

Spontaneously Hypertensive Rat에서 Arginine Vasopressin의 신장효과

전북대학교 의과대학 생리학교실, 일반의과학교실*

김 종 훈* · 조 경 우 · 윤 영 의

(1987년 10월 19일 접수)

— Abstract —

Effects of Arginine Vasopressin on the Renal Function in Spontaneously Hypertensive Rats

Jong Hun Kim*, Kyung Woo Cho and Young Yi Yun

Department of Physiology, Department of General Surgery, Jeonbuk National University Medical School,
Jeonju, Korea*

There have been reports on the aberration of the control mechanisms of the blood pressure, hormone secretion, and renal functions in spontaneously hypertensive rats (SHR). However, the contribution of the renin-angiotensin system in the maintenance of high blood pressure in SHR is still controversial. Recently, it has been reported that the negative feedback short loop control mechanism of the renin-angiotensin system may be changed in SHR. In the present experiment, it was attempted to explore the possible alterations in the effect of arginine vasopressin (AVP) on the renal function in SHR.

Experiments have been done in anesthetized SHR as well as in normotensive Wistar and Sprague-Dawley rats as control groups. Pharmacologic doses of AVP (10-13 mU/rat/10 min) decreased urine volume, excreted amount of creatinine and para-amino-hippuric acid. No differences in these parameters was observed between normotensive and hypertensive rats. AVP increased sodium and potassium excretion, but the responses in SHR were suppressed as compared with normotensive rats. Intravenous infusion of AVP also increased blood pressure in normotensive and hypertensive rats and a vasopressor effect of AVP was attenuated in SHR. There was a positive correlation between the changes in blood pressure and excreted amount of sodium during AVP infusion.

These data suggest that the attenuated natriuretic effect of intravenous infusion of AVP may be due to a difference in renal tubular responsiveness to AVP but not due to a difference in vasopressor responsiveness.

Key Words: SHR, Arginine vasopressin, Natriuresis, Antidiuresis

서 론

Okamoto 등(1963)의 spontaneously hypertensive rat (SHR)가 인간에서 볼 수 있는 본태성 고혈압의 실험동물 고혈압모형으로 보고된 이래, SHR에서의 고혈압 발생기전에 관한 많은 연구가 진행되었다. SHR에서의 고혈압 발생의 병태생리학적 변화는 말

초혈관저항성의 변화와 관련하며, renin-angiotensin 계의 변화, vasopressin 농도의 변화, 자율신경계의 변조, 뇌내 peptide 역할의 변화, kallikrein-kinin계 및 prostaglandin계의 변화등이 의심되고 있으나 (Yamori 1983), 아직 확실하지 않다. 특히 체내 수분 및 전해질 대사와의 밀접하게 관련되어 있는 renin-angiotensin계의 변조에 있어서도 그 기능이 항

진되어 있다는 보고 (Sen et al., 1972; De Jong et al., 1972)도 있고 억제되어 있다는 보고 (Shiono & Sokabe, 1976; Freeman et al., 1975; Cho, 1979)도 있어 아직 확실하지 않다. 최근의 연구보고로서는 SHR에서의 renin-angiotensin계의 조절요인 중 negative feedback short loop인 angiotensin II 및 arginine vasopressin에 의한 renin분비의 억제기능이 감약되어 있음이 알려졌으며 (Chung & Cho, 1985), furosemide 투여로 나타나는 이뇨효과는 정상혈압 백서군과 차이가 없으나, renin 분비기전에는 결핍이 있음이 발견되었다 (Kim, 1986).

신장의 기능변화와 더불어 그 분비조절이 달라지는 혈장 renin 활성도는 고혈압발생 및 유지에 있어 직접적인 역할을 할 것이나, 궁극적으로 체액 및 전해질 조절장기인 신장의 기능변화와 함께 생각되어야 할 것이다.

혈장내 arginine vasopressin은 생리적인 범위내에서 항이뇨 hormone으로써의 역할 이외에도 혈관의 평활근을 수축시킴으로써 혈압이 상승할 수 있음이 일찌기 알려졌으며 (Smith, 1951), Smith등(1979)은 이러한 혈압증가의 한 요인으로서 혈장 volume의 증가를 생각하였다.

