

무마취 가토 신장기능에 미치는 Atrial Natriuretic Factor 의 영향

전북대학교 의과대학 생리학교실

李 俊 揆 · 曹 景 宇

= Abstract =

Effect of Atrial Natriuretic Factor on the Renal Function and Renin Release in Unanesthetized Rabbit

June K. Lee and Kyung W. Cho

Department of Physiology, Jeonbug National University Medical School

Since it has been suggested that atrial receptor may be involved in the mechanism of extracellular volume regulation, it was shown that the granularity of atrial cardiocytes can be changed by water and salt depletion, and that an extract of cardiac atrial tissue, when injected intravenously into anesthetized rats, was shown to cause a large and rapid increase in renal excretion of sodium.

Various natriuretic peptides were isolated and synthesized, and the effects were investigated by many workers. Most studies, however, have been carried out under anesthesia and there have been some controversies over direct effect of the factor on the renal function. Therefore, it was attempted in this study to access the effects of an atrial extract and a synthetic natriuretic factor in unanesthetized rabbits.

Intrarenal arterial infusion of atrial extract caused a rapid increase of urinary volume and excretion of sodium. Glomerular filtration rate and renal plasma flow were both increased with no change in filtration fraction. The ventricular extract produced no change in urinary excretion of electrolytes, nor in renal hemodynamics. Intrarenal infusion of synthetic atrial natriuretic factor caused increases of renal excretory rate of sodium, chloride and potassium, and FE_{Na} . Glomerular filtration rate, renal plasma flow increased. And free water clearance also increased. Accentuated excretory function correlated well with increased glomerular filtration rate and renal plasma flow during infusion and for 10 minutes following the cessation of the infusion. Renin secretion rate decreased during constant infusion of atrial natriuretic factor. However, no correlation was found with the changes in glomerular filtration rate, renal plasma flow, or urinary excretion of sodium.

These results suggest that atrial extract or atrial natriuretic factor induces changes in renal hemodynamics, as in excretion of electrolytes either indirectly through hemodynamic changes or directly by inhibiting tubular reabsorption. At the same time, renin secretory function is affected by the factor possibly through an unknown mechanism.

서 론

심방 확장이 노량을 증가시킬 수 있음이 관찰(Henry et al., 1956)된 후, 심장내에 존재하는 수용체가 세포외액의 조절과 관련이 있음이 보고되었다(Gauer et al., 1961). Kisch(1956)는 심방의 cardiocytes 내에 granule 이 존재함을 보고하였으며, Jamieson 및 Palade(1984)는 심방 cardiocytes 内の 독특한 secretory granule 을 “specific atrial granule”이라 명명하였다. 그후, 수분 또는 전해질을 고갈시킴으로서 cardiocytes 내의 granularity 가 증가함을 발견하였으며, 심방의 “specific granule”은 수분 및 전해질평형의 조절과 관련이 있음이 보고되었다(De Bold, 1979).

1981년 De Bold 등은 심방 extract 를 마취 백서 정맥내에 투여하여 신속하고 강력한 diuretic 및 natriuretic 효과를 발견하였으며, 이러한 효과는 사구체여과율의 변화없이 나타남을 관찰하였다. 이때 심실 extract 는 하등의 효과를 나타 내지 않아, 심방에 국한하여 존재하는 “specific atrial granule”에 의한 효과임을 암시하였다. 심방 extract 투여에 의한 30~40배에 이르는 natriuretic 효과는 지금까지 알려진 어떠한 내재적인 natriuretic 요인보다도 강한 것임이 알려졌다. 심방 extract 의 diuretic 및 natriuretic 활성도가 “specific granule”에 국한하여 존재함은 Garcia등(1982)의 보고에 의하여 밝혀졌다. 백서에서 발견된 심방에 존재하는 natriuretic 활성도는 사람과, 그밖의 소, 돼지, 개, 생쥐 등 포유동물뿐 아니라, 개구리의 심방 및 심실, 닭의 심실등에도 존재함이 밝혀졌다(De Bold and Salerno, 1983).

그 후 여러 연구자들에 의하여 diuretic 및 natriuretic 활성도와 vasoactive 한 특성, 그리고 생화학적인 방법등을 이용하여 정제되기 시작하였으며, 몇가지 상이한 종류의 atrial natriuretic factor(ANF)가 보고되었고, 곧 이어 합성되기에 이르렀다(Cartin and Genest, 1985; et al., 1985; Palluk et al., 1985).

ANF의 측정을 위한 radioimmunoassay 방법의 개발로 미량의 정량이 가능하게 되었고, ANF가 심방이 외에 뇌, 부신피질 및 수질, 간장, 폐, 장 및 눈등 체내 여러 곳에 존재함이 밝혀졌다(Cantin and Genest, 1985).

Atrial natriuretic factor의 신장기능에 미치는 작용기전에 관하여서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 심방 extract 또는 atrial natriuretic peptide의 투여에 의

하여 나타나는 diuretic 및 natriuretic 효과는 가장 중요한 작용의 하나이다. 사구체여과율의 증가는 사용하는 동물이 백서이거나, 개이거나, 또는 마취상태이거나, 무마취상태이거나 가장 현저한 효과중의 하나이다(Baines et al., 1983; Keeler and Azzarolo, 1983; Burnett et al., 1984; Maaek et al., 1984; Huang et al., 1985; Beasley and Malvin, 1985). 그러나 Seymour 등(1985)은 마취한 개에서 직접 신동맥내 synthetic ANF 투여로 diuretic 및 natriuretic 효과는 관찰할 수 있으나 사구체여과율의 증가는 볼 수 없다고 보고하였다.

사구체여과율은 증가한다는 보고(Keeler and Azzarolo, 1983; Yukimura et al., 1984; Wakitani, 1985)와 더불어 변화가 없다는 보고(Huang et al., 1985; Freeman, 1985)도 있어 아직도 그 확실한 변화의 기전은 알 수 없다.

유리수분배설 역시 ANF에 의한 영향이 없다는 보고(Maaek et al., 1984; Seymour et al., 1985)도 있으며, 증가한다는 보고(Baines et al., 1983)도 있어, 실험방법 또는 실험동물의 상태에 따라서 신장효과가 다르게 나타남을 짐작할 수 있다.

ANF 투여후의 diuretic 및 natriuretic 효과와 함께 나타나는 실험동물학적인 변화는 투여 전의 신장기능의 상태에 따라서도 상이한 반응을 나타낼 수 있을 것이라 추측되었다(Maack et al., 1985)

Burnett 등(1984), Maack 등(1984)은 마취한 개에서 ANF 투여후 사구체여과율의 증가 및 diuretic, natriuretic 효과와 더불어, renin 분비율의 현저한 감소를 보고한 바 있으며, Freeman 등(1985)은 무마취 개에서 혈장 renin 활성도가 증가되어있는 경우에는 감소를 일으키나, 정상 혈장 renin 활성도에서는 변화를 일으키지 않음을 보고하였다. 이와는 달리 정상인(Richards et al., 1985) 또는 마취한 개(Seymour et al., 1985), 및 백서(Beasley and Malvin, 1985)에서 synthetic ANF, 또는 심방 extract 투여에 의하여 혈장 renin 활성도에 변화가 없음이 보고되었다.

현저하게 나타나는 diuretic 및 natriuretic 효과에도 불구하고 ANF의 혈류역동학적인 효과 및 renin-angiotensin에 미치는 효과에 관하여 많은 이론을 보이는 것은 신장기능 및 renin 유리에 미치는 ANF의 작용기전이 실험조건에 따라 큰 차이가 있기 때문으로 생각되며, 이는 대부분의 실험이 마취하에서 이루어졌으며, 또한 전신 투여 방법에 의한 것으로 짐작할 수 있다.

저자는 이러한 관점에서 본 연구에서는 무마취가토 실험동물에 직접 약물투여 방법에 의하여 심방 extract 및 synthetic atrial natriuretic factor의 신장기능 및 renin 유리에 미치는 영향을 구명하고자 하였다.

실 험 방 법

실험동물: 실험동물은 체중 1.8 kg 내외의 백색가토를 암수 구별없이 사용하였으며, 실험전 1주일간은 물과 사료를 충분히 주어 안정시킨 후 사용하였다.

좌측 신정맥 Cannule 삽입: 실험 1~2일전에 thiopental sodium 30~40mg의 정맥투여로 마취하여 좌측 flank incision을 5~6cm 가하였다. 장을 0.9% NaCl 용액으로 도포된 천으로 복강내에서 약간 한쪽으로 밀어내어 좌측 신정맥을 조심스럽게 노출시켰다. 23G PE 관으로 연결된 24G Neoflon® needle tubing을 좌측 신정맥에 삽입하였으며 이 cannule은 1,000 IU heparinized saline으로 채워 놓았다. 실험당일까지 혈액이 응고되지 않도록 하루에 두번씩 heparinized saline으로 flushing 해주었으며 복강수술과 cannule 조작은 무균상태가 되도록 하였다.

좌측 실험동물 심방 extract 또는 synthetic ANF 투여 방법: Thiopental sodium 30~40mg의 정맥투여로 마취하여 토고고정대에 배가 위로 되도록 고정하였다. 좌측 실험동물의 심방 extract 또는 synthetic ANF의 투여 방법은 Koh 및 Cho(1985)의 방법에 따라 실시하였다.

용액의 주입 및 집뇨방법: 용액의 주입은 이정맥에 24G Neoflon® needle tubing을 통하여 실시하였다. 사용한 용액의 조성은 glucose 3%, NaCl 0.3%, creatinine 0.3%, 그리고 PAH 0.04%였으며 infusion pump를 사용하여 $30\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ 의 속도로 주입하였다.

집뇨는 하복부에 작은 정중절개를 하여 수뇨관을 노출시키고 silicone 관을 삽입하여 양측 노를 각각 분리하여 채취하였다. 약 150~180분 동안 용액조성중 PAH만 제외된 용액을 주입하여 hydration시킨 후 좌측 실험동물 약물투여의 cannule 끝의 위치가 확인된 후 PAH ($8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of priming dose)를 정맥내 투여와 동시에 원래 용액조성으로 바꾸어 주입하였다. 10~15분 동안 회복기간이 지난 후 10분 간격으로 양측노를 3~4회 집뇨하여 대조치로 사용하였다. 심방 extract 또는 synthetic ANF 투여동안과 후에 10분 간격으로 7회 집뇨하여 실험치로 사용하였다.

심방과 심실 extract, synthetic ANF: 투여직전 체중 200g 내외의 Sprague-Dawley 백서 2마리를 절두하여 심방과 그에 상응하는 무게의 심첨부근 심실을 분리정출하여 각각 inulin(0.2%) 및 bovine serum albumin(0.1%)을 포함하고 있는 saline이 4ml씩 들어 있는 polypropylene 용기에 넣었다. Polytron homogenizer로 20초동안 5~6 strokes로 갈아 신속하게 조직균질액을 만들었다. 이 조직균질액을 바로 100°C 에서 5분간 끓인 후 4°C 에서 $10,000\times\text{g}$ 로 5분간 원심시킨 후 상층액을 2배 희석액 또는 원액으로 하여 투여하였다. Synthetic ANF는 0.1M acetic acid로 $1\mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$ 되게 녹혀 $5\mu\text{l}$ 씩 분주하여 -20°C 에서 냉동보관하여 사용하였으며 분주후 2주 이내에 사용하였다.

