

α_2 -아드레날린 효능약인 UK 14,304의 신장기능에 미치는 영향

고석태[#] · 김해석 · 최홍석
조선대학교 약학대학
(Received May 10, 1997)

Effects of UK 14,304, An α_2 -Adrenergic Agonist, on Renal Function in Dog

Suk-Tai Ko[#], Hai-Suk Kim and Hong-Seok Choi
College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

Abstract—The effects of UK 14,304, an α_2 -adrenergic agonist, on renal function were investigated in dogs. UK 14,304, when given intravenously (15.0 μ g/kg, 50 μ g/kg), produced the increase of urine flow accompanied with the marked augmentation of free water clearance (C_{H_2O}) and reabsorption rates of sodium in renal tubules (R_{Na}), and the remarkable decrease of osmolar clearance (C_{osm}) and the amounts of sodium excreted in urine (E_{Na}). UK 14,304 given into a renal artery (1.5 μ g/kg, 5.0 μ g/kg) elicited the increase of urine flow with the augmentation of C_{H_2O} in both kidney. UK 14,304, when administered into carotid artery (3.0 μ g/kg, 10.0 μ g/kg), exhibited the same aspect as shown in intravenous UK 14,304 at smaller dose than the intravenous dose. Diuretic action of intravenous UK 14,304 were produced together with increase of C_{H_2O} in situation of water diuresis too, changes of renal function in this state were the increase of C_{osm} , E_{Na} , and E_K (excreted amounts of potassium in urine), and the decrease of R_{Na} and R_K , these were different appearances from situation of saline diuresis. Diuretic action of intravenous UK 14,304 were blocked completely by post or pretreatment of yohim-bine, α_2 -adrenergic blocking agents, and inhibited by pretreatment of vasopressin, antidiuretic hormone. Above results suggest that UK 14,304 produces the diuretic action by the inhibition of vasopressin secretion and suppression of electrolytes reabsorption of electrolytes in renal tubules mediated with central α_2 -adrenoceptor in dog.

Keywords □ UK 14,304, α_2 -adrenergic agonist, diuretic action, dog.

UK14,304는 5-bromo-N-(4,5-dihydro-1H-imidazole-2-yl)-6-quinoxalineamine으로써 토끼와 사람의 혈소판¹⁻³⁾, 토끼의 폐동맥, 기니피크의 소장⁴⁾, 사람의 선암 세포⁵⁾에서 완전한 α_2 -아드레날린 효능약으로 작용한다. [³H]UK14,304로써 사람의 혈소판³⁾, 쥐의 대뇌피질막과 사람의 선암세포⁵⁾에서 시행된 binding studies에서 guanosin triphosphate(GTP)에 의하여 제한을 받는 α_2 -아드레날린 선택성을 가지고 있음이 밝혀졌다.^{1,3,5)}

사람의 결장성 선암세포인 HT29 세포계열은 사람의 조직에서 α_2 -아드레날린 수용성의 *in vitro* 연구를 위한 값진 모형이다.^{5,6)} 이러한 암성세포에서 UK14,304는 혈관 작용성 장관 펩티드(V.I.P=vasoactive intestinal peptide)에 의한 cyclic AMP의 축적을 억제하여 작용을 나타내는 α_2 -아드레날린성 수용체의 완전한 효능약인데 반하여 clonidine은 단지 부분적인 효능약으로만 작용한다.⁶⁾ 가장 흔히 쓰여지는 clonidine은 쥐에서 강력한 수이뇨와 어느정도의 Na⁺ 배설 촉진 효과가 있음이 대부분의 연구자에 의하여 관찰되었고⁷⁻¹¹⁾ 개에서는 clonidine¹²⁻¹⁴⁾과 clonidine처럼 부분적 α_2 -아드레날린

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 062-220-3743 (팩스) 062-234-3016

효능약으로 알려진 guanabenz¹⁵⁻¹⁷⁾는 용질의 배설증가에 의한 약간의 뇨량 증가만이 보고되었는가 하면 중추적인 아드레날린성 억제와 ADH의 분비억제에 의한 뚜렷한 이뇨작용이 보고된 바가 있다.^{14, 15)} 그러나 완전한 α_2 -아드레날린 효능약으로 알려진 새로운 합성제인 UK14,304의 신장에 대한 작용은 보고된바 없으므로 이를 검토코저 하였다.

실험방법

재료 - 사용약물은 UK14,304(RBI,USA), creatinine anhydrous(Sigma,USA) P-aminohippuric acid(Sigma,USA), pentobarbital sodium(Entobar[®] 한림제약), α -cloralose (Sigma,USA), thiopental sodium(대한약품), yohimbine HCl(Sigma, USA), vasopressin aqueous solution(Sigma, USA)등이며 pentobarbital sodium은 Entobar[®] 주사제를 그대로 사용하였고 cloralose는 사용 직전에 saline에 가열 용해 하였으며 thiopental sodium 은 dimorpholamine 이 포함된 용매에 용해하였다. UK 14,304는 DMSO에 용해시켜 사용하되 DMSO의 전체투여량은 1.0 ml를 초과하지 않는 범위내에서 시행하였으나 다른약물은 생리식염수에 용해시켜 사용하였다. 사용 기기는 spectrophotometer(Coleman Co., USA), flame photometer(Ciba-Corning Co., England), osmometer (advanced Ins., USA), peristaltic pump(Tokyo, Rikakikai Co., Japan), infusion pump(Harvard Co., USA), physiography(Grass Co., USA), 원심분리기(Kuku-San Ensinki Co., Japan)등이며 실험동물은 체중 10.0~16.0 kg의 암수잡견을 사용하였다.

방법 - 실험동물은 실험전일 단식시켰으나 물은 자유롭게 취하도록 하였다. 염이뇨시에는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하였고 필요에 따라 실험 중 추가 투여하였으나 수이뇨 실험을 실행할때는 ADH분비에 영향을 미치지 않는 thiopental sodium(25 mg/kg, i.v.)과 chloralose(priming : 15.0 mg/kg + maintenance : 0.03 mg/kg, i.v.)를 사용하였다. 마취된 개는 동물 고정대에 배위로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입 고정하였다. 주입액은 상지정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 주입하였다. 집뇨는 마취된 개를 정중절개로 개복하고 양측수뇨관에 적당한 크기

의 polyethylene(P.E.)관을 삽입고정하여 시행하였다. 약물투여는 정맥내 투여하는 경우는 주입액을 주입하는 상지정맥을 이용하였고, 한쪽 신동맥내에 약물을 투여하는 경우는, 양측수뇨관에 P.E.관을 삽입 고정하여 뇨를 따로 모으도록 한 다음 개를 좌좌위로 재고정하고 좌측절개로 좌측 신동맥을 노출시켜 낚시모양으로 구부린 23 gauge 주사침을 P.E.관으로 harvard-주입 pump와 연결한 다음, 신동맥내로 천자하여 18 ml/속도로 생리식염수를 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 경동맥내에 약물을 투여하는 경우는 경부를 절개하여 경동맥을 노출시킨 후 신동맥내 약물을 투여하였을때와 같은 방법으로 하되 낚시모양의 주사침을 경동맥내로 천자하여 시행하였다. 이때의 생리식염수의 주입속도는 12.0 ml/hr 로 하였다. 염이뇨시에는 0.9% 식염수를 주입하였으나 수이뇨시에서는 3.0% glucose를 포함한 0.4%식염수를 주입 하였다. Clearance 물질인 creatinine과 p-aminohippuric acid (PAH)는 일정한 농도에 도달하도록 초회량(creatinine=500 mg/kg, PAH=6 mg/kg) 을 정맥내에 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 혈중농도가 일정하게 유지하도록 하였다. 매 clearance 중간기에 대퇴동맥내에 heparin-식염수로 채운 P.E.관을 삽입고정하여 채혈하고 곧 원심 분리하여 분리한 혈청을 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다. 사구체 여과율은 creatinine clearance로, 신혈류량은 PAH의 clearance를 구하여 측정하였고 혈압변동은 대퇴동맥에 pressure transducer를 연결하여 Grass 의 physiograph상에 기록하여 측정하였다. Clearance 물질인 creatinine과 PAH의 분석은 각각 Phillips¹⁸⁾ 방법과 Smith¹⁹⁾ 등의 방법에 의하였으며 Na⁺과 K⁺는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성 검토는 대조치로 부터의 변화를 Student's paired t-test²⁰⁾로 유의성을 검정하였으며 P<0.05이면 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과

정맥내 투여한 UK 14,304의 신장작용 - 생리식염수를 정맥내에 일정량을 주입하여 요량이 일정하게 되었을때 UK 14,304를 15.0 μ g/kg, i.v.로 투여 하였을때

Table I— Effects of UK 14,304(15.0 µg/kg,i.v.) on renal function in dog

Time Parameter	Control	0~10	10~20	20~30 (min)
Vol(ml/min)	3.23±0.29	3.73±0.33	5.33±0.26*	6.08±0.08*
GFR(ml/min)	51.0±2.75	50.8±3.98	52.8±3.63	52.4±2.11
RPF(ml/min)	114.6±6.92	106.1±8.50	120.2±10.55	123.7±8.05
C _{osm} (ml/min)	4.53±0.43	4.86±0.48	4.95±0.51*	4.18±0.55
C _{H₂O} (ml/min)	-1.30±0.41	-1.13±0.28	0.38±0.28*	1.90±0.25*
E _{Na} (µEq/min)	409.0±31.13	428.6±35.10	465.3±22.62	393.7±24.24
R _{Na} (%)	94.7±0.24	94.5±0.63	94.2±0.40	95.1±5.09*
K _k (µEq/min)	40.1±3.59	47.6±5.29	54.9±5.32*	80.7±3.20
R _k (%)	84.8±2.23	81.8±1.03	80.0±2.70	
K ⁺ /Na ⁺ (%)	9.4±1.21	10.4±1.03	11.5±0.79*	13.3±2.38*
MAP(mmHg)	139.0±10.43	162.0±11.71*	135.0±12.32	113.0±13.68

Mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviation: Vol: Urine flow rate. GFR: Glomerular filtration rates calculated by creatinine clearance. RPF: Renal plasma flows calculated by p-aminohippuric acid clearance. Cosm and C_{H₂O}: Clearances of osmolar substance and free water, resp. E_{Na} and E_K: Amounts of sodium and potassium excreted in urine, resp. R_{Na} and R_K: Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp. The agent was given at 0 time. Asterisks indicate the significant changes as compared with corresponding control values(P<0.05). MAP mean arterial pressure as calculated from diastolic pressure+1/3 pulse pressure.

