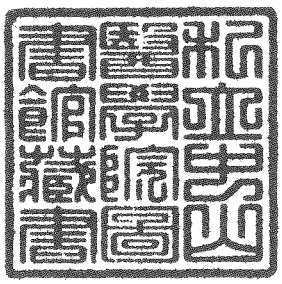
R
208.8
4121

中山醫學院營養科學研究所

碩士論文

飲食中不同比例玉米油/魚油及維生素E濃度對大白鼠肝癌生成之影響

The effects of dietary corn oil / fish oil ratio and vitamin E level on rats hepatocarcinogenesis



指導教授：陳暉雯博士

研究生：柯紀君

中華民國八十五年六月

中山醫學院圖書館
C036219

授權書
(博碩士論文)

本授權書所授權之論文爲本人在 中山醫學院　營養科學研究所
_____ 組 84 學年度第 2 學期所撰 碩士 學位論文 。

論文名稱：飲食中不同比例玉米油/魚油及維生素E濃度對大白鼠肝癌生成之影響

☑同意 ☐不同意
本人具有著作財產權之論文提要，授予國家圖書館、本人畢業學校及行政院國家科學委員會科學技術資料中心，得重製成電子資料檔後收錄於該單位之網路，並與台灣學術網路及科技網路連線，得不限地域時間與次數，以光碟或紙本重製發行。

☑同意 ☐不同意
本人具有著作財產權之論文全文資料，授予行政院國家科學委員科學技術資料中心，得不限地域時間與次數以微縮、光碟重製後發行，並得享該中心微縮小組製作之研究報告、獎勵代表作、博碩士論文三檔資料等值新台幣伍佰元之服務。本論文因涉及專利等智慧財產權之申請，請將本論文全文延後至民國 __ 年 __ 月後再公開。

☑同意 ☐不同意
本人具有著作財產權之論文全文資料，授予教育部指定送繳之圖書館及本人畢業學校圖書館，爲學術研究之目的以各種方法重製，或爲上述目的再授權他人以各種方法重製，不限時間與地域，惟每人以一份爲限。

上述授權內容均無須訂立讓與及授權契約書。依本授權之發行權爲非專屬性發行權利。依本授權所爲之收錄、重製、發行及學術研發利用均爲無償。

指導教授姓名：陳暉雯

研究生簽名：柯紀君　　學號：R8303104
(親筆正楷)

日期：民國 85 年 6 月 15 日

備註：1. 上述同意與不同意之欄立若未鉤選，本人同意視同授權。
2. 授權第二項者，請再交論文一本予承辦人員。
3. 本授權書已於民國85年4月10日送請著委會修正定稿。

簽署人須知

1. 依著作權法的規定，任何單位以網路、光碟與微縮等方式整合國內學術資料，均須先得到著作財產權人授權，請分別在三種利用方式的同意欄內鉤選並填妥各項資料。
2. 所謂非專屬授權是指被授權人所取得的權利並非獨占性的使用權，授權人尚可將相同的權利重複授權給他人使用；反之即爲專屬授權，如果您已簽署專屬授權書予其他法人或自然人，請勿簽署本授權書。
3. 授權人的權利與義務:
   在美國授權博碩士論文予ＵＭＩ公司(博碩士論文全文資料發行公司)製作發行，須交付美金 45元的出版費，銷售年逾七件以上時得享收入10%的權利金約美金20元；在國內本計畫之經費全數由政府支應，收入亦應歸國庫，爲答謝您的支持，科資中心特爲您提供新台幣 500 元的等值資料服務(以研究報告、獎勵代表作、博碩士論文三檔爲限)，請逕洽本案聯絡人，地址電話詳如 第 5 項。義務方面唯一要注意是，著作人日後不可以主張終止本授權書，但您仍可以授權其他自然人或法人上述的行爲。
4. 全國博碩士論文全文資料微縮片整合計畫的宏觀效益:
   在個人方面，您的論文將可永久保存（微縮技術在理論上可保存八百年，實證已逾百年），也因爲您的授權，使得後進得以透過電腦網路與光碟多管道檢索，您的論文將因而被充分利用。在國家總體利益方面，紙本容易因影印而造成裝訂上的傷害，圖書館中孤本的公開陳列與外借也有破損之虞，唯有賴政府全面性的整合，借助科技設備才能一舉完成保存與利用的全方位效益，回憶您過去尋找資料之不便經驗，學弟與學妹確實須要您的論文與授權書。
5. 本案聯絡電話: (02)7377746 江守田、王淑貞
   地址: 台北市和平東路二段106號17樓1702室

研究生姓名: 柯紀君 聯絡電話: (02)3930719

地址: 台北市臨沂街37巷6之7號

本論文為中山醫學院授予理學碩士學位之必備條件之一，經中山醫學院營養科學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過。

口試委員

台灣大學農業化學研究所教授　　黃青眞　博士

私立中山醫學院營養學系副教授　　李宗貴　博士

私立中山醫學院營養學系副教授　　陳暉雯　博士
(論文指導教授)

中華民國八十五年六月

學生柯紀君論文題目為飲食中不同比例玉米油/魚油及維生素E濃度對大白鼠肝癌生成之影響，其論文已經中山醫學院營養科學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過，並由其指導教授核閱後無誤。

指導教授：陳暉雯　博士　　簽名：陳暉雯

中華民國八十五年六月

誌謝

回首二十多年的求學生涯，即將告一段落，往事的一點一滴頓時湧上心頭。十年來，我從一個高職生，經歷二專、插大、研究所，這一路走來雖然辛苦，但也使我更懂得珍惜每一次的求學機會，尤其在研究所這兩年體驗更是深刻。

首先感謝指導教授陳暉雯博士於課業、實驗以及論文寫作上悉心指導與教誨，師恩浩瀚，永難忘懷。文稿初成，復蒙黃青眞博士及李宗貴博士詳加批閱斧正，並提供許多寶貴意見及改進建議，使論文更臻完備，特誌卷首，由衷感謝。

本實驗蒙李天翎老師提供設備完善的冷凍切片機及切片技術指導，並承許振東老師提供全新精密的電腦影像分析系統，使實驗能夠順利進行，在此獻上最誠摯的謝意。

實驗進行期間，感謝王世宗學長熱心教導各項實驗方法並給予多方面的協助，及感謝 Hitachi 公司洪煥琛學長於儀器分析之操作指導，並感謝智宏、蕙琳在實驗及課業上之切磋勉勵，也感謝學妹美香對本實驗貢獻許多心力。在論文書寫期間，感謝學弟振宇、俊茂、相訓於電腦繪圖製表之協助，使論文能順利完成，在此一一致謝。

此外，感謝系上老師的愛護與照顧，並感謝薇薇在精神上給我莫大的支柱，同時感謝建賢於實驗上提供許多寶貴的經驗，特此致謝。

最後，感謝父　母親二十多年來對我無怨無悔的付出與呵護，及感謝家人的支持與鼓勵，並感謝智俊在各方面的包容與關懷。願將此微薄的心血成果與所有關心我的人分享，並獻給我最親愛的　母親。

目錄

頁次
表次 IV
圖次 VIII
中文摘要 IX
英文摘要 X
壹、緒論 1
貳、材料與方法 9
一、材料 9
二、方法 10
(一)動物飼養與 hepatocarcinogenesis induction 10
(二)飼料中油脂之脂肪酸分析 11
(三)肝臟磷脂質脂肪酸成分分析 12
(四)肝臟維生素 E 濃度分析 13
(五)肝臟脂質過氧化分析 14
(六)肝臟 PGF2α 濃度分析 15
(七)肝臟 GST 活性分析 15
(八)肝臟 GSH peroxidase 活性分析 16
(九)肝臟 GSH reductase 活性分析 17
(十)蛋白質濃度分析 17
(十一)肝臟 GGT-positive foci 檢測 18
(十二)統計分析 19
參、結果 20
一、餵食 3 個月後,添加 phenobarbital 組別之各實驗結果 20
(一)體重增加及肝重變化 20
(二)肝臟磷脂質脂肪酸組成 20
(三)肝臟維生素 E 濃度 20
(四)肝臟脂質過氧化作用 21

(五)肝臟 PGF2α 濃度 21
(六)肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性 21
(七)肝臟 GGT-positive foci 面積和數目 22
二、餵食 3 個月後,未添加 phenobarbital 組別之各實驗結果 22
(一)體重增加及肝重變化 22
(二)肝臟磷脂質脂肪酸組成 22
(三)肝臟維生素 E 濃度 23
(四)肝臟脂質過氧化作用 23
(五)肝臟 PGF2α 濃度 24
(六)肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性 24
(七)肝臟 GGT-positive foci 面積和數目 24
三、餵食 6 個月後,添加 phenobarbital 組別之各實驗結果 25
(一)體重增加及肝重變化 25
(二)肝臟磷脂質脂肪酸組成 25
(三)肝臟維生素 E 濃度 25
(四)肝臟脂質過氧化作用 26
(五)肝臟 PGF2α 濃度 26
(六)肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性 26
(七)肝臟 GGT-positive foci 面積和數目 27
四、餵食 6 個月後,未添加 phenobarbital 組別之各實驗結果 27
(一)體重增加及肝重變化 27
(二)肝臟磷脂質脂肪酸組成 27
(三)肝臟維生素 E 濃度 28
(四)肝臟脂質過氧化作用 28
(五)肝臟 PGF2α 濃度 28
(六)肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性 29
(七)肝臟 GGT-positive foci 面積和數目 29
五、 Phenobarbital 添加與否之各實驗結果 29
(一)體重增加及肝重變化 29

(二)肝臟維生素 E 濃度 30
(三)肝臟脂質過氧化作用 30
(四)肝臟 PGF2α 濃度 30
(五)肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性 30
(六)肝臟 GGT-positive foci 面積和數目 30
肆、討論 31
一、體重增加及肝重變化 31
二、肝臟磷脂質脂肪酸組成 32
三、肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用 33
四、肝臟 PGF2α 濃度 34
五、肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性 35
六、肝臟 GGT-positive foci 面積和數目 37
七、 Phenobarbital 的影響 39
伍、結論 41
參考文獻 90

表次

頁次

表一　實驗飼料組成 42

表二　飼料中油脂之脂肪酸組成 43

表三　餵食 3 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響 44

表四　餵食 3 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響 45

表五　餵食 3 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響 46

表六　餵食 3 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響 47

表七　餵食 3 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響 48

表八　餵食 3 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響 49

表九　餵食 3 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性之影響 50

表十　餵食 3 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性之影響 51

表十一　餵食 3 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響 52

表十二　餵食 3 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響 53

表十三　餵食 3 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響 54
表十四　餵食 3 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響 55
表十五　餵食 3 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響 56
表十六　餵食 3 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響 57
表十七　餵食 3 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響 58
表十八　餵食 3 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響 59
表十九　餵食 3 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性之影響 60
表二十　餵食 3 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性之影響 61
表二十一餵食 3 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響 62
表二十二餵食 3 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響 63
表二十三餵食 6 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響 64
表二十四餵食 6 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響 65

表二十五餵食 6 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響 66
表二十六餵食 6 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響 67
表二十七餵食 6 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響 68
表二十八餵食 6 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響 69
表二十九餵食 6 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性之影響 70
表三十　餵食 6 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性之影響 71
表三十一餵食 6 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響 72
表三十二餵食 6 個月,添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響 73
表三十三餵食 6 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響 74
表三十四餵食 6 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響 75
表三十五餵食 6 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響 76
表三十六餵食 6 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響 77

表三十七餵食 6 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響 78
表三十八餵食 6 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響 79
表三十九餵食 6 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性之影響 80
表四十　餵食 6 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性之影響 81
表四十一餵食 6 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂和維生素 E 對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響 82
表四十二餵食 6 個月,未添加 phenobarbital 飲食中油脂或維生素 E 對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響 83
表四十三有無添加 phenobarbital 對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響 84
表四十四有無添加 phenobarbital 對肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響 85
表四十五有無添加 phenobarbital 對肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性之影響 86
表四十六有無添加 phenobarbital 對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響 87

圖次

頁次

圖一　未注射 DEN 老鼠肝細胞 GGT 染色切片圖 88

圖二. 注射 DEN 老鼠肝細胞 GGT-positive foci 切片圖 89

中文摘要

本實驗主要的目的是探討飲食中不同比例玉米油/魚油及維生素E濃度對大白鼠肝癌生成之影響。將出生24小時之雌性Sprague-Dawley大白鼠給與腹腔注射每公斤體重15mg diethylnitrosamine，離乳後將老鼠隨機分成14組 (12隻/組)，分別餵食2種不同比例玉米油/魚油飲食 (15%玉米油, 5%玉米油+10%魚油)，每種飲食又分別額外添加3種不同劑量的維生素E (0, 5000, 15000 ppm)，部分處理組老鼠飲食中添加0.05% phenobarbital (PB)，餵食3個月及6個月後宰殺，採取肝臟進行以下分析: 磷脂質脂肪酸組成、維生素E、TBARS、PGF2α、GST、GSH peroxidase、GSH reductase、GGT-positive foci 面積和數目。

結果顯示，玉米油組比魚油組肝臟磷脂質有顯著較高的C20:4 (n-6) 脂肪酸、維生素E、PGF2α濃度 ($p<0.05$) 及較高的GGT-positive foci 面積和數目; 此外，玉米油組肝臟磷脂質C20:5 (n-3)、C22:6 (n-3) 脂肪酸及TBARS濃度顯著低於魚油組 ($p<0.05$)。添加5000和15000ppm維生素E組比未添加維生素E組肝中有顯著較高的維生素E和顯著較低的TBARS濃度 ($p<0.05$)。餵食3個月後，未添加PB飲食中，玉米油組肝中GGT-positive foci數目顯著高於魚油組 ($p<0.05$)。餵食6個月後，添加PB飲食中，添加5000 ppm維生素E組肝中GST、GSH reductase活性及GGT-positive foci面積和數目顯著高於未添加維生素E和添加15000 ppm維生素E組 ($p<0.05$)。飲食中添加PB組比未添加PB組肝中有顯著較高的GST活性及GGT-positive foci面積和數目 ($p<0.05$)。相關性分析顯示，未添加PB組別中，GGT-positive foci數目和PGF2α濃度呈正相關性 ($p<0.05$)。

由此實驗結果得知，玉米油比魚油較易導致肝癌生成，可能和其誘發PGF2α產生有關。餵食6個月後，添加5000 ppm維生素E比未添加維生素E較易促進肝癌生成，但機制目前尚不清楚。

ABSTRACT

The aim of the present study was to examine the effects of dietary lipids and vitamin E levels on hepatocarcinogenesis in rats. Female Sprague-Dawley rats were initiated with diethylnitrosamine intraperitoneally (15 mg /kg body weight) at 24 hours of age. After weaning, rats were randomly divided into 14 groups (12 rats /group). Rats were fed 15% corn oil and 5% corn oil plus 10% fish oil that were supplemented with 0, 5000, or 15000 ppm vitamin E with or without phenobarbital. After 3 and 6 months of feeding, rats were sacrificed and hepatic phospholipid fatty acid composition, vitamin E content, lipid peroxidation, PGF2α level, GST, GSH peroxidase, and GSH reductase activities, γ-glutamyltranspeptidase (GGT)-positive foci area and number were analyzed.

Results revealed that hepatic phospholipid C20:4 (n-6) fatty acid, vitamin E and PGF2α level were significantly higher in the 15% corn oil group than in the 5% corn oil plus 10% fish oil group ($p<0.05$) . GGT-positive foci area and number were higher in the 15% corn oil group than in the 5% corn oil plus 10% fish oil group. However, hepatic phospholipid C20:5 (n-3) and C22:6 (n-3) fatty acids, and lipid peroxidation were significantly lower in the 15% corn oil group than in the 5% corn oil plus 10% fish oil group ($p<0.05$) . Hepatic vitamin E content was significantly higher in the 5000 and 15000 ppm vitamin E supplementation groups than in the no vitamin E supplementation group ($p<0.05$) . However, lipid peroxidation was

significantly lower in the 5000 and 15000 ppm vitamin E supplementation groups than in the no vitamin E supplementation group ($p<0.05$) . Hepatic GGT-positive foci number was significantly higher in the 15% corn oil group than in the 5% corn oil plus 10% fish oil group fed no phenobarbital for 3 months ($p<0.05$) . Hepatic GST, GSH peroxidase and GSH reductase activities, GGT-positive foci area and number were significantly higher in the 5000 ppm vitamin E supplementation group than in the no vitamin E and 15000 ppm vitamin E supplementation groups fed with phenobarbital for 6 months ($p<0.05$) . Hepatic GST, GGT-positive foci area and number were significantly higher in rats treated with phenobarbital than in rats treated no phenobarbital ($p<0.05$) . GGT-positive foci number and $PGF2\alpha$ level showed positive correlation in rats treated no phenobarbital ($p<0.05$) .

The results suggested that corn oil modulates hepatocarcinogenesis may be through its effect on $PGF2\alpha$ production. After 6 months of feeding, 5000 ppm vitamin E supplementation enhanced hepatocarcinogenesis as compared to no vitamin E supplementation, but the mechanism was not clear so far.

壹、緒論

近年來，癌症在十大死因的排行已躍居世界首位，我國亦不例外。根據衛生署的調查統計發現惡性腫瘤自民國七十一年開始就一直排行十大死因的第一位 (1) 。一般而言，腫瘤 (tumor) 可分為良性 (benign) 及惡性 (malignant) 兩種，癌症 (cancer) 則為惡性腫瘤的通稱。由於癌細胞在體內潛伏期很長，且會在原發部位不斷地增殖並迅速轉移至其他部位，因此目前世界各國對於癌症的治療尚無有效的解決方法，再加上其誘發原因雖有種種的學說及例證，但眞正原因仍不清楚，更增加癌症在預防上的困難度，使得人人都有談癌色變的恐慌與無力感。

癌症流行病學調查發現，百分之八十的癌症都可能與我們周遭的生活環境有關，其中飲食因素更是扮演了舉足輕重的角色 (2) 。歐美流行病學研究發現，造成癌症的原因有百分之三十至百分之三十五是因為飲食所引起 (3) 。因此探討飲食與癌症之間的相關性，並試圖找出致癌因子是目前許多科學家正在著手進行的工作。

一、油脂與癌症的關係

在所有被認為和癌症發生有關的飲食因素中，飲食中的油脂是科學家最感興趣的課題之一，因為無論從流行病學的調查或動物實驗的研究都顯示油脂攝取量和種類與某些癌症的發生有密切的關係 (3, 4) 。Waterhouse 等人 (5) 研究指出愛斯基摩人和日本人乳癌死亡率較其他西方國家低，可能和他們飲食中攝取多量的海產魚類有

關。海產魚類包括沙丁魚、鮭魚、鯡魚等，其油脂組成含有多量的n-3多元不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) ，其中以 eicosapentaenoic acid (EPA) 和 docosahexaenoic acid (DHA) 為主。西方國家則食用較多的植物性油脂，如玉米油、葵花油、紅花油等，其脂肪酸組成主要為 linoleic acid (LA)，屬於 n-6 PUFA 。 Kaizer 等人 (6) 研究發現魚攝取量愈多的地區，乳癌的發生率愈低。在移植性腫瘤的研究方面: Gabor 和 Abraham (7) 報告指出餵食鯡魚油 (10% menhaden oil, by wt) 比餵食同劑量玉米油的 BABL/c 小白鼠其移植性乳癌細胞的生長較慢，且癌細胞的重量較輕。在致癌劑誘發腫瘤的研究方面: Braden 和 Carroll (8) 利用 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) 誘發雌性 Sprague-Dawley 大白鼠產生乳房腫瘤的實驗，發現高劑量的鯡魚油 (20%, by wt) 比同劑量的玉米油顯著抑制乳房腫瘤的生長。Nelson 等人 (9) 則利用 1,2-dimethylhydrazine (DMH) 誘發雄性 Sprague-Dawley 大白鼠產生結腸腫瘤的實驗，也發現結腸腫瘤的生長在魚油組比玉米油組顯著受到抑制。 Apple 等人 (10) 在以 azaserine 誘發雄性 SPF Wistar 大白鼠胰臟腫瘤的實驗，指出飲食中含有 5% linoleic acid (by wt) 時對胰臟癌的生成有很強的促進作用，而添加魚油 (9.4%, by wt) 則降低胰臟非典型腺泡細胞 (atypical acinar cell foci) 的增殖及減少前列腺素 (6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$, prostaglandin $F_{2\alpha}$ and thromboxane B_2) 的合成。以上動物實驗證實: n-6 PUFA 對部分腫瘤的生長具有促進作用，而 n-3 PUFA 則有抑制腫瘤生長的作用。

