

# 무마취가토 신동맥내 투여에 의한 Trifluoperazine 의 신장기능에 미치는 영향

전북대학교 의과대학 생리학교실

고 규 영 · 조 경 우

= Abstract =

## Effects of Renal Arterial Trifluoperazine on the Renal Function in Conscious Rabbit

Gou Y. Koh and Kyung W. Cho

*Department of Physiology, Jeonbug National University Medical School*

Renal arterial infusion of renotropic agents has been a very useful technique in the renal function studies. This type of experiments have usually been conducted in the large animals such as dogs and sheep. In these animals a catheter can be placed in the site without much disturbances of renal blood flow. Rabbits as an experimental model, however, caused a disturbances of renal blood flow by a catheterization of renal artery by its properties. Therefore we have developed a new technique that allows a simple and selective access to one side of renal arteries and the other as a control, without any disturbances of renal function.

The distance between the both bifurcations of renal arteries on abdominal aorta is about 7 mm. To locate the tip of catheter on one side renal artery, ascending cannulation performed via femoral artery was done.

We did an experiment with the technique to clarify the effect of calmodulin inhibitor on the renal function.

One of the phenothiazine derivatives, trifluoperazine known as a powerful calmodulin inhibitor.

Trifluoperazine, actual dose ranges of  $2.76-5.20 \text{ ug}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , increased urine volume and glomerular filtration rate significantly.

Significant increases in urinary excretion of sodium, chloride and potassium were found. Fractional excretion of sodium and free water clearance increased significantly.

These data suggest that this new technique is very useful in field of renal physiology and that striking effect of trifluoperazine on the renal function may be caused by increasing the renal hemodynamics, and by the inhibition of sodium, chloride and potassium reabsorption in the renal tubules.

### 서 론

일측 신동맥 단으로의 약물투여 방법은 여러가지 약

물 및 hormone 의 신장에 미치는 영향을 구명하는 데 있어 중추 및 전신효과를 배제하고 직접효과를 구명할 수 있을 뿐만 아니라, 반대측 신장을 대조실험으로 이용할 수 있기 때문에 매우 유용하다. 개나 양에서는 신

동맥에 직접 needle insertion 을 하여도 신장기능에 이상이 없어 실험에 응용할 수 있지만(Rudolph, 1956), 연구의 목적, 실험동물 사용의 간편함 그리고 경제적인 문제 때문에 보다 작은 동물에서의 연구가 필요하게 되었다.

Beuzeille(1968)는 백서에서 최초로 신동맥내 catheterization 을 실시했으며, Fine 등(1974)은 그후 방법을 개발했으나 실험상의 어려운 점이 많으며 근래에 이르러 Smits 등(1983)이 supra-renal arterial catheterization 모형을 개발하여 백서의 신장기능 연구에 도움을 주고 있다. 그러나 무마취 가토에서 직접 신동맥내 needle insertion 은 급성 신부전을 초래할 수 있으며 supra renal arterial catheterization 은 인접구조물의 부착, 현저한 척추 휘둘기등의 해부학적 구조 때문에 실험상으로 대단히 어렵다.

좌우측 신동맥 분지부위의 차이를 이용하여 그 사이 또는 일측 신동맥내에 접근하여, catheter 의 끝을 위치하게 함으로써, 일측 신장만으로 약물투여의 새로운 방법을 고안하였으며, 양측 신장의 기능상에 아무런 영향을 주지 않기 때문에 매우 간편하고 유용한 방법으로 생각되었다.

Calmodulin 은 어느 세포에나 존재하여 있는 calcium regulating protein 으로 알려져 있다. 1970년 Cheung(1970)에 의해 뇌의 phosphodiesterase 의 activator 로써 처음 발견되었는데, 세포내의 중요한 기능적인 전달체이며, calcium ion 과 결합하여 효소들을 활성화시킬 뿐만 아니라(Cheung, 1980; Cheung, 1982), cellular-motility(Marcum et al. 1978)에도 관여하며 hormone 및 신경전도물질의 분비능(Delorenzo, 1982; Krausz et al. 1980; Olsen et al. 1983) 생체내 조절기전에 관련되어 있음이 보고되었다.

이처럼 중요한 물질에 대한 약리학적인 조절이 Levin 과 Weiss(1976 및 1977)에 의해 phenothiazine 계통 약물에 의해 시도되었으며, 이제까지 밝혀진 바로는 trifluoperazine 이 calmodulin 의 억제제중 가장 강력한 것으로(Weiss et al. 1980; Prozialeck 및 Weiss 1982) 알려져 있다.

저자는 새로운 방법에 의하여 trifluoperazine 의 신장기능의 변화를 구명하고자 하였다.

