

급성 폐렴에 의한 패혈증 환자에서 Aminophylline이 혈중 호중구의 과산화물 음이온 유리에 미치는 영향

순천향대학교 의과대학 내과학교실

김용훈 · 박준영 · 차미경 · 이상무
김현태 · 어수택 · 정연태 · 박춘식

== Abstract ==

The Effects of Aminophylline on the Superoxide Anion Generation of Neutrophils from Established Human Sepsis Caused by Acute Pneumonia

Yonghoon Kim, M.D.,* Junyoung Park, M.D., Mikyong Cha, M.D., Sangmoo Lee, M.D.,
Hyeontae Kim, M.D.,* Sootaek Uh, M.D., Yeontae Chung, M.D. and Choonsik Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Soonchunhyang University, Chonan* and Seoul, Korea*

Background: The Microbicidal and cytotoxic activities of neutrophils are to a large extent dependent on a burst of oxidative metabolism which generates superoxide anion, hydrogen peroxide, and other reactive products of oxygen. The respiratory burst of PMN is initiated by intracellular calcium mobilization that follows immune or particular stimulation and is very sensitive to modulation by c-AMP or adenosine. Despite its antagonism against adenosine, earlier study has demonstrated potent theophylline inhibition of the PMN respiratory burst at variable ranges of blood concentrations of theophylline in the healthy normal volunteers and in the septic animals pretreated or early post-treated with aminophylline (AMPH) or pentoxifylline. However it is unclear whether theophylline inhibits the superoxide generation or not in the established human sepsis caused by acute pneumonia, as taking into consideration of the fact that full activation of neutrophils have occurred within minutes after the septic insult in the animal experiments.

Methods: We measured the O₂ generation of peripheral arterial neutrophils obtained from 11 human septic subjects caused by acute pneumonia before and 1 hour after completion of continuous AMPH infusion. Patients were identified and studied within 48 hour of admission.

All subjects were administered an intravenous loading and maintenance dose of AMPH. The generation of O₂ was measured at a discrete time point (60 min) by the reduction of ferricytochrome c. PMA (10 µg/ml) was used as a stimulating agent. PMNs were isolated at a concentration of 2×10⁶ cells/ml. The arterial oxygen tension, blood pressure and heart rates were also checked to evaluate the systemic effects of AMPH in the acute pneumonia.

Results: The mean serum concentration of AMPH at 60 minutes was 8.8±0.6 µg/ml. Sixty minutes after AMPH infusion the generation of O₂ was decreased from 0.076±0.034 to 0.013±0.004 (OD) (p<0.05) and from 0.177±0.044 to 0.095±0.042 (OD) (p<0.01) in the resting and stimulated PMNs respectively. PaO₂ was not changed after AMPH infusion.

Conclusion: AMPH may compromise host defense by significant inhibition of neutrophil release of superoxide anion and it had no effect on improving PaO₂ in the acute pneumonia.

Key Words: Aminophylline, Superoxide Anion, Sepsis, Pneumonia, Cyclic AMP

서 론

호중구에 의한 인체내 방어기전으로서의 살균작용 또는 병리기전으로서의 세포독성반응은 호중구의 호흡폭발(respiratory burst)에 의한 과산화물 음이온(super-oxide anion) 등 각종 산소기의 유리에 크게 의존하고 있다^{1,2)}.

