

항산화제(Antioxidants)의 임상적 적용

김 용 호

경희대학교 의학전문대학원 외과학교실

Clinical Application of Antioxidants

Yong Ho Kim, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Free radical generation increases in inflammatory disorders, trauma, sepsis, and catabolic states. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in arachidonic acid metabolism, immune cell activation, and cytokine production. However, they mediate damage to DNA, proteins, and cell membranes by oxidization and lipid peroxidation. Antioxidants are molecules capable of inhibiting the oxidation of other molecules. Enzymatic antioxidants include superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase. These antioxidants are dependent on nutrient trace elements such as selenium, copper, zinc, and manganese. Nutrient antioxidants include vitamin C, vitamin E, β -carotene, and cysteine. Critically ill patients requiring nutritional support have impaired antioxidant defenses. Many trials have been conducted on the administration of antioxidant nutrients, trace elements for antioxidant enzyme function, and oxygen radical scavengers to critically ill patients. Very low concentrations of plasma ascorbate occur in patients in shock. The vitamin C requirement for parenteral nutrition is the recommended dose of 100 mg/day, which may be insufficient. Research on the therapeutic use of high-dose vitamin C (500 mg/d-2 g/day) for antioxidant therapy is progressing. The recommended vitamin E requirement is 10 IU/d (9.1 mg/d) for adult parenteral solutions. However, whether this is sufficient to ensure antioxidant activity is controversial. Therapeutic dose of vitamins and other nutrients as antioxidants have not been determined yet, and ROS production is unavoidable. Anti-oxidative systems are critically important for human health; therefore, the imbalance between ROS and anti-oxidants should be normalized. (SMN 2011;2:11-15)

Key Words: Reactive oxygen species (ROS), Antioxidants

서 론

항산화제(antioxidants)는 산화에 의한 변패나 영양소 손실을 방지하기 위한 물질로 체내에서 비타민 C와 E 그리고 glutathione이 주로 이 역할을 담당한다. 지구상의 대부분의 생물은 생존을 위해 산소를 필요로 하고 있다. 그러나 산소는 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS)을 생성하여 생명체에 손상을 주는 역설적인 역할을 한다. 그래서 항산화제 체계는 모든 산화제를 완전히 제거할 수는 없지만, 체내에서 최적의 상태로 유지되게 하는 기능을 한다. 활성산소종에는 유리기

(free radicals)와 과산화물(peroxides), 초산화물(superoxide) 등이 있다(예: $\cdot O_2^-$, superoxide anion, H_2O_2 , hydrogen peroxide, $\cdot OH$, hydroxyl radical).

체내에서 산화작용이 일어나면 유리기(free radicals)가 생성되며 이것이 lipid peroxidation 같은 화학반응 즉, 유전자(DNA)나 단백질을 산화시켜 세포에 손상을 일으킨다. 손상된 유전자는 유전자 수리작용(DNA repair mechanism)에 의해 반전되지 않으면 변이를 일으키고 암도 유발할 수 있다.(1,2) 또한 손상된 단백질은 효소(enzyme)를 억제, 변형시켜 단백질의 붕괴를 일으킨다.(3) 항산화제는 유리기(free radicals)를 제거하여 산화작용을 막음으로써 세포의 손상을 방지해 준다.

인체에서 활성 산소의 생산은 염증, 외상, 패혈증, 외과적 손상 등 모든 이화 상태(catabolic state)에서 증가하는 것으로

책임저자: 김용호, 서울시 동대문구 회기동 1번지
☎ 130-702, 경희대학교병원 외과
Tel: 02-958-8246, Fax: 02-966-9366
E-mail: kyjho@khmc.or.kr

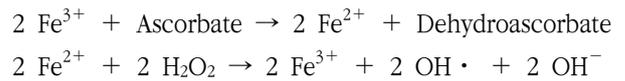
알려져 있다.(4,5) 이 과정에서 발생하는 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)은 아라키돈산(arachidonic acid) 대사, 면역 세포 활성화, cytokine 생산 등의 과정에 중요한 역할을 하지만, DNA, 단백질 및 세포막 등에 대한 손상을 유발하는 부작용이 문제가 되고 있다. 따라서 중환자 치료 과정에서 항산화제를 투여하여 활성산소종에 의한 조직 손상을 억제하고자 하는 시도는 계속해서 이루어지고 있다.(6)