한편, arginine vasopressin (AVP)은 대량투여에 의하여 아직 확실치 설명할 수 없는 기전에 의하여 diuresis, natriuresis를 일으킬 수 있음이 보고 (Jacobson & Kelly, 1956; Atherton et al., 1969; Kurtzman et al., 1975)된 바, 저자는 AVP 및 furosemide 투여 등에 의하여 renin 분비 기전의 이상현상이 발견되는 SHR에서 AVP에 의한 신장기능의 변화를 구명하고자 하여 본 연구를 시도하였다.

실 험 방 법

실험동물은 inbreeding한 체중 160~240 g 내외의 정상혈압백서인 Sprague-Dawley (SDR), Wistar rat (WR)와 자연발생적 고혈압백서인 spontaneously hypertensive rat (SHR)로 물과 사료를 충분히 주어 자연채광 상태에서 사육하였다.

Hydration은 용액의 경구투여와 정맥내 주입으로 실시하였다. 용액의 경구투여는 내경 5Fr., 길이 15 inch되는 소아용 feeding tube를 사용하여 30분 간격

으로 2회에 걸쳐 30 ml/kg의 증류수를 stomach내에 투여하였다. 증류수의 경구투여 1시간 후에 nembutal 30~35 mg/kg를 복강내 투여하여 마취시키고, 약물투여 및 hydration을 위해 정맥에 24 G PE tubing을 삽입하였으며, 혈압을 측정하기 위해 대퇴동맥에 관을 삽입하여 multichannel recording system에 기록하였다. Creatinine 35 mg/kg와 para-aminohippuric acid (PAH) 8 mg/kg의 priming dose를 정맥내로 투여하고, hypotonic solution을 10 ml/hr의 속도로 주입하였다. 사용한 용액의 조성은 glucose 3%, NaCl 0.3%, creatinine 0.3%, 그리고 PAH 0.04%였다.

백서의 하복부에 중앙절개를 가하여 방광을 노출시킨 후 혈관을 피해 방광에 cannule을 삽입하였으며 방광 cannule이 집뇨에 편리하도록 노출시켜 수술부위를 봉합하고 배를 아래로 하여 집뇨하였다. 10분 간격으로 3~4회 집뇨하여 대조기간치로 사용하였으며 AVP 주입후 3~4회 집뇨하여 실험기간치로 사용하였다. AVP는 투여하기 직전에 10~30 mU/ml 되도록 cold saline에 녹혀 1 ml를 10분간 주입하였다.

채집한 뇨의 화학적 분석은 PAH는 Smith등 (1945)의 방법으로 creatinine은 Phillips (1944)의 방법으로 발색시켜 spectrophotometry에 의하였고, sodium과 potassium의 측정은 flame photometry에 의하였다. Osmolality는 freezing point depression을 이용한 Advanced Instrument 사의 osmometer를 사용하였다.

실험결과의 통계적 처리는 Students unpaired t-test나 Duncan test에 의하였으며 P-value가 최소 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이의 한계로 삼았다. 실험의 결과는 mean±SE로 하였다.

실 험 결 과

AVP, 10~30 mU 주입에 의하여 Wistar rat에서 뇨량의 변화는 관찰할 수 없었으나 SDR은 반대로 현저한 뇨량 감소를 보여 같은 normotensive 대조백서군에서도 strain간에 있어 반응성에 차이를 보였다 (Fig. 1). 또한 SHR에서도 현저한 뇨량의 감소를 보였으나 normotensive 대조백서군의 변화와 유의한 차이는 아니었다 (Fig. 1, 2). AVP 투여에 의한 사구체

