

Dopamine D₁ Receptor 효능제인 SKF 81297의 신장작용

고석태* · 정경희

조선대학교 약학대학 약물학교실

Renal Action of SKF 81297, Dopamine D₁ Receptor Agonist, in Dogs

Suk Tai Ko* and Kuong Hee Chung

Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

(Received July 20, 2001; accepted September 6, 2001)

Abstract – This study was attempted to investigate on renal effect of (±)6-chloro-7,8-dihydroxy-1-phenyl 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3 benzazepine (SKF 81297), dopamine D₁ receptor agonist, in dog. SKF 81297, when given intravenously, produced diuretic action along with the increases of renal plasma flow (RPF), glomerular filtration rate (GFR), amounts of Na⁺ and K⁺ excreted into urine (E_{Na}, E_K) and osmolar clearance (C_{osm}). It also decreased the reabsorption rates of Na⁺ and K⁺ in renal tubule (R_{Na}, R_K) and free water clearance (C_{H₂O}), whereas ratios of K⁺ agonist Na⁺ in urine and filtration fraction (FF) was not changed. SKF 81297, when administered into a renal artery, elicited diuresis both in experimental kidney given the SKF 81297 and control kidney not given, while the effect was more remarkable in experimental kidney than those exhibited in control kidney. SKF 81297 given into carotid artery also exhibited diuresis, the potency at this time, compared to those induced by intravenous SKF 81297, was magnusgreat. Above results suggest that SKF 81297 produces diuresis by both indirect action through changes of central function and direct action being induced in kidney. Central diuretic action is mediated by improvement of renal hemodynamics, but direct action by inhibition of electrolytes reabsorption in renal tubule.

Key words □ SKF 81297, dopamine D₁ receptor agonist, diuretic action, dog.

Dopamine은 교감신경 흥분전달 물질인 norepinephrine의 전구물질 일 뿐 아니라 그 자체도 신경전달 물질로서 역할을 한다. 특히 뇌 중에서 dopaminergic neuron의 존재가 알려지고(Moore and Bloom, 1978) 여러가지 질환, 예로 Parkinson's disease는 중추내에서의 dopamine 양의 감소와 정신과의 흥분성 질환은 dopamine의 과잉과 밀접한 관련성이 제기되었다(Carlsson, 1978; Bunney 등, 1973). 중추에서의 dopaminergic neurons는 형태학적으로 3가지, 즉 ① ultra-short neurons ② intermediate-length neurons ③ long projections로 분류되며(Hardman 등, 1996; Björlund and Lindvall, 1986) 중추에서의 분포위치가 각각 다르다(Hardman 등, 1996; D₁과 D₂로 분류된다(Hardman 등, 1996; Keabian, and Calne, 1979). D₁과 D₂ receptor는 내인성 배위자인 dopamine에서 뿐만 아니라 여러 가지 다른 화합물에 대하여서도 약리학적으로 분명히 다른 친화력을 가진다. 구체적으로는 SCH 23390과 같은 benzazepine

계는 D₁ receptor에 아주 강력한 친화력을 가지고 있으나 sulpiride나 raclopride와 같은 benzamide계와 spiroperidol 과 같은 butyrobenone계는 선택적으로 D₂ receptor와 결합한다(Seeman and Grigoriadis, 1987). 약리학적 또는 생화학적 분류의 기준은 adenylylase를 활성화시키는지 여부에 따르는 것인데 D₁은 adenylylase를 활성화시키는데 반하여 D₂는 adenylylase를 억제하는 양상을 나타낸다(Arnt 등, 1992). 약리학적 또는 생화학적으로 측정하는 D₁ receptor의 기능계수(functional index)는 adenylylase를 활성화시키는 정도를 dopamine의 그것과 비교하여 판정한다(Arnt 등, 1992; Itoh 등, 1984; Andersen 등, 1985; Arnt 등, 1988a; Andersen and Jandsen, 1990). 또한 dopamine은 신장혈관과 신세뇨관 기능을 조정함으로써 신장기능을 조절하는(Goldberg, 1972; Seri 등, 1987) 준호르몬(parahormone) 작용을 하며 신장은 이런 dopamine의 합성능력도 있다(Seri 등, 1987). Dopamine은 사람이나 개에 정맥투여하면 신장혈관의 확장에 의한 신장혈류량의 증가에 따라 diuresis와 natriuresis를 일으킨다(Goldberg, 1972). 또한 개의 한쪽 신

*To whom correspondence should be addressed.

장동맥내 투여하면 투여 신장에 국한하여 신장혈류 및 신장수질 혈류의 증대에 따라 요량증가 현상이 나타나며(고 와 강, 1984) 이런 현상은 dopamine의 길항제인 haloperidol (Seeman, 1981)에 의하여 차단된다(고 와 강, 1984). 그러나 haloperidol은 특이성이 낮기 때문에(Hytell, 1983) dopamine에 의한 이노작용이 D₁, D₂ receptor 중에서 어느 것과 관련이 있는지는 구별할 수가 없다. 따라서 이 점을 판별하기 위하여 시행한 실험으로써 일차적으로 D₁ receptor 차단제인 SCH 23390(Iorio 등, 1983; Andersen 등, 1986; Sidhu 등, 1986)을 개에 투여한 결과 이노작용을 나타내었고(고 와 정, 2000) D₂ receptor 효능제인 TNPA(Neumeyer 등, 1981; Gao 등, 1990)를 개에 투여한 실험에서는 항이노작용을 나타내었으나(고 와 황, 2001) 모두 중추적인 영향에 의하여 나타난 결과이기 때문에 신장에서의 dopamine receptor의 기능적 분류가 불가능하였다(고 와 정, 2000; 고 와 황, 2000). 본 실험에서는 D₁ receptor의 기능계수(functional index=FI)가 20~33%인 SKF 75670이 D₁ receptor에 대하여 약한 효능제로 규정한 것에 비하여 FI가 68~88%이고(Arnt 등, 1992; Itoh 등, 1984; Adersen 등, 1985; Arnt 등, 1988a; Andersen and Jandsen, 1990) *in vitro*로 측정된 수용체의 선택성 결합에서 D₁에는 Ki=2.2 nM인데 대하여 D₂에서는 Ki>1000 nM(Andersen and Jandsen, 1990)일뿐 아니라 D₁ 길항제인 SCH 23390 (Iorio 등, 1983; Andersen 등, 1986; Sidhu 등, 1986)에 의하여 그 작용이 완전히 차단되는 점을 고려하여(Vermeulen 등, 1993) D₁ receptor에 대하여 선택적이고 효능성이 큰 효능제로 평가된 SKF 81297(Arnt 등, 1992; Itoh 등, 1984; Andersen 등, 1985; Arnt 등, 1988a; Andersen and Jandsen, 1990; Vermeulen 등, 1993; Domino and Sheng, 1992)과 개를 이용하여 신장에서의 dopamine D₁ receptor의 작용을 검토코자 하였다.

