

고DHA(Docosahexaenoic Acid)어유가 첨가된 식이가 흰쥐의 항혈전 및 지질과산화물대사에 미치는 영향*

이 경 애 · 김 숙 희**

한화그룹종합연구소, 이화여자대학교 식품영양학과**

The Effect of Docosahexaenoic Acid Rich-Fish Oil Addition on Antithrombotic effect and Lipid Peroxidation in Rat

Lee, Kyoung Ae · Kim, Sook He**

Hanwha Group R & D Center

Department of Foods & Nutrition,** Ewha Womans University, Seoul, Korea

ABSTRACT

This study was undertaken to elucidate the effect of DHA rich fish oil(DHA rich oil) added to different dietary fats on thrombosis and lipid peroxidation. Rats were fed perilla oil, sesame oil and beef tallow with or without DHA rich oil for 12 weeks.

Bleeding time was the longest in Perilla oil groups with or without DHA rich oil. The productions of thromboxane B₂(TX B₂) and 6-keto Prostaglandin F_{1 α} (6-keto PG F_{1 α}) were the highest in Sesame oil group without DHA rich oil. Bleeding time tended to be extended and productions of TX B₂ and 6-keto PG F_{1 α} decreased by DHA rich oil addition. Beef tallow group showed the most antithrombotic effect among three oil groups when DHA rich oil added. The antithrombotic effect by DHA rich oil addition seemed to be resulted from the increase of dietary n-3 fatty acid rather than DHA. And there was not the difference in antithrombotic effect between DHA and α -linolenic acid.

The level of TBARS(thiobarbituric acid reactive substances) in plasma and liver, and the activities of lipid peroxide metabolizing enzymes(catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase) in erythrocyte and liver were not affected by the dietary fat type and DHA rich oil addition, except that activity of hepatic catalase was increased by DHA rich oil addition. Therefore it revealed the DHA level added in this study seldom affected lipid peroxidation. However, it dose not conclude that DHA level of this study make low production of lipid peroxide because the period of our study was short.

KEY WORDS : DHA(docosahexaenoic acid) · n-3 fatty acid · thromboxane B₂ · 6-keto prostaglandin F_{1 α} · superoxide dismutase · catalase · glutathione peroxidase.

채택일: 1995년 9월 14일

*본 연구는 한화그룹종합연구소의 연구비 지원에 의해 공동 · 위탁과제의 일부로 수행되었음.

서 론

우리나라를 비롯한 세계 여러나라에서 심장.순환계질환에 의한 사망율이 증가되면서¹⁾²⁾ 이러한 질환을 예방, 치료할 수 있는 방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다³⁾. N-3 지방산의 섭취는 혈청내 중성지방량을 저하시킬 뿐 아니라 논란의 여지가 있기는 하나 콜레스테롤함량도 저하시킨다고 보고되고 있어 심장.순환계질환의 예방과 치료에 효과가 있다고 보고 있으며 따라서 순환계질환과 관련하여 국내외적으로 활발한 연구가 이루어지고 있다⁴⁾. 그러나 심장.순환계질환의 발병원인은 혈청내 지질함량의 증가뿐 아니라 혈전 형성과도 관계가 있으며⁵⁾ 따라서 요즈음에는 항혈전 효과를 가진 식이요인에 대한 연구가 함께 거론되고 있다⁶⁾¹¹⁻¹³⁾. 최근들어 n-3 지방산의 섭취는 체내 eicosanoid 대사를 변화시켜 혈전 형성을 막는다는 사실이 알려져 이에 대한 관심이 고조되고 있다¹⁴⁻¹⁶⁾.

혈전 형성과 관련된 혈소판 응집은 TXA₂과 PGI₂의 균형에 의해 조절되는데 TXA₂는 혈소판에서 합성되며 혈소판 응집작용과 혈관 수축작용을 하고 반면에 혈관벽에서 합성되는 PGI₂는 TXA₂와 길항작용을 가져 항응집작용과 혈관 확장작용을 한다¹⁷⁾¹⁸⁾. 그런데 이러한 TXA₂ 및 PGI₂의 합성은 포화지방산이나 n-6 지방산식이보다 n-3 지방산식이에서 감소되었다고 한다⁹⁾¹²⁻¹⁶⁾. 식이 α -리놀렌산은 Δ^6 -desaturase가 α -리놀렌산을 아라키돈산으로 전환시키는 것을 억제함으로써 인지질내 아라키돈산 저장고를 고갈시키며 아라키돈산에서 만들어지는 eicosanoid합성을 저해한다고 한다. 또한 어유에 풍부한 EPA는 인지질의 아라키돈산 저장고를 고갈시키고 아라키돈산 대신 EPA자신이 인지질에 많이 유입됨으로써 cyclooxygenase를 경쟁적으로 억제하여 TXA₂과 PGI₂의 생성을 더욱 억제하는데 이때 PGI₂보다 TXA₂의 생성을 더 억제하여 TXA₂/PGI₂ 비율을 감소시키고 반면 자신은 생리적 활성이 약한 TXA₃과 PGI₃를 합성한다고 한다¹²⁻¹⁴⁾. 이와 같이 식이지방산의 변화는 혈소판과 혈관벽등 체내 인지질의 지방산 조성을 변화시키고 나아가 eicosanoid합성에 영향을 미치게 됨으로써 혈전 형성에 변화를 초래하게 된다¹²⁻¹⁴⁾¹⁸⁾.

식이내 n-3 지방산이 혈장 지질저하나 항혈전 효과에

있어 다른 지방산들보다 더 효과적이라고 보고되고 있지만 n-3 지방산은 다른 지방산에 비해 지방산 자체의 불포화도가 높고 cis형의 불안정한 이중결합을 지니고 있으므로 체내외에서 산화되어 free radical과 peroxide를 생성할 가능성이 높으며¹⁹⁾ 생성된 과산화물은 세포막 파괴, lipoprotein의 산화, 체조직의 노화, 암 및 여러 종류의 퇴행성 질환을 일으켜 생체에 치명적인 영향을 줄 수 있다고 보고되고 있다²⁰⁻²³⁾. 특히 어유의 섭취로 혈청과 간의 과산화물 생성이 증가되었으며¹⁹⁾²⁴⁻²⁶⁾ 이는 어유 지방산 자체나 그 지방산식이를 먹은 동물의 체조직은 lipid peroxidation에 대해 더 약하다는 것을 말해주는 것이다¹⁹⁾²⁴⁾²⁷⁾. 이렇게 어유식이 체내에서 더 쉽게 산화되는 어유는 어유에는 비타민E 함량이 1 IU/g oil 정도²⁸⁾로 불포화도가 높은 다른 기름(종실유)에 비해 천연 항산화제가 적으며²⁹⁾어유에는 특히 C 20이상의 고도로 불포화되고 불안정한 n-3 지방산을 많이 가지고 있고 이러한 지방산들은 산화작용에 더 민감하기 때문이다¹⁹⁾²⁴⁾²⁷⁾³⁰⁾.

지금까지 n-3지방산인 α -리놀렌산과 EPA, docosahexaenoic acid(DHA)간의 혈전 형성에 미치는 효과를 비교한 실험은 그리 많지 않으며 특히 과산화물 생성가능성과 관련지어 연구된 논문은 흔치 않다. 따라서 n-3 지방산간의 항혈전 효과를 비교하고 이와 더불어 과산화물 생성 정도를 함께 파악하는 것은 매우 중요한 일이라 생각한다. 또한 지금까지의 연구들은 어유나 EPA, DHA정제유 단독을 식이지방의 급원으로 하여 실시된 경우가 많으나 이런 경우 어유는 과산화물 생성 가능성뿐 아니라 자체의 비린냄새 때문에 식이지방급원으로서의 단독섭취는 실생활에 적용하기 힘들 것으로 보인다. 따라서 식이지방 급원의 일부를 어유로 대체하였을 때의 효과를 관찰하는 것은 실용화 차원에서 볼 때 의미있는 일이라 하겠다.