본 론

1. 인체의 항산화 방어 체계

인체의 항산화 방어 체계는 효소에 의한 측면과 영양소에 의한 측면으로 나눌 수 있다. 활성산소종을 해독하는 효소로는 superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase 등을 들 수 있으며, 이들은 셀레늄, 구리, 아연, 망간 등의 미량 영양소에 의존적이다. Superoxide dismutases (SODs)는 superoxide anion ($\cdot O_2^-$)을 산소(O_2)와 과산화수소(H_2O_2)로 분해하는 역할을 한다.(7,8) SOD 효소는 모든 호기성 세포와 외세포 체액(extracellular fluids)에 존재하며,(9) 효소의 작용에는 구리, 아연, 망간과 철 등의 보조인자가 필요하다. SOD는 이러한 미량 영양소 의존성과 재조합 시 반감기가 단축된다는 점 때문에 치료제로써 부적합하여 polyethylene glycol, ficoll, hyaluronic acid, albumin 등에 연결한 수정된 형태의 물질이 개발되어 사용되고 있다. SOD는 동물 모델에서 심정지 용액과 관절염 환자의 활액에 투여한 경우 효과가 일부 보고된 바 있다.(10,11) Catalases는 철이나 망간 같은 보조인자를 이용하여 과산화수소(H_2O_2)가 물(H_2O)과 산소(O_2)로 전환되는 것을 촉진시켜준다.(12,13) 이것은 대부분의 진핵세포의 peroxisomes에 존재한다. 과산화수소(H_2O_2)의 감소를 촉진시키는 효소로 Peroxidases가 있다(Fig. 1). 영양소로서의 항산화제로는 α -tocopherol (비타민 E), ascorbic acid (비타민 C), β -carotene, cysteine, taurine 등이 알려져 있다. 영양소들은 세포 시토졸(cytosol)과 혈장(blood plasma)에서 산화제와 반응을 한다. 비타민 C는 대표적인 수용성 항산화제이고, 비타민 E는 지용성 항산화제로 lipid peroxidation으로부터 세포막을

보호해준다. 셀레늄, 구리 등은 항산화 영양소이나 자체적인 항산화 기능은 없고 보조적인 역할을 한다. Glutathione (GSH)은 cysteine, glutamate, glycine 등으로 이루어진 tripeptide로 주요 항산화제이며 비타민 E 및 비타민 C의 대사와 연관이 있다.(14) GSH는 세포막을 쉽게 통과할 수 없기 때문에 에스테르화한 합성물로 생산되어 정맥 투여를 통해 만성 간질환을 치료하고자 한 시도가 있었고, 이 때 부작용은 적었으나 그 효과 또한 불분명하였다.(15) N-acetylcysteine은 가장 널리 연구된 항산화제 중 하나이지만, 임상적으로는 아세트아미노펜 중독의 치료 및 기관지 질환의 치료에 제한적으로 이용되고 있다.(16) 비타민 C와 E는 잘 알려진 수용성 및 지용성 항산화제이나 임상적으로는 항산화제보다는 비타민으로서만 이용되고 있다.(17) 항산화제는 또한 산화제를 생산하는 pro-oxidants의 역할을 한다. 예를 들면 항산화제인 비타민C는 펜톤반응(Fenton reaction)을 통해 금속 철(metal ions)을 감소시켜 유리기(free radicals)를 생성한다.(18,19)



