

## 허혈-재관류 : 미세혈관 기능 장애의 기전

부산대학교 의과대학 소아과학교실

박 재 홍

### Ischemia-Reperfusion : Mechanism of Microvascular Dysfunction

Jae Hong Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

#### 서 론

허혈로 인한 질병이 주요 사망 원인이 되어 왔으며, 의사들은 허혈로 인한 조직 손상을 최소화하고 기관 장애를 예방하기 위해 가능한 빠른 시간에 침범된 부위로 혈액 순환이 회복되도록 노력해왔다. 그러나 최근 20년 동안, 허혈 조직으로의 혈류 회복과 산소화는 역설적으로 더 많은 조직 손상을 초래한다는 것이 밝혀졌다. 지금까지 많은 장기에서 허혈-재관류(ischemia-reperfusion, I/R) 손상에 대한 연구가 있었으며, 다발성 기관 부전(multiple organ failure), 뇌졸중, 동상, 관절염 등 다양한 질병(Table 1)의 병인과 관계가 있음이 밝혀졌다<sup>1)</sup>. 재관류에 동반된 조직 손상의 정도는 조직간에 많은 차이가 있지만, 이 병리학적 과정의 가장 중요한 요소는 미세혈관 장애이다.

본 논고에서는 I/R에 의한 미세혈관 기능 장애를 초래하는 내피세포 의존성 변화의 특성과 이와 관련된 화학적 및 분자학적 기초에 대한 연구 결과들을 설명함으로써, 재관류에 의한 미세혈관 손상에 대한 이해의 폭을 넓히고자 한다.

#### I/R에 대한 미세혈관의 반응

##### 1. 생체 외 연구

I/R에 의해 가장 영향을 받는 미세혈관의 세포는 내피세포이다. 허혈 후 조직의 형태학적 연구에서 부종, 기저막으로부터 내피세포의 탈락, 내피 방어벽 기능의 장애가 입증되었다<sup>2)</sup>. I/R에 대해 내피세포가 가

장 취약하고 민감하다는 것이 밝혀지면서 많은 생체의 실험 모델들이 개발되었는데<sup>3-5)</sup>, 인간 제대 정맥 내피세포(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)의 단층을 이용한 실험이 가장 널리 쓰이고 있다<sup>6)</sup>.

저산소증-재산소화(hypoxia-reoxygenation, H/R)에 노출된 HUVEC은 산화 스트레스(oxidant stress)를 경험하게 되는데, 활성 산소(reactive oxygen species, ROS)의 생성이 증가하고 oxidized(GSSG):reduced(GSH) glutathione의 비가 아주 상승하게 된다<sup>3-5, 7, 8)</sup>. 이 oxidant stress는 두 단계로 HUVEC에 중성구(polymorphonuclear leukocyte, PMN)의 부착을 증가시키는데, 초기 증가는 30분 후에 관찰되며 후기 정점은 재산소화 후 4시간에 일어난다<sup>9)</sup>. 이 두 단계의 반응은 redox imbalance(increased GSSG/GSH ratio)를 초래하는 약물에 노출된 정상 산소 농도하의 HUVEC에서도 일어난다<sup>7)</sup>. 초기 반응은 hydrogen peroxide와 platelet activating factor(PAF)의 생성과

**Table 1.** Clinical I/R Syndrome

Viscera : Ischemic hepatitis, Cholecystitis, Pancreatitis, Colitis, Gastritis, Intestinal strangulation, Embolization
Heart : Acute myocardial infarction, Cardiopulmonary bypass
Brain : Stroke, Brain injury, Subarachnoid hemorrhage
Limb : Vascular occlusion, injury, replantation
Kidney : Acute tubular necrosis
Transplant : Organ preservation
Systemic : Shock, Cardiac arrest, Washout

