약학회지 제32권 제4호 274~280 (1988)
Yakhak Hoeji Vol. 32, No. 4,

비타민A 및 에탄올이 흰쥐의 지질대사에 미치는 효과(Ⅱ)

혈청중 지질변동

이 인 자·조 경 열·이 종 달*
효성여자대학교 약학대학·*영남대학교 약학대학

(Received July 6, 1988)

The Effect of Vitamin A and Ethanol on lipid metabolism in Rats(II)

Serum lipid changes

In Ja Rhee, Kyong Yol Cho and *Jong Dal Rhee
College of Pharmacy, Hyosung Women's University and
**College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongsan 713-800, Korea*

Abstract—In order to study effects of vitamin A and ethanol on the changes in serum lipid contents in rats, sixty rats were divided into four groups; 200μg vitamin A, 200μg vitamin, A-with-ethanol, 2,000μg vitamin A, and 2,000μg vitamin A-with-ethanol groups. All animals were fed scheduled diet for 24 weeks. Five rats from each group were selected randomly every eight weeks and sacrificed for the determination of serum lipids and vitamin A. The content of serum vitamin A showed no remarkable change in all groups during the experimental period. Contents of total cholesterol and triglyceride in the serum of vitamin A-with-ethanol groups were rather more than those of vitamin A-without ones. A reason of being increased contents may be attributed to trapping fatty acids due to ethanol. Levels of phospholipid, high density lipoprotein cholosterol, and nonesterified fatty acid in serum did not change notably in all groups under experimental conditions

EtOH은 生體內에서 7Kcal/g의 열을 내는 일종의 熱源이기도 하지만 급성과량투여시 위장관에 염증을 유발할 경우가 많으며, 점막의 염증성변화로 각종 영양분의 흡수가 장해된다.[1~3] 이 증상은 一過性으로, 곧 회복될 수 있다고 한다.[1] 만성적인 EtOH 섭취는 지질대사와 밀접한 관계가 있으며 각종 영양소의 결핍증에서 볼 수 있는 장기조직의 병리적 소견들이 보고되어 있다.[5~9] 만성알콜중독자들에게 흔히 야맹증 및 性機能감퇴가 나타나므로[10~13] 치료목적으로 비타민 A를 장기간 투여하는 경우도 있다. 비타민 A를 장기간 투여하였을 경우 간기능장해를 일으킨다는 보고가 있고[14~16] 간독성물질과 동시투여시에는 더 심한 장해가 있다는 보고도 있다.[17] EtOH은 일반적으로 자주 섭취하는 것이며, 비타민 A 또한 영양제 및 치료제로서 상용되는 것이므로 이 두가지 물질이 동시에 투여될 가능성도 크다. 최근 정상인에게는 안전하다고 생각되는 비타민 A의 투여량에도 EtOH과 함께 투여될 때 간장해를 일으킬 가능성이 있다는 연구보고가 있으나[18] 구체적인 病因은 구명된 바 없다.

본 연구팀은 EtOH과 비타민 A가 지질대사에 미치는 영향을 알아보고자 일차적으로 간장내에서의 각종 지질분획 및 비타민 A 함량변화를 연구[19]보고하였으며 계속하여 혈청중에서의 각종 지질분획 및 비타민 A의 함량변화를 조사 보고하고자 한다.

실 험 방 법

1. 실험동물 및 식이

실험동물은 100g 前後의 Sprague-Dawley種 흰쥐 수컷 60마리를 모두 정상식이로[20] 사육하면서 비타민 A와 EtOH의 투여량에 따라 4群; 즉 200μg 비타민 A첨가군(Ⅰ群), 200μg 비타민

A 및 EtOH(총 열량의 20% 해당량)첨가군(Ⅱ群, 2,000μg 비타민 A 첨가群(Ⅲ群), 2,000μg 비타민 A 및 EtOH(Ⅱ群과 같은 量) 첨가군(Ⅳ群)으로 나누어 8, 16 및 24週間 비타민 A는 식이중에 에탄올은 음료중에 첨가하여 사육시킨 후 各群마다 5마리씩 희생시켜 관찰하였다. Vitamin A는 sigma 제 retinyl acetate를 사용하였음.

