

家兔 腎臟機能에 미치는 側腦室內 Ouabain의 影響*

忠南大學校 醫科大學 藥理學 教室

(指導 曹 圭 朴 副教授
許 勤 副教授**)

李 神 雄

=Abstract=

Influence of Intraventricular Ouabain on the Renal Function of the Rabbit

Shin Woong Lee

Department of Pharmacology, Chungnam National University, School of Medicine

(Director: Assoc. Prof. Kyu Park Cho, Assoc. Prof. Keun Huh)

It has been reported that many of the effects of digitalis glycosides could be mediated partly through the central nervous system. In this study the effects of ouabain given directly into the lateral ventricle of the brain on the renal function of the rabbit were investigated.

Intraventricular ouabain elicited antidiuresis in doses ranging from 0.1 to 3 μ g, exhibiting a rough dose-response relationship, and decreased the renal plasma flow, glomerular filtration rate and urinary excretion of sodium and potassium, concomitant with the decrease of urine flow. These decreases in urine flow, excretory rate of electrolytes significantly correlated with the decrease in renal plasma flow or glomerular filtration rate, suggesting that the antidiuresis might have been induced by the hemodynamic changes.

Intravenous ouabain in a dose of 1 μ g did not affect the renal function. Systemic blood pressure as well as cardiac activity was not affected by the intraventricular ouabain.

Effects of the intraventricular ouabain on renal function were abolished by the intravenous phentolamine-pretreatment but not affected by intraventricular phentolamine-pretreatment. Neither vasopressin infusion nor hydration did affect the renal effects of intraventricular ouabain.

From these observations, it is suggested that the antidiuresis of intraventricular ouabain is induced by the increased sympathetic influence to the kidney.]

緒 論

Cardiac glycosides의 腎臟에 對한 作用은 Withering의 報告¹⁾以來로 많은 論難이 되어 왔으며 그 作用機轉의 追究에 있어서도 主로 二次的인 作用과 直接作用을 中心으로 研究되어 왔다. 即 Farbar等²⁾은 사람의 靜

脈內로 digoxin을 投與했을 때 心臟 혹은 腎臟의 血 流力學的 變化에 關係없이 電解質排泄增加와 利尿效果를 나타냄을 觀察하였고, Hyman等³⁾은 一側 腎動脈에 直接 digoxin을 注入時 digoxin 注入 腎臟에서의 심한 利尿效果를 觀察하여 digitalis系 藥物의 腎臟에 對한 直接的인 作用을 더욱 確實히 하였으며, 이 외에도 많은 學者들⁴⁻⁸⁾에 依하여 ouabain의 腎細尿管에 對한 直接的인 作用이 立證되었다. 또 이러한 作用은 主로 ouabain에 依한 腎細尿管의 Na^+K^+ -ATPase 抑制에 基因함이 示唆되어 있다⁹⁻¹⁶⁾.

* 本論文은 第27回 大韓藥理學會(1975. 10. 31)에서 發表되었음

** 嶺南大學校藥學大學

한편 digitalis 系 藥物은 中樞를 通하여서도 心臟뿐만 아니라 여러 臟器의 機能에 影響을 미침이 알려져 있다. Haley 等^{17,18)}은 非麻醉犬의 側腦室內로 digitalis glycosides 를 投與하면 不整脈을 일으키며 이때 誘發되는 不整脈은 barbiturates, 神經節遮斷劑, 副交感神經遮斷劑 및 兩側 迷走神經幹 切斷으로 消失됨을 觀察하여 digitalis 製劑가 中樞를 通하여 心臟機能에 影響을 미친 것임을 提示하였으며 Garvey¹⁹⁾ 역시 ouabain 을 視床下部에 注射하면 不整脈을 일으킨다고 하였고 最近 Basu-Ray 等²⁰⁾도 猫에서 이 點을 追究하여 digitalis glycosides 의 中樞作用에 自律神經系가 關與한다고 主張하였다. 또한 ouabain 이 mouse 腦組織에서 adrenergic mechanism 에 影響을 미쳐 reserpine 과 類似한 鎮靜作用을 나타냄이 示唆되어 있을 뿐 아니라²¹⁾ digitalis 系 藥物이 中樞에 對한 作用으로 二次의 顯著한 血壓上昇을 일으키고²²⁾, 이 系列 藥物의 血壓效果는 여러가지 反射機構의 影響을 받음이 報告되어 있다.^{23,24)}

이와같이 cardiac glycosides 는 心臟에 對한 直接的인 作用 뿐 아니라 腎臟에 對한 直接的인 作用 및 中樞에서 腦機能^{25,26)}, 循環器, 呼吸器²⁰⁾ 등에 影響을 미침이 알려져 있다. 그러나 이들 glycosides 의 中樞作用이 腎臟機能에 미치는 影響에 關해서는 現在까지 追究된 바 없으므로 著者は 本研究에서 家兔의 側腦室內로 投與한 ouabain 이 腎臟機能에 미치는 影響을 觀察하고 그 機轉을 究明하고자 하였다.

實驗 方法

實驗에는 成熟家兔(1.8~2.2kg)를 雌雄區別없이 使用하였다. 麻醉는 urethane(1g/kg) 皮下注射로 行하였고, 토끼는 背位로 固定하여 氣管 cannula 를 넣은 다음 一側頸靜脈의 分枝에 가는 polyethylene 管을 插入, 注液 pump 에 連結하여 繼續注液하였다. 注入液은 0.3% NaCl 溶液에 3% glucose, 0.25% creatinine 및 0.045% PAH 를 含有하며 30ml/hr 의 速度로 注入하였다.

尿는 下腹部를 正中線을 따라 2~3cm 切開하여 膀胱을 露出 外臍한뒤 兩側의 輸尿管에다 各各 No. 50의 PE 管을 넣어 小試驗管에 採集하였다. 이어 一側股動脈에 PE 管을 插入, heparin-食鹽水로 채워두었다가 必要時에 採血하도록 하였다.

側腦室內 藥物注入은 文²⁷⁾의 方法에 따랐다. 即 토끼를 腹位로 바꾸어 固定하고 頭皮를 切開하여 頭頂骨

을 露出示킨 다음 左手로서 動物의 頭部를 固定하고 後頭結節로부터 前方으로 約 1.5cm, 側方으로 約 0.5cm 되는 部位에 最大直徑 1.5mm 의 송곳을 45°의 角度로 前內方으로 約 3mm 前進시켜 硬腦膜을 찢은 다음 外徑 1.5mm, 길이 約 3cm 의 PE 管으로 된 cannula 를 조심스럽게 插入, 끝이 側腦室內에 이르면 腦脊液이 올라오며 搏動을 볼 수 있었다. 때로 腦組織片이 올라오면 이를 徐徐히 吸出 除去하였다. 藥物投與는 0.25ml 注射器에 가는 針을 달아 徐徐히 cannula 를 通하여 注入한 뒤 cannula 를 막아 逆流를 防止하였고 注入한 藥物의 容量은 0.2ml 이었다. 實驗後에는 冠狀縫合을 따라 腦室을 切開하여 cannula 의 位置를 確認하였다.

注液을 始作한뒤 3~4 時間後에 尿量이 增加하여 一定해지면 2~3회의 每 10分씩의 對照集尿器를 든 다음 側腦室內에 藥物을 投與하고 6회의 集尿를 하였다. 每集尿期間의 中間에 一側 股動脈에 插入하여둔 PE 管으로부터 採血하여 即時 遠心, 血漿을 分離, 尿試料와 함께 分析에 使用하였다.

Creatinine 의 定量은 Phillips²⁸⁾의 方法에 依하였고, PAH 는 Smith 等²⁹⁾의 方法에 따랐으며, Na⁺ 및 K⁺는 flame photometry 로써 測定하였다. 血壓은 頸動脈에 cannula 를 插入하고 pressure transducer 에 連結하여 physiograph (Narco Bio-System, Inc.) 上에, 心電圖는 cardiac preamplifier 를 通하여 physiograph 上에 各各 描記하였다.

Ouabain (Strophanthin G, Mann Lab.)은 投藥直前に 0.9% 食鹽水에 녹혀 使用하였으며, 投與量은 家兔의 體重이 고르기 때문에 頭當으로 計算하여 投與하였다.

實驗成績

1. 側腦室內 Ouabain 의 作用

家兔의 側腦室內에 ouabain 0.03 μ g 을 投與했을 때 는 腎臟機能에 뚜렷한 變化를 볼 수 없었으나 量을 增加하여 0.1, 0.3, 1, 3 μ g 을 投與하면 大體의 量의 增加에 따른 尿量의 減少와 아울러 腎血流, 絲毯體濾過率 및 尿中 電解質排泄의 減少를 招來하였으며, 投與量을 10 μ g 으로 增加하여도 腎臟機能의 諸變化는 3 μ g 을 投與했을 때와 큰 差異가 없었다.