## 실 험 방 법

실험동물은 체중 1.8 kg 정도의 백색가토를 암수 구별없이 사용하였으며, 실험하기 일주일 전부터 물과

사료를 충분히 주어 안정시킨 후 실험전날은 먹이는 제한하였으며, 물은 마음대로 먹도록 하였다.

수술당시의 마취는 thiopental sodium 30~40 mg 의 정맥투여로 하였고 토끼 고정대에 배를 위로하여 고정하였다.

23 G PE 관을 45° 경사지게 절단한 후 대퇴동맥의 일정한 부위에서 catheter 를 조심스럽게 13~14 cm 가량 상방으로 삽입하여 양측 신동맥 분지 사이에 catheter 의 경사진 끝이 위치하도록 하였다.

Catheter 끝의 위치는 para-amino-hippuric acid (PAH)를 1.2 mg·ml<sup>-1</sup>가 되도록 녹힌 생리적 식염수를 0.1 ml·min<sup>-1</sup>의 속도로 5분간 신동맥을 통해 주입하여 양측 신장의 PAH 배설량의 비율을 비교함으로써 추정할 수 있었으며, 실험후 부검하여 catheter 끝의 위치를 확인하였다. 주입된 약물량의 직접 신장으로 들어간 실제량의 계산은 약물투여와 함께 일정한 비율로 inulin 을 투여한 후, 뇨중 inulin 배설량을 측정하여 산출하였다.

용액의 주입은 귀정맥에 24 G 의 needle 을 통하여 하였다. 사용한 용액의 조성은 glucose 3%, NaCl 0.3 %, 그리고 creatinine 0.3%였으며 infusion pump 를 사용하여 30 ml·kg<sup>-1</sup>·hr<sup>-1</sup>의 속도로 주입하였다. 약 180분 동안 주입하여 hydration 이 충분히 된후에 10 분 간격으로 양측 뇨를 3~4회 집뇨하여 대조치로 사용하였다. 일측 신동맥내로의 trifluoperazine 투여는 대퇴동맥 catheter 를 infusion pump 에 연결하여, 10 및 20 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>를 10분간에 걸쳐 투여하면서 2분 간격으로 5회 집뇨하였으며 그후 다시 10분 간격으로 6회 집뇨하였다.

혈압변동은 대퇴동맥 catheter 를 pressure transducer 에 연결하여 multichannel recording system 으로 계속 기록하며 관찰하였다.

채혈은 pressure transducer 와 대퇴동맥 catheter 사이에 위치하여 든 작은 삼방향 cock 를 사용하여 약물투여 전후에 실시하였다.

채집한 뇨와 혈액의 화학적 분석중 PAH 는 Smith 등(1945)의 방법으로 측정하였으며, 사구체여과율을 보기위해 측정된 creatinine 은 Phillips(1944)의 방법으로 분석시켜 spectrophotometry 에 의하였고, sodium 과 potassium 의 측정은 flame photometry 에 의하였다. chloride 는 digital chloridometer 를 사용하였으며, osmolarity 는 freezing point depression 의 원리를 이용한 Advanced Instrument 회사제의 osmometer 를 이용하였고, inulin 측정은 Vurek 등(1966)

Table 1. Effects of renal arterial infusion of saline in the midpoint between the left and right renal artery branching on the renal function in conscious rabbit

	UV	GFR	RPF	U <sub>Na</sub> V	U <sub>Cl</sub> V	U <sub>K</sub> V	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>
	ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>			uEq·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>		ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	
Expt.	0.311	2.16	7.99	11.57	11.62	1.69	0.110
Kidney	0.011	0.06	0.36	0.78	0.86	0.11	0.008
Cont.	0.311	2.23	8.12	11.14	10.88	1.66	0.111
Kidney	0.011	0.07	0.34	0.81	0.82	0.10	0.008
n=100							
P-value	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

UV, Urinary volume; GFR, glomerular filtration rate; RPF, renal plasma flow; U<sub>Na</sub>V, U<sub>Cl</sub>V, U<sub>K</sub>V, Urinary excretion of sodium, chloride, and potassium, respectively; C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>, free water clearance. Expt. Kidney, saline infused left kidney; Cont. Kidney, contralateral right kidney. NS, Not significantly different from contralateral control kidney.

의 방법에 따른 fluorospectrophotometry에 의하였다.

사용한 약물중 trifluoperazine은 Sigma제물 기타의 시약은 특급을 사용하였다.

실험결과와 통계적 처리는 Student t-test(Snedecor 1967)에 의하여 유의성을 검증하였다.

### 실험 성적

#### 1) 무마취 가토 신동맥내 직접 약물 투여의 새로운 방법

암수 구별없이 실험에 사용한 107예의 백색가토에서 양측 신동맥 분지부위의 거리는 평균 6.99±0.02 mm이며 범위는 1~13 mm였다(Fig. 1).

