

α -lipoic acid 후처치가 내독소로 유발된 급성폐손상에 미치는 효과

인제대학교 일산백병원 내과학교실¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과², 아산생명과학연구소³
허진원¹, 홍상범², 김미정³, 임채만², 고윤석²

The Efficacy of α -lipoic Acid on the Endotoxin-induced Acute Lung Injury

Jin Won Huh, M.D.¹, Sang Bum Hong, M.D.², Mi Jung Kim, M.D.³, Chae-Man Lim, M.D.², Younsuck Koh, M.D.²

Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University, Goyang, Korea¹, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine², Asan Institute for Life Sciences³, Seoul, Korea

Background: Oxidative stress may play an important role in the pathogenesis of endotoxin-induced acute lung injury (ALI). This study evaluated the therapeutic effect of α -lipoic acid, a nonenzymatic antioxidant, in a rat model of lipopolysaccharide (LPS) induced ALI.

Materials and Methods: ALI was induced in Sprague-Dawley rats by instilling LPS (E.coli, 3mg/Kg) into the trachea. The rats were classified into the control, control+ α -lipoic acid, LPS, and LPS+ α -lipoic acid groups. The lung lavage neutrophil count, cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC), lung myeloperoxidase (MPO), and cytokine concentrations (TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10) were measured at 2 h and 6 h after LPS administration.

Results: The total cell and neutrophil counts of the LPS+ α -lipoic acid groups were significantly lower than the LPS groups. The protein concentration in the BAL fluid was similar in the LPS groups and LPS+ α -lipoic acid groups. The TNF- α , IL-1 β , and IL-6 concentrations in the BAL fluid were not decreased by the α -lipoic acid treatment in the LPS treated rats.

Conclusions: Although α -lipoic acid decreased the level of LPS-induced neutrophil infiltration into the lung, it could not attenuate the LPS-induced ALI at the dose administered in this study. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 105-112)

Key words: α -lipoic acid, oxidative stress, acute lung injury, antioxidant.

서 론

급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)을 포함한 급성폐손상(acute lung injury, ALI)은 폐혈증, 속, 출혈, 췌장염, 외상, 화상 등 심한 내과적 스트레스 혹은 외과적 손상에 의한 염증반응에 의해 유도된 폐포상피세포와 혈관내피세포의 투과성 증가에 따른 폐부종이다. 급성폐손상은 다양한 원인으로 유발되나 임상적 양상이나 병리 소견에서 유사한 점들이 관찰되어 이 질환들의 발병기전

에 공통 경로가 있을 것으로 생각되며 이런 공통 경로의 유효한 차단이 치료의 목표가 될 수 있다. 급성폐손상의 가장 흔한 원인인 패혈증은 내독소에 의하여 매개된다. 동물모형에서 내독소를 기관내 주입시 호중구의 폐내 침윤이 증가되며 여러 전염증성 시토카인의 증가와 함께 급성폐손상이 유발된다¹. 호중구는 여러 원인으로 인한 급성폐손상에서 중요한 역할을 하며^{2,3} 호중구가 폐손상을 유발하는 병태생리학적 변화 전에 제거되면 급성폐손상의 정도가 감소한다^{3,4}. 호중구에 의한 조직손상에 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)들이 중요한 매개물질이며⁵ 또한 다양한 원인에 의한 급성폐손상의 병발 기전에 산화스트레스는 중요한 역할을 한다⁶.

산화제에 대응하는 항산화제들이 우리 몸에 존재하지만 급성 염증 반응 동안 대부분 소모되게 된다. 또한 급성폐손상에서는 그 발병기전에 관여하는 호중구나 대식세포들에서 활성산소종이 생성되며 치료과정 중 고농도의 산소 투여 또한 활성산소종 생성에 기여

본 연구는 아산생명과학연구소 연구비 지원(2004-113)으로 시행되었음.

