

## 에탄올을 장기간 섭취한 흰쥐의 간기능에 미치는 아스코르빈산 및 알파토코페롤 투여의 영향

이치호<sup>†</sup> · 정영진\* · 박동기\* · 김춘원\*\* · 한영복\*\*\* · 이원창 · 김종배

건국대학교 축산대학 동물자원연구센터

\*건국대학교 자연과학대학 생화학과

\*\*한양대학교 의과대학, \*\*\*실험 종양연구소

## Effects of Ascorbate and $\alpha$ -Tocopherol Administration on Liver Function in Chronically Ethanol-Treated Rats

Chi-Ho Lee<sup>†</sup>, Young-Jin Jung\*, Dong-Ki Park\*, Chunn-Won Kim\*\*, Young-Bok Han\*\*\*

Woon-Chang Lee and Jong-Bae Kim

Animal Resources Research Center, Konkuk University, Seoul 133-701, Korea

\*Dept. of Biochemistry, Konkuk University, Seoul 133-701, Korea

\*\*Medical Center, Hanyang University, Seoul 133-792, Korea

\*\*\*Exp. Cancer Research Institute, Seoul 110-012, Korea

### Abstract

These studies were carried out to investigate the effects of ascorbate and  $\alpha$ -tocopherol administration on the biochemical parameters of liver function and hydroperoxidation in liver of chronically ethanol-treated rats. Forty healthy Sprague-Dawley (SD) rats weighing about 120g were used for this experiment and divided into the following 5 groups : control group (CON), ethanol control group (ECON), ascorbate treated group (EASC),  $\alpha$ -tocopherol treated group (ETOC) and ascorbate +  $\alpha$ -tocopherol mixture treated group (EASC + ETOC). Ethanol was administered orally by 5ml per kg, body weight per day for 8weeks. Antioxidants treated groups were administered orally by 5mg per kg body weight per day in saline solution for 3 weeks. Lipid hydroperoxides were analyzed by using chemiluminescence-high performance liquid chromatography (CL-HPLC) method phosphatidylcholine hydroperoxide value (PCOOH) in liver tissues. Ethanol treatment significantly ( $p < 0.05$ ) resulted in an increase in GPT and GOT activities and liver hydroperoxide values comparing with the untreated control, while administration of  $\alpha$ -tocopherol and ascorbate +  $\alpha$ -tocopherol to the chronically ethanol-treated rats significantly ( $p < 0.001$ ) decreased GPT and GOT activities and liver hydroperoxide value. These results indicate that dietary  $\alpha$ -tocopherol and  $\alpha$ -tocopherol combined with ascorbate administration may inhibit the formation of liver lipid hydroperoxidation *in vivo* and were very effective in recovering the liver function in chronically ethanol-treated rats.

**Key words :** ascorbate, tocopherol, liver function parameters, hydroperoxide value

### 서 론

간장은 신체의 모든 기관중에서 기능이 다양하며 생체내에서 가장 큰 장기로 단백질 등의 영양소의 합성, 해독작용 등 중요한 역할을 한다. 그 중에서도 알코올 대사에서 섭취된 알코올의 90%는 간에서 대사되기 때

문에 간질환 환자의 증가는 알코올 소비량과 무관하지 않은 것으로 생각된다<sup>1-3</sup>. 알코올로 기인된 알코올성 지방간 형성은 간경변이나 간염을 일으키고 더 나아가 결국 간암으로 이르게 하는 경우가 있다. 이들의 간기능을 알아보기 위해 실시하는 측정항목으로는 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), lactic dehydrogenase (LDH), bilirubin 및 alkaline phosphatase 등이 있다. 이외에도 중

<sup>†</sup>To whom all correspondence should be addressed

성지질(triglycerides), 총콜레스테롤(total cholesterol) 등의 혈청내의 수치가 만성알코올 중독자의 경우 증가한다는 보고도 있다<sup>4,5)</sup>.

