

신성 고혈압 백서의 Renin Secretion 조절의 특성

전북대학교 의과대학 생리학교실

諸葛榮鍾·曹景宇

=Abstract=

Characteristics of Control Mechanism of Renin-Angiotensin System in Two Kidney One Clip Goldblatt Hypertension

Young J. Je-Gal and Kyung W. Cho

Department of Physiology, Jeonbuk National University Medical School

It has long been suggested that the change of renin-angiotensin system is responsible for the increased arterial blood pressure in the experimental hypertension. But the exact nature of the cause and maintenance of early and late phase of renal hypertension is still controversial. Increased renin-angiotensin system has been suggested.

To clarify the altered renin-angiotensin system in the early phase of two kidney one clip Goldblatt hypertension(2K1C GH), experiments were carried out in the rats of 3, 7, and 14 days of 2K1C GH rats, sham-operated, and control rats.

Responses of the plasma renin activity to the intravenous infusion of L-isoproterenol were dose-dependent.

Responses of the plasma renin activity to the intravenous L-isoproterenol in 2K1C GH rats were not different from sham-operated control rats.

Hypotensive responses of the 2K1C GH rats were not different from sham-operated rats.

Suppression by intravenous infusion of angiotensin II of plasma renin activity showed a dose-dependent manner. Suppression by angiotensin II of plasma renin activity was attenuated or abolished in the early phase of 2K1C GH rats.

Intravenous infusion of arginine vasopressin(AVP) showed a dose-dependent suppression of plasma renin activity. Attenuated responses by AVP of plasma renin activity were noticed in the early phase of 2K1C GH rats.

These results suggest that the altered renin-angiotensin system in the early phase of the two kidney one clip Goldblatt hypertension may be caused by failure of the short loop negative feedback control mechanism.

서론

Tigerstedt 및 Bergman(1898)이 renin 이라 명명한 가토의 신장에서부터 유래하는 혈압상승물질의 발견은 신장과 고혈압과의 관계를 연결시키는 중요한 연구의 시작이며 Goldblatt 등(1934)은 개에서 일측 신혈류

량을 감소케함으로써 지속적인 고혈압을 발견하여 이를 고혈압의 실험적 모형으로 제시하였다. Houssay 및 Taquini(1938)는 이러한 극소 빈혈상태의 신장으로 부터, 초기에 혈관수축물질이 유리됨을 보고하였다.

그 후 Braun-Menendez 등(1939)은 신장에서 유리되는 renin의 효소적 작용에 의하여 혈장 단백으로부터 hypertensin(Braun-Menendez et al., 1939)이 생산

되고, 이 물질이 혈관수축을 일으킨다고 보고하였다. 이와 동시기에 독립적으로 Page 및 Helmer(1940)는 renin에 의하여 생성되는 물질이 angiotonin (Page and Helmer, 1940)이라고 보고하였는데 이는 Braun-Menendez 등의 hypertensin과 동일한 물질임이 밝혀져 angiotensin으로 재명명(Braun-Menendez and Page, 1958)하게 되었다.

Skeggs 등(1954)은 순수한 angiotensin을 분리하였으며, 또한 angiotensin은 decapeptide인 angiotensin I과, angiotensin I으로부터 생성되는 octapeptide인 angiotensin II 두가지가 존재함을 발견하였다(Skeggs et al., 1954). 그 후 Gross(1958), Lagh 등(1960)은 renin에 의하여 생성된 angiotensin이 부신피질로부터의 aldosterone 분비를 일으킬 수 있는 중요한 요인이 됨을 시사하여 고혈압의 병태생리학에 있어 renin-angiotensin-aldosterone system이 중요함을 주장하였다.

Renin 측정방법의 개발(Haber et al., 1969), renin 생화학의 발전(Inagami and Murakami, 1977), 및 renin-angiotensin system의 선택적인 차단방법의 발견등(Marshall et al., 1970; Ondetti et al., 1971; Haber, 1980)은 고혈압 발생과 관련된 renin-angiotensin system의 병태생리학의 발전에 중요한 역할을 하였다.

일측 신장이 절제된 one kidney Goldblatt 고혈압의 개모형(Miller et al., 1972)에서나 two kidney one clip Goldblatt 고혈압의 백서모형(Coleman and Guyton, 1975) (two kidney one clip Goldblatt hypertensive rat, 2K1C GH)에서나, 모두 고혈압의 초기에 angiotensin I-converting enzyme inhibitor를 사용함으로써 고혈압 발생을 억제할 수 있음이 밝혀져 신성 고혈압의 초기에 renin-angiotensin system이 중요한 역할을 함이 밝혀졌다. 그러나 2K1C GH 백서모형의 후기에서는 angiotensin II 차단제인 salalasin에 의하여 혈압하강을 관찰하지 못하였으며, 이는 고혈압의 유지가 renin과는 별개의 기전에 의함을 암시하고 있다(Carretero and Gulati, 1978; Bing et al., 1981). Sen 등(1979)은 그러나 2K1C GH 백서모형에서 후기에의 혈압은, angiotensin II 차단제에 의하여서는 변화를 받지 않으나, renin 또는 converting enzyme inhibitor(CEI)에 의하여서는 혈압하강을 일으킬 수 있음을 주장하여 신성고혈압의 발생뿐 아니라 그 유지에도 renin-angiotensin계가 중요함을 시사하였다. Angiotensin 억제제에 의한 신성고혈압 모형에서의 혈압

반응은 사용하는 양(Liegger et al., 1977)에 의하여서도 영향을 받을 수 있을 것이라는 것을 고려할때 2K1C GH의 후기에서 동맥혈관벽에서 높은 농도의 renin이 존재한다는 보고는 고혈압의 renin 의존성에 대하여 관심을 두어야 할 것으로 사료된다.

신성고혈압의 발생 및 유지의 기전은 사용하는 동물, 일측 신장의 존재유무등의 실험방법에 따라 차이가 있으며(Bianchi and Ferrari, 1983), 이러한 경우 혈장 renin 활성도 및 신장 renin 함량에도 차이(Gross et al., 1964)가 있음이 알려져 있다. 그러나 실험적 신성고혈압의 경우 초기에는 혈장 renin 활성도의 증가가 있음은 여러 학자들에 의하여 알려졌으며(Carretero and Gulati, 1978; Sen et al., 1979; Gross, 1971; Cho and Kim, 1982) 후기에서는 고혈압의 상태에도 불구하고 혈장 renin 활성도는 정상 또는 억제되어 있음이 보고되었다(Carretero and Gulati, 1978; Sen et al., 1979). 백서 신성고혈압 모형에 있어 혈장 renin 활성도는 신장 renin 활성도와 깊은 관련이 있음이 보고되었으며(Cho and Kim, 1982), 또한 신장으로 부터의 renin 유리는 신장 renin 함량과 밀접한 관련이 있음이 보고되었다(Park et al., 1978; Cho, 1979; Brooks et al., 1980).

Cho 및 Kim(1982)은 신장 renin 활성도와 혈장 renin 활성도간의 상관관계로부터, 신동맥절찰 후 초기의 혈장 renin 활성도의 항진의 원인은 최소한 부분적으로는 정상 대조군에서는 작동하지 않는 어떤 신장내외적 다른 기전의 영향에 의하여 신장으로 부터의 renin 유리의 항진때문에 나타날 것이라 주장하였다. Chang 및 Cho(1984)는 2K1C GH 백서모형의 초기에 생체외적 실험방법을 이용하여 반대측 정상신장의 β -agonist에 대한 renin 유리 반응성이 항진되어 있으며, renin 유리 조절의 negative feedback short loop인 angiotensin II에 의한 renin 유리 억제효과가 감약되어 있음을 발견하여 신성고혈압 백서에서의 renin 유리 조절기전에 이상이 있음을 시사하였다.

