

산소중독에 대한 MALTOL 의 보호효과에 관한 실험적 연구

황성주¹ · 조수현² · 윤덕로²

한림대학교 의과대학 사회의학교실¹, 서울대학교 의과대학 예방의학교실²

= Abstract =

An Experimental Study on the Effect of Maltol against Oxygen Toxicity

Sung Joo Hwang¹, Soo Hon Cho², Dork Ro Yon²

Department of Social Medicine, College of Medicine, Hallym University¹

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University²

Since the widespread application of hyperbaric oxygenation in clinical medicine, the problems of oxygen toxicity have been attracting a deep interest from the researchers on hyperbaric medicine as a practical issue. Among extensive research trials, the study on the protective agents oxygen toxicity occupied one of the most challenging field. As the mechanisms of oxygen toxicity, the role of the oxygen free radicals produced by peroxidation process are strongly accepted by the leading researchers on oxygen toxicity, the probable protective effects of antioxidant against oxygen toxicity are sustaining a sufficient rational.

Maltol (2-methyl-3-hydroxy- γ -pyrone) which is known to be a component of Korean red ginseng has been reporting to have an antioxidant action. But, further study is needed to provide definite evidence for this compound to be an antioxidant, since the action was based on the results which were obtained under in vitro experiment.

In this study, the author attempted to evaluate the effect of maltol as protective agent against oxygen toxicity through the observation of death rate, convulsion rate, time to convulsion and microscopic pathological changes in some organs of experimental rats exposed to various conditions.

The findings observed are as follows :

- 1) The death rate, convulsion rate, time to convulsion, lung/weight ratio and microscopic pathological finding of lung were identified as reliable objective and quantitative indices for oxygen toxicity.

2) Maltol showed excellent protective effect against pulmonary oxygen toxicity as an antioxidant.

Key words: hyperbaric oxygen therapy, oxygen toxicity, maltol, antioxidant, protective effect

서 론

산소는 생물의 생존에 필수적인 기체로써 1774년에 이르러 Priestly에 의해 그 존재가 확인되었다. 그러나 체내의 모든 세포에서의 산화과정에 필수불가결의 요소인 산소 역시 체내에 과다하게 존재하면 유해작용이 있음이 밝혀지고 있다.

산소의 독성에 대해 최초로 과학적 기술을 한 사람은 Paul Bert로 그는 모든 생물체에 대해 산소가 독성을 나타낼 수 있다는 것과 이러한 현상이 조직의 대사과정과 관련이 있음을 발표하였고 산소중독에 의한 중추신경계증상(the effect of Paul Bert)를 관찰보고한 바 있다(Bert, 1943). Lorrain Smith는 1898년에 대부분의 동물들이 고압 환경하에서 어느 정도 산소에 폭로되면 폐에 심한 손상을 입게 됨(the effect of Lorrain Smith)을 확인한 바 있고 1912년 Bronstein과 Stroink는 그들 스스로 3절대기압(ATA) 100% O₂하에서 산소를 흡입한 결과 5분경에 양쪽다리에 경련이 일어남을 확인한 바 있다(윤, 1981). 한편 1940년대 초에 미숙아에서 집단으로 발생한 수정체후 섬유증(retrolental fibroplasia)이 incubator내의 고농도 산소와 관련이 있으며 이를 적절히 조절함으로써 발생을 감소시킬 수 있다는 사실이 1950년대에 밝혀지면서 산소중독이 임상적으로 중요한 과제의 하나로 대두되었다(Last, 1980). 그리고 최근 인공기계호흡(mechanical ventilation)을 지속적으로 유지해 온 미숙아에게 빈발하는 bronchopulmonary dysplasia의 주요원인도 산소중독이라는 사실이 임상적으로 주목을 끌고

있다(Behrman et al, 1983). 또한 최근에 이르러 항공우주의학과 잠수의학이 발달하고 일산화탄소중독, 감압병, 가스색전증 등 다양한 질환의 치료에 고압산소요법의 임상적 응용이 확대됨에 따라(윤 1981, 1984; Davis, 1983; Davis et al, 1977) 인체가 고농도 고압산소환경에 폭로되는 기회가 증가하고 있다. Fuson et al(1965)은 혐기성 세균 감염에 고압산소요법을 적용하여 치료하던 중 산소중독으로 인하여 사망한 예를 보고하고 있으며 급성일산화탄소중독의 발생율이 높은 우리나라의 경우 광범위하게 보급되어 활용되고 있는 고압산소요법의 주요한 문제점으로서 산소중독은 매우 현실적인 연구과제가 되고 있다.

산소중독은 흡입된 산소의 분압과 폭로시간에 의해 그 정도가 좌우되며 손상을 제일 많이 받는 장기는 폐와 중추신경계로 알려져 있으나 안구, 수정체, 조혈기관, 심혈관계, 신장 등 거의 모든 조직에 손상을 일으킬 수 있다.

산소중독의 발생기전으로 효소계의 비활성화, 중추신경계에 대한 직접적 작용, 조직내 이산화탄소의 축적, 내분비계의 이상 등이 주장되어 왔으나 최근에는 세포단위에서 산소로 인해 형성된 유리산소기설(oxygen free radical설)이 가장 합리적인 설명으로 평가받고 있다. Gerschman et al(1954)이 방사선장해와 산소중독이 동일기전으로써 유리산소기를 통하여 세포에 손상을 일으키는 것을 확인하여 oxygen free radical 설을 주장한 이래 이에 관하여 많은 연구가 진행되고 있다. 고농도 산소폭로에 의해 과다하게 형성된 hydrogen peroxide(H₂O₂), superoxide anion(O₂⁻), hydroxyl

radical(OH⁻) 등의 oxygen free radical들이 세포막, sulfhydryl계 효소, DNA 등에 손상을 주어 핵산기능장애, 에너지생성장애, 단백질 합성장애 등을 일으키며 특히 세포막에 손상을 주어 세포 내외 전해질 불균형 및 효소비활성화를 유발시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 중독기전은 사실상 지금까지 제창되어 온 여러 가설들을 통합적으로 설명하고 있다는 점에서 유력시되고 있다 (Balentine, 1982).

산소중독의 기전에 관한 연구와 병행하여 생체의 항산화기전을 규명하기 위한 연구 및 산소중독의 보호제 개발에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 현재까지 알려진 바에 의하면 peroxidase, superoxide dismutase, catalase 등의 항산화효소계와 vitamin E 및 sulfhydryl 기 함유화합물인 glutathione 등은 산화단백질과 산화지질에 의한 세포막 지질과산화 환원작용으로 세포막의 손상예방이나 손상조직 회복을 도모하며 또한 유리산화기의 중화작용(quencher)으로 항산화작용을 하는 것이 밝혀져 있다(Raffin, 1980).

