

Adriamycin을 투여한 흰쥐의 간 지질대사에 미치는 비타민 A와 E의 급여 효과

정영아 · 양경미 · 서정숙[†]

영남대학교 가정대학 식품영양학과

Effect of Dietary Vitamin A and E on Hepatic Lipid Metabolism in Adriamycin-Treated Rats

Young-Ah Joung, Kyung-Mi Yang and Jung-Sook Seo[†]

Dept. of Food and Nutrition, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea

Abstract

This study was conducted to evaluate the effect of dietary supplementation of vitamins A and E on hepatic lipid metabolism in adriamycin (ADR)-treated rats. Male Sprague-Dawley rats were assigned to 5 groups according to the dietary supplementation of vitamin A or E. Except control rats, a dose of 2mg ADR/kg of B. W. was injected to these animals intraperitoneally on the same day every week. Lipid peroxide values of liver were elevated by ADR treatment. But dietary supplementation of vitamin A or E significantly reduced these values. Catalase activity in rat liver was increased by ADR treatment, but glutathione peroxidase (GSH-Px) activity was decreased. This effect was somewhat modified by feeding dietary vitamin A or E. Superoxide dismutase (SOD) activity in rat liver was not changed by ADR treatment, but the combined use of ADR, vitamins A and E significantly induced this activity. Fatty acid composition of liver mitochondria was not affected by ADR treatment. The contents of hepatic triglyceride and cholesterol were elevated by ADR treatment. Dietary vitamin A reduced the increased hepatic triglyceride and cholesterol contents in ADR-treated rat.

Key words : vitamin A, vitamin E, adriamycin, lipid metabolism

서 론

항암제로 널리 이용되고 있는 anthracycline계 항생제인 adriamycin (ADR)은 그 부작용으로서 산소유리기 (oxyradical)을 유도하여 지질과산화반응을 유발하여 세포의 기질적 손상을 초래함으로써 이의 이용에 있어 중요한 문제점으로 제기되고 있다^{1,2)}. 그러나 생체는 이

러한 지질과산화의 손상에 대한 보호기전으로서 유리기나 지질과산화물의 포획 및 제거효소들을 가지고 있어 정상적인 생리상태에서는 그 손상을 방어할 수 있다고 한다. 이와 달리 방어능력의 감소나 내적, 외적 요인에 의해서 유리기의 생성이 증대됨에 따라 균형이 깨어지게 되면 지질과산화 반응은 그 방어기구 체계까지도 불활성화시켜 심각한 독성을 나타내게 된다³⁾.

지질과산화 방어제로서 여러 영양소들의 작용이 연구되고 있는데 그 중에서 지용성 비타민 A와 E의 역할이 강조되고 있다. 비타민 A는 활성형 유리산소 (singlet

[†] To whom all correspondence should be addressed
이 논문은 1991년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 지방대학 육성과제 학술연구조성비의 일부에 의하여 연구되었음

oxygen)을 포획하여 유리기에 의한 지질과산화 연쇄반응을 차단시킬 수 있다고 보고되고 있다⁴⁾. 뿐만 아니라 구조적 측면에서 볼 때 비타민 A의 전구체 중 β -carotene은 비타민 A보다도 유리기를 효과적으로 제거하여 항산화 역할을 한다고 하나 반대로 체내 산소압 상태에 따라서 산화반응 촉진제로 작용할 수 있다는 보고도 있다⁵⁾. 비타민 A와 구조와 성질이 비슷한 비타민 E는 주로 막속의 인지질과 황을 함유한 단백질과 결합하여 세포막을 안정시키고 막조직의 고도 불포화지방산의 산화를 방지하여 세포기능을 정상적으로 유지시키는 역할을 하고 있다^{6,7)}. Burton과 Ingold⁸⁾는 생리적 조건에서 작용하는 ADR의 지질과산화에 대하여 낮은 산소압 상태에서 β -carotene이 α -tocopherol보다 더 효과적인 방어인자로서의 가능성을 제시하였다.

이와같이 비타민 A와 E는 단독으로 생체내 지질과산화에 대하여 유사한 방어효과를 가지고 있을 뿐만 아니라 두 비타민의 상호작용에 의해서 과산화반응에 많은 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 고농도의 비타민 A는 혈장과 조직에서 비타민 E의 감소를 초래하였으며, 이것은 비타민 E가 비타민 A의 산화를 방어하는데 이용되기 때문이라고 알려지고 있다. Napoli 등⁹⁾은 α -tocopherol이 retinyl palmitate hydrolase를 저해하여 retinol의 항상성을 조절한다고 보고하여 이들 영양소의 상호작용에 관한 진전된 연구의 필요성을 제기하였다.