실험방법

재료

사용약물은 SKF 81297(RBI, USA), creatinine anhydrous (Sigma, USA), p-aminohippuric acid(Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar®, 한림제약) 등이며 pentobarbital sodium은 주사제인 Entobar®를 그대로 사용하였으나 다른 약물은 생리식염수에 용해시켜 사용하였다. 사용기기는 spectrophotometer(Shimadzu, Japan), flame photometer(Ciba-Corning, England), osmometer(Advanced, USA), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump(KD Scientific, USA), physiography(Grass, USA), centrifuge(Vision Scientific, Korea), thermo-regulating apparatus(Fine Science Tools, USA) 등이며 실험동물은 일정한 조건에서 일정기간 사육한

체중 10~15 kg의 잠견을 암수 구별 없이 사용하되 발정기에 있거나 임신중인 암컷은 사용하지 않았다.

방법

실험동물인 개는 실험 전날부터 단식 시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하고 필요에 따라 실험중 추가 투여하였다. 마취된 개는 동물 고정대에背位로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 기도내에 endotracheal tube를 삽입 고정하였다. 주입액의 주입과 정맥내의 약물 투여는 앞다리 정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 시행하였고, 요(尿)는 배위로 고정된 개를 정중절개로 개복한 다음 방광을 노출시켜 양측 수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene관(PE관)을 삽입 고정하여 10분 간격으로 모았다. 한쪽 신동맥내의 약물 투여는 양측 수뇨관에 PE관을 삽입 고정하여 요를 따로 모으도록 한 다음 개를 측좌위로 재고정하고 좌측 절개로 좌측 신동맥을 노출시켜 낚시 모양으로 구부린 23 gauge 주사침을 PE관으로 infusion pump와 연결한 다음 신동맥내로 穿刺하여 12 ml/hr의 속도로 생리식염수를 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 경동맥내에 약물을 투여하는 경우 경부를 절개하여 경동맥을 노출시킨 후 신동맥내 약물을 투여하였을 때와 같은 방법으로 infusion pump에 연결된 낚시모양의 주사침을 경동맥내로 천자하여 시행하였다. Clearance는 clearance 물질(creatinine, PAH)을 일정한 혈중 농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine 50.0 mg/kg, PAH 6.0 mg/kg)을 투여한 후 곧이어 요중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 계속 주입하였으며 매 clearance 중간에 한쪽 대퇴동맥에 heparin-saline을 채워 삽입 고정하여 둔 PE관을 통해 채혈하여 곧 원심분리기로 혈장을 분리하여 냉장고에 보관하였다가 요와 함께 분석에 사용하였다. 혈압의 변동은 다른 쪽 대퇴동맥에 pressure transducer를 연결하여 physiograph 상에 기록하여 측정하였다. 실험중 개의 체온을 일정하게 유지하기 위하여 thermoregulating apparatus를 사용하였다. Clearance 물질인 creatinine은 Phillips(Phillips, 1994)의 방법, PAH는 Smith 등(Smith 등, 1945)의 방법에 의하였으며 Na⁺과 K⁺는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성의 검토는 대조치로부터의 변동을 Student's paired t-test(Snedecor and Cochran, 1980)로 하였다.

실험결과

정맥내 투여한 SKF 81297의 신장작용

실험조작이 끝나 마취된 개에 일정량의 0.9% saline을

Table I. Effects of SKF 81297 (5.0 µg/kg) given into vein on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF	FF (%)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O}	E _{Na} (µEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (µEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)
-20-0	3.09 ± 0.24	35.8 ± 3.34	80.7 ± 6.19	44.4 ± 2.70	3.07 ± 0.18	0.02 ± 0.15	235.0 ± 14.01	94.4 ± 0.61	41.2 ± 2.92	71.7 ± 1.26	17.5 ± 1.12
SKF 81297 (5.0 µg/kg), i. v.											
0-10	3.70* ± 0.35	37.8* ± 3.14	90.5* ± 7.21	41.8 ± 2.18	3.57 ± 0.23	0.13* ± 0.14	284.3* ± 17.99	93.6° ± 0.70	48.6* ± 3.63	68.4° ± 1.94	16.9 ± 0.70
10-20	3.55* ± 0.23	37.0* ± 3.09	85.8* ± 8.72	43.1 ± 2.38	2.85 ± 0.14	0.03 ± 0.12	280.2 ± 21.27	93.7° ± 0.65	49.7 ± 4.40	68.1° ± 1.63	17.4 ± 0.91
20-30	3.53* ± 0.24	36.8 ± 3.88	84.9* ± 8.87	43.3 ± 2.19	2.82 ± 0.15	0.04 ± 0.14	276.8 ± 21.86	93.6° ± 0.73	49.3 ± 4.45	67.7° ± 1.94	17.4 ± 0.90

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviation: Vol: Rate of urine flow. GFR: Glomerular filtration rate calculated by creatinine clearance. RPF: Renal plasma flow calculated by p-aminohippuric acid clearance. C_{osm} and C_{H₂O}: Clearances of osmotically active substance and solute free water, respectively. E_{Na} and E_K: Amounts of sodium and potassium excreted in urine, respectively. R_{Na} and R_K: Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp.. FF: Filtration fraction (GFR/RPF × 100). K⁺/Na⁺: Ratio of potassium against sodium in urine. Significant decrease was marked with open circle(O) and significant increase was marked with asterisk(*) from corresponding control value by Student's paired test. SKF 81297 was given at 0 time.

개의 정맥내에 주입하여 요량이 일정하게 유출되었을 때 대조치는 10분 간격으로 2회의 요량을 측정 한 후 SKF 81297을 정맥내에 bolus로 투여하여 나타나는 요량을 비롯한 신장기능의 변화를 관찰하였다.

Table I은 SKF 81297을 5.0 µg/kg으로 정맥내 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. 요량(vol)의 경우 대조치 3.09±0.24(Mean±S.E.) ml/min에서 SKF 81297 투여 후 첫 번째 기에서 세 번째 기까지 각각 3.70±0.35, 3.55±0.23 및 3.53±0.24 ml/min으로 증가하였으며 통계적으로도 유의적 증가의 결과였다. 이때의 신장기능의 변화를 보면 신장혈류량(RPF)의 통계적으로 유의있는 증대와 사구체여과율(GFR)이 증가하였다. 여과분율(FF)은 변화하지 않았다. 또한 요중 Na⁺과 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K)의 증가와 신세뇨관에서의 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_K)의 감소를 나타내었으며 삼투질

제거율(C_{osm})의 부분적인 증가가 나타났다. 이때의 요중 배설된 Na⁺에 대한 K⁺의 비(K⁺/Na⁺)는 변화하지 않았다.