第1表는 ouabain 1 μ g 을 投與한 後 腎臟機能의 變動을 觀察한 11例中 代表的인 實驗 1例를 提示한 것이다. 여기에서 ouabain 投與前 平均 0.215ml/min 이던

Table 1. Protocol of an experiment showing the effect of ouabain (1 μg) given intraventricularly on the renal function of the rabbit

1.8 kg white female rabbit								
8 : 00	Anesthesia with 1g/kg urethane, s.c. Trachea intubated, both ureters catheterized and a femoral artery cannulated.							
8 : 30	Intravenous infusion into a branch of an external jugular vein of 0.3% saline containing 3% glucose, 0.25% creatinine and 0.045% PAH with a speed of 30ml/hr.							
8 : 40	A cannula was inserted into the right lateral ventricle.							
13 : 50	Collection of urine began.							
Time (min)	Urine flow (ml/min)	C_{PAH} (ml/min)	C_{Cr} (ml/min)	F.F.	$U_{Na}V$ ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	R_{Na} (%)	$U_{K}V$ ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	R_{K} (%)
0~10	0.23	8.46	5.52	0.65	1.74	99.76	2.76	77.67
10~20	0.20	7.27	4.84	0.66	1.61	99.75	2.2	79.91
20	Ouabain 1 μg , ivt.							
20~30	0.2	7.67	5.21	0.67	1.80	99.58	3.08	73.6
30~40	0.16	5.06	3.54	0.69	1.13	99.53	2.30	78.91
40~60	0.11	3.16	2.47	0.68	1.27	99.59	1.55	73.27
60~80	0.08	2.59	1.96	0.65	0.44	99.82	0.94	78.58
80~100	0.08	2.59	1.33	0.61	0.21	99.87	0.8	74.04
100~120	0.09	2.86	2.02	0.70	0.20	99.92	0.9	75.05

C_{PAH} and C_{Cr} are clearances of PAH and creatinine; F.F.=filtration fraction; $U_{Na}V$ and $U_{K}V$ are rates of excretion of sodium and potassium; R_{Na} and R_{K} are fractions of reabsorbed sodium and potassium which were filtered.

尿量은 投與 10分後에 0.16, 20分後에 0.11ml/min로 各各 25.6%, 48.8%의 減少를 보였고 40分後부터 100分까지 0.08~0.09ml/min로 그 減少가 繼續되었다. 이때 腎血流의 尺度인 C_{PAH} 는 平均 7.865ml/min의 對照值에서 2.59~5.06ml/min로 約 35.6~67.0%가 減少되었고 糸球體濾過率의 尺度인 C_{Cr} 도 投與 10分後부터 減少하기 始作하여 約 31.6~74.3%의 減少를 보였으며 尿中에 排泄되는 Na^+ 量은 平均 1.675 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 의 對照值에서 投與 80分後에는 0.2 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 88%가 減少되었고 K^+ 排泄量도 平均 2.48 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 最下 0.8 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 減少되었다. 그러나 filtration fraction과 細尿管에서의 Na^+ 및 K^+ 再吸收率은 큰 變動이 없었다.

第1圖은 ouabain 投與後 尿量의 變動을 綜合圖示한 것이다. 0.1 μg 投與群(6例)에서는 平均 0.24ml/min의 對照值에서 投與後 20~40分 사이에 約 13.5%, 40~100分間에 約 24%로 若干의 減少傾向을 보였고, 0.3 μg 投與群(6例)에서는 0.21ml/min의 對照值에서 投與後 10分間에 16.3% 다음 10分間에 23%, 다음 各 20分間에 43.2%, 49.5%, 54.3%, 58.1%로 점차 減少하였으

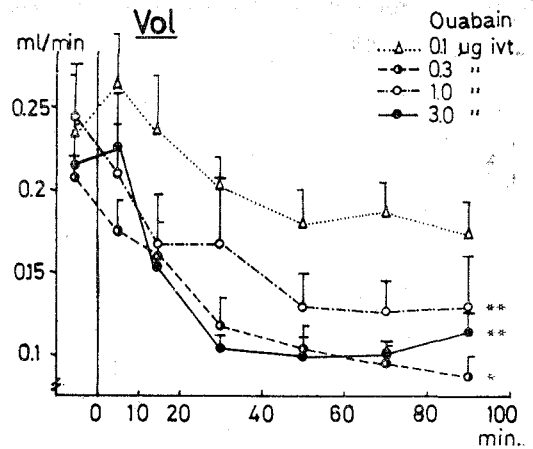


Fig. 1. Influence of intracerebroventricular ouabain on urine flow of the rabbit.

Mean values from 6 to 11 experiments with one standard error are shown. At 0 time, ouabain was administered. *: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$

며, 投與量을 增加시켜 1 μ g을 投與한 群(11例)에서는 尿量減少가 더욱 顯著하여 0.25ml/min의 對照值에서 投與 10~20分間에 벌써 32.6%의 有意한 減少를 보였으며 40~100分사이에 約 48%의 持續的인 減少를 나타내었다. 量을 더욱 增加시켜 3 μ g을 投與한 群(6例)에서는 1 μ g을 投與한 群과 類似한 傾向을 보였다.

第 2 圖는 腎血流量學에 미치는 影響을 綜合한 것으로 C_{PAH} 는 0.1, 0.3 μ g 投與群에서는 뚜렷한 變動을 볼 수 없었으나 1 μ g 投與群에서는 11.13ml/min의 對照值에서 점차 減少의 傾向을 보이다가 投與 80分後에 5.35ml/min로 有意한 減少를 보였고 3 μ g 投與群에서는 9.14ml/min의 對照值에서 投與 20分後부터 100分까지 4.76~5.32ml/min로 有意한 減少를 보였으며, C_{Cr} 역시 0.1, 0.3 μ g 投與群에서는 統計的으로 有意한 變動을 볼 수 없었으나 1 μ g 投與群에서는 40分後부터, 3 μ g 投與群에서는 10分後부터 有意한 減少를 나타내었다.

다음 尿中에 排泌되는 電解質量은 第 3 圖에서 보는 바와 같이 0.1, 0.3 μ g 投與群에서는 若干 減少의 傾向을 보이나 統計的으로 有意性은 없었으며 1, 3 μ g 投與群에서는 Na 排泄量은 各各 約 59.3%, 73.1%, K排泄量은 各各 約 43.4%, 53.4%의 有意한 減少를 보였다.

第 2 表은 ouabain 投與後 腎臟機能의 諸尺度의 變動을 投與前의 對照值와의 差異로서 表示한 것으로 正值는 增加를, 負值는 減少를 意味한다. 이 表에서도 投與

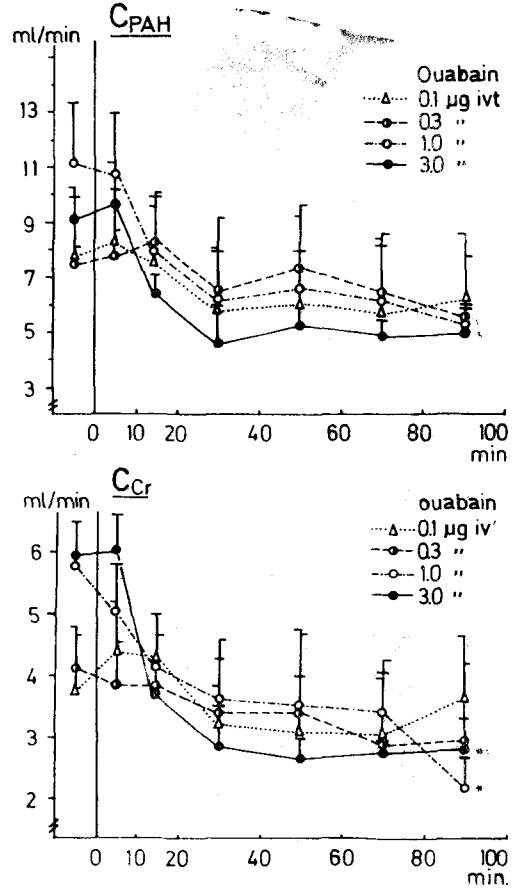


Fig. 2. Influence of ouabain given intravenicularly on renal hemodynamics of the rabbit.