따라서 본 연구는 ADR의 투여에 의해 변화된 흰쥐의 체내 지질대사에 대하여 비타민 A와 E의 급여효과와 이들 영양소의 상호작용에 의한 영향을 알아보고자 계획되었다.

재료 및 방법

실험 동물 및 식이

본 실험에 사용된 실험 동물은 이유한 지 1주일 된 Sprague-Dawley 종 숫쥐 50마리로서 2주 동안 기본 식이로 적응시킨 후 체중에 따라 10마리씩 분리하여 5군으로 임의 배치하여 stainless-steel cage에 한 마리씩 나누어 사육하였다. 실험 동물 사육실은 온도와 채광을 각각 $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 8 : 00 A.M~8 : 00 P.M을 유지시켰고 각 처리별 실험 식이로 6주간 사육한 후 희생시켰다. 실험 기간 중 물은 임의로 섭취하도록 하였으며 ADR의 투여는 매주 일정 시각에 일정량 (2mg/kg

Table 1. Experimental design

Group	Diet composition	Treatment
C	Basal diet	Saline ¹⁾
AoEo	Basal diet	ADR ⁴⁾
AoE1	Basal diet + Vitamin E ¹⁾	ADR
A1Eo	Basal diet + Vitamin A ²⁾	ADR
A1E1	Basal diet + Vitamin E + Vitamin A	ADR

¹⁾ 500mg of α -tocopheryl acetate/kg of diet

²⁾ 50mg of retinyl acetate/kg of diet

³⁾ 2.0mg of saline/kg of body weight/week

⁴⁾ 2.0mg of adriamycin in saline/kg of body weight/week

* Except control group, basal diet of adriamycin-treated groups did not contain vitamins A and E

Table 2. Composition of basal diet

Ingredient	Content (%)
Vitamin free - casein	23.5
Cornstarch	40.4
Glucose	11.5
Sucrose	5.8
Soybean oil	10.0
α -Cellulose	4.0
Mineral mixture ¹⁾	3.5
Vitamin mixture ²⁾	1.0
DL - methionine	0.3

¹⁾ Mineral mixture based on the pattern of Rogers and Harper (1965) contained the following (g/kg diet) : CaCO₃ 10.2515, CaHPO₄(2H₂O) 0.1505, KH₂PO₄ 12.0085, NaCl 8.771, MgSO₄(7H₂O) 3.493, Fe(C₆H₅O₇) 0.21805, CuSO₄(5H₂O) 0.0546, MnSO₄H₂O 0.04235, ZnCl₂ 0.007, KI 0.000175, (NH₄)₆Mo₇O₂(4H₂O) 0.000875, Na₂SeO₃(5H₂O), 0.000525

²⁾ Vitamin mixture contained the following (g/kg diet) : Vitamin A acetate 5,000I.U., Vitamin D 1,000I.U., Vitamin E acetate 50mg, Vitamin K 50mg, Thiamin HCl 12mg, Pyridoxine HCl 80mg, Cyanocobalamin 0.005mg, Ascorbic acid 300mg, D - biotin 0.2mg, Folic acid 2mg, Calcium pantothenate 50mg, PABA 50mg, Niacin 60mg, Inositol 60mg, Choline chloride 2,000mg, Riboflavin 40mg

body weight)씩을 복강내 주사로 투여했다. 각 실험군에 대한 처리는 Table 1과 같다.

본 실험에 사용한 기본식이의 구성 성분은 아래 Table 2에 나타나 있다. 지방 급원으로는 대두유를 사용하였고 모든 처리군들에게 vitamin free-casein을 단백질 급원으로 이용하였다. 비타민 A는 retinyl acetate, 비타민 E는 tocopheryl acetate 형태로 식이에 첨가시켰다. AoEo 군은 비타민 A와 E를 별도로 첨가하지 않았고, AoE1 군은 vitamin E만 정상수준의 10배, A1Eo군은 vitamin A만 정상수준의 30배로 식이에 첨가시켰고, A1E1 군은 vitamin A와 E를 동시에 첨가시켰다.

