

신성 고혈압 백서 심방의 심방이노 호르몬분비 특성

전북대학교 의과대학 생리학교실

조경우 · 설경환 · 김선희 · 설경미 · 고규영

(1990년 10월 20일 접수)

= Abstract =

Characteristics of Atrial Natriuretic Peptide Release in Renal Hypertensive Rats

Kyung Woo Cho, Kyung Hwan Seul, Suhn Hee Kim
Kyung Mee Seul and Gou Young Koh

Department of Physiology, Jeonbuk National University Medical School, Jeonju 560-180, Korea

It has long been suggested that the cardiac atrium is a low pressure volume receptor controlling body fluid volume and blood pressure. Recently, the cardiac atrium has been found to contain a family of powerful peptides. To clarify the relationship between high blood pressure and the biologically active atrial peptides, experiments were done to define the characteristics of atrial natriuretic peptide secretion in the isolated perfused atria of renal hypertensive rats. Higher concentrations of plasma atrial natriuretic peptide and renin activity were observed in the two-kidney, one clip hypertensive rat compared to the normotensive rat. Atrial volume changes in response to pressure elevations were attenuated in hypertensive rats compared to normotensive rats. Incremental response to atrial volume changes in ANP secretion was accentuated in hypertensive rats. These data suggest that the accentuated atrial natriuretic peptide response to volume changes of hypertensive rats may be a physiological or pathophysiological adaptation to the high blood pressure and may be, at least in part, responsible for the elevated levels of plasma atrial natriuretic peptide observed in hypertensive rats.

서 론

고혈압의 발생과 그 유지에 있어 가장 중요한 병태생리학적 이론은 renin-angiotensin-aldosterone 계의 변조이다. 본 실험실에서는 본태성 고혈압의 동물모형인 spontaneously hypertensive rat (SHR)에서나, 신성고혈압의 동물모형인 Golablat 고혈압 백서에서 renin 분비의 중요한 negative feedback 조절인 angiotensin II와 arginine vasopressin에 의한 renin 분비 억제기전이 파괴되어 있음을 보고하였다

(Chung & Cho, 1985; Jegal & Cho, 1986). 그러나 이러한 negative feedback 조절기전이 파괴된 이유는 아직 발견되고 있지 않으며 이러한 변조가 고혈압 발생 및 유지의 직접적인 원인이 되는가에 대하여도 아직 확실하지 않다. 최근에 이르러서는, 고혈압의 발생 원인으로 renin-angiotensin-aldosterone 계의 이론만으로는 설명할 수 없는 많은 문제점이 나타났으며, 체내에 Na를 저류시키는 호르몬인 aldosterone과 반대적인 작용을 하며 Na를 내보내는 호르몬이 존재하는가 하는 의문이 생기게 되었다. 이러한 시점에서 체내 Na를 체외로 배설시킬 수 있는 강력한 물질인 atrial natriuretic peptide (ANP)가 심방에서 발견되어, 이물질이 고혈압 발생

*이 논문은 1989년도 문교부 학술연구 조성비에 의하여 수행된 결과임

원인의 설명되지 못하고 있는 부분의 이유가 될 수 있을 것으로 기대되고 있다.

포유동물의 심장기능 유지에 있어서는 높은 여과압력을 필요로 하기 때문에 심혈관계를 통하여, 즉 적절한 혈압의 유지에 의하여 신장의 기능조절이 이루어지는 것은 심장과 신장의 간접적인 기능 관련성이라 볼 수 있을 것이다. 그러나, 보다 더 직접적인 관련성은, 심장의 우심방압력 또는 용적의 증가가 요량 및 전해질배설량의 증가를 일으킬 수 있다는 Henry 등(1956)의 처음 연구를 통하여 제시되었던 것이다. 체액량의 증가는 일차적으로 우심방의 압력 또는 그 용적의 증가를 일으킬 것이고 그러한 심장내 변화가 다시 요량의 증가를 일으켜 체액량의 negative feedback control 이 이루어져 생명현상 유지에 있어서 가장 중요한 세포외액의 homeostasis가 유지될 것이라는 생각이다. 그후 심방의 stretch 또는 혈압의 증가 및 빈맥과 같은 부정맥이 있는 때에 요량과 전해질배설량 증가의 현상은 많은 관심의 대상이 되었다(Reinhardt et al, 1977; Wood, 1963). Kisch (1956) 에 의하여 심방의 특수한 과립의 존재가 발견된 25년 후에 심방이노 물질의 존재가 De Bold 등 (1981) 에 의하여 발견되었다. ANP는 요증 Na 배설량의 현저한 증가를 일으킴으로서 지금까지 발견된 어떠한 물질보다도 생리적인 활성이 강함이 알려졌다. 신속하고 강력하며, 단기간 지속되는 natriuresis, diuresis 그리고 혈압의 하강효과(De Bold et al, 1981) 등의 발견이후 ANP는 catecholamine에 의하여 수축된 동맥혈관을 이완시킬 수 있음이 발견됨으로서(Deth et al, 1982; Currie et al, 1983) ANP 작용점의 다양함이 제시되었으며 ANP의 존재 또한 여러 장기에서 발견되었다(Cantin & Genest, 1985).

