

인삼의 산소중독 보호효과에 관한 실험적 연구

서울대학교 의과대학 예방의학교실

박 재 영 · 이 상 일 · 윤 덕 로

= Abstract =

An Experimental Study on the Protective Effects of Ginseng Extract to Oxygen Toxicity

Jae Young Park, Sang Il Lee, Dork Ro Yun

Department of Preventive Medicine, College of Medicine,
Seoul National University

The protective effects of Panax Ginseng extract to oxygen toxicity of mice were studied under 5 ATA hyperbaric oxygen atmosphere.

The findings observed are as follows:

- 1) Administration of Ginseng water extract manifested the prolonging survival time of mice to oxygen toxicity by hyperbaric oxygen atmosphere. After 18 hours of single Ginseng water extract administration and three days, seven days of consecutive Ginseng water extract administration showed the protective effect against oxygen toxicity.
- 2) Three days and seven days of consecutive Ginseng water extract administration showed the more efficient protective effect than single Ginseng Water extract administration.
- 3) Seven days of consecutive Ginseng water extract administration did not showed the more efficient protective effect than three days of consecutive Ginseng water extract administration.

I. 서 론

산소는 대기중의 약 21%를 차지하는 기체로 1774년 Priestley(Priestley, 1935)에 의해 발견되었으며, 생체조직의 산화과정에 필수적인 기체임이 잘 알려져 있다(Jöbsis, 1974). 만약 산소가 부족하게 되면 조직은 저산소상태가 되어 기능부전 내지 괴사에 빠지게 된다(Van Lierf, 1963).

그러나, 생명유지에 필수적인 산소일지라도 분압이 높은 산소를 흡입하게 되면 실험동물뿐만 아니라(Smith,

1899; Bean, 1945) 인간에게 있어서도 (Comroe, 1945; Welch, 1963) 산소중독이라는 현상이 발생할 수 있음이 알려져 있다(Winter, 1972; Clark, 1974; Frank, 1980). 즉 고압, 고농도의 산소에 의한 유해작용으로, 폐나 중추신경계의 이상, (Wood, 1975; Nagi, 1977) 심장 및 순환계통의 이상(Egger, 1962; Smith, 1963; Winter, 1972)이 올 수 있으며, 심지어는 산소중독에 의한 인간의 사망례도(Nash, 1967) 보고된 바 있다.

이러한 산소중독의 기전에 대해서는 여러가지 학설들이 제시되고 있어 완전한 이론정립이 되어 있지는 못하나 가장 유력시되고 있는 것은 Oxygen free radical설이다

* 이 논문은 1988년도 서울대학교 병원 특진 연구비 보조로 이루어졌음.

(Raffin, 1981).

Oxygen free radical설은 고농도 산소하에서 생성된 superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl free radical 등이 매우 독성이 높고 불안정하며 반응성이 높아서, sulfhydryl계 효소를 비활성화시키거나, 데옥시리보핵산(D.N.A.)과 반응하거나 또는 세포막의 지질과 반응하여 과산화지질을 형성하므로써 세포막의 손상(Goldstein, 1977)을 일으켜서 산소중독이 된다는 설이다(Lavelle, 1973; Fridovich, 1974; Fridovich, 1976; Kellogg, 1977; Frank, 1980; Raffin, 1981).

그 외에 내분비계의 이상에 기인한다는 설은 뇌하수체나 부신의 절제를 받은 동물이나, 교감신경차단제를 투여한 동물에서 산소중독에 대한 내성이 커진다는 실험결과에 근거를 둔 것이며, (Bean, 1953; Gerschman, 1955; Bean, 1956; Johnson, 1957; Bean, 1961) 이 밖에도 고압산소하에서는 조직내에 이산화탄소가 증가되어 산소중독이 된다는 설(Marshall, 1961)과, 고압산소하에서 일차적으로는 산소의 직접작용과 이차적으로는 이산화탄소에 의한 뇌혈관 확장으로 뇌조직의 산소농도가 증가되어 경련등의 산소중독이 일어난다는 뇌혈관 장애설(Balentine, 1968) 등이 있다.

