

백서에서 저체온 전처치가 환기기유발폐손상 억제에 미치는 효과

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

임채만, 홍상범, 고윤석, 심태선,
이상도, 김우성, 김동순, 김원동

= Abstract =

Effect of Hypothermia on the Prevention of Ventilator-Induced Lung Injury in Rats

Chae-Man Lim, M.D., Sang-Bum Hong, M.D., Younsuck Koh, M.D.,
Tae Sun Shim, M.D., Sang Do Lee, M.D., Woo Sung Kim, M.D.,
Dong-Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D.

*Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Backgrounds : Because ventilator-induced lung injury is partly dependent on the intensity of vascular flow, we hypothesized that hypothermia may attenuate the degree of such an injury through a reduced cardiac output.

Methods : Twenty-seven male Sprague-Dawley rats were randomly assigned to normothermia ($37 \pm 1^\circ\text{C}$)-injurious ventilation (NT-V) group ($n=10$), hypothermia ($27 \pm 1^\circ\text{C}$)-injurious ventilation (HT-V) group ($n=10$), or nonventilated control group ($n=7$). The two thermal groups were subjected to injurious mechanical ventilation for 20 min with peak airway pressure 30 cm H_2O at zero positive end-expiratory pressure, which was translated to tidal volume 54 ± 6 ml in the NT-V group and 53 ± 4 ml in the HT-V group ($p>0.05$).

Results : Pressure-volume (P-V) curve after the injurious ventilation was almost identical to the baseline P-V

Address for correspondence :

Chae-Man Lim, M.D.

Asan Medical Center, Seoul, Korea

Songpa P.O.BOX 145, Seoul, 138-600, Korea

Phone : 02-3010-3135

Fax : 02-3010-6968

E-mail : cmlim@www.amc.seoul.kr

curve in the HT-V group, whereas it was shifted rightward in the NT-V group. On gross inspection, the lungs of the HT-V group appeared smaller in size, and showed less hemorrhage especially at the dependent regions, than the lungs of the NT-V group. [Wet lung weight (g)/body weight (kg)] (1.6 ± 0.1 vs 2.4 ± 1.2 ; $p=0.014$) and [wet lung weight/dry lung weight] (5.0 ± 0.1 vs 6.1 ± 0.8 ; $p=0.046$) of the HT-V group were both lower than those of the NT-V group, while not different from those of the control group (1.4 ± 0.4 , 4.8 ± 0.4 , respectively). Protein concentration of the BAL fluid of the HT-V group was lower than that of the NT-V group ($1,374 \pm 726$ ug/ml vs $3,471 \pm 1,985$ ug/ml; $p=0.003$). Lactic dehydrogenase level of the BAL fluid of the HT-V group was lower than that of the NT-V group (0.18 ± 0.10 unit/ml vs 0.43 ± 0.22 unit/ml; $p=0.046$).

Conclusions : Hypothermia attenuated pulmonary hemorrhage, permeability pulmonary edema, and alveolar cellular injuries associated with injurious mechanical ventilation, and preserved normal P-V characteristics of the lung in rats. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 540-548)

Key words : Ventilator-induced lung injury, Hypothermia, Cardiac output, Pressure-volume curve, Alveolar hemorrhage, Permeability edema, Bronchialveolar lavage fluid.

서 론

급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)에서의 기계환기법은 원인 치료 기회를 보장하기 위한 생명유지 요법이지만 기계환기 자체로 인한 폐손상(ventilator-induced lung injury, 이하 환기기유발폐손상)은 ARDS의 중요한 이병(morbidity) 및 사망 원인이기도 하다¹. 폐포 허탈력이 항진된 ARDS폐에서 기계환기시 말초 폐단위, 즉 세기도-폐포 수준에서의 단전 스트레스(shear stress)나 폐실질 과신장 등은 불가피하게 발생하며² 이는 기흉 등의 압력손상으로 나타나거나 다장기부전 발생의 은폐된 원인이 될 수 있다^{3,4}.

