

인공호흡기 유도 폐 손상에서 Biotrauma

전남대학교 의과대학 마취통증의학교실

곽 상 현 · 김 석 재

Biotrauma in Ventilator Induced Lung Injury

Sang Hyun Kwak, M.D. and Seok Jai Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

서 론

기계환기는 중환자의 생명을 유지시키는 중요한 방법 중의 하나이다. 대부분의 치료방법에서와 마찬가지로 기계환기 역시 정상 및 손상된 폐 모두에서 심각한 손상을 유발시키는 부작용을 갖고 있는데 이를 “인공호흡기 유도 폐 손상(ventilator induced lung injury, VILI)”으로 정의한다

VILI은 빈호흡, 호흡곤란 및 청색증 등의 임상적 증상, 미만성 양측성 폐 침윤의 흉부 단순 방사선소견, 저산소혈증 및 폐 탄성의 감소를 포함한 폐 기능 장애, 그리고 특징적인 조직학적 소견 등이 급성 호흡부전증(acute respiratory distress syndrome, ARDS)과 비슷하다.¹⁾

VILI의 기전에 대한 지금까지의 보고들을 정리하면 첫째, 1939년에 Macklin 등은²⁾ 양압 환기 동안 가해지는 높은 기도압은 폐포의 과팽창과 파괴로 인해 폐 손상(barotrauma)을 유발하고 이는 기흉, 종격동기흉 및 기종성복막염 등 다양한 형태로 나타남을 보고하였다. 그러나 평균(mean), 최대 흡기(peak inspiratory) 혹은 호기말 양압(positive end expiratory pressure, PEEP) 등의 기도압들 중 어떤 기도압이 VILI의 발생에 관여하고 또한 어느 정도의 압력이상에서 VILI이 발생하는지에 대해서는 정확히 알려져 있지 않다. 비록 1983년의 Peterson과 Baier 등은³⁾ 40 cmH₂O 이상의 PEEP과 100 cmH₂O 이상의 최대 흡기압에서 VILI의 유발을 보고하였지만 이후 대부분의 보고들은 기도압과 VILI의 발생빈도는 큰 연관 관계가 없

음을 나타내었다. 둘째 barotrauma 이후 대부분의 연구들은 일회 호흡량(tidal volume)은 그 자체가 폐 손상 발생의 중요한자임을 보고하고 있다. 허탈(collapse)된 폐부위로 공기가 출입할 수 없기 때문에 용적조절환기(volume controlled ventilation)법으로 환기 조절되는 환자는 허탈되지 않은 정상적인 폐 부위의 과팽창이 야기될 수 있는 위험에 처해질 수 있다. 이렇게 손상된 폐는 폐포모세혈관 투과성(alveolar-capillary permeability)의 증가 및 외피세포와 내피세포의 붕괴 등으로 인한 폐 부종을 나타낸다. 이것이 바로 volutrauma이다. 그러므로 적은 일회 호흡량을 이용한 환기법이 volutrauma를 감소시키는 중요한 인자이다. 하지만 일회 호흡량의 감소가 동맥산소화의 감소를 초래할 수 있다는 점을 고려해야 한다.

세 번째로, 낮은 기도압과 적은 일회 환기량 하에서도 폐포의 주기적인 개폐는 폐의 신장(stretch) 및 전단력(shear forces)를 증가시켜 결국은 폐 손상과 표면활성물질(surfactant) 기능 장애를 초래하게 되는데 이를 atelectrauma라 한다.⁴⁾ 호기말 양압의 적용은 호기 말에 폐포 허탈을 감소시켜 atelectrauma를 방지할 수 있다.

마지막으로 biotrauma는 가장 최근에 제시되는 VILI의 기전이며 그 중요성을 증명하는 많은 연구가 활발히 진행되고 있다. 기계적 힘이 폐포막을 붕괴시킬 때, 기계적변환(mechanotransduction: conversion of mechanical stimuli into intracellular signals)이 발생하게 되는데 이러한 일련의 생화학적 단계들은 염증 매개체(inflammatory mediators)의 분비를 촉진시킨다.