이와 같은 산소중독에 대한 관심은 주로 항공의학과 잠수의학 분야에서 높았으나(Wood, 1975; Davis, 1977) 최근에 들어와서는 일산화탄소중독의 치료(Hedley, 1967; 윤덕로, 1981) 외에, 만성골수염(Bingham, 1977), 화상환자(Hart, 1974) 및 피부이식 환자의 치료(Perrins, 1966) 육창, 가스과거치료(White, 1928), 암의 방사선치료(Glassburn, 1977) 등에 고압산소요법이 적용되는 등 여러 임상분야에서 산소요법의 적용범위가 확대되자 산소요법의 문제점에 관한 연구(Winter, 1972)와 더불어 산소중독에 대한 예방 내지 치료제 개발이 중요한 임상적 과제로 주목을 받게 되었다(Winter, 1972; Clark, 1974; Frank, 1980).

한편 인삼의 유효성분들이 밝혀지면서 인삼에는 지질과산화물 억제하는 항산화물질이 있음이 알려지고(한병훈) 그 유효성분으로는 3-hydroxy-2-methyl-r-pyrone (maltol) (한 등, 1979), salicylic acid, vanillic acid등(한 등, 1981)이 분리되었다.

이에 저자들은 인삼의 산소중독에 대한 보호효과를 평가하기 위해 인삼을 마우스에게 경구투여한 후 실험용 고압산소장치를 사용하여, 100% O₂, 5절대기압(이하

ATA로 약술)에 폭로시켜 마우스의 사망소요시간을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법.

1. 실험재료 및 실험동물.

본 실험에 사용한 재료는 5년생 수삼을 실험실에서 분말화한 후 이 분말 100g에 과량의 증류수를 가하여 100℃ 수욕상에 5시간 중탕하여 1 liter의 추출액이 되게 하였으며, 이때 추출액의 인삼농도는 100mg/ml가 되었다.

실험동물은 고행사료로 2주간 동일조건에서 사육한 ICD계 마우스로 체중은 20~30g의 범위였으며, 각 실험군에 무작위 배치시켰다. 실험동물의 평균체중은 각 군간에 유의한 차이가 없었다(p>0.05)

제1군은 22마리로 대조군이다.

제2군 중 A군은 24마리로 인삼추출액 0.15cc를 1회 경구투여한 후 18시간 경과한 후 고압산소폭로 실험을 한 군이며, B군은 역시 24마리로 인삼추출액 대신 동량의 생리식염수를 투여한 군이다.

제3군 중 A군은 10마리로 인삼추출액 0.15cc를 3일간 매일 경구투여한 군으로 마지막 투여후 18시간 경과후 고압산소 폭로실험을 한 군이며, B군은 12마리로 추출액을 투여치 않은 대신에 동량의 생리식염수를 투여한 군이다.

제4군 중 A군은 12마리로 인삼추출액 0.15cc를 7일간 매일 경구투여한 군으로 마지막 투여후 18시간 경과후 고압산소 폭로실험을 한 군이며, B군은 12마리로 추출액을 투여치 않은 대신에 동량의 생리식염수를 투여한 군이다.

2. 실험방법

1) 산소중독실험

평압 대기중에서는 실험동물이 1에도 사망치 않아 이들을 모두 고압산소에 폭로시켰다.

산소중독을 유도하기 위해 실험용 고압산소장치(아크릴제, 두께 10mm, 내경 235 mm, 전장 700 mm)를 사용하여 마우스를 100% O₂, 5ATA하에 폭로시킨 다음, 마우스가 사망하는데 소요되는 시간을 측정하였다. 실험군의 A군과 B군은 동일조건하에 폭로시키기 위해 이들 두군을 동일장치내에 동시에 폭로시켰으며 마우스 사망의

판정은 운동성 소실 및 호흡정지를 기준으로 삼았다. 또한 장치내 산소압력과 농도를 유지시키기 위해 처음 5분간은 1기압하에서 산소를 계속 유입통과시켜 산소농도가 98% 이상까지 되도록 하고, 5분 경과후에는 분당 1기압씩 가압시켜 5ATA에 도달시킨 후에도 기압을 유지하면서 산소를 계속 통과시켰다.