또한 간조직의 손상이나 노화과정에 있어서도 과산화지질이 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다<sup>6)</sup>. 따라서 대량의 알코올섭취는 간의 과산화지질을 형성할 수 있으며<sup>7)</sup>, 간에서의 에탄올 대사과정중에서 과산화지질의 생성여부를 측정해 내는 것은 임상적으로 대단히 중요한 의미를 갖는다고 생각된다. 지금까지 알려져 있는 비<sup>8,9)</sup>로는 알코올이 미토콘드리아가 관여하는 간독성물질을 생성한다는 것이다. 그예로 알코올을 섭취시킨 흰쥐에 있어서의 미토콘드리아 및 소포체지질이 지질과산화물을 증가시킨다는 것이다. 일반적으로 흰쥐 등을 이용한 동물실험에서는 사염화탄소로 유도한 간손상 연구가 간기능 및 지질과산화 연구의 표본으로 되어있다. 하지만 지금까지는 알코올유도성 간손상과 지질과산화에 대한 연구는 그렇게 활발하게 이루어져 있다고는 생각하지 않으며 지질과산화물의 측정방법 또한 특이성이 낮고 감도가 낮아 특히 생체시료에 적용하는데 적당하지 않은 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>. 최근에 과산화지질을 분석할 수 있는 chemiluminescence-high performance liquid chromatography (CL-HPLC)의 개발<sup>11)</sup>로 지질과산화 물질의 측정여부를 조사함으로써 생체내의 과산화물질에 관한 연구가 용이해졌다.

간장세포는 이들 과산화와 관련해 환원형인 글루타치온과 같은 수용성 항산화제 및 알파토코페롤과 같은 지용성 항산화제의 충분한 공급과 깊이 관련된 부위이다. 알코올을 다량 투여한 흰쥐에 식이 알파토코페롤을 투여한 결과 간세포내의 중성지질을 경감할 수 없었다고 하는 보고<sup>12,13)</sup>도 있으나, 이에 대한 연구는 아직까지 확립되어 있지 않은 실정이다. 본연구에서는 국산 주류인 소주를 장기간 섭취시킨 후 항산화제인 아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산과 알파토코페롤의 병합투여가 간기능과 간장내의 과산화물질의 축적에 어떻게 영향을 미치고 있는지를 알아보기 위해 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 시약

기본사료로는 고품사료(군산 제일사료공장)를 자유섭취시켰다. 알코올은 시판 국산 소주(25%)를 사용하였으며, 아스코르빈산 및 알파토코페롤은 각각 Sigma 사로부터 구입하였고, 그외의 시약은 특급을 사용했다.

### 동물

체중 120g 전후인 Sprague-Dawley (SD)계의 수컷 흰쥐를 사용해 정상대조군(CON), 에탄올 투여군(ECON), 아스코르빈산 투여군(EASC), 알파토코페롤 투여군(ETOC), 아스코르빈산 및 알파토코페롤 병합투여군(EASC+ETOC)으로 구분하였으며, 각군을 8마리로 하였다. 모든 군은 사료와 물을 실험기간중 자유섭취시켰으며, 정상대조군은 에탄올 투여대신에 생리식염수를, 그외의 군은 에탄올을 Fujii 등<sup>14)</sup> 및 손 등<sup>15)</sup>의 방법에 따라 25%의 국산소주를 5ml/kg, B. W./day의 수준으로 8주간 위내로 강제 투여했다. 8주간의 알코올 투여로 위의 두 보고에 의거하여 알코올성 간손상의 지표로 사용했다. 아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산과 알파토코페롤의 동량 혼합액을 각각 3주동안 Miyazawa 등<sup>10)</sup>의 방법에 따라 5mg/100g, B. W./rat을 매일 강제경구투여했다. 실험기간중 동물의 상태를 관찰하면서 1주일에 1회 체중을 측정했으며, 사료 섭취량은 3일에 1회 측정했으며, 체혈은 흰쥐를 에테르로 마취시킨 후, 각 장기의 상태를 관찰한 후 장기의 중량을 측정하였으며, 22gauge needle을 사용해 혈청은 복대정맥으로부터 채혈한 혈액을 3000rpm (1800g)으로 10분간 원심분리해 얻었다. 얻어진 혈액은 자동분석장치(JCA-V×100 Clinalyzer, Jeol Co.)를 이용하여 중성지질은 Bucolo 및 David법으로 실시하였고, 총콜레스테롤은 Allain 등의 효소법으로, GOT 및 GPT의 수치는 Karmen법에 의해 혈액생화학치를 측정했다.

