

## Aspirin이 출혈성 쇼크로 인한 급성 폐손상에 미치는 효과

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 생리학교실<sup>2</sup>

신태림<sup>1</sup>, 이동욱<sup>2</sup>, 박윤엽<sup>2</sup>

=Abstract=

### Aspirin Reduces Acute Lung Injury in Rats Subjected to Severe Hemorrhage

Tae Rim Shin, M.D.<sup>1</sup>, Dong Uk Lee, M.D.<sup>2</sup>, Yoon-Yub Park, M.D.<sup>2</sup>

Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Physiology<sup>2</sup>, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

**Background** : Hemorrhagic shock and trauma are two of the most common causes of acute lung injury. The activation of cyclooxygenase is one of the important causes of acute lung injury. This study investigated the effect of aspirin, a well-known cyclooxygenase inhibitor, on severe hemorrhage-induced acute lung injury in rats.

**Methods** : The hemorrhagic shock was induced by withdrawing blood; 20ml/kg of B.W., through the femoral artery in 5 min. The mean arterial pressure was recorded through the femoral artery on a polygraph.

**Results** : In the present investigation, the lung tissue myeloperoxidase activity, protein contents and leukocyte counts, in bronchoalveolar lavage fluid, increased significantly 2 and 24 h after the hemorrhage induction. Although the decreased mean arterial pressure spontaneously recovered, acute lung injury occurred after severe hemorrhage. These changes were effectively prevented by a single intravenous injection of aspirin (10 mg/kg of B.W.) 30 min before the hemorrhage.

**Conclusion** : These results suggest that severe hemorrhage-induced acute lung injury is mediated, in part, by the activation of cyclooxygenase. Furthermore, pretreatment of aspirin in acute lung injury-prone patients, or prophylactic treatment of aspirin to the patients with precipitating conditions, could be helpful in the prevention of acute lung injury. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2003, 54:522-531)

---

**Key words** : Hemorrhage, Acute lung injury, Aspirin, Cyclooxygenase.

Address for correspondence:

Yoon-Yub Park, M.D.

Department of Physiology, School of Medicine, Catholic University of Daegu  
3056-6 Daemyung Dong, Nam Gu, Daegu, 705 718, Korea

Phone : 053-650-4475 Fax : 053-621-4106 E-mail : yypark@cataegu.ac.kr

## 서 론

급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)의 병인은 매우 다양하며 그에 따른 발병기전도 매우 다양하여<sup>1</sup>, 각각의 원인 질환에 따른 병태 생리학적인 연구가 진행되고 있으나 최근까지도 치료법이 확립되지 않아 이환율 및 사망율이 매우 높은 질환이다<sup>2</sup>.

ARDS의 대표적인 병리학적 소견은 폐모세혈관에 염증세포 특히 호중구(neutrophil)가 많이 침윤하는 것인데<sup>3</sup>, 이 호중구가 급성 폐손상(acute lung injury)의 주요 원인으로 생각하고 있다<sup>4,5</sup>. 활성화된 호중구는 라이소좀 단백분해효소와 산소기(oxygen radicals)<sup>4-7</sup>를 생산하여 주변 폐조직을 손상시키게 된다고 한다.

염증반응으로 나오는 eicosanoid도 급성 폐손상을 유발하는데, cyclooxygenase 산물(특히 thromboxane A<sub>2</sub>)과 prostacyclin은 폐동맥압을 상승시킨다고 한다<sup>8</sup>. 여러 연구결과에 의하면 산화성 스트레스(oxidative stress)가 이러한 아라키돈산 대사를 변화시키는데 이는 주로 cyclooxygenase(COX)에 의해 야기된다고 한다<sup>9,10</sup>.

고용량의 아스피린은 사람에서 폐부종을 유발시키지만<sup>11,12</sup>, 아스피린이 활성화된 호중구에서 산소기 발생을 억제하고<sup>13-15</sup> 산소기 제거기능도 있다고 한다<sup>16,17</sup>. 여러 실험조건에서는 아스피린이 폐손상을 방지 또는 감소시킨다고 한다<sup>18-20</sup>.

