

식이 Linolenic Acid와 Linoleic Acid 함량변화가 흰쥐의 연령에 따른 지방대사 및 항혈전효과에 미치는 영향*

윤군애 · 정혜경** · 김숙희***

동의대학교 식품영양학과, 호서대학교 식품영양학과**

이화여자대학교 식품영양학과***

The Effect of Diet Varing Linolenic Acid and Linoleic Acid Content on Lipid Metabolism and Antithrombosis in Different Aged Rats

Yoon, Gun Ae · Chung, Hye Kyung** · Kim, Sook He***

Department of Food and Nutrition, Donggeui University, Pusan, Korea

*Department of Food and Nutrition,** Hoseu University, Chunan, Korea*

*Department of Food and Nutrition,*** Ewha Womans University, Seoul, Korea*

ABSTRACT

This study was done to investigate the effect of age and dietary linolenic acid content and the linolenic acid/linoleic acid(LNA/LA) ratio on the lipid metabolism and formation of PGI₂ and TXA₂.

The male Spraguc-Dawley rats were fed 6 different diets with 0.2, 0.4, 0.6 of LNA/LA ratio within either 8% LNA(high LNA) or 4% LNA(low LNA) of fatty acid content for different feeding period(1, 4, 12 month). The dietary fat used were sesame oil, perilla oil, soybean oil and beef tallow.

The concentration of serum total lipid, total cholesterol and HDL-C were increased with aging. Triglyceride concentration was decreased in 0.2 ratio of LNA/LA. The lipid content of liver showed similar tendency to that of serum.

The ratio of PGI₂/TXA₂ was increased in 1 month rats and antithrombotic effect was reduced significantly with increasing age. The PGI₂/TXA₂ ratio was tended to be higher in diet of 0.2 and 0.4 LNA/LA ratio at high LNA level and in diet of 0.6 LNA/LA ratio at low LNA level. Especially PGI₂/TXA₂ ratio was increased linearly with rising LNA/LA ratio at low LNA level. It seemed that the LNA content and LNA/LA ratio had interaction to increase the antithrombotic effect by changing TXA₂ synthesis.

And the dietary fatty acid related effect lowering the serum and liver lipid content, excepting triglyceride, was increased when dictary n3/n6 ratio was high(0.6) at both high and low n3 level. Therefore, it could not be recommended to consume large amount of n3 fatty acid or

채택일 : 1994년 9월 14일

*본 연구는 1992년도 한국학술진흥재단 연구비 지원으로 수행되었음.

high ratio of n3/n6 to prevent cardiovascular diseases. These results suggested that the dietary fatty acid ratio of n3/n6 could be determined based on the n-3 content of dietary fat to reduce the risk of cardiovascular disease.

KEY WORDS : linolenic acid · linoleic acid · serum lipid · prostaglandin I₂/thromboxane A₂ (PGI₂/TXA₂) · antithrombotic effect.

서 론

대부분의 심혈관질환은 arterial thrombosis에 의해 유발되어 혈관을 통한 혈액의 흐름을 폐쇄시키고 조직에 필요한 산소의 공급을 고갈시킨다. 혈전이 생기는 원인은 정확히 규명되지 않았으나 혈소판의 응집이 관여하는 것으로 알려져 있고, 동맥벽에 지방의 축적과 함께 과잉의 혈소판이 응집되어 있는 상태를 동맥경화라고 한다. 그러나 혈소판의 응집은 정상적인 지혈작용이므로 혈전증은 혈소판 응집인자와 항응집인자 사이의 불균형에서 오는 과도한 지혈작용의 결과로 생각된다. 즉 혈소판 응집인자인 thromboxane A₂(TXA₂) 합성율과 항응집인자인 prostaglandin I₂(PGI₂) 합성율이 이들의 균형을 조절하는 중요한 요소가 된다^{1,4)}.

최근의 연구에 의하면 심혈관질환을 유발하는 위험인자를 줄이기 위해 arachidonic acid로부터 eicosanoids의 생성을 억제하는 것이 바람직하며, 이는 식이내 n6계 지방산을 n3계 지방산으로 대체함으로써 가능한 것으로 알려져 있다⁵⁻⁷⁾. Dyerberg등에 의하면 심장병으로 인한 사망율이나 경색증 및 뇌졸중의 발병율이 낮아지고, 혈청내 콜레스테롤, 중성지방, VLDL, LDL함량의 저하와 함께 HDL 함량이 높았던 집단에서 n3/n6 지방산비율이 높은 fish나 fish oil섭취가 높았던 것으로 나타났다. 이처럼 N3계 지방산이 동맥경화 유발을 저하시키는 현상은 이들 지방산이 혈소판응집을 저하시키기 때문이며, 한편으로는 serum lipid를 감소시키는 특성이 있기 때문으로 보고 있다⁸⁻¹³⁾.

N-3계 지방산과 관련된 많은 연구가 eicosapentaenoic acid와 docosahexaenoic acid를 급원으로하여 수행되어왔고, 우리나라에서 생산소비되는 들기름에 다량 포함된 n3계 지방산인 linolenic acid가 순

환계 질환과 관련된 생리적효과가 있는 것으로 보고되고 있다¹⁴⁻¹⁵⁾. 이에 본 연구는 들기름을 급원으로 하여 linolenic acid(LNA) 함량과 LNA/LA(linolenic acid) 비율을 달리한 식이 및 연령의 증가가 심혈관질환과 관련된 위험인자로서 혈청내 지방조성에 주는 영향을 파악하고, TXA₂와 PGI₂ 생성력을 측정하여 혈전형성능력을 추정하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험식이 및 동물사육

이유식후의 Sprague-dawley종 수컷 흰쥐를 고형 배합사료로 1주일간 적응시킨 후 한 군당 8마리씩 6군으로 분류하여 1, 4, 12개월간 사육하였다. 실험식이의 지방함량은 총섭취열량의 20%로 하였고, 지방의 급원으로 참기름, 들기름, 콩기름, 우지를 배합하여 식이내 지방산조성을 조절하였다. 식이는 Linolenic acid 함량이 8%인 식이(H-LNA)와 4%인 식이(L-LNA)로 고정한 상태에서 각기 LNA/LA(linolenic/linoleic acid)비율을 0.2, 0.4, 0.6으로 구분하였다(Table 1, 2). 실험기간동안 물과 식이는 제한없이 공급되었다.

