

# 腎臟內 Renin Activity 와 Plasma Renin Activity 에 影響을 미치는 要因

— I. 實驗的인 腎性高血壓에 있어서의 영향—

全北大學校 醫科大學 生理學教室

曹 景 宇 · 金 善 姬

= Abstract =

## Factors Affecting the Relationship Between Renal Renin Activity and Plasma Renin Activity

— I. Experiments in the Two Kidney one Clip Goldblatt Hypertensive Rats—

Kyung W. Cho and Sun H. Kim

*Department of Physiology, Jeonbug National University Medical School*

The change of plasma renin activity is one of the most important parameters explaining the pathological physiology of the hypertension.

The relation between renal renin activity and plasma renin activity has not well been documented since last decades.

In an attempt to clarify the relationship a series of experiments have been done in rats. The following results were observed.

1) Renal renin activity of clamped kidney increased after silver clipping and the increments were maintained until four to five weeks of operation.

2) Renal renin activity of the untouched contralateral kidney was vulnerable to be suppressed just after clamping, and the activity disappeared almost below the limitation of the radioimmunoassay sensitivity up to four weeks.

3) Plasma renin activity was changed by the renal renin activity, but the regression coefficient from the two kidney one clip Goldblatt hypertensive rats was different from the sham-operated, or age-matched control rats.

4) Plasma renin activity of all the groups tested has the exponential curve in terms of renal renin activity.

These data suggest that the renal renin activity is important to control the plasma renin activity in certain experimental condition, especially in chronic status.

### 緒 論

사람에서 볼 수 있는 병적인 상태를 실험실에서 실험

\* 본 연구는 1981년도 문교부 학술연구 조성비에 의하여 이루어 졌음.

험적으로 재현 시키기란 용이한 일은 아니다. 이러한 관점에서 고혈압 또한 그 예외는 아니다.

Richard Bright의 신장질환과 고혈압 간의 관계에 대하여 관찰한 이후, Tigestedt와 Bergman 등(1898)은 그들이 처음으로 renin이라 명명한, 신장으로 부터 유래하는 혈압상승 물질에 대하여 보고하였다.

이 중요한 보고로부터 40여년이 경과한 1934년에 Goldblatt 등(Goldblatt et al, 1934)은 실험적으로 저속적인 고혈압-신성 고혈압을 일으키는데 성공하였으며, 이 실험모형을 이용하여 고혈압에 관한 많은 지식을 깊게 할 수 있었다. 그후, 신성 고혈압에 있어서 혈압을 올리는 물질이 renin에 의하여 생성된 angiotensin(Page & Helmer, 1939, Braum-Menendez, et al, 1940)임이 밝혀졌고, Gross(1958), Laragh 등(1960)에 의하여, 이 angiotensin은 부신피질로부터 aldosterone을 유리시키는 아주 강력한 요인이 됨을 시사함으로써, 고혈압의 병태생리학을 이해하는데 기본이 되는 renin-angiotensin aldosterone의 이론을 정립하기에 이르렀다.

신성 고혈압에 있어서 plasma renin activity(PRA)와 혈압과의 관계에 관하여 많은 연구가 이루어졌으며, renin 분비의 기전에 관하여도 많은 연구자들의 관심의 중심이 되어 왔다(Vander, 1967, Davis and Freeman, 1976, Reid, et al, 1978). 신장내 renin activity(renal renin activity, RRA)와 renin 분비와는 아주 밀접한 관계가 있음이 알려졌다(Park, et al, 1978, Brooks, et al 1980), 고혈압의 유지와 보다 더 유관하리라 생각되는 RRA와 PRA간의 관계에 대하여는 그 연구가 많지 않은 것 같다.

따라서 저자들은 two kidney, one-clip Goldblatt hypertensive Rats에 있어서 RRA와 PRA간의 관계를 구명코자 본 실험을 시도하였다.

### 實驗 方法

실험은 수컷 Charles-River Rats(12~20 wks)를 사

용하였으며, low-salt diet를 투여한 예를 제외하고는 일반적으로 실험실에서 사용하는 사료로 사육하였다.