### 지질추출

간장 및 혈장중의 총 지질은 Miyazawa 등<sup>10)</sup>과 Folch 등<sup>16)</sup>의 방법에 근거해 실시하였다.

### CL-HPLC에 의한 과산화물질의 측정

간장의 총지질에 포함된 과산화물은 Miyazawa 등<sup>10)</sup>의 방법에 따라 실시했다. 이 분석법의 체계는 순상 HPLC 및 과산화 측정용인 화학발광검출기로 구성되어 있다. HPLC 칼럼은 Gilson silica (5 $\mu$ m, 250×4.6mm)로 칼럼오븐(JASCO 860 Co.)에서 30°C로 유지시켰다. 칼럼의 이동상은 A 펌프에는 acetonitrile/butanol/water (55 : 35 : 15, v/v/v)이며, 유속은 1.1ml/min으로 하였다. B 펌프에는 화학발광시약으로 사이토크롬(말의 심장 OVI형인 Sigma사 제품) 및 luminol (3-aminophthaloyl hydrazine, Wako pure chem., Tokyo)을 100mM 봉산완충액(pH 10.0)에 녹여 8 $\mu$ g/ml를 사용했다. 발생된 화학발광은 JASCO 825-

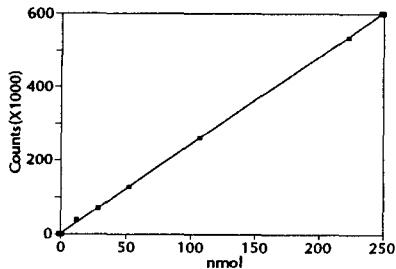


Fig. 1. Calibration curve of phosphatidyl choline hydroperoxide (PCOOH) in CL-HPLC.

CL 검출기로 측정했다. 검량곡선은 난황을 광산화시켜 얻은 순도가 높은 phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH)를 사용해 얻었다(Fig. 1).

분석치는 평균과 표준오차로 표시하였다. 통계처리에는 대조군 및 에탄올 투여군 간에는 Student's t-test로 검정하였으며, SAS의 방법<sup>17)</sup>을 이용하여 에탄올 투여군에 있어서의 각각의 아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산 · 알파토코페롤 병합투여군의 평균은 Duncan's multiple range test를 이용했다.

## 결과 및 고찰

### 일일평균 사료섭취량, 체중 및 간장중량의 변화

알코올은 주로 간에서 대사되기때문에 간에 미치는 영향은 대단히 크다. 그러나 그 발생에 관해서는 영양 결핍설<sup>18)</sup>, 산소상설<sup>19)</sup> 등이 있으며, 형태학적으로는 지방증 및 섬유화 등을 보인다는 보고<sup>20)</sup>는 있지만 아직까지 정확한 기전은 알려지지 않고있다. 장기간 알코올을 섭취시킨 흰쥐에 아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산 알파토코페롤 병합투여에 따른 일일평균사료섭취량, 체중 및 간장 중량의 변화를 Table 1에 나타내었다.

2개월간에 걸친 장기간의 알코올 투여는 대조군에 비해 사료 섭취량이 감소되는 경향이 있었고, 이로 인해 체중 또한 줄어드는 경향이 있었다. 그러나 간장의 상대적 중량은 대조군에 비해 유의하게 높은 값이었다( $p < 0.05$ ). 에탄올을 8주간 투여한 후 아스코르빈산 투여군, 알파토코페롤 투여군 및 아스코르빈산 알파토코페롤 병합투여군에서는 에탄올 투여군과 거의 비슷한 값을 나타내었고, 통계적인 유의차는 없었다.

이로써 장기간의 알코올 투여로 인해 간에 지방이 축적되어 지방간이 유발되었거나, 장기간에 걸쳐 섭취된 알코올이라는 화학적 독성물질이 산화되어 간장이 어떠한 형태로든 손상되었을 것이라고 생각된다.