생화학적 분석

실험 식이로 6주간 사육한 흰쥐를 12시간 절식시킨 후, ether로 마취시켜 복부를 개복하고 간조직은 0.25M sucrose (+1mM EDTA)로 혈액을 제거시킨 후 적출하였다. 그런 다음 sucrose용액으로 여러번 세척하고 여과지로 수분을 완전히 제거시킨 후 Mela와 Seitz¹⁰⁾의 방법에 준하여 미토콘드리아 분획과 사이토졸 분획을 분리하였다. 지질과산화물의 측정은 Ohkawa 등¹¹⁾의 방법을 이용하였고 표준용액으로는 1,1,3,3-tetraethoxypropane (TEP)을 사용하였다. 간 조직의 catalase 활성도는 Aebi¹²⁾방법을 이용하여 1분동안 1 μ M의 H₂O₂를 분해시키는 catalase활성도를 1unit로 하였다. Glutathione peroxidase (GSH-Px)효소활성은 Paglia와 Valentine¹³⁾ 및 Lawrence와 Burk¹⁴⁾의 방법에 준하여 측정하였다. 효소의 활성단위는 mg protein당 1분동안 산화되는 NADPH n mole수로 하였다. Superoxide dismutase (SOD)의 활성도는 riboflavin의 photochemical 환원으로 생성된 O₂⁻에 의한 nitrobluetetrazolium (NBT)의 환원을 억제하는 정도로써 측정한다 Winterbourn 등¹⁵⁾의 방법을 사용하였다. 효소의 활성도는 검량곡선에서 산출하였으며 NBT의 최대환원을 50% 저지한 SOD의 양을 1unit로 하였고 단백질 농도를 기준으로 하여 SOD의 1unit를 표기하였다. 간 조직에서의 지방산 조성변화는 Folch 등¹⁶⁾의 방법으로 지질을 추출한 후 Metcalfe와 Schwitrz¹⁷⁾의 방법을 이용하여 BF₃-methanol로 지방산을 methyl ester화 시켜 capillary column(PEG 20M, 30m)을 이용하여 gas chromatography (Hewlett Packard 5890A)로 지방산 조성을 분석하였다. 간 조직에서의 총지질은 Folch 등¹⁶⁾의 방법에 의하여 추출하였고, 중성지질은 Mendez 등¹⁸⁾의 방법으로, cholesterol은 Zlatkis와 Zak¹⁹⁾의 방법으로 분

석하였다. 단백질 정량은 bovine serum albumin 표준 단백질 용액을 사용하여 Lowry 등²⁰⁾의 방법으로 측정하였다.

통계처리

본 실험의 결과는 각 실험군마다 평균과 표준편차를 계산하였고, 2 \times 2요인 실험에 의한 분산분석을 실시한 후 비타민 A 및 E의 급여효과와 이들간의 상호작용을 1% 및 5% 수준에서 유의성을 검증하였다. 또한 대조군에 대한 각 실험군 간의 유의차는 1% 및 5% 수준에서 T-test에 의하여 검증하였다.

결과 및 고찰

과산화지질 함량의 변화

Table 3과 4에서와 같이 간 미토콘드리아 분획에서의 과산화지질 함량은 대조군에 비해 ADR을 투여한 군에서 현저한 증가를 나타내었다. 이에 비타민 A와 E 급여로 유의적으로 감소되었고 동시 급여군에서는 비타민 A 나 E의 단독 급여군보다 상호작용에 의한 효과를 크게 보였다.

Adriamycin은 NADPH로부터 semiquinone radical과 더불어 superoxide anion과 hydroxyl radical을 생성함으로써 지질과산화물을 증가시켜 복용량에 의존하여 세포독성을 일으켜 간 질환을 유도하는 것으로 알려져 있다^{21,22)}. 그러나 β -carotene과 같은 carotenoids는 α -tocopherol보다 생리적 중요성은 더 작지만 조직에서 α -tocopherol의 농도조절과 관련하여 간접적, 그리고 유리기를 제거시키는 직접적 기전을 통해 세포막의 과산화를 효과적으로 저해할 수 있는 것으로 보

Table 3. Effect of vitamins A and E supplementation on hepatic lipid peroxide level, catalase, GSH-Px and SOD activities in adriamycin-treated rats