Table II는 SKF 81297의 투여량을 15.0 µg/kg으로 증량하여 정맥내 투여한 실험을 종합한 것이다. 이때에도 GFR, RPF, E_{Na}, E_K의 증가에 따른 요량의 증가가 나타났으며 R_{Na}, R_K의 감소가 나타났다. 이런 점은 Table I의 결과와 일치하나 다른 점은 삼투질제거율(C_{osm})의 확실한 증가와 자유수제거율(C_{H₂O})의 유의적인 감소였다. 요량을 비롯한 신장기능의 변화가 Table I에 나타난 것과 비교하여 현저하였다.

한쪽 신장 동맥내 투여한 SKF 81297의 신장작용

정맥내 투여한 SKF 81297이 diuresis와 natriuresis를 나타냈기 때문에 이런 작용이 신장내에서의 직접작용 여부를 검토하기 위하여 한쪽 신장 동맥내에 SKF 81297을 투여하

Table II. Effects of SKF 81297 (15.0 µg/kg) given into vein on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF	FF (%)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O}	E _{Na} (µEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (µEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)
-20-0	3.09 ± 0.24	35.8 ± 3.34	80.7 ± 6.19	44.4 ± 2.70	3.07 ± 0.18	0.02 ± 0.15	235.0 ± 14.80	94.4 ± 0.61	41.2 ± 2.92	71.7 ± 1.26	17.5 ± 1.12
SKF 81297 (15.0 µg/kg), i. v.											
0-10	4.06* ± 0.21	39.7* ± 3.66	93.9* ± 7.88	42.3 ± 2.32	3.98* ± 0.28	0.08 ± 0.08	313.3* ± 24.51	92.9° ± 0.78	56.9* ± 4.42	65.3 ± 1.11	18.2 ± 1.65
10-20	3.75* ± 0.20	39.5* ± 3.51	90.9* ± 8.04	43.4 ± 2.18	3.83* ± 0.26	-0.08 ± 0.09	313.2* ± 22.22	92.9° ± 0.67	55.3* ± 4.59	66.4 ± 1.23	17.7 ± 1.05
20-30	3.71* ± 0.18	39.2* ± 3.91	88.2* ± 7.94	44.4 ± 2.46	3.86* ± 0.25	-0.15° ± 0.10	340.4* ± 20.60	92.2° ± 0.69	56.4* ± 4.58	65.1 ± 2.03	16.6 ± 0.69
30-40	3.62* ± 0.16	39.4* ± 3.78	89.8* ± 7.55	43.9 ± 2.44	3.94* ± 0.26	-0.32° ± 0.13	321.0* ± 21.17	92.6° ± 0.73	54.7* ± 4.04	65.9 ± 1.861	17.0 ± 0.79

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

Table III. Effects of SKF 81297 (0.5 µg/kg/min) infused into a renal artery on renal function in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKF 81297			
		0 ~ 10	10 ~ 20	20 ~ 30	
Vol (ml/min)	L	1.01 ± 0.08	1.88 ± 0.20*	2.20 ± 0.26*	2.43 ± 0.21*
	R	1.57 ± 0.18	1.78 ± 0.13	1.93 ± 0.12*	2.07 ± 0.13*
GFR (ml/min)	L	24.3 ± 1.60	27.8 ± 1.92*	27.8 ± 1.89*	26.8 ± 1.62*
	R	24.5 ± 2.62	26.1 ± 2.43*	26.4 ± 2.47*	25.9 ± 2.12*
RPF (ml/min)	L	44.8 ± 3.90	51.5 ± 5.15*	52.9 ± 5.12*	52.2 ± 4.15*
	R	42.4 ± 2.63	45.7 ± 2.24*	44.8 ± 1.97*	47.0 ± 1.81*
C _{osm} (ml/min)	L	1.35 ± 0.23	2.28 ± 0.50*	2.49 ± 0.61*	2.76 ± 0.48*
	R	1.91 ± 0.32	2.20 ± 0.23	2.37 ± 0.21*	2.53 ± 0.18*
C _{H2O} (ml/min)	L	-0.34 ± 0.13	-0.40 ± 0.14	-0.29 ± 0.12	-0.33 ± 0.13
	R	-0.35 ± 0.10	-0.41 ± 0.11	-0.44 ± 0.12	-0.47 ± 0.11°
E _{Na} (µEq/min)	L	95.6 ± 7.43	176.2 ± 18.89	194.9 ± 23.81*	216.5 ± 17.69*
	R	137.1 ± 14.13	164.5 ± 10.95	172.6 ± 9.27*	188.3 ± 9.41*
R _{Na} (%)	L	97.4 ± 0.35	95.9 ± 0.44°	95.5 ± 0.73°	94.6 ± 0.59°
	R	96.3 ± 0.72	95.7 ± 0.57	95.5 ± 0.55°	94.9 ± 0.65°
E _K (µEq/min)	L	35.3 ± 4.27	44.4 ± 3.75*	44.9 ± 4.02*	50.6 ± 2.90*
	R	34.6 ± 2.40	35.0 ± 3.14	25.2 ± 3.33	37.9 ± 2.72
R _K (%)	L	75.4 ± 1.42	68.7 ± 1.29°	68.6 ± 1.32°	62.1 ± 1.82°
	R	73.1 ± 2.55	72.9 ± 1.64	71.7 ± 1.99°	70.1 ± 2.50°
K ⁺ /Na ⁺ (%)	L	33.7 ± 2.29	27.6 ± 2.11°	27.1 ± 2.45°	26.1 ± 2.35°
	R	27.3 ± 3.52	22.0 ± 1.71°	21.7 ± 1.33°	20.6 ± 1.39°

Mean ± SE. from 6 experiments. L: Left experimental kidney. R: Right control kidney. Abbreviations are the same as in Table I.

여 나타나는 신장기능의 변화를 SKF 81297을 투여하지 않은 대조신장 기능의 변화와 비교하여 관찰하였다.

Table III는 SKF 81297을 한쪽 신장 동맥내에 0.5 µg/kg/min으로 주입한 실험결과를 종합한 것이다. 요량의 경우 SKF 81297을 투여한 실험신장이나 투여하지 않은 대조신장에서 다 같이 이뇨작용을 나타내었다. 이때의 신장기능의 변화는 정맥내 투여하였을 때 나타난 것(Table I and II)과 같이 혈류역학적 기능의 증가를 비롯한 E_{Na}와 E_K 및 C_{osm}의 증가와 R_{Na}와 R_K의 감소가 나타났으나 차이는 K⁺/Na⁺비의 감소가 나타난 점이다. 또한 요량과 E_{Na}의 경우, 실험신장에서의 증가율이 대조신장의 증가율에 비하여 훨씬 크게 나타났음을 확인할 수 있었다.

Table IV는 한쪽 신장동맥내 SKF 81297을 1.5 µg/kg/min으로 증량하여 투여한 실험을 종합한 것이다. 요량의 증가나 기타 신장기능의 변화는 0.5 µg/kg/min으로 투여하였을 때와 같은 양상을 나타내었으며 그 요량과 신장기능의 변화가 더욱 현저하였으나 SKF 81297의 투여량과 비례관계는 성립되지 않은 것으로 평가되었다.