2. 혈청중 각종 지질분획의 정량

6시간 절식시킨 쥐를 에텔마취후 開腹하여 大動脈으로부터 혈액을 채혈하고 얼음위에서 30분간 응고시킨 후 4°C 3,000rpm에서 원심분리하여 혈청을 얻고 이것을 시료로 사용하였다.

총 콜레스테롤의 정량 : Levinson[21]의 방법에 따라, cholesterol esterase 및 cholesterol oxidase를 사용하여 발생한 phenol과 4-amino antipyrine을 반응시켜 生成된 赤色키닌을 560nm에서 比色定量하였다.

중성지질의 정량 : Sugiura[22]의 방법에 따라 lipoprotein lipase와 glycerol dehydrogenase를 사용하여 505nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

인지질의 정량 : Fiske-Subba Row[23]의 방법에 따라 과염소산으로 습성화화시켜 유리되는 무기인을 700nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

High density lipoprotein cholesterol(이하 HDL-C라함)의 정량 : Lopez-Virella[24]의 방법에 따라 혈청에 Sod. Phosphotungstate와 $MgCl_2$를 가하여 sodium magnesium phosphotungstate를 형성케하고 이것으로 chylomicron, very low density lipoprotein(이하 VLDL이라함) 및 low density lipoprotein(이하 LDL이라 함) 등과 복합체를 만들어 침전시키고 상증액중에 남아있는 HDL-C를 Levinson[21]의 방법으로 정량하였다.

Nonesterified fatty acid(이하 NEFA라함)의 정량 : Gordon[25]의 방법에 따라 혈청에다 이소푸로필알콜 : 헵탄 : 황산(40 : 10 : 1 v/v) 혼합용액을 가하여 유리지방산을 추출한 후 0.02N-NaOH로 중화적정하였다.

유리 콜레스테롤 및 콜레스테릴에스텔의 지방산조성 : Duncan[26] 등의 방법에 따라 혈청 100μl에 이소푸로필알콜 500μl를 가하여 혼합한 후 원심분리하여 상층액 80μl를 HPLC로 분석하였다. 이때 사용한 HPLC(Water社 제품)는 Model 244 liquid chromatography, Model 6000A solvent delivery system, Model Uok universal injector, Model 450UV absorbance detector, Model RCM-100 Radial compression module 및 Model 730 data module dual 10μm Radial pak C_{18} Cartridge를 사용하였다. 移動相은 acetonitrile : isopropanol (45 : 55 v/v) 용액을 사용하였으며 혈청으로부터 분리한 각종 콜레스테릴에스텔의 정량은 표품을 사용한 표준곡선과 비교하여 이루어졌다.

혈청중 비타민 A의 정량 : Nelis[27]의 방법에 따라 혈청 100μl에 acetonitrile 200μl를 가하여 vortex mixer로 30초간 진탕한후 n-핵산 300μl를 가하여 다시 5분간 혼합하였다. 이를 3,000xg로 10분간 원심분리하여 n-핵산층을 취하여 λ_{ex} 336nm, λ_{em} 450nm에서 형광비색계로 형광을 측정하여 정량하였다.

이상의 모든 결과는 means±S.D.로 나타냈으며 통계적인 유의성은 Student's group t test[28]에 의했다.

실험결과 및 고찰

혈청중 각종 지질의 함량변화 : 각 실험군에서 혈청중 각종지질의 변동을 측정한 결과는 Table I과 같다.

혈청중 총 콜레스테롤은 2,000μg 비타민 A 투여군, EtOH투여군, 2,000μg 비타민 A와 EtOH 혼합투여군 모두 실험사육 8주째에 200μg 비타민 A 투여군(이하 대조군)에 비해 유의하게 증가하였다. ($p<0.01$). EtOH 투여군에서는 16주, 24주에는 대조군과 유의적인 차이가 없었고, 2,000μg 비타민 A 투여군에서는 16주에는 유의적인 증가($p<0.05$)를 보였으나 8주보다 낮았으며 24주째는 유의성이 없었다. 2,000μg 비타민 A와 EtOH 혼합투여군은 8, 16, 및 24주에 모두 현저한 증가를 나타내었다($p<0.01$). Bring[29] 등은 흰쥐에게 투여된 비타민 A량이 증가함에

Table I—Levels of serum lipids in rats fed on a normal or high Vitamin A diet with or without ethanol for 8, 16 and 24 weeks