Group	LPO ²⁾	Catalase	GSH - Px	SOD
	MDA nmol/mg protein ³⁾		unit/mg protein	
C	1.63 \pm 0.55 ¹⁾	7.72 \pm 5.58	44.57 \pm 8.82	17.87 \pm 5.62
AoEo	8.77 \pm 3.66*	20.90 \pm 7.96**	25.31 \pm 7.88**	16.42 \pm 5.73
AoE1	6.25 \pm 2.30**	7.59 \pm 3.29	54.21 \pm 22.46	19.24 \pm 9.23
A1Eo	5.59 \pm 1.53**	8.55 \pm 4.35	59.61 \pm 11.48**	22.39 \pm 12.16
A1E1	3.80 \pm 1.54**	8.50 \pm 4.10	116.89 \pm 15.60**	35.45 \pm 3.66**

¹⁾ Values are mean \pm S.D.

²⁾ LPO : TBA - reacting substances

³⁾ MDA : Malondialdehyde

*Significant at 5% level

**Significant at 1% level

Table 4. ANOVA statistics for hepatic lipid peroxide level, catalase, GSH-Px and SOD activities in adriamycin-treated rats

Treatment	LPO ²⁾	Catalase	GSH - Px	SOD
A	13.53 ^{1)**}	11.91 ^{1)**}	99.90 ^{**}	17.61 ^{**}
E	7.93	16.24 ^{**}	78.90 ^{**}	9.02 ^{**}
A × E	0.22 ^{NS}	16.00 ^{**}	8.56 ^{**}	3.75 ^{NS}

¹⁾ F value

²⁾ LPO : TBA - reacting substances

*Significant at 5% level

**Significant at 1% level

^{NS} Not significant

고되고 있다²³⁾. 또한 비타민 E는 세포내 α -tocopherol 농도에 직접적으로 의존하여 ADR에 의한 간 독성을 방어한다는 보고가 있다²⁴⁾.

환원 과잉의 비타민 A는 비타민 E의 활성을 감소시키고 비타민 E는 비타민 A의 흡수와 저장을 증진시킨다는 연구들^{25,26)}로 미루어 보아 이들 비타민들 간에 상호작용이 존재함을 알 수 있으며 본 실험에서도 그 가능성이 제시되었다.

과산화지질 대사효소 활성도 변화

Adriamycin 투여에 따른 간장에서의 catalase 활성도는 Table 3과 4에 제시된 것과 같이 그 활성도가 크게 유도되었으나, 비타민 A나 E 단독 급여군과 동시 급여군에서는 대조군 수준의 활성도를 나타내었다.

생체내 지질과산화 반응에 대한 효소적 방어 체계의 하나로서 catalase는 지질과산화물을 물로 환원시킴으로써 세포손상을 방어하는 역할을 하고 있다¹²⁾. 본 실험에서도 ADR 투여에 의하여 catalase의 활성이 크게 증가하였으며 이는 생성된 지질과산화물을 처리하기 위한 중요한 수단으로 사용된 것으로 여겨진다. GSH-Px 활성은 ADR 투여에 의해 감소하는 경향이었는데 이는 Sazuka 등²⁷⁾의 보고에서 ADR 유도도 방어효소 활성이 감소되었고 그 중 GSH-Px가 가장 큰 영향을 나타내었다는 결과와 유사하였다. 또한 토끼와 쥐에게 ADR을 투여한 결과 간의 GSH-Px 활성도가 현저히 감소하였고 독성이 완화되었다는 보고²⁴⁾와도 같은 경향이였다. 이러한 현상은 과산화반응에 대한 생체내 적응방법 중의 하나로 GSH-Px 활성이 저하되었기 때문에 그 보상작용으로 catalase 활성도가 증가되어 유리기와 과산화물 생성을 억제하는 것으로 생각된다.

Table 3에 제시된 바와 같이 SOD 활성도는 ADR의 투여에 대하여 비타민 A와 E 동시 급여군에서만 대조

군 수준이상으로 현저한 증가를 보여주었다. ADR 투여시 SOD의 농도에 비례하여 지질과산화가 저해된다는 보고들^{2,21)}이 있으며 이는 SOD의 작용효과를 나타내는 것으로 생각된다. 과량의 ADR투여로 지질과산화물 생성이 증가되었을때 적혈구와 간에서의 SOD의 활성이 감소하였으나 비타민 A와 E 급여로 SOD의 활성이 더욱 증가되었다는 보고²⁸⁾가 있다. 이러한 결과는 Table 4에서와 같이 본 실험의 비타민 A와 E 단독 급여군의 효과를 뒷받침해 주고 있다.