Fig. 1은 한쪽 신장동맥내 SKF 81297을 1.5 µg/kg/min으로 주입한 후 SKF 81297을 투여한 실험신장과 대조신장에서의 기능변화를 100분율로 도시한 것이다.

여기에서 나타난 바와 같이 요량의 경우 실험신장에 SKF 81297 투여 후 대조치 100.0%에 비하여 첫 번째 기에서 네 번째 기까지 각각 229.7±14.85, 201.0±19.30, 217.8±11.38과 225.7±11.88%로 유의성인 증기를 나타내었으나 대조신장도 각각 138.2±9.23, 136.9±7.64, 129.3±7.32 및 188.1±10.89%로 유의성인 증기를 나타내었다. 이것은 실험신장이나 대조신장 다 같이 통계적으로도 대조치 100.0%에 비하여 유의성인 증가였다. 나아가 실험신장과 대조신장에서의 증가 비율을 비교 검토하였을 때 실험신장에서의 증가율이 대조신장에서의 증가율에 비하여 통계적으로 유의적 차이 즉, 실험신장의 증가율이 현저하였다. E_{Na}의 경우도 요량과 마찬가지로 같은 결과를 나타내었으나 GFR이나 RPF는 각각 실험신장과 대조신장간에는 유의성인 차이가 없었음을 확인하였다.

경동맥 내에 투여한 SKF 81297의 신장작용

한쪽 신장 동맥내에 투여한 SKF 81297의 실험신장과 대조신장의 양쪽 신장사이에 통계적 차이는 있었으나 양쪽 신장에서 다 같이 요량의 증가현상이 나타났기 때문에 SKF 81297의 신장에 대한 작용이 중추적일 가능성은 배제할 수 없다. 따라서 이 점을 확인하기 위하여 경동맥내에 SKF

Table IV. Effects of SKF 81297 (1.5 µg/kg/min) infused into a renal artery on renal function in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of SKF 81297			
		0~10	10~20	20~30	30~40
Vol (ml/min)	L 1.01 ± 0.08	2.32 ± 0.05*	2.03 ± 0.20*	2.20 ± 0.12*	2.28 ± 0.12*
	R 1.57 ± 0.18	2.17 ± .15*	2.15 ± 0.12*	2.03 ± 0.12*	1.90 ± 0.11
GFR (ml/min)	L 24.3 ± 1.00	27.5 ± 1.40*	27.5 ± 1.52*	27.4 ± 1.45*	27.5 ± 1.43*
	R 24.5 ± 2.62	26.8 ± 2.07*	27.2 ± 2.40*	26.6 ± 2.34*	26.9 ± 2.26*
RPF (ml/min)	L 44.8 ± 3.90	50.2 ± 2.98*	49.5 ± 2.63*	50.2 ± 2.20*	49.9 ± 1.44*
	R 42.4 ± 2.63	48.7 ± 1.46*	49.5 ± 2.14*	49.4 ± 1.91*	48.1 ± 1.27
FF (%)	L 54.2 ± 2.56	54.8 ± 2.35	55.6 ± 2.89	54.6 ± 3.30	55.1 ± 3.96
	R 57.8 ± 2.40	55.0 ± 3.54	54.9 ± 2.81	53.8 ± 3.06	55.9 ± 4.45
C _{osm} (ml/min)	L 1.35 ± 0.12	2.67 ± 0.14*	2.39 ± 0.19*	2.60 ± 0.20*	2.62 ± 0.05*
	R 1.91 ± 0.32	2.65 ± 0.21*	2.65 ± 0.15*	2.54 ± 0.18*	2.48 ± 0.1*
C _{H₂O} (ml/min)	L -0.34 ± 0.07	-0.35 ± 0.09	-0.35 ± 0.08	-0.40 ± 0.07	-0.34 ± 0.08
	R -0.35 ± 0.05	-0.48 ± 0.06	-0.50 ± 0.07°	-0.51 ± 0.05°	-0.56 ± 0.03°
E _{Na} (µEq/min)	L 95.6 ± 7.43	205.3 ± 17.75*	179.3 ± 12.67*	200.1 ± 13.27*	202.7 ± 9.72*
	R 137.1 ± 14.13	201.6 ± 11.37*	204.6 ± 9.41*	193.8 ± .95*	187.6 ± 10.57*
R _{Na} (%)	L 97.4 ± 0.35	94.8 ± 0.72°	95.4 ± 0.83°	94.8 ± 0.71°	94.8 ± 0.63°
	R 96.3 ± 0.72	94.8 ± 0.77°	94.7 ± 0.74°	94.9 ± 0.74°	95.1 ± 0.69°
E _K (µEq/min)	L 35.3 ± 8.54	50.7 ± 4.49*	42.8 ± 1.14*	51.8 ± 5.16*	51.2 ± 5.62*
	R 34.6 ± 4.80	40.3 ± 3.45*	40.3 ± 2.37*	39.1 ± 2.73*	39.2 ± 3.45*
R _K (%)	L 75.4 ± 1.42	61.8 ± 4.35°	67.5 ± 2.74°	59.8 ± 5.72°	60.0 ± 6.16°
	R 73.1 ± 2.55	69.0 ± 3.31°	68.9 ± 3.49°	69.0 ± 3.98°	68.9 ± 4.75°
K ⁺ /Na ⁺ (%)	L 33.7 ± 4.57	26.9 ± 5.04°	26.9 ± 4.30°	27.4 ± 4.78°	25.4 ± 3.14°
	R 27.3 ± 3.52	20.6 ± 1.38°	20.1 ± 0.81°	20.5 ± 0.69°	21.3 ± 1.27°

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I and III.

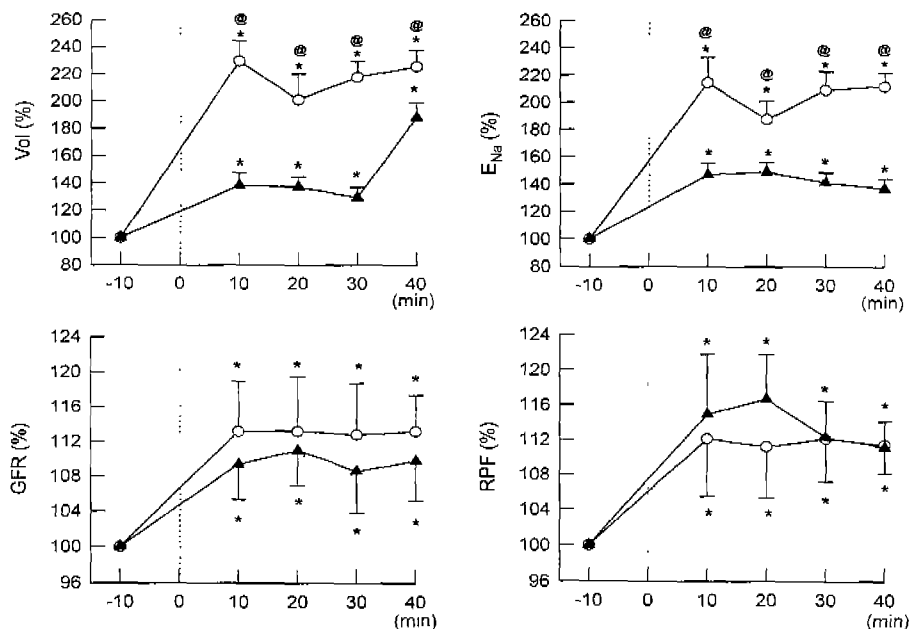


Fig. 1. Percentage changes of renal function by SKF 81297 given into a renal artery in dog. ○: Left experimental kidney. ▲: Right control kidney. Significant changes from control values (100%) were marked with asterisk (*) and significant difference between experimental and control kidney were marked with @.

