

이한별<sup>1</sup>, 김우진<sup>2</sup>, 양세란<sup>1</sup>

강원대학교 의학전문대학원 강원대학교병원 <sup>1</sup>흉부외과, <sup>2</sup>호흡기내과

Oxidative stress occurs an imbalance between the production of free radical and antioxidant defenses. In healthy, reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants are essential for regulation of cellular homeostasis and physiological signaling. However, the imbalance between oxidants and antioxidants persistently induces oxidative stress and inflammation leading to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In this review, we focus on the general relevances of oxidative stress/antioxidant markers and its involved cellular network in the progression of COPD. Even the variable antioxidants are developed, pre-clinical and clinical studies need to focus on patients with specific COPD-related subphenotypes and identify COPD-specific biomarkers during diagnosis.

Key Words: Oxidative stress, COPD, Antioxidant, Acute exacerbation

Corresponding author: Se-Ran Yang, D.V.M., Ph.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Kangwon National University, Gangwondaehak-gil 1, Chuncheon 24341, Korea

Tel: +82-33-250-7883, Fax: +82-33-255-8809, E-mail: seran@kangwon.ac.kr

### 1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 만성염증에 의한 기도와 폐실질의 손상으로 인한 폐조직내 기류 제한을 유발하며 비가역적인 기도폐색을 일으키는 주요 원인 질환으로 알려져 있다. 최근 WHO 보고에 의하면 COPD는 질병부담 순위 5위를 차지할 것으로 추정하고 있으며, 정부에서도 국가단위 유병 수준 및 관련 요인을 조사하고 이를 기초로한 예방관리 대책을 모색하고 있다<sup>1</sup>. 실제로 오래전부터 COPD의 높은 유병률과 사망률을 극복하기 위한 노력이 이어졌고, 그 결과 환자에 대한 접근법과 치료법에 많은 발전을 가져오게 되었다<sup>2</sup>. 현재까지 호흡재활치료, 예방접종, 수술 등과 더불어 기관지확장제, 부신피질 스테로이드 등이 사용되고 있는데 이와 같은 치료법 중 현재까지 사망률을 감소시킬 수 있는 치료로써 금연 및 산소 치료가 적용되고 있다<sup>3</sup>. 그러나 COPD 질병 지표인 폐기능 저하를 장기적으로 변화시킬 수 있는 약물은 현재까지 개발되지 않고 있다.

이와 같이 COPD의 치료법이 명확하게 제시되지 않고 있는 이유는 기도, 폐실질을 비롯한 폐혈관 전반에 걸친 만성적인 염증이 이들의 부위와 정도에 따라 질병의 진행 상황이 다양하게 발현하기 때문이다. 더군다나 만성적으로 진행되는 염증은 조직내 방어 및 복구 기전을 억제시켜 결과적으로 폐실질 조직의 파괴를 초래하게 된다. 손상된 실질조직은 점액의 과분비를 비롯한 기도의 폐색, 폐기종을 비롯한 기능적 이상을 유발하게 된다<sup>4</sup>. 뿐만 아니라 COPD로 기인한 폐의 병리학적 이상 요인은 기흉, 폐심장증, 폐렴, 수면 이상 및 폐암 유발과 관련하는 것으로 알려져 있다<sup>5</sup>. 만성 염증을 동반하는 COPD의 병인은 크게 단백분해효소와 항단백분해효소간의 불균형(protease-anti-protease imbalance)과 산화스트레스(oxidative stress)로 나눌 수 있다<sup>6</sup>. COPD에서 산화스트레스는 폐손상에 직,

간접적인 인자로서 항단백분해효소를 불활성화하고 염증 반응을 항진시킴으로써 COPD를 악화시키는 것으로 알려져 있다<sup>7</sup>. 우리 몸에서 산화스트레스에 가장 민감하게 반응하는 호흡기계에서 스트레스의 정도에 의하여 COPD가 유발되고 악화될 수 있다는 것은 필연적일 것이다. 이를 바탕으로 본 원고에서는 산화스트레스의 영향과 항산화 효과가 COPD에 미치는 영향에 대해 최근 문헌을 토대로 정리해 보고자 한다.

