

미만성간질성폐질환 환자에서 혈장 및 요 중 Endothelin에 관한 연구

경상대학교 의과대학 내과학교실*, 울산대학교 의과대학 내과학교실

이종덕*, 이상도, 임채만, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동

= Abstract =

Plasma and Urine Endothelin Concentrations in Patients with Diffuse Interstitial Lung Disease

Jong Deog Lee, M.D.,* Sang Do Lee, M.D., Chae Man Lim, Youn Suck Koh, M.D.,
Woo Sung Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Collage of Medicine, GyeongSang National University, Chinju, Korea**
and Ulsan University, Seoul, Korea

Background : Endothelin(ET), a potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells and degraded predominantly in the pulmonary vasculature, have been implicated in the development of various organ dysfunctions. Plasma concentrations of ET-1 are reported to be elevated in patients with diffuse interstitial lung disease(DILD). But, there is no study to establish the exact source and mechanisms involved in the increased plasma ET-1 concentrations in DILD patients.

Methods : 12 patients with IPF, 2 patients with sarcoidosis, 2 patients with scleroderma, 1 patient with SLE and 11 healthy volunteers were studied. ET was detected by radioimmunoassay in plasma and bronchoalveolar lavage fluid(BALF) as well as in 24-hr urine specimens. For each subjects, arterial/venous(A/V) ET ratio and renal ET clearance were calculated.

Results : Elevated plasma, urine and BALF ET concentrations were found in patients with DILD compared with controls. But, no significant difference was observed in ET A/V ratio and ET renal clearance between patients with DILD and controls.

Conclusion : We observed that plasma ET concentrations were elevated in patients with DILD, and that the main site of ET production may be lung parenchyme.

Key words : Endothelin, Diffuse interstitial lung disease

서 론

미만성간질성폐질환은 폐실질내의 염증세포 침윤과 염증세포에서 분비되는 다양한 성장인자에 의해 폐실질의 섬유화를 유발하는 질환이다^{1,2)}. 이러한 성장인자 중의 하나로 알려진 물질이 Endothelin(ET)이다¹⁾. ET은 혈관내피세포나 기도상피세포등에서 분비되어 강력한 혈관수축 및 기도수축작용을 나타내며 섬유아세포(fibroblast)를 증식시키는 특성을 가진 펩티드이다³⁻⁹⁾.

기관지천식, 원발성폐동맥고혈압증등의 호흡기질환 환자에서 혈장 ET 농도가 증가한다는 보고가 있었다. 그러나 미만성간질성폐질환 환자에서는 혈장 및 기관지폐포세척액내의 ET-1 농도가 증가한다는 보고는 있었지만 아직 확립된 연구 결과는 없다. 따라서 본 연구에서는 미만성간질성폐질환 환자에서 혈장, 요 중 및 기관지폐포세척액내의 ET 농도가 증가하는 지를 알고자 하였다.

만약 미만성간질성폐질환 환자에서 혈장 ET 농도가 증가한다면 그 기전으로는 폐실질에서의 분비증가, 폐순환을 통한 ET의 대사장애 그리고 저산소혈증등에 의한 신장에서의 분비증가등이 가능하다. 폐순환을 통한 ET-1의 대사장애 때문에 혈중 ET-1 농도가 증가한다면 ET-1의 동-정맥 비가 증가한다는 보고가 있었고¹⁰⁾, 또 신장에서의 분비증가에 의한 경우에는 ET-1의 요배설율이 증가한다는 보고가 있었다¹¹⁻¹⁴⁾. 따라서 ET의 동-정맥 비와 요배설율을 측정함으로써 미만성간질성폐질환 환자에서의 혈장 ET 농도증가의 기전을 알 수 있을 것으로 생각된다.

