.008
'Chromium ($\mu\text{g}/\text{l}$)				0.013	0.086	-0.061	-0.193	-0.030	-0.026
Selenium ($\mu\text{g}/\text{dl}$)					0.313**	0.083	0.042	-0.032	-0.097
'MDA ($\mu\text{mol}/\text{g}$ cholesterol)						0.084	0.327**	0.158	0.195
SOD (U/g Hb)							0.070	0.130	0.238*
' α -tocopherol ($\mu\text{g}/\text{g}$ cholesterol)								0.169	0.178
Age (years)									0.636**

*P<0.05, **P<0.01 by Pearson correlation

'Values are log-transformated

Table 7. Stepwise multiple regression of oxidative biomarkers with selected variables

Variables	Dependant	Independent	Step	Regression coefficient	Standard error	P value	R-square
log MDA ($\mu\text{mol}/\text{g}$ cholesterol)	Intercept	α -tocopherol	1	-0.6460	0.3097	0.0407	
				0.5817	0.2015	0.0052	0.1068
				0.0013	0.0046	0.0074	0.1967
log SOD (U/g Hb)	Intercept	Duration	1	34.9128	2.2022	0.0001	
				2.7949	1.3728	0.0456	0.0567
log α -tocopherol ($\mu\text{g}/\text{g}$ cholesterol)	Intercept	MDA	1	1.3616	0.0394	0.0001	
				0.1868	0.0604	0.0029	0.1068
				-0.0495	0.0248	0.0502	0.1561

1988; Guidotti 등, 1992) 동물실험에서 반응성 산소기와 관련된 것으로 보고되고 있는 혈중 연, 망간, 크롬, 카드뮴 등과 항산화작용을 하는 것으로 알려진 혈중 셀레늄으로 하였다. 측정결과 셀레늄 농도는 약간 증가되어 있었으나 나머지 중금속들은 모두 정상범위에 속해 있었다(Table 2). 최근 용접 공들을 대상으로 한 이수일 등(1997)의 연구에 의하면 혈중 연 평균이 4.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 카드뮴이 0.40 $\mu\text{g}/\text{l}$, 크롬이 1.2 $\mu\text{g}/\text{l}$ 등으로 나타나 본 조사결과와 약간씩 다르게 나타났으나 이는 중금속들의 혈중 농도가 작업형태와 작업량등에 따라 다르게 폭로되기 때문으로 해석된다.

본 연구에서 oxidative stress의 지표로 설정한 혈장중 MDA와 적혈구 SOD, α -tocopherol과 적혈구 SOD 활성도간에는 유의한 상관성이 관찰되지 않았다. 단 혈중 셀레늄과 혈장중 MDA 농도간

0.313의 상관성을 보였을 뿐이었다(Table 6). 또한 회귀분석결과 혈중 셀레늄 농도는 혈장중 MDA를, 혈중 크롬 농도는 α -tocopherol 농도를 일부 설명하였다(Table 7). 이처럼 본 조사에서 중금속 농도와 혈중 oxidative stress 지표간의 상관성이 다른 연구결과들보다 적은 이유는 각 연구집단의 폭로정도가 다르기 때문인 것으로 판단된다. 실제로 Sugawara 등(1991)의 연구에서는 적혈구내 lipoperoxide와 혈중 연 농도의 상관성은 0.656이었으며, 이때 조사대상자들의 평균 혈중 연 농도가 57.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이었다. Jiun과 Hsien(1994)는 혈중 연 농도가 35 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하인 경우는 MDA와의 관련성이 약하며($r=0.361$), MDA를 연 폭로에 의한 지질과산화의 지표로 사용하기 위해서는 혈중 연 농도가 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이상 일때($r=0.879$) 가능하다고 주장한 바 있다. Jiun과 Hsien(1994)도 혈중 연이 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$