또한 주입된 약물의 양을 노중 배설된 inulin 양으로 환산하여 계산한 결과 1/5~1/3이 실제 일측 신장으로 들어감을 보였다(Fig. 2, 3).

2~2시간 30분 동안 30ml·kg<sup>-1</sup>·hr<sup>-1</sup>속도로 hypotonic solution을 주입한 100예의 가토에서 약물투여하기 10분 전의 양측 신장의 기능은 일정하였다. 즉 Table 1은 노량, 사구체여과율, 신혈류량, 노중 sodium, chloride 및 potassium 배설량, 그리고 유리수분 배설량이 대조기간동안 생리적 식염수를 주입하고 있는 실험신장과 대조신장 사이에 차이가 없음을 보여주고 있다.

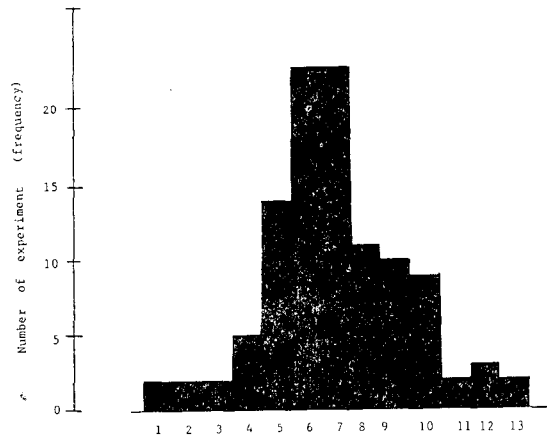


Fig. 1. Frequency distribution of the length between the branching of both renal arteries. Number of experiments, 107; Mean±SE=6.99±0.02mm; range, 1-13mm; body weight, 1.8 kg average.

#### 2) 신동맥내 직접 투여한 trifluoperazine의 신장 기능에 미치는 영향

Fig. 4는 trifluoperazine 5.20 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>을 위와 같은 방법으로 투여하여 나타난 신장기능의 변화이다.

Table 2와 Fig. 5는 trifluoperazine 2.76 및 5.20 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>을 투여하여 나타난 각각의 신장기능 변화를 대조신장과 차이(ΔChanges)로써 표현하였다.

노량은 약물투여시 바로 증가하여 투여 5분 때에 최

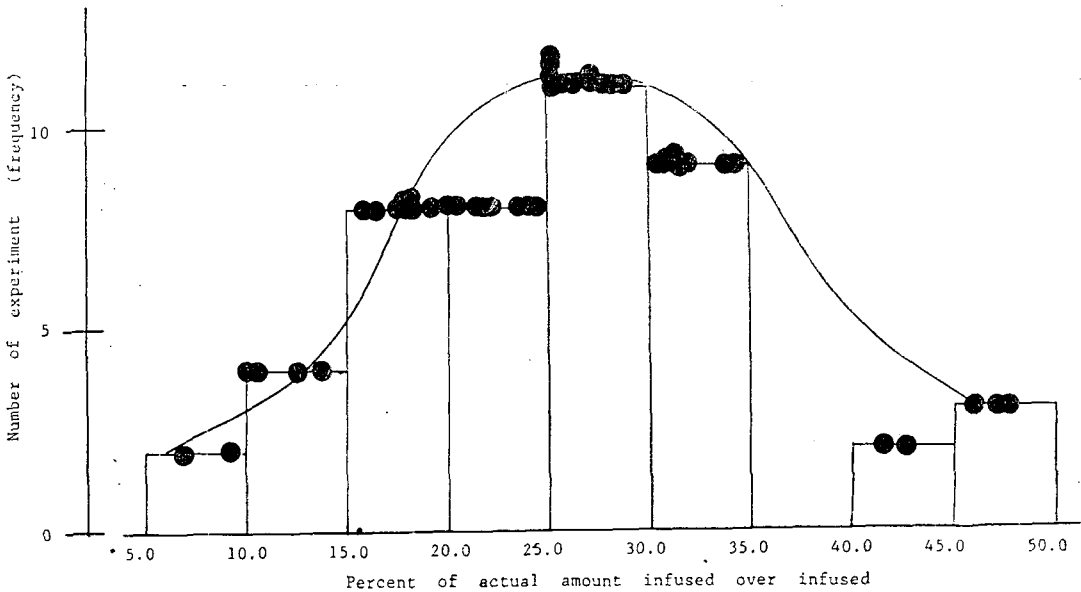


Fig. 2. Frequency distribution of percent of actual amount infused. Percent of actual amount infused = actual amount/infused amount  $\times$  100. Number of experiment, 47.

tion 또한 투여량에 비례하여 현저히 증가함을 보였다.