그러므로 본 연구는 식이지방급원으로 들기름이나 참기름 또는 우지중 한가지만을 섭취시키는 식이와 각각의 지방 60%에 고DHA어유(DHA 27.2% 함유) 40%가 첨가된 식이(총 6개의 식이)를 흰쥐에게 12주간 섭취시켜 지방산 급원이 각기 다른 식용유지에 어유가 식이지방중의 일부 첨가되었을 때 첨가된 어유 수준에서의 항혈전효과와 과산화물생성정도를 관찰하고 이때 혼합된 기름에 따른 차이도 알아보고자 하였다.

고DHA어유의 첨가가 항혈전 및 과산화물대사에 미치는 영향

Table 1. Composition of experimental diet(g/Kg diet)

Ingredients	Group	DHA rich oil			Without			With	
		Fats	P	S	B	P	S	B ³⁾	
Corn starch			700	700	700	700	700	700	
Casein			150	150	150	150	150	150	
Methionine			3	3	3	3	3	3	
Fat			(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	
Perilla oil			100			60			
Sesame oil				100			60		
Beef tallow					100			60	
DHA rich oil						40	40	40	
Salt Mixture ¹⁾			35	35	35	35	35	35	
Vitamin mixture ²⁾			10	10	10	10	10	10	
Choline chloride			2	2	2	2	2	2	

1) Salt Mixture(g/Kg mixture) : Calcium phosphate, dibasic 500 ; Sodium chloride 74 ; Potassium citrate, monohydrate 220 ; Potassium sulfate 52 ; Magnesium oxide 24 ; Manganous carbonate 3.5 ; Ferric citrate 6 ; Zinc carbonate 1.6 ; Cupric carbonate 0.3 ; Potassium iodate 0.01 ; Sodium selenite 0.01 ; Chromium potassium sulfate 0.55 ; Sucrose, finely powdered to make 1000g

2) Vitamin Mixture(mg/Kg mixture) : Thiamin.HCl 600 ; Riboflavin 600 ; Pyridoxine.HCl 700 ; Nicotinic acid 3000 ; D-Calcium pantothenate 1600 ; Folic acid 200 ; D-Biotin 20 ; Cyanocobalamine 1 ; Retinyl palmitate or acetate 400,000 IU vitamin A activity ; dl- α -Tocopheryl acetate 5000 IU vitamin E activity ; Cholecalciferol 2.5 ; Menaquinone 5 ; Sucrose, finely powdered to make 1000g

3) P : perilla oil, S : sesame oil, B : beef tallow, DHA : docosahexaenoic acid

실험재료 및 방법

1. 실험동물 및 식이

본 연구에서 사용된 동물은 생후 4주정도의 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐로, 실험식으로 사육하기전 5일 동안 고형배합사료로 적응시킨 후 체중에 따라 난괴법에 의해 군당 8마리씩 나누어 실험식으로 12주간 사육하였다.

Table 1에서 보는 바와 같이 식이지방수준을 한국인에게 권장되는 총섭취열량의 20%(식이부계의 10%)로 고정시키고 지방의 종류를 들기름(n-3 지방산의 급원), 참기름(n-6 지방산의 급원) 및 우지(포화지방산의 급원)로 하여 각각의 지방을 100% 섭취시키는 식이와 각각의 지방 60%에 DHA가 27.2% 함유되어 있는 어유(참치유(Table 2)) 40%가 첨가된 식이(총 6개의 식이)를 실험동물에게 공급하였다. 이때 첨가된 DHA의 수준은 우리나라 사람이 섭취하는 DHA량³¹⁾의 15배(총 열량의 2.3%, 식이 Kg당 10.9g)이며 이를 위해 고DHA어유를 식이지방의 40% 수준으로 첨가하였다. 본 연구에 사용된 들기름과 참기름은 시장에서 구입하였고 우지와 어유는 (주)

롯데삼강과 (주)동원산업에서 각각 제공받았으며 모든 기름은 항산화제가 별도로 첨가되지 않았다. 각군의 지방산 조성은 Table 2와 같다. 실험식이의 구성은 American Institute of Nutrition(AIN)³²⁾의 식이조성을 참고하였다.

실험 전 기간 동안 실험동물은 한마리씩 분리하여 사육하였고 물과 식이는 제한없이 공급하였다. 식이는 제조후 냉동 보관하였고 식이섭취량은 매주 3회 일정한 시기에 측정하였으며 식이섭취량 측정후 남은 식이는 폐기하였다. 체중은 2주일에 1회씩 측정하였다.

2. 시료의 제조 및 생화학적 분석

1) 시료의 채취 및 제조

실험 종료시 실험동물을 12시간 굶긴 후 체중 Kg당 40mg의 sodium pentobarbital로 복강마취시켜 꼬리에서 출혈시간을 측정한 다음 마취에서 깨어난 실험동물을 다시 diethyl ether로 마취시켜 개복한 후 3.8% sodium citrate로 미리 coating시킨 주사기를 이용하여 심장에서 혈액을 채취하였다. 채취된 혈액중 0.5ml는 즉시 전혈응고시간을 측정하는데 이용하였고 0.5ml는 throm-

Table 2. Fatty acids composition of dietary fats(%)

Fatty acids	Group	DHA rich oil			Without ¹⁾		With ²⁾	
		Fat	P	S	B	P	S	B
C 14:0			0.6	0.2	2.4	2.0	1.7	3.0
C 16:0			9.5	10.0	20.4	13.4	13.7	19.9
C 16:1			0.3		2.1	2.7	2.5	3.8
C 18:0			1.3	3.6	18.9	2.8	4.2	13.4
C 18:1(n-9)			14.8	35.7	41.1	14.9	27.4	30.7
C 18:2(n-6)			27.3	48.9	5.8	17.0	29.9	4.1
C 18:3(n-3)			44.1	0.8	0.9	26.8	0.8	0.9
C 20:4(n-6)						0.8	0.8	0.8
C 20:5(n-3)						2.3	2.3	2.3
C 22:5(n-6)						1.2	1.2	1.2
C 22:6(n-3)						10.9	10.9	10.9
Unkown			2.1	0.8	8.4	5.2	4.6	9.0
Σ PUFA			71.4	49.7	6.7	59.0	45.9	20.2
Σ SFA			11.4	13.8	41.7	18.2	19.6	36.3
P/S ratio ³⁾			6.26	3.60	0.16	3.24	2.34	0.56
Σ n-3			44.1	0.8	0.9	40.0	14.0	14.1
Σ n-6			27.3	48.9	5.8	19.0	29.9	6.1
n-3/n-6 ratio ⁴⁾			1.61	0.016	0.16	2.11	0.47	2.31
PI ⁵⁾			115.5	50.6	7.7	182.0	143.0	117.2

1) data analyzed

*DHA rich oil : C14 : 0 4.0, C16 : 0 19.3, C16 : 1 6.3, C18 : 0 5.0, C18 : 1 15.0, C18 : 2 1.4, C18 : 3 0.9, C20 : 4 1.9, C20 : 5 5.7, C22 : 5 2.9, C22 : 6 27.2

2) data estimated

3) P/S ratio : total polyunsaturated fatty acids/ total saturated fatty acids in experimental diet

4) n-3/n-6 ratio : total n-3 fatty acids/ total n-6 fatty acids in experimental diet

5) PI(Peroxidizability Index)³³⁾ = (% monoenoic \times 0.0025) + (% dienoic \times 1) + (% trienoic \times 2) + (% tetraenoic \times 4) + (% pentaenoic \times 6) + (% hexaenoic \times 8)

boxane B₂(TXB₂) 측정을 위한 시료 준비에 사용되었으며 나머지 혈액은 ice bath 상태로 20분간 방치한 후 4°C에서 원심분리하여 혈장과 적혈구를 얻었다. 혈장은 thiobarbituric acid reactive substances(TBARS) 측정때 까지 냉동보관하였고 혈장 분리후 얻은 하층의 적혈구는 ice cold saline으로 3차례 세척하여 washed RBC를 얻었다³⁴⁾. 이를 50% hematocrit suspension(적혈구 현탁액)을 만든 후 효소활성 측정 전까지 -70°C에 냉동보관하였다.