飲食中的油脂如何調節腫瘤生長？目前有數個可能的機制被提出 (11) ，包括改變免疫的反應，調節前列腺素的產生，增加過氧化物的生成，改變細胞膜的流動性或是改變能量的代謝等，其中以調節前列腺素的合成最受廣泛研究。

n-6 PUFA 對於腫瘤的生長具有促進作用可能與它可以作為合成前列腺素 group 1 及 group 2 的前趨物質有關 (12) 。Abraham 和 Hillyard (13) 發現前列腺素 group 1 或 group 2 而非 group 3 對於小白鼠移植性乳癌細胞的生長有刺激作用。Robblee 和 Bird (14) 指出前列腺素 group 2 可以調節癌前期結腸上皮細胞 (preneoplastic colonic epithelium) 的生長。Karmali 等人 (15) 指出飲食油脂中如富含 EPA 和 DHA 可以抑制 R3230AC 大白鼠乳癌細胞的生長，而 EPA 正是合成前列腺素 group 3 的前趨物質。由於 n-3 PUFA 會和 n-6 PUFA 共同競爭合成前列腺素過程中的酵素 cyclooxygenase ，使得 n-6 PUFA 形成前列腺素 group 2 的量減少 (16) ，因此在致癌過程中 n-3 PUFA 提供抑制腫瘤生長的保護作用。此外， linoleic acid 對於腫瘤細胞的影響可以被前列腺素合成抑制劑 indomethacin 所阻斷 (17) 。以上實驗顯示前列腺素在致癌作用扮演重要的角色。

在所有前列腺素中， prostaglandin F2α (PGF2α) 對於腫瘤細胞的成長和細胞分裂特別重要， Furstenberger 等人 (18) 報告中指出在以 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) 促進 NMRI 小白鼠皮膚癌實驗中，發現 indomethacin 可抑制皮膚癌化作用，但此一抑制作用可以被 PGF2α 所阻斷。Armato 和 Andreis (19)證實 PGF2α 可以刺激剛出生老鼠 (neonatal rat) 肝細胞 DNA 合成及有絲分裂。Orlicky 等人 (20) 也提出在 rabbit endometrial explants 中添加 PGF2α 可以增進細胞的生長，但是其他的前列腺素或是 arachidonic acid (AA) 則無此效果。此外， PGF2α 調節 TPA 引起天竺鼠基底角質細胞 (basal keratinocytes) 增殖的現象也曾在其他報告被證實 (21) 。以上證據顯示 PGF2α 在癌化過程中具有調節細胞增殖的作用。

二、維生素E或抗氧化酵素與癌症的關係

許多活體 (in vivo) 及體外 (in vitro) 實驗顯示飲食中補充適量的維生素E可以降低化學致癌物或放射線誘發癌症的危險性 (22)。維生素E被發現可以抑制DMBA所引起的倉鼠口腔癌或大白鼠乳癌 (23,24) 。在利用 diethylnitrosamine (DEN) 誘發大白鼠肝癌的實驗中 (25) ，維生素E的添加在3個月時可以抑制肝癌的生成，然而延長到11個月時則沒有抑制的效果。此外，維生素E也能抑制C3H/HeN小白鼠因紫外線照射引起皮膚癌的形成及免疫抑制的作用 (26) ，並降低小白鼠自發性肺癌的產生 (27) 。在流行病學的研究方面雖尚無定論，London等人 (28) 則指出飲食中補充維生素E可以降低婦女乳癌發生的危險性，但是Hunter等人 (29) 卻認為維生素E的補充對婦女乳癌生成並沒有保護作用。

維生素E如何降低一些化學致癌物或放射線引起部分癌症的發生？其機制到目前為止並不是十分明確，其中有幾個可能的作用機制: (一) 維生素E可以影響 xenobiotic biotransformation 的酵素活性而改變化學致癌物的作用 (30) 。Xenobiotic biotransformation 是指侵入動物體內的有毒物質 (例如化學致癌物或放射線物質) 經由與phase I和phase II酵素反應後，轉變為具較高水溶性或其他無毒性產物，減少對細胞的傷害。所以增加解毒酵素活性，將可降低致癌物質的致癌作用。參與phase I作用的酵素系統主要是cytochrome P450s, 其次是monoamine oxidase; 參與phase II作用的酵素群包括glutathione S-transferases (GSTs)、glucuronosyl transferases 、sulfotransferases 、acetyltransferases 及 amino acid conjugases 等。另一個可能的機制是維生素E增加glutathione reductase的活性 (31)，使細胞內有更多glutathione能結合更多的有毒物質，再經由GST的

作用轉變為無毒性的代謝物。(二) 維生素 E 被認為可以阻斷 nitrosamine 的形成 (32)，由於 nitrosamine 具有致突變性，和 DNA 結合後會造成 DNA 受損，進而引發突變的產生，所以維生素 E 具有降低致突變性的能力。(三) 維生素 E 能增強 T 細胞分化的能力 (33) 及增強 helper T 細胞的活性 (26)，因此由調節細胞的免疫力，達到降低致癌能力。(四) 維生素 E 可以作為自由基的清除者 (free radical scavenger)。細胞在正常的情況下，過氧化物質 (peroxidants) 與抗氧化物質 (antioxidants) 維持在一種平衡狀態，一旦這種平衡關係被擾亂而傾向過氧化的狀態時，即發生氧化緊迫 (oxidative stress)的現象 (34)。在氧化緊迫期間，經酵素及非酵素作用可產生 reactive oxygen species (ROS)， 如 superoxide anion ($O_2^{\bullet-}$)、perhydroxyl radical ($HO_2^{\bullet}$)、hydroxyl radical ($HO^{\bullet}$) 或 hydrogen peroxide (H_2O_2) 等，這些 ROS 如未被有效清除，會攻擊細胞膜上的 PUFA，引發脂質過氧化作用 (lipid peroxidation)，直接或間接地造成細胞的氧化傷害 (35)，維生素 E 及一些抗氧化酵素，如 superoxide dismutase, catalase 或是 glutathione peroxidase 可以和這些 ROS 反應而將其清除掉，因此具有預防氧化緊迫和抑制脂質過氧化作用 (36)。Ames (37) 報告中指出某些化學致癌物或放射線物質會產生 ROS，進而促進小白鼠皮膚癌的生成 (37, 38)。(五) 維生素 E 可以抑制 cyclooxygenase 的活性，而使前列腺素合成量減少，進而降低 $PGF_{2\alpha}$ 合成 (39)。

Phenobarbital (PB) 是目前被廣泛使用的 tumor-promoting agent, 其眞正致癌機制雖不是很清楚，但由於 PB 可以誘發 GSTs 活性 (40)，GSTs 是一群具有多種功能的酵素，除了參與 xenobiotic transformation 外，也擁有 prostaglandin synthase 的活性 (41)，所以 PB 對癌化的影響可能是透過它對於 GSTs 的作用。此外 PB 也可明

顯降低大白鼠肝中維生素E含量 (39) ，換言之，將增加氧化傷害的可能性，而氧化傷害在癌化過程中具有促進癌細胞生長的作用 (38)。

在肝癌生成的多重步驟 (multistage) 模式中，由於有些酵素的活性會被誘發，因此可以作為肝癌生成的 biomakers ，其中以 placental glutathione S-transferase (PGST) (42) 及 γ-glutamyltranspeptidase (GGT) (43) 最顯著，可用來檢測 altered hepatic foci (AHF) ，追蹤肝癌形成期間，肝癌細胞的發展情形。

三、油脂與維生素E和癌症之關係

許多 in vitro 實驗顯示 ROS 如未被有效的清除會攻擊細胞膜上的 PUFA ，引起脂質過氧化作用。脂質過氧化產物 (hydroperoxides 及其二次裂解產物) 可以誘發細胞毒性 (cytotoxicity) ，因此抑制正常細胞及腫瘤細胞的生長 (44,45) 。脂質過氧化物如何誘發細胞毒性而抑制細胞的生長？一個可能的機制是透過 PUFA 併入細胞膜磷脂質，改變細胞膜的組成及流動性，引起細胞膜的損傷，進而抑制細胞的增殖。細胞膜由於分子構造改變，影響細胞膜運輸系統，並導致細胞膜上的酵素和接受器失去活性，使細胞內訊息無法傳遞而造成細胞死亡 (46) 。

雖然前面敘述提到維生素E可以抑制癌症生成，然而部分報告中指出，當維生素E及PUFA共同給與實驗動物時，維生素E卻有另外一種作用，維生素E可以抵消PUFA抑制癌症生長。如EPA和DHA的濃度在20-160 μM之間可以抑制老鼠血管平滑肌細胞的增殖，添加10-100 μM維生素E可以使此一抑制作用部分消失 (47) 。當餵食高量的魚油 (19%, by wt) 可以抑制小白鼠移植性乳癌細胞

的生長，可是此一抑制效果再經添加抗氧化劑維生素 E (2000IU/kg diet)及 tertiary butylhydroquinone (2% of total fat) 後即消失 (48) 。但是當以 arachidonic acid (AA) 為實驗脂質時， 200 μM arachidonic acid (AA) 可以抑制 Chinese hamster lung fibroblast cells 的生長，然而添加 10 μM 維生素 E 卻無法抑制 AA 引起脂質過氧化產物的增加及 DNA 受損 (49) 。

以上實驗說明如果 PUFA 降低癌細胞生成與 PUFA 的氧化作用有關，有學者認為維生素 E 可以透過抑制脂質過氧化作用，進而減少脂質過氧化物的生成，因此反而減少了 PUFA 所引起的生長抑制 (47,48) 。然而也有學者主張在氧化緊迫期間，由於維生素 E 很快被消耗掉，所以並無法提供足夠抗氧化保護作用來預防氧化緊迫引起的細胞損傷 (49) ，因此維生素 E 抵消 PUFA 的作用，可能與維生素 E 的抗氧化能力無關。Boscoboinik 等人 (50) 即指出維生素 E 抑制平滑肌細胞的增殖與其抗氧化劑的特性無關，而是維生素 E 改變了訊息傳遞酵素 protein kinase C 的活性。

由於 n-3 PUFA 可以抑制人類淋巴細胞的增殖及 cytokine 的製造 (51) ，並且抑制小白鼠 natural killer cell 的活性 (52) ，因此有學者想瞭解在免疫系統方面， PUFA 與維生素 E 之間是否有交互作用產生？ Calder 等人 (53) 指出各種 PUFA (100 μM) 中再額外添加 10 μM 維生素 E 並無法抵消 PUFA 抑制淋巴細胞增殖的作用。但是 Fritsche 等人 (54) 的研究卻指出飲食中未添加維生素 E 時，大白鼠脾臟細胞維生素 E 含量在魚油組顯著低於玉米油組，若飲食中補充維生素 E (900mg/kg diet) ，可以增加魚油組脾臟細胞維生素 E 含量，但是在玉米油組則沒有顯著的變化，所以維生素 E 和魚油之間對於大白鼠免疫系統的影響有明顯的交互作用。此外由人體實驗也發現長期補充魚油製劑會導致血漿中脂質過氧化物 malondialdehyde

(MDA) 含量增加及維生素 E 含量減少，顯示魚油製劑中維生素 E 含量並不足以提供適當的抗氧化保護作用 (55) 。因此本實驗想瞭解 PUFA 與維生素 E 之間對於肝癌生成是否也有交互作用產生。

近幾年來科學家發現魚油及某些降血脂藥物會導致齧齒類動物 (rodents) 肝臟過氧化體增殖 (peroxisome proliferation) ，在肝癌生成扮演重要角色 (56,57) 。Otto 等人 (56) 發現魚油引起的過氧化體增殖是因為過氧化體體積增加而產生肥大 (hypertropy) 的變化。而降血脂藥物除了引起過氧化體肥大外，也造成過氧化體數目增多，即過度發育 (hyperplasia) 的現象 (57) ，這類藥物被稱為過氧化體增殖劑 peroxisome proliferators (PPs)， PPs 在肝中會誘發 peroxisomal fatty acid β-oxidation 的酵素系統產生大量的氫過氧化物 (hydrogen peroxide)，形成氧化傷害而引起 DNA 受損，導致肝臟產生癌化現象。添加維生素 E 或 butylated hydroxyanisole (BHA) 對 PPs 所引發肝腫大並沒有影響 (58) ，甚至有學者發現添加維生素 E 反而增強 PPs 所誘發肝癌生成 (59) ，其機制尚不清楚。

綜合以上的研究報告得知飲食油脂中魚油比玉米油顯著抑制實驗動物之乳癌、結腸癌、胰臟癌或皮膚癌之生長，而單獨給與實驗動物維生素 E 對於乳腺、結腸、皮膚或口腔之癌化有抑制效果，但是當維生素 E 和 PUFA 共同給與實驗動物時，有部分報告指出維生素 E 會抵消 PUFA 對腫瘤生長之抑制作用，因此本篇實驗主要目的是想了解飲食油脂和維生素 E 是否也影響肝癌形成，所以選擇以肝臟作為目標，探討:

(一) 不同比例玉米油/魚油對肝癌生成之影響

(二) 不同維生素 E 濃度對肝癌生成之影響

(三) 不同比例玉米油/魚油和維生素 E 之間對肝癌生成之影響是否產生交互作用。

貳、材料與方法

一、材料

(一) KH_2PO_4, K_2HPO_4, Butylated hydroxytoluene (BHT) , 2',7'-Dichlorofluorescein, Sodium dodecyl sulfate (SDS) , Phosphotungstic acid, 2-Thiobarbituric acid (TBA) , 1,1,3,3-Tetramethoxypropane (TMP) , Reduced glutathione (GSH) , 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB) , Ethylene-diaminetetraacetic acid (EDTA) , Sodium azide (NaN_3) , β-Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (β-NADPH) , GSH reductase, $MgCl \cdot 6H_2O$, Oxidized glutathione (GSSG) , NaOH, Potassium sodium tartrate, Folin & Ciocalteu's phenol reagent, Dimethylsulfoxide (DMSO) , Triton-100, Glycylglycine (Gly-Gly) , Fast Blue BBN salt, Glycerol gelatin 等購自 Sigma Chemical Co.

(二) CH_3Cl, KOH, Petroleum ether, 20% BF_3 in methanol, Diethylether, Trichloroacetic acid (TCA) , Na_2CO_3, NaCl, $CuSO_4$ 等購自 Merck Chemical Co.

(三) n-Hexane, Benzene, HCl, 1-Butanol 等購自 Fisher Scientific Chemical Co.

(四) α-Tocopherol acetate (Eastman Organic Chemicals, Rochester.) , Ethanol (昭和化學株式會社) , Methanol (Tedia Company,Inc.) , Bromphenol Blue (Bio-Rad) , Acetyl chloride (Janssen Chemical) , K_2CO_3 (和光純藥工業株式會社) , γ -Glutamyl-4-methoxy-2-naphthylamide (γ -GMNA) (Bachem)

(五)飼料成分:

1. Casein, Dextrose, Cornstarch, Cellulose, Choline bitartrate, DL-methionine, Tocopherol acetate, Corn oil 等購自 Teklad, Madison, WI.
2. AIN vitamin mixture, AIN mineral mixture 購自 ICN Biomedicals, Inc.
3. Phenobarbital 購自 Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.
4. Fish oil 購自 TAMA Biochemical Co. Ltd.

二、方法

(一).動物飼養與 hepatocarcinogenesis induction

本實驗採用 Peraino neonatal initiation model (60) ，出生 24 小時雌性 Sprague-Dawley 大白鼠以腹腔注射方式將 diethylnitrosamine (DEN) 以每公斤體重 15mg 的劑量注射到老鼠體內， DEN 扮演 initiator 角色。老鼠於出生後 3 週離乳,並依 litter 隨機分成 14 組，每組 12 隻老鼠，每 4 隻老鼠飼養在一個不銹鋼網籠中，老鼠飼料與水以任食方式給與，每個月稱量一次體重。 phenobarbital (PB) 由於有 tumor promotion 作用，可彰顯實驗結果，所以部分處理組將給與含 0.05% PB 的飼料。動物房溫度控制在 22 ± 1 ℃，光照時間 (light cycle) 8:00-20:00 。每組老鼠分別飼養 3 個月及 6 個月，於飼養結束前一天予以禁食，僅供給水喝，並稱量最後體重。每次宰殺 6 隻，利用乙醚將老鼠麻醉，從腹腔解剖取出肝臟，立即放入乾冰中急速冷卻，隨即放入零下 80 ℃冷凍櫃中，待進行各項分析。

本實驗採用 modified AIN-76 diet (表一) ，飲食設計如下:

Corn oil (CO) / Fish oil (FO)： 15%:0, 5%:10%

Vitamin E supplement ： 0, 5000, 15000 ppm (除了正常飲食外,再額外補充)

1. saline/15% CO/w/o vitamin E supplement / PB
2. DEN/15% CO/w/o vitamin E supplement / PB
3. DEN/15% CO/w/5000 ppm vitamin E supplement / PB
4. DEN/15% CO/w/15000 ppm vitamin E supplement / PB
5. DEN/5% CO+10% FO/w/o vitamin E supplement / PB
6. DEN/5% CO+10% FO/w/5000 ppm vitamin E supplement / PB
7. DEN/5% CO+10% FO/w/15000 ppm vitamin E supplement / PB
8. saline/15% CO/w/o vitamin E supplement
9. DEN/15% CO/w/o vitamin E supplement
10. DEN/15% CO/w/5000 ppm vitamin E supplement
11. DEN/15% CO/w/15000 ppm vitamin E supplement
12. DEN/5% CO+10% FO/w/o vitamin E supplement
13. DEN/5% CO+10% FO/w/5000 ppm vitamin E supplement
14. DEN/5% CO+10% FO/w/15000 ppm vitamin E supplement

(二).飼料中油脂之脂肪酸分析

採用 Morrison 和 Smith (61) 所描述的方法。

1 取 0.5g 玉米油或魚油溶於 CH_3Cl : MeOH (2:1) 20ml 中，從中取出 0.5ml 以氮氣吹乾。

2 加入 0.5ml 去離子水後再加入 0.4ml 50% KOH (w/v)， 1.1ml 0.01% BHT (w/v, in ethanol) ，混合後置於 60 ℃水浴中皂化 1 小時。

3 冷卻後以 5ml petroleum ether 重覆萃取 2 次，將上層液丟棄，下層液加入 3 滴 0.1% bromphenol blue (in ethanol)，混合後加入濃鹽酸 (HCl) 直到溶液呈黃色狀態。

4 以 5ml petroleum ether 重覆萃取 2 次，收集上層液以氮氣吹乾。

5 加入 0.5ml 20% BF3 (w/v, in methanol)，隔水加熱 2 分鐘。

6 冷卻後加入 2ml n-hexane 萃取，收集上層液以氮氣吹乾。

7 加入 20μl n-hexane 溶解後，以過濾膜過濾。

8 取 1μl 注射於 GC 中測定。

9 GC 系統包括: Gas chromatograph G3000 (Hitachi Tokyo, Japan)，D-2500 integrator (Tokyo, Japan)， GC column: SP-2330 fused silica capillary column 30m × 0.25mm ID ， 0.20μm film thickness (Supelco Bellefonte, PA)，以 nitrogen 為 carrier gas ，管柱溫度為 150 ℃持續 8 分鐘後再以 3 ℃/min 速度上升到 190 ℃， injector 及 detector (FID) 的溫度為 220 ℃，所出現的 peaks 再與脂肪酸標準品 (Alltech, Deerfied, IL) 滯留時間作比較，每個脂肪酸百分比是以總面積之比來計算 (表二) 。

(三).肝臟磷脂質脂肪酸成分分析

使用 Lepage 及 Roy (62) 所提出的方法。

1 取 0.2g 肝臟加入 CH_3Cl : MeOH (2:1) 1.5ml ，充分均質後以濾紙過濾，再用氮氣吹乾。

2 加入 50μl CH_3Cl 將脂質萃取物充分振盪混合均勻。

3 採用 TLC aluminum sheets (20 × 20 cm) ，其上覆蓋 0.2mm Silica gel 60 (Merck)，將脂質萃取物點在 TLC sheets 上。

4 放置於 hexane /diethylether /formic acid (80 :20 :4, v/v/v) 的展開液中，待脂質萃取物中的各成分分離後取出吹乾。

5 噴上呈色劑 2',7'-dichlorofluorescein (0.1% w/v in methanol)，在 UV-light (366nm) 處可顯示出 phospholipid 的部位。

6 將磷脂質部分刮下，收集在有蓋玻璃試管中，加入 2 ml methanol : benzene (4:1, v/v)，充分混合。

7 沿管壁慢慢加入 200μl acetyl chloride ，蓋子鎖緊後充分振盪，置於 90-92 ℃水浴 1 小時。

8 冷卻後加入 5ml 6% K_2CO_3 混合均勻，在 3000 rpm 下離心 10 分鐘，取上層液以氮氣吹乾後，加 20μl n-hexane 。

9 取 1μl 注射於 GC 中測定。

10 GC 的測定條件及計算方式同方法 (三) 飼料中油脂之脂肪酸分析。

(四).肝臟維生素 E 濃度分析

依據 Catignani 與 Bieri (63) 所敘述之方法。

1 取 100μl 肝臟均質液 (liver homogenized in 50mM 磷酸鉀緩衝液, pH 7.0, 10% w/v)，加入 50μl α-tocopherol acetate 當作內標準 (α–tocopherol acetate 溶於乙醇中)。

