

Guinea-Pig 기관절편에서 Hydrogen Peroxide의 손상유발에 대한 마취제의 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실

길혜금 · 김원옥 · 김승호 · 남용택

= Abstract =

Effects of Isoflurane and Propofol on Hydrogen Peroxide-Induced Injury of Trachea in Guinea-Pig

Hae Keum Kil, M.D., Won Oak Kim, M.D., Seung Ho Kim, M.D.
and Yong Taeck Nam, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Oxygen free radicals are likely to be involved in decreases of the tracheal epithelial barrier function, increases of permeability, and inhibitions of ciliary activity. The present study was undertaken to determine the interaction between isoflurane, propofol and oxidative injury with respect to the contractile force of tracheal smooth muscle in guinea-pig.

Methods: Strips of guinea-pig trachea were suspended in organ chambers, and their isometric tension was recorded by a MacLab. Tissues were allocated to 7 groups (each: n = 10) of control, 2%, 3%, and 4% isoflurane, 25 μ M, 50 μ M, and 100 μ M propofol. All strips were challenged with 10⁻⁵ M acetylcholine (ACh) to get maximal contractions and followed washout. All strips were exposed to 10⁻⁴ M H₂O₂ contained modified Krebs solution for 30 minutes after the strips were perfused with each concentration of anesthetics for 20 minutes. After washout of organ chambers and 30 minutes of rest, all strips were contracted with ACh. Several strips were prepared for microscopic evaluation.

Results: The contractile heights to H₂O₂ showed 36.7 \pm 20.2% of control value in the control group, and there were significant differences between the control and the propofol 100 μ M group as shown by Tukey test. There were no significant differences in contractile heights to the second ACh in any of the 6 groups except the 100 μ M propofol group. Microscopic morphological changes were not detected by \times 1,000 light microscopic evaluation.

Conclusions: We suggest that the contractile heights of strips to H₂O₂ which were lower in four anesthetic groups than in the control group indicated a counteracting relaxation of smooth muscle caused by anesthetics. We suggest that there might be some functional effects of H₂O₂ on smooth muscle cells other than epithelial injury and that 100 μ M propofol might have some protective effects against smooth muscle cell injury from 10⁻⁴ H₂O₂. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 303 ~ 310)

Key Words: Airway: trachea. Anesthetics, intravenous: propofol. Anesthetics, volatile: isoflurane. Animal: guinea-pig. Pharmacology: hydrogen peroxide.

논문접수일 : 1999년 3월 19일

책임저자 : 길혜금, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 02-361-5847, 8624, Fax: 02-312-7185, E-mail: hkkil@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 연세대학교 의과대학 교수연구비(96-16) 지원하여 수행됨.

서 론

Superoxide온이온, hydroxyl radical 및 hydrogen peroxide (H_2O_2)같은 반응성 산소자유기는 여러 가지 질병에서 조직손상에 관여한다고 알려져 왔다. 생체 세포막 지질의 과산화나 세포내 Ca^{2+} 의 과잉현상을 일으켜 세포에 기계적 혹은 대사성 손상을 줄 수 있다고 하는데^{1,2)} 혈관내피세포의 경우는 염증이나 허혈후에 혈액이 재판류되는동안 내부적으로 H_2O_2 가 생성되며 이것에 의해 내피세포에 산화손상이 일어난다고 한다.

산소자유기는 쥐의 폐에서 폐손상, 폐동맥 내벽의 파투과성을 일으킨다고 보고되었으며^{3,4)} 사람에서도 특발성 폐섬유증의 경우 폐조직에 손상을 초래한다고 보고되고 있다.⁵⁾ H_2O_2 의 기관지 평활근에 대한 작용은 여러 종류의 동물에서 연구되어 왔는데 특히 guinea-pig이나 백서의 경우는 H_2O_2 가 기관을 수축시키며 토끼에서는 이완시킨다고 한다.⁶⁾ 기관의 상피세포는 약물이나 신경전달물질에 대한 하부 평활근의 민감도와 반응성을 조절하는 작용이 있다고 알려져 있는데 guinea-pig의 기관상피는 H_2O_2 에 의해 유발되는 수축을 보호하는 역할을 하는 일종의 방어벽으로 작용하지만^{7,8)} 고농도의 H_2O_2 는 기관의 상피세포와 섬모의 활동을 저해할 수 있다고 보고되고 있다.^{9,10)}

