

# Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) 의 白鼠腎臟機能에 미치는 影響

全北大學校 醫科大學 生理學教室

金 善 姬 · 曹 景 宇

= Abstract =

## Effect of Vasoactive Intestinal Peptide on Renal Function in Rats

Suhn H. Kim, M.D. and Kyung W. Cho, M.D.

*Department of Physiology, Jeonbug University Medical School*

Vasoactive intestinal peptide (VIP) found in duodenal mucosa originally has been suggested as a neurotransmitter. Its localization, however, now known, is not limited to the gastrointestinal tract, but scattered at many different kinds of tissues, smooth muscles, endocrine gland and exocrine gland as well as central and peripheral neural tissues. To investigate the effect of VIP on renal function, an experiment has been done in anesthetized male rats.

The results obtained were:

- 1) Urinary output and creatinine clearance decreased significantly during the period of infusion of VIP, 2.0ug/rat/7minutes.
- 2) Urinary excretion of sodium, potassium and chloride decreased but without significance by infusion of VIP.
- 3) Blood pressure, systolic and diastolic, decreased by VIP administered intravenously in the period of infusion.
- 4) Changes of urinary output, sodium and chloride excretion was correlated with changes of creatinine clearance.

The above data suggest that VIP administered intravenously can suppress the renal hemodynamics indirectly, and also decrease electrolyte excretion through its renal hemodynamic change.

### 緒 論

Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)는十二指腸에서 發見되어 胃腸管系의 血流을 조절하는 hormone으로 생각되었다(Said & Mutt, 1970). 그러나 그후, 이러한 作用의에도 脾臟으로 부터의 水分 및 電解質排泄의 촉진(Konturek, et al 1976), 담낭(Morton, et al 1977, Jansson, et al 1978) 및 腸管(Schwartz, et al 1974, Krejs 1980)으로 부터의 水分 및 電解質의 吸收

抑制 또는 排泄의 촉진, 腸管粘膜(Schwartz, et al 1974), 담낭上皮細胞(Dupont, et al 1981)의 C-AMP 生産의 增加等 다양한 기능을 가지고 있음이 알려졌다. VIP는 存在하는 장소 또한 다양하다. 말초혈관 주변의 신경섬유(Uddman, et al 1981), 중추 및 말초신경(Larsson, et al 1976, Said & Rosenberg, 1976)등에 存在하며, Bryant等(1976)은 내분비선 및 신경세포에서의 存在를 확인하여 neurotransmitter로 인정하고자 하였으며, Shimatsu等(1981)은 hypothalamus로 부터 anterior pituitary gland로의 유리를 확인하였

다. Lundberg(1981)는 submandibular gland의 parasympathetic nerve에 acetylcholine과 함께 존재하며, vasodilation에 관련된 neurotransmitter라고 주장하였다.

著者들은 VIP의 [이와같은 넓은 영역에 미치는 효과, adeny cyclase 활성에 대한 影響 및 細胞膜을 통한 水分 및 電解質의 移動에 대한 役割등을 감안하여, VIP의 腎臟機能에 미치는 影響을 追究하고자 本實驗을 시도하였다.

### 實驗 方法

實驗動物로는 本教室에서 사육하고 있는 200~300 g의 수컷 Sprague Dawley rat를 使用하였다. 麻醉는 urethane 1 g/kg을 腹腔內投與로 하였으며 마취후 고정대에 고정하여 頸靜脈에 24G PE tubing을 挿入하고 이를 infusion pump에 연결한 후 0.12 ml/min의 速度로 hydration을 위한 溶液을 注入하였다. 使用한 溶液의 組成은, hypotonic solution은 glucose 3%, NaCl 0.3%, creatinine 0.9%를 포함하였으며 hypertonic mannitol solution은 glucose 대신 mannitol 10%를 포함한 溶液을 使用하였다. 血壓의 變化는 頸動脈에 PE tubing을 挿入하고 여기에 heparin-saline을 채워 pressure transducer를 통하여 계속기록 관찰하였으며, 採血은 미리 연결하여둔 three-way를 경유하여 動脈血 약 250  $\mu$ l씩을 每集尿中間에 하였다.