지방산 조성의 변화

Table 5에서와 같이 간 미토콘드리아에서의 지방산 조성은 ADR 투여에 의하여 뚜렷한 영향은 나타나지 않았다. Shinozawa 등²⁹⁾은 ADR과 같은 약물이 막 성분과 결합하여 막 구성성분을 변화시켜 지방산 조성에 영향을 미친다고 하였으며 이런 변화는 세포내 미토콘드리아의 용해와 붕괴를 초래하고 더욱이 필수지방산 손실로 인한 막의 투과성과 기능손상을 일으킬 수 있다는 지적도 있다^{30,31)}. β -carotene 과 비타민 A는 유리기를 제거하여 세포손상을 막고 세포막의 안정화에 관여하는 것으로 알려져 있으나³²⁾ 과잉의 비타민 A는 오히려 막을 불안정화 시킬 수 있으며 이러한 현상은 비타민 E의 작용으로 보완 될 수 있다는 보고가 있다²⁵⁾. 본 실험에서의 결과를 보면 비타민 E가 비타민 A급여에 비해 비교적 효과적임을 알 수있다.

총지질, 중성지질 및 콜레스테롤의 함량변화

간 조직의 지질성분 변화는 총지질 함량에 있어서 비타민 A급여군을 제외하고는 변화가 없었으나 중성

Table 5. Fatty acid composition of adriamycin-treated rat liver

F. A. \ Group	C	AoEo	AoE1	A1Eo	A1E1	(%)
14 : 0	0.48	0.36	0.31	0.49	0.44	
16 : 0	23.18	21.48	19.69	24.76	23.26	
18 : 0	21.31	14.38	16.55	14.22	13.50	
18 : 1	16.76	14.47	12.06	16.46	15.66	
18 : 2	21.06	22.70	24.34	21.61	23.29	
18 : 3	1.03	0.97	0.97	0.84	0.99	
20 : 0	16.66	17.29	16.55	16.40	16.51	
20 : 4	6.41	6.92	7.71	3.99	4.45	
20 : 5	0.72	0.61	0.78	0.56	0.92	
22 : 6	0.78	0.82	1.05	0.67	0.98	
Total	99.99	100.00	100.01	100.00	100.00	

Table 6. Effect of vitamins A and E supplementation on total lipid, triglyceride and cholesterol contents in adriamycin-treated rat liver

Group	Total lipid	mg/g liver	
		Triglyceride	Cholesterol
C	90.07 ± 17.11 ¹⁾	10.34 ± 2.07	7.55 ± 0.91
AoEo	93.52 ± 23.45	16.09 ± 1.01**	16.03 ± 2.75**
AoEi	89.37 ± 15.30	9.62 ± 2.82	12.34 ± 0.49
AiEo	67.59 ± 12.05*	5.19 ± 0.91**	8.95 ± 0.77**
AiEi	82.96 ± 12.18	16.42 ± 2.85**	11.01 ± 0.39**

¹⁾ Values are mean ± S.D. (n=10)

* Significant at 5% level

** Significant at 1% level

Table 7. ANOVA statistics for hepatic lipid contents in adriamycin-treated rats

Treatment	Total lipid	Triglyceride	Cholesterol
A	9.71 ¹⁾ *	9.37*	82.71**
E	1.17	12.64**	3.12
A × E	3.54 ^{NS)}	174.79**	38.66**

¹⁾ F value

* Significant at 5% level

** Significant at 1% level

^{NS)} Not significant

지질 함량이 ADR 단독 투여군과 비타민 A와 E동시 급여군에서 현저히 증가되었다. 콜레스테롤 함량은 ADR 투여로 유의적인 증가를 보여주었고 비타민 A급여로 대조군 수준으로 저하되었다. 중성지질과 콜레스테롤 함량에 있어서 두 비타민 사이의 상호작용이 관찰되었다(Table 6 과 7).