흡입마취제는 산소자유기에 의한 혈관손상을 보호한다는 보고와,¹¹⁾ 이에 반하여 혈관손상을 악화시킨다는 주장도 있다.^{12,13)} 최근 각광을 받고 있는 정맥 마취제인 propofol은 phenol-based free radical scavenger와 그 화학적 구조가 유사하여 이미 쥐를 이용한 *in vitro study*에서는 oxidative stress에 의해 유도되는 지질 과산화(lipid peroxidation)를 방해하는 것이 입증되었고 세포내의 어떤 미세구조물에서는 항산화작용을 나타내는 것으로 추정되고 있다.^{14,15)}

본 연구의 목적은 미리 투여한 isoflurane과 propofol이 고농도의 H_2O_2 에 의한 기관상피세포의 손상을 억제할 수 있는지의 유무를 기관평활근의 수축작용을 측정함으로써 간접적으로 평가하는 데 있다.

대상 및 방법

동물실험 위원회로부터 사용승인을 받은 암수 흰

색의 guinea-pig (300–500 g)을 halothane으로 흡입마취 시킨 상태에서 개흉하여 후두하방에서 carina상방 까지의 기관을 취하였으며 실온에서 100% 산소로 포화시키는 modified Krebs용액(121 NaCl, 1.2 MgSO₄, 2.4 KCl, 1.2 KH₂PO₄, 11 glucose, 24.8 NaHCO₃, 2.5 CaCl₂, 0.03 Na₂EDTA/mM)의 수조 내에서 주위 연조직들을 제거하였다. 기관평활근의 반대쪽을 기관방향으로 길게 절개한 후 3개의 연골이 포함되도록 하여 3 × 4 mm 정도의 사각형 분절로 만들어 마름모꼴로 대칭되는 양끝을 각각 3-0 black silk로 묶었다.

Modified Krebs 용액이 담긴 수조에 절편을 옮겨 한끝은 수조바닥에 장치한 그자형 고리에 걸고 다른 한끝은 mechanolectric transducer (FT 03®, Grass, USA)에 수직으로 연결하였다. 측정과 기록은 analog-digital 변환프로그램(MacLab®, AD Instrument, USA)을 이용하여 PC (McIntosh 600®, Apple Computer Co., USA)를 통하여 시행되었다. 수조의 온도는 간접순환을 통해 37°C로, pH는 5% CO₂와 95% O₂의 혼합가스로 계속 포화시켜 7.4로 유지되도록 하였으며 20분간 장력을 주지 않고 기다린 후 조금씩 장력을 더 높여가면서 1.5 gm의 휴지기 기초장력을 구하여 90분간 조직을 안정시켰다.

절차 1: 안정이 끝난 후 10^{-5} M의 acetylcholine (ACh) (Research Biomedical International, USA)으로 첫 번째 수축을 시켜 10분 후 얻어진 높이의 안정기 값을 대조값(100%)으로 하고 H_2O_2 10^{-4} M을 함유한 Krebs용액으로 교체하여 30분간 노출하고 세척하여 안정시킨 후 다시 10^{-5} M의 ACh으로 수축시켜 최대 높이값을 얻었으며 이를 대조값과 비교하였고 이 군을 대조군($n = 16$)으로 하였다.

절차 2: Isoflurane군은 2%, 3%, 4% (각기 $n = 16$)의 군으로 분류하고 modified Krebs 용액 내에서 조직절편을 안정시킨 후 상기와 동일한 방법으로 수축시키고 대조값(100%)을 얻었다. 그후 modified Krebs 용액으로 수조를 세척하고 기화기를 통해 정해진 농도의 isoflurane을 수조 내로 20분간 포말 시켰으며 여기에 H_2O_2 10^{-4} M을 넣어 조직절편을 30분간 노출시킨 후 세척하고 안정시켰고 이후 다시 10^{-5} M의 ACh으로 수축시켜 얻은 장력을 실험값으로 하여 이 값을 대조값과 비교하였다.

절차 3: Propofol (Diprivan®, Zeneca Pharmaceuticals, England)군은 25 μM, 50 μM, 100 μM군으로 나누

어(각기 $n = 16$) 상기와 동일한 방법으로 대조값(100%)을 얻고 세척한 후 propofol의 각 농도에서 20분간 노출시켰으며 그후 $H_2O_2 10^{-4} M$ 에서 30분간 노출시켰다. 이후 Krebs 용액으로 여러 번 세척하고 안정시켰다가 ACh으로 다시 수축시켜 얻은 높이값을 대조값과 비교하였다.

