

신동맥내 투여한 Angiotensin II가 신장기능 및 Renin 분비에 미치는 영향

전북대학교 의과대학 생리학교실 · *일반외과학교실

김종훈* · 강남부* · 김영진 · 김선희 · 조경우

(1989년 10월 23일 접수)

— Abstract —

Effect of Unilateral Renal Arterial Infusion of Angiotensin II on Renal Function and Renin Secretion in Unanesthetized Rabbit

Jong Hun Kim*, Nam Poo Kang*, Young Jin Kim,
Suhn Hee Kim and Kyung Woo Cho

*Department of Physiology, *Department of General Surgery
Jeonbuk National University Medical School*

It has been well known that peripheral infusion of angiotensin II results in an increase of blood pressure, and an elevation of aldosterone secretion, and an inhibition of renin release. However, the direct effect of angiotensin II on renal function has not been clearly established. In the present study, to investigate the effect of angiotensin II on renal function and renin release, angiotensin II (0.3, 3 and 10 ng/kg/min) was infused into a unilateral renal artery of the unanesthetized rabbit and changes in renal function and active and inactive renin secretion rate (ARSR, IRSR) were measured. In addition, to determine the relationship between the renal effect of angiotensin II and adenosine, the angiotensin II effect was evaluated in the presence of simultaneously infused 8-phenyltheophylline (8-PT, 30 nmole/min), adenosine A₁ receptor antagonist. Angiotensin II infusion at dose less than 10 ng/kg/min decreased urine flow, clearances of para-amino-hippuric acid and creatinine, and urinary excretion of electrolytes in dose-dependent manner. The changes in urine flow and sodium excretion were significantly correlated with the change in renal hemodynamics. Infusion of angiotensin II at 10 ng/kg/min also decreased ARSR, but it has no significant effect on IRSR. The change in ARSR was inversely correlated with the change in IRSR. The plasma concentration of catecholamine was not altered by an intrarenal infusion of angiotensin II. In the presence of 8-PT in the infusate, the effect of angiotensin II on renal function was significantly attenuated, but that on renin secretion was not modified. These results suggest that the reduction in urine flow and Na excretion during intrarenal infusion of angiotensin II was not due to direct inhibitions of renal tubular transport systems, but to alterations of renal hemodynamics which may partly be mediated by the adenosine receptor.

Key Words: Angiotensin II, Renin, Renal Function, Adenosine, Rabbit

서 론

신장내 존재하는 angiotensin II는 신혈류량의 자

동조절 (Navar & Rosivall, 1984) 과 세뇨관에서의 전해질 이동 (Vander, 1963; Johnson & Malvin, 1977) 에 영향을 미칠 뿐 아니라 신장내에 존재하는 혈관의 기능 (Hall & Granger, 1983) 및 prostaglan-

din (McGiff et al, 1970) 유리에도 영향을 미친다고 알려져 있으나 이러한 기능의 일부에 대해서는 아직도 그 결과가 일치하고 있지 않다. 특히 angiotensin II에 의한 신기능의 변화에 대해서는 많은 연구가 행해졌으나 생리적인 농도의 angiotensin II가 Na 배설에 어떠한 역할을 하는가에 대해서는 확실하지 않다. 개 (Vander, 1963)나 백서 (Malvin & Vander, 1967)에서 renin이나 angiotensin II 투여시 Na와 물이 저류되며 사구체여과율이 감소한다고 보고되어 있다. 그러나, 다른 연구에서는 (Vander, 1963; Masson et al, 1950; Cannon et al, 1966) renin이나 angiotensin II 투여에 의해 요량 및 요중 Na 배설이 증가한다고 하였으며, 이때 사구체여과율은 감소하거나 변화하지 않는다고 하였다. Harris와 Young (1977)은 angiotensin II 투여량과 신장기능 변화사이에 bimodal 한 용량-반응 관계를 보인다고 보고하였다. 즉 angiotensin II를 50pg/kg/min에서 100 ng/kg/min 정맥내 투여시 Na와 물이 저류되며 사구체여과율과 신혈류량이 감소하고 혈압은 약간 증가하거나 변화하지 않았으나 100 ng/kg/min 이상의 angiotensin II는 정맥내 투여시 혈압의 현저한 증가와 더불어 이뇨 및 natriuresis가 일어난다고 하였다. 이러한 dose-dependent 한 이중효과는 angiotensin II를 신동맥내로 투여시 (Vander, 1963; Waufler, 1972)에도 관찰되었다. 이처럼 angiotensin II 투여에 의한 수분과 Na 배설의 변화는 angiotensin II의 투여량 이외에도 동물의 종, 마취여부, hydration 상태나 생체내 · 외 실험모형에 따라 상이하며, 신혈류역학의 변화 또한 매우 상이한 결과를 보이고 있다. 한편 Thurau (1964)는 대사율의 변화에 의해 신장내에서 혈관수축성 물질이 유리될 것이라고 암시하였으며, 세뇨관에서의 기능변화는 사구체로의 정보전달기전 및 세뇨관의 대사율과 관계가 있다고 Renkin과 Gilmore (1973)은 주장하였다. 이어 Osswald 등 (1980; 1982)은 “tubuloglomerular feedback” 조절요인으로써 신장내 대사산물인 adenosine이 중요함을 밝혀 신장내 내재적인 조절요인임을 보고하였다. Adenosine은 신장혈관을 비롯한 모든 혈관을 이완시키고 장기내 혈류량을 증가시키나 신장에서는 사구체여과율을 감소시키며 신혈류량은 감소시키거나 또는 일시적인 감소 후 증가

시킨다고 한다 (Osswald et al, 1975; 1980; 1982). Adenosine에 의한 신혈류학적인 변화는 RAS에 의해 영향을 받을 수 있다는 보고들이 있다. 즉 신장으로 adenosine을 주입시 angiotensin II의 존재여부에 따라 일시적인 혈관수축이 야기되며 (Spielman & Osswald, 1979), adenosine이 신장내에서 angiotensin II의 생성을 증가시켜 수일세동맥을 수축시켜 신혈류량과 사구체여과율을 감소시킨다 (Osswald et al, 1975)고 하였다. 그러나 adenosine과 angiotensin II의 상호관계에 대해서는 아직도 확실하지 않다.

이에 저자는 무마취 가토에서 일측 신동맥내 투여한 angiotensin II가 신장기능 및 renin 분비에 미치는 영향을 조사하고, adenosine antagonist인 8-phenyltheophylline 투여 후 angiotensin II의 신장효과를 연구함으로써 adenosine과 angiotensin II 영향과의 관계를 구명하고자 하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 체중 1.8 kg 내외의 New Zealand 백색 가토를 암수 구별없이 사용하였으며, 실험전 1주일간은 물과 사료를 주어 충분히 주어 안정시킨 후 사용하였다.

2. 좌측 신정맥내 cannula 삽입 및 신동맥내 약물의 주입

Renin 분비율 및 혈장내 catecholamine 농도를 측정하기 위해, Cho 등 (1987)의 방법을 이용하여 신정맥내에 관을 삽입하였다. 실험당일 20 mg/kg thiopental sodium을 정맥내에 투여하여 마취시키고 배를 위로 하여 사지를 고정시킨 후 이정맥에 24 G Neoflon needle tubing (Viggo, Sweden)을 통하여 용액을 15 ml/kg/hr의 속도로 주입하였으며, 사용한 용액의 조성은 glucose 3%, NaCl 0.3% 그리고 creatinine 0.3%였다. 중심이동맥에 polyethylene (PE)관을 삽입하여 필요에 따라 채혈하고 전신동맥압을 Physiograph에 기록하였다. 집뇨는 하복부에 중앙절개를 하여 요관을 노출시키고 silicone 관을 삽입하여 양측 요를 각각 분리하여 채취하였다. 3시

간동안 hydration 시키고 마취에서 깬 후, Cho등(1987)의 방법에 따라 para-amino-hippuric acid (PAH)를 투여하여 좌측신동맥 분지 앞에 PE관이 위치하도록 조작하였다.