2. 시료의 채취

실험식이 투여 기간 종료시 흰쥐를 12시간 절식 후 ethyl ether로 마취한 다음 개복하여 3.8% sodium citrate 0.1ml가 담겨진 10ml 주사기로 심장에서 혈액을 채취하였다. 혈액은 1100r.p.m.에서 20분간 원심분리(Sorvall RT-6000 centrifuge)하여 platelet rich plasma(PRP)를 얻었고, 이중 일부를 취하여 혈소판수(Coulter Counter)와 TXA₂생성능력을 측정하기 위한 시료로 사용하였다. 나머지 PRP는 다시 2800r.p.m.에서 15분 간 원심분리하여

Table 1. Composition of diet¹⁾

Group	(g/Kg Diet)					
	High linolenic acid(H-LNA)			Low linolenic acid(L-LNA)		
Diet ingredients	0.2	0.4	0.6	0.2	0.4	0.6
Corn starch	700	700	700	700	700	700
Casein	150	150	150	150	150	150
Fat	100	100	100	100	100	100
Soy oil	62	15	9	14	0	0
Sesame oil	15	20	12	24	17	8
Pecilla oil	5	11	12	4	6	6
Beef tallow	18	54	67	58	77	86
Salt mixture	35	35	35	35	35	35
Vitamin mixture	10	10	10	10	10	10
Choline	2	2	2	2	2	2
DL-Methionine	3	3	3	3	3	3

1) AIN(American Institute of Nutrition)¹⁶⁾

Table 2. Fatty acid composition of diet

Group	(g/Kg Diet)					
	High linolenic acid			Low linolenic acid		
Fatty acids	0.2	0.4	0.6	0.2	0.4	0.6
Saturated FA	21.31	33.43	37.98	35.23	41.80	45.04
18 : 1	27.07	33.63	34.46	35.31	37.26	37.32
18 : 2	40.62	19.94	13.60	20.15	10.36	6.50
18 : 3	8.04	7.98	8.04	4.01	4.06	4.02
Others	2.96	5.02	5.92	5.30	6.52	7.12
18 : 3/18 : 2	0.2	0.4	0.6	0.2	0.4	0.6
P/S ratio ¹⁾	2.42	0.99	0.73	0.84	0.50	0.39

1) P/S ratio = Σ polyunsaturated fatty acids / Σ saturated fatty acids

상등액의 혈청을 얻었다.

3. 혈청지방 분석

혈청의 총지방함량은 Frings방법¹⁷⁾에 의해 측정하였다. 혈청의 총 cholesterol(영동제약)과 HDL-cholesterol(국제시약, 일본)은 cholesterol esterase를 이용한 효소법 kit로 측정하였고, 중성지방은 lipoprotein lipase를 포함하는 효소법 kit로 550nm에서 비색정량하였다.

4. 간의 지방함량 분석

일정량의 조직을 취하여 chloroform-methanol-H₂O의 부피 비가 1 : 2 : 0.8이 되도록하여 단일상으로 만들어 정제한 다음, chloroform과 물을 가하여 chloroform-methanol-H₂O의 부피비가 1 : 1 : 0.9가 되도록 하였다. 이를 원심분리하여 chloro-

form층을 얻었고 chloroform층을 건조시켜 지방정량분석 시료로 사용하였다¹⁸⁾.

조직의 cholesterol과 중성지방 함량은 일정량의 추출된 지방을 취하여 각기 Zak방법¹⁹⁾과 Biggs의 방법²⁰⁾에 따라 측정하였다.

5. Thromboxane A₂와 Prostaglandin I₂의 생성 능력

1.5 × 10⁹의 혈소판을 함유하는 platelet rich plasma (PRP)를 1,160g에서 9분간 원심분리하여 얻은 platelet pellet를 Tyrode's buffer로 세척하였다. Washed platelet pellet는 Tyrode's buffer로 재부유시킨 다음 CaCl₂를 함유하는 Tyrode's buffer를 첨가하여 37°C에서 1분간 항온처리한다. 여기에 ADP suspension을 첨가하고 6분간 다시 항온처리한 후 2,060

g에서 원심분리하여 상등액을 얻었다²¹⁾. 상등액은 -70°C 에서 저장하였다가 thromboxane B2 [^3H] assay system(Amersham TRK 780)으로 radioimmunoassay하였다.

대동맥을 취하여 주위의 조직을 정리하여 ice cold saline에 washing한 후, 1cm길이로 절취하여 PCl_2 생성능력을 측정하기 위한 시료로 사용하였다. 절취된 대동맥은 0.05M Tris buffer(pH 7.4)를 넣고 37°C 에서 30분동안 shaking water bath에서 항온처리한 후 조직을 꺼낸 다음 ADP를 첨가하고 다시 30분간 항온처리하였다²²⁾. Aliquot을 4.8M formic acid가 들어있는 polyethylene tube로 옮겨서 -70°C 에서 저장하였다가 6-keto-prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ assay system(Amersham TRK 790)으로 radioimmunoassay하였다. 대동맥은 항온처리후 무게를 측정하고 100°C 에서 하룻동안 건조시킨 다음 hexane으로 지방을 제거하고, 다시 100°C 에서 건조시켜 fat free dry weight를 측정하여 이를 기준으로 6-keto-prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ 량을 계산하였다.

6. 자료의 통계처리

실험분석의 결과는 평균치와 표준오차를 계산하였고 각 실험군의 평균치간의 유의성은 $\alpha=0.05$ 수준에서 Duncan's test로 검증하였다. 나이와, LNA 함량의 고저 그리고 LNA/LA비율사이의 교호작용은 $\alpha=0.05$ 수준에서 3-way ANOVA analysis의해 분석하였다. 이의 결과는 유의성이 있는 것만 표시하였다.

실험결과

1. 혈청의 지방 함량

혈청내 지방조성은 Table 3에서와 같다. 혈청내 총지방함량은 1개월군이 다른 두연령군에 비해 유의적으로 낮았으며 그 이후 증가하여 4개월과 12개월은 비슷한 수치를 보였다. 식이지방산조성의 효과는 유의성이 없지만 요인별 분석에 의하면 총지방은 H-LNA군이 L-LNA군보다 낮은 경향을 보였으며, 지방산조성비에 의하면 총지방함량이 높았던 4개월과 12개월군에서 LNA-LA비가 0.2, 0.4

에 비해 0.6일 때 총지방량이 낮았다. 특히 H-LNA에서 LNA/LA비율이 0.6일 때 낮았으며 1개월의 H-LNA-0.6의 식이에서 가장 낮게 나타났다. 즉 LNA함량이 높고 LNA/LA비율이 높을 때 혈청 총지방량이 감소함을 보였다.

