

허혈성심질환에서의 항산화영양소 상태와 혈소판 항산화효소 활성에 관한 연구*

최영선 · 이난희** · 조성희** · 배복선** · 박의현*** · 임정교****

대구대학교 식품영양학과, 대구효성가톨릭대학교 식품영양학과**

경북대학교 의과대학 내과학교실,*** 병리학교실****

Plasma Antioxidant Status and Platelet Antioxidative Enzyme Activities in Patients of Ischemic Heart Disease

Choi, Young-Sun · Lee, Nan-Hee** · Cho, Sung-Hee**
Bae, Bok-Seon** · Park, Wee Hyun*** · Im, Jung-Gyo****

Department of Food and Nutrition, Taegu University, Kyungbuk, Korea

*Department of Food Science and Nutrition,** Taegu Hyosung Catholic University, Kyungbuk, Korea*

*Department of Internal Medicine,*** Department of Pathology,**** College of Medicine,
Kyungpook National University, Taegu, Korea*

ABSTRACT

To investigate antioxidant status and platelet antioxidative enzyme activity in patients with ischemic heart disease, 36 male patients admitted to Kyungpook National University Hospital from June to December 1994 were compared to 36 healthy male control subjects. The percentages of heavy smoking and nonexercise were significantly higher in the patient group compared to the control, but the drinking status was not significantly different between groups. Food habit and food frequency scores were significantly lower in patients than in control subjects. Plasma retinol levels tended to be lower in the patient group, and plasma α -tocopherol and β -carotene levels were not different between groups. There was no difference in the level of plasma thiobarbituric acid reactive substances(TBARS) and in the activities of platelet glutathione peroxidase and catalase.

Our results indicate that oxidative stress, which is reflected by the plasma levels of antioxidants and TBARS, did not increase in the patients with ischemic heart disease, and the long-term effects due to smoking, poor food habit and other life styles could possibly contribute to the onset of the disease. (*Korean J Nutrition* 29(2) : 223~231, 1996)

KEY WORDS : ischemic heart disease, antioxidant · TBARS · glutathione peroxidase.

서 론

최근 우리나라는 급속한 경제성장과 외국과의 빈번한

교류로 식생활과 생활양식의 많은 변화가 있었으며, 질병의 양상 또한 소위 선진국형으로 급격히 변화하고 있다¹⁾. 우리나라 총사망자중 약 1/3이 순환기질환으로 사망하며, 관상동맥질환의 유병율은 10,000명당 232명(2.3%)으로 점차 증가하고 있는 추세이다²⁾. 허혈성 심질환의 주 원인인 동맥경화의 위험인자 및 유발인자로서는

채택일 : 1996년 2월 17일

*이 논문은 1994년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

유전적인 소인외에 연령, 성별, 흡연, 비만, 운동부족, 스트레스, 식이, 질병 등으로 다양하나, 가장 직접적인 인자로서는 혈청 콜레스테롤과 LDL을 들 수 있다³⁾. 그 외에도 산화된 LDL을 관상동맥질환의 중요한 원인의 하나로 인식하게 되면서⁴⁾⁵⁾, LDL의 산화에 영향을 미치는 항산화영양소의 작용과 기능에 대한 많은 연구들⁶⁾⁷⁾⁸⁾이 진행되었고, 국외의 여러 역학조사⁹⁾¹⁰⁾에서도 체내 항산화영양소의 불량한 상태와 관상동맥질환의 위험도 증가와의 관련성이 보고되었다. 국내에서는 건강과 관련된 항산화영양소에 대한 관심은 매우 높은 실정임에도 불구하고 질병과 항산화영양소 상태에 관한 연구는 매우 드문 실정이다.

심혈관질환 환자의 혈소판내에서 산소 유리 라디칼 생성 및 지질과산화물 증가되었으며¹¹⁾¹²⁾, 항산화영양소 상태 저하가 혈소판 응집능을 증가시키므로써 동맥질환의 위험도를 증가시키고 동맥경화의 진행을 촉진할 가능성이 제시되었다¹³⁾¹⁴⁾. Buczynski 등¹⁵⁾은 관상동맥심질환 환자에 있어서 혈소판의 활성 증가가 세포의 방어기전인 항산화효소의 활성 감소와 관련되어 있다고 제안하였으며, 특히 glutathione peroxidase 활성이 유의하게 저하되었다고 보고하였다. 생체내 산화스트레스의 증가는 과산화지질을 증가시키거나 비타민 E 등 항산화영양소의 체내 이용율을 증가시키므로써 항산화영양소 상태의 저하를 가져오게 된다.

본 연구는 환자군-대조군 연구로서 허혈성 심질환 환자의 혈장 지질과산화물 농도, 항산화영양소인 비타민 E, A 및 β -carotene 상태와 혈소판의 항산화계 효소로서 glutathione peroxidase 및 catalase 활성을 측정하여 건강한 대조군의 자료와 비교하였고, 환자군과 대조군 사이에 산화스트레스에 영향을 미치는 요인들, 즉 식습관, 음주 및 흡연 등을 포함하는 생활습관 및 인구학적 특성의 차이가 있는지를 조사하였다.

연구대상 및 방법

1. 조사 대상

1994년 6월에서 12월까지 허혈성 심질환으로 경북대학교 부속병원의 순환기내과에 입원한 환자를 대상으로 하였으며, 혈액 채취는 치료가 시작되기 전 초기상태에서 이루어졌으며, 입원기간 중에 설문면접조사를 시행하였다. 대상 환자 중에서 거의 모든 조사가 이루어진 36명의 자료를 분석하였다. 대조군은 공무원 신체검사에서 이상이 없다고 판단된 55세이상의 대상자를 선정하여 공복상태에서 혈액을 채취하였고 설문면접조사 및 신체계측을 시행하였다.

