

E. coli Lipopolysaccharide 유발 간-신 기능장애에 있어서 Rebamipide의 효과

김경이 · 김현희 · 홍기환*
부산대학교 의과대학 약리학교실

Effect of Rebamipide on Hepato-Renal Dysfunction Caused by *E. coli* Lipopolysaccharide in Rat

Kyung Yee KIM, Hyun Hee KIM and Ki Whan HONG*

Department of Pharmacology, College of Medicine, Pusan National University,
Pusan 602-739, Korea

(Received September 15, 1998; accepted October 21, 1998)

Abstract – The present study was aimed to investigate the preventive effects of rebamipide on the multiple organ dysfunction in a rat model of circulatory shock induced by bacterial endotoxin (*E. coli* lipopolysaccharide; LPS) in comparison with that of methotrexate. Endotoxemia for 6 hours resulted in little change in the levels of hemoglobin and neutrophils. However, treatment with methotrexate decreased significantly the numbers of circulating neutrophils. Significant increases in serum alanine aminotransferase (ALT, 958 ± 250 IU/L, $P < 0.001$) and aspartate aminotransferase (AST, 1350 ± 295 IU/L, $P < 0.001$) levels induced by endotoxemia were significantly decreased by rebamipide and methotrexate. The increased level of lactic acid dehydrogenase (LDH) by LPS (2850 ± 467 IU/L, $P < 0.05$) was significantly inhibited by rebamipide, but not by methotrexate. The elevated serum creatinine (1.2 ± 0.1 , $P < 0.05$) and urea levels (55.3 ± 6.5 mg/dL, $P < 0.01$) by LPS were also decreased by rebamipide, but not by methotrexate. In line with these results, the plasma concentration of tumor necrosis factor- α (TNF- α , 167 ± 20 pg/mL) was significantly increased upon injection of endotoxin at 1 hour by 1570 ± 100 pg/mL, and declined to 312 ± 35 pg/mL at 6 hours. The TNF- α level at 6 hours was significantly decreased by rebamipide to 207 ± 8 pg/mL ($P < 0.05$). Taken together, it is summarized that rebamipide inhibits the development of multiple organ dysfunction by inhibition of neutrophil activation in association with inhibition of TNF- α formation in a murine model of endotoxemia.

Keywords □ Lipopolysaccharide, Rebamipide, Methotrexate, Tumor necrosis factor- α (TNF- α)

패혈성(敗血性) 속은 저혈압, 전신혈관의 저항 감소, 혈액 응고의 증가 등 순환부전과 실질장기의 허혈(虛血)을 동반한 간-신 기능장애를 특징으로 한다(Cerra 등, 1979; Parrillo, 1990). 패혈증에 동반한 간 기능 장애 또는 간세포 손상에는 LPS와 TNF- α 가 직접적으로 또는 간접적으로 중요한 역할을 한다고 보고되었다(Hewett 등, 1992; Wang 등, 1995). LPS의 자극으로 단핵(單核) 탐식 세포로부터 유리되는 TNF- α 는 생리학적으로나 면역학적으로 중요한 반응을 일으킨다는 점에서 주목을 받고 있다. 정상인에서 LPS를 정맥 주사하면 혈청 내에 순환 TNF치가 증가하고(Michie 등, 1988), 만일 TNF- α 나 interleukin-1을 주사하면

중성 과립 백혈구의 활성화와 동원이 더욱 증가하고 산소 유리기의 생성과 조직의 손상이 야기된다(Movat와 Cybulsky, 1987)는 점에서 패혈 성 속에 있어서 중성 백혈구의 활성화 및 동원과 관련지어 연구가 활발하다.

최근에 허혈-재관류(ischemia-reperfusion)에 의한 위 점막 손상에 대하여 rebamipide {2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2-(1H)-quinolinon-4-yl] propionic acid}가 위 점막 보호 작용을 가지고 있다고 보고되었다(Kim과 Hong, 1995). Rebamipide는 활성화 백혈구로부터 활성화 산소 라디칼의 생성을 억제하여 백혈구의 동원과 활성을 억제하고 중성 백혈구 원형질막의 formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine(fMLP) 수용체에서 fMLP의 결합을 억제하여 중성 백혈구의 활성을 억제한다는 결과를 최근에 보고한 바 있다(Kim과 Hong, 1997). 한

* To whom correspondence should be addressed.

편, 엽산 유사 항 대사 물질인 methotrexate는 dihydrofolate reductase를 억제하고 thymidylate생성을 억제하여(Chabner 등, 1985) 핵산 생성을 방해함으로써 methotrexate 투여에 의하여 순환혈액에서 중성백혈구의 감소증을 일으킨다는 사실은 지지하는 바이다(Wallace 등, 1990).