3. 집노방법 및 채혈

좌측신동맥 분지 앞에 PE관이 위치하도록 조작한 후 PAH 8 mg/kg을 priming하고, 위에서 언급한 용액에 PAH 0.04%가 함유된 hypotonic solution을 위와 동일한 속도로 주입하였다. 요량이 일정해짐에 따라 10분 간격으로 양측 요를 각각 3~4회 집노하여 대조치로 사용하였으며, 10분간 약물을 투여하고 계속하여 5~6회 집노하였다. Renin 분비율의 변화를 보기 위한 채혈은 약물투여 20분전과 8분후, 약물투여 종료 20분후에 ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA, 혈액 1 ml 당 1 mg)가 들어 있는 polypropylene 시험관에 하였는데, 신정맥과 중심이동맥에서 동시에 하였다. 그리고 catecholamine 농도측정을 위한 채혈은 EDTA 100 mg, glutathione 200 mg 그리고 heparine 400 IU/ml를 포함한 용액 5ul가 들어있는 작은 시험관에 하였다. 혈장 creatinine과 PAH 측정용 채혈은 실험이 끝난 후 대동맥에 삽입된 PE관을 통하여 실시하여 채혈 후 즉시 냉각, 원심분리하였다.

4. 약물투여

Angiotensin II는 100 ug/ml되게 acid saline에 녹여 투여직전에 saline에 희석하여 0.3, 3.0, 또는 10 ng/kg/min를 10분간 주입하였다. 8-phenyltheophylline은 0.04 N NaOH에 녹여 투여직전에 saline으로 희석하여 30 n mole/min의 속도로 30분간 투여하면서 중간에 angiotensin II 10 ng/kg/min를 동시에 투여하였다. 투여방법은 대퇴동맥 cannula를 Harvard infusion pump에 연결하여 0.1 ml/min의 속도로 투여하였으며, 상기한 약물은 일정한 비율로 inulin이 들어있는 용액에 녹인 후 투여하여 실제 좌측 신동맥내로 투여된 양은 요중 배설되는 inulin 량을 측정하여 산출하였다(Cho et al, 1987). 약물 투여전과 약물 투여후에는 생리적 식염수를 같은 속도로 계속해서 주입하였다.

5. 화학적 분석

채집한 요와 혈액의 화학적 분석 중 PAH는 Smith등(1945)의 방법을 그리고 creatinine은 Phillips등(1964)의 방법을 이용하여 발색시켜 spectrophotometer로 측정하였으며, inulin 측정은 Vurek와 Pegram등(1966)의 fluorospectrophotometry법에 의하여 시행하였다. Na와 K는 flamephotometer로, Cl은 digital chloridometer (Buchler)로, 그리고 osmolality는 빙점강하를 이용한 osmometer (advanced Instrument, 3D2)로 각각 측정하였다.

6. Inactive renin 활성도의 측정방법

혈중 inactive renin 활성도의 측정은 Barret등(1981)의 방법을 변용한 Cho등(1989)의 방법에 의거 시행하였다. 즉, 혈장 50 ul에 20 mg/ml의 trypsin 5 ul를 가하여 잘 혼합하고 4 C에 6분간 노출시킨 후, 40 mg/ml의 soybean trypsin inhibitor (SBTI) 5 ul를 가하였다. Maleate buffer (1.5 M, pH 5.88)와 angiotensinase inhibitor mixture 50 ul (EDTA, 5 mM; phenylethylsulfonylfluoride 3.75 mM; 8-hydroxyquinoline, 3.4 mM; neomycin 0.4%)를 넣어 37 C shaking water bath에서 2시간동안 incubation하여 total renin의 활성도를 측정하였다. 혈중 active renin 활성도는 위에서 언급한 trypsin 5 ul와 SBTI 5 ul 대신에 Tris-acetate buffer (0.1 M, pH 7.4, 0.5% BSA) 10 ul를 가하여 동일한 방법으로 incubation하여 측정하였다. Inactive renin의 활성도는 total renin의 활성도에서 active renin 활성도를 감한 값으로 산출하였다.

7. Renin 활성도 측정을 위한 방사면역측정법

(I-125) angiotensin I [(5-Ile), (tyrosyl-125-I)-monoiodinated: specific activity, 170 uCi/ug] 제조를 위한 iodination은 chloramine-T method에 의거 시행하였다. Angiotensin I 항체의 제조를 위하여 Goodfreind 등(1964)의 carbodiimide 방법을 변용한 Cho등(1982; 1987)의 방법에 따라, angiotensin I (5-Ile, 9-His)을 가토의 혈청 albumin에 conjugation시켜 동량의 Freund's adjuvant와 잘 섞어 6주간 주 1회씩 여러 부위에 주사하였다. 채혈은 2주후

부터 하여 그 titer를 측정하였으며, 혈장은 56 C에서 30분동안 불활성화하여 사용하였다. Titer가 결정된 angiotensin I 항혈청은 사용에 편리하도록 희석하여 소량씩 나누어 -70 C에 보관하여 사용하였다. Angiotensin I의 방사면역측정은 BSA를 포함한 Tris-acetate buffer (pH 7.40, 0.1 M)를 사용하는 일반적인 방법에 따라 실시하였다. 4 C하에서 18~30 시간 방치후 charcoal suspension으로 bound form과 free form을 분리하였으며, gamma counter를 사용하여 radioactivity를 측정하였다.

8. 혈장 catecholamine의 측정방법

혈장내 catecholamine의 측정은 Peuler등(1977), Bosak (1980), 그리고 Hussain과 Benedict (1985)의 방법을 변형한 Cho등(1987)의 방법에 의거 시행하였다. Catechol O-methyl transferase (COMT)의 제조는 Hussain과 Benedict의 방법(1985)을 이용하였다.

9. 통계적 처리

실험성적의 통계적 처리에는 Student's t-test, ANOVA 및 Dunnett test를 이용하였으며, P-value가 최소 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이로 인정하였다. 실험치의 표현은 mean±SE로 하였다.

실 험 성 적

1. 무마취 가토에서 일측 신동맥내에 투여한 angiotensin II가 신장기능에 미치는 영향

무마취 가토의 일측 신장내에 angiotensin II 0.3, 3.0, 10 ng/kg/min을 10분간 투여시 요량(UV)은 0.20 ± 0.02 에서 0.17 ± 0.02 ml/kg/min로, 0.17 ± 0.02 에서 0.10 ± 0.02 ml/kg/min로, 그리고 0.17 ± 0.01 에서 0.06 ± 0.01 ml/kg/min로 용량의존적으로 감소하였으며 ($p < 0.01$), 약물투여 정지 후에는 바로 대조치로 회복하였다(Fig. 1). 이때 대조신에서는 요량에 유의한 변화가 없었다. Angiotensin II 0.3 ng/kg/min 투여시 신혈류량(C PAH)은 6.30 ± 0.18 에서 5.54 ± 0.26 ml/kg/min로 감소하였으며 ($p < 0.05$), 3.0 및 10 ng/kg/min 투여시 6.58 ± 0.23 에서 4.17 ± 0.40 ml/kg/min로, 6.77 ± 0.29 에서 2.52 ± 0.48