현재까지의 연구결과는, ANP가 체액과 전해질 대사 그리고 혈압의 조절에 관련하므로써, 심장이 그 조절기관이 될 수 있다는 암시이다. 이러한 생각은 고혈압의 발생 및 유지의 기전에 관하여 아직도 이해하지 못하여 공백으로 남아있는 체액 및 전해질 대사의 이상상태를 설명할 수 있을 것이라는 기대와, 심장으로부터의 ANP 분비의 이상 또는 ANP 작용기전의 이상이 고혈압의 발생 또는 유지의 원인이 될 수도 있을 것이라는 가정을 갖게하였다. 신성

고혈압 백서에서나, SHR에서 ANP 투여에 의하여 현저한 혈압의 하강이 관찰되었으며, ANP 투여에 의한 natriuresis 및 diuresis는 SHR 및 신성 고혈압에서 항진된다는 보고도 있고, 오히려 억제된다는 보고도 있으며(Garcia et al, 1985; Kihara et al, 1985; Marshi et al, 1985), 본태성 고혈압 환자에서의 혈장 ANP의 농도에 대한 보고도 일치하지 않아서(Sugawara et al, 1985; Tang et al, 1986), 고혈압과의 관련성은 앞으로 더욱 추구하고야할 바로 생각된다. 수분 및 전해질대사의 이상을 동반하는 한국혈 출혈열과 같은 급성 신부전증에서 혈장내 ANP의 농도가 증가되어 있음은, 병의 원인이라기 보다는 그 결과로서 나타나는 ANP 농도 변화의 현상으로 보인다(Cho et al, 1989 b).

호르몬의 혈장내 적절한 농도의 유지는 그 기능발현의 가장 중요한 요인인 바, 이때 합성 및 분비의 단계는 일차적으로 가장 중요한 호르몬 기능조절의 단계일 것이다. 분비의 기전이 아직 확실하지 않은 만큼, 호르몬의 분비와 혈장내 농도사이의 관계는 아직 확실하게 알려져 있지 않다.

본 연구에서는 지속적인 고혈압에 의한 심혈관계의 변화에 대한 ANP 분비반응성에는 어떠한 변화가 나타나는지를 구명하고자 하였다. 이 연구에서는 신성고혈압 백서의 혈장내 ANP 농도의 증가 원인이 심방으로 부터의 ANP 분비 반응의 항진에 의하여 나타날 수 있음이 제시 되었다.

실 험 방 법

1. 적출관류 백서 심방모형

실험방법은 앞서 발표한 바(Cho et al, 1988; Cho et al, 1989a)에 의하여었다. 실험동물은 체중 150-200g 내외의 정상 혈압 백서인 Sprague-Dawley 및 Wistar계 백서를 사용하였다. 절두하여 희생시킨후 백서의 심방을 신속히 적출하여, 36.5°C의 산소로 포화시킨 생리적 식염수에 옮겨, 좌측 심방을 조심스럽게 분리하였다. PE관 (23G) 3개를 그 내부에 매몰시켜 만든 외경 3 mm의 Tygon 카누레를 심방내 1.5 mm 깊이 까지 넣어 정교하게 고정시켰다. 외경 3 mm의 Tygon 카누레 내에 3개의 작은 관이 삽입되어 있는데 이중 하나는 영양액을 심방내로 주