Address for correspondence: Younsuck Koh, M.D.
Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap Dong, Songpa Ku, Seoul, 138-736, Korea
Fax: 02-3010-3134 Phone: 02-3010-6968
E-mail: yskoh@amc.seoul.kr
Received: Dec. 11, 2006
Accepted: Feb. 9, 2007

하므로 산화 스트레스에 의한 세포 손상이 초래된다. α -lipoic acid는 octanoic acid의 disulfide 유도체로서 세포내 다양한 효소작용에 관여하며 그 자체로 활성 산소종 작용을 억제시키고 비타민 C 혹은 E와 같은 다른 항산화제들을 재순환시켜 세포내 글루타치온의 농도를 증가시켜 항산화제로 작용한다⁷. 또한 중요한 전사인자인 NF- κ B의 활성을 조절하는 작용이 있어 활성산소종과 연관된 여러 질환에 사용되고 있다⁷⁻¹⁰. 또한, α -lipoic acid를 전처치시 내독소로 유도되는 간 세포의 손상을 줄이는 것이 알려져 있다¹¹. 그러나 체내 장기 중 산화 스트레스 노출이 가장 큰 폐에서 α -lipoic acid가 폐손상을 억제할 수 있는지는 밝혀지지 않았다. 이에 본 연구는 활성산소종이 그 발병기전에 중요한 역할을 하는 내독소로 유도된 급성폐손상 모형에서 α -lipoic acid가 항염증 및 폐손상 억제 효과가 있는지를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

몸무게 280-380 gm인 수컷 Sprague-Dawley 쥐를 사용하여 각각 7-8 마리씩 대조군, 대조군- α -lipoic acid군, 내독소군, 내독소- α -lipoic acid군으로 나누었다. 본 실험은 아산생명과학연구소 동물실험위원회 승인 후에 시행되었다.

2. 연구방법

Enflurane을 흡입시켜 마취한 뒤 대조군은 생리식염수, 실험군은 내독소(E.coli) 3mg/kg을 기도 내로 투여한 뒤, 1시간 후 대조군은 생리식염수를 치료군은 α -lipoic acid 100mg/Kg를 복강 내로 투여하였다. 내독소 투여 후 2시간 및 6시간 후 각각 ketamine 과 xylazine 을 복강내 투여하여 마취를 유도한 후 인공 환기를 하면서 필요한 처치를 시행하였다.

3. 실험방법 및 측정지표들

1) 기관지폐포세척액 내 호중구 수 측정

내독소나 생리식염수 투여 후 2, 6시간에 생리식염수 6 mL를 이용하여 기관지폐포세척을 시행하였다. 모은 폐포세척액은 원심분리 시킨 후 상층액은 따로 분리하고 세포들은 격자혈구계(grid hemocytometer)를 이용하여 총 백혈구 숫자를 세고 원심분리기 슬라이드에서 백혈구감별계산(differential count)을 하였다. 상층액은 단백질 및 여러 염증성 인자들의 농도 검사를 위해 -70°C 에 보존하였다.

2) 기관지폐포세척액에서 단백질 측정

기관지폐포세척액내 단백질 양은 분광광도분석으로 평가하였다. 이때 기준으로 소혈청알부민(bovine serum albumin)을 사용하였다.

3) 폐조직내 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase, MPO) 농도 측정

폐 좌엽을 추출 후 즉시 -70°C 에 얼려두었다가 MPO 측정시 검체들을 녹인 후 조직분쇄기(tissue homogenizer)로 4 mL의 인산염완충 식염수와 함께 분쇄시킨 후 냉장 원심분리기(Sorvall RC-5B, USA)로 4°C 에서 $30,000 \times g$ 로 30분간 원심분리하였다. 침사를 얻으면 이를 다시 4 mL의 인산염완충 식염수와 0.5% hexadecyl-trimethylammonium bromide (H-5882, Sigma chemical Co., St. Louis, USA)로서 잘 섞은 후 다시 90초 동안 초음파처리(ultra sonic processor, Cole-parmer Instrument Co., Bunker, USA)한 후 잘게 부서진 검체는 조직 내 존재하는 MPO 억제제를 불활성화 시키기 위해 60°C 에서 2시간 동안 보온(water bath circulator, Jeio Tech, Kimpo, Korea)시킨 뒤 O-dianisidine (D-3252, Sigma chemical Co., St. Louis, USA)을 이용한 분광광도법(spectrophotometry, Beckman Coulter, USA)으로서 MPO의 활성도를 측정하였다.