대상 및 방법

1. 대상

미만성간질성폐질환 환자 17명을 대상으로 하였고 원인 질환은 특발성폐섬유화증이 12명, 유육종증이 2명, 폐를 침범한 피부경화증이 2명, 전신성홍반성낭

창이 1명이었다. 성별로는 남자가 3명, 여자가 14명이었고 평균 연령은 61.6세였다. 대조군은 정상인환자 5명, 소량의 흉수저류로 원인을 찾기 위하여 기관지내시경 검사를 시행하였던 환자 3명, 단일성폐결절 2명, 소량의 각혈을 가진 환자 1명등을 포함하여 총 11명이었고 이들에서 기관지폐포세척은 정상폐 쪽에서 시행하였다. 성별은 여자가 4명, 남자가 7명이었고, 평균 연령은 58.9세였다.

2. 방법

1) 검체 채취 및 보관

동맥 및 정맥혈은 아침 8시에 각각 3cc 씩을 채취하였고 EDTA와 aprotinin(500U/ml)이 들어있는 튜브에 담아 즉시 원심분리($\times 300g$ 20분 4 $^{\circ}C$)하여 상층액을 chilled siliconized tube에 담아 -40 $^{\circ}C$ 냉장고에서 보관하였다. 혈액검사와 같은 날에 24시간 소변을 모았고 이중 10cc를 혈액과 같은 방법으로 원심분리하여 보관하였다. 기관지폐포세척액은 45cc를 원심분리(500g 10분 4 $^{\circ}C$)하여 3cc로 농축(15배) 하였다.

2) Endothelin의 측정

혈장, 요, 기관지폐포세척액을 각각 1cc씩 채취하여 0.25ml 2M HCl로 처리하였고, 원심분리(10,000g 5분 실온)하여 C₂ columns(Amprep 500mg RPN 1913, Amersham, Little Chalfont, UK)에 통과시켰다. 또 columns은 증류수와 0.1% trifluoroacetic acid(TFA)로 세척하였고 80% acetonitrile과 0.1% TFA로 세척을 반복하였다. 세척된 액은 모아서 질소로 분말화(dried down)시켰다. assay buffer로 용해(reconstitution)시킨 후에 200 μl 를 채취하여 radioimmunoassay(Endothelin 1,2-high sensitivity-¹²⁵I assay system; Amersham)로 측정하였다. ET의 교차반응성은 ET-1과 100%, ET-2와 204%, 그리고 Big-ET-1과 37.9%이었다.

Table 1. Characteristics of the patients population

Case No.	Sex/Age	Disease	FVC(%)	DLco(%)	PaO2(mmHg)	Scr(mg/dl)*
1	F/51	IPF**	50	28	89	0.7
2	M/74	IPF	78	53	60	0.8
3	F/76	IPF	—	—	62	0.6
4	F/56	IPF	93	83	96	0.5
5	F/66	IPF	60	50	80	0.8
6	F/70	IPF	90	67	73	0.7
7	M/63	IPF	24	19	57	0.6
8	F/68	IPF	96	74	92	0.9
9	F/67	IPF	52	20	66	0.7
10	F/77	IPF	94	81	—	0.8
11	M/77	IPF	100	88	89	0.9
12	F/60	IPF	92	85	90	0.7
13	F/35	Sarcoidosis	110	98	111	0.7
14	F/39	Sarcoidosis	111	132	77	0.8
15	F/66	Scleroderma	45	28	62	0.7
16	F/71	Scleroderma	70	42	—	0.8
17	F/32	SLE	—	—	63	0.9
Mean	61.65		77.67	63.20	77.80	0.74
SD	14.03		25.29	31.52	15.64	0.11

* Serum creatinine, ** Idiopathic pulmonary fibrosis

3) 도플러 심초음파 검사

Hewlett Packard 2500 심초음파를 사용하였으며 폐동맥고혈압은 TR Vmax가 3.0 m/sec 이상인 경우로 정의하였다.

4) 통계 처리

실험 결과의 통계적 처리는 PC-SAS program을 이용하였고, 두 군간의 비교는 Mann-Whitney U test를 시행하여 P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 인정하였으며 결과는 mean±SD으로 나타내었다.