그러므로 아라키돈산 대사과정의 활성화가 호중구에 의해 야기되는 산화 스트레스에 중요한 요인이 되는지를 알아보는 것이 의미가 있다고 생각되어 급성 폐손상을 일으키는 요인중의 하나인 출혈성 쇼크시 나타나는 급성 폐손상의 양상과 아스피린이 이에 미치는 효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

실험동물은 체중 350g 내외의 Sprague-Dawley 중 흰쥐를 사용하였다. 실험동물은 ketamin(80 mg/kg)과 xylazine(16 mg/kg)을 복강내 주사하여 마취하고, 혈압측정 및 출혈을 시키기 위하여 헤파린 처리한 생리적 식염수(heparin: 100 U/ml)를 채운 polyethylene catheter(PE-50, Clay-Adams)를 양쪽 대퇴동맥에 삽입하였다. 수술 후 catheter를 pressure transducer(model P23)에 연결한 후 polygraph(model 79, Grass Instruments, Quincy, MA) 상에서 평균동맥압을 기록하였다.

실험군은 2시간 및 24시간 관찰군에서 각각 대조군, 출혈군과 아스피린 처치군으로 분류하였다. 대조군은 출혈군과 동일하게 수술하고 출혈은 시키지 않았으며 나머지 과정은 출혈군과 동일하게 처리하였다. 출혈 30분전, 아스피린 처치군은 대퇴정맥으로 아스피린(10mg/kg; Sigma, St. Louis, MO)을 주입하였고, 출혈군은 체중 당 동일한 양의 생리적 식염수를 주입하였다.

출혈은 withdrawal pump(model 22, Harvard Apparatus)를 이용하였으며, 분당 4 ml/kg의 속도로 5분간 총 체중 kg 당 20 ml의 혈액을 대퇴동맥에 연결한 catheter를 통하여 출혈시켰다.

이상의 처치 후 2시간 또는 24시간 동안 cage에서 자유롭게 활동하도록 하였으며, 출혈후의 폐손상 정도와 아스피린이 이에 미치는 효과를 알아보기 위하여 다음의 인자들을 측정하였다.

### 폐장내 myeloperoxidase의 측정

백혈구의 폐장내 침윤 정도를 알아보기위하여 Goldblum 등<sup>21</sup>의 방법에 따라 myeloperoxidase(MPO) 활성도를 측정하였다. 좌측폐장을 제거한

후 MPO 측정전까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다가 MPO 측정시 4.0 ml의 potassium phosphate 완충용액 (20mM, pH7.4)에 조직을 녹인 후 Polytron PT 1200 homogenizer (Kinematica AG, Switzerland)를 이용하여, 조직을 분쇄한 뒤 18,000 rpm(Beckman, J2-M1 high speed centrifuge, USA)으로  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 30분간 원심 분리하였다. 상등액을 버린 후 침전물을 4.0 ml의 0.5% hexadecyltrimethylammonium bromide(50 mM potassium phosphate, pH 6.0)에 다시 부유시킨 후 90초간 sonication 하였다. 이후  $60^{\circ}\text{C}$ 의 항온수조에서 2시간 반응시켜 조직내 MPO 분해효소를 불활성화 시킨 후 폐장 분쇄액을  $4^{\circ}\text{C}$ , 20,000 rpm에서 2분간 원심분리하여 상등액을 분리하였다. 그 후 상등액 0.1 ml를 취하여 o-dianisidine(0.168 g)이 함유된 과산화수소 용액(500  $\mu\text{M}$ ) 2.9ml와 반응시키고 시간의 변화에 따른 흡광도의 변화를 측정하여 기울기를 구하고 여기에 13.5를 곱한 값에 폐장의 무게로 나누어 MPO의 활성도(단위: U/g of wet lung)를 계산하였다.

### 폐세척액내 단백질량과 백혈구의 산정

혈관 내피세포의 손상에 따른 단백질 및 백혈구의 유출을 확인하기 위하여 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid) 내의 단백질량과 백혈구를 산정하였다. 폐세척(bronchoalveolar lavage, BAL)은 8 ml의 생리적 식염수를 기도로 주입하고 흡인하는 과정을 3회 반복하여 약 6 ml의 폐세척액을 얻었다. 이 폐세척액을 1500 rpm에서 10분간 원심분리하여 세포성분을 가라앉힌 다음 상등액은 Brown 등<sup>22</sup>의 방법에 따라 bicinchoninic acid (Sigma, St. Louis, MO)를 이용하여 단백질량을 정량하였다. 세포층은 0.2 ml의 생리식염수에 다시 부유시키고 hemocytometer를 이용하여 백혈구 수를 산정하였다.