2K1C GH 백서모형에 있어 고혈압이 완전히 발현되기 전의 초기에 있어 renin-angiotensin system의 변화 및 조절기전에 관하여서는 잘 알려진 바 없으며, 저자는 이러한 관점에서 2K1C GH 백서모형의 초기에 있어서의 renin 유리 조절기전을 구명하고자 하였다.

실험 방법

1) 실험동물

실험동물은 본 교실에서 inbreeding 한 체중 150~

200g 내외의 정상혈압 백서인 Sprague-Dawley (SD) rat 를 물과 사료를 충분히 주어 자연채광 상태에서 사육하였다.

약물투여에 의한 renin 계의 변화를 보는 본 실험에 있어 실험동물의 마취는 Nembutal 30mg·kg⁻¹을 복강내 투여로 하였다. 약물투여를 위해 경정맥에 관을 삽입하고 이를 peristaltic infusion pump 에 연결하여 생리적 식염수를 1.2ml·hr⁻¹의 속도로 주입하였다. 혈압의 변화와 채혈을 위해 대퇴동맥에 관을 삽입하고 이를 pressure transducer 에 연결하여 multichannel recording system 에 기록하였다. Pressure transducer 와 대퇴동맥 사이에 약물 주입전과 후에 heparinized capillary tube 에 약 70μl씩 채혈하였다.

혈압이 일정하게 유지된 후 경정맥내에 생리적 식염수 대신에 실험직전에 필요한 농도로 희석한 약물을 10분간 주입하여 약물투여 전후의 혈압 및 혈장내 renin 활성도 변화를 측정하였다. 약물의 주입은 10분간 계속적으로 증량하여 주입하였다.

Two kidney one clip Goldblatt hypertensive rats(2K1C GHR); 수술은 Nembutal 30mg·kg⁻¹을 복강내 투여의 마취하에서 행하였다. 가능한 한 무균적으로 좌측 flank incision 을 가하여 좌측신동맥을 육안적으로 볼 수 있는 신경과 정맥으로부터 조심스럽게 분리한 후 여기에 내경 0.25mm 의 silver clip 을 가하고 절개부위를 봉합하였다. 반대측 신장은 아무런 처치를 하지 않았다.

Sham-operated rats; 좌측 flank incision 후 silver clip 을 신동맥에 가하는 과정만을 제외하고는 2K1C GH 군과 동일한 수술처치를 행하였다.

Control rats; 아무런 수술적인 처치를 가하지 않고 상기한 두 군과 같은 조건의 생활을 했으며, sham-operated 군의 대조군으로써 실험에 사용하였다.

2) Renin 활성도의 측정을 위한 Radioimmunoassay

혈장 renin 활성도는 소량(혈장 25μl)의 시료에 대량의 renin 기질을 사용하여, 생성된 angiotensin I 을 측정하는 plasma renin concentration (PRC)으로 정량하였다.

Renin 기질은 Cho 및 Malvin(1979)의 방법에 따라 만들었으며, renin 활성도의 측정을 위한 angiotensin I 의 측정법은 Sealey 및 Laragh(1973)의 방법을 변용한 Cho 및 Kim(1982, 1982a)의 방법에 의하였다. Converting enzyme 및 angiotensinses 의 억제제로는

EDTA, phenylmethylsulfonylfluoride 및 8-hydroxyquinoline 을 사용하였다.

사용한 약물 중 angiotensin I (5-Ile, 9-His), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride, 가토 및 소의 혈청 albumin, angiotensin II (5-Ile), L-isoproterenol hydrochloride, phenyl methyl sulfonylfluoride, neomycin, Trizma, phenylmercuric acetate, maleic acid, dl-propranolol 은 Sigma 제, Dextran-T70 은 Pharmacia 제 angiotensin I [(5-Ile), (tyrosyl-I²⁵)]는 New England Nuclear 제의 것을 사용하였다.

실험결과와 통계적 처리는, 실험군간의 유의성 검정은 Student unpaired t-test 로, 개체내의 유의성 검정은 paired t-test (Snedecor 및 Cochran, 1967)에 의하였으며, P-value 가 최소 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이의 한계로 삼았다. 실험치의 표현은 mean ± SE 로 하였다.

실험 결과

1) 정맥내 L-isoproterenol 투여에 의한 혈장 renin 활성도의 증가효과

정맥내 L-isoproterenol 의 투여는 대조군에 있어서나 실험군에 있어서 모두 현저한 혈장 renin 활성도의 증가를 보였다. 이러한 증가는 각각의 10분간 정맥내 투여로 증량에 따라 비례적으로 증가하였다 (Table 1, Fig. 1).

정맥내 L-isoproterenol 투여에 의한 혈장 renin 활성도의 반응성은 2K1C GH 7일째의 군에서, sham-operated 군에 비하여 약간의 항진된 현상을 보였으나, 유의하지 않았다.

정맥내 L-isoproterenol 투여에 의하여 모두 현저한 혈압의 하강을 일으켰으나, 실험 각 군간에 있어 혈압 하강반응에 있어 유의한 차이는 발견할 수 없었다.

2) Angiotensin II 에 의한 혈장 renin 활성도의 억제

Angiotensin II (5-Ile)의 정맥내 투여는 대조군에서나, Sham-operated 군에서나 모두 사용한 범위내의 양에서 역비례적으로, 현저한 혈장 renin 활성도의 억제효과를 보였다 (Table 2, Fig. 2).

2K1C GH 백서의 3일째 군에서 정맥내 angiotensin II 투여에 의한 혈장 renin 활성도는, 대조기간 때의 평균 317.9(±211.9)에서 200.5, 111.6, 및 87.4ngAI·

Table 1. Effects of L-isoproterenol on the plasma renin activity and blood pressure changes in the two kidney one clip Goldblatt hypertensive rats

L-isoproterenol ug·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ (10 min)	Control		2K1C GH Rats, 3days		2K1C GH Rats, 7 days			
	(n=4~8)		Expt.(n=8)		Expt. (n=8)		Sham-op(n=5)	
	PRA	SBP	PRA	SBP	PRA	SBP	PRA	SBP
0	224.8	116.3	518.3	113.1	329.0	123.1*	231.9	112.0
	29.7	4.2	139.7	6.9	103.1	3.0	67.6	3.7
0.025	256.5#	112.5#	860.5	108.8	533.2	90.0	400.0	93.0
			202.7	9.0	116.8	7.7	117.6	8.6
0.075	351.1	87.5						
	84.8	7.8	—	—	—	—	—	—
0.25	648.4#	85.0#	1346.9	84.4	774.5	78.8	629.0	73.0
			223.3	6.6	142.9	7.3	216.7	8.2
0.75	678.1	73.8						
	68.6	5.7	—	—	—	—	—	—
2.50	1021.9	70.0	2031.6	75.6	1214.0	65.0	1083.4	63.0
	126.7	5.6	277.8	5.6	261.9	8.2	390.1	5.2
7.50	1257.0	69.4	2607.2	67.5	1505.2	63.8	2279.5	61.0
	176.1	5.6	308.5	4.2	318.6	7.7	1488.4	5.8

PRA, plasma renin activity, ngAI·ml⁻¹·hr⁻¹; SBP, systolic blood pressure, mmHg; *Significantly different from sham-operated rats; #n=2; Numerals are mean±SE.