Table 1. Effects of ascorbate,  $\alpha$ -tocopherol and ascorbate +  $\alpha$ -tocopherol on food intake, body weight and liver weight in chronically ethanol-administered rats

Group	Food intake (g)	Body weight (g)	Liver weight (g/100g B. W.)
CON	7.6 $\pm$ 2.2 <sup>a</sup>	327.0 $\pm$ 49.5 <sup>a</sup>	2.5 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>
ECON <sup>1</sup>	6.3 $\pm$ 2.7 <sup>a</sup>	307.8 $\pm$ 41.2 <sup>a</sup>	2.9 $\pm$ 0.3 <sup>b</sup>
EASC <sup>2</sup>	6.1 $\pm$ 1.7 <sup>a</sup>	304.9 $\pm$ 36.8 <sup>a</sup>	2.8 $\pm$ 0.2 <sup>ab</sup>
ETOC <sup>2</sup>	6.2 $\pm$ 1.6 <sup>a</sup>	311.6 $\pm$ 45.5 <sup>a</sup>	2.9 $\pm$ 0.4 <sup>ab</sup>
EASC+ETOC <sup>2</sup>	6.3 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	309.4 $\pm$ 37.7 <sup>a</sup>	2.6 $\pm$ 0.5 <sup>ab</sup>

Values are mean  $\pm$  S.D. (n=8)

Means not followed the common superscripts are significantly different at  $p < 0.05$

<sup>1</sup> Given orally with 25% ethanol (5ml/100g B.W.)

<sup>2</sup> Given orally at 0.02% levels of daily food intake (1ml/100g B.W.)

### 혈액 생화학치의 변동

아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산 · 알파토코페롤 병합투여하였을때, 나타나는 혈액 생화학치를 Table 2에 나타냈다. 혈청중의 중성지질의 값은 군간에 차이를 나타내지 않았으나, 대조군에 비해 알코올 투여군에서 증가하는 경향이 있었다. 이는 알코올 섭취로 인해서 중성지질을 과다하게 생성시킬 가능성이 있음을 시사한다 하겠다. 이와는 반대로 알코올 투여군의 총콜레스테롤 함량은 대조군에 비해 유의하게 낮은 값을 나타내었다( $p < 0.01$ ). 이것은 장기간의 알코올 섭취로 인해 콜레스테롤대사에 이상을 일으킬 가능성을 시사해주는 결과라 생각되며, 반면에 기타 아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산 · 알파토코페롤병합 투여는 대조군의 수치와 거의 같은 경향을 보이는 것은 이들이 콜레스테롤대사를 정상으로 회복시켜 간기능을 회복시켰을 가능성을 강력히 시사한다 하겠다. 이것은 간기능의 측정항목인 GPT 및 GOT 수치에서도 같은 경향을 나타내고 있음을 보여주고 있다. 즉, GPT 및 GOT 수치의 변화에 있어서 알코올 투여군이 대조군에 비해 유의하게 높았으며( $p < 0.01$ ), 이와 아울러 에탄올군에 아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산 · 알파토코페롤 병합투여를 하면 에탄올군에 비해 유의하게( $p < 0.01$ ) 낮아진 현상을 볼 수 있다.

위의 결과로써 장기간 알코올투여로 인해 지질대사의 변화 및 간기능 등의 이상은 아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산 · 알파토코페롤 병합투여가 간기능을 회복시킨다는 것을 알 수 있으며, 특히 GPT 수치에서는 알파토코페롤 단독투여군 및 아스코르빈산 · 알파토코페롤 병합투여군이 아스코르빈산 단독투여군보다 더 효과적이라고 할수 있겠다.

이러한 결과는 아스코르빈산 및 알파토코페롤이 산

**Table 2. Effects of ascorbate,  $\alpha$ -tocopherol and ascorbate +  $\alpha$ -tocopherol on the parameters of liver function in chronically ethanol-administered rats**

Group	Plasma			
	TG (mg/dl)	T Chol. (mg/dl)	GPT (lu/L)	GOT (lu/L)
CON	91.0±13.5 <sup>a</sup>	75.1 ± 7.1 <sup>a</sup>	30.7 ± 7.6 <sup>a</sup>	109.0±15.0 <sup>a</sup>
ECON <sup>1</sup>	104.8±21.5 <sup>a</sup>	55.3 ± 10.9 <sup>b</sup>	49.5 ± 10.4 <sup>b</sup>	123.5±13.9 <sup>b</sup>
EASC <sup>2</sup>	96.1±30.3 <sup>a</sup>	77.4 ± 9.4 <sup>ac</sup>	39.1 ± 5.6 <sup>ac</sup>	106.3±17.4 <sup>a</sup>
ETOC <sup>2</sup>	96.6±23.0 <sup>a</sup>	67.6 ± 13.5 <sup>abc</sup>	35.5 ± 2.9 <sup>ac</sup>	108.3±11.3 <sup>a</sup>
EASC + ETOC <sup>2</sup>	83.9±19.1 <sup>a</sup>	65.1 ± 7.3 <sup>abc</sup>	36.7 ± 8.9 <sup>ac</sup>	110.3±13.9 <sup>a</sup>