### 통계 처리

모든 실험결과는 평균 $\pm$ 표준오차로 나타내었고, 각 성적의 유의성은 ANOVA test 후에 Student-Newman-Keuls multiple comparison test를 이용하여 p값이 0.05보다 작은 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 출혈 후 평균동맥압의 변화

평균동맥압(mean arterial pressure, MAP)은 출혈군(Hemo)은 출혈전  $106 \pm 4\text{mmHg}$ 에서 출혈후  $35 \pm 2\text{mmHg}$ 로 감소되었으며, 아스피린 처치군(ASA+Hemo)은 출혈전  $121 \pm 3\text{mmHg}$ 에서 출혈후  $40 \pm 3\text{mmHg}$ 로 감소되었는데 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 출혈 2시간 후에는 출혈군은  $77 \pm 4\text{mmHg}$ , 아스피린 처치군은  $74 \pm 6\text{mmHg}$ 로 회복되는 정도도 두 군이 비슷하였다(Fig. 1). 24시간

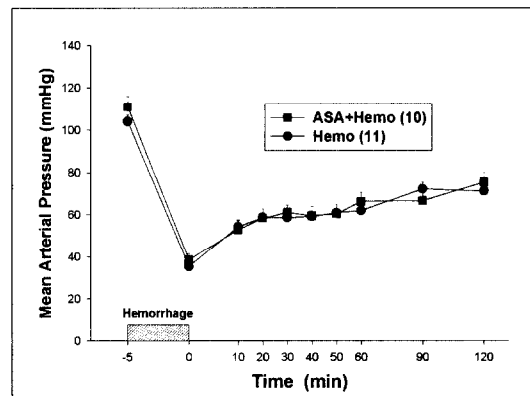


Fig. 1. Hemorrhage caused a rapid decrease in the mean arterial pressure, irrespective of aspirin pretreatment. Each point is the mean  $\pm$  S.E.M for the number of determinations shown in the parenthesis.

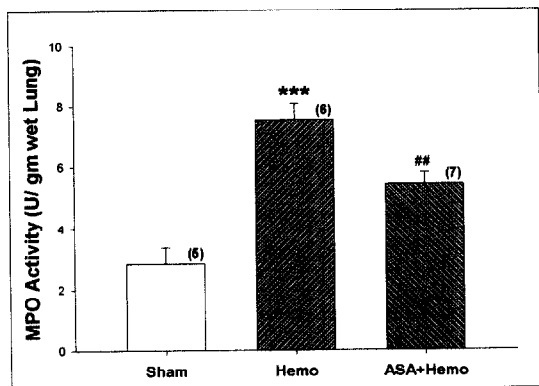


Fig. 2. Two hours after hemorrhage, the rats had increased lung tissue myeloperoxidase (MPO) activities. These changes were prevented by pretreatment with aspirin. The data shown is the mean  $\pm$  S.E.M for the number of determinations shown in the parenthesis.

후 혈압은 두 군 모두 출혈 전 정상수준으로 회복되었다.

## 2. 출혈 후 2시간에서 아스피린이 급성 폐손상에 미치는 효과

그림 2는 출혈 후 2시간 관찰군에서 MPO 활성도를 나타낸 것이다. 출혈군은  $7.85 \pm 0.52$  (U/gm wet lung)로 출혈을 시키지 않은 대조군(Sham)의  $2.85 \pm 0.53$  보다 유의하게 증가하였으며( $p < 0.001$ ), 아스피린 처치군은  $5.42 \pm 0.37$ 로 출혈군에 비해 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ).

출혈 후 2시간에서 폐세척액내 전체 단백함량을 측정하였다(Fig. 3). 출혈군은  $4.80 \pm 0.4$  (mg/two lungs)으로 대조군의  $2.0 \pm 0.2$  보다 유의하게 증가하였다( $p < 0.001$ ). 아스피린 처치군은  $2.2 \pm 0.1$ 로 대조군과 차이가 없었다. 출혈 후 2시간에서 폐세척액 내의 백혈구 수도 단백함량과 같은 양상을 나타내었다(Fig. 4). 출혈군은  $1.10 \pm 0.14$  (millions/two lungs)로 대조군의  $0.47 \pm 0.06$  보다 두 배 이상 증