호중구의 호흡폭발은 면역학적인 자극이나 내독소같은 기타의 비특이적 자극에 의해 Ca^{++} 이 세포내로 이동함으로써 시작되고³⁾ 이과정은 adenosine이나 prostaglandin E2 또는 isoproterenol같은 세포내 cAMP 농도를 상승시키는 물질에 의하여 억제될 수 있다⁴⁻⁶⁾. 한편 theophylline은 치료적 혈중 농도에서는 adenosine에 길항적으로 작용하는 것으로 일반적으로 알려져 있으나 이 역시 호중구의 산소기 유리 및 혈관내피 세포에 대한 부착성(adherence)을 억제한다는 일부 보고도 있다^{6,7)}. 그러나 이러한 결과는 정상인에게서 얻어진 말초 호중구나⁸⁾ 실험적으로 패혈증 상태가 유발되기전 aminophylline (AMPH) 전처치를 하여⁹⁾ 얻어진 결과로서 이미 세균에 감염되어 수 시간이 지나 패혈증 증상을 보이는 환자에서의 연구는 국내 외적으로 아직 문헌보고가 없다. 따라서 저자들은 패혈증 증상을 보이는 폐렴 환자를 대상으로 AMPH정주가 말초 동맥혈 호중구의 산소기 유리에 미치는 영향을 파악하고 동맥혈 산소 분압과 혈압, 맥박을 비교하여 AMPH의 급성 폐렴 환자에서의 임상적 의의를 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

급성 폐렴 환자로서 입원 48시간 이내에 1) 방사선 소견에서 폐렴의 소견이 있고, 2) 혈액 또는 늑막, 객담등에서 세균이 배양되며, 3) 체온이 38°C 이상 혹은 35°C 이하이고, 4) 말초혈액에서 백혈구수가 12×10^9 cells/l 또는 3×10^9 cells/l, 또는 20% 이상의 미숙호중구가 보이는 패혈증 증상의 환자군을 대상으로 하였다.

2. 방 법

AMPH의 정주는 부하량 6 mg/kg을 30분간에 걸쳐 투여하고 유지량은 1 mg/kg/hr으로 한 시간 동안 계속

투여하였다.

호중구는 AMPH를 정주하기 전 및 계속 정주후 60분째의 동맥혈 20 ml를 각기 heparin과 EDTA로 처리한 플라스틱 주사기로 얻어 6% dextran-70 용액에서 적혈구를 제거한 다음 Ficoll Hypaque 용액에 중첩, 500 g에서 30분간 원심분리하여 얻었다. 과산화물 음이온의 측정에는 호중구를 2×10^6 /ml로 정량하여 37°C에서 60분 배양후 얻은 상층액에서 사이토크롬 c 환원법을 이용, 분광측정기로 550 nm에서 측정하였다. 호중구는 Hank's balanced salt solution 배지에서 phorbol myristate acetate (PMA) 10 μ g/ml로 자극하였다. 분리된 호중구의 순도는 99%였고 생존도는 trypan blue exclusion test상 95% 이상이었다.

동맥혈 산소 분압 및 환자의 혈액과 맥박은 각기 AMPH를 정주하기 직전 및 계속 정주 60분직후 측정하였고 혈청내 AMPH 농도는 형광면역측정법을 이용, AMPH 계속 정주 60분후 정맥혈에서 측정하였다.

3. 유의성 검정

Statview 512+(Brain Power, Inc., Calavasa, CA) 통계 package를 이용, 비모수적 검정으로 Wilcoxon signed-rank test를 양군간에 적용하였고, P값이 0.05 이하 일때 유의성을 인정하였다.

결 과

대상군의 성별은 남자가 10예, 여자가 1예로 모두 11예였으며 평균연령은 47.8 ± 16.7 세였다. 실험전 동맥혈 산소분압은 실내공기에서 49.2 ± 2.7 mmHg로 hypoxic score (PaO₂/FiO₂)는 234.3 ± 13.1 이었고 이중 3례에서 기계호흡을 적용하였다.

AMPH 계속정주후 60분째에 혈청내 AMPH 농도는 6.6에서 12.6 μ g/ml의 분포를 보였고 평균값은 8.8 ± 0.6 μ g/ml이었다(Table 1).

AMPH 정주전의 과산화물 음이온은 안정상태의 호중구에서 0.076 ± 0.034 (OD)로서 정주후에는 0.013 ± 0.004 (OD)로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$) (Table 1, Fig. 1). AMPH 정주전후의 호중구 자극상태에서의 과산화물 음이온은 각기 0.177 ± 0.44 (OD), 0.095 ± 0.042 (OD)로서 역시 AMPH 정주후 유의하게 감소하였다($p < 0.01$) (Table 1, Fig. 2).