혈장의 TXB₂ 측정을 위해 전혈 0.5ml을 polystyrene tube에 넣고 37°C의 shaking water bath에서 30분간 incubation하여 TXB₂ 생성을 자극한 후 원심분리하여 얻은 상층액을 분석전까지 -70°C에 냉동보관하였다. 대

동맥은 주위의 지방조직을 정리하고 ice cold saline에 넣어 세척한 다음 약 1cm길이로 잘라 Tris buffer가 담긴 polystyrene tube에 넣고 37°C의 shaking water bath에서 30분간 incubation시켜 6-keto-prostaglandin F_{1 α} (6-keto PGF_{1 α})의 생산을 자극하였다. 배양이 끝난 후 대동맥을 건져내고 4.8M formic acid를 넣어 반응을 종결시키고 배양액을 분석 전까지 -70°C에 냉동보관하였다. 배양액에서 건져낸 대동맥조각은 수분과 지방을 제거하여 fat free dry weight를 측정했고 이를 기준으로 6-keto PGF_{1 α} 량을 표시하였다³⁵⁾.

같은 때에 ice cold saline에 넣어 세척한 후 -70°C에 보관하여 TBARS 함량과 효소활성 측정에 사용하였다.

2) 생화학적 분석

(1) 출혈시간과 전혈 응고시간의 측정

출혈시간은 Hornstra법³⁶⁾에 의해 꼬리 끝 3mm를 잘라 37.5°C로 유지된 생리식염수에 꼬리를 끝에서 5cm 담구어 측정하였고 전혈응고시간은 혈액 0.5ml에 1.7% CaCl₂, H₂O를 가한 후 가만히 섞어 응고가 생길 때까지의 시간으로 하였다³⁷⁾.

(2) TXB₂ 및 6-keto PGF_{1α} 측정

Thromboxane A₂(TXA₂)와 prostacyclin I₂(PGI₂)는 반감기가 짧으므로 생리적으로 안정된 TXB₂와 6-keto-PGF_{1α}³⁸⁾³⁹⁾을 측정하여 TXA₂와 PGI₂의 생성량으로 대신하였다. TXB₂와 6-keto-PGF_{1α}함량은 radioimmunoassay (RIA)에 의해 측정하였다⁴⁰⁾.

(3) 혈장과 간의 TBARS 함량 측정

혈장 TBARS 함량은 Yagi⁴¹⁾법을 이용하였고 간 TBARS는 Buckingham법²⁰⁾을 변형하여 정량하였다⁴²⁾.

(4) 과산화물 대사 효소 활성 측정

Catalase(CAT, EC 1, 11, 1, 6) 활성은 Johansson과 Borgbom⁴³⁾에 따라 측정하였고 이를 formaldehyde를 표준 용액으로 하여 얻은 값과 비교하여 분당 활성을 나타내었다. 적혈구 현탁액을 Tris-EDTA buffer로 용혈시킨 후 적당히 희석하여 적혈구의 CAT 활성 측정에 이용하였다.

Superoxide dismutase(SOD, EC 1, 15, 1, 1) 활성은 xanthine oxidase에 의해 xanthine에서 생성된 superoxide(O₂⁻)가 ferric cytochrome C(Fe⁺⁺⁺)를 ferrous cytochrome C(Fe⁺⁺)로 환원시키는데, 이때 SOD가 존재하면 이 반응이 방해를 받게 된다는 원리를 이용하여 xanthine과 cytochrome C(Fe⁺⁺⁺)가 들어있는 buffer에 효소원과 xanthine oxidase용액을 넣어 cytochrome C(Fe⁺⁺⁺)의 환원을 방해하는 정도로써 측정하였고 cytochrome C(Fe⁺⁺⁺)의 환원을 50% 방해하는 SOD량을 1 unit으로 하여 분당 활성 정도를 나타내었다⁴⁴⁾. 적혈구의 SOD측정을 위해 적혈구 현탁액을 용혈시킨 후 McCord등⁴⁵⁾의 방법에 의해 헤모글로빈을 제거시켜 원심분리한 후 얻어진 상층액을 효소원으로 사용하였다.

Glutathione peroxidase(GSHPx, EC 1, 11, 1, 9)는 H₂O₂와 환원형의 glutathione(GSH)의 반응에 관여하여

산화형의 glutathione(GSSG)을 생성하며 이 GSSG은 GSSG reductase의 도움으로 NADPH에 의해 다시 GSH로 환원되는데⁴⁶⁾ 이 원리를 이용하여 Flohe와 Gunzler⁴⁷⁾의 방법에 따라 분당 산화되는 NADPH량을 측정하여 GSHPx의 활성으로 나타내었다. 적혈구의 GSHPx 활성은 적혈구를 용혈시킨 후 적당량 희석해서 drabkin용액을 1 : 1 비율로 혼합하여 hemoglobin(Hb)을 cyanometHb으로 전환시킨 것을 효소원으로 하여 측정하였다⁴⁶⁾.

간 CAT 활성은 간을 균질화시켜 적당히 희석한 후 sonicator(Heat system-ultrasonics, Inc.)로 ultrasonication시켜 효소원으로 이용하였다⁴³⁾. 간에서의 SOD와 GSHPx 활성 측정을 위해 간을 균질화시킨 후 10,000xg에서 원심분리시켜 얻은 상층액중 일부를 sonicator로 ultrasonication시켜 세포를 파괴한 후 chloroform : ethanol(v : v, 5 : 3)과 물을 차례로 가하여 강하게 혼합한 후 20,000xg에서 다시 원심분리시켜 얻은 상층액을 SOD 효소원으로 하였고 또한 위의 10,000xg로 원심분리된 나머지 상층액을 105,000xg에서 다시 원심분리시켜 얻은 상층액을 GSHPx 효소원으로 하였다⁴⁶⁾. 간에서의 CAT, SOD 및 GSHPx활성 측정은 적혈구에서와 동일하였으며 다만 GSHPx활성 측정의 경우 catalase의 작용 억제제를 위해 sodium azide를 첨가하였다⁴⁷⁾.

각 효소원의 단백질량은 Lowry법⁴⁹⁾으로 분석하였다.

3. 자료 처리 및 분석

모든 실험분석의 결과는 평균과 표준오차로 나타내었고 각 실험군의 평균간의 유의성은 $\alpha = 0.05$ 수준에서 Duncan's multiple range test로 검정하였다. 또한 2-way ANOVA에 의해 식이지방의 종류(들기름, 참기름, 우지)와 고DHA어유 첨가여부에 대한 요인분석을 하였다.