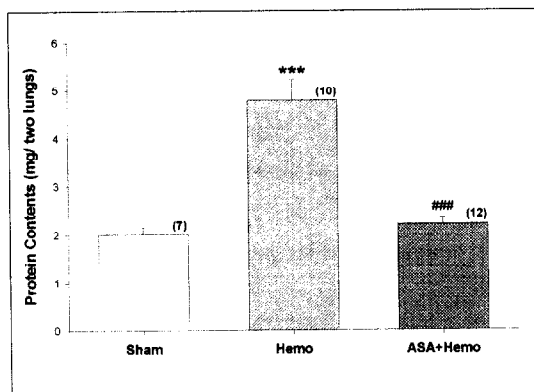


Fig. 3. Two hours after hemorrhage, the protein contents in the bronchoalveolar lavage fluid were increased compared with the Shams. These changes were reversed by pretreatment with aspirin. The data shown is the mean  $\pm$  S.E.M for the number of determinations shown in the parenthesis.

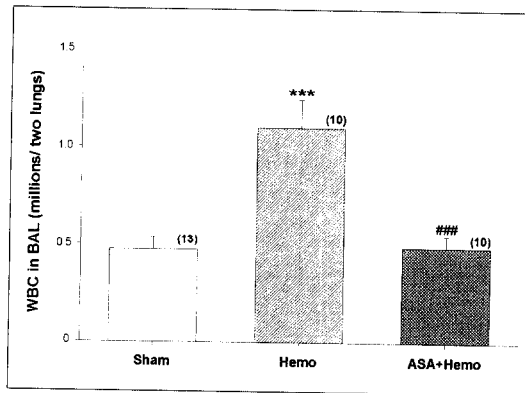
\*\*\* $p < 0.001$ , Sham vs. Hemo.

### $p < 0.001$ , Hemo vs. ASA+Hemo.

가하였으나( $p < 0.001$ ), 아스피린 처치군은  $0.49 \pm 0.06$ 으로 대조군과 같은 값을 보여서 출혈에 의한 백혈구 증가가 완전히 차단되었다.

## 3. 출혈 후 24시간에서 아스피린이 급성 폐손상에 미치는 효과

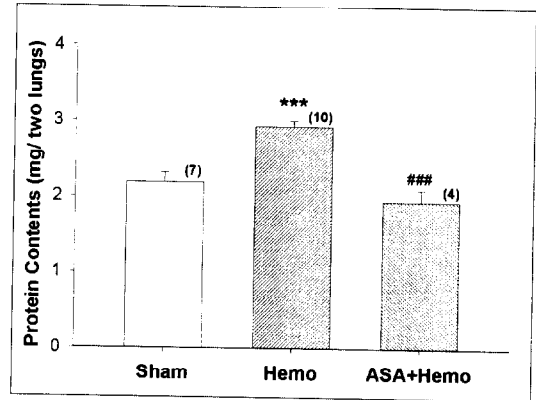
그림 5는 24시간 지난 다음 폐세척액내의 전체 단백함량을 나타낸 것이다. 출혈군( $2.93 \pm 0.07$  mg/ two lungs)은 대조군( $2.19 \pm 0.13$ ) 보다 유의하게 증가하였으며( $p < 0.001$ ), 이는 아스피린 처치( $1.95 \pm 0.15$ )로 완전히 차단되었다. 폐세척액내의 백혈구 수는 대조군의  $0.73 \pm 0.07$  (millions/two lungs)에 비해 출혈군은  $2.77 \pm 0.32$ 로 유의하게 증가하였으며( $p < 0.001$ ), 아스피린 처치군은  $0.63 \pm 0.03$ 으로 출혈에 의한 백혈구 증가가 완전히 차단되었을 뿐만 아니라 대조군보다 오히려 감소하였다(Fig. 6).



**Fig. 4.** The changes in the numbers of white blood cells (WBC) in the bronchoalveolar lavage fluid, two hours after hemorrhage. The rats had increased numbers of WBC in the bronchoalveolar lavage fluid compared with the Shams. These changes were prevented by pretreatment with aspirin. The data shown is the mean  $\pm$  S.E.M for the number of determinations shown in the parenthesis.

\*\*\*p<0.001, Sham vs. Hemo.

###p<0.001, Hemo vs. ASA+Hemo.