본 연구에서는 LPS에 의한 속 때 간과 신 기능 부전이 염증반응과 관련된 조직 손상일 것이라는 가설 하에 백혈구의 활성을 억제하고 산소 유리라디칼의 생성을 억제한다는 보고를 근거로 하여 rebamipide의 예방효과를 검색하였다. 아울러, 순환 백혈구의 감소증을 일으키는 methotrexate를 투여하여 백혈구 수의 감소를 일으키지 않고 백혈구의 기능만 억제하는 rebamipide의 효과와 비교하였다.

실험방법

실험동물

Sprague-Dawley 흰쥐(250 g 내외)를 실험 하루 전에 금식 시키고 물은 자유롭게 마시도록 하였다. 실험 당일에는 암수 구별 없이 thiopental sodium(60 mg/kg)을 복강 내 주사하여 마취하였다. 기관(氣管) 내에 카놀을 삽관하여 호흡이 원활하게 되도록 하였고 직장 온도가 37°C가 되도록 전기 패드 위에 놓았다. 좌측 경동맥에 카놀을 삽관 하고 pressure transducer (Statham P23D, Gould)를 사용하여 전신 동맥 혈압을 측정하였다. 약물은 대퇴정맥을 통하여 주입하였다.

실험군은 1) 대조군: 생리식염수 1 ml/kg i.v. 주사군 (6 마리). 2) LPS 투여군: *E. coli* endotoxin (lipopolysaccharide) 5 mg/kg을 정맥내 주사하였다 (10 마리). 3) Rebamipide 투여군: 실험 5일 전부터 rebamipide (100 mg/kg, 매일 경구 5일간투여; Kim과 Hong, 1995)를 처치하고 6일째 LPS 5 mg/kg을 정맥 주사 하였다(12 마리). 4) Methotrexate 투여군: methotrexate (2.5 mg/kg, 매일 복강내 3일간 주사; Tepperman 등, 1993)를 처치하고 4일째 LPS 5 mg/kg을 정맥 주사 하였다(6 마리). 실험 시에는 모든 시술을 마치고 약 15-20 분간 방치하여 안정을 얻도록 한 후 *E. coli* endotoxin, 5 mg/kg을 정맥 내로 주사하였다.

간과 신 기능 검사

Wu 등(1996)이 사용한 방법에 따라 LPS를 투여하고 6 시간 후에 흰쥐의 심첨(心尖)을 통하여 채혈하고 전혈을 원심 침전(6,000 rpm, 3 분간)하여 혈청을 얻었다. 일반 검사로서 hemoglobin, 중성 백혈구수와 혈당을 측정하였고, 다발성 기관 기능 장애를 나타내는 생화학적 검사로서 간 실질 손상에 대한 비 특이성 지표로서 혈청 내 AST, 간 실질 손상에 대한 특이성 지표로서 ALT, 장기 손상과 급성 간염의 지표로서 LDH, 사구체 여과물의 감소와 신부전의 지표로서 혈청 내 creatinine을, 신 배설 기능 장애의 지표로서 urea를 측정하였다. 채혈 24 시간 내에 부산대학교 병원 임

상병리실에서 상기 검사를 행하였다.

혈청 TNF- α 의 측정

LPS를 투여한 후 시간 경과에 따른 혈청 TNF- α 를 측정하였다. LPS투여후 0.5, 1, 3, 및 6시간에 혈청을 얻은 다음 immunossorbent assay kit (R&D Systems Inc. Minneapolis)를 사용하여 TNF- α 의 활성을 측정하였다. 기준 정량을 측정하기 위하여 human recombinant TNF- α 를 사용하였다.

약물

Lipopolysaccharide (*E. coli* endotoxin)와 methotrexate는 Sigma Chemical Co.로부터 구입하였다. Rebamipide는 일본 Otsuka Pharmaceutical Co.로부터 기증을 받았고, 0.5% carboxymethylcellulose를 사용하여 부유 액을 만들어 경구 투여하였다.

통계처리

모든 성적은 mean \pm SEM으로 표시하였고 각 군간의 개개의 결과는 Student's *t*-test로 분석하였다. 각각의 차이에 대하여 $P < 0.05$ 이하에서 유의한 것으로 하였다.