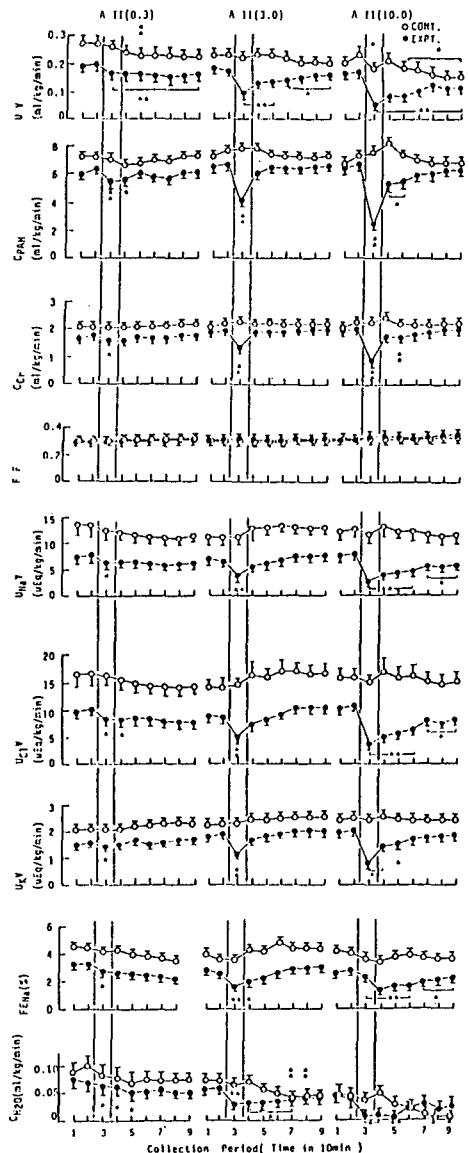


Fig. 1. Effect of unilateral renal arterial infusion of angiotensin II on renal functions in unanesthetized rabbits. UV, Urine flow; CPAH, clearance of para-amino-hippuric acid; CCr, clearance of creatinine; FF, filtration fraction; UNaV, urinary excretion of sodium; UCIV, urinary excretion of chloride; UKV, urinary excretion of potassium; FENa, fractional excretion of sodium; CONT, control right kidney; EXPT, experimental left kidney. Numbers in parenthesis represent angiotensin II dose in ng/kg/min. * and **, Significantly different from the respective control value at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

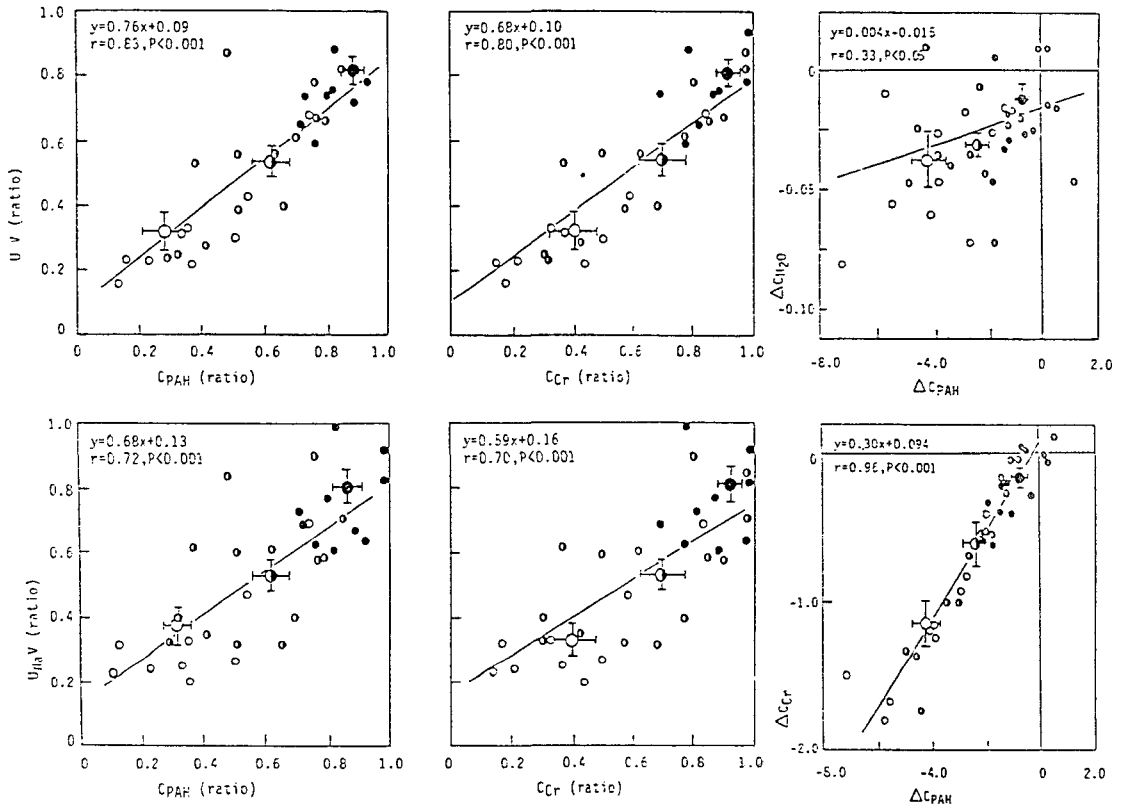


Fig. 2. Relationship between changes in renal parameters. The values represented are the ratio of control and experimental period during infusion of angiotensin II, 0.3 (●), 3.0 (◐), and 10.0 (○) ng/kg/min in experimental left kidney. Other legends are the same as in Fig. 1

ml/kg/min로 감소(각각 $p<0.01$)하였다(Fig. 1). 사구체여과율 역시 신혈류량과 유사한 양상으로 용량의존적으로 감소하였으며($p<0.05$), 여과분획(FF)은 angiotensin II 투여에 의해 유의한 변화를 보이지 않았다. Angiotensin II 투여에 의한 요량의 감소는 사구체여과율 및 신혈류량의 감소와 유의한 상관관계를 보였으며, 신혈류량의 변화와 사구체여과율의 변화 사이에도 유의한 상관관계를 볼 수 있었다(Fig. 2).

Angiotensin II 0.3, 3.0 및 10.0 ng/kg/min 투여 시 요중 Na 배설량(UNaV)은 7.97 ± 1.50 에서 6.33 ± 1.20 uEq/kg/min로, 6.50 ± 0.93 에서 3.78 ± 0.83 uEq/kg/min로, 그리고 7.98 ± 1.05 에서 2.74 ± 0.65 uEq/kg/min로 용량의존적으로 감소하였으며($p<0.05$), 약물투여 정지후에는 바로 회복되었으

나 대량 투여시에는 서서히 대조치로 회복되었다(Fig. 1). Angiotensin II 투여에 의한 요중 Na 배설량의 변화는 신혈류량, 사구체여과율 및 요량의 변화와 유의한 상관관계를 보였다(Fig. 2).