2) 산소폭로 결과분석

우선 인삼추출액 비투여군들인 제1군과 제2, 3, 4군의 각 B군 사이에 사망소요시간의 차이가 있는가를 분산비 F함수를 이용하여 유의성 검정을 하였다(고 등, 1974). 또한 인삼투여 효과를 알기 위해 인삼추출액 비투여군인 B군과 제1군에 대해 인삼추출액 투여군인 제 2, 3, 4군의 각 A군 사이의 사망소요시간 차이의 유의성 검정은 student's t-test법으로 하였다. 제2-A, 제3-A, 제4-A군의 사망시간의 유의성 검정은 분산비 F함수로 검정하였고, 각 군사이의 유의성 검정은 student's t-test법으로 하였다(고 등, 1974).

III. 실험결과

평압 대기중에서는 실험대상인 마우스가 한마리도 사

망치 않았으며, 고압산소 폭로후 대조군과 실험군의 사망소요시간은 다음과 같다.

1. 대조군간의 사망소요시간 비교(Table 1)

인삼추출액을 투여치 않은 대조군 즉 제1군, 제2-B군, 제3-B군, 제4-B군의 각 군 사이에, 사망소요시간의 유의한 차이가 있는지 알아보기 위해 분산비 F함수로 검정하였다. 그 결과 분산비 F=0.27로 5% 유의수준 값인 2.76에(고 등, 1974)에 미치지 못하므로 대조군간의 사망소요시간에는 유의한 차이가 없음을 알 수 있었다.

2. 인삼추출액 투여군과 비투여군과의 사망소요시간 비교

인삼추출액 투여군인 A군이 비투여군인 B군에 비해 각각 유의한 사망소요시간 연장을 관찰할 수 있었다. 또한 각 A군은 대조군이 제1군에 비해 각각 유의한 사망소요시간 연장을 나타내었다(p<0.01) (Table 2)

즉, 인삼추출액 0.15cc 1회 경구투여군인 제2-A군의 산소중독에 의한 사망소요시간은 169.7±41.4분으로 생리식염수 투여군의 145.3±32.5분보다 통계적으로 유의하게 연장되었으며(p<0.05), 인삼추출액 0.15cc를 3일간

Table 1. Survival time (in minutes) of mice followed by exposure to 5 ATA O₂

Group 1* (# N=22)		Group 2-A* (# N=24)		Group 2-B* (# N=24)		Group 3-A* (# N=10)		Group 3-B* (# N=10)		Group 4-A* (# N=12)		Group 4-B* (# N=12)	
175	110	100	203	145	130	190	110	244	125				
144	132	137	152	107	118	218	112	187	140				
112	126	205	139	200	172	183	160	295	191				
93	147	152	136	129	190	120	140	152	120				
127	153	103	150	155	81	265	197	328	127				
88	170	174	150	140	165	255	195	257	147				
164	166	178	150	115	115	197	170	185	115				
180	120	166	198	155	180	218	145	200	165				
95	159	187	183	180	150	205	135	180	170				
133	160	225	283	130	130	225	195	230	145				
138	157	210	212	135	210			180	130				
		155	125	115	100			210	140				
Mean	138.6±27.4	169.7±41.4		145.3±32.5		207.6±40.5		156.7±31.8		220.7±52.2		143.0±22.6	

N: Number of mice

* Group 1 : Control, exposure to 5 ATA O₂

Group 2-A: Exposure to 5 ATA O₂, 18 hours after Ginseng extract (0.15 cc) administration

2-B: Exposure to 5 ATA O₂, 18 hours after normal saline (0.15 cc) administration

Group 3-A: Exposure to 5 ATA O₂, after 3 days of Ginseng extract (0.15 cc) daily administration

3-B: Exposure to 5 ATA O₂, after 3 days of normal saline (0.15 cc) daily administration

Group 4-A: Exposure to 5 ATA O₂, after 7 days of Ginseng extract (0.15 cc) daily administration

4-B: Exposure to 5 ATA O₂, after 7 days of normal saline (0.15 cc) daily administration

매일 경구투여한 제3-A군의 경우 사망소요기간은 207.6±40.5분으로 생리식염수 투여군의 156.7±31.8분보다 매우 유의하게 연장되었으며($p<0.01$) 인삼추출액을 매일 0.15 cc씩 7일간 경구투여한 제4-A군의 경우에도 사망소요시간은 220.7±52.2분으로 생리식염수 투여군의 143.0±22.6분보다 매우 유의하게 연장되었다($p<0.01$) (Table 2).