한편 한국산 인삼은 많은 연구를 통하여 여러 가지 약리작용이 있음이 보고되고 있으나 특히 최근 보고에 의하면 인삼의 유효성분중에는 항산화작용을 나타내는 것이 있음이 보고되고 있다(한 등, 1979; 한, 1986). 이와 같은 인삼의 항산화작용은 oxygen free radical 반응으로 인한 생체의 유해효과가 산화작용에 있음을 고려할 때 지금까지 인정받고 있는 인삼의 보양효과를 연관시켜 매우 타당한 약리작용이라 할 수 있다(Tappel, 1968).

최근 한 등(1978, 1979, 1981, 1985)은 인삼의 항산화작용을 나타내는 분획으로부터 Maltol을 분리하여 이 화합물이 인삼의 항산화작용과 관련된 약리효과를 나타내는 주요성분일 것으로 추측하였다. 그리고 정(1987)은 지질과산화에 대한 Maltol의 항산화효과는 명백하며 이 Maltol이 oxygen free radical 반응에 의한 세포 내지 조직손상에 보호효과가 있을 가능성을 제시한 바 있다.

역시 윤 등(1987)은 저산소 심장의 산소 재공급에 따른 심근손상에 Maltol이 보호효과가 있음을 보고하였다. 그러나 지금까지 확인된 Maltol의 항산화효과는 시험관내 실험의 결과임을 감안할 때 실제적인 임상적 적용에는 많은 연구가 필요하다고 할 수 있다.

이에 본 연구는 산소중독의 특징적인 소견들을 활용하여 산소중독에 대한 Maltol의 보호효과를 측정함으로써, Maltol의 임상적 응용의 가능성을 제시함과 아울러 지금까지 산소중독의 지표(index)로 사용된 특성들의 타당성을 검토하고자 하였다.

연구방법

1. 연구재료

1) 실험동물

실험에 사용한 동물은 Sprague-Dawley 계의 웅성백서로서 모든 실험동물은 2주 이상 동일환경에서 사육한 후 체중이 일정수준에 도달한 것을 사용하였다. 각 기압군별(I, II, III) 실험동물의 평균체중은 군간의 유의한 차이가 없었다(P > 0.05).

2) 보호약제

보호약제로서 본 연구에 사용한 Maltol(2-methyl-3-hydroxy-γ-pyrone)은 Aldrich co. 제품으로써 증류수에 용해시켜 사용하였다. 증류수 50cc를 충분히 가온한 후 Maltol 1g을 용해시켜 0.15 M의 Maltol 용액을 실험군에 사용하였다. Maltol의 화학적 구조는 Fig. 1과 같다.

2. 연구방법

1) 실험설계

기압과 폭로시간에 따라 I, II, III군으로 나누었으며 각 군별로 대기압대조군(Normobaric con-

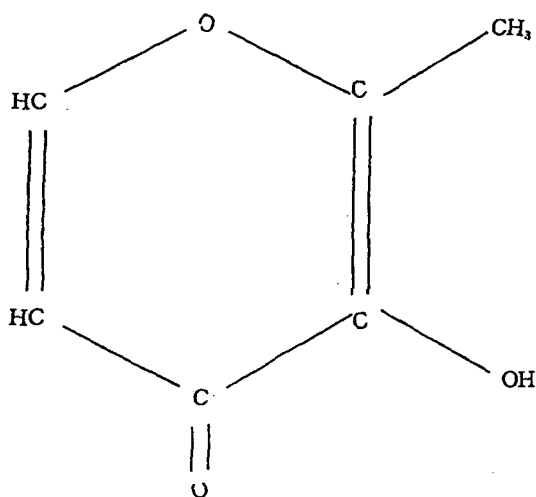


Fig. 1. Structure of Maltol (2-methyl-3-hydroxy- γ -pyrone).

trol, 이하 NBO 군이라 함)과 고압대조군(Hyperbaric control, 이하 HBO 군이라 함) 그리고 Maltol 투여군으로 나누었으며 III 군에 있어서 Maltol 자체의 영향을 배제하기 위한 Maltol 대조군을 추가하였다. 전체 10 개군에 104 마리의 백서를 사

용하였으며 각 군의 실험조건은 Table 1 과 같다.

2) 산소중독

산소중독을 일으키기 위하여 폭로군은 실험용 고압산소장치(아크릴제, 두께 10 mm, 내경 235 mm, 전장 700 mm)를 사용하였는데 I 군은 5ATA 에서 100% 산소에 120 분, II 군은 4ATA 에서 100% 산소에 70 분, III 군은 3.5ATA 에서 100% 산소에 60 분간 폭로시켰다. 이는 다양한 실험 조건에서 나타나는 산소중독보호 효과의 일관성(consistency)을 확인하고자 실험군별 예비실험의 결과를 토대로 하여 조정되었다. 실험중에 발생하는 이산화탄소와 습기를 흡수하기 위하여 soda lime 과 calcium chloride 를 넣어 두었다(Faiman et al, 1971). 실험장치내의 산소농도를 98 volume % 이상으로 유지시키기 위하여 1 기압하에서 100% 산소를 5 분동안 장치내로 계속 유입 관류시켰으며 그후 분당 1 기압씩 가압하여(Currie et al, 1969, 1970) 원하는 압력에 도달한 후에도 압력을 유지하면서 산소를 계속 유입시켰다. 폭로가 완료된 후에는 급격한 압력감소로 인한 손상을 방지하기 위하여 분당 1 기압씩 서서히 감압되었다.

Table 1. Experimental condition

Class	Experimental group	No. of rats	% of oxygen	Pressure (ATA)	Duration (min)	Dose
a I	Normobaric control	10	21	1	120	NS* 15cc/kg
	Hyperbaric control	17	100	5	120	NS 15cc/kg
	Maltol 0.15M	15	100	5	120	Maltol 15cc/kg
b II	Normobaric control	10	21	1	70	NS 15cc/kg
	Hyperbaric control	10	100	4	70	NS 15cc/kg
	Maltol 0.15M	10	100	4	70	Maltol 15cc/kg
c III	Normobaric control	8	21	1	60	NS 15cc/kg
	Maltol control	8	21	1	60	Maltol 15cc/kg
	Hyperbaric control	8	100	3.5	60	NS 15cc/kg
	Maltol 0.15M	8	100	3.5	60	Maltol 15cc/kg

* NS : Normal saline

a : Average weight of class I is 325 g

b : Average weight of class II is 268 g

c : Average weight of class III is 245 g

한편 NBO군과 Maltol대조군은 정상 대기환경에 각 시간별로 노출시켰다.