4) 기관지폐포세척액에서 시토카인(cytokine)들의 측정

기관지폐포세척액의 상층액을 이용하여 쥐의 interleukin (IL)-8으로 여겨지는 cytokine-induced

Table 1. Total cell count and neutrophil count in BAL fluid at 2 hour after LPS intratracheal (IT) injection

	Control	Control + α-lipoic acid	LPS	LPS + α-lipoic acid
Total cell count (Range X 10 ⁵ /mL)	4.6±2.5	5.9±2.1	17.0±11.1	3.6±1.4
P-value		P=NS*	P=NS*	P=0.095†
Neutrophil count (Range X 10 ⁵ /mL)	0.7±0.4	0.8±0.3	16.1±11.1	1.9±0.3
P-value		P=NS*	P=0.016*	P=0.008†

*p value; versus Control group, † p value; versus LPS group

Table 2. Total cell count and neutrophil count in BAL fluid at 6 hour after LPS injection

	Control	Control + α-lipoic acid	LPS	LPS + α-lipoic acid
Total cell count (Range X 10 ⁵ /mL)	5.7±2.6	6.6±2.0	81.0±12.9	37.6±8.0
p-value		P=NS*	P=0.006*	P=0.029†
Neutrophil count (Range X 10 ⁵ /mL)	2.0±1.5	0.2±0.1	78.6±13.0	36.5±7.8
P-value		P=NS*	P=0.006*	P=0.029†

*p value; versus Control group, † p value; versus LPS group

neutrophil chemoattractant (CINC)¹²와 macrophage inflammatory protein (MIP), TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10들을 ELISA kit (R&D systems, USA)를 이용하여 효소면역분석(enzyme immunoassay)으로 측정하였다.

4. 통계 분석

모든 통계값은 평균±표준오차로 표기하였으며 두 군 사이의 통계값 비교는 Mann-Whitney 와 Kruskal-Wallis test 을 이용하였다. p value<0.05를 의미 있는 차이로 간주하였다.

결 과

1. 기관지폐포세척액 내 호중구 백분율 및 폐조직의 MPO 활성도

기관지폐포세척액 내의 호중구 수는 생리식염수만 투여한 대조군에 비해 내독소군에서 2시간, 6시간 짜에 모두 증가하였다 (p < 0.05). 내독소를 기관내 주입

Table 3. Lung myeloperoxidase (MPO) after LPS injection

MPO(μg/mL)	Control	Control + α-lipoic acid	LPS	LPS + α-lipoic acid
2 hour	1.9±0.5	2.8±0.6	10.5±0.3	7.2±0.9
P-value			P=0.006*	P=0.009†
6 hour	4.8±1.2	3.4±0.5	18.9±1.3	13.4±1.1
P-value			P=0.006*	P=0.008†

*p value; versus Control group,

† p value; versus LPS group

후 α-lipoic acid 후처리군에서 내독소군에 비해 호중구수의 감소를 보였으나 대조군에 비해서는 증가를 보였다 (Table 1, Table 2). MPO 활성도도 내독소군에서 대조군에 비해 높았으며 α-lipoic acid 후처리한 군에서 2시간, 6시간짜에 내독소군에 비해 감소를 보였으나 대조군보다는 높았다 (Table 3).