Group	Vitamin A (200μg)	Vitamin A(200μg) with ethanol	Vitamin A (2,000μg)	Vitamin A(2,000μg) with ethanol
Weeks		Cholesterol (mg/100ml)		
8	36.1± 2.57	47.7± 9.98*	43.8± 4.46**	50.3± 1.45**
16	34.8± 2.73	34.5± 6.68	40.5±10.24*	52.9±26.48**
24	38.1± 2.99	34.4± 4.70	39.6± 7.51	50.3±14.17**
		Triglycerides (mg/100ml)		
8	58.7±21.59	92.3±14.60*	130.3±43.46*	111.9±33.28*
16	84.7±27.76	121.6±14.69*	135.0±47.43*	171.4±78.66**
24	99.8±13.52	139.8±72.60*	170.4±35.88**	237.6±28.40**
		Phospholipids (mg/100ml)		
8	114.8±40.80	106.5± 9.82	111.2±11.60	114.4± 8.52
16	76.4±17.64	80.2±14.92	100.5±15.91	104.6±22.35
24	75.4± 6.35	80.8±21.74	102.2±18.05	107.3±13.91
		HDL-cholesterol (mg/100ml)		
8	17.5± 3.75	19.7± 3.60	17.4± 0.89	20.1± 2.20
16	23.3± 7.58	25.8±12.28	28.1± 3.92	25.0± 7.49
24	22.9± 3.35	21.1± 5.39	21.9± 2.99	23.4± 4.45
		Non-esterified fatty acid (mEq/*l*)		
8	0.47± 0.13	0.37± 0.11	0.35± 0.16	0.52± 0.09
16	0.54± 0.05	0.47± 0.07	0.49± 0.08	0.54± 0.09
24	0.58± 0.05	1.00± 0.32**	0.70± 0.08	0.90± 0.19**

Values are mean±S.D. *$p<0.05$ **$p<0.01$

따라 혈청중 총 콜레스테롤이 오히려 감소하는 경향을 보고한 사실과 유사하였으며 ' 이는 肝의 lipoprotein 생합성조절 기능에 기인된다고 생각되나 확실한 기전은 후일 다시 검토되어져야 할 문제라 생각된다.

혈청중 중성지질은 모든 실험군에서 사육기간이 길어짐에 따라 증가하는 경향이었으며 대조군에 비해 EtOH 투여군, 비타민 A 투여군, EtOH과 비타민 A 혼합투여군에서 현저히 증가하였으며($p<0.05$, $p<0.01$)과 EtOH 비타민 A 혼합투여군에서 더욱 현저히 증가하였다($p<0.01$). Barona 등[30,31]은 흰쥐에서 EtOH이 hypertriglyceridemia를 유발하며 이는 EtOH이 肝에서 fatty acid의 β-oxidation을 저해하며 triglyceride rich VLDL 生成을 증가시키기 때문이라고 보고하였으며, Gerber[32] 등이 흰쥐에게 비타민 A를 투여할 때 hypertriglyceridemia를 유발하였다는 보고와도 관련이 있으리라 추정된다. 특히 EtOH과 비타민 A혼합투여군에서 더욱 현저하게 중성지질이 증가한 것은 EtOH과 비타민 A에 의한 복합적인 증가로 사료된다.

혈청중 인지질의 함량변화는 全群에서 有意的인 差異를 관찰할 수 없었다. Misra[33] 등은 과잉의 비타민 A 투여로 혈청중 인지질량에는 변화가 없었으나 phosphatidyl choline과 lysophosphatidyl choline의 비율이 증가했으며 phosphatidyl ethanolamine과 lysophosphatidyl ethanolamine의 비율은 감소했다고 보고했으며 이는 lysophosphatidyl ethanolamine을 증가시키는 lysosomal phospholipase A를 방출하기 때문이라고 시사한 바 있으나 이 사실에 대해서는 아직 확인되지 않았다.

혈청중 HDL-C의 함량은 全群에서 有意的인 差異를 볼 수 없었다. Zech[34] 등은 비타민 A를

長期間 과량투여하였을 때 HDL-C는 감소하였고 LDL-C는 증가하였다고 보고하였고 Crouse[35] 등은 적당량의 EtOH 투여시 HDL-C가 증가하였다고 보고하였으나 본 실험에서는 全群에서 全 실험기간동안 有意性이 없었다.