Values are mean ± S.D. (n=8)

Means not followed the common superscripts are significantly different at p<0.05

<sup>1</sup> Given orally with 25% ethanol (5ml/ 100g B.W.)

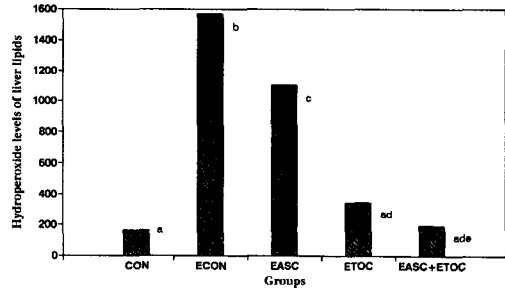
<sup>2</sup> Given orally at 0.02% levels of daily food intake (1ml/100g B.W.)

화환원계에서 간장의 해독작용에 상승적으로 영향을 미치고 있다는 보고와 잘 일치<sup>21)</sup>되고있다.

CL-HPLC에 의한 간장중의 과산화물의 생성변화 조사

에탄올의 산화과정에서의 간장의 주위지질과 과산화물질의 생성여부를 파악함으로써 에탄올이 간장에 미치는 효과를 먼저 조사하고 아스코르빈산과 알파토코페롤 그리고 각각의 병합투여가 이들에 미치는 효과를 알아보고자 장기간의 에탄올을 투여한 흰쥐에 아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산·알파토코페롤 병합투여가 간장에 미치는 영향을 CL-HPLC를 이용해 과산화물의 생성량을 측정해 조사하였다. 그 결과 Fig. 2에 나타난 바와같이 정상대조군(168.6nmol/g liver tissue)에 비해 알코올 투여군(1569.8nmol/g liver tissue)에서 거의 10배 정도로 과산화물가를 생성한다는 것을 알 수 있었다.

반면, 아스코르빈산 투여군(1106.4nmol/g liver tissue), 알파토코페롤 투여군(347.8nmol/g liver tissue) 및 아스코르빈산·알파토코페롤 병합투여군(197.5 nmol/g liver tissue)이 에탄올투여군에 비해 각각 유의하게 p<0.05, p< 0.01 및 p<0.01의 낮은 값을 나타내었다. 아스코르빈산은 철이나 구리 등이 존재할 때 과산화물의 환원으로 오히려 과산화물을 형성시킨다는 보고<sup>22)</sup>에 비추어 볼 때 과산화물가의 생성에 있어서는 아스코르빈산 투여군이 정상대조군보다 오히려 높은 값을 나타내어, 아스코르빈산 투여군은 알코올성 지방간의 과산화지질의 생성을 방지하는 데는 그렇게 유효하지는 못한 것으로 생각되며, 이에 반해 알파토코페롤 단독투여나 아스코르빈산·알파토코페롤 병합투여군이 에탄올투여군에 비해 유의하게 (p<0.001) 낮음으로써 간장지방의 과산화지질생성을 억제하는



**Fig. 2. Effects of ascorbate, tocopherol, ascorbate and tocopherol on hydroperoxide levels of liver lipids in chronically ethanol-administered rats.**

Values are means(n=8). Means not followed the common superscripts are significantly different at p<0.05.

데 가장 효과적인 것으로 나타났다. Miyazawa 등<sup>10)</sup>의 보고에 의하면 phosphatidylcholine hydroperoxide는 간 세포막에 관련된 간장지질의 주요 인지질로 간세포 손상에 관련되어 있다고 했다.