Biotrauma는 폐 내피와 외피세포의 붕괴 형태로 폐포 모세혈관 표면에 손상을 가하여 폐에서 전신 순환계로 많은 양의 염증 매개체를 분비하게 된다. 그로 인해 전신 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)과 다발성 장기 부전(multiple systemic organ failure)의 원인이 되고 정상적인 면역 반응의 소실과 지속적인 염증성 손상이 염증성 반응을 해결하는 능력을 감소시켜 결국 사망에 이르게 만든다.⁵⁾

결과적으로 인공호흡기를 이용한 호흡보조는 환자의 폐에 적절한 공기 교환(gas exchange)을 제공하는 것과 기계환기의 부작용을 최소화하는 두 가지를 반드시 고려해야 한다. 본문에서는 VILI 기전 중 최근 가장 많이 연구되고 있는 biotrauma에 대해 논하고자 한다.

Biotrauma와 VILI

1) 세포내 신호 경로(Intracellular signaling pathway)

전사인자(transcription factor)들은 유전자 발현을 조절하는 DNA 결합 단백질(DNA-binding protein)이다. 전사인자 중 *c-fos*, *c-jun*, *c-myc* 그리고 *Egr-1* (early growth response protein-1) 등의 초기 발현 유전자와 platelet-derived growth factor-B (lung development), tissue plasminogen activator (thrombosis), intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; neutrophil sequestration) 및 TGF- β (lung fibrosis)와 같은 유전자들 그리고 산화질소 합성효소(nitric oxide synthase)와 cyclooxygenase-2를 생성하는 유전자들은 전단 자극(shear stress)과 주기성 부하(cyclic strain) 등의 물리적인 자극에 의해 발현이 촉진됨이 알려져 있다.⁵⁻¹¹⁾

NF- κ B가 VILI의 발생과 관련된 사이토카인 반응의 생성과 확대에 중요한 역할을 한다는 것이 알려지고, NF- κ B는 급성호흡곤란 증후군 및 폐혈증과 같은 염증성 질환과 관련된 사이토카인들의 최대 발현을 위한 중요한 전사인자로 알려져 있다.¹¹⁾ 또한 NF- κ B는 자체의 촉발부위(promoter region)에 DNA “shear-stress” response element를 포함하고 있고 NF- κ B 단백질은 IL-6, IL-8 및 IL-1 β 와 결합하며 TNF- α promoter를 반응케 한다.¹¹⁾ 또한 NF- κ B는 신장(stretch)에 대한 반응으로 발현된다는 사실이 보고된 바 있다.¹²⁻¹⁴⁾

Protein kinase는 세포효소 활성도(cellular enzyme activity)와 세포내 세포 신호 기전을 결정하는 중요한 것 중 하나이다. 기계 환기 보조를 받는 동물에서 protein kinase A 및 cAMP-dependent kinase의 활성도가 증가되었고,¹⁵⁾ 기계적 부하는 사람의 폐 외피 세포에서 MAPK (mitogen-activated protein kinases)의 빠른 증가를 유발하였다.¹⁶⁾

MAPK에는 p42/44 extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK) 및 p38 등이 있다.

최근 Bhattacharya 등은²⁰⁾ 폐의 기계적 팽창이 폐 내피세포의 tyrosine kinase를 활성화시키고 폐혈관의 리모델링을 초래함을 증명하였고, Parker 등은¹⁷⁾ phosphoryrosine kinase (phenylarsine) 억제제는 높은 양압 호기 기도압(positive inspiratory pressure, PIP)에 대한 폐 손상을 증가시키고, tyrosine kinase (genistein)억제제는 높은 양압 호기 기도압에 대한 폐 손상을 감소시킴을 보고하였다.

Lipopolysaccharide (LPS)가 세포 수용체 분자와의 상호작용에 의해 면역 반응을 자극하는 것처럼 기계 환기 또한 폐세포에서 같은 신호전달 분자를 활성화시키고 염증반응을 자극한다. 결과적으로 LPS 유도 폐혈증과 VILI는 기전상 유사하다.

2) 세포의 활성화와 사이토카인 형성(Cellular activation and Cytokine production)

(1) 폐포 외피세포(epithelium)와 혈관 내피세포(endothelium)의 기계적 신장: 기계환기는 폐 외피세포와 혈관 내피세포의 기계적인 신장을 초래하여 이들 세포의 형태적 변화로 인한 세포 반응을 유발한다.¹⁸⁻²¹⁾ 또한 폐 내피세포는 폐포모세혈관 단위의 구성요소이며 기계적 신장과 같은 여러 유해한 자극에 손상받기 쉬운 구조물이다.