Table 2. Survival time (in minutes) in each experimental group

Groups	No. of mice	Survival time	p-value*
Group 2-A**	24	169.7±41.4	$p<0.05$
2-B**	24	145.3±32.5	
Group 3-A**	10	207.6±40.5	$p<0.01$
3-B**	10	156.7±31.8	
Group 4-A**	12	220.7±52.2	$p<0.01$
4-B**	12	143.0±22.6	

* : p-value is statistically significant between each experimental and control group by student's t-test.

** A: Ginseng administrated group.
B: normal saline administrated group.

3. 인삼추출액 투여일수에 따른 사망소요시간 비교

인삼추출액 투여군인 제2-A, 3-A, 4-A군의 사망소요시간에 유의한 차이가 있는지 분산비 F함수로 검정하였다. 그 결과 분산비 $F=9.52$ 로 5% 유의수준값인 3.23보다 크므로 각군의 사망소요시간에 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다. 이 차이를 student's t-test로 검정한 결과 다음과 같았다.

인삼추출액 0.15cc 7회 경구투여군인 제4-A군의 산소중독에 의한 사망소요시간은 220.7±52.2분으로 인삼추출액 1회 투여군인 제2-A군의 169.7±41.4분에 비해 매우 유의하게 연장되었다($p<0.01$).

또한 인삼추출액 0.15cc를 3일간 매일 경구투여한 제3-A군의 사망소요시간도 207.6±40.5분으로 인삼추출액 1회 투여군인 제2-A군의 169.7±41.4분에 비해 유의하게 연장되었다($p<0.05$).

그러나, 인삼추출액 0.15cc를 7일간 매일 경구투여한 군인 제4-A군의 산소중독에 의한 사망소요시간 220.7±52.2분은 인삼추출액 0.15cc를 3일간 매일 경구투여한 제3-A군의 207.6±40.5분에 비해 유의한 차이가 없었다($p>0.05$) (Table 3).

Table 3. Survival time (in minutes) by the duration of the Ginseng extract administration

Groups**	No. of mice	Survival time	p-value*
Group 2-A	24	169.7±41.4	$p<0.01$
4-A	12	220.7±52.2	
Group 3-A	10	207.6±40.5	$p<0.05$
2-A	24	169.7±41.4	
Group 4-A	12	220.7±52.2	$p>0.05$
3-A	10	207.6±40.5	

* : p-value is statistically significant between each experimental group by student's t-test.

** : Difference of each group is significant by analysis of variance.

IV. 고찰

산소중독의 여러 양상중에서 폐와 중추신경계의 이상이 가장 뚜렷하다. 폐의 병변으로는 무기폐 등의 증상을 보이며 울혈, 부종, 염증, 모세혈관증식 등의 병리학적인 변화가 오며(Smith, 1899; Bean, 1945; Clark, 1971; Smith, 1971; Winter, 1972; Pratt, 1974; Frank, 1980) 중추신경계 이상으로는 경련, 발작 등의 증상을 보이고 병리학적으로는 뇌부종, 핏지신경교세포의 증식 등을 볼 수 있다.(Marshall, 1961; Clark, 1974; Wood, 1975) 어떤 학자들은 이러한 병리학적 소견 내지 증상 발현율(Bean, 1955; Bean, 1956)등을 산소중독의 지표로 삼기도 하였고 사망을 또는 생존율(Bean, 1955; Gerschman, 1958)등을 지표로 삼기도 하였다.

본 실험의 경우 평압 대기상태에서는 사망예가 없었으나 고압고농도의 산소하에서는 사망소요시간의 장단은 있으나 전례에서 사망하였다. 이는 산소중독에 의한 결과로 사료된다. 본 실험에서는 Marshall(1961)에서와 같이 호흡정지를 보인 시점을 사망으로 간주하고 이러한 산소중독의 궁극적 결과인 사망을 지표로 하여 실험동물(마우스)의 고농도 고압산소하에서의 사망소요시간을 측정하였다.

