

한쪽 신동맥내 Debrisoquin의 항이뇨작용기전

고석태* · 유강준 · 신동숙 · 이수연
조선대학교 약학대학 약물학교실

Mechanism on the Antidiuretic Action of Debrisoquin Infused into a Renal Artery in Dog.

Suk Tai KO*, Kang Jun YU, Dong Sook SHIN and Soo Hyan LEE
Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju, 501-759, Korea.

(Received May 5, 1995; accepted June 14, 1995)

Abstract—This study was performed in order to certify the antidiuretic action and to investigate the mechanism of antidiuretic action of debrisoquin infused into a renal artery in dog. Debrisoquin, when infused into a renal artery, exhibited the antidiuretic action accompanied the reductions of glomerular filtration rate and renal plasma flow, and the decreased amounts of sodium and potassium excreted in urine, limited only to the infused side, while control kidney function remained unchanged at all. The antidiuretic action of debrisoquin infused into a renal artery was blocked by pretreatment of prazosin, α_1 -adrenergic blocking agent, or reserpine, catecholamine depleting agent. These results suggest that debrisoquin infused into a renal artery elicits antidiuretic action through indirect stimulation of renal sympathetic nerves.

Keywords □ debrisoquin, antidiuretic action, dog

Debrisoquin은 tetrahydroquinoline 유도체로서 adre-naline 효능 neuron 차단제로 교감신경의 neuro-effector site에 있는 신경말단의 catecholamine 저장소로부터 nor-epinephrine의 유리를 방지함으로써 혈압강하작용을 나타내는 것으로 알려져 있다(Moe 등, 1964; Athanassiadis 등, 1966; Grent and Bacon, 1967; Kitchin and Turner, 1966). 이 debrisoquin은 가토의 정맥내 또는 측뇌실내 투여시 혈압강하작용이 나타나는 것 (강, 1981) 외에 개의 정맥내 투여하였을때 교감신경 섬유말단에서 catecholamine의 유리억제에 의한 신세뇨관에서의 전해질의 재흡수억제와 혈류역학적 변화에 의한 이뇨작용이 있으나 신동맥내 투여하였을때 주입신에서는 항이뇨작용이 나타난다는 보고(임, 1978)가 있다. 따라서 이 항이뇨작용의 본태를 파악하기 위하여 본실험을 시행하였다.

실험방법

사용약물

Debrisoquin sulfate (Koche), creatinine anhydrous

(Sigma), P-aminohippuric acid (Sigma), reserpine injection (아주약품), prazosin HCl(Pfizer), tyramine HCl (Sigma) 등으로 prazosin HCl은 5%(w/v) glycerol이 함유한 5%(w/v) dextrose액에 1 mg/ml의 원액을 만들어 사용시 생리식염수로 희석시켜 사용하였고 reserpine주사액은 그대로 다른 약물은 생리식염수에 녹여 사용하였다.

실험동물

실험에는 체중 10~15 kg의 雜犬을 性에 구별없이 사용하였으며 개는 실험전일부터 절식시켰으나 물만은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 Pentobarbital sodium을 35 mg/kg.i.v로 투여하였으며 필요에 따라 추가투여 하였다. 마취된 개는 동물고정대에 배위로 고정된 다음 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 넣어 고정하였고 주입액은 앞다리 정맥내에 micro-tube pump를 이용하여 주입하였으며 실험동물의 실험중 체온유지를 위하여 백열등을 계속 조사하였다. 배위로 고정된 개를 정중절개하여 양측 수뇨관에 polyethylene관을 삽입고정하여 따로따로뇨를 받도록 한다음, 개를 側臥位로 재고정하고 flank incision으로 좌측신동맥을 노출시켜 polyethylene관에 연결한 구상으로 구부린

* To whom correspondence should be addressed.

23gauge 주사침으로 신동맥을 穿刺하고 Harvard 주입 pump(Harvard Co, USA)로 0.9% saline을 0.3 ml/min의 속도로 하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 일정량의 실험약액과 교환하여 주입하는 방법으로 실험약물을 신동맥내 주입하였다. 정맥내 약물을 투여하는 경우는 microtube pump(Rikakikai Co, Japan)를 이용하여 주입액을 주입하는 앞다리 정맥내에 실행하였다.