Table 1. Superoxide Anion Generation (OD) in the Resting and Stimulated PMNs Before and After AMPH Infusion and Serum AMPH Concentration

Patient	AMPH Conc. (ug/ml)	Resting PMNs		Stimulated PMNs	
		Before	After	Before	After
1	10.5	0.070	0.005	0.550	0.110
2	9.0	0.070	0.005	0.090	0.000
3	11.4	0.400	0.010	0.750	0.400
4	8.5	0.060	0.010	0.110	0.020
5	12.6	0.080	0.000	0.015	0.500
6	7.0	0.080	0.000	0.140	0.120
7	6.9	0.010	0.080	0.110	0.055
8	10.0	0.010	0.080	0.020	0.070
9	6.6	0.080	0.035	0.120	0.065
10	8.1	0.000	0.000	0.250	0.000
11	6.7	0.077	0.020	0.277	0.060
Mean	8.8	0.076	0.013	0.177	0.095
SEM	0.6	0.034	0.004	0.044	0.042

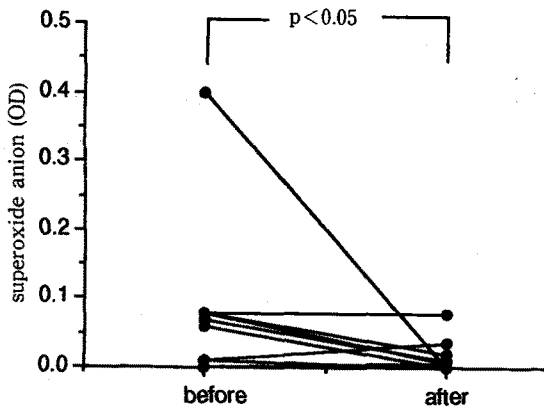


Fig. 1. Generation of superoxide anion of resting PMNs before and after AMPH infusion.

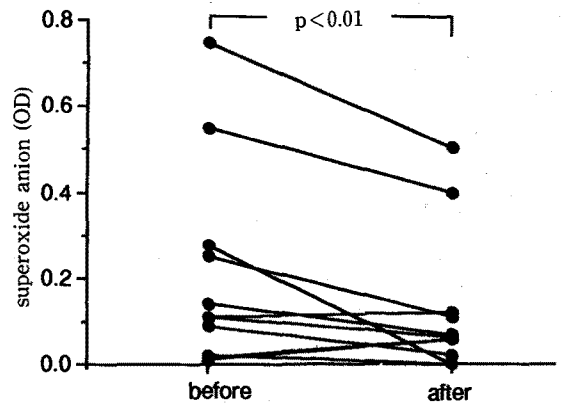


Fig. 2. Generation of superoxide anion of stimulated PMNs before and after AMPH infusion.

AMPH 정주전후의 hypoxemic score로 나타낸 동맥 혈산소분압은 각기 236.0 ± 40.7 , 231.6 ± 40.4 로 양군 간의 차이가 없었고 맥박 및 혈압 역시 양군간에 차이가 없었으나 맥박은 증가하고 혈압은 감소하는 경향을 보였다(Fig. 3, 4).

고 찰

호중구의 산소기 유리에 주역활을 하는 NADPH

oxidase의 활성화에는 phosphatidylinositide pathway에 의하여 활성화된 protein kinase C가 주된 역할을 하며 이 과정은 세포질내 cyclic AMP의 증가를 촉진시키는 물질 또는 adenylate cyclase 활성제를 투여함으로써 억제시킬 수 있다⁸⁻¹⁰. theophylline의 약리기전으로 제시되는 작용으로는 cAMP phosphodiesterase (PDE)의 억제¹¹ adenosine에 대한 길항작용^{12,13}, 그리고 세포질내로의 Ca^{++} 이동에 대한 변화 영향등을 들 수 있다. 그러나 theophylline은 유리혈장농도(free plas-