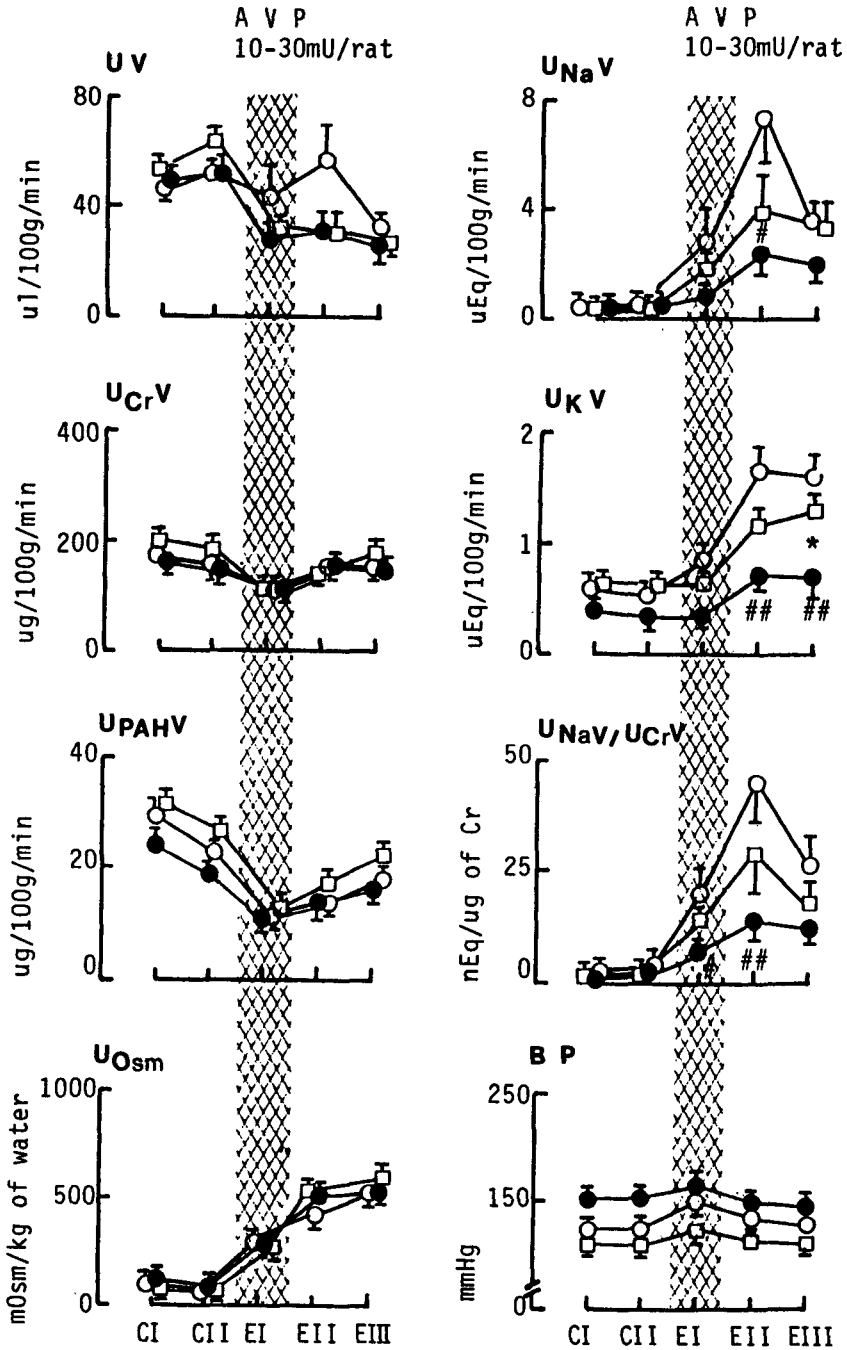


Fig. 1. Effect of arginine vasopressin on the renal function of Sprague-Dawley rat (□, n=14), Wistar rat (○, n=10) and spontaneously hypertensive rat (●, n=12). UV, urine volume ; U_{CrV} , U_{PAHV} , excreted amounts of creatinine and para-aminohippuric acid ; U_{Osm} , urinary osmolality ; U_{NaV} , U_{kV} , excreted amount of sodium and potassium ; U_{NaV}/U_{CrV} , excreted amount of sodium over creatinine ; BP, blood pressure. CI—EIII, collection periods as 10 min. * Significantly different from Sprague-Dawley rat, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; #, significantly different from Wistar rat, #, $p < 0.05$, ##, $p < 0.01$.

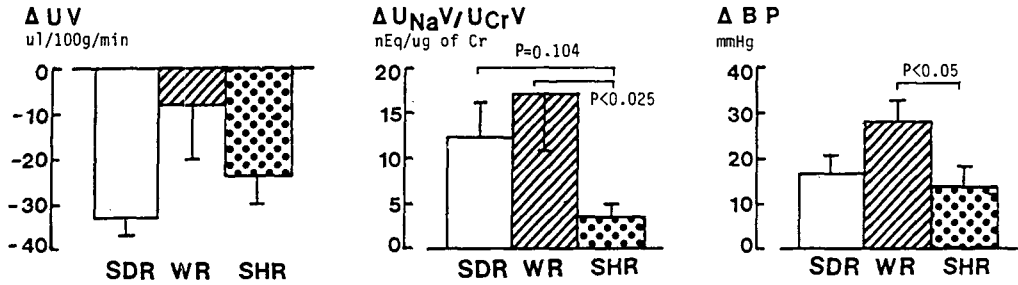


Fig. 2. Changes in urine volume (UV); excreted amount of sodium over creatinine ($U_{Na}V/U_{Cr}V$) and blood pressure (BP) during intravenous infusion of arginine vasopressin in Sprague-Dawley rat (SDR), Wistar rat (WR) and spontaneously hypertensive rat (SHR).

