대한외과학회지 : 제 63 권 제 5 호
Vol. 63, No. 5, November, 2002

□ 원 저 □

개의 동종 부분 간이식 후 허혈-재관류 손상에 대한 가돌리늄 클로라이드의 효과

이화여자대학교 의과대학 외과학교실 및 [1]병리학교실, [2]연세대학교 의과대학 외과학교실, [3]전북대학교 의과대학 외과학교실

정구용 · 성순희[1] · 정규영 · 오수연 · 김유선[2] · 조백환[3] · 최금자 · 최용만

Ischemia-reperfusion Injury after Canine Liver Allo-transplantation —The Effect of Gadolinium Chloride—

Ku-Yong Chung, M.D., **Soon Hee Sung,** M.D.[1], **Gyu Young Jeong,** M.D., **Soo Youn Oh,** M.D., **Yu Seun Kim,** M.D.[2], **Baik-Hwan Cho,** M.D.[3], **Kum Ja Choi,** M.D. and **Yong Man Choi,** M.D.

Purpose: The effective suppression of Kupffer cell function is believed to contribute to the prevention of preservation/reperfusion injury. In this study, the effect of Gadolinium, a synthetic Kupffer cell suppressor, on the reperfusion injury was examined using a canine partial liver transplant model.
Methods: About 70% of the liver was harvested and reimplanted in a mongrel recipient dog weighing 20 25 kg. Gadolinium Chloride (10 mg/kg) was infused via the cephalic vein 24 hour before harvesting the partial liver (Gadolinium group, n=5). Serum Aspartate Aminotransferase (AST) Alkaline phosphatase (ALP), Lactate dehydrogenase (LDH), and morphological grading of the graft were compared with the control group (n=5). Statistical analysis was done with an independent T-test.
Results: The total ischemic time was 4 hours and 27 minutes on average. One hour after reperfusion, there were no significant differences in the AST, ALP and LDH level, and the pathologic scores. At 48 hours after reperfusion, the AST (P=0.03) and LDH (P=0.05) levels were significantly lower in Gadolinium group.
Conclusion: Kupffer cell blockage using the Gadolinium chloride might be an effective way of reducing ischemia reperfusion injury. However, this effect was not evident in the early stages of reperfusion. **(J Korean Surg Soc 2002;63:360-365)**

Key Words: Ischemia-Reperfusion injury, Canine liver transplantation, Gadolinium chloride
중심 단어: 중심 단어: 허혈 재관류 손상, 개 간이식, 가돌리늄 클로라이드

Departments of Surgery and [1]Pathology, Ewha Womans University College of Medicine, [2]Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, [3]Department of Surgery, Chonbuk University College of Medicine, Jeonju, Korea

서 론

조기 기능부전 및 무기능 이식(Delayed functioning and primary nonfunctioning graft)은 이식환자의 수술 후 관리에 어려움이 있고 병원 비용의 증가는 물론, 수술 후 환자의 사망에까지 이르게 하는데, 이러한 문제들은 이식되는 고형장기의 종류에 따라 그 발생률 및 손상의 정도가 다르지만 공통적으로 허혈-재관류 손상이 그 중심축에 있음이 인정되고 있다. 이중 간 조직의 허혈 재관류 손상에서 다른 장기와 다르게 쿠퍼세포(Kupffer cell)가 중요한 역할을 할 것이라는 보고가 있다.(*1,2*) 간내 혈액 관류 중 마주치게 되는 쿠퍼세포는 세망내피계(reticulo-endothelial-system)의 고정대식구(sessile macrophage)의 80 90%를 차지하며(*3*) 전체 혈관내 대식 기능의 85 95%를 담당한다고 한다.(*4*) 이렇게 숙주 방어 기전(host defense mechanism)에 중요한 역할을 하는 쿠퍼세포가 이식장기의 허혈 재관류 시에 다양한 염증매개 물질을 분비하고 백혈구(leukocyte)를 집결시킴으로써 동모양혈관 관류(sinusoidal perfusion)장애와 활성산소에 의한 조직 손상을 유발시킨다고 한다.(*5,6*) 란탄(Lanthan)계 방사성 화학물질인 가돌리늄 클로라이드(Gadolinium Chloride)는 이러한 쿠퍼세포의 기능을 저하시킴으로써 이식간의 허혈 재관류 손상이나 독성물질의 간손상을 예방할