Clearance 물질의 투여 및 분석

Clearance 물질은 일정한 혈중농도에 일시에 도달하도록 초회량을 투여한 후 곧이어 노중에 배설되는 양만큼 정맥내의 주입액에 첨가하여 혈중농도를 일정하게 유지하도록 하였으며 매 clearance 중간에 대퇴동맥내에 heparine-saline을 채워서 삽입 고정된 polyethylene 관을 통하여 채혈하여서 원심분리로 혈장을 분리하여 냉장실에 보관하였다가 노와 함께 clearance 물질 및 전해질의 정량분석에 사용하였다. 혈장 및 노중의 clearance 측정을 위한 물질인 creatinine은 Phillips의 방법(Phillips 1944), P-aminohippuric acid(PAH)는 Smith 등의 방법(Smith, 1945)에 따랐으며, Na⁺와 K⁺은 flame photometer (Ciba-corning Co, England)로, osmolarity는 osmometer(Advanced Ins. USA)를 이용하여 측정하였다. 통계적 유의성 검토는 대조치로부터의 변화를 Student's paired t test로 하였다.

실험결과

한쪽 신동맥내 debrisoquin의 신장작용

정맥내 주입액을 계속 주입하면서 측정개하여 신동맥을 노출시켜 낚시모양의 주사침으로 천자하여 0.9% saline을 계속 주입하여 노량의 유출량이 일정하여졌을 때 대조치로서 집노기를 10분간격으로 2회 집노한 후 debrisoquin을 0.01 mg/min로 신동맥내 주입하면 실험신에 한한 노량의 감소현상이 나타났다. 이때 실험신의 기능변화를 보면 사구체 여과율(GFR)과 더불어 신혈류량(RPF)의 감소를 나타내었다. 또한 노중 Na⁺ 및 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K)도 감소현상을 나타내었다. Debrisoquin을 0.03 mg/kg/min로 증량하여 신동맥내 주입하였을 때 노량의 감소와 신기능의 저하현상이 더욱 뚜렷하다.

Table I에 보는 바와 같이 실험신의 노량이 1.55 ml/min 및 1.50 ml/min의 대조치에서 debrisoquin 0.01 mg/kg/min에서 1.15 ml/min 및 1.10 ml/min로 감소하였고 debrisoquin을 0.03 mg/min에 증량하였을 때에는 0.8 ml/min 및 0.9 ml/min으로 감소하였으나 대조신의 노량은 거의 변화를 발견할 수 없었다.

이때의 실험신에서의 GFR은 debrisoquin 0.01 mg/kg/min과 0.03 mg/kg/min에서 각각 26.4 ml/min와 27.0 ml/min 및 26.0 ml/min과 26.1 ml/min로서 대조치 30.5 ml/min 및 28.9 ml/min에 비하여 뚜렷한 감소를 나타내었다. 또한 RPF도 실험신에서 75.4 ml/min와 77.2 ml/min의 대조치에서 70.2 ml/min와 66.9 ml/min, 65.0 ml/min와 64.5 ml/min로 감소하여 GFR의 변화와 유사한

Table I. Protocol of an experiment showing the effect of debrisoquin infused into left renal artery on renal function in dog.

Female dog, 12.0 kg, fasted overnight

9 : 40 Anesthesia with pentobarbital sodium 35 mg/kg, i.v.

9 : 50 Endotracheal tube inserted. Infusion of 0.9% saline into a foreleg vein with a speed of 10 ml/min. Both ureters cannulated through median laparotomy and urine collected separately and a femoral artery cannulated for periodic blood sampling.

10 : 30 The renal artery of left experimental kidney was exposed through flank incision and cannulated with curved 24 gauge needle, and infused 0.9% saline with a speed of 0.3 ml/min.

11 : 20 Prime injection of 600 mg creatinine and 75 mg PAH. Infusion of a solution containing 2.4 g creatinine, 330 mg PAH and 9 g NaCl in a liter with a speed of 5 ml/min.

12 : 20 Collection of urine started.

| Time (min) | Vol (ml/min) | | GFR (ml/min) | | RPF (ml/min) | | E _{Na} (μEq/min) | | E _K (μEq/min) | |
|--|--------------|------|--------------|------|--------------|------|---------------------------|-------|--------------------------|------|
| | L | R | L | R | L | R | L | R | L | R |
| 0~10 | 1.55 | 1.30 | 30.5 | 28.4 | 75.4 | 71.6 | 368.1 | 299.0 | 17.1 | 16.6 |
| 10~20 | 1.50 | 1.20 | 29.8 | 29.4 | 77.2 | 73.1 | 358.4 | 286.0 | 16.8 | 16.0 |
| Debrisoquin 0.01 mg/kg/min into left renal artery | | | | | | | | | | |
| 20~30 | 1.15 | 1.20 | 26.4 | 28.5 | 70.2 | 73.9 | 239.7 | 264.5 | 15.9 | 15.7 |
| 30~40 | 1.10 | 1.20 | 27.0 | 31.4 | 66.9 | 70.3 | 243.3 | 264.4 | 14.6 | 15.7 |
| Debrisoquine 0.03 mg/kg/min into left renal artery | | | | | | | | | | |
| 40~50 | 0.80 | 1.10 | 26.0 | 29.5 | 65.0 | 67.4 | 170.0 | 225.0 | 11.6 | 15.3 |
| 50~60 | 0.90 | 1.10 | 26.1 | 30.6 | 64.5 | 68.6 | 190.0 | 238.0 | 13.8 | 17.4 |

Abbreviations: Vol; urine flow. GFR; creatinine clearance meaning glomerular filtration rate. RPF; P-aminohippuric acid clearance meaning renal plasma flow. E_{Na} and E_K; amounts of sodium and potassium excreted in urine. L; left experimental kidney. R; right control kidney.