각각의 절차에 해당하는 조직의 현미경적 관찰을 위해 각 군 당 2개의 절편들을 buffered 5% formalin 용액내에서 4°C로 고정했다가 paraplast로 고형을 만들고 5 μm 의 절편을 얻어 hematoxyline/eosin으로 염색하여 슬라이드를 만들었으며 실험내용을 알지 못하는 병리과 의사가 이를 관찰하였다.

모든값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였다.

대조군과 각 실험군에서 대조값에 대한 H_2O_2 에 의한 수축값 및 두 번째 ACh에 의한 수축값의 배분율을 구하여 one-way ANOVA로 분석하였고 각 군들 간의 다중비교를 위해 one-way ANOVA Post Hoc Multiple comparison test를 시행하여 $P < 0.05$ 를 유의한 것으로 하였다.

결 과

H_2O_2 의 기관 평활근에 대한 영향

$10^{-4} M$ 의 H_2O_2 에 노출시 기관 조직의 수축이 초래되었는데(Fig. 1) 그 수축의 정도가 대조군에서는 대조값의 $37.6 \pm 20.2\%$ 였으며 전 군의 평균값은 대

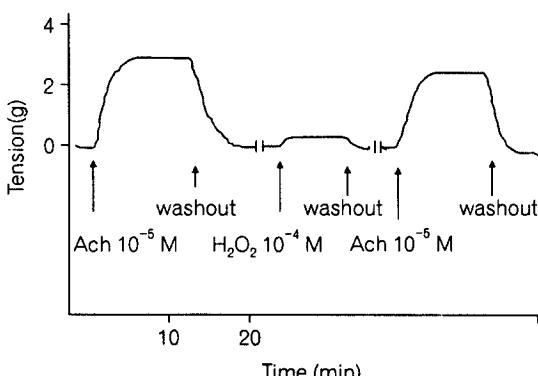


Fig. 1. Representative experiment in a guinea-pig tracheal strip showing the sequential contractile response to acetylcholine $10^{-5} M$, $H_2O_2 10^{-4} M$, and second acetylcholine $10^{-5} M$.

조값의 $29.3 \pm 17.3\%$ 였다. ANOVA상 각 군간 수축높이에 있어 유의한 차이를 나타냈으나($P < 0.05$) Post Hoc 다중비교분석에서는 Tukey test상 7군의 경우에서만 대조군에 비하여 유의하게 수축정도가 감소되었다(Fig. 2).

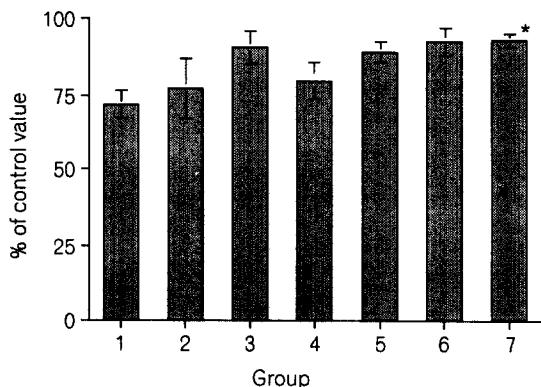


Fig. 2. This figure includes comparison of H_2O_2 -induced responses on 7 groups after perfusion with anesthetics (1: control group, 2: 2% isoflurane, 3: 3% isoflurane, 4: 4% isoflurane, 5: 25 μM propofol, 6: 50 μM propofol, 7: 100 μM propofol). *: $P < 0.05$ compared with control group.

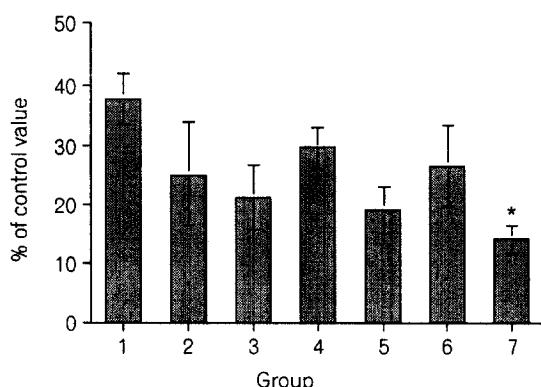


Fig. 3. This figure shows a comparative heights of acetylcholine-induced contractions on 7 groups after washout of organ bath exposed to H_2O_2 (1: control group, 2: 2% isoflurane, 3: 3% isoflurane, 4: 4% isoflurane, 5: 25 μM propofol, 6: 50 μM propofol, 7: 100 μM propofol). There is a significant difference between control group and 100 μM propofol group ($P < 0.05$ by Dunnett test). *: $P < 0.05$ compared with control group.