이상인 근로자군에서 MDA가 2.38 $\mu\text{mol/l}$ 로서, 혈중 연이 35 $\mu\text{g/dl}$ 이하인 근로자군의 1.02 $\mu\text{mol/l}$ 에 비해 유의하게 증가되었음을 보고하면서 연에 고농도로 폭로된 경우 혈장중 MDA가 유의한 생체 영향 지표가 될 수 있음을 보고한 바 있다. Ito (1985)와 Sugawara 등(1991)은 혈중 연 증가에 따라 SOD의 감소를, Nadif 등(1996)은 수은 농도 증가에 따라 SOD의 증가를 보고하였으나 본 조사에서는 회귀분석 결과(Table 7) SOD 활성도에 혈중 연은 유의한 영향을 주지 못한 것으로 나타났다. 한편 혈중 MDA 수준은 SOD와 같은 항산화효소들에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다(Demopoulos 등, 1982). 본 조사에서는 혈장중 MDA와 적혈구내 SOD 활성도가 0.084의 매우 낮은 상관관계를 보여주었으나, Kamal 등(1992)의 연구결과에 의하면 석면폭로자에서 혈장중 MDA가 혈액중 SOD 활성도와 0.321의 유의한 순 상관성을 갖는 것으로 보고한 바 있다. 반면 Ito(1985)와 Sugawara 등(1991)은 연 폭로자에서 MDA와 SOD 활성도는 역 상관성이 있는 것으로 보고해 향후 보다 많은 근로자들을 대상으로 혈장중 MDA와 적혈구내 SOD 활성도를 조사할 필요가 있다고 판단된다.

Shukle과 Chandra(1989)에 의하면 카드뮴을 투여한 쥐에서 혈장중 tocopherol 및 ascorbate 농도가 의미있게 감소하였음을 보고한 반면, Ognjanovic 등(1995)은 카드뮴이 쥐 간에서 비타민 E의 농도는 증가시키고 ascorbate 농도는 감소시킨다고 보고한 바 있다. 한편 본 조사에서는 혈중 카드뮴은 회귀분석 결과 α -tocopherol 농도에 유의한 영향을 나타내지 않았다(Table 7). Susa 등(1996)의 연구에 의하면 α -tocopherol로 전처리한 쥐의 경우 크롬으로 인한 MDA 생성이 감소하는 것을 보고하였으며, Sugiyama 등(1989, 1991)은 비타민 E가 크롬으로 인한 독성을 억제하는 것으로 보고한 바 있다. 본 조사에서도 혈중 크롬과 α -tocopherol 농도는 -0.193의 역 상관성을 보여 주었고 회귀분석 결과에서도 유의한 영향을 나타내 동물실험 결과를 뒷받침 해주고 있다. 혈중 망간 농도는 지방의 산화물과 순 상관관계를 보이는 것으로 보고되고 있다(Leonhardt 등, 1996). 망간에 폭로된 근로자를 대상으로 한 Yiin 등(1996)의 연구에 의하면 혈중 망간 증가에 따라 혈중 MDA 및 SOD 활성도가 증

가된 것으로 보고되었으며, MDA와 SOD간에는 0.19의 유의하지 않은 상관성이 있었다. 그러나 본 조사에서는 혈중 망간이 다른 생물학적 지표들과 의미있는 관련성을 나타내지 않았다(Table 6).