## 2. COPD에서 산화스트레스의 영향

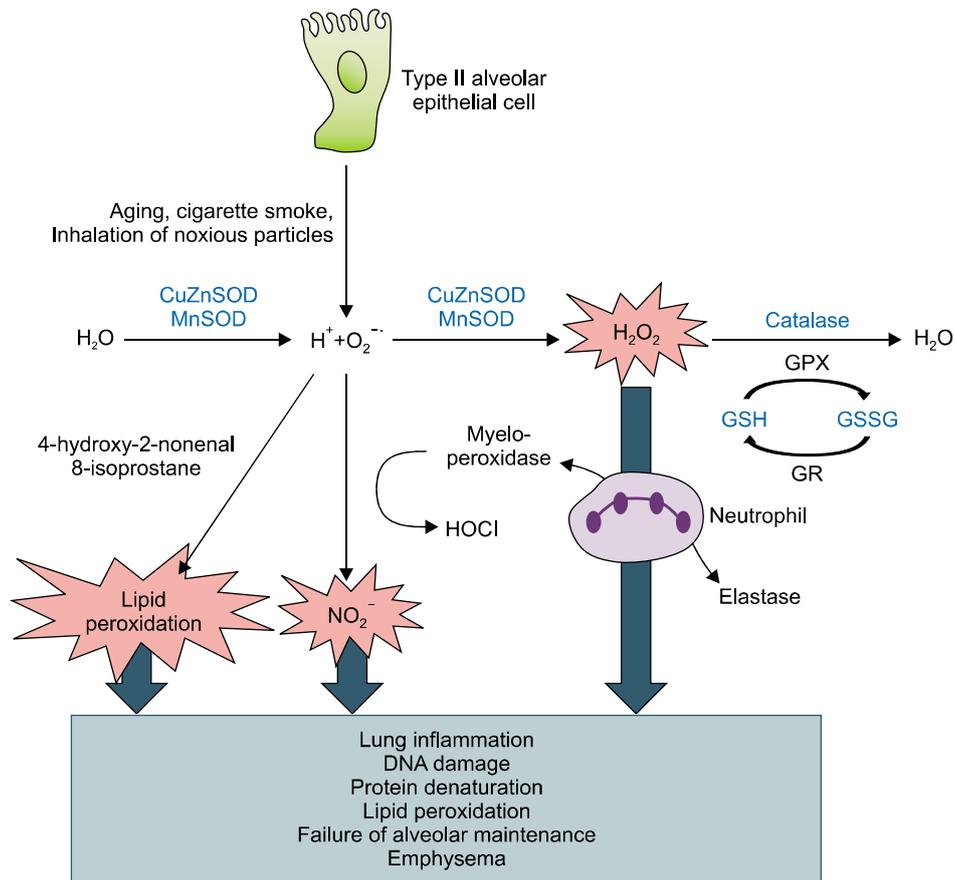
산화스트레스를 유발할 수 있는 활성 산소는 정상적인 상태에서는 생체내에서 산소 대사 반응을 통한 에너지 생산 작용으로서 세포내 다양한 생물학적 과정에 중요한 기능을 담당한다<sup>8</sup>. 이 과정에서 활성 산소는 필요한만큼 생성되거나 제거되면서 균형을 이루고 있으나 COPD를 비롯한 급성호흡곤란증후군, 특발성 폐섬유증 등의 다양한 호흡기 질환에서 산소 분자가 불완전하게 환원되면서 강력한 산화제로서 작용할 수 있게 된다<sup>9</sup>. 프리라디칼은 원자, 분자 혹은 이온이 짝을 이루지 못한 전자와 함께 있는 것으로 매우 불안정하고 다른 분자와의 반응성이 크다. 이들은 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS), 활성 질소종(reactive nitrogen species, RNS)을 생성하며 활성 산소종의 경우 superoxide ( $O_2^-$ ), hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), hydroxyl radical (OH)이라고 일컫고 모두 반응성이 매우 커서 직접적으로 활성 산소종을 생성할 수 있는 강력한 산화제들로 알려져 있다<sup>10</sup>. Superoxide dismutase (SOD)는  $O_2^-$ 를  $H_2O_2$ 로 전환시키고  $Fe^{2+}$ 가 존재하고 있을 때 OH를 생성해 낸다<sup>11</sup>. 뿐만 아니라 nitric oxide (NO)도 산화되어 활성형의 NO로 전환될 수 있으며 이는 산화 활성종과 유사한 작용을 보일 수 있다<sup>12</sup>. 활성형인 nitrogen dioxide ( $NO_2$ )는 우리가 일상적으로 생활하는 환경에서 매연 등으로 실내, 외에서 발생할 수 있는 인자이며 만성적으로  $NO_2$ 가 침착되었을 경우 호흡기 관련 질병의 발병률이 높아지고 천식 및 COPD를 가지고 있는 환자에서 질병의 중증도를 악화시킬 수 있는 요인으로 여겨지고 있다<sup>13</sup>. 이와 같은 보고는 오존(ozone)에 만성적으로 노출되어 높은 농도의 오존을 함유하고 있던 천식 및 COPD 환자의 염증성과 악화 기전에 공통점이 발견되어 더욱 주목되고 있다<sup>14</sup>.