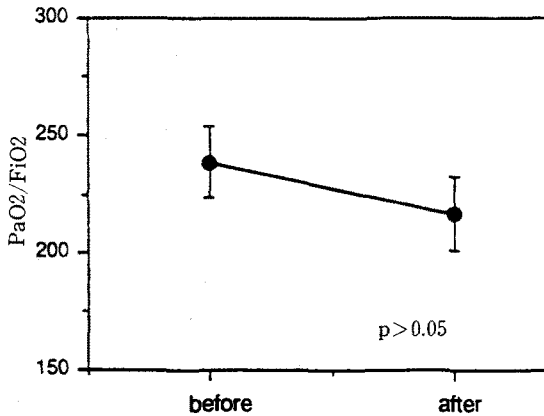


Fig. 3. Hypoxemic score before and after AMPH infusion.

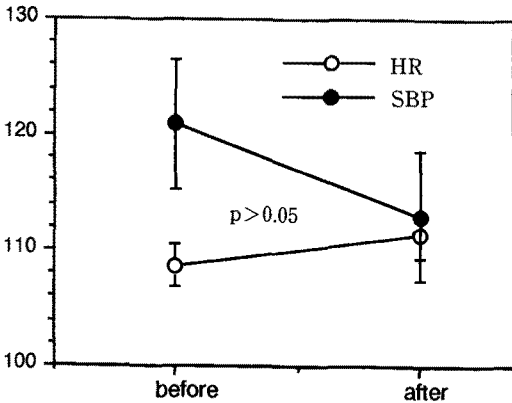


Fig. 4. Heart rates and blood pressure before and after AMPH infusion.

ma concentration)가 $50 \mu\text{M}$ (total plasma concentration of theophylline 약 $100 \mu\text{M}$ 또는 $18 \mu\text{g/ml}$)까지의 농도에 이르기까지는 PDE의 억제제는 거의 없다고 보고되어 있다¹⁴⁾. 나아가서 theophylline의 치료적 혈중 농도에서 즉 $10^{-5}\text{M} \sim 10^{-4}\text{M}$ 사이의 농도 ($1.8 \sim 18 \mu\text{g/ml}$)에서는 시험관 및 생체내 실험에서 오히려 adenosine에 길항적으로 작용하여 호중구나 호산구의 응집을 촉진시키고 lysosome 및 산소기 유리를 촉진시킨다는 보고도 있다¹⁵⁻¹⁷⁾. 또 시험관 실험에서 theophylline 2.5 mM ($450 \mu\text{g/ml}$) 이상의 농도에서 세포질 내 cAMP를 증가시킬수 있는 약제 즉 prostaglandin E1을 비롯한 E2, A1, A2, F2 α 를 단독 혹은 병합 투여하여 호중구의 식작용(phagocytosis)억제를 관찰할 수 있

