

## Interleukin-1으로 유도된 흰쥐 급성폐손상에서 Aerosolized Vitamin-E의 전처리 효과

정진홍 · 신경철

영남대학교 의과대학 내과학교실

Effect of on Aerosolized Vitamin E Pretreatment on Interleukin-1  
Induced Acute Lung Injury in Rats

Jin Hong Chung, Kyeong-Cheol Shin

*Department of Internal Medicine,  
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

**Background** : Interleukin-1 (IL-1) and neutrophil appear to contribute to the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS). Reactive oxygen species, as well as elastase released from activated neutrophil, are thought to play pivotal roles in the experimental models of acute lung leak. This study investigated whether aerosolized vitamin E can attenuate acute lung injury induced by IL-1 in rats.

**Materials and Methods** : We intratracheally instilled either saline or IL-1 with and without pretreatment with aerosolized vitamin E in rats. After 5 hours of intratracheal instillation, lung lavage neutrophils, lung lavage protein concentration, lung myeloperoxidase(MPO) activity and lung wet weight to dry weight ratio(WW/DW) were measured in rat.

**Results** : In rats given IL-1 intratracheally, lung lavage neutrophils, lung lavage protein concentration, lung MPO activity and WW/DW were higher. Pretreatment with aerosolized vitamin E decreased lung lavage neutrophils, lung MPO activity and WW/DW in rats given IL-1 intratracheally.

**Conclusion** : These results suggest that direct pulmonary supplement of vitamin E decreases

lung inflammation and leak in rats given IL-1 intratracheally.

**Key Words:** Acute lung injury, Interleukin-1, Aerosolized vitamin E

## 서 론

급성폐손상은 다양한 원인으로 초래되는 폐의 염증 및 투과성 증가로 임상적, 방사선학적, 생리학적 이상을 나타내는 증후군이며, 이 중 성인형호흡곤란증후군(adult respiratory distress syndrome, ARDS)은 급성폐손상 중 가장 심각한 질환이다.<sup>1)</sup> Ashbaugh 등<sup>2)</sup>이 인공호흡보조 치료를 받던 272명 중에 임상양상 및 병태생리학적 변화, 병리조직학적 변화가 신생아의 호흡곤란증후군과 매우 비슷한 12명의 ARDS 환자들을 처음 보고한 이래, 수많은 연구논문들이 발표되었으나 아직도 ARDS의 정의 및 발병기전에 대해서도 논란이 많다. 또한 인공호흡보조기술 등의 보전요법기술이 많이 발전하였음에도 불구하고 ARDS의 사망률은 50~70%에 달하고 있는 실정이다.

ARDS를 초래하는 급성폐손상의 발병기전은 아직도 명확히 밝혀지지 못하였으나 여러 종류의 세포와 매개체 그리고 여러 가지의 체액성 요소들이 복잡하게 얽혀 폐의 혈관내피세포와 폐포상피세포의 손상을 일으켜 폐포 모세혈관막의 투과성 증가로 인한 비심인성 폐부종으로 알려져 있다. 특히 proinflammatory cytokine인 interleukin(IL)-1과 호중구는 급성폐손상의 발병기전에 핵심적으로 관여한다고 보고되었고, 활성화된 호중구에서 유리되는 활성화 산소기에 의한 조직손상은 단백유출을 일으켜 급성폐손상의 발병에 아주 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.<sup>3,4)</sup> 한편 vitamin-E는 활성화산소

기 제거제로, vitamin-E의 폐내농도를 증가시켰을 때 산화성 폐손상을 감소시킨다고 보고되었고,<sup>5-7)</sup> Hybertson 등<sup>8,9)</sup>은 급성폐손상 동물 모델에서 vitamin-E를 고압으로 압축된 CO<sub>2</sub> 가스에 연결하여 aerosol로 만들어 폐 내로 분무했을 때, 빠른 시간 내 폐 내에 골고루 분포하였고 산화성폐손상도 감소시켰다고 보고하였다.