환기기유발폐손상의 주 병리학은 모세혈관의 투과성(capillary permeability)과 경벽압(transmural pressure, Ptm) 증가에 의한 폐부종으로 폐관류량 증가는 이 현상을 증악시키는 중요한 요인이다⁵. 실제로 인간 ARDS나 동물 모델에서 환기기유발폐손상은 공통적으로 폐의 Zone 3, 즉 혈류량이 많은 중력의존부에 더 심한 것이 알려져 있고⁶⁻⁸, 동일한 기도압 조건이라도 폐관류량을 높인 경우 환기기유발폐손상 지표들이 더 악화된다⁹⁻¹¹.

저체온은 대사율을 감소시켜야 하는 동면 포유동물

의 적응 기제로¹² 체온 저하에 비례하여 심박출량(폐관류량) 역시 저해된다¹³. 이러한 저체온의 생리학적 효과는 폐관류량에 부분적으로 의존적인 환기기유발 폐손상의 예방, 또는 치료에 있어서도 유용할 가능성이 있으나 아직 이에 대하여는 연구된 바 없었다.

연구 재료 및 방법

1. 동물의 준비 및 마취

수컷 Sprague-Dawley 백서를 xylazine(7 mg/kg)과 ketamine(100 mg/kg) 복강내 주사로 마취 후 기관절개술을 시행하여 길이 2 cm 내경 1.5 mm인 금속관을 기관 내로 1 cm 삽입하고 바람이 새지 않게 결찰하였다. 상기 주사제 투여로 마취가 불충분한 경우 enflurane-soaked gauze를 코에 대어 마취를 유도하였다.

2. 인공환기법

인공환기기는 Siemens사 Servo 300 (Solna, Sweden)을 이용하였으며 정상상태에서 압력조절환기법(pressure control mode)으로 압력조절수준(pres-

sure control level) 6 cm H₂O, 호흡수 40/min, 흡기대호기비율(I:E)=1:2, 흡입산소농도(fractional concentration of inspired oxygen, FIO₂) 0.4 및 호기말양압(positive end-expiratory pressure, PEEP) 4 cm H₂O로 설정하였다.

3. 실험군 종류

실험군은 (1) 정상체온-폐손상적 기계환기군(n=10, 350±35 g), (2) 저체온-폐손상적 기계환기군(n=10, 339±37 g) 및 (3) 비환기 대조군(n=7, 372±50 g)이었다. 정상체온군은 마취 직후부터 실험 종료까지 전기담요를 이용하여 직장 온도를 37±1°C로 유지하고, 저체온군은 마취 후 정상 상태 자료를 획득한 뒤부터 얼음 위에 양외위로 놓여 직장 온도를 27±1°C로 낮추고 실험이 종료될 때까지 이를 유지하였다. 직장 온도는 Swan-Ganz catheter의 thermistor를 항문으로부터 5 cm 삽입하여 Baxter사(Irvine, CA, USA) COM-1 monitor로 측정하였다.

4. 환기유발폐손상

저체온군은 저체온 유도(15±2분) 후 20분을 기다린 뒤 기계환기 설정을 압력조절수준 30 cm H₂O, 호기말양압 0 cm H₂O, 분당호흡수 25회로 바꾸어 20분 간 환기시켰으며, 정상체온군 백서는 짝(matched) 저체온 백서에서의 저체온 유도 소요 시간에 20분을 더하여 기다린 뒤 상기 폐손상적 환기를 역시 20분 간 시행하였다.

5. 생리학적 지표의 측정

수술적 조작 후 정상 상태 및 20분 폐손상적 환기 직후 시점에 super-syringe법으로 폐용적 증가(2 ml 씩)에 대한 기도압 변화를 water manometer를 이용, 2-3회 반복 측정하여 호흡기계 압력-용적곡선(pressure-volume curve, P-V curve)을 얻었다.