2 振盪混合 1 分鐘，加入 200μl hexane 萃取 1 分鐘。

3 在 2000 rpm 下離心 2 分鐘，抽取上層液至另一試管中，下層液再萃取、離心共重覆三次，收集所有上層液後以氮氣吹乾。

4 用 100μl methanol 溶解，以過濾膜過濾之後，取 20μl 注射於 HPLC 中。

5 α-tocopherol 的 retention time 在 8-9 分鐘出現， α-tocopherol acetate 的 retention time 在 12-13 分鐘出現

6 由標準曲線圖之斜率，依公式計算出濃度。

7 HPLC 系統由以下所組成: L-6200A intelligent pump ， L-4200UV- VIS detector ， D-6000 interface 及 LC organizer (Hitachi, Tokyo, Japan) ; Mobile phase : 100% methanol ; Flow rate : 1.2ml /min ; Detector wavelength : 290nm ; Sensitivity : 0.01 A.U.F.S. (absorbance units full scale) ; HPLC column : 3.9x300mm stainless steel packed with micro Bondapak C18 (Waters, Inc, Milford, MA)。

(五).肝臟脂質過氧化分析

參考 Fraga et al. (64) 所描述的方法。

1 取 0.2ml 肝臟均質液 (in 50mM 磷酸鉀緩衝液, pH 7.4, 10% w/v)，加入 0.3ml 50mM 磷酸鉀緩衝液 (pH 7.4) 使成 0.5ml 。

2 置於冰浴中分別加入 0.5ml 3% sodium dodecyl sulfate (SDS)，2ml 0.1N HCl ， 0.3ml 10% phosphotungstic acid 及 1ml 0.7% thiobarbituric acid (TBA) 混合均勻。

3 放置於沸水中反應 30 分鐘後，再置於冷水中冷卻。

4 加入 5ml 1-butanol ，充分振盪以萃取 thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)。

5 在 3000 rpm 下離心 15 分鐘，取上層液於 excitation 515nm 及 emission 555nm 下，利用螢光分光光譜儀 (F-4500, Hitachi, Tokyo, Japan) 測其濃度。

6 所得數值再與標準溶液 20 、 10 、 5 、 1 、 0.5 和 0.1μM 等濃度 (1,1,3,3-tetramethoxypropane, TMP) 所作出的標準曲線圖比較，計算出樣品的濃度。

7 濃度以每公克肝臟含多少 nmole TBARS 來表示。

(六).肝臟 PGF2α 濃度分析

採用 [^{3}H] Prostaglandin F2α assay Kit (Amersham international plc,UK)。

1 樣品製備: 取 0.2g 碎肝臟，分別以 8ml (玉米油組) 或 1ml (魚油組) 含 4.2mM Aspirin 之 50mM 磷酸鉀緩衝液 (pH 7.4) 均質，以測定內生性 PGF2α 濃度。

(七).肝臟 glutathione S-transferase (GST) 活性分析

利用 Habig et al. (65) 所提出的方法。

1 樣品製備: 取 0.3g 碎肝臟以 3ml 20mM 磷酸鉀緩衝液 (pH 7.0) 均質，經離心 (10,000g , 30 分鐘) 取上清液，再採用超高速離心 (100,000g , 43 分鐘) 所分離出的上清液即為 cytosolic

fraction，分析 GST，GSH 過氧化酶 (GSH peroxidase)，GSH 還原酶 (GSH reductase) 活性及蛋白質濃度。

2 反應液含 1mM GSH 之 100mM 磷酸鉀緩衝液 (pH 6.5)。

3 取 880μl 反應液，依序加入 20μl 50mM 1-chloro-2,4-dinitro-benzene (CDNB) (溶於 100% ethanol)，99μl 20mM 磷酸鉀緩衝液 (pH 7.0) 及 10μl 經 20mM 磷酸鉀緩衝液 (pH 7.0)稀釋 10 倍後的樣品。

4 在分光光度計 (U-3000, Hitachi, Tokyo, Japan) 以 340nm 吸光值，在 25℃下測 5 分鐘，計算 CDNB-GSH 增加的速率。

5 活性以 n mole CDNB conjugate formed /mg protein /min 表示。

(八).肝臟 GSH 過氧化酶 (GSH Px) 活性分析

依照 Lawrence 與 Burk (66) 所敘述的方法。

1 樣品製備: 同 GST

2 反應液為含有 1mM EDTA、1mM NaN_3、0.2mM NADPH、1 U/ml GSH reductase 及 1 mM GSH 之 100mM 磷酸鉀緩衝液 (pH7.0)。

3 取 0.8ml 反應液加 98μl 20mM 磷酸鉀緩衝液 (pH7.0) 及 20μl 經 20mM 磷酸鉀緩衝液 (pH 7.0)稀釋 10 倍後的樣品，在室溫下靜置 5 分鐘。

4 加 0.1ml 2.5mM H_2O_2 讓反應開始。

5 以分光光譜儀，在 340nm 吸光值，25℃下測 3 分鐘，計算 NADPH 減少的速率。

6 活性以 nmole NADPH /mg protein /min 表示。

(九).肝臟 GSH 還原酶 (GSH Rd) 活性分析

參考 Bellomo et al. (67) 所使用的方法。

1 樣品製備: 同 GST

2 反應液為含有 1.1mM MgCl · 6H2O 、 5.0mM GSSG 及 0.1mM NADPH 之 100mM 磷酸鉀緩衝液 (pH 7.0) 。

3 取 0.9ml 反應液，加 80μl 20mM 磷酸鉀緩衝液 (pH 7.0) 及 20μl 樣品。

4 以分光光譜儀，在 340nm 吸光值， 25℃下測 5 分鐘，計算 NADPH 減少的速率。

5 活性以 nmole NADPH /mg protein /min 表示。

(十).蛋白質濃度測定

採用 Lowry et al. (68) 所描述的方法

1 樣品製備: 同 GST

2 取 20μl 樣品加入等量 10% trichloroacetic acid (TCA)，靜置 30 分鐘，使蛋白質沉澱。

3 在 10,000 rpm 下離心 3 分鐘，捨棄上清液。

4 加入 400μl 1N NaOH ，將蛋白質溶解。

5 標準曲線製備

a 配製牛血清白蛋白 bovine serum albumin (BSA)使成 1mg/ml 。

b 在分光光譜儀 280nm 下測其吸光值為 0.493 。

c ε (280nm/cm)下 BSA 之理論標準值為 0.667，則 BSA 實際濃度為 0.493/0.667 ≒ 0.77mg/ml 。

d 取 875μl BSA 溶液加入 125μl 8N NaOH 使成為 1N NaOH-BSA 溶液 (0.67mg/ml) 。

e 取 746.3μl BSA (0.67mg/ml)再加上 253.7μl 1N NaOH，使 BSA 最後濃度成為每 μl 含有 0.5μg 。

1N NaOH	100	92	84	76	52
BSA(μl)	0	8	16	24	48
BSA(μg)	0	4	8	12	24

6 蛋白質樣品取 40μl 加 1N NaOH 60μl ，使最終的量為 100μl 。

7 加 200μl 去離子水及 100μl 反應液 (25% Na_2CO_3 : 2% Na-K-tartrate : 1% $CuSO_4$ 反應液= 8:1:1)，在室溫靜置 10 分鐘。

8 加 1ml Folin reagent (Folin : H_2O =1:19.5)，混合均勻後在 37 ℃ 水浴 20 分鐘，再放置室溫冷卻 10-15 分鐘。

9 在分光光譜儀 660nm 吸光值下測蛋白質濃度。

(十一)肝臟 γ -glutamyltranspeptidase-positive (GGT-positive) foci 檢測根據 Rutenburg et al. (69) 所提出的方法。

1 在解剖老鼠取肝臟時，將其中最大的一葉切下厚度 1 公分的薄片，利用乾冰立即快速冷凍。

2 於溫度控制在零下 20 ℃冷凍切片機 (Jung CM 1800, Leica, West Germany) 中切取 10 μm 之切片，每隻老鼠的肝臟分別取 3 個連續切片， mount 於載玻片上，放置於玻片盒並存放在零下 80 ℃冷凍櫃中待進行 immunohistochemical 分析。

3 將玻片取出，待 air-dry 之後滴上新鮮配製之 γ-glutamyl-4-methoxy-2-naphthylamide (γ-GMNA) solution ，其配製方法如下:

a Stock GMNA solution : 取 5mg GMNA 溶於 0.1ml DMSO 及 0.1ml 1N NaOH ，加 1.8ml 去離子水混合均勻，存放於 4℃ 冰箱可保存 3 天。

b γ-GMNA solution : 含 0.5ml γ-GMNA(2.5mg/ml)、 2.5ml Tris-buffer (0.1M,pH 7.4)、 7ml Saline (0.85%)、 5mg glycyl-glycine 及 5mg Fast Blue BBN salt 。

4 於室溫下反應 15 分鐘後，置於 0.85% Saline Solution 染缸中浸洗 2 分鐘。

5 移至 0.1M $CuSO_4$ 之染缸中 2 分鐘 (使呈色穩定) 。

6 再於 0.85% Saline Solution 中浸洗 2 分鐘。

7 用去離子水沖洗，待乾後以 Glycerol gelatin 滴上，蓋上蓋玻片，於顯微鏡 (Zeiss, West Germany) 下以 2.5 ×觀察,並利用電腦影像分析 (Color Vedeo Camera, Q500 MC, Leica, England) 計算 GGT-positive foci 之面積和數目。

8 以 GGT-positive foci 直徑大於 0.15mm 為計算標準。(圖一，圖二)

(十二)統計分析

使用 SAS (SAS institute, Cary, NC) one-way 和 two-way ANOVA 進行統計分析，並以 Duncan's test 來測試不同組別間的差異性，當 $p<0.05$ 代表統計上有顯著的差異性存在。

參、結果

一、餵食三個月後，添加 phenobarbital (PB) 組別之各實驗結果

(一).體重增加及肝重變化

油脂與維生素 E (vit E) 對體重增加均無顯著的影響 (表三, 四)。在肝重變化方面，添加 5000 及 15000 ppm vit E 魚油組肝重及肝重/體重百分比均顯著高於其他各組 ($p<0.05$) (表三) 。在油脂的效應方面，魚油組比玉米油組有顯著較高的肝重及肝重/體重百分比 ($p<0.05$) (表四) 。在維生素 E 的效應方面，添加 15000 ppm vit E 組比未添加 vit E 組有顯著較高的肝重/體重百分比 ($p<0.05$) (表四)

(二).肝臟磷脂質脂肪酸組成

在維生素 E 和油脂的效應方面，不管維生素 E 劑量的高低，玉米油組 C18:2 (n-6) 及 C20:4 (n-6) 脂肪酸顯著高於魚油組; 而 C20:5 (n-3) 及 C22:6 (n-3) 脂肪酸則顯著低於魚油組($p<0.05$) (表五) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較高的 C18:0 及 C20:4 (n-6) 脂肪酸; 顯著較低的 C16:0, C18:1 (n-9) , C20:5 (n-3) 及 C22:6 (n-3) 脂肪酸 ($p<0.05$) (表六) 。在維生素 E 的效應方面，添加不同濃度 vit E 對肝臟磷脂質脂肪酸組成並無顯著的影響 (表六) 。

(三).肝臟維生素 E 濃度

在維生素 E 和油脂的效應方面，當飲食中添加 vit E 的量愈高，則肝臟維生素 E 濃度愈高; 添加 15000 ppm vit E 時，玉米油組肝臟維生素 E 濃度顯著高於魚油組 ($p<0.05$) (表七) 。在油脂的效應方

面，玉米油組比魚油組有顯著較高的 vit E 濃度 ($p<0.05$) (表八) 。在維生素 E 的效應方面，添加不同濃度 vit E 對肝臟維生素 E 濃度之影響有顯著差異 (15000 ppm 組>5000 ppm 組>0 ppm 組) ($p<0.05$) (表八) 。此外，油脂與維生素 E 之間對肝臟維生素 E 濃度之影響有明顯交互作用產生($p<0.05$) (表八) 。

(四).肝臟脂質過氧化作用

在維生素 E 和油脂的效應方面，未添加 vit E 魚油組 TBARS 濃度顯著高於其他各組 ($p<0.05$) (表七) 。在油脂的效應方面，魚油組比玉米油組有顯著較高的 TBARS 濃度 ($p<0.05$) (表八) 。在維生素 E 的效應方面，未添加 vit E 組 TBARS 濃度顯著高於其他兩組 ($p<0.05$) (表八) 。此外，油脂與維生素 E 之間對 TBARS 濃度的影響有明顯交互作用產生 ($p<0.05$) (表八) 。

(五).肝臟 PGF2α 濃度

在維生素 E 和油脂的效應方面，不管維生素 E 劑量的高低，玉米油組 PGF2α 濃度顯著高於魚油組 ($p<0.05$) (表七) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較高的 PGF2α 濃度 ($p<0.05$) (表八) 。在維生素 E 的效應方面，添加不同濃度 vit E 並不影響 PGF2α 濃度 (表八) 。

(六).肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性

在維生素 E 和油脂的效應方面，添加 5000 ppm vit E 魚油組 GSH peroxidase 活性除了與 15000 ppm vit E 魚油組無顯著差異外，均顯著低於其他各組 ($p<0.05$)；油脂與維生素 E 對 GST 或 GSH reductase 活性均無顯著之影響 (表九)。在油脂的效應方面，玉米油

組比魚油組有顯著較高的 GSH peroxidase 活性 (表十) 。在維生素 E 的效應方面，添加不同濃度 vit E 並不影響 GST, GSH peroxidase 或 GSH reductase 活性 (表十) 。

(七).肝臟 GGT-positive foci 面積和數目

在維生素 E 和油脂的效應方面，添加 5000 ppm vit E 玉米油組 foci 數目顯著高於添加 5000 及 15000 ppm vit E 魚油組 ($p<0.05$) (表十一) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組 foci 面積增加 40%; foci 數目增加 60% (表十二) 。在維生素 E 的效應方面，添加 15000 ppm vit E 組比未添加 vit E 組 foci 面積減少一倍; foci 數目減少 17% (表十二) 。

二、餵食三個月後，未添加 PB 組別之各實驗結果

(一).體重增加及肝重變化

油脂與維生素 E 對體重增加均無顯著的影響 (表十三, 十四) 。在肝重變化方面，添加 5000 ppm vit E 魚油組肝重顯著高於未添加 vit E 組及添加 15000 ppm vit E 魚油組 ($p<0.05$) (表十三) 。在油脂的效應方面，不同油脂比例並不影響肝重及肝重/體重百分比 (表十四) 。在維生素 E 的效應方面，添加 5000 ppm vit E 組比未添加 vit E 組有顯著較高的肝重及肝重/體重百分比 ($p<0.05$) (表十四) 。

(二).肝臟磷脂質脂肪酸組成

在維生素 E 和油脂的效應方面，不管維生素 E 劑量的高低，玉米油組比魚油組有顯著較高的 C20:4 (n-6) 脂肪酸; 顯著較低的

C20:5 (n-3) 及 C22:6 (n-3) 脂肪酸 ($p<0.05$) (表十五) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較高的 C18:1 (n-9), C18:2 (n-6) 及 C20:4 (n-6) 脂肪酸; 顯著較低的 C16:0, C20:5 (n-3) 及 C22:6 (n-3) 脂肪酸($p<0.05$) (表十六) 。在維生素 E 的效應方面，添加 15000 ppm vit E 組比未添加 vit E 組有顯著較高的 C18:1 (n-9), C18:2 (n-6) 脂肪酸 ($p<0.05$) (表十六) 。

(三).肝臟維生素 E 濃度

在維生素 E 和油脂的效應方面，當飲食中添加 vit E 的量愈高, 則肝臟維生素 E 濃度愈高; 添加 15000 ppm vit E 時，玉米油組肝臟維生素 E 濃度顯著高於魚油組 ($p<0.05$) (表十七) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較高的 vitE 濃度 ($p<0.05$) (表十八) 。在維生素 E 的效應方面，添加不同濃度 vitE 對肝臟維生素 E 濃度之影響有顯著差異 (15000 ppm 組>5000 ppm 組>0 ppm 組) ($p<0.05$) (表十八) 。此外，油脂與維生素 E 之間對肝臟維生素 E 濃度之影響有明顯交互作用產生 ($p<0.05$) (表十八) 。

(四).肝臟脂質過氧化作用

在維生素 E 和油脂的效應方面，未添加 vit E 魚油組 TBARS 濃度顯著高於其他各組 ($p<0.05$) (表十七) 。在油脂的效應方面，魚油組比玉米油組有顯著較高的 TBARS 濃度 ($p<0.05$) (表十八) 。在維生素 E 的效應方面，未添加 vit E 組 TBARS 濃度顯著高於其他兩組 ($p<0.05$) (表十八) 。此外，油脂與維生素 E 之間對 TBARS 濃度的影響有明顯交互作用產生 ($p<0.05$) (表十八) 。

(五).肝臟 PGF2α 濃度

在維生素 E 和油脂的效應方面，不管維生素 E 劑量的高低，玉米油組 PGF2α 濃度顯著高於魚油組 ($p<0.05$) (表十七) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較高的 PGF2α 濃度 ($p<0.05$) (表十八) 。在維生素 E 的效應方面，添加不同濃度 vit E 並不影響 PGF2α 濃度 (表十八) 。此外，油脂與維生素 E 之間對 PGF2α 濃度之影響有明顯交互作用產生 ($p<0.05$) (表十八) 。

(六).肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性

在維生素 E 和油脂的效應方面，未添加 vit E 魚油組 GST 活性顯著低於添加 5000 ppm vit E 玉米油組及 15000 ppm vit E 魚油組 ($p<0.05$)，油脂與 vit E 對 GSH peroxidase 及 GSH reductase 活性均無顯著之影響 (表十九) 。在油脂的效應方面，不同比例的油脂並不影響 GST, GSH peroxidase 或 GSH reductase 活性 (表二十) 。在維生素 E 的效應方面，未添加 vit E 組 GST 活性顯著低於其他兩組 ($p<0.05$) (表二十) 。

(七).肝臟 GGT-positive foci 面積和數目

在維生素 E 和油脂的效應方面，油脂與維生素 E 對 foci 面積和數目均無顯著之影響 (表二十一) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組 foci 面積增加 2.5 倍且有顯著較高的 foci 數目 ($p<0.05$) (表二十二) 。在維生素 E 的效應方面，未添加 vit E 組比添加 5000 及 15000 ppm vit E 組 foci 面積增加 33%; foci 數目增加 54% (表二十二) 。

三、餵食六個月後,添加 PB 組別之各實驗結果

(一).體重增加及肝重變化

油脂與維生素 E 對體重增加及肝重變化均無顯著的影響 (表二十三, 二十四) 。

(二).肝臟磷脂質脂肪酸組成

在維生素 E 和油脂的效應方面，不管維生素 E 劑量的高低，玉米油組 C20:4 (n-6) 脂肪酸顯著高於魚油組;而 C16:0 及 C20:5 (n-3) 脂肪酸則顯著低於魚油組 ($p<0.05$) (表二十五) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較低的 C16:0, C18:0 及 C20:5 (n-3) 脂肪酸; 顯著較高的 C20:4 (n-6) 脂肪酸 ($p<0.05$) (表二十六)。在維生素 E 的效應方面，未添加 vit E 組較其他兩組有顯著較高的 C20:4 (n-6) ,C22:6 (n-3) 脂肪酸; 顯著較低的 C18:0 脂肪酸 ($p<0.05$) (表二十六)。此外，油脂與維生素 E 之間對 C22:6 (n-3) 脂肪酸組成有明顯交互作用產生 ($p<0.05$) (表二十六) 。

(三).肝臟維生素 E 濃度

在維生素 E 和油脂的效應方面，當飲食中添加 vit E 的量愈高，則肝臟維生素 E 濃度愈高; 添加 15000 ppm vit E 時，玉米油組肝臟維生素 E 濃度顯著高於魚油組 ($p<0.05$) (表二十七) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較高的 vitE 濃度 ($p<0.05$) (表二十八) 。在維生素 E 的效應方面，添加不同濃度 vit E 對肝臟維生素 E 濃度之影響有顯著作用 (15000 ppm 組>5000 ppm 組>0 ppm 組) ($p<0.05$) (表二十八) 。此外，油脂與維生素 E 之間對肝臟維生素 E 濃度之影響有明顯交互作用產生 ($p<0.05$) (表二十八) 。