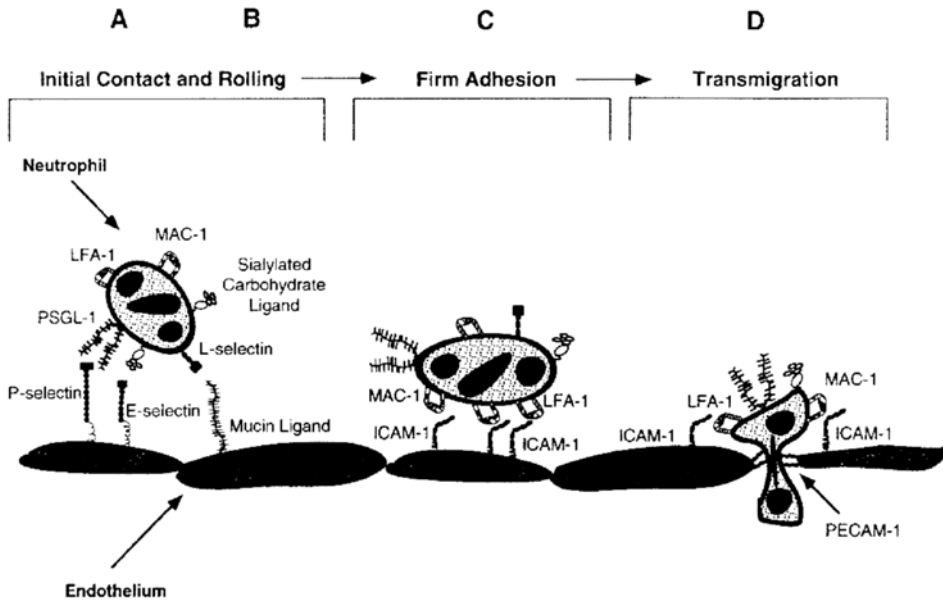
PAF에 의한 PMN상의  $\beta_2$ -integrin(CD11/CD18) 발현의 증가와 관계가 있다<sup>9, 10</sup>. 활성화된  $\beta_2$ -integrin은 HUVEC에 항상 발현되어 있는 intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)과 PMN을 급히 반응하게 한다. 후기 반응에서는 내피세포가 접착 반응에 훨씬 적극적으로 참여하게 되는데, ICAM-1 발현의 전사-의존성(transcription-dependent) 증가와 P- 및 E-selectin의 새로운 발현에 기인한다. 핵 전사 요소인 NF $\kappa$ B와 AP-1은 모두 H/R 후 수 시간 뒤의 HUVEC상의 접착 분자(adhesion molecule) 발현에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다<sup>9</sup>(Fig. 1).

PMN의 영향이 배제된 HUVEC 단층에서도 H/R 후의 내피세포 방어 기능의 장애가 입증되었지만<sup>11</sup>, PMN-HUVEC 접착이 이 반응을 얼마나 강화할 것인지, 또한 물리적 요인(shear stress)과 미세혈관 내 또는 주위에 존재하는 보조 세포(비만 세포, 대식세포, 혈소판)들이 H/R에 대한 HUVEC의 반응에 어떻게 관여하는지에 대해서 아직까지 잘 밝혀지지 않았다<sup>6</sup>.