3) 보호약제의 투여

접시저울을 이용하여 각 실험동물의 체중을 계측한 후 실험군별로 보호약제를 투여하였다. NBO군과 HBO군은 생리식염수를 백서의 복강 내에 15cc/kg씩 주사하였고 Maltol투여군과 Maltol대조군은 0.15M의 Maltol을 15cc/kg씩 복강 내에 주사하였다. 주사후 약효가 나타날 수 있는 30분후에 실험용 고압산소장치에서 산소중독을 유발시키도록 하였다.

4) 보호효과의 평가

각 실험군별로 보호약제의 산소중독에 대한 보호효과를 평가하기 위하여 사망율, 경련발현 및 발현시간, 산소중독에 의한 부종을 계량화하기 위한 체중 대 폐중량비, 체중 대 뇌중량비 그리고 폐 및 뇌의 병리학적 소견 등 6가지를 관찰하였다.

(1) 사망율

산소중독의 궁극적 지표로서 병적상태의 근원적 평가기준이 되므로 사망율을 종속변수로 사용하였다(김 등, 1969;이, 1986, 이 등, 1986;임, 1986;Bean, 1956;Currie et al., 1969;Faiman et al., 1971;Frank et al., 1984;Gerschman et al., 1954;Johnson et al., 1957;Kann et al., 1964;Poland et al., 1977;Neriishi et al., 1984). 본 연구에서는 폭로가 시작된 이후 장치내의 실험동물의 행동, 호흡상태를 관찰하여 운동성 소실 및 호흡정지를 보인 백서중 실험종료후 촉진으로 심정지가 확인된 것을 사망으로 하였다.

(2) 경련발현을 및 발현시간

고압산소환경에 폭로되었을 때 급성 중추신경계 증상으로 대발작(grand-mal seizure)과 유사한 경련발작이 나타나는데 이는 산소중독 증상중 특이한 증상이다. 이러한 점에 착안하여 경련발현율의 감소 및 경련발현시간의 연장이 보호효과를

평가하는 지표로 많이 이용되어 왔다(김 등, 1969;이, 1986;이 등, 1986;임, 1986;Harris et al., 1968;Johnson et al., 1957;Sanders et al., 1969;Shellenberger et al., 1974). 예비실험에서 관찰된 경련의 양상은 작은 근육의 경련이 먼저 나타나서 그 증상이 차차 심해지다가 갑자기 흥분이 전신으로 퍼지게 되면서 긴장성경련이 일어났다. 긴장성 경련의 시기에 호흡이 일시적으로 정지되었다가 뒤이어 간헐성경련이 약 1분간 지속된 후 정상으로 돌아왔다. 백서가 이러한 긴장성경련과 간헐성경련을 나타냈을 때 이것을 경련발현으로 간주하였고, 폭로가 시작된 이후부터 처음으로 긴장성경련이 나타날 때까지의 시간을 경련발현 시간으로 하였다.

(3) 체중 대 장기중량비

산소중독시 관찰되는 장기의 부종은 특히 폐와 뇌에서 유의하게 나타나는데 체중 대 장기중량비를 계량화하여 산소중독에 대한 보호효과 판단기준으로 이를 사용할 수 있다(김 등, 1969;이, 1986;이 등, 1986;임, 1986;Hemingway et al., 1952;Bean, 1956;Bean et al., 1955;Haris et al., 1968;Poland et al., 1977). 본 연구에서는 폭로실험종료후 척추탈골로 실험동물을 희생시킨 후 양쪽 폐를 폐문부에서 절단하여 기관과 동·정맥 등을 제거한 후에 중량을 측정하였으며 뇌는 두개골을 절개하여 대뇌를 완전히 노출시킨 후 소뇌천막(tentorium cerebelli)의 수준에서 절단하여 대뇌의 중량을 측정하였다. 장기의 칭량에는 분석천칭을 사용하였다. 본 실험에서는 Gottlieb의 계산방식을 따라 지수를 구하였다(Gottlieb비 = 장기중량/체중 × 1,000).

(4) 병리학적 검색

산소중독시 관찰되는 각 장기의 병리학적 변화(Greenbaum et al., 1966;채 등, 1982)는 일정기준에 따라 평점화되어 산소중독의 평가기준으로 사용되어온 바 있다(이, 1986;임, 1986;Fraiman, 1971). 본 연구에서는 실험동물을 희생시켜 대뇌와 폐를 절제하여 10% 중성 formalin 용액에 고

정시커 폐는 중앙의 종단면을 절개하고 대뇌는 소뇌밑부분 척추를 관찰절개를 하여 절취한 후 물로 씻고 이어 alcohol 과 acetone에서 연속 탈수 시킨 다음 paraffin에 각각 포매하였다. paraffin block은 5micron 두께로 절편을 만들어 폐는 hematoxylin & eosin 염색을 시행하였고 뇌는 luxol fast blue-hematoxylin & eosin 염색을 시행한 후 현미경하에서 병리적 소견을 관찰하였다. 폐의 경우에는 울혈, 부종, 출혈, 염증병변의 4가지 소견을 100배율로 10필드씩 관찰하여 각 소견이 없으면 0점, 5필드 이하에서 관찰되면 1점, 5필드 이상에서 관찰되면 2점으로 계산한 후 총점을 0점(4가지 다 관찰되지 않음)에서 8점(4가지 다 중한 상태로 관찰됨)까지로 산출하였다(I 군). 그리고 폐의 병리학적 소견에 대한 보충자료로 Balentine의 정의에 의해 산소중독된 폐의 육안적 특성을 관찰하였다(II, III 군). 뇌의 경우는 조직괴사의 정도를 100배율로 10필드씩 관찰하여 0점(관찰되지 않음), 1점(5필드 이하에서 관찰), 2점(5필드 이상에서 관찰)으로 산출하였다.

3. 연구 결과 분석

우선, 본 실험에서 사용된 폭로조건이 산소중독을 유발시켰는지의 여부를 판정하기 위하여 NBO 군과 HBO 군간에 각종 종속변수의 유의성 검정을 실시하였다. 그리고 생체실험에 처음으로

사용된 Maltol 자체의 영향을 배제하기 위하여 NBO 군과 Maltol 대조군간에 각종 종속변수의 유의성 검정을 시도하였다. 산소중독의 증상중 사망율 및 경련발현율은 Fisher의 직접 확률법으로 경련발현시간은 Student's t-test로 검정하였다. 체중 대 장기중량비는 Student's t-test로 검정하였고 병리적 검사결과는 Wilcoxon rank sum test를 이용하여 검정하였다. 각 통계분석에 있어서 유의수준(P-value)의 기준은 0.05로 하였다.