본 연구는 IL-1을 흰쥐의 기도내로 주입하여 유발된 급성폐손상 모델에서 aerosolized vitamin E 전처치가 폐의 염증 및 단백유출에 미치는 영향을 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험대상 및 재료

실험동물은 Sprague-Dawley종의 평균체중이 300~350 g인 수컷 흰쥐를 5 마리씩 네 군으로 나누었다. I 군은 생리식염수를 기도내로 주입하였고, II 군은 IL-1을 기도내로 주입하였으며, III 군은 aerosolized vitamin-E로 전처치 후 IL-1을 기도내로 주입하였고, IV 군은 aerosolized vitamin-E acetate로 전처치 후 IL-1을 기도내로 주입하였다. IL-1은 R & D system사로부터 구입하였고, vitamin-E 및 vitamin-E acetate는 Sigma Chemical사로부터 구입하였다.

### 2. 실험 방법

흰쥐를 methoxyflurane 흡입으로 마취시킨

후, teflon catheter를 기도내 삽입하고 IL-1 50 ng을 생리식염수 0.5 mL에 섞어 기도내로 빨리 주입하였다. Placebo로 사용한 생리식염수는 위와 같은 방법으로 기도내로 투여하였다. Vitamin-E 및 vitamin-E acetate 전처치는 IL-1를 기도내 주입 전 고압으로 압축된 CO<sub>2</sub> 가스에 연결하여 aerosol로 만들어 폐내로 분무하게 고안된 Isco사의 acryl exposure chamber에서 30분간 시행하였다.<sup>8)</sup>

5시간이 경과한 후 흰쥐를 다시 마취시켜 기도내 삽관을 삽입하고 생리식염수 6.0 mL를 폐내로 서서히 주입하여 다시 회수하는 폐세척을 시행하였다. 회수된 세척액에서 호중구수 및 단백질을 측정하였다. 그리고 개흉술로 얻은 폐조직에서 호중구의 침윤정도를 알기 위해서 폐조직내 myeloperoxidase (MPO) 활성도를 측정하였다.

폐모세혈관의 단백유출의 정도를 알기 위해서 폐의 wet weight와 dry weight를 측정하여 wet/dry weight ratio (WW/DW)를 구하였다.

### 3. 통계처리

모든 성적은 평균±표준오차로 표시하였고,

실험군간의 통계적 유의성은 ANOVA test로 검정하여 p<0.05을 통계적으로 유의하다고 인정하였다.

## 결 과

I 군, II 군, III 군 및 IV 군에서의 폐세척액의 호중구수 및 단백질치, 폐조직 내 MPO 활성도 그리고 WW/DW는 표 1에 나타내었다.

### 1. IL-1에 의한 급성폐손상

IL-1을 기도내로 주입한 II 군에서 생리식염수를 기도내로 주입한 I 군보다 폐세척액의 호중구수 및 단백질치, 폐조직내 MPO 활성도 그리고 WW/DW 등 모든 측도에서 유의하게 증가되었다(P<0.05).

### 2. 급성폐손상에 대한 aerosolized vitamin-E 전처치의 영향

IL-1을 기도내로 주입한 II 군, III 군 그리고 IV 군을 비교하였을 때, aerosolized vitamin-E로 전처치한 III 군에서는 전처치 하지 않은 II 군 보다 폐세척액의 호중구수 및 단백질치, 폐

Table 1. Effect of aerosolized vitamin-E pretreatment on interleukin-1(IL-1) induced lung injury in rats

Variables	Group I (Saline)	Group II (IL-1)	Group III (IL-1 + Vit-E)	Group IV (IL-1 + Vit-E acetate)
Lung lavage leukocyte (×10/mL)	0.06±0.02	4.45±1.31*	1.31±0.47 <sup>†</sup>	2.27±1.86 <sup>‡</sup>
Lung lavage protein (mg/mL)	0.07±0.01	2.09±0.05*	1.15±0.06 <sup>†</sup>	1.92±0.07 <sup>‡</sup>
MPO activity (u/g lung)	4.24±1.54	33.63±4.89*	21.34±4.78 <sup>†</sup>	35.37±9.18 <sup>‡</sup>
WW/DW	4.98±0.25	6.61±0.94*	5.35±0.63 <sup>†</sup>	6.53±0.26 <sup>‡</sup>

Values are the mean ± SE. \* : P<0.05 for group I versus group II.

<sup>†</sup> : P<0.05 for group II versus group III. <sup>‡</sup> : not significant for group II versus group IV.