결과를 가져왔다. 대조신에서는 뇨량과 마찬가지로 변화를 거의 관찰할 수 없었다.

E_{Na} 와 E_K 도 실험신에 한한 감소현상이 뇨량의 감소와 비례하였다. 대조신의 E_{Na} 는 약간 감소경향이 있었으나 실험신에서 보다는 그 감소율이 현저하게 둔화되었으며 E_K 는 전혀 변화가 없었다.

한쪽 신동맥내의 debrisoquin의 작용에 대한 prazosin의 영향

앞의 debrisoquin의 작용이 신장내의 교감신경의 흥분상태에서 오는 결과와 아주 유사하였으므로 α_1 차단제인 prazosin과의 관계를 검토하였다.

Table II는 한쪽 신동맥내의 debrisoquin 0.01 mg/kg/min의 항이뇨작용에 대한 prazosin의 영향을 관찰한 예를 종합한 것이다. prazosin은 0.5 mg/kg i.v로 前처치되었으며 prazosin 처리후의 신기능상태를 대조치로 하였다.

Table II에서 보는 바와같이 실험신(left kidney)에서의 뇨량은 대조치 2.32 ± 0.34 (Mean \pm S.E.) ml/min에서 debrisoquin 후 첫기는 2.32 ± 0.3 ml/min, 제2기에선 2.25 ± 0.24 , 3기는 2.18 ± 0.31 ml/min로서 변화를 전혀 관찰할

수 없었을 뿐만아니라 이때의 실험신의 GFR나 RPF 및 E_{Na} 나 E_K 도 대조치에 한하여 유의성인 차이를 발견할 수 없었다. 이때 대조신도 전혀 변화하지 않았다.

Table III는 debrisoquin 0.03 mg/min의 신장기능에 대한 prazosin의 영향을 관찰한 6예를 종합한 것이다. 결과는 prazosin은 한쪽 신동맥내의 debrisoquin 0.03 mg/min에서도 debrisoquin 0.01 mg/kg/min때와 유사한 양상을 나타내었다. Table III에서 보면 실험신에서의 뇨량은 대조치 2.18 ± 0.37 ml/min에 대하여 debrisoquin투여후 제3기에 2.10 ± 0.32 ml/min이었으며, 이때의 GFR과 RPF는 각각 16.5 ± 1.81 ml/min과 41.0 ± 3.15 ml/min으로서 대조치 18.4 ± 2.05 ml/min과 44.3 ± 3.40 ml/min에 비하여 유의성인 변화는 없었다. E_{Na} 나 E_K 도 GFR나 RPF와 같은 양상을 나타내었다. 이 실험에서도 대조치의 기능은 전혀 변화가 없었다.

한쪽 신동맥내의 debrisoquin의 작용에 대한 reserpine의 영향

한쪽 신동맥내의 debrisoquin의 항이뇨작용이 prazosin에 의하여 차단되었다. 이는 debrisoquin의 항이뇨작용이 신장내의 교감신경의 α_1 수용체의 작용에 의함

Table II. Effect of prazosin on antidiuretic action of debrisoquin (0.01 mg/kg/min) infused into a renal artery in dog.

| | | Control | 0~10 | 10~20 | 20~30 (min) |
|-----------------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Vol (ml/min) | L | 2.23 ± 0.34 | 2.32 ± 0.30 | 2.25 ± 0.24 | 2.18 ± 0.31 |
| | R | 2.08 ± 0.29 | 2.13 ± 0.30 | 2.10 ± 0.29 | 2.18 ± 0.28 |
| GFR (ml/min) | L | 18.4 ± 2.01 | 17.6 ± 1.90 | 17.8 ± 1.95 | 17.5 ± 1.95 |
| | R | 19.85 ± 1.50 | 18.9 ± 1.48 | 17.4 ± 1.95 | 18.7 ± 1.36 |
| RPF (ml/min) | L | 45.9 ± 3.10 | 44.7 ± 3.52 | 44.2 ± 3.29 | 42.1 ± 3.15 |
| | R | 49.8 ± 5.72 | 46.1 ± 5.49 | 46.1 ± 5.28 | 44.8 ± 4.32 |
| E_{Na} (μ Eq/min) | L | 256.5 ± 21.36 | 259.9 ± 31.78 | 245.9 ± 29.30 | 235.6 ± 27.81 |
| | R | 262.3 ± 37.81 | 259.4 ± 27.81 | 252.9 ± 26.45 | 251.6 ± 35.26 |
| E_K (μ Eq/min) | L | 18.9 ± 1.29 | 18.2 ± 1.14 | 17.8 ± 1.21 | 17.2 ± 1.16 |
| | R | 18.6 ± 0.71 | 18.6 ± 0.88 | 18.2 ± 0.66 | 18.5 ± 0.79 |