한편 Berger와 Chiolero 등(1995)에 의하면 셀레늄은 반응성 산소기의 제거물질로 작용해 혈중 셀레늄과 MDA간에는 역상관관계를 나타낸 것으로 보고하였다. 그러나 본 조사에서는 0.313의 유의한 순상관성을 나타냈으며 회귀분석 결과에서도 혈장중 MDA 농도를 설명해주는 변수로서 설명되어 동물 실험 결과들과 큰 차이를 보였다. 따라서 향후 좀더 많은 그리고 다양한 폭로정도의 대상자에 대한 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 판단된다. 또한 셀레늄이 낮은 것으로 잘 알려진 중국 Kashin 지역주민을 대상으로 조사한 연구에 의하면 혈중 셀레늄과 glutathione peroxidase 활성도와 유의한 상관성을 보이지만, SOD 활성도와는 관련이 없는 것으로 보고되었다(Wu와 Xu, 1987). 본 조사에서도 혈중 셀레늄과 SOD 활성도간에는 유의한 상관성이 나타나지 않았다. Zikic 등(1996)과 Hussain 등(1987)의 동물실험에 의하면 카드뮴 투여가 SOD 활성도를 억제시키는 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 혈중 카드뮴과 MDA 및 SOD간에는 유의한 상관성을 보이지 않았으며, 단지 회귀분석결과 α -tocopherol 농도와 역상관을 보였다. 또한 동물실험에 의하면 크롬도 SOD를 억제시키는 것으로 보고(Shainkin 등, 1991)되고 있는데 본 조사에서는 혈중 크롬 농도와 적혈구 SOD 및 혈장중 MDA 농도간에 유의한 상관성이 나타나지 않았다.

흡연에 의한 oxidants 발생은 잘 알려져 있음에도 불구하고 본 조사에서는 흡연상태에 따라 MDA, SOD, α -tocopherol간에 유의한 차이가 없었다(Table 4). 이것은 Borm 등(1987), Kamal 등(1989)의 연구결과와 일치하는 것으로 Halliwell과 Gutteridge(1989)은 흡연시 기관지 점액이 oxidants와 반응하여 oxidants가 폐포에 도달하기 전에 제거되기 때문이라고 설명하고 있다. 또한 Gue-mouri 등(1991)은 적혈구 SOD 활성도는 흡연에 영향을 받지 않는 것으로 보고한 바 있다.

본 조사의 제한점으로는 용접작업자들에게 oxidative stress를 유발시키는 많은 유해요인들 중 혈중 중금속 농도에 대해서만 평가하였다는 점이다.

그러나 이들 유해요인외에도 용접중 방출되는 방사선 등 다른 유해요인에 의해 oxidative stress의 지표들이 영향받았을 가능성이 있다. 따라서 MDA, SOD, α -tocopherol 농도 등에 영향을 줄 수 있는 다른 유해요인에 대한 분석도 함께 이루어지면 보다 종합적인 평가가 가능할 수 있을 것으로 판단된다.

결 론

본 연구는 혈중 중금속들이 인체에 oxidative stress를 유발시키는지를 검정하고자 71명의 용접공을 대상으로 혈중 연, 카드뮴, 망간, 크롬, 셀레늄 등의 중금속들과 혈장중 MDA, α -tocopherol 그리고 적혈구 SOD를 측정 비교하였다.

조사 대상 용접공들은 모두 남성으로서 평균 33.7세였으며 평균 근무년수는 4.2년이었다. 혈중 연 농도는 6.17 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 혈중 카드뮴은 0.04 $\mu\text{g}/\text{l}$, 망간은 1.58 $\mu\text{g}/\text{l}$, 크롬은 0.54 $\mu\text{g}/\text{l}$, 셀레늄은 19.44 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 였으며 oxidative stress의 지표들로서 측정된 혈장중 평균 MDA 농도는 1.58 $\mu\text{mol}/\text{g}$ cholesterol, 혈장중 평균 α -tocopherol 농도는 4.38 $\mu\text{g}/\text{g}$ cholesterol, 적혈구 SOD의 평균 활성도는 38.94 U/g Hb로 나타났다. 주당 1회 이상 음주자에서 α -tocopherol이 증가된 것 외에 흡연 및 음주 상태에 따라 연령, 근무년수, 혈중 중금속 농도 그리고 oxidative stress 지표의 차이는 유의하지 않았다. 한편 혈장중 MDA ($\mu\text{mol}/\text{g}$ cholesterol) 값은 α -tocopherol 농도와 혈중 셀레늄 농도 등의 변수와 유의한 상관성이 있었고, 이들 변수들로서 19.7%의 설명력을 가졌다. 그리고 혈장중 α -tocopherol 값은 혈장중 MDA 농도와 혈중 크롬 농도로서 15.6%를 설명할 수 있었다. 반면 적혈구 SOD 활성도(U/g Hb)는 근무년수만이 유의한 변수로 선정되었으며 설명력도 매우 적었다. 또한 혈장중 MDA는 혈중 셀레늄 농도와 0.313($P=0.0078$), 혈장중 α -tocopherol 농도와 0.327($P=0.0011$)의 유의한 상관관계를 나타내었으며, 다른 중금속들과는 유의한 상관성을 보이지 않았다. 근무년수는 연령($r=0.636$, $P=0.0001$), 혈중 연 농도($r=0.322$, $P=0.0061$), 적혈구 SOD 활성도($r=0.238$, $P=0.046$)와 유의한 상관성을 나타내었다. 그의 혈장중 MDA와 적혈구 SOD 활성도간에는 유의한 상관성을 보이지 않았으