마취약제의 농도별 영향

실험군중 두 번째 ACh에 의한 수축높이의 대조치에 대한 비율은 propofol 100 μ M을 투여하였던 7군에서 93.4 ± 5.2%로 가장 큰 값을 나타냈고 대조군인 1군의 경우 71.6 ± 20.2%로 가장 낮은 값을 보여 Dunnett test상 유의한 차이를 보였으나($P < 0.05$) 다른 군들의 경우에는 의의있는 차이는 없었다(Fig. 3).

광학 현미경하 형태적 변화의 관찰

배율 100 × 10의 광학 현미경하에서는 약간의 세포간질의 부종과 섬모의 불규칙한 배열외에는 세포의 변형을 확인할 수 없었으며(Fig. 4) 마취약제의 여러 농도들에 대한 조직절편에서도 그 이상의 차이는 발견할 수 없었다.

고 찰

호기성 생물체인 인간은 superoxide anion, H₂O₂,

Fig. 4. Transverse section of normal guinea-pig tracheal strip (above) and H₂O₂ exposed strip (below) stained with H/E (100 × 10). There is no morphological differences on two pictures except slight increased inflammatory cells and edema in below picture.

OH^- 등 활성산소를 정상 생리반응으로 계속 생성하게 되는데 반응성이 너무 커서 해롭다고 알려져 있는 활성산소에 대해서는 자체적으로 방어기전이 이루어지지만 어떤 원인에 의해서든 방어기전을 넘어서는 활성산소의 생성이 있게 되면 조직의 손상이 일어난다고 한다. 산소 자유기가 허혈과 재관류 동안 심근과 혈관내피세포 내외에서 생성된다는 것은 잘 알려진 사실이다.^{1,2,16)} 산소자유기들은 세포막의 지질 과산화를 유발하며 세포 내에 Ca^{2+} 의 파이닝을 일으켜 세포에 기계적 및 대사적 손상을 주게된다. H_2O_2 와 그 대사물인 hydroxyl기는 허혈-재관류에 의해 유도되는 심근손상의 중요한 병인이라고 보고되고 있고^{2,16,17)} 이들이 세포막을 통과하여 세포 내에 도달할 수 있으므로¹⁴⁾ 기관상피세포에도 유사한 손상을 줄 수 있으리라 생각하여 H_2O_2 를 산소자유기의 대체제로 사용하였다.

H_2O_2 는 생체 내에서 염증반응의 일환으로 생성되어 기도의 반응에 영향을 줄 수 있다는 사실이 입증되고 있으며¹⁸⁻²⁰⁾ 호기 되는 공기에서 H_2O_2 를 추출하여 기도염증의 치료로 사용할 수 있다는 보고도 있다.²¹⁾ Kim과 Suh,²²⁾ Yamaya 등에²³⁾ 의하면 H_2O_2 는 사람의 기도상피의 tight junction에 손상을 주고 세포의 증식을 억제하여 방어막 기능을 저하시키고 투과성을 변화시킨다고 한다.

산소자유기 제거제(free radical scavengers) 혹은 항산화제는 자유기에 의한 조직손상에 대한 신체의 중요한 방어적 요소인데 비록 어떤 특정한 항산화제 요법이 아직 실험단계에 있기는 하여도 자유기의 제거능력을 강화시킬 수도 있는 약물들은 이미 사용되고 있으며 임상적 검증은 되어있지 않으나 salicylate,²⁴⁾ barbiturates²⁵⁾ 등의 약물이 항산화효과를 가진 것으로 거론되고 있다. 흡입마취제의 항산화효과도 보고되고 있는데 저 농도의 halothane이 대동맥내피세포에서 항산화제에 의한 손상을 예방 할 수 있다는 보고가 있으며¹¹⁾ 최근에 정맥마취제로 각광을 받고 있는 propofol은 butylated hydroxytoluene과 endogenous antioxidant α -tocopherol (vitamin E) 같은 phenol구조를 가진 산소자유기 제거제와 유사한 화학구조를 가지고 있어 이 phenol 구조가 hydroxyl 군의 수소이온을 방출시키고 다음엔 aromatic ring에 의해 덜 활성화된 자유기로 전환되도록 하는 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.²⁶⁾ 최근의 in vitro study