2. 질병의 예방을 위한 항산화제 사용의 의의

질병의 예방 차원에서 주로 과일과 야채를 먹는 사람들에게서 심장병과 몇몇 신경 질환의 발생이 감소하였다는 결과가 나오면서 과일과 야채가 항산화제의 좋은 공급원으로 알려지게 되었다. 그래서 이에 대해 항산화제로써 비타민의 투여가 질병의 예방에 효과가 있는지에 대한 임상 연구가 진행되었다. National Health and Nutrition Examination Surveys (NHENES)에서 체내에 비타민 C의 농도가 낮으면 치명적 심장 질환의 위험도가 높아지고, 사망률의 위험도도 증가한다고 보고하였다.(20,21) 그러나 다른 여러 연구에서는 비타민 C의 투여가 심장혈관 질환을 예방하는 효과의 대한 증거를 발견하지 못했다고 보고하였다.(22-24) 비타민 E의 투여는 폐암의 발생률을 낮추고, 치명적 관상동맥 심장병의 발생을 약간 낮추었으나, 치명적이지 않는 심장병에 있어서는 효과가 없다고 하였다.(25,26) 그러나 다른 연구에서는 치명적이지 않는 심장병에서도 효과가 있다고 보고하였다.(27) 한편 비타민 E가 심장병의 예방에 있어 의미있는 효과는 없다고 보고하는 연구들도 있다.(28,29) The Physicians' Health Study II에서 50세 이상의 미국 성인 남자 14,641명을 대상으로 비타민 C는 매일 500 mg, 비타민 E는 격일로 400 IU를 투여한 결과 심장혈관 질환과 뇌졸중의 발생 및 심혈관 질환에 의한 사망에 있어 대조군에 비해 의미 있는 효과가 없었다고 보고했다.(30) 또한,

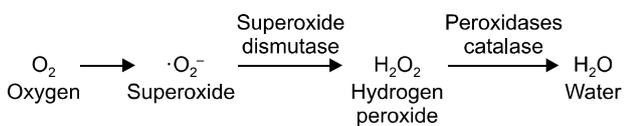


Fig. 1. Enzymatic pathway for detoxification of reactive oxygen species.

Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS)에서도 8,171명의 심장질환의 과거력이 있거나 위험인자를 3가지 이상 가지고 있는 성인 여성들에 대해 비타민 C, E 및 카로틴을 투여했으나 그 효과를 증명하지는 못했다.(31) 한편, SU.VI.MAX Study는 13,017명의 프랑스 성인을 대상으로 비타민 C, E, 카로틴, 셀레늄과 아연 등을 투여한 경우 전체 암 발생, 심혈관 질환의 발생 및 모든 사망률에는 차이를 보이지 않았지만, 남성에게 있어 항산화제가 암 발생과 모든 사망률을 감소시키는 이득이 있다고 보고하였다.(32) 결론적으로 산화 스트레스(oxidative stress)가 인체에 좋지 않은 영향을 주는 것은 잘 알려져 있으나, 질병의 예방을 위해 항산화제인 비타민을 투여하는 것이 심장병의 발생률이나 다른 질환의 진행률을 낮추어 준다는 점에 대한 명백한 연구는 아직까지 없다.(33,34)

3. 임상에서의 항산화제 적용

영양 지원이 필요한 중환자는 항산화 방어 기제가 취약한 것으로 알려져 있다.(5,14,35,36) 항산화 방어 기제를 강화하기 위한 방법으로 항산화 영양소의 투여, 항산화 효소에 필요한 미량 원소의 투여, 활성 산소 제거제(oxygen radical scavenger)의 투여 등의 전략을 시도할 수 있다. 항산화제의 투여에 대한 한 초기 임상 연구에 따르면, 둔상에 의한 외상 환자는 혈중 비타민 C와 E가 감소되어 있고 산화제(oxidants)가 증가되어 있다는 관찰 결과에 근거하여 이들에게 비타민 C와 E를 1주간 정맥 투여한 결과 호중구의 기능이 개선되었다는 보고가 있었다.(36) 유사한 연구로 화상 환자에서 항산화 작용을 갖는 미량 영양소(구리, 셀레늄, 아연)의 혈중 및 뇨중 농도가 감소되어 있었으며, 이들에게 구리를 4.5 mg, 셀레늄은 190 µg, 아연을 40 mg을 다량 정맥 투여한 결과 피부 이식편의 필요가 감소하였다고 보고했다.(35) 특히 외과 환자에서는 수술 후 허혈-재관류 손상, 철과 구리 등 금속 계열 영양소의 compartmentalization, 염증 반응의 활성화 등에 의해 산화 스트레스와 조직 손상이 일어나게 된다.(37) 관상동맥우회술을 시행하는 경우 재관류에 의한 산화 스트레스가 증가하게 되는데, 비타민 E, 비타민 C 및 allopurinol을 수술 후에도 경구투여한 결과 합병증이 감소하고 심기능이 개선되었다는 보고가 있으며, 심우회술을 시행한 환자에게 고용량의 비타민 C를 투여한 경우 수술 후 부정맥(심방 세동)의 발생률이 유의하게 감소하였다고 보고했다.(38,39) 한편, 사지 보존술(limb salvage surgery)을 시행한 환자에게 비타민 E 5 mg, 비타민 C 500 mg, 비타민 A 5.5 mg, 비타민 B 복합제 등을 정맥 투여하는 항산화제 “카테일 요법”을 시행한 결과 혈중 지질 과산화물(lipid