集尿는 suprapubic incision을 加하여 膀胱을 노출시킨후 직경 5 mm, 길이 15 mm의 PE tubing을 挿入하여 dead space가 없도록 고정후 手術부위를 봉합하고 실험동물을 腹位로 바꾸어 膀胱內의 尿가 저류함이 없도록 하여 行하였다.

溶液을 60分~90分間 注入하여 hydration시킨후 10分간격으로 2~3回 集尿하고, 注入하고 있는 溶液에 VIP 2  $\mu$ g이 7分동안 들어가도록 희석하여 注入하고, 동시에 藥物注入동안 血壓의 變化를 기록관찰 하였다. 藥物注入후 每 10分동안 4~5회 集尿하여 藥物投與前後의 效果를 比較관찰하였다.

絲球體여과율(GFR)의 測定은 creatinine clearance로 하였으며, 尿 및 血清中の creatinine 濃度測定은 Phillips(1944)의 方法으로 하였으며, sodium과 potassium은 flamephotometry에 의하였고, chloride는 digital chloridometer(Buchler)를 使用하여 測定하였다. 統計的처리는 Student non-paired test에 의하였다.

### 實驗 結果

#### 1) 尿量에 미치는 影響

使用한 VIP 濃度(2  $\mu$ g/rat/7分)로서 hypotonic solution을 使用한 實驗群에서 對照值 0.045 ml/min/rat에서 VIP 注入기간 동안 0.024 ml/min/rat로 有意한 減少를 일으켰으며, 이후 곧 對照值에 이르는 빠른 회복을 보였다. 그러나 mannitol solution을 注入한 實驗群에서는 對照值 0.84 ml/min/rat에서 약간의 減少의 경향은 보였으나 有意한 差異는 아니었다(表 1, 圖 1).

#### 2) 絲球體여과율의 變化

Hypotonic solution을 使用한 實驗群에서 對照值 1.10 ml/min/rat에서 VIP 注入기간동안 0.65ml/min/rat로 有意한 減少를 보였으며, VIP 投與를 中止하면 곧 對照值로 회복되었다. Mannitol solution 使用 實驗

Table 1. Effect of vip on the renal function of rats

|  | Hypotonic solution |                       | Mannitol Solution |                   |
|--|--------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
|  | Cont               | Expt                  | Cont              | Expt              |
| Urine Volume (ml · min <sup>-1</sup> · rat <sup>-1</sup> )       | 0.045 ± 0.006      | 0.024 ± 0.002* (n=19) | 0.84 ± 0.14       | 0.63 ± 0.09 (n=7) |
| C <sub>Cr</sub> (ml · min <sup>-1</sup> · rat <sup>-1</sup> )    | 1.10 ± 0.08        | 0.65 ± 0.08* (n=16)   | 0.93 ± 0.11       | 0.70 ± 0.10 (n=7) |
| U <sub>Na</sub> V (uEq · min <sup>-1</sup> · rat <sup>-1</sup> ) | 0.24 ± 0.07        | 0.16 ± 0.07 (n=10)    | 1.89 ± 0.29       | 1.39 ± 0.28 (n=7) |
| U <sub>K</sub> V (uEq · min <sup>-1</sup> · rat <sup>-1</sup> )  | 0.084 ± 0.036      | 0.043 ± 0.020 (n=9)   | 2.83 ± 0.95       | 1.97 ± 0.69 (n=7) |
| U <sub>Cl</sub> V (uEq · min <sup>-1</sup> · rat <sup>-1</sup> ) | 0.46 ± 0.10        | 0.28 ± 0.06 (n=16)    | 1.70 ± 0.37       | 0.98 ± 0.16 (n=7) |

Numerals are mean ± SE.

Numerals in bracket are number of animals.

\* Significantly different from control value.