책임저자 : 정구용, 서울시 종로구 종로 6가 70번지
㉾ 110-126, 이화여자대학교 동대문병원 외과
Tel: 02-760-5124, Fax: 02-743-7297
E-mail: kuyong@mm.ewha.ac.kr
접수일 : 2002년 6월 18일, 게재승인일 : 2002년 9월 6일
본 논문은 학술진흥재단의 1999년도 신진교수 연구비(과제번호: KRF-99-003-F00233F2107) 보조에 의해 이루어졌음.

수 있다는 실험결과들이 보고되었다.(*7*) 그러나 이러한 보고들은 rat이나 mouse에서 체외 관류(ex-vivo perfusion)에 의한 결과들이며 대동물에서 실험한 결과들의 보고는 아직 없다. 또한 Kukan 등(*1*)은 이러한 쿠퍼세포 의존성 손상 외에 쿠퍼세포의 기능과는 독립된 손상(independent injury)이 있다고 하였다. 이에 저자들은 저자들이 개발한 개 부분 간이식 모델(*8*)을 이용하여 이러한 쿠퍼세포 억제에 의한 이식간 보호 효과를 관찰하고자 하였다. 본 실험 모델은 개의 부분 간동종이식 모델로서 이식수술 중 정맥-정맥 우회(veno-veno bypass)를 하지 않음으로써 수술 중 안정적인 혈역학(Hemodynamic)을 유지할 수 있으며 수술경비를 크게 절감할 수 있다. 또한 본 실험 모델은 간을 미리 냉 관류액으로 관류시키고 난 후 전체간을 구득하는 기존의 방법과 달리 간을 구득하기 전에 생체 부분 간 획득 과정과 같이 혈관만 남겨 놓고 간을 절개해 놓는 과정을 거치기 때문에 기존 모델의 허혈 재관류 손상뿐만 아니라 부분 간 획득과 정중의 조작에 따른 손상도 포함하게 된다. 개의 간은 다른 동물의 간과 달리 조작 중에 심각하게 혈액순환에 장애를 받게 되는 경우가 많다. 허혈재관류 손상의 중요 병인이 간동모양혈관 내피세포(sinusoidal endothelial cell)의 기능 변화에 의한 순환장애임을 생각할 때 개의 간 조작에 따른 혈류의 장애 및 기타 쿠퍼세포 활성화에 의한 허혈 재관류 손상과 쿠퍼세포 기능과는 독립된 손상을 비교하는 데 있어서 유용하리라고 생각하였다.

방 법

25kg 내외의 잡종견을 가돌리늄 투여군(n=5)과 대조군(n=5)으로 나누어 수술을 시행하였다. 각각의 부분 간이식 수술 시마다 체중이 비슷한 공여견과 수여견 한 쌍의 개를 준비하여 12시간 동안 금식시킨 후 수술을 시행하였다. 가돌리늄 투여군은 수술 24시간 전 가돌리늄 클로라이드 10 mg/kg를 정맥내 투여하였다. 펜토탈(pentothal sodium)로 마취 유도 후 기도 삽관하여 인공호흡기에 연결하였다. 아이소후루란(isoflurane)으로 마취 유지하면서 판큐로니움 브로마이드(pancuronium bromide)를 적당한 간격으로 투여하여 근이완을 시켰다. 우측 외경정맥(external jugular vein)에 삽관하여 수액을 공급하였고 우측 대퇴동맥(femoral artery)에 삽관하여 계속적 혈압감시장치에 연결하였다.