실험결과

1. 혈전 형성

1) 출혈시간 및 전혈응고시간

생리적 상태(37.5°C)를 감안한 출혈시간은 식이지방 종류에 따른 영향을 받아 들기름을 사용한 두군이 다른 식이지방군들에 비해 길었으며 특히 참기름군들과는 유의적

인 차이를 보였다. 고DHA어유 첨가로 유의적이지는 않으나 출혈시간이 모든 식이지방군에서 연장되는 경향을 보였고 이러한 경향은 우지군에서 가장 컸다. 전혈응고시간은 실험군간에 유의적인 차이를 보이지 않았다(Table 3).

2) 혈장과 대동맥의 eicosanoid합성

혈장의 TXA₂합량을 TXB₂를 통하여 측정된 결과는 Table 4과 같다. 혈장의 TXB₂합량은 이것의 모체인 α-리놀레산이 많이 들어있는 참기름군에서 다른 군들에 비해 많은 경향이었고 고DHA어유의 첨가로 우지군과 참기름군에서 감소하는 경향이었으나 들기름군은 차이가 없었다. 혈관벽에서 합성되는 PGI₂합량을 알아보기 위하여 대동맥에서의 6-keto PG F_{1α}합량을 측정된 결과 6-keto PG F_{1α}합량은 식이지방 종류에 의한 차이를 보여 다른 식이지방군에 비해 참기름군에서 유의적으로 높았고 고

DHA어유 첨가로 모든 식이지방군에서 감소하였으며 특히 참기름군과 우지군에서는 유의적인 차이를 보였다.

2. 과산화물대사

1) 혈장 및 간의 지질과산화물 함량

TBA와 반응하는 물질(TBARS)의 함량을 측정함으로써 혈장 및 간의 지질과산화정도를 알아 본 결과는 Table 5과 같다. 혈장 및 간의 TBARS합량은 실험군들간의 유의적인 차이를 나타내지 않았으나 다만 혈장 TBARS합량이 고DHA어유를 첨가한 참기름군에서 다른 식이지방군들에 비해 높은 경향을 보였다.

2) 적혈구와 간의 과산화물대사 효소활성

적혈구와 간내 과산화물 대사 효소의 활성에 나타난 변화는 Table 6에 제시하였다. 적혈구내 CAT와 SOD 활성에는 식이지방의 종류나 고DHA어유 첨가에 의한 영향이

Table 3. Effect of dietary fat type and DHA-rich oil addition on bleeding and whole blood clotting times(second)

	DHA rich oil		Without	With	Significant factor ⁴⁾
	Fat				
Bleeding time		P	167 ± 20 ^{1ab)}	171 ± 22 ^{2a2)}	A***
		S	103 ± 14 ^{c)}	115 ± 14 ^{bc)}	
		B	117 ± 12 ^{bc)}	138 ± 16 ^{abc)}	
Whole Blood Clotting time		P	125 ± 17	138 ± 18 ^{NS3)}	NS
		S	132 ± 13	154 ± 10	
		B	116 ± 14	113 ± 12	

1) Mean ± SE

2) Values with different superscripts among 6 groups were significantly different at α = 0.05 by Duncan's multiple range test

3) Not significant at α = 0.05 by Duncan's multiple range test

4) *p < 0.1, **p < 0.05, ***p < 0.01, NS : not significant, A : fat type, B : DHA rich oil addition

Table 4. Effect of dietary fat type and DHA rich oil addition on productions of TXB₂ and 6-keto PG F_{1α}

	DHA rich oil		Without	With	Significant factor ³⁾
	Fat				
TX B ₂ (ng/ml plasma)		P	4.06 ± 0.90 ^{1ab)}	4.40 ± 0.72 ^{ab2)}	B*
		S	5.29 ± 0.86 ^{a)}	3.85 ± 0.52 ^{ab)}	
		B	4.91 ± 0.79 ^{ab)}	2.96 ± 0.32 ^{b)}	
6-keto PG F _{1α} (ng/mg fat free aorta)		P	49.0 ± 6.14 ^{bc)}	32.7 ± 2.68 ^{bc)}	A*** B***
		S	111.5 ± 10.45 ^{a)}	52.2 ± 5.76 ^{bc)}	
		B	57.8 ± 14.30 ^{b)}	28.0 ± 3.17 ^{c)}	

1) Mean ± SE

2) Values with different superscripts among 6 groups were significantly different at α = 0.05 by Duncan's multiple range test

3) *p < 0.1, **p < 0.05, ***p < 0.01, NS : not significant, A : fat type, B : DHA rich oil addition

코DHA어유의 첨가가 항혈전 및 과산화물대사에 미치는 영향

Table 5. Effect of dietary fat type and DHA rich oil addition on level of TBARS content in plasma and liver

	DHA rich oil		Without	With	Significant factor ³⁾
	Fat				
Plasma (nmol MDA/ml plasma)	P		0.39 ± 0.09 ¹⁾	0.41 ± 0.09 ^{NS2)}	NS
	S		0.32 ± 0.04	0.55 ± 0.13	
	B		0.38 ± 0.04	0.38 ± 0.04	
Liver (nmol MDA/g liver)	P		4.62 ± 0.23	5.56 ± 0.54 ^{NS}	NS
	S		5.37 ± 0.34	5.49 ± 0.50	
	B		5.20 ± 0.26	5.56 ± 0.37	

1) Mean ± SE

2) Not significant at $\alpha = 0.05$ by Duncan's multiple range test

3) NS : not significant

Table 6. Effect of dietary fat type and DHA rich oil addition on lipid peroxide metabolizing enzyme activities of erythrocyte and liver in rats¹⁾

Erythrocyte					
	DHA rich oil		Without	With	Significant factor ⁵⁾
	Fat				
Catalase	P		241.5 ± 19.0 ²⁾	240.7 ± 22.8 ^{NS3)}	NS
	S		230.1 ± 14.5	233.6 ± 14.1	
	B		238.8 ± 15.4	262.1 ± 18.2	
Superoxide Dismutase	P		14.2 ± 0.49	14.3 ± 0.81 ^{NS}	NS
	S		15.6 ± 0.70	13.5 ± 0.41	
	B		14.6 ± 0.69	15.2 ± 1.01	
Glutathione Peroxidase	P		238.7 ± 10.9	265.6 ± 27.0 ^{NS}	B**
	S		226.3 ± 13.6	283.7 ± 14.5	
	B		226.3 ± 23.8	262.6 ± 33.6	
Liver					
	DHA rich oil		Without	With	Significant factor ⁵⁾
	Fat				
Catalase	P		710.5 ± 48.4 ^b	890.6 ± 51.1 ^{a4)}	B***
	S		710.5 ± 54.1 ^b	917.9 ± 45.3 ^a	
	B		659.1 ± 35.4 ^b	926.3 ± 57.1 ^a	
Superoxide Dismutase	P		34.1 ± 2.96 ^a	29.8 ± 1.34 ^{ab}	B**
	S		30.0 ± 0.85 ^{ab}	30.2 ± 0.98 ^{ab}	
	B		32.3 ± 1.00 ^{ab}	28.4 ± 1.25 ^b	
Glutathione Peroxidase	P		605.1 ± 56.0	597.7 ± 56.0 ^{NS}	NS
	S		591.5 ± 77.2	618.6 ± 42.9	
	B		517.2 ± 45.9	548.5 ± 48.9	

1) Catalase activities are as nmoles formaldehyde utilized for standard per minute per mg protein. Superoxide dismutase activities expressed as Units per minute per mg protein(1Unit is defined by the inhibition of cytochrome C reduction by 50%). Glutathione peroxidase activities expressed as nmoles NADPH oxidized per minute per mg protein.