Na의 청소율(CNa)을 사구체여과율로 나눈 Na의 분획배설량(FENa)은 angiotensin II 0.3, 3.0 및 10 ng/kg/min 투여에 의해 3.30 ± 0.70 에서 $2.80 \pm 0.50\%$ 로, 2.60 ± 0.40 에서 $1.70 \pm 0.20\%$ 로, 2.80 ± 0.40 에서 $2.30 \pm 0.10\%$ 로 감소하였으나($p<0.05$) 용량의존적이지 않았다(Fig. 1). 유리수분배설량(CH_2O)은 0.069 ± 0.015 에서 0.066 ± 0.019 ml/kg/min로, 0.060 ± 0.009 에서 0.029 ± 0.009 ml/kg/min로, 그리고 0.040 ± 0.014 에서 0.009 ± 0.003 ml/kg/min로 angiotensin II 0.03, 3.0 및 10 ng/kg/min 투여에 의해 현저히 감소하였다($p<0.05$). Angiotensin II 투

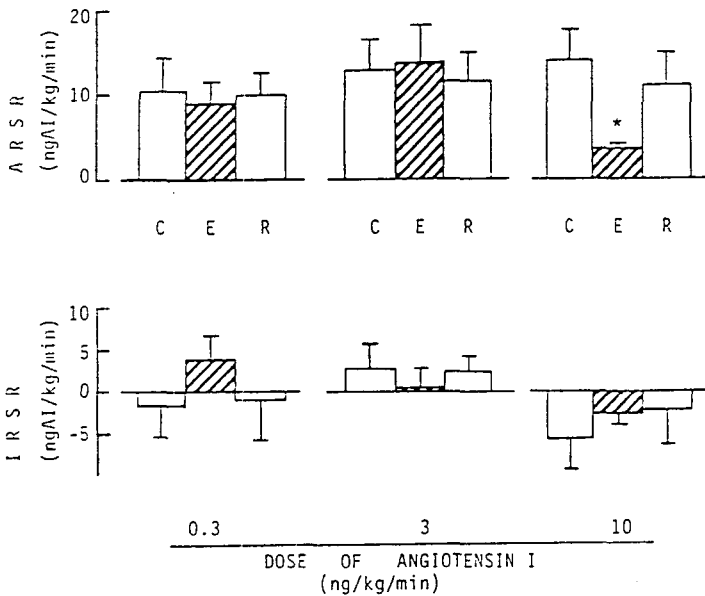


Fig. 3. Effect of unilateral renal arterial infusion of angiotensin II on active and inactive renin secretion rate (ARSR, IRSR). C, 20 min before drug infusion; E, 8 min after start of infusion of angiotensin II; R, 30 min after start of infusion of angiotensin II. *, significantly different from control period, $p < 0.05$.

여에 의한 유리수분배설량의 변화는 신혈류량의 변화와 유의한 상관관계를 보였다(Fig. 2).

2. 무마취 가토에서 일측 신동맥내에 투여한 angiotensin II가 active 및 inactive renin 분비율에 미치는 영향

Angiotensin II 0.3 ng/kg/min 또는 3.0 ng/kg/min를 일측 신동맥내 투여시 active renin 분비율 (ARSR)은 10.30 ± 3.96 에서 9.00 ± 2.73 ng AI/kg/min로, 13.16 ± 3.84 에서 13.79 ± 5.20 ng AI/kg/min로 유의한 변화를 보이지 않았으나 10 ng/kg/min 투여시 16.49 ± 4.04 에서 5.79 ± 2.59 ng AI/kg/min로 현저히 감소($p < 0.05$)하였다(Fig. 3).

Inactive renin 분비율 (IRSR)은 0.3 ng/kg/min의 angiotensin II 투여시 -1.62 ± 3.98 에서 3.92 ± 3.48 ng AI/kg/min로 증가하는 경향을 보였으나 3 ng/kg/min 투여시 2.72 ± 3.27 에서 0.05 ± 2.65 ng AI/kg/min로 감소하는 경향을 보였다. Angiotensin II 10 ng/kg/min 투여시에 IRSR은 -5.73 ± 3.69 에서 -2.67 ± 1.18 ng/kg/min로 증가하는 경향을 보였다. 대조시간 동안에 ARSR은 IRSR과 유의한 역상관관계를 보였으며, 10 ng/kg/min angiotensin II를 투여한 군에서 약물 투여전, 투여중 그리고 투여후

에 ARSR은 IRSR과 유의한 역상관관계를 보였다(Fig. 4).

3. 무마취 가토에서 일측 신장내 투여한 angiotensin II가 혈장 catecholamine 농도에 미치는 영향

Angiotensin II 30 ng/kg/min 투여시 신정맥내 epinephrine 농도는 501.5 ± 174.9 에서 561.0 ± 215.6 pg/ml로, dopamine은 $321.3 \pm 1.58.2$ 에서 328.7 ± 97.4 pg/ml로, norepinephrine은 1725.0 ± 400.5 에서 1808.9 ± 387.1 pg/ml로 유의한 변화를 하지 않았으며, 동맥내 epinephrine 농도는 808.5 ± 192.0 에서 696.2 ± 210.0 pg/ml로, norepinephrine은 1475 ± 283.2 에서 1342.2 ± 230.7 로, dopamine은 407.1 ± 145.9 에서 410.6 ± 142.4 pg/ml로 유의한 변화를 보이지 않았다(Fig. 5).

4. 무마취 가토에서 일측 신장내 투여한 8-phenyltheophylline이 angiotensin II의 신장효과에 미치는 영향

8-Phenyltheophylline (8-PT) 30 n mole/min를 신동맥내로 투여시 요량, 요중 전해질배설량, 사구체 여과율 및 신혈류량이 현저히 증가하였다(Fig. 6).

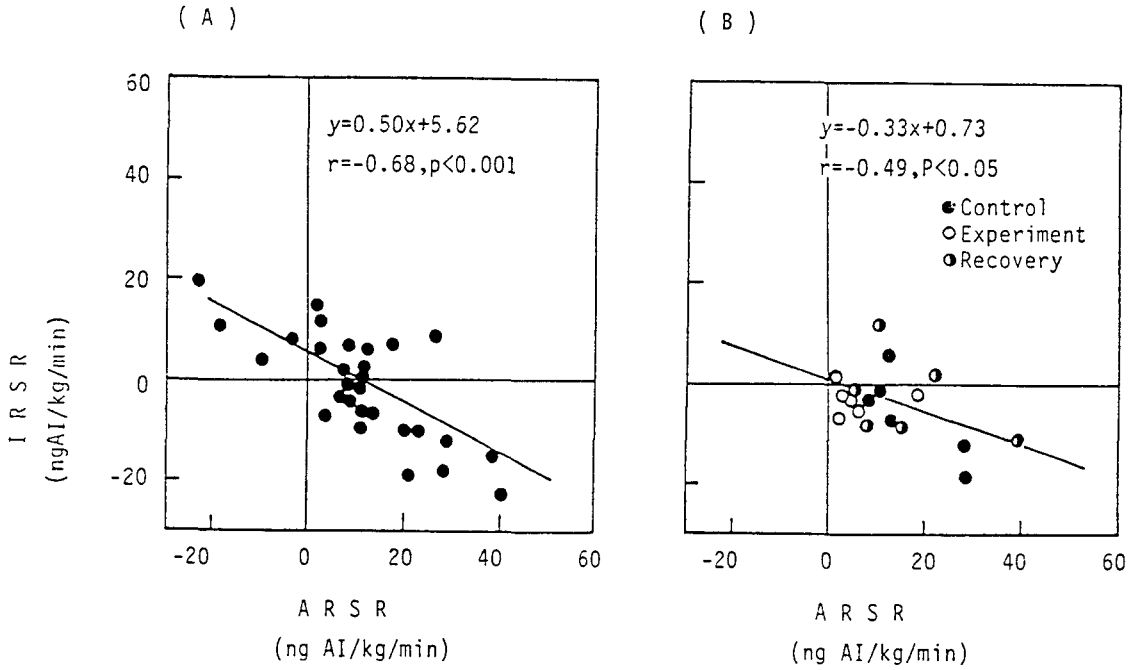


Fig. 4A. Relationship between active (ARSR) and inactive renin secretion rate (IRSR) during the control period
Fig. 4B. Relationship between active (ARSR) and inactive renin secretion rate (IRSR) in rabbits infused angiotensin II at a rate of 10.0 ng/kg/min.