2. 조사방법 및 내용

대상자의 일반특성과 생활습관에 관한 조사지 1종과 식이조사에 관련된 2종의 조사지를 사용하여 조사원들이 직접 설문 조사하였다. 일반환경조사 항목은 연령, 가족관계, 병력, 업무의 성격, 스트레스 정도, 흡연, 음주 및 운동 정도를 포함하였고, 식습관조사는 조사지¹⁶⁾의 일부 항목을 수정한 내용으로 10항목으로 구성하였으며, 항목당 1~3점을 부여하였다. 식품섭취빈도조사¹⁷⁾는 34종의 식품군에 대하여 섭취빈도가 거의 또는 전혀는 0점, 월 1~2회 섭취는 1점, 주 1~2회는 2점, 주 3~4회는 3점, 하루 1~2회는 4점, 하루 3회는 5점을 부여하였다. 설문조사내용에 해당하는 시기는 대조군의 경우는 현재 상황에 대하여 문의하였으며, 환자군의 경우는 발병전의 상황에 대하여 조사하였다. 신장과 체중을 측정하여 body mass index(체중(kg)/신장(m)²; BMI)를 계산하였다.

3. 생화학적 분석

1) 혈장과 혈소판의 분리

대상자의 상완정맥에서 취한 공복시의 혈액에 31% trisodium citrate 용액을 혈액의 1/100 수준으로 첨가하여 부드럽게 잘 혼합한 후, 상온에서 200×g에서 20분간 원심분리하여 platelet-rich plasma (PRP)를 얻고, PRP를 4℃, 750×g에서 20분간 원심분리하여 상등액인 혈장을 취하여 -65℃에 보관하였다. 침전된 혈소판 pellet는 Tris-NaCl(Tris 15mM, NaCl 140mM, 0.1% EDTA, pH 7.4) 완충용액에 분산시켜 다시 4℃에서 원심분리한 후 상등액은 버리고, 혈소판은 냉완충용액에 분산시켜 -65℃에 보관하였다.

2) 혈장지질분석

혈장지질은 분석용 kit를 사용하여 분석하였다. 총콜레스테롤은 cholesterol oxidase(Asan, Korea)를 이용한 효소법으로, triglyceride는 glycerol oxidase(Asan, Korea)를 이용한 효소법으로, 그리고 HDL-콜레스테롤은 heparin-MgCl₂ precipitation법(國際試藥, Japan)으로 정량하였으며, LDL 콜레스테롤은 Friedewald식¹⁸⁾을 이용하여 계산하였다. Apo B는 kit(충일화학, Korea)를 사용하여 immunonephelometric 방법에 의해 측정하였으며, Lipoprotein(a) 농도는 Immunozyne Lp(a) (Immuno, Germany)를 사용하여 2-step sandwich ELISA 방법으로 측정하였다.

3) TBARS(thiobarbituric acid reactive substances) 측정

혈장의 과산화지질분석은 thiobarbituric acid와 반

응하는 물질(TBARS)을 n-butanol로 추출한 후 excitation 515nm, emission 533nm에서 형광을 측정하는 Yagi법¹⁹⁾에 의하였으며, 표준품은 1,1,3,3-tetramethoxy propane(SIGMA Co.)을 사용하였다.

4) 항산화 영양소의 정량

비타민 A와 E는 Bieri등²⁰⁾의 HPLC를 이용한 방법에 준하여 retinyl acetate(SIGMA Co.)와 tocopheryl acetate(SIGMA Co.)를 internal standard로 microBondapak C₁₈ column(Waters)을 사용하여 292nm에서 UV detection으로 분석하였다. β-Carotene의 정량은 혈청에 echinenone(La Roche Co.)을 internal standard로 첨가한 후 methanolic KOH로 비누화시킨 후 petroleum ether로 추출하여 HPLC로 분석하였으며²¹⁾, 분석조건은 Table 1과 같다.

5) 혈소판 Glutathione peroxidase와 catalase의 활성 측정

혈소판 현탁액을 4℃에서 ultrasonicator를 사용하여 세포를 파쇄한 후 12,000×g에서 30분간 원심분리하여 취한 상등액을 시료로 사용하였다. glutathione peroxidase활성은 환원형 glutathione(GSH, SIGMA Co.)이 효소반응에 의해 산화형 glutathione(GSSG)으로 산화되고, GSSG가 NADPH(SIGMA Co.)와 glutathione reductase(SIGMA Co.)에 의해 GSH로 환원될 때 NADPH가 NADP⁺로 산화되는 정도에 의하여 효소활성을 환산하였다²²⁾. Catalase활성은 Luck²³⁾의 방법에 의하여 측정하였다. 효소 시료액의 단백질 농도는 Lowry법²⁴⁾에 따라 측정하였다.

4. 통계 분석

환자군 36명 중에서 협심증(angina pectoris)환자가 13명, 심근경색증(myocardial infarction)환자가 19명이었으나, 협심증환자군과 심근경색증군을 따로 나누어 처리하기엔 사례수가 너무 작고, 두 군간에 대부분의 조사 항목 자료가 유의한 차이가 없었으므로 환자군으로 묶어 통계처리하였다. SPSS package program을 사용하여 환자군과 대조군간의 비교는 교차분할분석과 one-way analysis of variance에 의하였다. 교란변인의 효

Table 1. Determination of vitamins A, E and β-carotene by HPLC

	Vitamins A,E	β-carotene
Instrument	Youngin	Youngin
Column	μBondpak C ₁₈ (3.9 × 300mm, 10 μ)	Nova-pakC ₁₈ (8 × 100mm, 4 μ)
Mobile phase	MeOH/H ₂ O(97/3)	Acetonitrile/MeOH/ Acetone(40/40/20)
Detection	UV 292nm	UV 450nm

과를 판정하기 위하여 covariance test를 하였다.