정상 상태, 폐손상적 환기 시작 30초 이내 및 종료 30초 이내에 호흡역학 지표(흡입폐용적, 최고기도압, 평균기도압 및 총호기말양압[PEEP_{total}]) 등을 인공호흡기 digital monitor로부터 얻었고, 폐손상적 환기 종료 직후 우측 내경 동맥에서 동맥혈가스분석을 위한 혈액을 얻어 표준 가스분석기 Blood Gas System 288 (Ciba-Corning, Medfield, MA, USA)로 분석하였다. 호흡기계탄성은 흡입일호흡량/(최고기도압-총호기말양압)의 식으로 계산하였다.

6. 개흉술 및 폐포세척술

실험 종료 후 개흉술을 시행하여 폐와 심장을 노출시킨 뒤 우심실을 통하여 해파린 200 단위를 투여하고 5 ml 혈액을 얻은 뒤 하대정맥을 파열시켜 혈액을 배출시켰다. 이어 실험동물을 인공호흡기로부터 분리한 다음 기관카놀라를 기관지폐포세척용 식염수가 들어 있는 주사기로 막고 식도 후면을 따라 아래 방향으로 심-폐를 *en bloc*으로 적출하였다. Bloodless wet lung weight (g)/body weight(kg) (WW/BW)비 및 wet lung weight/dry lung weight (WW/DW)비를 얻기 위해 좌측 주기관지를 결찰하고 좌폐를 분리, 50도씨 오븐에 48시간 동안 말렸다. 다음 기관지를 통해 4°C 생리식염수 3 ml을 서서히 주입한 뒤 기관지폐포세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)을 3회 시행하였다. 기관지폐포세척액은 1000-1200 rpm으로 10분간 원심분리하여 그 상청액을 -70°C 냉장고에 얼려 생화학적 측정 전까지 보관하였다. 폐 조직 현미경적 관찰을 위해 각 군에서 1마리씩은 기관지폐포세척술을 시행하지 않고 적출 즉시 기관지내로 4-5 ml 10 % neutral buffered formalin을 주입하고 기관지를 결찰하여 formalin 통에 밤새 담근 뒤 hematoxilin-eosin 염색을 시행하였다.

7. 기관지폐포세척액 단백질, lactate dehydrogenase (LDH) 및 백혈구수 측정

원심분리로 세포가 제거된 기관지폐포세척액 상청액

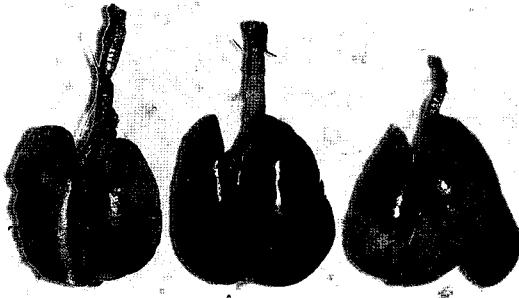


Fig. 1. Gross appearance of the lungs of a non-ventilated control rat (left), a normothermic rat after 20 min of injurious ventilation (middle), and a hypothermic rat after 20 min of injurious ventilation (right). Note that the lung of the normothermic rat is bigger due to apparent edema than the lungs of the control or hypothermic rats. The hemorrhage/congestion of the dependent lung regions are less severe in the hypothermic rat than in the normothermic rat.

에서 폐포모세혈관막 투과성 지표로 단백질, 그리고 폐포세포 손상 지표로 LDH를 측정하였다. 기관지폐포세척액 단백질은 Pierce Chemical사(Rockford, IL, USA) BCA (bicinchoninic acid) protein assay

kit를 이용하였으며 37°C에서 30분 간 working reagent와 incubation하여 microtiter plate reader로 562 nm에서 colorimetry법으로 측정하였다⁴.