심방과 심실 extract, synthetic ANF, 및 furosemide 투여방법: 대퇴동맥 cannule을 Harvard infusion pump에 연결하여 투여하였으며 extract, synthetic ANF 및 furosemide는 일정한 비율로 inulin이 들어 있는 용액에 녹인 후 투여 하였고, 실제 투여된 양은 노중 배설되는 inulin 양을 측정하여 산출하였다. Extract, synthetic ANF, furosemide의 주입 속도는 $0.1\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 으로 10분간 주입하였으며 투여 전후는 0.1% bovine serum albumin이 용해된 saline을 주입하였다.

체혈과 혈압 측정방법: 신장기능을 검색하기 위한 체혈은 집뇨 후에 대동맥 cannule을 통해 2ml 정도를 하였으며, renin 분비율(renin secretion rate)을 보기 위한 신정맥과 실험동물의 체혈은 각각 신정맥 cannule과 대퇴동맥을 경유한 cannule을 통해 $150\mu\text{l}$ 씩, extract, synthetic ANF 및 furosemide 투여 전 10분과 후 5분에 실시하였다. 체혈 후 바로 냉각, 원심분리하여 화학적인 분석에 사용하거나 혈장 renin 활성도를 측정하였다.

혈압변동의 관찰은 대동맥 cannule을 pressure transducer에 연결하여 multichannel recording system으로 기록하였다.

Renin 분비율의 계산: Renin 분비율은 다음과 같은 계산에 의하여 하였다.

$$\text{RSR} = (\text{renal vein-renal artery}) \text{PRA} \times \text{RPF}$$

RSR: Renin secretion rate, $\text{ngAI}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$

PRA: Plasma renin activity, $\text{ngAI}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$

RPF: Renal plasma flow(C_{PAH}), $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$

화학적 분석: 채집한 뇨와 혈액의 화학적 분석중 PAH는 Smith 등(1945)의 방법으로 측정하였으며 사구체여과율을 보기 위해 측정된 creatinine은 Phillips

(1944)의 방법으로 발색시켜 spectrophotometry 에 의하였고, sodium 과 potassium 의 측정은 flame photometry 에 의하였다. chloride 는 digital chloridometer 를 사용하였으며 osmolarity 는 freezing point depression 을 이용한 osmometer 를 이용하였고, inulin 측정은 Vurek 및 Pegram(1966)의 방법에 따른 fluorospectrophotometry 에 의하였다.

Renin 활성도의 측정을 위한 Radioimmunoassay: 혈장 renin 활성도(PRA)는 소량(혈장 50 μ l)의 시료에 대량의 renin 기질을 사용하여 생성된 angiotensin I 을 측정하는 plasma renin concentration(PRC)으로 측정하였다.

Renin 기질은 Cho 및 Malvin(1979)의 방법에 따라 만들었으며, renin 활성도의 측정을 위한 angiotensin 의 측정은 Sealey 및 Laragh(1973)의 방법을 변용한 Cho 및 Kim(1982, 1982a)의 방법에 의하였다. Converting enzyme 및 angiotensinases 의 억제제로는 EDTA, phenylmethylsulfonylfluoride 및 8-hydroxyquinoline 을 사용하였다.

사용약물: 사용한 약물중 synthetic natriuretic factor 는 (8-33) ANF; R.F. Nutt, Merck sharpe and Dohme Research Lab., New Jersey, U.S.A.와 Peninsula 제 atrial natriuretic factor(Rat,(8-33)으로

Sequence: Arg-Arg-Ser-Ser-Cys-Phe-Gly-Gly-Arg
-Ile-Asp-Ile-Gly-Ala-Gln-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-
Asn-Ser-Phe-Arg-Tyr 를 사용하였으며, angiotensin I (5-Ile, 9-His), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride, rabbit and bovine serum albumin, phenylmethylsulfonylfluoride, neomycin, Trizma, phenylmercuric acetate, maleic acid, creatinine, paraaminohippuric acid, inulin 은 Sigma 제, Dextran T70은 Pharmacia 제, glucose 는 Fluka 제, angiotensin I-[(5-Ile), (tyrosyl-I²⁵)]는 New England Nuclear 제, Lasix(furosemide)는 한독약품, 그리고 thiopental sodium 은 대한약품제, 그리고 기타의 시약은 특급을 사용하였다.

통계적 처리: 실험결과의 통계적 처리는 Student paired t-test 와 unpaired t-test(Snedecor 및 Cochran, 1967)에 의하였으며, P-value 가 최소 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이의 한계로 삼았다. 실험치의 표현은 mean \pm SE 로 하였다.

실험 결과

1) 신동맥내 투여방법에 의한 실제 관류된 양의 계산

복부 대동맥의 양측 신동맥 분지부 중간에 위치하여 투여한 extract 또는 synthetic ANF 및 furosemide 가 실제로 좌측 신장으로 관류된 양의 계산은, 동시에 주입하고 있는 inulin 의 배설량을 기준으로 하여 측정 한 바, 신동맥 분지 상방에서 투여한 물질은 평균 28.4 (± 1.9 , n=27)%가 실제 관류되고 있음을 보여주고 있다. 이를 기준하여, 심방 extract, 또는 synthetic ANF 의 실제 관류량은 a) 소량 심방 extract 투여군에서는 대략 한마리 백서 심방 extract 의 1/120의 양이 매분 주입된 것이며, b) 대량 심방 extract 투여군에서는 한마리 백서의 1/60의 양이 매분 주입된 것을 의미한다. Synthetic ANF 의 실제 관류된 양은 평균 28 및 84ng \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹의 양이었으며, furosemide 는 평균 28 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹의 양으로 관류되었다. 좌측신을 실험신으로 우측신을 대조신으로 표현하였다.

2) Atrial extract 투여에 의한 신장기능의 변화

(1) **노량 및 혈류역동학적 변화:** Atrial extract(AE) 소량 투여시 투여 신장의 노량은 투여전 대조치 0.21 (± 0.05)에서 투여기간 10분동안 0.33(± 0.08) ml \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹로 유의한 증가를 보였으며, 이러한 증가는 AE 투여 20분까지 지속되었다(Table 1, Fig. 1). 대량의 AE 투여에 의하여 투여전 대조치 0.26(± 0.05)에서 투여 기간 동안 0.43(± 0.06)ml \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹로 더욱 더 현저한 증가를 보여 20투여분까지도 그 효과가 지속되었다. 이 때 대량의 AE에 해당하는 양의 ventricle extract(VE)는 노량의 변화에 하등의 영향을 미치지 않았다. AE 투여 전기간동안 반대측 신장의 노량에는 변화를 보이지 않았다. AE에 의한 신장효과를 비교하고자 그 효과가 잘 알려진 이노제인 furosemide를 투여한 바 기대한 대로 노량의 현저한 증가를 보였다.

AE 투여에 의한 사구체여과율의 변화는 소량 투여시 대조기간동안 1.78(± 0.25)에서 2.32(± 0.29)ml \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹로, 대량 투여시는 대조기간동안 2.20(± 0.31)에서 2.70(± 0.33)ml \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹로 모두 유의한 증가를 보였다. 같은 방법으로 투여한 VE 는 사구체여과율에 영향을 미치지 않았으며, 반대측 신장의 사구체여과율에는 AE 투여나 VE 투여는 하등의 변화를 나타내

Table 1. Effects of intra-renal arterial infusion of crude atrial extract and furosemide on the urinary flow and renal hemodynamics in the unanesthetized rabbit

	Time, min	Urine Volume		GFR, ml. kg ⁻¹ . min ⁻¹		RPF		FF	
		Expt.	Cont.	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.
Control	0~10	0.21±0.05	0.24±0.06	1.78±0.25	1.85±0.32	6.42±1.11	6.71±1.25	0.30±0.04	0.29±0.03
Small Dose Atrial Extract	10~20	0.33±0.08*	0.26±0.06	2.32±0.29*	1.91±0.30	9.21±1.89*	6.62±1.04	0.28±0.04	0.29±0.03
	20~30	0.34±0.06**	0.26±0.06	2.23±0.31	2.07±0.34	8.28±1.42	6.86±0.86	0.28±0.04	0.30±0.03
Recovery	30~40	0.24±0.04	0.21±0.04	2.08±0.29	2.00±0.33	7.07±0.78	6.70±0.92	0.29±0.04	0.30±0.03
Control	80~90	0.26±0.05	0.28±0.05	0.20±0.31	2.13±0.33	8.03±1.01	8.58±1.27	0.28±0.03	0.25±0.03
Large Dose Atrial Extract	90~100	0.43±0.06**	0.28±0.04	2.70±0.33**	2.18±0.32	10.72±1.83*	8.08±1.23	0.27±0.02	0.28±0.03
	100~110	0.37±0.06	0.25±0.03	2.19±0.36	2.18±0.34	8.81±1.72	7.53±1.09	0.27±0.02	0.30±0.03
Recovery	110~120	0.25±0.03	0.23±0.02	2.14±0.25	2.06±0.32	8.01±1.07	7.36±1.17	0.28±0.03	0.39±0.03
Control	220~230	0.71±0.03	0.17±0.03	1.84±0.40	2.04±0.35	6.83±1.33	6.74±1.21	0.31±0.05	0.31±0.03
Furosemide 28ug·kg ⁻¹ .min ⁻¹	230~240	0.90±0.18**	0.73±0.13**	2.93±0.57*	2.34±0.48	13.05±2.32**	9.74±1.74*	0.23±0.03*	0.26±0.03
	240~250	0.49±0.10**	0.51±0.11**	1.50±0.33	1.63±0.40	7.22±1.64	6.78±1.52	0.31±0.02	0.28±0.05

Values are mean±SE of experimental(Expt.) and control(Cont.) kidney from 7 experiments. GFR, glomerular filtration rate; RPF, renal plasma flow; FF, filtration fraction, respectively. *, ** Significantly different from control(*p<.05, **p<.01).

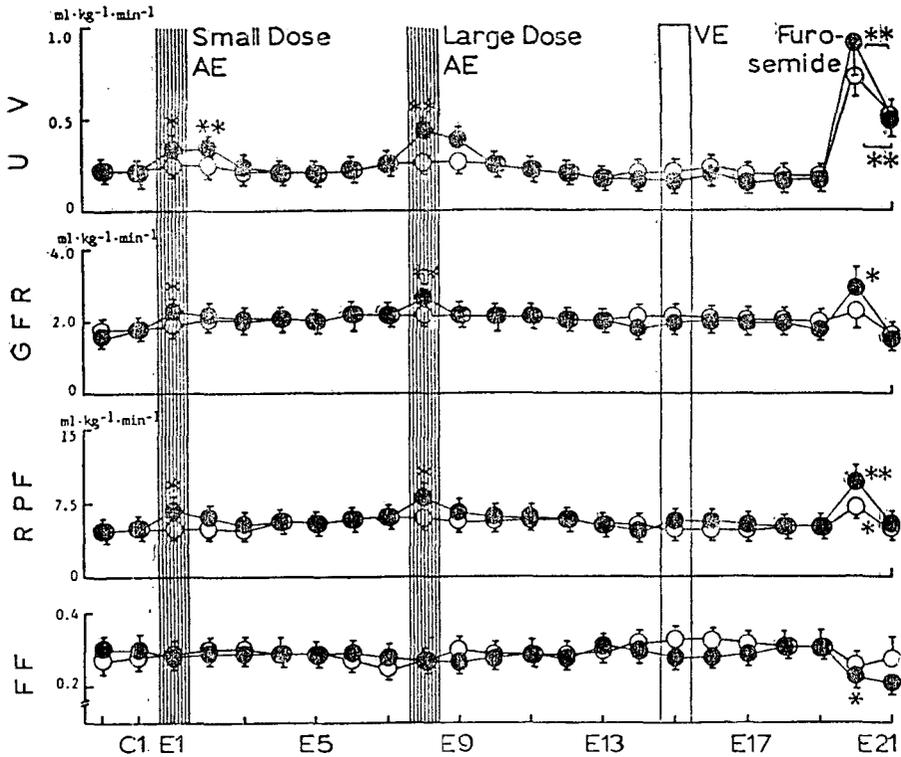


Fig. 1. Effects of intrarenal arterial infusion of atrial and ventricular extracts on urinary flow and renal hemodynamics. Atrial or ventricular extract and furosemide were infused for 10 minutes. AE, VE; Atrial and ventricular extract, respectively. *,**; Significantly different from control period(* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$). C1, E1-E22; control and experimental periods, respectively. Open and closed dots denote control and infused kidney, respectively. Data are derived from Table 1.