2) Mean ± SE

3) Not significant at $\alpha = 0.05$ by Duncan's multiple range test

4) Values with different superscripts among 6 groups were significantly different at $\alpha = 0.05$ by Duncan's multiple range test

5) * $p < 0.1$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, NS : not significant, A : fat type, B : DHA rich oil addition

나타나지 않았다. 적혈구 GSHPx 활성도 식이지방 종류에 따라 유의적인 차이를 나타내지는 않았으나 고DHA어유의 첨가로 모든 식이지방군에서 증가하였다.

간내 CAT와 SOD 활성은 식이지방 종류에 따른 차이는 없었으나 고DHA어유 첨가로 CAT활성은 모든 식이지방군에서 유의적으로 증가한데 반해 SOD 활성은 들기름군과 우지군에서 감소하는 경향이였다. 간내 GSHPx 활성은 들기름군들과 참기름군들이 우지군들에 비해 높은 경향을 보였고 고DHA어유 첨가에 따른 차이는 없었다.

고찰 및 결론

1. 항혈전 효과에 미치는 영향

식이지방산은 혈청 지질대사 뿐 아니라 혈소판의 behavior 및 eicosanoid 생성에도 영향을 미침으로써 심장, 순환계질환 예방이나 치료에 관여한다고 보고되고 있다.¹⁴⁾¹⁸⁾⁵⁰⁾ 여러 연구들¹¹⁾¹⁶⁾³⁶⁾⁵¹⁾의 결과에서 보면 포화지방산식이군이나 n-6 지방산식이군보다 n-3지방산식이군에서 출혈시간이 연장되었는데 본 실험에서도 들기름군이 우지군이나 참기름군에 비해 출혈시간이 길었다. 고DHA어유를 첨가시켰을 때 들기름군에서는 별 차이가 없었으나 우지군과 참기름군에서 출혈시간이 다소 연장되는 경향을 보였다. 출혈시간은 서로 반대 효과를 지닌 아라키돈산의 eicosanoid에 의해 조절되는데³⁶⁾ 홍미영과 김숙희¹¹⁾는 n-3 지방산의 섭취로 EPA생성이 늘어나고 이 EPA가 아라키돈산의 TXA₂나 PGI₂로의 전환을 경쟁적으로 억제하게 되며 이 때 PGI₂보다 TXA₂의 생성 억제가 더 크기 때문에 출혈시간이 연장되는 것으로 출혈시간은 식이의 n-3/n-6 지방산비율에 의해 영향을 받는다고 하였다. 그러나 본 실험 결과를 보면 식이의 n-3/n-6 지방산비율로 볼 때 들기름만의 섭취군이나 고DHA어유가 첨가된 들기름군보다 고DHA어유가 첨가된 우지군의 n-3/n-6 지방산비율이 더 높았음에도 불구하고 출혈시간이 더 길지 않았던 것으로 보아 n-3/n-6 지방산비율이 출혈시간에 크게 영향을 주지 않았다고 보아진다. 따라서 본 연구에서는 n-3/n-6 지방산비율보다 오히려 식이내 절대적인 n-3지방산의 함량이 출혈시간에 더 영향을 주는 것으로 나타났다.

출혈시간과는 달리 전혈응고시간은 식이지방산간에 별

차이가 없었다고 하며¹¹⁾⁵¹⁾ 본 실험에서도 전혈응고시간은 식이지방 종류나 고DHA어유 첨가에 따른 차이를 보이지 않았다.

TXA₂는 혈소판에서 만들어지는 아라키돈산의 주요한 대사물로서 혈소판 활동과 비가역적인 혈소판 응집에 기여한다. 일반적으로 아라키돈산의 전구체인 α-리놀렌산이 풍부한 식이에서 TXA₂ 합성이 높고 α-리놀렌산식이나 어유의 섭취는 TXA₂의 생성을 억제한다고 알려져 있다.¹³⁾¹⁶⁾ 본 연구에서도 참기름군에서 들기름군이나 우지군에 비해 TXA₂의 안정적인 대사물인 TXB₂의 합성이 많았다. 그러나 식이내 α-리놀렌산량만이 TXB₂의 합성에 영향을 미치는 것이 아니었다고 생각되는데 이는 고DHA어유를 첨가시켰을 때 식이내 α-리놀렌산이 더 적었던 들기름+고DHA어유군보다 α-리놀렌산이 더 많았던 참기름+고DHA어유군에서 TXB₂의 합성량이 더 적었던 것에서 볼 수 있다. 그러므로 TXB₂의 합성은 아라키돈산의 전구체인 α-리놀렌산의 식이내 양도 중요하지만 식이내 n-3 지방산인 α-리놀렌산이 과량있을 때 TXB₂의 합성이 더 많이 감소되는 것으로 보인다. 본 연구에서도 들기름+고DHA어유군에서는 TXB₂의 합성이 크게 감소되지 않았는데 반해 들기름이 많을 때 TXB₂의 합성이 더 많이 감소된 것으로 보아 식이내 과량의 α-리놀렌산은 동일한 효소 체계에 의해 α-리놀렌산이 아라키돈산으로 전환되는 것을 방해하여 TXB₂의 합성을 감소시키는 것으로 생각된다. Raederstoff등⁵²⁾도 식이내 n-3 지방산 양을 증가시키는 것이 n-6 지방산량을 감소시키는 것보다 n-6 eicosanoid 합성감소에 더 효과적이라고 하였다.

TXA₂가 혈소판 아라키돈산의 주요한 대사물이므로 TXA₂합성은 혈소판의 아라키돈산수준과 관계가 있다고 보고 있다. MaxEPA oil(EPA와 DHA가 풍부한 기름)이나 어유를 섭취시킨 동물에서 TXB₂ 합성이 유의적으로 감소했는데¹³⁾¹⁵⁾ 이러한 결과는 MaxEPA의 섭취로 혈소판 인지질에 아라키돈산이 감소된 것과 더불어 EPA와 DHA가 증가된 것에 영향을 받은 것이라고 한다. 즉 EPA나 DHA가 cyclooxygenase에 억제 효과를 발휘했을 것이라고 보고 있다.¹⁴⁾¹⁶⁾ 일반적으로 DHA의 섭취는 조직내 DHA나 EPA를 증가시킨다는 보고들¹⁴⁾⁵²⁾로 비추어 볼 때 본 실험의 고DHA어유를 섭취한 동물의 혈소판에도 DHA이 증가되었을 것으로 예상되며 이것 또한

고DHA어유의 첨가가 항혈전 및 과산화물대사에 미치는 영향

TXB₂ 합성을 억제시키는데 기여했으리라 예상된다. 그러나 고DHA어유 섭취군들과 들기름만 섭취한 군간의 TXB₂ 함량에는 차이가 없었으며 이는 α -리놀렌산식이군과 어유식이군의 TXB₂ 합성량에는 차이가 없었다고 보고한 Boudreau 등의 실험¹⁵⁾과 일치한다.

일반적으로 식이내 n-6 지방산이 많을수록 PGI₂ 합성이 많고 EPA나 DHA의 섭취로 PGI₂ 합성은 감소된다고 알려져 있다¹³⁾¹⁴⁾. 본 실험에서도 PGI₂의 지표로 측정된 6-keto-PGF_{1 α} 합성량이 TXB₂ 합성량과 유사한 경향을 보여 α -리놀렌산이 풍부하고 n-3/n-6 지방산비율이 가장 낮은 참기름군에서 들기름군이나 우지군에 비해 유의적으로 증가하였다. 또한 고DHA어유의 섭취로 식이내 n-3/n-6 지방산비율이 증가되었고 이렇게 식이내 n-3/n-6 지방산비율이 증가되면서 6-keto-PGF_{1 α} 생성량이 감소되었다. 결과적으로 n-3 지방산량이나 n-6 지방산량보다 n-3/n-6 지방산비율이 PGI₂ 합성에 더 관여하는 것으로 나타났다.