연구결과

1. 대조군간의 산소중독

1) NBO 군과 HBO 군과의 비교

I 군(5기압군)에 있어서 산소중독의 유발여부를 판정하기 위한 NBO 군과 HBO 군의 사망율, 경련 발현율 및 발현시간, 체중 대 장기중량비, 장기의 병리적 검색결과는 Table 2에 나타나 있는 바와 같다. 사망율을 보면 NBO 군에서는 사망례가 없고 HBO 군에서는 약 90%의 사망율을 보여 통계적으로 유의한 산소중독이 발생했음을 알 수 있었다. 경련발현율에서는 NBO 군은 경련을 일으킨 백서가 없는 반면 HBO 군에 있어서는 90% 이상이 경련을 일으켜 대부분이 산소중독증상을 나타내었다. 체중 대 폐중량비는 두 군 사이에 유

Table 2. The findings of oxygen toxicity in normobaric and hyperbaric control groups(5 ATA, Class I)

Contents	Normobaric control	Hyperbaric control	p-value
Number of Rats	10	17	-
Mortality Rate(%)	0	88.2	p < 0.01 ^a
Convulsion Rate(%)	0	94.1	p < 0.01 ^a
Time to Convulsion (min)	-	36.1 ± 11.0	p < 0.01 ^b
Lung wt /Body wt Ratio	5.60 ± 0.88	12.71 ± 2.64	p < 0.01 ^b
Brain wt /Body wt Ratio	5.79 ± 0.83	5.75 ± 0.51	p > 0.05
Lung Pathology (Score)	1.2	7.0	p < 0.01 ^c

a : Statistically significant by Fisher's exact method

b : Statistically significant by Student's t-test

c : Statistically significant by Wilcoxon rank sum test

의한 차이를 보인 반면 ($P < 0.01$) 체중 대 뇌중량비는 유의한 차이가 없었다 ($P > 0.05$). 병리적 검색결과 역시 폐에 있어서 유의한 차이를 보이고 있다 ($P < 0.01$). II군(4기압군)에 있어서는 사망율 ($P < 0.01$), 체중 대 폐중량비 ($P < 0.01$), 폐의 병리적 소견 ($P < 0.01$)에서 NBO군과 HBO군 사이의 유의한 산소중독증상을 보였고 III군(3.5기압군)에서는 체중 대 폐중량비 ($P < 0.01$)만 유의한 차이를 보였다 (Table 4~9).

2) NBO군과 Maltol대조군과의 비교

Maltol투여에 의한 산소중독보호효과를 판정하는데 혼란변수로 작용할 수 있는 Maltol 자체의

영향을 배제하기 위하여 NBO군과 Maltol대조군의 사망율, 경련발현율 및 발현시간, 체중 대 장기중량비, 장기의 병리적 검색결과를 비교하였다. Table 3은 모든 지표에 있어서 두 대조군간에 유의한 차이를 보이지 않았음을 보여주고 있다.

2. 산소중독에 대한 보호효과

1) 사망율

사망율로 판단한 산소중독의 보호효과는 Table 4에 나타나 있는 바와 같다. I군에서는 HBO군과 Maltol 투여군에서 사망율의 유의한 차이가 없었던 반면 ($P > 0.05$), II군에서는 HBO군과

Table 3. The findings of oxygen toxicity in normobaric and maltol control groups

Contents	Normobaric control	Maltol control	p-value
Number of Rats	8	8	—
Mortality Rate (%)	0	0	$p > 0.05^a$
Convulsion Rate (%)	0	0	$p > 0.05^a$
Time to Convulsion (min)	—	—	—
Lung wt / Body wt Ratio	6.22 ± 1.00	6.75 ± 1.14	$p > 0.05^b$
Brain wt / Body wt Ratio	6.92 ± 0.40	7.20 ± 0.45	$p > 0.05^b$
Lung Pathology (Score)	1.2	1.6	$p > 0.05^c$

a : Statistically significant by Fisher's exact method

b : Statistically significant by Student's t-test

c : Statistically significant by Wilcoxon rank sum test

Table 4. Mortality rate by experimental groups

Class	Experimental group	No. of Rats	No. of Death	Mortality Rate (%)	D ₁ ^a	D ₂ ^b
I	Normobaric control	10	0	0	$p < 0.01$	—
	Hyperbaric control	17	15	88.2	$p < 0.01$	—
	Maltol 0.15 M	15	13	86.7	$p < 0.01$	$p > 0.05$
II	Normobaric control	10	0	0	—	—
	Hyperbaric control	10	8	80.0	$p < 0.01$	—
	Maltol 0.15 M	10	3	30.0	$p > 0.05$	$p < 0.01$
III	Normobaric control	8	0	0	—	—
	Hyperbaric control	8	0	0	$p > 0.05$	—
	Maltol 0.15 M	8	0	0	$p > 0.05$	$p > 0.05$

a : D₁ is the difference between normobaric control & experimental groups by Fisher's exact method.

b : D₂ is the difference between hyperbaric control & experimental groups by Fisher's exact method.

Table 5. Convulsion rate & time to convulsion by experimental groups

Class	Experimental group	No. of Rats	Convulsion Rate(%)	D ₁ ^a	D ₂ ^b	Time to convulsion (min)	D ₃ ^c
I	Normobaric control	10	0.0	-	-	-	-
	Hyperbaric control	17	94.1	p < 0.01	-	36.1 ± 11.00	-
	Maltol 0.15 M	15	66.7	p < 0.01	p > 0.05	34.0 ± 9.53	p > 0.05
II	Normobaric control	10	0.0	-	-	-	-
	Hyperbaric control	10	20.0	p > 0.05	-	45.0 ± 2.82	-
	Maltol 0.15 M	10	70.0	p < 0.01	p < 0.01	48.6 ± 5.08	p > 0.05
III	Normobaric control	8	0.0	-	-	-	-
	Hyperbaric control	8	0.0	p > 0.05	-	-	-
	Maltol 0.15 M	8	12.5	p > 0.05	p < 0.05	60.0 ± 0.0	-

a : D₁ is the difference between normobaric control & experimental groups by Fisher's exact method.

b : D₂ is the difference between hyperbaric control & experimental groups by Fisher's exact method.

c : D₃ is the difference between hyperbaric control & experimental groups by Student's t-test.