지 않았다. Furosemide 투여에 의하여 투여 신장의 사구체 여과율은 유의한 증가를 보였다.

AE 투여에 의한 신혈류량의 변화는 소량 투여시 대조기간동안 $6.42(\pm 1.11)$ 에서 $9.21(\pm 1.89) \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 로, 대량 투여시는 대조기간동안 $8.03(\pm 1.01)$ 에서 $10.72(\pm 1.83) \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 로 모두 유의한 증가를 보였다. 같은 방법으로 투여한 VE는 투여 신장 및 반대측 신장에 하등의 기능적인 변화를 일으키지 않았다. Furosemide 투여에 의하여 투여 신장 및 반대측 신장의 신혈류량은 모두 유의한 증가를 보였다.

사구체여과율과 신혈류량과의 비로 표현되는 여과분획은 AE 소량이나 대량 투여에 의하여 변화받지 않았다. 이때 furosemide 투여에 의하여서는 여과분획의 유의한 감소를 보였다.

AE 소량 및 대량 투여에 의하여 전신혈압에는 변화를 보이지 않았다.

(2) 뇨중 전해질 및 유리수분 배설량의 변화: 뇨중 배설되는 sodium 및 chloride의 양은 AE 투여전 실험신의 대조기간동안 각각 평균 $5.59(\pm 2.17)$, $4.75(\pm 1.74) \mu\text{Eq} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 에서 AE 소량 투여기간동안은 각각 평균 $15.31(\pm 5.66)$, $15.27(\pm 5.91) \mu\text{Eq} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 로 유의한 증가를 보였으며, 이러한 natriuretic 및 chloriuretic 효과는 AE 투여 후 30분까지도 지속되었다(Table 2, Fig. 2). AE 대량 투여시는 natriuretic 및 chloriuretic 효과는 더욱 현저하여, sodium 배설량은 투여 전 $7.72(\pm 1.97)$ 에서 투여기간동안 $22.13(\pm 4.26) \mu\text{Eq} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 로, chloride 배설량은 투여전 $7.82(\pm 1.89)$ 에서 투여기간동안 $23.36(\pm 5.03) \mu\text{Eq} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 로 유의한 증가를 보였다.

투여 신장에서 보이는 현저한 natriuretic 및 chloriuretic 효과에도 반대측 신장의 전해질 배설량에는 전혀 변화를 보이지 않았다. 같은 방법으로 투여 한 VE는

Table 2. Effects of intra-renal arterial infusion of crude atrial extract and furosemide on the urinary excretion of electrolytes and free water clearance in unanesthetized rabbit

Time, min	U _{Na} V		U _{Cl} V uEq. kg ⁻¹ . min ⁻¹		U _K V		FE _{Na} %		C _{H₂O} ml. kg ⁻¹ . min ⁻¹	
	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.
Control 0~10	5.59±2.17	8.29±3.49	4.57±1.74	7.48±3.11	1.35±0.19	1.55±0.28	2.61±1.05	4.66±2.58	0.06±0.03	0.08±0.03
Small Dose Atrial Extract 0~20	15.31±5.66*	10.00±4.06	15.27±5.91*	8.72±3.15	2.16±0.31**	1.69±0.28	5.66±1.96*	5.43±2.76	0.08±0.04	0.08±0.04
20~30	16.82±3.49*	10.18±3.66	16.09±5.16*	9.50±2.92	2.28±0.29*	1.89±0.26	6.78±2.47*	5.75±2.95	0.09±0.03	0.08±0.03
30~40	10.18±3.49*	9.23±3.66	9.41±2.80*	8.83±3.01	1.91±0.23	1.94±0.29	4.31±1.72	5.25±2.74	0.05±0.03	0.04±0.02
Recovery 40~50	8.34±2.45	9.56±3.39	7.94±1.95	9.30±2.73	1.85±0.21	1.95±0.27	3.66±1.43	5.25±2.79	0.04±0.03	0.04±0.02
Control 80~90	7.72±1.97	9.97±2.72	7.82±1.89	10.26±2.38	2.14±0.27	2.31±0.27	2.93±0.91	5.16±2.42	0.09±0.04	0.10±0.04
Large Dose Atrial Extract 90~100	22.13±4.26**	9.64±2.55	23.36±5.03**	9.94±2.20	3.36±0.46**	2.26±0.25	6.09±1.74*	5.32±2.86	0.13±0.05*	0.10±0.03
100~110	18.74±3.54*	9.89±2.59	20.10±4.81*	10.33±2.58	3.03±0.49	2.21±0.24	6.36±1.93	5.76±3.37	0.11±0.04	0.08±0.03
110~120	10.49±2.39	9.27±2.29	9.93±2.03	9.71±2.06	2.05±0.27	2.09±0.26	4.50±1.62	5.63±3.25	0.07±0.04	0.07±0.03
Recovery 120~130	7.95±1.59	8.48±1.76	7.83±1.49	8.75±1.63	2.04±0.25	2.10±0.26	3.23±1.25	5.07±2.90	0.06±0.04	0.06±0.03
Control 220~230	3.64±0.83	5.37±1.43	4.53±1.38	6.10±1.88	1.78±0.28	2.05±0.34	1.71±0.57	3.51±1.93	0.05±0.03	0.06±0.03
Furose- mide 230~240	109.37±21.33	80.44±15.36	113.04±21.38	83.27±16.41	6.51±0.89	5.29±0.82	25.75±8.44	26.08±8.30	0.08±0.03	0.08±0.03
240~250	53.23±12.24	55.79±13.42	55.71±12.07	57.94±13.23	32.7±0.49	3.45±0.50	26.07±8.81	25.98±8.86	0.06±0.02	0.05±0.02

Values are mean±SE of experimental (Expt.) control(Cont.) kidney from 7 experiments. U_{Na}V, U_{Cl}V, U_KV, excreted amount of sodium, chloride, and potassium, respectively; FE_{Na}, fractional excretion of sodium; C_{H₂O}, free water clearance. Other legends are the same as in Table 1.

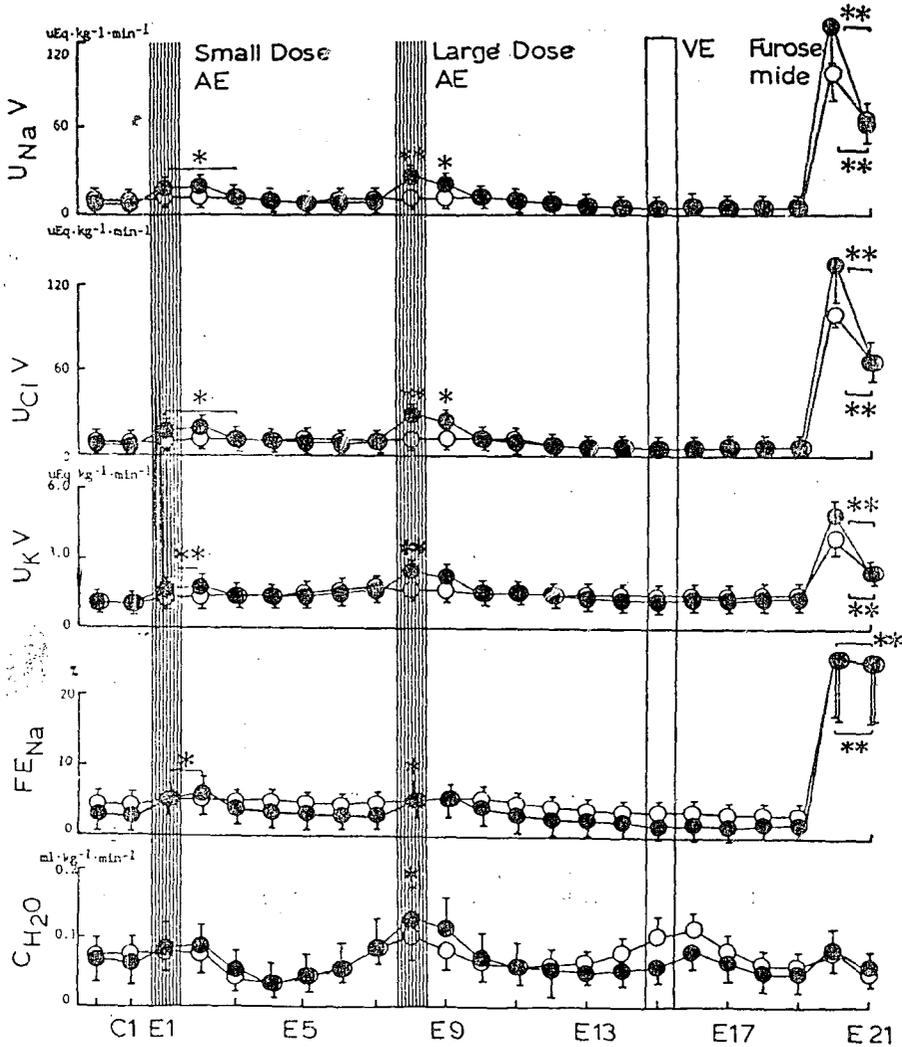


Fig. 2. Effects of intrarenal arterial infusion of atrial and ventricular extracts and furosemide on urinary excretion of electrolytes and free water clearance. Other legends are the same as in Fig. 1. Data are derived from Table 2.

실 실험실에서나 반대측 신장에서 하등의 변화를 보이지 않았다. 비교를 위하여 투여한 furosemide는 기대한 바로 전해질배설량의 현저한 증가를 보였다.

노중 배설되는 potassium의 양은 그 작용시간이 약간 짧을 뿐 AE소량 및 대량투여에 의하여 유의한 증가를 보였다.

사구체여과율로 보정한 sodium 배설량의 변화인 fractional excretion of sodium(FE_{Na})는 AE 투여전 실험실의 대조기간동안 2.61(±1.05)에서 AE소량 투여 기간동안 5.66(±1.06)으로, 대량 투여시는 투여전 2.93(±0.09)에서 투여 기간동안 6.09(±1.74)로 각각

유의한 증가를 보였으며, 투여 20분까지 그 효과가 지속되었다. 실험실에서 보이는 이러한 효과는 반대측 신장에서는 발견되지 않았으며, VE투여에 의하여서도 하등의 변화를 보이지 않았다. Furosemide 투여에 의한 효과는 기대한 바와같이 나타났다.