LDH는 LDH determination kit인 Roche Molecular Biochemicals사(Manheim, Germany) cytotoxicity detection assay를 이용하였으며 기관지폐포세척액 상청액 100 ul를 reaction mixture 100 ul에 섞어 실온에서 30분 간 incubation 시킨 뒤 microtiter plate reader로 490 nm에서 absorbance를 측정, U/L로 표시하였다.

백혈구수는 원심분리하여 얻은 상청액에서 hemocytometer로 측정하였다.

결 과

• 폐손상적 환기 후 적출 폐의 외관 및 현미경적 소견
 모든 정상체온군 백서의 폐는 비환기군에 비해 크고, 기관까지 삼출액이 올라 왔으며 주로 중력 의존부를 따라 현저한 울혈 또는 출혈이 있었다(Fig. 1). 이에 비해 저체온군 백서의 폐는 울혈/출혈이 없거나 국소적으로만 관찰되었고 기관삼출액도 없거나 그 양이 미미하였다. 현미경적 검사에서도 정상체온 백서의 폐는 많은 폐포에서 정상 또는 깨진 모양의 적혈구가 관찰된 반면, 저체온 백서에서는 이러한 소견이 적었다.

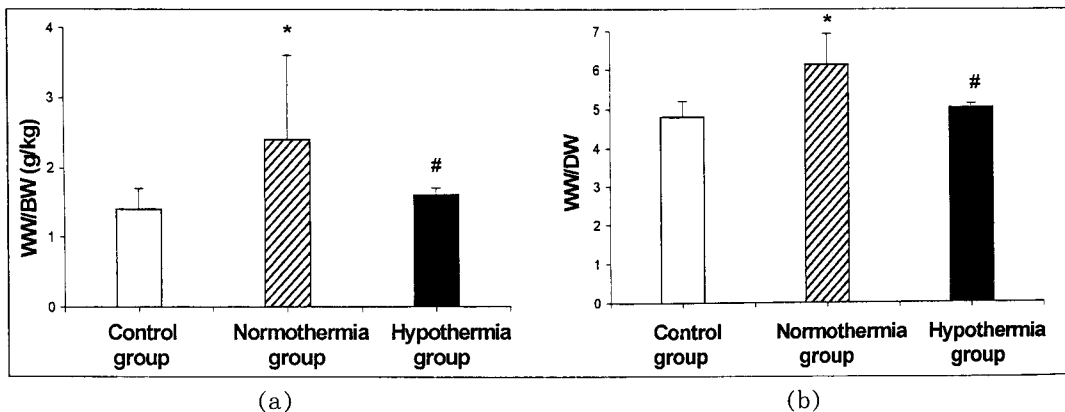


Fig. 2. Wet lung weight (g)/body weight (kg) (WW/BW) ratio and wet lung weight/dry lung weight (WW/DW) ratio of the control, normothermic and hypothermic groups. *p<0.05 vs. control group, #p<0.05 vs. normothermia group.

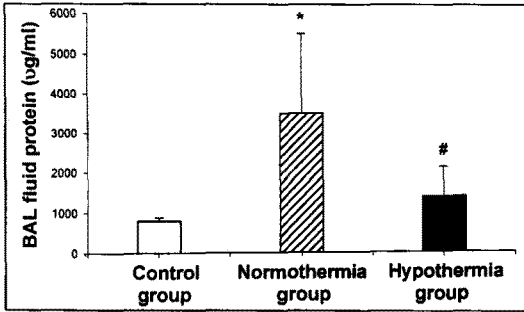


Fig. 3. Protein concentration in BAL (bronchoalveolar lavage) fluid of the control, normothermic and hypothermic groups. * $p < 0.05$ vs. control group, # $p < 0.05$ vs. normothermia group.