입하는데, 또 다른 하나는 관류후 심방 밖으로 내보내는 데, 그리고 남은 관은 심방내 압력을 계속 측정하는 데 사용하도록 고안하였다. 3 mm의 Tygon 카뉴레가 고정된 심방은 곧 36.5°C의 순환 pump가 연결된 이중의 organ chamber에 옮겨 고정시켰으며 organ chamber 내에는 이미 36.5°C의 영양액을 관류시켜 두었다. 이 장치는 심방내 (endocardial space)와 심방외 (pericardial space)를 동시에 관류하며, 2대의 peristaltic pump를 이용하였다. 영양액은 Krebs-Henseleit bicarbonate 완충액으로써 그 조성은 다음과 같다 (mM). 즉 NaCl 118.0, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 25.0, glucose 10.0, 그리고 bovine serum albumin (BSA)을 0.1%되게 하였다. 영양액의 관류속도는 0.24 ml/min으로 하였다. 관류영양액은 내경 1.0 mm silicone tubing을 gas-mixing chamber를 통과시켜 pO₂=492.5±16.7 mmHg, pCO₂=39.7±1.4 mmHg (pH=7.4) 정도의 평형상태가 유지되도록 하며, Corning 175 Automatic pH/Blood Gas System (Corning Medical and Scientific, Medfield, MA, U.S.A.)으로 계속 측정 주시하였다. 압력의 변화는 압력 변화기 (Stathem P23Db, Oxford, CA, U.S.A.)를 거쳐 Physiograph (MK-IV, Narco Bio-System, Houston, TX, U.S.A.)에 기록하였다. 장치된 심방은 약 30분 동안 관류시켜 ANP의 분비가 일정하게 되도록 하였으며 이때 심방은 distension되지 않도록 관류액 수출관의 높이를 심방의 위치와 동일선상에 있도록 하였다. 관류액은 0.1 N acetic acid와 0.1%의 BSA를 포함하는 용액 40 µl를 미리 넣어둔 siliconized 실험관에 2분 간격으로 4°C 하에서 받았다. 3회의 대조기간 후 압력을 높여 distension을 일으키는 경우에는 관류액 수출관의 높이를 변경하였다. 심방의 distension 용액은 관류액의 무게로부터 간접적으로 환산하거나, pericardial space와 연결되어 있는 눈금이 있는 microcapillary tube 내의 용액의 길이 변화를 측정하여 간접적으로 측정하였다 (Cho et al, 1989a). 2분 동안에 분비된 ANP의 양은 그 농도와 관류액의 속도를 곱하여 ng irANP/2 min으로 계산 하였다.

2. 신성고혈압 백서모형

실험방법은 앞서 발표한 바 (Cho & Kim, 1982)와 동일한 방법으로 하였다. Nembutal (30 mg/kg)을 복강내 투여하여 마취하고 기능한 무균적 조작으로 좌측 flank incision을 가하여 좌측 신동맥을 신경과 정맥으로 부터 조심스럽게 분리한 후 여기에 내경 0.25 mm의 silver-clip을 가하고 절개부위를 봉합하였다. 반대측 신장은 아무런 처치를 하지 않았다. Tail-off 방법으로 수술후 3일-7일 간격으로 혈압을 측정하여 혈압 변화상태를 관찰하였으며 4주후 신성고혈압군, sham-수술군 및 대조군의 심장을 적출하여 상술한 실험방법에 따라 실험 하였다.

3. 심방이노 호르몬 (ANP)의 radioimmunoassay 방법

앞서 발표한 바의 radioimmunoassay (RIA)에 의하여 측정하였다 (Cho et al, 1988a, b, c). 사용하는 anti-ANP 항체는 Rensselaer & Diagnostic Antibodies (Berkeley, CA, U.S.A)사에서 구입하거나, 연구실에서 직접 제조하여 사용하였으며 125-I AP III를 의한 iodination은 chloramine-T 방법에 의하였다.

AP III의 RIA는 0.2% neomycin, 10⁻³ M EDTA, 50 BAEE/ml SBTI, 0.02% sodium azide 및 1% BSA를 포함한 0.1 M Tris-acetate buffer (pH 7.4)를 사용하였다. 관류액내의 농도는 시료 100 µl를 직접 측정하고, 심방조직 시료는 100 µl의 Tris-acetate buffer로 reconstitute 하여 사용하였다. Assay의 방법으로는 equilibrated RIA에 의하거나, disequilibrated RIA도 사용 하였는 바, 이 때는 100 µl의 antiserum과 시료 100 µl를 4°C에서 24시간 incubation 한 후 I-125 ANP를 동량 첨가한 후 24시간 후에 bound form과 free form을 분리하였다. Bound form과 free form의 분리는 charcoal suspension을 사용 하였다.