유리수분 배설량은, AE소량 투여에 의하여서는 하등의 영향을 발견할 수 없었으나, AE대량 투여는 실험실 대조기간동안 0.09(±0.04)에서 투여기간동안 0.13(±0.05)로 유의한 증가를 보였다. AE대량투여시 반대측 신장에는 유의한 변화를 일으키지 않았으며, VE투여에 의하여 하등의 영향을 받지 않았다.

Table 3. Effects of intra-renal arterial infusion of synthetic atrial natriuretic factor(ANF), 28 and 84 ng·kg⁻¹·min⁻¹ on the urinary flow and renal hemodynamics in the unanesthetized rabbit

	Time, min	Urine Volume		GFR		RPF		FF	
		Expt.	Cont.	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.
		ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹		ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹		ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹		%	
Control	0~10	0.28 ±0.05	0.26 ±0.04	2.08 ±0.20	2.08 ±0.16	7.17 ±1.0	6.87 ±0.75	0.32 ±0.04	0.34 ±0.05
ANF 28ng·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	10~20	0.52** ±0.11	0.25 ±0.03	2.80** ±0.25	2.20 ±0.16	10.52* ±1.76	6.94 ±0.46	0.31 ±0.04	0.34 ±0.04
Recovery	20~30	0.39 ±0.06	0.20 ±0.03	2.39 ±0.10	2.03 ±0.19	8.73 ±1.06	6.37 ±0.53	0.31 ±0.04	0.33 ±0.03
Control	30~40	0.30 ±0.04	0.22 ±0.03	2.38 ±0.07	2.31 ±0.18	7.70 ±0.76	7.20 ±0.73	0.34 ±0.04	0.34 ±0.04
Control	80~90	0.26 ±0.03	0.26 ±0.02	2.32 ±0.14	2.32 ±0.12	8.87 ±0.61	8.65 ±0.84	0.27 ±0.02	0.29 ±0.03
ANF 84ng·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	90~100	0.75** ±0.08	0.23 ±0.02	3.29** ±0.22	2.25 ±0.12	16.79** ±1.84	8.51 ±0.90	0.21** ±0.01	0.30 ±0.04
Recovery	100~110	0.36* ±0.03	0.17 ±0.03	2.19 ±0.14	2.22 ±0.11	10.56 ±1.56	7.03 ±0.55	0.23 ±0.02	0.34 ±0.05
Control	110~120	0.20 ±0.03	0.15 ±0.02	2.30 ±0.12	2.23 ±0.12	7.64 ±0.22	6.70 ±0.59	0.33 ±0.03	0.37 ±0.05
Control	160~170	0.17 ±0.03	0.18 ±0.03	2.20 ±0.18	2.42 ±0.15	7.38 ±1.23	7.51 ±0.84	0.33 ±0.03	0.31 ±0.03
Furosemide 28μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	170~180	1.05** ±0.12	0.61** ±0.04	3.76* ±0.51	2.84 ±0.23	22.83** ±3.89	14.40** ±1.59	0.17** ±0.02	0.22** ±0.03
Control	180~190	0.40 ±0.07	0.38 ±0.05	1.92 ±0.19	2.18 ±0.33	9.59 ±1.72	8.55 ±1.49	0.19 ±0.02	0.22 ±0.02

Values are mean±SE of experimental (Expt.) and control(Cont.) kidney from 9~11 experiments. Other legends are the same as in Table 1.

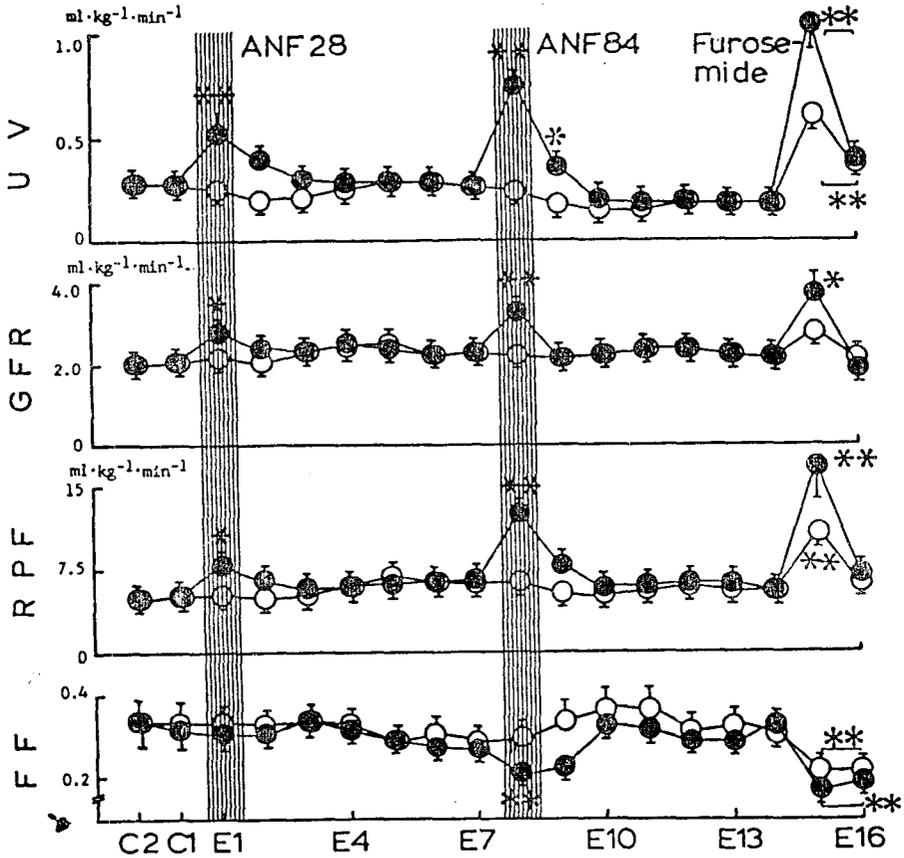


Fig. 3. Effects of intra-renal arterial infusion of synthetic ANF on urinary flow and renal hemodynamics. Other legends are the same as in Fig. 1. Data are derived from Table 3.

(3) Atrial extract 투여량에 따른 효과의 증가 :

Table 5 및 Fig. 5는 AE 소량 및 대량투여에 의하여 나타나는 신장기능의 변화를 종합하여 다시 표현한 것이다. 실험신과 반대측 대조신간의 차이(Δ changes)를 지표로하여 AE 투여전과 투여기간동안에 나타나는 변화량을 가지고 AE 투여량의 차이에 따른 반응의 차이로 나타낸 것이다. AE 투여량을 2배로 증량할 때, 혈류역동학적 변화인 사구체여과율, 신혈류량 및 여과분획에는 차이를 보이지 않았으나, 뇨량, 전해질배설량, 유리수분 배설량에는 유의한 증가를 나타내었다.

3) Synthetic atrial natriuretic factor의 투여에 의한 신장기능의 변화

(1) 뇨량 및 혈류역동학적 변화 : Synthetic ANF 투여에 의한 뇨량의 변화는, 투여전 대조기간동안 실험신의 $0.28(\pm 0.05)$ 에서 ANF $28\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$

투여에 의하여 투여기간동안 $0.52(\pm 0.11)\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 유의한 증가를 보였으며, 투여량을 증량하여 $84\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 투여할 때 대조기간 $0.26(\pm 0.03)$ 에서 투여기간 동안 $0.75(\pm 0.08)\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 더욱 현저한 증가를 보였으며, 이러한 효과는 투여 20분까지 지속되었다(Table 3, Fig. 3).

ANF 투여에 의한 사구체여과율의 변화는 실험신의 대조기간때의 $2.08(\pm 0.20)$, $2.32(\pm 0.14)$ 에서 ANF 28 및 $84\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 투여기간때 각각 $2.80(\pm 0.25)$, $3.29(\pm 0.22)\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 유의한 증가를 보였다.

ANF 투여에 의한 신혈류량 또한 유의한 변화를 보여 ANF 투여전 대조기간 때의 각각 $7.17(\pm 1.01)$, $8.87(\pm 0.61)$ 에서 ANF 투여기간동안 $10.52(\pm 1.76)$, $16.79(\pm 1.84)\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 모두 현저한 증가를 보였다.

ANF 투여에 의한 여과분획은 소량 투여시에는 변화를 보이지 않았으나, 증량하여 $84\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 의 양

Table 4. Effects of intra-renal arterial infusion of synthetic atrial natriuretic factor(ANF), 28 and 84 ng·kg⁻¹·min⁻¹, on the urinary excretion of electrolytes and free water clearance in unanesthetized rabbit

Time, min	U _{Na} V		U _{Cl} V		U _K V		FE _{Na} %		C _{H₂O}	
	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.	Expt.	Cont.
Control										
0~10	11.34 ±3.57	10.64 ±2.87	10.58 ±2.72	9.88 ±2.17	1.58 ±0.31	1.77 ±0.30	3.97 ±1.21	3.68 ±0.96	00.1 ±0.04	0.08 ±0.04
ANF 28ng·kg ⁻¹ ·min ⁻¹										
10~20	33.62** ±9.92	11.06 ±2.61	30.31** ±7.53	10.47 ±2.16	2.53** ±0.37	1.76 ±0.30	8.25** ±1.89	3.91 ±0.94	0.13 ±0.05	0.06 ±0.03
20~30	24.88** ±5.75	8.93 ±2.20	23.17** ±4.45	8.94 ±1.96	2.16** ±0.31	1.78 ±0.38	7.70** ±1.71	3.35 ±0.80	0.09 ±0.04	0.03 ±0.03
30~40	15.22 ±3.13	10.32 ±2.30	14.95 ±2.73	10.08 ±2.19	1.92 ±0.26	1.99 ±0.35	4.96 ±1.15	3.22 ±0.70	0.07 ±0.04	0.03 ±0.03
Recovery										
40~50	13.37 ±2.08	11.38 ±1.83	13.42 ±1.94	11.39 ±1.90	2.18 ±0.45	2.28 ±0.45	4.08 ±0.70	3.41 ±0.59	0.06 ±0.03	0.04 ±0.03
Control										
80~90	7.85 ±1.53	8.58 ±1.75	8.16 ±1.51	9.03 ±1.88	1.80 ±0.26	1.99 ±0.31	2.34 ±0.40	2.60 ±0.52	0.10 ±0.02	0.10 ±0.02
ANF 84ng·kg ⁻¹ ·min ⁻¹										
90~100	53.08** ±9.21	7.61 ±1.54	49.10** ±7.92	7.95 ±1.44	3.7** ±0.33	1.83 ±0.28	11.48** ±1.44	2.39 ±0.46	0.18** ±0.02	0.08 ±0.02
100~110	22.14** ±3.87	6.61 ±1.94	21.12** ±4.91	6.13 ±1.56	2.30** ±0.31	1.85 ±0.39	7.36* ±1.07	2.22 ±0.58	0.10 ±0.02	0.04** ±0.02
110~120	9.77 ±2.35	5.81 ±1.57	10.29 ±2.70	5.27 ±1.26	2.01 ±0.29	1.98 ±0.34	3.04 ±0.72	1.83 ±0.46	0.03 ±0.03	0.01** ±0.03
Recovery										
120~130	8.92 ±1.94	7.14 ±2.02	9.12 ±2.02	7.11 ±1.76	2.05 ±0.36	2.13 ±0.41	2.69 ±0.59	1.93 ±0.47	0.01** ±0.03	0.00** ±0.03
Control										
160~170	6.01 ±1.62	6.15 ±1.50	6.08** ±1.63	6.88 ±1.70	1.73 ±0.26	1.96 ±0.34	1.80 ±0.39	1.75 ±0.35	0.03 ±0.03	0.03 ±0.03
Furosemide 28ug·kg ⁻¹ ·min ⁻¹										
170~180	116.55 ±14.67	60.84 ±5.89	113.61 ±14.01	62.36 ±4.75	6.61 ±0.72	4.73 ±0.29	20.74 ±3.16	17.21 ±2.17	0.04 ±0.02	0.06 ±0.03
180~190	41.04 ±7.20	38.66 ±5.64	42.10 ±7.23	39.54 ±5.32	2.95 ±0.30	3.26 ±0.28	15.16 ±3.34	13.67 ±2.67	0.05 ±0.02	0.04 ±0.02

Values are mean±SE experimental(Expt.) and control(Cont.) kidney from 9~11 experiments. Other legends are the same as in Table 3.