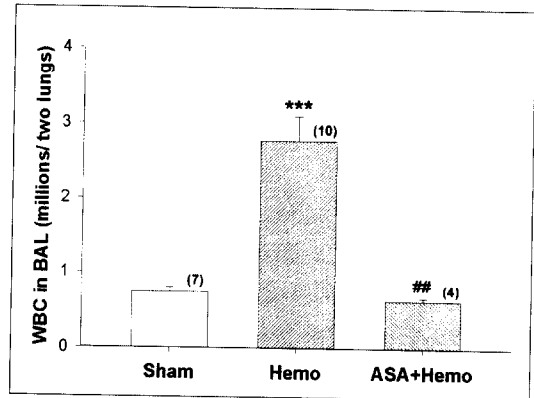
**Fig. 5.** Twenty four hours after hemorrhage, the rats had increased protein contents in the bronchoalveolar lavage fluid compared with the Shams. These changes were prevented by pretreatment with aspirin. The data shown is the mean  $\pm$  S.E.M for the number of determinations shown in the parenthesis.

\*\*\*p<0.001, Sham vs. Hemo.

###p<0.001, Hemo vs. ASA+Hemo.

## 고 찰

의상과 심한 출혈은 급성 폐손상의 주요 원인이며<sup>23,24</sup>, 출혈성 쇼크는 cytokine의 발현을 촉진하고 다양한 조직, 특히 간과 폐장에 호중구를 침윤시켜 염증성 반응 및 장기손상을 유발한다고 한다<sup>25</sup>. McCord<sup>26</sup>는 출혈성 쇼크를 '전신성 허혈상태 (whole-body ischemia)'로 평가해야 하며, 출혈 이후 혈액량이 증가하여 조직관류량과 산소공급이 증가하면 free radical에 의한 급성 폐손상과 같은 조직손상을 나타나게 된다고 설명하였다. 장 등<sup>27</sup>은 위에서 출혈성 쇼크 후의 급성 폐손상에 대하여 보고하였는데, 혈관내 호중구 침윤과 호중구의 막을 따라 과산화수소의 형성이 현저히 증가하였으며 출혈성 쇼크후의 산화성 스트레스가 조직손상의 주된 원인이라고 하였다. 본 실험에서도 출혈 직후 평균동맥압이 약 35 mmHg까지 감소하였고,



**Fig. 6.** The changes in the numbers of white blood cells (WBC) in bronchoalveolar lavage fluid, twenty four hours after hemorrhage. The rats had increased numbers of WBC in bronchoalveolar lavage fluid compared with the Shams. These changes were prevented by pretreatment with aspirin. The data shown is the mean  $\pm$  S.E.M for the number of determinations shown in the parenthesis.

\*\*\*p<0.001, Sham vs. Hemo.

##p<0.01, Hemo vs. ASA+Hemo.

2시간 후 평균동맥압은 안정시의 3분의 2 정도까지 회복되었으나 급성 폐손상이 유발되었다. 출혈성 쇼크에 의한 폐장내 호중구의 침윤을 확인하기 위하여 시행한 MPO 활성도와 폐세척액의 백혈구 수가 대조군에 비해 유의하게 증가하였는데, 이는 장 등<sup>27</sup>의 보고에서 나타난 결과와 같다.

폐세척액내 단백질량의 증가는 급성 폐손상이 생겼음을 나타내는 지표로 이용된다. 급성 폐손상 특히 ARDS의 경우에는 혈장단백질이 폐장의 간질 및 폐포내로 유입되어 표면활성물질의 기능을 저하시키고 산소의 확산을 저해한다고 한다<sup>28</sup>. 본 실험에서도 폐세척액 내의 단백질량이 출혈 2시간 후 유의하게 증가하여 급성 폐손상이 일어났음을 알 수 있었다.

출혈 24시간 후에는 혈압은 정상으로 돌아왔지만, 대조군에 비하여 여전히 폐세척액 내의 단백질량과 백혈구 수가 유의하게 증가한 상태를 나타내었다. 특히, 출혈군의 백혈구 수는 2시간의 경우보다 2배 이상 높았다. Willoughby 등<sup>29</sup>은 급성염증에서 호중구 유입에 2시간이 걸리며, 24시간에 세포유입과 삼출액량이 최고치를 나타내었다는 보고와 유사한 결과라고 생각된다. 그러나, 출혈 24시간 후 단백질량은 2시간 후 보다 감소하였다. 그러므로 급성기의 염증반응과 이후의 반응은 다른 양상을 나타낼 수 있다고 생각된다.