들에서는 propofol이 쥐의 mitochondria,²⁷⁾ microsomes, brain synaptosome에서²⁸⁾ 지질 과산화를 방해하는 것이 보고된 바 있으며 propofol이 어떤 organelles에서 항산화효과가 있는 것이 입증되었고, 대뇌피질에서의 실험에서는 재관류에 의한 손상이 억제되었다는 보고도 있다.²⁹⁾ Kokita와 Hara,¹⁴⁾ Ko 등의³⁰⁾ 보고에 의하면 isolated rat heart에서 propofol이 H_2O_2 에 의한 기계적 및 대사상의 변화를 덜 발생시켰고 이는 H_2O_2 에 의한 지질 과산화의 감소에 의한 것으로 추정하고 있다.

Halothane, enflurane, isoflurane 같은 흡입마취제가 기도확장을 시킨다는 사실은 널리 알려져 있다. 이는 기도세포내 Ca^{2+} 농도의 감소에 의하며, 이외에도 Ca^{2+} 에 비의존적으로 약제의 oil/gas분배계수에 따라 세포막의 phospholipid에 작용하여 기도를 확장시킨다고 보고 있다.³¹⁾ 이들 흡입마취제의 기도이완의 기전에 관한 실험은 기관의 상피를 제거한 상태로 이루어졌으며 기관의 상피는 그 세포 자체에서도 수축 혹은 이완에 관계되는 물질을 생성하지만 약물이나 신경전달물질에 대한 하부 평활근의 민감도와 반응성을 조절하는 일종의 방어막 역할도 하는 것으로 알려져 있는데³²⁾ H_2O_2 가 기관상피세포의 방어막 기능을 저하시키는 경우 흡입마취제에 의한 기관평활근의 이완은 Yamakage 등의³¹⁾ 실험에서와 같은 정도로 나타날 것이다. 산화제는 신체 여러 종류의 세포에서 Ca^{2+} 의 교란을 일으킬 수 있으며^{33,34)} Shayevitz 등은^{12,13)} 쥐와 토끼의 폐를 이용한 생체실험에서 halothane과 isoflurane이 산화제에 의해 중재되는 폐 손상을 오히려 악화시켰다고 보고하였고 halothane과 isoflurane에 의한 세포내 Ca^{2+} 의 이동이 산화제에 의해 더 자극되고 thromboxan A₂도 생성되는 등 산소 독작용이나 성인성 호흡부전증 등의 급성 염증반응성 폐손상시 halothane과 isoflurane이 폐모세혈관 기저를 통한 수액의 이동을 더 악화시킬 수 있다고 주장하였다. 그러나 Drenger 등과³⁴⁾ Glantz 등은³⁵⁾ 개에서 심장의 허혈 후 재관류시 미리부터 투여된 1.6% halothane이 hydroxyl기의 생성을 완전히 차단했으며 산소자유기의 영향을 halothane이 예방할 수도 있어 개심술의 심폐 체외순환증 심정지액을 이용한 흡입마취제의 지속적 투여가 심근을 더 보호할 수 있음을 시사하였다.