## 2. 생체 내 연구

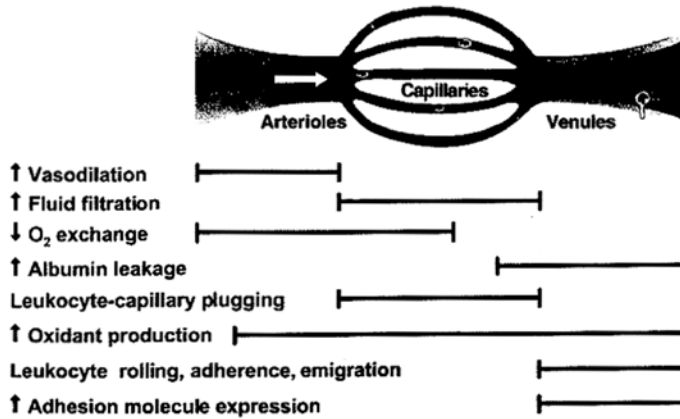
내피세포-의존성 반응이 I/R 후 혈관의 모든 분절에서 변화된다(Fig. 2). 동맥에서는 acetylcholine과 같은 물질에 대한 내피세포-의존성 혈관 확장이 약화되고<sup>12</sup>, 모세혈관에서는 느슨해진 내피세포 방어벽을 통한 체액의 과도 여과가 일어나게 된다<sup>13</sup>. 순환이 일어나는 모세혈관의 수적 감소와 조직 저산소증으로 나타나는 모세혈관 관류 장애는 점성이 강하고 활성화된 백혈구에 의한 모세혈관의 막힘, 부종과 일부 탈락된 내피세포에 의한 혈류 장애에 의해 초래된다<sup>14-16</sup>.

세정맥의 내피세포는 I/R에 가장 많은 영향을 최대로 받아 산화제 생성, 백혈구-내피세포 접착, 내피세포를 횡단하는 백혈구의 이동, 혈소판-백혈구 응집 등의 증가와 알부민의 혈관 외 누출의 증가가 특징적이다<sup>12, 17-20</sup>. 혈액-내피세포 접촉면에서 주로 일어나는 이러한 현상들은 세정맥에 인접한 간질에 정상적으로 분포하고 있는 세포들(비만 세포, 대식세포)의 활성화를 동반하게 되며, 이들 세포에서 생성된 활성 물질들이 허혈 후 조직에서 발견된다<sup>18, 19, 21</sup>.



**Fig. 1.** The four step model of neutrophil adhesion and transmigration across an endothelial monolayer under dynamic flow conditions at sites of inflammation. **(A)** Neutrophil tethering and **(B)** rolling(step 1 and 2) are mediated selectin-carbohydrate interaction. **(C)** Firm adhesion(step 3) follows if neutrophils encounter activating signals while rolling along the endothelium. Activation-dependent attachment of  $\beta_2$  integrins(Mac-1, LFA-1) on neutrophils to endothelial ICAM-1 supports this firm or secondary cell adhesion to the vessel wall. **(D)** Transmigration(step 4) does not necessarily accompany neutrophil adherence to the endothelium unless a favorable chemotactic gradient exists across the monolayer.

### Site-specificity of ischemia-reperfusion induced microvascular dysfunction



**Fig. 2.** All segments of the microvasculature are affected by ischemia-reperfusion. However, each segment responds in a site-specific manner, as indicated by the bars that parallel one or more segments of a representative microvascular unit.

허혈 후 소정맥으로의 과도한 백혈구의 동원은 내피세포와 백혈구의 표면에 있는 접착 분자 발현의 증가에 기인한다. 중화 단항체(neutralizing monoclonal antibody)나 접착 분자가 결핍된 생쥐를 이용한 실험을 통하여 P-selectin이 허혈 후 소정맥에서 leukocyte rolling의 주된 수용체임을 알게 되었다<sup>22, 23</sup>. 허혈 후 소정맥에서 급속히(30분 이내) 증가한 P-selectin 발현에 대한 생체 내에서의 측정 결과는 이러한 가능성을 뒷받침한다<sup>24</sup>. I/R 후 세정맥에서 관찰되는 백혈구의 초기 굳건한 접착은 백혈구상의  $\beta_2$ -integrin과 내피세포상의 ICAM-1 사이의 상호작용에 의해 일어난다<sup>17, 20, 22</sup>. H/R 후의 PMN-HUVEC 접착에 대한 연구에서 재산소화 후 수 시간 동안에 관찰된 접착 상호작용은 ICAM-1, P- 및 E-selectin의 전사 의존성 발현(transcription dependent expression)에 의한 것으로 밝혀졌지만<sup>9</sup>, 이것들을 입증할 생체 내 모델에서의 연구 결과가 별로 없는 실정이다<sup>24</sup>.