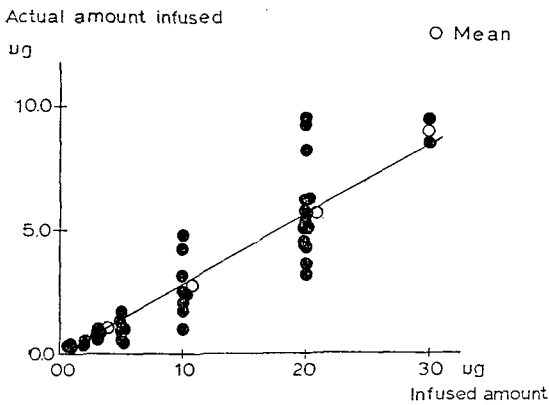


Fig. 3. Relationship between actual amount infused and infused amount into the abdominal aorta above the branching of renal artery.

대효과를 나타냈으며 투여량에 비례하여 증가하였다.

사구체여과율도 약물투여시 증가하였으며 투여량에 비례하였다.

노중 sodium, chloride 및 potassium 배설량도 투여량에 비례하여 증가하였다.

유리수분배설량도 투여량에 비례하여 증가하였다.

사구체여과율로 보정한 sodium의 fractional excre-

## 고 안

본 실험에서 무마취 가토의 대퇴동맥을 경유하여 일측 신장으로의 선택적인 약물투여 방법은 우선 수술이 간편하여 실험동물에 부담을 적게주며 급성 신동맥 폐쇄로 인한 신장기능의 억제(Vaughan et al. 1971)를 피할 수 있으며 가토에서 needle의 신동맥내 직접 삽입시 일어날 수 있는 가능한 급성 신부전을 방지할 수 있다. 또한 무마취 하에서 실험할 수 있으며 반대측 신장을 대조신장으로 사용할 수 있다는 장점이 있다. Catheter 삽입후 양측 신장기능에는 아무런 변동이 없어, 어떠한 약물이 신장에 미치는 직접적인 효과를 보기 위하여 좋은 방법이라 생각된다.

주입된 양의 일부가 전신으로 흘러 들어가는 것은 전신을 순환하는 혈액에 희석되어 매우 희박한 양이기 때문에 무시할 수 있을 것이나, 장기간 약물투여 방법으로는 더욱 개선하여야 할 점이 있을 것으로 생각된다.

신장세포내 존재하는 calmodulin은 세포내 calcium과 결합하며, 이때 나타나는 기능은 부위에 따라 다를 것이 예견된다(Chung 1980; Chung 1982).

신장혈관 평활근의 tone, 재흡수의 기능이 활발한

Table 2. Effects of renal arterial infusion of trifluoperazine, 2.76 and 5.20 ug·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> on the renal function.

		CI	CII	CIII	EI1	EI2	EI3	EI4	EI5	EII	EIII	EIV	EV	EVI	EVII
UV	10 n=8	0.00	-0.02	0.04	0.10	0.12	0.10	0.10	0.10	0.11	0.06	0.03	0.02	-0.01	-0.01
ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	20 n=8	-0.03	0.00	0.08	0.16	0.19	0.21	0.18	0.18	0.18	0.16	0.14	0.14	0.13	0.12
GFR	10	-0.04	-0.07	0.08	0.23	0.15	0.09	0.12	0.12	0.20	0.24	0.05	-0.05	-0.08	-0.05
ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	20	0.07	0.06	0.08	0.05	0.04	0.05	0.08	0.08	0.07	0.16	0.07	0.09	0.05	0.07
U <sub>Na</sub> V	10	0.05	0.05	0.33	0.46	0.55	0.62	0.35	0.35	0.44	0.38	0.49	0.47	0.31	0.31
uEq·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	20	0.09	0.15	0.12	0.20	0.13	0.15	0.11	0.11	0.10	0.10	0.05	0.21	0.10	0.15
U <sub>K</sub> V	10	1.98	0.75	2.95	6.82	9.46	8.97	8.31	8.31	8.00	4.92	3.67	3.65	2.16	1.80
uEq·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	20	1.06	0.80	0.44	1.14	1.75	2.01	1.51	1.51	1.65	0.91	1.14	0.90	0.71	0.76
U <sub>Cl</sub> V	10	-2.28	-0.16	-1.37	3.83	13.12	14.54	13.34	13.34	12.55	11.39	9.11	10.67	10.24	8.86
uEq·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	20	1.83	1.50	1.09	1.86	2.92	2.54	2.22	2.22	1.90	2.35	1.51	1.71	1.97	1.92
U <sub>Ca</sub> V	10	2.00	1.01	0.90	7.40	10.33	10.07	9.55	9.55	8.51	5.42	4.65	4.16	2.34	1.50
uEq·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	20	0.98	0.73	0.66	1.37	1.90	2.18	1.84	1.84	1.68	0.95	1.31	1.67	1.23	1.17
C <sub>Cr20</sub>	10	-2.73	-0.53	-1.78	4.20	11.06	17.94	14.97	14.97	15.54	13.05	9.51	12.22	12.34	9.49
ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	20	2.75	2.16	1.61	2.31	3.31	3.31	2.29	2.29	1.91	2.35	1.79	2.15	2.12	1.86
FE <sub>Na</sub> × 100	10	0.16	0.03	0.00	0.17	0.44	0.46	0.52	0.52	0.50	0.23	0.17	0.14	0.07	0.05
%	20	0.08	0.07	0.03	0.08	0.10	0.11	0.14	0.14	0.11	0.05	0.10	0.09	0.06	0.06
	10	-0.13	0.14	-0.15	0.45	0.73	0.80	0.60	0.60	0.79	0.56	0.49	0.49	0.51	0.38
	20	0.10	0.10	0.18	0.09	0.17	0.13	0.12	0.12	0.21	0.23	0.22	0.19	0.22	0.22
	10	-0.01	0.01	-0.01	0.01	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	-0.01	-0.01	-0.01	-0.02
	20	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01
	10	0.00	0.00	-0.10	0.02	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04	0.03	0.03	0.03	0.04	0.03
	20	0.01	0.01	0.10	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	10	1.07	0.48	0.33	1.09	2.48	3.89	3.83	3.83	2.84	1.75	1.32	1.32	1.32	0.87
	20	0.48	0.36	0.27	0.42	0.53	0.98	0.82	0.82	0.87	0.62	0.45	0.45	0.42	0.26
	10	-1.94	-1.42	-1.53	0.85	3.77	5.94	6.38	6.38	5.32	4.77	3.10	3.44	4.14	3.39
	20	1.66	1.54	1.02	0.60	1.45	2.24	2.00	2.00	1.69	1.34	1.28	1.42	1.30	0.99