기도조직에 있어서 cyclooxygenase의 여러 가지 생

성물은 수축과 이완에 중요한 역할을 하는데 prostaglandin F₂α (PGF₂α), prostaglandin D₂ (PGD₂), thromboxane A₂는 기관지를 수축시키고 prostaglandin E₂ (PGE₂)와 prostacyclin (PGI₂)은 이완시킨다. 사람과 guinea pig에서 PGE₂는 수축과 이완을 모두 시키는데⁷⁾ 염증반응 시 생성되는 H₂O₂가 guinea pig의 기도를 수축 혹은 이완을 모두 시킬 수 있으며 이는 PGE₂의 생성의 증가로 prostanoid수용체의 아유형 (subtype)중 EP₂는 이완에, EP₁과 EP₃는 수축에 관여하기 때문인데 상피가 있는 조직에서 고농도의 H₂O₂의 경우는 상피에서 prostanoid가 아닌 다른 물질이 분비되어 평활근을 수축시킬 것이라는 추정도 있다.⁷⁾ 고농도의 H₂O₂는 기관상피의 섬모운동을 억제하며 상피세포 자체도 손상을 시킬 수가 있다.^{9,10)} Kobayashi 등은³⁷⁾ H₂O₂ 10⁻⁵ M 이상의 농도 시 상피세포에 변성 병변과 pyknosis가 생김을 보고하였고 Khan 등은¹⁰⁾ 상피세포의 와해도 관찰한 바 있다. 본 실험에서는 H₂O₂ 10⁻⁴ M의 고농도에 30분간 노출시켰으나 1,000배율의 광학 현미경하에서는 세포간질의 부종과 불규칙한 섬모배열 외에는 가시적인 다른 형태적 변화를 확인할 수는 없었는데 Kobayashi 등의 경우에는 H₂O₂에 60분 내지 90분간 오래 노출시킴으로써 세포손상이 확실하게 발현되었던 것으로 보여 30분간의 노출은 세포의 기능을 저하는 시키지만 기계적 손상을 발현시키기에는 짧은 시간이었던 것으로 생각된다. 세포의 손상은 이론적으로는 "all or none"의 양상으로 출현된다고 하는데 어떤 세포들은 다른 세포들보다 H₂O₂에 대한 저항력이 강하고, 치사농도와 비 치사농도간의 차이로 인해 이러한 양상의 손상이 발생되는 것으로 생각되고 있다.

H₂O₂에 대한 조직의 수축높이에 있어서 그 정도가 각 군간 ANOVA에서 의의 있는 차이를 보였는데 1군(대조군)에서는 37.7 ± 20.2%를 나타내어 Khan 등 의¹⁰⁾ 10⁻³ M에서의 39%와 비슷한 결과를 나타냈다. Isoflurane군과 propofol군의 모든 경우에는 이보다 낮은 수축높이를 나타냈으며 propofol 100 μM을 투여한 7군에서 14.2 ± 5.7%로 가장 작은 수축높이를 보여 대조군과 유의한 차이를 보였다. 이렇게 H₂O₂에 의한 수축높이가 낮게 나타난 것은 isoflurane 및 propofol의 기관 평활근 이완효과가 중첩된 결과로 생각되며 100 μM의 propofol의 경우 평활근 이완효과가 매우 커던 것으로 보인다.

H₂O₂ 10⁻⁴ M에 30분간 노출시키고 세척한 후 두 번째 ACh에 의한 수축시 대조군은 기왕의 대조값 100%에 대하여 71.6 ± 20.2%로 그 높이가 감소된 결과를 나타내 H₂O₂에 의한 영향을 추정할 수 있었는데 H₂O₂가 방어막 역할을 하는 상피세포에 손상을 주어 투과성을 증가시켰다면 오히려 두 번째 contractile agonist에 대한 수축높이는 더 크게 나타나야 할 것이나 수축높이가 작게 나타난 것으로 보아 고농도의 H₂O₂가 처음에는 평활근을 수축시키지만 시간이 경과함에 따라 평활근 세포의 기능이 저하되었을 것으로 추정된다. 비록 H₂O₂ 10⁻⁴ M에서 30분 정도의 노출시간에 따른 기도상피나 평활근의 형태적 변화를 현미경하에서 가시적으로 확인할 수는 없었지만 상피세포 및 평활근에 기능적 손상이 유발되어 ACh에 대한 근육의 수축정도가 감소되었을 것으로 생각한다. Isoflurane과 propofol로 처치한 군들에서는 대조군에 비해 두 번째 수축높이가 약간 높게 나타났는데 100 μM propofol군을 제외한 다른 군들에서는 다중비교분석상 유의한 차이를 나타내지 않았다. 이렇게 두 번째 ACh에 의한 수축높이가 높게 나타난 결과로 미루어 보면 이들 약제가 10⁻⁴ M의 H₂O₂에 의한 기관상피세포의 손상이나 기능저하를 억제하지 못한 것으로 해석할 수 있다. 한편으로 isoflurane과 propofol의 기왕의 평활근 이완효과가 지속되는 상태라면 두 번째 ACh에 의한 수축의 결과는 신빙성이 없다고 볼 수 있으나 Krebs용액으로 수조를 여러번 세척한후 30분이 경과될때까지 약물의 평활근 이완효과가 남아 있으리라 추정하기는 어렵다. 그러므로 기관상피세포의 기능적 손상뿐 아니라 평활근의 기능적 손상이라는 측면에서 이 결과를 해석한다면 기관상피세포의 투과성 증가로 ACh에 의한 수축높이가 더 커지는 것은 당연한 결과이지만 마취약제가 평활근세포의 기능을 보호했다면 대조군에 비해 마취약제군들에서 ACh에 의한 수축높이가 크게 나타난 것으로 생각할 수 있다. 이중에서도 Post Hoc test중 Dunnett test에서 대조군과 유의한 차이를 보인 100 μM의 propofol의 경우가 2%, 3%, 4%의 isoflurane 및 25 μM과 50 μM의 propofol에 비해 기관 평활근 세포에 대한 고농도 H₂O₂에 의한 손상을 약간 억제시켰다고 추정할 수 있다. 그러나 이러한 간접적 관찰로는 그 영향을 확인할 수는 없었던 것으로 보이며 실험에 있어 항 산화제로서의