결 과

1. 대상환자의 특성

미만성간질성폐질환 환자 17명을 대상으로 하였고 이들의 기저 질환은 특발성폐섬유화증이 12명, 유육종증이 2명, 폐를 침범한 피부경화증이 2명, 전신성홍반성낭창이 1명이었다. 환자의 연령분포는 32세에서 77세로 평균 61.6세였고 성별로는 남자가 3명 여자가 14명이었다. FVC는 예측치의 24%에서 111%로 평균 77.7%였고 DLco는 예측치의 19%에서 132%

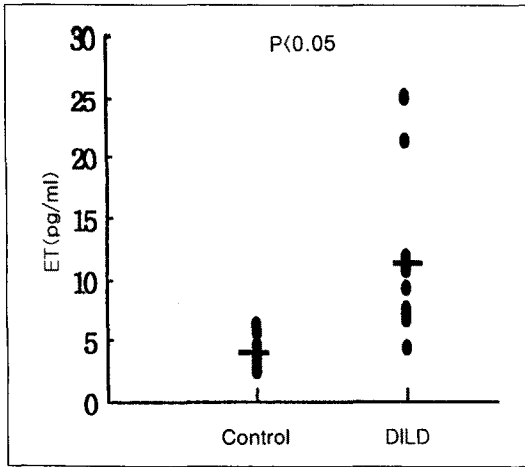


Fig. 1. Comparison of arterial ET concentrations between control and DILD group

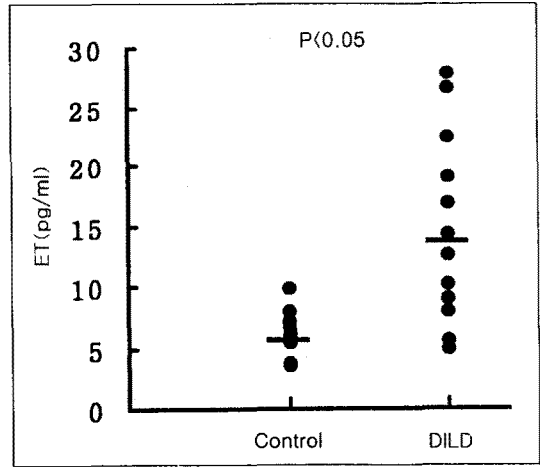


Fig. 2. Comparison of venous ET concentrations between control and DILD group

로 평균 63.2%였다. 대기에서의 동맥혈의 산소분압은 57mmHg에서 111mmHg로 평균 77.8mmHg였고 혈청 크레아티닌은 평균 0.74mg/dl였다(Table 1).

2. 혈장, 요 중 및 기관지폐포세척액내의 Endothelin 농도

동맥혈 ET농도는 미만성간질성폐질환군에서 11.85 ± 8.78 pg/ml로 대조군 4.11 ± 1.34 pg/ml 보다 유의하게 증가하였고(Fig. 1), 정맥혈 ET 농도는 미만성간질성폐질환군에서 14.26 ± 10.99 pg/ml로 대조군 6.00 ± 1.93 pg/ml 보다 유의하게 증가하였다(Fig. 2).

기관지폐포세척액내의 ET 농도는 미만성간질성폐질환군에서 6.19 ± 2.11 pg/ml로 대조군 2.08 ± 0.62 pg/ml 보다 유의하게 증가하였다(Fig. 3). 24시간 요 중 ET 농도는 미만성간질성폐질환군에서 72.33 ± 27.46 ng으로 대조군 48.31 ± 16.72 ng 보다 유의하게 증가하였다(Fig. 4).

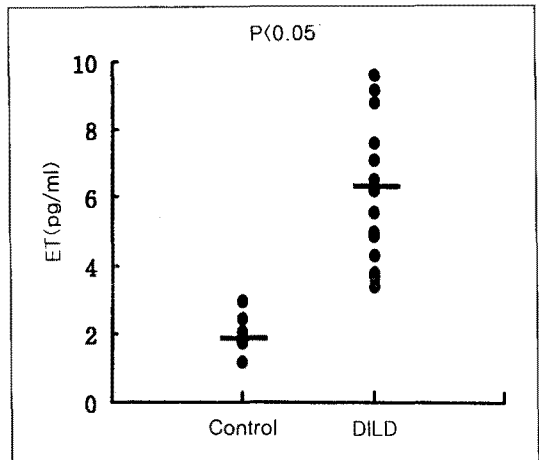


Fig. 3. Comparison of BALF ET concentrations between control and DILD group

± 0.14 로 대조군 0.51 ± 0.15 와 유의한 차이는 없었다(Fig. 5). ET의 요배설율은 미만성간질성폐질환군에서 14.35 ± 18.37 ml/min으로 대조군 15.39 ± 8.57 ml/min과 비교하여 유의한 차이는 없었다(Fig. 6).