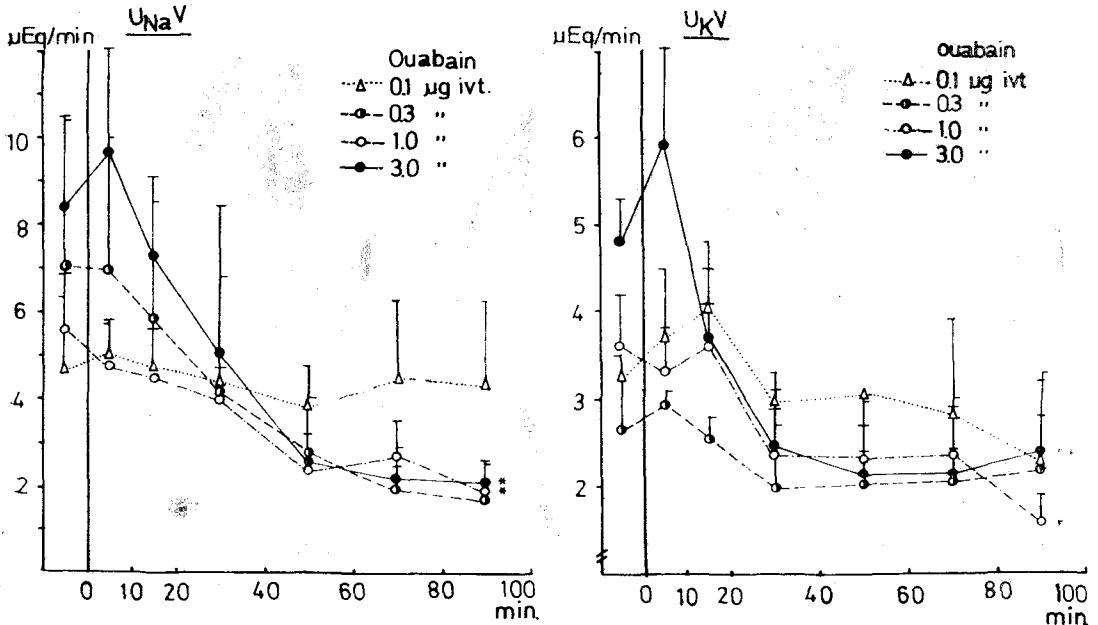


Fig. 3. Influence of ouabain on the rates of excretion of sodium and potassium.

Table 2. Changes of various parameters of renal function by intraventricular ouabain

Dose(μ g)	Control M \pm SE	0'—10'	10'—20'	20'—40'	40'—60'	60'—80'	80'—100'
Urine flow (ml/min)							
0.1	0.23 \pm 0.03	-0.03 \pm 0.01	0.00 \pm 0.01	-0.03 \pm 0.01	-0.05 \pm 0.31	-0.05 \pm 0.01	-0.06 \pm 0.01
0.3	0.21 \pm 0.03	-0.03 \pm 0.02	-0.05 \pm 0.02	-0.09 \pm 0.03*	-0.10 \pm 0.03*	-0.11 \pm 0.04*	-0.12 \pm 0.04**
1	0.25 \pm 0.03	-0.04 \pm 0.02	-0.08 \pm 0.02*	-0.08 \pm 0.02*	-0.12 \pm 0.02**	-0.12 \pm 0.04**	-0.11 \pm 0.03**
3	0.22 \pm 0.03	+0.01 \pm 0.01	-0.07 \pm 0.03*	-0.11 \pm 0.04*	-0.12 \pm 0.04**	-0.12 \pm 0.03**	-0.08 \pm 0.02**
10	0.22 \pm 0.02	-0.01 \pm 0.02	-0.05 \pm 0.01*	-0.08 \pm 0.02**	-0.10 \pm 0.03*	-0.11 \pm 0.02**	-0.11 \pm 0.03**
C_{PAH} (ml/min)							
0.1	7.82 \pm 2.14	+0.60 \pm 1.05	-0.11 \pm 0.34	-1.77 \pm 1.00	-1.79 \pm 2.37	-1.55 \pm 0.94	-1.43 \pm 0.92
0.3	7.70 \pm 0.74	+0.05 \pm 0.63	+0.54 \pm 1.49	-0.63 \pm 1.82	-0.37 \pm 2.10	-1.25 \pm 2.03	-1.49 \pm 2.03
1	11.13 \pm 2.29	+0.99 \pm 0.87	-3.08 \pm 0.96	-4.92 \pm 1.21	-4.90 \pm 1.31	-4.34 \pm 0.89	-5.78 \pm 0.77*
3	9.14 \pm 0.82	+0.56 \pm 0.52	-2.75 \pm 1.41	-4.37 \pm 1.55*	-3.81 \pm 1.83*	-4.22 \pm 1.27**	-3.99 \pm 1.52**
10	6.64 \pm 0.73	-0.30 \pm 0.56	-1.18 \pm 0.50	-2.90 \pm 0.69*	-3.22 \pm 0.93*	-3.33 \pm 0.75*	-3.89 \pm 0.92*
C_{Cr} (ml/min)							
0.1	3.74 \pm 1.11	+0.72 \pm 0.63	+0.56 \pm 0.47	-0.13 \pm 0.34	-0.51 \pm 0.72	-0.68 \pm 0.76	-0.04 \pm 1.05
0.3	4.12 \pm 0.61	-0.24 \pm 0.21	-0.27 \pm 0.58	-0.68 \pm 0.87	-0.64 \pm 0.93	-1.23 \pm 1.11	-1.15 \pm 1.05
1	5.80 \pm 0.73	-0.74 \pm 0.43	-1.49 \pm 0.55	-2.14 \pm 0.38	-2.36 \pm 0.40*	-2.35 \pm 0.35*	-2.59 \pm 0.44**
3	5.97 \pm 0.54	+0.14 \pm 0.39	-2.28 \pm 0.64*	-3.13 \pm 0.85**	-3.31 \pm 0.64**	-3.22 \pm 0.44**	-2.81 \pm 0.54**
10	4.01 \pm 0.73	-0.56 \pm 0.27	-0.81 \pm 0.27	-1.40 \pm 0.39	-1.90 \pm 0.47*	-2.16 \pm 0.48*	-2.03 \pm 0.56*
U_{Na}V (μEq/min)							
0.1	1.73 \pm 0.60	+0.10 \pm 0.52	-0.05 \pm 0.53	-0.52 \pm 0.59	-1.03 \pm 1.59	-0.31 \pm 0.98	-0.39 \pm 0.96
0.3	7.05 \pm 3.38	-0.06 \pm 1.34	-1.19 \pm 1.18	-2.83 \pm 1.40	-4.34 \pm 2.35	-5.07 \pm 2.73	-5.32 \pm 3.00
1	5.69 \pm 1.25	-0.93 \pm 0.63	-1.24 \pm 1.21	-2.66 \pm 1.05	-3.30 \pm 1.23*	-3.00 \pm 1.28*	-3.92 \pm 1.46*
3	8.43 \pm 2.07	+1.21 \pm 0.93	-1.15 \pm 0.91	-4.04 \pm 1.26	-5.80 \pm 2.03*	-6.33 \pm 1.84*	-6.38 \pm 1.71*
10	6.27 \pm 2.98	+1.37 \pm 1.79	-2.00 \pm 0.88	-3.09 \pm 1.64	-4.40 \pm 2.59	-3.89 \pm 1.60	-3.97 \pm 1.49
U_KV (μEq/min)							
0.1	3.32 \pm 0.17	+0.44 \pm 0.78	+0.76 \pm 0.81	-0.21 \pm 0.39	-0.26 \pm 0.30	-0.52 \pm 0.93	-0.99 \pm 0.88
0.3	2.63 \pm 0.62	-0.18 \pm 0.28	-0.32 \pm 0.52	-0.69 \pm 0.73	-0.55 \pm 1.02	-0.56 \pm 0.93	-0.40 \pm 1.01
1	3.64 \pm 0.55	-0.31 \pm 0.25	-0.08 \pm 0.65	-1.26 \pm 0.57	-1.32 \pm 0.37	-1.30 \pm 0.38	-2.12 \pm 0.34*
3	4.82 \pm 0.51	+0.98 \pm 1.02	-1.18 \pm 0.33	-2.50 \pm 0.79*	-2.73 \pm 0.58**	-2.75 \pm 0.50**	-2.42 \pm 0.63**
10	5.14 \pm 1.57	-0.34 \pm 0.57	-1.14 \pm 0.53	-0.90 \pm 0.81	-2.97 \pm 1.16	-3.20 \pm 0.87	-2.92 \pm 0.84

Mean values and S.E. of differences between control values and values after intraventricular administration of ouabain are given.