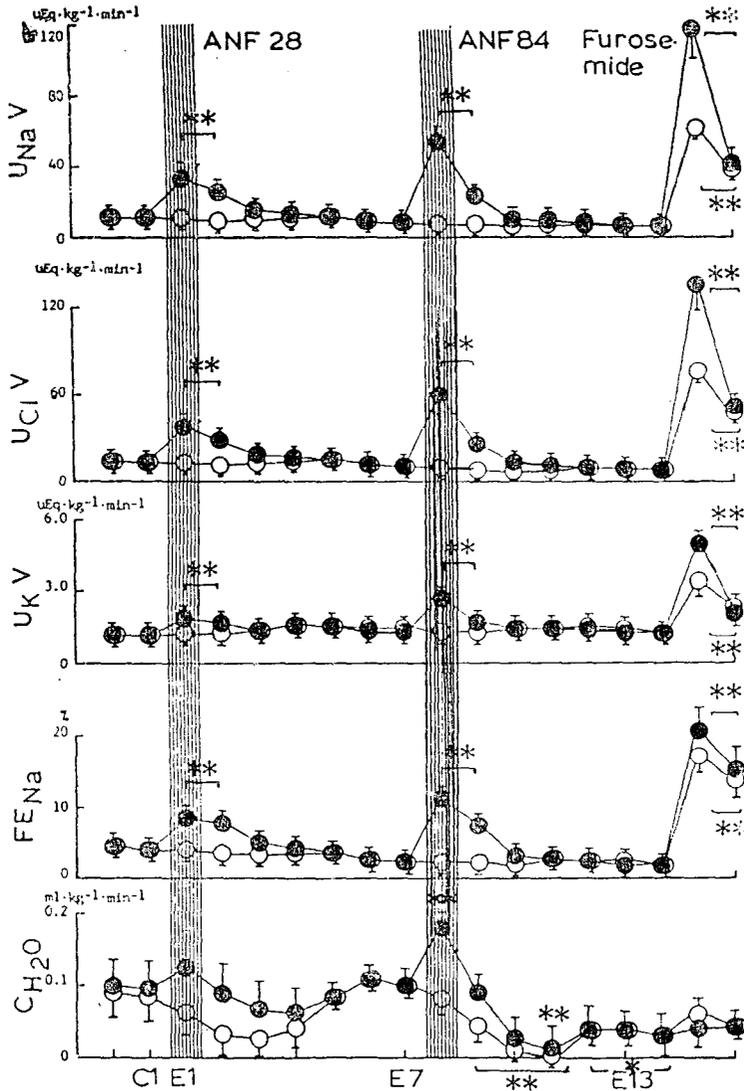


Fig. 4. Effects of intra-renal arterial infusion of synthetic ANF on urinary excretion of electrolytes and free water clearance. Other legends are the same as in Fig. 1. Data are derived from Table 4.

을 투여할 때에는 유의한 감소를 보였다.

실험신의 ANF 투여기간동안 반대측 대조신의 혈류 역동학적 지표에는 하등의 변화가 없었으며, furose-mide 투여에 의한 제효과는 기대한대로 현저한 변화를 보였다. ANF의 투여기간동안 전신혈압에는 변화를 보이지 않았다.

(2) 뇨중 전해질 및 유리수분 배설량의 변화: 뇨중 배설되는 sodium 및 chloride 배설량은 ANF 투여전 실험신의 대조기간동안 각각 $11.34(\pm 3.57)$, $10.58(\pm$

$2.72)$ 에서 ANF 소량 투여기간동안 $33.62(\pm 9.92)$ $30.31(7.53)\mu\text{Eq}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 유의한 증가를 보였으며, 이러한 natriuretic 및 chloriguretic 효과는 투여 20분까지 지속되었다(Table 4, Fig. 4). ANF 대량투여시는 natriuretic 및 chloriguretic 효과는 더욱 현저하여 대조기간때 $7.85(1.53)$, $8.16(\pm 1.51)$ 에서 투여기간동안에는 각각 $53.08(\pm 9.21)$, $49.10(\pm 7.92)\mu\text{Eq}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 유의한 증가를 보였다.

뇨중 배설되는 potassium 역시 ANF 투여에 의하여

Table 5. Dose-response relationship of crude atrial extract, synthetic ANF, and furosemide, on peak effects of renal parameters in unanesthetized rabbit

	UV	GFR	RPF	FF	U _{Na} V	U _{Cl} V	U _K V	FE _{Na}	C _{H₂O}
	ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	uEq·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	uEq·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	%	ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
(n=7)									
Control	-0.03 ±0.02	-0.07 ±0.09	-0.29 ±0.30	0.01 ±0.01	-2.69 ±1.35	-2.91 ±1.47	-0.21 ±0.12	-2.19 ±1.58	-0.02 ±0.01
Small Dose Atrial Extract	0.08 ±0.03	0.40* ±0.13	2.59* ±1.20	-0.01 ±0.02	5.31 ±3.18	6.5 ±3.36	0.47* ±0.15	0.05* ±1.45	0.00 ±0.01
Large Dose Atrial Extract	0.16** ±0.03	0.33 ±0.17	2.64 ±1.49	-0.02 ±0.02	12.48** ±3.14	13.37** ±3.64	1.10** ±0.28	0.76* ±1.84	0.02* ±0.02
Furosemide 28ug·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0.83 ±0.17	1.10 ±0.35	6.22 ±1.46	-0.08 ±0.03	105.73 21.09	108.46 ±21.04	4.73 ±0.77	24.15 ±8.55	0.03 ±0.02
(n=9~11)									
Control	0.02 ±0.02	0.01 ±0.13	0.30 ±0.91	-0.01 ±0.03	0.70 ±1.15	0.69 ±1.09	-0.12 ±0.15	-0.01 ±0.42	0.01 ±0.01
ANF 28ng·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0.27* ±0.09	0.60* ±0.20	3.62* ±1.64	-0.02 ±0.03	22.56* ±8.10	19.84* ±6.54	0.77* ±0.22	4.34** 1.29	0.07* ±0.02
ANF 84ng·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0.51** ±0.08	1.04** ±0.21	8.28** ±1.67	-0.09 ±0.04	45.47** ±8.72	41.14** ±7.50	1.91** ±0.22	9.09* ±1.27	0.10* ±0.01
Furosemide 28ug·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	0.88 ±0.10	1.57 ±0.61	15.45 ±2.99	-0.14 ±0.02	110.58 ±14.14	107.53 ±13.40	4.88 ±0.62	18.95 ±2.86	0.05 ±0.02

Numerals are mean differences between the experimental and control kidney during the infusion of atrial extract and synthetic ANF, or between the experimental and control period before and during furosemide, and ±SE. Other legends are the same as in Table 1 and 2.

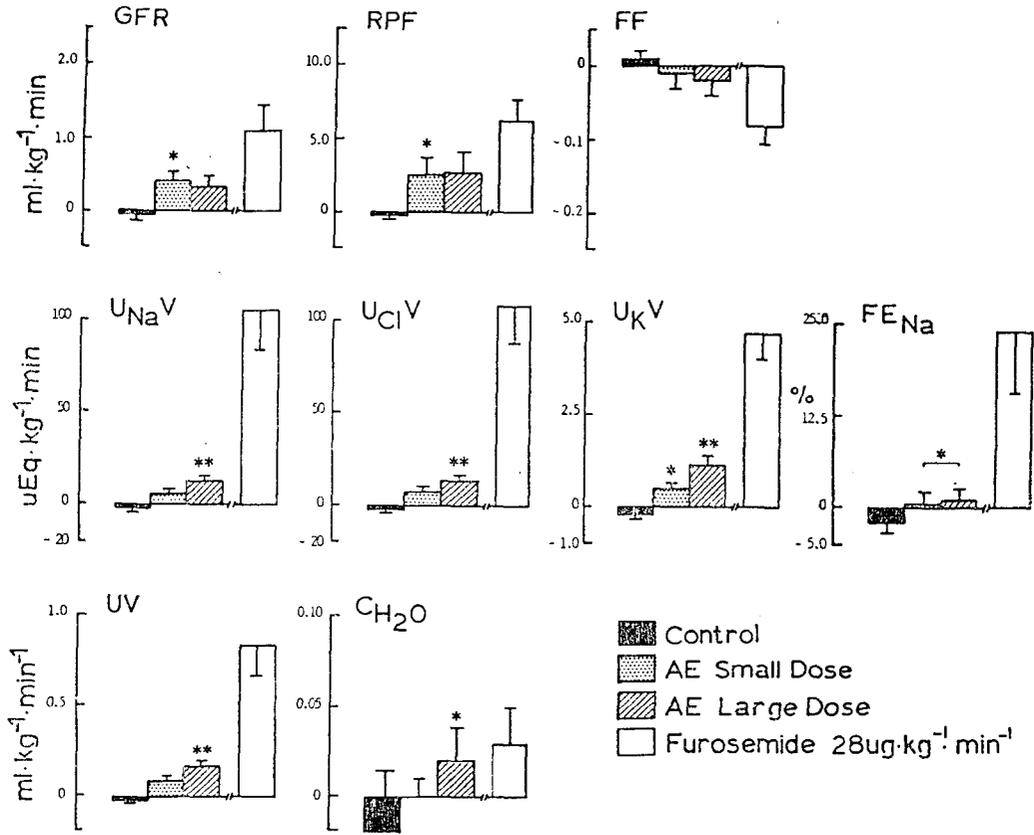


Fig. 5. The peak-effects of atrial extract on renal parameters. Data are derived from Table 5.

실험신에 국한한 유의한 증가를 보였다.

ANF 투여에 의한 FE_{Na}의 변화는 투여전 3.97(±1.21)에서 소량 투여 기간동안 8.25(±1.89)로, 대량 투여기간동안의 2.34(±0.40)에서 11.48(±1.44)로 유의한 증가를 보였다.

ANF 투여기간동안 반대측 대조신의 전해질 배설량에는 유의한 변화를 보이지 않았다.