Table V. Effects of SKF 81297 (1.0 µg/kg) given into carotid artery on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H2O} (ml/min)	E _{Na} (µEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (µEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)	MAP (mmHg)
-20-0	2.34 ± 0.14	57.4 ± 0.91	106.4 ± 0.75	3.34 ± 0.31	-1.01 ± 0.11	238.6 ± 14.54	97.2 ± 0.70	51.0 ± 2.04	81.9 ± 2.02	32.9 ± 3.17	124.1 ± 9.08
SKF 81297 (1.0 µg/kg) into carotid artery											
0-10	2.36 ± 0.14	58.2 ± 1.04	110.8* ± 1.72	3.30 ± 0.27	-0.92 ± 0.12	230.6 ± 12.48	97.3 ± 0.60	54.4 ± 2.15	81.1 ± 2.08	34.1 ± 3.23	119.7° ± 8.77
10-20	2.26 ± 0.15	57.0 ± 0.82	105.4 ± 3.87	3.10 ± 0.28	-0.84 ± 0.12	235.0 ± 12.34	97.2 ± 0.68	53.0 ± 2.09	81.1 ± 3.34	31.6 ± 2.66	118.4° ± 9.83
20-30	2.34 ± 0.12	57.4 ± 0.71	110.0 ± 2.08	3.16 ± 0.36	-0.78 ± 0.14	233.8 ± 14.97	97.2 ± 0.72	51.8 ± 0.32	81.9 ± 4.51	32.2 ± 2.67	120.7 ± 10.20

Mean ± S.E. from 6 experiments. MAP: Mean arterial pressure as calculated from (diastolic pressure+1/3 pulse pressure). Abbreviations are the same as in Table I.

Table VI. Effects of SKF 81297 (5.0 µg/kg) given into carotid artery on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	FF (%)	C _{osm} (ml/min)	C _{H2O} (ml/min)	E _{Na} (µEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (µEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)	MAP (mmHg)
-20-0	2.34 ± 0.08	57.4 ± 5.46	106.4 ± 6.25	53.9 ± 4.37	3.34 ± 0.31	-1.01 ± 0.11	238.6 ± 14.54	97.2 ± 0.70	51.0 ± 4.08	81.9 ± 2.02	21.4 ± 2.38	124.1 ± 9.08
SKF 81297 (5.0 µg/kg) into carotid artery												
0-10	2.77* ± 0.18	61.3* ± 4.38	118.2* ± 7.35	51.9 ± 3.98	4.24* ± 0.11	-1.47° ± 0.15	290.4* ± 18.80	96.3° ± 0.87	62.8* ± 6.14	78.6° ± 4.88	21.6 ± 2.36	119.7° ± 8.77
10-20	3.00* ± 0.18	61.5* ± 4.74	120.3* ± 7.47	51.1 ± 3.17	4.56* ± 0.20	-1.56° ± 0.15	332.2* ± 28.28	95.8° ± 0.67	68.7* ± 6.16	76.7° ± 4.96	20.7 ± 2.04	118.6° ± 8.98
20-30	2.98* ± 0.14	64.5* ± 4.08	126.2* ± 8.64	51.1 ± 3.36	4.66* ± 0.23	-1.68° ± 0.14	391.9* ± 27.14	95.4° ± 0.30	80.9* ± 5.86	74.2° ± 4.29	20.6 ± 2.12	114.7° ± 11.54
30-40	2.94* ± 0.15	63.6* ± 3.99	122.9* ± 10.50	51.7 ± 3.19	4.73* ± 0.22	-1.79° ± 0.12	378.0* ± 26.00	95.5° ± 0.53	73.1* ± 7.24	76.2° ± 5.25	20.2 ± 2.18	115.6° ± 11.04

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I and V.

81297을 투여하여 나타나는 신장기능의 변화를 관찰하였다.

Table V는 경동맥내 SKF 81297을 1.0 µg/kg으로 투여한 후 나타난 신장기능의 변화를 관찰한 결과를 종합한 것이다. 여기에서는 요량을 비롯한 신장기능에 별다른 변화를 관찰할 수 없었다.

Table VI는 SKF 81297을 5.0 µg/kg으로 증량하여 경동맥내에 투여한 실험을 종합한 것이다. 여기서 나타낸바와 같이 요량은 대조치 2.34±0.44 ml/min에서 SKF 81297을 투여 후 첫 번째 기에서 네 번째 기까지 각각 2.77±0.18, 3.00±0.18, 2.98±0.14 및 2.94±0.15 ml/min으로 증가하였을 뿐 아니라 통계적 유의성도 나타내었다. 이때의 신장기능의 변화는 GFR, C_{osm}, E_{Na}, E_K이 요량의 증가와 더불어 증가하였으며 R_{Na}, R_K는 감소하였다. 나아가 C_{H2O}의 감소 현상도 나타났다.

Fig. 2는 SKF 81297을 정맥내 5.0 및 15.0 µg/kg으로 투여하였을 때 신장기능의 변화와 SKF 81297을 5.0 µg/kg으로 경동맥내 투여하였을 때 신장기능의 변화를 백분율로

표시한 것이다. Fig. 2에서 나타난 바를 검토하면 요량을 비롯한 GFR, RPF, E_{Na}, E_K의 증가 비율이 경동맥내 SKF 81297, 5.0 µg/kg의 투여 결과와 정맥내 15.0 µg/kg으로 투여한 실험 결과가 유사하였으며 정맥내 투여한 5.0 µg/kg으로 투여한 후에 나타난 변화에 비하여서는 뚜렷한 차이가 있는 증가현상이 나타났다.