조직내 MPO 활성도, WW/DW 모두 유의하게 감소되었고( $P < 0.05$ ), aerosolized vitamin-E acetate로 전처치한 IV 군과 전처치하지 않은 II 군 사이에는 유의한 차이가 없었다.

## 고 찰

급성폐손상의 발병에는 생물학, 생화학, 생리학적인 기전이 다양하게 관여하며, 특히 proinflammatory cytokine인 IL-1과 호중구는 급성폐손상의 발병기전에 아주 중요한 역할을 한다. 활성화된 호중구에서 유리되는 활성화 산소기는 폐의 혈관내피세포와 폐포상피세포의 손상을 일으켜 폐포 모세혈관막의 투과성 증가로 인한 급성폐손상을 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>3, 4)</sup>

동물실험에서 급성폐손상시 폐세척액과 폐조직에서 IL-1의 농도 및 호중구수의 증가는 이미 보고되었으며, IL-1의 폐내 국소적인 상승이 폐내 활성화된 호중구의 유입을 조장시킨다는 것도 보고되었다.<sup>10-17)</sup> 본 실험에서도 IL-1을 기도로 주입하였을 때, 폐세척액의 호중구수가 증가된 소견을 보였으며 폐조직의 호중구 침윤정도를 나타내는 폐조직 내 MPO활성도도 증가되었다. 그리고 폐세척액의 단백질량 증가 및 WW/DW의 증가된 소견을 보여 IL-1의 기도주입시 급성폐손상을 확인할 수 있었다.

급성폐손상의 치료에 여러 가지 치료들이 시도되는 데도 불구하고 ARDS의 사망률은 여전히 감소되지 않고 20년 전이나 유사하다. 장차 급성폐손상의 치료는 호흡보조치료의 개발 등 더 나은 지지요법, 잘 고안된 임상실험, ARDS의 조기진단, 발병기전에 관여하는 매개체의 차단체요법등에 초점이 맞추어지고 있다. 급성

폐손상의 발생기전에 근거하는 치료법으로 corticosteroid, prostaglandin E1, cyclooxygenase 억제제, elastase 억제제 등이 동물실험에서 좋은 성적을 보고하고 있으며, 활성화산소기 제거제도 이러한 치료법의 일환으로 최근에 합성제제가 개발되어 급성폐손상의 치료에 대한 연구가 시작되고 있다.<sup>18)</sup>

신체에서는 독성의 활성화산소기(hydrogen peroxide, hydroxyl radicals, superoxide anions)에 대응하기 위해서 항산화 방어기전은 필수적이다. 활성화산소기 제거제에는 superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase 같은 enzyme 종류와 vitamin-E, selenium, vitamin-C 같은 내인성 활성화산소기 제거제들이 있다. Vitamin-C (ascorbic acid) 와 glutathione 은 수용성 활성화산소기 제거제로 혈장과 세포 cytosol 내에서 빨리 제거되며, catalase는 oxygen radical scavenger로 주로 cytosol과 혈장에서 작용하여 세포막을 통과하지 못하여 임상적으로 도움이 되지 못한다고 알려져 있다. 반면 vitamin-E는 지용성 활성화산소기 제거제로 혈장의 지질 분획 및 세포막의 지질 구성분에서 작용하며 세포막에서 산화제 손상의 중요 부분인 lipid peroxidation 과정을 주로 보호한다.<sup>19, 20)</sup>

Guinea pig 및 양의 동물모델에서 SOD 및 catalase의 투여로 폐손상의 감소, 폐동맥압의 감소, 폐혈관저항의 감소 및 미세혈관의 투과성의 감소를 관찰할 수 있었으나, 이러한 enzyme 은 혈중 반감기가 5~6분 정도로 매우 짧고 세포막을 통과하지 못하므로 임상적 유용성은 제한되어 있다.<sup>21, 22)</sup> Boissinot 등<sup>23)</sup>과 Turrens 등<sup>24)</sup>은 이러한 점을 보완하기 위해서 SOD 및 catalase에 heparin을 부착시켜 투여하거나

liposome에 encapsulation 시켜 투여했을 때, 폐포내피세포에서 이러한 enzyme의 섭취 및 유용성이 향상되었다고 하였다. 그러나 이러한 enzyme의 과잉공급은 hydrogen peroxide의 생성을 조장시켜 인체에 독성이 있을 수 있다.