혈청 중성지방은 총지방함량과는 달리 12개월에서 가장 낮은 수치를 보였고, 1개월에서 4개월이 되면서 유의적으로 높아졌고 12개월이 되면서 다시 감소하는 양상이었다. 1개월과 12개월에서 중성지방함량은 H-LNA와 L-LNA식이 사이에 큰 차이는 없지만 중성지방량이 가장 높았던 4개월에는 H-LNA식이에서 평균 77.49mg/dl로서 L-LNA의 96.69 mg/dl에 비해 유의적으로 낮았다. 지방산비율에 의한 효과는 H-LNA, L-LNA 모두 LNA/LA비가 0.2인 식이가 다른 비율보다 중성지방을 저하시키는 효과가 있으며, 이러한 효과는 나이에따라 유의적으로 다른 양상을 보여 1개월과 4개월에서는 H-LNA-0.2식이가 중성지방량이 가장 낮았으나 12개월은 L-LNA-0.2 식이가 중성지방이 가장 낮았다.

혈청콜레스테롤은 나이가 많아지면서 증가하여 4개월, 12개월보다 1개월에서 유의적으로 낮았다. 각 연령군에서 LNA함량에 따른 차이는 없으나 H-LNA, L-LNA 모두 LNA/LA비율이 0.6일 때 콜레스테롤함량이 낮게 나타났다. 식이지방산의 함량과 비율에 의한 영향은 연령과 상호작용함으로써 1개월에는 L-LNA-0.2식이에서 콜레스테롤함량이 가장 낮았으나 콜레스테롤이 증가하는 4개월과 12개월에는 H-LNA의 0.6식이군에서 콜레스테롤을 저하시키는 효과가 가장 크게 나타났다. 즉 콜레스테롤은 나이가 증가하면서 LNA함량이 높고 LNA/LA비율이 높을때 그 함량이 낮아지는 효과가 있었다.

HDL-C(HDL-cholesterol)은 1개월에서 가장 낮았고 4개월과 12개월에 유의적으로 증가하였다. 식이내 LNA함량이나 비율에 따른 차이는 없으나 H-LNA군에서 HDL-C의 함량이 다소 낮은 경향이었고, H-LNA, L-LNA 모두 0.6비율의 식이가 다른 두 비율의 식이보다 HDL-C를 낮추는 양상을 보였다.

Table 3. Concentration of serum lipid (mg/dl)

Variables	Total lipid		Triglyceride		Total cholesterol		HDL-Cholesterol		
	H-LNA	L-LNA	H-LNA	L-LNA	H-LNA	L-LNA	H-LNA	L-LNA	
1M	0.2	195.35 ^{1)cd}	192.34 ^{d2)}	40.51 ^g	52.73 ^{clg}	71.52 ^{cd}	51.66 ^f	38.65 ^{cfg}	40.84 ^{dcfg}
		± 7.47	± 5.61	± 4.32	± 5.07	± 6.01	± 0.78	± 2.37	± 1.46
	0.4	197.07 ^{cd}	196.51 ^{cd}	63.51 ^{de}	53.79 ^{cfg}	68.92 ^{cd}	56.96 ^{cl}	34.43 ^g	40.35 ^{dcfg}
		± 12.36	± 6.20	± 3.70	± 1.67	± 4.45	± 0.00	± 4.50	± 1.73
	0.6	187.61 ^c	206.69 ^{bcd}	57.76 ^{dclg}	59.61 ^{dcl}	66.49 ^{de}	66.77 ^{de}	36.94 ^{fg}	37.63 ^{fg}
		± 11.16	± 4.66	± 8.46	± 2.93	± 8.52	± 6.54	± 3.78	± 3.78
4M	0.2	231.71 ^{abc}	207.43 ^{abcd}	72.24 ^{cd}	83.33 ^{bc}	80.70 ^{abcd}	76.98 ^{abcd}	50.18 ^{abcd}	53.13 ^{abc}
		± 4.93	± 7.55	± 8.15	± 5.71	± 0.67	± 5.78	± 3.78	± 2.34
	0.4	208.85 ^{abcd}	244.09 ^a	83.91 ^{bc}	106.32 ^a	80.46 ^{abcd}	79.84 ^{abcd}	51.35 ^{abcd}	59.69 ^a
		± 8.14	± 14.36	± 9.08	± 9.43	± 4.29	± 3.81	± 1.30	± 1.70
	0.6	202.66 ^{bcd}	222.08 ^{abcd}	80.32 ^c	99.88 ^{ab}	70.89 ^{cd}	71.83 ^{cd}	49.82 ^{abcde}	53.49 ^{abc}
		± 15.32	± 9.31	± 10.05	± 6.08	± 7.30	± 3.31	± 2.27	± 0.63
12M	0.2	217.50 ^{abcd}	236.84 ^{ab}	45.48 ^{clg}	41.19 ^{fg}	89.24 ^a	87.66 ^{ab}	56.84 ^{ab}	52.30 ^{abc}
		± 15.76	± 8.70	± 4.29	± 2.91	± 2.16	± 2.08	± 5.06	± 4.12
	0.4	221.37 ^{abcd}	224.81 ^{abcd}	45.47 ^{cfg}	49.09 ^{cfg}	78.16 ^{abcd}	75.08 ^{abcd}	44.17 ^{dcfg}	51.13 ^{abcd}
		± 13.85	± 12.22	± 2.06	± 1.69	± 3.85	± 3.19	± 1.78	± 3.34
	0.6	208.04 ^{abcd}	209.26 ^{abcd}	44.93 ^{cfg}	43.31 ^{fg}	73.67 ^{bcd}	81.96 ^{abc}	46.96 ^{bcddef}	47.78 ^{bcddef}
		± 12.04	± 15.13	± 2.42	± 1.94	± 4.74	± 3.21	± 5.15	± 6.68
Significant factors ⁴⁾	A ^{***3)}		A ^{***}}		A ^{**}}		A ^{***}}		
			C ^{**}}		A×R ^{**}}				
			R ^{***}}		C×R ^{**}}				
			A×C ^{**}}						

1) Mean± S.E.

2) Values with different alphabet within one variable were significantly different at $\alpha=0.05$ by Duncan's Test.

3) Statistical significance of factors was calculated by 3-way ANOVA.

*, **, *** : significant at $\alpha=0.05$, $\alpha=0.01$, $\alpha=0.001$ respectively.

4) A : age, C : linolenic acid content, R : linolenic acid/linoleic acid ratio.

2. 간의 지방 함량

간의 총지방량은 1개월에서 가장 낮고 4개월에서 증가하여 12개월에 약간 감소하였다. 식이내 LNA 수준에 따라 혈청 총지방과는 달리 L-LNA에서 낮은 경향을 나타냈고 LNA/LA비율에 따라서는 0.6비율에서 낮은 경향이였다(Table 4).