Table 2. Effects of angiotensin II on the plasma renin activity and blood pressure changes in the two kidney one clip Goldblatt hypertensive rats

Angioten- sin ug·kg ⁻¹ · min ⁻¹	Cont. (n=5)		2K1C GH Rats, 3 days				2K1C GH Rats, 7 days				2K1C GH Rats, 14days			
	(n=5)		Sham-op (n=4)		Expt. (n=7)		Sham-op (n=8)		Expt. (n=9)		Sham-op (n=3)		Expt. (n=6)	
	PRA	SBP	PRA	SBP	PRA	SBP	PRA	SBP	PRA	SBP	PRA	SBP	PRA	SBP
0	147.5	118.0	317.9	117.5	293.5	122.9	176.7	112.5	72.1	142.8*	57.9	116.7	620.8	170.8*
	23.3	2.6	211.9	6.0	163.2	4.5	54.7	9.8	13.1	5.1	9.6	6.0	520.0	12.6
0.1	74.0	125.0	200.5	122.5	237.4	122.1	138.4	111.9	89.3	141.7	47.5	121.7	647.5	175.8
	15.4	1.6	148.2	6.0	111.2	3.6	51.5	10.9	20.6	7.7	18.2	6.0	569.0	12.9
0.3	33.9	143.0	111.6	128.0	208.1	123.6	108.1	117.5	71.3	141.7	11.6	130.0	721.4	182.5
	6.6	2.6	86.1	6.9	104.8	3.6	4.6	10.3	16.2	8.5	5.1	2.9	647.7	13.5
1.0	30.2	160.0	87.4	151.7	190.9	139.3	57.9	140.6	64.2	159.4	8.8	150.0	361.4	199.2
	4.6	2.2	64.5	6.0	129.9	5.3	22.6	11.6	17.1	8.6	4.7	7.9	345.5	10.3

Other legends are same as in Table 1.

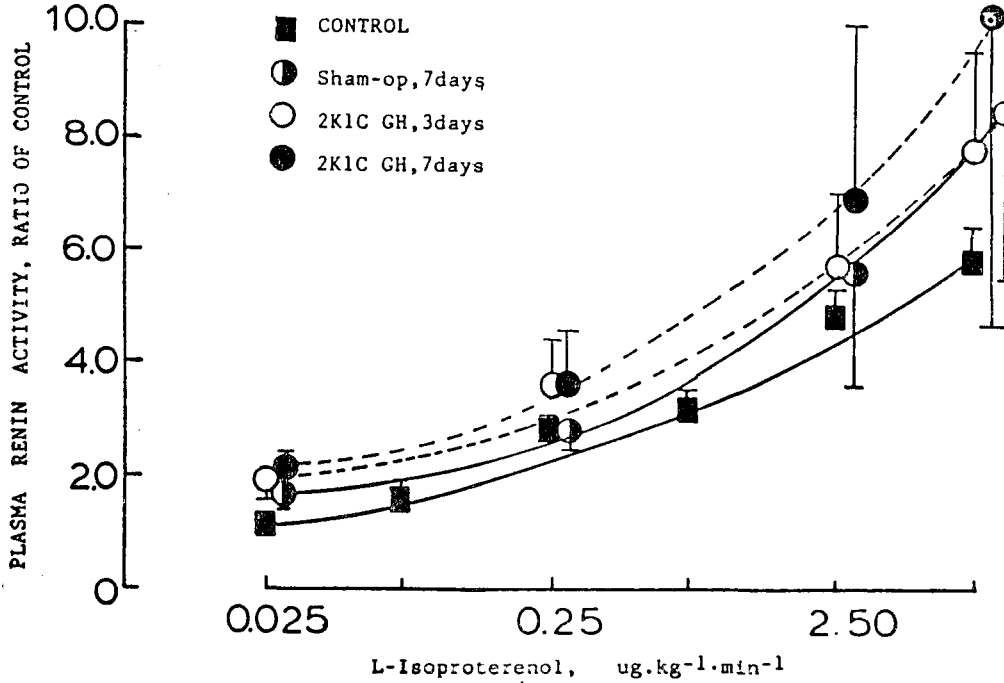


Fig. 1. Responses by intravenous L-isoproterenol of the plasma renin activity in two kidney one clip Goldblatt hypertensive rats.

Table 3. Effects of arginine vasopressin on the plasma renin activity and blood pressure changes in the two kidney one clip Goldblatt hypertensive rats

Arginine Vasopressin mU·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	2K1C GH Rats, 3days						2K1C GH Rats, 7 days			
	Control		Sham-op		Experiment		Sham-op		Experiment	
	PRA	SBP	PRA	SBP	PRA	SBP	PRA	SBP	PRA	SBP
0	172.4	113.0	137.7	115.0	118.6	132.9	86.8	122.9	88.0	139.3*
	26.9	4.1	57.5	10.1	18.3	6.9	16.6	5.2	18.5	5.1
1.0	122.6	113.0	103.6	120.0	121.0	132.1	66.7	117.9	96.8	129.1
	12.8	4.1	39.5	9.4	30.5	9.6	12.4	4.1	22.9	10.0
3.0	93.9	110.0	113.2	126.0	109.4	132.9	44.9	121.4	90.2	136.4
	12.3	5.5	66.2	7.7	29.6	8.7	6.9	3.7	22.3	7.1
10.0	70.1	121.0	73.4	130.0	99.2	140.0	27.3	127.9	83.5	132.9
	8.5	9.3	41.2	6.3	23.6	9.9	5.1	3.6	21.5	10.5

Other legends are same as in Table 1.

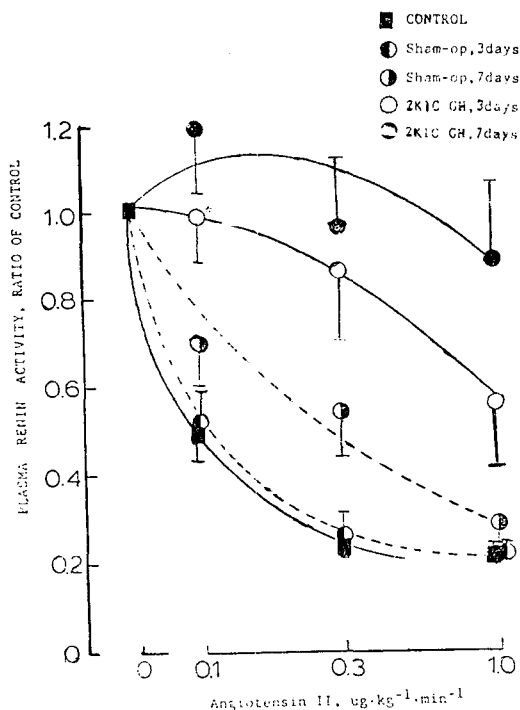


Fig. 2. Suppression by angiotensin II of plasma renin activity in two kidney one clip Goldblatt hypertensive rats. *Significantly different from sham-operated rats ($p < 0.05$).

ml⁻¹.hr⁻¹로, angiotensin II의 양을 0.1에서 0.3, 1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 증량함에 따라 역비례적으로 renin 활성도의 억제를 보였다. 3일째 때의 2K1C GH 백서의 angiotensin II에 의한 혈장 renin 활성도 억제효과는 sham-operated 군에 비하여 유의하게 감약되어 있었다.

