

## 식이 단백질 수준이 한쪽 신장을 절제한 흰쥐에서 혈청 지질 및 Eicosanoid 대사에 미치는 영향\*

이 현 숙 · 김 화 영

이화여자대학교 가정과학대학 식품영양학과

### Effect of Dietary Protein Level on Renal Function : Lipid and Eicosanoids Metabolism in Uninephrectomized Aging Model in Rats

Lee, Hyun Sook · Kim, Wha Young

Department of Food & Nutrition, College of Home Science, Ewha Womans University, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

This study was performed to elucidate the mechanism of dietary protein level on renal function through lipid and eicosanoids metabolism. Male rats of  $337.8 \pm 5.7$ g body weight were undergone unilateral nephrectomy or sham-operation. The rats were divided into high protein(40% casein), normal protein(15% casein) and low protein(8% casein) diet groups and fed experimental diets ad libitum for 24 weeks. The results are summarized as follows. Serum total lipid, cholesterol and HDL-cholesterol of rats in 15% and 40% casein groups were higher than those of 8% casein group. But serum triglyceride was affected neither by uninephrectomy nor by dietary protein level. Serum thromboxane(TX) B<sub>2</sub> and 6-keto prostaglandin F<sub>1 $\alpha$</sub>  increased with increasing dietary protein level. Serum prostaglandin(PG) E<sub>2</sub> was not affected by uninephrectomy nor by dietary protein level. Urinary PGE<sub>2</sub> and TXB<sub>2</sub> excretion tended to be lower in uninephrectomized groups. Renal tissue concentration of TXB<sub>2</sub> was lower in uninephrectomized groups and in high protein group. These results suggest the possibility that the effects of dietary protein level on renal function could be due to changes in lipid and eicosanoids metabolism. (*Korean J Nutrition* 29(10) : 1072~1079, 1996)

**KEY WORDS** : protein level · uninephrectomy · serum lipid · eicosanoid.

#### 서 론

신장은 연령증가에 따라 퇴행성 변화를 일으키는 대표적인 기관으로써 나이가 증가함에 따라 점진적인 신장기능의 감소가 일어난다. 이러한 신장기능 감소는 단백질 섭취량과 밀접한 관련이 있다고 보고되고 있으며 단백질 섭취

량에 따라 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)과 신혈류(renal plasma flow, RPF)가 변화하는 것으로 알려져 왔다<sup>1)2)</sup>. 그러나 이러한 현상에 대한 기전은 규명되지 않았다. 따라서 식이 단백질에 의한 신장 노화의 기전을 연구하는데 있어서 식이 단백질과 사구체모세관에서의 혈류와 압력 사이의 관계를 밝히는 연구가 선행되어야 할 것으로 보인다.

최근에 arachidonic acid의 대사물질인 eicosanoid들과 신장기능과의 관련성이 대두되고 있다. 신장세포에서 합성된 eicosanoid들은 신혈류, 사구체여과율, 나트륨

채택일 : 1996년 10월 14일

\*이 논문은 1994년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

배설, renin 분비, 뇨농축 등에 영향을 준다는 보고들이 있다<sup>3-7)</sup>. Thromboxane(TX) B<sub>2</sub>는 강력한 혈관수축제와 혈소판 응고제로 작용하며, prostaglandin(PG) I<sub>2</sub>는 혈관이완제로 TXB<sub>2</sub>와 반대 작용을 한다. PGE<sub>2</sub>도 신장에서 아라키돈산의 대사 결과 생성되는 물질중의 하나로서 혈관이완제로 작용하며, 레닌 분비의 조절에 관여하고, 거대식세포(macrophage)에서도 합성되어 거대식세포의 역할을 돕는 것으로 보고되었다. Linos등<sup>8)</sup>은 항사구체기저막 항체(anti-glomerular basement membrane antibody)를 주입하여 신장염을 유발시킨 쥐에서 분리해낸 사구체에서 대조군에 비해 10배나 높은 TX이 합성되었고, 뇨단백질 배설량도 증가하여, TX과 뇨단백질 배설량 사이에는 높은 상관관계가 있는 것을 발견했다. 또한 renal mass(신실질)를 70% 감소시킨 쥐에서 5주 후에 고혈압, 단백뇨, 사구체경화 현상을 볼 수 있었는데 이 쥐들에서도 뇨로 배설되는 TX의 양이 많았고 이런 쥐에게 TX합성 억제제를 주면 RPF와 GFR이 증가하며 뇨로 배설되는 단백질과 TX함량이 감소했다고 한다<sup>9)</sup>. 정상적인 신장에서는 TXB<sub>2</sub> 생성량이 낮지만 만성적인 신장병을 앓고 있는 경우 현저히 증가했으며<sup>10,11)</sup> TXB<sub>2</sub>의 receptor antagonist를 주사하여 TXB<sub>2</sub> receptor를 차단할 경우 신장폐색증 쥐에서 신장 기능이 향상되고 조직학적으로도 좋은 효과를 볼 수 있었다고 보고되었다<sup>12)</sup>. 또한 만성신장질환자의 뇨에서 PGE<sub>2</sub>의 배설량이 많았다는 보고도 있어<sup>13)</sup>, 이들 eicosanoid들과 신장기능과의 관련성을 암시해 주었다.

이러한 eicosanoid가 식이 단백질에 의해서 영향을 받는다. 단기 또는 장기간 고단백식을 섭취한 경우 PGE<sub>2</sub>와 6-ketoprostaglandin(6-ketoPG) F<sub>1α</sub>의 뇨배설량이 증가했으며, 혈장내 레닌 활성이 증가했고, GFR과 RPF가 증가했다고 보고되었다<sup>14)</sup>. 또한 고단백식을 먹이면 저단백식을 먹인 군에 비해 뇨로 배설되는 TXB<sub>2</sub>의 양이 증가했으며<sup>15)</sup> 사구체에서 PGE<sub>2</sub>의 생성이 증가했다는 보고<sup>16)</sup>가 있다. 고단백식이 섭취후에 신장세포에서 eicosanoid들의 합성량이 증가하고 뇨로 배설되는 양이 증가한다는 보고<sup>17)</sup>도 있다. 또한 육류식이(meat meal)를 먹여 GFR이 증가한 경우에 PG합성억제제인 indomethacin을 주면 GFR의 증가가 억제되었다는 결과가 정상 또는 신장질환을 가진 사람과 동물에서 보고되었다<sup>17,18)</sup>. 따라서 식이 단백질 수준에 따른 신장기능의 변화는 식이 단백질이 eicosanoid 대사에 영향을 미치고 이러한 eicosanoid들이 신장 혈동력학적(hemodynamics) 변화에 영향을 주어 일어날 가능성이 제시되고 있다.