고 찰

Dopamine D₁ receptor의 효능제인 SKF 81297을 개의 정맥내에 투여하였을 때 요량(vol)의 증가와 더불어 신장혈류량(GFR) 및 사구체여과율(GFR), 요중 Na⁺과 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K), 삼투질제거율(C_{osm})이 증가하였고 신세뇨관에서의 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_K)과 자유수제거율(C_{H2O})의 감소가 나타났으나 요중 배설된 Na⁺에 대한 K⁺의 배설비(K⁺/Na⁺)와 여과분율(FF)은 변화하지 않았다. 한쪽 신장 동맥내에 투여하는 경우 SKF 81297을 투여한 실험신장이

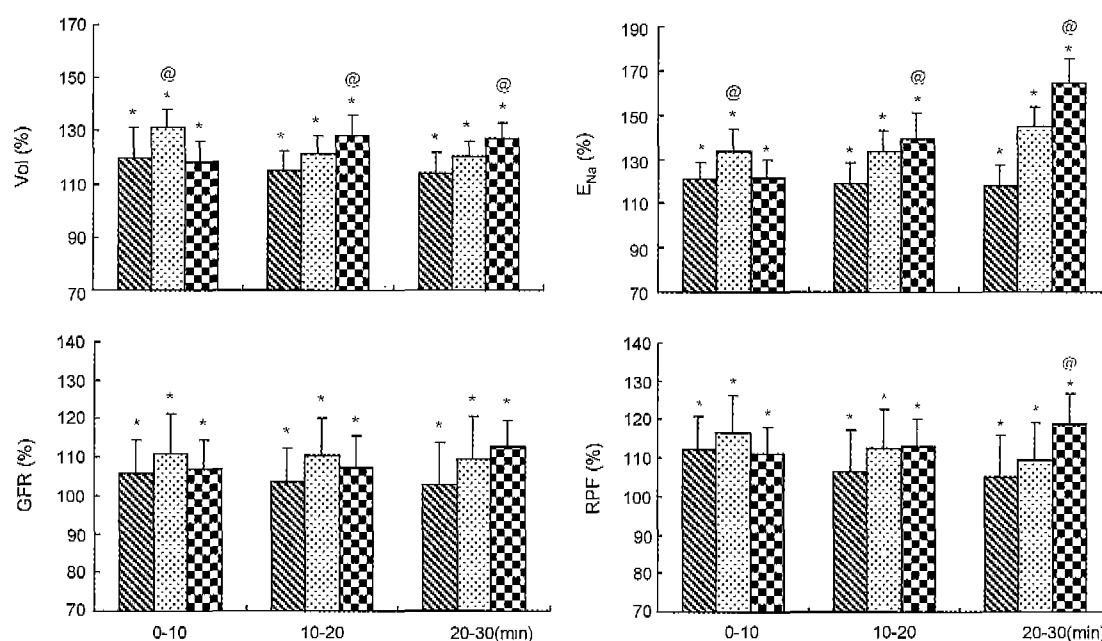


Fig. 2. Percentage changes of renal function by SKF 81297 administered into vein and carotid artery in dog. ▨ : SKF 81297 5.0 µg/kg i.v. ▩ : SKF 81297 15.0 µg/kg, i.v. ▤ : SKF 81297 5.0 µg/kg into C.A. Mean ± S.E. from 6 experiments, respectively. Significant changes from corresponding control value (100.0%) were marked with asterisk (*) and significant difference between groups (SKF 81297 15.0 µg/kg, i.v. and 5.0 µg/kg into C.A.) were marked with @. Data from Table I, II and VI.

나 그렇지 않은 대조신장에서 다 같이 diuresis와 saluresis가 나타났으나 실험신장에서 더욱 현저하게 나타났다. 경동맥내 투여한 SKF 81297에 의하여서도 natriuresis와 saluresis는 일으켰으나 정맥내 투여시에 비하여 potency가 현저하게 크다는 것을 발견하였다. 결과적으로 SKF 81297은 중추를 통한 간접적인 것과 신장내에서의 직접적인 것을 겸유한 이뇨작용을 나타내며, 중추적인 이뇨작용은 신장혈류역학적 개선에 의하여, 직접적인 것은 신세뇨관에서 전해질 재흡수 억제에 의하는 것으로 평가된다. SKF 81297의 신장기능에 대한 영향으로 중추적인 것과 신장에서의 직접적인 것을 겸유한다고 결론하는 이유 중 먼저 중추적인 것으로 간주되는 것은 경동맥내 투여량이 정맥내 투여량의 1/3에서도 작용 발현정도는 유사하였을 뿐 아니라 경동맥내 투여한 같은 양(5.0 µg/kg)을 정맥내 투여하였을 때에는 그 작용이 경동맥내 투여시에 비하여 현저히 낮게 나타난 점을 들 수 있다. 중추적 작용이 없는 경우 경동맥내 투여시 신장작용을 나타내기 위하여서는 정맥내 투여량 보다 훨씬 많은 양을 투여하여야만 가능하다. 왜냐하면 경동맥내 투여하면 일단 약물이 중추의 순환을 거친 후 정맥내로 되돌아 와서야 신장기능에 영향을 미치게 되며 이때 투여 약물의 일부가 중추에서 대사되거나 조직속으로 분포되어 상당량이 감소하게 될 것이기 때문이다. 한쪽 신장동맥내 투여시 중추 작용이 없이 신장내에서의 직접작용이라면 투여 신장(실험신장)에서만 작용이 나타나야 한다. 그러함에도 본 실험에

서는 양쪽 신장에서 다 같이 이뇨작용이 나타났기 때문에 SKF 81297의 신장작용은 중추적인 것으로 평가하는 것이다. 그러나 단순한 중추적인 작용으로만 평가하지 않고 신장내에서의 직접작용을 겸유하고 있다고 결론하는 것은 한쪽 신장동맥내에 SKF 81297을 투여하였을 때 약물을 투여한 실험신장에서의 작용이 훨씬 뚜렷하였을 뿐 아니라 대조신장의 작용과 비교하여 통계적으로도 유의적인 차이가 나타났기 때문에(Table II and IV Fig. 1) 신장내에서의 직접작용을 부인할 수가 없다. 순수한 중추작용이라면 양쪽 신장에서 비슷한 강도로 작용이 나타나게 되며 양쪽 신장사이의 작용 차이는 나타나지 않을 것이다. 결과적으로 SKF 81297을 투여한 신장에서의 직접작용이 나타나고 신장에서 작용한 후 신장정맥을 통하여 배출된 SKF 81297이 중추로 이동되어 영향을 나타낸 결과로 대조신장에서의 작용이 나타난 것으로 평가하여야 한다. 신장내에서 직접작용에 의한 이뇨작용은 신혈류역학적 개선없이 신세뇨관에서 R_{Na} 의 감소에 따른 것으로 사료된다. 왜냐하면 한쪽 신장동맥내 투여한 SKF 81297에 의한 이뇨작용시 양쪽 신장사이에 요량 증가의 차이에 따라 E_{Na} 의 차이는 나타났으나 GFR과 RPF의 차이는 나타나지 않았기 때문이다(Fig. 1). SKF 81297의 중추적 이뇨작용의 기전을 혈류역학적 개선(GFR과 RPF의 증대)으로 평가하는 것은 요량의 증가와 더불어 RPF와 GFR이 증가하였기 때문이다. RPF의 증가에 의하여 GFR이 증가하면 신세뇨관에 부하가 증가하게 된다. 이때 신세뇨관