2. 기관지폐포세척액 내 단백질의 농도

기관지폐포세척액의 총 단백질량은 2시간 짜에는 대조군과 내독소군, α-lipoic acid 후처리군 모두 유의한 차이는 없었지만 6시간 짜에는 대조군에 비해 내독소

Table 4. Protein concentration in BAL fluid after LPS injection

Protein ($\mu\text{g/mL}$)	Control	Control + α -lipoic acid	LPS	LPS + α -lipoic acid
2 hour	564.0 \pm 49.8	736.0 \pm 86.7	736.9 \pm 94.2	680.8 \pm 85.2
P-value		P=NS*	P=NS*	P=NS†
6 hour	622.5 \pm 43.9	623.3 \pm 79.3	1340.3 \pm 194.8	1350.3 \pm 190.2
P-value		P=NS*	P=0.006*	P=NS†

*p value; versus Control group, † p value; versus LPS group

군과 α -lipoic acid 후처치군 모두에서 높았다 ($p < 0.05$). 내독소군과 α -lipoic acid 후처치군 사이의 유의한 차이는 없었다 (Table 4).

3. 기관지폐포세척액 내 CINC와 MIP의 농도

각 군의 일부에서만 측정이 되었다. CINC는 2시간째에 대조군에 비해 내독소군과 α -lipoic acid 후처치군 모두에서 높았으나 ($p < 0.05$) 내독소군과 α -lipoic acid 후처치군 사이에서는 유의한 차이가 없었다. 6시간째에는 α -lipoic acid 후처치군에서 CINC는 내독소군에 비하여 높았다 ($p < 0.05$) (Figure 1).

MIP 역시 대조군에 비해 내독소군과 α -lipoic acid 후처치군에서 2시간째에 증가하고 6시간째에는 감소하였다 (각 $p < 0.05$). 6시간째 MIP농도는 내독소군

에 비하여 α -lipoic acid 후처치군에서 높았다 ($p < 0.05$) (Figure 2).

4. 기관지폐포세척액 내의 시토카인의 농도

시토카인은 각 군의 일부에서만 측정되었다 (Figure 3). TNF- α 는 2시간째에 증가하였다가 6시간째에 감소하는 경향을 보였고 IL-1 β , IL-6, IL-10 들은 2시간째보다 6시간째에 증가하였다. TNF- α 와 IL-1 β 는 대조군에 비해 내독소군과 α -lipoic acid 후처치군에서 2시간, 6시간째 모두 유의한 증가를 보였고 (각 $p < 0.05$) 두 군사이의 차이는 보이지 않았다. IL-6는 2시간째에는 α -lipoic acid 후처치군에서 내독소군에 비해 감소 경향을 보이나 6시간째에는 유의한 차이를 보이지 않았다. IL-10은 대조군과 내독

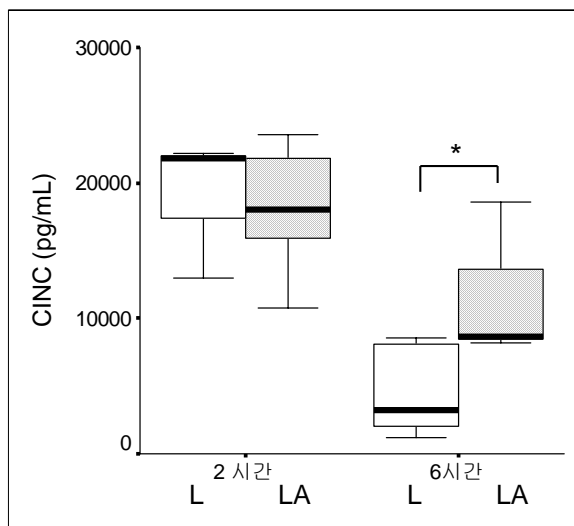


Figure 1. The effect of α -lipoic acid on the level of CINC of BAL fluid in rats treated with LPS injection (L: LPS group, LA: LPS+ α -lipoic acid group) (* $p < 0.05$)