그러나 이러한 가설들을 검증하기 위한 연구들은 아직 미미한 단계에 있다. 따라서 앞으로의 연구는 식이 단백

질에 의한 신장 기능의 변화 원인을 규명하는데 있어서 식이 단백질 수준에 따른 지질 대사의 변화와 혈관수축, 이완 물질들의 변화 등을 연구하는 것이 필요하며 이것은 신장 노화의 원인을 파악하는데도 도움이 될 것으로 기대된다. 그러므로 본 연구는 식이 단백질이 노화에 따른 신장기능의 변화에 영향 미치는 기전을 규명해 보고자 한쪽 신장을 절제한 흰쥐에게 식이 단백질 수준을 달리한 식이를 먹여 사구체여과율과 뇨중 단백질 배설량을 측정하고 혈중 지질 성분과 혈액, 뇨 및 신장조직내의 eicosanoid들의 농도 변화를 측정하였다.

## 실험 재료 및 방법

### 1. 실험 동물의 사육 및 식이

본 연구의 실험 동물과 실험식은 이미 보고된 바<sup>19)</sup>와 같이 Sprague-Dawley 종 수컷 흰 쥐를 좌측 신장 절제술(uninephrectomy : N)과 대조군으로써 sham-operation(S)을 실시하여 식이내 casein 함량이 8%, 15%, 40%인 식이로 24주 동안 사육하였다. 그러므로 실험군은 40% casein 식이-신장절제군(NH, 37마리), 40% casein 식이-대조군(SH, 17마리), 15% casein 식이-신장절제군(NM, 37마리), 15% casein 식이-대조군(SM, 17마리), 8% casein 식이-신장절제군(NL, 37마리), 8% casein 식이-대조군(SL, 17마리) 등 6 군이었다.

### 2. 시료의 채취 및 생화학적 분석

시료의 채취 : 뇨는 사육기간 동안 2주마다 24시간 동안의 뇨를 수집하여 크레아티닌과 단백질을 분석하였다. 혈액은 사육기간 동안 4주마다 안정맥에서 채혈하여 혈청을 얻어 크레아티닌 분석에 이용하였다. 실험기간 종료후 흰 쥐를 12시간 동안 굶긴 후 에틸에테르로 마취한 다음 개복하여 3.8% sodium citrate 로 처리한 10ml 주사기로 심장에서 혈액을 채취하여 혈청을 얻어 분석시까지 냉동 보관하였다. 혈액의 일부는 eicosanoid의 분석을 위해 따로 처리하였는데, 아라키돈산이 eicosanoid로 대사되는 것을 방지하기 위하여 혈청 400μl 당 EDTA solution(2g disodium EDTA+0.8g NaCl/1 H<sub>2</sub>O, pH 7.4)과 0.04M indomethacin solution(500mg indomethacin/35ml absolute ethanol)을 각각 38μl와 2μl씩 넣은 후 즉시 -70°C deep freezer에 보관하였다.

흰 쥐에서 혈액을 채취한 후 즉시 신장을 떼어내서 무게를 측정하고 얼음 위에서 피질과 수질로 분리하여 각각 200mg씩 떼어내어 2ml phosphate buffered saline을 가하여 균질화시켰다. 이것을 37°C에서 30분 동안 incu-

bation 시킨 후 ice-cold acetone을 가하여 2500rpm에서 10분 동안 원심분리한 다음 상층의 aqueous-aceton phase를 제거한 후 분석시까지 냉동 보관하였고, pellet도 단백질 측정을 위해 냉동 보관하였다<sup>20)</sup>.

생화학적 분석 : 혈청과 뇨의 크레아티닌은 Jaffe 반응을 이용한 kit(영동제약)를 이용하였다. 혈청과 뇨의 크레아티닌에서 GFR을 구하는 방법은 전에 보고한 바<sup>21)</sup>와 같다. 뇨의 단백질 배설량은 Lowry 방법<sup>22)</sup>을 사용하였다. 혈청의 총지방양 측정은 Frings법<sup>23)</sup>을 사용하였고 총콜레스테롤과 HDL-cholesterol은 cholesterol esterase를 이용한 효소법 kit(국제시약)로 측정하였으며 중성지방은 lipoprotein lipase를 포함하는 효소법 kit(국제시약, 일본)를 사용하여 550nm에서 비색정량하였다.

Eicosanoid들 중에서 신장기능 또는 신장병과 관련있는 것으로 보고되고 있는 것들은 TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> 등으로써<sup>6)7)8)24)</sup> 본 연구에서도 이 세 가지 물질의 농도를 측정하였다. TXA<sub>2</sub>와 PGI<sub>2</sub>는 반감기가 짧아 측정하기 어려우므로 각각 생리적으로 안정된 대사물질인 TXB<sub>2</sub>와 6-ketoPGF<sub>1α</sub>를 측정하여 TXA<sub>2</sub>와 PGI<sub>2</sub>의 생성량의

지표로 이용하였다<sup>25)</sup>. PGE<sub>2</sub>와 TXB<sub>2</sub>는 신장의 피질과 수질, 그리고 혈청과 뇨에서, 6-ketoPGF<sub>1α</sub>는 혈청과 뇨에서 radioimmunoassay kit(Amersham)를 사용하여 측정하였다. 신조직의 단백질 함량 측정은 Lowry의 방법<sup>22)</sup>을 이용하였다.