Mean \pm S.E. from 5 experiments. Prazosin (0.5 mg/kg) was given intravenously. No significant changes between control and experiment were observed in all experiments.

Table III. Effect of prazosin on antidiuretic action of debrisoquin (0.03 mg/kg/min) infused into a renal artery in dog.

| | | Control | 0~10 | 10~20 | 20~30 (min) |
|-----------------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Vol (ml/min) | L | 2.18 ± 0.37 | 2.08 ± 0.31 | 2.03 ± 0.30 | 2.10 ± 0.32 |
| | R | 2.00 ± 0.28 | 2.20 ± 0.28 | 2.04 ± 0.27 | 2.01 ± 0.28 |
| GFR (ml/min) | L | 18.4 ± 2.05 | 16.8 ± 1.66 | 17.2 ± 1.91 | 16.5 ± 1.81 |
| | R | 18.4 ± 1.44 | 19.3 ± 1.50 | 18.5 ± 1.30 | 20.1 ± 1.50 |
| RPF (ml/min) | L | 44.3 ± 3.40 | 42.0 ± 2.32 | 41.1 ± 2.15 | 41.0 ± 3.15 |
| | R | 44.6 ± 5.31 | 45.1 ± 4.36 | 42.3 ± 5.04 | 47.4 ± 5.52 |
| E_{Na} (μ Eq/min) | L | 255.4 ± 31.21 | 241.0 ± 28.50 | 227.1 ± 27.77 | 230.0 ± 28.12 |
| | R | 270.1 ± 38.93 | 253.9 ± 31.59 | 246.6 ± 5.54 | 236.3 ± 30.50 |
| E_K (μ Eq/min) | L | 17.9 ± 1.22 | 16.6 ± 1.21 | 17.7 ± 1.22 | 15.6 ± 1.05 |
| | R | 18.5 ± 0.81 | 19.2 ± 0.54 | 1.68 ± 0.76 | 18.9 ± 0.72 |

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Other abbreviations are the same as in Table I.

분명하다. 따라서 이런 debrisoquin의 작용이 직접적인지 간접적인지를 검토하기 위하여 catecholamine의 고갈제인 reserpine과의 관계를 검토하였다.

Table IV는 debrisoquin 0.01 mg/kg/min로 한쪽 신동맥내의 작용에 대한 reserpine의 영향을 관찰한 실험을 종합한 것이고, Table V는 debrisoquin 0.03 mg/kg/min에 대한 reserpine의 영향을 관찰한 것을 종합한 것이다. Table IV와 Table V에서 보는 바와같이 debrisoquin의 투여량에 관계없이 debrisoquin의 항이뇨작용이

reserpine의 前처치에 의하여 완전히 봉쇄되었음을 확인할 수 있었다. Reserpine의 前처치에 의하여 debrisoquin의 항이뇨작용의 억제뿐만아니라 debrisoquin에 의한 신기능의 변화도 발견할 수 없었다. 이 때에도 대조신의 기능변화는 관찰할 수 없었다.

한쪽 신동맥내의 tyramine의 신장작용

위의 debrisoquin의 신장작용이 tyramine의 그것과 아주 유사하다. 따라서 tyramine의 작용을 확인하기 위하여 개의 신동맥내 주입하여 그 양상을 관찰하였다. Ta-

Table IV. Effect of reserpine on antidiuretic action of debrisoquin (0.01 mg/kg/min) infused into a renal artery in dog.