혈청중 NEFA는 EtOH 투여군과 EtOH, 비타민 A 혼합투여군에서 사육 24주째에 有意적으로 증가하였다($p<0.01$). Rothlin[36] 등과 Schapiro[37] 등이 EtOH 투여시 血淸中 NEFA가 증가하는 것을 관찰하였는 데 이는 EtOH이 지방조직중의 NEFA를 혈청中으로 유리하기 때문이라고 시사한 사실과 관련이 있을 것으로 생각된다.

혈청중 콜레스테릴 에스텔은 주로 lecithin cholesterol acyltransferase(이하 LCAT라 함)의 作用으로 lecithin의 2位置에 있는 지방산이 肝에서 血液으로 分泌된 콜레스테롤과 결합하여 콜

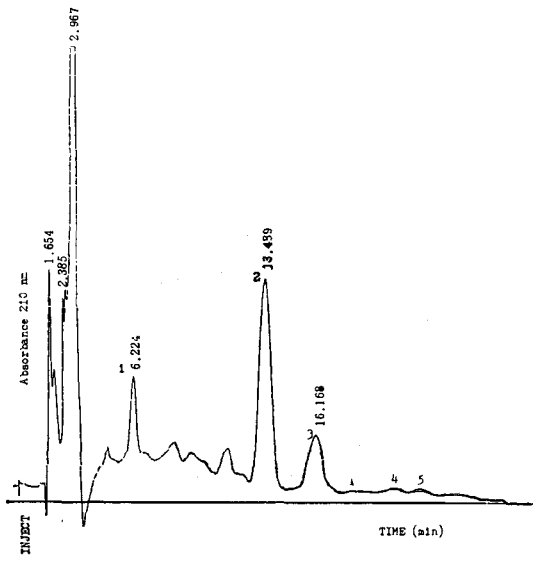

Fig. 1—HPLC chromatogram of serum lipids from centrol rat. Peaks: 1, free cholesterol: 2, cholesteryl arachidonate: 3, cholesteryl linoleate: 4, cholesteryl oleate: 5, cholesteryl palmitate.
Column: 10-m Radial Pak C_{18} (10cm×8mm I.D.)
Mobile phase: acetonitrile/isopropanol (45/55, V/V)
Flow rate: 2.0ml/min
Detector: UV-210nm 0.2 AUFS
Chart speed: 0.6cm/min

Table II—Levels of serum free cholestrol and individual cholesteryl sters in rats fed a normal or high vitamin A diet with or without ethanol for 8, 16, and 24 weeks

Group (mg/100ml)	Vitamin A (200μg)	Vitamin A(200μg) with ethanol	Vitamin A (2,000μg)	Vitamin A (2,000μg) & Ethanol
		8 Weeks		
FC	6.33	6.36	7.68	8.82
P	2.14	2.94	3.36	3.97
CO	2.58	3.07	3.51	4.06
CL	6.80	6.73	7.77	8.92
CA	15.53	16.60	19.35	21.98
		16 Weeks		
FC	5.96	9.04	7.09	8.29
CP	3.58	2.56	3.14	4.02
CO	2.83	4.18	3.27	6.57
CL	5.62	6.16	7.18	9.70
CA	14.42	12.78	17.70	23.69
		24 Weeks		
FC	6.08	6.03	6.95	8.81
CP	2.34	2.84	3.07	3.90
CO	2.82	2.78	3.20	4.15
CL	7.43	5.53	7.03	8.87
CA	17.84	14.18	17.33	21.97

FC : free cholesterol
CP : cholesteryl palmitate
CO : cholesteryl oleate
CL : cholesteryl linoleate
CA : cholesteryl arachidonate

레스테릴에스텔로 된다. 이 LCAT는 肝에서 合成되어 血液으로 유리된다고 한다.[38,39] 한편 간장질환을 가진 사람에서는 혈청콜레스테릴 에스텔이 감소된다고 하며 이는 LCAT의 活性度 감소때문이라고 한다.[40] cholesteryl arachidonate와 cholesteryl linolate는 다른 cholesteryl ester보다 낮은 융점과 높은 용해도를 가지므로 콜레스테롤운반에 아주 적당한 형태이다.[41] Kingsbury 등과[42~44] Small[45]은 동맥경화증환자의 혈청과 동맥조직에 linoleic acid 함량이 적고 조직中의 cholesteryl oleate와 cholesteryl linolate 함량사이에는 역비례관계가 있다고 했다. Swell[46] 등은 혈청 cholesteryl arachidonate의 감소는 동맥경화증과 밀접하게 연관된다고 하였다. 본 실

Table III—Serum Vitamin A in rats fed normal or high vitamin A diet with or without ethanol for 8, 16, and 24 weeks.