### 3. 자료 처리 및 분석

본 연구의 모든 실험 분석 결과는 각 실험군의 평균치와 표준오차로 나타내었고 각 실험군의 평균치간의 유의성은 p<0.05 수준에서 Duncan's multiple range test로 검증하였다. 신장절제와 식이단백질 수준 사이의 교호작용은 α=0.1, 0.05, 0.01 수준에서 two-way ANOVA에 의해 분석하였다. 또한 나이와 신장절제 및 단백질 섭취 수준 사이의 교호 작용은 three-way ANOVA를 행하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 사구체여과율과 뇨단백질 배설량

사육기간중 4주 마다 크레아티닌 청소율로 측정한

**Table 1.** Glomerular filtration rate in uninephrectomized- and sham-operated rats fed diets containing different protein level<sup>1)</sup>

	4 wks	8 wks	12 wks	16 wks	20 wks	24 wks
ml/min						
NH <sup>2)</sup>	1.15 ± 0.21 <sup>ns3)</sup>	0.82 ± 0.19 <sup>ns</sup>	1.83 ± 0.27 <sup>a</sup>	1.12 ± 0.28 <sup>ns</sup>	2.17 ± 0.23 <sup>ab</sup>	2.53 ± 0.27 <sup>ns</sup>
NM	0.85 ± 0.21	1.08 ± 0.32	1.31 ± 0.17 <sup>ab</sup>	1.47 ± 0.32	2.16 ± 0.38 <sup>ab</sup>	2.12 ± 0.37
NL	0.87 ± 0.30	0.90 ± 0.29	0.96 ± 0.29 <sup>b</sup>	0.87 ± 0.20	2.38 ± 0.47 <sup>ab</sup>	2.16 ± 0.27
SH	1.26 ± 0.14	0.87 ± 0.25	1.91 ± 0.21 <sup>a</sup>	2.20 ± 0.48	3.74 ± 1.04 <sup>a</sup>	2.62 ± 0.46
SM	0.96 ± 0.36	1.13 ± 0.26	1.47 ± 0.37 <sup>ab</sup>	2.03 ± 0.61	2.22 ± 0.24 <sup>ab</sup>	1.82 ± 0.32
SL	1.62 ± 0.29	1.12 ± 0.09	1.14 ± 0.16 <sup>ab</sup>	1.50 ± 0.17	1.45 ± 0.19 <sup>b</sup>	1.81 ± 0.43
SF <sup>4)</sup>	S*	NS	P***	S**	SxP*	NS
M***, P**, S <sup>5)</sup>						
ml/min/100g BW						
NH	0.46 ± 0.08 <sup>ns</sup>	0.22 ± 0.03 <sup>ns</sup>	0.47 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.25 ± 0.06 <sup>ns</sup>	0.45 ± 0.04 <sup>ab</sup>	0.50 ± 0.05 <sup>ns</sup>
NM	0.35 ± 0.08	0.26 ± 0.08	0.31 ± 0.04 <sup>ab</sup>	0.30 ± 0.07	0.42 ± 0.07 <sup>ab</sup>	0.39 ± 0.07
NL	0.34 ± 0.11	0.26 ± 0.07	0.28 ± 0.08 <sup>b</sup>	0.22 ± 0.04	0.55 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.45 ± 0.05
SH	0.57 ± 0.06	0.24 ± 0.08	0.47 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.46 ± 0.09	0.31 ± 0.03 <sup>b</sup>	0.51 ± 0.08
SM	0.41 ± 0.11	0.30 ± 0.07	0.37 ± 0.08 <sup>ab</sup>	0.47 ± 0.15	0.47 ± 0.05 <sup>ab</sup>	0.39 ± 0.08
SL	0.61 ± 0.09	0.32 ± 0.05	0.27 ± 0.03 <sup>b</sup>	0.33 ± 0.03	0.31 ± 0.03 <sup>b</sup>	0.37 ± 0.08
SF <sup>4)</sup>	S*	NS	P***	S**	S*, SxP**	NS
M***, P**, SxP**, PxM**, SxPxM*** <sup>5)</sup>						

1) Mean ± S.E.

2) NH : uninephrectomized-40% protein diet, NM : uninephrectomized-15% protein diet, NL : uninephrectomized-8% protein diet, SH : sham-40% protein diet, SM : sham-15% protein diet, SL : sham-8% protein diet group.

3) Values within a column with different superscripts are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test. ns : Effects of nephrectomy & dietary protein were not significant by Duncan's multiple range test.

4) Significant Factor S : Effect of nephrectomy was significant by F-test. P : Effect of dietary protein level was significant by F-test. SxP : Interaction between S & P factor was significant by F-test. NS : Effects of nephrectomy nor dietary protein level were not significant by F-test.

5) Statistical significance of factors was calculated by 3-way ANOVA.

M : Effect of period was significant by F-test. S : Effect of nephrectomy was significant by F-test. P : Effect of dietary protein level was significant by F-test. SxP : Interaction between S & P factor was significant by F-test. PxM : Interaction between P & M factor was significant by F-test. SxPxM : Interaction between S & P & M factor was significant by F-test.

\*, \*\*, \*\*\* : significant at α=0.1, 0.05, 0.01 respectively.

GFR은 Table 1에 나타낸 바와 같이 식이 단백질 수준이 높을수록, 사육기간이 증가할수록 증가하였다. 고단백식이 섭취에 의한 GFR의 증가는 이미 보고된 결과들과 일치하는 것이다<sup>1)2)</sup>. 이러한 GFR의 증가는 신장기능과 관련하여 노폐물의 배설 등 신장의 역할을 수행하기 위해서 중요하나, 과도하게 GFR이 증가하여 오랜 시간 지속될 경우 고여과로 인해 결국 신장 기능의 쇠퇴를 촉진하게 되고 따라서 노화시 볼 수 있는 GFR의 감소시기가 앞당겨지게 된다. 특히 신장절제군은 한쪽 신장만으로 대조군의 양쪽 신장과 같은 수준으로 GFR을 유지하기 위해 고여과하게 되고, 결국 식이 단백질 수준에 따른 신장 기능의 저하가 더욱 촉진되는 것으로 사료된다.

사육기간중 2주 간격으로 측정된 뇨단백질 배설량의 결과는 Table 2에 수록하였다. 실험식이 적용후 6주(흰쥐 나이-22주령) 후부터 식이 단백질 수준에 의한 영향이 유의적인 차이를 보이기 시작하여 고단백군에서 뇨단백질 배설량이 증가하기 시작했으며 특히 18주 이후에는 뇨단백질 배설량이 식이 단백질 수준 의존적(dose-dependent)으로 증가했다. 즉 사육기간이 경과할수록 신장절제에 의한 효과보다는 식이 단백질 수준에 의한 영향을 볼 수 있어서 신장 절제 여부와는 상관없이 고단백군에서 단백질 배설량이 컸고, 저단백군에서는 사육기간의 경과에 따른 뇨단백질 배설량의 증가도 적었다. 특히 NL군의 뇨단백질 배설량은 SL군과 같거나 오히려

낮은 수준으로, 사육기간 동안 계속 낮은 값을 유지하였다.