| | | Control | 0~10 | 10~20 | 20~30 (min) |
|------------------------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Vol (ml/min) | L | 1.63± 0.31 | 1.63± 0.30 | 1.63± 0.32 | 1.59± 0.32 |
| | R | 1.27± 0.17 | 1.31± 0.18 | 1.36± 0.21 | 41.40± 0.23 |
| GFR (ml/min) | L | 26.8 ± 3.74 | 28.6 ± 2.87 | 27.9 ± 2.31 | 27.6 ± 2.42 |
| | R | 28.4 ± 2.37 | 28.2 ± 2.52 | 27.6 ± 2.0 | 28.4 ± 1.97 |
| RPF (ml/min) | L | 72.9 ± 10.60 | 69.3 ± 10.13 | 72.4 ± 11.36 | 70.6 ± 11.90 |
| | R | 74.6 ± 10.58 | 70.9 ± 10.68 | 72.7 ± 10.61 | 72.0 ± 10.31 |
| E _{Na} (μEq/min) | L | 234.9 ± 29.81 | 238.7 ± 29.88 | 240.88± 33.21 | 239.1 ± 32.60 |
| | R | 209.4 ± 25.68 | 215.6 ± 28.52 | 223 ± 30.27 | 229.9 ± 33.87 |
| E _K (μEq/min) | L | 22.3 ± 1.61 | 22.1 ± 1.60 | 21.7 ± 1.13 | 21.9 ± 1.68 |
| | R | 21.9 ± 1.34 | 22.3 ± 0.93 | 22.9 ± 1.49 | 23.2 ± 1.51 |

Mean± S.E. from 6 experiments. Antidiuretic action of debrisoquin was not produced by pretreatment of reserpine. Reserpine was administered subcutaneously, in a dose of 0.5 mg/kg at 15 hrs before experiment. Other abbreviations are the same as in Table I.

Table V. Effect of reserpine on antidiuretic action of derbrisoquin (0.03 mg/kg/min) infused into a renal artery in dog.

| | | Control | 0~10 | 10~20 | 20~30 (min) |
|------------------------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Vol (ml/min) | L | 1.58± 0.30 | 1.56± 0.31 | 1.49± 0.32 | 1.54± 0.34 |
| | R | 1.26± 0.18 | 1.52± 0.23 | 1.43± 0.28 | 1.61± 0.22 |
| GFR (ml/min) | L | 27.2 ± 2.27 | 26.4 ± 2.17 | 25.7 ± 2.13 | 25.6 ± 2.24 |
| | R | 27.3 ± 2.30 | 30.3 ± 2.48 | 29.0 ± 2.02 | 31.0 ± 3.32 |
| RPF (ml/min) | L | 69.8 ± 10.48 | 70.5 ± 12.26 | 69.8 ± 11.57 | 69.7 ± 13.24 |
| | R | 70.4 ± 10.33 | 73.9 ± 13.85 | 72.7 ± 12.81 | 75.0 ± 12.88 |
| E _{Na} (μEq/min) | L | 227.6 ± 25.29 | 234.8 ± 33.82 | 224.7 ± 35.46 | 228.5 ± 39.93 |
| | R | 205.1 ± 28.93 | 247.0 ± 31.92 | 254.2 ± 49.71 | 274.8 ± 38.76 |
| E _K (μEq/min) | L | 22.2 ± 1.33 | 20.9 ± 1.24 | 19.4 ± 2.05 | 19.1 ± 2.34 |
| | R | 21.4 ± 0.74 | 24.1 ± 1.28 | 23.4 ± 1.37 | 25.2 ± 1.55 |

Mean± S.E. from 6 experiments. Other abbreviations are the same as in Table I.

Table VI. Effect of tyramine infused into left renal artery on renal function in dog.

| Time (min) | Vol (ml/min) | | GFR (ml/min) | | RPF (ml/min) | | E _{Na} (μEq/min) | | E _K (μEq/min) | |
|---|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|-------|------------------------------|-------|-----------------------------|------|
| | L | R | L | R | L | R | L | R | L | R |
| 0~10 | 2.30 | 2.70 | 55.4 | 58.0 | 130.0 | 135.0 | 386.4 | 420.0 | 66.8 | 75.0 |
| 10~20 | 2.50 | 2.80 | 56.5 | 59.0 | 132.0 | 136.0 | 395.0 | 430.0 | 70.0 | 77.0 |
| Tyramine 0.03mg/kg/min into left renal artery | | | | | | | | | | |
| 20~30 | 1.40 | 3.00 | 29.6 | 57.5 | 94.7 | 138.0 | 228.0 | 428.5 | 38.0 | 75.0 |
| 30~40 | 0.60 | 3.00 | 24.3 | 57.0 | 73.4 | 125.0 | 114.0 | 420.8 | 20.0 | 74.0 |
| 40~50 | 0.60 | 2.90 | 24.0 | 56.0 | 73.0 | 127.0 | 120.0 | 410.0 | 21.0 | 74.5 |

Results were obtained from 13.0 kg male dog. Abbreviations are the same as in Table I.