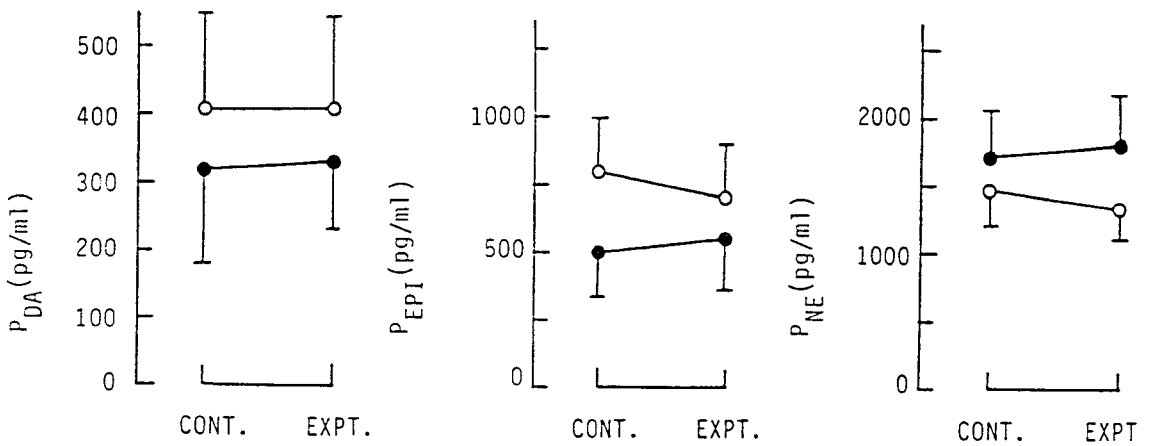
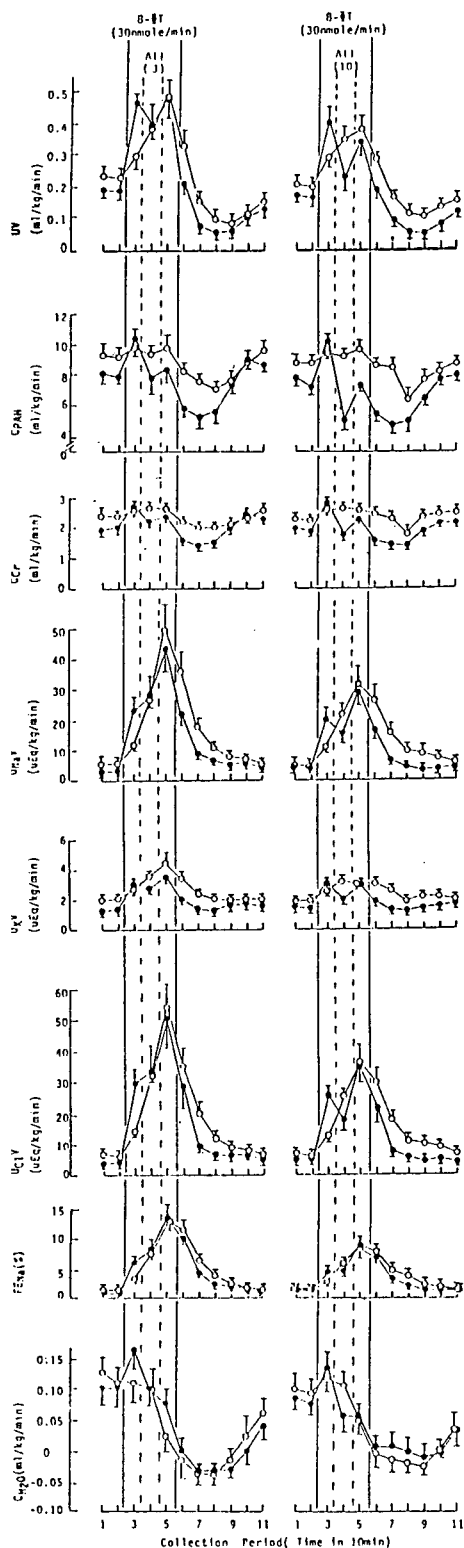


Fig. 5. Effect of angiotensin II on the plasma concentrations of catecholamines. Number of experimental animal is 9. Open circles indicate the catecholamine concentration in arterial blood and closed circles indicate the catecholamine concentration in renal venous blood. P DA, plasma dopamine concentration; P EPI, plasma epinephrine concentration; P NE, plasma norepinephrine concentration; CONT, 20 min before angiotensin II infusion; EXPT, 8 min after start of angiotensin II infusion.



8 PT와 angiotensin II 3.0 ng/kg/min의 동시 투여 시 요량은 0.46 ± 0.04 에서 0.39 ± 0.07 ml/mg/min로 감소하였으며 신혈류량 및 사구체여과율은 10.40 ± 0.61 에서 7.84 ± 1.38 ml/kg/min로, 2.71 ± 0.13 에서 2.21 ± 0.21 ml/kg/min로 각각 감소하여, angiotensin II 단독 투여시에 비해 현저히 약화 ($p < 0.05$)되어 있었다(Fig. 7). 이때 요중 Na 배설량은 23.64 ± 4.41 에서 28.09 ± 7.34 uEq/kg/min로 유의한 변화를 보이지 않았으며, K 및 Cl 배설량 역시 Na 배설량의 변화와 유사하게 변화하여 angiotensin II의 효과가 8-PT 투여에 의해 차단되었음을 나타내었다(Fig. 6, 7).

5. 무마취 가토에서 일측 신동맥내에 투여한 8-phenyltheophylline이 angiotensin II의 renin 분비율에 미치는 효과

8-PT 30 n mole/min 투여시 ARSR는 23.49 ± 12.49 에서 75.37 ± 18.15 ng AI/kg/min로 증가하였으며 angiotensin 10 ng/kg/min 투여에 의해 32.35 ± 13.25 ng AI/kg/min로 감소하였다(Fig. 8).



Fig. 6. Effect of unilateral renal arterial infusion of 8-phenyltheophylline (8-PT), 30 nmole/min, on renal functional changes induced by angiotensin II. UV, Urine flow; CPAH, clearance of para-amino-hippuric acid; CCr, clearance of creatinine; U_{Na}V, urinary excretion of sodium; U_KV, urinary excretion of potassium; U_{Cl}V, urinary excretion of chloride; FENa, fractional excretion of sodium; C_{H₂O}, clearance of free water. 8-Phenyltheophylline was infused into renal artery for 30 min and angiotensin II was simultaneously infused during the second 10 min period. Numbers in parenthesis represent angiotensin II dose. * and **, Significantly different from control period at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