Adriamycin 투여시 동맥 경화증을 비롯하여 여러 혈관계 질환이 유발될수 있다는 보고³³⁾가 있는데 이것은 ADR 처리시 혈청에서 지질과산화물 뿐만 아니라 중성지질과 콜레스테롤이 증가하여 고지혈증 증상을 나타내기 때문인 것으로 생각된다. 간은 콜레스테롤의 분배작용 및 합성과 혈장 지단백의 재조정과 관련된 기관이므로 따라서 간장에서의 지질성분 변화는 중요한 의미를 갖는다고 볼 수 있다³⁴⁾. 비타민 E의 급여는 혈장 중성지질과 콜레스테롤 함량을 감소시킨다고 보고³⁵⁾되고 있으며 본 실험에서는 비타민 E의 공급으로 중성지질 함량이 유의적으로 감소되었다. 그러나 비타민 A의 과량급여로 간의 콜레스테롤과 중성지질 함량이 증가되었다는 보고³⁶⁾가 있으며, 본 실험에서는 비타민 A의 급여로 중성지질의 함량이 감소되었다.

요 약

Adriamycin의 투여로 변화되는 생체내 지질과산화대사에 대하여 비타민 A 및 E의 급여와 이들의 동시급여의 효과를 살펴보기 위해 이유한지 1주된 Sprague-Dawley 흰쥐를 6주간 사육하였다. 대조군을 제외한 모든 실험군에게 매주 일정시각에 ADR(2mg/kg/week)을 복강주사 한 후 비타민A와 E의 급여효과를 관찰하였으며 그 결과는 다음과 같다. 간 조직에서의 과산화지질 함량은 ADR투여로 현저한 증가를 보여주었고, 비타민 A 와 E급여가 이들의 생성을 저하시켰다. Catalase 활성도는 ADR의 투여로 증가된 반면 GSH-Px는 감소되는 경향이였다. 이에 비타민 A나 E의 급여로 ADR투여에 의한 효소 활성도의 변화를 완화시켰다. SOD의 활성은 ADR의 투여로 유의적인 변화는 나타나지 않았지만 비타민 A와 E동시 급여군에서 그 활성도가 현저히 유도되었다. 간 미토콘드리아의 지방산조성은 ADR 투여로 큰 변화는 없었으나 비타민 E급여군이 비타민 A급여군 보다 방어효과가 더 좋았다. 또한 지질성분들의 변화는 ADR의 투여로 중성지질과 콜레스테롤 함량이 증가하였고 비타민 A의 급여에 의해 이들 함량이 유의적으로 감소되었다.

문 헌

1. Milei, J., Boveris, A., Llesuy, S., Molina, H. A., Storino, R., Ortega, D. and Milei, S. E. : Amelioration of adriamycin-induced cardiotoxicity in rabbits by prenylamine and vitamin A and E. *Am. Heart. J.*, **111**, 95(1986)
2. Mimnaugh, E. G., Trush, M. A. and Gram, T. E. : Stimulation by adriamycin of rat heart and liver microsomal NADPH-dependent lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 2797(1981)
3. Dormandy, T. L. : Free-radical oxidation and antioxidants. *Lancet*, **1**, 647(1978)
4. Bendich, A. and Olson, J. A. : Biological action of carotenoids. *FASEB J.*, **3**, 1927(1989)
5. Ames, B. N. : Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative disease. *Science*, **221**, 1256(1983)
6. Vatassery, G. T., Angerhofer, C. K., Knox, C. A. and Deshmusk, D. S. : Concentrations of vitamin E in various neuroanatomical regions and subcellular fractions, and uptake of vitamin E by specific areas of rat brain. *Biochem. Biophys. Acta.*, **792**, 118(1984)
7. Leibovitz, B., Hu, M. L. and Tappel, A. L. : Dietary supplements of vitamin E, β -carotene, coenzyme Q₁₀