실험결과

혈액상의 변동

생리 식염수를 투여한 대조군의 혈액 내 hemoglobin량은 13.2 \pm 0.3 g/dL이었고, 이는 LPS, rebamipide, 나 methotrexate 투여에 의하여 영향을 받지 아니 하였다(Fig. 1). 대조군에

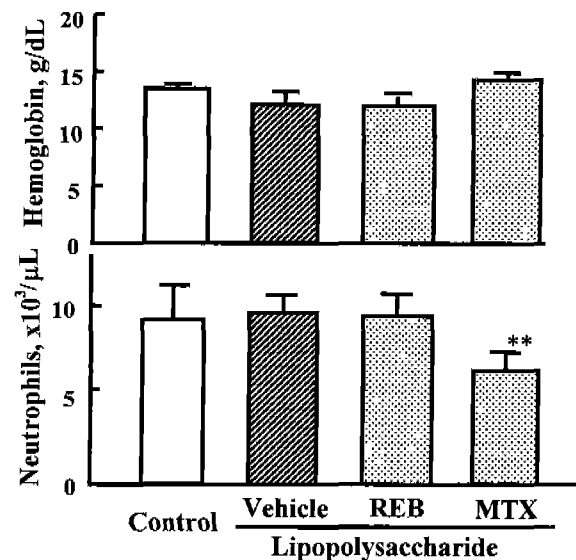


Fig. 1. Effects of rebamipide (REB, 100 mg/kg, p.o.) and methotrexate (MTX, 2.5 mg/kg, i.p.) on the levels of hemoglobin (upper) and neutrophils (lower) in the whole blood from rats injected with either saline (1 ml/kg, i.v., N=6.) or *E. coli* lipopolysaccharide (LPS, 5 mg/kg, i.v., N=10). Whole blood was collected at 6 hours after vehicle or endotoxin injection. Each bar represents mean \pm SEM. ** $P < 0.01$ vs. Vehicle.

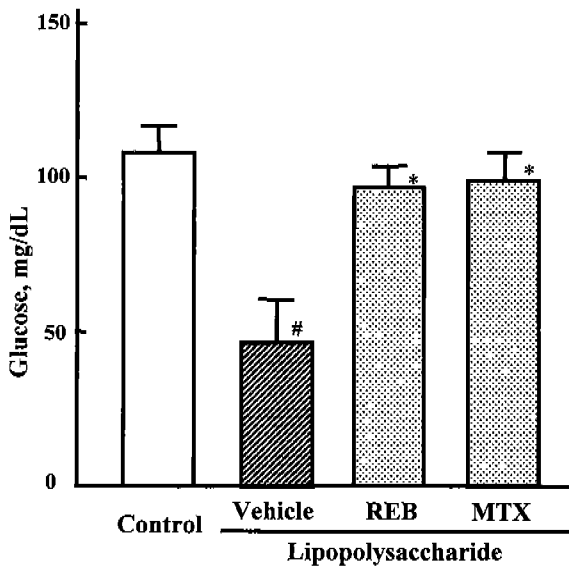


Fig. 2. Effects of rebamipide (REB, 100 mg/kg, p.o.) and methotrexate (MTX, 2.5 mg/kg, i.p.) on the glucose levels in blood from rats injected with either saline (1 ml/kg, i.v.) or *E. coli* lipopolysaccharide (LPS, 5 mg/kg, i.v.). Each bar represents mean \pm SEM. [#]P<0.01 vs. Control; ^{*}P<0.01 vs. Vehicle.

있어서 중성 백혈구 수는 $8.7 \pm 2.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었다(Fig. 1). LPS 투여 군에서는 전혈의 중성 백혈구 수는 대조군과 비교하여 변동이 없었고, 중성 백혈구 수는 rebamipide군에서는 변동이 없었으나, methotrexate군에서는 $5.2 \pm 1. \times 10^3/\mu\text{L}$ ($P<0.01$)로 현저히 낮았다.

혈당의 변동

대조군에서는 혈당이 113.8 ± 6.9 mg/dL 이었고, LPS군에서는 46.9 ± 14.1 mg/dL ($P<0.01$)이었다. LPS에 의한 혈당 저하는 rebamipide(97.3 ± 6.7 mg/dL, $P<0.01$)와 methotrexate 처치(105.3 ± 11.3 mg/dL, $P<0.01$)에 의하여 대조군의 혈당치에 가깝게 유지되었다(Fig. 2).