4. 혈장 renin 활성도의 측정

앞서 발표한 바의 radioimmunoassay 방법에 의하여 측정하였다 (Chung & Cho, 1985; Cho et al, 1989b). 혈장 renin 활성도 (PRA)는 50 µl의 시료에

대량의 renin 기질을 사용하여 생성된 angiotensin I 을 측정하는 plasma renin concentration (PRC) 으로 측정하였다. Angiotensin I 의 RIA는 BSA를 포함하는 Tris-acetate buffer (pH 7.4, 0.1 M) 을 사용하는 일반적인 방법에 따랐다. 4°C에서 18-30시간 방치후 charcoal suspensin으로 bound form을 분리하여 gamma counter를 사용하여 radioactivity를 측정 하였다.

5. 기 타

혈장내 Na 및 K의 측정은 flamephotometry에 의하였으며, osmolarity의 측정은 빙점강하의 원리를 이용한 osmometer에 의하였다.

6. 통계처리

실험 결과의 통계적 처리는 Student t-test에 의하였으며, p-value가 최소 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이의 한계로 삼았다. 실험결과의 표현은

mean±SE로 하였다.

실 험 성 적

1. 신성 고혈압 백서에서 혈압, 혈장 호르몬 및 전해질 농도의 변동

일측 신동맥 결찰 4주 후의 신성 고혈압 백서의 혈압은 평균 188.6±8.0 (n=14)mmHg 로써 sham-수술군의 정상혈압에 비하여 현저한 증가를 보였다 (Table 1). 이때 혈장 renin 활성도 또한 유의한 증가를 보여 sham-수술군 및 대조군(각각 34.6±4.6, n=11; 36.2±9.6, n=6)에 비교하여 현저한 증가를 보였다 (176.5±57.7, n=13). 신성 고혈압 백서군의 혈장내 ANP 농도의 증가는 대조군에 비하여 유의한 증가를 보였다. 신성 고혈압 백서군에서 혈장 전해질 농도는 유의한 변동을 보이지 않았으나, 혈장 삼투질농도는 sham-수술군에 비교하여 유의하게 증가되어 있었다.

Table 1. Plasma levels of hormones and electrolytes in two-kidney one clip Goldblatt hypertensive rats

	B Wt (gm)	B P (mmHg)	P ANP (pg/ml)	P R C (ngAI/ml/h)	P Na (uEq/L)	P K (uEq/L)	P Osm (mOsm/kg)	Ht (%)
2K1CGH	221.9** ± 7.9 (n=14)	188.6** ± 8.0 (n=14)	215.4* ± 55.9 (n=11)	176.5* ± 57.7 (n=13)	136.4 ± 2.3 (n=13)	5.5 ± 0.2 (n=13)	293.3* ± 2.7 (n=12)	48.0 ± 1.3 (n=14)
SHAM-OP	253.7 ± 0.3 (n=11)	134.5 ± 3.2 (n=11)	122.6 ± 15.7 (n=9)	34.6 ± 4.6 (n=11)	138.0 ± 1.6 (n=10)	6.0 ± 0.2 (n=10)	283.2 ± 2.7 (n=10)	47.0 ± 1.5 (n=11)
Control	243.8 ± 12.8 (n=6)	80.9 ± 19.8 (n=3)	36.2 ± 9.6 (n=6)	135.2 ± 2.0 (n=6)	5.0 ± 0.3 (n=6)	289.7 ± 3.9 (n=6)	51.6 ± 1.8 (n=6)	

Values are the means±SEM. 2K1CGH, Two-Kidney one clip Goldblatt hypertensive rat; SHAM-OP, sham-operated rats; B Wt, body weight; BP, blood pressure, PANP, Plasma level of atrial natriuretic peptide; PRC, plasma renin concentration; PNa, PK, plasma concentration of sodium and potassium, respectively; POsm, plasma osmolality; Ht, hematocrit. *, Significantly different from sham-operated rat, *, P<0.05, **, 0.01, *, Significantly different from control rat, p<0.01.

Table 2. Atrial content of irANP and weight of atria

	Atrial weight (mg/100g BW)		Atrial irANP content (ng/mg)	
	Left	Right	Left	Right
2K1CGH (n=14)	9.27±0.78**	15.49±1.17**	415.5±43.3*	495.1±69.9
SHAM-OP (n=11)	7.08±0.42	12.03±1.01	613.2±83.7	592.4±70.9
Control (n=7)	6.26±0.54	10.68±1.07	555.1±108.1	489.3±81.7

Values are the mean±SEM. Legends are the same as in Table 1.