이와 같이 GFR과 뇨단백질 배설량은 식이 단백질 수준이 증가할수록 증가하였고, 신장을 절제한 경우 뇨단백질 배설의 시기가 앞당겨지고 정도가 심했으며 저단백 식이를 할 경우 이러한 뇨단백질 배설의 시기가 늦춰지고 배설량도 적은 것으로 나타났다. 이것은 저단백 식이를 할 경우 신실질이 감소된 쥐에서 GFR이 증가하지 않았으며 단백뇨 현상이 감소되었다는 다른 연구 결과들과<sup>26)27)</sup>과 일치하는 것이다.

## 2. 혈청의 지질 농도 변화

식이 단백질 수준에 따라 GFR과 뇨단백질 배설량이 변화되는 등의 신장 기능의 변화를 초래하는 기전에 대한 가설중의 하나로서 지질 대사의 변화를 들고 있다. 따라서 본 연구에서는 혈청내 지방 농도를 분석하였고 그 결과를 Table 3에 나타내었다. 총지방, 콜레스테롤, HDL-cholesterol의 혈청 농도는 식이 단백질 수준의 영향을 받아 15%와 40% 단백질군에서 높았다. 특히 15% 단백질 식이를 먹인 신장절제군(NM)에서 다른 군에 비해 혈중 지질 농도가 높았던 점이 특이했다. 그러나 중성지방은 식이 단백질 수준에 따른 차이가 없었다. 신장절제에 의한 효과는 HDL-cholesterol에서만 유의적인 차이를 나타냈는데, 신장절제군이 대조군보다 높았다.

**Table 2.** Urinary protein excretion in uninephrectomized- and sham-operated rats fed diets containing different protein level<sup>1)</sup>

	4wks	6wks	8wks	10wks	12wks	14wks	16wks	18wks	20wks	22wks	24wks
NH	2.06±1.41 <sup>ns2)</sup>	3.17±1.35 <sup>a</sup>	4.74±1.00 <sup>a</sup>	2.09±0.71 <sup>ns</sup>	5.06±0.20 <sup>a</sup>	5.39±0.99 <sup>ns</sup>	7.21±1.33 <sup>ns</sup>	9.65±0.66 <sup>a</sup>	12.9±1.68 <sup>a</sup>	11.5±1.62 <sup>ns</sup>	28.6±5.74 <sup>a</sup>
NM	2.03±0.82	0.38±0.25 <sup>b</sup>	3.46±0.60 <sup>a</sup>	0.48±0.41	4.36±1.18 <sup>ab</sup>	5.83±0.84	7.85±1.59	7.52±1.62 <sup>ab</sup>	12.3±1.60 <sup>a</sup>	9.26±1.92	13.4±3.20 <sup>b</sup>
NL	0.62±0.32	0.52±0.32 <sup>b</sup>	0.20±0.13 <sup>b</sup>	1.00±1.00	3.50±2.07 <sup>abc</sup>	2.27±1.27	4.07±1.50	3.57±1.76 <sup>b</sup>	6.75±0.98 <sup>b</sup>	4.36±1.53	7.89±1.02 <sup>b</sup>
SH	0.38±0.22	3.26±1.22 <sup>b</sup>	0.87±0.44 <sup>b</sup>	2.68±0.78	2.77±0.26 <sup>abc</sup>	4.24±1.01	7.63±1.05	8.29±2.45 <sup>ab</sup>	14.3±2.19 <sup>a</sup>	7.92±2.79	15.2±3.16 <sup>b</sup>
SM	0.14±0.10	0.96±0.76 <sup>ab</sup>	0.28±0.28 <sup>b</sup>	1.27±0.63	1.49±0.55 <sup>bc</sup>	1.77±0.73	6.09±1.03	6.46±1.08 <sup>ab</sup>	7.12±1.66 <sup>b</sup>	9.37±4.11	12.8±3.16 <sup>b</sup>
SL	0.59±0.51	0.19±0.09 <sup>b</sup>	1.09±0.67 <sup>b</sup>	0.49±0.29	0.98±0.36 <sup>c</sup>	3.19±1.33	5.34±1.64	4.97±0.73 <sup>ab</sup>	6.31±1.44 <sup>b</sup>	4.28±0.73	11.4±5.76 <sup>b</sup>
SF <sup>3)</sup>	S**	P***	S***, P***, SxP***	P**	S***	S*, SxP*	NS	P***	P***	P**	P***, SxP*
	M***, S**, P***, SxP* <sup>4)</sup>										

1) Mean±S.E.

2) Values within a column with different superscripts are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test. ns : Effects of nephrectomy & dietary protein were not significant by Duncan's multiple range test.

3) Significant Factor S : Effect of nephrectomy was significant by F-test. P : Effect of dietary protein level was significant by F-test.

SxP : Interaction between S & P factor was significant by F-test.

\*, \*\*, \*\*\* : significant at α=0.1, 0.05, 0.01 respectively.

NS : Effects of nephrectomy and dietary protein level were not significant by F-test.

4) Stastical significance of factors was calculated by 3-way ANOVA.

M : Effect of period was significant by F-test.

S : Effect of nephrectomy was significant by F-test.

P : Effect of dietary protein level was significant by F-test.

SxP : Interaction between S & P factor was significant by F-test.

\*, \*\*, \*\*\* : significant at α=0.1, 0.05, 0.01 respectively.

신장병 환자 등 신장기능이 저하된 경우에 흔히 고지혈증을 동반한다고 한다<sup>28)</sup>. 그리고 이들에게서 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)이 고중성지방혈증(hypertriglycemia)보다 더 일반적인 현상이라고 보고되었다<sup>29,30)</sup>. 신장 기능이 저하된 경우에 고지혈증을 유발시키는 기전은 아직 규명되어 있지 않다. 단지 알부민이 뇨로 배설되어 저알부민혈증을 일으키고, 이것에 대한 보상작용으로 apoprotein B의 합성이 증가하며, 이것은 다시 VLDL의 생성을 유도하여 hyperlipidemia를 유발한다는 가설이 제안되고 있다<sup>29)</sup>.