2. 과산화물대사에 미치는 영향

다불포화지방산, 특히 n-3 지방산이 혈청 지질 저하 및 항혈전 효과가 있다고 알려져 있지만 체내외에서 쉽게 산화되어 생체에 오히려 위험한 결과를 초래할 수도 있다¹⁹⁾²³⁾.

본 실험 결과 혈장 과산화물함량(TBARS값)은 모두 각 군간의 유의적인 차이가 없었으며 단지 고DHA어유를 섭취하였을 때 참기름군에서 증가된 경향을 보였다. 본 실험에서와 같이 혈청 과산화물함량은 식이 지방에 의해 거의 차이가 없었다는 보고도 많지만¹⁶⁾⁵³⁾ 다른 지방들에 비해 어유식에서 혈청 과산화물함량이 많았다는 보고도 있다²⁴⁾²⁵⁾²⁷⁾.

N-6 지방산에 비해 n-3 지방산을 과량 섭취할 경우 cis형의 불안정한 이중 결합과 지방산자체의 불포화도로 인해 free radical과 peroxide 등의 지질과산화물이 더욱 많이 생성되어 세포에 손상을 초래한다고 생각되었으나¹⁹⁾ α -리놀렌산과 α -리놀레산으로 행한 실험에서는 두 지방산 식이간에 차이가 없거나 오히려 α -리놀렌산식에서 과산화물 생성이 더 많았던 결과들을 볼 수 있었고²⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾ 본 실험에서도 유의적 차이는 아니나 참기름군이 들기름군에 비해 간 과산화물함량이 높은 경향을 보였다. N-3 지방산 중에서도 EPA와 DHA가 풍부한 어유식에서는 간내

과산화물이 더 많이 생성되었으며¹⁹⁾²⁵⁾²⁷⁾⁵⁵⁾ 이렇게 어유의 섭취로 간에서 과산화물함량이 높아졌던 것은 어유 섭취로 혈청내 지방량이 감소한데 반해 간의 지방량에는 큰 변화가 없었기 때문이고²⁵⁾⁵⁷⁾ 어유식이는 다른 식이에 비해 식이 자체내 과산화물량이 많으며²⁴⁾ 이러한 식이 자체내의 지질 과산화물은 간으로 들어가 축적되고 혈액으로 분비되지 않으므로써 간내 과산화물함량이 많아지는 것이라 보고 있다²⁵⁾. 또한 간의 지방산 조성도 간의 과산화물함량과 관계가 있다고 보고 있는데²⁵⁾ 어유의 섭취로 간 조직의 n-3 지방산량이 증가되며²⁵⁾⁵³⁾⁵⁵⁾⁵⁸⁾ 이렇게 조직내 n-3 지방산이 증가되면 TBARS값이 증가된다고 한다²⁵⁾⁵⁸⁾. 본 실험에서는 전보⁵⁹⁾에서 발표된 바와 같이 혈장지질이 저하되었고 고DHA어유 첨가로 식이내 산화가능성의 척도인 PI³³⁾가 증가되었음에도 불구하고 고DHA어유 첨가로 간내 과산화물함량이 유의적으로 증가되지 않았는데 그 이유는 다른 실험¹⁹⁾²⁵⁾²⁶⁾에서는 식이지방을 어유 자체로 식이 무게당 10~20% 수준으로 주었는데 반해 본 실험에서는 식이 무게당 4% 정도의 낮은 수준으로 주었기 때문으로 사료된다.

항산화 효소들은 급성의 oxygen toxicity에 대항하는 중요한 세포 방어기전이다. 이들의 기능은 free radical로부터 막과 세포질내 물질을 보호하는 것이다. SOD, CAT 및 GSHPx는 과산화과정의 시작물질인 O₂^{·-}, H₂O₂ 그리고 다른 peroxide들을 제거함으로써 지질과산화로부터 세포를 보호하는데 관여한다⁶⁰⁾.

따라서 본 연구에서도 식이지방 종류에 따라 나타나는 과산화물대사 효소활성의 차이를 적혈구와 간에서 측정하였다. 적혈구의 과산화물대사 효소(CAT, SOD 및 GSHPx)활성은 모두 식이지방 종류에 의한 유의적인 차이를 보이지 않았고, 고DHA어유 섭취로 GSHPx 활성은 증가되었지만 CAT활성과 SOD활성은 유의적인 차이를 보이지 않았다. 적혈구는 적혈구막에 다불포화지방산이 많고 적혈구자체가 고농도의 산소와 과산화 과정을 시작하는데 필요한 요소인 철분에 항상 노출되어 있으므로 산화되기 쉽다고 여겼으나¹⁹⁾ 몇몇 실험²⁷⁾⁵⁸⁾에서 식이지방 차이에 따른 적혈구 과산화물대사 효소 활성의 차이를 볼 수 없었으며 이는 본 실험의 결과와 일치하였다.

반면에 간에서는 CAT활성이 유의적이지 않으나 우지군보다 들기름군과 참기름군에서 높은 경향을 보였고 이 두

군간에는 차이가 없었다. Chen 등⁵⁶⁾의 실험에서도 본 실험에서와 같이 n-6 지방산이나 n-3 지방산식이 n-9 지방산식이나 포화지방산식보다 CAT활성이 높았으나 n-6 지방산식이나 n-3 지방산식이간에는 차이가 없었다고 한다. 어유 식이 간 CAT활성을 증가시키지 못했다는 연구 보고도 있지만²⁶⁾⁵⁵⁾ 어유나 정제EPA 공급시 팔미트산식이나 safflower oil(n-6)식에서 보다 간 CAT활성이 더 증가하였으며 이 때 간 CAT활성 증가와 더불어 peroxisomal β -산화의 중요한 효소인 peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase활성도 같이 증가하였다고 한다⁶¹⁾. Peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase활성의 증가는 peroxisomal β -산화의 증가를 의미하며 peroxisomal β -산화는 H_2O_2 를 만들어내는데 이 H_2O_2 를 제거하는 중요한 system으로 CAT와 GSHPx을 든다⁵⁶⁾⁶¹⁾. 그러므로 식이 차이로 인하여 peroxisomal β -산화가 증가되었을 때 CAT활성이 같이 증가되지 않는다면 세포내 H_2O_2 대사에 불균형을 초래하여 처리되지 못한 H_2O_2 로 인해 세포 기능과 DNA에 치명적인 피해를 주게 된다⁶¹⁾. 본 실험에서는 전보⁵⁹⁾에서 발표된 바와 같이 다불포화지방산식이군인 들기름군과 참기름군, 그리고 특히 고DHA어유 첨가군들에서 peroxisomal β -산화가 증가되었는데 이와 같은 경향으로 CAT활성도 증가하여 CAT활성 증가가 peroxisomal β -산화에 의해 생긴 H_2O_2 를 제거하는데 기여했으리라 예상된다.