Numerals are mean differences between the experimental and control kidney and each of SEM 8 experiments. CI, CII, CIII; Three control periods of 10 minutes, EI1-EI5; five experimental periods of 2 minutes during infusion of trifluoperazine, EII-EVII; experimental periods 10 minutes after infusion of trifluoperazine.

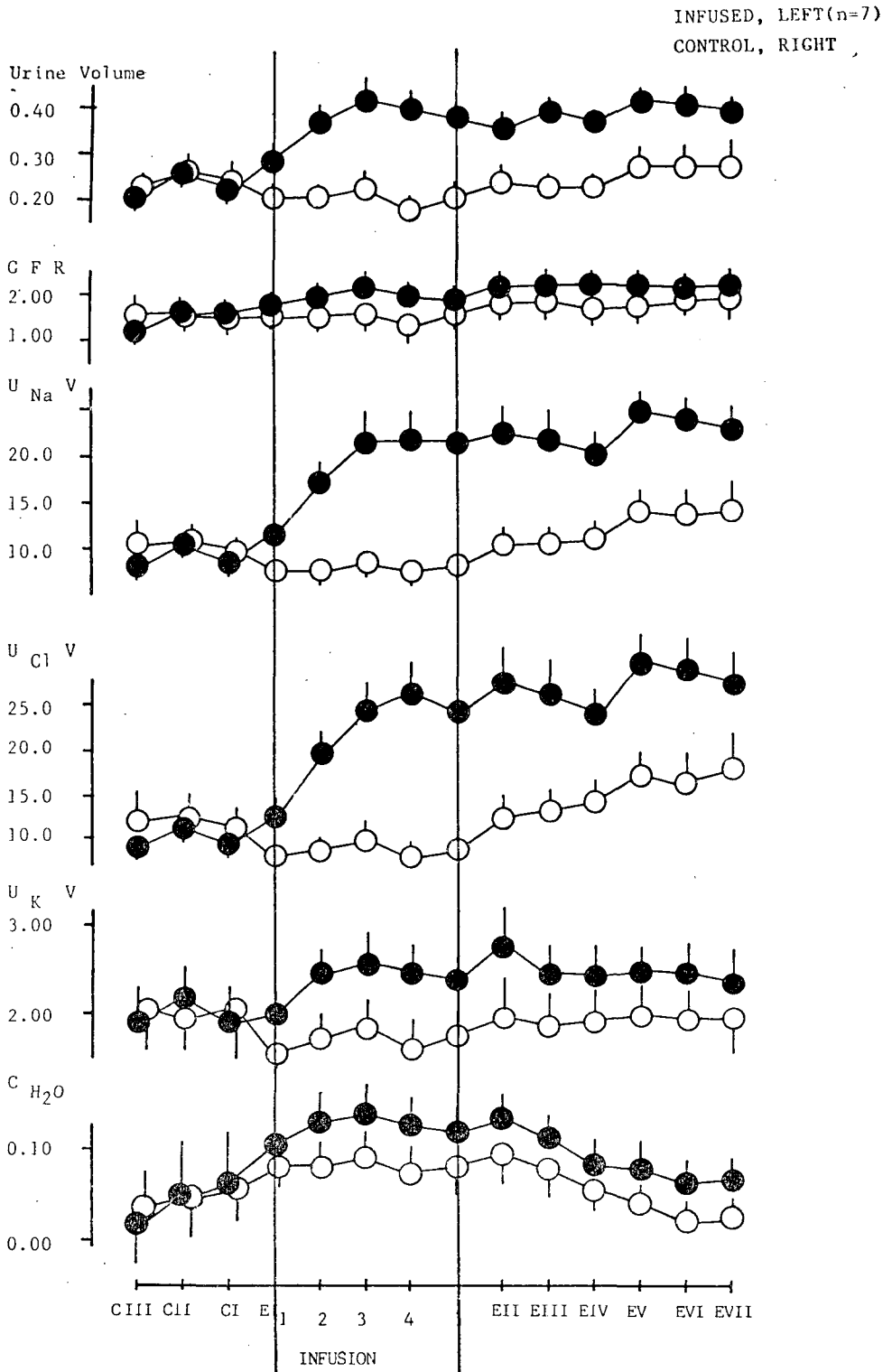


Fig. 4. Effect of renal arterial infusion of trifluoperazine,  $5.20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , on the renal function