Group (weeks)	Vitamin A (200μg)	Vitamin A(200μg) with ethanol	Vitamin A (2,000μg)	Vitamin A(2,000μg) with ethanol
8	48.54±4.42	49.70±3.38	48.54±9.13	50.14±6.57
16	49.62±6.44	49.69±4.08	49.58±4.32	49.46±4.47
24	47.40±5.96	46.60±3.20	50.73±5.04	44.68±4.29

Values are mean±S.D. $p<0.05$

험에서 는 Fig. 1과 Table II에서 보는 바와 같이 全群에서 有意的인 差異를 볼 수 없었으며 cholesteryl arachidonate는 EtOH 투여군에서 약간 감소하였으나 EtOH, 비타민 A 혼합투여군에서는 약간 증가하였으며 有意性은 없었고 cholesteryl palmitate, cholesteryl oleate 및 cholesteryl linolate는 EtOH, 비타민 A 혼합투여군에서 증가경향을 보였으나 有意性은 없었다.

혈청중 비타민 A의 함량은 Table III에서 보는 바와 같이 24주간 大量의 비타민 A를 투여하였음에도 有意한 증가는 없었는데, 이것은 Wolf[47]가 보고한 혈청중 비타민 A의 恒定性과 一致하는 것으로 생각된다. 大量의 비타민 A 투여에도 불구하고 혈청중 비타민 A値의 증가가 없다는 것은 肝組織內에 비타민 A가 계속 축적됨[48]을 의미하며 또 Lieber 등은 hepatic 비타민 A量이 감소하여도 혈청중 비타민 A는 감소하지 않으므로 혈청중 비타민 A 値측정만으로는 비타민 A의 中毒이나 결핍을 早期에 발견해 낼 수 없음을 시사하였다.

결 론

비타민 A와 EtOH이 혈청중 지질변동에 미치는 영향을 조사하고자 흰쥐에게 비타민 A와 EtOH의 量을 달리하여 사육기간별로 혈청중 각종 지질분획과 비타민 A를 정량한 결과는 다음과 같다.

(1) 혈청중 비타민 A의 함량은 全群이 全期間 동안 유의적인 차이가 없었다.

(2) 혈청중 총 콜레스테롤 및 중성지질함량은 비타민 A와 EtOH의 혼합투여군이 비타민 A 단독투여군보다 유의적으로 증가하였다($p<0.05$, $p<0.01$).

(3) 혈청중 cholesteryl arachidonate는 비타민 A 및 EtOH 혼합투여군이 비타민 A 단독투여군보다 증가하는 경향이었으나 유의성은 없었다.

(4) 혈청중 인지질, HDL-C, NEFA는 全群, 全期間에서 유의적인 차이가 없었다.

문 헌

1) Frederick, A. and Klipstein, M.D.: Recent advances in tropical malabsorption. *Scand. J. Gastroenterol.* **5**, 93 (1970).
2) Halstead, C.H. E., Rolssler, E.A. and Mezey, E.: Decreased jejunal uptake of labeled folic acid (^{3}H-PGA) in alcoholic patients. Roles of alcohol and nutrition. *N. Engl. J. Med.* **285**, 701 (1971).
3) Thompson, A.D., Baker, H. and Levy, C.M.: Patterns of 35S-thiamine hydrochloride absortion in the malnourished alcoholic patients. *J. Lab. Clin. Med.* **76**, 34 (1970).
4) Linedenbaum, J. and Lieber, C.S.: Effects of chronic ethanol administration on intestinal absence of nutritional deficiency. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **252**, 228 (1975).
5) Chait, A., Mancini, M., February, A.W. and Lewis, B.: Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidemia. *Lancet* **2**, 62 (1972).
6) Farqubar, J.W. and Reaven, G.M.: Moderate ethanol ingestion and plasma triglyceride levels. A study in normal and hypertriglyceridemic persons. *Ann. Intern. Med.* **80**, 143 (1974).