(四).肝臟脂質過氧化作用

在維生素E和油脂的效應方面，未添加vit E魚油組TBARS濃度顯著高於其他各組 ($p<0.05$) (表二十七) 。在油脂的效應方面，魚油組比玉米油組有顯著較高的TBARS濃度($p<0.05$) (表二十八) 。在維生素E的效應方面，未添加vit E組TBARS濃度顯著高於其他兩組 ($p<0.05$) (表二十八) 。此外，油脂與維生素E之間對TBARS濃度的影響有明顯交互作用產生 ($p<0.05$) (表二十八) 。

(五).肝臟PGF2α濃度

在維生素E和油脂的效應方面，不管維生素E劑量的高低，玉米油組PGF2α濃度顯著高於魚油組 ($p<0.05$) (表二十七) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較高的PGF2α濃度 ($p<0.05$) (表二十八) 。在維生素E的效應方面，添加不同濃度vit E並不影響PGF2α濃度 (表二十八) 。

(六).肝臟GST, GSH peroxidase和GSH reductase活性

在維生素E和油脂的效應方面，添加5000 ppm vit E魚油組比未添加vit E及添加15000 ppm vit E玉米油組有顯著較高的GST活性 ($p<0.05$)；添加15000 ppm vit E玉米油組比未添加vit E及添加5000 ppm vit E魚油組有顯著較低的GSH peroxidase活性 ($p<0.05$) (表二十九) 。在油脂的效應方面，魚油組比玉米油組有顯著較高的GST及GSH reductase活性 ($P<0.05$) (表三十) 。在維生素E的效應方面，添加5000 ppm vit E組比其他兩組有顯著較高的GST及GSH reductase活性 ($p<0.05$) (表三十) 。

(七).肝臟 GGT-positive foci 面積和數目

在維生素 E 和油脂的效應方面，添加 5000 ppm vit E 玉米油組 foci 面積顯著高於未添加 vit E 魚油組 ($p<0.05$)；添加 5000 ppm 玉米油組 foci 數目除了與添加 5000 ppm vit E 魚油組無顯著差異外，均顯著高於其他各組 ($p<0.05$) (表三十一)。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組 foci 數目增加 20%；然而兩組之間 foci 面積則無顯著差異 (表三十二)。在維生素 E 的效應方面，添加 5000 ppm vit E 組 foci 面積和數目均顯著高於未添加 vit E 組 ($p<0.05$) (表三十二)。

四、餵食六個月後，未添加 PB 組別之各實驗結果

(一).體重增加及肝重變化

油脂與維生素 E 對體重增加及肝重變化均並無顯著的影響 (表三十三, 三十四)。

(二).肝臟磷脂質脂肪酸組成

在維生素 E 和油脂的效應方面，不管維生素 E 劑量的高低，玉米油組 C18:0 及 C20:4 (n-6) 脂肪酸顯著高於魚油組；然而 C20:5 (n-3) 及 C22:6 (n-3) 脂肪酸則顯著低於魚油組($p<0.05$) (表三十五)。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較高的 C18:0 及 C20:4 (n-6) 脂肪酸；顯著較低的 C20:5 (n-3) 及 C22:6 (n-3) 脂肪酸($p<0.05$) (表三十六)。在維生素 E 的效應方面，添加 15000 ppm vit E 組 C20:4 (n-6) 脂肪酸顯著高於未添加 vit E 組 ($p<0.05$) (表三十六)。

(三).肝臟維生素 E 濃度

在維生素 E 和油脂的效應方面，當飲食中添加 vit E 的量愈高，則肝臟維生素 E 濃度愈高; 添加 15000 ppm vit E 時，玉米油組肝臟維生素 E 濃度顯著高於魚油組 ($p<0.05$) (表三十七) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較高的 vitE 濃度 ($p<0.05$) (表三十八) 。在維生素 E 的效應方面，添加 15000 ppm vit E 組肝臟維生素 E 濃度顯著高於其他兩組 ($p<0.05$) (表三十八) 。此外，油脂與維生素 E 之間對肝臟維生素 E 濃度之影響有明顯交互作用產生 ($p<0.05$) (表三十八) 。

(四).肝臟脂質過氧化作用

在維生素 E 和油脂的效應方面，未添加 vit E 魚油組 TBARS 濃度顯著高於其他各組 ($p<0.05$) (表三十七) 。在油脂的效應方面，魚油組比玉米油組有顯著較高的 TBARS 濃度 ($p<0.05$) (表三十八) 。在維生素 E 的效應方面，未添加 vit E 組 TBARS 濃度顯著高於其他兩組 ($p<0.05$) (表三十八) 。此外，油脂與維生素 E 之間對 TBARS 濃度的影響有明顯交互作用產生 ($p<0.05$) (表三十八) 。

(五).肝臟 PGF2α 濃度

在維生素 E 和油脂的效應方面，不管維生素 E 劑量的高低，玉米油組 PGF2α 濃度顯著高於魚油組 ($p<0.05$) (表三十七) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組有顯著較高的 PGF2α 濃度 ($p<0.05$) (表三十八) 。在維生素 E 的效應方面，添加不同濃度 vit E 並不影響 PGF2α 濃度 (表三十八) 。

(六).肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性

在維生素 E 和油脂的效應方面，未添加 vit E 玉米油組比其他各組有顯著較低的 GST 及 GSH reductase 活性 ($p<0.05$)；未添加 vit E 或添加 5000 ppm vit E 時,魚油組比玉米油組有顯著較高的 GSH peroxidase 活性($p<0.05$) (表三十九) 。在油脂的效應方面，魚油組比玉米油組有顯著較高的 GSH peroxidase 活性 ($p<0.05$) (表四十) 。在維生素 E 的效應方面，添加 5000 及 15000 ppm vit E 組比未添加 vit E 組有顯著較高的 GST 及 GSH reductase 活性 ($p<0.05$) (表四十) 。此外，油脂與維生素 E 之間對 GST 及 GSH peroxidase 活性之影響有明顯交互作用產生 ($p<0.05$) (表四十) 。

(七).肝臟 GGT-positive foci 面積和數目

在維生素 E 和油脂的效應方面，添加 5000 ppm vit E 玉米油組 foci 數目顯著高於未添加 vit E 玉米油組 ($p<0.05$) (表四十一) 。在油脂的效應方面，玉米油組比魚油組 foci 面積增加 66%；然而 foci 數目則增加 1.2 倍 (表四十二) 。在維生素 E 的效應方面，添加 5000 ppm vit E 組 foci 面積比未添加 vit E 或添加 15000 ppm vit E 組增加 66%；添加 5000 ppm vit E 組 foci 數目比未添加 vit E 組增加 3 倍，並且比添加 15000 ppm vit E 組增加 53% (表四十二) 。

五、 PB 添加與否之各實驗結果

(一).體重增加及肝重變化

無論餵食 3 或 6 個月，添加 PB 與未添加 PB 兩組之間對體重增加均無顯著的影響 (表四十三) 。添加 PB 組比未添加 PB 組有顯著較高的肝重/體重百分比 ($p<0.05$) (表四十三) 。

(二).肝臟維生素 E 濃度

餵食 3 個月後，添加 PB 組比未添加 PB 組肝臟維生素 E 濃度減少 30%。餵食 6 個月後，添加 PB 組比未添加 PB 組肝臟維生素 E 濃度減少 33%。(表四十四)

(三).肝臟脂質過氧化作用

餵食 3 個月後，添加 PB 組比未添加 PB 組 TBARS 濃度增加 1.3 倍。餵食 6 個月後，添加 PB 組比未添加 PB 組有顯著較高的 TBARS 濃度 ($p<0.05$)。(表四十四)

(四).肝臟 PGF2α 濃度

餵食 3 個月後，添加 PB 組比未添加 PB 組 PGF2α 濃度增加 25%。餵食 6 個月後，添加 PB 組比未添加 PB 組 PGF2α 濃度增加 33%。(表四十四)

(五).肝臟 GST, GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性

餵食 3 個月後，添加 PB 組比未添加 PB 組有顯著較高的 GST 活性; 顯著較低的 GSH peroxidase 活性。餵食 6 個月後，添加 PB 組比未添加 PB 組有顯著較高的 GST 及 GSH reductase 活性; 顯著較低的 GSH peroxidase 活性。(表四十五)

(六).肝臟 GGT-positive foci 面積和數目

無論餵食 3 或 6 個月後，添加 PB 組比未添加 PB 組均有顯著較高的 GGT-positive foci 面積和數目 ($p<0.05$) 。(表四十六)

肆、討論

一、體重增加及肝重變化

體重增加並不受油脂來源的不同或維生素E含量不同而有所影響。Cohen等人 (70) 以不同比例魚油/玉米油之高油脂飲食 (23% fat, w/w) 餵食F344大白鼠，發現體重增加並無顯著差異。Chen等人 (71) 也發現SHR大白鼠體重並不受飲食中魚油或玉米油或維生素E的影響。本實驗結果也顯示不同油脂比例與維生素E濃度對體重增加均無顯著的影響 (表三, 四, 十三, 十四, 二十三, 二十四, 三十三, 三十四) 。

雖然魚油並不會影響老鼠在實驗期間體重變化，但有部分報告指出，餵食魚油有導致實驗動物產生肝腫大的現象。Otto等人 (56) 報告中即指出，餵食高魚油飲食 (30% of calories) 導致大白鼠肝腫大可能是因為肝臟過氧化體增殖 (peroxisome proliferation) 所致。Chen等人 (71) 也指出餵食魚油SHR大白鼠肝臟重量明顯較玉米油組重，且微粒體中蛋白質濃度在魚油組也較高 (72) 。最近研究發現餵食魚油可以使NMRI小白鼠過氧化體數目大量增加，雖然過氧化體大小並無差異，且過氧化體酵素活性和過氧化體數目多寡呈正相關性 (73) ，顯示魚油確實可能改變肝中胞器或蛋白質濃度，進而影響肝臟重量與肝細胞代謝。本實驗結果顯示魚油組肝重及肝重/體重百分比顯著高於玉米油組 (表四) 。當進行相關性分析也發現肝重及肝重/體重百分比均與DHA呈顯著正相關，分別為 $r=0.66$, $p<0.0001$ 及 $r=0.67$, $p<0.0001$ ，因此推測魚油引起肝腫大可能和其組成中的DHA有關。

至於 vit E 的效果，在餵食 3 個月後確實有肝重增加的情形，但延長餵食到 6 個月後則不影響肝重。Takagi 等人 (58) 在利用過氧化體增殖劑 di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 誘發肝腫大實驗中，發現添加 1000 ppm 維生素 E 並不會影響 F344 大白鼠肝腫大之形成。Glauert 等人 (59) 則發現添加 500 ppm 維生素 E 反而增強過氧化體增殖劑 ciprofibrate 誘發 Sprague-Dawley 大白鼠肝腫大生成，然而其機制到目前為止並不清楚。本實驗結果則發現餵食 3 個月後，添加 vit E 組比未添加 vit E 組有較高的肝重及肝重/體重百分比 (表四, 十四)，但延長餵食時間到 6 個月後，肝重變化則不受維生素 E 濃度之影響 (表二十四, 三十四)。由於這是在 DEN initiation 情況下觀察的結果，因此維生素 E 是否會影響肝腫大，可能需要在未注射 DEN 的條件下，做更進一步地研究。

二、肝臟磷脂質脂肪酸組成

肝臟磷脂質脂肪酸組成主要反映飲食油脂中之脂肪酸組成。因為玉米油中主要的脂肪酸為 C18:2 (n-6)，而魚油中主要的脂肪酸為 C20:5 (n-3) 和 C22:6 (n-3) (表二)，所以玉米油組比魚油組肝臟磷脂質有顯著較高的 C18:2 (n-6) (表五, 六)，並且有顯著較低的 C20:5 (n-3) 和 C22:6 (n-3) ($p<0.05$) (表五, 六, 十五, 十六, 二十五,三十五, 三十六)。此外，在 n-6 PUFA 合成過程中，LA (C18:2, n-6)可經由△6 desaturase、elongase 及△5 desaturase 等酵素作用轉變為 AA (C20:4, n-6)) (12)。Garge 等人 (74, 75) 研究顯示 n-3 PUFA 會抑制△6 desaturase 及△5 desaturase 的活性，導致餵食魚油之大白鼠肝臟

微粒體 (microsome) 中 AA 含量降低。Cho 等人 (76) 也發現餵食魚油比餵食大豆油之大白鼠肝臟磷脂質有顯著較低的 AA 。本實驗結果也顯示魚油組比玉米油組有顯著較低的 C20:4 (n-6) 脂肪酸 (表六, 十六, 三十六) 。

至於 vit E 的添加對肝臟磷脂質脂肪酸的影響並不明顯。Cho 等人 (76) 也曾指出大白鼠肝臟磷脂質脂肪酸組成並不受 vit E 的影響。Chen 等人 (77) 則指出補充 vit E 會使大白鼠血小板中 AA 含量降低，推測 vit E 可能會降低△6 desaturase 的活性，使 LA 轉變為 AA 的量減少。本實驗發現 vit E 的添加對大部分脂肪酸組成無顯著的影響 (表六, 十六, 二十六, 三十六)，因此推測肝臟磷脂質脂肪酸組成受飲食中不同油脂比例之影響遠大於受不同 vit E 濃度之影響。

三、肝臟維生素 E 濃度與脂質過氧化作用

魚油因含有較多的長鏈不飽和脂肪酸 EPA 和 DHA ，容易受到 ROS 攻擊，引發脂質過氧化作用，使脂質過氧化物增加 (35)， Vit E 可以清除這些 ROS，抑制脂質過氧化作用，進而降低脂質過氧化物生成 (36, 47, 48) 。因此油脂與維生素 E 之間對肝臟維生素 E 及 TBARS 濃度的影響均有明顯的交互作用產生 (表八, 十八, 二十八, 三十八) 。本實驗進行相關性分析也顯示: 肝臟維生素 E 濃度與 LA 、 AA 呈正相關性，而與 DHA 呈負相關性。TBARS 則與 EPA 、 DHA 呈正相關性，而與 LA 、 AA 呈負相關性。Cho 等人 (76) 發現餵食 10%魚油的大白鼠，飲食中添加 209 IU vit E /kg diet 組比添

加 3 IU/kg diet 組，肝中有顯著較高的 vit E 及顯著較低的 TBARS 濃度，且飲食中 vit E 和肝中 TBARS 呈負相關性。Meydani 等人 (78) 也指出餵食魚油比玉米油消耗更多存在於 C57BL/6Nia 小白鼠血液及肝臟中的 vit E。本實驗也證實魚油組比玉米油組肝臟中有顯著較低的 vit E 及顯著較高的 TBARS 濃度，且隨著飲食中 vit E 添加的量愈高，則肝臟維生素 E 濃度愈高而 TBARS 愈低 (表八, 十八, 二十八, 三十八) 。所以攝取魚油時， vit E 的需要量也必須增加，以防止脂質過氧化作用對細胞造成氧化傷害。

四、肝臟 PGF2α 濃度

在所有前列腺素中， PGF2α 對細胞的分裂和生長最為重要，Armato 等人 (19) 發現 PGF2α 可以刺激剛出生大白鼠肝細胞 DNA 合成及細胞分裂， Orlicky 等人 (20) 證實添加 PGF2α 到 rabbit endometrial explants ，有促進細胞增殖的作用。另外， PGF2α 也可以阻斷 indomethacin 對 NMRI 小白鼠皮膚癌化之抑制作用 (18) 。因此 PGF2α 在癌化過程扮演調節細胞增殖的重要角色 (79) 。因為玉米油中主要的脂肪酸為 LA (表二) ，而 LA 可以經由△6 desaturase 、elongase 、△5 desaturase 等酵素作用，轉變為 arachidonic acid 後，再經由 cyclooxygenase 作用，合成前列腺素 group 2 (12) ，所以玉米油組比魚油組有顯著較高的 PGF2α 濃度 (表七, 八, 十七, 十八, 二十七, 二十八, 三十七, 三十八) ，可能與玉米油中的 LA 可以作為合成 PGF2α 的前趨物質有關。

根據以往的實驗，認為 vit E 可以抑制 cyclooxygenase 活性，使前列腺素合成減少 (39) 。Duitsman 等人 (80) 指出餵食大白鼠完全不添加 vit E 比添加 15000 ppm vit E 其肝中有顯著較高的 PGF2α 濃度，並且認為這是因為 vit E 可以抑制 PGF2α 產生，其機制可能是 vit E 抑制 PG synthase 活性所致，但是當飼料中 vit E 添加到 50 ppm 時，其 PGF2α 則與 15000 ppm vit E 組肝中 PGF2α 濃度無顯著差異。本實驗結果顯示添加 vit E 並不影響 PGF2α 濃度 (表八, 十八, 二十八, 三十八) 。由於本實驗所設計未添加 vit E 飲食是指正常飲食外沒有再額外補充，並非將飲食中的 vit E 完全去除，而原本存在油脂及飼料中約含有 50-100 ppm vit E ，因此與 Duitsman 等人的結果相似，顯示高 vit E 的添加對 PGF2α 濃度無顯著的影響，可能是因不添加組中的 vit E 濃度可能已超過其閾值。

此外，由餵食 3 個月後未添加 PB 組之相關性分析發現 PGF2α 和 LA 、 AA 呈正相關性 (LA, $r=0.55$, $p<0.002$; AA, $r=0.89$, $p<0.0001$) 而與 DHA 呈負相關性 ($r= -0.89$, $p<0.0001$) ，顯示肝中 PGF2α 濃度會受油脂種類的影響。

因此不同油脂比例對 PGF2α 濃度有顯著的影響，不同濃度的維生素 E 並不影響 PGF2α 濃度，且油脂與維生素 E 之間對 PGF2α 濃度有交互作用，僅在未添加 PB 且餵飼 3 個月組產生。

五、肝臟 GST 、 GSH peroxidase 和 GSH reductase 活性

在前面曾述及PUFA由於含較多的不飽和雙鍵，易受到ROS攻擊，使脂質過氧化物增加而對細胞造成氧化傷害 (35) ，抗氧化酵素可以和這些ROS反應並將其清除掉，進而降低細胞的氧化傷害 (36) 。因此本實驗想瞭解不同油脂比例是否影響肝臟細胞質中GST 、 GSH peroxidase和GSH reductase活性。 Chang等人 (41) 指出LA在癌化過程可以影響GST的活性。 Norred等人 (81) 比較飽和脂肪酸與不飽和脂肪酸時，發現含不飽和脂肪酸較多的玉米油比含飽和脂肪酸較多的椰子油有較高的GST活性。本實驗結果則發現餵食6個月後，魚油組GST及GSH reductase活性顯著高於玉米油組 ($p<0.05$) (表三十) ，但在餵食3個月後，魚油組與玉米油組GST及GSH reductase活性無顯著差異 (表十) 。然而在GSH peroxidase活性，在餵食3個月後，魚油組顯著低於玉米油組 ($p<0.05$) (表十) ，但延長餵食到6個月後，魚油組則與玉米油組無顯著差異 (表三十) 。因此推測n-3 PUFA在PB處理下可能比n-6 PUFA更容易誘發GST和GSH reductase活性。

此外vit E也會影響GST和GSH reductase活性。 Ong等人 (82) 則指出vit E的添加可以使大白鼠肝細胞GST的活性增加。本實驗也發現未添加PB組別中，無論餵食3或6個月，添加5000 ppm及15000 ppm vit E組比未添加vit E組有顯著較高的GST活性 (表二十, 四十) 。然而在添加PB組別中，餵食3個月後GST 、 GSH peroxidase和GSH reductase活性在3種不同vit E濃度之間並無顯著差異 (表十) ，但延長餵食到6個月後，添加5000 ppm vit E組GST和GSH reductase活性顯著高於其他兩組 (表三十) ，顯示添加PB會使vit E對於GST和GSH reductase活性之影響有所改變，其機制尚不清楚。

六、肝臟 GGT-positive foci 面積和數目

PGF2α 在許多癌化實驗中，均曾被證實可以促進 DNA 合成及細胞分裂 (18, 21) ，因此本實驗結果推測玉米油組比魚油組有較高的 foci 面積和數目 (表十二, 二十二, 三十二, 四十二) 可能和 PGF2α 濃度有關。除了玉米油組比魚油組有顯著較高的 PGF2α 濃度 (表八, 十八, 二十八, 三十八) 外，相關性分析也發現未添加 PB 組別中，無論餵食 3 或 6 個月 foci 數目與 PGF2α 濃度均呈正相關性，分別為 $r=0.41$, $p<0.02$ 及 $r=0.39$, $p<0.04$ ，因此推測玉米油比魚油較易導致肝癌生成可能和其誘發 PGF2α 濃度增加有關。