다양한 활성 산소종의 모든 반응은 세포내 각 소기관에서 긴밀하게 연결되어 있기 때문에, 필요 이상의 라디칼 생성은 세포 대사과정에 과부하를 초래할 수 있다. 정상적인 상태에서 세포내 프리라디칼은 크산틴 산화효소, 폐록시좀, 염증 및 식세포 작용에서 미토콘드리아의 대사 작용을 유발하고 흡연, 환경오염인자, 방사선, 오존 등이 프리라디칼 형성의 외부 요인이 될 수 있다<sup>15</sup>. 활성 산소종의 생성과 항산화 물질에 의한 규형은 매우 민감해서 프리라디칼에 활성 산소종이 과하게 생기면 결국 세포는 산화스트레스를 겪게 된다<sup>16</sup>. 활성 산소종 및 활성 질소종은 단백질, DNA, RNA, 당과 지질을 타겟으로 하여 변형을 유도하며 그 결과 단백질에서는 특정 아미노산 잔기의 변형, 프리라디칼에 의한 펩티드 절단, 지질 과산화물에 의한 단백질의 cross-linking 등의 변형이 이루어지고, DNA의 경우 base-free site 생성, 염기변형, frame shift, DNA 가닥 절단, 염색체 배열 등의 변형을 가지고 온다<sup>15</sup>. COPD에서는 높은 라디칼과 낮은 항산화물 사이에 불균형을 이루고 있고 COPD 환자의 혈장에서도 항산화와 관련한 표지인자들이 낮게 발현하는 것을 확인하였다. 이는 산화물이 alpha1 단백질분해억제( $\alpha$ 1-antitrypsin)를 불활성화하여 결과적으로 호중구의 elastase와 같은 기질을 활성화 시킴으로써 COPD가 악화될 수 있음을 뒷받침하며 이는 염증의 진행과정이 활성 산소종의 과부하를 초래할 수 있는 산화스트레스와 연관될 수 있음을 보여준다<sup>17</sup>. 한편 활성 산소종은 외부로부터 유입되는 외래인자 및 감염원으로부터 효율적인 방어 체계를 유지하는 데 주요 역할을 담당하기도 한다. 한 예로 호중구에서 분비되는 myeloperoxidase 또는 호산구의 eosinophilic peroxidase는 세포 소기관에 손상을 입힐 수 있는 인자들을 산화시켜 제거하여 원래의 기능을 유지하지만, 흡연을 비롯한 외래인자에 의한 산화와 항산화물질간에 불균형이 초래되었을 경우 염증 세포와 프리라디칼의 과도한 생성은 항단백분해효소를 비활성화 시키고 결국 COPD를 유발하고 악화시킬 수 있는 요인으로 작용하게 된다<sup>18</sup>. COPD 환자에서 제일 많이 사용되는 산화스트레스의 지표는 hydrogen peroxide이다<sup>19</sup>. COPD 환자의 호기 분석(breath analysis)에서 호기응축물(exhales breath condensate, EBC) 내 hydrogen peroxide 발현량이 증가하였다<sup>20</sup>. 같은 검사에서 COPD와 천식 환자에서는 hydrogen peroxide 발현량과 낮은 pH 수치가 서로 상관관계를 나타내었으나 폐기능의 이상 및 산화 질소와는 관련이 없는 것으로 조사되었다<sup>21,22</sup>. 이러한 맥락에서 hydrogen peroxide는 COPD임을 보여주는 민감한 지표임은 확실하나 COPD를 가지고