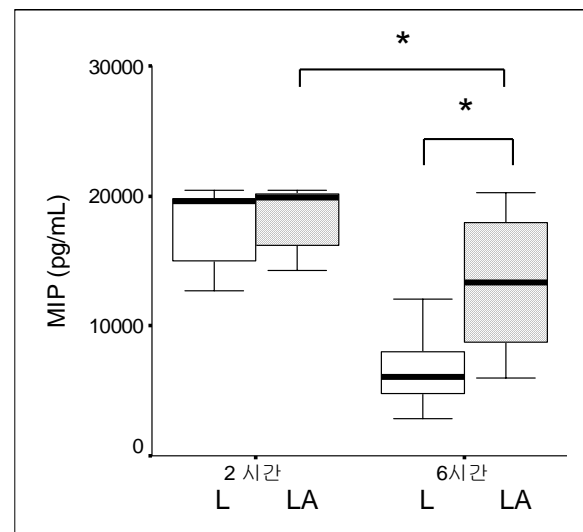


Figure 2. The effect of α -lipoic acid on the level of MIP of BAL fluid in rats treated with LPS injection (L: LPS, LA: LPS+ α -lipoic acid) (* $p < 0.05$)

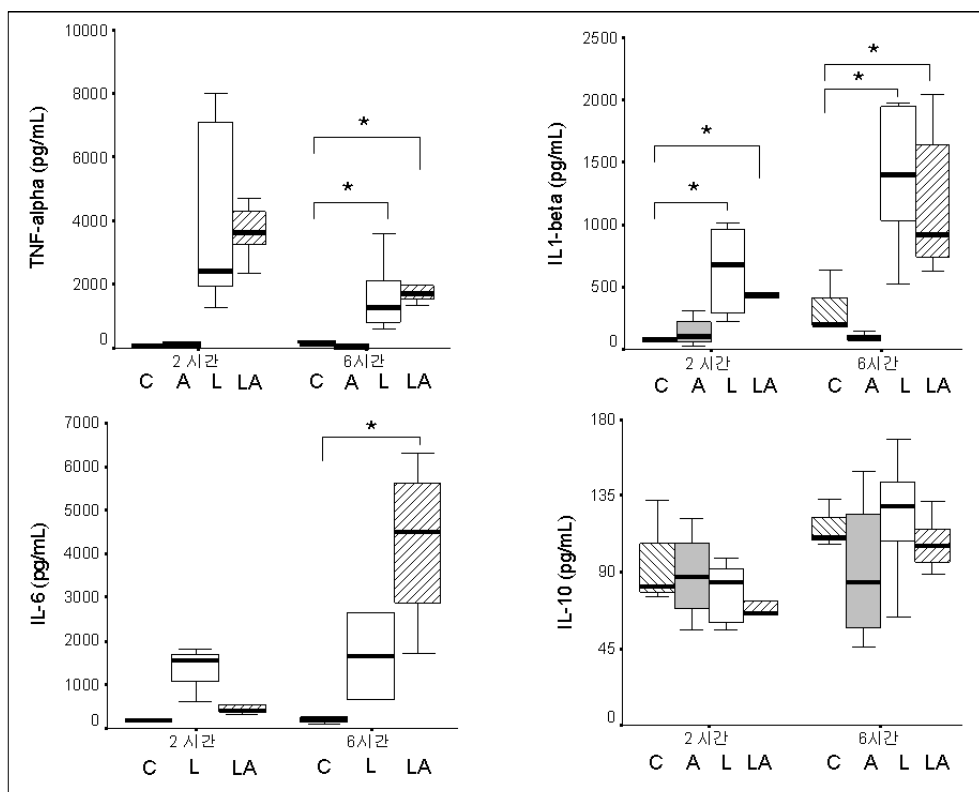


Figure 3. The effect of α -lipoic acid on the level of cytokines of BAL fluid in rats treated with LPS (C: control, A: α -lipoic, L: LPS, LA: LPS+ α -lipoic acid) (* p <0.05)

소균, α -lipoic acid 후처치군 사이의 유의한 농도 차이를 보이지 않았고 내독소균에 비해 α -lipoic acid 후처치군에서 감소되는 경향만을 보였다.