실험동물에서 고압상태의 스트레스가 산소중독에 대해 보호효과가 있다는 보고가 있으므로 실험군과 대조군을 동일 실험장치에 동시에 폭로시켰으며, 대조군에도 생리식염수를 투여하였다. 그리고 산소중독실험을 인삼투여 18시간 후에 한 이유는 한 등(1985)의 실험에서 인삼 투여후 18시간에 최고의 항피로 효과가 있었다 함을 인용한 것이다.

한편 산소중독은 촉진시키거나 그 정도를 약화시키는

요소들로는 (Gershman, 1958; Clark, 1974; Frank, 1980) 부신피질호르몬, 갑상선호르몬, 인슐린, epinephrine, 코르티손, dexamethasone, 엑스선 조사 등이 있으며, 산소중독을 지연시키거나 그 정도를 완화시키는 요소들로는 항산화제인 superoxide dismutase, catalase, glutathione 등이 있으며, 그 외에 chlorpromazine, GABA, reserpine, vitamin E, ascorbate, adrenergic blocking제, 신경절차단제, 저체온 등이 있다.(Gerschman, 1958; Clark, 1974; Frank, 1980; 이 등, 1986 임현술, 1986) 이중 특히 superoxide dismutase는 'oxygen free radical' 중독결과 관련되어 세포내적 및 외적 산소중독보호제로 관심을 모으고 있다(Fridorich, 1974; Frank, 1980).

본 실험에서 인삼추출액을 투여치 않은 대조군끼리의 비교에 있어서 산소중독에 의한 사망소요시간에 유의한 차이없이 비슷한 값을 보였으나 인삼추출액 투여군인 제2-A, 제3-A, 제4-A군의 경우 인삼추출액 비투여군인 각각의 대조군에 비해 유의한 사망소요시간의 연장을 관찰할 수 있었다. 이는 인삼이 산소중독에 대해 보호효과가 있음을 시사한다.

또한 인삼의 항산화작용 성분(한 등, 1979; 한 등, 1981) 들로 알려진 3-hydroxy-2-methyl-r-pyrone(maltol), salicylic acid, vanillic acid 중 maltol은 ethanol 투여에 의해 유도되는 지질과산화의 억제작용이 있으며(한 등, 1979) 이러한 항산화작용은 3가철이온인 ferric이온에 의해 억제됨이 알려졌다(한 등, 1985). 또한 이들 성분은 마우스의 유영실험을 통해 항피로 효과가 있음이 보고되었다(한 등, 1984). Glutathione이 지질과산화억제 및 sulfhydryl 효소의 산화방지를 (Frank, 1980; Raffin, 1981) 통하여 산소중독에 대한 보호효과를 내듯이 maltol등이 지질과산화 억제작용이 있다면(한 등, 1979) 이러한 인삼의 항산화 성분이 산소중독에 대한 보호효과를 나타내지 않나 추정할 수 있는데, 본 실험만으로서 인삼의 어떠한 성분이 산소중독에 의한 사망소요시간 연장에 관여하는지는 확인되지 못했다. 이 점은 추후 인삼성분을 분리추출하여 정제하여 유효성분을 가지고 실험함으로써 보다 정확한 기전이 규명되어질 것으로 사료되는 바이다.

또한 본 실험에서 정량적 보호효과를 평가하기 위한 인삼투여일수에 따른 비교에서는, 인삼추출액 0.15cc씩 1회 투여한 군보다 0.15cc씩 3일간 매일 투여한 군과 7일간 매일 투여한 군에서 산소중독에 의한 사망소요시간이 유의하게 연장되었으나 인삼추출액 0.15cc씩 3일간 매일

투여한 군과 7일간 매일 투여한 군과의 비교에서는 유의한 차이가 없었다. 이는 7일 이내의 인삼투여의 경우 3일 이상 투여해도 투여기간 연장에 따른 더이상의 보호효과 증가는 뚜렷하지 않음을 시사하고 있다. 이는 한 등(1984)의 항피로효과 실험에서 3일 이상의 인삼투여후에도 더 이상의 항피로효과 증진이 없다는 점과 일치되나 이의 정확한 기전은 구명되지 못하였다.