요량의 증가와 더불어 자유수 제거율(C_{H₂O})이 현저하게 증대 되었다.

Table I은 UK 14,304를 15.0 µg/kg, i.v.로 투여한 실험 6례를 종합한 것이다. 요량을 보면 3.23±0.29 ml/min에서 UK 14,304 투여후 첫번째기에서는 3.73±0.33 ml/min 으로서 유의적인 증가 현상을 발견할 수 없었으나 두번째와 세번째기에서는 각각 5.33±0.26과 6.08±0.08 ml/min 로써 통계적인 유의성을 나타내는 증가 현상이었다. 이때의 신장기능의 변화를 보면 사구체 여과율(GFR), 신혈류량(RPF)과 같은 신혈류역학적 변화는 관찰할 수 없었으며 요중의 Na⁺

배설량(E_{Na})의 변화도 관찰할 수 없었다. 다만 자유수의 제거율(C_{H₂O})만이 증가하였다. 즉 C_{H₂O}가 -1.30±0.21 ml/min의 대조값에 비하여 요량이 증가한 기간인 두번째와 세번째기에서 0.38±0.28과 1.90±0.25 ml/min 로써 유의적인 증가 결과를 나타내었고 나아가 요중의 K⁺배설량(E_K)의 증가와 신세뇨관에서의 K⁺의 재흡수율(R_K)의 감소를 나타내었다. 이에따라 K⁺/Na⁺의 비의 증대현상이 나타났다. 이때 혈압은 UK 14,304 투여직후 첫번째기에서는 유의적인 상승을 나타내었고 세번째기에서는 유의적인 하강을 나타내었다. 요량은 상승기에서 변화가 없었고 하강기에서 오히

Table II— Effects of UK 14,304(50.0 µg/kg,i.v.) on renal function in dog

Time Parameter	Control	0~10	10~20	20~30	30~40(min)
Vol(ml/min)	3.23±0.29	4.65±0.328	6.87±.21*	7.43±0.16*	7.37±0.23*
GFR(ml/min)	51.0±2.75	41.8±2.97	49.9±2.90	48.2±2.21	48.0±1.56
RPF(ml/min)	114.6±6.92	96.2±0.08	112.5±6.85	120.5±9.4	116.7±10.7
C _{osm} (ml/min)	4.53±0.43	2.36±0.31*	2.60±0.19*	2.52±0.12*	2.53±0.05*
C _{H₂O} (ml/min)	-1.30±0.41	2.29±0.26*	4.26±0.11*	4.92±0.19*	4.84±0.18*
E _{Na} (µg/min)	409.0±31.13	237.4±14.50*	307.5±18.21*	321.8±15.4*	326.5±18.58*
R _{Na} (%)	94.7±0.24	96.2±0.04	95.7±0.49*	95.4±0.59*	95.4±0.62*
E _K (µEq/min)	40.1±3.59	37.3±3.78	40.1±3.43	36.0±3.34	35.4±3.44
R _k	84.8±2.23	83.1±2.70	84.5±2.03	85.0±2.45	85.5±2.01
K ⁺ /Na ⁺ (%)	9.46±1.21	14.9±2.48*	138.0±16.65	134.0±15.39	135.0±15.10
MAP(mmHg)	139.0±10.43	157.0±17.29	138.0±16.65	134.0±15.39	135.0±15.10

Mean±S.E. from 6 experiments. Other legends are the same as in Table I.

Table III— Relationships between changes of various parameters of renal function after UK 14, 304 in dog during saline diuresis

Parameter	b	a	r	p
Vol : C _{H₂O}	1.47	-6.22	0.94	<0.01
Vol : E _{Na}	-9.50	376.56	0.29	NS
Vol : C _{osm}	0.47	- 6.18	0.65	NS
C _{H₂O} : E _{Na}	-20.23	402.05	0.68	<0.05
C _{H₂O} : C _{osm}	-1.87	8.51	0.88	<0.01
C _{osm} : E _{Na}	60.91	144.01	0.93	<0.01

From the regression equation, Y=bx+a, r=correlation coefficient. P=probability. NS=nonsignificant. Data from Table I and II.

려 증가하는 현상을 나타내어 혈압의 영향을 받지 않음을 관찰하였다.

Table는 II는 UK 14,304를 증량하여 50.0 µg/kg, i. v.로 투여한 실험 6례를 종합하여 통계처리 한 것이다. DY량은 15.0 µg/kg, i.v.로 투여하였을때에 비하여 더욱 뚜렷한 증가 현상을 나타내었고 15.0 µg/kg, i.v.때와는 달리 삼투질제거율(C_{osm})의 감소를 비롯하여 C_{H₂O}, E_{Na}가 뚜렷하게 감소 하였으나 E_K는 약간의 감소 경향만을 나타냄으로서 K⁺/Na⁺ 비가 여전히 증가 하였다. 15.0 µg/kg, i.v.때와 동일한 현상은 C_{H₂O}, E_{Na}의 뚜렷한 증가 현상이다. 요량이 대조치 3.23±0.29 ml/min에서 4.65±0.38, 6.87±0.21, 7.43±0.16, 7.37±0.23 ml/

min 로 뚜렷하게 증가한데 비하여 C_{H₂O}도 -1.03±0.21 ml/min에서 2.29±0.26, 4.26±0.11, 4.92±0.19와 4.84±0.18 ml/min으로 분명하게 증가 하였다. 이에 반하여 E_{Na}는 409.0±31.33 µEq/min에서 237.4±14.80, 307.5±18.21, 321.8±15.20과 326.5±18.58 µEq/min으로 유의성인 감소를 나타내었다.

Table III은 Table I과 Table II를 근거로 요량의 증가와 C_{H₂O}및 E_{Na}의 변화간에 상관관계를 검토한 것이다. 요량의 증가와 C_{H₂O}의 증가 사이에서는 r값이 0.94로써 유의성인 관계가 있는 반면 요량의 증가와 E_{Na}의 감소 사이에는 r=0.29로써 상관성이 없음을 관찰 할 수 있었다.

한쪽 신장 동맥내 투여한 UK 14,304의 신장작용 -

UK 14,304를 개의 한쪽 신장 동맥내에 투여하여 나타나는 신장기능의 변화를 다른쪽 신장 기능의 변화와 비교 관찰함으로써 신장내에서의 UK 14,304의 영향을 검토하고자 하였다.

Table IV는 UK 14,304를 한쪽 신동맥내에, 정맥내에 투여한 양의 10분의 1에 해당되는 1.5 µg/kg을 투여한 실험 6례를 종합하여 통계 처리한 것이다. Table IV에서 나타난 것처럼 요량은 약물 투여한 실험신에서 뿐만 아니라 다른쪽인 대조신에서도 요량의 증가 현상이 나타났다. 실험신에서의 요량의 대조치는 1.32±

Table IV— Effects of UK 14,304(1.5 µg/kg) given into a renal artery on renal function in dog

Parameter	Time	Control	0~10	10~20	20~30(min)
Vol(ml/min)	L	1.32±0.10	1.71±0.17*	1.75±0.16*	1.47±0.13
	R	1.46±0.11	1.93±0.15*	1.68±0.16*	1.38±0.13
GFR(ml/min)	L	29.0±1.95	27.3±1.26	29.0±0.33	27.8±0.88
	R	29.0±0.66	31.2±0.44	28.7±0.80	27.7±1.32
RPF(ml/min)	L	59.1±3.06	46.5±3.36	58.8±2.17	56.9±0.79
	R	5.72±2.01	60.5±2.64	57.0±1.98	54.7±1.09
C _{osm} (ml/min)	L	1.83±0.05	2.19±0.12*	2.07±0.16	1.78±0.14
	R	2.29±0.20	2.79±0.26*	2.36±0.27	2.07±0.27
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.51±0.16	-0.43±0.24	-0.32±0.18	-0.31±0.13
	R	-0.83±0.11	-0.85±0.14	-0.68±0.07	-0.69±0.04
E _{Na} (µEq/min)	L	148.5±5.59	180.4±16.82*	189.4±23.23*	156.3±14.33
	R	194.5±12.15	250.6±18.42*	215.6±23.10	176.4±20.40
R _{Na} (%)	L	96.5±0.19	95.5±0.62	95.7±0.48	96.3±0.24
	R	95.5±0.20	94.7±0.34	95.0±0.47	95.8±0.34
E _K (µEq/min)	L	22.6±3.62	26.2±3.67	29.2±4.81	24.5±4.23
	R	20.0±4.55	29.1±5.24	26.4±5.40	24.1±5.32
R _K (%)	L	84.7±2.08	80.1±3.40	81.7±3.80	85.6±2.87
	R	82.3±2.91	81.3±3.28	81.7±3.80	83.4±3.14

Mean±S.E. from 6 experiments. L : Left(experimental)kidney, R : Right(control)kidney. Other legends are the same as in Table I.