간내 중성지방은 1개월에서 가장 낮았고 4개월에 증가를 보이나 12개월이 되면서 감소양상을 보였다. 그러나 이러한 나이에 따른 양상은 H-LNA에서는 큰 변화를 보이지 않았지만 L-LNA에서는 뚜렷하게 나타났다. 중성지방에 대한 L-LNA함량의 효과는

나이에 따라 다르게 나타나 중성지방이 많은 4개월에서는 H-LNA일 때 중성지방을 낮추는 효과가 크지만 중성지방이 낮은 1개월과 12개월에서는 L-LNA에서 유의적으로 그 효과가 컸다. 또한 중성지방의 수치가 낮았던 1개월, 12개월군은 L-LNA 식이에서 LNA/LA비율이 0.2와 0.6일 때 중성지방의 함량이 저하되는 경향을 볼 수 있었다.

콜레스테롤은 나이에따라 유의적으로 증가하나 H-LNA경우는 12개월까지 계속 증가하는데 비해 L-LNA에서는 12개월에 이르러 다소 감소추세를 보였다. 또한 H-LNA에 비해 L-LNA에서 콜레스테

지방대사와 항혈전효과

Table 4. Lipid contents of liver

Variables Group	Total Lipid(g/g liver)		Triglyceride(mg/g liver)		Cholesterol(mg/g liver)	
	H-LNA	L-LNA	H-LNA	L-LNA	H-LNA	L-LNA
1M 0.2	0.055 ^{1)bcd}	0.044 ^{cd2)}	25.48 ^{abc}	12.30 ^d	5.21 ^{abcd}	4.25 ^{def}
	± 0.01	± 0.01	± 4.48	± 1.20	± 0.60	± 0.26
	0.053 ^{bcd}	0.050 ^{cd}	21.96 ^{abcd}	21.10 ^{abcd}	4.65 ^{bcdef}	4.28 ^{cdef}
0.4	± 0.01	± 0.01	± 3.89	± 3.63	± 0.14	± 0.40
	0.045 ^{cd}	0.042 ^d	17.10 ^{bcd}	12.65 ^d	3.48 ^f	3.91 ^{ef}
0.6	± 0.01	± 0.01	± 3.46	± 2.03	± 0.24	± 0.24
	0.074 ^{ab}	0.074 ^{ab}	27.37 ^{abc}	32.68 ^a	6.18 ^a	5.67 ^{abc}
4M 0.2	± 0.02	± 0.01	± 3.92	± 3.72	± 0.77	± 0.31
	0.052 ^{bcd}	0.068 ^{abc}	20.94 ^{abcd}	30.58 ^a	4.49 ^{bcdef}	5.49 ^{abcd}
0.4	± 0.01	± 0.01	± 3.10	± 5.61	± 0.30	± 0.43
	0.083 ^a	0.055 ^{bcd}	26.56 ^{abc}	29.87 ^{ab}	5.87 ^{ab}	5.53 ^{abcd}
0.6	± 0.02	± 0.02	± 1.21	± 4.73	± 0.73	± 0.33
	0.065 ^{abcd}	0.061 ^{abcd}	24.91 ^{abcd}	17.03 ^{cd}	6.41 ^a	5.47 ^{abcd}
12M 0.2	± 0.01	± 0.01	± 2.95	± 2.51	± 0.64	± 0.28
	0.064 ^{abcd}	0.056 ^{bcd}	25.53 ^{abc}	21.65 ^{abcd}	6.30 ^a	5.22 ^{abcd}
0.4	± 0.01	± 0.01	± 3.88	± 3.51	± 0.28	± 0.40
	0.059 ^{bd}	0.058 ^{bcd}	23.92 ^{abcd}	17.11 ^{bcd}	5.69 ^{abc}	5.03 ^{abcde}
0.6	± 0.01	± 0.01	± 4.74	± 5.32	± 0.38	± 0.27
	Significant factors ⁴⁾	A ^{** ** 3)}	A ^{** **}	CXA ^{** **}	A ^{** **}	R [*]

1) Mean ± S.E.

2) Values with different alphabet within one variable were significantly different at $\alpha=0.05$ by Duncan's Test.

3) Statistical significance of factors was calculated by 3-way ANOVA.

*, **, *** : significant at $\alpha=0.05$, $\alpha=0.01$, $\alpha=0.001$ respectively.

4) A : age, C : linolenic acid content, R : linolenic acid/linoleic acid ratio.

를량이 더 낮았고 12개월에서는 특히 낮았다. 지방산의 비율별로 볼 때 LNA/LA비율이 클 수록 콜레스테롤량이 유의적으로 저하하였다. 간내 지방축적은 어린 쥐에서 가장 낮았고, 대체로 H-LNA보다 L-LNA에서 그리고 LNA/LA비율이 높을 때 간내 지방축적량이 감소하였다.

3. 혈소판의 thromboxane A₂와 동맥의 prostacyclin의 생성량

Thromboxane A₂(TXA₂)와 prostacyclin(PGI₂)의 생성량 분석을 위해 각기 이들의 안정된 대사물인 thromboxane B₂(TXB₂)와 6-keto-prostaglandin F_{1α} (6-keto-PGF_{1α})의 함량을 측정하여 이들의 생성량으로 산출하였다.

TXA₂의 생성량은 1.5×10⁹개의 혈소판에서 측정하였고, PGI₂는 ascending aorta에서 분석하여 fat free aorta 1mg단위당으로 표시하였다. TXA₂는 연령증가와 함께 생성량이 높아져 12개월에 이르러 크게 증가하였다. 식이지방산 조성이 주는 영향은 나이에 따라서 다르게 나타나는데 H-LNA식이의 경우 1개월과 12개월군에서 LNA/LA비가 0.4일 때 TXA₂의 생성량이 낮았고 0.6일 때 생성량이 높았다. 반면 L-LNA경우는 4개월에서 LNA/LA비가 0.2와 0.4일 때 TXA₂생성량이 높았고, 0.6일 때 낮게 생성되었다. L-LNA식이의 경우는 모든 연령층에서 LNA/LA비가 증가하면서 TXA₂가 감소하여 0.6의 비율에서 TXA₂함량이 최소치를 나타내었다(Table 5).