Table VII. Effect of intravenous debrisoquin on renal function in dog.

| Time (min) | Vol (ml/min) | GFR (ml/min) | RPF (ml/min) | FF (%) | Cosm (ml/min) | C _{H₂O} (ml/min) | E _{Na} (μEq/min) | R _{Na} (%) | E _K (μEq/min) | R _K (%) |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------|---------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------|
| 0~10 | 3.30 | 40.0 | 90.3 | 44.3 | 2.08 | 1.22 | 370.0 | 93.3 | 16.2 | 92.6 |
| 10~20 | 3.10 | 42.9 | 90.7 | 47.3 | 2.02 | 1.08 | 412.9 | 93.4 | 16.4 | 91.5 |
| Debrisoquin 0.3 mg/kg i.v. | | | | | | | | | | |
| 20~30 | 5.65 | 48.7 | 94.0 | 51.8 | 3.25 | 2.44 | 752.6 | 89.3 | 30.0 | 86.3 |
| 30~40 | 6.00 | 53.6 | 90.7 | 54.3 | 3.46 | 2.54 | 799.2 | 89.7 | 33.0 | 86.3 |
| 40~50 | 5.80 | 48.8 | 97.8 | 49.9 | 3.53 | 2.27 | 531.3 | 94.5 | 34.8 | 84.2 |

Abbreviations; FF; filtration. Cosm and C_{H₂O}; clearances of osmolar substance and free water, respectively. Other abbreviations are the same as in Table I.

ble VI은 tyramine의 영향을 관찰한 한 실험예이다. Tyramine 0.03 mg/kg/min로 좌측신동맥내에 주입하였을 때 항이뇨작용과 신기능의 저하현상이 주입시에 한하여 나타났음을 확인할 수 있었다. 즉, 주입전(실험시)의 노량이 2.30 ml/min과 2.50 ml/min에서 tyramine 주입후 1.40 ml/min와 0.60 ml/min로 현저하게 감소하였을 뿐 아니라 GFR은 55.4 ml/min와 56.5 ml/min에서 29.6 ml/min 및 24.3 ml/min로 감소되었고 RPF는 130.0 ml/min 및 132.0 ml/min에서 73.4 ml/min와 73.0 ml/min로, E_{Na}는 420.0 /min 및 430.0 /min 에서 114.0 /min와 120.0 /min로 감소하였고 E_K도 E_{Na}에 비례하였다. 대조신은 전혀 변화가 없었다.

정맥내의 debrisoquin의 신장작용

개의 정맥내에 debrisoquin 0.3 mg/kg i.v로 투여하였을 때에는 한쪽 신동맥내 debrisoquin의 작용과는 정반대로 뚜렷한 이뇨작용을 나타내었다. Table VII은 debrisoquin을 정맥내 투여한 한 실험이다.

debrisoquin 0.3 mg/kg i.v 투여하였을 때 노량의 증가와 더불어 GFR, RPF가 증가하였으나 GFR의 증가율이 RPF의 그것에 비하여 더 증대되었기 때문에 FF(filtration)가 증가하였다. 또한 E_{Na}와 E_K가 증대하였고 신세뇨관에서 Na⁺와 K⁺의 재흡수율(R_{Na}와 R_K)은 감소하였다. 나아가 Cosm과 C_{H₂O}도 노량의 증가와 더불어 증대되었다.

고 찰

Debrisoquin을 개의 한쪽 신동맥내에 주입하였을 때 주입시에 한한 항이뇨적으로 작용하였으며 이때 사구체 여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)의 감소와 노중 Na⁺ 및 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K)의 감소를 나타내었다. 이런 한쪽 신동맥내 debrisoquin의 항이뇨작용은 α₁수용체 차단제인 prazosin(Doxey 등, 1977; Hua and Moulds, 1978)이나 catecholamine 고갈제인 reserpine(Weiner, 1970; Weiner 등, 1970)의 前처치에 의하여 나타나지 않았다.

이상의 결과로 보아 한쪽 신동맥내의 debrisoquin의 항이뇨작용은 신장내에서 간접적인 교감신경흥분에 의

하는 것으로 사료된다.

Debrisoquin은 개의 정맥내 투여시 교감신경말단에서 catecholamine의 유리억제에 의한 신세뇨관에서 전해질 재흡수억제와 혈류역학적 변화에 의하여 이뇨적으로 작용한다(임, 1978). 그러나 신동맥내에 투여시에는 항고혈압작용에서 작용기전이 debrisoquin과 유사한 guanethidine을 신동맥내투여시(Williams 등, 1971)나 debrisoquin의 정맥내 투여시와 달리 항이뇨적으로 작용하였으며 이때 GFR과 RPF의 감소 및 E_{Na}와 E_K의 감소를 나타내었다. 이런 현상은 신장의 교감신경흥분상태와 유사하다.