GSHPx도 CAT와 더불어 H_2O_2 를 제거하는데 중요한 효소이다. 본 연구에서 간 GSHPx활성이 유의적인 차이는 아니나 우지군에 비해 들기름군과 참기름군에서 높은 경향을 보였고 두 불포화지방산식이군간에는 차이가 없었다. Chen 등⁵⁶⁾은 간 CAT활성 뿐 아니라 GSHPx활성도 n-9식이나 포화지방산식보다 n-3나 n-6식에서 활성이 높았지만 n-3나 n-6 지방산식이간에는 차이가 없었다고 한다. 그러나 어유 식이에서는 GSHPx활성이 증가된다는 연구결과가 많으나⁵³⁾⁵⁵⁾⁶¹⁾ 본 실험에서는 GSHPx활성이 고DHA어유 첨가로 유의적 차이를 나타내지 않았다.

본 실험 결과 간 SOD활성은 유의적인 차이는 아니나 참기름군에서 낮은 경향을 보였고 고DHA어유의 첨가로 참기름에는 변화가 없었으나 들기름군과 우지군에서는 오

히려 활성이 낮아지는 경향을 보였다. 식이지방 종류에 따라 간 SOD활성에는 변화가 없었거나 어유 섭취군에서 조차 활성이 낮았으며 항산화제 첨가에 의한 활성증가도 나타나지 않았다는 보고가 많으며²⁶⁾²⁷⁾⁵⁵⁾⁵⁸⁾ 따라서 지질과산화 방어효소인 SOD는 P/S 비율 증가나 항산화제 첨가에도 변화되지 않은 것으로 보아 SOD는 조직 과산화대사에 기여하지 못했다고 보고 있다²⁷⁾. 본 연구에서도 SOD 활성이 식이지방에 따른 차이를 보이지 않았으며 고DHA어유의 첨가로 들기름군과 우지군에서는 오히려 낮아지는 경향이였다.

결론적으로 들기름군이나 고DHA어유 첨가군들에서 TXB_2 와 6-keto $PGF_{1\alpha}$ 함성량이 감소되었고 출혈시간이 길어 이러한 군들이 우지군이나 참기름군보다 항혈전 효과가 컸다고 볼 수 있으며 또한 고DHA어유 첨가 효과는 우지에 고DHA어유를 첨가한 군이 상대적으로 가장 컸다. 그러나 참기름이나 우지에 고DHA어유를 첨가한 군들은 고DHA어유 첨가로 TXB_2 와 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 함성량이 감소하였고 출혈시간도 증가되어 고DHA어유 첨가에 의한 항혈전 효과를 나타냈으나 들기름에 고DHA어유를 첨가한 군은 들기름군에 비해 항혈전 효과에 차이가 없었다. 그러므로 우지나 참기름에 고DHA어유 첨가하였을 때 나타난 항혈전 효과는 식이내 첨가된 DHA만의 영향이라기 보다는 고DHA어유 첨가로 인한 식이내 n-3 지방산 증가에 따른 효과이며 따라서 같은 n-3 지방산인 α -리놀렌산이나 DHA는 항혈전효과에 있어서 거의 차이가 없었다고 볼 수 있다.

과산화물대사에 있어서는 간의 CAT 활성이 고DHA어유 섭취군들에서 증가되었던 것을 제외하고는 식이지방 종류나 고DHA어유의 첨가에 의한 유의적인 차이를 보이지 않아 본 실험에서의 DHA 첨가수준은 체내 과산화물대사에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나 본 연구는 실험기간이 그다지 길지 않았으므로 본 실험에서의 DHA 첨가수준이 체내에서 과산화물을 생성할 가능성이 적다고 단정지을 수 없으며 따라서 n-3 지방산 특히 DHA와 같은 고도불포화지방산의 효과적인 이용을 위해서는 좀더 장기적인 실험을 통한 과산화물대사 변화에 대한 연구가 병행되어야 할 것으로 사료된다.

Literature cited

- 1) 경제기획원 조사통계국. 사망원인 통계. 1982-1990
- 2) 이일하. 한국인의 식생활 양상의 변화가 건강 및 질병 상태에 미친 영향. 한국식생활문화학회지 8 : 359-372, 1993
- 3) Lee JH, Fukumoto M, Nishima H, Ikeda I, Sugano M. The interrelated effects of n-3/n-6 and polyunsaturated/saturated ratios of dietary fats on the regulation of lipid metabolism in rats. *J Nutr* 119 : 1893-1899, 1989
- 4) 김숙희 · 김우경 · 정진은. n-6/n-3 비율과 P/S 비율을 변화시킨 식이지방이 나이가 다른 흰쥐의 체내 지방대사에 미치는 영향. 한국영양학회지 27 : 687-698, 1994
- 5) 윤균애 · 정혜경 · 김숙희. 식이 linolenic acid와 linoleic acid 함량 변화가 흰쥐의 연령에 따른 지방대사 및 항혈전 효과에 미치는 영향. 한국영양학회지 27 : 967-978, 1994
- 6) Berr F, Goetz A, Schreiber E, Paumgartner G. Effect of dietary n-3 versus n-6 polyunsaturated fatty acids on hepatic excretion of cholesterol in the hamster. *J Lipid Res* 34 : 1275-1284, 1993
- 7) 김재중 · 박현서. 사람에서 식이지방의 불포화지방산과 불포화도가 혈장 지질조성에 미치는 영향. 한국영양학회지 24 : 179-188, 1991
- 8) Smit MJ, Verkade HJ, Havinga R, Vonk RJ, Scherphof GL, In't Veld G, Kuipers F. Dietary fish oil potentiates bile acid-induced cholesterol secretion into bile in rats. *J Lipid Res* 35 : 301-310, 1994
- 9) Spady DK. Regulatory effects of individual n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on LDL transport in the rat. *J Lipid Res* 34 : 1337-1346, 1993
- 10) McGill BC. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 34 : B33-39, 1988
- 11) 홍미영 · 김숙희. 급원이 다른 식이 지방이 흰쥐의 지방대사와 혈소판 성상에 미치는 영향. 한국영양학회지 26 : 513-523, 1993
- 12) William EML. Fish and human health, Academic Press Inc, Orland pp34-46, 1986
- 13) Croft KD, Beilin LJ, Vandongen R, Mathews E. Dietary modification of fatty acid and prostaglandin synthesis in the rat. Effect of variations in the level of dietary fat. *Biochim Biophys Acta* 795 : 196-207, 1984
- 14) Croft KD, Codde JP, Barden A, Vandongen R, Beilin LJ. Onset of changes in phospholipid fatty acid composition and prostaglandin synthesis following dietary manipulation with n-6 and n-3 fatty acids in the rat. *Biochim Biophys Acta* 834 : 316-323, 1985
- 15) Boudreau 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
- 16) Song J, Wander RC. Effects of dietary selenium and fish oil(MaxEPA) arachidonic acid metabolism and hemostatic function in rats. *J Nutr* 121 : 284-292, 1991
- 17) Houwelingen R, Zevenbergen H, Groot P, Kester A, Hornstra G. Dietary fish effects on serum lipids and apolipoproteins, a controlled study. *Am J Clin Nutr* 51 : 393-398, 1990
- 18) Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease : possible mechanisms. *Am J Clin Nutr* 52 : 1-28, 1990
- 19) Hu M-L, Frankel EN, Leibovitz BE, Tappel AL. Effect of dietary lipids and vitamin E on *in vitro* lipid peroxidation in rat liver and kidney homogenates. *J Nutr* 119 : 1574-1582, 1989
- 20) Buckingham KW. Effect of dietary polyunsaturated/saturated fatty acid ratio and dietary vitamin E on lipid peroxidation in the rat. *J Nutr* 115 : 1425-1435, 1985
- 21) Naito C, Kawamura M, Yamamoto Y. Lipid peroxides as the initiating factor of atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 676 : 27-45, 1993
- 22) Ferrari R, Ceconi C, Curello A, Cargnoni A, Pasi E, De Giulio F, Albertini A. Role of oxygen free radical in ischemic and reperfused myocardium. *Am J Clin Nutr* 53 : 215S-222S, 1991
- 23) Staprans I, Rapp JH, Pan XM, Feingold KR. The effect of oxidized lipids in the diet on serum lipoprotein peroxides in control and diabetic