실험에 사용하는 동물은 Nembutal(50 mg/kg, i.p.)로 마취하여 좌측신동맥을 조심스럽게 박리하고, 여기에 0.2 mm(내경)의 silver clip을 사용하여 혈류의 감소를 일으킨후, 일정기간 경과한 후 본 실험에 사용하였다. Sham-operated group은 silver clip을 장치하는 과정만을 생략하고는 실험군과 동일한 과정으로 처리하였다.

수술 3일, 1주, 4~5주후, 오전 8~9시 사이 단두하여 신속히 채혈하였으며, EDTA(5 mg EDTA/5 ml blood)를 항응고제로 사용하여 원심분리한후 plasma를  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다(PRA).

좌우 신장은 각각 구분하여 저출하였고 신장 주변조직을 가능한한 박리하여  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다(RRA). Sham-operated rats, control rats 그리고 low-salt diet rats도 동일한 방법으로 처리하였다.

PRA는 Haber 등(1969)의 방법으로 측정하였으며, RRA는 Cho 및 Malvin(1979)의 방법을 이용하여 견출한 바의 radioimmunoassay 방법으로 측정하였다.

### 實驗 成績

Two Kidney, one-clip Goldblatt hypertensive Rats에서 clipping 3日후의 clipped kidney와 untouched, unclipped kidney는 RRA에 있어서 현저한 변화를 보이고 있다. 표 1에서 볼 수 있듯이 clipped kidney의 RRA는 6예 평균  $76.63\text{ngAI}\cdot\text{mg}^{-1}$  of fresh tissue $\cdot\text{hr}^{-1}$ 였으며, untouched kidney의 RRA는  $43.83\text{ngAI}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ 로 양측신장의 RRA는 현저한 변화를 보

Table 1. Effects of renal artery clamping(left) on the renal renin activity(RRA) and the plasma renin activity(PRA)

Time elapsed		Expt Group		PRA <sup>2</sup>	Sham-op. Group		Control Group	
		RRA <sup>1</sup>	UNCL		PRA <sup>3</sup>	PRA	RRA <sup>3</sup>	PRA
3 days	Mean	76.63	43.83	17.78	55.93	6.76		
	±SE	9.41	2.77	4.43	3.00	1.25		
	n	6	6	6	4	4		
1 wk	Mean	59.30	16.27	17.82	40.29	5.21		
	±SE	8.74	1.93	6.37	2.98	0.59		
	n	6	6	6	3	3		
4~5 wks	Mean	70.15	1.00	22.17	39.09	4.34	32.00	5.52
	±SE	11.58	0.26	8.33	4.54	1.05	4.60	0.78
	n	8	8	8	3	3		

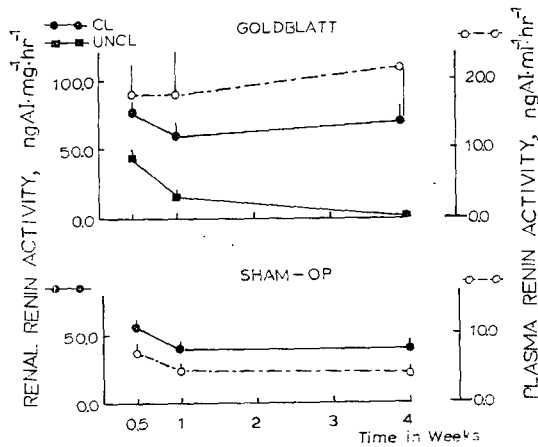
1: ngAI/mg of fresh tissue/hr

2: ngAI/ml/hr

3: Mean of the both left and right kidneys

**Table 2.** Relationships between renal renin activity(x) and plasma renin activity(y) in the clamped, sham-operated, and age-matched control rats