기계 환기 동안 증가된 기계적 신장은 염증반응을 유발하여 폐 손상을 일으키고 말단 장기 외피세포의 소멸과 장기 기능이상을 야기하여 폐와 전신 세포에 영향을 미침이 알려지고 있다.

Bhattacharya 등은²²⁾ 높은 일회 환기량은 국소적 유착 형성을 유도하고 내피세포에서 백혈구를 동원함을 보고하였고, Wilson 등은²³⁾ 기저 폐질환이 없는 정상 쥐에서 높은 일회 환기량은 호흡기계 순응도 감소와 폐 세척액 단백질 및 사이토카인 농도의 증

가를 야기하며 hyaline 막 형성과 같은 폐 병리학적 변화 등을 포함하는 진행성 폐 손상을 유발함을 보고하였다.

Taylor 등은²⁴⁾ 폐 손상 이후 세포의 세포간질(extracellular matrix)에서 유리되는 hyaluronan이 Toll-like receptor 4 (TLR-4)에 의존된 기전을 통해 내피세포를 자극하여 사이토카인들의 생성을 촉진한다는 것을 증명하였다.

Kuebler 등은²⁵⁾ 기계 환기에 의한 폐혈관의 신장은 폐 내피세포내의 phosphoinositide 3-OH kinase를 포함하는 일련의 신호 전달에 의해 산화질소를 증가시키고 이 반응은 혈관 팽창을 유발하는 기계적 요소와는 별개적으로 나타남을 증명하였다.

Haseneen 등은²⁶⁾ membrane type-1 MMP (MT1-MMP) 기전에 의해 활성화되는 matrix metalloproteinases (MMP-2와 MMP-1)의 유리를 통해 신장된 내피세포와 폐 remodeling 사이의 연관성을 증명하였다.

(2) 호중구의 동원 및 활성화(Neutrophil recruitment and activation): Vanderbilt 등은²⁷⁾ 폐 손상에 대한 반응으로 제2형 폐포 외피세포에서 CXC chemokines (MIP-2)과 이와 관련된 수용체 CXCR2를 형성함을 보고하여 제2형 세포가 폐포 내에서 중요한 면역적 작동세포(immunologic effector cell)로서 작용함을 시사하였다.

호중구는 VILI에서 특징적 염증 반응을 유발하는 중요인자이다. 정상적인 폐에 가해진 유해한 환기전략(ventilatory strategy)이 폐 세척 액에서 사이토카인 생성과 호중구 동원을 증가시킴이 알려져 있고,²⁸⁾ 호중구를 제거한 동물모형에서 정상과 비교 시 동일한 환기 전략(ventilatory strategy)이 hyaline 막 형성의 억제와 폐포모세혈관 투과성의 감소를 나타냈다. 그러나 인공호흡기 유도 폐 손상의 초기에 호중구를 동원시키는 세포학적 및 분자학적 기전은 아직 확실치 않다.²⁹⁾

Choudhury 등은³⁰⁾ 기계적 스트레스가 VILI의 초기에 폐내 호중구의 격리를 유발시키고 이 현상은 혈중 백혈구의 경적을 초래하는 신장에 의한 염증 반응 및 L-selectin과 관련이 있음을 주장하였다.

VILI에서 호중구의 동원은 폐 실질과 실내 공기에서 존재하는 외피세포, 내피세포, 폐포 대식세포(alveolar macrophage), 그리고 섬유모세포(fibroblast)와 같은 세포로부터 유래한 화학주성인자(chemoattractant)와 유

착 분자에 의해 초래될 수 있다.³¹⁾

Kotani 등은³²⁾ 유해하지 않는 환기전략에서도, 정상적인 폐에서 호중구유입과 interleukin-8 생성을 증가시킴을 증명하였다.

(3) 폐포 대식세포활성과 사이토카인 형성(Alveolar macrophages activation and cytokine production): 폐포 대식세포는 사이토카인의 출처이며 VILI에 중요한 역할을 하는 세포 중 하나로 알려져 있다. Pugin 등은³³⁾ IL-8, matrix-metalloproteinase-9 및 제4형 collagenase의 증가를 통해 기계적 스트레스에 대한 반응에 폐포 대식세포의 중요한 역할을 증명하였다.