peroxides)이 상대적으로 감소하고 사지의 부종이 감소하였다고 보고했다.(40) 허혈-재관류 현상과 연관된 장기 이식 분야에서도 유사한 연구들이 시행되었다. 신장 이식 환자에서 혈중 항산화제 농도가 감소하고 지질 과산화(lipid peroxidation)의 부산물이 증가한다는 연구 결과에 따라 비타민 합성물을 투여하는 무작위 비교 시험에서 이식 후 신기능이 비타민 투여 후 개선됨을 보고하였다.(41) 그러나, 간이식에서도 이러한 연구의 일환으로 고용량의 N-acetylcysteine 투여를 시도하였으나, 이전의 연구와는 달리 아미노산의 소실과 이식 편으로부터 요소 질소의 배출이 증가하여 전체적으로 이화작용이 촉진되었음을 확인하였고, 이에 따라 항산화제 치료의 부작용에 대해서도 경각심을 갖게 되는 계기가 되었다.(42) 항산화제는 염증성 질환의 개선을 위해서도 시도되었다. 재발성 체장염에서 셀레늄, β-carotene, 비타민 E, L-methionine 등을 5개월간 장기간 경구 투여한 결과 통증을 개선하고 재발을 억제하는 효과를 보였다.(43) 항암 치료 중인 환자에 대한 항산화제 요법의 효과에 대한 연구도 이루어졌다. 항암제는 환자들의 체내에서 산화 스트레스와 활성산소종의 생산을 증가시키는 역할을 하며, 이에 따라 항산화 영양소의 요구량이 증가하게 된다.(44,45) 골수 이식 환자에게 시행한 한 무작위 비교 연구에서 비타민 C, β-carotene 등을 고용량 항암 치료 전에 투여했을 때 혈중 지질 과산화물이 유의하게 감소하였다고 보고했다.(46)

비타민 C의 요구량은 비흡연가는 1일 60 mg, 흡연가는 140 mg 정도로 알려져 있다. 그러나 정맥 영양에서 필요한 비타민 C는 중환자의 경우 항산화 효과를 위해 그 요구량이 매우 증가할 수 있으며, 따라서 비타민 C의 고용량 투여에 대한 연구가 진행되고 있다.(47) 쇼크 환자에게 비타민 C의 혈중 농도가 상당히 감소되어 있으며 이를 회복하기 위해서는 3 g 가량 고용량의 비타민 C가 필요하다. 따라서 정맥 영양에서 일반적으로 추천되는 용량인 1일 100 mg은 이러한 환자들에게는 부족할 것이라고 추정할 수 있다. 한편, 일반적으로 추천되고 있는 비타민 E의 요구량은 1일 10 IU 정도이지만, 이 또한 충분한 항산화 효과를 위해서는 부족하다는 연구가 있으며, 특히 지방유제(lipid emulsion)를 투여하는 경우 고도불포화지방산(polyunsaturated fatty acid, PUFA)을 지질과산화로부터 보호하기 위해 추가적인 비타민 E의 투여가 필요하게 된다.(48) 성인에서는 1일 3,200 IU까지 경구 투여한 경우에도 뚜렷한 부작용이 보고된 바가 없기 때문에, 중환자에게 보다 적극적인 비타민 E의 공급이 필요하다는 주장이 제기되고 있다.