7) Mendelson, J.H. and Mello, N.K.: Signifieance of alcohol induced hypertriglyceridemia in patients with type IV hyperlipoproteinea. *Ann. Intern. Med.* **80**, 270 (1974).

8) Wood, R.D,. Sterm, M.P. and Silvers, A.: Prevalence of plasma lipoprotein abnormalities in a free-living populatin of the central valley, california. *Circulation* **45**, 121 (1972).

9) Stewart, R.V. and Dincsoy, H.P.: The significance of giant mitochondria in liver biopsies as observed by light microscopy. *Am. J. Clin. Pathol.* **78**, 293 (1982).

10) Russell, R.M., Morrison, S.A., Smith, F.R., Oaks, F.V. and Carney, E.A.: Vitamin A reversal of abnormal dark adaptaation in cirrhosis. *Ann. Intern. Med.* **88**, 622 (1978).

11) McClain, C.J., Vanthiel, D.H., Parker, S., Badgin, L.K. and Gilbert, H.: Alteration in zinc, vitamin A and retinol-binding protein in chronic alcoholics: a Possible alcoholism. *Clin. Exp. Res.* **3**, 135 (1979). 12) Van Thiel, D.H., Lester, R. and Sherins, R.J.. Hypoponadism in alcoholic liver disease; Evidence for a double effect. *Gastroenterology* **67**, 1188 (1974).

13) Honig, B., Dinur, U., Nakanishi, K., Balogh-Nair, V., Gawiniwicz, M.A., Arnaboldi, M. and Motto, M.G.: An external point charge model wavelength regulation in visual pigments. *J. Amer. Chem. Soc.* **101**, 7084 (1976).

14) Russell, R.M., Boyer, J.L., Bagheri, S.A. and Hruban, Z.: Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *N. Engl. J. Med.* **291**, 435(1974).

15) Muenter, P.H.O. and Ludwig, J.: Chronic vitamin A intoxication in adults: Hepatic, neurologic and dermatologic complications. *Am. J. Med.* **50**, 129 (1971).

16) Luft, J.H.: Improvement in epoxy resin embe dding method. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **9**, 409 (1961).

17) Sato, C. Matouda, Y. and Lieber, C.S.: Increased hepatotoxicity of acetaminophen after chronic ethanol consumption in the rat. *Gastroenterol.* **80**, 140 (1981).

18) Leo, M.A. and Lieber, C.S.: Hepatic fivrosis afterlongterm administration of ethanol and moderate vitamin A supplementation in the rat. *Hepatology* **2**, 1 (1983).

19) 이인자 · 조경열 · 이종달 : 비타민 A 및 에탄올이 흰쥐의 지질대사에 미치는 효과(I) : 간장중 지질변동, 약학회지 **32**, 117 (1988).

20) 이순재 · 박홍구 : 식이내의 지질함량과 종류가 흰쥐의 체내지질대사에 미치는 영향, 한국영양학회지 **17**, 113 (1984).

21) Levinson, S.S,: Uses of an enzymatic method for cholesterol, designed for continuous flow instrumentation, with descret bichromatic and centrifuge analysis. *Clin. Chem.* **23**, 2335 (1977).

22) Sugiura, M.: A simple colormetric method for determinatin of serum triglycerides with pliolipase and glycerol dehyrogenase. *J. Biol. Chem.* **8**, 125 (1977).

23) Fiske, C.H. and Subbarow, T.: The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.* **66**, 375 (1975).

24) Opez-Virella, M.F.L., Stone, H., Ellis, T. and Colwell, A.: Cholestero determination in high density lipoproteins separated by three different methods. *Clin. Chem.* **23**, 882 (1977).

25) Gordon, R.S. and Cherkes, A.: Unesterified fatty acid in human blood plasma. *J. Clin. Invest.* **34**, 206 (1955).

26) Duncan, I.W., Culbreth, P.H. and Burtis, C.H.: Determination of free, total and esterified cholesterol by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **162**, 281 (1979).

27) Nelis, H.J.C.F., De Roose, J., Vandenbaviere, H. and De Leenheer, A.P.: Nonaqueous reversed-phase liquid chromatography and fluorimetry-compared for determination of retinol in serum. *Chem.* **29**, 1431 (1983).