이러한 억제효과의 감약현상은 2K1C GH 7일째에도 나타났다. 이때는 angiotensin II 0.1 및 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 투여로 전혀 혈장 renin 활성도의 억제효과를 관찰할 수 없었다. 2K1C GH 14일째 실험군에서도, sham-operated 군의 예수가 많지는 않으나, 현저한 angiotensin II에 의한 혈장 renin 활성도의 억제효과를 관찰할 수 있었다(Table 2).

Angiotensin II의 정맥내 투여에 의한 혈압 증가반응은 Table 2 및 Figure 3에서 볼 수 있는 바와 같이 대조군에서나 sham-operated 군에서 모두 양에 따라 비례적으로 나타남을 볼 수 있었다. 2K1C GH의 3일

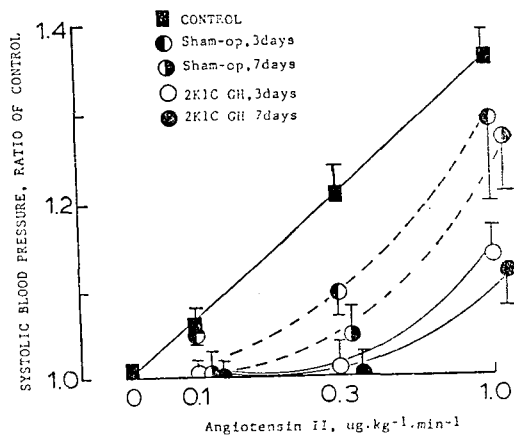


Fig. 3. Increase by angiotensin infusion of systolic blood pressure in two kidney one clip Goldblatt hypertensive rats. *Significantly different from sham-operated rats ($p < 0.05$).

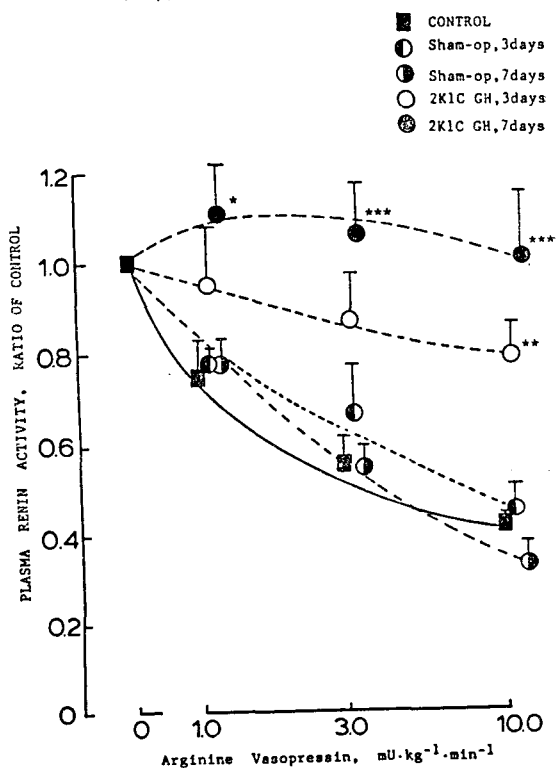


Fig. 4. Suppression by arginine vasopressin of plasma renin activity in two kidney one clip Goldblatt hypertensive rats. *, **, *** Significantly different from sham-operated rats ($p < 0.05$, < 0.01 , and < 0.001 , respectively).

Table 4. Effects of clipping of 0.25mm silver clip on the plasma renin activity and blood pressure changes in the early phase of 2K1C GH rats

	Control	Two Kidney One 3 days		Clip Goldblatt 7 days		Hypertensive rats 14 days	
		Sham-op	Expt.	Sham-op	Expt.	Sham-op	Expt.
n	18	9	22	20	24	3	6
SBP	115.8	116.1	122.5#	116.0	135.2*	116.7	170.8
	2.2	5.9	3.9	4.4	3.1		
n		8	18	14	23		
PRA §		54.6	73.3	41.2	72.4		
		29.6	13.3	8.3	37.0		

#, Not significantly different from sham-operated rats, *, **Significantly different from the matched sham-operated rats by the values of $p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively. §, Blood samples were obtained before induction of Nembutal anesthesia from the tail artery. Numerals are mean \pm SE.

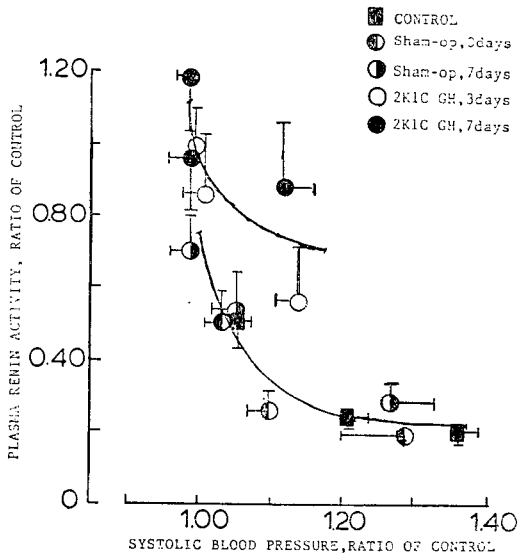


Fig. 5. Relation between the changes of systolic blood pressure and plasma renin activity.

및 7일째의 angiotensin II에 의한 혈압증가 반응은 모두 감소되어 있었으며, 0.1 및 $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 투여시는 혈압증가 효과는 거의 나타나지 않았으며, 7일째의 반응은 sham-operated 군에 비하여 유의한 차이를 보였다.

3) Arginine vasopressin에 의한 혈장 renin 활성도의 억제

정맥내 arginine vasopressin(AVP)의 투여는 대조

군 및 sham-operated 군 모두에서 군간에 차이가 없이, 혈장 renin 활성도의 억제를 보였다(Table 3, Fig. 4).

2K1C GH 3일째 군에서 AVP 1.0, 3.0 및 $10.0 \text{mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ 투여로 대조기간때의 $118.6 (\pm 18.3)$ 에서 각각 121.0, 109.4 및 $99.2 \text{ng AI} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ 로, 거의 억제를 보이지 않았으며, $10.0 \text{mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 투여군에서 sham-operated 군과 유의한 차이를 보였다.

혈장 renin 활성도 억제효과의 감소현상은 2K1C GH 7일째군에서 더욱 현저하여, 사용한 AVP의 범위내에서 AVP에 의한 억제효과를 관찰할 수 없었다.

정맥내 AVP의 사용범위 내에서 대조군, sham-operated 군 및 2K1C GH 각 군에서 AVP에 의한 혈압의 증가효과는 나타나지 않았다.

고 찰

본 실험의 결과는 2K1C GH 백서모형의 초기에 유의하지는 않으나 혈장 renin 활성도가 증가함을 보여주고 있다. Table 4에서 보이는 바와 같이 혈압의 증가와 더불어 혈장 renin 활성도의 증가를 보이나, 개체간의 차이로 통계적인 유의성은 보이지 않았다.

실험적 신성고혈압의 초기에 혈장 renin 활성도의 증가(Carretero and Gulati, 1978; Sen et al., 1979; Gross, 1971; Cho and Kim, 1982)가 항상 나타나는 것은 아니며(Gross, 1971; Gross et al., 1965), one kidney one clip Goldblatt hypertension(1K1C GH) 모형(Murphy et al., 1984)과는 달리, 혈장 renin 활

성도는 clipped kidney 의 남아있는 신실질조직에 의하여 높을 수도 있고, 낮을 수도 있음(Gross, 1971; Murphy et al., 1984)이 보고되었다. 따라서 2K1C GH의 백서모형에서는, 개모형과는 달리 남아있는 신실질조직의 양이 개체마다 다를 수가 있기 때문에 이것은 예측하기 어렵다. 또한 사용하는 clip의 크기에 따라 혈장 renin활성도 및 고혈압 발생에 차이가 있을 수 있기 때문에(Murphy et al., 1984) 혈장renin활성도는 개체차이가 많을 것으로 사료된다.