간 기능의 변동

대조군 혈청에서 ALT치는 55 ± 10 IU/L이었고 LPS 투여에 의하여 958 ± 250 IU/L($P<0.001$)로 크게 증가하였다. Rebamipide (153 ± 28 IU/L, $P<0.001$ vs. LPS)와 methotrexate 처치(156 ± 46 IU/L, $P<0.001$ vs. LPS)군에서는 ALT의 증가가 현저히 방지되었다(Fig. 3). AST치는 대조군에서 75 ± 6 IU/L이었고, LPS 투여 군에서는 1350 ± 295 IU/L로 증가되었다 ($P<0.001$). ALT 값의 변동에서 본 바와 같이 rebamipide (379 ± 76 IU/L, $P<0.001$)와 methotrexate 처치군 (365 ± 66 IU/L, $P<0.001$)에서 AST치의 증가가 현저히 억제되었다(Fig. 3).

LPS 투여로 LDH 활성도는 2850 ± 467 U/L(대조군; 1520 ± 315 U/L, $P<0.05$)로 증가되었다. 이는 rebamipide 처치에 의하여 현저히 감소되었으나, methotrexate에 의하여서는 약

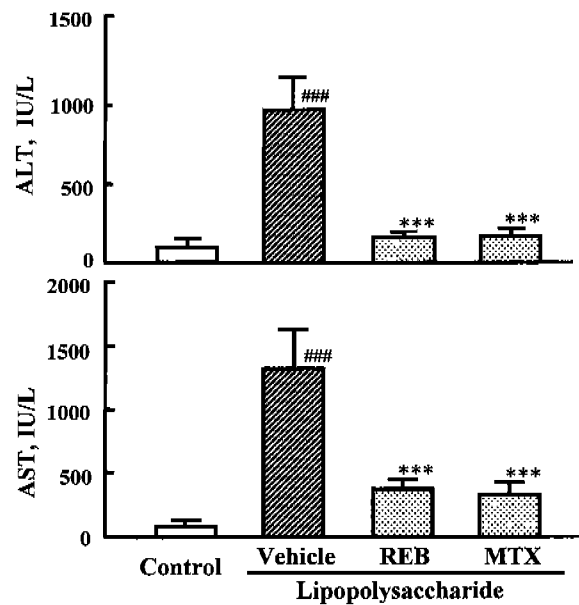


Fig. 3. Effects of rebamipide (REB, 100 mg/kg, p.o.) and methotrexate (MTX, 2.5 mg/kg, i.p.) on the levels of alanine aminotransferase (ALT, upper) and aspartate aminotransferase (AST, lower) in the serum from rats injected with either saline (1 ml/kg, i.v.) or *E. coli* lipopolysaccharide (LPS, 5 mg/kg, i.v.). Each bar represents mean \pm SEM. ^{###}P<0.001 vs. Control; ^{***}P<0.001 vs. Vehicle.

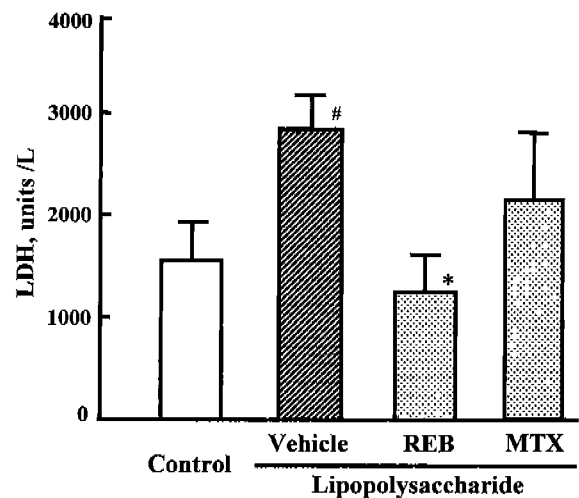


Fig. 4. Effects of rebamipide (REB, 100 mg/kg, p.o.) and methotrexate (MTX, 2.5 mg/kg, i.p.) on the lactic acid dehydrogenase (LDH) level in serum from rats injected with either saline (1 ml/kg, i.v.) or *E. coli* lipopolysaccharide (LPS, 5 mg/kg, i.v.). Each bar represents mean \pm SEM. [#]P<0.05 vs. Control; ^{*}P<0.05 vs. Vehicle.

간의 감소를 나타내었을 뿐 유의성은 없었다(Fig. 4).