Table V—Effects of UK 14,304(5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) given into a renal artery on renal function in dog

Parameter	Time	Control	0~10	10~20	20~30	30~40 (min)
		Vol(ml/min)	L R	1.47 \pm 0.13 1.38 \pm 0.26	2.08 \pm 0.18* 2.62 \pm 0.23*	1.83 \pm 0.16* 2.08 \pm 0.12
GFR(ml/min)	L R	27.8 \pm 0.88 27.7 \pm 1.32	25.1 \pm .71 32.4 \pm 0.44	27.1 \pm 0.61 30.9 \pm 0.50	28.0 \pm 1.26 27.8 \pm 0.50	29.9 \pm 1.87 30.2 \pm 1.09
RPF(./min)	L R	56.9 \pm 0.79 54.7 \pm 1.09	52.2 \pm 2.18 63.2 \pm 2.34	57.8 \pm 2.23 59.5 \pm 1.24	57.3 \pm 1.61 58.6 \pm 1.73	62.7 \pm 0.88 60.8 \pm 3.48
C _{osm} (ml/min)	L R	1.78 \pm 0.14 2.07 \pm 0.27	1.87 \pm 0.19 2.89 \pm 0.27	1.63 \pm 0.12 2.26 \pm 0.12	1.59 \pm 0.14 1.98 \pm 0.13	1.77 \pm 0.21 2.01 \pm 0.14
C _{H₂O} (ml/min)	L R	-0.31 \pm 0.06 -0.69 \pm 0.04	0.22 \pm 0.02* -0.27 \pm 0.05*	0.21 \pm 0.02* -0.17 \pm 0.03*	-0.04 \pm 0.02* -0.36 \pm 0.04*	-0.14 \pm 0.02* -0.68 \pm 0.07
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L R	158.3 \pm 14.33 176.4 \pm 20.40	170.3 \pm 20.38 270.1 \pm 22.91*	152.5 \pm 13.35 215.2 \pm 11.51	145.4 \pm 15.09 178.7 \pm 9.91	163.3 \pm 23.71 186.1 \pm 8.82
R _{Na} (%)	L R	96.3 \pm 0.24 95.8 \pm 0.34	95.5 \pm 0.48 94.4 \pm 0.44*	96.2 \pm 0.39 95.4 \pm 0.21	96.5 \pm 0.43 95.7 \pm 0.25	96.3 \pm 0.50 95.9 \pm 0.12
E _k ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	L R	24.5 \pm 4.23 24.1 \pm 5.32	20.5 \pm 0.77 35.6 \pm 6.93*	24.5 \pm 4.41 26.9 \pm 5.90	24.3 \pm 4.28 24.5 \pm 4.95	25.2 \pm 4.27 29.7 \pm 4.4
R _k (%)	L R	85.6 \pm 2.87 83.4 \pm 3.14	79.9 \pm 3.30 78.5 \pm 4.01	82.2 \pm 2.89 82.8 \pm 3.25	83.2 \pm 2.32 82.7 \pm 3.25	83.8 \pm 2.02 84.8 \pm 2.15

Mean \pm S.E. from experiments. Other legends are the same as in Table I and III.

0.10 ml/min에 비하여 UK 14,304 투여후 1.77 \pm 0.17과 1.75 \pm 0.16 ml/min를 각각 34.1과 32.6%의 유의성인 증가를 나타내었다. 이때의 신기능의 변화로 정맥내의 UK 14,304와는 달리 Cosm와 E_{Na}의 증가가 나타났고 C_{H₂O}의 변화는 관찰할 수 없었다.

Table V는 UK 14,304를 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 증량하여 한쪽 신장 동맥내에 투여한 실험 6례를 종합하여 통계 처리 한 것이다. 여기에서도 UK 14,304의 투여량에 비례하여 요량의 증가 현상이 나타났다. 여기에서는 실험 신장에서보다 대조신장에서의 이노작용이 더욱 현저하였다. 실험신의 경우 1.47 \pm 0.13 ml/min에서 2.08 \pm 0.18과 1.83 \pm 0.16 ml/min로 각각 42.5와 24.5%의 증가를 나타내는데 비하여 대조신장에서는 2.62 \pm 0.23과 2.08 \pm 0.12 ml/min로써 대조치 1.38 \pm 0.13 ml/min에 비하여 각각 89.9와 87.0%의 증가율을 나타내었다. 이때의 신기능의 변화는 양쪽 신장에서 다같이 C_{H₂O}의 유의성인 증가와 대조신에서의 E_{Na}의 증가가 나타났다. C_{H₂O}의 경우는 실험신에서 -0.31 \pm 0.06 ml/min에서 0.22 \pm 0.02와 0.21 \pm 0.02 ml/min로 각각 71.0%와 67.7%의 유의성인 증가와 대조신에서는 -0.69 \pm 0.14 ml/min에서 -0.27 \pm 0.05와 -0.17 \pm 0.03 ml/min로 각각 60.9와 75.3%의 유의성인 증가를 나타내었다.

경동맥내에 투여한 UK 14,304의 신장작용 - 경동맥

내는 정맥내 투여량의 5분의 1에 해당되는 양을 투여하여 신장기능의 변화를 관찰하였다. Table VI은 경동맥내에 UK 14,304를 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 투여한 실험 6례를 종합하여 통계 처리한 것이다. 여기에서 나타난 것처럼 요량이 2.56 \pm 0.26 ml/min에서 UK 14,304투여후 첫 번째기와 두 번째기에서 각각 3.57 \pm 0.23과 3.32 \pm 0.24 ml/min로 유의성인 증가를 나타냈으며 이때의 신기능 변화는 C_{osm}, E_{Na}와 E_k가 요량의 증가에 비례하여 증가하였고 이때의 R_{Na}와 R_k는 감소하였다. C_{H₂O}는 증가의 경향만을 나타내었다.

Table VII은 UK 24,304를 10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 증량하여 경동맥내에 투여한 실험 6례를 종합하여 통계 처리 한 것이다. 요량의 경우 2.56 \pm 0.26 ml/min의 대조치에 비하여 4.45 \pm 0.21, 5.05 \pm 0.27과 4.60 \pm 0.26 ml/min로 세 번째기 까지 현저한 증가현상을 나타내었다. UK 14,304 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 최고의 증가율을 나타냈을 때 약 39.5% 증가인데 비하여 UK 14,304 10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에선 114.8% 뚜렷한 증가를 나타내었다. 이노작용을 나타냈을 때의 신장기능 변화는 요량의 증가에 비례하여 C_{H₂O}가 증가하였음을 관찰할 수 있었다. C_{H₂O}의 대조치 -2.07 \pm 0.18 ml/min에서 첫 번째기부터 세 번째기 까지의 증가율은 각각 64.3, 145.4와 126.1%이었다. 이때 같은기에서 요량의 증가율은 각각 73.8, 97.3 과 82.4%로써 증가의 형태가 비슷하였

Table VI— Effects of UK 14,304(3.0 μg/kg) given into carotid artery on renal function in dog

Parameter \ Time	Control	0~10	10~20	20~30(min)
Vol(ml/min)	2.56±0.26	3.57±0.23*	3.32±0.24*	3.02±0.19
GFR(ml/min)	53.0±2.85	53.7±0.26	56.2±2.62	53.3±2.26
RPF(ml/min)	163.7±9.83	165.7±12.54	163.1±11.49	166.9±12.30
C _{osm} (ml/min)	4.03±0.44	5.56±0.40*	5.05±0.39*	4.56±0.35
C _{H₂O} (ml/min)	-2.07±0.18	-2.00±0.18	-1.73±0.16	-1.50±0.16*
E _{Na} (μEq/min)	373.1±25.45	481.7±22.31*	434.4±19.97*	367.5±18.46
R _{Na} (%)	95.4±0.59	94.1±0.39*	94.9±0.35	95.3±0.55
E _K (μEq/min)	45.1±3.89	57.2±3.40	56.2±3.92*	55.2±3.56*
R _K (%)	83.1±1.83	78.8±0.99*	79.9±1.99*	79.0±2.26*
K ⁺ /Na ⁺ (%)	12.6±0.64	12.1±0.30	13.1±0.70	15.2±0.24

Mean±S.E. from 6 experiments. Other legends are the same as in Table I.

Table VII— Effects of UK 14,304(10.0 μg/kg) given into carotid artery on renal function in dog

Parameter \ Time	Control	0~10	10~20	20~30	30~40(min)
Vol(ml/min)	2.56±0.26	4.45±0.21*	5.05±0.27*	4.67±0.26*	3.50±0.20
GFR(ml/min)	53.00±2.85	53.0±2.31	56.3±3.19	54.7±1.91	55.4±1.62
RPF(ml/min)	163.7±9.83	144.6±8.58	165.7±101.25	162.2±10.25	165.1±11.01
C _{osm} (ml/min)	4.03±0.44	5.19±0.30*	4.11±0.32	4.12±0.22	4.34±0.16
C _{H₂O} (ml/min)	-2.07±0.18	-0.74±0.16*	0.94±0.15*	0.54±0.15*	-2.05±0.25
E _{Na} (μEq/min)	373.1±25.45	430.6±19.79*	385.6±7.57	373.5±13.19	383.9±16.94
R _{Na} (%)	95.4±0.59	94.5±0.19*	95.2±0.35	95.4±0.18	95.4±0.16
E _K (μEq/min)	45.1±3.89	60.6±2.90*	52.7±1.19	52.7±1.26	52.2±1.18
R _K (%)	83.1±1.83	77.0±1.02*	80.1±2.09	80.3±1.06	81.1±0.68
K ⁺ /Na ⁺ (%)	12.6±0.64	13.9±0.17	13.7±0.26	14.3±0.33	13.8±0.38

Mean±S.E. from 6 experiments. Other legends are the same as in Table I.