#### I/R에 의한 미세혈관 기능 장애의 기전

내피세포와 허혈 조직 내에 침윤된 백혈구로부터 ROS의 생산 증가가 미세혈관에서 재관류 손상의 주된 요소이며 속도 조절 요소인 것 같다. 이들 ROS는 적어도 3가지 다른 기전: 1) 세포성 지질, 단백 및 핵

산의 산화를 통한 내피세포의 세포독성을 유발, 2) 염증 매개 물질의 합성을 촉진하고 내피세포에서 접착 분자의 합성을 증가시킴, 3) 내피세포-유래 nitric oxide의 불활성 등을 통하여 I/R에 의한 미세혈관 반응을 매개할 수 있다<sup>25</sup>. 생체 내(H/R) 및 외(I/R) 모델을 이용한 연구 결과를 보면 재관류(재산소화) 후 내피세포에서 생성된 ROS의 유입은 세포독성을 유발하지 않는 것 같다<sup>3, 9</sup>. 그러나, 재관류 동안 생성된 ROS는 미세혈관 내로 백혈구의 동원과 활성화를 돕는 일련의 작용을 유발하는 신호 분자(signalling molecule)로써 작용하는 것 같다<sup>26</sup>.

허혈 후 내피세포에 의해 만들어지는 ROS의 출처에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 일부 보고<sup>9, 12, 27</sup>에서는 내피세포 관련 xanthine oxidase가 허혈 초기에 ROS의 중요한 근원이 된다고 하였다. 즉 xanthine oxidase 억제제를 투여하면 I/R 후 세정맥 내피세포로부터 oxidant 생성의 증가를 차단하였고<sup>12</sup>, H/R 후 관찰되는 초기(30분) PMN/HUVEC 접착<sup>9</sup> 및 재순환 후 1-2시간에 관찰되는 세정맥에서의 백혈구 부착도 효과적으로 억제되었다<sup>28, 29</sup>. 비록 접착 분자 특이 단항체(예, anti-ICAM-1)로 백혈구-내피세포 접착을 예방함으로써 재관류 수 시간 후에 관찰되는 ROS의 생성을 약화시킬 수 있지만, I/R에 의해 생기는 초기 산화 스트레스를 약화시키는데는 효과적

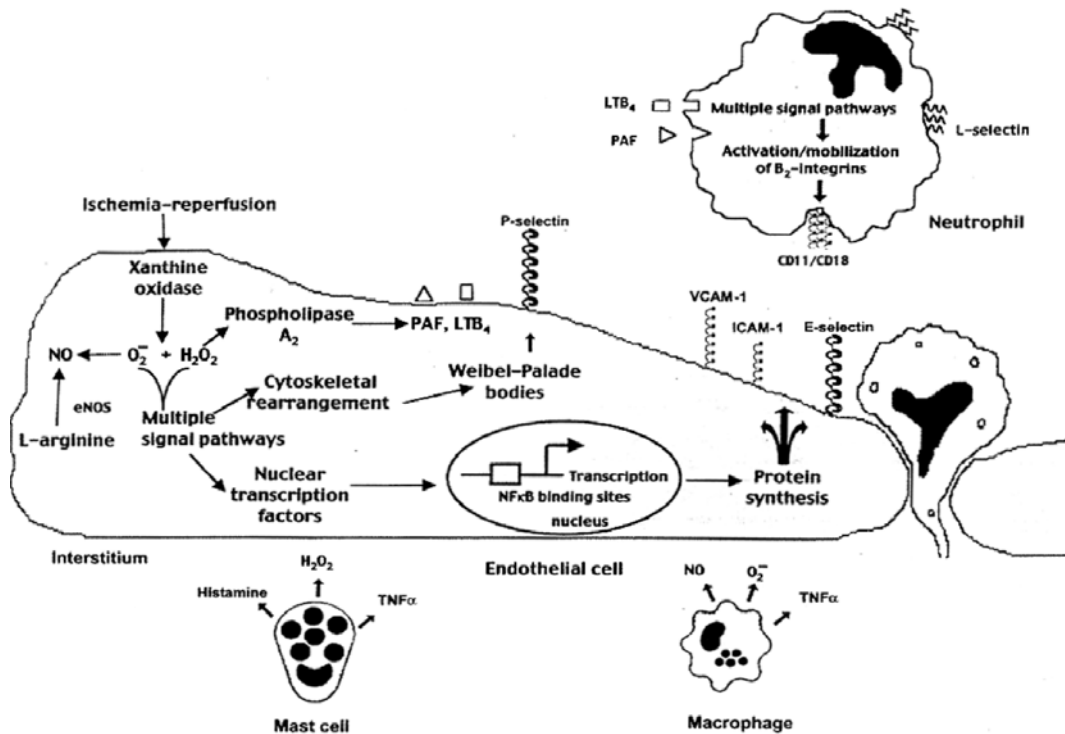
이지 못했다. 이러한 관찰들은 I/R 후의 ROS 생성이 두 단계로 일어난다는 주장과 일치한다. 즉 초기 산화 스트레스는 xanthine oxidase 활성화와 연관이 있고, 후기 ROS 생성은 부착된 활성화 백혈구와 관련이 있다는 것이다<sup>27)</sup>.