至於添加 vit E 時，在餵食 3 個月後， foci 面積和數目並不受其影響，但餵食時間延長到 6 個月後，添加 5000 ppm vit E 的老鼠，其肝中 foci 面積和數目則最高，這個結果與 Hendrich 等人實驗相似 (25) ， Hendrich 等人在利用 DEN 誘發大白鼠肝癌實驗中，發現添加 vit E 餵食 3 個月後對肝癌生成可有輕微的抑制效果，然而延長餵食到 11 個月後， vit E 的添加反而較易促進肝癌生成。Ura 等人 (83) 也指出飲食中含 15000 ppm vit E 可以抑制 DEN 所誘發 GGT-positive foci 的形成，但是當 GGT-positive foci 轉變為 persistent nodules 時， vit E 則不再有抑制的效果。本實驗則發現餵食 3 個月後，添加 vit E 對於 foci 面積和數目並無顯著的影響 (表十二, 二十二) ，但延長餵食到 6 個月後則發現有趣的現象，添加 5000 ppm vit E 組比未添加

vit E 組有顯著較高的 foci 面積和數目，然而添加 15000 ppm vit E 與未添加 vit E 兩組之間對於 foci 面積和數目並無顯著的影響 (表三十二) 。此外，從 GST 活性也發現添加 5000 ppm vit E 組顯著高於未添加 vit E 組 (表三十) ，因此推測添加 5000ppm vit E 促進肝癌生成可能與 GST 活性被誘發有關。

根據以往實驗發現單獨給與實驗動物 n-3 PUFA 或 vit E 對部分腫瘤的生長有抑制作用，然而有部分報告卻指出，當 PUFA 和 vit E 共同給與實驗動物時，vit E 可以抵消 PUFA 抑制腫瘤生長之作用。Gonzalez 等人 (48) 指出餵食高量的魚油 (19%魚油+1%玉米油) 可以抑制小白鼠移植性人類乳癌細胞的生長，但是當 19%魚油+1%玉米油飲食中再添加 2000IU vit E/kg diet 及 2%TBHQ (of total fat) (一種抗氧化劑) ，此一抑制作用則消失，並且認為此種現象可能與脂質過氧化產物 (TBARS) 累積在組織中有關，因為 TBARS 可以改變細胞的組成及細胞骨骼的裝配 (cytoskeleton assembly) ，引起細胞膜損傷進而抑制細胞的增殖 (46) ，添加 vit E 可以降低 TBARS 濃度而使此一抑制作用減弱。由此可知，高油脂飲食中額外添加 vit E ，可能無法抑制腫瘤生長，反而對腫瘤生長有促進作用，顯示油脂與 vit E 之間有交互作用。本實驗由統計分析結果發現油脂與維生素 E 之間對於肝癌生成的影響並無交互作用產生。

七、 Phenobarbital(PB)的影響

PB 是目前被廣泛使用的 tumor-promoting agent ，其眞正致癌機制並不是十分清楚。Peraino 等人 (84) 報告指出 PB 可以增加大白鼠肝細胞 DNA 合成及平滑型內質網之增殖，因此造成肝腫大。Hendrich 等人 (39) 以 3%和 6% linoleic acid (of kcal %) 餵食 F344/N 大白鼠發現飲食中添加 0.05% PB 組肝重/體重百分比顯著高於未添加 PB 組。本實驗也發現添加 PB 組肝重/體重百分比顯著高於未添加 PB 組 (表四十三) 。

PB 具有促進腫瘤生長之作用，可能和其誘發氧化緊迫及 GST 活性有關。Hendrich 等人 (39) 指出飲食中添加 0.05% PB 比未添加 PB 的大白鼠肝中有顯著較低的 vit E 及顯著較高的 PGF2α 濃度，顯示 PB 會刺激脂質過氧化作用，亦即刺激氧化緊迫。在氧化緊迫下，由於肝中維生素 E 消耗增加，推測可能維生素 E 抑制 cyclooxygenase 的作用降低，而導致肝中 PGF2α 濃度增加。 Cerutti (38) 也指出當細胞處於氧化緊迫狀態時，代表含有高量的 ROS 存在細胞內，這些 ROS 會去攻擊 DNA ，造成 DNA 受損，導致細胞產生癌化現象。本實驗則發現添加 PB 組比未添加 PB 組肝中 vit E 濃度較低而 PGF2α 濃度較高，但未達統計上顯著差異 (表四十四) 。此外， Chang 等人 (41) 指出 GSTs 是一群具有多種功能的酵素，除了參與 xenobiotic

transformation 外，也擁有 PG synthase 的活性。Hendrich 等人 (39) 發現飲食中添加 0.05% PB 比未添加 PB 的大白鼠肝中有顯著較高的 GST 活性。本實驗也發現添加 PB 組比未添加 PB 組肝中有顯著較高的 GST 活性（表四十五）以及顯著較高的 GGT-positive foci 面積和數目（表四十六），因此推測 PB 對肝癌生成具有促進作用，可能和其誘發 GST 活性有關。

伍、結論

一、高玉米油飲食比高魚油飲食較容易導致肝癌生成，可能和其誘發肝中 PGF2 α 濃度增加有關。

二、餵食 3 個月後，不同維生素 E 濃度並不影響肝癌生成，但延長餵食到 6 個月後，添加 5000 ppm 維生素 E 比未添加維生素 E 較容易促進肝癌生成，然而添加 15000 ppm 維生素 E 與未添加維生素 E 對肝癌生成並無顯著的影響，其機制尚不清楚。

三、油脂與維生素 E 之間對肝癌生成的影響並無明顯交互作用產生。

表一. 實驗飼料組成

Table 1. Composition of experimental diets

Ingredients	15% CO	5% CO+10% FO
	(g/100g)	
Casein[a]	15	15
Dextrose[a]	15	15
Corn starch[a]	45	45
Cellulose[a]	5	5
AIN vitamin mixture[b]	1	1
AIN mineral mixture[b]	3.5	3.5
Choline bitartrate[a]	0.2	0.2
DL-methionine[a]	0.3	0.3
Tocopherol acetate (ppm, mg/kg)[a]	0, 5000, 15000	0, 5000, 15000
Phenobarbital[c]	0, 0.05	0, 0.05
Corn oil[a]	15	5
Fish oil[d]	—	10

[a] Teklad, Madison, WI.

[b] ICN Biomedicals, Inc.

[c] Sigma Chemical Co., St. Louis, MO.

[d] TAMA Biochemical Co. Ltd.

表二. 飼料中油脂之脂肪酸組成

Table 2. Fatty acid composition of oil used in the experimental diets

Fatty acid (%)	Corn oil	Fish oil
12:0	-	0.35
14:0	0.06	7.30
14:1	-	0.12
16:0	10.36	9.08
16:1	0.07	8.63
18:0	1.58	2.22
18:1 (n-9)	22.83	6.39
18:1 (n-7)	-	3.88
18:2	63.57	1.45
20:0	-	0.11
18:3	1.42	1.21
20:1	-	1.46
18:4 (n-3)	-	6.13
20:2	-	0.16
20:3	-	0.13
20:4 (n-6)	-	1.85
22:1 (n-11)	-	1.04
20:5	-	31.11
24:0	-	1.04
22:5	-	2.78
22:6	-	13.65

表三. 餵食 3 個月添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素 E 濃度對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響

Table 3. Relation of fat and vitamin E on body weight, liver weight and liver weight/body weight in rats fed diets with phenobarbital for 3 months

Group	n	Body weight gain(g)	Liver weight (g)	Liver weight / body weight (%)
0 VE, 15 CO	6	243 ± 20	7.5 ± 0.9 [b]	2.6 ± 0.4 [b]
5000 VE, 15 CO	6	253 ± 32	7.8 ± 1.2 [b]	2.6 ± 0.2 [b]
15000VE,15 CO	6	227 ± 12	7.4 ± 0.3 [b]	2.7 ± 0.2 [b]
0VE,5CO+10FO	6	253 ± 23	8.5 ± 0.6 [b]	2.8 ± 0.3 [b]
5000VE,5CO+10FO	6	251 ± 32	9.9 ± 1.9 [a]	3.3 ± 0.4 [a]
15000VE,5CO+10FO	6	247 ± 12	10.1 ± 0.9 [a]	3.4 ± 0.3 [a]

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). Body weight is 251.8 ± 20.0g, liver weight is 8.7 ± 0.9g, liver weight / body weight is 2.9 ± 0.2 %.

表四. 餵食 3 個月添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素 E 濃度對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響

Table 4. Effects of fat or vitamin E on body weight, liver weight and liver weight/body weight in rats fed diets with phenobarbital for 3 months

Group	n	Body weight gain (g)	Liver weight (g)	Liver weight/ body weight (%)
Fat effect				
15 CO	18	241 ± 24	7.6 ± 0.9 [b]	2.6 ± 0.2 [b]
5 CO+10FO	18	250 ± 23	9.5 ± 1.4 [a]	3.2 ± 0.4 [a]
Vit E effect				
0	12	248 ± 21	8.0 ± 0.9	2.7 ± 0.3 [b]
5000	12	252 ± 30	8.8 ± 1.9	2.9 ± 0.4 [ab]
15000	12	237 ± 15	8.8 ± 1.6	3.1 ± 0.4 [a]

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表五．餵食 3 個月添加phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素E 濃度對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響

Table 5. Relation of fat and vitamin E on hepatic phospholipid fatty acid profile in rats fed diets with phenobarbital for 3 months

Group	n	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C20:4	C20:5	C22:6
				%				
0 VE,15CO	6	15.9 ±1.1 ^{ab}	31.7 ±1.6 ^{ab}	1.7 ±0.3 ^{c}	11.4 ±1.5 ^{a}	33.9 ±1.9 ^{a}	ND ^{b}	6.0 ±0.8 ^{b}
5000 VE,15CO	6	14.8 ±2.0 ^{b}	31.4 ±1.2 ^{ab}	2.6 ±0.9 ^{abc}	11.7 ±1.6 ^{a}	32.4 ±1.1 ^{a}	ND ^{b}	5.1 ±1.2 ^{b}
15000 VE,15CO	6	14.2 ±1.8 ^{b}	32.6 ±2.9 ^{a}	2.0 ±0.5 ^{bc}	11.7 ±1.1 ^{a}	33.8 ±1.9 ^{a}	ND ^{b}	5.2 ±0.8 ^{b}
0 VE,5CO+10FO	6	15.8 ±0.7 ^{ab}	29.2 ±2.4 ^{b}	3.7 ±1.7 ^{a}	9.1 ±1.4 ^{b}	16.3 ±1.1 ^{b}	7.9 ±0.8 ^{a}	16.9 ±1.1 ^{a}
5000VE,5CO+10FO	6	15.6 ±1.1 ^{ab}	30.0 ±1.8 ^{ab}	3.2 ±0.9 ^{ab}	9.3 ±1.3 ^{b}	15.6 ±1.0 ^{b}	8.2 ±0.5 ^{a}	17.9 ±1.7 ^{a}
15000VE,5CO+10FO	6	16.7 ±1.0 ^{a}	31.6 ±1.9 ^{ab}	2.4 ±0.2 ^{abc}	9.5 ±0.8 ^{b}	16.0 ±1.6 ^{b}	7.0 ±1.6 ^{a}	17.4 ±1.6 ^{a}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E, ND:not detected.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% CO (n=6).C16:0 is 15.4 ±2.6%, C18:0 is 34.3 ±1.6%, C18:1 is 1.8 ±0.5%, C18:2 is 10.7 ±2.5%, C20:4 is 35.2 ±1.5%, C20:5 is ND, C22:6 is 4.8 ±1.2%.

表六．餵食 3 個月添加phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素E 濃度對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響

Table 6. Effects of fat or vitamin E on hepatic phospholipid fatty acid profile in rats fed diets with phenobarbital for 3 months

Group	n	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C20:4	C20:5	C22:6
Fat effect					%			
15 CO	18	15.0 ±1.7 [b]	31.9 ±2.2 [a]	2.1 ±0.7 [b]	11.6 ±1.3	33.3 ±1.7 [a]	ND [b]	5.4 ±1.0 [b]
5 CO+10 FO	18	16.0 ±1.0 [a]	30.3 ±2.2 [b]	3.1 ±1.1 [a]	9.3 ±1.1	16.0 ±1.2 [b]	7.8 ±1.1 [a]	17.4 ±1.5 [a]
Vit E effect								
0	12	15.9 ±0.9	30.3 ±2.4	2.6 ±1.5	10.2 ±1.8	24.3 ±9.3	7.9 ±0.8	12.0 ±5.8
5000	12	15.2 ±1.6	30.7 ±1.6	3.0 ±0.9	10.5 ±1.9	24.0 ±8.8	8.2 ±0.5	12.1 ±6.9
15000	12	15.4 ±1.9	32.1 ±2.4	2.2 ±0.4	10.6 ±1.5	24.9 ±9.5	7.0 ±1.6	11.9 ±6.5

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E, ND:not detected.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表七. 餵食 3 個月添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素 E 濃度對肝臟維生素 E、脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響

Table 7. Relation of fat and vitamin E on hepatic vitamin E 、 lipid peroxidation and PGF2α in rats fed diets with phenobarbital for 3 months

Group	n	Vitamin E (μg / g liver)	TBARS (n mole / g liver)	PGF2α (ng / g liveer)
0 VE, 15 CO	6	28.2 ± 8.8 [d]	57.4 ± 8.5 [b]	29.5 ± 5.5 [a]
5000 VE, 15 CO	6	169.9 ± 41.4 [c]	49.8 ± 10.3 [b]	31.5 ± 4.4 [a]
15000VE,15 CO	6	806.9 ± 93.4 [a]	38.4 ± 4.7 [b]	24.9 ± 8.6 [a]
0VE,5CO+10FO	6	3.2 ± 2.1 [d]	1547.8 ± 591.3 [a]	3.0 ± 1.1 [b]
5000VE,5CO+10FO	6	143.7 ± 26.0 [c]	120.2 ± 21.4 [b]	2.5 ± 1.5 [b]
15000VE,5CO+10FO	6	315.8 ± 47.1 [b]	127.59 ± 19.4 [b]	2.6 ± 0.6 [b]

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). Vitamin E is 26.8 ± 4.5μg / g liver, TARS is 53.8 ± 12.7 n mole / g liver, PGF2α is 23.7 ± 4.3 ng / g liver.

表八. 餵食 3 個月添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素 E 濃度對肝臟維生素 E、脂質過氧化作用及前列腺素 PGF2α 濃度之影響

Table 8. Effects of fat or vitamin E on hepatic vitamin E 、 lipid peroxidation and PGF2α in rats fed diets with phenobarbital for 3 months

Group	n	Vitamin E (μg / g liver)	TBARS (n mole /g liver)	PGF2α (ng / g liver)
Fat effect				
15 CO	18	356.9 ± 357.5 [a]	49.1 ± 11.1 [b]	28.4 ± 6.7 [a]
5 CO+10FO	18	196.4 ± 129.6 [b]	428.7 ± 649.6 [a]	2.7 ± 1.1 [b]
Vit E effect				
0	12	19.9 ± 14.6 [c]	554.2 ± 801.7 [a]	16.3 ± 14.5
5000	12	158.3 ± 36.1 [b]	85.0 ± 40.1 [b]	15.4 ± 15.6
15000	12	561.3 ± 268.1 [a]	83.0 ± 48.8 [b]	15.0 ± 13.2
Fat * Vit E		*	*	

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. abc:groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$. *:$p<0.0001$.

表九. 餵食 3 個月添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素 E 濃度對肝臟 GST 、 GSH peroxidase 及 GSH reductase 活性之影響

Table 9. Relation of fat and vitamin E on hepatic GST 、 GSH peroxidase and GSH reductase in rats fed diets with phenobarbital for 3 months

Group	n	GST (n mole/mg protein/min)	GSH peroxidase (n mole /mg protein/min)	GSH reductase (n mole /mg protein/min)
0 VE, 15 CO	6	752.1 ± 156.9	238.8 ± 36.3 [a]	22.7 ± 3.4
5000 VE, 15 CO	6	689.8 ± 147.4	255.1 ± 30.3 [a]	22.6 ± 2.9
15000VE,15 CO	6	777.6 ± 149.4	256.9 ± 14.7 [a]	22.2 ± 1.8
0VE,5CO+10FO	6	683.0 ± 102.1	222.9 ± 19.5 [ab]	21.4 ± 2.9
5000VE,5CO+10FO	6	656.1 ± 125.2	181.7 ± 47.9 [c]	21.8 ± 3.3
15000VE,5CO+10FO	6	745.1 ± 103.0	189.3 ± 28.9 [bc]	22.3 ± 2.3

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). GST is 851.1 ± 123.8 n mole/mg protein / min, GSH peroxidase is 247.8 ± 60.1 n mole/mg protein/min, GSH reductase is 26.1 ± 4.3 n mole/mg protein/min .

表十. 餵食 3 個月添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素 E 濃度對肝臟 GST 、 GSH peroxidase 及 GSH reductase 活性之影響

Table 10. Effects of fat or vitamin E on hepatic GST 、 GSH peroxidase and GSH reductase in rats fed diets with phenobarbital for 3 months

Group	n	GST (n mole/mg protein/min)	GSH peroxidase (n mole /mg protein/min)	GSH reductase (n mole/mg protein/min)
Fat effect				
15 CO	18	739.8 ± 147.1	250.3 ± 28.1 [a]	22.5 ± 2.6
5 CO+10FO	18	694.7 ± 110.8	198.0 ± 37.0 [b]	21.9 ± 2.7
Vit E effect				
0	12	717.5 ± 131.3	230.9 ± 29.0	22.1 ± 3.1
5000	12	673.0 ± 131.6	218.4 ± 54.1	22.2 ± 3.0
15000	12	761.4 ± 123.5	223.1 ± 41.5	22.3 ± 2.0

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表十一. 餵食 3 個月添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素 E 濃度對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響

Table 11. Relation of fat and vitamin E on hepatic GGT-positive foci area and number in rats fed diets with phenobarbital for 3 months

Group	n	% Area (mm^2/cm^2)	No./cm^2
0 VE, 15% CO	6	0.15 ± 0.16	2.09 ± 1.64 ^{ab}
5000 VE, 15% CO	6	0.25 ± 0.25	5.20 ± 4.55 ^{a}
15000 VE, 15% CO	6	0.10 ± 0.11	2.42 ± 1.99 ^{ab}
0 VE, 5% CO+10% FO	6	0.21 ± 0.24	2.68 ± 2.44 ^{ab}
5000 VE, 5% CO+10% FO	6	0.07 ± 0.05	1.47 ± 1.43 ^{b}
15000 VE, 5% CO+10% FO	6	0.07 ± 0.10	1.63 ± 2.07 ^{b}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6).GGT-positive foci area is not detected andGGT-positive foci number is not detected.

表十二. 餵食 3 個月添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素 E 濃度對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響

Table 12. Effects of fat or vitamin E on hepatic GGT-positive foci area and number in rats fed diets with phenobarbital for 3 months

Group	n	% Area (mm^2/cm^2)	No./cm^2
Fat effect			
15% CO	18	0.17 ± 0.18	3.24 ± 3.18
5% CO+10% FO	18	0.12 ± 0.16	1.95 ± 2.10
Vit E effect			
0	12	0.18 ± 0.20	2.38 ± 2.01
5000	12	0.17 ± 0.20	3.51 ± 3.87
15000	12	0.09 ± 0.10	2.02 ± 1.98

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

表十三. 餵食3個月未添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂和維生素E濃度對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響

Table 13. Relation of fat and vitamin E on body weight, liver weight and liver weight/body weight in rats fed diets without phenobarbital for 3 months

Group	n	Body weight gain(g)	Liver weight (g)	Liver weight / body weight (%)
0 VE, 15 CO	6	262 ± 37	7.6 ± 0.7 ^{b}	2.5 ± 0.2 ^{b}
5000 VE, 15 CO	6	242 ± 9	8.0 ± 0.9 ^{ab}	2.8 ± 0.2 ^{a}
15000VE,15 CO	6	257 ± 25	8.2 ± 1.0 ^{ab}	2.7 ± 0.4 ^{ab}
0VE,5CO+10FO	6	244 ± 17	7.8 ± 0.7 ^{b}	2.7 ± 0.2 ^{ab}
5000VE,5CO+10FO	6	265 ± 18	9.0 ± 0.9 ^{a}	2.9 ± 0.3 ^{a}
15000VE,5CO+10FO	6	238 ± 16	7.9 ± 0.9 ^{b}	2.8 ± 0.2 ^{ab}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). Body weight is 262.7 ± 20.6g, liver weight is 7.3 ± 1.0g, liver weight / body weight is 2.4 ± 0.3 %.