고 찰

급성폐손상에서 항산화제 치료 목표는 산화 스트레스에 의한 세포 손상을 최소화 시키기 위해 산화제와 항산화제의 균형을 회복하는 것이다. 폐손상 동물모델에서의 항산화제를 이용한 치료결과들이 실제로 임상 적용했을 때와 동일하지는 않지만 여러 항산화제들이 서로 다른 작용기전을 가지므로 ALI/ARDS의 치료에 중요한 역할을 할 가능성은 있다.

α -tocopherol은 모든 세포벽에 저농도로 존재하며 활성산소종 포착제의 기능과 세포벽의 과산화물을 완화시키는데 내독소 흡입투여로 유발된 폐염증 동물 모형에서 비타민 E의 처치는 호중구의 폐포내 유입과

폐부종을 억제하였으나 내독소에 의해 유도되는 NF- κ B 활성화 억제 효과는 보이지 않았다¹³. 이는 비타민 E의 항산화효과가 시토카인이나 키모카인의 발현과는 관계없이 내피세포나 상피세포벽에 직접적으로 작용하여 세포막 유동성을 변화시켜 유착분자의 발현 이상을 초래한 것으로 해석되었다^{13,14}. N-아세틸시스테인(N-acetylcysteine)의 항산화제로서의 역할은 여러 동물 실험에서 알려져 있는데 쥐에서 내독소 주입 전에 N-아세틸시스테인을 전처치 시 내독소로 유도되는 NF- κ B 활성화, 키모카인 유전자 발현, 호중구 염증 등을 약화시켜 호중구로 유도되는 폐 염증이 억제되었다^{12,15}.

α -lipoic acid과 대사물질인 dihydrolipoate은 지방 및 물에 용해되는 강력한 내인성 티올(thiol) 항산화제로서^{16,17} 비타민 E, C 그리고 기타 항산화제와 그 효능을 비교시 우위에 있는 것으로 여겨지고 있고 미토콘드리아 탈수소효소에 대한 중요한 보조 인자이다¹⁸. α

-lipoic acid는 특정 자유라디칼(free radical)의 제거, 다른 항산화제와의 상호작용, 산화환원 관련 유전자의 발현을 억제시키는 역할을 한다.⁷

본 연구에서는 α -lipoic acid가 급성폐손상이 유발된 이후에도 효과가 있을 것인지 추정하기 위하여 내독소 처치 후 투여하였다. 그 결과 α -lipoic acid가 내독소에 의한 급성폐손상의 발병기전에 중심역할을 하는 호중구의 폐조직으로의 침윤과 MPO의 농도는 감소시키나 TNF- α 및 IL-1 β 의 농도를 감소시키지 못하였고 기관지폐포세척액에서의 단백질의 농도 또한 내독소 단독군과 차이가 없어 혈관내피세포와 폐포상피세포의 투과성 증가를 완화시키지는 못하였다.

내독소 주입한 1시간 후에 투여한 α -lipoic acid가 호중구의 침윤과 MPO 활성도를 억제한 기전은 N-아세틸시스테인이 중요한 키모카인인 IL-8의 생성을 억제함으로써 내독소로 유도된 호중구의 침윤을 억제한 기전¹⁹과는 다를 것으로 추정된다. 이는 α -lipoic acid 투여가 호중구의 중요한 키모카인인 내독소로 유도되는 염증을 매개하는 중요한 시토카인인 CINC와 MIP의 농도를 저하시키지 못한 것으로 뒷받침된다. 산화제들은 호중구의 혈관내피세포에의 유착에 중요한 역할을 하는 유착인자인 CD11b/CD18 (Mac-1)의 발현을 향진시키고 항산화제는 이러한 효과를 완하시키므로²⁰ 강력한 항산화제인 α -lipoic acid가 호중구가 폐장내로 이동하는 과정에 발현되는 여러 유착인자들의 발현을 억제하여 호중구의 폐장내 침윤을 완화시켰을 가능성이 있다. 즉 α -lipoic acid의 항산화효과는 호중구의 CD11b/CD18 (Mac-1)의 발현을 억제하였거나²¹ CD11b/CD18의 기능을 조절하는 GPI (glycosylphosphatidylinositol)-80에 영향을 미쳤을 가능성이 있으나²² 본 연구의 결과로서는 증명할 수 없다.