있는 많은 흡연자에서도 동일하게 나타나기 때문에 모호하다. 지질과산화(lipid peroxidation)의 지표로 사용되는 8-isoprostane의 경우 호기응축물의 측정에 대한 논란이 많았으나 최근 비침습적인 방법으로 측정된 환자로부터 채취한 객담에서도 8-isoprostane의 발현량이 COPD 환자에서 유의적으로 높은 것으로 나타났다<sup>23,24</sup>. 비록 객담에서 8-isoprostane의 농도가 일정하지는 않으나 COPD 급성악화 시 유의적으로 증가하는 지표로서 주목 받을만하다<sup>25,26</sup>. 4-hydroxy-2-nonenal의 경우 반응성이 높은 지질 과산화물이지만 COPD를 동반하지 않은 흡연자에서도 증가하였고<sup>27</sup>, 객담내에 존재하는 myeloperoxidase (MPO)는 호중구로부터 발현하며 COPD 환자에서 유의적으로 증가하는 것으로 알려져있다<sup>28</sup>. 산화스트레스와 관련한 지표는 다양하게 알려져 있으나 COPD와 다른 염증성 폐질환을 명확하게 구분할 수 있는 이상적인 지표는 마련되지 않고 있기 때문에 이를 더욱 정밀하게 측정할 수 있는 방법이 개발되어야 할 것이다.

### 3. COPD에서 항산화물의 역할

Halliwell와 Gutteridge는 항산화물을 산화 가능한 기질보다 낮은 농도로 존재하고, 기질의 산화를 지연시키거나



**Figure 1.** Oxidative/Nitrosative stress responses in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aging, cigarette smoke and inhalation of noxious particles increase the generation of ROS/RNS leading to development and progression of COPD. In Type II alveolar epithelial cells, SOD converts superoxide to hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) and O<sub>2</sub><sup>-</sup>. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is further degraded by enzymes like CAT or GPX, resulting in H<sub>2</sub>O and O<sub>2</sub> or GSSG, respectively. GR catalyzes from GSSG to GSH and thus is responsible for the stabilization of antioxidant. ROS-induced neutrophils are recruited in alveoli, and the myeloperoxidase, enzyme expressed by neutrophils, generates hydrochlorous acid (HOCl) leading to produce a highly RNS. Also, 8-isoprostane and 4-hydroxy-2-nonenal, highly reactive lipid peroxidation product, are increased in COPD. Oxidative/antioxidative metabolism has a central role in the pathogenesis of COPD, and mediate acute inflammation, DNA damage, protein denaturation, lipid peroxidation and failure of alveolar maintenance, followed by emphysema.