*; p<0.05 **; p<0.01

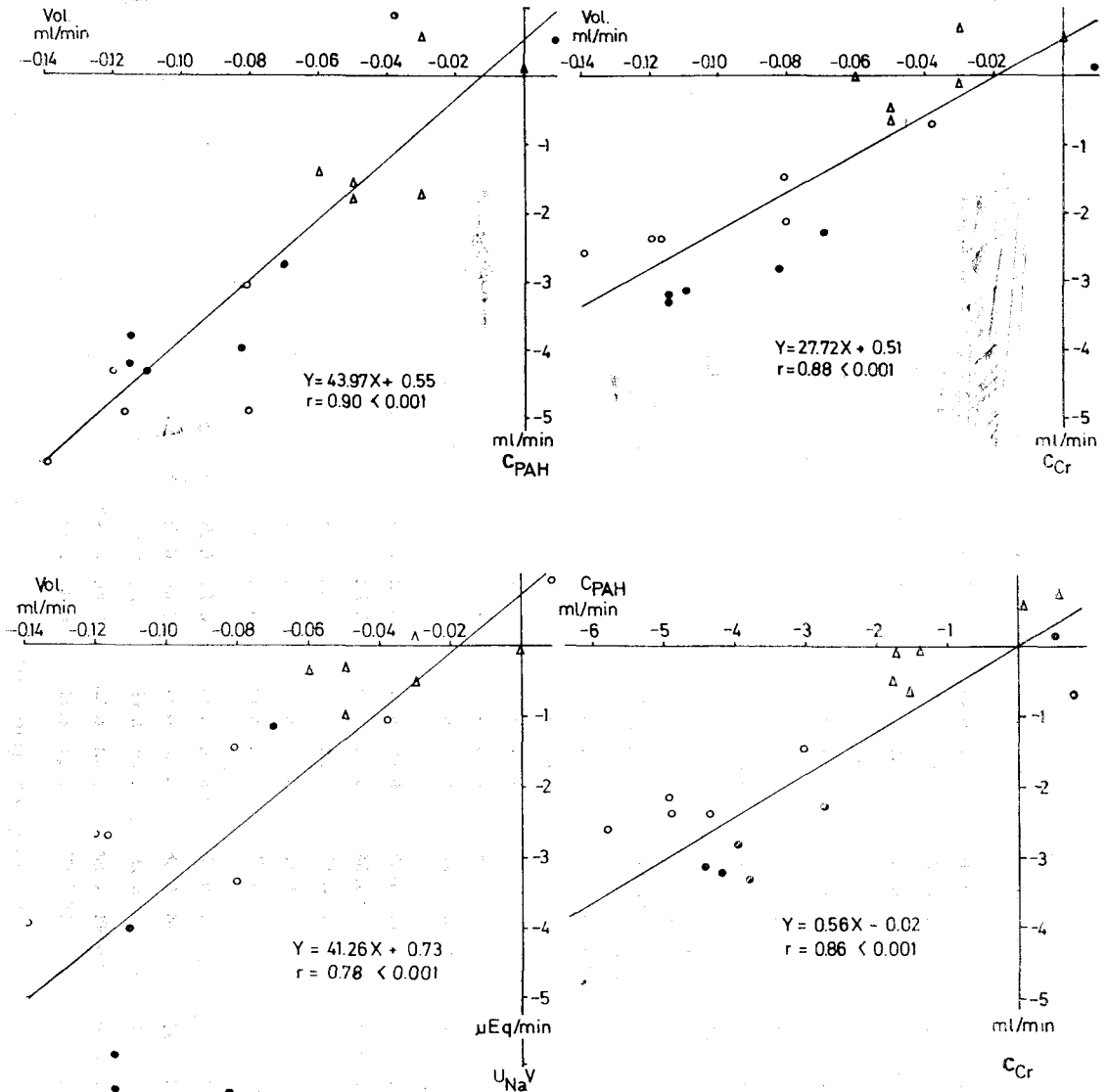


Fig. 4. Relationships between changes of urine flow (Vol) and those of renal plasma flow (C_{PAH}), glomerular filtration rate (C_{Cr}), rates of excretion of sodium ($U_{Na}V$), and between changes of renal plasma flow and those of glomerular filtration rate. Data from Table 2.

量的 增加에 따라 尿量, C_{PAH} , C_{Cr} , $U_{Na}V$ 및 $U_{K}V$ 의 減少가 뚜렷해 짐을 볼 수 있다. 第3表는 第2表에서 表示한 ouabain 0.1, 1, 3 μ g 投與後 腎臟機能의 各尺度의 變化 相互間의 相關關係를 檢討하여 본 것이다. 여기에서 尿量의 變動과 血流力學的變動 即 腎血流와 絲球體濾過率의 變動間에는 各各 有意한 相關關係가

있으며 電解質排泄의 變動과의 사이에도 有意한 關係가 있고 電解質排泄의 減少와 腎血流 및 絲球體濾過率의 減少間에, 腎血流와 絲球體濾過率의 減少間에 各各 密接한 相關關係가 있음을 알 수 있다. 第4圖은 尿量의 減少와 C_{PAH} , C_{Cr} 및 $U_{Na}V$ 의 減少間의 相關關係와, C_{PAH} 減少와 C_{Cr} 減少間의 相關關係를 圖示한 것

Table 3. Relationships between changes of various parameters of renal function after intraventricular ouabain

X : Y	b	a	r	p
Vol : C _{PAH}	+43.97	-0.554	0.903	<0.001
Vol : C _{Cr}	+27.72	+0.512	0.882	<0.001
Vol : U _{Na} V	+41.26	+0.728	0.782	<0.001
Vol : U _K V	+20.51	+0.346	0.860	<0.001
C _{PAH} : C _{Cr}	+0.56	-0.024	0.865	<0.001
C _{PAH} : U _{Na} V	+0.83	-1.313	0.765	<0.001
C _{PAH} : U _K V	+0.44	+0.160	0.804	<0.001
C _{Cr} : U _{Na} V	+1.50	-0.022	0.891	<0.001
C _{Cr} : U _K V	+0.78	+0.160	0.915	<0.001
U _{Na} V : U _K V	+0.47	+0.056	0.924	<0.001

* From the regression equation $Y=bX+a$; r=correlation coefficient

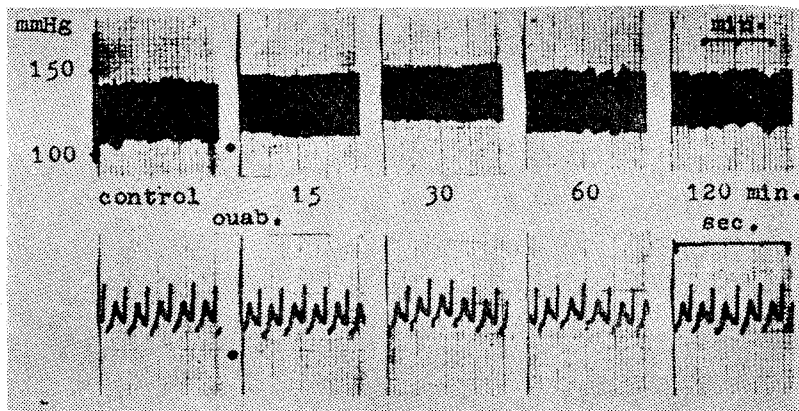


Fig. 5. Effects of intraventricular ouabain (1µg) on blood pressure and electrocardiograph of the rabbit. The upper: blood pressure. The lower: E.K.G. At arrow marks, ouabain (1µg) was given intraventricularly. At indicated times after ouabain, each panel was recorded.

이다.

II. 靜脈內 Ouabain 의 作用

上述한 바와같은 側腦室內 投與한 ouabain 의 作用이 中樞에서 ouabain 이 全身血流로 들어가서 나타나는 것인지를 알기 위하여 靜脈內 ouabain 의 影響을 檢討하였다. 靜脈內로 ouabain 0.1~10µg 을 注射하여도 血壓에는 큰 變動을 招來하지 않았으므로 5例에서 ouabain 1µg 을 靜脈內로 注射하여 腎臟機能의 諸變化를 觀察하고 그 結果를 綜合하여 第4表에 表示하였다. 여기에서 尿量은 平均 0.19ml/min 의 對照值에서 ouabain 投與 20分後에 最下值인 0.17ml/min 로 若干 減少를 보이니 有意한 變動은 아니었으며 C_{PAH} 및 C_{Cr} 역시 아무런 變動을 볼 수 없었고, Na⁺ 및 K⁺ 排泄量도

극소한 減少를 보일뿐 何等의 有意성이 없었다.

III. 側腦室內 Ouabain 이 血壓 및 心電圖에 미치는 影響

側腦室內로 投與한 ouabain 의 抗利尿作用이 中樞에서 ouabain 이 血壓 혹은 心臟機能에 影響을 미쳐서 誘發되는 二次的인 作用인지를 檢討하기 위하여 側腦室內로 ouabain 1µg 을 投與하여 보았다.

第5圖에서 보는 바와같이 ouabain 投與 120分까지도 血壓 및 心電圖은 뚜렷한 變動을 보이지 않았다.