Groups tested	No. of expts	Regression line(y=a+bx)	Correlation coefficient
<b>Goldblatt</b>			
3 days	6	$y = 2.094 + 0.205x$	0.4341
1 wk	6	$y = -12.522 + 0.512x$	0.7022
4~5 wks	8	$y = -13.128 + 0.503x$	0.6999
Sham-op/Control	17	$y = 2.036 + 0.087x$	0.5602



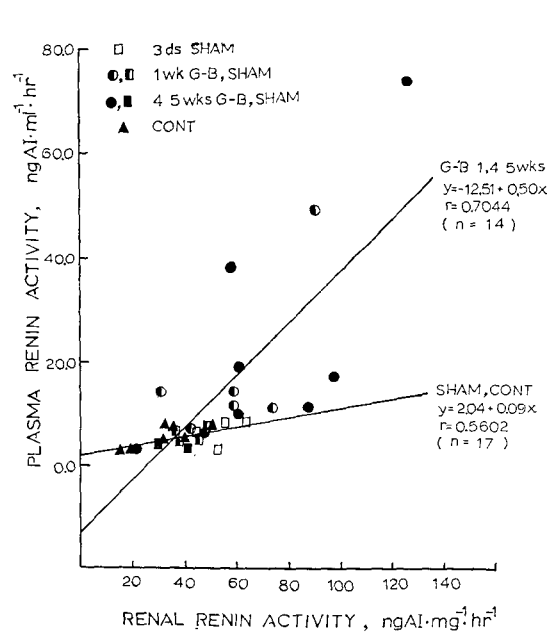
**Fig. 1.** Effects of renal artery clamping on the renal renin activity and the plasma renin activity in the function of time sequence

여주고 있다. 3일후의 Sham operated rats에서는 4예평균(양측신장 RRA의 평균치), 55.93 ngAI·mg<sup>-1</sup>·hr<sup>-1</sup>로, 1~5주후의 sham-operated 및 age-matched control rats의 RRA, 각각 40.29, 39.09 및 32.00 ngAI·mg<sup>-1</sup>·hr<sup>-1</sup>보다는 높으나 실험군 보다는 낮았다.

수술 1주일 후에는 clipped kidney의 RRA는 59.30, untouched kidney의 RRA는 16.27 ngAI·mg<sup>-1</sup>·hr<sup>-1</sup>로 양측신장 특히 untouched kidney의 RRA는 감소함을 보였다. Clipped kidney의 RRA는 그러나 Sham-operated rats의 RRA 보다는 높았다.

수술후 4~5주때의 clipped kidney의 RRA는 다시 증가하여 70.15 ngAI·mg<sup>-1</sup>·hr<sup>-1</sup>의 치를 보였으나, untouched kidney의 RRA는 거의 소실되어 있었다. 같은 기간중의 sham-operated rats의 3예 평균 RRA는 39.09 ngAI·mg<sup>-1</sup>·hr<sup>-1</sup>이었다.

Plasma renin activity는 clipped group에 있어 3일, 1주, 및 4~5주때 각각 17.78, 17.82 및 22.17 ng



**Fig. 2.** Relation between renal renin activity and plasma renin activity

AI·ml<sup>-1</sup> of plasma·hr<sup>-1</sup>로, sham-operated group의 같은 기간동안, 6.76, 5.21 및 4.34 ngAI·ml<sup>-1</sup>·hr<sup>-1</sup>, 그리고 control group의 5.52 ngAI·ml<sup>-1</sup>·hr<sup>-1</sup>의 activity에 비하여 각 시간대를 기준하여 볼때 모두 높은 값을 보였다. 그림 1은 이를 종합한 것이다.

Clamping에 의한 RRA와 PRA의 변화간에 어떤 관계가 있는지를 보기 위하여 이를 도시하였다. 그림 2는 sham-operated, age-matched control rats와 수술후 1~5주 때의 clipped rats에 있어서, RRA와 PRA 간의 상관관계를 보여주고 있다.

RRA의 표시에 있어, sham-operated, control rats는 양측신장 RRA의 평균치로, clipped group에 있어서는 clipped kidney인 좌측신장 만의 RRA로 하였다.