—고규영·조경우: 무마취가토 실험백내 투여에 의한 Trifluoperazine 신장기능에 미치는 영향—

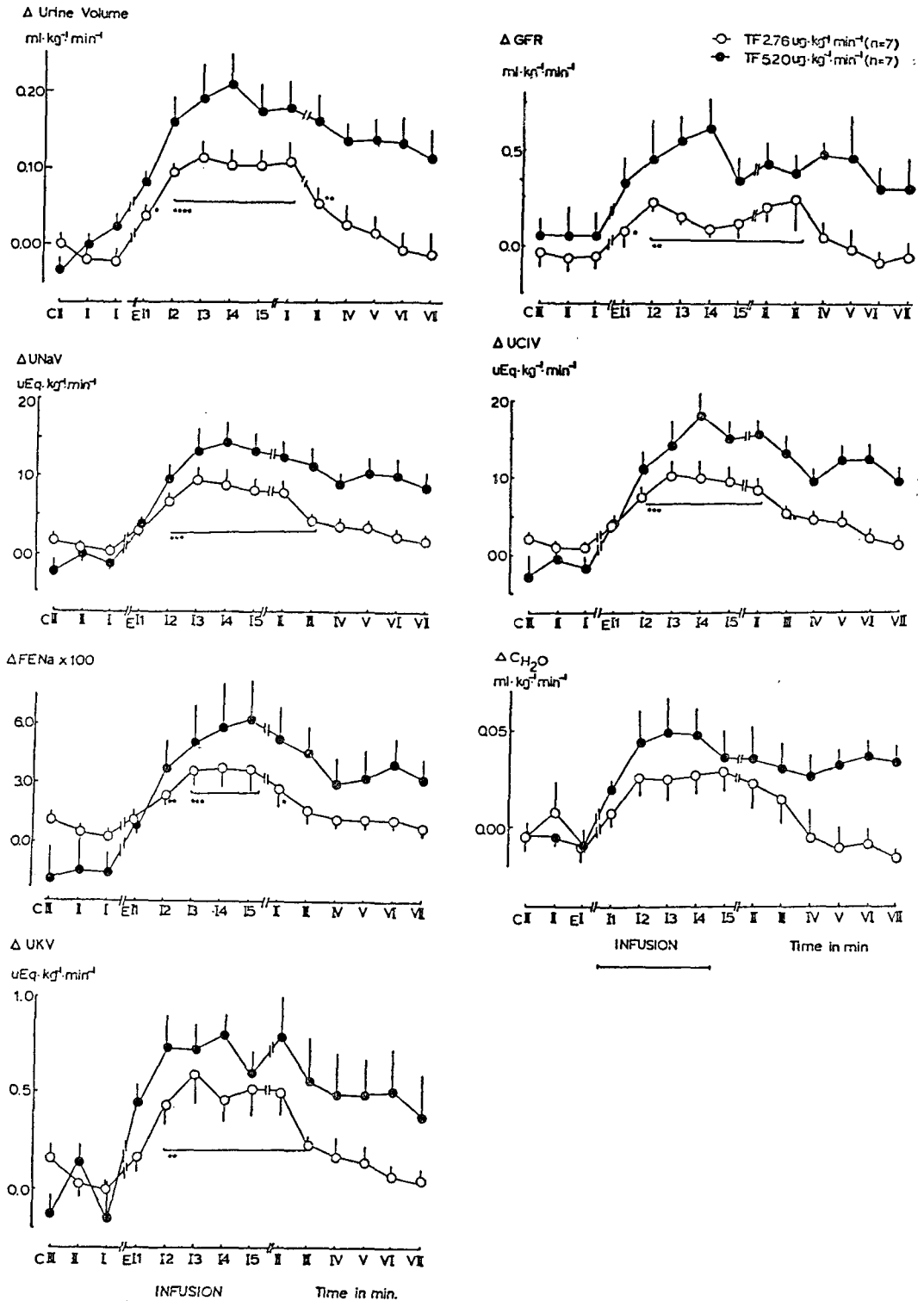


Fig. 5. Effects of renal arterial infusion of trifluoperazine on the renal function, \*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*, Significantly different from the values of control period,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.025$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ , respectively.

근위 세뇨관에서의 효소활성도의 조절, 그리고 교감신경 말단에서의 신경전도물질 유리에 있어서의 역할뿐만 아니라, 노농축에 관련된 Henle's loop에서의 필요한 에너지 공급을 위한 phosphorylation, 그리고 원위세뇨관에서의 aldosteron 이나 ADH 의 세포내 2차 정보전달과정을 위한 조절기전등이 관련되어 있을 것이다.

Trifluoperazine 을 신동맥내 직접 투여할 때 노량이 증가하는 것은 다음 세가지 과정으로 설명될 수 있을 것 같다. 즉, 신장의 혈류역동학적인 변화중의 하나인 사구체여과율이 증가함으로써 나타날 수 있을 것인데, 이는 calmodulin inhibitor 투여시 신장의 afferent arteriole 의 혈관 평활근의 이완에 따를 것으로 생각된다(Verdouw et al. 1983).

둘째, 노중 sodium, chloride 및 potassium 의 배설량 증가에 따라 노량이 증가했을 가능성이면 사구체여과율로 보정한, sodium 의 fractional excretion 이 현저하게 증가한 점으로 미루어 보아 근위세뇨관에서의 강력한 재흡수 억제제가 있었을 것 같다. Calmodulin 억제제를 신동맥내 직접 투여할 때 이처럼 노중 전해질 배설량이 증가한 점은 신세포에 대한 필수적인 에너지 공급, 세포내의 정보전달등이 calcium ion 과 calmodulin 을 경유하여 일어난다는 사실(Chung 1980; Chung 1982)로 미루어 볼때 이해될 만하다. 