본 연구에서는 15%와 40% 단백질 식이를 먹인 군에서 혈청내 지방과 콜레스테롤의 농도가 높아, 식이 단백질 수준에 의해 신장절제환자에서 관찰되는 고지혈증이 유발됨을 볼 수 있었다. 이것은 식이 단백질 수준에 의한 신장기능의 변화의 일부가 혈청 지질 농도의 변화로 인해 유발될 가능성을 제시해 주는 것이다. 즉 고단백식이에 의한 콜레스테롤 등의 혈중 지질 농도의 증가는 혈관의 저항을 증가시켜 혈압을 증가시키고 혈류를 감소시킬 가능성이 있으며, 이로인해 신장기능을 감소시킬 수 있을 것으로 사료된다.

3. 혈청, 뇨 및 신장조직내 eicosanoid의 함량

혈청내 eicosanoid의 농도는 Table 4에 나타나었다. 혈청내 PGE<sub>2</sub> 농도는 신장절제와 식이 단백질 수준에 따른 차이가 없었다. 혈청내 TXB<sub>2</sub>와 6-ketoPGF<sub>1α</sub> 농도는 식이 단백질 수준이 높을수록 농도가 높은 경향(P<0.1)이었다. 그러나 혈청의 eicosanoid의 농도에 신장절제의 영향은 유의성이 없었다.

뇨로 배설된 PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>, 6-ketoPGF<sub>1α</sub>의 양에서 식

Table 3. Serum concentration of lipids<sup>1)</sup> (mg/dl)

	Total lipid	Triglyceride	Cholesterol	HDL-cholesterol
NH	273±11.5 <sup>ab2)</sup>	55.1±8.02 <sup>ns</sup>	78.6±5.50 <sup>ab</sup>	13.6 ±2.03 <sup>ab</sup>
NM	301±16.6 <sup>a</sup>	53.4±5.09	88.8±5.74 <sup>a</sup>	16.3 ±1.48 <sup>a</sup>
NL	230±11.5 <sup>b</sup>	47.1±3.35	71.1±4.42 <sup>b</sup>	10.7 ±1.00 <sup>bc</sup>
SH	261±10.8 <sup>ab</sup>	51.5±4.20	75.5±4.06 <sup>ab</sup>	12.4 ±1.10 <sup>abc</sup>
SM	266±20.6 <sup>ab</sup>	51.7±5.77	75.5±6.04 <sup>ab</sup>	9.85±1.41 <sup>bc</sup>
SL	233±13.0 <sup>b</sup>	50.1±5.15	68.8±5.87 <sup>b</sup>	8.19±0.97 <sup>c</sup>
SF <sup>3)</sup>	P***	NS	P*	S***, P***

1) Mean ± S.E.  
 2) Values within a column with different superscripts are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test. ns : Effects of nephrectomy & dietary protein were not significant by Duncan's multiple range test.  
 3) Significant Factor  
 S : Effect of nephrectomy was significant by F-test.  
 P : Effect of dietary protein level was significant by F-test.  
 \*, \*\*\*, significant at α=0.1, 0.01 respectively.  
 NS : Effects of nephrectomy and dietary protein level were not significant by F-test.

이 단백질 수준에 의한 영향은 발견되지 않았다. 신장절제에 의한 영향은 TXB<sub>2</sub>의 배설량에서만 유의적인 차이를 보여 신장절제군이 대조군보다 높았다. PGE<sub>2</sub>의 배설량은 각 실험군간에 유의적인 차이는 없었으나 신장절제군이 높은 경향을 보였다(Table 5).

신장 조직내의 eicosanoid 함량은 피질과 수질을 나누어 살펴보고 그 결과는 Table 6에 수록하였다. 식이 단백질 수준에 의한 영향은 TXB<sub>2</sub>에서 발견되었는데, 식이 단백질 수준이 높을수록 신장조직내 TXB<sub>2</sub> 농도는 감소하는 경향이었다. 신장절제에 의한 영향은 신장 피질내 PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub> 농도에서 유의적이었는데, 신장절제군이 대조군보다 농도가 낮았다. 또한 신장 조직내의 eicosanoid 함량은 그 종류에 따라 수질과 피질내의 분포

Table 4. Serum concentrations of PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub> and 6-ketoPGF<sub>1α</sub><sup>1)</sup> (ng/dl)

	PGE <sub>2</sub>	TXB <sub>2</sub>	6-ketoPGF <sub>1α</sub>
NH	8.65±0.92 <sup>ab2)</sup>	1512±409.13 <sup>ns</sup>	6.17±0.71 <sup>ab</sup>
NM	10.4 ±2.48 <sup>ab</sup>	1517±418.93	6.18±1.13 <sup>ab</sup>
NL	9.77±1.42 <sup>ab</sup>	565±269.45	4.80±0.76 <sup>ab</sup>
SH	8.49±1.03 <sup>ab</sup>	1105±351.10	6.35±0.57 <sup>a</sup>
SM	6.82±1.67 <sup>b</sup>	813±100.69	3.88±0.62 <sup>b</sup>
SL	14.5 ±4.09 <sup>a</sup>	405±137.29	4.08±0.36 <sup>ab</sup>
SF <sup>3)</sup>	NS	P*	P*

1) Mean ± S.E.  
 2) Values within a column with different superscripts are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.  
 ns : Effects of nephrectomy & dietary protein were not significant by Duncan's multiple range test.  
 3) Significant Factor  
 P : Effect of dietary protein level was significant by F-test.  
 \* : significant at α=0.1  
 NS : Effects of nephrectomy and dietary protein level were not significant by F-test.