- rats. *J Clin Invest* 92 : 638-643, 1993
- 24) 장순덕 · 노숙령. 들깨유가 흰쥐의 체내 지질대사에 미치는 영향에 관한 연구. *한국영양학회지* 24 : 408-419, 1991
- 25) Cho SH, Choi YS. Lipid peroxidation and antioxidant status is affected by different vitamin E levels when feeding oil. *Lipids* 29 : 47-52, 1994
- 26) 조성희 · 임정교 · 정경희 · 이희숙 · 최영선 · 김덕진. 비타민 E 수준이 다른 어유식이 쥐 간조직에서 지질과산화물 생성과 항산화제에 미치는 영향. *한국노화학회지* 3 : 57-64, 1993
- 27) 이효상 · 최임순. 정어리유 섭취시 지질과산화 억제를 위한 몇가지 산화방지제의 효과. *한국영양학회지* 22 : 466-475, 1989
- 28) Ackman RG. Concerns for utilization of marine lipids and oils. *Food Technol*(May) : 151-155, 1988
- 29) Toxicants occurring naturally in foods. National Academy Science, Washington D.C. 199-200, 1973
- 30) Piche LA, Draper HH, Cole PD. Malondialdehyde excretion by subjects consuming cod liver oil vs a concentrate n-3 fatty acids. *Lipids* 23 : 370-371, 1988
- 31) 이혜양 · 김숙희. 연령증가에 따른 한국성인의 영양섭취상태가 지방대사에 미치는 영향. *한국영양학회* 27 : 46-52, 1994
- 32) Report of the American Institute of Nutrition. Ad Hoc committee on standard for nutritional studies. *J Nutr* 107 : 1340-1348, 1977
- 33) Witting LA, Horwilt MK. Effect of degree of fatty acid unsaturation in tocopherol-deficiency induced creatinuria. *J Nutr* 82 : 19-24, 1964
- 34) Moor RB, Brummitt ML, Mankad VN. *Arch Biochem Biophys* 273 : 257-264, 1989
- 35) Croft KO, Beilin LJ, Vondongen R, Mathews E. Dietary modification of fatty acid and prostaglandin synthesis in the rat - effect of variation in the level of dietary fat. *Boichim Biophys Acta* 196-207, 1984
- 36) Hornstra G, Christ-Hazelhof E, Haddemam E, Hoor FT, Nugteren DH. *Prostaglandins* 21 : 727, 1981
- 37) Han YH, Baik SK, Kim TH, Han BH. *Arch Pharm Res* 10 : 115, 1987
- 38) Fitzpatrick FA, Gorman RR, McGuire JC, Kelly RC, Wynalda MA, Sun FF. A Radioimmunoassay for thromboxan B₂. *Anal Biochem* 82 : 1-7, 1977
- 39) Fitzpatrick FA, Stringfellow DA, Maclouf FJ, Rigaud M. In Prostaglandin. Ed by Van JR, Bergstrom S. Raven Press, New York, 1979
- 40) Demers LM, Derck DD. In Advances in prostaglandin and thromboxan research, 6th. Ed by Samuelsson B, Ramwell PW, Paoletti R. 193-199, Raven Press, New York, 1980
- 41) Yagi K. Lipid peroxidation in biology and medicine. vol.223 Ed. by Lowenstein Academic Press Inc. New York 1982
- 42) 남정혜. 식이내 w-6와 w-3계 지방산이 혈청의 지질 조성과 혈소판 기능에 미치는 영향. *한국음식문화연구원논문총 제 1 집* 533-551, 1988
- 43) Johansson LH, Hakan Borg LA. A spectrophotometric methods for determination of catalase activity in small tissue samples. *Analytical Biochem* 174 : 331-336, 1988
- 44) Flohe L, Becker R, Brigelius R, Lengfelder E, Otting F. Convenient assays for superoxide dismutase. In Miquel J, Quintanilha AT, Weber H. CRC handbook of free radicals and antioxidants in biomedicine. 287-288, 1992
- 45) McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem* 244 : 6049-6055, 1969
- 46) Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 70 : 158-169, 1967
- 47) Flohe L, Gunzler WA. Assays of glutathione peroxidase. In Methods in enzymology vol. 105 pp114-126, Ed. by Lowenstein Academic Press Inc. New York 1984
- 48) Lawrence, Burk. *Biochem Biophys Res Com* 71 : 952-958, 1976
- 49) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193 : 265-275, 1951
- 50) Lynn C, Perter MC. Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish oil n-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. *Am J Clin*

고DHA어유의 첨가가 항혈전 및 과산화물대사에 미치는 영향

Nutr 53 : 1210, 1991

- 51) 김정선 · 김숙희 · 한용남. 불포화 지방산의 종류와 사육기간이 흰쥐의 항혈전 작용, 혈액구성 및 혈소판의 조성 변화에 미치는 영향. *한국영양학회지* 25 : 339-350, 1992
- 52) Raederstorff D, Moser U. Influence of a increased intake of linoleic acid on the incorporation of dietary(n-3)fatty acids in phospholipids and on prostaglandin synthesis in rat tissues. *Biochim Biophys Acta* 1165 : 194-200, 1992
- 53) 남정혜 · 박현서. 식이지방의 종류와 수준에 따라 쥐의 혈장과 조직의 tocopherol 및 지질과산화상태에 미치는 영향. *한국영양학회지* 26 : 566-577, 1993
- 54) 홍미라 · 박현서. $\omega 6/\omega 3$ 계 불포화지방산을 투여한 후 혈장의 지질조성과 tocopherol, malondialdehyde 형성 및 적혈구의 hemolysis 변화에 대한 kinetic 연구. *한국영양학회지* 23 : 81-92, 1990
- 55) Kaasgaard SG, Højlmer G, Høy CE, Behrens WA, Beare-Rogers JL. Effects of dietary linseed oil and marine oil on lipid peroxidation in monkey liver *in vivo* and *in vitro*. *Lipids* 27 : 740-745, 1992
- 56) Chen L-C, Boissonneault G, Hayek MG, Chow CK. Dietary fat effects on hepatic lipid peroxidation and enzymes of H_2O_2 metabolism and NADPH generation. *Lipids* 28 : 657-662, 1993
- 57) Suh M, Kim HM, Na HK, Cho Lee SH. Effects of dietary n-3 fats on hepatic glucose-6-phosphate dehydrogenase and malic enzyme in rat. *한국생화학학회지* 23 : 395-401, 1990
- 58) L'abbe MR, Trick KD, Beare-Rogers JL. Dietary(n-3) fatty acids affect rat heart, liver and aorta protective enzyme activities and lipid peroxidation. *J Nutr* 121 : 1331-1340, 1991
- 59) 이경애 · 김숙희. 종류가 다른 식용유지에 첨가된 고DHA(Docosahexaenoic Acid)어유가 흰쥐의 지질대사에 미치는 영향. *한국영양학회지* 28 : 268-281, 1995
- 60) Harris ED. Regulation of antioxidant enzymes. *J Nutr* 122 : 625-626, 1992
- 61) Demoz A, Willumsen N, Berge RK. Eicosapentaenoic acid at hypotriglyceridemic dose enhances the hepatic antioxidant defense in mice. *Lipids* 27 : 968-971, 1992