表十四. 餵食3個月未添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂或維生素E濃度對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響

Table 14. Effects of fat or vitamin E on body weight, liver weight and liver weight/body weight in rats fed diets without phenobarbital for 3 months

Group	n	Body weight gain (g)	Liver weight (g)	Liver weight / body weight (%)
Fat effect				
15 CO	18	254 ± 26	7.9 ± 0.9	2.7 ± 0.3
5 CO+10FO	18	249 ± 20	8.2 ± 1.0	2.8 ± 0.2
Vit E effect				
0	12	253 ± 29	7.7 ± 0.7 [b]	2.6 ± 0.2 [b]
5000	12	253 ± 18	8.5 ± 1.0 [a]	2.9 ± 0.3 [a]
15000	12	248 ± 22	8.0 ± 0.9 [ab]	2.7 ± 0.3 [ab]

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表十五．餵食 3 個月未添加phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素E 濃度對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響

Table 15. Relation of fat and vitamin E on hepatic phospholipid fatty acid profile in rats fed diets without phenobarbital for 3 months

Group	n	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C20:4	C20:5	C22:6
					%			
0 VE,15CO	6	15.4 ±1.4 ^{b}	32.7 ±1.2	1.8 ±0.5 ^{b}	9.2 ±1.3 ^{b}	31.0 ±4.1 ^{a}	ND ^{c}	7.2 ±0.9 ^{b}
5000 VE,15CO	6	14.8 ±1.4 ^{c}	33.6 ±2.0	2.0 ±0.5 ^{b}	10.9 ±1.2 ^{a}	31.7 ±1.7 ^{a}	ND ^{c}	7.0 ±0.4 ^{b}
15000 VE,15CO	6	15.6 ±1.5 ^{bc}	33.8 ±4.0	3.0 ±1.1 ^{a}	10.6 ±1.3 ^{ab}	28.9 ±3.0 ^{a}	ND ^{c}	6.1 ±1.6 ^{b}
0 VE,5CO+10FO	6	16.8 ±1.2 ^{ab}	32.8 ±3.6	1.3 ±0.3 ^{b}	6.7 ±0.8 ^{c}	15.6 ±1.2 ^{b}	6.3 ±0.9 ^{ab}	20.0 ±2.1 ^{a}
5000VE,5CO+10FO	6	18.1 ±0.9 ^{a}	30.6 ±2.0	1.4 ±0.2 ^{b}	8.9 ±1.3 ^{b}	14.9 ±2.0 ^{b}	7.7 ±1.9 ^{a}	20.2 ±1.7 ^{a}
15000VE,5CO+10FO	6	16.5 ±1.3 ^{ab}	32.1 ±4.6	1.6 ±0.4 ^{b}	9.1 ±1.7 ^{b}	14.7 ±1.1 ^{b}	5.5 ±1.0 ^{b}	19.7 ±2.3 ^{a}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E, ND:not detected.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% CO (n=6).C16:0 is 16.2 ±1.0%, C18:0 is 34.7 ±1.7%, C18:1 is 2.9 ±0.7%, C18:2 is 8.5 ±1.2%, C20:4 is 30.7 ±2.1%, C20:5 is ND, C22:6 is 7.1 ±1.4%.

表十六．餵食 3 個月未添加phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素E 濃度對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響

Table 16. Effects of fat or vitamin E on hepatic phospholipid fatty acid profile in rats fed diets without phenobarbital for 3 months

Group	n	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C20:4	C20:5	C22:6
Fat effect					%			
15 CO	18	15.3 ±1.4 ^{b}	33.4 ±2.6	2.3 ±0.9 ^{a}	10.2 ±1.4 ^{a}	30.5 ±3.2 ^{a}	ND ^{b}	6.7 ±1.2 ^{b}
5 CO+10 FO	18	17.1 ±1.3 ^{a}	31.8 ±3.5	1.4 ±0.3 ^{b}	8.3 ±1.6 ^{b}	15.1 ±1.5 ^{b}	6.6 ±1.5 ^{a}	20.0 ±1.9 ^{a}
Vit E effect								
0	12	16.1 ±1.4	32.7 ±2.7	1.5 ±0.4 ^{b}	8.1 ±1.7 ^{b}	23.3 ±8.6	6.3 ±0.9	14.1 ±6.9
5000	12	16.4 ±2.0	32.1 ±2.5	1.7 ±0.5 ^{b}	9.8 ±1.6 ^{a}	22.5 ±9.0	7.7 ±1.9	13.6 ±7.0
15000	12	16.1 ±1.4	33.0 ±4.2	2.3 ±1.0 ^{a}	9.8 ±1.6 ^{a}	21.8 ±7.7	5.6 ±1.0	12.9 ±7.4

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E, ND:not detected.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表十七. 餵食3個月未添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂和維生素E濃度對肝臟維生素E、脂質過氧化作用及PGF2α濃度之影響

Table 17. Relation of fat and vitamin E on hepatic vitamin E 、 lipid peroxidation and PGF2α in rats fed diets without phenobarbital for 3 months

Group	n	Vitamin E (μg / g liver)	TBARS (n mole/g liver)	PGF2α (ng / g liver)
0 VE, 15 CO	6	33.5 ± 6.9 ^{d}	44.8 ± 11.7 ^{b}	18.7 ± 4.7 ^{b}
5000 VE, 15 CO	6	373.0 ± 10.0 ^{bc}	35.2 ± 10.6 ^{b}	28.4 ± 8.6 ^{a}
15000VE,15 CO	6	1305.3 ± 177.5 ^{a}	32.6 ± 11.6 ^{b}	23.6 ± 2.8 ^{ab}
0VE,5CO+10FO	6	7.6 ± 1.7 ^{d}	375.1 ± 122.8 ^{a}	3.0 ± 1.2 ^{c}
5000VE,5CO+10FO	6	245.4 ± 63.1 ^{c}	58.0 ± 8.0 ^{b}	3.1 ± 1.2 ^{c}
15000VE,5CO+10FO	6	476.2 ± 117.3 ^{b}	68.9 ± 18.8 ^{b}	3.5 ± 0.2 ^{c}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). Vitamin E is 18.0 ± 3.2μg / g liver, TARS is 49.8 ± 10.2 n mole / g liver, PGF2α is 20.7 ± 4.9 ng / g liver.

表十八. 餵食3個月未添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂或維生素E濃度對肝臟維生素E、脂質過氧化作用及前列腺素PGF2α濃度之影響

Table 18. Effects of fat or vitamin E on hepatic vitamin E 、 lipid peroxidation and PGF2α in rats fed diets without phenobarbital for 3 months

Group	n	Vitamin E (μg / g liver)	TBARS (n mole /g liver)	PGF2α (ng / g liver)
Fat effect				
15 CO	18	518.1 ± 544.4 [a]	38.2 ± 12.4 [b]	23.6 ± 7.0 [a]
5 CO+10FO	18	310.3 ± 188.6 [b]	155.1 ± 159.2 [a]	3.2 ± 0.9 [b]
Vit E effect				
0	12	26.1 ± 13.9 [c]	196.0 ± 188.4 [a]	10.9 ± 8.9
5000	12	303.4 ± 80.5 [b]	46.6 ± 14.9 [b]	14.6 ± 14.3
15000	12	807.9 ± 448.8 [a]	50.8 ± 24.1 [b]	11.5 ± 10.5
Fat * Vit E		**	**	*

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.
Values are means ± standard deviation. abc:groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$. *:$p<0.05$, **:$p<0.0001$

表十九. 餵食3個月未添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂和維生素E濃度對肝臟GST、GSH peroxidase及GSH reductase活性之影響

Table 19. Relation of fat and vitamin E on hepatic GST、GSH peroxidase and GSH reductase in rats fed diets without phenobarbital for 3 months

Group	n	GST (n mole/mg protein/min)	GSH peroxidase (n mole /mg protein/min)	GSH reductase (n mole /mg protein/min)
0 VE, 15 CO	6	413.0 ± 64.7 [ab]	376.4 ± 101.4	21.8 ± 3.3
5000 VE, 15 CO	6	509.0 ± 119.2 [a]	349.0 ± 69.1	24.5 ± 4.3
15000VE,15 CO	6	446.3 ± 37.9 [ab]	438.9 ± 96.9	24.3 ± 5.3
0VE,5CO+10FO	6	392.4 ± 67.4 [b]	345.2 ± 64.3	22.8 ± 3.7
5000VE,5CO+10FO	6	482.4 ± 80.4 [ab]	369.7 ± 34.8	22.0 ± 2.4
15000VE,5CO+10FO	6	496.1 ± 77.7 [a]	383.7 ± 68.0	25.5 ± 2.1

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). GST is 376.1 ± 46.4 n mole/mg protein / min, GSH peroxidase is 344.7 ± 33.8 n mole/mg protein/min, GSH reductase is 23.0 ± 1.8 n mole/mg protein/min .

表二十. 餵食3個月未添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂或維生素E濃度對肝臟GST、GSH peroxidase及GSH reductase活性之影響

Table 20. Effects of fat or vitamin E on hepatic GST、GSH peroxidase and GSH reductase in rats fed diets without phenobarbital for 3 months

Group	n	GST (n mole/mg protein/min)	GSH peroxidase (n mole /mg protein/min)	GSH reductase (n mole /mg protein/min)
Fat effect				
15 CO	18	456.1 ± 86.7	388.2 ± 93.2	23.5 ± 4.3
5 CO+10FO	18	457.0 ± 85.2	366.2 ± 56.6	23.4 ± 3.0
Vit E effect				
0	12	402.7 ± 63.9 [b]	361.0 ± 82.6	22.3 ± 3.4
5000	12	495.7 ± 97.9 [a]	359.4 ± 53.3	23.3 ± 3.5
15000	12	471.2 ± 63.8 [a]	411.3 ± 84.8	24.9 ± 3.9

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表二十一. 餵食 3 個月未添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素 E 濃度對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響

Table 21. Relation of fat and vitamin E on hepatic GGT-positive foci area and number in rats fed diets without phenobarbital for 3 months

Group	n	% Area (mm^2/cm^2)	No./cm^2
0 VE, 15% CO	6	0.05 ± 0.07	1.49 ± 1.75
5000 VE, 15% CO	6	0.05 ± 0.06	0.94 ± 1.26
15000 VE, 15% CO	6	0.04 ± 0.05	0.97 ± 0.83
0 VE, 5% CO+10% FO	6	0.02 ± 0.04	0.49 ± 0.90
5000 VE, 5% CO+10% FO	6	0.01 ± 0.02	0.35 ± 0.54
15000 VE, 5% CO+10% FO	6	0.02 ± 0.05	0.28 ± 0.45

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6).GGT-positive foci area is not detected andGGT-positive foci number is not detected.

表二十二. 餵食 3 個月未添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素 E 濃度對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響

Table 22. Effects of fat or vitamin E on hepatic GGT-positive foci area and number in rats fed diets without phenobarbital for 3 months

Group	n	% Area (mm^2/cm^2)	No./cm^2
Fat effect			
15% CO	18	0.05 ± 0.06	1.13 ± 1.28 [a]
5% CO+10% FO	18	0.02 ± 0.04	0.37 ± 0.62 [b]
Vit E effect			
0	12	0.04 ± 0.06	0.99 ± 1.43
5000	12	0.03 ± 0.05	0.64 ± 0.97
15000	12	0.03 ± 0.05	0.62 ± 0.73

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表二十三. 餵食6個月添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂和維生素E濃度對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響

Table 23. Relation of fat and vitamin E on body weight, liver weight and liver weight/body weight in rats fed diets with phenobarbital for 6 months

Group	n	Body weight gain(g)	Liver weight (g)	Liver weight / body weight (%)
0 VE, 15 CO	6	311 ± 47	10.6 ± 1.5	3.0 ± 0.6
5000 VE, 15 CO	6	294 ± 46	11.5 ± 1.7	3.4 ± 0.6
15000VE,15 CO	6	275 ± 40	10.2 ± 1.5	3.1 ± 0.4
0VE,5CO+10FO	6	312 ± 48	11.8 ± 2.0	3.3 ± 0.3
5000VE,5CO+10FO	6	300 ± 26	12.0 ± 1.0	3.4 ± 0.3
15000VE,5CO+10FO	6	287 ± 74	11.7 ± 1.9	3.5 ± 0.2

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). Body weight is 302.0 ± 21.7g, liver weight is 10.2 ± 1.2g, liver weight / body weight is 2.9 ± 0.3 %.

表二十四. 餵食6個月添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂或維生素E濃度對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響

Table 24. Effects of fat or vitamin E on body weight, liver weight and liver weight/body weight in rats fed diets with phenobarbital for 6 months

Group	n	Body weight gain (g)	Liver weight (g)	Liver weight / body weight (%)
Fat effect				
15 CO	18	293 ± 45	10.8 ± 1.6	3.2 ± 0.5
5 CO+10FO	18	300 ± 51	11.8 ± 1.6	3.4 ± 0.3
Vit E effect				
0	12	311 ± 45	11.2 ± 1.8	3.1 ± 0.5
5000	12	297 ± 36	11.7 ± 1.4	3.4 ± 0.5
15000	12	281 ± 57	11.0 ± 1.8	3.3 ± 0.4

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

表二十五．餵食 6 個月添加phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素E 濃度對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響

Table 25. Relation of fat and vitamin E on hepatic phospholipid fatty acid profile in rats fed diets witht phenobarbital for 6 months

Group	n	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C20:4	C20:5	C22:6
					%			
0 VE,15CO	6	14.8 ±1.2 ^{b}	33.0 ±2.9 ^{d}	1.9 ±0.5	9.3 ±1.0 ^{b}	31.5 ±1.5 ^{a}	ND ^{c}	8.7 ±1.1 ^{b}
5000 VE,15CO	6	15.9 ±1.1 ^{b}	36.9 ±4.6 ^{cd}	1.7 ±0.2	9.2 ±1.7 ^{b}	28.2 ±1.9 ^{b}	ND ^{c}	7.8 ±1.6 ^{b}
15000 VE,15CO	6	14.7 ±1.1 ^{b}	37.2 ±2.6 ^{cd}	1.9 ±0.2	11.6 ±1.3 ^{a}	28.2 ±1.8 ^{b}	ND ^{c}	6.5 ±1.1 ^{b}
0 VE,5CO+10FO	6	22.1 ±3.9 ^{a}	40.5 ±6.2 ^{bc}	2.0 ±0.5	9.9 ±1.9 ^{ab}	9.5 ±2.4 ^{c}	4.5 ±2.4 ^{a}	13.4 ±1.8 ^{a}
5000VE,5CO+10FO	6	24.3 ±1.9 ^{a}	52.8 ±2.5 ^{a}	1.9 ±0.4	8.7 ±1.7 ^{b}	6.2 ±1.2 ^{d}	2.1 ±0.6 ^{b}	4.2 ±1.1 ^{c}
15000VE,5CO+10FO	6	24.2 ±3.5 ^{a}	44.7 ±6.8 ^{b}	2.0 ±0.4	9.1 ±2.1 ^{b}	8.7 ±0.7 ^{c}	2.5 ±0.7 ^{ab}	8.3 ±3.1 ^{b}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E, ND:not detected.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% CO (n=6).C16:0 is 15.0 ±1.0%, C18:0 is 35.7 ±2.5%, C18:1 is 2.0 ±0.5%, C18:2 is 8.8 ±1.1%, C20:4 is 31.4 ±3.4%, C20:5 is ND, C22:6 is 7.3 ±1.0%.

表二十六．餵食 6 個月添加phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素E 濃度對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響

Table 26. Effects of fat or vitamin E on hepatic phospholipid fatty acid profile in rats fed diets with phenobarbital for 6 months

Group	n	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C20:4	C20:5	C22:6
Fat effect					%			
15 CO	18	15.1 ±1.2 [b]	35.7 ±3.8 [b]	1.8 ±0.3	10.0 ±1.8	29.3 ±2.3 [a]	ND [b]	7.7 ±1.5
5 CO+10 FO	18	23.5 ±3.2 [a]	46.3 ±7.3 [a]	2.0 ±0.4	9.2 ±1.8	8.0 ±2.1 [b]	3.1 ±1.8 [a]	7.6 ±4.1
Vit E effect								
0	12	18.5 ±4.7	36.4 ±5.9 [c]	2.0 ±0.5	9.6 ±1.6 [ab]	21.5 ±11.6 [a]	4.5 ±2.4	10.3 ±2.6 [a]
5000	12	20.1 ±4.6	44.8 ±9.0 [a]	1.8 ±0.3	8.9 ±1.6 [b]	17.2 ±11.6 [c]	2.1 ±0.6	6.0 ±2.3 [b]
15000	12	19.4 ±5.5	41.0 ±6.3 [b]	1.9 ±0.3	10.5 ±2.0 [a]	19.3 ±10.3 [b]	2.5 ±0.7	7.3 ±2.3 [b]
Fat * Vit E								*

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E, ND:not detected.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$. *:$p<0.0001$.

表二十七. 餵食6個月添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂和維生素E濃度對肝臟維生素E、脂質過氧化作用及PGF2α濃度之影響

Table 27. Relation of fat and vitamin E on hepatic vitamin E 、 lipid peroxidation and PGF2α in rats fed diets with phenobarbital for 6 months

Group	n	Vitamin E (μg / g liver)	TBARS (n mole/g liver)	PGF2α (ng / g liver)
0 VE, 15 CO	6	63.5 ± 12.7 ^{d}	51.5 ± 6.8 ^{b}	18.7 ± 6.5 ^{a}
5000 VE, 15 CO	6	488.2 ± 71.3 ^{b}	41.6 ± 5.3 ^{b}	16.6 ± 3.9 ^{a}
15000VE,15 CO	6	1500.6 ± 395.9 ^{a}	35.4 ± 10.3 ^{b}	15.6 ± 3.8 ^{a}
0VE,5CO+10FO	6	33.8 ± 5.9 ^{d}	271.6 ± 108.1 ^{a}	4.5 ± 0.9 ^{b}
5000VE,5CO+10FO	6	174.8 ± 42.7 ^{cd}	48.0 ± 12.2 ^{b}	3.2 ± 0.9 ^{b}
15000VE,5CO+10FO	6	421.8 ± 139.3 ^{bc}	84.5 ± 17.6 ^{b}	3.2 ± 1.1 ^{b}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). Vitamin E is 48.9 ± 8.3μg / g liver, TARS is 62.2 ± 8.7 n mole / g liver, PGF2α is 14.4 ± 1.5 ng / g liver.

表二十八. 餵食6個月添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂或維生素E濃度對肝臟維生素E、脂質過氧化作用及前列腺素PGF2α濃度之影響

Table 28. Effects of fat or vitamin E on hepatic vitamin E 、 lipid peroxidation and PGF2α in rats fed diets with phenobarbital for 6 months

Group	n	Vitamin E (μg / g liver)	TBARS (n mole /g liver)	PGF2α (ng / g liver)
Fat effect				
15 CO	18	667.8 ± 701.3 [a]	44.1 ± 10.0 [b]	16.8 ± 4.5 [a]
5 CO+10FO	18	177.8 ± 172.4 [b]	125.2 ± 116.5 [a]	3.7 ± 1.1 [b]
Vit E effect				
0	12	50.0 ± 18.4 [c]	139.5 ± 129.8 [a]	10.2 ± 8.2
5000	12	309.1 ± 175.1 [b]	45.4 ± 10.2 [b]	8.5 ± 7.3
15000	12	1096.0 ± 637.8 [a]	56.5 ± 29.1 [b]	10.0 ± 7.1
Fat * Vit E		*	*	

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.
Values are means ± standard deviation. abc:groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$. *:$p<0.0001$.

表二十九.餵食 6 個月添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素 E 濃度對肝臟 GST 、 GSH peroxidase 及 GSH reductase 活性之影響

Table 29. Relation of fat and vitamin E on hepatic GST 、 GSH peroxidase and GSH reductase in rats fed diets with phenobarbital for 6 months

Group	n	GST (n mole/mg protein/min)	GSH peroxidase (n mole /mg protein/min)	GSH reductase (n mole /mg protein/min)
0 VE, 15 CO	6	743.2 ± 59.2 ^{c}	373.8 ± 46.1 ^{ab}	23.4 ± 1.7 ^{b}
5000 VE, 15 CO	6	952.1 ± 43.5 ^{ab}	353.4 ± 62.8 ^{ab}	29.5 ± 4.4 ^{a}
15000VE,15 CO	6	801.2 ± 36.3 ^{bc}	304.1 ± 31.3 ^{b}	24.0 ± 1.4 ^{b}
0VE,5CO+10FO	6	935.8 ± 222.0 ^{ab}	390.3 ± 49.4 ^{a}	25.0 ± 3.7 ^{b}
5000VE,5CO+10FO	6	1011.8 ± 81.5 ^{a}	393.8 ± 82.6 ^{a}	30.1 ± 2.6 ^{a}
15000VE,5CO+10FO	6	941.6 ± 111.7 ^{ab}	343.1 ± 60.0 ^{ab}	28.4 ± 1.5 ^{a}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). GST is 735.3 ± 107.3 n mole/mg protein / min, GSH peroxidase is 315.6 ± 48.1 n mole/mg protein/min, GSH reductase is 22.5 ± 2.2 n mole/mg protein/min .