28) Snedecor, G.W. and Cochrane, W.G.: Statistical methods. 6th ed., Iowa State Iniversity Press, p. 1 (1967).

29) Bring, S.V., Richard, C.V. and Zaehringer, M. V.: Relationship qetween choresterol and vitamin A metabolism in rats fed at different levels of

32) Gerber, L.E. and Erdman, J.W.: Hypertriglyceridemia in rats administered all-trans of 13-cis retinoic acid. *Fed. Proc.* **38**, 761 (1974).
33) Misra, V.K.: Effect of retinol on liver lipid metabolism of rats. *Agr. Biol. Chem.* **38**, 247 (1974).
34) Zech, L.A., Gross, E.G., Peak, G.L. and Brewer, H.B.: Changes in plasma cholesterol and triglycerides levels after treatment with oral isotretinoin. *Arch. Dermatol.* **119**, 987 (1983).
35) Crouse, J.R. and Grundy, S.M.: Effects of alcohol on plasma lipoproteins and cholesterol and triglyceride metaqolism in amn. J. *Lipid Res.* **25**, 486 (1984).
36) Rothlin, M.E., Rothlin, C.B. and Wendt, V.E.: Freefatty acid concentration and composition in arterial blood. *Am. J. Physiol.* **203**, 306 (1962).
37) Schapiro, R.H., Scheig, R.L., Drummey, G.D., Mendelson, J.H. and Isselbacher, K.J.: Effect of prolonged ethanol ingestion on the transport and metabolism of lipids in man. *N. Engl. J. Med.* **27**, 610 (1965).
38) Osuga, T. and Portman, O.W.: Origin and disappearance of plasma lecithin cholesterol acyltransferase. *Am. J. Physiol.* **220**, 735 (1971).
39) Simon, J.B. and Boyer, J.L.: Production of lecithin cholesterol acyltransferase by isolated perfused rat liver. *Biochim. Biophys. Atca* **218**, 549 (1970).
40) Calandra, S., Martin, M.J. and McIntyre, M.: Plasma lecithin cholesterol acyltransferase acti vity in liver disease. *Eu*. *J. Clin. Invest.* **1**, 352 (1971).
41) Sinclair, H.M.: Essential fatty acids in Lipid Pharmacology (ed. R. Paoletti). Academic Press, New York, pp. 237-275 (1964).
42) Kingsbury, K.J., Brett, C. and Stovold, R.: Abnormal fatty acid composition and human atherosclerosis. *Postgrad. J. Med.* **50**, 425 (1974).
43) Kingsbury, K.J., Morgan, D.M. and Aylott, C.: A comparison of the polyunsa fatty acid of cholesteryl esters and subcutaneous depotfats of atheromatous and normal people. *Clin. Sci.* **22**, 161 (1962).
44) Kingsbury, K.J. and Morgan, D.M.: The estimation of the linoleic acid content of plasma cholesteryl esters. *Biochem. Med.* **14**, 209 (1975).
45) Small, D.M.: Cellular mechanisms for lipid deposition in atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* **297**, 924 (1977).
46) Swell, L., Field, H. and Treadwell, C.R.: Correlation of arachidonic acid of serum cholesterol esters in different species with susceptibility to athroclerosis. *Proc. Soc. Exptl. Bio. Med.* **104**, 325 (1960).
47) Wolf, G.: Multiple functions vitamin A. Physiol. Rev. **64**, 873 (1984).
48) Smith, J.C., Brown, E.D., White, S.C. and Finkelson, J.D.: Plasma vitamin A and zinc concentration in patients with alcoholic cirrhosis. *Lancet* **1**, 1251 (1975).
49) Sato, M. and Leiber, C.S. Hepatic vitamin A depletion after chronic ethanol consumption. *Gastroenterol.* **79**, 1123 (1980).
vitamin A. *J. Nutr.* **85**, 400 (1965).
30) Barona, E., Pirola, R.C. and Lieber, C.S.: Patho genesis of postprandial hyperlipemia in rats fed ethanol containing diets. *J. Clin. Invest.* **52**, 296 (1973).
31) Barona, E. and Lieber, C.S.: Effects of chronic ethanol feedings on serum lipoprotein metabolism in the rat. *J. Clin. Invest.* **49**, 769 (1970).