IV. 側腦室內 Ouabain 의 腎臟作用에 미치는 Phentolamine 의 影響

中樞로 投與한 ouabain 이 어떤 經路를 通하여 腎臟

Table 4. Effect of ouabain (1 μ g, i.v.) on renal function of the rabbit

Control	0'~10'	10'~20'	20'~40'	40'~60'	60'~80'	80'~100'
Urine flow (ml/min)	0.19 \pm 0.02	0.17 \pm 0.03	0.18 \pm 0.02	0.17 \pm 0.01	0.17 \pm 0.01	0.18 \pm 0.01
C _{PAH} (ml/min)	6.01 \pm 0.65	6.34 \pm 1.04	6.00 \pm 0.95	5.53 \pm 0.84	5.27 \pm 0.78	5.16 \pm 0.89
C _{Cr} (ml/min)	3.21 \pm 0.48	3.48 \pm 0.69	3.17 \pm 0.50	3.18 \pm 0.56	4.90 \pm 0.51	2.76 \pm 0.44
F.F	0.54 \pm 0.06	0.53 \pm 0.07	0.53 \pm 0.11	0.54 \pm 0.07	0.53 \pm 0.07	0.54 \pm 0.19
Excret. Na ⁺ (μ Eq/min)	5.78 \pm 1.98	4.52 \pm 1.95	4.99 \pm 1.35	4.88 \pm 0.68	4.34 \pm 0.44	4.35 \pm 0.35
Reabs. Na ⁺ (%)	98.63 \pm 0.39	99.09 \pm 0.31	99.33 \pm 0.27	99.58 \pm 0.11	99.64 \pm 0.07	99.60 \pm 0.111
Excret. K ⁺ (μ Eq/min)	5.25 \pm 2.63	6.35 \pm 3.22	5.32 \pm 2.27	4.94 \pm 2.21	5.60 \pm 2.42	4.12 \pm 1.71
Reabs. K ⁺ (%)	50.68 \pm 20.46	48.03 \pm 23.92	61.40 \pm 9.25	57.09 \pm 15.69	61.03 \pm 17.24	66.62 \pm 8.82

Mean values and standard errors from 5 experiments are given

Table 5. Influence of phentolamine on renal action of intraventricular ouabain

	Control M \pm SE	0'~10'	10'~20'	20'~40'	40'~60'	60'~80'	80'~100'
Urine flow (ml/min)							
Ouab	0.25 \pm 0.03	0.21 \pm 0.03	0.17 \pm 0.03	0.17 \pm 0.03	0.12 \pm 0.02	0.13 \pm 0.02	0.07 \pm 0.03
Reg. IV+ouab	0.20 \pm 0.02	0.19 \pm 0.02	0.21 \pm 0.03	0.19 \pm 0.02	0.18 \pm 0.02*	0.18 \pm 0.02*	0.18 \pm 0.02**
Reg. ivt+ouab	0.17 \pm 0.02	0.16 \pm 0.02	0.14 \pm 0.02	0.12 \pm 0.02	0.12 \pm 0.03	0.12 \pm 0.02	0.12 \pm 0.02
C _{PAH} (ml/min)							
Ouab	11.13 \pm 2.29	10.70 \pm 2.28	8.06 \pm 1.89	6.20 \pm 1.78	6.60 \pm 1.35	6.31 \pm 1.81	3.36 \pm 0.61
Reg. IV+ouab	10.29 \pm 1.83	10.17 \pm 1.85	10.60 \pm 2.16	9.57 \pm 2.35	8.71 \pm 1.75	9.17 \pm 2.23	9.70 \pm 2.82**
Reg. ivt+ouab	12.41 \pm 1.29	12.84 \pm 1.55	10.29 \pm 1.25	9.30 \pm 1.22	9.13 \pm 1.39	8.33 \pm 0.99	7.67 \pm 0.97
C _{Cr} (ml/min)							
Ouab	5.80 \pm 0.73	5.07 \pm 0.81	4.21 \pm 0.80	3.66 \pm 0.77	0.50 \pm 0.51	3.45 \pm 0.69	2.16 \pm 0.56
Reg. IV+ouab	5.29 \pm 0.46	5.16 \pm 0.42	4.81 \pm 0.75	4.27 \pm 0.60	4.41 \pm 0.51	4.52 \pm 0.60	4.80 \pm 0.78*
Reg. ivt+ouab	7.18 \pm 0.83	7.19 \pm 0.75	5.95 \pm 0.85	5.94 \pm 1.09	6.13 \pm 0.90	4.99 \pm 0.38	3.93 \pm 0.61
U _{Na} V (μ Eq/min)							
Ouab	5.69 \pm 1.25	4.87 \pm 1.10	4.49 \pm 1.12	4.03 \pm 0.72	2.40 \pm 0.82	2.69 \pm 0.82	1.87 \pm 0.07
Reg. IV+ouab	4.24 \pm 1.30	3.87 \pm 1.91	4.29 \pm 1.20	0.41 \pm 1.41	3.78 \pm 1.40	3.05 \pm 1.29	3.65 \pm 1.55
Reg. ivt+ouab	6.72 \pm 1.76	6.41 \pm 2.02	5.62 \pm 2.66	5.01 \pm 4.22	4.06 \pm 3.63	4.79 \pm 2.30	3.22 \pm 1.52
U _K V (μ Eq/min)							
Ouab	3.64 \pm 0.55	3.33 \pm 0.52	3.63 \pm 0.93	2.37 \pm 0.51	2.32 \pm 0.39	2.34 \pm 0.55	1.51 \pm 0.41
Reg. IV+ouab	3.19 \pm 0.36	2.86 \pm 0.38	3.48 \pm 0.36	2.80 \pm 0.31	2.77 \pm 0.35	2.30 \pm 0.39	2.52 \pm 0.49
Reg. ivt+ouab	4.16 \pm 0.69	3.60 \pm 0.54	2.89 \pm 0.58	2.95 \pm 0.68	3.68 \pm 0.61	3.00 \pm 0.33	2.37 \pm 0.53

Mean values and standard errors from 7 to 9 experiments are given. "Ouab", the control group without any pretreatment; "Reg. IV+ouab", the group pretreated with intravenous phentolamine (2mg/kg); "Reg. ivt+ouab" denotes the group pretreated with intraventricular phentolamine (500 μ g). *: p<0.05 **: p<0.01