한편 산화성 스트레스는 심순환계의 위험인자로 작용하여 동맥경화시 혈관내피세포를 손상시킨다고 알려져 있다<sup>30</sup>. 저용량의 아스피린은 체내에서 thromboxane A<sub>2</sub>를 억제하여 혈소판 응집을 감소시키고<sup>31</sup>, salicylate가 hydroxyl radical을 제거하는 항산화제로 작용하여 재관류에 의한 심근손상을 줄일 수 있으므로 심근경색의 예방과 재발목적으로 널리 사용되고 있다<sup>32</sup>. 그러나 아스피린 같은 비선택적 cyclooxygenase(COX) 억제제는 위궤양이나 신장 및 혈소판 기능저하를 유발하는 부작용이 있으므로, 최근 선택적 COX-2 억제제가 개발

되어 치료목적으로 사용되고 있다<sup>30</sup>. 한편 아스피린은 선택적 COX 억제제와는 달리 COX-2 유전자의 전사를 억제하여 염증을 유발하는 prostaglandin(특히 PGE<sub>2</sub>)의 생성을 억제하는 등 아직 아스피린의 항염증 작용기전이 다 알려져 있지 않은 실정이다<sup>33,34</sup>.

최근까지 보고된 연구에 의하면 아스피린은 산화성 스트레스로 발생하는 과산화수소로부터 세포를 보호하는 효과가 있는데, 세포질내의 독성을 나타내는 철 이온을 제거하여 산화성 스트레스에 대한 혈관내피세포의 저항성을 증가시킨다고 한다<sup>20,35</sup>. 또한 아스피린의 대사산물인 dihydroxybenzoate도 호중구에 의한 과산화수소의 생성을 억제하여 HOCl의 생성을 억제한다고 한다<sup>36</sup>. Sigurdsson 등<sup>37</sup>은 양(羊)에서 혈관 경화제인 ethanolamine oleate에 의해 유발되는 급성 폐손상이 본 실험과 동일한 용량의 아스피린 (10mg/kg) 전처치로 차단된다고 하였다. 본 실험에서도 출혈 30분 전 정맥으로 주사한 아스피린 처치로 출혈 2시간 및 24시간 후에 나타나는 급성 폐손상이 효과적으로 차단되었다. Egan 등<sup>38</sup>은 본 실험과 동일한 용량의 아스피린을 처치하고 4시간 후에는 HPLC로 검출되지 않는다고 하므로 아스피린의 작용기전을 이해하기 위하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

최근 많은 연구가 되고 있는 COX-2 억제제를 아스피린 대신 사용할 경우에는 몇 가지 고려할 점이 있다. COX-2가 초기에는(2시간) 염증반응을 유발하지만, 나중에는(48시간) 염증을 억제하고 회복에 관여하며, 아스피린 같은 비선택적인 COX 억제제가 선택적 COX-2 억제제보다 급성염증에 효과적이라는 보고가 있다<sup>39,40</sup>. 그러므로 COX 억제를 통한 항염증 작용은 추가 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

한편 혈관내피세포에 단백질이 부착되는 것이 염증반응에 필수적인데<sup>41</sup>, 아스피린이 염증반응에 광범위하게 작용하는 NF- $\kappa$ B의 활성을 억제하고 자극

받은 단핵구 및 호중구의 혈관내피세포 유착을 억제하여 항염증 작용을 나타낸다고 하였다<sup>42-45</sup>. 이와 같은 작용도 본 실험에서 아스피린이 급성 폐손상을 방지하는 하나의 기전이 될 수 있을 것으로 여겨진다.

급성심근 경색의 예방 및 재발방지 목적으로 널리 사용되고 있는 아스피린이 일반적인 항혈전 용량으로도 이와 같은 효과를 나타낸다고 한다<sup>46</sup>. 그러므로 ARDS가 생길 가능성이 있는 환자에게 예방적인 목적의 전처치로 아스피린 사용을 고려해볼 필요가 있으며, 급성 폐손상의 예방목적으로도 가치가 있을 것으로 생각되는데 이러한 적용가능성을 확인하기 위하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

급성 폐손상을 일으키는 요인중의 하나인 출혈성 쇼크시 나타나는 급성 폐손상의 양상과 아스피린이 이에 미치는 효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

### 방 법 :

실험동물은 체중 350g 내외의 Sprague-Dawley 중 흰쥐를 사용하였고, 혈압측정 및 출혈을 시키기 위하여 catheter를 양쪽 대퇴동맥에 삽입하였다. 수술 후 polygraph를 이용하여 평균동맥압을 기록하였으며, 출혈은 withdrawal pump를 이용하여 5분간 체중 kg 당 20 ml의 혈액을 출혈시켰다.