본 연구에서 α -lipoic acid의 투여가 호중구의 침윤은 완화시켰으나 급성폐손상이 완화되지 않은 이유는 여러 가지로 추정할 수 있다. 우선 사용 용량의 적절성인데 일부 보고에서 α -lipoic acid는 농도에 따라 그 효과가 달라지는 것으로 알려져 있다¹⁷. 하루 100 mg에서 1,800 mg까지 사람에게 허용되어 있으나 동물모형에서는 100 mg/kg 가 사용되었고 쥐를 사용한 Suntres¹¹의 실험에서는 전처치로 50 mg/kg의 복강

내 투여시 내독소로 인한 간세포 손상을 완화시켰다. 사전 실험에서 200mg/kg 은 치사량, 50 mg/kg 은 내독소군과 유사한 결과를 보여²³ 100 mg/kg를 투여하였지만 α -lipoic acid과 대사물인 dihydrolipoate은 어떤 환경에서는 산화제 효과를 가지고 있다^{17,24}. 본 연구에서도 α -lipoic acid 투여군에서 6시간 째에 일부 시토카인의 농도가 내독소 단독군에 비하여 오히려 증가된 것은 이러한 효과를 추정하게 하였다. 두 번째는 α -lipoic acid의 투여 시점인데 여러 동물모형에서 특정약물들을 전처치시는 예방효과가 있으나 후처치에서는 치료효과가 없는 것들이 보고되어 있어^{25,26} 시토카인을 포함한 여러 염증성 매개물질들이 복합적으로 작용하는 내독소로 유도되는 급성폐손상에서는 α -lipoic acid의 후처치 후 호중구 침윤의 감소만으로는 이미 진행되고 있는 일련의 염증 반응을 의미 있게 차단할 수 없다는 것을 반영하였다.

본 실험은 기관지폐포세척액을 이용하여 여러 염증성 시토카인들의 농도만 측정하였고 폐조직내에서 NF- κ B mRNA나 여러 시토카인들의 발현을 측정하지 않아 폐 염증관련 주요 신호전달경로를 설명하기가 어렵고 산화제에 대한 방어를 반영하는 oxidized glutathione (GSSG)나 F2-isoprostane level 은 측정하지 못한 제한점이 있다.

요약하면 강력한 항산화제인 α -lipoic acid의 후처치는 초기 호중구의 침윤을 감소시키나 일련의 진행된 염증 반응을 모두 차단하지 못하였고 대상군의 생리적, 대사적 상태에 따라 α -lipoic acid의 투여는 pro-또는 antioxidant 의 효과를 모두 가질 수 있을 것으로 추정되었다.

요 약

연구배경: 내독소로 유발된 급성폐손상의 발생기전에 산화스트레스가 중요한 역할은 한다. 본 실험은 LPS로 유발한 급성폐손상 모델에서 항산화제인 α -lipoic acid의 치료효과를 보고하였다.

방 법: Sprague-Dawley 쥐를 대상으로 LPS (E.coli, 3mg/Kg)를 기도내 주입 후 α -lipoic acid를 복강 내 주입하였다. 2시간, 6시간 후에 폐포세척액에

서 호중구수, CINC, 시토카인의 농도를 구하고 폐조직에서 MPO 를 측정하였다.

결 과: α -lipoic acid를 후처치한 군에서 LPS 단독군보다 2시간 뒤와 6시간 뒤에 총 세포수와 호중구의 수가 감소하였으나 단백질 농도는 차이가 없었다. 또한 염증성 인자인 TNF- α , IL-1 β , IL-6의 농도도 α -lipoic acid 처치군에서 유의한 감소를 보이지 못하였다.