양측 늑골하 절개로 개복 후 총수담관(common bile duct)을 분리하여 삽관하였다. 위십이지장동맥을 분리 결찰한 후 총간동맥(common hepatic artery)을 길게 노출하여 혈관감자를 거치할 수 있도록 준비하였다. 간 문부(porta hepatis)의 문맥(portal vein) 가지를 정리하여 2 cm 정도의 좌측 문맥을 노출시켰다. 간 겸상인대(falciform ligament)와 좌측 관상인대(coronary ligament)를 절제하여 중간정맥(middle hepatic vein)과 좌간정맥(left hepatic vein)을 노출시킨 다음 중간정맥은 이중 결찰하여 잘랐다. 간의 우 내측엽(right medial lobe)과 우 외측엽(right lateral lobe) 사이에 미상엽(caudate lobe)이 안장처럼 하대정맥(inferior vena cava)위에 위치하는데 이 부분의 간 실질을 절제, 분리해 놓음으로써 간의 우 내측엽, 방형엽(quadrate lobe), 좌 내측엽 (left medial lobe)및 좌 외측엽(left lateral lobe), 미상엽의 유두돌기(papillary process of caudate lobe)를 포함하는 약 70%의 간이 혈관으로만 연결된 채로 구득 준비가 완료되었다. 좌측 문맥에 삽관하여 4°C 하트만수액으로 관류를 시작하면서 총 간동맥, 좌간정맥에 혈관감자를 거치한 후 절제하였다.

절제된 부분간을 체외로 배출하여 UW solution 1 L로 추가 관류한 후 4°C로 냉장 보관하였다. 수여견 역시 같은 술식으로 좌측엽을 절제한 후 냉장보관된 부분간을 좌간정맥, 좌측 간문맥, 총간동맥 순으로 단단 문합하였다. 수술 후 48시간에 수여견을 개복하여 조직절편을 채취한 후 안락사시켰다.

1) 간 효소치의 측정

수여자 간절제직전, 수술 완료하고 난 다음 재관류 후 1시간, 48시간에 각각 정맥혈을 채취하여 자동 분석기로 Aspartate aminotransferase (AST), Alkaline phosphatase (ALP), Lactate dehydrogenase (LDH) 등을 측정하였다.

2) 조직학적 비교

부분간 구득 시 혈관감자 결찰 직전 및 수술 후 재관류 1시간 및 48시간에 각각 방형엽에서 약 1cm 길이의 간조직을 떼어내어 8.75% 완충 포르말린(buffered formalin)에 고정시켰다가 파라핀 블록으로 만들어 표준적인 조직학적 과정을 거쳐 헤마톡실린-에오신(Hematoxylin-eosin)염색을 하여 관찰하였다. 간조직의 형태학적 반정량적(Semi-quantitative) 점수화는 Spiegel 등의 방법을 원용하여 비교하였으며 이중 쿠퍼세포 반응은 본 연구에서는 점수화하지 않았다(*9*)(Table 1).

3) 통계학적 비교

각군 사이의 비교는 SPSS 통계 팩키지를 이용한 Independent Samples Student's T-test를 하였으며 유의 수준은 $p<0.05$로 하였다.

결 과

가돌리늄 투여군 5마리과 대조군 5마리의 동종 부분 간이식 수술을 시행하였고, 공여견과 수여견은 모두 2일 이상 생존하였다. 공여견, 수여견의 체중(20.6 kg, 21.8 kg) 및 이식된 간의 무게(379 gm, 406 gm), 총허혈시간(4시간 15분, 4시간 37분) 등에 있어서 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

Table 1. Pathologic score

Phase of injury	Parameter	Score/degree of severity		
		Low	Medium	Extensive
Pre-preservation/harvesting	Portal cellular infiltrate		1	2
	Intralobular necrosis	3	8	15
	Fatty degeneration	1	3	5
Cold preservation	Fatty degeneration	1	3	5
	Intralobular necrosis	3	8	15
	Interstitial edema	2	4	6
	Intracellular edema	2	4	6
	Sinusoidal alteration	2	4	6
Rewarming/reperfusion	Fatty degeneration	1	3	5
	Intralobular necrosis	3	8	15
	Interstitial edema	2	4	6
	Intracellular edema	2	4	6
	Sinusoidal alteration	2	4	6
	Hyperemia	2	8	15
Late injury	Intralobular necrosis	3	8	15
	Interstitial edema	2	4	6
	Intracellular edema	2	4	6
	Sinusoidal alteration	2	4	6
	Hyperemia	2	8	15
	Bile duct proliferation	3	6	9
	Cholestasis	1	2	3
	Cholangitis	2	4	6
	Vascular alteration	3	6	8
	Regeneration	−1	−5	−10