그러나 동일한 방법에 의한 2K1C GH 백서 모형에서 초기에 혈장 renin활성도의 증가를 보고한 Cho 및 Kim(1982)의 실험결과와의 차이점은 채혈방법상의 차이로 생각된다. 즉, 단두에 의한 것과 무마취하에서 미(尾) 동맥에서 채혈한 것과의 차이에서 오는 결과로 생각된다.

정맥내 L-isoproterenol 투여에 의한 혈장 renin 활성도의 변화

신장으로 부터의 renin유리가 자율신경계 및 catecholamine의 영향하에 있으며, renin유리의 축진은 β -adrenergic receptor를 경유할 것이라는 것은 여러 학자들에 의하여 주장되어 왔다(Winer et al., 1971; Ganong, 1972; Assaykeen et al., 1971; Ganong, 1972; Assaykeen et al., 1974; Keeton and Campbell, 1981; Torretti, 1982). 교감신경 섬유가 사구체방(JG) 세포에 직접분포하고 있다는 점(Barajas, 1964; Barajas, 1979), 그리고 생체의 세포(Michelakis et al., 1969)에서나 신장절편(Veyrat and Rosset, 1972)에서 catecholamine에 의한 renin유리가 일어난다는 점은 JG cell에 대한 직접작용에 의하여 renin유리가 일어나고 있음을 암시하고 있다.

그러나 혈압의 하강에 의하여 나타날 신장 관류량의 변화는 신장으로 부터의 renin유리의 중요한 요인(Tobian et al., 1959)이 됨이 알려져 있는 바 부분적으로는 혈압의 하강으로 인한 신장내 변화에 의한 renin 분비 향진의 효과도 함께 있을 것으로 생각된다.

L-isoproterenol의 정맥내 투여에 의하여 혈장 renin활성도는 투여량에 비례하여 증가함을 보이고 있으며, 유의한 차이는 아니나 2K1C GH 7일째 군에서는 약간의 항진된 경향을 보이고 있다. Katovich 및 Fregly(1983)는 양측 신장을 동시에 조작한(bilateral encapsulation) 신성고혈압모형에서 isoproterenol에 의한 혈장 renin활성도 증가반응이 감약되어 있다고 주장하였으며, 이러한 주장은 2K1C GH 백서의 혈관평활근이

혈관이완성 자극에 대하여 그 반응성이 감약되어 있다는 보고(Cauvin and Pegram, 1983), 2K1C GH 백서 모형에서 심실의 β -adrenoceptor의 밀도가 감소되어 있다는 보고(Ayobe and Tarazi, 1984) 등을 생각할 때 이해할 수 있으나, 상이한 병태생리를 갖는 모형이기는 하나 1K1C GH 백서모형에서 β -adrenoceptor 수용체의 수가 조직 선택적으로 심실에서는 증가할 수 있으나, 신장에서는 변화가 없다는 보고(Woodcock and Johnston, 1980)는 신성고혈압의 발생과정에 있을 지도 모르는, renin유리와 관련한 신장내 β -adrenergic 수용체수의 가능한 변화(Cho, 1980; Corwin et al., 1982)는 그 조절기전이 복잡함을 암시하고 있다.

Chang 및 Cho(1984)는 신장절편을 이용한 실험에서 2K1C GH 백서의 unclipped 신장의 β -receptor agonist인 isoproterenol에 대한 반응성의 항진을 관찰하여 신장 renin함량이 완전히 소실하기 전(Cho 및 Kim, 1982)까지는 renin-angiotensin계에 있어 중요한 역할을 할 것이라 주장하였으며, 최소한도 혈장 renin활성도 증가효과의 감약을 보이지 않는 본 실험결과와는 어느 정도는 관련성이 있다고 생각된다.

정맥내 angiotensin II 투여에 의한 혈장 renin 활성도의 억제

고혈압발생의 원인 및 유지기전의 병태생리학 이론으로써 renin-angiotensin aldosterone제(Gross, 1958; Laragh et al., 1960)가 제시된 후, Vander 및 Geelhoed(1965)는 마취된 개에서 신동맥압의 변화없이 angiotensin II가 신장으로부터의 renin유리를 억제함을 발견하여, 혈액내 angiotensin II가 혈압의 변화와는 무관하게 신장에 직접작용함으로써 renin유리를 조절할 것이라 처음 보고 하였다. 그 후 사람(De Champlain et al., 1966) 및 개(Bunag et al., 1967)에서 다시 확인되었으며, 생리적 양에 의하여서 혈장 renin활성도의 억제(Blair-West et al., 1971)를 발견하여, renin유리가 지속적으로 angiotensin II에 의하여 feedback 조절됨을 암시하였다.

정맥내 angiotensin II에 의한 혈장 renin활성도 억제효과가 2K1C GH 백서 모형의 초기에 감약되어 있다는 보고는 많지 않은 것 같다. 신장절편을 이용한 실험모형에서 2K1C GH 백서의 angiotensin II에 의한 renin유리 억제효과가 감약되어 있다는 보고(Chang 및 Cho, 1984)와는 잘 일치하고 있으며, 혈장 renin활성도 억제효과의 감약기전이 신장내에 존재할 가능성을 암시하고 있다.

본 실험에 있어서, angiotensin II에 의한 혈압증가 효과 또한 2K1C GH 백서군에서 유의한 감약현상을 보이고 있으며(Figure 3), angiotensin II에 의한 혈장 renin활성도의 반응성 변화는, angiotensin II에 의한 혈관평활근에 대한 효과의 변화와도 관계가 있을 것 같다. Angiotensin II에 의한 혈압변화—혈장 renin활성도 반응관계(Figure 5)는, 그러나 2K1C GH 백서모형에서 혈압 반응성의 변화 이외에 또다른 요인의 존재에 의하여 혈장 renin활성도 반응의 변화가 나타날 수 있음을 암시하고 있다.

Angiotensin II에 의한 혈압증가 효과의 감약현상은 2K1C GH의 백서모형(Skuln et al., 1974), 관류신장(Collis and Vanhoutte, 1978). 및 2K2C모형 hamster의 glomerular arteriole(Click et al., 1979) 등에서, angiotensin II에 대한 반응성이 항진되어 있다는 보고와는 일치하고 있지 않다. Marks 등(1979)은 그러나 2K1C 백서모형에서 angiotensin II에 의한 혈압증가 효과가 감약되어 있음을 보고하였으며, 이러한 현상은 혈장내 renin활성도의 증가에 이어 존재할 angiotensin II농도의 증가에 의한 수용체점유 때문이라고 설명하였다. 혈장내 존재하는 angiotensin II농도가 외부에서 투여하는 angiotensin의 혈압증가효과(Gross et al., 1965; Devynck and Meyer, 1976) 및 혈관벽의 angiotensin II 수용체수(Aguilera et al., 1981)에 역비례적으로 영향을 미친다는 보고가 있으나, 본 실험에서와 같은 2K1C GH 백서모형을 이용한 실험(Schiffrin et al., 1984)에서 혈장 renin계와는 무관하게, 혈관평활근의 angiotensin II receptor에 차이가 없다는 보고도 있다.