에서 일정 비율로 정상적인 재흡수가 일어난다 하여도 diuresis와 natriuresis가 나타나게 된다(고, 1971). 어떤 약물에 의한 diuresis가 순수하게 혈류역학적 개선에 의하는 것이라면 전해질의 신세뇨관에서의 재흡수율(R_{Na} , R_K)의 변화가 나타나지 않은 것이다. 그러나 본 실험에서는 diuresis와 더불어 R_{Na} 와 R_K 의 감소가 나타났기 때문에 신세뇨관에서의 작용도 고려할 수밖에 없었다. Dopamine에서 나타낸 바와 같이 신장혈류량의 증가와 더불어 신수질혈류량 (medullary plasma flow=MPF)의 증가가 나타나게 되면(고와 강, 1984) 신수질의 대항류 증폭계(counter-current multiplier system)에 의하여 형성된 Na^+ 농도의 구배가 소실되므로 물의 이동이 감소되어 이뇨작용을 나타내는 것으로 평가할 수 있다. MPF가 증가한다는 것은 신장생리학의 지식으로 고려하여 보면 요의 농축은 대항류 증폭계를 이루고 있는 Henle's loop의 상행각에서 수분을 동반하지 않고 Na^+ 가 재흡수되고 Na^+ 가 하행각으로 다시 순환함으로써 수질조직에 고장성이 성립하게 되며 Henle's loop와 평행하게 주행하는 집합관에서 수분이 고장성인 조직간격에도 수동적으로 흡수된다(Wirz 등, 1961; Beriner and Bennett, 1967; Pitts, 1968). 이때 직혈관(vasa recta)를 통하는 혈류도 역시 대항류교환계를 이루고 조직내의 고장성을 보존하는 역할을 한다. 따라서 수질을 통한 혈류가 비교적 적다는 사실도 고장성의 보존에 유리하다(Kramer 등, 1960). 만약에 수질혈류가 급격히 증가하는 경우는 조직내의 고장성이 유출되기 때문에 요의 농축능력이 저하하게 된다. SKF 81297의 이뇨작용은 GFR의 증가가 중요한 역할을 하지만 수질혈류의 증대도 크게 기여할 가능성도 적지 않다. 이런 현상은 다른 혈관 확장제에서도 관찰한 바가 있다(Early and Firedler, 1966; Stein 등, 1971; Stein 등, 1972). 이런 경우 이뇨작용과 더불어 E_{Na} 의 증가와 더불어 R_{Na} 의 감소가 나타날 수도 있다. 그러나 본 연구에서 추가 실험 없이는 SKF 81297이 신수질혈류를 증대시켰다고 단언할 수는 없으나 SKF 81297이 dopamine D_1 receptor의 효능제(Irio 등, 1983; Andersen 등, 1986; Sidhu 등, 1986)란 점을 고려한다면 dopamine의 신장작용(고와 강, 1984)처럼 그 가능성은 충분히 고려될 수는 있다. 그러나 한가지 고려되어야 할 것은 신수질혈류량의 증대에 의하여 diuresis와 natriuresis가 일어난 것이라면 C_{osm} 과 C_{H_2O} 의 증대가 동반되어야 하는데도 본 연구의 결과는 C_{osm} 은 증가하였으나 C_{H_2O} 는 오히려 감소하였다. 또한 요량 증가에 비례하여 E_{Na} 는 증가하였으나 GFR과 RPF의 증가율은 비례하지 않았다(Fig. 2). 따라서 SKF 81297의 이뇨작용 기전을 신장혈류역학적 개선만으로 설명할 수 없고 신세뇨관에서 전해질 재흡수 억제를 겸유한 것으로 평가할 수밖에 없다. 또한 단순히 신세뇨관에서의 전해질 재흡수 억제에 의해서만 이뇨작용이 일어나는 경우라면 GFR과 RPF의 증대가 동반

되지 않을 것이다. 그러나 본 실험에서 요량의 증가와 더불어 GFR과 RPF도 증가한 것이다(Table I, II). 신장의 혈류역학적 개선에 있어서 관류압력이 일정하다면 사구체의 vas afferens(수입관)과 vas efferens(수출관)의 저항의 변화가 GFR과 RPF를 조절하는데 크게 관여하는데 본 실험에서는 vas afferens의 확장에 의하는 것으로 평가된다(Pitts, 1968) 그 이유는 vas efferens가 확장하는 경우는 RPF의 증대와 GFR의 감소가 되므로 여과분률(FF)의 감소가, vas efferens가 수축하는 경우 GFR의 증대와 RPF의 감소가 나타나므로 FF의 증가가 나타난다. 반대로 vas afferens가 확장되는 경우 GFR과 RPF가 동시에 증가하나 FF는 변하지 않으며 vas afferens가 수축하는 경우 GFR과 RPF가 동시에 감소하기 때문에 이때에도 FF는 변하지 않는다(Sub, 1966). 따라서 본 실험에서는 GFR과 RPF는 다 같이 증대되었으나 FF가 변화하지 않았기 때문이다. 또한 신세뇨관에서의 전해질 재흡수를 억제하는 곳은 Suki 등의 이론(Suki 등, 1965)에 따라 C_{osm} 과 C_{H_2O} 의 관계를 검토하였을 때 Henle's loop의 상행각으로 사료된다. 이유는 요량이 증가할 때 C_{osm} 과 C_{H_2O} 가 동시에 증가하는 경우는 그 작용점이 근위세뇨관이고 C_{osm} 은 증가하나 C_{H_2O} 가 변하지 않거나 감소하는 경우는 Henle's loop의 상행각이나 원위세뇨관인데, 원위세뇨관인 경우는 K^+/Na^+ 비의 감소가 나타나지만 Henle's loop인 경우는 K^+/Na^+ 비가 변하지 않는다. 따라서 본 실험 결과 C_{osm} 은 증가하고 C_{H_2O} 의 감소가 나타났으나 K^+/Na^+ 비는 변하지 않았기 때문이다. 결과적으로 신장내에서 이뇨작용을 일으키는 dopamine receptor는 D_1 일 가능성이 크다. 왜냐하면 D_2 receptor 효능제인 TNPA((Neumeyer 등, 1981; Gao 등, 1990)는 신장에서의 직접작용이 아니고 중추적 작용이지만 항이뇨작용을 나타냄이 알려져 있기 때문이다(고와 황, 2001).