결과 및 고찰

1. 조사대상자의 인구학적 특성 및 생활습관

조사대상자의 평균연령은 대조군 59.2세, 환자군 60.6세로 군간에 유의한 차이가 없으나(Table 2), 연령분포는 대조군이 55-65세, 환자군이 50-78세로서 환자군에서 65세 이상이 8명이었다. 거주지역은 대부분이 중소도시 및 대도시였으며, 종사업종은 대조군의 경우 사무직이 69.4%, 육체적 업무가 5.6%인 반면에 환자군에서는 41.2%와 44.1%에 해당하였다. 가족형태는 대조군의 경우 부부자녀가 58.8%, 부부가 29.4%였으며, 환자군에서는 부부자녀가 50.2%, 부부만 사는 경우가 30.6%로서 거의 유사하였다. 자신의 성격에 대하여서 대조군에서는 급한 성격으로 답한 경우가 30.6%, 환자군에서는 58.3% 그리고 보통으로 답한 경우가 대조군 66.6%와 환자군 36.1%로 나타나 환자군에서 급한 성격의 비율이 높은 것으로 나타났다. 스트레스 자각 정도도 매우 심하다 또는 심하다고 대답한 비율이 대조군에서는 8.6%인데 반하여 환자군에서는 25%가 해당하였다.

Table 2에서 보는 바와 같이 체중, 신장 및 BMI는 대조군과 환자군 간에 유의한 차이가 없었다. 대조군과 환자군의 평균 BMI가 각각 23.1(17.1~32.4)과 23.8(17.7~28.4)로서 환자군에서 높은 체질량지수를 가진 대상자는 없었다. 혈압은 대조군의 경우 직접 혈압을 측정하지 못하였으나, 환자군의 수축기혈압의 평균 135.8과 이완기혈압 평균 85.2는 건강한 중년남성을 대상으로 한 연구의²⁵⁾ 127.8, 83.9와 큰 차이가 없었다.

Table 3은 대상자의 흡연, 음주 및 운동 상태를 보여준다. 환자군의 발병전 흡연 정도는 대조군보다 유의하게 높았으며, 특히 하루 20개피를 초과 흡연한 대상자가 1/3에 해당하여 소위 heavy smoker가 많았다. 반면에 음주 정도는 군간에 차이가 없었고, 운동 정도는 전혀 운동을 하지 않은 대상자수가 환자군에서 69.4%(25명), 대조

Table 2. Age and anthropometric indices of the subjects

	Control (36)	Patient (36)	P
Age	59.2 ± 2.6	60.6 ± 6.6	NS
Weight	66.3 ± 9.4	65.2 ± 10.7	NS
Height	169.2 ± 4.9	166.6 ± 7.2	NS
BMI	23.1 ± 2.7	23.6 ± 2.9	NS
Blood pressure			
SBP(mmHg)	-	135.8 ± 29.4	
DBP(mmHg)	-	85.2 ± 21.8	

The number of subjects is in parenthesis.

NS ; not significant

Table 3. Smoking, drinking, exercise status of the subjects

	Control	Patient	
Smoking			
> 20 cigarettes/day	0	12	
10 - 20	6	3	X ² =22.09 P < 0.001
< 10	5	2	
Stoppedsmoking	6	13	
Nonsmoking	17	6	
Drinking			
≥ 5 times/week	0	4	
3 - 4 times/week	5	6	
1 - 2 times/week	9	3	NS
1 - 3 times/month	6	4	
little or none	14	18	
Exercise			
Moderate, regular	2	3	
Moderate, irregular	9	3	X ² =16.87 P < 0.01
Light, regular	10	4	
Light, irregular	6	1	
No exercise	9	25	

Table 4. Food habit score and food frequency score of the subjects

	Control	Patient	
Food habit score			
Mean ± S.D.	21.0 ± 2.2	17.5 ± 2.1	P < 0.001
	No.(%)	No.(%)	
Good(25 - 30)	4(11.1)	0(0)	
Fair (20 - 24)	23(63.9)	6(16.7)	
Poor (<20)	9(25.0)	30(83.3)	
Food frequency score			
Mean ± S.D.	64.6 ± 10.6	52.1 ± 11.1	P < 0.001

군에서 25%(9명)으로 운동을 하지 않은 비율이 환자군에서 유의하게 높았다. 흡연과 음주가 항산화영양소 상태에 영향을 미친다는 여러 연구들²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾이 있는 반면에, 최영선 등²⁹⁾의 174명의 중년남성과 Olivieri 등³⁰⁾의 건강한 20~70대 105명을 대상으로 한 연구에서는 흡연과 음주에 의한 유의한 차이가 없었으며, 그 이유를 이들의 항산화영양소 상태가 비교적 양호한 것으로 설명하였다.