활성화-산소기를 생성을 억제하는 약물적 시도도 보고되고 있다. Desferrioxamine으로 iron chelation시켜 ARDS의 실험모델에서 효과가 있었고,<sup>25)</sup> allopurinol을 ischemia-reperfusion 손상모델에서 xanthine oxidase의 활성도를 억제시켜 폐손상을 감소시킬 수 있다고 한다.<sup>26)</sup>

N-acetylcysteine (NAC)은 thiol기를 함유한 구조물로, 세포내에서 cysteine의 대사를 촉진시켜 glutathione의 농도가 증가되어 활성화-산소기의 scavenger로 작용한다. NAC의 ARDS 치료효과에 대한 임상실험결과가 몇몇 보고되고 있다. Jepsen 등<sup>27)</sup>은 66명의 ARDS 환자에 NAC를 6일 동안 정주했을 때, 환자의 흉부방사선 소견, 동맥혈 산소분압 및 환자의 예후에서 NAC를 주입하지 않은 군에 비해서 차이가 없었다고 보고하였다. 반면 Suter 등<sup>28)</sup>은 경증 혹은 중등증의 ARDS 환자에 3일간 NAC를 주입했을 때, NAC를 주입하지 않은 군과 비교해서 중증으로 ARDS 진행률은 차이가 없었으나 동맥혈산소분압에서 개선이 있었고 인공호흡기치료의 요구도 감소시킬 수 있었다고 보고하였다. 이후에도 NAC 및 procysteine에 대한 임상연구가 보고되고 있으나 아직까지 급성폐손상의 치료로 일률적인 사용은 권장되지는 않고 있다.

Vitamin-E은 지용성 물질로 세포막에서 lipid peroxidation을 억제하는 신체내의 주된

antioxidant이다. 또한 vitamin-E 결핍 동물모델에서 산화성 손상에 감수성이 높으며 vitamin-E 공급으로 이러한 손상을 감소시킬 수 있음이 증명되었다.<sup>5-7)</sup> Vitamin-E를 경구 혹은 정맥을 투여했을 때는 수 시간 혹은 수일동안 투여 시 폐조직 내 vitamin-E의 농도가 증가되는 것이 보고되었고,<sup>29, 30)</sup> vitamin-E를 liposomal formulation 해서 기도내로 직접 투여했을 때는 폐조직 내 농도를 빠른 시간 내 증가시켰지만 폐 내에 골고루 분포되지 않고 또한 치명적이기도 하였다 고 보고되었다.<sup>31)</sup> 반면, Hybertson 등<sup>8, 9)</sup>은 급성폐손상 동물모델에서 vitamin-E를 고압으로 압축된 CO<sub>2</sub> 가스에 연결하여 aerosol로 만들어 폐 내로 분무했을 때, 빠른 시간 내 폐 내 골고루 분포하였고 위험하지도 않았다고 보고하였고 산화성 폐손상도 감소시켰다고 보고하였다. 본 실험에서는 급성폐손상모델에 Hybertson 등이 시행한 방법으로 aerosolized vitamin-E 전처치 하였을 때 폐세척액의 호중구 및 단백질량, 폐조직 MPO 활성도, WW/DW가 유의하게 감소되었다. 이 결과는 활성화 산소기 제거제인 aerosolized vitamin-E의 전처치로 폐세척액과 폐조직의 호중구를 감소시키고 단백질유출도 감소시켜 급성폐손상을 억제할 수 있을 것으로 생각한다.

이외에도 dimethylthiourea, nitric oxide, methylene blue 등도 활성화 산소기에 대한 scavenger로 보고되어 동물실험에서 그 효용성이 보고되었고, lazardol (21-aminosteroid)는 세포막에서만 작용해서 lipid peroxidation을 억제제로 고안된 nonglucocorticoid 제제로 급성폐손상에서의 효과에 대해 동물실험 중이다.<sup>32-35)</sup>

## 요 약

Proinflammatory cytokine인 IL-1과 호중구는 급성폐손상의 발병기전에 관여한다고 알려져 있다. IL-1을 기도 내 주입시 호중구의 폐 침윤이 일어나며, 활성화된 호중구에서 분비된 활성 산소기는 급성폐손상을 일으킨다. 한편 vitamin-E는 활성산화소기 제거제로, vitamin-E의 폐 내 농도를 증가시켰을 때 산화성 폐손상을 감소시킨다고 보고되어 본 연구는 IL-1을 흰쥐의 기도내로 주입하여 유발된 급성폐손상 모델에서 aerosolized vitamin-E 전처치가 폐의 염증 및 단백유출에 미치는 영향을 알아보았다.