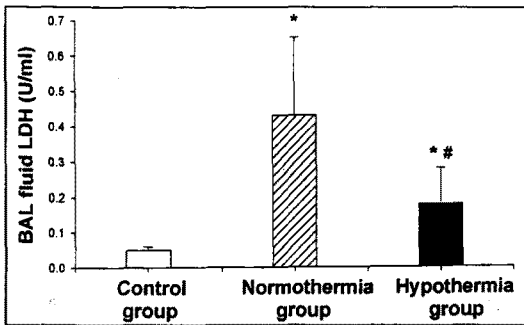


Fig. 4. LDH (lactate dehydrogenase) level in BAL fluid of the control, normothermic and hypothermic groups. * $p < 0.05$ vs. control group, # $p < 0.05$ vs. normothermia group.

• WW/BW비 및 WW/DW비

저체온군의 WW/BW비(1.6 ± 0.1)는 정상체온군(2.4 ± 1.2)보다 작고($p = 0.014$) 대조군(1.4 ± 0.3)과는 유의한 차이가 없었다($p = 0.461$) (Fig. 2-좌). WW/DW비(5.0 ± 0.1)는 정상체온군(6.1 ± 0.8)보다 작고($p = 0.046$) 대조군(4.8 ± 0.4)과는 유의한 차이가 없었다($p = 0.214$) (Fig. 2-우).

• 기관지폐포세척액 단백질

저체온군의 기관지폐포세척액 단백질 농도($1,374 \pm 726 \mu\text{g/ml}$)는 정상체온군($3,471 \pm 1,985 \mu\text{g/ml}$)에

비해 낮고($p = 0.003$), 대조군($800 \pm 86 \mu\text{g/ml}$)과는 유의한 차이가 없었다($p = 0.6$) (Fig. 3).

• 기관지폐포세척액 LDH 농도

저체온군의 폐포세척액 LDH 농도($0.18 \pm 0.10 \text{ U/ml}$)는 정상체온군($0.48 \pm 0.22 \text{ U/ml}$)에 비해 낮았다($p = 0.046$) (Fig. 4). 저체온군 및 정상체온군의 LDH 농도는 대조군($0.05 \pm 0.01 \text{ U/ml}$)보다 높았다(둘 다 $p = 0.002$).

• 기관지폐포세척액 백혈구수

기관지폐포세척액 백혈구수는 양 군 간 차이가 없었다(저체온군: $7.6 \pm 3.5 \times 10^4/\text{ml}$, 정상체온군: $9.3 \pm 5.4 \times 10^4/\text{ml}$; $p = 0.645$). 세척액에서 얻은 백혈구들은 전반적으로 세포 변형이 심해 호중구수는 계산하지 않았다.

• 호흡기계역학

저체온군의 압력-용적곡선은 기저 상태의 곡선으로부터 약간 좌측으로 이동된 반면 정상체온군의 곡선은 우측으로 이동되었다. 저체온군의 탄성압은 용적 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 14 ml에서 모두 정상체온군의 탄성압보다 낮았다(모두 $p < 0.005$) (Fig. 5). 실험 종료시 저체온군의 호흡기계탄성은 $0.63 \pm 0.04 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ 로 정상체온군($0.58 \pm 0.03 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$)보다 높았다($p = 0.031$). 정상체온군의 실험 종료시 호흡기계탄성은 실험 시작 직후치($0.62 \pm 0.04 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$)보다 감소한 반면($p = 0.017$) 저체온군의 실험 종료시 호흡기계탄성은 실험 시작 직후치($0.64 \pm 0.04 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$)와 차이가 없었다($p = 0.4$).

• 가스교환

폐손상적 환기 20분 후 동맥혈가스분석 검사상 저체온군은 정상체온군에 비해 PaO_2 ($201 \pm 32 \text{ mm Hg}$, $95 \pm 62 \text{ mm Hg}$; $p = 0.005$)가 높고 PaCO_2 ($22 \pm 7 \text{ mm Hg}$, $58 \pm 14 \text{ mm Hg}$; $p = 0.001$)는 낮았다.