2. 조사대상자의 식습관 및 식품섭취실태

식습관 조사결과(Table 4)는 환자군의 식습관점수가 17.5점, 대조군이 21.0점으로서 환자군의 식습관 점수가 유의하게 낮았으며, 불량한 식습관에 해당하는 대상자가 대조군에서 25%인데 반하여 환자군에서는 83.3%로 나타났다. 이와 같은 결과는 중년 남성을 대상으로 한 연구²⁹⁾에서 식습관이 나쁜 대상자가 총콜레스테롤, 중성지방, Atherogenic index, 과산화지질 농도가 유의하게 높았다는 결과와 같은 경향으로 인식되며, 식습관의 중

Table 5. Comparison of food groups consumed by the control subjects and patients depending on food frequency

Foods consumed less frequently by patients*	Eggs, organs, shellfishes, fishes, nuts, potatoes, grains, fruits, green vegetable extract, beans, green tea and ginseng tea
Foods consumed more frequently by patients*	Rice, kimchi, anchovy

*Pearson's X² : P < 0.05 according to crosstabs

Table 6. Plasma lipid status of the subjects

(Mg/dl)	Control	Patient	
Total cholesterol	167.0 ± 38.2	155.3 ± 41.5	NS
Triglyceride	160.6 ± 88.3	165.6 ± 73.6	NS
LDL cholesterol	87.7 ± 37.3	68.2 ± 39.5	P < 0.05
HDL cholesterol	47.2 ± 12.4	53.3 ± 9.2	P < 0.05
Apo B	118.2 ± 32.6	107.5 ± 24.7	NS
Lp(a)	19.6 ± 13.9	32.2 ± 32.8	NS

Mean ± S.D.

요성을 인지케 한다. 식품섭취빈도점수도 환자군에서 유의하게 낮았으며, 34종의 식품군의 섭취빈도를 환자군과 대조군 사이에 교차분할 분석을 한 결과, 환자군에서 섭취빈도가 낮은 식품의 종류는 난류, 간 등 내장류, 갑각류, 생선류, 견과류, 감자류, 잡곡류, 과일류, 콩류, 녹차 및 인삼차류 등이었으며, 섭취빈도가 높은 식품의 종류는 쌀, 김치류, 멸치였으며, 나머지 식품은 차이가 없었다(Table 5). 비타민 영양제나 건강식품의 섭취빈도는 군간에 차이가 없었다. 전반적인 섭취 경향은 환자군이 대조군에 비하여 섭취하는 식품의 종류가 제한적이고 다양하지 않은 것으로 나타나 식습관과 함께 관심있게 살펴 볼 필요가 있다고 판단된다.

Fraser³¹⁾는 26,473명의 안식교인들을 대상으로 한 연구에서 관상동맥질환의 위험인자로서 연령, 성별, 흡연, 운동 그리고 식품섭취패턴을 들었으며, 견과류와 통밀빵(whole wheat bread)의 섭취는 위험도를 낮춘 반면에 두류와 우유의 섭취는 위험도를 높인 식품으로 보고하였다. Kant 등³²⁾도 NHANES I의 식품섭취조사결과를 비교하여 식품다양성이 적을 수록 사망 위험도가 증가하였다고 하였으며, 이양자 등³³⁾은 식생활과 일상생활습관 점수가 높을수록 혈청지질 상태가 양호하다고 하였다.

3. 혈청 지질 상태

조사대상자의 혈장은 -65℃에 저장하여 두었다가 나중에 모든 시료를 동시에 분석하여 batch별 분석 오차를 최소화하였다. Table 6은 조사대상자의 혈청지질상태를 보여준다. 총콜레스테롤은 대조군 167.0mg/dl, 환

자군 155.3mg/dl로서 그 차이가 유의하지는 않았으나, 환자군에서 LDL 콜레스테롤은 유의하게 낮은 수준이었고, Apo B 농도는 환자군에서 낮은 경향을 보였으며, HDL 콜레스테롤은 환자군이 유의하게 높았다. 특히 이러한 경향은 심근경색증 환자군에서 두드러졌다. 혈청지질치는 식생활, 개인 또는 시간에 따라서 많은 차이를 볼 수 있으며, 특히 심근경색증 후에는 총 콜레스테롤치와 중성지방이 모두 감소하며, 경색 후 최소 8주 이상이 지나야 정상화하는 점을 고려해야 하나, 경색직후의 혈청지질치를 평소의 것으로 간주할 수도 있다고 한다³⁴⁾. 총 콜레스테롤치가 타 연구에서의 수준 187.3mg/dl³⁵⁾, 176mg/dl³⁶⁾에 비하여 낮은 측정치를 나타냈으며, 따라서 Friedewald식에 의하여 계산된 LDL콜레스테롤치도 역시 낮은 수준을 보였는데 이는 심근경색 초기에 채혈을 한 때문으로 짐작되며, 그의 중성지방, apo B 등은 유사한 수준으로서 혈장 지질과 질환과의 관련성이 매우 낮게 나타났다. 혈중 총콜레스테롤치, LDL 콜레스테롤, 중성지방은 50대까지 상승하여 최대치에 도달하므로, 50대 이상에서는 혈중 콜레스테롤치와 관상동맥질환의 관련성은 낮아지는 경향³⁷⁾으로 사료된다. 심근경색증 환자에 있어서 혈청 Lp(a) 농도는 관상혈관 및 관류 이식 정맥에서의 발병 위험인자 중의 하나로서 동맥경화의 독립적인 위험인자로서 인식되고 있으며, Lp(a)의 농도는 비대칭형의 분포를 보이는 것이 특징이다. 한국인을 대상으로 한 연구에서 평균치가 14.9mg/dl³⁸⁾, 10~20mg/dl³⁹⁾의 수준을 보여 본연구의 대조군의 농도, 19.6mg/dl와 매우 유사하였으며, 환자군의 Lp(a)농도, 32.2mg/dl는 대조군의 농도에 비해 높은 경향이었으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다.