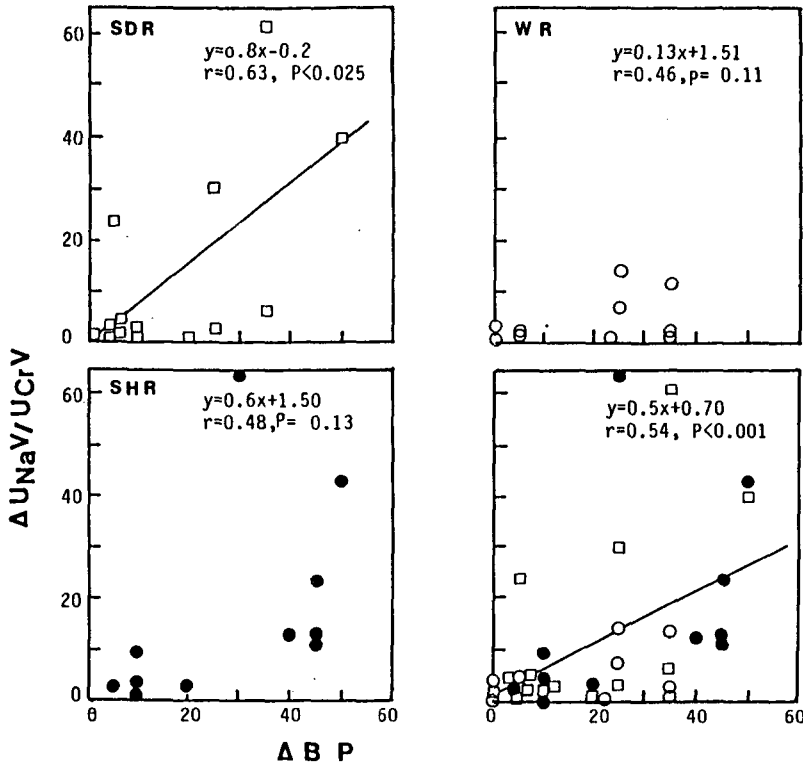


Fig. 3. Relation between changes in blood pressure (BP) and $U_{Na}V/U_{Cr}V$ in Sprague-Dawley rat (SDR), Wistar rat (WR) and spontaneously hypertensive rat (SHR).

여과율 변화의 지표인 $U_{Cr}V$ 의 신혈류량변화의 지표로 사용한 $U_{PAH}V$ 는 각군간에 큰 차이가 없이 모두 감소하였다.

노농축능의 지표가 되는 U_{osm} 은 AVP 투여후 모두 현저하게 증가하였으며, 이러한 증가효과는 각군간에 큰 차이가 없었다(Fig. 1). 노중 배설되는 sodium 및 potassium 양은 AVP 투여기간 동안은 물론, 투여후 다음 10분 때는 더욱 현저한 증가를 보

였다. 그러나 sodium 및 potassium 배설량의 증가효과는 SHR에서 현저하게 약화되어 나타났다(Fig. 1, 2). 이때 FE_{Na} 에 대신하여 사용한 $U_{Na}V/U_{Cr}V$ 역시 SHR에서 현저하게 감약되어 나타났다(Fig. 1, 2).

AVP 투여후 혈압의 증가는 모든 군에서 모두 현저하게 나타났으나, 증가정도는 SHR에서 WR에 비해 현저히 약화되어 있었다(Fig. 1, 2). SDR에서의 AVP에 의한 혈압의 증가는 sodium의 배설량의 증

가와 상관관계가 있었으나 WR나 SHR에서는 유의한 상관관계를 볼 수 없었다(Fig. 3).