Lentsch 등은¹²⁾ 폐포 대식세포가 제거된 쥐의 폐에서 TNF- α , CXC chemokine 및 MIP-2의 발현이 억제되었고 ICAM-1의 상승이 사라짐을 보고하고, 동시에 TNF- α 의 투여는 NF- κ B의 활성화와 염증 매개체 반응을 촉진시킴을 밝혀, NF- κ B의 활성화에 폐포 대식세포의 중요한 역할을 지적하였다. 이것은 NF- κ B의 전위(translocation)가 폐포 대식 세포의 신장에 대한 반응으로 나타나며 VILI 발생의 기본적인 기여 인자임을 암시하고 있다.

3) 세포자멸사와 괴사간의 균형(Apoptosis/necrosis balance)

정상 및 병적인 조건 모두에서 폐 외피세포의 유지에 세포자멸사가 중요한 역할을 하고 있다는 증거들이 제시되고 있다. 제2형 폐 외피세포는 폐의 정상적인 성장과 성숙과정에서 세포 소멸을 겪게 되고 급성 폐 손상과도 관련되어 있다. Fischer 등은³⁴⁾ 폐 이식술 후 허혈-재관류 과정에서 폐 손상의 정도는 세포자멸사의 정도와 반비례하고, 반면에 세포 괴사의 정도와 비례함을 보고하였다.

기계적 신장은 많은 유전자들의 발현을 통해 세포의 기능과 구조를 변화시킨다. 이러한 현상은 다양한 신호전달 경로에 의해 조절된다고 알려져 있고 그 중 G protein 의존성 전달경로에 의해 매개되는 기계적 신장에 의한 Akt와 ERK1/2의 활성이 외부신호를 핵반응으로 연결하는 중요한 역할하고 있다고 알려져 있다.³⁵⁾

Oudin과 Pugin은³⁶⁾ 주기적인 신장 자극은 외피세포에서 interleukin-8의 신장의존적인 증가를 보고하였다. 이런 변형 반응은 protein kinase 억제제들에 의해 억제될 수 있다.

Jo 등은³⁷⁾ 기계적 신장이 G_{ai} -와 tyrosine kinase 통한 기전을 통해 용량 의존성 방법에 의해 빠르고 일시적으로 ERK1/2를 자극한다는 것을 밝혔다.

Correa-meyer 등은³⁸⁾ 제2형 폐포 외피세포에 대한 주기성 신장은 G protein를 통해 ERK1/2의 phosphorylation을 초래함을 밝혔다.

이는 Akt와 ERK1/2이 G protein 의존성 전달경로를 통한 손상에 의해 초래되는 세포의 생존과 사망 신호를 조절하는데 중요한 역할을 함을 시사한다.

Akt는 caspase-3, caspase-9, Bad, 그리고 proapoptotic pathway의 활성화를 감소시킴으로써 세포자멸사를 억제하는 cytoplasmic protein이고, ERK1/2는 caspase-3와 같이 세포자멸사의 억제와 연관된 여러 가지 세포내 protease의 활성화를 조절한다.^{39,40)} 많은 연구들이 Akt와 ERK1/2의 억제가 세포자멸사를 촉진시킨다는 것을 증명하고 있다.⁴¹⁾

최근 Li 등은⁴²⁾ 주기성 신장에 노출된 A549 세포에 ERK1/2의 억제가 세포소멸을 감소시켰지만 interleukin-8 mRNA와 interleukin-8의 생성에 대한 신장에 의한 전사적 조절에 영향을 주지 않음을 증명하였다.⁴²⁾ 이는 폐 세포의 기계적 변화가 Akt와 ERK1/2활성과 세포사멸의 억제를 유도하는 G-단백 기전을 촉진시켜 괴사에 의한 세포의 죽음을 유발한다. 따라서 이 기전의 억제는 기계적 자극에 의한 폐포 외피세포를 보존하고, 고사를 강화시키는 Akt-ERK1/2의 억제효과를 둔화시킬 수 있음을 가정할 수 있으나 이에 대한 결과는 알려진 바 없다.