V. 요약

인삼의 산소중독에 대한 보호효과를 평가하고자 마우스 110마리를 100% O₂ 5ATA에 폭로시켜, 인삼추출액 투여 유무에 따르는 사망소요시간 연장의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 인삼추출액을 경구투여한 마우스군이 투여치 않은 대조군보다 산소중독에 의한 사망소요시간이 더 연장됨을 관찰하였다. 즉 인삼추출액 0.15cc 1회 경구투여군의 사망소요시간은 169±41.4분으로 인삼을 투여치 않은 군의 145.3±32.5분보다 통계적으로 유의하게 연장되었다(p<0.05). 또한 인삼추출액 0.15cc를 3일간 매일 경구투여한 군의 사망소요시간은 207.6±40.5분으로 인삼을 투여치 않은 대조군의 156.7±31.8분보다 매우 유의하게 연장되었으며(p<0.01), 매일 0.15cc씩 7일간 경구투여한 군의 사망소요시간은 220.7±52.2분으로 인삼을 투여치 않은 대조군의 143.0±22.6분보다 매우 유의하게 연장된 것을 관찰할 수 있었다(p<0.01).

2. 인삼투여일수에 따른 사망소요시간 비교에 있어서는 인삼추출액 0.15cc를 1회 경구투여한 군에 비해 0.15cc를 1회 경구투여한 군에 비해 0.15cc씩 3일간 매일 투여한 군이 산소중독에 의한 사망소요시간이 유의하게 연장되었으나(p<0.05) 0.15cc씩 7일간 매일 투여한 군은 산소중독에 의한 사망소요시간이 다소 연장되기는 하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 이는 인삼의 산소중독에 대한 보호효과는 7일 이내의 투여의 경우, 3일 이상 투여해도 투여기간 연장에 따른 더 이상의 보호효과는 기대할 수 없음을 시사해 주고 있다.