본 실험에서의 angiotensin II에 의한 혈장 renin활성도 억제에 대한 감약현상은, 2K1C GH 백서모형에서 신장 angiotensinase의 함량은 대조군과 차이가 없음(Blaquier et al., 1961)을 생각할때, 신장에서의 angiotensin II의 생물학적 반감기와는 관련이 없는 것 같다.

그 생리적 기능은 아직 밝혀져 있지 않으나, JG세포내에 독립적으로, renin뿐 아니라 angiotensin I 및 angiotensin II 모두가 존재할 것이라는 보고(Naruse et al., 1982)는 혈장내의 renin-angiotensin계와는 달리 국소부위에서 renin계의 조절인자로서 어떤 역할을 할 수도 있을 것이나, 생리적으로나 병리적인 어떤 상태에서의 그 변화가 알려져 있지 않으므로, 그 역할은 아직 밝혀지지 않았다.

Angiotensin II에 대한 반응성이, 상이한 부위의 혈관간(Caldicott and Hollenberg, 1979)에 상이한 평활

근간(Papadimitriou and Worcel, 1974)에 차이가 있다는 사실과, angiotensin II의 renin억제효과가 신장 세포에 대한 직접효과에 의하여 나타날 수 있다는 사실 등(Cho and Kim, 1982; Brooks et al., 1980; Veyrat and Rosset, 1972), 그리고 본 실험결과에서 볼 수 있는 angiotensin II투여에 의한 혈관수축 반응과 renin억제효과가 동시에 나타난다는 점등은 angiotensin II의 상이한 기능이 angiotensin II의 구조상 동일한 부위에 의하여 야기되고 있으나, 기능적으로는 서로 독립적으로 작용하고 있을 것이라는 것을 암시하고 있다.

정맥내 arginine vasopressin 투여에 의한 혈장 renin활성도의 억제

개(Vander and Geelhoed, 1965)와 사람(De Champlain et al., 1966)에서 angiotensin II가 신장으로 부터의 renin유리를 억제할 것이라는 보고 후, Bunag 등(1967)은 전신혈압 또는 신혈류량의 변화없이 arginine vasopressin(AVP)이 renin유리를 억제할 수 있음을 처음 보고하였다. Tagawa 등(1971)은 AVP의 아주 소량에서도 renin유리의 억제효과가 있음을 관찰하여 renin유리의 생리적 조절요인으로 생각하였다.

본 실험결과는 AVP의 정맥내 투여에 의하여 투여 량에 따라 혈장 renin활성도의 억제가 현저하게 일어남을 보여주고 있다. 그러나 AVP에 의한 혈장 renin활성도 억제효과는 2K1C GH 3일 및 7일 째에 감약을 보였다. 이러한 감약의 기전은 확실하지 않으나, 신성 고혈압때에 혈장내 AVP함량이 증가할 수 있다는 보고(Mohring et al., 1978)를 생각할때, 혈장내 높은 농도의 AVP에 의한 수용체점유 때문으로 나타날 수도 있을 것이다. AVP에 의한 renin억제효과는 전신혈압의 변화와는 관련이 없이 나타나고 있으며, 이 점은 제가들(Bunag et al., 1967; Tagawa et al., 1976)의 보고와 일치하고 있다.

신장절편을 이용한 생체의 실험에서 AVP에 의하여 renin유리가 억제될 수 있음(Brooks et al., 1980)은 AVP에 의한 renin유리의 억제가 신장내, 아마도 JG세포에 그 작용점을 갖고 있음을 암시하고 있다. 그러나 AVP의 생리적 기능증 즉, 혈관수축기능 및 항이뇨 기능중 어느 기능이 이러한 renin유리 억제기능과 보다 더 관련되어 있는지는 아직 확실하지 않다(Reid et al., 1984).

Renin유리의 두 중요한 negative feedback 조절의 short loop인 angiotensin II와 AVP의 효과가 신성 고혈압의 초기에 왜 감약되어 있는지는 확실하지 않

다. 신성고혈압에 있어 혈장 renin 활성도의 증가(Car-retero and Gulati, 1978; Sen et al., 1979; Gross, 1971; Cho and Kim, 1982)와 체내 sodium retention (Tobian et al., 1969) 등은 여러 학자들에 의하여 보고되고 있는바, 이러한 변화하에서 receptor level에서의 peptide 작용기전에 이상이 있는 것인지, 세포내의 전해질대사의 이상에 의하여 receptor level 이후의 과정의 변화인지는 알 수 없다. 또는 sodium 대사의 이상에 의하여 두 peptide의 작용기전에 있어 공통으로 관련이 되어 있는 (Vandongen and Peart, 1979; Vandongen, 1975) 세포내의 calcium 대사의 변조에 의한 것인지도 확실하지 않다.

2K1C GH의 renin-angiotensin 계의 negative feedback 조절의 변조의 기전은 확실하지 않다. 그러나 혈장 renin 활성도가 신장으로 부터의 renin 유리에 의하여 조절되고 있음을 생각할 때(Cho and Kim, 1982; Park et al., 1978) negative feedback 조절의 변조는 신성고혈압의 초기에 볼 수 있는 renin-angiotensin 계의 항진의 기전을 이해하는데 있어 중요한 지점으로 사료된다.

총 관

Two kidney one clip Goldblatt hypertension의 백서모형을 이용하여 초기에 나타나는 renin-angiotensin 계의 특성을 구명하였다.

정맥내 투여한 L-isoproterenol은 dose-dependent한 혈장 renin 활성도의 증가를 일으켰으며, 그 증가 효과는 sham-operated군과 큰 차이를 보이지 않았다. 정맥내 투여한 angiotensin II는 dose-dependent하게 혈장 renin 활성도의 억제 효과를 일으켰으며, 비특적으로 혈압의 증가를 일으켰다. 그러나 2K1C GH의 초기에 angiotensin II에 의한 혈장 renin 활성도 억제 효과는 감약되거나 나타나지 않았으며, 이때 혈압증가 효과는 감약되어 나타났다. 정맥내 투여한 arginine vasopressin은 dose-dependent한 혈장 renin 활성도의 억제 효과를 보였으며, 이러한 효과는 혈압의 증가없이 나타났다. 그러나 2K1C GH의 초기에 arginine vasopressin에 의한 혈장 renin 활성도 억제 효과는 감약되어 있었다.

이상의 연구결과로서, two kidney one clip Goldblatt hypertension 백서모형의 초기에 혈장 renin 활성도 조절기전의 short loop negative feedback 기전이 억제되어 있음을 탐지하였으며 그 억제의 기전은 신장 내에 있을 것으로 사료된다.

Acknowledgements: 실험을 위하여 도와준 김선

희, 설경환 선생과 송명희 양에게 감사의 뜻을 여기에 표하고자 합니다.