참고문헌

- Arnt, J., Bogeso, K. P., Hyttel, J. and Meier, E. (1988a). Relative dopamine D_1 and D_2 receptor affinity and efficacy determine whether dopamine agonist induce hyperactivity or oral stereotypy in rats. *Pharmacol. Toxicol.* **62**, 121-126.
- Arnt, J., Hyttel, J. and Sanchez, C. (1992). Partial and full dopamine D_1 receptor agonists in mice and rats: relation between behavioural effects and stimulation of adenylate cyclase activity in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* **213**, 259-267.
- Andersen, P. H., Grøvald, F. C. and Jansen, J. A. (1985). A comparison between dopamine-stimulated adenylcyclase and H^3 -SCH 23390 binding in rat striatum. *Life Sci.* **37**, 1971-1975.
- Andersen, P. H. and Jansen, J. A. (1990). Dopamine receptor agonists: Selectivity and dopamine D_1 receptor efficacy. *Eur. J. Pharmacol.* **188**, 335-341.
- Andersen, P. H., Nielsen, E. B., Grøvald, F. C. and Braestrup,

- C. (1986). Some atypical neuroleptics inhibit [³H]SCH 23390 bind in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* **120**, 143-147.
- Beriner, R. W. and Bennett, C. M. (1967). Concentration of urine in the mammalian kidney. *Am. J. Med.* **42**, 77-86.
- Björklund, A. and Lindvall, O. (1986). *Catecholaminergic brain stem regulatory systems*, In: *Handbook of Physiology*, vol. IV, sect. I. Bloom, F. E. ed. American Physiological Society, Bethesda, MD. pp. 155-236.
- Bunney, B. S., Walters, J. R., Roth, R. H. and Aghajanian, G. K. (1973). Dopaminergic neurons: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. *J. Pharmacol. Exp. Therap* **185**, 560-571.
- Carlsson, A. (1978). *Mechanism of action of neuroleptic drugs*. In: *Psychopharmacology, A generation of progress*, edited by Lipton, Dimascio & Killam New York: Raven press, p.1057.
- Domino, E. F., Sheng, J. (1992). N-methyl-D-aspartate receptor antagonist and dopamine D₁ and D₂ agonist interactions in 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetra-hydropyridine-induced hemiparkinsonian monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **264**, 221-225.
- Early, L. E. and Firedler, R. M. (1966). The effects of combined renal vasodilation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. *J. Clin. Invest.* **45**, 542-553.
- Gao, Y., Baldessarini, R. J., Kula, N. S. and Neumeyer, J. L. (1990). Synthesis and dopamine receptor affinities of enantiomers of 2-substituted apomorphines and their N-propyl analogues. *J. Med. Chem.* **33**, 1800-1810.
- Goldberg, L. I. (1972). Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.* **24**, 1-29.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W. Gilman, A. G. (1996). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. McGraw Hill, International Edition, p.282-283.
- Hytell, J. (1983). SCH 23390-The first selective dopamine D₁ antagonist. *J. Pharmacol.* **91**, 153-157.
- Iorio, L. C., Barnett, A., Leitz, F. H., Houser, V. P., Korduba, C. A. (1983). SCH 23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interactions on dopaminergic systems. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **226**, 462-468.
- Itoh, Y., Beaulieu, M. and Keibabian, J. W. (1984). The chemical basis for the blockade of the D₁ dopamine receptor by SCH 23390. *Eur. J. Pharmacol.* **100**, 119-124.
- Keibabian, J. W. and Calne, D. B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature* **277**, 93-96.
- 고석태, 강호연. (1984). 개의 신장내 혈류에 미치는 dopamine의 영향. *약학회지*. **28**, 149-160.
- 고석태, 정영녀. (2000). Dopamine D₁ 수용체 길항제인 SCH 23390의 신장작용. *조재약학연구지*. **21**, 5-14.
- 고석태, 황명성. (2001). Dopamine D₂ receptor 효능제인 TNPA의 신장작용. *약학회지*. **45**, 205-213.
- 고석태. (1971). 닭의 신장 기능에 미치는 oxytocin의 영향. *약학회지*. **1**, 34-46.
- Kramer, K., Thureau, K. and Deetijen, P. (1960). Hamodynamik des Nierenmarkes. *Arch. ges. Physiol.* **270**, 251-261.
- Moore, R. Y. and Bloom, F. E. (1978). Central catecholamine neuron systems: Anatomy and physiology of dopamine systems. *Ann. Rev. Neurosci.* **1**, 129-169.
- Neumeyer, J. L., Law, S. J., Medrum, B., Anlezark, G., Watling, K. H. (1981). Aporphines 34(-) 2,10,11-Trihydroxy-N-n-propylmorphine (TNPA), a novel dopaminergic aporphine alkaloid with anticonvulsant activity. *J. Med. Chem.* **24**, 898-903.
- Phillips, B. A. (1994). *Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, Methods*, edited by Peters and van Slyke, William & Wilkins.
- Pitts, R. F. (1968). *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Chicago: Yearbook Medical Publ. p. 150.
- Seeman, P. and Grigoriadis, D. (1987). Dopamine receptors in brain and periphery. *Neurochem. Int.* **10**, 1-25.
- Seeman, P. Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* **32**, 229-313, 1981.
- Seri, I., Kone, B. C., Gullans, S. R., Aperia, A., Brenner, B. M. and Ballermann, B. J. (1987). Locally formed dopamine inhibits Na⁺-K⁺-ATPase activity in rat renal cortical tubule cells. *Am. J. Physiol.* **255**, F666-F673.
- Sidhu, A., van Oene, J. C., Dandridge, P., Kaiser, C., Keibabian, J. W. (1986). [125-I] SCH 23390: The ligand of choice for identifying the D₁ dopamine receptor. *Eur. J. Pharmacol.* **128**, 213-217.
- 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.* **21**, 388-404.
- Snedecor, G. W., and Cochran, W. G. (1980). *Statistical Methods*, 7th ed. Iowa State Univ.
- Stein, J. H., Reineck, J. H., Osgood, R. W. and Ferris, T. F. (1971). Effect of acetyl choline on proximal tubular sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.* **220**, 227-235.
- Stein, J. H., Congbalay, R. I., Karsh, D. U., Osgood, R. W. and Ferris, T. F. (1972). The effects of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in dog: Evidence for functional nephron heterogeneity. *J. Clin. Invest.* **51**, 1709-1717.
- Sub, B. C. (1966). Action of serotonin on the renal function in the dog. *Korean J. Pharmacol.* **2**, 13-16.
- Suki, W., Rector, F. C. Jr. and Seldin, D. W. (1965). The site for action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.* **144**, 1458-1465.
- Vermeulen, R. J., Drukarch, B., Sahadat, M. C. R., Goosen, C., Wolters, E. C. and Stoof, J. C. (1993). The selective D₁ receptor agonist, SKF 81297, stimulates motor behaviour of MPTP-lesioned monkeys. *Eur. J. Pharmacol.* **235**, 143-147.
- Wirz, H., Hargitay, B. and Kuhn, W. (1961). Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie. *Helve. Pharmacol. Acta* **9**, 196-205.