음을 관찰하였다. 그러나 첫번째기에서의 C_{osm}와 E_{Na} 및 E_K의 증가와 R_{Na}와 R_K의 감소의 현상이 나타났으나 이런 기능의 변화는 요량의 변화에 어떤 영향을 미치는 것 같지 않았다.

수이노 상태에서 정맥내 투여한 UK 14,304의 신장작용 - UK 14,304를 정맥 또는 경동맥내 투여시의 C_{H₂O}의 증가에 의한 이뇨작용과 한쪽 신동맥내 투여시 양쪽 신장에 다같이 나타나는 이뇨작용은 중추적 ADH분비억제에 의한 이뇨작용일 가능성이 크므로 이를 확인하기 위하여 ADH분비를 억제하는 수이노 상태에서의 UK 14,304의 신장기능에 대한 영향을 관찰하였다. 개의 정맥내에 3.0% glucose를 포함한 0.4% 생리 식염수를 일정량 주입하여 수이노상태를 만든후 UK 14,304를 정맥내에 투여하였다. Table VIII은 수이노 상태에서 UK 14,304 15.0 μg/kg, i.v.로 투여한 실험 6례를 종합한 것이다. 요량의 증가와 C_{osm}와 C_{H₂O}의 증가에 이어서 E_{Na}

와 E_K가 증가하였고 R_{Na}와 R_K의 감소현상이 나타났다. C_{H₂O}의 증가와 E_{Na}의 증가현상이 요량의 증가에 비례하였다.

Table IX는 수이노 상태에서 UK 14,304를 50.0 μg/kg으로 증량하여 i.v.로 투여한 실험 6례를 종합한 것이다. 요량을 보면 3.51±0.16 ml/min의 대조치에 비하여 4.30±0.36, 6.13±0.45, 6.17±0.41, 4.92±0.47 ml/min 으로 증대되었다. 이때의 신기능의 변화를 관찰하면 C_{osm}, C_{H₂O}와 E_{Na} 및 E_K의 증가가 요량의 증대에 비례하여 증가하였고 R_{Na}와 R_K가 요량의 증대와 반비례하여 감소하였다.

Table X은 Table VIII과 IX를 기준으로 Vol과 C_{H₂O}, Vol과 E_{Na}의 상관관계 등을 검토한 결과이다. Vol과 C_{H₂O}간에는 r=0.95이며 Vol과 E_{Na}간에는 r=0.80로써 상관성이 있음을 확인할 수 있었다.

Table XI은 수이노 작용을 일으킨 상태에서의 요량

Table VIII— Effects of water diuresis on the diuretic action of UK 14,304(15.0 $\mu\text{g}/\text{kg.i.v.}$) in dog

Parameter \ Time	Control	0~10	10~20	20~30(min)
Vol(ml/min)	3.51 \pm 0.16	6.13 \pm 0.41*	6.33 \pm 0.35*	4.70 \pm 0.43*
GFR(ml/mg)	47.7 \pm 3.48	48.4 \pm 3.09	50.4 \pm 4.12	52.4 \pm 4.90
RPF(ml/min)	121.6 \pm 12.31	118.0 \pm 11.54	136.8 \pm 11.54	130.0 \pm 13.40
C _{osm} (ml/min)	1.32 \pm 0.25	2.59 \pm 0.36*	2.06 \pm 0.22*	2.17 \pm 0.22*
C _{H₂O} (ml/min)	2.19 \pm 0.22	3.54 \pm 0.19*	4.28 \pm 0.49*	2.53 \pm 0.65*
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	180.3 \pm 15.81	434.7 \pm 48.66*	366.6 \pm 35.36*	360.7 \pm 31.47*
R _{Na} (%)	97.5 \pm 0.64	94.3 \pm 1.71*	95.0 \pm 9.41	95.4 \pm 1.20
K ⁺ /Na ⁺ (%)	15.1 \pm 3.25	12.3 \pm 1.55	13.4 \pm 1.08	17.0 \pm 2.03

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Other legends are the same as in Table I.

Table IX— Effects of water diuresis on the diuretic action of UK 14,304(50.0 $\mu\text{g}/\text{kg.i.v.}$) in dog

Parameter \ Time	Control	0~10	10~20	20~30	30~40(min)
Vol(ml/min)	3.51 \pm 0.16	4.30 \pm 0.36*	6.13 \pm 0.45*	6.17 \pm 0.41*	4.92 \pm 0.47*
GFR(ml/min)	47.7 \pm 3.48	45.5 \pm 2.84	51.6 \pm 4.08	51.8 \pm 3.68	53.0 \pm 4.12
RPF(ml/min)	121.6 \pm 12.31	107.1 \pm 8.65	122.2 \pm 13.92	123.5 \pm 11.98	126.6 \pm 14.58
C _{osm} (ml/min)	1.32 \pm 0.25	2.25 \pm 0.27*	2.42 \pm 0.32*	2.31 \pm 0.26*	1.99 \pm 0.23*
C _{H₂O} (ml/min)	2.19 \pm 0.22	2.05 \pm 0.44	3.71 \pm 0.14*	3.86 \pm 0.29*	2.93 \pm 0.72*
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	180.3 \pm 15.81	367.1 \pm 45.90	432.4 \pm 48.25*	380.9 \pm 37.02*	308.8 \pm 20.51*
R _{Na} (%)	97.5 \pm 0.64	92.8 \pm 1.74*	94.4 \pm 1.78*	95.0 \pm 1.51*	96.0 \pm 0.83*
E _k ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	23.6 \pm 2.23	48.1 \pm 0.57*	49.9 \pm 6.17*	45.4 \pm 4.15*	41.1 \pm 1.06*
R _k (%)	90.5 \pm 1.46	79.0 \pm 5.25*	80.9 \pm 4.45*	82.2 \pm 3.33*	41.1 \pm 1.06*
K ⁺ /Na ⁺ (%)	15.1 \pm 3.25	15.9 \pm 1.51	13.3 \pm 1.43	13.8 \pm 1.48	15.4 \pm 2.13

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Other legends are the same as in Table I.

을 비롯한 신장기능 변화를 생리염 이뇨상태에서의 신장기능의 변화와 비교 관찰한 것이다. 여기서 수이뇨 상태에서의 C_{osm}와 E_{Na} 및 E_K가 염 이뇨상태에 비하여 현저하게 저하되어 있었으며 C_{H₂O}와 R_{Na}, R_K가 더욱 증대되어 있음을 관찰할 수 있었다. 특히 C_{H₂O}의 뚜렷한 증대와 E_{Na}의 현저한 저하 현상을 확인할 수 있었다.

UK 14,304의 이뇨작용에 대한 YOHIMBINE의 영향

- α_2 -아드레날린 수용체의 차단제로 알려진 yohim-

bine을 전처리 한 후의 UK 14,304의 영향을 관찰한 경우와 UK 14,304의 작용이 발현되고 있는 상태에서의 yohimbine을 후처리한 경우의 영향을 관찰하여 평가하였다.

Table XII는 yohimbine을 0.3 mg/kg, i.v. 처리한

Table X— Relationships between changes of various parameters of renal function after UK 14,304 in dog during water diuresis

Parameter	b	a	r	p
Vol : C _{H₂O}	0.74	-0.76	0.95	<0.01
Vol : E _{Na}	60.69	33.85	0.80	<0.01
Vol : C _{osm}	0.36	6.61	0.79	<0.02
C _{osm} : E _{Na}	108.67	130.62	0.67	<0.05
C _{osm} : C _{H₂O}	1.22	0.63	0.71	<0.05

Data from table VII and IX. Other legends are the same as in Table III.

Table XI— Comparison with various parameters of renal function between saline and water diuresis in dog

Parameter	Saline diuresis	Water diuresis
Vol(ml/min)	3.23 \pm 0.29	3.51 \pm 0.16
C _{osm} (ml/min)	4.53 \pm 0.43	1.32 \pm 0.25*
C _{H₂O} (ml/min)	-1.30 \pm 0.21	2.19 \pm 0.22*
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	409.0 \pm 31.13	180.3 \pm 15.31*
R _{Na} (%)	94.7 \pm 0.24	97.5 \pm 0.64*
E _k ($\mu\text{Eq}/\text{mi}$)	40.1 \pm 3.59	23.6 \pm 2.26*
R _k (%)	84.8 \pm 2.33	90.5 \pm 1.46*

Data from Table II and VIII. Asterisks indicate the significant changes as compared with corresponding saline diuresis(P<0.05).