신기능의 변동

LPS투여에 의하여 creatinine (1.2 ± 0.1 mg/dL, $P<0.05$)과 urea (55.3 ± 6.5 mg/dL, $P<0.01$)는 양자 모두 증가하였고, 이

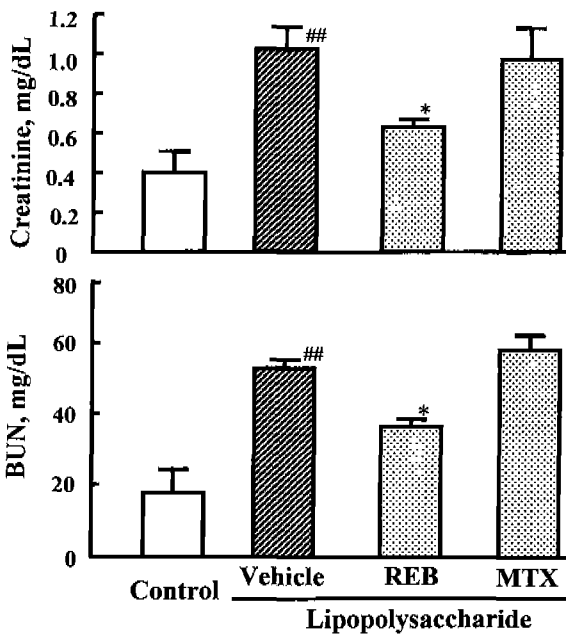


Fig. 5. Effects of rebamipide (REB, 100 mg/kg, p.o.) and methotrexate (MTX, 2.5 mg/kg, i.p.) on the levels of creatinine and blood urea nitrogen (BUN) in serum from rats injected with either saline (1 ml/kg, i.v.) or *E. coli* lipopolysaccharide (LPS, 5 mg/kg, i.v.). Each bar represents mean \pm SEM. ^{##}P<0.01 vs. Control; ^{*}P<0.05 vs. Vehicle.

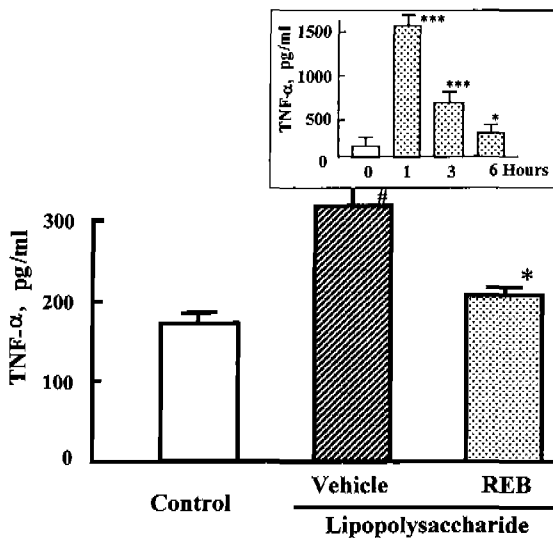


Fig. 6. Effect of rebamipide on the LPS-induced increases in TNF- α level in the serum obtained from rats at 6 hours after injection of LPS (5 mg/kg, i.v.). Rats were pretreated with rebamipide for 5 days prior to experiments. Each bar represents mean \pm SEM of 5 observations. [#]P<0.05 vs. Control; ^{*}P<0.05 vs. Vehicle. Inset: Time course of TNF- α level in the serum obtained from rats injected with LPS. ^{*}P<0.05; ^{***}P<0.001 vs. Zero time.

들은 rebamipide의 전처치에 의하여 모두 현저히 감소되었으나, methotrexate에 의하여서는 영향을 받지 아니 하였다

(Fig. 5).

혈청 TNF- α 에 대한 Rebamipide의 효과

혈청 TNF 농도는 대조군에서 167 ± 20 pg/ml이었고, TNF- α 의 활성은 LPS 정맥주사 1시간 후에는 1570 ± 100 pg/ml로 상승하였다. 그후 점차 감소하여 LPS투여 6시간 후에는 312 ± 35 pg/ml로 감소되었으나 대조군에 비하면 두 배 이상의 높은치를 유지하였다(Fig. 6의 Inset). Rebamipide 100 mg/kg를 투여하고 6 시간이 경과한 흰쥐의 혈청에서는 TNF- α 치가 207 ± 8 pg/ml (P<0.05)로서 rebamipide를 전처치 하지 않은 혈청에서 보다 현저히 낮았다(Fig. 6).

고찰

LPS (*E. coli* 내독소)에 의한 속은 저혈압, 혈관 반응성의 감소 등을 동반하는 순환 부전과 뒤이어 나타나는 간, 신, 및 폐 등 실질 장기의 다발성 기관장애를 동반하여 사망을 초래한다. 본 실험에서 관찰된 주요한 실험결과는 간 실질 손상의 지표 물질인 ALT와 AST가 LPS 투여에 의하여 현저히 증가하였고, 중성 백혈구의 활성 억제제인 rebamipide와 백혈구 수를 감소시키는 methotrexate에 의하여 현저히 억제되었다.