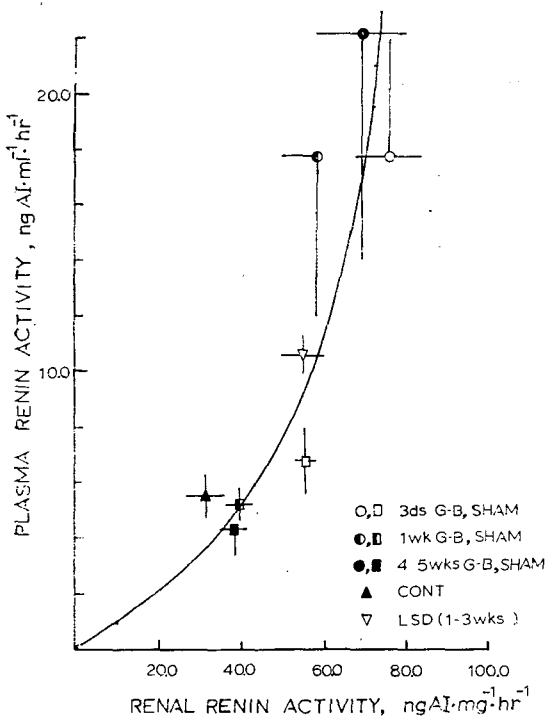


FIG. 3. Relation between renal renin activity and plasma renin activity in rats

그림 2는 PRA가, RRA의 변화에 따라 함께 변화하고 있음을 보여주고 있으며, 실험양군은 서로 상이한 상관관계를 가지고 있음을 보여주고 있다.

Clipped group(1~5주째)에 있어서는 sham-operated, control rats에 비하여 현저히 차이가 나는 경사를 보이고 있으며, 본 그림에서는 표시되지 않았으나, 3일후의 clipped group은 두 regression lines의 중간에 위치하여, 보다 sham-operated group의 pattern에 접근해 있음을 보여 주었다(표 2). 그림 3은 각 실험 group의 RRA-PRA 간의 관계를 한 그림상에 달리 표현한 것이며, 최소한 어떤 한정된 실험범위 내에서는 plasma renin activity는 renal renin activity에 의존적임을 보여주고 있다.

### 考 察

본 실험에 있어서의 two kidney, one-clip Goldblatt hypertensive rats에서, clamping에 의하여 3일후에는 clamped kidney의 RRA에 있어 현저한 증가가 일어나며, 이러한 증가는, 일주일째에는 약간 감소하

기는 하나, 수술 5주까지 계속되고 있음을 보여주고 있다. 3일째 증가한 후 1주일후 다시 감소하는 현상은 수술후 3일째의 RRA 증가는 아마도 최소한 수술자체에 의한 자극 및 출혈등 체액대사의 변화까지도 포함되었기 때문인 것으로 짐작된다. 이는 sham-operated group에 있어 수술 3일째의 RRA 값이 그 이후 시점의 sham-operated 및 age-matched control group보다도 더 높다는 점에서 이해할 수 있을 것 같다.

Clamping 3일후에 볼 수 있는 untouched, contralateral kidney의 RRA 소실은 시간이 진행함에 따라 계속되어 수술 4주 후에는 RRA에 의하여 측정할 수 있는 거의 한계치에 이르르고 있으며, 이는Gross 및 Lichtlen(1958), Murray 등(1980)의 보고와 대략 일치하나, 시간적으로 고혈압이 발생되기 전에 나타난다는 점 및 그 정도가 보다 더 현저하다는 점 등은 실험 동물 및 clamping의 방법등의 차이에서 오는것이 아닌가 생각된다. Murray 등(1980)의 DOCA 처리 rat에 있어 PRA는 쉽게 변화하나, RRA는 쉽게 변하지 않는다는 보고는, 본 실험에서 볼 수 있는바 clamped kidney에서의 RRA의 증가 및 unclamped kidney에서의 RRA의 소실과는 대조가 되는 보고이다. 이러한 점은 어떤 경우에는 RRA의 변화도 PRA의 변화처럼 쉽게 일어날 수 있음을 의미한다. 이러한 차이는 변화를 일으키는 요인의 차이때문인지, 사용한 실험동물의 차이 때문에 오는 것인지 더 추구 하여야 하리라 생각한다.