3. Endothelin의 동-정맥 비 및 요배설율

ET의 동-정맥 비는 미만성간질성폐질환군에서 0.74

고 찰

Endothelin(ET)에는 ET-1, ET-2, ET-3가 알려

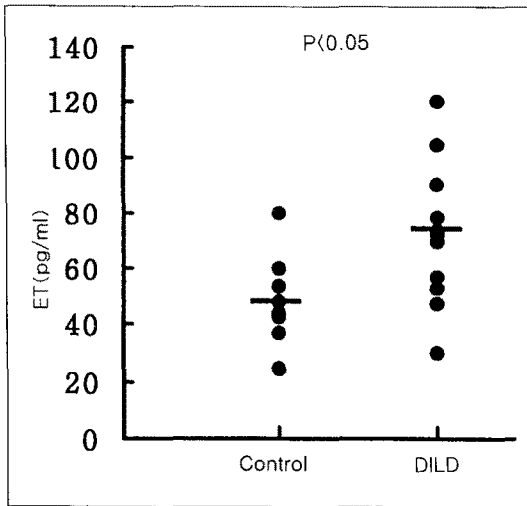


Fig. 4. Comparison 24 hrs urine ET concentrations between control and DILD group

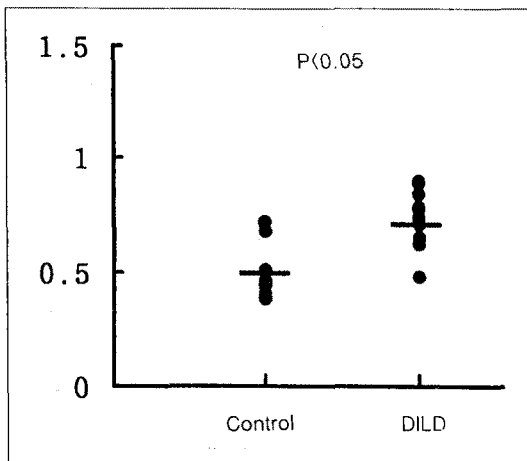


Fig. 5. Comparison of ET A/V ratio between control and DILD group

져 있으며 이들은 각각 21개의 아미노산으로 구성되어 있는 단백질이다.

이중 ET-1은 1988년 Yanagisawa 등이 처음으로 발견한 가장 강력한 혈관수축제이며 sarafotoxin과 유사한 구조를 가지고 있다³⁻⁹⁾.

ET은 혈관내피세포, 기도상피세포, 폐포대식세포, 폐신경내분비세포등에서 분비되어 강력한 혈관수축

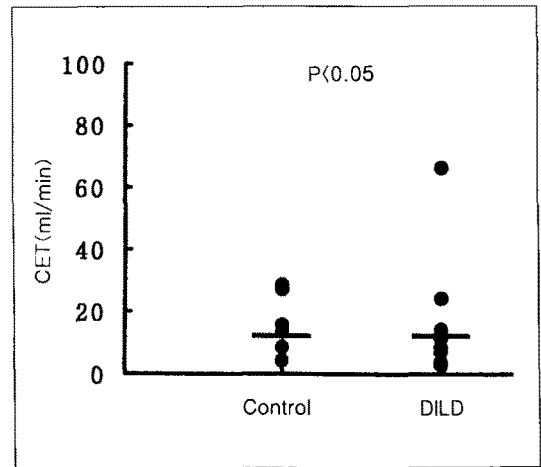


Fig. 6. Comparison of ET renal clearance between control and DILD group

용을 하는 것 외에도 기관지수축, 혈관평활근 또는 섬유아세포의 증식에 관여하는 물질로 알려져 있다³⁻⁹⁾. ET은 TGF- β , TNF- α , IL-1 등의 cytokines나, 만성 저산소증 등에 의해 분비가 자극되고 nitric oxide 등에 의해 분비가 저해된다¹⁵⁾. 이러한 특성 때문에 ET이 심혈관, 폐 및 신장의 기능에 영향을 미치며 고혈압, 심근경색증, 동맥경화증 등의 질환 발생에도 관여할 것이라고 보고된 바 있다¹⁵⁾.