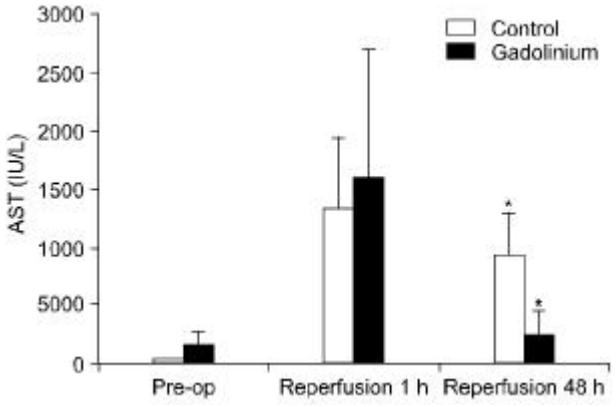

Fig. 1. Serum AST (aspartate aminotranferase) levels. *P<0.03.

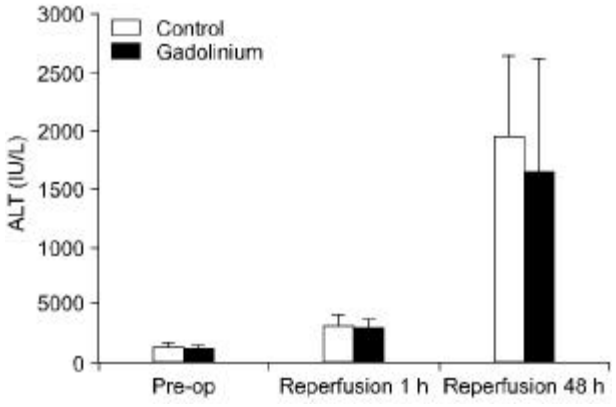

Fig. 2. Serum ALP (alkaline phosphatase) levels.

수술 전 간기능 검사와 조직학적 검사에서 양 군 간에 차이가 없었고, 재관류 1시간 후 측정된 AST, ALP, LDH와 조직학적 점수 역시 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 1, 2, 3, 4). 그러나 재관류 후 48시간에서 가돌리늄 군이 대조군에 비해 AST (p=0.03), LDH (p=0.05) 값이 유의하게 낮았다(Fig. 1, 3).

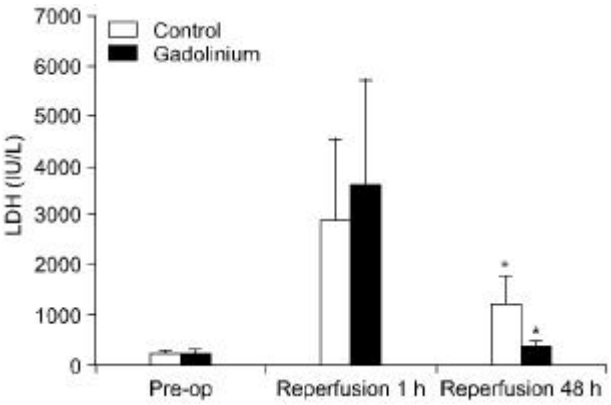

Fig. 3. Serum LDH (lactate dehydrogenase). *P＜0.05.