실험군은 대조군, 출혈군과 아스피린 처치군으로 분류하였다. 대조군은 출혈군과 동일하게 수술하고 출혈은 시키지 않았으며 나머지 과정은 출혈군과 동일하게 처리하였다. 아스피린 처치군은 출혈 30분전 대퇴정맥으로 아스피린 (10mg/kg)을 주입하였고, 출혈군은 체중 당 동일한 양의 생리식염수를 주입하였다.

이상의 처치 후 2시간 또는 24시간 동안 cage에서 자유롭게 활동하도록 하였으며, 출혈후의 폐손상 정도와 아스피린이 이에 미치는 효과를 알아보기 위하여 폐장내 myeloperoxidase 활성도와 폐세척액 내의 단백질량과 백혈구 수를 측정하였다.

### 결 과 :

폐장내 myeloperoxidase 활성도와 폐세척액 내의 단백질량과 백혈구수는 출혈 2시간 및 24시간 후 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. 이러한 반응은 아스피린 전처치에 의하여 효과적으로 차단되었다.

### 결 론 :

이상의 결과로 심한 출혈 후에 급성 폐손상이 생길 수 있으며 이는 아스피린 전처치로 효과적으로 예방될 수 있다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Connelly KG, Repine JE. Markers for predicting the development of acute respiratory distress syndrome. *Annu Rev Med* 1997;48: 429-45.
2. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
3. Brigham KL, Meyrick B. Interaction of granulocytes with the lungs. *Circ Res* 1984; 54:623-35.
4. Tate RM, Repine JE. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:552-9.
5. Gadek JE. Adverse effects of neutrophils on the lung. *Am J Med* 1992;92:27S-31S.
6. Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions.

- Am J Pathol 1982;107:395-418.
7. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365-7.
  8. Seeger W, Wolf II, Stahler G, Neuhoef H, Roka L. Increased pulmonary vascular resistance and permeability due to arachidonate metabolism in isolated rabbit lungs. *Prostaglandins* 1982;23:157-73.
  9. Tate RM, Morris HG, Schroeder WR, Repine JE. Oxygen metabolites stimulate thromboxane production and vasoconstriction in isolated saline-perfused rabbit lungs. *J Clin Invest* 1984;74:608-13.
  10. McDonald RJ, Berger EM, Repine JE. Neutrophil-derived oxygen metabolites stimulate thromboxane release, pulmonary artery pressure increases, and weight gains in isolated perfused rat lungs. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:957-9.
  11. Heffner JE, Sahn SA. Salicylate-induced pulmonary edema. Clinical features and prognosis. *Ann Intern Med* 1981;95:405-9.
  12. Suarez M, Krieger BP. Bronchoalveolar lavage in recurrent aspirin-induced adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1986;90:452-3.
  13. Atkinson DC, Collier HO. Salicylates : molecular mechanism of therapeutic action. *Adv Pharmacol Chemother* 1980;17:233-88.
  14. Shacter E, Lopez RL, Pati S. Inhibition of the myeloperoxidase-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Cl<sup>-</sup> system of neutrophils by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem Pharmacol* 1991;41:975-84.
  15. Haynes DR, Wright PF, Gadd SJ, Whitehouse MW, Vernon-Roberts B. Is aspirin a prodrug for antioxidant and cytokine-modulating oxymetabolites? *Agents Actions* 1993;39:49-58.
  16. Sagone AL, Husney RM. Oxidation of salicylates by stimulated granulocytes : evidence that these drugs act as free radical scavengers in biological systems. *J Immunol* 1987;138:2177-83.
  17. Woollard AC, Wolff SP, Bascal ZA. Antioxidant characteristics of some potential anti-cataract agents. Studies of aspirin, paracetamol, and bendazac provide support for an oxidative component of cataract. *Free Radic Biol Med* 1990;9:299-305.
  18. Carpenter-Deyo L, Roth RA. Cyclooxygenase inhibition in lungs or in neutrophils attenuates neutrophil-dependent edema in rat lungs perfused with phorbol myristate acetate. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;251:983-91.
  19. Zanaboni PB, Bradley JD, Baudendistel LJ, Webster RO, Dahms TE. Cyclooxygenase inhibition prevents PMA-induced increases in lung vascular permeability. *J Appl Physiol* 1990;69:1494-501.
  20. Wahn H, Hammerschmidt S. Inhibition of PMN- and HOCl-induced vascular injury in isolated rabbit lungs by acetylsalicylic acid: a possible link between neutrophil-derived oxidative stress and eicosanoid metabolism? *Biochim Biophys Acta* 1998;1408:55-66.
  21. Goldblum SE, Wu KM, Jay M. Lung myeloperoxidase as a measure of leukostasis in rabbit. *J Appl Physiol* 1991;59:1978-85.
  22. Brown RE, Jarvis KL, Hyland KJ. Protein measurement using bicinchoninic acid : elimination of interfering substance. *Anal Bio-*