2. 신성 고혈압 백서에서 좌우 심방의 비대와 심방내 ANP 농도의 증가

수술 4주된 신성 고혈압 백서군의 심방은 sham-수술군 및 대조군에 비하여 유의하게 비대하여 있었다 (Table 2). 이 때 좌심방내 ANP 농도는 신성 고혈압군에서 저하되어 있었다. 우심방내 ANP 농도는 세군사이에 큰 차이를 보이지 않았다.

3. 신성 고혈압 백서 심방의 압력-용적 변화 관계

적출 백서 심방은 압력변화에 상응한 용적의 변화를 나타내었으며, 고혈압 백서의 compliance는 정상대조군 및 sham-수술군의 그것에 비하여 관찰한 압력 범위 내에서 유의하게 억제되어 있었다 (Fig. 1). 정상 대조군과 sham-수술군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

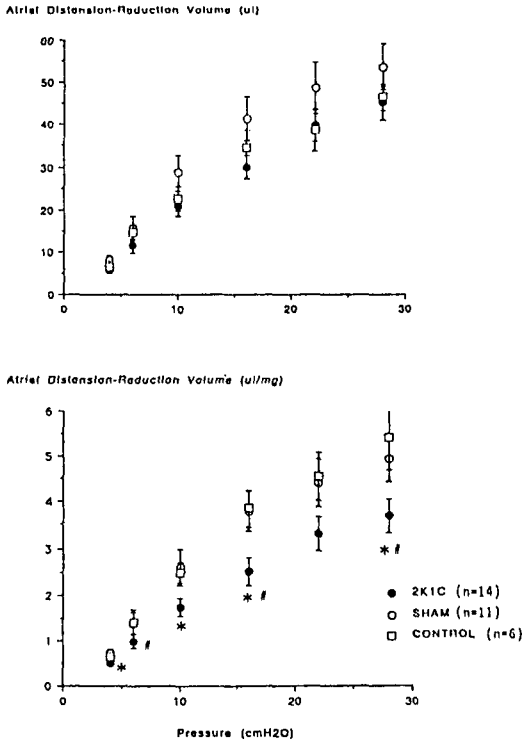


Fig. 1. Atrial pressure-volume relationship. *, Significantly different from sham-operated group. $p < 0.05$. #, Significantly different from control group. $p < 0.05$.

4. 신성 고혈압 백서 심방의 압력 또는 용적변화에 대한 ANP 분비 증가반응의 특성

심방내압의 증가 또는 심방용적의 증가에 대한 ANP 분비의 증가반응은 고혈압군에서나 정상혈압군에서나 비슷한 양상을 보여 용적변화의 증가에 비례하는 ANP 분비의 증가를 일으켰다 (Fig. 2). ANP의 분비는 심방의 확장 때가 아닌 확장후 reduction 때에 나타나며, 증가반응은 reduction 때를 포함하여 대략 2분 이내에 완료되고, basal 분비는 실험지속 대략 70분 까지에도 일정하게 유지되었다. 심방내압 증가에 반응하는 ANP 분비의 증가는 고혈압군에서나 정상혈압군에서 정량적으로, 비슷하게 보였으나, 고혈압군에서 나타난 상이한 compliance를 보정할 때에는 신성 고혈압군의 반응성이 정상혈압군에 비하여 더 현저하였다 (Fig. 3). 즉 심방 용적변화를 기준으로하여 비교할 때에 ANP의

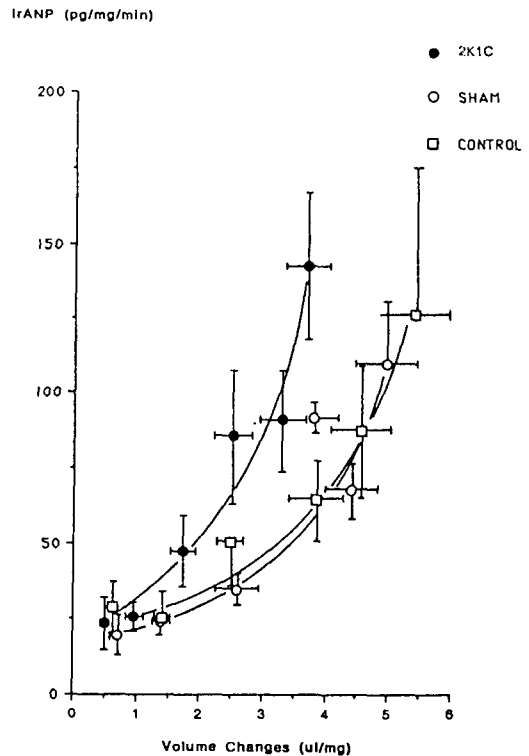


Fig. 2. Pressure-induced irANP secretion in isolated perfused atria.