며 적혈구 SOD 활성도와 다른 중금속들간에도 유의한 상관성이 나타나지 않았다.

인용문헌

- 김기용, 문영한. 유기용제 폭로 근로자들의 혈중 과산화지질 농도 및 제거효소 활성도에 관한 연구. 한국산업안전공단 연구자료 95-5-22, 1995.
- 김성무, 정규철. 시험관내 및 생체내로 투여한 카드뮴이 랫트의 간, 신 및 고환조직내의 Superoxide Radical, Superoxide Dismutase, Catalase 및 ATPase 활성도에 미치는 영향. 예방의학회지 1990;23(4):371-390.
- 이수일, 조봉수, 김영욱, 고평욱, 조원근, 김영실, 강수용, 황인경, 조병만, 김돈균. 용접공들의 면역 능에 관한 연구. 대한산업의학회지 1997;9(1):75-84.
- 이원진, 장성훈. 톨루엔 폭로 근로자들의 lipid peroxidation에 관한 연구. 한국노화학회지 1997;7(2):11-16.
- 한상환, 조수현, 김현, 하미나, 주영수, 박수민, 권호장, 김용대, 정명희. 크롬 폭로가 자매염색분체 교환 빈도 및 8-hydroxydeoxyguanosine 농도에 미치는 영향. 예방의학회지 1995;28(2):511-525.
- 홍영습, 임명아, 이용희, 정혜관, 김지용, 임현술, 김병권, 김정만, 정갑철, 김준연, 이종정, 사공준. 용접공에서 발생한 망간중독증. 대한산업의학회 17차 추계 학술대회 초록집. 1996, 53-54.
- Adachi S, Yoshida S, Kawamura K, Takahashi M, Uchida H, Odagiri Y, Takemoto K. Inductions of oxidative DNA damage and mesothelioma by crocidolite, with special reference to the presence of iron inside and outside of asbestos fiber. Carcinogenesis 1994;15:753-758.
- Ali SF, Bondy SC. Triethyllead-induced peroxidation damage in various regions of the rat brain. J Toxicol Environ Health 1989;26:235-242.
- Bacon BR, Britton RS. The pathology of hepatic iron overload: A free radical-mediated process? Hepatology 1990;11:127-137.
- Berger MM, Chioloro R. Relations between copper, zinc and selenium intakes and malondialdehyde excretion after major burns. Burns 1995;21(7):507-512.
- Borm PJ, Bast A, Wouters EF, Slangen JJ, Swaen GM, De Boorder T. Red blood cells antioxidant parameters in silicosis. Free Rad Res Comm 1987;3:117-127.
- Bui MH. Simple determination of retinol, α -tocopherol and carotenoids(lutein, all-trans-lycopene, α - and β -carotenes) in human plasma