VILI의 예방

VILI을 일으키는 4가지의 원인은 서로 독립적이기 보다는 상호 연관성을 갖는다. 즉 높은 환기량과 기도압은 염증성 매개물질들의 유리를 초래하여 VILI를 유발한다. 즉 baro, volu, atelectrauma 등은 모두 biotrauma을 유발하게 된다. 따라서 VILI를 최소화하는 기계환기 전략은 적은 환기량과 호기말 양압, 복와위 및 압력 조절환기법의 적용이 baro, volu, atelectrauma 자체 및 이로 인한 biotrauma를 최소화 할 수 있는 방법으로 사료된다.

또한 biotrauma에 의한 VILI는 패혈증에 의한 ARDS와 그 기전 면에서 일치하므로 지금까지 연구되어온 ARDS의 예방 및 치료제들을 모두 적용할 수 있을 것으로 사료된다.

Ima 등은⁴³⁾ CMV 환기보조 하에 있는 토끼 모형에서 척추강 내로 투여된 polyclonal anti-TNF- α antibody가 산소화와 폐 순응도를 향상시켰고, 백혈구 침윤을 감소시킴을 증명하였다.

Narimanbekov와 Rozycki는⁴⁴⁾ 토끼 모형에서 recombinant IL-1 receptor antagonist를 사용함으로써 폐 세척액에서 albumin과 elastase 농도 및 호중구의 감소를 증명하였다.

Anti-cytokine 치료와 더불어 유전자 치료법이 알려지고 있다. Brigham과 Stecenko 등은⁴⁵⁾ prostaglandin synthase gene의 과발현을 유도하여 prostaglandin E₂

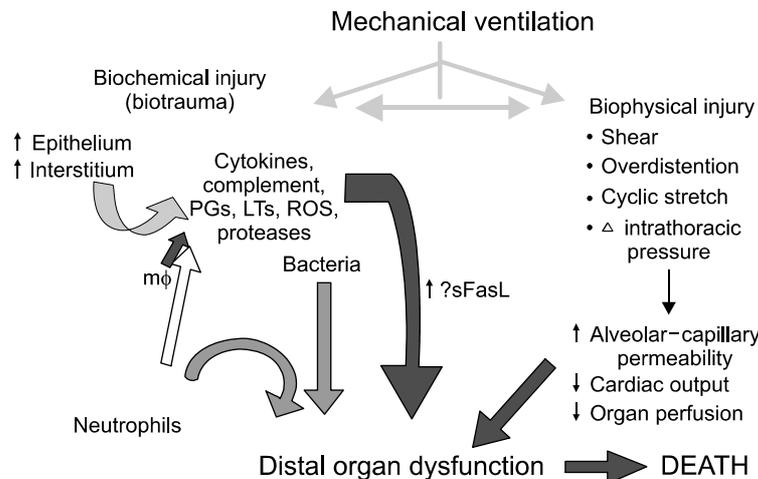


Fig. 1. Schematic diagram of the impact of mechanical ventilation on distal organ dysfunction.

와 prostacyclin의 생성을 증가시키고 폐 염증반응을 감소함을 증명하였다.⁴⁵⁾

또한 기계환기 보조를 받는 ARDS 환자에서 다발성 장기부전을 야기하는 면역반응의 생성과 전파, 그리고 폐 손상에 대한 치료로서 fos에 대한 anti-sense, NF-κB 억제자에 대한 과발현 그리고 actin-myosin 상호 작용 조절자에 대한 과발현 등이 중요한 역할을 할 것이다.

결 론

기계 환기는 VILI라는 중요한 합병증을 유발한다. 그러나 기계 환기는 환기 보조를 필요로 하는 환자에게 필수적인 방법임에는 틀림없다. VILI의 기전은 이제 폐포의 과팽창 및 전단 손상 등에 의한 흉곽내 압력의 증가로 인한 폐포-모세혈관 투과성의 증가, 심박출량 감소 및 장기로의 관류감소 등의 초래로 인한 생물리적 손상(Biophysical injury)으로 인한 다발성 장기부전으로 이행과, 폐에서의 기계환기로 인한 호중구 및 다른 염증성 세포를 활성화시키는 매개물질의 분비로 인해 폐 손상을 악화시키고, 동시에 이 매개물질들의 전신혈류로의 이동으로 인한 다발성 장기부전 및 궁극적으로 사망에 이르게 하는 생화학손상(Biochemical injury)으로 크게 분류할 수 있다(Fig. 1). 두 경우 모두에서 결국은 다발성 장기부전을 유발하여 죽음에 이르게 한다. 따라서 “왜 인공호흡기 유도 급성 폐 손상 역시 ARDS와 같이 죽음에 이르는 주된 원인은 호흡부전이 아니고, 다발성 장기부전인가?”에 대한 답을 해결할 수 있다.