었으나 이 경우 theophylline 1.25 mM ($225 \mu\text{g/ml}$) 농도에서는 식작용의 억제가 관찰되지 않았다는 연구 결과도 있어¹⁸⁾ theophylline의 농도에 따른 조직에 미치는 영향은 고농도일수록 항염증작용이 강화되는 것으로 보인다. 그러나 치료적 혈중농도에서도 염증 작용을 억제할 수 있다는 관찰도^{6,19,20)} 다수 보고되어 있다. 본 연구 역시 AMPH을 패혈증상태의 급성폐렴 환자에 투여시 일반적으로 알려진 치료적 혈중농도보다 다소 낮은 농도에서 ($8.8 \mu\text{g/ml}$) 호중구의 과산화물 음이온의 형성이 감소됨을 관찰할 수 있었다. Nowak 등¹⁹⁾은 AMPH의 혈중농도 $12 \mu\text{g/ml}$ 과 $20 \mu\text{g/ml}$ 에서 zymosan으로 활성화한 혈청하에서 호중구의 기능 및 분비능을 측정한 바 있다. 관찰결과 호중구의 화학주성 및 분자량 35,000 dalton 이하 단백질의 분비능이 각 농도에서 대조군에 비해 공히 감소함을 관찰하였다. Harada 등²⁵⁾은 AMPH 고농도 및 저농도로 각기 전처치한 Guinea pig에서 대장균을 이용 패혈증상태를 유발시키고 기관지 폐포세척 및 각 장기에서의 알부민투과성을 측정한 바 각 농도에서 알부민투과성이 현저히 감소함을 보고하여 AMPH이나 pentoxifylline같은 cAMP를 상승시키는 약제가 패혈증이나 급성성인성 호흡부전증의 경우에 초래되는 다장기부전증의 치료 또는 예방에 이용될 수 있는 가능성을 제시하였다. 뿐만 아니라 O'Neill 등²⁰⁾이 관찰한바 theophylline의 치료적 혈중농도 ($10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$) 하에서 정상인의 기관지 폐포세척에서 얻은 대식세포의 세포내 살균작용(intracellular killing effect)이 현저히 감소하고 산소기의 생성도 유의하게 감소하였으며 이는 theophylline의 농도에 역비례하는 현상을 보였다. 또 이 실험에서 유의해야 할 것은 식작용 자체는 변화가 없는 점으로 보아 AMPH의 역할에 관한 연구시 어떤 한가지 기능 또는 분비물의 측정만으로는 세포나 조직에 미치는 전체의 결과를 설명하기 어렵다는 점이

Nielson 등²¹⁾은 theophylline의 치료적 혈중농도에서 시험관 및 인체실험상 호중구의 호흡폭발억제를 관찰하였고 그 기전을 다음과 같이 설명하였다. 즉 1) adenylyl cyclase를 활성화시키는 isoproterenol과 병합투여시 isoproterenol 단독 투여때보다 호흡억제작용이 증폭되는 것으로 보아 theophylline에 의한 PDE 억제작용이 이 과정에 관계하였을 것으로 보며, 2) adenosine과 병합실험시 adenosine의 호흡폭발 억제작용이

theophylline과 병합 실험시는 억제되고 adenosine과 길항작용이 없고 PDE 억제작용만있는 enprofylline (3-propylxanthine)과는 adenosine의 효과가 증가되었다. 즉 theophylline의 A2 수용체에 대한 길항작용으로서는 오히려 adenylate cyclase의 활성화를 억제함으로써 cAMP 생성을 감소시켜 adenosine에 의한 호흡폭발 억제작용이 감소되며 이 과정으로 호중구의 호흡폭발전에 cAMP 및 PDE의 역할을 다시 확인할 수 있으며, 3) A23187에 의한 호중구활성화 자극시 배지의 Ca^{++} 농도를 변화시켜 theophylline의 세포질내의 Ca^{++} 분리 (sequestration)에 대한 감수성 이론을 실험한 결과 배지의 Ca^{++} 농도는 theophylline의 호중구 호흡폭발억제 작용에 영향을 미치지 못하였다. 따라서 이상의 관찰소견으로서 Nielson 등은 치료적 농도에서의 theophylline의 호흡폭발억제작용은 cAMP의 세포내 농도에 따른 결과, 즉 theophylline의 PDE 억제작용에서 기인하는 것으로 설명하였다.