表三十. 餵食 6 個月添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維素 E 濃度對肝臟 GST 、 GSH peroxidase 及 GSH reductase 活性之影響

Table 30. Effects of fat or vitamin E on hepatic GST 、 GSH peroxidase and GSH reductase in rats fed diets with phenobarbital for 6 months

Group	n	GST (n mole/mg protein/min)	GSH peroxidase (n mole /mg protein/min)	GSH reductase (n mole /mg protein/min)
Fat effect				
15 CO	18	822.1 ± 95.5 [b]	343.2 ± 54.0	25.6 ± 3.9 [b]
5 CO+10FO	18	964.7 ± 139.9 [a]	375.7 ± 65.9	27.8 ± 3.4 [a]
Vit E effect				
0	12	839.5 ± 183.7 [b]	382.1 ± 46.4 [a]	24.2 ± 2.9 [b]
5000	12	987.9 ± 72.6 [a]	375.4 ± 73.7 [a]	29.8 ± 3.5 [a]
15000	12	871.4 ± 107.9 [b]	323.6 ± 50.0 [b]	26.2 ± 2.7 [b]

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表三十一. 餵食6個月添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂和維生素E濃度對肝臟GGT-positive foci面積和數目之影響

Table 31. Relation of fat and vitamin E on hepatic GGT-positive foci area and number in rats fed diets with phenobarbital for 6 months

Group	n	% Area (mm^2/cm^2)	No./cm^2
0 VE, 15% CO	6	0.43 ± 0.32^{ab}	5.51 ± 2.75^{b}
5000 VE, 15% CO	6	0.98 ± 0.40^{a}	10.42 ± 4.72^{a}
15000 VE, 15% CO	6	0.41 ± 0.19^{ab}	4.53 ± 1.50^{b}
0 VE, 5% CO+10% FO	6	0.39 ± 0.32^{b}	4.78 ± 2.42^{b}
5000 VE, 5% CO+10% FO	6	0.74 ± 0.65^{ab}	6.94 ± 4.40^{ab}
15000 VE, 5% CO+10% FO	6	0.65 ± 0.32^{ab}	5.67 ± 2.56^{b}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6).GGT-positive foci area is not detected andGGT-positive foci number is not detected.

表三十二. 餵食6個月添加phenobarbital飲食中不同比例的油脂或維生素E濃度對肝臟GGT-positive foci面積和數目之影響

Table 32. Effects of fat or vitamin E on hepatic GGT-positive foci area and number in rats fed diets with phenobarbital for 6 months

Group	n	% Area (mm^2/cm^2)	No./cm^2
Fat effect			
15% CO	18	0.63 ± 0.41	7.05 ± 4.18
5% CO+10% FO	18	0.60 ± 0.47	5.87 ± 3.26
Vit E effect			
0	12	0.41 ± 0.30 ^{b}	5.15 ± 2.47 ^{b}
5000	12	0.86 ± 0.53 ^{a}	8.68 ± 4.71 ^{a}
15000	12	0.53 ± 0.28 ^{ab}	5.10 ± 2.07 ^{b}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表三十三. 餵食 6 個月未添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素 E 濃度對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響

Table 33. Relation of fat and vitamin E on body weight, liver weight and liver weight/body weight in rats fed diets without phenobarbital for 6 months

Group	n	Body weight gain(g)	Liver weight (g)	Liver weight / body weight (%)
0 VE, 15 CO	6	287 ± 57	8.9 ± 1.8	2.6 ± 0.2
5000 VE, 15 CO	6	300 ± 45	9.1 ± 1.3	2.6 ± 0.2
15000VE,15 CO	6	282 ± 13	9.0 ± 0.8	2.7 ± 0.2
0VE,5CO+10FO	6	284 ± 50	8.8 ± 1.0	2.7 ± 0.3
5000VE,5CO+10FO	6	302 ± 31	9.5 ± 1.5	2.7 ± 0.2
15000VE,5CO+10FO	6	320 ± 69	9.8 ± 2.5	2.7 ± 0.4

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). Body weight is 336.0 ± 57.3g, liver weight is 9.7 ± 0.7g, liver weight / body weight is 2.5 ± 0.3 %.

表三十四. 餵食 6 個月未添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素 E 濃度對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響

Table 34. Effects of fat or vitamin E on body weight, liver weight and liver weight/body weight in rats fed diets without phenobarbital for 6 months

Group	n	Body weight gain (g)	Liver weight (g)	Liver weight / body weight (%)
Fat effect				
15 CO	18	290 ± 39	9.0 ± 1.2	2.6 ± 0.2
5 CO+10FO	18	301 ± 50	9.3 ± 1.6	2.7 ± 0.3
Vit E effect				
0	12	286 ± 50	8.8 ± 1.4	2.6 ± 0.2
5000	12	301 ± 37	9.3 ± 1.3	2.7 ± 0.2
15000	12	300 ± 49	9.3 ± 1.7	2.7 ± 0.3

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

表三十五．餵食 6 個月未添加phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素E 濃度對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響

Table 35. Relation of fat and vitamin E on hepatic phospholipid fatty acid profile in rats fed diets withtout phenobarbital for 6 months

Group	n	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C20:4	C20:5	C22:6
					%			
0 VE,15CO	6	19.0 ±2.0	35.2 ±3.2 [a]	1.6 ±0.2	9.0 ±0.8	25.6 ±0.6 [a]	ND [b]	8.0 ±2.3 [b]
5000 VE,15CO	6	17.5 ±1.6	36.3 ±3.0 [a]	1.8 ±0.2	9.8 ±0.5	26.6 ±2.4 [a]	ND [b]	7.8 ±0.9 [b]
15000 VE,15CO	6	17.4 ±1.4	34.6 ±1.7 [a]	1.7 ±0.2	10.9 ±1.1	27.3 ±1.6 [a]	ND [b]	8.2 ±0.9 [b]
0 VE,5CO+10FO	6	19.1 ±1.5	28.8 ±1.3 [b]	1.8 ±0.2	9.3 ±1.9	15.2 ±1.1 [b]	5.1 ±0.9 [a]	20.7 ±1.5 [a]
5000VE,5CO+10FO	6	19.7 ±3.2	29.0 ±2.0 [b]	1.7 ±0.3	9.0 ±1.8	15.9 ±2.0 [b]	5.6 ±0.9 [a]	19.6 ±1.8 [a]
15000VE,5CO+10FO	6	18.6 ±0.9	28.0 ±2.2 [b]	2.0 ±0.3	9.5 ±1.7	14.8 ±1.3 [b]	5.9 ±0.7 [a]	21.2 ±1.5 [a]

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E, ND:not detected.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% CO (n=6).C16:0 is 18.1 ±1.3%, C18:0 is 36.3 ±2.9%, C18:1 is 1.5 ±0.3%, C18:2 is 7.4 ±0.6%, C20:4 is 27.0 ±2.9%, C20:5 is ND, C22:6 is 9.6 ±0.6%.

表三十六．餵食 6 個月未添加phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素E 濃度對肝臟磷脂質脂肪酸組成之影響

Table 36. Effects of fat or vitamin E on hepatic phospholipid fatty acid profile in rats fed diets without phenobarbital for 6 months

Group	n	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C20:4	C20:5	C22:6
Fat effect					%			
15 CO	18	17.9 ±1.7	35.4 ±2.6 [a]	1.7 ±0.2	10.0 ±1.1	26.5 ±1.8 [a]	ND [b]	8.0 ±1.4 [b]
5 CO+10 FO	18	19.2 ±2.1	28.6 ±1.8 [b]	1.8 ±0.3	9.3 ±1.7	15.3 ±1.5 [b]	5.5 ±0.9 [a]	20.5 ±1.7 [a]
Vit E effect								
0	12	19.1 ±1.7	31.7 ±4.0	1.7 ±0.2	9.2 ±1.5	19.9 ± 5.5 [b]	5.1 ±0.9	14.9 ±6.9
5000	12	18.6 ±2.7	32.6 ±4.5	1.8 ±0.3	9.4 ±1.3	21.3 ± 6.0 [ab]	5.6 ±0.9	13.7 ±6.3
15000	12	18.0 ±1.3	31.6 ±3.9	1.8 ±0.3	10.3 ±1.5	21.6 ± 6.7 [a]	5.9 ±0.7	14.1 ±6.9

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E, ND:not detected.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表三十七. 餵食 6 個月未添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素 E 濃度對肝臟維生素 E 、脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響

Table 37. Relation of fat and vitamin E on hepatic vitamin E 、 lipid peroxidation and PGF2α in rats fed diets without phenobarbital for 6 months

Group	n	Vitamin E (μg / g liver)	TBARS (n mole/g liver)	PGF2α (ng / g liver)
0 VE, 15 CO	6	48.1 ± 3.3 ^{c}	34.1 ± 8.5 ^{bc}	11.8 ± 3.0 ^{a}
5000 VE, 15 CO	6	427.4 ± 48.5 ^{bc}	31.3 ± 3.2 ^{c}	13.9 ± 3.3 ^{a}
15000VE,15 CO	6	2452.3 ± 815.3 ^{a}	26.5 ± 1.6 ^{c}	14.3 ± 3.6 ^{a}
0VE,5CO+10FO	6	28.8 ± 5.4 ^{c}	100.8 ± 29.6 ^{a}	2.5 ± 0.7 ^{b}
5000VE,5CO+10FO	6	268.1 ± 38.7 ^{bc}	45.2 ± 2.5 ^{bc}	2.1 ± 0.2 ^{b}
15000VE,5CO+10FO	6	614.7 ± 209.8 ^{b}	51.7 ± 10.0 ^{b}	2.0 ± 0.5 ^{b}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). Vitamin E is 62.0 ± 13.9μg / g liver, TARS is 27.9 ± 4.1 n mole / g liver, PGF2α is 11.8 ± 2.9 ng / g liver.

表三十八. 餵食 6 個月未添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素 E、脂質過氧化作用及前列腺素 PGF2α 濃度之影響

Table 38. Effects of fat or vitamin E on hepatic vitamin E 、 lipid peroxidation and PGF2α in rats fed diets without phenobarbital for 6 months

Group	n	Vitamin E (μg / g liver)	TBARS (n mole /g liver)	PGF2α (ng / g liver)
Fat effect				
15 CO	18	975.9 ± 1181.9 [a]	30.7 ± 5.8 [b]	13.3 ± 3.3 [a]
5 CO+10FO	18	282.7 ± 274.0 [b]	67.8 ± 31.4 [a]	2.2 ± 0.5 [b]
Vit E effect				
0	12	37.4 ± 11.1 [b]	63.7 ± 40.0 [a]	6.7 ± 5.2
5000	12	347.8 ± 94.3 [b]	35.9 ± 7.5 [b]	6.8 ± 6.4
15000	12	1533.5 ± 1126.3 [a]	37.7 ± 14.7 [b]	8.2 ± 6.9
Fat * Vit E		**	*	

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. abc:groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$. *:$p<0.0007$, **:$p<0.0001$

表三十九. 餵食 6 個月未添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素 E 濃度對肝臟 GST 、 GSH peroxidase 及 GSH reductase 活性之影響

Table 39. Relation of fat and vitamin E on hepatic GST 、 GSH peroxidase and GSH reductase in rats fed diets without phenobarbital for 6 months

Group	n	GST (n mole/mg protein/min)	GSH peroxidase (n mole /mg protein/min)	GSH reductase (n mole /mg protein/min)
0 VE, 15 CO	6	304.2 ± 73.3 ^{b}	324.2 ± 114.9 ^{b}	17.4 ± 0.9 ^{b}
5000 VE, 15 CO	6	440.0 ± 33.8 ^{a}	369.7 ± 54.6 ^{b}	22.3 ± 3.1 ^{a}
15000VE,15 CO	6	480.3 ± 51.7 ^{a}	411.5 ± 76.5 ^{ab}	22.8 ± 1.4 ^{a}
0VE,5CO+10FO	6	430.6 ± 55.7 ^{a}	481.2 ± 72.5 ^{a}	20.3 ± 1.6 ^{a}
5000VE,5CO+10FO	6	468.8 ± 71.6 ^{a}	507.5 ± 102.6 ^{a}	21.6 ± 2.8 ^{a}
15000VE,5CO+10FO	6	466.2 ± 58.8 ^{a}	396.6 ± 68.1 ^{ab}	21.7 ± 1.6 ^{a}

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6). GST is 307.1 ± 32.5 n mole/mg protein / min, GSH peroxidase is 330.4 ± 59.1 n mole/mg protein/min, GSH reductase is 17.2 ± 1.5 n mole/mg protein/min .

表四十. 餵食 6 個月未添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維素 E 濃度對肝臟 GST 、 GSH peroxidase 及 GSH reductase 活性之影響

Table 40. Effects of fat or vitamin E on hepatic GST 、 GSH peroxidase and GSH reductase in rats fed diets without phenobarbital for 6 months

Group	n	GST (n mole/mg protein/min)	GSH peroxidase (n mole /mg protein/min)	GSH reductase (n mole /mg protein/min)
Fat effect				
15 CO	18	421.2 ± 86.8	374.0 ± 82.6 [b]	21.0 ± 3.1
5 CO+10FO	18	454.6 ± 61.4	465.6 ± 91.2 [a]	21.2 ± 2.1
Vit E effect				
0	12	380.0 ± 88.2 [b]	418.4 ± 117.9	19.0 ± 2.0 [b]
5000	12	454.4 ± 55.5 [a]	438.6 ± 106.4	22.0 ± 2.8 [a]
15000	12	473.9 ± 52.7 [a]	404.8 ± 69.6	22.3 ± 1.5 [a]
Fat * Vit E		**	*	

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. abc:groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$. *:$p<0.05$, **:$p<0.03$

表四十一. 餵食 6 個月未添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂和維生素 E 濃度對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響

Table 41. Relation of fat and vitamin E on hepatic GGT-positive foci area and number in rats fed diets without phenobarbital for 6 months

Group	n	% Area (mm^2/cm^2)	No./cm^2
0 VE, 15% CO	6	0.01 ± 0.01	0.15 ± 0.33 [b]
5000 VE, 15% CO	6	0.09 ± 0.17	1.46 ± 2.01 [a]
15000 VE, 15% CO	6	0.04 ± 0.04	0.82 ± 0.81 [ab]
0 VE, 5% CO+10% FO	6	0.05 ± 0.11	0.31 ± 0.49 [ab]
5000 VE, 5% CO+10% FO	6	0.02 ± 0.03	0.46 ± 0.55 [ab]
15000 VE, 5% CO+10% FO	6	0.02 ± 0.02	0.34 ± 0.47 [ab]

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

Control group is not initiated with diethylnitrosamine and fed 0ppm vitamin E, 15% corn oil (n=6).GGT-positive foci area is not detected and GGT-positive foci number is not detected.

表四十二. 餵食 6 個月未添加 phenobarbital 飲食中不同比例的油脂或維生素 E 濃度對肝臟 GGT-positive foci 面積和數目之影響

Table 42. Effects of fat or vitamin E on hepatic GGT-positive foci area and number in rats fed diets without phenobarbital for 6 months

Group	n	% Area (mm^2/cm^2)	No./cm^2
Fat effect			
15% CO	18	0.05 ± 0.10	0.81 ± 1.27
5% CO+10% FO	18	0.03 ± 0.06	0.37 ± 0.48
Vit E effect			
0	12	0.03 ± 0.08	0.23 ± 0.41
5000	12	0.05 ± 0.11	0.92 ± 1.43
15000	12	0.03 ± 0.03	0.60 ± 0.69

15 CO:15% Corn oil, 5 CO:5% Corn oil, 10 FO:10% Fish oil, 0:0ppm Vitamin E, 5000:5000ppm Vitamin E, 15000:15000ppm Vitamin E.

表四十三. 有無添加 phenobarbital 對體重、肝重及肝重/體重百分比之影響

Table 43. Effects of with or without phenobarbital on body weight, liver weight and liver weight/body weight.

Group	n	Body weight gain(g)	Liver weight (g)	Liver weight / body weight (%)
at 3 months				
with PB	36	246 ± 23	8.5 ± 1.5	2.9 ± 0.4 [a]
without PB	36	251 ± 23	8.1 ± 0.9	2.7 ± 0.3 [b]
at 6 months				
with PB	36	297 ± 47	11.3 ± 1.7 [a]	3.3 ± 0.4 [a]
without PB	36	296 ± 45	9.2 ± 1.4 [b]	2.7 ± 0.2 [b]

PB:Phenobarbital. Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表四十四. 有無添加 phenobarbital 對肝臟維生素 E 、脂質過氧化作用及 PGF2α 濃度之影響

Table 44. Effects of with or without phenobarbital on hepatic vitamin E 、 lipid peroxidation and PGF2α.

Group	n	Vitamin E (μg / g liver)	TBARS (n mole/g liver)	PGF2α (ng / g liver)
at 3 months				
with PB	36	286.3 ± 287.8	220.6 ± 468.8	15.6 ± 13.9
without PB	36	414.2 ± 413.6	95.0 ± 124.6	12.4 ± 11.3
at 6 months				
with PB	36	441.6 ± 575.2	83.1 ± 90.0 [a]	9.6 ± 7.3
without PB	36	615.5 ± 896.0	45.8 ± 27.3 [b]	7.2 ± 6.0

PB:Phenobarbital. Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表四十五. 有無添加 phenobarbital 對肝臟 GST 、 GSH peroxidase 及 GSH reductase 活性之影響

Table 45. Effects of with or without phenobarbital on hepatic GST 、 GSH peroxidase and GSH reductase.

Group	n	GST (n mole/mg protein/min)	GSH peroxidase (n mole /mg protein/min)	GSH reductase (n mole /mg protein/min)
at 3 months				
with PB	36	717.3 ± 130.4 [a]	224.1 ± 41.9 [b]	22.2 ± 2.7
without PB	36	456.6 ± 84.7 [b]	377.2 ± 76.8 [a]	23.5 ± 3.7
at 6 months				
with PB	36	897.8 ± 139.5 [a]	359.9 ± 61.8 [b]	26.7 ± 3.8 [a]
without PB	36	438.4 ± 75.5 [b]	421.2 ± 97.6 [a]	21.1 ± 2.6 [b]

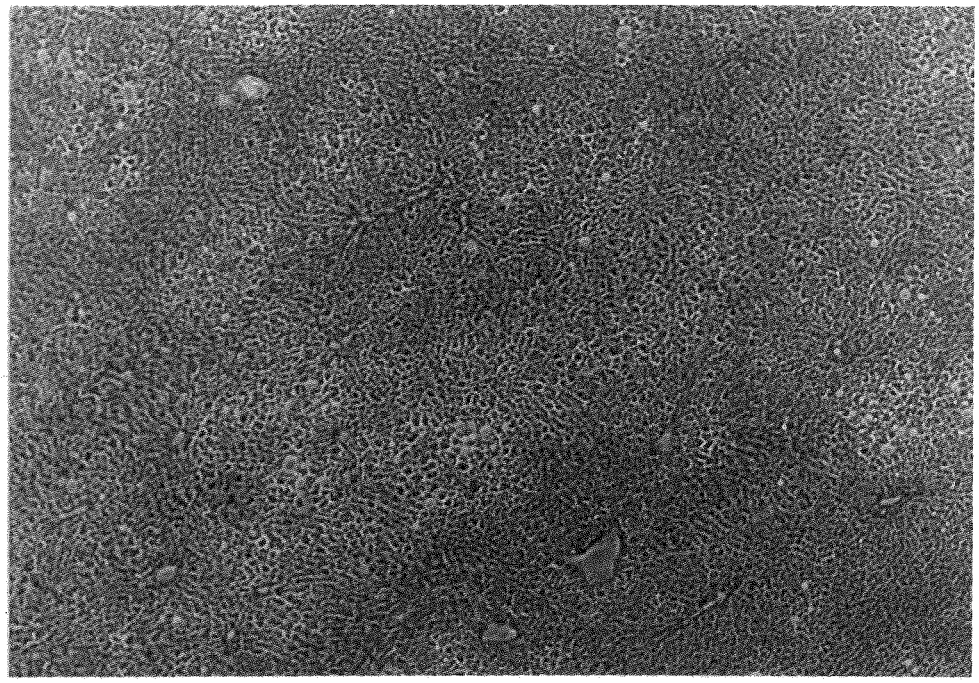
PB:Phenobarbital. Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.

表四十六. 有無添加phenobarbital對肝臟GGT-positive foci面積和數目之影響

Table 46. Effects of with or without phenobarbital on hepatic GGT-positive foci area and number.