Table 6. Lung wt/Body wt ratio by experimental groups

Class	Experimental group	No. of Rats	Lung wt / Body Wt (× 1,000)	D ₁ ^a	D ₂ ^b
I	Normobaric control	10	5.60 ± 0.88	-	-
	Hyperbaric control	17	12.71 ± 2.64	p < 0.01	-
	Maltol 0.15 M	15	7.62 ± 1.38	p < 0.01	p < 0.01
II	Normobaric control	10	6.10 ± 0.99	-	-
	Hyperbaric control	10	13.81 ± 1.90	p < 0.01	-
	Maltol 0.15 M	10	9.12 ± 2.52	p < 0.01	p < 0.01
III	Normobaric control	8	6.22 ± 1.00	-	-
	Hyperbaric control	8	8.08 ± 1.06	p < 0.01	-
	Maltol 0.15 M	8	8.01 ± 2.31	p < 0.01	p > 0.05

a : D₁ is the difference between normobaric control & experimental groups by Student's t-test

b : D₂ is the difference between hyperbaric control & experimental groups by Student's t-test.

Maltol 투여군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보여주고 있다(P < 0.01). 특히, III 군에서는 사망례가 한 건도 없었음을 알 수 있다.

2) 경련발현을 및 발현시간

각 실험군별 경련발현율 및 경련발현시간은 Table 5에 제시된 바와 같다. 경련발현율에 있어서는 I 군과 III 군에서 HBO 군과 Maltol 투여군 사이에 유의한 차이를 보이지 않는 반면(P > 0.05), II 군에서는 오히려 HBO 군에 비해 Maltol 투

여군이 통계적으로 유의하게 높은 경련발현율을 보이고 있다. 이는 앞에서 언급한 사망율과 비교해 볼 때 흥미있는 현상이라 하겠다. 경련발현시간은 각 기압군별로 HBO 군과 Maltol 투여군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다.

3) 체중 대 폐중량비

산소중독에 의한 Maltol의 보호효과를 체중 대 폐중량비로 살펴본 결과는 Table 6에 나타나 있는 바와 같다. I 군과 II 군에 있어서는 Maltol 투여

군이 HBO 군에 비해 통계적으로 유의한 산소중독보호효과를 나타낸 반면 ($P < 0.01$) III 군에 있어서는 HBO 군과 Maltol 투여군 사이에 차이를 볼 수 없었다 ($P > 0.05$).

4) 체중 대 뇌중량비

산소중독에 대한 보호효과를 체중 대 뇌중량비로 파악하여 보면 Table 7 과 같다. I, II, III 군 공통히 HBO 군, HBO 군, Maltol 투여군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다 ($P > 0.05$).

5) 병리학적 검색소견

폐에 있어서는 울혈, 부종, 염증성 반응, 출혈 등 4 가지 소견을 0, 1, 2의 등급별로 각각 산출한 총점이 HBO 군에 비해 Maltol 투여군에서 통계적으로 유의한 산소중독보호효과를 보였다 ($P < 0.01$). 다만 다른 사육조건에서 자란 백서중 이 실험을 위해 추가로 도입된 평균체중 271g인 B 군의 경우 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ($P > 0.05$). 뇌의 경우에는 조직괴사의 정도에

Table 7. Brain wt/Body wt ratio by experimental groups

Class	Experimental group	No. of Rats	Lung wt/Body Wt ($\times 1,000$)	D ₁ ^a	D ₂ ^b
I	Normobaric control	10	5.79 \pm 0.83	-	-
	Hyperbaric control	17	5.75 \pm 0.51	p > 0.05	-
	Maltol 0.15M	15	5.96 \pm 0.80	p < 0.05	p > 0.05
II	Normobaric control	10	6.73 \pm 0.50	-	-
	Hyperbaric control	10	6.63 \pm 0.61	p > 0.05	-
	Maltol 0.15M	10	6.78 \pm 0.67	p > 0.05	p > 0.05
III	Normobaric control	8	6.92 \pm 0.40	-	-
	Hyperbaric control	8	7.08 \pm 0.94	p > 0.05	-
	Maltol 0.15M	8	7.05 \pm 0.55	p > 0.05	p > 0.05

a : D₁ is the difference between normobaric control & experimental groups by Student's t-test

b : D₂ is the difference between hyperbaric control & experimental groups by Student's t-test.

Table 8. The pathological findings of lung in class I (5ATA)

Experimental Group	No. of Rats	Score								Mean ^c	D ₁ ^a	D ₂ ^b	
		0	1	2	3	4	5	6	7				8
Normobaric control	10	2	5	2	1	0	0	0	0	0	0.9	-	-
Hyperbaric control	17	0	0	0	0	1	1	2	6	7	7.0	p < 0.01	-
Maltol 0.15M (A)	8	0	1	0	1	3	1	1	1	0	4.3	p < 0.01	p < 0.01
Maltol 0.15M (B)	7	0	0	0	0	0	0	3	4	0	6.6	p < 0.01	p > 0.05

A : Average weight is 348 g

B : Average weight is 271 g

a : D₁ is difference between Normobaric control & experimental groups by Wilcoxon rank sum test

b : D₂ is difference between Hyperbaric control & experimental groups by Wilcoxon rank sum test

c : The score are summation of each score, 0 in absent, 1 in mild, 2 in severe of following pathological findings ; congestion, edema, hemorrhage and inflammation

따라 출현정도를 3등급으로 산출하려고 했으나 모든 군에 있어서 특징적인 조직괴사의 소견을 볼 수 없었다. 폐의 병리학 검색소견은 Table 8에 나타나 있다. 한편 Balentine은 고압산소환경에 폭로되어 나타나는 diffuse alveolar damage(이하 DAD라 함)의 육안적 특성을 dark, red, heavy lung으로 기술한 바 있다. 이는 출혈과 울혈 및 부종의 중증도를 종합적으로 제시하는 지표로 볼 수 있어서 II군과 III군에서 폐의 육안적 소견을 관찰하였다. II군의 경우 HBO군에서 100%의 DAD가 관찰되어 대조군과 Maltol투여군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.01$). III군에서 HBO군과 Maltol투여군 공히 DAD의 육안적 특성을 관찰할 수 없었다(Table 9).