Table XII— Effects of yohimbine pretreatment (0.3 mg/kg, i.v.) on the diuretic action of UK 14,304(15.0 μ g/kg.i.v.) in dog

Parameter \ Time	Control	0~10	10~20	20~30(min)
Vol(ml/min)	3.32 \pm 0.25	3.78 \pm 0.25	3.80 \pm 0.28	3.85 \pm 0.28
GFT(ml/min)	38.6 \pm 1.84	39.9 \pm 0.75	40.6 \pm 1.76	39.5 \pm 2.02
RPF(ml/min)	104.7 \pm 3.07	105.7 \pm 3.86	98.9 \pm 1.70	98.0 \pm 0.81
C _{osm} (ml/min)	2.95 \pm 0.29	3.16 \pm 0.28	3.23 \pm 0.24	3.25 \pm 0.20
C _{H₂O} (ml/min)	0.42 \pm 0.31	0.63 \pm 0.34	0.57 \pm 0.36	0.60 \pm 0.36
E _{Na} (μ Eq/min)	311.0 \pm 29.15	363.8 \pm 24.40	355.3 \pm 32.22	385.1 \pm 41.04*
R _{Na} (%)	94.9 \pm 0.51	93.9 \pm 0.48	94.0 \pm 0.75	93.2 \pm 1.10*
E _k (μ Eq/min)	50.5 \pm 3.12	58.9 \pm 5.09	62.2 \pm 5.71	63.3 \pm 6.26
R _k	74.7 \pm 4.17	69.9 \pm 5.83	67.7 \pm 3.76	65.8 \pm 4.86
K ⁺ /Na ⁺ (%)	17.5 \pm 1.70	15.9 \pm 1.04	17.1 \pm 1.00	15.8 \pm 1.51

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Other legends are the same as in Table I.

후 UK 14,304 15.0 μ g/kg을 i.v.로 투여하여 나타난 결과를 통계 처리한 것이다. Table XII에서 나타난 바와같이 요량을 비롯한 신장의 전기능에 어떠한 변화도 관찰할 수 없었다. 다만 정상 개 에서는 달리 E_{Na}가 약간의 증가 경향이 나타났다. 다시 설명하면 yohimbine에 의한 C_{H₂O}의 증가의 억제와 E_{Na}의 증가 경향간에 어떤 관련이 있는 것으로 생각된다.

Table XIII은 yohimbine 0.3 mg/kg을 i.v.투여한 후 UK 14,304를 50.0 μ g/kg, i.v.로 투여한 실험결과를 통계 처리하여 검토한 것이다. 여기에서는 요량의 증가현상이 뚜렷하게 나타났으며 이때의 신기능 변화는 C_{osm}와 E_{Na}의 증가에 의하여 이루어졌음을 확인할 수 있었다. Yohimbine을 처리하지 않은 실험에서의 UK 14,304, 50.0 μ g/kg, i.v.의 요량 증가 현상은 C_{H₂O}의 증가와

비례한것에 반하여 이 실험 에서는 다른 원인에 의한 것임이 확실하다. 그러나 요량의 증가율은 yohimbine 처리 실험에서 28.0%의 증가에 비하여 yohimbine을 처리하지 않은 실험에서는 130.0% (Table II)의 증가를 나타내었다.

Table XIV는 yohimbine을 1.0 mg/kg, i.v.로 처리한후 UK 14,304의 작용을 검토한 한 예이다. Table XIV에서 나타난 바와 같이 UK 14,304 15.0 μ g/kg, i.v.에서는 요량을 비롯한 C_{H₂O}의 증가를 전혀 관찰할 수 없었으며 UK 14,304 50.0 μ g/kg, i.v.에서도 요량의 증가의 경향은 있었으나 뚜렷한 것은 아니었다. Table XV는 UK 14,304 15.0 μ g/kg, i.v.후 이뇨작용이 나타나고 있는 상태에서의 yohimbine을 1.0 mg/kg, i.v.로 투여하여 나타난 결과를 종합한 것

Table XIII— Effects of yohimbine pretreatment(0.3 mg/kg, i.v.) on the diuretic action of UK 14,304(50.0 μ g/kg, i.v.) in dog

Parameter \ Time	Control	0~10	10~20	20~30	30~40(min)
Vol(ml/min)	3.85 \pm 0.28	4.92 \pm 0.18*	4.72 \pm 0.08*	4.55 \pm 0.10*	3.85 \pm 0.08
GFR(ml/ml)	39.5 \pm 2.02	40.8 \pm 3.29	41.9 \pm 3.56	43.0 \pm 4.28	40.2 \pm 2.90
RPF(ml/ml)	98.0 \pm 0.81	100.3 \pm 2.39	100.3 \pm 2.39	104.7 \pm 6.45	96.6 \pm 2.06
C _{osm} (ml/min)	3.25 \pm 0.20	4.75 \pm 0.35*	4.42 \pm 0.34*	4.46 \pm 0.36*	3.65 \pm 0.29
C _{H₂O} (ml/min)	0.60 \pm 0.36	0.26 \pm 0.27	0.68 \pm 0.28*	0.53 \pm 0.29	0.22 \pm 0.29
E _{Na} (μ Eq/min)	385.1 \pm 20.57	477.7 \pm 25.77*	424.7 \pm 12.13*	418.2 \pm 32.14*	382.8 \pm 26.22
R _{Na} (%)	94.2 \pm 1.10	92.1 \pm 0.31*	93.0 \pm 0.59*	93.1 \pm 0.40	93.5 \pm 0.35
E _k (μ Eq/min)	63.3 \pm 6.26	68.1 \pm 3.15	57.2 \pm 2.03	63.4 \pm 2.02	57.0 \pm 1.06
R _k (%)	65.8 \pm 4.86	63.8 \pm 3.44	71.3 \pm 3.39	70.2 \pm 3.84	71.0 \pm 1.80
K ⁺ /Na ⁺ (%)	15.8 \pm 1.51	14.8 \pm 1.13	13.5 \pm 0.47	15.5 \pm 1.08	15.2 \pm 1.80

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Other legends are the same as in Table I.

Table XIV — Effects of yohimbine pretreatment(1.0 mg/kg, i.v.) on the diuretic action of UK 14,304 in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (μEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)
0-10	2.40	42.0	67.0	3.64	-1.24	244.8	96.1	34.3	83.7	14.0
10-20	2.90	36.1	64.4	4.15	-1.25	289.7	94.7	34.8	80.7	12.0
UK 14,304 (15.0 μg/kg i.v.)										
20-30	3.20	38.2	65.8	4.36	-1.16	305.9	94.7	36.8	80.7	12.0
30-40	2.70	35.6	59.2	3.82	-1.12	264.1	95.1	35.9	79.8	13.6
40-50	2.75	39.3	59.9	3.81	-1.06	262.9	95.5	33.8	82.8	12.9
UK 14,304 (50.0 μg/kg i.v.)										
50-60	3.20	36.5	61.8	4.27	-1.07	285.8	94.8	34.6	81.0	12.1
60-70	3.30	39.5	66.0	4.23	-0.93	287.4	95.1	38.9	80.3	13.5
70-80	3.20	40.4	60.6	4.17	-0.97	278.7	95.4	36.8	81.8	13.2
80-90	3.00	40.7	63.4	3.99	-0.99	267.9	95.6	34.5	83.0	12.9

Data from experimental No. 811. Other legends are the same as in Table I.

이다. UK 14,304 를 투여한 후에는 요량의 증가와 C_{H₂O}의 증가가 나타났고 C_{osm}과 E_{Na}의 감소가 나타났다. 이런 상태의 UK14,304의 이뇨작용을 확인한 후 yohimbine을 1.0 mg/kg, i.v.로 처리하였을때 요량의 감소와 더불어 모든 신기능이 억제 되었음을 확인 하였다. 자세히 검토하여 보면 요량은 3.43과 3.15 ml/min에서 UK 14,304 투여후 4.95, 5.60 및 5.48 ml/min로 증가하였다. 이 상태에서 yohimbine을 1.0 mg/kg, i.v.로 투여하였을때 뇨량이 오히려 1.75, 2.10 및 2.00 ml/min로 감소하여 UK 14,304의 이뇨 작용이 완전히 봉쇄 되었음을 확인할 수 있었다. UK 14,304의 이뇨작용의 지표인 C_{H₂O}도 투여 후에는 뚜렷하게 감소하였다.

UK 14,304의 이뇨작용에 대한 VASOPRESSIN의

영향 - UK 14,304의 이뇨작용이 vasopressin (ADH)²²⁾의 작용 억제에 의한 것으로 나타났기 때문에 vasopressin을 정맥내 주입하여 혈중에 충분한 vasopressin의 존재하에서 UK 14,304를 투여하여 이 UK 14,304의 신장작용을 검토하였다. Table XVI은 vasopressin (10 mU/kg+1.0 mU/kg/min, i.v.)을 투여한 개에서 UK 14,304(50.0 μg/kg,i.v.)로 투여한 실험 6례를 종합하여 통계처리한 것이다.

Table XVI에서 나타난바와 같이 UK 14,304에 의한 이뇨작용은 전혀 나타나지 않았고 오히려 요량의 감소 현상이 의의있게 나타났음을 확인할수 있었다. 이때의 신기능의 변화를 보면 C_{H₂O}만은 별다른 변화를 관찰할 수 없었으나 RPF를 비롯한 GFR, C_{osm}, E_{Na} 및 E_K의 감소현상이 나타났다.

Table XV — Effects of yohimbine posttreatment on the diuretic action of UK 14,304 in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (μEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)
0-10	3.43	32.7	80.4	3.73	-0.30	396.1	90.7	38.2	62.0	13.3
10-20	3.15	37.3	82.7	3.42	-0.27	386.9	90.6	37.7	64.8	14.0
UK 14,304 (15.0 μg/kg i.v.)										
20-30	4.95	36.4	71.7	3.84	1.11	397.1	88.3	42.1	58.8	13.9
30-40	5.60	34.6	69.9	3.06	2.54	368.2	91.5	43.8	59.7	16.2
40-50	5.48	34.8	64.7	2.72	2.76	353.4	91.8	42.1	60.5	17.5
Yohimbine (1.0 mg/kg i.v.)										
50-60	1.75	20.1	35.9	1.38	1.02	223.6	94.8	18.4	63.6	17.2
60-70	2.10	30.7	81.3	1.61	0.49	207.6	94.7	19.0	64.0	20.3
70-80	2.10	26.8	91.4	1.49	0.62	205.3	94.6	16.8	62.5	23.4
80-90	2.00	31.5	97.3	1.05	0.36	182.8	95.6	20.0	61.4	17.8

Data from experimental No. 802 and 803. Other legends are the same as in Table I.