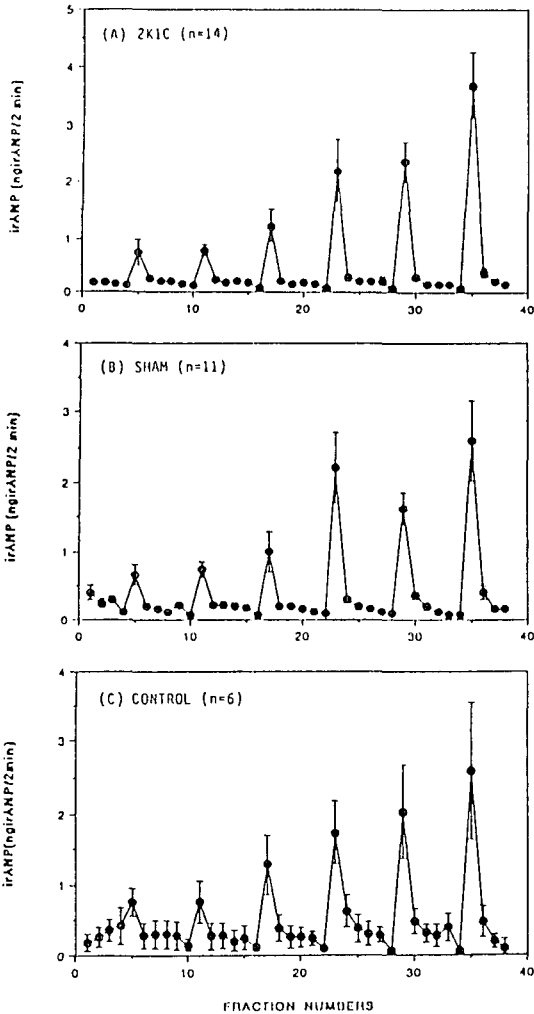


Fig. 3. Effects of changes in atrial distension-reduction volume on irANP secretion.

분비는 sham-수술군 및 대조군에 비하여 신성 고혈압군에서 현저하게 높았다.

고 안

신성고혈압의 혈압증가 원인이 renin-angiotensin 계의 증가에 의한 것은 시기적인 차이 및 설명할 수 없는 혈압증가의 이유에도 불구하고 오랫동안 이해 되어온 바이다.

이번 연구에서도 실험군내에 있어서 혈압변화와 혈장 renin 활성도 증가 사이의 상관관계는 희박하

여도 정상혈압군에 비하여 현저하게 높은 혈장 renin 활성도의 증가를 보였다. 고혈압군에서 높은 혈장 ANP 농도는 고혈압군에서의 선행의 연구결과와 일치함을 보였다 (Cho et al, 1989c).

이번 연구에서 처음 시도된 백서 관류 심방모형은 심방내압 또는 심방내 용적변화에 민감하게 반응하여 ANP의 분비를 일으킴을 확인할 수 있었으며, 이러한 실험결과를 선행한 가토의 관류 심방모형에서의 연구와 비슷하였다 (Cho et al, 1988 a, b). 즉 심방으로 부터의 ANP 분비의 확실한 증가요인은 심방의 distension 이며, 이 자극에 의한 ANP의 분비는 distension 후 reduction 때 나타남이 확실하다. 심방내압 증가에 의한 심방의 확장 즉 심방의 compliance는 고혈압 백서의 심방에서 정상 혈압군에 비하여 현저하게 억제되어 나타났다. 이번 연구에서 알수 있듯이 고혈압 백서군의 심방이 정상 혈압군의 그것에 비하여 현저하게 비대하여 있음을 생각할 때 고혈압에서 보이는 compliance의 저하는 기계적인 심방근 세포의 증가에 있는것 같다. 심방근의 비대에도 불구하고 단위무게당 심방내 ANP 함량의 증가는 보이지 않았다.