Rebamipide의 약리작용으로서 위 점막에서 prostaglandin E₂의 생성 증가(Yamasaki 등, 1987), 지질 과산화의 방지(Yoshikawa 등, 1993), 및 hydroxyl 유리기의 청소(Naito 등, 1995) 효과가 있다고 보고되었다. Kim과 Hong (1994)은 rebamipide가 활성 중성 백혈구의 위 점막 침윤을 억제하고 이들로부터 발생하는 활성 산소계(reactive oxygen species)의 생성을 억제하며 위 점막에서 superoxide dismutase와 nitric oxide synthase를 보존하여 줌으로서 위벽 혈류 순환을 보호해 준다고 하였고, 중성 백혈구에 의한 위 점막 세포 손상이 rebamipide에 의하여 억제되는 기전으로서 중성 백혈구의 원형질막에 있는 fMLP 수용체에 대한 fMLP의 결합을 rebamipide가 억제함으로써 백혈구의 활성이 억제된다고 하였다(Kim과 Hong, 1997).

LPS 투여군에서 혈당치가 약 40%로 감소하였으나 rebamipide와 methotrexate 처치에 의하여 대조군 치료 거의 회복되었다. 본 실험에서 혈당치가 감소하였다는 사실은 Bosch 등(1988)이 보고한 바와 일치한다. 그들은 *E. coli* LPS를 투여하였을 때 초기에는 혈당이 신속히 증가하였다가 6시간 후에는 혈당저하가 초래되었다고 하였다. Lang 등(1992)의 보고에 의하면 패혈증 흰쥐의 피부나 근육에서는 myeloperoxidase 활성 증가와 동반하여 당의 세포흡착(uptake)이 증가하고 백혈구 수를 감소시켰을 때는 조직의 당 흡착이 약화되었다고 하였다. 본 실험에서 rebamipide 투여에 의하여 혈당 감소가 방지되었고, methotrexate에 의하여서도 같은 결과를 보였다는 점에서 혈당 하강 기전에

는 중성 백혈구의 동원과 깊은 관계가 있다고 추정된다.

본 연구에서 혈장 중성 백혈구 수는 LPS 투여에 의하여 대조군과 큰 차이가 없었다. 또한 rebamipide의 처치에 의하여도 영향을 받지 아니 하였으나, methotrexate에 의하여 현저히 감소되었다(Tepperman 등, 1993; Wallace 등, 1990). 한편, LPS투여로 폐 조직에 중성 백혈구의 축적이 증가한다고 보고되었고(Uchiba 등, 1995), 중성 백혈구를 감소시키거나 중성 백혈구의 adhesion molecule에 대한 항체를 투여하면 허혈-재관류에 의한 손상이 감소한다는 보고(Vedder 등, 1988)와 ethanol에 의한 위 점막 손상이 methotrexate를 투여하여 중성 백혈구 수를 감소 시켰을 때 점막의 기능이 회복하고 손상이 줄어들었다는 보고(Tepperman 등, 1993)등을 참조하면 본 연구에서도 methotrexate를 투여하여 혈액 내 백혈구 수를 감소시키면 LPS에 의한 간 손상을 억제할 수 있을 것이라고 추정되었다. 본 연구에서 LPS투여에 의하여 간 실질 손상의 지표인 ALT와 AST가 17배와 20배 증가하였고, rebamipide와 methotrexate에 의하여 현저히 억제되었다는 결과는 매우 흥미 있는 결과로서 rebamipide가 중성백혈구 침윤의 지표가 되는 myeloperoxidase의 활성을 억제하였다는 Kim과 Hong(1994; 1997)의 보고를 참조하면 LPS에 의한 간 기능장애가 중성 백혈구의 활성과 밀접한 관련이 있다고 시사되는 바이다.

한편, LPS에 의한 혈청 LDH, creatinine 및 urea치의 증가는 rebamipide에 의하여 현저히 억제되었다는 사실은 위에서 언급한 중성 백혈구의 활성과 관련된 가설을 더욱 입증하는 것으로 사료된다. 그러나 methotrexate에 의하여 억제되지 아니 하였다는 사실은 이 실험의 결과를 가지고 설명하기가 쉽지 않으나, LPS에 의한 실질 장기의 기능 손상에 있어서 백혈구의 수적 감소만으로는 설명이 되지 않기에 대하여는 앞으로 추후할 중요한 과제로 남는다.