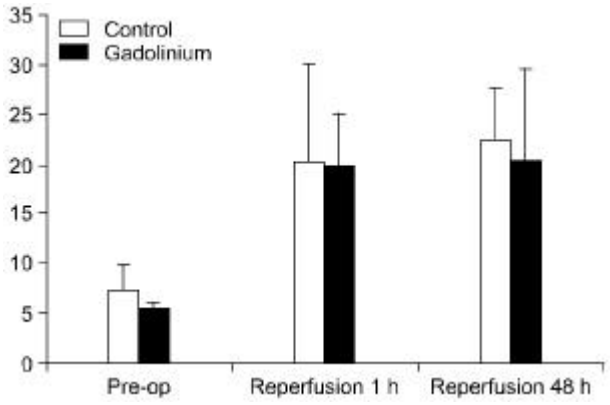

Fig. 4. Pathologic score.

고 찰

개의 부분 간 동종이식의 실험 모델은 지금까지 주로 생체 부분간 이식을 위한 준비단계로서 유용하다는 보고(*10,11*)가 있었지만 이 실험 모델을 이용한 허혈 및 재관류 손상에 대한 연구 보고는 아직 없다. 대동물을 이용한 허혈 및 재관류 손상의 연구는 대부분 전체 간을 구득하여 이를 냉허혈시간(cold ischemic time)의 정도나 온허혈시간(warm ischemic time)의 정도를 달리하여 비교하였다. 그러나 이렇게 전체간을 이용하여 실험하는 것은 실제 임상적으로 간이식을 시행할 때 경험하게 되는 뇌사 상태에서의 간 손상과 간을 구득하는 과정에 필연적으로 따르게 되는 수술 조작 과정중의 손상이 무시될 수 있다고 본다. 개의 간은 다른 동물에 비해 간의 경도가 매우 연하고 수술에 따르는 조작에 매우 민감해서 쉽게 간내 혈류의 장애를 초래하게 된다. 따라서 이러한 개의 간의 특성상 간의 구득 과정과 허혈 재관류 손상을 연구하는 데 있어서 개의 부분 간이식은 매우 유용한 모델이 될 수 있으며 이의 개발을 통하여 많은 연구가 진행될 수 있다고 본다. 허혈 재관류 손상을 예방하기 위한 약제로 지금 활발히 연구되고 있는 물질들은 Prostaglandin E_1 (*12-13*) Prostaglandin I_2 (*13,14*) Pentoxifilline (*15,16*) Glycine (*17,18*) $GdCl_2$ (19,*20*) N-Acetyl cysteine (*21*) Neutrophil Elastase inhibitor (*22*) 등이 있다. 이러한 약제들 중 일부는 임상투여까지 이른 물질도 있긴 하나 그 임상적 효용성이 아직은 완전히 밝혀지지 않았다. 본 연구에 이용하려고 하는 가돌리늄 클로라이드 ($GdCl_2$)는 간내 쿠퍼세포의 기능을 억제함으로써 cadmium, beryllium, CCl_4 등에 의한 간 손상을 막을 뿐만 아니라 허혈 및 재관류에 의한 동모양 혈관 내피세포(sinusoidal endothelial cell) 손상도 막아준다는 것이 쥐를 이용한 동물실험을 통해 보고되고 있다.(*19,20,23,24*) 허혈 및 재관류의 손상에서 실질적인 조직손상은 허혈기간보다 재관류 시에 더 많이 발생한다는 것이 밝혀졌고 이 재관류 시의 조직손상은 활성 유리 산소기가 세포막의 지방과산화 정도를 변화시킴으로써 일어난다.(*5,23,25,26*) 쿠퍼세포의 활성화와 이에 따른 활성 산소의 생성 등은 간이식에서 재관류 손상의 중요한 요소로 생각되데 이러한 쿠퍼세포의 기능을 가돌리늄 투여로 방해했을 때 이식간의 모세혈류 개선 효과가 있음이 확인되었고 이는 쿠퍼세포에서 생산되는 활성산소의 감소와 관련이 있다고 생각된다.(*24*) 패혈증 초기의 간기능 부전 역시 쿠퍼세포의 활성화에 따른 향염증성(proinflammatory) 싸이토카인인 IL-1β와 IL-6가 관련되어 큰 영향을 미치는 것이 보고되었다.(*18*) 또한 과량의 알코올을 섭취한 쥐의 간을 이식한 경우 발생하는 이식 후 간기능 부전을 가돌리늄 투여로 쿠퍼세포를 억제하였을 때 막을 수 있다고 하였고,(*27*) 저밀도지단백 수용체 결핍 쥐(low density lipoprotein receptor deficient mice)에서 극심하게 나타나는 허혈 재관류 손상을 가돌리늄 투여로 경감시킬 수 있다는 보고(*28*) 등 뇌사자 간이식에서 유발될 수 있는 간 구득전 손상을 최대한 예방할 수 있는 방법으로 이용될 수도 있음을 시사하고 있다. 본 연구는 가돌리늄을 투여하여 쿠퍼세포를 억제함으로써 허혈재관류 손상을 최소화하여 이식간의 조기 기능을 향상시킬 수 있으리란 가정하에 최초로 개의 부분간을 이용한 모델에서 검증해 보고자 하였다. 재관류 직후 상승된 ALP는 재관류 48시간 이후에도 계속 증가하고 있는 것을 볼 수 있으나 AST, LDH는 재관류 48시간 이후 급격히 감소하기 시작하였는데 재관류 1시간에서 양 군 간 뚜렷한 차이를 보이지 않았다가 재관류 48시간에는 의미있게 가돌리늄 투여군이 감소함을 보였다. 이러한 사실로 볼 때 대동물의 간이식에서도 가돌리늄을 투여하여 쿠퍼세포를 억제함으로써 재관류 후 간기능의 향상을 기대할 수 있다고 생각된다. 아쉬운 것은 이러한 호전 효과가 조직 검사상에서 확인되지 않는다는 점이다. 재관류 후 조기 간기능에서 대조군과 유의한 차이가 없는점은 Bailey 등(*28*)의 연구결과와는 차이가 있다. Schauer 등(*29*)에 의하면 가돌리늄 투여에 의하