PGI₂는 연령에 따라 변화하여 12개월에서 생성량이 크게 증가하였다. 식이지방산의 함량이나 비율에 의한 차이는 없으나 H-LNA군이 L-LNA군보다 다소 PGI₂생성량이 높은 추세이며, α=0.01수준에서 LNA함량과 LNA/LA비율이 교호작용을 하는 것으로 나타났다. 각 연령의 H-LNA군은 0.2와 0.6 비율식이에서 L-LNA보다 PGI₂합성량이 높았고, 0.4 비율에서는 L-LNA군이 더 높았다. 또한 H-LNA에서는 LNA/LA비율이 0.2일 때 PGI₂생성량이 가장 많았고, L-LNA에서는 0.4비율군에서 그 생성량이 가장 컸다.

PGI₂/TXA₂는 1개월에서 가장 높고 각 식이군에서

연령이 증가하면서 비율이 감소 하였다. PGI₂/TXA₂비는 LNA함량의 고저에 따라 나타나는 유의적인 차이는 없지만 H-LNA에서는 4개월을 제외한 1개월과 12개월에서 LNA/LA비율이 0.2와 0.4일 때 높고 0.6일 때 낮았다. 반면에 L-LNA군은 모든 연령에서 LNA/LA비율이 증가함에 따라 PGI₂/TXA₂비가 높아지는 현상을 보여, 0.6일 때 PGI₂/TXA₂비가 높았고 0.2일 때 낮은 수치를 보였다(Fig. 1). 이와 같이 prostaglandins의 대사에서 LNA함량에 따라 비율이 주는 효과가 달리 타나는 것으로 보아 n3계와 n6계지방산의 함량과 비율 사이에 상호작용이 있음을 알 수 있다.

Table 5. Measurement of PGI₂ and TXA₂

Variables Group	Thromboxane A ₂ (TXA ₂) (1.5×10 ⁹ platelets)		Prostacyclin ₁ (PGI ₂) (pg/mg fat free aorta)		PGI ₂ /TXA ₂ (Ratio)	
	H-LNA	L-LNA	H-LNA	L-LNA	H-LNA	L-LNA
	1M 0.2	636.59 ^{1)dc} ± 61.98	798.86 ^{cde2)} ± 161.14	1041.98 ^{bcdc} ± 331.06	706.32 ^{cdef} ± 195.47	1.73 ^{ab} ± 0.38
0.4	419.20 ^c ± 38.43	708.62 ^{cde} ± 108.62	842.62 ^{bcdcf} ± 168.53	862.86 ^{bcdcf} ± 28.57	1.99 ^{ab} ± 0.22	1.24 ^{ab} ± 0.15
0.6	614.27 ^{dc} ± 203.73	327.31 ^c ± 145.72	653.21 ^{ctdef} ± 145.60	561.30 ^{cf} ± 168.26	1.23 ^{ab} ± 0.26	2.56 ^a ± 1.25
4M 0.2	821.22 ^{cde} ± 119.91	744.51 ^{cde} ± 123.52	997.01 ^{bcdcf} ± 161.94	531.33 ^f ± 69.49	1.33 ^{ab} ± 0.38	0.80 ^b ± 0.19
0.4	849.23 ^{cde} ± 22.47	772.60 ^{cde} ± 76.05	605.04 ^{def} ± 23.78	700.95 ^{bcdcf} ± 39.39	0.78 ^b ± 0.15	0.95 ^b ± 0.15
0.6	599.36 ^{dc} ± 172.65	640.38 ^{de} ± 271.29	734.70 ^{cdef} ± 11.88	635.86 ^{ctdef} ± 73.55	1.64 ^{ab} ± 0.50	1.54 ^{ab} ± 0.56
12M 0.2	1580.17 ^{abc} ± 269.34	1819.33 ^{ab} ± 595.55	1242.26 ^{ab} ± 129.23	1129.46 ^{abc} ± 190.81	0.94 ^b ± 0.31	0.91 ^b ± 0.32
0.4	1059.06 ^{abxde} ± 180.84	1351.04 ^{abcd} ± 321.31	988.76 ^{bcdcf} ± 79.98	1533.84 ^a ± 138.57	0.91 ^b ± 0.10	1.40 ^{ab} ± 0.42
0.6	1869.78 ^a ± 325.49	1001.00 ^{bcd} ± 380.62	1256.82 ^{ab} ± 62.00	1070.30 ^{bcd} ± 92.35	0.75 ^b ± 0.17	1.47 ^{ab} ± 0.45
Significant factors ⁴⁾	A ^{***3)}		A ^{***} C×R ^{**}		A [*]	

1) Mean±S.E.

2) Values with different alphabet within one variable were significantly different at α=0.05 by Duncan's Test.

3) Statistical significance of factors was calculated by 3-way ANOVA.

*, **, *** : significant at α=0.05, α=0.01, α=0.001 respectively.

4) A : age, C : linolenic acid content, R : linolenic acid/linoleic acid ratio.

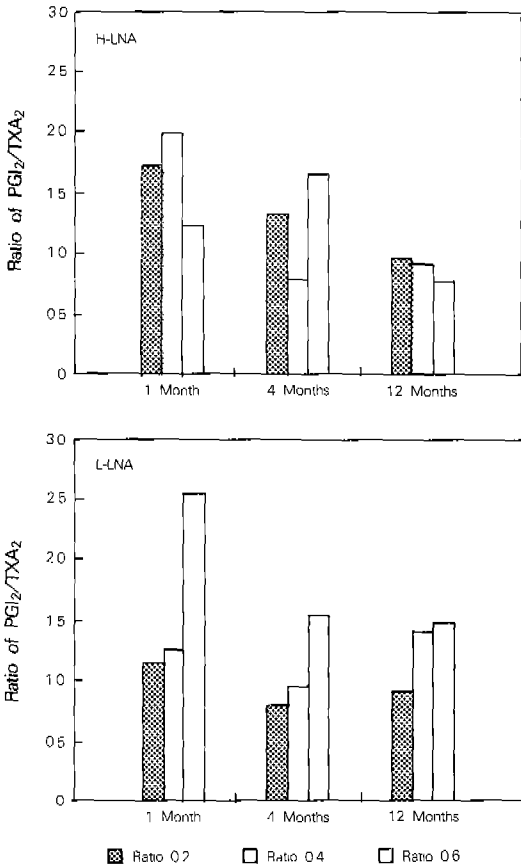


Fig. 1. The ratio of prostacyclin to thromboxane A₂.