결 론: LPS 로 급성폐손상 유도 모델에서 α -lipoic acid의 후처치는 폐장내로의 호중구의 침윤은 억제할 수 있지만 급성폐손상을 악화시키지는 못 하였다.

참 고 문 헌

1. Koh Y, Lee YM, Lim CM, Lee SS, Shim TS, Lee SD, et al. Effects of heat pretreatment on histopathology, cytokine production, and surfactant in endotoxin-induced acute lung injury. *Inflammation* 2001;25:187-96.
2. Yang KY, Arcaroli JJ, Abraham E. Early alterations in neutrophil activation are associated with outcome in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1567-74.
3. Abraham E, Carmody A, Shenkar R, Arcaroli J. Neutrophils as early immunologic effectors in hemorrhage- or endotoxemia-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L1137-45.
4. Chignard M, Balloy V. Neutrophil recruitment and increased permeability during acute lung injury induced by lipopolysaccharide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L1083-90.
5. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365-76.
6. Chow CW, Herrera Abreu MT, Suzuki T, Downey GP. Oxidative stress and acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:427-31.
7. Packer L. α -Lipoic acid: a metabolic antioxidant which regulates NF- κ B signal transduction and protects against oxidative injury. *Drug Metab Rev* 1998;30:245-75.
8. Cao X, Phillis JW. The free radical scavenger, α -lipoic acid, protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in gerbils. *Free Radic Res* 1995;23:365-70.
9. van Dam PS. Oxidative stress and diabetic neuropathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:176-84.
10. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003;26:770-6.
11. Suntres ZE. Prophylaxis against lipopolysaccharide-induced liver injuries by lipoic acid in rats. *Pharmacol Res* 2003;48:585-91.
12. Blackwell TS, Blackwell TR, Holden EP, Christman BW, Christman JW. In vivo antioxidant treatment suppresses nuclear factor- κ B activation and neutrophilic lung inflammation. *J Immunol* 1996;157:1630-7.
13. Rocksén D, Ekstrand-Hammarström B, Johansson L, Bucht A. Vitamin E reduces transendothelial migration of neutrophils and prevents lung injury in endotoxin-induced airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:199-207.
14. Islam KN, Devaraj S, Jialal I. α -Tocopherol enrichment of monocytes decreases agonist-induced adhesion to human endothelial cells. *Circulation* 1998;98:2255-61.
15. Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Masoni M, Novelli G. Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome. *Shock* 2000;13:14-8.
16. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. α -Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19:227-50.
17. Moini H, Packer L, Saris NE. Antioxidant and prooxidant activities of α -lipoic acid and dihydro-lipoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;182:84-90.
18. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:599-622.
19. Antonicelli F, Brown D, Parmentier M, Drost EM, Hirani N, Rahman I, et al. Regulation of LPS-mediated inflammation in vivo and in vitro by the thiol antioxidant Nacystelyn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L1319-27.
20. Serrano CV Jr, Mikhail EA, Wang P, Noble B, Kuppusamy P, Zweier JL. Superoxide and hydrogen peroxide induce CD18-mediated adhesion in the postischemic heart. *Biochim Biophys Acta* 1996;1316:191-202.
21. Zaluska WT, Ksiazek A, Roliski J. Effect of vitamin E modified cellulose membrane on human lymphocyte, monocyte, and granulocyte CD11b/CD18 adhesion molecule expression during hemodialysis. *ASAIO J* 2001;47:619-22.

22. Nitto T, Araki Y, Takeda Y, Sendo F. Pharmacological analysis for mechanisms of GPI-80 release from tumour necrosis factor- α -stimulated human neutrophils. *Br J Pharmacol* 2002;137:353-60.
 23. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic Res* 1999;31:171-9.
 24. Bhatti F, Mankhey RW, Asico L, Quinn MT, Welch WJ, Maric C. Mechanisms of antioxidant and pro-oxidant effects of alpha-lipoic acid in the diabetic and nondiabetic kidney. *Kidney Int* 2005;67:1371-80.
 25. Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS: persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 1995;108:1303-14.
 26. Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:602-11.
-