결론적으로 기계 환기에 의해 발생하는 VILI를 감소시키기 위해서는 생물리적 손상을 최소화하는 환기 전략을 구체화하고 동시에 생화학적 손상의 생화학적 및 세포학적 기전에 대한 이해와 더불어 염증반응을 억제하는 데 목표를 정해야 한다.

ARDS와는 달리 VILI는 미리 예상할 수 있는 질환이므로 이상의 여러 가지 치료를 처음부터 시행함으로써 VILI의 발생 및 다발성 장기부전으로의 이행을 최소화 할 수 있을 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

1) Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury:

lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.

2) CC M: Transport of air along sheaths of pulmonary blood vessels from alveoli to mediastinum. *Arch Intern Med* 1939; 64: 913-29.

3) Peterson GW BH: Incidence of pulmonary barotraumas in a medical ICU. *Crit Care Med* 1983; 11: 67-9.

4) Slutsky AS: Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116(1 Suppl): 9S-15S.

5) Slutsky AS, Tremblay LN: Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1): 1721-5.

6) 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.

7) Liu M, Tanswell AK, Post M: Mechanical force-induced signal transduction in lung cells. *Am J Physiol* 1999; 277(4 Pt 1): L667-83.

8) Ranjan V, Xiao Z, Diamond SL: Constitutive NOS expression in cultured endothelial cells is elevated by fluid shear stress. *Am J Physiol* 1995; 269(2 Pt 2): H550-5.

9) Uematsu M, Ohara Y, Navas JP, Nishida K, Murphy TJ, Alexander RW, et al: Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. *Am J Physiol* 1995; 269(6 Pt 1): C1371-8.

10) Awolesi MA, Sessa WC, Sumpio BE: Cyclic strain upregulates nitric oxide synthase in cultured bovine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 96: 1449-54.

11) Blackwell TS, Christman JW: The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 3-9.

12) Lentsch AB, Czermak BJ, Bless NM, Van Rooijen N, Ward PA: Essential role of alveolar macrophages in intrapulmonary activation of NF-kappaB. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 692-8.

13) McRitchie DI, Isowa N, Edelson JD, Xavier AM, Cai L, Man HY, et al: Production of tumour necrosis factor alpha by primary cultured rat alveolar epithelial cells. *Cytokine* 2000; 12: 644-54.

14) Schwartz MD, Moore EE, Moore FA, Shenkar R, Moine P, Haenel JB, et al: Nuclear factor-kappa B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 1285-92.

15) Russo LA, Rannels SR, Laslow KS, Rannels DE:

- Stretch-related changes in lung cAMP after partial pneumonectomy. *Am J Physiol* 1989; 257(2 Pt 1): E261-8.
- 16) Chess PR, Toia L, Finkelstein JN: Mechanical strain-induced proliferation and signaling in pulmonary epithelial H441 cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L43-51.
- 17) Parker JC, Ivey CL, Tucker A: Phosphotyrosine phosphatase and tyrosine kinase inhibition modulate airway pressure-induced lung injury. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1753-61.
- 18) Waters CM, Sporn PH, Liu M, Fredberg JJ: Cellular biomechanics in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L503-9.
- 19) Fisher JL, Margulies SS: Na(+)-K(+)-ATPase activity in alveolar epithelial cells increases with cyclic stretch. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L737-46.
- 20) Kumar A, Lnu S, Malya R, Barron D, Moore J, Corry DB, et al: Mechanical stretch activates nuclear factor-kappaB, activator protein-1, and mitogen-activated protein kinases in lung parenchyma: implications in asthma. *Faseb J* 2003; 17: 1800-11.
- 21) Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS: Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1): 357-62.
- 22) Bhattacharya S, Sen N, Yiming MT, Patel R, Parthasarathi K, Quadri S, et al: High tidal volume ventilation induces proinflammatory signaling in rat lung endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 218-24.
- 23) Wilson MR, Choudhury S, Goddard ME, O'Dea KP, Nicholson AG, Takata M: High tidal volume upregulates intrapulmonary cytokines in an in vivo mouse model of ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1385-93.
- 24) Taylor KR, Trowbridge JM, Rudisill JA, Termeer CC, Simon JC, Gallo RL: Hyaluronan fragments stimulate endothelial recognition of injury through TLR4. *J Biol Chem* 2004; 279: 17079-84.
- 25) Kuebler WM, Uhlig U, Goldmann T, Schael G, Kerem A, Exner K, et al: Stretch activates nitric oxide production in pulmonary vascular endothelial cells in situ. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1391-8.
- 26) Haseneen NA, Vaday GG, Zucker S, Foda HD: Mechanical stretch induces MMP-2 release and activation in lung endothelium: role of EMMPRIN. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L541-7.
- 27) Vanderbilt JN, Mager EM, Allen L, Sawa T, Wiener-Kronish J, Gonzalez R, et al: CXC chemokines and their receptors are expressed in type II cells and upregulated following lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: 661-8.
- 28) Zhang H, Downey GP, Suter PM, Slutsky AS, Ranieri VM: Conventional mechanical ventilation is associated with bronchoalveolar lavage-induced activation of polymorphonuclear leukocytes: a possible mechanism to explain the systemic consequences of ventilator-induced lung injury in patients with ARDS. *Anesthesiology* 2002; 97: 1426-33.
- 29) Kawano T, Mori S, Cybulsky M, Burger R, Ballin A, Cutz E, et al: Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol* 1987; 62: 27-33.
- 30) Choudhury S, Wilson MR, Goddard ME, O'Dea KP, Takata M: Mechanisms of early pulmonary neutrophil sequestration in ventilator-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: L902-10.
- 31) Jafari B, Ouyang B, Li LF, Hales CA, Quinn DA: Intracellular glutathione in stretch-induced cytokine release from alveolar type-2 like cells. *Respirology* 2004; 9: 43-53.
- 32) Kotani M, Kotani T, Ishizaka A, Fujishima S, Koh H, Tasaka S, et al: Neutrophil depletion attenuates interleukin-8 production in mild-overstretch ventilated normal rabbit lung. *Crit Care Med* 2004; 32: 514-9.
- 33) Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA: The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 304-12.
- 34) Fischer S, Cassivi SD, Xavier AM, Cardella JA, Cutz E, Edwards V, et al: Cell death in human lung transplantation: apoptosis induction in human lungs during ischemia and after transplantation. *Ann Surg* 2000; 231: 424-31.
- 35) Vlahakis NE, Hubmayr RD: Response of alveolar cells to mechanical stress. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 2-8.
- 36) Oudin S, Pugin J: Role of MAP kinase activation in interleukin-8 production by human BEAS-2B bronchial epithelial cells submitted to cyclic stretch. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 107-14.
- 37) Jo H, Sipos K, Go YM, Law R, Rong J, McDonald JM: Differential effect of shear stress on extracellular signal-regulated kinase and N-terminal Jun kinase in

- endothelial cells. Gi₂- and G_β/γ-dependent signaling pathways. *J Biol Chem* 1997; 272: 1395-401.
- 38) Correa-Meyer E, Pesce L, Guerrero C, Sznajder JI: Cyclic stretch activates ERK1/2 via G proteins and EGFR in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L883-91.
- 39) Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, Salvesen GS, Franke TF, Stanbridge E, et al: Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998; 282: 1318-21.
- 40) Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME: Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science* 1999; 286: 1358-62.
- 41) Flaherty DM, Hinde SL, Monick MM, Powers LS, Bradford MA, Yarovinsky T, et al: Adenovirus vectors activate survival pathways in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: L393-401.
- 42) Li LF, Ouyang B, Choukroun G, Matyal R, Mascarenhas M, Jafari B, et al: Stretch-induced IL-8 depends on c-Jun NH₂-terminal and nuclear factor-κB-inducing kinases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L464-75.
- 43) Imai Y, Kawano T, Iwamoto S, Nakagawa S, Takata M, Miyasaka K: Intratracheal anti-tumor necrosis factor-α antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits. *J Appl Physiol* 1999; 87: 510-5.
- 44) Narimanbekov IO, Rozycki HJ: Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. *Exp Lung Res* 1995; 21: 239-54.
- 45) Brigham KI, Stecenko AA: Gene therapy in acute critical illness. *New Horiz* 1995; 3: 321-9.