고 찰

산소중독으로 인하여 나타나는 병변은 각 장기에 걸쳐 다양하게 나타나나 가장 뚜렷한 것은 뇌와 폐에 대한 병리학적 병변과 그 궁극적 결과인 사망에서 볼 수 있다(윤, 1981; Lambertson, 1965; Greenbaum et al., 1966). 본 연구에 있어서는 사망율, 경련발현을 및 발현시간, 체중대 폐중량비, 체중대 뇌중량비, 뇌 및 폐의 병리학적 검색소견을 산소중독의 유발과 그 정도를 확인하는 지표로 사용하였는데 I군(5기압)의 경우 NBO군과

HBO군 사이에 통계적 유의성을 관찰할 수 있는 변수는 사망율, 경련발현을 및 발현시간, 체중대 폐중량비, 폐의 병리학적 검색소견 등 5가지였다(Table 2). 이는 지금까지 거론되어 온 산소중독 지표중에서 체중대 뇌중량비와 뇌의 병리학적 병변이 지표로서의 타당성을 결여하고 있다는 사실을 보여주고 있다. 이는 같은 폭로조건(5기압, 120분)에서 체중대 뇌중량비의 산소중독지표로서의 의문점을 제기한 이(1986)의 보고 및 뇌의 병리학적 병변에 NBO군과 HBO군간에 통계적으로 유의한 차이가 없음을 보고한 임(1986)의 연구결과와도 부합되는 소견이라 하겠다.

이에 본 연구에서는 대조군간의 비교에서 유의한 변수로 판명된 5가지로 산소중독 보호효과를 판정했다. II군(4기압)의 경우 사망율, 체중대 폐중량비, 폐의 병리적 소견이 산소중독의 유의한 지표로 판명되었고 III군(3.5기압)에서는 체중대 폐중량비가 유의한 지표로 판명되었다(Table 4~9). 이는 대부분의 산소중독연구(이 등, 1986; 이, 1986; 임, 1986; Currie et al., 1969; Sanders et al., 1969; Gerschman, 1958)가 5기압이상의 폭로조건에서 시행되고 있는 근거를 제공하는 결과로 볼 수 있으나 호흡기계 산소중독증상(the effect of Lorrain Smith)의 경우 4기압에서도 판정이 가능함을 알 수 있었다. III군(3.5기압)의 경우에 NBO군과 HBO군에 있어서 체중대 폐중량비를

Table 9. The gross findings of DAD^c

Class	Experimental group	No. of Rats	Rate of DAD	D ₁ ^a	D ₂ ^b
II	Normobaric control	10	0	-	-
	Hyperbaric control	10	100.0	$p < 0.01$	-
	Maltol 0.15M	10	10.0	$p > 0.05$	$p < 0.01$
III	Normobaric control	8	-	-	-
	Hyperbaric control	8	0	$p > 0.05$	-
	Maltol 0.15M	8	0	$p > 0.05$	$p > 0.05$

a: D₁ is difference between Normobaric control & experimental groups by Fisher's exact method.

b: D₂ is difference between Hyperbaric control & experimental groups by Fisher's exact method.

c: Diffuse alveolar damage.

제외하고는 유의한 차이를 보이지 않았던 점은 생체에 치명적인 손상을 주는 압력의 범위가 1시간 폭로시 3.5기압에서 4기압이라는 것을 보여준다. 그리고 압력과 폭로시간의 변화에 따라 나타나는 산소중독의 증후 중 체중대 폐중량비가 최초로 나타나는 증후이며 아울러 산소중독의 가장 민감한 지표임을 알 수 있다. 그러나 5기압군의 경우 체중대 폐중량비(Gottlieb비)의 평균증가율이 127%, 4기압군의 경우 126%임에 비해 3.5기압군은 30%로서 전체 증가폭이 미미한 점을 고려할 때 III군에서의 산소중독 보호효과의 판정은 매우 제한적임을 알 수 있었다(Table 6).

NBO군과 Maltol 대조군과의 비교(III군, Table 3)에서 5가지 지표 모두 유의한 차이를 보이지 않았으므로 산소중독의 판정에 혼란변수로 작용하는 생체에 대한 Maltol 자체의 영향을 배제할 수 있었고 호흡기에 대한 Maltol의 독성이 나타나지 않은 점은 앞으로 Maltol의 임상적 적용에 있어서 활용될 수 있는 유용한 결과라 하겠다.

I군(5기압, 120분 폭로군)에 있어서 체중대 폐중량비(Table 6), 폐의 병리학적 소견(Table 8)에서 통계적으로 유의한 차이를 나타낸 결과로 Maltol이 호흡기계 산소중독에 대해서 보호효과가 있음을 알 수 있다. 이러한 결과는 II군에서의 실험성적에 의해 더욱 뒷받침되고 있다. 즉, 사망율에 있어서는 Maltol 투여군이 유의하게 낮은 반면(Table 4), 경련발현율에 있어서는 HBO군이 유의하게 낮은 결과(Table 5)에 의해 이미 폐에 치명적 손상을 입은 HBO군은 경련을 일으킬 시간적 여유가 없이 사망하는 현상이 나타났기 때문이다. 그러나 Maltol에 의해 폐의 기능이 어느 정도 유지되었던 Maltol 투여군에서는 경련이 일어날 때까지 생명이 연장되었음을 알 수 있다. 이는 HBO군과 Maltol 대조군간의 경련발현시간에는 유의한 차이가 없었다는($P > 0.05$) 사실에 의해서도 입증된다고 하겠다.

여기에서 제기되는 의문은 I군에서는 HBO군과 Maltol 투여군간의 사망율의 유의한 차이가 왜

관찰되지 않았는가 하는 점이다. 이는 I군(5기압, 120분)과 II군(4기압, 70분)의 폭로조건의 차이를 고려할 때, 상대적으로 높은 압력상태에서 폭로시간이 길었던 I군의 Maltol 투여군에서는 모든 장기에 치명적인 손상을 받았을 것으로 생각할 수 있다. 이상의 사실을 종합해 볼때 Maltol은 호흡기계 산소중독에 대해 명백한 보호효과가 있음이 관찰되었다.

이와 같이 Maltol이 호흡기계 산소중독에 대해서만 보호효과를 나타낸 기전에 대한 가능성 있는 설명은 첫째 Maltol은 수용성으로 Blood-Brain Barrier의 통과가 어렵다는 점을 들 수 있고(Gilman, 1980) 둘째 최근 정(1986)의 보고에 의하면 in vitro 실험에서 확인된 Maltol의 항산화효과는 BHT(butylated hydroxytoluene)와 같은 기존의 항산화제에 비해 1/40정도로 하며 이는 윤(1987)의 연구결과와도 부합되는 내용이라 하겠다. 이처럼 보호약제의 강도가 낮은 경우 BBB의 통과는 더욱 힘들 것으로 사료된다.