Diluzio<sup>23)</sup>은 에탄올 투여시간과 GOT와 GPT 수치 사이에는 비례관계가 있다고 했으나, 본실험에서 8주간 에탄올을 투여한 후 아스코르빈산·토코페롤 병합 혼합액을 투여할 때에는 약 3주간의 에탄올 투여군에 생리식염수만을 투여 한 기간이 에탄올 투여군에 있어서는 상당한 회복기간임에도 불구하고 간장지질에서의 과산화물의 형성은 매우 큰 것으로 나타났다. Phosphatidylcholine hydroperoxide는 *in vivo*에서의 지질과산화의 지표로 사용될 수 있을 것으로 생각되어지며 장기적인 에탄올섭취는 세포막수준에서 활성유리기를 생성시켜 지질과산화물을 형성하거나 세포에 손상을 주며<sup>7)</sup>, 사염화탄소로 유도시킨 간손상의 연구<sup>24)</sup>에 있어서는 간세포에서 발생된 과산화지질가는 알파토코페롤에 의해 억제된다는 것을 밝혔으며, 또한 간질환

과 알파토코페롤간에는 상호 밀접하게 관련되어져 있으며, 간세포에서의 지질과산화로 인해 생성된 유리기가 간손상을 유발하게 되는데, 이때 아스코르빈산 및 알파토코페롤 등이 존재할때 간손상을 보호해준다는 보고<sup>29)</sup>가 있다. 이와같은 점으로 미루어 아스코르빈산 및 알파토코페롤은 에탄올로 유도된 간손상에 있어서도 지질과산화로 인해 생성된 활성유리기의 연쇄반응을 중지시킴으로써 간장내의 항산화적 작용에 중요한 역할을 할것으로 사료된다. 이로써 알코올로 유도된 간손상은 일정한 회복기간을 둔다고 해도 혈액 등의 간기능 수치는 회복되지만 간세포 수준에서의 손상은 상당히 오랜기간 지속될 가능성이 있으며, 과산화지질의 형성이 대단히 심하다는 것을 알 수 있다. 이들의 과산화를 방지하는데 천연항산화제인 알파토코페롤 및 아스코르빈산 알파토코페롤 병합투여군이 매우 효과적이라는 것이 *in vivo*에서도 작용할 가능성이 강하게 시사된다.

## 요 약

본연구는 장기간의 에탄올을 섭취시킨 흰쥐에 있어서 최근에 개발된 CL-HPLC를 이용해 측정한 과산화물 및 혈액 생화학치의 변화를 조사하고, 또한 이들 수치에 미치는 아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산 알파토코페롤 병합투여의 영향을 알아보기 위하여 실시하였다. 그 결과, 에탄올 투여군은 대조군에 비하여 체중은 감소하였으나, 상대적 간장중량, GPT의 수치가 증가하였으며, 특히 과산화물가가 유의하게( $p < 0.001$ ) 증가하였다. 반면에 에탄올 투여군에 3주동안 아스코르빈산, 알파토코페롤 및 아스코르빈산·알파토코페롤 병합 투여를 한 결과, 알파토코페롤 투여군 및 아스코르빈산·알파토코페롤 병합투여군에서 상대적 간장중량, 콜레스테롤함량, GPT의 수치 및 과산화물가가 회복되었다. 이 결과는 식이중의 알파토코페롤 및 아스코르빈산·알파토코페롤 투여가 에탄올로 유도된 간장의 과산화지질의 형성을 방지해, 간기능을 회복시키는 데 효과적이라는 것을 시사한다 하겠다.