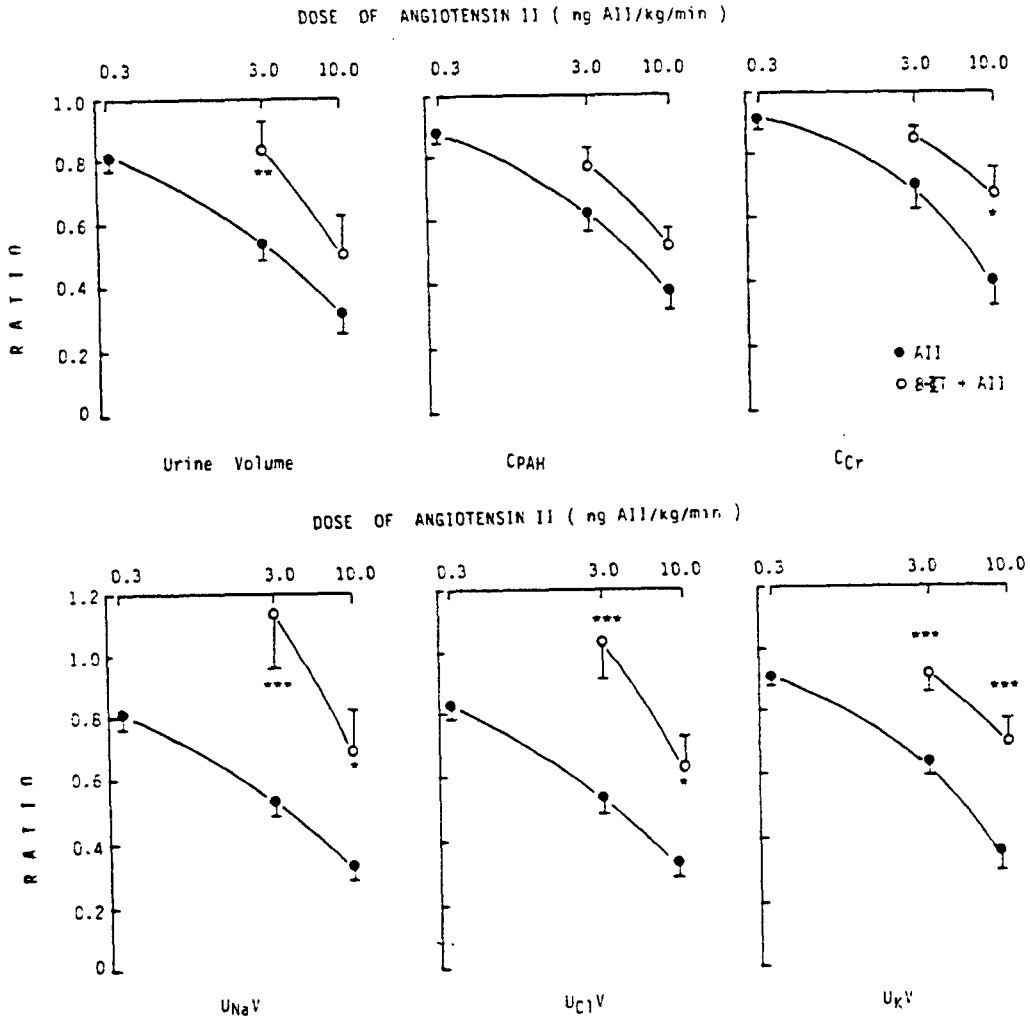


Fig. 7. Effect of 8-phenyltheophylline on the renal response to angiotensin II. Other legends are the same as in Fig. 6.

고 안

1. 무마취 가토에서 일측 신동맥내 투여한 angiotensin II가 신장기능에 미치는 효과

무마취 가토에서 일측 신동맥내로 angiotensin II 0.3~10.0 ng/kg/min를 투여시 전신혈압의 변화없이 dose-dependent하게 요량 및 요중 Na 배설량이 감소하고 사구체여과율 및 신혈류량도 감소하였으며 여과분획은 유의한 변화를 보이지 않았다. 이러

한 요량 및 요중 Na 배설량의 감소는 사구체여과율 및 신혈류량의 감소와 유의한 상관관계를 보였다 (Fig. 2).

본 실험결과는 마취된 개의 신동맥내로 angiotensin II (0.1~8.2 ng/kg/min)를 투여시 요중 Na 배설량이 감소한다는 Johnson과 Malvin (1977)의 보고와 일치하였으나 무마취 개에서 0.25~20 ug/min의 angiotensin II를 신동맥내 투여시 신장기능의 변화를 관찰하지 못한 Cannon등 (1966)의 보고와는 일치하지 않았다. Angiotensin II를 45 ng/kg/min 이

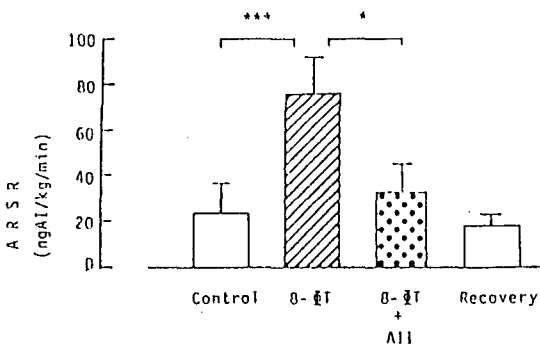


Fig. 8. Effect of unilateral renal arterial infusion of 8-phenyltheophylline (8-PT) on active renin secretion rate (ARSR) by angiotensin II (AII). * and **, Significantly different from the control value at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

하로 정맥내 투여시 요중 Na 배설량은 감소하나 이 이상의 angiotensin II 투여에 의해서는 natriuresis 가 나타나다는 보고도 있다(Barraclough et al, 1967; McGiff, 1967). Olsen등(1984)은 투여량이나 투여방법에 따라 신기능 변화가 다르게 나타나는 것은 혈압의 변화에 의한 것이라 하였으며 다량의 angiotensin II 투여에 의한 혈압상승 효과를 차단시키면 angiotensin II에 의해 나타나는 natriuresis가 소실된다고 하였다. Angiotensin II에 의한 Na 배설량의 변화에 대한 기전은 아직도 확실하지 않다. 즉 Johnson과 Malvin (1977)은 angiotensin II가 직접 세뇨관에서의 Na 재흡수를 증가시킨다고 하였으며, Vander (1963)는 이를 억제시킨다고 하였다. 그러나 Cannon등(1966)은 정맥내 투여한 angiotensin II에 의해 나타나는 natriuresis는 세뇨관에서의 Na 이동의 직접적인 억제에 의한 것이라고 보고하였다. 신동맥내 소량의 angiotensin II를 투여한 본 실험에서 항이뇨 및 Na 배설량의 감소는 신혈류역학의 변화와 유의한 상관관계가 있었으며, Na 분획 배설량의 감소가 용량의존적이지 않은 변화였던 점을 미루어 보면 angiotensin II에 의한 Na 배설량의 변화는 세뇨관에서의 Na 이동의 직접적인 억제보다는 신혈류역학의 변화에 의한 것이라 사료된다.

Angiotensin II에 의한 신혈류역학의 변화에 대한 보고는 많으나 그 결과가 일치하고 있지 않다. Olsen 등(1984)과 Hall등(1985)은 마취된 개의 정

맥내로 20 ng/kg/min의 angiotensin II를 투여시 신혈류량은 감소하였으나 사구체여과율은 감소하지 않아 여과분획은 증가한다고 하였으며, Cannon등(1966)은 4 ug/min 이하의 angiotensin II를 무마취 개의 정맥내로 투여시 신혈류량 및 사구체여과율이 감소한다고 하였다. 이외에도 적출 관류신장에서 angiotensin II에 의해 사구체여과율은 증가(Shohat et al, 1987)하거나 감소하나(Steele et al, 1982) 요중 Na 배설량은 변화하지 않는다는 보고도 있다. 그러나 Johnson등(1977)은 신동맥내로 angiotensin II 투여시 사구체여과율과 신혈류량의 변화없이 요중 Na 배설량이 감소한다고 하였다. 이처럼 신혈류역학에 대한 angiotensin II 효과가 보고자마다 상이한 것은 투여량, 투여방법, 사용한 동물, 마취여부 및 생체내, 외 실험과 같은 방법의 차이에 기인한 것으로 사료된다. 본 연구에서 보이는 바 사구체여과율의 변화와 신혈류량의 변화의 관계로 볼 때 본 실험모형에서는 angiotensin II의 주된 작용점이 사구체 수출세동맥에 존재하는 것은 아닌것 같다(Fig. 2).