실험대상은 흰쥐로 하였고, 기도 내 IL-1을 주입하고 무작위로 aerosolized vitamin-E로 전처치한 군과 전처치하지 않은 군으로 나누었다. 기도주입 5시간이 경과한 후 흰쥐에서 폐 세척을 시행하여 회수된 세척액에서 호중구수 및 단백량을 측정하였다. 그리고 개흉술로 얻은 폐조직에서 호중구의 침윤정도를 알기 위해서 폐조직내 myeloperoxidase (MPO) 활성도를 측정하였다. 그리고 폐모세혈관의 단백유출의 정도를 측정하기위해서 lung wet/dry weight ratio (WW/DW)를 구하였다.

그 결과로 IL-1을 기도내로 주입한 군은 폐 세척액의 호중구 및 단백량치, 폐조직 내 MPO 활성도 그리고 WW/DW 등 모든 측도에서 유의하게 증가되었다. 급성폐손상모델에 aerosolized vitamin-E로 전처치한 군에서 폐 세척액의 호중구 및 단백량치, 폐조직내 MPO 활성도, WW/DW 등 모두 유의하게 감소되었다.

결론적으로 IL-1의 기도 내 주입으로 유발

된 급성폐손상모델에서 aerosolized vitamin-E 전처치는 폐의 염증과 단백유출을 감소시켜 급성폐손상을 억제시키는 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Mar;149(3 pt 1):818-24.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adult. *Lancet* 1967 Aug 12;2(7511):319-23.
3. 장 준: 성인성 호흡곤란 증후군의 병태생리. *대한내과학회지* 1994;46(suppl II):198-205.
4. Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992 Feb 22;339(8791):466-9.
5. Dillard CJ, Litor RE, Savin WM, Dumelin E, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol* 1978 Dec 25;45(6):927-32.
6. Yoshikawa T, Furukawa Y, Murakami M, Vatanabe K, Kondo M. Effect of vitamin E on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Thromb Haemost* 1982 Oct 29;48(2):235-7.
7. Chow CK. Vitamin E and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1991;11(2):215-32.
8. Hybertson BM, Leff JA, Beehler CJ, Barry PC, Repine JE. Effect of vitamin E deficiency and supercritical fluid aerosolized vitamin E supplementation on interleukin-1 induced oxidative lung injury in rats. *Free Radic Biol Med* 1995 Mar;18(3):537-42.
9. Hybertson BM, Kitlowski RP, Jepson EK,