고찰

대부분의 조직에서 지방조성은 나이가 증가하면서 변화할 뿐 아니라 식이 지방의 함량과 종류, 지방산조성에 의해 변화된다고 보고되고 있다²³⁾. 또한 지방대사는 나이에 따라 변화하므로 노화 이전의 실험 대상으로 연구되어 왔고 지방대사를 조절하려는 시도는 노화과정을 조정하는 수단으로 생각될 수 있었다²⁴⁾. 본 실험에서의 혈청내 지방 변화는 연령에 따른 차이를 보여 1개월에서 가장 낮았고 나이가 들면서 각 지방의 함량이 증가하였다. 그러나 그 증가 양상이 달라 total lipid와 cholesterol은 나이가 들수록 계속 증가하거나 증가된 상태를 유지하는데 비해 triglyceride와 HDL-C는 4개월에서 증가하였다가 12개월이 되면서 다시 감

소하는 상태를 보였다. 연령과 관련된 지방대사를 보고한 Slack등의 연구에 의하면 혈청내 중성지방, 콜레스테롤은 나이에 따라 증가하고 lipoprotein은 비교적 나이에 따라 일정하게 유지되나 HDL-C는 다소 감소한다고 하였다²⁵⁾. 그러나 총지방과 콜레스테롤과는 달리 중성지방은 나이에 따라 일관된 변화를 나타내지 않는 것으로 보고된 바 있고 본 실험에서도 일관된 차이를 볼 수 없었다.

한편 식이지방산 조성과 관련하여 본 결과 혈청 total lipid, 중성지방, HDL-C는 LNA수준이 높을 때 함량이 감소하는 경향이었고, LNA/LA비와 관련하여서는 total lipid, cholesterol, HDL-C 모두 0.6 비율 식이일 때 낮았다. 따라서 total lipid함량은 각 연령군에서 H-LNA-0.6식이에서 가장 낮추는 효과를 보였고, cholesterol도 같은 효과를 나타냈으며, HDL-C 또한 각 연령군에서 H-LNA-0.4와 0.6일 때 가장 낮은 수치를 보였다. 그러나 중성지방 함량은 예외로 H-LNA, L-LNA모두에서 비율이 0.2일 때 낮았고, 1개월과 4개월의 연령에서 H-LNA-0.2일 때 중성지방함량이 가장 낮아지는 효과를 보였다. N-3계 지방산의 함량이 높은 식이를 공급 받을 때 혈청 중성지방, 콜레스테롤, LDL-C함량은 낮아지나 HDL-C는 증가한다고 하였다²⁶⁻²⁸⁾. 이는 본 실험 결과와 일치하나, HDL-C는 식이중 n-3함량이 높을 때 증가했다는 보고와는 달리 n-3함량이나 n-3/n-6비에 따라 HDL-C가 증가하는 현상은 나타나지 않았고 오히려 각 연령에서 LNA함량이 높거나 LNA/LA비율이 높을 때 작은 차이기는 하나 HDL-C를 낮추는 양상이었다. 이와 같이 n-3계 지방산이 HDL-C에 미치는 영향이 다르게 나타나는 것은 Illingworth등²⁹⁾의 보고에 의해 뒷받침되는데 이에 의하면 식이내 n-3지방산이 많으면 혈청내 지방과 lipoprotein, 특히 중성지방과 VLDL의 변화를 유도하는데 비하여 다른 lipoprotein에 주는 효과는 매우 다르다고 보고한 바 있으며 식이내 n-3지방산 함량이 높더라도 그 수준의 차이에 따라 HDL-C농도 변화는 서로 다른 양상을 보인다.

간에서 지방함량은 혈청과 비슷한 경향을 보여 총지방량과 콜레스테롤은 1개월에서 낮았고 나이가 증가하면서 높아졌으며 중성지방도 1개월에서 낮

았다. 그러나 혈액내 지방함량이 H-LNA에서 낮았던 데 비하여 간에서는 L-LNA에서 대체로 지방함량이 낮았으며 LNA/LA비율이 0.6으로 높을 때 지방함량이 저하하였다.

이로 보아 체내 지방대사는 연령의 요인에 예민하고 식이지방요인은 식이내 지방함량이 높지 않았기 때문에 연령만큼 크게 작용하지는 않았으나, 체내 지방함량의 저하효과는 n3함량 및 n3/n6비율에 영향을 받는 것으로 볼 수 있겠다. 혈청내 중성지방 이외의 변수들은 n-3 함량이 높고 n-3/n-6비율이 0.6으로 높을 때 지방함량을 저하시키는 효과가 있었다. 간, 혈청 모두 총지방량과 콜레스테롤함량은 나이와 식이에 의해 영향을 받으면서 총지방량은 나이의 효과가 크고, 콜레스테롤함량은 나이효과도 현저하지만 n-3/n-6비율에 의해서도 뚜렷한 차이를 보였다.

Harris등에⁴⁰⁾ 의하면 다중불포화지방산의 혈청내지방 저하효과는 n6계 지방산보다 n3계 지방산의 효과가 더욱 크며, 특히 n3함량이 높은 어유의 경우에서 나타나는 저하효과는 어유내 n3지방산의 높은불포화도에 의해 결국 지방산의 총불포화도가 높아진 데서 오는 효과로 보고한 바 있다. 본 실험의 식이에서 P/S ratio는 H-LNA-0.2에서 2.42로 높았고 다른 식이는 1~0.4 범위로 식이간에 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 P/S ratio나 총불포화도를 고려하여 본 실험의 hypolipidemic effect를 추론함에 있어서 혈청이나 간내 지방함량이 낮았던 LNA/LA 비율이 0.6인 식이는 0.2나 0.4인 식이에 비해 P/S ratio가 낮은 점으로 보아, hypolipidemic effect는 본 실험조건에서 n3/n6비율이 상대적으로 높은 데서 온 효과라고 할 수 있겠다. 그러나 중성지방의 함량이 H-LNA-0.2식이에서 낮았던 것으로 보아 중성지방의 저하효과는 높은 P/S ratio가 기여했으리라 생각된다.

혈액의 점성이 변하거나 혈관내에 혈전이 생기면 혈류가 막아 혈액의 순환을 방해하게 된다. 특별히 한국사람에게는 동맥경화보다는 혈전형성으로 인한 뇌혈관질환과 심근경색의 발병이 더 높은 데³¹⁾ 혈전의 형성정도는 TXA₂와 PGI₂량으로 추정해 볼 수 있다. TXA₂는 혈관의 수축과 혈소판응집을 유

도하고 PGI₂는 이에 대해 길항작용하므로 TXA₂와 PGI₂의 형성에 균형이 이루어져야 한다고 보고되고 있다³²⁾.