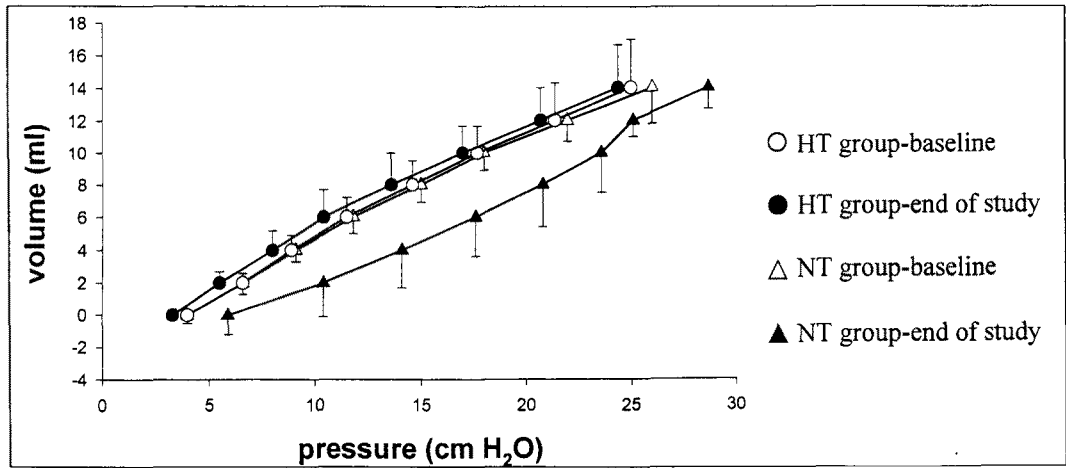


Fig. 5. Pressure-volume curve of the normothermic (triangle) and hypothermic (circle) groups before (open) and after 20 min of injurious ventilation (closed). Note that the static pressures of the respiratory system of the hypothermic group are lower at all the volumes than those of the normothermia group.

고 찰

저체온의 여러가지 생리학적 효과, 즉 대사를 감소, 호중구 억제 및 모세혈관투과성 억제 등은 급성폐손상 치료나 예방에 사용된 바 있다¹⁵⁻¹⁸. 본 연구는 저체온으로 유도되는 저관류 상태가 환기기유발폐손상 발생을 억제할 수 있는지를 실험한 보고이다.

본 실험 결과에서 저체온군은 정상체온군에 비해 여러 지표 상 환기기유발폐손상 정도가 작았다. 먼저, 정상체온 백서들에서는 20분의 짧은 기계환기에도 불구하고 폐에 뚜렷한 출혈 및 울혈이 발생하였던 반면 저체온 백서들에서는 이러한 소견이 미약하였다. Mead 등¹⁹은 ARDS 사망 환자에서 관찰되는 폐 출혈과 초자막(hyaline membrane)이 기계환기법 자체의 결과일 가능성을 처음으로 주장한 바 있고 이후 이루어진 많은 실험 결과들은 폐포내 출혈이 환기기유발폐손상의 중요한 소견임을 증명하였다⁵. 본 연구의 양 군 간 폐 출혈의 차이가 주로 중력의존부였던 점으로 미루어 저체온 하에서의 폐관류량(심박출량) 저하가 이러한 차이를 가져왔을 것으로 추정된다.

본 연구 결과에서 저체온군의 WW/BW비, WW/

DW비 및 기관지폐포세척액 단백질량 결과는 정상체온군 수치들에 비해 모두 낮아 저체온 하에서 단백질 폐부종 발생이 억제되었다는 것을 알 수 있었다. 혈관투과성이 증가되어 있는 기계환기 중 혈관 여과압 증가는 폐부종 형성을 심하게 증악시키는 요인으로 알려져 있다^{20,21}. 저체온에서는 정상체온에 비해 심박출량(폐관류량)이 줄고¹³ 모세혈관내 혈액순환이 느려지므로²² 이러한 여과압 요인이 정상체온시보다 적었을 것으로 사료된다. 기존 연구에서 호기말양압이나 체위 변경으로 폐전체, 또는 폐국소 혈류량을 감소시키면 환기기유발폐손상이 완화되었던 보고들^{10,23}은 이러한 추정을 뒷받침한다.