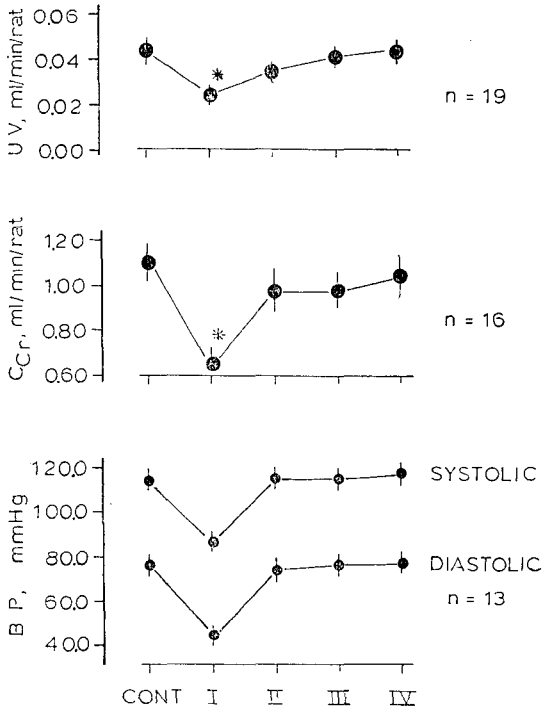


Fig. 1. Effect of VIP on blood pressure, glomerular filtration rate and urinary output in male rats.

群에서는 有意한 變化를 發見할 수 없었다(表 1, 圖 1).

3) 全身血壓에 미치는 影響

圖 1에서 볼수있듯이 VIP의 靜脈投與 期間동안 현저한 血壓의 下降을 보였으며, 藥物投與中止後 곧 回復됨을 보였다.

4) 電解質排泄에 미치는 影響

尿中 排泄되는 sodium, potassium 및 chloride는 hypotonic solution 使用 實驗群에서나 mannitol solution 使用實驗群에서 VIP 注入기간동안 有意한 差異는 아니었으나 현저한 減少를 일으켰다(表 1, 圖 2).

考 察

Porter 等(1982)은 개를 使用한 實驗에서 腎動脈內로 直接投與한 VIP에 의하여 絲球體여과율 및 腎血流量

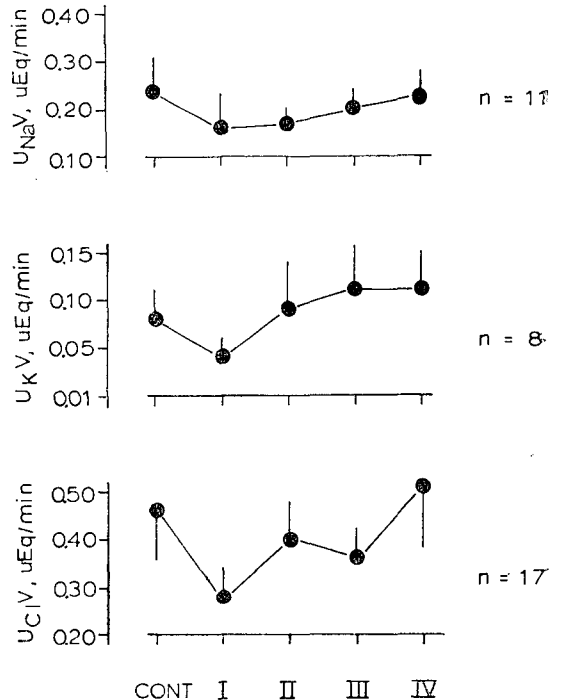


Fig. 2. Effect of VIP on electrolyte excretion in male rats.

이 增加됨을 報告하였다. Porter 等이 VIP에 의한 尿量 및 腎臟을 통한 電解質排泄量의 變化를 發見할 수 없었음에 反하여 Rosa 等(1977)은 isolated perfused 白鼠腎臟에서 natriuretic 效果를 報告한 바 있다.

本 實驗結果는 上記의 報告와는 달리 hypotonic solution을 使用한 경우나 hypertonic solution을 使用한 경우 모두 腎血流動學에 抑制的인 影響을 보여주고 있다.

圖 3과 4에서 볼수 있듯이 VIP 注入동안에만 잠간 지속되는 血壓의 下降에 의하여 絲球體여과율의 減少가 왔을 것이고, 絲球體여과율의 減少는 곧 尿量 및 sodium, potassium 그리고 chloride의 排泄量의 減少를 일으켰으리라고 推測된다. Porter 等(1982)도 지적했듯이 VIP의 效果는 대단히 짧은시간동안만 지속되었다. Porter 等(1982), Rosa 等(1977)의 報告와는 달리 本實驗에 使用한 白鼠에서 腎臟機能이 全般的으로, 特히 血流動學的인 면에 있어 抑制的으로 나타나는 理由는 여러 觀點에서 論議될수 있을 것이다. 그 差異가 나타나는 가장 큰 理由는 아마도, 使用한 實驗動物이 다르고, 實驗方法이 다르며, 使用한 VIP의 量이 다르기 때문이 아닌가 생각된다. 腎尿管에 分布되어