고 안

본 실험 결과는 약리학적인 양의 AVP 투여에 의하여 백서에서 현저한 뇨량의 감소와 뇨중 sodium 및 potassium 배설량의 증가를 일으키며 SHR에서는 AVP 투여에 의한 혈압증가와 전해질 배설효과가 현저히 약화되어 있음을 보여주고 있다. AVP의 신장내 작용점은 잘 알려진 바와 같이 collecting duct에 있으며, 이러한 경로를 거쳐 항이뇨 효과를 일으키는 잘 알려진 바이나(Grantham & Burg, 1966; Grantham & Orloff, 1968) 이 작용점 이외에 Henle's loop의 thick ascending limb (TAL)에도 그 작용점이 존재함이 알려졌다(Imbert-Teboul et al., 1975; Morel et al., 1976), vasopressin이 이 부위에 작용함으로써 NaCl의 이동을 항진시킬 수 있음이 알려져(Morel, 1964; Sasaki & Imai, 1980), 본 연구 결과 나타나는 natriuresis와는 상이한 점을 보이고 있다.

본 연구의 결과중 특히 뇨중 sodium 배설량의 증가 효과가 SHR에서 유의하게 감소되어 있음을 보여주고 있음은 대단히 흥미있는 일이나, 그러한 차이를 보이는 이유는 확실하지 않다. AVP 투여에 의한 혈압상승 효과의 상대적인 비교는 SHR에서 WR에 비해 현저히 약화되어 있었으며, 이는 AVP 투여에 의한 natriuresis가 SHR에서 약화된 이유를 설명할 수 있다. 그러나 SHR에서 AVP 투여에 의한 혈압증가 효과가 소실된 실험기간에 있어서도 natriuresis가 감소되어 있는 현상을 보인 점, SDR에서 AVP에 의한 혈압상승 정도는 SHR과 유사하나 sodium 배설량의 증가가 SHR보다 강화되어 있는 점 등은 혈압증가 반응성과 관계없이 나타나고 있음을 암시하고 있다. 이러한 점은 AVP 투여에 사구체여과율의 변화를 보정한 실험결과에서도 다시 확인할 수 있었다. 본 실험에서는 생리적 상태의 변화를 줄이기 위하여 실험과정중 체혈을 하지 않았기 때문에 사구체 여과율의 변화는 알 수 없으나, 사구체 여과율로 보정한 뇨중 sodium 배설량의 지표인 FE_{Na} 가 $U_{Na}V/U_{Cr}V$ 와 대단히 밀접한 상관관계를 갖고 있음(Kim et al., 1984)으로 본 실험에서

$U_{Na}V/U_{Cr}V$ 를 AVP 투여에 의한 신세뇨관의 효과로 간주하였다. 이러한 실험 결과로 부터 생각할 때에 그 작용점이나, 작용기전에 관하여서는 확실하지 않으나, AVP 투여에 의한 sodium 배설 효과가 SHR에서 현저하게 감소되어 있으며, 이러한 감소현상은 신세뇨관에서의 sodium 재흡수 과정의 이상 또는 AVP 작용점의 이상에 의하여 나타나는 것으로 생각된다. 이는 AVP에 의한 renin 분비억제효과의 감소(Chung & Cho, 1985) 및 furosemide 투여에 의한 renin 분비 증가 효과의 소실(Kim, 1986)과 더불어 SHR의 신장내에서 일어나는 일련의 병태생리학의 일부로 생각되었다.

결 론

AVP에 의한 renin 분비 억제기능이 감소되어 있는 SHR에서 AVP 대량투여에 의한 혈압 및 신장기능의 변화를 구명하고자 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) AVP 투여후, 사구체 여과율 및 신혈류량의 지표인 $U_{Cr}V \cdot U_{PAH}V$ 는 현저히 감소하였으나, 세균에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

2) AVP 투여후 뇨중 sodium 및 potassium 배설량은 모두 현저하게 증가하였으나, 그 증가 효과가 SHR에서 현저하게 감소되어 나타났다.

3) AVP 투여후 뇨농축능은 모두 현저하게 증가하였으며, 각 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

4) AVP 투여에 의한 혈압증가 효과는 SHR에서 대조백서인 WR에 비해 현저히 감소하였다.

이상의 실험결과는 AVP 대량투여에 의하여 나타난 뇨중 sodium 배설량 증가효과가 SHR에서는 현저하게 감소되어 있음을 보이고 있으며, 이러한 감소현상은 혈압의 반응성의 차이에서 유래한 것이 아니고, 신세뇨관의 AVP에 대한 반응성의 차이에서 오는 것이라 추론하였다.