4. 항산화영양소 상태

혈장 항산화영양소 농도는 식이나 영양보충제를 통한 항산화 영양소의 섭취량을 반영할 뿐만 아니라, 생체내 이용정도를 반영하고 개체내의 산화스트레스, 즉 흡연, 생활습관 및 질환과 관련된 소모량까지도 반영하므로 비교적 결정적인 지표로 인식된다⁴⁰⁾. 본연구(Table 7)에서 대조군의 혈장 α -tocopherol 농도는 9.48 μ g/ml 인데 반하여 환자군의 농도는 8.53 μ g/ml로서 통계적인 유의한 차이는 없었다. α -tocopherol 농도는 국내의 연구결과

²⁵⁾⁴¹⁾⁴²⁾와 유사하였으며, 미국의 장노년층의 혈장 농도, 12.0 μ g/ml⁴³⁾, 13.6 μ g/ml⁴⁴⁾보다는 낮았다. Herbeth등⁴⁵⁾은 60~82세의 노인들을 대상으로 하였을 때, 혈장 α -tocopherol 농도는 혈장 중성지방과 상관계수 0.491, 혈장 콜레스테롤과는 0.699의 높은 상관관계를 보였으며, 본 연구의 환자군의 혈장 지질농도가 낮은 점과 급성심근경색의 경우 혈장 항산화제 수준이 감소하는 경향인 점⁴⁶⁾을 고려하면, 이들 환자군의 혈장 α -tocopherol 농도는 정상 범위로 판단된다. Retinol농도는 대조군이 0.80 μ g/ml, 환자군이 0.61 μ g/ml로서 환자군이 낮은 경향이었으며, β -carotene은 대조군이 32.9ng/ml, 환자군이 38.5ng/ml로서 국내의 타연구 결과⁴¹⁾⁴²⁾와 유사한 수준이었다 (Table 7).

LDL의 산화정도가 동맥경화의 위험인자로 인식되면서 항산화영양소 상태와 심혈관질환과의 관련성에 관한 역학 연구로서 환자군-대조군 연구, 전향성연구, 임상 시험연구 등이 진행되었고 현재도 진행중에 있다. Regnstrom등⁴⁶⁾은 심근경색의 남성 생존자들에서 얻어진 LDL의 산화에 대한 민감도가 관상동맥의 심한 정도와 유의한 상관관계($r = 0.45, P < 0.02$)를 보였다고 하여 산화LDL을 심근경색의 위험인자로 지명하였다. LDL의 산화 정도는 LDL에 내포된 여러가지 항산화영양소의 수준에 의해 영향을 받으며, α -tocopherol, γ -tocopherol, β -carotene, α -carotene 등의 항산화제가 관련되나, α -tocopherol이 가장 효과적인 항산화제로 간주된다⁴⁷⁾. Gey등⁴⁸⁾은 유럽 국가 사람들을 참여시킨 대규모의 역학조사를 통하여 허혈성심장질환의 위험도가 혈장 비타민 E, C 및 β -carotene 수준과 역비례함을 보였다. 미국에서 34~59세의 87,245명의 간호사를 대상으로 한 8년간의 prospective연구⁴⁹⁾에서도 비타민 E의 섭취에 따라 5분위(quintile)로 나누었을 때, 가장 많이 섭취한 분위에서 허혈성 심장질환의 상대적인 위험도(relative risk)가 0.66로서 유의하게 감소하였으며, 그 효과는 전적으로 비타민 E 보충제에 기인하는 것으로 나타났고 비타민 C의 효과는 없었다. 또한 보건전문직에 종사하는 40~75세 사이의 남성 39,910명을 대상으로 한 prospective study⁵⁰⁾에서도 비타민 E에 의한 관상동맥질환의 상대적 위험도의 감소가 유의한 것으로 보고되었으며, 한편 비타민 C섭취는 관상동맥질환에 관련이 없는 것으로 보고되었으며, 관상동맥질환의 위험도 감소는 비타민 E 보충에 기인하였다. Stampfer과 Rimm¹⁰⁾은 비타민 E와 심혈관질환과의 관계에서 하루 100IU 이상의 비타민 E를 섭취한 경우에 관상동맥질환의 위험도를 감소시켰다고 하였으며, 따라서 위험집단에게는 비타민 E 보충의 이점이 있다고 주장하였다. 한

Table 7. Plasma concentrations of α -tocopherol, retinol and β -carotene of the subjects

	Control	Pateint	
α -Tocopherol(μ g/ml)	9.48 \pm 3.50	8.53 \pm 3.11	NS
Retinol(μ g/ml)	0.80 \pm 0.57	0.61 \pm 0.20	P < 0.1
β -carotene(ng/ml)	32.9 \pm 21.6	38.5 \pm 22.5	NS

Mean \pm S.D.

편 항산화영양소와 관상동맥심질환의 관련성이 낮다고 보고한 연구들도 많이 있어 보다 확실한 cause-effect 관계를 밝히기 위하여서는 보다 체계적인 연구가 진행되어야 할 것이다⁵¹⁾.

5. 혈장 과산화지질 농도와 혈소판 항산화효소 활성

생체내 산화스트레스가 증가할 때, 유리 라디칼과 지질과산화물을 차단하여 그 생성물의 발생을 억제하는 다른 하나의 방어기전으로서 항산화계 효소들이 있다. 혈장 TBARS 농도는 전반적인 혈장 과산화지질을 반영하며, Babiy등⁵²⁾은 혈장 TBARS 농도가 LDL의 산화 민감성과 강한 상관관계(r=0.7)를 보였다고 하였다. Buczynski등¹⁵⁾은 35-57세의 허혈성심질환 환자 41명을 대상으로 하여 조사한 연구에서 혈소판 malondialdehyde 수준이 대조군에 비하여 86% 증가하였으며, 혈소판의 항산화계 효소들의 활성이 유의하게 감소하였으며, 특히 glutathione peroxidase 활성은 대조군의 약 60% 수준으로 감소하였다고 보고하였다. 그러나 이들의 연구에서의 환자들은 2~5년동안 질병상태에 있었으며, 혈장 항산화영양소 상태가 제시되지 않았기 때문에 증가된 산화스트레스 상태가 항산화영양소 부족에서 기인하는지 또는 효소의 활성 감소에 기인하는지를 예측하기는 어렵다고 판단된다.