2. 신동맥내 투여한 angiotensin II에 의한 혈장 catecholamine 농도의 변동

Angiotensin II에 의한 혈관수축은 혈관에 대한 직접적인 작용외에, 부분적으로는 혈관에 분포한 교감신경 말단에서 catecholamine 유리를 촉진시켜 나타낸다고 알려져 있다(McCubbin & Page, 1963; Speth et al, 1981; Peach et al, 1966). 그러므로 신동맥내로 angiotensin II 투여시 야기되는 신장기능의 변화가 교감신경 말단의 catecholamine 유리를 통해서 일어날 것으로 추측할 수 있으나 실제로 실험에서는 catecholamine의 유의한 변화가 없었다. Peach 등(1966)은 0.05~0.10 ug/kg/min의 angiotensin II를 개의 정맥내 투여시 혈장 catecholamine이 증가하나 0.025 ug/kg/min 투여시에 혈장 농도는 변화하지 않음을 보고하였다. 이로 미루어 보면 본 실험에서 사용한 angiotensin II가 catecholamine 증가를 유발하기에는 부족한 양이었을 가능성도 있으나, 양측 신장으로 가는 신경을 제거한 가토에서도 angiotensin II의 antinatriuretic effect가 나타나는 것으로 보아 catecholamine과는

무관한 효과로 사료된다.

3. 일측 신동맥내 투여한 angiotensin II에 의한 active renin과 inactive renin 분비율의 변동

고혈압 발생의 원인 및 유지 기전의 병태생리학적 이론으로써 renin-angiotensin-aldosterone계가 제시된 후 Vander등(1965)은 마취된 개에서 신동맥압의 변화 없이 angiotensin II가 신장의 renin 유리를 억제함을 발견하고, angiotensin II가 혈압의 변화와는 무관하게 신장에 직접 작용하여 renin 유리를 조절할 것이라고 보고하였다. 그 후 사람(De Champlain et al, 1966) 및 개(Bunag et al, 1967)에서 이러한 점이 확인되었으며, 생리적인 양에 의하여서도 renin 활성도가 억제됨이 관찰되었는데(Blair-West et al, 1977), 이는 renin 유리가 지속적으로 angiotensin II에 의해 negative feedback 조절됨을 암시한다.

신동맥내 angiotensin II 투여에 의한 renin 분비율의 변화에 대한 보고는 거의 없으며, active renin의 변화에 따라 inactive renin이 쉽게 변화할 수도 있을 것이므로 angiotensin II 투여에 의한 IRSR의 변화는 관심있는 부분이나 그에 관한 보고가 거의 없다. 본 실험에서 약물 투여된 대조기간 동안에 ARSR은 IRSR과 유의한 역상관계가 있었는데 이는 Kim(1987)의 보고와 일치하였다. 10 ng/kg/min의 angiotensin II 투여에 의해 ARSR은 감소하였고 IRSR는 증가하였으며 이러한 역상관계는 furosemide 투여시에도 관찰되었다(Kim, 1987). Active renin 및 inactive renin의 분비기전을 구명하기 위해 수종의 renin 분비 자극이나 억제에 의한 이들 활성도의 변동을 관찰한 연구는 많으나 그 결과가 일치하고 있지 않다. 본 실험에서 사용한 angiotensin II는 혈압의 변화를 초래하지 않았으므로 angiotensin II 투여에 의한 ARSR의 감소는 juxtaglomerular (JG) 세포에 직접 작용하여 나타난 결과로 생각되며 이는 Vander와 Geelhoed (1965)의 보고와 일치한다. 그러나 8-PT 투여시 angiotensin II에 의한 ARSR의 감소가 영향을 받지 않았던 본 실험결과로 미루어 보면 angiotensin II와 adenosine이 renin 분비율에 미치는 기전이 상이한 것으로 사

료된다.

4. 무마취 가토의 일측 신동맥내 투여한 8-phenyltheophylline에 의한 angiotensin II 신장기능 및 renin 분비율에 미치는 영향

신장기능은 신장자체에서 생성되는 대사물질인 adenosine에 의해서도 조절됨이 알려져 있다(Osswald et al, 1982; Spielman & Osswald, 1979). Adenosine에 의한 사구체여과율의 감소는 아마도 사구체 수입세동맥을 수축시키거나 수출세동맥을 이완시켜 나타날 것인데 이러한 효과는 adenosine의 직접작용(Osswald et al, 1982) 또는 adenosine과 신장내 angiotensin II와의 상호작용(Osswald et al, 1975; Hall et al, 1985; Hall & Granger, 1986) 및 교감신경의 변조(Katholi et al, 1983)등에 의하여 나타난다고 주장되고 있다.

Xanthine 유도체인 8-phenyltheophylline (8-PT)는 세포막 외벽에 존재하는 adenosine 수용체 특히 adenosine A1 수용체에 선택적으로 길항작용을 하여 그 효과를 나타낸다고 알려져 있다(Osswald et al, 1982; Spielman & Osswald, 1979). 본 실험에서는 신장기능에 대한 angiotensin II의 영향과 adenosine과의 관계를 규명하고자 adenosine A1 antagonist인 8-PT를 투여하면서 angiotensin II에 의한 신장기능의 변화를 관찰하였다. Hall등(1985)은 adenosine에 의한 신혈류량의 감소는 angiotensin I 변환 효소억제제 처리 후 소실되었으며 일정량의 angiotensin II 투여시 adenosine에 의한 신혈류량의 감소가 나타났으며 대조치로 회복되는 시간도 길었다고 보고하였다. 또한 Spielman과 Osswald(1979)는 신동맥 결찰 후 나타나는 신혈관의 수축은 adenosine과 angiotensin II와의 상호관계에 의해 야기된다고 하였다. 이러한 보고로 미루어 볼 때 본 실험에서 관찰한 8 PT 투여시 angiotensin II의 신장효과가 감약되는 것은 이해가 되며, 이에 관한 보다 더 확실한 기전은 앞으로 연구해야 할 과제이다.

결 론

무마취 가토의 일측 신동맥내 투여한 angiotensin II가 신장기능 및 renin 분비에 미치는 영향을 관찰

하고 adenosine 수용체 차단제인 8-PT를 투여하면서 angiotensin II의 효과를 관찰, 비교하여 adenosine과 angiotensin과의 관계를 규명하려 하였다.

1) 일측 신동맥내 투여한 angiotensin II 0.3, 3.0 그리고 10 ng/kg/min에 의해 요량, 요중 전해질 배설량, 신혈류량 및 사구체여과율은 dose-dependent 하게 감소하였으며, 전신혈압은 변화하지 않았다.

2) 일측 신동맥내 투여한 angiotensin II 10 ng/kg/min에 의해 active renin 분비율은 감소하였으며, inactive renin 분비율은 증가하는 경향을 보였고, 양자간에 유의한 역상관관계를 보였다.

3) 8-phenyltheophylline을 투여하면서 angiotensin II 투여시 angiotensin II에 의한 신장기능의 변화는 단독투여시에 비해 현저히 감약되어 있었으나, renin 분비율의 감소에는 영향을 미치지 않았다.