이러한 결과는 신동맥내 calcium channel blocker 를 직접 투여한 다른 연구보고(Dietz et al. 1983; Abe et al. 1983)와 비교할 만하다.

셋째, 유리수분배설량 증가에 따른 것으로 생각된다. Burch 의 연구보고(Burch 및 Halushka 1983)에 따르면 calcium channel blocker 인 verapamil 투여로 vasopressin 에 의한 수분의 이동이 억제되는 데, 이것은 세포내로의 calcium 유입억제 보다는 세포내 calcium pool 의 고갈에 의한 것이라 생각하는 점에서, calmodulin inhibitor 투여로 ADH 반응성이 둔화되어 나타나는 유리수분배설량의 증가효과도 있는 것이라 생각되었다. 또한 근위세뇨관에서 재흡수가 억제되어 흡수되지 못한 많은 양의 전해질들이 원위세뇨관으로 이동되어 원위세뇨관에서의 수분의 재흡수를 감약시키는 효과도 첨가되어 있을 수 있을 것이다.

### 결 론

일측 신동맥으로의 약물투여 방법은 신장기능 연구에 있어 매우 중요한데, 무마취 가토의 좌우측 신동맥

분지부위의 해부학적 거리의 차이를 이용하여, 그 사 이 또는 일측 신동맥에 catheter 의 경사진 끝이 위치하도록, 대퇴동맥 삽입을 경유한 일측 신장으로의 약물투여의 새로운 방법을 고안하였다. 이 방법은 양측 신장기능에 아무런 영향을 주지 않기 때문에 매우 간편하고 유용한 방법으로 생각된다.

이 새로운 방법으로 calmodulin 의 억제제인 trifluoperazine 을 무마취 가토신동맥내로 투여하여 신장에 대한 직접 효과를 관찰하였는 바, 노량과 사구체여과율은 투여량에 비례하여 증가하였으며, 노중 sodium, chloride 및 potassium 의 배설량과 유리수분배설량 또한 투여량에 비례하여 증가하였다.

### Acknowledgments

실험과정에서 열심히 도와준 송명희, 남경화, 나은진양에게 감사드립니다.