본 연구 결과는 산소중독에 대한 vitamin E의 보호효과(이 등, 1986; 이, 1986; Kann et al, 1964; Taylor, 1958; North et al, 1964; Horwiff, 1976; Wender et al, 1981)나 산소중독에 대한 glutathione의 보호효과(임, 1986; Currie et al, 1969, 1970; Gerschman et al, 1954, 1958; Sanders et al, 1964; Taylor, 1958)에 비해 Maltol은 낮은 보호효과를 가지고 있음이 관찰되었다. 이와 같은 결과는 기존 항산화제의 작용기전과 Maltol의 구조를 살펴볼 때 예상되는 결과로 생각된다. 즉 기존 항산화제는 방향성 환에 OH 혹은 NH₂기를 가지고 있는 화합물(AH)로서 free radical 반응에서 생성된 여러 radical들과 반응하며($R \cdot + AH \rightarrow RH + A \cdot$) 이때 생긴 항산화제에서 유래된 radical(A·)은 resonance의 영향으로 안정화되어 반응성이 약화되므로 전과반응에 참여하기 보다는 주위 radical과 반응하여 반응을 종료시키게 된다($R \cdot + A \cdot \rightarrow RA$). 이때 항산화제의 방향성 환에 전자를 제공하는 기(electron donating group)가 보다

많이 치환될수록 항산화제 radical(A·)은 더욱 안정화되어 보다 강력한 항산화효과를 나타내게 된다.(정, 1986). Maltol은 방향성을 가지고 있는 pyrone-ring에 OH기를 가지고 있으므로 항산화제로서 기본적인 구조적 특성을 가지고 있지만 electron donating group의 수가 기존 항산화제보다 적기 때문에 낮은 항산화효과를 나타낸다고 추측할 수 있다(Morrison et al, 1978).

항산화제로서 산소중독 보호효과를 나타내는 Maltol은 단지 전과과정에서 생성된 radical을 제거하는 작용외에 지질과산화의 유도에 관여하는 radical을 비활성화시킬 가능성을 생각할 수 있다. 대부분의 oxygen free radical들이 lipid peroxide(ROOH)를 형성하여 첫째 세포막을 파괴하여 세포손상을 일으키며, 둘째 SH기를 가진 효소들을 산화시켜 세포대사를 방해하며, 셋째로 glutathione의 대사과정을 방해하여 에너지 생산을 저해함으로써 산소중독의 여러 반응들을 유발시킨다고 가정할 때, Maltol의 항산화효과를 통하여 이러한 반응들을 차단함으로써 보호효과를 보일 수 있을 것으로 추정된다(Chow, 1979; Balentine, 1982).

그러나 Maltol은 정(1986)의 in vitro 실험효과에서 나타난 항산화효과에 비해서는 월등한 효과가 있음을 본 연구 결과에서 보여주고 있다. 정이 실험에서 사용한 BHT와 강도가 비슷한 vitamin E의 항산화효과를 보고한 이 등(1986)의 성적과 비교할 때, 같은 농도에서 비슷한 보호효과를 보이고 있음은 주지할 만한 사실이다. 다만 Maltol이 수용성으로 극히 제한된 양만 물에 녹는다는 것인데, emulfur를 사용하면 Maltol의 용해도를 높일 수 있을 것으로 생각된다.

병리학적 검사소견(Table 8, Table 9)에 있어서 폐에서는 부종, 울혈, 염증성반응, 출혈 등의 소견이 광범위하게 나타나는데 비해 뇌에서는 특징적인 병변이 나타나지 않았다. 본래 고압환경에 폭로되어 산소중독을 일으킨 경우 뇌의 thalamus, globus, pallidus, amygdala, substantia nigra, nu-

cleus of spinal tract, ventral cochlea nucleus 등에 조직괴사가 나타난다고 보고되어 있으나(Balentine, 1982) 본 연구에서는 HBO군과 Maltol투여군 공히 조직괴사를 볼 수 없었다.

이는 폭로도중 대부분의 백서가 사망하는 본 연구에서는 뇌에서 조직변화가 나타날 시간적 여유가 없다는 점을 고려해야 할 것이다. 최근들어 산소중독의 뇌병변으로 부종과 신경교의 증식 등이 논의되고 있으나(임, 1986; 이 등, 1986) 본 연구에서는 확인되지 않았다.

이상의 논의를 종합하여 보건대 Maltol은 호흡기계의 산소중독에 대하여 뚜렷한 보호효과가 있음이 관찰되었고 Maltol의 투여량을 늘일 수 있는 방법이 개발되면 중추신경계의 산소중독에 대해서도 보호효과를 나타낼 것으로 사료된다. 기존의 여러 항산화제가 있음에도 불구하고 Maltol은 수용성인 고로 복용하기 쉽고, 인삼과 생약에 포함되어 있어 쉽게 접할 수 있을 뿐만 아니라 안전하다는 점에서 항산화제로서의 개발이 가능할 것으로 보인다.

결 론

고압산소환경에서 발생하는 산소중독에 대한 Maltol의 보호 효과를 관찰하고자 Sprague-Dawley계 웅성백서 104마리를 대상으로 여러 조건의 상황에 폭로시켜 제반 산소중독증상을 관찰하고, 이러한 중독증상에 대한 Maltol의 보호제로서의 효과를 비교 검토하여 다음과 같은 소견을 얻었다.

1. 사망률, 경련발현률 및 발현시간, 체중대 폐중량비, 폐의 병리학적 검색소견이 산소중독의 정량적이고 객관적인 평가에 있어 효과적인 것으로 확인된 반면에 체중대 뇌중량비, 뇌의 병리학적 검색소견은 산소중독의 평가에 적절치 못한 변수들이다.
2. Maltol은 호흡기계 산소중독에 대해서는 보호효과가 관찰되었으나 중추신경계 산소중독에 대해서는 보호효과를 관찰할 수 없었다.