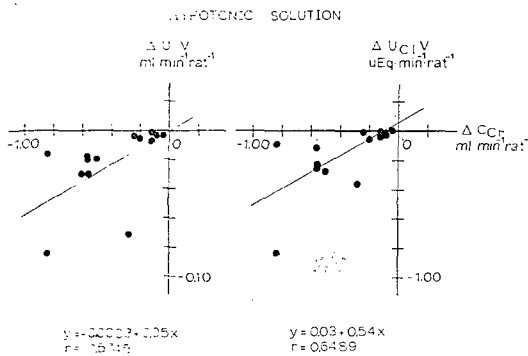


Fig. 3. Interrelation of changes of urinary volume chloride and glomerular filtration rate.

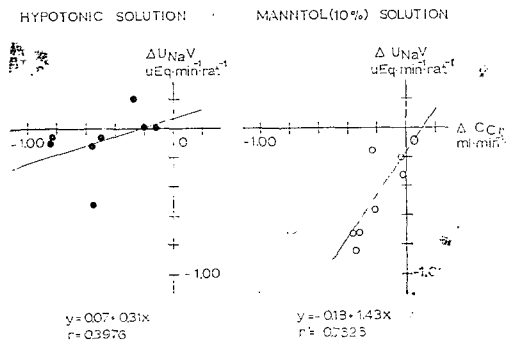


Fig. 4. Interrelation of changes of sodium excretion and glomerular filtration rate in male rats.

있는 諸般腎臟 hormone의 대사과정 및 物質移動에 대하여 影響을 미칠수 있는 一般의 受容體인, adeny cyclase는 實驗動物에 따라 相異하며 (Morel, 1981), 특히 白鼠에 있어서는 VIP에 의하여 活性化 될 수 있는 adeny cyclase system이 결여되어 있기때문에 (Moral, 1981), 本實驗에서 使用한 白鼠에서는 VIP의 腎臟機能에 대한 直接的인 作用이 아니 나타나는 것인 지 모르겠으며, 이러한 점은 家猫에서 腎臟內의 小血管 주변에서는 VIP 신경섬유를 發見할 수 없는 點 (Uddman, et al 1981)과도 有關한 것인지 모르겠다. VIP는 強力한 血管弛緩性을 가지고 있으므로 (Said & Mutt, 1970)腎動脈의 확장을 일으켜 絲球體여과율 등의 增加를 일으킬 가능성이 있으나, 本實驗에서와 같은 경우에는 全身血壓의 變化 즉 血壓의 下降에 의한 效果가 一次的으로 나타나 腎血流動이 抑制的으로 나타난 것으로 推測된다. 腎尿細管에 影響을 미침으로서 나타났을지도 모를 水分 및 電解質移動의 變化는 上記의 血流動學的인 變化에 의하여 감추어져 나

타나지 않는 것인지는 배제할 수 없으나 本實驗에서와 같은 VIP의 全身投與로는 구분하기 어려울 것이며, 앞으로 더욱 追究하여야 할 문제로 남아 있다.

## 結 論

Vasoactive Intestinal Peptide의 腎臟機能에 미치는 影響을 究明하고자 麻醉白鼠에서 本實驗을 行하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) VIP (2 μg/rat/7 min.)는 白鼠에서 尿量 및 絲球體여과율을 有意하게 減少시켰으며, 이는 藥物注入동안 지속하는 단시간 동안의 效果였다.

2) 尿中排泄되는 sodium, potassium 및 chloride의 量은 VIP에 의하여 有意하지는 않으나 모두 減少하였다.

3) 尿量, 尿中排泄되는 sodium 및 chloride 量의 減少는 絲球體여과율의 減少와 有關하게 變하였다.

4) VIP는 投與期間동안만 지속되는 全身血壓의 현저한 減少를 일으켰다.