ANF 투여에 의한 유리수분 배설량은, 실험신의 대조기간 0.01(±0.04)에서 소량 투여기간동안 0.13(±0.05)로, 대량 투여기간에는 0.10(±0.02)에서 0.18(±0.02)ml·kg⁻¹·min⁻¹로 유의한 증가를 보였다. 이러한 실험신의 유리수분 배설량의 증가효과는 투여후 20분까지도 증가하였으며, 그 이후 급격히 감약하여 약 20분~60분동안 지속하였다. ANF 투여기간동안의 반대측 신장의 유리수분 배설량은 투여 직후부터 감소하기 시작하여 40분째에는 현저한 감소를 보였으며, 소량투여시는 곧 회복되었으나, 대량 투여시는 70분까지

도 유의한 감소를 보였다. Furosemide 투여로 기대한 바의 전해질 배설량의 증가효과를 보였으며, 유리수분의 배설에는 영향을 미치지 않았다.

(3) ANF 투여량에 따른 효과의 증가: Table 5와 Fig. 6은 ANF 투여에 의한 신장기능의 변화를 다시 종합한 것으로 ANF가 투여되는 실험신과 반대측 신장간의 차이를 지표로 하여 표현하였다. ANF 투여에 의하여 신혈류역동학 및 전해질 배설량, 뇨량 및 유리수분량은 모두 현저한 증가를 보였으며, 이러한 효과는 ANF의 양을 증량함에 따라 더욱 현저히 나타났다. 여과분획의 변화 또한 증량함에 따라 현저히 감소함을 보여 주었다.

4) Atrial extract, synthetic atial natriuretic factor 및 furosemide 투여에 의한 renin 분비량의 변화

AE 투여에 의한 renin 분비량의 변화는 실험신의 대

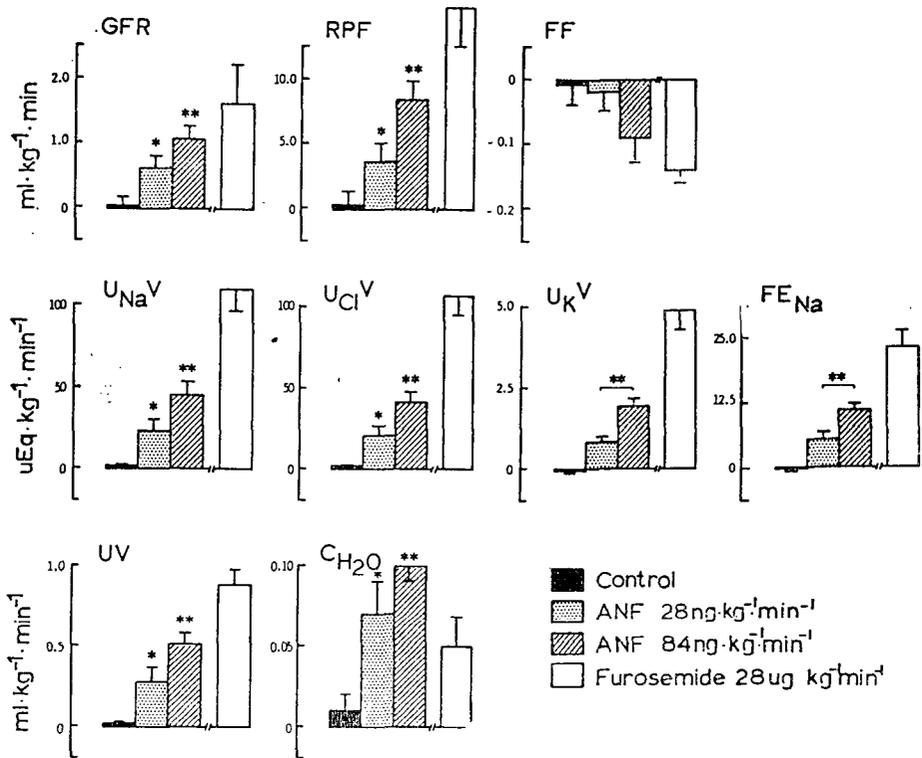


Fig. 6. The peak-effects of synthetic ANF on renal parameters. Data are derived from Table 5.

Table 6. Effect of intrarenal arterial infusion of crude atrial extract, synthetic atrial natriuretic factor(ANF), and furosemide on the renin secretion rate during arterial blood pressure remained unchanged in unanesthetized rabbit

		Atrial Extract		Ventricle	Furosemide 28
		Small Dose	Large Dose	Extract	ug·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
Renin Secretion Rate ngAI·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ (n=7)	Control	39.73 ±11.20	26.92 ±15.95	37.88 ±12.69	62.92 ±20.98
	Experimental	29.84 ±12.38	33.24 ±10.00	78.54 ±28.75	216.69** ±51.46
		ANF		Furosemide	
		28	84	28	
		ng·kg ⁻¹ ·min ⁻¹		ug·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	
Renin Secretion Rate ngAI·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ (n=9~11)	Control	48.19 ±8.60	58.02 ±14.35	32.64 ±19.39	
	Experimental	26.65 ±7.29	22.01 ±17.50**	198.69** ±51.35	

Values are mean±SE. Control and experimental; 10 minutes before and 15 minutes after start of infusion. *,** Significantly different from the value of control period(*p<.05, **p<.025).

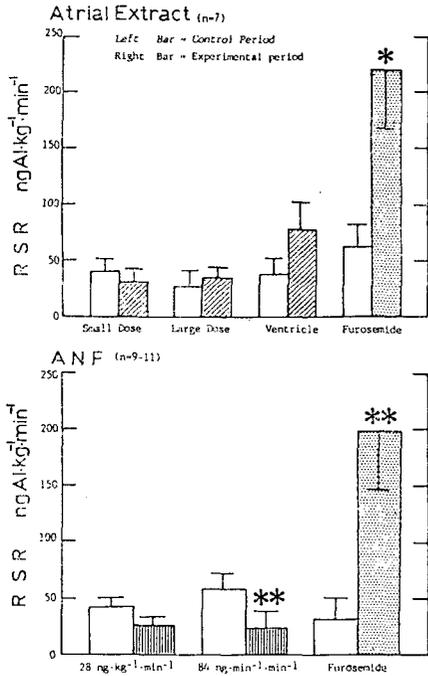


Fig. 7. Effect of intrarenal arterial infusion of crude atrial extract, synthetic ANF, and furosemide on the renin secretion rate. Data are derived from Table 6. Other legends are the same as in Table 6.

조기간때의 $39.73(\pm 11.20)$ 에서 소량의 AE 투여 시작 15분후 $29.84(\pm 12.83)\text{ngAI}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 감소의 경향은 보이나 유의한 변화는 아니었다(Table 6, Fig. 7). 대량의 AE 투여에 의하여서도 renin 분비량에는 영향을 미치지 않았다. VE 투여에 의하여대조기간에 비해 '증가의 경향을 보였으나 유의한 차이는 아니었다.

ANF 투여에 의한 renin 분비량의 변화는 대조기간때의 $48.19(\pm 8.60)$ 에서 $28\text{ngAI}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 투여시작 15분 후 $26.65(\pm 7.29)\text{ngAI}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 현저한 감소를 보였다. ANF의 양을 증량하면 대조기간때의 $58.02(\pm 14.35)$ 에서 투여시작 15분 후 $22.01(\pm 17.50)\text{ngAI}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 유의한 감소를 보였다.

Furosemide 투여 후에는 대조기간 처에 비해 현저한 renin 분비 증가 효과를 보였다.

고 안

무마취 가토에서 신동맥내 직접 투여방법에 의한 심방 extract 또는 synthetic ANF는 diuretic 및 natriuretic 효과와 더불어 사구체여과율, 신혈류량등의 혈류역동학적 증가와 동시에, 유리수분 배설량의 증가를 보였다.

Atrial extract 또는 synthetic ANF 투여에 의한

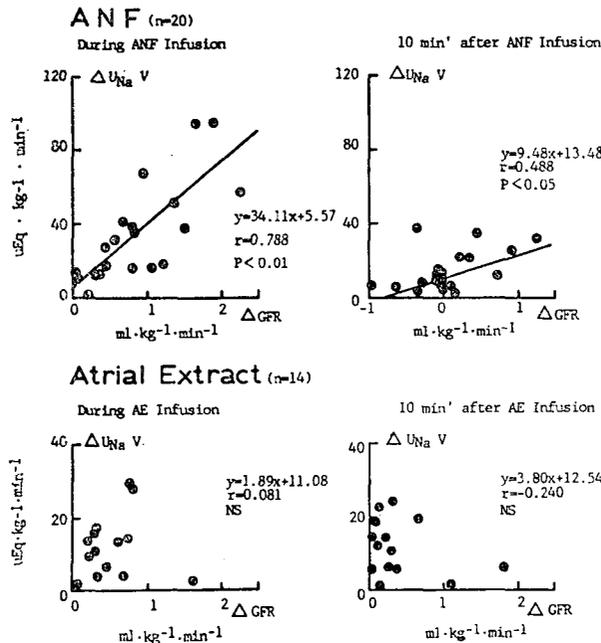


Fig. 8. Relationship between the changes of glomerular filtration rate of urinary excretion of sodium induced by atrial extract or synthetic ANF.

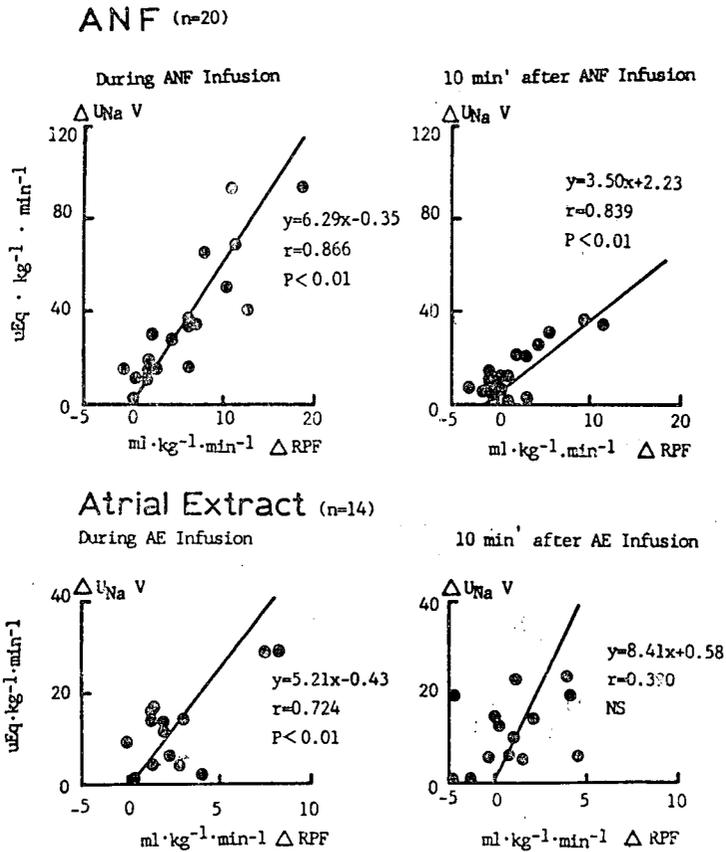


Fig. 9. Relationship between the changes of renal plasma flow and of urinary excretion of sodium induced by atrial extract or synthetic ANF.