허혈 후 조직에서 일어나는 두 단계의 ROS 생성은 서로 다른 과정: 1) leukotriene B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)와 PAF와 같은 염증 매개물의 oxidant-mediated production, 2) 이미 형성된(또는 저장된) P-selectin의 내피세포 표면으로의 이동, 3) 다른 내피세포 부착 분자(예, E-selectin, ICAM-1)의 생합성을 자극하는 핵전사 요소(NF-κB)의 활성화 등과 연관이 있어 보인다(Fig. 3).

P-selectin의 급속한 발현은 세정맥에서 rolling leukocyte의 초기 동원을 초래한다<sup>3, 22, 24)</sup>. LTB<sub>4</sub>와 PAF은 rolling leukocyte 상의 β<sub>2</sub>-integrin(CD11b/CD<sup>18</sup>) 발현을 증가시키고, ICAM-1에 백혈구를 더욱 견고히 부착하게 한다<sup>10, 18, 19)</sup>. 허혈 후 장간막 세정맥

에서 30초 이상 부착된 백혈구의 약 20%가 이웃 간질 조직으로 이동한다고 한다. 세정맥에서 이러한 백혈구의 rolling, 부착, 이주 과정이 재관류 후 수시간 동안 지속되는데, 이것은 백혈구상의 β<sub>2</sub>-integrin 활성화/발현을 위해 내피세포에서 장시간 동안 매개 물질을 생성한다는 것과 내피세포 상의 E-selectin 및 ICAM-1에 대한 oxidant-induced, transcription-dependent upregulation이 있음을 의미한다.

Superoxide와 hydrogen peroxide의 생산은 허혈 후 미세혈관의 모든 분절에서 증대된다. 내피세포나 백혈구에 의한 ROS 생성의 촉진은 I/R 후 세정맥에서 관찰되는 acetylcholine에 대한 내피세포-의존성 혈관 확장의 장애와 백혈구에 의한 모세혈관의 막힘과 관계가 있다<sup>30, 31)</sup>. 백혈구나 내피세포 접착 분자에 유전적으로 결함이 있는 생쥐는 I/R 후 내피세포-의존성 혈관 확장의 장애를 보이지 않았고, 모세혈관 순환에 있어 극적인 개선을 보였다<sup>15, 32)</sup>. 또한 superoxide dismutase의 과도한 발현이 있는 변이 생쥐의