심방으로 부터의 ANP의 분비는 생체내 모형에서나 생체의 모형에서나 모두 심방내압 또는 심방내 용적변화와 깊은 관련을 보이고 있는바 이번 연구의 고혈압 백서에서 보이는 ANP 분비는 compliance의 감소에도 불구하고 증가를 보였다. 즉 심방내압 변화를 기준으로 할때에는 ANP 분비의 변화가 고혈압 백서에서 현저하지 않으나, 심방내 용적 변화를 기준으로 할때에는 현저한 증가를 보이는 점이다. 고혈압 상태에서 증가한 혈장내 ANP 농도증가의 설명방법은 아직 완전하지 않다. 지속적인 고혈압에서 확장된 심실이 제 2의 ANP 분비 장소가 됨은 여러 연구를 통하여 확인되고 있어 (Mercadier et al, 1989) 혈장 ANP 농도의 증가가 심실내 ANP 농도의 증가와 이에 따른 분비의 증가 또한 중요한 부분이 될 수 있을 것이다. 더욱이 심방 내압이 증가하는 경우 심방으로 부터의 ANP 분비 반응은 더 현저해지고 있어 고혈압의 상태에서는 심방으로 부터의 ANP 분비 반응성의 증가가 혈장내 ANP 농도 증가에 중요한 역할을 할것으로 생각된다. 그러나 혈장내 ANP의 대사과정이 고혈압 상태에서 어떠한

영향을 받고 있는지는 아직 알 수 없다.

심방확장은 체액량의 조절에 있어 중요한 수용체로서 역할을 함이 일찍이 알려졌다. 항이노 호르몬의 분비 억제를 경유하는 요량증가는 체액량증가를 조절하는 negative feedback 조절의 중요한 과정으로 인식하고 있는 터이다 (Henry et al, 1956). 이번 연구에서 보이는 바와 같이 고혈압 상태에서 심방의 압력 변화에 대한 용적의 변화 즉 compliance의 감소는 상술한 바의 체액조절 호르몬의 negative feedback 조절에 어떠한 영향을 미치겠는가? 고혈압 백서에서 혈장내 ANP 농도가 증가하여 있음은 여러 연구에서 확인되고 있는바 압력증가에 따라 항이노 호르몬 분비 억제 기전이 소실되므로써 혈장 ADH 농도의 증가를 일으킬수는 없을 것인가? 항이노 호르몬과 같은 신경계를 경유하는 호르몬 분비에 대한 negative feedback 조절이 억제될 수 있는 조건에서 심방으로 부터의 ANP 분비의 항진은 생리적인 적응기전이 아닐까? 더욱이 심방으로 부터의 ANP 분비의 항진의 기전은 근본적으로 심방내에 존재할 것이기 때문에 비록 외적요인에 의한 심방에서 일어나는 체액량 조절기전이 억제되어 있다 하더라도, 심방내에 그 조절기전이 존재하는 내적요인이 작동할 수 있다면, 개체는 생명현상의 유지에 있어 좋은 적응을 하고 있다고 생각되는 것이다. 즉 고혈압상태에서 심방의 적응현상의 하나는 ANP 분비 반응성의 증가일 것이라고 추측하는 것이다.

총 괄

신성고혈압의 동물모형인, two-kidney one clip Goldblatt hypertensive rats, 에서 심방으로 부터의 ANP 분비의 특성을 구명하였다.

신성고혈압 백서의 혈장내 ANP 및 renin 활성도는 현저하게 증가하였으며, 좌우심방은 유의하게 비대하였다.

신성고혈압 백서에서 심방의 compliance (내압 증가에 대한 용적의 변화)는 정상 혈압군에 비하여 현저하게 억제되어 있었다.

신성 고혈압 백서의 심방으로 부터의 ANP 분비는 압력 또는 용적변화에 민감하게 반응하였으며, 그 반응성은 정상 혈압군에 비하여 현저하게 강화되

어 있었다.

이상의 연구결과로부터, 고혈압 백서의 심방은 고혈압에 대한 한 적응현상으로 심방으로부터의 ANP 분비 반응성의 증가를 일으키며, 이러한 적응의 결과는 고혈압에서 보이는 혈장 ANP 농도 증가 현상의 하나의 원인이 될수 있을 것이라 사료된다.

ACKNOWLEDGEMENTS

실험을 위하여 도움을 준 남경화, 나은진, 왕경숙 양에게 깊은 감사를 드립니다.