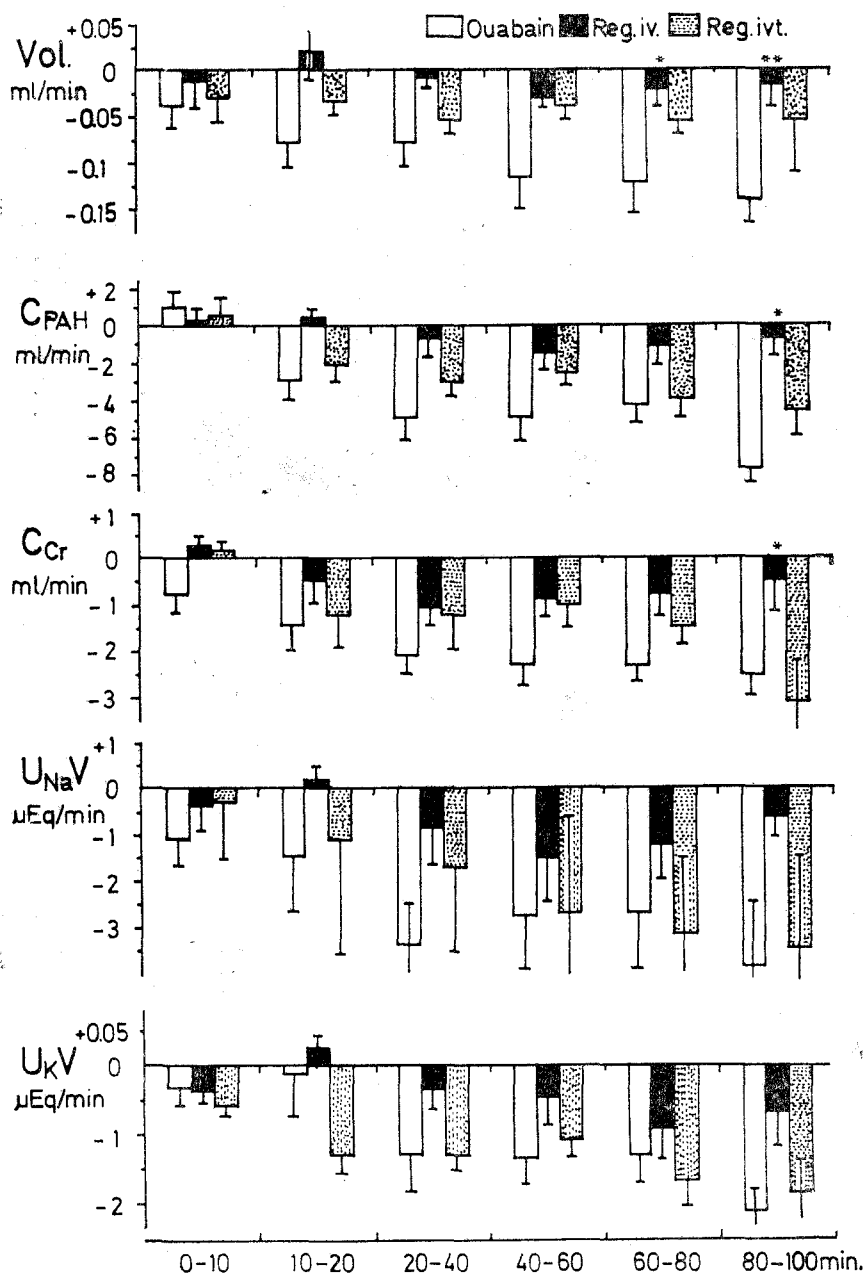


Fig. 6. Changes of renal function by intraventricular ouabain ($1\mu\text{g}$) and the influence of phentolamine on the effect.

White columns represent the mean changes from 11 experiments without pretreatment, black columns are those of nine intravenous phentolamine ($2\text{mg}/\text{kg}$)-pretreated rabbits, and the stippled ones are those of seven intraventricular phentolamine ($500\mu\text{g}$)-pretreated rabbits. Vertical bars denote one standard error. Asterisks denote significant difference from the corresponding ouabain group.

Table 6. Influence of vasopressin and hydration on the renal effects of intraventricular ouabain

		Control	0'~10'	10'~20'	20'~40'	40'~60'	60'~80'	80'~100'
Urine flow (ml/min)	Vaso+Ouab	0.18 ±0.02	-0.01 ±0.02	-0.06 ±0.02	-0.08* ±0.02	-0.07* ±0.03	-0.08* ±0.02	-0.10** ±0.02
	Hydr+Ouab	0.69 ±0.06	-0.06 ±0.03	-0.05 ±0.03	-0.17 ±0.07	-0.18* ±0.04	-0.24** ±0.04	-0.23** ±0.02
C _{PAH} (ml/min)	Vaso+Ouab	7.45 ±1.29	-0.73 ±0.49	-1.37 ±0.42	-1.77 ±0.68	-2.21 ±0.88	-2.43 ±0.98	-2.75* ±1.07
	Hydr+Ouab	9.58 ±1.48	-0.28 ±1.25	-0.68 ±1.19	-2.14 ±0.81	-2.67 ±0.83	-3.09 ±1.13	-4.54* ±0.87
C _{Cr} (ml/min)	Vaso+Ouab	4.82 ±0.27	-0.63 ±0.31	-0.96 ±0.32	-1.02 ±0.37	-1.21 ±0.44	-2.35 ±0.54	-2.36* ±0.68
	Hydr+Ouab	6.22 ±1.24	-0.14 ±0.43	-0.72 ±1.06	-2.34 ±1.32	-1.73 ±1.65	-1.13 ±1.11	-2.83* ±1.31
U _{Na} V (μEq/min)	Vaso+Ouab	9.18 +1.39	-0.31 +1.31	-1.83 +1.06	-1.83 +1.25	-2.41 +1.73	-4.40* +1.73	-5.96** +1.86
	Hydr+Ouab	27.44 ±7.75	-4.56 ±2.59	-2.52 ±3.38	-5.41 ±2.35	-7.90 ±3.51	-9.94 ±3.80	-11.11 ±3.48
U _K V (μEq/min)	Vaso+Ouab	6.64 +1.20	-1.34 +0.67	-1.25 +0.68	-1.97 +0.27	-1.99 +0.64	-2.22 +0.44	-3.18* +1.01
	Hydr+Ouab	8.84 ±1.63	-1.60 ±2.69	-2.44 ±0.92	-4.19* ±1.51	-2.97 ±0.74	-3.93* ±1.20	-3.37 ±1.00

Mean changes from control periods with standard errors after intraventricular ouabain (1μg) are given. "Vaso+Ouab", the group pretreated with vasopressin (180m units/hr); "Hydr+Ouab" denotes the group hydrated three times (1.5ml/min) as much as the control. "Vaso+Ouab" group represent mean changes and standard errors from 6 experiments and "Hydr+Ouab" group from 8 experiments. *:P<0.05 **:P<0.01

機能에 影響을 미치는가 보기 위하여 phentolamine 은 靜脈內 혹은 側腦室內로 前處理하고 1時間後에 側腦室內로 ouabain 1μg 을 投與한 實驗結果를 第5表에 表示하였다. 이 實驗에서 靜脈內 phentolamine(2mg/kg) 處理群(9例)은 側腦室內로 ouabain 을 投與해도 全 實驗期間동안 尿量, 腎血流, 絲絨體濾過率 및 電解質排泄에 있어서 對照値와 뚜렷한 變動이 없었으나, 側腦室內 phentolamine(500μg) 處理群(7例)은 phentolamine 을 處理하지 않은 ouabain 단독 投與群과 類似한 腎臟機能의 諸尺度의 減少를 보였다.

第6圖는 phentolamine 을 前處置하고 ouabain 을 投與한 後의 値와 對照値와의 差를 綜合平均하여 各群을 比較 圖示한 것이다. 對照群으로 아무런 前處置를 않고 ouabain 1μg 을 投與한 群은 顯著한 尿量減少와 아울러 C_{PAH}, C_{Cr}, Na⁺ 및 K⁺ 排泄量의 減少를 볼 수 있는 反面 靜脈內로 phentolamine 을 前處置하고 ouabain 을 投與한 群은 ouabain 에 依한 腎臟機能의 諸尺度의 減少가 抑制될 뿐 아니라 非處理群(ouabain 단독 投與群)에 比하여 有意한 差異를 나타내었다. 그러나 側腦

室內로 phentolamine 을 處理한 群은 處理群에 比하여 尿量에 있어서는 多少 그 減少가 微弱한 傾向을 보이지만 統計的 有意性은 없었으며, 腎血流, 絲絨體濾過率 및 尿中 電解質排泄量에 있어서는 何等의 變化가 없음을 볼 수 있었다. 即 側腦室內 ouabain 의 腎臟에 對한 作用은 靜脈內 phentolamine 前處理로 抑制되나 側腦室內 phentolamine 前處理로 影響을 받지 않음을 알 수 있었다.

V. 側腦室內 Ouabain 의 腎臟作用에 미치는 ADH 의 影響

側腦室內 ouabain 의 抗利尿作用과 ADH 와의 關係를 알고져, 即 中樞에서 ouabain 이 ADH 分泌를 促進시켜 抗利尿作用을 나타내는지를 檢討하기 위하여 靜脈內로 vasopressin 을 處理하거나 또는 hydration 을 3倍(1.5ml/min)로 하여 ouabain 1μg 을 投與하여 보았다. vasopressin 은 注射液에 vasopressin 6 units/I 되도록 溶解하여 全實驗時間동안 注射液과 함께 注入하였다.

第 6 表는 ouabain 投與後의 値와 對照值와의 差의 平均值를 求하여 表示한 것이다. 먼저 vasopressin(180 m units/hr) 注入群(6例)에 ouabain 을 投與하였을 때 尿量은 ouabain 投與後 20분까지 減少의 傾向을 보이다가 20分後부터 有意한 減少를 나타내었고, 腎血流와 絲絨體濾過率은 漸次 減少하여 80分後에 各各 7.54, 4.82ml/min의 對照值에서 36.5%, 48.9%의 有意한 減少를 보였으며 尿中 Na⁺ 및 K⁺排泄量도 各各 最高 64.9%, 47.9%의 減少를 보였다. 다음 hydration을 3倍로 한 群(8例)에 vasopressin의 注入하면 vasopressin의 効果는 나타나지 않았으나 ouabain을 投與하였을 때는 尿量은 投與 40分後부터 有意한 減少를 보이며, C_{PAH} 및 Ccr은 投與後 80分까지 減少의 傾向을 보이다가 80分後에 有意한 減少를 나타내었으며, 尿中 Na⁺排泄量은 對照值 27.44μEq/min에서 最下 16.33 μEq/min로 大量 減少되었으나 誤差가 커서 有意성이 없었으며, 尿中 K⁺排泄量은 投與後 20~40, 60~80分間에 各各 有意한 減少를 보였다.