억제하는 물질로 정의하였다. 그 후 표적 인자에 대한 산화스트레스를 유의적으로 억제 또는 예방하거나 지연시키는 물질로 다시 정의하였다<sup>29</sup>. 또한 Khlebnikov 등<sup>30</sup>은 항산화물을 활성 산소종을 직접 감소시키거나 간접적으로 항산화 방어 작용을 활성화시키거나 활성 산소종의 생성을 저해시키는 물질이라고 정의하였다. 여러 정의에서 보듯이 항산화 작용은 프리라디칼의 산화 반응을 저해하거나 hydroperoxide를 안정한 물질로 변환시키는 환원제 산화 효소의 저해와 같은 다양한 방식으로 작용하게 된다. 천연 항산화 물질을 생성해 내는 항산화 체계로서 체내에는 효소적 항산화와 비효소적 산화로 구성된다. 효소적 항산화는 다시 1, 2차 효소적 방어로 나뉘고 1차 방어기작으로 프리라디칼의 형성을 예방하거나 중화시킬 수 있는 효소로 두 개의 전자가 peroxide를 제거할 수 있는 기능을 가진 glutathione peroxidase, hydrogen peroxide를 물로 전환할 수 있는 기능을 가진 catalase, superoxide 음이온을 catalase 기질로 전환시킬 수 있는 superoxide dismutase가 있다<sup>31</sup>. 2차 효소적 방어기작은 glutathione reductase로서 산화된 glutathione을 환원시킴으로써 프리라디칼을 중화할 수 있는 기능을 가지게 된다. 포도당-6-인산은 NADPH를 재생하여 환원이 가능한 환경을 제공해 준다<sup>32</sup>. 이들 효소는 프리라디칼을 직접 중화시키지는 않으나 이미 존재하고 있는 세포내 항산화 물질의 기능을 촉진시킬 수 있는 역할을 한다. 폐조직내 2형 상피세포는 1형 상피세포보다 높은 항산화 효소를 가지고 있으며 hydrogen peroxide에 대해 높은 반응성을 가지는 catalase를 높게 발현하고 있다<sup>33</sup>. 흡연은 항산화물을 고갈시키고 COPD와 관련한 항산화 기전을 억제하는 것으로 알려져 있다. Glutathione peroxidase가 hydrogen peroxide와 반응할 동안 glutathione은 glutathione disulfide (GSSG)을 저해함으로써 glutathione으로 전환시켜 비효소적 항산화물의 생성과 유지에 중요한 역할을 담당한다. Glutathione과 glutathione disulfide의 비율로 구성되는 glutathione 체계는 폐조직에서 중요한 비효소적 항산화물 체계로 알려져 있고 superoxide dismutase (SOD)와 같은 호흡기내 존재하는 다른 항산화 작용에도 영향을 끼친다. SOD는 호흡기내 모든 세포에 존재하고 있으며 금속 함유정도에 따라 copper-zinc SOD (CuZnSOD), 미토콘드리아 manganese SOD (MnSOD), iron SOD (FeSOD), extracellular SOD (EcSOD)로 나뉘어 superoxide 라디칼과 반응성을 지닌다<sup>34</sup>. 흡연자와 COPD 환자의 객담에서 EcSOD량이 증가하였고 이는 EcSOD 유전자의 다형성(polymorphism)과 관련하는 것으로 나타났다<sup>35</sup>. 또한 MnSOD의 경우 흡연으로 인한 폐상피세포의 손상을 복구하는데 필요한 항산화 기능을 가지고 있는 것으로 조사되었다. EcSOD의 결핍이 폐기종을 유발할 수 있으며 이 때 EcSOD와 MnSOD가 COPD 환자에서 폐조직을 보호할 수 있는 요소가 될 수 있음이 보고되었다<sup>36</sup>. 위의 내용을 토대로 COPD에서 산화스트레스에 대한 폐세포내 반응 기작을 Figure 1로 정리하여 보았다.

#### 4. COPD에서 항산화물 적용

현재 N-acetylcysteine<sup>37</sup>을 비롯한 glutathione과 같은 항산화제가 COPD 악화를 억제할 수 있는 약물로 평가되고 있으나 호흡기내 세포에서 효과적으로 항산화 기작을 증가시킬 수 있는지에 대한 정확한 평가는 이루어지지 않았다. 따라서 통상적 사용을 권장하기 전에 현재 임상 시험 결과를 면밀히 평가하여 복용빈도 및 횟수가 정해져야 할 것이다. 나아가 항산화물이 COPD의 발현형에 따라 작용하는 기전에 상이하기 때문에 폐기종우위형(predominant emphysema) 및 기관지염과 같은 COPD와 관련한 유사표현형을 가지는 질병과의 구분을 명확히 할 수 있는 표지 인자를 개발하는 것이 필요하다.