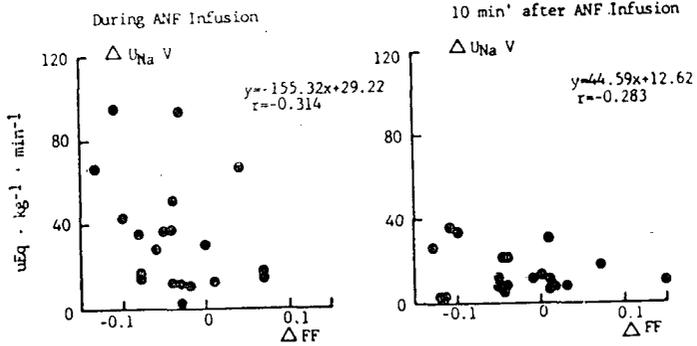
제신장기능의 변화는 투여 시작 5분이내에 나타나기 시작하여, 혈류역동학적 변화는 대개 10분동안, 전해질 배설량의 변화는 대개 20분동안까지 그 효과가 지속되었다. 이때에 심실 extract는 하등의 변화를 일으키지 않았으며, 이는 ANF가 심방에만 존재함을 의미하고 있다. 또한 이러한 증가효과는 특히 synthetic ANF를 투여한 경우 dose-dependent함을 보여 주었다.

심방 extract를 사용한 제자들은(De Bold et al., 1981; Keeler, 1982; Sonneberg et al., 1982; Pollock and Banks, 1983), 이노효과에도 불구하고 사구체여과율의 증가를 발견하지 못한 반면, 같은 실험동물 및 심방 extract를 사용한 다른 연구자들(Baines et al., 1983; Keeler and Azzarolo, 1983; Beasley and Malvin, 1985)은 사구체여과율의 증가를 보고하였다. 심방 extract투여 방법의 차이 즉 bolus injection인지, constant infusion에 의한 것인지의 차이때

문에, 백서에서는 그러한 효과의 감지가 어려울 것이라는 지적(Beasley and Malvin, 1985)이 있으나, 대단히 적은 량의 심방 extract로서도 synthetic ANF와 아주 유사한 사구체여과율의 증가효과를 보인 본 실험은 전신으로 정맥내 투여한 것보다는, 또 마취하에서 보다는 본실험방법과 같은 조건하에서 ANF의 효과를 검색해가기가 훨씬 용이함을 보여주고 있다. 본 실험에서 보는 바와 같이 신동맥내 투여시 전신혈압의 하강(Burnett et al., 1984; Seymour et al., 1985; Yukimura et al., 1984) 없이 신장기능의 변화를 관찰할 수 있음이 신혈류역동학의 변화를 생리학적으로 정확하게 관찰할 수 있는 이유로 생각된다.

이러한 이유와 지속적인 주입방법 때문에 아주 짧은 시간동안에만 나타나는(Burnett et al., 198; Maack et al., 1984) 신혈류량의 증가효과를 관찰할 수 있었으리라 여겨진다.

ANF (n=20)



Atrial Extract (n=14)

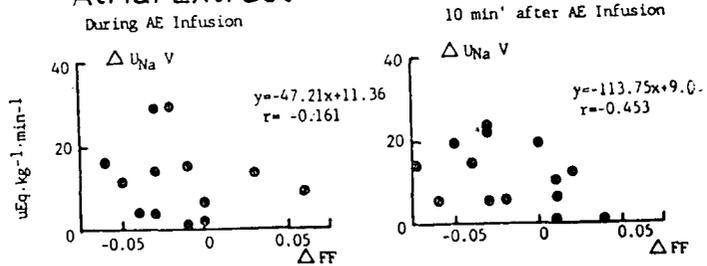


Fig. 10. Relationship between the changes of filtration fraction and of urinary excretion of sodium induced by atrial extract or synthetic ANF.

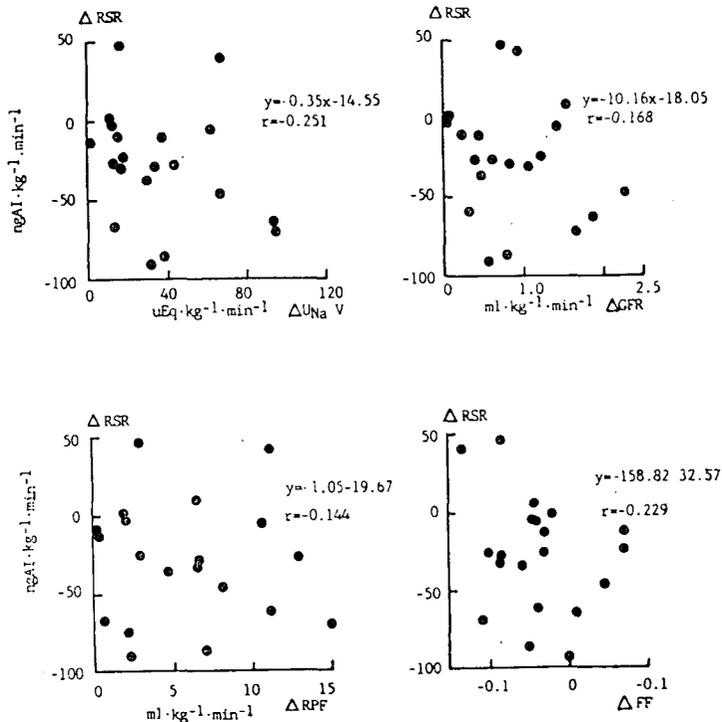


Fig. 11. Relationship between the changes of renin secretion rate, and of renal hemodynamics and of urinary excretion of sodium induced by atrial extract or synthetic ANF.

사구체여과율의 증가기전은 아직 확실하지 않으나 신동맥과 사구체에는 ANF의 수용체가 대단히 많이 존재하고 있다는 보고(Murphy et al., 1985; Manthly et al., 1985), ANF에 의하여 사구체로 부터의 c-GMP량이 증가한다는 점(Tremblay et al., 1985), ANF에 의한 혈관근의 이완은 c-GMP를 경유한다는 보고(Ohlstein and Berkowitz, 1985) 등은, c-GMP를 경유하여 사구체여과율의 증가를 가져오는 것으로 생각된다. Camargo 등(1984)은 관류신장모형에서 ANF에 의한 사구체여과율의 증가 또한 natriuretic 효과가 calcium이 없을 때 또는 verapamil에 의하여 차단됨을 관찰하여, 이러한 ANF 효과가 calcium 의존적임을 주장한 바 있다.

혈류역동학적 변화없이도 natriuretic 효과가 나타날 수 있음에도(De Bold et al., 1981; Keeler, 1982; Pollock and Banks, 1983) ANF에 의한 natriuretic 효과는 혈류역동학적 증가때문에 나타날 것이라는 보고(Burnett et al., 1984; Huang et al., 1985; Wakitani et al., 1985; Briggs et al., 1982; Ishii et al., 1984; Borenstein et al., 1983)가 있으며, 특히 Borenstein 등(1983)은 medullary blood flow의 증가를 경유하여 natriuresis를 일으킬 것이라 주장하였다.

그러나 다른 제가들(Keeler and Azzarolo, 1983; Baines et al., 1983; Yukimura et al., 1984; Sonnenberg et al., 1982; Pollock and Banks, 1983)은 신세뇨관으로 부터의 sodium 재흡수 억제를 통하여 natriuresis를 일으킬 것이라 주장하였다.

Furosemide와 같은 이뇨제의 이뇨효과가 c-GMP와 관련이 있을 수 있다는 점(Osswald et al., 1977)은, ANF 투여에 의하여 사구체뿐 아니라, Henle 저상강과 및 집합관의 c-GMP 농도의 증가(Tremblay et al., 1985)가 natriuresis와 어떠한 관련이 있을 것이라는 것을 추측케 한다.

본 실험의 결과는 synthetic ANF 투여의 경우에는 ANF 투여기간이나, 그 다음 10분때이나 natriuretic 효과는 사구체여과율 또는 신혈류량의 변화와 밀접히 관련이 되어 있으나(Fig. 8, 9), 심방 extract를 투여하는 경우에는 투여기간동안은 혈류역동학적 변화에 의존적이나 그 다음 10분 때에는 혈류역동학적 변화없이 natriuresis를 나타내고 있음을 보이고 있다.

심방 extract 대량에 해당하는 양이 synthetic ANF와 비교할 때 대략 20ng 정도에 해당함(Fig. 5, 6)을 생각할 때에, 심방 extract 투여 후 10분때에 보이는 natriuresis의 특성이 소량의 ANF의 효과인지, AE

에 포함되어 있는 구조상 차이가 있는 몇가지 상이한 ANF의 효과때문인지는 확실하지 않다. 유의하지는 않으나 AE 또는 synthetic ANF 투여 후 감소하는 여과분획은 natriuretic 효과와는 무관한 것으로 생각된다(Fig. 10).

본 실험에서 synthetic ANF의 natriuretic 효과의 potency는 furosemide와 비교할 때 대략 1,000배 정도 더 강력함을 보여 주었다(Fig. 6).

마취한 개에서 유리수분 배설량의 증가를 관찰하지 못한 Maack 등(1984), Seymour 등(1985)의 보고와 차이를 보인 본 실험에서는 AE와 synthetic ANF 투여 기간 동안 모두 유의한 유리수분 배설량의 증가를 보였다. ANF를 투여하는 경우 반대측 신장에서는 유리수분 배설량의 유의한 감소를 보여 ANF 투여에 의하여 양상이 다른 두 현상을 관찰하였다.

Januszewicz 등(1985)은 생체의 실험방법으로 ANF에 의한 arginine vasopressin 유리를 관찰한 반면, 생체내 실험에서 Cantin 및 Genest(1985), Samson(1985) 등은 arginine vasopressin 유리의 억제를 보고하여, ANF에 의한 arginine vasopressin의 반응이 상이하게 나타날 수 있음을 제시하였다.

본 실험에서 볼 수 있는 유리수분 배설량의 감소와 더불어 renin 분비율의 감소의 기전이 만일 arginine vasopressin 증가효과에 의하여 나타난다면 이는 쉽게 이해할 수 있는 현상이다.

ANF에 의한 혈장 renin 활성도의 반응은 연구자에 따라 상이한 보고가 있는바 혈장 renin 활성도의 증가(Burnett et al., 1984; Maack et al., 1984)를 일으킬 수도 있고, 변화가 없을 수도(Beasley and Malvin, 1985; Seymour et al., 1985; Richards et al., 1985)있음이 알려졌다. AE에 의하여서는 현저한 변화를 볼 수 없으나, ANF 대량 투여에 의한 renin 분비율의 감소를 보여준 본 실험결과는 ANF 투여량 및 ANF 투여 전의 혈장 renin 활성도의 정도에 따라 ANF에 의한 renin 유리효과에 차이가 있을 수 있음을 암시하고 있다.