신동맥내에 분포된 신경은 cholinesterase containing fiber도 존재하나 그수가 많지 않고(Mckenna and Angelakos, 1968) 주로 교감신경(Pitts, 1968)이다. 따라서 신장내에서 adrenergic 특히, α₁-adrenergic system을 자극하면 근위세뇨관에서 sodium(Gill and Casper, 1972; Kim, 1980)과 fluid(Chan, 1980)의 재흡수를 촉진하며, 또한 glomerular capillary의 tone을 증가시켜 신혈류역학적 감소와 항이뇨작용을 나타낸다(Katz and Lindheimer, 1977). 이러한 debrisoquin의 교감신경 흥분성작용을 확인하게 하기 위하여 α₁-adrenergic receptor를 선택적으로 차단하는 quinazoline유도체인 prazosin(Doxey 등, 1977; Hua and Moulds, 1978)과의 관계를 검토하였다.

Prazosin의 주기전은 혈관의 postsynaptic adrenergic receptor에서 상경적 억제작용을 나타낸다(Stanaszek 등, 1983). 다시 말하면 presynaptic membrane에 있는 α₂-receptor에서보다는 α₁-receptor에 큰 친화성을 갖는다(Dauey, 1980). 따라서 α₂에 영향을 주지않고 norepinephrine의 혈관평활근의 수축반응을 억제한다(Gilman 등, 1985-a).

이러한 prazone의 前처치에 의하여 한쪽 신동맥내의 항이뇨작용이 억제되었다는 것은 α₁-receptor와 밀접한 관련성이 있다는 것을 뜻하는 것이다. 다시말하면 신장내의 α₁-receptor의 흥분에 의하여 항이뇨작용이 나타난다는 것을 말한다. 이 점은 debrisoquin이 neuronal blockade로 작용하여 항고혈압 작용을 나타낸다는 보고와는

정반대의 현상이다.

이것은 신장내에서는 debrisoquin이 adrenergic blockade보다는 adrenergic action이 더 강하다는 것으로 밖에 생각할 수 없다. Debrisoquin과 비슷한 약리작용을 가지고 있는 guanethidine이 tyramine 유사작용이 있다는 점(Williams 등, 1971)을 고려할 때 이 debrisoquin의 tyramine 유사작용도 있을 법한 일이다. 하여튼 한쪽 신동맥내의 작용이 교감신경 흥분성임이 분명하다.

따라서 이런 작용이 수용체에 대한 직접적인지 간접적인지를 검토하기 위하여 catecholamine의 고갈제인 reserpine(Weiner, 1970; Weiner 등, 1970)과의 관계를 검토하였다. Reserpine은 복잡한 구조를 가지고 있는 rauwolfia alkaloid의 하나로서 뇌뿐만 아니라 부신수질, 교감신경 지배를 받고 있는 많은 기관에서 5-HT를 비롯하여 catecholamine의 저장을 고갈시킨다. 이런 작용은 아주 서서히 일어난다. 즉, catecholamine의 농도감소현상은 reserpine투여후 1시간 이내에서도 측정할 수 있으나 24시간 정도가 되어야만 최고 고갈을 가져온다(Gilman 등, 1985-b) 이런 점에서 볼때 본실험에서의 15시간 전 투여는 catecholamine의 고갈이 최고에 이르지 못하는 못 하여도 상당량이 고갈될 수 있는 시간으로 생각되어진다. Reserpine은 norepinephrine의 유리뿐 아니라 granule membrane의 ATP-Mg²⁺의 의존성 uptake를 억제하여 고갈을 나타낸다 (Gilman 등, 1985-b; Holzbauer and Vogt, 1956; Trendelenberg, 1956). 이와같은 작용을 하는 reserpine처리하에서 debrisoquin의 항이뇨작용이 나타나지 않는다는 것은 debrisoquin의 신장내의 교감신경흥분에 의한 항이뇨적 작용이 직접적이 아닌 간접적작용임이 분명하다.

다시말하면 tyramine과 같은 작용임을 뜻한다. Tyramine은 epinephrine보다는 약하지만 그 작용만은 유사하다. 정맥내의 tyramine은 total peripheral resistance, 심박출 및 심박동수의 증가와 더불어 혈압이 상승한다. 이런 작용은 조직의 저장소로부터 norepinephrine의 유리에 의하여 이 tyramine 작용은 reserpine처리후나 탈신경후에는 일어나지 않는다(Grollman, 1970). 이와같은 점을 종합하여 볼때 debrisoquin의 한쪽 신동맥내의 항이뇨작용은 tyramine과 같은 간접적인 교감신경흥분에 의한 것으로 사료된다.

결 론

개의 한쪽 신동맥내의 debrisoquin의 항이뇨작용을 확실히 하고 그 기전을 규명하기 위하여 본실험을 시행하였다.