또 theophylline은 치료적 농도에서는 폐조직내에서 cAMP의 가수분해억제작용은 5~6% 정도로 아주 작은 수준인것으로 알려져 있지만²¹⁾, 세포내 cyclic nucleotide는 호중구의 활성화시 세포구성조직에 재분포하기 때문에²²⁾, 호중구 세포내 전체의 cAMP의 변화를 측정하는 것만으로는 어떤 약제가 세포내 cAMP를 통한 세포전체에 미치는 영향을 정확히 평가할 수 없을 수도 있다. 즉 Pryzwansky 등²²⁾은 면역세포화학적방법에 의하여 호중구의 탐식작용초기에 cAMP는 자극이 가하여져 포식용해세포소체 (phagosome)가 형성되는 세포표면에만 뚜렷이 염색되는 현상을 관찰하였다. 즉 현재 일반적으로 cAMP 측정에 이용되는 Brown 등²³⁾에 의한 competitive binding assay는 세포내 전체 cAMP양을 측정하는 하되 호중구의 자극에 따른 cAMP의 세포내 재분포를 측정하지 못하므로 cAMP의 소량 변화가 세포의 어떤 부분에 어느 정도 localization되어 세포의 어떤 기능을 변화시킬지는 알 수 없다. 이상의 고찰 결과 AMPH 또는 pentoxifylline은 실험적으로 유발된 동물의 급성폐손상(acute lung injury)에서 폐혈관 투과성을 감소시켜¹⁻⁵⁾ 조직을 염증 작용으로부터 방어하는 기능을 가지고 있다고도 할 수 있겠으나 반면 호중구의 살균작용도 감소시킬 수도 있으므로 임상적으로 다장기 부전증의 증거가 없는 한 감염증세가 우세한 초기에는 가급적 사용을 억제하는 편이 좋으리라 사료된

다. 또한 본 연구 결과 AMPH의 투여로 저산소증의 호전은 기대할 수 없고 동물 실험에서 AMPH이 저혈압을 초래하는 것으로 밝혀져 있는 바와 같이^{7,28)} 저자들의 경우도 통계적 유의성은 없었으나 AMPH투여후 맥박은 다소 증가하고 혈압은 감소하는 경향을 보여 혈류동태가 불안정하거나 심혈관 질환이 있는 환자에서의 사용은 더욱 피해야 할 것으로 사료된다. 그러나 본 연구의 경우 호중구의 활성화 배지를 동일 환자의 혈청을 쓰지 않고 Hank's balanced salt solution을 사용하였기 때문에 혈중에 방어적 기전으로 유리 되어 있을 adenosine 및 혈관내피세포에서 유리된 호중구 비활성화물질등과의 상호작용을 평가할 수 없는 맹점을 가지고 있다고 볼 수 있다. 또 분리된 호중구가 비록 동맥혈에서 얻었다고 하나 폐조직에서 얻은 것이 아니므로 역시 호중구의 표적 장기내 직접적인 기능을 관찰하지 못했다는 문제점을 가지고 있어서 이상의 미비점을 보완한 연구가 다시 시도 되어야 할 것으로 보인다.

요 약

연구배경 : 호중구에 의한 인체내 방어기전으로서의 살균작용 또는 병리기전으로서의 세포독성반응은 호중구의 호흡폭발(respiratory burst)에 의한 과산화물음이온(superoxide anion) 등 각종 산소기의 유리에 크게 의존하고 있다.

Theophylline은 adenosine에 길항적으로 작용하지만 이역시 호중구및 혈관내피세포의 cAMP농도를 상승시켜 호중구의 산소기유리및 부착성(adherence)을 억제하는 것으로 보고되고 있다. 그러나 이러한 결과는 정상인에게서 얻어진 말초 호중구나 실험적으로 패혈증상태가 유발된후로부터 수분내의 동물을 대상으로 얻어진 결과로써 이미 세균에 감염되어 수시간이 지나 패혈증 증상을 보이는 환자에서의 연구는 국내외적으로 아직 보고된 바 없어 패혈증 증상을 보이는 급성폐렴환자에서 aminophylline (AMPH) 정주전후의 말초동맥혈 호중구에서의 과산화물 음이온유리 측정과 동맥혈 산소분압, 맥박 및 혈압을 비교하여 AMPH의 급성 폐렴 환자에게의 임상적 의의를 알아보하고자 하였다.