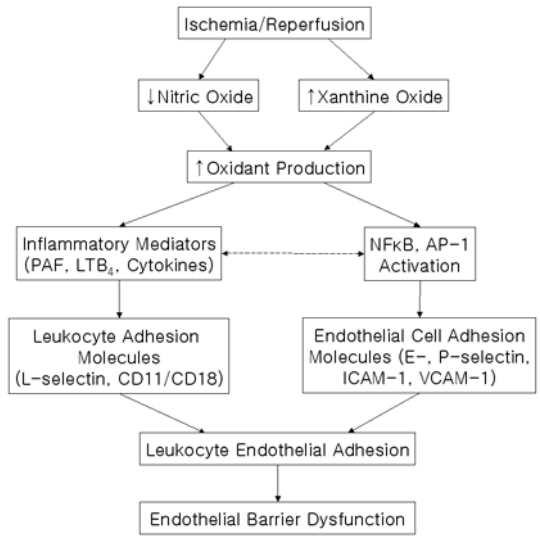
**Fig. 3.** Molecular basis for the oxidant stress, diminished nitric oxide bioavailability, increased inflammatory mediator production, and enhanced adhesion molecule expression in endothelial cells exposed to ischemia-reperfusion(or hypoxia-reoxygenation). These responses promote the activation of leukocytes and their subsequent adhesion to endothelial cells.

허혈 후 조직에서도 백혈구-모세혈관 막힘의 감소를 의미하는 모세혈관 관류의 개선이 보고되었다<sup>30)</sup>. 세동맥, 모세혈관 및 세정맥의 내피세포- 의존성 과정에서 I/R에 의해 유발된 변화를 매개하는 superoxide의 역할은 nitric oxide의 생체 유용성의 감소와 관련이 있다고 한다. NO synthase 억제제는 I/R 후 관찰되는 대부분의 미세혈관 이상을 유발할 수 있으며, superoxide dismutase(SOD)는 허혈 후 미세혈관에서의 반응을 약화시킬 수 있기 때문에, I/R에 의한 superoxide의 증대는 nitric oxide의 불활성을 초래하고, 이것이 I/R 후 변형된 내피세포 의존성 반응을 초래한다고 제안되었다<sup>33)</sup>. 또한 허혈 후 조직에 NO를 계속 공급했을 때 I/R-유도 미세혈관 및 미세혈관 주위의 이상이 대부분 차단됨이 관찰되었다<sup>34)</sup>(Fig. 4).

HUVEC 단층을 이용한 실험에서 세정맥과 전 장기에서 내피세포의 방어벽 기능이 저하되었음이 밝혀졌는데, 혈류 저항<sup>13)</sup>과 알부민의 혈관 외 누출<sup>17)</sup>이 증가하거나 혈장 단백질에 대한 osmotic reflection coefficient의 감소<sup>35)</sup> 등의 현상으로 나타나게 된다. 그러나 SOD와 같은 내피세포에서의 ROS 생성을 차단하는 약제나 ICAM-1 특이 단항체와 같은 혈관 내피세포에 백혈구 부착을 차단하는 약물이 I/R에 의한 미세혈관의 투과성 증가를 효과적으로 차단하였다<sup>27)</sup>. 장간막 세정맥을 이용한 실험을 통하여 세정맥으로의 백혈구 이주가 I/R에 의한 내피세포의 방어벽 기능 장애의 속도 제한 인자로 제시된 바 있으며, 세정맥에서 알부민 누출의 정도도 내피세포에 부착되거나 혈관 밖으로 빠져나간 백혈구의 수와 아주 밀접한 관계가 있음도 관찰되었다<sup>17)</sup>. 이러한 결과는 백혈구의 부착과 혈관 밖으로의 이주를 효과적으로 억제하는 접착 분자에 대한 단항체가 I/R에 의한 알부민의 누출을 감소시킴으로써<sup>27)</sup> 더욱 명확해졌다. 따라서 xanthine oxidase에 의한 oxidant 생성, 염증 매개 물질, 그리고 백혈구-내피세포 접착 등의 상호작용(Fig. 3)을 이해함으로써 I/R에 의한 내피세포의 방어벽 기능의 장애를 완화시키는 다양한 종류의 약물의 작용 기전을 설명할 수 있으리라 사료된다.