Debrisoquin을 개의 한쪽 신동맥내 주입하였을 때 주입신장에 한하여 항이뇨작용을 나타냈으며 이때 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)의 감소와 뇨중 Na⁺ 및 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K)의 저하를 나타내었다. 이런 debri-

soquin의 항이뇨작용은 α₁수용체차단제인 prazosin이나 catecholamine 고갈제인 reserpine의 前처치에 의하여 차단되었다. 이상의 결과로 보아 한쪽 신동맥내의 debrisoquin의 항이뇨작용은 신장내에서의 간접적인 교감신경흥분에 의한 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 1994년도 조선대학교 학술연구비의 지원에 의하여 이루어졌으며 이에 감사합니다.

참고문헌

Athanassiadis, D., Cranston, W. I., Juel-Jensen, B. E. and Oiver, D. O. (1966). Clinical observation on effects of debrisoquin sulfate in patients with high blood pressure. *Brit. Med. J.* **2**, 732-740.

Chan, Y. L. (1980). The role of norepinephrine in the regulation of fluid absorption in the rat proximal tubule. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **215**, 65-70.

Dauey, M. J. (1980). Aspects of the pharmacology of prazosin. *Med. J. Aust.* **2** Suppl., 4-8.

Doxey J. C., Smith, C. F. C. and Walker, J. M. (1977). selectivity of blocking agents for pre-and post synaptic-adrenergic receptors. *Brit. J. Pharmacol.* **60**, 91-96.

Gill, J. R., Jr. and Casper, A. G. T. (1972). Effect of α-adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201-1205.

Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F. (1985-a). *The pharmacological basis of therapeutics* 7th ed, Macmillan Publ. Co., p.792.

Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F. (1985-b). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7th ed, Macmillan Publ. Co., p.208.

Grent, A. E. and Bacon, A. P. C. (1967). Debrisoquin-hypotensive drug with minimal side effects. *The Practitioner.* **198**, 673-680.

Grollman, A. (1970). *Pharmacology and Therapeutics*, 7th ed, Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 291-292.

Hozbauer, M. and Vogt, M. (1956). Depression by reserpine of the norepinephrine concentration in hypothalamus of cat. *J. Neurochem.* **1**, 8-11.

Hua, A. S. P. and Moulds, R. F. W. (1978). The effect of prazosin on pre-and postsynaptic receptor in the pithed rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **5**, 525-528.

강호연. (1981). Debrisoquin의 가토혈압에 미치는 영향, 제약연구(조선대학교 제약연구소), **25**, 15-25.

Katz, A. I. and Lindheimer, M. D. (1977). Actions of hormones on the kidney. *Ann. Rev. Physiol.* **39**, 97-134.

Kim, J. K., Linas, S. L. and Schrier, R. W. (1980). Catecholamines and sodium transport in the kidney. *Pharmacological Reviews.* **31**, 169-178.

Kitchin, A. H. and Turner, R. W. D. (1966). Studies on debrisoquin sulfate. *Brit. Med. J.* **2**, 728-736.

임동운 (1978). debrisoquin이 개의 신장기능에 미치는 영향. 약학회지, **5**, 525-528.

- McKenna, O. C. and Angelakos, E. T. (1968). Acetylcholinesterase containing nerve fibers in the canine kidney. *Cir. Res.* **23**, 648-655.
- Moe, R. A., Rates, H. M., Palkoski, Z. M. and Branziger, R. (1964). Cardiovascular effect of 3,4-Dihydro-2(IH)-Isoquinoline Carboxamide (Declinex), *Curr. Ther. Res.* **6**, 299-303.
- Phillips, R. A. (1944). In Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, Methods edited by J.P. Peters and D.D. van Slyke William Wilkins.
- Pitts, R. F. (1968). Physiology of the kidney and body fluids, Chicago, Year book Medical Publ. p.150.
- Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B., and Graber, B. (1945). The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* **24**, 388-404.
- Stanaszek, W. F., Kelcerman, D., Brogden, R. N. and Roman Kiewicz, J. A. (1983). Prazosin update; a review of its pharmacological properties and therapeutic use in hypertension. *Drugs* **25**, 339-384.
- Trendelenberg, W. (1966). Mechanism supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. *Pharmacol. Rev.* **18**, 629-640.
- Weiner, N. (1970). Regulation of norepinephrine biosynthesis. *Annu. Rev. Pharmacol.* **10**, 273-290.
- Weiner, N., Lee, F. L., Dreyer, E. and Barnes, E. (1978). The activation of tyrosine hydroxylase in noradrenergic neurons during acute nerve stimulation. *Life sci.* **22**, 1197-1216.
- Williams, R. L., Maines III, J. E. and Pearson, J. E. (1971). The direct and systemic effects of guanethidine on renal function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **177**, 69-77.