- by isocratic liquid chromatography. *J of Chromatography B* 1994;654:129-133.
- Chirico S. High-performance liquid chromatography-based thiobarbituric acid tests: Methods in *Enzymology* 1994;233:314-318.
- Combs GF. The vitamins-fundamental aspects in nutrition and health. London, Academic press, 1992, pp.179-204.
- Demopoulos HB, Flamm E, Seligman M, Pietronigro DD. Oxygen free radicals in central nervous ischemia and trauma. In: *Pathology of oxygen*. Academic Press. New York, 1982, pp 127-155.
- Donaldson J, McGreogan D, LaBella FS. Manganese neurotoxicity: A model for free radical-mediated neurodegeneration. *Can J Phamacol* 1982;60:1398-1406.
- Donaldson WE, Knowles SO. Is lead toxicosis a reflection of altered fatty acid composition of membranes? *Comp Biochem Physiol* 1993; 104C:377-379.
- Ganther HE, Goudie C, Sunde ML, Kopecky MJ, Wagner R, Oh SH, Hoekstra WG. Selenium: Relation to decreased toxicity of methyl mercury added to diet containing tuna. *Science* 1972;75 :1122.
- Gerber GM, Maes J, Gilliavod N, Casale G. Brain biochemistry of infant mice and rats exposed to lead. *Toxicol Lett* 1978;2:51-63.
- Goyer RA, Klaassen CD, Waalkes MP. *Metal toxicology*. London, Academic press, 1995, pp. 222
- Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological Variability of Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, and Catalase in Blood. *Clin Chem* 1991;37(11): 1932-1937.
- Guidotti TL, Lappi VG, Langard S. Hazards of welding technologies. In: *Environmental and Occupational Medicine*. Rom WN editor. 2nd Ed, Boston Little, Brown and Company, 1992;49:441-444.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in Biology and Medicine*. England, Clarendon Press, 1989, pp. 299-354.
- Hussain T, Shukla GS, Chandra SV. Effects of cadmium on superoxide dismutase and lipid peroxidation in liver and kidney of growing rats: In vivo and in vitro studies. *Pharmacol Toxicol* 1987;60:355-358.
- Ito Y, Niiya Y, Kurita H, Shima S, Sarai S. Serum lipid peroxide level and blood superoxide dismutase activity in workers with occupational exposure to lead. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;56:119-127.
- Jamall IS, Smith JC. Effects of cadmium on glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and lipid peroxidation in the rat heart; A possible mechanism of cadmium cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;80:33-42.
- Jiun YS, Hsien LT. Lipid peroxidation in workers exposed to lead. *Arch Environ Health* 1994; 49(4):256-259.
- Kamal A-AM, Gomaa A, Elkhafif M, Mammad S. Plasma lipid peroxides among workers exposed to silica or asbestos dusts. *Environ Res* 1989;49:173-180.
- Kamal A-AM, Elkhafif M, Koraah S, Massoud A, Caillard JF. Blood superoxide dismutase and plasma malondialdehyde among workers exposed asbestos. *Am J Ind Med* 1992;21:353-361.
- Kasprzak KS. The role of oxidative damage in metal carcinogenicity. *Chem Res Toxicol* 1991; 4(6):604-615.
- LaDou J. *Occupational Medicine*. Connecticut, Appleton & Lange, 1997.
- Leonhart W, Hanefeld M, Muller G, Hora C, Meissner D, Lattke P, Paetzold A, Jaross W, Schroeder HE. Impact of concentrations of glycosylated hemoglobin, alpha-tocopherol, copper, and manganese on oxidation of low-density lipoproteins in patients with type I diabetes, type II diabetes and control subjects. *Clin Chem Acta* 1996;254(2):173-186.
- Lund BO, Miller DM, Woods JS. Mercury-induced H₂O₂ production and oxidative lipid peroxidation in vitro in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1991;42:S181-S187.
- Lund LG, Aust AE. Iron mobilization from crocidolite asbestos greatly enhances crocidolite-dependent formation of DNA single-strand breaks in phi X174 RFI DNA. *Carcinogenesis* 1992;13:637-642.
- Maines. Heme oxygenase: Function, multiplicity, regulatory mechanisms and clinical applications. *FASEB J* 1988;2:2557-2568.
- Minottie G, Aust SD. The role of iron in the initiation of lipid peroxidation. *Chem phys lipids* 1987;44:191-208.