최근 폐질환에서도 ET에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. Stewart 등은¹⁰⁾ 폐동맥고혈압 환자의 혈장 ET-1 농도가 증가한다고 보고하였다. 그러나 실험실에서 분리된 폐동맥을 수축시키는 역할에는 도달하지 못했다. ET-1이 역치보다 낮은 농도에서 혈관수축을 일으키는 기전은 첫째, 손상된 혈관에서는 ET-1이 EDRF(endothelium-derived vasodilator factor), prostacyclin 등의 혈관확장물질의 분비를 감소시켜 혈관수축작용이 증가되고 둘째, 폐혈관조직 내에서의 국소 ET-1 농도는 혈장보다 높기 때문이라고 하였다. Aoki 등은¹⁶⁾ 기관지천식의 급성발작시기에 혈장 ET-1 농도가 증가하며 FEV1/FVC에 반비례하여 증가한다고 하였다. 또 Mattoli 등은¹⁷⁾ 기관지천식 환자의 기관지폐포세척액에서 ET-1 농도가 증가하였으며 기관지확장제나 스테로이드 치료에 의해 감

소한다고 하였다. 기관지천식 환자에서 ET이 기관지 수축을 증가시키는 기전으로 기도평활근에 대한 직접적인 작용외에도 다른 cytokines와 연결되어 전달인자의 유리를 자극하는 간접적인 작용, 부교감 신경을 통한 신경조절 효과등이 있다¹⁷⁻²⁰.

미만성간질성폐질환은 염증세포의 침윤과 폐섬유화가 특징인 질환이다. ET이 섬유아세포를 증식시키는 기능이 있기 때문에 미만성간질성폐질환의 폐섬유화에 관여할 것으로 기대된다. 이러한 가능성을 뒷받침하는 연구로 Ugucconi등은¹⁾ 특발성폐섬유화증 환자에서 혈장 ET-1 농도가 유병기간에 비례하여 증가한다고 하였고, Sofia등은²⁰⁾ 미만성간질성폐질환 환자의 기관지폐포세척액에서 ET 농도가 증가하며 동맥혈 산소분압, FVC, FEV1과 역상관 관계를 보인다고 하였다. 저자들의 연구에서도 혈장 및 기관지폐포세척액내에서의 ET 농도는 대조군에 비하여 유의하게 증가하였음을 확인할 수 있었다.

그러나 혈장 ET 농도의 증가가 폐실질에서의 분비 증가에 의한 것인지 또는 폐손상에 의한 이차적인 현상인지는 알 수 없다. 폐손상에 의해 이차적인 현상으로 혈장 ET의 농도가 증가하는 기전은 손상된 폐혈관에서 ET의 분비가 증가하거나, 폐순환을 통과할 때 ET의 제거율이 감소하거나 또는 두 가지 모두에 의해 가능하다¹⁰. 대부분의 ET-1은 폐순환을 통해 제거되기 때문에 폐동맥이 정상인 경우 동맥혈 ET-1의 농도는 정맥혈보다 낮다. 즉, ET-1의 동-정맥 비는 1 이하이다^{10, 21-23}. Stewart 등은¹⁰⁾ 폐동맥고혈압이 있는 환자에서 ET-1 동-정맥 비는 1 이상으로 증가한다고 하였고, 이는 폐혈관의 내부 표면적의 감소에 의해 폐순환을 통한 ET-1의 제거율이 감소하기 때문이라고 하였다. Langleben등은²²⁾ 급성폐손상 환자에서 폐순환을 통한 ET-1의 제거율이 감소하기 때문에 ET-1의 동-정맥 비는 증가하며 이는 폐혈관손상의 특이한 지표라고 하였다. 또 Sofia등은²³⁾ 폐색전증 환자에서도 같은 이유로 ET의 동-정맥 비가 증가한다고 보고하였다. 따라서 ET의 동-정맥 비를 계산함으로써 혈장 ET의 농도증가가 폐손상에 의한 이차적