Table 5. Urinary excretions of PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub> and 6-ketoPGF<sub>1α</sub><sup>1)</sup> (ng/day)

	PGE <sub>2</sub>	TXB <sub>2</sub>	6-ketoPGF <sub>1α</sub>
NH	4.09±1.69 <sup>ns2)</sup>	122 ± 9.40 <sup>ns</sup>	67.0±5.74 <sup>ns</sup>
NM	4.11±1.95	109 ±17.3	52.3±4.57
NL	3.69±1.20	111 ± 9.32	56.3±8.48
SH	1.51±0.36	92.2±19.3	61.0±9.04
SM	2.29±0.51	78.9±12.0	65.4±7.67
SL	2.12±1.72	116 ±12.5	57.8±6.61
SF <sup>3)</sup>	NS	S*	NS

1) Mean ± S.E.  
 2) ns : Effects of nephrectomy & dietary protein were not significant by Duncan's multiple range test.  
 3) Significant Factor  
 S : Effect of nephrectomy was significant by F-test.  
 \* : significant at α=0.1  
 NS : Effects of nephrectomy and dietary protein level were not significant by F-test.

**Table 6.** Renal tissue concentrations of PGE<sub>2</sub> and TXB<sub>2</sub><sup>1)</sup> (/g tissue protein)

	Cortex		Medulla	
	PGE <sub>2</sub> (ng)	TXB <sub>2</sub> (μg)	PGE <sub>2</sub> (ng)	TXB <sub>2</sub> (μg)
NH	32.3± 4.17 <sup>ms2)</sup>	928± 75.1 <sup>b</sup>	325±135 <sup>ms</sup>	111±11.7 <sup>ms</sup>
NM	31.7± 5.37	1018±181 <sup>b</sup>	413±116	240±69.9
NL	46.2± 8.33	1411± 74.8 <sup>b</sup>	314±159	188±69.7
SH	56.4±16.6	1780±353 <sup>ab</sup>	284±144	159±63.9
SM	51.1± 1.46	1853±388 <sup>ab</sup>	416±134	302±81.4
SL	42.5±10.8	2509±412 <sup>a</sup>	432±139	196±26.3
SF <sup>3)</sup>	S*	S***, P*	NS	P*

1) Mean ± S.E.  
 2) Values within a column with different superscripts are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.  
 ns : Effects of nephrectomy & dietary protein were not significant by Duncan's multiple range test.  
 3) Significant Factor  
 S : Effect of nephrectomy was significant by F-test.  
 P : Effect of dietary protein level was significant by F-test.  
 \*, \*\*\*, significant at α=0.1, 0.01 respectively.  
 NS : Effects of nephrectomy and dietary protein level were not significant by F-test.

에 커다란 차이가 있음을 볼 수 있었는데, 단위 조직 단백질 당 PGE<sub>2</sub>는 수질내 함량이 피질보다 10배 정도 높은 값을 보인 반면 TXB<sub>2</sub>는 그 반대로 피질에서 높았다.

Purkerson 등<sup>30)</sup>은 신장의 7/8을 절제한 쥐에서 뇨로 배설되는 TXB<sub>2</sub>와 6-ketoPGF<sub>1α</sub>이 증가했다고 보고하여 TXB<sub>2</sub>에서는 본 연구결과와 일치하였으나 6-ketoPGF<sub>1α</sub>에서는 다른 결과를 보였다. 또한 실험적으로 신부전을 유발시킨 쥐에게 고단백식을 먹이면 저단백식에 비해 TXB<sub>2</sub>의 뇨배설량이 증가한다고 보고한 Ichikawa 등<sup>31)</sup>과는 달리 본 연구 결과에서는 식이 단백질에 의한 영향을 볼 수 없었다. Remuzzi 등<sup>32)</sup>은 adriamycin으로 신장병을 유발시킨 SD종 수컷쥐의 사구체에서 아라키돈산 대사가 비정상적으로 일어나서 TXB<sub>2</sub>의 생성이 증가되었고 뇨로 배설되는 단백질량도 증가하여, TXB<sub>2</sub>의 생성 증가와 단백질뇨는 밀접한 상관관계를 가진다고 보고했다. 그들은 이러한 비정상적인 TXB<sub>2</sub>의 생성이 사구체기저막의 투과성을 변화시켰기 때문에 뇨단백질 배설량이 증가되었을 것이라고 추정했다.

저단백식을 먹이면 신장에서 합성되는 PGE<sub>2</sub>의 양은 감소되고 TXB<sub>2</sub>는 증가하여 구심성 동맥의 혈관수축(afferent arteriolar vasoconstriction)이 일어나게 하여 GFR이 감소한다는 보고가 있다<sup>31)</sup>. 본 연구에서도 저단백식이군에서 GFR이 낮고 신장조직내의 TXB<sub>2</sub> 농도가 높은 것을 볼 수 있었는데, 이것이 이들 쥐의 낮은 GFR을 설명해 줄 수 있을 것으로 보인다.

Renal mass가 감소된 동물에서 뇨로 배설되는 PGE

<sub>2</sub>의 양이 증가하는 것은 앞서의 연구에서도 보고되었다<sup>30)</sup>. 또한 만성신장질환 환자에서도 PGE<sub>2</sub>의 배설량이 증가한 것으로 보고되었다<sup>13)</sup>. 그리고 PG 합성이 증가하면 피질의 혈류가 증가하였고<sup>34)</sup> PG 합성을 억제시키면 이런 증가를 감소시킬 수 있었다고 한다<sup>24)</sup>. 또한 실험적으로 당뇨를 유발시킨 쥐에서 일시적인 아라키돈산 대사의 변화를 볼 수 있는데, 뇨로 배설되는 PG양이 증가하고, 이들 쥐에서 GFR과 RPF가 높았다고 보고되었다<sup>35)</sup>. 항염증제로 사용되는 indomethacin은 강력한 PG 합성억제제로서 신장염 환자뿐만 아니라 건강한 사람에서도 신장기능을 감소시킨다는 것이 밝혀졌다<sup>36)</sup>. 만성신부전환자에게 PGE<sub>2</sub>를 정맥투여한 결과 신장기능이 호전되었다고 한다<sup>13)</sup>. 신장의 일부를 절제한 쥐에게 고단백 식이를 공급하면 PGE<sub>2</sub>의 생성이 증가한 것은 Hostetter 등<sup>16)</sup>의 연구에서도 관찰되었다. 실제적으로 신세포의 수가 감소했을 때 신장조직에서 PGE<sub>2</sub>의 합성이 증가되는 것을 볼 수 있고, 이것은 신장 기능이 감소된 경우 혈관이완제로 작용하는 PGE<sub>2</sub>의 생성을 증가시킴으로써 GFR과 같은 신장기능을 유지시키기 위한 적응작용으로 볼 수 있다<sup>33)</sup>. 본 연구에서도 뇨로 배설되는 PGE<sub>2</sub>의 양이 유의적인 차이는 없었지만 신장절제군에서 증가하는 경향을 볼 수 있었고, 신장절제군에서 대조군과 같은 수준으로 GFR이 유지되는 것으로 보아 PGE<sub>2</sub>의 증가는 신실질이 감소된 상황에서 GFR을 유지시키기 위한 기전으로 추측된다. 그러므로 질병이나 신실질의 감소로 신장기능이 감소되면 PGE<sub>2</sub>가 증가하고 이것이 GFR을 증가시킴으로서 신장의 기능 유지에 중요한 작용을 하는 것으로 보인다.