간 손상에 있어서 간 대식세포가 결정적인 역할을 하고 이때 TNF가 주요 인자라고 Fujita 등(1995)이 보고하였다. Haslett 등(1987)은 LPS를 정맥 투여 시 용량에 의존하여 폐혈관에 중성 백혈구의 축적이 증가하고, Noel 등(1990)은 중성 백혈구의 축적과 동시에 순환 TNF의 농도 증가뿐만 아니라, recombinant TNF를 직접 정맥 주사하면 폐혈관에 중성 백혈구의 축적과 혈관 투과성이 증가한다고 보고하였다. Tracey 등(1992)과 Mannel 등(1987)은 패혈증 시 야기되는 속과 다발성 기관손상을 일으키는 기전으로서 TNF의 과도한 생합성을 열거하였다. 최근에 Liu 등(1995)은 흰쥐에서 허혈-재관류 후에 salmonella enteritidis 균의 내 독소를 투여하였을 때 심한 간세포 손상을 동반하여 Kupffer 세포와 중성 백혈구의 활성으로 reactive oxygen species의 생성이 증가한다고 하였다. 이런 보고들을 참조하면 본 실험에서 혈청 TNF가 LPS에 의하여 증가되고 이 증가된 TNF치가 rebamipide에 의하여 억제되었다는 사실은 간세포 손

상에 있어서 rebamipide의 예방효과를 입증하는 것으로 사료되며, rebamipide의 효과는 중성 백혈구의 활성억제와 TNF의 생성 억제에 기인하였을 것으로 추측된다. 앞으로 LPS에 의한 TNF의 증가에 대하여 methotrexate투여효과를 검색하면 더욱 확실한 결론을 내릴 수 있을 것이다.

본 실험 결과에는 제시되지 아니하였으나 LPS 투여에 의하여 증가된 혈청 nitrite/nitrate치는 유도성 nitric oxide synthase 억제약물인 aminoguanidine에 의하여 현저히 억제되었으나(Wu 등, 1996), 이는 간-신 기능 장애를 억제하지 못하였다. 반대로, rebamipide의 전처치에 의하여 혈청 nitrite/nitrate치의 증가는 억제하지 못하였으나, 간-신 기능의 장애는 방지하였다. 이 결과로 보아 간-신 기능 장애는 유도성 nitric oxide에 의하여 야기된다고 하기보다 백혈구의 활성과 더 밀접한 관련이 있다고 사료된다.

본 연구에서 TNF 이외 다른 cytokine의 측정은 이루어지지 아니 하였으나 rebamipide가 실질 장기의 기관 장애에 대한 우수한 예방효과를 나타내었으며, 여러 문헌들을 종합하여 볼 때 LPS에 의한 다발성 기관기능 장애와 패혈증의 임상 증상은 LPS에 의한 TNF의 생성과 중성 백혈구의 활성 증가 등이 상호 작용하여 야기된 결과라고 사료된다.

참고문헌

- Bosch, M. A., Garcia, R., Pagani, R., Portoles, M. T., Diaz-Laviada, I., Abaarca, S., Ainaga, M. J., Risco, C. and Muncio, A. M. (1988). Induction of reversible shock by Escherichia coli lipopolysaccharide in rats. Changes in serum and cell membrane parameters. *Br. J. Exp. Pathol.* **69**, 805-812.
- Cerra, F. B., Siegel, J. H., Border, J. R., Wiles, J. & McMenemy, R. R. (1979). The hepatic failure of sepsis: Cellular versus substrate. *Surgery* **86**, 409-422.
- Chabner, B. A., Allegra, C. J., Curt, G. A., Clendeninn, N. J., Baram, J., Koizumi, S., Drake, J. C. and Joivet, J. (1985). Polyglutamation of methotrexate is methotrexate a prodrug? *J. Clin. Invest.* **76**, 907-912.
- Fujita, S., Arai, S., Monden, K., Adachi, Y., Funaki, N., Higashitsuji, H., Furutani, M., Mise, M., Ishiguro, S. and Kitao, T. (1995). Participation of hepatic macrophages and plasma factors in endotoxin-induced liver injury. *J. Surg. Res.* **59**, 263-270.
- Haslett, C., Worthen, G. S., Giclas, P. C., Morrison, D. C., Henson, J. E. and Henson, P. M. (1987). The pulmonary vascular sequestration of neutrophils in endotoxemia is initiated by an effect of endotoxin on the neutrophil in the rabbit. *Am. Rev. Respir. Dis.* **136**, 9-18.
- Hewett, J. A., Schultz, A. E., Oommen, S. and Roth, R. A. (1992). Neutrophil depletion protects against liver injury from bacterial endotoxin. *Lab. Invest.* **66**, 347-361.
- Kim, C. D. and Hong, K. W. (1995). Preventive effect of rebamipide on gastric mucosal lesions induced by ischemia-reperfusion in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **275**, 340-344.