Table 8에서 보는 바와 같이 혈장 과산화지질(TBARS)의 농도는 두 군간에 차이가 없었으며, 혈소판의 glutathione peroxidase(GSH-Px)는 증가된 경향이었으나 그 차이는 유의하지 않았다. catalase(자료는 제시되지 않았음)는 분석까지의 혈소판의 보관기간에 반비례하여 활성이 감소하여 보관기간을 covariate로 하여 covariance test를 한 결과 군간에 유의한 차이가 없었다. 임상적인 상황을 고려할 때, 허혈성 역류증세에서 볼 수 있는 주된 조직 손상은 허혈성 심장상태에서 일어나기 보다는 역류하는 동안에 발생한다. 그 작용기전에 대한 논란은 있지만, 탈산소성 혈액을 역류증세에 사용했을 때, 조직손상은 더이상 없게 되므로 역류를 일으키는 동안에 생성된 활성산소가 이러한 손상의 원인이 된다고 알려져 있다. 그러므로 비타민 E를 포함한 항산

화성 비타민제는 허혈성 역류증세를 감소하는데 기여할 것이나 실제로 허혈성심장내 과산화지질의 정량 및 심장환부에서 비타민 E의 국부적인 작용에 대해서는 규명하기가 쉽지 않다.

Salonen등¹⁴⁾은 항산화영양소 상태가 저하된 남성 대상자에게 항산화 영양소를 5개월간 보충시켰을 때, 혈청 과산화지질의 감소, 혈소판 응집능의 감소 그리고 혈액의 glutathione peroxidase의 활성 증가를 관찰하였다. 한편, Ellis등⁵³⁾은 혈액 selenium농도와 glutathione peroxidase 그리고 심혈관질환의 위험인자 사이에는 상관관계가 없다고 보고하였다.

이상의 결과들은 산화스트레스의 증가가 심혈관질환의 원인 또는 결과로 나타나는 것은 개체의 항산화기능에 달려 있으며, 따라서 항산화영양소 상태를 향상시킴으로써 질환의 예방 또는 치료를 증진시킬 수 있는 가능성을 시사한다. 최근에 Brown등⁵⁴⁾은 습관적으로 비타민 E 섭취량이 낮은 남성대상자에게 1일 280mg의 dl- α -tocopherol을 10주간 섭취케 한 결과, 혈장 과산화지질 농도가 유의하게 감소하였고 혈소판수가 감소하여 비타민 E 보충의 유용성을 제시하였으며, Paolisso등⁵⁵⁾은 관상동맥심질환을 가진 노인환자에게 4개월간 1일 900mg의 dl- α -tocopherol을 10개월간 복용시킨 결과, LDL콜레스테롤과 insulin 농도가 감소되어 치료에 유익하였다고 보고하였다.

본연구의 제한점으로서 허혈성심질환의 경우는 질병의 발생까지 오랜 시간이 걸리고, 오랜 동안의 식습관 및 생활습관의 누적과 관련이 있으므로 설문조사시 조사한 식습관과 생활습관이 선택된 시점에 의해 차이가 있을 수 있으며, 조사대상자의 판단에 의존한다는 문제점을 내포하고 있다. 치료와 장기간의 입원으로 인한 효과를 배제하기 위하여 초기상태에서 채혈을 하는데 상당한 어려움이 따랐으며, 본인이 취하였거나 응급처치시 투여한 항응고제나 혈전용해제의 효과를 배제하기가 어려웠다. 한편 급성심근경색의 경우 혈장 지질의 변동은 물론 항산화영양소 수준도 변화될 수 있다는 점에서 채혈 시점의 선택이 어려웠다.

요약 및 결론

허혈성심질환으로 입원한 환자 36명과 건강한 대조군 36명을 대상으로 하여 식습관 및 생활습관, 혈장 항산화영양소 수준, 과산화지질 농도, 혈소판의 항산화계 효소 활성 등을 측정하여 비교한 결과는 다음과 같다.

1) 환자군의 발병전의 흡연상태를 대조군의 흡연상태와 비교하면, 환자군의 흡연량이 많았으며, 반면에 음주

Table 8. Plasma level of TBARS and activity of platelet glutathione peroxidase

	Control	Patient	
TBARS (nmol MDA/ml)	1.60 ± 0.64	1.76 ± 1.08	NS
GSH-Px(nmol NADPH/min/mg protein)	26.34 ± 15.60	32.06 ± 23.67	NS

Mean ± S.D.

는 관련성이 없었으며, 운동을 전혀하지 않는 대상자가 환자군에 유의하게 많았다.

2) 환자군의 식습관과 식품섭취의 다양성이 대조군에 비하여 열등하였다.

3) 혈장 retinol농도는 환자군이 대조군에 비하여 낮은 경향이였으며, 혈장 α -tocopherol과 β -carotene 농도는 차이가 없었다.

4) 혈소판의 glutathione peroxidase 활성은 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다. 혈장 TBARS 농도도 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이는 없었다.