**요 약**

미세혈관의 모든 분절(세동맥, 모세혈관, 세정맥)에 있는 내피세포의 기능은 허혈-재관류(ischemia-re-



**Fig. 4.** Mechanism proposed to explain the recruitment of leukocytes in postcapillary venules elicited by ischemia/reperfusion.

perfusion)에 노출시 장애가 발생하게 되는데, 세동맥에서는 혈관확장 능력이 떨어지고, 모세혈관에서는 체액 여과 및 백혈구에 의한 혈관의 막힘(leukocyte plugging)이 증가되며, 세정맥에서는 백혈구-내피세포 접착(leukocyte-endothelial cell adhesion)과 단백질 혈관 외 누출이 증가한다. 활성 산소(reactive oxygen species)와 nitric oxide의 생산의 불균형은 이들 반응을 촉진시키며, 심혈관 질환의 위험 인자인 hypercholesterolemia, 당뇨병, 고혈압 등은 I/R에 대한 미세혈관 반응을 더욱 악화시킨다.

**참 고 문 헌**

- 1) Grace PA, Mathie RT. Ischemia-reperfusion injury. London : Blackwell Science Co, 1999.
- 2) Oliver M, Specian RD, Perry MA, Granger DN. Morphological assessment of leukocyte-endothelial cell interactions in mesenteric venules subjected to ischemia and reperfusion. Inflammation 1991;15:331-46.
- 3) Inauen W, Granger DN, Meininger DJ, Schelling MD, Granger HJ, Kvietys PR. An in vitro model of ischemia-reperfusion induced microvascular injury. Am J Physiol 1990;259:G134-9.
- 4) Ratych RE, Chuknyiska RS, Bulkley GB. The primary localization of free radical generation after anoxia/reoxygenation in isolated endothelial