인 현상인 지를 알 수 있을 것이다. 현재까지 미만성간질성폐질환등 이차성폐동맥고혈압을 가진 환자에서는 ET-1의 동-정맥 비는 증가하며 이는 폐순환에서의 제거율감소에 기인한다는 보고는 있었으나 폐동맥고혈압을 동반하지 않은 미만성간질성폐질환 환자에서의 ET 동-정맥 비에 대한 보고는 없다. 따라서 저자 등은 혈장 ET 농도증가의 기전을 알기 위해 ET 동-정맥 비를 구하였다¹⁰⁾. 연구결과, ET의 동-정맥 비는 환자 모두에서 1 이하였고 정상대조군과 비교해서도 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 이는 미만성간질성폐질환 환자에서의 혈장 ET 농도증가는 적어도 폐혈관에서의 분비증가에 의하거나 또는 폐순환에서의 제거율감소에 기인하지 않는다는 것을 의미한다.

Sofia등의 보고에¹⁴⁾ 의하면 24시간 요 중 ET-1 농도를 측정하는 것이 단 한번의 혈 중 농도를 측정하는 것보다 ET-1의 전체적인 생성을 평가하는 더 유용하다고 하였다. 본 연구에서도 24시간 요 중 ET 농도를 측정된 결과 대조군에 비하여 유의하게 증가하였음을 확인할 수 있었다. 그러나 24시간 요 중 ET 농도증가가 폐실질에서의 분비증가를 의미하는 것은 아니다. 24시간 요 중 ET 농도증가의 가능한 기전으로 첫째, 폐실질이나 폐혈관에서의 분비가 증가하여 요 배설이 이차적으로 증가하는 경우, 둘째, 저산소증 등에 의해 신장허혈이 발생하여 신장에서 ET 분비가 증가하는 경우등을 들 수 있다¹⁴⁾. 한편 Ohta 등의¹¹⁾ 보고에 의하면 정상인의 경우 신장에서 ET이 분해 또는 재흡수되기 때문에 Creatinine 요배설율에 대한 ET 요배설율은 100% 이하이고, 반면 신장질환이 있는 경우에는 신세뇨관세포에서 ET을 분비하기 때문에 100% 이상이라고 하였다. 따라서 ET의 요배설율을 측정함으로써 신장에서 분비가 증가하여 혈장 ET 농도가 증가하였는 지를 알 수 있을 것이다. 저자들의 연구결과, Creatinine 요배설율에 대한 ET 요배설율은 환자 모두에서 100% 이하였으며, 두 군간의 ET 요배설율에도 의미있는 차이가 없었다. 이는 24시간 요 중 ET 농도증가가 적어도 신장허혈이나 신장질환에 의한 이차적인 현상은 아니라는 것을 의미

한다.

따라서 저자들의 결과를 요약하면 미만성간질성폐질환 환자에서 혈장 또는 요 중 ET 농도증가는 폐순환에서의 제거율감소나 신장에서의 분비증가보다 폐실질에서의 분비증가에 기인한다 할 수 있다. 따라서 혈장 또는 요 중 ET 농도의 증가는 폐실질에서 분비된 ET이 폐혈관으로 흡수되었기 때문으로 생각된다. 이는 특발성폐섬유화증 환자의 폐조직에서 시행한 면역조직형광 염색에서 기도상피세포와 제2형 폐포상피세포(type II pneumocytes)에 ET이 강하게 염색되어 폐실질에서 ET 분비가 증가하였다고 한 Giaid 등의 보고와²⁾ 일치하는 소견이다.