상술한바 clamped 및 contralateral kidney의 RRA의 변화는 신장조직의 단위 무게에 대한 renin activity를 나타내는 표현이었으며, 방법을 바꾸어 신장 전체에 대한 renin activity 즉 total renal renin activity,  $\mu\text{g}/\text{kidney}$  또는  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ,로 표현하여도 그 결과는 차이가 없었으며(표 3), 이점은 후술하는 PRA와의 관계에 있어서도 비슷한 경우였다.

Clamping 직후 plasma renin activity는 증가하여 4~5주 까지 지속되었으며, RRA에 대한 PRA의 상관관계는, 그림 2에서 볼 수 있듯이, sham-operated 및 control군에서 작용하지 않는 다른 요인이 존재하여 plasma renin activity를 유지하고 있음을 암시하고 있다. 즉, clamping에 의하여 작동하는 intrarenal 및 extrarenal 요인(Tobian, et al, 1959; Vander and Miller, 1964; Barajas, 1971; Gordon, et al, 1967)에 의하여 renin release mechanism이 향진되었기 때문으로 추리할 수 있을 것이다.

또다른 설명으로는 sham-operated 및 age-matched

Table 3. Effects of renal artery clamping on the total renal renin activity

Groups tested		Renal renin activity(ug/kdiney)		Total renal renin activity(ug/rat)
		CL, Left	UNCL, Right	
Goldblatt				
3 days	Mean	63.80	48.32	112.12
	±SE	5.40	6.78	11.86
	n		6	6
1 wk	Mean	38.93	17.76	56.99
	±SE	4.64	1.91	4.96
	n		6	6
4~5 wks	Mean	79.07	2.00	79.84
	±SE	17.08	0.61	17.43
	n		8	8
Sham-op				
3 days	Mean	59.65	49.04	108.69
	±SE	6.35	4.54	10.77
	n		4	4
1~5 wks	Mean	41.88	34.91	76.78
	±SE	2.91	1.43	3.83
	n		6	6
Control	Mean			61.26
	±SE			6.66
	n			7

control군의 regression line의 y-intercept는 2.04 ngAI/ml/hr 이나, 1~5주의 clamped 군은 y-intercept가 -12.51 ngAI/ml/hr를 보임으로써, RRA가 낮을 때와 RRA가 높을 때, PRA와의 상관관계에 있어 서로 상이한 두 component를 갖고 있기 때문으로 추리할 수 있을 것이다. 이러한 사실은 그림 3에서 확실해 짐을 알 수 있다. 즉 renal renin activity가 40~60 ngAI/mg/hr 이하 일때와 그 이상 일때 차이가 있음을 알 수 있다. Park 등(1978)의 renal renin content가 두가지 형태로 존재할지도 모른다는 보고는 상술한 사실을 생각할때, Goldblatt hypertension시 증가하는 RRA와 PRA 간의 상관관계에 대하여 흥미있는 암시를 하고 있다. 그러나 상술한 현상이 two kidney, one-clip hypertensive rats에서만 볼 수 있는 것인지, 다른 실험모형에서도 나타나는 것인지는 더 추구 할바로 생각된다.

PRA가 RRA에 밀접한 상관관계를 갖는다는 사실은 low renin essential hypertension(Dunn and Tannen, 1977)과 같은 병태생리학을 이해하는데 한

설명방법이 되리라 추측된다. 즉 PRA가 낮은 이유는 그 원인이 어디에 있는지는 알 수 없으나, 최소한 renal renin activity가 낮기 때문에 나타나는 현상이 아닐까 생각된다.

### 結 論

Two kidney, one clip Goldblatt hypertensive rats에서 renal renin activity와 plasma renin activity 간의 관계에 있어 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Clamping 3일후 부터 clamped kidney와 untouched, unclamped kidney의 RRA는 유의한 차로 변화 하였으며, 4~5주 후에는 unclamped kidney의 RRA는 거의 소실하였다.