- Nadif RP, Koch C, Schimitt P, Mur JM. Catalase and superoxide dismutase activities as biomarkers of oxidative stress in workers exposed to mercury vapors. *J Tox & Environ Health* 1996;48:107-119.
- Nelson SD. Mechanisms of the formation and disposition of reactive metabolites that can cause acute liver injury. *Drug meta Rew* 1995;27:147-177.
- Ognjanovic B, Zikic RV, Stajn A, Saicic ZS, Kostic MM, Petrovic VM. The effects of selenium on the antioxidant defense system in the liver of rats exposed to cadmium. *Physiol Res* 1995;44(5):293-300.
- Ramstoeck ER, Hoekstra WG, Ganther HE. Trialkyllead metabolism and lipid peroxidation in vivo in vitamin E and selenium-deficient rats as measured by ethane production. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;54:251-257.
- Rehman S. Lead-induced regional lipid peroxidation in brain. *Toxicol Lett* 1984;21:333-337.
- Rothstein M. Biochemical approaches to aging. New York, Academic Press, 1982, pp. 41-73.
- Shainkin KR, Caruso C, Berlyne GM. Effect of chromium on oxygen free radical metabolism, inhibition of superoxide dismutase and enhancement of 6-hydroxydopamine oxidation. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1991;5(3)197-201.
- Shi X, Dalal NS. On the hydroxyl radical formation in the reaction between hydrogen peroxide and biologically generated chromium(VI) species. *Arch Biochem Biophys* 1991;286:652-655.
- Shukla GS, Chandra SV. Cadmium toxicity and bioantioxidants: status of vitamin E and ascorbic acid of selected organs in rat. *J Appl Toxicol* 1989;9(2):119-122.
- Sie H. Oxidative Stress: From basic research to clinical application. *Am J Med.* 1991;91(suppl 3C):3C-31C.
- Sjögren B. Effects of gases and particles in welding and soldering. In: Zenz C, editor. *Occupational Medicine. Principles and Practical Applications* 2nd Ed, Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1988:1053-1060.
- Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Bio Med* 1995;18:321-336.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34(2):497-500.
- Sugawara E, Nakamura K, Miyake T, Fukumura A, Scki Y. Lipid peroxidation and concentration of glutathione in erythrocytes from workers exposed to lead. *Brit J Ind Med* 1991;48:239-242.
- Sugiyama M, Ando A, Ogura R. Effects of vitamin E on survival, glutathione reductase and formation of chromium(V) in Chinese hamster V-79 cells treated with sodium chromate(VI). *Carcinogenesis* 1989;10(4):737-741.
- Sugiyama M. Role of physiological antioxidants in chromium(VI)-induced cellular injury. *Free Radic Biol Med* 1992;12(5):397-407.
- Susa N, Ueno S, Furukawa Y, Sugiyama M. Protective effect of vitamin E on chromium(VI)-induced cytotoxicity and lipid peroxidation in primary cultures of rat hepatocytes. *Arch Toxicol* 1996;71(1-2):20-24.
- Toyokuni S. Iron-induced carcinogenesis: The role of redox regulation. *Free Rad Bio Med* 1996;20(4):553-566.
- Varian. Analytical methods for graphite tube atomizers, Mulgrave, 1988.
- Wu J, Xu GL. Plasma selenium content, platelet glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity of residents in Kashin-Beck disease affected area in China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1987;1(1):39-43.
- Yiin SJ, Lin TH, Shih TS. Lipid peroxidation in workers exposed to manganese. *Scan J Work Environ Health* 1996;22:381-386.
- Zikic RV, Stajn A, Saicic ZS, Spasic MB, Ziemnicki K, Petrovic VM. The activities of superoxide dismutase, catalase and ascorbic acid content in the liver of goldfish (*Carassius auratus gibelio* Bloch.) exposed to cadmium. *Physiol Res* 1996;45(6):479-481.