## 문 헌

- Lieber, C. S., Jones, D. P. and Mendelson, J. : Fatty liver, hyperlipemia and hyperuricemia produced by prolonged alcohol consumption despite adequate dietary intake. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **76**, 289(1963)
- Lieber, C. S., Jones, D. P. and Decali, L. M. : Effects of prolonged ethanol intake ; Production of fatty despite adequate diets. *J. Clin. Invest.*, **44**, 1009(1965)
- Lieber, C. S. and Decali, L. M. : An experimental model alcohol feeding and liver injury baboon. *J. Med. Primatol.*, **3**, 153(1974)
- Yoo, H. Y., Kim, J. M. and Koo, K. H. : An experimental study on the effect of Ginseng saponin upon alcoholic liver injury. *J. Hanyang Med. Coll.*, **24**(2), 287(1982)
- Moon, V. H. : Experimental cirrhosis in relation to human cirrhosis. *Arch. Pathol.*, **18**, 381(1934)
- Yoshikawa, T. and Kondo, M. : Free radical lipid peroxidation and vitamin E in liver injury. In "Handbook of free radical and antioxidants in biomedicine." Jaine, M., Alexander, T. and Qintanilha, H. (eds.), Weber, CRC Press., Vol. 2, p.167(1989)
- Videla, L. A., Fernandez, V., Vgarte, G. and Valenzuela, A. : Effects of acute ethanol intoxication on the content of reduced glutathione of the liver in relation to its peroxidative capacity in the rat. *FEBS Lett.*, **111**, 6(1980)
- Comporti, M., Beneditte, A. and Chieli, E. : Studies on *in vitro* peroxidation of liver lipids in ethanol-treated rats. *Lipids*, **8**, 498(1973)
- MacDonald, C. M. : The effects of ethanol on hepatic lipid peroxidation and on the activities of glutathione reductase and peroxidase. *FEBS Lett.*, **35**, 227(1973)
- Miyazawa, T., Suzuki, T., Fujimoto, K. and Kaneda, T. : Phospholipid hydroperoxide accumulation in liver of rats intoxicated with carbon tetrachloride and its inhibition by dietary tocopherol. *J. Biochem.*, **107**, 683(1990)
- Miyazawa, T., Fujimoto, K. and Kaneda, T. : Detection of picomole levels in lipid hydroperoxides by a chemiluminescence assay. *Anal. Lett.*, **20**, 915(1987)
- Lieber, C. S. : Alcohol, protein metabolism and liver injury. *Gastroenterology*, **7**, 373(1980)
- Klatskin, G. and Krehl, W. A. : The significance of the plasma tocopherol concentration and of tocopherol tolerance tests in liver disease. *J. Clin. Invest.*, **29**, 1528(1950)
- Fujii, M., Ohmachi, T., Sagami, I. and Watanabe, M. : Liver microsomal drug metabolism in ethanol-treated hamsters. *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 3881(1985)
- Son, Y. J., Shin, H. K. and Kim, K. S. : 에탄올의 장기 투여가 식염성 고혈압 흰쥐의 혈압에 미치는 영향에 관한 연구. *Hanyang Med. Coll.*, **4**(1), 83(1984)
- Folch, J., Lees, M. S. and Stanley, G. H. : A Simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, **220**, 497(1957)
- SAS. Statistical analysis system users guide : *Statistics*. SAS Institute Inc., Cary, NC., p.157(1982)
- Klatskin, G., Krehl, W. A. and Conn, H. : Effects of prolonged alcohol ingestion on the liver of the rat. *J. Biol. Med.*, **100**, 605(1954)
- Lieber, C. S., Decali, L. M. and Rubin, E. : Quantita-

- tive relationship between the amount of dietary fat and the severity of the alcoholic fatty acid. *Am. J. Clin. Nutr.*, **23**, 474 (1970)
20. Rubin, E. and Lieber, C. S. : The effect of alcohol on the choline requirement. *Engl. J. Med.*, **290**, 128 (1974)
  21. Emil, G. : Interaction between vitamin C and vitamin E, cytochrome P-450. In "*Handbook of free radical and antioxidants in biomedicine.*" Jaine, M., Alexander, T. and Quintanilha, H. (eds.), Weber, CRC Press., Vol. 2, p.95 (1989)
  22. Shaw, S., Jayatilleke, E., Ross, W. A., Gordon, E. R. and Lieber, C. S. : Ethanol induced lipid peroxidation : Potentiation by chronic alcohol feeding and attenuation by methionine. *J. Lab. Clin. Med.*, **98**, 417(1981)
  23. Diluzio, N. R. : The effect of acute ethanol intoxication on liver and plasma lipid fraction in the rat. *Am. J. Physiol.*, **194**, 453 (1968)
  24. Macdonald, C. M. : The effects of ethanol on hepatic lipid peroxidation and on the activities of glutathione reductase and peroxidase. *FEBS Lett.*, **35**, 227(1973)
  25. Yoshioka, T., Takemura, S. and Kondo, M. : Alphatocopherol level in liver diseases. *Acta. Vitaminol. Enzymol.*, **4**, 311 (1982)

(1992년 12월 7일 접수)