여 간내 미세혈류가 증가하는 것이 확인되었지만 조기 간기능의 향상에는 영향이 없다고 하였다. 이러한 점은 허혈 재관류 손상에 쿠퍼세포의 기능과는 독립된 손상기전이 작용함을 추정하게 하는데, LeMone 등(*30*)은 간내 존재하는 T세포가 쿠퍼세포와 함께 허혈 재관류 손상에 관여한다고 하였다. 또한 본 연구에서 부분 간이식 후 수여견 자신의 나머지 30% 정도의 간을 절제하지 않았으므로 이 부분에 남아있는 활동적인 쿠퍼세포가 이식된 부분간에 영향을 줄 수도 있다고 본다. 따라서 본 연구에서 가돌리늄 투여에 의한 쿠퍼세포 억제가 조기 간기능을 향상시키는 데는 실패했고 조직 검사상 뚜렷한 차이점을 발견할 수 없었지만 재관류 48시간에서 대조군에 비해 유의하게 향상된 간기능을 보임을 확인함으로써 간이식에서 쿠퍼세포의 기능을 조절하는 것이 간이식의 성공률을 높일 수 있으리라고 생각하며 앞으로 조기 간기능에 비해 48시간 이후의 간기능에서 향상된 효과를 보이는데 대한 이유에 대한 연구와 가돌리늄의 용량 및 독성 실험, 타 약제와의 병용 실험 등, 후속 실험이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

간이식후 허혈 재관류 손상에 간내 쿠퍼세포가 중심 역할을 하는 것으로 생각되고 있으며, 이러한 쿠퍼세포의 기능을 억제하는 가돌리늄 클로라이드를 개 부분간 공여견에 24시간 전 투여함으로써 허혈재관류 손상을 예방할 수 있는지 여부를 재관류 1시간 및 48시간에 간기능 검사와 조직병리 검사를 통해 알아보고자 하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