환기기유발 폐부종의 다른 한 기전은 폐포구석혈관(alveolar corner vessel)의 경벽압(transmural pressure, Ptm) 상승으로 이는 폐포 과팽창시 폐의 탄성적 상호의존성(elastic interdependence)¹⁹에 의해 생기는 현상이다. 폐 팽창이 일정한 조건에서 Ptm의 증가는 Poiseuille 법칙에 따라 역시 폐관류량에 의존적이다¹¹. 따라서 심박출량이 현저하게 감소되는 저체온하에서 폐 과팽창에 수반되는 Ptm 증가는 정상체온시보다 낮았을 것으로 사료된다.

기관지폐포세척액에서 LDH는 폐포내 세포손상을 반영하는 지표로²⁴ 저체온군에서 정상체온군보다 낮아 세포 파괴가 적었다는 것을 알 수 있었다. 기계환기에 의한 폐손상시 1형 폐포상피세포의 손상이 두드러진 것이 알려져 있고²⁵ 본 연구보다 긴 시간의 모델에 의하면 과대한 기계환기시 폐포벽 파괴가 관찰된다²⁶. 본 실험의 양 군 간 폐포내 세포 침윤이 거의 관찰되지 않았던 것으로 미루어 폐포세척액 LDH 차이는 폐포상피세포 파괴의 차이를 반영하는 것으로 사료된다.

호흡기계 압력-용적곡선은 급성폐손상시 폐의 탄성적 특성을 평가하는데 유용한 수단이다. 저체온에서 폐자체의 탄성은 감소하는 것이 알려져 있으나²⁷ 본 연구에서 저체온군은 기저상태와 비교하여 차이가 없었으므로 정상체온군의 호흡기계탄성 감소는 환기기 유발폐손상의 결과라는 것을 가리킨다. 또한 저체온군의 동맥혈산소분압은 정상체온군 것보다 현저하게 높았다. 저체온에서의 대사율 저하로 동맥혈이산화탄소 분압이 낮아지므로 동맥혈산소분압에 기여했을 수 있으나 본 연구에서 양 군 간 차이는 폐포산소분압 상의 차이로 기대할 수 있는 정도보다 훨씬 크기 때문에 저체온군에서는 환기기유발 가스교환 장애도 적었다는 것을 알 수 있었다. 또한, 정상체온군의 동맥혈이산화탄소분압은 평균 일회 환기량이 약 50 ml/kg였던 점을 고려할 때 폐손상적 환기로 생리학적 단락 뿐 아니라 심각한 사강환기가 초래되었음을 시사한다.

본 실험에서 기관지폐포세척액내 백혈구 수는 실험군 간 유의한 차이가 없었다. 이는 소동물에서 짧은 시간 내 발생하는 기계환기유발성 폐손상에서 세포성 염증이 관찰되지 않는 기존의 보고들과 일치하는 소견이다⁵. 저체온은 혈중 호중구를 감소시키고 호중구-내피세포 반응을 억제하고, 반응성 산소 생성 줄이는 효과 등²⁸⁻³⁰도 알려져 있어 세포 활성화 및 염증성 반응이 관련되는 장시간 모델의 환기기유발폐손상 기전에 대하여도 효과가 있는지 연구할 가치가 있다. 본 연구는 두 가지 체온 간 단백성 폐부종의 지표들의 차이를 보여 주었으나 저체온이 환기기유발 투과성 증가를 직접적으로 억제했는지는 알 수 없었다.