폐실질에서의 ET 분비가 증가하는 기전으로 Giaid 등은²⁾ 사이토카인과의 상호작용으로 추측하였다. 특발성폐섬유화증을 가진 환자에서는 기관지폐포세척액내의 폐포대식세포와 중성구의 비율이 증가한다. 이러한 염증세포들에 의해 분비된 사이토카인이 기도상피세포를 자극하여 ET-1의 분비를 증가시킨다²⁾. Endo 등의²⁴⁾ 보고에 의하면 TNF- α , TGF- β , IL-8 등이 배양된 기도상피세포에서 ET-1의 합성 및 분비를 증가시킨다고 하였다. 또 Adamson 등의²⁵⁾ 보고에 의하면 상피세포와 섬유아세포를 동시 배양했을 때 섬유아세포의 증식을 관찰할 수 있었다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 사이토카인들을 동시에 측정하지 않았기 때문에 정확한 기전은 알 수 없었으며 따라서 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

저자들은 폐를 침범한 피부경화증을 가진 환자 2명도 본 연구에 포함시켰다. 이는 피부경화증이 폐섬유화를 흔히 동반하고 이러한 환자의 혈장에서 ET-1이 증가하였다는 보고가 이미 있었기 때문이다. Cambrey 등은^{26, 27)} 폐를 침범한 26명의 피부경화증 환자에서 기관지폐포세척액 중 ET-1 농도가 대조군보다 유의하게 증가하였다고 보고하였고 기관지폐포세척액을 배양된 태아섬유아세포에 주입하였을 때 세포의 증식을 촉진시키는 것을 관찰하였다. 또 ET-1에 대한 항체를 처리하면 세포의 증식이 감소하는 것으로 보아 ET-1이 피부경화증의 섬유화와 관련이 있

을 것으로 추측하였다²⁶⁾. 본 연구에서는 피부경화증 환자의에도 유육종증, 전신성홍반성낭창 환자 3명도 포함하였다. 대상환자수가 적어 이들 각각의 질환에 대한 통계적인 의미는 구할 수 없었지만, 특발성폐섬유화증과 유사한 경향은 관찰할 수 있었다. 그러나 유육종증이나 전신성홍반성낭창 환자에서 ET에 대한 보고는 아직 없는 실정이다. 따라서 향후 이들 질환에 대한 연구를 더 진행하여야 할 것으로 사료된다.

요 약

배 경 :

Endothelin(ET)은 혈관내피세포, 기도상피세포등에서 분비되고, 혈관 및 기도를 수축시키는 작용 외에도 섬유아세포를 증식시키는 기능을 가지고 있다. 한편 미만성간질성폐질환은 염증세포의 침윤과 섬유화를 특징으로 하는 질환이며 이러한 질환을 가진 환자에서 혈장 및 기관지폐포세척액내의 ET 농도가 증가한다는 보고가 있었다. 또 폐혈관손상이 있는 경우 폐순환을 통한 ET의 제거율이 감소하기 때문에 ET의 동-정맥 비가 증가한다는 보고가 있었다. 이에 저자들은 미만성간질성폐질환 환자에서 혈장 ET 농도가 증가하는지, 또 증가한다면 어떠한 기전에 의하여 증가하는지를 알고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

도플러심초음파상 폐동맥고혈압이 없는 미만성간질성폐질환 환자 17명과 정상대조군 11명을 대상으로 혈장, 요 중 및 기관지폐포세척액내의 ET 농도를 측정하였고, 또 이들의 ET 동-정맥 비와 요배설율을 구하였다.

성 적 :

동맥혈, 정맥혈, 요 중 및 기관지폐포세척액내의 ET 농도는 미만성간질성폐질환환자에서 대조군보다 유의하게 증가하였고($P < 0.05$), ET의 동-정맥 비와 요배설율에는 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

결 론 :