이상의 결과로 미루어 볼 때 신장기능에 대한 angiotensin II의 효과는 세노관보다는 신혈류역학에 대한 영향에 기인하는 것으로 믿어지며, 이러한 효과는 부분적으로는 adenosine 수용체를 경유하여 나타나는 것으로 사료되나 angiotensin II에 의한 active renin 분비율의 감소는 adenosine 수용체와는 무관하게 JG cell에 직접 작용하여 나타나는 것으로 추측된다.

ACKNOWLEDGEMENTS

실험을 위하여 도움을 준 남경화, 나은진양과 원고를 준비하는데 도움을 준 설경미양에게 깊은 감사를 드립니다.

REFERENCES

- Barracough MA, Jones NF & Marsden CD (1967). Effect of angiotensin on renal function in the rat. *Am J Physiol* 212, 1153-1157
- Barret JD, Eggena P, Krall JF & Sambhi MP (1981). A comparison of physical characteristics of active renin isolated from aorta, plasma and kidney of the rat. *Clin Sci* 61, 671-687
- Blair-West JR, Coghlan JPV, Denton DA, Funder JW, Scoggins BA & Wright RD (1971). Inhibition of renin secretion by systemic and intrarenal angiotensin infusion. *Am J Physiol* 220, 1309-1315
- Bosak J, Knoll E, Ratge D & Wisser N (1980). Single isotope enzymatic derivative method for measuring catecholamines in human plasma. *J Clin Chem Clin Biochem* 18, 413-421
- Bunag RD, Page IH & McCubbin JW (1967). Inhibition of renin release by vasopressin and angiotensin. *Cardiovasc Res* 1, 67-73
- Cannon PJ, Ames RP & Laragh JH (1966). Indirect action of angiotensin infusion to inhibit renal tubular sodium reabsorption in dogs. *Am J Physiol* 211, 1021-1030
- Cho KW, Koh GY, Kim SH & Seul KH (1987). Unilateral renal arterial infusion and renal vein catheterization in rabbits: Study of renal function and renin release. *Renal Physiol Basel* 10, 93-101
- Cho KW, Kim SH, Koh GY, Seul KH, Huh KS, Chu D, Rapp NS, Moon HB, Kim KK & Kook YJ (1989). Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in different phase of Korean hemorrhagic fever. *Nephron* 51, 215-219
- Cho KW & Kim SH (1982). Measurement of plasma renin activity by radioimmunoassay in microscale in small laboratory animals. *Jeonbuk Nat Univ Thesis Coll* 24(Nat Sci), 355-359 (in Korean)
- Cho KW, Kim SH & Koh GY (1987). Radioimmunoassay and characterization of renin-angiotensin system in the fresh-water turtle. *J Exp Zool* 242, 255-263
- Cho KW, Kim SH, Koh GY, Seul KH, Kim HJ & Song HS (1987). Renal and renin effects of sodium thiopental in rabbits. *Renal Physiol Basel* 10, 261-271
- De Champlain J, Genest J, Veyrat R & Boucher R (1966). Factors controlling renin in man. *Arch Intern Med* 117, 355-363
- Goodfriend TL, Levine L & Fasman GD (1964). Antibodies to bradykinin and angiotensin; A use of carbodiimides in immunology. *Science* 144, 1344-1346
- Hall JE & Granger JP (1983). Renal hemodynamic actions of angiotensin II: interaction with tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol* 245, R166-R173
- Hall JE, Granger JP & Hester RL (1985). Interactions between adenosine and angiotensin II in controlling glomerular filtration. *Am J Physiol* 248, F340-F346

- Harris PJ & Young JA (1977). Dose dependent stimulation and inhibition of proximal tubular sodium reabsorption by angiotensin II in the rat kidney. *Pflugers Arch* 367, 295-297
- Hussain MN & Benedict CR (1985). Radioenzymatic microassay for simultaneous estimations of dopamine, norepinephrine, and epinephrine in plasma, urine, and tissues. *Clin Biochem* 31, 1816-1864
- Johnson MD & Malvin RL (1977). Stimulation of renal sodium reabsorption by angiotensin II. *Am J Physiol* 232, F298-F306
- Katholi RE, Hageman GR, Whitlow PL & Woods WT (1983). Hemodynamic and afferent renal nerve response to intrarenal adenosine in the dogs. *Hypertension* 5(Suppl II) II-49-II-54
- Kim JH (1987). Characteristics of renin secretion. Jeonbug Nat. Univ Grad Sch Doctoral Thesis (in Korean)
- Malvin RL & Vander AJ (1967). Effects of angiotensin infusion on renal function in the unanesthetized rat. *Am J Physiol* 213, 1205-1208
- McCubbin JW & Page IH (1963). Renal pressor system and neurogenic control of arterial pressure. *Circ Res* 12, 553
- McGiff JC, Crowshaw K, Terragno NA & Lonigro AJ (1970). Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II. *Circ Res* 27(Suppl), 121-130
- Navar LG & Rosivall L (1984). Contribution of the renin-angiotensin system to control of intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 25, 857-868
- Osswald H, Nabakowski G & Hermes H (1980). Adenosine as a possible mediator of metabolic control of glomerular filtration rate. *Int J Biochem* 12, 263-267
- Osswald H, Schmitz HJ & Heidenreich O (1975). Adenosine response of rat kidney after saline loading, sodium restriction and hemorrhagia. *Pflugers Arch* 357, 323-333
- Osswald H, Hermes H & Nabakowski G (1982). Role of adenosine in signal transmission of tubuloglomerular feedback. *Kidney Int* 22, S136-S142
- Peach MJ, Cline WH & Watts DJ (1966). Release of adrenal catecholamines by angiotensin II. *Circ Res* 19, 571-575
- Peular JD & Johnson GA (1977). Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine, and dopamine. *Life Sci* 21, 625-636
- Phillips RA (1964). In Peter, Vanlyke, Quantitative clinical chemistry. Vol 2; methods, Williams and Wilkins, Baltimore
- Renkin Em & Gilmore JP. Glomerular filtration in: *Handbook of Physiology; Renal Physiology*, edited by American Physiological Society, Washington, DC, p 220
- Shohat J, Erman A, Boner G & Rosefeld JB (1987). Renal effects of angiotensin II: Role of prostaglandins. *Renal Physiol Basel* 10, 85-92
- Smith HW, Finkelstein N, Aliminoso A, Crawford B & Graber M (1945). The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dogs and man. *J Clin Invest* 24, 388-404
- Speth RC, Khosla MC, Spech MM & Ferrario CM (1981). Rat (IIe5) but not bovine (Va15) angiotensin raises plasma norepinephrine in rats. *Hypertension* 3(Suppl II), II-25-II-29
- Spielman WS & Osswald H (1979). Blockade of postocclusive renal vasoconstriction by an angiotensin II antagonist: evidence for an angiotensin-adenosine interaction. *Am J Physiol* 237, F463-F467
- Steele TH, Gottstein JH & Challoner-Hue L (1982). Pressure-dependent action of angiotensin II on glomerular filtration in the isolated rat kidney. *Can J Physiol Pharmacol* 60, 1311-1314
- Thurau K (1964). Renal hemodynamics. *Am J Med* 36, 689-719
- Vander (1963). Inhibition of distal tubular sodium reabsorption by angiotensin II. *Am J Physiol* 205, 133-138
- Vander AJ & Geelhoed GW (1965). Inhibition of renin secretion by angiotensin II. *Proc Soc Exp Biol Med* 120, 399-403
- Vurek GG & Pegram SE (1966). Fluorometric method for the determination of nanogram quantities of inulin. *Anal Biochem* 16, 409-419
- Waufler WH (1972). Angiotensin II: local renal effects of physiological increments in concentration. *Can J Physiol Pharmacol* 50, 711-716