방법 : 패혈증 증상을 보이는 폐렴 환자 11예를 대상으로 AMPH를 정주하기전 및 계속 정주후 60분후의 동맥혈 호중구 $2 \times 10^6/ml$ 를 분리, 사이토크롬 c 환원법으로

과산화물 음이온을 측정하고 또 각기의 말초호중구수의 변화 및 임상상태를 비교하여 다음의 결과를 얻었다. 호중구의 자극은 PMA 10 μ l/ml로 유발하였다.

결과 :

1) AMPH 정주 60분후의 AMPH 혈중 농도는 $8.8 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ 이었다.

2) AMPH 정주전의 과산화물 음이온은 안정상태의 호중구에서 $0.076 \pm 0.034(OD)$ 로서 정주후에는 $0.013 \pm 0.004(OD)$ 로 유의하게 감소하였다($P < 0.05$).

3) AMPH 정주전후의 호중구 자극상태에서의 과산화물 음이온은 각기 $0.177 \pm 0.044(OD)$, $0.095 \pm 0.042(OD)$ 로서 역시 AMPH 정주후 유의하게 감소하였다($p < 0.01$).

4) AMPH 정주전후의 말초호중구수와 혈압, 맥박 및 동맥혈산소분압은 양군간에 차이가 없었다.

결론 :

1) 급성 폐렴환자에서의 AMPH 사용은 호중구의 호흡폭발을 감소시켜 방어기전으로서의 호중구의 역할을 억제할 것으로 생각되며 임상적으로 다장기 부전증의 증거가 없는 한 감염증세가 우세한 폐렴초기에는 가급적 사용을 억제하는 편이 좋으리라 사료된다.

2) AMPH 사용으로 인한 동맥혈산소분압은 호전은 기대할 수 없고 맥박의 상승 및 혈압의 감소 경향이 있어 혈류동태가 불안정하거나 심혈관 질환이 있는 환자에서의 사용은 피해야 할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Lehrer RI, Ganz T, selsted ME, Babior BM, Curnutte JT: Neutrophils and host defense. *Ann Intern Med* **109**:127, 1988
- 2) Malech HL, Gallin JI: Neutrophils in human diseases. *N Engl J Med* **317**:687, 1987
- 3) Schell-Frederick E: Stimulation of the oxidative metabolism of polymorphonuclear leukocytes by the calcium inophore A23187. *FEBS Lett* **48**:37, 1974
- 4) Lehmeyer JE, Johnston RB Jr: Effect of anti-inflammatory drugs and agents that elevate intracellular cyclic AMP on the release of toxic oxygen metabolites: Studies in a model of tissue bound IgG. *Clin Immunol Immunopathol* **9**:482, 1987
- 5) Crostein BN, Kramer SBB, Weissman G, Hirschhorn: Adenosine: An physiological modulator of super-