결론적으로, 저체온 전처치는 정상체온시와 똑같은 과대한 일호흡기량에 의한 폐손상 유발 조건하에서 폐관류압(심박출량) 감소를 통해 폐출혈이나 단백성 폐부종과 같은 환기기유발폐손상을 억제할 수 있는 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Slutsky AS. Consensus conference on mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1994;20:64-79.
2. Gattinoni L; Pelosi P; Crotti S; Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1807-14.
3. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52.
4. Slutsky AS, and Tremblay LN. Multiple system organ failure : Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1721-5.
5. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 294-323.
6. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994;271: 1772-9.
7. Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1644-55.

8. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 2000;28:295-303.
9. Hasinoff I, Ducas J, Prewitt RM. Increased cardiac output increases lung water in canine permeability pulmonary edema. *J Crit Care* 1988;3:225-31.
10. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1194-1203.
11. Broccard AF, Hotchkiss JR, Kuwayama N, Olson DA, Jamal S, Wangenstein DO, et al. Consequences of vascular flow on lung injury induced by mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1935-42.
12. Singer D, Bretschneider HJ. Metabolic reduction in hypothermia : pathophysiological problems and natural examples-Part 2. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990;38:212-9.
13. Black PR, van Devanter S, Cohn LH. Effects of hypothermia on systemic and organ system metabolism and function. *J Surg Res* 1976;20:49-63.
14. Hartree GF. Determination of protein : A modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. *Anal Biochem* 1972;48:422-7.
15. Zapol WM, Qvist J, Pontoppidan H, Liland A, McEnany T, Laver MB. Extracorporeal perfusion for acute respiratory failure : recent experience with the spiral coil membrane lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;69:439-49.
16. Villar J, Slutsky AS. Effects of induced hypothermia in patients with septic adult respiratory distress syndrome. *Resuscitation* 1993;26:183-92.
17. Lim CM, Ahn JJ, Kim MJ, Kwon YM, Lee I, Koh Y, et al. Induced hypothermia attenuates acute lung injury by endotoxin in rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A99(abstract)
18. Chiang CH, Wu K, Yu CP, Yan HC, Perng WC, Wu CP. Hypothermia and prostaglandin E(1) produce synergistic attenuation of ischemia-reperfusion lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1319-23.
19. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs : a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28:596-608.
20. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1991;70:1731-42.
21. Elliott AR, Fu Z, Tsukimoto K, Prediletto R, Mathieu-Costello O, West JB. Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J Appl Physiol* 1992;73:1150-8.
22. Suzuki M, Penn I. A reappraisal of the microcirculation during general hypothermia. *Surgery* 1965;58:1049-60.
23. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556-65.
24. Behnia R, Molteni A, Waters CM, Panos RJ, Ward WF, Schnaper HW, TS'ao CH. Early markers of ventilator-induced lung injury in rats. *Ann Clin Lab Sci* 1996;26:437-50.
25. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective

- effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159-64.
26. John E, McDevitt M, Wilborn W, Cassady G. Ultrastructure of the lung after ventilation. *Br J Exp Pathol* 1982;63:401-7.
27. Deal CW, Warden JC, Monk I. Effect of hypothermia on lung compliance. *Thorax* 1970; 25:105-9.
28. Biggar WD, Bohn D, Kent G. Neutrophil circulation and release from bone marrow during hypothermia. *Infect Immun* 1983;40:708-12.
29. Johnson M, Haddix T, Pohlman T, Verrier ED. Hypothermia reversibly inhibits endothelial cell expression of E-selectin and tissue factor. *J Cardiac Surg* 1995;10:428-35.
30. Wenisch C, Narzt E, Sessler DI, Parschalk B, Lenhardt R, Kurz A, et al. Mild intraoperative hypothermia reduces production of reactive oxygen intermediates by polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg* 1996;82:810-16.