Table XVI— Effects of vasopressin(10.0 mU/kg + 1.0 mU/kg/min, i.v.) on the diuretic action of UK 14,304(50.0 μ g/kg, i.v.) in dog

Parameter \ Time	Control	0~10	10~20	20~30	30~40(min)
Vol(ml/min)	4.48 \pm 0.30	2.60 \pm 0.42*	2.61 \pm 0.39*	2.03 \pm 0.27*	2.38 \pm 0.26*
GFR(ml/min)	4.30 \pm 3.43	29.2 \pm 3.58*	38.4 \pm 4.91*	35.8 \pm 2.05*	36.3 \pm 4.77*
FPR(ml/min)	90.7 \pm 7.76	63.5 \pm 5.60*	71.7 \pm 10.76	70.5 \pm 4.53	79.5 \pm 9.57*
C_{osm} (ml/min)	5.48 \pm 0.32	3.47 \pm 0.53*	3.16 \pm 0.34*	3.20 \pm 0.31*	2.94 \pm 0.26*
C_{H_2O} (ml/min)	-1.00 \pm 0.20	-0.87 \pm 0.27	-0.89 \pm 0.20	-1.00 \pm 0.17	-0.93 \pm 0.13
E_{Na} (μ Eq/min)	522.0 \pm 33.70	271.7 \pm 23.51*	288.4 \pm 17.85*	275.2 \pm 15.59*	259.5 \pm 16.64*
R_{Na} (%)	90.9 \pm 1.67	92.1 \pm 0.03*	93.5 \pm 1.45	94.6 \pm 0.93*	93.8 \pm 1.26*
E_k (μ Eq/min)	66.4 \pm 4.59	47.2 \pm 6.56*	46.1 \pm 3.96*	44.6 \pm 3.73*	42.0 \pm 3.10
R_k (%)	70.0 \pm 2.60	70.1 \pm 3.35*	71.7 \pm 2.73	75.8 \pm 1.38	83.1 \pm 2.08
K^+/Na^+ (%)	14.0 \pm 2.16	17.4 \pm 2.75	17.2 \pm 2.92	17.1 \pm 1.69	18.4 \pm 3.03

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Other legends are the same as in Table I.

고 찰

α_2 -아드레날린 효능약인 UK 14,304의 신장기능에 대한 영향을 관찰하였다. UK 14,304를 개의 정맥내에 투여하였을 때 요량의 증가와 더불어 자유수제거율(C_{H_2O})의 현저한 증가, 삼투질제거율(C_{osm})과 요중의 Na^+ 배설량(E_{Na})의 뚜렷한 감소와 신세뇨관에서의 Na^+ 재흡수율(R_{Na})의 증가를 나타내었다. 한쪽 신동맥내 UK 14,304를 투여하는 경우 양쪽 신장에서 다같이 C_{H_2O} 의 증가를 동반한 요량의 증가가 나타났다. 경동맥내에 UK 14,304를 투여하는 경우, 정맥내 투여량보다 훨씬 적은 양에서 요량의 증가와 더불어 C_{H_2O} 의 증가현상이 나타났다. 정맥내 UK 14,304의 이뇨작용은 수이뇨상태에서도 C_{H_2O} 의 증가와 더불어 나타났으나 염이뇨시와는 달리 C_{osm} 와 E_{Na} 및 요중의 K^+ 배설량(E_k)의 증가와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율(R_{Na} , R_k)의 감소현상이 나타났다. 정맥내 투여한 UK 14,304의 이뇨작용은 α_2 -아드레날린 차단제인 yohimbine²¹⁾의 전처치 또는 후처치로 완전히 차단되었으며 항이뇨호르몬인 vasopressin²²⁾의 의하여도 봉쇄되었다. 이상의 결과로 보아 UK 14,304는 개에서 이뇨작용을 나타내며 이는 중추의 α_2 -아드레날린 수용체를 통한 vasopressin 작용의 억제와 신세뇨관에서의 전해질 재흡수 억제에 의하여 일어나는 것으로 사료된다. UK 14,304의 이뇨작용이 중추적이라고 고려되는 것은 첫째, 한쪽 신동맥내 UK 14,304를 투여하였을 때 적은양에서는 전혀 반응을 나타내지 않았으며 1.5 μ g/kg에서는 양쪽 신장에 다 같이 요량증가현상이 나타났다는 점이다. UK 14,304가 신장내

의 직접적인 작용에 의하여 이뇨현상이 나타나는 경우라면 투여 신장에 한하여 요량의 증가가 나타나거나 양쪽에 나타난다하여도 투여신장에 더욱 현저한 작용이 나타날 것이기 때문이다. 왜냐하면 한쪽 신동맥내에 투여하는 UK 14,304가 투여신장에 작용하고 일부가 신정맥을 통하여 유출되며 반대쪽 신장으로 유입되어 작용을 나타낼 가능성도 고려할 수는 있다. 그러나 이때는 반대쪽에 유입되는 UK 14,304량은 투여신에 비하여 훨씬 적은 양이기 때문에 그 작용도 투여신에 비하여 현저하게 적게 나타날 것이다. 그러나 본 실험에서는 그렇지 않고 양쪽 신장에서 비슷한 요량 증가현상이 나타났다. 둘째, 경동맥내에 투여시 정맥에서는 전혀 작용을 나타내지 않는 적은양인 3.0 μ g/kg(Table VI)에서도 요량의 증가현상이 나타났을뿐 아니라 10.0 μ g/kg(Table VII)에서 정맥내 15.0 μ g/kg(Table I)보다 요량의 증가현상이 뚜렷하게 나타났기 때문이다. 다음 vasopressin의 작용역제라고 간주하는 것은 먼저 자유수제거율(C_{H_2O})의 뚜렷한 증가를 들 수 있다. 포유동물의 시상하부 신경하수체(hypothalamic neurohypophyseal tract)는 연장된 신경분비계통이다. 신경세포는 특정한 시상하부의 신경핵에 존재하며 이들의 긴 축삭(axon)은 시색상행 뇌하수체(supraoptico-hypophyseal tract)를 거쳐서 정중돌기(median eminence)와 신경부(paranervosa)에서 끝나는 데 이 신경로를 통하여 포유동물의 항이뇨호르몬(ADH)인 vasopressin이 분비된다. 반감기가 17~35분이며 vasopressin은 원위세뇨관에 존재하는 V_2 라는 수용체에 친화성을 가지고 있다. V_2 수용체는 adenylate cyclase와 작용하여 c-AMP의 합성을 촉진한다.

Vasopressin이 세포수용체에 붙게 되면 관막(luminal)쪽 세포표면의 물에 대한 투과성을 증가시키는 일련 과정을 유발시킨다. 이 일련의 과정은 ADH가 adenylylase를 활성화시켜 세포내 c-AMP를 축적시킨다. 이 c-AMP가 표적세포에 대한 호르몬작용의 세포내 매개체로서 작용한다. 다음 차례로 c-AMP는 궁극적으로 관강막의 투과성을 증가시키는 일련의 과정들을 시작하게 한다.²²⁻²⁶⁾ 사구체에서 여과된 원뇨는 근위세뇨관, Henle's loop를 거쳐 원위부에 도착한 다음 원위부에 존재하는 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ (H)교환펌프에 의하여 Na^+ 이 재흡수되면 확실한 저장뇨(hypotonic urine)가 되어 원위부에 남게 된다. 이때 vasopressin이 작용하여 이 저장뇨의 물을 재흡수시켜 등장뇨를 만드는데 이때 vasopressin이 부족하게 되면 묽은뇨(저장뇨)가 그대로 체외로 배설된다. 이 때문에 CH_2O 의 뚜렷한 증대현상이 나타나게 된다.^{27, 28)} 또한 vasopressin의 분비억제에 의한 수이뇨작용을 일으키는 상태에서는 E_{Na} 와 C_{osm} 의 감소현상이 나타남을 확인할 수 있었다(Table XI). 정맥내 UK 14,304가 이뇨작용을 나타냈을 때 요량의 증가와 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가 사이에 밀접한 상관관계(Table III)가 성립하였다. 그러나 요량의 증가와 E_{Na} 의 감소사이에는 상관성이 성립하지 않으나 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가와 E_{Na} 의 감소사이에는 또한 상관관계가 성립하였다. 또한 C_{osm} 와 E_{Na} 의 감소사이에도 상관성이 있음을 확인하였다(Table III). 결과적으로 요량의 증가는 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가가 그 원인이며 C_{osm} 와 E_{Na} 의 감소가 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가를 유발하는 것으로 생각된다. 또한 vasopressin의 혈중농도 감소에서 나타나는 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가에 따른 이뇨작용은 항상 E_{Na} 와 C_{osm} 의 감소가 수반함을 확인할 수 있었다(Table XI). 다시 설명하면 염이뇨시와 수이뇨시의 요량과 C_{osm} , CH_2O 및 E_{Na} 의 변화를 비교하였을 때 요량의 배출량이 비슷한 상태에서의 C_{osm} 와 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 및 E_{Na} 의 변화가 두 실험군 사이에서 유의성있는 차이가 있음을 확인할 수 있었다(Table XI). 즉 수이뇨시에는 염이뇨시에 비하여 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 뚜렷한 증가와 C_{osm} 와 E_{Na} 의 현저한 감소가 나타난 것이다. 수이뇨상태에서는 혈중의 vasopressin의 농도가 현저하게 낮아져 이뇨작용을 나타냈은 이미 알려진 사실이다.²⁹⁻³¹⁾ 또한 vasopressin을 정맥내 투여시 E_{Na} 의 증가와 R_{Na} 의 감소가 나타난다. 그러나 본 실험에서 UK 14,304의 이뇨작용이 단순히 vasopressin의 작용억제에 의한 것이라고만 단정할 수 없는 상황이었다. 그것은 수이뇨 상태, 즉 vasopressin의 분비가 억제된 상태에