REFERENCES

- Aoi W & Weinberger MH (1976). The effect of age and norepinephrine on renin release by rat kidney slices. *Pro Soc Exp Biol Med* 151, 47-52

- Atherton JC, Hai MA & Thomas S (1969). Acute effects of lysine vasopressin injection (single or continuous) on urinary composition in the conscious water diuretic rat. *Pflugers Arch* 310, 281-319
- Cho KW (1979). Renin-angiotensin system of the spontaneously hypertensive rats in vitro. *Jeonbug Nat Univ Med J* 3, 83-93 (in Korean)
- Chung SK & Cho KW (1985). Some aberrations of the renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rat. *Kor J Physiol* 19, 689-672 (in Korean)
- De Jong W, Lovenberg W & Sjordsma A (1972). Increased plasma renin activity in the spontaneously hypertensive rat. *Proc Soc Exp Biol* 139, 1213-1216
- Freeman RH, Davis JO, Varsano-Aharon N, Ulick S & Weinberger MH (1975). Control of aldosterone secretion in the spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 37, 66-71
- Grantham JJ & Burg MB (1966). Effect of vasopressin and cyclic AMP on permeability of isolated collecting tubules. *Am J Physiol* 211, 255-259
- Grantham JJ & Orloff J (1968). Effect of prostaglandin E1 on the permeability response of the isolated collecting tubule to vasopressin, adenosine 3', 5'-monophosphate, and theophylline. *J Clin Invest* 47, 1154-1161
- Imbert-Teboul M, Chabardes D, Montegut M, Clique A & Morel F (1975). Vasopressin dependent adenylate cyclase in single segments of rabbit kidney tubule. *Pflugers Arch* 357, 173-186
- Imbert-Teboul M, Chabardes D, Montegut M, Clique A & Morel F (1978). Vasopressin-dependent adenylate cyclase activities in the rat kidney medulla: Evidence for two separate sites of action. *Endocrinol* 102, 1254-1261
- Jacobson HN & Kelly RH (1956). Isotonic NaCl diuresis in rats, antidiuresis and chloriuresis produced by posterior pituitary extracts. *Am J Physiol* 184, 376-389
- Kim MH (1986). Effect of furosemide infusion on the renal function and plasma renin activity in spontaneously hypertensive rats. *Jeonbug Nat Univ Grad Sch, Master Degree Thesis* (in Korean)
- Kim SH, Go GY, Cho KW & Doo JG (1984). A simple method for evaluation of renal function. *Jeonbug Nat Univ Med J* 8, 227-229 (in Korean)
- Kurtzman NA, Rogers PW, Boonjarern S & Arruda JAL (1975). Effect of injection of pharmacologic amounts of vasopressin on renal electrolyte excretion. *Am J Physiol* 228, 890-894
- Morel F (1964). Action of neurohypophyseal hormones on the active transport of sodium. In: Degraeff J & Lejinse B (ed) *Water and Electrolytes Metabolism (III)*, Elsevier, Amsterdam, p 91-104
- Morel F, Chabardes D & Imbert M (1976). Functional segmentation of the rabbit distal tubule by microdetermination of hormone-dependent adenylate cyclase activity. *Kid Int* 9, 264-277
- Okamoto K & Aoki K (1963). Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 27, 282-293
- Phillips RA (1944). In: Peter JP & Vanslyke DD, *Quantitative Clinical Chemistry*, Vol 2, Williams and Wilkins.
- Sasaki S & Imai M (1980). Effects of vasopressin on water and NaCl transport across the in vitro perfused medullary thick ascending limb of Henle's loop of mouse, rat, and rabbit kidneys. *Pflugers Arch* 383, 215-221
- Sens S, Smeby RS & Bumpus FM (1972). Renin in rats with spontaneously hypertension. *Circ Res* 31, 876-880
- Shiono K & Sokabe H (1976). Renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 231, 1295-1299
- Smith HW, Finkelstein N, Aliminoso L, Crawford B & Graber M (1945). The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J Clin Invest* 24, 388-404, 1945
- Smith HW (1951). The antidiuretic hormone and the excretion of water. In: *The Kidney, structure and function in health and disease*. Oxford University Press, New York, p 241-294
- Smith MJ, Cowley AW Jr, Guyton AC & Manning RD (1979). Acute and chronic effects of vasopressin on blood pressure, electrolytes and fluid volume. *Am J Physiol* 237, F232-F240
- Yamori, Y (1983). Physiopathology of the various strains of spontaneously hypertensive rats. In: Genest J, Kuchel D, Hamet P & Cantin M (ed) *Hypertension*, McGraw-Hill Book Co, New York, p556-581