考 察

靜脈內 혹은 腎動脈內로 ouabain을 投與했을 때 腎臟機能에 對한 ouabain의 作用은 利尿的이며 特히 直接的으로 腎動脈內로 投與하면 主로 腎細尿管에서 Na⁺-K⁺-activated ATPase를 抑制하여 利尿效果를 나타낸다고 알려져 있다^{3,5,7,8,10,11,13}. 그러나 中樞를 통한 ouabain의 腎臟作用에 關하여서는 알려진 바가 없으므로 家兔에서 이 點을 追究한 本研究의 結果, 家兔의 側腦室內로 ouabain을 投與하면 抗利尿作用을 나타내며 0.1~1μg의 範圍內에서 大體로 量에 比例하여 反應이 增大함을 볼 수 있었고, 이때 尿量의 減少와 아울러 腎血流, 絲絨體濾過率 및 尿中 Na⁺, K⁺排泄量의 減少를 招來하며, 이와같은 ouabain의 作用은 靜脈內 phentolamine 前處置로 抑制되나 側腦室內 phentolamine 前處置로 影響을 받지 않음을 알 수 있었다.

側腦室內 ouabain에 依한 腎臟機能의 諸尺度의 減少가 交感神經 α-receptor 遮斷劑인 phentolamine의 靜脈內 前處置로 顯著히 抑制됨으로 보아 交感神經系의 中樞에 依하여 나타남을 알 수 있으며, 이 點은 마우스 腦組織에서 ouabain이 adrenergic mechanism에 影響을 미친다는 報告²¹, digitalis系 藥物이 中樞에 對한 作用으로 二次的으로 顯著한 血壓上昇을 일으킨다는 報告²² 및 家兔에서 中樞로 投與한 ouabain의 心臟에 對한 毒作用에 自律神經系가 關與한다는 報告

²⁰等으로 더욱 뒷받침 된다.

中樞神經系의 adrenergic receptor에 關하여 Dhawan等³⁰ 및 Feldberg等³¹은 家兔의 腦室內에 投與한 norepinephrine의 體溫上昇을 phentolamine이 遮斷함을 觀察하여 中樞에서 體溫調節에 adrenergic α-receptor가 關與한다고 示唆하였으며, Day等³²은 非麻酔 고양이의 側腦室內로 norepinephrine을 投與하면 血壓下降과 心搏減少를, isoproterenol을 投與하면 血壓上昇과 心搏促進을 招來하고 이러한 作用은 前者에서는 phentolamine, 後者에서는 β-adrenergic blocking agent를 各各 側腦室內로 前處理하였을 때 遮斷됨을 觀察하여 中樞에서의 α-및 β-receptor의 存在를 報告한 바 있다. 그러나 腎臟機能의 調節에 中樞에서의 α-adrenergic receptor의 關與 如否에 關해서는 현재까지 밝혀지지 않고 있으며 最近 李³³는 家兔 側腦室內로 投與한 phentolamine이 norepinephrine처럼 抗利尿作用을 나타낼 뿐만 아니라 側腦室內 norepinephrine의 抗利尿作用을 遮斷하지도 못함을 觀察하여 中樞에는 末梢器管에서 phentolamine에 依하여 遮斷될 수 있는 것 같은 adrenergic receptor가 存在하지 않거나 또는 norepinephrine의 中樞를 통한 腎臟作用에는 adrenergic receptor가 關聯되지 않을 것으로 推測하였다. 本實驗에서도 phentolamine을 側腦室內로 直接處理하였을 때는 靜脈內로 處理하였을 때와는 달리 ouabain의 腎臟作用에 影響을 미치지 못하였다. 이 點은 中樞에서 ouabain의 腎臟機能에 對한 作用에도 역시 adrenergic receptor가 關與하지 않고 ouabain이 腎臟機能에 影響을 미칠 수 있는 中樞의 어떤 structure에 對하여 直接作用하거나 또는 어떤 receptor를 통하여 作用하더라도 末梢에서 phentolamine에 依하여 遮斷될 수 있는 receptor와는 性質이 다른 receptor를 통하여 交感神經의 興奮性を 增加시켰다고 推測할 수 있다. 또한 本研究에서 靜脈內로 ouabain 1μg을 投與했을 때는 腎臟機能에 뚜렷한 變動을 볼 수 없었고, 側腦室內 ouabain 1μg으로도 全身血壓 및 心電圖에 何等의 變動이 招來되지 않았다는 點은 中樞에 投與한 ouabain이 全身血流에 到達하여 直接 腎臟에 影響을 미치지거나 中樞에서 ouabain이 全身血壓 또는 心臟機能에 變動을 일으켜 二次的으로 腎臟機能에 影響을 미칠 수 있는 可能性을 排除하고 腎臟에 對한 ouabain의 中樞作用을 示唆하는 것으로 생각할 수 있다.

한편 ouabain과 內因性物質의 分泌와의 關係에 關하여 Cushman³⁴의 腦下垂體 및 腎臟 剔出 犬의 副腎皮質 hormone 分泌에 關한 in vitro 實驗에서 ouabain

이 17-OH corticosteroids의 分泌에는 影響을 미치지 않고 aldosterone 分泌를 抑制한다고 하였고, Fleischer 等³⁵⁾은 쥐와 海溟의 剔出 腦下垂體에서 ouabain이 副腎皮質刺戟 hormone(ACTH)과 成長 hormone(GH)의 遊離를 促進시킨다고 示唆하였으며, Blaine 等³⁶⁾은 無麻醉 羊에서 ouabain이 aldosterone의 分泌를 抑制하고 cortisol과 corticosterone의 分泌를 顯著히 增加시킨다고 報告하였으며, Dicker³⁷⁾은 digitalis glycosides가 腦下垂體 後葉에서 vasopressin과 oxytocin의 分泌를 促進시킨다고 하였다. 側腦室內 ouabain이 上述한 aldosterone이나 vasopressin과 같은 內因性 hormone의 分泌에 影響을 미쳐 抗利尿作用을 나타내었다면 靜脈內 phentolamine 處理로 抑制되지 않을 것이며 尿量의 減少가 血流量學的인 變動을 同伴하지도 않을 것이다. 그러나 本 實驗에서 ouabain의 腎臟作用이 靜脈內 phentolamine으로 遮斷되며 血流量學的인 變動을 招來하고 尿中 Na⁺ 및 K⁺排泌率의 減少가 腎血流 및 絲絨體濾過率의 減少와 有意한 相關關係가 있으므로 腎細尿管에서의 Na⁺ 再吸收機轉의 促進에 基因하거나 ADH처럼 水分再吸收의 促進에 基因하는 것이 아니고 濾過된 負荷의 減少에 基因한 것임을 알 수 있다. 이 點은 外部에서 vasopressin을 充分히 供給한 狀態 혹은 hydration을 3倍로 하여 內的인 vasopressin의 分泌를 抑制한 狀態에서도 ouabain의 腎臟作用이 그대로 나타났다는 點으로 더욱 確實히 알 수 있다.

뿐만 아니라 腦에서 遊離되는 內因性物質中에 腎臟의 血流量學的인 變動을 일으킬 수 있는 物質은 지금까지 알려진 바가 없으므로 中樞에서 ouabain이 어떤 內因性物質의 遊離에 關與한다 하더라도 이러한 作用이 ouabain의 抗利尿作用의 原因이 되었다고 생각하기는 어렵다. 本 實驗結果 腎血流의 減少와 同時에 絲絨體濾過率이 減少하고 相互 有意한 相關關係가 있었던 것으로 미루어 腎臟內的 血流量學的인 變化는 輸入管의 縮少 即 tone의 上昇³⁸⁾에 基因한다고 생각된다. 또한 腎臟은 交感神經纖維³⁹⁾와 副交感神經纖維⁴⁰⁾의 支配를 받으며 主로 血管에 分布되어 있고 그 影響도 主로 血管에 미치는 것으로 알려져 있으므로 腎血管 特히 vas afferens의 tone의 上昇은 ouabain의 中樞를 통한 交感神經 興奮에 基因하는 것으로 思料된다.

總 括

家兔의 側腦室內에 ouabain을 投與하여 ouabain이 中樞를 통하여 腎臟機能에 미치는 影響을 觀察하였다.

1. Ouabain 0.1~3 μ g을 側腦室內로 投與하면 大略 投與量에 따라 增大하는 抗利尿效果를 나타내었고 絲絨體濾過率 腎血流, 尿中 Na⁺ 및 K⁺排泌量의 減少를 招來하였으며 이때 尿量, 腎血流, 絲絨體濾過率, 尿中 電解質排泌量의 各 尺度變動相互間에는 有意한 相關關係를 나타내었다. 그러나 filtration fraction에는 變化가 없었다.

2. 靜脈內로 ouabain 1 μ g을 投與했을 때는 家兔 腎臟機能에 뚜렷한 影響을 미치지 못하였다.