서도 정맥내 UK 14,304는 뚜렷한 이뇨작용이 나타났다(Table VIII, IX). 이때는 염이뇨시에 나타난 UK 14,304의 이뇨작용이 CH_2O 의 증가에 의한 것인데 비하여 수이뇨상태에서는 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가를 비롯하여 C_{osm} 와 E_{Na} 의 증가와 R_{Na} 의 감소가 동반 되었다. 또한 요량과 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$, 요량과 E_{Na} , 요량과 C_{osm} 간에 밀접한 상관관계가 성립하였다(Table X). 이것은 근위세뇨관에서의 Na^+ 재흡수억제에 의한 것으로 생각되어진다. GFR이나 RPF의 변화없이 R_{Na} 의 감소에 의한 E_{Na} 의 증가에 따른 이뇨작용을 일으켰을 때 C_{osm} 와 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가가 동반되는 경우 그 작용점이 근위세뇨관임은 이미 보고된바 있다.^{32, 33)} 다음, 정맥내 UK 14,304의 이뇨작용이 α_2 -아드레날린 수용체를 매개로 한 것이라고 보는 것은 α_2 -아드레날린 차단제인 yohimbine²¹⁾의 전처리(Table XII, XIV)나 후처리(Table XV)에 의하여 차단되었기 때문이다. Yohimbine은 말초에서와 마찬가지로 중추에서도 차단작용을 나타내며³⁴⁾ 평활근에 직접적인 작용은 없으나 쉽게 중추에 침투하여 말초에서 차단작용을 나타내는 것보다 낮은 농도에서 그 작용을 나타낸다.²¹⁾ 따라서 yohimbine의 처리에 의하여 이러한 UK 14,304의 이뇨작용이 봉쇄된다는 것은 UK 14,304의 이뇨작용이 yohimbine에 감수성이 있는 α_2 -아드레날린 수용체를 통한 작용이라고 고려할 수 밖에 없다. Yohimbine은 적은 양에서 UK 14,304가 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 를 증가시키는 작용을 차단(Table XIII)하나 UK 14,304가 E_{Na} 의 증가효과를 차단하는 데는 많은 양의 yohimbine이 요구되는 것으로 생각된다. α_2 -아드레날린 수용체는 α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , α_{2D} 등으로 구분되며 이 실험에 사용한 UK 14,304는 α_2 -아드레날린의 전 수용체에 영향을 미치는 효능약이고 yohimbine은 α_2 의 전 수용체에 영향을 미치는 길항제이다.³⁵⁾ 해부학적 연구에서 교감신경은 신장의 수입 및 수출 소혈관과 방사구체 장치(Juxtaglomerular apparatus) 뿐만 아니라 네프론 전역에 분포되어 있다는 것이 알려져 있다.^{36, 37)} 신장에서 전해질이나 수분의 신경적 조절이 우선적으로 α_2 -아드레날린 수용체에 의하여 매개된다는 것이 증명되었다.³⁷⁻⁴⁰⁾ 약리학적으로 신 신경의 활성화에 의한 α_2 -아드레날린 수용체의 흥분은 근위세뇨관과 Henle's loop에서의 Na^+ 과 수분의 재흡수 증대에 의하여 요중의 Na^+ 과 수분의 배설을 감소시킨다. 이런 수용체의 역할은 Na^+ 과 수분의 배설을 증대시킨다. 반대로 α_2 -아드레날린 수용체의 흥분은 Na^+ 과 수분의 배설을 증대시킨다.^{41, 42)} α_2 -아드레날린 효능약은 피질 또는 수질의 집합관과 마찬가지로 근위세뇨

관에서 작용한다고 암시⁴³⁾하였고 Krothapalli⁴⁴⁾등은 α_2 -아드레날린 수용체의 흥분은 적출하여 관류시킨 토끼의 피질의 집합관에서 수분의 투과성을 증가시키는 vasopressin의 작용을 억제한다고 하였다. 그러나 전 네프론에서의 Na^+ 과 K^+ 및 수분의 이동에 대한 α_2 -아드레날린 수용체의 효과에 대하여서는 잘 알려져 있지 않다. 네프론에서의 α_2 -아드레날린 수용체의 활성화는 대부분의 신장혈몬에 의하여 유도되는 c-AMP의 축적을 강력하게 억제하며 많은 기관과 조직에서 adenylyl cyclase의 억제제가 그 효력을 나타내는 것으로 알려져 있다. 이것은 α_2 -아드레날린 수용체가 신장에서 중요한 조절역할을 한다는 것을 의미한다. Pettinger⁴⁵⁾등의 보고에 의하면 적출한 관류신장에서 α_2 -아드레날린 수용체의 활성화는 vasopressin의 Na^+ 과 수분저류를 역전시킨다는 것이다. 그러나 다른 연구자들은 α_2 수용체의 흥분이 신장피질의 균등질이나 현미경적 수술에 의한 단일 네프론분절에서 adenylyl cyclase의 활성화의 억제는 확인 할 수 없었다고 보고된바도 있다.⁴⁶⁾ 신장의 주입압을 일정하게 조절한 무마취 쥐에서 α_2 -아드레날린 효능약에 의한 요량 증가가 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 유의성인 증가에 기인하며⁴⁶⁾ 미세천자법⁴⁷⁾에서 얻은 결과는 집합관에서 vasopressin의 작용을 조절하는 것으로 알려져 있다. 이런 결과는 실험에서 사용한 약물은 다르지만 본 실험에서의 결과와 대단히 유사한 것으로 판명되었다. 또한 쥐에서 α_2 -아드레날린 효능약(BH 933)을 중추적으로 투여하면 vasopressin의 혈중농도가 감소한다⁴⁸⁾는 것을 고려한다면 본 실험에서 UK 14,304가 vasopressin의 작용을 억제하며 그 작용점이 중추적이라는 것도 타당성있다고 생각한다. Vasopressin의 작용억제는 중추에서 분비억제의 경우와, 신장내에서 작용억제의 경우를 생각할 수 있는데 본 실험에서 UK 14,304의 작용이 신장내의 작용일 가능성은 희박하다. 왜냐하면 한쪽 신동맥내 투여시 양쪽 신장에 다같이 나타났기 때문이다. 결과적으로 UK 14,304는 일차적으로 중추적인 α_2 -아드레날린 수용체를 통하여 vasopressin분비억제에 의하여 이뇨작용을 나타내고 vasopressin분비가 억제된 상태(수이뇨시)나 적은 양의 yohimbine으로 UK 14,304에 의한 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 증대를 차단하였을때(Table XIII)에서는 신세뇨관의 α_2 -아드레날린 수용체를 흥분시킨다. 그 결과 E_{Na} , $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 및 C_{osm} 의 증가와 더불어 이뇨작용이 나타나는 것으로 고려할 수 밖에 없다. 다시 설명하면 UK 14,304의 신세뇨관에서의 작용은 vasopressin의 작용이 억제된 상태에서만 뚜렷하게 나타나는 것으로 사료된다. 그러나 신 세뇨관에서의 UK

14,304의 작용이 신장내의 직접작용인지 중추를 통한 것인지를 확인하기 위하여서는 수이뇨상태에서의 신동맥내 투여, 신신경제거 및 중추적 투여 실험이 추가되어야 할 것이다.

결 론

α_2 -아드레날린 효능약인 UK 14,304의 신장기능에 대한 영향을 관찰하였다. UK 14,304를 개의 정맥내에 투여하였을 때 요량의 증가와 더불어 자유수제거율($C_{\text{H}_2\text{O}}$)의 현저한 증가, 삼투질제거율(C_{osm})과 요중의 Na^+ 배설량(E_{Na})의 뚜렷한 감소와 신세뇨관에서의 Na^+ 재흡수율(R_{Na})의 증가를 나타냈다. 한쪽 신동맥내 UK 14,304를 투여하는 경우 양쪽신장에서 다 같이 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가를 동반한 요량의 증가가 나타났다. 경동맥내에 UK 14,304를 투여하는 경우, 정맥내 투여량보다 훨씬 적은양에서 요량의 증가와 더불어 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가 현상이 나타났다. 정맥내 UK 14,304의 이뇨작용은 수이뇨상태에서도 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가와 더불어 나타났으나 염이뇨시와는 달리 C_{osm} 및 E_{Na} 및 요중 K^+ 의 배설량(E_{K})의 증가와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율(R_{Na} , R_{K})에 감소현상이 나타났다. 정맥내 투여한 UK 14,304의 이뇨작용은 α_2 -아드레날린 차단제인 yohimbine의 전처치 또는 후처치로 완전히 차단되었으며 항이뇨호르몬인 vasopressin의 전처치로도 봉쇄되었다. 이상의 결과로 보아 UK 14,304는 개에서 이뇨작용을 나타내며 이는 중추의 α_2 -아드레날린 수용체를 통한 vasopressin 분비 억제와 신세뇨관에서의 전해질 재흡수 억제에 의하여 일어나는 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 조선대학교 연구조성비(1996년도)에 의하여 일부 충당되었으며 이에 감사한다.