- Repine JE. Supercritical fluid-aerosolized vitamin E pretreatment decreases leak in isolated oxidant-perfused rat lungs. *J Appl Physiol* 1998 Jan;84(1):263-8.
10. Jacobs RF, Tabor DR, Burks AW, Campbell GD. Elevated interleukin-1 release by human alveolar macrophages during the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1989 Dec;140(6):1686-92.
  11. Guidot DM, Stevens EE, Repine MJ, Lucca-Broco AE, Repine JE. Intratracheal but not intravascular interleukin-1 causes acute edematous injury in isolated neutrophil-perfused rat lungs through an oxygen radical mediated mechanism. *J Lab Clin Med* 1994 Apr;123(4):605-9.
  12. Leff JA, Baer JW, Bodman ME, Kirkman JM, Shanley PF, Patton LM, et al. Interleukin-1-induced lung neutrophil accumulation and oxygen metabolite-mediated lung leak in rats. *Am J Physiol* 1994 Jan;266(1 pt 1):L2-L8.
  13. Koh Y, Hybertson BM, Jepson EK, Cho OJ, Repine JE. Cytokine-induced neutrophil chemoattractant is necessary for interleukin-1-induced lung leak in rats. *J Appl Physiol* 1995 Aug;79(2):472-8.
  14. Hybertson BM, Jepson EK, Clarke JH, Spelts RJ, Repine JE. Interleukin-1 stimulates rapid release of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) in rat lungs. *Inflammation* 1996 Oct;20(5):471-83.
  15. Hybertson BM, Bursten SL, Leff JA, Lee YM, Jepson EK, Dewitt CR, et al. Lisofylline prevents leak, but not neutrophil accumulation, in lungs of rats given IL-1 intratracheally. *J Appl Physiol* 1997 Jan;82(1):226-32.
  16. Lee YM, Hybertson BM, Terada LS, Repine AJ, Cho HG, Repine JE. Mepacrine decreases lung leak in rats given interleukin-1 intratracheally. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Mar;155(5):1624-8.
  17. Jung JH, Mun YC, Park HJ, Shin KC, Lee KH. Effect of neutrophil elastase inhibitor, ICI 200,355 on interleukin-1 induced acute lung injury. *yeungnam Univ J Med* 2002;19(1):55-62.
  18. 박성수. 성인성 호흡곤란 증후군의 치료. *대한내과학회지* 1994;46(suppl II):206-215.
  19. Ehrenkranz RA, Ablow RC, Warshaw JB. Prevention of bronchopulmonary dysplasia with vitamin E administration during the acute stages of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1979 Nov;95(5 pt 2):873-8.
  20. Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JMC, Evans TW. Reactive oxygen species in acute lung injury. *Eur Respir J* 1998 Mar;11(3):745-57.
  21. Suzuki Y, Tanigaki T, Heimer D, Wang WZ, Ross WG, Sussman HH, et al. Polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase attenuates septic lung injury in guinea pigs. *Am Res Respir Dis* 1992 Feb;145(2 pt 1):388-93.
  22. Amari T, Kubo K, Kobayashi T, Sekiguchi M. Effect of recombinant human superoxide dismutase on tumor necrosis factor-induced lung injury in awake sheep. *J Appl Physiol* 1993 Jun;74(6):2641-8.
  23. Boissinot M, Kuhn LA, Lee P, Fisher CL, Wang Y, Hallewell RA, et al. Rational design and expression of a heparin-targeted human superoxide dismutase. *Biochem Biophys Res Comm* 1993 Jan 15;190(1):250-6.
  24. Turrens JF, Crapo JD, Freeman BA. Protection against oxygen toxicity by intravenous injection of liposome-entrapped catalase and superoxide dismutase. *J Clin Invest* 1984 Jan;73(1):87-95.
  25. McCord JM. Superoxide radical: controversies, contradictions, and paradoxes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995 Jan;209(2):112-7.
  26. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*

- 1985 Jan 17;312(3):159-63.
27. Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P, Bud MI, Klausen NO. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1992 Jul;20(7):918-23.
  28. Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverriere MC, Ritz R, Perret C. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994 Jan;105(1):190-4.
  29. Seeger W, Ziegler A, Wolf HR. Serum  $\alpha$ -tocopherol levels after high-dose enteral vitamin E administration in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1987;13(6):395-400.
  30. Peake IR, Windmueller HG, Bieri JG. A comparison of the intestinal absorption, lymph and plasma transport, and tissue uptake of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherols in the rats. *Biochem Biophys Acta* 1972 Apr 18;260(4):679-88.
  31. Suntres ZE, Hepworth SR, Shek PN. Pulmonary uptake of liposome-associated  $\alpha$ -tocopherol following intratracheal instillation in rats. *J Pharm Pharmacol* 1993 Jan;45(6):514-20.
  32. Toth KM, Harlan JM, Berger EM, Parker NB, Repine JE. Dimethylthiourea prevents hydrogen peroxide and neutrophil mediated damage to lung endothelial cells in vitro and disappears in the process. *Free Radic Biol Med* 1989;6(5):457-66.
  33. Rubanyi GM, Ho EH, Cantor EH, Lumma WC, Botelho LH. Cytoprotective function of nitric oxide: inactivation of superoxide radicals produced by human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 Dec 31;181(3):1392-7.
  34. Galili Y, Ben-Abraham R, Weinbroum A, Marmur S, Laina A, Volman Y, et al. Methylene blue prevents pulmonary injury after intestinal ischemia-reperfusion. *J Trauma* 1998 Aug;45(2):222-5.
  35. Nakayama M, Hasegawa N, Oka Y, Lutzke B, McCall JM, Raffin TA. Effects of the lazaroid, tirilazad mesylate on sepsis-induced acute lung injury in minipigs. *Crit Care Med* 1998 Mar;26(3):538-47.