가돌리늄 투여군 5마리와 대조군 5마리의 동종 부분간 이식 수술을 시행하였고, 공여견과 수여견은 모두 수술 후 2일까지 생존하였다. 공여견과 수여견의 체중(20.6 kg, 21.8 kg) 이식된 간의 무게(379 gm 406 gm) 및 총허혈시간(4시간 15분, 4시간 37분) 등에 있어서 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 수술 전 간기능 검사와 조직학적 검사에서 두 군 간에 차이가 없었고, 재관류 1시간 후 측정된 AST, ALP, LDH와 조직학적 점수 역시 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 그러나, 재관류후 48시간에서 가돌리늄 군에서 대조군에 비해 AST ($p=0.03$), LDH ($p=0.05$) 값이 유의하게 낮았다. 이러한 결과로 가돌리늄 클로라이드를 이용하여 쿠퍼세포의 기능을 억제함으로써 허혈 재관류 손상의 의미 있는 예방 효과는 확인할 수 없었으나, 재관류 48시간 후에 혈액화학검사상 가돌리늄 투여군에서 대조군에 비해 향상된 간기능을 보임을 알 수 있었다.

REFERENCES

1) Kukan M, Vajdová K, Horecký J, Nagyová A, Mehendale HM, Trnovec T. Effects of blockade of Kupffer cells by gadolinium chloride on hepatobiliary function in cold ischemia-reperfusion injury of rat liver. Hepatology 1997;26:1250-7.

2) Von Frankenberg M, Golling M, Mehrabi A, Nentwich H, Thies J, Schaeffer F, et al. Destruction of Kupffer's cells increases total liver blood flow and decreases ischemia reperfusion injury in pigs. Transplant Proc 999;31(8):3253-4.

3) Biozzi G, Stiffel C. The physiology of the reticuloendothelial cells of the liver and spleen. Prog Liver Dis 1965;6:166-91.

4) Saba TM. Physiology and pahtophysiology of the reticuloendothelial system. Arch Intern Med 1970;126:1031-52.

5) Shibuya H, Ohkohchi N, Seya K, Satomi S. Kupffer cells generate superoxide anions and modulate reperfusion injury in rat livers after cold preservation. Hepatology 1997;25:356-60.

6) Arai M, Thurman RG, Lemasters JJ. Involvement of Kupffer cells and sinusoidal endothelial cells in ischemic preconditioning to rat livers stored for transplantation. Transplant Proc 1999;31:1-2, 425-7.

7) Lee YG, Lee SH, Lee SM. Role of Kupffer cells in cold/warm ischemia-reperfusion injury of rat liver. Arch Pharm Res 2000;23:620-5.

8) Chung KY, Kim MS, Kim YS, Chung SS, Shin DG, Kwon HY, et al. Establishment of canine partial liver autotransplantation model and protective effect of Prostaglandin I_2 on the ischemia-reperfusion injury. J of Korean Society of Transplantation 1999;13:201-7.

9) Spiegel HU, Schleimer K, Freise H, Diller R, Drews G, Kranz D. Organ preservation with EC, HTK, and UW, solution in orthotopic rat liver transplantation. Part II. Morphological study. J Invest Surg 1999;12:195-203

10) Kasai S, Sawa M, Yamamoto T, Hirai S, Mamiya N, Tomita I, et al. Orthotopic transplantation of a partial hepatic autograft in dogs. Surg Today 1997;27:1035-9.

11) Diliz HS, Juarez H, Evaristo G, Del Pozzo JA, Torres L, Leal V, et al. Canine segmental liver autotransplantation: an experimental training and research model. Transplant Proc 1996;28:3396-7.

12) Kim DG, Kim YG, Chung ES. Protective Effect of Tacrolimus and Prostaglandin E1 in Ischemia-Reperfusion Injury of Rat Livers. Korean Surg Soc. 1999;57:465-74.

13) Schutte H, Lockinger A, Seeger W, Grimminger F. Aerosolized PGE1, PGI2 and nitroprusside protect against vascular leakage in lung ischaemia-reperfusion. Eur Respir J 2001;18(1):15-22.

14) Klein M, Geoghegan J, Wangemann R, Bockler D, Schmidt K, Scheele J. Preconditioning of donor livers with prostaglandin I2 before retrieval decreases hepatocellular ischemia-reperfusion injury. Transplantation 1999;27;67:1128-32.