- cells. *Surgery* 1987;102:122-31.
- 5) Zweier JL, Kuppusamy P, Thompson-Gorman S, Klunk D, Luttly GA. Measurement and characterization of free radical generation in reoxygenated human endothelial cells. *Am J Physiol* 1994;266:C700-8.
  - 6) Kvietys PR, Granger DN. Endothelial cell monolayers as a tool for studying microvascular pathophysiology. *Am J Physiol* 1997;273:G1189-99.
  - 7) Kokura S, Wolf RE, Yoshikawa T, Granger DN, Aw TY. Molecular mechanisms of neutrophil-endothelial cell adhesion induced by redox imbalance. *Circ Res* 1999;84:516-24.
  - 8) Terada LS. Hypoxia-reoxygenation increases O<sub>2</sub> efflux which injures endothelial cells by an extracellular mechanism. *Am J Physiol* 1996;270:H945-50.
  - 9) Ichikawa H, Flores S, Kvietys PR, Wolf RE, Yoshikawa T, Granger DN, et al. Molecular mechanism of anoxia/reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Circ Res* 1997;81:922-31.
  - 10) Yoshida N, Granger DN, Anderson DC, Rothlein R, Lane C, Kvietys PR. Anoxia/reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1992;252:H1891-8.
  - 11) Inauen W, Payne DK, Kvietys PR, Granger DN. Hypoxia/reoxygenation increases the permeability of endothelial cell monolayers: role of oxygen radicals. *Free Radic Biol Med* 1990;9:219-23.
  - 12) Kurose I, Wolf RE, Grisham MB, Granger DN. Hypercholesterolemia enhances oxidant production in mesenteric venules exposed to ischemia-reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1583-8.
  - 13) Harris NR, Granger DN. Neutrophil enhancement of reperfusion-induced capillary fluid filtration associated with hypercholesterolemia. *Am J Physiol* 1996;271:H1755-61.
  - 14) Engler RL, Schmid-Schonbein GW. Leukocytes in capillary networks. In: Granger DN, Schmid-Schonbein GW, editors. *Physiology and Pathophysiology of Leukocyte Adhesion*. New York: Oxford University Press Co, 1995:339-58.
  - 15) Horie Y, Wolf R, Anderson DC, Granger DN. Hepatic leukostasis and hypoxic stress in adhesion molecule deficient mice after gut ischemia-reperfusion. *J Clin Invest* 1997;99:781-8.
  - 16) Skalak R, Skalak TC. Flow behavior of leukocytes in small tubes. In: Granger DN, Schmid-Schonbein GW, editors. *Physiology and Pathophysiology of Leukocyte Adhesion*. New York: Oxford University Press Co, 1995:97-115.
  - 17) Kurose I, Anderson DC, Miyasaka M, Tamatani T, Paulson JC, Todd RF, et al. Molecular determinants of reperfusion induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage. *Circ Res* 1994;74:336-43.
  - 18) Kurose I, Argenbright LW, Wolf R, Liao L, Granger DN. Ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction: role of oxidants and lipid mediators. *Am J Physiol* 1997;272:H2976-82.
  - 19) Lehr HA, Gohlmann A, Nolte D, Keppler D, Messmer K. Leukotrienes as mediators in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model of the hamster. *J Clin Invest* 1991;87:2036-41.
  - 20) Vollmer B, Glasz J, Menger MD, Messmer K. Leukocytes contribute to hepatic ischemia/reperfusion via ICAM-1 mediated venular adherence. *Surgery* 1995;117:195-200.
  - 21) Kubes P, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions invoked by mast cells. *Cardiovasc Res* 1996;32:699-708.
  - 22) Kube P, Kurose I, Granger DN. Nitric oxide donors prevent integrin-induced leukocyte adhesion, but not P-selectin-dependent rolling in postischemic venules. *Am J Physiol* 1994;267:H931-7.
  - 23) Zibari GB, Brown MF, Burney DL, Granger N, McDonald JC. Role of P-selectin in the recruitment of leukocytes in mouse liver exposed to ischemia and reperfusion. *Transplantation Proc* 1998;30:2327-30.
  - 24) Eppihimer MJ, Russell J, Anderson DC, Epstein CJ, Laroux S, Granger DN. Modulation of P-selectin expression in the post-ischemic intestinal microvasculature. *Am J Physiol* 1997;273:G1326-32.
  - 25) Grisham MB, Granger DN, Lefer DL. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Rad Biol* 1998;25:404-33.
  - 26) Grisham MB, Hernandez LA, Granger DN. Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am J Physiol* 1986;251:G567-74.
  - 27) Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1998;255:H1269-75.
  - 28) Granger DN, Benoit JN, Suzuki M, Grisham MB. Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1989;257:G683-8.
  - 29) Suzuki M, Grisham MB, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell adhesive interaction: role of xanthine oxidase-derived oxidants. *J Leuk Biol* 1991;50:488-94.

- 30) Horie Y, Wolf R, Flores SC, McCord JM, Epstein CJ, Granger DN. Transgenic mice with increased copper/zinc-superoxide dismutase activity are resistant to hepatic leukostasis and capillary no-reflow after gut ischemia/reperfusion. *Circ Res* 1998;83:691-6.
  - 31) White CR, Darley-Usmar V, Berrington WR, McAdams M, Gore JZ, Thompson JA, et al. Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996;93:8745-9.
  - 32) Banda MA, Lefer DJ, Granger DN. Postischemic endothelium-dependent vascular reactivity is preserved in adhesion molecule-deficient mice. *Am J Physiol* 1997;273:H2721-5.
  - 33) Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Nat Acad Sci* 1991;88:4651-5.
  - 34) Kurose I, Wolf R, Grisham MB, Granger DN. Modulation of ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction by nitric oxide. *Circ Res* 1994;74:376-82.
  - 35) Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981;81:22-9.
-