본 연구에서 나타난 ANF에 의한 renin 분비율 감소의 기전은 확실하지 않으나, 혈류역동학적인 변화나 전해질 배설량의 변화에 의하여 나타나는 것이 아님은 확실한 것 같다(Fig. 11). Furosemide 투여에 의하여 현저한 natriuresis를 일으키에도 불구하고 ANF 투여 후와는 달리 renin 분비율이 증가한다는 점, 뇨중 배설되는 sodium 양과 renin 분비율의 변화사이에 관계가 없다는 점 등은 ANF에 의한 renin 분비율 감소기전이 달리 존재함을 암시하고 있다. 실험 전반을 통하여

ANF 투여시 혈압변동이 없으며 신혈류역동학적 변화와 renin 분비율의 변화사이에도 관련성이 없는 점은 고혈압 연구와 더불어 앞으로 더욱 구명해야 할 문제로 생각된다.

총 관

무마취 가토에서 신동맥내 투여 방법에 의한 심방 extract 및 synthetic atrial natriuretic factor 의 신장기능 및 신장으로 부터의 renin 분비에 미치는 영향을 구명하고자 하였다.

심방 extract 투여는 투여신장에만 국한하는 현저한 diuretic, natriuretic, chloriuretic 효과 및 potassium 배설량의 증가와 FE_{Na} 의 증가를 보였으며, 사구체여과율, 신혈류량의 증가와 유리수분 배설량의 증가를 일으켰다. 이때 심방 extract 는 영향을 미치지 않았다. Synthetic ANF 투여는 노량과 사구체여과율 및 신혈류량의 증가를 보이고, 전해질 배설량 및 유리수분 배설량의 증가를 보였으며 그 반응은 dose-dependent 하였다. Atrial extract 및 ANF 투여에 의한 natriuretic 효과는 사구체여과율 및 신혈류량의 증가에 의한 것이나 신세뇨관에 대한 직접작용도 배제할 수 없었다. ANF 투여에 의하여 renin 분비율은 현저하게 감소하였으며 이러한 효과는 ANF 에 의한 전해질 배설량의 변화 또는 혈류역동학적 변화와는 무관하게 나타났다.

이상의 결과는 ANF 에 의한 신장 효과는 신혈류역동학적 변화를 일으키는 직접작용과 이를 통하여 간접적으로 나타나거나 또는 세뇨관에 대한 직접작용에 의하여 나타나는 전해질 배설량 증가의 효과와, 아직 밝혀지지 않은 기전에 의한 renin 분비의 억제등 신장내 다양한 작용점을 경유하여 나타나고 있음을 암시하고 있다.

Acknowledgements: 실험을 위하여 도와준 고규영 선생과 남경화 양에게 감사의 뜻을 여기에 표하고자 합니다.

REFERENCES

- 1) Baines, A.D., A.J. De Bold, and H. Sonnenberg: *Natriuretic effect of atrial extract on isolated perfused rat kidney. Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61:1462-1466, 1983.
- 2) Beasley, D., and R.L. Malvin.: *Atrial extracts increases glomerular filtration rate in vivo.*

- Am. J. Physiol.*, 248:F24-F30, 1985.
- 3) Borenstein, H.B., W.A. Cupples, H. Sonnenberg, and A.T. Veress.: *The effect of a natriuretic atrial extract on renal hemodynamics and urinary excretion in anesthetized rats. J. Physiol.*, 334:133-140, 1983.
- 4) Briggs, J.P., B. Steipe, G. Schubert, and J. Schnemann: *Micropuncture studies of the renal effects of atrial natriuretic substance. Pflügers Arch.*, 395:271-276, 1982.
- 5) Burnett, J.C., Jr., J.P. Granger, and T.J. Opgenorth: *Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. Am. J. Physiol.*, 247:F863-F866, 1984.
- 6) Camargo, M.J.F., H.D. Kleinert, S.A. Atlas, J.E. Sealey, J.H. Laraghand T. Maeek: *Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. Am. J. Physiol.*, 246:F447-F456, 1984.
- 7) Cantin, M., and J. Genest: *The heart and the atrial natriuretic factor. Endocrine Rev.*, 6: 107-127, 1985.
- 8) Cho, K.W., and R.L. Malvin: *Renin inactivation during in vitro experiment. Am. J. Physiol.*, 236:F501-F504, 1979.
- 9) Cho, K.W., and S.H. Kim: *Factors affecting the relationship between renal renin activity and plasma renin activity. Kor. J. Physiol.*, 16:63-68, 1982.
- 10) Cho, K.W., and S.H. Kim: *Measurement of plasma renin activity by radioimmunoassay in microscale in small laboratory animals. Jeonbug Nat. Univ. Thesis Collection, 24(Natural Sciences):355-359, 1982.*
- 11) De Bold, A.J.: *Heart atria granularity effects of changes in water eletrolyte balance. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 161:508-511, 1979.
- 12) De Bold, A.J., H.B. Borenstein, A.T. Veress, and H. Sonnenberg: *A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci.*, 28:89-94, 1981.
- 13) De Bold, A.J., and T.A. Salerno: *Natriuretic activity extracts obtained from hearts of diffe-*

- rent species and from various tissues. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61:127-130, 1983.
- 14) Freeman, R.H., J.O. Davis, and R.C. Vari: Renal response to atrial natriuretic factor in conscious dogs with caval constriction. *Am. J. Physiol.*, R495-R500, 1985.
- 15) Garcia, R., M. Cantin, G. Thibault, H. Ong, and J. Genest: Relationship of specific granules to the natriuretic and diuretic activity of rat atria. *Experimentia*, 38:1071-1073, 1982.
- 16) Gauer, O.H., and J.P. Henry, and H.O. Sieker: Cardiac receptors and fluid volume control. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 4:1-26, 1961.
- 17) Henry, J.P., O.H. Gauer, and J.L. Reeves: Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ. Res.*, 4:85-90, 1956.
- 18) Huang, C.L., J. Lewicki, L.K. Johnson, and M.G. Cogan: Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J. Clin. Invest.*, 75:769-773, 1985.
- 19) Ishii, M., T. Sugimoto, T. Kobayashi, Y. Uehara, Y. Hirata, H. Matsuoka, T. Ikeda, and T. Sugimoto: Effects of atrial extract on blood pressure and urinary excretion of electrolytes and prostaglandin E_2 in rats. *Prostagl. Leukotr. Med.*, 16:325-332, 1984.
- 20) Jamieson, J.D., and G.E. Palade: Specific granules in atrial muscle. *J. Cell. Biol.*, 23:151-172, 1964.
- 21) Januszewics, P., J. Gukkowska, A. DeLean, G. Thibault, R. Garcia, J. Genest, and M. Canti: Synthetic atrial natriuretic factor induces release (possibly receptor-mediated) of vasopressin from rat posterior pituitary. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 178:321-325, 1985.
- 22) Katsube, N., K. Wakitani, K.F. Fok, F.S. Tjoeng, M.E. Zupac, S.R. Eubanks, S.P. Adams, and P. Needleman: Differential structure-activity relationships of atrial peptide as natriuretics and vasodilators in the dog. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 128:325-330, 1985.
- 23) Keeler, R.: Atrial natriuretic factor has a direct, prostaglandin-independent action on kidneys. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 60:1078-1082, 1982.
- 24) Keeler, R., and A.M. Azzarolo: Effects of atrial natriuretic factor on renal handling of water and electrolyte in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61:996-1002, 1983.
- 25) Kisch, B.: Electron microscopy of the atrium of the heart. 1. Guinea pig. *Exp. Med. Surg.*, 14:99-112, 1956.
- 26) Koh, G.Y., and K.W. Cho.: Effects of renal arterial trifluoperazine on the renal function in conscious rabbit. *Kor. J. Physiol.*, 19:25-33, 1985.
- 27) Maack, T., M.J.F. Camargo, H.D. Kleinert, J.H. Laragh, and S.A. Atlas: Atrial natriuretic factor: Structure and functional properties. *Kidney Int.*, 27:607-615, 1985.
- 28) Maack, T., D.N. Marion, M.J.F. Camargo, H.D. Kleinert, J.H. Laragh, E.D. Vaughan, Jr., and S.A. Atlas: Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am. J. Med.*, 77:1069-1075, 1984.
- 29) Manthly, C.R., Brecha, P. Soon-Shiong, and P.W. Manthly: Specific binding sites for atrial natriuretic factor in the human kidney. *N. Engl. J. Med.*, 312:1710, 1985.
- 30) Murphy, K.M.M., L.L. McLaughlin, M.L. Michener, and P. Needleman: Autoradiographic localization of atriopeptin III receptors in rat kidney. *Eur. J. Pharmacol.*, 111:291-292, 1985.
- 31) Ohlstein, E.H., and B.A. Berkowitz: Cyclic guanosine monophosphate mediates vascular relaxation induced by atrial natriuretic factor. *Hypertension*, 7:306-310, 1985.
- 32) Osswald, H., A. Hawlina, V. Classen, and O. Heidenreich: Tissue levels of cyclic nucleotides in the rat kidney after administration of furosemide. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 299:273, 1977.
- 33) Palluk, R., W. Gaida, and W. Hoefke: Atrial natriuretic factor. *Life Sci.*, 36:1415, 1985.

- 34) Phillips, R.A.: *In Quantitative clinical chemistry, vol 2, methods, edited by J.P. Peter and D.D. Vanslyke, Williams and Wilkins, 1944.*
- 35) Pollock, D.M., and R.O. Banks: *Effect of atrial extract on renal function in the rat. Clin. Sci., 65:47-55, 1983.*
- 36) Richards, A.M., H. Ikram, T.G. Yandle, M.G. Nicholls, M.W.I. Webster, and E.A. Espiner: *Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. Lancet, (1)8428:545-548, 1985.*
- 37) Samson, W.K.: *Atrial natriuretic factor inhibits dehydration and hemorrhage-induced vasopressin release. Neuroendocrinol., 40:277-279, 1985.*
- 38) 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.*
- 39) Seymour, A.A., E.H. Blaine, E.K. Mazack, S.G. Smith, I.I. Stabilito, A.B. Haley, M.A. Napier, M.A. Whinnery, and R.F. Nutt: *Renal systemic effects of synthetic atrial factor. Life Sci., 36:33-44, 1985.*
- 40) Smith B. Crawford, and M. Graber.: *The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest., 24:388-404, 1945.*
- 41) Snedecor, G.H., and W.G. Cochran: *Statistical methods, 6th ed., Ames Iowa State Univ., 1967.*
- 42) Sonnenberg, H., W.A. Cupples, A.J. De Bold, and A.T. Veress: *Intrarenal localization of the natriuretic effect of cardiac atrial extract. Can. J. Physiol. Pharmacol., 60r1149-1152, 1982.*
- 43) Tremblay, J., R. Gerzer, P. Vinay, S.C. Pang, R. Beliveau, and P. Hamet: *The increase of GMP by atrial natriuretic factor correlates with the distribution of particulate guanylate cyclase. FEBS Lett., 181r17-22, 1985.*
- 44) Vurek, G.G., and S.E. Pegham: *Fluorometric method for the determination of nanogram quantities of inulin. Anal. Biochem., 16:409-419, 1966.*
- 45) Wakitani, K., B.R. Cole, D.M. Geller, M.G. Currie, S.P. Adams, K.F. Fok, and P. Needleman. *Atriopeptins: Correlation between renal vasodilation and natriuresis. Am. J. Physiol., 249:F49-F53, 1985.*
- 46) Yukimura, T., K. Ito, T. Takenaga, K. Yamaoto, K. Kangawa, and H. Matsuo: *Renal effects of a synthetic α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP) in anesthetized dogs. Eur. J. Pharmacol., 103:363,-366, 1984.*