### REFERENCES

- 1) Abe, Y., T. Komori, K. Miura, T. Takada, M. Imanishi, T. Okahara, and K. Yamamoto: *Effect of the calcium antagonist nicalpine on the renal function and renin release in dogs. J. Cardiol. Pharmacol.* 5:254-259, 1983.
- 2) Beuzeville, C.: *Catheterization of renal artery in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 129:932-936, 1968.
- 3) Burch, R.M., P.V. Halushka: *Verapamil inhibition of vasopressin-stimulated water flow: possible role of intracellular calcium. J. Pharmacol. Exp. Thera.* 226:701-705, 1983.
- 4) Cheung, W.Y.: *Cyclic 5', 5'-nucleotide phosphodiesterase demonstration of an activator. Biochem. Biophys. Res. Commun.* 38:533-538, 1970.
- 5) Cheung, W.Y.: *Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. Science* 207(4):19-27, 1980.
- 6) Cheung, W.Y.: *Calmodulin: An overview. Fed. Proc.* 41:2253-2257, 1982.
- 7) De Lroenzo, R.J.: *Calmodulin in neurotransmitter release and synaptic function. Fed. Proc.* 41:2265-2272, 1982.
- 8) Dietz, J.R., J.O. Davis, R.H. Freeman, D. Vi-



- llarreal, and S.F. Echtenkamp: *Effects of intrarenal infusion of calcium entry blockers in anesthetized dogs. Hypertension* 5:482-488, 1983.
- 9) Fine, L.G. Goldsmith, H. Weber, and M.D. Blaurock: *Effects of catheterization of renal artery on renal function in the rat. J. App. Physiol.* 37(6):930-933, 1974.
- 10) Haeusler, G.: *Differential effect of verapamil on excitation-contraction coupling in smooth muscle and on excitation-secretion coupling in adrenergic nerve terminals. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180:672-682, 1972.
- 11) Krausz, Y., C.B. Wollheim, E. Siegel, and G. W.G. Sharp: *Possible role for calmodulin in insulin release. J. Clin. Invest.* 66:603-607, 1980.
- 12) Levin, R.M. and B. Weiss: *Mechanism by which psychotropic drugs inhibit adenosine cyclic 3',5'-monophosphate phosphodiesterase of brain. Molecular Pharmacol.* 12:581-589, 1976.
- 13) Levin, R.M., and B. Weiss: *Binding of trifluoperazine to the calcium-dependent activator of cyclic nucleotide phosphodiesterase. Molecular Pharmacol.* 13:690-697, 1977.
- 14) Marcum, J.M., J.R. Dedman, B.R. Brinkley, and A.R. Means: *Control of microtubule assembly-disassembly by calcium-dependent regulating protein. Proc. Natl. Acad. Sci.* 75(8):3771-3775, 1978.
- 15) Oslen, S.F., J. Slaninova, M. Treiman, T. Sermark, and N.A. Thorn: *Calmodulin binding to secretory granules isolated from bovine neurohypophyses. Acta. Physiol. Scand.* 118:355-359, 1983.
- 16) Phillips, R.A.: *In quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, Methods. Edited by J.P. Peter and D.D. Vanslyke, Williams and Wilkins, 1944.*
- 17) Prozialeck, W.C. and B. Weiss: *Inhibition of calmodulin by phenothiazines and related drugs; structure-activity relationships. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222:509-516, 1982.
- 18) Rudolph, A.M., S.N. Rokaw, and A.C. Barger: *Chronic catheterization of the renal artery: Technic for studying direct effects of substances on kidney function. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 93:323-326, 1956.
- 19) Smith, H.W., N. Finkelstein, L. Aliminos, B. Crawford, and M. Graber: *The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest.* 24:388-404, 1975.
- 20) Smits, J.F.M., C.M. Kasbergen, H. Van Essen, J.C. Kleinjans, and H.A.J. Struyker-Boudier: *Chronic local infusion into the renal artery of unrestrained rats. Am. J. Physiol.* 244:H304-307, 1983.
- 21) Snedecor, C.W., Cochran: *Statistical Methods, 6th edition, Ames: Iowa State Univ., 1967.*
- 22) Vaughan, E.D. Jr., J.H. Shenasky II, and J.Y. Gillenwater: *Mechanism of acute hemodynamic response to ureteral occlusion. Invest. Urol.* 9:109-118, 1971.
- 23) Verdouw, D.D., B.H.R. Wolffenbuttel, and M. G. Scheffer: *Cardiovascular actions of the calmodulin inhibitor felodipine. Arch. Pharmacol.* 323:350-354, 1983.
- 24) Vurek, G. G., and S.E. Pegram: *Fluorometric method for the determination of nanogram quantities of inulin. Analy. Biochem.* 16:409-419, 1966.
- 25) Weiss, B., W. Prozialeck, M. Cimino, M.S. Barntte, and T.L. Wallace: *Pharmacological regulation of calmodulin. Ann. N.Y. Acad. Sci.* 356:319-345, 1980.