이상의 결과, 미만성간질성폐질환 환자의 혈장, 요 중

및 기관지폐포세척액내의 Endothelin농도는 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었고, 혈장 ET농도 증가의 기전은 폐실질에서의 분비증가로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Uguccioni M, Pulsatelli L, Grigolo B, Facchini A, Fasano L, Cinti C, Fabbri M, Gasbarrini G, Meliconi R: Endothelin-1 in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol* 48 : 330, 1995
2. Giaid A, Michel RP, Stewart DJ, Sheppard M, Corrin B, Hamid Q: Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 341 : 1550, 1993
3. Michael JR, Markewitz BA: Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 54 : 555, 1996
4. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332 : 411, 1988
5. Levin ER: Endothelins. *N Engl J Med* 333 : 356, 1995
6. Barnes PJ: Endothelins and pulmonary diseases. *J Appl Physiol* 77(3) : 1051, 1994
7. Vane JR: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 323 : 27, 1990
8. Ware JA, Heistad DD: Platelet-endothelium interactions. *N Engl J Med* 328 : 628, 1993
9. Hay DWP, Henry PJ, Goldie RG: Endothelin and respiratory system. *Trends Pharmacol Sci* 14 : 29, 1993
10. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D: Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Annals of Internal medicine* 114 : 464, 1991
11. Ohta K, Hirata Y, Shichiri M, Kanno K, Emori T, Tomita K, Marumo F: Urinary excretion of endothelin-1 in normal subjects and patients with renal disease. *Kidney international* 39 : 307, 1991
12. Brown M, Chou SY, Porush JG: Endothelins and kidney diseases. *Nephron* 72 : 375, 1996
13. Kohan DE: Endothelins in the kidney: Physiology and pathophysiology. *Am J Kid Dis* 22 : 493, 1993
14. Sofia M, Mormile M, Faraone S, Carratu P, Alifano M, Benedetto GD, Carratu L: Increased 24-hour endothelin-urinary excretion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 61 : 263, 1994
15. Ferri C, Bellini C, De Angelis C, De Siati L, Perrone A, Properzi G, Santucci A: Circulating endothelin-1 concentrations in patients with chronic hypoxia. *J Clin Pathol* 48 : 519, 1995
16. Aoki T, Kojima AL, Ono A, Unishi G, Yoshijima S, Kameda-Hayashi N, Yamamoto C, Hirata Y, Kobayashi Y: Circulating endothelin-1 levels in patients with bronchial asthma. *Ann Allergy* 73 : 365, 1994
17. Mattoli S, Soloperto M, Marini M, Fasoli A: Levels of endothelin in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with symptomatic asthma and reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 88 : 376, 1991
18. Goldie RG, Henry PJ, Knott PG, Self GJ, Luttmann MA, Hay DWP: Endothelin-1 receptor density, distribution, and function in human isolated asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 1653, 1995
19. Redington AE, Springall DR, Ghatei MA, Lau LCK, Bloom SR, Holgate ST, Polak JM, Howarth PH: Endothelin in bronchoalveolar lavage fluid and its relation to airflow obstruction in

- asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 1034, 1995
20. Sofia M, Mormile M, Faraone S, Alifano M, Zofra S, Romano L, Carratu L: Increased endothelin-like immunoreactive material on bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchial asthma and patients with interstitial lung disease. *Respiration* 60 : 89, 1993
21. Druml W, Steltzer H, Waldhausl W, Lenz K, Hammerle A, Vierhapper H, Gasic S, Wagner OF: Endothelin-1 in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Dis* 148 : 1169, 1993
22. Langleben D, Demarchie D, Laporta D, Spanier AH, Schlesinger RD, Stewart DJ: Endothelin-1 in acute lung injury and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev respir Dis* 148 : 1646, 1993
23. Sofia M, Faraone S, Alifano M, Micco A, Albisinni R, Maniscalco M, Minno GD: Endothelin abnormalities in patients with pulmonary embolism. *Chest* 111 : 544, 1997
24. Endo T, Uchida Y, Matsumoto H: Regulation of endothelin-1 synthesis in cultured quinea pig airway epithelial cells by various cytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 186 : 1594, 1992
25. Adamson IYR, Young L, King GM: Reciprocal epithelial: fibroblast interactions in the control of fetal and adult rat lung cells in culture. *Exp Lung Res* 17 : 821, 1991
26. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, Southcott AM, Black CM, du Bois RM, Laurent GJ, McAnulty RJ: Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 11 : 439, 1994