REFERENCES

- 1) Aguilera, G., A. Capponi, and K. Catt: *Regulation and properties of adrenal and vascular angiotensin II receptors. In Frontiers in hypertension research, J.H. Laragh, F.R. Buehler, D.W. Seldin, Springer-Verlag, New York, 1981, p.598-603.*
- 2) Assaykeen, T.A., H. Tanigawa, and D.J. Allison: *Effect of adrenoceptor-blocking agents on the renin response to isoproterenol in dogs. Eur. J. Pharmacol., 26:285-297, 1974.*
- 3) Ayobe, M.H. and R.C. Tarazi: *β -adrenoceptors and responsiveness in cardiac hypertrophy associated with renal hypertension in renovascular hypertensive rats. Clin. Sci., 67:51-59, 1984.*
- 4) Barajas, L: *The innervation of the juxtaglomerular apparatus: An electromicroscopic study of the innervation of the glomerular arterioles. Lab. Invest., 13:916-929, 1964.*
- 5) Barajas, L.: *Anatomy of the juxtaglomerular apparatus. Am. J. Physiol., 237:F333-F343, 1979.*
- 6) Bianchi, G. and P. Ferrari: *Animal models for arterial hypertension. In Hypertension, 2nd Ed., J. Genest, O. Kuchel, P. Hamet, M. Cantin. McGraw-Hill Book Co., New York. 1983, p.534-555.*
- 7) Bing, R.F., G.I. Russell, J.D. Swabs, and H. Thurston: *Effect of 12-hour infusions of saralasin or captopril on blood pressure in hypertensive conscious rats. J. Lab. Clin. Med., 98:302-310, 1981.*
- 8) Blair-West, J.R., J.P. Coghlan, D.A. Denton, J.W. Funder, B.A. Scoggins, and R.D. Wright: *Inhibition of renin secretion by systemic and intrarenal angiotensin infusion. Am. J. Physiol., 220:1,309-1,315, 1971.*
- 9) Blaquier, P., D.F. Bohr, A.C. Taquini, Jr., and S.W. Hoobler: *Renin and angiotensinase con-*

- tent of the kidney of normal and renal hypertensive rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 108: 711-715, 1961.
- 10) Braun-Menendez, E., J.C. Fasciolo, L.F. Leloir, and J.M. Munoz: *La Substancia hipertensora de la sangre del rinon isquemiado*. *Rev. Soc. Arg. Biol.*, 15:401-425, 1939.
 - 11) Braun-Menendez, E., and I.H. page: *Suggested revision of Nomenclature-angiotensin*. *Science*, 127:242, 1958.
 - 12) Brooks, V.L., K.W. Cho, R.L. Malvin, and B.J. Cohen: *Central and hormonal regulation of renin release by Baboon kidneys*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 165:147-150, 1980.
 - 13) Bunag, R.D., I.H. Page, and J.W. McCubbin: *Inhibition of renin release by vasopressin and angiotensin*. *Cardiovasc. Res.*, 1:67-73, 1967.
 - 14) Cardicott, W.J.H., and N.K. Hollenberg: *Offset of actions of angiotensin II, angiotensin III, and their analogue antagonists in renal and femoral vascular beds: Further evidence for differnt vascular angiotensin receptors*. *Life Sci.*, 24:503-512, 1979.
 - 15) Carretero, O.A. and O.P. Gulati: *Effects of angiotensin antagonist in rats with acute, subacute, and chronic two-kidney renal hypertension*. *J. Lab. Clin. Med.*, 91:264-271, 1978.
 - 16) Cauvin, C., and B. Pegram: *Decreased relaxation of isolated mesenteric resistance vessels from two kidney one clip Goldblatt hypertensive rats*. *Clin. Exp. Hypertension A5*:383-400, 1983.
 - 17) Chang, I.S., and K.W. Cho: *Characteristics of renin release in two-kidney one clip Goldblatt hypertensive rats*. *Chung Nam Med. J.*, 11: 218-228, 1984.
 - 18) Cho, K.W.: *Renin-angiotensin system of the spontaneously hypertensive rats in vitro*. *Jeonbug Univ. Med. J.*, 3:83-93, 1979.
 - 19) Cho, K.W.: *Effect of temperature changes on the renin release in vitro experiments*. *Kor. J. Physiol.*, 14:25-30, 1980.
 - 20) Cho, K.W., and S.H. Kim: *Measurement of pleama renin activity by radioimmunoassay in microscale in small laboratory animals*. *Jeonbug Natl. Univ. Thesis Coll.*, 24(Nat. Sci.): 355-359, 1682.
 - 21) Cho, K.W., and S.H. Kim: *Factors affecting the relationship between renal renin activity and plasma renin activity*. *Kor. J. Physiol.*, 16:63-69, 1982.
 - 22) Cho, K.W., and R.L. Malvin: *Renin inactivation during in vitro experiment*. *Am. J. Physiol.*, 236:F501-F504, 1979.
 - 23) Click, R.L., W.L. Joyner, and J.P. Gilmore: *Reactivity of glomerular afferent and efferent arterioles in renal hypertension*. *Kidney Int.*, 15:109-115, 1979.
 - 24) Coleman, T.G. and A.C. Guyton: *The pressor-role of angiotensin in salt deprivation and renal hypertension in rats*. *Clin. Sci. Med.*, 48:45s-48s, 1975.
 - 25) Collis, M.G., and P.M. Vanhoutte: *Increased renal vascular reactivity to angiotensin II but not to nerve stimulation or exogenous norepinephrine in renal hypertensive rats*. *Circ. Res.*, 43:544-552, 1978.
 - 26) Corwin, E.J., K.W. Cho, and R.L. Malvin: *Temperature induced conversion of the renal adrenoceptor: Modulating renin release*. *Am. J. Physiol.*, 243:F23-F28, 1982.
 - 27) De Champlain, J., J. Genest, R. Veyrat, and R. Boucher: *Factors controlling renin in man*. *Arch. Intern. Med.*, 117:355-363, 1966.
 - 28) Devynck, M.A., and P. Meyer: *Angiotensin receptors in vascular tissue*. *Am. J. Med.*, 61: 758-767, 1976.
 - 29) Ganong, W.F.: *Sympathetic effects on renin secretion: Mechanism and physiological role*. In *Control of Renin Secretion*, T.A. Assaykeen, Plenum, New York. 1972, p.17-32.
 - 30) Garst, J.B., S. Koletsky, P.E. Wisenbaugh, M. Hadady, and D. Matthews: *Arterial wall renin and renal venous renin in the hypertensive rat*. *Clin. Sci.*, 56:41-46, 1979.
 - 31) Goldblatt, H., J. Lynch, R.F. Hanzal, and W.W. Summerville: *Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent*

- elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.*, 59:347-379, 1934.
- 32) Gross, F.: *Renin und Hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe.* *Klin. Wochschr.*, 36:693-695, 1958.
- 33) Gross, F.: *The renin-angiotensin system and hypertension.* *Ann. Intern. Med.*, 75:777-787, 1971.
- 34) Gross, F., H. Brunner, and M. Ziegler: *Renin-angiotensin system, aldosterone, and sodium balance.* *Rec. Progr. in Hormone Res.*, V31: 119-117, 1965.
- 35) Gross, T., G. Schaechtelin, H. Brunner, and G. Peters: *The role of the renin-angiotensin system in blood pressure regulation and kidney function.* *Canad. Med. Assoc. J.*, 90:258-262, 1964.
- 36) Haber, E.: *Specific inhibitors of renin.* *Clin. Sci.*, 59:7s-19s, 1980.
- 37) Haber, E., T. Koerner, L.B. Page, B. Kliman, and A. Purnode: *Application of radioimmunoassay for angiotensin to the physiologic measurement of plasma renin activity in normal human subjects.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29:1,349-1,355, 1969.
- 38) Houssay, B.A. and A.C. Taquini: *Acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquemiado.* *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 14:5, 1938.
- 39) Inagami, T., and K. Murakami: *Pure renin: Isolation of hog renin and characterization.* *J. Biol. Chem.*, 252:2,978-2,983, 1977.
- 40) Katovich, M.-J., and M.J. Fregly: *Altered peripheral responsiveness to β -adrenergic stimulation in experimental renal hypertension.* *Clin. Exp. Hypertension* A5:367-382, 1983.
- 41) Keeton, T.K., and W.B. Campbell: *The pharmacologic alteration of renin release.* *Pharmacol. Rev.*, 31:81-227, 1981.
- 42) Laragh, J.H., M. Angers, W.G. Kelly, and S. Lieberman: *Hypotensive agents and pressor substances. The effects of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man.* *J. Am. Med. Assoc.*, 174:234-240, 1960.
- 43) Liegger, A.J.G., A.F. Lever, J.A. Miller, J.J. Morton, and B. Slack: *Correction of renal hypertension in the rat by prolonged infusion of angiotensin inhibitors.* *Lancet.*, 2:1,317-1,319, 1977.
- 44) Marks, E.S., H. Thurston, R.F. Bing, and J.D. Swales: *Pressor responsiveness to angiotensin in renovascular and steroid hypertension.* *Clin. Sci.*, 57:47s-50s, 1979.
- 45) Marshal, G.R., W. Vine, and P. Needleman: *Specific competitive inhibitor of angiotensin II.* *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 67:1,624-1,630, 1970.
- 46) Michelakis, A.M., J. Caudle, and G.W. Liddle: *In vitro stimulation of renin production by epinephrine, norepinephrine and cyclic AMP.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 130:748-753, 1969.
- 47) Miller, E.D., Jr, A.I. Samuels, E. Haber, and A.C. Barger.: *Inhibition of angiotensin conversion in experimental renovascular hypertension.* *Science*, 22:1,108-1,109, 1972.
- 48) Mohring, J., B. Mohring, M. Petri, and D. Haak: *Plasma vasopressin concentration and effects of vasopress in antiserum on blood pressure in rats with malignant two kidney Goldblatt hypertension.* *Circ. Res.*, 42:17-22, 1978.
- 49) Murphy, W.R., T.G. Coleman, T.L. Smith, and K.A. Stanek: *Effects of graded renal artery constriction on blood pressure, renal artery pressure, and plasma renin activity in Goldblatt hypertension.* *Hypertension*, 6:68-74, 1984.
- 50) Naruse, K., T. Inagami, M.R. Celio, R.J. Workman, and Y. Kakii: *Immunohistochemical evidence that angiotensin I and II are formed by intracellular mechanism in juxtaglomerular cells.* *Hypertension* 4(Suppl II):1,170-1,174, 1982.
- 51) Ondetti, M.A., N.J. Williams, E.F. Sabo, J. Pluscec, E.R. Weaber, and O. Kocy: *Angio-*

- tensin-converting enzyme inhibitors from the venom of Bothrops Jararaca. Isolation, elucidation of structure, and synthesis. Biochemistry, 19:4,033-4,039, 1971.*
- 52) Page, J.H., and O.M. Helmer: *Crystalline pressor substance, angiotensin, resulting from the reaction of renin and synthesis. Biochemistry, 19:4,033-4,039, 1971.*
- 53) Page, I.H., and O.M. Helmer: *Crystalline pressor substance, angiotensin, resulting from the reaction of renin and renin activator. J. Exp. Med., 71:29-43, 1940.*
- 54) Papadimitriou, A., and M. Worcel: *Dose-response curves for synthetic analogues in three types of smooth muscle: Existence of different forms of receptors sites for angiotensin II. Br. J. Pharmacol., 50:291-297, 1974.*
- 55) Park, C.S., R.L. Malvin, R.D. Murray, and K.W. Cho: *Renin secretion as a function of renal renin content in dogs. Am. J. Physiol., 234:F506-F509, 1978.*
- 56) Reid, I.A., L.C. Gregory, and J. Schwartz: *Mechanism of suppression of renin secretion by vasopressin. J. Hypertension 2(Suppl 1): 135-140, 1984.*
- 57) Schiffrin, E.L., F.S. Thome, and J. Genest: *Vascular angiotensin II receptors in spontaneous hypertensive rats. Hypertension., 6:682-688, 1984.*
- 58) Sealey, J.E., and J.H. Laragh: *Searching out low renin patients: Limitation of some commonly used methods. Am. J. Med., 55:303-314, 1973.*
- 59) Sen, S., R.R. Smeby, F.M. Bumpus, and J.G. Turcotte: *Role of renin-angiotensin system in chronic renal hypertensive rats. Hypertension, 1:427-434, 1979.*
- 60) Skeggs, L.T., W.H. Marsh, J.R. Kahn, and N.P. Shumway: *Existence of two forms of hypertensin. J. Exp. Med., 99:275, 1954.*
- 61) Skeggs, L.T., W.H. Marsh, J.R. Kahn, and N.P. Shumway: *The purification of hypertensin I. J. Exp. Med., 100:363-, 1954.*
- 62) Skulan, T.W., A.C. Brousseau, and K.A. Leonard: *Accelerated induction of two-kidney hypertension in rats and renin-angiotensin sensitivity. Circ. Res., 35:734-741, 1974.*
- 63) Snedecor, G.H. and W.G. Cochran: *Statistical Methods, 6th Ed. Ames: Iowa State Univ., 1967.*
- 64) Swales, J.D.: *Arterial wall or plasma renin in hypertension? Clin. Sci., 56:293-298, 1979.*
- 65) Tagawa, H., A.J. Vander, J-P. Bonjour, and R.L. Malvin: *Inhibition of renin secretion by vasopressin in unanesthetized sodium-deprived dogs. Am. J. Physiol., 220:949-951, 1971.*
- 66) Tigerstedt, R., and P.G. Bergman: *Niere und Kreislauf. Skand. Arch. Physiol., 8:223-271, 1898.*
- 67) Tobian, L., K. Coffee, and P. McCrea: *Contrasting exchangeable sodium in rats with different types of Goldblatt hypertension. Am. J. Physiol., 217:458-460, 1969.*
- 68) Tobian, L., A. Tomboulian, and J. Janecek: *The effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. J. Clin. Invest., 38:605-610, 1959.*
- 69) Torretti, J.: *Sympathetic control of renin release. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 22:167-192, 1982.*
- 70) Vander, A.J. and G.W. Geelhoed: *Inhibition of renin secretion by angiotensin II. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 120:399-403, 1965.*
- 71) Vandongen, R.: *Inhibition of renin secretion in the isolated rat kidney by antidiuretic hormone. Clin. Sci. Mol. Med., 49:73-76, 1975.*
- 72) Vandongen, R., and W.S. Peart: *Calcium dependence of the inhibitory effect of angiotensin on renin secretion in the isolated perfused kidney of the rat. Br. J. Pharmacol., 50:125-129, 1974.*
- 73) Veyrat, R., and E. Rosset: *In vitro renin release by human kidney slices: Effect of norepinephrine, angiotensin II and I, and aldosterone. In Hypertension, J. Genest and E. Koiu*

Springer-Verlag, Berlin, 1972, p.44-55.

- 74) Winer, N., D.S. Chokshi, and W.G. Walkenhorst: *Effects of cyclic AMP, sympathomimetic amines, and adrenergic receptor antagonist on renin secretion. Circ. Res., 29:239-248,*

1971.

- 75) Woodcock, E.A., and C.I. Johnston: *Changes in tissue alpha and betadrenergic receptors in renal hyperension in the rat. Hypertension, 2: 156-161, 1980.*