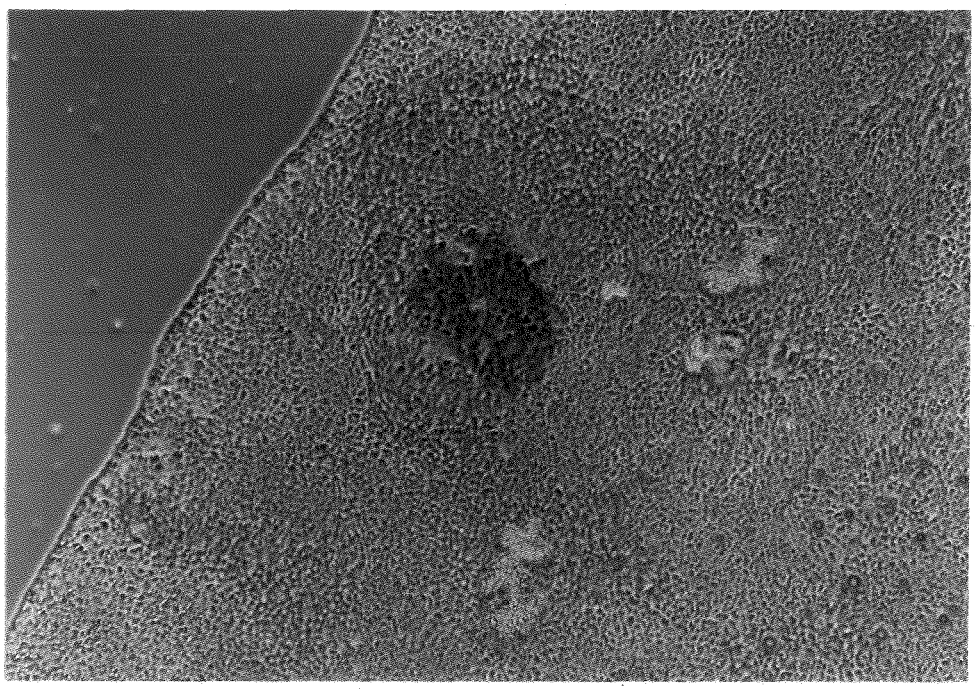
Group	n	% Area (mm^2/cm^2)	No./cm^2
at 3 months			
with PB	36	0.15 ± 0.17^a	2.61 ± 2.72^a
without PBO	36	0.03 ± 0.05^b	0.75 ± 1.06^b
at 6 months			
with PB	36	0.62 ± 0.43^a	6.46 ± 3.74^a
without PB	36	0.04 ± 0.08^b	0.59 ± 0.96^b

PB:Phenobarbital. Values are means ± standard deviation. Groups that do not share the same letter are significantly different from one another, $p<0.05$.



圖一．未注射 DEN 老鼠肝細胞 GGT 染色切片圖

Fig 1. Section of liver from a rat treated without DEN and stained with GGT. × 2.5



圖二. 注射 DEN 老鼠肝細胞 GGT-positive foci 切片圖

Fig 2. Section showing GGT-positive foci induced in rat liver treated with DEN and stained with GGT. × 2.5

參考文獻

1.行政院衛生署編印,衛生白皮書,中華民國八十二年六月出版

2. Rogers, AE., Zeisel, SH, and Groopman, J: "Diet and carcinogenesis." Carcinogenesis 14, 2205-2217, 1993.

3. Miller, AB: "Diet and cancer: a review" Acta Oncol 29, 87-95, 1990.

4. Lees, RS, and Karel, M: "Experimental and epidemiological evidence on marine lipids and carcinogenesis." Omega-3 fatty acids in health and disease, 99-114, 1990.

5. Waterhouse, J, Muir, C, Shanmugaratnam, K: "Cancer incidence in five continents." International Agency for Research on Cancer, 1982.

6. Kaizer, L, Boyd, NF, Kriukov, V, and Tritchler, D: "Fish consumption and breast cancer risk: an ecological study." Nutr Cancer 12, 61-68, 1989.

7. Gabor, H, and Abraham, S: "Effect of dietary menhaden oil on tumor cell loss and the accumulation of mass of a transplantable mammary adenocarcinoma in BALB/c mice." JNCI 76, 1223-1229, 1986.

8. Braden, LA, Carroll, KK: "Dietary polyunsaturated fat in relation to mammary carcinogenesis in rats." Lipids 21, 285-288, 1986.

9. Nelson, RL, Tanure, JC, Andrianopoulos, G, Souza, G, and Lands, WEM: "A comparison of dietary fish oil and corn oil in experimental colorectal carcinogenesis." Nutr Cancer 11, 215-220, 1988.

10. Appel, MJ, Woutersen, RA: "Modulation of growth and cell turnover of preneoplastic lesions and of prostaglandin levels in rat pancreas by dietary fish oil." Carcinogenesis 15, 2107-2112, 1994.

11. Welsch, CW: "Enhancement of mammary tumorigenesis by dietary fat: review of potential mechanism." Am J Clin Nutr 45, 192-202 , 1987.

12. Murray, RK, Mayes, PA, Granner, DK, and Rodwell, VW: "Metabolism of unsaturated fatty acids & eicosanoids." Harper's Biochemistry. Ed.22, 222, 1990.

13. Abraham, S, and Hillyard, LA: "Effect of dietary carbon-14-labeled fatty acids on growth of transplantable mammary adenocarcinomas in mice." JNCI 71, 601-605, 1983.

14. Robble, NM, Bird, RP: "Effects of high corn oil diet on preneoplastic murine colons: prostanoid production and lipid composition." Lipids 29, 67-71, 1994.

15. Karmali, RA, Marsh, J, and Fuchs, C: "Effect of omega-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor." JNCI 73, 457-461, 1984.

16. Culp, Br, Titus, BG, and Lands, WEM: "Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentaenoic acid." Prostaglandin Leukotrienes Med 3, 269-278, 1979.

17. Carter, CA, Milholland, RJ, Shea, W, and Ip, MM: "Effect of the prostaglandin synthetase inhibitor indomethacin on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis in rats fed different levels of fat." Cancer Research 43, 3559-3562, 1983.

18. Furstenberger, G, Gross, M, and Marks, F: "Eicosanoids and multistage carcinogenesis in NMRI mouse skin: role of prostaglandins E and F in conversion (first stage of tumor promotion) and promotion (second stage of tumor promotion)." Carcinogenesis 10, 91-96, 1989.

19. Armato, U, and Andreis, PG: "Prostaglandins of the F series are extremely powerful growth factors for primary neonatal rat hepatocytes." Life Sciences 33, 1745-1755, 1983.

20. Orlicky, DJ, Lieberman, R, and Gerschenson, LE: "Prostaglandin F2α and E1 regulation of proliferation in primary cultures of rabbit endometrial cells." J Cell Physiol 127, 55-60, 1986.

21. Delescluse, C, Furstenberger, G, Marks, F, and Prunieras, M: "Effects of phorbol esters on basal epidermal cells derived from ear skin of adult guinea pigs." Cancer Research 42, 1975-1979, 1982.

22. Prasad, KN, and Edwards-Prasad, J: "Vitamin E and cancer prevention: recent advances and future potentials." J Am Coll Nutr 11, 487-500, 1992.

23. Weerapradist, W, and Shklar, G: "Vitamin E inhibition of hamster buccal pouch carcinogenesis." Oral Surg 54 , 304-312, 1982.

24. Takada, H, Hirooka, T, Hatano, T, Hamada, Y, and Yamamoto, M: "Inhibition of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced lipid peroxidation and mammary tumor development in rats by vitamin E in conjunction with selenium." Nutr Cancer 17, 115-122, 1992.

25. Hendrich, S, Duitsman, P, Krueger, SK, Jackson, A, and Myers, RK: "Effects of α–tocopherol, phenobarbital, and butylated hydroxyanisole during promotion of diethylnitrosamine-initiated rat hepatocarcinogenesis." Nutr Cancer 15, 53-62, 1991.

26. Gensler, HL, and Magdaleno, M: "Topical vitamin E inhibition of immunosuppression and tumorigenesis induced by ultraviolet irradiation." Nutr Cancer 15, 97-106, 1991.

27. Yano, T, Obata, Y, Yano, Y, Otani, S, and Ichikawa, T: "Vitamin E acts as a useful chemopreventive agent to reduce spontaneous lung tumorigenesis in mice." Cancer Letters 87, 205-210, 1994.

28. London, RS, Murphy, L, and Kitlowski, KE: "Breast cancer prevention by supplemental vitamin E." J Am Coll Nutr 4, 559-564, 1985.

29. Hunter, DJ, Manson, JE, Colditz, GA, Stampfer, MJ, Rosner, B, Hennekens, CH, Speizer, FE, and Willett, WC: "A prospective study of the intake of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer." N Engl J Med 22, 234-240, 1993.

30. Okey, AB, Roberts, EA, Harper, PA, and Denison, MS: "Induction of drug-metabolizing enzymes: mechanisms and consequences." Clin Biochem 19, 132-141, 1986.

31. Chen, LH, Boissonneault, GA, and Glauert, HP: "Vitamin C, vitamin E and cancer (review)." Anticancer Research 8, 739-748, 1988.

32. Mirvish, SS: "Effects of vitamins C & E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis and cancer." Cancer 58, 1842-1850, 1986.

33. Moriguchi, S, Miwa, H, Okamura, M, Maekawa, K, Kishino, Y, and Maeda, K: "Vitamin E is an important factor in T cell differentiation in thymus of F344 rats." J Nutr Sci Vitaminol 39, 451-463, 1993.

34. Sies, H: "Oxidative stress: Introductory remarks. In oxidative stress." Academic Press, New York 1-8, 1984.

35. Murray, RK, Mayes, PA, Granner, DK, and Rodwell, VW: "Lipids of physiologic significance." Harper's Biochemistry. Ed.22, 143, 1990.

36. Sun, Y: "Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis." Free Rad Biol Med 8, 583-599, 1990.

37. Ames, BN: "Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerated diseases." Science 221, 1256-1264, 1983.

38. Cerutti, PA: "Prooxidant states and tumor promotion." Science 227, 375-381, 1985.

39. Hendrich, S, Krueger, SK, Chen, HW, and Cook, L: "Phenobarbital increases rat hepatic prostaglandin F2α, glutathione S-transferase activity and oxidative stress." Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 42, 45-50, 1991.

40. Vos, REM, Snoek, MC, van Berkel, WJH, Muller, F, and van Bladeren, PJ: "Differential induction of rat hepatic glutathione S-transferase isoenzymes by hexachlorobenzene and benzyl isothiocyanate, comparison with induction by phenobarbital and 3-methylcholanthrene." Biochem Pharmacol. 37, 1077-1082, 1988.

41. Chang, M, Hong, Y, Burgess, JR, Tu, C-P D, and Reddy, CC: "Isozyme specificity of rat liver glutathione S-transferase in the formation of PGF2α and PGE2 from PGH2." Arch Biochem Biophys. 259, 548-557, 1987.

42. Satoh, K, Kitahara, A, Soma, Y, Inaba, Y, Hatayama, I, Sato, K: "Purification, induction and distribution of placental glutathione S-transferase: a marker enzyme for preneoplastic cells in the rat chemical hepatocarcinogenesis." Proc Natl Acad Sci USA 82, 3964-3968, 1985

43. Tatematsu, M, Mera, Y, Ito, N, Satoh, K, and Sato, K: "Relative merits of immunohistochemical demonstrations of placental, A, B and C forms of glutathione S-transferase and histochemical demonstration of γ-glutamyl transferase as markers of altered foci during liver carcinogenesis in rats." Carcinogenesis 6, 1621-1626, 1985.

44. Begin, ME, Ells, G, Horrobin, DF: "Polyunsaturated fatty acid-induced cytotoxicity against tumor cells and its relationship to lipid peroxidation." J Natl Cancer Inst 80, 188-194, 1988.

45. Das, UN, Begin, ME, Ells, G, Huang, YS, and Horrobin, DF: "Polyunsaturated fatty acids augment free radical generation in tumor cells in vitro." Biochem Biophys Res Commun 145, 15-24, 1987.

46. Spector, AA, and Burns, CP: "Biological and therapeutic potential of membrane lipid modification in tumors " Cancer Res 47, 4529-4537, 1987.

47. Shiina, T, Terano, T, Saito, J, Tamura, Y, and Yoshida, S: "Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid suppress the proliferation of vascular smooth muscle cells" Atherosclerosis 104, 95-103, 1993.

48. Gonzalez, MJ, Schemmel, RA, Dugan, Jr., Gray, JI, and Welsch, CW: "Dietary fish oil inhibits human breast carcinoma growth: a function of increased lipid peroxidation." Lipids 28, 827-832, 1993.

49. Zhang, JR, and Sevanian, A: "The genotoxic effects of arachidonic acid in V79 cells are mediated by peroxidation products." Toxicology and Applied pharmacology 121, 193-202, 1993.

50. Boscoboinik, D, Szewczyk, A, Hensey, C, and Azzi, A: "Inhibition of cell proliferation by α-tocopherol." J Biol Chem 266, 6188-6194, 1991.

51. Meydani, SN, Endres, S, Woods, MM, Goldin, BR, Soo, C, Morrill-Labrode, A, Dinarello, CA, and Gorbach, SL: "Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women." J Nutr 121, 547-555, 1991.

52. Meydani, SN, Yogeeswaran, G, Liu, S, Baskar, S, and Meydani, M: "Fish oil and tocopherol-induced changes in natural killer cell-mediated cytotoxicity and PGE_2 synthesis in young and old mice." J Nutr 118, 1245-1252, 1988.

53. Calder, PC, and Newsholme, EA: "Influence of antioxidant vitamins on fatty acid inhibition of lymphocyte proliferation." Biochemistry and Molecular Biology International 29, 175-183, 1993.

54. Fritsche, KL, Cassity, NA, and Huang, SC: "Dietary (n-3) fatty acid and vitamin E interactions in rats: effects on vitamin E status, immune cell prostaglandin E production and primary antibody response." J Nutr 122, 1009-1018, 1992.

55. Meydani, M, Natiello, F, Goldin, B, Free, N, Woods, M, Schaefer, E, Blumberg, JB, and Gorbach, SL: "Effect of long-term fish oil supplementation on vitamin E status and lipid peroxidation in women." J Nutr 121, 484-491, 1991.

56. Otto, DA, Tsai, CE, Baltzell, JK, and Wooten, JT: "Apparent inhibition of hepatic triacylglycerol secretion, independent of synthesis, in high-fat fish oil-fed rats: role for insulin." Biochem Biophys Acta 1082, 37-48, 1991.

57. Green, S: "Receptor-mediated mechanisms of peroxisome proliferators." Biochem Pharmac 43, 393-401, 1992.

58. Takagi, A, Sai, K, Umemura, T, Hasegawa, R, and Kurokawa, Y: "Hepatomegaly is an early biomarker for hepatocarcinogenesis induced by peroxisome proliferators." JEPTO 11, 145-149, 1992.

59. Glauert, HP, Beaty, MM, Clark, TD, Greenwell, WS, Tatum, V, Chen, LC, Borges, T, Clark, TL, Srinivasan, SR, and Chow, CK: "Effect of dietary vitamin E on the development of altered hepatic foci and hepatic tumors induced by the peroxisome proliferator ciprofibrate." J Cancer Res Clin Oncol 116, 351-356, 1990.

60. Peraino, C, Staffeldt, EF, and Ludeman, VA: "Early appearance of histochemically altered hepatocyte foci and liver tumors in female rats treated with carcinogens one day after birth." Carcinogenesis 2, 463-465, 1981.

61. Morrison, WR, and Smith, LM: "Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetal from lipid with boron fluoride-methanol." J Lipid Res 5, 600-608, 1964.

62. Lepage, G, and Roy, CC: "Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction." J Lipid Res 27, 114-120, 1986.

63. Catignani, GL, and Bieri, JG: "Simultaneous determination of retinol and α-tocopherol in serum or plasma by liquid chromatography." Clin Chem 29, 708-712, 1983.

64. Fraga, CG, Leibovitz, BE, and Tappel, AL: "Lipid peroxidation measured as thiobarbituric acid-reactive substances in tissue slices: characterization and comparison with homogenates and microsomes." Free Radical Biol Med 4, 155-161, 1988.

65. Habig, WH, Pabst, MJ, and Jakoby, WB: "Glutathione S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation." J Biol Chem 249, 7130-7139, 1974.

66. Lawrence, RA, and Burk, RF: "Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver." Biochem Biophys Res Commun 71, 952-958, 1976.

67. Bellomo, G, Mirabelli, F, Dimonte, D, Richelmi, P, Thor, H, Orrenius, C, and Orrenius, S: "Formation and reduction of glutathione-protein mixed disulfides during oxidative stress." Biochem Pharmac 36, 1313-1320, 1987.

68. Lowry, OH, Rosebrough, NJ, Farr, AL, and Randall, RJ: "Protein measurement with Folin phenol reagent." J Biol Chem 193, 265-275, 1951.

69. Rutenburg, AM, Kim, H, Fischbein, JW, Hanker, JS, Wasserkrug, HL, and Seligman, AM: "Histochemical and ultrastructural demonstration of γ-glutamyl transpeptidase activity." J Histochem Cytochem 17, 517-526 1969.

70. Cohen, LA, Chen-Backlund, JY, Sepkovic, DW, and Sugie, S: "Effect of varying proportions of dietary menhaden and corn oil on experimental rat mammary tumor promotion." Lipids 28, 449-456, 1993.

71. Chen, HW, Lii, CK, Chen, WT, Wang, ML, and Ou, CC: "Blood pressure-lowering effect of fish oil is independent of thromboxane A2 level in spontaneously hypertensive rats." Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty acids 54, 147-154, 1996.

72. Chen, HW, Lii, CK, Ko, JJ, Wang, ST, Hsu, JD: "Regulatory effects of dietary n-3 and n-6 lipids on plasma and hepatic lipid levels, liver cell number and microsomal protein content in spontaneously hypertensive rats." Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty acids (in press)

73. De, CD, Vamecq, J, Roels, F, Vallee, L, Pauwels, M, and Van den, BC: "Peroxisome in liver, heart, and kidney of mice fed a commercial fish oil preparation: original data and review on peroxisomal changes induced by high-fat diets." J Lipid Res 35, 1241-1250, 1994.

74. Garg, ML, Sebokova, E, Thomson, ABR, and Clandinin, MT: "$\triangle^{6}$-Desaturase activity in liver microsomes of rats fed diets enriched with cholesterol and/or ω3 fatty acids." Biochem J 249, 351-356, 1988.

75. Garg, ML, Thomson, ABR, and Clandinin, MT: "Effect of dietary cholesterol and/or ω3 fatty acids on lipid composition and $\triangle^{5}$-desaturase activity of rat liver microsomes." J Nutr 118, 661-668, 1988.

76. Cho, SH, and Choi, YS: "Lipid peroxidation and antioxidant status is affected by different vitamin E levels when feeding fish oil." Lipids 29, 47-52, 1994.

77. Chen, HW, Hendrich, S,and Cook, LR: "Vitamin E deficiency increases serum thromboxane A2, platelet arachidonate and lipid peroxidation in male Sprague-Dawley rats." Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty acids 51, 11-17, 1994.

78. Meydani, S, Shapiro, AC, Meydani, MM, Macauley, JB, and Blumberg, JB: "Effect of age and dietary fat (fish, corn and coconut oils) on tocopherol status of C57BL/6Nia mice." Lipids 22, 345-350, 1987.

79. Wickremasinghe, RG: "The role of prostaglandins in the regulation of cell proliferation." Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty acids 31, 171-179, 1988.

80. Duitsman, PK, Chen, HW, Cook, LR, and Hendrich, S: "Suppression of hepatic prostaglandin F2α in rats by dietary α-tocopherol acetate is independent of total hepatic α-tocopherol." Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty acids 47, 63-68, 1992.

81. Norred, WP, and Marzuki, A: "Effects of dietary saturated or polyunsaturated fat on hepatic glutathione S-transferase activity." Drug-Nutr Interact 3, 11-20, 1984.

82. Ong, FB, Wan, NW, Top, AG, Khalid, BA, and Shamaan, NA: "Vitamin E, glutathione S-transferase and γ-glutamyl transpeptidase activities in cultured hepatocytes of rats treated with carcinogens." Internatl J Biochem 26, 397-402, 1994.

83. Ura, H, Denda, A, Yokose, Y, Tsutsumi, M, and Konishi, Y: "Effect of vitamin E on the induction and evolution of enzyme-altered foci in the liver of rats treated with diethylnitrosamine." Carcinogenesis 8, 1595-1600, 1987.

84. Peraino, C, Fry, RJM, Staffeldt, E, and Christopher, JP: "Comparative enhancing effects of phenobarbital, amobarbital, diphenylhydantoin, and dichlorodiphenyltrichloroethane on 2-acetylaminofluorene-induced hepatic tumorigenesis in the rat." Cancer Res 35, 2884-2890, 1975.