- oxide anion generation by human neutrophils. *J Exp Med* **158**:1160, 1978
- 6) Nielson CP, Crowley JJ, Cusack BJ, Vestal RE: Therapeutic concentrations of theophylline and enprofylline potentiate catecholamine effects and inhibit leukocyte activation. *J Allergy Clin Immunol.* **78**:660, 1986
- 7) Harada H, Ishizaka A, Yonemaru M, Mallick AA, Hatherill JR, Zheng H, Killi CM, O'Hanley PT, Raffin TA: The effects of aminophylline and pentoxifylline on multiple organ damage after *Escheria coli* sepsis. *Am Rev Respir Dis* **140**:974, 1989
- 8) Nischzuka Y: Studies and perspectives of protein-kinase C. *Science* **233**:305, 1986
- 9) Simchowit L, Mehta J, Spilberg J, Atkinson JP: Induction of a transient elevation in intracellular levels of adenosine-3', 5'-cyclic monophosphate by chemotactic factors: an early event in human neutrophil activation *J Immunol* **124**:1482, 1980
- 10) Simchowit L, Spilberg J, Atkinson JP: Evidence that the functional responses of human neutrophils occur independently of transient elevations in cyclic AMP levels: *J Cyclic Nucleotide Protein Phosphor Res* **9**:35, 1983
- 11) Butcher RW, Sutherland EW: Adenosine-3', 5' -phosphate in biological materials. I. Purification and properties of cyclic 3', 5' -nucleotide phosphodiesterase and use of this enzyme to characterize adenosine-3', 5' -phosphate in human urine. *J Biol Chem* **237**:1244, 1962
- 12) Fredholm BB: Theophylline actions on adenosine receptors. *Eur J Respir Dis* **109**:29, 1980
- 13) Kolbec RC, Speir WA, Carrier GO, Bransome ED Jr: Apparent irrevalence of cyclic nucleotides to the relaxation of tracheal smooth muscle induced by theophylline. *Lung* **156**:173, 1979
- 14) Rall TW: Evolution of the mechanism of action of methylxathines: from calcium mobilizers to antagonists of adenosine receptors. *Pharmacology* **24**:277, 1982
- 15) Scheichel CJ, Thomas LL: Methylxathine bronchodilators potentiate multiple human neutrophil functions. *J Immunol* **138**:1896, 1987
- 16) Gruber DF, O'Hallorane KP, Farese AM: Aminophylline induced oxidative metabolism in isolated canine polymorphonuclear leukocytes. *Immunopharmacol-Immunotoxicol* **11**:151, 1989

- 17) Yukawa T, Kroegel C, Chanez P, Dent G, Ukena D, Chung KF, Barnes PJ: Effect of theophylline and adenosine on eosinophil function. *Am Rev Respir Dis* **140**:327, 1989
- 18) Cox JP, Karnovsky ML: The depression of phagocytosis by exogenous cyclic nucleotides, prostaglandins, and theophylline. *J Cell Biol* **59**:480, 1973
- 19) Nowak D, Rozniecki J, Ruta U, Bednarowicz A, Izdebski J: The influence of aminophylline on human neutrophils-possible protection of lung from proteolytic injury. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* **36**:351, 1988
- 20) O'Neill SJ, Sitar DS, Klass DJ, Taraska VA, Keppron W, Mitenko PA: The pulmonary disposition of theophylline and its influence on human alveolar macrophage bactericidal function. *Am Rev Respir Dis* **134**:1225, 1986
- 21) Polson JB, Krzanowski JJ, Goldman AL, Szentivanyi A: Inhibition of human pulmonary phosphodiesterase activity by therapeutic levels of theophylline. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **5**:535, 1978
- 22) Pryzwansky KB, Steiner AL, Spitznagel JK, Kapoor CL: Compartmentalization of cyclic AMP during phagocytosis by human neutrophil granulocytes. *Science* **211**:407, 1981
- 23) Brown BL, Albano JDM, Ekins RP, Sgherzi AM, Tampion W: A simple and sensitive saturation assay method for the measurement of adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate. *Biochem. J* **121**:561, 1971
- 24) Foy T, Marion J, Brigham KL, Harris TR: Isoproterenol and aminophylline reduce lung capillary filtration during high permeability. *J Appl Physiol* **46**:146, 1979
- 25) Persson CGA, Ekman M, Erjefalt I: Vascular anti-permeability effects of β -receptor agonists and theophylline in the lung. *Acta Pharmacol Toxicol* **44**:216, 1979
- 26) Mizus I, Summer W, Farrukh I, Michael JR, Gurtner GH: Isoproterenol or aminophylline attenuate pulmonary edema after acid lung injury. *Am Rev Respir Dis* **131**:256, 1985
- 27) Farrukh IS, Gurtner GH, Michael JR: Pharmacological modification of pulmonary vascular injury.: possible role of cAMP. *J Appl Physiol* **62**:47, 1987
- 28) Oei HH, Hale TH, Gandhi SS, Pilla TJ, Wegria R: Effect of aminophylline on coronary circulation and cardiac metabolism. *Arch Int Pharmacodyn* **229**:95, 1977