- chem 1989;180:136-9.
23. Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992; 339:466-9.
24. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for the development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:293-301.
25. Hierholzer C, Harbrecht B, Menezes JM, Kane J, MacMicking J, Nathan CF, et al. Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Exp Med* 1998;187: 917-28.
26. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-63.
27. 장유석, 김성은, 전상훈, 신태림, 이영만. 출혈 성 쇼크에 의한 급성 폐손상에서 phospholipase A2의 활성화에 의한 산화성스트레스의 역할. *결핵 및 호흡기 질환* 2001;51:503-16.
28. Lewis JF, Ikegami M, Jobe AH. Altered surfactant function and metabolism in rabbits with acute lung injury. *J Appl Physiol* 1990;69:2303-10.
29. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR, Gilroy D. Resolution of inflammation. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:1131-5.
30. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
31. Lopez-Farre A, Caramelo C, Esteban A, Alberola ML, Millas I, Monton M, Casado S. Effects of aspirin on platelet-neutrophil interactions. Role of nitric oxide and endothelin-1. *Circulation* 1995;91:2080-8.
32. van Jaarsveld H, Kuyl JM, van Zyl GF, Barnard HC. Salicylate in the perfusate during ischemia/reperfusion prevented mitochondrial injury. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1994;86:287-95.
33. Wu KK. Biochemical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem Pharmacol* 1998;55:543-7.
34. Xu XM, Sansores-Garcia L, Chen XM, Matijevic-Aleksic N, Du M, Wu KK. Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 5292-7.
35. Podhaisky HP, Abate A, Polte T, Oberle S, Schroder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidative stress-possible synergism with vitamin E. *FEBS Lett* 1997;417:349-51.
36. Wahn H, Hammerschmidt S. Influence of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors on oxidative stress-induced lung injury. *Crit Care Med* 2001;29:802-7.
37. Sigurdsson GH, Vallgren S, Christenson JT. Influence of aspirin and steroids on acute lung injury after i.v. injection of a sclerosing agent. *Acta Chir Scand* 1989;155:163-70.
38. Egan TM, Saunders NR, Dubois P, Choiniere L, McDonald JW, Cooper JD. Contribution of circulating formed elements to prostanoid production in complement-mediated lung injury in sheep. *Surgery* 1985;98:350-8.
39. Gilroy DW, Tomlinson A, Willoughby DA. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase(cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 1998;355:211-7.
40. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D,

- Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med* 1999;5: 698-701.
41. Beekhuizen H, van Furth R. Monocyte adherence to human vascular endothelium. *J Leukoc Biol* 1993;54:363-78.
42. Asako H, Kubes P, Wallace J, Wolf RE, Granger DN. Modulation of leukocyte adhesion in rat mesenteric venules by aspirin and salicylate. *Gastroenterology* 1992;103:146-52.
43. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF- $\kappa$ B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994; 265:956-59.
44. Weber C, Erl W, Pietsch A, Weber PC. Aspirin inhibits nuclear factor- $\kappa$ B mobilization and monocyte adhesion in stimulated human endothelial cells. *Circulation* 1995;91: 1914-7.
45. Pillinger MH, Capodici C, Rosenthal P, Kheterpal N, Hanft S, Philips MR, Weissmann G. Modes of action of aspirin-like drugs : salicylates inhibit erk activation and integrin-dependent neutrophil adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14540-5.
46. Patrono C. Aspirin and human platelets: from clinical trials to acetylation of cyclooxygenase and back. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:453-8.
-