참고문헌

고영린, 김정근, 이동우, 이영환. 보건통계학. 서울, 신광출판사, 1974

- 윤덕로. 고압산소요법, 신의학총서, 2. 1981
- 이승규, 이상일, 조수현, 윤덕로. 산소중독에 대한 Vitamin E의 보호효과에 관한 실험적 연구. 예방의학회지 1986; 19(2): 184-192
- 임현술. 산소중독에 대한 Glutathion과 Chlorpromazine의 보호효과에 관한 실험적 연구. 박사학위논문, 서울대학교 대학원, 1986
- 한병훈. 인삼의 성분 연구. 생화학 총집. 225-270
- 한병훈, 박명환, 우린근, 우원식, 한용남. 한국인삼의 항산화 활성 성분에 관한 연구(I). 한국생화학 학회지 1979; 12(1): 33-40
- 한병훈, 박명환, 한용남. 한국인삼의 항산화활성 성분에 관한 연구(III) Arch Pharm Res 1981; 4(1): 53-58
- 한병훈, 박명환, 한용남, 신상철. 한국인삼의 항산화활성 성분에 관한 연구(IV). 약학회지 1984; 28(4): 231-235
- 한병훈, 박명환, 한용남. 한국인삼의 항산화활성 성분에 관한 연구(V) 약학회지 1984; 18(4):337-440
- Balentine JD. Pathogenesis of central nervous system lesions induced by exposure to hyperbaric oxygen. Amer J Path 1968; 53:1097
- Bean JW. Effects of oxygen at increased pressure. Physiol Rev 1945; 25: 1-147
- Bean JW, Smith CW. Hypophyseal and adrenocortical factors in pulmonary damage induced by oxygen at atmospheric pressure. Amer J Physiol 1953; 172:169
- Bean JW, Johnson PC. Epinephrine and neurogenic factors in the pulmonary edema and CNS reactions induced by oxygen at high pressure. Am J Physiol 1955; 180: 438-444
- Bean JW. Reserpine, chlorpromazine and the hypothalamus in reactions to oxygen at high pressure. Am J Physiol 1956; 187: 389-394
- Bean JW. The hypophysis as a determinant in the reaction of the mammal to oxygen at high pressure. Am J Physiol 1956; 170: 508-507
- Bean JW. Tris buffer, carbon dioxide and sympatoadrenal system in reactions to oxygen at high pressure. Am J Physiol 1961; 201: 737-739
- Bingham EL, Hart GB. Hyperbaric oxygen treatment of refractory osteomyelitis. Postgrad Med 1977; 61: 70
- Clark JM, Lambertsen CJ. Rate of development of pulmonary O₂ toxicity in man during O₂ breathing at 2.0 ATA. J Appl Physiol 1971; 23(2): 37-133
- Clark JM. The Toxicity of oxygen. Amer Rev Respir Dis 1974; 110(2): 40-50
- Comroe JH et al. Oxygen toxicity, the effect of inhalation of high concentrations of oxygen for twenty-four hours on normal men at sea level and at a simulated altitude of 18,000 feet. JAMA 1945; 128: 710
- Davis JC et al. Altitude decompression sickness: hyperbaric therapy results in 145 Cases. Aviat Space Environ Med 1977; 48: 722
- Eggers GW Jr et al. Hemodynamic responses to oxygen breathing in man. J Appl physiol 1962; 17: 75-79
- Fridovich I. Superoxide dismutases, In Meister, ed. Advances in enzymology. Vol. 41, New York, John Wiley & Sons 1974, p. 35
- Fridovich I. Oxygen radicals, hydrogen peroxide, and oxygen toxicity, In Pryor, W.A., ed. Free radicals in biology. Vol I, New York, Academic Press, 1976, p. 239
- Frank L, Massaro D. Oxygen toxicity. Am J Med 1980; 69: 117-126
- Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Price WE, Fenn WO. Effects of autonomic drugs and of adrenal glands on oxygen poisoning. Proc Soc Exp Biol Med 1955; 88: 616-621
- Gershman R, Gilbert DL, Caccamise D. Effects of various substances on survival times of mice exposed to different high oxygen tensions. Am J Physiol 1958; 192: 563-571
- Glassburn JR et al. Hyperbaric oxygen in radiation therapy. Cancer 1977; 39: 751
- Goldstein IM, Weissmann G. Effects of the generation of superoxide anion on permeability of liposomes. Biochem Biophys Res Commun 1977; 75: 604
- Hart GB et al. Treatment of burns with hyperbaric oxygen. Surg Obstet 1974; 139: 693
- Hedley-Whyte J, Winter PM. Oxygen therapy. Clin Pharmacol Ther 1967; 8: 696
- Jöbsis FF. Intracellular metabolism of oxygen. Amer Rev Resp 1974; 110(2): 58-63
- Johnson PC, Bean JW. Effects of sympathetic blocking agents on the toxic action of oxygen at high pressure. Am J Physiol 1957; 188: 593-598
- Kellogg III EW, Fridovich I. Liposome oxidation and erythrocyte lysis by enzymically generated superoxide and hydrogen peroxide. J Biol Chem 1977; 252: 6721
- Lavelle F, Michelson AM, Dimitryevic L. Biological protection by superoxide dismutase, Biochem Biophys Res Commun 1973; 55: 350
- Marshall JR, Lambertsen CJ. Interactions of increased Po₂ and Pco₂ effects in producing convulsions and death in mice. J Appl Physiol 1961; 16: 1-7
- Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. N Engl J Med 1967; 276: 368-374
- Nagi SH et al. Central nervous system toxicity of hyperbaric

- oxygen: effects of light, norepinephrine depletion and beta-adrenergic blockade. *Neuropharmacology* 1977; 16: 675
- Perrins DJD. Hyperbaric oxygenation of skin flaps. *Br J Plast Surg* 1966; 19: 110
- Pratt PC. Pathology of oxygen toxicity. *Amer Rev Respir Dis* 1974; 110(2): 51-57
- Winter PM, Smith G. The Toxicity of oxygen. *Anesthesiology* 1972; 37: 210-241
- Wood JD. Oxygen toxicity. In Bennett, PB, Elliott, DM eds. *The physiology and medicine of diving and compressed air work*. 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1975, p. 166