참고 문헌

- 김인달, 윤덕로. 일산화탄소중독, 신광출판사, 서울, 1969: 170-79
- 윤덕로. 고압산소요법, 신광출판사, 서울, 1981: 79-86
- 윤덕로. 고압산소요법, 인간과학, 1984. 8(6): 61(387)-67(391)
- 윤형구. 저산소 심장의 산소 재공급에 따른 심근 손상에 있어서 항산화제의 보호효과, 박사학위논문, 서울대학교 대학원, 서울, 1986: 1-37
- 이상일. Glutathione과 Vitamine E가 산소중독에 미치는 효과에 관한 실험적 연구, 석사학위논문, 서울대학교 대학원, 서울, 1986: 1-27
- 이승규. 산소중독에 대한 Vitamin E의 보호효과에 관한 실험적 연구, 박사학위논문, 서울대학교 대학원, 서울: 1-31
- 임현술. 산소중독에 대한 Glutathione과 Chlorpromazine의 보호효과에 관한 실험적 연구, 박사학위논문, 서울대학교 대학원, 서울, 1986: 1-43
- 정명희. 지질과산화에 대한 Maltol의 항산화 효과에 관한 연구, 서울의대 약리학교실, 서울, 1986: 1-39
- 채종민, 박정식, 손태중. 급성 산소중독에 의한 폐포모세혈관 내피세포의 초미세형태학적 변화, 대한병리학회지, 1982, 1691: 27-32
- 한병훈. 인삼의 성분연구, 생화학 종설집, 1986: 255-270
- 한병훈, 박명환. 인삼의 항산화작용에 관한 연구(II), 한국생화학회지, 1987, 9(4): 169-171
- 한병훈, 박명환, 우인근외 12인. 인삼의 항산화작용에 관한 연구(I), 한국생화학회지, 1979, 12(1): 33-49
- 한병훈, 박명환, 한용남. 인삼의 항산화작용에 관한 연구(III). Arch. Pharm. R. 1981. 4(1): 53-58
- 한병훈, 박명환, 한용남. 인삼의 항산화작용에 관한 연구(V), 한국생화학회지, 1985. 18(4): 337-340
- 한병훈, 유시영, 박명환외 1인. 생약의 항산화활성화검색연구, 생화학회지, 1979, 10(3): 108-111
- Balentine JD. Pathology of oxygen toxicity. Academic Press, New York, 1982: 1-359
- Bean JW. Reserpine, chlorpromazine and the hypothalamus in reactions to oxygen at high pressure. Am J Physiol. 1956, 187: 389-394
- Bean JW, Johnson PC. Epinephrine and neurogenic factors in pulmonary edema and CNS reactions induced by oxygen at high pressure. Am J physiol. 1955. 180: 438-444
- Behrman RE, Vaughan VC. Textbook of pediatrics. W. B. Saunder company. Philadelphia. 1983: 370-371
- Bert P. Barometric pressure, Research in experimental physiology. College book co., columbus, ohio. 1943: 1055
- Chow CK. Nutritional influence on cellular antioxidant defense system. Am J Cli Nut. 1979, 32: 1067-1081
- Currie WD, Gelein RM, Sanders AP. Effects of Hyperbaric oxygenation on metabolism. V. Comparison of protective agents at 5 atmospheres 100% oxygen. Proc Soc Exp Biol Med. 1969. 132: 660-662
- Currie WD, Gelein RM, Sanders AP. Effects of hyperbaric oxygenation on metabolism. VI. Efficacy of protective agents at 5, 7, 9 and 11 atmospheres of 100% oxygen. Proc Soc Exp Biol Med. 1970. 133 & 103-105
- Davis JC. Hyperbaric oxygen therapy. a committee report. Undersea Medical Society Inc. Bethesda. Maryland. 1983: 1-38
- Davis JC, Hunt IK. Hyperbaric oxygen therapy. Undersea Medical Society Inc. Bethesda. Maryland. 1977: 61-77, 125-248
- Faiman MD, Mehl RG, Dehme FW. Protection with disulfiram from central and pulmonary oxygen toxicity. Biochem pharmacol. 1971. 20: 3059-3069
- Frank L, Neriishi K. Endotoxin treatment protects vitamin E-deficient rats from pulmonary O₂ toxicity. Am J physiol. 1984. 247(16): R520-R526
- Fuson RL, Saltzman HA, Smith WW et al. Clinical hyperbaric oxygenation with severe oxygen toxicity. N Engl J Med. 1965. 273(8): 415-419
- Gerschman 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(3): 563-571
- Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, et al. Oxygen poisoning and X-irradiation, a mechanism in common. science. 1954. 14: 56
- Harris JW, Van den Break HAS. Comparative effects of hyperbaric oxygen induced lung newborn lambs. Biochem pharmacol. 1968. 48(2): 311-373
- Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan publishing co. New York, 1980: 10-11
- Hemingway A, Williams WL. Pulmonary edema in oxygen poisoning. Proc Soc Exp Biol Med. 1952. 80: 331-334
- Horwitt MK. Vitamine E. A reexamination. Am J Clin Nutr. 1976. 29(5): 569-578
- Johnson PC, Bean JW. Effects of sympathetic blocking

- agents on the toxic action of oxygen at high pressure. *Am J physiol.* 1957. 183(3):593-598
- Kann HE, Jr, Mengel CE, Smith W et al. *Oxygen toxicity and Vitamin E. Aerospace Med.* 1964. 35:840-844
- Lambertsen CJ. *Effects of oxygen at high partial pressure, Handbook of physiological society. Washington, D.C., 1965:1027-1046*
- Last JM. *Public health and preventive medicine, A. C. Croft. New York, 1980:1262*
- Morrison RT, Boyd RN. *Organic Chemistry 3rd ED. Allyn and Bacon, Inc. Boston London. 1978:934-937*
- Neriishi K, Frand L. *Castration prolongs tolerance of young male rats to pulmonary O₂ toxicity. Am J physiol.* 1984. 247(16):475-481
- North LN, Mutias MM, Schatte CL. *Effects of dietary Vitamin E or selenium on prostaglandin dehydrogenase in hyperoxic rat lung. J Aviat Space Environ. Med.* 1984. 55:617-619
- Poland PL, Bollinger RO, Bozynski ME et al. *Effects of Vitamin E deficiency on pulmonary oxygen toxicity. Pediatr Res.* 1977. 11-577.
- Raffin TA. *Oxygen toxicity-etiology. Little, Brown and Company, 1980:169-177*
- Sanders AP, Currie WD, Woodhall B. *Protection of brain metabolism proc Soc Exp Biol Med.* 1969. 130:1021-1027
- Shellenberger MK, Culver BW, Alderman JL. *An examination of the role of GABA in hyperbaric oxygen-induced convulsions in the rat. II. influence of metabolic cofactors. J pharmacol Exp Therapeutics.* 1974. 196(2):341-343
- Tappel AL. *Will antioxidant nutrients slow aging process. Geriatrics. October, 1968:97-105*
- Taylor DW. *Effects of tocopherols, methylene blue and glutathione on the manifestations of oxygen poisoning in Vitamin E deficient rats. J physiol.* 1958. 140:37-47
- Wender DF, Thulin GE, Smith W et al. *Vitamin E effects lung biochemical and morphologic response to hyperoxia in newborn rabbit. Pediatr Res.* 1981. 15:262-268
-