15) Nishizawa H, Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, et al. Efficiency of pentoxifylline in donor pretreatment in rat liver transplantation. J Surg Res 1997; 72:170-6.

16) Lundblad R, Ekstrom P, Giercksky K-E. Pentoxifylline improves survival and reduce tumor necrosis factor, interleukin-6, and endothelin-1 in fulminant intra-abdominal sepsis in rats. Shock 1995;3:210-5.
17) Schemmer P, Bradford BU, Rose ML, Bunzendahl H, Raleigh JA, Lemasters JJ, Thurman RG. Intravenous glycine improves survival in rat liver transplantation. Am J Physiol 1999;276: G924-932.
18) Shaolong Y, Douglas JK, Irshad HC, Ping W. Glycine attenuates hepatocellular depression during early sepsis and reduces sepsis-induced mortality. Crit Care Med 2001;29: 1201-6.
19) Badger DA, Kuester RK, Sauer JM, Sipes IG. Gadolinium chloride reduces cytochrome P450: relevance to chemical-induced hepatotoxicity. Toxicology 1997;121:143-53.
20) Roland CR, Naziruddin B, Mohanakumar T, Flye MW. Gadolinium blocks rat Kupffer cell calcium channels: relevance to calcium-dependent prostaglandin E2 synthesis and septic mortality. Hepatology 1999;29:756-65.
21) Thies JC, Teklote J, Clauer U, Klar E, Hofmann WJ, Herfarth C, et al. The efficacy of N-acetylcysteine as a hepatoprotective agent in liver transplantation. Transpl Int 1998;11:S390-2
22) Soejima Y, Yanaga K, Nishizaki T, Yoshizumi T, Uchiyama H, Sugimachi K. Effect of specific neutrophil elastase inhibitor on ischemia/reperfusion injury in rat liver transplantation. J Surg Res 1999;86:150-4.
23) Schemmer P, Enomoto N, Bradford BU, Bunzendahl H, Raleigh JA, Lemasters JJ, et al. Activated Kupffer cells cause a hypermetabolic state after gentle in situ manipulation of liver in rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001;280: G1076-82.
24) Schauer RJ, Bilzer M, Kalmuk S, Gerbes AL, Leiderer R, Schildberg FW, et al. Microcirculatory failure sfter rat liver transplantation is related to Kupffer cell-derived oxidant stress but not involved in early graft dysfunction. Transplantation 2001;72:1692-9.
25) Niwano M, Arii S, Monden K, Ishiguro S, Nakamura T, Mizumoto M, et al. Amelioration of sinusoidal endothelial cell damage by Kupffer cell blockade during cold preservation of rat liver. J Surg Res 1997;72:36-48.
26) Shibuya H, Ohkohchi N, Seya K, Satomi S. Kupffer cells generate superoxide anions and modulate lipid peroxidation and mitochondrial proton ATP-ASE activity in the perfused rat liver after cold preservation. Transplant Proc 1997;29:1328-30.
27) Zhong Z, Arteel GE, Conner HD, Schemmer P, Chou SC, Raleigh JA, et al. Binge drinking disturbs hepatic microcirculation after transplantation:prevention with free radical scavengers. J Pharmacol Exp Ther 1999;290:611-20.
28) Mori N, Horie Y, Nimura Y, Wolf R, Granger DN. Hepatic mictovascular responses to ischemia-reperfusion in low density lipoprotein receptor knockout mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;279:G1257-64.
29) Schauer RJ, Bilzer M, Kalmuk S, Gerbes AL, Leiderer R, Schildberg FW, et al. Microcirculatory failure after rat liver transplantation is related to Kupffer cell-derived oxidant stress but not involved in early graft dysfunction. Transplantation 2001;72:1692-9.
30) Le Moine O, Louis H, Demols A, Desalle F, Demoor F, Quertinmont E, et al. Cold liver ischemia-reperfusion injury critically depends on liver T cells and is improved by donor pretreatment with interleukin 10 in mice. Hepatology 2000; 31:1266-74.