그러나 이러한 항산화제 치료의 유용성에 대한 다양한 연구 결과에도 불구하고 임상에서의 적용은 널리 받아들여지지 않

고 있다. 그 이유로는 첫째, 활성산소족의 생산은 모든 조직에서 이루어지며, 이들의 화학 반응 또한 비특이적이어서 다양한 조직의 특정 효과를 판명하기 어렵고, 둘째, 인체 혈액과 조직에는 풍부한 항산화제가 존재하고 있으므로 항산화제의 외부 투여가 효과를 보이기 어려우며, 셋째, 임상 실험이 시도된 일부 효소 억제제는 간기능 장애와 같은 부작용을 보이기도 하고, 넷째, 천연물에서 분리된 항산화제의 경우 내독소와 같은 오염 물질을 포함하고 있어 결과를 판명하기 어렵고, 다섯째, 항산화제를 함유한 다양한 천연 음식물의 섭취를 통한 효능에 대한 이점을 정확하게 밝혀내기 어렵다는 점 등을 들 수 있다.(49)

결 론

다양한 항산화제의 사용은 긍정적인 효과를 나타내지만 유익한 효과 면에서의 연구는 아직은 미약한 수준이다. 체내에서 활성산소족의 생산은 불가피하다. 따라서 건강에 있어 항산화제의 사용은 중요할 수 있다. 그러나 활성산소족과 항산화제 사이의 균형을 유지하기 위한 치료는 신중하게 시도되어야 하며, 항산화제로서의 비타민과 다른 미량원소의 적절한 치료 용량에 대한 연구는 아직 진행 중에 있다.

REFERENCES

1. Meeks JC, Elhai J, Thiel T, Potts M, Larimer F, Lamerdin J, et al. An overview of the genome of *Nostoc punctiforme*, a multicellular, symbiotic cyanobacterium. *Photosynth Res* 2001;70:85-106.
2. Herdman M, Janvier M, Rippka R, Stanier RY. Genome size of cyanobacteria. *J Gen Microbiol* 1979;111:73-85.
3. Spolaore P, Joannis-Cassan C, Duran E, Sambert A. Commercial applications of microalgae. *J Biosci Bioeng* 2006;101:87-96.
4. Karmali RA. Historical perspective and potential use of n-3 fatty acids in therapy of cancer cachexia. *Nutrition* 1996;12(1 Suppl):S2-4.
5. Ziegler TR. Glutamine supplementation in catabolic illness. *Am J Clin Nutr* 1996;64:645-7.
6. Ziegler TR, Leader LM, Jonas CR, Griffith DP. Adjunctive therapies in nutritional support. *Nutrition* 1997;13(9 Suppl):64S-72S.
7. Ho YS, Magnenat JL, Gargano M, Cao J. The nature of antioxidant defense mechanisms: a lesson from transgenic studies. *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 5:1219-28.
8. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med* 2002;33:337-49.
9. Bannister JV, Bannister WH, Rotilio G. Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutase. *CRC Crit Rev Biochem* 1987;22:111-80.
10. Schlafer M, Kane PF, Kirsh MM. Superoxide dismutase plus catalase enhances the efficacy of hypothermic cardioplegia to protect the globally ischemic, reperfused heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:830-9.
11. Aaseth J, Haugen M, Førre O. Rheumatoid arthritis and metal compounds--perspectives on the role of oxygen radical detoxification. *Analyst* 1998;123:3-6.
12. Van Camp W, Inzé D, Van Montagu M. The regulation and function of tobacco superoxide dismutases. *Free Radic Biol Med* 1997;23:515-20.
13. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:192-208.
14. Bray TM, Taylor CG. Enhancement of tissue glutathione for antioxidant and immune functions in malnutrition. *Biochem Pharmacol* 1994;47:2113-23.
15. Wellner VP, Anderson ME, Puri RN, Jensen GL, Meister A. Radioprotection by glutathione ester: transport of glutathione ester into human lymphoid cells and fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:4732-5.
16. Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:277-85.
17. Clarke R, Armitage J. Antioxidant vitamins and risk of cardiovascular disease. Review of large-scale randomised trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:411-5.
18. Duarte TL, Lunec J. Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic Res* 2005;39:671-86.
19. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J* 1999;13:1007-24.
20. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and cardiovascular disease prevalence in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Ann Epidemiol* 1999;9:358-65.
21. Simon JA, Hudes ES, Tice JA. Relation of serum ascorbic acid to mortality among US adults. *J Am Coll Nutr* 2001;20:255-63.
22. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
23. Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Hu FB, Manson JE, et al. Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:246-52.
24. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156-62.
25. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
26. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, Heinonen OP, Taylor PR, Albanes D, et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998;158:668-75.
27. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
28. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.
29. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
30. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomised controlled trial. *JAMA* 2008;300:2123-33.

31. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2007;167:1610-8.
32. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
33. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:56-65.
34. Roberts LJ 2nd, Oates JA, Linton MF, Fazio S, Meador BP, Gross MD, et al. The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans. *Free Radic Biol Med* 2007;43:1388-93.
35. Berger MM, Cavadini C, Chioloro R, Guinchard S, Krupp S, Dirren H. Influence of large intakes of trace elements on recovery after major burns. *Nutrition* 1994;10:327-34.
36. Maderazo EG, Woronick CL, Hickingbotham N, Jacobs L, Bhagavan HN. A randomized trial of replacement antioxidant vitamin therapy for neutrophil locomotory dysfunction in blunt trauma. *J Trauma* 1991;31:1142-50.
37. Baines M, Shenkin A. Lack of effectiveness of short-term intravenous micronutrient nutrition in restoring plasma antioxidant status after surgery. *Clin Nutr* 2002;21:145-50.
38. Sisto T, Paaianen H, Metsä-Ketelä T, Harmoinen A, Nordback I, Tarkka M. Pretreatment with antioxidants and allopurinol diminishes cardiac onset events in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1519-23.
39. Lally JA, Gnall EM, Seltzer J, Kowey PR. Non-antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: a review of non-antiarrhythmic agents in prevention of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2007;18:1222-8.
40. Rabl H, Khoschsorur G, Petek W. Antioxidative vitamin treatment: effect on lipid peroxidation and limb swelling after revascularization operations. *World J Surg* 1995;19:738-44.
41. Rabl H, Khoschsorur G, Colombo T, Petritsch P, Rauchenwald M, Kölltringer P, et al. A multivitamin infusion prevents lipid peroxidation and improves transplantation performance. *Kidney Int* 1993;43:912-7.
42. Taut FJ, Breikreutz R, Zapletal CM, Thies JC, Babylon A, Martin E, et al. Influence of N-acetylcysteine on hepatic amino acid metabolism in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2001;14:329-33.
43. Uden S, Schofield D, Miller PF, Day JP, Bottiglier T, Braganza JM. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:229-40.
44. Jonas CR, Puckett AB, Kurtz JC, Griffith DP, Newman ML, Furr CE, et al. High-dose chemotherapy decreases plasma glutathione (GSH) in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT). *FASEB J* 1997;11:A649.
45. Jonas CR, Ziegler TR. Nutrition support and antioxidant defenses: a cause for concern? *Am J Clin Nutr* 1998;68:765-7.
46. Clemens MR, Waladkhani AR, Bublitz K, Ehninger G, Gey KF. Supplementation with antioxidants prior to bone marrow transplantation. *Wien Klin Wochenschr* 1997;109:771-6.
47. Berger MM. Vitamin C requirements in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S70-8.
48. Biesalski HK. Vitamin E requirements in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S92-104.
49. Suzuki K. Anti-oxidants for therapeutic use: why are only a few drugs in clinical use? *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:287-9.