본연구의 사례분석결과에서 허혈성심질환환자군의 항산화영양소 상태는 대조군에 비하여 불량하지 않았으며, 산화스트레스 상태도 유의한 차이가 없었다. 다만, 환자군의 식습관이 불량하고, 식품섭취가 다양하지 못하며, 흡연율이 높고, 운동부족 등 오랜 생활습관의 차이는 인정되었으므로, 장기적으로 누적된 산화스트레스에 대한 판정은 어렵다고 판단되며, 바람직한 식습관과 다양한 식품섭취, 금연, 적당한 운동 등이 허혈성심질환의 예방에 기본요건이 된다고 사료된다.

Literature cited

- 1) 경제기획원 조사 통계국. 사망통계연보 pp. 26-27, 1992
- 2) 의료보험관리공단 : 피보험자 건강진단결과중 질환유병율, 1989
- 3) Report of a WHO Study Group. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. WHO, Geneva, 1990
- 4) Esterbauer H, Waeg G, Puhl H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *British Med Bulletin* 49 : 566-576, 1993
- 5) Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rotheneder M, Waeg G, Rabl H. Effects of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann Med* 23 : 573-581, 1991
- 6) Princen HMG, Van Poppel G, Vogelegang C, Buytenhek R, Kok FJ. Supplementation with vitamin E but not β -carotene in vivo protects low density lipoprotein from lipid peroxidation in vitro. *Arterioscler Thromb* 12 : 554-562, 1992
- 7) Dieber-Rotheneder M, Puhl H, Waeg G, Striegl G, Esterbauer H. Effect of oral supplementation with d-alpha-tocopherol on the vitamin E content of human low density lipoprotein and resistance to oxidation. *J Lipid Res* 32 : 1325-1332, 1991
- 8) Cominacini L, Garbin U, Cenci B, Davoli A, Pasini C, Ratti E, Gaviraghi G, Lo-Cascio V, Pastorino AM. Predisposition to LDL oxidation during copper-catalyzed oxidative modification and its relation to α -tocopherol content in humans. *Clin Chim Acta* 204 : 57-68, 1991
- 9) Manson JE, Gaziano JM, Jonas MA, Hennekens CH. Antioxidants and cardiovascular disease : A review. *J Am College Nutr* 12 : 426-432, 1993
- 10) Stampfer MJ, Rimm EB. Epidemiologic evidence for vitamin E in prevention of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 62(suppl) : 1365S-1369S, 1995
- 11) Thompson JA, Hess ML. The oxygen free radical system : A fundamental mechanism in the production of myocardial necrosis. *Prog Cardiovas Dis* 28 : 449-462, 1986
- 12) Hennig B, Chow CK. Lipid peroxidation and endothelial injury : Implications in atherosclerosis. *Free Rad Biol Med* 4 : 99-106, 1988
- 13) Srivastava KC. Vitamin E exerts antiaggregatory effects without inhibiting the enzymes of the arachidonic acid cascade in platelets. *Prostaglandins Leukotriene Med* 21 : 177-185, 1986
- 14) Salonen JT, Salonen R, Seppanen K. Effects of antioxidant supplementation on platelet function; randomized pair-matched, placebo-controlled, double-blind trial in men with low antioxidant status. *Am J Clin Nutr* 53 : 1222-1229, 1991
- 15) Buczynski A, Wachowicz K, Kedziora-Kornaatowska K, Tkaczewski W, Kedziora J. Changes in antioxidant enzymes activities, aggregability and malonyldialdehyde concentration in blood platelets from patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 100 : 223-228, 1993
- 16) 백태홍·전세영·김천호. 영양학실험, p. 278 수확사, 1988
- 17) 대한영양사회. 심장 순환기계 질환 및 비만의 영양상당 자료 분석. 국민영양, 1987년 7~8월호, pp. 20-30
- 18) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of ultracentrifuge. *Clin Chem* 18 : 499-502, 1972
- 19) Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem Med* 15 : 212-216, 1976
- 20) Bieri G, Tolliver JJ, Catignani GL. Simultaneous determination of alpha-tocopherol and retinol in plasma or red blood cells by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr* 32 : 2143-2149, 1979
- 21) 김해영. 카로텐 공급이 정상식이 여성과 채식주의 여성의 혈청 카로텐 및 레티놀 수준에 미치는 영향. *한국영양학회지* 22 : 257-265, 1989
- 22) Levander OA, DeLoach DP, Morris VC, Moser PB. Platelet glutathione peroxidase activity as an index of selenium status in rats. *J Nutr* 113 : 55-63, 1983
- 23) Luck H. Catalase In : Bergmeyer HU ed. Methods of Enzymatic Analysis, 2nd ed, Academic Press, New York and London pp. 885, 1963
- 24) Lowry OH, Rosenbrough WJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol*