- and selenium protect tissues against lipid peroxidation in rat tissue slices. *J. Nutr.*, **120**, 97(1990)
8. Burton, G. W. and Ingold, K. V. : β -Carotene ; An unusual type of lipid antioxidant. *Science*, **224**, 569 (1984)
 9. Napoli, J. L., McCormick, A. M., O'emerer, B. and Pratz, E. A. : Vitamin A metabolism ; α -Tocopherol modulates tissue retinol levels *in vivo* and retinyl palmitate hydrolysis *in vitro*. *Arch. Biochem. Biophys.*, **230**, 194 (1984)
 10. Mela, L. and Seitz, S. : Isolation of mitochondria with emphasis on heart mitochondria from small amounts of tissue. *Methods in Enzymology*, **55**, 39 (1979)
 11. Ohhawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. : Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.*, **95**, 351 (1979)
 12. Aebi, H. : *Catalase. Methods of enzymatic analysis*. Second edition. Bergmeyer, H. U. (ed.), p.673(1974)
 13. Paglia, D. E. and Valentine, W. N. : Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.*, **70**, 158 (1967)
 14. Lawrence, R. A. and Burk, R. F. : Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **71**, 952 (1976)
 15. Winterbourn, C. C., Hawkins, R. E., Brain, M. and Carrell, R. W. : The estimation of red cell superoxide dismutase activity. *J. Lab. Clin. Med.*, **85**, 337 (1975)
 16. Folch, J., Lees, M. and Stanley, G. H. S. : A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, **226**, 497 (1957)
 17. Metcalfe, L. D. and Schwitz, A. A. : The rapid preparation of fatty acid esters for gas chromatographic analysis. *Anal. Chem.*, **33** : 363 (1961)
 18. Mendez, J., Franklin, B. and Gahagan, H. : Simple manual procedure for determination of serum triglycerides. *Clin. Chem.*, **21**, 768 (1975)
 19. Zlatkis, A. and Zak, B. : Study of new cholesterol reagent. *Anal. Biochem.*, **29**, 143 (1969)
 20. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. : Protein measurement with the folin-phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265 (1981)
 21. Mimnaugh, E. G., Trush, M. A., Bhatnagar, M. and Gram, T. E. : Enhancement of reactive oxygen-dependent mitochondrial membrane lipid peroxidation by the anticancer drug-adriamycin. *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 2797 (1985)
 22. Llesuy, S. F. and Arnaiz, S. L. : Hepatotoxicity of mitoxantrone and doxorubicin. *Toxicology*, **63**, 187 (1990)
 23. Susan T. M. : Antioxidant activity of dietary β -carotene and canthaxanthin in biological systems and the influence of these carotenoids on tissue vitamin E and vitamin A content. *Dissertation Abstracts International*, **48**, 1943B (1988)
 24. Pascoe, G. A. and Reed, D. J. : Vitamin E protection against chemical-induced cell injury. II. Evidence for a threshold effect of cellular α -tocopherol in prevention of adriamycin toxicity. *Arch. Biochem. Biophys.*, **256**, 159 (1987)
 25. Hanck, A. : The biochemical and physiological role of vitamin A and E and their interactions. *Acta. Vitaminol. Enzymol.*, **7**, 5 (1985)
 26. Aksoy, M. and Berger, M. R. : Differential relationship of vitamin A and E levels in methylnitrosourea-induced Sprague-Dawley rats following prolonged feeding of fatty diets enriched with the vitamins. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **116**, 470 (1990)
 27. Sazuka, Y., Tanizawa, H. and Takino, Y. : Effect of adriamycin on the activities of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in tissues of mice. *Jpn. J. Cancer Res.*, **80**, 89 (1989)
 28. Sklan, P. and Donoghue, S. : Vitamin E response to high dietary vitamin A in the chick. *J. Nutr.*, **112**, 759 (1982)
 29. Schinozawa, S., Araki, Y. and Oda, T. : Stabilizing effects of coenzyme Q on the potassium ion release, membrane potential and fluidity of rabbit red blood cells. *Acta. Med. Okayama*, **34**, 255 (1980)
 30. Summerfield, F. W. and Tappel, A. L. : Effects of dietary polyunsaturated fats and vitamin E on aging and peroxidative damage to DNA. *Arch. Biochem. Biophys.*, **233**, 408 (1984)
 31. Chow, C. K. : Nutritional influence on cellular antioxidant defense systems. *Am. J. Clin. Nutr.*, **32**, 1066 (1979)
 32. Seifter, E., Mendecki, J., Holtzman, S., Kanofsky, J. D., Friedenthal, E., Davis, L. and Weinzwieg, J. : Role of vitamin A and β -carotene in radiation protection ; Relation to antioxidant properties. *Pharmac. Ther.*, **39**, 357 (1988)
 33. Thayer, W. S. : Serum lipid peroxides in rats treated chronically with adriamycin. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 2259 (1984)
 34. Mirai, K., Nakano, T., Katayama, Y. and Amagase, S. : Serum cholesterol levels and the ratio of polyunsaturated to saturated fatty acid as an indicator of lipid metabolism in rat liver. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **31**, 279 (1988)
 35. Chen, L. H., Liao, S. and Packett, L. V. : Interaction of dietary vitamin E and protein level or lipid source with serum cholesterol in rats. *J. Nutr.*, **102**, 729 (1972)

(1992년 8월 25일 접수)