REFERENCES

Cantin M & Genest J (1985). The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocrin Rev* 6, 107-127

Cho KW & Kim SH (1982). Factors affecting the relationship between renal renin activity and plasma renin activity. I. Experiments in the two-kidney one clip Goldblatt hypertensive rats. *Kor J Physiol* 16, 564-569 (in korean)

Cho KW, Kim SH, Koh GY & Seul KH (1988a). Renal and hormonal responses to atrial natriuretic peptide and turtle atrial extract in the freshwater turtle. *J Exp Zool* 247, 139-145

Cho KW, Seul KH, Ryu H, Kim SH & Koh GY (1988b). Characteristics of distension-induced release of immunoreactive atrial natriuretic peptide in isolated perfused rabbit atria. *Regul Peptide* 22, 333-345

Cho KW, Seul KH, Kim SH, Ryu H, Seul KM & Koh KY (1988c). Epicardial release of immunoreactive atrial natriuretic peptides in inside-out rabbit atria. *Biochem Biophys Res Commun* 153, 811-817

Cho KW, Seul KH, Kim SH, Seul KM, Ryu H & Koh GY (1989a). Reduction volume dependence of immunoreactive atrial natriuretic peptide secretion in isolated perfused rabbit atria. *J Hyperten* 7, 317-375

Cho KW, Kim, SH, Koh GY, Seul KW, Huh KS, Chu D, Rapp NS, Moon HB, Kim KK & Kook YJ (1989b). Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in different phases of Korean hemorrhagic fever. *Nephron* 51, 215-219

Cho KW, Kim SH, So JN, Ryu H & Seul KH (1989c). Effect of atrial natriuretic peptide on the renal func-

- tion in two-kidney one clip hypertensive rats. *Kor J Physiol* 23, 67-78 (in Korean)
- Chung SK & Cho KW (1985). Some aberrations of the renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rat. *Kor J Physiol* 19, 189-202 (in Korean)
- Currie MG, Geller DM, Cole BR, Boylam JG, Yusheng W, Holmberg SW, Needleman P (1983). Bioactive cardiac substances: potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* 221: 71-73
- De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT & Sonnenberg H (1981). A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Federation Proc* 41, 983 (abstract)
- De Wardener HE, Mills IH, Clapham WF & Hayter CJ (1961). Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin Sci* 21. 249-258
- Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, Hamet P, Cantin M & Genest J (1985). Effect of chronic infusion of synthetic atrial natriuretic factor (ANF 8-33) in conscious two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 178, 155-159
- Henry JP, Gauer OH, & Reeves JL (1956). Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 4, 85-90
- Je-Gal YT & Cho KW (1986). Characteristics of control mechanism of renin-angiotensin system in two-kidney one clip hypertension. *Kor J Physiol* 20, 89-102 (in Korean)
- Kihara M, Nakayama K, Nakao K, Sugawara A, Morii N, Sakamoto M, Suda M, Shimokura M, Kiso Y, Imura H & Yamori Y (1985). Accelerated natriuresis induced by synthetic atrial natriuretic polypeptide in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* A7, 539-551
- Kisch B (1965). Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea Pig. *Exp Med Surg* 14, 99-112
- Marshi EA, Seymour AA, Haley AB, Whinnery MA, Napier MA, Nutt RF, & Blaine EH (1985). Renal and blood pressure response to synthetic atrial natriuretic factor in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 7, 386-391
- Mercadier JJ, Samuel JL, Michel JB, Zongazo MA, Bastie DDL, Lopre AM, Wisnewsky C, Rappaport L, Levy B & Schwartz K (1989). Atrial natriuretic factor gene expression in rat ventricle during experimental hypertension. *Am J Physiol* 257, H979-H987
- Reinhardt HW, Kaczmarczyk G, Eisele R, Arnold D, Eigenheer F & Kuhl U (1977). Left atrial pressure and sodium balance in conscious dogs on a low sodium intake. *Pflugers Arch* 370, 59-66
- Sugawara A, Nakao K, Sakamoto M, Morii N, Yamada T, Itoh H, Shiono S, & Imura H (1985). Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. *Lancet* 2, 1426-1427
- Tang J, Song L, Suen MZ, Xie CW, Chang D, & Chang JK (1986). Alpha-human atrial natriuretic polypeptides (alpha-hANP) in normal volunteers and patients with heart failure or hypertension. *Peptides* 7, 33-37
- Wood P (1963). Polyuria in paroxysmal tachycardia and paroxysmal atrial flutter and fibrillation. *Br Heart J* 25, 273-282