문 헌

- 1) Andron, A. C., Carlson, M. A. and Chapman Gilkeson : Specific [^3H] UK 14,304 binding in human cortex occurs at multiple high affinity states with alpha-2-adrenergic selectivity and differing affinities for GTP. *Life Science* **43**, 1805 (1988).
- 2) Grand, J. A. and Scrutton, M. C. : Interaction

- of selective α -adrenoreceptor antagonists with human and rabbit blood platelets. *Brit. J. Pharmacol.* **71**, 121 (1980).
- 3) Neubig, R. R., Gantzog, R. D. and Brasier, R. S. : Agonist and antagonist binding to alpha-2-adrenergic receptors in purified membranes from human platelets. Implications of receptor-inhibitory nucleotid-binding protein stoichiometry. *Mol. Pharmacol.* **28**, 475 (1985).
 - 4) Cambridge, D. : UK-14,304. A potent and selective α_2 -agonist for the characterization of α -adrenoreceptor subtypes. *Eur. J. Pharmacol.* **72**, 413 (1981).
 - 5) Turner, J. T., Ray-Pregner, C and Bylund, D. B. : Alpha-2-adrenergic receptors in the human cell line, HT29. Characterization with the full agonist radioligand [3 H] UK-14,304 and inhibition of adenylate cyclase. *Mol. Pharmacol.* **28**, 422 (1985).
 - 6) Paris, H., Galitzky, J. and Senard, J. M. : Interaction of full and partial agonists with HT29 cell α_2 -adrenoceptor : Comparative study of [3 H] UK-14,304 and [3 H]clonidine binding. *Mol. Pharmacol.* **35**, 345 (1988).
 - 7) Miclos, G. : Modulation of vasopressin antidiuretic action by renal α_2 -adrenoceptors. *Am. J. Physiol.* **259** (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 28), F1-F8 (1990).
 - 8) Blanford, D. E. and Smyth, D. D. : Dose selective dissociation of water and solute excretion after renal alpha-2-adrenoceptor stimulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **247**, 1181 (1988).
 - 9) Blanford, D. E. and Smyth, D. D. : Enhanced natriuretic potency of intravenous clonidine. : Extra renal site of action. *Eur. J. Pharmacol.* **174**, 181 (1989).
 - 10) Gellai, M. and Ruffolo, R. R., JR : Renal effects of selective α_2 and α_1 -adrenoceptor agonists in conscious, normotensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **240**, 723 (1987).
 - 11) Ruskoaho, H. and Leppalouoto, J. : The effect of medetomidine, and α_2 -adrenoceptor agonist, on plasma arterial natriuretic peptide levels, hemodynamics and renal excretory functions in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Br. J. Pharmacol.* **97**, 125 (1989).
 - 12) Olsen, U. B. : Clonidine-induced increase of renal prostaglandin activity and water diuresis in conscious dog. *Eur. J. Pharmacol.* **36**, 95 (1976).
 - 13) Humphreys, M. H. and Reid, I. A. : Suppression of antidiuretic hormone secretion by clonidine in the anesthetized dog. *Kidney Int.* **7**, 405 (1975).
 - 14) 고석태, 김기환 : Clonidine이 개의 신장기능에 미치는 영향. *약학회지* **27**, 271 (1983).
 - 15) 이상현, 고석태 : 개의 신장기능에 미치는 guanabenz의 영향. *약학회지* **32**, 258 (1988).
 - 16) Strandhoy, J. W., Morris, M. and Buckalew, V. M., JR : Renal effects of the antihypertensive, guanabenz, in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **221**, 347 (1982).
 - 17) Strandhoy, J. W., Morris, M. Steg, B. D. and Buckalew, V. M., Jr : Synergistic effect of modest volume expansion on the diuretic and natriuretic action of guanabenz. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **226**, 419 (1983).
 - 18) Philips, R. A. : In *Quantitative Clinical Chemistry*, Vol. 2. *Methods*, edited by J. P. Peters and D. D. Van Slyke, Williams & Wilkins, (1944).
 - 19) Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, B. : The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acid in dog and man. *J. Clin. Invest.* **24**, 388 (1945).
 - 20) Snedecor, G. W. and Cochran, W. G. : *Statistical Methods*, 7th ed. Iowa State Univ. (1980).
 - 21) Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S. and Taylor, P. : *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 8th ed. Pergamon Press, New York, p. 229 (1991).
 - 22) Ibid. p. 733-738.
 - 23) Margolis, B., Angel, J., Kremer, S. and Skorecki, K. : Vasopressin action in the kidney-overview and glomerular actions. In *Vasopressin : Cellular and Integrative Functions*(Cowley, A. W., Jr., Liard, J. F. and Ausiello, D. A. eds). Raven Press, New York, PP. 97 (1988).
 - 24) Chevalier, J., Bourgest, J. and Hugon, J. S. : Membrane associated particles : Distribution in frog urinary bladder epithelium at rest and after oxytosin treatment. *Cell Tissue Res.* **152**, 129 (1974).

- 25) Hays, R. M. : Water transport in epithelia. In. *Comparative Physiology: Basic Principles in Transport*, Vol. II (Kinne, R., ed) A. G. Karger, Basel, p. 1 (1990).
- 26) Burnatowska-Hledin, M. A. and Spielman, W. S. : Vasopressin V_1 receptors on the principal cells of the rabbit cortical collecting tubule : Stimulation of cytosolic free calcium and inositol phosphate production via coupling to a pertussis toxin substrate. *J. Clin. Invest.* **83**, 83 (1989).
- 27) Gill, W. S. : Formation and excretion of urine : *Journal of R. I. M. S. K.* **2**, 463 (1970).
- 28) Pitts, R. F. : *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago (1964).
- 29) Humphreys, M. H., Friedler, R. M. and Earley, L. E. : Natriuresis produced by vasopressin or hemorrhage during water diuresis in the dog. *Am. J. Physiol.* **219**, 658 (1970).
- 30) Martinez-Maldonado, M., Eknoyan, G. and Suki, W. N. : Natriuretic effects of vasopressin and cyclic AMP : Possible site of action in the nephron. *Am. J. Physiol.* **220**, 2013 (1971).
- 31) Grinnel, E. H., Kramar, J. L., Duff, W. M. and Lydon, T. E. : Further studies on the diuretic activity of antiuretic hormone. *Endocrinology* **83**, 199 (1968).
- 32) Suki, W., Rector, F. C., Jr. and Seldin, D. W. : The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.* **44**, 1458-1462 (1965).
- 33) 임정규 : 약물치료(기초와 임상). 고려의학, 서울, p. 909 (1990)
- 34) Goldberg, H. R. and Robertson, D. : Yohimbine : A pharmacological probe for study of the α -adrenoceptor. *Pharmacol. Rev.* **35**, 143 (1983).
- 35) Keibian, J. W. and Neumeyer, J. L. : *The RBI Handbook of Receptor Classification*, Research Biochemicals Intestinal, Natick, MA, p. 6 (1994).
- 36) Barajas, L., Powers, K. and Wang, P. : Innervation of the renal cortical tubules : A quantitative study. *Am. J. Physiol.* **247**, F50 (1984).
- 37) DiBona, G. F. : Neural regulation of renal tubular sodium reabsorption and renin secretion. *Federation Proc.* **44**, 2816 (1985).
- 38) Bencsath, P., Szenasi, G. and Takacs, L. : Water and electrolyte transport in Henle's loop and distal tubule after renal sympathectomy in the rat. *Am. J. Physiol.* **249**, F308 (1985).
- 39) DiBona, G. F. and Sawin, L. L. : Effect of renal stimulation on NaCl and H₂O transport in Henle's loop of the rat. *Am. J. Physiol.* **243**, F576 (1982).
- 40) Hesse, I. F. A. and John, E. J. : The subtype of α_2 -adrenoceptor involved in the neural control of renal tubular sodium reabsorption in the rabbit. *J. Physiol. London.* **352**, 527 (1984).
- 41) Barr, J. G. and Kauker, M. L. : Renal tubular site and mechanism of clonidine-induced diuresis in rats. : Clearance and micropuncture studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **209**, 389 (1979).
- 42) Reid, I. A., Nolan, P. L., Wolf, J. A. and Keil, L. C. : Suppression of vasopressin release by clonidine. : Effect of a α_2 -adrenoceptor antagonists. *Endocrinology* **104**, 1403 (1979).
- 43) Gellai, M. and Edwards, R. M. : Inhibition of the tubular action of vasopressin by selective α_2 -adrenoceptor agonists (Abstract). *Kidney Int.* **31**, 270 (1987).
- 44) Krothapalli, R. K. and Suki, W. : Functional characterization of the alpha-adrenergic receptor modulating the hydroosmotic effect of vasopressin on the rabbit cortical tubules. *J. Clin. Invest.* **73**, 740 (1984).
- 45) Pettinger, W. A., Umemura, S., Smyth, D. D. and Jeffries, W. B. : Renal α_2 -adrenoceptors and the adenylate cyclase c-AMP system: Biochemical and physiological interactions. *Am. J. Physiol.* **252**, F199 (1987).
- 46) Morel, F., Imbert-Teboul, M. and Chabardes, M. : Cyclic nucleotides and tubule function. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* **12**, 301 (1980).
- 47) Gellai, M. : Modulation of vasopressin antidiuretic action by α_2 -adrenoceptors. *Am. J. Physiol.* **259**, F1 (1990).
- 48) Brooks, D. P., Share, L. and Crofton, J. T. : Central adrenergic control of vasopressin release. *Neuroendocrinology* **42**, 416 (1986).