본 실험에서 TXA₂, PGI₂모두 12개월에서 높은 수치를 보였다. 그러나 PGI₂/TXA₂의 비율을 보면 1개월취가 다른 군보다 높은 수치를 보여 연령이 증가할 수록 항혈전효과가 떨어지는 것으로 보인다. Giani등에 의하면 성숙한 쥐(11개월)에서 혈소판의 TXA₂ 형성과 혈소판 응집이 어린 쥐(1개월)보다 증가하였고, PGI₂ 생성도 증가하여 PGI₂/TXA₂비는 연령에 따라 변화가 없었다³³⁻³⁴⁾. 그러나 Chang과 Tai는 TXA₂ 합성은 나이에 따라 유의적으로 차이가 나지 않지만 PGI₂는 유의적으로 적게 형성되어 결국 노화시 PGI₂/TXA₂비가 저하되어 두 물질 사이의 항상성유지가 깨져 혈관기능이 손상된다고 제시하였다³⁵⁾. 송아지 폐동맥의 endothelial cell과 사람의 skin fibroblast를 배양했을 때도 노화로 유발되는 prostaglandin 합성의 가장 큰 변화는 PGI₂의 합성감소로서 cell donor의 나이가 많을 수록 PGI₂ 생성은 더 저하되는 결과를 보였다³⁶⁻³⁷⁾. 본 실험 결과 TXA₂와 PGI₂ 모두 나이에 따라 합성량이 증가하였으나 연령 증가시 TXA₂의 합성 증가량에 차이가 많았던 것에 비해 PGI₂의 합성은 상대적으로 차이가 적었으므로 결국 PGI₂/TXA₂비가 감소한 것으로 보인다.

한편 식이지방산 조성에 따른 효과를 보면 PGI₂/TXA₂비는 H-LNA식이의 경우 1개월, 12개월에서 LNA/LA비율이 0.2, 0.4일 때 높고, 0.6일 때 낮았던 반면 L-LNA식이의 경우는 모든 연령에서 n3/n6비율이 높을수록 PGI₂/TXA₂비가 증가하여 0.6비율에서 가장 높았다. 이러한 결과는 식이지방산조성에 따른 TXA₂ 생성량의 변화에 의한 것으로 생각된다. 즉, H-LNA의 경우 LNA/LA 0.4비율의 식이에서 PGI₂합성이 낮은 데도 불구하고 PGI₂합성이 높은 0.2비율의 식이와 마찬가지로 PGI₂/TXA₂비가 높았던 것은 0.4비율식이의 TXA₂합성량이 낮았기 때문이었다. L-LNA의 경우도 0.6식이에서의 PGI₂합성이 0.4에 비해 낮은 데도 PGI₂/TXA₂비가 높았던 것 역시 0.6식이에서 TXA₂ 합성이 낮기 때문이다. 또한 L-LNA군에서 n3/n6비에 비례하여 PGI₂/TXA₂

비가 증가된 것은 LNA/LA 비율이 증가할 수록 TXA₂ 합성이 감소한 결과에 기인된 것으로 본다. 따라서 식이지방산조성이 PGI₂보다는 TXA₂ 합성에 영향을 주어 PGI₂/TXA₂비에 변화를 유도함으로써 혈소판 응집 작용에 기여하리라 생각된다. Boudreau에²¹⁾ 의하면 식이 n-3지방산의 함량이 높을 수록 arachidonic acid의 농도를 저하시키고 eicosanoid 합성이 저하된다고 보고한 바 있으나 n-3/n-6비가 일정하면 n-3함량에 차이가 있어도 TXA₂와 PGI₂는 생성량에는 차이가 없으므로 eicosanoids의 생합성을 억제하는 요인으로서 n-3의 절대적인 양보다는 식이 내 n-3/n-6비를 중요시하였다. 그러나 본 실험의 결과로 보아 prostaglandins대사에 지방산함량과 비율이 상호작용하므로 항혈전 효과를 얻기 위해서 반드시 절대적으로 높은 LNA함량이나 높은 LNA/LA비율이 필요한 것은 아니다. N3/n6비율이 항혈전효과에 미치는 영향은 n3계 지방산 함량에 따라 다르게 나타나는 것으로 보인다.

요약 및 결론

본 연구는 식이내 linolenic acid(LNA)와 linoleic acid(LA) 함량과 비율을 달리하여 1개월, 4개월, 12개월 동안 흰쥐를 사육하여 식이 지방산 조성과 나이가 체내 지방 대사와 antithrombotic effect에 주는 영향을 분석하였다.

혈청내 총지방함량, 총콜레스테롤, HDL-C은 연령에 따른 차이를 보여 1개월에서 가장 낮았고 나이가 들면서 각 지방 함량이 증가하였다. 간에서도 총지방함량과 총콜레스테롤이 혈청과 같은 경향을 보여 나이가 많을 때 증가하였다. 그러나 중성지방은 혈청과 간 모두에서 나이에 따른 일관성 있는 변화가 관찰되지 않았으나 1개월 군에서 낮았다. 식이내 지방조성에 따라 혈청내 총지방과 총콜레스테롤, HDL-C는 LNA/LA비율이 0.6으로 높을 때 감소하고 특히 총콜레스테롤의 경우 LNA/LA비율의 상승은 콜레스테롤 수준 저하작용에 유리하게 영향을 미치는 것으로 나타났다($\alpha=0.05$). 그러나 중성지방 함량은 LNA/LA비율이 0.2일 때 낮았으며 이는 n3/n6비율 자체보다 P/S ratio가

크기때문에 저하되는 것으로 보인다.

혈소판 응집에 길항작용하는 TXA₂와 PGI₂는 모두 12개월에서 높은 수치를 보였으나 PGI₂/TXA₂의 비율은 1개월 쥐가 다른 군보다 높은 수치를 보여 어린 쥐에서 항혈전 효과가 높은 것으로 나타났다. 식이지방산 조성에 따른 PGI₂/TXA₂비는 H-LNA군에서 1, 12개월에 LNA/LA비가 0.2와 0.4인 식이에서 높았고 0.6에서 낮았으며, L-LNA군은 모든 연령에서 LNA/LA비율이 높을 수록 증가하여 0.6식이에서 높았다. 이는 식이내 지방산 조성에 따른 TXA₂생성량의 변화에서 온 결과로 생각된다.

이상의 결과로 미루어 보아 체내 대사는 1차적으로 나이가 증가하면서 자연히 퇴화하지만 2차적으로 유기체가 유지하는 환경요인의 하나로 식이 조건을 어떻게 구성하느냐에 따라 퇴화의 정도는 다르게 나타날 수 있다. 식이내 총지방함량을 낮게 유지하는 것도 중요하지만 hypolipidemic effect면에서 본다면 n3/n6비율이 0.6으로 높을 때 효율적인 결과를 얻을 수 있을 것이나 항혈전기능면에서 prostaglandins대사를 고려한다면 n3/n6비율은 n3함량의 고저에 따라 조절되어야 바람직한 효과를 얻을 수 있으리라 본다.