- Kim, C. D. and Hong, K. W. (1997). Preventive effect of rebamipide on gastric mucosal cell damage evoked by activation of formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine receptors of rabbit neutrophils. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **281**, 478-483.
- Lang, C. H., Bagby, G. J., Dobrescu, C., Ottlakan, A. and Spitzer, J. J. (1992). Sepsis- and endotoxin-induced increase in organ glucose uptake in leukocyte-depleted rats. *Am. J. Physiol.* **263**, R1324-1332.
- Liu, P., McGuire, G. M., Fisher, M. A., Farhood, A., Smith, C. W. and Jaeschke, H. (1995). Activation of Kupffer cells and neutrophils for reactive oxygen formation is responsible for endotoxin-enhanced liver injury after hepatic ischemia. *Shock* **3**, 56-62.
- Mannel, D. N., Northoff, H., Bauss, F. and Falk, W. (1987). Tumor necrosis factor: A cytokine involved in toxic effects of endotoxin. *Rev. Infect. Dis.* **9** (Suppl 5), S602-S606.
- Michie, H. R., Manogue, K. R., Springs, D. R., Revhaug, A., O'Dwyer, S., Dinarello, C. A., Cerami, A., Wolff, S. M. & Wilmore, D. W. (1988). Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N. Engl. J. Med.* **318**, 1481-1486.
- Movat, H. and Cybulsky, M. I. (1987). Neutrophil emigration and microvascular injury: Role of chemotaxis, endotoxin, interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Inflammation* **6**, 153-176.
- Naito, Y., Yoshikawa, T., Tanigawa, T., Sakurai, K., Yamasaki, K., Uchida, M. and Kondo, M. (1995). Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: Electron paramagnetic resonance study. *Free Radic. Biol. Med.* **18**, 117-123.
- Noel, P., Nelson, S., Bukolic, R., Baby, G., Lipton, H., Lipscomb, G. and Summer, W. (1990). Pentoxifylline inhibits lipopolysaccharide-induced serum tumor necrosis factor and mortality. *Life Science* **47**, 1023-1029.
- Parrillo, J. E. (1990). Septic shock in humans: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann. Int. Med.* **113**, 227-242.
- Tepperman, B. L., Vozzolo, B. L. and Soper, B. D. (1993). Effect of neutropenia on gastric mucosal integrity and mucosal nitric oxide synthesis in the rat. *Dig. Dis. Sci.* **38**, 2056-2061.
- Tracey, K. J. & Cerami, A. (1992). Tumor necrosis factor and regulation of metabolism in infection: Role of systemic versus tissue levels. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **200**, 233-239.
- Uchiba, M., Okajima, K., Murakami, K., Okabe, H. and Takatsuki, K. (1995). Endotoxin-induced pulmonary vascular injury is mainly mediated by activated neutrophils in rats. *Thromb. Res.* **78**, 117-125.
- Vedder, N. B., Winn, R. K., Rice, C. L., Chi, E. Y., Arfors, K. E. and Harlan, I. M. (1988). A monoclonal antibody to the adherence-promoting leukocyte glycoprotein, CD18, reduces organ injury and improves survival from hemorrhagic shock and resuscitation in rabbits. *J. Clin. Invest.* **81**, 939-944.
- Wallace, J. L., Keenan, C. M. and Granger, D. N. (1990). Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am. J. Physiol.* **259**, G462-G467.
- Wang, J. H., Redmond, H. P., Watson, R. W. G. and Boucher-Hayes, D. (1995). Role of lipopolysaccharide and tumor necrosis factor- α in induction of hepatocyte necrosis. *Am. J. Physiol.* **269** (Gastrointest. Liver Physiol. 32), G297-G304.
- Wu, C. C., Ruetthen, H. and Thiermermann, C. (1996). Comparison of the effects of aminoguanidine and Nⁿ-nitro-L-arginine methyl ester on the multiple organ dysfunction syndrome caused by endotoxemia in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* **300**, 99-104.
- Yamasaki, K., Kanbe, T., Chijiwa, T., Ishiyama, H. and Morita, S. (1987). Gastric mucosal protection by OPC-12759, a novel antiulcer compound, in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* **142**, 23-29.
- Yoshikawa, T., Naito, Y., Nakamura, S., Nishimura, S., Kaneko, T., Inuma, S., Takahashi, S., Kondo, M. and Yamasaki, K. (1993). Effect of rebamipide on lipid peroxidation and gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Arzeim-Forsch. Drug Res.* **43**, 1327-1330.