- Chem 193 : 265-275, 1951
- 25) 조성희 · 이옥주 · 임정교 · 최영선 · 유리나 · 박의현. 대구 지역 중년 남성의 혈중 항산화성 영양소와 지질상태에 관한 연구. 한국영양학회지 28(1) : 33-45, 1995
 - 26) Ross MA, Crosley LK, Brown KM, Duthie SJ, Collins AC, Arthur JR, Duthie GG. Plasma concentration of carotenoids and antioxidant vitamins in Scottish males : influences of smoking. *Eur J Clin Nutr* 49 : 861-865, 1995
 - 27) Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A, Willett WC. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 127 : 283-296.
 - 28) Lecomte E, Herbeth B, Pirollet P, Chancerelle Y, Arnaud J, Musse N, Paille F, Siest G, Artur Y. Effect of alcohol consumption on blood antioxidant nutrients and oxidative stress indicators. *Am J Clin Nutr* 60 : 255-261, 1994
 - 29) 최영선 · 이옥주 · 조성희 · 박의현 · 임정교 · 권순자. 대구 지역 중년 남성의 혈청지질과 혈청 과산화지질의 관련 인자 연구. 한국영양학회지 28(8) : 771-781, 1995
 - 30) Olivieri O, Stanzial AM, Girelli D, Trevisan MT, Guarini P, Terzi M, Caffi S, Fontana F, Casaril M, Ferrari S, Corrocher R. Selenium status, fatty acids, vitamins A and E, and aging : the Nove study. *Am J Clin Nutr* 60 : 510-517, 1994
 - 31) Fraser GE. Diet and coronary heart disease : beyond dietary fats and low-density-lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr* 59(suppl):1117S-1123S, 1994
 - 32) Kant AK, Schatzkin A, Harris TB, Ziegler RG, Bloch G. Dietary diversity and subsequent mortality in the first national health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study. *Am J Clin Nutr* 57 : 434-440, 1993
 - 33) 이양자 · 신현아 · 이기열 · 박연희 · 이준순. 한국정상인의 혈청지질농도, 체질량지수, 혈압 및 식습관과 일상생활 습관과의 관계에 관한 연구. - 혈청 triglyceride를 중심으로 -. 한국지질학회지 2 : 41-51, 1992
 - 34) Fredrickson DS. The role of lipids in acute myocardial infarction. *Circulation* 40(suppl 4) 99-111, 1969
 - 35) 박창규 · 김영훈 · 서홍석 · 심원주 · 오동주 · 노영무 · 박정의. 관상동맥질환에서 혈중 지질 및 lipoprotein(a)에 관한 연구. 순환기 23 : 634-643
 - 36) 채성철 · 전재은 · 박의현 · 김정철 · 정태호. 허혈성심장병의 위험인자로서의 혈청지질분획 및 apolipoprotein. 순환기 21 : 229-239, 1991
 - 37) 박금수 · 이용구 · 조성연 · 심원홍 · 정남식 · 장양수 · 최경훈. 한국인 관상동맥질환에서 혈청지단백의 변화에 관한 연구. 순환기 16 : 531-541, 1986
 - 38) 김진규 · 송정한 · 이명록 · 박영배 · 정홍근 · 채범석 · 김상인. 한국인의 죽상 경화증이 지단백 (Lp(a))의 정상기준치 및 관상동맥질환 발병의 위험인자로서 Lp(a)의 의의에 관한 연구. 한국지질학회지 1(1) : 27-35, 1991
 - 39) 김치정 · 장학철 · 김한수 · 민용기 · 신현호 · 한인권. Lipoprotein (a)의 농도에 영향을 미치는 질환 및 인자에 관한 연구. 한국지질학회지 1(1) : 65-70, 1991
 - 40) Gey KF. Prospects for the prevention of free radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease. *Brit Med Bulletin* 49 : 679-699, 1993
 - 41) 임경진 · 이양자 · 이기열 · 김병수 · 노재경 · 박계숙. 혈청 retinoids, β -carotene 및 α -tocopherol과 암과의 관계. 대한암학회지 24(3) : 343-351, 1992.
 - 42) 이양자. Studies on β -carotene and cancer in Korea. In : Yang Cha Lee, In Suh Park, Byung Soo Kim eds. β -Carotene and Human Health, Proeedings of The International Symposium. April 1994.
 - 43) Comstock GW, Menkes MS, Schober SE, Vuilleumierj-P, Helsing KJ. Serum levels of retinol, beta-carotene, and alpha-tocopherol in older adults. *Am J Epidemiol* 127 : 114-123, 1988
 - 44) Herbeth B, Chavance M, Musse N, Mejean L, Vernhes G. Dietary intake and other determinants of blood vitamins in an elderly population. *Eur J Clin Nutr* 43 : 175-186, 1989
 - 45) Scragg R, Jackson R, Holdaway I, Woollard E. Changes in plasma vitamin levels in the first 48 hours after onset of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 64 : 971-974, 1989
 - 46) Regnstrom J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A. Susceptibility to low density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 339 : 1183-1186, 1992
 - 47) Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad Biol Med* 13 : 341-390, 1992
 - 48) Gey KF, Moser UK, Jordan P, Stahelin HB, Eichholzer M, Ludin E. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants : an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr* 57(suppl) : 787S-797S, 1993
 - 49) Stampfer MJ, Hennekens FE, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. A prospective study of vitamin E consumption and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 328 : 1444-1449, 1993
 - 50) Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 328 : 1450-1456, 1993
 - 51) Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, Buring J. Antioxidant vitamin-cardiovascular disease hypothesis is still promising, but still unproven : the need for randomized trials. *Am J Clin Nutr* 62(suppl) : 1377S-1380S, 1995
 - 52) Babi AV, Gebicki JM, Sullivan DR. Vitamin E content

and low density lipoprotein oxidizability induced by free radicals. *Atherosclerosis* 81 : 175-182, 1990

- 53) Ellis N, Lloyd B, Clayton BE. Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease. *J Clin Pathol* 37 : 200-206, 1984
- 54) Brown KM, Morrice PC, Duthie GG. Vitamin E supplementation supresses indexes of lipid peroxidation and platelet counts in blood of smokers and nonsmokers but plasma lipoprotein concentrations remain unchanged. *Am J Clin Nutr* 60 : 383-387, 1994
- 55) Paolisso G, Gambardella A, Giugliano D, Galzerano D, Amato L, Volpe C, Balbi V, Varricchio M, D'Onofrio F. Chronic intake of pharmacological doses of vitamin E might be useful in the therapy of elderly patients with coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 61 : 848-852, 1995