또한 본 연구에서는 뇨로 배설되는 TXB<sub>2</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 양이 신장절제군에서 높은 경향을 보였고, 신장조직내에서는 대조군이 신장절제군보다 TXB<sub>2</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 농도가 높았다. 그리고 식이 단백질 수준이 높을수록 신장조직내 TXB<sub>2</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 농도가 감소하는 경향이 있었다. 이것은 뇨로 배설되는 eicosanoid의 양이 신장에서 합성되는 양을 반영한다는 보고<sup>37)</sup>와는 다른 것으로서, 신장을 절제한 경우 뇨로 배설되는 eicosanoid의 양이 증가하여 신장조직내 농도가 감소했거나 또는 신장절제군에서 신장조직에서 합성되는 eicosanoid의 양 자체가 적기 때문에 신장조직내 농도가 감소한 것으로 사료된다.

본 연구 결과로 볼때, PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>, 6-ketoPGF<sub>1α</sub> 중 식이 단백질 수준에 따른 영향을 가장 많이 받는 것은 TXB<sub>2</sub>로써, 식이 단백질 수준이 높을수록 신장조직내의 TXB<sub>2</sub> 농도는 감소하고 혈중 농도는 증가하는 경향을 보였다. 본 연구에서도 고단백식을 먹인 쥐에서 GFR이 높았는데, 이는 고단백식을 먹인 쥐에서는 신조직에서 혈관수축성이 있는 TXB<sub>2</sub>의 농도가 감소하여 신혈류가

증가되어 GFR이 증가하는 것으로 보인다. 반면, 저단백 식이를 먹인 쥐에서는 신장조직내의 TXB<sub>2</sub> 농도가 증가함으로써 구심성 동맥의 혈관수축을 일으켜 GFR을 감소시키는 원인 중의 하나로 작용한 것으로 생각된다. 그리고 혈중 TXB<sub>2</sub> 농도와 6-ketoPGF<sub>1α</sub>의 농도는 함께 증가 또는 감소하는 경향을 보였는데, 한 eicosanoid의 증가는 그것의 길항질의 증가를 유도하여 서로의 길항작용으로 생체의 평형을 유지하려는 기전이 존재하는 것으로 보이며, 식이 단백질이라는 요소에 의하여 이들 어느 한 쪽의 불균형이 초래됨으로써 신장 기능에도 영향을 미치는 것으로 볼 수 있다.

### 요약 및 결론

본 연구에서는 식이 단백질 수준이 신장 기능에 영향 미치는 기전을 알아보기 위하여 한쪽 신장을 절제한 흰 쥐를 단백질 수준이 다른 식이로 사육하여 혈청 지질 수준과 eicosanoid 대사 변화를 살펴보았으며 그 결과는 다음과 같다.

1) GFR과 뇨단백질 배설량은 식이 단백질 수준이 높을수록 높았고 사육기간이 경과할수록 모든 실험군에서 증가하였다. 또한 사육기간이 경과할수록 신장절제에 의한 영향보다는 식이 단백질 수준에 의한 효과가 더 큰 것으로 나타났다.

2) 혈중의 지질 농도를 분석한 결과 총지방, 콜레스테롤, HDL-cholesterol의 혈중 농도는 15%와 40% 단백질군에서 높았다. 특히 15% 단백질 식이를 먹인 신장절제군에서 다른 군에 비해 혈중 지질 농도가 높았다. 그러나 중성지방은 식이 단백질 수준에 따른 차이가 없었다. 신장절제에 의한 효과는 HDL-cholesterol에서만 유의적인 차이가 있었으며 신장절제군이 대조군보다 높았다.

3) 혈청내 TXB<sub>2</sub>는 식이 단백질 수준이 높을수록 높았고 신장절제군이 대조군보다 높았다. 6-ketoPGF<sub>1α</sub>도 TXB<sub>2</sub>와 마찬가지로 고단백군에서 높았다. 뇨중의 TXB<sub>2</sub> 배설량은 신장절제군에서 높았고, PGE<sub>2</sub>도 신장절제군에서 높은 경향을 보였다. 신장조직의 TXB<sub>2</sub>는 피질에서는 신장절제군이 대조군보다 낮았으며 피질과 수질 모두 식이 단백질 수준이 높을수록 감소하는 경향이었다. 신장 피질의 PGE<sub>2</sub>도 신장절제군에서 낮았다.

이런 결과들로 볼때 식이 단백질에 의해 GFR과 뇨단백질 배설 등 신장기능이 변화하는 원인중의 일부는 식이 단백질에 의한 지질 및 eicosanoid들의 변화때문인 것으로 사료된다. 그러나 본 연구 결과만으로는 식이 단백질 수준이 어떻게 이들 eicosanoid의 대사에 영향을 미치고 이것은 또 신장기능과 어떤 상관관계가 있는지

규정짓기 미흡하다. 따라서 앞으로 이것을 규명하기 위한 연구가 더 진행되어야 할 필요성이 있다고 본다.