2) Clamping 후 PRA는 증가하였으며 이는 수술후 4~5주까지 계속되었다.

3) PRA는 RRA의 변화에 依存的 이었으며, clamped group과 sham-operated 및 age-matched control group 간에 있어 그들의 상관관계에 현저한 차이가 있

음을 보여주었다.

이상의 결과로 renal renin activity 는 plasma renin activity 처럼 쉽게 변할 수 있으며, 최소한도 chronic 상태에서, 그리고 어떤 한정된 조건하에서는 PRA 의 변화는 RRA 의 변화를 반영하여 나타 난다고 추론하였다.

## REFERENCES

- 1) Barajas, L. Renin secretion: *An anatomical Basis for tubular control. Science* 172:485, 1971
- 2) Braun-Menedez, E., J.C. Fasciolo, L.F. Leloir and J.M. Munoz: *Substance causing renal hypertension. J. Physiol.* 98:283, 1940
- 3) Brooks, V.L., K.W. Cho, R.L. Malvin and B.J. Cohen.: *Central and hormonal regulation of renin release by baboon kidney. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 165:147, 1980
- 4) Cho, K.W. and R.L. Malvin.: *Renin inactivation during in vitro experiments. Am. J. Physiol.* 236: F 501, 1979
- 5) Davis, J.O., and P.H. Freeman.: *Mechanisms regulating renin release. Physiol. Rev.* 56:1, 1976
- 6) Dunn, M.J. and R.L. Tannen.: *Low renin essential hypertension. In, Hypertension. Ed. Genest, Koiw and Kuchel, New York, McGraw-Hill, 1977, pp. 349*
- 7) Goldblatt, H., J. Lynch, R.F. Hanzel and W.W. Summerville.: *Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exp. Med.* 59:347, 1934
- 8) Gordon, R.D., O. Kuchel, G.W. Liddle and D.P. Island.: *Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. J. Clin. Invest.* 46:599, 1967
- 9) Gross, F.: *Renin und Hypertension, physiologische oder pathologische Wirkstoffe? Klin. Wochschr.* 36:693, 1958
- 10) Gross, F. and P. Lichtlen.: *Pressor substances in kidneys of renal hypertensive rats with and without adrenals. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 98:341, 1958
- 11) Haber, E., T. Koerner, L.B. Page, B. Kliman, and A. Purnode.: *Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. J Clin. Endocrinol. Metab.* 29: 1349, 1969
- 12) Laragh, J.M., M. Angers, W.G. Kelly and S. Lieberman.: *The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man. J Am. Med. Assoc.* 174:234, 1960
- 13) Murray, R.D., K.W. Cho and R.L. Malvin.: *Deoxycorticosterone acetate-induced renin suppression in the absence of antidiuretic hormone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 165:137, 1980
- 14) Page, I.H., and O.M. Helmer.: *Crystalline pressor substance, angiotensin, resulting from the reaction between renin and renin activator. Proc. Central Soc. Clin. Res.* 12:17, 1939
- 15) Park, C.S., R.L. Malvin, R.D. Murray and K.W. Cho.: *Renin secretion as a function of renal renin content in dogs. Am. J. Physiol.* 234: F 506, 1978
- 16) Reid, I.A., B.J. Morris and W.F. Ganong.: *The renin-angiotensin system. Ann. Rev. Physiol.* 40:377, 1978
- 17) Tigerstedt, R. and P.G. Bergman.: *Niere und Kreislauf. Skand. Arch. Physiol.* 8:223, 1898
- 18) Tobian, L.,A. Tombouljian and J. Janecek.: *The effect of high perfusion pressure on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. J. Clin. Invest.* 38:605, 1959
- 19) Vander, A.J. and R. Miller.: *Control of renin secretion in the dog. Am. J. Physiol.* 207:537, 1964
- 20) Vander, A.J.: *Control of renin release. Physiol. Rev.* 47:359, 1967