#### References

1. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
3. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention.

- Lancet 2015;385:1778-88.
4. Wedzicha JA. Mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12 Suppl 2:S157-9.
  5. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;135:786-93.
  6. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:413-21.
  7. MacNee W, Tudor RM. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:527-31.
  8. Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, et al. Free radical biology and medicine: it's a gas, man! *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:R491-511.
  9. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 2012;5:9-19.
  10. Lü JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med* 2010;14:840-60.
  11. Flora SJ. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:191-206.
  12. Squadrito GL, Pryor WA. Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med* 1998;25:392-403.
  13. Dinh QT, Suhling H, Fischer A, Braun A, Welte T. Innervation of the airways in asthma bronchiale and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Pneumologie* 2011;65:283-92.
  14. Wiegman CH, Li F, Clarke CJ, Jazrawi E, Kirkham P, Barnes PJ, et al. A comprehensive analysis of oxidative stress in the ozone-induced lung inflammation mouse model. *Clin Sci (Lond)* 2014;126:425-40.
  15. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev* 2010;4:118-26.
  16. Wiernsperger NF. Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy. *Diabetes Metab* 2003;29:579-85.
  17. Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, et al. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr* 2003;77:160-6.
  18. Mak JC. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:368-74.
  19. Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, van den Bosch JM, Haas FJ. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005;99:84-90.
  20. Inonu H, Doruk S, Sahin S, Erkorkmaz U, Celik D, Celikel S, et al. Oxidative stress levels in exhaled breath condensate associated with COPD and smoking. *Respir Care* 2012;57:413-9.
  21. Täger M, Piecyk A, Köhnlein T, Thiel U, Ansorge S, Welte T. Evidence of a defective thiol status of alveolar macrophages from COPD patients and smokers. *Chronic obstructive pulmonary disease. Free Radic Biol Med* 2000;29:1160-5.
  22. Murata K, Fujimoto K, Kitaguchi Y, Horiuchi T, Kubo K, Honda T. Hydrogen peroxide content and pH of expired breath condensate from patients with asthma and COPD. *COPD* 2014;11:81-7.
  23. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 2003;124:1373-80.
  24. Ko FW, Lau CY, Leung TF, Wong GW, Lam CW, Hui DS. Exhaled breath condensate levels of 8-isoprostane, growth related oncogene alpha and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2006;100:630-8.
  25. Tufvesson E, Ekberg M, Bjermer L. Inflammatory biomarkers in sputum predict COPD exacerbations. *Lung* 2013;191:413-6.
  26. Drozdovszky O, Barta I, Antus B. Sputum eicosanoid profiling in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2014;87:408-15.

27. Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther AJ, Hiemstra PS, Stolk J, MacNee W, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:490-5.
28. Metso T, Rytälä P, Peterson C, Haahtela T. Granulocyte markers in induced sputum in patients with respiratory disorders and healthy persons obtained by two sputum-processing methods. *Respir Med* 2001;95:48-55.
29. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2007;35:1147-50.
30. Khlebnikov AI, Schepetkin IA, Domina NG, Kirpotina LN, Quinn MT. Improved quantitative structure-activity relationship models to predict antioxidant activity of flavonoids in chemical, enzymatic, and cellular systems. *Bioorg Med Chem* 2007;15:1749-70.
31. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging* 2007;2:219-36.
32. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MN. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: a pharmaceutical perspective. *J Control Release* 2006;113:189-207.
33. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD: implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1207-24.
34. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1600-19.
35. Sørheim IC, DeMeo DL, Washko G, Litonjua A, Sparrow D, Bowler R, et al; International COPD Genetics Network Investigators. Polymorphisms in the superoxide dismutase-3 gene are associated with emphysema in COPD. *COPD* 2010;7:262-8.
36. Gongora MC, Lob HE, Landmesser U, Guzik TJ, Martin WD, Ozumi K, et al. Loss of extracellular superoxide dismutase leads to acute lung damage in the presence of ambient air: a potential mechanism underlying adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 2008;173:915-26.
37. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther* 2014;141:150-9.