以上의 結果로부터 白鼠에서 全身으로 投與한 VIP는 腎血流動學的인 抑制 및 尿量, 尿中排泄되는 電解質의 減少를 일으킬 수 있으며, 이러한 效果는 全身 血壓의 下降으로 因하여 나타날 것이라 推論하였다.

## REFERENCES

- 1) Said, S.I. and V. Mutt: *Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. Science* 169:1217-1218, 1970.
- 2) Konturek, S.J., A. Pucher, and T. Radecki: *Comparison of vasoactive intestinal peptide and secretion in stimulation of pancreatic secretion. J. Physiol. (Lond.)* 255:497-509, 1976.
- 3) Morton, I.K.M., S.J. Phillips, S.H. Saverymuttu, and J.R. Wood: *Secretin and vasoactive intestinal peptide inhibit fluid absorption and induce secretion in the isolated gall-bladder of guinea-pig. (abstr): J. Physiol. (Lond.)* 226: 65-66, 1977.
- 4) Jansson, R., G. Steen, and J. Svanvik: *Effects of intravenous vasoactive intestinal peptide (VIP) on gallbladder function in the cat.*

- Gastroenterol.* 75:47-50, 1978.
- 5) Schwartz, C.J., D.V. Kimberg, H.E. Sheerin, M. Field, and S.I. Said: *Vasoactive intestinal peptide stimulation of adenylate cyclase and active electrolyte secretion in intestinal mucosa.* *J. Clin. Invest.* 54:536-544, 1974.
  - 6) Krejs, G.J.: *Effect of VIP infusion on water and ion transport in the human large intestine (abstr.)* *Gastroenterol.* 78(5):1200, 1980.
  - 7) Dupont, C., J.P. Broyart, Y. Broer, B. Chenut, M. Laburthe, and G. Rosselin: *Importance of the vasoactive intestinal peptide receptor in the stimulation of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in gallbladder epithelial cells of man.* *J. Clin. Invest.* 67:742-752, 1981.
  - 8) Uddman, R., J. Alumets, L. Edvinsson, R. Hakanson, and F. Sundler: *VIP nerve fibers around peripheral blood vessels.* *Acta Physiol. Scand.* 112:65-70, 1981.
  - 9) Larsson, L.I., J. Fahrenkrug, O.Schoffalitzky, DE Muckadell, F. Sundler, R. Hakanson, and J.R. Rehfeld: *Localization of vasoactive intestinal polypeptide(VIP) to central and peripheral neurons.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 73(9):3197-3200, 1976.
  - 10) Said, S.I. and R.N. Rosenberg: *Vasoactive intestinal polypeptide: Abundant immunoreactivity in neural cell lines and normal nervous tissue.* *Science* 192:907-908, 1976.
  - 11) Bryant, M.G., J.M. Polak, I. Modlin, S.R. Bloom, R.H. Albuquerque, A.G.E. Pearse: *Possible dual role for vasoactive intestinal peptide as gastrointestinal hormone and neurotransmitter substance.: Lancet* 1:991, 1976.
  - 12) Shimatsu, A., Y. Kato, N. Matsushita, H. Katakami, N. Yanaihara, and H. Imuria: *Immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in rat hypophysial portal blood.* *Endocrinol.* 108:395-398, 1981.
  - 13) Lundberg, J.M.: *Evidence for coexistence of vasoactive intestinal polypeptide(VIP) and acetylcholine in neurons of cat exocrine glands. Morphological, biochemical and functional aspects.* *Acta Physiol. Scand.* 112, Snppl. 496:1-57, 1981.
  - 14) Phillips, R.A.: *In, Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, Methods edited by J.P. Peters and D.D. Vanslyke, Williams and wilkins, 1944.*
  - 15) Porter, J.P., I.A. Reid., S.I. Said, and W.F. Ganong: *Stimulation of renin secretion by vasoactive intestinal polypeptide.* *Am. J. Physiol.* 243:F306-F310, 1982.
  - 16) Rosa, R., J.S. Stoff, P. Silva and F.H. Epstein: *Tubular diuresis induced by vasoactive intestinal peptide(VIP) in the isolated perfused rat kidney (Abstr.).* *Clin. Res.* 25:669A, 1977.
  - 17) Morel, F.: *Sites of hormone action in the mammalian nephron.* *Am. J. Physiol.* 240(9): F159-F164, 1981.