3. 側腦室內 ouabain 1 μ g은 家兔의 血壓 및 心電圖에 아무런 影響을 미치지 못하였다.

4. 側腦室內 ouabain의 腎臟機能에 對한 作用은 靜脈內 phentolamine의 前處理로서 顯著히 抑制되었으나 側腦室內 phentolamine의 前處理로는 影響을 받지 않았다.

5. Vasopressin 靜注 家兔 및 hydration된 家兔에서도 ouabain의 抗利尿效果는 그대로 나타났다.

以上の 實驗結果 側腦室內 ouabain의 抗利尿作用은 ouabain이 中樞를 통하여 交感神經系를 興奮시켜 腎血流量學的인 減退를 招來함으로써 나타난 것으로 推測된다.

REFERENCES

- 1) Withering, W.: *An account of the foeglove and some of its medicinal uses: With practical remarks on dropsy and other diseases*, London, 1785, C.G.J. and J. Robinson. Reprinted in *medical classics*, 2, 205, 1937.
- 2) Farber, S.J., Alexander, J.D., Pellegrino, E.D. and Earle, D.P.: *The effect of intravenously administered digoxin on water and electrolyte excretion and on renal functions*. *Circulation*, 4, 378, 1951.
- 3) Hyman, A.L., Jaques, W.E. and Hyman, E.S.: *Observation on the direct effect of digoxin on renal excretion of sodium and water*. *Amer. Heart J.*, 52:592, 1956.
- 4) Schatzmann, J.H., Windhager, E.E. and Solomon, A.K.: *Single proximal tubules of the Necturus kidney. II. Effect of 2,4-dinitrophenol and ouabain on water reabsorption*. *Amer. J. Physiol.*, 195, 570, 1958.
- 5) Orloff, J. and Burg, M.: *The effect of strophanthidin on renal function in the dog*. *J. Clin. Invest.*, 35, 151, 1956.

- hanthidin on electrolyte excretion in the chicken. *Amer. J. Physiol.*, 199,49, 1960.
- 6) Strickler, J.C. and Kessler, R.H.: *Direct renal action of some digitalis steroids. J. Clin. Invest.*, 40,311, 1961.
 - 7) Cade, J.R., Shalhoub, R.J., Canessa-Fischer, M. and Pitts, R.F.: *Effect of strophanthidin on the renal tubules of dogs. Amer. J. Physiol.*, 200,373, 1961.
 - 8) Streider, N., Khuri, R., Wiederholt, M. and Gievisch, G.: *Studies on the renal action of ouabain in the rat. Effects in the non-diuretic state. Pfluegers Arch.*, 349,91, 1974.
 - 9) Gardos, G.: *Effect of ouabain on the active potassium accumulation. Experientia*, 20, 127, 1964.
 - 10) Nahmod, V.E. and Walser, M.: *The effect of ouabain on renal tubular reabsorption and cortical concentrations of several cations and on their association with subcellular particles. Molec. Pharmacol.*, 2,22, 1966.
 - 11) Ramsay, A.G. and Sachs, G.: *Effect of ouabain on Na⁺ and K⁺ excretion in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 126,294, 1967.
 - 12) Rosenfeld, S., Kraus, L., McCullen, A., Low, W. and Morales, J.: *Effect of ouabain and potassium on isolated perfused rabbit kidney. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 130,65, 1969.
 - 13) Hook, J.B.: *A positive correlation between natriuresis and inhibition of renal Na⁺-K⁺-adenosine triphosphatase by ouabain. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131, 731, 1969.
 - 14) Whittembury, G. and Fishman, J.: *Relation between cell Na⁺ extrusion and transtubular absorption in the perfused toad kidney: The effect of K⁺, ouabain and ethacrynic acid. Pflueger Arch.*, 307,138, 1969.
 - 15) Bowman, J.H., Dolgin, J. and Coulson, R.: *Interaction between ouabain and furosemide on Na⁺ and K⁺ excretion in perfused rat kidney. Amer. J. Physiol.*, 224, 1200, 1973.
 - 16) Brady, J.M. and Nechay, B.R.: *Maximal effects of ouabain on renal sodium reabsorption and ouabain-sensitive adenosine triphosphatase activity in the dog. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 190,346, 1974.
 - 17) Haley, T.J. and Weinberg, S.J.: *Comparison of strophanthin-K and tryptamine strophanthin after intraventricular injection in unanesthetized dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 89, 345, 1955.
 - 18) Weinberg, S.J. and Haley, T.J.: *Centrally mediated effects of cardiac drugs: Strophanthin-K, quinidine and procainamide. Cir. Res.* 3,103, 1955.
 - 19) Garvey, H.L.: *The nervous system as a site of digitalis action. Abstract of the 6th world congress of cardiology, Cardiovascular research, P. 202, B.M.A. House, Tavistock Square, London, September, 1970.*
 - 20) Basu-Ray, B.N., Dutta, S.N. and Pradhan, S.N.: *Effects of microinjections of ouabain into certain medullary areas in cats. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 181,357, 1972.
 - 21) Doggett, N.S., Spencer, P.S.J. and Turnet, T. A.R.: *The pharmacological effects of ouabain administered intracerebrally to conscious mice. Brit. J. Pharmacol.*, 40,138, 1970.
 - 22) Stickney, J.L. and Lucchesi, B.R.: *The effect of sympatholytic agents on the cardiovascular responses produced by the injection of acetylstrophanthidin into the cerebral ventricles. European J. Pharmacol.* 6,1, 1969.
 - 23) Gillis, R.A., Quest, J.A. and Standaert, F.G.: *Depression by reflexed of the pressor and cardiotoxic response to ouabain. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 170,294, 1969.
 - 24) Quest, J.A. and Gillis, R.A.: *Carotid sinus reflex changes produced by digitalis. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 177, 650, 1971.
 - 25) Tanimura, K.: *Biochemical study of brain edema. III. Effects of Na⁺, K⁺ activated ATPase inhibitor on cat's cerebral cortex in vivo. Brain Nerve (Tokyo)*, 21,467, 1969 (Jap.).
 - 26) Towfighi, J. and Gonatas, N.K.: *Effect of intracerebral injection of ouabain in adult and developing rats. Lab. Invest.*, 28,170, 1973.

- 27) 文榮壁：側腦室內 *Phenoxybenzamine* 이 5-*Hydroxytryptamine* 作用에 미치는 影響. 全南醫大雜誌, 1, 131, 1964.
- 28) Phillips, R.A.: *In: Quantitative clinical chemistry, Vol. 2, Methods. edited by J.P. Peters and D.D. van Slyke, Williams & Wilkins, Baltimore, 1944.*
- 29) Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, B.: *The other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest., 24, 388, 1945.*
- 30) Dhawan, B.N. and Dea, P.R.: *Evidence for the presence of α -adrenoceptors in the central thermoregulatory mechanism of rabbits. Brit. J. Pharmacol., 43:497, 1971.*
- 31) Feldberg, W. and Saxena, P.N.: *Effects of adrenoceptor blocking agents on body temperature. Brit. J. Pharmacol., 43, 543, 1971.*
- 32) Day, M.D. and Roach, A.G.: *Central and adrenoceptors modifying arterial blood pressure and heart rate in conscious cats. Brit. J. Pharmacol. 1, 325, 1974.*
- 33) 李英秀：家兔의 腎臟機能에 미치는 側腦室內 *Phentolamine* 의 影響, 全南醫大雜誌. 11, 1181, 1974.
- 34) Cushman, P.: *Inhibition of aldosterone secretion by ouabain in dog adrenal cortical tissue. Endocrinology, 84, 808, 1969.*
- 35) Fleischer, N., Zimmerman, G., Schindler, W. and Hutchins, M.: *Stimulation of adrenocorticotropin (ACTH) and growth hormone (GH) release by ouabain: Relationship to calcium. Endocrinology, 91, 1436, 1972.*
- 36) Blaine, E.H., Coghlan, J.P., Denton, D.A. and Scoggins, B.A.: *In vivo effects of ouabain on aldosterone, corticosterone and cortisol secretion in conscious sheep. Endocrinology, 94, 1304, 1974.*
- 37) Dicker, S.E.: *J. Physiol., 185:429, 1966.*
- 38) Valtin, H.: *Renal function: Mechanisms preserving fluid and solute. Little, Brown & Co. Boston, 1973, p. 89.*
- 39) McKenna, O.C. and Angelokos, E.T.: *Adrenergic innervation of the canine kidney. Circ. Res., 22, 345, 1968.*
- 40) McKenna, O.C. and Angelokos, E.T.: *Acetylcholinesterase-containing nerve fibers in the canine kidney. Circ. Res., 23, 645, 1968.*