작용을 관찰하기 위한 Halliwell 등의³⁷⁾ 권장사항들을 충족시킬 조건이 이루어지지 못했던 것으로 생각된다.

결론적으로, H₂O₂는 기관수축을 일으키며 isoflurane과 propofol군의 경우 이 약제들의 평활근 이완 효과로 인해 그 수축정도가 대조군에 비해 작게 나타난 것으로 생각된다. 또한 본 실험의 결과에서 30 분간의 H₂O₂에 노출시 상피세포의 형태적 손상정도를 확인할 수는 없었으나 고농도의 H₂O₂에의 노출로 기관상피세포의 기능적 손상이 유발되고 방어막으로서의 기능이 약화되어 isoflurane과 propofol에 의한 기관 평활근의 이완이 더 증가되고 H₂O₂에 의한 기관수축의 정도는 작게 나타난 것으로 생각된다. 한편 미리 투여한 isoflurane과 propofol이 고농도의 H₂O₂에 의한 기관상피세포의 손상을 예방할 수 있는지는 본 실험의 결과로는 알기 어렵지만 기관 평활근 세포에 대한 기능적 손상을 보호할 가능성은 있는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Hess ML, Manson NH: Molecular oxygen: Friend and foe. The role of the oxygen free radical system in the calcium paradox, the oxygen paradox and ischemia/reperfusion injury. *J Mol Cardiol* 1984; 16: 969-85.
- Nakaya H, Tohse N, Kanno M: Electrophysiological derangements induced by lipid peroxidation in cardiac tissue. *Am J Physiol* 1987; 253: H1089-97.
- Borrelli E, Giomarelli P, Chiara O, Casini A, Betti S, Sabatini L, et al: Lipid peroxidation and lung ultrastructural changes in an experimental model of leukocyte-mediated pulmonary injury. *Lung* 1990; 168: 35-42.
- Pierta GG, Johns L: Leaky intra-acinar arteries in rat lungs perfused with hydrogen peroxide. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1110-6.
- Strauz J, Muller-Quernheim J, Steppling H, Ferlinz R: Oxygen radical production by alveolar inflammatory cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Dis* 1990; 141: 124-8.
- Szarek JL, Schmidt NL: Hydrogen peroxide-induced potentiation on contractile responses in isolated rat airways. *Am J Physiol* 1990; 258: L232-7.
- Gao Y, Vanhoutte P: Products of cyclooxygenase mediate the responses of the guinea pig trachea to hydrogen peroxide. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2105-11.
- Rhoden KJ, Barnes PJ: Effect of hydrogen peroxide on guinea-pig tracheal smooth muscle in vitro. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 325-30.
- Burman WJ, Martin WJ II: Oxidant-mediated ciliary dysfunction: possible role in airway disease. *Chest* 1986; 89: 410-3.
- Khan AR, Bengtsson B, Laitinen LA: Influence of H₂O₂ on the ciliary and the contractile response of the guinea pig trachea. *Am J Respir Dis* 1990; 141 (Suppl): A532 (Abstr).
- Johnson MF, Sill JC, Uhl CB, Halsey TJ, Gores GJ: Effect of volatile anesthetics on hydrogen peroxide-induced injury in aortic and pulmonary arterial endothelial cells. 1990; *Anesthesiology* 1996; 84: 103-16.
- Shayevitz JR, Varani J, Ward PA, Knight PR: Halothane and isoflurane increase pulmonary artery endothelial cell sensitivity to oxidant-mediated injury. *Anesthesiology* 1991; 74: 1067-77.
- Shayevitz JR, Johnson KJ, Knight PR: Halothane-oxidant interactions in the ex vivo perfused rabbit lung. *Anesthesiology* 1993; 79: 129-38.
- Kokita N, Hara A: Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 1996; 84: 117-27.
- Bao Y-P, Williamson G, Tew D, Plumb GW, Lambert N, Jones JG, Menon DK: Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth* 1998; 81: 584-9.
- Lucchesi BR: Myocardial ischemia, reperfusion and free radical injury. *Am J Cardiol* 1990; 65: 141-231.
- Josephson RA, Silverman HS, Lakatta EG, Stern MD, Zweiter JL: Study of the mechanism of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical-induced cellular injury and calcium overload in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1991; 266: 2354-61.
- Brown JM, Terada LS, Gross MA, Whitmann GJ, Velasco SE, Patt A, et al: Xanthine oxidase produces hydrogen peroxide which contributes to reperfusion injury of ischemic, isolated, perfused rat hearts. *J Clin Invest* 1988; 81: 1297-1301.
- Barnes PJ, Chung KF, Age CP: Inflammatory mediators and asthma. *Pharmacol Rev* 1988; 40: 49-84.
- Stewart RM, Weir EK, Montgomery MR, Niewoehner DE: Hydrogen peroxide contracts airway smooth muscle: a possible endogenous mechanism. *Respir Physiol* 1981; 45: 333-42.
- Dohlman AW, Black HR, Royall JA: Expired breath

- hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in pediatric patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 955-60.
22. Kim K-J, Suh D-J: Asymmetric effects of H₂O₂ on alveolar epithelial barrier properties. *Am J Physiol* 1993; 264: L308-15.
 23. Yamaya M, Sekizawa K, Sasaki T: Oxidants affect permeability and repair of the cultured human tracheal epithelium. *Am J Physiol* 1995; 268: L284-93.
 24. Grootveld M, Halliwell B: Aromatic hydroxylation as a potential measure of hydroxyl radical formation in vivo. Identification of hydroxylated derivatives of salicylate in human body fluids. *Biochem J* 1988; 237: 499-504.
 25. Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, Jorgensen E, Ransohoff J: Antioxidant effects of barbiturates in model membranes undergoing free radical damage. *Acta Neurol Scand* 1977; 56: 152-3.
 26. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG: The antioxidant potential of propofol (2,6-Diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992; 68: 613-8.
 27. Eriksson O, Pollesello P, Saris N-EL: Inhibition of lipid peroxidation in isolated rat liver mitochondria by the general anaesthetic propofol. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 391-3.
 28. Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galina L: Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69: 75-7.
 29. Weir DL, Goodchild CS, Graham DI: Propofol: effects on indices of cerebral ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989; 1: 284-9.
 30. Ko SH, Yu CW, Lee SK, Choe H, Chung MJ, Kwak YG, et al: Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 1997; 85: 719-24.
 31. Yamakage M, Kohro S, Kawamata T, Namiki A: Inhibitory effects of four inhaled anesthetics on canine tracheal smooth muscle contraction and intracellular Ca²⁺ concentration. *Anesth Analg* 1993; 77: 67-72.
 32. Goldie RG, Papadimitriou JM, Paterson JW, Rigby PJ, Self HM, Spina D: Influence of the epithelium on responsiveness of guinea-pig isolated trachea to contractile and relaxant agonists. *Br J Pharmacol* 1986; 87: 5-14.
 33. Lynch C III, Pancrazio JJ: Snails, spiders, and stereospecificity: Is there a role for calcium channels in anesthetic mechanics (?) (editorial) *Anesthesiology* 1994; 81: 1-5.
 34. Drenger B, Ginosar Y, Chandra M, Reches A, Gozal Y: Halothane modifies ischemia-associated injury to the voltage-sensitive calcium channels in canine heart sarcolemma. *Anesthesiology* 1994; 81: 221-4.
 35. Glantz L, Ginosar Y, Chevion M, Gozal Y, Elami A, Navot N, et al: Halothane prevents postischemic production of hydroxyl radicals in the canine heart. *Anesthesiology* 1997; 86: 440-7.
 36. Kobayashi K, Salante M, Pratt MM, Cartagena NJ, Soloni F, Seybold ZV, et al: Mechanism of hydrogen peroxide-induced inhibition of sheep airway cilia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 667-73.
 37. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE: Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *J Lab Med* 1992; 119: 598-620.