### Literature cited

- 1) Burtin M, Laouari D, Kindermans C, Kleinknecht C. Glomerular response to, acute protein load is not blunted by high-protein diet or nephron reduction. *Am J Physiol* 266 : F746-F755, 1994
- 2) Polzin DJ, Osborne CA, Adams LG. Effect of modified protein diets in dogs and cats with chronic renal failure : Current status. *J Nutr* 121 : S140-S144, 1991
- 3) Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Chronic effect of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 30 : 509-517, 1986
- 4) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307 : 652-659, 1989
- 5) Greene ER, Avasthi PS. Effect of a high-protein meal on blood flow to transplanted human kidneys. *Transplantation* 48 : 584-587, 1989
- 6) Schlondorff D, Arvaillou R. Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney. *Kidney Int* 29 : 108-119, 1986
- 7) Remuzzi G, Inberti C, Rossini M, Morelli C, Carminati C, Cattaneo GM, Bertani T. Increased glomerular thromboxane synthesis as a possible cause of proteinuria in experimental nephrosis. *J Clin Invest* 75 : 94-101, 1985
- 8) Linos EA, Andres GA, Dunn MJ. Glomerular prostaglandin and thromboxane synthesis in rat nephrotoxic serum nephritis. *J Clin Invest* 72 : 1439-1448, 1983
- 9) Purkerson ML, Hoffstein PE, Klahr S. Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *Kidney Int* 9 : 407-417, 1976
- 10) Loo MH, Rgan D, Vaughn ED Jr, Marion D, Felson D, Weisman S. The effect of the thromboxane A<sub>2</sub> synthesis inhibitor OKY-046 on renal function in rabbit following release of unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 137 : 571-576, 1987
- 11) Schreiner G, Harris KPG, Purkerson ML, Klahr S. The immunological aspects of acute ureteral obstruction : Characterization and kinetics of the immune cell infiltrate in the kidney. *Kidney Int* 34 : 487-493, 1988
- 12) Rinder CA, Halushka PV, Sens MA, Ploth OW. Thromboxane A<sub>2</sub> receptor blockade improves renal function and histopathology in the post-obstructive kidney. *Kidney Int* 45 : 185-192, 1994

- 13) Blum M, Bauminger S, Algueti A, Kisch E, Ayalon D, Aviram A. Urinary prostaglandin E<sub>2</sub> in chronic renal disease. *Clin Nephrol* 15 : 87-89, 1981
- 14) Klahr S. Effect of protein intake on the progression of renal disease. *Ann Rev Nutr* 9 : 87-108, 1989
- 15) Ichikawa I, Purkerson ML, Yates J, Klahr S. Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. *Am J Physiol* 249 : F54-F61, 1985
- 16) Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons : A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241 : F85-F93, 1981
- 17) Don BR, Blake S, Kaysen GA, Schambelan M. Dietary protein modulates glomerular prostaglandin production in rats with experimental renal disease and in the normal animals. *Kidney Int* 31 : 267(abstr), 1987
- 18) Rosenberg ME, Thomas BL, Swanson JE, Hostetter TH. Hormonal and glomerular response to dietary protein intake in human renal disease. *Kidney Int* 31 : 215(abstr), 1987
- 19) 김화영 · 이현숙 · 정현주 ... 투고중
- 20) Klein KL, Scott WJ, Clark KE. Measurement of prostaglandins in embryonic tissue using radioimmunoassay. *Prostaglandins* 22 : 623, 1981
- 21) Lee HS, Kim WY. The effect of level of dietary protein on kidney development and function in growing rats. *Kor J Nutr* 23 : 401-407, 1990
- 22) Lowry OH, Resebrouh NJ, Farr AC, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193 : 265-275, 1951
- 23) Frings CS, Dunn RT. A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfophosovanilin reaction. *Am J Clin Pathol* 53 : 89-91, 1970
- 24) Opgenorth TJ, Fiksen-Olsen MJ, Romero JC. Role of prostaglandin in the cortical distribution of renal blood flow following reductions in renal perfusion pressure. *Prostaglandins* 34 : 591-602, 1987
- 25) Fitzpatrick BP, Stringfellow DA, Maclouf FJ, Rigaud M. In Prostaglandin, eds Vane JR and Bergstrom S, Raven Press, NY, 1979
- 26) Hutchison FN, Schambelan M, Kaysen GA. Modulation of albuminuria by dietary protein and converting enzyme inhibition. *Am J Physiol* 253 : F719-F725, 1987
- 27) Klahr S, Purkerson, Heifets M. Factors that may retard the progression of renal disease. *Kidney Int* 32 : S55-S39, 1987
- 28) Gherardi E, Messori M, Rozzi R, Calandra S. Experimental nephrotic syndrome in the rat induced by puromycin aminonucleoside. *Lipids* 15 : 858-863, 1980
- 29) Golper TA, Feingold KR, Fulford MH, Siperstein MD. The role of circulating mevalonate in nephrotic hypercholesterolemia in the rat. *J Lipid Res* 27 : 1044-1051, 1986
- 30) Thabet MAEH, Challa A, Chan JCM, Pandak WM, Heuman DM, Vlahcevic ZR. Studies of alteration of hepatic cholesterol metabolism in puromycin-induced nephrotic syndrome in rats. *Kidney Int* 44 : 789-794, 1993
- 31) Ichikawa I, Purkerson ML, Klahr S, Troy JL, Martinez-Maldonado M, Brenner BM. Mechanism of reduced glomerular filtration rate in chronic malnutrition. *J Clin Invest* 65 : 982-988, 1980
- 32) Remuzzi G, Zoja C, Remuzzi A, Rossini M, Battaglia C, Brogkini M, Bertani T. Low-protein diet prevents glomerular damage in adriamycin-treated rats. *Kidney Int* 28 : 21-27, 1985
- 33) Salzar FJ, Bolterman R, Fikson-Olson MJ, Quesada T, Remero JC. Role of prostaglandins in mediating the renal effects of atrial natriuretic factor. *Hypertension* 12 : 274-278, 1988
- 34) Niwa T, Maeda K, Asada H, Yamamoto N, Yamada K. Beneficial effects of prostaglandin E<sub>1</sub> in rapidly progressive glomerulonephritis. *New Engl J Med* 308 : 969, 1983
- 35) Quilley J, McGiff JC. Arachidonic acid metabolism and urinary excretion of prostaglandins and thromboxane in rats with experimental diabetes mellitus. *J Pharmacology & Experimental Therapeutics* 234 : 211-234, 1985
- 36) Arisz L, Donker AJM, Brentjens JRH, Hem GK. The effect of indomethacin on proteinuria and function in the nephrotic syndrome. *Acta med Scand* 199 : 121-125, 1976
- 37) Frolich JC, Wilson TW, Sweetman BJ, Sonigel M, Nies AS, Carr K, Watson T, Oates JA. Urinary prostaglandins. Identification and origin. *J Clin Invest* 55 : 763-770, 1975