Literature cited

- 1) Sara MH, James LG. The possible role of n3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of heart disease. In : Advanced nutrition and human metabolism. West Publishing Company, St.Paul, 1990
- 2) Manohar LG, Alan BR, Michael TC. Interaction of saturated, n6 and n3 polyunsaturated fatty acids to modulate arachidonic acid metabolism. *J Lipid Res* 31 : 271-277, 1990
- 3) William LS. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J* 259 : 315-324, 1989
- 4) Kris-Etherton PM, Debra K, Mary ER. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins and coronary heart disease. *J Am Diet Assoc* 88 : 1373-1400, 1988
- 5) Pauline MH, John EK. Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease : A com-

- parison of finding from animal and human feedings trials. *Am J Clin Nutr* 43 : 566-598, 1986
- 6) Mary DB, Prithiva SC, Suzanne BH, Soo HL, Daniel HH. Lack of dose response by dietary n3 fatty acids in suppressing eicosanoid biosynthesis from arachidonic acid. *Am J Clin Nutr* 54 : 111-117, 1991
 - 7) Ritta S, Tapio N, Kari S, Juha MV. Effect of n3 fatty acid supplementation on platelet aggregability and platelet produced thromboxane. *Thrombosis and Haemostasis* 57 : 269-272, 1987
 - 8) Bang HO, Dyerberg J. Personal reflection on the incidence of ischemic heart disease in Oslo during the Second World War. *Acta Med Scand* 210 : 245-248, 1981
 - 9) Dyerberg J. Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr Rev* 44 : 125-134, 1986
 - 10) Reinhard L, Ullrich S, Sven F, Jochen D, Peter CW. Platelet function thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the western diet with cod liver oil. *Circulation* 67 : 504-511, 1982
 - 11) Galloway JH, Cartwright IJ, Woodcock BE, Greaves M, Russell GG, Preston FE. Effects of dietary fish oil supplementation on the fatty acid composition of the human platelet membrane : Demonstration of selectivity in the incorporation of eicosapentaenoic acid into membrane phospholipid pools. *Clin Sci* 68 : 449-454, 1985
 - 12) Sanders TAB, Roshanai F. The influence of different types of n3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clin Sci* 64 : 91-99, 1983
 - 13) Mortensen JZ, Schmidt EB, Nielsen AH. The effects of n6 and n3 polyunsaturated fatty acids on hemostasis, blood lipids and blood pressure. *Thromb Haemostas* 50 : 543-546, 1983
 - 14) 홍미영 · 김숙희. 금원이 다른 식이지방이 흰쥐의 지방대사와 혈소판 성상에 미치는 영향. *한국영양학회지* 26 : 513-523, 1993
 - 15) Jung HR, Han YN, Kim SH. Hypolipidemic and antithrombotic effect of increasing intake of linolenic acid derived from perilla oil in rats. *Korean J Nutr* 26 : 839-850, 1993
 - 16) American Institute of Nutrition. Report of the American institute of nutrition Ad Hoc committee on standards for nutritional studies. *J Nutr* 107 : 1340-1349, 1977
 - 17) Frings CS, Dunn RT. A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfophospho-vanillin reaction. *Am J Clin Pathol* 53 : 89-91, 1970
 - 18) Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol* 37 : 911-917, 1959
 - 19) Zak B. Total and free cholesterol. In standard method of clinical chemistry. pp79-89, N.Y. Acad press Inc, 1968
 - 20) Biggs HG, Erickson JM, Moorehead WR. A manual colorimetric assay of triglycerides in serum. *Clin Chem* 21 : 437-447, 1975
 - 21) Bodreau MD, Chanmugam PS, Hart SB, Lee SH, Hwang DH. Lack of dose response by dietary n-3 fatty acids at a constant ratio of n-3 to n-6 fatty acids in suppressing eicosanoid biosynthesis from arachidonic acid. *Am J Clin Nutr* 54 : 111-117, 1991
 - 22) Chan AC and Leith MK. Decreased prostacyclin synthesis in vitamin E-deficient rabbit aorta. *Am J Clin Nutr* 34 : 2341-2347, 1982
 - 23) Story JS, Aging and lipid metabolism. In : Denhan H, Roslyn AS, Ordy JM eds. Nutrition in gerontology. pp77-86, 1984
 - 24) Story JA, Aging and lipid metabolism. In : Ordy JM, Harman D, Alfin-slater RB. eds. Nutrition in gerontology, vol.26, pp77-86, Raven Press, New York, 1984
 - 25) Slack J, Noble N, Meade TW, North WR S. Lipid and lipoprotein concentration in 1604 men and women in working population in northwest London. *Br M J* 2 : 353-356, 1977
 - 26) Bang HO, Dyerberg J. and Hjerne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 200 : 69, 1976
 - 27) National Dairy Council. Nutrition and health effects of unsaturated fatty acids. *Dairy Council Dig* 59 : 1, 1988

- 28) Sprady DK. Regulatory effect of individual n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on LDL transport in the rats. *J lipid Res* 34 : 1337-1346, 1993
- 29) Illingworth DG, Ullmann D. Effect of omega-3 fatty acids on risk factors for cardiovascular disease. In : Lees RS, Karel M eds. Omega-3 fatty acids in the health and disease, pp39-69, Marcel Dekker Inc. NY, 1990
- 30) Harris WS, Connor WE, McMurry MP. The comparative reductions of plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats : salmon oil versus vegetables oils. *Metabolism* 32 : 179-185, 1983
- 31) 영양과 특수질병과의 상관관계연구, 한국식품공업협회 식품연구소, 1988
- 32) Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. *N Engl J Med* 300 : 1142-1147, 1979
- 33) Giani E, Masi I, Galli C. Platelets from aged rats aggregate more, but are more sensitave to prostacyclin. *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine* 20 : 237, 1985
- 34) Reilly IA, Fitzgerald GA. Eicosenoid biosynthesis and platelet function with advancing age. *Thromb Res* 41 : 545, 1986
- 35) Chang WC, Tai HH. Changes in arachidonate metabolism in aortas and platelets in aging rats. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 12 : 149, 1983
- 36) Polgar P, Taylor L. Prostaglandins in cellular aging. In : Ordy JM, Harman D, Alfin-Slater RB, eds. *Nutrition in gerontology*, Vol 26, pp119-139, 1984
- 37) Polgar P, Taylor L. Stimulation of prostaglandin synthesis by ascorbic acid via hydrogen peroxide formation. *Prostaglandins* 19 : 693-700, 1980